

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710020266.2

[51] Int. Cl.

*A61K 31/352 (2006.01)*

*A61K 45/06 (2006.01)*

*A61K 36/185 (2006.01)*

*A61P 35/00 (2006.01)*

[43] 公开日 2007 年 8 月 22 日

[11] 公开号 CN 101019856A

[22] 申请日 2007.3.11

[21] 申请号 200710020266.2

[71] 申请人 王效山

地址 230022 安徽省合肥市黄山路 316 号合肥第四医院宿舍 1 幢 106 室

[72] 发明人 王效山

[74] 专利代理机构 合肥华信专利商标事务所  
代理人 余成俊

权利要求书 2 页 说明书 11 页

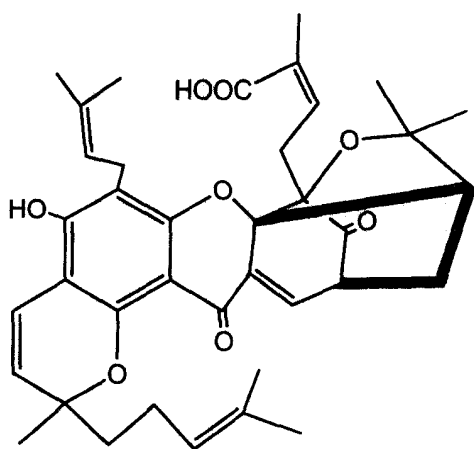
[54] 发明名称

具有抗肿瘤活性的阿罗酸复合物、制备方法及其制剂和用途

[57] 摘要

本发明涉及具有抗肿瘤活性的阿罗酸复合物、制备方法及其制剂和用途，阿罗酸与具有碱性的抗病毒药、抗肿瘤化合物药物单体或其它碱性化合物在水和/或醇等有机溶剂中反应形成复合物及其包合物，可以制成药学上可能的各种剂型，该阿罗酸复合物比藤黄酸类化合物在水溶解性、稳定性以及治疗肝癌、肠癌、肺癌和其他肿瘤方面更为突出，且刺激性和毒性更小。本发明还提供了该类复合物的各种制剂及其生产工艺。

1. 具有抗肿瘤活性的阿罗酸复合物，其特征是具有下述结构式的阿罗酸的药用复合物：



式中 B 表示具有碱性的抗病毒药、抗肿瘤化合物药物单体或其它碱性化合物。

2. 如权利要求 1 所述的阿罗酸复合物，其特征在于所述的阿罗酸是指利用中药藤黄作原料，采用溶剂提取及柱分离等综合提取、浓缩、纯化技术得到的活性成分：阿罗酸；所述的具有碱性的抗病毒药是指吗啉胍、金刚烷胺、阿糖胞苷，抗肿瘤化合物药物单体是指苦参碱或者喜树碱系列、长春新碱系列，其它碱性化合物是指碱性氨基酸系列，或者胺类化合物等碱性化合物。
3. 阿罗酸复合物的制备方法，其特征在于：阿罗酸与具有碱性的抗病毒药、抗肿瘤化合物药物单体或其它碱性化合物以 1：0.5~2.0 的摩尔比例，在水和/或醇等有机溶剂中反应。
4. 根据权利要求 3 所述阿罗酸复合物的制备方法，其特征在于：阿罗酸以 1：0.5~2.0 的摩尔比例，与吗啉胍或金刚烷胺或阿糖胞苷或苦参碱或喜树碱系列或长春新碱系列在水和/或醇等有机溶剂中反应。
5. 含权利要求 1 所述的具有抗肿瘤活性的阿罗酸复合物的药物组合物制剂，其特征在于，它是阿罗酸复合物与其它在药学上可以接受的药物载体混合形成的药物组合物制剂，其一是将阿罗酸单体或阿罗酸复合物制成包合物；其二剂型是药剂学上所说的如下剂型：包括片剂、胶囊剂、软胶囊剂、微囊、喷雾剂、凝胶剂、凝胶吸入剂、口服液、混悬剂、冲剂、贴剂、软膏、丸剂、

