



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102106848 A

(43) 申请公布日 2011.06.29

(21) 申请号 201110061806.8

(22) 申请日 2011.03.15

(71) 申请人 贵州益佰制药股份有限公司

地址 550008 贵州省贵阳市白云大道 220-1 号

(72) 发明人 秦叔逵 窦啟玲 隋东虎 冯志刚

(74) 专利代理机构 北京市浩天知识产权代理事务
所 11276

代理人 刘云贵 雒纯丹

(51) Int. Cl.

A61K 31/282(2006.01)

A61K 31/337(2006.01)

A61K 9/00(2006.01)

A61K 9/48(2006.01)

A61K 9/20(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 12 页

(54) 发明名称

治疗非小细胞肺癌用药物组合物及应用、试剂盒及包装件

(57) 摘要

本发明涉及一种治疗非小细胞肺癌用药物组合物及应用、试剂盒及包装件。所述药物组合物、试剂盒及包装件含有作为联合制剂供同时、分开或顺序使用的治疗有效量的洛铂和治疗有效量的紫杉醇。本发明的药物组合物、试剂盒及包装件用于治疗非小细胞肺癌时,能够获得优异的治疗效果,并且各毒副作用小。

1. 一种治疗非小细胞肺癌用药物组合物,其含有作为联合制剂供同时、分开或顺序使用的治疗有效量的洛铂和治疗有效量的紫杉醇。

2. 根据权利要求1所述的组合物,以重量份计,含有20-50份洛铂和165-190份紫杉醇,优选含有20-30份洛铂和165-175份紫杉醇、更优选含有30份洛铂和175份紫杉醇。

3. 一种治疗非小细胞肺癌用试剂盒,包括含有洛铂的第一试剂盒单元和含有紫杉醇的第二试剂盒单元。

4. 根据权利要求3所述的试剂盒,所述含有洛铂的第一试剂盒单元包括20-50mg/m²、优选20-30mg/m²、更优选30mg/m²日剂量/单元的洛铂单元,所述含有紫杉醇的第二试剂盒单元包括165-190mg/m²、优选165-175mg/m²、更优选175mg/m²日剂量/单元的紫杉醇单元,所述日剂量为活性成分的质量。

5. 根据权利要求3或4所述的试剂盒,所述含有洛铂的第一试剂盒单元包括32.2-80.5mg、优选32.2-48.3mg、更优选48.3mg日剂量/单元的洛铂单元,所述含有紫杉醇的第二试剂盒单元包括265.7-305.9mg、优选265.7-281.8mg、更优选281.8mg日剂量/单元的紫杉醇单元,所述日剂量为活性成分的质量。

6. 根据权利要求5所述的试剂盒,所述含有洛铂的第一试剂盒单元包括1-3个32.2-80.5mg、优选32.2-48.3mg、更优选48.3mg日剂量/单元的洛铂单元,所述含有紫杉醇的第二试剂盒单元包括1-3个265.7-305.9mg、优选265.7-281.8mg、更优选281.8mg日剂量/单元的紫杉醇单元。

7. 一种包装治疗非小细胞肺癌用药物的包装件,包括包装空间彼此独立的含有洛铂的第一包装单元和含有紫杉醇的第二包装单元。

8. 根据权利要求7所述的包装件,所述含有洛铂的第一试剂盒单元包括20-50mg/m²、优选20-30mg/m²、更优选30mg/m²日剂量/单元的洛铂单元,所述含有紫杉醇的第二试剂盒单元包括165-190mg/m²、优选165-175mg/m²、更优选175mg/m²日剂量/单元的紫杉醇单元,所述日剂量为活性成分的质量。

9. 根据权利要求7或8所述的包装件,所述含有洛铂的第一包装单元包括32.2-80.5mg、优选32.2-48.3mg、更优选48.3mg日剂量/单元的洛铂单元,所述含有紫杉醇的第二包装单元包括265.7-305.9mg、优选265.7-281.8mg、更优选281.8mg日剂量/单元的紫杉醇单元,所述日剂量为活性成分的质量。

10. 根据权利要求9所述的包装件,所述含有洛铂的第一包件单元包括1-3个32.2-80.5mg、优选32.2-48.3mg、更优选48.3mg日剂量/单元的洛铂单元,所述含有紫杉醇的第二包装单元包括1-3个265.7-305.9mg、优选265.7-281.8mg、更优选281.8mg日剂量/单元的紫杉醇单元。

11. 根据权利要求3-6中任一项所述的试剂盒或权利要求7-10中任一项所述的包装件,还包含说明书,该说明书中规定,所述洛铂单元中的洛铂在用药周期的第二天给药于患者,所述紫杉醇单元中紫杉醇在用药周期的第一天给药于患者,所述用药周期为21天。

