

發明專利說明書 200416031

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 9 2 1 2 8 1 1 4

※ 申請日期： 9 2 - 1 0 - 0 9

※IPC 分類：A61K31/4045

壹、發明名稱：(中文/英文)

醫療治療

THERAPEUTIC TREATMENT

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

代表人：(中文/英文)

珍妮佛 班尼特

JENNIFER BENNETT

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典賽得特來 SE-15185

SE-15185 SODERTALJE, SWEDEN

國 籍：(中文/英文)

瑞典 SWEDEN

參、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 裘 歐文 克文

JON OWEN CURWEN

2. 安德魯 馬克 修亥斯

ANDREW MARK HUGHES

3. 唐那 瓊恩斯頓

DONNA JOHNSTONE

4. 克利弗 戴蘭 磨里茲

CLIVE DYLAN MORRIS

住居所地址：(中文/英文)

1.-4. 均英國夏開爾郡麥克萊斯費爾得市愛德利公園

ALDERLEY PARK, MACCLESFIELD, CHESHIRE SK10 4TG, U.K.

國 籍：(中文/英文)

1.-4. 均英國 UNITED KINGDOM

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 英國 2002 年 10 月 09 日 0223367.4
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1. 英國 2002 年 10 月 09 日 0223367.4
- 2.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.
- 3.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於5-HT_{1B/1D}受體促效劑，或其醫藥上可接受之鹽類，在治療或預防因服用內皮素受體拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽類所引起之頭痛之用途。本發明進一步係關於包含內皮素受體拮抗劑，或其醫藥上可接受之鹽類，及5-HT_{1B/1D}受體促效劑，或其醫藥上可接受之鹽類之組合物。

【先前技術】

據估計癌症影響全世界約一千萬人口，此數字包括發生率、盛行率和死亡率。有超過440萬個報告病例來自亞洲，包括250萬個病例來自東亞這個全世界發生率最高之地區。相較之下，歐洲有280萬個病例，北美洲有140萬個病例，而非洲只有627,000個病例。

例如在英國和美國，有超過三分之一的人在其一生中某個時間點罹患癌症。據估計，在美國每年因癌症而死亡的人數為60萬，約佔總死亡人數之四分之一，僅次於心臟病；而在1-14歲兒童之死因中，也僅次於意外事故。目前美國每年據估之癌症新病例約為1,380,000個，其中尚未包括90萬例非黑色素(基底和鱗狀細胞)皮膚癌。

在英國癌症亦為一主要死因，1997年有將近260,000個新增之報告病例。癌症係為影響老年人口之主要疾病，有65%的病例發生於超過65歲的人身上。由於在英國平均預期壽命自十九世紀中期以來幾乎增加一倍，因此罹患癌症之高危險族群亦已成長。近年來，來自其他死因(如心臟病)之死

亡率已經下降，但癌症的死亡率卻仍保持相對穩定。此結果係為每三人中有一人在其一生中被診斷出罹患癌症，而每四人中有一人死於癌症。在75歲以下的人口中，死於癌症者的人數要超過死於循環系統疾病者(包括缺血性心臟病和中風)。在2000年，有151,200人死於癌症，其中有超過五分之一(22%)死於肺癌，而有超過四分之一(26%)死於大腸癌、乳癌和前列腺癌。

全世界，特定種類之癌症(如胃癌、乳癌、前列腺癌、皮膚癌等)的發生率和死亡率具有廣泛的地理分布差異性，此歸因於種族、文化和特殊環境的影響。癌症的種類超過200種，但在英國和美國，四種主要癌症-肺癌、乳癌、大腸癌和前列腺癌，就佔了所有癌症病例的一半以上。前列腺癌是全世界第四常見的男性惡性腫瘤，據估計每年有四十萬個新增病例，此佔了癌症新增病例之3.9%。

目前治療癌症之方法包括外科切除、放射線照射治療和/或全身性化學治療，以上這些方法可能可以部分治癒某些種類之癌症，但對其他癌症則無療效。近來，內皮素A受體拮抗劑已證實在癌症之治療上具有潛在價值(Cancer Research, 56, 663-668, February 15th, 1996 及 Nature Medicine, Volume 1, Number 9, September 1999, 944-949)。

內皮素為一群具有內生性21種胺基酸之胜肽，包括三種異構形式(isoform)內皮素1(ET-1)、內皮素2和內皮素3。內皮素是以內皮素轉化酵素將其相應之內皮素前驅物(proendothelin)之Trp²¹-Val²²鍵裂解而形成的。內皮素為目

前已知最具效力之血管收縮素之一，且具有長效作用特徵。其具有廣泛的其他作用範圍，包括細胞增生和有絲分裂、外滲作用(extravasation)和趨化性(chemotaxis)，同時亦可與其他許多血管作用劑產生交互作用。

許多組織和細胞都會釋放內皮素，包括血管內皮、血管平滑肌、腎臟、肝臟、子宮、呼吸道、腸道和白血球。此釋放作用可經由低血氧、剪應力、身體外傷和許多的激素和與胞素之刺激，而許多人類之疾病狀態(包括癌症)亦經發現會出現內皮素濃度升高。

然而，內皮素受體拮抗劑之給藥已知會造成人的頭痛。給予波森坦藥物(Tracleer™)一天兩次125-250 mg之建議劑量，根據處方資料記錄(Physicians Desk Reference, 2002)，此內皮素受體拮抗劑可引發22%受試者的頭痛。接受另種內皮素受體拮抗劑艾剎森坦(Atrasentan)以20 mg和以上之劑量治療之癌症病人的頭痛發生率出現在50-100%之受試者身上(Carducci MA, Nelson JB, Bowling MK, Rogers T, Eisenberger MA, Sinibaldi V, Donehower R, Leahy TL, Carr RA, Isaacson JD, Janus TJ, Andre A, Hosmane BS, Padley RJ; "Atrasentan, an endothelin-receptor antagonist for refractory adenocarcinomas: safety and pharmacokinetics", J Clin Oncol. 2002 Apr 15; 20(8): 2171-80)。關於其末段引言如下：「頭痛開始治療初期，且經數天艾剎森坦(atrasentan)治療之後.....該等頭痛已受到控制，必要時加以標準止痛治療。」

ZD4054為一種內皮素受體拮抗劑，最近開始進行臨床試驗，且亦會引發人的頭痛。基於Carducci 之引文(Carducci, 2002)，其曾嘗試以多種「標準止痛治療」，包括醋胺酚(paracetamol)、依布普洛芬(ibuprofen)和可待因(codeine)治療ZD4054引發之頭痛。儘管接受標準止痛治療，數位受試者仍出現持續性頭痛。令人驚訝地，5-HT_{1B/1D}受體促效劑羅米促波坦(zolmitriptan)之給藥經證實其在某些以標準止痛治療失敗之受試者身上可有效降低ZD4054所引發之頭痛強度，此藥物經核准可用於偏頭痛之治療。

