



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 107260734 B

(45)授权公告日 2020.07.28

(21)申请号 201710523641.9

(22)申请日 2017.06.30

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107260734 A

(43)申请公布日 2017.10.20

(73)专利权人 佛山市第五人民医院

地址 528000 广东省佛山市南海区西樵镇
江浦东路63号

专利权人 佛山科学技术学院

(72)发明人 陈钢 黄文柱 王志军 严文

刘连 刘腾 彭咏波

(74)专利代理机构 广东广信君达律师事务所
44329

代理人 张燕玲

(51)Int.Cl.

A61K 31/4412(2006.01)

A61K 31/122(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件

Jie Zheng等.“Piperlongumine inhibits lung tumor growth via inhibition of nuclear factor kappa B signaling pathway”.《Scientific Reports》.1996,

Lisha Zhang等.“Sensitization of HER-2/neu-overexpressing non-small cell lung cancer cells to chemotherapeutic drugs by tyrosine kinase inhibitor emodin”.《Oncogene》.1996,第571-576页.

审查员 吕青

权利要求书1页 说明书4页

(54)发明名称

一种具有抗肺癌作用的复方药物组合物及其用途

(57)摘要

本发明属于天然药物领域,公开了一种具有抗肺癌作用的复方药物组合物及其用途。该复方药物组合物的活性成分是由摩尔比为1:1~1:10的萆薢酰胺和大黄素组成。两者联合用药具有较强的协同治疗肺癌的用途。

1. 一种具有抗肺癌作用的复方药物组合物,其特征在于:该复方药物组合物的活性成分是由茛菪酰胺和大黄素组成;所述茛菪酰胺和大黄素的摩尔比为1:1~1:10。

2. 根据权利要求1所述的一种具有抗肺癌作用的复方药物组合物,其特征在于:所述茛菪酰胺和大黄素的摩尔比为1:1~1:5。

3. 根据权利要求1所述的一种具有抗肺癌作用的复方药物组合物,其特征在于:该复方药物组合物还含有药物上可接受的载体。

4. 根据权利要求1~3任一项所述的一种具有抗肺癌作用的复方药物组合物在制备抗淋肺癌药物中的用途。

一种具有抗肺癌作用的复方药物组合物及其用途

技术领域

[0001] 本发明属于天然药物领域,特别涉及一种含茛菪酰胺和大黄素的具有抗肺癌作用的复方药物组合物及其用途。

背景技术

[0002] 肺癌是发病率和死亡率增长最快,对人群健康和生命威胁最大的恶性肿瘤之一。近50年来许多国家都报道肺癌的发病率和死亡率均明显增高,男性肺癌发病率和死亡率均占有所有恶性肿瘤的第一位,女性发病率占第二位,死亡率占第二位。肺癌的病因至今尚不完全明确。目前,治疗肺癌的常见治疗方式有:手术、放疗、化疗、中药治疗。其中手术和放疗是最常用的方法,但是手术治疗的风险大、费用高,而放疗副作用大,大大的增加了肺癌患者的痛苦。近年来,市面上逐渐出现了一些治疗肺癌的药物,例如:铂类、替尼类等。但是上述药物整体治疗效果仍然不乐观,而且易于复发。因此,研究和开发出一种治疗效果好,不易复发的肺癌是当前亟需解决的难题。所以寻找安全、有效、低毒的抗肿瘤药物和研究其作用机理,具有重要意义。

[0003] 茛菪酰胺(piperlongumine,PLM) 又称茛菪明碱(pipLEDine),属生物碱类化合物。最初分离自胡椒科植物茛菪Piper longum Linn.的根,在长柄胡椒P.sylvaticum Roxb.及瘤突胡椒P.tuberculatumJacq.等的根中也有分得。随着对茛菪酰胺研究的深入,发现茛菪酰胺具有多种药理学作用,其中对肿瘤细胞具有显著的细胞毒作用,可调节高脂血症大鼠的血脂代谢,并表现出抗血小板凝集、镇痛、抗真菌等诸多药理活性。最新研究表明它对多种肿瘤细胞具有特异性的细胞毒作用,而对正常细胞的毒性非常小(Nature.2011Jul 13; 475(7355):231-4.;ACS Chem Biol.2013May 17;8(5):923-9.),因此茛菪酰胺是一种极具潜力的能够选择性杀死肿瘤的中药单体。

