



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102712924 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 03

(21) 申请号 201080043680. 5

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 07. 30

C12N 15/11 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/7088 (2006. 01)

09166893. 9 2009. 07. 30 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 03. 29

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2010/061152 2010. 07. 30

(87) PCT申请的公布数据

W02011/012713 EN 2011. 02. 03

(71) 申请人 安提森斯制药有限公司

地址 德国雷根斯堡

(72) 发明人 卡尔 - 赫尔曼 · 施林根西彭

弗兰克 · 亚申斯基

塔尼亚 · 罗特哈马尔

安内利泽 · 施奈德尔

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 李丙林 张英

权利要求书 1 页 说明书 45 页 附图 5 页

(54) 发明名称

化疗药剂和 TGF- β 系统抑制剂的组合

(57) 摘要

包含化疗药剂和 TGF- β 反义寡核苷酸的药物组合物, 其中该反义寡核苷酸分别降低该化疗药剂细胞毒性的敏感性和 IC₅₀。优选地, 该反义寡核苷酸是 TGF- β 1、TGF- β 2 和 / 或 TGF- β 3 反义寡核苷酸, 该化疗药剂优选为吉西他滨、5- 氟脲嘧啶、替莫唑胺、达卡巴嗪、多西他赛、顺铂、奥沙利铂、他莫昔芬、或伊立替康。

1. 包含化疗剂和 TGF- β 反义寡核苷酸的药物组合物,其中,所述反义寡核苷酸降低所述化疗剂细胞毒性的 IC₅₀。

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中,所述 TGF- β 反义寡核苷酸使所述化疗剂的 IC₅₀ 降低 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、或 95%。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物,其中,所述化疗剂选自由吉西他滨、5-氟脲嘧啶、替莫唑胺、达卡巴嗪、多西他赛、顺铂、奥沙利铂、他莫昔芬和伊立替康构成的组。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的药物组合物,其中,所述反义寡核苷酸是 TGF- β 2 反义寡核苷酸、TGF- β 1 反义寡核苷酸、或 TGF- β 3 反义寡核苷酸。

5. 根据权利要求 4 所述的药物组合物,其中,所述 TGF- β 2 反义寡核苷酸选自由 SEQ ID NO. 22-48 构成的组,所述 TGF- β 1 反义寡核苷酸选自由 SEQ ID NO. 1-21 构成的组,而所述 TGF- β 3 反义寡核苷酸选自由 SEQ ID NO. 49-78 构成的组。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的药物组合物,进一步包含药学可接受载体、填料、润滑剂、稀释剂、赋形剂、崩解剂、和 / 或佐剂。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的药物组合物,用于治疗肿瘤疾病。

8. 根据权利要求 7 所述的药物组合物,其中,所述肿瘤疾病选自由以下构成的组:胰腺癌、黑色素瘤、脑瘤、膀胱癌、肾癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、结肠直肠癌、胃癌、子宫内膜癌、骨肉瘤、肌肉瘤、血源性肿瘤、白血病、肿瘤转移、血管瘤、听神经瘤、神经纤维瘤、沙眼、生脓性肉芽瘤、银屑病、星形细胞瘤、听神经瘤、母细胞瘤、尤文氏瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、髓母细胞瘤、神经胶质瘤、成血管细胞瘤、霍奇金淋巴瘤、髓母细胞瘤、白血病、间皮瘤、神经母细胞瘤、神经纤维瘤、非霍奇金淋巴瘤、松果体瘤、视网膜母细胞瘤、肉瘤、精原细胞瘤、沙眼、肾母细胞瘤、胆管癌、膀胱癌、脑瘤、乳腺癌、支气管癌、肾脏癌、宫颈癌、绒膜癌、囊腺癌、胚胎癌、上皮癌、食道癌、宫颈癌、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、胆管癌、胃癌、肝癌、肺癌、髓样癌、颈癌、非小细胞支气管 / 肺癌、卵巢癌、胰腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、前列腺癌、小肠癌、前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌、皮肤癌、小细胞支气管 / 肺癌、鳞状细胞癌、皮脂腺癌、睾丸癌和子宫癌。

9. 根据权利要求 8 所述的药物组合物,其中,所述脑瘤是神经胶质瘤、星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤、间变性少突星形细胞瘤、胶质母细胞瘤、脑转移瘤、骨髓瘤、或浆细胞瘤。

10. 根据权利要求 7、8 或 9 中任一项所述的药物组合物,其中,所述药物组合物口服、静脉内、颅内、腹膜内、膀胱内、肠胃外、外用、透皮、结膜下、或舌下给予。

11. 根据权利要求 7、8、9 或 10 中任一项所述的药物组合物,其中,所述化疗剂和所述反义寡核苷酸的给予时间相同、部分重叠、或不同。

12. 用于制备根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的药物组合物的方法。

化疗药剂和 TGF- β 系统抑制剂的组合

技术领域

[0001] 本发明涉及包含化疗药剂和反义寡核苷酸,优选 TGF- β 反义寡核苷酸,或 TGF- β 系统的任何抑制剂的药物组合物,其中该反义寡核苷酸或该抑制剂降低化疗药剂细胞毒性的 IC₅₀,因而增大化疗药剂的效能。本发明进一步涉及该药物组合物用于制备治疗肿瘤疾病的药物的用途,该肿瘤疾病为,例如癌症,优选胰腺癌、膀胱癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、黑色素瘤、肾癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、结肠直肠癌、胃癌、子宫内膜癌、和骨肉瘤,本发明还涉及制造此种药物组合物的方法。

背景技术

[0002] 除手术之外,使用化疗药剂制备药物或者使用辐射是治疗肿瘤疾病的最常见手段。此种化疗药剂为,例如烷化剂、抗代谢药或源自植物的生物碱。这些化疗药剂和辐射的作用分别是非特异性地抑制细胞增殖和非特异性地诱导细胞死亡,因此产生许多严重的副作用。化疗药剂或辐射抑制,例如,除了肿瘤细胞以外的迅速生长细胞的增殖,如毛囊、结肠黏膜细胞或免疫细胞,例如 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤细胞、粒细胞、巨噬细胞、小胶质细胞以及骨髓的各种前体细胞。在许多情况下,使用化疗药剂制备用于治疗癌症的药物和 / 或使用辐射不能在延长患者生存期,特别是中位生存期方面获得理想的结果,化疗药剂和 / 或辐射的严重副作用有时会加剧这种情况发生。

[0003] Muramaki 等人,2008 描述了通过给予丛生蛋白(clusterin)反义寡核苷酸提高吉西他滨耐药性人膀胱癌细胞对化疗药物的敏感性的方法。已知给予吉西他滨以时间依赖方式上调丛生蛋白表达,即, sCLU-2 表达水平,这导致该细胞对吉西他滨产生耐药性。sCLU-2 反义寡核苷酸降低增大的 sCLU-2 表达水平,提高该耐药细胞对吉西他滨的敏感性,使得降低 50% 效应的吉西他滨浓度(IC₅₀)从 100nM 降低到 10nM。

[0004] Alberts 等人,2004 进一步描述了化疗药剂和反义寡核苷酸的组合。Alberts 等人探究了吉西他滨和 ISIS-2503, H-ras 硫代磷酸酯反义寡核苷酸对患有局部晚期或转移性胰腺癌的患者中的作用,其中 H-ras 是已知致癌基因。

[0005] WO 2005/059133A2 提到包含抗肿瘤化疗药剂和免疫系统刺激剂的药物组合物,该药物组合物与单独的免疫系统刺激剂相比,增大淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK 细胞)对胶质瘤细胞的细胞毒性。

[0006] Paz-Ares 等人,2006 公开了吉西他滨、顺铂和蛋白激酶 C- α 反义寡核苷酸的组合在制备用于治疗非小细胞肺癌的药物中的应用。然而,使用这些化疗药剂与反义寡核苷酸的组合未能延长存活期或未能表现出其它对罹患非小细胞肺癌的患者的积极作用。Bellone 等人,2006 描述了用于治疗胰腺癌的吉西他滨与 5- 氟尿嘧啶的替换组合,这种组合同样表现欠佳。

[0007] WO 02/17852A2 描述了特定给予剂量的 bcl-2 反义寡核苷酸与化疗药剂的组合,其中在短时间,即 14 天内向患者给予高剂量的 bcl-2 反义寡核苷酸。Bcl-2 是细胞凋亡的抑制剂,因为所描述的化疗药剂是细胞凋亡的诱导剂。肿瘤细胞通过上调 bcl-2 而对该化

疗药剂表现出耐药性。

[0008] 因此,本发明的目标问题是分别提高化疗药剂和包含此种化疗药剂的药物组合物在治疗肿瘤疾病,特别是非耐药细胞中的效能。

发明内容

[0009] 本发明在一个实施方式中涉及包含化疗药剂和 TGF- β 系统抑制剂,优选反义寡核苷酸,例如抗肿瘤反义寡核苷酸的药物组合物,其中对于化疗药剂细胞毒性,该反义寡核苷酸令人惊讶地以剂量依赖方式降低化疗药剂细胞毒性的 IC₅₀。优选的反义寡核苷酸是 TGF- β 反义寡核苷酸,如 TGF- β 1、TGF- β 2,或 TGF- β 3 反义寡核苷酸,或其组合,其与编码 TGF- β 1、TGF- β 2,和 / 或 TGF- β 3 的信使 RNA (m-RNA) 和 / 或 DNA 的区域杂交,或与编码 TGF- β 1、TGF- β 2,和 / 或 TGF- β 3 受体的 m-RNA 和 / 或 DNA 杂交。

[0010] 此外, TGF- β 系统抑制剂例如选自以下构成的组:不为抗体的 TGF- β 结合蛋白、TGF- β 结合受体、TGF- β 结合受体部分、TGF- β 特异性肽和与 TGF- β 结合的低分子物质,或者抑制 TGF- β 功能的它们的蛋白质、受体、受体蛋白部分或低分子物质中的任一种。

[0011] TGF- β 系统抑制剂,例如,反义寡核苷酸降低化疗药剂对耐药或非耐药细胞,即对该化疗药剂有耐药性或无耐药性的细胞的细胞毒性的 IC₅₀。

[0012] 本发明药物组合物特别用于治疗肿瘤疾病如癌症和用于治疗自身免疫性疾病。优选地,该药物组合物用于制备治疗肿瘤疾病,优选癌症的药物。该药物组合物和 / 或其化合物 (compounds) 制备成任何剂型,并以本领域中已知的任何给予途径给予。

[0013] 该药物组合物适合作为肿瘤疾病如癌症的一线治疗,或作为治疗性处理如辐射之前、之后或与其组合的二线、三线等治疗。

[0014] 该药物组合物中的化疗药剂和 TGF- β 系统抑制剂,优选反义寡核苷酸分开给予或合并成一个制剂给予。如果给予多于一种的化疗药剂和 / 或多于一种的 TGF- β 系统抑制剂,例如反义寡核苷酸,则将该化疗药剂和 / 或 TGF- β 系统抑制剂如反义寡核苷酸分开或合并成一个制剂给予。

[0015] 在优选实施方式中,TGF- β 系统抑制剂如反义寡核苷酸在给予化疗药剂之后或之前给予,或者 TGF- β 系统抑制剂与化疗剂同时给予。

[0016] 由于化疗药剂细胞毒性的 IC₅₀ 降低,所以该化疗药剂的效能(effectivity)增大,而且在优选实施方式中,该化疗药剂的量和剂量都分别降低,从而有利地使该化疗药剂的严重不利副作用减小。

[0017] 在进一步优选的实施方式中,本发明药物组合物中的化疗药剂和 TGF- β 系统抑制剂如反义寡核苷酸的组合,分别基于该化合物的超加性和协同的抗肿瘤作用而有利地延长了患者寿命。

[0018] 优选地,该化疗药剂不会不利地影响 TGF- β 系统抑制剂如反义寡核苷酸与其靶的相互作用。

[0019] 本发明进一步涉及用于生产该药物组合物的方法。

附图说明

[0020] 图 1 表示数据归一化(data normalization)之后, TGF- β 2 反义寡核苷酸,例如

SEQ ID No. 30 对有关吉西他宾细胞毒性的 IC_{50} 的剂量依赖性降低作用。将 $5\mu M$ 、 $2\mu M$ 、 $800nM$ 、 $320nM$ 、 $128nM$ 、 $51.2nM$ 、 $20.5nM$ 、 $8.2nM$ ，或 $3.3nM$ 浓度的吉西他宾，与 $0\mu M$ (■)、 $5\mu M$ (△)，或 $10\mu M$ (▽) 浓度的 TGF- β 2 反义寡核苷酸组合加入到胰腺癌细胞系 Hup-T3 细胞中。与 $0\mu M$ TGF- β 2 反义寡核苷酸相比， $10\mu M$ TGF- β 2 反义寡核苷酸使吉西他宾的 IC_{50} 降低约 4~5X。

[0021] 图 2 示出数据归一化之后，吉西他宾分别对 Hup-T3 细胞增殖和活力以及 TGF- β 2 分泌的影响。 $5\mu M$ 、 $500nM$ 、 $50nM$ 、 $5nM$ 、 $0.5nM$ ，或 $0.05nM$ 的吉西他宾对 TGF- β 2 分泌没有特别的影响，尤其是没有特别的抑制和 / 或刺激作用。TGF- β 2 分泌 (■) 的减少分别与该细胞的增殖和活力 (viability) 相关，该细胞的增殖和活力在吉西他宾浓度较高 (△) 时因吉西他宾的细胞毒作用而降低。

[0022] 图 3 表示 TGF- β 2 反义寡核苷酸对 TGF- β 2 分泌的剂量依赖性抑制作用。将 $0\mu M$ (对照)、 $1\mu M$ 、 $2.5\mu M$ 、 $5\mu M$ 、 $10\mu M$ 、 $20\mu M$ 、 $40\mu M$ 、 $60\mu M$ ，或 $80\mu M$ 浓度的 TGF- β 2 反义寡核苷酸，例如 SEQ ID No. 30 给予 Hup-T3 细胞。未在该细胞中加入吉西他宾。

[0023] 图 4 表明吉西他宾不影响 TGF- β 2 反义寡核苷酸与它的靶的相互作用，因而不影响该反义寡核苷酸对它的靶的抑制作用。在吉西他宾 ($2\mu M$ 、 $800nM$ 、 $320nM$ 、 $128nM$ 、 $51.2nM$ 、 $20.5nM$ 、 $8.2nM$) 的存在下，该反义寡核苷酸以剂量依赖方式 ($0\mu M$ (■)、 $5\mu M$ (△)，或 $10\mu M$ (•)) TGF- β 2 反义寡核苷酸抑制 TGF- β 2 分泌。在较高的吉西他宾浓度下 Hup-T3 细胞的增殖和活力分别降低，吉西他宾分别借助于该细胞增殖和活力的降低而间接地影响 TGF- β 2 分泌，该细胞的增殖和活力在吉西他宾浓度较高时因吉西他宾的细胞毒作用而降低。

[0024] 图 5 示出数据归一化之后，TGF- β 2 反义寡核苷酸，例如 SEQ ID No. 30 对有关替莫唑胺 (temozolomide) 细胞毒性的 IC_{50} 的剂量依赖性降低作用。将 $200\mu M$ 、 $100\mu M$ 、 $50\mu M$ 、 $25\mu M$ 、 $12.5\mu M$ 、 $6.25\mu M$ 、 $3.125\mu M$ ，或 $0\mu M$ 浓度的替莫唑胺，与 $0\mu M$ (■)、 $5\mu M$ (▲)，或 $10\mu M$ (▼) 浓度的 TGF- β 2 反义寡核苷酸组合加入到黑素瘤细胞系 MEL-Juso 细胞中。与 $0\mu M$ TGF- β 2 反义寡核苷酸相比， $10\mu M$ TGF- β 2 反义寡核苷酸使替莫唑胺的 IC_{50} 降低约 2X。

[0025] 图 6 示出 TGF- β 2 反义寡核苷酸对替莫唑胺细胞毒性的影响。分别将 $200\mu M$ 和 $800\mu M$ 浓度的替莫唑胺单独，或与 $10\mu M$ TGF- β 2 反义寡核苷酸，例如 SEQ ID No. 30 组合给予胶质瘤细胞系 A-172 细胞。与单独的替莫唑胺相比，替莫唑胺与 TGF- β 2 反义寡核苷酸的组合显著增大替莫唑胺的细胞毒性，增大约 2~3X。

具体实施方式

[0026] 在本发明中，TGF- β 系统抑制剂如反义寡核苷酸，特别是 TGF- β 1 反义寡核苷酸、TGF- β 2 反义寡核苷酸，和 / 或 TGF- β 3 反义寡核苷酸增大化疗药剂在受验者细胞、组织和 / 或器官中的效能。在优选实施方式中，此种反义寡核苷酸与化疗药剂一起是药物组合物的一部分，其中该化疗剂是，例如吉西他宾、5-氟脲嘧啶、替莫唑胺、达卡巴嗪 (dacarbazine)、多西他赛 (多烯紫杉醇)、顺铂、奥沙利铂、他莫昔芬，或伊立替康。

[0027] 本发明药物组合物适用于治疗任何哺乳动物的肿瘤疾病。哺乳动物的实例包括实验动物，包括啮齿类动物如小鼠、大鼠和豚鼠，农场动物如牛、羊、猪和山羊 (oats)，宠物如狗和猫，和灵长类动物如猴、猿和人。该药物组合物最优选应用于人临床情况，特别用于治

疗肿瘤疾病。

[0028] 在本发明一个实施方式中,一种或多种化疗药剂以及一种或多种反义寡核苷酸和 / 或一种或多种抑制细胞增殖的 TGF- β 系统抑制剂形成包含这些组分中的至少两种的混合物,其中该组分要么是纯形式,要么与药学上可接受载体、填料、润滑剂、稀释剂、赋形剂、崩解剂和 / 或佐剂合并在一起。

[0029] 在本发明另一个实施方式中,该一种或多种化疗药剂和该一种或多种抑制剂如反义寡核苷酸在一种药物组合物中是分开的。该药物组合物包含这些组分中的每种组分,每种组分是纯的或与药学可接受载体、填料、润滑剂、稀释剂、赋形剂、崩解剂和 / 或佐剂合并在一起,其中该药学可接受载体、润滑剂、稀释剂、赋形剂、崩解剂和 / 或佐剂。

[0030] 该反义寡核苷酸优选为任何这样的 TGF- β 反义寡核苷酸:其降低化疗药剂细胞毒性的 IC₅₀,因而在体外、离体(ex vivo)或体内(in vivo)增大该细胞、组织和 / 或器官对该化疗药剂的敏感性。此种反义寡核苷酸是,例如针对前列腺素(prostaglandine)E₂(PGE, 例如 SEQ ID NO. 79-89)、VEGF(例如,SEQ ID NO. 90-126),或 IL-10(例如,127-146)的反义寡核苷酸,优选针对 TGF- β 1(例如,SEQ ID NO. 1-21)、TGF- β 2(例如,SEQ ID NO. 22-48)、TGF- β 3(例如,SEQ ID NO. 49-78)的反义寡核苷酸。

[0031] 该抗肿瘤反义寡核苷酸是影响肿瘤的寡核苷酸,其中该抗肿瘤反义寡核苷酸直接或间接影响肿瘤。在直接方式下,该反义寡核苷酸阻断蛋白质或肽,如肿瘤中的生物因子的转录和表达,例如 TGF- β ,特别是 TGF- β 2 的产生。在间接方式下,该反义寡核苷酸影响蛋白质或肽,如诱导免疫细胞功能和 / 或免疫系统的因子的转录和 / 或表达,因此降低或抑制肿瘤细胞生长和 / 或诱导癌细胞的细胞死亡。

[0032] 在替换实施方式中,TGF- β 系统抑制剂如反义寡核苷酸,特别是抗肿瘤反义寡核苷酸影响信号转导,即,使与肿瘤形成和 / 或持久性如肿瘤中毛细管形成有关的因子的信号转导增大或减小。

[0033] 免疫细胞为例如淋巴样细胞,如 T 细胞、B 细胞、NK 细胞(自然杀伤细胞)、NK T 细胞(自然杀伤 T 细胞)、粒细胞,如中性粒细胞、嗜酸性粒细胞(eosinophils)、嗜碱细胞(嗜碱性粒细胞, basophils)和单核细胞(mononuclear cells)如单核白血球(monocyte)、巨噬细胞、树突状细胞和肥大细胞。

[0034] 在本发明上下文中,TGF- β 抑制剂是抑制 TGF- β 功能,即抑制 TGF- β 诱导的任何作用的任何物质,例如蛋白质、肽、小分子。

[0035] 在优选实施方式中,TGF- β 抑制剂是抑制 TGF- β 产生的物质、与 TGF- β 结合的物质和 / 或抑制位于其激活级联下游的 TGF- β 功能的物质。TGF- β 拮抗剂的更多细节也可以参见 Wojtowicz-Praga(2003)。

[0036] 特别地,TGF- β 系统抑制剂是能够抑制 TGF- β ,特别是 TGF- β 1、TGF- β 2 和 / 或 TGF- β 3 的表达或功能的任何物质。该抑制剂例如选自以下构成的组:不为抗体的 TGF- β 结合蛋白、TGF- β 抗体、TGF- β 结合受体、TGF- β 结合受体部分、TGF- β 特异性肽和与 TGF- β 结合的低分子物质,或抑制 TGF- β 表达和 / 或功能的它们的蛋白质、受体、受体蛋白部分或低分子物质中的任一种。优选地,TGF- β 系统抑制剂具有分子量小于约 10kDa 但大于约 1Da 的抑制 TGF- β 系统的有机或无机物来源。

[0037] 在又一个实施方式中,抑制 TGF- β 产生的物质是肽、小于 100kDa 的肽、为 TGF- β

的一部分的肽、蛋白质、不为抗体的蛋白质,和 / 或小分子,如肉桂氨茴酸(tranilast)(N-[3,4-二甲氧基肉桂酰基]-氨基苯甲酸)(Wilkenson, K. A. 2000)。

