

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480020928.0

[51] Int. Cl.

A61K 38/16 (2006.01)

A61K 35/12 (2006.01)

[43] 公开日 2006年8月30日

[11] 公开号 CN 1826133A

[22] 申请日 2004.6.4

[21] 申请号 200480020928.0

[30] 优先权

[32] 2003.6.5 [33] US [31] 10/456,668

[86] 国际申请 PCT/US2004/017762 2004.6.4

[87] 国际公布 WO2005/018661 英 2005.3.3

[85] 进入国家阶段日期 2006.1.20

[71] 申请人 先进病毒研究公司

地址 美国纽约

[72] 发明人 沙罗姆·Z·赫什曼

[74] 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司

代理人 卢素华 郑霞

权利要求书 4 页 说明书 17 页 序列表 2 页

[54] 发明名称

治疗经化疗的癌症患者的方法

[57] 摘要

公开了通过用产品 R，即一种肽—核酸制剂给药来治疗经化疗的癌症患者的方法。

1、一种保持或增加经化疗治疗的癌症患者体内白血细胞数目的方法，
包括对所述患者以有效治疗量的产品 R 给药。

5

2、根据权利要求 1 所述的方法，其中所述的癌症患者没有基底细胞癌
或淋巴细胞癌。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的方法，其中所述的给药不是皮下、病灶
10 内、局部或注射给药。

4、根据权利要求 1 所述的方法，其中对所述患者的所述给药是肠道外
给药且所述产品 R 是无菌注射剂。

15 5、根据权利要求 4 所述的方法，其中所述癌症患者没有基底细胞癌或
淋巴细胞癌。

6、根据权利要求 1 所述的方法，其中有效治疗量的产品 R 是范围从大
约 5 微升至大约 40 微升每千克体重每天的无菌制剂。

20

7、根据权利要求 1 所述的方法，其中有效治疗量的产品 R 是范围从大
约 10 微升至大约 25 微升每千克体重每天的无菌制剂。

8、根据权利要求1所述的方法，其中有效治疗量的产品R是大约30
微升每千克体重每天的无菌注射剂持续大约1周，随后大约15微升每千克
体重每天的无菌制剂。

5

9、一种保持或增加经化疗治疗的癌症患者血液内血小板数目的方法，
包括对所述患者以有效治疗量的产品R给药。

10、根据权利要求9所述的方法，其中所述癌症患者没有基底细胞癌
或淋巴细胞癌。

11、根据权利要求9或10所述的方法，其中所述给药不是皮下、病灶
内、局部或注射给药。

12、根据权利要求9所述的方法，其中对所述患者的所述给药是肠道
外给药且所述产品R是无菌注射剂。

13、根据权利要求12所述的方法，其中所述癌症患者没有基底细胞癌
或淋巴细胞癌。

20

14、根据权利要求9所述的方法，其中有效治疗量的产品R是范围从
5微升至40微升每千克体重每天的无菌制剂。

15、根据权利要求9所述的方法，其中有效治疗量的产品R是范围从10微升至25微升每千克体重每天的无菌制剂。

5 16、根据权利要求9所述的方法，其中有效治疗量的产品R是大约30微升每千克体重每天的无菌注射剂持续大约1周，随后大约15微升每千克体重每天的无菌制剂。

17、一种减轻癌症患者体内由抗癌化疗试剂引起的胃肠毒性的方法，
10 包括对所述患者以有效治疗量的产品R给药。

18、根据权利要求17所述的方法，其中所述癌症患者没有基底细胞癌或淋巴细胞癌。

15 19、根据权利要求17或18所述的方法，其中所述给药不是皮下、病灶内、局部或注射给药。

20、根据权利要求17所述的方法，其中对所述患者的所述给药是肠道外给药且所述产品R是无菌注射剂。

20

21、根据权利要求20所述的方法，其中所述癌症患者没有基底细胞癌或淋巴细胞癌。

22、根据权利要求 17 所述的方法，其中有效治疗量的产品 R 是范围从 5 微升至 40 微升每千克体重每天的无菌制剂。

5 23、根据权利要求 17 所述的方法，其中有效治疗量的产品 R 是范围从 10 微升至 25 微升每千克体重每天的无菌制剂。

24、根据权利要求 17 所述的方法，其中有效治疗量的产品 R 是大约 30 微升每千克体重每天的无菌注射剂持续大约 1 周，随后大约 15 微升每千
10 克体重每天的无菌制剂。

