



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1939311 B

(45) 授权公告日 2011.07.20

(21) 申请号 200610141763.3

(22) 申请日 2006.10.01

(73) 专利权人 沈阳药科大学

地址 110016 辽宁省沈阳市沈河区文化路
103号

(72) 发明人 赵余庆 张瑞稳 王伟 韩凌
王慧 孙宝山

(74) 专利代理机构 沈阳杰克知识产权代理有限公司 21207

代理人 李宇彤

OF THE CYTOTOXIC EFFECT OF DAMMARAN
ROW TRITERPENOIDS AND BETULIN ON
EARLY EMBRYOGENESIS OF THE SEA URCHIN.
《Toxican》.1978,
M.M.Anisimov etc..A COMPARATIVE STUDY
OF THE CYTOTOXIC EFFECT OF DAMMARAN
ROW TRITERPENOIDS AND BETULIN ON
EARLY EMBRYOGENESIS OF THE SEA URCHIN.
《Toxican》.1978,

审查员 楼杜鹃

(51) Int. Cl.

A61K 31/575(2006.01)

A61K 9/00(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(56) 对比文件

封颖璐. 人参皂苷与肿瘤. 《国外医学肿瘤
学分册》.2005,

M.M.Anisimov etc..A COMPARATIVE STUDY

权利要求书 1 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

一种新的人参皂苷昔元衍生物制剂及其用途

(57) 摘要

本发明属于医药技术领域,涉及一种新的原
人参二醇衍生物的抗肿瘤用途以及含有该化合物
作为活性成分的新型抗肿瘤制剂。该化合物的
名称为 20(S)-25- 甲氧基 - 达玛烷 -3 β ,12 β ,
20- 三醇 [20(S)-25-methoxyl-dammarane-3 β ,
12 β ,20-triol,简称 25mdt]。25mdt 具有抑制人
肿瘤细胞(肉瘤 S-180、Louise- 肺癌细胞、艾氏腹
水癌等)生长与增殖,诱导肿瘤细胞分化、凋亡,
抑制肿瘤新生血管生成、抑制肿瘤的浸润和转移、
增强机体免疫力和降低化疗药物毒副作用等抗肿
瘤活性。25mdt 可以被制成用于不同癌症治疗的
任何药用及保健品剂型,主要应用于恶性肿瘤的
治疗,具有广阔的应用前景。

1. 20(S)-25-甲氧基-达玛烷-3 β ,12 β ,20-三醇在制备治疗乳腺癌和肺癌的药物制剂及保健品中的应用。

一种新的人参皂苷元衍生物制剂及其用途

技术领域：

[0001] 本发明涉及一种新的原人参二醇皂苷元衍生物的抗肿瘤用途以及含有该化合物的新型抗肿瘤制剂。该化合物的名称为 20(S)-25-甲氧基-达玛烷-3 β ,12 β ,20-三醇 [20(S)-25-methoxyl-dammarane-3 β ,12 β ,20-triol, 简称 25mdt]。

背景技术：

[0002] 癌症是残害人类生命的世界第二大疾病,死亡率仅次于心脑血管疾病,是人类死亡的最主要因素之一。在全世界 60 亿人口中,目前约有各类癌症患者 3500 万。癌症造成的死亡人数每年全世界约有 630 万人,据国际权威调查机构统计,到 2020 年癌症死亡人数将翻一番,达到 1000 万人以上。近年来,工业大生产导致人类生存环境不断恶化。化学、病毒、物理辐射等各种致癌因素逐渐增多,我国的癌症发病率也逐年上升。据国家卫生部卫生统计信息中心报道,1999 年全国城市恶性肿瘤患病率男性为 169.58 人/万人、女性为 110.05 人/万人、大城市中患病率为 148.90 人/万人、中小城市为 110.70 人/万人。若按我国 13 亿人口计算,每年恶性肿瘤的新发病例达 200 万人。

