



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101511372 B

(45) 授权公告日 2011. 11. 16

(21) 申请号 200780032415. 5

A61K 31/425 (2006. 01)

(22) 申请日 2007. 07. 04

A61K 31/4402 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/203 (2006. 01)

60/819, 164 2006. 07. 07 US

A61P 35/00 (2006. 01)

60/880, 107 2007. 01. 12 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2009. 03. 02

EP 0584001 B1, 1997. 05. 14, 全文.

(86) PCT申请的申请数据

US 6268156 B1, 2001. 07. 31, 全文.

PCT/IL2007/000836 2007. 07. 04

W0 2006/056889 A2, 2006. 06. 01, 全文.

(87) PCT申请的公布数据

W0 2005/076987 A2, 2005. 08. 25, 全文.

W02008/004231 EN 2008. 01. 10

C. P. DuVy et al. Enhancement of
Chemotherapeutic Drug Toxicity to Human
Tumour Cells In Vitro by a Subset
of Non-steroidal Anti-inflammatory
Drugs (NSAIDs). 《European Journal of
Cancer》. 1998, 第 34 卷 (第 8 期), 1250-1259.

(73) 专利权人 蒂尔坦制药有限公司

审查员 李佳博

地址 以色列耶路撒冷

(72) 发明人 什姆埃尔·A·本-萨松

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理
有限公司 11262

代理人 杨淑媛 武晶晶

(51) Int. Cl.

A61K 31/675 (2006. 01)

A61K 45/06 (2006. 01)

A61K 31/196 (2006. 01)

A61K 31/415 (2006. 01)

权利要求书 3 页 说明书 17 页 附图 4 页

(54) 发明名称

包含 H2- 阻断剂、至少一种抗炎剂和细胞毒性剂的抗癌药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及用药物组合物治疗哺乳动物, 所述药物组合物包含 H2- 阻断剂、至少一种抗炎剂、细胞毒性剂和, 任选地, 左旋咪唑、类维生素 A、NFkB 抑制剂、氧化还原醌、增强 NADH+H+ 胞内积累的试剂、多元醇、促血管生成生长因子的抑制剂和 MMP 抑制剂, 这种药物组合物使肿瘤疾病和障碍的治疗和 / 或预防得到增强。

1. 药物组合物,其包含:
 - H2- 阻断剂,其选自下组:甲腈咪胍、雷尼替丁、法莫替丁和尼扎替丁;
 - 至少一种非类固醇抗炎剂,其选自下组:双氯芬酸、吡罗昔康和吲哚美辛;
 - 细胞毒性剂,其选自下组:环磷酰胺、异环磷酰胺、阿糖胞苷、6- 巯基嘌呤、6- 硫鸟嘌呤、长春新碱、阿霉素、柔红霉素、苯丁酸氮芥、亚硝基脲氮芥、长春碱、甲氨蝶呤、米托恩醌,和紫杉醇或者它们的医药上可以接受的盐;
 - 和医药上可以接受的载体。
2. 权利要求 1 的药物组合物,其中所述组合物进一步包含左旋咪唑。
3. 权利要求 1 和 2 中任一项的药物组合物,其中所述组合物进一步包含选自柳氮磺胺吡啶或雷帕霉素的 NFkB 抑制剂。
4. 权利要求 1 和 2 中任一项的药物组合物,其中所述组合物进一步包含至少一种增强 NADH+H⁺ 胞内积累的试剂,所述增强 NADH+H⁺ 胞内积累的试剂是选自木糖醇、甘露醇、山梨醇、阿拉伯糖醇,和艾杜糖醇的多元醇。
5. 权利要求 1 和 2 中任一项的药物组合物,其中所述组合物进一步包含基质金属蛋白酶的抑制剂。
6. 权利要求 1 和 2 中任一项的药物组合物,其中所述组合物进一步包含促血管生成因子的抑制剂。
7. 权利要求 1 和 2 中任一项的药物组合物,其中所述组合物进一步包含氧化还原醌。
8. 权利要求 7 的药物组合物,其中所述氧化还原醌是维生素 K₃。
9. 权利要求 8 的药物组合物,其中维生素 K₃ 选自由甲萘醌和亚硫酸氢钠甲萘醌组成的组。
10. 权利要求 1 的药物组合物,其中细胞毒性剂是环磷酰胺或异环磷酰胺。
11. 权利要求 4 的药物组合物,其中所述多元醇是木糖醇。
12. 权利要求 1 和 2 中任一项的药物组合物,其中所述组合物进一步包含类维生素 A。
13. 权利要求 12 的药物组合物,其中所述类维生素 A 是全反式维生素 A 酸。
14. 由含水悬浮液或溶液组成的制剂,所述悬浮液或溶液包含权利要求 1 至 13 中任一项的药物组合物。
15. 由含油悬浮液组成的制剂,所述悬浮液包含权利要求 1 至 13 中任一项的药物组合物。
16. 用于口服的权利要求 14 或 15 中任一项的制剂。
17. 权利要求 14 至 16 中任一项的制剂,其进一步包含风味剂。
18. 权利要求 14 的制剂,其中所述含水悬浮液或溶液的至少部分成分以干燥的形式提供,并在口服之前复原为含水悬浮液或溶液。
19. 权利要求 14 的制剂,其中所述药物组合物进一步包含使用碳酸盐溶解的柳氮磺胺吡啶。
20. 权利要求 19 的制剂,其中所述碳酸盐选自碳酸钠或碳酸氢钠。
21. 试剂盒,其包含:
 - 第一个容器,其包含权利要求 1-13 中任一项的组合物;
 - 第二个容器,其包含权利要求 1-13 中任一项的组合物;和给药说明。

22. 根据权利要求 21 的试剂盒,其中所述说明被用于在非连续的日子将第一个容器给药,和将第二个容器每天进行给药。

23. 权利要求 1-13 中任一项的药物组合物在制备用于抑制哺乳动物中癌症的药物中的用途。

24. 权利要求 14-20 中任一项的制剂在制备用于抑制哺乳动物中癌症的药物中的用途。

25. 权利要求 23-24 中任一项的用途,其中癌症是实体瘤或肿瘤转移。

26. 权利要求 25 的用途,其中所述癌症选自下组:肺癌、胰腺癌、结肠癌、前列腺癌、淋巴系统的造血肿瘤、髓细胞性白血病、甲状腺滤泡癌、骨髓增生异常综合症、间充质起源的肿瘤、黑素瘤、畸胎瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤、恶性胶质瘤、皮肤的良性肿瘤、乳腺癌、肾癌、卵巢癌、膀胱癌和表皮癌。

27. 权利要求 23 或 24 的用途,其中所述药物被配制用于局部、经皮、口服、鼻腔、直肠、阴道给药。

28. 权利要求 23 或 24 的用途,其中所述药物被配制用于肠胃外给药。

29. 权利要求 23 的用途,其中所述哺乳动物选自下组:人类、猫、狗和马。

30. 权利要求 24 的用途,其中所述哺乳动物选自下组:人类、猫、狗和马。

31. 治疗或预防癌症的系统,其包含多个容器,每个容器包含权利要求 1-13 中任一项的组合物,将所述组合物在预定的日子给药,系统包含足够进行一天治疗的容器。

32. 权利要求 31 的系统,其中所述系统包含足够进行至少 7 天治疗的容器。

33. 权利要求 32 的系统,其中所述组合物制成适于口服的制剂。

34. 治疗癌症的系统,其包含:

第一个容器,其包含 25-100ml 0-60%木糖醇水溶液,其中包含:

环磷酰胺 200-600 mg

双氯芬酸 100-300 mg

左旋咪唑 0-200 mg

甲腈咪胍 400-2000 mg

柳氮磺胺吡啶 100-1000mg 或者雷帕霉素 1-10mg;

和

第二个容器,其包含 25-100ml 0-60%木糖醇水溶液,其中包含:

左旋咪唑 100-500mg

甲腈咪胍 400-2000mg

柳氮磺胺吡啶 500-4000mg 或者雷帕霉素 1-10mg。

35. 权利要求 34 的系统,其进一步包含说明,将第一个容器在一周治疗循环的第 1 天和第 4 天,一周两次给药;和将第二个容器在一周治疗循环的第 2、3、5、6 和 7 天,一周五次给药。

36. 治疗癌症的系统,其包含:

第一个容器,其包含 25-100ml 0-60%木糖醇水溶液,其中包含:

环磷酰胺 200-600mg
双氯芬酸 100-300mg
甲腈咪胍 200-2000mg
柳氮磺胺吡啶 100-1000mg 或者雷帕霉素 1-10mg ;

和

第二个容器,其包含 25-100ml 0-60%木糖醇水溶液,其中包含:

甲腈咪胍 200-2000mg
柳氮磺胺吡啶 300-4000mg 或者雷帕霉素 1-10mg。

37. 权利要求36的系统,其进一步包含说明,将第一个容器在一周治疗循环的第1天和第4天,一周两次给药;和将第二个容器在一周治疗循环的第2、3、5、6和7天,一周五次给药。

38. 治疗癌症的系统,其包含:

第一个容器,其包含 25-100ml 0-60%木糖醇水溶液,其中包含:

环磷酰胺 200-600mg
双氯芬酸 100-300mg
甲腈咪胍 400-2000mg
全反式维生素A酸 10-100mg ;和

第二个容器,其包含 25-100ml 0-60%木糖醇水溶液,其中包含:

甲腈咪胍 400-2000mg
全反式维生素A酸 10-100mg。

39. 权利要求38的系统,其进一步包含说明,将第一个容器在一周治疗循环的第1天和第4天,一周两次给药;和将第二个容器在一周治疗循环的第2、3、5、6和7天,一周五次给药。

40. 治疗癌症的系统,其包含:

