



- (21)申請案號：098103342 (22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 01 月 23 日
- (51)Int. Cl. : *A61K9/127 (2006.01)* *A61K47/30 (2006.01)*
A61K31/282 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*
- (30)優先權：2008/01/30 日本 2008-19141
 2008/12/01 日本 2008-306072
- (71)申請人：國立大學法人德島大學(日本) THE UNIVERSITY OF TOKUSHIMA (JP)
 日本
 大鵬藥品工業股份有限公司(日本) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
 日本
- (72)發明人：石田龍弘 ISHIDA, TATSUHIRO (JP)；際田弘志 KIWADA, HIROSHI (JP)
- (74)代理人：惲軼群；陳文郎
- (56)參考文獻：
 CN 1964707A
- 審查人員：傅玉妃
- 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：10 共 37 頁

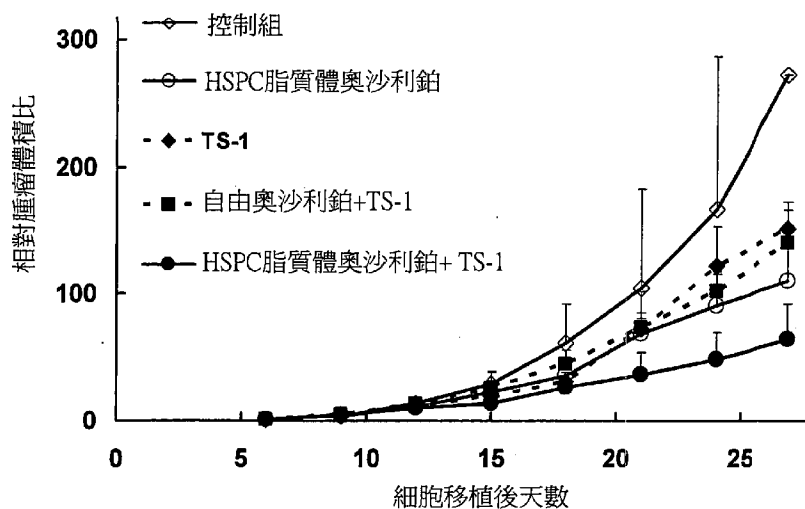
(54)名稱

由奧沙利鉑(Oxaliplatin)脂質體製劑組成之抗癌效果增強劑及包含該製劑之抗癌劑

(57)摘要

本發明課題係進一步增強奧沙利鉑與替加氟、吉美拉西、奧替拉西鉀(Tegafur·Gimeracil·Oteracil Potassium)混合劑併用時的抗癌效果，依據本發明，藉由將奧沙利鉑作成脂質體製劑，在與替加氟·吉美拉西·奧替拉西鉀混合劑併用時，可在不增強副作用的情況下，顯著增強抗癌效果。

第3圖



公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98103342

A61k 9/27 (2006.01)

※申請日：98.1.23

※IPC 分類：

A61k 47/30 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61k 31/282 (2006.01)

A61p 35/00 (2006.01)

由奧沙利鉑(Oxaliplatin)脂質體製劑組成之抗癌效果增強劑及包含該製劑之抗癌劑

二、中文發明摘要：

本發明課題係進一步增強奧沙利鉑與替加氟、吉美拉西、奧替拉西鉀(Tegafur · Gimeracil · Oteracil Potassium)混合劑併用時的抗癌效果，依據本發明，藉由將奧沙利鉑作成脂質體製劑，在與替加氟·吉美拉西·奧替拉西鉀混合劑併用時，可在不增強副作用的情況下，顯著增強抗癌效果。

三、英文發明摘要：

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (3) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明是有關於由含有奧沙利鉑(Oxalipatin)之脂質體
5 製劑所組成之抗癌效果增強劑及含有該脂質製劑之抗癌劑。

【先前技術】

發明背景

目前為止，為了治療癌症，開發了許多藥物使用於醫
療。例如，替加氟(Tegafur)是在活體內受到活性化而緩緩
10 釋出活體本體之5-氟尿嘧啶(5-fluoroUracil；以下稱5-FU)
之藥劑，可減輕5-FU中的毒性或副作用。該替加氟
($C_8H_9FN_2O_3$)、吉美拉西($C_5H_4ClNO_2$)及奧替拉西鉀
($C_4H_2KN_3O_4$)之三劑混合劑(商品名：TS-1，替加氟：吉美
拉西：奧替拉西鉀(莫耳比=1:0.4:1)大鵬藥品工業(股)製，
15 以下稱TS-1)，因為吉美拉西具有5-FU的分解阻礙作用，因
此抗癌效果更加增強。又，該混合劑中，隨著替加氟與吉
美拉西兩劑造成的抗癌效果增強，消化管毒性恐也隨之提
升，但是，奧替拉西鉀可特異地抑制該消化管毒性提升，
藉此而治療效果提升。如此，TS-1對各種癌症治療有所貢
20 獻(參考專利文獻1)。

然而，當前需要的是，可使癌症患者的生存期間延長
之更高治療效果的藥劑或治療法。基於該目的，目前也正
在進行將抗癌作用的顯現機制或副作用種類各異的多數藥
劑組合投藥，試圖藉此提升治療成績(併用療法)，有數種併

用療法在治療成績的提升上有所貢獻(參考專利文獻2、3及4)。例如，奧沙利鉑以單劑之抗癌效果很低，因此使用在與其他藥劑的併用療法上，作為併用療法者，5-FU及甲醯四氫葉酸(Leucovorin，以下稱LV)之併用療法(FOLFOX)已屬世界性廣泛使用者(參考非專利文獻1、2及3)。但是，FOLFOX其操作繁雜，因此隨著持續靜脈注射之限制帶來的患者GOL低下、或高額的治療費用等都造成問題，全世界正研討確立使用奧沙利鉑的更佳併用療法。其中之一是屬經口氟化嘧啶系抗癌劑之capecitabine (商品名：Xeloda；截瘤達)與奧沙利鉑之併用療法(XELOX)，有報告指出，其具有與FOLFOX幾乎同等的抗癌效果(參考非專利文獻4)。又有新嘗試指出，藉由併用TS-1與奧沙利鉑，可顯著增大抗癌效果，這種情況下的治療法，抗癌效果相較於併用capecitabine，也展現出很高的有效性(參考專利文獻5)，但是仍尋求更高的治療效果。

如前所述，奧沙利鉑以單劑使用的抗癌效果很低。像這樣，抗癌劑無法發揮治療效果的原因之一，可舉抗癌劑對腫瘤組織的選擇性低。在投藥抗癌劑時，有可能會迅速從血中消失，而分布到標的以外的臟器，而未必一定可有效集結於腫瘤組織。因此，很多抗癌劑無法充分發揮對腫瘤組織的抗癌作用，又，屢屢伴隨著所不期望之對正常組織的作用(副作用)，引起重篤的毒性。如何增強抗癌劑的效果，是現在癌化學療法的重要課題，因而積極尋求使藥物有效聚集到腫瘤組織的藥物送達系統(DDS, Drug Delivery

System)的開發。

脂質體是以活體成分來源的磷脂質為主成分的閉鎖小胞(closed vesicle)，具有投藥於活體時的毒性、抗原性低的特徵。又，藉由將藥物封入脂質體內，展現出使該藥物的血中穩定性及活體內分布產生變化，而改善朝標的組織的到達性(參考專利文獻6、7、8、及非專利文獻5)。又，已知癌組織中大量存在的增生血管之血管壁相較於既存的血管之血管壁，其透過性高，粒子徑100~200nm的脂質體等小胞很容易集結於癌組織。

- 10 【專利文獻1】日本專利第2614164號公報
 【專利文獻2】日本專利第2557303號公報
 【專利文獻3】日本特開平8-169825號公報
 【專利文獻4】日本特開2002-205945號公報
 【專利文獻5】國際公開WO2005/120480號公報
- 15 【專利文獻6】國際公開WO95/24201號公報
 【專利文獻7】日本專利第3415131號公報
 【專利文獻8】日本特開2006-248978號公報
 【非專利文獻1】Journal of Clinical Oncology、Vol.22、
 23-30、2004
- 20 【非專利文獻2】Journal of Clinical Oncology、Vol.21、
 2059-2069、2003
 【非專利文獻3】Journal of Clinical Oncology、Vol.18、
 2938-2947、2000
 【非專利文獻4】Journal of Clinical Oncology、Vol.22、

2084-2091、2004

【非專利文獻5】Journal of Liposome Research、Vol.4、
667-687、1994

5 【非專利文獻6】Drug Delivery System、Vol.14、
433-447、1999

【發明內容】

發明揭示

發明欲解決之課題

10 本發明目的係，在不使替加氟·吉美拉西·奧替拉西
鉀混合劑之毒性提升的狀況下，提高抗癌效果。又，本發
明目的係提供一種相較於替加氟·吉美拉西·奧替拉西鉀
混合劑與含有奧沙利鉑的抗癌劑，抗癌效果更高的抗癌劑
及套組。

用以欲解決課題之手段

15 本發明人有鑑於此現狀，為了開發有助於患者生存期
間更加延長的癌治療法而反覆研究，結果發現，將鉑錯合
物之順草酸鹽(1R,2R-二胺基環己烷)鉑(II)(一般名：奧沙利
鉑，1-OHP，商品名：益樂鉑定(Eloxatin)或艾普勒(Elplat)，
以下稱奧沙利鉑)穩定地封入脂質體內，藉由適當調整脂質
20 體的尺寸等，而成功調製出奧沙利鉑封入脂質體，將之與
替加氟·吉美拉西·奧替拉西鉀混合劑併用，就可在不增
強副作用之下顯著增強抗癌效果，因而完成本發明。

