

本案已向

國(地區)申請專利	申請日期	案號	主張優先權
英國 GB	1999/04/29	9909925.1	無

有關微生物已寄存於	寄存日期	寄存號碼
無		



五、發明說明 (1)

本發明係關於贅瘤疾病療法的領域。尤其，本發明係談到由蒽環素衍生物結合至少另一於抗癌療法有效之醫藥物質給藥所顯現的增強抗癌作用。

癌症係動物及人類的重要死因；外科手術、輻射及化學療法係對抗癌症的有效方式。

尤其，設計於結合或聯合使用多於一種藥物而治療癌症之結合化學療法係治療贅瘤疾病之廣被接受的方式。

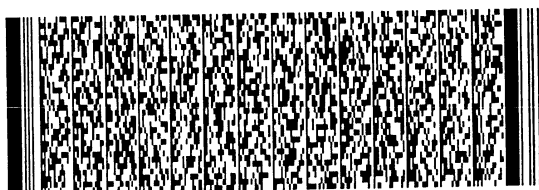
已有許多心力投注於選擇出對於投給經罹患癌症之病患更有活性且更安全的抗腫瘤組合，且此等工作仍在繼續進行中。

在抗癌療法之領域中，極度需要經由將已知的抗腫瘤化合物與一或多種不同抗腫瘤化合物結合給藥，以提高已知抗腫瘤化合物之抗腫瘤藥效，而達到增強的治療效果。

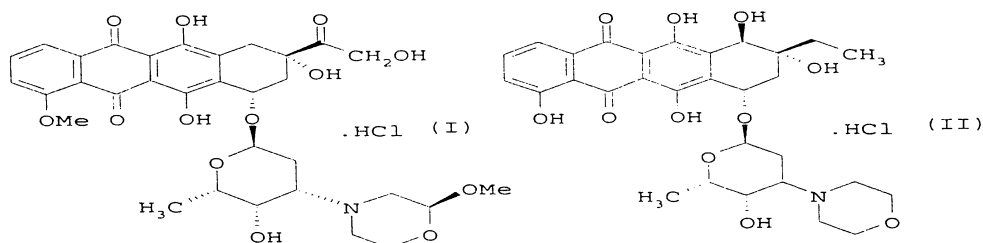
本發明經由提供一種蒽環素衍生物(其係嗎福啉蒽環素)，與至少另一於抗癌療法有效的醫藥物質結合給藥，以致可達到增強作用，而滿足此一需求。

因此，本發明之第一目的為包含將嗎福啉蒽環素與至少另一於抗癌療法有效之醫藥物質結合給藥的組合製劑，此另一醫藥物質係選自烷化劑、抗代謝物、局部異構酶II抑制劑、局部異構酶I抑制劑、抗有絲分裂藥及鉑衍生物。

根據本發明之蒽環素衍生物係化學式(I)及(II)之嗎福啉蒽環素



五、發明說明 (2)



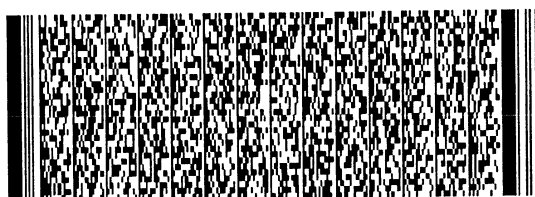
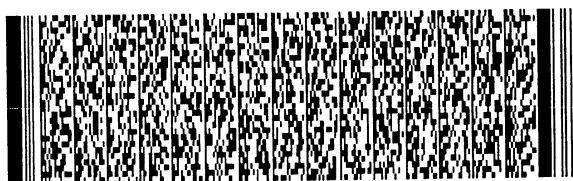
化學式(I)及(II)之嗎福啉蒽環素的化學名為3' 去胺基-3' (2-甲氧基-4-嗎福啉基)阿黴素(doxorubicin) • HCl (I)，亦稱為甲氧嗎福啉阿黴素(MMDX，內部編碼PNU 152243)，及3'-去胺基-3' (4-嗎福啉基)-13-去酮基-10-羥基洋紅黴素(carminomycin)(II)，亦稱為MX2。

MMDX係以甲氧嗎福啉基取代糖基團中之3' 位次之-NH₂而得的阿黴素衍生物。此化合物，由一目標為確認至少具有部分新穎的作用方式及具有廣譜活性之新穎蒽環素之研究計劃過程中合成而得，由Bargiotti等人之美國專利NO. 4,672,057中所揭示並具專利。

