

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2018年7月5日 (05.07.2018)



(10) 国际公布号  
**WO 2018/121669 A1**

(51) 国际专利分类号:  
*A61K 31/7068* (2006.01) *A61K 31/53* (2006.01)  
*A61K 31/4412* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/119360

(22) 国际申请日: 2017年12月28日 (28.12.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
201611257037.8 2016年12月30日 (30.12.2016) CN

(72) 发明人: 及

(71) 申请人: 陈晓华 (CHEN, Xiaohua) [CN/CN]; 中国江苏省南京市鼓楼区马家街40号5-2-102, Jiangsu 210009 (CN)。

(74) 代理人: 北京中济纬天专利代理有限公司 (BEIJING WITAL PATENT AGENCY CO., LTD.); 中国北京市朝阳区东三环北路甲2号8号楼0549室陆薇薇, Beijing 100027 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS,

JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:  
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING CANCER AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种用于治疗癌症的药物组合物及其应用

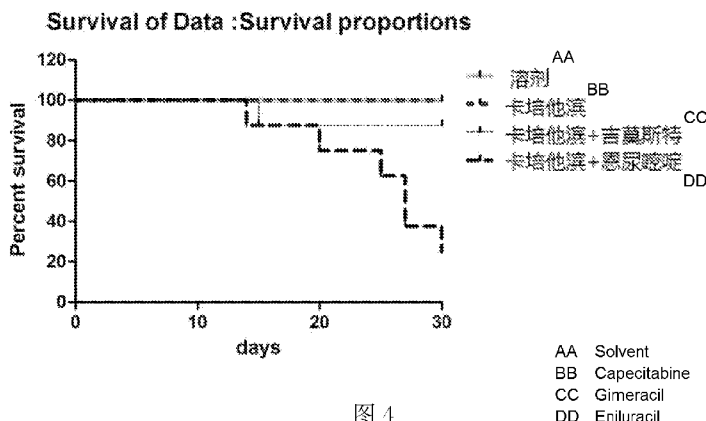


图 4

(57) Abstract: A pharmaceutical composition and kit for treating cancer, being used to enhance anti-tumor effects of capecitabine and reduce side effects. The pharmaceutical composition comprises an anti-tumor effective amount of capecitabine, anti-tumor synergistically effective amount of gimeracil, and potassium oxonate in an effective amount for reducing side effects, and is used for treating 5-fluorouracil-sensitive mammalian tumors.

(57) 摘要: 一种用于治疗癌症的药物组合物和试剂盒, 用于增强卡培他滨的抗肿瘤效果且降低副作用, 该药物组合物包含有抗肿瘤有效量的卡培他滨、抗肿瘤增效效应有效量的吉莫斯特以及降低副作用有效量的氧嗪酸钾, 用于治疗对5-氟尿嘧啶敏感的哺乳动物的肿瘤。



WO 2018/121669 A1

## 一种用于治疗癌症的药物组合物及其应用

### 技术领域

本发明涉及一种治疗癌症的药物组合物、试剂盒及其应用，属于药物技术领域。

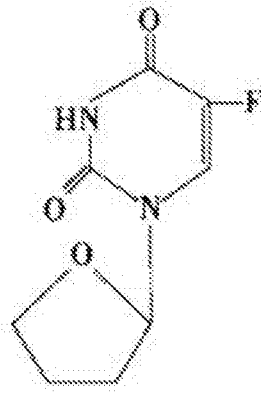
### 背景技术

恶性肿瘤已经成为影响人类健康的主要疾病之一，目前恶性肿瘤的治疗很大程度上仍以化疗为主，但是化疗药物已经从传统的细胞毒性药物逐渐转变为具有靶向性且对肿瘤细胞具有高选择性的靶向小分子药物。5-氟尿嘧啶（5-FU）是最早广泛应用于治疗恶性肿瘤的抗代谢类药物之一，是胸腺嘧啶合成酶抑制剂。5-氟尿嘧啶抗肿瘤作用疗效确切，但是其在体内半衰期短，临床使用一般需要静脉持续灌注给药，毒性和不良反应较高，因而限制了其在临床上的应用。为了克服上述缺陷，科研工作者开发了5-氟尿嘧啶的前药以及与其他药物的组合从而增加其疗效并降低其副作用。

#### 1、替加氟

化学名称：1-(四氢-2-咪喃基)-5-氟-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮，属于嘧啶类抗癌药之一，它是5-氟尿嘧啶(5-FU)的前体药物，对多数实体瘤有抑制作用。其在体内能干扰阻断DNA、RNA及蛋白质的生物合成，从而产生其抗癌作用。但由于存在比较严重的骨髓抑制，胃肠道反应和肝肾损伤等副作用，故在临床上已很少单独使用，常常需要和其他药物配合使用来减小其严重的副作用。

替加氟的结构式如下：

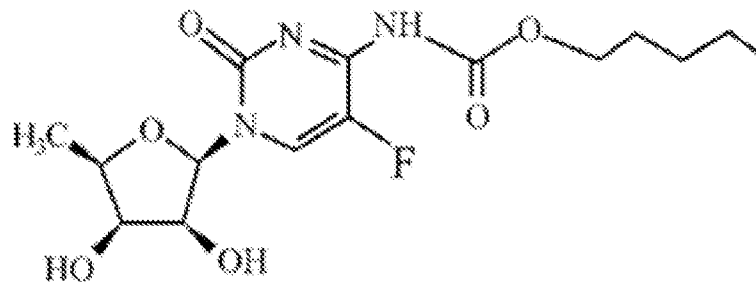


## 2、卡培他滨

化学名为 5'-脱氧-5-氟-N-[(戊氧基)羰基]-胞嘧啶核苷，是由瑞士罗氏公司研制的新型抗肿瘤药物，于 1998 年被 FDA 批准在美国上市，商品名为 XELODA(希罗达)；目前我国已批准进口该产品。卡培他滨临床用于晚期转移性乳腺癌，结、直肠癌以及其他实体瘤的治疗，具有良好的抗肿瘤作用和极少的不良反应。

卡培他滨(capecitabine)是一种极具潜力的选择性肿瘤内激活的口服氟尿嘧啶氨基甲酸酯类抗肿瘤药物，它通过肝脏和肿瘤内的 3 种酶转化为氟尿嘧啶(FU)。其口服后完整地通过胃肠壁，首先经肝脏羧酸酯酶催化代谢为 5'-脱氧-5-氟胞苷(5'-DFCR)，然后经肝脏和肿瘤细胞中的胞苷脱氨酶催化转化为 5'-脱氧-氟尿嘧啶(5'-DFUR)，最后经胸苷磷酸化酶(TP)催化转化为氟尿嘧啶(FU)而发挥细胞毒作用。卡培他滨和替加氟虽然都是 5-氟尿嘧啶的前药，但卡培他滨对肿瘤的高度选择性和特异性明显优于替加氟，卡培他滨在抗肿瘤活性增强的同时毒副作用大大减少，因此在临床上应用广泛。