亦即，本發明係提供下述抗癌效果增強劑、抗癌劑及
抗癌劑套組等。

1. 一種抗癌劑，係組合有：於脂質體中封入奧沙利鉑之脂質體製劑、與替加氟·吉美拉西·奧替拉西鉀混合劑而成者。

5 2. 如第1項之抗癌劑，其中構成前述脂質體的脂質成分之至少1種為磷脂質。

3. 如第2項之抗癌劑，其中前述脂質體的膜表面為聚乙二醇、聚丙三醇或陽離子化脂質所改質。

4. 如第1~3項中任一項之抗癌劑，其中奧沙利鉑相對於1莫耳替加氟的使用比例為0.1~5莫耳。

10 5. 如第1項之抗癌劑，其中在替加氟·吉美拉西·奧替拉西鉀混合劑中，吉美拉西相對於1莫耳替加氟的混合比例為0.1~5莫耳，奧替拉西鉀相對於1莫耳替加氟的混合比例為0.1~5莫耳。

15 6. 如第1項之抗癌劑，該抗癌劑為含有奧沙利鉑而成的脂質體製劑與替加氟·吉美拉西·奧替拉西鉀混合劑所形成之套組。

20 7. 如第1項之抗癌劑，其中前述脂質體製劑係藉由靜脈內、腹腔內、肌肉內及皮下的投藥途徑進行投藥，替加氟·吉美拉西·奧替拉西鉀混合劑係藉由經口的投藥途徑進行投藥。

8. 一種抗癌效果增強劑，係用以使在治療上為有效量的替加氟·吉美拉西·奧替拉西鉀混合劑的抗癌活性增強者，該抗癌效果增強劑為於脂質體中封入用以增強抗癌效果為有效量的奧沙利鉑之脂質體製劑。

9. 如第8項之抗癌效果增強劑，其中構成前述脂質體的脂質成分之至少1種為磷脂質。

10. 如第9項之抗癌效果增強劑，其中前述脂質體的膜表面為聚乙二醇、聚丙三醇或陽離子化脂質所改質。

5 11. 如第8~10項中任一項之抗癌效果增強劑，其中奧沙利鉑相對於1莫耳替加氟的使用比例為0.1~5莫耳。

12. 如第8項之抗癌效果增強劑，其中在替加氟·吉美拉西·奧替拉西鉀混合劑中，吉美拉西相對於1莫耳替加氟的混合比例為0.1~5莫耳，奧替拉西鉀相對於1莫耳替加氟的混合比例為0.1~5莫耳。

10

13. 一種於脂質體中封入奧沙利鉑之脂質體製劑及替加氟·吉美拉西·奧替拉西鉀混合劑的用途，係用於製造抗癌劑。

14. 一種於脂質體中封入奧沙利鉑之脂質體製劑的用途，係用於製造抗癌效果增強劑。

15

15. 一種癌治療方法，係將於脂質體中封入奧沙利鉑之脂質體製劑及替加氟·吉美拉西·奧替拉西鉀混合劑的有效量，投藥於癌患者。

發明效果

20 本發明的抗癌效果增強劑，相較於奧沙利鉑，可在不使替加氟、吉美拉西及奧替拉西鉀三劑混合劑的毒性上升之下，提高抗癌效果，因此，本發明的抗癌劑及抗癌劑套組，相較於替加氟、吉美拉西及奧替拉西鉀三劑混合劑與奧沙利鉑的併用療法，雖然毒性同等，但卻展現出高抗癌

效果這個顯著的效果。因此，本發明可期待應用於使癌患者生存期間更加延長這類治療效果高的治療法上。

圖式簡單說明

- 第1圖是顯示試驗例1的相對腫瘤增殖比之圖。
- 5 第2圖是顯示試驗例1的老鼠之體重變化之圖。
- 第3圖是顯示試驗例2的相對腫瘤增殖比之圖。
- 第4圖是顯示試驗例2的老鼠之體重變化之圖。
- 第5圖是顯示試驗例3的老鼠生存日數之圖。
- 第6圖是顯示試驗例4的老鼠生存日數之圖。
- 10 第7圖是顯示試驗例5的相對腫瘤增殖比之圖。
- 第8圖是顯示試驗例6的相對腫瘤增殖比之圖。
- 第9圖是顯示試驗例6的老鼠之體重變化之圖。
- 第10圖是顯示試驗例7的老鼠生存日數之圖。

【實施方式】

15 用以實施發明之最佳形態

(1)抗癌效果增強劑

本發明是提供一種抗癌效果增強劑，其係在由脂質成分構成的脂質體中，將有效量的奧沙利鉑封入以增強抗癌效果之脂質體製劑，可使對治療為有效量的替加氟·吉美拉西·奧替拉西鉀混合劑之抗癌活性增強者。

20

(1-1脂質體製劑)

奧沙利鉑

奧沙利鉑是含有鉑的錯合物，乃公知的化合物。奧沙利鉑具有藉由結合於癌細胞之DNA，引發DNA機能障礙及

DNA股斷裂，而使癌細胞死滅的作用。奧沙利鉑可依循公知的方法例如日本特公昭60-41077號所記載的方法來製造。

脂質體

本發明的脂質體製劑中所使用的脂質體，是使屬於細胞膜構成成分的磷脂質分散於水中而形成的具有由脂質雙層膜所包圍之內水相 (Internal Water Phase) 部分的閉鎖小胞，依據尺寸及脂質雙層膜數量不同，分成三種種類，即：多層狀脂質體 (Multilamellar Vesicle; MLV)、單層大脂質體 (Large Unilamellar Vesicle; LUV)、及單層小脂質體 (Small Unilamellar Vesicle; SUV) 三種。本發明中可使用任一種類的脂質體。本發明的脂質體必須在活體內投藥前及投藥後形成穩定的脂質體結構。作為構成脂質體的磷脂質，可選自於：氫化精製蛋黃卵磷脂 (相轉移溫度 50°C ，以下稱 HEPC)、氫化精製大豆卵磷脂 (相轉移溫度約 55°C ，以下稱 HSPC)、二棕櫚醯卵磷脂 (相轉移溫度約 41°C ，以下稱 DPPC)、二硬脂醯基卵磷脂 (相轉移溫度約 58°C ，以下稱 DSPC)、及 1-棕櫚醯基-2-油醯基卵磷脂 (相轉移溫度 -3°C ，以下稱 POPC)，較適宜者可舉 HEPC、HSPC、DPPC、DSPC。

本說明書中，所謂氫化蛋黃卵磷脂，是指在蛋黃來源的卵磷脂中添加氫而氫化之物。在適當的實施形態中，作為氫化蛋黃卵磷脂者，例如可舉以醯基部分為碳數 16~18 的飽和直鏈脂肪酸來源的醯基之卵磷脂作為主成分之物。又，本發明中，所謂氫化精製蛋黃卵磷脂，是指將氫化蛋黃卵磷脂精製之物，例如，使用純度 80% 以上者，又宜為

純度90%以上者。

本說明書中，所謂氫化大豆卵磷脂，是指在大豆來源的卵磷脂中添加氫而氫化之物。在適當的實施形態中，作為氫化大豆卵磷脂者，例如可舉以醯基部分為碳數16~18的飽和直鏈脂肪酸來源的醯基之卵磷脂作為主成分之物。又，本發明中，所謂氫化精製大豆卵磷脂，是指將氫化大豆卵磷脂精製之物，例如，使用純度80%以上者，又宜為純度90%以上者。

這些磷脂質可使用1種或混合使用2種以上。藉由使用相轉移溫度不同的磷脂質，可改變脂體的脂質雙層膜的流動性，可根據藥物封入率、製劑中的穩定性、投藥後的活體內動態等點，選擇最適當的磷脂質。

本發明中所使用的脂質體，除該等磷脂質，宜再混合使用已有報告指出可改善脂質體穩定性的膽甾醇或其衍生物等穩定劑。甚且，可因應需要，將脂質體的膜表面，以含有聚乙二醇、聚丙三醇、胺基、脘基、胍基等鹼性官能基的脂質（以下稱陽離子化脂質。例如，DC-6-14(0,0'-ditetradecanoyl-N-(alpha-trimethyl ammonio acetyl)diethanolamine chloride)等）、胜肽、凝集素、抗體、糖質、醣蛋白、糖脂質等配位子改質，藉此進一步改善脂質體的血中穩定性、組織分布、朝腫瘤組織的移行性等。本發明中，「聚乙二醇」中不僅是未取代的聚乙二醇，也包含業已由適當取代基所取代之物（例如，1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine-n-[methox

y(polyethylene glycol)-2000]等，以下亦僅記載為聚乙二醇衍生物)，該聚乙二醇衍生物可廣泛使用通常用來提高脂質體穩定性之物。同樣的，本發明中，「聚丙三醇」中不僅是未取代的聚丙三醇，也包含業已由適當取代基所取代之物
5 (PG-DSPE等，以下亦僅記載為聚丙三醇衍生物)，該聚丙三醇衍生物可廣泛使用通常用來提高脂質體穩定性之物。又，作為等張化劑者，可添加例如丙三醇、葡萄糖、氯化鈉等。甚且，亦可添加對羥苯甲酸酯類、氯丁醇、苯甲醇、丙二醇等防腐劑。

10 脂質體製劑

本發明的脂質體製劑可藉由公知的方法來調製。公知的脂質體製劑的調製方法，可舉例如逆相蒸發法(reverse phase evaporation)(Proc. Natl. Acad. Sci, USA、Vol.75、4194、1978、國際公開WO97/48398號公報)、凍結融解法
15 (Freeze-Thawing Method)(Arch. Biochem, biophys、Vol.212、186、1981)、pH 梯度法 (pH-gradient method)(Biochem. Biophys. Acta、Vol.816、294、1985、特開平7-165560號公報)等。

