

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200410036096.3

[45] 授权公告日 2008 年 12 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 100438913C

[22] 申请日 2004.11.22

[21] 申请号 200410036096.3

[73] 专利权人 山东蓝金生物工程有限公司

地址 250100 山东省济南市高新技术开发区
华阳路 69 号留学人员创业园 7 号
楼 -802

共同专利权人 孔庆忠

[72] 发明人 孔庆忠

[56] 参考文献

WO03077932A1 2003.9.25

CN1341019A 2002.3.20

CN1437474A 2003.8.20

US20030195161A1 2003.10.16

CN1410056A 2003.4.16

US6191119B1 2001.2.20

审查员 刘会英

[74] 专利代理机构 济南金迪知识产权代理有限公司

代理人 于冠军

权利要求书 1 页 说明书 17 页

[54] 发明名称

一种抗癌药物组合物

[57] 摘要

一种抗癌药物组合物，属于药物技术领域。由药用辅料以及包于其中的抗癌有效成分组成。其中抗癌有效成分为抗肿瘤抗生素与拓扑酶抑制剂的组合。其中拓扑酶抑制剂可抑制细胞内的 DNA 修复功能，并能降低肿瘤细胞对抗肿瘤抗生素的耐受性，而药用辅料主要为生物可溶性可降解吸收的高分子多聚物，在其降解吸收的过程中能将抗癌药物缓慢释放于肿瘤局部，因此在明显降低其全身毒性反应的同时还可于肿瘤局部维持有效药物浓度。该抗癌药物组合物肿瘤局部放置，不仅能够降低药物的全身毒性反应，同时还能选择性地提高肿瘤局部的药物浓度，增强化疗药物及放射治疗等非手术法的治疗效果。

1. 一种抗癌药物组合物，包括抗癌有效成分和药用辅料，其特征在于，该药物组合物是缓释剂，所述的药用辅料是缓释辅料，抗癌药物组合物中的抗癌有效成分及其重量百分比为：

- (1) 1 - 40 %的依托泊甙与 1 - 40 %的米托蒽醌的组合；或
- (2) 1 - 40 %的拓扑替康与 1 - 40 %的阿霉素的组合；

所述的缓释辅料选自下列之一或其组合：

a) 分子量为 5000-15000、10000-20000、25000-35000 或 30000-50000 的聚乳酸和聚乙醇酸共聚物；或

b) 对羧苯基丙烷与癸二酸的共聚物，对羧苯基丙烷：癸二酸重量比为 10：90、20：80、30：70、40：60、50：50 或 60：40。

2. 根据权利要求 1 所述的抗癌药物组合物，其特征在于组分为：

(a) 10%的拓扑替康与 20 %的阿霉素以及 70%的分子量为 10000 的聚乳酸和聚乙醇酸共聚物；或

(b) 10%的拓扑替康与 20%的阿霉素以及 70%的分子量为 20000 的聚乳酸和聚乙醇酸共聚物；或

(c) 5%的依托泊甙与 15%的米托蒽醌以及 80%的对羧苯基丙烷与癸二酸的共聚物，对羧苯基丙烷：癸二酸重量比为 30：70；

以上均为重量百分比。

3. 根据权利要求 1 所述的抗癌药物组合物，其特征在于该抗癌药物组合物瘤内或瘤周放置。

4. 权利要求 1 所述的抗癌药物组合物的应用，用于制备治疗起源于动物中枢神经系统、肾脏、肝、胆囊、头颈部、口腔、皮肤、粘膜、腺体、血管、骨组织、淋巴结、肺脏、食管、胃、眼睛、鼻咽部、子宫、卵巢、膀胱、结肠或直肠的原发或继发的癌或肉瘤的药物。

一种抗癌药物组合物

(一) 技术领域

本发明涉及一种抗癌药物组合物，属于药物技术领域。

(二) 背景技术

癌症的治疗主要包括手术、放疗及化疗等方法。在所用的各种化疗药物中，抗肿瘤抗生素的作用效果较为明显，已广泛应用于多种恶性肿瘤。由于抗肿瘤抗生素是通过与 DNA 结合而抑制 RNA 合成而发挥其抗肿瘤作用，而许多肿瘤细胞内的 DNA 修复功能在治疗之后明显增加，所以有效的降低或抑制肿瘤细胞内的 DNA 修复功能便成为当前研究的重点。

最近发现，灭活或抑制细胞内的 DNA 修复蛋白能够增强部分肿瘤细胞对化疗的敏感性（参见多兰等“06-苜基鸟嘌呤类似物对人肿瘤细胞对烷化剂的细胞毒敏感性的作用”《癌症研究》51 期 3367-3372 页（1991 年）（Dolan et al., *Cancer Res.*, 51, 3367-3372, 1991））。然而，肿瘤间质中的血管、结缔组织、基质蛋白、纤微蛋白及胶原蛋白等不仅为肿瘤细胞的生长提供了支架及必不可少的营养物质，还影响了化疗药物在肿瘤周围及肿瘤组织内的渗透和扩散（参见尼提等“细胞外间质的状况对实体肿瘤内药物运转的影响”《癌症研究》60 期 2497-503 页（2000 年）（Netti PA, *Cancer Res.* 2000, 60(9):2497-503））。由于实体肿瘤过度膨胀性增生，其间质压力、组织弹性压力、流体压力及间质的粘稠度均较其周围正常组织为高，因此，常规化疗，难于肿瘤局部形成有效药物浓度（参见孔庆忠等“瘤内放置顺铂加系统卡莫司汀治疗大鼠脑肿瘤”《外科肿瘤杂志》69 期 76-82 页（1998 年）（Kong Q et al., *J Surg Oncol.* 1998 Oct; 69(2):76-82），单纯提高给药剂量又受到全身反应的限制。因此，本发明的一个具体的主题是抗癌药物组合物，由于决定治疗效果的主要因素是肿瘤局部的药物浓度以及肿瘤细胞对药物的敏感程度。而肿瘤间质中的血管、结缔组织、基质蛋白、纤微蛋白及胶原蛋白等不仅为肿瘤细胞的生长提供了支架及必不可少的营养物质，还影响了化疗药物在肿瘤周围及肿瘤组织内的渗透和扩散。

(三) 发明内容

本发明针对现有技术的不足，提供一种抗癌药物组合物。

本发明抗癌药物组合物，包括抗癌有效成分和/或药用辅料，其中抗癌有效成分为：

抗肿瘤抗生素	0.01 - 50%和
拓扑酶抑制剂	0.01 - 50%

以上均为重量百分比。

抗肿瘤抗生素在组合物中的重量百分比为 0.01%—50%，以 1%—40%为佳，以 2%—30%为最佳。以上均为重量百分比。而拓扑酶抑制剂在组合物中所占的重量百分比因具体情况而定，一般而言，可从 0.01%—50%，以 1%—40%为佳，以 2%—30%为最佳。抗肿瘤抗生素与拓扑酶抑制剂的重量比为 1-9: 1 到 1: 1-9。

本发明抗癌药物组合物中的抗肿瘤抗生素通过与 DNA 结合而抑制 RNA 合成，从而用于治疗各种癌症，拓扑酶抑制剂除用于治疗各种癌症外，还可有效的降低或抑制肿瘤细胞

