

[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 200780038593.9

[51] Int. Cl.

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/592 (2006.01)

A61K 31/593 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 9 月 9 日

[11] 公开号 CN 101528309A

[22] 申请日 2007.8.23

[21] 申请号 200780038593.9

[30] 优先权

[32] 2006.8.25 [33] US [31] 60/934,924

[86] 国际申请 PCT/US2007/018770 2007.8.23

[87] 国际公布 WO2008/024485 英 2008.2.28

[85] 进入国家阶段日期 2009.4.16

[71] 申请人 库伽尔生物科技公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 艾伦·H·奥尔巴克

阿里·S·贝尔德格伦

[74] 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司

代理人 武晶晶 郑霞

权利要求书 5 页 说明书 27 页

[54] 发明名称

包括给予维生素 D 化合物和另外的治疗剂的治疗癌症的方法

[57] 摘要

本文描述了治疗癌症的方法和组合物。更具体地，该治疗癌症的方法包括给予维生素 D 化合物，如西奥骨化醇，和至少一种另外的治疗剂，例如抗癌剂或类固醇。此外，还公开了包含维生素 D 化合物和至少一种另外的治疗剂例如抗癌剂或类固醇，例如皮质类固醇或更具体地是糖皮质激素的组合物。

1. 治疗哺乳动物前列腺癌或乳腺癌的方法，包括给予患有前列腺癌或乳腺癌的患者治疗有效量的维生素 D 化合物和治疗有效量的至少一种另外的治疗剂。

2. 权利要求 1 的方法，其中所述维生素 D 化合物包括西奥骨化醇。

3. 权利要求 1 的方法，其中所述维生素 D 化合物的治疗有效量包括约 0.001 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约 1000 $\mu\text{g}/\text{天}$ 。

4. 权利要求 1 的方法，其中所述另外的治疗剂包括抗肿瘤剂、烷基化剂、抗代谢物剂、抗菌剂、激素消融剂、雄激素消融剂、抗雄激素剂或类固醇。

5. 权利要求 1 的方法，其中所述维生素 D 化合物和另外的治疗剂以包含该维生素 D 化合物和该另外的治疗剂的单一组合物给予所述哺乳动物。

6. 权利要求 1 的方法，其中所述维生素 D 化合物和另外的治疗剂被分开地给予哺乳动物。

7. 权利要求 1 的方法，其中所述维生素 D 化合物是通过脉冲给药给予的。

8. 权利要求1的方法，其中该方法进一步包括给予抗高血钙剂。

9. 权利要求1的方法，其中所述维生素D化合物包括西奥骨化醇，和所述另外的治疗剂包括米托蒽醌、紫杉醇、多西紫杉醇、亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林、醋酸阿比特龙、比卡鲁胺、氟他胺、氢化可的松、泼尼松或地塞米松。

10. 权利要求9的方法，其中所述治疗有效量的西奥骨化醇包括约0.1 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约500 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，和所述治疗有效量的另外的治疗剂包括约0.1 mg/m^2 至约20 mg/m^2 的米托蒽醌。

11. 权利要求9的方法，其中所述治疗有效量的西奥骨化醇包括约0.1 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约500 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，和所述治疗有效量的另外的治疗剂包括约1 mg/m^2 至约175 mg/m^2 的紫杉醇。

12. 权利要求9的方法，其中所述治疗有效量的西奥骨化醇包括约0.1 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约500 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，和所述治疗有效量的另外的治疗剂包括约1 mg/m^2 至约100 mg/m^2 的多西紫杉醇。

13. 权利要求9的方法，其中所述治疗有效量的西奥骨化醇包括约0.1 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约500 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，和所述治疗有效量的另外的治疗剂包括经约3天至约12个月期间的约0.01 mg 至约200 mg 的亮丙瑞林。

14. 权利要求9的方法，其中所述治疗有效量的西奥骨化醇包括约0.1 µg/天至约500 µg/天，和所述治疗有效量的至少一种另外的治疗剂包括经约28天至约3个月期间的约0.01 mg至约20 mg的戈舍瑞林。

15. 权利要求9的方法，其中所述治疗有效量的西奥骨化醇包括约0.1 µg/天至约500 µg/天，所述治疗有效量的另外的治疗剂包括经约1个月期间的约0.01 mg至约20 mg的曲普瑞林。

16. 权利要求9的方法，其中所述治疗有效量的西奥骨化醇包括约0.1 µg/天至约500 µg/天，和所述治疗有效量的另外的治疗剂包括约0.4 mg/天至约10,000 mg/天的醋酸阿比特龙。

17. 权利要求9的方法，其中所述治疗有效量的西奥骨化醇包括约0.1 µg/天至约500 µg/天，和所述治疗有效量的另外的治疗剂包括约1 mg/天至约300 mg/天的比卡鲁胺。

18. 权利要求9的方法，其中所述治疗有效量的西奥骨化醇包括约0.1 µg/天至约500 µg/天，和所述治疗有效量的另外的治疗剂包括约1 mg/天至约2000 mg/天的氟他胺。

19. 权利要求9的方法，其中所述治疗有效量的西奥骨化醇包括约0.1 µg/天至约500 µg/天，和所述治疗有效量的另外的治疗剂包括约10 mg/天至约250 mg/天的氢化可的松或泼尼松。

20. 权利要求 9 的方法，其中所述治疗有效量的西奥骨化醇包括约 0.1 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约 500 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，和所述治疗有效量的至少一种另外的治疗剂包括约 0.5 mg/天至约 25 mg/天的地塞米松。

21. 治疗患有难治性前列腺癌或难治性乳腺癌且正在接受至少一种癌症疗法的方法，该方法除患者正在接受的至少一种疗法外，包括给予治疗有效量的维生素 D 化合物。

22. 权利要求 21 的方法，其中所述维生素 D 化合物包括西奥骨化醇。

23. 权利要求 21 的方法，其中所述治疗有效量的维生素 D 化合物包括约 0.001 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约 1000 $\mu\text{g}/\text{天}$ 。

24. 权利要求 21 的方法，其中所述癌症治疗包括给予米托蒽醌、紫杉醇、多西紫杉醇、亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林、醋酸阿比特龙、比卡鲁胺、氟他胺、氢化可的松、泼尼松或地塞米松。

25. 治疗哺乳动物癌症的药物组合物，包含治疗有效量的西奥骨化醇，和治疗有效量的类固醇，其中该组合物适于口服给药。

26. 权利要求 25 的组合物，其中该组合物包含约 0.1 μg 至约 500 μg 西奥骨化醇和约 0.25 mg 至约 3.5 mg 的类固醇。

27. 权利要求 25 的组合物，其中所述类固醇包括氢化可的松、泼尼松或地塞米松。

28. 权利要求 25 的组合物，其中该组合物是丸剂、片剂或胶囊形式。

包括给予维生素 D 化合物和另外的治疗剂的治疗癌症的方法

技术领域

本文涉及治疗癌症的方法和组合物。更具体的，该治疗癌症的方法包括联合给药维生素 D 化合物和至少一种另外的治疗剂，例如抗癌剂或类固醇。此外，还公开了组合物，其包含维生素 D 化合物和至少一种另外的治疗剂，例如抗癌剂或类固醇，例如皮质类固醇，或者更特别地是糖皮质激素。

背景技术

目前，癌症在美国是排在心脏病之后的导致死亡的第二因素。随着美国人口老龄化，人们广泛预期癌症的发生率会增加，如果持续目前的趋势，预期到 2010 年癌症将称为死亡的主要因素。就现在而言，据估计，在美国两名男性中就有一名在其一生中的某个时候会被诊断为患有癌症，在美国三名女性中就有一名在其一生中的某个时候会被诊断为患有癌症。特别关注的是被诊断为患有前列腺癌和乳腺癌的个体，因为前列腺癌和乳腺癌以及肺癌是最常见且致命类型的癌症。

