

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 31/335

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98806440.5

[43]公开日 2000年7月26日

[11]公开号 CN 1261275A

[22]申请日 1998.4.22 [21]申请号 98806440.5

[30]优先权

[32]1997.5.27 [33]US [31]08/863,513

[86]国际申请 PCT/US98/07776 1998.4.22

[87]国际公布 WO98/53811 英 1998.12.3

[85]进入国家阶段日期 1999.12.21

[71]申请人 巴克·诺顿药物有限公司

地址 美国佛罗里达州

[72]发明人 S·布罗德 K·L·杜奇恩

S·塞利姆

[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

代理人 唐伟杰

权利要求书 5 页 说明书 21 页 附图页数 4 页

[54]发明名称 给予病人口服紫杉烷类药物的方法和组合物

[57]摘要

以前口服生物利用度差或不存在的紫杉烷抗癌剂口服给予患对紫杉烷应答疾病的患者并产生足够的生物利用度以达到治疗用血浆水平。在优选实施方案中,紫杉烷,优选派立他塞与口服环孢菌素增强剂优选环孢菌素 A 一起给予患者。在一个优选方法中,以给予紫杉烷之前 0.5—72 小时口服增强剂且第二剂量增强剂在给予紫杉烷之后且在再给紫杉烷之前,一起或马上给予。还提供了治疗对紫杉烷应答疾病的患者的方法及这样的治疗方法,在未用预先给药下,其防止或降低了超过敏或过敏反应。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1、口服给予对紫杉烷类药物应答的疾病的人类患者紫杉烷类药物，所述的紫杉烷类药物以有效量治疗所述的疾病。

2、口服给予对派立他塞应答的疾病的人类患者派立他塞，所述的派立他塞以有效量治疗所述的疾病。

3、口服给予对多西他塞应答的疾病的人类患者多西他塞，所述的多西他塞以有效量治疗所述的疾病。

4、口服给予人类患者派立他塞或多西他塞的衍生物、同类物或前药，来治疗与所述的衍生物、同类物或前药有关的疾病，所给予的衍生物、同类物或前药的用量可以有效地治疗所述的疾病。

5、权利要求 4 中所述的口服给予派立他塞或多西他塞的前药，其中所述的前药为派立他塞-2'-MPM 或多西他塞-2'-MPM。

6、按照权利要求 2 中所述的口服给药，其中所述派立他塞的有效剂量约为 2-30mg/kg 患者体重。

7、按照权利要求 6 中所述的口服给药，其中所述的有效剂量约为 2-6mg/kg 。

8、按照权利要求 2 中所述的口服给药，其中所述派立他塞的有效剂量约为 20-1000mg/m² 患者体表面积。

9、按照权利要求 8 中所述的口服给药，其中所述的有效剂量约为 50-200mg/m²。

10、使得口服给药的紫杉烷类药物在足以治疗与紫杉烷类药物有关疾病的剂量下，可被人类患者生物利用的方法，所述的方法包含口服给予患者有效的疾病治疗剂量的紫杉烷类药物以及有效剂量的口服生物利用率增强剂，上述增强剂选自环孢菌素 A-Z，(Me-Ile-4)-环孢菌素，二氢环孢菌素 A，二氢环孢菌素 C，乙酰基环孢菌素 A。

11、权利要求 10 中所述的方法，其中所述的紫杉烷类药物为派立他塞。

12、权利要求 10 中所述的方法，其中所述的紫杉烷类药物为多

西他塞。

13、权利要求 10 中所述的方法，其中所述的紫杉烷类药物为派立他塞和多西他塞的衍生物、同类物或前药。

14、权利要求 13 中所述的方法，其中所述的紫杉烷类药物为前药派立他塞-2'-MPM 或前药多西他塞-2'-MPM。

15、权利要求 10 中所述的方法，其中所述的生物利用率增强剂选自环孢菌素 A，环孢菌素 C，环孢菌素 D，环孢菌素 F，二氢环孢菌素 A，二氢环孢菌素 C 以及乙酰基环孢菌素 A。

16、权利要求 15 中所述的方法，其中根据患者体重给予约 0.1-20mg/kg 的增强剂。

17、权利要求 16 中所述的方法，其中给予约 5mg/kg 的增强剂。

18、权利要求 11 中所述的方法，其中所述的派立他塞的有效剂量约为 2-30mg/kg 患者体重。

19、权利要求 18 中所述的方法，其中所述的有效剂量约为 2-6mg/kg。

20、权利要求 11 中所述的方法，其中所述的派立他塞的有效剂量约为 20-1000mg/m² 患者体表面积。

21、权利要求 20 中所述的方法，其中所述的有效剂量约为 50-200mg/m²。

22、权利要求 10 中所述的方法，其中将约 2-30mg/kg 或约 20-1000mg/m² 的派立他塞与约 0.1-20mg/kg 的环孢菌素 A 一起给予患者。

23、权利要求 10 中所述的方法，其中的增强剂可在下列时间给药

a) 约在给予紫杉烷类药物之前的 0.5-72hrs,

b) 在给予紫杉烷类药物之前的 0.5hr 之内，一起或之后的 0.5hr 之内，或者

c) 约在给予紫杉烷类药物之前的 0.5-72hrs，并再次于给予紫杉烷类药物之前的 0.5hr 之内，一起或之后的 0.5hr 之内。

24、权利要求 23 中所述的方法，其中的紫杉烷类药物为派立他

塞且增强剂为环孢菌素 A。

25、权利要求 10 中所述的方法，其中的紫杉烷类药物及增强剂以口服剂型分别进行给药。

26、权利要求 10 中所述的方法，其中的紫杉烷类药物及增强剂以结合的口服剂型一起进行给药。

27、治疗人类患者与紫杉烷类药物有关的疾病的方法，所述的方法包含口服给予患者有效疾病治疗剂量的紫杉烷类药物。

28、权利要求 27 中所述的方法，其中所述的紫杉烷类药物为派立他塞。

29、权利要求 27 中所述的方法，其中所述的紫杉烷类药物为多西他塞。

30、权利要求 27 中所述的方法，其中所述的紫杉烷类药物为派立他塞和多西他塞的衍生物、同类物或前药。

31、权利要求 30 中所述的方法，其中所述的紫杉烷类药物为选自派立他塞-2'-MPM 或前药多西他塞-2'-MPM 的前药。

32、权利要求 28 中所述的方法，其中所述的派立他塞的有效剂量约为 2-30mg/kg 患者体重。

33、权利要求 32 中所述的方法，其中所述的有效剂量约为 2-6mg/kg。

34、权利要求 28 中所述的方法，其中所述的派立他塞的有效剂量约为 20-1000mg/m² 患者体表面积。

35、权利要求 34 中所述的方法，其中所述的有效剂量约为 50-200mg/m²。

36、权利要求 27 中所述的方法，其中将所述的紫杉烷类药物与有效剂量的口服生物利用率增强剂一起给予患者，上述增强剂选自环孢菌素 A-Z，(Me-Ile-4)-环孢菌素，二氢环孢菌素 A，二氢环孢菌素 C，乙酰基环孢菌素 A。

37、权利要求 36 中所述的方法，其中所述的生物利用率增强剂选自环孢菌素 A，环孢菌素 C，环孢菌素 D，环孢菌素 F，二氢环孢菌

素 A, 二氢环孢菌素 C 以及乙酰基环孢菌素 A。

38、权利要求 37 中所述的方法, 其中增强剂的给予量约为 0.1-20mg/kg。

39、权利要求 38 中所述的方法, 其中增强剂的给予量约为 5mg/kg。

40、权利要求 27 中所述的方法, 其中将约 2-30mg/kg 或约 20-1000mg/m² 的派立他塞与约 0.1-20mg/kg 的环孢菌素 A 一起给予患者。

