

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02823606.8

[51] Int. Cl.

A61K 31/525 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61P 41/00 (2006.01)

A23L 1/305 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 1 月 2 日

[11] 授权公告号 CN 100358527C

[22] 申请日 2002.11.21 [21] 申请号 02823606.8
[30] 优先权

[32] 2001.11.27 [33] US [31] 09/995,010

[86] 国际申请 PCT/US2002/037354 2002.11.21

[87] 国际公布 WO2003/045372 英 2003.6.5

[85] 进入国家阶段日期 2004.5.27

[73] 专利权人 斯坦尼斯劳 R·伯辛斯基

地址 美国德克萨斯州

[72] 发明人 斯坦尼斯劳 R·伯辛斯基

[56] 参考文献

US6013278A 2000.1.11

US5546927A 1996.8.20

GB2029220A 1980.3.19

审查员 胡 岸

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 张元忠 刘 冬

权利要求书 3 页 说明书 15 页

[54] 发明名称

用于减少细胞毒性化疗的毒副作用的含有氨基酸与核黄素的制剂

[57] 摘要

本发明公开了可有效减轻或减少与癌症以及毒性癌症化疗相关的疲劳及虚弱副作用的药物组合物。本发明药物组合物含有核黄素、以游离态或药学可接受的盐的形式存在的腺循环的效应物、选自必须和非必须氨基酸的几种以游离态或药学可接受的盐的形式存在的氨基酸,适宜地结合有适量的载体、稀释剂或赋型剂。本发明还公开了通过给予本发明药物组合物来减轻或减少与癌症以及细胞毒性癌症化疗相关的疲劳和虚弱副作用。

1. 核黄素、选自精氨酸、鸟氨酸、瓜氨酸及其混合物的脲循环效应物、由丙氨酸、甘氨酸、丝氨酸、牛磺酸、苏氨酸和缬氨酸组成的氨基酸，以及适当的溶剂稀释剂、赋形剂或载体在制备减轻或减少与癌症和癌症化疗有关的毒性、营养和代谢紊乱的组合物中的用途。

2. 权利要求1的用途，其中，脲循环效应物是精氨酸、鸟氨酸或瓜氨酸。

3. 权利要求1的用途，其中，氨基酸是游离态的或者是药理学可接受的盐的形式。4. 权利要求1的用途，其中，核黄素的浓度为5-300 mg/L。

5. 权利要求1的用途，其中，脲循环效应物的浓度为2-120 g/L。

6. 权利要求1的用途，其中，丙氨酸的浓度为1-90 g/L，甘氨酸的浓度为1-75 g/L，丝氨酸的浓度为1-75 g/L，牛磺酸的浓度为0.5-30 g/L，苏氨酸的浓度为1-90 g/L，缬氨酸的浓度为1-50 g/L。

7. 权利要求1的用途，其中，所述组合物是经肠或不经肠给药的剂型。

8. 权利要求1的用途，其中，所述组合物是静脉给药的剂型。

9. 权利要求1的用途，其中，所述组合物由核黄素、精氨酸、丙氨酸、甘氨酸、丝氨酸、牛磺酸、苏氨酸、缬氨酸以及药学可接受的载体或稀释剂组成。

10. 权利要求9的用途，其中，核黄素的浓度为5-300 mg/L，精氨酸的浓度为2-120 g/L，丙氨酸的浓度为1-90 g/L，甘氨酸的浓度为1-75 g/L，丝氨酸的浓度为1-75 g/L，牛磺酸的浓度为0.5-30 g/L，苏氨酸的浓度为1-90 g/L，缬氨酸的浓度为1-50 g/L。

11. 权利要求1的用途，其中，组合物由核黄素、鸟氨酸、丙氨酸、甘氨酸、丝氨酸、牛磺酸、苏氨酸、缬氨酸以及药学可接受的载体或稀释剂组成。

12. 权利要求11的用途，其中，核黄素的浓度为5-300 mg/L，鸟氨酸的浓度为2-120 g/L，丙氨酸的浓度为1-90 g/L，甘氨酸的浓度为1-75 g/L，丝氨酸的浓度为1-75 g/L，牛磺酸的浓度为0.5-30 g/L，苏氨酸的浓度为1-90 g/L，缬氨酸的浓度为1-50 g/L。

13. 权利要求 1 的用途, 其中脲循环效应物选自精氨酸、鸟氨酸及其混合物, 以及氨基酸由丙氨酸、甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸和缬氨酸组成。

14. 用于减轻或减少与癌症和癌症化疗有关的毒性、营养和代谢紊乱的药物组合物, 其由有效量的核黄素、选自精氨酸、鸟氨酸和瓜氨酸及其混合物的脲循环效应物、以及由丙氨酸、甘氨酸、丝氨酸、牛磺酸、苏氨酸和缬氨酸组成的氨基酸组成。

15. 权利要求 14 的药物组合物, 其中, 脲循环效应物选自精氨酸、鸟氨酸或瓜氨酸, 其中, 效应物以游离态或者药理学可接受的盐的形式存在。

16. 权利要求 14 的药物组合物, 其中, 氨基酸以游离态或者药理学可接受盐的形式存在。

17. 权利要求 14 的药物组合物, 其中, 核黄素的浓度为 5-300 mg/L。

18. 权利要求 14 的药物组合物, 其中, 脲循环效应物的浓度为 2-120 g/L。

19. 权利要求 14 的药物组合物, 其中, 丙氨酸的浓度为 1-90 g/L, 甘氨酸的浓度为 1-75 g/L, 丝氨酸的浓度为 1-75 g/L, 牛磺酸的浓度为 0.5-30 g/L, 苏氨酸的浓度为 1-90 g/L 和缬氨酸的浓度为 1-50 g/L。