容器,其包含:

- 至少一种非类固醇抗炎剂,其选自双氯芬酸、吡罗昔康和吲哚美辛;
- 细胞毒性剂,其选自环磷酰胺、异环磷酰胺、阿糖胞苷、6- 巯基嘌呤、6- 巯鸟嘌呤、长春新碱、阿霉素、柔红霉素、苯丁酸氮芥、亚硝基脲氮芥、长春碱、甲氨蝶呤、米托恩醌,和紫杉醇或者它们的医药上可以接受的盐;

-H2- 阻断剂,其选自甲腈咪胍、雷尼替丁、法莫替丁和尼扎替丁;

- 任选地,NFkB 抑制剂、类维生素A、氧化还原醌、多元醇,和医药上可以接受的载体,所述NFkB 抑制剂选自柳氮磺胺吡啶或雷帕霉素,所述多元醇选自木糖醇、甘露醇、山梨醇、阿拉伯糖醇,和艾杜糖醇;和

容器,其包含:

-H2- 阻断剂,其选自甲腈咪胍、雷尼替丁、法莫替丁和尼扎替丁;和,

- 任选地,左旋咪唑、NFkB 抑制剂、类维生素A、氧化还原醌、多元醇、促血管生成生长因子的抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂和医药上可以接受的载体,所述NFkB 抑制剂选自柳氮磺胺吡啶或雷帕霉素,所述多元醇选自木糖醇、甘露醇、山梨醇、阿拉伯糖醇,和艾杜糖醇。

包含 H2- 阻断剂、至少一种抗炎剂和细胞毒性剂的抗癌药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及抗癌疗法和 / 或预防的领域。

[0002] 发明背景

[0003] 癌症通常指一组超过 100 种疾病中的一种,所述疾病由细胞不受控制的、不正常生长导致,所述细胞能够扩散至邻近的组织或身体的其它部位。癌细胞能够形成实体瘤,癌细胞在其中聚集在一起,或者以分散细胞的形式存在,如在白血病中。正常细胞分裂直至成熟,然后仅在必要时替代受损或死亡的细胞。通常称癌细胞为“恶性的”,因为它们不断地分裂,最终拥堵在组织附近,并扩散到身体的其它部位。癌细胞有入侵并从一个器官向另一个器官扩散,或者从身体的一个部位向另一个部位扩散的趋势,这种趋势可以将它们与良性肿瘤细胞区分开,良性肿瘤细胞会过度生长,但不会扩散至其它器官或者身体的其它部位。恶性癌细胞最终通过血管或淋巴系统转移并扩散至身体的其它部位,在那里它们能够繁殖并形成新的肿瘤。这种肿瘤发展使癌症成为绝症。

[0004] 尽管在癌症的诊断和治疗中已经取得了重要的进展,但每年仍有很多人死于癌症,而且他们的死亡通常是由于转移和对传统疗法产生抗性的癌症。

[0005] 大多数药物介导的癌症疗法都依赖于毒性物质,称作细胞毒性剂,其对分裂的细胞具有选择性。这些药物是有效的,因为癌细胞通常比正常细胞分裂得更频繁。然而,这些药物几乎不可避免地不会杀死患者体内的所有癌细胞。一个原因是癌细胞能获得对药物具有抗性的突变。另一个原因是并非所有癌细胞都比正常细胞分裂得更频繁,而分裂得慢的癌细胞能够与正常细胞一样对这些细胞毒性剂不敏感,或者甚至更加不敏感。有些癌细胞分裂得较慢,因为它们处于血管化较弱的实体瘤中,不能满足细胞分裂的需要。例如,已经使用细胞毒性剂如环磷酰胺治疗癌症。

[0006] 尽管癌症化学疗法已经在近年来取得了引人注目的进展,但是用单一试剂治疗癌症仍然只能取得一定程度的成功。首先,任何单一试剂可能仅以存在的恶性细胞总群落中的细胞亚群为靶标,使癌细胞的子群落继续生长。第二,细胞因为长时间接触药物而产生抗性。组合疗法,其使用具有不同作用机制和不同毒性的两种或更多的试剂,已经在回避抗性和增加靶标细胞群落中发挥作用,但是尚未证明其对于所有癌症的治疗都有效。此外,某些试剂的组合可以是有协同作用的:它们的组合作用大于根据各自单独的活性而预测的作用。因此,将不同的试剂组合能够成为治疗癌症的有效策略。

[0007] 恶性和健康细胞之间最显著的区别是癌细胞具有无限制增殖的能力。很多细胞毒性剂利用了这种区别,它们通常通过干扰 DNA 的合成或完整性而阻断细胞增殖。以这种方式作用的细胞毒性剂种类的实例包括烷化剂,比如环磷酰胺,抗代谢物(例如嘌呤和嘧啶类似物),和铂配位化合物。

[0008] 通过阻断细胞分裂起作用的细胞毒性剂的一个问题是,它们不区分正常和恶性细胞:任何分裂的细胞都是它们作用的可能靶标。因此,正常地表现出较高增殖水平的细胞群落(比如骨髓)会受到影响,导致通常与癌症治疗有关的毒副作用。

[0009] 当肿瘤生长时,它需要血液供应,并因此需要新脉管系统的生长。血管生成是组织血管化的过程,其包含新发展的血管生长成为组织,而且还称作新血管化(neo-vascularization)。血管是将氧和营养物质供应给活细胞的途径。

[0010] 促血管生成生长因子(pro-angiogenic growth factor)的抑制剂是用来抑制已知的促血管生成因子如 VEGF 或 FGF 信号转导的试剂。目前,这些试剂本身不能证明在癌症治疗中具有充分的疗效。

[0011] 除了一些例外的情况,没有单一药物或药物组合对大多数癌症都有疗效。因此,需要能延缓致命肿瘤的生长和/或通过进一步减少肿瘤负荷改善生活品质的新药物或新组合。

[0012] Natori 等人(Biomedicine & Pharmacotherapy, 59 :56-60(2005))表明甲腈咪胍,一种 H2- 阻断剂,具有抗血管生长性质,并因此具有抗癌性质。另一方面,美国专利申请 20030158118(由 Weidner, Morten 和 Sloth 提出申请)表明甲腈咪胍本身不会将肿瘤生长抑制到任何显著量(该文的实施例 4)。此外, Saarloo MN 等人(Clin. Exp. Metastasis 11 : 275-83(1993))通过使用吲哚美辛(indomethacin)加白细胞介素-2(IL-2)对转移进行了免疫疗法测试,表明加入 H2- 阻断剂不会改善疗效。另一方面,美国专利申请 20030158118 建议由甲腈咪胍和半胱氨酸衍生物组成的癌症疗法。

[0013] 左旋咪唑是合成的苯基亚氨基噻唑(phenylimidothiazole),在本领域中已知为驱蠕虫药。尽管一些研究未能证明左旋咪唑本身或与 5-FU 组合有任何有益的效果,但是其他人发现当与 5-FU 组合时,左旋咪唑有一些益处(DeVita et al. Cancer :Principles and Practice of Oncology, 5th Edition, pp 1171-5)。

[0014] 已知醌具有通过氧化还原循环诱导氧化应激(oxidative stress)的能力,从而称作“氧化还原醌”(Powis G., Free Radic. Biol. Med. 6 :63-101(1989))。医药上可以接受的氧化还原醌比如维生素 K₃ 具有特定的医疗价值,因为与止血有关的蛋白质的激活需要它们。维生素 K₃ 是氧化还原醌,已知为促血栓形成剂,主要在兽医用饲料中添加。研究已经表明不能证明维生素 K₃ 具有有益的抗癌性质(Tetef M. et al. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 121 :103-6(1995))。

[0015] 类维生素 A 是一类与维生素 A 化学相关的化学物质。类维生素 A 用于医药中,主要是因为它们调控上皮细胞生长的方式。天然类维生素 A,全反式维生素 A 酸(ATRA),通过维生素 A 酸受体(RAR)调控多种重要的细胞功能。ATRA 已经用于治疗各种恶性疾病,其中包括急性前髓细胞白血病。类维生素 A 的抗肿瘤作用归因于它们对细胞增值、分化、凋亡和血管生成的影响。然而,对于 ATRA 在血管生成中的作用仍然存在某些不确定性。例如, Saito A. 等人(Endocrinology 148 :1412-23(2007))宣布 ATRA 具有促血管生成作用。

[0016] 美国专利申请号 US2005/148521 涉及治疗癌症的方法和组合物,其中包括使用下述组合:有效量的细胞毒性剂、非类固醇抗炎药物(NSAID)、苯甲酸的酯和医药上可以接受的载体。

[0017] WO 06/056889 涉及抑制血管生成的方法和药物组合物,其中包含使用下述组成的组合物:至少一种血管生成抑制剂、至少一种增强胞内 NADH+H⁺ 积累的试剂和医药上可以接受的载体。

发明内容

[0018] 现在,本发明的发明人令人吃惊地发现,在与每种试剂本身活性相比较时,包含 H2- 阻断剂(例如甲腈咪胍)和细胞毒性剂和至少一种抗炎药物(例如 NSAID) 的药物组合物,显著增加抗肿瘤效果。

[0019] 此外,出人意料地发现,向药物组合物中另外加入 NFkB 抑制剂(比如柳氮磺胺吡啶),能进一步增强这种抗肿瘤作用,所述药物组合物包含 H2- 阻断剂、细胞毒性剂,和至少一种抗炎药物(例如 NSAID)。

[0020] 此外,出人意料地发现,向药物组合物中另外加入类维生素 A(比如全反式维生素 A 酸(ATRA)) 能进一步增强这种抗肿瘤作用,所述药物组合物包含 H2- 阻断剂、细胞毒性剂,和至少一种抗炎药物(例如 NSAID)。