MMDX在體外及在體內於對蒽環素具有抗藥性，且呈現mdr表現型之腫瘤細胞上具有活性，此最後的機構經確認亦可發生於人類身上。

在對L-PAM或氯氨鉑(cisplatin)(cDDP)具抗藥性之腫瘤細胞上，或在對局部異構酶II抑制劑具抗藥性之細胞上並未觀察到交叉抗藥性(多重藥物抗藥性)。

MMDX於i.p.、i.v.、或口服給藥後具有活性，其對鼠科動物白血病，及對結實的鼠科動物及人類腫瘤模型具有良好的抗腫瘤活性。



五、發明說明 (3)

此化合物與大多數蒽環素之不同處在於其當於活體中給藥時高度有效，其最適的i.v.劑量較阿黴素低至少80倍。

分子的高親脂性，使化合物具有達到高細胞內濃度之能力，此能力係為其具有有效抗藥性模式的最可能原因之一，使其於口服給藥後亦有效。

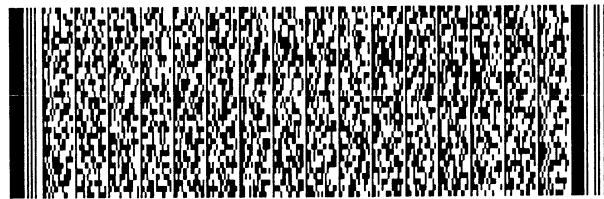
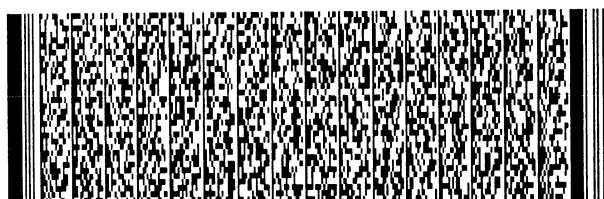
MX2 - 屬於10-羥基-13-去酮基洋紅黴素之3'-去胺-3'(4-嗎福啉基)衍生物之族的嗎福啉蒽環素 - 說明於且具專利於Otake等人之美國專利No. 4,710,564中提出專利申請。

MX2在體外及在體內於對蒽環素具有抗藥性，且呈現mdr表現型之腫瘤細胞上具有活性。

在對CTX、L-Pam及cDDP具抗藥性之腫瘤細胞上並未觀察到交叉抗藥性。

MX2於i.p.、i.v.、及口服給藥後於體內具有活性，其於鼠科動物及人類腫瘤模式上具有良好的抗白血病及抗腫瘤活性。MX2係高度親脂性，且較阿黴素更不會毒害心臟。MX2之主要的劑量限制因素為脊髓抑制。

在可與如以上所定義之化學式(I)或(II)之嗎福啉蒽環素聯合或結合使用之於抗癌療法有效之醫藥物質中，可以提及烷化劑諸如，比方說，自力黴素C(mitomycin C)、癌得星(cyclophosphamide)、白消安(busulfan)、伊佛醯胺(ifosfamide)、異絲醯胺(isosfamide)、左旋溶內瘤素(melphalan)、六甲三聚氰胺、噻替哌(thiotepa)、瘤可寧(chlorambucil)、或甲氮咪胺(dacarbazine)；抗代謝



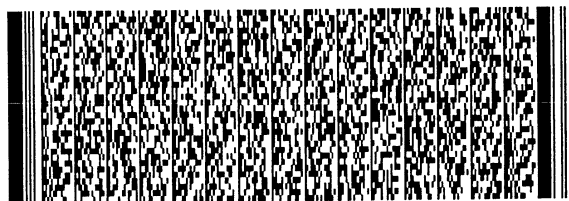
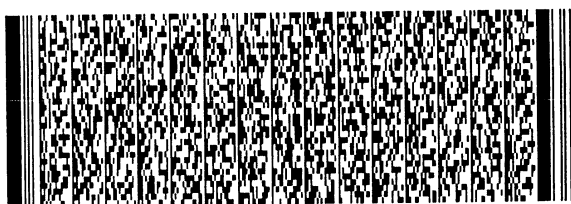
五、發明說明 (4)