内的 DNA 修复功能， 进而增加肿瘤细胞对抗肿瘤抗生素的敏感性。

上述抗肿瘤抗生素选自盐酸阿霉素 (adriamycin、Doxorubicin)、表阿霉素 (epiadriamycin, eDox, epiadriamycin) 或表柔比星 (Epirubicin)、丝裂霉素 (Mitomycin)、丝裂霉素 C (mitomycin C)、丝林霉素、放线菌素 D (Dactinomycin)、放线菌素 C、米托蒽醌 (Mitoxantrone or mitoxantrone, MTX)、更生霉素、道诺红菌素 (daunorubicin, DNR) 或柔红霉素 (Daunorubicin) 或正定霉素、博来霉素 (Bleomycin, 平阳霉素、博来霉素 A5)、(盐酸) 博来霉素、佐尔博霉素、环孢菌素 A 及新制癌菌素 (neocarzinostatin)、7-O-甲基诺加-4'-表阿霉素 (7-O-methylnogallol-4'-epiadriamycin, mDox)、克拉霉素 (Clarithromycin)、阿克拉霉素 (Aclacinomycin A, aclarubicin, ACLA、阿柔比星)、阿克拉霉素-B、氨柔比星 (Amrubicin)、4'-(辣根联苯氨甲氧基苯醌腴胺) [4'-(acridinylamino) methansulfon-m-anisidide, m-AMSA]、4-去甲氧道诺红菌素 (4-demethoxydaunorubicin)、地托比星、表柔比星 (Epirubicin)、依索比星 (Esorubicin)、卡柔比星、伊达比星 (idarubicin, IDA)、罗多比星、流柔比星 (Leurubicin)、美多比星、奈莫柔比星 (Nemorubicin)、多柔比星、吡柔比星 (Pirarubicin)、吡柔比星、奥柔比星 (N-三氟毒素-14-戊酸盐、N-trifluoroacetyl adriamycin-14-valerate, AD 32, valrubicin)、2-[4-(7-氯-2-喹啉基氧苯氧基)-丙酸 ((2-[4-(7-chloro-2-quinoxalinyloxyphenoxy)]-propionic acid, XK469)、佐柔比星 (Zorubicin)、N-(2-氯乙烷)-N-亚硝基脲基柔红霉素 (N-(2-Chloroethyl)-N-nitrosourea daunorubicin, AD 312)、洛撒蒽醌、洛索蒽醌 [Losoxantrone]、吡罗蒽醌 [Piroxantrone]、替洛蒽醌 [Teloxantrone]、癌霉素、派来霉素、硫酸派来霉素、抗生素 1588、波外定、盐酸阿可达佐、阿可达佐、克大霉素、乙酰克大霉素 (乙酰贵田霉素)、阿佐霉素 (含氮霉素)、蛇形菌素 (Diacetoxysciroenol)、三铁阿霉素、二乙氧醋酰阿霉素、环霉素、消癌菌素 (carzinocidin)、嗜癌素 (carzinophylin)、嗜癌霉素、瘤菌素、治癌菌素 (carzinostatin, 制癌菌素)、重氮霉素 (diazamycine)、大菌素 (macrocin)、大菌霉素 (macrocinomycin)、丙氨酸菌素、丙氨酸霉素、阿乐盖、新丝菌素 (neothricin, neothramycin)、大分子霉素 (macromomycin 或 macromycin)、新塞那霉素、诺卡菌素 (nocardin)、诺卡菌红素 (nocardorubin)、诺卡型霉素 (noformicin)、诺加霉素 (诺加拉霉素, nogalamycin or nogaromycin)、丝裂红素 (mitochromine or mitocromine)、多粘菌素 E (Polymyxin E)、吡利霉素 (Pirlimycin)、地红霉素 (Dirithromycin)、安曲霉素、恶溶菌素、达佐霉素、橄榄霉素、链黑霉素、链黑霉素甲酯、链脲霉素、培洛霉素、嘌罗霉素、司帕霉素、他利霉素、羟硝氨糖环素、蒺霉素 (氨茴霉素, 安拉霉素)、甲基蒺霉素、艾菲地可宁、曲林菌素、(盐酸) 卡米诺霉素、他利霉素、巨毛霉素、去甲柔毛霉素、氯脲霉素、色霉素 A3、氯佐星 (chlorozotocin)、去甲利福平、蒺环霉素-A、黑他七霉素、脱氧助间型霉素、嘌呤霉素、盐酸嘌呤霉素、雷查霉素、瑞必克霉素、桑霉素、抗癌霉素、西伯利亚霉素、他利霉素、米托佐罗、硒唑咪喃、斯潘格宁、盐酸锗螺胺、锗螺胺、螺妙斯定或抗癌锑, 可单选或多选。

在上述所列的抗癌抗生素中, 优选: 丝裂霉素 C、放线菌素 D、米托蒽醌、更生霉素、

道诺红菌素、博来霉素、佐尔博霉素、环孢菌素 A、新制癌菌素、7-O-甲基诺加-4'-表阿霉素、阿柔比星、阿克拉霉素-B、氨柔比星、4'-（辣根联苯氨甲氧基苯醌腴胺）[m-AMSA]、4-去甲氧道诺红菌素、地托比星、表柔比星、依索比星、卡柔比星、伊达比星、罗多比星、流柔比星、美多比星、奈莫柔比星、多柔比星、吡柔比星、奥柔比星、2-[4-(7-氯-2-喹啉基氧苯氧基)-丙酸、佐柔比星 (Zorubicin)、N-(2-氯乙烷)-N-亚硝基脲基柔红霉素 (AD 312)、洛撒蒽醌、洛索蒽醌、吡罗蒽醌、替洛蒽醌、阿可达佐、二乙氧醋酰阿霉素、治癌菌素、更生霉素、新丝菌素、阿霉素 (adriamycin、Doxorubicin)、表阿霉素 (epiadriamycin, eDox, epiadriamycin) 或表柔比星 (Epirubicin)、丝裂霉素 (Mitomycin)、丝裂霉素 C (mitomycin C)、丝林霉素、放线菌素 D (Dactinomycin)、放线菌素 C、米托蒽醌 (Mitoxantrone or mitoxantrone, MTX)、更生霉素、道诺红菌素 (daunorubicin, DNR)、博来霉素 (Bleomycin, 平阳霉素、博来霉素 A5)、(盐酸)博来霉素、佐尔博霉素、环孢菌素 A 或新制癌菌素 (neocarzinostatin)。

上述拓扑酶抑制剂选自勒托替康 (Lurtotecan)、依力替康 (irinotecan, IRT)、鬼臼毒素 (podophyllotoxin)、依托泊甙 (Etoposide, epipodophyllotoxins, 鬼臼乙叉甙、足叶乙甙、VP-16)、替尼泊甙 (Teniposide、鬼臼噻吩甙、VM-26)、鬼臼酸、鬼臼毒素、三羟基异黄酮 (Genistein)、苏拉明 (Suramin)、脱氧鸟苷 (Deoxyguanosine)、石胆酸 (lithocholic acid, LCA) 或叠氮化钠 (sodium azide)。

拓扑酶抑制剂还选自喜树碱的衍生物：喜树碱 (camptothecin, CPT)、9-硝基喜树碱 (9-nitrocamptothecin, 9NC)、7-乙基-10-羟基-喜树碱 (7-ethyl-10-hydroxycamptothecin, SN-38)、7-乙基-10-[4-(1-哌啶子基)-1-哌啶子基] 羰基喜树碱 (7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino] carbonyloxycamptothecin, CPT-11)、10-羟基-喜树碱 (10-Hydroxycamptothecin, HCPT)、同型喜树碱 (Homocamptothecins)、亚甲二氧基喜树碱 (10,11-methylenedioxy, MD-CPT)、(RS)-亚甲二氧基喜树碱 (10,11-MD-20(RS)-CPT)、(S)-亚甲二氧基喜树碱甘氨酸酯 (10,11-MD-20(S)-CPT-glycinate ester (Gly).HCl)、9-氨基-(S)-亚甲二氧基喜树碱甘氨酸酯 (9-amino-10,11-MD-20(S)-CPT-Gly)、拓扑替康 (10-hydroxy-9-dimethylaminomethyl-(S)-camptothecin, topotecan)。

拓扑酶抑制剂还选自吡唑[1,5-a]吲哚衍生物，如，但不限于，GS-2, -3, -4, GS-5。

拓扑酶抑制剂还选自：二氧代哌嗪衍生物，如，但不限于，(+)-1,2-双(3,5-二氧代哌嗪基)丙烷 ((+)-1,2-bis(3,5-dioxopiperazinyl-1-yl)propane, ICRF-187)、间-2,3-双(3,5-二氧代哌嗪-1-基)丁烷 (meso-2,3-bis(3,5-dioxopiperazine-1-yl)butane, ICRF-193)、双二氧代哌嗪 (bisdioxopiperazine)。

拓扑酶抑制剂还选自：N-[2-(二甲基氨基)乙基]呀啉-4-羧酰胺 (N-[2-(dimethylamino)ethyl]acridine-4-carboxamide, DACA) 及其 5 或 7 位取代的衍生物。

上述拓扑酶抑制剂可单选或多选。

上述拓扑酶抑制剂优选勒托替康、依力替康、依托泊甙、替尼泊甙、喜树碱、9-硝基喜树碱 (9NC)、7-乙基-10-羟基-喜树碱 (SN-38)、7-乙基-10-[4-(1-哌啶子基)-1-哌啶子基] 羰基喜树碱 (CPT-11)、10-羟基-喜树碱 (HCPT)、拓扑替康、(+)-1,2-双(3,