[0038] 在一个实施方式中,为 TGF- β 的一部分的肽是实施例 9 中给出的那些的序列。实施例 9 示出 TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3 的氨基酸序列,这些序列也公开在 Mittl (1996) 中。

[0039] 在一个优选实施方式中,肽包含从如实施例 9 中描述的 TGF- β 1、TGF- β 2 或 TGF- β 3 肽的末端开始计数的 112 个氨基酸。这些肽在 RXXR 基序之后开始,以 TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3 肽末端之前的 113 个氨基酸结尾,其中 R 是氨基酸精氨酸,XX 表示任何氨基酸或甚至不是氨基酸。

[0040] 在一个实施方式中,为 TGF- β 的一部分的肽是实施例 9 中给出的序列的一部分,包含这个肽的一个至所有氨基酸,在其它实施方式中,优选的肽包含这些肽中的约 1-100 个氨基酸、约 2-50 个氨基酸、约 3-30 个氨基酸或约 5-20 个氨基酸。

[0041] 在又一些其它实施方式中,优选的氨基酸是实施例 7 中针对 TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3 给出的相应标号为 1~78 的那些。

[0042] 进一步优选的实施方式是上面描述的包含约 1-50 个氨基酸、约 1-40、约 2-30、约 3-25、约 4-18、约 5-15 或约 6-12 个氨基酸或者由它们组成的氨基酸部分。

[0043] 在上述肽的又一些其它实施方式中,选自由组氨酸(H)、赖氨酸(K)和 / 或精氨酸(R) 构成的组中的至少一种碱性氨基酸被选自这个组中的另一种碱性氨基酸替代,但没有失去其 TGF- β 拮抗作用。

[0044] 在上述肽的又一些其它实施方式中,选自由谷氨酸(E)和 / 或天门冬氨酸(D) 构成的组中的至少一种酸性氨基酸被选自这个组中的对应氨基酸替代,但没有失去其 TGF- β 拮抗作用。

[0045] 作为 TGF- β 的一部分的肽,其中一些氨基酸相比实施例 9 中给出的它们的序列被保守性替代,也称为 TGF- β 1、TGF- β 2 和 / 或 TGF- β 3 的类似物。

[0046] 在一些实施方式中,在 TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3 类似物中,该氨基酸的约 1%~约 30%、约 2%~约 20%、约 3%~约 15%、4%~约 12%,或约 5%~约 10% 被保守性替代。

[0047] 氨基酸被保守性替代,也称为本发明上下文中的肽的保守性类似物或活性衍生物,意味着替代了肽或蛋白质的至少一种氨基酸。优选至少一种酸性氨基酸(谷氨酸(E)、天门冬氨酸(D))被各种其它酸性氨基酸替代,相应地至少一种碱性氨基酸被另一种碱性氨基酸替代,至少一种带有极性基团(-OH、-SH、-CONH₂)的氨基酸被另一种带有极性基团的氨基酸替代和 / 或带有纯碳侧链的氨基酸被另一种带有纯碳侧链的氨基酸替代。被氨基酸保守性替代的肽和 / 或蛋白质仍在本发明的范围内。

[0048] 在另一个实施方式中,上述肽是单独的,没有与化疗药剂组合。在又一个实施方式中,这些肽用于与药学可接受载体一起制备药物组合物。在又一个实施方式中,这些肽包括在用于治疗肿瘤疾病的药物组合物中,而且在又一个实施方式中,这些肽用于治疗肿瘤疾病的方法中或用于制备治疗根据本发明的肿瘤疾病的药物中。该肿瘤疾病特别是癌症或肿瘤如胰腺癌、膀胱癌、脑瘤、黑色素瘤、肾癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、结肠直肠癌(colorectal cancer)、胃癌、子宫内膜癌、骨肉瘤、肌肉瘤、血源性肿瘤(blood born tumors)、白血病、肿瘤转移、血管瘤、听神经瘤(acoustic neuromas)、神经纤

维瘤、沙眼(trachomas)、生脓性(pyogenic)肉芽瘤、银屑病、星形细胞瘤(astracytoma)、听神经瘤、母细胞瘤(胚性细胞瘤, blastoma)、尤文氏瘤(Ewing's tumor)、颅咽管瘤、室管膜瘤、髓母细胞瘤、神经胶质瘤、成血管细胞瘤(hemangloblastoma)、霍奇金淋巴瘤(Hodgkins-lymphoma)、髓母细胞瘤、白血病、间皮瘤(mesothelioma)、神经母细胞瘤、神经纤维瘤、非霍奇金淋巴瘤、松果体瘤(pinealoma)、视网膜母细胞瘤、肉瘤、精原细胞瘤、沙眼、肾母细胞瘤(Wilm's tumor)、胆管癌、膀胱癌、脑瘤、乳腺癌、支气管癌、肾脏癌、宫颈癌、绒膜癌、囊腺癌(cystadenocarcinome)、胚胎癌、上皮癌、食道癌、宫颈癌、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、胆囊癌、胃癌、头癌(head cancer)、肝癌、肺癌、髓样癌、颈癌、非小细胞支气管/肺癌、卵巢癌、胰腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、前列腺癌(prostata cancer)、小肠癌、前列腺癌(prostate carcinoma)、直肠癌、肾细胞癌、皮肤癌、小细胞支气管/肺癌、鳞状细胞癌、皮脂腺癌、睾丸癌和子宫癌。该脑瘤特别是少突胶质细胞瘤、间变性少突星形细胞瘤(anaplastic oligoastrocytoma)、胶质母细胞瘤、脑转移瘤、骨髓瘤、浆细胞瘤、神经胶质瘤,或星形细胞瘤。

[0049] 在又一个实施方式中, TGF- β 抑制剂是受体和/或其部分,或与 TGF- β 结合的抗体和/或其部分,或与 TGF- β 结合并用此种方式抑制 TGF- β 的功能的蛋白质和/或肽。该抗体,例如可以商购,参见例如 R&D Systems, Inc。这些抗体的生产在本领域中是众所周知的。用纯化的人 TGF- β 免疫动物如鸡、小鼠、家兔、山羊,该动物将产生对抗 TGF- β 的抗体。利用例如,如 Cooper, H. M. (1995) 描述的亲和色谱纯化该抗体(例如, IgY),可选地对它进行进一步修饰,例如,生物素化。在更优选的实施方式中,该 TGF- β 抗体是如 Carrington (1998) 描述的人化(humanized)抗体。该肽的优选实施方式是,例如,抑制 TGF- β (TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3) 的一种或多种或所有三种同种型的潜在相关肽(隐性相关肽, Latency-associated peptide)。

[0050] 在另一个实施方式中,该 TGF- β 抑制剂是抑制 TGF- β 受体的功能,在细胞外或在细胞内起作用的蛋白质、肽或小分子。肽和蛋白质例如根据肽和蛋白质合成的经典方法如 Merrifield 合成法或 Fmoc 合成法而产生。

[0051] 在替换实施方式中,反义寡核苷酸,优选抗肿瘤反义寡核苷酸与其靶信使 RNA (mRNA) 和/或 DNA 杂交。该靶 mRNA 和/或 DNA 是任何直接或间接参与肿瘤疾病如癌症的形成的 mRNA 和/或 DNA。在优选实施方式中,该反义寡核苷酸是 TGF- β 反义寡核苷酸,例如, TGF- β 1、TGF- β 2 和/或 TGF- β 3 或其衍生物,其与 TGF- β 的 mRNA 和/或编码 TGF- β 的 DNA 的区域杂交,从而抑制 TGF- β 的产生。

[0052] 术语“核酸”和“寡核苷酸”是指连接到磷酸酯基团(phosphate group)和连接到可变有机碱基上的多个核苷酸(即,包含糖如核糖或脱氧核糖的分子),该可变有机碱基要么是取代的嘧啶,例如胞嘧啶(C)、胸腺嘧啶(T)或尿嘧啶(U),要么是替换的嘌呤,例如腺嘌呤(A)或鸟嘌呤(G)或其修饰形式。如本文使用的,该术语是指寡核糖核苷酸和寡脱氧核糖核苷酸。该术语也包括寡核苷(即,不具有磷酸酯的寡核苷酸)和任何其它含有有机碱基的聚合物。该核酸是双链或单链的。双链分子在体内更稳定,而单链分子具有增大的活性。在一个实施方式中,该核苷酸的长度在约 6 个和约 100 个核苷酸之间,在又一个实施方式中,该核苷酸长度分别为约 8 个~约 40 个核苷酸,约 12~约 32 个核苷酸。

[0053] 如本文使用的关于核酸连接单元的“连接的”或“连键(连接、连接键, linkage)”

是指通过任何物理化学方式结合到彼此的两个实体(部分, entities)。包括本领域技术人员已知的任何连键, 共价或非共价连键。最常见的是那些通常存在于自然界, 连接各个核酸单元的天然连键。然而, 核酸的各个单元通过合成或修饰连键连接。

[0054] 在一个实施方式中, 这种线性聚合结构的各个末端进一步接合从而形成环状结构。然而, 开放的线性结构一般是优选的。在寡核苷酸结构内, 磷酸酯基团通常是指形成该寡核苷酸的核苷间骨架。RNA 和 DNA 的正常连键或骨架是 3' 到 5' 的磷酸二酯连键。

[0055] 反义寡核苷酸或抗肿瘤反义寡核苷酸包括具有非天然存在的部分、带有相似功能的寡核苷酸。此种修饰或取代的寡核苷酸通常优于天然形式, 因为它们具有期望的性能如, 细胞摄取增强、对核酸靶(例如蛋白质)的亲和力增强、胞内定位发生改变和在核酸酶存在下的稳定性增大。如本文使用的寡核苷酸修饰包含糖、碱基部分和 / 或核苷间连键的任何化学修饰。

[0056] 在一个实施方式中, 带有共价修饰碱基和 / 或糖的寡核苷酸或抗肿瘤反义寡核苷酸, 包括例如带有这样的骨架糖的寡核苷酸, 该骨架糖在 3' 位置和 / 或 2' 位置共价连接到不同于羟基的低分子量有机基团上, 并在 5' 位置共价连接到不同于磷酸酯基团的低分子量有机基团上。因而, 修饰的寡核苷酸包括, 例如 2'-O-烷基化核糖基。在又一个实施方式中, 修饰的寡核苷酸包括糖如阿拉伯糖, 而不是核糖。因而, 该反义寡核苷酸, 特别是抗肿瘤反义寡核苷酸在包括或含有连接在一起的任何可能的聚合物单元组合如肽-核酸(其具有带有核酸碱基的氨基酸骨架)的骨架组合物中是非均质的。在一些实施方式中, 该寡核苷酸在该骨架组合物中是均质的。

[0057] 寡核苷酸的替换嘌呤和嘧啶包括标准的嘌呤和嘧啶如胞嘧啶以及碱基类似物如取代的碱基(Wagner 等人, 1996)。嘌呤和嘧啶包括, 但不限于腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶、5-甲基胞嘧啶、2-氨基嘌呤、2-氨基-6-氯嘌呤、2, 6-二氨基嘌呤、次黄嘌呤, 以及其它天然和非天然存在的核酸碱基、取代和未取代的芳香族部分。

[0058] 每个寡核苷酸或多核苷酸聚合物中的单个核苷酸均包含相同的修饰, 包含这些修饰的组合, 或将这些修饰与磷酸二酯连键组合。使寡核苷酸或多核苷酸聚合物耐核酸酶的方法包括, 但不局限于, 共价修饰该嘌呤或嘧啶碱基。例如, 使碱基甲基化、羟甲基化或以其它方式取代(例如, 糖基化)以便在很大程度上使该寡核苷酸或多核苷酸耐酸和核酸酶。

[0059] 在优选实施方式中, 寡核苷酸上的至少一个封端(基团)是生物素、生物素类似物、亲和素(抗生物素蛋白, avidin), 或亲和素类似物。这些分子具有阻断被保护寡核苷酸或多核苷酸降解的能力, 并提供了使修饰寡核苷酸以高亲和力结合到固体载体上的方式。例如用于制备本发明试剂的亲和素和生物素衍生物包括, 链霉亲和素、琥珀酰化亲和素、单体亲和素、生物胞素(生物素- ϵ -N-赖氨酸)、生物胞素酰肼、2-亚氨基生物素和生物素基- ϵ -氨基己酸酰肼的胺或巯基衍生物。另外的生物素衍生物如生物素-N-羟基琥珀酰亚胺酯、生物素基- ϵ -氨基己酸-N-羟基琥珀酰亚胺酯、6-(生物素酰胺基)己酸磺基琥珀酰亚胺酯、N-羟基琥珀酰亚胺亚氨基生物素、生物素溴乙酰基酰肼、p-重氨基苯甲酰基生物胞素和 3-(N-马来酰亚胺基丙酰基)生物胞素也可以用作本发明多核苷酸上的封端基团。

[0060] 在另一个实施方式中, 修饰寡核苷酸中核苷酸的核糖基环结构在该环结构中具有被 N-H、N-R (其中 R 为烷基或芳基取代基)、S 和 / 亚甲基取代的氧。

[0061] 在又一个实施方式中,该碱基单元保留以与合适的核酸靶化合物杂交。显示出具有优异杂交性能的一种此类低聚化合物,寡核苷酸模拟物是,例如,肽核酸(PNA)。在 PNA 化合物中,寡核苷酸的糖骨架被含酰胺骨架,特别是氨乙基甘氨酸骨架所取代。该核酸碱基直接或间接结合到该骨架酰胺部分的氮杂氮原子上。教导 PNA 化合物制备的代表性美国专利包括,但不局限于美国专利 No.:5,539,082、5,714,331 和 5,719,262。PNA 化合物的进一步教导可以在 Nielsen 等人(1991)中找到。

[0062] 进一步修饰的寡核苷酸骨架包括,例如,硫代磷酸酯、手性硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、磷酸三酯、氨烷基磷酸三酯、甲基和其它烷基磷酸酯,包括 3'-亚烷基磷酸酯和手性磷酸酯、亚磷酸酯、氨基磷酸酯,包括 3'-氨基氨基磷酸酯和氨烷基氨基磷酸酯、硫羰基氨基磷酸酯(thionophosphoramidate)、硫羰基烷基磷酸酯、硫羰基烷基磷酸三酯,和具有正常(norm)3'-5'连键的硼烷磷酸酯,以及这些的 2'-5'连接类似物,和具有反极性的那些,其中相邻的核苷单元配对为 3'-5'到 5'-3'或 2'-5'到 5'-2'连接。也包括各种盐、混合盐和游离酸形式。

[0063] 在进一步实施方式中,寡核苷酸的至少一个核苷酸按照上面修饰中的一种中描述的进行修饰。该修饰连续或不规则地涵盖寡核苷酸。

[0064] 在又一个实施方式中,如上描述的至少两种修饰组合在一种寡核苷酸中。

[0065] 在另一个实施方式中,1~约 12 个或 1~约 8 个或 1~约 4 个或 1~约 2 个寡核苷酸和/或核苷酸连键在该寡核苷酸的 3'和/或 5'端如上所述的被修饰。

[0066] 在一个实施方式中,本发明反义寡核苷酸与靶,例如 TGF- β 或其亚型 TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3,或 VEGF、IL-10,或 PGE 杂交。

[0067] 序列表的反义寡核苷酸包含结合到 3'和/或 5'端中的至少一个上,在一个优选实施方式中结合到 2'和/或 5'端中的至少一个上的另外的核苷酸,例如约 1~约 1000 个核苷酸、约 1~约 500 个、约 1~约 100 个、约 1~约 50 个、约 1~约 20 个、约 1~约 10 个、约 1~约 5 个,或约 1~约 2 个核苷酸,它们仍然在本发明的范围内。

[0068] 该反义寡核苷酸利用形成“合成的反义寡核苷酸”的本领域众所周知的许多程序中的任一种从头合成。此种程序为,例如 b-氰乙基亚磷酸酰胺方法(Beaucage 等人,1981),或核苷 H-磷酸酯方法(Garegg 等人,1986, Froehler 等人,1986, Garegg 等人,1986, Gaffney 等人,1988)。这些反义寡核苷酸通过多种可在市场上购得的自动化寡核苷酸合成器执行。

[0069] 替换地,反义寡核苷酸以质粒形式大规模生产(参见,例如 Sambrook 等人,1989),并分成较小的片或作为整体给予。反义寡核苷酸由现有核酸序列(例如,基因组或 cDNA)利用已知技术,如采用限制酶、核酸外切酶或核酸内切酶的那些技术制备。以这种方式制备的反义寡核苷酸称为分离核酸。反义寡核苷酸和抗肿瘤反义寡核苷酸分别包括合成和分离的反义寡核苷酸。

[0070] 具有修饰骨架,例如硫代磷酸酯键的反义寡核苷酸利用自动化技术采用例如氨基磷酸酯或 H-磷酸酯化学物合成。芳基磷酸酯和烷基磷酸酯按照,如美国专利 No. 4,469,863 中描述的方法制备。其中带电荷氧部分按美国专利 No. 5,023,243 和欧洲专利 No. 092,574 中描述的进行烷基化的烷基磷酸三酯,利用可商购的试剂根据自动化固相合成法制备。制取反义寡核苷酸的进一步骨架修饰和取代的方法已被描述(Uhlmann 等人,1990; Goodchild 1990)。

[0071] 替换地,硫代磷酸酯利用自动化技术采用氨基磷酸酯或H- 磷酸酯化学物合成。芳基磷酸酯和烷基磷酸酯按照,如美国专利 No. 4, 469, 863 中描述的方法制备;烷基磷酸三酯(其中带电荷氧部分按美国专利 No. 5, 023, 243 和欧洲专利 No. 092, 574 中描述的烷基化),利用可商购的试剂根据自动化固相合成法制备。制取其它 DNA 骨架修饰和取代的方法已被描述(Uhlmann, E. 等人, 1990 ;Goodchild, J. 1990)。

[0072] 根据本发明的术语“肿瘤疾病”是指由细胞增殖引起或以细胞增殖为特征的增殖性障碍,该细胞失去对正常生长控制的易感性。根据本发明的术语“癌症”包括,良性和恶性肿瘤以及任何其它增殖性障碍,例如转移形成。相同组织类型的癌症一般起源于相同组织,并且可以,例如根据它们的生物学特性分成不同的亚型。四大类癌症为,癌、肉瘤、白血病和淋巴瘤。已知超过 200 种不同类型的癌症,可以影响身体的每个器官或组织。不限制癌症定义的具体癌症实例包括,实体瘤、血源性肿瘤如白血病、急性或慢性骨髓性或淋巴母细胞性白血病;瘤转移;良性肿瘤,如血管瘤、听神经瘤、神经纤维瘤、沙眼和化脓性肉芽瘤;恶化前肿瘤(pre-malignant tumors);星形细胞瘤,包含毛细胞性(pilocyt)星形细胞瘤 WHO I、星形细胞瘤 WHO II、星形细胞瘤 WHO III、母细胞瘤、乳腺癌、脊索瘤、颅咽管瘤、子宫内膜癌、室管膜瘤、尤文氏瘤、胃癌、胚组织瘤、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、血管母细胞瘤、血管外皮细胞瘤(hemangiopericytoma)、霍奇金淋巴瘤、髓母细胞瘤、白血病、间皮瘤、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、松果体瘤、视网膜母细胞瘤、肉瘤(包括血管肉瘤、软骨肉瘤、内皮肉瘤、纤维肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管内皮肉瘤(lymphangioendotheliosarcoma)、淋巴管肉瘤、髓母细胞瘤、黑色素瘤、脑膜瘤、肌肉瘤、神经鞘瘤、少突胶质细胞瘤、成骨肉瘤、骨肉瘤)、精原细胞瘤、亚室管膜瘤、肾母细胞瘤,或者选自以下的组中:胆管癌、膀胱癌、脑瘤、乳腺癌、支气管癌、肾脏癌、宫颈癌、绒膜癌、囊腺癌、胚胎癌、上皮癌、食道癌、宫颈癌、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、胆囊癌、胃癌、头颈部癌、肝癌、肺癌、髓样癌、非小细胞支气管/肺癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、前列腺癌、小肠癌、直肠癌、肾细胞癌、皮肤癌、小细胞支气管/肺癌、鳞状细胞癌、皮脂腺癌、睾丸癌、骨肉瘤、卵巢癌,或子宫癌。

[0073] 在优选实施方式中,转移形成是指肝、肺、脑、淋巴结和/或内脏转移的形成。这些转移中的每种均可利用本发明药物组合物治疗。

[0074] 根据本发明的化疗药剂是抑制细胞增殖和/或诱导细胞死亡的物质,并在优选实施方式中进一步抑制转移的形成。术语化疗药剂包含,但不局限于,化疗药剂、化疗药剂辅助增效剂(chemotherapeutic agent supplementary potentiating agents)和放射性药剂。这个组的实例在本文中给出。

[0075] 在一个实施方式中、化疗药剂选自吉西他宾、替莫唑胺、亚硝基脲、长春花生物碱、嘌呤和嘧啶碱基拮抗剂、细胞抑制抗生素(cytostatic antibiotics)、喜树碱(camptothecin)衍生物、抗雌激素药、抗雄激素药和促性腺激素释放激素类似物的组。

[0076] 在优选实施方式中,亚硝基脲的组包含 ACNU、BCNU、CCNU 和/或 HCNU。在另一个实施方式中,该抗肿瘤化疗药剂选自以下的组:亚硝基脲,例如, ACNU、BCNU、HCNU 和/或 CCNU,细胞毒活性抗生素,例如,多柔比星、聚乙二醇脂质体多柔比星(**Caelyx®**)、5-氟脱氧尿苷、5-氟尿嘧啶、5-氟尿苷、吉西他宾、丙卡巴肼(procarbazine)、紫杉酚(泰素, taxol)、泰索帝(taxotere)、替莫唑胺、长春碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)。

