

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 01813010.0

[51] Int. Cl.

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 31/20 (2006.01)

A61K 31/35 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 9 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 1273123C

[22] 申请日 2001.5.17 [21] 申请号 01813010.0

[30] 优先权

[32] 2000. 5.17 [33] US [31] 60/204,935

[86] 国际申请 PCT/US2001/015916 2001.5.17

[87] 国际公布 WO2001/087295 英 2001.11.22

[85] 进入国家阶段日期 2003.1.17

[71] 专利权人 曼哈顿药品公司

地址 美国纽约

[72] 发明人 萨姆纳·伯斯坦

审查员 张恺佳

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张广育 姜建成

权利要求书 1 页 说明书 10 页 附图 2 页

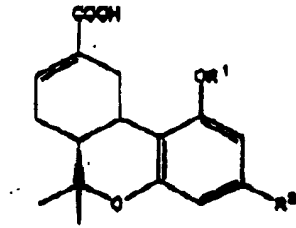
[54] 发明名称

(3R,4R) - Δ^8 - 四氢大麻酚 - 11 - 酸在制备
用于减少细胞增殖的药物的用途

[57] 摘要

本发明涉及 cannabinoid (四氢大麻酚的衍生物)
化合物减少哺乳动物细胞增殖的用途。

1.具有下式的化合物在制备用于减少哺乳动物中细胞增殖的药物中的用途:



- 5 其中 R¹ 是氢原子、-COCH₃、或-COCH₂CH₃; 并且 R² 是支链的 C₅-C₁₂ 烷基。
- 2.根据权利要求 1 所述的用途, 其中 R¹ 是氢, 并且 R² 是支链的 C₉ 烷基。
- 3.根据权利要求 2 所述的用途, 其中 R² 是 1,1-二甲基庚基。
- 10 4.根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述哺乳动物是人。
- 5.根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述药物是口服制剂。
- 6.根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述药物是全身制剂。
- 7.根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述化合物配制在植入物中。
- 8.根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述药物是静脉内制剂。
- 15 9.根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述药物是局部制剂。
- 10.根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述细胞增殖与癌症有关。

**(3R,4R) - Δ 8-四氢大麻酚-11-酸在制备用于
减少细胞增殖的药物的用途**

发明领域

5 本发明涉及癌症的治疗方法及其有机化学。

发明背景

大麻植物中对精神起显著作用的药剂是四氢大麻酚(THC)。因为已知除了对精神的显著作用外，THC还可引起各种生理作用(例如，可作为
10 抗炎剂或止痛剂)，因此THC的各种衍生物也是有益的，且已经作为有效药物而被合成出来，其中所述THC的各种衍生物保留了THC有利的生物化学或药理学活性，且没有任何滥用或对精神起显著作用的可能性。

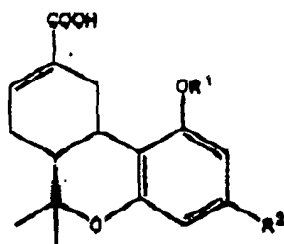
与THC及其若干衍生物有关的其中一个活性是抑制细胞增殖。然而，此活性，就像对精神起显著作用一样，取决于与cannabinoid受体CB1的结合(Galve-Roperh等，Nat. Med. 6: 313-319, 2000; De Petrocellis等，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 8375-8380, 1998; 和 Bisogno等，Eur. J. Biochem. 254: 634-642, 1998)。因此，人们预期THC不对精神起显著作用的衍生物，其不与CB1受体结合(Burstein, Pharmacol. Ther. 82: 87-96,
20 1999)，不能抑制细胞增殖。

发明概述

本发明是以不对精神起显著作用的THC衍生物，如THC酸可减少细胞增殖的发现为基础的。此外，该作用不依赖于细胞程序死亡速率的增加，其已经被确定为THC的一种CB1-受体介导的活性(Sanchez等，
25 FEBS Lett. 436: 6-10, 1998)。

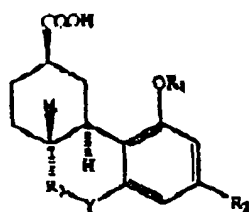
因此，本发明涉及一种减少哺乳动物(例如，人)细胞增殖的方法，该方法包括确定希望减少细胞增殖的哺乳动物；并给予哺乳动物可有效减少哺乳动物细胞增殖量的通式I化合物，

