

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 9/127

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99801424.9

[43]公开日 2000年11月29日

[11]公开号 CN 1275076A

[22]申请日 1999.6.29 [21]申请号 99801424.9

[30]优先权

[32]1998.7.1 [33]US [31]09/108509

[86]国际申请 PCT/US99/14986 1999.6.29

[87]国际公布 WO00/01366 英 2000.1.13

[85]进入国家阶段日期 2000.4.24

[71]申请人 尼奥法姆公司

地址 美国伊利诺伊州

[72]发明人 A·拉赫曼

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 温宏艳

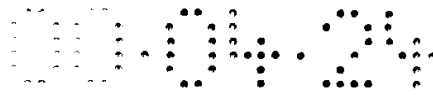
权利要求书 3 页 说明书 11 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 脂质体包封的紫杉烷的给药方法

[57]摘要

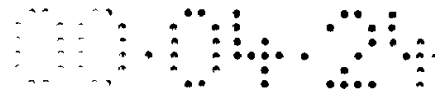
提供脂质体包封的紫杉烷或其抗肿瘤衍生物或者它们的混合物,将其用来进行治疗癌症的临床改进方法。脂质体包封的紫杉醇使得可以在少于一小时内给予患者(特别是给予人类患者)而无实质的毒性。

ISSN 1008-4274

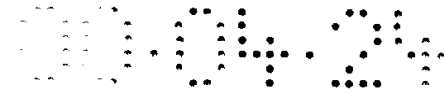


权 利 要 求 书

1. 对于需要用紫杉烷(taxane)治疗的患者给予紫杉烷的方法, 该方法包括在少于一小时内以大约 75 至 300 mg/m² 的量给予药用组合物, 其中所述药用组合物为脂质体包封的紫杉烷或其抗肿瘤衍生物。
5
2. 权利要求 1 的方法, 其中所述紫杉烷选自紫杉醇、7-表紫杉醇、t-乙酰基紫杉醇、10-脱乙酰基-紫杉醇、10-脱乙酰基-7-表紫杉醇、7-木糖基紫杉醇、10-脱乙酰基-7-戊二酰基紫杉醇、7-N,N-二甲基甘氨酸紫杉醇、7-L-丙氨酰紫杉醇、taxotere 和它们的混合物。
- 10 3. 权利要求 1 的方法, 其中所述药用组合物另外包括药学上可接受的赋形剂。
 4. 权利要求 1 的方法, 其中所述药用组合物另外包括心磷脂。
 5. 权利要求 4 的方法, 其中所述心磷脂选自天然心磷脂和合成心磷脂。
- 15 6. 权利要求 1 的方法, 其中所述紫杉烷的所述量为大约 75 mg/m²。
 7. 权利要求 1 的方法, 其中所述紫杉烷的所述量为大约 135 mg/m²。
 8. 权利要求 1 的方法, 其中所述紫杉烷的所述量为大约 175
20 mg/m²。
 9. 权利要求 1 的方法, 其中所述紫杉烷的所述量为大约 250 mg/m²。
 10. 权利要求 1 的方法, 其中所述紫杉烷的所述量为大约 300 mg/m²。
- 25 11. 权利要求 1 的方法, 其中所述患者患有卵巢癌、乳腺癌、肺癌或其它肿瘤。
 12. 权利要求 1 的方法, 其中所述脂质体包封的紫杉烷通过静脉输注给药。



