

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 31/4439



## [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00103448.0

A61P 35/00

[45] 授权公告日 2003 年 9 月 17 日

[11] 授权公告号 CN 1121218C

[22] 申请日 2000.3.8 [21] 申请号 00103448.0

[71] 专利权人 台湾东洋药品工业股份有限公司  
地址 中国台湾

[72] 发明人 黄纯莹 彭汪嘉康 陈立宗 刘沧梧  
张俊彦 许明珠

[56] 参考文献

US5629327A 1997.05.13 A61K31445

审查员 李 钢

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司  
代理人 过晓东

权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 2 页

[54] 发明名称 酚胺哌啶酮在治疗肝细胞癌的药物  
组合物中的应用

[57] 摘要

本发明主要涉及用于治疗肝癌的药物组合物，  
其包括酚胺哌啶酮及药物学上可接受的载剂。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、 酰胺哌啶酮在制备用于治疗肝细胞癌的药物组合物中的应用。

2、如权利要求 1 所述的应用，其中酰胺哌啶酮的有效量为 30 至 1200 毫克。

3、如权利要求 2 所述的应用，其中酰胺哌啶酮的有效量为 50 至 800 毫克。

4、如权利要求 1 所述的应用，其中所述肝细胞癌是转移性或局部治疗失败的肝细胞癌。

5、如权利要求 1 所述的应用，其中所述组合物可进一步合并其他治疗肝细胞癌的药物共同使用，包括抗癌化学药物、激素、生物反应修饰剂或其他血管生成抑制剂，或合并免疫疗法或基因疗法共同使用。

6、如权利要求 1 所述的应用，其中所述组合物可作为确定性局部肝细胞癌治疗方法的辅助性治疗剂。

7、如权利要求 6 所述的应用，其中所述确定性局部肝细胞癌治疗方法为酒精疗法、手术、经导管动脉化学栓塞或冷冻疗法。

## 酞胺哌啶酮在治疗肝细胞癌的药物组合物中的应用

酞胺哌啶酮 (Thalidomide) 最初于 1953 年被合成，其被广泛地使用作为镇静剂及预防妊娠性呕吐。在 1963 年时，因发现怀孕初期妇女使用后常会产下胎儿畸形，如短肢畸形 (phocomelia)，而被欧美国家所禁用。

然在近年的研究显示，发现酞胺哌啶酮具有免疫调节的效果，可治疗与免疫系统相关的疾病，如 Arch Dermatol. 1993, vol. 129, p. 1548-1550 叙述使用酞胺哌啶酮治疗皮肤红斑狼疮；The Journal of Rheumatology, 1989, 16, p. 158-163 叙述使用酞胺哌啶酮治疗顽固性红斑狼疮；Arch. Dermatol. 1990, vol. 126, p. 923—927 叙述酞胺哌啶酮用于治疗贝赫切特综合症 (Behcet's syndrome)；Journal of Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1999, vol. 28, p. 214-216 叙述使用酞胺哌啶酮治疗治疗局限性回肠类 (Cronh's disease)；及 Journal of Rheumatology, 1998, vol. 25, p. 964-969 叙述使用酞胺哌啶酮治疗治疗风湿性关节炎。除此之外，美国专利第 5,593,990 号和第 5,629,327 号则揭示酞胺哌啶酮可有效抑制血管生成；美国专利第 5,654,312 号则揭示使用酞胺哌啶酮治疗炎症及自体免疫性皮肤病的方法。另外，The Journal of Infectious Diseases, 1993, 169, p. 408-414 则教示酞胺哌啶酮能有效抑制分泌肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrotic factor-alpha, TNF-  $\alpha$ )。Anti-Cancer Drugs, 1996, 7, p.

339-343 的研究显示酞胺哌啶酮能有效抑制由纤维母细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor) 诱发的血管生成。酞胺哌啶酮亦被广泛地应用进行治疗血管性强而化学治疗效果不佳的恶性肿瘤的临床试验，如美国专利第 5,696,092 揭示用于抑制内皮细胞来源癌症的转移，特别是前列腺癌。上述的现有技术中，并未有任何文献或专利教示酞胺哌啶酮可特定用于治疗肝细胞癌。

至今，临幊上尚未有任何一种药物可有效地治疗肝细胞癌。转移性或局部疗法失败的肝细胞癌患者，其存活期仅有 3 至 4 个月。现今对转移性或局部治疗失败的肝细胞癌疗法，仍以全身性化学治疗为主，例如使用多柔比星 (Doxorubicin)、高剂量的他莫昔芬 (Tamoxifen) 合并多柔比星或 EA-PFL 等。该等药剂的缓解率虽可达 15 至 30%，然因多数肝细胞癌患者常伴随有肝硬化及其并发症（如白血球下降、血小板下降或肝功能代偿不全），致无法使用全身性化学治疗。化学治疗无法有效地延长整体患者的存活期。

本发明乃以酞胺哌啶酮具有治疗转移性和局部性治疗失败的肝细胞癌，意外地发现酞胺哌啶酮对此难以治疗的癌症具有良好的治疗效果，包括血清中甲胎蛋白浓度快速明显地下降，肿瘤的缩小及患者症状的减轻，而无明的严重副作用，如骨髓抑制或肝脏毒性。

