



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101786976 A

(43) 申请公布日 2010.07.28

(21) 申请号 200910077604.5

(22) 申请日 2009.01.24

(71) 申请人 曾慧慧

地址 100083 北京市海淀区学院路 38 号北
京大学药学院化学生物系

(72) 发明人 曾慧慧 崔翰明

(74) 专利代理机构 北京科龙寰宇知识产权代理
有限责任公司 11139

代理人 孙皓晨

(51) Int. Cl.

C07C 391/02 (2006.01)

C07D 293/10 (2006.01)

A61K 31/095 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

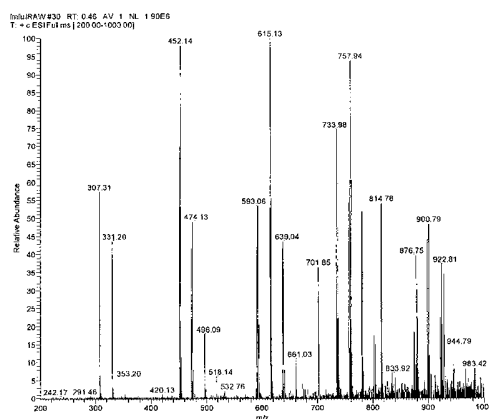
权利要求书 3 页 说明书 7 页 附图 1 页

(54) 发明名称

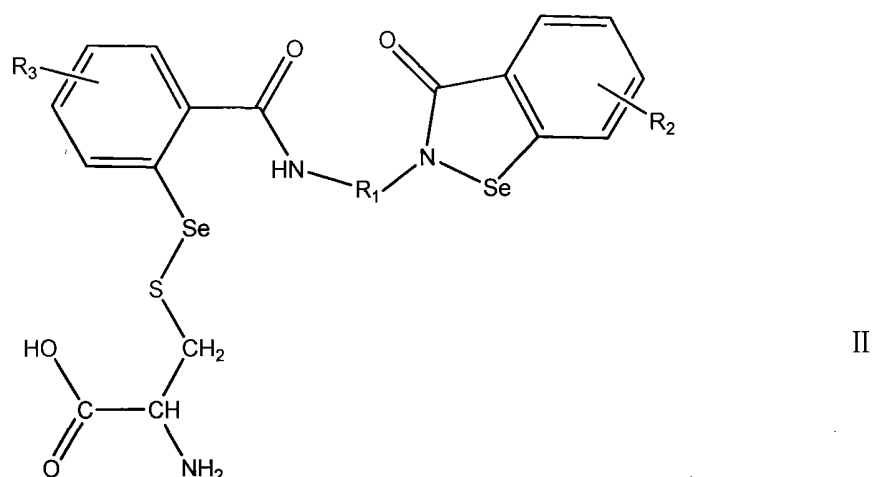
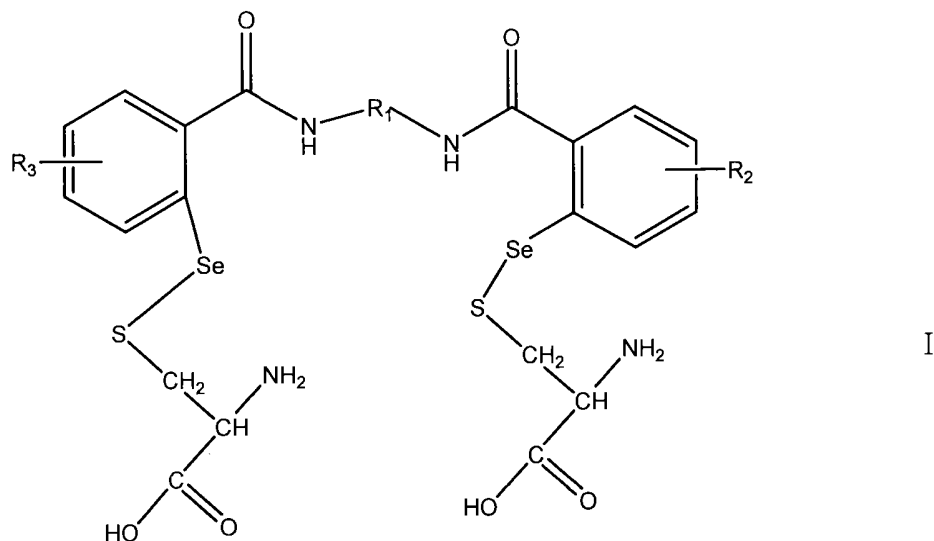
硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺类化合物及其制备方法
和其应用

(57) 摘要

本发明公开了一种硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺类化合物和其药学上可接受的盐。本发明的硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺类化合物具有比乙烷硒啉及其衍生物改善的溶解性,因而,具有良好的抗肿瘤作用和更为广泛的医药用途。



1. 一种硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺类化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物具有下述式 I 和式 II 所述结构:



其中:

R1 是 C_{1-12} 亚烷基、亚苯基、亚联苯基、亚三苯基、亚环己烷、环戊烷、 $-R^aSS$ R^a- 、 $-(R^aO)_nR^a-$ 、 $-(CH_2)_n(R^aO)_3R^a-$ 、 $-R^aN(CH_3)_2R^a-$ 或 $-R^aNH$ R^a- ;

R1、R3 各自独立为氢、卤素、腈基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、 $N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $COOH$ 、 $-COR^b$ 、 $CONHR^b$ 、 $CONR^cR^d$ 、 SO_3R 、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基,所述基团可以任选被 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、腈基、芳基、杂芳基取代,其中 R1、R3 不能同时为零;

R^a 是 C_{1-6} 亚烷基; R^b 为 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基; R^c 、 R^d 独立选自 H、 C_1-C_6 烷基或苯基,或 R^c 、 R^d 与连接的 N 形成含氮杂环或含氮杂芳环;

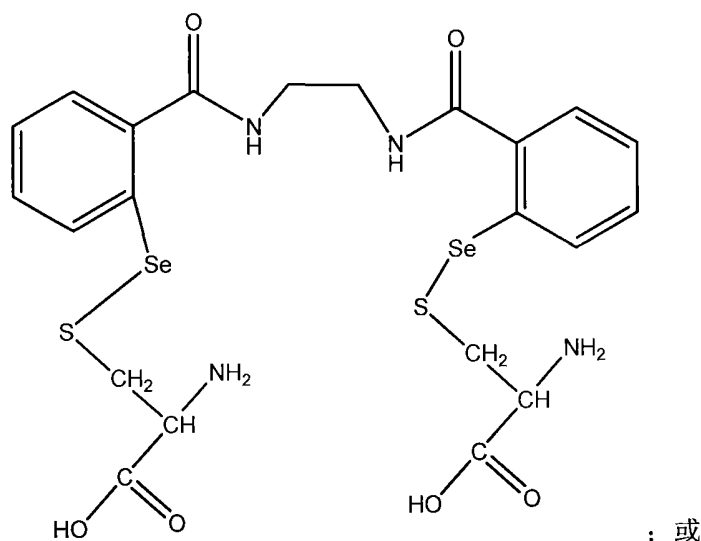
n 为 0-4。

2. 根据权利要求 1 所述的硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺类化合物,所述化合物中硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺类化合物或其药学上可接受的盐与半胱氨酸的摩尔比为 1:1 或 1:2。

3. 根据权利要求 1 所述的硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺类化合物,所述化合物选自下述结

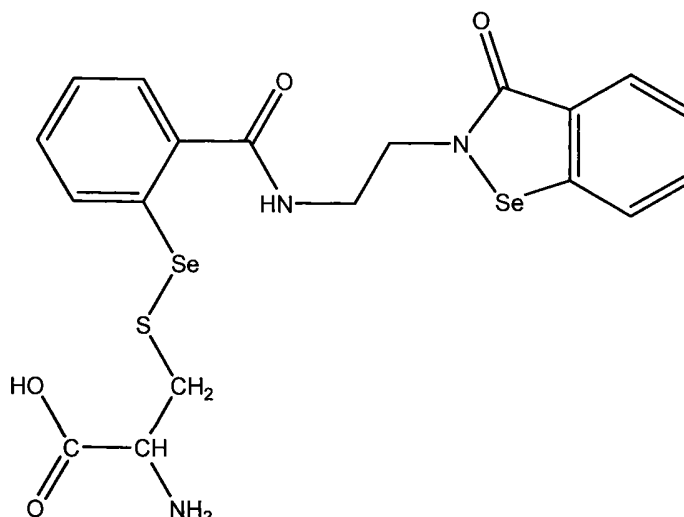
构：

1) 1,2[二(2-硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺)]乙烷



；或

2) 3-【(2-(N-(苯并异硒唑-3(2H)-酮)乙基甲酰氨基)苯硒硫基)-2-氨基丙酸



4. 一种组合物,所述组合物由权利要求 1-3 任一项所述的硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺类化合物或其药学上可接受的盐与半胱氨酸组成。

5. 根据权利要求 4 所述的组合物,组合物中通式 (I) 或 (II) 所示结构的硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺类化合物或其药学上可接受的盐与半胱氨酸的摩尔比为 1 : 1-1 : 10,优选为 1 : 2-1 : 8,更优选为 1 : 3 ~ 1 : 6,最优选为 1 : 4-1 : 5。

6. 一种药物组合物,所述组合物由权利要求 1-3 任一项所述的硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺类化合物或其药学上可接受的盐、半胱氨酸与药物学上可接受的载体组成。

7. 根据权利要求 6 所述的组合物,组合物中硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺类化合物或其药学上可接受的盐:辅料的重量比为 0.001-99 : 1-99,优选为 0.001-90 : 1-95,更优选为 0.001-80 : 1-90,最优选为 0.001-70 : 1-85。