物諸如，比方說，珍西塔賓(gemcitabine)、卡佩西塔賓(capecitabine)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、阿糖胞苷(cytarabine)、2-氟脫氧胞苷(2-fluorodeoxy cytidine)、氮甲喋呤(methotrexate)、伊達崔薩(idatrexate)、托目得斯(tomudex)或三甲崔薩(trimetrexate)；局部異構酶II抑制劑諸如，比方說，阿黴素、表黴素(epirubicin)、鬼白乙叉甙(etoposide)、表鬼白毒噻吩糖苷(teniposide)或麥脫仙狀(mitoxantrone)；局部異構酶I抑制劑諸如，比方說，伊利諾提康(irinotecan)(CPT-11)、7-乙基-10-羥基喜樹鹼(SN-38)或脫普提康(topotecan)；抗有絲分裂藥諸如，比方說，帕克利塔瑟(paclitaxel)、多西塔瑟(docetaxel)、長春花鹼、長春新鹼或維諾瑞賓(vinorelbine)；及鉑衍生物諸如，比方說，氯氮鉑、漿草鉑(oxaliplatin)、螺旋鉑(spiroplatinum)或碳鉑(carboplatinum)。

此處所使用之「抗癌療法」係指用於治療見於哺乳動物包括人類之癌症或贅瘤或惡性腫瘤，包括白血病、黑色素肉瘤、肝、乳房、卵巢、攝護腺、胃、胰、肺、腎、結腸及中樞神經系統腫瘤之所有類型的療法。

本發明之組合製劑之成份的給藥可同時、分開或連續進行。

因此，本發明之另一目的為將本發明之組合製劑同時、分開或連續使用於抗癌療法。



五、發明說明 (5)

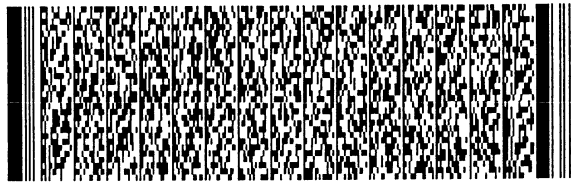
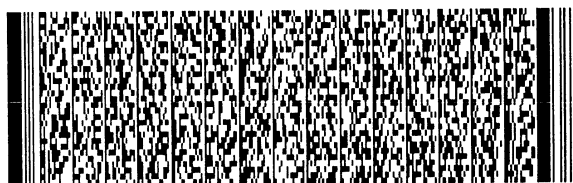
舉例來說，可將如以上所定義之化學式(I)或(II)之嗎福啉蒽環素在其他抗癌藥物之前給藥；一特殊例子係在第1及2天投給化學式(I)之嗎福啉蒽環素，隨後在第3天投給氯氮鉑。

根據本發明之一較佳組合製劑包括如以上所定義之化學式(I)或(II)之嗎福啉蒽環素及鉑衍生物，尤其係氯氮鉑。根據本發明之更佳的組合製劑包括化學式(I)之嗎福啉蒽環素及氯氮鉑。

如已提及，可將根據本發明之組合製劑使用於抗癌療法。在一較佳具體例中，本發明之組合製劑可有用於治療肝癌，例如主要侷限於肝臟的肝癌，諸如，比方說，肝細胞癌或膽管癌、或肝臟轉移。

根據本發明之組合製劑的成份可以醫學上可接受之任何可接受的方式投給病患，包括口服、非經腸道、或利用局部區域性的治療方式，諸如，比方說，植入。口服給藥包括以適當的口服形態，諸如，比方說，錠劑、膠囊、糖錠、懸浮液、溶液、乳劑、粉末、糖漿等等，投給組合製劑之成份。非經腸道給藥包括經由皮下、靜脈內或肌內注射而投給組合製劑之成份。植入包括動脈內植入，例如肝內動脈植入。

注射及植入由於可精確地控制用於給藥的時間及劑量值而為較佳的給藥途徑。舉例來說，為治療罹患如以上所定義之肝癌的病患，可經由肝動脈而進行組合製劑之成份的同時、分開或連續肝內給藥。更明確言之，可經由直接經



五、發明說明 (6)

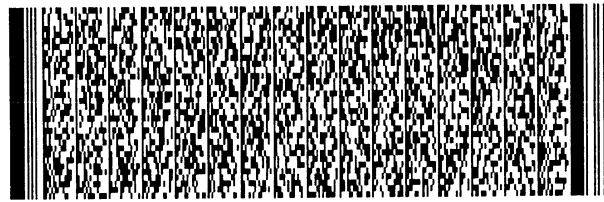
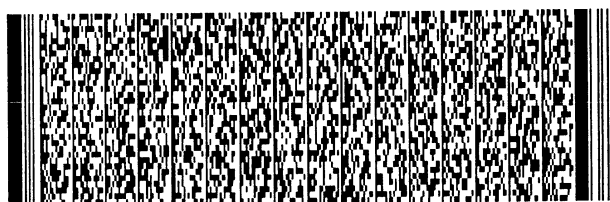
由肝動脈進入插入肝門內之塞孔之i.v.管線的橫向入口，而將組合製劑之成份投給患有轉移性肝癌或患有先前未經治療之初期肝癌的病患。