30



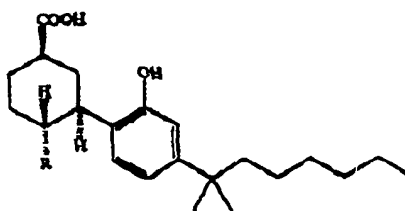
其中 R^1 是氢原子, $-\text{COCH}_3$, 或 $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$; R^2 是支链的 $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ 烷基。 R^1 可以是氢, R^2 可以是 C_9 烷基, 其可以是支链烷基, 如 1,1-二甲基庚基。

本发明还涉及减少哺乳动物 (例如, 人) 细胞增殖的方法, 该方法
5 包括确定希望减少细胞增殖的哺乳动物; 并给予哺乳动物可有效减少哺乳动物细胞增殖量的通式 II 化合物,



其中 R^1 是氢, $-\text{COCH}_3$, 或 $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$; R^2 是具有末端芳环的支链 C_{5-12} 烷基化合物, 或具有末端芳环的支链 $-\text{OCHCH}_3(\text{CH}_2)_m$ 烷基化合物,
10 其中 m 为 0-7; R^3 是氢, C_{1-8} 烷基化合物, 或 C_{1-8} 链烷醇化合物; Y 什么也没有或是 NH 或氧桥连基; 假如 Y 是氧, 那么 R^2 是支链的 C_{5-12} 烷基, R^3 不是 $-\text{CHCH}_3$ 。

优选的通式 II 化合物是当 R^1 为氢, R^2 为 1',1'-二甲基庚基, Y 什么也没有时得到的。因此, 在此优选形式中, 所述化合物具有下列通式 III:



在这些化合物中，R 包括氢，支链或直链的 C₁₋₈ 烷基化合物，支链或直链的 C₁₋₈ 链烷醇化合物。在其它优选形式中，R 是甲基或甲醇，或支链或直链的乙基，丙基，乙醇，或丙醇。

所述化合物可口服（例如，作为食品强化剂），全身，静脉内，或
5 经由植入物给药，其中所述植入物可缓慢释放该化合物。此外，给予所述化合物可治疗预-存在的，特征在于细胞增殖的疾病或病症，或预防这种疾病或病症。所述化合物可以 0.1-20mg/kg 体重（例如，大约 0.2-2 mg/kg 体重）的剂量给予哺乳动物，从而有效减少细胞增殖。该方法特别适于治疗患癌症的哺乳动物。

10 此外，在体外，细胞可与所述化合物接触，减少或消除细胞的增殖能力。

此处所用“细胞增殖”是指细胞数增加。“减少细胞增殖”是指细胞增殖的减少，其不仅是由于细胞程序死亡的增加。

此处所用“烷基”是指含碳原子的直链或支链烃链或环烃部分。这些烷基还可含有一个或多个双键或三键。“取代烷基”是指其中的烷基
15 原子被原子，例如硫，氧，或卤原子取代的烷基。

本发明方法提供了不对精神起显著作用的 cannabinoids 作为药物治疗或预防特征在于细胞增殖的病症或疾病（例如，癌症）的新用途。由于这种 cannabinoids 的低毒性，不对精神起显著作用的性质和低滥用的
20 可能性，所述化合物可被用作食品强化剂（例如，像每日的维生素丸剂），从而预防癌症。此外，所述化合物还可局部涂在特征在于不良细胞增殖，如牛皮癣的皮肤损害处。

除非另有说明，此处所用的所有技术和科学术语具有与本领域技术人员通常所理解相同的含义，其属于本发明。虽然下面描述了实践或试
25 验本发明的适宜方法和材料，但也可使用本领域已知的，与此处所述那些相似或相同的其它方法和材料。所有出版物，专利申请及其它参考文献的全部均引入此处作为参考。在有分歧的情况下，可对照本发明的详细说明，包括定义。此外，材料，方法，和实施例仅仅是举例说明，而不是对本发明的限制。

30 从下列详细描述及权利要求可很明显理解本发明的其它特征和有益之处。

附图说明

图 1 是各种化合物浓度对细胞数的线状图表。

图 2 是 ajulemic 酸浓度对细胞数的柱状图。

图 3 是各种化合物浓度对中性脂质/百万细胞的线状图表。

图 4 是接种后的天数对肿瘤直径的线状图表。

5

详细描述

本发明涉及通过给予哺乳动物 THC 衍生物而减少哺乳动物细胞增殖（例如，癌症的治疗）的方法。这些 THC 衍生物（例如，通式 I, II 和 III 定义的化合物）已经减少或不对精神起显著作用，且不结合 CB1 受体。这种 THC 衍生物是已知的，可被合成出来（见，例如美国专利
10 No.5,338,753: Burstein 等, J.Medicinal.Chem. 35:3185-3141, 1992; 和 Burstein, Pharmacol.Ther.82:87-96, 1999)。