[0021] 此外,出人意料地发现,向药物组合物中加入左旋咪唑能促进并增强所述药物组合的抗肿瘤活性,所述药物组合物包含 H2- 阻断剂、细胞毒性剂,和至少一种抗炎药物(例如 NSAID)。

[0022] 此外,出人意料地发现,向药物组合物中加入左旋咪唑能促进并增强所述药物组合的抗肿瘤活性,所述药物组合物包含 H2- 阻断剂、细胞毒性剂、至少一种抗炎药物(例如 NSAID) 和 NFkB 抑制剂。

[0023] 其它试剂,比如能增强 NADH+H⁺ 胞内积累的试剂、基质金属蛋白酶的抑制剂和促血管生成因子的抑制剂,也可以包含于本发明的药物组合物中,并且出人意料地表现出对抗肿瘤效果的增强。

[0024] 因此本发明提供药物组合物,其包含 H2- 阻断剂、至少一种抗炎剂、细胞毒性剂和任选地,左旋咪唑、NFkB 抑制剂、类维生素 A、氧化还原醌、增强 NADH+H⁺ 胞内积累的试剂、多元醇、促血管生成生长因子的抑制剂和 MMP 抑制剂,和其用于癌症的治疗和 / 或预防的用途。

[0025] 附图说明

[0026] 图 1 :肿瘤细胞接种和使用几种本发明的药物组合物后 40 天的肿瘤大小(用 mm³ 表示)。

[0027] 图 2 :肿瘤细胞接种和使用甲腈咪胍和 / 或左旋咪唑后 28 天的肿瘤大小(用 mm³ 表示)。

[0028] 图 3 :肿瘤细胞接种和使用几种本发明的药物组合物后 28 天的肿瘤大小(用 mm³ 表示)。

[0029] 图 4 :肿瘤细胞接种和使用几种本发明的药物组合物后 28 天的肿瘤大小(用 mm³ 表示)。

[0030] 图 5 :肿瘤细胞接种和使用几种本发明的药物组合物后 28 天的肿瘤大小(用 mm³ 表示)。

[0031] 图 6 :肿瘤细胞接种和使用几种本发明的药物组合物后 28 天的肿瘤大小(用 mm³ 表示)。

[0032] 图 7 :肿瘤细胞接种和使用几种本发明的药物组合物后 35 天的肿瘤大小(用 mm³ 表示)。

[0033] 具体实施方式

[0034] 本发明提供药物组合物,其包含:H2- 阻断剂、至少一种抗炎剂、细胞毒性剂和医药上可以接受的载体。

[0035] 本发明中提到的术语“H2- 阻断剂”涉及组胺类 2- 受体拮抗剂,用于阻断组胺对胃壁细胞的作用,减少这些细胞产生的酸。H2- 阻断剂可以是本领域技术人员已知的任何 H2- 阻断剂。例如,H2- 阻断剂可以选自下组:甲腈咪胍、雷尼替丁、法莫替丁和尼扎替丁。

[0036] 本文使用的术语“抗炎剂(药物)”涉及能减少和/或抑制和/或预防对感染、伤害、刺激或外科手术做出响应引起的炎症疾病的任何试剂。在本发明的一个实施方式中,抗炎剂可以选自由类固醇和非类固醇抗炎剂组成的组。在另一个实施方式中,抗炎药物是选自由地塞米松和倍他米松组成的组中的类固醇抗炎药物。在另一个实施方式中,抗炎剂是非类固醇抗炎药物。在特定的实施方式中,非类固醇可以选自:COX-1 抑制剂、COX-2 抑制剂和非选择性的 COX-1 和 COX-2 抑制剂。在本发明的另一个实施方式中,COX-1 和 COX-2 抑制剂可以选自下组:双氯芬酸、吡罗昔康和吲哚美辛。在另一个实施方式中,除了非类固醇抗炎药物,组合物进一步包含类固醇抗炎药物,比如,但不限于,地塞米松和倍他米松。

[0037] 本文使用的术语“细胞毒性剂”涉及用于治疗细胞不正常和不受控制的发展生长。当以低剂量给药时,细胞毒性剂作为血管生长抑制剂起作用。细胞毒性剂非限定性的实例包括烷化剂环磷酰胺 (CTX) (Bristol-Meyers Squibb)、异环磷酰胺 (Bristol-Meyers Squibb)、苯丁酸氮芥 (Glaxo Wellcome) 和亚硝基脲氮芥 (Bristol-Meyers Squibb); 抗代谢物阿糖胞苷 (Pharmacia&Upjohn)、6- 巯基嘌呤 (Glaxo Wellcome)、6- 硫鸟嘌呤 (Glaxo Wellcome),和甲氨蝶呤 (Immunex); 抗生素阿霉素 (Pharmacia&Upjohn)、柔红霉素 (NeXstar),和米托恩醌 (Immunex); 和其它试剂比如长春新碱 (Lilly)、长春碱 (Lilly),和紫杉醇 (Bristol-Meyers Squibb)。在本发明的一个实施方式中,细胞毒性剂可以选自下组:环磷酰胺、异环磷酰胺、阿糖胞苷、6- 巯基嘌呤、6- 硫鸟嘌呤、长春新碱、阿霉素、柔红霉素、苯丁酸氮芥、亚硝基脲氮芥、长春碱、甲氨蝶呤、米托恩醌,和紫杉醇或者它们的医药上可以接受的盐。在本发明的另一个实施方式中,细胞毒性剂可以是环磷酰胺或异环磷酰胺。

[0038] 在本发明的上下文中,术语“医药上可以接受的载体”涉及医药上可以接受的、无毒的载体或稀释剂,其定义为常用来为向动物或人类给药而将药物组合物制成制剂的介质。这些载体可以包括,然而不限于,缓冲剂、增溶剂、稳定剂或风味添加剂。

[0039] 本发明的药物组合物的每种组分,即 H2- 阻断剂(例如甲腈咪胍)、细胞毒性剂(例如环磷酰胺)和抗炎药物(例如 NSAID),本身并未证明有任何显著的抗肿瘤效果。实施例 2(组 3,图 2) 证明单独服用甲腈咪胍未对肿瘤生长产生任何显著效果。此外,W003/061566 中的实验 3 和 4(分别为图 3 和 4) 证明单独使用环磷酰胺对肿瘤生长有非常中等的效果。因此,包含 H2- 阻断剂、细胞毒性剂和抗炎剂的药物组合物具有显著和增强的抗肿瘤效果,这是令人吃惊的发现。

[0040] 在本发明的实施方式中,本发明的药物组合物可以进一步包含左旋咪唑。

[0041] 在本发明的另一个实施方式中,本发明的药物组合物还包含 NFkB 抑制剂。

[0042] 本文使用的术语“NFkB 抑制剂”涉及用于抑制核因子 kappaB (NFkB) 胞内转录因子的任何试剂。在特定的实施方式中,NFkB 抑制剂选自:柳氮磺胺吡啶、雷帕霉素、咖啡酸苯乙酯、SN50(能透过细胞的抑制肽)、小白菊内酯 (parthenolide)、雷公藤内酯 (triptolide)、蟛蜞菊内酯 (wedelolactone)、乳胱素 (lactacystin) 和 MG-132[Z-Leu-Leu-Leu-H]。

在另一个实施方式中, NFkB 抑制剂选自柳氮磺胺吡啶和雷帕霉素或它们的衍生物。在另一个实施方式中, 雷帕霉素衍生物选自西罗莫司脂化物 (temsirolimus) 和伊维莫司 (everolimus)。

[0043] 在本发明的一个实施方式中, 药物组合物进一步同时包含左旋咪唑和 NFkB 抑制剂。

[0044] 在本发明的另一个实施方式中, 本发明的药物组合物还包含类维生素 A。

[0045] 本文使用的术语“类维生素 A”涉及一类与维生素 A 化学相关的化学化合物。如本文所使用的, 本发明的类维生素 A 组分是通过和 / 或结合至维生素 A 酸受体 (RAR) 或结合至类维生素 X 受体 (RXR) 起作用的任何化合物。在特定的实施方式中, 所述类维生素 A 是全反式维生素 A 酸 (ATRA), 已知也称作维甲酸 (tretinoin) 或 vesanoid (Roche Pharmaceuticals)。可以从自然资源分离或者合成制备 ATRA。

[0046] 在本发明的另一个实施方式中, 本发明的药物组合物可以进一步包含至少一种可以增强 NADH+H⁺ 胞内积累的试剂。在特定的实施方式中, 增强 NADH+H⁺ 胞内积累的试剂是多元醇。在另一个实施方式中, 多元醇选自下组: 木糖醇、甘露醇、山梨醇、阿拉伯糖醇 (arabionol)、艾杜糖醇和本领域技术人员已知的任何其它多元醇化合物。在特定的实施方式中, 多元醇是木糖醇。

[0047] 在本发明的另一个实施方式中, 本发明的药物组合物可以进一步包含基质金属蛋白酶 (MMP) 的抑制剂。

[0048] 如本文所使用的, 短语“基质金属蛋白酶 (MMP) 抑制剂”涉及将哺乳动物中天然发生的至少一种基质金属蛋白酶的水解活性至少抑制 5% 的任何化学化合物。

[0049] MMP 抑制剂可以是本领域已知的任何 MMP 抑制剂, 比如 AG-3340、R032-3555、RS 13-0830、金属蛋白酶的抑制剂 (TIMP) (例如 TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3 或 TIMP-4)、 α 2- 巨球蛋白、四环素 (例如四环素、二甲胺四环素和多西环素)、异羟肟酸盐 (例如巴马司他 (batimastat)、marimistat 和 trocade)、螯合剂 (例如, EDTA、半胱氨酸、乙酰半胱氨酸、D- 青霉胺, 和金盐)、合成的 MMP 片段、琥珀酰巯基嘌呤、氨基膦酸酯, 和异羟肟酸。在特定的实施方式中, MMP 抑制剂是 MMP2 或 MMP9 抑制剂。

