(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 103200939 A
(43)申请公布日 2013.07.10

(21)申请号 201180049887.8
(22)申请日 2011.08.26
(30)优先权数据
10175293.9 2010.09.03 EP
61/379,775 2010.09.03 US
(85)PCT申请进入国家阶段日
2013.04.16
(86)PCT申请的申请数据
PCT/EP2011/064693 2011.08.26
(87)PCT申请的公布数据
WO2012/028543 DE 2012.03.08
(71)申请人 弗雷泽纽斯卡比德国有限公司
地址 德国巴特洪堡
(72)发明人 E·施罗泽 B·克拉姆皮兹
U·萨驰尼尔
(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038
代理人 刘晓东
(51)Int.Cl.
A61K 31/202(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61P 43/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书20页 附图7页

(54)发明名称

用于在化学疗法开始之前给予的包含DHA和EPA的组合的组合物

(57)摘要

本发明涉及一种组合物，其包含ω-3脂肪酸二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)的组合。该组合物能够用于改善化学疗法或放射疗法的效力，和/或预防或减少由化学疗法或放射疗法引起的癌症患者中的不良作用，其中该组合物在化学疗法或放射疗法周期开始之前给予至所述患者。

CN 103200939 A

1. 一种组合物，其包含 ω-3 脂肪酸二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA) 的组合，其用于改善化学疗法的或放射疗法的效力，和 / 或预防或减少由化学疗法或放射疗法引起的癌症患者中的不良作用，其中该组合物在化学疗法或放射疗法周期开始之前给予至所述患者，其中该组合物含有 1.0g/100mL 至 7.0g/100mL EPA 和 1.0g/100mL 至 7.0g/100mL DHA。

2. 用于前述权利要求任一项中要求保护的用途的组合物，其中所述不良作用选自胃肠道不良作用，血液学不良作用，肝重量减少，神经毒性不良作用，影响心脏的不良作用，炎性不良作用，体重减轻，受限的免疫系统功能，炎症减少或其组合。

3. 用于前述权利要求任一项中要求保护的用途的组合物，其中所述癌症选自实体性肿瘤和非实体性肿瘤，其中实体性肿瘤优选选自结直肠癌，乳腺癌，胰腺癌，肝癌，肺癌，和胃癌。

4. 用于前述权利要求任一项中要求保护的用途的组合物，其中所述化学疗法包含选自下述的化疗药物 :5- 氟尿嘧啶，吉西他滨，多柔比星，紫杉醇，丝裂霉素，环磷酰胺，表柔比星，阿糖胞苷，他莫昔芬，伊立替康，奥沙利铂，亚叶酸，顺铂，紫杉类药物，长春花生物碱类，表鬼臼毒素，合成的生物碱类，阿糖胞苷，亚硝基脲，达卡巴嗪，氟达拉滨，异环磷酰胺，丝裂霉素 C，他莫昔芬或其组合。

5. 用于前述权利要求任一项中要求保护的用途的组合物，其中所述化学疗法包含 5- 氟尿嘧啶，其中所述化学疗法优选是 FOLFOX 或 FOLFIRI。

6. 用于前述权利要求任一项中要求保护的用途的组合物，其中所述放射疗法选自远距放射疗法和近程放射治疗。

7. 用于前述权利要求任一项中要求保护的用途的组合物，其中所述组合物还含有选自中链脂肪酸和铁或其组合的优选添加剂。

8. 用于前述权利要求任一项中要求保护的用途的组合物，其中所述组合物含有 1.0g/100mL 至 4.0g/100mL EPA 和 / 或 1.0g/100mL 至 4.0g/100mL DHA。

9. 用于前述权利要求任一项中要求保护的用途的组合物，其中所述组合物在化学疗法或放射疗法周期开始之前 96 小时至 24 小时给予。

10. 用于权利要求 9 要求保护的用途的组合物，其中所述组合物在化学疗法或放射疗法周期开始之前 72 至 24 小时给予，其中所述组合物优选在化学疗法或放射疗法周期开始之前 48 至 24 小时给予。

11. 用于前述权利要求任一项中要求保护的用途的组合物，其中所述组合物还额外地在化学疗法或放射疗法周期开始之前 24 小时至 1 小时给予，其中所述组合物优选在化学疗法或放射疗法周期开始之前 3 小时给予。

12. 用于前述权利要求任一项中要求保护的用途的组合物，其中重复给予所述组合物，其中所述组合物优选给予 2 至 5 次。

13. 用于前述权利要求任一项中要求保护的用途的组合物，其中所述组合物在化学疗法或放射疗法各周期开始之前给予。

14. 用于前述权利要求任一项中要求保护的用途的组合物，其中每天给予 5mg 至 250mg 的 EPA 每千克体重，优选其中每天给予 20mg 至 80mg 的 EPA 每千克体重，最优选其中每天给予 40mg 至 60mg 的 EPA 每千克体重和 / 或其中每天给予 5mg 至 250mg 的 DHA 每千克体重，

优选其中每天给予 20mg 至 80mg 的 DHA 每千克体重，最优选其中每天给予 40mg 至 60mg 的 DHA 每千克体重。

用于在化学疗法开始之前给予的包含 DHA 和 EPA 的组合的组合物

发明领域

[0001] 本发明涉及包含 ω-3 脂肪酸的组合物用于在化学疗法或放射疗法周期开始之前给予至癌症患者的用途。组合物的给予改善治疗效力。疗法的不良作用通过治疗的给予得以预防或减轻。

[0002] 发明背景

[0003] 癌症是全世界最常见死亡原因之一。对于女性，最常见癌症是乳腺癌，肺癌症和结直肠癌。在男性中特别常见的是前列腺癌，肺癌症和结直肠癌症 (Jemal et al.2009;CA Cancer J Clin;59(4):225-49)。所有癌的共同点是细胞的变化导致其不受控生长。

[0004] 取决于肿瘤的性质和位置并且取决于疾病阶段，通过手术除去肿瘤、化学疗法、放射疗法、免疫治疗或进一步所谓的靶向治疗形式例如包含用单克隆抗体处理来治疗癌症。原则上，可能将化学疗法和放射疗法用作唯一治疗。然而，取决于患者的疾病阶段，多个治疗形式常常进行组合。例如，肿瘤常常首先通过手术手段除去，然后施用化学疗法以杀死体内剩余的任何癌细胞。例如，放射疗法能够用于首先实现肿瘤的缩小，使得便于随后的手术除去肿瘤。尤其是，将化学疗法和放射疗法 (″放射化学疗法″) 的组合用于治疗直肠、宫颈、肺、乳腺、食管和颅内的肿瘤和颈肿瘤。

[0005] 尽管癌症患者的治疗选择有所改善，疾病在许多情况下是无法从病因上得以治愈。在此情况下，治疗仅可以延缓疾病进展 (Jemal et al.2009;CA Cancer J Clin;59(4):225-49)。

[0006] 用于治疗癌症的化疗药物以及频繁使用的放射疗法导致患者中的强烈不良作用 (Ladewski et al.2003;J Clin Oncol.21(20):3859-66)。其原因是化疗药物和放射疗法的作用并不局限于癌症细胞。也存在对健康细胞的损害。特别受影响的是展示强细胞分裂活性的那些细胞，例如粘膜的细胞。观察到例如口炎，粘膜炎，呕吐和腹泻。其它不良作用影响造血系统；甚至可以影响神经细胞。

[0007] 通常与癌症治疗有关的强烈不良作用压迫患者，并且最终也是能够应用何种程度或多少剂量的化学疗法或放射疗法的共同决定因素。

[0008] 从而，需要用于预防或减弱癌症疗法中不良作用的存在的组合物和方法。这能改善耐受、效力和患者对治疗的接受程度。还需要用于增加化学疗法或放射疗法的效力的组合物和方法。增加的效力允许降低用于治疗的剂量，作为结果，也减轻与治疗有关的不良作用。

发明概要

[0009] 本发明涉及包含 ω-3 脂肪酸的组合物。该组合物能够用来改善化学疗法或放射疗法的效力和 / 或预防或减轻由化学疗法或放射疗法引起的癌症患者中的不良作用，其中该组合物在化学疗法或放射疗法周期开始之前给予至患者。

附图说明

[0010] 图 1 :给予方案,其用于在化学疗法周期开始之前给予包含 EPA 和 DHA 的组合物 **(Omegaven®)**。该图示例性地显示,在基于 5-FU 的辅助化学疗法周期开始 (" 第 3 天 ") 之前,在结直肠癌患者中连续静脉内给予 **Omegaven®** 2 天 (" 第 1 天 ") 和 1 天 (" 第 2 天 ")。所用的该化学疗法方案称为 FOLFOX 方案。FOLFOX 是由药物亚叶酸、氟尿嘧啶和奥沙利铂组成的联合治疗。FOLFOX 是用于治疗结肠癌的最常见的治疗方案。化学疗法的药物剂量作为 mg 每 m^2 患者身体表面积提供。**Omegaven®** 以 2mL 每 kg 患者体重每天的剂量给予。天数和所给予的组合物和药物的表示是图示性的,方块的宽度不相应于给予的持续时间。

[0011] 图 2 :给予方案,其用于在化学疗法周期开始之前给予包含 EPA 和 DHA 的组合物 **(Omegaven®)**,在周期开始 3 小时之前也额外地给予。该图显示,根据 FOLFOX 方案在结直肠癌患者中,示例性连续静脉内给予 **Omegaven®** 2 天 (" 第 1 天 ")、1 天 (" 第 2 天 ") 和在基于 5-FU 的辅助化学疗法周期开始这天 (" 第 3 天 ") 给予。在化学疗法周期开始这天的给予在周期开始之前 3 小时 ("-3 小时 ") 进行,并且不晚于在周期开始之前 1 小时 ("-1 小时 ") 完成。化学疗法的药物剂量作为 mg 每 m^2 患者身体表面积提供。**Omegaven®** 以 2mL 每 kg 患者体重每天的剂量给予。天数和所给予的组合物和药物的表示是图示性的,方块的宽度不相应于给予的持续时间。

[0012] 图 3 :给予方案,其用于在包括 12 个周期的化学疗法的各周期开始之前给予包含 EPA 和 DHA 的组合物 **(Omegaven®)**。该图显示,根据 FOLFOX 方案在结直肠癌患者中,在包含 12 个周期、基于 5-FU 的辅助化学疗法的各周期之前示例性连续静脉内给予 **Omegaven®** 2 天和 1 天。在各情况下,给予在周期开始之前进行。1 周期化学疗法涵盖 2 天。周期之后是多天的治疗间歇,期间患者不接受任意化疗药物,并且其持续直至化学疗法的后一周期开始。随后进行化学疗法的第二周期。**Omegaven®** 在第二周期之前,也即在治疗间歇期间给予。对于后续的周期 3 至 11(未显示),**Omegaven®** 的给予方案以相同方式进行。从而,在化学疗法的各周期开始之前给予 **Omegaven®** 2 天和 1 天。然而,原则上也可能改变给予方案,条件是给予在周期开始之前进行,并且条件是给予不落入特定周期的上一个周期以内。在化学疗法的第 12(最后) 周期的给予按照上文对于周期 1 至 11 的描述进行。天数和所给予的组合物和药物的表示是图示性的,方块的宽度不相应于给予的持续时间。

[0013] 图 4 :DHA 和 EPA 对辐射后 HT-29 细胞存活的影响。该图显示在用 20μM 至 100μM DHA(A) 或 EPA(B) 预处理 2 天,随后于 0Gy(白色柱状图)、2Gy(浅灰色柱状图)、4Gy(普通灰色柱状图) 或 6Gy(黑色柱状图) 辐射之后 HT-29 细胞的存活。数值报告为平均值 (%) ± 标准偏差,相对未处理对照 (6 个每组)。* 表示与 0Gy 比较 $P<0.05$;而 § 表示与未处理对照比较 $P<0.05$。

[0014] 发明详述

[0015] 本发明由所附权利要求书所定义。

[0016] 术语定义：

[0017] 术语给予涵盖肠给予和肠胃外给予。

[0018] 肠给予描述经由肠摄取，例如通过口服或通过鼻、胃或空肠探针摄入。

[0019] 在本发明的上下文中，肠胃外给予理解为意指不经过肠进行给予。因此，其涵盖例如静脉内注射或输注和动脉内注射或输注。动脉内理解为意指向动脉血管中给予，而静脉内理解为意指向静脉血管中给予。注射涵盖经由注射器给予。一般地，其以药丸形式实现。然而，通过注射器泵连续注射同样可能。输注描述组合物向血管中的连续给予，该给予能够例如经由外周导管或中央静脉导管进行。也涵盖经皮给予（经由皮肤给予）。

[0020] 化学疗法理解为意指癌症疾病的药物治疗。化学疗法能够涵盖用一种或多种称为化疗药物的药物进行治疗以治疗癌。可能使用同时或不同时给予的药物组合。用于癌症药物治疗的化疗药物有时也用于治疗其它疾病，例如严重自身免疫性疾病。

[0021] FOLFOX 是用于结直肠癌化学治疗的化学疗法方案，包含药物奥沙利铂、亚叶酸（亚叶酸）和氟尿嘧啶 (5-FU)。

[0022] 类似地，FOLFIRI 是用于结直肠癌化学治疗的化学疗法方案，包含药物亚叶酸（亚叶酸）、氟尿嘧啶 (5-FU) 和伊立替康。

[0023] 放射疗法涵盖应用离子化辐射，例如 γ 辐射，X- 辐射和电子。其还涵盖应用中子、质子和重离子来治疗癌症患者。放射疗法能够例如以远距放射疗法或近程放射治疗的形式进行。在本发明的上下文中，措辞 " 给予辐射 " 或 " 进行辐射 " 能够与措辞 " 辐射 " 等价使用。