偏頭痛時腦血管過度擴張和神經性發炎過程被認為是造成頭痛的原因。5-HT_{1B/1D}受體調節腦血管血管緊縮和抑制神經性發炎。5-HT_{1B/1D}受體促效劑有益於某些疾病情況的治療(包括預防)，其中腦血管床中顯示出血管擴張和神經性發炎之症狀。

本發明者驚訝地發現，內皮素拮抗劑引發之頭痛對偏頭痛治療有反應。如上述頭痛之標準治療係為傳統止痛法，作用方式係利用阻斷疼痛機制本身。5-HT_{1B/1D}受體促效劑之作用係利用腦動脈之血管收縮，且令人驚訝的事實是，內皮素拮抗劑引發之頭痛對該血管收縮敏感。此未預期之發現在意料之外，且為治療內皮素拮抗劑引發頭痛之新穎方法。再者，內皮素拮抗劑不具有明確之5-HT_{1B/1D}受體結合作用。

【發明內容】

本發明係關於5-HT_{1B/1D}受體促效劑或其醫藥上可接受之

鹽類，在治療或預防因服用內皮素拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽類所造成之頭痛之用途。

【實施方式】

根據本發明之進一步說明，係提供一包含內皮素拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽類，及5-HT_{1B/1D}受體促效劑或其醫藥上可接受之鹽類之組合物。

本文中使用的術語「組合物」應瞭解係指同時、分別或連續給藥。在本發明中「組合物」一方面係指同時給藥，在本發明另一方面「組合物」係指分別給藥。在本發明另一方面「組合物」係指連續給藥。連續給藥或分別給藥時，第二成份之延遲給藥不會喪失該組合物之效用。

在一方面，所提及之化合物或其醫藥上可接受之鹽類係僅指該化合物。在另一方面，係指該化合物之醫藥上可接受之鹽類。

術語「頭痛」應瞭解係指包括頭痛、偏頭痛、偏頭神經痛以及與血管疾病有關之頭痛等名詞。

本文中提及頭痛發生之治療，應瞭解係指5-HT_{1B/1D}受體促效劑之預防和5-HT_{1B/1D}受體促效劑於頭痛開始之用途。

文中提及之癌症，特定言之係指食道癌、骨髓細胞瘤、肝細胞癌、胰臟癌、子宮頸癌、尤恩氏瘤(內皮性骨髓瘤)(ewings tumour)、神經母細胞瘤、卡波西肉瘤(kaposi sarcoma)、卵巢癌、乳癌、大腸直腸癌、前列腺癌、膀胱癌、黑色瘤、肺癌---非小葉性肺癌(NSCLC)和小葉性肺癌(SCLC)、胃癌、頭頸癌、腎癌、腦癌、淋巴瘤和白血病。

更特定言之，其係指前列腺癌。此外，更特定言之其係指小細胞肺癌、非小葉性肺癌、大腸直腸癌、卵巢癌和/或乳癌。此外，更特定言之，其係指SCLC。此外，更特定言之，其係指NSCLC。此外，更特定言之，其係指大腸直腸癌。此外，更特定言之，其係指卵巢癌。此外，更特定言之，其係指乳癌。再者，更特定言之，其係指膀胱癌、食道癌、胃癌、黑色素瘤、子宮頸癌和/或腎癌。此外，其係指子宮內膜癌、肝癌、胃癌、甲狀腺癌、直腸癌和/或腦癌。本發明另一方面，癌症並非黑色素瘤。在本發明另一實例中，特定言之，癌症係在一轉移狀態，且更特定言之，癌症已轉移至骨質。在本發明實例中，特定言之，癌症係在一轉移狀態，且更特定言之，癌症已轉移至淋巴。在本發明另一實施例中，特定言之，癌症係在一非轉移狀態。

文中提及「頭痛之治療或預防」應瞭解係指頭痛及相關症狀之治療或預防，例如提供疼痛舒緩、減輕噁心、畏光和高聲恐懼症。

具有內皮素受體拮抗劑作用之適用化合物，或其醫藥上可接受之鹽類，包括描述於下列專利中化合物：US 5292740, US 5334598, US 5378715, US 5389620, US 5420123, US 5464853, US 5482960, US 5514691, US 5514696, US 5541186, US 5543521, US 5559105, US 5571821, US 5780473, US 5962490, US 5965732, US 6080774, US 6420567, US 2002091272(A1), WO 93/08799, WO 93/21219, WO 93/23404, WO 93/25580, WO 94/02474,

WO 94/03483, WO 94/114434, WO 94/21259, WO 94/21590, WO 94/24084, WO 94/25013, WO 94/27979, WO 95/03044, WO 95/03295, WO 95/04530, WO 95/04534, WO 95/05372, WO 95/05374, WO 95/05376, WO 95/08989, WO 95/12611, WO 95/13262, WO 95/15944, WO 95/15963, WO 96/20177, WO 95/26360, WO 95/26716, WO 95/26360, WO 95/26957, WO 95/33748, WO 95/33752, WO 95/35107, WO 96/04905, WO 96/06095, WO 96/07653, WO 96/08483, WO 96/08486, WO 96/08487, WO 96/09818, WO 96/11914, WO 96/11927, WO 96/12706, WO 96/15109, WO 96/1455, WO 96/19459, WO 96/22978, WO 96/23773, WO 96/30358, WO 96/31492, WO 96/33170, WO 96/33190, WO 96/40681, WO 97/30045, WO 98/09953, WO 95/08550, WO 98/49162, WO 99/06397, WO 01/49685, WO 02/64573, EP 436189, EP 496452, EP 510526, EP 526708, EP 552417, EP 555537, EP 601386, EP 617001, EP 628569, EP 633259, EP 658548, EP 682016, EP 713875, EP 702012, EP 733626, EP 743307, EP 749964, GB 2266890, GB 2275926, GB 2276383, GB 2277446, GB 2295616, DE 4341663, JP 6256261, JP 6122625, JP 7330622, JP 7133254, JP 8059635, JP 7316188, 和 JP 7258098, 且本文中提及之內皮素受體拮抗劑, 特定言之, 在申請專利範圍第1項及實例中和在上述專利和申請案中所描述的, 係以引用的方式併入本文中。

