



(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 I726291 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：108107884 (22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 01 月 06 日

(51)Int. Cl. : A61K38/21 (2006.01) A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2013/03/13 美國 61/779,711

2013/01/07 美國 61/749,570

(71)申請人：英屬維爾京群島商遠東超級實驗室有限公司 (英屬維爾京群島) SUPERLAB FAR EAST LIMITED (VG)

英屬維爾京群島

(72)發明人：魏光文 WEI, GUANGWEN (CN)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

(56)參考文獻：

US 8287852B2

Bradley N Bidwell, et al. "Silencing of Irf7 pathways in breast cancer cells promotes bone metastasis through immune escape", Nature medicine, 18(8), published online, 1~8, 22 July 2012.

張明泳等, "γ-干擾素對骨吸收及實體瘤骨轉移的體外抑制作用", 齊魯醫學雜誌 2006 年 2 月第 21 卷第 1 期, 第 26~28 頁.

王紅梅等, " 干擾素對骨吸收及肺癌骨轉移的體外抑制", 中國臨床康復第 9 卷第 14 期, 第 117~119 頁.

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 63 頁

(54)名稱

通過干擾素的經皮和/或經粘膜給藥治療骨癌、皮膚癌、皮下癌、粘膜癌和/或粘膜下癌的方法和組合物

(57)摘要

本發明提供通過干擾素的經皮和/或經粘膜給藥用於治療骨癌包括原發性骨癌和繼發性骨癌、乳腺癌、皮膚癌、鼻咽癌、口癌、外陰癌、前列腺癌、宮頸癌、黑色素瘤包括黑色素癌的方法和/或組合物。此外，本發明提供了通過干擾素的經皮和/或經粘膜給藥用於治療皮膚、皮下、粘膜、和/或粘膜下原發癌及癌症轉移病灶的方法和/或組合物，尤其是用於治療骨癌疼痛包括繼發性骨癌所引起疼痛的方法和/或組合物。

The invention provides a method and/or composition for the treatment of bone cancer including primary bone cancer and secondary bone cancer, breast cancer, skin cancer, nasopharyngeal carcinoma, oral cancer, vulva cancer, prostate cancer, cervical cancer, melanoma including melanocarcinoma by percutaneous and/or transmucosal administration of the interferon. Further, the invention provides a method and/or composition for the treatment of skin, subcutaneous, mucosal and/or submucosal primary cancer and cancer metastatic lesions by percutaneous and/or transmucosal administration of the interferon, especially a method and/or composition for the treatment of bone cancer pain including pain resulted by secondary bone cancer.

I726291

發明摘要

※ 申請案號：108107884

※ 申請日：103.01.06

※IPC 分類：A61K 38/21 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

通過干擾素的經皮和/或經粘膜給藥治療骨癌、皮膚癌、皮下癌、粘膜癌和/或粘膜下癌的方法和組合物 / METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATMENT OF BONE, SKIN, SUBCUTANEOUS, MUCOSAL AND/OR SUBMUCOSAL CANCER BY PERCUTANEOUS AND/OR TRANSMUCOSAL ADMINISTRATION OF INTERFERON

【中文】

本發明提供通過干擾素的經皮和/或經粘膜給藥用於治療骨癌包括原發性骨癌和繼發性骨癌、乳腺癌、皮膚癌、鼻咽癌、口癌、外陰癌、前列腺癌、宮頸癌、黑色素瘤包括黑色素癌的方法和/或組合物。此外，本發明提供了通過干擾素的經皮和/或經粘膜給藥用於治療皮膚、皮下、粘膜、和/或粘膜下原發癌及癌症轉移病灶的方法和/或組合物，尤其是用於治療骨癌疼痛包括繼發性骨癌所引起疼痛的方法和/或組合物。

【英文】

The invention provides a method and/or composition for the treatment of bone cancer including primary bone cancer and secondary bone cancer, breast cancer, skin cancer, nasopharyngeal carcinoma, oral cancer, vulva cancer, prostate cancer, cervical cancer, melanoma including melanocarcinoma by percutaneous and/or transmucosal administration of the interferon. Further, the invention provides a method and/or composition for the treatment of skin, subcutaneous, mucosal and/or submucosal primary cancer and cancer metastatic lesions by percutaneous and/or transmucosal administration of the interferon, especially a method and/or composition for the treatment of bone cancer pain including pain resulted by secondary bone cancer.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

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)

通過干擾素的經皮和/或經粘膜給藥治療骨癌、皮膚癌、皮下癌、粘膜癌和/或粘膜下癌的方法和組合物 / METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATMENT OF BONE, SKIN, SUBCUTANEOUS, MUCOSAL AND/OR SUBMUCOSAL CANCER BY PERCUTANEOUS AND/OR TRANSMUCOSAL ADMINISTRATION OF INTERFERON

【技術領域】

【0001】 本發明涉及在受試者中治療癌症的方法和產品。

【先前技術】

【0002】 癌症，例如骨中的癌症，是使人衰弱並疼痛的疾病，並且經常與源自其他組織或器官的原發性腫瘤的轉移相關，但是也能夠作為原發性腫瘤而發生。迄今為止，沒有好的、容易給藥的有效治療來減輕該疼痛或治療該疾病或給予受該疾病之苦的人任何有關他們的症狀能夠得到改善的鼓勵。同樣，迄今為止沒有好的、有效的、容易給藥的用於皮膚癌、皮下癌、粘膜癌和/或其他粘膜下癌的治療。因此，對於提供治療這些疾病以及這些疾病的副作用例如骨痛的方法、組合物和產品存在尚未滿足的醫療需求。

【發明內容】

【0003】 本發明在此提供一種或多種用於在受試者中治療原發性癌症和/或繼發性癌症以及治療由癌症特別是骨癌引發的疼痛的方法和/或組合物和/或其他產品，所述原發性癌症和/或繼發性癌症包括例如骨中的癌

症，以及皮膚癌、皮下癌、粘膜癌和/或其他粘膜下癌，包括轉移的病灶，在各個例子中，癌症為原發性或繼發性，其中繼發性癌症是指從源自原發性腫瘤的轉移而來的癌症。

【0004】 本發明提供通過干擾素的經皮和/或經粘膜給藥而用於治療骨癌包括原發性骨癌和繼發性骨癌、乳腺癌、皮膚癌、鼻咽癌、口癌、外陰癌、前列腺癌、宮頸癌、黑色素瘤包括黑色素癌的方法和/或組合物。此外，本發明提供通過干擾素的經皮和/或經粘膜給藥來治療皮膚、皮下、粘膜和/或粘膜下原發性癌和癌症轉移病灶的方法和/或組合物，特別是用於治療骨癌疼痛包括由繼發性骨癌引起的疼痛的方法和/或組合物。

【0005】 本發明提供一種或多種在受試者中治療原發性骨癌或繼發性骨癌的方法，包括向受試者的受癌症侵襲或包含癌細胞的骨區域施用干擾素。

【0006】 本發明還提供一種或多種在受試者中治療皮膚癌、皮下癌、粘膜癌和/或粘膜下癌的方法，包括向受試者的受癌症侵襲或包含癌細胞的皮膚、皮下、粘膜和/或粘膜下區域施用干擾素，其中這些癌症是原發性癌症或從原發性癌症轉移而來的繼發性癌症。

【0007】 在一些實施方式中，本發明提供了向受試者施用有效量的含有SEQ ID NO：1的氨基酸序列並具有抗癌活性的複合干擾素 α 。在一些實施方式中，所述氨基酸序列由包含SEQ ID NO：2多核苷酸序列的多核苷酸所編碼。

【0008】 在本發明的一些實施方式中，干擾素通過局部給藥而施用，例如施用至受癌症侵襲或包含癌細胞的區域。

【0009】 在本發明的一些實施方式中，干擾素通過局部給藥以及吸入給藥和全身給藥中的至少一種而施用。

【0010】 在一些實施方式中，本發明提供通過經皮和/或經粘膜給藥用於治療骨癌（包括原發性骨癌和繼發性骨癌）、乳腺癌、皮膚癌、鼻咽癌、口癌、外陰癌、前列腺癌、宮頸癌和黑色素瘤（包括黑色素癌）的方法和組合物。

【0011】 在一些實施方式中，本發明提供用於治療原發性皮膚癌、皮下癌、粘膜癌和/或粘膜下癌以及轉移病灶的方法和組合物，包括用於治療由骨癌（包括繼發性骨癌）引起的疼痛的方法和組合物。

【0012】 在一些實施方式中，本發明提供如任何本文描述的方法和組合物，其中所述干擾素通過局部給藥、吸入給藥或全身給藥而施用，其中全身給藥包括皮下給藥和肌肉給藥，例如皮下注射和肌肉注射。

【0013】 在一些實施方式中，本發明提供如任何本文描述的方法和組合物，還包括通過注射和吸入霧化干擾素中的至少一種來施用干擾素。

【0014】 在一些實施方式中，本發明提供如任何本文描述的治療癌症的方法和組合物，其中干擾素通過局部給藥而施用，或者任選地通過經皮給藥和/或經粘膜給藥而施用。

【0015】 本文的皮膚癌包括涉及表皮細胞的癌症，例如基底細胞癌、表皮樣癌、鱗狀細胞癌，包括黑色素瘤（包括黑色素癌）、宮頸癌和外陰癌。本文的皮下癌涉及皮下組織或細胞的癌症並包括乳腺癌和前列腺癌等。本文的粘膜癌涉及粘膜細胞的癌症並包括鼻咽癌、口癌和直腸癌。粘膜下腫瘤包括粘膜下組織的癌症，包括骨癌。

【0016】 在一些實施方式中，本發明提供通過干擾素的局部給藥而治療骨癌、皮膚癌、皮下癌、粘膜癌和/或粘膜下癌和/或癌症疼痛的方法、組合物和/或其他產品，且所述局部給藥包括經皮給藥和/或經粘膜給藥。

【0017】 在一些實施方式中，本發明提供向受試者的受癌症侵襲或包含癌細胞的骨區域施用干擾素。骨中的癌症可以是原發性骨癌或者可以是繼發性骨癌，繼發性骨癌為已從源自另一組織或器官的原發性腫瘤轉移至骨的癌症。

【0018】 本發明還提供在受試者中治療癌症的方法和組合物，包括向受試者施用有效量的包含抗癌活性以及SEQ ID NO：1的氨基酸序列的複合干擾素 α ，其中干擾素通過局部給藥而施用至受試者的皮膚和/或粘膜。

【0019】 本發明還提供如任何上述方法的方法，其中干擾素通過經皮給藥或全身給藥而施用。

【0020】 在一些實施方式中，全身給藥包括皮下給藥和肌肉給藥。

【0021】 本發明還提供如任何上述方法的方法，還提供通過注射（例如皮下注射和肌肉注射）向受試者全身性地施用干擾素。

【0022】 本發明還提供如任何上述方法的方法，還包括通過吸入向受試者施用干擾素。在一些實施方式中，吸入給藥包括干擾素乾粉的給藥。在一些實施方式中，吸入給藥包括干擾素水溶液的給藥。在一些實施方式中，吸入給藥包括霧化形式的干擾素的給藥。

【0023】 本發明還提供治療受試者骨中的癌症的方法，包括向受試者施用有效量的包含抗癌活性和SEQ ID NO：1的氨基酸序列的複合干擾素 α ，其中干擾素經皮施用至受試者。

【0024】 本發明還提供如上述方法的方法，經皮將干擾素應用在受試者皮膚上或應用至受試者皮膚，和/或經粘膜應用至受試者粘膜或應用在受試者粘膜上。

【0025】 本發明還提供如前所述的經皮和/或經粘膜的方法，還包括通過注射和吸入中的至少一種，任選地，通過注射給藥和吸入給藥兩者施用干擾素，其中吸入給藥包括霧化形式的干擾素、干擾素的乾粉和/或干擾素水溶液的給藥。

【0026】 本發明還提供如任何上述方法的方法，其中向骨區域應用干擾素包括直接或間接將干擾素應用到骨或骨上的至少一種。

【0027】 本發明也提供如任何上述方法的方法，其中對皮膚應用干擾素包括應用到與受癌症侵襲的骨（即包含癌細胞的骨部分）鄰近的皮膚或皮膚上，或者應用到受癌症侵襲的骨周邊的皮膚或皮膚上。

【0028】 在一些實施方式中，施用至皮膚包括將干擾素應用至受癌症侵襲的骨的周邊的皮膚。

【0029】 本發明還提供如任何上述方法的方法，其中將干擾素施用至粘膜。在一些實施方式中，應用至粘膜包括應用至與受癌症侵襲的骨（即包含癌細胞的骨部分）鄰近的粘膜，或應用至在受癌症侵襲的骨周邊的粘膜。