所述 THC 衍生物可经由任何适宜的途径，例如静脉内，动脉内，局部，通过注射，腹膜内，胸膜内，口服，皮下，肌肉内，舌下，表皮内，
15 或直肠给药。它可被配制成溶液，混悬液，栓剂，片剂，颗粒剂，散剂，胶囊剂，软膏剂或乳膏。在制备这些药物时，可加入溶剂（例如，水或生理盐水），加溶剂（例如，乙醇，聚山梨醇酯或 Cremophor EL7），使等渗的制剂，防腐剂，抗氧化剂，赋形剂（例如，乳糖，淀粉，结晶纤维素，甘露糖醇，麦芽糖，磷酸氢钙，轻硅酸酐，或碳酸钙），粘合剂（例如，淀
20 粉，聚乙烯吡咯烷酮，羟丙基纤维素，乙基纤维素，羧甲基纤维素或阿拉伯树胶），润滑剂（例如，硬脂酸镁，滑石粉或硬化油），或稳定剂（例如，乳糖，甘露糖醇，麦芽糖，聚山梨醇酯，macrogols，或聚氧化乙烯硬化蓖麻油）。如果需要可加入甘油，二甲基乙酰胺，70%乳酸钠，表面活性剂，或碱性物质如氢氧化钠，乙二胺，乙醇胺，碳酸氢钠，精氨酸，葡
25 氨酸，或三氨基甲烷。药物制剂如溶液，片剂，颗粒剂或胶囊剂可用这些成分形成。缓慢释放该化合物的组合物可按照美国专利 No.4,880,830 所述形成。

本发明化合物的给药剂量是在考虑到动物试验结果和各种情况条件下确定的。很明显，更具体的给药剂量是根据给药方法，受治疗者的
30 情况，如年龄，体重，性别，敏感性，所吃的事物，给药间隔，联合给予的药物，及疾病的来源，严重性和程度而改变的。一定条件下的最佳给药剂量和给药频率必须在前述指导的基础上，通过医学专家的适宜给

药试验确定。

给予人之前,可在体内或体外测试 THC 衍生物的生物活性(即,减少细胞增殖的能力)。体外试验可按照下面的实施例及 Marshall 等在 Growth Reg. 5: 69-84,1995 中所述进行。肿瘤生长的体内动物模型是已知的,如 Nagane 等在 Cancer Res. 60: 847-53, 2000; 和 Price 等在 Clin. Cancer Res. 5: 845-54,1999 中所述。

下面,在下列实施例中进一步描述本发明,实施例不是对本发明范围的限制,本发明的范围是由权利要求限定。下面的实施例举例说明了 1',1'-二甲基庚基- Δ^8 -THC-11-酸(也称为 CT3 和 ajulemic 酸)在减少细胞增殖中的用途。

实施例

材料和方法

细胞和材料 C6 神经胶质瘤细胞和 U87 神经胶质瘤细胞是从 ATCC (Manassas, VA)获得的。采集其它人类的细胞系,并在 Cancer Center Tumor Bank 中保存。WI38 细胞是从 Tissue Culture Facility of the University of Massachusetts Medical Center (Worcester, MA)获得的。除非另有说明,所有化学品和溶剂均从 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) 获得。THC 和 THC-11-酸由 NIDA 提供。Ajulemic 酸是按照 Burstein 等,在 J. Medicinal Chem. 35: 3185-3141, 1992 中所述合成的。

细胞增殖试验 按照 Marshall 等在 Growth Reg. 5: 69-84, 1995 中所述,利用 MTT 试验测量体外细胞数的改变。

流式细胞术/细胞周期的分析 对于流式细胞术而言,细胞在低浓度血清(0.5%)中生长两天,从而使细胞在 G0/G1 中同步,之后将其置于高浓度血清(10%)中两天。然后用碘化丙锭标记该细胞,并在 4% 低聚甲醛中固定。使用 MoFlo Facs 分选仪检验细胞的 DNA 含量。

