



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107281464 A

(43)申请公布日 2017.10.24

(21)申请号 201710540644.3

A61K 36/287(2006.01)

(22)申请日 2017.07.05

(71)申请人 广州中医药大学

地址 510006 广东省广州市番禺区大学城  
外环东路232号

(72)发明人 黎玉翠 赖小平 苏子仁 陈建南  
聂娟 卓建仪

(74)专利代理机构 广州市天河庐阳专利事务所  
(普通合伙) 44244

代理人 胡济元 张祖华

(51)Int.Cl.

A61K 38/14(2006.01)

A61K 9/08(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

A61K 49/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书8页 附图4页

(54)发明名称

一种治疗肿瘤的药物组合物

(57)摘要

本发明涉及一种治疗肿瘤的药物组合物,该药物组合物由有效成分和医学上可接受的辅料组成,其特征在于,所述的有效成分由以下重量百分比的野菊花超临界二氧化碳提取物和博来霉素组成:野菊花超临界二氧化碳提取物97.75%~98.46%,博来霉素1.54%~2.25%。本发明所述的药物组合物与单独使用博来霉素比较,既能减轻腹水瘤小鼠的肺纤维化,又能延长荷瘤小鼠生存时间,治疗肿瘤的效果显著。

1. 一种治疗肿瘤的药物组合物,该药物组合物由有效成分和医学上可接受的辅料组成,其特征在于,所述的有效成分由以下重量百分比的野菊花超临界二氧化碳提取物和博来霉素组成:野菊花超临界二氧化碳提取物97.75%-98.46%,博来霉素1.54%-2.25%。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于所述的药物组合物为注射剂。

3. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其特征在于所述的药物组合物由以下方法制备获得:

(1) 取野菊花干燥至恒重,装入超临界萃取釜,以体积浓度为95%的乙醇为夹带剂,控制二氧化碳的流量为30kg/h,在压力为25MPa,温度为45℃的条件下萃取3h,然后将获得的萃取液减压蒸馏去除溶剂并真空干燥至恒重,即得所述的野菊花超临界二氧化碳萃取物。

(2) 取野菊花超临界二氧化碳萃取物加入博来霉素和注射剂所需的辅料即得。

## 一种治疗肿瘤的药物组合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及医用配种品,具体涉及菊科植物的未确定结构与含有糖基的肽制成的抗肿瘤药物。

### 背景技术

[0002] 肿瘤是人体器官组织的细胞在外来或内在有害因素的长期作用下所产生的一种以细胞过度增殖为主要特点的新生物。这种新生物与受累器官的生理需要无关,不按正常器官的规律生长,丧失正常细胞的功能,破坏了原来器官结构,有的可以转移到其它部位,危及生命。学界一般将肿瘤分为良性和恶性两大类。肿瘤组织无论在细胞形态和组织结构上,都与其发源的正常组织有不同程度的差异,这种差异称为异型性。良性肿瘤细胞的异型性不明显,一般与其来源组织相似;恶性肿瘤常具有明显的异型性。我国肿瘤病例数相当庞大,有资料显示我国肿瘤比例占全世界病例数的55%。目前治疗肿瘤的方法主要有放射线治疗、射波刀治疗、化学治疗、空气负离子自然疗法、中医疗法、肿瘤生物治疗等。

[0003] 化疗是目前最常用的治疗肿瘤的方式,博来霉素(Bleomycin,以下简称BLM)是一种比较常见的临床化疗药物。BLM,一种比较常见的广谱抗肿瘤药物,其对鳞癌,包括头颈部、皮肤、食道、肺、宫颈和甲状腺等癌肿以及恶性淋巴瘤等有效。目前的研究发现BLM作为临床抗肿瘤药物最大的优势是,其在抗肿瘤的同时没有明显的骨髓抑制作用,同时对机体的免疫功能也没有明显抑制作用。然而,同大多数化疗药物一样,BLM也有不容忽视的副作用:长期使用BLM会导致肺炎样症状及肺纤维化症状。目前大多数的化疗药物都有不同程度的骨髓抑制及免疫抑制副作用,所以作为没有这两项缺点的化疗药物BLM在临床应用上还是很有前景的。但现在还没有能降低博来霉素肺纤维化这一毒副作用的技术手段和有效药物。因此寻找一种能治疗肿瘤的同时降低BLM引起的副作用的药物是很急迫的。

[0004] 野菊花为菊科菊属多年草本植物野菊(*Chrysanthemum indicum* L.)的干燥头状花序,性味苦、辛,微寒,归肝、心经。野菊花主要含有挥发油类成分、萜类成分、酚酸类成分、黄酮类成分及其他成分。现代药理研究表明:野菊花具有抗菌抗病毒、抗炎和增强免疫、保护心血管系统、降血压、抗肿瘤、抗衰老、保肝和肺保护等药理作用。目前野菊花超临界二氧化碳萃取物抗炎作用较为突出。

[0005] 公开号为CN 106133162A的专利申请野菊花水煎得到的浸膏具有抑制肿瘤新生血管生成的活性(见其说明书第[0047]~[0053]段)的活性。现有技术中还有野菊花抗炎有效部位不仅能提高淋巴细胞产生抗体水平,还能使T细胞活化以及野菊花具有逆转肿瘤多药耐药性的报导,但尚未见野菊花对博来霉素治疗肿瘤活性有增效减毒作用的相关报导。