20. 权利要求 14 的药物组合物, 其 pH 值为 6.0-7.0。

21. 权利要求 14 的药物组合物, 其由核黄素、精氨酸、丙氨酸、甘氨酸、丝氨酸、牛磺酸、苏氨酸、缬氨酸以及药学可接受的载体或稀释剂组成。

22. 权利要求 21 的药物组合物, 其中, 核黄素的浓度为 5-300 mg/L, 精氨酸的浓度为 2-120 g/L, 丙氨酸的浓度为 1-90 g/L, 甘氨酸的浓度为 1-75 g/L, 丝氨酸的浓度为 1-75 g/L, 牛磺酸的浓度为 0.5-30 g/L, 苏氨酸的浓度为 1-90 g/L 和缬氨酸的浓度为 1-50 g/L。

23. 权利要求 14 的药物组合物, 其由核黄素、鸟氨酸、丙氨酸、甘氨酸、丝氨酸、牛磺酸、苏氨酸、缬氨酸和药学可接受的载体或稀释剂组成。

24. 权利要求 23 的药物组合物, 其中, 核黄素的浓度为 5-300

mg/L, 鸟氨酸的浓度为 2-120 g/L, 丙氨酸的浓度为 1-90 g/L, 甘氨酸的浓度为 1-75 g/L, 丝氨酸的浓度为 1-75 g/L, 牛磺酸的浓度为 0.5-30 g/L, 苏氨酸的浓度为 1-90 g/L 和缬氨酸的浓度为 1-50 g/L。

25. 权利要求 14 的药物组合物, 其中脲循环效应物选自精氨酸、鸟氨酸及其混合物, 以及氨基酸由丙氨酸、甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸和缬氨酸组成。

26. 核黄素、选自精氨酸、鸟氨酸及其混合物的脲循环效应物, 和由丙氨酸、甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸和缬氨酸组成的氨基酸、适宜的溶剂稀释剂、赋形剂或载体和 3-苯基乙酰氨基-2,6-吡啶二酮在制备减轻或减少与癌症和癌症化疗有关的毒性、营养和代谢紊乱的组合物中的用途。

27. 权利要求 26 的用途, 其中, 所述组合物由 0.01-10 wt % 的核黄素、1-15 wt % 的精氨酸以及 1-15 wt % 鸟氨酸、1-15 wt % 的丙氨酸、1-15 wt % 的甘氨酸、1-15 wt % 的丝氨酸、1-15 wt % 的苏氨酸、1-15 wt % 的缬氨酸和 25-75 wt % 3-苯基乙酰氨基-2,6-吡啶二酮组成。

28. 用于减轻或减少与癌症和癌症化疗有关的毒性、营养和代谢紊乱的药物组合物, 其由有效量的核黄素、选自精氨酸和鸟氨酸及其混合物的脲循环的效应物、和由丙氨酸、甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸和缬氨酸组成的氨基酸、适宜的溶剂稀释剂、赋形剂或载体, 和 3-苯基乙酰氨基-2,6-吡啶二酮组成。

29. 权利要求 28 的药物组合物, 其由 0.01-10 % 的核黄素、1-15 % 的精氨酸和 1-15 wt % 的鸟氨酸、1-15 wt % 的丙氨酸、1-15 wt % 的甘氨酸、1-15 wt % 的丝氨酸、1-15 wt % 的苏氨酸、1-15 wt % 的缬氨酸和 25-75 wt % 的 3-苯基乙酰氨基-2,6-吡啶二酮组成。

用于减少细胞毒性化疗的毒副作用的 含有氨基酸与核黄素的制剂

1、技术领域

本发明涉及药剂化学及制剂领域。更明确的，涉及到以任一种形式结合的有效量的核黄素和氨基酸在确诊的癌症患者身上缓解癌症和癌症化疗产生的营养性、代谢性和毒性症状的用途。

2、背景技术

尽管在近几年中，在治疗患有各种恶性和非恶性疾病的患者的细胞毒性化学疗法、免疫疗法和放射疗法的领域中，已经取得了一些进步，然而，大多数常用的抗肿瘤药在由自我更新细胞群(诸如胃肠道上皮细胞)组成的器官中产生快速毒性。结果是，很多患者被诸如全血细胞减少症、脱发、恶心及呕吐等毒性作用以及各种其它的身体痛苦所折磨。事实上，在很多研究 (Vachon, M. L. S. 等人，疼痛症状处理杂志<J. Pain Symptom Management>, 10, 142-150 (1995); Coyle, N. 等人，疼痛症状处理杂志<J. Pain Symptom Management>, 5, 83-93 (1990)) 中已经显示，除了疼痛之外，患有癌症和/或正在进行癌症化疗的患者身上所报道的最普遍的症状是疲劳、虚弱、和食欲紊乱，后者直接造成了其它的症状。

并且，由于这些症状非常普遍以致于几乎被内科医生忽略，并且患者可能被告知没有什么办法可以治疗这些副作用。而在某些患者身上，缓解贫血、降低血液中钠钾和葡萄糖的浓度、脱水、强化主要器官的功能可以使患者减轻症状。对疲劳和虚弱有效的药物，包括镇痛药、肌松药、抗抑郁药的剂量的调整可以提供暂时的症状缓解。如 Brietbart, W. 等人 (Psychosomatics, 33, 352-356 (1992)) 所描述的，药理学上对疲劳的处理包括使用精神刺激剂，诸如哌甲酯、匹莫林和皮质激素。不幸的是，在大多数患者身上，这些方法效果很短或者没有效果。