脂质掺入试验 如下处理细胞。如上所述在 24 孔培养皿中制备单层 C-6 细胞。把从 ARC, St. Louis, MO (55mCi/mmol 的比活性)得到的羧基标记的 ^{14}C -花生四烯酸(150,000 dpm/孔)加入到各单层中,培养 2 小时。用 cannabinoid 进行的处理是通过将 10 μl 药物的 DMSO 溶液加入到 1ml 覆盖各单层的培养基中引起的。除非另有说明,处理持续 48 小时。培养之后,除去并丢弃所述培养基。每次用 1ml PBS 洗两次后,室温用 0.5ml 无水乙醇提取细胞脂质 1 小时。所有处理均是一式四份进行的。除没有

cannabinoid 存在外, 同样处理对照组的细胞。

为了对所提取的脂质进行组群分析, 冷冻干燥该脂质样品。在真空蒸发之前, 将 ^{14}C -胆固醇(50,000 dpm)作为恢复标记物(ARC, St. Louis MO; 50 mCi/mmol 的比活性)加入。然后将样品残余物溶解在所含

5 steroyl-arachidonoyl 甘油二酯, 甘油三油酸酯和卵磷脂各为 10 μg 的 30 μl 甲醇中, 并将其涂在 0.25mm 硅胶薄层板上。第一次洗脱是使用二氯甲烷:丙酮 = 9:1 的混合物进行的, 用于分析中性脂质。标准 Rf 值为: 卵磷脂 = 0, 胆固醇 = 0.38, 甘油二酯 = 0.64, 甘油三酯 = 0.81。测定中性脂质的量后, 用氯仿:甲醇:乙酸:水 = 50:25:8:4 的混合物作为洗脱剂进行第二
10 次洗脱, 用于分析磷脂。卵磷脂的 Rf 值为 0.33。DG 和 TG 移动到溶剂前沿。所有标准均是通过暴露于碘蒸汽检测的。

如下测定所标记脂质的量。放射性区是通过平板暴露于 X-射线膜 48 小时检测的。该膜的 TIFF 计算机文件是使用 Fluor-S 系统(Biorad)产生的。利用 NIH Image 软件测量色谱图。使用所显示的峰高值, 这是因为
15 所有保留的标记成分在色谱图上均显示狭窄的尖峰。使用每个区单独的胆固醇标准值校准各成分的值。然后用所得的值除以各孔中的细胞数, 结果以指数/百万细胞表示。

蛋白激酶 C(PKC)的试验 将细胞转移到 MEM 培养基(0.5%血清)中, 过夜培养。第二天, 用 DMSO 或 25 μM ajulemic 酸处理细胞达一段
20 规定的培养时间, 之后使平板经过胰蛋白酶消化作用。利用试剂盒 (Calbiochem, cat. no. 53984)测试 5×10^6 个经过胰蛋白酶消化作用的细胞的 PKC 活性。

体内皮下模型 将 10^6 个 U87 细胞注射到雄性 nu/nu BALBc 小鼠 (Charles River)右肋腹的肌肉中。接种两天后, 小鼠以 0.1 mg/kg 的剂量
25 接受溶解在 0.05ml 红花油中的 ajulemic 酸溶液, 或口服给予 0.05ml 红花油。此后, 在每周一, 周三, 和周五进行相同的给药。当出现肉眼可见的肿瘤时, 通过求两次约略垂直的直径测量值的平均数而评估肿瘤的大小。在给药后测量肉眼可见的肿瘤。

结果

30 使用 MTT 试验评估生长的可能性, 值得注意的是 Δ^9 -THC, THC 11-酸和 ajulemic 酸均以依赖给药剂量的形式抑制 C6 神经胶质瘤细胞, 其分别具有 10, 20 和 55 μM 的 IC_{50} 值(图 1)。连续 48 小时测试来源于各种癌

症类型（脑，胸，膀胱，肺，和前列腺）的大多数人类细胞系的增殖对 25μM 各药剂的敏感性。在此给药剂量下， ajulemic 酸可比 THC 或 THC-11-酸更好地抑制细胞增殖。（此处所用 “THC” 是指 Δ⁸-或 Δ⁹-THC）。如表 1 所示， ajulemic 酸， THC 和 THC-11-酸的抑制水平分别为 61.3 ± 12.1, 39.4 ± 22.0, 和 13.1 ± 18.5% (平均值 ± SD), 在单向 ANOVA, 成对多重比较(Student-Newman-Keuls 法) 中 p<0. 001。