12. 根据权利要求11所述的试剂盒或包装件,所述洛铂和所述紫杉醇为注射制剂;软胶囊;或片剂。

13. 洛铂和紫杉醇的组合在制备治疗非小细胞肺癌药物中的应用。

14. 根据权利要求13所述的应用,所述洛铂和紫杉醇用量以重量计为(20-50)/

(165-190), 优选 (20-30)/(165-175)。

治疗非小细胞肺癌用药物组合物及应用、试剂盒及包装件

技术领域

[0001] 本发明涉及一种抗癌药物,尤其涉及一种治疗非小细胞肺癌用药物组合物及其应用、试剂盒及包装件。

背景技术

[0002] 肺癌是一类高发病率、高死亡率的恶性肿瘤。近 10 年来,我国肺癌的发病率与死亡率快速增长。2005 年,我国肺癌的新发病例大约有 500,000 例(男性约 330,000 例,女性约 170,000 例),死亡率高达 19/10 万,位居恶性肿瘤死亡率之首。基于肺癌的生物学特性、治疗和预后,世界卫生组织(WHO)将其主要分为两大类:非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC);其中 NSCLC 为主,占有肺癌病例的 75%~85%。NSCLC 中有 65%~75% 病例确诊时已失去手术机会,即为局部晚期或转移性 NSCLC;即使可手术病例,约 70% 术后发生复发和/或转移。

[0003] 迄今为止,尚无治疗效果满意的治疗非小细胞肺癌的药物。

发明内容

[0004] 本发明所解决的技术问题在于,提供一种有效治疗非小细胞肺癌的药物组合物及应用、试剂盒及包装件。

[0005] 洛铂又名洛巴铂,属烷化剂(广义),是继顺铂、卡铂之后的第三代铂类抗肿瘤药物,也称为“创新型”铂类抗癌药物,洛铂(Lobaplatin, LBP):全称是环丁烷乳酸盐二甲胺合铂,由德国 ASTA 制药有限公司开发研制的又一个第三代铂类抗肿瘤药物。

[0006] 紫杉醇(paclitaxel)是从红豆杉科红豆杉属植物中提取得到的二萜类化合物,分子式为 $C_{47}H_{51}NO_{14}$,白色结晶体粉末。无臭,无味,不溶于水,易溶于氯仿、丙酮等有机溶剂,是一种新型的微管稳定剂,具有独特抗癌活性,目前临床应用于多种癌症的治疗。

[0007] 本发明经过长期反复的大量实验,惊奇的发现,洛铂和紫杉醇组成的药物组合物在非小细胞肺癌的治疗中疗效肯定,毒副作用小,安全性好。

[0008] 具体地,本发明提供如下技术方案:

[0009] (1) 一种治疗非小细胞肺癌用药物组合物,其含有作为联合制剂供同时、分开或顺序使用的治疗有效量的洛铂和治疗有效量的紫杉醇。

[0010] (2) 根据技术方案(1)所述的组合物,以重量份计,含有 20-50 份洛铂和 165-190 份紫杉醇,优选含有 20-30 份洛铂和 165-175 份紫杉醇、更优选含有 30 份洛铂和 175 份紫杉醇。

[0011] 其中,所述组合物在给药于患者时,洛铂日剂量为 $20-50\text{mg}/\text{m}^2$,紫杉醇日剂量为 $165-195\text{mg}/\text{m}^2$,优选将洛铂在用药周期的第二天给药于患者,将紫杉醇在用药周期的第一天给药于患者,所述用药周期为 21 天。另外,年龄 > 65 岁化疗药物用上述剂量的 $2/3$ 。

[0012] (3) 一种治疗非小细胞肺癌用试剂盒,包括含有洛铂的第一试剂盒单元和含有紫杉醇的第二试剂盒单元。

[0013] (4) 根据技术方案 (3) 所述的试剂盒, 所述含有洛铂的第一试剂盒单元包括 20-50mg/m²、优选 20-30mg/m²、更优选 30mg/m² 日剂量的洛铂单元, 所述含有紫杉醇的第二试剂盒单元包括 165-190mg/m²、优选 165-175mg/m² 更优选 175mg/m² 日剂量的紫杉醇单元, 所述日剂量为活性成分的质量。

[0014] (5) 根据技术方案 (3) 或 (4) 所述的试剂盒, 所述含有洛铂的第一试剂盒单元包括 32.2-80.5mg、优选 32.2-48.3mg、更优选 48.3mg 日剂量 / 单元的洛铂单元, 所述含有紫杉醇的第二试剂盒单元包括 265.7-305.9mg、优选 265.7-281.8mg、更优选 281.8mg 日剂量 / 单元的紫杉醇单元, 所述日剂量为活性成分的质量。

[0015] (6) 根据技术方案 (5) 所述的试剂盒, 所述含有洛铂的第一试剂盒单元包括 1-3 个 32.2-80.5mg、优选 32.2-48.3mg、更优选 48.3mg 日剂量 / 单元的洛铂单元, 所述含有紫杉醇的第二试剂盒单元包括 1-3 个 265.7-305.9mg、优选 265.7-281.8mg、更优选 281.8mg 日剂量 / 单元的紫杉醇单元。

[0016] 其中, 上述试剂盒中每一个洛铂单元和每一个紫杉醇单元联合作为用于治疗非小细胞肺癌患者的一个周期药物。另外, 年龄 > 65 岁化疗药物用上述剂量的 2/3。对肺癌患者而言, 日剂量可以根据患者体重或体表面积和病情需要进行调整。因此, 在制作试剂盒时, 每个洛铂单元中可以包含若干独立包装的小洛铂单元, 各小洛铂单元中的洛铂总量符合上述日剂量范围要求; 每个紫杉醇单元中可以包含若干独立包装的小紫杉醇单元, 各小紫杉醇单元中紫杉醇总量符合上述日剂量的范围要求。