在本發明之一特殊具體例中，MMDX可作為輸注液而經由肝動脈給藥；可將適當劑量之MMDX，最好預溶於鹽水溶液中與適當量，例如1毫升至100毫升之試劑，如碘化油(LIPIODOL™)混合，此試劑經由肝動脈注入後在肝腫瘤中仍保有選擇性。本發明之組合製劑之成份的實際較佳用藥方法及次序，尤其可根據前述定義之嗎福啉蒽環素(I)或(II)之特殊醫藥配方利用情況、其他抗癌藥劑之特殊醫藥配方利用情況、接受治療的特殊癌症、接受治療之疾病狀況的嚴重度及接受治療的特殊病患而異。根據本發明之組合製劑的用藥劑量範圍可隨年齡、症狀、性別及病患的病情程度而異，且可由熟悉技藝人士作決定。

因此，藥劑的用量是以傳統上對任何治療的態度，必須根據病患狀況、反應及相關治療的個別性來調整，且可能需要因應症狀的變化及／或依照其他臨床症狀而作調整。

在另一態樣中，本發明亦提供一種包含如上定義之化學式(I)或(II)之嗎福啉蒽環素及至少另一種由烷化劑、抗代謝物、局部異構酶II抑制劑、局部異構酶I抑制劑、抗有絲分裂藥及鉑衍生物中選出之抗癌藥劑作為組合製劑，以在抗癌療法中同時、分開或連續使用之產物。

本發明亦關於包括將二或多種根據本發明之組合製劑之活性成份與藥學上可接受之載體或賦形劑混合在一起之醫



五、發明說明 (7)

藥組成物。

因此，本發明之再一目的為一種醫藥組成物，包含藥學上可接受之載體或賦形劑及作為活性成份之如以上所定義之化學式(I)或(II)之嗎福啉蒽環素及至少另一種選自烷化劑、抗代謝物、局部異構酶II抑制劑、局部異構酶I抑制劑、抗有絲分裂藥及鉑衍生物之抗癌藥劑。

根據本發明之醫藥組成物在抗癌療法很有用。尤其，其可有用於治療如以上所定義的肝癌。

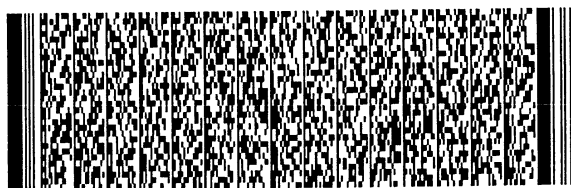
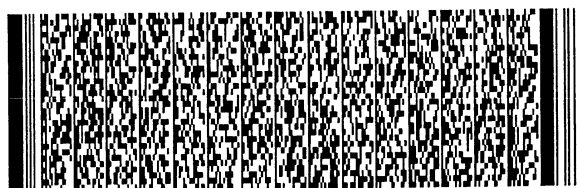
使用於根據本發明所製備的醫藥組成物上的藥學上可接受之載體或賦形劑，係熟悉將化合物調配成醫藥組成物形式之技藝之人士所熟知。

例如，此等醫藥組成物可例行性地包含，例如，藥學上可接受之鹽、緩衝劑、防腐劑及／或相容載體。此處所使用之「藥學上可接受之載體」係指適合投給哺乳動物包括人類之一或多種相容的固體或液體填料、稀釋劑或囊封物質。

適合非經腸道或肝內給藥之醫藥組成物係以無菌形態配方。因此，無菌組成物可為在無毒性、在非經腸道上可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌溶液或懸浮液。

供肝內給藥用之醫藥組成物係經配方成，例如，使其於經由肝動脈注射後在肝腫瘤中保有選擇性之形態；

LIPIODOL™係可用於肝內給藥之抗癌藥劑的適當載體。包含在根據本發明之醫藥組成物中之活性成份的量，可視許多因素，諸如，比方說，給藥途徑及賦形劑，而作相當寬



五、發明說明 (8)