8. 根据权利要求 6 所述的组合物,组合物中硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺类化合物或其药学上可接受的盐的重量百分含量为 1-99%,优选为 5-95%,还优选为 10-90%,更优选为 15-85%,最优选为 20-80%。

9. 权利要求 1-3 任一项所述的硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺类化合物或其药学上可接受的盐或权利要求 4-8 任一项所述的组合物在制备具有抗肿瘤活性药物中的应用。

10. 根据权利要求 9 所述的应用,所述肿瘤包括实体瘤或白血病,优选为实体瘤,优选实体瘤选自甲状腺癌、前列腺癌、结肠癌、直肠癌、黑色素瘤、肝癌、肺癌、结肠癌、胃癌、颌下腺癌、鼻咽癌或乳腺癌,优选为结肠癌、胃癌或颌下腺癌。

硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺类化合物及其制备方法和其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种新型的有机硒化合物,特别涉及硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺类化合物及其制备方法和其应用。

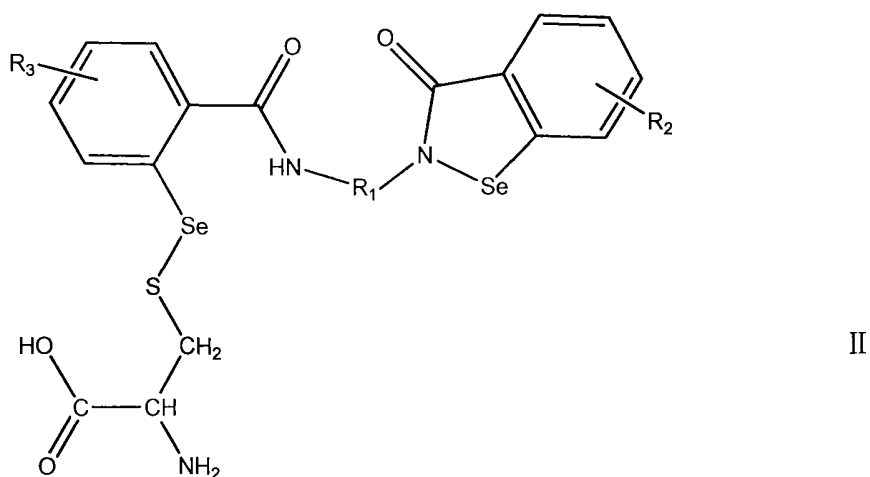
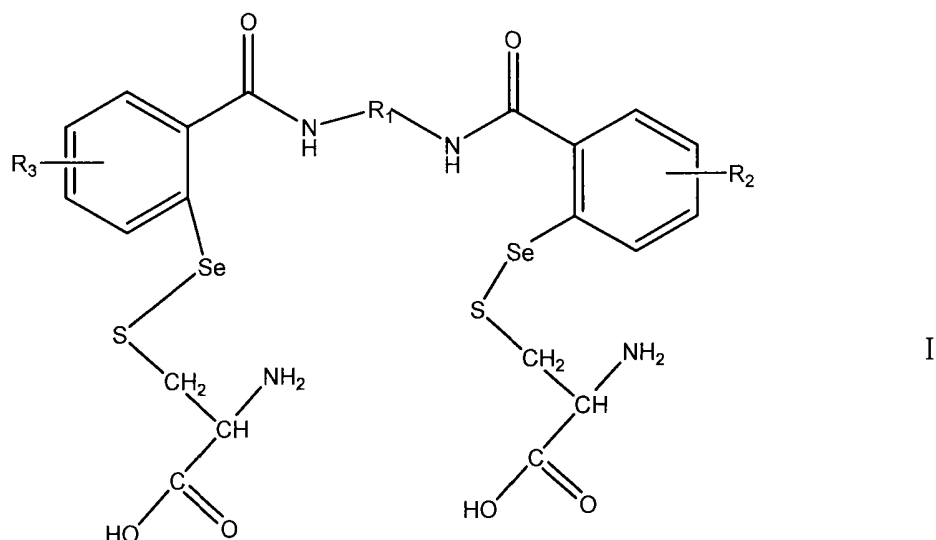
背景技术

[0002] CN1166651C、CN1281593C、CN1242999C、CN1280279A、CN1704408A、CN1704409A、CN1704410A、CN1853627A 和 CN1990475A 分别公开了“具有抗炎和抗肿瘤作用 R- 双或糖苯丙异硒唑取代化合物”、“苯并异硒唑衍生物的免疫调节和生物治疗作用”、“苯并异硒唑衍生物及其应用”、“双苯并异硒唑酮类化合物及其合成和应用”、“异硒唑酮类化合物和其配合物及其应用”、“具有抗纤维化及抑制明胶酶活性的化合物及其应用”、“苯并异硒唑酮衍生物及其制备方法与应用”、“双苯并异硒唑乙烷环糊精或环糊精衍生物包合物及其制备方法和其用途”、“取代苯并异硒唑酮类化合物及其用途”。这些申请或专利均公开了具有抗肿瘤活性、免疫调节和生物治疗活性、抗纤维化及抑制明胶酶活性的 2- 苯基 -1,2- 苯并异硒唑 -3(2)- 酮乙烷(下称“乙烷硒啉”)及其衍生物,但这些有机硒化合物的溶解性不好,限制了其医药用途和应用范围。因此,改善这些有机硒化合物的溶解性成为人们迫切需要解决的问题。前述申请或专利所公开的内容均作为本申请的参考。

