

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2019年10月31日 (31.10.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/206159 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 31/216 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2019/083989
- (22) 国际申请日: 2019年4月24日 (24.04.2019)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201810374587.0 2018年4月24日 (24.04.2018) CN
- (71) 申请人: 四川九章生物科技有限公司 (SICHUAN JIUZHANG BIOLOGICAL SCIENCE AND TECHNOLOGY CO., LTD.) [CN/CN]; 中国四川省成都市高新区科园南二路10号, Sichuan 610041 (CN)。
- (72) 发明人: 张洁(ZHANG, Jie); 中国四川省成都市高新区科园南二路10号, Sichuan 610041 (CN)。 陈晓光(CHEN, Xiaoguang); 中国四川省成都市高新区科园南二路10号, Sichuan 610041 (CN)。 黄望
- (74) 代理人: 成都高远知识产权代理事务所(普通合伙) (GAOYUNG INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY (GENERAL PARTNERSHIP)); 中国四川省成都市高新区衣冠庙邮局A-42号信箱, Sichuan 610041 (CN)。
- (81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(54) Title: USE OF CHLOROGENIC ACID AND COMPOSITION THEREOF IN PREPARATION OF MEDICAMENT FOR TREATING SARCOMA

(54) 发明名称: 绿原酸及其组合物在制备治疗肉瘤的药物中的用途

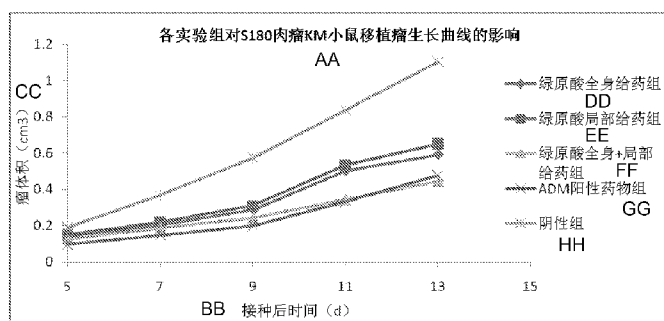


图1

- AA EFFECT ON THE GROWTH CURVE OF TRANSPLANTED TUMOR OF S180 SARCOMA KM MICE IN EACH EXPERIMENTAL GROUP
- BB TIME AFTER VACCINATION
- CC TUMOR VOLUME
- DD CHLOROGENIC ACID SYSTEMIC ADMINISTRATION GROUP
- EE CHLOROGENIC ACID TOPICAL ADMINISTRATION GROUP
- FF CHLOROGENIC ACID SYSTEMIC + TOPICAL ADMINISTRATION GROUP
- GG ADM POSITIVE MEDICAMENT GROUP
- HH NEGATIVE GROUP

(57) Abstract: Disclosed in the present invention is the use of chlorogenic acid in preparation of a medicament for treating sarcoma. The present invention further provides a chlorogenic acid combination and the use thereof in preparation of a medicament for treating sarcoma. The chlorogenic acid of the present invention can effectively treat sarcoma, and the therapeutic effect is superior to that of the chemotherapeutic medicament doxorubicin when being administered systematically or topically. The chlorogenic acid composition of the present invention comprises chlorogenic acid and coumaroyl quinic acid, can effectively treat sarcoma, and has a better therapeutic effect than the chemotherapeutic medicament doxorubicin. The experimental results of the present invention show that the combination of chlorogenic acid and coumaroylquinic acid can have a synergistic effect.

(57) 摘要: 本发明公开了绿原酸在制备治疗肉瘤的药物中的用途。本发明还提供了一种绿原酸组合及其在制备治疗肉瘤的药物中的用途。本发明绿原酸可以有效治疗肉瘤, 在全身给药+局部给药的给药方式下, 治疗效果优于化疗药阿霉素。本发明的绿原酸组合物, 其包含绿原酸与香豆酰奎尼酸, 可有效治疗肉瘤, 治疗效果优于化疗药阿霉素。本发明实验结果表明, 绿原酸与香豆酰奎尼酸联合使用, 可以发挥协同增效作用。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

绿原酸及其组合物在制备治疗肉瘤的药物中的用途

技术领域

本发明具体涉及绿原酸在制备治疗肉瘤的药物中的用途；本发明还涉及绿原酸组合物在制备治疗肉瘤的药物中的用途。

背景技术

肉瘤是指来源于间叶组织（包括结缔组织和肌肉）的恶性肿瘤，多发生于皮肤、皮下、骨膜及长骨两端。骨肉瘤以青年人为多，好发于四肢长骨之两端，尤以股骨下端、胫骨上端及肱骨上端最多见。骨肉瘤发展迅速，病程短，开始在皮质内生长，可逐渐向骨髓腔发展，有时向外突破骨膜，侵入周围软组织，易引起病理性骨折，常见的还有平滑肌瘤、淋巴肉瘤、滑膜肉瘤等，早期即可发生血行转移。肉瘤属于恶性肿瘤病变。

目前肉瘤的治疗方式主要有：外科手术、化疗和局部放疗。外科手术中，截肢或根治术是最常用方法，但疗效仍不理想，仍有约 50% 的病人死亡，部分切除疗效也不理想，目前国内外均倾向保留肢体局部大部分切除再进行化疗放疗。化疗可行术前和术后化疗但有效率均不高，且副作用大。局部放疗对一些肉瘤患者也可选择性进行放疗，但有效率低，一旦肺部转移疗效更差。