13. 权利要求 12 的方法, 其中所述脂质体包封的紫杉烷在 45 分钟内给药。
14. 权利要求 12 的方法, 其中所述脂质体包封的紫杉烷的所述给药每 21 天至少重复一次。
- 5 15. 权利要求 1 的方法, 其中所述脂质体包封的紫杉烷的所述给药通过腹膜内给予患有癌症的患者。
16. 权利要求 15 的方法, 其中所述脂质体包封的紫杉烷的所述给药通过腹膜内给予患有结肠癌的患者。
17. 用紫杉烷对人治疗的方法, 该方法包括迅速给予人大量的脂质体紫杉烷而不引起显著的毒性反应。
- 10 18. 权利要求 17 的方法, 其中所述脂质体紫杉烷通过静脉给予。
19. 权利要求 17 的方法, 其中所述脂质体紫杉烷作为单一药物给药而不需要通过类固醇、抗组胺药物或其它的治疗药物预先治疗。
20. 权利要求 17 的方法, 该方法不引起实质的非血液学毒性。
- 15 21. 权利要求 17 的方法, 该方法不引起实质的过敏反应。
22. 权利要求 17 的方法, 其中脂质体紫杉烷的大剂量范围为大约 75 至 300 mg/m²。
23. 权利要求 17 的方法, 其中脂质体紫杉烷的大剂量范围为大约 90 至 300 mg/m²。
- 20 24. 权利要求 17 的方法, 其中脂质体紫杉烷的大剂量范围为大约 135 至 300 mg/m²。
25. 权利要求 17 的方法, 其中脂质体紫杉烷的大剂量范围为大约 175 至 300 mg/m²。
26. 权利要求 17 的方法, 其中脂质体紫杉烷的大剂量范围为大约 175 至 250 mg/m²。
- 25 27. 权利要求 17 的方法, 其中所述脂质体紫杉烷的大剂量为大约 250 mg/m²。
28. 权利要求 17 的方法, 其中所述脂质体紫杉烷在少于 3 小时



内迅速给药。

29. 权利要求 17 的方法，其中所述脂质体紫杉烷在少于 1 小时内迅速给药。

5 30. 权利要求 17 的方法，其中所述脂质体紫杉烷在大约 45 分钟内迅速给药。

31. 权利要求 17 的方法，它还包括了重复迅速给予人大量的脂质体紫杉烷而不引起实质的血液学和非血液学毒性的步骤。

32. 权利要求 31 的方法，其中所述重复步骤在 21 天发生。

10 33. 用紫杉烷治疗人的方法，它包括在大约 45 分钟内静脉给予人大约 175 至 300 mg/m² 的脂质体紫杉烷制剂，当在大约 45 分钟内给药时该制剂具有至少大约 300 mg/m² 的剂量限度毒性(dose limiting toxicity)。



说明书

脂质体包封的紫杉烷的给药方法

5

本发明技术领域

本发明涉及给予脂质体包封的紫杉烷(taxane)的方法。

本发明背景

10

已知紫杉烷类如紫杉醇作为用于患有如卵巢癌和乳腺癌疾病的患者的抗肿瘤药物的用途。另外，当与放射疗法联合使用时紫杉醇作为协同作用药物已经显示出临床有效性。因为紫杉醇显示出微管稳定作用而不是微管拆散作用，所以紫杉醇具有独特的作用机制和广谱的抗癌活性。

15

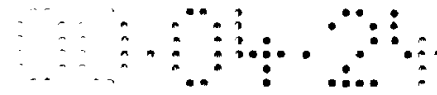
然而，紫杉醇在水中具有极低的溶解性，这使得难以提供适宜的剂型。目前，在含有以 50:50 (vol/vol) 比例存在的 Cremophor EL (聚乙氧基化蓖麻油) 和乙醇的载体中制备紫杉醇并且以此给药。给予人类之前将该溶液在盐水中以 1:10 进行稀释。一旦在盐水溶液中稀释后，紫杉醇的稳定性相当地低。在 24 小时内该药降解，因此患者的剂量控制变得非常困难。因为该药从稀释液中沉淀出来，所以用联机(on-line)滤器将该药输注给予患者。

20

在临床试验中，人们遇到的一贯问题就是类过敏反应、呼吸困难、血压过高和面部潮红。当使用该药时，剂量限度毒性(dose-limiting toxicity)为抑制骨髓，这使患者住院成为必需。