41、权利要求 27 中所述的方法, 其中的增强剂可在下列时间给药

a) 约在给予紫杉烷类药物之前的 0.5-72hrs,

b) 在给予紫杉烷类药物之前的 0.5hr 之内, 一起或之后的 0.5hr 之内, 或者

c) 约在给予紫杉烷类药物之前的 0.5-72hrs, 并再次于给予紫杉烷类药物之前的 0.5hr 之内, 一起或之后的 0.5hr 之内。

42、权利要求 41 中所述的方法, 其中的紫杉烷类药物为派立他塞且增强剂为环孢菌素 A。

43、权利要求 27 中所述的方法, 其中的紫杉烷类药物及增强剂以口服剂型分别进行给药。

44、权利要求 27 中所述的方法, 其中的紫杉烷类药物及增强剂以结合的口服剂型一起进行给药。

45、权利要求 10、11、27 或 28 中所述的方法, 其中所述的疾病选自癌、肿瘤、恶性肿瘤、由组织损伤引起的无控制的组织或细胞的增殖, 多囊肾疾病以及疟疾。

46、权利要求 45 中所述的方法, 其中所述的疾病选自肝细胞癌、肝转移、胃肠道癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌以及 Kaposi's 肉瘤。

47、预防或降低接受紫杉烷类药物治疗的人类患者的超敏和过敏反应, 上述药物是用于治疗与紫杉烷类药物有关疾病的, 所述的方法包含口服给予患者紫杉烷类药物。

48、权利要求 47 中所述的方法, 其中所述的紫杉烷类药物为派

立他塞。

49、权利要求 47 中所述的方法，其中所述的紫杉烷类药物为多西他塞。

50、权利要求 47 中所述的方法，其中所述的紫杉烷类药物为派立他塞和多西他塞的衍生物、同类物或前药。

51、权利要求 50 中所述的方法，其中所述的紫杉烷类药物为前药派立他塞-2'-MPM 或前药多西他塞-2'-MPM。

52、权利要求 47 中所述的方法，其中在不用事先给予预防高血压或对紫杉烷类药物产生过敏反应的其它药物的情况下，即可给予患者所述的紫杉烷类药物。

53、权利要求 47 中所述的方法，其中的紫杉烷类药物经口服与有效剂量的口服生物利用度增强剂一起给药，上述增强剂选自环孢菌素 A-Z，(Me-Ile-4)-环孢菌素，二氢环孢菌素 A，二氢环孢菌素 C 和乙酰基环孢菌素 A。

54、权利要求 53 中所述的方法，其中所述的生物利用度增强剂选自环孢菌素 A，环孢菌素 C，环孢菌素 D，环孢菌素 F，二氢环孢菌素 A，二氢环孢菌素 C 以及乙酰基环孢菌素 A。

55、权利要求 54 中所述的方法，其中所述的生物利用度增强剂为环孢菌素 A。

说明书

给予病人口服紫杉烷类药物的方法和组合物

本发明涉及给予病人口服肠道吸收较差的药剂的方法和组合物，以及通过口服此类药剂治疗病人的方法。本发明的一个重要方面涉及给予病人口服派立他塞 (Paclitaxel) 以及有关紫杉烷类 (Taxanes) 的药物。

许多有价值的具有药理活性的化合物不能有效地给予病人口服，这是由于它们肠道系统吸收较差或不协调的全身吸收。所有这些药剂通常采用静脉途径。病人要承受值得重视的不舒和潜在的局部创伤，故要求医生或其他保健人员介入。甚至借助外科，如在静脉输注情况下住院服药。

口服给人类时无正常生物利用度的一类重要的细胞毒药剂为紫杉烷类药物，其包括派立他塞 (Paclitaxel)，它的衍生物或类似物。派立他塞 (最近以 TAXOL 注册，由 Bristol-Myers Squibb Oncology Division 投向市场销售)，是从太平洋紫杉树 (*Taxus brevifolia*) 分离得到的天然二萜产物。它是萜类紫杉烷族的一个成员，于 1971 年首先被 Wani 分离得到 (J. Am. Chem. Soc. 93:2325, 1971)，并通过化学及 X-线结晶学方法确定其结构。派立他塞的一种活性机理是它能结合微管蛋白，从而抑制癌细胞生长。Schiff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 1561-1565 (1980) ; Schiff et al., Nature, 277: 665-667 (1979); Kumar, J. Biol. Chem., 256: 10435-10441(1981)。

在美国派立他塞已被批准临床使用来治疗难治的卵巢癌 (Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64: 583, 1991; McGuire et al., Ann. Inter. Med., 111: 273, 1989)。它对几种肿瘤 (包括乳腺癌) 的化学治疗有效 (Holmes et al., J Nat. Cancer inst., 83: 1797, 1991)，并已被批准用于治疗乳腺癌。它

是用于皮肤癌 (Einzig et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20: 46), 肺癌, 头和颈癌症 (Forastire et al., Sem. Oncol., 20: 56, 1990) 治疗的有力候选药物。该化合物也显示出对多囊肾病 (Woo et al., Nature, 368: 750, 1994) 和疟疾有治疗潜力。

派立他塞仅仅微溶于水。在开发适用于抗癌化学治疗的注射和输注制剂中, 这已成为显著的问题。一些派立他塞静脉输注的制剂已被开发, 利用注册商标为 CREMOPHOR EL™ (聚乙氧基化蓖麻油) 作为药物载体, 这是由于派立他塞的水不溶性。例如, 在 NCL 赞助下, 在临床试验使用的派立他塞配制成 50% CREMOPHOR EL™ 和 50% 脱水醇。但 CREMOPHOR EL™ 给狗作静脉注射给药时, 自身有毒性并产生血管舒张, 吃力的呼吸, 昏睡, 低血压和死亡。可以相信, 在服用派立他塞期间其对观察到的过敏反应至少负有部分责任, 虽然有证据表明, 即使不存在 Cremophor 时, 派立他塞本身也会引起急性反应。

在试图增加派立他塞的溶解度和开发更加安全的临床处方中, 研究工作已被引向合成派立他塞的类似物, 其化学结构式中 2' 和/或 7 位用可以提高水溶度的一些基团衍生化。这些努力已经产生了作为前体药物的化合物, 其水溶性较母体化合物的更大, 并且经过活化显出细胞毒性。这类前体药物的一个重要组包括派立他塞和多西他塞 (Docetaxel) 的 2'-鎓盐, 特别是 2' - 甲基吡啶鎓甲磺酸盐类 (2' -MPM)。

当口服给予派立他塞时, 吸收极差 (小于 1%); 详见 Eiseman 等, Second NCI Workshop on Taxol and Taxus (Sept. 1992); Suffness 等, Taxol Science and Application (CRC Press 1995)。Eiseman 等指出: 派立他塞经口服给药时的生物利用度为 0%, Suffness 等报道: 派立他塞口服看来不可能, 因为在口服剂量高达 160 mg/kg 天时, 并未发现抗肿瘤活性的证据。而且, 能使口服派立他塞有效 (即增加派立他塞口服生物利用度的方法) 或能使其它口服用紫杉烷或派立他塞类似物如有抗肿瘤活性的多西他塞有效的方法未开发出。因此, 派立他塞直到现在尚未被人口服应用, 且必然地不在对派立他塞

有反应的疾病过程中使用。

多西他塞 (N-去苯甲酰基-N-叔丁氧羰基-10-去乙酰基派立他塞) 已成为市场上可购得的药品, 注册商标为 TAXOTERE (Rhone-Poulenc-Rorer S.A.), 为非肠道给药的剂型, 用以治疗乳腺癌。迄今为止, 科学文献中尚未有动物和病人口服吸收多西他塞的参考资料。

在一些情况下人们思考是否象派立他塞这样的药经口服后, 生物利用度的低劣或不存在是多药运输者 (一种膜结合的 P-粘蛋白) 的活性造成的结果, 该粘蛋白作为能量依赖的运输或流出泵通过从细胞内挤出异种生物以减少药物在细胞内的蓄积。该 P-糖蛋白已经在具有分泌作用的内皮正常组织中加以鉴定, 例如胆管, 近端肾小管刷状缘, 肠腔表面, 衬砌血脑屏障的内皮细胞, 胎盘和睾丸。

可以相信, P-糖蛋白流出泵阻止了某些药用化合物于小肠粘膜细胞的横向活动, 因而阻止其被吸收而进入全身循环。许多已知的非细胞毒药物已显示其抑制 P-糖蛋白, 包括环孢菌素 A (也称为环孢菌素), 异博停, 它莫西芬, 奎尼丁以及吩噻嗪类。这些研究工作的许多方面的目的在于在癌细胞中达到静脉给予细胞毒药物的更大积累。事实上, 已进行临床试验来研究环孢菌素对派立他塞 (Fisher et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 13: 143, 1994); 阿霉素 (Bartlett et al., J. Clin. Onc. 12: 835-842, 1994); 依托泊甙 (Lum et al., J. Clin. Onc. 10: 1635-42, 1992) 的药代动力学和毒性的影响。已知所有这些药物都是多药抗性 (MDR) 抗癌剂。

这些试验表明接受静注环孢菌素 (先于或同时一起用抗癌药物), 通过减低的体内清除率可推测到这些药物具有较高的血药浓度, 并且在实质上低剂量水平时显示出预期的毒性。这些发现表明相伴地服用环孢菌素抑制了糖蛋白的多药抗性作用, 使治疗药剂在细胞内有较大的积聚。对 P-糖蛋白临床应用的药理学综述见 Lum et al., Drug Resist. Clin. Onc. Hemat., 9:319-336(1995); Schinkel et al., Eur. J. Cancer, 31A: 1295-1298. 1995.