已经公开了用于具有各种症状的患者的各种营养制剂。美国专利号 5547927 中，由 Cope 等人描述了经肠的营养性产品，用于正在进行放射疗法和/或化学疗法的患者。该营养品含有一系列蛋白质，包括一

种大豆蛋白水解产物。该营养品含少量的叶酸，含有 β -胡萝卜素，和比例为约 1.3:1 至 2.5:1 的 n-6 脂肪酸和 n3 脂肪酸。

美国专利号 5817695，由 Pellico 描述了一种用于癌症患者的营养性产品，以每份热需要量计，含有低浓度的碳水化合物、高浓度的脂肪以及不平衡的氨基酸，其中 L-苯丙氨酸、L-酪氨酸和 L-甲硫氨酸以低于正常的浓度存在，而 L-亮氨酸以高于正常浓度的形式存在。

欧洲专利申请 EP0747395A1，由 Chang 等人描述了一种用于向肾病患者提供营养的经肠组合物。该经肠组合物包括有效量的蛋白质来源物，包括可提供必须及非必须氨基酸的乳清蛋白和游离氨基酸。

英国专利申请 GB2029220A，由 Qzeki 描述了一种用于癌症患者的含有必须氨基酸的氨基酸溶液，其特征是该溶液中不含有甲硫氨酸。

当引入了完全胃肠外营养法 (TPN) 后，人们推测患者营养的改善可以治疗与癌症及治疗副作用相关的紧急情况，还能减轻虚弱和疲劳。不幸的是，大多数接受 TPN 的患者身上都没有观察到这些现象，且 TPN 改善患者营养状况和生存的效果也值得怀疑 (Koretz, R. L. J. *Clinical Oncology*, 2: 534-538 (1984); McGeer, A. J.; Detsky, A. S.; O'Rourke, K. *Ann. Internal Med.*, 110: 734-736 (1989))。TPN 的引入指导了各种研究，并且发表了一系列自相矛盾的报告。一些报道认为，通过提供大量癌生长所必须的营养，TPN 促进了癌演进，这暗示了 TPN 在患者身上广泛的使用可能导致的结果最坏的是产生毒害作用，最好的也只是没有效果。而它也清楚显示，外源性底物对宿主和癌代谢都具有特殊的影响，而底物的特征，诸如热量摄取以及使用的氨基酸种类对于选择性应答似乎是很重要的。结果是，现在疲劳和虚弱已不再用作对癌症患者使用 TPN 的指示指标。

尽管这些看上去自相矛盾的报告，某些氨基酸仍被暗示可用作在治疗各种疾病包括癌症时的营养补充。主要的氨基酸有精氨酸、甘氨酸、鸟氨酸和牛磺酸。氨基酸之一的精氨酸的性质表明，其作为食品添加物使用时，在营养上和免疫上都有很高的价值。事实上，有研究表明，给予饮食量的精氨酸可以对肿瘤生长阻碍、肿瘤退行、减少肿瘤发生率产生影响，或者对三者结合产生影响。此外，含有精氨酸以及各种其它氨基酸、糖类、维生素和核酸碱的混合物，都显示了潜在的对抗某些癌细胞系的细胞毒效果。非必需氨基酸的甘氨酸显示能抑

制肝细胞增殖，并作为食物添加物时具有常规的抗癌性质。

除了氨基酸，各种维生素及其类似物对作为 TPN 食物疗法的一部分所具有的潜在的癌症治疗效果进行了测试，但是，大部分所得结果不足以确定其作用，或者反而否定了它们的优势，并且与癌症相关的证据既不充分又互相矛盾。不过，某些维生素，最显著的是维生素 A、B、C 和 D 显示了之前所预计的可用作癌症治疗的能力。

相应的，需要减轻与癌症和癌症化疗有关的细胞毒副作用，特别是减少疲劳和虚弱，增加体能，减少化疗试剂毒性。同时，与现存的疗法的治疗反应不同的改善癌症患者营养状况的做法潜在的可缩小患者体内肿瘤的大小。

发明内容

本发明提供了一种用于治疗或减轻癌症化疗毒性的方法，该方法包括向患者给予一种含有治疗有效量的核黄素、一种豚循环的组分、和有效量的氨基酸丙氨酸、甘氨酸、丝氨酸、牛磺酸、苏氨酸和缬氨

酸的药物组合物。

本发明的另一个目的是通过给予患者含有核黄素、一种豚循环的效应物、以及一种或多种氨基酸的组合物提供一种治疗疲劳和虚弱的方法。

本发明进一步的方面是提供一种药学可接受的试剂用于减轻与癌症及癌症细胞毒性有关的疲劳和虚弱症状，该试剂含有治疗有效量的核黄素、一种豚循环的效应物、以及一种或多种选自必需或非必须氨基酸的氨基酸，其中后两种组分以自由态或药物可接受的盐的形式存在。一种优选的组合物由六种氨基酸组成：丙氨酸、甘氨酸、丝氨酸、牛磺酸、苏氨酸、和缬氨酸；一种豚循环的效应物，选自 L-精氨酸、L-鸟氨酸和 L-瓜氨酸；核黄素；以及一种药学可接受的稀释剂。