ACNU 的同义词是 3-[(4-氨基-2-甲基-5-嘧啶基)甲基]-1-(2-氯乙基)-1-亚硝基脲盐酸盐、CS-439HCl、盐酸宁得朗(Nidran hydrochloride)、盐酸尼莫司汀(Nimustine Hydrochloride)、NSC-245382。BCNU 是双氯乙基亚硝基脲,化学名称为 N,N'-双(2-氯乙基)-N-亚硝基脲,其它名称为 BiCNU、卡莫司汀(carmustin)。CCNU 是 1-(2-氯乙基)-3-环己基-1-亚硝基脲。同义词为 N-(2-氯乙基)-N'-环己基-N-亚硝基脲、洛莫司汀(Belustine)、Cee NU (罗氮芥)、氯乙基环己基亚硝基脲、ICIG 1109、洛莫司汀(Lomustine)、NSC 79037。替莫唑胺的一个化学名称为 3,4-二氢-3-甲基-4-氧代咪唑并[5,1d']1,2,3,4-四嗪-8-羧酰亚胺。替莫唑胺的其它名称为替莫特尔(Temodal)、Temodar、methazolastone、CCRG81045、SCH52365、NSC362856、M&B39836。

[0077] 替尼泊苷(teniposide)的同义词为 4'-去甲基表鬼臼毒素、9-(4,6-O-2-噻吩亚甲基)-b-D-吡喃葡萄糖苷)、表鬼臼毒素、EPT、替尼泊苷 VM-26、VM 26、5,8,8a,9-四氢-5-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-9-{[4,6-O-(2-噻吩亚甲基)-b-D-吡喃葡萄糖基]氧}呋喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d]-1,3-二氧杂环戊烯-6(5aH)-酮。

[0078] 在一个实施方式中,长春花(Vinca)生物碱包含长春新碱、长春碱、长春地辛(vindesine)及其活性衍生物。

[0079] 在一个实施方式中,嘌呤和嘧啶碱基拮抗剂选自 5-氟尿嘧啶、5-氟脱氧尿苷、阿糖胞苷和吉西他滨的组。

[0080] 在其它实施方式中,化疗药剂选自多柔比星和脂质体聚乙二醇多柔比星的组,喜树碱(camphothecine)衍生物选自依立替康(irinotecan)和托泊替康(topotecan)的组,抗雌激素药选自他莫昔芬、依西美坦、阿那曲唑和氟维司群的组,抗雄激素药选自氟他胺和比卡鲁胺的组,抗孕酮选自米非司酮(mifepriston)的组,促性腺激素释放激素的类似物选自亮丙立德(leuprolide)和戈舍瑞林(gosereline)的组。

[0081] 在其它实施方式中,该至少一种反义寡核苷酸,优选选自 TGF- β 1、TGF- β 2, 和 TGF- β 3, 和 / 或抑制剂(如果是 TGF- β 抑制剂)构成的组的反义寡核苷酸,与选自以下组的至少一种化疗剂组合:阿西维辛(Acivicin)、阿克拉霉素(Aclarubicin)、盐酸阿考达唑(Acodazole Hydrochloride)、阿克罗宁(Acronine)、阿多来新(Adozelesin)、阿霉素(Adriamycin)、阿地白介素(Aldesleukin)、六甲蜜胺(Altretamine)、安波霉素(Ambomycin)、醋酸双氢胺蒽醌(Ametantrone Acetate)、氨基葡萄糖(Aminogluthetamide)、安吖啶(Amsacrine)、阿那曲唑(Anastrozole)、蒽蒽霉素(Anthramycin)、天门冬酰胺酶(Asparaginase)、曲林菌素(Asperlin)、阿瓦斯汀(Avastin)、阿扎胞苷(Azacitidine)、氮替派(Azetepa)、阿佐霉素(Azotomycin)、巴马司他(Batimastat)、苯佐替派(Benzodepa)、比卡鲁胺(Bicalutamide)、盐酸比生群(Bisantrene Hydrochloride)、二甲磺酸双奈法德(Bisnafide Dimesylate)、比折来新(Bizelesin)、硫酸博来霉素(Bleomycin Sulfate)、布喹那钠(Brequinar Sodium)、溴匹利明(Bropiramine)、白消安(Busulfan)、放线菌素 C (Cactinomycin)、卡普睾酮(Calusterone)、卡拉酰胺(Caracemide)、卡贝替姆(Carbetimer)、卡铂(Carboplatin)、卡氮芥(Carmustine)、盐酸卡柔比星(Carubicin Hydrochloride)、卡折来新(Carzelesin)、西地芬戈(Cedefingol)、西妥昔单抗(Cetuximab)、苯丁酸氮芥(Chlorambucil)、西罗里霉素(Cirolemycin)、顺铂、克拉屈宾(Cladribine)、甲磺酸克雷

斯托(Crisnatol Mesylate)、环磷酰胺(Cyclophosphamide)、阿糖胞苷(Cytarabine)、达卡巴嗪(Dacarbazine)、DACA (N-[2-(二甲基-氨基)乙基]吡啶-4-甲酰胺)、更生霉素(Dactinomycin)、盐酸柔红霉素(Daunorubicin Hydrochloride)、道诺霉素(Daunomycin)、丁西他宾(Decitabine)、右奥马铂(Dexormaplatin)、地扎呱宁(Dezaguanine)、甲磺酸地扎呱宁、地吡醌(Diaziquone)、多西他赛(Docetaxel)、多柔比星(Doxorubicin)、盐酸多柔比星、屈洛昔芬(Droloxifene)、柠檬酸屈洛昔芬、丙酸屈他雄酮(Dromostanolone Propionate)、偶氮霉素(Duazomycin)、依达曲沙(Edatrexate)、盐酸依洛尼塞(Eflornithine Hydrochloride)、依沙芦星(Elsamitrucin)、恩络铂(Enloplatin)、恩普氨酯(Enpromate)、依匹哌啉(Epipropidine)、盐酸表柔比星(Epirubicin Hydrochloride)、厄布洛唑(Erbulazole)、厄洛替尼(Erlotinib)、盐酸依索比星(Esorubicin Hydrochloride)、雌莫司汀(Estramustine)、磷酸雌莫司汀钠、依他硝唑(Etanidazole)、乙碘油 I 131、依托泊苷(Etoposide)、磷酸依托泊苷、氯苯乙嘧啶(Etoprine)、盐酸法曲唑(Fadrozole Hydrochloride)、法扎拉宾(Fazarabine)、维甲酰胺(Fenretinide)、氟尿苷(Floxuridine)、磷酸氟达拉宾(Fludarabine Phosphate)、5-氟尿嘧啶、5-FdUMP、氟环胞苷(Fluorocytidine)、磷喹酮(Fosquidone)、福司曲星钠(Fostriecin Sodium)、吉非替尼(Gefitinib)、吉西他宾、盐酸吉西他宾、金 Au 198、羟基脲、盐酸伊达比星(Idarubicin Hydrochloride)、异环磷酰胺、依莫佛新(Ifmofosine)、甲磺酸伊马替尼(Imatinib mesylate)、干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、干扰素 α -n1、干扰素 α -n3、干扰素 β -1a、干扰素 γ -1b、异丙铂(Iproplatin)、易瑞沙(Iressa)、盐酸依立替康(Irinotecan Hydrochloride)、醋酸兰瑞肽(Lanreotide Acetate)、来曲唑(Letrozole)、醋酸亮丙立得(Leuprolide Acetate)、盐酸利阿唑(Liarozole Hydrochloride)、洛美曲索钠(Lometrexol Sodium)、罗氮芥(Lomustine)、盐酸洛索蒽醌(Losoxantrone Hydrochloride)、马丙考(Masoprocol)、美登素(Maytansine)、盐酸氮芥(Mechlorethamine Hydrochloride)、醋酸甲地孕酮(Megestrol Acetate)、醋酸美仑孕酮(Melengestrol Acetate)、美法仑(Melphalan)、美洛格瑞(Menogaril)、巯嘌呤(Mercaptopurine)、甲氨喋呤(Methotrexate)、甲氨喋呤钠、氯苯氨啉(Metoprine)、美妥替哌(Meturedopa)、米汀多酰胺(Mitindomide)、米托卡星(mitocarcin)、丝裂红素(Mitocromin)、丝林霉素(Mitogillin)、丝裂马菌素(Mitomalcin)、丝裂霉素(Mitomycin)、丝裂帕菌素(Mitosper)、米托坦(Mitotane)、盐酸米托蒽醌(Mitoxantrone Hydrochloride)、麦考酚酸(Mycophenolic Acid)、洛可达唑(Nocodazole)、诺加拉霉素(Nogalamycin)、奥马铂(Ormaplatin)、奥沙利铂(Oxaliplatin)、亚磺酰吡啉(Oxisuran)、紫杉醇(Paclitaxel)、天门冬酰胺酶(Pegaspargase)、佩利霉素(Peliomycin)、戊氮芥(Pentamustine)、硫酸培来霉素(Peplomycin Sulfate)、过磷酰胺(Perfosfamide)、哌泊溴烷(Pipobroman)、哌泊舒凡(Piposulfan)、盐酸必散特隆(Piroxantrone Hydrochloride)、普卡霉素(Plicamycin)、普洛美坦(Plomestane)、吡吩姆钠(Porfimer Sodium)、泊非霉素(Porfiromycin)、松龙苯芥(Prednimustine)、盐酸甲基苄肼(Procarbazine Hydrochloride)、嘌呤霉素(Puromycin)、盐酸嘌呤霉素、吡唑呋喃菌素(Pyrazofurin)、利波腺苷(Riboprine)、利妥昔(Rituximab)、洛太米特(Rogletimide)、沙芬戈(Safinol)、盐酸沙芬戈、甲环亚硝脲(Semustine)、双曲

秦(Simtrazene)、磷乙酰天冬氨酸钠(Sparfosate Sodium)、稀疏霉素(Sparsomycin)、盐酸螺旋锗(Spirogermanium Hydrochloride)、螺旋氮芥(Spiromustine)、顺螺铂(Spiroplatin)、链黑霉素(Streptonigrin)、链脲霉素(Streptozocin)、氯化锶 Sr 89、磺氯苯脲(Sulofenur)、他利霉素(Talisomycin)、他莫昔芬(Tamoxifen)、紫杉烷(Taxane)、紫杉化合物(Taxoid)、替可加兰钠(Tecogalan Sodium)、喃氟啉(Tegafur)、盐酸替洛萘醌(Teloxantrone Hydrochloride)、替莫泊芬(Temoporfin)、替尼泊苷(Teniposide)、替罗昔隆(Teroxirone)、睾内酯(Testolactone)、硫咪嘌呤(Thiamiprine)、硫鸟嘌呤(Thioguanine)、噻替派(Thiotepa)、诺拉曲特(Thymitaq)、噻唑呋林(Tiazofurin)、替拉扎明(Tirapazamine)、拓优得(Tomudex)、TOP-53、盐酸拓扑替康(Topotecan Hydrochloride)、柠檬酸托瑞米芬(Toremifene Citrate)、曲妥单抗(Trastuzumab)、醋酸曲托龙(Trestolone Acetate)、磷酸曲西立宾(Triciribine Phosphate)、曲美沙特(Trimetrexate)、葡糖醛酸曲美沙特、曲普瑞林(Triptorelin)、盐酸妥布氯唑(Tubulazole Hydrochloride)、尿嘧啶氮芥(Uracil Mustard)、尿烷亚胺(Uredepa)、伐普肽(Vapreotide)、维替泊芬(Verteporfin)、长春碱、硫酸长春碱、长春新碱、硫酸长春新碱、长春地辛(Vindesine)、硫酸长春地辛、硫酸长春皮定(Vinepidine Sulfate)、硫酸长春甘酯(Vinglycinate Sulfate)、硫酸长春罗辛(Vinleurosine Sulfate)、酒石酸长春瑞宾(Vinorelbine Tartrate)、硫酸异长春碱(Vinrosidine Sulfate)、硫酸长春利定(Vinzolidine Sulfate)、伏氯唑(Vorozole)、折尼拉汀(Zeniplatin)、净司他丁(Zinostatin)、盐酸佐柔比星(Zorubicin Hydrochloride)、2-氯脱氧腺苷、2'-脱氧柯福霉素(Deoxformycin)、9-氨基喜树碱、雷替曲塞(raltitrexed)、N-炔丙基-5,8-二去氮杂叶酸(dideazafolic acid)、2-氯-2'-阿拉伯糖-氟-2'-脱氧腺苷、2-氯-2'-脱氧腺苷、茴香霉素(anisomycin)、曲古柳菌素(trichostatin) A、hPRL-G129R、CEP-751、利诺胺(linomide)。

[0082] 其它化疗药剂包括:20-表-1,25 羟基维生素 D3、5-乙炔基尿嘧啶、阿比特龙(abiraterone)、阿克拉霉素(aclarubicin)、酰基富烯(acylfulvene)、腺环戊醇(adecypenol)、阿多来新(adozelesin)、阿地白介素(aldesleukin)、ALL-TK 拮抗剂、六甲蜜胺(al tretamine)、氨莫司汀(ambamustine)、2,4-二氯苯氧乙酸(amidox)、阿米斯丁(amifostine)、氨基乙酰丙酸、氨柔比星(amrubicin)、安吡啶、阿那格雷(anagrelide)、阿那曲唑(anastrozole)、穿心莲内酯(andrographolide)、血管生成抑制剂、拮抗剂 D、拮抗剂 G、安雷利克斯(antarelix)、抗背部化形态发生蛋白-1、抗雄激素药、前列腺癌、抗雌激素药、抗瘤酮(antineoplaston)、反义寡核苷酸、甘氨酸艾菲地可宁(aphidicolin glycinate)、凋亡基因调节剂、凋亡调节剂、脱嘌呤核酸、ara-CDP-DL-PTBA、精氨酸脱氨基酶、asulacrine、阿他美坦(atamestane)、阿曲氮芥(atrimustine)、海洋环肽(axinastatin)1、海洋环肽 2、海洋环肽 3、阿扎司琼(azasetron)、阿扎毒素(azatoxin)、重氮酪氨酸、浆果赤霉素 III 衍生物、balanol、巴马司他(batimastat)、BCR/ABL 拮抗剂、苯并二氢卟吩(benzochlorins)、苯甲酰星形孢菌素、 β -内酰胺衍生物、 β -alethine、 β -克拉霉素 B、桦木酸、bFGF 抑制剂、比卡鲁胺(bicalutamide)、比生群(bisantrene)、双氮杂环丙烯基精素(bisaziridinylspermin)、双奈法德(bisnafide)、bistratene A、比折来新(bizelesin)、breflate、溴匹利明(bropiramine)、布朵替坦(budotitane)、丁硫氨酸亚

砒亚胺(buthionine sulfoximine)、钙泊三醇(calcipotriol)、卡弗他丁 C (calphostin C)、喜树碱衍生物(例如,10-羟基-喜树碱)、金丝雀痘(canarypox) IL-2、卡培他宾(capecitabine)、甲酰胺-氨基-三唑、羧基酰胺基三唑、CaRest M3、CARN 700、软骨源抑制剂、卡折来新(carzelesin)、酪蛋白激酶抑制剂(ICOS)、澳栗精胺(castanospermine)、天蚕抗菌肽(cecropin) B、西曲瑞利克斯(cetorelix)、二氢卟吩(chlorin)、氯喹啉磺酰胺、西卡前列素(cicaprost)、顺卟啉(cis-porphyrin)、克拉屈宾、氯米芬类似物、克霉唑(clotrimazole)、collismycin A、collismycin B、考布他汀 A4、考布他汀类似物、conagenin、crambescidin 816、克雷斯托(crisnatol)、念珠藻环肽(cryptophycin) 8、念珠藻环肽 A 衍生物、curacin A、环戊烷蒽醌、cycloplatam、cypemycin、阿糖胞苷十八烷基磷酸盐(cytarabine ocfosphate)、溶细胞因子、磷酸己烷雌酚(cytostatin)、达昔单抗(dacliximab)、丁西他宾(decitabine)、脱氢代代宁(dehydrodidemnin) B、地洛瑞林(deslorelin)、右异环磷酰胺、右丙亚胺、右维拉帕米(dexverapamil)、地吡醌(diaziquone)、代代宁 B、3,4-二羟基苯并氧肟酸(didox)、二乙基降精胺(diethylnorspermine)、二氢-5-氮杂胞苷、二氢紫杉酚,9-、dioxamycin、二苯基螺旋氮芥、discodermolide、二十二烷醇、多拉司琼、脱氧氟尿苷、屈洛昔芬、屈大麻酚(dronabinol)、倍癌霉素(duocarmycin) SA、依布硒啉(ebselen)、依考莫司汀(ecomustine)、依地福新(edelfosine)、依决可单抗(edrecolomab)、艾佛鸟氨酸(eflornithine)、榄香烯(elemene)、乙嘧替氟(emitofur)、表柔比星(epirubicin)、包括脱氧埃坡霉素在内的埃坡霉素(epothilone) (A, R. dbd. H; B, R. dbd. Me)、epithilones、依立雄胺(epristeride)、雌莫司汀(estramustine) 类似物、雌激素激动剂、雌激素拮抗剂、依他硝唑(etanidazole)、依托泊苷、4'-磷酸依托泊苷(etoposide 4'-phosphate) (etopofos)、依西美坦(exemestane)、法曲唑、法扎拉宾、维甲酰酚胺、非格司亭(filgrastim)、非那雄胺、夫拉平度(flavopiridol)、氟卓斯汀(flezelastine)、fluasterone、氟达拉宾(fludarabine)、fluorodaunorubicin hydrochloride、伏芬尼美司(forfenimex)、福美司坦(formestane)、佛司曲辛(fostriecin)、福替目丁(fotemustine)、gadolinium texaphyrin、硝酸镓、加洛他宾(galocitabine)、加尼瑞克(ganirelix)、明胶酶抑制剂、吉西他宾、谷胱甘肽抑制剂、hepsulfam、heregulin、六甲撑二乙酰胺、金丝桃素(hypericin)、伊班膦酸(ibandronic acid)、伊达比星(idarubicin)、艾多昔芬(idoxifene)、伊决孟酮(idramantone)、依莫佛新(ilmofosine)、伊洛马司他(ilomastat)、咪唑吡啶酮(imidazoacridones)、咪喹莫特(imiquimod)、免疫促进肽、胰岛素样生长因子受体-1 抑制剂、干扰素激动剂、干扰素、白细胞介素、碘苄胍(碘苄胍)、碘阿霉素(iododoxorubicin)、4-甘薯苦醇(ipomeanol)、伊立替康(irinotecan)、伊罗普拉(iroplact)、伊索格拉定(irsogladine)、isobengazole、isohomohelicondrin B、伊他司琼、jasplakinolide、kahalalide F、片螺素(lamellarin) N-三乙酸盐、兰瑞肽(Lanreotide)、雷拉霉素(leinamycin)、来格司亭(lenograstim)、硫酸蘑菇多糖(lentinan sulfate)、leptolstatin、来曲唑(letrozole)、白血病抑制因子、白细胞 α 干扰素、亮丙立德(leuprolide) + 雌激素 + 黄体酮、亮丙瑞林(leuprorelin)、左旋咪唑(levamisole)、利阿唑(liarozole)、线性多胺类似物、亲脂二糖肽、亲脂铂化合物、格力本脲(lissoclinamide) 7、洛铂(lobaplatin)、蚯蚓磷脂(lombricine)、洛美曲索(lometrexol)、氯尼达明(lonidamine)、洛索蒽醌(losoxantrone)、洛伐他汀

(lovastatin)、罗唑利宾(loxoribine)、勒托替康(lurtotecan)、得克萨菲淋锎(lutetium texaphyrin)、lysoylline、裂解肽(lytic peptides)、美登素(maitansine)、mannostatin A、马马司他(marimastat)、马丙考(masoprocol)、脉丝平(maspin)、基质溶解因子抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、美洛格瑞(menogaril)、麦尔巴隆(merbarone)、美替瑞林(meterelin)、甲硫氨酸酶(methioninase)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、MIF 抑制剂、米非司酮(mifepristone)、米替福新(miltefosine)、米立司亭(mirimostim)、错配双链 RNA、光辉霉素(mithracin)、米托胍脲(mitoguazone)、二溴卫矛醇(mitolactol)、丝裂霉素类似物、米托蒽胺(mitonaftide)、刺尾鱼毒素(mitotoxin) 成纤维细胞生长因子-皂草素(saporin)、米托蒽醌、莫法罗汀(mofarotene)、莫拉司亭(molgramostim)、单克隆抗体、人绒毛膜促性腺激素、单磷酸脂质 A+ 分枝杆菌(myobacterium) 细胞壁 sk、单哌潘生丁(mopidamol)、多重耐药性基因抑制剂、基于多瘤抑制剂-1 的疗法、芥末抗癌剂、印度洋海绵 B (mycaperoxide B)、分枝杆菌细胞壁提取物、myriaporone、N-乙酰地那林、N-取代苯酰胺类、那法瑞林(nafarelin)、那瑞替喷(nagrestip)、纳洛酮(naloxone)+ 喷他佐辛(pentazocine)、napavin、萘萘二醇(naphterpin)、那托司亭(nartograstim)、奈达铂(nedaplatin)、奈莫柔比星(nemorubicin)、奈立膦酸(neridronic acid)、中性肽链内切酶、尼鲁米特(nilutamide)、尼沙霉素(nisamycin)、氧化氮调节剂、氮氧化物抗氧化剂、nitrullyn、06- 苯甲基鸟嘌呤、奥曲肽、4, 6, 9- 三羟基-8- 甲基-3, 4- 二氢蒽-1(2H)- 酮(okicenone)、寡核苷酸、奥那司酮(onapristone)、昂丹司琼(ondansetron)、昂丹司琼、oracin、口腔细胞因子诱导物、奥马铂、奥沙特隆、奥沙利铂、奥沙霉素(oxaunomycin)、紫杉醇类似物、紫杉醇衍生物、palauamine、棕榈酰根霉素、帕米膦酸、人参炔三醇、帕洛米芬(panomifene)、副球菌素(parabactin)、泊泽尼普定(pazelliptine)、天门冬酰胺酶、培得星(peldesine)、戊聚糖聚硫酸钠(pentosan polysulfate sodium)、喷司他丁(pentostatin)、戊四氮(pentrozole)、潘氟隆(perflubron)、过磷酸胺、紫苏子醇、苯连氮霉素(phenazinomycin)、乙酸苯酯、磷酸酶抑制剂、溶血链球菌 Su (picibanil)、盐酸匹罗卡品(pilocarpine hydrochloride)、吡喃阿霉素(pirarubicin)、吡曲克辛(piritrexim)、placetin A、placetin B、纤溶酶原激活物抑制剂、铂复合物、铂化合物、铂-三胺复合物、鬼臼毒素、吡吩姆钠、泊非霉素(porfiromycin)、丙基双吡啶酮、前列腺素 J2、蛋白酶体抑制剂、基于蛋白 A 的免疫调节剂、蛋白激酶 C 抑制剂、蛋白激酶 C 抑制剂、微藻(microalgal)、蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂、嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂、红紫素(purpurins)、吡唑啉吡啶、吡醇羟乙酯化的血红蛋白聚氧乙烯缀合物、raf- 拮抗剂、雷替曲塞(raltitrexed)、雷莫司琼(ramosetron)、ras- 法呢基蛋白转移酶抑制剂、ras- 抑制剂、ras-GAP 抑制剂、去甲基瑞替普汀、铈 Re 186 依替膦酸盐、根霉素、核酶、RII 维胺酯(retinamide)、洛太米特(roglitimide)、罗希吐碱(rohitukine)、胞壁酰基二肽(romurtide)、罗喹美克(roquinimex)、rubiginone B1、ruboxyl、沙芬戈、五羟基萘-5, 12- 二酮(saintopin)、SarCNU、sarcophytolA、沙格司亭(sargramostim)、Sdi 1 模拟物、司莫司汀(semustine)、衰老衍生抑制剂1、有义寡核苷酸、信号转导抑制剂、信号转导调节剂、单链抗原结合蛋白、西索菲兰(sizofiran)、索布佐生(sobuzoxane)、硼卡钠(sodium borocaptate)、苯乙酸钠、solverol、生长调节素结合蛋白、索纳明(sonermin)、膦门冬酸、穗霉素 D (spicamycin D)、螺旋氮芥、斯耐潘定(splenopentin)、海绵素(spongistatin)

