

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480006977.9

[51] Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 47/22 (2006.01)

[43] 公开日 2006年4月19日

[11] 公开号 CN 1761665A

[22] 申请日 2004.3.11

[21] 申请号 200480006977.9

[30] 优先权

[32] 2003.3.14 [33] JP [31] 070097/2003

[86] 国际申请 PCT/JP2004/003189 2004.3.11

[87] 国际公布 WO2004/081012 日 2004.9.23

[85] 进入国家阶段日期 2005.9.14

[71] 申请人 大鹏药品工业株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 内田淳二 首藤光洋

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司

代理人 樊卫民 杨青

权利要求书 3 页 说明书 18 页

[54] 发明名称

抗肿瘤效果增强剂和抗肿瘤剂

[57] 摘要

本发明提供抗肿瘤效果增强剂以增强抗肿瘤剂的抗肿瘤活性，抗肿瘤剂包括：治疗有效量的替加氟、增强抗肿瘤效果有效量的吉莫斯特、和抑制副作用有效量的氧嗪酸钾，抗肿瘤效果增强剂包括增强抗肿瘤效果有效量的选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种；抗肿瘤剂包括：治疗有效量的替加氟、增强抗肿瘤效果有效量的吉莫斯特、抑制副作用有效量的氧嗪酸钾、和增强抗肿瘤效果有效量的选自亚叶酸和其可药用盐的至少一种作为活性成分；增强抗肿瘤剂的抗肿瘤效果的方法，包括对病人给用上述抗肿瘤效果增强剂的步骤；和治疗癌症的方法，包括对病人给用上述抗肿瘤剂的步骤。

1. 用于增强抗肿瘤剂的抗肿瘤效果的抗肿瘤效果增强剂，抗肿瘤剂包括治疗有效量的替加氟、增强抗肿瘤效果有效量的吉莫斯特、
5 和抑制副作用有效量的氧嗪酸钾，

抗肿瘤效果增强剂包括增强抗肿瘤效果有效量的选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种。

2. 根据权利要求 1 的抗肿瘤效果增强剂，其中，抗肿瘤剂包括
10 的替加氟、吉莫斯特和氧嗪酸钾的摩尔比为 1: 0.4: 1。

3. 抗肿瘤剂，包括治疗有效量的替加氟、增强抗肿瘤效果有效量的吉莫斯特、抑制副作用有效量的氧嗪酸钾、和增强抗肿瘤效果有效量的选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种作为活性成分。
15

4. 根据权利要求 3 的抗肿瘤剂，其中抗肿瘤剂是包括至少两个独立制剂的药物制剂的形式，各独立制剂含有由替加氟、吉莫斯特、氧嗪酸钾和选自由亚叶酸和其可药用盐组成的组中的至少一种组成的活性成分之一，或至少两种活性成分的任意组合，或者
20

包括单个制剂的药物制剂的形式，该单个制剂含有所有活性成分。

5. 根据权利要求 3 或 4 的抗肿瘤剂，其中活性成分的量，相对于每 mol 替加氟，吉莫斯特为 0.1~5mol，氧嗪酸钾为 0.1~5mol，选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种为 0.01~10mol。
25

6. 根据权利要求 5 的抗肿瘤剂，其中所含活性成分的摩尔比为替加氟：吉莫斯特：氧嗪酸钾：选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种=1: 0.4: 1: 0.01~10。
30

7. 根据权利要求 3 的抗肿瘤剂，其中抗肿瘤剂是药物制剂的形式，其包括含有替加氟、吉莫斯特和氧嗪酸钾 3 成分作为活性成分的联合制剂，和含有选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种
5 作为活性成分的药物制剂。

8. 试剂盒，包括用于治疗哺乳动物癌症的药物组合物的组合，
该试剂盒包括：

(a) 抗肿瘤组合物，其包括治疗有效量的替加氟、增强抗肿瘤
10 效果有效量的吉莫斯特、和抑制副作用有效量的氧嗪酸钾，和

(b) 组合物，其包括增强抗肿瘤组合物的抗肿瘤效果有效量的
选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种。

9. 治疗哺乳动物癌症的方法，包括对哺乳动物给用治疗有效量的
15 的替加氟、增强抗肿瘤效果有效量的吉莫斯特、抑制副作用有效量的
氧嗪酸钾、和增强抗肿瘤效果有效量的选自由亚叶酸及其可药用盐组
成的组中的至少一种的步骤。

10. 当对哺乳动物给用抗肿瘤剂时用于增强抗肿瘤效果的方法，
20 抗肿瘤剂包括治疗有效量的替加氟、增强抗肿瘤效果有效量的吉莫斯
特和抑制副作用有效量的氧嗪酸钾，

该方法包括对患者给用增强抗肿瘤效果有效量的选自由亚叶酸及
其可药用盐组成的组中的至少一种。

25 11. 根据权利要求 10 的方法，其中在给用包括治疗有效量的替
加氟、增强抗肿瘤效果有效量的吉莫斯特和抑制副作用有效量的氧嗪
酸钾的抗肿瘤剂的同时或之前或之后 4 小时内，对患者给用增强抗肿
瘤效果有效量的选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种。