发明内容

[0003] 本发明的目的在于提供一种更好溶解性的硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺类化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物具有下述式 I 和式 II 所述结构:

[0004]



[0005] 其中：

[0006] R¹ 是 C₁₋₁₂ 亚烷基、亚苯基、亚联苯基、亚三苯基、亚环己烷、环戊烷、-R^aSSR^a-、-(R^aO)_nR^a-、-(CH₂)_n(R^aO)₃R^a-、-R^aN(CH₃)₂R^a- 或 -R^aNHR^a-；

[0007] R¹、R³ 各自独立为氢、卤素、腈基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷硫基、N(C₁-C₆ 烷基)₂、NH(C₁-C₆ 烷基)、COOH、-COR^b、CONHR^b、CONR^cR^d、SO₃R、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基，所述基团可以任选被 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、腈基、芳基、杂芳基取代，其中 R¹、R³ 不能同时为零；

[0008] R^a 是 C₁₋₆ 亚烷基；R^b 为 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基；R^c、R^d 独立选自 H、C₁-C₆ 烷基或苯基，或 R^c、R^d 与连接的 N 形成含氮杂环或含氮杂芳环；

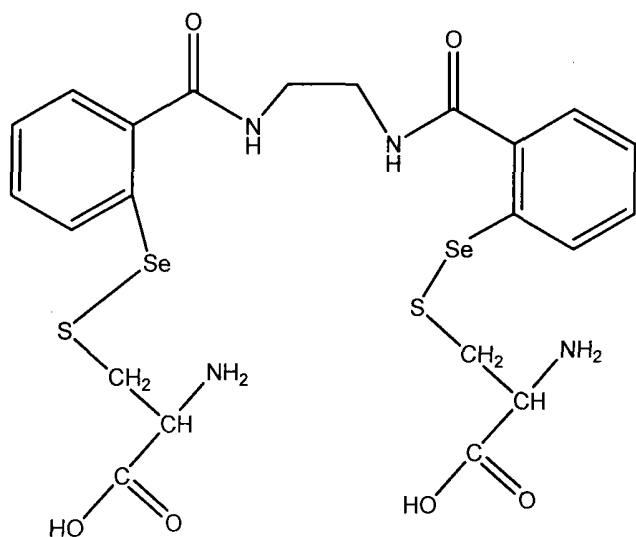
[0009] n 为 0-4。

[0010] 进一步，所述化合物中硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺类化合物或其药学上可接受的盐与半胱氨酸的摩尔比为 1 : 1 或 1 : 2。

[0011] 进一步，本发明优选保护下述结构的硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺类化合物或其药学上可接受的盐：

[0012] 1) 1,2[二(2-硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺)]乙烷

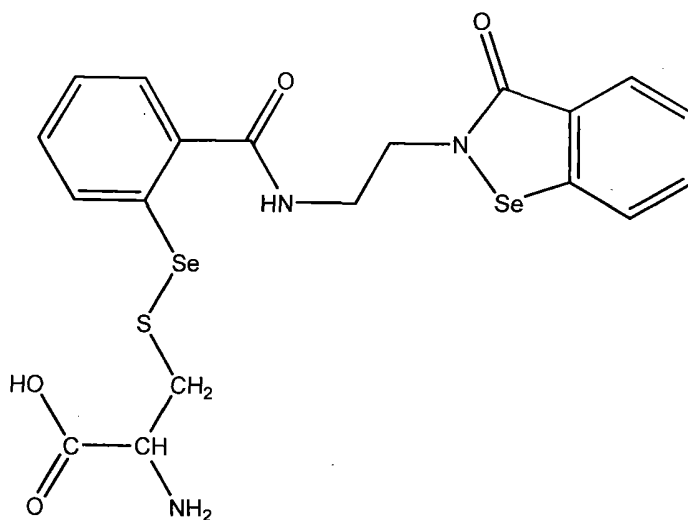
[0013]



; 或

[0014] 2) 3-【(2-(N-(苯并异硒唑 3(2H) 酮) 乙基甲酰氨) 苯硒硫基)-2-氨基丙酸

[0015]



[0016] 为了清楚表述本发明的保护范围,发明人对下列基团作如下定义:

[0017] “C1-C6 烷基”包括具有 1~6 个碳原子的直链或支链低级烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、叔戊基或己基等。