25

防止紫杉醇的心脏毒性和类过敏反应的尝试已经包括依靠抗组胺药物和皮质类固醇预先对患者进行治疗，并且包括通过把输注时间从 6 小时延长至 24 小时。U.S. 专利第 5,621,001 号(Canetta 等)公开了用延长输注时间来减少外周神经毒性症状的方法，同时在患有卵巢癌并经历紫杉醇治疗的患者中保持抗肿瘤作用。该方法包括在大约 24 小时期间内给予大约 135 mg/m² 的紫杉醇。在先前给药后大约



21 天至少重复给予紫杉醇一次。

U.S.专利第 5,665,761 号(Canetta 等)公开了给予紫杉醇之前的预先治疗阶段。所述'761 提供在患者接受了预先治疗以减轻或减少过敏反应之后在少于 6 小时期间输注紫杉醇，优选为大约 3 小时，使用的剂量在大约 135 mg/m² 和大约 275 mg/m² 之间，优选为大约 135 mg/m² 和大约 175 mg/m² 之间。例如，预先给予这些患者甍体药物、抗组胺药物和 H₂-拮抗剂足以至少有效地阻止了能够引起急性过敏反应的类过敏性休克和患者死亡。U.S.专利第 5,670,537 号(Canetta 等)也公开了用于患有对紫杉醇敏感的肿瘤如卵巢肿瘤的患者们的给药方法。

U.S.专利第 5,641,803 号公开了给予患者紫杉醇的方法，其中在大约 3 小时内给予约 135-175 mg/m² 的紫杉醇。这样一个期间声称用于部分克服以上提到的与短输注时间如一小时有关的问题，该方法已经用于常规的含有聚乙氧基化蓖麻油的紫杉醇制剂。

在所强调的关于常规的紫杉醇制剂的毒性情况的另一个尝试中，U.S.专利第 5,696,153 号建议使用给药方案即其中在 60 至 180 分钟内给予 45-120 mg/m² 的紫杉醇，在 21 天期间内给药多次，每一次输注通过在 4 至 5 天的间隔分开。

然而，即使采用延长输注时间和用抗组胺药物和皮质类固醇预先治疗患者这些措施，这些患者还是要经受经常是致命的严重毒性，不同的药物传递系统被用于增强药物的抗肿瘤细胞作用和/或降低全身毒性。脂质体是被开发来帮助抗肿瘤药物变得更为有效和更少的毒性的多种载体之一。“脂质体”为由围绕内部水溶性空间的脂质双层组成的紧密结构。

使用这样的脂质体包封的紫杉醇或者其抗肿瘤衍生物，U.S.专利第 5,648,090 号(Rahman 等)和 U.S.专利第 5,424,073 号(Rahman 等)提供了脂质体包封的紫杉醇用于治疗哺乳动物癌症的方法。该'090 和'073 专利公开了在哺乳动物宿主的癌细胞上通过给予该宿主治疗



有效量的脂质体的药用组合物调控多种耐药性(multidrug resistance)的方法, 该药用组合物包括形成脂质体的材料、心磷脂和像紫杉醇这样的药物或者紫杉醇的抗肿瘤衍生物或其混合物以及药学上可接受的赋形剂。

5 直到本发明为止, 最快的被大多数患者耐受的给药时间最适为3小时。因此需要在人癌患者中快速给予高浓度的紫杉烷而没有引起毒性反应的方法。这样的方法将改进紫杉烷疗法的有效性并缓解与先前已知的紫杉烷给药方法有关的不适和毒性。本发明就是提供这样的方法。

10

本发明概述

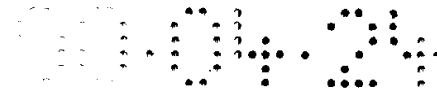
本发明提供了对于人类患者在短的时间内给予相对高浓度的紫杉烷的方法。例如, 紫杉烷能够在少于一小时内以大约75至300 mg/m²的量给予人类。紫杉烷或其抗肿瘤衍生物的独特脂质体制剂使这样的治疗更便利。该方法不需要预先给药, 如用抗过敏性的药物, 15 并且在人类患者基本不伴有毒性反应。因此本发明提供了用紫杉烷治疗癌症的改进的方法。