25、一种包含有效治疗量的产品 R、抗癌化疗试剂以及药物学上可接受载体的药物组合物。

15 26、一种包含装有有效治疗量的产品 R 的第一容器和装有抗癌化疗试剂的第二容器的试剂盒。

27、根据权利要求 26 所述的试剂盒，所述试剂盒还包含针或注射器。

治疗经化疗的癌症患者的方法

5 技术领域

本发明涉及使用产品 R，即一种肽-核酸组合物来治疗经化疗的癌症患者的方法。

背景技术

10 恶性或癌性肿瘤是通过它们对局部组织的入侵和它们扩散或转移至身体其它部位的能力来确定的。这种肿瘤的发生率高，是儿童和成人的第二大致死因。确定的恶性肿瘤由于其入侵和转移特征因而通常是致死的（除非接受治疗）。这种肿瘤通过侵入其周围的正常组织而在局部生长，通过释放恶性细胞而扩散至远距离位点。然后，这些细胞可以通过血液和淋巴
15 系统移动，或多或少地粘附在更远距离的位点上，并开始生长成为新群落。

对于控制肿瘤生长的因素知之甚少。只要使用单个肿瘤细胞就可以将实验室动物体内的肿瘤移植进第二种宿主。这种便捷性表明只要一个正常的细胞得到转化（癌性的），那么就可以起始肿瘤的生长。然而人们认为在成功地使肿瘤生长之前，有许多转化细胞死亡或在很长期间内保持潜伏
20 或休眠。试验上已经通过化学、物理和病毒试剂以及辐射和慢性刺激（chronic irritation）而在动物体内诱导了肿瘤。

免疫反应可以在体内破坏癌细胞（潜在的恶性细胞），并且在肿瘤内积聚的巨噬细胞可以导致肿瘤解体。细胞毒性的T淋巴细胞、自然杀手(NK)细胞以及活化的巨噬细胞可以在体外杀死肿瘤细胞。这些现象表明免疫系统对癌症的发展和扩散具有一定的抗性，在患有先天性或获得性免疫缺陷疾病的个体中自发性肿瘤的发生率增高证实了这一观点。

对肿瘤常规的治疗方案包括放疗和药物治疗或两者的组合。所有的常规抗癌药物都是高毒性的且一般会使患者在治疗时非常痛苦。有效的治疗的前提是将所有的癌细胞都破坏，否则残留的细胞仍增殖并导致复发。

用于肿瘤治疗的大部分常规化疗药物不能专一性地杀死肿瘤细胞。治疗的可靠性基于一事实，即在大多数癌中，癌细胞比正常细胞生长得快并因而会利用更多的毒性化疗药物，从而专一性地杀死癌细胞。化疗以单剂或数剂大剂量进行，或更普遍地，在数周至数月中以一天1至4次的小剂量进行可变次数的化疗。在治疗癌症中使用大量的细胞毒性试剂且各试剂的细胞毒效应机理常常是未知的或仅部分已知。常规化疗药物的给药要求仔细注意药物或药物混合物的量和浓度从而使癌细胞被杀死而正常细胞存活。因而，通过常规化疗杀死所有癌细胞是非常困难的。化疗试剂在癌症治疗中的成功使用依赖于该试剂对癌细胞和正常组织的不同杀伤作用。

化疗试剂对正常组织的作用被称作癌症治疗的副作用。化疗的即时副作用（数分钟至数小时）可包括眩晕、恶心、呕吐及腹泻。这些副作用令人不适但它们本身不会威胁生命。在化疗的一个疗程开始后的数天至数周内发生在正常组织中的细胞杀死或损伤可导致不适的和/或威胁生命的副作用。这些副作用包括脱发，失聪，不育，胃肠道黏膜上皮损伤（即GI毒性），

对口腔黏膜、食道、小肠和大肠的损伤，肾脏损伤，皮肤损伤，心脏损伤，白血细胞杀死及抑制而导致感染，血液中血小板的减少以及形成细胞的造血细胞的杀死。很多这样的副作用涉及含有大量分裂细胞（增殖细胞）的组织器官系统。虽然一些这样的副作用不是威胁生命的，但是这些作用的减少或防止可对癌症患者产生有益的影响或在将正常组织中的细胞损伤或死亡最小化的同时使得化疗试剂的更高剂量给药成为可能。

