



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105147696 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 16

(21) 申请号 201510394804. 9

(22) 申请日 2015. 07. 08

(71) 申请人 李荣勤

地址 250000 山东省济南市高新区康虹路  
758 号

(72) 发明人 李荣勤

(51) Int. Cl.

*A61K 31/5377*(2006. 01)

*A61K 9/16*(2006. 01)

*A61P 35/00*(2006. 01)

*A61K 31/155*(2006. 01)

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

联合使用盐酸二甲双胍和 gdc0941 的抗乳腺癌颗粒剂及制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种联合使用盐酸二甲双胍和 gdc0941 的抗乳腺癌颗粒剂, 活性成分为盐酸二甲双胍和 gdc0941, 还包括药学上可接受的辅料。本发明制备简单, 操作易行, 成本较低, 经济实用, 本发明所制颗粒剂携带方便, 溶出快, 吸收好, 见效快, 本发明经体外抗肿瘤试验验证, 盐酸二甲双胍和 gdc0941 的抗癌活性具有协同增效作用, 两者联用不仅具有较高的抗癌活性, 还可降低单个用药的较高费用, 值得临床推广。

1. 联合使用盐酸二甲双胍和 gdc0941 的抗乳腺癌颗粒剂,其特征在于,活性成分为盐酸二甲双胍和 gdc0941。

2. 根据权利要求 1 所述的联合使用盐酸二甲双胍和 gdc0941 的抗乳腺癌颗粒剂,其特征在于,所述盐酸二甲双胍和 gdc0941 重量比为 1:0.5-3(优选的,盐酸二甲双胍和 gdc0941 重量比为 1:1)。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的联合使用盐酸二甲双胍和 gdc0941 的抗乳腺癌颗粒剂,其特征在于,还包括药学上可接受的辅料。

4. 根据权利要求 3 所述的联合使用盐酸二甲双胍和 gdc0941 的抗乳腺癌颗粒剂,其特征在于,所述辅料为稀释剂(优选淀粉,用量比例是盐酸二甲双胍:稀释剂=1:0.9-1.5)。

5. 根据权利要求 4 所述的联合使用盐酸二甲双胍和 gdc0941 的抗乳腺癌颗粒剂,其特征在于,盐酸二甲双胍和稀释剂的重量比为 1:1.2。

6. 根据权利要求 3 所述的联合使用盐酸二甲双胍和 gdc0941 的抗乳腺癌颗粒剂,其特征在于,所述辅料为黏合剂(优选 10% 淀粉浆,用量比例是盐酸二甲双胍:黏合剂=1:0.1-0.2)。

7. 根据权利要求 5 所述的联合使用盐酸二甲双胍和 gdc0941 的抗乳腺癌颗粒剂,其特征在于,盐酸二甲双胍和黏合剂的重量比 1:0.15。

8. 根据权利要求 3 所述的联合使用盐酸二甲双胍和 gdc0941 的抗乳腺癌颗粒剂,其特征在于,所述辅料为崩解剂(优选羧甲基淀粉钠,用量比例是盐酸二甲双胍:崩解剂=1:0.04-0.08)。

9. 根据权利要求 7 所述的联合使用盐酸二甲双胍和 gdc0941 的抗乳腺癌颗粒剂,其特征在于,盐酸二甲双胍和崩解剂的重量比为 1:0.06。

10. 根据权利要求 1 或 2 所述的联合使用盐酸二甲双胍和 gdc0941 的抗乳腺癌颗粒剂的制备方法,其特征在于,步骤如下:

(1) 将盐酸二甲双胍和 gdc0941 粉碎过 60-100 目筛(优选的,粉碎过 80 目筛),待用;

(2) 将步骤(1)所制所制药粉与稀释剂和崩解剂混匀,然后加入黏合剂制成轻握成团,轻压即散的软材,将软材用机械挤压通过 20 目的筛网,制得湿颗粒,再置 70-80℃的常压箱内干燥,干颗粒过 16 目筛整粒,装袋,即得颗粒剂。