[0024] 在本发明的上下文中，周期理解为意指将辐射、化疗药物、多种化疗药物或其组合给予至患者的时间段。在一次性给予辐射、化疗药物、多种化疗药物或其组合的情况下，周期涵盖从一次性给予开始至一次性给予结束的时间段。

[0025] 如果连续数天给予辐射、化疗药物、多种化疗药物或组合，周期涵盖从第一次给予开始末次给予结束的时间段。辐射、化疗药物、多种化疗药物或其组合的给予能够同时或不同时地进行，并且能够单独或以组合形式重复进行。如果患者在给予辐射、化疗药物、多种化疗药物或其组合后的某天不接受辐射或化疗药物或多种化疗药物，则周期随末次给予的结束而终结。

[0026] 周期之后是治疗间歇。它的特征在于，在治疗间歇期间不向患者给予辐射和化学疗法。

[0027] 治疗间歇能够跟随一个或多个其它周期。从而，化学疗法或放射疗法能够包含一个或多个周期。

[0028] 化学疗法或放射疗法的第一周期的开始能够是患者第一次接受特别的化学疗法或特别的放射疗法的时间，也即，向患者第一次给予辐射、化疗药物、多种化疗药物或其组合的时间。周期的开始是开始给予辐射、化疗药物、多种化疗药物或其组合的时间。如果给予多于一种选自辐射、化疗药物和多种化疗药物的要素，那么周期开始于首先给予的元素开始给予，而终止于最终给予的要素的给予结束。

[0029] 根据本发明，实体性肿瘤涵盖并非衍生自造血系统的肿瘤。实体性肿瘤是硬质的、最初局域化的肿瘤。术语也涵盖肿瘤向其它器官的扩散，称为转移。实体性肿瘤能够是良性的或恶性的。如果恶性的实体性肿瘤出现在患者中，则患者已发展出癌。涵盖全部类型

的实体性肿瘤。优选的实体性肿瘤是结直肠癌，乳腺癌，胰腺癌，肝癌，肺癌，和胃癌。特别优选结直肠癌。

[0030] 根据本发明，术语非实体性肿瘤涵盖造血系统的癌症类型。术语也涵盖向其它器官的扩散，称为转移。非实体性肿瘤包括白血病，包含急性髓性白血病 (AML，也称为急性非淋巴细胞白血病 (ANLL))，慢性髓性白血病 (CML)，急性成淋巴细胞白血病 (ALL)，慢性淋巴细胞白血病 (CLL)，和淋巴瘤，包含霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤。

[0031] 术语结直肠癌症涵盖结肠的和 / 或直肠的癌症。结直肠癌症向其它器官的扩散，称为转移，其也是涵盖的。

[0032] 在本发明的上下文中，效力的改善理解为意指化学疗法或放射疗法的效力增加。随着改善的效力，化学疗法或放射疗法在相同剂量下对肿瘤产生更强烈的效果。这能够导致参数比如肿瘤生长、肿瘤体积、或肿瘤细胞转移或其组合受到有利影响。化学疗法或放射疗法的效力改善能够例如导致肿瘤体积的强烈缩小。效力改善还能够导致肿瘤体积在延长时间保持恒定，或肿瘤生长比效力未改善的情况下更缓慢或更温和。化学疗法或放射疗法的效力增加能够导致可以能够选用较低剂量的疗法，但仍能对肿瘤实现与较高剂量的未经效力改善的疗法相同的效果。增加的效力能够由细胞的增加的化学敏感性所导致。

[0033] 在医药领域，术语化学敏感性描述癌症细胞对生长抑制性的细胞生长抑制剂的敏感性。癌症细胞的化学敏感性常常共同决定化学疗法成功与否。

[0034] 在本发明的上下文中，预防不良作用理解为意指预防存在一种或多种一般与治疗有关的不良作用。不良作用的减少理解为意指不良作用的减弱，也即，不良作用表现更温和的出现或暂时减少的出现。本领域技术人员熟知可以与治疗有关的不良作用及其表现。

[0035] 不良作用是除了药物或治疗形式的期望的真实效果之外，还出现的效果。不良作用也称为不希望的药物效果。

[0036] 用于治疗癌症患者的化学疗法的不良作用包括，尤其是 :胃肠道不良作用 (例如，口干燥，口炎症，胃肠道粘膜炎性变化 (粘膜炎)，腹泻)，血液学不良作用 (例如，贫血，血小板减少症，中性粒细胞减少症，白细胞减少，骨髓抑制，内源免疫系统的破坏，血液凝结的破坏)，肝重量减少，神经毒性不良作用 (例如，神经损害，触觉敏感性或知觉的破坏)，影响心脏的不良作用比如心肌疾病 (心肌病)，炎性不良作用，体重减轻，受限的免疫系统功能，脱发，疲劳，恶心，呕吐，或其组合。

[0037] 在放射疗法情况下观察到的不良作用包括，尤其是 :疲劳 ;食欲不振，虚脱，头痛，恶心，呕吐，腹泻，口部和咽部粘膜的损害，消化道粘膜的损害，膀胱的损害。

[0038] ω-3 脂肪酸是多不饱和脂肪酸，其中脂肪酸的最后一个双键在 ω-3 位，也即，在从羧基端数自最末 C-C 键的第三位。包含于根据本发明的组合物 ω-3 脂肪酸能够是植物来源或动物来源的，例如脂肪酸能够得自藻类或鱼类。优选长链和超长链 ω-3 脂肪酸。特别优选选自二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA) 或其组合的 ω-3 脂肪酸。

[0039] 长链 ω-3 脂肪酸具有 12-17 个碳原子的链长。超长链 ω-3 脂肪酸 (VLCFAs) 具有 18-26 个碳原子的链长。VLCFAs 的实例是亚麻酸，二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸。

[0040] 二十碳五烯酸 (EPA) 或 (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)- 二十碳 -5,8,11,14,17- 五烯酸是 ω-3 脂肪酸类的多不饱和脂肪酸，分子式为 $C_{20}H_{30}O_2$。

[0041] 二十二碳六烯酸 (DHA) 或 (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)- 二十二

碳 -4,7,10,13,16,19- 六烯酸是 ω-3 脂肪酸类的多不饱和脂肪酸，分子式为 $C_{22}H_{32}O_2$。

[0042] 鱼油理解为意指得自鱼的油，并且含有 ω-3 脂肪酸。鱼油能够得自海鱼，例如深海鱼。适于在人类中肠胃外给予的鱼油称为高纯度鱼油。

[0043] 中链甘油三酯 (MCTs) 是甘油三酯，其包含中等长度的脂肪酸残基 (6 至 12 个 C 原子的长度)。MCTs 的实例是己酸 (C6)，辛酸 (C8)，癸酸 (C10)，和月桂酸 (C12)，或其组合。

[0044] 在本发明的上下文中，铁理解为意指适于肠胃外给予的铁盐。此外，也涵盖高分子量铁化合物，其由高分子铁 (III) 氧化物 - 氢氧化物核心与碳水化合物壳结合组成。实例是柠檬酸铁，右旋糖酐铁，硫酸铁，羧基麦芽糖铁，氯化铁 (II)，天冬氨酸氢铁，碘化铁 (II)，氧化铁，磷酸铁 (III)，葡糖酸铁 (III) 钠复合物，铁蔗糖复合物和铁糖质酸盐复合物。

[0045] 连续给予理解为意指在两天或更多的连续天给予。连续给予能够例如在 2、3 或 4 个连续天进行。在这方面，两次连续给予之间可以经过 24 小时，或大于或小于 24 小时。两次连续给予之间可以经过 0 至 48 小时，例如 5 至 42 小时，10 至 38 小时或 12 至 36 小时。例如，给予能够在第 1 天上午进行，并且在第 2 天中午或傍晚进行。两次连续给予之间优选经过 20 至 28 小时，特别优选 22 至 26，更优选 24 小时。例如，给予能够同样在第 1 天傍晚并且在第 2 天上午或中午进行。在两天或更多连续天连续给予不排除在同一天重复给予。组合物能够每天给予一次、两次、三次、四次或五次。

[0046] 本发明基于这样的发现 :能够用包含 ω-3 脂肪酸的组合物来改善化学疗法或放射疗法在癌症患者中的效力。该组合物同样能够用来预防或减少由化学疗法或放射疗法在癌症患者中引起的不良作用。

[0047] 组合物包含至少一种 ω-3 脂肪酸。脂肪酸能够是 EPA，DHA 或其组合。组合物能够含有其它的 ω-3 脂肪酸。包含长链或超长链 ω-3 脂肪酸的组合物是类似优选的。组合物能够包含一种或多种不同的 ω-3 脂肪酸。如果提及多种 "ω-3 脂肪酸 "，则可以包含一种或多种 ω-3 脂肪酸，除非另有定义。如果提及一种 "ω-3 脂肪酸 "，则可以包含一种或多种 ω-3 脂肪酸，除非另有定义。

[0048] 组合物能够包含其它的优选添加剂，比如 MCTs，铁，或其组合。

[0049] 组合物能够是乳液。

[0050] 组合物能够肠内或经肠胃外给予，优选经肠胃外给予和最优选经静脉内给予。

[0051] 发明人令人惊讶地发现，化学疗法或放射疗法的效力通过在治疗周期开始之前给予包含 ω-3 脂肪酸比如 EPA 和 DHA 的组合物得到改善。在治疗周期期间或在周期完成之后的额外给予也同样是可能的。在组合物经肠胃外给予的情况下，化学疗法或放射疗法的效力尤其得到改善。效力的改善影响癌症细胞。

[0052] 发明人也令人惊讶地发现，在治疗周期开始之前给予组合物也导致预防或减少由化学疗法或放射疗法引起的不良作用。对由化学疗法或放射疗法引起的不良作用特别有效的预防或减少通过肠胃外给予根据本发明的组合物来实现。

[0053] 本发明的精确机理是未知的。然而可能的是，作为在化学疗法或放射疗法周期开始之前给予它们的结果，特别是作为肠胃外给予例如静脉内给予的结果，ω-3 脂肪酸能够更有效地掺入细胞膜。在周期开始时，ω-3 脂肪酸，优选 EPA 和 / 或 DHA，已经存在于健康细胞的细胞膜，在此它们能够抵消化疗药物或辐射的毒性，从而预防或减少其不良作用。同时，未观察到化疗药物或放射疗法对肿瘤细胞的效果减弱。组合物的保护性效果影响的是

健康细胞。

[0054] 发明人发现，由于在化学疗法或放射疗法周期开始之前给予组合物，来自组合物的 ω-3 脂肪酸比如 EPA 和 / 或 DHA 已经有利地提供于体内并且对细胞膜的掺入已经发生。

[0055] 由于肠胃外给予，能够有利地给予高剂量的 ω-3 脂肪酸比如 EPA 和 / 或 DHA。由于静脉内给予，ω-3 脂肪酸得以快速提供，从而掺入细胞膜；不存在肠道吸收的损失。因此，根据本发明的组合物，即使以小量，特别快速地发挥其在预防或减少不良作用和改善化学疗法或放射疗法的效力方面的效力。即使组合物仅在化学疗法或放射疗法周期开始之前给予，例如组合物在周期开始之前 48 小时或 24 小时给予，或组合物在周期开始之前 3 小时给予，快速和直接的提供也确保组合物的完整效力。不需要延长数周的补充过程。然而，在两天或更多的连续天连续给予能够强化 ω-3 脂肪酸比如 DHA 和 EPA 向细胞膜的掺入。除了在周期开始之前给予之外，组合物还能够在周期期间和 / 或在周期之后给予。

[0056] 有利地，在给予根据本发明的组合物的情况下，ω-3 脂肪酸比如 EPA 和 DHA，在化学疗法或放射疗法周期开始之前就已存在；与之相对的是现有技术中已知的组合物，其必须在化学疗法或放射疗法开始时或在化学疗法或放射疗法开始之后给予。

[0057] 本发明提供含有 ω-3 脂肪酸比如 EPA 和 / 或 DHA 的组合物，并且用于改善化学疗法或放射疗法的效力和 / 或预防或减少由化学疗法或放射疗法在癌症患者中引起的不良作用的用途。

[0058] 根据本发明的组合物在化学疗法或放射疗法周期开始之前给予至患者。

[0059] 除了在周期开始之前给予之外，组合物还能够在周期期间或在周期之后进行给予。

[0060] 给予能够连续地或间歇地进行。

[0061] 给予能够经肠胃外进行。肠胃外给予优选经静脉内进行。静脉内给予能够作为连续输注或浓注给药进行。

[0062] 组合物能够这样给予，使得静脉内给予达到或不超过 0.05mL 至 5.0mL 每 kg 体重每小时。静脉内给予能够例如达到或不超过 0.1mL 至 5.0mL，0.5mL 至 5.0mL，1.0mL 至 5.0mL，1.5mL 至 5.0mL，2.0mL 至 5.0mL，2.5mL 至 5.0mL，3.0mL 至 5.0mL，3.5mL 至 5.0mL，4.0mL 至 5.0mL 或 4.5mL 至 5.0mL 每 kg 体重每小时。静脉内给予能够达到或不超过 5.0mL 至 0.05mL，4.5mL 至 0.05mL，4.0mL 至 0.05mL，3.5mL 至 0.05mL，3.0mL 至 0.05mL，2.5mL 至 0.05mL，2.0mL 至 0.05mL，1.5mL 至 0.05mL，1.0mL 至 0.05mL 或 0.5mL 至 0.05mL 每 kg 体重每小时。