[0018] “C1-C6 烷氧基”包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、叔戊氧基或己氧基等。

[0019] “C1-C12 亚烷基”包括具有 1~12 个碳原子的直链亚烷基,优选为 1-6 个碳原子的亚烷基,例如,亚甲基、亚乙基、1,3-亚丙基、1,4-亚丁基、1,5-亚戊基或 1,6-亚己基。

[0020] “亚苯基、亚联苯基、亚三苯基”、“亚环己烷、亚环戊烷”是指含有两个连接键的取代基,比如,亚苯基包括 1,2-亚苯基、1,3-亚苯基、1,4-亚苯基,亚环己烷包括 1,2-亚己基、1,3-亚己基、1,4-亚己基,亚环戊基包括 1,2-环戊基或 1,3-环戊基。

[0021] “芳基”包括苯基、萘基等,并且所述芳基可以具有一个或多个(最好是 1~3 个)合适的取代基,例如卤素、腈基、氨基、C1-6 烷基、C1-C6 烷氧基、单(或二或三)卤代(低级)烷基等。

[0022] 所述“杂芳基”是指包括 1 个、2 个、3 个或 4 个诸如氮、氧或硫的杂原子的 5-元芳

环或 6 元芳环以及与芳基环、环烷基环、杂芳基环或杂环烷基环稠合的这类环（例如苯并噻吩基、吡啶基），并且包括可能的 N- 氧化物。所述杂芳基可以任选包括 1-4 个取代基，合适的取代基选自例如卤素、腈基、氨基、C1-6 烷基、C1-C6 烷氧基、单（或二或三）卤代（低级）烷基等取代基；

[0023] “环烷基”是指 4- 元、5- 元、6- 元或 7- 元饱和或部分不饱和的碳环，所述环可以被合适的取代基例如卤素、腈基、氨基、C1-6 烷基、C1-C6 烷氧基、单（或二或三）卤代（低级）烷基等取代。

[0024] “杂环烷基”或“杂环”是指 4- 元、5- 元、6- 元或 7- 元饱和或部分不饱和的环，包括 1-2 个诸如氮、氧和 / 或硫的杂原子。可以具有一个或多个（最好是 1 ~ 3 个）合适的取代基，例如，卤素、腈基、氨基、C1-6 烷基、C1-C6 烷氧基、单（或二或三）卤代（低级）烷基等。

[0025] 所谓“含氮”杂环或杂芳环，指至少含有一个 N 的环。

[0026] 所述药物上可接受的盐包括其无机酸加合盐、有机酸加合盐、无机碱加合盐或有机碱加合盐，例如，盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硝酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、磷酸盐、硫酸盐、高氯酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、枸橼酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、草酸盐、酒石酸盐、苯甲酸盐、镁盐或钙盐、吗啉盐、哌啶盐、三烷基胺盐、吡啶盐、二甲胺盐或二乙胺盐。

[0027] 本发明的硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺类化合物或其药学上可接受的盐具有下述优点：

[0028] 1、该类化合物的冻干产品水溶性良好，性质更稳定。经 HPLC 测定，该类化合物的冻干品含有可溶性的乙烷硒啉高达 8.87%，溶解度可达 1.2mg/ml 以上；

[0029] 2、该类化合物的水溶液稳定，且其含药量明显优于乙烷硒啉及其衍生物的 HP- β -CD 包合物。

[0030] 本发明的另一目的在于提供一种组合物，所述组合物由上述通式（I）或（II）所示结构的硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺类化合物或其药学上可接受的盐与半胱氨酸组成。

[0031] 进一步，所述组合物中通式（I）或（II）所示结构的硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺类化合物或其药学上可接受的盐与半胱氨酸的摩尔比为 1 : 1-1 : 10，优选为 1 : 2-1 : 8，更优选为 1 : 3-1 : 6，最优选为 1 : 4-1 : 5。

[0032] 前述组合物可以提高通式（I）或（II）所示结构的硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺类化合物或其药学上可接受的盐的溶解性和药效（抗癌作用），二者组合具有协同增效作用。

[0033] 本发明的另一目的在于提供一种制备上述通式（I）或（II）的硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺类化合物或其药学上可接受的盐的方法，包括下述步骤：

[0034] 1) 将乙烷硒啉类化合物用乙醇润湿，超声分散；

[0035] 2) 将 0.242g- 半胱氨酸用 5ml 水溶解；

[0036] 3) 搅拌条件下，将 1) 步所得的乙烷硒啉类化合物乙醇溶液加入 2) 步所得的 L- 半胱氨酸水溶液中，混合均匀，用 1M 的氢氧化钠水溶液调节 pH 值至碱性，完全溶解后，干燥，即得。

[0037] 本发明的另一目的在于提供一种药物组合物，该组合物由上述通式（I）或（II）的硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺类化合物或其药学上可接受的盐、半胱氨酸与药物学上可接受