### 发明内容

[0006] 本发明所要解决的技术问题是提供一种治疗肿瘤的药物组合物,该药物组合物具有抗肿瘤效果显著的优点。

[0007] 本发明解决上述问题的技术方案如下:

[0008] 一种治疗肿瘤的药物组合物,该药物组合物由有效成分和医学上可接受的辅料组成,其中所述的有效成分由以下重量百分含量的组分组成:野菊花超临界二氧化碳萃取物(以下简称为CI<sub>SCFE</sub>) 97.75%~98.46%,博来霉素(以下简称为BLM) 1.54%~2.25%。

[0009] 上述药物组合物中,所述的有效成分的最佳配比为:BLM:CI<sub>SCFE</sub>=1:48重量比。

[0010] 本发明所述的药物组合物是注射剂。

[0011] 所述的药物组合物的制备方法由以下步骤组成:

[0012] (1) 取野菊花干燥至恒重,装入超临界萃取釜,以体积浓度为95%的乙醇为夹带剂,控制二氧化碳的流量为30kg/h,在压力为25MPa,温度为45℃的条件下萃取3h,然后将获得的萃取液减压蒸馏去除溶剂并真空干燥至恒重,即得所述的野菊花超临界二氧化碳萃取物。

[0013] (2) 取野菊花超临界二氧化碳萃取物加入博来霉素和注射剂所需的辅料即得。

[0014] 药效实验结果表明,本发明所述的药物组合物较单独使用BLM既能减轻腹水瘤小鼠的肺纤维化,又能延长荷瘤小鼠生存时间,治疗肿瘤的效果显著。

[0015] 以下通过药效实验来验证本发明药物组合物的有益效果。

[0016] 一、该药物组合物的抗肿瘤作用实验

[0017] 1、本发明药物组合物对小鼠生存时间的影响

[0018] 1.1实验材料

[0019] H<sub>22</sub>细胞(购买于美国Type细胞库),RPMI1640培养基、胎牛血清、青霉素及链霉素(购买于美国Gibco公司),SPF级昆明(KM)小鼠18~22g(购买于广州市广州中医药大学实验动物中心),野菊花(购买于广州清平药材市场,批号:20120903),吐温80(购买于天津大茂化学试剂厂),BLM(购买于浙江省海正公司),NU2600E型二氧化碳培养箱(美国Precision公司)。

[0020] 1.2实验分组

[0021] 取SPF级雄性KM小鼠90只,采用H<sub>22</sub>细胞( $2 \times 10^6$  cells/ml)给小鼠腹腔注射法造腹水瘤模型。18~22g,随机分为正常对照组、模型对照组、BLM单独给药对照组、CI<sub>SCFE</sub>低剂量对照组(CI<sub>SCFE</sub>-L)、CI<sub>SCFE</sub>中剂量对照组(CI<sub>SCFE</sub>-M)、CI<sub>SCFE</sub>高剂量对照组(CI<sub>SCFE</sub>-H)、CI<sub>SCFE</sub>-L+BLM药物组合物组、CI<sub>SCFE</sub>-M+BLM药物组合物组、CI<sub>SCFE</sub>-H+BLM药物组合物组。

[0022] 1.3实验药物及相关溶液配置

[0023] 实验药物:正常对照组和模型对照组给予生理盐水,BLM单独给药对照组给予BLM溶液,CI<sub>SCFE</sub>单独给药对照组给予CI<sub>SCFE</sub>溶液,药物组合物实验组给予实施例1所述的注射剂。

[0024] CI<sub>SCFE</sub>:取野菊花干燥至恒重,装入超临界萃取釜,以体积浓度为95%的乙醇为夹带剂,控制二氧化碳的流量为30kg/h,在压力为25MPa,温度为45℃的条件下萃取3h,然后将获得的萃取液减压蒸馏去除溶剂并真空干燥至恒重,即得所述的野菊花超临界二氧化碳萃取物。

[0025] CI<sub>SCFE</sub>溶液:将CI<sub>SCFE</sub>用吐温80溶解,配成浓度依次为CI<sub>SCFE</sub>-L:240mg/kg、CI<sub>SCFE</sub>-M:360mg/kg、CI<sub>SCFE</sub>-H:480mg/kg的溶液。

[0026] BLM溶液:用生理盐水配制BLM溶液,浓度为7.5mg/kg。

[0027] CI<sub>SCFE</sub>与BLM作为有效成分的药物组合物:按照实施例1的方法配置浓度为以下CI<sub>SCFE</sub>-L+BLM(CI<sub>SCFE</sub>-L:240mg/kg,BLM:7.5mg/kg)、CI<sub>SCFE</sub>-M+BLM(CI<sub>SCFE</sub>-M:360mg/kg,BLM:

7.5mg/kg)、CI<sub>SCFE</sub>-H+BLM (CI<sub>SCFE</sub>-H:480mg/kg, BLM:7.5mg/kg) 的注射溶液。