5-二氧代哌嗪基)丙烷(ICRF-187)、间-2,3-双(3,5-二氧代哌嗪-1-基)丁烷(ICRF-193)、双二氧代哌嗪或N-[2-(二甲基氨基)乙基]呀啉-4-羧酰胺(DACA)。

本发明抗癌药物组合物的抗癌有效成分优选如下,均为重量百分比:

1-40%的勒托替康、依力替康、依托泊甙、替尼泊甙、喜树硷、9-硝基喜树硷(9NC)、7-乙基-10-羟基-喜树硷、7-乙基-10-[4-(1-哌啶子基)-1-哌啶子基]羰基喜树硷、10-羟基-喜树硷、拓扑替康、(+)-1,2-双(3,5-二氧代哌嗪基)丙烷、间-2,3-双(3,5-二氧代哌嗪-1-基)丁烷、双二氧代哌嗪或N-[2-(二甲基氨基)乙基]呀啉-4-羧酰胺与1-40%7-0-甲基诺加-4'-表阿霉素、阿柔比星、阿克拉霉素-B、氨柔比星、4'-(辣根联苯氨甲氧基苯醌腴胺)、4-去甲氧道诺红菌素、地托比星、表柔比星、依索比星、卡柔比星、伊达比星、罗多比星、流柔比星、美多比星、奈莫柔比星、多柔比星、吡柔比星、奥柔比星、2-[4-(7-氯-2-喹喔啉基氧苯氧基)]-丙酸、佐柔比星或N-(2-氯乙烷)-N-亚硝基脲基柔红霉素的组合;或

1-40%的勒托替康、依力替康、依托泊甙、替尼泊甙、喜树硷、9-硝基喜树硷(9NC)、7-乙基-10-羟基-喜树硷、7-乙基-10-[4-(1-哌啶子基)-1-哌啶子基]羰基喜树硷、10-羟基-喜树硷、拓扑替康、(+)-1,2-双(3,5-二氧代哌嗪基)丙烷、间-2,3-双(3,5-二氧代哌嗪-1-基)丁烷、双二氧代哌嗪或N-[2-(二甲基氨基)乙基]呀啉-4-羧酰胺与1-40%丝裂霉素C、放线菌素D、米托蒽醌、更生霉素、道诺红菌素、博来霉素、佐尔博霉素、环孢菌素A或新制癌菌素的组合;或

1-40%的勒托替康、依力替康、依托泊甙、替尼泊甙、喜树硷、9-硝基喜树硷(9NC)、7-乙基-10-羟基-喜树硷、7-乙基-10-[4-(1-哌啶子基)-1-哌啶子基]羰基喜树硷、10-羟基-喜树硷、拓扑替康、(+)-1,2-双(3,5-二氧代哌嗪基)丙烷、间-2,3-双(3,5-二氧代哌嗪-1-基)丁烷、双二氧代哌嗪或N-[2-(二甲基氨基)乙基]呀啉-4-羧酰胺与1-40%米托蒽醌(MTX)、洛撒蒽醌、洛索蒽醌、吡罗蒽醌或替洛蒽醌的组合;或

1-40%的勒托替康、依力替康、依托泊甙、替尼泊甙、喜树硷、9-硝基喜树硷(9NC)、7-乙基-10-羟基-喜树硷、7-乙基-10-[4-(1-哌啶子基)-1-哌啶子基]羰基喜树硷、10-羟基-喜树硷、拓扑替康、(+)-1,2-双(3,5-二氧代哌嗪基)丙烷、间-2,3-双(3,5-二氧代哌嗪-1-基)丁烷、双二氧代哌嗪或N-[2-(二甲基氨基)乙基]呀啉-4-羧酰胺与1-40%阿可达佐、二乙氧醋酰阿霉素、治癌菌素、更生霉素、新丝菌素、阿霉素、表柔比星、丝裂霉素C、放线菌素D、更生霉素、道诺红菌素(DNR)、博来霉素、佐尔博霉素、环孢菌素A或新制癌菌素的组合。

本发明抗癌药物组合物的药用辅料包括下列之一:

(1)生物相容性高分子多聚物,包括生物可降解的或生物不可降解的多聚物及其混合物或共聚物,(2)水溶性低分子化合物,(3)用于实现针剂和缓释剂等药物剂型的合适的添加剂及赋型剂。

上述生物可降解的多聚物包括天然的和/或合成的多聚物。合成的多聚物如,但不限于,聚酞类、聚羟基酸、聚酯(polyesters)、聚酰胺(polyamides)、聚原酸酯(polyorthoesters)、聚磷腈(polyphosphazenes)、对羧苯基丙烷(p-CPP)、葵二酸(sebacic acid)等;天然的多聚物如,但不限于,蛋白质及多糖,包括透明质酸、胶原蛋白、明胶、白蛋白等。

上述聚酞类可选用,但不限于,芳香聚酞、脂肪族聚酞;其中芳香聚酞降解较慢,熔点高,有机溶剂中溶解度低,然而,芳香聚酞与脂肪族聚酞的共聚物却较为理想(美国专利4757128)。其代表物是聚苯丙生(对羧苯基丙烷(p-CPP)与癸二酸(SA)的共聚物),而对羧苯基丙烷为芳香聚酞,癸二酸则是一个芳香二酸与一个脂肪二酸的共聚物。可选用的其它芳香或脂肪族聚酞的共聚物在其它美国专利中已有详细描述,如US 4857311; 4888176; 4789724。

上述聚羧酸可选用,但不限于,聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)、聚乳酸(PLA)与聚乙醇酸的混合物、乙醇酸和羟基羧酸的共聚物(PLGA);当PLA和PLGA混合时,其含量重量百分比分别为0.1-99.9%和99.9-0.1%。聚乳酸的分子量可为,但不限于,5000-100,000,但以10,000-50000为优选,以10,000-20000为最优选;聚乙醇酸的分子量可为,但不限于,5000-100,000,但以10,000-50000为优选,以10,000-20000为最优选;以上聚羧酸可单选或多选。当单选时,以聚乳酸(PLA)或羟基羧酸和乙醇酸的共聚物(PLGA)为优选,共聚物的分子量可为,但不限于,1000-100,000,但以10,000-50000为优选;以10,000-20000为最优选;当多选时,以高分子多聚物或不同高分子多聚物组成的复合多聚物或共聚物为优选,以含不同分子量聚乳酸或癸二酸的复合多聚物或共聚物为最优选,如,但不限于,分子量为5000-10000的聚乳酸与分子量为20000-50000的聚乳酸混合、分子量为10000-20000的聚乳酸与分子量为30000-80000的PLGA混合、分子量为5000-10000的聚乳酸与癸二酸混合、分子量为30000-80000的PLGA与癸二酸混合。

上述生物不可降解的多聚物包括,但不限于:有机硅聚合物、乙烯乙酸乙烯酯共聚物(Ethelene-vinyl acetate copolymer, EVAc)、聚丙烯腈(polyacrylonitriles),聚氨基甲酸酯(polyurethanes)及聚磷腈(polyphosphazenes)等。组合物可通过直接扩散的方式将有效成分释放出来。

为调节药物释放速度或改变本发明抗癌组合物的其它特性,可以改变聚合物的单体成分或分子量、添加或调节药用辅料的组成及配比,添加水溶性低分子化合物,如,但不限于,各种糖和盐等。其中糖可为,但不限于,木糖醇、低聚糖及甲壳素等,其中盐可为但不限于,钾盐和钠盐等。

本发明抗癌组合物所用的药用辅料可为上述药用辅料中的任何一种或多种物质,但以水溶性高分子聚合物为主选,在各种高分子聚合物中,以聚乳酸、癸二酸、含聚乳酸或癸二酸的高分子多聚物的混合物或共聚物为首选,混合物和共聚物可自选,但不限于,PLGA、乙醇酸和羟基羧酸的混合物、癸二酸与芳香聚酞或脂肪族聚酞的混合物或共聚物。乙醇酸和羟基羧酸的共混比例是10/90-90/10(重量),最好是25/75-75/25(重量)。共混的方法是任意的。乙醇酸和羟基羧酸共聚时的含量分别为重量百分比10-90%和90-10%。芳香聚酞的代表物是对羧苯基丙烷(p-CPP),对羧苯基丙烷(p-CPP)与癸二酸共聚时的含量分别为重量百分比10-60%和20-90%,共混重量比是10-40:50-90,最好是重量比15-30:65-85。