該等之中，藉逆相蒸發法所進行之本發明脂質體製劑
20 的調製方法，例如，將脂質成分溶解於氯仿、乙醚、乙醇等溶媒後，置入茄型燒瓶中，在減壓下餾去溶媒，而形成脂質薄膜。接著，添加氯仿/二乙醚=1/2混合液，溶解薄膜。在此添加藥物的水溶液，於25°C進行15分鐘超音波處理，使之乳化(emulsion)。接著，一面摻雜渦流，一面以蒸發器

在約1小時減壓下使有機溶媒部分餾去，使之從w/o乳膠轉相成o/w乳膠，而形成脂質體，可同時將藥物封入脂質體。藉由以上的操作，即可將藥物封入脂質體內部。

有報告指出，脂質體的粒子尺寸會給予內包之藥物的活體內分布、朝腫瘤組織的送達性有很大的影響(Biol. Pharm. Bull、Vol. 17、935、1994)。因此，本發明中，為了使藥物內包脂質體的粒子徑適當化且均勻化，故最好進行篩分處理，例如，藉由進行使用生物干擾者(Biodisruptor)(日本精機社製等)的超音波處理、或利用超微粒化裝置(Nanomaizer)(吉田機械興業)等的高壓乳化處理，調節成平均粒子徑約100~200nm。或者，在氮氣加壓下，利用各種聚碳酸酯薄膜濾器將脂質體篩分(0.4 μ m, 0.2 μ m, 0.1 μ m, 0.08 μ m)，藉以調節成平均粒子徑約100~300nm。

又，本發明中，所謂「平均粒子徑」是表示利用NICOMP 370 HPL submicron particle analyzer(Particle Sizing System社製)，以光散射法獲得的平均粒子徑。

甚且，可因應需要，將脂質體的膜表面，以含聚乙二醇、聚丙三醇、陽離子化脂質、胜肽、凝集素、抗體、糖質、醣蛋白、糖脂質等配位子改質，藉此進一步提高脂質體的血中穩定性、組織分布、朝腫瘤組織的移行性等。

有關本發明的脂質體製劑，或亦可遵循就奧沙利鉑的脂質體製劑所揭示的專利文獻7(日本專利第3415131號公報)、專利文獻8(日本特開2006-248978號公報)之方法來製得。

適當的實施形態中，本發明的脂質體製劑，可利用業

已使奧沙利鉑溶解於1~10%葡萄糖液中成為1~20mg/mL之液體作為奧沙利鉑溶液來調製。

藉由上述記載方法所調製的奧沙利鉑封入脂質體製劑，可因應需要，單獨或適當組合進行超離心處理、凝膠
5 過濾處理、超濾處理及透析處理，藉以除去未內包於脂質體中的藥物。

藉上述方法取得的奧沙利鉑封入脂質體製劑，可直接使用，亦可考慮保存期間、保存條件等，添加甘露糖醇、
10 菌藻糖、乳糖、甘胺酸等賦形劑進行凍結乾燥。還有亦可添加丙三醇等凍結保存劑將之凍結保存。

適當的實施形態中，奧沙利鉑的脂質體製劑，含有1~50 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 脂質的奧沙利鉑，較佳為含有5~40 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 脂質的奧沙利鉑。

本發明的奧沙利鉑封入脂質體製劑的平均粒子徑，宜
15 為50~300nm，更宜為80~200nm。

奧沙利鉑封入脂質體製劑，一般而言，使用時以生理性可容許的水溶液懸浮或稀釋作為注射劑(靜脈內、腹腔內、肌肉內、皮下投藥製劑)使用，而亦可作為經口劑、點
20 鼻劑、吸入劑、塞劑、經皮吸收劑、經黏膜吸收劑等來使用。這時，可使用適當的製劑用載體，依據一般方法作成製劑組成物。在此所使用的載體，係通常藥劑中所廣泛使用的各種東西，可舉例如賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑、著色劑、矯味劑、矯臭劑、界面活性劑等。

本發明的抗癌效果增強劑所增強抗癌效果的替加氟。

吉美拉西·奧替拉西鉀混合劑，可舉以下之物。

(1-2)替加氟·吉美拉西·奧替拉西鉀混合劑

替加氟

替加氟(一般名，化學名：5-氟-1-(2-四氫呋喃)-
5 2,4-(1H,3H)-嘓啶二酮 (5-fluoro-1-(2-tetrahydrofuryl)-
2,4-(1H,3H)-pyrimidinedione)乃是公知化合物，是在活體內
接受活性化而釋出抗癌活性的本體5-FU的藥劑。替加氟可
依據公知方法，例如日本特公昭49-10510號所記載的方法
來製造。

10 吉美拉西

吉美拉西(一般名，化學名：2,4-二羥基-5-氯吡啶)也是
公知化合物，其本身完全不具抗癌活性，但可抑制5-FU在
活體內被代謝而非活性化，可使抗癌效果增強。

奧替拉西鉀

15 奧替拉西鉀(一般名，化學名：酸一鉀-1,2,3,4-四氫-2,4-
二氧-1,3,5,-三吡啶-6-羧酸鹽 (monopotassium-
1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-1,3,5,-triazine-6-carboxylate))
也是公知化合物，其本身不具抗癌活性，主要可分布於消
化管抑制5-FU在該部位的活性化，藉以抑制消化管障礙。

20 含有替加氟、吉美拉西及奧替拉西鉀三種成分作為有
效成分的混合劑之混合比例，可與例如日本專利第2614164
號公報所記載的公知混合劑為相同範圍，通常，相對於1莫
耳的替加氟，使吉美拉西在0.1~5莫耳、適當為0.2~1.5莫耳
左右即可，使奧替拉西鉀在0.1~5莫耳、適當為0.2~2莫耳。

尤其適當的混合比例是替加氟：吉美拉西：奧替拉西鉀(莫耳比)=1:0.4:1。

5 含有替加氟、吉美拉西、及奧替拉西鉀三種成分作為有效成分的混合劑，可調製成將各成分各自單獨或任意組合含有的兩個以上的製劑所形成的製劑形態、或調製成含有全部有效成分的一個製劑的形態任一者皆可。無論哪一種情況，該等可利用適當的製劑用載體，遵循通常的方法作成製劑組成物。在此所使用的載體，係通常藥劑中所廣泛使用的各種東西，可舉例如賦形劑、結合劑、崩解劑、
10 潤滑劑、著色劑、矯味劑、矯臭劑、界面活性劑等。

當使用前述兩個以上製劑所形成的製劑形態之混合劑時，各成分可同時、或於一個成分投藥前或後的任意期間投藥其他成分。適當為同時、或於一個成分投藥前後4小時以內、更適當為在2小時以內投藥其他成分。

15 (1-3)投藥方法

前述奧沙利鉑封入脂質體製劑的抗癌效果增強劑，與製劑成各種投藥單位形態的替加氟、吉美拉西及奧替拉西鉀三種成分作為有效成分的混合劑，可分別各自或同時投藥。亦即，本發明的抗癌效果增強劑，可以在替加氟、吉
20 美拉西及奧替拉西鉀三種成分作為有效成分的抗癌劑之投藥前、後、同時的任意時期投藥。適當為同時、或於抗癌劑投藥前後4小時以內、更適當為在2小時以內投藥。在連續投藥的情況下，可適當設定抗癌劑及抗癌效果增強劑的投藥頻度、投藥間隔來使用。

將奧沙利鉑封入脂質體製劑、與前述含有替加氟、吉美拉西、奧替拉西鉀三種成分作為有效成分的抗癌劑分別或同時投藥時，例如相對於1莫耳的替加氟，使奧沙利鉑的量為0.1~5莫耳、適當為0.1~3莫耳、更適當為0.2~2莫耳左右的範圍內投藥即可。

(2) 抗癌製劑

又，本發明提供在含有替加氟、吉美拉西及奧替拉西鉀三種成分作為有效成分的混合劑中，更組合前述抗癌效果增強劑奧沙利鉑封入脂質體製劑的抗癌劑。該抗癌劑係將前述三種成分及奧沙利鉑封入脂質體製劑總計四種成分分別單獨或以任意組合含有的多數製劑所形成的製劑形態、或含有全部的一個製劑所形成的製劑形態。亦即，本發明的抗癌劑可以是含有前述四種成分全部的單一劑型的製劑，亦可為含有其中1~3成分的製劑與含有其他成分的製劑之多劑型的製劑。尤其適當乃是將含有替加氟、吉美拉西、奧替拉西鉀三種成分作為有效成分的混合製劑、與奧沙利鉑封入脂質體製劑作成個別製劑的二劑型製劑。

該抗癌劑中，無論是單劑型或多劑型，各成分的混合比例皆無特別限定，不過，通常相對於1莫耳的替加氟，使吉美拉西在0.1~5莫耳、適當為0.2~1.5莫耳，使奧替拉西鉀在0.1~5莫耳、適當為0.2~2莫耳，使奧沙利鉑在0.1~5莫耳、適當為0.1~3莫耳、更適當為0.2~2莫耳即可。尤其，各成分的莫耳比適當為替加氟：吉美拉西：奧替拉西鉀：奧沙利鉑=1:0.4:1:0.1~5左右，較適當為1:0.4:1:0.1~3莫耳左右，而

更適當為1:0.4:1:0.2~2莫耳左右。屬於適當形態的將前述含有替加氟、吉美拉西、奧替拉西鉀三種成分作為有效成分的混合製劑、與奧沙利鉑封入脂質體製劑分別作成製劑的二劑型製劑之情況，最好是作成替加氟：吉美拉西：奧替拉西鉀(莫耳比)=1:0.4:1的混合製劑、與相對於1莫耳的替加氟而含有奧沙利鉑在0.1~5莫耳、適當為0.1~3莫耳、更適當為0.2~2莫耳的脂質體製劑。