其他具有內皮素受體拮抗劑作用之適用化合物, 或其醫

藥上可接受之鹽類，包括描述於J Med Chem papers 1996, 39, 2123-2128; 1997, 40, 3, 322-330; 2001, 44, 1211-1216; 2001, 44, 3978-3984之化合物，且本文中所描述之內皮素受體拮抗劑亦以引用的方式併入本文中。

另一具有內皮素受體拮抗劑作用之適用化合物，或其醫藥上可接受之鹽類，包括A-127722，艾剎森坦(atrasentan) (ABT-627)，BQ-123，BQ-788，BMS 182874，費洛普坦(feloprentan)，BSF 420627，FR 139317，IPI-950，L-749,329，L-754,142，LU 110896，LU 110897，PD 156707，PD 155080，Ro 46-2005，波森坦(bosentan) (Ro 47-0203)，SB 217242，SB 209670，TAK-044，YM598，西塔森坦(sitaxsentan) (TBC11251)，ZD1611，安普森坦(ambrisentan)，太左森坦(tezosentan)，大入森坦(darusentan)，N-[[2'-[[[(4,5-二甲基-3-異呋唑基)胺基]磺基]-4-(2-呋唑基)[1,1'-二苯基]-2-基]甲基]-N,3,3-三甲基丁醯胺和N-(3-甲氧基-5-甲基吡啶-2-基)-2-(4-[1,3,4-呋重氮基-2-基]苯基)吡啶-3-磺醯胺 (ZD4054)。

另一具有內皮素受體拮抗劑作用之適用化合物，或其醫藥上可接受之鹽類，包括A-104029，A-158112，A-182086，A-192621，A-201661，A-203719，A-206377，A-207508，A-308165，ABT-306552，ABT-546，BE-18257B，BQ-017，BQ-145，BQ-238，BQ-518，BQ-928，J-104121，J-104132，J-112287，BSF-461314，BMS-187308，BMS-193884，安多南坦(edonentan)，IRL-1543，IRL-1722，IRL-1841，TBC- 10662，

TBC-11040, TBC-11299, TBC-3711, Ro-48-5694, Ro-61790C, VML-588, FR-901367, FR-901533, Ro-46-8443, IPI-616, LU-127043, K-8794, RES 1214-1, RES-1149-1, RES-701-1, RES-701-2, BQ-153, BQ-485, BQ-610, L-744453, L-746072, L-747844, EMD-122801, EMD-122946, EMD-94246, CGP-49941, CGS-27830, IRL-1038, IRL-1666, IRL-3461, PD-102566, PD-152884, PD-155719, PD-156123, PD-156252, PD-159020, PD-159433, PD-160672, PD-160874, PD-162073, PD-163070, PD-166673, PD-155218, CI-1034, PD-142893, PD-145065, PD-151242, PD-159110, PD-161721, PD-163610, PD-164800, RPR-105227, RPR-111613, RPR-110477, Ro-06-2687, Ro-43-1736, Ro-44-9099, Ro-48-5695, SPP-301, 50-235 (Shionogi & Co Ltd), 97-139 (Shionogi & Co Ltd), S-0139, S-1255, SB-255757, SB-215355, SB-234551, SB-247083, SQ-34520, SQ-35469, TAN-2162, T-0201, ATZ-1993, TM-62899和ZD-2574。

一具內皮素受體拮抗劑作用之特定化合物為艾剎森坦 (atrasentan) (ABT-627)或其醫藥上可接受之鹽類。一具內皮素受體拮抗劑作用之特定化合物為YM598或其醫藥上可接受之鹽類。一具內皮素受體拮抗劑作用之特定化合物為ZD4054或其醫藥上可接受之鹽類。一具內皮素受體拮抗劑作用之特定化合物為ZD1611或其醫藥上可接受之鹽類。

在本發明另一方面，內皮素受體拮抗劑，或其醫藥上可接受之鹽類，係為內皮素A受體拮抗劑。在本發明物另一方

面，內皮素受體拮抗劑，或其醫藥上可接受之鹽類，係為內皮素B受體拮抗劑。在本發明之另一其他方面，內皮素受體拮抗劑，或其醫藥上可接受之鹽類，係為內皮素A和B之混合受體拮抗劑。

具有5-HT_{1B/1D}受體促效劑作用之化合物，或其醫藥上可接受之鹽類，包括描述於EP 486666、WO 97/06162、EP 765322之化合物，且該等5-HT_{1B/1D}受體促效劑，特定言之，在申請專利範圍第1項和在以上專利和申請案中提及之實例，係以引用的方式併入本文中。

5-HT_{1B/1D}受體促效劑之特定類別係為促波坦(triptans)，或其醫藥上可接受之鹽類。

具有5-HT_{1B/1D}受體促效劑作用之另一特定化合物，或其醫藥上可接受之鹽類，包括羅米促波坦(zolmitriptan)、三馬促波坦(sumatriptan)、依拉促波坦(eltriptan)、佛法促波坦(frovatriptan)、那拉波坦(naratriptan)、瑞拉波坦(rizatriptan)及阿莫促波坦(almotriptan)。特定言之，具有5-HT_{1B/1D}受體促效劑作用之另一特定化合物，或其醫藥上可接受之鹽類，係為羅米促波坦((S)-4-{{3-[2-(二甲基胺乙基)-1H-吡啶-5-基]-2-噁嗪酮}(oxazolidinone)}，或其醫藥上可接受之鹽類。

具5-HT_{1B/1D}受體促效劑作用之另一特定化合物，或其醫藥上可接受之鹽類，包括RU-24969, BMS-181885, GR-46611, MDL-74721, IS-159, L-694247, L-741604, L-772405, L-775606, CGS-12066B, CP-108509, CP-119333,

CP-124439, CP-135807, CP-161242, CP-94253, CP-122288, 多尼促波坦 (donitriptan), MT-400, 巴森諾賴得 (parthenolide), GMC-2021, SKF-99101H, SB-205209, SB-236057和5-(二辛基氧)色胺。