30 12. 选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种在制造用

于增强包括治疗有效量的替加氟、增强抗肿瘤效果有效量的吉莫斯特和抑制副作用有效量的氧嗪酸钾的抗肿瘤剂的抗肿瘤效果的抗肿瘤效果增强剂中的应用。

- 5 13. 选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种在制造具有增强的抗肿瘤效果的包括治疗有效量的替加氟、增强抗肿瘤效果有效量的吉莫斯特、和抑制副作用有效量的氧嗪酸钾的抗肿瘤剂中的应用。

抗肿瘤效果增强剂和抗肿瘤剂

5 技术领域

本发明涉及抗肿瘤效果增强剂和抗肿瘤剂。

背景技术

10 抗肿瘤剂的研究和开发非常活跃。各种有效的抗肿瘤剂用于临床治疗恶性肿瘤。

例如，替加氟是在体内活化并释放活性形式即 5-氟尿嘧啶（以后用“5-FU”表示）的药，被称为改进的抗肿瘤剂，其毒性和副作用比 5-FU 小。而且，已知替加氟和尿嘧啶联合药剂的抗肿瘤活性大于单独的替加氟。特别是，替加氟和尿嘧啶的摩尔比为 1：4 的联合药剂能以胶囊和颗粒剂（商标：UFT, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.制造）的形式商业得到。因为尿嘧啶自身没有抗肿瘤活性，但抑制在体内迅速代谢失活的 5-FU 的失活，所以联合药剂和单独的替加氟相比其抗肿瘤效果明显提高。

20

日本专利 2557303 公开，当含有替加氟和尿嘧啶的抗肿瘤剂和亚叶酸或其盐一起使用时，其抗肿瘤效果可明显加强。

25 WO90/07334 公开，和 5-FU 或 5-FU 衍生物与氧嗪酸或其盐一起使用时，可以抑制 5-FU 或 5-FU 衍生物所能引起的炎症的发展。

30 日本专利 2614164 公开，含有作为活性成分的 2,4-二羟基-5-氟吡啶（吉莫斯特）和氧嗪酸或其盐的抗肿瘤效果增强剂，可以增加替加氟的抗肿瘤效果并抑制副作用。其还公开，含有作为活性成分的替加氟、吉莫斯特和氧嗪酸或其盐的三组分抗肿瘤剂。尤其是，含有摩尔

比为 1: 0.4: 1 的替加氟、吉莫斯特和氧嗪酸钾的并用药，可以以胶囊（商标：TS-1, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.制造）的形式商业得到。因为吉莫斯特的作用，此抗肿瘤剂的抗肿瘤效果增大，吉莫斯特对 5-FU 的降解抑制效果比尿嘧啶大了约 200 倍。而且，当替加氟和吉莫斯特结合使用时，氧嗪酸及其盐尤其抑制可能伴随着抗肿瘤效果增强的肠胃中毒性的增加，从而增强治疗效果。

然后，以治疗癌症的现状来看，为完全抑制肿瘤的生长以延长病人的存活，需要开发抗肿瘤效果更强的药物。

10

发明内容

考虑到上述现有技术的现状完成本发明。本发明的主要目标是提供新型的抗肿瘤效果增强剂，其增大含有替加氟、吉莫斯特和氧嗪酸或其盐的抗肿瘤剂的抗肿瘤效果，并且没有加重副作用；和含有抗肿瘤效果增强剂的新型抗肿瘤剂，其抗肿瘤效果很高。

15

发明者进行不断的研究以实现上述目标，结果发现，亚叶酸或其可药用盐（它们自身没有任何抗肿瘤效果），和含有替加氟、吉莫斯特和氧嗪酸钾的三组分抗肿瘤剂结合使用，就可明显增强抗肿瘤剂的抗肿瘤效果，而不会明显地加重毒性。基于此发现完成了本发明。

20

具体地说，如下所述，本发明提供抗肿瘤效果增强剂，抗肿瘤剂，治疗癌症的方法，和增强抗肿瘤效果的方法等。

1. 用于增强抗肿瘤剂的抗肿瘤效果的抗肿瘤效果增强剂，抗肿瘤剂包括治疗有效量的替加氟、增强抗肿瘤效果有效量的吉莫斯特、和抑制副作用有效量的氧嗪酸钾，

25

抗肿瘤效果增强剂包括增强抗肿瘤效果有效量的选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种。

2. 根据第 1 项的抗肿瘤效果增强剂，其中，抗肿瘤剂包括的替加氟、吉莫斯特和氧嗪酸钾的摩尔比为 1: 0.4: 1。

30

3. 抗肿瘤剂，包括治疗有效量的替加氟、增强抗肿瘤效果有效量的吉莫斯特、抑制副作用有效量的氧嗪酸钾、和增强抗肿瘤效果有效量的选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种作为活性成分。