這些有效成分係使用適當的製劑用載體，遵循通常的方法作成製劑組成物。在此所使用的載體，係通常藥劑中所廣泛使用的各種東西，可舉例如賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑、著色劑、矯味劑、矯臭劑、界面活性劑等。

當使用前述兩個以上製劑所形成的多劑型抗癌劑時，各成分可同時、或於一個成分投藥前或後的任意期間投藥其他成分。適當為同時、或於一個成分投藥前後4小時以內、更適當為在2小時以內投藥其他成分。

(3)套組

又，本發明係組合了前述奧沙利鉑封入脂質體製劑、與替加氟、吉美拉西、及奧替拉西鉀的混合製劑之套組，具體而言，係提供一種套組，其係由：

(a)含有在治療上為有效量的替加氟、用以增強抗癌效果為有效量的吉美拉西、及用以抑制副作用為有效量的奧替拉西鉀之抗癌組成物，以及

(b)用以增強抗癌效果為有效量的含奧沙利鉑脂質體所組成的用於哺乳動物上之癌治療的藥學組成物之組合所

構成的套組。

該套組中，構成該套組的各組成物可作成公知的各種製劑形態。一般而言，各個組成物係因應其製劑形態，收容於通常所使用的各種容器中。

5 又，該套組係例如作為包含：

含有：

(i)在治療上為有效量的替加氟、

(ii)用以增強抗癌效果為有效量的吉美拉西、

(iii)用以抑制副作用為有效量的奧替拉西鉀之抗癌組

10 成物，以及

含有：

(iv)用以增強抗癌效果為有效量的含奧沙利鉑之脂質體，所形成的至少4種成分、以及針對該等成分的至少2個容器，而替加氟與奧沙利鉑收容於不同容器中的哺乳動物之癌治療用套組。前述成分(i)~(iv)宜皆為與藥學上可容許的載體組合的製劑形態。前述套組中，只要(i)成分與(iv)成分收容於不同容器即可，(ii)及(iii)成分可各自收容於與前述2種成分不同的容器，或者亦可與(i)或(iv)成分混合收容於相同容器中。適當的套組係將含有(i)~(iii)成分的製劑收容於一個容器中，而將含有(iv)成分的製劑收容於其他容器中。

15

20

基於治療目的而將本發明的抗癌劑使用於罹患有惡性腫瘤之包含人在內的哺乳動物之際，其投藥單位形態並無特別限定，可因應治療目的適當選擇，具體而言，可例示注射劑、塞劑、點眼劑、軟膏劑、噴霧劑等非經口劑、錠

劑、被覆錠劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑、液劑、丸劑、懸浮劑、乳劑等經口劑。

5 本發明的抗癌劑中屬有效成分的替加氟、吉美拉西、奧替拉西鉀、及奧沙利鉑的混合量，依據劑型、投藥路徑、投藥計畫等而變動，並無特別限定，只要適當選擇即可，使通常製劑中的有效分量各自為1~70重量百分比(重量%)左右即可。

10 本發明製劑的投藥方法並無特別限制，係依據各種製劑形態、患者年齡、性別及其他條件、患者症狀程度等來決定，可進行經腸投藥、經口投藥、直腸投藥、口腔內投藥、動脈內・靜脈內投藥、經皮投藥等。例如，錠劑、丸劑、液劑、懸浮劑、顆粒劑、膠囊劑等為經口投藥，注射劑為動脈內或靜脈內投藥，塞劑為直腸內投藥，軟膏劑為塗佈於皮膚、口腔內黏膜等。本發明製劑中，例如，可將
15 替加氟・吉美拉西・奧替拉西鉀混合製劑以經口投藥，將奧沙利鉑封入脂質體製劑以靜脈內投藥。

本發明中的各有效成分之投藥量，可依據用法、患者年齡、性別、疾患程度、及其他條件等適當選擇。本發明的抗癌效果增強劑或抗癌劑，可於1日分為1~4次左右投藥。

20 經口投藥的情況，最好以下述範圍之量作為標準，即：替加氟的量為0.1~100mg/kg/日左右、適當為0.2~40mg/kg/日左右、更適當為0.5~20mg/kg/日左右；吉美拉西的量為0.02~30mg/kg/日左右、適當為0.05~12mg/kg/日左右、更適當為0.1~6mg/kg/日左右；奧替拉西鉀的量為0.1~100mg/kg/

日左右、適當為0.2~40mg/kg/日左右、更適當為0.5~20mg/kg/日左右；奧沙利鉑的量為0.08~200mg/kg/日左右、適當為0.15~80mg/kg/日左右、更適當為0.4~40mg/kg/日左右的範圍。

5 若是注射劑的情況，通常成人以0.1~100mg/kg左右為每1日的替加氟量，以0.08~200mg/kg左右為奧沙利鉑量，可因應需要將之以5%葡萄糖溶液稀釋，費時5分鐘以上緩緩投藥。

10 若是塞劑的情況，通常成人以0.1~100mg/kg左右為每1日的替加氟量，以0.08~200mg/kg左右為奧沙利鉑量，將之於1日1~2次、間隔6~12小時插入直腸內進行投藥。

15 可藉由投藥本發明製劑進行治療的惡性腫瘤之種類，只要是對活性本體之5-FU顯示出感受性者皆無特別限制，可舉例如肺癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、食道癌、乳癌、頭頸部癌、肝臟癌、膽囊·膽管癌、胰臟癌、子宮癌、子宮頸癌、卵巢癌、腎臟癌、膀胱癌、前列腺癌、咽癌、腦瘤、白血病、黑素瘤、惡性淋巴瘤等。尤其對結腸癌、直腸癌、胃癌、食道癌、乳癌、頭頸部癌可期待很有高效果。甚且，也可期待對典型性耐藥性或開始產生耐藥性的腫瘤有極高效果。

20 【實施例】

以下，舉實施例及試驗例，進一步詳細說明本發明，然本發明並不限定於這些實施例及試驗例。

實施例1

將DPPC(L- α -Dipalmitoyl Phosphatidylcholine、Coatsome

MC-6060、日油)、膽甾醇(特級、和光純藥工業)、及
mPEG₂₀₀₀-DSPE(1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanol
amine-n-[methoxy(polyethylene glycol)-2000]、Sunbright
DSPE-020CN、日油)溶解於氯仿使其分別成為20mM、
5 50mM、及5mM。將20 mM的DPPC溶液5mL、50 mM的膽
甾醇溶液0.5mL、及5 mM的mPEG₂₀₀₀-DSPE溶液1mL裝入茄
型燒瓶，在蒸發器中減壓下餾去氯仿，使脂質薄膜在茄型
燒瓶底形成。接著，添加氯仿/二乙醚混液(1:2)6mL，將脂
質薄膜溶解。將奧沙利鉑溶解於5%葡萄糖液使奧沙利鉑濃
10 度成為8mg/mL所調製的液體2mL，添加至前述業已溶解脂
質薄膜的液體，加以混合。在25°C進行超音波處理15分鐘
後，一面進行渦流，一面在蒸發器於減壓下餾去有機溶媒
部分，將奧沙利鉑封入脂質體內。使用生物干擾者(日本精
機社製)進行超音波處理，藉此調節藥物內包脂質體的平均
15 粒子徑成為約200nm弱。進一步，為了除去未封入的奧沙利
鉑，故利用透析膜卡匣(Slide-A-Lyzer Dialysis Cassettes、
10000MWCO、PIERCE)，於外液使用5%葡萄糖液，一面以
磁攪拌器攪拌，一面於4°C透析2小時。交換外液後，再度
一面攪拌一面透析2小時，作成奧沙利鉑封入脂質體製劑。
20 又，該奧沙利鉑封入脂質體製劑的平均粒子徑為 185.2 ± 14.9 nm(n=5)。

本申請案實施例中，脂質體製劑的平均粒子徑，係利
用NICOMP 370 HPL submicron particle analyzer(Particle
Sizing System社製)，以光散射法測定。

實施例2

將 HSPC(Hydrogenated Soy Phosphatidylcholine、Coatsome MC-21、日油)、膽甾醇(特級、和光純藥工業)、及 mPEG₂₀₀₀-DSPE(1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine-n-[methoxy(polyethylene glycol)-2000]、Sunbright DSPE-020CN、日油)溶解於氯仿使其分別成為20mM、50mM、及5mM。將20 mM的HSPC溶液5mL、50 mM的膽甾醇溶液1mL、及5 mM的mPEG₂₀₀₀-DSPE溶液2mL裝入茄型燒瓶，在蒸發器中減壓下餾去氯仿，使脂質薄膜在茄型燒瓶底形成。接著，添加氯仿/二乙醚混液(1:2)6mL，將脂質薄膜溶解。將奧沙利鉑溶解於5%葡萄糖液使奧沙利鉑濃度成為8mg/mL所調製的液體2mL，添加至前述業已溶解脂質薄膜的液體，加以混合。在35°C進行超音波處理15分鐘後，一面摻雜渦流，一面在1小時左右在蒸發器於減壓下餾去有機溶媒部分，將奧沙利鉑封入脂質體內。以下，利用與實施例1相同的方法，進行粒子徑調整、未封入藥物之除去、調製奧沙利鉑脂質體製劑。該奧沙利鉑封入脂質體製劑的平均粒子徑為 $197.9 \pm 22.0 \text{ nm}$ (n=5)。