在上述涉及应用环孢菌素增加药物的血药水平中，活性的抗肿瘤剂和环孢菌素经静脉给药。这些发表的文章未作建议，即环孢菌素经口服后会实质上增加口服抗癌药物和其它药物的生物利用度且不产生高毒副作用，这些药物在肠道吸收较差。当然，在上面引用的 1995 年的综述文章里，Lum 等指出：MDR 抑制剂与化学治疗剂相伴作静注给药后增加了毒性水平，病人的副作用严重恶化。Schinkel 等简单地提到这一事实，即 MDR1 和 P-糖蛋白在肠的粘膜细胞中是丰富的，而且也会影响 P-糖蛋白底物药的口服生物利用度。但并没提议或暗示口服 MDR 抑制剂能改善经口服无效的药物生物利用度。而且，象 Lum 等和 Schinkel 等告诫的那样，P-糖蛋白抑制剂会强烈地增加在化疗病人身上的毒性，因此应用时要小心。

在早期出版物中，Schinkel 等指出：与正常小鼠相比，口服摄入异阿凡曼菌素（抗原虫药）后的吸收在小鼠纯合子中增加，使 MDR1 基因破裂，这表明 P-糖蛋白在降低药物生物利用度上起到了主要作用（Cell, 77: 491-502, 1994）。

此外，该研究也表明：在变异的小鼠中，长春花碱渗透到不同组织中的能力被提高。在已发表的研究报告里，没有一个提出任何可以实施的方案，使得象派立他塞那样的低生物利用度的药物，给人口服有效。例如，指明具体靶药物和生物利用度增加药物各自的剂量范围，给药时间最适于增加每靶药物或该类药物的口服吸收。

在先有技术增加药物于肠吸收所透露的方法中，直到现在仅仅是通过肠胃外给药，且通常集中于使用渗透和溶解度增强剂作为促进剂，或者是通过小肠管腔内灌注共同给药，或者静脉输注 P-糖蛋白抑制剂，例如见 Leu et al., Cancer Chemother. Pharmacol., 35: 432, 436, 1995（将依托泊甙的奎尼丁抑制剂灌注或静脉输注到血流的胃肠道腔）。但是这些方法会遇到不少障碍。溶解或渗透增强剂在所需剂量下对口服通常是不实际或是无效的，且会干扰靶药物的药理活性。非肠道给予治疗剂量（或治疗剂量附近）的 P-糖蛋白抑制剂会引起严重的临床后果。例如，在奎尼丁的情况中，静脉给药可

能引起心律失常，周围血管舒张，胃肠不适等等。最重要的是他们没谈到如何将任何抗肿瘤药物口服给人。

在公开的 PCT 申请 WO 95/20980 (1995 年 8 月 10 日公开) Benet 等透露了一个似乎有意义的，增加口服疏水性药用化合物生物利用度方法。该方法包括让病人口服这类化合物，同时服用一种生物增强剂，其包括细胞色素 P450 3A 酶的抑制剂或 P-糖蛋白为媒介的膜转运抑制剂。可是 Benet 等实际上未提供鉴定哪一种生物利用度增强剂将会改善专一“靶向”药物的利用度的方法。他们也没指出给予增强或靶制剂的专一剂量，计划表或具体方案。事实上，虽然 Benet 等在前述申请书里列出了数十个潜在的增溶剂 (P450 3A 抑制剂) 及靶向药物 (P450 3A 底物)，而得到其申请书里任何实验证据支持的增强剂和靶向药物的唯一组合是作为增强剂的酮康唑和作为靶向药物的环孢菌素 A。

当描述用作为减弱 P-糖蛋白转运活性的生物增强剂的化合物的通性时，Benet 等指出：这些化合物是疏水性的，其 (但非必然) 包含两个共平面的芳香环，带正电的氮原子基团或羰基——一类包含庞大数目的化合物，其大多数在专一靶向药物的情况下，并不提供所需的吸收增强活性。而且，靶向药物的类别包括大多数列于《Physicians' Desk Reference》内，其所含内容的标准对医务人员寻找安全，实用，口服有效的特效药物的方法，没有什么价值。

Benet 等所透露的内容里的进一步不足之处是，测定口服吸收差的药物的生物利用度是否被改善的标准。Benet 等人指出在所给浓度于肠道存在的任何 P-糖蛋白抑制剂降低刷状缘膜小泡或含 P-糖蛋白细胞中的 P-糖蛋白介导的若丹明跨膜转运 10% 或更多即可认为是此浓度下的生物增强剂并可用于此发明实施中。但肠吸收只有 10% 的增加，不足以提出来作为达到治疗上有价值的任何目的。当然，在联邦 FDA 的准则下，含有同样活性成分的两个药物处方 (但生物利用度水平不同，为 -20%/+25%)，仍被认为是生物等价的，因为对于大多数药物而言，血液中活性成分的浓度差为 -20%/+25% 时，在临床上

没有意义的。参阅 Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluation (Dept. of HHS, 14th ed. 1994)。当 FDA 制定两种药物处方为生物等价时，医师和药师可考虑自由选择替代。

总之，Benet 等并未提出能使医学技术界的专业熟练人员能遵循的学说，去鉴定合适的生物增强剂/靶向药物的结合物，或者设计专一的治疗方案和计划表，它们能给予病人口服有效的靶向药物。Benet 等也未提出方向，即派立他塞及其它紫杉烷类药物如何能供人口服且具有治疗效果和可接受的毒性。

因此，增加目前仅能非肠道给药的药物的口服给予人时的全身利用度的既安全又有效的方法是需要的且该方法由先有技术不能提供。所述非肠道给药的药物在口服给药时不能充分吸收或稳定吸收。

出人意外地，现已发现且被实验证实，紫杉烷类抗肿瘤剂，特别是派立他塞口服给人类能达到实质的治疗性血液水平，甚至在不预先服用防止不良反应的药物下未观察到过份的毒副作用。

本发明的主要方面涉及将一种或几种组合起来的紫杉烷类药物口服给予对这些药物反应的病人。本发明优选的实施方案是通过预先和/或同时口服给予人一种或组合的有效抑制细胞多药抗性的试剂（“增强剂”）增加口服给人时在胃肠道或肠吸收差或完全不吸收的紫杉烷类化合物的生物利用度的方法。如采用预先给药，则必须在给予要增加其生物利用度的紫杉烷类化合物（“靶药物”或“靶制剂”）前于尽可能短时间内给予足够量的生物利用度增强剂，以便在给予靶制剂时增强剂在吸收部位保留足够浓度从而有效地抑制多药转运物质，代谢酶和/或阻止或抑制靶制剂肠吸收的其它因子的活性。

本发明的第二方面涉及治疗对紫杉烷类药物反应的病人的方法，其中口服原来仅能非肠道给药的紫杉烷类药物。本发明再一方面涉及在接受用紫杉烷类药物治疗的病人中阻止或减轻超敏反应和过敏反应。