1)、角鲨胺、干细胞抑制剂、干细胞分裂抑制剂、stipiamide、基质溶素抑制剂、sulfmosine、强效血管活性肠肽拮抗剂、suradista、苏拉明(suramin)、苦马豆碱(swainsonine)、合成糖胺多糖、他莫司汀(tallimustine)、甲碘化他莫昔芬(tamoxifen methiodide)、塔罗氮芥(tauromustine)、他佐罗汀(tazarotene)、替可加兰钠(tecogalan sodium)、喃氟啉(tegafur)、吡喃碲(tellurapyrylium)、端粒酶抑制剂、替莫泊芬(temoporfin)、替莫唑胺、替尼泊苷(teniposide)、四氯癸氧化物(tetrachlorodecaoxide)、四唑胺(tetrazomine)、沙利布拉司汀(thaliblastine)、萨立多胺(thalidomide)、噻可拉林(thiocoraline)、促血小板生成素、血小板生成素模拟物、胸腺法新(thymalfasin)、促胸腺生成素受体激动剂、胸腺曲南(thymotrinan)、促甲状腺激素、锡乙基初紫红素(tin ethyl etiopurpurin)、替拉扎明、二氯环戊二烯钛、托泊替康(titanocene)、托普散亭(topsentin)、托瑞米芬(toremifene)、全能干细胞因子、翻译抑制剂、维甲酸、三乙酰基尿苷、曲西立宾(triciribine)、曲美沙特(trimetrexate)、曲普瑞林(triptorelin)、托烷司琼(tropisetron)、妥罗雄脲(turosteride)、酪氨酸激酶抑制剂、酪氨酸磷酸化抑制剂(tyrphostins)、UBC 抑制剂、乌苯美司(ubenimex)、泌尿生殖窦源的生长抑制因子、尿激酶受体拮抗剂、伐普肽(vapreotide)、variolin B、载体系统、红细胞基因治疗、维拉雷琐(velaresol)、藜芦明(veramine)、维汀司(verdins)、维替泊芬(verteporfin)、长春瑞宾、温沙阿亭(vinxaltine)、维塔辛(vitaxin)、伏罗唑(vorozole)、扎诺特隆(zanoterone)、折尼拉汀(zeniplatin)、亚苡维 C(zilascorb)、净司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)。

[0083] 化疗药剂辅助增效药剂为,例如三环抗抑郁药(例如丙咪嗪(imipramine)、地昔帕明(desipramine)、阿米替林(amitriptyline)、氯米帕明(clomipramine)、三甲丙咪嗪(trimipramine)、多虑平(doxepin)、去甲替林(nortriptyline)、普罗替林(protriptyline)、阿莫沙平(amoxapine)和马普替标(maprotiline))、非三环抗抑郁药(例如舍曲林(sertraline)、曲拉唑酮(trazodone)和西酞普兰(citalopram))、Ca. sup. ++拮抗剂(例如维拉帕米(verapamil)、硝苯地平(nifedipine)、尼群地平(nitrendipine)和卡罗维林(caroverine))、钙调节蛋白抑制剂(例如普尼拉明(prenylamine)、三氟拉嗪(trifluoroperazine)和氯米帕明(clomipramine))、两性霉素(Amphotericin)B、三苯乙醇(Triparanol)类似物(例如他莫昔芬)、抗心律失常药(例如奎尼丁(quinidine))、降压药(例如利血平(reserpine))、降硫醇药(Thiol depleter)(例如丁硫氨酸和亚砷亚胺(sulfoximine))以及多重耐药性减小剂如Cremaphor EL。本发明化合物也可以与细胞因子如粒细胞集落刺激因子一起给予。抗增殖药剂为,例如羟乙基磺酸吡曲克辛(Piritrexim Isethionate)。

[0084] 放射性药剂的实例为纤维蛋白原 I 125、氟脱氧葡萄糖 F 18、氟多巴(Fluorodopa)F 18、胰岛素 I 125、胰岛素 I 131、碘苄胍 I 123、胆影钠 I 131、碘安替比林 I 131、碘胆固醇 I 131、碘马尿酸钠 I 123、碘马尿酸钠 I 125、碘马尿酸钠 I 131、碘吡啦啥(Iodopyracet) I 125、碘吡啦啥 I 131、盐酸碘非他胺(Iofetamine Hydrochloride) I 123、碘双胺嗪(Iomethin) I 125、碘双胺嗪 I 131、碘酞钠 I 125、碘酞钠 I 131、碘酪氨酸 I 131、碘塞罗宁(Liothyronine) I 125、碘塞罗宁 I 131、羟汞异丙醇醋酸酯(Merisoprol Acetate)Hg 197、羟汞异丙醇醋酸酯 Hg 203、羟汞异丙醇 Hg 197、硒代蛋氨酸 Se 75、锝 Tc 99m 胶体三硫化锑、锝 Tc 99m 比西酯、锝 Tc 99m 地索苯宁、锝 Tc 99m 依替膦酸盐、锝 Tc 99m

依沙美肟、锝 Tc 99m 呋膦(Furifosmin)、葡庚糖酸锝 Tc 99m、锝 Tc 99m 二甲苯双酸盐、锝 Tc 99m 甲溴苯宁、锝 Tc 99m 亚甲基二磷酸盐、锝 Tc 99m 亚甲基二磷酸二钠、锝 Tc 99m 巯替肽、锝 Tc 99m 羟亚甲基二膦酸盐(Oxidronate)、锝 Tc 99m 喷替酸盐(Pentetate)、锝 Tc 99m 喷替酸钙三钠、司他比锝 Tc 99m、西硼肪锝 Tc 99m、锝 Tc 99m 二巯丁二酸、锝 Tc 99m 胶体硫、替肟锝 Tc 99m、锝 Tc 99m 替曲膦(Tetrofosmin)、锝 Tc 99m Tiatide、甲状腺素 I 125、甲状腺素 I 131、托泊酮(Tolpovidone) I 131、三油精(Triolein) I 125、三油精 I 131。

[0085] 该化疗药剂以及药物前体的活性衍生物也是本发明的一部分。

[0086] 因为化疗药剂的常见但可耐受的副作用是恶心和呕吐,所以对于本领域技术人员显而易见的,通过将抗呕吐药物与引起恶心和 / 或呕吐的化疗药剂联合给予可以缓解这些副作用。例如,可以在给予引起恶心 / 呕吐的抗肿瘤药剂之前大约 30 分钟给予昂丹司琼(Ondansetron),约 8mg 剂量, p. o. 。当然需要时也可以使用其它抗呕吐药物如 Hasaldol、苯那君(Benadryl) 和阿提凡(Ativan)。因此,在替换实施方式中,本发明药物组合物进一步包含用于降低化疗药剂或 TGF- β 系统抑制剂的副作用的化合物。

[0087] 施加的辐射剂量为约 1Gy~约 100Gy,更优选约 20~约 80Gy,最优选,约 40~约 60Gy,例如用于治疗星形细胞瘤、胶质母细胞瘤和神经胶质瘤。

[0088] 该剂量在优选实施方式中是分开的,即,在一个时间段(session)内施加约 0.1~约 10Gy 或约 1Gy~约 5Gy 或约 1Gy~约 2Gy,该时间段在约 1~约 20 周、约 2~约 10 周或 4~约 8 周内重复数次。该化疗药剂和 / 或 TGF- β 系统抑制剂,例如反义寡核苷酸的给予在辐射施加之前、之后或与辐射施加一起执行。一个辐射治疗循环以及数个辐射循环都是可能的,取决于肿瘤尺寸的减小程度。

[0089] 辐射通常利用 ^{60}Co 执行。利用中子,质子,负 π 介子或中子俘获的辐射也是适用的。对于本领域技术人员明显的,该剂量进一步取决于肿瘤尺寸、患者体格(build)和所施加的辐射的类型。在具体实施方式中,该剂量比上述剂量高或低约 2~约 100 倍,还取决于该剂量是分成几次给予的。

[0090] 在另一个实施方式中,包含至少一种化疗药剂和至少一种 TGF- β 系统抑制剂如反义寡核苷酸的药物组合物与用于治疗该疾病的其它程序组合使用。例如,可以按常规用手术和 / 或辐射对肿瘤进行处理,随后向该患者给予包含化疗药剂和至少一种反义寡核苷酸和 / 或至少一种 TGF- β 系统抑制剂的根据本发明的组合物,从而延长微小转移(micrometastases)的休眠期(dormancy)并从而分别稳定和减轻任何残留的肿瘤疾病,即,肿瘤。

[0091] 在优选实施方式中,向可能存在转移病灶(该转移病灶在当时是可临床识别或不可临床识别的)的部位给予包含至少一种化疗药剂和至少一种 TGF- β 系统抑制剂如反义寡核苷酸的药物组合物。特异性植入在转移病灶可能位于的部位(或组织)处的缓释制剂适合于后面的情况。

[0092] 包含至少一种化疗药剂和至少一种 TGF- β 系统抑制剂如反义寡核苷酸,例如 TGF- β 2 反义寡核苷酸如 SEQ ID No. 30 的药物组合物的实施方式是以有效量给予的。一般而言,关于药物组合物、化疗药剂,和 TGF- β 系统抑制剂的术语“有效量”分别是指,实现期望生物效应所需的或足以实现期望生物效应的量。这尤其取决于递送模式(例如,局部或

全身)、给药周期、接受该药物组合物的受试者的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食情况等。具体地,该有效量是降低肿瘤疾病的速率或完全抑制肿瘤疾病形成的量。例如,当该受试者荷瘤时,有效量是减轻或消除该肿瘤疾病的量。另外,有效量可以是阻止新肿瘤疾病加重或使新肿瘤疾病减轻的量。该有效量的变化取决于该组合物是以单剂量还是多剂量使用。在本文中给出的剂量是关于成人的剂量。对于本领域技术人员很明显的,如果是儿童、遭受此外的疾病或其它环境的人,则需要调整这些剂量。

[0093] 在一个实施方式中,本文描述的化合物所述剂量典型地在每次给予约 $0.1 \mu\text{g}$ ~ 约 10mg 的范围内,该剂量取决于该应用,可以每小时、每天、每周或每月和期间的任何其它时间量给予。在又一个实施方式中,该剂量在每次给予约 $10 \mu\text{g}$ ~ 约 5mg 的范围内,或约 $100 \mu\text{g}$ ~ 约 1mg 的范围内,其中 1-10 次给予间隔数小时、数天或数周。然而在一些实施方式中,可以在甚至比上述典型剂量高或低 2~100 倍的范围内使用剂量。这些剂量主要适用于成人治疗;在儿童治疗的情况下,必须降低该剂量,如技术人员所知的。

[0094] 化合物作用由例如其 IC_{50} , 半数最大抑制浓度表示, IC_{50} 表示 50% 抑制它的靶所需的抑制剂浓度,即,它测量了抑制一些生物学过程 50% 需要多少特定物质 / 分子。根据本发明,该化疗药剂的 IC_{50} 描述了产生 50% 细胞毒性的化疗药剂浓度。 IC_{50} 描述化合物的效能,化合物的 IC_{50} 越低,该化合物越有效。在优选实施方式中,该反义寡核苷酸,特别是抗肿瘤反义寡核苷酸如 TGF- β 1、TGF- β 2 或 TGF- β 3 导致化疗药剂,优选吉西他滨的 IC_{50} 呈 1.5x、2x、2.5x、5x、5.5x、6x、6.5x、7x、7.5x、8x、8.5x、9x、9.5x、10x、15x、20x、25x、30x、35x、40x、45x、50x、55x、60x、65x、70x、75x、80x、85x、90x、95x, 或 99x 降低。优选地,与在不存在反义寡核苷酸,特别是 TGF- β 1、TGF- β 2 和 / 或 TGF- β 3 反义寡核苷酸情况下的吉西他滨相比,化疗药剂如吉西他滨或替莫唑胺的 IC_{50} 被反义寡核苷酸如 TGF- β 1、TGF- β 2 和 / 或 TGF- β 3 反义寡核苷酸,和 / 或 TGF- β 系统抑制剂降低 1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95% 或 99%。化疗药剂的 IC_{50} 降低使得以较低浓度的化疗药剂获得相同的细胞毒性效应,或以相同浓度的化疗药剂获得增大的细胞毒性效应成为可能。在优选实施方式中,TGF- β 系统抑制剂以剂量依赖方式降低化疗药剂的 IC_{50} 。

[0095] 令人惊讶地,该化疗药剂既不影响导致该化疗药剂的 IC_{50} 降低的 TGF- β 系统抑制剂如反义寡核苷酸的靶的表达或活性,也不影响 TGF- β 系统抑制剂如反义寡核苷酸与靶的相互作用。该化疗药剂甚至支持和增大 TGF- β 系统抑制剂如反义寡核苷酸与靶的相互作用。优选的反义寡核苷酸靶是 TGF- β 1、TGF- β 2 和 / 或 TGF- β 3。

[0096] 在本发明的一个实施方式中,该至少一种 TGF- β 系统抑制剂,特别是 TGF- β 1、TGF- β 2 或 TGF- β 3 反义寡核苷酸在约 $1 \mu\text{g/kg/天}$ ~ 约 100mg/kg/天或约 $10 \mu\text{g/kg/天}$ ~ 约 10mg/kg/day 或约 $100 \mu\text{g/kg/天}$ ~ 约 1mg/kg/天的剂量范围内给予。

[0097] 在进一步优选的实施方式中,该药物组合物利用导管直接给予到肿瘤中。该反义寡核苷酸在无菌水溶液中的浓度为约 $0.1 \mu\text{M/L}$ ~ 约 1M/L,更优选约 $1 \mu\text{M/L}$ ~ 约 500 $\mu\text{M/L}$, 甚至更优选约 10 ~ 约 200 $\mu\text{M/L}$ 或约 50 $\mu\text{M/L}$ ~ 约 150 $\mu\text{M/L}$ 。在又一个优选实施方式中,这种溶液利用约 $0.1 \mu\text{L/min}$ ~ 约 50 $\mu\text{L/min}$ 或约 2 $\mu\text{L/min}$ ~ 约 12 $\mu\text{L/min}$ 或约 3 $\mu\text{L/min}$ ~ 约 10 $\mu\text{L/min}$ 的流量(flow,流速)给予到肿瘤中。

[0098] 在又一个实施方式中,该至少一种化疗药剂选自亚硝基脲的组,更优选 BCNU、CCNU

和 / 或 ACNU, 与至少一种 TGF- β 系统抑制剂, 如反义寡核苷酸, 例如 TGF- β 1、TGF- β 2 或 TGF- β 3 反义寡核苷酸组合。该化疗药剂如吉西他宾或替莫唑胺, 例如在约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ ~ $1000\text{mg}/\text{m}^2$ 剂量范围内, 更优选以约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ ~ $500\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量, 最优选以约 $150\text{mg}/\text{m}^2$ ~ $200\text{mg}/\text{m}^2$ 的单剂量每 6 周静脉给予。它可以作为单剂量给予或分成连续两天的日注射液如约 $75\text{mg}/\text{m}^2$ ~ $100\text{mg}/\text{m}^2$ 。

[0099] 在又一个治疗肿瘤疾病的实施方式中, 该化疗药剂是吉西他宾, 它以约 $10\text{mg}/\text{m}^2$ ~ $10\text{g}/\text{m}^2$, 更优选约 100mg ~ $5\text{g}/\text{m}^2$, 最优选约 $500\text{mg}/\text{m}^2$ ~ $2000\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量与至少一种 TGF- β 系统抑制剂如反义寡核苷酸, 和 / 或辐射一起给予。

[0100] 吉西他宾优选在反义寡核苷酸给予前或给予后约 10min~120min 内, 更优选约 15min~60min 内, 最优选约 20min~40min 内给予。在最优选实施方式中, 吉西他宾与一种或多种反义寡核苷酸同时共给予, 其中吉西他宾和该反义寡核苷酸如 SEQ ID No. 30 分开或组合给予。在优选实施方式中, 在约 4~10 天, 约 5~8 天, 最优选在约 7 天内重复给予单剂量化疗药剂如吉西他宾。在约 4~10 天内, 在约 5~8 天内, 最优选在约 7 天内给予约 1~8 个, 更优选约 2~6 个, 最优选约 3~4 个单剂量。在这之后是约 2~60 天, 更优选约 5~30 天, 最优选约 10~20 天的无治疗间隔期。可以重复这些循环数次, 例如, 1~10、2~10、3~10、4~10、5~10、6~10、7~10、8~10, 或 9 或 10 次。

[0101] 在又一个实施方式中, 该至少一种化疗药剂是替莫唑胺, 它以约 500 ~ $1200\text{mg}/\text{m}^2$ 的总剂量, 在连续约 2~28 天的时间内, 更优选在连续约 4~7 天的时间内, 最优选在连续约 5 天的时间内给予。因而, 如果该总剂量是在约 5 天的时间内给予的约 $1000\text{mg}/\text{m}^2$, 则这段时间的每日剂量为约 $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。替莫唑胺每天给予至少一次。优选的给药方案是每天两次、每天三次或每天四次。在约 28~42 天, 或约 28~35 天, 或更优选 28 天之后, 从给予替莫唑胺的第一天起, 可以开始另一个给予循环。

[0102] 在又一个实施方式中, 替莫唑胺可以减少的剂量持续更长的时间给予。例如, 替莫唑胺每日给予多于一次, 持续多达 6 周, 每日剂量为约 $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ ~ $150\text{mg}/\text{m}^2$, 约 $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ ~ $75\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$, 最优选约 $75\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。更优选的, 将这些每日剂量大致均匀地分成用于每日两次或多次给予的两个或多个剂量。

[0103] 在又一个实施方式中, 长春碱以约 $0.1\text{mg}/\text{m}^2$ ~ $50\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量, 更优选以约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ ~ $10\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量, 甚至更优选以约 $4\text{mg}/\text{m}^2$ ~ $8\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量给予。

[0104] 在进一步实施方式中, 长春新碱以约 $0.1\text{mg}/\text{m}^2$ ~ $10\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量, 更优选以约 $0.5\text{mg}/\text{m}^2$ ~ $5\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量, 更优选以约 $0.8\text{mg}/\text{m}^2$ ~ $2\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量给予, 大约每周一次, 而神经毒性是剂量限制因素。最常用的, 约 $0.1\text{mg}/\text{mL}$ ~ $10\text{mg}/\text{mL}$ 的硫酸长春新碱溶液, 以约 $0.1\text{mg}/\text{m}^2$ ~ $50\text{mg}/\text{m}^2$ 的单剂量, 更优选以约 $0.5\text{mg}/\text{m}^2$ ~ $10\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量, 甚至更优选以约 $1\text{mg}/\text{m}^2$ ~ $5.0\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量给予。

[0105] 在一个实施方式中, 用于治疗胰腺癌、神经母细胞瘤和 / 或间变性星形细胞瘤的药物组合物包含至少一种反义寡核苷酸, 例如 TGF- β 1、TGF- β 2 和 / 或 TGF- β 3 反义寡核苷酸, 优选 SEQ ID NO. 1~78 所示的 TGF- β 反义寡核苷酸, 和化疗药剂的组合, 该化疗药剂优先选自以下药剂构成的组: 替莫唑胺、ACNU、BCNU、CCNU、长春碱、长春新碱、长春地辛及其活性衍生物、5-氟尿嘧啶、5-氟脱氧尿苷、阿糖胞苷、吉西他宾、脂质体聚乙二醇多柔比星、丙卡巴肼和长春新碱。