實施例3

20 使用PG-DSPE(Sunbright DSPE-PG10G、日油)取代實施例1中的mPEG₂₀₀₀-DSPE，依據與實施例1相同的方法，調製奧沙利鉑封入脂質體製劑。又，該奧沙利鉑封入脂質體製劑的平均粒子徑為 $130.4 \pm 48.3 \text{ nm}$ (n=3)。

實施例4

將 HSPC(Hydrogenated Soy Phosphatidylcholine、Coatsome MC-21、日油)、膽甾醇(特級、和光純藥工業)、屬陽離子化脂質的 DC-6-14(0,0'-ditetradecanoyl-N-(alpha-trimethyl ammonio acetyl)diethanolamine chloride、相互藥工)、及 mPEG₂₀₀₀-DSPE (1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine-n-[methoxy(polyethylene glycol)-2000]、Sunbright DSPE-020CN、日油)溶解於氯仿使其分別成為20mM、50mM、5mM及5mM。將20 mM的HSPC氯仿溶液5mL、50 mM的膽甾醇溶液1mL、5mM的DC-6-14及5 mM的mPEG₂₀₀₀-DSPE氯仿溶液2mL裝入茄型燒瓶，在蒸發器中減壓下餾去氯仿，使脂質薄膜在茄型燒瓶底形成。接著，添加氯仿/二乙醚混液(1:2)6mL，將脂質薄膜溶解。將奧沙利鉑溶解於5%葡萄糖液使奧沙利鉑濃度成為8mg/mL所調製的液體2mL，添加至前述業已溶解脂質薄膜的液體，加以混合。在35°C進行超音波處理15分鐘後，一面摻雜渦流，一面在1小時左右在蒸發器於減壓下餾去有機溶媒部分，將奧沙利鉑封入脂質體內。以下，利用與實施例1相同的方法，進行粒子徑的調整、未封入藥物之除去、調製奧沙利鉑脂質體製劑。該奧沙利鉑封入脂質體製劑的平均粒子徑為 $202.4 \pm 14.7 \text{ nm} (n=5)$ 。

試驗例1

投藥製劑的調製

奧沙利鉑封入脂質體製劑係使用實施例1所調製之物(DPPC liposome 1-OHP，以下稱DPPC脂質體奧沙利鉑)。

將奧沙利鉑溶解於5%葡萄糖溶液，調製奧沙利鉑製劑 (free 1-OHP，以下稱自由奧沙利鉑)。

將TS-1膠囊內容物溶解於水，調製TS-1製劑(以下稱TS-1)。

5 製劑的抗癌效果及副作用

將高肺轉移性腫瘤細胞株Lewis Lung carcinoma(LLC)細胞在5%CO₂存在下、37°C 10% FBS-DMEM中培養。將業已調製成5×10⁶ cells/mL的LLC細胞0.1mL注入移植到雄性C57BL/6老鼠(5週齡、體重20g)的背部皮下作成固形癌荷瘤鼠(tumor-bearing mice)。LLC細胞移植第6天時，藉以下計算式算出的腫瘤體積，確認超過50mm³。

將DPPC脂質體奧沙利鉑或自由奧沙利鉑作為奧沙利鉑，以4.2mg/kg投藥於尾靜脈內。同樣地，以TS-1作為替加氟以6.9mg/kg經口投藥。又，DPPC脂質體奧沙利鉑及自由奧沙利鉑係在移植第13天、第20天進行投藥，TS-1係在癌移植6日後開始到實驗結束為止連日投藥。

從癌移植6日後開始，利用以下算式算出腫瘤體積，以相對腫瘤體積比為指標評估抗癌效果。

$$\text{腫瘤體積(Tumor volume)}=1/2 \times a \times b^2$$

20 (a：腫瘤部位的長徑，b：腫瘤部位的短徑)

又，調查老鼠的體重變化作為副作用指標。

從第1圖的結果可清楚得知，DPPC脂質體奧沙利鉑與TS-1的併用投藥，相較於自由奧沙利鉑與TS-1的併用投藥，展現出更高的抗癌效果。另一方面，從第2圖的結果可

清楚得知，DPPC脂質體奧沙利鉑與TS-1的併用投藥，相較於自由奧沙利鉑與TS-1的併用投藥，體重變化上並無明顯差別，未發現顯著的毒性增加。

試驗例2

- 5 奧沙利鉑封入脂質體製劑係使用實施例2所調製之物(HSPC liposome 1-OHP，以下稱HSPC脂質體奧沙利鉑)，除此之外利用與試驗例1相同的方法，評估抗癌效果的副作用。

從第3圖的結果可清楚得知，HSPC脂質體奧沙利鉑與TS-1的併用投藥，相較於自由奧沙利鉑與TS-1的併用投藥，展現出更高的抗癌效果。另一方面，從第4圖的結果可清楚得知，HSPC脂質體奧沙利鉑與TS-1的併用投藥，相較於自由奧沙利鉑與TS-1的併用投藥，體重變化上並無明顯差別，未發現顯著的毒性增加。

試驗例3

- 15 利用與試驗例1相同的方法調製投藥製劑，投藥於荷瘤鼠，調查老鼠的生存日數。

從第5圖的結果可清楚得知，DPPC脂質體奧沙利鉑與TS-1的併用投藥，相較於自由奧沙利鉑與TS-1的併用投藥，可發現良好的延長壽命效果。

20 試驗例4

利用與試驗例2相同的方法調製投藥製劑，投藥於荷瘤鼠，調查老鼠的生存日數。

從第6圖的結果可清楚得知，HSPC脂質體奧沙利鉑與TS-1的併用投藥，相較於自由奧沙利鉑與TS-1的併用投

藥，可發現良好的延長壽命效果。

試驗例5

奧沙利鉑封入脂質體製劑係使用實施例3所調製之物
(PG10 liposome 1-OHP，以下稱PG10脂質體奧沙利鉑)，除
5 此之外利用與試驗例1相同的方法，評估抗癌效果。

從第7圖的結果可清楚得知，PG10脂質體奧沙利鉑與
TS-1的併用投藥，相較於自由奧沙利鉑與TS-1的併用投
藥，展現出更高的抗癌效果。

試驗例6

10 投藥製劑的調製

利用與試驗例2相同的方法調製投藥製劑。

製劑的抗癌效果及副作用

將老鼠結腸癌細胞株Colon26細胞在5%CO₂存在下、37
°C 10% FBS-DMEM中培養。將業已調製成 2×10^7 cells/mL
15 的Colon26細胞0.1mL注入移植到雄性BALB/c老鼠(5週
齡、體重20g)的背部皮下作成固形癌荷瘤鼠。Colon26細胞
移植第7天時，藉以下計算式算出的腫瘤體積，確認超過
50mm³。

將HSPC脂質體奧沙利鉑或自由奧沙利鉑作為奧沙利
20 鉑，以4.2mg/kg投藥於尾靜脈內。同樣地，以TS-1作為替
加氟以6.9mg/kg經口投藥。又，HSPC脂質體奧沙利鉑及自
由奧沙利鉑係在移植第14天、第21天進行投藥，TS-1係在
癌移植7日後開始到實驗結束為止連日投藥。

除此之外的抗癌效果及副作用係依據與試驗例2相同

的方法進行評估。

從第8圖的結果可清楚得知，HSPC脂質體奧沙利鉑與TS-1的併用投藥，相較於自由奧沙利鉑與TS-1的併用投藥，展現出更高的抗癌效果。另一方面，從第9圖的結果可清楚得知，HSPC脂質體奧沙利鉑與TS-1的併用投藥，相較於自由奧沙利鉑與TS-1的併用投藥，體重變化上並無明顯差別，未發現顯著的毒性增加。

試驗例7

利用與試驗例6相同的方法調製投藥製劑，投藥於荷瘤鼠，調查老鼠的生存日數。

從第10圖的結果可清楚得知，HSPC脂質體奧沙利鉑與TS-1的併用投藥，相較於自由奧沙利鉑與TS-1的併用投藥，可發現良好的延長壽命效果。

依據前述結果可得到啟示，藉由將奧沙利鉑作成脂質體化製劑，可顯著增大與TS-1併用時的抗癌效果與延長壽命，且毒性與奧沙利鉑與TS-1併用時同等。抗癌活性增強的原因，推測乃是奧沙利鉑的活體內分布透過穩定封入脂質體內而獲得改善，朝腫瘤組織的到達性提高。

本發明中，藉由將奧沙利鉑作成脂質體製劑，可增強替加氟·吉美拉西·奧替拉西鉀混合劑併用時的抗癌活性，且並未發現因脂質體化所造成的毒性，因此啟發出在癌治療上，奧沙利鉑脂質體製劑與替加氟、吉美拉西、奧替拉西鉀混合劑併用療法乃是有用的。

【圖式簡單說明】

- 第1圖是顯示試驗例1的相對腫瘤增殖比之圖。
- 第2圖是顯示試驗例1的老鼠之體重變化之圖。
- 第3圖是顯示試驗例2的相對腫瘤增殖比之圖。
- 第4圖是顯示試驗例2的老鼠之體重變化之圖。
- 5 第5圖是顯示試驗例3的老鼠生存日數之圖。
- 第6圖是顯示試驗例4的老鼠生存日數之圖。
- 第7圖是顯示試驗例5的相對腫瘤增殖比之圖。
- 第8圖是顯示試驗例6的相對腫瘤增殖比之圖。
- 第9圖是顯示試驗例6的老鼠之體重變化之圖。
- 10 第10圖是顯示試驗例7的老鼠生存日數之圖。

【主要元件符號說明】

(無)

