



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102872099 A

(43) 申请公布日 2013.01.16

(21) 申请号 201210419062.7

(22) 申请日 2012.10.27

(71) 申请人 吴俊华

地址 210009 江苏省南京市鼓楼区汉口路
22 号

(72) 发明人 施桦 龚霞 吴俊华

(74) 专利代理机构 江苏银创律师事务所 32242

代理人 何震花

(51) Int. Cl.

A61K 31/7048(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 3 页

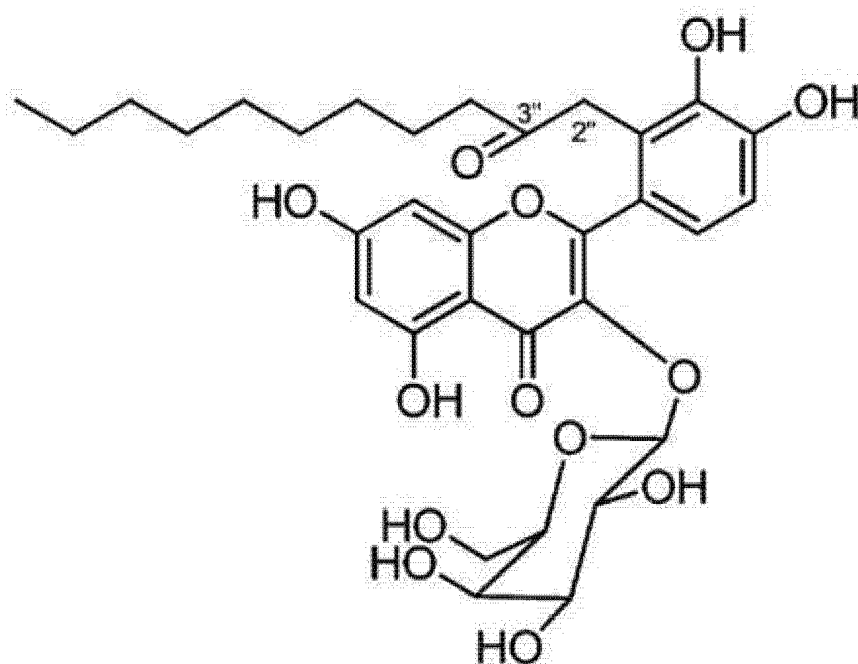
(54) 发明名称

Houttuynoid D 在治疗肺癌药物中的应用

(57) 摘要

本发明公开了 Houttuynoid D 在制备治疗肺癌药物中的应用,该化合物显示了良好的抗肺癌活性,可用于制备抗肺癌药物,属于药物新用途技术领域。Houttuynoid D 能显著抑制体外培养的非小细胞肺癌细胞 A₅₄₉、大细胞肺癌细胞 NCI-H460、肺鳞癌细胞 HTB-8 和人肺扁平上皮癌细胞 QG-5,而对人正常肝细胞 L02 和外周血淋巴细胞的抑制作用较小,表现出明显的选择性。对于本发明涉及的 Houttuynoid D 在制备治疗肺癌药物中的用途属于首次公开,由于骨架类型属于全新的骨架类型,而且其对于肺癌细胞的抑制活性强得意想不到。

1. Houttuynoid D 在治疗肺癌的药物中的应用, 所述化合物 Houttuynoid D 结构如式 (I) 所示:



式(I)。

Houttuynoid D 在治疗肺癌药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及抗肿瘤药物领域,尤其涉及 Houttuynoid D 在制备抗肿瘤药物中的应用。

背景技术

[0002] 恶性肿瘤是严重威胁人类生命健康的疾病,目前临床常用的化疗药物在杀伤肿瘤细胞的同时,也极大地损伤了正常组织和细胞,这就限制了它的应用。寻找高效、低毒的治疗肿瘤的药物已成为当前抗癌药物研究的方向和迫切任务。寻找高效、低毒抗肿瘤药物被认为是一种有效的途径。