图 1 是一个反映经取样的派立他塞的循环水平的图：（A）下端

的曲线—历时 6-8 小时，一组大鼠仅口服派立他塞；（B）上端的曲线—历时 24 小时，第二组大鼠在口服一小时前共服环孢菌素 A 和派立他塞。

图 2 是一个反映病人口服两个剂量的环孢菌素之后口服派立他塞，派立他塞在血浆中的水平（血药浓度）的图。第一个病人在口服派立他塞之前一小时服用，第二个病人在口服派立他塞之前，立即服用。

图 3 是一个反映第二个病人按图 2 所描述的同样方案，口服派立他塞后血浆中派立他塞水平的图。

图 4 是一个口服两个剂量环孢菌素 A 之后，在大鼠（见图 1）以及在人（图 2 和图 3）上测定 24 小时比较派立他塞血药浓度的图。

本发明的主要方面涉及口服紫杉烷类抗肿瘤剂，特别是派立他塞及其衍生物，同系物和前药，以及半合成的派立他塞的同系物多西他塞（N-去苯甲酰基叔丁氧羰基-10-去乙酰基派立他塞）给予对紫杉烷反应的病人。优选的方案包括（A）紫杉烷类药物的口服方法，在这以前仅采取肠胃外服用，该方法使其有足够的生物利用度，以达到治疗的血液水平；（B）通过口服紫杉烷类药物，治疗对紫杉烷反应的病人的方法；（C）预防或减少接受紫杉烷类药物治疗病人的超敏或过敏反应。

此处所用术语“生物利用度”指的是给予病人服用给出量药物的全身利用度（即血/血浆水平）。

现已发现，具有差的口服吸收的紫杉烷类药物可口服给人并达到足够的全身吸收且口服生物利用度可达到在治疗范围内显示出血浆水平。事实上我们确实已给癌症病人口服派立他塞，并已证实派立他塞的治疗上血浆水平在这些病人身上达到了更长时间。

在动物实验研究中，我们已经观察到某些药剂如环孢菌素 A，当在服用派立他塞之前和/或之后，立即口服时，增加了后者药物出人意料的肠吸收，在治疗浓度上达到了意想不到的程度。然而，不完全清楚这些观察到的结果是由于 P-糖蛋白泵的抑制产生的。

要强调的是，本发明并不限制用任何特殊的口服生物利用度增强剂与口服紫杉烷类药物共服以提高后者在人体中的生物利用度。本发明广泛地涉及将紫杉烷类药物口服给予病人，且对任何专一的增强剂，剂量，方案，特殊的生物机理或制备能口服给予人的紫杉烷类的制药技术等均无限制。

本发明给人口服派立他塞、其衍生物、类似物、前药以及其它紫杉烷类药物的方法的优选方案包括在口服给予增加整个靶药物在血流中吸收量之前或同时口服给予人口服吸收或生物利用度增强剂。

可以在实践时应用本发明的优选口服增强剂包括（但不限于）如下：环孢菌素类：包括环孢菌素 A-Z，但特别是环孢菌素 A（即环孢菌素）、环孢菌素 F、环孢菌素 D、二氢环孢菌素 A、二氢环孢菌素 C、乙酰环孢菌素 A、PSC-833、SDZ-NIM81（即是 (Me-Ile-4-)-环孢菌素，抗病毒剂，非免疫抑制的环孢菌素），后两者均来自 Sandoz 制药公司）。环孢菌素 A-Z 见于下表 1。

表1
环孢菌素A-Z

环孢菌素	氨基酸类											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Cy-												
CyA	Mebmt	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal	
CyB	Mebmt	Ala	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal	
CyC	Mebmt	Thr	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal	
CyD	Mebmt	Val	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal	
CyE	Mebmt	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	Val	
CyF	脱氧 Mebmt	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal	
CyG	Mebmt	Nva	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal	
CyH	Mebmt	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	D-Mev	
CyI	Mebmt	Val	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	Leu	MeVal	
CyK	脱氧 Mebmt	Val	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal	
CyL	Bmt	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal	
CyM	Mebmt	Nva	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal	
CyN	Mebmt	Nva	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	Leu	MeVal	
CyO	MeLeu	Nva	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal	
CyP	Bmt	Thr	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal	
CyQ	Mebmt	Abu	Sar	Val	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal	
CyR	Mebmt	Abu	Sar	MeLeu	Val	Leu	Ala	D-Ala	MeLeu	Leu	MeVal	
CyS	Mebmt	Thr	Sar	Val	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal	
CyT	Mebmt	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	Leu	MeVal	
CyU	Mebmt	Abu	Sar	MeLeu	Val	Leu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal	
CyV	Mebmt	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal	
CyW	Mebmt	Thr	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	Val	
CyX	Mebmt	Nva	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	Leu	MeLeu	MeVal	
CyY	Mebmt	Nva	Sar	MeLeu	Val	Leu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal	
CyZ	MeAmi- nopyl acid	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal	

能被增强剂增加口服吸收的口服靶向治疗剂包括（但不限于以下药物）：派立他塞，其他的紫杉烷类药物及其衍生物，还有所有前面所述的前药，特别是它们的 2'-MPM 盐类及其它 2'-甲基吡啶鎓盐。

环孢菌素是一群非极性环状低聚肽（其中一些具有免疫抑制活性），产生自 *Topocladium* 属，例如包括 *Topocladium inflatum* Gams（以前被称为 *Trichoderma polysporum*，属木霉菌类），*Topocladium terricola* 以及其它不完全真菌。主要成分环孢菌素 A（环孢菌素 CsA）已经和其它几种极少的代谢产物一起作了鉴定，例如，环孢菌素 B-Z，其中的一些在免疫抑制活性上比环孢菌素 A 低的多。许多合成的，半合成的同系物也已被制备，见 Jegorov et al., *Phytochemistry*, 38: 403-407 (1995) 的报道。本发明包括天然的，半合成的以及全合成的环孢菌素同系物。

环孢菌素类是天然的亲脂性的，分子量约 1200 的环状十一肽，它们作为免疫抑制剂以静脉或口服给药，主要用于器官移植以及其它疾病情况。环孢菌素类（特别是环孢菌素 A）是已知的 P-糖蛋白流出泵及其它运输泵的抑制剂，也是某些 P-450 降解酶的抑制剂，但迄今为止临床上缺乏有效的规定，即为利用此特性去发展临床上和商业上的可行性或正轨的审批。

本发明出人意外的发现之一，是从某些环孢菌素观察到的免疫抑制，与改善治疗药剂的口服生物利用度联系起来。于是，即使按文献报道环孢菌素 F 提高了派立他塞的口服利用度，但它未显示免疫抑制活性。见 Stewart et al., *Transplantation Proceedings*, 20:(supp. 3 989-992 (1988); Granelli-Piperno et al., *Transplantation*, 46: 53S-60S (1988)。

对于被观察到的派立他塞的口服生物利用度增加的其它可能的解释为：在药物代谢酶水平对上述环孢菌素和派立他塞的相互作用。已知通过细胞色素 P-450 系统（例如 P450 3A），两种药物均被高度地代谢，该酶浓缩于肝脏和小肠。可以相信，环孢菌素被服后首先抑制了这些酶，以致非极性和亲脂性的派立他塞能被吸收。这种局部抑制

不存在时，派立他塞必定会被代谢，成为更带极性的代谢产物，其不会穿过粘膜细胞。

当靶制剂静脉给药时，该理论化了的靶向药物的肠代谢的抑制在增加全身血液水平上极小或没有效力。此外，因为口服吸收增强剂的主动作用是在肠腔的局部效应，其剂量是亚治疗剂量（例如，从免疫抑制方面说来），这对达到所期效应应该是有效的。在增强剂的情况中，象具有强力免疫抑制活性的环孢菌素类并在高剂量水平服用时可产生毒性问题，这是需重要考虑的。据我们的观察，非免疫抑制的环孢菌素类，例如环孢菌素 F，仍然能起到一个口服增强剂的作用，并具有很大的临床价值。

请着重注意：当提出构成本发明的作用机理假说时，我们确实不知道在此处讨论的，对此惊人的发现负有责任的机理，但这不会阻止本领域人员来实践所描述的本发明。很可能提出更多机理，其中某一些或所有机理参与实验中和临床试验，以验证紫杉烷类药物（特别是派立他塞）的口服生物利用度。