[0063] 优选，静脉内给予这样进行，使得给予达到或不超过 0.5mL 至 3.5mL 每 kg 体重每小时，优选 1.0mL 至 3.0mL，1.5mL 至 2.5mL，最优选 2.0mL 每 kg 体重每小时。类似优选的是静脉内给予，其达到或不超过 0.3 至 0.5mL 每 kg 体重每小时。

[0064] 根据本发明的组合物能够在化学疗法或放射疗法第一周期开始之前给予至患者。在优选的实施方式中，根据本发明的组合物在多个周期开始给予，在各情况下均在化学疗法或放射疗法周期开始之前。特别优选在各周期之前给予组合物。

[0065] 原则上，根据本发明的组合物用于改善化学疗法或放射疗法的效力和 / 或预防或减少由化学疗法或放射疗法引起的不良作用的用途不受特定不良作用限制。

[0066] 根据本发明的组合物用来改善化学疗法或放射疗法的效力和 / 或预防或减少由

化学疗法或放射疗法引起的不良作用，所述不良作用优选选自胃肠道不良作用，血液学不良作用，肝重量减少，神经毒性不良作用，影响心脏的不良作用，炎性不良作用，体重减轻，受限的免疫系统功能，炎症减少或其组合。

[0067] 很特别优选的是，根据本发明的组合物用于预防或减少不良作用的用途，所述不良作用发生在结直肠癌的化学疗法或放射疗法的情况下。

[0068] 原则上，根据本发明的组合物用于改善化学疗法或放射疗法的效力和 / 或预防或减少由化学疗法或放射疗法在癌症患者中引起的不良作用不受特定癌症所限。

[0069] 在疾病的情况下，组合物能够给予至实体或非实体性肿瘤。

[0070] 优选的实体性肿瘤选自结直肠癌，乳腺癌，胰腺癌，肝癌，肺癌，和胃癌。很特别优选的是，用于结直肠癌患者中的组合物。

[0071] 根据本发明的组合物能够在任意形式化学疗法的情况下给予。

[0072] 在化学疗法中，可能使用选自下述的化疗药物 :5- 氟尿嘧啶，吉西他滨，多柔比星，紫杉醇，丝裂霉素，环磷酰胺，表柔比星，阿糖胞苷，他莫昔芬，伊立替康，奥沙利铂，亚叶酸，顺铂，紫杉类药物，长春花生物碱类，表鬼臼毒素，合成的生物碱类，阿糖胞苷，亚硝基脲，达卡巴嗪，氟达拉滨，异环磷酰胺，丝裂霉素 C，他莫昔芬或其组合。化学疗法还能够涵盖与前述那些不同和 / 或额外的化疗药物。

[0073] 更特别地，在患者除了化学疗法或放射疗法之外还接受其它药物和 / 或肠营养素或肠胃外营养素的情况下，还能够使用组合物。

[0074] 优选，在化学疗法包含 5- 氟尿嘧啶 (5-FU)，化学疗法优选是 FOLFOX 或 FOLFIRI 的情况下，给予根据本发明的组合物用来改善化学疗法或放射疗法的效力和 / 或预防或减少由化学疗法或放射疗法引起的不良作用。

[0075] 放射疗法能够选自远距放射疗法和近程放射治疗。

[0076] 根据本发明的组合物还能够在患者接受化学疗法和放射疗法的情况下使用。如果化学疗法的周期和放射疗法的周期并不同时开始，则根据本发明的组合物优选在开始时间更早的一种周期开始之前给予。

[0077] 根据本发明的组合物能够包含 0.5g/100mL 至 10.0g/100mL EPA。组合物能够包含 1g/100mL 至 10.0g/100mL EPA，1.5g/100mL 至 10.0g/100mL EPA，2g/100mL 至 10.0g/100mL EPA，2.5g/100mL 至 10.0g/100mL EPA，3g/100mL 至 10.0g/100mL EPA，3.5g/100mL 至 10.0g/100mL EPA，4g/100mL 至 10.0g/100mL EPA，4.5g/100mL 至 10.0g/100mL EPA，5g/100mL 至 10.0g/100mL EPA，5.5g/100mL 至 10.0g/100mL EPA，6g/100mL 至 10.0g/100mL EPA，6.5g/100mL 至 10.0g/100mL EPA，7g/100mL 至 10.0g/100mL EPA，7.5g/100mL 至 10.0g/100mL EPA，8g/100mL 至 10.0g/100mL EPA，8.5g/100mL 至 10.0g/100mL EPA，9g/100mL 至 10.0g/100mL EPA 或 9.5g/100mL 至 10.0g/100mL EPA。

[0078] 组合物能够包含 0.5g/100mL 至 9.5g/100mL EPA，0.5g/100mL 至 9g/100mL EPA，0.5g/100mL 至 8.5g/100mL EPA，0.5g/100mL 至 8g/100mL EPA，0.5g/100mL 至 7.5g/100mL EPA，0.5g/100mL 至 7g/100mL EPA，0.5g/100mL 至 6.5g/100mL EPA，0.5g/100mL 至 6g/100mL EPA，0.5g/100mL 至 5.5g/100mL EPA，0.5g/100mL 至 5g/100mL EPA，0.5g/100mL 至 4.5g/100mL EPA，0.5g/100mL 至 4g/100mL EPA，0.5g/100mL 至 3.5g/100mL EPA，0.5g/100mL 至 3g/100mL EPA，0.5g/100mL 至 2.5g/100mL EPA，0.5g/100mL 至 2g/100mL

EPA，0.5g/100mL 至 1.5g/100mL EPA 或 0.5g/100mL 至 1.0g/100mL EPA。

[0079] 优选，组合物包含 1.0g/100mL 至 7.0g/100mL EPA。很特别优选，组合物包含 1.0g/100mL 至 4.0g/100mL EPA。

[0080] 组合物能够包含 0.5g/100mL 至 10.0g/100mL DHA。组合物能够包含 1g/100mL 至 10.0g/100mL DHA，1.5g/100mL 至 10.0g/100mL DHA，2g/100mL 至 10.0g/100mL DHA，2.5g/100mL 至 10.0g/100mL DHA，3g/100mL 至 10.0g/100mL DHA，3.5g/100mL 至 10.0g/100mL DHA，4g/100mL 至 10.0g/100mL DHA，4.5g/100mL 至 10.0g/100mL DHA，5g/100mL 至 10.0g/100mL DHA，5.5g/100mL 至 10.0g/100mL DHA，6g/100mL 至 10.0g/100mL DHA，6.5g/100mL 至 10.0g/100mL DHA，7g/100mL 至 10.0g/100mL DHA，7.5g/100mL 至 10.0g/100mL DHA，8g/100mL 至 10.0g/100mL DHA，8.5g/100mL 至 10.0g/100mL DHA，9g/100mL 至 10.0g/100mL DHA 或 9.5g/100mL 至 10.0g/100mL DHA。

[0081] 组合物能够包含 0.5g/100mL 至 9.5g/100mL DHA，0.5g/100mL 至 9g/100mL DHA，0.5g/100mL 至 8.5g/100mL DHA，0.5g/100mL 至 8g/100mL DHA，0.5g/100mL 至 7.5g/100mL DHA，0.5g/100mL 至 7g/100mL DHA，0.5g/100mL 至 6.5g/100mL DHA，0.5g/100mL 至 6g/100mL DHA，0.5g/100mL 至 5.5g/100mL DHA，0.5g/100mL 至 5g/100mL DHA，0.5g/100mL 至 4.5g/100mL DHA，0.5g/100mL 至 4g/100mL DHA，0.5g/100mL 至 3.5g/100mL DHA，0.5g/100mL 至 3g/100mL DHA，0.5g/100mL 至 2.5g/100mL DHA，0.5g/100mL 至 2g/100mL DHA，0.5g/100mL 至 1.5g/100mL DHA 或 0.5g/100mL 至 1.0g/100mL DHA。

[0082] 优选，组合物包含 1.0g/100mL 至 7.0g/100mL DHA。很特别优选，组合物含有 1.0g/100mL 至 4.0g/100mL DHA。

[0083] 根据本发明的组合物能够包含 5g/100mL 至 50g/100mL 高纯度鱼油。组合物能够包含 10g/100mL 至 50g/100mL 高纯度鱼油，15g/100mL 至 50g/100mL 高纯度鱼油，20g/100mL 至 50g/100mL 高纯度鱼油，25g/100mL 至 50g/100mL 高纯度鱼油，30g/100mL 至 50g/100mL 高纯度鱼油，35g/100mL 至 50g/100mL 高纯度鱼油，40g/100mL 至 50g/100mL 高纯度鱼油，或 45g/100mL 至 50g/100mL 高纯度鱼油。组合物能够包含 5g/100mL 至 45g/100mL 高纯度鱼油，5g/100mL 至 40g/100mL 高纯度鱼油，5g/100mL 至 35g/100mL 高纯度鱼油，5g/100mL 至 30g/100mL 高纯度鱼油，5g/100mL 至 25g/100mL 高纯度鱼油，5g/100mL 至 20g/100mL 高纯度鱼油，5g/100mL 至 15g/100mL 高纯度鱼油，或 5g/100mL 至 10g/100mL 高纯度鱼油。优选，组合物包含 10g/100mL 至 40g/100mL 高纯度鱼油，例如 15g/100mL 至 35g/100mL 高纯度鱼油。

[0084] 组合物能够包含 EPA，DHA 或其组合。

[0085] 优选，将**Omegaven®** (Fresenius Kabi) 用作根据本发明的组合物。

[0086] 除 ω-3 脂肪酸之外，组合物还能够含有其它添加剂。优选，根据本发明的组合物还含有选自中链脂肪酸 (MCTs) 或铁或其组合的添加剂。发明人令人惊讶地发现，将 MCTs 和 / 或铁加入组合物与包含于根据本发明的组合物中的 ω-3 脂肪酸一起导致增效效果，该效果进一步改善组合物的效力。

[0087] 根据本发明的组合物能够包含 5g/100mL 至 50g/100mL MCTs。

[0088] 组合物能够包含 10g/100mL-50g/100mL MCTs，15g/100mL-50g/100mL MCTs，20g/100mL-50g/100mL MCTs，25g/100mL-50g/100mL MCTs，30g/100mL-50g/100mL MCTs，35g/100mL-50g/100mL MCTs，40g/100mL-50g/100mL MCTs， 或 45g/100mL-50g/100mL

MCTs。组合物能够包含5g/100mL-45g/100mL MCTs,5g/100mL-40g/100mL MCTs,5g/100mL-35g/100mL MCTs,5g/100mL-30g/100mL MCTs,5g/100mL-25g/100mL MCTs,5g/100mL-20g/100mL MCTs,5g/100mL-15g/100mL MCTs,或5g/100mL-10g/100mL MCTs。优选,组合物包含10g/100mL-40g/100mL MCTs,例如15g/100mL-35g/100mL MCTs。

[0089] 根据本发明的组合物能够包含0.1mg/100mL-0.5mg/100mL铁。组合物能够包含0.15mg/100mL-0.5mg/100mL铁,0.2mg/100mL-0.5mg/100mL铁,0.25mg/100mL-0.5mg/100mL铁,0.3mg/100mL-0.5mg/100mL铁,0.35mg/100mL-0.5mg/100mL铁,0.4mg/100mL-0.5mg/100mL铁或0.45mg/100mL-0.5mg/100mL铁。组合物能够包含0.1mg/100mL-0.45mg/100mL铁,0.1mg/100mL-0.4mg/100mL铁,0.1mg/100mL-0.35mg/100mL铁,0.1mg/100mL-0.3mg/100mL铁,0.1mg/100mL-0.25mg/100mL铁,0.1mg/100mL-0.2mg/100mL铁,0.1mg/100mL-0.15mg/100mL铁。优选,组合物包含0.15mg/100mL-0.45mg/100mL铁,例如0.2mg/100mL-0.4mg/100mL铁。

[0090] 组合物在化学疗法或放射疗法周期开始之前给予。组合物能够在周期开始之前96小时至24小时给予,优选在周期开始之前72至24小时给予。很特别优选,组合物在化学疗法或放射疗法周期开始之前48至24小时给予。

[0091] 除了上述在化学疗法或放射疗法周期开始之前给予之外,组合物还能够额外地在周期开始之前24小时至1小时给予。在该情况下,在周期开始之前10至2小时给予是有利的;很特别优选在周期开始之前3小时给予。

[0092] 原则上,根据本发明的组合物能够在化学疗法或放射疗法周期开始之前给予一次或反复给予。在反复给予的情况下,组合物能够例如给予两次、三次、四次或五次。组合物能够连续地给予。

[0093] 常规地,化学疗法或放射疗法包含多个周期。在该情况下,组合物能够在一个周期开始之前给予;或者在多个周期之前给予,在各情况下均在周期开始之前。组合物能够在各周期之前给予。

[0094] 组合物能够在多个连续天连续给予,组合物优选在3个连续天给予。

[0095] 组合物能够经肠胃外给予,优选经静脉内给予。

[0096] 使用组合物,可能给予5mg至250mg,例如10mg至250mg,EPA每千克体重每天。优选,可以给予25mg至250mg的EPA,50mg至250mg的EPA,75mg至250mg的EPA,100mg至250mg的EPA,125mg至250mg的EPA,150mg至250mg的EPA,175mg至250mg的EPA,200mg至250mg的EPA,225mg至250mg的EPA每千克体重每天。可能给予5mg至10mg的EPA,5mg至25mg的EPA,5mg至50mg的EPA,5mg至75mg的EPA,5mg至100mg的EPA,5mg至125mg的EPA,5mg至150mg的EPA,5mg至175mg的EPA,5mg至200mg的EPA或5mg至225mg的EPA每千克体重每天。