卡培他滨结构式如下：



相对于替加氟，卡培他滨无论在分子结构还是在体内代谢方式上均显著不同。由于副作用大且效果存在局限，替加氟在临床上已经很少单独使用。而卡培他滨由于其优异的靶向性，较低的副作用已成为临床上治疗肿瘤的抗代谢类药物的首选。氟尿嘧啶(5-FU)、替加氟(FT-207)、卡培他滨三者的对比如表 1 所示。

		氟尿嘧啶(5-FU)	替加氟(FT-207)	卡培他滨
相同点		均为氟尿嘧啶类药物，属于抗代谢类抗肿瘤药物，主要作用于 S 期。在体内转化为氟尿嘧啶发挥作用，其抗癌谱相似。		
不同点	作用机制	经酶转化为 5-氟脱氧尿嘧啶核苷酸，抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶而抑制 DNA 的合成。	在体内转变为氟尿嘧啶而起作用。毒性为氟尿嘧啶的 1/4~1/7，化疗指数为其 2 倍。	在肝脏被羧基酯酶转化为 5'-DFCR，再经肝脏和肿瘤组织的胞苷脱氨酶转化为 5'-DFUR，再在肿瘤组织内经胸苷磷酸化酶催化为 5-FU 起作用。(靶向性)
	药动学特点	口服吸收不完全。 $t_{1/2}$ 10~20min，主要在肝脏代谢，最后分解为 $\alpha$ -氟- $\beta$ -丙氨酸、氨、尿素、 $CO_2$ ，大部由呼吸道排出。	口服吸收良好。 $t_{1/2}$ 5h。给药 24h 内由尿中以原形排出 23%，由呼吸道以 $CO_2$ 形式排出 55%。具有较高的脂溶性，可通过血脑屏障。	口服后经肠粘膜迅速吸收。 $t_{1/2}$ 0.5~1.0h。代谢物大部分由尿中排出。口服后肿瘤组织内的 5-FU 浓度高于血液 100 倍以上。
	特点	副作用大，半衰期短，不具有靶向性。	副作用大，半衰期较长，不具有靶向性。	副作用小，半衰期长，具有靶向性

表 1

### 3、TS-1:

商标: TS-1, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. 制造, 含有作为活性成分的替加氟、吉莫斯特和氧嗪酸或其盐的三组分抗肿瘤剂。

吉莫斯特(CDHP)和氧嗪酸钾(OXO)分别单独使用没有明显的抗癌

活性，他们与替加氟联合使用是为了提高疗效和降低毒性。

CDHP 的作用是为了提高替加氟 (FT-207) 的抗癌疗效，当 FT-207 口服进入体内后，先在肝脏 P450 活化酶的催化下转变成 5-FU，之后除 10% 左右进入肠道并在乳清酸核糖转移酶 (ORTC) 催化下产生磷酸化外，其余 90% 左右的 5-FU 是在肝脏二氢嘧啶脱氢酶 (DPD) 的催化下，循 5-FU 的代谢途径转变成三磷酸氟尿苷 (FUTP) 和一磷酸去氧氟尿苷 (FdUMP) 两个活性产物发挥抗癌作用。因此，DPD 是 5-FU 降解的主要限速酶，其血浆 5-FU 水平的保持取决于 DPD 活性。CDHP 是 DPD 的可逆性抑制剂，其抑制 DPD 活性的效果是尿嘧啶的 180 倍，因而能够有效抑制 5-FU 的降解。

氧嗪酸钾的主要作用是抑制小肠组织 ORTC 的活性。在替加氟的代谢过程中，有 10% 左右的 5-FU 进入肠道组织，在乳清酸核糖转移酶的催化下，产生磷酸化，这一过程被认为是产生肠道毒副作用的主要原因。OXO 的作用特点是能有效的抑制 ORTC，进而抑制肠道中 5-FU 的磷酸化。OXO 的另外一个显著的特点是口服进入体内后，绝大部分分布于小肠粘膜细胞表面，只有极少部分进入血液循环、肿瘤组织及其他正常组织。

因为吉莫斯特的增效作用，此抗肿瘤剂的抗肿瘤效果增大，吉莫斯特对 5-FU 的降解抑制效果是尿嘧啶的 180 倍。而且，当替加氟和吉莫斯特结合使用时，氧嗪酸及其盐尤其抑制可能伴随着抗肿瘤效果增强的肠胃中毒性的增加，从而降低副作用。

#### 4、DPD 抑制剂+5-FU 前药组合

5-FU 必须通过代谢转化成伪尿苷核苷酸和伪脱氧尿苷核苷酸而被激活，所述伪核苷酸能干扰 DNA 合成和 RNA 功能，由于 5-FU 与它的天然对应物尿嘧啶的不同仅在于 5 位的氟取代，它在癌症患者体内易被激活。但是，它与尿嘧啶的结构相似性也导致它被快速和广泛的转化成没有抗肿瘤活性的降解产物而失活。二氢嘧啶脱氢酶 (DPD) 是

5-FU 降解(失活)的第 1 个和限速的步骤。研究表明,抑制 DPD 能延长 5-FU 在血浆中的半衰期。现已研究了若干种 DPD 抑制剂,包括不可逆地使 DPD 失活的抑制剂,以及可逆地抑制 DPD 的抑制剂。5-乙炔基尿嘧啶,又被称作恩尿嘧啶,它是 DPD 的不可逆的灭活剂,能减少或消除 5-FU 的代谢失活,因此在存在极低量恩尿嘧啶的情况下,DPD 被破坏,并且不再能够使 5-FU 失活。鉴于此,专利 CN101068549 中提出将 DPD 抑制剂(恩尿嘧啶)+5-FU 前药(卡培他滨)联用抗肿瘤。

## 发明内容

本发明的目的之一是提供一种用于治疗癌症的药物组合物。特别是一种能够增强卡培他滨的抗肿瘤效果,并且降低副作用的药物组合物。

本发明的目的之二是提供一种临床使用的,能够增强卡培他滨的抗肿瘤效果,降低副作用的药物试剂盒。

本发明的目的之三是提供一种哺乳动物易感 5-氟尿嘧啶的治疗方法。

根据上述的现状,本发明人进行了广泛的研究,结合 TS-1 的作用机理及效果,研究了增强卡培他滨的抗肿瘤作用的药物组合。结果发现,当单独治疗无效剂量的卡培他滨在组合使用抗肿瘤增效效应有有效量的吉莫斯特以及降低副作用有效量的氧嗪酸钾时,可以在降低副作用的基础上显著增加卡培他滨的抗肿瘤效果。