的载体组成。

[0038] 进一步,组合物中通式(I)或(II)所示结构的硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺类化合物或其药学上可接受的盐与半胱氨酸的摩尔比为1:1-1:10,优选为1:2-1:8,更优选为1:3-1:6,最优选为1:4-1:5。

[0039] 进一步,组合物中硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺类化合物或其药学上可接受的盐:辅料的重量比为0.001-99:1-99,优选为0.001-90:1-95,更优选为0.001-80:1-90,最优选为0.001-70:1-85。

[0040] 进一步,组合物中硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺类化合物或其药学上可接受的盐的重量百分含量为1-99%,优选为5-95%,还优选为10-90%,更优选为15-85%,最优选为20-80%。

[0041] 本发明的组合物可为本领域熟知的各种剂型。适合于本发明的剂型可以为口服制剂、外用制剂或注射剂,优选为口服制剂或注射剂。所述口服制剂选自包合制剂、分散剂、口服液、片剂、胶囊剂、颗粒剂、滴丸、丸剂、散剂、糖浆剂、合剂、露剂、悬浮剂、泡腾剂、糊剂、混悬液、乳剂或茶剂;优选为包合制剂、或分散剂;优选所述悬浮剂选自干悬剂或悬浮液;所述外用制剂选自凝胶剂、膏剂、贴膏剂、膏药、霜剂、软膏剂、搽剂、洗剂、栓剂、涂沫剂或凝膏剂;所述注射剂选自针剂(注射液)、输液或冻干粉针等。可采用本领域熟知的制剂技术手段制备得到本发明的组合物。

[0042] 所述的药学上可接受的载体为本领域熟知用于制备上述制剂的常用赋形剂或辅料,口服制剂或外用制剂常用的赋形剂或辅料包括但不限于填充剂(又称稀释剂)、润滑剂(又称助流剂或抗粘着剂)、分散剂、湿润剂、粘合剂、调节剂、增溶剂、抗氧剂、抑菌剂、乳化剂、矫味剂或赋香剂等。粘合剂,例如糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨醇、黄芪胶、纤维素及其衍生物、明胶浆、糖浆、淀粉浆或聚乙烯吡咯烷酮,优选的纤维素衍生物为微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素或羟丙甲基纤维素;填充剂,例如乳糖、糖粉、糊精、淀粉及其衍生物、纤维素及其衍生物、无机钙盐、山梨醇或甘氨酸,优选无机钙盐为硫酸钙、磷酸钙、磷酸氢钙或沉降碳酸钙;润滑剂,例如微粉硅胶、硬脂酸镁、滑石粉、氢氧化铝、硼酸、氢化植物油或聚乙二醇;崩解剂,例如淀粉及其衍生物、聚乙烯吡咯烷酮、交联聚乙烯吡咯烷酮或微晶纤维素,优选的淀粉衍生物为羧甲基淀粉钠、淀粉乙醇酸钠、预胶化淀粉、改良淀粉、羟丙基淀粉或玉米淀粉;湿润剂,例如十二烷基硫酸钠、水或醇等。

[0043] 所述注射剂常用的赋形剂或辅料包括但不限于:抗氧剂,例如亚硫酸钠、亚硫酸氢钠和焦亚硫酸钠;抑菌剂,例如0.5%苯酚、0.3%甲酚、0.5%三氯叔丁醇;酸碱调节剂,例如盐酸、枸橼酸、氢氧化钾、氢氧化钠、枸橼酸钠及缓冲剂磷酸盐及其缓冲液;乳化剂,例如聚山梨酯-80、没酸山梨坦、普罗尼克F-68,卵磷脂、豆磷脂;增溶剂,例如吐温-80、胆汁、甘油等。

[0044] 另外,还可将活性成分与药学上可接受的缓控释载体按其制备要求加以混合,再按照本领域熟知的缓控释制剂的制备方法,如加入阻滞剂包衣或将活性成分微囊化后再制成微丸,如缓释微丸或控释微丸;所述的缓控释载体包括但不限于油脂性掺入剂、亲水胶体或包衣阻滞剂等,所述的油脂性掺入剂选自单硬脂酸甘油酯、氢化蓖麻油、矿油、聚硅氧烷或二甲基硅氧烷的任一种或其组合;所述的亲水胶体选自羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、PVP、阿拉伯胶、西黄耆胶或卡波普的任一种或其组合;所述的包衣

阻滞剂选自乙基纤维素 (EC)、羟丙甲基纤维素 (HMPC)、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、邻苯二甲酸醋酸纤维素 (CAP)、丙烯酸类树脂的任一种或其组合。

[0045] 本发明的另一目的在于提供硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺类化合物或其药学上可接受的盐或其组合物在制备具有抗肿瘤活性药物中的应用,所述肿瘤包括实体瘤或白血病,优选为实体瘤,所述实体瘤选自甲状腺癌、前列腺癌、结肠癌、直肠癌、黑色素瘤、肝癌、肺癌、结肠癌、胃癌、颌下腺癌、鼻咽癌或乳腺癌,优选为结肠癌、胃癌或颌下腺癌。