5 4. 根据第 3 项的抗肿瘤剂，其中抗肿瘤剂是包括至少两个独立制剂的药物制剂的形式，各独立制剂含有由替加氟、吉莫斯特、氧嗪酸钾和选自由亚叶酸和其可药用盐组成的组中的至少一种组成的活性成分之一，或至少两种活性成分的任意组合，或者

10 包括单个制剂的药物制剂的形式，该单个制剂含有所有活性成分。

5. 根据第 3 或 4 项的抗肿瘤剂，其中活性成分的量，相对于每 mol 替加氟，吉莫斯特为 0.1~5mol，氧嗪酸钾为 0.1~5mol，选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种为 0.01~10mol。

15 6. 根据第 5 项的抗肿瘤剂，其中所含活性成分的摩尔比为替加氟：吉莫斯特：氧嗪酸钾：选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种=1：0.4：1：0.01~10。

20 7. 根据第 3 项的抗肿瘤剂，其中抗肿瘤剂是药物制剂的形式，其包括含有替加氟、吉莫斯特和氧嗪酸钾 3 成分作为活性成分的联合制剂，和含有选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种作为活性成分的药物制剂。

8. 试剂盒，包括用于治疗哺乳动物癌症的药物组合物的组合，该试剂盒包括：

(c) 抗肿瘤组合物，其包括治疗有效量的替加氟、增强抗肿瘤效果有效量的吉莫斯特、和抑制副作用有效量的氧嗪酸钾，和

25 (d) 组合物，其包括增强抗肿瘤组合物的抗肿瘤效果有效量的选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种。

30 9. 治疗哺乳动物癌症的方法，包括对哺乳动物给用治疗有效量的替加氟、增强抗肿瘤效果有效量的吉莫斯特、抑制副作用有效量的氧嗪酸钾、和增强抗肿瘤效果有效量的选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种的步骤。

10. 当对哺乳动物给用抗肿瘤剂时用于增强抗肿瘤效果的方法，抗肿瘤剂包括治疗有效量的替加氟、增强抗肿瘤效果有效量的吉莫斯特和抑制副作用有效量的氧嗪酸钾，

5 该方法包括对患者给用增强抗肿瘤效果有效量的选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种。

11. 根据第 10 项的方法，其中在给用包括治疗有效量的替加氟、增强抗肿瘤效果有效量的吉莫斯特和抑制副作用有效量的氧嗪酸钾的抗肿瘤剂的同时或之前或之后 4 小时内，对患者给用增强抗肿瘤效果有效量的选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种。

10 12. 选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种在制造用于增强包括治疗有效量的替加氟、增强抗肿瘤效果有效量的吉莫斯特和抑制副作用有效量的氧嗪酸钾的抗肿瘤剂的抗肿瘤效果的抗肿瘤效果增强剂中的应用。

15 13. 选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种在制造具有增强的抗肿瘤效果的包括治疗有效量的替加氟、增强抗肿瘤效果有效量的吉莫斯特、和抑制副作用有效量的氧嗪酸钾的抗肿瘤剂中的应用。

20 本发明的抗肿瘤效果增强剂包括选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种作为活性成分。因为给用抗肿瘤效果增强剂，可明显增强抗肿瘤剂的抗肿瘤效果，该抗肿瘤剂包括 3 个成分，即作为活性成分的替加氟、吉莫斯特和氧嗪酸钾。

25 用作抗肿瘤效果增强剂的活性成分的亚叶酸为已知的化合物，并用作叶酸拮抗剂的毒性减轻剂。亚叶酸自身没有抗肿瘤效果。亚叶酸有两个光学异构体，即 d-异构体和 l-异构体。本发明中，d-异构体和 l-异构体及 d-异构体和 l-异构体的混合物都可使用。特别是，优选使用 l-异构体或 d-异构体和 l-异构体的混合物。亚叶酸的可药用盐的例子为钙盐。

30

替加氟（5-氟-1-(2-四氢呋喃基)-2,4-(1H,3H)-嘧啶二酮），既抗肿瘤剂的活性成分，是已知的化合物，是在体内活化并释放活性形式即5-FU的药。可根据已知方法生产替加氟，例如，日本审查过的专利1974-10510公开的方法。

5

吉莫斯特（2,4-二羟基-5-氯吡啶）也是已知化合物，尽管其自身没有任何抗肿瘤活性，其可通过体内抑制5-FU的代谢失活而显著增强抗肿瘤效果。

10

氧嗪酸钾（1,2,3,4-四氢-2,4-二氧-1,3,5-三嗪-6-羧酸一钾）也是已知化合物。尽管其自身没有任何抗肿瘤活性，其大部分分布于胃肠道并抑制5-FU在该区域的活化，从而避免由5-FU引起的肠胃毒性。