[0017] (7) 一种包装治疗非小细胞肺癌用药物的包装件, 包括包装空间彼此独立的含有洛铂的第一包装单元和含有紫杉醇的第二包装单元。

[0018] (8) 根据技术方案 (7) 所述的包装件, 所述含有洛铂的第一试剂盒单元包括 20-50mg/m²、优选 20-30mg/m²、更优选 30mg/m² 日剂量的洛铂单元, 所述含有紫杉醇的第二试剂盒单元包括 165-190mg/m²、优选 165-175mg/m² 更优选 175mg/m² 日剂量的紫杉醇单元, 所述日剂量为活性成分的质量。

[0019] (9) 根据技术方案 (7) 或 (8) 所述的包装件, 所述含有洛铂的第一包装单元包括 32.2-80.5mg、优选 32.2-48.3mg、更优选 48.3mg 日剂量 / 单元的洛铂单元, 所述含有紫杉醇的第二包装单元包括 265.7-305.9mg、优选 265.7-281.8mg、更优选 281.8mg 日剂量 / 单元的紫杉醇单元, 所述日剂量为活性成分的质量。

[0020] (10) 根据技术方案 (9) 所述的包装件, 所述含有洛铂的第一包件单元包括 1-3 个 32.2-80.5mg、优选 32.2-48.3mg、更优选 48.3mg 日剂量 / 单元的洛铂单元, 所述含有紫杉醇的第二包装单元包括 1-3 个 265.7-305.9mg、优选 265.7-281.8mg、更优选 281.8mg 日剂量 / 单元的紫杉醇单元。

[0021] 其中, 上述包装件中每一个洛铂单元和每一个紫杉醇单元联合作为用于治疗非小细胞肺癌患者的一个周期药物。另外, 年龄 > 65 岁化疗药物用上述剂量的 2/3。其中, 对肺癌患者而言, 日剂量可以根据患者体重或体表面积和病情需要进行调整。对肺癌患者而言, 日剂量可以根据患者体重或体表面积和病情需要进行调整。因此, 在制作包装件时, 每个洛铂单元中可以包含若干独立包装的小洛铂单元, 各小洛铂单元中的洛铂总量符合上述日剂量范围要求; 每个紫杉醇单元中可以包含若干独立包装的小紫杉醇单元, 各小紫杉醇单元中紫杉醇总量达到上述日剂量的范围。

[0022] (11) 根据技术方案 (3)-(6) 中任一项所述的试剂盒或技术方案 (7)-(10) 中任一项所述的包装件, 还包含说明书, 该说明书中规定, 所述洛铂单元中的洛铂在用药周期的第二天给药于患者, 所述紫杉醇单元中紫杉醇在用药周期的第一天给药于患者, 所述用药周期为 21 天。

[0023] (12) 根据技术方案 (11) 所述的试剂盒或包装件, 所述洛铂和所述紫杉醇为注射制剂; 软胶囊; 或片剂。

[0024] (13) 洛铂和紫杉醇的组合在制备治疗非小细胞肺癌药物中的应用。

[0025] (14) 根据技术方案 (13) 所述的应用, 所述洛铂和紫杉醇用量以重量份计为 (20-50)/(165-190), 优选 (20-30)/(165-175)。

[0026] 在本发明中, 所述洛铂和所述紫杉醇在组合用于治疗非小细胞肺癌时, 可以是任意已知剂型的组合, 优选, 洛铂和紫杉醇各自以独立的注射制剂相组合用于治疗非小细胞肺癌。本发明中的洛铂和紫杉醇可以为市面上出售的各种剂型。

[0027] 上述试剂盒或包装件的制备方法是: 采用试剂盒常用的包装试剂的材料或容器, 将市购或本发明实施例中制备的洛铂和紫杉醇药物制剂, 按照本发明规定的上述日剂量进行分装。

[0028] 本发明的药物组合物、试剂盒及包装件用于治疗非小细胞肺癌时, 能够获得优异的治疗效果, 并且各毒副作用小。

具体实施方式

[0029] 洛铂抗肿瘤活性源于 DNA- 药物加合物的形成, 主要是 GC 和 AG 的链内交联。研究表明 LBP 能影响肿瘤细胞 c-myc 基因的表达, 而 c-myc 的表达与肿瘤的发生、凋亡和细胞增殖有关。对于肺癌等实体瘤, LBP 的 DNA 交联作用被认为是其抗肿瘤作用的主要机制。铂类与 DNA 链内和链间交联, 可阻碍 DNA 的复制和转录过程, 从而干扰肿瘤细胞周期的运行。增殖细胞核抗原 (PCNA) 是一种仅在增殖细胞中合成和表达的多肽, 在静止细胞其含量很少, G1 晚期开始增加, S 期达到高峰, G2/M 期明显下降, 因此可以作为细胞增殖状态的一个指标。通过测定增殖细胞核抗原的荧光强度, 发现 LBP 可使癌细胞 PCNA 含量明显降低, 证实了 LBP 对癌细胞增殖过程起明显抑制作用。