本發明之特定組合物包括：

- ZD4054，或其醫藥上可接受之鹽類，和羅米促波坦 (zolmitriptan)，或其醫藥上可接受之鹽類；

- ZD1611，或其醫藥上可接受之鹽類，和羅米促波坦，或其醫藥上可接受之鹽類；

- 艾剎森坦 (atrasentan)，或其醫藥上可接受之鹽類，和羅米促波坦，或其醫藥上可接受之鹽類；及

- YM598，或其醫藥上可接受之鹽類，和羅米促波坦，或其醫藥上可接受之鹽類。

- 波森坦 (bosentan)，或其醫藥上可接受之鹽類，和羅米促波坦，或其醫藥上可接受之鹽類。

- ZD4054，或其醫藥上可接受之鹽類，和三馬促波坦 (sumatriptan)，或其醫藥上可接受之鹽類；

- ZD1611，或其醫藥上可接受之鹽類，和三馬促波坦，或其醫藥上可接受之鹽類；

- 艾剎森坦，或其醫藥上可接受之鹽類，和三馬促波坦，或其醫藥上可接受之鹽類；及

- YM985，或其醫藥上可接受之鹽類，和三馬促波坦，或其醫藥上可接受之鹽類。

- 波森坦，或其醫藥上可接受之鹽類，和三馬促波坦，或

其醫藥上可接受之鹽類。

- ZD4054，或其醫藥上可接受之鹽類，和那拉促波坦 (naratriptan)，或其醫藥上可接受之鹽類；

- ZD1611，或其醫藥上可接受之鹽類，和那拉促波坦，或其醫藥上可接受之鹽類；

- 艾剎森坦，或其醫藥上可接受之鹽類，和那拉促波坦，或其醫藥上可接受之鹽類；及

- YM598，或其醫藥上可接受之鹽類，和那拉促波坦，或其醫藥上可接受之鹽類。

- 波森坦，或其醫藥上可接受之鹽類，和那拉促波坦，或其醫藥上可接受之鹽類。

另一特定組合物包括四種上述立即鑑定之組合但其中羅米促波坦以三馬促波坦 (sumatriptan)、依拉促波坦 (eletriptan)、佛法促波坦 (frovatriptan)、那拉促波坦 (naratriptan)、瑞拉促波坦 (rizatriptan) 及阿莫促波坦 (almotriptan) 中之一種取代。

本文中提及之任何組合物，包括這些組合物之用途、含該等化合物之套組或調配物等，視需要可包含一或多種其他化合物(見下文)。內皮素受體拮抗劑，或其醫藥上可接受之鹽類，和 5-HT_{1B/1D} 受體促效劑，或其醫藥上可接受之鹽類，之組合物，視需要可進一步與下列各物合併給藥：

- i) 黃體激素釋放激素 (LHRH) 類似物；和/或
- ii) 二磷酸鹽 (bisphosphonate)。

文中使用之術語「LHRH 類似物」應瞭解係指，任何可做

為黃體激素釋放激素受體之促效劑或拮抗劑的化合物(包括小分子與胜肽)，不論其係作用於LHRH之結合部位或異位部位，即LHRH受體上非與LHRH結合之部位)。本發明之一方面，「LHRH類似物」係指LHRH拮抗劑，或其醫藥上可接受之鹽類，本發明之一方面，「LHRH類似物」係指LHRH促效劑，或其醫藥上可接受之鹽類。本發明另一方面，「LHRH類似物」係指LHRH拮抗劑，或其醫藥上可接受之鹽類，和LHRH促效劑，或其醫藥上可接受之鹽類，之組合物。

具LHRH類似物作用之特定化合物，或其醫藥上可接受之鹽類，包括艾惹靈B(Azaline B)、A-198401、A-75998、A-76154、A-84861、艾貝立克斯(abarelix)、AN-152、AN-207、安泰(Antide)、亞佛芮靈(avoreline)、塞綽立克斯(cetrorelix)、D-21775、D-23487、D-26344、D-63153、D-85108、德嘉立克斯(degarelix)、戴斯羅芮靈(deslorelin)、戴蒂立克斯(detirelix)、FE 200486、根奈立克斯(ganirelix)、高奈英繆(gonadimmune)、高斯芮靈(goserelin)、西斯芮靈(histrelin)、留波來德(leuprolide)、留波芮靈(leuprorelin)、瑁他芮靈(metarelin)、納費芮靈(nafarelin)、NBI-42902(Neurocrine)、Org-30850、PH-45 (Pherin Corp)、PTL-03001、拉莫立克斯(ramorelix)、RWJ-47428-021、SPD-424、舍菲岡(surfagon)、T-66 (Matrix Therapeutics Ltd)、TAK-013、TAK-810、泰弗立克斯(teverelix)、醋酸翠投芮靈(triptorelin acetate)、翠投芮靈帕納(triptorelin pamoate)、

弗莫非林(vomeropherin)或ZK-157348。

特定之LHRH類似物為胜肽或胜肽衍生物。

特定之LHRH促效劑之實例包括(但不限於)：

i) 布斯芮靈(buserelin)(美國專利4 024 248)

(pyr)Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu¹)⁶-Leu-Arg-Pro-NHCH₂CH₃

ii) 翠投芮靈(triptorelin)(美國專利4 010 125)

(pyr) Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂

iii) 留波芮靈(leuprorelin)(美國專利4 005 063)

(pyr)Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NHCH₂CH₃

iv) 高斯芮靈(goserelin)(美國專利4 100 274)

(pyr)Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu¹)⁶-Leu-Arg-Pro-(Azygly)NH₂

v) 戴斯羅芮靈(deslorelin)(美國專利4 659 695)

(pyr)Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-NH-CH₂-CH₂-NH₂

vi) 西斯芮靈(histerelin)(美國專利4 244 946)

(pyr)Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-His(BZl)-Leu-Arg-Pro-NH-CH₂-CH₃

vii) 亞佛芮靈(avorelin)(美國專利5 668 254)

(pyr)Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp(2-Me)-Leu-Arg-Pro-NH-CH₂-CH₃

viii) 納費芮靈(nafarelin)(美國專利4 234 571)

(pyr) Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Nal(2)-Leu-Arg-Pro-NH-CH₂-CH₃ ;

盧芮靈(lutrelin)、西斯多芮靈(cystorelin)、高納多芮靈(gonadorelin)或戴蒂立克斯(detirelix)。

特定言之，LHRH促效劑係選自：留波芮靈(leuprorelin)、

布斯芮靈(buserelin)、翠投芮靈(triptorelin)和高斯芮靈(goserelin)。更特定言之，LHRH促效劑為高斯芮靈(goserelin)。

適合之LHRH拮抗劑的實例包括(但不限於)安泰(antide)、艾貝立克斯(abarelix)、安塔立克斯(antarelix)、塞綽立克斯(cetrorelix)、艾惹靈(azaline)、根奈立克斯(ganirelix)及揭示於美國專利5 470 947 (Folkers)、5 413 990和5 300 492 (Haviv)、5 371 070 (Koerber)、5 296 468 (Hoeger)、5 171 635 (Janaky)、5 003 011和4 431 635 (Coy)、4 992 421 (De)、4 801 577 (Nestor)以及4 851 385、4 689 396和5 843 901 (Roeske)中之拮抗劑。