【0030】 本發明也提供如任何上述方法的方法，其中將干擾素應用至皮膚包括皮下應用干擾素。

【0031】 本發明還提供如任何上述方法的方法，其中向粘膜應用干擾素包括粘膜下給藥。

【0032】 本發明還提供如任何上述方法的方法，其中向皮膚應用干擾素包括如下的至少一種：向皮膚上噴干擾素的水溶液、在皮膚上塗覆包含干擾素的霜劑、敷膜例如包含干擾素的透皮貼劑或任何其他使得干擾素可以控釋或滲透或擴散至受試者皮膚或通過受試者皮膚的包含干擾素的膜、或產生使干擾素沉積在皮膚下並產生緩釋或控釋效果的儲庫 (depot) 效果、和/或其他封閉藥物遞送系統。

【0033】 本發明還提供如任何上述方法的方法，其中通過吸入而施用干擾素包括經鼻遞送干擾素和遞送至肺中的至少一種。

【0034】 本發明也提供如任何上述方法的方法，其中干擾素配製成溶液或混懸液。

【0035】 本發明提供如任何上述方法的方法，其中干擾素配製成如下的至少一種：納米顆粒、微球、脂質體或其他控釋的單一或複合材料。

【0036】 本發明也提供如任何上述方法的方法，其中通過注射給藥的干擾素以至少兩個或更多個劑量進行施用，各個劑量高於前一劑量或與前一劑量相同。

【0037】 本發明提供如任何上述方法的方法，其中干擾素注射的第一劑量包含約2微克至約15微克的干擾素。

【0038】 本發明提供如任何上述方法的方法，其中干擾素注射的第一劑量包含9微克或15微克的干擾素。

【0039】 本發明也提供如任何上述方法的方法，其中干擾素注射的第二劑量包含約15微克至約50微克的干擾素。

【0040】 本發明也提供任何上述實施方式的方法，其中干擾素注射的

第二劑量包含15微克或18微克或21微克的干擾素。

【0041】 本發明提供如任何上述方法的方法，其中干擾素注射的第三劑量和/或任何隨後劑量要高於第二劑量或與第二劑量相同。

【0042】 本發明還提供如任何上述方法的方法，其中通過應用至皮膚或骨或粘膜的干擾素給藥包括在其上噴霧一天至少1~12次，任選地為一天2~10次，再任選地為一天3~8次，更任選地為每天4或5或6次。

【0043】 本發明還提供如任何上述方法的方法，其中通過吸入向受試者施用干擾素包括每天或每幾天（例如每2天或每3天）經吸入而施用干擾素。

【0044】 本發明提供如任何上述方法的方法，其中將干擾素施用至受試者骨或皮膚或粘膜或者施用至骨或皮膚或粘膜上、或者其他局部給藥包括以約0.01 mg/ml至約5 mg/ml，任選地為約0.03 mg/ml至約2 mg/ml，更任選地為約0.05 mg/ml至約1 mg/ml，還更任選地為約0.1 mg/ml至約0.5 mg/ml的濃度應用干擾素製劑。

【0045】 本發明提供如任何上述方法的方法，其中原發性腫瘤包括實體瘤和非實體瘤中的至少一種。

【0046】 此外，本發明提供，轉移的原發性腫瘤可以是呼吸系統癌症、消化系統癌症、泌尿系統癌症、乳腺癌、皮膚癌、生殖系統癌症、頭頸癌、內分泌系統癌症、和神經系統癌症。消化系統癌症包括：口癌、舌癌、喉癌、食道癌、膽囊癌、肝癌、胃腸道癌、和胰腺癌。生殖系統癌症包括：外生殖器癌、宮頸癌、子宮內膜癌、子宮癌、卵巢癌、和前列腺癌。呼吸系統癌症包括：肺癌和鼻咽癌。泌尿系統癌症包括：腎癌和膀胱癌。

內分泌系統癌症包括：腎上腺癌和甲狀腺癌。頭頸癌包括鼻咽癌。皮膚癌包括：上皮癌和皮下癌，例如前列腺癌、乳腺癌、基底細胞癌、表皮樣癌、鱗狀細胞癌、外生殖器癌例如外陰癌、和黑色素瘤包括黑色素癌。神經系統癌症包括：神經瘤、惡性神經瘤、神經膠質瘤、和星形細胞瘤。

【0047】 本發明提供，肺癌包括：小細胞肺癌和非小細胞肺癌。胃腸道癌包括：胃腸道間質細胞瘤、胃癌、結腸癌、直腸癌、和結直腸癌。膽囊癌包括膽管癌。肝癌包括肝細胞癌。腎癌包括腎細胞癌。膀胱癌包括淺表性膀胱癌。

【0048】 本發明還提供，轉移的原發性腫瘤可以是癌、肉瘤、和橫紋肌肉瘤。

【0049】 本發明還提供，轉移的原發性腫瘤也可以是腹部腫瘤、肌上皮癌、滑膜肉瘤、血管瘤、淋巴瘤和卡波濟氏肉瘤。

【0050】 本發明也提供，粘膜癌包括口癌、鼻咽癌、直腸癌、喉癌和舌癌。

【0051】 本發明提供如任何上述方法的方法，其中骨癌、皮膚癌、皮下癌、粘膜癌和/或粘膜下癌包括骨癌（包括原發性骨癌和/或繼發性骨癌）、乳腺癌、皮膚癌、鼻咽癌、口癌、外陰癌、前列腺癌、宮頸癌和黑色素瘤包括黑色素癌。

【0052】 本發明提供如任何上述方法的方法，其中干擾素注射包括在干擾素施用至皮膚和/或骨和/或粘膜和/或粘膜下之中或者施用至皮膚和/或骨和/或粘膜和/或粘膜下之上的之前、之後、或大約同時進行注射。

【0053】 本發明還提供如任何上述方法的方法，其中通過吸入的干擾

素應用包括在將干擾素應用到皮膚和/或骨和/或粘膜和/或粘膜下之中或者應用到皮膚和/或骨骼和/或粘膜和/或粘膜下之上的之前、之後或大約同時的這樣的應用。

【0054】 本發明提供如任何上述方法的方法，其中向皮膚、骨、粘膜和/或粘膜下或者向皮膚、骨骼、粘膜和/或粘膜下之上施用干擾素包括在通過注射的干擾素給藥和/或通過吸入的干擾素給藥之前、之後或大約同時進行的這樣的給藥，且通過注射的干擾素給藥包括在通過吸入的干擾素給藥（如果有的話）之前、之後或大約同時進行的這樣的給藥。

【0055】 本發明提供，對於局部給藥，干擾素可以施用至癌病灶中或癌病灶上。此外，應用到癌病灶中或癌病灶上可以通過：浸潤給藥、經皮給藥、透皮給藥、表皮給藥和粘膜給藥中的至少一種來進行。經皮給藥也可以通過噴干擾素來實現。

【0056】 本發明也提供，干擾素的局部給藥包括以約2微克至約2100微克，任選地，約4微克至約1800微克，更任選地，約9微克至約1500微克，任選地，約12微克至約1200微克，更任選地，約15微克至約1000微克，進一步任選地，約18微克至約900微克，更任選地，約21微克至約750微克，還更任選地，約24微克至約600微克的干擾素給藥。

【0057】 本發明提供，當干擾素局部施用至受試者時，可以以每天約1~12次，任選地，每天2~10次，更任選地，每天3~8次，進一步任選地，每天4~6次進行給藥。

【0058】 在一些實施方式中，本發明提供，當干擾素局部給藥至受試者時，可以以每天至少1、2、3、4、5、6、7、8或更多次進行給藥。

【0059】 本發明還提供，當干擾素通過局部給藥施用至受試者時，干擾素的施用可以為每天或每隔一天，或每2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21天，或每個月，或每2或3或4或5或6或7或8或9或10或11或12個月或更長時間。

【0060】 本發明還提供如上述的方法，其中干擾素給藥可以通過噴霧進行，且每次噴霧給藥的噴霧可以為約6微克至約100微克，任選地，為約10微克至約80微克，更任選地，約20微克至約60微克，還更任選地，約30微克至約40微克的量，且濃度為約0.01 mg/ml至約5 mg/ml，任選地，為約0.03 mg/ml至約2 mg/ml，更任選地，約0.05 mg/ml至約1 mg/ml，還更任選地，為約0.1至0.5 mg/ml。

【0061】 本發明還提供如任何上述的方法，其中干擾素可以通過每天噴霧1~10次，任選地，每天2~9次，更任選地，每天3~8次，還更任選地，每天4~7次，進一步更任選地，每天5~6次來給藥。

【0062】 本發明也提供如任何上述的方法，其中用於局部給藥的干擾素可以配製成如下的至少一種：水溶液（例如用於噴霧）、膜滲透或擴散藥物遞送系統、控釋藥物遞送系統、封閉藥物遞送系統、貼劑例如透皮貼劑、或注射在皮膚下的包含干擾素以產生緩釋效果的儲庫型製劑。

【0063】 本發明也提供如任何上述的方法，其中通過全身給藥的干擾素給藥在干擾素的經皮給藥之前、大約同時和/或之後進行。全身給藥包括皮下給藥和肌肉給藥。任選地，全身給藥包括皮下注射和肌肉注射。

【0064】 本發明還提供如任何上述的方法，其中當通過全身給藥而施用時，干擾素可以以每次注射約2微克至約70微克，任選地，約4微克至約

50微克，更任選地，約9微克至約30微克，還更任選地，約15微克至約24微克，進一步更任選地，約18微克至約21微克的量施用。

【0065】 本發明還提供如任何上述的方法，當通過全身給藥施用干擾素時，每1~8天給藥至少一次，任選地，每2~7天給藥至少一次，更任選地，每3~6天給藥至少一次，還更任選地，每4~5天給藥至少一次。更任選地，干擾素可以每1~2天進行給藥。

【0066】 本發明還提供如任何上述的方法，其中，干擾素全身給藥的持續時間為至少1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、1周、2周、3周、4周、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、1年、2年、3年、4年、5年和6年。

【0067】 本發明也提供如任何上述方法的方法，其中干擾素給藥的持續時間為1天至6年的時間段，任選地，為1周至4年，更任選地，為2周至3年，還更任選地，為1個月至1年，進一步更任選地，為2個月至9個月，或更長時間，或貫穿受試者的剩餘壽命。

【0068】 本發明也提供如任何上述方法的方法，其中干擾素通過皮下注射或肌肉注射至少2次，任選地，為至少4次，更任選地，為至少6次，還更任選地，為至少8次，進一步更任選地，為至少10次來施用。

【0069】 本發明還提供如任何上述全身給藥或注射方法的方法，其中干擾素以約2微克至約15微克，任選地，約3微克至約10微克，更任選地，約4.5微克至約9.5微克，還更任選地，約4微克至約9微克，進一步更任選地，約4.5微克或9微克的至少一次初始誘導劑量進行給藥。

【0070】 本發明也提供任何上述全身給藥或注射方法的方法，其中，

干擾素還以每次約10微克至約70微克，任選地，每次約12微克至約50微克，更任選地，每次約15微克至約30微克的至少一次隨後治療劑量進行給藥。

【0071】 本發明還提供任何上述全身給藥或注射方法的方法，其中干擾素的誘導劑量和治療劑量之間的時間間隔為約1天至約1個月，任選地或優選地為約1天至約3周，包括約1天至約3天，或為1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、1周、2周和3周。

【0072】 本發明也提供如任何上述全身給藥或注射方法的方法，其中以約每天一次或約每2、3、4、5、6、7、8、9或10天一次，任選地，約每1~7天一次，更任選地，約每1~2天一次的頻率向受試者施用誘導劑量的干擾素。

【0073】 本發明也提供如任何上述全身給藥或注射方法的方法，其中以約每天一次或約每2、3、4、5、6、7、8、9或10天一次，任選地，約每1~7天一次，更任選地，約每1~2天一次的頻率向受試者施用治療劑量的干擾素。

【0074】 本發明也提供如任何上述全身給藥或注射方法的方法，其中誘導劑量和治療劑量的給藥的持續時間為至少1周、2周、3周、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、1年、2年、3年、4年、5年或6年，或任選貫穿受試者的剩餘壽命。

【0075】 本發明還提供如任何上述吸入給藥方法的方法，其中吸入給藥包括經肺吸入和經鼻吸入中的至少一種。

【0076】 本發明還提供如任何上述吸入給藥方法的方法，其中用於吸入給藥的干擾素包括乾粉干擾素和霧化干擾素中的至少一種。

【0077】 本發明還提供如任何上述吸入給藥方法的方法，其中干擾素在一次吸入給藥中以約100微克至約2000微克，任選地，約120微克至約1500微克，更任選地，約150微克至約1200微克，更任選地，約200微克至約900微克，更任選地，約450微克至約750微克，還更任選地，約500微克至約650微克，進一步更任選地，600微克的量施用。

【0078】 本發明也提供如任何上述吸入給藥方法的方法，其中以約每1或2或3天（任選為每天）一次地通過吸入給藥施用干擾素。

【0079】 本發明也提供如任何上述吸入給藥方法的方法，其中吸入給藥的持續時間為約1天至約6年，任選為約1周至約4年，更任選為約2周至約3年，更任選為約3周至約2年，還更任選為約1個月至約1年，或進一步更任選為約2個月至約9個月。