[0030] 由于洛铂的不良反应中胃肠道反应较轻, 未见肾及神经毒性, 与其他铂类药物交叉耐药较少, 抗癌疗效好, 毒性低, 能与多种抗癌药物联合用药, 提高疗效。

[0031] 紫杉醇是紫杉类植物中分离出来的天然产品, 是一种新型抗微管药物, 可促进微管蛋白聚合成团块并使其稳定, 阻断在 S2 期和 M 期, 达到抗肿瘤目的。紫杉醇是一种周期特异性的广谱抗癌药, 主要通过和微管亚单位 8 可逆或不可逆的结合, 产生异常多倍体细胞, 致细胞凋亡, 并有抗血管生成作用, 抑制肿瘤细胞再增殖。

[0032] 由于这两种抗癌药物的作用机理不同, 在癌症的治疗上起着相互补充的作用, 协同治疗癌症。

[0033] 实验例

[0034] 实施例 1 本实验对比观察了洛铂联合紫杉醇与洛铂单品治疗非小细胞肺癌有效性及安全性的临床研究。

[0035] 所用药品:

[0036] 1、注射用洛铂 (LBP) :10mg/支,白色冻干粉,批号 20070101,每瓶含洛铂以无水物计 10mg;海南长安国际制药有限公司生产;

[0037] 2、紫杉醇注射液 (TAX) :规格为 30mg:5ml,批号 20070901,辅料为聚氧乙基代蓖麻油、无水乙醇、柠檬酸,每支 5ml 注射液中含紫杉醇 30mg,哈药集团生物工程有限公司生产。

[0038] 治疗方案:

[0039] 一、一般资料

[0040] 60 例局部晚期或转移性 NSCLC 患者经病理确诊,随机分为两组,治疗组 30 例,对照组 30 例。两组在年龄、性别方面无显著差异。治疗前做血常规、肝肾功能、心电图等检查均无明显异常,无化疗禁忌症。所有患者身高 $1.67 \pm 0.15\text{M}$,体重 $64 \pm 3\text{Kg}$,体表面积 $1.62 \pm 0.22\text{m}^2$ 。

[0041] 注:中国人适用的成人体表面积通式为:体表面积 $S = 0.0061 \times \text{身高}(\text{cm}) + 0.0128 \times \text{体重}(\text{Kg}) - 0.1529$,简化公式为:体表面积 $S = [\text{身高}(\text{m}) - 0.587] \times 1.5$ (本申请中采用简化公式),治疗时针对个人差异,针对病人具体情况可以适当调整使用剂量,以便得到最佳治疗效果。如身高 170cm、体重 60kg 成年男性,其体表面积 S 约为 1.66m^2 。

[0042] 二、治疗方法

[0043] 治疗组采用 LBP 联合 TAX, TAX $175\text{mg}/\text{m}^2$ + 生理盐水 500ml,每周期第 1 天静脉滴注,严格按照说明书要求预防过敏; TAX 平均用量 283.5mg ; LBP $30\text{mg}/\text{m}^2$ + 5% 葡萄糖 500ml,静脉滴注,每周期第 2 天使用, LBP 平均用量 48.6mg 。21 天为一周期。对照组仅采用洛铂治疗,用法同前。如果因为受试者的毒性恢复未满足下一周期治疗标准,可适当推迟后续周期的开始时间,但推迟时间最长不能超过 14 天。两个周期后评价疗效。

[0044] 三、疗效评定标准

[0045] 按 WHO 实体瘤近期疗效标准,分完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD)、进展 (PD)。CR:肿块完全消失,维持 1 个月以上; PR:肿块缩小 $> 50\%$,维持 < 1 个月; NC:肿块缩小 $< 50\%$ 或增大 $< 25\%$; PD:肿块增大 $> 25\%$ 或出现新病灶。有效率为 CR+PR,化疗两个周期后评价疗效;疾病控制率 (CR+PR+SD),指病灶缩小或持续稳定超过 2 个月。

[0046] 四、毒副反应评定

[0047] 在患者接受 1 个周期治疗时,进行安全性分析。治疗前后各检查 1 次血常规、心、肝、肾功能。毒副反应按 WHO 抗癌药急性及亚急性毒副反应分级标准进行判断,分为 0-4 级。

[0048] 五、统计学分析采用 SPSS 10.0 统计分析软件,率的比较用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验。

[0049] 结果:

[0050] 一、疗效观察结果,见表 1。

[0051] 表 1 两组疗效比较例 (%)

[0052]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	CR+PR	CR+PR+SD
治疗组	30	4 (13.3)	13(43.3)	6 (20.0)	7 (23.3)	17(56.7)	23 (76.7)
对照组	30	2 (6.7)	10(33.3)	7 (23.3)	11(36.7)	12(40.0)	19 (63.3)

[0053] 上表说明：两组疗效比较差异有显著性差异 ($P < 0.01$)，治疗组效果显著优于对照组。

[0054] 二、毒副反应结果，见表 2。

[0055] 表 2 两组毒副反应结果比较

[0056]