[0097] 使用组合物,优选给予5mg至100mg的EPA,例如15mg至85mg的EPA,20mg至80mg的EPA,25mg至75mg的EPA,30mg至70mg的EPA,35mg至65mg的EPA,或40mg至60mg的EPA,每千克体重每天。很特别优选给予45mg至55mg的EPA,45mg的EPA,46mg的EPA,47mg的EPA,48mg的EPA,49mg的EPA,50mg的EPA,51mg的EPA,52mg的EPA,53mg的EPA,54mg的EPA,或55mg的EPA每千克体重每天。

[0098] 使用组合物,可能给予5mg至250mg,例如10mg至250mg,DHA每千克体重每天。

优选，可以给予 25mg 至 250mg 的 DHA，50mg 至 250mg 的 DHA，75mg 至 250mg 的 DHA，100mg 至 250mg 的 DHA，125mg 至 250mg 的 DHA，150mg 至 250mg 的 DHA，175mg 至 250mg 的 DHA，200mg 至 250mg 的 DHA，225mg 至 250mg 的 DHA 每千克体重每天。可能给予 5mg 至 10mg 的 DHA，5mg 至 25mg 的 DHA，5mg 至 50mg 的 DHA，5mg 至 75mg 的 DHA，5mg 至 100mg 的 DHA，5mg 至 125mg 的 DHA，5mg 至 150mg 的 DHA，5mg 至 175mg 的 DHA，5mg 至 200mg 的 DHA 或 5mg 至 225mg 的 DHA 每千克体重每天。

[0099] 使用组合物，优选给予 5mg 至 100mg 的 DHA，例如 15mg 至 85mg 的 DHA，20mg 至 80mg 的 DHA，25mg 至 75mg 的 DHA，30mg 至 70mg 的 DHA，35mg 至 65mg 的 DHA，或 40mg 至 60mg 的 DHA，每千克体重每天。很特别优选给予 45mg 至 55mg 的 DHA，45mg 的 DHA，46mg 的 DHA，47mg 的 DHA，48mg 的 DHA，49mg 的 DHA，50mg 的 DHA，51mg 的 DHA，52mg 的 DHA，53mg 的 DHA，54mg 的 DHA，或 55mg 的 DHA 每千克体重每天。

[0100] 使用组合物，可能给予 0.025g 至 1.25g 鱼油每千克体重每天。例如，可能给予 0.05g 至 1.25g 鱼油，0.075g 至 1.25g 鱼油，0.1g 至 1.25g 鱼油，0.2g 至 1.25g 鱼油，0.3g 至 1.25g 鱼油，0.4g 至 1.25g 鱼油，0.5g 至 1.25g 鱼油，0.6g 至 1.25g 鱼油，0.7g 至 1.25g 鱼油，0.8g 至 1.25g 鱼油，0.9g 至 1.25g 鱼油或 1.0g 至 1.25g 鱼油每千克体重每天。可能给予 1.0g 至 0.025g 鱼油，1.0g 至 0.025g 鱼油，0.9g 至 0.025g 鱼油，0.8g 至 0.025g 鱼油，0.7g 至 0.025g 鱼油，0.6g 至 0.025g 鱼油，0.5g 至 0.025g 鱼油，0.4g 至 0.025g 鱼油，0.3g 至 0.025g 鱼油，0.3g 至 0.025g 鱼油，0.2g 至 0.025g 鱼油，0.1g 至 0.025g 鱼油，0.075g 至 0.025g 鱼油或 0.05g 至 0.025g 鱼油每千克体重每天。

[0101] 优选，给予 0.1g 至 0.7g 鱼油，0.15g 至 0.65g 鱼油，0.2g 至 0.6g 鱼油，0.25g 至 0.55g 鱼油每千克体重每天。很特别优选给予 0.3g 至 0.5g 鱼油每千克体重每天。类似优选的是给予 0.2g 鱼油每千克体重每天。鱼油可以是高度纯化的。

[0102] 最优选将 **Omegaven®** (Fresenius Kabi) 用作根据本发明的组合物。**Omegaven®** 能够以 0.25mL 至 12.5mL 每 kg 体重每天的剂量给予。例如，可能给予 0.5mL 至 12.5mL，1.0mL 至 12.5mL，1.5mL 至 12.5mL，2.0mL 至 12.5mL，2.5mL 至 12.5mL，3.0mL 至 12.5mL，3.5mL 至 12.5mL，4.0mL 至 12.5mL，4.5mL 至 12.5mL，5.0mL 至 12.5mL，5.5mL 至 12.5mL，6.0mL 至 12.5mL，7.0mL 至 12.5mL，8.0mL 至 12.5mL，9.0mL 至 12.5mL，10.0mL 至 12.5mL，11.0mL 至 12.5mL，11.5mL 至 12.5mL 或 12.0mL 至 12.5mL 的 **Omegaven®** 每 kg 体重每天。可能给予 12.0mL 至 0.25mL，11.5mL 至 0.25mL，11.0mL 至 0.25mL，10.0mL 至 0.25mL，9.0mL 至 0.25mL，8.0mL 至 0.25mL，7.0mL 至 0.25mL，6.0mL 至 0.25mL，5.5mL 至 0.25mL，4.0mL 至 0.25mL，3.5mL 至 0.25mL，3.0mL 至 0.25mL，2.5mL 至 0.25mL，2.0mL 至 0.25mL，1.5mL 至 0.25mL，1.0mL 至 0.25mL，0.75mL 至 0.25mL，或 0.5mL 至 0.25mL 的 **Omegaven®** 每千克体重每天。

[0103] 优选，给予 1.0mL 至 7.0mL，1.5mL 至 6.5mL，2.0mL 至 6.0mL 或 2.5mL 至 5.5mL 的 **Omegaven®** 每千克体重每天。很特别优选给予 3.0mL 至 5.0mL 的 **Omegaven®** 每千克体重每天。类似优选的是给予 2.0mL 的 **Omegaven®** 每千克体重每天。

[0104] 使用组合物，可能给予 0.07g 至 0.7g MCTs 每千克体重每天。可能给予 0.1g 至

0.7g MCTs，0.2g至0.7g MCTs，0.25g至0.7g MCTs，0.3g至0.7g MCTs，0.35g至0.7g MCTs，0.4g至0.7g MCTs，0.45g至0.7g MCTs，0.5g至0.7g MCTs，0.55g至0.7g MCTs，0.6g至0.7g MCTs或0.65g至0.7g MCTs每千克体重每天。使用组合物，可能给予0.65g至0.07g MCTs，0.6g至0.07g MCTs，0.55g至0.07g MCTs，0.5g至0.07g MCTs，0.45g至0.07g MCTs，0.4g至0.07g MCTs，0.35g至0.07g MCTs，0.3g至0.07g MCTs，0.25g至0.07g MCTs，0.2g至0.07g MCTs，0.15g至0.07g MCTs或0.1g至0.07g MCTs每千克体重每天。

[0105] 优选，给予0.1g至0.5g MCTs，0.2g至0.6g MCTs，0.3g至0.5g MCTs或0.35g至0.45g MCTs每千克体重每天。

[0106] 使用组合物，可能给予1mg至11mg铁每天。可能给予1mg-10mg铁，1mg-9mg铁，1mg-8mg铁，1mg-7mg铁，1mg-6mg铁，1mg-5mg铁，1mg-4mg铁，1mg-3mg铁，1mg-2mg铁每天。可能给予2mg-11mg铁，3mg-11mg铁，4mg-11mg铁，5mg-11mg铁，6mg-11mg铁，7mg-11mg铁，8mg-11mg铁，9mg-11mg铁，或10mg-11mg铁每天。优选，给予3mg-9mg铁每天。

[0107] 提供组合物，其具有100mL的体积并且包含ω-3脂肪酸。组合物能够包含一种或多种不同的ω-3脂肪酸。优选，组合物包含选自EPA，DHA，长链和超长链ω-3脂肪酸或其组合的ω-3脂肪酸。特别的优选组合物具有100mL体积并且包含0.5g至10g的EPA和/或0.5g至10g的DHA。组合物能够包含鱼油，例如5g/100mL至50g/100mL。所提供的组合物能够还包含MCTs和/或铁。组合物能够包含5g/100mL至50g/100mL MCTs和/或0.1mg/100mL-0.5mg/100mL铁。

[0108] 所提供的具有100mL的体积的根据本发明的组合物能够包含0.5g至10.0g的EPA。组合物能够包含1g至10.0g的EPA，1.5g至10.0g的EPA，2g至10.0g的EPA，2.5g至10.0g的EPA，3g至10.0g的EPA，3.5g至10.0g的EPA，4g至10.0g的EPA，4.5g至10.0g的EPA，5g至10.0g的EPA，5.5g至10.0g的EPA，6g至10.0g的EPA，6.5g至10.0g的EPA，7g至10.0g的EPA，7.5g至10.0g的EPA，8g至10.0g的EPA，8.5g至10.0g的EPA，9g至10.0g的EPA或9.5g至10.0g的EPA。

[0109] 组合物能够包含0.5g至9.5g的EPA，0.5g至9g的EPA，0.5g至8.5g的EPA，0.5g至8g的EPA，0.5g至7.5g的EPA，0.5g至7g的EPA，0.5g至6.5g的EPA，0.5g至6g的EPA，0.5g至5.5g的EPA，0.5g至5g的EPA，0.5g至4.5g的EPA，0.5g至4g的EPA，0.5g至3.5g的EPA，0.5g至3g的EPA，0.5g至2.5g的EPA，0.5g至2g的EPA，0.5g至1.5g的EPA或0.5g至1.0g的EPA。

[0110] 优选，组合物包含1.0g至7.0g的EPA。很特别优选，组合物包含1.0g至4.0g的EPA。

[0111] 所提供的具有100mL的体积的根据本发明的组合物能够包含0.5g至10.0g的DHA。组合物能够包含1g至10.0g的DHA，1.5g至10.0g的DHA，2g至10.0g的DHA，2.5g至10.0g的DHA，3g至10.0g的DHA，3.5g至10.0g的DHA，4g至10.0g的DHA，4.5g至10.0g的DHA，5g至10.0g的DHA，5.5g至10.0g的DHA，6g至10.0g的DHA，6.5g至10.0g的DHA，7g至10.0g的DHA，7.5g至10.0g的DHA，8g至10.0g的DHA，8.5g至10.0g的DHA，9g至10.0g的DHA或9.5g至10.0g的DHA。

[0112] 所提供的具有100mL的体积的根据本发明的组合物能够包含0.5g至9.5g的DHA，0.5g至9g的DHA，0.5g至8.5g的DHA，0.5g至8g的DHA，0.5g至7.5g的DHA，0.5g至7g

的 DHA，0.5g 至 6.5g 的 DHA，0.5g 至 6g 的 DHA，0.5g 至 5.5g 的 DHA，0.5g 至 5g 的 DHA，0.5g 至 4.5g 的 DHA，0.5g 至 4g 的 DHA，0.5g 至 3.5g 的 DHA，0.5g 至 3g 的 DHA，0.5g 至 2.5g 的 DHA，0.5g 至 2g 的 DHA，0.5g 至 1.5g 的 DHA 或 0.5g 至 1.0g 的 DHA。

[0113] 优选，组合物包含 1.0g 至 7.0g 的 DHA。很特别优选，组合物包含 1.0g 至 4.0g 的 DHA。

[0114] 所提供的具有 100mL 的体积的根据本发明的组合物能够包含 5g-50g 高纯度鱼油。组合物能够包含 10g-50g 高纯度鱼油，15g-50g 高纯度鱼油，20g-50g 高纯度鱼油，25g-50g 高纯度鱼油，30g-50g 高纯度鱼油，35g-50g 高纯度鱼油，40g-50g 高纯度鱼油，或 45g-50g 高纯度鱼油。组合物能够包含 5g-45g 高纯度鱼油，5g-40g 高纯度鱼油，5g-35g 高纯度鱼油，5g-30g 高纯度鱼油，5g-25g 高纯度鱼油，5g-20g 高纯度鱼油，5g-15g 高纯度鱼油，或 5g-10g 高纯度鱼油。优选，组合物包含 10g-40g 高纯度鱼油，例如 15g-35g 高纯度鱼油。

[0115] 组合物能够包含 EPA，DHA 或其组合。

[0116] 所提供的具有 100mL 的体积的根据本发明的组合物能够包含 5g 至 50g MCTs。组合物能够包含 10g 至 50g MCTs，15g 至 50g MCTs，20g 至 50g MCTs，25g 至 50g MCTs，30g 至 50g MCTs，35g 至 50g MCTs，40g 至 50g MCTs，或 45g 至 50g MCTs。组合物能够包含 5g 至 10g MCTs，5g 至 15g MCTs，5g 至 20g MCTs，5g 至 25g MCTs，5g 至 30g MCTs，5g 至 35g MCTs，5g 至 40g MCTs，或 5g 至 45gMCTs。优选，组合物包含 10g 至 40g MCTs，例如 15g 至 35g MCTs。