[0003] 本发明通过实验证实了 Houttuynoid D 对体外培养的非小细胞肺癌细胞 A₅₄₉、大细胞肺癌细胞 NCI-H460、肺鳞癌细胞 HTB-8 和人肺扁平上皮癌细胞 QG-5 具有显著的抑制作用,而对人正常肝细胞株 L02 及外周血淋巴细胞的影响小,表现出明显的选择性。

[0004] 本发明涉及的化合物 Houttuynoid D 是一个 2012 年发表(Chen, S. D. et al., 2012. Houttuynoid D_E, Anti-Herpes Simplex Virus Active Flavonoids with Novel Skeletons from Houttuynia cordata. Organic Letters 14 (7), 1772 - 1775.) 的新骨架化合物,该化合物拥有全新的骨架类型,目前的用途仅仅涉及抗单纯疱疹病毒活性(Chen, S. D. et al., 2012. Houttuynoid D_E, Anti-Herpes Simplex Virus Active Flavonoids with Novel Skeletons from Houttuynia cordata. Organic Letters 14 (7), 1772 - 1775.),对于本发明涉及的在制备治疗肺癌药物中的用途属于首次公开,由于骨架类型属于全新的骨架类型,而且其对于肺癌细胞的细胞毒性强得意想不到,不存在由其他化合物给出任何启示的可能,具备突出的实质性特点,同时用于肺癌的治疗显然具有显著的进步。

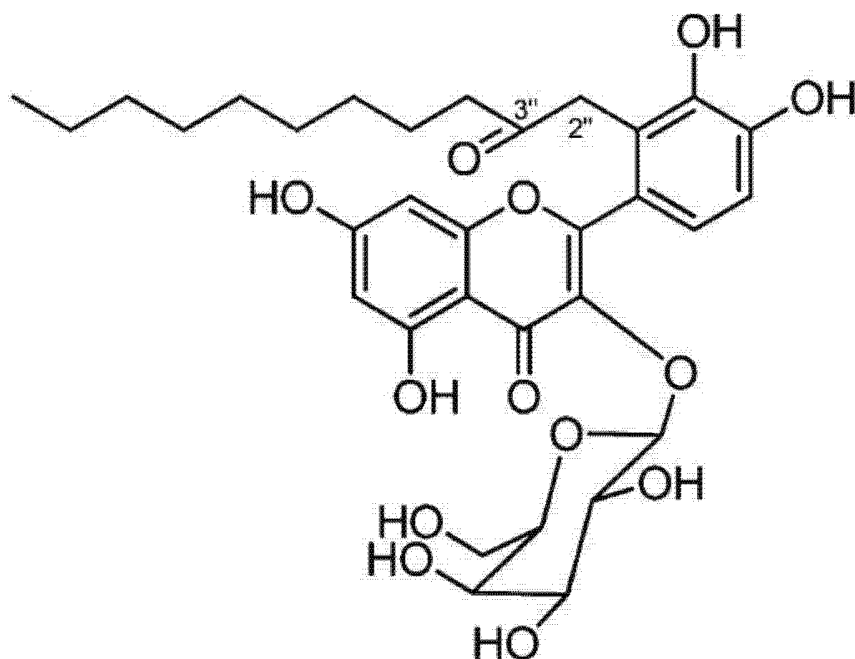
发明内容

[0005] 本发明的目的是通过研究 Houttuynoid D 在体外的抗肺癌活性,提供 Houttuynoid D 在抗肺癌制药中的应用

[0006] 本发明提供了 Houttuynoid D 作为制备治疗肺癌药物的应用。

[0007] 所述化合物 Houttuynoid D 结构如式(I)所示:

[0008]



[0009] 式(I)

[0010] 本发明涉及的 Houttuynoid D 在制备治疗肺癌药物中的用途属于首次公开, 由于骨架类型属于全新的骨架类型, 而且其对于肺癌细胞的细胞毒性强得意想不到, 不存在由其他化合物给出任何启示的可能, 具备突出的实质性特点, 同时用于肺癌的治疗显然具有显著的进步。

