

發明摘要

※ 申請案號：104134974

※ 申請日：104.10.23

※IPC 分類：A61K 45/06 (2006.01)

【發明名稱】

A61p 35/00 (2006.01)

心血管疾病藥物臨床新應用/

The new indication of the cardiovascular drugs

【中文】

本發明提供多種心血管疾病藥物的新臨床之應用。該多種心血管疾病藥物皆是經過衛生署通過核准上市的心血管疾病藥物。本發明提供多種心血管疾病藥物有效的抑制不同類型的癌細胞。

【英文】

The present invention provides new indication of several cardiovascular drugs. Theses cardiovascular drugs were approved by FDA for several years ago. This invention prove these cardiovascular drugs can effective inhibit cancer cells.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 一 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

【發明名稱】

心血管疾病藥物臨床新應用 /

The New Indication of the Cardiovascular Drugs

【技術領域】

【0001】 本發明係為多種心血管疾病藥物的新適應症之應用，尤其該多種藥物為通過臨床實驗且具有抑制多種癌症之用途。

【先前技術】

【0002】 癌症長期高居全球死因之首，且罹患癌症人數更是逐年攀升，因此治療癌症儼然成為重要的課題。癌症的治療可區分為手術治療、放射線治療、化學治療及標靶治療。

【0003】 一般來說，癌症藥物治療無論是化學治療或標靶治療，目的多是讓癌細胞無法複製、分裂，來阻斷腫瘤的蔓延擴張。在臨床治療選擇上，通常會結合一到數種化療藥物以及標靶治療，希望能藉由不同機制來殺死癌細胞以提高治療效果，但事實上，還是常遇到患者對於治療藥物的反應不佳。進一步，許多癌細胞相繼產生抗藥性，使藥物的使用成效大幅降低，最終導致癌症治療失敗。

【0004】 心血管疾病的目的是控制症狀，阻止或延緩疾病的進展。如果生活方式的改變是不夠的，你的醫生可能會開的藥物。藥物可用於治療冠心病的並發症中起重要作用。例如，心血管疾病藥物可防治高血壓，促進血液流動的患者心臟衰竭。

【0005】 發明人依據長年的研究經驗，人類的癌症細胞常常有與正常細胞具有不同的表現性狀，型態上的差異或是作用機轉的變化或許也有可能被視為一種外來的侵入者，而每一種癌症細胞所在的位置不同，變異的狀態又與所處的環境有關，因此，第一個提出使用心血管疾病藥物抑制癌症細胞

的發明概念並且進行實驗。

【0006】 相對的，在這些已經使用數十年心血管疾病藥物，是早已被 FDA 所認可的用藥，具有大量藥物機轉及人體研究成果資料，因此，若應用在癌症方面，這項新發展會更省時、減少成本，也能和其他治療方式結合來提高效果。

【0007】 儘管如此，藥物開發依然是重要的醫學議題，必須經過繁複的臨床前試驗才能進入臨床試驗，根據統計，平均每一萬個新藥約只有五個能夠進入第一期臨床試驗。此外，除了藥物本身是否能大量製造的難題外，還需克服藥物安全性、病人篩選、試用劑量等問題，即便藥物已經通過 FDA 的核准並上市，亦有可能因上市後於人體發現不良反應而強制下架回收，由此可見藥物開發具有一定的困難程度。

【發明內容】

【0008】 為解決上述的問題，本發明係針對通過臨床實驗的多種藥物進行新適應症的研發，而達到老藥新用的目標。

【0009】 經過實驗設計結果顯示心血管疾病藥物對正常細胞沒有或僅有微小的毒性，但至於心血管疾病藥物在正常細胞與腫瘤細胞之間是否具有選擇性的影響，還待更多的研究釐清，而且並非所有的心血管疾病藥物在相同的條件下均能有效的抑制腫瘤細胞，需要有許多的問題進行克服。