七、申請專利範圍：

1. 一種抗癌劑，係組合有：於脂質體中封入奧沙利鉑之脂質體製劑、與替加氟·吉美拉西·奧替拉西鉀混合劑而成者，其中，上述脂質體係由下列成分所構成：
 - 5 二棕櫚醯卵磷脂、膽甾醇及1,2-二硬脂醯-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺-n-[甲氧基(聚乙二醇-2000)]；
氫化精製大豆卵磷脂、膽甾醇及1,2-二硬脂醯-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺-n-[甲氧基(聚乙二醇-2000)]；或
10 二棕櫚醯卵磷脂、膽甾醇及1,2-二硬脂醯-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺-聚丙三醇。
2. 如申請專利範圍第1項之抗癌劑，其中奧沙利鉑相對於1莫耳替加氟的使用比例為0.1~5莫耳。
3. 如申請專利範圍第1項之抗癌劑，其中在替加氟·吉美拉西·奧替拉西鉀混合劑中，吉美拉西相對於1莫耳替加氟的混合比例為0.1~5莫耳，奧替拉西鉀相對於1莫耳替加氟的混合比例為0.1~5莫耳。
 - 15
4. 一種抗癌效果增強劑，係用以使在治療上為有效量的替加氟·吉美拉西·奧替拉西鉀混合劑的抗癌活性增強者，該抗癌效果增強劑為於脂質體中封入用以增強抗癌效果為有效量的奧沙利鉑之脂質體製劑，
 - 20 其中，上述脂質體係由下列成分所構成：
二棕櫚醯卵磷脂、膽甾醇及1,2-二硬脂醯-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺-n-[甲氧基(聚乙二醇-2000)]；
氫化精製大豆卵磷脂、膽甾醇及1,2-二硬脂醯-sn-甘油

第98103342號專利申請案申請專利範圍替換本 修正日期：103年6月12日

-3-磷酸乙醇胺-n-[甲氧基(聚乙二醇-2000)]；或
二棕櫚醯卵磷脂、膽甾醇及1,2-二硬脂醯-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺-聚丙三醇。

- 5 5. 如申請專利範圍第4項之抗癌效果增強劑，其中奧沙利
鉑相對於1莫耳替加氟的使用比例為0.1~5莫耳。
6. 如申請專利範圍第5項之抗癌效果增強劑，其中在替加
氟·吉美拉西·奧替拉西鉀混合劑中，吉美拉西相對於
1莫耳替加氟的混合比例為0.1~5莫耳，奧替拉西鉀相
對於1莫耳替加氟的混合比例為0.1~5莫耳。
- 10 7. 一種於脂質體中封入奧沙利鉑之脂質體製劑及替加
氟·吉美拉西·奧替拉西鉀混合劑的用途，係用於製造
抗癌劑，其中，上述脂質體係由下列成分所構成：
二棕櫚醯卵磷脂、膽甾醇及1,2-二硬脂醯-sn-甘油-3-磷
酸乙醇胺-n-[甲氧基(聚乙二醇-2000)]；
15 氫化精製大豆卵磷脂、膽甾醇及1,2-二硬脂醯-sn-甘油
-3-磷酸乙醇胺-n-[甲氧基(聚乙二醇-2000)]；或
二棕櫚醯卵磷脂、膽甾醇及1,2-二硬脂醯-sn-甘油-3-磷
酸乙醇胺-聚丙三醇。
- 20 8. 一種於脂質體中封入奧沙利鉑之脂質體製劑的用途，係
用於製造一抗癌效果增強劑，該抗癌效果增強劑係用來
增強治療有效量之替加氟·吉美拉西·奧替拉西鉀混合
劑的抗癌活性，其中，上述脂質體係由下列成分所構成：
二棕櫚醯卵磷脂、膽甾醇及1,2-二硬脂醯-sn-甘油-3-磷
酸乙醇胺-n-[甲氧基(聚乙二醇-2000)]；

第 98103342 號專利申請案申請專利範圍替換本 修正日期：103 年 6 月 12 日

氫化精製大豆卵磷脂、膽甾醇及 1,2-二硬脂醯-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺-n-[甲氧基(聚乙二醇-2000)]；或
二棕櫚醯卵磷脂、膽甾醇及 1,2-二硬脂醯-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺-聚丙三醇。

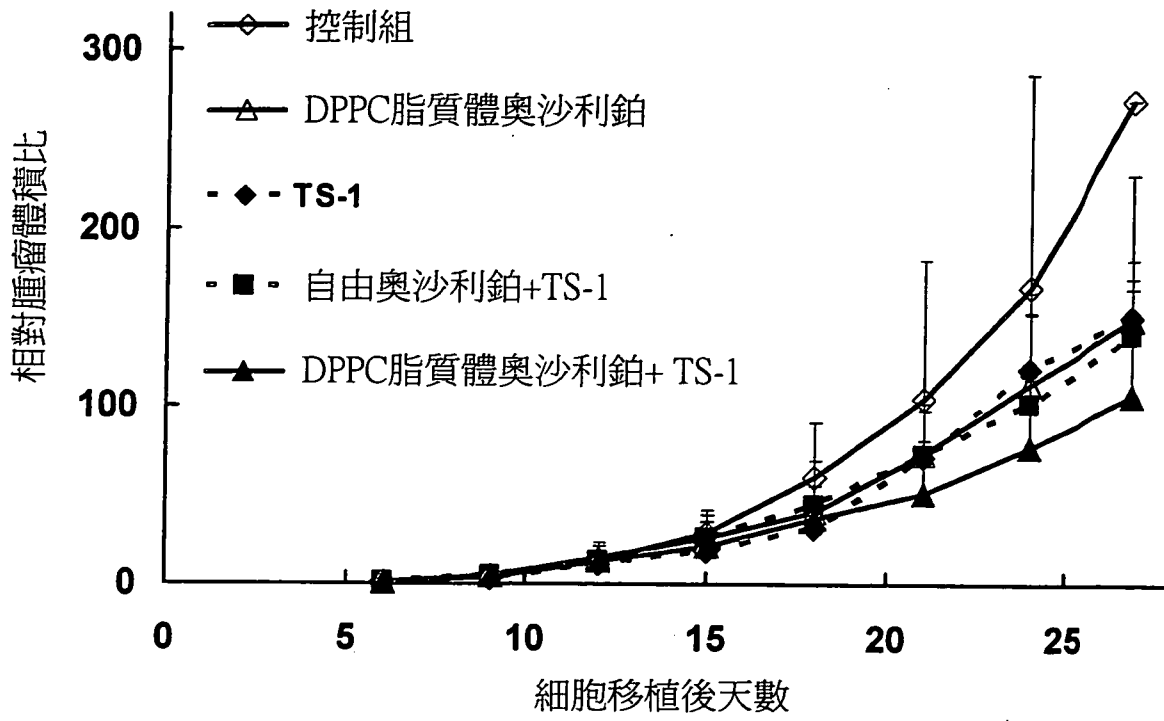
- 5 9. 一種含有於脂質體中封入奧沙利鉑之脂質體製劑及替加氟·吉美拉西·奧替拉西鉀混合劑之套組，其中，上述脂質體係由下列成分所構成：

二棕櫚醯卵磷脂、膽甾醇及 1,2-二硬脂醯-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺-n-[甲氧基(聚乙二醇-2000)]；

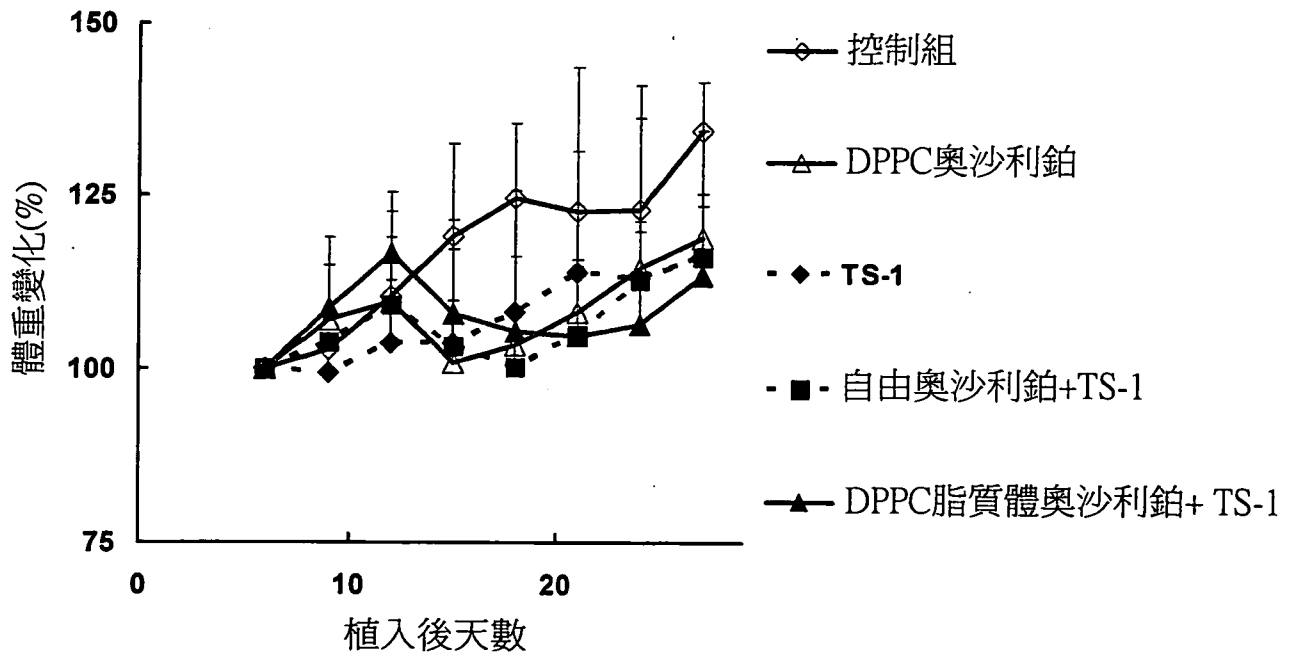
- 10 氫化精製大豆卵磷脂、膽甾醇及 1,2-二硬脂醯-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺-n-[甲氧基(聚乙二醇-2000)]；或
二棕櫚醯卵磷脂、膽甾醇及 1,2-二硬脂醯-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺-聚丙三醇。