表 1				
48 小时 MTT 试验中人癌细胞系生长抑制的百分比				
系	组织来源	Δ ⁹ ·THC(25 μ M)	Ajulemic 酸	THC 11-酸 (25 μ M)
U87	脑	20 ± 5	54 ± 2	5 ± 1
U373	脑	0	34 ± 1	0
U118	脑	39 ± 5	60 ± 2	14 ± 3
A172	脑	42 ± 5	76 ± 1	61 ± 2
HS578T	胸	52 ± 5	60 ± 2	2 ± 1
HT1376	膀胱	23 ± 5	60 ± 2	21 ± 12
J82	膀胱	63 ± 6	57 ± 3	1 ± 1
Calu6	肺	28 ± 5	69 ± 3	19 ± 5
Du145	前列腺	55 ± 7	74 ± 2	7 ± 3
PC3	前列腺	72 ± 2	69 ± 2	1 ± 1

在此给药剂量下，所测十个细胞系中的六个均显示出 ajulemic 酸明显比 THC 更有效(p < 0. 05) 。

所述三种 cannabinoids 还可抑制正常大鼠的成纤维细胞 WI38。然而，值得注意的是，与 THC 不同， ajulemic 酸对 WI38 细胞增殖的抑制要少于对 C6 神经胶质瘤细胞增殖的抑制。例如，在 25μM 给药剂量的三个不同试验中， Δ⁹-THC 抑制 WI38 细胞增殖 66 %，抑制 C6 细胞增殖 50%。与之相比，用 ajulemic 酸培养两天可产生相反的结果。如此，可抑制 C6 细胞 65 %，抑制 WI38 细胞 44 %。该数据表明 ajulemic 酸对肿瘤的毒性要大于对正常细胞的毒性。

为了评估 ajulemic 酸的作用是否是受体-介导的，使用 95 % 富含 ajulemic 酸 D-异构体的制剂检测上面所观察效果的立体专一性。与

ajulemic 酸的 L-异构体相比，25μM 给药剂量的 D-异构体具有显著减少的能力($p<0.001$, t-实验)(图 2)。此结果支持了 ajulemic 酸的活性是立体有择性的观点，且因此很可能是受体介导的。

Ajulemic 酸对肿瘤细胞作用的三个特征表明此作用是由不同于 Δ^9 -THC 的机理介导的。首先，化合物对细胞增殖的抑制作用不能用 CB1 拮抗剂逆转。与 ajulemic 酸作用的轻微加强作用相比，C6 神经胶质瘤细胞与 3.2μM 特异拮抗剂的共-培养导致 THC 的效能减少 150%(图 3)。此结果表明，THC 的抗肿瘤作用主要是 CB1 受体介导的，而 ajulemic 酸则不是。

第二，ajulemic 酸的抗肿瘤活性与暴露于化合物中 48 小时后，细胞大小的显著增加有关。为了进一步研究此作用，评估了 ajulemic 酸对细胞周期动力学的作用。在含 0.5% 血清的培养基中培养 C6 神经胶质瘤细胞 24 小时，使它们在 G1/G0 中同步。然后使该细胞暴露于含 10% 血清的培养基中 2 天，该培养基含有或不含 25μM ajulemic 酸。如表 2 所示，在细胞周期的 S (4.4%-13.0%, $p=0.003$, t-试验) 和 G2/M (21.9%-32.3%, $p=0.005$, t-试验) 阶段见到所处理细胞数的增加，表明处理过的细胞可合成 DNA，但不能完成有丝分裂。重要地是，细胞程序死亡的速率没有增加(是通过对照组细胞与处理过的细胞中，亚-G0 细胞的缺乏评估的)。

表 2

对照组及用 AJA 治疗的 C6 神经胶质瘤细胞的细胞周期分析

	G0/G1 (平均值% ± SD)	S (平均值% ± SD)	G2/M (平均值% ± SD)
对照组	46.3 ± 3.6	4.4 ± 0.3	21.9 ± 1.1
用 AJA 治疗的	39.1 ± 1.3*	13.0 ± 2.3**	32.3 ± 3.0***

* $p<0.02$, ** $p=0.003$, *** $p=0.005$, 所有均是通过 t-试验测定的。

第三，ajulemic 酸抗肿瘤作用的另一个特征是折射体的出现，用相显微镜可很容易地看见折射体。具有折射体的细胞数及折射体/细胞数均随时间而增加。48 小时后，与 27% 用 THC-处理过的细胞相比，83% 用 ajulemic 酸-处理过的 C6 细胞具有一个或多个折射体 ($p<0.001$, 卡方分析)。与用 THC-处理过的细胞相比，对于用 ajulemic 酸-处理过的细胞而

