



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101279967 B

(45) 授权公告日 2010. 11. 10

(21) 申请号 200810047862. 4

3. 2003, 18(3), 93-100.

(22) 申请日 2008. 05. 29

审查员 孙文倩

(73) 专利权人 武汉远大制药集团有限公司

地址 430035 湖北省武汉市桥口区古田一路
5 号

(72) 发明人 谢国范 杨波 李玮 周建明
黄璐

(74) 专利代理机构 武汉开元知识产权代理有限
公司 42104

代理人 马辉

(51) Int. Cl.

C07D 311/86 (2006. 01)

A61K 31/352 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1708296 A, 2005. 12. 14, 实施例 2、权利
要求 14, 16.

黄朝辉 等. 咕吨酮类化合物及其
药理活性. 国外医药. 植物药分册 18

权利要求书 1 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

一种治疗癌症的三甲基咕吨酮-4-乙酸药物
组合物及其用途

(57) 摘要

本发明涉及一种药物组合,具体说是一种治
疗癌症的三甲基咕吨酮-4-乙酸药物组合物。它
包括有效剂量的三甲基咕吨酮-4-乙酸及其药学
上可接受的盐或酯和有效剂量的抗癌药物。本发
明增强了药物的抗肿瘤活性,通过几种药物的协
同作用对治疗癌症具有很好的效果。

1. 一种治疗癌症的三甲基咕吨酮-4-乙酸药物组合物,它包括有效剂量为10mg-2000mg的三甲基咕吨酮-4-乙酸及其药学上可接受的盐和有效剂量的顺铂,其中三甲基咕吨酮-4-乙酸为2,5,6-三甲基咕吨酮-4-乙酸、5,6,7-三甲基咕吨酮-4-乙酸或5,6,8-三甲基咕吨酮-4-乙酸。

一种治疗癌症的三甲基咕吨酮-4-乙酸药物组合物及其用途

技术领域

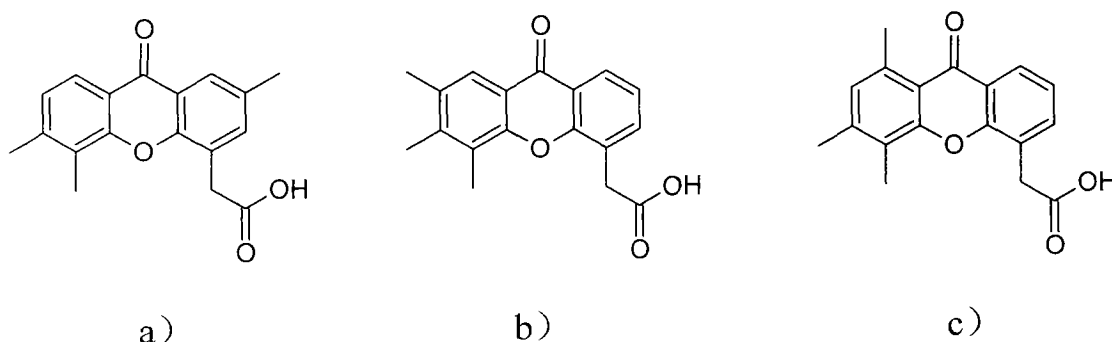
[0001] 本发明涉及一种药物组合,具体说是一种治疗癌症的三甲基咕吨酮-4-乙酸药物组合物及其用途。

背景技术

[0002] 癌症是严重威胁人类健康的一大类疾病。手术、放化疗和抗癌药物治疗是目前治疗癌症的三个主要方法。传统的作用于肿瘤细胞的药物为细胞毒性药物,但其主要缺陷是对实体瘤疗效差,选择性差,在毒杀肿瘤细胞时,也毒杀了正常细胞,不良反应大,且易产生耐药性。1971年,美国哈佛大学医学院的Folkman教授提出了著名的“饿死肿瘤”理论,即通过阻断肿瘤新生血管的生成切断肿瘤的营养供给,达到抑制和治疗肿瘤的目的。作用于肿瘤新生血管的药物分二类:一种是肿瘤血管生成抑制剂(tumor angiogenesis inhibitor, TAI),另一种是破坏肿瘤新生血管的药物(vascular targeting agents, VTA)。在作用模式及治疗应用方面,TAI要求持续几个月或几年用药,而VTA是间断用药,它能直接破坏已有的肿瘤血管,导致癌细胞死亡。小分子VTA能够快速降低肿瘤血管血流量,血流的迅速减少以及肿瘤的大范围坏死,治疗范围广,以及耐药株不易产生的特点使其受到越来越多的关注。但只在肿瘤内部有强大的破坏作用,而对肿瘤边缘的细胞没有抑制作用,这样的作用结果使得其单用抑瘤效果不明显。肿瘤边缘血丰富,传统放化疗药物对这部分细胞比较敏感,因此VTA类药物要与传统放化疗药物联合使用。DMXAA是可以快速而有选择性地引起肿瘤血管损伤的VTA类药物。目前,DMXAA已进入III期临床。