廣的變化。

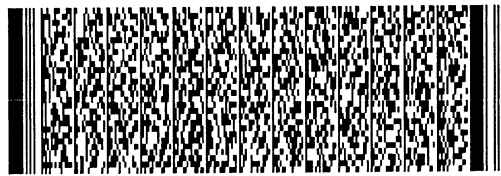
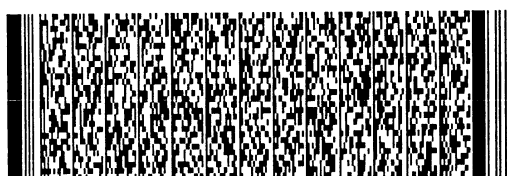
舉例來說，本發明之醫藥組成物可包含自0.1毫克至100毫克之MMDX及自1毫克至1000毫克之鉑衍生物諸如氯鉑鉈。

本發明之再一態樣為提供一種治療罹患癌症之哺乳動物包括人類之方法，其包括投給該哺乳動物以可有效產生增強抗癌作用之量的如以上所定義之化學式(I)或(II)之嗎福啉蔥環素及至少另一種選自烷化劑、抗代謝物、局部異構酶II抑制劑、局部異構酶I抑制劑、抗有絲分裂藥及鉑衍生物之抗癌藥劑。

本發明之又再一態樣為提供一種對有需要的哺乳動物包括人類，降低其由使用抗癌藥劑之抗癌療法所產生之副作用的方法，此方法包括投給該哺乳動物可有效產生增強抗癌作用之量的包含如以上所定義之化學式(I)或(II)之嗎福啉蔥環素及至少另一種選自烷化劑、抗代謝物、局部異構酶II抑制劑、局部異構酶I抑制劑、抗有絲分裂藥及鉑衍生物之抗癌藥劑之組合製劑。

尤其，本發明提供一種治療罹患初期或轉移性肝癌之病患之方法。

此處所使用之術語「增強抗癌作用」係指投給哺乳動物包括人類一有效量之如以上所定義之化學式(I)或(II)之嗎福啉蔥環素及至少另一種選自烷化劑、抗代謝物、局部異構酶II抑制劑、局部異構酶I抑制劑、抗有絲分裂藥及鉑衍生物之抗癌藥劑之組合，此量足以有效的產生增強抗



五、發明說明 (10)

至約500毫克／平方米之身體表面積更佳。

在本發明之方法中，關於局部異構酶II抑制劑之給藥，一般使用的治療進程係自約1毫克／平方米至約1000毫克／平方米之身體表面積。所使用之治療進程係自10毫克／平方米至約500毫克／平方米之身體表面積更佳。

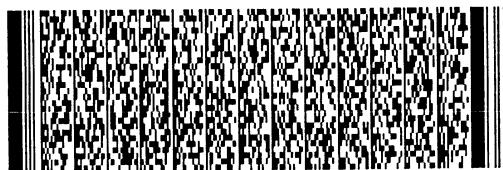
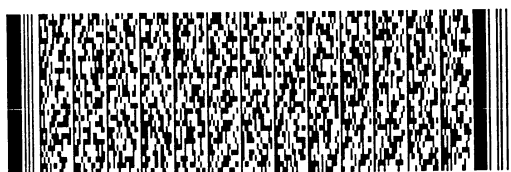
在本發明之方法中，關於局部異構酶I抑制劑之給藥，一般使用的治療進程係自約1毫克／平方米至約1000毫克／平方米之身體表面積。所使用之治療進程係自100毫克／平方米至約500毫克／平方米之身體表面積更佳。

在本發明之方法中，關於抗有絲分裂藥之給藥，一般使用的治療進程係自約1毫克／平方米至約1000毫克／平方米之身體表面積。所使用之治療進程係自10毫克／平方米至約500毫克／平方米之身體表面積更佳。

在本發明之方法中，關於鉑衍生物之給藥，一般使用的治療進程係自約1毫克／平方米至約1000毫克／平方米之身體表面積。所使用之治療進程係自10毫克／平方米至約500毫克／平方米之身體表面積更佳。

如已說明，本發明之抗癌療法適用於治療，例如，哺乳動物包括人類之乳房、卵巢、攝護腺、肺、結腸、腎、胃、胰、肝、黑色素肉瘤、白血病及中樞神經系統腫瘤；其尤其適用於治療肝癌。

本發明亦提供一種治療套組，其在適當的容器裝置中包含如以上所定義之化學式(I)或(II)之嗎福啉蔥環素之醫藥配方及至少另一種選自烷化劑、抗代謝物、局部異構酶



五、發明說明 (11)