本发明提供一种治疗癌症的药物组合物,组合物中卡培他滨:吉莫斯特:氧嗪酸钾=1:0.1-3:0.5-4,其中三者的比值为摩尔比。

作为优选,组合物中卡培他滨:吉莫斯特:氧嗪酸钾=1:0.4:1,其中三者的比值为摩尔比。

本发明的三个组分都是已知的化合物,均可以通过常规方法制备。

吉莫斯特包括其在药学上可接受的盐。其中吉莫斯特的氯离子可用卤素离子代替,例如:氟、溴和碘原子等,优选 2,4-二羟基-5-氯

吡啶、2,4-二羟基-5-氟基吡啶等。

氧嗪酸钾包括其在药学上可接受的盐，包括酸加成盐和碱性化合物的盐。能够形成酸加成盐的有用的酸是盐酸、硫酸、磷酸、氢溴酸等无机酸，草酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、丙二酸、甲磺酸、苯甲酸和类似的有机酸。能够形成药学上可接受的碱性化合物的盐的有用的碱性化合物的实例为氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、碳酸钠、碳酸氢钾等。

需要特别说明的是，本发明的重点技术特征在于发现吉莫斯特与氧嗪酸钾联合卡培他滨增强抗肿瘤效果，降低副作用，而上述各个组分之间的摩尔比不是本发明的重要技术特征，三者都是已知化合物，在哺乳动物上用量均有具体的有效数值范围，因此，本发明不局限于上述的摩尔比范围值，包括能够在哺乳动物上安全使用的所有剂量范围。

本发明的抗肿瘤增效作用的组合物是通过配制吉莫斯特和氧嗪酸钾的化合物或其成单一制剂或成两个相应单独的制剂获得。在单一制剂或两个单独的制剂可以独立地或与一个可选的剂型配制的卡培他滨同时给药。

本发明还提供一种治疗癌症的药物试剂盒一，用于增强卡培他滨的抗肿瘤效果并降低药物联用后卡培他滨的副作用，试剂盒一中包括组分（I）以及组分（II），组分（I）为抗肿瘤增效效应有效量的吉莫斯特，组分（II）为降低副作用有效量的氧嗪酸钾。

优选地，组分（I）以及组分（II）被容纳在分开的容器中。两种组分可以分别与药学上可接受的载体混合，以提供在一个可选的单位剂量形式，然后施用的制剂。

优选地，组分（I）以及组分（II）被容纳在同一容器中。两种组分可以与药学上可接受的载体相互混合，以提供在一个可选的单位剂量形式，然后施用的单一制剂。

上述试剂盒可以在卡培他滨施用时的任何时间给药，也就是说可以在卡培他滨施用前施用，或者与卡培他滨同时施用，或者在卡培他滨施用后再施用。

本发明还提供一种治疗癌症的药物试剂盒二，试剂盒二包括三个组份，分别为组分（I）、组分（II）及组分（III），组分（I）为抗肿瘤有效量的卡培他滨，组分（II）为抗肿瘤增效效应有效量的吉莫斯特，组分（III）为降低副作用有效量的氧嗪酸钾。

优选地，三个组份分别容纳在不同的容器中。三种组分（卡培他滨、吉莫斯特以及氧嗪酸钾）都是已知化合物，可以与药学上可接受的载体相互混合，以提供在一个可选的单位剂量形式，然后施用的单一制剂。

优选地，组分（I）容纳在单独的容器中，组分（II）及组分（III）容纳在同一容器中。组分（II）及组分（III）可以与药学上可接受的载体相互混合，以提供在一个可选的单位剂量形式，然后施用的单一制剂。

优选地，组分（II）及组分（III）容纳在不同的容器中，组分（I）包含在含有组分（II）及组分（III）的不同容器中。组分（I）和组分（II）可以与药学上可接受的载体相互混合，以提供在一个可选的单位剂量形式，然后施用的单一制剂。组分（I）和组分（III）可以与药学上可接受的载体相互混合，以提供在一个可选的单位剂量形式，然后施用的单一制剂。

上述试剂盒二、三种组分可以同时施用，也可以三种组分顺序任意组合施用，不分先后顺序。

本发明提供了用于治疗哺乳动物易感 5-氟尿嘧啶疾病的癌症药物，通过向哺乳动物施用抗肿瘤有效量的卡培他滨，抗肿瘤效果增效有效量的吉莫斯特，和降低副作用有效量的氧嗪酸钾。

上述应用中卡培他滨的剂量为 0.05-800mg/kg，吉莫斯特的剂量



为 0.05-400mg/kg，氧嗪酸钾的剂量为 0.05-800mg/kg。

### 附图说明

图 1 是实施例 1 中溶剂组、卡培他滨组、卡培他滨+吉莫斯特组给药两周后的瘤体重柱状图；

图 2 是实施例 1 中溶剂组、卡培他滨组、卡培他滨+吉莫斯特组给药两周后的瘤体积柱状图；

图 3 是实施例 1 中溶剂组、卡培他滨组、卡培他滨+吉莫斯特组给药两周后的瘤体积折线图；

图 4 是实施例 1 中溶剂组、卡培他滨组、卡培他滨+吉莫斯特组、卡培他滨+恩尿嘧啶组的存活率图；

图 5 是实施例 1 中溶剂组、卡培他滨组、卡培他滨+吉莫斯特组、卡培他滨+恩尿嘧啶组的瘤体积折线图；

图 6 是实施例 1 中溶剂组、5-FU+吉莫斯特组、卡培他滨+吉莫斯特组的生存率图；

图 7 是实施例 1 中溶剂组、卡培他滨+吉莫斯特组、卡培他滨+吉莫斯特+氧嗪酸钾组的瘤体积折线图；

图 8 是实施例 1 中溶剂组、卡培他滨+吉莫斯特组、卡培他滨+吉莫斯特+氧嗪酸钾组的体重折线图；

图 9 是实施例 1 中溶剂组、卡培他滨+吉莫斯特+氧嗪酸钾组、替加氟+吉莫斯特+氧嗪酸钾组的存活率图；

图 10 是实施例 1 中溶剂组、卡培他滨+吉莫斯特+氧嗪酸钾组、替加氟+吉莫斯特+氧嗪酸钾组的体重折线图。

### 具体实施方式

下面结合附图对本发明作进一步描述。以下实施例仅用于更加清楚地说明本发明的技术方案，而不能以此来限制本发明的保护范围。

实施例 1:

实验方案:

裸鼠植入结肠癌细胞 HCT116，待瘤体长到 200-300mm<sup>3</sup>，随机分组，每组 8 只，给药 2 周，给药方案如下表 2：

分组	动物数量	给药途径	给药剂量 mg/kg	摩尔比	给药体积 ml/kg	浓度 mg/ml
溶剂	8	ig	-	-	10	-
卡(低)	8	ig	30	1	10	3
卡(低)+吉	8	ig	30+4.86	1:0.4	10	3+0.49
卡(低)+吉+氧	8	ig	30+4.86+16.29	1:0.4:1	10	3+0.49+1.63
卡(低)+恩	8	ig	30+4.55	1:0.4	10	3+0.45
替+吉	8	ig	16.7+4.86	1:0.4	10	1.67+0.49
替+吉+氧	8	ig	16.7+4.86+16.29	1:0.4:1	10	1.67+0.49+1.63
5-FU+吉	8	ig	10.86+4.86	1:0.4	10	1.09+0.49
卡(高)	8	ig	60	1	10	6
卡(高)+吉	8	ig	60+9.72	1:0.4	10	6+0.98
卡(高)+吉+氧	8	ig	60+9.72+32.58	1:0.4:1	10	6+0.98+3.26

表 2

注释：卡：卡培他滨；吉：吉莫斯特；氧：氧嗪酸钾；恩：恩尿嘧啶 替：替加氟；溶剂：0.5%CMCNa。

### 实验数据：

1、目的：吉莫斯特对卡培他滨有协同增效的作用。

从图 1、图 2、图 3 中可以看到，该剂量的卡培他滨组在 2 周时间内无法缩小瘤的体积和重量，相对于溶剂组无统计学意义，而吉莫斯特+卡培他滨组对比卡培他滨组，明显缩小了瘤的体积和重量，相对于溶剂组具有统计学意义。

2、目的：吉莫斯特与卡培他滨联用增效作用比恩尿嘧啶与卡培他滨联用的效果更优。

从图 5 的瘤体积折线图中可以看到，卡培他滨+吉莫斯特组和卡培他滨+恩尿嘧啶组的疗效相当，但是从图 4 的存活率图可看出卡培他滨+恩尿嘧啶组比卡培他滨+吉莫斯特组毒副作用大。

3、目的：5-FU+DPD 抑制剂作用差于 5-FU 前药+DPD 抑制剂  
DPD 抑制剂选用吉莫斯特，从图 6 的生存率图看出，5-FU+吉莫

斯特组比卡培他滨+吉莫斯特组毒副作用大。

4、目的：氧嗪酸钾能降低卡培他滨与吉莫斯特联用后的副作用。

从图 7 的瘤体积中可以看到，卡培他滨+吉莫斯特+氧嗪酸钾组与卡培他滨+吉莫斯特组的疗效相似，但是从图 8 的体重折线图上看，卡培他滨+吉莫斯特+氧嗪酸钾组与对照组相比，体重基本无变化，而卡培他滨+吉莫斯特组与对照组相比，体重减少比较多，因此，卡培他滨+吉莫斯特+氧嗪酸钾组相对于卡培他滨+吉莫斯特组明显能够减少副作用。

5、目的：卡培他滨+吉莫斯特+氧嗪酸钾组合优于 TS-1

从图 9 的存活率来看，随着时间的推移，TS-1 的生存率明显不如卡培他滨+吉莫斯特+氧嗪酸钾组。从图 10 的体重图来看，很明显，卡培他滨+吉莫斯特+氧嗪酸钾组的体重与对照组无明显区别，而 TS-1 组的体重下降明显，因此，卡培他滨+吉莫斯特+氧嗪酸钾组相对于 TS-1 组，副作用更小。

实施例 2:

实验方案:

裸鼠植入结肠癌细胞 HCT116，待瘤体长到 100-200mm<sup>3</sup>，随机分组，每组 8 只，给药 19 天，给药方案如下表 3:

组别	摩尔比	给药方式	动物数	瘤体积 (TV, mm <sup>3</sup> )		RTV	瘤重 (g)
				d1	d19		
溶剂对照组	-	ig	8	117.11±8.02	3030.11±237.21	26.69±3.19	3.21±0.34
卡吉氧 1	1:0.1:0.5	ig	8	118.89±7.01	2292.42±210.34	19.59±2.07	2.58±0.26
卡吉氧 2	1:0.4:1	ig	8	118.46±6.43	1698.29±119.13	14.39±0.88**	2.09±0.11*
卡吉氧 3	1:3:4	ig	8	118.57±7.85	1621.81±224.43	14.33±1.62**	1.95±0.24*

表 3

注释：溶剂对照组：0.5%CMCNa 卡吉氧：卡培他滨+吉莫斯特+氧嗪酸钾

d1：开始给药第一天 d19：给药结束时间

\*p<0.05 \*\* p<0.01, vs 溶剂对照组。

实验数据:

从表 3 中可以看到, 三组不同摩尔比的组合物在 19 天的给药时间均缩小瘤的体积和重量, 其中卡吉氧 2、3 组相对于溶剂组有统计学意义。

以上所述仅是本发明的优选实施方式, 应当指出, 对于本技术领域的普通技术人员来说, 在不脱离本发明技术原理的前提下, 还可以做出若干改进和变形, 这些改进和变形也应视为本发明的保护范围。

## 权利要求书

1. 一种治疗癌症的药物组合物，用于增强卡培他滨的抗肿瘤效果且降低副作用，其特征在于：所述药物组合物包含有抗肿瘤有效量的卡培他滨、抗肿瘤增效效应有效量的吉莫斯特以及降低副作用有效量的氧嗪酸钾。

2. 如权利要求 1 所述的一种治疗癌症的药物组合物，其特征在于：所述组合物中卡培他滨：吉莫斯特：氧嗪酸钾=1:0.1-3:0.5-4，其中三者的比值为摩尔比。

3. 如权利要求 1 所述的一种治疗癌症的药物组合物，其特征在于：所述组合物中卡培他滨：吉莫斯特：氧嗪酸钾=1:0.4:1，其中三者的比值为摩尔比。

4. 如权利要求 1 所述的一种治疗癌症的药物组合物，其特征在于：所述吉莫斯特包括其在药学上可接受的盐。

5. 如权利要求 1 所述的一种治疗癌症的药物组合物，其特征在于：所述氧嗪酸钾包括其在药学上可接受的盐，包括酸加成盐和碱性化合物的盐。

6. 一种治疗癌症的药物试剂盒，其特征在于：所述试剂盒包括三个组份，分别为组分（I）、组分（II）及组分（III），组分（I）为抗肿瘤有效量的卡培他滨，组分（II）为抗肿瘤增效效应有效量的吉莫斯特，组分（III）为降低副作用有效量的氧嗪酸钾。