[0003] 本发明涉及的化合物三甲基咕吨酮-4-乙酸(TMXXAA)是与DMXAA化学结构相似的化合物。具体包括为:a)2,5,6-三甲基咕吨酮-4-乙酸;b)5,6,7-三甲基咕吨酮-4-乙酸;c)5,6,8-三甲基咕吨酮-4-乙酸,这三个化合物的化学结构式如下:

[0004]



[0005] 在中国专利200710053403.2中,对TMXXAA的制备及在抗癌中的用途有详细的描述。三甲基咕吨酮-4-乙酸(TMXXAA)同DMXAA一样,也是一种破坏肿瘤新生血管的VTA类药物。在动物试验中显示,其抗癌活性优于目前正在进行III期临床的DMXAA。

[0006] 三甲基咕吨酮-4-乙酸(TMXXAA)通过直接影响肿瘤血管内皮细胞和诱导细胞因子选择性地阻断肿瘤血管,结果阻滞了肿瘤的血供,导致肿瘤坏死。

[0007] 但动物试验发现, TMXAA 虽然显示出抗血管活性产生长时间的抑制肿瘤血流作用, 可以诱导肿瘤大面积中央区域坏死, 然而在肿瘤周围邻近正常组织处仍可以观察到存活的肿瘤细胞, 而对这部分肿瘤存活可接受的解释是它们接受了来自正常组织血管的供给, 这些残存的肿瘤组织可作为肿瘤再生的来源。因此, 单用 TMXAA 治疗肿瘤的效果仍是有局限性的。

[0008] 我们意外的发现, 用 TMXAA 及其药学上可接受的盐或酯与其他药物组合使用, 可以起到增强抗肿瘤的协同治疗效果。

发明内容

[0009] 本发明目的就是针对现有抗癌药物的缺陷, 提供一种治疗癌症的三甲基咕吨酮-4-乙酸药物组合物, 它增强了药物的抗肿瘤活性, 通过几种药物的协同作用对治疗癌症具有很好的效果。

[0010] 本发明的技术方案是这样实现的: 它包括有效剂量为 10mg-2000mg 的三甲基咕吨酮-4-乙酸及其药学上可接受的盐或酯和有效剂量的抗癌药物。

[0011] 其中所述的三甲基咕吨酮-4-乙酸为 2,5,6-三甲基咕吨酮-4-乙酸及其盐或酯、5,6,7-三甲基咕吨酮-4-乙酸及其盐或酯、5,6,8-三甲基咕吨酮-4-乙酸及其盐或酯中的一种或多种。

[0012] 其中所述的抗癌药物为细胞毒性药物、抗肿瘤生物工程药物、缺氧选择性药物、抗炎药物、血管活性药物以及抗癌中药中的一种或多种药物。

[0013] 所述的细胞毒性药物为氮甲、苯丙氨酸氮芥、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、氯磷酰胺、白消安、司莫司汀、雷莫司汀、达卡巴嗪、顺铂、卡铂、得那铂、洛铂、奈达铂、奥沙利铂、甲氨喋呤、阿糖胞苷、5-氟尿嘧啶、去氧氟尿苷、卡培他滨、吉西他滨、放线菌素 D、丝裂霉素 C、柔红霉素、多柔比星、米托蒽醌、长春新碱、长春瑞宾、紫杉醇、多西紫杉醇、喜树碱、羟基喜树碱或伊立替康中的一种或多种。

[0014] 所述的抗肿瘤生物工程药物为抗 CEA 抗体、重组改构肿瘤坏死因子或抗肿瘤单克隆抗体导向药物。

[0015] 所述的缺氧选择性药物为替拉扎明、二硝基苯芥、2-硝基咪唑烷化剂 CI-1010、羟基喜树碱、托泊替康、沙尔威辛或依托泊苷中的一种或多种。

[0016] 所述的抗炎药物为双氯芬酸钠、布洛芬、萘普生或酮洛芬中的一种或多种。

[0017] 所述的血管活性药物为 5-羟色胺、东莨菪碱、多巴胺、多巴酚丁胺、麻黄素、间羟胺、甲氧胺、肾上腺素、异丙肾上腺素、去氧肾上腺素、去甲肾上腺素、氨利酮、左旋硝基精氨酸中的一种或多种。