因此亟需一种能有效治疗肉瘤的药物。未见绿原酸治疗肉瘤的报道。

发明内容

本发明的技术方案是提供了绿原酸的新用途。

本发明绿原酸在制备治疗肉瘤的药物中的用途。

其中，所述的药物是以有效量的绿原酸为活性成分，加上药学上可接受的辅料或者辅助性成分制备而成的制剂。

其中，所述的药物制剂中每制剂单位含有绿原酸 1~3000mg。

其中，所述的药物制剂中绿原酸的使用剂量为 1~100mg/kg。

其中，所述的药剂是口服制剂或者注射剂。

其中，所述肉瘤包括骨肉瘤、纤维肉瘤、脂肪肉瘤、横纹肌肉瘤。

本发明还提供了一种药物组合物，它含有绿原酸和香豆酰奎尼酸。

进一步的，所述绿原酸与香豆酰奎尼酸的质量比为 100: 0.01~0.5。

优选的，所述绿原酸与香豆酰奎尼酸的质量比为 100: 0.01~0.1。

更优选的，所述绿原酸与香豆酰奎尼酸的质量比为 100: 0.05。

本发明提供了一种制备上述药物组合物的方法，它是以绿原酸和香豆酰奎尼酸为有效成分，加入药学上可接受的辅料制备成药学上常用的药物制剂。

优选的，所述制剂为口服制剂或注射制剂。

本发明提供了上述的药物组合物在制备治疗肉瘤的药物中的用途。其中，所述肉瘤包括骨肉瘤、纤维肉瘤、脂肪肉瘤、横纹肌肉瘤。

本发明绿原酸可以有效治疗肉瘤，在全身给药+局部给药的给药方式下，治疗效果优于化疗药阿霉素，而且其已经被证明是一种安全的药物，毒副作用非常小，可以替代传统化疗药物用于肉瘤的治疗，可以有效解决传统化疗药物治疗肉瘤存在副作用大的问题，临床应用前景良好。

本发明的绿原酸组合物，其包含绿原酸与香豆酰奎尼酸，可有效治疗肉瘤，治疗效果优于化疗药阿霉素。本发明实验结果表明，绿原酸与香豆酰奎尼酸联合使用，可以发挥协同增效作用。

显然，根据本发明的上述内容，按照本领域的普通技术知识和惯用手段，在不脱离本发明上述基本技术思想前提下，还可以做出其它多种形式的修改、替换或变更。

以下通过实施例形式的具体实施方式，对本发明的上述内容再作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

附图说明

图 1 实验例 1 中各实验组对 S180 肉瘤 KM 小鼠移植瘤生长曲线的影响

图 2 实验例 1 中各实验组对 S180 肉瘤 KM 小鼠移植瘤抑瘤率的影响

图 3 实验例 2 中各实验组对 S180 肉瘤 KM 小鼠移植瘤生长曲线的影响

图 4 实验例 2 中各实验组对 S180 肉瘤 KM 小鼠移植瘤抑瘤率的影响

具体实施方式

本发明具体实施方式中使用的原料、设备均为已知产品，通过购买市售产品获得。

实施例 1 本发明药物组合物口服制剂处方

1、处方一

绿原酸 1000g、香豆酰奎尼酸 1g。

制备方法：按处方无菌称取绿原酸和香豆酰奎尼酸，混合均匀后，无菌分装成散剂。

2、处方二

绿原酸 1000g、香豆酰奎尼酸 5g、填充剂 500g、粘合剂 5g。

制备方法：按照处方称取绿原酸、香豆酰奎尼酸、填充剂、粘合剂，制粒，整粒、分装成颗粒剂。

3、处方三

绿原酸 1000g、香豆酰奎尼酸 1g、填充剂 500g、粘合剂 5g、润滑剂 3g。

制备方法：按照处方称取绿原酸、香豆酰奎尼酸、填充剂、粘合剂，制

粒，整粒，加润滑剂，压片，得片剂。

上述填充剂为甘露醇、乳糖、淀粉、微晶纤维素、糊精当中的一种或几种；粘合剂为羧甲基纤维素钠、PVP；润滑剂为硬脂酸镁、滑石粉、微粉硅胶。

实施例 2 本发明药物组合物注射制剂处方

1、处方一

绿原酸 1000g、香豆酰奎尼酸 1g。

制备方法（1）：按处方无菌称取绿原酸和香豆酰奎尼酸，混合均匀后，无菌分装成粉针剂。

制备方法（2）：按照处方称取绿原酸和香豆酰奎尼酸，溶解于注射用水，过滤除菌，冷冻干燥，得冻干粉针剂。

2、处方二

绿原酸 1000g、香豆酰奎尼酸 1g、支架剂 2667g、抗氧化剂 67g。

制备方法：按照处方称取绿原酸、香豆酰奎尼酸、支架剂、抗氧化剂，溶解于注射用水，过滤除菌，冷冻干燥，得冻干粉针剂。

上述支架剂为甘露醇、乳糖、葡萄糖；抗氧化剂为亚硫酸氢钠、维生素、谷胱甘肽、叶酸。

以下用实验例的方式说明本发明的有益效果：

实验例 1 绿原酸对KM小鼠S180肉瘤移植瘤抑制作用的体内研究

1实验材料

1) 动物

KM 种小鼠，雌雄各半，体重 17~24g。

2) 细胞系

S180细胞株为小鼠肉瘤细胞。悬浮生长于DH培养基中，内含20%小牛血清，1mmol/L谷氨酰胺及100U·ml⁻¹青霉素、100μg·ml⁻¹链霉素于37℃、5%CO₂的饱和湿度孵箱中培养，每2~3天换液传代一次。