7. 如权利要求 6 所述的一种治疗癌症的药物试剂盒，其特征在于：所述吉莫斯特包括其在药学上可接受的盐。

8. 如权利要求 6 所述的一种治疗癌症的药物试剂盒，其特征在

于：所述氧嗪酸钾包括其在药学上可接受的盐，包括酸加成盐和碱性化合物的盐。

9. 如权利要求 1-8 中的任意一项药物组合物或者试剂盒在用于制备治疗哺乳动物易感 5-氟尿嘧啶药物中的用途。

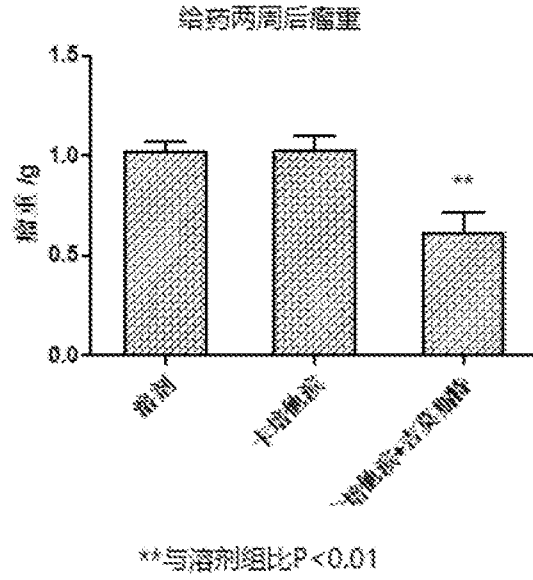


图 1

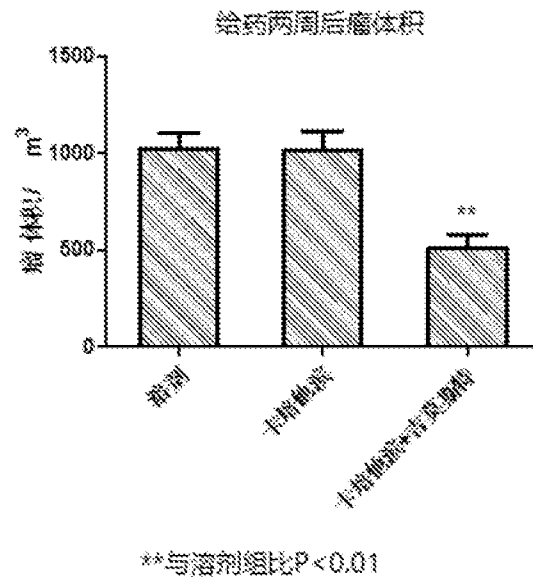


图 2

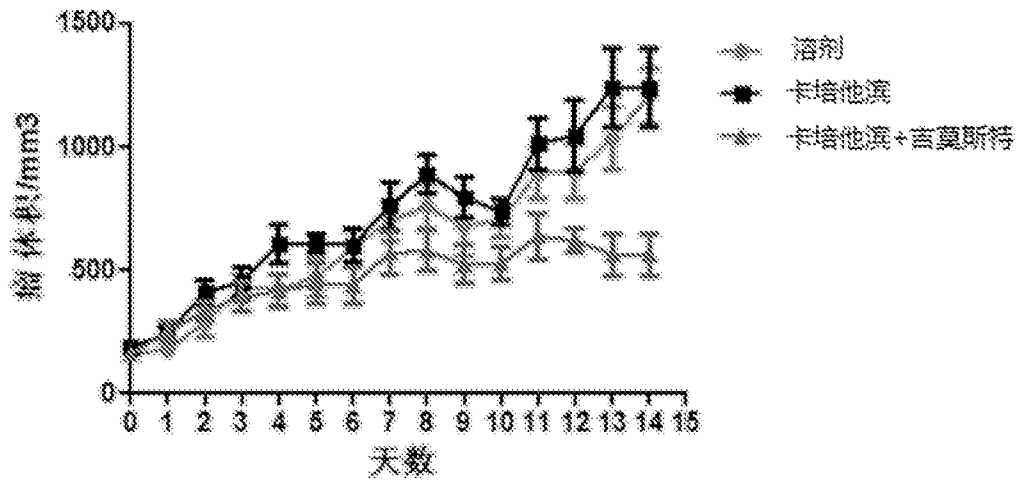


图 3

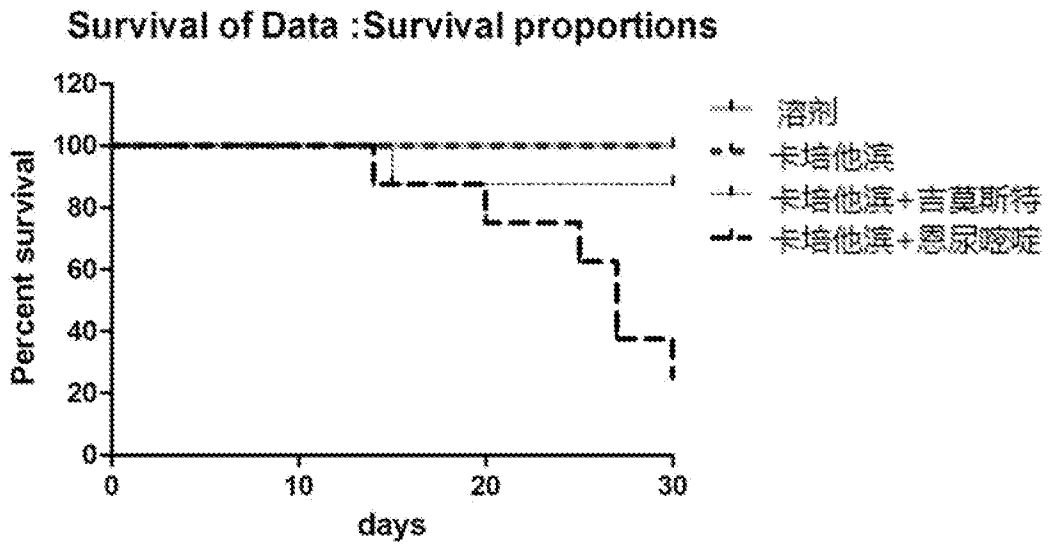


图 4



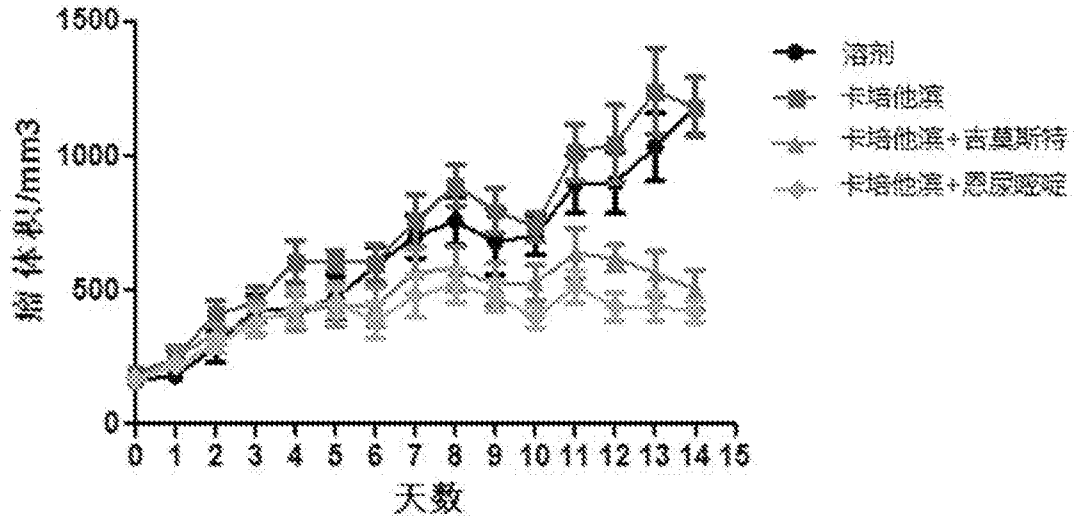


图 5

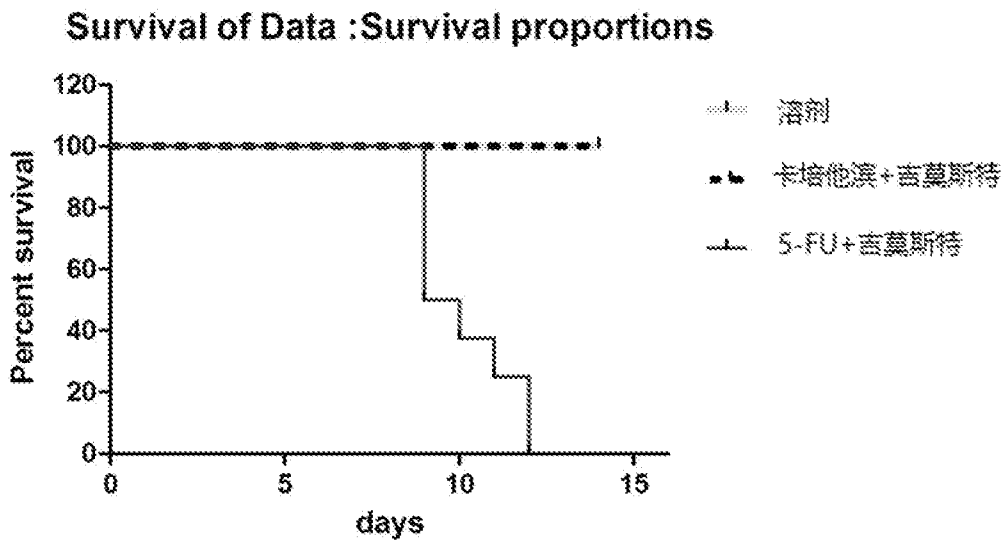


图 6

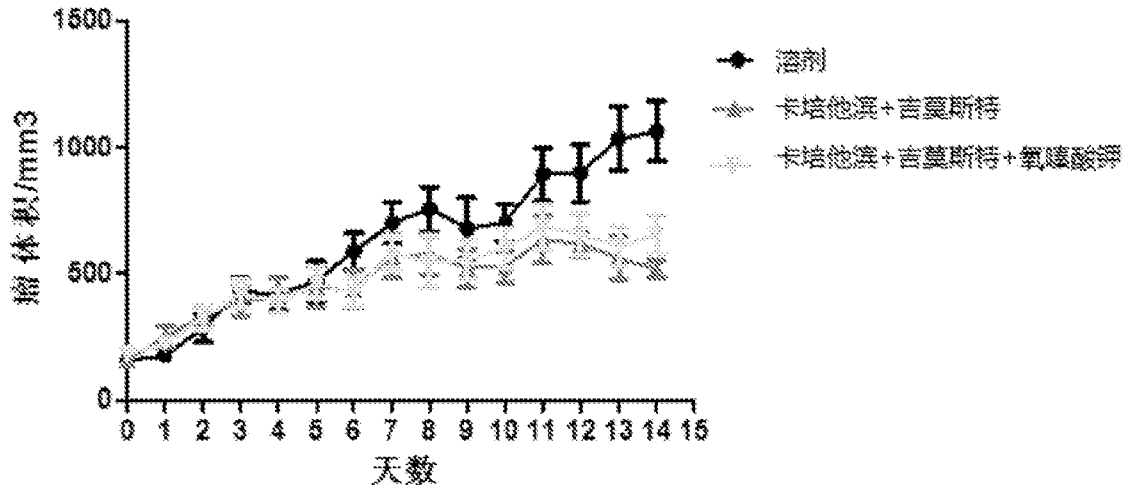


图 7

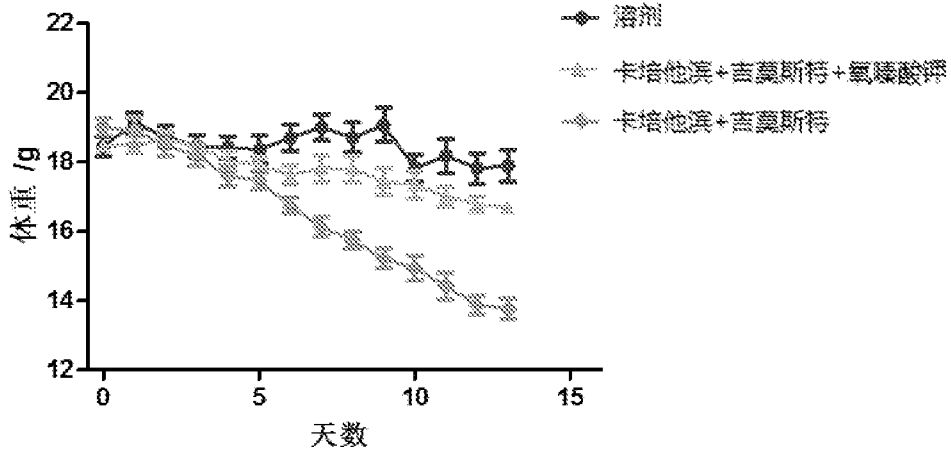


图 8

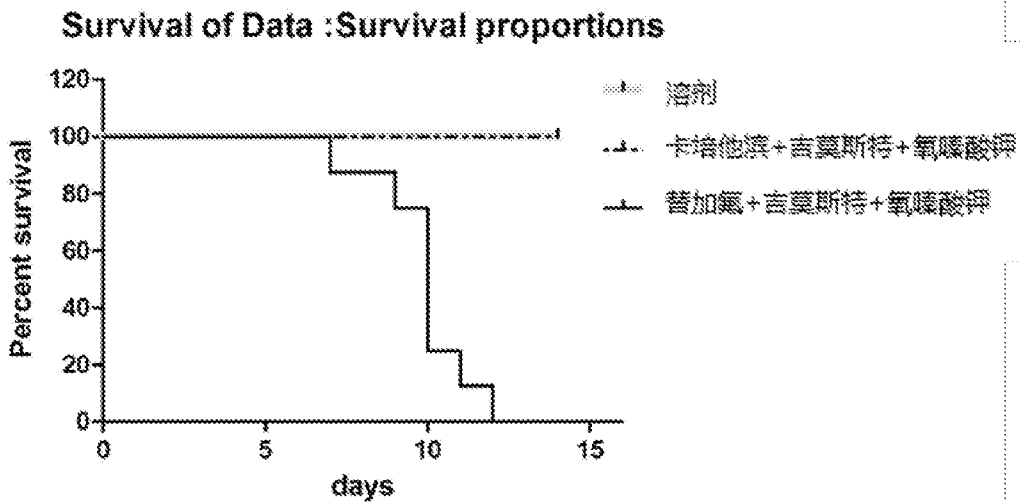


图 9

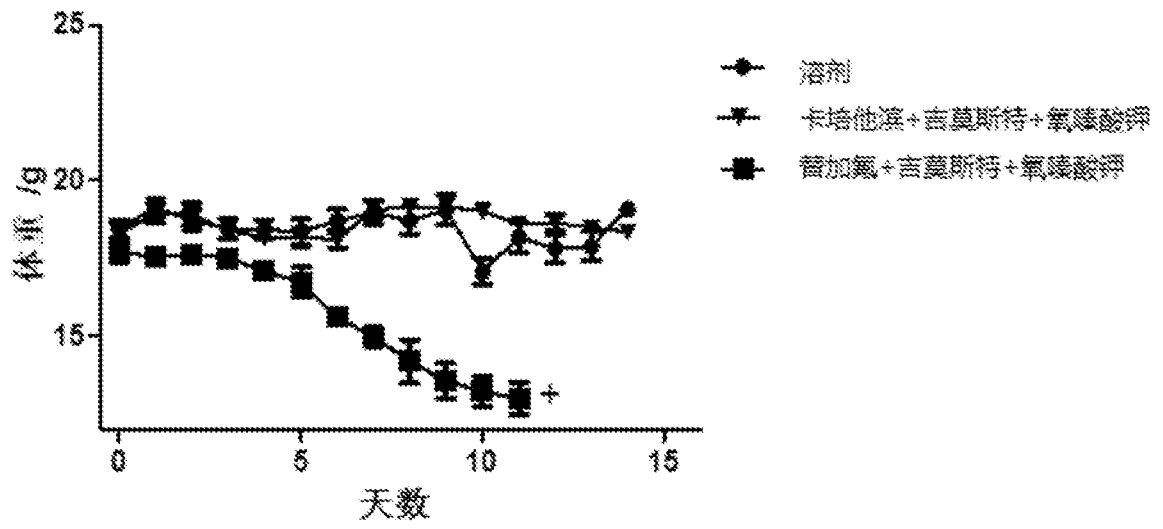


图 10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/119360

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/7068 (2006.01) i; A61K 31/4412 (2006.01) i; A61K 31/53 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CNTXT, DWPL, USTXT, STN, CNKI: 陈晓华, 癌症, 肿瘤, 卡帕西滨, 加西他滨, 卡西他滨, 卡培他滨, 卡培他宾, 卡培他滨, 卡佩他滨, 卡佩他滨, 卡培西他滨, 吉莫斯特, 吉麦他特, 吉美拉西, 吉美斯他, 吉美嘧啶, 吉美斯特, 氧嗪酸钾, 奥斯他特钾, 尿囊黄酸钾, 奥替拉西钾, 二氢嘧啶脱氢酶, capecitabine, capecitabine, capcitabine, gimeracil, gimestat, CDHP, potassium azaotate, potassium otastat, potassium oxonate, DPD, 154361-50-9, 158798-73-3, 103766-25-2, 2207-75-2, 20636-38-8

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 106619689 A (CHEN, Xiaohua), 10 May 2017 (10.05.2017), claims 1-14	1-9