不良 反应	治疗组						对照组					
	0 度	I 度	II 度	III 度	IV 度	发生 率(%)	0 度	I 度	II 度	III 度	IV 度	发生 率(%)
白细胞 减少	10	7	9	3	1	66.7	5	9	11	3	2	83.3
血小板 减少	26	2	2	0	0	13.3	24	3	2	1	0	20.0
Hb 下降	8	11	8	3	0	73.3	9	9	11	1	0	70.0
恶心、 呕吐	10	13	9	2	0	66.7	10	14	4	2	0	66.7
口腔炎	26	2	2	0	0	13.3	24	3	3	0	0	20.0
脱发	12	3	11	4	0	60.0	13	4	10	3	0	56.7
神经 毒性	21	8	1	0	0	30.0	20	3	4	3	0	33.3
肝功能 异常	28	0	2	0	0	6.7	26	2	2	0	0	13.3
关节 酸痛	27	2	1	0	0	10.0	25	3	2	0	0	16.7
过敏 反应	30	0	0	0	0	0	30	0	0	0	0	0

[0057] 结果表明，两组主要的不良反应为骨髓抑制、消化道反应及脱发，其中治疗组骨髓抑制发生率明显低于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，表明，与单用 LBP 药物相比，LBP 联合 TAX 能显著减轻患者化疗期间的骨髓抑制。另外在治疗过程中两组患者均未出现明显肝功能异常、口腔、关节酸痛及神经毒性反应，患者大多可以耐受。

[0058] 实施例 2 本实验对比观察了洛铂联合紫杉醇与卡铂联合紫杉醇治疗非小细胞肺癌有效性及安全性临床研究。

[0059] 所用药品：

[0060] 1、注射用洛铂 (LBP) :10mg/ 支, 白色冻干粉, 批号 20070101, 每支含洛铂以无水物计 10mg ;海南长安国际制药有限公司生产；

[0061] 2、紫杉醇注射液 (TAX) :规格为 30mg :5ml, 批号 20070901, 辅料为聚氧乙基代蓖麻油、无水乙醇、柠檬酸, 每 5ml 注射液含紫杉醇 30mg, 哈药集团生物工程有限公司生产；

[0062] 3、注射用卡铂 (CBP) :100mg/ 支, 白色粉末, 批号 20060503, 辅料为甘露醇, 每支含卡铂以无水物计 100mg, 齐鲁制药有限公司生产。

[0063] 治疗方案

[0064] 一、一般资料

[0065] 40 例 NSCLC 患者经病理确诊, 随机分为两组, 治疗组 20 例, 对照组 20 例。两组在年龄、性别方面无显著差异。治疗前做血常规、肝肾功能、心电图等检查均无明显异常, 无化疗禁忌症。所有患者身高 $1.66 \pm 0.12\text{M}$, 体重 $65 \pm 3\text{Kg}$, 体表面积 $1.61 \pm 0.18\text{m}^2$ 。

[0066] 注：中国人适用的成人体表面积通式为：体表面积 $S = 0.0061 \times \text{身高}(\text{cm}) + 0.0128 \times \text{体重}(\text{Kg}) - 0.1529$, 简化公式为：体表面积 $S = [\text{身高}(\text{m}) - 0.587] \times 1.5$ (本申请中采用简化公式), 治疗时针对个人差异, 针对病人具体情况可以适当调整使用剂量, 以便得到最佳治疗效果。如身高 170cm、体重 60kg 成年男性, 其体表面积 S 约为 1.66m^2 。

[0067] 二、治疗方法

[0068] 治疗组采用 LBP 联合 TAX, TAX $175\text{mg}/\text{m}^2 + \text{生理盐水 } 500\text{ml}$, 每周期第 1 天静脉滴注, 严格按照说明书要求预防过敏, TAX 平均用量 281.8mg ;LBP $30\text{mg}/\text{m}^2 + 5\% \text{葡萄糖 } 500\text{ml}$, 静脉滴注, 每周期第 2 天使用, LBP 平均用量 48.3mg。21 天为一周期。

[0069] 对照组采用 CBP 联合 TAX, TAX $175\text{mg}/\text{m}^2 + \text{生理盐水 } 500\text{ml}$, 每周期第 1 天静脉滴注, TAX 平均用量 281.8mg, 严格按照说明书要求预防过敏 ;CBP 日剂量 $50\text{mg}/\text{m}^2 + \text{葡萄糖注射液 } 250\text{ml}$, 每周期第 1-5 天滴注, 共 5 天, 总用量约为 402.5mg。如果因为受试者的毒性恢复未满足下一周期治疗标准, 可适当推迟后续周期的开始时间, 但推迟时间最长不能超过 14 天。两个周期后评价疗效。

[0070] 三、疗效评定标准

[0071] 按 WHO 实体瘤近期疗效标准, 分完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD)、进展 (PD)。CR: 肿块完全消失, 维持 1 个月以上 ;PR: 肿块缩小 $> 50\%$, 维持 < 1 个月 ;NC: 肿块缩小 $< 50\%$ 或增大 $< 25\%$;PD: 肿块增大 $> 25\%$ 或出现新病灶。有效率为 CR+PR, 化疗两个周期后评价疗效 ;疾病控制率 (CR+PR+SD), 指病灶缩小或持续稳定超过 2 个月。

[0072] 四、毒副反应评定

[0073] 在患者接受 1 个周期治疗时, 进行安全性分析。治疗前后各检查 1 次血常规、心、肝、肾功能。毒副反应按 WHO 抗癌药急性及亚急性毒副反应分级标准进行判断, 分为 0-4 级。