按照本发明，与靶向药物共服的增强剂的剂量范围大约是 0.1 到大约 20mg/kg 病人体重。所谓增强剂的‘共服’可理解为实质上同时服用靶向药物（之前少于 0.5 小时，之后少于 0.5 小时，或一起服用）；在服用靶向药物之前，从大约 0.5-72 小时服用，或服用两者，例如，用同样或不同的增强剂一个或多个剂量，至少在 0.5 小时前给药以及在本质上一个剂量同时与靶向药物（一起给或前后立即给）给药。此外，‘共服’的意义包含：在服用一个剂量增强剂后 72 小时内，服一个剂量以上的靶向药物，换言之，增强剂毋须在前再服，或和每次服靶向药物时一起服，但是，在治疗过程中可以间歇地服用。

口服紫杉烷类靶向药物的剂量范围可基于治疗指数、被治疗疾病的条件要求和被治疗对象的现状等等，从化合物到化合物将有所变化。本发明的方法使口服派立他塞及其它紫杉烷类药物，剂量约为 20mg/m² 到大约 1000mg/m²（基于病人身体的表面积），或者大约 2-30mg/kg（基于病人体重，用单一剂量或分成 2-3 份日剂量）成为可

能，并在人体内维持派立他塞的血浆水平，其范围是 50-500ng/ml，且每次口服后保留更长一段时间（例如，8-12 小时）。这些药物的水平，至少比得上那些以 96 小时静脉输注紫杉醇的治疗所达到的水平（后者引起病人很大不方便、不舒服、时间损失和感染可能性等）。此外，派立他塞的这种血浆水平足以能提供靶向药物所期望的药理活性，例如，微管蛋白分解的抑制（其发生在大约 0.1 微克分子，或者 85ng/ml 的水平），以及蛋白质异戊二烯化作用的抑制（发生时水平约为 0.03/ μ M 或约 25ng/ml），这些效应通过抑制致癌基因及其它信号传导蛋白质（其在细胞生长调节中起着关键性的作用）而与抗肿瘤作用直接相关。

按照本发明所服用的派立他塞及其它紫杉烷类药物的优选口服剂量约为 50-200mg/m² 或 2-6 mg/kg。

在一些情况中开始给予病人较高靶药物剂量，以使其达到峰值的血液水平，接着维持较低的剂量是适宜的。

两个或更多的不同增强剂和/或两个或更多的不同靶向药物，在本发明方法的各个不同方面可以一起服用或交替或有间隔地服用。

本发明也包含治疗那些受下列病症折磨的病人，如癌症、肿瘤、肿块、卡波济肉瘤、恶性肿瘤等，还有不能控制的组织或细胞增生二期组织损伤以及其它疾病，以及其它对派立他塞、紫杉烷类药物、多西他塞和/或前药，还有上述药物的衍生物，如派立他塞 2'-MPM 和多西他塞 2'-MPM 及所包含的一或多个口服剂型反应的病症。能用口服派立他塞、多西他塞、其他紫杉烷类药物及其前药和衍生物特别有效地来治疗的病症的类型有：肝细胞癌、肝转移瘤、胃肠道癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌和卡波济肉瘤。非癌症性疾病症状，如未能控制的组织和细胞增生、继发组织损伤、多囊肾病损伤、炎症（例如关节炎）以及疟疾，包括对氯喹，乙胺嘧啶有抗性的疟疾寄生虫（Pouvelle et al., J.Clin. Invest. 44: 413-417, 1994）。

原来仅供病人非肠道服用的抗肿瘤剂现在按本发明能给病人通过口服途径给药，且具有足够的生物利用度并提供具有药理活性的血液

度，这将特别有效地治疗患有初期肿瘤和转移灶的病人。活性成分将与环孢菌增强剂预先或共同服用而穿透肠壁通过门循环快速地被吸收，在肝内提供较高的化学治疗剂的局部起始浓度（较目前静脉输注达到的局部浓度更高），且在 1-7 天比在全身系统循环或大多数其它器官内的局部起始浓度更高。

此外，应该注意到，口服后肝内的派立他塞较高的水平也许不能反映增加的血浆水平，这是因为由于肝中高的首过效应。本发明的选择性产生抗癌剂的高血液浓度的方法对治疗癌症特别有价值，例如，肝癌（肝细胞癌和肝转移灶）；胃肠癌（结肠癌、直肠癌）以及肺癌。

本发明所提供的与适当的增强剂一起服用的活性靶向药物的血浆水平明显且又惊人地相似于静脉给药所观察到的结果。一系列动物试验研究表明派立他塞稳定的血浆浓度按照方案与 Cs A 共口服后三天达到。靶向药物达到处于稳定状态的浓度水平，可与那些用派立他塞静脉输 96 小时所达到的水平相比。在紫杉烷类药物治疗失败的病人身上找到了 27% 的反应率。这些病人患有已经转移的乳腺癌，每三个星期作一次连续 96 小时的输注（Seidman et al., J. Clin. Oncol., 14: 1877, 1996）。可以相信，用本发明的治疗方法可以达到类似的结果且不会有不舒服，不方便或延长 IV 输注风险。

图 1-4 所反映的数据是特别值得注意的，而且是出人意料的。正如以下更加详细的实施例所描述，图 1 所反映的数据引自大鼠服用派立他塞的实验研究，但是图 2 及图 3 中数据反映了按照本发明，即与口服环孢菌素增强剂共同服用，派立他塞在两位口服派立他塞的病人血浆中随时间的准确浓度水平。人的数据是值得注意的，不仅仅是因为第一次在文献中它们反映了这样的程度，即派立他塞明可口服给予需派立他塞治疗的人类，而且也因为已达到治疗水平血浆浓度，并能维持约 24 小时的周期；的确，在病人血浆中所见的药物水平可与静脉注射给药达到的水平相比较，且所采用的方法不会带来严重的局部或全身副作用。

撇开在下文中所报道的实施例中的动物（大鼠）实验的数据和图 1 和图 4 所反映的内容，我们在大鼠上进行了广泛系列研究，其中派立他塞和其它紫杉烷类药物与环孢菌素 A 以及其它能提高生物利用度的环孢菌素 C, D, F 和 G 一起口服；这些研究结果已在悬而未决的专利申请 Serial No. 08/733,142 中报道和叙述。此外，紫杉烷类药物特别是派立他塞，以动物为对象，与环孢菌素一起口服时的效应在母申请中作了如下比较，与同样的靶向药物通过静脉或口服途径单用、以及其它潜在的但不太有效的生物利用度增强剂和靶向药物一起共服。申请 Serial No. 08/733,142 中的披露和实验实施例在此插入作为参考文献。

现已证实：派立他塞与环孢菌素 A 一起口服的大鼠药物动力学图完全可以与人接受同样的方案形成的图相比拟。确实，图 4 反映了在同一图上的一个附加，即 24 小时周期的派立他塞血浆浓度曲线，接着是与两个剂量的增强剂（环孢菌素 A）一起口服，其中在服第二个剂量的增强剂之后，隔一个小时口服派立他塞。所述数据来自图 1 反映的大鼠 24 小时研究的数据和图 2 及图 3 中反映的人患者研究数据。可以观察到图 4 中（一只大鼠和两个人）的三条曲线具有非常相似的形状，这表明人的结果验证了动物实验结果。

本申请并不消除或毁损大鼠中得到数据的重要性及相关性。大鼠是一种可接受的评价化学治疗剂的药物动力学和吸收图的动物模型。但因为已知的物种到物种的变化，没有临床医生或医师能基于动物的数据且没有任何人临床经验而去单独给人口服派立他塞或其它紫杉烷类药物。与常规的技术相反，我们已经教导并确实地提供一种方法，借此说明紫杉烷类药物能被安全口服并对人有效。从医生的立场出发，本发明是一个超越先前技术的重大改进，并教导象派立他塞那样的紫杉烷类药物的药理性质，能被应用于临床实践，而毋须要求静脉导管和耗费大量时间于医院或化疗门诊部内；也不用付出服务费，对病人没有不方便之处，也无传染的风险以及潜在的副作用；甚至没有术前用药以避免超敏或过敏反应，以及潜在的术前药疗法的自身副