[0028] 1.4实验方法

[0029] 将小鼠适应性饲养2天后,从第3天开始以0.1ml/10g剂量给药,BLM单独给药对照组腹腔注射BLM溶液,CI<sub>SCFE</sub>-L、CI<sub>SCFE</sub>-M、CI<sub>SCFE</sub>-H单独给药对照组分别灌胃CI<sub>SCFE</sub>溶液,CI<sub>SCFE</sub>-L+BLM、CI<sub>SCFE</sub>-M+BLM、CI<sub>SCFE</sub>-H+BLM药物组合物组分别腹腔注射药物组合物溶液(有效药物浓度依次为CI<sub>SCFE</sub>-L:240mg/kg, BLM:7.5mg/kg; CI<sub>SCFE</sub>-M:360mg/kg, BLM:7.5mg/kg; CI<sub>SCFE</sub>-H:480mg/kg, BLM:7.5mg/kg),正常对照组和模型对照组腹腔注射生理盐水。连续给药7天,第8天开始所有小鼠均让其自由进食进水,直至死亡,计算存活率,画出生存曲线图,同时记录不同给药方式及不同给药量小鼠存活天数,对各组数据进行析因方差分析来确定BLM与CI<sub>SCFE</sub>之间是否有协同作用。

[0030] 1.5统计方法

[0031] 所有数据采用SPSS 20.0for Windows统计分析软件进行统计学处理,各组间差异比较用方差分析,以P<0.05为差异有显著性。

[0032] 1.6实验结果

[0033] 1.6.1生存分析

[0034] 结果表明CI<sub>SCFE</sub>单独给药组与模型组比较没有延长荷瘤小鼠生存时间(P>0.05),即没有抗肿瘤作用;BLM单独给药组与模型对照组相比,能明显延长小鼠生存时间,即有明显的抗肿瘤作用;与BLM单独组比较,CI<sub>SCFE</sub>-M+BLM、CI<sub>SCFE</sub>-H+BLM药物组合物组小鼠生存时间更长(P<0.05)。即CI<sub>SCFE</sub>-M、CI<sub>SCFE</sub>-H与BLM组成的药物组合物组能够有明显的抗肿瘤作用,且与BLM单独给药对照组相比抗肿瘤作用效果更强。见图1。

[0035] 2、本发明药物组合物协同增效作用的研究

[0036] 为证明BLM与CI<sub>SCFE</sub>之间存在协同作用,本实验采取了统计学中的析因设计,并采用SPSS 20.0for Windows统计分析软件进行了相关的统计学分析。

[0037] 具体设计如下:

[0038] 两因素(其中一个因素是2水平,另一个因素是3水平):BLM剂量(0mg/kg、7.5mg/kg),CI<sub>SCFE</sub>剂量(0mg/kg、240mg/kg、480mg/kg),交叉全面组合,各实验方案重复独立3次。

[0039] 观察指标(因变量):小鼠存活天数

[0040] 本实验分别记录了模型组(即CI<sub>SCFE</sub>剂量为0mg/kg, BLM剂量为0mg/kg)小鼠存活天数(10天、9天、11天),BLM单独给药组(即CI<sub>SCFE</sub>剂量为0mg/kg, BLM剂量为7.5mg/kg)小鼠存活天数(21天、21天、22天),CI<sub>SCFE</sub>-L(即CI<sub>SCFE</sub>剂量为240mg/kg, BLM剂量为0mg/kg)、CI<sub>SCFE</sub>-H(即CI<sub>SCFE</sub>剂量为480mg/kg, BLM剂量为0mg/kg)单独给药组小鼠存活天数(10天、12天、10天; 11天、11天、10天),BLM+CI<sub>SCFE</sub>-M(BLM:7.5mg/kg; CI<sub>SCFE</sub>-M:240mg/kg)、BLM+CI<sub>SCFE</sub>-H(BLM:7.5mg/kg; CI<sub>SCFE</sub>-H:480mg/kg)药物组合物组小鼠存活天数(25天、25天、24天; 30天、31天、30天)。

[0041] 将记录结果整理如下表所示:

[0042] 表1两种药物联合应用对小鼠存活天数影响表

BLM 剂量		重复次数	野菊花提取物剂量		
			0mg/kg	240mg/kg	480mg/kg
[0043]	0mg/kg	1	10	10	11
		2	9	12	11
		3	11	10	10
	7.5mg/kg	1	21	25	30
		2	21	25	31
		3	22	24	30

[0044] (1) 析因设计方差分析

[0045] 对表1数据进行各因素的主效应及交互效应统计学分析,结果如表2、表3和图2所示, $P < 0.05$ ,差异具有统计学意义,说明BLM与CI<sub>SCFE</sub>存在交互作用。

[0046] 表2各因素交互效应分析

[0047]	BLM 给药量 (mg/kg)	CI <sub>SCFE</sub> 给药量 (mg/kg)	均值	标准误差	95%置信区间	
					下限	上限
		0	10.000	0.451	9.017	10.983
[0048]	0	240	10.667	0.451	9.683	11.650
		480	10.667	0.451	9.683	11.650
		0	21.333	0.451	20.350	22.317
	7.5	240	24.667	0.451	23.683	25.650
		480	30.333	0.451	29.350	31.317

[0049] 表3各因素主效应的检验

	源	III型平方和	df	均方	F	Sig
	校正模型	1137.611	5	227.522	372.300	0.000
	截距	5796.056	1	5796.056	9484.455	0.000
	BLM 给药量	1012.500	1	1012.500	1656.818	0.000
[0050]	CI <sub>SCFE</sub> 给药量	70.778	2	35.389	57.909	0.000
	BLM 给药量*CI <sub>SCFE</sub> 给药量	54.333	2	27.167	44.455	0.000
	误差	7.333	12	0.611		
	总计	6941.000	18			
	校正的总计	1144.944	17			