[0074] 五、统计学分析采用 SPSS 10.0 统计分析软件, 率的比较用 χ^2 检验, 计量资料采用 t 检验。

[0075] 结果：

[0076] 一、疗效观察, 见表 3。

[0077] 表 3 两组疗效比较 (%)

[0078]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	CR+PR	CR+PR+SD
治疗组	20	3(15.0)	9(45.0)	3(15.0)	5(25.0)	12(60.0)	15(75.0)
对照组	20	2(10.0)	7(35.0)	3(15.0)	8(40.0)	9(45.0)	13(60.0)

[0079] 上表说明：两组疗效比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，治疗组效果显著优于对照组。

[0080] 二、毒副反应，见表 4。

[0081] 表 4 两组毒副反应比较

[0082]

不良 反应	治疗组						对照组					
	0 度	I 度	II 度	III 度	IV 度	发生率 (%)	0 度	I 度	II 度	III 度	IV 度	发生率 (%)
白细胞 减少	7	5	4	3	1	65.0	4	5	7	3	1	80.0
血小板 减少	16	2	2	0	0	20.0	15	2	2	1	0	25.0
Hb 下降	6	7	4	3	0	70.0	7	6	6	1	0	65.0
恶心、 呕吐	7	6	5	2	0	65.0	6	6	5	3	0	70.0
口腔炎	17	2	1	0	0	15.0	17	1	2	0	0	15.0
脱发	9	3	5	3	0	55.0	8	4	5	3	0	60.0
神经 毒性	13	4	2	1	0	35.0	14	3	2	1	0	30.0
肝功能 异常	18	0	2	0	0	10.0	18	1	1	0	0	10.0
过敏 反应	20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0

[0083] 结果表明，两组主要的不良反应为骨髓抑制、消化道反应及脱发，其中治疗组骨髓抑制发生率明显低于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，表明，与 CBP 联合

TAX 药物相比,LBP 联合 TAX 能减轻患者化疗期间的骨髓抑制。另外在治疗过程中两组患者均未出现明显肝功能异常、口腔及神经毒性反应,患者大多可以耐受。

[0084] 实验例 3 洛铂与紫杉醇用量变化对于患者治疗效果的影响

[0085] 选 40 例经病理确诊非小细胞肺癌患者,体重为 (63.0±2.6)KG,身高为 (1.66±0.15) 米,该样本的体表面积为 (1.61±0.22)m²,通过剂量递增(剂量爬坡)试验,确定 LBP 联合 TAX 治疗非小细胞肺癌的最佳剂量(LBP 和 TAX 与实施例 1 相同),评价以治疗有效率、疾病控制率、安全性为考察指标。剂量限制性毒性(DLT)定义为:受试者第 1 周期出现 CTCAE 4 级的 ANC(中性粒细胞)、PLT(血小板)减少或贫血,或 CTCAE 3、4 级(除恶心、呕吐及脱发)非血液学毒性。一个疗程中 TAX 和 LBP 的使用量分别从低剂量开始递增,分为 4 个等级,TAX 分别为:165mg/m²(平均总日剂量 265.7mg),175mg/m²(平均总日剂量 281.8mg),180mg/m²(平均总日剂量 289.8mg),190mg/m²(平均总日剂量 305.9mg),LBP 分别为:20mg/m²(平均总日剂量 32.2mg),30mg/m²(平均总日剂量 48.3mg),40mg/m²(平均总日剂量 64.4mg),50mg/m²(平均总日剂量 80.5mg),按实验例 1 的方法考察 TAX 和洛铂的用量对治疗效果的影响。结果见表 5:

[0086] 表 5 用量变化筛选结果

[0087]

试验号	洛铂用量 mg	紫杉醇用量 mg	DLT 出现率%	有效率%(CR+PR)	疾病控制率 %(CR+PR+SD)
1	32.2	265.7	0	54.6	72.4
2	48.3	281.8	0	60.2	78.5
3	64.4	289.8	1	62.5	80.7
4	80.5	305.9	1	64.3	82.0

[0088] 实验结果表明,4 组试验给药量的洛铂与 DTX 治疗效果均较好,有效率、疾病控制率较高。其中试验 3 及试验 4 有较低的 DLT 发生率,故,洛铂剂量范围选择为 32.2-80.5mg,优选为 32.2-48.3mg;紫杉醇剂量范围选择为 265.7-305.9mg,优选为 265.7-281.8mg。

[0089] 实施例 4 将 LBP 和 TAX 制成试剂盒的实验(注:下述洛铂和紫杉醇的各剂型制备均是采用本领域常规仪器和常规辅料、载体等制成的,除了水以外,其余试剂和原料均为市售产品)。

[0090] 各种剂型的 LBP 和 TAX 的制备

[0091] 对于下述制备实验中所用的各试剂在下面的表 6 中进行说明。

[0092] 表 6 各制备实验中各试剂来源说明

[0093]