药用辅料在《药用辅料大全》(第123页,四川科学技术出版社1993年出版,罗明生和高天惠主编)中已有详细描述。另外,中国专利(申请号96115937.5; 91109723.6; 9710703.3; 01803562.0)及美国发明专利(专利号5,651,986)也列举了

某些药用辅料。包括充填剂、增溶剂、吸收促进剂、成膜剂、胶凝剂、制（或致）孔剂、赋型剂或阻止剂。以上药用辅料有的具有多重作用，因此有的同种物质被列为不同的类别。本发明抗实体肿瘤组合物可选用的支持物可为上述药用辅料中的任何一种或多种物质，并不完全根据其分类或定义来限制组合物的技术特征。

抗癌药物组合物的有效成分可均匀地包装于整个药用辅料中，也可包装于载体支持物中心或其表面；可通过直接扩散或经多聚物降解的方式或如此两种方式将有效成分释放。除此之外，抗癌药物组合物的有效成分也可均匀地包装于脂质体中，或以现有技术方法制成微球。

本发明的特点在于所用的药用辅料除高分子聚合物外，还含有上述任意一种或多种其它药用辅料。添加的药用辅料统称为添加剂。添加剂可根据其功能分为充填剂、致孔剂、赋型剂、分散剂、等渗剂、保存剂、阻止剂、增溶剂、吸收促进剂、成膜剂、胶凝剂等。

药用辅料还可为流质，如，但不限于芝麻油、混悬液、蒸馏水、生理冲液、以及半固态物质，如（但不限于）果冻、糊剂、软膏等，上述药用辅料适用于含或不含添加剂的组合物。

本发明抗癌药物组合物可制成多种剂型。如，但不限于，针剂、混悬液、软膏、胶囊及缓释剂等；呈各种形状，如，但不限于，颗粒样、片状、球形、块状、针状、棒状及膜状。在各种剂型中，以体内缓慢释放剂为主。上述剂型和形状适用于含或不含添加剂的组合物。

由于本发明抗癌药物组合物可使常规化疗、免疫治疗、高热治疗、光化学治疗、电疗、生物治疗、激素治疗、磁疗、超声治疗、放疗及基因治疗等方法的作用效果加强。因此在局部缓慢释放的同时可与上述非手术疗法合用，从而使其抗癌效果进一步加强。

当与上述非手术疗法合用时，本发明抗癌药物组合物可与非手术疗法同时应用，也可在非手术疗法实施前几天内应用，其目的在于尽可能增强肿瘤的敏感性。拓扑酶抑制剂对抗肿瘤抗生素有明显增效的作用，从而为根治各种人体及动物原发和转移实体肿瘤提供一种更有效的新的方法，具有非常高的临床应用价值及显著的经济和社会效益。

给药途径

本发明抗癌药物组合物可经各种途径应用，如静脉、动脉、皮下、肌肉、皮内、腔内、瘤内、瘤周等。给药途径取决于多种因素，如肿瘤所在部位、是否手术或转移、肿瘤体积大小、肿瘤类别、病人年龄、身体状况、生育状况及要求等。为于肿瘤所在部位获得有效药物浓度，可选择性地动脉灌注，腔内灌注（intracavitary），腹腔（intraperitoneal）或胸腔（intrapleural）及椎管内（intraspinal）给药，也可脏器内放置，如肠腔内、膀胱内、宫腔内、阴道内、胃内及食道内等。。在多种途径中，以局部给药，如以选择性动脉、瘤内、瘤周注射为主，以瘤内、瘤周或瘤腔缓慢释放的形式为优选，如可选用可种缓释泵及缓释胶囊或体内缓释植入剂。

当抗癌药物组合物的有效成分含拓扑酶抑制剂时，该组合物以局部给药为主，如以选择性动脉、瘤内、瘤周注射为主，以瘤内、瘤周或瘤腔缓慢释放的形式为优选，而抗肿瘤抗生素也可经静脉、动脉、腹腔 或胸腔等途径给药。

给药剂量

抗癌药物的用量取决于很多因素，如，但不限于，肿瘤体积、病人体重、给药方式、

病情进展情况及治疗反应。但其原则是能够降低肿瘤细胞对 DNA 的修复能力，增加化疗等疗法的作用效果。拓扑酶抑制剂的有效剂量为 0.01 - 80 毫克/公斤体重，以 1-50 毫克/公斤体重为理想，以 2-10 毫克/公斤体重为最理想。拓扑酶抑制剂在组合物中所占的比例因具体情况而定，可从 0.01%-50%，以 1%-40%为佳，以 2%-30%为最佳，均为重量百分比。

当局部应用时，其血中浓度维持在较低水平，而瘤内浓度维持在较高水平。

当拓扑酶抑制剂与抗肿瘤抗生素联合应用时，二者的比例可为 1: 9 到 9: 1，拓扑酶抑制剂的有效剂量为 0.01 - 80 毫克/公斤体重，以 1-50 毫克/公斤体重为理想，以 2-10 毫克/公斤体重为最理想。而抗肿瘤抗生素的有效剂量为 0.01 - 300 毫克/公斤体重，以 1-50 毫克/公斤体重为理想，以 2-20 毫克/公斤体重为最理想。抗肿瘤抗生素在组合物中的含量为 1% - 40%，拓扑酶抑制剂的含量为 0.1% - 40%，均为重量百分比。

本发明抗癌药物组合物可以用于制备治疗人、宠物及各种动物的各种癌、肉瘤或癌肉瘤等实体肿瘤的药物，包括起源于大脑、中枢神经系统、肾脏、肝、胆囊、头颈部、口腔、甲状腺、皮肤、黏膜、腺体、血管、骨组织、淋巴结、肺脏、食管、胃、乳腺、胰腺、眼睛、鼻咽部、子宫、卵巢、子宫内膜、子宫颈、前列腺、膀胱、结肠、直肠的原发或转移的癌或肉瘤或癌肉瘤。

该抗癌药物组合物中还可加入其它药用成分，如，但不限于，抗菌素、止疼药、抗凝药、止血药等。以上药用成分可单选或多选，可加入到含或不含添加剂的组合物，其含量因具体需要而定。

将上述有效成分包装于药用辅料中，然后局部应用。该组合物可经各种途径给药，以局部给药，如选择性动脉注射和直接瘤体内注射为佳，其中又以局部缓慢释放为最佳。当局部应用时，本发明抗癌药物组合物可直接置于人及动物原发或转移的实体肿瘤周围或瘤体内，也可直接置于原发或转移的实体肿瘤全部或部分切除后所形成的腔内。局部缓慢释放的同时还可结合放疗或化疗，用于增加放疗或化疗的作用效果。

本发明抗癌药物组合物主要成份以生物可容性物质为支持物，故不引起异物反应。支持物体内放置后可降解吸收，故不再手术取出。因在肿瘤局部释放所含药物，从而选择性地提高并延长局部药物浓度，同时可降低由常规途径给药所造成的全身毒性反应。

本发明的最佳剂型为生物可容性、可降解吸收的植入缓释剂，可因不同临床需要而制成各种形状。其主要成份的包装方法和步骤在美国专利中(US5651986) 已有详细描述，包括若干种制备缓释制剂的方法：如，但不限于，(i) 把载体支持物粉末与药物混合然后压制成植入剂，即所谓的混合法；(ii) 把载体支持物熔化，与待包装的药物相混合，然后固体冷却，即所谓的熔融法；(iii) 把载体支持物溶解于溶剂中，把待包装的药物溶解或分散于聚合物溶液中，然后蒸发溶剂，干燥，即所谓的溶解法。其中溶解法可用以微球的制造，其方法是任意的，抗癌药物组合物也可包装脂质体中。

本发明抗癌药物组合物制备技术的特点在于将抗肿瘤抗生素和拓扑酶抑制剂单独或联合包装于药用辅料中，按照一定比例将有效成份和药用辅料溶解，待充份混匀之后干燥。待干燥后立即成形并消毒分装。

以上拓扑酶抑制剂能够不同程度的抑制或降低肿瘤细胞 DNA 修复酶的活性，本发明的体内外实验发现其对抗肿瘤抗生素的明显增效作用。当二者联合局部应用，尤其是局部

放置,不仅能够克服全身给药带来的毒性反应,而且解决了肿瘤局部药物浓度过低以及细胞对药物的敏感性问题的。

试验一、拓扑酶抑制剂及抗肿瘤抗生素的体外抑瘤作用。

所用的肿瘤细胞包括CNS-1、C6、胃腺上皮癌(SA)、骨肿瘤(BC)、乳腺癌(BA)、肺癌(LH)、甲状腺乳头状腺癌(PAT)、肝癌等。将以下拓扑酶抑制剂及抗肿瘤抗生素按10 ug/ml浓度加到体外培养24小时的各种肿瘤细胞中,继续培养48小时后计数细胞总数。其肿瘤生长抑制效果见表1所示。