[0050] 在本发明的另一个实施方式中, 本发明的药物组合物可以进一步包含促血管生成生长因子的抑制剂。

[0051] 术语“促血管生成生长因子的抑制剂”涉及用于抑制促血管生成因子如 VEGF、FGF 或 PDGF 的信号转导的试剂。在不希望受到任何理论束缚的情况下, 表明这些试剂能够通过抑制血管生成因子与其受体的相互作用而在胞外起作用, 或者通过抑制相应受体的蛋白激酶活性而在胞内起作用。这些试剂的非限定性实例包括抗 VEGF 或抗 VEGF 受体抗体或者 VEGF-R、FGF-R 或 PDGF-R 的蛋白激酶结构域的抑制剂。

[0052] 在本发明的另一个实施方式中, 本发明的药物组合物可以进一步包含氧化还原醌。

[0053] 醌是具有完全共轭的环状二酮结构的化合物, 比如苯醌, 通过对双键的任何必需的重排而将偶数的 -CH = 基团转化成 -C(=O)- 基团, 由芳香族化合物衍生而来 (包括多元环和杂环类似物)。醌已知具有通过氧化还原循环诱导氧化应激的能力, 从而被称作“氧化还原醌” (Powis G., Free Radic. Biol. Med. 6 :63-101 (1989))。医药上可以接受的

氧化还原醌比如维生素 K₃ 具有特殊的治疗价值, 因为与止血有关的蛋白的生物活化需要它们。维生素 K₃ 是氧化还原醌, 已知为促凝血剂, 主要添加于兽用饲料中。研究已经表明, 维生素 K₃ 不能证明具有有益的抗癌性质 (Tetef M. et al. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 121 : 103-6 (1995))。

[0054] 在一个实施方式中, 氧化还原醌是维生素 K₃ (已知为甲萘醌或 2- 甲基 -1,4- 萘二酮)。在另一个实施方式中, 维生素 K₃ 可以选自由甲萘醌和亚硫酸氢钠甲萘醌组成的组中。

[0055] 本文所使用的本发明的药物组合物涉及组分 / 试剂 / 化合物 / 药物 / 成分的组合。

[0056] 本文所使用的组分 / 试剂 / 化合物 / 药物 / 成分是例如 H₂- 阻断剂、抗炎剂、细胞毒性剂、左旋咪唑、类维生素 A、NFκB 抑制剂、增强 NADH+H⁺ 胞内积累的试剂、多元醇、促血管生成生长因子的抑制剂或者 MMP 抑制剂。

[0057] 本文使用的术语“容器”指能保留本发明的药物组合物的至少一种组分的任何容器。这样的容器可以是本领域技术人员已知的任何罐、小瓶或盒子, 而且可以由对在其中装入的组分适宜的任何材料制成, 此外还适于在任何类型温度下短期或长期储存。

[0058] 本发明进一步提供由含水或含油的悬浮液或溶液组成的制剂, 所述悬浮液或溶液包含本发明的药物组合物。

[0059] 在一个实施方式中, 制剂制成口服给药剂型。这些口服给药剂型可以使治疗在例如患者家中进行。

[0060] 当本发明的制剂包含柳氮磺胺吡啶时, 可以使用碳酸盐溶解柳氮磺胺吡啶。这样的碳酸盐可以是任何碳酸盐, 比如碳酸钠或碳酸氢钠。

[0061] 在本发明的另一个实施方式中, 制剂进一步包含调味剂 (例如薄荷醇、茴香脑和 / 或盐)。在本发明的另一个实施方式中, 制剂的含水或含油悬浮液或溶液的组成中部分可以以干燥形式提供, 并在口服给药之前复原 (例如溶解)。

[0062] 在本发明的一个实施方式中, 组合物可以以缓释或定时释放制剂的形式提供。载体或稀释剂可以包括本领域已知的任何缓释材料, 比如单硬脂酸甘油酯或甘油二硬脂酸酯, 单独使用或与蜡混合使用。还可以使用微胶囊。定时释放制剂能够提供药物组合物在一天中即时和脉冲式的释放。选择稀释剂, 使其不影响本发明药物组合物的生物活性。这些稀释剂的实例是蒸馏水、生理盐水、Ringer 溶液、葡萄糖溶液, 和 Hank 溶液。

[0063] 本发明的药物组合物或制剂可以包括载体、佐剂和乳化剂比如泊洛沙姆, 或无毒、无疗效、不产生免疫性的稳定剂等。这些稀释剂或载体的有效量是根据组分的溶解度、生物活性等能获得医药上可以接受的制剂的有效量。

[0064] 在一个实施方式中, 制剂包括控释的设备或组合物, 其中包含于本发明的药物组合物中的一种或几种组分以延迟的方式释放。这些制剂可以以片剂 (或丸剂) 的形式, 在口服给药后的不同时间间隔, 释放包含于本发明的药物组合物中的不同剂量的组分。

[0065] 本发明的药物组合物可以制成固体、半固体, 或液体制剂如, 例如悬浮液、气雾剂, 或类似形式或本领域技术人员已知的任何其它制剂。在一个实施方式中, 组合物以单位剂量给药, 所述剂量形式适于精确剂量的单次给药。组合物还可以包括, 根据期望的制剂, 如上所定义的医药上可以接受的载体。

[0066] 在本发明的一个实施方式中, 本发明的药物组合物可以以单一剂量的形式给药,

其中包含所有组分。

[0067] 在另一个实施方式中,本发明的药物组合物的至少一种组分可以分开、同时或顺序给药。

[0068] 在另一个实施方式中,本发明的药物组合物可以通过试剂盒或系统给药,所述试剂盒或系统在单独的容器中包含本发明的药物组合物的至少一种组分。

[0069] 术语“顺序给药”指本发明的药物组合物或包含于单独容器中的它们的组分的按序连续给药。所述顺序给药可以是 1、2 或 3 天的间隔分别给药。因此,本发明进一步提供试剂盒,其包含:

[0070] - 第一个容器,其中包含本发明的药物组合物的至少一种组分;

[0071] - 第二个容器,其中包含本发明的药物组合物的至少一种组分;和将所述容器给药的说明。

[0072] 例如,说明可以说明在非连续的日子将第一种容器给药,而每天将第二种容器给药。

[0073] 在另一个实施方式种,本发明的药物组合物的组分可以包含于多个,即多于两个容器中。

[0074] 在一个实施方式中,在第一和第二个容器中的本发明的药物组合物的组分是相同的。在另一个实施方式中,在第一和第二个容器中的本发明的药物组合物的组分是不同的。为了易于储存和给药,本发明的药物组合物中相容的组分可以放置在一个容器中,和所述药物组合物的其它组分分开。

[0075] 根据本发明的一个实施方式,本发明的药物组合物的每种组分,包含于单独的容器中。在另一个实施方式中,在特定日子给药的所有组分合并储存在一个容器中,便于使用和储存。如果出于稳定的目的而必需的话,容器可以冷冻储存(-20℃),并在服用前解冻,例如,通过在一或两天前置于冰箱中(4-8℃)解冻。

[0076] 在本发明的一个实施方式中,试剂盒包含至少一小瓶 H2- 阻断剂、至少一小瓶抗炎剂、至少一小瓶细胞毒性剂和,任选地,至少一小瓶下述试剂:左旋咪唑、类维生素 A、NFkB 抑制剂、增加 NADH+H⁺ 胞内积累的试剂、促血管生成生长因子的抑制剂、MMP 抑制剂和药物载体。试剂盒可以包含描述试剂在给药中用途的说明,可以是同时或顺序给药。

[0077] 由本发明的发明人进行的实验表明(实施例 2 和图 2),单独使用 H2- 阻断剂(甲腈咪胍)和单独使用左旋咪唑都没有证明有任何显著的抗癌活性。然而,发明人惊讶地发现,甲腈咪胍和左旋咪唑与细胞毒性剂、至少一种抗炎剂和任选地至少一种 NFkB 抑制剂、类维生素 A、增强 NADH+H⁺ 胞内积累的试剂、多元醇、促血管生成生长因子的抑制剂和 MMP 抑制剂组合,导致抗肿瘤效果增强,从而得到有效的抗癌疗法。

[0078] 因此,本发明提供抑制哺乳动物中癌症的方法,其包含对哺乳动物使用本发明的药物组合物。

[0079] 本发明进一步提供抑制哺乳动物中癌症的方法,其包含对哺乳动物使用本发明的制剂。

[0080] 本发明中提到的术语“癌”涉及肿瘤疾病,所述疾病由导致恶性生长或肿瘤的非正常或不受控制的细胞分裂表征。癌细胞,不同于良性肿瘤细胞,表现出侵入和转移的性质,并且是高度间变性(anaplastic)的。癌包括两大范畴的癌和瘤。在本发明的一个实施方

式中,癌是实体瘤或肿瘤转移。在本发明的进一步的实施方式中,所述癌可以选自,然而不限于下组:肺癌(例如腺癌并包括非小细胞肺癌)、胰腺癌(例如胰腺癌比如,例如外分泌胰腺癌)、结肠癌(例如结肠直肠癌,比如,例如,结肠腺癌和结肠腺瘤)、包括晚期疾病的前列腺癌、淋巴系统的造血肿瘤(例如急性淋巴细胞性白血病、B-细胞淋巴瘤、Burkitt 淋巴瘤)、髓细胞性白血病(例如,急性骨髓性白血病(AML))、甲状腺滤泡癌、骨髓增生异常综合征(MDS)、间充质起源的肿瘤(例如纤维肉瘤和横纹肌肉瘤)、黑素瘤、畸胎瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤、恶性胶质瘤、皮肤的良性肿瘤(例如角化棘皮瘤)、乳腺癌(例如晚期乳腺癌)、肾癌、卵巢癌、膀胱癌和表皮癌。