15

关于含有替加氟、吉莫斯特、氧嗪酸钾作为活性成分的二组分抗肿瘤剂，每个活性成分的量可在已知联合药剂记述的范围内，例如，日本专利2614164公开的。通常，每mol替加氟，用约0.1~约5mol，优选约0.1~约1.5mol的吉莫斯特，用约0.1~约5mol，优选约0.2~约2mol的氧嗪酸钾。此三个成分特别优选的摩尔比是替加氟：吉莫斯特：氧嗪酸钾=1：0.4：1。

20

含有三组分，即替加氟、吉莫斯特、和氧嗪酸钾作为活性成分的抗肿瘤剂，可被制成包括至少两个独立药物制剂的药物制剂的形式，每个药物制剂含有活性成分的一种或至少两种活性成分的任意组合，或制成含有单个药物制剂的药物制剂的形式，该单个药物制剂包括所有的活性成分。无论如何，根据标准方法使用合适的药物载体，将此抗肿瘤剂制成药物组合物。本文可用的载体是已知药物常用的那些，例如，赋形剂，粘合剂，崩解剂，润滑剂，着色剂，口味改善剂，提味剂，表面活性剂等。

25

30

当使用的抗肿瘤剂是如上所述的包含至少两个独立药物制剂的药

物制剂的形式时，每个药物制剂可以同时给用，或在给用其它药物制剂之前或之后的任意时间给用该药物制剂。优选同时给用所有的药物制剂，或在给用其它药物制剂之前或之后的4小时内，更优选2小时内给用该药物制剂。

5

包括选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种作为活性成分的本发明的抗肿瘤效果增强剂可以以各种单位剂型的形式独立制造。此时，通过标准方法用合适的药物载体将抗肿瘤效果增强剂制成药物制剂。本文可用的载体是已知药物常用的那些，例如，赋形剂，
10 粘合剂，崩解剂，润滑剂，着色剂，口味改善剂，提味剂，表面活性剂等。以各种单位剂型制成的抗肿瘤效果增强剂，可与抗肿瘤剂同时或分开给用，该抗肿瘤剂含有3个成分，即替加氟、吉莫斯特和氧喹酸钾作为活性成分，其也可制成各种单位剂型。即，本发明的抗肿瘤效果增强剂可以在给用抗肿瘤剂之前或之后的任何时间或同时给用，
15 该抗肿瘤剂含有3个成分，即替加氟、吉莫斯特和氧喹酸钾作为活性成分。优选地，抗肿瘤效果增强剂与给用抗肿瘤剂同时给用，或在给用抗肿瘤剂之前或之后4小时内给用，更优选在给用抗肿瘤剂之前或之后2小时内给用。

20

当本发明的抗肿瘤效果增强剂与上述含有3个成分，即替加氟、吉莫斯特和氧喹酸钾作为活性成分的抗肿瘤剂同时给用，或在之前或之后给用时，优选给用的抗肿瘤效果增强剂的量，以选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种的量为计，相对于每摩尔替加氟，
为约0.01~约10mol，优选约0.05~约5mol，更优选0.1~约2mol。

25

根据本发明，可制造含有抗肿瘤效果增强剂的抗肿瘤剂，其中选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种，即上述抗肿瘤效果增强剂的活性成分，与含有替加氟、吉莫斯特和氧喹酸钾作为活性成分
30 的三组分抗肿瘤剂同时存在。此时，抗肿瘤剂可以是联合药物制剂的形式，其包括含有所有活性成分，即替加氟、吉莫斯特、氧喹酸钾

和选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种的单个药物制剂；或是包括至少两个药物制剂的药物制剂的形式，每个药物制剂含有活性成分的一种或至少两种活性成分的任意组合。特别地，抗肿瘤剂优选为独立的药物制剂的形式，其包括含有 3 个组分，即替加氟、吉莫斯特和氧嗪酸钾作为活性成分的联合制剂和含有选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种作为活性成分的药物制剂。

上述含有选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种的抗肿瘤剂，可制成用于给用的任何单位剂型。根据已知方法使用合适的药物载体，可将其制成药物制剂。本文可用的载体是已知药物目前使用的那些，例如，赋形剂，粘合剂，崩解剂，润滑剂，着色剂，口味改善剂，提味剂，表面活性剂等。

对于抗肿瘤剂，不限各成分的量。通常，相对于每摩尔替加氟，约 0.1~约 5mol、优选约 0.1~约 1.5mol 的吉莫斯特，约 0.1~约 5mol、优选约 0.2~约 2mol 的氧嗪酸钾，和约 0.01~约 10mol、优选 0.05~约 5mol、更优选 0.1~约 2mol 的选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种。具体的说，各成分的摩尔比优选为替加氟：吉莫斯特：氧嗪酸钾：选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种 = 约 1：0.4：1：0.01~10，优选约 1：0.4：1：0.05~5，特别优选约 1：0.4：1：0.1~2。当抗肿瘤剂是分离的药物制剂的形式，其中含有 3 种组分，即替加氟，吉莫斯特，氧嗪酸钾作为活性成分的联合药物制剂，和含有选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种作为活性成分的药物制剂，如上述独立地存在，抗肿瘤剂优选含有替加氟：吉莫斯特：氧嗪酸钾的摩尔比为 1：0.4：1 的联合药物制剂，和含有相对于每摩尔替加氟为约 0.01~约 10mol，优选约 0.05~约 5mol，更优选约 0.1~约 2mol 的选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种的药物制剂。