II 抑制劑、局部異構酶I抑制劑、抗有絲分裂藥及鉑衍生物之抗癌藥劑之醫藥配方。舉例來說，在根據本發明之套組中，嗎福啉蔥環素及至少另一種選自烷化劑、抗代謝物、局部異構酶II抑制劑、局部異構酶I抑制劑、抗有絲分裂藥及鉑衍生物之抗癌藥劑係存在於單一的容器裝置中或在個別的容器裝置中。關於一特殊例子，一在個別容器裝置內的套組包含如以上所定義之化學式(I)之嗎福啉蔥環素之醫藥配方及氯氬鉑之醫藥配方。

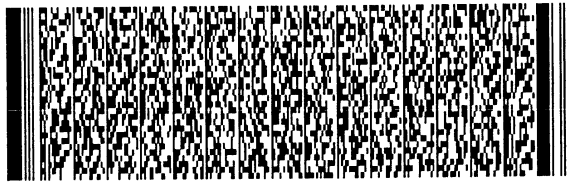
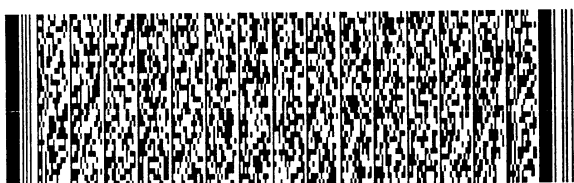
根據本發明之套組係打算用於如以上所定義之抗癌療法，尤其係用於治療肝癌。

如前所述，將如以上所定義之化學式(I)或(II)之嗎福啉蔥環素及至少另一於抗癌療法中有效之醫藥物質諸如烷化劑、抗代謝物、局部異構酶II抑制劑、局部異構酶I抑制劑、抗有絲分裂藥或鉑衍生物結合給藥，其作用有顯著地增加(增強作用)，而無並行的增加毒性。

換言之，本發明之結合療法可增進如以上所定義之嗎福啉蔥環素(I)或(II)及另一抗癌物質之抗癌作用，因此而對癌症產生最有效及最低毒性的治療。

本發明之組合製劑的追加作用示於，例如，以下的體內試驗中，此等試驗係為說明性，而非限制本發明之組合製劑及方法。熟悉技藝人士所明顯可知之一般在臨床治療上會遭遇到的各種狀況及參數之其他適當的修改及適應皆係在本發明之範圍內。

表1顯示將化學式(I)之嗎福啉蔥環素(PNU-152243)與氯



五、發明說明 (12)

氮鉑(cDDP) - 一種鉑衍生物，其係於抗癌療法中有效之代表性的醫藥物質 - 結合而得之對經散佈L1210鼠科動物白血病(最先得自NCI)的抗白血病活性。

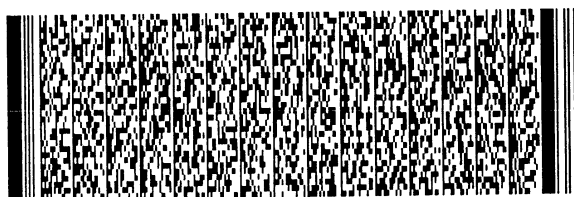
表1：PNU-152243與cDDP結合之對經散佈L1210¹鼠科動物白血病之抗白血病活性

化合物	治療時間表	劑量 ² (mg/Kg/天)	ILS% ³	Tox ⁴	統計分析 二向 ANOVA
PNU-152243	iv +1,2	0.05	50	0/10	
cDDP	iv +3	5.9	33	0/10	
		7.7	33	0/10	
PNU-152243 +	iv+1,2	0.05	83	0/10	P=0.0034 增強作用
cDDP	iv+3	5.9			
PNU-152243 +	iv+1,2	0.05	100	0/10	P=0.0036 增強作用
CDDP	iv+3	7.7			

1) L1210鼠科動物白血病係經由每週ip通過 10^5 細胞／鼠而維持於DBA/2鼠內 - 關於實驗，在第0天將 10^5 細胞／鼠iv注射入CD2F1鼠中。

2) 治療係於腫瘤移植(第0天)之後於第1天開始。

3) 壽命期的增加[(受治療鼠的中間存活時間／控制鼠的中間存活時間) x 100] - 100



五、發明說明 (13)

4) 毒性死亡數目 / 鼠的數目

以上報告的數據顯示在第3天單獨投給5.9及7.7毫克 / 公斤之cDDP之劑量下，及在第1及2天單獨投給0.05毫克 / 公斤之PNU 152243之劑量下，皆無毒性，ILS%值分別為33、33及50。