[0046] 本发明的硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺类化合物或其药学上可接受的盐用于治疗肿瘤的给药剂量约为 0.05-250mg/Kg 体重,优选为 0.5-200mg/Kg 体重,更优选为 2-100mg/Kg 体重,最优选为 5-80mg/Kg 体重。化合物 I 和 II 的实际给药剂量可根据患者的病情、体质、体重、年龄、性别等因素进行适当调整。

附图说明

[0047] 图 11,2[二(2- 硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺)]乙烷的质谱图。

具体实施方式

[0048] 以下将结合实施例具体说明本发明,本发明的实施例仅用于说明本发明的技术方案,并非限定本发明的实质。

[0049] **实施例 1** 1,2[二(2- 硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺)]乙烷的制备

[0050] 1) 将 100mg 乙烷硒啉用 10ml 乙醇润湿,超声分散;

[0051] 2) 将 0.28g- 半胱氨酸用 5ml 水溶解;

[0052] 3) 搅拌条件下,将 1) 步所得的乙烷硒啉乙醇溶液加入 2) 步所得的 L- 半胱氨酸,混合均匀,用 1M 的氢氧化钠水溶液调节 pH 值至碱性,使其完全溶解,冷冻干燥或旋转蒸发,干燥,即得。

[0053] 所得 1,2[二(2- 硒硫代半胱氨酸苯甲酰胺)]乙烷(下称“乙烷硒啉/CYS”)水溶液 pH 值在 7.5-12 之间,其冻干物用生理盐水溶解,表现复溶良好,且制成的静脉注射液稳定性较好。

[0054] 乙烷硒啉/CYS 的 ESI 质谱图显示,乙烷硒啉与半胱氨酸化合物的摩尔比为 1 : 2(MW661)-1 : 4(MW900),该质谱表明,乙烷硒啉和半胱氨酸的摩尔比 1 : 4-1 : 10。

[0055] 经 HPLC 测定,乙烷硒啉/CYS 含可溶性乙烷硒啉 8.87%,即 11.275mg 乙烷硒啉/CYS 含可溶性乙烷硒啉 1mg。

[0056] **实施例 2** 乙烷硒啉/CYS 对小鼠肿瘤细胞的生长抑制作用

[0057] 2.1 实验方法

[0058] 体重为 20±2g 的昆明种雄性小鼠 84 只, H22 肝癌细胞与生理盐水按照 1 : 3 的比例稀释得其肝癌细胞混悬液,在小鼠的右前肢腋下皮下注射接种肝癌细胞混悬液 0.2ml 后,随机分为 7 组,包括乙烷硒啉/CYS 静脉注射组、乙烷硒啉/CYS 腹腔注射组、口服乙烷硒啉/CYS 高剂量组、口腔滴注乙烷硒啉/CYS 组、口服乙烷硒啉/CYS 低剂量组、口服乙烷硒啉混悬液组和生理盐水组。自接种后 24h 开始根据体重给药。

[0059] 2.2 试验各组的给药方式和剂量

[0060] 乙烷硒啉/CYS 静脉注射组:每日称取 78.925mg 乙烷硒啉/CYS,加生理盐水 14ml,

摇匀, 0.45 μ m 滤芯过滤, 得浓度为 0.5mg/ml 的供试溶液, 按 2mg/kg 体重的剂量尾静脉注射给药一次。

[0061] 乙烷硒啉 /CYS 腹腔注射组: 每日称取 78.925mg 乙烷硒啉 /CYS, 加生理盐水 14ml, 摇匀, 0.45 μ m 滤芯过滤, 得浓度为 0.5mg/ml 的供试溶液, 按 10mg/kg 体重的剂量腹腔注射给药一次。

[0062] 口服乙烷硒啉 /CYS 高剂量组: 每日称取 406mg 乙烷硒啉 /CYS, 加生理盐水 18ml, 摇匀, 得浓度为 2mg/ml 的供试溶液, 按 36mg/kg 体重的剂量灌胃给药一次。

[0063] 口腔滴注乙烷硒啉 /CYS: 每日称取 203mg 乙烷硒啉 /CYS, 加入 900mgPEG-4000 和 450mg PVP-K30, 加生理盐水 4ml, 摇匀, 得浓度为 4mg/ml 的供试溶液, 按 18mg/kg 体重的剂量口腔滴注给药两次。

[0064] 口服乙烷硒啉 /CYS 低剂量: 每日称取 406mg 乙烷硒啉 /CYS, 加生理盐水 18ml, 摇匀, 得浓度为 2mg/ml 的供试溶液, 按 18mg/kg 体重的剂量灌胃给药一次。