Y	CN 101068549 A (ADHEREX TECHNOLOGIES, INC.), 07 November 2007 (07.11.2007), description, page 10, paragraph 1 and penultimate paragraph, page 13, paragraph 2 and page 20, paragraph 1	1-9
Y	CN 105726567 A (TRADITIONAL CHINESE MEDICAL HOSPITAL OF HUANGDAO DISTRICT, QINGDAO), 06 July 2016 (06.07.2016), description, paragraphs [0006]-[0009]	1-9
A	CN 104922131 A (JIANGSU YUNYANG GROUP PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 23 September 2015 (23.09.2015), claim 1	1-9
A	CN 101909602 A (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 08 December 2010 (08.12.2010), claims 1-12	1-9
A	CN 104434925 A (ZHU, Zhongliang), 25 March 2015 (25.03.2015), claims 1-10	1-9
A	CN 102028685 A (BEIJING EXCELLENCE CO-CREATION MEDICINE RESEARCH INSTITUTE), 27 April 2011 (27.04.2011), description, paragraph [0003]	1-9

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 07 March 2018	Date of mailing of the international search report 19 March 2018
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer YU, Li Telephone No. (86-10) 53961883

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2017/119360

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 106619689 A	10 May 2017	None	
CN 101068549 A	07 November 2007	KR 20070098798 A	05 October 2007
		WO 2006060697 A1	08 June 2006
		US 2013184232 A1	18 July 2013
		US 2006148753 A1	06 July 2006
		AU 2005311730 A1	08 June 2006