[0081] 本发明的上下文中使用的术语“抑制癌”涉及减小肿瘤的大小;减小肿瘤生长速率;肿瘤大小停滞;减少转移数;减少额外转移数;减少癌的入侵;减少肿瘤从一个阶段向下一阶段发展的速率,抑制肿瘤在具有恶性癌的哺乳动物组织中的生长,控制转移的建立,抑制肿瘤转移的形成,已建立的肿瘤的衰退以及减少由癌诱导的血管生成。术语“抑制癌”也指预防,比如在以前治疗(包括外科切除)后癌症重新发生时的预防和在易于发展癌症(遗传地,因为生活方式、慢性炎症等等)的个体中癌症的预防。

[0082] 本发明的上下文中使用的术语“给药”或它的其它语言形式涉及具有药物活性的组分、药物、流体或其它物质与身体接触的途径。将药物组合物从进入的位置运送至期望药物发挥作用的部位。根据本发明的一个实施方式,所述给药可以通过任何医药上可以接受的方式实现,所述方式适合于本发明的药物组合物或其任何组分,包括口服、直肠、阴道、鼻腔、局部、经皮,或肠胃外(包括皮下、肌肉、滑膜腔内、腹膜内、皮内和静脉内)给药。

[0083] 本发明的药物组合物或其每种组分因此能够通过本领域已知的任何方式给药,比如口服(包括口腔和舌下)、直肠、阴道、鼻腔、局部、经皮或肠胃外(包括皮下、肌肉、滑膜腔内、腹膜内、皮内和静脉内)给药。

[0084] 本发明的药物组合物、方法和系统可以单独使用,或者与本领域技术人员已知的其它癌症治疗方法相结合使用。这些方法可以包括,但不限于化学疗法、放射疗法或外科手术。本发明的药物组合物的给药可以在其它癌症疗法之前、过程中或之后进行。此外,本发明的药物组合物可以在本领域技术人员已知的其它癌症治疗的同时给药。

[0085] 通常,口服给药需要比静脉内给药更高的剂量。因此,给药途径视情况而定:技术人员必须确定在特定情况中哪种给药形式最好,并需要使需要的剂量和每月给药的次数之间得到平衡。

[0086] 在一个实施方式中,本发明的药物组合物的组分使用本领域技术人员已知的每种组分的正常剂量给药。

[0087] 在另一个实施方式中,本发明的药物组合物的组分使用低于一种或更多组分的本领域已知剂量的剂量给药。例如,当施用细胞毒性剂时,为了减少副作用,可能使用低于单独的细胞毒性剂时的剂量—通常是单独用量的 75%或者更少,更特定地,50%或更少,更特定地,40%或更少。

[0088] 具体地,增加 $\text{NADH}+\text{H}^+$ 胞内积累的试剂(即多元醇)以每天 5g 至 100g 的剂量给药,更特定地以每天 10g 至 50g 的剂量给药。

[0089] 包含于本发明的药物组合物中的组分可以以临床医生认为合适的剂量给药,如 Physicians Desk Reference(PDR)中对单独组分所述。本发明的药物组合物的组分的合适

剂量的非限定性实例包括：

- [0090] - 每天 50 至 400mg 左旋咪唑,更特定地每天 100 至 300mg 左旋咪唑。
- [0091] - 每天 200 至 4000mg 甲腈咪胍,更特定地,每天 400 至 2000mg 甲腈咪胍。
- [0092] - 0.1-50mg/kg 环磷酰胺,更特定地 0.2-20mg/kg 环磷酰胺。
- [0093] - 每天 50 至 400mg 双氯芬酸,更特定地,每天 100 至 300mg 双氯芬酸。
- [0094] - 每天 50 至 5000mg 柳氮磺胺吡啶,更特定地每天 300 至 3000mg 柳氮磺胺吡啶。
- [0095] - 每天 1 至 10mg 雷帕霉素。
- [0096] - 每天 10 至 100mg 全反式维生素 A 酸 (ATRA)。

[0097] 在一个实施方式中,0.1-50mg/kg 剂量的环磷酰胺,可以每天、每周两次或每周一次给药。在进一步的实施方式中,0.2-20mg/kg 剂量的环磷酰胺,可以每天、每周两次或每周一次给药。

[0098] 在医疗应用中,本发明的药物组合物的组分的剂量和给药方案可以根据组分,接受药物的患者的年龄、体重和临床状况,和临床医生或进行治疗的人员的经验和判断,以及影响选择剂量的其它因素而不同。通常地,剂量和给药方案应该足以导致肿瘤生长的减慢和 / 或衰退,而且还可以引起癌症的完全衰退。在某些情况下,可以通过直接成像 (例如 MRI) 或通过肿瘤特异标记物的血液水平的减少来监测衰退情况。药物组合物的有效量是能产生使临床医生或其它有资格的观察者注意到的医疗益处的量。患者体内肿瘤的衰退通常参考肿瘤的直径来度量。肿瘤直径的减小说明产生衰退。还通过在治疗停止后肿瘤不再发生来说明发生了完全衰退。本发明允许本发明的药物组合物进行预防性地或者治疗性地,或者在辅助或新辅助治疗中给药。

[0099] 当预防性地提供时,本发明的药物组合物可以在任何症状出现之前给药。药物组合物的预防性给药可以防止或抑制癌症。本发明的药物组合物可以对,例如,具有癌症家族史的患者预防性地给药。可以通过测量患者的生物流体 (即血液,尿液) 中的癌症标记蛋白的水平,或者通过基因标记,确定癌症的发生风险。或者,本发明的药物组合物可以对癌症标记蛋白水平升高的患者进行给药。这些标记包括,例如,升高的 PSA、CEA、胸腺素 β -15、胸腺素 β -16、降钙素,和基质金属蛋白酶 (MMP)。当预防性提供时,本发明的药物组合物的剂量可以降至适当的预防剂量。

[0100] 当治疗性提供时,本发明的药物组合物可以在癌症的症状或迹象出现时 (或者之后) 给药。因此,本发明的药物组合物可以在部位上预期的肿瘤生长之前或在部位上恶性生长开始之后提供。

[0101] 本发明的上下文中使用的术语“哺乳动物”涉及温血的脊椎动物,其由存在乳腺而表征,雌性产奶为幼仔提供营养,此外覆盖有毛发或皮毛。在一个实施方式中,所述哺乳动物可以选自由人、猫、狗和马组成的组。

[0102] 本发明进一步提供用于癌症的治疗或预防的系统,其中包含多个容器,每个容器包含本发明的药物组合物的至少一种组分,在预定的日子给药,系统包含用于一天治疗的足够的容器。在另一个实施方式中,系统可以包含至少 7 天治疗的足够的容器。

[0103] 在本发明的特定方面,提供用于治疗癌症的系统,其包含：

- [0104] - 第一个容器,包含 0-60% 木糖醇的 25-100ml 水溶液,其中包含：200-600mg 范围中的环磷酰胺；100-300mg 范围中的双氯芬酸；0-200mg 范围中的左旋咪唑；400-2000mg 范

围中的甲腈咪胍 ;100-1000mg 范围中的柳氮磺胺吡啶或 1-10mg 范围中的雷帕霉素 ;和

[0105] - 第二个容器,包含 0-60% 木糖醇的 25-100ml 水溶液,其中包含 :400-2000mg 范围中的甲腈咪胍 ;500-4000mg 范围中的柳氮磺胺吡啶或 1-10mg 范围中的雷帕霉素 ;任选地,100-500mg 范围中的左旋咪唑。

[0106] 在本发明的另一个特定方面,提供治疗癌症的系统,其包含 :

[0107] - 第一个容器,包含 0-60% 木糖醇的 25-100ml 水溶液,其中包含 :200-600mg 范围中的环磷酰胺 ;100-300mg 范围中的双氯芬酸 ;200-2000mg 范围中的甲腈咪胍 ;100-1000mg 范围中的柳氮磺胺吡啶或 1-10mg 范围中的雷帕霉素 ;和

[0108] - 第二个容器,包含 0-60% 木糖醇的 25-100ml 水溶液,其中包含 :200-2000mg 范围中的甲腈咪胍 ;300-4000mg 范围中的柳氮磺胺吡啶或 1-10mg 范围中的雷帕霉素。

[0109] 在本发明的另一个特定的方面,提供治疗癌症的系统,其包含 :

[0110] - 第一个容器,包含 0-60% 木糖醇的 25-100ml 水溶液,其中包含 :200-600mg 范围中的环磷酰胺 ;100-300mg 范围中的双氯芬酸 ;400-2000mg 范围中的甲腈咪胍 ;10-100mg 范围中的 ATRA ;和

[0111] - 第二个容器,包含 0-60% 木糖醇的 25-100ml 水溶液,其中包含 :400-2000mg 范围中的甲腈咪胍 ;10-100mg 范围中的 ATRA。

[0112] 在本发明的进一步的实施方式中,提供具有至少两小瓶顺序给药的系统。系统包含 :

[0113] - 第一个容器 (本文称作“细胞毒性剂剂容器”),包含至少一种抗炎剂、细胞毒性剂、H2- 阻断剂,任选地多元醇和氧化还原醌,和医药上可以接受的载体 ;和