试剂	出售厂家
洛铂	海南长安国际制药有限公司, 批号 20061003
针用活性炭	上海唐新活性炭有限公司
淀粉	潍坊盛泰药业有限公司
微晶纤维素	山东聊城阿华制药有限公司
甘露醇	上海九邦化工有限公司
羟丙基甲基纤维素	安徽山河药用辅料股份有限公司
十二烷基硫酸钠	上海协泰化工有限公司
交联羧甲基纤维素钠	上海赛璐珞厂
聚乙二醇 400	杭州欣兰恩科技有限公司
大豆油	江西省樟树市本草天然药用油厂
吐温-80	青岛天力源生物科技有限公司
乙基纤维素	山东赫达股份有限公司
紫杉醇	江苏红豆杉药业有限公司
聚氧乙基代蓖麻油	德国 BASF 公司

[0094] 各剂型制备如下进行：

[0095] 洛铂注射液：取 10g 洛铂原料，加入配制药液总量 80% 的注射用水，使其溶解，加入配制药液总量 0.06% 的针用活性炭，充分搅拌，用 0.45 μm 滤膜过滤，再加注射用水至全量 2000ml，115℃ 热压灭菌 30 分钟，冷却后，垂熔滤球过滤，灌封，115℃ 再热压灭菌 30 分钟，制备成小容量注射制剂 1000 支，每支规格：2ml：10mg；

[0096] 洛铂片剂：取 30g 洛铂原料及 25g 淀粉和 40g 微晶纤维素，过 100 目筛，将洛铂、淀粉和微晶纤维素混合均匀，加 10% 淀粉浆（常用的粘合剂，5 克淀粉溶于 50ml 水中）混合制成软材，用 18 目筛（泰勒标准筛）制成颗粒；颗粒在 60℃ 干燥 4 小时，烘干后加入 4g 二氧化硅和 2g 硬脂酸镁混合，20 目筛整粒；压制成 1000 片，规格：0.1g/片；

[0097] 洛铂分散片：取 30g 洛铂原料及 15g 淀粉和 15g 微晶纤维素，过 100 目筛，将洛铂、25g 甘露醇、淀粉和微晶纤维素混合均匀，加粘合剂 1% 羟丙基甲基纤维素水溶液 50ml（羟

丙基甲基纤维素重量为 0.5g) 和 0.3g 十二烷基硫酸钠混合制成软材,用 18 目筛制成颗粒;颗粒在 50℃干燥 5 小时,烘干后加入 4g 二氧化硅、8g 交联羧甲基纤维素钠和 2.5g 硬脂酸镁混合,20 目筛整粒;压片得分散片 1000 片,规格:0.1g/片。

[0098] 洛铂软胶囊:取 30g 洛铂原料,加入软胶囊辅料,所述辅料为主药量 1.0 倍的聚乙二醇 400、0.4 倍量的大豆油、0.6 倍量的吐温-80 及 0.4 倍量乙基纤维素,充分混匀,然后将料液转移到制丸机的料斗内,滴制或压制成胶丸 1000 粒,规格:0.1g/粒;

[0099] 注射用紫杉醇:取紫杉醇 30g 溶解于 2485ml 无水乙醇中,加入聚氧乙基代蓖麻油 2635ml,混合搅拌溶解;将甘露醇 1000g 用注射用水溶解后再加入上述紫杉醇乙醇溶液中,搅拌很合,用稀盐酸调 pH 值为 3.54,加入注射用水至 5400ml,搅拌使紫杉醇溶解至溶液澄清,加入原辅料总量 0.1% 的活性炭,室温搅拌 20 分钟,用 0.8 μm 滤膜粗滤,滤液加注射用水至 6000ml (常规处方量),再用 0.22 μm 滤膜精滤,分装于西林瓶中,放入冻干机进行冻干,得到注射用紫杉醇冻干剂 1000 支,规格:30mg/支 (30mg 是指活性成分量);

[0100] 紫杉醇软胶囊:取 100g 紫杉醇原料,加入软胶囊辅料,所述辅料为主药量 1.2 倍的聚乙二醇 400、0.4 倍量的大豆油、0.4 倍量的吐温-80 及 0.3 倍量乙基纤维素,充分混匀,然后将料液转移到制丸机的料斗内,滴制或压制成胶丸 1000 粒,规格:0.3g/粒;

[0101] 紫杉醇片:取 100g 紫杉醇及 60g 淀粉和 80g 微晶纤维素,过 100 目筛,将紫杉醇、淀粉和微晶纤维素混合均匀,加 10% 淀粉浆 (10g 淀粉溶于 100ml 水中) 混合制成软材,用 18 目筛制成颗粒;颗粒在 60℃干燥 4 小时,烘干后加入 3g 二氧化硅和 2g 硬脂酸镁混合,20 目筛整粒;压制成 1000 片,规格:0.25g/片;

[0102] 紫杉醇分散片:取 100g 紫杉醇及 55g 淀粉和 55g 微晶纤维素,过 100 目筛,将紫杉醇、75g 甘露醇、淀粉和微晶纤维素混合均匀,加粘合剂 1% 羟丙基甲基纤维素水溶液 140ml (1.4g 羟丙基甲基纤维素溶解于 140ml 水中) 和 0.5g 十二烷基硫酸钠混合制成软材,用 18 目筛制成颗粒;颗粒在 60℃干燥 4 小时,烘干后加入 4g 二氧化硅、12g 交联羧甲基纤维素钠和 2.5g 硬脂酸镁混合,20 目筛整粒;压片得分散片 1000 片,规格:0.3g/片。