散剂、巴布剂、注射剂、输液剂、冻干注射剂、脂质体注射剂、靶向给药注射剂、栓剂、缓、控释制剂。

6. 根据权利要求5所述的药物组合物制剂，其特征在于，它是阿罗酸与具碱性抗病毒药、抗肿瘤化合物药物单体形成的阿罗酸复合物与填充剂、崩解剂组配的片剂型或胶囊剂；或者是阿罗酸及阿罗酸与具碱性的抗病毒药、抗肿瘤化合物药物单体形成的阿罗酸复合物与填充剂、羟丙甲纤维素 K4M 组配的缓释片剂或胶囊剂；或者是阿罗酸复合物分散于油相中得到阿罗酸复合物软胶囊；或者是阿罗酸复合物与增溶剂或助溶剂形成的注射剂；或者是阿罗酸复合物形成的冻干注射用粉针剂；或者是阿罗酸复合物分散于油相中得到的注射用乳剂，或者是混悬型注射液，所述的混悬型注射液是将阿罗酸复合物微粉和聚山梨酯 80 混研后，溶解到含磷酸二氢钾、磷酸二氢钠、尼泊金酯和羧甲基纤维素钠的水溶液，经研磨制得。
7. 根据权利要求6所述的药物组合物制剂，其特征在于，所述的填充剂选自蔗糖、乳糖、微晶纤维素、糊精、淀粉或磷酸钙；所述的崩解剂选自羟丙纤维素、羧甲基淀粉钠、交联聚维酮或交联羧甲基纤维素钠；所述的油相选自大豆油、聚乙二醇 400、棉籽油、花生油、麻油、玉米油或橄榄油；在所述的油相中增加或不增加增溶剂或助溶剂、以及抗氧化剂。
8. 根据权利要求6或7所述的药物组合物制剂，其特征在于，所述的增溶剂选自聚氧乙烯醚蓖麻油、吐温、普流罗尼；所述的助溶剂选自精氨酸、赖氨酸，复合氨基酸，即精氨酸+赖氨酸，鸟氨酸、组氨酸、色氨酸、去乙酰壳聚糖、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  葡甲胺、二乙胺、三乙胺、尿素、氨基葡萄糖、烟酰胺、脯氨酸、枸橼酸及其钠盐。
9. 权利要求1或2所述的具有抗肿瘤活性的阿罗酸复合物在治疗肝癌、肠癌、肺癌、胃癌、乳腺癌、卵巢癌、白血病等肿瘤中的应用。
10. 权利要求5至8之一所述的含具有抗肿瘤活性的阿罗复合肥物的药物组合物制剂在治疗肝癌、肠癌、肺癌、胃癌、乳腺癌、卵巢癌、白血病等肿瘤中的应用。

## 具有抗肿瘤活性的阿罗酸复合物、制备方法及其制剂和用途

### 技术领域

本发明涉及新颖的以阿罗酸为主要活性成分的化合物制备和以该化合物复合物为活性成分的药物组合物的制备及其制剂,以及该药物组合物在治疗各种肿瘤中的应用。

### 背景技术

藤黄为藤黄科植物藤黄树分泌的干燥树脂,性寒,味酸、辛、涩、有毒。藤黄为美国药典所收载,其活性成分主要为藤黄酸和新藤黄酸、阿罗酸等。对藤黄酸和新藤黄酸的研究工作较多。曲宝玺等通过实验表明藤黄酸和新藤黄酸对 S<sub>180</sub>、ARS 腹水癌、Lewis 肺癌、白血病 P<sub>388</sub>、肺腺癌等实体癌均有较好的抑制作用,并有一定的选择性抗转移作用,毒性实验还表明新藤黄酸具有比藤黄酸毒性低的特点。因此将藤黄酸和新藤黄酸作为抗肿瘤药物和目前市场上常用的抗癌药物相比是一种全新的,中药提取得到的抗癌药,而且有突出的优点。