- 15 10. 如申請專利範圍第 9 項之套組，其特徵係，該脂質體製劑藉由靜脈內、腹腔內、肌肉內及皮下的投藥途徑，該替加氟·吉美拉西·奧替拉西鉀混合劑係藉由經口的投藥途徑，進行投藥。

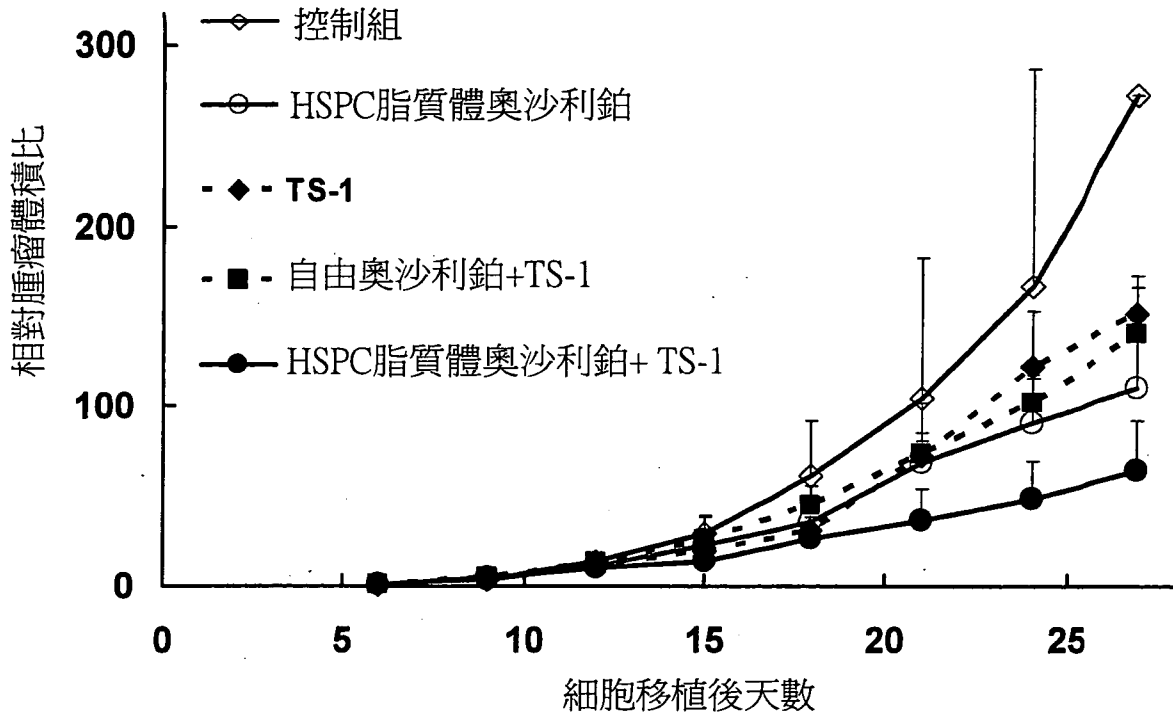
第1圖



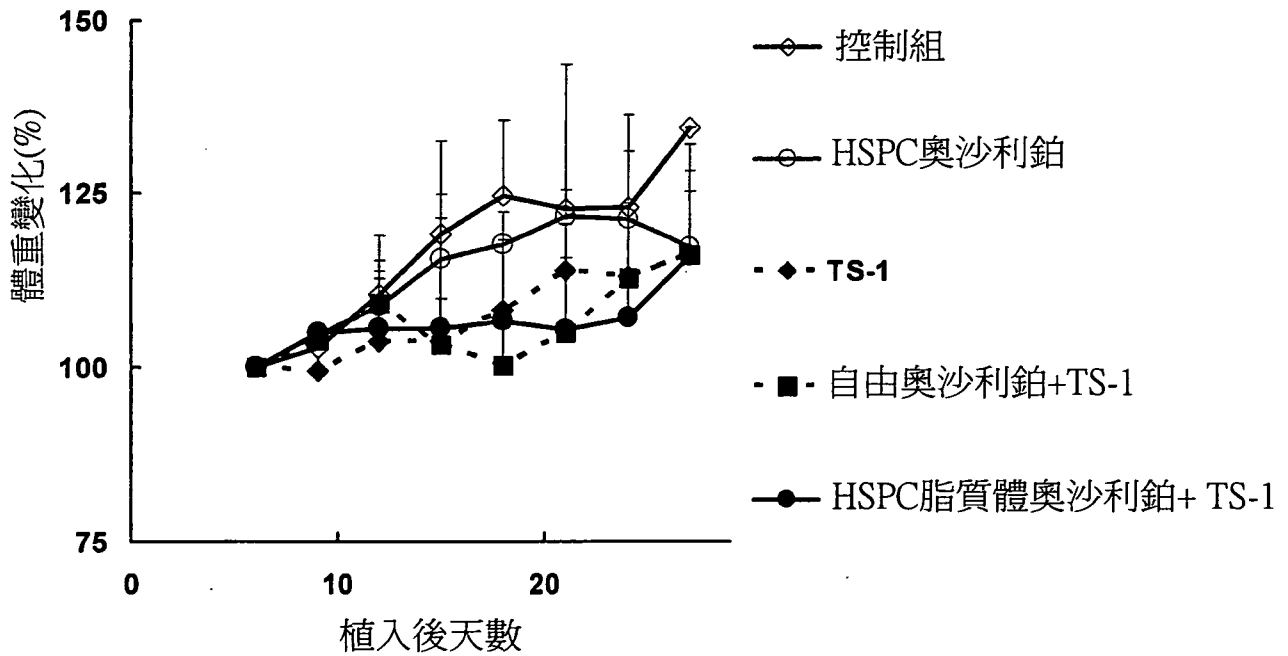
第2圖



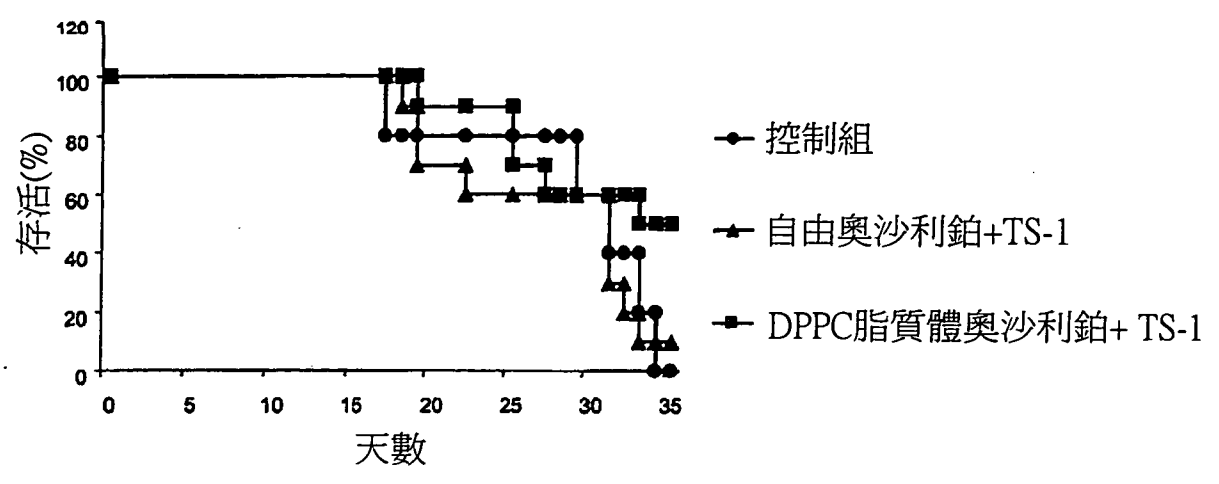