[0106] 在另一个实施方式中,化疗药剂丙卡巴肼、CCNU和长春新碱与在SEQ ID NO. 1-127下的序列表,甚至更优选SEQ ID NO. 22-48下的序列表中识别的反义寡核苷酸,和/或TGF- β 系统抑制剂一起给予。这个实施方式中的剂量为,丙卡巴肼约40mg/m²~约80mg/m²p. o. (从开始给予起的约第8至约21天)、CCNU约80~约120mg/m²p. o. (约在给予的第1天),长春新碱约1.2mg/m²~约1.8mg/m²p. o. (给予的第1天),最大约2mg/m²i. v在约第8天和约第29天(从开始给予起)给予。该反义寡核苷酸和/或TGF- β 系统抑制剂在给予化疗药剂之前,或与化疗药剂一起或在化疗药剂之后给予,即,一般而言,本发明药物组合物的化合物的给予时间相同、重叠,或不同。在另一个实施方式中,这个循环在约6~约8周之后重复一次或多次。

[0107] 在进一步优选的实施方式中,该至少一种反义寡核苷酸,甚至更优选TGF- β 1、TGF- β 2或TGF- β 3反义寡核苷酸,最优选在SEQ ID NO. 1-127下的序列表,甚至更优选SEQ ID NO. 22-48的序列中识别的反义寡核苷酸,和替莫唑胺是该药物组合物的一部分。在这种情况下,用于治疗肿瘤疾病,更优选癌症如胰腺癌、神经胶质瘤、神经母细胞瘤和/或间变性星形细胞瘤的替莫唑胺剂量,在循环的第1~5天为约120~约180mg/m², p. o.。在更优选的实施方式中,该反义寡核苷酸按约1 μ g/kg/天~约50mg/kg/天给予。约3~5周后重复该循环。

[0108] 在进一步优选的治疗神经胶质瘤的实施方式中,根据上述标准方案进一步施加辐射。在一个实施方式中,该辐射的施加与上述组合的给予一起执行。在其它实施方式中,该辐射在根据本发明的药物组合物给予之前或之后施加。

[0109] 在一个治疗肿瘤疾病,更优选胰腺肿瘤的药物组合物的实施方式中,抑制细胞增殖和/或诱导细胞死亡的至少一种化疗药剂选自下列药剂的组:顺铂、卡铂、环磷酰胺、多西他赛、PEG-脂质体多柔比星、依托泊苷(etoposid)、叶酸(folinic acid)、5-氟尿嘧啶、米托蒽醌、紫杉醇、托泊替康和/或曲奥舒凡(treosulfan)。

[0110] 在更优选的治疗肿瘤疾病的实施方式中,化疗药剂紫杉醇或卡铂是根据本发明的药物组合物的至少一部分。在循环的第1天静脉给予约100mg/m²~约200mg/m²,更优选约175mg/m²的紫杉醇,或卡铂。约20~30天之后重复这个循环(周期, cycle)。

[0111] 在又一个治疗肿瘤疾病如胰腺癌的实施方式中,根据本发明的药物组合物的至少一种化疗药剂是吉西他滨。吉西他滨以约800mg/m²~约1200mg/m²,更优选约1000mg/m²的剂量,在约10min~约60min内,更优选在约12min~约20min内静脉给予。这种应用重复约5~约10天。

[0112] 在又一些其它实施方式中,紫杉醇加卡铂、多西他赛加卡铂、卡铂加环磷酰胺、顺铂加曲奥舒凡、依托泊苷、米托蒽醌加叶酸和5-氟尿嘧啶、topotect或PEG-脂质体多柔比星是用于治疗胰腺癌的根据本发明的药物组合物中的至少一种化疗药剂。

[0113] 在上述治疗胰腺癌的实施方式的更优选实施方式中,该反义寡核苷酸是在SEQ ID NO. 1-127下的序列表,甚至更优选SEQ ID NO. 22-48的序列中识别的寡核苷酸。

[0114] 在进一步优选的实施方式中,该反义寡核苷酸以1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95,或100nM剂量给予。

[0115] 在另一个实施方式中,进一步为了给予这些药物组合物,根据上述标准方案运用放疗。

[0116] 替换地,对于本发明药物组合物的局部给予,该组合物在优选实施方式中是全身给予的。

[0117] 本发明药物组合物优选包含至少一种化疗药剂如吉西他滨或替莫唑胺,和至少一种 TGF- β 系统抑制剂如 TGF- β 2 反义寡核苷酸,例如 SEQ IDNo. 30,它们构成该药物组合物的组分。这些组分要么是混合在一起的纯形式,要么与混合在一起的药学可接受载体、润滑剂、稀释剂、赋形剂、崩解剂和 / 或佐剂合并在一起。在替换实施方式中,该药物组合物的组分是分开的,要么是纯形式,要么与药学可接受载体、润滑剂、稀释剂、赋形剂、崩解剂和 / 或佐剂合并在一起。在优选实施方式中,该组分的药学可接受载体、润滑剂、稀释剂、赋形剂、崩解剂和 / 或佐剂是相同或不同的。

[0118] 本发明药物组合物的“给予”可以通过本领域技术人员已知的任何方式完成。给予途径包括但不限于,口服、鼻腔内、气管内、眼、肺、阴道、直肠、肠胃外(如肌内、皮内、静脉内、瘤内或皮下或直接注射)、贮库(depo)注射、植入、限时释放模式(time-release mode)、颅内、腹膜内、膀胱内、结膜下、外用(局部用)、透皮,或舌下给予。

[0119] 在一个治疗形成肿瘤的肿瘤疾病如癌症的药物组合物的实施方式中,至少一种化疗药剂和至少一种 TGF- β 系统抑制剂如反义寡核苷酸的组合优选通过生物可降解的聚合物植入物或植入式导管递送。

[0120] 术语“药物组合物”是指包含固体和 / 或液体形式的组分的组合物,其中该组分是纯形式的,和 / 或与药学可接受载体、填料、润滑剂、稀释剂、赋形剂、崩解剂和 / 或佐剂合并在一起。

[0121] 根据本发明的药学可接受载体、填料、润滑剂、稀释剂、赋形剂、崩解剂和 / 或佐剂是任何适合给予受验者的物质,该物质为有机来源或无机来源的、天然或合成来源的,药物组合物的组分与该物质,例如组合从而使给药容易,或从而增大该组分的效能。优选地,载体、填料、润滑剂、稀释剂、赋形剂、崩解剂和 / 或佐剂使药物组合物的组分或该药物组合物能够调配成供待治疗受验者口服摄取的片剂、包衣片、泡腾片(everescent tablet)、颗粒剂、含片、粉剂、丸剂、糖衣丸、(微)胶囊、液体、凝胶、糖浆、浆剂(slurry)、悬浮液、乳液等。

[0122] 该药物组合物还包括,涂覆在微型金颗粒(microscopic gold particle)上的颗粒剂、粉剂、片剂、包衣片、(微)胶囊、栓剂、糖浆、乳液、悬浮液、乳膏、滴剂,或延缓释放该组分的制剂,在该制剂中,如上所述通常使用赋形剂和添加剂和 / 或辅助物如崩解剂、粘合剂、包衣剂、溶胀剂、润滑剂、调味剂、甜味剂或增溶剂。药物递送的当前方法的综述参见 Langer (1990)。

[0123] 在一个实施方式中,口服使用的药物制剂利用固体赋形剂获得,可选地研磨获得混合物,需要在加入合适的辅助物之后对颗粒混合物进行加工,从而获得片剂或糖衣丸核。合适的赋形剂为,特别是填料如糖类,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇,纤维素制品如,玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍树胶、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素钠,和 / 或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。

[0124] 在又一个实施方式中,加入崩解剂,如交联的聚乙烯吡咯烷酮、琼脂,或海藻酸或其盐如海藻酸钠。可选地,也可以在使内部酸条件中和的盐水或缓冲液中调配口服制剂。

[0125] 在又一个实施方式中,糖衣丸核具有合适的包衣。为此,可使用浓的糖溶液,该溶液可选地包含阿拉伯树胶、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇,和 / 或二氧化

钛、漆溶液(lacquer solutions)和合适的有机溶剂或溶剂混合物。

[0126] 在又一个实施方式中,可将染料或色素加入到片剂或糖衣丸包衣中,以便鉴定不同的活性化合物剂量组合或赋予其特征。在另一个实施方式中,可口服使用的药物制剂“vegicap”包括明胶制成的推入配合胶囊,以及由明胶和增塑剂如甘油或山梨醇制成的密封软胶囊。在一个实施方式中,推入配合胶囊包含与填料如乳糖、粘合剂如淀粉,和/或润滑剂如滑石粉或硬脂酸镁,和可选的稳定剂混合的活性成分。在另一个软胶囊实施方式中,活性化合物可以溶解于或混悬于合适的液体中,如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。另外,可加入稳定剂。在又一个实施方式中,使用调配用于口服给予的微球体,如本领域技术人员众所周知的。用于口服给予的制剂的剂量应适合于此种给予。

[0127] 在又一个用于颊部给予的实施方式中,该组合物可采用通过常规方法调配的片剂或含片的形式。

[0128] 在又一个通过吸入给予的实施方式中,用于本发明的化合物可以气雾剂喷雾形式方便地递送,该气雾剂喷雾是从加压包装或喷雾器,借助于合适的推进剂(propellant)如二氟二氯甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳,或其它合适的气体呈递。在加压气雾剂的情况下,剂量单位可通过提供阀门递送计量的量来确定。可以调配用于吸入器或吹入器中的如明胶的胶囊和药筒,其包含该化合物与合适的粉末基质如乳糖或淀粉的粉末混合物。合适的药物载体为,例如,用于吸入的水溶液或盐水溶液,微胶囊化、螺旋化(encochleated)、容纳于脂质体中的雾状气雾剂。

[0129] 在又一个实施方式中,例如,用于口服、静脉内、颅内、腹膜内、膀胱内、外用、透皮、结膜下、舌下、肠胃外、贮库注射、限时释放模式、鞘内、心室内或瘤内给予的化合物的药学可接受载体包括无菌水溶液,该无菌水溶液也包含缓冲液、稀释剂和其它合适的添加剂如,但不局限于,渗透促进剂、载体化合物和其它药学可接受载体、填料、润滑剂、稀释剂、赋形剂、崩解剂,和/或佐剂。

[0130] 在又一个全身递送药物组合物或其组分的实施方式中,它们,例如与用于肠胃外注射(例如,快速推注或连续输注)给予的药学载体、填料、润滑剂、稀释剂、赋形剂、崩解剂和/或佐剂合并在一起。注射用制剂,例如以单位剂型呈递,例如在添加有防腐剂的安瓿或多剂量容器中呈递。优选地,该药物组合物可以采用在油性或水性媒剂中的悬浮液、溶液,或乳液形式,并含有调配剂(formulatory agents)如悬浮剂、稳定剂,和/或分散剂。在一个实施方式中,用于肠胃外给予的药学载体、填料、润滑剂、稀释剂、赋形剂、崩解剂,和/或佐剂包括水溶性形式的活性化合物的水溶液。

[0131] 在又一个实施方式中,本发明药物组合物的一种或多种组分的悬浮液可以制备成适合的油性注射悬浮液。合适的亲脂性溶剂或媒剂包括脂肪油如芝麻油,或合成的脂肪酸酯,如油酸乙酯或甘油三酯,或脂质体。水性注射悬浮液可包含增大悬浮液粘度的物质,如羧甲基纤维素钠、山梨醇,或葡聚糖。可选地,该悬浮液还可包含合适的稳定剂或增大该化合物的溶解度从而允许制备高浓缩溶液的试剂。

[0132] 在又一个实施方式中,该化疗药剂和/或 TGF- β 系统抑制剂,例如反义寡核苷酸是粉末形式,用于在使用前用合适的媒剂如无菌无热原水进行配制,或干结到待划入皮肤的尖物(sharp object)上。

[0133] 在又一个实施方式中,该化合物可以调配成,例如含有常规栓剂基质如可可油或

其它甘油酯的直肠或阴道组合物,如栓剂或保留灌肠剂或片剂。

[0134] 在又一个实施方式中,该化合物调配成贮库(depot)制剂。在一个实施方式中,此种长效制剂用合适的聚合或疏水材料(例如作为可接受油中的乳液)或离子交换树脂调配,或调配成微溶衍生物,例如调配成微溶盐。在其它实施方式中,递送系统包括限时释放(time-release)、缓释或持续释放递送系统。此种系统可以避免该化合物的重复给予,为受验者和医生增加便利。可利用许多类型的释放递送系统,它们是本领域技术人员所知的。在替换实施方式中,该递送系统包括聚合物基质系统如聚(丙交酯-乙交酯)、共聚草酸酯(copolyoxalate)、聚己酸内酯、聚酰胺酯、聚原酸酯、聚羟基丁酸和聚酐。含有前述聚合物的药物的微胶囊描述在例如美国专利 No. 5, 075, 109 中。

[0135] 在另一个实施方式中,该递送系统包括非聚合物系统,该非聚合物系统为,例如脂质,包括固醇如胆固醇、胆固醇酯和脂肪酸或中性脂肪如甘油一酯、甘油二酯和甘油三酯;水凝胶释放系统;硅橡胶(sylastic)系统;基于肽的系统;蜡涂层;使用常规粘合剂和赋形剂的压缩片;部分融合的植入物等。具体实例包括,但不局限于,(a) 侵蚀(erosional)系统,其中本发明药剂以在基质(基体, matrix)内的形式被容纳,如美国专利 No. 4, 452, 775、4, 675, 189 和 5, 736, 152 中描述的那些,和(b) 扩散系统,其中活性组分以受控速率从聚合物中渗透出来,如美国专利 No. 3, 854, 480、5, 133, 974 和 5, 407, 686 中描述的。另外,优选使用基于泵的硬件递送系统,其中的一些适合于植入。

[0136] 在进一步的实施方式中,该化疗药剂和/或反义寡核苷酸和/或 TGF- β 系统抑制剂与 GELFOAM[®],由缓慢降解的修饰(改性, modified)胶原纤维组成的商业产品一起调配。而且,该药物组合物也包含例如合适的固体或凝胶相载体、填料、润滑剂、稀释剂、赋形剂、崩解剂,和/或佐剂。此种载体、填料、润滑剂、稀释剂、赋形剂、崩解剂,和/或佐剂的实例包括,但不局限于碳酸钙、磷酸钙、各种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶,和聚合物如聚乙二醇。

[0137] 优选该化疗药剂和/或反义寡核苷酸和/或 TGF- β 系统抑制剂以纯的形式给予,或以药学可接受盐形式给予。该盐必须是药学可接受的,但非药学可接受的盐可以方便地用于制备它的药学可接受盐。此种盐包括,但不局限于,由下列酸制备的那些:盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、马来酸、乙酸、水杨酸、对甲苯磺酸、酒石酸、柠檬酸、甲烷磺酸、甲酸、丙二酸、丁二酸、萘-2-磺酸,和苯磺酸。而且,此种盐可以制备成碱金属或碱土金属盐,如羧酸根的钠、钾或钙盐。

[0138] 在一个实施方式中,合适的缓冲剂包括但不限于,乙酸和盐(1-2%w/v)、柠檬酸和盐(1-3%w/v)、硼酸和盐(0.5-2.5%w/v),以及磷酸和盐(0.8-2%w/v)。合适的防腐剂包括苯扎氯铵(0.003-0.03%w/v)、氯丁醇(0.3-0.9%w/v)、苯甲酸酯类(parabens)(0.01-0.25%w/v)和硫柳汞(thimerosal)(0.004-0.02%w/v)。

[0139] 在一个实施方式中,用于根据本发明的药物组合物的至少两个组分局部给予(tropical administration,外用给予)的药学可接受载体包括,透皮贴剂、软膏、洗剂、乳膏、凝胶、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和粉末。常规的药学载体、水性基质、粉末基质或油性基质、增稠剂等可能是必须的或期望的。在又一个实施方式中,涂覆的避孕套、手套等是有用的。在又一个实施方式中,该药物组合物包括渗透促进剂以便促进营养递送。渗透促进剂可以归类为属于五大类之一,即,脂肪酸、胆盐、螯合剂、表面活性剂和非表面活性剂

(Lee 等人, 1991, Muranishi 1990)。优选地, 包括来自这些大类中一个或多个大类的一种或多种渗透促进剂。用作渗透促进剂的各种脂肪酸及其衍生物包括, 例如, 油酸、月桂酸、癸酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、亚油酸、亚麻酸、二癸酸盐(酯)、三癸酸盐(酯)、蓖麻醇酸酯(recinleate)、单油酸甘油酯(monoolein)(又称 1- 单油酰基 -rac- 甘油)、二月桂精、辛酸、花生四烯酸(arichidonic acid)、1- 单癸酸甘油酯、1- 十二烷基氮杂环庚 -2- 酮、酰基肉碱、酰基胆碱、甘油一酯和甘油二酯及其生理可接受盐(即, 油酸盐、月桂酸盐、癸酸盐、肉豆蔻酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、亚油酸盐等)(Lee 等人, 1991, Muranishi 1990, El-Hariri 等人, 1992)。一些本发明优选的脂肪酸实例为单独使用或以 0.5~5% 浓度组合使用的癸酸钠和月桂酸钠。胆汁的生理作用包括使脂质和脂溶性维生素易于分散和吸收(Brunton 1996)。各种天然胆盐及其合成衍生物用作渗透促进剂。因而, 术语“胆盐”包括任何天然存在的胆汁组分及其任何合成衍生物。本发明优选的胆盐是鹅去氧胆酸(CDCA)(Sigma Chemical Company, St. Louis, Mo.), 一般以 0.5~2% 的浓度使用。在优选实施方式中, 使用包含一种或多种渗透促进剂的复配制剂(complex formulation)。例如, 将胆盐与脂肪酸组合使用从而制得复配制剂。优选的组合包括 CDCA 与癸酸钠或月桂酸钠(一般为 0.5~5%)的组合。

[0140] 在一个实施方式中, 另外使用螯合剂, 其包括但不限于, 乙二胺四乙酸二钠(EDTA)、柠檬酸、水杨酸盐(酯)(例如, 水杨酸钠、5- 甲氧基水杨酸盐(酯)和高香兰酸盐(酯)(homovanillate))、胶原的 N- 酰基衍生物、月桂醇聚醚 -9 (laureth-9) 和 β -二酮(烯胺)的 N- 氨酰基衍生物(Lee 等人, 1991; Muranishi 1990; Buur 等人, 1990)。螯合剂的额外好处是还充当 DNA 酶(DNase)抑制剂。

[0141] 在又一个实施方式中, 另外使用表面活性剂。表面活性剂包括, 例如, 十二烷基硫酸钠、聚氧乙烯 -9- 十二烷基醚和聚氧乙烯 -20- 鲸蜡醚(Lee 等人, 1991), 和全氟化合物的乳液如 FC-43 (Takahashi 等人, 1988)。非表面活性剂包括, 例如, 不饱和环状脌、1- 烷基 - 和 1- 烯基氮杂环烷酮衍生物(Lee 等人, 1991), 和非甾体抗炎药剂如双氯芬酸钠、茚甲新(indomethacin) 和苯基丁氮酮(Yamashita 等人, 1987)。

[0142] 在一个实施方式中, 本发明药物组合物另外包含通常在药物组合物中发现的, 现有技术确定的使用水平的其它附加组分(adjunct components)。因而, 例如, 该组合物可以包含另外的相容性药物活性材料如, 止痒剂、收敛剂、局部麻醉剂或消炎药, 或可以包含对物理调配本发明组合物的各种剂型有用的另外材料, 如染料、调味剂、防腐剂、抗氧化剂、乳浊剂(opacifiers)、增稠剂和稳定剂。然而, 当添加此种材料时, 它们不应不适当地干扰本发明组合物组分的生物活性。

[0143] 实施例

[0144] 本发明以下面实施例进行说明, 但本发明不局限于这些实施例。

[0145] 实施例 1

[0146] 降低吉西他滨的 IC_{50} 的 TGF- β 2 反义寡核苷酸(图 1)

[0147] 将 4000 细胞 / 孔的人胰腺肿瘤细胞系 Hup-T3 (德国微生物和细胞培养物保藏中心(German Collection of Microorganisms and Cell Cultures GmbH), 不伦瑞克(Braunschweig), 德国)接种于 96 孔组织培养板中。该 Hup-T3 细胞系对吉西他滨没有耐药性。接种后 1 天, 用八种不同吉西他滨浓度, 即, 5 μ M、2 μ M、800nM、320nM、128nM、51.2nM、

20.5nM、8.2nM、3.3nM 和 0nM 的吉西他宾,分别与 0 μ M(■)、5 μ M(Δ)或 10 μ M(∇) TGF- β 2 反义寡核苷酸,例如 SEQ ID No. 30 组合,共同处理该细胞 5h。此后,除去包含吉西他宾和 TGF- β 2 反义寡核苷酸的第一处理溶液,并用含有 TGF- β 2 反义寡核苷酸但不含有吉西他宾的第二处理溶液替代。3 天后可选地替换该处理溶液。

[0148] 总共处理 7 天后,移出细胞上清液,分析 TGF- β 2 浓度(见实施例 4 和图 4)。

[0149] 根据制造商说明书(Biozol Diagnostica Vertrieb GmbH),采用 EZ4U 方法分析 Hup-T3 细胞的增殖/活力,并在用 EZ4U 溶液温育 75min 后,利用板读取器(plate reader)“Fluostar-Optima”(BMG LABTECH GmbH)测量 OD。结果表明,当吉西他宾与 TGF- β 2 反义寡核苷酸组合给予时,吉西他宾对细胞增殖的抑制出乎意料地增大。因而,TGF- β 2 反义寡核苷酸令人惊讶地以剂量依赖方式降低吉西他宾的 IC₅₀ (图 1)。

[0150] 实施例 2

[0151] 吉西他宾对 TGF- β 2 分泌的影响(图 2)

[0152] 在 Hup-T3 细胞上研究了吉西他宾对 TGF- β 2 表达和分泌的影响。向 Hup-T3 细胞给予下列浓度的吉西他宾:5 μ M、0.5 μ M、50nM、5nM、0.5nM、0.05nM 或 0nM,并根据实施例 1 将该细胞温育 5h。3 天后可选地替换该处理溶液。

[0153] 处理 7 天后,移出细胞上清液用于 TGF- β 2 浓度分析。根据制造商说明书,通过标准 TGF- β 2 ELISA 试剂盒(R&D Systems, Minneapolis, USA)量化 TGF- β 2 分泌(Δ)。