现有的专利技术中,公开号 CN1309125A (申请号 01108049.3),中国药科大学的专利《具抗癌活性的藤黄酸类化合物的复合物及其制备方法》主要提出以藤黄酸类化合物和金属离子、C1-C8 含 N 有机碱、氨基酸形成复合物的制备方法。金彪等人提出了藤黄酸类化合物(含新藤黄酸)与含 N 有机碱如普鲁卡因、月桂胺、葡甲胺、氨基葡萄糖等形成盐类化合物及其制备方法(申请号:02124510.X,公开日 2003 年 1 月 15 日;公开号:CN 1470516A,申请号:02126647.6;公开号:CN 1498889A,申请号:021148321.3)。王树龙的专利提出新藤黄酸系列衍生物主要以脂化物、酰胺类化合物(申请号:200410033298.2,公开日 2005 年 1 月 12 日)。虽然以上的专利解决了新藤黄酸的水溶性问题,但是其稳定性和有效性稍有欠缺。本发明所涉及的阿罗酸复合物是一项突破(除化学结构与藤黄酸、新藤黄酸不同外,特别有效地解决了水溶性和稳定性问题),还克服了刺激性问题等,而且将阿罗酸与具有碱性的抗肿瘤药、抗病毒药形成复合物后其抗肿瘤作用明显增强。

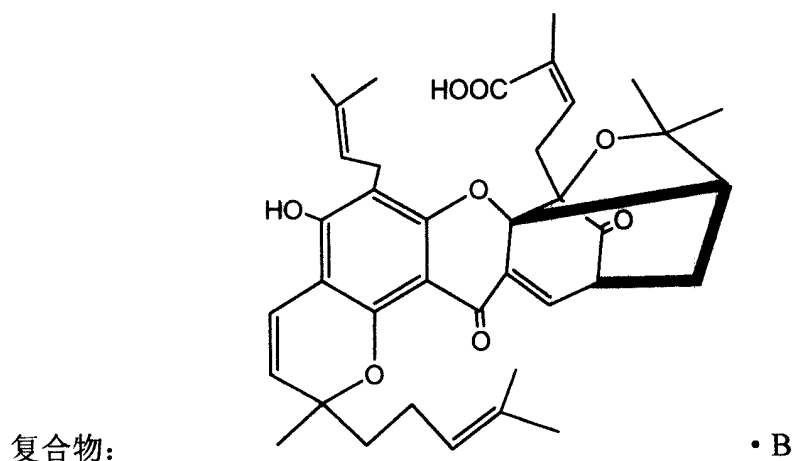
## 发明内容

本发明所要解决的技术问题是针对现有技术的不足：①提出了一类新颖的以阿罗酸与具有碱性的抗肿瘤药、抗病毒药形成药用复合物的制备方法及其各种药物组合物制剂，该类药物制剂可用于各类肿瘤的治疗；②将阿罗酸或阿罗酸复合物制备成 $\beta$ -环糊精或羟丙基- $\beta$ -环糊精等的包合物。

本发明所要解决的技术问题是通过以下技术方案来实现的。

首先利用中药藤黄作原料，采用溶剂提取(溶剂为：丙酮、甲醇、乙醇等)及柱分离(大孔树脂柱、硅胶柱等)等综合提取、浓缩、纯化技术得到的活性成分：阿罗酸。

具有抗肿瘤活性的阿罗酸复合物，其特征是具有下述结构式的阿罗酸的药用



式中 B 表示具有碱性的抗病毒药、抗肿瘤化合物药物单体或其它碱性化合物。

所述的阿罗酸复合物，其特征在于所述的具有碱性的抗病毒药是指吗啉胍、金刚烷胺、阿糖胞苷，抗肿瘤化合物药物单体是指苦参碱或者喜树碱系列、长春新碱系列，其它碱性化合物是指碱性氨基酸系列，或者胺类化合物等碱性化合物。

阿罗酸复合物的制备方法，其特征在于：阿罗酸与具有碱性的抗病毒药、抗肿瘤化合物药物单体或其它碱性化合物以 1：0.5~2.0 的摩尔比例，在水和/或醇等有机溶剂中反应。