通过以下对本发明具体实施方式详细的描述，将能更好的理解本发明的上述目标以及其它的目标。

具体实施方式

本发明将在以下以本申请递交时已知的优选具体实施方式对本发明进行详细的描述。这些具体实施方式代表了申请人所关注的用于药物组合物的制备及其使用方法的最佳方式。

A. 药物组合物的制备

本发明中所使用的核黄素，可以是商业可得的（如，Spectrum Laboratory Products, Inc., Gardena, Calif.）或者可以通过任一本领域所公知的方法合成得到，如通过将核黄素二甲代苯胺偶氮衍生物(ribitylxylylidine azo derivative) 与巴比妥酸缩合得到(Yoneda, F. 等人, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 348 (1978); 美国专利号 2,807,611)。为了适于药学使用，核黄素优选从任一数量的细菌发酵操作中得到，或者通过本领域所知的化学合成与生物技术相结合的方式(美国专利号 6,150,364; 美国专利号 5,589,355)得到。

类似地，本发明所使用的氨基酸可以是商业可得的（如，Kyowa Hakko Kogyo Co., LTD., Tokyo, Japan），也可以是通过发酵方法得到的，或者可以通过使用任一种本领域已知的方法合成得到，如，通过 $[\alpha]$ -卤代酸的置换反应得到。为了适于药学使用，氨基酸优选通过合成制得。本发明所使用的氨基酸除了甘氨酸和牛磺酸之外，都是 L-（左旋）型的、立体化学系列的、并且都是蛋白源的 $[\alpha]$ -氨基酸，甘氨酸

酸没有光学异构体，牛磺酸是 $[\beta]$ -氨基酸且不存在光学异构体。

由于在化合物中存在一个或多个不对称中心，本发明化合物可以不同的立体异构形式存在。本发明所使用的涉及化合物的 L-立体异构形式及其混合物，还包括外消旋混合物。个别的立体异构体可商业获得，或者通过本领域公知的方法诸如在手性色谱柱中分离立体异构体的方法得到。

进而，本发明化合物可以未溶剂化形式存在，也可以与药学可接受的溶剂，诸如水、乙醇一起以溶剂化物的形式存在。通常，对于实现本发明的目的而言，溶剂化物形式的化合物与未溶剂化形式的化合物是等同的。

此文所用的术语“药学可接受的盐”指的是母体化合物的具有生物活性的盐，它对于可选择的给药标准而言不具有任何毒性。确定一种盐类是否是药学可接受的盐，可以通过本领域公知的方法容易的确定。药学可接受的盐包括，但不限于有机二乙醇胺、环己胺和氨基酸的盐，以及无机钠、钾和铵盐。

此文所用的术语“本发明的氨基酸”指的是以游离氨基酸的形式和/或药学可接受的盐的形式存在的甘氨酸、丙氨酸、丝氨酸、缬氨酸、苏氨酸和/或牛磺酸。

此文所用的术语“豚循环效应物”包括任一种含有豚循环的氨基酸，所述循环作为一种代谢路径用于去除细胞内含氮的分解产物。所述效应物选自精氨酸、鸟氨酸和瓜氨酸。

此文所用之术语“患者”指的是人类患者。

此文所用之术语“单位剂型”或另一种说法“单位剂量水平”指的是物理上独立的单元，是适合人类对象使用的单次药量，每一单元中含有预定量的活性物质，与必须的药学稀释剂、载体一起产生所需的治疗效果。本发明新的单位剂型的说明书根据或直接按照以下方面撰写：(a) 活性物质特定的性质以及获得的特定治疗效果，以及 (b) 在配制用于人类治疗性应用的活性物质中的限制因素，正如说明书中所公开的，这些也是本发明的特点。根据本发明，适宜的单位剂型是片剂、胶囊、锭剂、粉包、华夫饼、扁囊、茶匙量、大汤匙量、可滴形式、安瓿、小瓶、静脉包，前述任何独立的多种选择，以及此文中所述的其它形式。

因此,本发明提供了本发明的氨基酸,也即丙氨酸、甘氨酸、丝氨酸、牛磺酸、苏氨酸和缬氨酸,与核黄素和脲循环的效应物相结合用于减轻癌症患者由于癌症和癌症化疗毒性导致的疲劳和虚弱作用上的应用;本发明还提供了含有本发明的氨基酸与核黄素和脲循环效应物相结合的组合物;本发明还提供了本发明组合物在制备用于减轻和减缓癌症患者由于癌症和癌症化疗毒性导致的疲劳和虚弱作用的组合物中的应用;本发明还提供了减轻和减缓癌症患者由于癌症和癌症化疗细胞毒性所导致的疲劳和虚弱作用的方法。典型的组合物含有其量为核黄素摩尔浓度的约 50-3000 倍经选择的脲循环的效应物(L-精氨酸、L-鸟氨酸或 L-瓜氨酸)。进而,每种氨基酸的摩尔量为所选脲循环效应物的约 0.1-3.0 倍。

本发明的一个具体实施方式(AVA)对于肾功能正常的患者来说是特别适宜的。本发明另一个具体实施方式(AVB)对于肾功能不全或泌尿系统异常的患者来说是特别适宜的。这些制剂最初用于那些需要额外的肠胃外营养的患者。据观察,即使在给药后几天之内,许多患者都决定活力增加且疲劳和虚弱减少。患者还能还能经受住标准的细胞毒性化学疗法而不产生显著的副作用。从此时开始,试剂AVA和AVB都开始使用。典型的制剂示于下文中。