表1

瘤细胞	VP-16	mDox	VP-16 + Dox	ACLA	VP-16 + ACLA	Am	VP-16 + Am	mAMSA	VP-16 + mAMSA
CNS	68%	64%	92%	66%	96%	64%	92%	66%	97%
C6	62%	64%	96%	60%	94%	64%	96%	60%	94%
SA	60%	60%	88%	56%	92%	60%	86%	66%	92%
BC	52%	64%	94%	54%	84%	54%	94%	64%	84%
BA	50%	62%	98%	62%	82%	52%	96%	62%	82%
LH	62%	58%	92%	62%	92%	68%	92%	62%	92%
PAT	58%	56%	94%	66%	92%	66%	94%	66%	94%

注解: VP-16: 依托泊甙,为拓扑酶抑制剂;而 mDox (7-O-甲基诺加-4'-表阿霉素)、ACLA (阿柔比星)、Am (氨柔比星)和 mAMSA (4' - (辣根联苯氨甲氧基苯醌腴胺)均为抗肿瘤抗生素。

试验二、拓扑酶抑制剂及抗肿瘤抗生素的体外抑瘤作用。

用试验一中所用的肿瘤细胞,将拓扑酶抑制剂及抗肿瘤抗生素按10 ug/ml浓度加到体外培养24小时的各种肿瘤细胞中,继续培养48小时后计数细胞总数。其肿瘤生长抑制效果见表2所示。

表2

瘤细胞	IRT	Epi	IRT +Epi	Eso	IRT + Eso	IDA	IRT + IDA	Leu	IRT +Leu
CNS	68%	64%	92%	67%	96%	65%	94%	64%	98%
C6	62%	66%	96%	60%	98%	64%	96%	60%	94%
SA	56%	60%	88%	58%	90%	68%	86%	68%	92%
BC	54%	56%	94%	54%	84%	64%	90%	64%	86%
BA	57%	52%	96%	62%	80%	68%	98%	56%	82%
LH	62%	66%	90%	68%	90%	50%	92%	70%	90%
PAT	52%	66%	96%	66%	98%	56%	94%	76%	96%

注解: IRT (依力替康),为拓扑酶抑制剂;表柔比星(Epirubicin)、依索比星(Esorubicin)、伊达比星(IDA)、流柔比星(Leurubicin)均为抗肿瘤抗生素。

试验三、拓扑酶抑制剂及抗肿瘤抗生素的体外抑瘤作用。

用试验一中所用的肿瘤细胞,将拓扑酶抑制剂及抗肿瘤抗生素按10 ug/ml浓度加到体

外培养24小时的各种肿瘤细胞中，继续培养48小时后计数细胞总数。其肿瘤生长抑制效果见表3所示。

表3

瘤细胞	CPT	Pira	CPT +Pira	AD32	CPT + AD32	Zoru	CPT + Zoru	AD312	CPT + AD312
CNS	67%	64%	94%	65%	97%	65%	95%	65%	94%
C6	62%	66%	96%	60%	98%	64%	96%	60%	94%
SA	56%	60%	88%	58%	90%	68%	90%	58%	92%
BC	54%	56%	94%	54%	84%	64%	90%	64%	86%
BA	57%	52%	96%	62%	80%	68%	92%	66%	82%
LH	62%	66%	90%	68%	90%	50%	92%	60%	90%
PAT	54%	66%	96%	66%	98%	56%	94%	66%	97%

注解：CPT：喜树硷为拓扑酶抑制剂，即抗肿瘤抗生素增效剂；Pira：吡柔比星；AD32：奥柔比星；Zoru：佐柔比星；AD312：N-(2-氯乙烷)-N-亚硝基脲基柔红霉素均为抗肿瘤抗生素。

试验四、拓扑酶抑制剂及抗肿瘤抗生素的体外抑瘤作用。

用试验一中所用的肿瘤细胞，将拓扑酶抑制剂及抗肿瘤抗生素按10 ug/ml浓度加到体外培养24小时的各种肿瘤细胞中，继续培养48小时后计数细胞总数。其肿瘤生长抑制效果见表4所示。

表4

瘤细胞	Lurt	Loso	Lurt +Loso	Piro	Lurt + Piro	Telo	Lurt + Telo	Ne	Lurt + XK469
CNS	54%	68%	98%	68%	98%	68%	98%	64%	96%
C6	52%	76%	96%	62%	98%	64%	96%	60%	90%
SA	44%	60%	88%	58%	90%	68%	94%	48%	96%
BC	58%	66%	94%	54%	84%	60%	94%	54%	88%
BA	57%	58%	96%	68%	88%	68%	92%	76%	82%
LH	60%	68%	98%	68%	90%	50%	93%	70%	92%
PAT	58%	66%	96%	68%	98%	58%	94%	66%	94%

注解：Lurt：勒托替康，为拓扑酶抑制剂，即抗肿瘤抗生素增效剂；Loso：洛索萘醌；Puro：吡罗萘醌；Telo：替洛萘醌；XK469：2-[4-(7-氯-2-喹啉基氧苯氧基)-丙酸均为抗肿瘤抗生素。

试验五、拓扑酶抑制剂及抗肿瘤抗生素的体外抑瘤作用。

用试验一中所用的肿瘤细胞，将以下拓扑酶抑制剂及抗肿瘤抗生素按10 ug/ml浓度加到体外培养24小时的各种肿瘤细胞中，继续培养48小时后计数细胞总数。其肿瘤生长抑制效果见表5所示。

表5

瘤细胞	Topo	Dox	Topo +dox	eDox	Topo + eDox	mitC	Topo + mitC	DacD	Topo +DacD
CNS	68%	64%	92%	67%	96%	65%	94%	64%	94%
C6	62%	66%	96%	60%	98%	64%	96%	62%	94%
SA	56%	60%	88%	58%	90%	68%	86%	58%	92%
BC	54%	56%	94%	54%	84%	64%	90%	64%	86%
BA	57%	52%	96%	62%	80%	68%	98%	66%	82%
LH	62%	66%	90%	68%	90%	50%	92%	62%	90%
PAT	56%	66%	96%	66%	98%	56%	94%	66%	96%

注解：Topo：拓扑替康，为拓扑酶抑制剂；阿霉素（Dox）、表阿霉素（eDox）、丝裂霉素C（mitC）、放线菌素D（DacD）均为抗肿瘤抗生素。

试验六、拓扑酶抑制剂及抗肿瘤抗生素的体外抑瘤作用。

用试验一中所用的肿瘤细胞，将以下拓扑酶抑制剂及抗肿瘤抗生素按10 ug/ml浓度加到体外培养24小时的各种肿瘤细胞中，继续培养48小时后计数细胞总数。其肿瘤生长抑制效果见表6所示。

表6

瘤细胞	Teni	MTX	Teni +MTX	DNR	Teni + DNR	Neo	Teni + Neo	Bleo	Teni + Bleo
CNS	64%	64%	92%	67%	96%	65%	94%	64%	94%
C6	62%	66%	96%	60%	98%	64%	96%	60%	94%
SA	56%	60%	88%	58%	90%	68%	92%	58%	92%
BC	54%	56%	94%	54%	84%	64%	90%	64%	86%
BA	57%	52%	96%	62%	80%	68%	88%	66%	82%
LH	62%	66%	90%	68%	90%	50%	82%	60%	90%
PAT	44%	66%	96%	66%	98%	56%	84%	66%	96%

注解：Teni：替尼泊忒，为拓扑酶抑制剂；米托蒽醌（MTX）、道诺红菌素（DNR）、新制癌菌素（Neo）和博来霉素（Bleo）均为抗肿瘤抗生素。

试验一到六的结果表明，所用拓扑酶抑制剂及各种抗肿瘤抗生素在该浓度时对体外培养肿瘤细胞生长均有明显的抑制作用，但二者合用时具有明显的增效作用。

本发明抗癌药物组合物的制备方法如下：

1. 将称重的药用辅料放入容器中，加一定量的有机溶剂溶解均匀，有机溶剂的量不严格限定，以充分溶解为宜。
2. 加入称重之抗癌有效成份重新摇匀。药物与药用辅料的用量比例因具体要求而定。
3. 去除有机溶剂。真空干燥或低温干燥法均可。
4. 将干燥后的固体组合物根据需要制成各种形状。
5. 分装后射线灭菌（射线剂量因体积而异）备用。也可用其它方法灭菌。