言, 其每个细胞的折射体平均数更高 (1.78 ± 1.6 对 0.22 ± 0.5 /细胞, $p < 0.001$, t-试验)。有趣的是, 在用量和处理时间相同的情况下, 用 ajulemic 处理过的 WI38 细胞, 或用 $25 \mu\text{M}$ THC-11-酸处理过的 C6 神经胶质瘤细胞中均没有折射体。

- 5 为了进一步探究折射体和细胞增大的性质, 在电子显微镜下检测细胞。用 ajulemic 酸处理过的细胞既不是细胞程序死亡的又不是坏死的。事实上, 这些细胞显示出代谢活性。这一点与其它的观察一致, 即虽然细胞增殖可被 ajulemic 酸显著抑制, 但所述处理过的细胞具有较高的 ($>95\%$) 生存率, 其是通过台盼蓝排除评估的, 并在药物除去后迅速恢复。此外, 用 ajulemic 酸处理过的细胞扩大, 并含有较大的脂质滴, 其特性是通过用四氯化锇漂白加以证实的。
- 10

- 为了研究所增加脂质的来源, 使 C6 细胞生长, 并在有 ^{14}C -标记的花生四烯酸存在的情况下, 用 $25 \mu\text{M}$ 剂量的 cannabinoid 处理该细胞。比较用赋形剂 (没有 cannabinoid), THC, 或 THC-11-酸处理过的细胞, 培养 48 小时后, 只有 ajulemic 酸显著增加并高于基本水平 ($p < 0.05$, 多重比较的 Durmett's 试验对对照组) (图 3)。在 ajulemic 酸的此剂量水平, 甘油三酯和甘油二酯的含量比对照组高三倍。相反, 对于任何 cannabinoid 处理而言, 没有检测到磷脂酰胆碱水平的显著增加。用 ^{14}C -油酸标记物培养后可见到相似的结果。
- 15

- 20 因为二酰基甘油 (DAG) 是蛋白激酶 C 一种重要的信号转导物, 因而检测 C6 细胞中 ajulemic 酸处理对 PKC 活性的作用。暴露于 ajulemic 酸之后, PKC 活性在 5 分钟内增加, 并以高于对照组的两倍的水平保持 1 小时, 表明 PKC 在 ajulemic 酸介导的细胞增殖抑制中起着重要的作用。对于此观察而言, 至少存在两个可供选择的解释: (1) 受激的 PKC 同工酶是缓慢生长的那些, 如 PKC5; (2) 增加的 DAG 在很大程度上正在调制一些其它的下游介质, 如 β -chimaerin 这样平衡可向着抗-增殖一边。
- 25

- Ajulemic 酸是否具有体内抗肿瘤活性是使用裸鼠肿瘤模型测定的。在给予或不给予 ajulemic 酸的情况下, 评估在裸鼠皮下注射的人神经胶质瘤细胞系 U87 的生长。对于这些实验而言, 在小鼠中接种 10^6 个肿瘤细胞后, 开始 ajulemic 酸处理。每周三次接受 0.1 mg/kg ajulemic 酸的组可见到肿瘤大小和外观的延迟 (图 4)。在接种后的第 25 天, 5 只对照小鼠中的 5 只具有 $16.3 \pm 3.2 \text{ mm}$ 平均直径的肿瘤, 而治疗组的平均直径
- 30

为 $3.8 \pm 8.5\text{mm}$ ($n=5$, $p=0.015$, t -试验)。这些体内结果证实了 ajulemic 酸抑制肿瘤细胞增殖的能力。