本发明的这些和其它的优点以及另外的发明特征将从这里提供的本发明描述中显而易见。

20 本发明可最好参照以下这些优选的实施方案的详细描述加以更好地理解。

优选实施方案的描述

25 本发明提供了将紫杉烷给予患者特别是需要用紫杉烷治疗的人类患者的方法。部分地, 本发明提供了用于紫杉烷到达宿主的传递系统, 其特征在于避免了紫杉烷的溶解性问题、改进了的紫杉烷稳定性、避免了类过敏反应和心脏毒性、大剂量或短暂输注给予紫杉烷的可能性而不是延长输注游离的紫杉烷、增加了紫杉烷的治疗效



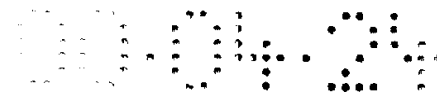
能和对癌细胞多种耐药性的调控。

5 该紫杉烷以脂质体包封的紫杉烷或其抗肿瘤衍生物的形式传递。任何适宜的紫杉烷或衍生物均能够用于本方法中。当以与该公开方法相一致的方法使用时，适宜的紫杉烷类提供了以上提及的益处。优选所述紫杉烷为紫杉醇。紫杉醇适宜的衍生物为 taxasm。其它适宜的紫杉烷为 7-表紫杉醇、t-乙酰基紫杉醇、10-脱乙酰基-紫杉醇、10-脱乙酰基-7-表紫杉醇、7-木糖基紫杉醇、10-脱乙酰基-7-戊二酰基紫杉醇、7-N,N-二甲基甘氨酸紫杉醇、7-L-丙氨酸紫杉醇、taxotere 和它们的混合物。

10 该药用组合物也可包括适宜的心磷脂。适宜的心磷脂可为从天然或合成来源得到的。该紫杉烷如紫杉醇使用该心磷脂包封在脂质体中。除了心磷脂以外，该紫杉烷可用磷脂酰胆碱和胆固醇包封在脂质体中。这些脂质体组合物提供了在脂质体中超过 90%包封率的药物。

15 该脂质体包封的紫杉烷能够通过任何适宜的方法制备。例如，该紫杉烷或其衍生物能够溶解于适宜的溶剂中。通常，适宜的溶剂为非极性的或弱极性的并且能够蒸发后不留下毒性残余物。适宜的溶剂包括这样的异溶剂(diverse solvent)如乙醇、甲醇、氯仿、丁醇或丙酮。心磷脂也能够溶解于如所描述的用于紫杉烷的适宜的溶剂中，并且该紫杉烷和心磷脂溶液能够混合。剩余的亲脂性材料能够溶解于适宜的溶剂中，其可为相同的或不同于含有紫杉烷的溶剂。该溶剂将具有低的极性如氯仿、丁醇或非极性溶剂如正己烷。该含有紫杉烷和心磷脂的溶剂混合物能够与含有剩余的亲脂性成分的溶液混合。

25 通过适宜的方法如通过冷冻干燥从该混合物中除去溶剂，得到干燥的含有药物的脂质薄膜。任选在惰性气体氛如 N₂ 氛中以这种形式贮存该混合物。该干燥的脂质薄膜能够在低温如 -20℃ 下贮存以用于延长脂质体水合和使用前的时间。



5 通过向该脂质薄膜加入任何适宜的溶液能够形成脂质体。一般而言，适宜的溶液为极性溶液，优选为盐水溶液。一旦加入该溶液，通过混合例如通过涡动能够形成脂质体。如果要求更小的脂质体如单层脂质体的话，则将该溶液超声。在某些方法中，适宜的制剂能够