在 20 世纪 30 年代出现了一种抗病毒产品 Reticulose[®]，起初人们认为其是由蛋白胨、肽以及核酸组成的产品，但是其准确的组分仍不清楚。在美国专利 No. 5,849,196 中提供了一种制备 Reticulose[®]的方法，在此全文引为参考。然而，已证实 Reticulose[®]具有迅速抑制数种病毒疾病进程的能力。该产品无毒性，易与组织液和血清混合且没有致敏性。

根据美国专利 No. 5,849,196 中的教导，Reticulose[®]的常规组分中大于 15 KDa 的成分在治疗病毒疾病如 HIV、流感病毒、单纯疱疹病毒等中更有效，而范围在大约 1 至 15 KDa 的成分行使吞噬作用抑制剂的功能。

Reticulose[®]存在若干不足：1) 制备方法不能保证每次制备产生相同比例的最终成分，即终产物是不可重复的；2) 常规的制备方法产生各种最终成分，使得在可能的情况下对制备的质量控制极端困难，因为过多的参数需要确定；3) 较高分子量成分如 25 KDa 成分(主要是肽)的存在增加了过敏或免疫反应的风险并使得产物更不稳定。因此，希望获得一种没有常规的 Reticulose[®]的缺陷而保持其治疗性的产品。

美国专利 No. 6,303,153 和 6,528,098 公开了产品 R 的制备，在此均全文引为参考，该产品 R 是一种衍生自与制备 Reticulose[®]所用的相同的起始材

料但不同于 Reticulose[®]的组合物。例如，在制备该产品 R 时分子量大于 14 KDa 的材料被去除。

据申请人所知，产品 R 从未被用于或建议用于治疗经化疗的癌症患者。现发现将产品 R 对经化疗的患者给药产生了意想不到的结果。

5

发明内容

因此本发明的目的是提供一种治疗经化疗的癌症患者的方法，该方法通过对患者用产品 R 给药而减少了化疗试剂对癌症患者的副作用和/或刺激了癌症患者的免疫系统，该产品 R 是由肽和核酸组成的一种抗病毒试剂。

10 本发明包含保持或增加经化疗的癌症患者体内的白血细胞数目的方法，该方法包括对所述患者用有效治疗量的产品 R 给药。在特定具体实施方案中，癌症患者没有基底细胞癌或淋巴细胞癌。在特定具体实施方案中，给药不是皮下、病灶内、局部或注射给药。在优选具体实施方案中，产品 R 是以无菌注射剂形式肠道外给药。在特定具体实施方案中，有效治疗量的
15 产品 R 是范围从大约 5 微升至大约 40 微升每千克体重每天或从大约 10 微升至大约 25 微升每千克体重每天的无菌制剂。在另一具体实施方案中，有效治疗量的产品 R 是大约 30 微升每千克体重每天的无菌试剂持续大约 1 周，随后大约 15 微升每千克体重每天的无菌制剂。

本发明还包含保持或增加经化疗的癌症患者血液内的血小板数目的方
20 法，该方法包括对所述患者以有效治疗量的产品 R 给药。在特定具体实施方案中，癌症患者没有基底细胞癌或淋巴细胞癌。在特定具体实施方案中，给药不是皮下、病灶内、局部或注射给药。在优选实施方案中，产品 R 是

以无菌注射剂形式肠道外给药。在特定具体实施方案中，有效治疗量的产品 R 是范围从大约 5 微升至大约 40 微升每千克体重每天或从大约 10 微升至大约 25 微升每千克体重每天的无菌制剂。在另一具体实施方案中，有效治疗量的产品 R 是大约 30 微升每千克体重每天的无菌试剂持续大约 1 周，

5 随后大约 15 微升每千克体重每天的无菌制剂。

本发明还包含降低化疗试剂引起的癌症患者体内胃肠毒性的方法，该方法包括对所述患者以有效治疗量的产品 R 给药。在特定具体实施方案中，癌症患者没有基底细胞癌或淋巴细胞癌。在特定具体实施方案中，给药不是皮下、病灶内、局部或注射给药。在优选实施方案中，产品 R 是以无菌

10 注射剂形式肠道外给药。在特定具体实施方案中，有效治疗量的产品 R 是范围从大约 5 微升至大约 40 微升每千克体重每天或从大约 10 微升至大约 25 微升每千克体重每天的无菌制剂。在另一具体实施方案中，有效治疗量的产品 R 是大约 30 微升每千克体重每天的无菌试剂持续大约 1 周，随后大约 15 微升每千克体重每天的无菌制剂。