前列腺癌是目前最常见的非皮肤癌，是排在肺癌之后的与癌症相关的男性死亡的第二致病因。被诊断为患有局限于器官内的前列腺癌的患者的主要疗程通常是前列腺切除术或放射疗法。这些疗法不仅是高度侵入性的且具有不合需要的副作用，而且这种局部疗法在前列腺癌转移后是不起效的。此外，接受局部疗法的大量个体将会遭受癌症复发。

另外，乳腺癌是白人女性和非洲裔美国女性中最常见的癌症。与治疗前列腺癌相似，被诊断患有乳腺癌的女性的的大多数选择的疗法是高度侵入性且有显著副作用的。这些疗法包括外科手术、放射和化学疗法。

患有癌症的个体的另一治疗选择包括单独给予维生素 D 或与化学疗法或放射疗法联合给予维生素 D。在一些体外和体内癌症模型中，维生素 D 被发现能抑制细胞生长和刺激细胞分化。

然而，使用维生素 D 作为治疗剂的主要限制是它易于导致高血钙。高血钙高于血中钙的正常水平，其会导致恶心、呕吐、错乱、嗜睡、疲劳、过度口渴、腹部疼痛、便秘和肌无力。实际上，维生素 D 的临床应用被它在抑制癌细胞增殖所需的血清浓度下会诱导高血钙的能力所阻碍。

尽管癌症治疗取得了进展，但是仍然存在对于更有效的治疗癌症例如但不限于前列腺癌和乳腺癌的方法的需求，其不导致由目前癌症疗法导致的副作用。另外，对目前的抗癌疗法不响应的那些患者需要有效的抗癌疗法选择。

发明概述

本文涉及治疗癌症的方法，包括联合给予患者，例如有此需要的患者，治疗有效量的维生素 D 化合物，例如西奥骨化醇，以及治疗有效量的至少一种另外的治疗剂，包括但不限于抗癌剂或类固醇。这种方法也能够为患有难治性癌症的个体提供有效的治疗，包括目前正在进行癌症治疗的个体。因此，在某些实施方案中，该方法涉及治疗患者的难治性癌症，其中向目前正在接受另一种癌症治疗例如给予另外的抗癌剂的患者治疗有效量的维生素 D 化合物，例如西奥骨化醇。优选地，维生素 D 化合物是非高

血钙维生素 D 化合物类似物，例如西奥骨化醇。维生素 D 化合物可以通过脉冲给药给予。

例如，在某些实施方案中，所述方法涉及通过给予约 0.1 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约 500 $\mu\text{g}/\text{天}$ 量的西奥骨化醇，例如约 100 $\mu\text{g}/\text{天}$ 的西奥骨化醇，和约 0.1 mg/m^2 至约 20 mg/m^2 量的米托蒽醌来治疗哺乳动物癌症。

在另一实施方案中，所述方法涉及通过给予约 0.1 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约 500 $\mu\text{g}/\text{天}$ 量的西奥骨化醇，例如约 100 $\mu\text{g}/\text{天}$ 的西奥骨化醇，和约 1 mg/m^2 至约 175 mg/m^2 量的紫杉醇来治疗哺乳动物癌症。

在另一实施方案中，所述方法涉及通过给予约 0.1 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约 500 $\mu\text{g}/\text{天}$ 量的西奥骨化醇，例如约 100 $\mu\text{g}/\text{天}$ 的西奥骨化醇，和约 1 mg/m^2 至约 100 mg/m^2 量的多西紫杉醇来治疗哺乳动物癌症。

治疗哺乳动物癌症的方法还包括给予约 0.1 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约 500 $\mu\text{g}/\text{天}$ 量的西奥骨化醇，例如约 100 $\mu\text{g}/\text{天}$ 的西奥骨化醇，和约 0.01 mg 至约 200 mg 量的亮丙瑞林，其中亮丙瑞林经约 3 天至约 12 个月的期间给予。

所述方法还包括给予约 0.1 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约 500 $\mu\text{g}/\text{天}$ 量的西奥骨化醇，例如约 100 $\mu\text{g}/\text{天}$ 的西奥骨化醇，和约 0.01 mg 至约 20 mg 量的戈舍瑞林，其中戈舍瑞林经约 28 天至约 3 个月的期间给予。

另外，治疗哺乳动物癌症的方法可以包括给予约 0.1 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约 500 $\mu\text{g}/\text{天}$ 量的西奥骨化醇，例如约 100 $\mu\text{g}/\text{天}$ 的西奥骨化醇，和约 0.01 mg 至约 20 mg 量的曲普瑞林，其中曲普瑞林经约 1 个月的期间给予。

在一些实施方案中，治疗哺乳动物癌症的方法可以包括给予约 0.1 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约 500 $\mu\text{g}/\text{天}$ 量的西奥骨化醇，例如约 100 $\mu\text{g}/\text{天}$ 的西奥骨化醇，和约 0.4 $\text{mg}/\text{天}$ 至约 10,000 $\text{mg}/\text{天}$ 量的醋酸阿比特龙。

在另外的实施方案中，治疗哺乳动物癌症的方法包括给予约 0.1 µg/天至约 500 µg/天量的西奥骨化醇，例如约 100 µg/天的西奥骨化醇，和约 1 mg/天至约 300 mg/天量的比卡鲁胺。

另外，治疗哺乳动物癌症的方法可以包括给予约 0.1 µg/天至约 500 µg/天量的西奥骨化醇，例如约 100 µg/天的西奥骨化醇，和约 1 mg/天至约 2000 mg/天量的氟他胺。

此外，治疗哺乳动物癌症的方法可以包括给予约 0.1 µg/天至约 500 µg/天量的西奥骨化醇，例如约 100 µg/天的西奥骨化醇，和约 0.01 mg/天至约 500 mg/天量的糖皮质激素，包括但不限于氢化可的松、泼尼松或地塞米松。

本文还涉及治疗癌症的组合物，其包含治疗有效量的维生素 D 化合物，例如西奥骨化醇，和治疗有效量的另外的抗癌剂，例如但不限于：米托蒽醌、紫杉醇、多西紫杉醇、亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林、醋酸阿比特龙、比卡鲁胺、氟他胺，或类固醇包括但不限于氢化可的松、泼尼松或地塞米松。

最后，包含维生素 D 化合物例如西奥骨化醇和糖皮质激素，任选含有载体、稀释剂或赋形剂的单个单位剂型是预期的。包含至少一种维生素 D 化合物和另外的抗癌剂或类固醇的试剂盒也被预期。例如，该试剂盒可以包括含有西奥骨化醇的小瓶和含有糖皮质激素的另一小瓶。

定义

除非另有指明，本文使用的词语“癌”指体内异常细胞的生长、分裂或增殖。能够用本文描述的方法和组合物治疗的癌症包括但不限于前列腺

癌、乳腺癌、肾上腺癌、血癌、淋巴瘤、骨髓瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、单克隆丙种球蛋白病、良性单克隆丙种球蛋白病、重链病、骨和结缔组织肉瘤、脑肿瘤、甲状腺癌、胰腺癌、脑垂体癌、眼癌、阴道癌、外阴癌、宫颈癌、子宫癌、卵巢癌、食道癌、胃癌、结肠癌、直肠癌、肝癌、胆囊癌、胆管癌、肺癌、睾丸癌、penal 癌、肝细胞癌、口腔癌、皮肤癌、肾癌、肾母细胞瘤和膀胱癌。

除非另有指明，本文使用的术语“治疗”包括根除、除去、改变、管理或控制肿瘤，或者原发的、局部的或转移的癌细胞或组织，以及最小化或延迟癌的扩散。

除非另有指明，本文使用的词语“患者”指动物，包括但不限于动物例如人、猴子、牛、马、羊、猪、鸡、火鸡、鹌鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、兔或豚鼠。在一实施方案中，患者是哺乳动物，在另一实施方案中，患者是人。在某些实施方案中，患者可以是成年男性或女性。在一些实施方案中，患者是年龄在约 30 岁至约 85 岁的男性。在其它实施方案中，患者是年龄在约 30 岁至约 85 岁的女性。在具体实施方案中，患者患有癌症或者是癌症易感者(例如通过基因或环境因素)。在进一步的实施方案中，患者有肿瘤或者是肿瘤易感者(例如通过基因或环境因素)。在其它实施方案中，患者可以是去势的或非去势的。