[0154] 根据制造商说明书(Biozol Diagnostica Vertrieb GmbH),采用 EZ4U 方法分析 Hup-T3 细胞的增殖/活力(■),并在用 EZ4U 溶液温育 75min 后,利用板读取器“Fluostar-Optima”(BMG LABTECH GmbH)测量 OD。

[0155] TGF- β 2 分泌(Δ)的降低分别与该细胞的增殖和活力(■)相关,该细胞的增殖和活力在吉西他宾浓度较高时因吉西他宾的细胞毒作用而降低。这由图 2 中的交叠曲线示出。令人惊讶地,虽然吉西他宾具有细胞毒作用,但没有特别地影响 Hup-T3 细胞的 TGF- β 2 分泌(Δ) (见图 2)。

[0156] 实施例 3

[0157] TGF- β 2 反义寡核苷酸对 TGF- β 2 分泌的影响(图 3)

[0158] 在进一步的实验中,分别在 Hup-T3 细胞上研究了 TGF- β 2 反义寡核苷酸对 TGF- β 2 表达和分泌的影响。按照实施例 1 中所述的,向 Hup-T3 细胞给予 TGF- β 2 反义寡核苷酸,例如 SEQ ID No. 30(0 μ M、1 μ M、2.5 μ M、5 μ M、10 μ M、20 μ M、40 μ M、60 μ M,或 80 μ M TGF- β 2 反义寡核苷酸)。根据实施例 1 温育细胞,处理 7 天后,取出细胞上清液,利用 R&D Systems 的 TGF- β 2 ELISA 试剂盒分析 TGF- β 2 浓度。

[0159] 如所预期的,TGF- β 2 反义寡核苷酸以剂量依赖方式分别抑制了 TGF- β 2 的表达和分泌(见图 3)。

[0160] 实施例 4

[0161] 吉西他宾对 TGF- β 2 反义寡核苷酸抑制 TGF- β 2 分泌的影响(图 4)

[0162] 根据实施例 1 用不同浓度的吉西他宾(2 μ M、800nM、320nM、128nM、51.2nM、20.5nM、8.2nM 和 0nM)和 TGF- β 2 反义寡核苷酸(0 μ M(■)、5 μ M(Δ)或 10 μ M($\bullet$) TGF- β 2 反义寡核苷酸)温育 Hup-T3 细胞,处理 7 天后,移出细胞上清液,利用 R&D Systems 的 TGF- β 2 ELISA 试剂盒分析 TGF- β 2 浓度。

[0163] 令人惊讶地,吉西他宾没有不利地影响 TGF- β 2 反义寡核苷酸与它的 TGF- β 2 靶的相互作用,即,吉西他宾没有损害 TGF- β 2 反义寡核苷酸对 TGF- β 2 分泌的抑制。

[0164] 实施例 5

[0165] TGF- β 2 反义寡核苷酸降低替莫唑胺的 IC₅₀ (图 5)

[0166] 将 10000 细胞 / 孔 的人黑素瘤细胞系 MEL-Juso (CLS-Cell Lines Service, Eppelheim, 德国) 接种于 48- 孔组织培养板中。该 MEL-Juso 细胞系对替莫唑胺没有耐药性。接种后 6 小时,用八种不同替莫唑胺浓度,即,200 μ M、100 μ M、50 μ M、25 μ M、12.5 μ M、6.25 μ M、3.125 μ M, 和 0 μ M 的替莫唑胺分别与 0 μ M (■)、5 μ M (△) 或 10 μ M (▽) TGF- β 2 反义寡核苷酸,例如 SEQ ID No. 30 组合,共同处理该细胞 2 天。将物质(替莫唑胺和 TGF- β 2 反义寡核苷酸)配制成水溶液,在 4° C 下储存并用于 4 周。此后,除去包含替莫唑胺和 TGF- β 2 反义寡核苷酸的第一处理溶液,并用含有上述浓度的 TGF- β 2 反义寡核苷酸和替莫唑胺的第二处理溶液替代,再(处理) 2 天。除去含有 TGF- β 2 反义寡核苷酸和替莫唑胺的处理溶液,将新测试溶液加入到该细胞中,再(处理) 3 天。

[0167] 总共处理 7 天后,移出细胞上清液,分析 TGF- β 2 浓度。

[0168] 根据制造商说明书 (Invitrogen), 采用 Cyquant 方法分析 MEL-Juso 细胞的增殖 / 活力,并在用 Cyquant 溶液(检测试剂、直接核酸染色剂,和直接核酸背景抑制剂) 温育 60min 后,利用板读取器 "Fluostar-Optima" (BMG LABTECH GmbH) 测量 OD。结果表明,当替莫唑胺与 TGF- β 2 反义寡核苷酸组合给予时,替莫唑胺对细胞增殖的抑制出乎意料地增大。因而,TGF- β 2 反义寡核苷酸令人惊讶地以剂量依赖方式降低替莫唑胺的 IC₅₀ (图 5)。

[0169] 实施例 6

[0170] TGF- β 2 反义寡核苷酸增大替莫唑胺的细胞毒性(图 6)

[0171] 将 A-172 细胞(约 7000 细胞 / 孔) 接种于 48 孔板中,接种后 6h,将 0 μ M、200 μ M, 或 800 μ M 替莫唑胺单独(灰色条柱),或与 10 μ M TGF- β 2 反义寡核苷酸,例如 SEQ ID No. 30 组合(黑色条柱),加入该细胞中。温育 2d 后,替换处理溶液,将细胞再温育 3d(总处理时间: 5d)。此后,从该孔中移出含有来自裂解细胞的乳酸脱氢酶(LDH) 的细胞上清液,和由于处理诱导的应力而漂浮在该上清液中的细胞。通过加入例如,来自 CytoToxicity Detection Kit Plus (Roche Diagnostics GmbH) 的裂解溶液,使该上清液的细胞裂解,并根据例如该试剂盒手册测定 LDH 水平。替莫唑胺与 TGF- β 2 反义寡核苷酸组合时,释放的 LDH 量显著增大(图 6)。

[0172] 实施例 7

[0173] 人转化生长因子 TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3 的反义 m-RNA

[0174] 人 TGF- β 1 的反义 m-RNA:

[0175] CTGCAGCCTTGACCTCCAGGATCAAGTGATCCTCCACCTTAGCCTCCAGAGTAGCTGGGACCACA

[0176] GGTGTACATTTTTTAAAAGTGTTTTGTAGAGATAGGGTCTCACTATGTTACCCAGGCTGGTCTCAAAAT

[0177] GCCTGGATTCAAGTATCCTCCCATCTCTGCCTCCCAAAAGTGCTAGGATTACAGGCGTGAGCACCCCC

[0178] GCCTGGCCTGAACTACTATCTTTTATTGTCTTCTTCACTATCCCCACTAAAGCAGGTTCTGGTGGG

[0179] CAGGAACCTCCTTCCCTTAACCTCTCTGGGCTTGTTTCTCAACCTTTAAATGGGTGTTATCAGAGTCC

[0180] CTGCCATCTCAGAGTGTGCTATGGTGACTGAATGAGTTCATTAATGTAAGGCACTTCAACAGTGCCC

[0181] AAGGTGCTCAATAAATAGATCTAACTACAGTAGTGTTCCCCACTGGTCCCCTGTGCCTTGATGCCGGG

[0182] CAAAGGAATAGTGCAGACAGGCAGGAGGAGGCAGAGAGGGAGAGAGAGGGAGTGGGAGTGGGGG
[0183] AACGTCAGGGATGGAGACCCCAGGCAGGCGCCCAATGACACAGAGATCCGCAGTCCCTCTCTCCATCT
[0184] TTAATGGGGCCCCAGGTGGGCTTGGGGCACGGTGTCTTAAATACAGCCCCCATGGGCAAGGCAGC
[0185] GGGGGCGGGGCGGGGTGGGGCCGGGCCTGCCGGGGCGGGGCGGGGCGGGGCGGGACCTCAGCT
[0186] GCACTTGCAAGAGCGCACGATCATGTTGGACAGCTGCTCCACCTTGGGCTTGC GGCCACG TAGTAC
[0187] ACGATGGGCAGCGGCTCCAGCGCCTGCCGCACGCAGCACGGCGCCGCCGAGGCGCCCGGGTTTATG
[0188] CTGGTTGTACAGGGCCAGGACCTTGCTGTACTGCGTGTCCAGGCTCCAAATGTAGGGGCAGGGCCC
[0189] GAGGCAGAAGTTGGCATGGTAGCCCTTGGGCTCGTGGATCCACTTCCAGCCGAGGTCCCTTGCGGAA
[0190] GTCAATGTACAGCTGCCGCACGCAGCAGTTCTTCTCCGTGGAGCTGAAGCAATAGTTGGTGTCCAGG
[0191] GCTCGGCGGTGCCGGGAGCTTTGCAGATGCTGGGCCCTCTCCAGCGGGGTGGCCATGAGAAGCAG
[0192] GAAAGGCCGGTTTCATGCCATGAATGGTGGCCAGGTCACTCGGCGGCCGGTAGTGAACCCGTTGAT
[0193] GTCCACTTGCAGTGTGTTATCCCTGCTGTACAGGAGCAGTGGGCGCTAAGGCGAAAAGCCCTCAATT
[0194] TCCCCTCCACGGCTCAACCACTGCCGCACAACCTCCGGTGACATCAAAAGATAACCACTCTGGCGAGT
[0195] CGCTGGGTGCCAGCAGCCGGTTGCTGAGGTATCGCCAGGAATTGTTGCTGTATTTCTGGTACAGCTC
[0196] CACGTGCTGCTCCACTTTTAACTTGAGCCTCCTCAGCAGACGCAGCTCTGCCCCGGGAGAGCAACACG
[0197] GGTTCAAGGTACCGCTTCTCGGAGCTCTGATGTGTTGAAGAACATATATATGCTGTGTGTACTCTGCTT
[0198] GAACTTGTCATAGATTTTCGTTGTGGGTTTCCACCATTAGCACGCGGGTGACCTCCTTGCGGTAGTAGT
[0199] CGGCCTCAGGCTCGGGCTCCGGTTCTGCACTCTCCCCGGCCACCCGGTCGCGGGTGCTGTTGTACA
[0200] GGGCGAGCACGGCCTCGGGCAGCGGGCCGGGCGGCACCTCCCCCTGGCTCGGGGGGTGGCGAG
[0201] CCGCAGCTTGGACAGGATCTGGCCGCGGATGGCCTCGATGCGCTTCCGCTTCAACAGCTCCATGTC
[0202] GATAGTCTTGCAAGGTGGATAGTCCCGCGGCCGGCGGGCCAGGCGTCAGCACCAGTAGCCACAGCAG
[0203] CGGTAGCAGCAGCGGCAGCAGCCGAGCCCGAGGGCGGCATGGGGGAGGCGGCGCCCCCGGC
[0204] ACTGCCGAGAGCGCGAACAGGGCTGGTGTGGTGGGGAGGCCCCGCCCCCTGCAGGGGTGGGGGTC
[0205] TCCCGGCAAAAGGTAGGAGGGCCTCGAGGGAAAGCTGAGGCTCCTCAGGGAGAAGGGCGCAGTGG
[0206] TGGAGGGGAGGCTTGGACCGGGGGTGTCTCAGTATCCACGGAAATAACCTAGATGGGCGCGATCT
[0207] GGTACCAGAAGGTGGGTGGTCTTGAATAGGGGATCTGTGGCAGGTCCGAGAGAGATCCGTCTCCTG
[0208] GAGGAGAAAGGGTCTAGGATGCGCGGGGGCTCAGGAGACAGGCCGGGGATGAAGGCGGCGTGCA
[0209] GGGGGTGCGCCGAGGTCTGGGGAAAAGTCTTTGCGGGAGGCCGGGTCCGCGACTCCCGAGGGCT
[0210] GGTCCGGAATGGGGGCGCCTGAGGGACGCCGTGTAGGGGGCAGGGAGGGAGCAAGCGTCCCCGG
[0211] CGGCAAAGGGAGGCGGTCTGGGGTCCCCAAGTCTGCCTCCTCGCGGGGACGCTCGCGCCAAGA
[0212] GGTCCCCGCGCCTCCGGCTCCCAGCGGCAACGGAAGTCTCAAAAGTTTTTTTCTCTCTCCCGA
[0213] CCAGCTCGTCCCTCCTCCCGCTCCTCCTCCCCCTCCTCCCCGAGTGGCGGGGGCGGCGGCGGCTC
[0214] GTCTCAGACTCTGGGGCCTCAGGCTGCTCCTCGGCGACTCCTTCTCCGCTCCGGGCCGAGGCCGG
[0215] CCCCCGCGGGCGGCTCAGAGCCGGGGGGGGTGCCCCGGACGGGGCGTCCCCCTGCCCCGGCCG
[0216] GGGCCCTCGCTGTCTGG CTGCTCCGCGGAGGGAGGT
[0217] 人 TGF- β 2 的反义 m-RNA :
[0218] TTTAAAAATTTGCTTCTGTCTCTCACTTACAAAGTAGGTGAAATGTAGAATAAGGCCTTCAACT
[0219] TTTTTTGTGTACAGATGCCAGTTTTAAACAAACAGAACACAAACTTCCAAAGTGTCTGAACTAGTACCGC
[0220] CTTTTCAAAATTTTTTAACACTGATGAACCAAGGCTCTCTTATGTTTTCTTGTTACAAGCATCATCGTT

[0221] GTCGTCGTCATCATCATTATCATCATCATTGTCATTTTGGTCTTGCCACTTTTCCAAGAATTTTAGCTG
[0222] CATTTGCAAGACTTTACAATCATATTAGAAAGCTGTTCAATCTTGGGTGTTTTGCCAATGTAGTAGAGA
[0223] ATGGTTAGAGGTTCTAAATCTTGGGACACGCAGCAAGGAGAAGCAGATGCTTCTGGATTTATGGTAT
[0224] TATATAAGCTCAGGACCCTGCTGTGCTGAGTGTCTGAACTCCATAAAATACGGGCATGCTCCAGCACA
[0225] GAAGTTGGCATTGTACCCTTTGGGTTCGTGTATCCATTTCCACCCTAGATCCCTCTTGAAATTAATGTA
[0226] AAGTGGACGTAGG CAGCAATTATCCTGCACATTTCTAAAG CAATAGGCCGCATCCAAAGCACGCTTCT
[0227] TCCGCCGGTTGGTCTGTTGTGACTCAAGTCTGTAGGAGGGCAATAACATTAGCAGGAGATGTGGGGT
[0228] CTTCCCACTGTTTTTTTTTCTAGTGACTTTATAGTTTTCTGATCACCCTGGTATATGTGGAGGTGCC
[0229] ATCAATACCTGCAAACTTGTCTTAGTTCTTCACTTTTATTTGGGATGATGTAATTATTAGATGGTAC
[0230] AAAAGTGCAGCAGGGACAGTGTAAAGCTTATTTTAAATCCCAGGTTCTGTCTTTATGGTGAAGCCATT
[0231] CATGAACAGCATCAGTTACATCGAAGGAGAGCCATTGCGCTTCTGCTCTTGTTTTCACAACTTTGCTG
[0232] TCGATGTAGCGCTGGGTTGGAGATGTTAAATCTTTGGACTTGAGAATCTGATATAGCTCAATCCGTTG
[0233] TTCAGGCACTCTGGCTTTTGGGTTCGTGAAACGAAAGACTCTGAACTCTGCTTTCACCAAAATTGGAAG
[0234] CATTCTTCTCCATTGCTGAGACGTCAAATCGAACAATTCTGAAGTAGGGTCTGTAGAAAAGTGGGCGG
[0235] GATGGCATTTCGAGGGGAAGAAGGGCGGCATGTCTATTTGTAAACCTCCTTGGCGTAGTACTCT
[0236] TCGTCGCTCCTCTCGCGCTCGCAGGCGGCCGCCCTCCGGCTCGCCTTCTCCTGGAGCAAGTCCCTGG
[0237] TGCTGTTGTAGATGGAAATCACCTCCGGGGGACTTCCTCGGGCTCAGGATAGTCTTCTGGGGGACT
[0238] GGTGAGCTTCAGCTTGCTCAGGATCTGCCCCGGATCGCCTCGATCCTCTTGCGCATGAACTGGTCC
[0239] ATATCGAGTGTGCTGCAGGTAGACAGGCTGAGCGCGACCGTGACCAGATGCAGGATCAGAAAAGCG
[0240] CTCAGCACACAGTAGTGCATTTTTTAAAAAAGTGGAAAAAAGTTGTTTTTAAAAAGTCAGAAATAAAAA
[0241] AAAAGAAATCAACAATTCTCAAAGTATAGATCAAG GAGAGTTGTTTGGTTTTTTTGTGTTGTTGTTTGT
[0242] TTTTGATGCGAAACTTTTGCAACAATCTAGTCAATGCCCAACAGAAAAACGTATCCTGCTTG
[0243] 人 TGF- β 3 的反义 m-RNA :
[0244] CAGGATGCCCCAAAAATATTTATTTATACAAAGATTTTGAGAGTAATATTCATACTTGTCTTTATACCTC
[0245] AGTCTATGCGTCTGGGGCCAAGTCACTGTGTGGCACATGTCGAGCTTCCCCGAATGCCTCACATGTT
[0246] GTCGCACCTGCTTCCAGGAACACCAAAATGAACACAGGGTCTTGGAGGGGAAGTGGGGGAAGAAGCC
[0247] ATAATGCCCCAACCTGCATGGAACCACAATCCAGAAATGTGCATCCTGACCTGGAAGGCGTCTAAC
[0248] CAAGTGTCCAAGGGGAAATATGATCGAGGGAGAGGTGAGAGGAGGGAGCCAGAGGCAGACAGGAG
[0249] AGGGTTGATTTCCACCCTTTCTTCTGCGTTCAGCATATCCAAAAGGCCCAATACAGTTGATGGGCCAG
[0250] GAACTGCATGACCTGGATTTTCTCCCTGTAGTGACCCACGATGTTAATTGATGTAGAGGACAGTTTGC
[0251] AAAAGTAATAGATTTGCCCTTAATCCCAGACAGTATGAGATACAATTCTGGGACTTTGTCTTCGTAAC
[0252] CTGTCTTTAAAAAAAAAAAAAAAAATGCTTGCTTGTATAACATAATCCAGATTCCTAGAGCAGATGTG
[0253] GTACAGCAATGAGCAAAATCCAACCTCAGATCTGAAGTGTCTCCAGTCTGGCCCTGACCCAGCCATTC
[0254] TCTGCCCTTCCTTCTCCCTTTAGGGTAGCCCAAAATCCCATTGCCACACAACATCTCAACTTACCATCCC
[0255] TTTCTCTATCCCCATCCCCTCTGTCTGCGTCACAGAAAGTCTGTGTGTTCTGAAGAGTTTACGCTTC
[0256] CTCTAACCAAAACCCACACTTTCTTTACCACCGTGATTCTCAGAGCCAGCAAGAAAGAAATGTTCCAAA
[0257] AGGAAACCTCCATCTCAGCCATTTGCCCGAGCCGAAGGTTGTGGGCTCCAGGCCCTCAGTGAGGT
[0258] TTGTTGCTTGTGTGTTTCCCGAGGAGCGGGCAGTCAGGCAGTGGTGGTTCTCTCTCCCCTCTCTCTG
[0259] TCGCACGTGGGGTCTCAGCTACATTTACAAGACTTCACCACCATGTTGGAGAGCTGCTCCACTTTGG