[0051] (2) 进行析因设计交互作用直观分析,分析得结果如表4所示,

[0052] 表4BLM与CI<sub>SCFE</sub>交互作用

[0053]

		CI <sub>SCFE</sub> 剂量			
BLM 剂量	0mg/kg	240mg/kg	480mg/kg	合计	
0mg/kg	10	10.667	10.667	31.334	
7.5mg/kg	21.333	24.667	30.333	76.333	
合计	31.333	35.334	41	107.667	

[0054] 由数据可知BLM (7.5mg/kg) 单独给药效应=21.333-10=11.333

[0055] CI<sub>SCFE</sub> (240mg/kg) 单独给药效应=10.667-10=0.667

[0056] BLM (7.5mg/kg) 与CI<sub>SCFE</sub> (240mg/kg) 共同效应=24.667-10=14.667

[0057] CI<sub>SCFE</sub> (480mg/kg) 单独给药效应=10.667-10=0.667

[0058] BLM (7.5mg/kg) 与CI<sub>SCFE</sub> (480mg/kg) 共同效应=30.333-10=20.333

[0059] 由上面计算结果可知14.667>0.667+11.333;20.333>0.667+11.333,即BLM与CI<sub>SCFE</sub>之间的共同效应大于两药单独给药的效应,说明BLM与CI<sub>SCFE</sub>存在协同增效作用。

[0060] 3、本发明药物组合物对小鼠腹水细胞凋亡率的影响

[0061] 3.1实验材料

[0062] H<sub>22</sub>细胞(购买于美国Type细胞库),RPMI1640培养基、胎牛血清、青霉素及链霉素(购买于美野菊花(购买于广州清平药材市场,批号:20120903),吐温80(购买于天津大国Gibco公司),SPF级KM小鼠18-22g(购买于广州市广州中医药大学实验动物中心),野菊花(购买于广州清平药材市场,批号:20120903),BLM(购买于浙江省海正公司),细胞凋亡试剂检测盒(购买于南京Keygen生物试剂公司),NU2600E型二氧化碳培养箱(购买与美国Precision公司),3K18低温高速离心机(购买与美国Sigma公司产品),匀浆器(购买与上海

实验仪器厂),Panasonic-80℃冰箱(购买与广州科鹏科学仪器有限公司)。

### [0063] 3.2实验分组

[0064] 50只造模(用 $2 \times 10^6$  cells/ml的H<sub>22</sub>细胞给小鼠腹腔注射造腹水瘤模型)后的KM小鼠随机分为空白对照组、模型对照组、BLM单独给药对照组、CI<sub>SCFE</sub>-M+BLM、CI<sub>SCFE</sub>-H+BLM药物组合物组、CI<sub>SCFE</sub>-M、CI<sub>SCFE</sub>-H单独给药对照组,每组10只小鼠。

### [0065] 3.3实验方法

[0066] 各小鼠按0.1ml/10g剂量给予药物。BLM单独给药对照组腹腔注射BLM溶液(7.5mg/kg),CI<sub>SCFE</sub>-M+BLM药物组合物组腹腔注射给予药物组合物溶液(CI<sub>SCFE</sub>-M:360mg/kg,CI<sub>SCFE</sub>-H:480mg/kg,BLM:7.5mg/kg),CI<sub>SCFE</sub>-M、CI<sub>SCFE</sub>-H单独给药对照组灌胃给予CI<sub>SCFE</sub>溶液(360mg/kg、480mg/kg),对照组与模型组腹腔注射给予生理盐水。连续给药7天,每天测量小鼠体重、腹围直径,第8天处死小鼠,抽取腹水测量体积后,腹水储存在-80℃冰箱备用,及时剖取肺组织,储存在-80℃冰箱备用。

### [0067] 腹水细胞凋亡率分析

[0068] 取部分腹水离心(3000rpm,3min),然后用冷PBS洗两遍,用PBS调整细胞浓度至 $1 \times 10^6$  cells/ml,然后按照凋亡试剂盒说明书操作后立即用流式细胞仪分析。

### [0069] 3.4统计方法

[0070] 所有数据采用SPSS 20.0for Windows统计分析软件进行统计学处理,各组间差异比较用方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

### [0071] 3.5实验结果

#### [0072] 3.5.1对小鼠体重、腹围直径、腹水体积影响

[0073] 模型组小鼠的体重、腹围直径及腹水体积的变化与对照组相比增长快( $P < 0.05$ );与模型组相比,CI<sub>SCFE</sub>-M+BLM、CI<sub>SCFE</sub>-H+BLM药物组合物组小鼠的体重,腹围直径和小鼠腹水体积变化较小( $P < 0.05$ );且药物组合物组小鼠活力大、状态良好。此外CI<sub>SCFE</sub>-M、CI<sub>SCFE</sub>-H单独给药对照组与模型组之间的体重和腹围直径、腹水体积无明显差异( $P > 0.05$ )。见图3。