		JP 2012229273 A	22 November 2012
		MX 2007006646 A	16 November 2007
		WO 2006060697 A9	21 September 2006
		EP 1827443 A1	05 September 2007
		US 8318756 B2	27 November 2012
		CA 2587514 A1	08 June 2006
		AU 2005311730 B2	17 November 2011
		CN 102441170 A	09 May 2012
		NZ 555176 A	26 March 2010
		JP 2008521930 A	26 June 2008
		US 2008255168 A1	16 October 2008
		MX 308867 B	19 April 2013
		AU 2012200856 B2	10 October 2013
		AU 2012200856 A1	08 March 2012
CN 105726567 A	06 July 2016	None	
CN 104922131 A	23 September 2015	None	
CN 101909602 A	08 December 2010	JP 5611403 B2	22 October 2014
		KR 20100101112 A	16 September 2010
		JP 2014012705 A	23 January 2014
		EP 2223683 A1	01 September 2010
		ES 2476259 T3	14 July 2014
		TW 200932286 A	01 August 2009
		JP 5722967 B2	27 May 2015
		EP 2223683 A4	19 January 2011
		JP 2013155184 A	15 August 2013
		JP 5356255 B2	04 December 2013
		TW 1455732 B	11 October 2014
		US 2016151295 A1	02 June 2016
		HK 1148206 A1	02 November 2012
		EP 2223683 B1	18 June 2014
		MY 151207 A	30 April 2014
		US 2013078309 A1	28 March 2013
		US 2010266706 A1	21 October 2010
		WO 2009084216 A1	09 July 2009
		CN 101909602 B	13 June 2012
		KR 1503559 B1	17 March 2015
		HK 1148206 A0	02 September 2011
		ID 503212 A	16 September 2010
CN 104434925 A	25 March 2015	None	
CN 102028685 A	27 April 2011	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/119360