【0080】 本發明也提供如任何上述吸入給藥方法的方法，其中吸入給藥的持續時間為至少1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、1周、2周、3周、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、1年、2年、3年、4年、5年或6年、或任選為長期，例如貫穿受試者的剩餘壽命。

【0081】 本發明還提供如任何上述方法的方法，其中干擾素作為單一療法而給藥。

【0082】 本發明也提供如任何上述方法的方法，還包括向受試者施用至少一種其他抗癌療法。

【0083】 本發明也提供如任何上述方法的方法，其中至少一種其他抗癌療法在干擾素給藥之前、同時或大約同時和/或之後施用給受試者。

【0084】 本發明也提供如任何上述方法的方法，其中至少一種其他抗癌療法包括如下的至少一種：化學治療、放射治療、手術治療、介入治療、生物治療、靶向治療和中藥治療。

【0085】 本發明還提供如任何上述方法的方法，其中生物治療包括基因治療和免疫治療中的至少一種，且手術治療包括消融治療。

【0086】 本發明也提供如任何上述方法的方法，其中治療達到如下的至少一種目的：與治療前相比，消除至少一個癌症病灶、減小至少一個癌症病灶的尺寸以及至少一個癌症病灶的無進展生長。

【0087】 本發明還提供如任何上述方法的方法，其中至少一種抗癌療法是而非手術治療。

【0088】 本發明還提供用於施用包含抗癌活性和SEQ ID NO：1的氨基酸序列的干擾素的噴霧劑，其中干擾素配製成施用至少1~12次，任選地，2~10次，更任選地，3~8次，還更任選地，4或5或6次的量。

【0089】 本發明提供如上述噴霧劑的噴霧劑，其中干擾素的量包括至少約0.01 mg/ml至約5 mg/ml，任選地，約0.03 mg/ml至約2 mg/ml，更任選地，為約0.05 mg/ml至約1 mg/ml，還更任選地，約0.1 mg/ml至約0.5 mg/ml的濃度。

【0090】 在一些實施方式中，在任何上述噴霧劑中的干擾素的量可以包括約0.1 mg/ml、約0.2 mg/ml、約0.3 mg/ml、約0.4 mg/ml或約0.5 mg/ml的干擾素。

【0091】 本發明也提供如任何上述噴霧劑的噴霧劑，其中噴霧劑是含有一天的干擾素供應量的單次使用噴霧劑。

【0092】 本發明還提供如任何上述噴霧劑的噴霧劑，其中噴霧劑是含有至少一周干擾素供應量的多次使用噴霧劑。

【0093】 本發明提供用於向受試者施用複合干擾素 α 的噴霧劑，其中干擾素包含抗癌活性和SEQ ID NO：1的氨基酸序列，並配製為300微克/ml的濃度。

【0094】 本發明還提供如上所述的噴霧劑，其中干擾素配製在體積2 ml的水溶液中。

【0095】 本發明也提供如任何上述噴霧劑的噴霧劑，其中干擾素由含有SEQ ID NO：2的序列的多核苷酸所編碼。

【0096】 本發明還提供包含單次使用量的干擾素的干擾素定劑 (measured or metered dose)，其中干擾素包含抗癌活性和SEQ ID NO：1的氨基酸序列。

【0097】 本發明也提供如上述定劑的定劑，其中定劑包含約100微克至約2000微克的量的干擾素，任選地為約120微克至約1500微克，還任選地或優選地為約150微克至約1200微克，更任選地或更優選地為約200微克至約900微克，更任選地或更優選地為約450微克至約750微克，更任選地或更優選地為約500微克至約650微克，更任選地或優選地為600微克干擾素。

【0098】 本發明提供如任何上述定劑的定劑，還包含足以用於至少一周治療的額外量的干擾素。

【0099】 本發明提供如任何上述定劑的定劑，其中定劑配製為用於吸入。

【0100】 本發明提供如上所述用於吸入的定劑，其中定劑配製成經鼻

吸入或經肺吸入。

【0101】 本發明提供如任何上述定劑的定劑，其中干擾素被霧化。

【0102】 本發明還提供包含干擾素的透皮貼劑，其中干擾素包含抗癌活性和SEQ ID NO：1的氨基酸序列，其中貼劑使得干擾素可以擴散或滲透至受試者的皮膚。

【0103】 本發明也提供如任何上述噴霧劑的噴霧劑，其中噴霧劑包含至少兩周供應量的干擾素。

【0104】 本發明也提供如任何上述噴霧劑的噴霧劑，其中噴霧劑被設置並配製成將干擾素遞送至鼻子。

【0105】 本發明也提供如任何上述噴霧劑的噴霧劑，其中噴霧劑被設置並配製成將干擾素遞送至受試者的皮膚或骨或粘膜中的至少一種之中或之上。

【0106】 本發明還提供如任何上述噴霧劑的噴霧劑，其中噴霧劑被設置或配製成用於通過遞送用吸入（例如吸入器）將干擾素遞送至受試者的肺。

【0107】 本發明也提供用於吸入的包含抗癌活性的複合干擾素 α 的定劑，其中定劑包含約100微克至約2000微克，任選地，約200微克至約1000微克，更任選地，約300微克至約900微克，更任選地，約400微克至約800微克，還更任選地，約500微克至約700微克，進一步更任選地，約600微克的量的干擾素。

【0108】 本發明提供如任何上述實施方式的定劑，其中定劑配製為用於鼻內應用。

【0109】 本發明還提供製備藥物的方法，其中藥物包含複合干擾素 α ，該複合干擾素 α 含有抗癌活性，以施用給患有骨中的癌症的受試者，其中干擾素配製在至少兩個分開的製劑中，一個用於注射且一個用於經皮應用至受試者的皮膚或骨之中或之上。

【0110】 本發明還提供製備如上述實施方式的藥物的方法，其中干擾素還配製在第三製劑中用於吸入給藥。

【0111】 本發明還提供具有SEQ ID NO：1的氨基酸序列和抗癌活性的複合干擾素 α 在製備用於在受試者中治療骨癌、皮膚癌、皮下癌、粘膜癌和/或粘膜下癌的藥物中的用途。

【0112】 本發明還提供具有SEQ ID NO：1的氨基酸序列和抗癌活性的複合干擾素 α 在製備用於在受試者中治療與癌症包括骨癌相關的疼痛的藥物中的用途。

【0113】 本發明也提供用於在受試者中治療骨癌、皮膚癌、皮下癌、粘膜癌和/或粘膜下癌的藥物組合物，其中所述組合物包含具有SEQ ID NO：1氨基酸序列和抗癌活性的複合干擾素 α 。

【0114】 本發明還提供用於在受試者中治療與癌症例如骨癌相關的疼痛的藥物。該組合物包含具有SEQ ID NO：1氨基酸序列和抗癌活性的複合干擾素 α 。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0115】 在本申請中使用的術語意在具有被本領域技術人員所理解

的普通含義，除非另外具體指出。此外，以下術語具有在本文中指明的額外含義。

【0116】 在本文中使用的術語“抗癌活性”包括任何阻止或推遲癌細胞生長或癌症進展的活性，包括引起癌細胞的凋亡或壞死、使它們的生長進程或細胞週期停止、或引起腫瘤縮小或腫瘤消失。

【0117】 在本文中使用的術語“生物治療”包括任何和所有用於或者能夠用於治療癌症或癌症治療的副作用的生物製劑（biologics），包括但不限於：抗體、重組蛋白、微RNA（microRNA）、siRNA、基因治療、病毒治療和細胞治療。恩度（Endostar）以及例如利妥昔（Rituxin）、赫賽汀（Herceptin）、阿瓦斯丁（Avastin）的抗體是可以在此處使用的具有抗癌效果的藥物實例。NK細胞治療是可在在此處使用的細胞治療的實例。

【0118】 本文中使用的術語“骨痛”或“與癌症相關的疼痛”包括由與癌症包括骨中的癌症相關的受試者意識到的疼痛感。

【0119】 本文中使用的術語“癌症”包括原發性癌症以及從源自另一組織或器官的原發性腫瘤轉移而來的繼發性癌症。

【0120】 本文中使用的術語“受癌症侵襲的骨”是指含有癌細胞的骨或骨骼區域。

【0121】 本文中使用的術語“骨中的癌症”是指在受試者的一處或多處骨中存在癌細胞。這些癌細胞可以是由原發性骨癌或繼發性骨癌（即，從原發性腫瘤比如起源於身體另一組織或器官的原發性腫瘤轉移的癌）引起。

【0122】 本文中使用的術語“包含”或“包括”（comprises、

comprising) 是指具有、包含、包括和/或是，並不應被解讀為局限於指定元素，而是可以包括非指定的元素。

【0123】 本文中使用的術語“複合干擾素 α ”是指具有在美國專利第7,364,724號、美國專利第7,585,647號、美國專利第8,114,395號和美國專利第8,287,852號中描述的干擾素的氨基酸序列的多肽。氨基酸序列示為SEQ ID NO: 1。氨基酸序列可以由具有SEQ ID NO: 2的序列的多核苷酸編碼。在一個方面，干擾素（例如由重組技術制得的干擾素）的氨基酸序列、以及編碼這些干擾素的核苷酸序列(連同終止密碼子)在以下分別示為SEQ ID NO: 1和SEQ ID NO: 2。這些序列也參見美國專利第7,585,647號、第7,364,724號、第8,114,395號和第8,287,852號：

```

M C D L P Q T H S L G N R R A L I L L A
1 ATGTGCGACC TGCCGCAGAC CCACTCCCTG GGTAACCGTC GTGCTCTGAT CCTGCTGGCT
TACACGCTGG ACGGCGTCTG GGTGAGGGAC CCATTGGCAG CACGAGACTA GGACGACCGA

Q M R R I S P F S C L K D R H D F G F P
61 CAGATGCGTC GTATCTCCCC GTTCTCCTGC CTGAAAGACC GTCACGACTT CGGTTTCCCC
GTCTACGCAG CATAGAGGGG CAAGAGGACG GACTTTCTGG CAGTGCTGAA GCCAAAGGGC

Q E E F D G N Q F Q K A Q A I S V L H E
121 CAGGAAGAAT TCGACGGTAA CCAGTTCCAG AAAGCTCAGG CTATCTCCGT TCTGCACGAA
GTCCTTCTTA AGCTGCCATT GGTCAAGGTC TTTCGAGTCC GATAGAGGCA AGACGTGCTT

M I Q Q T F N L F S T K D S S A A W D E
181 ATGATCCAGC AGACCTTCAA CCTGTTCTCC ACCAAAGACT CCTCCGCTGC TTGGGACGAA
TACTAGGTCG TCTGGAAGTT GGACAAGAGG TGGTTTCTGA GGAGGCGACG AACCTGCTT

```


S L L E K F Y T E L Y Q Q L N D L E A C
 241 TCCCTGCTGG AAAAATTCTA CACCGAACTG TACCAGCAGC TGAACGACCT GGAAGCTTGC
 AGGGACGACC TTTTAAAGAT GTGGCTTGAC ATGGTCGTCG ACTTGCTGGA CCTTCGAACG

V I Q E V G V E E T P L M N V D S I L A
 301 GTTATCCAGG AAGTTGGTGT TGAAGAAACC CCGCTGATGAACGTTGACTC CATCCTGGCT
 CAATAGGTCC TTCAACCACA ACTTCTTTGG GGC GACTACT TGCAACTGAG GTAGGACCGA

V K K Y F Q R I T L Y L T E K K Y S P C
 361 GTTAAAAAAT ACTTCCAGCG TATCACCTG TACCTGACCG AAAAAAATA CTCCCCGTGC
 CAATTTTTTA TGAAGGTCGC ATAGTGGGAC ATGGACTGGC TTTTTTTTAT GAGGGGCACG

A W E V V R A E I M R S F S L S T N L Q
 421 GCTTGGGAAG TTGTTTCGTGC TGAAATCATG CGTTCCTTCT CCCTGTCCAC CAACCTGCAG
 CGAACCTTC AACAAGCACG ACTTTAGTAC GCAAGGAAGA GGGACAGGTG GTTGGACGTC

E R L R R K E (SEQ ID NO:1)
 481 GAACGTCTGC GTCGTAAAGAATAA (SEQ ID NO:2)
 CTTGCAGACG CAGCATTCT TATT (SEQ ID NO:3)

【0124】 本文中使用的術語“有效量”是指能夠產生所期望的、有益的或治療效果的量。

【0125】 本文中使用的術語“與骨鄰近”是指與骨緊密接觸，包括但不限於覆蓋凸出物（*protrusions*）例如鎖骨、肋骨、關節等的皮膚、或包圍骨（例如受癌症侵襲的骨）的粘膜。