所述阿罗酸复合物的制备方法，其特征在于：阿罗酸以 1：0.5~2.0 的摩尔比例，与吗啉胍或金刚烷胺或阿糖胞苷或苦参碱或喜树碱系列或长春新碱系列反

应。

所述阿罗酸复合物包合物的制备方法，其特征在于：采用  $\beta$ -环糊精或羟丙基- $\beta$ -环糊精等包合剂制备成包合物。

所述的具有抗肿瘤活性的阿罗酸复合物的药物组合物制剂，其特征在于，它是阿罗酸复合物与其它在药学上可以接受的药物载体混合形成的药物组合物制剂，其剂型是药剂学上所说的如下剂型：包括片剂、胶囊剂、软胶囊剂、微囊、喷雾剂、凝胶剂、凝胶吸入剂、口服液、混悬剂、冲剂、贴剂、软膏、丸剂、散剂、巴布剂、注射剂、输液剂、冻干注射剂、脂质体注射剂、靶向给药注射剂、栓剂、缓、控释制剂。

所述的药物组合物制剂，其特征在于，它是阿罗酸与具碱性抗病毒药、抗肿瘤化合物药物单体形成的复合物（或其包合物）与填充剂、崩解剂组配的片剂型或胶囊剂；或者是阿罗酸及阿罗酸与具碱性的抗病毒药、抗肿瘤化合物药物单体形成的药用复合物与填充剂、羟丙甲纤维素 K4M 组配的缓释片剂或胶囊剂；或者是阿罗酸复合物分散于油相中得到阿罗酸复合物软胶囊；或者是阿罗酸复合物与增溶剂或助溶剂形成的注射剂；或者是阿罗酸复合物形成的冻干注射用粉针剂；或者是阿罗酸复合物分散于油相中得到的注射用乳剂，或者是混悬型注射液，所述的混悬型注射液是将阿罗酸复合物微粉和聚山梨酯 80 混研后，溶解到含磷酸二氢钾、磷酸二氢钠、尼泊金酯和羧甲基纤维素钠的水溶液，经研磨制得。

所述的药物组合物制剂，其特征在于，所述的填充剂是蔗糖、乳糖、微晶纤维素、糊精、淀粉或磷酸钙；所述的崩解剂是羟丙纤维素、羧甲基淀粉钠、交联聚维酮或交联羧甲基纤维素钠；所述的油相是大豆油、聚乙二醇 400、棉籽油、花生油、麻油、玉米油或橄榄油；在所述的油相中可以加或不加增溶剂或助溶剂、以及抗氧化剂。

所述的药物组合物制剂，其特征在于，所述的增溶剂是聚氧乙烯醚蓖麻油、吐温、普流罗尼；所述的助溶剂是精氨酸、赖氨酸、复合氨基酸（精氨酸+赖氨酸）、鸟氨酸、组氨酸、色氨酸、去乙酰壳聚糖、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  葡甲胺、二乙胺、三乙胺、尿素、氨基葡萄糖、烟酰胺、脯氨酸、枸橼酸及其钠盐。

所述的具有抗肿瘤活性的阿罗酸复合物在治疗肝癌、肠癌、肺癌、胃癌、乳腺癌、卵巢癌、白血病等肿瘤中的应用。

所述的具有抗肿瘤活性的阿罗酸复合物的药物组合物制剂在治疗肝癌、肠癌、肺癌、胃癌、乳腺癌、卵巢癌、白血病等肿瘤中的应用。

因阿罗酸水溶性差，因此对其研究主要在于解决水溶性。但就药物而言，解决药物的水溶性不是唯一的途径。提高其水溶性、稳定性、且用药安全有效才是现代新药开发的关键。本发明与以往藤黄酸类化合物的盐或复合物不同，它采用阿罗酸与抗肿瘤药物、抗病毒药或对活性有利的碱性物质形成复合物，不仅其抗肿瘤活性不逊于藤黄酸类化合物及以往的藤黄酸类化合物的复合物（尤其以阿罗酸吗啉胍复合物、阿罗酸金刚烷胺复合物、阿罗酸喜树碱复合物为突出），且在小白鼠体内抑瘤试验中表明，其具有更好的抑瘤率和存活率，同时小白鼠毒性试验发现其刺激性小、毒性低，有良好的药物开发研究价值。