[0114] - 分开的第二个容器 (本文称作“非细胞毒性剂剂容器”),包含 H2- 阻断剂和,任选地下述中的至少一种 :左旋咪唑、NFkB 抑制剂、氧化还原醌、类维生素 A、多元醇、促血管生成生长因子的抑制剂、MMP 抑制剂和医药上可以接受的载体 ;系统可以进一步包含将容器中组分给药的说明。

[0115] 在进一步的方面,本发明提供治疗癌症的系统,其包含 :

[0116] - 容器,其包含至少一种抗炎剂、细胞毒性剂、H2- 阻断剂,和任选地 NFkB 抑制剂、类维生素 A、氧化还原醌、多元醇,和医药上可以接受的载体 ;和

[0117] - 容器,其包含 H2- 阻断剂和,任选地,左旋咪唑、NFkB 抑制剂、类维生素 A、氧化还原醌、多元醇、促血管生成生长因子的抑制剂、MMP 抑制剂和医药上可以接受的载体。

[0118] 本发明的系统及其在治疗癌症中的用途使得本发明的药物组合物中上述组分中的至少一种可以进行 7 天循环的给药。这个循环可以包括在不连续的日子将本发明的药物组合物的至少一种组分给药,同时增强 NADH+H⁺ 胞内积累的试剂可以在 7 天循环的其余时间每天给药。

[0119] 例如,这样的循环可以也包括将本发明的药物组合物的至少一种组分在不连续的日子每周给药两次,同时增强 NADH+H⁺ 胞内积累的试剂可以在 7 天循环的其余时间每天给药。

[0120] 在本发明的一个实施方式中,系统进一步包含说明,其针对在 7 天治疗循环的第 1 天和第 4 天将第一个容器给药,并在治疗循环的第 2、3、5、6 和 7 天将第二个容器给药。

[0121] 可以理解的是,前面的详述部分和下述实施例仅用来作示例性说明,不用来限定

本发明的范围。在不背离本发明的精神和范围的情况下,可以对所公开实施方式作出对于本领域的技术人员来说是显而易见的各种修改和修正。此外, 本文引用的所有专利、专利申请和出版物都通过引用并入本文。

[0122] 在本发明的下述示例性实施方式中,为了抑制鼠中的肿瘤生长,在体内测试了本发明的各种药物组合物。对照组接受仅包含无活性成分的介质,其与接受药物组合物的组相比较,所述药物组合物包含下面详细叙述的不同活性成分。

[0123] 下面的叙述描述了本文下述体内实例进行的实验过程:

[0124] (a) 接种

[0125] 将 3.5×10^5 个鼠乳腺癌细胞 (EMT₆/CTX) 皮下注射进 7-8 周大的 CB6F1 小鼠 (Balbc 和 C57b1 的杂交品种) 中,注射位置在小鼠背部中间。然后将小鼠标记并分组。通常,每组由 7 至 8 只小鼠组成。

[0126] (b) 肿瘤测量

[0127] 每周测量两次肿瘤大小,并绘制在图中。用来评价肿瘤三维尺寸的公式是:长 × 宽 × 宽 × 0.52。宽也用来作为肿瘤高度的指标,而 0.52 是归一化因子。

[0128] (c) 注射

[0129] 用特定的药物组合物注射小鼠,每周注射 6 天。注射体积为 0.05mL 每 10g 体重 (25g 的小鼠接受 0.125mL)。所有注射都在腹膜内进行。

[0130] (d) 治疗方案

[0131] 根据相应的组合物,将一周分成两种治疗类型,细胞毒性剂治疗和非细胞毒性剂治疗日。

[0132] 当大多数小鼠中的小肿瘤可见时(接种后约 5 天或 6 天)即开始治疗。第一次治疗是细胞毒性剂治疗,以一周中的第 1 天 (D1) 标记。

[0133] 在每周的第 1 天和第 4 天(分别为 D1 和 D4)进行细胞毒性剂治疗。在第 2、3、5 和 6 天(分别为 D2、D3、D5 和 D6)进行非细胞毒性剂治疗。在第 7 天不进行治疗。对照组每天给予赋形剂。

[0134] (e) 药物组合物

[0135] 根据相应实施例的表中所述的实验设计,非细胞毒性剂治疗包含下述:木糖醇 -60%和或者甲腈咪胍和 / 或左旋咪唑和 / 或柳氮磺胺吡啶和 / 或甲萘醌(仅用于实施例 2 和 3 中)和 / 或无活性成分(=对照)。

[0136] 根据相应实施例的表中所述的实验设计,对于细胞毒性剂治疗,向前述(非细胞毒性剂)药物组合物中加入下述组分:双氯芬酸钠 -30mg/kg/ 天,环磷酰胺 (CTX) -60mg/kg/ 天。

[0137] 上述所有组分都在赋形剂中输送,所述赋形剂包含双蒸馏水 (DDW)、2% Solutol HS-15 和 60%木糖醇。在实验 1 和 7 中,赋形剂只包含 DDW;未加入木糖醇。

[0138] 根据实验方法将每日剂量的柳氮磺胺吡啶给药,根据相应实施例的表中所述的实验设计,范围在 150-350mg/kg/ 天之间。

[0139] 对于所有不含柳氮磺胺吡啶的组合物:因为木糖醇溶解和体积增加,加入的 DDW 体积是溶液终体积的 60%。将 60%木糖醇溶于预热的 DDW(~ 60℃) 中,并搅拌至溶液变澄清。测量 98%终溶液的体积,并加入 2% solutol(液体)。然后向木糖醇溶液中加入所

有其它组分,并搅拌至溶液变均匀。

[0140] 对于含柳氮磺胺吡啶的组合物:因为木糖醇溶解和体积增加,加入的 DDW 体积是溶液终体积的 60%。为了增加柳氮磺胺吡啶的溶解度,将溶液的 pH 调至碱性范围 (pH ~ 10.5)。这可以通过向 DDW 中加入 Na_2CO_3 至 0.2M 的浓度来实现。然后加入柳氮磺胺吡啶,中和 pH。加热溶液 (~ 60°C),并加入 60%木糖醇。测量到 98%终溶液的体积,并加入 2% soluto1(液体)。然后向木糖醇溶液中加入所有其它组分,并搅拌至溶液变均匀。

[0141] 实施例 1

[0142] 表 1 描述了对组 1 至 5 给药的药物组合物:

[0143] 表 1:实施例 1 的药物组合物

[0144]

组\组分&剂量	组 1 (对照)	组 2	组 3	组 4	组 5
赋形剂	+	+	+	+	+
甲腈咪胍 20 mg/Kg 全周		+		+	+
柳氮磺胺吡啶 非细胞毒性剂日 150 mg/Kg, 细胞毒性剂日 50 mg/Kg		+			+
双氯芬酸 细胞毒性剂日 30 mg/Kg		+	+	+	+
CTX 细胞毒性剂日 60 mg/Kg			+	+	+

[0145] 进行这个实验是为了表明当加入到 CTX 和双氯芬酸的组合中时,是甲腈咪胍本身有抗肿瘤活性,还是甲腈咪胍与柳氮磺胺吡啶一起贡献抗肿瘤活性。结果示于图 1 中。与只包含 CTX 和双氯芬酸的药物组合物(组 3),或者包含双氯芬酸、柳氮磺胺吡啶和甲腈咪胍的组合物(组 2)的抗肿瘤效果相比,包含甲腈咪胍的药物组合物(组 4)表现出显著的抗肿瘤效果,这通过肿瘤大小的减小可以证明。向药物组合物中加入甲腈咪胍和柳氮磺胺吡啶(组 5),肿瘤大小的减小最显著。

[0146] 实施例 2

[0147] 表 2 描述了对组 1 至 4 给药的药物组合物。

[0148] 表 2:实施例 2 的药物组合物

[0149]

组\组分&剂量	组 1 (对照)	组 2	组 3	组 4
赋形剂	+	+	+	+
左旋咪唑 非细胞毒性剂日 12 mg/Kg		+		+
甲腈咪胍 20 mg/Kg 全周			+	+

[0150] 结果示于图 2 中,结果表明左旋咪唑(组 2)、甲腈咪胍(组 3)或它们的组合物(组

4) 对肿瘤生长都没有任何显著效果。

[0151] 实施例 3

[0152] 表 3 描述了对组 1 至 3 给药的药物组合物：

[0153] 表 3：实施例 3 的药物组合物

[0154]

组\组分&剂量	组 1 (对照)	组 2	组 3
赋形剂	+	+	+
左旋咪唑			+
非细胞毒性剂日 12 mg/Kg			
甲腈咪胍			+
20 mg/Kg 全周			
甲萘醌		+	+
27.5 mg/Kg 全周			
柳氮磺胺吡啶		+	+
非细胞毒性剂日 150 mg/Kg			
细胞毒性剂日 50 mg/Kg			
双氯芬酸		+	+
细胞毒性剂日 30 mg/Kg			
CTX		+	+
细胞毒性剂日 60 mg/Kg			

[0155] 图 3 表示随着向药物组合物加入甲腈咪胍和左旋咪唑,肿瘤大小明显减小,所述药物组合物包含 CTX、双氯芬酸、柳氮磺胺吡啶和甲萘醌的组合(组 3vs. 组 2,见图 3)(与对照组比较)。组 2 和组 3 观察到肿瘤大小明显减小。因此,同时加入甲腈咪胍和左旋咪唑增强了药物组合物的抗肿瘤活性,所述药物组合物包含 CTX、双氯芬酸、柳氮磺胺吡啶和甲萘醌的组合。

[0156] 实施例 4：

[0157] 表 4 描述了对组 1 至 3 给药的药物组合物：

[0158] 表 4：实施例 4 的药物组合物

[0159]