[0117] 所提供的具有 100mL 的体积的根据本发明的组合物能够包含 0.1mg-0.5mg 铁。组合物能够包含 0.15mg-0.5mg 铁，0.2mg-0.5mg 铁，0.25mg-0.5mg 铁，0.3mg-0.5mg 铁，0.35mg-0.5mg 铁，0.4mg-0.5mg 铁或 0.45mg-0.5mg 铁。组合物能够包含 0.1mg-0.45mg 铁，0.1mg-0.4mg 铁，0.1mg-0.35mg 铁，0.1mg-0.3mg 铁，0.1mg-0.25mg 铁，0.1mg-0.2mg 铁，0.1mg-0.15mg 铁。优选，组合物包含 0.15mg-0.45mg 铁，例如 0.2mg-0.4mg 铁。

[0118] 本文公开具有 50mL 体积的组合物，其不同于上述公开的具有 100mL 的体积的方案，其仅包含对具有 100mL 体积的组合物所公开的各成分的一半量。

[0119] 提供给予根据本发明的组合物的方法。

[0120] 提供向癌症患者给予包含选自二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA) 或其组合的 ω-3 脂肪酸组合物的方法，以便改善化学疗法或放射疗法的效力和 / 或预防或减少由化学疗法或放射疗法引起的不良作用，该方法包括下述步骤 :(a) 在化学疗法或放射疗法周期开始之前向患者给予组合物 ;(b) 用至少一个化学疗法或放射疗法周期治疗患者。

[0121] 提供向癌症患者给予包含选自二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA) 或其组合的 ω-3 脂肪酸的组合物的方法，以便改善化学疗法或放射疗法的效力和 / 或预防或减少由化学疗法或放射疗法引起的不良作用，所述方法包括下述步骤 :(a) 在化学疗法或放射疗法周期开始之前给予组合物，其中在化学疗法或放射疗法周期开始之前 96 小时至 24 小时给予组合物，优选其中在化学疗法或放射疗法周期开始之前 72 至 24 小时给予组合物，很特别优选其中在化学疗法或放射疗法周期开始之前 48 至 24 小时给予组合物 ;(b) 用至少一个周期的化学疗法或放射疗法治疗患者。

[0122] 步骤 (a) 中的给予能够进行一次或反复进行，例如两次、三次、四次或五次。在步骤 (b) 中，患者能够用例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15 个周期的化学疗法或放射疗法进行治疗。

[0123] 该方法能够还包括下述步骤：(a)’还在化学疗法或放射疗法周期开始之前 24 小时至 1 小时进行组合物的额外给予，优选其中在化学疗法或放射疗法周期开始之前 3 小时给予组合物。步骤 (a)’中的给予能够进行一次或反复进行例如两次、三次、四次或五次。

[0124] 能够这样进行本发明的方法，使得给予 5mg 至 250mg 的 EPA 每千克体重每天，优选给予 20mg 至 80mg 的 EPA 每千克体重每天，最优选给予 40mg 至 60mg 的 EPA 每千克体重每天，和 / 或给予 5mg 至 250mg 的 DHA 每千克体重每天，优选给予 20mg 至 80mg 的 DHA 每千克体重每天，最优选给予 40mg 至 60mg 的 DHA 每千克体重每天。

[0125] 方法的步骤 (a) 和 / 或 (a)’能够重复，其中组合物优选在多个连续天连续给予，优选在 3 个连续天给予组合物。

[0126] 组合物能够经肠胃外给予，优选经静脉内给予。

[0127] 方法能够额外地包括步骤：(c) 在化学疗法或放射疗法周期期间或在化学疗法或放射疗法周期之后额外给予组合物。

[0128] 本发明方法能够用来预防或减少由化学疗法或放射疗法引起的不良作用，其中不良作用优选选自胃肠道不良作用，血液学不良作用，肝重量减少，神经毒性不良作用，影响心脏的不良作用，炎性不良作用，体重减轻，受限的免疫系统功能，炎症减少或其组合。

[0129] 方法能够用来治疗癌症，其中癌症选自实体性肿瘤和非实体性肿瘤，优选其中实体性肿瘤选自结直肠癌，乳腺癌，胰腺癌，肝癌，肺癌，和胃癌。

[0130] 方法能够用于接受化学疗法的患者中，优选所述化学疗法包含选自下述的化疗药物：5- 氟尿嘧啶，吉西他滨，多柔比星，紫杉醇，丝裂霉素，环磷酰胺，表柔比星，阿糖胞苷，他莫昔芬，伊立替康，奥沙利铂，亚叶酸，顺铂，紫杉类药物，长春花生物碱类，表鬼臼毒素，合成的生物碱类，阿糖胞苷，亚硝基脲，达卡巴嗪，氟达拉滨，异环磷酰胺，丝裂霉素 C，他莫昔芬或其组合。

[0131] 特别优选其中化学疗法包含 5- 氟尿嘧啶的方法，并且很特别优选其中化学疗法是 FOLFOX 或 FOLFIRI 的方法。

[0132] 本发明方法能够用于接受放射疗法的患者，优选所述放射疗法选自远距放射疗法和近程放射治疗。

[0133] 通过本发明方法给予的组合物能够含有选自中链脂肪酸和铁或其组合的其它优选添加剂。

[0134] 通过本发明方法给予的组合物能够含有 0.5g/100mL 至 10.0g/100mL EPA 和 / 或 0.5g/100mL 至 10.0g/100mL DHA，优选 0.7g/100mL 至 3.5g/100mL EPA 和 / 或 0.7g/100mL 至 3.5g/100mL DHA。很特别优选含有 1g/100mL 至 3.1g/100mL EPA 和 / 或 DHA 的组合物。

[0135] 上述值和范围可单独地理解和组合地理解。范围的每个值可单独地理解，更特别地包括全部整数中间值。

实施例

[0136] 实施例 1：制备包含二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA) 的组合物。

[0137] a) 制备包含下述组分的组合物（数值基于 100mL，除非另有指定）：

[0138] 二十碳五烯酸 (EPA) 0.5g-5g 或 2.5g

[0139] b) 制备包含下述组分的组合物（数值基于 100mL，除非另有指定）：

[0140] 二十二碳六烯酸 (DHA) 0.5g-5g 或 2.5g

[0141] c) 制备包含下述组分的组合物 (数值基于 100mL,除非另有指定) :

[0142] 二十碳五烯酸 (EPA) 0.5g-5g 或 2.5g

[0143] 二十二碳六烯酸 (DHA) 0.5g-5g 或 2.5g

[0144] d) 制备包含下述组分的组合物 (数值基于 100mL,除非另有指定) :

[0145] 高纯度鱼油 5g-50g 或 25g

[0146] 油酸钠,氢氧化钠,和注射用水用作赋形剂。

[0147] 实施例 2 :制备组合物,其包含二十碳五烯酸 (EPA) 和 / 或二十二碳六烯酸 (DHA) 与混合物 (MCTs、铁)。

[0148] a) 制备包含下述组分的组合物 (数值基于 100mL,除非另有指定) :

[0149] 二十碳五烯酸 (EPA) 0.5g-5g 或 2.5g

[0150] MCTs 5g-50g 或 25g

[0151] b) 制备包含下述组分的组合物 (数值基于 100mL,除非另有指定) :

[0152] 二十二碳六烯酸 (DHA) 0.5g-5g 或 2.5g

[0153] MCTs 5g-50g 或 25g

[0154] c) 制备包含下述组分的组合物 (数值基于 100mL,除非另有指定) :

[0155] 二十碳五烯酸 (EPA) 0.5g-5g 或 2.5g

[0156] 二十二碳六烯酸 (DHA) 0.5g-5g 或 2.5g

[0157] MCTs 5g-50g 或 25g

[0158] d) 制备包含下述组分的组合物 (数值基于 100mL,除非另有指定) :

[0159] 二十碳五烯酸 (EPA) 0.5g-5g 或 2.5g

[0160] 铁 0.1mg-5mg 或 2.5mg

[0161] e) 制备包含下述组分的组合物 (数值基于 100mL,除非另有指定) :

[0162] 二十二碳六烯酸 (DHA) 0.5g-5g 或 2.5g

[0163] 铁 0.1mg-5mg 或 2.5mg

[0164] f) 制备包含下述组分的组合物 (数值基于 100mL,除非另有指定) :

[0165] 二十碳五烯酸 (EPA) 0.5g-5g 或 2.5g

[0166] 二十二碳六烯酸 (DHA) 0.5g-5g 或 2.5g

[0167] 铁 0.1mg-5mg 或 2.5mg

[0168] g) 制备包含下述组分的组合物 (数值基于 100mL,除非另有指定) :

[0169] 二十碳五烯酸 (EPA) 0.5g-5g 或 2.5g

[0170] MCTs 5g-50g 或 25g

[0171] 铁 0.1mg-5mg 或 2.5mg

[0172] h) 制备包含下述组分的组合物 (数值基于 100mL,除非另有指定) :

[0173] 二十二碳六烯酸 (DHA) 0.5g-5g 或 2.5g

[0174] MCTs 5g-50g 或 25g

[0175] 铁 0.1mg-5mg 或 2.5mg

[0176] i) 制备包含下述组分的组合物 (数值基于 100mL,除非另有指定) :

[0177] 二十碳五烯酸 (EPA) 0.5g-5g 或 2.5g

[0178] 二十二碳六烯酸 (DHA) 0.5g-5g 或 2.5g

[0179] MCTs 5g-50g 或 25g

[0180] 铁 0.1mg-5mg 或 2.5mg

[0181] j) 制备包含下述组分的组合物（数值基于 100mL，除非另有指定）：

[0182] 高纯度鱼油 5g-50g 或 25g

[0183] MCTs 5g-50g 或 25g

[0184] k) 制备包含下述组分的组合物（数值基于 100mL，除非另有指定）：

[0185] 高纯度鱼油 5g-50g 或 25g

[0186] 铁 0.1mg-5mg 或 2.5mg

[0187] 1) 制备包含下述组分的组合物（数值基于 100mL，除非另有指定）：

[0188] 高纯度鱼油 5g-50g 或 25g

[0189] MCTs 5g-50g 或 25g

[0190] 铁 0.1mg-5mg 或 2.5mg

[0191] 实施例 3：制备**Omegaven®**。

[0192] 制备乳液**(Omegaven®)**，其包含下述组分（数值基于 100mL，除非另有指定）：

[0193]

高纯度鱼油	**10.0 g**
含有:	
二十碳五烯酸(EPA)	**1.25 g - 2.82 g**
二十二碳六烯酸(DHA)	**1.44 g - 3.09 g**
肉豆蔻酸	**0.1 g - 0.6 g**
棕榈酸	**0.25 g - 1.0 g**
棕榈油酸	**0.3 g - 0.9 g**

[0194]

硬脂酸	0.05 g - 0.2 g
油酸	0.6 g - 1.3 g
亚油酸	0.1 g - 0.7 g
亚麻酸	≤0.2 g
十八碳四烯酸	0.05 g - 0.65 g
二十碳烯酸	0.05 g - 0.3 g
花生四烯酸	0.1 g - 0.4 g
二十二碳烯酸	≤0.15 g
二十二碳五烯酸	0.15 g - 0.45 g
dl-α-生育酚	0.015 g - 0.0296 g
甘油	2.5 g
纯化的卵磷脂	1.2 g
总能量	470 kJ / 100 mL; 112 kcal / 100 mL
pH	7.5 - 8.5
滴定酸	< 1 mmol HCl/L
摩尔渗透压浓度	308 - 367 mosm/kg

[0195] 油酸钠，氢氧化钠和注射用水用作赋形剂。

[0196] 实施例 4 :静脉内给予包含 EPA 和 DHA 的组合物。

[0197] 在结直肠癌患者中的基于 5-FU 的辅助化学疗法的周期开始之前，进行 **Omegaven®** 的连续静脉内给予 2 天和 1 天。用于患者的化学疗法方案是所谓的 FOLFOX 方案。**Omegaven®** 以 2mL 每 kg 患者体重每天的剂量给予（也参见图 1 和 3）。

[0198] 在各情况下，**Omegaven®** 的静脉内给予在包含 12 个周期的化学疗法的周期开始之前进行。**Omegaven®** 在各 12 个周期之前给予。每个周期之后是多天的治疗间歇，期间患者不接受任意化疗药物，并且其持续直至化学疗法的下一周期开始。在各情况下，**Omegaven®** 在周期开始之前给予，也即在治疗间歇期间给予。

[0199] 根据 FOLFOX 方案，进行 **Omegaven®** 的连续静脉内给予 2 天、1 天，并且在结直肠癌患者中的基于 5-FU 的辅助化学疗法周期开始的那天进行。在化学疗法周期开始那天的给予在周期开始之前 3 小时进行，并且不晚于在周期开始之前 1 小时完成。**Omegaven®** 以 2mL 每 kg 患者体重每天的剂量给予（也参见图 2）。

[0200] 实施例 5：调查包含 EPA 和 DHA 的组合物对化学疗法效力的影响以及对化学疗法 - 诱导在人类结直肠癌小鼠模型中的不良作用的影响。

[0201] 实验使用雌性 NMRI nu/nu 小鼠 (Elevage Janvier，Le Genest St Isle，法国)，鼠龄 7 至 8 周，体重约 25g。在收到后，向动物注射 $2x10^6$ 个细胞 /0.1mL 的人类结直肠 - 癌症细胞系 LS174T，并且在隔离笼中在标准化、经定义的不含病原物的条件下保持 2 周；使用高压消毒的褥草和饲料。