3) 药物

绿原酸、阿霉素(ADM)、生理盐水。

2实验方法

1) 细胞培养

收获处于对数生长期的 S180 细胞，1000rpm 离心 5 分钟，洗涤 2 次，用台盼蓝染色法计数活细胞数。尽快接种于 KM 小鼠腹腔内，作为种鼠。

2) 体内实验

7~10d 抽取腹水, 稀释后调整细胞数至(约含细胞数 1×10^6 个), 在小鼠左前肢腋窝皮下接种腹水细胞悬液 $0.2 \text{ ml} \cdot \text{只}^{-1}$ 。把动物按体重随机分组, 每组 10 只, 分别为绿原酸组、ADM 组 ($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 和阴性组 (N. S), 于接种后的第二日开始给药。

绿原酸全身给药组: 静脉注射给药, 每日一次, 给药剂量为 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

绿原酸局部给药组: 于原位病灶周边皮下注射给药, 每日一次, 给药剂量为 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

绿原酸全身给药+局部给药组: 静脉注射给药, 每日一次, 给药剂量为 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 原位病灶周边皮下注射给药, 5 日一次, 给药剂量为 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

ADM 组: 腹腔注射用给药, 每日一次, 给药剂量为 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

阴性组: 腹腔注射用给药, 每日一次, 给等体积生理盐水。

于接种后第 5 日开始测量肿瘤体积 ($V=0.52 \times \text{移植瘤长径} L \times \text{移植瘤最短径} W^2$), 并每隔三日对小鼠称重。待阴性组平均瘤重大于 1 g (瘤体积约为 0.5 cm^3) 时停止实验, 脱颈椎处死小鼠并称重, 剥取肿瘤, 计算抑瘤率, 抑瘤率% = $[1 - (\text{给药组平均瘤重} / \text{阴性组平均瘤重})] \times 100\%$ 。

3 实验结果

1) 各实验组对 S180 肉瘤 KM 小鼠移植瘤生长体积的影响

见表 1 和图 1。

表1 各实验组对S180肉瘤KM小鼠移植瘤生长体积的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

接种后 时间	绿原酸 全身给药	绿原酸 局部给药	绿原酸 全身+局部给药	ADM $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	阴性
5d	0.141 ± 0.032	0.152 ± 0.028	0.125 ± 0.038	$0.096 \pm 0.041^{**}$	0.191 ± 0.071
7d	$0.205 \pm 0.061^*$	$0.221 \pm 0.047^*$	$0.186 \pm 0.065^*$	$0.148 \pm 0.066^{**}$	0.367 ± 0.151
9d	$0.289 \pm 0.082^*$	$0.311 \pm 0.064^*$	$0.243 \pm 0.066^{**}$	$0.199 \pm 0.080^{**}$	0.574 ± 0.293
11d	$0.504 \pm 0.158^{**}$	$0.535 \pm 0.078^{**}$	$0.344 \pm 0.127^{**}$	$0.333 \pm 0.159^{**}$	0.839 ± 0.202
13d	$0.593 \pm 0.213^{**}$	$0.651 \pm 0.154^{**}$	$0.446 \pm 0.157^{**}$	$0.478 \pm 0.241^{**}$	1.106 ± 0.195

各药物组与阴性组比较* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$

由表 1 和图 1 可知:

①绿原酸全身给药组、局部给药组、全身+局部给药组, ADM 阳性对照组在实验过程中的不同时间点对 S180 肉瘤 KM 小鼠移植瘤的生长体积均有明显的抑制作用, 与阴性对照组比较, 有统计学差异;

②全身+局部给药组对 S180 肉瘤 KM 小鼠移植瘤的生长体积的抑制作用优

于全身给药组和局部给药组；

③全身+局部给药组对S180肉瘤KM小鼠移植瘤的生长体积的抑制作用与ADM阳性对照组相当。

2)各实验组对S180肉瘤KM小鼠移植瘤重量和抑瘤率的影响

见表2和图2。

表2 实验各组对S180肉瘤KM小鼠移植瘤重量和抑瘤率的影响

组别	剂量(mg·kg ⁻¹)	瘤重(g)	抑瘤率(%)
绿原酸全身给药组	30	1.183±0.215***	47.61
绿原酸局部给药组	30	1.324±0.239***	41.36
绿原酸全身+局部给药组	30	0.957±0.308***	57.62
阿霉素(ADM)组	2	0.972±0.362***	56.95
阴性组	N.S	2.258±0.547	—

与阴性组比较***p<0.001

由表2和图2可知：绿原酸全身给药组、局部给药组、全身+局部给药组，ADM阳性对照组对S180肉瘤KM小鼠移植瘤的抑瘤率均高于40%；且绿原酸全身+局部给药组的抑瘤率最高，达57%。