【0126】 本文中使用的術語“吸入”包括經鼻吸氣的吸入，例如通過鼻內給藥，或者經肺吸氣，例如通過經肺給藥經由喉或鼻咽吸入。

【0127】 本文中使用的術語“注射”是指通過在皮膚上穿刺而進行

的物質例如藥物（例如本文的干擾素）的遞送，並且包括注射到組織或器官或體腔的一個或多個中，例如注射到肌肉（肌肉注射）、腹腔（腹膜內注射）、血管（靜脈注射）、腫瘤（瘤內注射）、皮下（皮下注射），或注射到淋巴結或胸腔等中。

【0128】 本文中使用的有關於干擾素的術語“局部給藥”是指將干擾素施用或應用到身體的特定區域。局部給藥可以施用至組織區域，組織為例如皮膚、骨、鼻腔、喉或鼻咽、肺（當在手術中暴露時），或施用至器官區域（當在手術中暴露時）。局部給藥可以是表面（topical）或經皮給藥，例如應用到皮膚表面或之上，或者經粘膜給藥，例如應用在粘膜（例如口腔）表面或之上。局部給藥可以包括藥物儲庫型製劑的沉積，以在皮膚下進行緩釋或控釋。

【0129】 術語“藥學上可接受的載體或賦形劑”是指常規由管理機構批准的用於配製對人類受試者給藥的藥物的任何和所有乾燥或水性成分。各個這些載體或賦形劑自身可以不具有任何治療價值，但是可以用作輔劑，以增強待施用的干擾素的治療價值。

【0130】 本文使用的術語“噴霧劑”是指通過噴霧遞送藥物的裝置，例如通過將干擾素噴霧到受試者的鼻或喉以用於吸入給藥，或者通過將藥物噴霧到受試者的皮膚或骨或粘膜之上以用於局部給藥、經皮給藥或經粘膜給藥。本文的噴霧劑可以遞送干擾素的水溶液、或凍幹形式的干擾素。噴霧劑中的製劑可以是霧化的或非霧化的。

【0131】 本文中使用的術語“全身給藥”是指意在全身迴圈的藥物施用形式。全身給藥包括注射到血管中，注射到淋巴系統中，皮下注射、

肌肉注射、腹膜注射或注射到體腔中。

【0132】 術語“治療”將包括，疾病或病症或其副作用的症狀改善或減輕、或疾病進程的停止，如引起完全的緩解、部分緩解和使疾病穩定。

在一些實例中，治療包括防止復發或延長無瘤存活期。

【0133】 本文中使用的單數包括複數，反之亦然，除非上下文中另外指明。而且，本文中的數值範圍包括各個範圍的具體開始數位和具體結尾數位以及任何在該範圍之間的數字，就如同這之間的各個數字均被具體指明一樣。

【0134】 下面更具體地描述本發明。然而，這些實施方式並不意在限制權利要求的範圍，而是用來向本領域普通技術人員解釋本發明。本文中引用的所有參考文獻、專利和其他印刷檔併入本文以作參考。

【0135】 本發明人已經發現，癌症例如骨癌、皮膚癌、皮下癌、粘膜癌和/或粘膜下癌，以及源自骨中的癌症的骨痛可以通過施用包含抗癌活性和SEQ ID NO：1的氨基酸序列的複合干擾素 α 得以治療，並使疼痛得到緩解。

【0136】 在一些實施方式中，複合干擾素 α 由SEQ ID NO：2的多核苷酸序列編碼。在一些實施方式中，干擾素包括高效複合干擾素SIFN（也稱為重組高效複合干擾素（rSIFN-co）），如在美國專利第7,364,724號、美國專利第7,585,647號、美國專利第8,114,395號和美國專利第8,287,852號中製備並記載的。

【0137】 在一些實施方式中，本發明的干擾素具有SEQ ID NO：1的氨基酸序列。在一些實施方式中，本發明的干擾素由SEQ ID NO：2的核苷

酸序列編碼。在一些實施方式中，本發明的干擾素具有SEQ ID NO：1的氨基酸序列，並由SEQ ID NO：2的核苷酸序列編碼。此外，所述干擾素包含SEQ ID NO：1的氨基酸序列，並由SEQ ID NO：2的核苷酸序列編碼。

【0138】 在一些實施方式中，與具有SEQ ID NO：1的氨基酸序列而不由SEQ ID NO：2的核苷酸序列編碼的干擾素例如干擾素alfaon-1（幹複津，INFERGEN®）相比，本發明的干擾素具有改變的空間構象和/或增強的生物學活性和/或不同的藥物代謝動力學特性。例如，本發明的干擾素具有改變的空間構象和增強的生物學活性，改變的空間構象和不同的藥物代謝動力學特性，或改變的空間構象、增強的生物學活性和不同的藥物代謝動力學特性。增強的生物學活性包括：增強的抗病毒活性、增強的腫瘤細胞生長抑制或促凋亡作用、更小的副作用和/或可以以大劑量使用（例如，每個劑量>1千萬IU）。例如，增強的生物學活性可以是增強的抗病毒活性和/或增強的腫瘤細胞（例如乳腺癌細胞或宮頸癌細胞）生長抑制或促凋亡作用（參見：鄭潔等，四川大學學報（醫學版），2010,41(1),29-34；陳研等，四川大學學報（醫學版），2008,39（5），715-718）。不同的藥物代謝動力學特性包括：在肌肉注射給體重指數（BMI）為約18-約23範圍內的受試者後，以采血時間對受試者血清中的2-5A寡聚核苷酸酶濃度作圖，所得曲線的曲線下面積顯著大於在同一條件下注射具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列但不為SEQ ID NO: 2的核苷酸序列編碼的干擾素例如干擾素alfaon-1（幹複津，INFERGEN®）所獲得的曲線下面積和/或與之相比更長的半衰期。

【0139】 在一些實施方式中，本發明的干擾素具有SEQ ID NO：1的

氨基酸序列，並由SEQ ID NO：2的核苷酸序列編碼，其中與具有SEQ ID NO：1的氨基酸序列而不由SEQ ID NO：2的核苷酸序列編碼的干擾素例如干擾素alfaon-1（幹復津，INFERGEN®）相比，所述干擾素對乙型肝炎病毒的乙型肝炎表面抗原（HBsAg）和乙型肝炎e抗原（HBeAg）的表達具有增強的抑制活性。

【0140】 在一些實施方式中，本發明提供一種或多種使用上述干擾素在受試者中治療骨癌包括原發性骨癌或繼發性骨癌的方法和組合物，其中癌細胞存在於受試者的至少一個骨中或骨的一部分中。

【0141】 在一些實施方式中，本發明提供一種或多種使用上述干擾素在受試者中治療皮膚癌或上皮癌包括原發性和/或繼發性皮膚癌的方法和組合物。在一些實施方式中，所述皮膚癌或上皮癌包括宮頸癌、基底細胞癌、表皮樣癌、鱗狀細胞癌、外生殖器癌、和黑色素瘤，包括黑色素癌。

【0142】 在一些實施方式中，本發明提供一種或多種使用上述干擾素在受試者中治療皮下癌包括原發性和/或繼發性皮下癌的方法和組合物。在一些實施方式中，所述皮下癌包括前列腺癌和乳腺癌。

【0143】 在一些實施方式中，本發明提供一種或多種使用上述干擾素在受試者中治療粘膜癌包括原發性和/或繼發性粘膜癌的方法和組合物。在一些實施方式中，所述粘膜癌包括口癌、鼻咽癌、直腸癌、喉癌和舌癌。

【0144】 在一些實施方式中，本發明提供使用上述干擾素在受試者中治療粘膜下癌包括原發性和/或繼發性粘膜下癌的方法和組合物。

【0145】 在一些實施方式中，本發明提供通過干擾素的給藥在受試

者中治療如下至少一種：骨癌（原發性或繼發性）、乳腺癌、皮膚癌、鼻咽癌、口癌、外陰癌、前列腺癌、宮頸癌和黑色素瘤（包括黑色素癌）的方法和組合物。在一些實施方式中，干擾素通過經皮給藥而施用至受試者。在一些實施方式中，干擾素通過經粘膜給藥而施用至受試者。

【0146】 在一些實施方式中，本發明提供一種或多種使用上述干擾素在受試者中治療疼痛的方法和組合物，疼痛為例如源於癌症存在或與癌症存在相關的疼痛，例如骨癌痛。

【0147】 在一些實施方式中，本發明提供，通過直接地或間接地在例如癌病灶上局部施用干擾素，例如在骨中癌症的骨、皮膚癌的皮膚、皮下癌的皮下組織、粘膜癌的粘膜以及粘膜下癌的粘膜下層之中或之上施用干擾素，向受試者施用有效量的干擾素。

【0148】 這些應用可以是直接的，例如當手術中骨、皮下組織或粘膜下部分地或全部地暴露時通過灌注進行，或者是間接的，通過在覆蓋或鄰近骨（例如受癌症侵襲的骨）的皮膚或覆蓋皮下癌的皮膚上或在包圍含腫瘤粘膜下層的粘膜上施用，並使得干擾素穿過皮膚或粘膜。

【0149】 在一些實施方式中，向受試者的干擾素局部給藥包括：經皮給藥和/或經粘膜給藥。

【0150】 對於通過經皮給藥的干擾素局部給藥，干擾素可以噴在皮膚上，例如覆蓋受癌症侵襲組織的皮膚上。在骨癌的情況下，干擾素可以噴在覆蓋或緊鄰骨的皮膚部分上，例如覆蓋肱骨、股骨、鎖骨等的皮膚，在這些細胞中可發現腫瘤細胞，包括轉移的腫瘤細胞。在一些實施方式中，干擾素可以通過經粘膜給藥而局部施用，其中干擾素應用在受癌症感染的

粘膜表面，例如口癌的口腔。

【0151】 在一些實施方式中，如果需要的話，用於經皮或經粘膜給藥的干擾素可以配製成能夠應用至皮膚或粘膜的水溶液或霜劑、或膜滲透或擴散藥物遞送系統、或控釋藥物遞送系統、或封閉藥物遞送系統、或貼劑例如透皮貼劑、或包含用於在皮膚下注射的干擾素而產生緩釋或控釋效果的儲庫型製劑。

【0152】 在一些實施方式中，用於經皮給藥或經粘膜給藥的干擾素可以是溶液或混懸液的形式。所述溶液或混懸液將包含一定量的干擾素以及其他傳統使用的藥學可接受的試劑或賦形劑，例如水、磷酸鹽緩衝鹽水、EDTA、吐溫80、檸檬酸三鈉、甘油、氯化鈉、苯甲醇、HSA等。這些溶液可以如例如在美國專利第7,585,647中所述的那般製備。

【0153】 本文中用於局部給藥或用於吸入的干擾素可以配製為噴霧，例如能夠噴在皮膚上或粘膜上或暴露的受癌症侵襲的組織上，或噴入鼻子以用於鼻內遞送或噴入鼻咽以用於經肺遞送的噴霧。

【0154】 本文的干擾素也可以配製為乾燥的凍幹的粉末。乾粉可以用在例如經鼻咽而對鼻子或肺給藥的霧化噴霧中。

【0155】 本文的干擾素還可以以含有干擾素的溶液或混懸液的透皮貼劑的形式應用，以用於快速的或緩慢的或受控的干擾素釋放。本文的透皮貼劑可以使用標準技術或現有技術製備，如美國專利第8,158,145號、美國專利第8,095,213號和美國專利第8,071,125號等所述。該透皮貼劑可以放置在受癌症侵襲的皮膚上或覆蓋受癌症侵襲的組織的皮膚上。

【0156】 在一些實施方式中，所述透皮貼劑可應用至覆蓋受侵襲骨

區域的皮膚並且可停留一段時間例如數個小時、一天或數天。

【0157】 本文的干擾素還可以配製成包封顆粒，不管由單一材料或複合材料制得。這些顆粒的實例是使用現有技術得到的納米顆粒、微米顆粒、微球、脂質體等。這些顆粒可以如例如美國專利第7,537,803號、美國專利第8,389,493號和美國專利第7,829,113號中所述般進行製備。

【0158】 在一些實施方式中，骨中的癌症、或皮膚癌或皮下癌、或粘膜癌或粘膜下癌可以是原發性癌症或源自於從另一組織或器官發生的原發性腫瘤的轉移腫瘤。

【0159】 在一些實施方式中，本文的原發性腫瘤可以是實體瘤和非實體瘤中的任一種或多種。

【0160】 在一些實施方式中，本文的原發性腫瘤包括如下的至少一種：呼吸系統癌症、消化系統癌症、泌尿系統癌症、乳腺癌、皮膚癌、皮下癌、粘膜癌、粘膜下癌、生殖系統癌症、頭頸癌、內分泌系統癌症、和神經系統癌症中。