適合之LHRH拮抗劑的實例包括(但不限於)描述於WO 02/066477、WO 02/066478、WO 02/066459、WO 02/092565、PCT/GB03/ 003603和PCT/GB03/003606中之化合物，及描述於該等申請案之化合物，特別是申請專利範圍第1項中之化合物及所提及之實例，係以引用的方式併入本文中。

「雙磷酸鹽」係為一可調節人體中金屬陽離子含量(特別是鈣含量)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽類，且係為一含有兩個碳－磷酸根鍵之化合物。有關術語「雙磷酸鹽」之進一步解釋請讀者參見Endocrine Reviews, 1998, 19(1): 80-100，其內容係以引用的方式併入本文中。

本發明中使用之特定雙磷酸鹽係選自：替魯膦酸(tiludronic acid)、依本膦酸(ibandronic acid)、印卡膦酸(incadronic acid)、利賽膦酸(risedronic acid)、唑來膦酸

(zoledronic acid)、氯膦酸(clodronic acid)、涅利膦酸(neridronic acid)、帕米膦酸(pamidronic acid)、阿倫膦酸(alendronic acid)、米諾膦酸(minodronic acid)、歐帕膦酸(olpadronic acid)、TRK 530、CGP 47072、氯膦酸鈣(calcium clodronate)或EB 1053。本發明中更特定使用之雙磷酸鹽係選自：艾替膦酸(etidronic acid)、PNU-91638、NE-21650、NE-58025、NE-10790或NE-10446。

再者，本文中所描述之任何組合物，包括這些組合物之用途、含該等組合物之套組或調配物等，視需要可包含一或多種其他化合物(見下文)。內皮素受體拮抗劑之組合物，或其醫藥上可接受之鹽類，及5-HT_{1B/1D}受體促效劑，或其醫藥上可接受之鹽類，可視情況與另一標準止痛藥合併給藥，例如：

- i) 醋胺酚(paracetamol)；
- ii) 對乙醯胺基酚(acetaminophen)；
- iii) 非固醇類消炎藥物；及
- iv) 鴉片劑。

適合之醫藥上可接受之鹽類包括：如，鹼金屬鹽類(如鈉、鉀或鋰)、鹼土金屬(如鈣或鎂)、銨鹽，及帶有可提供生理可接受陽離子之有機鹼基之鹽類，如帶有甲基胺、二甲基胺、三甲基胺、六氫吡啶和嗎啉。此外，對彼等足夠鹼性之化合物而言，適用之醫藥上可接受之鹽類包括：帶有氫、鹵素、硫酸、磷酸及有機酸，如檸檬酸、順丁烯二酸、甲烷磺酸和對-甲苯磺酸之醫藥上可接受之酸加成鹽。

或者，可以兩性離子之形式存在之化合物。

在帶有ZD4054所引起之頭痛之受試者身上，發現給予一口服2.5-5 mg之羅米促波坦(zolmitriptan)劑量，可有效減輕頭痛之嚴重度，其中其頭痛經標準止痛治療已失敗。

根據本發明，提供了5-HT_{1B/1D}受體促效劑，或其醫藥上可接受之鹽類，用於治療或預防因給予內皮素受體拮抗劑，或其醫藥上可接受之鹽類所造成之頭痛。

本發明之此方面，系提供了5-HT_{1B/1D}受體促效劑，或其醫藥上可接受之鹽類，用於製造供治療或預防頭痛之醫藥品，該頭痛係因給予內皮素受體拮抗劑，或其醫藥上可接受之鹽類，在溫體動物如人類身上所造成。

根據本發明另一方面，係提供一種包含5-HT_{1B/1D}受體促效劑，或其醫藥上可接受之鹽類，合併醫藥上可接受之稀釋劑或載劑之醫藥組合物，其可用於治療或預防因給予內皮素受體拮抗劑，或其醫藥上可接受之鹽類所造成之頭痛。

本發明此一方面，提供一種治療或預防因給予內皮素受體拮抗劑，或其醫藥上可接受之鹽類所引起之頭痛之方法，該方法包括給予溫血動物如人類5-HT_{1B/1D}受體促效劑，或其醫藥上可接受之鹽類。

在本發明另一方面，提供了一種包括內皮素受體拮抗劑，或其醫藥上可接受之鹽類，及5-HT_{1B/1D}受體促效劑，或其醫藥上可接受之鹽類之組合物。

根據本發明另一方面，其提供一種醫藥組合物，其包括內皮素受體拮抗劑，或其醫藥上可接受之鹽類，及5-HT_{1B/1D}

受體促效劑，或其醫藥上可接受之鹽類，並合併醫藥上可接受之稀釋劑或載劑。

根據本發明另一方面，其提供一種醫藥組合物，其包括內皮素受體拮抗劑，或其醫藥上可接受之鹽類，及合併醫藥上可接受之稀釋劑或載劑，及結合包含5-HT_{1B/1D}受體促效劑，或其醫藥上可接受之鹽類，並合併醫藥上可接受之稀釋劑或載劑之醫藥組合物。

因此根據本發明，係提供治療癌症之方法於需要該種治療之溫血動物如人類，其包括給藥予該動物一有效量之內皮素受體拮抗劑，或其醫藥上可接受之鹽類，並合併一有效量之5-HT_{1B/1D}受體促效劑，或其醫藥上可接受之鹽類。

為避免疑惑，文中所指之癌症治療，應瞭解係亦指癌症轉移之預防與轉移之治療，亦即癌症之擴散。因此本發明之組合物可用以治療尚無轉移現象之病患，以阻止或延遲轉移之發生；亦可用以治療已有轉移現象之病患，以治療轉移本身。再者，癌症之治療亦指一已成形之初級腫瘤或發展中初期腫瘤之治療。在本發明一方面，癌症之治療係關於轉移現象之預防。在本發明另一方面，癌症之治療亦關於轉移現象之治療。在本發明另一方面，癌症之治療係關於一已成形之初期腫瘤或發展中之腫瘤或多數腫瘤之治療。本文中，癌症之治療亦指癌症本身之預防。