15 在特定具体实施方案中，在产品 R 的所述给药步骤之前已对患者进行了抗癌化疗试剂给药。

本发明进一步包含含有有效治疗量的产品 R、化疗试剂和药学上可接受载体的药物组合物。

本发明进一步包含含有第一容器和第二容器的试剂盒，该第一容器装

20 有产品 R 的单位剂量形式，该第二容器装有化疗试剂。在特定具体实施方案中，该试剂盒还包括针或注射器。

优选具体实施方案的详细说明

本发明提供了使用产品 R 治疗经化疗的癌症患者的方法和组合物。本发明的治疗方法的基础是在需要接受癌症治疗和已经或即将接受化疗试剂给药的个体体内减少化疗试剂副作用和/或诱发免疫应答。

5 在此使用的“大约”表示正常的实验差异。

淋巴细胞癌包括但不限于急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、何杰金氏病 (Hodgkin's disease) 和非何杰金氏淋巴瘤。

1. 产品 R

产品 R, 即一种治疗病毒感染并刺激免疫系统的治疗组合物, 包含分子量不高于 14 KDa 且基本不高于 8 KDa 的核苷酸和肽。该组合物吸收光谱的典型吸收比为: 260 nm/280 nm 为 1.998 ($\pm 10\%$) 和 260 nm/230 nm 为 1.359 ($\pm 10\%$)。

在某些文献中, 产品 R 用作 Reticulose[®] 的同义词。在本申请中, 产品 R 和 Reticulose[®] 代表两种不同的产品。

15 一般地, 产品 R 根据以下方法制备。

首先, 将起始材料酪蛋白、牛蛋白胨、RNA、牛血清白蛋白 (BSA) 和氢氧化钠按 35-50% (酪蛋白)、15-40% (牛蛋白胨)、10-25% (RNA)、1-10% (BSA) 和 5-25% (氢氧化钠) 的质量比悬浮于合适体积的蒸馏水中。所有的起始材料一般可以获得或可由本领域普通技术人员轻易制备。尽管
20 任何 RNA 都适于实现本发明的目的, 但是植物 RNA 是优选的且酵母 RNA 最为优选。总蛋白与总体积的蒸馏水的重量比通常约为大约 1.5-2.5 比 100,

优选地约为 2.2 比 100。这意味着每大约 100 毫升的蒸馏水中悬浮 1.5-2.5 克总蛋白。

随后对以上制备的悬浮液高压灭菌，灭菌压力在大约 5-15 lbs，优选地在 8-10 lbs，升高的温度在例如大约 150°F-300°F，优选地在大约 200°F-230°F 的范围内，灭菌时间为大约 2-10 小时，优选地多于 3 小时。如本领域普通技术人员公知，在这种条件下，RNA 可完全水解成核苷酸。在高压灭菌后，将溶液冷却至室温并将其在 3 至 8°C 的温度中放置至少 12 小时以沉淀不溶成分。可选择地，可以将冷却溶液在低于 8°C 的温度下离心去除沉淀物。

随后，将得到的溶液在压力为大约 1-6 psi 的惰性气体如氮或氩气下通过 2 微米和 0.45 微米的滤器进行过滤。以相似的方式，将溶液再一次通过优选为 0.2 微米的热原物留置滤器 (pyrogen retention filter) 过滤。

在以上过滤之后，可将溶液再次在 3 至 8°C 冷却至少 12 小时并以上述相同方式再次过滤。

随后用本领域普通技术人员公知的方法如 Kjeldahl 法 (Kjeldahl, Z. 1983, *Anal. Chem.*, 第 22 卷: 366) 及其改进方法对获得的滤液中的总氮含量进行分析。然后，根据该分析，用冷蒸馏水将滤液稀释至合适的体积，使其总氮含量在优选的 165 至 210 mg/ml 的范围内。

随后用 HCl 将稀释后的溶液的 pH 调节至生理学可接受的 pH，优选地为大约 7.3 至 7.6，此后如上所述在惰性气体下将稀释后的溶液再次通过 0.2 微米的滤器进行过滤。

如此制备的产品 R 主要包含由 RNA 完全水解生成的低分子量的核苷酸、核苷和游离核酸碱基以及由蛋白质部分水解生成的小肽。蛋白质的碱性水解可能还生成游离氨基酸。

可以理解，使用过滤技术主要是将细菌和其它大小与细菌相似或更大的颗粒除去。因此，不用考虑滤器的生产商或制作材料，任何滤器均适于希望的5 目的。本方法中使用的所有滤器对本领域普通技术人员而言是广泛可获得的。