【0161】 在一些實施方式中，消化系統癌症包括如下的至少一種：口癌、舌癌、喉癌、食道癌、膽囊癌、肝癌、胃腸道癌、和胰腺癌；生殖系統癌症包括如下的至少一種：外生殖器癌、宮頸癌、子宮內膜癌、子宮癌、卵巢癌、和前列腺癌；呼吸系統癌症包括肺癌和鼻咽癌中的至少一種；泌尿系統癌症包括腎癌和膀胱癌中的至少一種；內分泌系統癌症包括腎上腺癌和甲狀腺癌中的至少一種；頭頸癌包括鼻咽癌；皮膚癌包括如下的至少一種：基底細胞癌、表皮樣癌、鱗狀細胞癌、外生殖器癌、和惡性黑色素瘤；皮下癌包括前列腺癌和乳腺癌；粘膜癌包括涉及粘膜的癌症，例如

口癌、舌癌、胃腸道癌、和結直腸癌；粘膜下癌包括骨癌；以及神經系統癌症包括如下的至少一種：神經瘤、惡性神經瘤、神經膠質瘤、和星形細胞瘤。

【0162】 在一些實施方式中，肺癌包括小細胞肺癌和非小細胞肺癌中的至少一種；胃腸道癌包括如下的至少一種：胃腸道間質細胞瘤、胃癌、結腸癌、直腸癌、和結直腸癌；膽囊癌包括膽管癌；肝癌包括肝細胞癌；腎癌包括腎細胞癌；膀胱癌包括淺表性膀胱癌；皮下癌包括前列腺癌和乳腺癌中的至少一種。

【0163】 在一些實施方式中，本文的原發性腫瘤包括如下的至少一種：癌、肉瘤、和橫紋肌肉瘤。

【0164】 在一些實施方式中，本文的原發性腫瘤可以是如下的至少一種：腹部腫瘤、肌上皮癌、滑膜肉瘤、血管瘤、淋巴瘤和卡波濟氏肉瘤。

【0165】 在本發明的一些實施方式中，干擾素可以同時局部地（例如經皮地和/或經粘膜地）以及全身性地施用至受試者。

【0166】 在一些實施方式中，本發明提供在受試者中治療骨中的癌症、皮膚癌、皮下癌、粘膜癌和/或粘膜下癌的方法和組合物，包括向受試者施用有效量的含有抗癌活性的複合干擾素 α ，其中干擾素同時通過全身性給藥以及通過經皮給藥而施用。

【0167】 在一些實施方式中，全身給藥包括向受試者注射。本文的注射包括以肌肉內、腫瘤內、腹膜內、靜脈內、皮下中的至少一種模式注射到胸腔中以及注射到一個或多個淋巴結中。

【0168】 在一些實施方式中，本發明提供如任何上述方法和組合

物的用於治療癌症的方法和組合物，除通過全身給藥（例如通過注射以及例如通過肌肉注射）以及通過皮下給藥（例如通過噴在癌症侵襲的組織上）施用干擾素外，干擾素還另外通過吸入而施用。

【0169】 在一些實施方式中，本發明提供在受試者中治療骨中的癌症、皮膚癌、皮下癌、粘膜癌、和/或粘膜下癌的方法和組合物，包括向受試者施用有效量的含有抗癌活性的複合干擾素 α ，其中干擾素同時通過吸入和通過皮下給藥而施用至受癌症侵襲的組織中。

【0170】 在一些實施方式中，吸入包括經鼻或經喉/鼻咽到肺的吸入。通過經鼻吸入的給藥可以用鼻內噴霧完成。通過經喉/鼻咽到肺的吸入的給藥可以通過吸入器的使用而完成。這些鼻內噴霧或吸入器可以是例如霧化配方的干擾素或含有干擾素的水溶液的形式。

【0171】 在一些實施方式中，本發明提供如任何本文所述的方法和組合物，其中局部給藥的干擾素包括將干擾素應用至一個或多個癌性病灶。此外，應用到癌性病灶可以通過浸潤給藥、經皮給藥、透皮給藥、表皮給藥和粘膜給藥。局部給藥可以通過局部干擾素噴霧而實現。

【0172】 在一些實施方式中，本發明提供如任何本文所述的方法和組合物，其中配製用於局部給藥的干擾素可以配製成水溶液、乾粉或霜劑中的至少一種。

【0173】 在一些實施方式中，本發明提供本文所述的方法和組合物中的任一種或多種，其中通過經皮給藥的干擾素應用，聯合通過全身給藥的干擾素應用（例如通過注射和例如通過肌肉注射）和/或通過吸入的給藥可以在同一天或在分開幾天中施用。

【0174】 在一些實施方式中，通過經皮給藥的干擾素應用可以在通過注射或通過吸入（如果有的話）施用干擾素之前、同時或大約同時、或之後進行。

【0175】 在一些實施方式中，本發明提供如本文所述的方法和組合物中的任一種或多種，其中干擾素應用到粘膜包括粘膜下給藥。

【0176】 在一些實施方式中，局部地、經皮地或經粘膜地應用干擾素（例如通過噴霧）可以按以下進行，一天應用約1~12次，任選地，一天約2~10次，還更任選地，一天約3~8次，進一步更任選地，一天約4~7次。在一些實施方式中，局部地、經皮地或經粘膜地施用的干擾素為一天應用4或5或6次。

【0177】 在一些實施方式中，例如通過噴霧進行的局部地、經皮地或經粘膜地施用的干擾素，可以每天施用至少1、2、3、4、5、6、7或8或更多次。

【0178】 在一些實施方式中，本發明提供如任何本文所述的方法和組合物，其中局部施用至骨、皮膚、粘膜或粘膜下包括以約0.01 mg/ml~約5 mg/ml，任選地，約0.03 mg/ml~約2 mg/ml，更任選地，約0.05 mg/ml~約1 mg/ml，還更任選地，約0.1 mg/ml~約0.5 mg/ml的濃度施用干擾素製劑。在一些實施方式中，用於局部給藥的干擾素包括約2微克~約2100微克，任選地，約4微克~約1800微克，更任選地，約9微克~約15微克，更任選地，約12微克~約1200微克，更任選地，約15微克~約1000微克，更任選地，約18微克~約900微克，還更任選地，約21微克~約750微克，進一步更任選地，約24微克~約600微克的干擾素。

【0179】 在一些實施方式中，本發明還提供每天或每隔一天的局部干擾素給藥。在一些實施方式中，用於局部給藥的干擾素每2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21天施用。在一些實施方式中，局部給藥的干擾素每個月，每2或3或4或5或6或7或8或9或10或11或12個月施用，或更長時間例如受試者的剩餘壽命進行施用。

【0180】 在一些實施方式中，本發明提供如任何本文所述的方法和組合物，其中干擾素通過噴霧施用，噴霧中的干擾素可以為每次噴霧給藥約6微克至約100微克，任選地，約10微克至約80微克，更任選地，約20微克至約60微克，還更任選地，約30微克至約40微克的量。

【0181】 在一些實施方式中，用於噴霧給藥的干擾素包括約0.01 mg/ml至約5 mg/ml，任選地，約0.03 mg/ml至約2 mg/ml，更任選地，約0.05 mg/ml至約1 mg/ml，還更任選地，約0.1 mg/ml至約0.5 mg/ml的濃度。

【0182】 在一些實施方式中，配製用於注射的干擾素可以每天或每隔一天或每幾天例如每2天或每3天進行注射。在一些實施方式中，干擾素全身施用，每1~8天施用至少一次，任選地，每2~7天施用至少一次，更任選地，每3~6天施用至少一次，還更任選地，每4~5天施用至少一次，進一步更任選地，每1~2天施用至少一次。

【0183】 在一些實施方式中，通過全身給藥例如通過注射以及例如通過肌肉注射而施用的干擾素以每次注射約2微克至約70微克，任選地，約4微克至約50微克，更任選地，約9微克至約30微克，還更任選地，約15微克至約24微克，進一步更任選地，約18微克至約21微克的量施用。

【0184】 在一些實施方式中，注射的干擾素的第二劑量可以高於第一

次給藥的劑量。在一些實施方式中，注射的干擾素的第三劑量可以與第二劑量相同或者可以高於第二劑量。

【0185】 在一些實施方式中，對於全身給藥，干擾素以至少一個初始劑量（即誘導劑量）施用，具體為約2微克至約15微克，任選地為約3微克至約12微克，更任選地為約4微克至約9微克，還更任選地為約5微克至約6微克。在一些實施方式中，誘導劑量具有約9微克或約15微克的干擾素。誘導劑量也可以用於對受試者的一次或多次隨後給藥。

【0186】 在一些實施方式中，對於全身給藥，干擾素還以每次約10微克至約50微克的至少一次後續治療劑量進行施用，任選地為每次約12微克至約30微克，更任選地為每次約15微克至約24微克，還更任選地為每次約18微克至約21微克。在一些實施方式中，治療劑量具有約15或18或21微克的干擾素。

【0187】 在一些實施方式中，通過全身給藥而施用的干擾素至少施用1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、1周、2周、3周、4周、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、1年、2年、3年、4年、5年和6年。

【0188】 在一些實施方式中，通過全身給藥而施用的干擾素施用約1天至約6年的時間，任選地為約1周至約4年，更任選地為約2周至約3年，還更任選地為約1個月至約1年，進一步更任選地為約2個月至約9個月或更長，例如貫穿受試者的剩餘壽命。

【0189】 在一些實施方式中，用於全身給藥的干擾素以約每1~7天一次的頻率以誘導劑量向受試者施用，更任選地為約每1~2天一次。在一些

實施方式中，用於全身給藥的干擾素以約每天一次的頻率或每隔一天一次的頻率以誘導劑量施用。任選地，用於全身給藥的干擾素以誘導劑量每2、3、4、5、6、7、8、9或10天進行施用。

【0190】 在一些實施方式中，對於全身給藥，干擾素以約每1~7天一次的頻率以治療劑量對受試者施用，更任選地，以約每1~2天一次的頻率以治療劑量對受試者施用。

【0191】 在一些實施方式中，對於全身給藥，干擾素以約每天一次或約每2、3、4、5、6、7、8、9或10天一次的頻率以治療劑量施用給受試者。

【0192】 在一些實施方式中，干擾素通過皮下注射或肌肉注射施用至少2次，任選地為至少4次，更任選地為至少6次，還更任選地為至少8次，進一步更任選地為至少10次。

【0193】 在一些實施方式中，對於全身給藥，干擾素的誘導劑量給藥與治療劑量給藥之間的時間間隔為約1天至約1個月，任選地或優選地為約1天至約1周，更任選或更優選地為約1天至3天。在一些實施方式中，誘導劑量與治療劑量之間的時間間隔為1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、1周、2周、3周或1個月。

【0194】 在一些實施方式中，干擾素的第一劑量注射與第二劑量注射之間的時間間隔為約1天至1個月，任選地為約2天至約3周，更任選地為約3天至約2周，更任選地為約4天至約10天，更任選地為約5天至約9天，還更任選地為約6~8天，進一步更任選地為約7天。

【0195】 在一些實施方式中，誘導劑量和治療劑量的給藥持續時間

為至少1周、2周、3周、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、1年、2年、3年、4年、5年或6年，或任選地為更長或貫穿受試者的剩餘壽命。

【0196】 在一些實施方式中，干擾素的吸入給藥包括經肺吸入和經鼻吸入中的至少一種。

【0197】 在一些實施方式中，用於吸入給藥的干擾素包括乾粉和霧化干擾素中的至少一種。

【0198】 在一些實施方式中，通過吸入應用的干擾素在一次吸入給藥中以約100微克至約2000微克，任選地，約120微克至約1500微克，更任選地，約150微克至約1200微克，更任選地，約200微克至約900微克，還更任選地，約450微克至約750微克，進一步更任選地，約500微克至約650微克的量施用。在一些實施方式中，通過吸入應用的干擾素在一次吸入給藥中以600微克的量施用。

【0199】 在一些實施方式中，用於吸入給藥的干擾素通過吸入給藥約每1或2或3天，任選地為每天一次地進行施用。

【0200】 在一些實施方式中，吸入給藥的持續時間為約1天至約6年，任選地為約1周至約4年，更任選地為約2周至約3年，更任選為約3周至約2年，還更任選地為約1個月至約1年，或進一步更任選地為約2個月至約9個月。

【0201】 在一些實施方式中，吸入給藥的持續時間為至少1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、1周、2周、3周、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、

11個月、1年、2年、3年、4年、5年、或6年，或任選地為更長時間，例如貫穿受試者的剩餘壽命。

【0202】 通常而言，本文中干擾素給藥的持續時間和頻率可以由一個或多個主治醫師或醫務人員根據常規標準例如受試者對於進一步治療的需求、受試者的健康、受試者對干擾素的耐受、不良副作用的存在等而確定。