（四）具体实施方式

下面结合实施例对本发明做进一步说明，但不限于此。

实施例 1:

将 80 mg 分子量为 10000 的聚乳酸 (PLA) 放入容器中, 加 100 毫升二氯甲烷溶解混匀后, 加入 10mg 阿霉素和 10mg 拓扑替康, 重新摇匀后真空干燥去除有机溶剂。将干燥后的固体组合物立即成形, 分装后射线灭菌, 得到含重量百分比 10%阿霉素和 10mg 拓扑替康的抗癌药物组合物。

实施例2:

如实施例1所述, 所不同的是有效成分为:

(a) 10%的勒托替康、依力替康、依托泊甙、替尼泊甙、喜树硷、9-硝基喜树硷 (9NC)、7-乙基-10-羟基-喜树硷、7-乙基-10-[4-(1-哌啶子基)-1-哌啶子基] 羰基喜树硷、10-羟基-喜树硷、拓扑替康、(+)-1, 2-双(3, 5-二氧代哌嗪基)丙烷、间-2, 3-双(3, 5-二氧代哌嗪-1-基)丁烷、双二氧代哌嗪 或N-[2-(二甲基氨基)乙基]呀啶-4-羧酰胺与10%阿霉素、丝裂霉素C、放线菌素D、米托蒽醌、更生霉素、道诺红菌素、博来霉素、佐尔博霉素、环孢菌素A或新制癌菌素的组合; 或

(b) 10%勒托替康、依力替康、依托泊甙、替尼泊甙、喜树硷、9-硝基喜树硷 (9NC)、7-乙基-10-羟基-喜树硷、7-乙基-10-[4-(1-哌啶子基)-1-哌啶子基] 羰基喜树硷、10-羟基-喜树硷、拓扑替康、(+)-1, 2-双(3, 5-二氧代哌嗪基)丙烷、间-2, 3-双(3, 5-二氧代哌嗪-1-基)丁烷、双二氧代哌嗪 或N-[2-(二甲基氨基)乙基]呀啶-4-羧酰胺与10%的7-O-甲基诺加-4'-表阿霉素、阿柔比星、阿克拉霉素-B、氨柔比星、4'-(辣根联苯氨甲氧基苯醌腴胺)、4-去甲氧道诺红菌素、地托比星、表柔比星、依索比星、卡柔比星、伊达比星、罗多比星、流柔比星、美多比星、奈莫柔比星、多柔比星、吡柔比星、奥柔比星、2-[4-(7-氯-2-喹啉基氧苯氧基)-丙酸或佐柔比星的组合; 或

(c) 10%勒托替康、依力替康、依托泊甙、替尼泊甙、喜树硷、9-硝基喜树硷 (9NC)、7-乙基-10-羟基-喜树硷、7-乙基-10-[4-(1-哌啶子基)-1-哌啶子基] 羰基喜树硷、10-羟基-喜树硷、拓扑替康、(+)-1, 2-双(3, 5-二氧代哌嗪基)丙烷、间-2, 3-双(3, 5-二氧代哌嗪-1-基)丁烷、双二氧代哌嗪 或N-[2-(二甲基氨基)乙基]呀啶-4-羧酰胺与10%的N-(2-氯乙烷)-N-亚硝基脲基柔红霉素、洛撒蒽醌、洛索蒽醌、吡罗蒽醌、替洛蒽醌、阿可达佐、二乙氧醋酰阿霉素或治癌菌素的组合。

以上均为重量百分比。

实施例3:

将 70 mg 分子量为 10000 的聚乙醇酸和羟基乙酸的共聚物 (PLGA) 放入容器中, 加 100 毫升二氯甲烷溶解混匀后, 加入 20mg 阿霉素和 10mg 拓扑替康, 重新摇匀后真空干燥去除有机溶剂。将干燥后的固体组合物立即成形, 分装后射线灭菌, 得到含重量百分比 20%阿霉素和 10%拓扑替康的抗癌药物组合物。将抗癌药物组合物防于小白鼠皮下, 定时取出测药物含量, 根据剩余药物量, 并计算累计释放百分数 (%)。结果发现, 药物在 30 天内均匀释放 80-95%。均为重量百分比。

实施例4:

如实施例3所述, 所不同的是有效成分为:

(a) 10%的勒托替康、依力替康、依托泊甙、替尼泊甙、喜树硷、9-硝基喜树硷 (9NC)、7-乙基-10-羟基-喜树硷、7-乙基-10-[4-(1-哌啶子基)-1-哌啶子基] 羰基喜树硷、10-羟基-

喜树硷、拓扑替康、(+)-1, 2-双(3, 5-二氧代哌嗪基)丙烷、间-2, 3-双(3, 5-二氧代哌嗪-1-基)丁烷、双二氧代哌嗪或N-[2-(二甲基氨基)乙基]呀啉-4-羧酰胺与10%阿霉素、丝裂霉素C、放线菌素D、米托蒽醌、更生霉素、道诺红菌素、博来霉素、佐尔博霉素、环孢菌素A或新制癌菌素的组合；或

(b) 10%勒托替康、依力替康、依托泊甙、替尼泊甙、喜树硷、9-硝基喜树硷(9NC)、7-乙基-10-羟基-喜树硷、7-乙基-10-[4-(1-哌啶子基)-1-哌啶子基] 羰基喜树硷、10-羟基-喜树硷、拓扑替康、(+)-1, 2-双(3, 5-二氧代哌嗪基)丙烷、间-2, 3-双(3, 5-二氧代哌嗪-1-基)丁烷、双二氧代哌嗪或N-[2-(二甲基氨基)乙基]呀啉-4-羧酰胺与10%的7-O-甲基诺加-4'-表阿霉素、阿柔比星、阿克拉霉素-B、氨柔比星、4'-(辣根联苯氨甲氧基苯醌腴胺)、4-去甲氧道诺红菌素、地托比星、表柔比星、依索比星、卡柔比星、伊达比星、罗多比星、流柔比星、美多比星、奈莫柔比星、多柔比星、吡柔比星、奥柔比星、2-[4-(7-氯-2-噻啶啉基氧苯氧基)-丙酸或佐柔比星的组合；或

(c) 10%勒托替康、依力替康、依托泊甙、替尼泊甙、喜树硷、9-硝基喜树硷(9NC)、7-乙基-10-羟基-喜树硷、7-乙基-10-[4-(1-哌啶子基)-1-哌啶子基] 羰基喜树硷、10-羟基-喜树硷、拓扑替康、(+)-1, 2-双(3, 5-二氧代哌嗪基)丙烷、间-2, 3-双(3, 5-二氧代哌嗪-1-基)丁烷、双二氧代哌嗪或N-[2-(二甲基氨基)乙基]呀啉-4-羧酰胺与10%的N-(2-氯乙烷)-N-亚硝基脲基柔红霉素、洛撒蒽醌、洛索蒽醌、吡罗蒽醌、替洛蒽醌、阿可达佐、二乙氧酯阿霉素或治癌菌素的组合。

以上均为重量百分比。

实施例5:

将70mg分子量为20000的聚乙醇酸和羟基乙酸的共聚物(PLGA)放入容器中,加100毫升二氯甲烷溶解混匀后,加入20mg阿霉素和10mg拓扑替康,重新摇匀后真空干燥去除有机溶剂。将干燥后的固体组合物立即成形,分装后射线灭菌,得到含重量百分比20%阿霉素和10%拓扑替康的抗癌药物组合物。将抗癌药物组合物防于小白鼠皮下,定时取出测药物含量,根据剩余药物量,并计算累计释放百分数(%)。结果发现,药物在30天内均匀释放80-95%。均为重量百分比。

实施例6:

如实施例3所述,所不同的是有效成分为,均为重量百分比:

(a) 1-40%勒托替康、依力替康、依托泊甙、替尼泊甙、喜树硷、9-硝基喜树硷(9NC)、7-乙基-10-羟基-喜树硷、7-乙基-10-[4-(1-哌啶子基)-1-哌啶子基] 羰基喜树硷、10-羟基-喜树硷、拓扑替康、(+)-1, 2-双(3, 5-二氧代哌嗪基)丙烷、间-2, 3-双(3, 5-二氧代哌嗪-1-基)丁烷、双二氧代哌嗪或N-[2-(二甲基氨基)乙基]呀啉-4-羧酰胺与1-40%7-O-甲基诺加-4'-表阿霉素、阿柔比星、阿克拉霉素-B、氨柔比星、4'-(辣根联苯氨甲氧基苯醌腴胺)、4-去甲氧道诺红菌素、地托比星、表柔比星、依索比星、卡柔比星、伊达比星、罗多比星、流柔比星、美多比星、奈莫柔比星、多柔比星、吡柔比星、奥柔比星、2-[4-(7-氯-2-噻啶啉基氧苯氧基)-丙酸、佐柔比星或N-(2-氯乙烷)-N-亚硝基脲基柔红霉素的组合；或

(b) 1-40%勒托替康、依力替康、依托泊甙、替尼泊甙、喜树硷、9-硝基喜树硷(9NC)、7-乙基-10-羟基-喜树硷、7-乙基-10-[4-(1-哌啶子基)-1-哌啶子基] 羰基喜树硷、10-羟基-

喜树硷、拓扑替康、(+)-1, 2-双(3, 5-二氧代哌嗪基)丙烷、间-2, 3-双(3, 5-二氧代哌嗪-1-基)丁烷、双二氧代哌嗪或N-[2-(二甲基氨基)乙基]呀啉-4-羧酰胺与1-40%米托蒽醌(MTX)、洛撒蒽醌、洛索蒽醌、吡罗蒽醌或替洛蒽醌的组合；或

(c) 1-40%勒托替康、依力替康、依托泊甙、替尼泊甙、喜树硷、9-硝基喜树硷(9NC)、7-乙基-10-羟基-喜树硷、7-乙基-10-[4-(1-哌啶子基)-1-哌啶子基] 羰基喜树硷、10-羟基-喜树硷、拓扑替康、(+)-1, 2-双(3, 5-二氧代哌嗪基)丙烷、间-2, 3-双(3, 5-二氧代哌嗪-1-基)丁烷、双二氧代哌嗪或N-[2-(二甲基氨基)乙基]呀啉-4-羧酰胺与1-40%阿可达佐、二乙氧醋酰阿霉素、治癌菌素、更生霉素、新丝菌素、阿霉素、表柔比星、丝裂霉素C、放线菌素D、更生霉素、道诺红菌素(DNR)、博来霉素、佐尔博霉素、环孢菌素A或新制癌菌素的组合。

实施例7:

如实施例1、3或5所述, 所不同的是所用药用辅料分别为下列之一:

- a) 分子量为5000-15000、10000-20000、25000-35000或30000-50000的聚乳酸(PLA);
- b) 分子量为5000-15000、10000-20000、25000-35000或30000-50000的聚乙醇酸和羟基乙酸的共聚物(PLGA);
- c) 乙烯乙酸乙烯酯共聚物(EVAc);
- d) 对羧苯基丙烷(p-CPP)与癸二酸(SA)的共聚物(聚苯丙生), 对羧苯基丙烷: 癸二酸重量比为10: 90、20: 80、30:70、40: 60、50: 50或60: 40。

实施例8:

将80mg聚苯丙生(对羧苯基丙烷(p-CPP): 癸二酸(SA)重量比为30: 70的共聚物放入容器中, 加100毫升二氯甲烷溶解混匀后, 加入5mg依托泊甙和15mg米托蒽醌, 重新摇匀后真空干燥去除有机溶剂。将干燥后的固体组合物立即成形, 分装后射线灭菌, 得到抗癌药物组合物含重量百分比5%依托泊甙和15%米托蒽醌。将含药复合物防于小白鼠皮下, 定时取出测药物含量, 根据剩余药物量, 并计算累计释放百分数(%)。结果发现, 药物在30天内均匀释放90-95%。

实施例9:

如实施例8所述, 所不同的是有效成分为:

2-40%的7-O-甲基诺加-4'-表阿霉素、阿柔比星、阿克拉霉素-B、氨柔比星、4'-(辣根联苯氨甲氧基苯醌腴胺)、4-去甲氧道诺红菌素、地托比星、表柔比星、依索比星、卡柔比星、伊达比星、罗多比星、流柔比星、美多比星、奈莫柔比星、多柔比星、吡柔比星、奥柔比星、2-[4-(7-氯-2-喹啉咪基氧苯氧基)-丙酸、佐柔比星、N-(2-氯乙烷)-N-亚硝基脲基柔红霉素、洛撒蒽醌、洛索蒽醌、吡罗蒽醌、替洛蒽醌、阿可达佐、二乙氧醋酰阿霉素、治癌菌素、更生霉素、新丝菌素、阿霉素、表柔比星、丝裂霉素C、丝林霉素、放线菌素D、米托蒽醌、更生霉素、道诺红菌素、博来霉素、(盐酸)博来霉素、佐尔博霉素、环孢菌素A或新制癌菌素与2-40%的勒托替康、依力替康、依托泊甙、替尼泊甙、喜树硷、9-硝基喜树硷(9NC)、7-乙基-10-羟基-喜树硷、7-乙基-10-[4-(1-哌啶子基)-1-哌啶子基] 羰基喜树硷、10-羟基-喜树硷、拓扑替康、(+)-1, 2-双(3, 5-二氧代哌嗪基)丙烷、间-2, 3-双(3, 5-二氧代哌嗪-1-基)丁烷、双二氧代哌嗪或N-[2-(二甲基氨基)乙基]呀啉-4-羧酰的组合。均为重量百分比。

实施例10: 验证抗肿瘤抗生素的体内抑瘤作用。

以大白鼠为试验对象, 将 2×10^5 个肿瘤细胞皮下注射于其季肋部, 待肿瘤生长14天后将其分为以下10组(见表7)。第一组为对照, 第2到10组为治疗组, 其中, 第2组为伊达比星(IDA), 第3到6组分别为mDox(7-O-甲基诺加-4'-表阿霉素)、ACLA(阿柔比星)、Am(氨柔比星)和mAMSA(4'-(辣根联苯氨甲氧基苯醌腴胺)。第7到10组分别为IDA与BCNU、ACNU、CCNU及雌莫司的联合。所有药物均经瘤内注射, 剂量为5 mg/kg。治疗后第30天测量肿瘤体积大小, 比较治疗效果(见表7)。

表 7

试验组 (n)	所受治疗	肿瘤体积 (cm ³)	P 值
1 (6)	对照	78.5±23 cm ³	
2 (6)	IDA	62±13 cm ³	<0.05
3 (6)	mDox	50±12.5 cm ³	<0.01
4 (6)	ACLA	40±6 cm ³	<0.01
5 (6)	Am	42±4 cm ³	<0.01
6 (6)	mAMSA	42±3.8 cm ³	<0.01
7 (6)	IDA + mDox	22±3 cm ³	<0.001
8 (6)	IDA + ACLA	20±3.6 cm ³	<0.001
9 (6)	IDA + Am	20±2.6 cm ³	<0.001
10 (6)	IDA + mAMSA	18±1.6 cm ³	<0.001

IDA、mDox、ACLA、Am(氨柔比星)和mAMSA均为抗肿瘤抗生素。由表中结果可以看出, 不同抗肿瘤抗生素也可相互增效。

实施例11: 验证拓扑酶抑制剂对抗肿瘤抗生素的体内抑瘤作用的增效作用。

以大白鼠为试验对象, 将 2×10^5 个肿瘤细胞(肝癌)皮下注射于其季肋部, 待肿瘤生长14天后将其分为以下10组(见表8)。第一组为对照, 第2到10组为治疗组, 其中, 第2组为拓扑酶抑制剂(依立替康, IRT), 第3到6组分别为表柔比星、依索比星、伊达比星和流柔比星。第7到10组分别为拓扑酶抑制剂与表柔比星、依索比星、伊达比星、流柔比星的联合。所有药物均经瘤内注射, 剂量为5 mg/kg。治疗后第30天测量肿瘤体积大小, 比较治疗效果(见表8)。

表 8

试验组 (n)	所受治疗	肿瘤体积 (cm ³)	P 值
1 (6)	对照	80±21 cm ³	
2 (6)	IRT	60±15 cm ³	<0.05
3 (6)	表柔比星	50±12.5 cm ³	<0.01
4 (6)	依索比星	44±13.2 cm ³	<0.01
5 (6)	伊达比星	48±8.6 cm ³	<0.01
6 (6)	流柔比星	40±4.8 cm ³	<0.01
7 (6)	IRT + 表柔比星	30±6 cm ³	<0.001
8 (6)	IRT + 依索比星	34±4.6 cm ³	<0.001