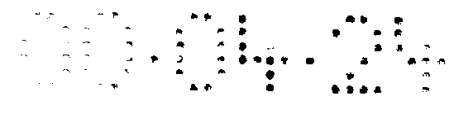
10 该脂质体为由围绕内部水溶性空间的脂质双层组成的紧密结构。通常，该脂质体可为中性的、负电荷或正电荷的脂质体。例如，带正电荷的脂质体能够从含有磷脂酰胆碱、胆固醇和硬脂酰胺的溶液中形成。例如，带负电荷的脂质体能够从含有磷脂酰胆碱、胆固醇和磷脂酰丝氨酸或更优选地为心磷脂的溶液中形成。其它的添加剂也可包含在该脂质体中以用来改变所生成的制剂的性质。例如，优选的制剂也包括 α -生育酚。

15 贮存条件可以变化。优选地，亲脂性成分的混合物作为干燥的脂质薄膜贮存在 -20°C 下。一旦水合，该药用组合物的脂质体悬浮液能够贮存，并且在缓冲的中性pH的盐水溶液中可以稳定数小时至数月，这依温度、紫杉醇的含量和磷脂成分而定。

20 其特征为药物对载体的高比例的该脂质体药物传递系统能够改变药物的药代动力学性质，以在更长的时间内维持该药物血浆浓度在增加的水平。就血浆中自由漂浮的紫杉烷类而言，脂质体制剂的生物可降解性和低的内在毒性和免疫原性减少了毒性。

25 本发明脂质体制剂提供了药物传递系统，其使得高浓度紫杉烷以相对稳定的形式输注并且在靶部位提供了持续的治疗效果。同时与先前已知相比维持低浓度的不溶性游离紫杉烷和最小的不良毒性反应。例如，与常规的紫杉醇相比较包封的紫杉醇的输注提供了较高的峰血浆浓度、在人体内该药物存在时间更长和具有更高的AUC(时间血浆浓度的“曲线下面积”测量值)。

本发明药用组合物能够在少于约3小时的期间内，优选在少于约一小时内并且最优选为45分钟，以至少50至300mg的活性化合



物/m² 哺乳动物宿主表面积的量给药，不引起大的毒性反应。例如，在 70 kg 的人体中，在大约 45 分钟内能够安全给予每公斤体重大约 0.5 至 5.0 mg 剂量的活性化合物。优选地，给予每公斤体重大约 1.0-3.0 mg 的活性化合物。或者，优选的量包括 75、135、175、250 和 300 mg /m²。

5

脂质体包封的紫杉烷对于克服接受化学治疗的癌细胞的多重耐药性方面具有实质有利的作用。通过使用本发明脂质体组合物，降低接受化学治疗的癌细胞发展对用于化学治疗方法中化学治疗药物如葱环糖苷的倾向是可能的。该方法包括根据给药方案给予宿主本发明脂质体包封的紫杉烷的药用组合物。

10

紫杉烷与其抗肿瘤衍生物可用于治疗任何形式的哺乳动物的癌症。这样的化合物被认为具有通过促进微管装配或者阻碍微管拆散过程的功能。紫杉烷与其抗肿瘤衍生物在治疗哺乳动物的淋巴癌、卵巢癌、乳腺癌、肺癌和结肠癌方面和特别是治疗人体中那些疾病方面具有特别有利的用途。

15

本发明脂质体组合物能够静脉、腹膜内给予哺乳动物体内特别是人体的独立部分如臂或腿或者在为人的情况下如手，或者能够直接注射进入肿瘤。

以下实施例进一步阐明本发明，但是，当然不应该构成对其范围的任何限制。

20

实施例 1

紫杉醇能够包封在心磷脂、磷脂酰胆碱、胆固醇和 α -生育酚的脂质体中。在这个实施例中描述的组合物提供了包封率超过 90% 的脂质体中的药物。在脂质体制剂中的紫杉醇可在室温下稳定数天并在 -20°C 下稳定至少 5 个月。在任何贮存温度下观察不到降解或沉淀的紫杉醇，并且根据本发明该制剂似乎理想地适宜于全身给药。