本发明主要目的是提供一种用于治疗肝细胞癌的药物组合物。

本发明另一目的是提供一种用于治疗转移性或局部治疗失败的肝细胞癌的药物组合物，其包括酞胺哌啶酮及药物学上可接受的载剂。

本发明的另一目的是提供一种作为确定性局部肝细胞癌治疗方法

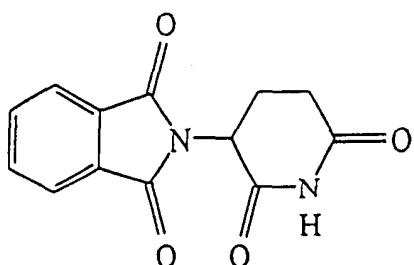
的辅助性治疗的药物组合物，如酒精注射疗法、手术或经导管动脉化学栓塞（TACE, Transcatheter Arterial Chemoembolization）。

以下将结合附图对本发明进行更为详细的说明，在附图中：

图 1 为实例一中患者接受酰胺哌啶酮治疗前与治疗后腹部的计算机体层摄影。左上图及右上图：酰胺哌啶酮治疗前，腹部计算机体层摄影显示患者左右两侧肝叶内有弥漫性的肝细胞癌浸润其中，可见动脉血管栓塞后余留的脂醇（lipidol），右上图中可见左侧肝叶内有一 5 厘米×5 厘米的肿块型指标病灶（massive type index lesion）。此时病患血清中甲胎蛋白浓度为 4335 微克/毫升。左下图及右下图：酰胺哌啶酮治疗后，腹部计算机体层摄影显示病患左右两侧肝叶内弥漫性的肝细胞浸润已大部分消失。右上图中可见左侧肝叶内的肿块型指标病灶已缩小至 3 厘米×3 厘米。此时病患血清中甲胎蛋白浓度为 1501 微克/毫升。另外，影像内可见有腹水的存在，经腹部穿刺抽水检查，证实为自发性细菌性腹膜炎，并未见肝细胞癌的存在。

图 2 为酰胺哌啶酮治疗前后病患血清中甲胎蛋白浓度的变化。

用于本发明的酰胺哌啶酮化学名为 2—(2, 6—二氧代—3—哌啶基) —1H—异吲哚—1, 3—(2H) 二酮，其为白色结晶性粉末，无臭无味，熔点为 269 至 271℃，微溶于水、甲醇、乙醇或丙酮。其化学结构式如下：



用于本发明药物组合物的“治疗有效量”，是指当给药需要此等治疗的哺乳动物时，足以进行如上述定义的治疗时的用量。医疗有效量将随治疗的个体及病症、该个体的体重与年龄、病症的严重性、给药方式等等而定，此点很容易由本领域技术人员决定。用于本发明的药物组合物中治疗有效量的酞胺哌啶酮通常为 30 至 1200 毫克，较佳为 50 至 800 毫克，更佳为 100 至 500 毫克。

本发明的药物组合物可与其他治疗肝细胞癌的药物合并使用，例如抗癌化学药物、激素、生物反应修饰剂 (biological response modifier)、其他血管生成抑制剂 (angiogenesis inhibitor)、免疫抑制剂或基因治疗剂。

本发明的药物组合物可利用多种途径给药，包括：经口、直肠、皮肤、皮下、静脉内、肌内及鼻内。此等化合物呈注射用组合物及口服组合物均有效。

本发明含有酞胺哌啶酮的药物组合物治疗肝细胞癌的疗效，已获得临床观察的支持。

患者为一 44 岁男性，有 C 型肝炎的病史，于 1998 年 12 月就医检查诊断罹患肝细胞癌而接受经动脉血管栓塞治疗。1999 年 3 月及 6 月再接受经动脉血管栓塞治疗，因腹部计算机体层摄影及消化道钡剂造影，怀疑肝细胞癌可能侵犯右侧结肠及十二指肠。患者于 1999 年 7 月至 9 月间接受右叶肝细胞的放射线治疗，因治疗一个月后，患者血清中甲胎蛋白由治疗前 105 上升至 535 微克/毫升，且追踪的核磁共振扫描检查发现患者的肝细胞癌有恶化且并发门静脉的肿瘤栓塞情形。患

者于 10 月中接受第四次经动脉血管栓塞，此时其血清中甲胎蛋白浓度为 1572 微克/毫升。11 月追踪腹部计算机体层摄影显示患者两叶肝脏均有广泛的肝细胞浸润（如图 1 的左上图及右上图），且有食道及胃静脉瘤，肝内门静脉及主门静脉肿瘤栓塞。血清中甲胎蛋白浓度上升至 4335 微克/毫升，且肝功能恶化至总胆红素 9.2 毫克%，GOT/GPTO 253/115 IU，碱性磷酸酶为 239 单位/升。因患者的肝功能已极度恶化，不适合再接受经静脉血管栓塞或化学治疗，故开始给药酰胺哌啶酮 100 毫克，每日二次。治疗 2 周后，患者右上腹肿痛情形获得大幅改善。4 周后，其血清中甲胎蛋白降至 1501 微克/毫升，总胆红素为 10.2 微克%，GOT/GPTO 184/102 IU，碱性磷酸酶为 203 单位/升。同时追踪计算机体层摄影显示，两叶肝细胞癌有明显缓解（如图 1 的左下图及右下图）。但同时有腹水的产生，经腹部穿刺抽取腹水检查证实为自发性腹膜炎，而未见肝细胞癌的存在，经施予抗生素治疗其自发性腹膜炎后，患者目前仍持续接受酰胺哌啶酮的治疗。血清中甲胎蛋白浓度的变化由图 2 可知，经酰胺哌啶酮治疗后，甲胎蛋白浓度明显地下降。