本文使用的术语“维生素 D 化合物”指维生素 D；维生素 D 的代谢物，例如 $1\alpha,25$ -二羟基维生素 D₃，以及维生素 D 的衍生物、类似物和可药用盐。

术语“非高血钙维生素 D 化合物”指与维生素 D 的活性形式相比，至少导致降低的高血钙发生率或降低的高血钙严重性的维生素 D 化合物。

术语“非高血钙维生素 D 类似物”指与维生素 D 的活性形式相比，至少导致降低的高血钙发生率或降低的高血钙严重性的维生素 D 类似物。

术语“维生素 D 化合物的脉冲给予”或“维生素 D 化合物的脉冲给药”指维生素 D 化合物的给药方案，该给药方案被非给药期打断，从而使得该给药方案允许维生素 D 化合物在避免高血钙发生率的同时具有治疗效果。非给药期可以是三天至一个月。例如，脉冲给药剂量方案可以包括单剂量给予维生素 D 化合物，然后三个星期不给予维生素 D 化合物。

本文使用的术语“抗癌剂”指直接或间接杀死癌细胞，或直接或间接抑制、阻止或减少癌细胞增殖的任何治疗剂。应当指出，尽管在本说明书和权利要求书中短语“抗癌剂”被撰写为单数名词，例如“抗癌剂”，但是短语“抗癌剂”不应被解释成限定为包含单一的抗癌剂。

本文使用的术语“ 17α -羟化酶/ $C_{17,20}$ -裂解酶抑制剂”指 17α -羟化酶/ $C_{17,20}$ -裂解酶(它是甾酮合成中的酶)的抑制剂，其类似物、衍生物、代谢物或可药用盐。除非另有指明，具体的 17α -羟化酶/ $C_{17,20}$ -裂解酶抑制剂还包括这种具体的 17α -羟化酶/ $C_{17,20}$ -裂解酶抑制剂的类似物、衍生物、代谢物或可药用盐。

除非另外指明，本文使用的短语“治疗有效量”当与维生素 D 化合物或治疗剂连用时指维生素 D 化合物或治疗剂用于治疗本文描述的疾病或病症例如癌症的有效量。

除非另有指明，本文使用的短语“难治性癌症”指不对抗癌治疗响应的癌症或者指对抗癌治疗响应不足的癌症。难治性癌症也包括复发性或再发性癌症。

除非另有指明，本文使用的短语“难治性患者”指患有难治性癌症的患者。

除非另有指明，本文使用的短语“再发性癌症”指曾在某一时间点对抗癌治疗响应，但是不再对这种治疗响应或者对这种治疗响应不足的癌症。

除非另有指明，本文使用的短语“复发性癌症”指患者早先被诊断患有癌症，经过了治疗或者之前已经被诊断为无癌症后，又复发的癌症。

除非另有指明，本文使用的短语“衍生物”指化学修饰的化合物，其中化学修饰发生于该化合物的一个或多个官能团。该衍生物可以保留或改进其衍生自的化合物的药理活性。

除非另有指明，本文使用的短语“类似物”指与另一化合物结构相近但在组成上有微小不同的化合物(如将一个原子替换为不同元素的原子或者存在特定的官能团)。

除非另有指明，本文使用的短语“可药用盐”指保留了所述化合物的生物效果的化学化合物的任意盐。可药用盐的例子包括但不限于：醋酸盐、硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、一氢磷酸盐、二氢磷酸盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、醋酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、延胡索酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、phylacetates、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐(tartarates)、烷烃磺酸盐(例如甲烷-磺酸盐或甲磺酸盐)、丙烷

磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐和扁桃酸盐。一些官方批准的盐列在 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publ. Co., Easton 中。

发明详述

本文描述的治疗癌症的方法包括给予哺乳动物，优选人，维生素 D 化合物，如西奥骨化醇，以及至少一种治疗剂，例如抗癌剂或类固醇，尤其是皮质类固醇或糖皮质激素。本文描述的组合物包含维生素 D 化合物和至少一种另外的治疗剂，例如抗癌剂或类固醇，尤其是糖皮质激素。其它抗癌疗法，例如给予另一种抗癌剂、放射疗法、化学疗法、光动力疗法、外科手术或其它免疫疗法，可以与该方法和组合物一起使用。

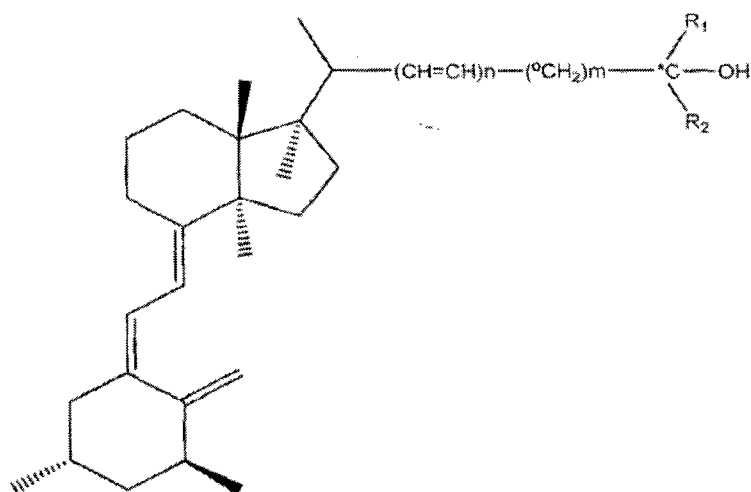
维生素 D 化合物

维生素 D 是脂溶性维生素，作为钙体内平衡的正向调节剂它是必需的。维生素 D 的活性形式是 $1\alpha,25$ -二羟基维生素 D₃，也称作骨化三醇。除了影响钙体内平衡以外，许多报道证明活性维生素 D 在癌症治疗中有用。

适于所述方法和组合物的维生素 D 化合物包括但不限于维生素 D、骨化三醇、17 侧链比胆固醇或麦角固醇侧链长的 1α -羟基衍生物(见美国专利 4,717,721); 环戊烷-维生素 D 类似物(见美国专利 4,851,401); 有炔基、烯基和烷基(alkanyl)侧链的维生素 D₃ 类似物(见美国专利 4,866,048 和 5,145,846); 三羟基钙化醇(见美国专利 5,120,722); 氟-维生素 D₃ 化合物(见美国专利 5,547,947); 甲基取代的维生素 D(见美国专利 5,446,035); 23-氧杂-衍生物(见美国专利 5,411,949); 19-去甲-维生素 D 化合物(见美国专

利 5,237,110); 和羟基化的 24-同-维生素 D 衍生物(见美国专利 4,857,518)。具体例子包括 ROCALTROL (罗氏实验室(Roche Laboratories)); CALCIJEX 注射用骨化三醇; 西奥骨化醇; 24a,26a,27a-三同-22,24-二烯-1 α ,25-(OH) $_2$ -D $_3$; 20-表-22-氧杂-24a,26a,27a-三同-1 α ,25-(OH) $_2$ -D $_3$ 、1,25-(OH) $_2$ -20-表-D $_3$; calcipotriol、1 α ,24s-(OH) $_2$ -22-烯-26,27-脱氢-D $_3$; 罗氏制药(Roche Pharmaceuticals)的药物, 包括 1,25-(OH) $_2$ -16-烯-D $_3$ 、1,25-(OH) $_2$ -16-烯-23-炔-D $_3$, 和 25-(OH) $_2$ -16-烯-23-炔-D $_3$; 中外制药(Chugai Pharmaceuticals)的 22-氧杂骨化三醇(22-氧杂-1 α ,25-(OH) $_2$ -D $_3$; 来自伊利诺伊大学(University of Illinois)的 1 α -(OH)-D $_5$; 和来自先灵公司医药化学研究所(the Institute of Medical Chemistry-Schering AG)的药物, 包括 ZK 161422(20-甲基-1,25-(OH) $_2$ -D $_3$)和 ZK 157202 (20-甲基-23-烯-1,25-(OH) $_2$ -D $_3$); 1 α -(OH)-D $_2$; 1 α -(OH)-D $_3$ 和 1 α -(OH)-D $_4$ 。