25

每 mg 紫杉醇脂质的比例为：

1.8 mg 心磷脂



9.0 mg 磷脂酰胆碱

3.0 mg 胆固醇

0.1 mg α -生育酚

该脂质体包封的紫杉醇能够使用以下方法进行制备。

5 把 8.89 公斤叔丁醇加至 12.0 升烧瓶中并加热至 40-45 $^{\circ}$ C。于搅拌直到溶解并在 40-45 $^{\circ}$ C 下加热下连续进行以下加入：3.412 克的 D- α -生育酚单琥珀酸酯(D- α -tocopheryl acid succinate)、205 克的鸡蛋磷脂酰胆碱、22.78 克紫杉醇、41.00 克的四肉豆蔻酰心磷脂、68.33 克的胆固醇。

10 通过 0.22 微米滤膜过滤该生成的溶液。该生成的滤液被灌装于无菌小瓶中，每一个小瓶含有大约 10.1 克的滤液。将该小瓶加塞并冷冻干燥。把它们贮存在-20 $^{\circ}$ C 下直到使用。

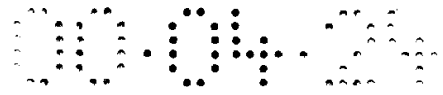
15 由该干燥的脂质薄膜制备脂质体，如果需要的话，用 25 ml 生理盐水溶液。使该混合物在室温下水合化大约 1 小时，其后将该小瓶涡动大约 1 分钟，并且在浴型超声波震荡器上以最大频率超声大约 10 分钟。将适当量的小瓶内容物转移至输注袋中并且按照本发明方法给患者输注。

实施例 2

20 以下研究证实大剂量紫杉烷能够迅速给予人类而基本上不诱发毒性反应。评价血液学毒性和非血液学毒性。另外，该研究用于测量人患者对在实施例 1 中描述的脂质体制剂的剂量限度毒性、最大耐受剂量和不能耐受剂量。

25 如在实施例 1 中那样制备含有脂质体紫杉醇的小瓶。该制剂为每 ml 含有 1 mg 在脂质体中的/紫杉醇。在适当的剂量下将该小瓶的内容物转移至输注袋中并在大约 45 分钟内给予患者。

选择的用于该研究的患者应具有可测量的或可评价的癌转移或局部复发的恶性肿瘤，并且通过其它常规疗法也没有明显治愈或病

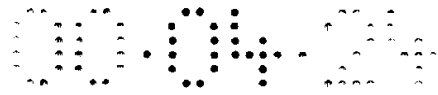


情缓解的希望。此外，他们无脊髓受压或肿瘤脑膜炎的证据。在治疗前四个星期内，患者不经受化学治疗方法或放射疗法。那些在本研究治疗前就先接受了化学治疗方法或放射疗法的患者呈现血液学完全恢复。所有的患者具有 0 或 1 的 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 行为表现状态并具有至少 3 个月的预期寿命。该研究中的患者全都是大于 18 岁，他们无感染并且已经从必须在进入该研究之前至少三个星期以上进行的任何主要的手术的影响中恢复过来。在该试验之前紧接的两个星期内，所有的患者具有白血细胞大于 $3000/\text{mm}^3$ ，血小板数大于 $100,000/\text{mm}^3$ ，血清肌酸酐少于 1.8 mg/dl 或者肌酸酐清除率大于 $60/\text{cc}/\text{min}$ 和血清胆红素少于 1.5 mg/dl 。

大约 45 分钟内静脉给药进行治疗。在每一个剂量水平至少治疗三名患者。剂量为大约 90 mg/m^2 、 135 mg/m^2 、 175 mg/m^2 、 250 mg/m^2 和 300 mg/m^2 ，允许正常的实验室和治疗剂量的变化。该制剂作为单一药物给药，而不用类固醇、抗组胺药或其它的治疗药物如过敏反应抑制剂预先治疗。当主治医生认为其是适宜的话，治疗每 21 天重复一次。每一个患者接受单一治疗方案。