上述实验说明：绿原酸对小鼠肉瘤具有明显抑制作用，且当给药方式为全身+局部给药时，抑制作用最佳，可将绿原酸用于肉瘤的治疗。

实验例2 绿原酸组合物对KM小鼠S180肉瘤移植瘤抑制作用的体内研究

1实验材料

1)动物

KM种小鼠，雌雄各半，体重17~24g。

2)细胞系

S180细胞株为小鼠肉瘤细胞。悬浮生长于DH培养基中，内含20%小牛血清，1mmol/L谷氨酰胺及100U·ml⁻¹青霉素、100μg·ml⁻¹链霉素于37℃、5%CO₂的饱和湿度孵箱中培养，每2~3天换液传代一次。

3)药物

绿原酸、香豆酰奎尼酸、绿原酸：香豆酰奎尼酸（重量比100:0.5）、绿原酸：香豆酰奎尼酸（重量比100:0.1）、绿原酸：香豆酰奎尼酸（重量比100:0.05）、绿原酸：香豆酰奎尼酸（重量比100:0.01）、阿霉素(ADM)、生理盐水。

2实验方法

1)细胞培养

收获处于对数生长期的 S180 细胞，1000rpm 离心 5 分钟，洗涤 2 次，用台盼蓝染色法计数活细胞数。尽快接种于 KM 小鼠腹腔内，作为种鼠。

2) 体内实验

7~10d 抽取腹水，稀释后调整细胞数至(约含细胞数 1×10^6 个)，在小鼠左前肢腋窝皮下接种腹水细胞悬液 $0.2\text{ml} \cdot \text{只}^{-1}$ 。把动物按体重随机分组，每组 10 只，分别为绿原酸组、绿原酸+香豆酰奎尼酸组合物组、ADM 组 ($2\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 和阴性组 (N. S)，于接种后的第二日开始给药。

绿原酸组：腹腔注射给药，每日一次，给药剂量为 $30\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

香豆酰奎尼酸组：腹腔注射给药，每日一次，给药剂量为 $30\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

绿原酸+香豆酰奎尼酸组合物组：腹腔注射给药，每日一次，给药剂量为 $30\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

ADM 组：腹腔注射用给药，每日一次，给药剂量为 $2\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

阴性组：腹腔注射用给药，每日一次，给等体积生理盐水。

于接种后第 5 日开始测量肿瘤体积 ($V=0.52 \times \text{移植瘤长径 } L \times \text{移植瘤最短径 } W^2$)，并每隔三日对小鼠称重。待阴性组平均瘤重大于 1g (瘤体积约为 0.5cm^3) 时停止实验，脱颈椎处死小鼠并称重，剥取肿瘤，计算抑瘤率，抑瘤率% = $[1 - (\text{给药组平均瘤重} / \text{阴性组平均瘤重})] \times 100\%$ 。

3 实验结果

1) 各实验组对 S180 肉瘤 KM 小鼠移植瘤生长体积的影响

见表 3 和图 3。

表3 各实验组对S180肉瘤KM小鼠移植瘤生长体积的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

接种后 时间	绿原酸				ADM 2mg/kg	阴性		
	绿原酸	香豆酰苯乙醇酸	+香豆酰苯乙醇酸 (100:0.5)	绿原酸				
5d	0.135 ± 0.078	0.209 ± 0.056	0.124 ± 0.062	0.133 ± 0.032	0.114 ± 0.052	0.121 ± 0.041	0.116 ± 0.073**	0.224 ± 0.052
7d	0.242 ± 0.053**	0.364 ± 0.074	0.175 ± 0.0751**	0.172 ± 0.028**	0.131 ± 0.036**	0.148 ± 0.052**	0.171 ± 0.082**	0.397 ± 0.089
9d	0.326 ± 0.071**	0.573 ± 0.093	0.232 ± 0.091**	0.218 ± 0.071**	0.202 ± 0.069*	0.209 ± 0.046**	0.231 ± 0.053**	0.808 ± 0.225
11d	0.453 ± 0.093**	0.898 ± 0.075	0.351 ± 0.115**	0.337 ± 0.064**	0.286 ± 0.077**	0.312 ± 0.092**	0.363 ± 0.128**	0.924 ± 0.162
13d	0.611 ± 0.142**	1.106 ± 0.137	0.448 ± 0.126**	0.426 ± 0.089**	0.382 ± 0.083**	0.401 ± 0.103**	0.492 ± 0.204**	1.223 ± 0.156

各药物组与阴性组比较 *p < 0.05, **p < 0.001

由表 3 和图 3 可知:

①绿原酸组、绿原酸+香豆酰奎尼酸组、ADM 阳性对照组在实验过程中的不同时间点对 S180 肉瘤 KM 小鼠移植瘤的生长体积均有明显的抑制作用，与阴性对照组比较，有统计学差异；

②香豆酰奎尼酸组对 S180 肉瘤 KM 小鼠移植瘤的生长体积无明显抑制作用；

③绿原酸+香豆酰奎尼酸组对 S180 肉瘤 KM 小鼠移植瘤的生长体积的抑制作用优于绿原酸组和 ADM 阳性对照组；

2) 各实验组对 S180 肉瘤 KM 小鼠移植瘤重量和抑瘤率的影响

见表 4 和图 4。

表 4 实验各组对 S180 肉瘤 KM 小鼠移植瘤重量和抑瘤率的影响

组别	剂量 (mg)	瘤重 (g)	抑瘤率 (%)
绿原酸组	30	1.247 ± 0.583***	48.64
香豆酰奎尼酸组	30	2.303 ± 0.475***	5.15
绿原酸+香豆酰奎尼酸 (100:0.5)	30	1.026 ± 0.621***	57.74
绿原酸+香豆酰奎尼酸 (100:0.1)	30	0.931 ± 0.436***	61.66
绿原酸+香豆酰奎尼酸 (100:0.05)	30	0.864 ± 0.774***	64.42
绿原酸+香豆酰奎尼酸 (100:0.01)	30	0.991 ± 0.529***	62.48
阿霉素 (ADM) 组	2	1.132 ± 0.552***	53.38
阴性组	N. S	2.428 ± 0.818	—