具体实施方式

[0011] 本发明所涉及化合物 Houttuynoid D 的制备方法参见文献 (Chen, S. D. et al., 2012. Houttuynoid D_E, Anti-Herpes Simplex Virus Active Flavonoids with Novel Skeletons from Houttuynia cordata. Organic Letters 14 (7), 1772 - 1775.)。

[0012] 以下通过实施例对本发明作进一步详细的说明, 但本发明的保护范围不受具体实施例的任何限制, 而是由权利要求加以限定。

[0013] 实施例 1: 本发明所涉及化合物 Houttuynoid D 片剂的制备:

[0014] 取 20 克化合物 Houttuynoid D, 加入制备片剂的常规辅料 180 克, 混匀, 常规压片机制成 1000 片。

[0015] 实施例 2: 本发明所涉及化合物 Houttuynoid D 胶囊剂的制备:

[0016] 取 20 克化合物 Houttuynoid D, 加入制备胶囊剂的常规辅料如淀粉 180 克, 混匀, 装胶囊制成 1000 片。

[0017] 下面通过药效学实验来进一步说明其药物活性。

[0018] 实验例: Houttuynoid D 对体外培养的肺癌细胞的增殖抑制作用及对人正常细胞的影响

[0019] 取对数生长期的肺癌细胞 (非小细胞肺癌细胞 A₅₄₉、大细胞肺癌细胞 NCI-H460、肺鳞癌细胞 HTB-8 和人肺扁平上皮癌细胞 QG-5) 和人正常肝细胞 L02 接种于 96 孔培养板上, 每孔接种量分别为 3000~4000 个 /100uL 和 6000 个 /100uL; 无菌采集健康献血者静脉血 15 mL, 肝素抗凝, 用 Ficoll 密度梯度离心法分离单个核细胞, 用含 10% 胎牛血清的 RPMI1640

配制单个细胞悬液,调细胞浓度为 2×10^5 个/mL,接种于 96 孔培养板,每孔 100 uL。上述各培养板细胞培养 24h 后,实验组加不同浓度的 Houltuynoid D 100 uL,每个浓度做三个复孔;阴性对照组加营养液 100uL,空白对照孔加营养液 100 uL,用于仪器调零。作用不同时间(48h 和 72h)后,每孔加 5mg/mL 的 MTT 20 uL,继续培养 4h,甩去上清,每孔加二甲亚砷 150 uL。用酶标仪(BIO-RAD 产品)测定 570 nm 各孔的吸光度值(A_{570}),各组取平均值,计算抑制率:抑制率 = $(1 - \text{实验组 } A_{570} / \text{对照组 } A_{570}) \times 100\%$ 。用 SPSS13.0 进行统计学分析,并计算 IC_{50} 。

[0020] 结果:Houltuynoid D 对上述肺癌细胞均具有明显的增值抑制作用;而 Houltuynoid D 对人正常肝细胞和外周血淋巴细胞抑制作用较小(表 1)。可见 Houltuynoid D 对肿瘤细胞具有明显的选择性抑制作用。

[0021] 表 1 Houltuynoid D 对肿瘤细胞及正常细胞的半数抑制浓度

[0022]

细胞株	IC50 (μg/mL)	
	48 小时	72 小时
非小细胞肺癌细胞 A ₅₄₉	12.14	4.19
大细胞肺癌细胞 NCI-H460	16.57	11.34
肺鳞癌细胞 HTB-8	20.24	9.43
人肺扁平上皮癌细胞 QG-5	24.91	13.54
正常肝细胞 L02	>80	27.30
人外周淋巴细胞	>40	>40

[0023] 结论:Houltuynoid D 能显著抑制体外培养的非小细胞肺癌细胞 A₅₄₉、大细胞肺癌细胞 NCI-H460、肺鳞癌细胞 HTB-8 和人肺扁平上皮癌细胞 QG-5,而对人正常肝细胞 L02 和外周血淋巴细胞的抑制作用较小,表现出明显的选择性。因此,可以用来对肺癌进行治疗。