[0003] 目前,治疗癌症的常用方法有手术、放疗和药物治疗等。专业人士指出,从 50、60 年代主要依靠外科治疗及放射治疗的进步提高癌症病人相对存活率至今的 40 年里,外科手术及放射治疗的进步已近顶峰,很难再期待有更大的突破。而药物治疗能成为功地治愈或明显延长病人的生命,在癌症的治疗中占有越来越主要的地位。肿瘤的化疗基本上着眼于直接杀伤肿瘤细胞,这一治疗模式往往存在以下问题:对增长缓慢的实体瘤效果差或几乎无影响;药物选择性很小,毒副作用多且严重,其中骨髓抑制是最主要的剂量限制因素。肿瘤细胞动力学研究已经取得很大进展但不完善;缺乏简便实用的方法测知肿瘤外于何期,一些常用用药方案几乎多来自临床经验。肿瘤的生物治疗是继手术、放疗和化疗之后的肿瘤的第四模式,主要通过肿瘤宿主防御机制或生物制剂的作用以调节机体自身的生物学反应,从而抑制或消除肿瘤。虽然没有太大毒副作用,但由于技术要求严、工艺复杂,因此价格高,众多癌症患者及家属难以承受,影响其在癌症治疗领域的普及。

[0004] 鉴于上述种种原因,人们把目光转向天然抗肿瘤药物的研发上。无论是抑制或杀伤肿瘤细胞、调整机体免疫功能、改善症状与特征、减轻放化疗毒副作用,还是肿瘤的病后调理,天然抗癌药物具有重要作用。由此,天然植物新疗法将成为继手术、放疗、化疗、生物疗法的第五大治疗方法。

[0005] 许多学者的研究表明人参皂苷具有明显的抗肿瘤和免疫调节作用、改善微循环作用、提高生命质量等多种生物活性。但是由于天然人参皂苷较难吸收,而由天然皂苷转化而来的低极性皂苷、苷元或二者的衍生物是天然人参皂苷发挥其药效的原型。因此,有关低极性皂苷、苷元或二者的衍生物的制备与抗肿瘤活性的研究非常活跃,已发现它们在具有多种抗肿瘤活性的同时,基本无毒副作用。自今发现具有抗肿瘤活性的低极性皂苷、苷元或二者的衍生物有:人参皂苷-Rg₃、Rh₂、C-K、Mc、PPD 以及 3 β ,12 β -二羟-20(22),24(25)-二烯达玛烷 [dammar-3 β ,12 β -dihydroxyl-20(22),24(25)-diene] 和 3 β ,6 α ,

12 β -三羟-20(22),24(25)-二烯达玛烷 [dammar-3 β ,6 α ,12 β -trihydroxyl-20(22),24(25)-diene] 等。已经上市的抗肿瘤药物参一胶囊 (人参皂苷-Rg₃)、正在用于临床实验研究的抗肿瘤药物有人参皂苷-Rh₂ 和人参皂苷-C-K。

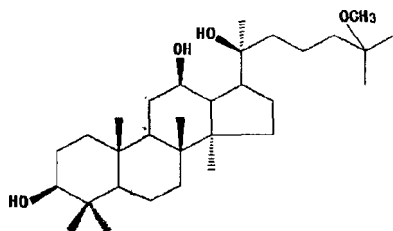
[0006] 在对体外多种人肿瘤细胞的抗癌实验研究中,我们发现和发明了具有抗肿瘤活性的一种新的原人参二醇衍生物,其化学结构为 20(S)-25-甲氧基-达玛烷-3 β ,12 β ,20-三醇 [20(S)-25-methoxyl-dammarane-3 β ,12 β ,20-triol,简称 25mdt]。25mdt 是 PPD 的衍生物,但研究证明,25mdt 对体内外肿瘤细胞的抑制作用均优于 PPD 和人参皂苷-Rg₃。

发明内容:

[0007] 本发明提供了具有如下结构式的原人参二醇皂苷元衍生物-20(S)-25-甲氧基-达玛烷-3 β ,12 β ,20-三醇 [20(S)-25-methoxyl-dammarane-3 β ,12 β ,20-triol,简称 25mdt],的抗肿瘤用途以及含有 25mdt 作为活性成分的新型抗肿瘤制剂。

[0008] 一种人参皂苷元衍生物 25mdt 具有诱导肿瘤细胞分化、凋亡,抑制肿瘤细胞生长等抗肿瘤活性,市场开发与应用前景巨大。

[0009]



[0010]