- [0260] GGGTCCTCCCAACATAGTACAGGATGGTCAGGGGCTCCAGGTCCTGGGGCACGCAGCAAGGCGAG
- [0261] GCAGATGCTTCAGGGTTCAGAGTGTGTACAGTCCCAGCACCGTGCTGTGGGTTGTGTCTGCACTGC
- [0262] GGAGGTATGGGCAAGGGCTGAGCAGAAGTTGGCATAGTAGCCCTTAGGTTTCATGGACCCACTTCC
- [0263] AGCCCAGATCCTGTGCGAAGTCAATGTAGAGGGGGCGCACACAGCAGTTCTCCTCCAAGTTGCGGA
- [0264] AGCAGTAATTGGTGTCCAAAGCCCGCTTCTTCTCTGACCCCCCTGGCCCGGTTGTGAGCCGGTG
- [0265] TGGGGGAATCATCATGAGGATTAGATGAGGGTGTGGTGATCCTTCTGCTTCTTGAGGCGCCCCAGA
- [0266] TCTCCACGGCCATGGTCATCCTCATTGTCCACGCCTTTGAATTTGATTTCCATCACCTCGTGAATGTTT
- [0267] TCCAGGATATCTCCATTGGGCTGAAAGGTGTGACATGGACAGTGAATGCTGATTTCTAGACCTAAGTT
- [0268] GGACTCTCTTCTCAACAGCCACTCACGCACAGTGTGAGTGACATCAAAGGACAGCCACTCGGCAGTG
- [0269] CCCCCTGTGGGCAGATTCTTGCCACCGATATAGCGCTGTTTGGCAATGTGCTCATCTGGCCGAAGGA
- [0270] TCTGGAAGAGCTCGATCCTCTGCTCATTCCGCTTAGAGCTGGGGTTGGGCACCCGCAAGACCCGGAA
- [0271] TTCTGCTCGGAATAGGTTGGTTCTATTTTTCTCCACTGAGGACACATTGAAGCGGAAAACCTTGAGG
- [0272] TAATTCCTTTAGGGCAGACAGCCAGTTCGTTGTGCTCCGCCAGCCCCTGATCATGTGCAATTTATGG
- [0273] ATTTCTTTGGCATAGTATTCCGACTCGGTGTTTTCTGGGTGCAGCCTTCTCCCTCTCCCCATGCATC
- [0274] TCCTCCAGCAGCTCCCGGGTGCTGTTGTAAAGGGCCAGGACCTGATAGGGGACGTGGGTTCATCACC
- [0275] GTTGGCTCAGGGGGGCTGGTGAGCCTGAGCTTGCTCAAGATCTGTCCCCTAATGGCTTCCACCCTCT
- [0276] TCTTCTTGATGTGGCCGAAGTCCAAGGTGGTGCAAGTGAGACAGAGAGAGGCTGACCGTGGCAAAGT
- [0277] TCAGCAGGGCCAGGACCACAGAGCCCTTTGCAAGTGATCTTCATGTGTGAGCTGGGAAGAGAGG
- [0278] CCAGGGGGACGGCAAGGCCTGGAGAGGAAGAGACCCCAGCAGACGTGCAGAAGGAGGGAGGAAA
- [0279] ACCAGGCGGCCTCCCCAGATCCCAAAGACTGAGGCTTGGCAAGAAGGTGCATGAACTCACTGCACT
- [0280] GCGAGAGCTTCAGGACTTCCAGGAAGCGCTGGCAACCCTGAGGACGAAGAAGCG GACTGTGTGCCT
- [0281] TGTAGCGCTGGGATTCTTGTCATGTGTCTAAACAGGTTTTGCTGG
- [0282] 人白介素 10 (IL-10) 的反义 m-RNA
- [0283] TCACCCTATGGAAACAGCTTAAAAACAGGTGAAAAATAAAATATTGAAAAAATTATAATATTGGGCT
- [0284] TCTTTCTAAATCGTTACAGAGAAGCTCAGTAAATAAATAGAAATGGGGTTGAGGTATCAGAGGTAA
- [0285] TAAATATTCTATAAGAGAGGTACAATAAGGTTTCTCAAGGGGCTGGGTGAGCTATCCCAGAGCCCCA
- [0286] GATCCGATTTTGGAGACCTCTAATTTATGTCTAGAGTCTATAGAGTCGCCACCTGATGTCTCAGTT
- [0287] TCGTATCTTCATTGTATGTAGGCTTCTATGTAGTTGATGAAGATGTCAAACCTCACTCATGGCTTTGTA
- [0288] GATGCCTTTCTCTTGAGCTTATTAAGGCATTCTTCACCTGCTCCACGGCCTTGCTCTTGTTTTTACA
- [0289] GGGAAGAAATCGATGACAGCGCCGTAGCCTCAGCCTGAGGGTCTTCAGGTTCTCCCCAGGGAGTT
- [0290] CACATGCGCCTTGATGTCTGGGTCTTGTTCTCAGCTTGGGGCATCACCTCCTTCCAGGTAACCTGG
- [0291] ATCATCTCAGACAAGGCTTGGCAACCCAGGTAACCTTAAAGTCCTCCAGCAAGGACTCCTTTAACAA
- [0292] CAAGTTGTCCAGCTGATCCTTCATTTGAAAGAAAGTCTTCACTCTGCTGAAGGCATCTCGGAGATCTC
- [0293] GAAGCATGTTAGGCAGGTTGCCTGGGAAGTGGGTGCAGCTGTTCTCAGACTGGGTGCCCTGGCCTG
- [0294] GGCTGGCCCTCACCCAGTCAGGAGGACCAGGCAACAGAGCAGTGCTGAGCTGTGCATGCCTTCTT
- [0295] TTGCAAGTCTGTCTTGTTGGTTTTGGTTTTGCAAGAGCAACCCCTGATGTGTAGACCTTCACCTCTCTG
- [0296] TCCCCCTTTTATATTGTAAGCTCAGGGAGGCCTCTTCATTCAATAAAAAGCCACAATCAAGGTTTCCC
- [0297] GGCACAGGATTTTTTCTGCTTAGAGCTCCTCCTTCTCTAACCTCTCTAATAAACTTAGTTTTCAATTTTT
- [0298] GCATCGTAAGCAAAAATGATTGGTTGAACATGAACCTCTGCATTTACAGCTATTTTTTAGGATGGGCTAC

31

- [0337] AGGCTCCTTCCTCCTGCCCCGGCTCACCGCCTCGGCTTGTCACATCTGCAAGTACGTTTCGTTTAACTCA
- [0338] AGCTGCCTCGCCTTGCAACGCGAGTCTGTGTTTTTGCAGGAACATTTACACGTCTGCGGATCTTGTAC
- [0339] AAACAAATGCTTTCTCCGCTCTGAGCAAGGCCACAGGGATTTTCTTGCTCTGCTCTATCTTTCTTTTG
- [0340] TCTGCATTACATTTGTTGTGCTGTAGGAAGCTCATCTCTCCTATGTGCTGGCCTTGGTGAGGTTTGA
- [0341] TCCGCATAATCTGCATGGTGTGTTGGACTCCTCAGTGGGCACACACTCCAGGCCCTCGTCATTGCA
- [0342] GCAGCCCCCGCATCGCATCAGGGGCACACAGGATGGCTTGAAGATGTACTCGATCTCATCAGGGTAC
- [0343] TCCTGGAAGATGTCCACCAGGGTCTCGATTGGATGGCAGTAGCTGCGCTGATAGACATCCATGAACT
- [0344] TCACCACTTCGTGATGATTCTGCCCTCCTCTTCTGCCATGGGTGCAGCCTGGGACCACTTGGCATG
- [0345] GTGGAGGTAGAGCAGCAAGGCGAGGCTCCAATGCACCCAAGACAGCAGAAAAGTTCATGGTTTCGGA
- [0346] GGCCCCACCGGGGCCGGGCCGGCTCGCGCCGGGCCGCCAGCACACTG
- [0347] 实施例 8
- [0348] TGF- β 抑制剂
- [0349] 抑制 TGF- β 的小分子
- [0350] GlaxoSmithKline 的 SB-431542T β RI 激酶抑制剂(Callahan 等人,2002 ;Laping 等人,2002 ;Inman 等人,2002)。
- [0351] Scios, Inc. 的 NPC30345T β RI 激酶抑制剂(Dumont & Arteaga 2003)。
- [0352] SD-093T β R-I 激酶抑制剂(Subramanian, G. 等人,2003)。
- [0353] Lilly, Inc. 的 LY364947T β RI 激酶抑制剂(Sawyer 等人,2003)。
- [0354] 核心蛋白聚糖(decorin),与活性 TGF- β 的各种形式结合的小硫酸软骨素-皮肤素蛋白聚糖(Border 等人,1992)。
- [0355] 抑制 TGF- β 的蛋白质
- [0356] 内皮糖蛋白(endoglin),TGF- β 结合的 95kDa 糖蛋白(Gougos 等人,1992)。
- [0357] 与 TGF- β 结合的抗体
- [0358] Genzyme/CAT 的 CAT-192 人化 TGF- β 1 mAB (Benigni 等人,2003)。
- [0359] Genzyme/CAT 的 CAT-152 人化 TGF- β 2mAB (Siriwardena 等人,2002)。
- [0360] Genzyme/CAT 的 1D 11TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3mAB (Ananth 等人,1999)。
- [0361] Genentech. 的 2G7TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3 单克隆 IgG2(Arteaga 等人,1993)。
- [0362] R&D 的抗 TGF- β 1、TGF- β 2 或 TGF- β 3 抗体
- [0363] 参见,例如目录 614R&D systems,McKinley Place NE,Minneapolis,MN USA 55413
- [0364] 家兔抗 TGF- β 2LAP : (Schlotzer-Schrehardt, U. 等人,2001)。
- [0365] 可溶性受体
- [0366] Biogen 的 sT β RII:Fc (RII/Fc hu IgG1 融合蛋白) (Muraoka 等人,2002 ; Rowland-Goldsmith 等人,2001)。
- [0367] sT β RII:Fc (Yang, Y. A. 等人,2002)。
- [0368] β 聚糖(重组可溶性 T β RIII) (Bandyopadhyay 等人,2002)。
- [0369] 实施例 9
- [0370] TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3 的氨基酸序列
- [0371] RXXR :成熟(活性)部分的切割部位(XX 可以是任何情况)
- [0372] ASPC :这个基序的 C 是将两个单体连接成功能二聚体的分子间胱氨酸桥的 C

- [0373] C C C :分子内半胱氨酸(cystein)桥(半胱氨酸结基序)
- [0374] TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3 的成熟蛋白含有从这个列表末端起的 112 个氨基酸
- [0375] TGF- β 1
- [0376] MPSSGLRLLLLLPLWLLVLTGRPAAGLSTCKTIDMELVKRKRIEATRGQILSKLRLASPPSQGEVPPGGL
- [0377] PEAVLALYNSTRDRVAGESAEPEPEPEADYYAKEVTRVLMVETHNEIYDKFKQSTHSIYMFNTSELREAV
- [0378] PEPVLLSRAELRLLRLKLKVEQHVELYQKYSNNSWRVLSNRLAPSDSPEWLSFDVTGVVRQWLSRGGEI
- [0379] EGFRLSAHCSCDSRDNTLQVDINGFTTGRRGDLATIHGMNRPFLLLMATPLERAQHLQSSRHRRALDTN
- [0380] YCFSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSKVLALYNQHNP GASA
- [0381] APCCVPQALEPLPIVYYVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS
- [0382] 优选的 TGF- β 1 的氨基酸序列
- [0383] 1) ALDTNYCFSSTEKNCCVRQL
- [0384] 2) YIDFRKDLGWKWIHEPKGYH
- [0385] 3) ANFCLGPCPYINSLDTQYSK
- [0386] 4) VLALYNQHNP GASAAPCCVP
- [0387] 5) QALEPLPIVYYVGRKPKVEQ
- [0388] 6) LSNMIVRSCKCS
- [0389] 7) TEKNCCVRQLYIDFRKDLGW
- [0390] 8) KNIHEPKGYHANFCLGPCPY
- [0391] 9) WSLDTQYSKVLALYNQHN
- [0392] 10) GASAAPCCVPQALEPLPIVY
- [0393] 11) YVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS
- [0394] 12) QYSKVLALYNQHNP GASAAPCCVPQALEPLPIVYYVGRKP
- [0395] 13) QYSKVLALYNQHNP GASAAPCCVPQALEPLPIVYYVGRKP
- [0396] I
- [0397] QYSKVLALYNQHNP GASAAPCCVPQALEPLPIVYYVGRKP
- [0398] (通过 AAPC 基序的胞嘧啶(Cytosins)处 s-s 桥偶联的 TGF- β 1 氨基酸序列 No. 12 的二聚体)
- [0399] 14) ALDTNYCFSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSKVLALYNQHNP GASAAPCCVPQALEPLPIVYYVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS
- [0400] 15) ALDTNYCFSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGW
- [0401] 16) KWIH EPKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSK
- [0402] 17) VLALYNQHNP GASAAPCCVPQALEPLPIVY
- [0403] 18) YVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS
- [0404] 19) CVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCL
- [0405] 20) GPCPYIWSLDTQYSKVLALYNQH NPGASAA
- [0406] 21) PCCVPQALEPLPIVYYVGRKPKVEQLSNMI
- [0407] TGF- β 2
- [0408] MHYCVLSAFLILHLVTVALSLSTCSTLMDQFMKRRIEATRGQILSKLKLTSPPEDYPEPEEVPPEVISIYNS
- [0409] TRDLLQEASRRRAACERERSDEEYAKEVYKIDMPFFPSENAIPPTFYRPFYFRIVRFDVSAMEKNASNL

- [0410] VKAEFRVFRQLQNPKEQRIELYQILKSKDLTSPTRQYIDSKVVKTRAEGEWLSFDVTDVHVEWLHHK
- [0411] DRNLGFKISLHCPCTFVPSNNYIIPNKSEELARFAGIDGTSTYTSQDQKTIKSTRKNSGKTPHLLML
- [0412] LPSYRLESQQTNRRKRALDAAYCFRNVQDNCCLRPLYIDFKRDLGWKWIHEPKGYNANFCAGACPYLWS
- [0413] SDTQHSRVLSLYNTINPEASASPCCVSQDLEPLTILYYIGKTPKIEQLSNMIVKSKCS
- [0414] 优选的 TGF- β 2 的氨基酸序列
- [0415] 1) ALDAAYCFRNVQDNCCLRPL
- [0416] 2) YIDFKRDLGNKWIHEPKGYN
- [0417] 3) ANFCAGACPYLWSSDTQHSR
- [0418] 4) VLSLYNTINPEASASPCCVS
- [0419] 5) QDLEPLTILYYIGKTPKIEQ
- [0420] 6) LSNMIVKSKCS
- [0421] 7) VQDNCCLRPLYIDFKRDLGW
- [0422] 8) KWIHEPKGYNANFCAGACPY
- [0423] 9) LWSSDTQHSRVLSLYNTINP
- [0424] 10) EASAS PCCVSQDLEPLTILY
- [0425] 11) YIGKTPKIEQLSNMIVKSKCS
- [0426] 12) QHSRVLSLYNTINPEASASPCCVSQDLEPLTILYYIGKTPK
- [0427] 13) QHSRVLSLYNTINPEASASPCCVSQDLEPLTILYYIGKTPK
- [0428] I
- [0429] QHSRVLSLYNTINPEASASPCCVSQDLEPLTILYYIGKTPK
- [0430] (通过 ASPC 基序的胞嘧啶处 s-s 桥偶联的 TGF- β 2 氨基酸序列 No. 12 的二聚体)
- [0431] 14) ALDAAYCFRNVQDNCCLRPLYIDFKRDLGNKWIHEPKGYNANFCAGACPYLWSSDTQHSRVLSLYNTINPEASASPCCVSQDLEPLTILYYIGKTPKIEQLSNMIVKSKCS
- [0432] 15) ALDAAYCFRNVQDNCCLRPLYIDFKRDLGW
- [0433] 16) KWIHEPKGYNANFCAGACPYLWSSDTQHSR
- [0434] 17) VLSLYNTINPEASASPCCVSQDLEPLTILY
- [0435] 18) YIGKTPKIEQLSNMIVKSKCS
- [0436] 19) CLRPLYIDFKRDLGWKWIHEPKGYNANFCA
- [0437] 20) GACPYLNSSDTQHSRVLSLYNTINPEASAS
- [0438] 21) PCCVSQDLEPLTILYYIGKTPKIEQLSNMI
- [0439] TGF- β 3
- [0440] MKMHLQRALVVLALLNFATVSLSLSTCTTLDGFIKKRVEAIRGQILSKLRLTSPPEPTVMTHVPYQVLA
- [0441] LYNSTRELLEEMHGEREEGCTQENTESEYYAKEIHK FDMIQGLAEHNEAVCPKGITSKVFRFNVSSVEK
- [0442] NRTNLFRAEFRVLRPNPSSKRNEQRIELFQILRPDEHIAKQRYIGGKNLPTRGTAEWLSFDVTDVREN
- [0443] LLRRESNLGLEISIHCPCHTFQPNGDILENIHEVMEIKFKGVDNEDDHGRGDLGRLKKQKDHHNPHLILM
- [0444] MIPPHRLDNPQGQGRKKRALDAAYCFRNVQDNCCLRPLYIDFKRDLGWKWIHEPKGYNANFCAGACP
- [0445] YLNSSDTQHSRVLSLYNTINPEASASPCCVSQDLEPLTILYYIGKTPKIEQLSNMIVKSKCS
- [0446] 优选的 TGF- β 3 的氨基酸序列
- [0447] 1) ALDTNYCFRNLEENCCVRPL

- [0448] 2) YIDFRQDLGWKWWHEPKGYY
[0449] 3) ANFCSGPCPYLRSADTTHTST
[0450] 4) VLGLYNTLNPEASASPCCVP
[0451] 5) QDLEPLTILYYVGRTPKVEQ
[0452] 6) LSMVVKSCKCS
[0453] 7NLEENCCVRPLYIDFRQDLG
[0454] 8WKWWHEPKGYYANFCSGPCP
[0455] 9) YLRSADTTHTSTVLGLYNTLN
[0456] 10) PEASASPCCVPQDLEPLTIL
[0457] 11) YYVGRTPKVEQLSNMVKSCKCS
[0458] 12) THSTVLGLYNTLNPEASASPCCVPQDLEPLTILYYVGRTPK
[0459] 13) THSTVLGLYNTLNPEASASPCCVPQDLEPLTILYYVGRTPK
[0460] I
[0461] THSTVLGLYNTLN PEASASPCCVPQDLEPLTILYYVGRTPK
[0462] (通过 ASPC 基序的胞嘧啶处 s-s 桥偶联的 TGF- β 3 氨基酸序列 No. 12 的二聚体)
[0463] 14) ALDAAYCFRNVQDNCCLRPLYIDFKRDLGWKWIHEPKGYNANFCAGACPYLWSSDTQHRSVLSLYN
[0464] TINPEASASPCCVSQDLEPLTILYYIGKTPKIEQLSNMIVKSCKCS
[0465] 15) ALDAAYCFRNVQDNCCLRPLYIDFKRDLGW
[0466] 16) KWIHEPKGYNANFCAGACPYLWSSDTQHRS
[0467] 17) VLSLYNTINPEASASPCCVSQDLEPLTILY
[0468] 18) YIGKTPKIEQLSNMIVKSCKCS
[0469] 19) CLRPLYIDFKRDLGWKWIHEPKGYNANFCA
[0470] 20) GACPYLWSSDTQHRSVLSLYNTINPEASAS
[0471] 21) PCCVSQDLEPLTILYYIGKTPKIEQLSNMI
[0472] 序列：
[0473]

	Seq. No.	Id.	序列	长度	No. int.	Bez. int.	
TGF- β 1	1		CGATAGTC TTGCAG	14	1		
	2		GTCGATAG TCTTGC	14	2		
	3		CTTGGACA GGATCT	14	3		
	4		CCAGGAAT TGTTGC	14	4		
	5		CCTCAATTT CCCCT	14	5		
	6		GATGTCCA CTTGCA	14	6		
	7		CTCCAAAT GTAGGG	14	7		
	8		ACCTTGCT GTA CTG	14	8		
	9		GTAGTACA CGATGG	14	9		
	10		CACGTAGT ACACGA	14	10		
	11		CATGTTGG ACAGCT	14	11		
	12		GCACGATC ATGTTG	14	12		
	13		TGTACTCT GCTTGAAC	16	13		

[0474]

	14	CTGATGTG TTGAAGAA CA	18	14		
	15	CTCTGATG TGTTGAAG	16	15		
	16	GGAAGTCA ATGTACAG	16	16		
	17	CATGTCGA TAGTCTTG CA	18	17		
	18	AGCTGAAG CAATAGTT GG	18	18		
	19	GTCATAGA TTTCGTTGT G	18	19		
	20	CTCCACTTT TAACTTGA G	18	20		
	21	TGCTGTATT TCTGGTAC A	18	21		
TGF- β 2	22	CACACAGT AGTGCA	14	1		
	23	GCACACAG TAGTGC	14	2		
	24	GCTTGCTC AGGATCTG C	17	3		
	25	TACTCTTCG TCGCT	14	4		

[0475]

26	CTTGGCGT AGTACT	14	5		
27	GTAAACCT CCTTGG	14	6		
28	GTCTATTTT GTAAACCT CC	19	7		
29	GCATGTCT ATTTTGTA ACC	20	8		
30	CGGCATGT CTATTTTGT A	18	9		
31	GGCATCAA GGTACC	14	10		
32	CTGTAGAA AGTGGG	14	11		
33	ACAATTCT GAAGTAGG GT	18	12		
34	TCACCAAAT TGGAAGCA T	18	13		
35	GCTTTCAC CAAATTGG AAGC	20	14		
36	CTGGCTTTT GGGT	14	15		
37	TCTGATATA GCTCAATC C	18	16		

[0476]

	38	TCCTAGTG GACTTTATA G	18	17		
	39	TTTTTCCTA GTGGACT	16	18		
	40	CAATTATCC TGCACATT C	19	19		
	41	GCAATTAT CCTGCACA	16	20		
	42	GCAGCAAT TATCCTGC	16	21		
	43	TGGCATTG TACCCT	14	22		
	44	TGTGCTGA GTGTCT	14	23		
	45	CCTGCTGT GCTGAGTG	16	24		
	46	CTTGGGTG TTTTGC	14	25		
	47	TTTAGCTG CATTTGCA AG	18	26		
	48	GCCACTTTT CCAAG	14	27		
TGF- β 3	49	TCGAGCTT CCCCCA	14	107	TGF- β 3-98- 1	
	50	CCCCGAGC CCAAGG	14	108	TGF- β 3-98- 2	
	51	CCCGACGA	13	109	TGF- β 3-98-	

[0477]

		GCCGG			3	
52		ACGCACCA AGGCGA	14	110	TGF-β3-98- 4	
53		CGGGTTGT CGAGCCC	15	111	TGF-β3-98- 5	
54		CGGCAGTG CCCCG	13	112	TGF-β3-98- 6	
55		CGCAATTC TGCTCG	14	113	TGF-β3-98- 7	
56		TTCGTTGT GCTCCC	14	114	TGF-β3-98- 8	
57		ATTCCGAC TCGGTG	14	115	TGF-β3-98- 9	
58		ACGTGCGT CATCACCG T	17	116	TGF-β3-98- 10	
59		CCAAGAAG CC	10	117	TGF-β3-98- 11	
60		CCTAATGC CTTCCA	14	118	TGF-β3-312	
61		TCAGCAGG GCCAGG	14	187	GF-β-3rwk- 1	
62		GCAAAGTT CAGCAGGG C	17	188	GF-β-3rwk- 2	
63		GGCAAAGT TCAGCAGG	16	189	GF-β-3rwk- 3	
64		GTGGCAAA GTTGAGCA GG	18	190	GF-β-3rwk- 4	

[0478]