此外，癌症之治療亦指溫血動物身上產生抗血管生成效果。

根據本發明之另一方面，提供一包含內皮素受體拮抗

劑，或其醫藥上可接受之鹽類，和 5-HT_{1B/1D} 受體促效劑，或其醫藥上可接受之鹽類之套組；視需要依指示使用。

根據本發明另一方面，係提供一套組，其包含：

a) 一種內皮素受體拮抗劑，或其醫藥上可接受之鹽類，為第一單位劑型；

b) 一種 5-HT_{1B/1D} 受體促效劑，或其醫藥上可接受之鹽類，為第二單位劑型；且

c) 包含該第一、二劑型之容器；並視需要

d) 依指示使用。

根據本發明另一方面，係提供一套組，其包含：

a) 一種內皮素受體拮抗劑，或其醫藥上可接受之鹽類，合併醫藥上可接受之稀釋劑或載劑，為第一單位劑型；

b) 一種 5-HT_{1B/1D} 受體促效劑，或其醫藥上可接受之鹽類，為第二單位劑型；且

c) 包含該一、二劑型之容器；並視需要

d) 依指示使用。

根據本發明另一方面，係提供一包含內皮素受體拮抗劑，或其醫藥上可接受之鹽類，和 5-HT_{1B/1D} 受體促效劑，或其醫藥上可接受之鹽類，合併一醫藥上可接受之稀釋劑或載劑之醫藥組合物，用以治療癌症。

根據本發明另一方面，係提供一醫藥組合物，該醫藥組合物包含內皮素受體拮抗劑，或其醫藥上可接受之鹽類，合併一醫藥上可接受之稀釋劑或載劑之醫藥組合物，結合一包含 5-HT_{1B/1D} 受體促效劑，或其醫藥上可接受之鹽類，

合併一醫藥上可接受之稀釋劑或載劑之醫藥組合物，用以治療癌症。

該等醫藥組合物可製成適合口服藥之型式，如錠劑或膠囊(傳統或「即溶」)；適合注射(包括靜脈、皮下、肌肉、血管內和輸液)之無菌溶液、懸浮液或乳液；適合局部用藥之軟膏或乳霜；或適合直腸給藥之栓劑或經鼻給藥之形式包括鼻腔噴劑調配物。一般而言，上述組合物可用習知之方法來製備，其係使用習知之賦形劑並根據一般在本項技藝中已知之調配技術製備。

例如 5-HT_{1B/1D} 受體促效劑羅米促波坦(zolmitriptan)之調配物可根據 EP 486666, WO 01/39772, US 5,178,878, US 6,024,981 製成。

例如 ZD4054 可使用以下賦形劑調配成錠劑：

ZD4054；

單水乳糖(填充劑)；

可斯卡麥洛斯納鹽(Croscarmellose sodium)(崩解劑)；

普維酮(Povidone)(接合劑)；

硬脂酸鎂(潤滑劑)；

羥丙甲纖維素(Hypromellose)(膜衣成分)；

聚乙二醇300(膜衣成分)；及

二氧化鈦(膜衣成分)。

根據本發明之另一方面，係提供包含內皮素受體拮抗劑，或其醫藥上可接受之鹽類，和 5-HT_{1B/1D} 受體促效劑，或其醫藥上可接受之鹽類之套組；視需要依指示使用；用

於癌症治療上。

根據本發明另一方面，係提供一套組包含：

a) 一種內皮素受體拮抗劑，或其醫藥上可接受之鹽類，為第一單位劑型；

b) 一種 5-HT_{1B/1D} 受體促效劑，或其醫藥上可接受之鹽類，為第二單位劑；且

c) 包含該一、二劑形式之容器；並視需要

d) 依指示使用；

用於癌症治療上。

根據本發明另一方面，係提供一套組包含：

a) 一種內皮素受體拮抗劑，或其醫藥上可接受之鹽類，合併一醫藥上可接受之稀釋劑或載劑，為第一單位劑型；

b) 一種 5-HT_{1B/1D} 受體促效劑，或其醫藥上可接受之鹽類，為第二單位劑型；且

c) 包含該一、二劑形式之容器；並視需要

d) 依指示使用；

用於癌症治療上。

根據本發明之另一方面，係提供內皮素受體拮抗劑，或其醫藥上可接受之鹽類，合併 5-HT_{1B/1D} 受體促效劑，或其醫藥上可接受之鹽類，用於製造供治療溫血動物如人類癌症之醫藥品。

根據本發明之另一方面，係提供內皮素受體拮抗劑，或其醫藥上可接受之鹽類，合併 5-HT_{1B/1D} 受體促效劑，或其醫藥上可接受之鹽類，用於治療溫血動物如人類之癌症。

根據本發明之另一方面，此提供一醫藥組合物，其包含內皮素受體拮抗劑，或其醫藥上可接受之鹽類，和5-HT_{1B/1D}受體促效劑，或其醫藥上可接受之鹽類，用於治療癌症。

內皮素拮抗劑亦已知可用於治療心血管疾病或其他醫學症狀，例如高血壓、肺高血壓、鬱血性心臟衰竭、血脂異常症(dyslipidaemia)、動脈粥狀硬化、再狹窄(restenosis)、急性和慢性腎衰竭、缺血性中風、蜘蛛膜下腔出血、間歇性跛行、危肢缺血、氣喘、和一般手術或移植後器官衰竭。其亦可用於治療子癰先兆、早產、心肌梗塞、心絞痛、心律不整、心因性和內毒素休克、糖尿病、雷諾氏症(對稱性壞疽)、硬皮病、貝爾格氏病(血栓閉塞性血管炎)、全身性硬化症、支氣管炎、急性呼吸道窘迫症候群、肝硬化、骨質疏鬆症、克隆氏症(局部性迴腸炎)、潰瘍性結腸炎(血栓閉塞性血管炎)、激躁性腸症候群、尿失禁、偏頭痛、青光眼和關節炎。因此，本發明之組合物亦可用於該等疾病之治療。

再者，內皮素拮抗劑亦可用於不同起源和病因之疼痛的治療及/或預防，包括急性和慢性疼痛狀態。例如由化學、機械、輻射(包括曬傷)、熱(包括燒傷)、感染性或發炎性組織外傷或癌症引起之疼痛、術後疼痛、產後疼痛、和關節情況有關之疼痛(例如風濕性關節炎和骨性關節炎)、和牙齒情況有關之疼痛(例如齦齒和牙齦炎)、肌筋膜炎和下背痛、和骨骼異常有關之疼痛(例如骨質疏鬆症、惡性高血鈣症和佩吉氏病)及和運動傷害和扭傷有關之疼痛。

中樞或週邊源之神經病變疼痛症狀亦可用內皮素拮抗劑來治療，這些疼痛症狀之實例為和三叉神經痛有關之疼痛、和疱疹後神經痛(PHN)有關之疼痛、和糖尿病性單/多發性神經痛有關之疼痛、和脊髓外傷有關之疼痛、和中風後中樞神經(central post stroke)有關之疼痛、和多發性硬化症有關之疼痛，及和巴金森氏症有關之疼痛。