#### [0074] 3.5.2对腹水细胞凋亡率影响

[0075] BLM单独处理组和BLM+CI<sub>SCFE</sub>-M药物组合物组细胞凋亡率明显升高,与模型组相比(均 $P < 0.05$ );BLM+CI<sub>SCFE</sub>-M药物组合物组细胞凋亡率明显增加,与BLM单独相比( $P < 0.05$ );结果表明CI<sub>SCFE</sub>-M+BLM药物组合物组能显著增加H<sub>22</sub>腹水细胞的凋亡率。见图4。

## [0076] 二、本发明药物组合物减轻BLM诱导的肺纤维化实验

### [0077] 1、实验材料与仪器

[0078] 福尔马林溶液(购买与洛阳吴化试剂公司),苏木精—伊红染液(南昌雨露实验器材有限公司),PM-30倒置显微镜—计算机图像分析系统(日本Olympus公司)。

[0079] 2、实验分组、实验用药同实验一的抗肿瘤作用实验中的2.2,2.3。

### [0080] 3、实验方法

[0081] 所用腹水、肺组织来自于药物组合物抗肿瘤作用实验中的2.4中储存在-80℃冰箱中的腹水与肺组织。

### [0082] 对肺纤维化程度的影响

[0083] 将肺组织用10%中性福尔马林溶液固定后嵌入石蜡包埋,切成5 $\mu$ m厚的薄片后用苏木精—伊红(HE)染色,做组织病理学检查。根据马松三色染色法判断肺组织炎症和胶原



沉积。肺损伤由0级(正常)至4级(重度)依次为充血、水肿、间质炎症和炎性细胞浸润四种,依次给每个肺组织的肺损伤程度评分,根据肺组织损伤程度判断CI<sub>SCFE</sub>-M+BLM是否有肺保护作用。

[0084] 4、统计分析

[0085] 所有数据采用SPSS 23.0for Windows统计分析软件进行统计学处理,各组间差异比较用方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有显著性。

[0086] 5、实验结果

[0087] 对肺纤维化程度的影响

[0088] 见图5,对照组小鼠肺组织正常结构中无炎症或胶原沉积(图5A,F)。与对照组相比,模型组(图5B,G)和CI<sub>SCFE</sub>-M单独组(图5C,H)无明显病理改变,而BLM组(图5D,I),HE染色呈明显的肺损伤,包括肺泡壁、肺泡、血管充血,炎细胞浸润;与模型组比较,马松三色染色显示BLM组肺间质中有大量胶原沉积在细支气管。此外与BLM组相比,BLM+CI<sub>SCFE</sub>-M药物组合组显著减轻肺部炎症损伤和纤维化程度(图5E,J);另根据HE染色来分析肺损伤的严重程度,如5K显示,模型组与对照组相比无明显统计学差异( $P>0.05$ )。综上说明药物组合组与BLM单独给药对照组相比,能够显著减轻BLM诱导的肺纤维化。

## 附图说明

[0089] 图1为CI<sub>SCFE</sub>、BLM以及两者的药物组合物的小鼠生存曲线图。

[0090] 图2为CI<sub>SCFE</sub>、BLM两种不同药物交互作用示意图。

[0091] 图3为CI<sub>SCFE</sub>、BLM以及两者的药物组合物的小鼠体重、腹围直径、腹水体积图;A:小鼠体重变化折线图,B:小鼠腹围直径折线图,C:小鼠腹水体积图。图3A、B中相关标注符号含义:a $<0.05$ ,与空白组比较;b $<0.05$ ,与模型组比较;c $<0.05$ ,与BLM组比较。

[0092] 图4为CI<sub>SCFE</sub>-M与BLM及两者药物组合物对H<sub>22</sub>腹水细胞凋亡率的影响图;A:模型组细胞凋亡图,B:BLM组细胞凋亡图,C:CI<sub>SCFE</sub>-M组细胞凋亡图,D:CI<sub>SCFE</sub>-M+BLM药物组合物组细胞凋亡图,E:CI<sub>SCFE</sub>-H组细胞凋亡图,F:CI<sub>SCFE</sub>-H+BLM药物组合物组细胞凋亡图,G:细胞凋亡条形图。

[0093] 图5为CI<sub>SCFE</sub>-M+BLM药物组合物对BLM诱导的肺纤维化程度影响图;A-E为HE染色组织切片图,F-J为马松三色染色组织图,K为肺损伤等级柱状图。

[0094] 上述图1和图3~5中,#表示与模型组比较有显著性差异 $P<0.05$ ;\*表示与BLM组比较有显著性差异 $P<0.05$ 。

[0095] 具体实施方法

[0096] 按照医药工业中已知的方法,将CI<sub>SCFE</sub>作为BLM的联合增效减毒作用的药物,与一种或多种医药上可接受的载体或赋形剂相混合,制成不同剂型的药物组合物。主要为注射药剂,所述注射药剂可以为注射用乳剂,注射乳剂可为静脉注射用乳剂、肌肉注射用乳剂或皮下注射用乳剂。

[0097] 以下实施例并不表示本发明只限于该实验例

[0098] 实施例1(注射剂)

[0099] 取CI<sub>SCFE</sub> 48mg,BLM 1mg,加入氯化钠9g,加水至1000ml,用1 mol/ml氢氧化钠溶液调整pH至4.5-7.0,过滤,滤液灌封在5ml或10ml的安瓿瓶中,100℃灭菌30min,贴签,包装。