随后在惰性气体下将终滤液封装进合适的小瓶，如 2 ml 或 10 ml 的玻璃小瓶。对封装的小瓶进行高压灭菌以进行最后的灭菌，此后待用。

10 对产品 R 的组分分析显示产品 R 包含两种主要成分，这两种成分在 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳上呈现出分子量为 5.2 kDa 和 4.3 kDa 的两条带，即分别为肽 A 和肽 B。肽 A 是一个新的单肽，而肽 B 包含一个与一寡核苷酸共价连接的单肽。根据 Lowry 蛋白分析检测，肽 A 和肽 B 以大约相等的量存在于产品 R 组合物中，且这两个肽的总量大约为 4.8-5.3 mg/ml。

15 肽 A 的序列为：KVL PVPQKAVPYPQRDMPIQAFLLYQEPVLG (SEQ ID NO. 1)。肽 B 的序列为：GEIPDAGGRIVDYYVGFSDSV (SEQ ID NO. 2)。产品 R 还包含核苷、核苷二磷酸和核苷单磷酸。

在美国专利 No. 6,303,153 和 6,528,098 中进一步说明了产品 R 的物理、化学和生物学性质，这些专利内容在此全文引为参考。

20

2. 靶向癌症

本发明的方法包括用产品 R 来治疗经化疗试剂治疗过的患者。在特定具体实施方案中，使用该混合疗法可防止癌症的复发，抑制转移或抑制癌的生长和/或扩散或转移。

产品 R 可用来治疗因为各种癌而正在经受或即将经受化疗的患者，这些癌包括但不限于人肉瘤和癌，例如纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤 (lymphangioendotheliosarcoma)、滑膜瘤、间皮瘤、尤文氏肉瘤 (Ewing's tumor)、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝癌、胆管癌、绒膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、威尔姆氏肿瘤 (Wilms' tumor)、子宫颈癌、睾丸癌、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮细胞癌、神经胶质瘤、星细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、室鼓膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听觉神经瘤、寡树突胶质瘤、脑膜瘤、黑素瘤、成神经细胞瘤、眼癌；白血病，如急性淋巴细胞性白血病和急性骨髓细胞性白血病 (原粒细胞、早幼粒细胞、骨髓单核细胞、单核细胞和红细胞白血病)；慢性白血病 (慢性骨髓性 (粒细胞性) 白血病和慢性淋巴细胞性白血病)；以及真性红细胞增多症、淋巴瘤 (何杰金氏疾病和非何杰金氏疾病)、多发性骨髓瘤、Waldenstrom 氏大球蛋白血症以及重链病。

一般地，产品 R 与一种或多种抗癌试剂一起对经化疗的受试者给药。抗癌试剂指协助肿瘤或癌治疗的任何分子或化合物。这些抗癌试剂是本领域技术人员公知的，其包括但不限于以下种类和具体化合物：烷基化试剂、

抗代谢试剂、抗肿瘤抗生素、长春花生物碱和 epidophyllotoxin 试剂、亚硝基脲、合成物和激素治疗性生物制剂。

这种烷基化试剂可以包括但不限于氮芥、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑、thiotepa 和白消安。

- 5 抗代谢试剂可包括但不限于甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷 (ara-C)、5-氮杂胞苷、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤以及磷酸氟达拉滨。抗肿瘤抗生素包括但不限于阿霉素、柔毛霉素、更生霉素、博来霉素、丝裂霉素 C、普卡霉素、伊达比星以及米托蒽醌。长春花生物碱以及 epipodophyllotoxins 可包括但不限于长春新碱、长春碱、长春地辛、依托泊苷以及替尼泊苷。

- 10 亚硝基脲包括亚硝基氮芥、环己亚硝基脲、甲环亚硝基脲以及链脲佐菌素。合成物可包括但不限于达卡巴嗪 (Dacrabazine)、六甲密胺、羟基脲、米托坦甲苄肼、顺氯氨铂、顺铂和卡铂。