[0202] 在接种肿瘤细胞 2 周之后，将具有约 $30mm^3$ 肿瘤的小鼠分入各个实验组。这样进行分组，使得各组间存在可比拟的平均肿瘤体积。

[0203] 在各情况下，在用 5-FU 处理开始之前 48 小时和 24 小时，组 A 动物接受静脉内输注 **Omegaven®** (2mL 每 kg 体重每天；相当于 60μL **Omegaven®** 每 200μL 盐水，在体重 30g 的情况下)。注射经由尾静脉进行。除了 48 小时和 24 小时的输注 **Omegaven®** 之外，组 B 动物还在用 5-FU 处理开始之前接受额外的 **Omegaven®** 输注 3 小时。在各情况下，在用 5-FU 处理开始 48 小时和 24 小时之前，对照组 C 动物以适当剂量接受静脉内输注 **Lipovenös®**。在各情况下，在用 5-FU 处理开始 24 小时和 48 小时之后，对照组 D 动物接受静脉内输注 **Omegaven®** (2mL 每 kg 体重每天)。用 5-FU 的处理 (50mg 每 kg 体重每天) 通过腹腔内注射进行 7 个连续天。

[0204] 对化学疗法的效力的影响：

[0205] 用测径器测量 3 个正交肿瘤直径，肿瘤生长通过下式确定

[0206] 肿瘤体积 =4π/3x(长度 /2x 宽度 /2x 高度 /2)

[0207] 每 2 天进行测量。对照动物的初始肿瘤体积，计算肿瘤的体积变化。

[0208] 经显示，与组 C 和组 D 动物相比，组 A 和组 B 动物具有更低的平均肿瘤体积。与组 A 相比，在组 B 动物中观察到肿瘤体积缩小的趋势。

[0209] 此外，于实验结束时在某些动物中确定 [^{125}I] 在各种组织中的掺入：研究在用饮用水中的碘化钾和高氯酸盐预处理 2 天 (为了抑制放射性碘向胸腺和胃中的摄取) 和一次性静脉内注射 250KBq 的 [^{125}I] 之后的放射性分布。在注射 24 小时之后，通过 CO_2 吸入处死动物，在 γ 计数器 (Cobra QC5002，Packard，US) 中测量肿瘤中和各种器官 (肺、心脏、肝、胃、小肠、大肠、脾、肾) 中的放射性。记录器官重量。

[0210] 基于比较各组动物的肿瘤中观察到的平均 [^{125}I] 掺入，明显有利的是在化学疗法 (组 A、组 B) 开始之前给予 Omegaven。

[0211] 对化学疗法不良作用的影响：

[0212] 为了研究含 EPA 和 DHA 的组合物 **(Omegaven®)** 对使用 5-FU 的化学疗法的情况中所发生的不良作用的影响，在用 5-FU 处理结束时，记录如上所述处理的某些动物的各种参数，这些参数包括肝重量，肝匀化物中的 PEG_2 活性 (二环 -PEG2 酶免疫测定试剂盒；Cayman Chemical，Ann Abor，MI，USA)，和动物肠道的变化程度 (在苏木精明矾和曙红染色后，检查福尔马林固定的、石蜡包埋的组织学制备物的隐窝高度和凋亡数)，和血液计数的变化 (在 Cell-Dyn3500R 上确定单独细胞血液组分的细胞计数)。

[0213] 组 A 和组 B 动物的肝重量高于组 C 动物的那些，并且动物具有较低的 PGE_2 相对含

量。与对照组 C 比较，组 A 和组 B 动物中正常肠粘膜的隐窝结构和细胞结构发生较少变化。与对照组 C 动物比较，组 A 和组 B 动物具有更有利的血液计数，其更接近正常值。

[0214] 实施例 6 ：调查 EPA 和 DHA 对人类结直肠细胞体外辐射敏感性的影响。

[0215] 在 Dulbecco 修饰的 Eagle 培养基 (DMEM，产品号 D5030，Sigma Chemie AG，Buchs，瑞士）中培养 HT-29 结直肠癌症细胞 (ATCC 编号 HTB-38)，上述培养基补充有 10% 热灭活的胎牛血清 (FBS)，1g/L D- 葡萄糖，3.7g/L 碳酸氢钠和 0.1g/L 青霉素 - 链霉素（全部添加剂来自 Life Technologies Inc.，Grand Island，NY)。在 37℃于含 5%CO_2 的加湿气氛中，培养细胞，并且通过每周传代 2 次保持于指数生长阶段。用 MycoAlert 检测试剂盒（产品号 LT07-118，Cambrex，Verviers，比利时）测试培养物的支原体感染。

[0216] 在 15- 天克隆形成性实验中检查用 0μM、20μM、50μM 或 100μM DHA 或 EPA 预处理 HT-29 细胞 2 天 (48 小时）并于 0Gy、2Gy、4Gy 或 6Gy 辐射细胞的细胞毒性效果。

[0217] 为此，将细胞的培养基替换为含有有关浓度 (0μM，20μM，50μM 或 100μM) 的 DHA 或 EPA 的培养基。将对照在不含 EPA 和不含 DHA 的培养基中培养。在各种培养基中培养细胞 48 小时，然后在 X 射线 6MV 设备中用 0Gy（对照）、2Gy、4Gy 或 6Gy 的单独辐射剂量辐射。然后，通过胰酶消化 (1x 胰蛋白酶 -EDTA，Life Technologies Inc.，Grand Island，NY) 从培养容器中脱除细胞、再悬浮并且计数。随后，根据标准方案系列稀释细胞，并且以导致形成约 200 个菌落的细胞计数接种于含 10mL 细胞培养基的 100x20mm 细胞培养皿中。在 37℃温育 14 天之后，将容器用磷酸 - 缓冲盐水 (PBS，Life Technologies Inc.，Grand Island，NY) 洗涤，固定，并用甲醇 / 冰乙酸 (3:1，v/v) 中的 0.5% 晶紫溶液 **(Kristallviolettlösung)** 染色。参照未处理对照计算存活细胞分数 (S/S0)。

[0218] 实验结果（参见图 4) 指出 20μM 至 100μM 剂量的 ω-3 脂肪酸 DHA 和 EPA 与 2 至 6Gy 的辐射存在增效效果（参见图 4)。

[0219] 实施例 7 ：调查 EPA 和 DHA 对癌症细胞系体外辐射敏感性的影响。

[0220] 在 Dulbecco 修饰的 Eagle 培养基 (DMEM，产品号 D5030，Sigma Chemie AG，Buchs，瑞士）中培养人类癌症细胞系 (HT-29 ；ATCC 编号 HTB-38)，其中补充有 10% 热灭活的胎牛血清 (FBS)，1g/L D- 葡萄糖，3.7g/L 碳酸氢钠和 0.1g/L 青霉素 - 链霉素（全部添加剂来自 Life Technologies Inc.，Grand Island，NY)。在 37℃与含 5%CO_2 的加湿气氛中培养细胞，并且通过每周传代 2 次保持于指数生长阶段。用 MycoAlert 检测试剂盒（产品号 LT07-118，Cambrex，Verviers，比利时）测试培养物的支原体感染。

[0221] 在 15- 天克隆形成性实验中，检查用 DHA、EPA、MCTs 和铁处理细胞并于 0Gy、2Gy、4Gy 或 6Gy 辐射细胞的细胞毒性效果。

[0222] 首先，确定在辐射之前用 0μM、20μM、50μM 或 100μM DHA 或 EPA 处理细胞 (A) 相比在辐射之后处理细胞 (B) 的影响。同样辐射未用处理 EPA 或 DHA 的细胞，其充当对照 (C)。

[0223] 在辐射之前用 EPA 或 DHA 处理细胞 (A) 的情况下，将细胞培养基替换为含有关浓度 (0μM，20μM，50μM 或 100μM) 的 DHA 或 EPA 的培养基。在培养基中培养细胞 48 小时，然后在 X 射线 6MV 设备中用 0Gy（对照），2Gy，4Gy 或 6Gy 的单独辐射剂量进行辐射。

[0224] 在辐射之后用 EPA 或 DHA 处理细胞 (B) 的情况下，并且在对照细胞 (C) 的情况，在辐射之前 48 小时进行变换培养基 ；细胞接受普通培养基。在 48 小时之后，在 X 射线 6MV 设

备中将细胞用 0Gy（对照），2Gy，4Gy 或 6Gy 的单独辐射剂量辐射。

[0225] 在辐射之后，通过胰酶消化 (1x 胰蛋白酶 -EDTA，Life Technologies Inc.，Grand Island，NY) 从培养容器脱除细胞，再悬浮并且计数。随后根据标准方案系列稀释细胞，并以导致形成约 200 个菌落的细胞计数接种于含 10mL 培养基的 100x20mm 细胞培养碟中。组 A 和组 C 细胞接种于普通培养基中，而组 B 细胞接种于含有有关浓度 (0μM，20μM，50μM 或 100μM) 的 DHA 或 EPA 的培养基中。

[0226] 在 48 小时之后，对全部细胞进行培养基变换，其后将全部细胞在普通培养基中培养。

[0227] 在 37℃温育共 14 天之后，将容器用磷酸缓冲盐水 (PBS，Life Technologies Inc.，Grand Island，NY) 洗涤，固定，并用甲醇 / 冰乙酸 (3:1，v/v) 中的 0.5% 晶紫溶液染色。参照未处理对照，计算存活细胞分数 (S/S0)。

[0228] 经显示，在辐射之前用 EPA 或 DHA 处理 (A) 的情况下，与未处理对照 (C) 和在辐射之后处理的细胞 (B) 相比形成较少的菌落，并且形成的菌落更小。存活细胞分数也更小。

[0229] 类似地用其它肿瘤细胞系（结直肠癌细胞系、乳腺癌细胞系和肺癌细胞系）进行实验。在这些细胞系中同样观察到，用 EPA 或 DHA 预处理与用 EPA 或 DHA 后处理相比具有更高的细胞毒性效果。

[0230] 实施例 8：给予**Omegaven®**对辐射的体内效力和不良作用的影响

[0231] 在实验的第一部分，研究**Omegaven®**对辐射在雌性 Balb/c 裸鼠 (Elevage Janvier，Le Genest St Isle，法国）中的效力的影响。使用 6 至 8 周龄且体重约 25g 的动物。在收到之后，向动物皮下注射 $4x10^6$ 个细胞 /0.1mL 的人类结直肠癌症细胞系 HT29，并且在隔离笼中在标准化、经定义的不含病原物的条件下保持 2 周；使用高压消毒的褥草和饲料。

[0232] 在接种肿瘤细胞和肿瘤生长之后，将小鼠分入各实验组。这样进行划分，使得各组中存在可比拟的平均肿瘤体积。在各情况下，在辐射开始之前 48 和 24 小时，组 A 接受静脉内输注**Omegaven®** (2mL 每 kg 体重每天；相当于 60μL **Omegaven®**每 200μL 盐水，在体重 30g 的情况下）。注射经由尾静脉进行。除了 48 小时和 24 小时的输注**Omegaven®**之外，组 B 动物还在辐射开始之前 3 小时接受额外的输注**Omegaven®**。在各情况下，在辐射开始之前 48 小时和 24 小时，对照组 C 动物以适当剂量接受静脉内输注**Lipovenös®**。在各情况下，在辐射开始之后 24 小时和 48 小时，对照组 D 动物接受静脉内输注**Omegaven®** (2mL 每 kg 体重每天）。通过于 7.5Gy 辐射两次进行对肿瘤的辐射。

[0233] 对辐射效力的影响：

[0234] 用测径器测量肿瘤的 3 个正交直径，通过下式确定肿瘤生长：

[0235] 肿瘤体积 =4π/3x（长度 /2x 宽度 /2x 高度 /2）

[0236] 每 2 天进行测量。参照动物的初始肿瘤体积，计算肿瘤体积的变化。

[0237] 经显示，组 A 和组 B 动物与组 C 和组 D 动物相比具有较低的平均肿瘤体积。与组 A 相比，在组 B 动物中观察到肿瘤体积缩小的倾向。

[0238] 在实验的第二部分，研究**Omegaven®**对辐射的不良作用的影响。如上所述

地保持所用的雌性 C57 黑色小鼠。在各情况下，在辐射开始之前 48 和 24 小时，组 A 动物接受静脉内输注 **Omegaven®**（2mL 每 kg 体重每天；相当于 60μL **Omegaven®**每 200μL 盐水，在体重 30g 的情况下）。注射经由尾静脉进行。除了 48 小时和 24 小时的输注 **Omegaven®**之外，组 B 动物在辐射开始之前 3 小时还接受额外的输注 **Omegaven®**。在各情况下，在辐射开始之前 48 小时和 24 小时，对照组 C 动物以适当剂量接受静脉内输注 **Lipovenös®**。在各情况下，在辐射开始之后 24 小时和 48 小时，对照组 D 动物接受静脉内输注 **Omegaven®**（2mL 每 kg 体重每天）。于 16.5Gy 的单独剂量，进行对动物的辐射。在此，用铅板防护动物，使得动物的鼻口部经受选择性的辐射。

[0239] 在辐射之后，记载所发生的不良作用（表皮和粘膜的反应、水肿、体重减轻），并且比较各组。记录的参数包括肿胀度，发红度，结痂形成。

[0240] 经显示，相比组 C 动物，组 A 和组 B 动物发展的化学疗法的不良作用程度更轻。不良作用的程度低于组 D 动物情况下观察到的那些。实验显示了给予 **Omegaven®** 的保护性效果，并且在辐射之前给予 **Omegaven®** 的效果特别显著。