## 联合使用盐酸二甲双胍和 gdc0941 的抗乳腺癌颗粒剂及制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种以盐酸二甲双胍和 gdc0941 为活性成分的固体口服制剂。

### 背景技术

[0002] 已知药物的新用途的发现是新药研发的一个重要方向,作为 2 型糖尿病患者初始治疗首选药物的二甲双胍 (Metformin),具有价格便宜,过专利保护期,安全并被广泛使用的优点。而它在肿瘤治疗上的潜力,最近也成为一个热点。很多观察性研究报道揭示,接受二甲双胍治疗的糖尿病患者,肿瘤发生率及死亡率均有降低。在 Evans 的报道中,接受二甲双胍治疗的糖尿病患者相比未接受二甲双胍治疗的患者,前者比后者患癌症的风险降低 4.3% (两组共计 8170 名观察对象)。在 ZODIAC (兹沃勒糖尿病门诊患者整合现有护理计划) 研究中,作者报道所有患者的癌症标准化病死率为 1.47 而二甲双胍组的危险比下降至 0.43。并得出每增加 1 克二甲双胍的用量便可以降低 42% 的癌症病死率的危险比的结论。同时,大量的临床前模型也证实了二甲双胍对多种癌细胞和小鼠肿瘤模型具有明显的生长抑制作用。最近的研究证实,二甲双胍对乳腺癌干细胞也有作用,并克服因乳腺癌干细胞引起的对赫赛汀的耐药性。

[0003] 乳腺癌是女性排名第一的常见恶性肿瘤。2012 年美国 CA: A Cancer Journal for Clinicians 杂志公布的最新统计数据显示,美国 2012 年预计将有 226870 例女性罹患乳腺癌,占女性新发恶性肿瘤的 29%,排名女性恶性肿瘤发病率第一位。在我国北京、上海、天津等大城市的统计显示乳腺癌同样是我国女性最常见的恶性肿瘤,且发病率呈逐年上升趋势。因此研究二甲双胍抗乳腺癌作用具有一定的现实意义。然而在将二甲双胍开发为一种抗癌药物的过程中发现,二甲双胍在生理剂量下,很难作为一种单独的抗癌药物。因此有必要选择一种能够与二甲双胍有协同作用的药物来联合给药以降低二甲双胍的剂量。

[0004] 已揭示的二甲双胍的抗癌机制主要可以分为直接作用 (非胰岛素依赖) 和间接作用 (胰岛素依赖) 两种。在间接作用中,二甲双胍通过 AMPK 介导抑制肝脏关键糖异生基因的转录,刺激肌肉对葡萄糖的摄取,从而降低空腹血糖和胰岛素。因为胰岛素具有促有丝分裂作用,肿瘤细胞常高水平表达胰岛素受体,因此二甲双胍降低胰岛素水平的效应在其抗癌活性中起了关键作用。在直接作用中,二甲双胍通过激活 AMPK 来降低 mTOR 信号水平从而抑制了细胞蛋白质的合成。mTOR 是生长因子和营养素信号的主要“合成者”,是 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的关键介质,该信号通路是人类肿瘤最常见失控的分子网络之一。二甲双胍介导的 AMPK 活化导致了 mTOR 信号通路的抑制,其下游关键效应分子磷酸化减少,真核起始因子 4E 结合蛋白 (4E-BPs)、核糖体蛋白 S6 激酶 (S6Ks) 和对总蛋白合成以及大量不同癌细胞系增殖的抑制。

[0005] PI3K/Akt/mTOR 信号通路是极具吸引力的药物开发靶点,有一系列的该通路靶向药物正在开发中,包括 PI3K/mTOR 双抑制剂,PI3K 单抑制剂,mTOR 单抑制剂以及 Akt 抑制

剂等,并已有药物进入 I/II 期临床。本项目拟采用的药品 GDC0941 是由美国基因工程技术 (Genetech) 公司开发的非常有应用前景的 PI3K 抑制剂。二甲双胍的主要抗癌机理之一就是通过激活 AMPK 来抑制 mTOR,与 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制剂的作用有相通之处,因此有必要检验二者联合是否有协同增加抗癌的效果。

## 发明内容

[0006] 本发明所要解决的技术问题在于针对上述现有技术中的不足,提供一种联合使用盐酸二甲双胍和 gdc0941 的抗乳腺癌颗粒剂及制备方法,该口服制剂具有成分简单,给药方便、作用持久、疗效稳定的特点。

[0007] 实现本发明的主要技术方案是:

联合使用盐酸二甲双胍和 gdc0941 的抗乳腺癌颗粒剂,其活性成分为盐酸二甲双胍和 gdc0941。

[0008] 所述的联合使用盐酸二甲双胍和 gdc0941 的抗乳腺癌颗粒剂,优选的方案是,所述盐酸二甲双胍和 gdc0941 重量比为 1:0.5-3(优选的,盐酸二甲双胍和 gdc0941 重量比为 1:1)。