由其他內臟源引起之疼痛，如潰瘍、經痛、子宮內膜炎、激躁性腸症候群、消化不良等亦可由內皮素拮抗劑來治療或預防。

內皮素拮抗劑亦可用於神經痛或中樞神經疼痛症狀之口服治療。

因此，如本發明之另一方面，本發明之組合物亦將有效治療疼痛，包括本文上述所列之疼痛。

根據本發明之另一方面亦提供一種組合治療，包括給予有效量之內皮素受體拮抗劑，或其醫藥上可接受之鹽類，並視需要加入醫藥上可接受之稀釋劑或載劑，並結合有效量之5-HT_{1B/1D}受體促效劑，或其醫藥上可接受之鹽類，視需要加入醫藥可接受之稀釋劑或載劑，於需要該醫療治療之溫血動物(如人類)，供治療癌症之用。

對一溫血動物而言，內皮素受體拮抗劑(或其醫藥上可接受之鹽類)之正常投藥劑量為每日2.5 mg~1 g，吾人預期其即可達效治療劑量。然而此劑量必須依治療對象、投藥途徑和病情嚴重程度而定。因此，最佳劑量應由治療特定病患之醫師決定。特定言之，可將單位劑量少於每日250 mg之

內皮素受體拮抗劑，投予溫血動物。在本發明的另一方面，可將單位劑量少於每日130 mg之內皮素受體拮抗劑，投予溫血動物。在本發明的另一方面，可將單位劑量少於每日50 mg之內皮素受體拮抗劑，投予溫血動物。

5-HT_{1B/1D}受體促效劑，或其醫藥上可接受之鹽類，係以單位劑量正常給藥予溫血動物，如從約0.5毫克至15毫克(如0.5毫克、1.0毫克、2.5毫克、5.0毫克和10毫克)之有效成份。當5-HT_{1B/1D}受體促效劑為羅米促波坦(zolmitriptan)時，含2.5毫克或5毫克有效成份之習知錠劑調配物可用於口服給藥。然而，每日劑量將視治療宿主、特定給藥路徑、及接受治療之疾病嚴重度而改變。因此，最適劑量可由治療任何特定病患之醫師決定。

該二種藥物之劑量及比例必需如國家和國際指導方針(需定期地檢閱和修訂)所規定之方式組成，以符合最佳可能治療效果。

實驗

提供羅米促波坦(zolmitriptan)可有效治療ZD4054引發之頭痛的證據之臨床研究

此研究可用以評估健康的年輕志願者對多劑量，每日劑量為100 mg、50 mg和25 mg之ZD4054的安全性和耐受性。

100 mg之劑量有16位志願者(12位作用劑和4位安慰劑)。他們接受一100 mg ZD4054或安慰劑之單一劑量並在一星期後開始每日劑量。大多數接受ZD4054治療之受試者在3-5天之連續劑量內因為頭痛而停止給予劑量。接受ZD4054之

12位受試者中10位在某些階段(除醋胺酚之外及在某些給予依布普洛芬之例)會另外給予羅米促波坦(2.5 mg錠劑)。

注意：所有受試者於多劑量之第一天皆接受醋胺酚(在ZD4054第一次劑量後頭16小時每4小時給予1 g)，視情況需要給予止痛劑。

結果

七位病人注意到在治療期間至少在一階段中，羅米促波坦(Zolmitriptan)減輕其頭痛。在彼等七位病人中，後續之觀察值得注意：

受試者7：CTC二級頭痛發生在給予多劑量之第二天，以醋胺酚可得到些微改善。之後給予羅米促波坦(Zolmitriptan) (2.5 mg)，並在50分鐘後另給予2.5 mg，並於之後1.5小時後頭痛舒緩至CTC一級。

受試者10：在多劑量階段，第一劑量之後發生CTC一級頭痛，不管是否使用醋胺酚，第二天頭痛增加至CTC三級。在給予羅米促波坦(Zolmitriptan) (2.5 mg)後，頭痛減輕至CTC二級，在第三天頭痛再度增加至CTC三級。給予羅米促波坦(Zolmitriptan) 2.5 mg並在50分鐘另給予2.5 mg，2.5小時後頭痛減輕至CTC一級。

CTC級代表的是常見毒素準則(Common Toxicity Criteria)，CTC級之說明可見於國家健康局(NIH)第二版，DCTD, NCI, NIH, DHHS March 1998之文件中。

提供經鼻給予羅米促波坦(Zolmitriptan)可有效治療ZD4054引發之頭痛的證據之臨床研究

下列雙盲、安慰劑控制組交叉研究可用以評估經鼻給予羅米促波坦(zolmitriptan)，和安慰劑控制組比較後，在健康志願者身上紓解因給予ZD40545之急性給藥所引起之頭痛之有效性。

此研究亦可在比較服用ZD4054和安慰劑後，評估羅米促波坦(zolmitriptan)在噁心和/或嘔吐發生時之效果。

二十位健康男性受試者完成此研究。受試者將參與2個分開給予劑量、最少13天之治療期。在每一次治療期間，受試者將接受一單一口服劑量50 mg之ZD4054。頭痛開始約1小時後，受試者將接受5 mg經鼻給予羅米促波坦或相對之安慰劑。頭痛之強度和紓解將利用視覺類比表(Visual Analogui Scales)和描述評分表(Descriptive rating scales)評估(Onset of Action of ibuprofen in the Treatment of Muscle-Contraction Headache; B Schachtel et al; Headache 28:471-474, 1988; and Headache pain model for assessing and comparing the efficacy of over-the-counter analgesic agents; B Schachtel et al; Clin Pharmacol Ther:50:322-329, 1991)。其他舒緩藥物(醋胺酚)可依需要在羅米促波坦(zolmitriptan)/安慰劑治療後2小時給予。受試者將在比等第二次治療期間接受替代治療。

有效性之評估

研究期間志願者須對其頭痛之強度在一100 mm之視覺類比疼痛強度評分表上評分。紓解係定義為在羅米促波坦給藥後2小時得到減輕至輕微或無頭痛。

熟習此項技術者應明瞭，上述兩項之任一研究亦可以另一內皮素拮抗劑和/或5-HT_{1B/1D}受體促效劑進行。

伍、中文發明摘要：

5-HT_{1B/1D} 受體促效劑在治療或預防因服用內皮素受體拮抗劑引起之頭痛之用途；及包含內皮素受體拮抗劑和前述 5-HT_{1B/1D} 受體促效劑之組合物。

陸、英文發明摘要：

The use of a 5-HT_{1B/1D} receptor agonist in the treatment or prevention of headache that results from administering an endothelin receptor antagonist; and the combination, comprising an endothelin receptor antagonist and a 5-HT_{1B/1D} receptor agonist is described.