【0010】 名詞定義

【0011】 心血管疾病藥物可依照特性分為 10 大類，分別為自由末梢血管擴張劑循環增強劑、血管張力素轉換酶抑制劑、低血壓及休克治療劑、利尿劑、抗心律不整劑、抗狹心症藥物、抗高血壓劑、抗凝血劑血栓溶解劑、強心劑及靜脈疾患(痔瘡)治療劑。

【0012】 1. 末梢血管擴張劑循環增強劑，其可直接或間接作用於周邊血管以增加血流。本發明中的心血管疾病藥物包含在本類別的有 Cilnidipine、Minoxidil、Prazosin HCl、Sildenafil citrate、Tadalafil (Cialis)、Nicorandil (Ikorel)、

Lacidipine (Lacipil, Motens)、Benidipine hydrochloride、Cilazapril monohydrate (Inhibace)、Fosinopril sodium (Monopril)、Almotriptan malate (Axert)、Milrinone (Primacor)、Avanafil、Lomerizine HCl、Histamine Phosphate、Chromocarb 及 Pinacidil。

【0013】 2. 血管張力素轉換酶抑制劑，血管張力素轉換酶抑制劑主要的藥理作用是抑制 ACE 活性，減少血管張力素 II 的生成，減少緩激肽的水解，導致血管舒張，血容量減少，血壓下降。本發明中的心血管疾病藥物包含在本類別的有 Benazepril hydrochloride、Losartan potassium、Perindopril Erbumine (Aceon)、Irbesartan (Avapro)、Candesartan (Atacand)、Olmesartan medoxomil (Benicar)、Enalaprilat dihydrate、Telmisartan (Micardis)、Ramipril (Altace)、Valsartan (Diovan)、Enalapril maleate (Vasotec)、Candesartan cilexetil (Atacand)、Conivaptan HCl (Vaprisol)、Azilsartan Medoxomil (TAK-491) 及 Eprosartan Mesylate。

【0014】 3. 低血壓及休克治療劑，本發明中的心血管疾病藥物包含在本類別的有 L-Adrenaline (Epinephrine)、DL-Adrenaline 及 Methoxamine HCl。

【0015】 4. 利尿劑，其促進尿液的生成，增加人體水分的排出。本發明中的心血管疾病藥物包含在本類別的有 Bumetanide、Furosemide (Lasix)、Metolazone (Zaroxolyn)、Silodosin (Rapaflo)、Chlorothiazide、Trichlormethiazide (Achletin)、Torsemide (Demadex)、Hydrochlorothiazide、Indapamide (Lozol)、Dichlorphenamide (Diclofenamide)、Amiloride hydrochloride dihydrate、Solifenacin succinate、Methyclothiazide、Benzthiazide、Meticrane、Bendroflumethiazide 及 Potassium Canrenoate。

【0016】 5. 抗心律不整劑，其可抑制心臟的不正常心跳節律(心律不整)，例如心房顫動、心房撲動、室性心動過速(ventricular tachycardia)和心室顫動。本發明中的心血管疾病藥物包含在本類別的有 Adenosine (Adenocard)、Dofetilide (Tikosyn)、Amiodarone HCl、Ibutilide fumarate、Propafenone (Rytmonorm)及 Disopyramide Phosphate。

【0017】 6. 抗狹心症藥物，其用於治療缺血性心臟疾病的症狀。本發明中的心血管疾病藥物包含在本類別的有 Dexrazoxane Hydrochloride、Ranolazine dihydrochloride、Nisoldipine (Sular)、Ranolazine (Ranexa)、Acadesine、Nifedipine (Adalat)、Amlodipine besylate (Norvasc)、Diltiazem HCl (Tiazac)、Ticagrelor 及 Oxprenolol HCl。

【0018】 7. 抗高血壓劑是一種用於治療高血壓的藥物。降壓治療在於防止高血壓並發症，如中風和心肌梗塞。本發明中的心血管疾病藥物包含在本類別的有 Bisoprolol、Doxazosin mesylate、Alfuzosin hydrochloride (Uroxatral)、Nebivolol (Bystolic)、Reserpine、Methyldopa (Aldomet)、Eplerenone、Nimodipine (Nimotop)、Betaxolol hydrochloride (Betoptic)、Carvedilol、Metoprolol tartrate、Felodipine (Plendil)、Amlodipine (Norvasc)、Phentolamine mesilate、Imidapril (Tanatril) HCl、Aliskiren hemifumarate、Sodium Nitroprusside、Propranolol HCl、Levobetaxolol HCl、Esmolol HCl、(R)-(+)-Atenolol、Guanethidine Sulfate 及 Lofexidine HCl。

