

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/405

A61K 31/505 A61K 31/195

A61P 35/00



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98801127.1

[45] 授权公告日 2004 年 8 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1160070C

[22] 申请日 1998.6.29 [21] 申请号 98801127.1

[30] 优先权

[32] 1997.7.2 [33] BR [31] PI9702557-7

[86] 国际申请 PCT/BR1998/000045 1998.6.29

[87] 国际公布 WO1999/001125 英 1999.1.14

[85] 进入国家阶段日期 1999.4.7

[71] 专利权人 保罗·休伯

地址 巴西巴拉那帕内马

[72] 发明人 保罗·休伯

审查员 刘瑞华

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 杜京英

权利要求书 2 页 说明书 5 页

[54] 发明名称 一种含有犬尿氨酸和胸腺嘧啶或色氨酸和胸腺嘧啶的药物组合物

[57] 摘要

一种用于治疗恶性肿瘤和免疫抑制缺陷的药物组合物和它的制造方法，上述药物组合物的活性组分为 DL-犬尿氨酸，[2-氨基-3-(2-氨基苯)丙酸] 以及胸腺嘧啶，[2,1-二羟基-5-甲基-嘧啶；5-甲基尿嘧啶]。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种用于治疗恶性肿瘤和免疫抑制缺陷的药物组合物，其特征在于其中包含活性组分 DL-犬尿氨酸以及胸腺嘧啶。

2. 如权利要求 1 中所述的组合物，其特征在于用色氨酸代替 DL-犬尿氨酸。

3. 如权利要求 1 或 2 中任意一项所述的组合物，其特征在于组合物是以含水介质的碱性溶液提供的。

4. 如权利要求 1 或 2 中任意一项所述的组合物，其特征在于组合物是以胶囊粉剂的形式提供的。

5. 如权利要求 1 或 2 中任意一项所述的组合物，其特征在于其中包含 1.5-6.0 克 DL-犬尿氨酸和 1.2-7.0 克胸腺嘧啶，所述活性组分溶于 50ml 溶有适量氢氧化钾以使 pH 为 6.5 至 9.0 的水溶液中。

6. 如权利要求 5 中所述的组合物，其特征在于其中包含 3-4 克 DL-犬尿氨酸和 2.5-3.5 克胸腺嘧啶，所述活性组分溶于 50ml 溶有适量氢氧化钾以使 pH 为 6.8 至 7.3 的水溶液中。

7. 如权利要求 5 中所述的组合物，其特征在于用氢氧化钠代替氢氧化钾以使 pH 为 6.5 至 9.0。

8. 如权利要求 7 中所述的组合物，其特征在于用氢氧化钠代替氢氧化钾以使 pH 为 6.8 至 7.3。

9. 如权利要求 4 中所述的组合物，其特征在于所述活性组分与足够量的高岭土混合以制得从 250 毫克至 1 克的胶囊。

10. 制造用于治疗恶性肿瘤和免疫抑制缺陷的药物组合物的方法，其特征在于包括如下步骤：在 50℃ 温度将 1.2-7.0 克胸腺嘧啶和 1.5-6.0 克 DL-犬尿氨酸溶于 50ml 蒸馏水中，加入适量的氢氧化钾或氢氧化钠，以制得 pH 值为 6.5 至 9.0 的稳定溶液。

11. 如权利要求 10 中所述的方法，其特征在于包括如下步骤：在 50℃ 温度将 2.5 克胸腺嘧啶和 3-4 克 DL-犬尿氨酸溶于 50ml 蒸馏水中，加入适量的氢氧化钾或氢氧化钠，以制得 pH 值为 6.8 至 7.3 的稳定溶

液。

12. 如权利要求 10 或 11 中所述的方法, 其特征在于用色氨酸代替 DL-犬尿氨酸。

一种含有犬尿氨酸和胸腺嘧啶或 色氨酸和胸腺嘧啶的药物组合物

本发明领域

本发明涉及一种用于治疗恶性肿瘤和免疫抑制缺陷的药物组合物，通过在细胞内，主要是那些无序繁殖的细胞内，重新建立生物化学平衡来治疗疾病，并涉及上述药物组合物的制造方法。

发明背景

目前，通过对细胞生物化学的研究，已知的几种依靠传统治疗手段控制癌症的方法已经被用于制造一种药物组合物，这种药物组合物由苯甲酸生成 (benzoic genesis) 的必需氨基酸和含氮的嘧啶碱基衍生物组成。临床实验已经证明了它具有抑制肿瘤细胞无序繁殖的作用。