AVA	
组分	份量 (g/L)
L-丙氨酸	4.46
甘氨酸	5.25
L-丝氨酸	5.25
牛磺酸	1.88
L-苏氨酸	5.96
L-缬氨酸	3.51
L-精氨酸	8.71
核黄素(B2)	0.05

AVB	
组分	份量 (g/L)
L-丙氨酸	4.46
甘氨酸	5.25
L-丝氨酸	5.25
牛磺酸	1.88
L-苏氨酸	5.96
L-缬氨酸	3.87
L-鸟氨酸	8.43
核黄素(B2)	0.05

为了制备本发明的AVA溶液的药剂组合物,先制备摩尔比为500:1的L-精氨酸和核黄素的水溶液,其中L-精氨酸在溶液中的浓度约为

2 mg/mL-120 mg/mL。溶液中还含有与 L-精氨酸的摩尔比均为 1:1 且浓度为约 1 mg/mL-90 mg/mL 的氨基酸 L-丙氨酸、L-丝氨酸、以及 L-苏氨酸；与 L-精氨酸摩尔比为 1.4:1 且浓度约为 1 mg/mL-75 mg/mL 的氨基酸甘氨酸；与 L-精氨酸摩尔比为 0.3:1 且浓度约为 0.5 mg/mL-30 mg/mL 的 β -氨基酸牛磺酸；以及与 L-精氨酸的摩尔比为 0.6:1 且浓度约为 1 mg/mL-50 mg/mL 的氨基酸 L-缬氨酸。可以通过使用任一种本领域技术人员熟知的工艺配制 AVA 溶液。还需注意的是，溶液需使无菌制备的，且需将 pH 调节至生理值 7.4，或左右，如 6.8，如有需要可以使用氢氧化钠和盐酸进行调节。

为了制备本发明 AVB 溶液的药物组合物，需制备摩尔比为 500:1 的 L-鸟氨酸和核黄素的水溶液，其中 L-鸟氨酸在溶液中的浓度为约 2 mg/mL-120 mg/mL。溶液中还含有与 L-鸟氨酸的摩尔比均为 1:1 且浓度为约 1 mg/mL-90 mg/mL 的氨基酸 L-丙氨酸、L-丝氨酸、以及 L-苏氨酸；与 L-鸟氨酸摩尔比为 1.4:1 且浓度约为 1 mg/mL-75 mg/mL 的氨基酸甘氨酸；与 L-鸟氨酸摩尔比为 0.3:1 且浓度约为 0.5 mg/mL-30 mg/mL 的 β -氨基酸牛磺酸；以及与 L-鸟氨酸的摩尔比为 0.7:1 且浓度约为 1 mg/mL-50 mg/mL 的氨基酸 L-缬氨酸。可以通过使用任一种本领域技术人员熟知的工艺配制 AVA 溶液。还需注意的是，溶液需使无菌制备的，且需将 pH 调节至生理值 7.4，或左右，如 6.8，如有需要可以使用氢氧化钠和盐酸进行调节。

本发明另一项具体实施方案(AVC)可用于预防乳腺癌、肺癌和肝癌同时用于降低细胞毒性化学疗法的毒性作用。本发明药物组合物 AVC 典型的含有 0.01-10wt%的核黄素、1-15wt%的精氨酸、以及 1-15wt%的鸟氨酸、1-15wt%的丙氨酸、1-15wt%的甘氨酸、1-15wt%的丝氨酸、1-15wt%的苏氨酸、1-15wt%的缬氨酸以及 25-75wt%的 3-苯乙酰氨基-2,6-吡啶二酮。典型的 AVC 制剂示于下文中。

AVC	
组分	% 组成
L-丙氨酸	7.0
甘氨酸	7.0
L-丝氨酸	7.0
牛磺酸	0.00
L-苏氨酸	7.0
L-缬氨酸	7.0
L-精氨酸	7.6
L-鸟氨酸	7.0
核黄素 (B2)	1.4
3-苯乙酰氨基-2,6-嘧啶二酮	49.0

无菌药物组合物 AVA、AVB 和 AVC 需储存在室温下 (15-30℃) 且不能冷藏或冷冻。还需储存在避光条件下直至使用。

本发明组合物的所给剂量需根据对肿瘤疾病的结合的鉴定来确定：患者的类型，包括其年龄、健康状况、以及体重；施行的疗法类型，如果有的话；治疗频率以及疗效比。

说明性地，典型的本发明化合物的每日剂量水平可在约 7 mg/kg 患者体重(最低)至约 4000 mg/kg 患者体重(最高)之间。优选的每日剂量通常为 1000 mg/kg 患者体重。剂量将根据给药方法来调整

本发明组合物可制备呈单位剂量的形式通过各种给药途径给予患者，包括但不限于，口腔、皮下、支气管、咽喉、鼻内和静脉内的形式。优选给予 AVA 和 AVB 的方式是静脉溶液。AVC 则特别适于制成固体包封在明胶胶囊中。

本发明药物组合物优选的以本领域技术人员公知的含有适宜量的活性成分的单位剂型，诸如片剂、胶囊、烷基、颗粒、无菌非肠道溶液或混悬液、以及口服溶液或混悬液等形式给予人类患者。在以下段落中将给出这些例子。除了核黄素、腺循环效应物、选择后的氨基酸之外的一种或多种成分可以作为稀释剂、载体或赋型剂存在于本发明任一种组合物之中。