[0103] 试剂盒的制备

[0104] 制备方法:采用试剂盒常用的包装试剂的材料或容器,将市购或上述实施例制备的洛铂和紫杉醇药物制剂,进行分装,其中,各个试剂盒中的各分装的包装单元中的药物制剂量,根据前述实施例 1-3 的结果进行选择。

[0105] 试剂盒 A 的制备:准备三个常规包装药品的包装盒 (分别称第一、第二、第三试剂盒单元),将上面实验中制备的规格为 10mg/2ml 洛铂注射液 5 支分装于第一试剂盒单元中;将上面实验中制备的规格为 30mg/支的紫杉醇冻干粉注射制剂 10 支分装于第二试剂盒单元中;将市购注射器 2 支分装于第三试剂盒单元中;另外,在该试剂盒说明书中规定,所述洛铂单元中的洛铂在用药周期的第二天给药于患者,所述紫杉醇单元中紫杉醇在用药周期的第一天给药于患者,所述用药周期为 21 天。

[0106] 试剂盒 B:准备三个常规包装药品的包装盒 (分别称第一、第二、第三试剂盒单元),将上面实验中制备的洛铂软胶囊 2 粒分装于第一试剂盒单元中;将紫杉醇软胶囊 3 粒分装于第二试剂盒单元中;另外,在该试剂盒说明书中规定,所述洛铂单元中的洛铂在用药周期的第二天给药于患者,所述紫杉醇单元中紫杉醇在用药周期的第一天给药于患者,所述用药周期为 21 天。

[0107] 试剂盒 C:准备三个常规包装药品的包装盒(分别称第一、第二、第三试剂盒单元),将上面实验中制备的洛铂片 2 片分装于第一试剂盒单元中;将紫杉醇片 3 片分装于第二试剂盒单元中;另外,在该试剂盒说明书中规定,所述洛铂单元中的洛铂在用药周期的第二天给药于患者,所述紫杉醇单元中紫杉醇在用药周期的第一天给药于患者,所述用药周期为 21 天。

[0108] 试剂盒 D:准备三个常规包装药品的包装盒(分别称第一、第二、第三试剂盒单元),将上面实验中制备的洛铂分散片 2 片分装于第一试剂盒单元中;将紫杉醇分散片 3 片分装于第二试剂盒单元中;另外,在该试剂盒说明书中规定,所述洛铂单元中的洛铂在用药周期的第二天给药于患者,所述紫杉醇单元中紫杉醇在用药周期的第一天给药于患者,所述用药周期为 21 天。

[0109] 上述试剂盒中的各试剂用量是按照一个治疗周期确定的。

[0110] 实施例 5 本发明的试剂盒用于治疗非小细胞肺癌患者的治疗效果评价实验

[0111] 治疗方法:

[0112] 60 例经确诊的非小细胞肺癌患者,每组 15 人,所有患者身高 $1.63 \pm 0.15\text{M}$,体重 $64 \pm 3\text{Kg}$,体表面积 $1.56 \pm 0.22\text{m}^2$ 。取试验用各种剂型的洛铂与紫杉醇,具体分组及用法用量为:

[0113] A 组:洛铂注射液+注射用紫杉醇,注射用紫杉醇 $175\text{mg}/\text{m}^2$ (用量约 273mg)+500ml 生理盐水,静脉滴注,D1;洛铂注射液 $30\text{mg}/\text{m}^2$ (用量约 46.8mg)+5%葡萄糖 250ml,静脉滴注 2 小时,D2;

[0114] B 组:片剂(洛铂+紫杉醇);紫杉醇 3 片(活性成分约 300mg,每片 100mg)口服,D1;洛铂片 2 片(活性成分约 60mg,30mg),口服,D2;

[0115] C 组:分散片(洛铂+紫杉醇);紫杉醇 3 片(活性成分约 300mg)口服,D1;洛铂片 2 片(活性成分约 60mg),口服,D2;

[0116] D 组:软胶囊(洛铂+紫杉醇);紫杉醇 3 粒(活性成分约 300mg)口服,D1;洛铂 2 粒(活性成分约 60mg),口服,D2;

[0117] 21 天为一周期,两个周期后,按照实施例 1 的方法观察其联合治疗广泛期小细胞肺癌有效性。结果如下表 7 所示:

[0118] 表 7 洛铂与紫杉醇不同剂型疗效比较

[0119]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	CR+PR (%)	CR+PR+S D (%)
A组	15	3	6	3	2	9 (60.0)	12 (80.0)
B组	15	1	6	3	5	7 (46.7)	10 (66.7)
C组	15	2	6	3	4	8 (53.3)	11 (73.3)
D组	15	2	6	3	4	8 (53.3)	11 (73.3)

[0120] 试验结果表明,采用不同剂型的洛铂与紫杉醇联合作用于广泛期小细胞肺癌患

者,其治疗具有一定效果。

[0121] 将治疗非小细胞肺癌用的 2 种药物独立包装于试剂盒中,制成试剂盒,便于保存,性能稳定,重复性好,避免了人工配制试剂的烦琐,便于在治疗过程中根据患者个体间的差异,调整两种活性成分的用量。