特别关注的是非高血钙维生素 D 化合物, 例如非高血钙维生素 D 类似物。非高血钙维生素 D 化合物的例子具有式(I)的结构:

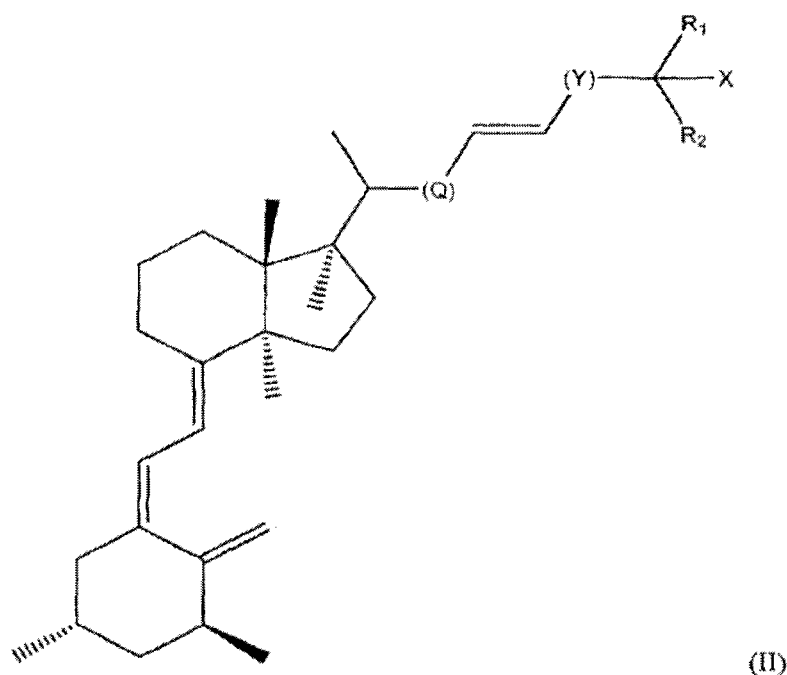


(I)

其中 n 是 2 或 3, m 是 0 或从 1 至 4 的整数; R 1 和 R 2 (它们可以是相同或不同的)代表氢或 C $_1$ -C $_8$ 烷基, 即从直链、支链或环状饱和或不饱和烃除

去氢原子后的残基，或者与带有羟基的碳(在式I中加星号)连接在一起， R^1 和 R^2 可以形成饱和的或不饱和的 C_3 - C_8 碳环；此外， R^1 和/或 R^2 和/或用“*”标示的m碳之一可以任选地被一个或多个氯或氟原子取代；最后，标示“ 0 ”的碳原子之一可以任选地被一个或两个 C_1 - C_2 烷基基团取代；式(I)化合物的衍生物，其中一个或多个羟基被转化成-O-酰基或-O-糖基或磷酸酯基团，这种掩蔽的基团在体内被水解；和它的其它前药。式(I)和式(I)化合物公开于 Binderup 等的美国专利 5,190,935，其在此被全文引入作为参考。

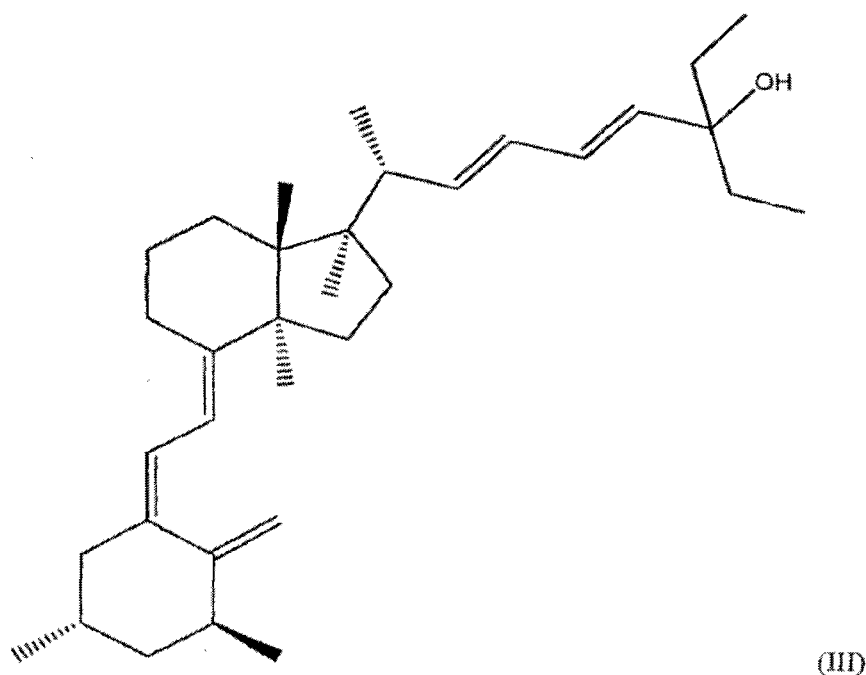
非高血钙维生素D化合物的另一个例子具有式(II)的结构：



其中X是氢或羟基； R^1 和 R^2 代表甲基或乙基(其中 R^1 和 R^2 可以是相同或不同的)；Q是亚甲基、亚乙基、三-或四-亚甲基且任选地被氧基团、-OR³取代，其中 R^3 是氢、甲基或乙基；Y是单键或 C_1 - C_2 亚烃基，其中亚烃基是从直链、支链或环状饱和或不饱和烃除去两个氢原子获得的双基，和 R^1 、 R^2 或Y是未取代的或被一个或多个氟原子或羟基基团取代。式(II)

和式(II)化合物公开于 Calverley 等的美国专利 6,310,226, 其在此被全文引入作为参考。

在优选的实施方案中, 维生素 D 化合物是非高血钙维生素 D 类似物、西奥骨化醇或 1(S),3(R)-二羟基-20(R)-(5'-乙基-5'-羟基庚-1'(E),3'(E)-二烯-1'-基)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),-10(19)-三烯, 其具有如下结构式:



西奥骨化醇显示出强效抗增殖活性、低钙活性和适于全身应用的生物半衰期。已经发现在体外和体内在调节细胞生长和分化方面西奥骨化醇比 1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 强效 50-200 倍, 然而, 在体内它的钙活性比 1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 弱大约 50%。

非高血钙维生素 D 化合物可以按照本领域技术人员已知的任何方法制备。合成非高血钙维生素 D 类似物的方法的例子描述于 Hansen 等, Current Pharmaceutical Design, 6, 803-828, 2000, 在此全文引入作为参考。合成西奥骨化醇的另外的方法描述于 Sabroe 等, Org. Proc. Res.