[0018] 所述的抗癌中药为华蟾素胶囊、抗癌平丸、无为消癌平片、人参片或复方鹿仙草颗粒中的一种或多种。

[0019] 以上各种药物的有效剂量在中国药典和国内外公开的临床资料中均可以查到, 因此不一一列举。

[0020] 三甲基咕吨酮-4-乙酸 (TMXAA) 与上述选自细胞毒性药物、抗肿瘤生物工程药物、缺氧选择性药物、抗炎药物、血管活性药物以及抗癌中药中的一种或多种以增效比率施用, 增强了抗肿瘤活性, 起到协同治疗癌症的作用。

[0021] “增效比率”用语表示 TMXAA 及其药学上可接受的盐或酯与细胞毒性药物、抗肿瘤生物工程药物、缺氧选择性药物、抗炎药物、血管活性药物以及抗癌中药中的一种或多种以这样的比率施用；组合的抗肿瘤活性大于单独的 TMXAA 及其药学上可接受的盐或酯或单独的细胞毒性药物、抗肿瘤生物工程药物、缺氧选择性药物、抗炎药物、血管活性药物以及抗癌中药的抗肿瘤活性，或者大于根据各组分的活性而预期的组合的加合活性。因此，各组分以增效比率施用，则它们的组合物发生协同治疗作用，达到很好的疗效。

[0022] 本发明可以制成复方制剂，适用于口服给药。这些口服制剂包括片剂、胶囊、颗粒剂、分散片，但不仅限于上述剂型。本发明还可以制成注射液，适用于注射给药。这些注射液包括静脉注射液、肌肉注射液，但不仅限于上述剂型。

具体实施方式

[0023] 以下通过实施例对本发明作进一步描述：

[0024] 实施例 1：

[0025] 将有效剂量的 2,5,6-三甲基咕吨酮-4-乙酸钠在磷酸盐缓冲盐水中制备 2,5,6-三甲基咕吨酮-4-乙酸钠储备液，将有效剂量顺铂溶于 0.9% 盐水中制成顺铂溶液，然后将 2,5,6-三甲基咕吨酮-4-乙酸钠储备液和顺铂溶液混合并用盐水稀释后混合均匀，得到本发明注射液，避光保护并冷冻储存。

[0026] 动物实验：

[0027] 通过在雌性 MF1 裸鼠的右肋腹皮下注射 5×10^6 细胞而实现人肿瘤异种移植 (PSN1)。PSN1 是胰腺癌。使肿瘤生长至直径为 6-8 毫米（体积大约为 0.15 立方厘米），然后进行治疗。随机分配治疗组以使治疗当天各组的平均体积在统计学上没有差别。将本发明注射液通过后尾静脉将其静脉内注射到长有肿瘤的裸鼠。对于联合治疗，通过依次注射两根后尾静脉而施用两种药物。对照小鼠不治疗。

[0028] 结果：

[0029] 下表显示，标题为“平均”的栏是用含有和不含有 2,5,6-三甲基咕吨酮-4-乙酸钠的顺铂治疗的 PSN1 胰腺肿瘤异体移植物的肿瘤体积增至 3 倍的平均时间。标题为“治疗-对照”的栏表示治疗组与对照增至三倍的时间之差，即药物或药物组合优于未治疗的肿瘤之处。

[0030] 已将顺铂数据作为体积翻倍的时间和增至三倍的时间进行分析。在这两种情况下，二种药物组合都是增效的，组合的治疗组与对照之差大于单独给药药物的总和。见下表 1 和表 2。

[0031] 表 1：PSN1 体积增至三倍的时间（天）

[0032] 顺铂加 2,5,6-三甲基咕吨酮-4-乙酸钠

[0033]

治疗	平均	治疗 - 对照
对照	5.0	

治疗	平均	治疗 - 对照
25 毫克 / 公斤 2,5,6- 三甲基咕吨酮 -4- 乙酸钠	6.0	1.0
35 微克 / 公斤顺铂	12.0	7.0
25 毫克 / 公斤 2,5,6- 三甲基咕吨酮 -4- 乙酸钠 +35 微克 / 公斤顺铂	长于 18	大于 13

[0034] 表 2 :PSN1 体积翻倍的时间 (天)

[0035] 顺铂加 25,6- 三甲基咕吨酮 -4- 乙酸钠

[0036]

治疗	平均	治疗 - 对照
对照	3.0	

[0037]

25 毫克 / 公斤 2,5,6- 三甲基咕吨酮 -4- 乙酸钠	4.0	1.0
35 微克 / 公斤顺铂	10.0	7.0
25 毫克 / 公斤 2,5,6- 三甲基咕吨酮 -4- 乙酸钠 +35 微克 / 公斤顺铂	15	12

[0038] 实施例 2 :