[0065] 口服乙烷硒啉混悬液组: 每日称取 720mg 乙烷硒啉和 1g CMC-Na, 加生理盐水 180ml, 超声, 分散均匀, 得浓度为 4mg/ml 的供试溶液, 按 72mg/kg 体重的剂量灌胃给药一次。

[0066] 生理盐水组: 每日按照 18ml/kg 体重灌胃给予生理盐水。

[0067] 连续给药 8 天后, 断头处死小鼠, 采集血样于肝素化 EP 管中, 离心分离血浆, -20℃ 冻存备用。每只小鼠剥取肿瘤, 称重, 计算抑瘤率。

[0068] 2.3 试验结果

[0069] 前述试验结果见表 1。

[0070] 表 1 乙烷硒啉和乙烷硒啉 /CYS 对 H₂₂ 肿瘤小鼠的抑瘤率

[0071]

	乙烷硒啉/CYS				乙烷硒啉	生理盐水	
	静脉注射	腹腔注射	口服	粘膜滴注	口服	口服	
	2mg/kg	10mg/kg	36mg/kg	18mg/kg	18mg/kg	72mg/kg	18ml/kg
平均瘤重	0.25±	0.13±	0.47±	0.38±	0.59±	0.58±	0.83±
	0.02	0.01	0.06	0.07	0.13	0.15	0.08
抑瘤率%	69.28	84.72	43.04	54.38	29.16	30.50	—

[0072] 由表 1 得知: 乙烷硒啉 /CYS 的静脉注射组、腹腔注射组与乙烷硒啉口服组相比, 对 H₂₂ 肿瘤小鼠的肿瘤生长抑制作用具有显著性差异。

ImfullRAW #30 RT: 0.46 AV: 1 NL: 1.90E6
T: + c ESI Full ms [200.00-1000.00]

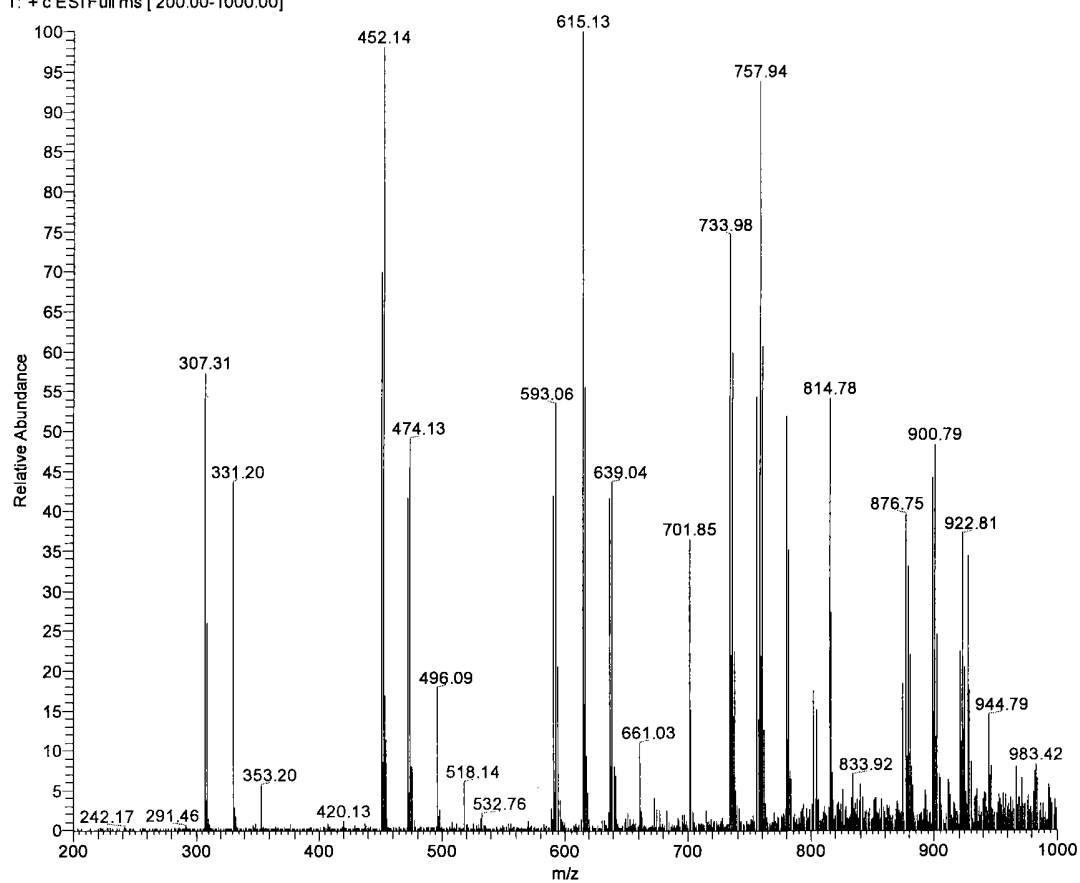


图 1