【0203】 在一些實施方式中，干擾素給藥是對受試者施用的單一抗癌療法。在一些實施方式中，干擾素給藥與至少一種其他抗癌療法聯用。

【0204】 至少一種其他抗癌療法可以在干擾素給藥之前、大約同時和/或之後施用給受試者。

【0205】 在一些實施方式中，至少一種其他抗癌療法包括如下的至少一種：化學治療、放射治療、手術治療、介入治療、生物治療、靶向治療和中藥治療。

【0206】 在一些實施方式中，生物治療包括使用任何類型的生物製品用於治療，並且包括重組蛋白、抗體、基因治療、細胞治療、靶向抗體的使用或其他免疫治療。

【0207】 在一些實施方式中，手術治療包括消融治療。在一些實施方式中，所述至少一種抗癌治療是非手術治療。

【0208】 在一些實施方式中，本發明提供達到如下的至少一種目的的治療：與治療前相比，消除至少一個癌症病灶、減小至少一個癌症病灶的尺寸以及至少一個癌症病灶的無進展生長。

【0209】 在一些實施方式中，本發明提供用於施用含有抗癌活性和

SEQ ID NO：1的氨基酸序列的干擾素的噴霧劑。

【0210】 在一些實施方式中，噴霧劑中的干擾素配製成施用干擾素至少1~12次，任選地，2~10次，更任選地，3~8次的量。在一些實施方式中，本文的噴霧劑包含用於施用干擾素至少4或5或6次的干擾素的量。

【0211】 在一些實施方式中，噴霧劑中的干擾素的量具有至少約0.01 mg/ml~約5 mg/ml，任選地，約0.03 mg/ml至約2 mg/ml，更任選地，約0.05 mg/ml至約1 mg/ml的濃度。在一些實施方式中，噴霧劑包含濃度約0.1 mg/ml、約0.2 mg/ml、約0.3 mg/ml、約0.4 mg/ml或0.5 mg/ml的干擾素。

【0212】 在一些實施方式中，噴霧劑在本文中描述，並且是含有一天的干擾素供應量的單次使用噴霧劑。在一些實施方式中，噴霧劑是多次使用噴霧劑並包含足以使用至少2天、或3天、或4天、或5天、或1周、或2周的干擾素。

【0213】 在一些實施方式中，本發明提供如任何本文所述的噴霧劑，其中配置噴霧劑且本文的干擾素配製成用於將干擾素遞送至受試者鼻子。

【0214】 在一些實施方式中，配置本文的噴霧劑，其中的干擾素配製成將干擾素至少遞送至受試者的皮膚或受試者的骨或粘膜之中或之上。

【0215】 在一些實施方式中，配置本文的噴霧劑，其中的干擾素配製成通過吸入而將干擾素遞送至受試者的肺。

【0216】 本發明還提供含有一定量干擾素的干擾素定劑，其中干擾素包含抗癌活性和SEQ ID NO：1的氨基酸序列。

【0217】 定劑使得受試者可以自行施用干擾素和/或使得非醫療、

非專業人員可以給藥，例如通過患者家庭成員之一進行給藥，因此，減少對醫院或對醫生辦公室的訪問次數，並削減治療費用。本發明人對於干擾素局部給藥的有效性的發現，例如通過經皮給藥或經粘膜給藥，例如通過噴霧到受癌症侵襲的區域，伴有或不伴有額外的干擾素全身給藥，伴有或不伴有額外的干擾素吸入給藥，使得這種遞送和這種給藥切實可行。

【0218】 在一些實施方式中，定劑以約100微克至約2000微克，任選地，約120微克至約1500微克，更任選地，約150微克至約1200微克，還更任選地，約200微克至約900微克的量包含干擾素。在一些實施方式中，定劑任選地或優選地含有約450微克至約750微克，更任選地或優選地，約500微克至約650微克的量的干擾素。在一些實施方式中，定劑在其中含有約600微克的量的干擾素。

【0219】 在一些實施方式中，定劑包含單次使用量的干擾素。在一些實施方式中，定劑含有足以用於2次治療、3次治療、4次治療或5次治療的干擾素的量。任選地，定劑含有至少一周供應量的干擾素。

【0220】 在一些實施方式中，定劑配製成用於經皮給藥，例如用於局部噴霧。在一些實施方式中，定劑配製成用於吸入。在一些實施方式中，定劑配製成經鼻吸入。在一些實施方式中，干擾素配製成用於經肺吸入。

【0221】 在一些實施方式中，定劑含有凍幹粉末形式的干擾素。在一些實施方式中，定劑中的干擾素是霧化的。在一些實施方式中，定劑中的干擾素包含干擾素的水性製劑、或納米顆粒、微米顆粒或微球等形式的干擾素。

【0222】 本發明還提供含有複合干擾素 α 的透皮貼劑，複合干擾素 α

含有抗癌活性並具有SEQ ID NO：1的氨基酸序列。

【0223】 本發明也提供製備用於對受試者給藥的藥物的方法，其中藥物包含具有抗癌活性和SEQ ID NO：1的氨基酸序列的複合干擾素 α 。含有干擾素的藥物可以用於治療骨中的癌症、皮膚癌、皮下癌、粘膜癌和粘膜下癌，如本文所述。藥物可以配製成至少2個分開的製劑，一個用於全身給藥，例如通過注射，另一個用於局部給藥，例如應用至受試者的皮膚、骨或粘膜。

【0224】 在一些實施方式中，上述藥物可以配製用於吸入給藥的第三製劑，例如用於肺遞送的鼻噴霧或霧化形式。

【0225】 在一些實施方式中，本發明還提供含有抗癌活性和SEQ ID NO：1的氨基酸序列的複合干擾素 α 在製備用於在受試者中治療骨癌、皮膚癌、皮下癌、粘膜癌和/或粘膜下癌的藥物中的用途。在一些實施方式中，本發明提供這些干擾素在製備用於治療疼痛例如與骨中的癌症（例如骨癌）相關或源自骨中的癌症（例如骨癌）的疼痛的藥物中的用途。

【0226】 本發明還提供含有上述干擾素和至少一種藥學上可接受的載體或賦形劑的藥物組合物，其中組合物配製成用於局部給藥、用於全身給藥、和/或用於吸入給藥，以在受試者中治療骨癌、皮膚癌、皮下癌、粘膜癌和/或粘膜下癌。

【0227】 在一些實施方式中，本發明提供含有上述干擾素和至少一種藥學上可接受的載體或賦形劑的藥物組合物，其中組合物配製成用於治療疼痛，例如與癌症例如骨癌相關或源自癌症例如骨癌的骨痛。

【0228】 在一些實施方式中，本文的干擾素由包括SEQ ID NO：2

序列的多核苷酸編碼。

【0229】 本文的發明還通過以下實施例來示例說明，這些實施例用於示例說明的目的，而不以任何形式構成對本發明的限制。

實施例 1. 患有非小細胞肺癌（NSCLC）和多發骨轉移的患者#1 的治療

【0230】 概要 患者#1是39歲男性，診斷有NSCLC伴縱膈內、左側頸部，右側頸根部、左側鎖骨上窩多發淋巴結轉移。患者#1也患有左側胸腔積液以及脊柱、雙側肋骨、右側鎖骨關節、胸骨、左側骶骨等多發骨轉移。給予患者#1以SIFN（或重組高效複合干擾素（rSIFN-co））的肌肉注射和霧化吸入以及骨轉移病灶處SIFN的局部噴霧，並聯合化療（GP方案）和吉非替尼治療。在治療之後，消除了左肺原發病灶以及左側鎖骨上窩多發轉移淋巴結和左側胸腔積液。同時，消除或縮小了全身多處骨轉移病灶。

【0231】 2011年10月12日開始SIFN的治療，每天600 µg霧化吸入。2011年12月12日開始肌肉注射SIFN，隔天1次，其中第1次9 µg，第2次15 µg，第3次及之後18 µg。2012年3月12日開始，通過在骨轉移上的皮膚表面噴霧，給予骨轉移（脊柱、肋骨、胸骨、骶骨等）局部噴霧，每天約4~6次。

【0232】 2011年10月14日開始第2週期的GP方案（每週期21天），第1天和第8天，吉西他濱1000 mg/m²，且第1天順鉑75 mg/m²。2011年11月開始吉非替尼給藥，每天1次，1次1片（250 mg/片）。

【0233】 SIFN給藥前的診斷：2011年9月21日的胸部CT掃描示出左側縱膈周邊的塊狀高密度影（9 cm×3.5 cm），CT值39 Hu。在該高密度影與上縱膈部分大血管、左肺門及左後胸膜之間的分界欠清晰。肺部組織可見

斑片狀高密度炎性滲出影。縱膈內可見腫大的淋巴結。右上肺門區可見不均勻的少量斑片狀高密度影，邊界清晰。左後側可見弧形積液。診斷結論：患者#1患有左側縱膈型肺癌，伴有左側胸腔積液及阻塞性肺炎。肺門多發斑片影，表明可能存在轉移。

【0234】 2011年9月27日用纖維支氣管鏡進行活檢。對左上葉固有支進行活檢。發現三個灰白色軟質組織，大小約0.1 cm×0.1 cm×0.1 cm。診斷結論：患者#1可能患有中-低分化腺癌。

【0235】 2011年9月29日的全身ECT骨掃描示出，脊柱、雙側肋骨、右側胸鎖關節、胸骨、左側骶髂關節和左側髌骨的多發放射性濃聚灶。顱骨和四肢長骨中的放射性分佈為正常。診斷結論：全身多發放射性骨濃聚灶，表明可能發生全身骨轉移。

【0236】 2011年9月30日進行彩色多普勒超聲。在左側頸部見多發低回聲結節，邊界清楚，未見淋巴門。大低回聲結節的大小為約1.0 cm×0.7 cm。左側鎖骨上窩見一低回聲結節，大小約1.2 cm×0.8 cm，其邊界清楚，未見淋巴門。右側頸根部見一低回聲結節，大小約1.4 cm×1.1 cm，其邊界清楚，未見淋巴門。右側鎖骨上窩未見異常淋巴結。診斷結論：在左頸部、左鎖骨上窩和右側頸根部見低回聲結節和異常淋巴結。

SIFN 給藥之後的診斷

【0237】 2011年11月15日的CT掃描示出，左上肺見大小約3.6 cm×4.2 cm的軟組織影。分散有片狀密度影，邊界模糊。縱膈未見腫大的淋巴結。

【0238】 2011年12月6日進行骨掃描。在右側胸鎖骨關節、肋骨、脊椎骨和骨盆可見多處點狀、團狀和片狀的異常放射性濃聚影。其他部位的

放射性分佈基本均勻和對稱。診斷結論：相比於之前的CT結果（2011年9月29日），部分病灶範圍縮小，程度減輕。

【0239】 2011年12月29日進行PET/CT掃描。在左肺尖可見直徑約8 mm的結節，放射性分佈輕度升高。肺的周圍區域可見小片狀略高密度影和纖維灶，放射性分佈稍升高。在肺中可見分散的斑片狀略高密度影，放射性分佈未見明顯異常。

【0240】 結論：（1）治療後，在左肺尖的病灶FDG代謝未見明顯增高，表明大部分腫瘤細胞已滅活；（2）在全身一些部位見不勻稱骨質增生，部分病灶的FDG代謝不均勻增高。治療兩個月後，患者肺部病灶消失，且全身骨轉移縮小。

【0241】 2012年5月31日的PET/CT掃描僅僅指出，脊椎的多個椎體可見骨密度改變，可見異常放射性濃聚影，而骨轉移消失。

實施例 2. 患有黑色素瘤和骨轉移的患者#2 的治療

【0242】 患者#2是患有鼻部黑色素瘤（術後復發）並伴有雙側髖關節、雙側股骨、雙側肱骨、肋骨和雙側肩關節骨轉移的43歲女性。施行SIFN的肌肉注射以及對病灶的SIFN局部噴霧（在骨轉移部位的皮膚表面）。經治療後，病灶消失，包括涉及雙側肩關節、腋窩多發腫大淋巴結、右側鼻竇及鼻腔腫瘤術後殘腔內的復發轉移病灶的那些。雙側髖關節以及股骨上段的多發異常信號消失。

SIFN 給藥之前的治療方案

【0243】 在2011年10月30日和11月30日進行兩個週期的恩度和替莫

唑胺給藥。在第1~10天每天口腔施用恩度15 mg，第1~5天每天口腔施用替莫唑胺200 mg。

【0244】 2011年11月2日開始靶向放射治療（50Gy/25f），靶標區域包括右側上頷竇和左側1/4上頷竇、雙側篩竇、雙側額竇、右側眼球旁組織。放射治療結束於2011年12月7日。

SIFN 的給藥

【0245】 2011年12月21日開始SIFN治療。隔天進行SIFN的肌肉注射（第1次9 μg，第2次15 μg，第3次及以後18 μg），同時給予右肩部皮膚表面局部噴霧，每天4~5次。2012年2月27日開始，給予左肩及其他骨轉移區域的皮膚表面噴霧，每天4~5次。

SIFN 給藥之前的診斷

【0246】 2011年8月23日，使用內窺鏡提供對右側鼻竇的手術，切除鼻腔中新生物。術後活檢示出：在中鼻道息肉樣物和右上頷竇內新生物中均發現腫瘤。通過免疫組織化學診斷出惡性黑色素瘤：HMB45（部分+），MART1（-），S100（-），CD63（+），NSE（-），PCK（-），EMA（+），CD56（-），KI671（25%）。2011年10月8日再次進行右上頷骨的次全切除術以及鼻腔和鼻副竇的腫瘤切除術。