Dev., 8(1), 133-135, 2004 和 Posner 等, Bioorg. Med. Chem., 9(9), 2365-71, 2001, 在此全文引入作为参考。

给予患有癌症的哺乳动物的维生素 D 化合物的治疗有效量是足以治疗癌症的量, 无论维生素 D 化合物是单独给药或是与另外的抗癌疗法例如另外的抗癌剂一起使用。

另外的治疗剂

能够与维生素 D 化合物一起使用的作为抗癌剂的合适的化合物包括但不限于: 激素消融剂、抗雄激素剂、分化剂、抗肿瘤剂、激酶抑制剂、抗代谢物剂、烷基化剂、抗菌剂、免疫药剂、干扰素型药剂、嵌入剂、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、有丝分裂抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、基因治疗、甾酮合成抑制剂和抗雄激素。给予患有癌症的哺乳动物的另一种抗癌剂的量是足以治疗癌症的量, 无论是单独给药还是与维生素 D 化合物一起给药。下文有一些上述类别的抗癌剂的例子。这些例子并不包括全部, 只是出于举例说明的目的, 而不是为了限制。下文的许多例子可以被列在多个类别的抗癌剂中, 不以任何方式限定于它们被列入的种类。

合适的激素消融剂包括但不限于雄激素消融剂和雌激素消融剂。在优选的实施方案中, 维生素 D 化合物与激素消融剂一起给药, 例如德舍瑞林、亮丙瑞林、戈舍瑞林、17 α -羟化酶/C_{17,20}-裂解酶抑制剂例如醋酸阿比特龙(即 3 β -乙酰氧基-17-(3-吡啶基)雄甾-5,16-二烯)(例如见 Barrie 等的美国专利 5,604,213)或曲普瑞林。尽管在本说明书和权利要求书中短语“激素消融剂”被写成单数, 例如“激素消融剂”, 但是短语“激素消融剂”不该被解释

为限于包括单一的激素消融剂。给予患有癌症的哺乳动物的激素消融剂的量是足以治疗癌症的量，无论是单独给药还是与维生素 D 化合物一起给药。

合适的抗雄激素剂包括但不限于比卡鲁胺、氟他胺和尼鲁米特。给予患有癌症的哺乳动物的抗雄激素剂的量是足以治疗癌症的量，无论是单独给药还是与维生素 D 化合物一起给药。

在另一实施方案中，维生素 D 化合物可以与分化剂一起给药。合适的分化剂包括但不限于多胺抑制剂；另外的维生素 D 化合物；维生素 A 的代谢物，例如 ATRA、视黄酸、视黄醇；短链脂肪酸；丁酸苯酯；和非类固醇抗炎剂。给予患有癌症的哺乳动物的分化剂的量是足以治疗癌症的量，无论是单独给药还是与维生素 D 化合物一起给药。

在另一个优选的实施方案中，维生素 D 化合物可以与抗肿瘤剂一起给药，包括但不限于微管蛋白相互作用剂、拓扑异构酶抑制剂和药剂、阿维 A、鸡骨常山碱、氨茶非特、amphethinile、安吡啶、ankinomycin、抗肿瘤药、aphidicolin glycinate、天冬酰胺酶、baccharin、batracylin、benfluron、benzotript、bromofosfamide、卡醋胺、盐酸 carmethizole、chlorsulfaquinoxalone、克兰氟脲、claviridenone、crisnatol、curaderm、阿糖胞苷、cytocyten、达卡巴嗪、datelliptinium、二血卟啉醚、dihydrolenperone、地那林、偏端霉素、多西紫杉醇、elliprabin、依利醋铵、埃坡霉素、麦角胺、依托泊苷、依曲替酯、芬维 A 胺、硝酸镓、12-苯甲酰瑞香素、十六烷磷酸胆碱、高三尖杉酯碱、羟基脲、伊莫福新、异谷酰胺、异维甲酸、白细胞调节素、氯尼达明、merbarone、merocyanine 衍生物、methylanilinoacridine、茗茶酚、米托萘胺、米托喹酮、米托蒽

醌、莫哌达醇、莫维 A 胺、N-(retinoyl)氨基酸、N-酰化-脱氢丙胺酸、那法扎琼、诺考达唑衍生物、ocreotide、oquizanocine、紫杉醇、水鬼蕉碱、帕折普汀、吡罗蒽醌、polyhaematoporphyrin、polypreic acid、吗丙嗪、甲基苄肼、丙谷胺、雷佐生、retelliptine、spatol、spirocyclopropane 衍生物、锗螺胺、strypoldinone、过氧化物歧化酶、替尼泊甙、thaliblastine、三烯生育醇、拓扑昔康、ukrain、硫酸长春碱、长春新碱、长春地辛、vinestramide、长春瑞滨、长春曲醇、长春利定和南非醉茄。给予患有癌症的哺乳动物的抗肿瘤剂的量是足以治疗癌症的量，无论是单独给药还是与维生素 D 化合物一起给药。

维生素 D 化合物也可以与激酶抑制剂包括 p38 抑制剂和 CDK 抑制剂，TNF 抑制剂，metallomatrix 蛋白酶抑制剂(MMP)，COX-2 抑制剂包括塞来昔布、罗非昔布、帕瑞昔布、伐地昔布和依他昔布，SOD 模拟物或 $\alpha_v\beta_3$ 抑制剂一起使用。给予患有癌症的哺乳动物的激酶抑制剂的量是足以治疗癌症的量，无论是单独给药还是与维生素 D 化合物一起给药。

在另一实施方案中，维生素 D 化合物可以与抗代谢物剂一起给药。合适的抗代谢物剂可以选自但不限于：5-FU-纤维蛋白原、acanthifolic acid、氨基噻二唑、布喹那钠、卡莫氟、环戊基胞嘧啶、阿糖胞苷磷酸硬脂酸酯、阿糖胞苷钨合物、地扎胍宁、双脱氧胞苷、双脱氧鸟苷、didox、去氧氟尿苷、法扎拉滨、floxuridine、氟达拉滨磷酸酯、5-氟尿嘧啶、N-(2'-呋喃烷基)-5-氟尿嘧啶、异丙基 pyrrolizine、methobenzaprim、甲氨蝶呤、去甲精咪、喷司他丁、吡曲克辛、普卡霉素、硫鸟嘌呤、噻唑呋林、三甲曲沙、酪氨酸激酶抑制剂和 uricytin。给予患有癌症的哺乳动物的抗代谢物剂

的量是足以治疗癌症的量，无论是单独给药还是与维生素 D 化合物一起给药。

在另一实施方案中，维生素 D 化合物可以与烷基化剂一起给予。合适的烷基化剂可以选自但不限于：aldo-磷酸胺类似物、六甲嘧胺、阿那昔酮、bestrabucil、布度钛、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、环磷酰胺、cyplatate、二苯基螺莫司汀、二铂细胞增殖抑制剂、依莫司汀、雌莫司汀磷酸钠、福莫司汀、hepsul-fam、异环磷酰胺、异丙铂、环己亚硝脲、马磷酰胺、二溴卫矛醇、奥沙利铂、泼尼莫司汀、雷莫司汀、司莫司汀、螺莫司汀、牛磺莫司汀、替莫唑胺、替罗昔隆、tetraplatin 和三甲密醇。给予患有癌症的哺乳动物的烷基化剂的量是足以治疗癌症的量，无论是单独给药还是与维生素 D 化合物一起给药。

在另一个优选的实施方案中，维生素 D 化合物可以与抗菌剂一起给予。合适的抗菌剂可以选自但不限于：阿柔比星、放线菌素 D、actinoplanone、阿霉素、aeropylsinin 衍生物、氨柔比星、蒽环霉素、次偶氮基-霉素-A、bisucaberin、硫酸博来霉素、苔藓抑素-1、calichemycin、chromoximycin、更生霉素、柔红霉素、ditrisarubicin B、地塞米松、多柔比星、多柔比星-纤维蛋白原、elsamicin-A、表柔比星、erbstatin、依索比星、esperamicin-A1、esperamicin-A1b、福司曲星、glidobactin、gregatin-A、grincamycin、除莠霉素、皮质类固醇例如氢化可的松、伊达比星、illudins、kazusamycin、kesarirhodins、美诺立尔、丝裂霉素、neoenactin、oxalysine、oxaunomycin、培洛霉素、pilatin、吡柔比星、porothramycin、泼尼松、泼尼松龙、pyrindanycin A、雷帕霉素、利索新、罗多比星、sibanomicin、思文霉素、sorangicin-A、司帕霉素、他利霉素、

terpentecin、thrazine、tricozarin A 和佐柔比星。给予患有癌症的哺乳动物的抗菌剂的量是足以治疗癌症的量，无论是单独给药还是与维生素 D 化合物一起给药。