[0039] 5,6,7- 三甲基咕吨酮 -4- 乙酸与抗肿瘤药物环磷酰胺组成的复方片剂。

[0040] 环磷酰胺 (Cytosan, Endoxan, CTX) 为最常用的烷化剂类抗肿瘤药, 进入体内后, 在肝微粒体酶催化下分解出烷化作用很强的氯乙基磷酰胺 (或称磷酰胺氮芥), 而对肿瘤细胞产生细胞毒作用, 此外本品还具有显著免疫作用。临床用于恶性淋巴瘤, 多发性骨髓瘤, 白血病、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、前列腺癌、结肠癌、支气管癌、肺癌等, 有一定疗效。也可用于类风湿关节炎、儿童肾病综合征以及自身免疫疾病的治疗。5,6,7- 三甲基咕吨酮 -4- 乙酸与抗肿瘤药物联合使用可增强抗肿瘤的效果, 也可制成复方制剂。因此, 我们制备了含有 5,6,7- 三甲基咕吨酮 -4- 乙酸 100mg 和环磷酰胺 50mg 的复方片剂。1) 处方:

[0041]	5,6,7- 三甲基咕吨酮 -4- 乙酸	100g
[0042]	环磷酰胺	50g
[0043]	羟丙纤维素	10g
[0044]	微晶纤维素	50g
[0045]	可压性淀粉	40g

[0046]	微粉硅胶	0.8g
[0047]	β -无水乳糖	67.5g
[0048]	滑石粉	1.5g
[0049]	共计	1000片

[0050] 2) 工艺

[0051] 主药研细,过 100 目筛,辅料过 80 目筛。称取处方量的 TMXAA 和环磷酰胺、可压性淀粉、 β -无水乳糖、微晶纤维素和 3%羟丙纤维素,充分混匀,用乙醇制软材,过 12 目尼龙筛,60℃干燥,30 目筛整粒,加入微粉硅胶及滑石粉,充分混匀。颗粒经含量测定合格后,将颗粒粉末用 12mm 冲直接压片,即得。

[0052] 本发明选用的药用辅料包括粘合剂、崩解剂、填充剂、助流剂和润滑剂。选用的粘合剂为可压性淀粉、崩解剂为羟丙纤维素,填充剂为 β -无水乳糖和微晶纤维素,助流剂为微粉硅胶,润滑剂为滑石粉。药用辅料选用羟丙纤维素等性能良好的崩解剂辅以其他药用辅料制得复方制剂,使其不仅释药快速而且物理性能良好,制备得到的片剂突出的优点是能快速释放,且分散完全。

[0053] 实施例 3:

[0054] 本发明组方大容量注射液

[0055]	5,6,8-三甲基咕吨酮-4-乙酸	100g
[0056]	氟尿嘧啶	250克
[0057]	氯化钠	900g
[0058]	注射用水至	100000ml
[0059]	共制成注射液	1000瓶

[0060] 制备工艺:

[0061] 药液的配制:

[0062] 按处方量称取氯化钠,加入注射用水 5000ml 中,搅拌至完全溶解;称取 0.3%溶液量的活性炭,搅匀,加热煮沸 15 分钟,冷却后,滤除活性炭;按处方量准确称取 5,6,8-三甲基咕吨酮-4-乙酸,氟尿嘧啶加入上述氯化钠溶液中,并加注射用水至近全量;用 0.1%的氢氧化钠调节 pH 至 7.5~8.5,加注射用水到规定量,测定中间体含量应为 93.0%~107.0%,合格后,用 0.45 μ m 微孔滤膜过滤,检查澄明度合格后,滤液交灌装组。

[0063] 灌装:

[0064] 灌装用的输液瓶用注射水洗净,烘干。同时镀膜丁基胶塞用注射水漂洗干净。将上述配制好的药液加入注射液灌装机,灌装于输液瓶中,盖塞后,压制复合铝盖。

[0065] 灭菌:

[0066] 将盖好的输液瓶放入灭菌柜中进行灭菌,灭菌温度为 115℃,灭菌时间 35 分钟,灯检合格,包装,即可。

[0067] 实施例 4:

[0068] 1) 处方:

[0069]	5,6,7-三甲基咕吨酮-4-乙酸钠	100g
[0070]	人参粉	100g
[0071]	羟丙纤维素	10g

[0072]	微晶纤维素	50g
[0073]	可压性淀粉	40g
[0074]	微粉硅胶	0.8g
[0075]	β -无水乳糖	67.5g
[0076]	滑石粉	1.5g
[0077]	共计	1000 片

[0078] 2) 制备方法同实施例 2。

[0079] 实施例 5：

[0080] 将有效剂量的 2,5,6-三甲基咕吨酮-4-乙酸乙酯在磷酸盐缓冲盐水中制备 2,5,6-三甲基咕吨酮-4-乙酸乙酯储备液,将有效剂量卡铂溶于 0.9% 盐水中制成卡铂溶液,然后将 2,5,6-三甲基咕吨酮-4-乙酸乙酯储备液和卡铂溶液混合并用盐水稀释后混合均匀,得到本发明注射液,避光保护并冷冻储存。