即可静脉注射应用于肿瘤治疗中。

[0100] 实施例2(注射乳剂)

[0101] 水相制备:取BLM 1mg,加甘油、1,2-丙二醇,加热使澄清,继续加热,搅拌使温度达到60℃并保持稳定。

[0102] 油相制备:取CI<sub>SCFE</sub>48mg,,以吐温80为乳化剂,置于干燥乳钵中,加热研磨均匀,使温度达到60℃并保持稳定。

[0103] 乳化:恒温下将水相缓慢加入油相并同时搅拌,然后加适量同温蒸馏水研磨定容,形成初乳。

[0104] 匀化:初乳过0.80μm滤膜后,过纳米机,再过0.22μm的滤膜,然后灌装、分装、灭菌,即可静脉注射,用于肿瘤治疗。

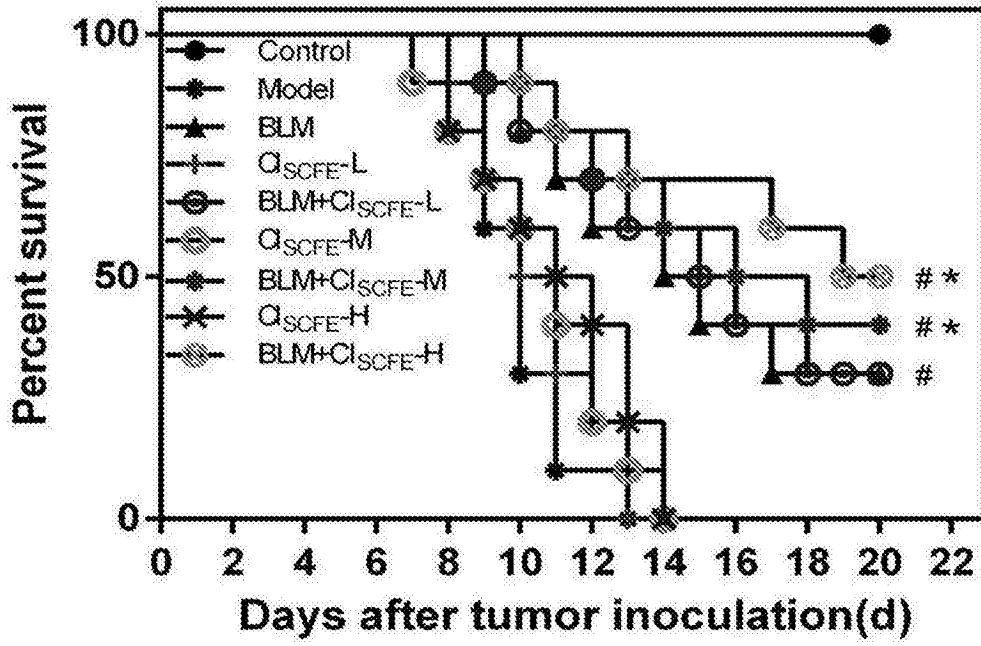


图1

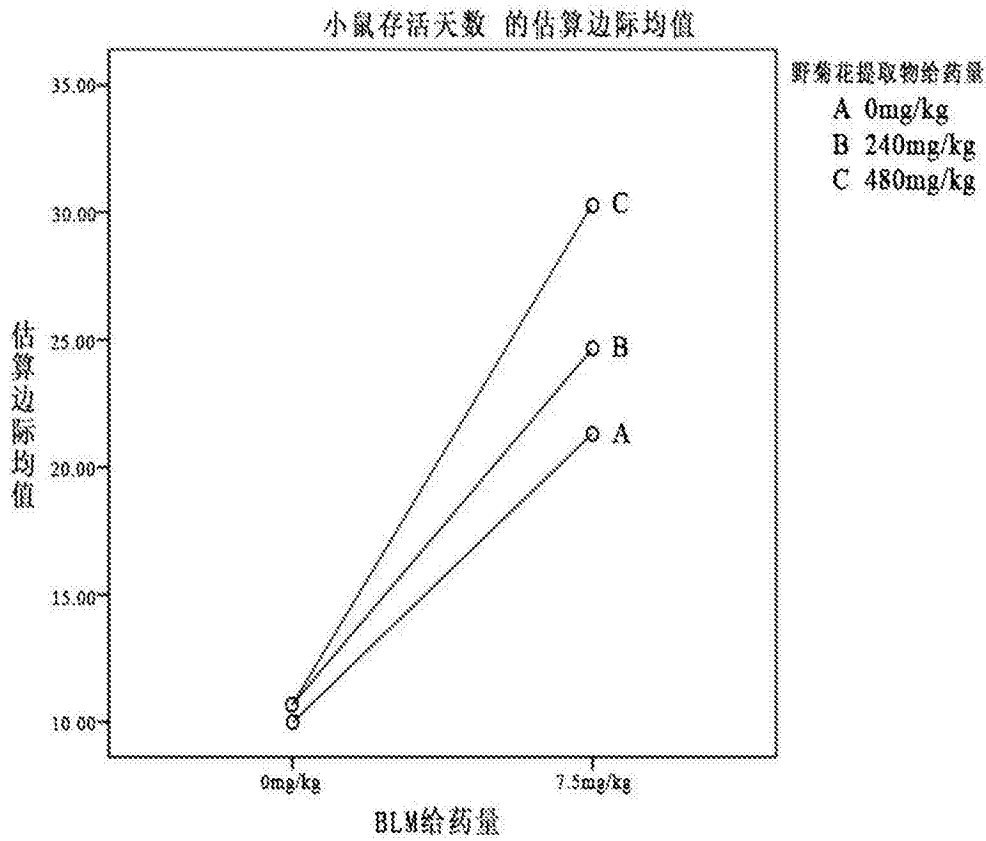


图2

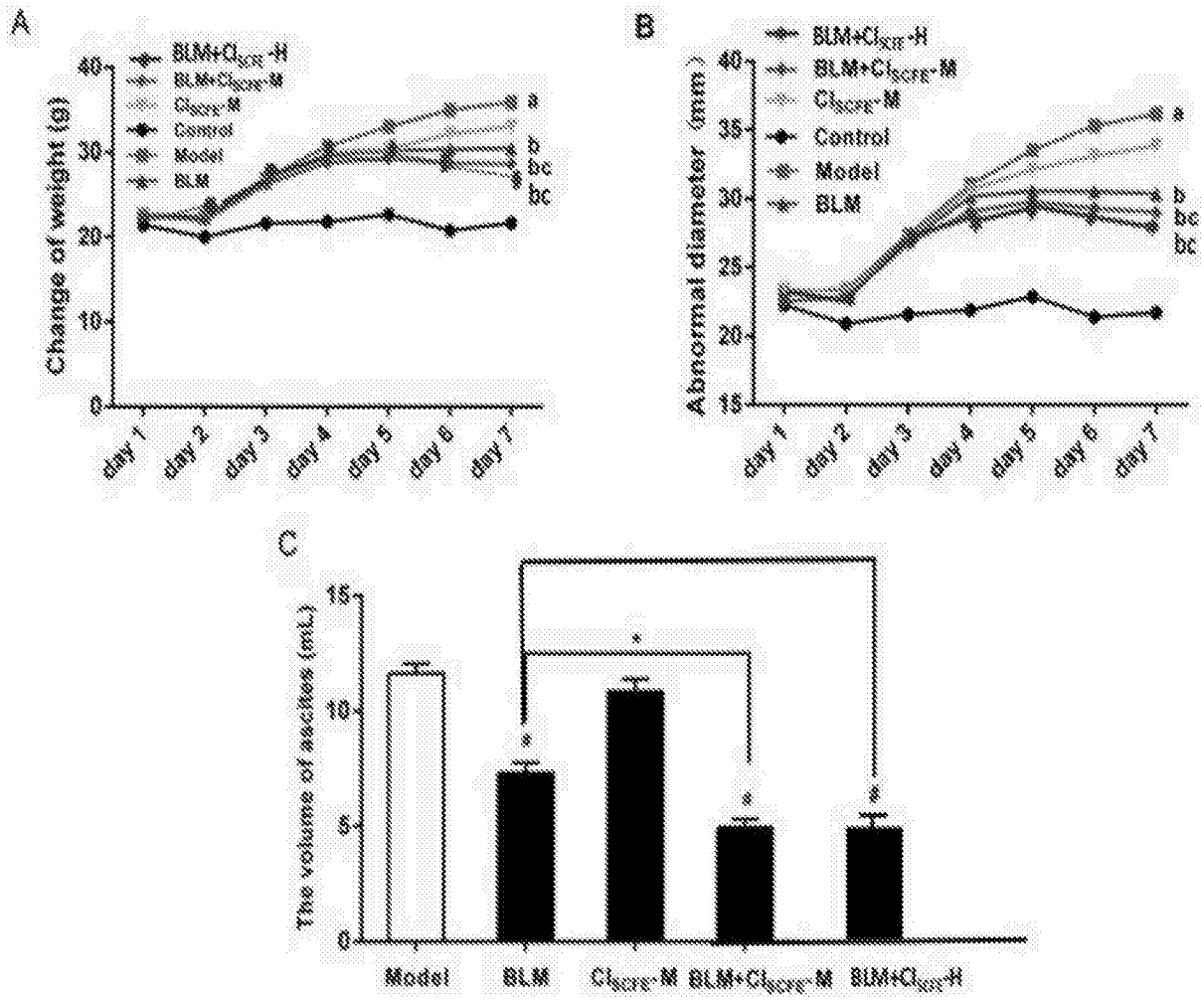
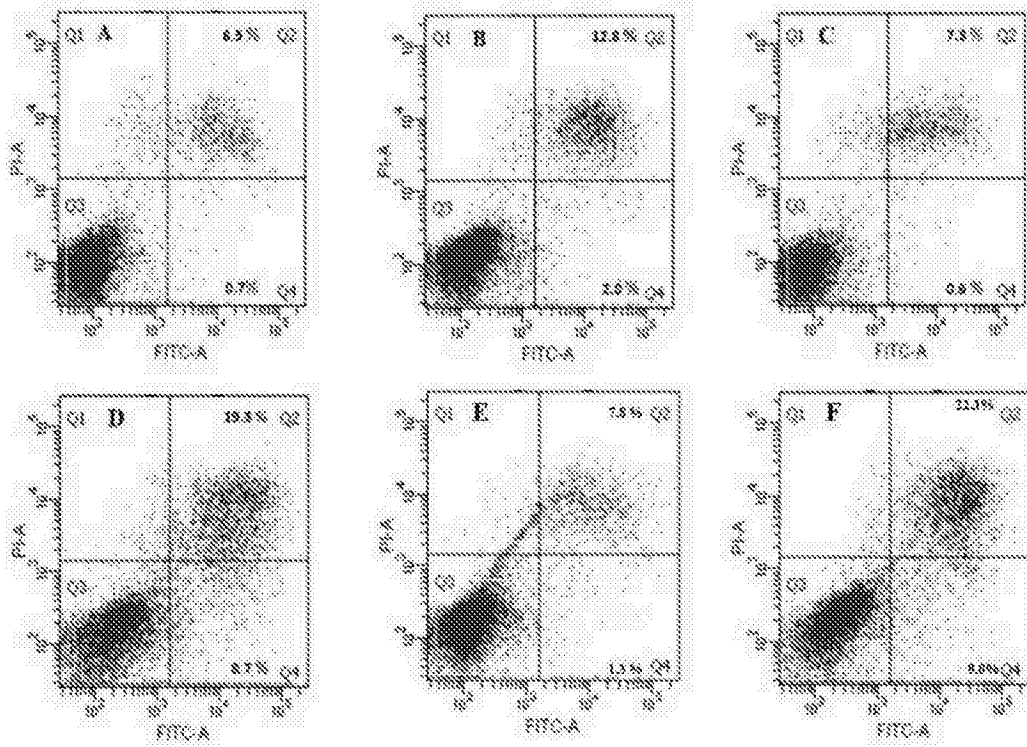