拾、申請專利範圍：

1. 一種 5-HT_{1B/1D} 受體促效劑或其醫藥上可接受之鹽類之用途，其係用於治療或預防因服用內皮素受體拮抗劑藥物或其醫藥上可接受之鹽類，所引起之頭痛。
2. 一種 5-HT_{1B/1D} 受體促效劑或其醫藥上可接受之鹽類之用途，其係在於製造供治療或預防溫血動物，如人，因服用內皮素受體拮抗劑藥物，或其醫藥上可接受之鹽類所引起之頭痛之醫藥品。
3. 一種醫藥組合物，其包含 5-HT_{1B/1D} 受體促效劑，或其醫藥上可接受之鹽類，合併醫藥上可接受之稀釋劑或載劑，可用於治療或預防因服用內皮素受體拮抗劑藥物或其醫藥上可接受之鹽類，所引起之頭痛。
4. 根據申請專利範圍第 1-3 項中任一項之用途，其中內皮素受體拮抗劑係選自羅米促波坦(zolmitriptan)、三馬促波坦(sumatriptan)、依拉促波坦(eletriptan)、佛法促波坦(frovatriptan)、那拉促波坦(naratriptan)、瑞拉促波坦(rizatriptan)及阿莫促波坦(almotriptan)或其醫藥上可接受之鹽類。
5. 根據申請專利範圍第 1-3 項中任一項之用途，其中 5-HT_{1B/1D} 受體促效劑為羅米促波坦，或其醫藥上可接受之鹽類。
6. 根據申請專利範圍第 1-3 項中任一項之用途，其中內皮素受體拮抗劑係選自 A-127722、艾剎森坦(atrasentan)(ABT-627)、BQ-123、BQ-788、BMS 182874、費洛普坦

(feloprentan)、BSF 420627、FR 139317、IPI-950、L-749,329、L-754,142、LU 110896、LU 110897、PD 156707、PD 155080、Ro 46-2005、波森坦(bosentan)(Ro 47-0203)、SB 217242、SB 209670、TAK-044、YM598、西塔森坦(sitaxsentan)(TBC11251)、ZD1611、安普森坦(ambrisentan)、太左森坦(tezosentan)、大入森坦(darusentan)、N-[[2'-[[[(4,5-二甲基-3-異噁唑基)胺基]磺基]-4-(2-噁唑基)[1,1'-二苯基]-2-基]甲基]-N,3,3-三甲基丁醯胺和N-(3-甲氧基-5-甲基吡啶-2-基)-2-(4-[1,3,4-噁重氮基-2-基]苯基)吡啶-3-磺醯胺(ZD4054)或其醫藥上可接受之鹽類。

7. 根據申請專利範圍第1-3項中任一項之用途，其中內皮素受體拮抗劑係選自ZD4054。
8. 一種組合，其包含內皮素受體拮抗劑，或其醫藥上可接受之鹽類，及一種5-HT_{1B/1D}受體促效劑，或其醫藥上可接受之鹽類。
9. 根據申請專利範圍第8項之組合，其中內皮素受體拮抗劑係選自A-127722、艾剎森坦(Atrasentan)(ABT-627)、BQ-123、BQ-788、BMS 182874、費洛普坦(feloprentan)、BSF 420627、FR 139317、IPI-950、L-749,329、L-754,142、LU 110896、LU 110897、PD 156707、PD 155080、Ro 46-2005、波森坦(bosentan)(Ro 47-0203)、SB 217242、SB 209670、TAK-044、YM598、西塔森坦(sitaxsentan)(TBC11251)、ZD1611、安普森坦

(ambrisentan)、太左森坦(tezosentan)、大入森坦(darusentan)、N-[[2'-[[[(4,5-二甲基-3-異噁唑基)胺基]磺基]-4-(2-噁唑基)[1,1'-二苯基]-2-基]甲基]-N,3,3-三甲基丁醯胺和N-(3-甲氧基-5-甲基吡咩-2-基)-2-(4-[1,3,4-噁重氮基-2-基]苯基)吡啶-3-磺醯胺(ZD4054)或其醫藥上可接受之鹽類。

10. 根據申請專利範圍第8或9項之組合，其中5-HT_{1B/1D}受體促效劑係選自羅米促波坦(zolmitriptan)、三馬促波坦(sumatriptan)、依拉促波坦(eltriptan)、佛法促波坦(frovatriptan)、那拉波坦(naratriptan)、瑞拉波坦(rizatriptan)及阿莫促波坦(almotriptan)或其醫藥上可接受之鹽類。
11. 根據申請專利範圍第8或9項之組合，其中內皮素受體促效劑為ZD4054，或其醫藥上可接受之鹽類，及5-HT_{1B/1D}受體促效劑為羅米促波坦(zolmitriptan)，或其醫藥上可接受之鹽類。
12. 根據申請專利範圍第8或9項之組合，其係用作為醫藥品。
13. 一種醫藥組合物，其包含根據申請專利範圍第8或9項之組合，合併醫藥上可接受之稀釋劑或載劑。
14. 一種根據申請專利範圍第8或9項之組合之用途，其係用於製造供治療溫血動物(如人類)癌症之醫藥品。
15. 一種根據申請專利範圍第8或9項之組合之用途，其係供製造用於溫血動物(如人類)身上產生抗血管生成效果之

醫藥品。

16. 根據申請專利範圍第14項之用途，其中該癌症為食道癌、骨髓細胞瘤、肝細胞、胰臟、子宮頸癌、尤恩氏瘤(內皮性骨髓瘤)、神經母細胞瘤、卡波西肉瘤、卵巢癌、乳癌、大腸直腸癌、前列腺癌、膀胱癌、黑色素瘤、肺癌-非小葉性肺癌(NSCLC)和小葉性肺癌(SCLC)、胃癌、頭和頸癌、腎癌、腦癌、淋巴瘤和血癌。
17. 根據申請專利範圍第14項之用途，其中該癌症為前列腺癌。
18. 根據申請專利範圍第14項之用途，其中該癌症在轉移狀態。
19. 根據申請專利範圍第14項之用途，其中該癌症在非轉移狀態。
20. 根據申請專利範圍第14項之用途，其中該癌症為可產生骨骼轉移之腎癌、淋巴腺癌、肺癌、乳癌或前列腺癌。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)