作用。

靶向药物的口服剂型（其生物利用度可通过与增强剂共服而得到提高）可以是常规的片剂、胶囊（软凝胶或硬凝胶）、小胶囊、凝胶囊、药丸、水剂（例如，溶液、悬浮液或酞剂）、粉剂、锭剂、微化颗粒或等渗给药系统，以及任何其它制药工艺中熟知的口服剂型。液体制剂可以包括：派立他塞或紫杉烷类药物在赋形剂中，如 CREMOPHOR EL 或其它聚乙氧基化蓖麻油，醇和/或聚氧乙烯化脱水山梨醇一油酸酯（例如，吐温 80，ICI Americas Inc.），带有或不带有调味剂。每个剂型包括一种有效量的紫杉烷类靶向药物和药用惰性组分，例如，常规赋形剂、载剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、溶剂、助溶剂、甜味剂、着色剂和任何其它惰性组分。这些成分被通常包括在口服药物剂型内。许多这样的剂型及口服载体在列入非活性组成部分的目录之后，立即被宣布于 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition (1985)。

在口服剂型中，每个靶向药物精确的量将随病人的年龄、体重、疾病和状态而变化。例如，派立他塞或其它紫杉烷类药物的剂量可以包含足够量的靶向药物，以提供每日剂量约 $20-1000 \text{ mg/m}^2$ （基于病人身体的表面积）或大约 $2-30 \text{ mg/kg}$ （基于病人体重），每日剂量可单独或分成 2-3 次给予。优选的剂量约为 $50-200 \text{ mg/m}^2$ ，或大约 $2-6 \text{ mg/kg}$ 。

本发明用于治疗方法的剂量一览表，例如，以口服派立他塞的剂型与增强剂共服后对派立他塞应答的疾病的治理可根据病人的特征和疾病状况来调节。口服派立他塞的优选剂量表是：（A）给病人日服需要 1-3 个等分剂量，能提供大约 $20-1000 \text{ mg/m}^2$ （基于体表面积，优选大约 $50-200 \text{ mg/m}^2$ 。所述日服是指每 2-3 周连续服 1-4 个连续日，或（B）每周服一天。前者的一览表可与每 2-3 周作 96 小时派立他塞输注相比较，96 小时输注被认为是优选的静脉治疗方案。

在许多情况下可与目前所用的静脉治疗相比，按照本发明的口服紫杉烷类药物可确切地减少毒副作用。活性药物通过肠壁的吸收（被

增强剂所促进)，在血液水平中提供了更加渐进的表观且稳定，这些水平的稳定状态可在长时间里位于或接近理想的范围，而不是象 IV 输注产生突然的、快速的、高浓度的血液水平。

按照本发明的另一方面，提供了结合的口服剂型，其包含固定量的至少一种增强剂和至少一种靶向药物。例如，这样的剂型由片剂、胶囊、小胶囊、凝胶囊、丸剂、液剂、锭剂以及任何其它常规口服剂型组成，其含作为活性成分的口服生物利用度增强量的抗癌药或抗肿瘤药及合适的非活性成分。这样的一种组合产物包括约 0.1-20 mg/kg 的一或多种环孢菌素 A、D、C、F 和 G，二氢 CsA，二氢 CsC 和乙酰基 CsAA 在一起的约 20-1000mg/m² (基于病人的平均表面积)，优选约 50-200mg /m² 的派立他塞、多西他塞和其它紫杉烷类药物或派立他塞或多西他塞的衍生物，如派立他塞 2'-MPM 或多西他塞 2'-MPM。

增强剂和靶向药物的共服不仅促进了那些药物的口服生物利用度，而且使被 MDR 高度保护的肿瘤部位的治疗成为可能，例如睾丸和大脑。因而，本发明的另一方面是通过共同口服增强剂和抗肿瘤药，递送抗肿瘤药物到被 MDR 保护的肿瘤部位使得治疗恶性胶质瘤那样的脑部肿瘤变得可能。

本发明进一步优点是处在安全范围内。由于其物理化学性质，派立他塞一定要被加溶于 Cremophor/乙醇的混合物中，由派立他塞疗法取得的经验表明赋形剂至少对一些过敏性反应负有责任。其它的加溶剂已被使用过，但是没有象 Cremophor/乙醇那样合适。派立他塞一定要缓慢地给予病人，医护人员要对严厉的超敏反应始终保持警惕的状态。对于标准的静脉治疗方案和术前用药方案，H-1 和 H-2 阻断剂加甾体类药物通常是要求的。但是，即使当不用 Cremophor/乙醇加溶法时，静注紫杉烷类药物时仍然能导致象采用静注后那样的严重反应。于是，服用多西他塞和全身水肿及其它反应有关。因此潜在的消除或减少这些治疗所需的预先用药的治疗在临床上必定是很有价值的。

本发明其中一个实施方案提供了一种在接受紫杉烷类药物治疗

的病人身上预防或减轻超敏和过敏反应的方法。该方法包括给病人口服紫杉烷类药物。通过透露方法的口服给药与静脉治疗相比，更少产生所述的不良反应。的确，在给病人服派立他塞（见实施例 2 和 3）且没用术前用药法（例如，H-1 或 H-2 阻断剂或甾体类药物），在达到治疗循环水平时没观察到超敏反应。

此外，应用派立他塞与各式各样的毒性和副反应有关。最值得注意的毒性作用中的两个是中粒细胞减少症和神经病。各种各样的临床数据已表明需要保持循环的血浆浓度在确实可靠的“窗口”内以使抗肿瘤活性最大化，副作用，特别是中性白细胞减少症最小化。对于许多肿瘤类型，人们认为，肿瘤细胞在体内的长期低暴露会导致较好的临床效果。于是，血浆水平大约为 0.03 微克分子预计会抑制癌细胞蛋白质异戊二烯化，且约 0.1 微克分子预计会阻断微管的分解。有临床数据显示，经历了几天恒定的静脉给药，在循环中达到约 0.05-0.1 微克分子“窗口”，且能将毒性减到最小并引起肿瘤退化，即使有时候病人的肿瘤对 3 小时输注方案不应答。近来批准的 3-小时输注派立他塞的方案达到了峰值血浆浓度，其大大地超越了这些水平。

本发明还使以相对不太频繁的每日剂量（例如约两次/天）给予派立他塞成为可能，这种给药时间安排对于静脉给药来说是不可能或不适用的。增强剂（例如环孢菌素 A）的使用可以促进第一次给药的派立他塞的口服吸收，如果在这一天当中，第二次给予派立他塞的话，甚至不需要再次给予环孢菌素 A。因此，可按一个固定的时间表（每周，每两周等）间歇性地以单剂量给予派立他塞，或长期地，每 2-4 周中连续几天给药，其目标是保持（派立他塞的）水平处于安全和有效的“窗口”内。

下列实施例将说明本发明的各个方面，并证明所获得的有关派立他塞口服吸收程度方面不曾预料到的、非常实质性的提高。然而无论从任何意义上来说，这些实施例无意限制本发明，或具体的增强剂或靶制剂、剂量范围、实验步骤或其它在实施本发明过程中必须专门采

用的参数。

实施例 1

口服给予 6 只年龄在 6-8 周、体重为 225-275g 的健康 Sprague Dawley 大鼠单一剂量的派立他塞，剂量为 9mg/kg。分别在给予派立他塞 0.5、1、2、3、4、和 6 小时后，从每只大鼠的尾静脉中采集血样。离心每个样品并分离出血清。对于每一个时间间隔来说，将 6 个样品混合得到单一的代表性样品。用 LC/MS 分析（其检测下限为 50pg/ml）所有样品中未变化的派立他塞。

研究结果用 Fig. 1 中下部的曲线进行了图解说明，其表明经口服给药的派立他塞在血清中的生物利用度小于 1%。

实施例 2

经口服给予 10 只与实施例 1 中具有同样特征的健康 Sprague Dawley 大鼠环孢菌素 A，剂量为 5mg/kg。1 小时后，再经口服给予 5mg/kg 环孢菌素 A 和 9mg/kg 派立他塞。