65	GTGGCAAA GTTTCAG	14	191	GF-β-3rwk- 5
66	GACCGTGG CAAAGTTC AG	18	192	GF-β-3rwk- 6
67	AGAGAGGC TGACCGT	15	193	GF-β-3rwk- 7
68	GAGAGAGA GAGGCTGA C	17	194	GF-β-3rwk- 8
69	ACAGAGAG AGGCTGA	15	195	GF-β-3rwk- 9
70	GTGGACAG AGAGAGG	15	196	GF-β-3rwk- 10
71	CAACTGGA CAGAGAGA GG	18	197	GF-β-3rwk- 11
72	TCTTCTTGA TGTGGCC	16	198	GF-β-3rwk- 12
73	CCCTCTTCT TCTTGATG	17	199	GF-β-3rwk- 13
74	CACCCTCTT CTTCT	14	200	GF-β-3rwk- 14
75	ATGGATTT CTTTGGCA T	17	201	GF-β-3rwk- 15
76	GGATTTCTT TGGC	13	202	GF-β-3rwk- 16
77	AAGTTGGA CTCTCTTCT	18	203.	GF-β-3rwk- 17

[0479]

		C			
	78	TAAGTTGG ACTCTCTTC T	18	204.	GF-β-3rwk-18
PGE	79	TAGGAGTG GTTGAGGC	16	1539	前列腺素 Rec.EP3-1
	80	GTGTAGGA GTGGTTGA G	17	1540	前列腺素 Rec.EP3-2
	81	CTGTGTAG GAGTGG	14	1541	前列腺素 Rec.EP3-3
	82	CCCACATG CCTGTG	14	1542	前列腺素 Rec.EP3-4
	83	CGATGAAC AACGAG	14	1543	前列腺素 Rec.EP3-5
	84	CTGGCGAT GAACAACG	16	1544	前列腺素 Rec.EP3-6
	85	CGCTGGCG ATGAAC	14	1545	前列腺素 Rec.EP3-7
	86	GAGCTAGT CCCGTTG	15	1546	前列腺素 Rec.EP3-8
	87	GCGAAGAG CTAGTCC	15	1547	前列腺素 Rec.EP3-9
	88	CCAGTTAT GCGAAGAG C	17	1548	前列腺素 Rec.EP3-10
	89	CCCCAGTT ATGCGAAG	16	1549	前列腺素 Rec.EP3-11
VEGF	90	CGGCCGCG GTGTGT	14	119	VEGF-98-1

[0480]

91	CGGGAATG CTTCCGCC G	17	120	VEGF-98-2
92	CGGCTCAC CGCCTCGG C	17	121	VEGF-98-3
93	CACGTCTG CGGATC	14	122	VEGF-98-4
94	CCCCGCAT CGCATCAG GG	18	123	VEGF-98-5
95	CGCCTTGC AACGCG	14	124	VEGF-98-6
96	CCGACCGG GGCCGG	14	125	VEGF-98-7
97	GTTCATGG TTTCGG	14	126	VEGF-49
98	GCAGAAAG TTCATGG	15	127	VEGF-55
99	GCTGATAG ACATCC	14	128	VEGF-188
100	GCGCTGAT AGACAT	14	129	VEGF-190
101	GTAGCTGC GCTGATAG	16	130	VEGF-194
102	CTCGATCT CATCAG	14	131	VEGF-253
103	ATGTACTC GATCTCAT C	17	132	VEGF-255

[0481]

104	GAAGATGT ACTCGATC	16	133	VEGF-260
105	CTTGAAGA TGTACTCG	16	134	VEGF-263
106	GCATCGCA TCAGGG	14	135	VEGF-292
107	CCGCATCG CATCAG	14	136	VEGF-294
108	CATTTGTTG TGCTGTAG G	18	137	VEGF-422
109	GGTCTGCA TTCACATT G	18	138	VEGF-434
110	CTTTGGTCT GCATTC	15	139	VEGF-441
111	CTTTCTTTG GTCTGC	15	140	VEGF-445
112	GCTCTATCT TTCTTTGG	17	141	VEGF-450
113	GTCTTGCT CTATCTTTC	17	142	VEGF-455
114	CTTGTCTTG CTCTATC	16	143	VEGF-459
115	CATCTGCA AGTACGTT CG	18	144	VEGF-596
116	CACATCTG CAAGTACG TT	18	145	VEGF-598

[0482]

	117	GTCACATC TGCAAGTA CG	18	146	VEGF-600	
	118	CATCTGCA AGTACG	14	147	VEGF-600- 2	
	119	CACATCTG CAAGTAC	15	148	VEGF-601	
	120	GTCACATC TGCAAG	14	149	VEGF-604	
	121	CTTGTCAC ATCTGC	14	150	VEGF-607	
	122	GGCTTGTC ACATCTGC	16	151	VEGF-607- 2	
	123	CTCGGCTT GTCACATC	16	152	VEGF-610	
	124	CTCCTTCCT CCTGC	14	153	VEGF-638	
	125	GCTTGAAG ATGTACCT CG	16	154	VEGF-766	
	126	CGTTGCTC TCCGACG	15	155	VEGF-r- 1062	
IL-10	127	GTAAAACT GGATCATC TC	16	156	U16720	
		CTTCTTTTG CAAGTCTG				
	128	T	18			
		TGAGCTGT				
	129	GCATGCCT	18			

[0483]

		TC			
		AGTCAGGA			
	130	GGACCAG	15		
		TGGGTGCC			
	131	CTGGCCT	15		
		CATGTTAG			
	132	GCAGGTT	15		
		AGGCATCT			
		CGGAGATC			
	133	T	17		
		AAAGTCTT			
	134	CACTCTGC	16		
		AACAAGTT			
		GTCCAGCT			
	135	G	17		
		CATCACCT			
	136	CCTCCAG	15		
		GGGTCTTC			
		AGGTCTC			
	137	CC	18		
		CACGGCCT			
		TGCTCTTGT			
	138	T	18		
		TTATTAAAG			
	139	GCATTCTTC	18		
		AAGATGTC			
		AAACTCACT			
	140	C	18		
		GTAGTTGA			
	141	TGAAGATG	18		

[0484]

		TC			
		GATTTTGG			
	142	AGACCTCT	16		
		TCAGCTAT			
	143	CCCAGAGC	16		
		GGCTGGGT			
	144	CAGCTAT	15		
		AAATCGTT			
		CACAGAGA			
	145	AG	18		
		TCTTTCTAA			
		ATCGTTCA			
	146	C	18		

a

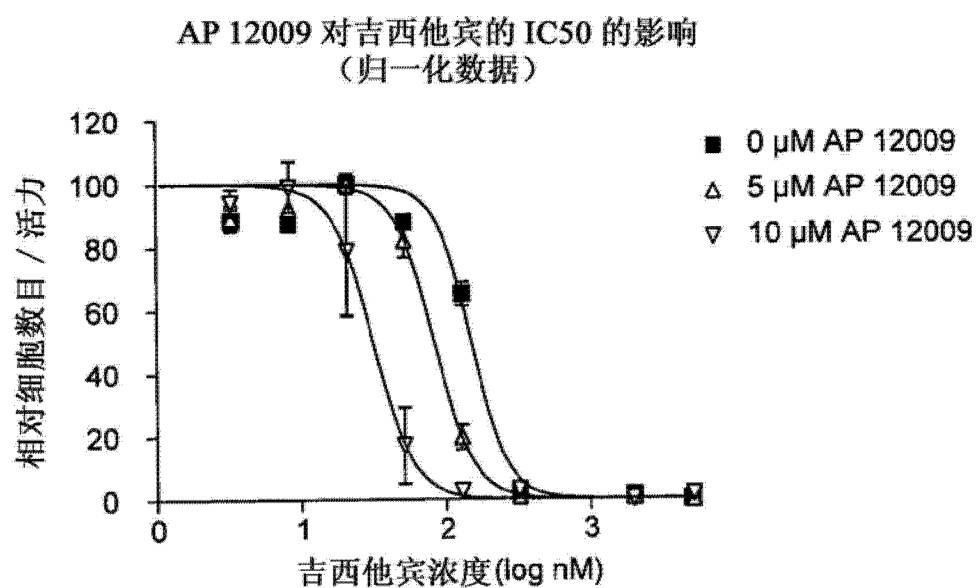


图 1

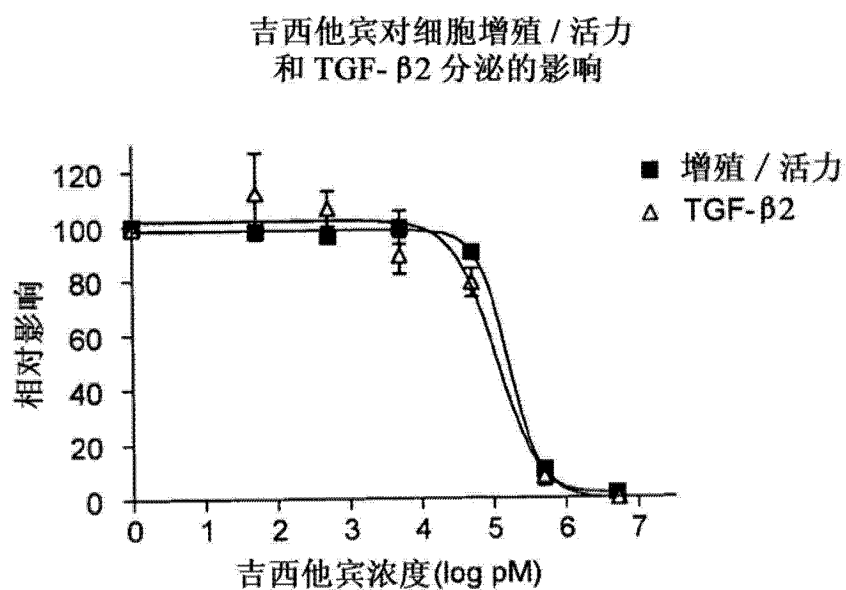


图 2

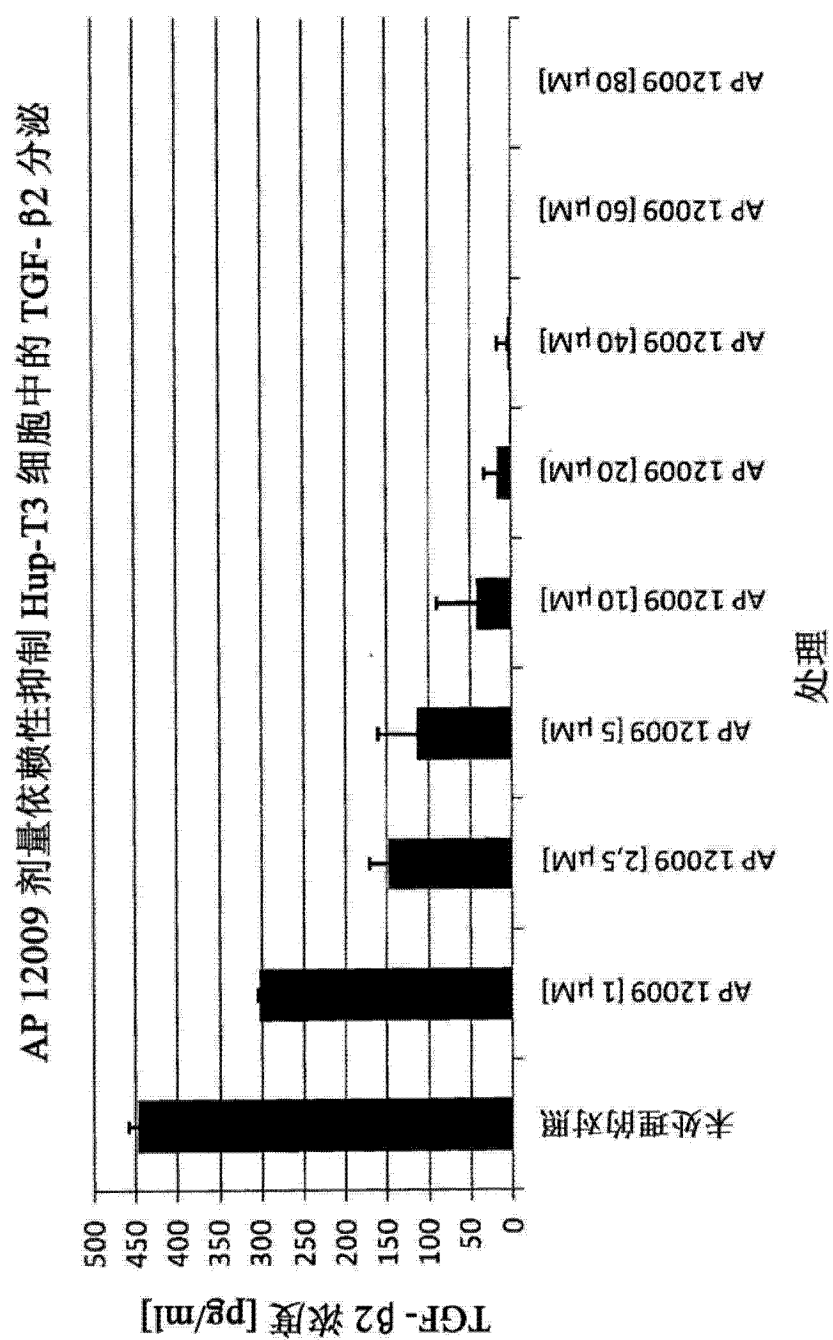


图 3

与吉西他宾组合的 AP 12009 对 TGF- β 2 的影响
(非归一化数据)

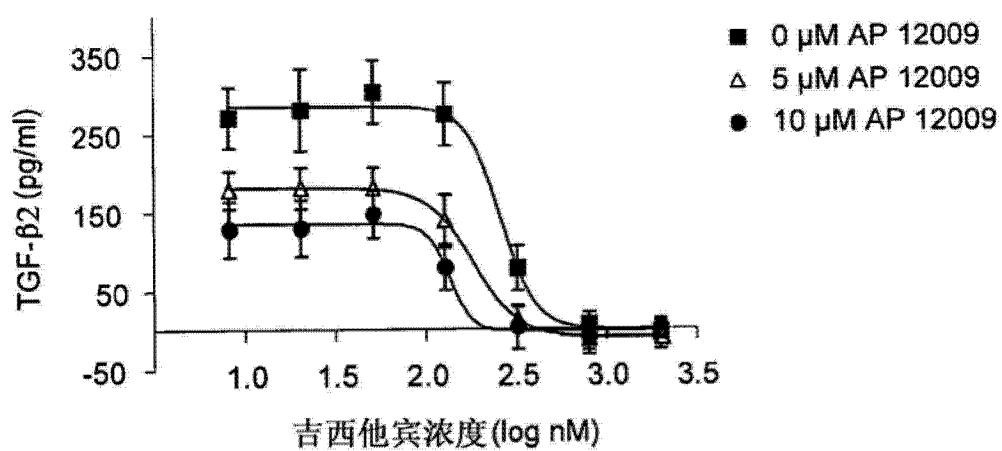


图 4

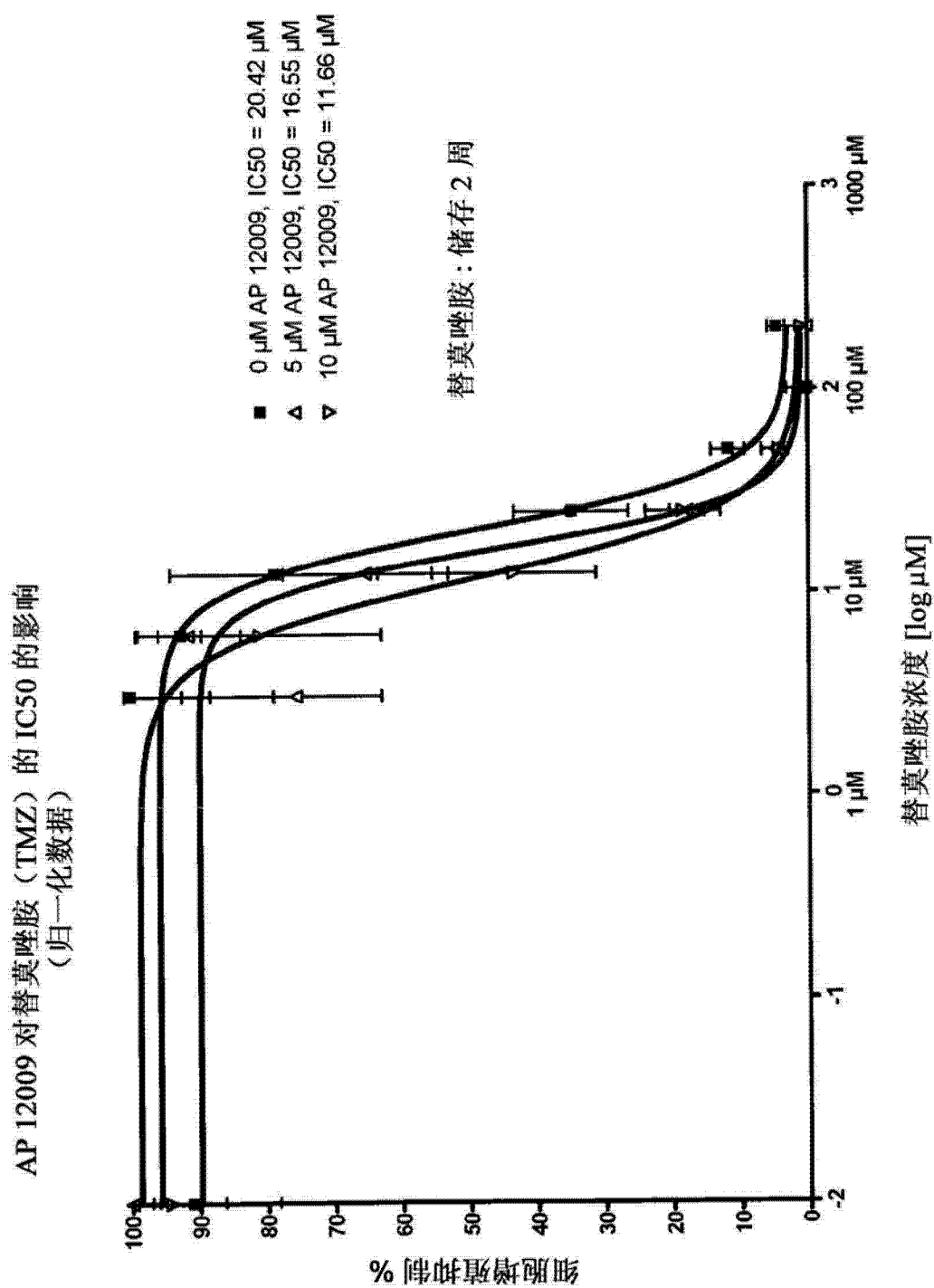


图 5

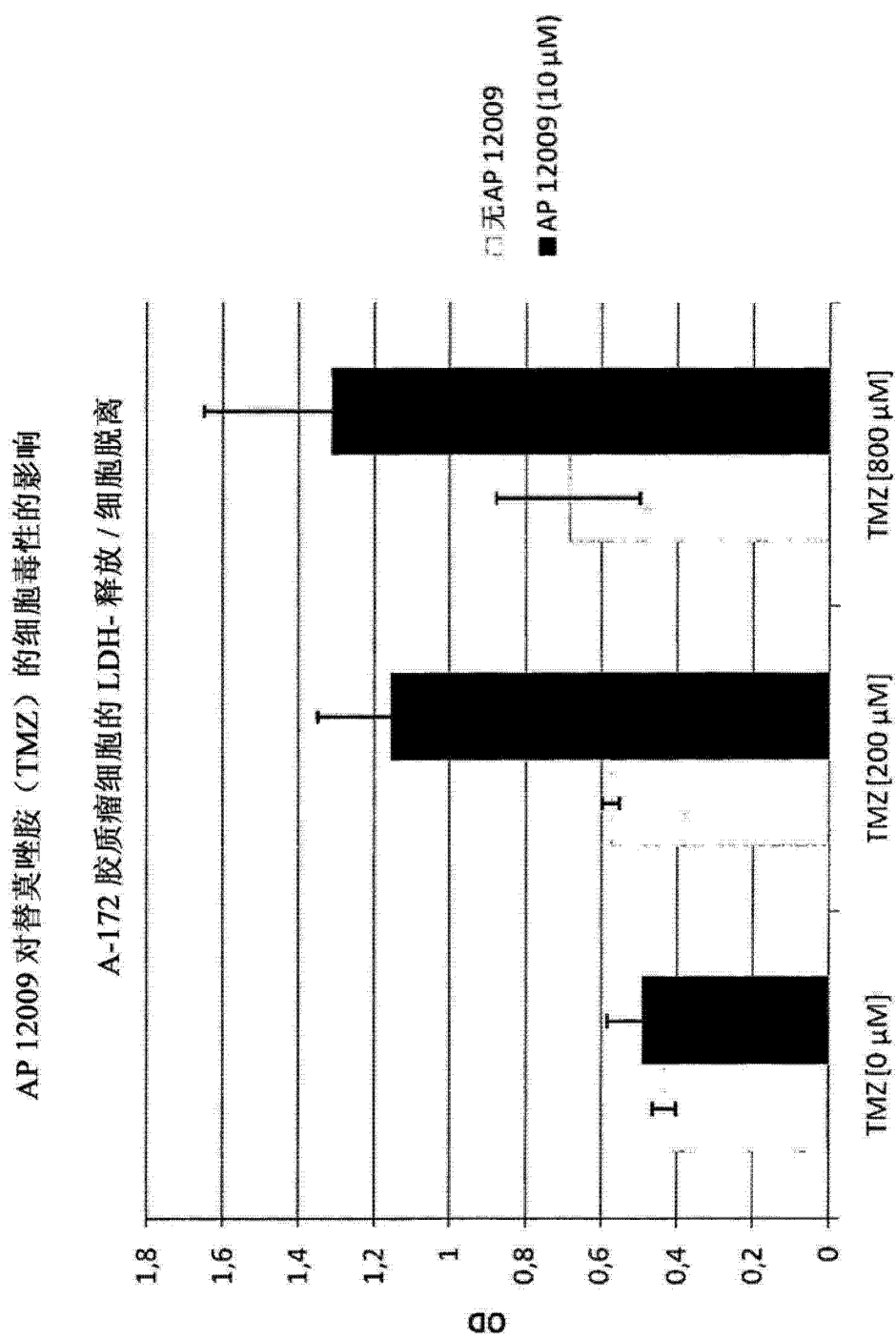


图 6