本发明所要解决的技术问题还可以通过以下的技术方案进一步实现。除了提供以上具有抗肿瘤活性的阿罗酸复合物及包合物，还提供了在药学上可以接受的药物载体混合形成的药物组合物制剂。上述的药学上可接受的载体是指药学领域的药物载体，例如：稀释剂、赋形剂和水等，填充剂如淀粉、蔗糖、乳糖、微晶纤维素等；粘合剂如纤维素衍生物、藻酸盐、明胶、琼脂和聚乙烯吡咯烷酮；润湿剂如吐温、甘油；崩解剂如羧甲基淀粉钠、羟丙纤维素、交联羧甲基纤维素、琼脂、碳酸钙和碳酸氢钠；吸收促进剂如季胺化合物；表面活性剂如十六烷醇、十二烷基硫酸钠；吸收载体如高岭土和皂粘土；润滑剂如滑石粉、硬脂酸镁和钙、微粉硅胶和聚乙二醇等；香味剂、甜味剂等。

本发明所要解决的技术问题还可以通过以下的技术方案来进一步实现。以上所述药物组合物制剂，其特点是，所述的药物组合物可以用来治疗肝癌、肺癌、肠癌及其他肿瘤。

本发明的药用组合物优选含有重量比为 0.1~99.5% 的阿罗酸复合物的活性成分，最优选含有重量比为 0.5~97% 的阿罗酸复合物的活性成分。

本发明提供的复合物及药用组合物可根据用药途径、患者年龄、体重、体表面积、性别、所治疗疾病的类型和严重程度等变化，其日剂量可以是 0.01~100mg/m<sup>2</sup> 体表面积，优选为 0.1~100 mg/m<sup>2</sup> 体表面积。可以一次或多次施用。

**具体实施方式**

下面的实施例可以使本专业技术人员更全面地理解本发明,但不以任何方式限制本发明.

#### 实施例 1

##### 阿罗酸吗啉胍复合物的制备

取阿罗酸 10 克置适宜容器中,加水,加入吗啉胍 2.5 克搅匀至溶解,减压条件下抽去水得到浅黄色固体 12 克。

#### 实施例 2

##### 阿罗酸金刚烷胺复合物的制备

取阿罗酸 10 克置适宜容器中,加水,加入金刚烷胺 2.5 克搅匀至溶解,减压条件下抽去水得到浅黄色固体 12 克。

#### 实施例 3

##### 阿罗酸喜树碱复合物的制备

取阿罗酸 10 克置适宜容器中,加水,加入喜树碱 2.5 克搅匀至溶解,减压条件下抽去水得到浅黄色固体 12 克。

#### 实施例 4

##### 阿罗酸长春新碱复合物的制备

取阿罗酸 10 克置适宜容器中,加水,加入长春新碱 2.5 克搅匀至溶解,减压条件下抽去水得到浅黄色固体 12 克。

#### 实施例 5

##### 阿罗酸吗啉胍复合物粉针剂的制备

实施例 1 复合物(或其包合物) 10 克

甘露醇 30 克

取实施例 1 复合物(或其包合物)置适宜容器中,加注射用水约 1600ml,加入甘露醇搅拌均匀,加注射用水至 2000ml,用 0.22  $\mu\text{m}$  的微孔滤膜过滤,无菌条件下,灌装于 10ml 西林瓶中,每瓶 10ml,部分塞上丁橡胶塞,装盘,送入冻干箱中,插入共晶点及温度探头,关闭箱门,开启冻干机,利用导热油对板层制冷,使品温下降,当品温达到共晶点(约-25℃)时,继续制冷,当品温达到-35℃以上时,停板冷,开启冷凝器,当冷凝器温度达-45℃时,开启真空系统,开启升温升华至干燥,最后干燥温度为 35℃,停机,密塞,放气,出箱,扎盖,即可。



## 实施例 6

### 阿罗酸吗啉胍复合物片剂的制备

实施例 1 复合物（或其包合物）	10 克
微晶纤维素	40 克
乳糖	50 克
羧甲基淀粉钠	6 克
10%淀粉浆	适量
硬脂酸镁	1 克

取实施例 1 复合物（或其包合物）过 160 目筛，微晶纤维素，乳糖，羧甲基淀粉钠分别过 100 目筛，将复合物与上述辅料混合均匀，以 10%淀粉浆为粘合剂制软材，过 20 目筛制颗粒，湿颗粒于 50℃烘箱可鼓风干燥；干颗粒过 20 目筛整粒，与硬脂酸镁混匀，压片。