本发明的公开

因此，本发明的第一目的是按生理允许的药物剂形以下列药物成分：DL-犬尿氨酸，[2-氨基-3-(2-氨基苯)丙酸]以及胸腺嘧啶，[2,1-二羟基-5-甲基-嘧啶；5-甲基尿嘧啶]来应用苯甲酸生成的必需氨基酸和含氮嘧啶碱基等活性成分的疗效。

本发明的另一目的是提供一种制造药物组合物的方法，该药物组合物按如下方法配制，优选在 50℃ 左右，用 50ml 蒸馏水溶解 1.5-6.0 克，优选 3-4 克 DL-犬尿氨酸和 1.2-7.0 克，优选 2.5-3.5 克胸腺嘧啶，通过加入适量的氢氧化钾或氢氧化钠制成中性的稳定溶液，其 pH 值约为 5.6 至 9.0，优选 6.8 至 7.3。

考虑到 DL-犬尿氨酸是生化反应中氨茴内酰胺转化的最终产物，反应中包括优于犬尿氨酸的色氨酸，已经证明在所需的药物组合物中用色氨酸代替犬尿氨酸而不影响疗效是可能的。在药物组合物中按原有的比例联用色氨酸[(R)-2-氨基-3-(吲哚-丙酸)]和胸腺嘧啶是可行的。

上述药物组合物中提到的物质可将其活性成份用蒸馏水稀释或制成胶

囊化粉末并用于口服。由此可制造一种用于治疗在所有癌细胞和免疫抑制缺陷中发现的生物化学紊乱的新药。

通过观察在酶系的存在下发生在细胞内 DNA 和 RNA 上氨基酸和含氮碱基官能团之间的生化反应，发现一些由水解或外来诱变试剂、脱氨剂和烷化剂引起的染色体结构的几种形式损伤可以得到修复 (Ames, 1979, 204: 587-593; Cairns, 1975, 233: 64-78; 和 Goodman 和 Gilman, 1987)。我们发明了一个药物配方，其中包括从苯甲酸生成的氨基酸和含氮的嘧啶碱基，该药物在细胞内，在羧化酶的存在下对 DNA 和 RNA 可产生两种影响，也就是，中和染色体结构发生不规则有丝分裂时产生的甲酸根并消除伴随着氧释放产生的用于形成肿瘤细胞的能量。

这个过程称为 *catacholase*，可阻止由氧引起的能量释放并完成甲酸根的中和，重建与 DNA 染色体脱氧核苷的桥联 (Lawitscka, Dados Informativos de Pesquisa (研究信息数据 Research Informative Data), 1960)。肿瘤细胞在细胞有丝分裂过程中在嘌呤的核糖核酸酶上存在缺陷。这种在嘌呤形成的失败使细胞发展成为癌细胞。

我们知道，核酸是控制细胞代谢基本过程、大分子合成、细胞分化和遗传因子传递的信息分子，这种新产物可以直接作用在细胞内部 (Valeriotte 和 Santelli, 1984, 107-132)。

本发明产物可以制成粉剂或液体制剂。作为粉末，它被包以无害的载体而制成胶囊，而作为液体制剂，它是 pH 为中性的稳定水溶液。

本发明产物由 DL-犬尿氨酸和含氮嘧啶碱基胸腺嘧啶组成，它可以制成粉剂或液体制剂。

为获得对肿瘤细胞预期的疗效，推荐的最大剂量为 275 毫克/天的 DL-犬尿氨酸和 250 毫克/天的胸腺嘧啶，每 8 小时口服给药，组分中活性成分的血浆浓度可保持在不产生毒性的水平。推荐用 100-1,500 毫克/天的 DL-犬尿氨酸和 100-1,400 毫克/天的胸腺嘧啶的剂量以获得对恶性肿瘤的疗效。

本发明提到的药物可作为细胞修复剂用于恶性肿瘤和免疫抑制缺陷。它的粉剂可以添加到营养补充剂中，用于肿瘤切除术后病人的康复和免

疫缺陷病人的饮食。这种药物是无害的，没有禁忌症，正确使用时不引起副作用和不良反应。有效期为自生产日期起 24 个月，在此期间未见其活性组分理化性质的改变。无论胶囊还是液体制剂，该药物都应避光、避热和防潮，胶囊或小包液剂（sachets）应保存于塑料容器内，或液体制剂应保存在深色玻璃容器内。

这种药物的药物组合物名为 tk-3，在其液体制剂中包含以下成分：

DL-犬尿氨酸·····	3.3 克
胸腺嘧啶·····	3.0 克
氢氧化钾·····	0.63 克
蒸馏水·····	50 毫升

在胶囊化粉末或小包液剂中：

DL-犬尿氨酸·····	3.3 克
胸腺嘧啶·····	3.0 克
高岭土·····	187 克

总重为 500 毫克的胶囊相当于活性组分为 250 毫克。

在临床实验中，通过对药物组合物中各活性成分生物活性转化的研究和观察，可以得出这样的结论：按相同比例用色氨酸代替 DL-犬尿氨酸并不影响治疗恶性肿瘤病人时预期的疗效。