分别在给予派立他塞 0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、8、12 和 4 小时后，从每只大鼠的尾静脉中采集血样。对样品进行合适的处理后，就每一组制备其混合物样品，对得自每个样品血浆中未变化的派立他塞进行分析。

此研究结果用 Fig. 1 中上部的曲线进行了图解说明。可以观察到，在第一个 6 小时期间，本组动物中派立他塞的血浆水平要比实施例 1 中大鼠（其仅接受派立他塞）的高好几倍。给药后等于或高于“目标”治疗水平的血浆水平可以维持 8 小时，并在整个 24 小时期间均保持明显的血浆水平。

实施例 3

一个 71 岁患有前列腺癌的男性同意经口服接受派立他塞以及以环孢菌素 A 形式存在的增效剂。他的体表面积为 2.04 平方米，体重大约为 84kg。一夜禁食后，他经口服两次接受环孢菌素 A (Sandimmune 5mg/kg)，中间相隔 1 小时。第二次给药后，立即让病人饮用以 Cremophor /醇为基质的派立他塞溶液制剂，其中含有 180mg 派立他塞，其溶于 120ml 5%右旋糖的水溶液中，即约 2.0mg/kg 体重或约 90mg/m² 体表面积。不采用标准的术前给药法（就象紫杉烷类药物用于短期滴注那样）。饮用此溶液后，患者反应溶液的味道不好。他在几小时内经历了几次解大便。他还反映在给药几小时后出现潮红，此症状可能与其暂时停用抗高血压药物有关。他的临床过程在其它方面不显著。

在给予派立他塞后，较为频繁地收集他的血浆样品，并用 LC/MS/MS 进行分析。整个过程中的血浆水平结果列于图 2。在给药 4 小时后达到峰值，浓度水平达到 0.07 微摩尔以上所对应的时间段为 1-5 小时。可与接受 96 小时派立他塞静脉输注（0.05 微摩尔）的乳腺癌患者的结果相比较，血浆水平出现在约 10-12 小时 (Seidman 等人, J. Clin. Oncol., 14 :1877, 1996)。

实施例 4

一个 75 岁已患有前列腺癌几年的男性经口服接受派立他塞以及环孢菌素 A。他的表面积为 1.82 平方米，体重大约为 72kg。一夜禁食后，他接受了与实施例 1 中患者同样的环孢菌素 A (Sandimmune 5mg/kg) 和口服派立他塞 (180mg) 给药方案，对这个病人来说，派立他塞的用量相当约 2.5mg/kg 体重或约 100mg/m² 体表面积。同样，不采用标准的术前给药法（就象紫杉烷类药物用于短期滴注那样）。

饮用此溶液后，患者反应溶液的味道不好。他在几小时内经历了几次解大便。此外，在给药后他还出现了中等程度的血压下降，此症状可能与其禁食状态和抽血引发的血管迷走神经的反应有关。为谨慎起见，经静脉给予病人约 100ml 生理盐水。吃过午饭后，他感觉好多了。其余的临床过程不显著。

在给予派立他塞后，较为频繁地收集他的血浆样品，并用 LC/MS/MS 进行分析。整个过程中的血浆水平结果列于图 3。峰值水平近乎为 0.3 微摩尔，其出现在给药 4 小时后。浓度水平达到 0.07 微摩尔以上所对应的时间段为 1-10 小时。可与接受 96 小时派立他塞静脉滴注（0.05 微摩尔）的乳腺癌患者的结果相比较，其血浆水平出现在约 12-15 小时。

正如前面所注意到的，图 4 代表了整个时间段内，在大鼠体内所测得的派立他塞浓度水平（图 1 中上部的曲线）以及根据本发明在人体内两次口服给予环孢菌素（间隔 1 小时）后，口服给予派立他塞后测得的派立他塞浓度水平（图 2 和 3 中的曲线）的组合情况。可以观察到，在人体内所到达的浓度水平不仅第一次实现了本发明欲使紫杉烷类药物可经口服利用并具有足够效力的目的，而且它们超过了在大鼠体内达到的浓度水平。这些结果是不曾预料到且令人惊奇的，先前任何公开的有关环孢菌素或其它强增效剂或有关派立他塞、其衍生物、同类物和前药或者其它紫杉烷类药物方面的描述，均无法预测到这一结果，直至我们证明了该方法在人类体内的临床效力。