[0009] 所述的联合使用盐酸二甲双胍和 gdc0941 的抗乳腺癌颗粒剂,优选的方案是,还包括药学上可接受的辅料。

[0010] 所述的联合使用盐酸二甲双胍和 gdc0941 的抗乳腺癌颗粒剂,优选的方案是,所述辅料为崩解剂(优选淀粉,用量比例是盐酸二甲双胍:稀释剂=1:0.9-1.5)。

[0011] 所述的联合使用盐酸二甲双胍和 gdc0941 的抗乳腺癌颗粒剂,优选的方案是,所述盐酸二甲双胍和稀释剂的重量比为 1:1.2。

[0012] 所述的联合使用盐酸二甲双胍和 gdc0941 的抗乳腺癌颗粒剂,优选的方案是,所述辅料为黏合剂(优选 10% 淀粉浆,用量比例是盐酸二甲双胍:黏合剂=1:0.1-0.2)。

[0013] 所述的联合使用盐酸二甲双胍和 gdc0941 的抗乳腺癌颗粒剂,优选的方案是,所述盐酸二甲双胍和黏合剂的重量比 1:0.15。

[0014] 所述的联合使用盐酸二甲双胍和 gdc0941 的抗乳腺癌颗粒剂,优选的方案是,所述辅料为崩解剂(优选羧甲基淀粉钠,用量比例是盐酸二甲双胍:崩解剂=1:0.04-0.08)。

[0015] 所述的联合使用盐酸二甲双胍和 gdc0941 的抗乳腺癌颗粒剂,优选的方案是,所述盐酸二甲双胍和崩解剂的重量比为 1:0.06。

[0016] 本发明还提供了联合使用盐酸二甲双胍和 gdc0941 的抗乳腺癌颗粒剂的制备方法,其特征在于,步骤如下:

(1) 将盐酸二甲双胍和 gdc0941 粉碎过 60-100 目筛(优选的,粉碎过 80 目筛),待用;

(2) 将步骤(1)所制所制药粉与稀释剂和崩解剂混匀,然后加入黏合剂制成轻握成团,轻压即散状的软材,将软材用机械挤压通过 20 目的筛网,制得湿颗粒,再置 70-80℃的常压箱内干燥,干颗粒过 16 目筛整粒,装袋,即得颗粒剂。

[0017] 与现有技术相比,本发明提供的防治乳腺癌的固体口服制剂抑瘤活性显著,并且毒副作用小,丰富了现有技术,为临床上增加了一种潜在的抗乳腺癌新药,具有非常显著的社会意义和经济意义。具体而言,体现在:

1、本发明制备简单,操作易行,成本较低,经济实用;

2、本发明经体外抗肿瘤试验验证,盐酸二甲双胍和 gdc0941 的抗癌活性具有协同增效作用,两者联用具有较高的抗癌活性,值得临床推广;

3、本发明所制颗粒剂携带方便,溶出快,吸收好,见效快。

### 具体实施方式

[0018] 现通过以下实施例来进一步描述本发明的实施过程和效果试验,实施例仅用于例证的目的,不限制本发明的范围,同时本领域普通技术人员根据本发明所做的显而易见的改变和修饰也包含在本发明范围之内。

[0019] 实施例 1 联合使用盐酸二甲双胍和 gdc0941 的抗乳腺癌颗粒剂,主要由下列原料药制备而成:盐酸二甲双胍 40g, gdc0941 20g,淀粉 48g,10% 淀粉浆 8g,羧甲基淀粉钠 2.4g。

[0020] (1) 将盐酸二甲双胍和 gdc0941 粉碎过 60 目筛,待用;

(2) 将步骤(1)所制所制药粉与淀粉和羧甲基淀粉钠混匀,然后加入 10% 淀粉浆制成轻握成团,轻压即散的软材,将软材用机械挤压通过 20 目的筛网,制得湿颗粒,再置 70-80℃ 的常压箱内干燥,干颗粒过 16 目筛整粒,装袋,即得颗粒剂。