【0247】 2011年12月8日進行鼻副竇的MRI。1. 與2011年10月26日拍攝的圖像相比，殘腔周圍的軟組織增厚，明顯強化，表明可能復發。2. 頸部多枚淋巴結腫大。3. 左側下鼻甲肥大，左側上頷竇、蝶竇和篩竇見炎症。4. 右側發現中耳乳突炎。

【0248】 2011年12月8日的腕關節MRI掃描示出，左側腕白可見長T1

和長T2信號的病灶，並延伸到左側坐骨。脂肪抑制序列呈高信號，並發現明顯強化。雙側髌骨下部及右髌臼前柱均見顯著增強的結節樣長T1長T2病灶。結論：在雙側髌關節的骨質內多發異常信號，可能發生骨轉移。

【0249】 2011年12月8日的肩關節MRI示出，在雙側鎖骨肩峰端、右肩胛盂下骨質、雙側肩胛骨周邊、雙側肱骨上段和雙側多根肋骨發現長T1長T2信號的片狀影、不均勻強化和模糊邊界。雙側腋窩見多個淋巴結，且部分腫大。結論：考慮到醫學史，以上說明表明雙側肩關節和腋窩多發轉移。

【0250】 2012年12月12日的骨影像示出，全身骨骼顯示清晰，在鼻咽區、上頤竇區、T8椎體和左側髌臼下區見片狀放射性增濃影。診斷結論：發現多處骨代謝增高病灶，表明可能發生骨轉移。

SIFN 給藥之後的診斷

【0251】 2012年5月2日的肩關節MRI掃描示出，在左肩未見明顯骨質破壞。在肱骨頭中見點狀的長T2長T1信號影，可能是小囊性灶。

【0252】 2012年5月2日骨盆MRI示出左側恥骨上支的長T1長T2信號影，明顯強化。骨盆其餘部分未見明顯異常。

【0253】 2012年5月2日的頭部MRI示出，(1) 顱內無異常；(2) 雙側中耳乳突炎；(3) 右側中、下鼻甲和右上頤竇內壁缺失，引起由竇腔與鼻腔形成的腔；(4) 左上頤竇炎；(5) 蝶竇炎和額竇炎。

【0254】 2012年6月26日的腰椎、頭部和肩關節MRI示出，1) 在腰椎2後上發現脂肪沉積，其餘椎體骨質和椎間盤為正常；2) 顱內腦組織為正常；3) 右側鼻腔鼻甲和右側上頤竇內側壁的缺失如上；4) 發現雙側篩竇、

蝶竇炎症和雙側乳突炎；5) 雙側頸部未見淋巴結腫大或強化；6) 雙側肩關節股骨頭為正常。在治療後，病灶消失，包括涉及雙側肩關節、腋窩多發腫大淋巴結、右側鼻竇和鼻腔腫瘤術後殘腔內復發和轉移的那些。雙側髖關節和股骨上段骨的多發異常信號也消失。

實施例 3. 患有小細胞肺癌 (SCLC) 和多處轉移的患者#3 的治療

【0255】 患者#3是47歲女性。其診斷有右肺小細胞肺癌，伴有肝、縱膈淋巴結、左肱骨、左鎖骨頭、椎體、右股骨和骨盆等多處轉移。施行SIFN的肌肉注射和霧化吸入以及SIFN對病灶的局部噴霧（骨轉移部位皮膚表面），並聯合化學治療。經治療後，肺部原發病灶和肝臟轉移明顯縮小。同時，消除部分骨轉移，如在左肱骨、左鎖骨頭、C2椎體和T9左側橫突的骨轉移。

SIFN 給藥之前的方案

【0256】 2012年5月7日開始第一個週期的化學治療（CE方案），各個迴圈持續28天，其中第一天施用卡鉑（CBP） 300 mg/m^2 ，在第3~7天施用依託泊甙（VP-16） 100 mg/m^2 。至2012年12月，完成6個迴圈。

SIFN 的給藥

【0257】 2012年5月28日開始用SIFN治療。SIFN的肌肉注射隔天施用1次，第1次 $9 \mu\text{g}$ ，第2次 $15 \mu\text{g}$ ，第3次及以後為 $18 \mu\text{g}$ 。同時，施行噴霧吸入，每天1次，1次 $600 \mu\text{g}$ 。從2012年9月20日開始，同時給予左肱骨、左鎖骨頭、C2椎體、T9左側橫突和骨盆的皮膚表面以SIFN局部噴霧，每天4~5次。至2012年12月，因聯合化學治療施行SIFN治療，骨髓抑制變得明顯。因此，

間斷性地提供SIFN的肌肉注射和霧化吸入，但是SIFN的局部噴霧再持續3個月。

SIFN 給藥之前的診斷

【0258】 2012年5月4日的胸部CT掃描示出，右肺上葉不張，表明占位病灶的可能性。肝右葉見團塊灶，最大橫截面積為5.1 cm×6.7 cm。團塊的邊緣模糊。

【0259】 2012年5月7日對腫瘤標誌物的測試顯示出171.40 ng/ml的CEA、17.10 ng/ml的糖類抗原211以及58.30 ng/ml的NSE。

【0260】 2012年5月8日的腹部CT掃描示出，在肝臟左右葉見多發(至少6處)團塊和結節狀占位病灶。其中最大的占位位於右前葉，大小54 mm×72 mm，不均勻強化，且局部肝包膜向外膨隆。其餘病灶的直徑為9 mm~12 mm。肝周圍存在少量積液。診斷結論：肝臟多發占位團塊，表明可能發生惡性腫瘤和轉移。肝的周圍見少量積液。

【0261】 2012年5月9日的PET/CT掃描示出，多處骨骼中的FDG代謝異常增高，涉及左肱骨、左鎖骨頭、C2椎體、T9左側橫突、骨盆多處和右側股骨。平均SUV為3.0~9.6。CT掃描示出在部分病灶中的骨質結構紊亂。雙側胸腔對稱，氣管居中。在右肺上葉觀察到實變，近肺門的部分實變區域示出團塊狀FDG代謝增高影，平均SUV為7.8。近胸膜的實變區域中的FDG代謝似乎是正常的。縱隔氣管右前可見腫大淋巴結影，FDG代謝相當高，並與實變影融合，使得平均SUV為6.9。診斷結論：1) 右肺上葉中可見實變影，近肺門的部分中的FDG代謝異常高，提示存在中央型肺癌伴右肺上葉的肺不張。在縱隔氣管右前淋巴結髮生轉移。在肝和骨骼中發現多發轉移；

2) 腦內FDG代謝為正常。

SIFN給藥之後的診斷

【0262】 2012年8月24日腹部多普勒彩超掃描顯示，肝臟形態規則，包膜光整。肝右葉可見約3.5 cm×2.8 cm（其之前大小為7.5 cm×5.9 cm）的囊實性腫塊。

【0263】 2012年10月9日的PET/CT掃描示出：1) 胸部對稱，肺紋理清晰。右肺上葉後段見分葉狀腫塊，大小約1.9 cm×1.8 cm，其中FDG攝取增高且SUV最大值為14.8。在肺的其他部分未見異常影或代謝。縱膈和右側肺門的淋巴結腫大，伴有FDG攝取增高（ $SUV_{max}=5.6$ ）。2) 肝臟具有正常形態、光整輪廓和正常比例的肝葉。肝右前葉下段可見約1.9 cm×2.7 cm低密度影（之前大小為7.5 cm×5.9 cm）。外緣的FDG攝取增高， $SUV_{max}=3.5$ 。

3) 頸椎、胸椎和腰椎序列齊。左側髌骨和右側股骨粗隆間現局限性骨質破壞，其中FDG攝取增高， $SUV_{max}=4.5$ 。（之前骨轉移存在于左肱骨、左鎖骨頭、C2椎體、T9左側橫突、骨盆多處和右側股骨。）在用SIFN治療之後，肺部的原發病灶和肝臟轉移均明顯縮小。同時，左肱骨、左鎖骨頭、C2椎體和T9左側橫突的骨轉移均消除。

實施例 4. 患有腺癌和多發骨轉移的患者#4 的治療

【0264】 患者#4是30歲女性，診斷有左肺腺癌伴右後第8肋、右側髖關節、左側髌骨等多處骨轉移。提供通過肌肉注射、霧化吸入和對病灶的局部噴霧的SIFN給藥，並聯合化學治療和放療治療。經過治療，肺部病灶明顯縮小，PET/CT顯示SUV值下降。左側恥骨病灶在干擾素的局部霧化

後好轉。第5和第8胸椎的骨轉移消失。

SIFN給藥之前的方案

【0265】 2011年6月28日執行化學治療（GP方案），在第1和第8天施用健擇1.6 g，並在第1和第2天施用順鉑60 mg。

聯合化學治療和放射治療的SIFN給藥方案

【0266】 2011年7月1日開始SIFN治療。SIFN的肌肉注射隔天提供，第1次15 µg，第2次及以後18 µg。同時，每天施行噴霧吸入，每天一次，一次600 µg。從2012年6月12日開始，給予左側恥骨、第5和第8胸椎和右後第8肋骨的皮膚表面以局部噴霧，每天4~5次。於2012年7月17日對近骶髂關節的右側髌骨進行射波刀手術。

SIFN給藥之前的診斷

【0267】 2011年5月的身體檢查結果顯示出肺部陰影。2011年6月16日的胸部CT掃描示出左肺下葉背段中的類圓形占位影。該占位影的大小為31.8 mm×36.8 mm，輕度強化。2011年6月22日的左肺穿刺活檢示出一些異常細胞。液基細胞學顯示存在腺癌細胞。2011年6月27日的骨掃描示出右後第8肋、右側骶髂關節部位和左側髌骨的異常放射性濃聚，表明盆骨和肋骨有轉移可能。

SIFN給藥之後的診斷

【0268】 2011年9月22日的PET/CT掃描示出左肺下葉的分葉狀軟組織密度影，大小為3.2 cm×2.5 cm。FDG攝取增高，SUV平均值為4.7，最大值為5.3。2012年2月1日的胸部CT掃描顯示，相比於2011年8月23日拍攝的圖像，兩肺的滲出影消失。右肺上葉後段的病灶消失，左下肺背段見21

mm×15 mm的腫塊。左肺下葉的病灶，與2011年8月23日相比，明顯縮小。

【0269】 2012年7月14日的PET/CT掃描示出左下肺近胸膜處的3.3 cm×2.1 cm的不規則低密度影，其中可見點狀鈣化灶。FDG攝取輕微並不均勻上升，最大SUV值為2.1。2012年9月14日的骨掃描顯示，與2012年6月11日拍攝的圖像相比，右後第8肋、右側骶髂關節、左側髌骨、左側恥骨和右側腕骨關節的放射性濃聚影的變化不明顯。然而，在2012年6月11日圖像中示出的第5和第8胸椎的轉移病灶消失。

【0270】 2012年9月21日的骶髂關節MR示出，與2011年6月27日拍攝的圖像相比，左側恥骨的病灶有好轉。右側髌骨近骶髂關節處、右側股骨頭和股骨頸的病灶有所進展。

【0271】 至2012年12月，治療持續1年多。根據PET/CT，肺部病灶的大小明顯縮小，SUV值下降。對於骨轉移，右側髌骨近骶髂關節處的病灶在放療治療後病情進展。然而，左側恥骨以及第5和第8胸椎的病灶在3個月SIFN局部噴霧之後表現出明顯好轉。

實施例 5. 患有鼻咽癌的患者#5 的治療

【0272】 患者#5是48歲女性，在2007年12月27日初次診斷為低分化鼻咽鱗癌IVa (T4N3M0)。

【0273】 SIFN給藥：2012年10月30日開始隔天施用SIFN，劑量為每次15 µg (皮下注射或肌肉注射)。患者沒有任何手術或任何相關治療。治療方案包括開始於2012年11月24日的SIFN鼻咽噴霧。SIFN-co的注射劑量從2012年11月25日增加到21 µg。

【0274】 患者#5的醫學史收集於2012年10月30日，如下：

【0275】 患者主訴：4年多前診斷為鼻咽癌，3年多前開始放射治療和化學治療。腫瘤復發在1周多之前。

【0276】 患者病史：患者于2007年發現頸部包塊，在復旦大學附屬金山醫院檢查，以進一步檢查。2007年12月27日的病理檢查顯示鼻咽部非角化性未分化癌，免疫組化結果示出CK+、EMA+、LCA-、CD68-、34β E12+、CK5/6+。之後未進行其他相關檢查和治療。2009年再次頸部包塊復發，患者在2009年5月8日在綿陽中心醫院做檢查。在鼻咽部粘膜中找到少許非典型增生鱗狀上皮。患者被建議再做活檢。2009年5月12日的檢查示出慢性發炎，邊緣部見極少可疑癌細胞。2009年5月16日在華西醫院做另一檢查，顯示鱗狀上皮增生伴有灶性區組織凝固性壞死，鱗狀上皮的輕-中度非典型增生，以及少許炎性滲出物。在診斷之後，患者去往綿陽腫瘤醫院，並共計放射治療35次，化學治療5次。治療後鼻咽部病灶和頸部包塊消失，表明臨床緩解。