根据本发明，上述的抗肿瘤效果增强剂和含有替加氟，吉莫斯特，

氧嗪酸钾的联合药剂，可用作包括药物组合物的组合用于治疗哺乳动物癌症的试剂盒，该试剂盒包括：

(a) 抗肿瘤组合物，其包括治疗有效量的替加氟、增强抗肿瘤效果有效量的吉莫斯特和抑制副作用有效量的氧嗪酸钾，和

5 (b) 含有有效增强抗肿瘤组合物的抗肿瘤效果的量的选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种的组合物。保存于这种试剂盒内的组合物可为任何已知的药物制剂形式。根据该组合物的药物制剂的形式，其通常可保存于任何常用的容器内。

10 这种试剂盒可用作，例如，治疗哺乳动物（包括人类）癌症的试剂盒，其含有 4 种成分：

(i) 治疗有效量的替加氟，

(ii) 增强抗肿瘤效果有效量的吉莫斯特，

15 (iii) 抑制副作用有效量的氧嗪酸钾，这些都是抗肿瘤组合物的一部分，和

(iv) 有效增强抗肿瘤组合物的抗肿瘤效果的量的选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种，及该试剂盒还包括

至少两个容器用于保存这些成分，其中替加氟和选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种保存在不同的容器中。

20

在为治疗包括人类的哺乳动物恶性肿瘤给用本发明的抗肿瘤效果增强剂和抗肿瘤剂时，其可用的单位剂型不限，并可根据治疗目的选择。具体的例子为注射剂、栓剂、眼用溶液、膏剂、气溶胶等肠胃外剂型；和片剂、包衣片剂、粉剂、颗粒剂、胶囊、流体、丸剂、混悬剂、乳液等口服剂型。可根据目前现有技术领域已知的方法生产抗肿瘤效果增强剂和抗肿瘤剂的这些剂型。

25

在制造例如片剂、粉剂、颗粒剂的固体口服药剂时，可用以下的物质作为载体：乳糖、蔗糖、氯化钠、葡萄糖、脲、淀粉、碳酸钙、高岭土、结晶纤维素、硅酸、甲基纤维素、甘油、藻酸钠、阿拉伯树

30

5 胶及类似的赋形剂；简单的糖浆、液体葡萄糖、液体淀粉、明胶溶液、聚乙烯醇、聚乙烯醚、聚乙烯基吡咯烷酮、羧甲基纤维素、虫胶、甲基纤维素、乙基纤维素、水、乙醇、磷酸钾及类似的粘合剂；干燥的淀粉、藻酸钠、琼脂粉末、海带淀粉粉末、碳酸氢钠、碳酸钙、聚氧
10 乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、十二烷基硫酸钠、硬脂酸单甘油酯、淀粉、乳糖及类似的崩解剂；蔗糖、硬脂酸、可可油脂、氢化油、及类似的崩解抑制剂；季胺盐、十二烷基硫酸钠及类似的吸收促进剂；甘油、淀粉及类似的湿润剂；淀粉、乳糖、高岭土、斑脱土、胶状硅酸及类似的吸附剂；纯化的滑石、硬脂酸盐、硼酸粉末、聚乙二醇及类
15 似的润滑剂等。此外，如许要，片剂可以有标准的包衣，例如，糖包衣片剂、明胶包衣片剂、肠溶包衣片剂、膜包衣片剂、双层片剂、多层片剂等。

15 在制造丸剂时，可用的载体为，葡萄糖、乳糖、淀粉、可可油脂、氢化植物油、高岭土、滑石及类似的赋形剂；阿拉伯树胶粉末、黄芪胶粉末、明胶及类似的粘合剂；海带淀粉、琼脂及类似的崩解剂等。

20 通过混合抗肿瘤效果增强剂或含有替加氟、吉莫斯特和氧嗪酸钾的联合药剂及带有上述各种载体的增强剂，并将该混合物装入硬明胶胶囊、软胶囊等中，制造胶囊。

25 在制造栓剂时，可用的载体为聚乙二醇、可可油脂、羊毛脂、高级醇、高级醇的酯、明胶、半合成甘油酯、Witepsol (Dynamite Noble Inc. 的注册商标) 等。

30 在制造注射剂时，可用的载体为，水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、乙氧基化的异硬脂醇、多氧基化 (polyoxylated) 异硬脂醇、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯及类似的稀释剂；柠檬酸钠、醋酸钠、磷酸钠及类似的 pH 调节剂和缓冲剂；焦亚硫酸钠、EDTA、巯基乙酸、硫代乳酸及类似的稳定剂等。此时，在药物制剂中可用 NaCl、葡萄糖或甘