图3



G

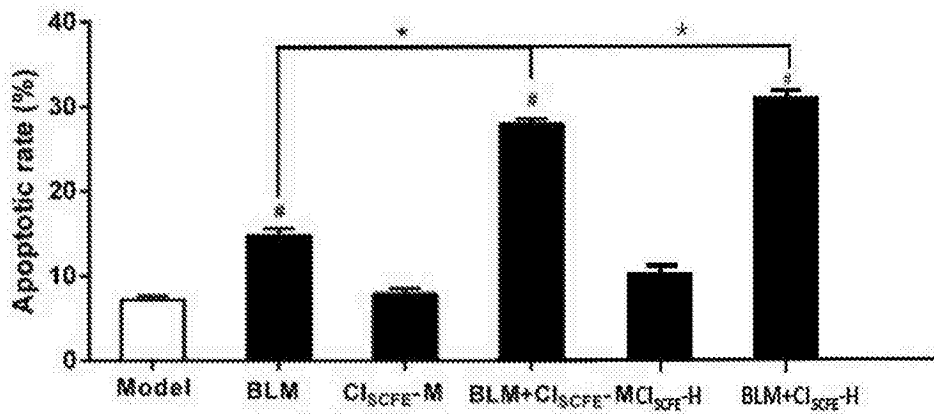
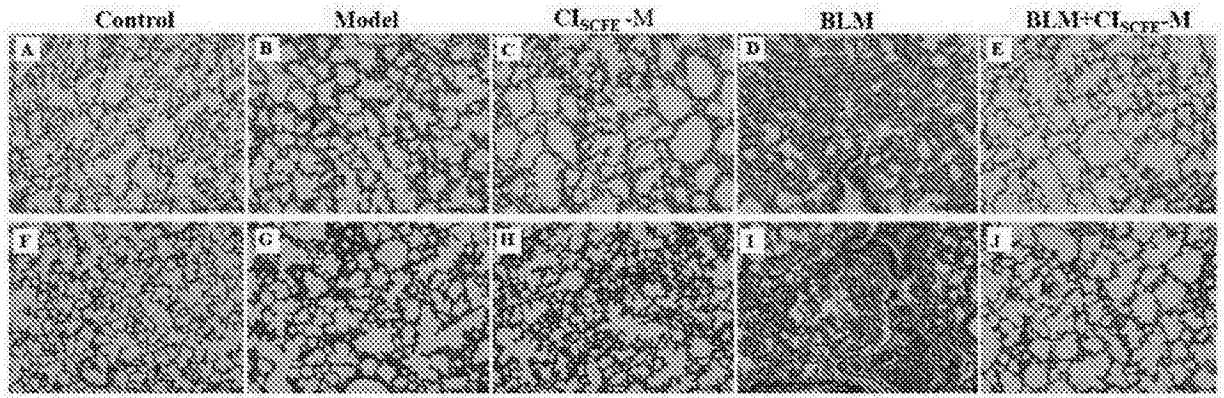


图4



K

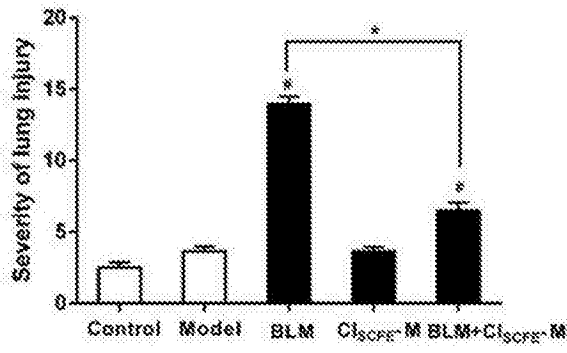


图5