可选地，维生素 D 化合物也可以与其它抗癌剂一起使用，包括但不限于：acemannan、阿柔比星、阿地白介素、阿仑单抗、alitretinoin、六甲蜜胺、氨磷汀、安吡啶、阿那格雷、阿那曲唑、ancestim、bexarotene、溴尿苷、卡培他滨、西莫白介素、西曲瑞克、克拉屈滨、克霉唑、daclizumab、右雷佐生、地拉齐鲁、二十二烷醇、去氧氟尿苷、溴隐亭、卡莫司汀、阿糖胞苷、双氯芬酸、依地福新、依决洛单抗、依氟鸟氨酸、乙嘧替氟、依西美坦、exisulind、法倔唑、非格司亭、非那雄胺、磷酸氟达拉滨、福美斯坦、福莫司汀、硝酸镓、吉西他滨、glycopine、庚铂、伊班膦酸、咪喹莫特、碘苷、伊立替康、伊索拉定、兰瑞肽、来氟米特、来格司亭、硫酸香菇多糖、来曲唑、利阿唑、洛铂、氟尼达明、马索罗酚、美拉肿醇、甲氧氟普胺、米非司酮、米替福新、米立司亭、米托胍脲、二溴卫矛醇、莫拉司亭、那法瑞林、那托司亭、奈达铂、尼鲁米特、诺斯卡品、oprelvekin、奥沙特隆、奥沙利铂、帕米磷酸、培门冬酶、木聚硫钠、喷司他丁、溶链菌制剂、吡柔比星、吡吩姆钠、雷洛昔芬、雷替曲塞、拉布立酶、利妥昔单抗、罗莫肽、沙格司亭、西佐喃、索布佐生、索纳明、苏拉明、tasonermin、他扎罗汀、替加氟、替莫泊芬、替莫唑胺、替尼泊甙、tetrachlorodecaoxide、沙利度胺、胸腺法新、促甲状腺素 α 、拓扑昔康、托瑞米芬、妥珠单抗、曲奥舒凡、维甲酸、曲洛司坦、三甲曲沙、乌苯美司、戊柔比星、维替泊芬、长春瑞滨。给予患有癌症的哺乳动

物的抗癌剂的量是足以治疗癌症的量，无论是单独给药还是与维生素 D 化合物一起给药。

在另一个实施方案中，维生素 D 化合物可以与抗高血钙剂和另外的抗癌剂一起给予。合适的抗高血钙剂包括但不限于：双磷酸盐类，例如帕米膦酸钠、依替膦酸钠、阿仑膦酸钠、替鲁膦酸钠、利塞膦酸钠、唑来膦酸、氯膦酸二钠和双磷酸盐 EB 1053。合适的抗癌剂包括但不限于上面讨论的那些抗癌剂。给予患有癌症的哺乳动物的抗高血钙剂和抗癌剂的量是分别足以治疗维生素 D 导致的高血钙和足以治疗癌症的量，无论是单独给药还是与维生素 D 化合物一起给药。

维生素 D 化合物也可以与类固醇例如皮质类固醇或糖皮质激素一起给予。维生素 D 化合物和类固醇可以在相同的组合物中或不同的组合物中被给予。合适的类固醇的非限制性的例子包括氢化可的松、泼尼松或地塞米松。给予患有癌症的哺乳动物的类固醇的量是足以治疗癌症的量，无论是单独给药还是与维生素 D 化合物一起给药。

在一个实施方案中，本文提供包含西奥骨化醇和类固醇，具体地是皮质类固醇，或更具体地是糖皮质激素两者的方法和组合物。公开范围内的类固醇包括但不限于：(1)氢化可的松(Cortisol; cyprionate (例如 CORTEF)，口服；磷酸钠注射液(HYDROCORTONE PHOSPHATE)；琥珀酸钠(例如 A-HYDROCORT, Solu-CORTEF)；醋酸可的松口服或注射形式等)，(2)地塞米松(例如，Decadron，口服；Decadron-LA 注射液，等)，(3)泼尼松龙(例如，Delta-CORTEF，醋酸泼尼松龙(ECONOPRED)，泼尼松龙磷酸钠(HYDELTRASOL)，叔丁醋酸泼尼松龙(HYDELTRA-TBA，等))，或(4)泼尼松(例如,DELTASONE,等)和它们的组合。例如见

GOODMAN & GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, 第 10 版, 2001。

在特定实施方案中, 在单一组合物中包含约 0.1 μg 至约 500 μg 量的西奥骨化醇和约 0.5 mg 至约 3.0 mg 量的类固醇例如糖皮质激素, 任选地包含赋形剂、载体、稀释剂等单一单位固体口服剂型是预期的。例如, 该单一单位剂型可以包含约 0.1 μg 至约 500 μg 的西奥骨化醇和约 1.0 mg、1.25 mg、1.5 mg 或 2.0 mg 的类固醇, 例如但不限于皮质类固醇或糖皮质激素。

维生素 D 化合物和另外的治疗剂的给药

维生素 D 化合物和另外的治疗剂例如抗癌剂或类固醇可以利用本领域技术人员已知的任何方法给药。在某些实施方案中, 在给药前, 维生素 D 化合物和另外的治疗剂可以是在分开的组合物中。可选地, 维生素 D 化合物和另外的治疗剂可以组合在单一组合物中用于给药。

维生素 D 化合物和另外的治疗剂可以顺序或同时给药。如果顺序给药, 给药的次序是灵活可变的。例如, 维生素 D 化合物可以在另外的治疗剂给药之前给药。可选地, 另外的治疗剂的给药可以在维生素 D 化合物的给药之前进行。

在某些实施方案中, 维生素 D 化合物通过脉冲给药或定量给药。脉冲给药维生素 D 化合物的例子公开在 Henner 等的美国专利 6,521,608 中。在某些实施方案中, 脉冲给药的给药方案可以包括先单剂量给予维生素 D 化合物, 然后一个星期不给予维生素 D 化合物。在其它实施方案中, 脉冲给药的给药方案可以包括先单剂量给予维生素 D 化合物, 然后三个星期不给

予维生素 D 化合物。在其它实施方案中，脉冲给药的给药方案可以包括先单剂量给予维生素 D 化合物，然后一个月不给予维生素 D 化合物。

无论它们是以分开的组合物还是同一组合物给药，每个组合物都优选是适于药用给予的。此外，维生素 D 化合物和另外的治疗剂如果是分开给予的，则可以通过相同的或不同的给药方式给予。给药方式的例子包括肠胃外(例如，皮下、肌肉、眼眶内、囊内、脊柱内、胸骨内、静脉内、皮内、腹膜内、intraportal、动脉内、鞘内、跨粘膜、关节内和胸膜内)，经皮(例如局部)，硬膜外和粘膜(例如鼻内)注射或输注，以及口服，吸入，肺和直肠给药。在某些实施方案中，两者都是口服。

例如，维生素 D 化合物可以经皮给药，另外的治疗剂可以肠胃外给药。可选地，维生素 D 化合物可以口服给药，例如为片剂、囊片或胶囊，而另外的治疗剂可以静脉内给药。这种静脉内给药的治疗剂包括但不限于多西紫杉醇注射液，例如 Taxotere[®]；紫杉醇注射液，例如 Paclitaxel[®]，和米托蒽醌注射液，例如 Novantrone[®]。另外的治疗剂也可以是贮剂或埋剂形式，例如亮丙瑞林贮剂和埋剂，例如 Viadur[®]和 Lupron Depot[®]；曲普瑞林贮剂，例如 Trelstar[®]；戈舍瑞林埋剂，例如 Zoladex[®]。