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>A61K 31/7068(2006.01)i; A61K 31/4412(2006.01)i; A61K 31/53(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																										
<p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNABS, CNTXT, DWPI, USTXT, STN, CNKI, 陈晓华, 癌症, 肿瘤, 卡帕西滨, 加西他滨, 卡西他滨, 卡培他滨, 卡培他滨, 卡培他滨, 卡佩他滨, 卡培西他滨, 吉莫斯特, 吉麦他特, 吉美拉西, 吉美斯他, 吉美啞啞, 吉美斯特, 氧喹酸钾, 奥斯特特钾, 尿囊黄酸钾, 奥替拉西钾, 二氢嘧啶脱氢酶, capecitabine, capecitabine, capcitabine, gimeracil, gimestat, CDHP, potassium azaotate, potassium otastat, potassium oxonate, DPD, 154361-50-9, 158798-73-3, 103766-25-2, 2207-75-2, 20636-38-8</p>																										
<p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>CN 106619689 A (陈晓华) 2017年 5月 10日 (2017-05-10) 权利要求1-14</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 101068549 A (阿迪赫里克斯技术公司) 2007年 11月 7日 (2007-11-07) 说明书第10页第1段和倒数第2段, 第13页第2段, 第20页第1段</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 105726567 A (青岛市黄岛区中医医院) 2016年 7月 6日 (2016-07-06) 说明书第[0006]-[0009]段</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104922131 A (江苏云阳集团药业有限公司) 2015年 9月 23日 (2015-09-23) 权利要求1</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101909602 A (大鹏药品工业株式会社) 2010年 12月 8日 (2010-12-08) 权利要求1-12</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104434925 A (朱忠良) 2015年 3月 25日 (2015-03-25) 权利要求1-10</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102028685 A (北京卓越同创药物研究院) 2011年 4月 27日 (2011-04-27) 说明书第[0003]段</td> <td>1-9</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型:          “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件          “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利          “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)          “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件          “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件          “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件          “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性          “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性          “&amp;” 同族专利的文件</p>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	CN 106619689 A (陈晓华) 2017年 5月 10日 (2017-05-10) 权利要求1-14	1-9	Y	CN 101068549 A (阿迪赫里克斯技术公司) 2007年 11月 7日 (2007-11-07) 说明书第10页第1段和倒数第2段, 第13页第2段, 第20页第1段	1-9	Y	CN 105726567 A (青岛市黄岛区中医医院) 2016年 7月 6日 (2016-07-06) 说明书第[0006]-[0009]段	1-9	A	CN 104922131 A (江苏云阳集团药业有限公司) 2015年 9月 23日 (2015-09-23) 权利要求1	1-9	A	CN 101909602 A (大鹏药品工业株式会社) 2010年 12月 8日 (2010-12-08) 权利要求1-12	1-9	A	CN 104434925 A (朱忠良) 2015年 3月 25日 (2015-03-25) 权利要求1-10	1-9	A	CN 102028685 A (北京卓越同创药物研究院) 2011年 4月 27日 (2011-04-27) 说明书第[0003]段	1-9
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																								
PX	CN 106619689 A (陈晓华) 2017年 5月 10日 (2017-05-10) 权利要求1-14	1-9																								
Y	CN 101068549 A (阿迪赫里克斯技术公司) 2007年 11月 7日 (2007-11-07) 说明书第10页第1段和倒数第2段, 第13页第2段, 第20页第1段	1-9																								
Y	CN 105726567 A (青岛市黄岛区中医医院) 2016年 7月 6日 (2016-07-06) 说明书第[0006]-[0009]段	1-9																								
A	CN 104922131 A (江苏云阳集团药业有限公司) 2015年 9月 23日 (2015-09-23) 权利要求1	1-9																								
A	CN 101909602 A (大鹏药品工业株式会社) 2010年 12月 8日 (2010-12-08) 权利要求1-12	1-9																								
A	CN 104434925 A (朱忠良) 2015年 3月 25日 (2015-03-25) 权利要求1-10	1-9																								
A	CN 102028685 A (北京卓越同创药物研究院) 2011年 4月 27日 (2011-04-27) 说明书第[0003]段	1-9																								
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期																									
2018年 3月 7日	2018年 3月 19日																									
ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员																									
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	于莉 电话号码 (86-10)53961883																									

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/119360

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	106619689	A	2017年 5月 10日	无			
CN	101068549	A	2007年 11月 7日	KR	20070098798	A	2007年 10月 5日
				WO	2006060697	A1	2006年 6月 8日
				US	2013184232	A1	2013年 7月 18日
				US	2006148753	A1	2006年 7月 6日
				AU	2005311730	A1	2006年 6月 8日
				JP	2012229273	A	2012年 11月 22日
				MX	2007006646	A	2007年 11月 16日
				WO	2006060697	A9	2006年 9月 21日
				EP	1827443	A1	2007年 9月 5日
				US	8318756	B2	2012年 11月 27日
				CA	2587514	A1	2006年 6月 8日
				AU	2005311730	B2	2011年 11月 17日
				CN	102441170	A	2012年 5月 9日
				NZ	555176	A	2010年 3月 26日
				JP	2008521930	A	2008年 6月 26日
				US	2008255168	A1	2008年 10月 16日
				MX	308867	B	2013年 4月 19日
				AU	2012200856	B2	2013年 10月 10日
				AU	2012200856	A1	2012年 3月 8日
CN	105726567	A	2016年 7月 6日	无			
CN	104922131	A	2015年 9月 23日	无			
CN	101909602	A	2010年 12月 8日	JP	5611403	B2	2014年 10月 22日
				KR	20100101112	A	2010年 9月 16日
				JP	2014012705	A	2014年 1月 23日
				EP	2223683	A1	2010年 9月 1日
				ES	2476259	T3	2014年 7月 14日
				TW	200932286	A	2009年 8月 1日
				JP	5722967	B2	2015年 5月 27日
				EP	2223683	A4	2011年 1月 19日
				JP	2013155184	A	2013年 8月 15日
				JP	5356255	B2	2013年 12月 4日
				TW	I455732	B	2014年 10月 11日
				US	2016151295	A1	2016年 6月 2日
				HK	1148206	A1	2012年 11月 2日
				EP	2223683	B1	2014年 6月 18日
				MY	151207	A	2014年 4月 30日
				US	2013078309	A1	2013年 3月 28日
				US	2010266706	A1	2010年 10月 21日
				WO	2009084216	A1	2009年 7月 9日
				CN	101909602	B	2012年 6月 13日
				KR	1503559	B1	2015年 3月 17日
				HK	1148206	A0	2011年 9月 2日
				ID	503212	A	2010年 9月 16日
CN	104434925	A	2015年 3月 25日	无			
CN	102028685	A	2011年 4月 27日	无			

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)