25mdt 的结构式

[0011] 本发明所提供的新型抗肿瘤制剂中,以 25mdt 为有效成分,其总有效剂量为 1-50mg/kg/d。

[0012] 本发明所提供的新型抗肿瘤制剂中,25mdt 可与任何法定药用配合剂和赋形剂制成各种药用剂型的制剂。

[0013] 本发明所提供的新型抗肿瘤制剂中,25mdt 可与目前市场上的任何化疗药生物制剂,包括激素类、烷化剂类、铂类、抗代谢类、拓扑异构酶抑制剂类、抗微丝微管类、诱导分化类、抗肿瘤生长类、提高机体免疫类及其他药物,制备成复方制剂。

[0014] 本发明所提供的新型抗肿瘤制剂中,制剂剂型为口服、注射或局部用药剂型。

[0015] 本发明所提供的新型抗肿瘤制剂中,口服剂型包括片剂、粉剂、悬浊液、乳浊液、胶囊、颗粒剂、糖衣片、药丸、液体、糖浆和柠檬水剂等。

[0016] 本发明所提供的新型抗肿瘤制剂中,注射剂型包括水剂、冻干粉针、静脉乳剂、多相质脂体制剂、静脉微乳剂、悬浊液等。

[0017] 本发明所提供的新型抗肿瘤制剂中,局部用药剂型包括软膏、固体、悬浊液、水剂、粉剂、糊剂、栓剂、气溶胶、泥敷剂、涂抹剂、灌肠剂和乳剂等。

[0018] 25mdt 具有抑制人肿瘤细胞 (肉瘤 S-180、Louise- 肺癌细胞、艾氏腹水癌等) 生长与增殖,诱导肿瘤细胞分化、凋亡,抑制肿瘤新生血管生成、抑制肿瘤的浸润和转移、增强机体免疫力和降低化疗药物毒副作用等抗肿瘤活性。25mdt 可以被制成用于不同癌症治疗的任何药用及保健品剂型,主要应用于恶性肿瘤的治疗,具有广阔的应用前景。

具体实施方式：

[0019] 实施例 1 :25mdt 抑制 S-180 肿瘤细胞生长实验

[0020] 实验动物,健康昆明种小白鼠 50 只,体重 19-24 克,雄性,由中国医科大学动物中心提供。所有动物均在同样环境下饮水、摄食、保持自然光照。温度 25℃,湿度 60-70%。动物全价颗粒饲料由沈阳市实验动物饲料厂提供。

[0021] 实验共分 5 组 :A :荷瘤对照组 (ig 蒸馏水 10mL.kg⁻¹) ;B :25mdt 组 (ig 10mg/Kg/d) ;C :人参皂苷-Rg3 组 (ig 10mg/kg/d) ;D :原人参二醇组 (ig PPD 10mg/kg/d) ;E :西药组 D(ip 紫杉醇 10mg/kg/d)。

[0022] 选取移植肿瘤 7 天,肿瘤生长良好,腹部膨隆明显的小鼠,接种癌细胞混悬液 0.2mL/只。接种后小鼠按体重随机共分成 5 组,每组 10 只,分别为于接种后次日开始给药,每日 1 次,连续给药 12 天。给药结束次日,将动物称体重后脱臼处死,剥离出皮下肿块称重,进行统计处理,计算抑瘤率。

[0023] 25mdt 对 S-180 荷瘤小鼠的影响见表 1。统计学处理方法采用组间“t”检验。

[0024] 抑瘤率 (%) = [(荷瘤对照组瘤重 - 实验组瘤重) / 荷瘤对照组瘤重] × 100%

[0025] 实验结果表明 :与荷瘤对照组比较,西药组 (ip 20mg.kg⁻¹)、25mdt 组 (ig50mg.kg⁻¹) 都与其有显著差异 P < 0.01。而人参皂苷-Rg3 组 (ig 50mg.kg⁻¹) 和原人参二醇组 (ig 20mg.kg⁻¹) 与荷瘤对照组比较也存在显著性差异 P < 0.05。

[0026] 表 1 25mdt 对 S-180 荷瘤小鼠抑瘤作用的结果

组别	剂量 mg/Kg/d	动物 数 (n)	动物体重 (g)		瘤重 (g)	抑瘤 率 (%)
			给药前	给药 后		
A	-	10	20.2 ± 2.25	22.10 ± 2.28	0.99 ± 0.36	-
B	10	10	20.7 ± 1.89	20.89 ± 2.12	0.48 ± 0.22*	51.5
C	10	10	20.0 ± 2.18	21.36 ± 2.25	0.60 ± 0.28*	39.4
D	10	10	20.8 ± 1.82	21.89 ± 2.69	0.55 ± 0.20*	44.4
E	10	10	20.6 ± 1.98	21.90 ± 3.07	0.47 ± 0.36*	52.5