实施本发明的最佳方式

有关染色体结构，DNA 和 RNA 组成，以及相应的生物化学反应的知识使我们可以对嘌呤核糖核酸酶的缺陷进行检测。氨茴内酰胺，2-苯甲氨基酸可以转化为色氨酸并最终转化为 DL-犬尿氨酸，DL-犬尿氨酸是这些氨基酸的苯甲酸生成化的第三级产物，利用此必需氨基酸和含氮嘧啶碱基，胸腺嘧啶 [2,4-二羟基-5-甲基-嘧啶；5-甲基尿嘧啶]，发现肿瘤细胞的核苷及核苷酸在羧化酶的作用下发生了细胞生化反应。所述药物活性组分进行的这种生化反应的目的是在肿瘤细胞发生无序的细胞有丝分裂时消除由氧释放产生的能量并中和所产生的甲酸根。在这个细胞生化反应

中，5-甲基尿嘧啶重建细胞的发生而 DL-犬尿氨酸清除细胞有丝分裂中产生的氮化的甲基和甲酸基。5-甲基尿嘧啶重建与脱氧核糖核苷的连接，从而清除非典型的染色体，因为它们不遵循细胞的苯甲酸生成规律 (benzoic genesis) (Lawitscka, Research Informative Data, 1960-1980); (Jones, 1980, 49: 253-279); Fraile, 1980, 2223-2228; Valeriote and Santelli, 1984, 107-132 and Jones, 1979, 98: 1-8)。

正常细胞的核苷酸及核苷促使细胞进行有丝分裂此时染色体一分为二，而肿瘤细胞有丝分裂时不是这样，它的染色体一分为四。

作为核酸成分的四个 DNA 和 RNA 的含氮嘌呤碱基(腺嘌呤和鸟嘌呤，A 和 G)与 DNA(胞嘧啶和胸腺嘧啶，C 和 T)和 RNA(胞嘧啶和尿嘧啶，C 和 U)的嘧啶碱基在影响细胞有丝分裂的核糖核酸酶的作用下，与葡萄糖(戊糖)一起形成以进行梭形细胞有丝分裂的首个连接。这种嘌呤形成的失败将使细胞转化为癌细胞。嘌呤可以被核糖核苷代替，但在细胞有丝分裂时。在有丝分裂时它是不可替代的。氧化核糖核酸酶和脱氧核糖核酸酶存在于有丝分裂的细胞发生过程中，通过羧化酶转化。脱氧核糖核酸酶是细胞增殖的载体并通过 5-甲基尿嘧啶建立染色体之间的联系，5-甲基尿嘧啶可以通过犬尿氨酸与甲酸基生成甲酰氧犬尿氨酸 (oxykinurenine formyl) 这一反应清除自由氧，以中和癌细胞的能量。一旦与脱氧核糖核苷重新建立了链接，清除了甲酰和甲基氮取代基团，细胞就会回到正常的有丝分裂状态 (Lawitscka, 信息数据, 1960)，这种链接是通过尿嘧啶在色氨酸存在下转化为 5-甲基尿嘧啶实现的，与此同时色氨酸被转化为甲酰氧犬尿氨酸。

可以观察到通过服用此药物的液体制剂或粉剂能够修正 DNA 的某些损伤，而这些损伤导致细胞发展为癌细胞。

成年人的推荐剂量为每天 275 毫克 DL-犬尿氨酸或色氨酸和 250 毫克/天胸腺嘧啶。犬尿氨酸的日剂量可为 100 毫克至 1,500 毫克不等，优选 275 毫克/天，该剂量同样适用于色氨酸，胸腺嘧啶的剂量可为 100 毫克至 1,500 毫克不等。这些推荐剂量适用于液体制剂和粉剂。色氨酸的正常血浆浓度为 11 ± 2 毫克/升。成人口服 2 克色氨酸后可在 24 小时内从

尿中排泄 50 毫克黄尿酸。因此，治疗剂量不应超过推荐剂量的上限。过量用药会导致吡哆醛缺失以及黄尿酸的异常排泄，从而导致病理学变化，如吡哆醇（维生素 B₆）的缺乏和尿吲哚的增高 (Hughes, Raine, 1966: 399; Guibaut 和 Froelich, 1973, 112; Gehe-Mann, 1959, 1: 165)。

应该注意的是本发明不受这里所举实例或详述的限制。上述通过使用本发明药物组合物获得的结果证明此药物适合用于治疗肿瘤和免疫抑制缺陷，其制剂可以方便地用市售的原材料制得。