油，其量应足以配制等渗溶液。此外，也可使用标准的助溶剂、舒缓剂、局部麻醉剂等。根据标准方法结合这些载体可以制造皮下、肌肉内和静脉内注射剂。

- 5 根据标准方法使用目前使用的添加剂，可制造液体制剂，其形式为基于水或油的悬浮液、溶液、糖浆剂或酞剂。

10 在制造如糊剂、乳膏剂和凝胶剂的药膏形式的药物制剂时，可用的稀释剂为例如白凡士林、石蜡、甘油、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅、斑脱土等。

15 为本发明的抗肿瘤效果增强剂活性成分的选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种的量，和替加氟、吉莫斯特、氧嗪酸钾、和为本发明的抗肿瘤效果增强剂活性成分的选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种的量，可根据剂型、给药途径、剂量给药方案等改变，并不受限，因此可适当地选择。通常优选活性成分的量

20 为药物制剂的约 1~约 70wt.%。

25 本发明的抗肿瘤效果增强剂和抗肿瘤剂的给药途径包括但不限于，例如，肠内给药、口服给药、直肠给药、口内给药、经皮给药等。其可根据药物制剂的形式、病人的年龄、性别、情况及其它因素确定。例如，片剂、丸剂、溶液、悬浮液、乳液、颗粒剂、胶囊及类似的可口

30 口服给药；栓剂可直肠给药；药膏可以施用到皮肤、口腔粘膜等。

35 本发明中，可根据服用方法、病人的年龄、性别及其它因素、患病的程度等选择每个活性成分的剂量。口服时，优选使用以下的范围作为粗略的标准：替加氟的量约 0.1~约 100mg/Kg/天，优选约 0.5~约 30mg/Kg/天，更优选 0.8~约 20mg/Kg/天；吉莫斯特的量为约 0.05~约 100mg/Kg/天，优选约 0.1~约 50 mg/Kg/天，更优选约 0.2~约 5mg/Kg/天；氧嗪酸钾的量为约 0.1~约 100 mg/Kg/天，优选约 0.5~

约 40 mg/Kg/天，更优选约 0.7~约 20 mg/Kg/天；选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种的量，以亚叶酸的量计算，为约 0.05~约 1000 mg/Kg/天，优选为约 0.1~约 100 mg/Kg/天，更优选约 0.2~约 10 mg/Kg/天。

5

本发明的抗肿瘤效果增强剂和抗肿瘤剂可每天给用单个剂量或 2~4 个分开的剂量。当是用于例如静脉内注射的注射剂的形式时，如果必要，抗肿瘤效果增强剂和抗肿瘤剂可用生理盐水或注射用葡萄糖溶液稀释，通常在 5 分钟或更长时间内，将抗肿瘤效果增强剂和抗肿瘤剂逐渐地给用给成人，其量通常相当于约 0.5~约 50 mg/Kg/天的替加氟。当是栓剂的形式时，通过插入直肠，将抗肿瘤效果增强剂和抗肿瘤剂，每天一次或间隔为 6~12 小时两次给用成人，其量相当于 0.5~约 100 mg/Kg/天的替加氟。

10

15

通过给用本发明的药物制剂可治疗的恶性肿瘤的类型不受限制，在活性形式，即 5-氟尿嘧啶对其有活性的范围内，例如，头颈癌、胃癌、结肠/直肠癌（大肠癌）、肝癌、胆囊/胆管癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫癌、咽癌、食道癌、肾癌、卵巢癌等。特别是，对结肠/直肠癌（大肠癌）、乳腺癌、食道癌、胃癌、头颈癌和肺癌有明显的效果。

20

根据本发明，可以明显增强含有 3 个成分，即替加氟、吉莫斯特和氧嗪酸钾作为活性成分的抗肿瘤剂的抗肿瘤效果，而且不会明显增加毒性，例如肠胃毒性，因为使用含有选自由亚叶酸及其可药用盐组成的组中的至少一种的组合物作为抗肿瘤效果增强剂。

25

具体实施方式

下面给出实施例以更详细地说明本发明。

30

实施例 1

将人类结肠癌细胞株 KM20C 的直径约 2mm 的立方片段皮下移植到雄裸鼠 BALB/c-nu/nu 的背部。当肿瘤的平均体积（= 主轴（mm）× 副轴（mm）²）达到约 200mm³ 时，将小鼠分组。

- 5 将下列制剂中的每一个溶解或悬浮到 0.5% 的羟丙基甲基纤维素（HPMC）溶液中，并按表 1 所示的量每天一次口给用小鼠，从分组后开始连续给用 9 天：亚叶酸钙；替加氟/吉莫斯特/氧嗪酸钾联合药剂（替加氟：吉莫斯特：氧嗪酸钾的摩尔比=1：0.4：1）；含有上述替加氟/吉莫斯特/氧嗪酸钾联合药剂和亚叶酸钙的联合药剂；替加氟/尿嘧啶联合药剂（替加氟：尿嘧啶的摩尔比=1：4）；和含有上述替加氟/尿嘧啶联合药剂和亚叶酸钙的联合药剂。
- 10