已提供的方法表明它们达到了本发明的各种目标，而且可以充分地利用它们来满足实际应用中的需要。

正如各种可能的实施方案构成了上述发明以及可以对上述提出的实施方案进行各种变化一样，应该明白，这里所描述的所有事实将被

作为解释，并不具有限制意义。

所要求保护的内容在后面权利要求书中。

说明书附图

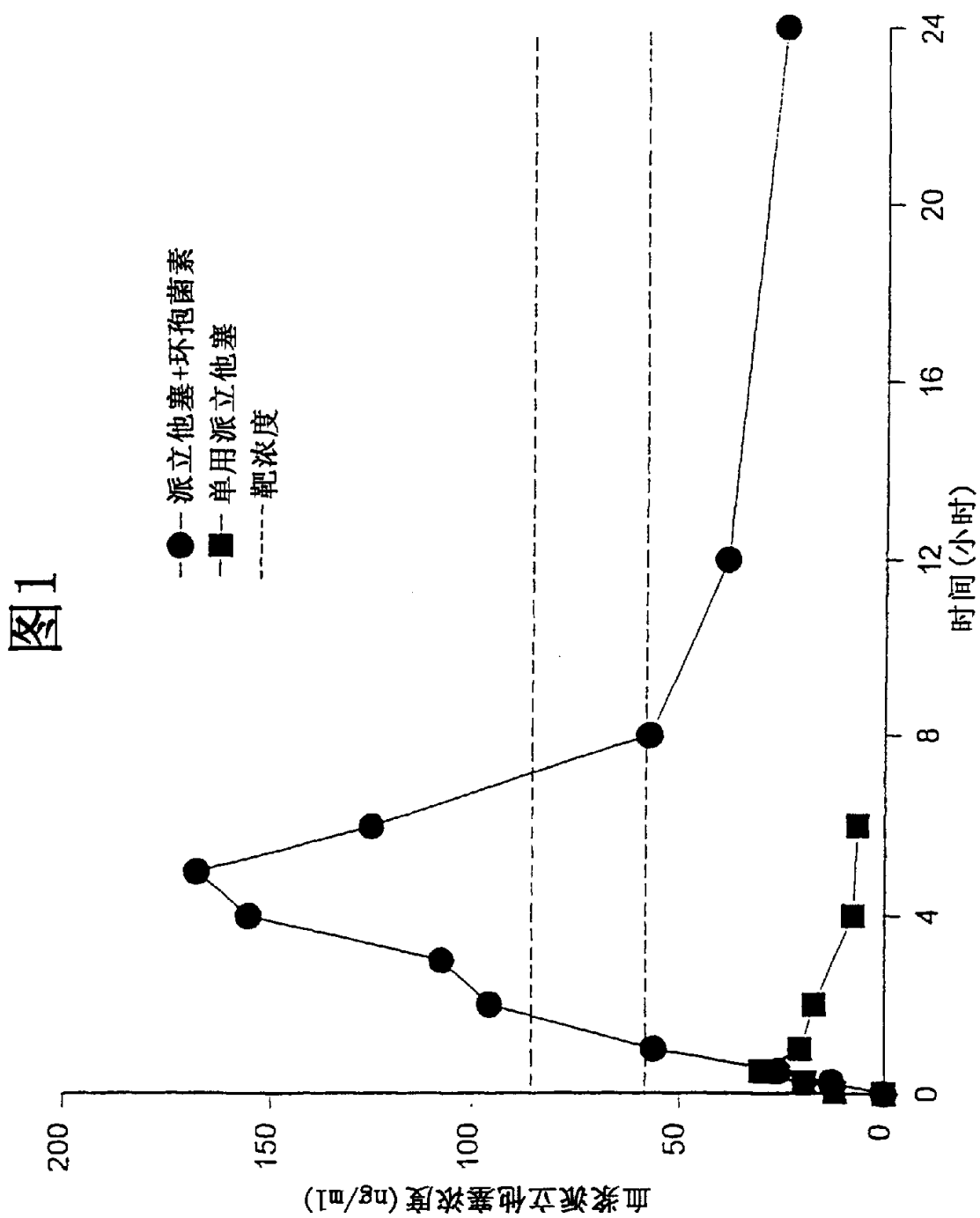
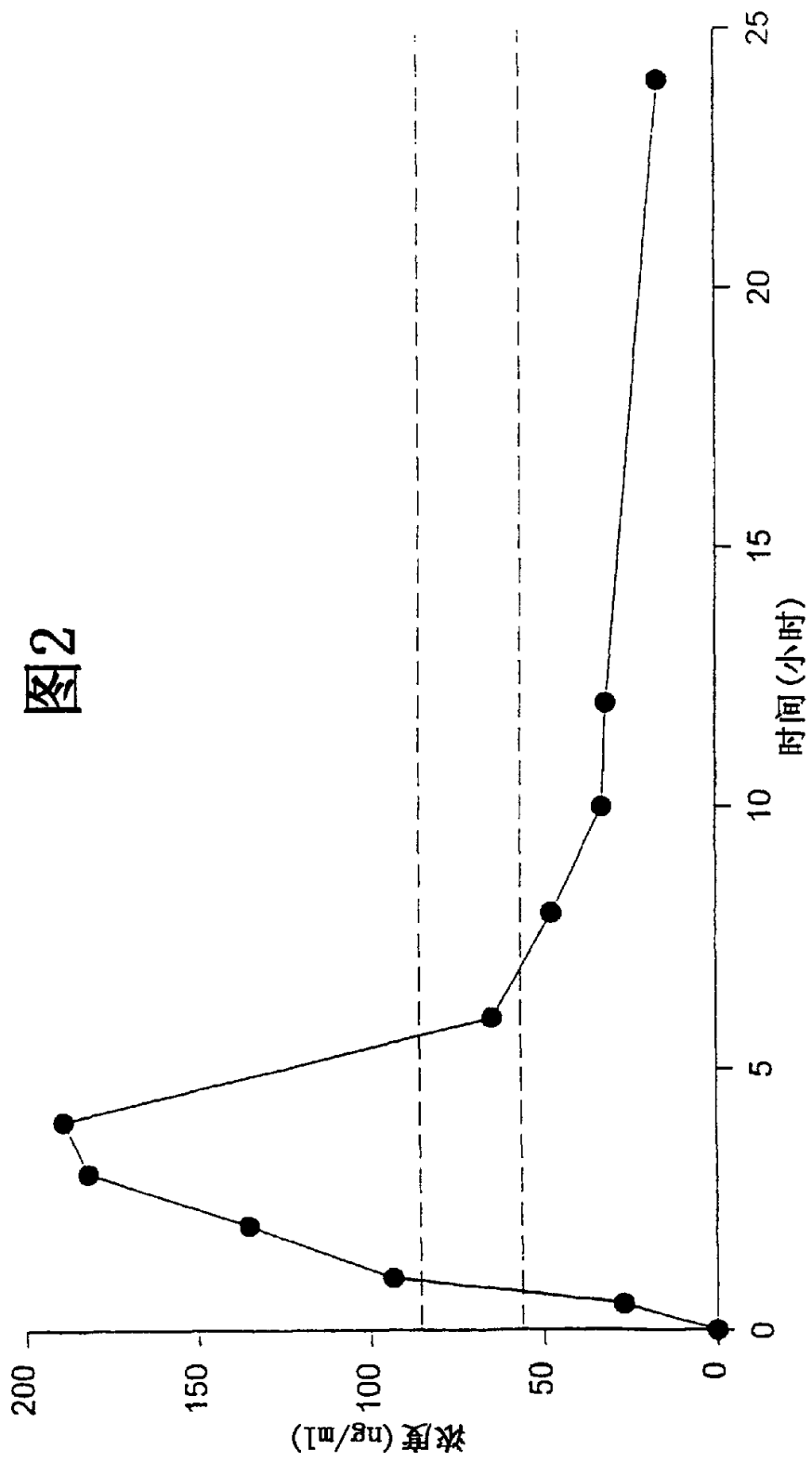


图2



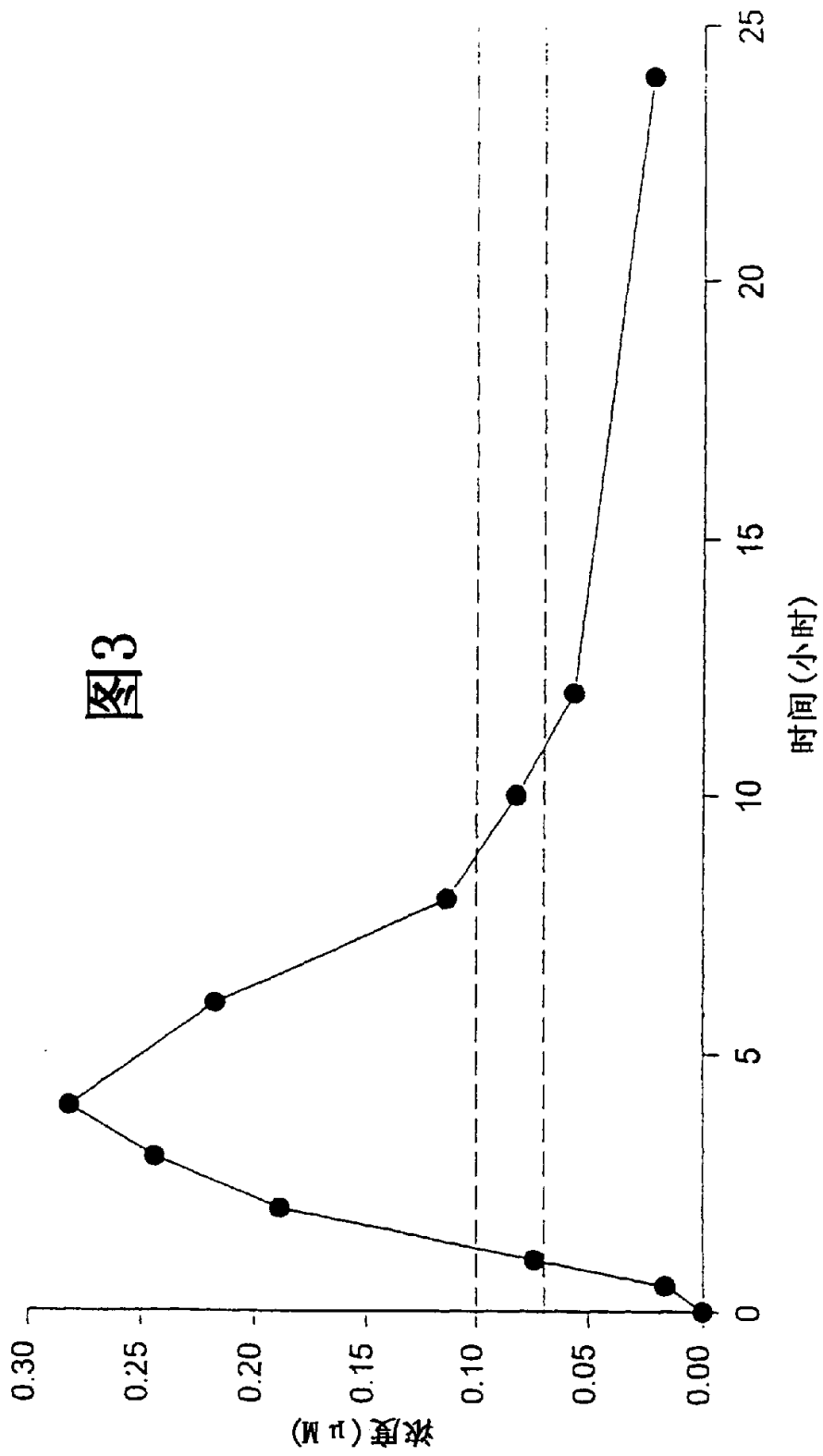


图 3

图 4