結合在第1及2天投給0.05毫克 / 公斤PNU 152243及在第3天投給5.9或7.7毫克 / 公斤之CDDP所得之數據清楚指示ILS%(分別為83及100)的明顯增加(增強作用)，其顯示組合相較於單獨投給各藥物的實際治療優點。



圖式簡單說明

年 月 日 修正

申請日期： 89.4.12

案號：89106805

類別：

Abi K 31/60

公告本

補充

93. 7. 5

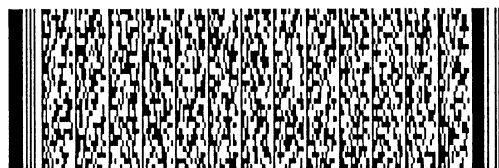
+ + 月 日

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

I222863

一、 發明名稱	中文	含蔥環素衍生物及抗癌藥劑之協同醫藥組合物
	英文	Synergistic Pharmaceutical Compositions Somprising Anthracycline Derivatives and Anticancer Agents
二、 發明人	姓名 (中文)	1. 杰羅尼·M·克里斯蒂納 2. 里帕蒙蒂·瑪麗娜 3. 卡魯索·米歇爾 4. 蘇阿拉托·安東尼諾
	姓名 (英文)	1. GERONI Maria Cristina 2. RIPAMONTI Marina 3. CARUSO Michele 4. SUARATO Antonino
	國籍	1. 義大利 2. 義大利 3. 義大利 4. 義大利
	住、居所	1. 義大利米蘭市科雷喬路48號 2. 義大利米蘭市富爾維奧·特斯蒂路91號 3. 義大利米蘭市德西德里奧路3號 4. 義大利米蘭市德德利·英布萊尼路39號
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 法瑪西亞及厄普約翰公司
	姓名 (名稱) (英文)	1. PHARMACIA & UPJOHN S. p. A.
	國籍	1. 義大利
	住、居所 (事務所)	1. 義大利米蘭市羅伯特·科克街1.2號
	代表人 姓名 (中文)	1. 拉斐爾拉·米特利
	代表人 姓名 (英文)	1. Raffaella Metelli



五、發明說明 (9)

癌作用，以抑制腫瘤成長，最好使腫瘤完全消退。

此處所使用之術語「給藥」或「投給」係指如以上所定義的非經腸道及／或口服及／或局部區域性給藥。在本發明之方法中，可將嗎福啉蔥環素與至少另一種選自烷化劑、抗代謝物、局部異構酶II抑制劑、局部異構酶I抑制劑、抗有絲分裂藥及鉑衍生物之抗癌藥劑同時給藥，或者可以任一次序將化合物連續給藥。給藥的實際較佳方法及次序最好是根據化學式(I)或(II)之嗎福啉蔥環素之特殊配方之利用情況、烷化劑、抗代謝物、局部異構酶II抑制劑、局部異構酶I抑制劑、抗有絲分裂藥或鉑衍生物之特殊配方之利用情況、接受治療的特殊腫瘤模型、及接受治療的特殊宿主而改變。

在本發明之方法中，關於化學式(I)或(II)之嗎福啉蔥環素的給藥，一般使用的治療進程係自約0.1毫克／平方米至約100毫克／平方米之身體表面積。所使用之治療進程係自約1毫克／平方米至約100毫克／平方米之身體表面積更佳。

在本發明之方法中，關於烷化劑之給藥，一般使用的治療進程係自約10毫克／平方米至約100,000毫克／平方米之身體表面積。所使用之治療進程係自180毫克／平方米至約16,000毫克／平方米之身體表面積更佳。

在本發明之方法中，關於抗代謝物之給藥，一般使用的治療進程係自約0.1毫克／平方米至約1000毫克／平方米之身體表面積。所使用之治療進程係自0.2毫克／平方米

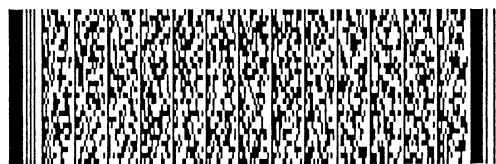
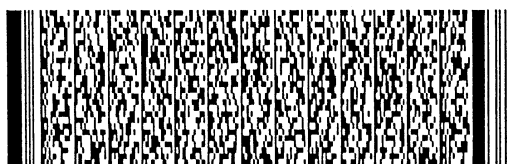


四、中文發明摘要 (發明之名稱：含蒽環素衍生物及抗癌藥劑之協同醫藥組合物)