- 激素治疗制剂可包括但不限于皮质类固醇 (醋酸可的松、氢化可的松、强的松、脱氢皮质醇、甲基脱氢皮质醇以及地塞米松)、雌激素 (己烯雌酚、雌二醇、酯化雌二醇、结合雌激素、氯烯雌醚 (chlorotiansene))、孕酮 (醋酸甲孕酮、羟己酸孕酮、醋酸甲地孕酮)、抗雌激素 (三苯氧胺)、芳香化酶抑制剂 (氨苯吡酮)、雄激素 (丙酸睾酮、甲基睾酮、氟羟甲基睾酮素、睾内酯)、抗雄激素 (氟硝丁酰胺)、LHRH 类似物 (醋酸亮丙瑞林) 以及治疗前列腺癌的内分泌制剂 (酮康唑)。

- 20 根据本发明, 为了治疗癌症, 产品 R 可以在抗癌试剂之前、之后或同时给药。根据癌的类型、个体的疾病史和状况以及选择的抗癌试剂, 产品 R 的使用可以与化疗的剂量和时间安排进行协调。

产品 R 还可以与其它药物结合来用于治疗, 这些药物包括皮质类固醇、 γ 球蛋白、葡萄糖、或维生素、抗菌试剂例如干扰素或白介素等。

3. 剂量和给药

需要癌治疗的个体或受试者是动物, 优选地是哺乳动物、非人动物或灵长类动物, 最优选地是人。在此使用的术语“动物”包括但不限于宠物, 如猫和狗; 动物园动物; 野生动物, 包括鹿、狐狸和浣熊; 家畜、牲畜和家禽, 包括马、牛、羊、猪、火鸡、鸭和鸡, 以及所有啮齿动物。

对于由于化疗试剂如 6-巯基嘌呤、阿霉素、博来霉素、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、甲氨蝶呤、长春新碱、5-氟尿嘧啶或顺铂引起了副作用或免疫系统抑制的患者, 无论该化疗试剂是独立地或以任何混合方式给药, 产品 R 的合适有效剂量通常为大约 5 微升至大约 40 微升每千克体重每天, 优选地为大约 10 微升至大约 25 微升每千克体重每天。最优选地, 产品 R 在大约 1 周内以大约 30 微升每千克体重每天的量, 随后以大约 15 微升每千克体重每天的量给药无菌注射剂。理想剂量可以分作 2、3 或更多次的次剂量 (sub-dose) 以合适的时间间隔给药, 通常将全天的时间平均分布。优选地, 全日剂量通过一次给药完成。

产品 R 的典型给药途径非限制性地包括口服、局部、肠道外、舌下、直肠、阴道、眼睛以及鼻内给药。肠道外给药包括皮下注射、静脉内、肌肉内、腹腔内、胸膜内、胸骨内注射或灌输技术。在优选具体实施方案中, 产品 R 通过所有合适的注射途径给药, 该注射途径包括但不限于静脉内、腹腔内、皮下、肌肉内以及皮内注射等。优选地, 该组合物通过肠道外给

药，更优选地通过静脉内给药。当前优选的给药途径是肌肉内给药。优选途径根据诸如受药者的状况及年龄而变化将是可理解的。

产品 R 的功效可以使用本领域普通技术人员熟知的标准方法通过白血细胞数目的维持或提高、血小板的生成、或胃肠毒性的降低来进行评估。

5 4. 药物制剂

尽管可以将产品 R 作为药物制剂的一部分进行给药，但是优选地产品 R 独立存在，虽然可以在一或多种其它药物独立给药的同时用其进行给药。如果产品 R 作为药物制剂的一部分给药，那么本发明的制剂包括至少一种给药成分(即上文所确定的产品 R)和一种或多种其药理学可接受载体和任
10 选的其它治疗成分。该载体必须是可“接受的”，也就是说与该制剂的其它成分相容且对受药者无毒害。

上述制剂一般可以以单位剂量或多剂量包含体如密封安瓶和小瓶中的形式存在。

15 优选的单位剂量制剂是包含日剂量或单位、日次剂量或合适部分的给药成分的制剂。

本发明的组合物可以以固体、液体或气体(气溶胶)的形式存在。可以配制本发明的药理学组合物，以使本发明的化合物在该组合物给予受试者时是生物可利用的。该组合物可以采用一个或多个剂量单位的形式，例如，片剂可以是单个剂量单位，而气溶胶形式的本发明化合物的包含体可
20 以含有数个剂量单位。另外，还提供了包含单位剂量的产品 R 的注射器。