组\组分&剂量	组 1 (对照)	组 2	组 3
赋形剂	+	+	+
左旋咪唑			+
非细胞毒性剂日 12 mg/Kg			
甲腈咪胍			+
20 mg/Kg 全周			
甲萘醌		+	+
27.5 mg/Kg 全周			
双氯芬酸		+	+
细胞毒性剂日 30 mg/Kg			
CTX		+	+
细胞毒性剂日 60 mg/Kg			

[0160] 这个实验的药物组合物与实验 2 的组合物相似,但在细胞毒性剂或非细胞毒性剂治疗的组合中缺少柳氮磺胺吡啶。结果示于图 4 中。当向药物组合物中加入甲腈咪胍和左旋咪唑后,实现了肿瘤大小的减小,所述药物组合物包含 CTX、双氯芬酸和甲萘醌的组合(与对照组相比)。

[0161] 实施例 5:

[0162] 表 5 描述了对组 1 至 4 给药的药物组合物:

[0163] 表 5:实施例 5 的药物组合物

[0164]

组\组分&剂量	组 1 (对照)	组 2	组 3	组 4
赋形剂	+	+	+	+
左旋咪唑			+	+
非细胞毒性剂日 12 mg/Kg				
甲腈咪胍		+		+
20 mg/Kg 全周				
双氯芬酸		+	+	+
细胞毒性剂日 30 mg/Kg				
CTX		+	+	+
细胞毒性剂日 60 mg/Kg				

[0165] 进行这个实验是为了表明当加入 CTX 和双氯芬酸的组合中时,是甲腈咪胍或左旋咪唑有抗肿瘤活性,还是两者的组合一起贡献抗肿瘤活性。结果示于图 5 中。与包含左旋咪唑的药物组合物(组 3)相比,包含甲腈咪胍的药物组合物(组 2)表现出更显著的抗肿瘤效果,能减小肿瘤的大小。向药物组合物中加入甲腈咪胍和左旋咪唑(组 4),肿瘤大小的减小最显著。

[0166] 实施例 6:

[0167] 表 6 描述了对组 1 至 4 给药的药物组合物：

[0168] 表 6：实施例 6 的药物组合物

[0169]

组\组分&剂量	组 1 (对照)	组 2	组 3	组 4
赋形剂	+	+	+	+
左旋咪唑 非细胞毒性剂日 12 mg/Kg				+
甲腈咪胍 20 mg/Kg 全周			+	+
柳氮磺胺吡啶 非细胞毒性剂日 150 mg/Kg, 细胞毒性剂日 50 mg/Kg		+	+	+
双氯芬酸 细胞毒性剂日 30 mg/Kg		+	+	+
CTX 细胞毒性剂日 60 mg/Kg		+	+	+

[0170] 进行这个实验是为了表明当加入到 CTX、双氯芬酸和柳氮磺胺吡啶的组合中时，是甲腈咪胍本身有抗肿瘤活性，还是与左旋咪唑一起贡献抗肿瘤活性。结果示于图 6 中。与同样但不包含甲腈咪胍的药物组合物（组 2）相比，包含甲腈咪胍的药物组合物（组 3）表现出更显著的抗肿瘤效果，能减小肿瘤的大小。向药物组合物中加入甲腈咪胍和左旋咪唑（组 4），肿瘤大小的减小最显著。

[0171] 实施例 7：

[0172] 表 7 描述了对组 1 至 4 给药的药物组合物：

[0173] 表 7：实施例 7 的药物组合物

[0174]

组\组分&剂量	组 1 (对照)	组 2	组 3	组 4
赋形剂	+	+	+	+
全反式维生素 A 酸(ATRA) 非细胞毒性剂日 30 mg/Kg, 细胞毒性剂日 60 mg/Kg				+
甲腈咪胍 20 mg/Kg 全周			+	+
柳氮磺胺吡啶 非细胞毒性剂日 150 mg/Kg, 细胞毒性剂日 50 mg/Kg			+	
双氯芬酸 细胞毒性剂日 30 mg/Kg		+	+	+
CTX 细胞毒性剂日 60 mg/Kg		+	+	+

[0175] 进行这个实验是为了表明当加入到 CTX、双氯芬酸和甲腈咪胍的组合中时,是柳氮磺胺吡啶还是全反式维生素 A 酸(ATRA)有抗肿瘤活性。结果示于图 7 中。与包含 CTX 和双氯芬酸的药物组合物(组 2)相比,包含甲腈咪胍和柳氮磺胺吡啶的药物组合物(组 3)表现出更显著的抗肿瘤效果,能减小肿瘤的大小。当用 ATRA 替代柳氮磺胺吡啶(组 4)时,肿瘤大小的减小最显著。

[0176] 实施例 8:

[0177] (a) 试验对象

[0178] 女性乳腺癌患者,发生骨、肺、肝和颈部的转移,用本发明的药物组合物进行治疗。在用其它激素疗法治疗和另一种包括去甲长春碱(vinorelbine)和卡培他滨(capcitabine)的当前的化学疗法治疗后,未取得令人满意的结果,之后开始本次治疗。在用本组合物治疗之前的两个月中,肿瘤大小增加了 25%。

[0179] (b) 监测

[0180] 每 6-8 周,用 CT 测量患者的肿瘤大小,监测疾病的发展。

[0181] (c) 药物组合物及其给药

[0182] 产品包装在 2 类用不同颜色标识的小瓶中:

[0183] - 蓝盖小瓶,包含环磷酰胺、甲腈咪胍、柳氮磺胺吡啶和双氯芬酸钠,含量由下面的表 8 详细说明。

[0184] - 红盖小瓶,包含柳氮磺胺吡啶和甲腈咪胍,含量由下面的表 8 详细说明。

[0185] 将一周的剂量包装在试剂盒(聚苯乙烯泡沫塑料容器)中,其中包括 7 个小瓶,对应每天的剂量,根据给药日期标记:两个蓝盖小瓶(第 1 天和第 4 天),和五个红盖小瓶(第 2、3、5、6 和 7 天)。

[0186] 以 3 套剂量提供治疗产品:25ml、37.5ml,和 50ml。在治疗的第一周,患者接受 25ml 小瓶给药,在第二周接受 37.5ml 小瓶给药,而从第三周开始,她接受 50ml 的全剂量治疗。

[0187] 每周的治疗循环在周日开始。蓝盖小瓶在周日和周三口服,而红盖小瓶在周一、周

二、周四、周五和周六给药。

[0188] 表 8 : 实施例 8 的药物组合物

[0189]

组分	25ml 小瓶	37.5ml 小瓶	50ml 小瓶
蓝盖小瓶			
环磷酰胺	200mg	300mg	400mg
甲腈咪胍	200mg	300mg	400mg
柳氮磺胺吡啶	150mg	225mg	300mg
双氯芬酸钠	100mg	150mg	200mg
红盖小瓶			
柳氮磺胺吡啶	450mg	675mg	900mg
甲腈咪胍	200mg	300mg	400mg

[0190] (d) 结果

[0191] 治疗 3 个月后, 疾病没有受到明显的发展 (即肿瘤大小的变化为 0%), 而在使用上述治疗方法 5 个月后, 肿瘤仅生长了 1% (与治疗前两个月的 25% 形成对比)。这些结果证明, 根据本发明的治疗使肿瘤生长大大减慢。