与阴性组比较*** $p < 0.001$

由表 4 和图 4 可知：绿原酸组、绿原酸+香豆酰奎尼酸组、ADM 阳性对照组对 S180 肉瘤 KM 小鼠移植瘤的抑瘤率均高于 45%；香豆酰奎尼酸组的抑制率最低，仅为 5%；绿原酸+香豆酰奎尼酸组抑制率最高，说明抑制效果最佳，高达 64%。

相同剂量下，绿原酸+香豆酰奎尼酸组优于绿原酸和香豆酰奎尼酸单独使用，说明二者组合发挥了协同增效的作用，其中，绿原酸与香豆酰奎尼酸的重量比优选为 100: (0.01~0.1)，更进一步优选为 100:0.05。

上述实验说明：本发明的绿原酸组合物对小鼠肉瘤具有明显的抑制作用，且抑制效果优于阿霉素 (ADM)，本发明的绿原酸组合物可用于治疗肉瘤，且疗效优异。

综上，本发明绿原酸可以有效治疗肉瘤，在全身给药+局部给药的给药方式下，治疗效果优于化疗药阿霉素，而且其已经被证明是一种安全的药物，毒副作用非常小，可以替代传统化疗药物用于肉瘤的治疗，可以有效解决传

统化疗药物治疗肉瘤存在副作用大的问题，临床应用前景良好。

本发明的绿原酸组合物，其包含绿原酸与香豆酰奎尼酸，可有效治疗肉瘤，治疗效果优于化疗药阿霉素。本发明实验结果表明，绿原酸与香豆酰奎尼酸联合使用，可以发挥协同增效作用。

权 利 要 求 书

- 1、绿原酸在制备治疗肉瘤的药物中的用途。
- 2、根据权利要求1所述的用途，其特征在于：所述的药物是以有效量的绿原酸为活性成分，加上药学上可接受的辅料或者辅助性成分制备而成的制剂。
- 3、根据权利要求2所述的用途，其特征在于：所述的药物制剂中每制剂单位含有绿原酸1~3000mg。
- 4、根据权利要求3所述的用途，其特征在于：所述的药物制剂中绿原酸的使用剂量为1~100mg/kg。
- 5、根据权利要求3或4所述的用途，其特征在于：所述的药剂是口服制剂或者注射剂。
- 6、根据权利要求1所述的用途，其特征在于：所述肉瘤包括所述肉瘤包括骨肉瘤、纤维肉瘤、脂肪肉瘤、横纹肌肉瘤。
- 7、一种药物组合物，其特征在于：它含有绿原酸和香豆酰奎尼酸。
- 8、根据权利要求6所述的药物组合物，其特征在于：所述绿原酸与香豆酰奎尼酸的质量比为100：0.01~0.5；优选的，所述绿原酸与香豆酰奎尼酸的质量比为100：0.01~0.1；更优选的，所述绿原酸与香豆酰奎尼酸的质量比为100：0.05。
- 9、一种制备权利要求7或8所述药物组合物的方法，其特征在于：它是绿原酸和香豆酰奎尼酸为有效成分，加入药学上可接受的辅料制备成药学上常用的药物制剂；优选的，所述制剂为口服制剂或注射剂。
- 10、权利要求7或8所述的药物组合物在制备治疗肉瘤的药物中的用途。
- 11、根据权利要求10所述的用途，其特征在于：所述肉瘤包括骨肉瘤、纤维肉瘤、脂肪肉瘤、横纹肌肉瘤。