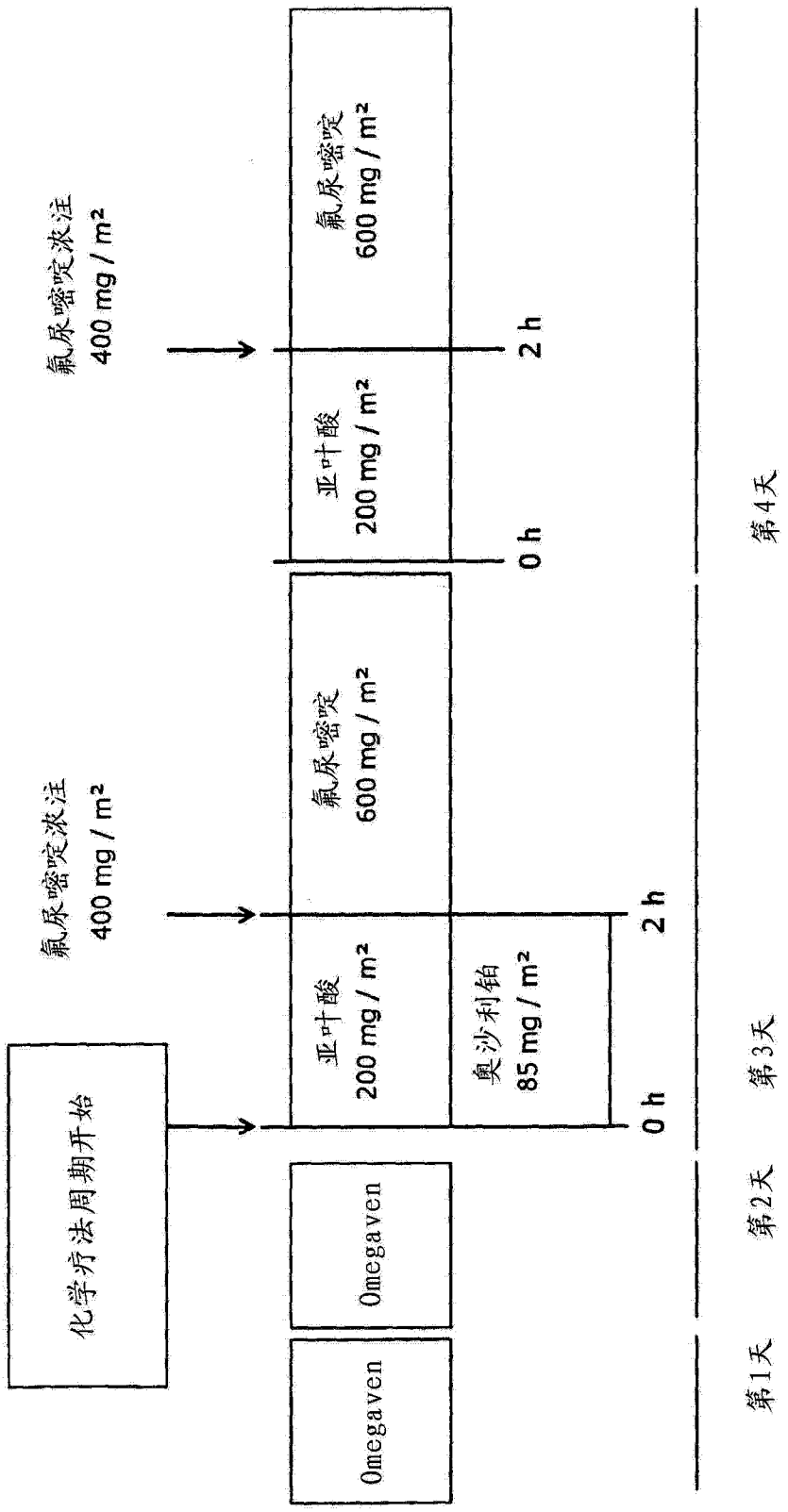
化学疗法周期开始
Omegaven
Omegaven
亚叶酸
200 mg / m²
奥沙利铂
85 mg / m²
0 h
2 h
氟尿嘧啶浓注
400 mg / m²
氟尿嘧啶
600 mg / m²
亚叶酸
200 mg / m²
0 h
2 h
氟尿嘧啶浓注
400 mg / m²
氟尿嘧啶
600 mg / m²
第1天
第2天
第3天
第4天

图 1

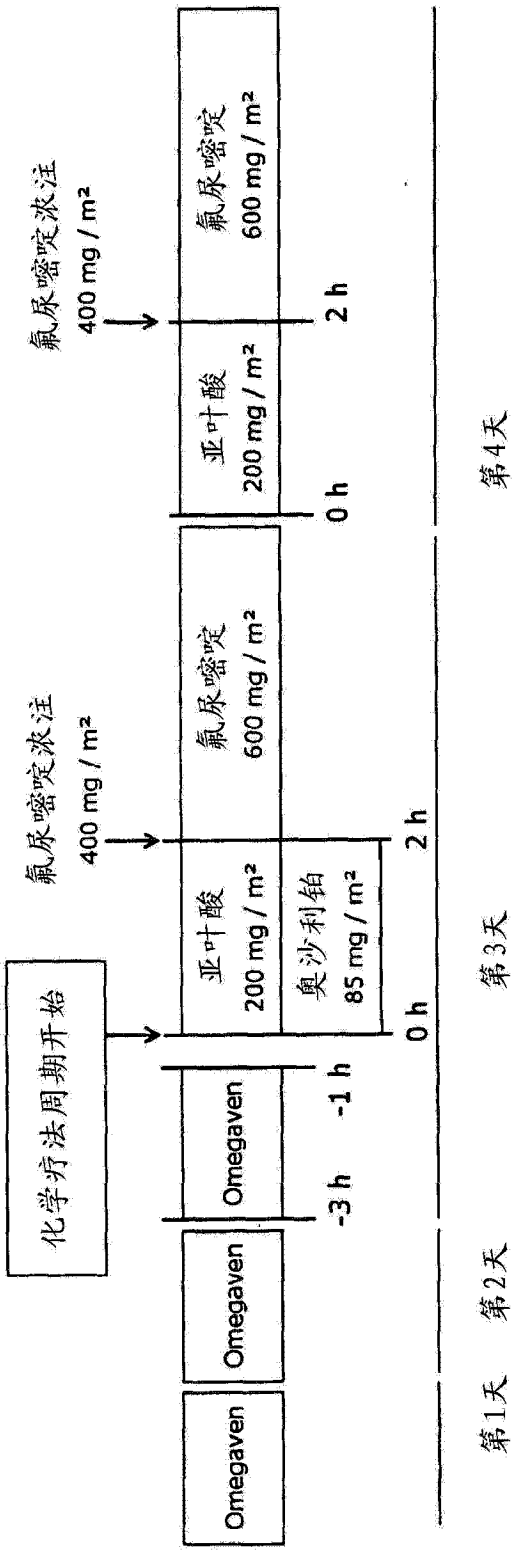
化学疗法周期开始
Omegaven
Omegaven
Omegaven
-3 h
-1 h
0 h
2 h
0 h
2 h
第1天
第2天
第3天
第4天
氟尿嘧啶浓注
400 mg / m²
氟尿嘧啶浓注
400 mg / m²
亚叶酸
200 mg / m²
奥沙利铂
85 mg / m²
氟尿嘧啶
600 mg / m²
亚叶酸
200 mg / m²
氟尿嘧啶
600 mg / m²

图 2

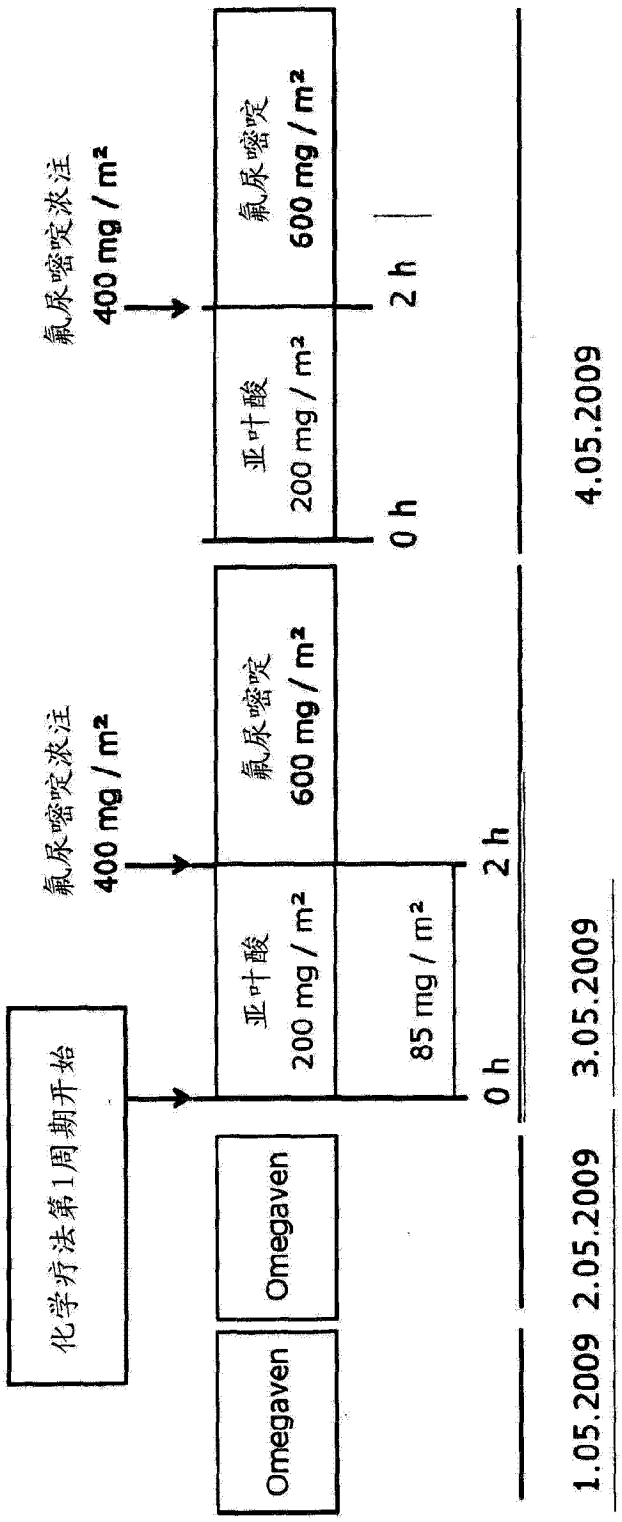
化学疗法第1周期开始
Omegaven
Omegaven
亚叶酸
200 mg / m²
85 mg / m²
氟尿嘧啶
600 mg / m²
氟尿嘧啶浓注
400 mg / m²
0 h
2 h
亚叶酸
200 mg / m²
氟尿嘧啶
600 mg / m²
氟尿嘧啶浓注
400 mg / m²
0 h
2 h
1.05.2009
2.05.2009
3.05.2009
4.05.2009

图 3(1)

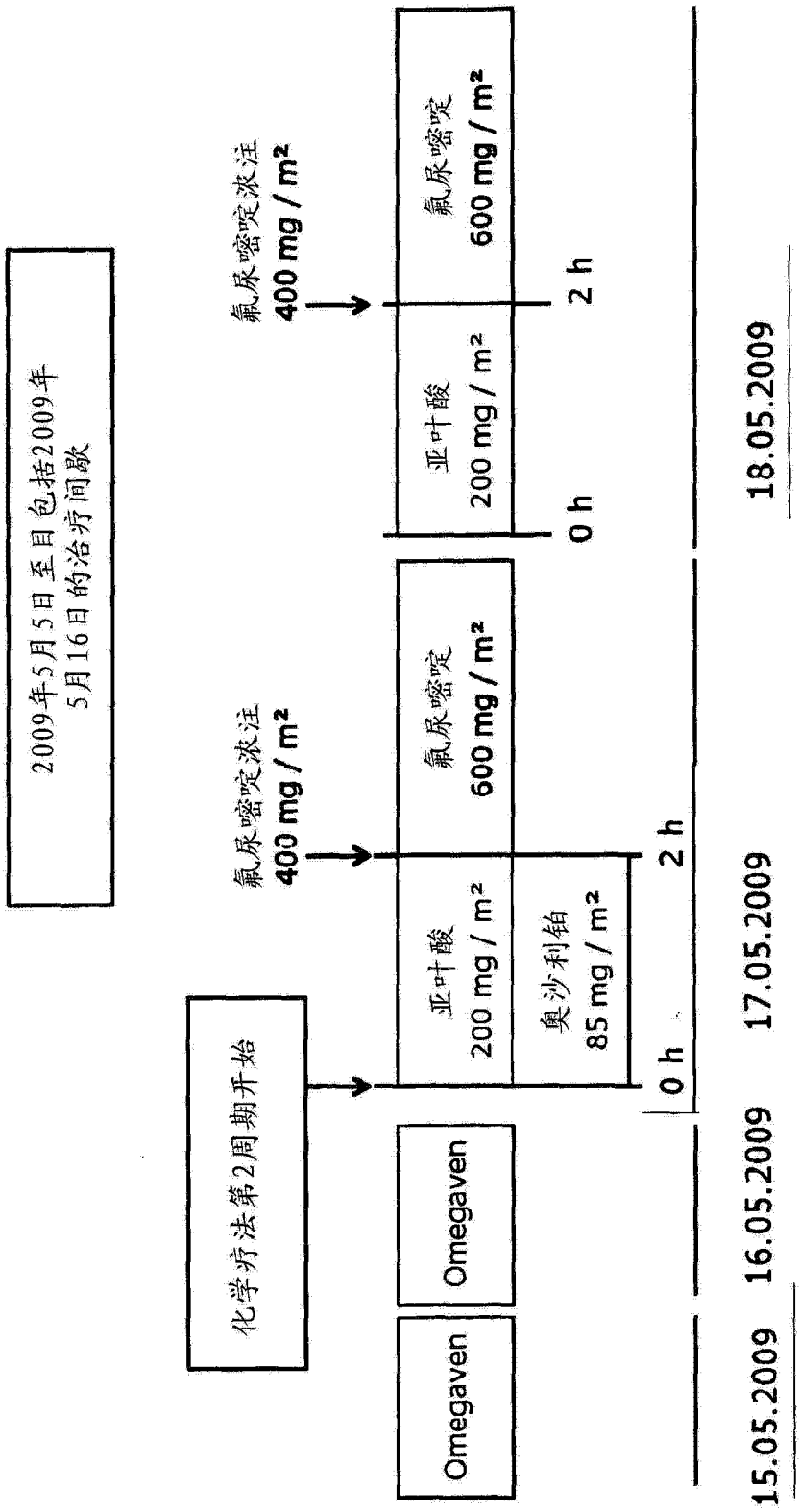
2009年5月5日至目包括2009年
5月16日的治疗间歇
化学疗法第2周期开始
Omegaven
Omegaven
亚叶酸
200 mg / m²
奥沙利铂
85 mg / m²
氟尿嘧啶浓注
400 mg / m²
氟尿嘧啶
600 mg / m²
0 h
2 h
亚叶酸
200 mg / m²
氟尿嘧啶浓注
400 mg / m²
氟尿嘧啶
600 mg / m²
0 h
2 h
15.05.2009
16.05.2009
17.05.2009
18.05.2009