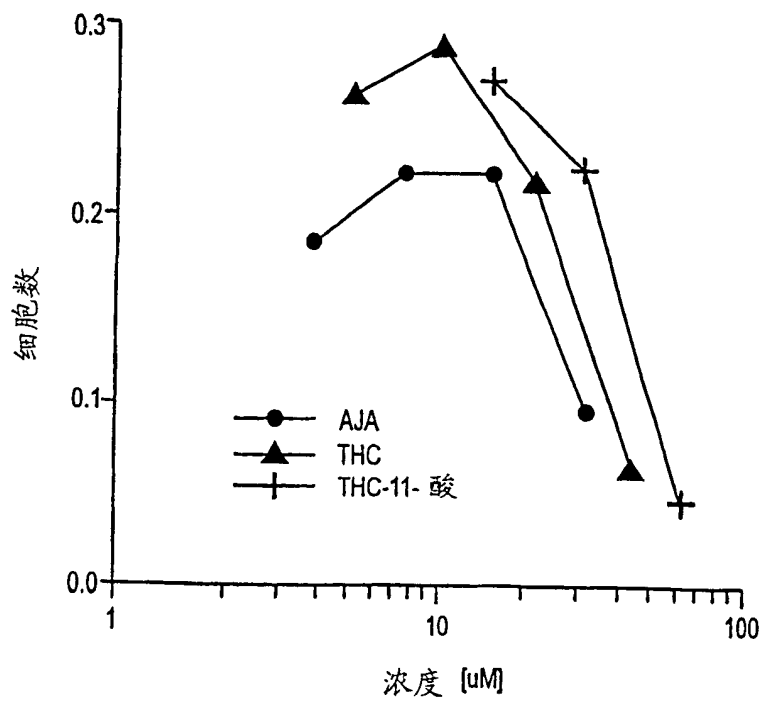


图 1

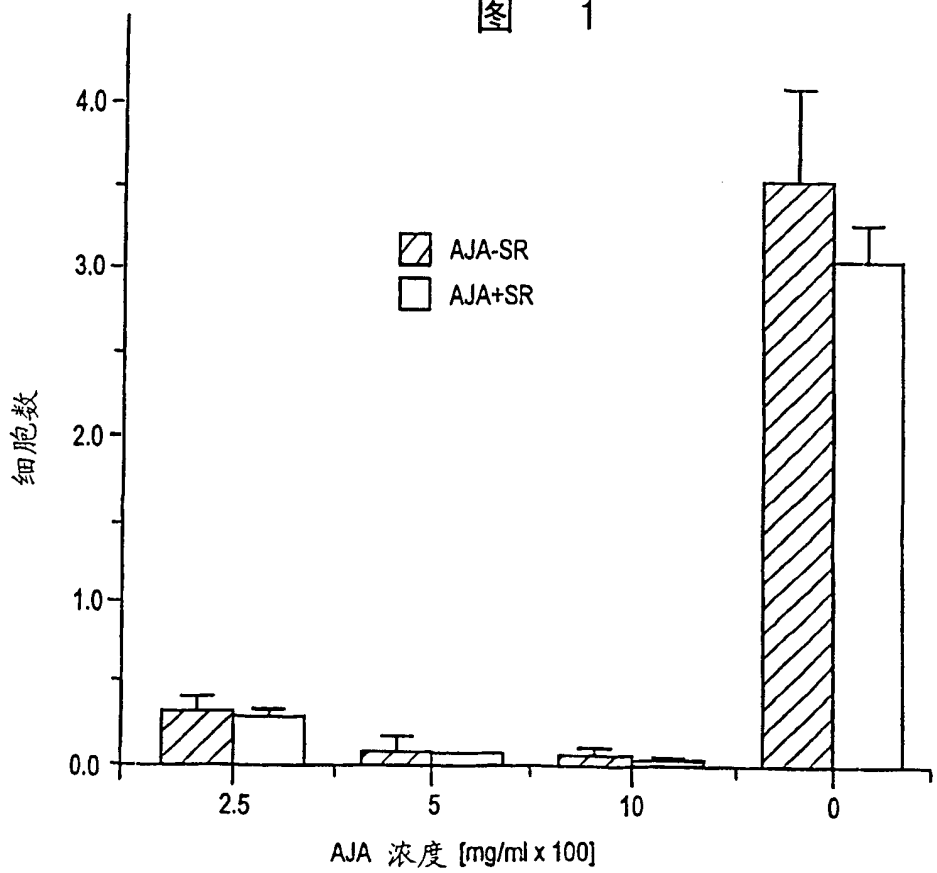


图 2