[0004] 大黄素(Emodin,ED)是大黄的主要有效成分之一,具有消炎、抑菌、抗病毒等作用,近年来,研究发现其具明显广谱抗肿瘤作用,且毒副作用较低,选择性较强而备受关注。大黄素抗肿瘤作用的研究,主要从抑制肿瘤生长、抑制迁移侵袭、联合用药增强疗效、辅佐化疗增敏减毒4个方面。ED对肝癌、肺癌、乳腺癌和结直肠癌等多种癌症具有积极的预防和治疗作用(Oncotarget.2017.doi:10.18632/oncotarget.16611.;Biomed Pharmacother.2017;90:222-228.;Cell Physiol Biochem.2017;41(1):339-357.),这将有助于提高化疗药物的效应。ED抗癌机理主要涉及清除羟基自由基、对肿瘤细胞具有选择性杀伤作用,还能通过改变细胞核酸的分子序列抑制肿瘤的生长、凋亡和分化。

[0005] 基于上述背景,经过文献调研,组合PLM和ED用于恶性肿瘤肺癌的预防和治疗作用尚未见相关文献报道几乎没有。

发明内容

[0006] 为了克服现有技术中存在的缺点和不足,本发明的首要目的在于提供一种具有抗肺癌作用的复方药物组合物;该复方药物组合物的活性成分是由茛菪酰胺和大黄素组成。

[0007] 本发明的另一目的在于提供一种上述具有抗肺癌作用的复方药物组合物的用途；药理试验证明该复方药物组合物具有协同抗肺癌作用。

[0008] 本发明的目的通过下述技术方案实现：

[0009] 一种具有抗肺癌作用的复方药物组合物，该复方药物组合物的活性成分是由茛菪酰胺和大黄素组成。

[0010] 优选的，所述茛菪酰胺和大黄素的摩尔比为1:1~1:10。

[0011] 更加优选的，所述茛菪酰胺和大黄素的摩尔比为1:1~1:5。

[0012] 该复方药物组合物还含有药物上可接受的载体。

[0013] 上述的一种具有抗肺癌作用的复方药物组合物在制备抗淋肺癌药物中的用途。

[0014] 所述抗肺癌药物可用于包括人在内的哺乳动物的肺癌的治疗。

[0015] 本发明与现有技术相比具有如下突出的优点及有益效果：

[0016] 发明人在对茛菪酰胺 (PLM) 和大黄素 (ED) 配伍药理活性的研究中发现，将茛菪酰胺和大黄素组合给药，特别是当两者摩尔比为1:1-1:10配伍时具有很好抗癌细胞的协同作用。发明人分别对肺癌为模型进行体外MTT筛选，发现其具有很强的抗增殖活性并呈良好的时效与量效关系，结合经典联合给药分析原理 (Median-effect Principle) 和统计分析，结果表明其具有协同作用，尤其是在 $fa < 0.5$ 时可明显产生协同效应抑制三种癌细胞增殖，这说明ED和PLM组合物可在低剂量配伍时产生ED或PLM单药高剂量的生物学效应，从而可以大大降低药物的毒副作用产生，具有良好的临床用药开发前景。同时，等效剂量评价表明，复合药物对正常肝细胞L-02的毒性尚未增加。

具体实施方式

[0017] 下面结合实施例对本发明作进一步详细的描述，但本发明的实施方式不限于此。

[0018] 实施例1：肺癌细胞筛选优化茛菪酰胺 (PLM) 和大黄素 (ED) 复方药物组合物。

[0019] 取对数生长期的肺癌细胞，分别接种 3×10^4 个细胞/孔于96孔板上，待生长6小时后，离心弃上清，然后按以下分组给药：肿瘤细胞设不加药组和加药组，其中加药组设ED和PLM单药组、ED和PLM联合用药不同摩尔比例组，每组设4-6个复孔，培养24小时，弃上清，加入100 μ l含0.5mg/ml的MTT(四氮唑盐)无血清培养液培养4小时，加入100 μ l DMSO(二甲亚砜)，放置于微型振荡仪上振荡10min，再置于酶标仪上570nm处检测OD值。结果按照以下抑制率公式计算每种情况下肿瘤细胞生长的抑制率，具体结果见表1。

[0020] 抑制率 = $(1 - \text{加药组OD值} / \text{对照组OD值})$

[0021] 表1为ED和PLM单独和联合给药作用细胞24小时后不同浓度的 IC_{50} 抑制率。

[0022] 当PLM和ED按摩尔比1:1和1:10配伍组合时的抑制情况。当摩尔比改变时，PLM和ED配伍的浓度进行调整增加，其抑制率呈浓度依赖性。

[0023] 表1 ED和PLM单药/组合作用24小时 IC_{50} (μ M)