计算分组后 10 天肿瘤体积和分组时肿瘤体积的比，以得到相对肿瘤体积。使用服药组和对照组的相对肿瘤体积可以确定肿瘤增长抑制率（%）。

15

通过从分组时小鼠的体重中减去开始给药后 10 天小鼠的体重可算得体重的变化，这可用作药物制剂的全身毒性的参数。如此得到的结果在表 1 中。尽管试验中用的是亚叶酸钙，表中给出的剂量是以亚叶酸的量计算的。

20

表 1

药剂	剂量 (mg/Kg/天)	亚叶酸的剂量 (mg/Kg/天)	相对肿瘤体积 (平均值± SD)	肿瘤生长抑 制率 (%)	体重 变化(g)
无	0	0	2.38	-	-0.5
无	0	20.0	2.24	6.1	-0.8
替加氟+吉莫斯特+ 氧嗪酸钾	8.3+2.4+8.1	0	1.76*	26.1	-1.7
替加氟+吉莫斯特+ 氧嗪酸钾	8.3+2.4+8.1	20.0	1.35*#	43.3	-3.1
替加氟+尿嘧啶	20.0+44.8	0	1.91*	19.7	-1.1
替加氟+尿嘧啶	20.0+44.8	20.0	1.83*	23.3	-2.6

*: $p < 0.05$, 和对照组相比 (没有给用任何药物的组)

#: $p < 0.05$, 和只给用替加氟/吉莫斯特/氧嗪酸钾的组相比

实施例 2

5 将人类结肠癌细胞株 Colon 38 的直径约 2mm 的立方片段皮下移植到雄性小鼠 C57BL/6 的背部。当肿瘤的平均体积 (= 主轴 (mm) \times 副轴 (mm) 2) 达到约 150mm³时, 将小鼠分组。

10 将下列制剂中的每一个溶解或悬浮到 0.5%的羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 溶液中, 并按表 2 所示的量每天一次口给用小鼠, 从分组后开始连续给用 9 天: 亚叶酸钙; 替加氟/吉莫斯特/氧嗪酸钾联合药剂(替加氟: 吉莫斯特: 氧嗪酸钾的摩尔比=1: 0.4: 1); 含有上述替加氟/吉莫斯特/氧嗪酸钾联合药剂和亚叶酸钙的联合药剂; 替加氟/尿嘧啶联合药剂 (替加氟: 尿嘧啶的比=1: 4); 和含有上述替加氟/尿嘧啶联合药剂和亚叶酸钙的联合药剂。

15 计算分组后 12 天肿瘤体积和分组时肿瘤体积的比, 以得到相对肿瘤体积。使用服药组和对照组的相对肿瘤体积可以确定肿瘤生长抑制率 (%)。

20

通过从分组时小鼠的体重中减去开始给药后 10 天小鼠的体重可算得体重的变化, 这可用作药物制剂全身毒性的参数。如此得到的结果在表 2 中。尽管试验中用的是亚叶酸钙, 表中给出的剂量是以亚叶酸的量计算的。

25

表 2

药剂	剂量 (mg/Kg/天)	亚叶酸的剂量 (mg/Kg/天)	相对肿瘤体积 (平均值±SD)	肿瘤生长 抑制率 (%)	体重变化 (g)
无	0	0	9.49	-	0.4
无	0	40.0	8.87	7.5	0.7
替加氟+吉莫斯特+氧嗪酸钾	8.7+2.5+8.5	0	1.52*	84.0	0.9
替加氟+吉莫斯特+氧嗪酸钾	8.7+2.5+8.5	40.0	0.86*#	91.0	0.7
替加氟+尿嘧啶	15.1+33.8	0	2.60*	72.6	0.7
替加氟+尿嘧啶	15.1+33.8	40.0	2.34*	75.3	0.6

*: $p < 0.05$, 和对照组相比 (没有给用任何药物的组)

#: $p < 0.05$, 和给用替加氟/吉莫斯特/氧嗪酸钾或替加氟/尿嘧啶的组相比

5

从表 1 和表 2 可以清楚的看出, 替加氟/吉莫斯特/氧嗪酸钾联合药剂与亚叶酸钙联合使用可明显提高抗肿瘤活性, 而且和只使用替加氟/吉莫斯特/氧嗪酸钾联合药剂相比其毒性没有实质上的加重。而且, 此抗肿瘤效果的提高大于替加氟/尿嘧啶联合药剂与亚叶酸钙联合使用的抗肿瘤效果的提高。

10

实施例 3

将人类结肠癌细胞株 KM20C 的直径约 2mm 的立方片段皮下移植到雄裸鼠 (BALB/cA-nu) 的背部。当肿瘤的平均体积 (= 主轴 (mm) × 副轴 (mm) ²) 达到约 200mm³ 时, 将小鼠分组。