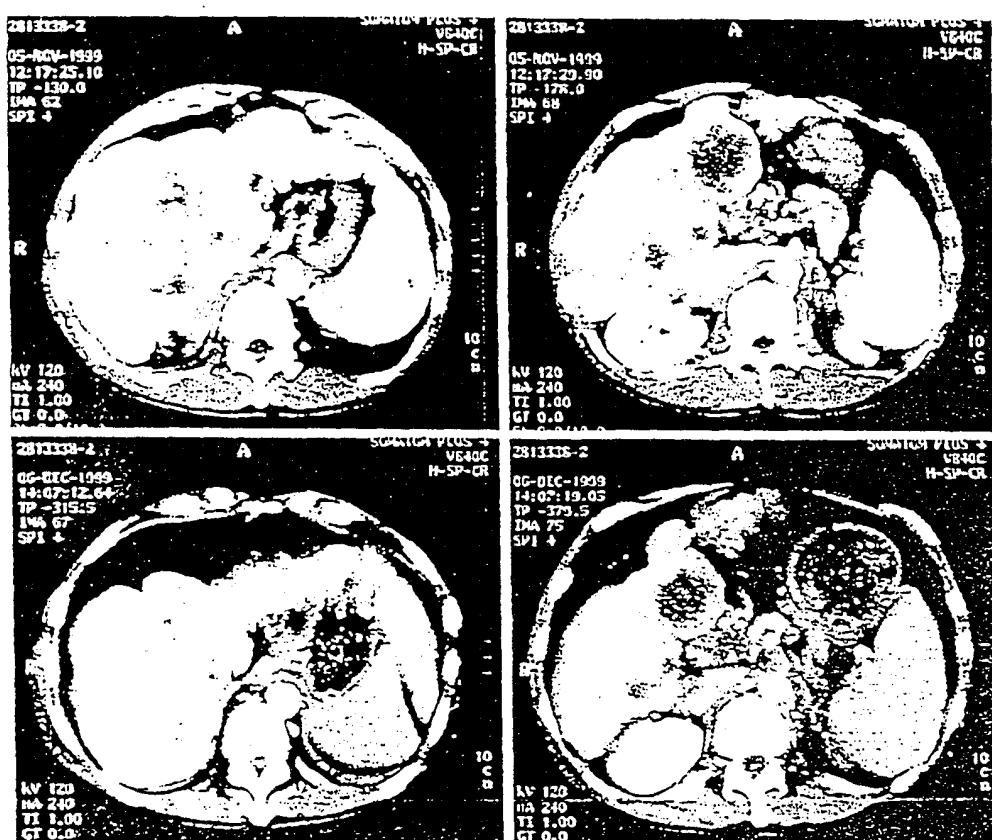


图 1

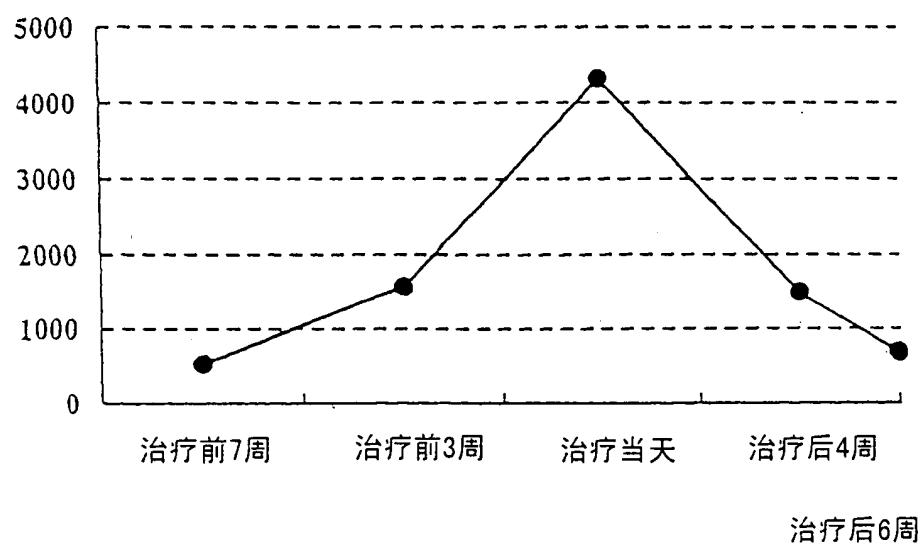


图2