## 实施例 7 阿罗酸吗啉胍复合物胶囊剂的制备

实施例 1 复合物（或其包合物）	10 克
微晶纤维素	40 克
乳糖	50 克
羧甲基淀粉钠	6 克
10%淀粉浆	适量
硬脂酸镁	1 克
微粉硅胶	1 克

取实施例 1 复合物（或其包合物）过 160 目筛，微晶纤维素，乳糖，羧甲基淀粉钠分别过 100 目筛，将复合物与上述辅料混合均匀，以 10%淀粉浆为粘合剂制软材，过 20 目筛制颗粒，湿颗粒于 50℃烘箱可鼓风干燥；干颗粒过 20 目筛整粒，与硬脂酸镁和微粉硅胶混匀，灌装于胶囊中。

## 实施例 8 阿罗酸金刚烷胺复合物粉针剂的制备

实施例 2 复合物（或其包合物）	10 克
甘露醇	30 克

取实施例2复合物（或其包合物）置适宜容器中，加注射用水约1600ml，加入甘露醇搅拌均匀，加注射用水至2000ml，用0.22 μm的微孔滤膜过滤，无菌条件下，灌装于10ml西林瓶中，每瓶10ml，部分塞上丁橡胶塞，装盘，送入冻干箱中，插入共晶点及温度探头，关闭箱门，开启冻干机，利用导热油对板层制冷，使品温下降，当品温达到共晶点（约-23℃）时，继续制冷，当品温达到-35℃以上时，停板冷，开启冷凝器，当冷凝器温度达-45℃时，开启真空系统，开启升温升华至干燥，最后干燥温度为35℃，停机，密塞，放气，出箱，扎盖，即可。

#### 实施例9 阿罗酸吗啉胍复合物对小鼠的移植性肿瘤S180、EC及Heps实体瘤的影响

实验用体重18-22g的昆明种小鼠，按移植性肿瘤研究法分别接种S180、EC及Heps实体瘤，接种4h称重，每个瘤种各接种50只，并随机分为五组，每组10只，雌雄各半，实施例1复合物设三个剂量组（8，4，2mg/kg），5-Fu(30mg/kg)组作为阳性对照组，生理盐水组（0.4ml/20g）作为阴性对照组，于接种肿瘤细胞后的第24h静脉注射给药，每2天一次，共给药4次，于停药后第2天称重，处死小鼠并分离瘤块，称重并进行统计学处理（t检验）。研究结果见表1、2、3。

表1 实施例1复合物iv对小鼠的移植性肿瘤S180的抑制作用（ $\bar{x} \pm SD$ , n=10）

组别	剂量 (mg/kg)	体重(g)		瘤重(g)	抑瘤率 (%)
		给药前	给药后		
对照组		19.2±1.09	26.4±1.53	2.29±0.36	
实施例1 复合物	8	19.4±1.07	25.6±1.32	1.09±0.35 * *	52.4
	4	19.6±1.06	25.8±1.18	1.32±0.33 * *	42.4
	2	19.3±1.17	25.3±1.03	1.55±0.30 * *	32.3
5-Fu 组	30	19.8±1.22	22.3±1.53 * *	0.71±0.29 * *	69.0

\* \* P<0.01 与生理盐水对照组相比

表2 实施例1复合物iv对小鼠的移植性肿瘤EC的抑制作用

 $(\bar{x} \pm SD, n=10)$ 

组别	剂量 (mg/kg)	体重(g)		瘤重(g)	抑瘤率 (%)
		给药前	给药后		
对照组		20.2±1.19	26.9±1.43	2.52±0.38	
实施例1 复合物	8	20.4±1.27	25.5±1.22	1.29±0.31 * *	48.8
	4	20.6±1.16	25.3±1.17	1.42±0.23 * *	43.6
	2	20.3±1.27	25.3±1.23	1.62±0.20 * *	35.7
5-Fu 组	30	20.8±1.23	22.4±1.43 * *	0.75±0.30 * *	70.2