通过从每一个患者身上抽取多个 5 ml 血样在受试患者中评价血液学毒性。恰好在药物输注前、药物输注后(时间 = 0)采集血样，然后分别在输注后 2、4、6、10、20、30、60、240 分钟和 24 小时采集血样。将血样收集在肝素化试管中，充入后将其小心倒转以确保肝素化血液混合。保持该小瓶冷却直到从每一个样品中分离血浆。一旦取样操作完毕，将这些样品在 2000 rpm 下离心 15 分钟以收集血浆层。把大约 1 或 2 ml 的该血浆转移至低温试管，盖紧塞子并立即以直立位置在 -20°C 下冷冻直到血液学毒性分析。也进行非血液学毒性和药物效果评价。该研究结果显示在下列表 1 中。

由国立癌症研究所确立的一般毒性级别来测量药物毒性。剂量限度毒性被定义为在化学治疗方法的第 1 周期中产生非血液学毒性为 7 或更多天数的任何 3 级或更高级的较高。不能耐受剂量被定义



为至少 1/3 至 2/3 的患者具有剂量限度毒性的剂量水平。最大耐受剂量水平定义为 0/6 或 1/6 的患者经受的剂量限度毒性并且至少 2/3 或 4/6 被治疗的患者在下一个更高剂量水平经受的剂量限度毒性的剂量水平。

- 5 这项研究证实能够将大量的紫杉烷给予人而基本上不诱发显著的血液学或非血液学毒性反应。非血液学毒性通常是较小的但在最高剂量水平下变得更加显著。相似地，血液学毒性是轻度的但在最高剂量水平下变得更加显著。在 45 分钟内能够将至少 300 mg/m² 的紫杉烷给予人患者而基本上不诱发显著的血液学毒性或过敏反应。
- 10 当在 45 分钟内给予该药时，其剂量限度毒性为大约 300 mg/m²。不能耐受和最大耐受剂量在该研究中不是可确定的但是至少为 300 mg/m²。有一个例外，在每一个被研究的患者身上，该癌症没有发展或促进。

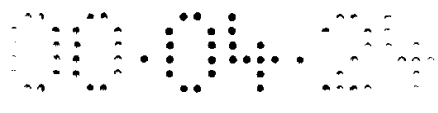


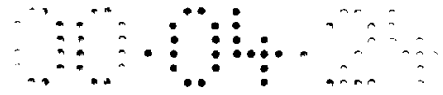
表 1

患者编号	治疗周期	剂量 (mg/m ²)	血液学(heme) 毒性 ¹	非血液学毒性	最佳反应	脱离研究的原因
001	2	90	无	HSR ²		P.D. ³
002	11+	90	轻度		稳定	
003	6	90	轻度	(癫痫)	稳定	P.D.
004	2	135		HSR		P.D.
005	6	135	轻度	肌肉与肝	稳定	任选
006	8+	135	轻度	(HA, 发热、咽炎、喘息)	发展	
007	3	175	轻度	(腹泻)		P.D.
008	2	175	轻度	轻度肝		P.D.
009	1	175	轻度	复发的 HSR; 恶心/疲劳; 轻度肝		HSR
010	2	250	中等	(咯血)		P.D.
011	4+	250	轻度	轻度肝(HA, 腹泻、寒战与出汗)、 在第 3 个周期后 3 级食管炎	稳定	
012	3	250	轻度	轻度肝		P.D.
013	2+	250	轻度	轻度 GI, HSR		
014	2+	300	中等	肝、3 级食管炎	改善	
015	1+	300	严重	轻度 HSR, 肝		
016	1+	300	严重	3 级食管炎		

¹ 嗜中性白细胞减少、贫血、血小板减少

² 过敏反应: 潮红、背痛、瘙痒

³ 医生或患者的自行处理能力



所有在此引用的文献包括专利、专利申请和出版物通过引用将其全部结合到本文中。

5 尽管根据优选的实施方案对本发明进行了描述，但是对那些本领域技术人员显而易见地是可使用该实施方案的变化形式，并且打算实施本发明而不是如在此特别描述的。因此本发明包括了在以下权利要求定义的处于本发明的宗旨和范围内的所有修改。