本發明係關於包括將嗎福啉蒽環素與選自烷化劑、抗代謝物、局部異構酶II抑制劑、局部異構酶I抑制劑、抗有絲分裂藥及鉑衍生物之抗癌藥劑結合給藥之組合製劑，其係有效的抗癌療法，尤其係用於治療初期或轉移性肝癌。

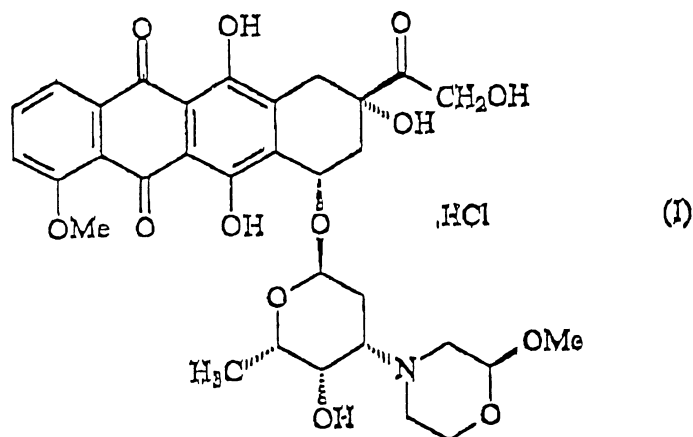
英文發明摘要 (發明之名稱：Synergistic Pharmaceutical Compositions Somprising Anthracycline Derivatives and Anticancer Agents)

The present invention relates to combined preparations comprising a morpholinyl anthracycline administered in combination anticancer agents chosen from an alkylating agent, an antimetabolite, a topoisomerase II inhibitor, a topoisomerase I inhibitor, an antimitotic drug and a platinum derivative, which are useful anticancer therapy, particularly in the treatment of a primary or metastatic liver cancer.



六、申請專利範圍

1. 一種用於治療癌症以作為協同抗癌藥劑之醫藥組合物，其包含協同有效量之化學式(I)之嗎福啉蔥環素



及選自由氯氨鉑(cisplatin)、漿草鉑(oxaliplatin)、螺旋鉑(spiroplatinum)及碳鉑(carboplatinum)構成之群組中的烷抗癌藥劑。

2. 如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該抗癌藥劑係為氯氨鉑。

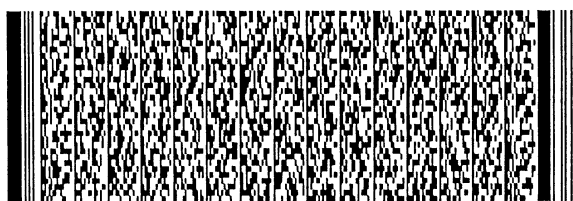
3. 如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其更包含一醫藥上可接受之載體或賦形劑。

4. 如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該嗎福啉蔥環素及該抗癌藥劑係以同時、分開或連續之方式給藥。

5. 如申請專利範圍第4項之醫藥組合物，其中該抗癌藥劑係為氯氨鉑。

6. 如申請專利範圍第4項之醫藥組合物，其中該癌症係為肝癌。

7. 如申請專利範圍第6項之醫藥組合物，其中該肝癌係主要侷限於肝臟的癌症或為肝臟轉移。



六、申請專利範圍

8. 如申請專利範圍第7項之醫藥組合物，其中該主要侷限於肝臟的癌症係為肝細胞癌或膽管癌。

9. 如申請專利範圍第4項之醫藥組合物，其中該嗎福啉蔥環素及該抗癌藥劑係經配方成供肝內給藥用。

10. 如申請專利範圍第4項之醫藥組合物，其中該嗎福啉蔥環素係在該抗癌藥劑之前給藥。

11. 如申請專利範圍第4項之醫藥組合物，其中該嗎福啉蔥環素係在第1及2天給藥，及該抗癌藥劑係在第3天給藥。

12. 一種作為協同抗癌藥劑之醫藥套組，其在適當的容器裝置中包含協同有效量之申請專利範圍第1項之化學式(I)之嗎福啉蔥環素之協同抗癌醫藥組合，其中該癌症係對協同組合物敏感，及選自由氯氮鉑(cisplatin)、漿草鉑(oxaliplatin)、螺旋鉑(spiroplatinum)及碳鉑(carboplatinum)構成之群組中的抗癌藥劑之醫藥組合，且該嗎福啉蔥環素及該抗癌藥劑係存在於單一或個別的容器裝置中。

13. 如申請專利範圍第12項之套組，其中該抗癌藥劑係為氯氮鉑。