对于静脉给药来说，药物组合物可以制成适于注射的水中含有钠盐的静脉溶液。

对于口服给药来说，药物可以制备成固体或液体形式。制剂则可以是一种片剂、胶囊、粉末、酏剂或酞剂或其它。

用于口服给药的液体单位剂量形式诸如糖浆剂、酞剂和混悬剂可以制成含有需给予的预定量的活性成分的数茶匙形式的组合物。水溶形式的组合物可以溶于含有糖、调味剂和防腐剂的水性载体中形成糖浆。酞剂可以通过使用含水酒精载体与适宜的增甜剂将调味剂一起制备。混悬液可以这样制备，将不溶形式的组合物与适宜的载体一起，在助悬剂诸如阿拉伯胶、西黄蓍胶、甲基纤维素等的辅助下制成。

对于非肠道给药，液体单位剂量形式通过使用一种活性成分以及一种无菌载体，优选水来制得。根据所使用的形式和浓度来确定的活性成分可以混悬或溶解在载体中。在溶液的制备过程中，水溶性的活性成分可以溶解在注射用水中并在过滤灭菌后填充到适宜的小瓶和安瓿中密封。有利的，佐剂，诸如局部麻醉药、防腐剂和缓冲剂可以溶解在载体中。非肠道混悬液基本上以同样的方法制备，除了活性成分混悬于载体中而不是溶于载体中，且不能用过滤法除菌。在混悬到无菌载体之前，活性成分可以通过暴露在环氧乙烷下除菌。有利的，表面活性剂或湿润剂可包括在组合物之中以促进活性成分的均匀扩散。

粉末的制备非常简单，将活性成分捣碎至适于的细度，与相同细度的稀释剂混合物。稀释剂可以是可食用的碳水化合物，诸如乳糖或淀粉。有利的，可以含有甜味剂或糖及调味油。

胶囊通过制备上述粉末并将其填充到成形的明胶囊材中制得。有利的，作为填充操作时的一种辅剂，可在填充之前向粉末混合物中加入润滑剂诸如滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙等。

软明胶胶囊通过机械包封活性成分的浆液与可接受的植物油、light liquid petrolatum或其它的惰性油或甘油三酸酯而制成。

片剂通过向制得的粉末混合物、颗粒、或预压片中加入润滑剂后压制成片剂。粉末混合物是通过将适度粉碎的活性成分与稀释剂或基质诸如淀粉、乳糖、高岭土、磷酸二钙等混合后制得。粉末混合可以通过粘合剂诸如玉米浆、明胶溶液、甲基纤维素溶液或阿拉伯胶浆、湿润并过筛后制粒。制粒的另一种方法，是将粉末混合物预压片，如

用压片机粗压后将所得的不完全成形的片剂碎成小片(预压片)。预压片也可以通过加入硬脂酸、硬脂酸盐、滑石或矿物油进行润滑以防止粘在片剂成形冲上。然后将加入润滑剂的混合物压成片剂。

有利的,片剂可含有保护衣膜,包括虫胶隔离衣或肠溶衣、以及糖和甲基纤维素包衣、以及巴西棕榈蜡的光泽衣。

对于鼻内滴注,液体单位剂型通过使用活性成分和适宜的药物载体优选 P.F. 水,来制得,或者,当选择喷雾给药时,可以制成干燥的粉末。

对于作为喷雾剂使用时,活性成分可以与气体或液体抛射剂,例如二氯氟甲烷、二氧化碳、氮气、丙烷等一起包装在有压力的喷雾容器中,如果必须或有需要,可同时含有常用的辅剂诸如,潜溶剂和湿润剂。

任选的,本发明所有的组合物可以含有其它的试剂,诸如缓冲化合物、葡萄糖或其它糖类、防腐剂以及其它本领域公知的适于制备静脉给药的药物组合物的试剂。

B. 药物组合物的给药方法

本发明药物组合物可以通过对于上述制剂而言适宜的路径给药。本发明药物组合物优选是静脉给药的。如果将其制成一种静脉溶液,其可以通过一种单通道输注泵和 IV 导管来给药。此种导管可以是单腔 Broviac、Groshong 或相似物。如以下所列,注射疗法可以根据年龄以及血浆精氨酸浓度来调整。静脉给药的方法在本领域是非常熟知的。

大于 16 岁的患者的疗法

第 1 天

用 0.2 mL 的注射液进行皮试。如果皮试呈阴性,则在皮试 30 分钟后以 50mL/h 的速度给予 10 mL 注射液。在完成注射的前后检查血压以及心率。

30 分钟后,以 100mL/h 的速度给予 50 mL 注射液。在注射开始之时以及注射时每隔 15 分钟检查血压和心率。

如果在给予 50mL 注射液后没有观察到副作用产生,则在 30 分钟后以 250mL/h 的速度给予 440 mL 的必须注射液(500mL 的 IV 袋中的剩余量)。在注射前、注射后 15 分钟时、注射后 1 小时、完成注射之

时、完成注射后 30 分钟时检查患者的血压和心率。

第 2 天

如果在第 1 天后没有观察到任何副作用，则以 250 mL/h 的速度给予 500 mL 必须注射液。在注射前、注射时每隔 1 小时、以及注射后 30 分钟时检查血压和心率。