第3圖



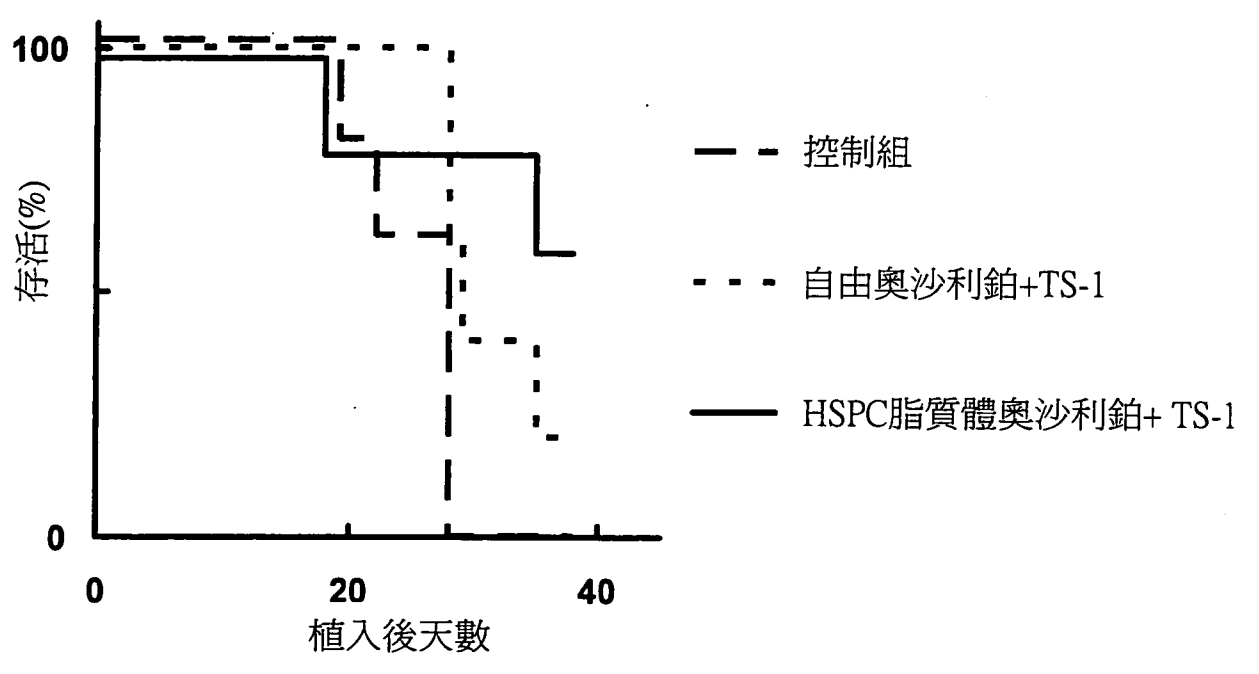
第4圖



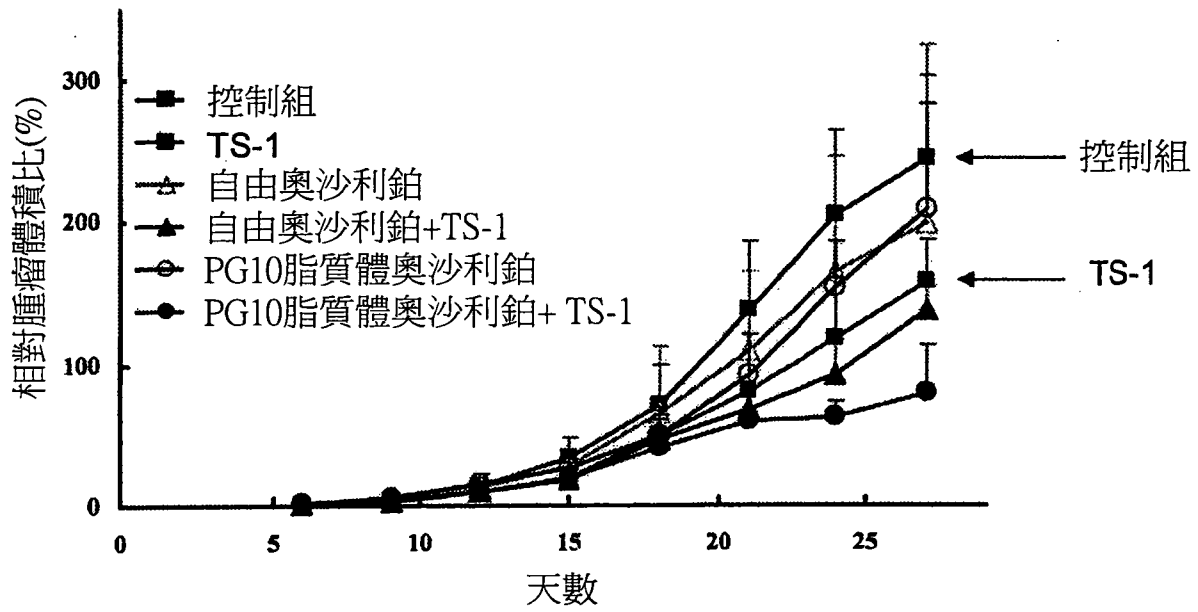
第5圖



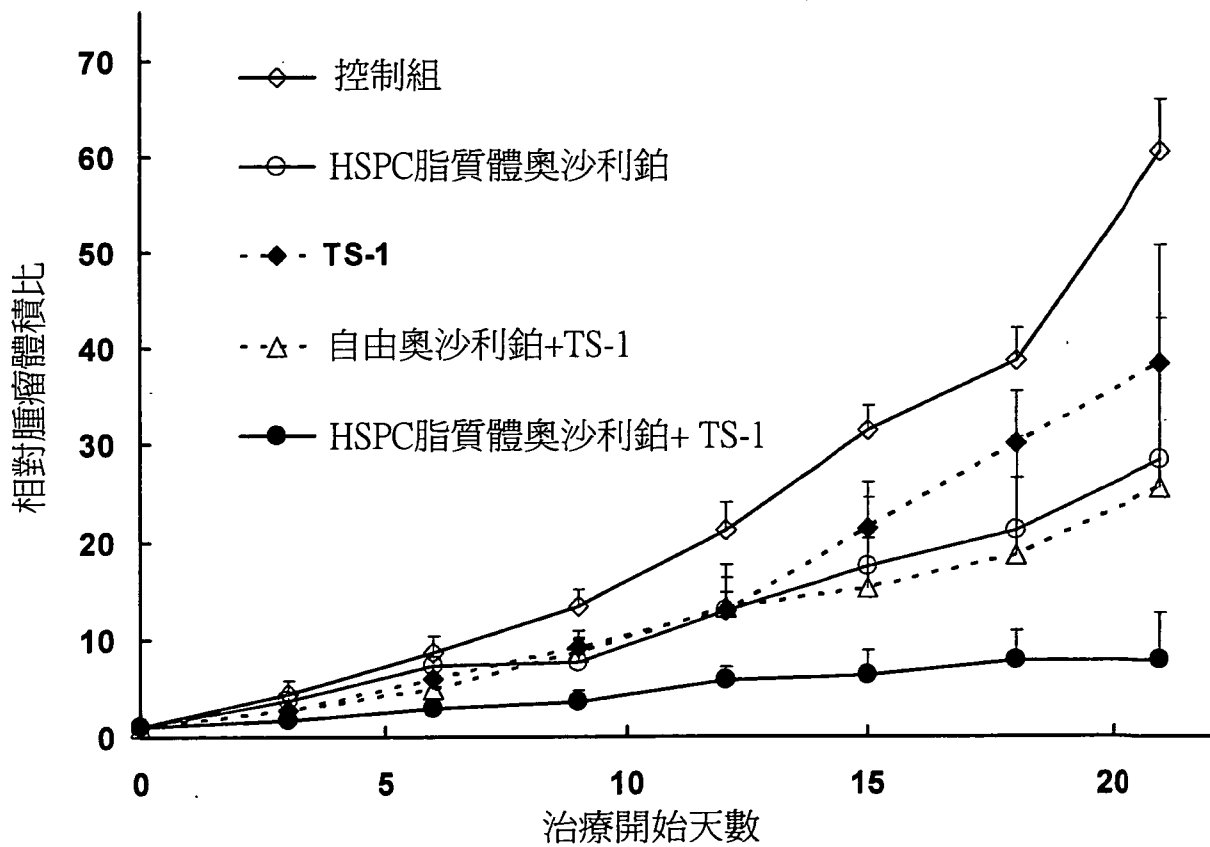
第6圖



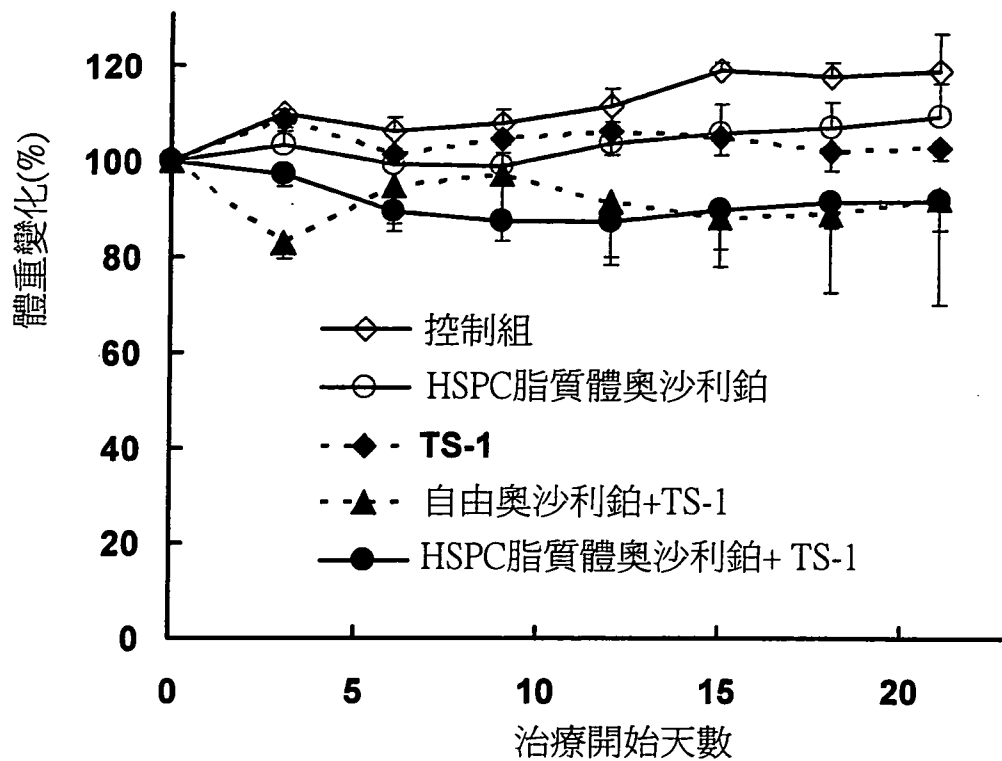
第7圖



第8圖



第9圖



第10圖