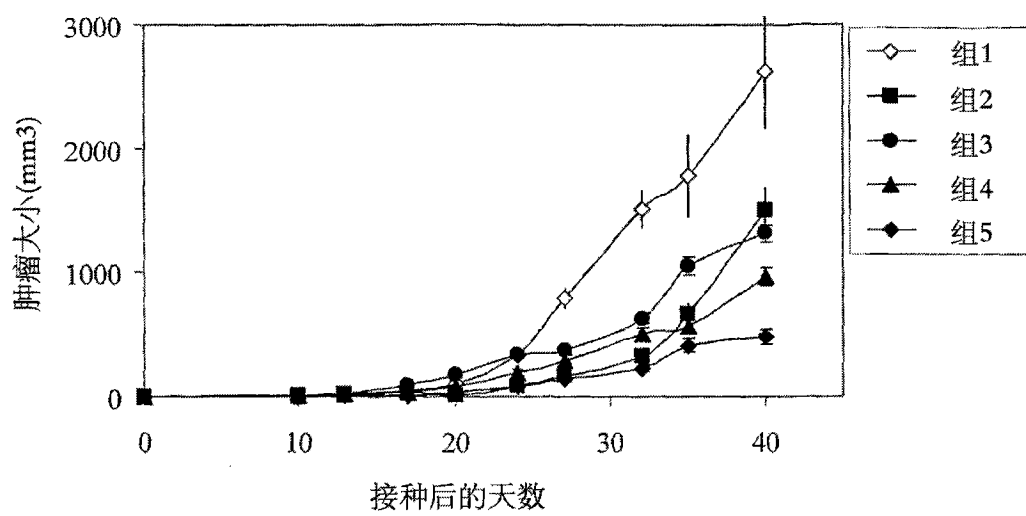


图 1

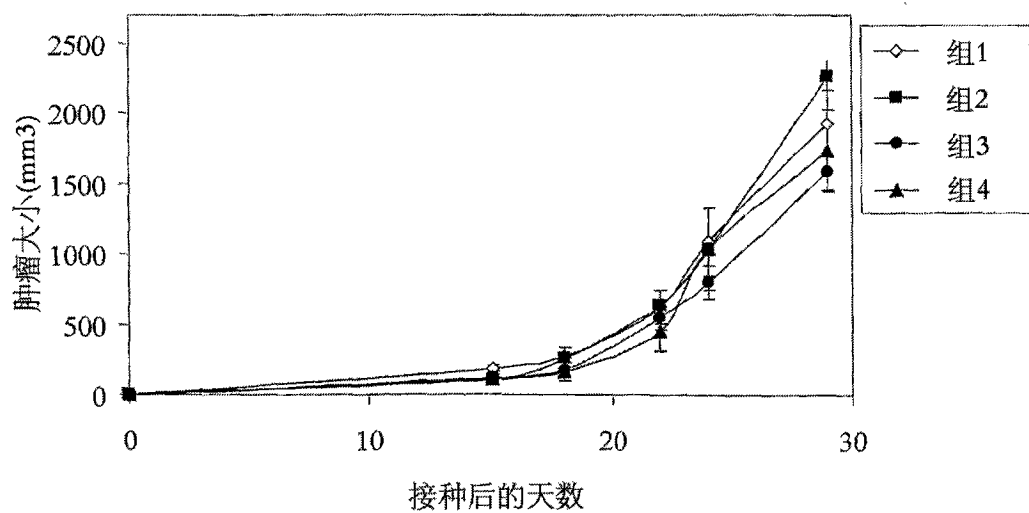


图 2

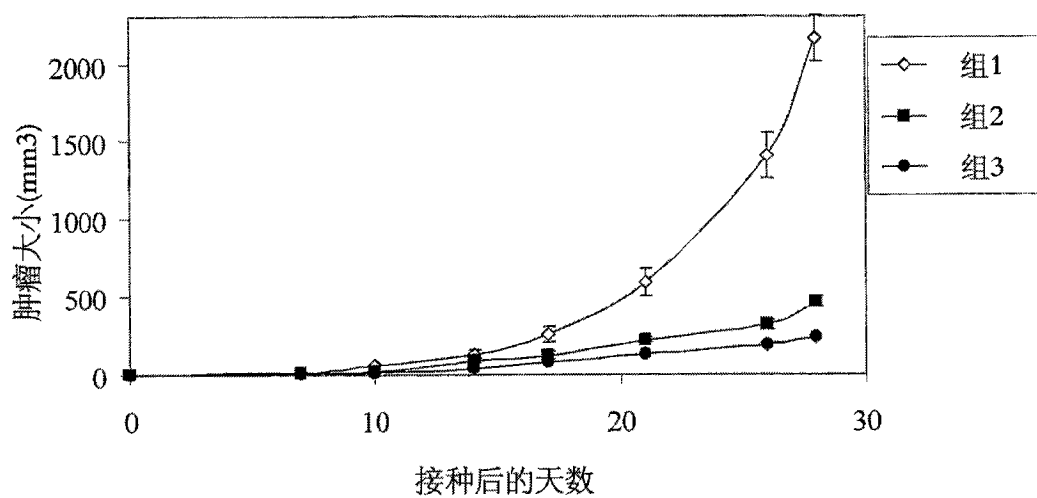


图 3

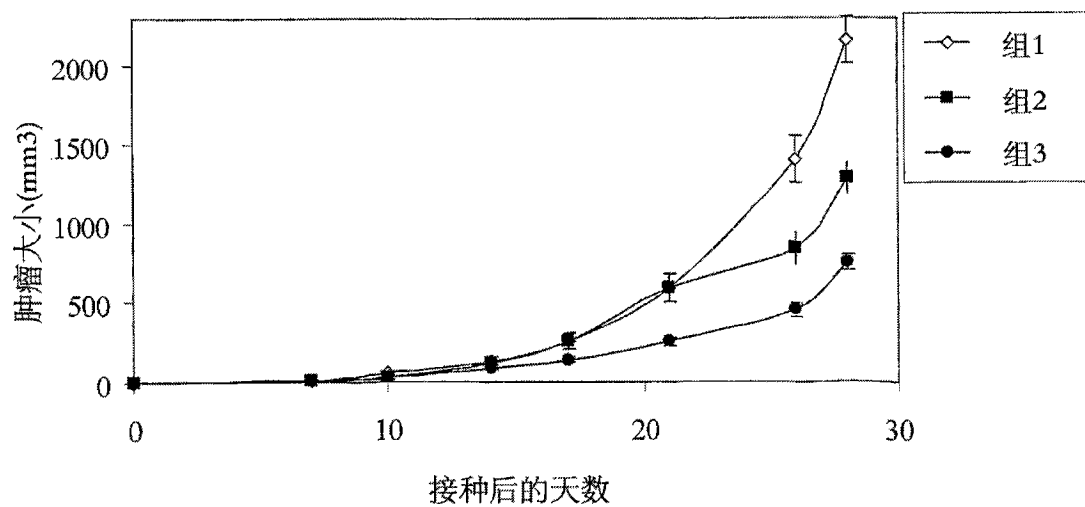


图 4

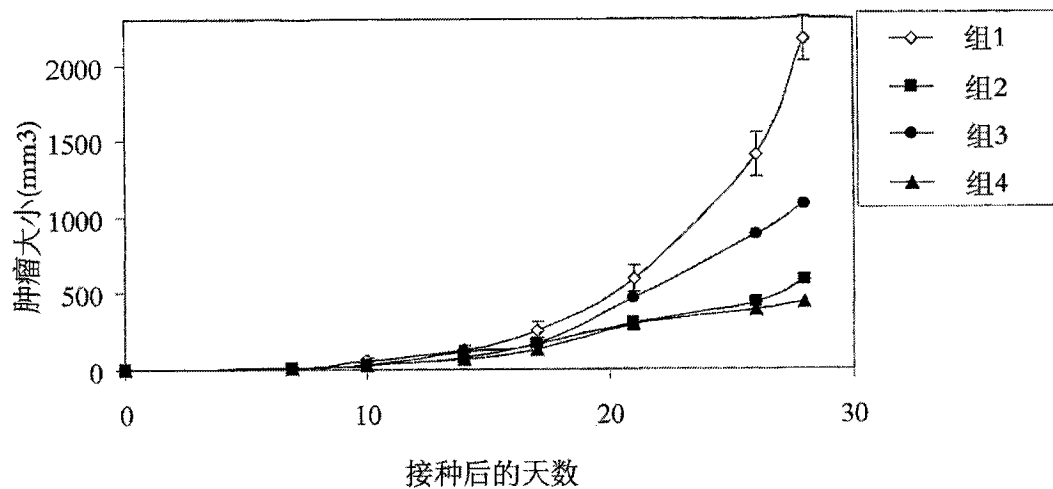


图 5

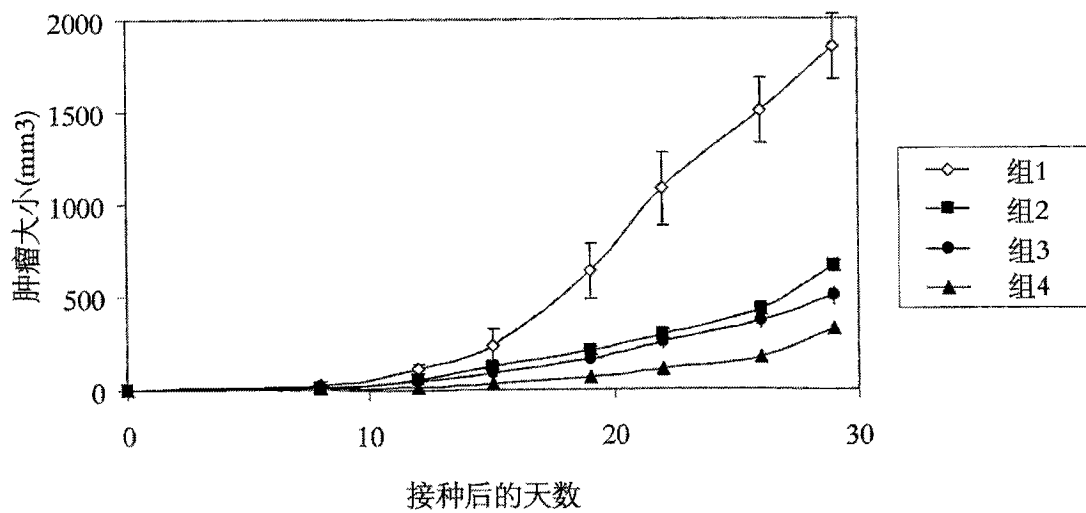


图 6

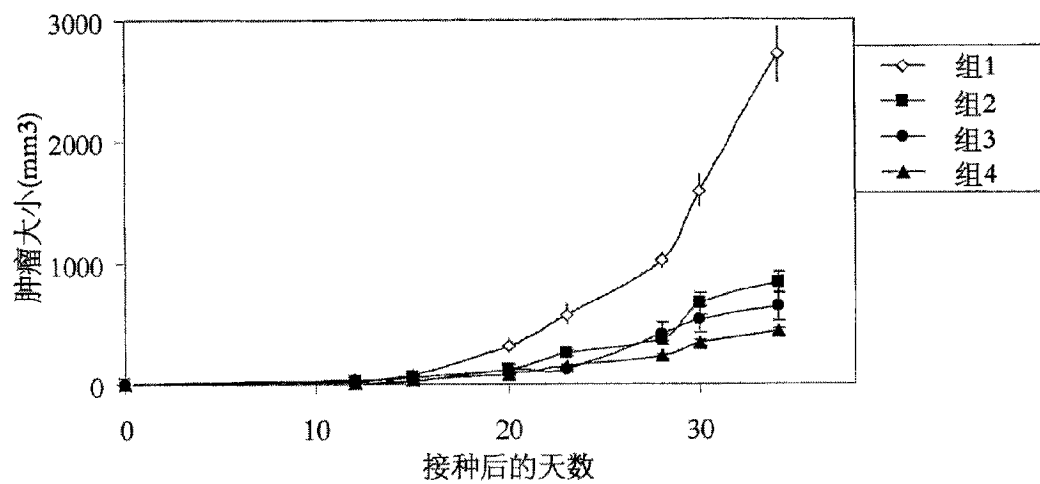


图 7