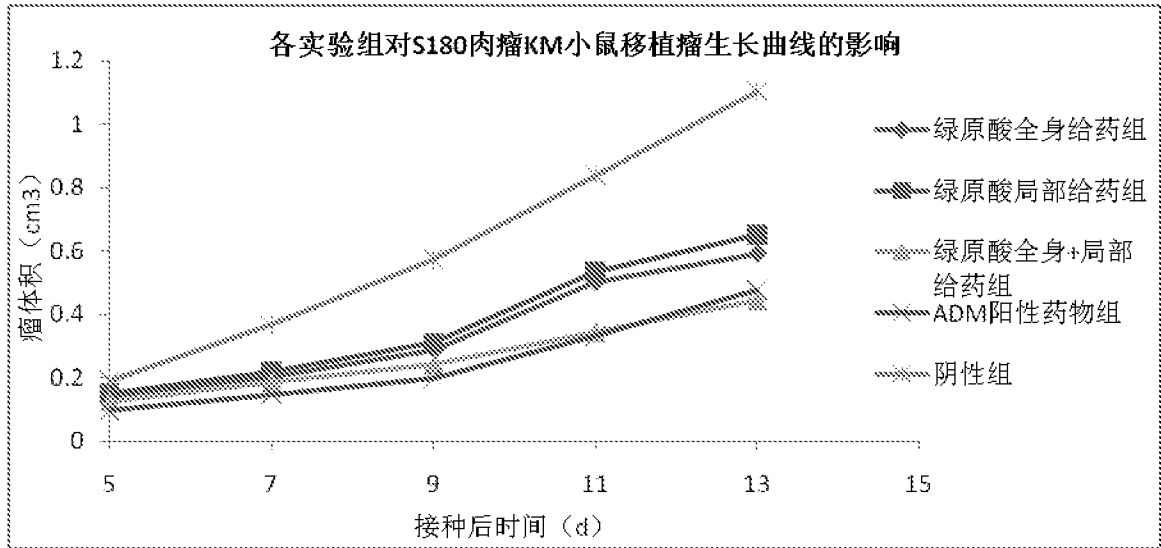


图1

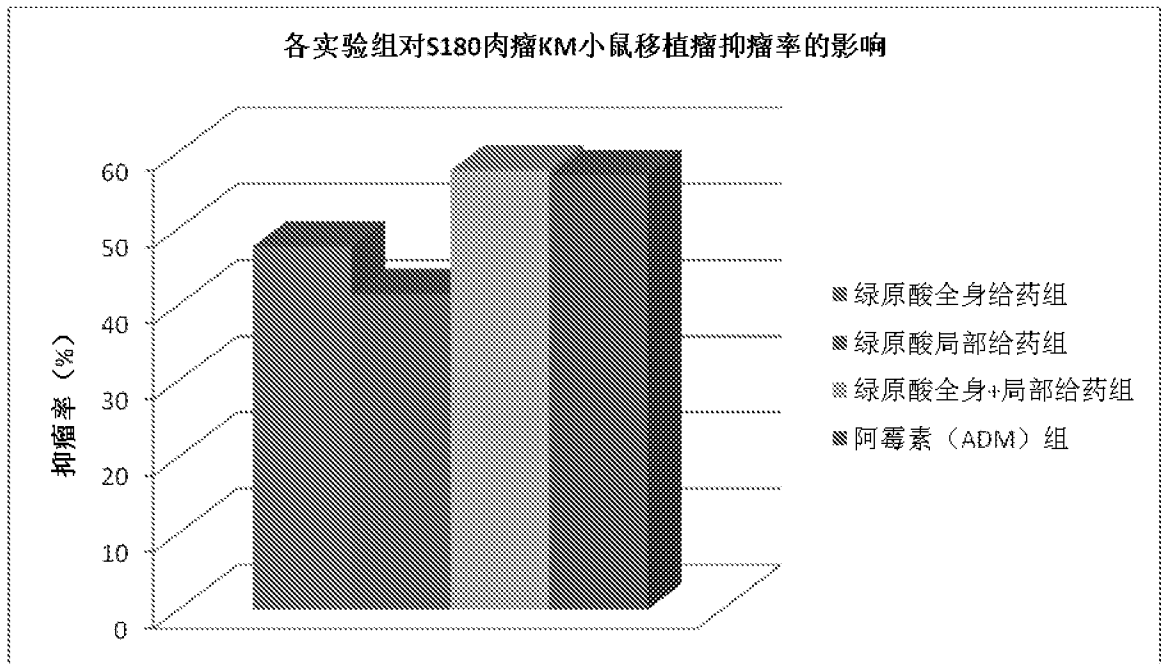


图2

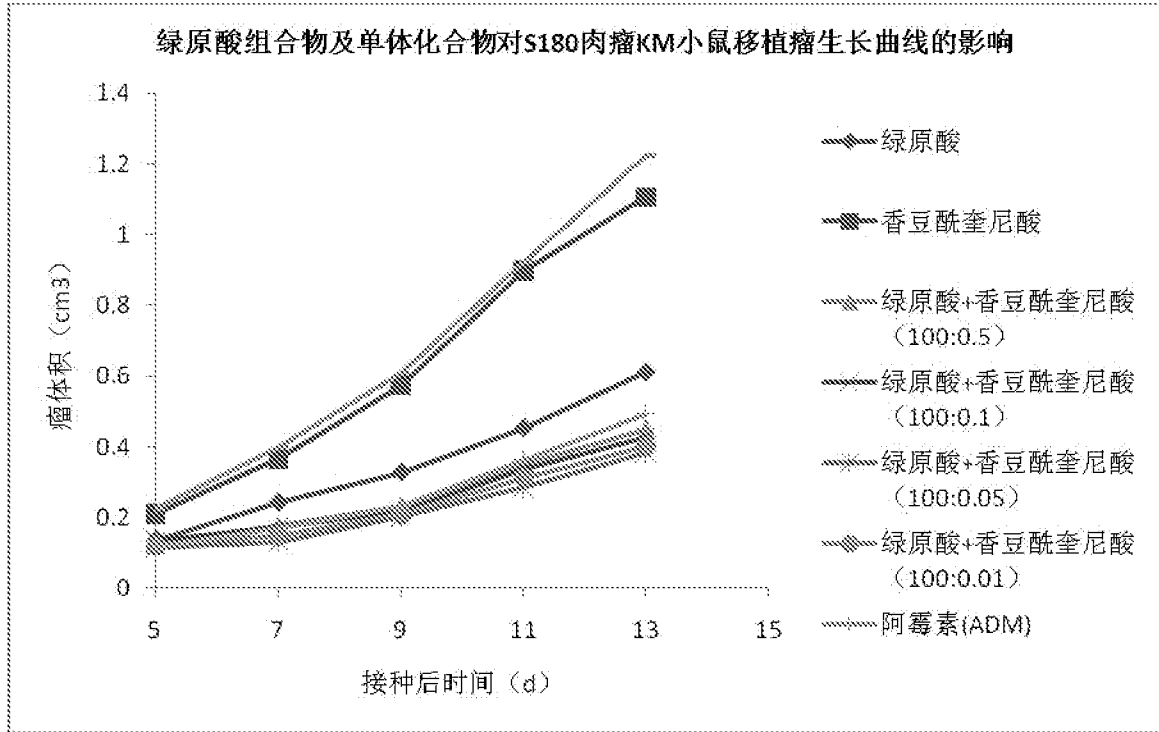


图 3

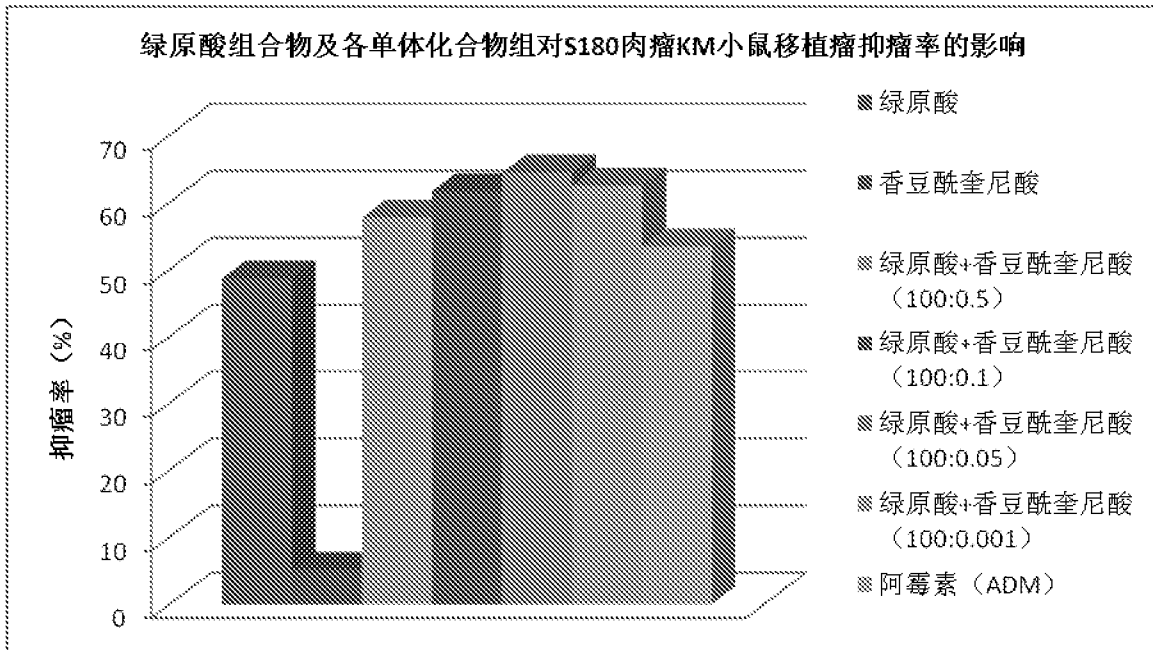


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/083989

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/216(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K,A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

DWPI, CNABS, SIPOABS, CNKI, 万方, WANFANG: 绿原酸, 奎尼酸, 肉瘤, chlorogenic, quinic, sarcoma, osteosarcoma, fibrosarcoma, liposarcoma, rhabdomyosarcoma

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 108653263 A (SICHUAN JIUZHANG BIOTECH CO., LTD.) 16 October 2018 (2018-10-16) entire document	1-11
PX	CN 108159038 A (SICHUAN JIUZHANG BIOTECH CO., LTD.) 15 June 2018 (2018-06-15) claims 1-3	claims 7-9
X	US 2009076131 A1 (BAYLOR RESEARCH INSTITUTE) 19 March 2009 (2009-03-19) entire document	1-6
X	Aleksandra et al. "Antioxidant and Biological Activeity of Chamomile Extracts Obtained by Different Techniques: Perspective of Using Superheated Water for Isolation of Biologically Active Compounds" <i>Industrial Crops and Products</i> , Vol. 65, 31 December 2015 (2015-12-31), pp. 592 and 591	1-11
X	CN 1646112 A (COUNCIL OF SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH) 27 July 2005 (2005-07-27) entire document	7-9

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

03 July 2019

Date of mailing of the international search report

29 July 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

**National Intellectual Property Administration, PRC (ISA/
CN)**
**No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088
China**

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/083989**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 1646112 A (COUNCIL OF SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH) 27 July 2005 (2005-07-27) entire document	10, 11
Y	Aleksandra et al. "Antioxidant and Biological Activity of Chamomile Extracts Obtained by Different Techniques: Perspective of Using Superheated Water for Isolation of Biologically Active Compounds" <i>Industrial Crops and Products</i> , Vol. 65, 31 December 2015 (2015-12-31), pp. 592 and 591	10, 11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/083989