9 (6)	IRT + 伊达比星	22±3.8 cm ³	<0.001
10 (6)	IRT + 流柔比星	20±1.4 cm ³	<0.001

实施例12：拓扑酶抑制剂及抗肿瘤抗生素的体内抑瘤作用。

以大白鼠为试验对象，将 2×10^5 个肿瘤细胞（乳腺癌）皮下注射于其季肋部，待肿瘤生长14天后将其分为以下10组（见表9）。第1组为对照，第2到10组为治疗组，其中，第2组为拓扑酶抑制剂；第3到6组分别为抗肿瘤抗生素。第7到10组分别为拓扑酶抑制剂及不同抗肿瘤抗生素的联合。所用药物均来自实施例九，经瘤内放置，组合物剂量为5 mg/kg，药物在组合物中的重量百分比为20%。治疗后第30天测量肿瘤体积大小，比较治疗效果（见表9）。

表 9

试验组 (n)	所受治疗	肿瘤体积 (cm ³)	P 值
1 (6)	对照	78.5±23 cm ³	
2 (6)	AD 32	56±13.3 cm ³	<0.05
3 (6)	吡柔比星	41±12.3 cm ³	<0.01
4 (6)	奥柔比星	42±8.6 cm ³	<0.01
5 (6)	佐柔比星	44±3.4 cm ³	<0.01
6 (6)	阿霉素	44±3.8 cm ³	<0.01
7 (6)	AD 32 + 吡柔比星	20±3.6 cm ³	<0.001
8 (6)	AD 32 + 奥柔比星	24±4.6 cm ³	<0.001
9 (6)	AD 32 + 佐柔比星	26±5.6 cm ³	<0.001
10 (6)	AD 32 + 阿霉素	25±7.6 cm ³	<0.001

备注：AD 32：N-三氟毒素-14-戊酸盐，为拓扑酶抑制剂，而吡柔比星、奥柔比星、佐柔比星和均为抗肿瘤抗生素。

实施例10到12的试验结果表明，与对照组相比，拓扑酶抑制剂及抗肿瘤抗生素单独应用对体内肿瘤生长均有明显抑制作用（ $P < 0.05$ ）。而联合应用具有明显的增效作用（ $P < 0.001$ ）。

实施例13、局部应用拓扑酶抑制剂对抗肿瘤抗生素的增效作用。

以大白鼠为试验对象，将 2×10^5 个肉瘤细胞（S180）皮下注射于其季肋部，待肿瘤生长14天后将其分为以下10组（见表10）。第一组为对照，第2到10组为治疗组，其中，第2组为勒托替康（Lur），第3到6组分别为洛索萘醌、吡罗萘醌、替洛萘醌和XK469。第7到10组分别为Lur与洛索萘醌、吡罗萘醌、替洛萘醌或XK469的联合。拓扑酶抑制剂来自实施例九，其在组合物中的重量百分比为20%，经瘤内放置一天后经腹腔注射抗肿瘤抗生素。治疗后第30天测量肿瘤体积大小，比较治疗效果（见表10）。

表 10

试验组 (n)	所受治疗	肿瘤体积 (cm ³)	P 值
1 (6)	对照	86±21 cm ³	
2 (6)	Lur	66±14.3 cm ³	<0.05
3 (6)	洛索萘醌	40±12.3 cm ³	<0.01

4 (6)	吡罗蒽醌	33±8.6 cm ³	<0.01
5 (6)	替洛蒽醌	34±6.4 cm ³	<0.01
6 (6)	XK469	32±4.8 cm ³	<0.01
7 (6)	Lur + 洛索蒽醌	26±7.6 cm ³	<0.001
8 (6)	Lur + 吡罗蒽醌	25±4.6 cm ³	<0.001
9 (6)	Lur + 替洛蒽醌	18±6.6 cm ³	<0.001
10 (6)	Lur + XK469	26±4.6 cm ³	<0.001

备注：Lur：勒托替康，为拓扑酶抑制剂，即抗肿瘤抗生素增效剂；XK469为 2-[4-(7-氯-2-喹啉基氧苯氧基)-丙酸。后者与洛索蒽醌、吡罗蒽醌和替洛蒽醌均为抗肿瘤抗生素。

实施例14、局部应用拓扑酶抑制剂和抗肿瘤抗生素对肿瘤的抑制作用。

按照实施例12所述的方法比较拓扑酶抑制剂和抗肿瘤抗生素对肠癌生长的抑瘤作用。第一组为对照，第2到10组为治疗组，其中，第2组为阿霉素（Dox），第3到6组分别为拓扑替康（Topo）、喜树硷（CPT）、依托泊甙（VP-16）和勒托替康（Lur）。第7到10组分别为Dox与拓扑替康、喜树硷、依托泊甙和勒托替康的联合。所有药物均经瘤内放置，缓释制剂按照本发明实施例九所述工艺制作。缓释制剂重量为30毫克，所有药物的含量均为12%。治疗后第30天测量肿瘤体积大小，比较治疗效果（见表11）。

表11

试验组 (n)	所受治疗	肿瘤体积 (cm ³)	P 值
1 (6)	对照	69.5±23 cm ³	
2 (6)	Dox	36±8 cm ³	<0.05
3 (6)	Topo	39±7.3 cm ³	<0.01
4 (6)	CPT	36±6.6 cm ³	<0.01
5 (6)	VP-16	34±4.4 cm ³	<0.01
6 (6)	Lur	30±3.8 cm ³	<0.01
7 (6)	Dox + Topo	12±2.6 cm ³	<0.001
8 (6)	Dox + CPT	12±3.8 cm ³	<0.001
9 (6)	Dox + VP-16	16±2.6 cm ³	<0.001
10 (6)	Dox + Lur	12±1.6 cm ³	<0.001

实施例15、局部应用拓扑酶抑制剂和抗肿瘤抗生素对肿瘤的抑制作用。

按照实施例12所述的方法比较拓扑酶抑制剂和抗肿瘤抗生素对肠癌生长的抑瘤作用。第一组为对照，第2到10组为治疗组，其中，第2组为米托蒽醌（MTX），第3到6组分别为替尼泊甙（VM-26）、表阿霉素（eDox）、表柔比星（Epi）、伊达比星（IDA）。第7到10组分别为MTX与替尼泊甙、表阿霉素、表柔比星、伊达比星的联合。所有药物均经瘤内放置，缓释制剂按照本发明实施例九所述工艺制作。缓释制剂重量为30毫克，所有药物的含量均为12%。治疗后第30天测量肿瘤体积大小，比较治疗效果（见表12）。

表12

试验组 (n)	所受治疗	肿瘤体积 (cm ³)	P 值
1 (6)	对照	67.5±23 cm ³	
2 (6)	MTX	36±8.8 cm ³	<0.05
3 (6)	VM-26	38±6.3 cm ³	<0.01
4 (6)	eDox	30±7.6 cm ³	<0.01
5 (6)	Epi	34±4.4 cm ³	<0.01
6 (6)	IDA	30±6.8 cm ³	<0.01
7 (6)	MTX + VM-26	10±1.6 cm ³	<0.001
8 (6)	MTX + eDox	12±2.6 cm ³	<0.001
9 (6)	MTX + Epi	16±3.6 cm ³	<0.001
10 (6)	MTX + IDA	12±3.8 cm ³	<0.001

以上实施例13到15的试验结果表明,拓扑酶抑制剂及抗肿瘤抗生素单独应用均有一定的抑瘤作用 ($P < 0.05$)。然而联合应用具有明显的增效作用 ($P < 0.001$)。类似增效作用还见于其它拓扑酶抑制剂与其它抗肿瘤抗生素的联合。

总之,本发明抗癌药物组合物中的拓扑酶抑制剂对所列抗肿瘤抗生素均有明显的增效作用,说明具有普遍意义。因此,本发明所述的抗癌复合物的有效成分为任意一种(或多种)拓扑酶抑制剂或是任意一种(或多种)拓扑酶抑制剂和或任意一种(或多种)抗肿瘤抗生素。含有以上有效成分的抗癌药物组合物可制成任意剂型或形状,但以缓慢释放剂(或植入剂)为优选。