5. 试剂盒

本发明还提供了实施本发明的方法和/或治疗方案的试剂盒。

在一具体实施方案中，这些试剂盒的一或多个容器中包含有产品 R。

在另一具体实施方案中，这些试剂盒的一或多个容器中包含有治疗或预防有效量的药物学上可接受形式的产品 R。

本发明的试剂盒的容器中的产品 R 可以是药物学上可接受的溶液形式，例如是与无菌盐、右旋糖溶液或缓冲溶液或其它药物学上可接受的无菌液体混合的溶液。可选择地，产品 R 可以是冻干的或干燥的；在这种情况下，该试剂盒任选地在容器中还包含药物学上可接受的溶液（例如盐、右旋糖溶液等），优选无菌溶液，以使产品 R 重新形成用于注射目的的溶液。

10 在另一具体实施方案中，本发明的试剂盒还包含用于注射产品 R 的针或注射器，该针或注射器优选地以无菌形式和/或以酒精片包装。任选地可以包含关于临床医生或患者进行产品 R 给药的说明书。

还提供了进行本发明的组合治疗的试剂盒。在一具体实施方案中，该试剂盒包含装有产品 R 的第一容器和装有用於癌症治疗的化疗试剂的第二容器。

15 上述试剂盒可例如包含金属或塑料薄片如薄膜包装。该试剂盒可以配有一或多个可重复使用或一次性使用的给药装置（例如注射器、针、剂量笔（dispensing pens））以及/或给药说明。

20

实施例

实施例 1: 产品 R 的制备方法

- 在大约 3 至 7°C，将大约 35.0 g 酪蛋白、大约 17.1 g 牛蛋白胨、大约 22.0 g 核酸 (RNA)、大约 3.25 g 牛血清白蛋白在合适容器中悬浮在大约 2.5 升 USP 注射用水中并温和搅拌直至所有成分被适当润湿。边搅拌边小心加入 16.5 g 氢氧化钠 (试剂级别 ACS) 并持续搅拌直至氢氧化钠完全溶解。
- 5 在大约 9 lbs 压力和 200-230°F 下高压灭菌一段时间,例如 4 小时,直至 RNA 被完全消化。在该阶段的最后,停止高压灭菌并允许反应烧瓶和内容物缓慢冷却至环境温度。随后在大约 3-8°C 冷却至少 6 小时。在低压 (1-6 psi) 下使用惰性气体如氮气或氩气将生成的溶液通过 2 微米和 0.45 微米过滤器过滤。以相似方法,将溶液再次通过 0.2 微米的热原物留置过滤器过滤。从生
- 10 成的滤液取样并分析总氮量。随后进行计算确定需要加入滤液的注射用冷却水的量以使得生成的稀释滤液中的氮含量在大约 165-210 mg/100 ml 之间,其终体积大约为 5 升。随后使用浓 HCl (试剂级别 ACS) 或 1.0 当量 NaOH 将 pH 调节至大约 7.3-7.6 的范围。随后在低压的惰性气体下再次将稀释后的溶液通过 0.2 微米的过滤器过滤。随后在惰性气体环境中将终滤液封
- 15 装入 2 ml 玻璃安瓶中。收集安瓶并在 240 °F, 20-30 磅的压力下最后一次高压灭菌大约 30 分钟。在循环灭菌后,冷却并洗涤装有产品 R 的安瓶。

对于 pH、体积以及分析校准的所有数值的偏差为正负 2.5%。

实施例 2

- 20 病例 1 是一 36 岁白人男性,具有广泛转移的和进行性的恶性黑素瘤病史,肿瘤涉及脑、肺、肝和脾。患者开始接受 temador (替莫唑胺 (temazolamide)) 75 mg/m² 和沙利度胺 400 mg qhs 的治疗方案。患者忍

受着治疗中强烈的副作用——极度虚弱以及由于化疗引起的胃肠（GI）毒性造成的胃口丧失伴随着体重减轻。根据患者要求加入产品 R 2 cc SC qd 时，患者的体能状态（KPS）为 60/100。在注射的 24 小时内，患者报告了其情绪、胃口的显著提高以及继续接受治疗的愿望。患者保持了正常的