除非医师对其进行修改，继续以 250 mL/h 的速度再次给予 500 mL 注射液。在注射前、注射时每小时、以及注射后 30 分钟时检查血压和心率。

第 3 天以及所有以后的日子

如果在第 2 天给予 1000mL 溶液后没有观察到任何副作用，以 250 mL/h 的速度给予 1000 mL 的注射液。在注射前、注射开始后 1 小时、注射结束后即刻、注射完成后 30 分钟检查患者的血压和心率。

4 至 16 岁大的患者的疗法

第 1 天

用 0.2 mL 的适宜注射液进行皮试。如果皮试呈阴性，则在皮试 30 分钟后以 50mL/h 的速度给予 10 mL 注射液。在完成注射的前后检查血压以及心率。

30 分钟后，以 100mL/h 的流速给予 50 mL 的适宜注射液。在注射开始时、以及注射后每隔 15 分钟检查患者的血压和心率。

如果在给予 50mL 溶液后没有观察到副作用，则在 30 分钟后，根据下表中患者的年龄和耐受性以 100mL/h 到 200mL/h 之间的速率给予 440 mL 注射液。在注射前、注射开始后 15 分钟、注射开始后 1 小时、注射完成的即时、注射完成后 30 分钟检查血压和心率。

患者年龄(年)	溶液给药的速率 (mL/h)
4-7	100
7-10	150
10-16	200

第 2 天

如果在第 1 天后没有观察到副作用，则如上文所述，根据上图给出的患者年龄推荐的速率给予 500 mL 适宜注射液。在注射前、注射时每隔 1 小时以及注射完成后 30 分钟时检查血压和心率。

对于超过 10 岁的患者,以 200mL/h 的速率再给予附加的 500mL 适宜注射液,但是必须有医嘱安排。与之前注射 500mL 时同样的时间间隔内检查血压和心率。

第 3 天以及之后的几天

如果在第 2 天给予 500mL 的溶液之后没有观察到副作用,如有医嘱,以根据患者年龄推荐的速率,可再给予 500 mL 或 1000 mL 的适宜注射液。在注射前、注射开始后 1 小时、注射完成的即时、注射完成后 30 分钟时检查血压和心率。

上述疗法可用于治疗患有各种肿瘤疾病的患者,包括软组织或硬组织癌症、以及恶性及良性肿瘤。特别的,对于本发明所公开的疗法特别敏感的肿瘤疾病包括肾上腺癌、膀胱癌、乳腺癌、高级神经胶质瘤、多行性胶质细胞瘤、包括多行性胶质瘤和低级星形细胞瘤的星形细胞瘤、脑干神经胶质瘤、包括成神经管细胞瘤和松果体母细胞瘤的原发性神经外胚层瘤、中枢神经系统杆状瘤、少突神经胶质瘤、混合性神经胶质瘤、神经纤维瘤、神经鞘瘤、视通路神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞肿瘤、硬脑脊膜肉瘤、结肠癌及直肠癌、食道癌、原发性及转移性肝癌、头颈部肿瘤、肺部腺癌、肺部大细胞未分化瘤、肺部细支气管肺泡癌、肺部鳞状上皮细胞癌、肺部非小细胞癌、非何杰金氏淋巴瘤、慢性白血病、间皮瘤、恶性黑色素瘤、恶性纤维组织细胞瘤、多发性骨髓瘤、成神经细胞瘤、神经内分泌肿瘤、卵巢癌、胰腺癌、中枢神经系统外原发性神经外胚层瘤、前列腺癌、肾癌、肉瘤、小肠癌、胃癌、子宫癌、外阴癌、以及原因不明的原发性癌症。此外,所述疗法可用于减轻标准化学疗法的症状及与之相关的毒副作用,还可以用于恢复患者的营养状况。可以仅以缓解癌症化疗的症状和副作用所需的时间来确定该疗法的疗程。此外,所给予的疗法疗程可以追随最初的癌症治疗,可以是任一长度,也可以是全程的。

以下实施例用于说明本发明优选的具体实施方式。本领域普通技术人员可以理解在本发明人发现的工艺的基础上提出的用于更好的阐述本发明的实践的具体实施方式中所记载的工艺技术,而这些技术可以认为是可以组成实践中的优选的模型。不过,在本发明内容的启示下,本发明技术人员可以理解可以,在不背离本发明范围和精神的前提下,可以对特定的具体实施方式进行多种变化而获得多种结果。以

下病例阐述了使用 AVA 或 AVB 用于治疗腺癌、非何杰金氏淋巴瘤、转移性移行细胞癌的成功方法。

实施例 1

使用 AVA 制剂治疗经诊断患有结肠腺癌的 53 岁女性

测试含有六种氨基酸、L-精氨酸、核黄素的无菌溶液(以后称 AVA)对中年癌症患者减轻癌症化疗症状以及改善营养状况的能力。

一位诊断患有乙状结肠 53 岁白种女性,经手术进行低位直肠切除并结合降结肠和直肠。待手术痊愈后,开始对其进行每日注射 AVA。随后紧接着给予涉及静脉输注甲氨喋呤与 5-氟尿嘧啶(5-FU)的联合化学疗法。在 52 周内每周给予鸡尾酒化学疗法之后,在中断 AVA 治疗后,很快的,中断化学疗法。

在最初两周内实施了与 AVA 治疗相结合的化学疗法之后,患者报告恢复了体力且没有发生与该治疗相关的典型的副作用(疲劳、没有食欲、粘膜炎、腹泻以及骨髓抑制)。在治疗的下一年里,患者重新又患上了在诊断之前所发生的体重降低。接下来的评估涉及到体格检查、血细胞计数、生物化学检测、尿液分析、电解液水平测试、以及适宜的 CT 扫描,均没有癌症复发的指征。