15

将含有替加氟/吉莫斯特/氧嗪酸钾联合药剂(替加氟: 吉莫斯特: 氧嗪酸钾的摩尔比 = 1: 0.4: 1)和亚叶酸钙的联合药剂溶解或悬浮到 0.5%的羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 溶液中, 并按表 3 所示的量每天一次口给用小鼠, 从分组后开始连续给用 14 天。

20

计算分组后 15 天肿瘤体积和分组时肿瘤体积的比, 以得到相对肿瘤体积。使用服药组和对照组的相对肿瘤体积可以确定肿瘤生长抑

制率(%)。

5 通过从分组时小鼠的体重中减去开始给药后 15 天小鼠的体重可算得体重的变化,这可用作药物制剂全身毒性的参数。如此得到的结果在表 3 中。尽管试验中用的是亚叶酸钙,表中给出的剂量是以亚叶酸的量计算的。

表 3

药剂	剂量 (mg/Kg/天)	亚叶酸的剂量 (mg/Kg/天)	相对肿瘤体积 (平均值±SD)	肿瘤生长抑 制率(%)	体重变化 (g)
无	0	0	4.75±0.69	-	-0.3
无	0	20.0	4.50±1.25	5.4	-0.6
替加氟+吉莫斯特+氧嗪酸钾	5.7+1.7+5.6	0	3.48±0.35*	26.9	-1.8
替加氟+吉莫斯特+氧嗪酸钾	5.7+1.7+5.6	2.5	3.31±0.38*	30.5	-1.1
替加氟+吉莫斯特+氧嗪酸钾	5.7+1.7+5.6	5.0	2.85±0.30*#	40.0	-2.3
替加氟+吉莫斯特+氧嗪酸钾	5.7+1.7+5.6	10.0	2.61±0.28*#	45.0	-2.2
替加氟+吉莫斯特+氧嗪酸钾	5.7+1.7+5.6	20.0	2.55±0.25*	46.4	-1.8

*: p<0.05, 和对照组相比(没有给用任何药物的组)

10

#: p<0.05, 和只给用替加氟/吉莫斯特/氧嗪酸钾的组相比

亚叶酸钙剂量在提高替加氟/吉莫斯特/氧嗪酸钾联合药剂对人类结肠癌细胞株 KM20C 的抗肿瘤活性效果的研究结果表明,在剂量为 2.5 mg/Kg/天就有提高,在剂量为 5mg/Kg/天时提高非常明显。

15

本发明的抗肿瘤效果增强剂和抗肿瘤剂的配制组成实施例如下。

配方例 1

亚叶酸	100mg
乳糖	170mg

结晶纤维素	77mg
硬脂酸镁	3mg
<hr/>	
胶囊总重	350mg

使用上述配方用标准方法制造胶囊。

配方例 2

亚叶酸钙	200mg
乳糖	340mg
玉米淀粉	450mg
羟丙基甲基纤维素	3mg
<hr/>	
颗粒剂	1000mg

5

使用上述配方用标准方法制造颗粒剂。

配方例 3

亚叶酸钙	500mg
乳糖	240mg
玉米淀粉	250mg
羟丙基甲基纤维素	10mg
<hr/>	
粉剂	1000mg

10

使用上述配方用标准方法制造粉剂。

配方例 4

亚叶酸	50mg
乳糖	90mg
结晶纤维素	30mg
硬脂酸美	2mg

滑石	3mg
羟丙基甲基纤维素	10mg
每个片剂重	1000mg

使用上述配方用标准方法制造片剂。

配方例 5

亚叶酸钙	200mg
注射用蒸馏水	适量
每个安瓿的量	5ml

5 使用上述配方用标准方法制造注射用的溶液。

配方例 6

替加氟	50mg
吉莫斯特	14.5mg
氧嗪酸钾	49mg
亚叶酸	250mg
乳糖	280mg
玉米淀粉	298mg
羟丙基甲基纤维素	10mg
每包重	951.5mg

使用上述配方用标准方法制造颗粒剂。

10

配方例 7

替加氟	25mg
吉莫斯特	7.25mg
氧嗪酸钾	24.5mg
亚叶酸	75mg

乳糖	51mg
结晶纤维素	28mg
硬脂酸镁	5mg
<hr/>	
每胶囊重	215.75mg

使用上述配方用标准方法制造胶囊。

配方例 8

替加氟	20mg
吉莫斯特	5.8mg
氧嗪酸钾	19.6mg
亚叶酸	51mg
乳糖	51mg
结晶纤维素	15mg
硬脂酸镁	3mg
玉米淀粉	14mg
羟丙基甲基纤维素	10mg
<hr/>	
每片剂重	215.75mg

5

使用上述配方用标准方法制造片剂。

配方例 9

替加氟	200mg
吉莫斯特	58mg
氧嗪酸钾	196mg
亚叶酸	512mg
Witepsol W-35	1034mg
<hr/>	
每栓剂重	2000mg

使用上述配方用标准方法制造栓剂。