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	108653263	A	16 October 2018	None			
CN	108159038	A	15 June 2018	None			
US	2009076131	A1	19 March 2009	None			
CN	1646112	A	27 July 2005	JP	2005531593	A	20 October 2005
				DE	60206531	D1	16 February 2006
				RU	2314096	C2	10 January 2008
				WO	03101446	A1	11 December 2003
				EP	1511475	A1	09 March 2005
				RU	2004135078	A	27 June 2005
				JP	4440767	B2	24 March 2010
				DE	60206531	T2	13 July 2006
				CA	2488287	A1	11 December 2003
				AU	2002348746	A1	19 December 2003
				EP	1511475	B1	05 October 2005
				US	2003229140	A1	11 December 2003
				CN	100515416	C	22 July 2009

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/083989

<p>A. 主题的分类 A61K 31/216(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																							
<p>B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) A61K, A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) DWPI, CNABS, SIPOABS, CNKI, 万方: 绿原酸, 奎尼酸, 肉瘤, chlorogenic, quinic, sarcoma, osteosarcoma, fibrosarcoma, liposarcoma, rhabdomyosarcoma</p>																							
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>CN 108653263 A (四川九章生物科技有限公司) 2018年 10月 16日 (2018 - 10 - 16) 全文</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>CN 108159038 A (四川九章生物科技有限公司) 2018年 6月 15日 (2018 - 06 - 15) 权利要求1-3</td> <td>权利要求7-9</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 2009076131 A1 (BAYLOR RES INST) 2009年 3月 19日 (2009 - 03 - 19) 全文</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>Aleksandra等. "Antioxidant and biological activity of chamomile extracts obtained by different techniques: perspective of using superheated water for isolation of biologically active compounds" Industrial Crops and Products, 第65卷, 2015年 12月 31日 (2015 - 12 - 31), 第592-591页</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 1646112 A (科学及工业研究委员会) 2005年 7月 27日 (2005 - 07 - 27) 全文</td> <td>7-9</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 1646112 A (科学及工业研究委员会) 2005年 7月 27日 (2005 - 07 - 27) 全文</td> <td>10-11</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	CN 108653263 A (四川九章生物科技有限公司) 2018年 10月 16日 (2018 - 10 - 16) 全文	1-11	PX	CN 108159038 A (四川九章生物科技有限公司) 2018年 6月 15日 (2018 - 06 - 15) 权利要求1-3	权利要求7-9	X	US 2009076131 A1 (BAYLOR RES INST) 2009年 3月 19日 (2009 - 03 - 19) 全文	1-6	X	Aleksandra等. "Antioxidant and biological activity of chamomile extracts obtained by different techniques: perspective of using superheated water for isolation of biologically active compounds" Industrial Crops and Products, 第65卷, 2015年 12月 31日 (2015 - 12 - 31), 第592-591页	1-11	X	CN 1646112 A (科学及工业研究委员会) 2005年 7月 27日 (2005 - 07 - 27) 全文	7-9	Y	CN 1646112 A (科学及工业研究委员会) 2005年 7月 27日 (2005 - 07 - 27) 全文	10-11
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
PX	CN 108653263 A (四川九章生物科技有限公司) 2018年 10月 16日 (2018 - 10 - 16) 全文	1-11																					
PX	CN 108159038 A (四川九章生物科技有限公司) 2018年 6月 15日 (2018 - 06 - 15) 权利要求1-3	权利要求7-9																					
X	US 2009076131 A1 (BAYLOR RES INST) 2009年 3月 19日 (2009 - 03 - 19) 全文	1-6																					
X	Aleksandra等. "Antioxidant and biological activity of chamomile extracts obtained by different techniques: perspective of using superheated water for isolation of biologically active compounds" Industrial Crops and Products, 第65卷, 2015年 12月 31日 (2015 - 12 - 31), 第592-591页	1-11																					
X	CN 1646112 A (科学及工业研究委员会) 2005年 7月 27日 (2005 - 07 - 27) 全文	7-9																					
Y	CN 1646112 A (科学及工业研究委员会) 2005年 7月 27日 (2005 - 07 - 27) 全文	10-11																					
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																							
<p>* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件</p>																							
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期																						
2019年 7月 3日	2019年 7月 29日																						
ISA/CN的名称和邮寄地址	授权官员																						
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	许磊																						
传真号 (86-10)62019451	电话号码 62411134																						

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	Aleksandra等. "Antioxidant and biological activeity of chamomile extracts obtained by different techniques: perspective of using superheated water for isolation of biologically active compounds" Industrial Crops and Products, 第65卷, 2015年 12月 31日 (2015 - 12 - 31), 第592-591页	10-11

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/083989

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	108653263	A	2018年 10月 16日	无			
CN	108159038	A	2018年 6月 15日	无			
US	2009076131	A1	2009年 3月 19日	无			
CN	1646112	A	2005年 7月 27日	JP	2005531593	A	2005年 10月 20日
				DE	60206531	D1	2006年 2月 16日
				RU	2314096	C2	2008年 1月 10日
				WO	03101446	A1	2003年 12月 11日
				EP	1511475	A1	2005年 3月 9日
				RU	2004135078	A	2005年 6月 27日
				JP	4440767	B2	2010年 3月 24日
				DE	60206531	T2	2006年 7月 13日
				CA	2488287	A1	2003年 12月 11日
				AU	2002348746	A1	2003年 12月 19日
				EP	1511475	B1	2005年 10月 5日
				US	2003229140	A1	2003年 12月 11日
				CN	100515416	C	2009年 7月 22日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)