5 CBC。该状况维持了大约 2 周。不幸的是，患者随后由于脑转移发生了出血状况并被告知病情加重。患者接受了缓和性放疗并随后死于肺炎并发症。患者在其住院治疗的最后期间未能继续使用产品 R。

实施例 3

10 病例 2 是一 65 岁的白人男性，具有广泛转移的膀胱癌病史，转移包括网膜和肠系膜。患者忍受着紫杉醇（Taxol）化疗相关的严重神经病（neuropathy）且在初期剧烈反应后继续发展。健择（Gemzar）的给药造成了进一步的发展以及严重的 GI 毒性，表现为胃口的丧失以及极度的虚弱。最终作为缓和症状的最后尝试，以泰素帝（Taxotere）和产品 R 同时给药。

15 患者能够提高其体能水平、胃口并能够忍受没有额外的神经毒性的基本平均剂量（60 mg/m²）的泰素帝化疗。在使用产品 R 时，患者是一名积极接受治疗的病人并保持其体重和亚铁血红素参数直至 2 月后死于中风。

实施例 4

20 病例 3 是一患有进行性何杰金氏病的 34 岁黑人女性，在 ABVD 和干细胞移植中失败。由于极度虚弱和体重减轻，患者不能忍受缓和性的诺维本（Navelbine）化疗。患者要求剂量在 12-24 mg 之间的地塞米松给药以维持

体能或胃口并依赖输血。此外，子宫颈淋巴结病造成了严重的疼痛和不适。在诺维本方案中加入了产品 R。在 2 周内，患者维持了体重、胃口，尽管不够完全，但是患者在维持红细胞数目和血小板数目上的能力有所提高。由于 HD 中骨髓的广泛参与，患者要求间歇性地使用生长因子。除了由被

5 感染的 Mediport 引起的一次血源性败血症发作的例外，患者状态良好，根据 CT 扫描，其总体淋巴结病和脾肿大都有了显著的减轻。在停止使用产品 R 后 6 周患者死于菌血症。

实施例 5

10 病例 4 是一近期被诊断出急性淋巴细胞性白血病的 72 岁老年男性。该患者的经历最具戏剧性。患者在佛罗里达的癌症医生宣布 1 月 7 日完成的骨髓检查显示复发，ts 有 25% 的偏差，此后患者于 2001 年 1 月 10 日抵达纽约。在当时，已于 3 周前开始的产品 R 的剂量从每天 2 cc 提高至 4 cc。患者显著虚弱且体重减少了 15 磅。其白血球 (WBC) 为 800 且芽细胞为

15 2000。血红素为 11.0，且血小板计数为 110,000。在佛罗里达时作为预防性治疗给药的增效磺胺甲基异唑 (Bactrim) 被中断且中断了强的松的给药。患者继续了大约 6 周的产品 R 的治疗。在 2000 年 12 月底患者最后接受了长春新碱。患者接受了 3 剂 G-CSF。在第二周，其 WBC 提高了并中断了 G-CSF 给药。两周后，患者的 WBC 为 10,000 伴随着正常偏差。血红素为

20 14.2，血球比容为 45，且血小板计数为 157,000。发现了罕见的非典型的淋巴细胞。在 2001 年 1 月 31 日进行了骨髓穿刺和活检，活检显示了偶尔出现的芽细胞。观察到正常的骨髓细胞并伴随着适度的红血球系增生。患者

感觉良好，体重增加且体力增强。患者进入了没有额外细胞毒治疗的康复期，只摄取产品 R。

在此引用的所有参考文献在此全文引为参考，且为了所有目的，其引用的程度就如各公开出版物或专利或专利申请被专门单独地全文引为参考
5 一样。

在不背离本发明精神和范围的基础上可以对本发明进行很多改进和改变，这点对本领域技术人员而言将是显而易见的。在此描述的特定具体实施方案仅是举例，本发明仅受所附权利要求以及该权利要求的整个等同范围的限制。

<110> 先进病毒研究公司
沙罗姆·Z·赫什曼

<120> 治疗经化疗的癌症患者的方法

<130> 11530-005-228

<140>

<141>

<150> 10/456,668

<151> 2003-06-05

<160> 2

<170> PatentIn version 3.2

<210> 1

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成序列

<400> 1

Lys Val Leu Pro Val Pro Gln Lys Ala Val Pro Tyr Pro Gln Arg Asp

1 5 10 15

Met Pro Ile Gln Ala Phe Leu Leu Tyr Gln Glu Pro Val Leu Gly

20 25 30

<210> 2

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成序列

<400> 2

Gly Glu Ile Pro Asp Ala Gly Gly Arg Ile Val Asp Tyr Tyr Val Gly

1 5 10 15

Phe Ser Asp Ser Val

20