静脉 AVA 治疗与标准癌症化疗相结合的结果表明,本发明的药物制剂以及在此基础上的变体可以减轻癌症患者的症状并改善其营养状况。

实施例 2

使用 AVA 制剂治疗患有导管型乳腺癌的 70 岁女性

测试含有六种氨基酸、L-精氨酸、核黄素的无菌溶液(以后称 AVA)对老年癌症患者减轻癌症化疗症状以及改善营养状况的能力。

先对一位诊断患有导管腺癌的 70 岁的白人女性进行外科手术,之后,进行循环 9 次的化学疗法,使用环磷酰胺、甲氨喋呤和 5-FU 组成的鸡尾酒法,之后是 2 个月的结合了他莫昔芬治疗的放射疗法。由于副作用的产生不得不中断他莫昔芬治疗。2 年后,经组织检查确认,该患者左侧腋窝后侧有类似癌性的小瘤,于是患者开始用紫杉醇治疗,并治疗 21 次,而 CT 分析得到在肺部有 3 个小瘤在肝脏有 1 个小瘤。随后,对患者每日进行静脉输注 AVA。两个月之后,开始实施他莫昔芬

激素疗法，持续 14 个月。中断他莫昔芬疗法之后，开始联合疗法的治疗，每周注射与阿诺新相结合的甲氨喋呤与 5-FU。

在进行治疗期间，患者的状况有所逐渐改善，并没有发生疲劳和虚弱，且体重逐渐恢复。随后的评估涉及到体格检查、血细胞计数、生物化学检测、尿液分析、电解液水平测试以及 CT 扫描胸部和腹部，显示两处肺损伤及一处肝损伤；而第三处肺部小瘤不见。在两处肺损伤中，其中仍可见的一处比基础研究之时在尺寸上有增大，第二处则显著的变小，显示两处损伤有所缓解。

与一系列化疗试剂相结合的每日 AVA 输注治疗可使得肿瘤尺寸减少以及完全消失。此外，诸如基本的细胞毒性和相关副作用的症状得以减轻，而原先由于这些症状的存在使得一些特定的试剂不能使用；并且癌症患者之前在极端的疗法下所发生的营养状况得以改善。

患者继续其 AVA、苯基丁酸钠、甲氨喋呤、5-FU 与阿诺新的维持治疗，且病况不断得到改善。

实施例 3

使用 AVA 制剂治疗患有非何杰金氏淋巴瘤的 52 岁女性

测试含有六种氨基酸、L-精氨酸、核黄素的无菌溶液(以后称 AVA)对老年癌症患者减轻癌症化疗症状以及改善营养状况的能力。

对诊断患有低度(恶性)非何杰金氏淋巴瘤的 52 岁的白人女性最初进行 CHOP (环磷酰胺、多柔比星/hydroxydoxorubicin 与长春新碱的结合，并伴随皮质醇泼尼松龙治疗)化学疗法，持续 6 个月时间。CT 扫描显示没有可预见的疾病。一年以后，低度的非何杰金氏淋巴瘤又在患者颈部、胸部、腹部和骨盆出现。于是采用每日静脉输注 AVA 开始治疗。AVA 输注持续 4 个月，在此期间患者没有报告化学治疗疗法有可能涉及的细胞毒性典型的症状发生。随后迅速的，对其皮下注射干扰素- α 。5 个月后，开始环磷酰胺的化学治疗。在此期间，开始 B 细胞单克隆抗体的治疗，但是很快的被中断。

实施例 4

使用 AVB 制剂对患有膀胱移行细胞癌的 72 岁女性进行治疗。

测试含有六种氨基酸、L-鸟氨酸、核黄素的无菌溶液(以后称 AVB)对老年癌症患者减轻癌症化疗症状以及改善营养状况的能力。

一位 72 岁白人女性，被诊断在膀胱壁内患有乳头状且浸润性移行

细胞癌，等级为 3。由于两种淋巴结对于转移性膀胱移行细胞癌没有起正向的作用，因此没有实施膀胱切除术。对病人实施尿流改道术及回肠膀胱术以缓解排泄症状，但是没有启动放射疗法或化学疗法。此后，患者迅疾开始静脉输注 AVB。一周后，该患者开始甲氨喋呤与 5-FU 的联合化疗，后者一周静脉给药一次

几乎是在 AVB 输注开始即刻、以及在治疗期间，患者报告食欲与精力良好且能很好的承受化疗。11 个月之后，中断 AVB 治疗。开始治疗后 7 个月用 CT 扫描胸部、腹部和骨盆进行评估，显示扩大的纵横淋巴结完全缓解。CT 扫描还发现，骨盆和腹部及左右肾上腺的淋巴结尺寸均发生减小。

在本发明所公开的内容的启示下，不经过大量的试验也可以制备且实施本发明公开且要求保护的所有组合物。以优选实施方式表述的本发明的组合物和方法，对于本发明普通技术人员来说，在不背离本发明概念、精神和范围的情况下，将本发明变体应用于本发明的组合物、过程、过程顺序中是显而易见的。更明确的，本发明所描述的某种化学和生理相关的试剂可被其它试剂取代而获得相同或相似的效果。所有这些相似的代替物以及变体对于本领域技术人员来说是显而易见的且是被认为落入由所附权利要求书所定义的本发明的精神、范围及概念。