图 3(2)

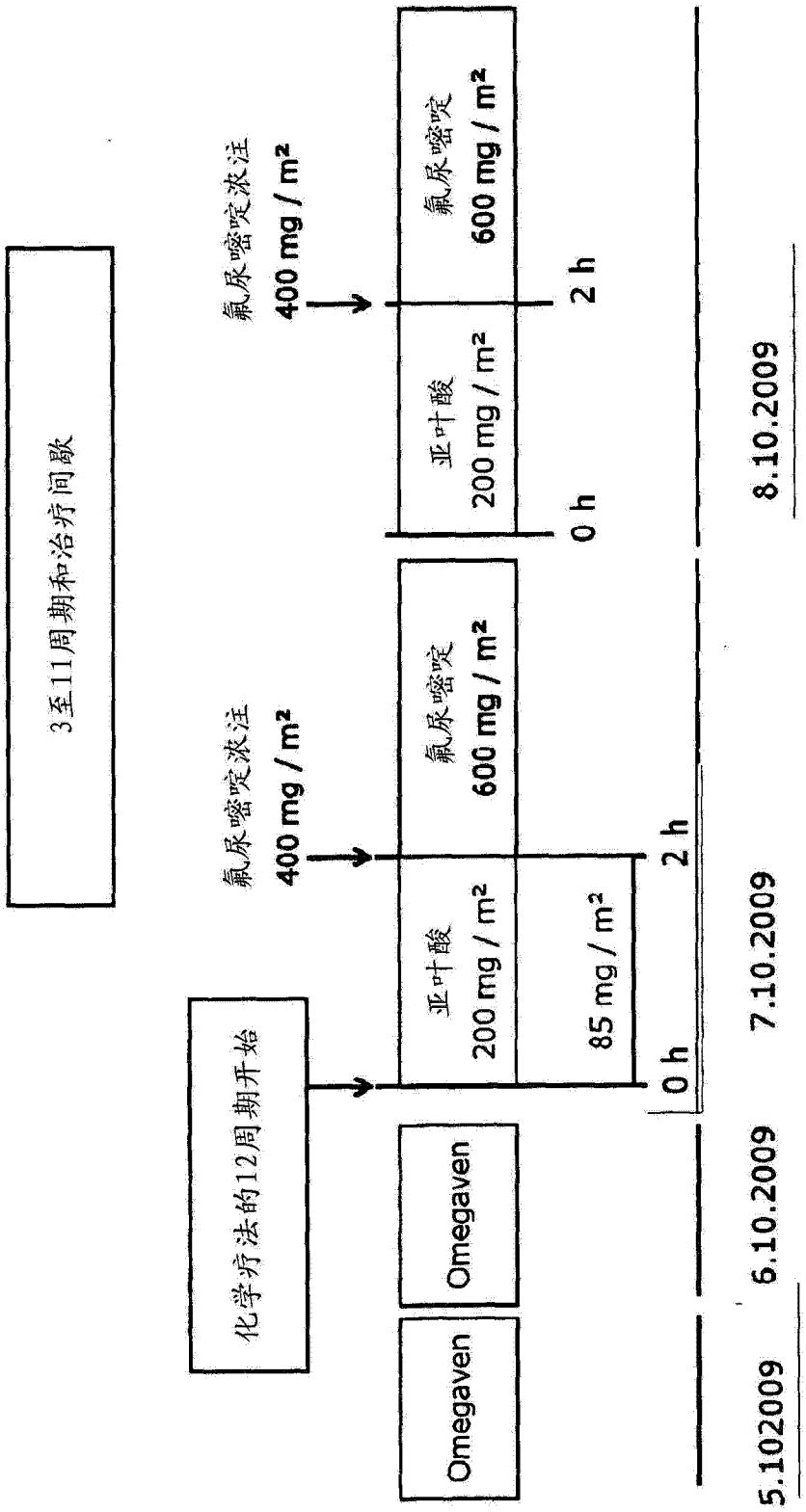
3至11周期和治疗间歇
化学疗法的12周期开始
氟尿嘧啶浓注
400 mg / m²
亚叶酸
200 mg / m²
氟尿嘧啶
600 mg / m²
85 mg / m²
0 h
2 h
Omegaven
Omegaven
氟尿嘧啶浓注
400 mg / m²
亚叶酸
200 mg / m²
氟尿嘧啶
600 mg / m²
0 h
2 h
5.102009
6.10.2009
7.10.2009
8.10.2009

图 3(3)

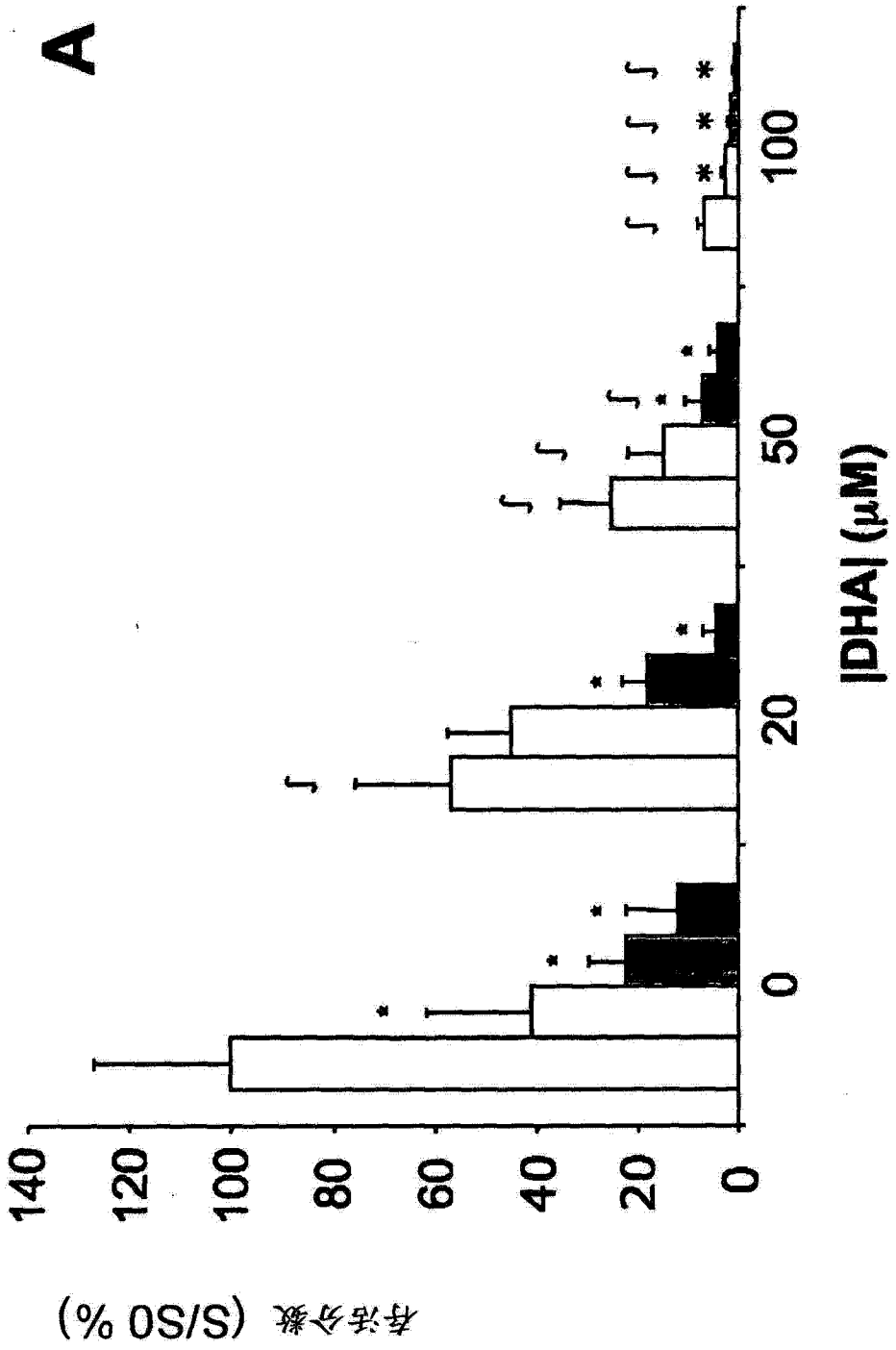

图 4(1)

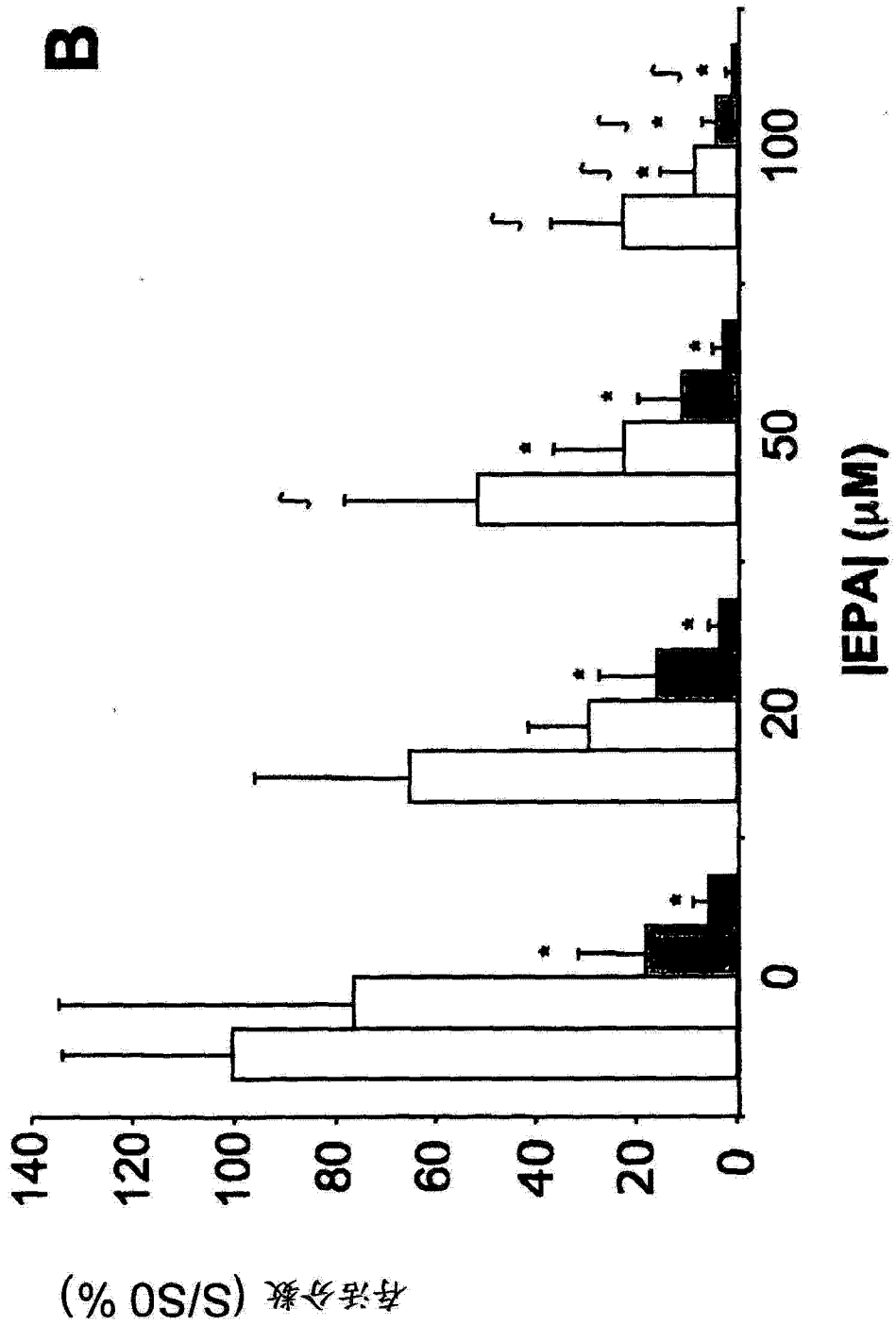

图 4(2)