【0277】 2012年3月患者再次訴頭痛不適，在之後的檢查中未見明顯異常。於2012年6月11日再次因頭痛復發而進行CT掃描。結果顯示，鼻咽部右側壁增厚，且有可能發生局部潰瘍。此時未進行治療。2012年10月23日的活檢顯示，粘膜慢性炎內見少量退變非典型細胞，表明可能是低分化鱗狀細胞癌。2012年10月26日的CT掃描圖像示出在鼻咽頂部壁偏左側的不規則軟組織密度影。

【0278】 該患者的當前主要症狀涉及右側頭痛和頷關節活動困難。她必須在家休養。該患者和其親屬自願從2012年10月30日開始使用SIFN。

SIFN治療過程：

【0279】 2013年10月31日，患者于2012年10月30日10:00 am第一次肌肉注射SIFN 15 μg 。給藥一個小時後，患者出現寒戰，4小時後體溫達最高37.8°C。之後，體溫下降，於給藥後約7小時恢復正常。在給藥8小時多後，腰部和雙下肢開始酸痛，此症狀於次日早晨消失。患者未訴其他不適。

【0280】 患者于2012年11月1日14:00 pm第二次肌肉注射SIFN 15 μg 。患者在用藥後約6小時開始寒戰。最高體溫測量為38.0°C（具體時間未記錄）。之後，體溫下降，最終恢復正常，沒有任何給藥或其他降低體溫的措施。同時，患者報告頭痛，於次日早晨緩解。患者未訴其他不適。

【0281】 患者于2012年11月6日第四次肌肉注射SIFN 15 μg 。患者在給藥後約3小時開始出現寒戰。之後，其體溫開始上升，並於給藥後5小時達到最高（38.0°C）。未給予任何降溫處理，體溫在2小時後恢復正常。同時，患者報告有頭痛、牙齦痛、耳痛和胃部不適，於次日早晨緩解。患者未訴其他不適。

【0282】 患者于在2012年11月15日第九次肌肉注射SIFN 15 μg 。患者在給藥後約3小時出現寒戰。之後，體溫在給藥約6小時後達到37.4°C，並開始下降。同時，患者訴頭痛、牙齦痛和耳痛，於次日早晨緩解。患者未訴其他不適。

【0283】 2012年10月26日的血常規示出以下結果：WBC為 $5.1 \times 10^9/\text{L}$ 、PLT為 $353 \times 10^9/\text{L}$ 、淋巴細胞比率為28.5%、中性粒細胞比率為59.4%以及單核細胞比率為8.3%。2012年11月6日的血常規示出以下結果：WBC為 $4.1 \times 10^9/\text{L}$ 、PLT為 $234 \times 10^9/\text{L}$ 、淋巴細胞比率為40.7%、中性粒細胞比率為

50.6%。2012年11月13日的肝功能檢查示出，ALT為18 U/L，且AST為17 U/L。2012年11月19日的CT掃描顯示，與2012年10月26日的CT掃描相比，鼻咽部頂壁腫塊稍有增大。患者訴，持續性頭疼症狀明顯緩解，但仍有頷關節活動困難和頸部疼痛。患者未訴其他不適。基於其情況，治療方案調整如下，具體將SIFN肌肉注射調整為隔日，每次21 µg，聯合對鼻咽部的SIFN局部噴霧。

【0284】 從2012年11月24日開始，施行鼻咽部噴霧每天5~6次。在用藥後約2~3分鐘開始出現右側牙痛，且疼痛較之前嚴重。疼痛持續約2小時，之後基本消失。2012年11月25日開始行肌肉注射SIFN 21 µg。患者未訴寒戰、發熱或頭痛。

【0285】 患者于2012年12月1日第四次肌肉注射SIFN 21 µg，並配合鼻咽部噴霧。給藥後約4小時出現寒戰，但是體溫保持正常。牙痛仍存在但是較之前減輕。鼻咽部分泌物含少量血絲。無明顯頭痛。建議患者到醫院進行血常規和肝功檢查。

【0286】 患者于2012年12月13日第十次肌肉注射SIFN 21 µg，並配合鼻咽部噴霧。給藥後患者仍有牙痛和耳痛但較之前減輕。其偶有腰部酸痛，且鼻咽部分泌物含少量血絲。患者未訴其他不適。建議患者注意鼻咽部分泌物，並防止鼻咽部脫落物堵塞呼吸道。

【0287】 2012年12月4日的血常規示出以下結果：WBC為 $4.4 \times 10^9/L$ ，PLT為 $201 \times 10^9/L$ 。2012年12月5日的肝功能檢查顯示，ALT為48 U/L，且AST為49 U/L。患者仍有牙痛，且在7天前出現左耳陣發性疼痛（在此之前為右耳疼痛）。鼻咽部分泌物與之前相同。患者未訴頭痛。

【0288】 2013年1月23日：患者訴無頭痛且無牙痛，並感覺能夠更好地移動其頷關節。鼻咽部分泌物與之前相同。患者未訴其他不適。

實施例6. 透皮貼劑在黑色素癌治療中的用途

【0289】 將每貼劑SIFN有效量為約200微克至約600微克的透皮貼劑施用在受試者的癌性皮膚病灶上，例如黑色素癌病灶。受試者沒有癌轉移。不提供其他抗癌療法。聯合透皮貼劑在癌病灶上的應用來施行SIFN的皮下注射和/或肌肉注射。具體而言，皮下注射和/或肌肉注射隔天提供，每劑量15微克至24微克干擾素。透皮貼劑每天換新。治療方案持續2個月時期。預期腫瘤萎縮。

實施例7. 噴霧在舌癌治療中的用途

【0290】 對在舌部具有突出團塊的受試者施用SIFN，該突出團塊可以是中高度分化鱗狀細胞癌。受試者可以在其頸部具有腫大淋巴結。不提供其他抗腫瘤療法。簡而言之，通過皮下注射和/或肌肉注射以及通過對突出團塊噴霧而進行的局部給藥，來施用SIFN。皮下注射和/或肌肉注射隔天提供，每劑量為9微克至24微克的干擾素。將含有約200微克/ml至約600微克/ml的有效量的干擾素的噴霧施用至舌部病灶，每天2~4次。同時，可將干擾素注射至頸部淋巴結，每三天一次，每劑量約80微克至約200微克干擾素。SIFN的給藥持續約20天。預期舌部的團塊掉落，並預期腫大淋巴結的大小縮小。

【符號說明】

無

【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)

<110> 遠東超級實驗室有限公司 (Superlab Far East Limited)

<120> 通過干擾素的經皮和/或經粘膜給藥治療骨癌、皮膚癌、皮下癌、粘膜癌和/或粘
膜下癌的方法和組合物

<140> TW 108107884

<141> 2014-01-06

<150> US 61/779,711

<151> 2013-03-13

<150> US 61/749,570

<151> 2013-01-07

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 167

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 重組干擾素的氨基酸序列

<400> 1

Met Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu

1 5 10 15

Ile Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys

20 25 30

Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln

35 40 45

Phe Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln

50 55 60

Thr Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu

65 70 75 80

Ser Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp

85 90 95

Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu

100

105

110

Met Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile

115

120

125

Thr Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val

130

135

140

Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln

145

150

155

160

Glu Arg Leu Arg Arg Lys Glu

165

<210> 2

<211> 504

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼重組干擾素的核苷酸序列

<400> 2

atgtgcgacc tgccgcagac ccactccctg ggtaaccgtc gtgctctgat cctgctggct

60

cagatgcgtc gatatcccc gttctcctgc ctgaaagacc gtcacgactt cggtttcccg 120

caggaagaat tcgacggtaa ccagttccag aaagctcagg ctatctccgt tctgcacgaa 180

atgatccagc agaccttcaa cctgttctcc accaaagact cctccgctgc ttgggacgaa 240

tcctgctgg aaaaattcta caccgaactg taccagcagc tgaacgacct ggaagcttgc 300

gttatccagg aagttggtgt tgaagaaacc ccgctgatga acgttgactc catcctggct 360

gttaaaaaat acttccagcg taccacctg tacctgaccg aaaaaaata ctccccgtgc 420

gcttgggaag ttgttcgtgc tgaatcatg cgttccttct cctgtccac caacctgcag 480

gaacgtctgc gtcgtaaaga ataa 504

<210> 3

<211> 504

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼重組干擾素的核苷酸序列

<400> 3

| | |
|--|------|
| tacacgctgg acggcgtctg ggtgaggac ccattggcag cacgagacta ggacgaccga | • 60 |
| gtctacgcag catagagggg caagaggacg gactttctgg cagtgcctgaa gccaaagggc | 120 |
| gtccttctta agctgccatt ggtcaaggtc ttcgagtcc gatagaggca agacgtgctt | 180 |
| tactaggtcg tctggaagt ggacaagagg tggttctga ggaggcgacg aacctgctt | 240 |
| agggacgacc ttttaagat gtggcttgac atggctgctg acttgctgga ccttcgaacg | 300 |
| caataggtcc ttcaaccaca acttcttgg ggcgactact tgcaactgag gtaggaccga | 360 |
| caattttta tgaaggctgc atagtgggac atggactggc ttttttat gaggggcacg | 420 |
| cgaaccctc aacaagcacg actttagtac gcaaggaaga gggacagtg gttggacgtc | 480 |
| cttgcagacg cagcatttct tatt | 504 |

申請專利範圍

1. 一種有效量的包含抗癌活性的干擾素在製備藥物之用途，所述藥物是用於治療具有原發性腫瘤及由該原發性腫瘤轉移的繼發性骨癌的受試者，其中所述干擾素為具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的重組高效複合干擾素(rSIFN-co)。
2. 如請求項1之用途，其中所述干擾素是局部給藥至所述受試者。
3. 如請求項1之用途，其中所述干擾素是施用至癌病灶，或至受癌症侵襲或包含癌細胞的區域。
4. 如請求項1之用途，其中所述干擾素是透過如下的至少一種來施用：浸潤給藥、經皮給藥、透皮給藥、表皮給藥和粘膜給藥。
5. 如請求項1之用途，其中所述干擾素是以在0.01 mg/ml至5 mg/ml之範圍的濃度施用至所述受試者的骨、皮膚、粘膜、和/或粘膜下，或施用在所述受試者的骨、皮膚、粘膜、和/或粘膜下之上。
6. 如請求項1之用途，其中所述干擾素是通過噴霧來施用。
7. 如請求項1之用途，其中所述干擾素是施用至與受癌症侵襲的骨鄰近的皮膚或皮膚上，或至受癌症侵襲的骨周邊的皮膚或皮膚上。
8. 如請求項1之用途，其中所述干擾素是施用至與受癌症侵襲的骨鄰近的粘膜，或至受癌症侵襲的骨周邊的粘膜。
9. 如請求項1之用途，其中所述干擾素是以2微克至2100微克之劑量範圍局部給藥。
10. 如請求項6之用途，其中所述干擾素之有效量為每次噴霧6微克至100微

克。

11. 如請求項1之用途，其中所述干擾素配製為如下的至少一種以用於局部給藥：乾粉、水溶液、霜劑、膜滲透或擴散藥物遞送系統、控釋藥物遞送系統、封閉藥物遞送系統、透皮貼劑、及包含將被皮膚下注射的干擾素而產生緩釋效果的儲庫型製劑。

12. 如請求項1之用途，其中所述干擾素被配製為納米顆粒、微米顆粒、微球、脂質體或控釋的單一或複合材料。

13. 如請求項1之用途，其中所述干擾素是全身給藥和/或藉由吸入給藥。

14. 如請求項1之用途，進一步包括在施用所述干擾素之前、大約同時和/或之後向所述受試者施用至少一種其他抗癌療法。

15. 如請求項14之用途，其中所述至少一種其他抗癌療法包括如下的至少一種：化學治療、放射治療、手術治療、介入治療、生物治療、靶向治療和中藥治療。

16. 如請求項15之用途，其中所述生物治療包括如下的至少一種：基因治療和免疫治療，以及所述手術治療包括消融治療。

17. 如請求項1之用途，其中所述原發性腫瘤是選自於由骨癌、皮膚癌、皮下癌、粘膜癌及粘膜下癌所組成之群組。

18. 如請求項17之用途，其中所述干擾素是經皮給藥在所述受試者之皮膚上或至皮膚，或經粘膜給藥至所述受試者之粘膜或粘膜上。

19. 如請求項17之用途，其進一步包含在施用所述干擾素之前、大約同時和/或之後向所述受試者施用至少一種其他抗癌療法。

20. 如請求項1之用途，其中所述原發性腫瘤是選自於由非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、黑色素瘤及腺癌所組成之群組。