[0027] 备注 :1,给药量为 0.1mg/10g ;2,与荷瘤对照组比较 *P < 0.01。

[0028] 实施例 2 :25mdt 对艾氏腹水癌小鼠生存影响实验

[0029] 将实验小鼠饲养 3 天,选取生长状态良好,腹部膨隆明显的接种 2 周艾氏腹水癌的小鼠,腹部皮肤消毒,在无菌条件下给每只实验小鼠腹腔注射癌细胞混悬液 0.2mL/只。接种后小鼠按体重随机分租,共分成 5 组,每组 10 只,分别为于接种后次日开始灌胃给药,每日 1 次,连续给药 12 天。观察小鼠死亡情况并记录,25mdt 对艾氏腹水癌小鼠的生存影响见表 2。

[0030] 实验结果表明:与艾氏腹水癌对照组相比,25mdt 对艾氏腹水癌小鼠生存期有明显延长作用;PPD 对艾氏腹水癌小鼠生存期有比较明显的延长作用;其他组的作用不明显。说明 25mdt 对抑制艾氏腹水癌的作用较大。

[0031] 表 2 25mdt 对艾氏腹水癌小鼠生存期的影响

组别	剂量 mg/Kg/d	给药量 mL/g ⁻¹	动物数 (n)	平均存活期 存活期 (d)	延长 (d)
A	-	0.01	10	15.5	0.0
B	10	0.01	10	23.4	7.9
C	10	0.01	10	19.4	3.9
D	10	0.01	10	20.8	5.3
E	10	0.01	10	21.1	5.6

[0032] 实施例 3:25mdt 抑制小鼠 Lewis 肺癌生长实验

[0033] 实验共分 5 组:A:荷瘤对照组 (ig 蒸馏水 10mL.kg⁻¹);B:25mdt 组 (ig 10mg/Kg/d);C:人参皂苷-kg3 组 (ig 10mg/kg/d);D:原人参二醇组 (ig PPD 10mg/kg/d);E:西药组 D(ip 紫杉醇 10mg/kg/d)。

[0034] 取接种后第 15 天生长良好的 Lewis 荷瘤小鼠腹水,以无菌盐水 1:3 稀释后,昆明种小鼠前肢右腋下 sc 接种 0.2ml/只,接种后小鼠按体重随机共分成 5 组,每组 10 只,分别为于接种后次日开始给药,每日 1 次,连续给药 12 天。给药结束次日,将动物称体重后脱臼处死,剥离出皮下肿块称重,进行统计处理,计算抑瘤率。

[0035] 25mdt 对小鼠 Lewis 肺癌的影响见表 3。统计学处理方法采用组间“t”检验。

[0036] 表 3 25mdt 对小鼠 Lewis 肺癌抑瘤作用的结果

组别	剂量 (mg/kg)	动物数 (n)	瘤重 (g)	抑瘤率 (%)
A	-	10	2.31± 2.80	
B	10	10	1.00± 0.92	56.7
C	10	10	1.30± 1.73	44.8
D	10	10	1.33± 2.19	41.6
E	10	10	1.07± 1.44	53.7

[0037] 实施例 4 :25mdt 片剂的制备

[0038] 将已过 100 目筛的 25mdt 40g 和乳糖 24g、微晶纤维素 30g、羧甲基淀粉钠 5g 共同过 80 目筛混合,以 80%乙醇制软材,以 18 目筛制粒,60℃通风干燥,以 18 目筛整粒后与 1g 硬酯酸镁混合均匀,以 $\Phi 6\text{mm}$ 浅凹冲打片,每片含 25mdt 40mg。

[0039] 实施例 5 :颗粒剂的制备

[0040] 25mdt、甘露醇、乳糖、甜菊甙、糊精分别粉碎过 120 目筛,并分取 300g、1250g、100g、5g、125g 置搅拌机中混合均匀,加入粘合剂,搅拌混合制成软材;用 14 目筛制成颗粒,干燥,整粒,分装。每袋含 25mdt 300mg。