[0024]	IC_{50}	A549	ED	PLM	PLM/ED=1:1	PLM/ED=1:5	PLM/ED=1:10
			127.5	21.8	14.9	5.7	3.4
		H1299	178.8	25.5	16.7	4.8	2.9
		LO2	>200	>100	>100	>100	>100

[0025] 实施例2:PLM和ED联合给药效应分析

[0026] 以Median-effect Principle (中效原理或Chou-Talalay联合指数法) 为评价基础,应用CombiDrug统计软件绘制剂量-效应曲线及不同效应下的合用指数曲线(fa-C曲线),从两药合用的效应与合用指数的关系定量评价两药之间是协同、拮抗或相加关系。具体步骤如下:

[0027] 药物作用效应即抑制率(fa) = 1 - (试验组平均OD570值/肿瘤细胞空白对照组平均OD570) 根据中效方程式 $fa/fu = (D/D_m)^m$,两边取对数 $\log fa/fu = m \log D - m \log D_m$,设 $a = -m \log D_m$, $b = m$, $x = \log D$, $y = \log fa/fu$,代入中效方程式得 $y = bx - a$;其中fa为药物作用效应, $fu = 1 - fa$,D为药物浓度,m为斜率, D_m 为中效浓度,即50%效应时的药物浓度。依上述公式,计算出两种抗癌药单用及合用时各自的中效浓度 D_m ($\log D_m = -a/m$),再计算出单用及两药合用时在各种效应时所需药物浓度($D = D_m (fa/fu)^{1/m}$),可计算出两药合用时在各种效应时的合用指数($CI = D_1/DX_1 + D_2/DX_2 + \alpha (D_1 D_2) / (DX_1 DX_2)$, D_1 、 D_2 为两药合用时产生X效应时两药各自所需浓度, DX_1 、 DX_2 为两药单独使用时产生X效应时两药各自浓度)。 $\alpha = 0$ 为两种相互排斥性药物, $\alpha = 1$ 为两种相互非排斥性药物。因ED与PLM作用机制不同,故本实验中取 $\alpha = 0$ 。当 $CI < 1$,两药合用效应为协同; $CI = 1$,两药合用效应相加; $CI > 1$,两药合用效应拮抗。

[0028] 经过软件分析,本发明的复方药物组合物具有良好的协同作用,具体效应见表2,根据Median-effect Principle评价效应的原则,即CI指数 < 0.1 时具有很强的协同作用(Very strong synergism);CI指数为0.1-0.3时为强协同效应(Strong synergism);CI指数为0.3-0.7具有协同效应(Synergism);CI指数为0.7-0.85具有中度协同效应(Moderate synergism);CI指数为0.85-0.90区间时具有弱协同效应(Slight synergism);CI指数为0.90-1.10区间时具有近叠加效应(Nearly additive);CI指数 > 1.10 及以上时具有拮抗效应。表2可见,ED和PLM配伍具有协同效应;尤其是当两者摩尔比为1-1:10配伍时具有良好的协同效应,当两者摩尔比为1-1:5时协同效应最强。

[0029] 表2 PLM和ED不同配伍组合对A549作用24小时的联合指数CI比较

摩尔比(PLM/ED)				
抑制率 (fa)		1:1	1:5	1:10
	0.40	0.99	0.43	0.47
[0030]	0.50	0.85	0.32	0.41
	0.60	0.79	0.28	0.32
	0.75	0.69	0.25	0.25
	0.90	0.58	0.20	0.22
	0.95	0.39	0.18	0.22

[0031] 实施例3: 茛菪酰胺 (PLM) 和大黄素 (ED) 复方药物组合物按照以下处方制成片剂:

[0032] 处方如下:

[0033]	草茛酰胺	75 克
	大黄素	300 克
	微晶纤维素	72 克
	淀粉	15 克
	羧甲基淀粉钠	20 克
	硬脂酸镁	2.5 克
	10%淀粉浆	5.5 克
		压制 1000 片

[0034] 制备工艺如下:

[0035] 将药物和辅料分别过80目筛,将草茛酰胺与50克微晶纤维素和12克羧甲基淀粉钠充分混合,10%淀粉浆制软材,18目筛制粒,60℃下干燥,得颗粒1。将大黄素与12克微晶纤维素、15克淀粉和8克羧甲基淀粉钠充分混合,10%淀粉浆制软材,18目筛制粒,60℃下干燥,得颗粒2。按等量递增原则,将颗粒1和颗粒2充分混合,16目筛整粒,加入硬脂酸镁,混匀,压片,片重500mg。

[0036] 上述实施例为本发明较佳的实施方式,但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制,其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化,均应为等效的置换方式,都包含在本发明的保护范围之内。