维生素 D 化合物的合适的日剂量取决于多种因素，包括被治疗的状况的严重性、特定的抑制剂、给药途径，和个体患者的年龄、体重和响应。维生素 D 化合物的合适的日剂量通常可以是约 0.000001 $\mu\text{g/kg/天}$ 至约 125 $\mu\text{g/kg/天}$ ，或约 0.00001 $\mu\text{g/kg/天}$ 至约 40 $\mu\text{g/kg/天}$ ，或约 0.0001 $\mu\text{g/kg/天}$ 至约 20 $\mu\text{g/kg/天}$ ，或约 0.001 $\mu\text{g/kg/天}$ 至约 15 $\mu\text{g/kg/天}$ ，作为单次或多次剂量。

在一些实施方案中，维生素 D 化合物可以按约 0.0001 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约 2,500 $\mu\text{g}/\text{天}$ 的量给予。在某些实施方案中，维生素 D 化合物可以按约 0.001 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约 1,000 $\mu\text{g}/\text{天}$ 的量，约 0.01 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约 750 $\mu\text{g}/\text{天}$ 的量，约 0.1 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约 500 $\mu\text{g}/\text{天}$ 的量给予，作为单次或多次剂量。在某些实施方案中，西奥骨化醇按约 50 $\mu\text{g}/\text{天}$ 或约 100 $\mu\text{g}/\text{天}$ 的单次或多次剂量给药。

在某些实施方案中，维生素 D 化合物，例如西奥骨化醇与另外的抗癌剂例如米托蒽醌、紫杉醇或多西紫杉醇一起给药。例如，治疗哺乳动物癌症的方法包括给予一定量的西奥骨化醇和一定量的米托蒽醌。例如，西奥骨化醇可以按约 0.1 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约 500 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，例如约 100 $\mu\text{g}/\text{天}$ 的量给药，米托蒽醌可以按约 0.1 mg/m^2 至约 20 mg/m^2 的量给药。优选地，米托蒽醌每 21 天经约 10 至约 20 分钟的期间给予一次。

治疗哺乳动物癌症的方法还包括给予一定量的西奥骨化醇和一定量的紫杉醇。在一个实施方案中，西奥骨化醇可以按约 0.1 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约 500 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，例如约 100 $\mu\text{g}/\text{天}$ 的量给药，紫杉醇可以按约 1 mg/m^2 至约 175 mg/m^2 的量给药。优选地，紫杉醇每三个月经约 2 至约 5 小时的期间给予一次。

另外，治疗哺乳动物癌症的方法包括给予一定量的西奥骨化醇和一定量的多西紫杉醇。例如，西奥骨化醇可以按约 0.1 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约 500 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，例如约 100 $\mu\text{g}/\text{天}$ 的量给药，多西紫杉醇可以按约 1 mg/m^2 至约 100 mg/m^2 的量给药。优选地，多西紫杉醇每三个星期经约 1 至约 2 小时的期间给予一次。

在某些实施方案中，维生素 D 化合物，例如西奥骨化醇，与抗癌剂一起给药，该抗癌剂包括激素消融剂，包括但不限于亮丙瑞林、戈舍瑞林或曲普瑞林。例如，一种治疗哺乳动物癌症的方法也包括给予一定量的西奥

骨化醇和一定量的亮丙瑞林。西奥骨化醇的量可以是约 0.1 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约 500 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，例如约 100 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，亮丙瑞林的量可以是经约 3 天至约 12 个月期间约 0.01 mg 至约 200 mg。优选地，亮丙瑞林以经约 3 天至约 12 个月期间约 3.6 mg 亮丙瑞林的量给予。

另外，治疗哺乳动物癌症的方法包括给予一定量的西奥骨化醇和一定量的戈舍瑞林。例如，西奥骨化醇的量可以是约 0.1 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约 500 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，例如约 100 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，戈舍瑞林的量可以是经约 28 天至约 3 个月期间约 0.01 mg 至约 20 mg。优选的，戈舍瑞林以经约 28 天至约 3 个月期间约 3.6 mg 至约 10.8 mg 的量给予。

在某些实施方案中，治疗哺乳动物癌症的方法包括给予一定量的西奥骨化醇和一定量的曲普瑞林。例如，西奥骨化醇的量可以是约 0.1 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约 500 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，例如约 100 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，曲普瑞林的量可以是经约 1 个月期间约 0.01 mg 至约 20 mg。优选地，曲普瑞林以经 1 个月期间约 3.75 mg 的量给药。

在一个实施方案中，治疗哺乳动物癌症的方法包括给予一定量的西奥骨化醇和一定量的醋酸阿比特龙。例如，该方法包括给予约 0.1 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约 500 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，例如约 100 $\mu\text{g}/\text{天}$ 量的西奥骨化醇，和约 0.4 mg/天至约 10,000 mg/天量的醋酸阿比特龙。

在另一实施方案中，治疗哺乳动物癌症的方法包括给予一定量的西奥骨化醇和一定量的比卡鲁胺。例如，该方法包括给予约 0.1 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约 500 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，例如约 100 $\mu\text{g}/\text{天}$ 量的西奥骨化醇和约 1 mg/天至约 300 mg/天量的比卡鲁胺。

在另一实施方案中，治疗哺乳动物癌症的方法包括给予一定量的西奥骨化醇和一定量的氟他胺。例如，该方法包括给予约 0.1 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约 500 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，例如约 100 $\mu\text{g}/\text{天}$ 量的西奥骨化醇和约 1 $\text{mg}/\text{天}$ 至约 2000 $\text{mg}/\text{天}$ 量的氟他胺。

此外，治疗哺乳动物癌症的方法可以包括给予一定量的维生素 D 化合物和一定量的糖皮质激素包括但不限于氢化可的松、泼尼松或地塞米松。例如，该方法可以包括给予约 0.1 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约 500 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，例如约 100 $\mu\text{g}/\text{天}$ 量的西奥骨化醇，和约 0.01 $\text{mg}/\text{天}$ 至约 500 $\text{mg}/\text{天}$ 量的氢化可的松。在其它例子中，该方法可以包括给予约 0.1 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约 500 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，例如约 100 $\mu\text{g}/\text{天}$ 量的西奥骨化醇和约 10 $\text{mg}/\text{天}$ 至约 250 $\text{mg}/\text{天}$ 量的氢化可的松。

治疗癌症的方法还可以包括给予一定量的维生素 D 化合物和一定量的糖皮质激素例如泼尼松。例如，该方法可以包括给予约 0.1 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约 500 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，例如约 100 $\mu\text{g}/\text{天}$ 量的西奥骨化醇和约 0.01 $\text{mg}/\text{天}$ 至约 500 $\text{mg}/\text{天}$ 量的泼尼松。该方法也包括给予约 0.1 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约 500 $\mu\text{g}/\text{天}$ 量的西奥骨化醇和约 10 $\text{mg}/\text{天}$ 至约 250 $\text{mg}/\text{天}$ 量的泼尼松。

此外，治疗癌症的方法也包括给予一定量的维生素 D 化合物和一定量的糖皮质激素例如地塞米松。例如，该方法可以包括给予约 0.1 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约 500 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，例如约 100 $\mu\text{g}/\text{天}$ 量的西奥骨化醇，和约 0.01 $\text{mg}/\text{天}$ 至约 500 $\text{mg}/\text{天}$ 量的地塞米松。该方法也可以包括给予约 0.1 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约 500 $\mu\text{g}/\text{天}$ 量的西奥骨化醇和约 0.5 $\text{mg}/\text{天}$ 至约 25 $\text{mg}/\text{天}$ 量的地塞米松。