[0021] 实施例 2 联合使用盐酸二甲双胍和 gdc0941 的抗乳腺癌颗粒剂,主要由下列原料药制备而成:盐酸二甲双胍 40g, gdc0941 120g,淀粉 48g,10% 淀粉浆 8g,羧甲基淀粉钠 2.4g。

[0022] (1) 将盐酸二甲双胍和 gdc0941 粉碎过 100 目筛,待用;

(2) 将步骤(1)所制所制药粉与淀粉和羧甲基淀粉钠混匀,然后加入 10% 淀粉浆制成轻握成团,轻压即散的软材,将软材用机械挤压通过 20 目的筛网,制得湿颗粒,再置 70-80℃ 的常压箱内干燥,干颗粒过 16 目筛整粒,装袋,即得颗粒剂。

[0023] 实施例 3 联合使用盐酸二甲双胍和 gdc0941 的抗乳腺癌颗粒剂,主要由下列原料药制备而成:盐酸二甲双胍 40g, gdc0941 80g,淀粉 48g,10% 淀粉浆 8g,羧甲基淀粉钠 2.4g。

[0024] (1) 将盐酸二甲双胍和 gdc0941 粉碎过 80 目筛,待用;

(2) 将步骤(1)所制所制药粉与淀粉和羧甲基淀粉钠混匀,然后加入 10% 淀粉浆制成轻握成团,轻压即散的软材,将软材用机械挤压通过 20 目的筛网,制得湿颗粒,再置 70-80℃ 的常压箱内干燥,干颗粒过 16 目筛整粒,装袋,即得颗粒剂。

[0025] 实施例 4 联合使用盐酸二甲双胍和 gdc0941 的抗乳腺癌颗粒剂,主要由下列原料药制备而成:盐酸二甲双胍 40g, gdc0941 40g,淀粉 48g,10% 淀粉浆 8g,干淀粉 2.4g。

[0026] (1) 将盐酸二甲双胍和 gdc0941 粉碎过 80 目筛,待用;

(2) 将步骤(1)所制所制药粉与淀粉和羧甲基淀粉钠混匀,然后加入 10% 淀粉浆制成轻握成团,轻压即散的软材,将软材用机械挤压通过 20 目的筛网,制得湿颗粒,再置 70-80℃ 的常压箱内干燥,干颗粒过 16 目筛整粒,装袋,即得颗粒剂。

[0027] 实验例:对人乳腺癌 MCF-7 细胞的细胞毒活性的测定

采用 MTT 法,测定盐酸二甲双胍、gdc0941 以及两药联合(盐酸二甲双胍 +gdc0941) 对人乳腺癌 MCF-7 细胞(中国科学院上海细胞生物学研究所提供)的细胞毒活性,计算 IC<sub>50</sub> 值。试验所用药物浓度为,盐酸二甲双胍和 gdc0941 分别设 6 个浓度梯度,分别为 10、20、40、

60、80、100  $\mu\text{mol/L}$ ,联合浓度为(10+10)、(20+20)、(40+40)、(50+50)、(60+60)、(80+80)、(100+100)  $\mu\text{mol/L}$ 。每个浓度设3个复孔,试验重复3次。

[0028] 结果显示,盐酸二甲双胍、gdc0941和两药联合(盐酸二甲双胍+gdc0941)对人乳腺癌细胞生长均有不同程度的抑制作用,根据回归分析求出其48h的 $\text{IC}_{50}$ 值分别为93.27  $\mu\text{g/mL}$ ,72.48  $\mu\text{g/mL}$ ,8.27  $\mu\text{g/mL}$ 。比较三组 $\text{IC}_{50}$ 值可知,联合用药组对人乳腺癌MCF-7细胞有较为显著的细胞毒活性( $P < 0.05$ ),说明联合使用盐酸二甲双胍和gdc0941制备而成的颗粒剂具有显著的抑瘤效果,且两种活性成分联合使用的效果明显较单一成分好,所制颗粒剂中两种活性成分发挥了相加作用。

[0029] 本发明的固体口服制剂组合物可显著抑制乳腺癌MCF-7细胞的生长,该固体口服制剂所包含的成分相配伍后抑瘤效果与单独给药相比具有协同增效作用。

[0030] 应当指出的是,具体实施方式只是本发明比较有代表性的例子,显然本发明的技术方案不限于上述实施例,还可以有很多变形。本领域的普通技术人员,以本发明所明确公开的或根据文件的书面描述毫无异议的得到的,均应认为是本专利所要保护的范围。