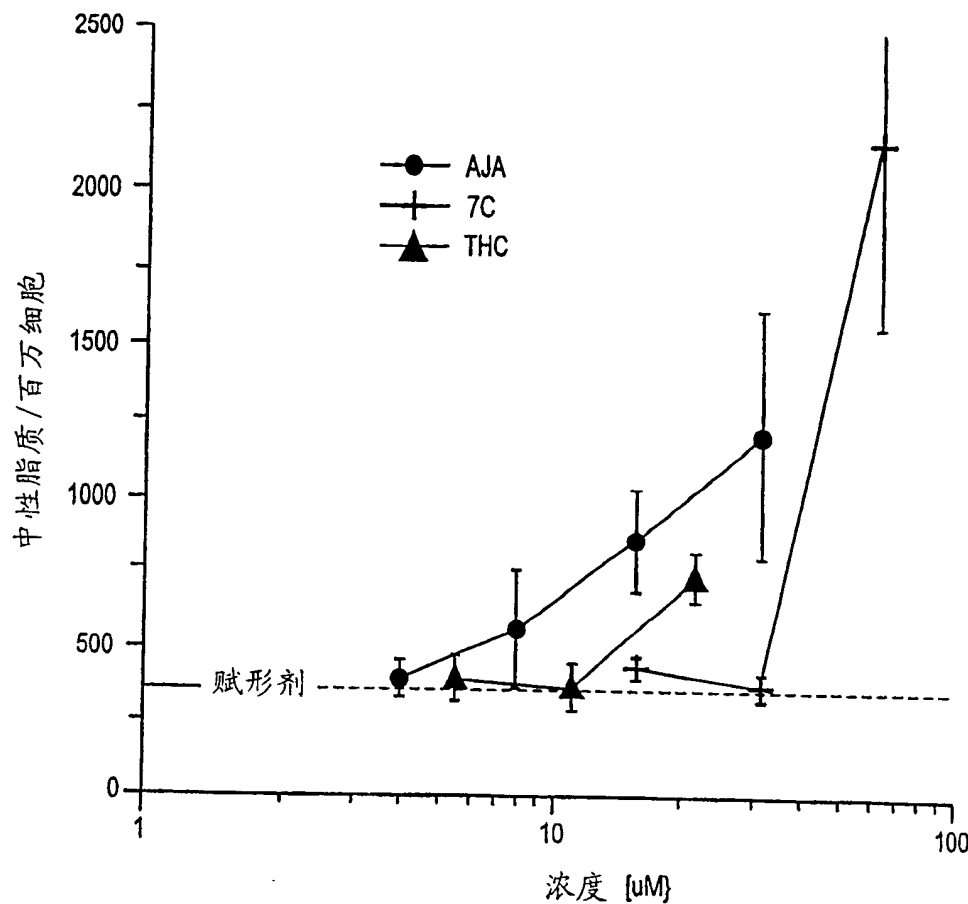
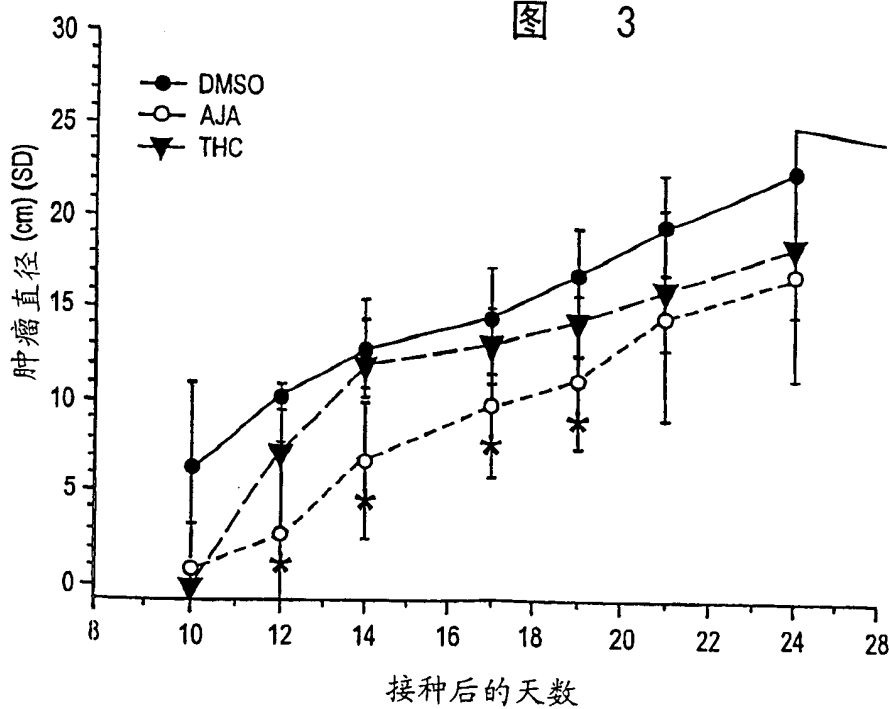


图 3



*P<0.05, DUNNETT 试验对THC和DMSO

图 4