在另一个实施方案中，治疗哺乳动物癌症的方法包括联合化学疗法脉冲给予一定量的西奥骨化醇。

包含维生素 D 化合物和另外的治疗剂的组合物

在某些实施方案中，所述组合物包含维生素 D 化合物，优选西奥骨化醇和任意上面引述的治疗剂的组合。无论维生素 D 化合物和另外的治疗剂是以分开的组合物还是单一组合物给药，该组合物可以是各种形式。例如，该组合物可以是溶液、混悬液、乳液、片剂、丸剂、胶囊、粉剂或持续释放制剂形式，这取决于所需的给药途径。

对于局部或经皮给药，组合物可以被配制成溶液、凝胶、软膏、乳膏、混悬液或油膏剂。

对于口服给药，组合物可以被制成片剂、丸剂、糖锭剂、锭剂、胶囊、液体制剂、凝胶、糖浆、浆体制剂、混悬液等，由被治疗的患者口服摄入。

组合物也可以被配制成直肠或阴道组合物，例如栓剂或保留灌肠剂，其包含常规栓剂基质例如可可豆脂或其它甘油酯。

除了所述的制剂外，所述组合物还可以被配制成贮剂。这种长时间起效的制剂可以通过植入(例如皮下或肌肉内)或者通过肌肉内注射给药。因此，例如，所述治疗剂可以与合适的聚合或疏水材料(例如在可接受的油中的乳剂)，或者离子交换树脂一起配制，或配制成微溶衍生物，例如微溶盐。

另外，所述组合物可以利用持续释放系统递送，例如包含该组合物的固体聚合物的半渗透基质。本领域技术人员公知并且已经建立起各种形式的持续释放材料。取决于它们的化学性质，持续释放胶囊可以释放该组合物若干小时、天、星期、月的时间。例如，持续释放胶囊可以释放该组合

物 100 天或更长的时间。取决于组合物的化学性质和生物稳定性，可以使用另外的稳定策略。

所述组合物可以进一步包含可药用载体。术语“载体”指与所述治疗剂一起给药的稀释剂、佐剂(例如 Freund's 佐剂(完全和不完全的))、赋形剂或运载体。

对于肠胃外给药，所述组合物可以包含一种或多种下述载体：无菌稀释剂例如注射用水、生理盐水溶液、不挥发油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂；抗菌剂，例如苯甲醇或尼泊金甲酯；抗氧化剂，例如抗坏血酸或重亚硫酸钠；螯合剂，例如乙二胺四乙酸；缓冲剂，例如醋酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐和张力调节剂，例如氯化钠或葡萄糖。该肠胃外制剂可以包封在玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量药瓶中。

对于口服固体制剂，合适的载体包括填充剂例如糖，例如乳糖、蔗糖、甘露醇和山梨醇；纤维素制剂，例如玉米(maize)淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧基丙甲基-纤维素、羧甲基纤维素钠、脂肪和油；粒化剂；和粘合剂例如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶；崩解剂，例如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、或褐藻酸或其盐例如褐藻酸钠、Primogel 或玉米(corn)淀粉；润滑剂，例如硬脂酸镁或 Sterotes；助流剂，例如胶体二氧化硅；甜味剂，例如蔗糖或糖精；或调味剂，例如薄荷、甲基水杨酸盐或橘子调味料。如果需要，固体剂型可以利用标准技术包糖衣或包肠衣的。其它合适的口服制剂包括包含脂质的制剂，例如但不限于中链甘油三酯和长链甘油三酯。已经显示脂质制剂对于溶解过程具有积极作用，该溶解过程使西奥骨化醇与包含丙二醇的制剂相比有高出两倍的生物利用度。制备合适的脂质制剂的例子公开在 Journal

of Pharmaceutical Sciences, 94, 1830-1838, 2005 中, 在此引入作为参考。

对于静脉内给药, 合适的载体包括生理盐水、抑菌水、磷酸缓冲盐水(PBS)。在所有情况下, 所述组合物必需是无菌的, 应该具有用注射器可以容易地注射的流动性。它在制造和储存的条件下必须是稳定的, 且必须防止微生物例如细菌和真菌的污染作用。载体可以是包含例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等), 以及其合适的混合物的溶剂或分散介质。合适的流动性可以例如通过使用包衣, 例如卵磷脂, 通过在分散情况下维持需要的颗粒粒径并通过使用表面活性剂来维持。微生物作用的预防可以通过各种抗菌剂和抗真菌剂, 例如苯甲酸酯类、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等来获得。在多种情况下, 优选在组合物中包含等渗剂, 例如糖; 多元醇, 例如甘露醇、山梨醇; 氯化钠。注射用组合物的延长吸收可以通过在组合物中包含延迟吸收的药剂, 例如单硬脂酸铝和明胶来获得。

对于静脉内给药, 该组合物还可以被配制成溶液, 优选生理相容的缓冲液, 例如 Hanks' 溶液、林格溶液或生理盐水缓冲液中的溶液。该溶液可以包含配制用试剂例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。在优选的实施方案中, 该组合物被配制成无菌溶液。

对于跨粘膜给药, 适于透过屏障的渗透剂可以被用于所述制剂中。用于跨粘膜给药的这种渗透剂是本领域公知的, 包括例如洗涤剂、胆汁盐类和夫西地酸衍生物。跨粘膜给药可以通过使用鼻喷雾或栓剂来完成。

对于吸入给药, 所述组合物可以被配制成使用合适的推进剂而从加压的包装或喷雾器中喷出的喷雾剂, 该推进剂例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲

烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合适的气体。在加压的喷雾剂的情况下，剂量单位可以通过提供递送计量量的阀门来确定。在吸入器或吹入器中使用的明胶胶囊和套筒可以被配制成包含组合物和合适的粉末基质例如乳糖或淀粉的粉末混合物。

该药物组合物可以通过常规混合、溶解、制粒、包糖衣、磨细、乳化和、装入胶囊、包埋或冻干工艺来制备。

包含维生素 D 化合物和另外的治疗剂的一个例子是包含西奥骨化醇和类固醇的口服组合物或适于口服给药的组合物。例如，该口服组合物可以是固体剂型，例如丸剂、片剂或胶囊。该口服组合物可以包含约 0.0001 μg 、0.001 μg 、0.01 μg 、0.05 μg 、0.1 μg 、0.25 μg 、0.5 μg 、0.75 μg 、1.0 μg 、2.5 μg 、5.0 μg 、7.5 μg 、10 μg 、25 μg 、50 μg 、75 μg 、100 μg 、150 μg 、200 μg 、250 μg 、300 μg 、350 μg 、400 μg 、450 μg 、500 μg 、550 μg 、600 μg 、650 μg 、700 μg 、750 μg 、800 μg 、850 μg 、900 μg 、950 μg 或 1000 μg 的西奥骨化醇。该口服组合物可以包含约 0.25 mg、0.5 mg、0.75 mg、1.0 mg、1.25 mg、1.5 mg、1.75 mg、2.0 mg、2.25 mg、2.5 mg、2.75 mg、3.0 mg、3.25 mg、3.5 mg、3.75 mg、4.0 mg、4.25 mg、4.5 mg、4.75 mg、5.0 mg、7.5 mg、10 mg、20 mg、30 mg、40 mg 或 50 mg 类固醇。

在一个实施方案中，该口服组合物可以包含约 0.1 μg 至约 500 μg 的西奥骨化醇和约 0.25 mg 至约 3.5 mg 量的类固醇，例如氢化可的松、泼尼松或地塞米松。在其它实例中，该组合物可以包含约 0.1 μg 至约 500 μg 的西奥骨化醇和约 1.0 mg 至约 2.5 mg 量的类固醇，例如氢化可的松、泼尼松或地塞米松。

本文的说明是出于说明的目的，而非出于限制目的。本文描述的方法和组合物可以包含任何本文描述的特征，无论是单独的还是与任何本文描述的其它特征的组合。说明书中的实施方案可以改变和改进。此外，本领域技术人员能够进行显而易见的变化、改变或改进。出于与公开相关的所有目的，上面引用的所有参考文献也都整体引入本文。