\* \* P&lt;0.01 与生理盐水对照组相比

表3 实施例1复合物iv对小鼠的移植性肿瘤Heps的抑制作用  $(\bar{x} \pm SD,$ 

n=10)

组别	剂量 (mg/kg)	体重(g)		瘤重(g)	抑瘤率 (%)
		给药前	给药后		
对照组		19.6±1.18	26.2±1.20	2.32±0.37	
实施例1 复合物	8	19.8±1.13	25.9±1.25	0.88±0.30 * *	62.1
	4	19.7±1.05	25.8±1.00	1.15±0.13 * *	50.4
	2	19.9±1.29	25.2±1.33	1.32±0.10 * *	43.1
5-Fu 组	30	19.8±1.24	22.1±1.13 * *	0.78±0.18 * *	66.4

\* \* P&lt;0.01 与生理盐水对照组相比

结果表明：与空白对照组相比 iv 注射实施例1复合物能显著地抑制小鼠的移植性肿瘤 S180、EC 及 Heps 实体瘤的肿瘤生长作用，并对小鼠的体重增长无明显

影响。而 5-Fu 组有严重影响小鼠的体重生长作用。iv 注射实施例 1 复合物对小鼠移植性肿瘤 Heps 的抑制作用最强。

实施例 10 阿罗酸吗啉胍复合物对小鼠的移植性肿瘤的生命延长作用

( I ) 实施例 1 复合物 ip 对小鼠的移植性 Heps 腹水瘤的生命延长作用  
取已接种 Heps 小鼠，于接种后的第一天，称体重，随机分为 5 组，每组 10 只，雌雄各半，设实施例 1 复合物三个剂量组 (1.5, 0.75, 0.5mg/kg) , 5-Fu(30mg/kg) 组作为阳性对照组和空白对照组。接种 24h 后给药，腹腔注射，每 2 天一次，共给药 4 次，在给药期间及停药后每天记录死亡鼠数并计算存活天数 (存活超过 60 天的小鼠按 60 天计) 及存活率 (存活 60 天以上，且无症状小鼠)。所得数据进行统计学处理。研究结果见表 4。

实验结果表明，与空白对照组相比，实施例 1 复合物三个剂量组及 5-Fu 组都有非常显著延长 Heps 小鼠的存活天数作用 (P<0.01)。实施例 1 复合物高剂量 (1.5mg/kg) 延长 Heps 小鼠的存活天数优于 5-Fu(30mg/kg)。

表 4 实施例 1 复合物 ip 对小鼠的移植性 Heps 腹水瘤的生命延长作用 ( $\bar{x} \pm SD$ , n=10)

组别	鼠数	剂量	存活天数	生命延长率	存活率
	(只)	(mg/kg)		(%)	(%)
对照组	10		10.5±2.65		
实施例 1 复合物	10	1.5	39.8±15.8 * * #	279.0	20
	10	0.75	25.1±5.98 * *	139.0	0
	10	0.50	17.2±3.12 * *	63.8	0
5-Fu 组	10	30	28.3±7.98 * *	169.5	0

\* \* P<0.01 与空白对照组相比; # P<0.05 与 5-Fu 组组相比

( II ) 实施例 1 复合物 ip 对腹水型小鼠移植性 S180 腹水瘤和艾氏 EAC 腹水瘤的生命延长作用

取已接种肿瘤细胞的小鼠，于接种后的第一天，称体重，随机分为 5 组，每

组 10 只,雌雄各半,设实施例 1 复合物三个剂量组 (1.5, 0.75, 0.5mg/kg), 5-Fu(30mg/kg)组作为阳性对照组和空白对照组。接种 24h 后给药,腹腔注射,每 2 天一次,共给药 4 次,在给药期间及停药后每天记录死亡鼠数并计算存活天数(存活超过 60 天的小鼠按 60 天计)及存活率(存活 60 天以上,且无症状小鼠)。所得数据进行统计学处理。研究结果见表 5、6。

表 5 实施例 1 复合物 ip 对 S180 腹水瘤小鼠生命延长作用

( $\bar{x} \pm SD, n=10$ )

组别	鼠数	剂量	存活天数	生命延长率	存活率
	(只)	(mg/kg)		(%)	(%)
对照组	10		10.3±0.65		
实施例 1 复合物	10	1.5	29.8±16.8 * *	189.3	0
	10	0.75	20.1±5.48 * *	95.1	0
	10	0.50	13.2±4.72 *	28.2	0
5-Fu 组	10	30	29.3±7.98 * *	184.5	0

\*  $P < 0.05$ , \* \*  $P < 0.01$  与空白对照组相比

表 6 实施例 1 复合物 ip 对艾氏 EAC 腹水瘤小鼠生命延长作用 ( $\bar{x} \pm SD, n=10$ )

组别	鼠数	剂量	存活天数	生命延长率	存活率
	(只)	(mg/kg)		(%)	(%)
对照组	10		11.3±1.65		
实施例 1 复合物	10	1.5	34.8±11.8 * *	208.0	0
	10	0.75	24.1±9.48 * *	113.3	0
	10	0.50	16.2±6.72 * *	43.4	0
5-Fu 组	10	30	33.3±9.98 * *	195.7	0

\* \*  $P < 0.01$  与空白对照组相比

### 实施例 11 阿罗酸吗啉胍复合物对小鼠血中白细胞数的影响

实施例 1 复合物 iv 对小鼠的移植性肿瘤 Heps 的抑制作用及对外周血中白细胞数的影响

实验用体重 18-22g 的昆明种小鼠 50 只, 按移植性肿瘤研究法接种 Heps 实体瘤, 接种 24h 称重, 并随机分为五组, 每组 10 只, 雌雄各半, 实施例 1 复合物设三个剂量组 (8, 4, 2mg/kg), 5-Fu(30mg/kg)组作为阳性对照组, 生理盐水组作为阴性对照组, 于接种肿瘤细胞后的第 24h 静脉注射给药, 每 2 天一次, 共给药 4 次, 于停药后第 3 天处死解剖, 以上小鼠在处死前称重并从眼眶静脉取血, 镜检白细胞总数, 同时解剖分离瘤块, 称重并进行统计学处理 (t 检验)。研究结果见表 7。

表 7 实施例 1 复合物 iv 对小鼠移植性肿瘤 Heps 的抑制作用  
及对外周血中白细胞数的影响( $\bar{x} \pm SD$ , n=10)

组别	剂量 (mg/kg)	体重(g) 给药前	体重(g) 给药后	Wbc ( $10^9/L$ )	瘤重 (g)	抑瘤率 (%)
对照组		20.2 $\pm$ 1.19	26.7 $\pm$ 1.55	11.80 $\pm$ 3.36	2.25 $\pm$ 0.35	
实施例 1 复合物	8	19.8 $\pm$ 1.37	25.7 $\pm$ 1.12	11.83 $\pm$ 3.35	0.82 $\pm$ 0.22 * *	65.0
	4	19.6 $\pm$ 1.16	25.3 $\pm$ 1.04	11.92 $\pm$ 2.33	1.15 $\pm$ 0.27 * *	48.9
	2	19.5 $\pm$ 1.21	25.9 $\pm$ 1.33	11.25 $\pm$ 2.30	1.62 $\pm$ 0.37 * *	28.0
5-Fu 组	30	19.8 $\pm$ 1.42	22.1 $\pm$ 1.63 * *	3.71 $\pm$ 0.29 * *	0.69 $\pm$ 0.24 * *	69.3

\* \* P<0.01 与生理盐水对照组相比

结果表明: 与生理盐水对照组相比, 实施例 1 复合物设三个剂量组 (8, 4, 2mg/kg) 及 5-Fu 组都有非常显著地抑制小鼠 Heps 肿瘤生长作用 (P<0.01), 5-Fu 具有明显地抑制小鼠体重增长及明显地降低小鼠外周血中白细胞作用 (P<0.01), 但在有效剂量范围内实施例 1 复合物对小鼠体重增长及小鼠外周血中白细胞数无明显影响。

阿罗酸金刚烷胺复合物、阿罗酸喜树碱复合物、阿罗酸长春新碱复合物的药理实验也有上述实验的效果。