【0019】 8. 抗凝血劑、血栓溶解劑用於防止血液凝固(凝血)的藥物，此類物質存在於水蛭與吸血昆蟲。抗凝血劑可治療血栓性疾病。本發明中的心血管疾病藥物包含在本類別的有 Prasugrel (Effient)、Cilostazol、Nafamostat mesylate、Clopidogrel (Plavix)、Apixaban、Aminocaproic acid (Amicar)、Dipyridamole (Persantine)、Phenindione (Rectadione)、

Ticlopidine HCl、Ozagrel HCl、Argatroban、Bexarotene、Gabexate mesylate 及 Ozagrel 及 Anisindione。

【0020】 9. 強心劑，本發明中的心血管疾病藥物包含在本類別的有 Pimobendan (Vetmedin)、Ampiroxicam、Digoxigenin 及 Pindolol。

【0021】 10. 靜脈疾患(痔瘡)治療劑，本發明中的心血管疾病藥物包含在本類別的有 Edaravone (MCI-186)、Daidzein、Ginkgolide A 及 Bisacodyl。

【0022】 癌症係選自由肺癌、腸道癌、大腸直腸癌、前列腺癌、肝癌、膀胱癌、子宮頸癌、乳癌及血癌所組成之群組。

【圖式簡單說明】

【0023】

第 1 圖顯示各種心血管疾病藥物對於各種癌症細胞的抑制效果不盡相同。

【實施方式】

【0024】 本發明係提供一種製備抑制癌症之醫藥組合物之方法，其中該醫藥組合物係為一心血管疾病藥物。本發明所述之心血管疾病藥物包括 Lenalidomide、Valproic acid sodium salt (Sodium valproate)、Decitabine、Bisoprolol、Dexrazoxane Hydrochloride、Prasugrel (Effient)、Benazepril hydrochloride、Bumetanide、Cilnidipine、Cilostazol、Doxazosin mesylate、Edaravone (MCI-186)、Losartan potassium、Minoxidil、Nafamostat mesylate、Bimatoprost、Alfuzosin hydrochloride (Uroxatral)、Clopidogrel (Plavix)、Prazosin HCl、Ranolazine dihydrochloride、Sildenafil citrate、Perindopril Erbumine (Aceon)、Irbesartan (Avapro)、Tadalafil (Cialis)、Nebivolol (Bystolic)、Pimobendan (Vetmedin)、Candesartan (Atacand)、Apixaban、Reserpine、Furosemide (Lasix)、Olmesartan medoxomil (Benicar)、Pyridostigmine Bromide

(Mestinon) 、 Metolazone (Zaroxolyn) 、 Silodosin (Rapaflo) 、 Chlorothiazide 、 Methyldopa (Aldomet) 、 Adenosine (Adenocard) 、 Ezetimibe (Zetia) 、 Enalaprilat dihydrate 、 Dofetilide (Tikosyn) 、 Trichlormethiazide (Achletin) 、 Aminocaproic acid (Amicar) 、 Busulfan (Myleran, Busulfex) 、 Torsemide (Demadex) 、 Eplerenone 、 Hydrochlorothiazide 、 Gemfibrozil (Lopid) 、 Indapamide (Lozol) 、 Telmisartan (Micardis) 、 Nimodipine (Nimotop) 、 Nisoldipine (Sular) 、 Pitavastatin calcium (Livalo) 、 Simvastatin (Zocor) 、 Ramipril (Altace) 、 Fenofibrate (Tricor, Trilipix) 、 Ranolazine (Ranexa) 、 Acadesine 、 Acipimox 、 Nifedipine (Adalat) 、 Amlodipine besylate (Norvasc) 、 Clofibrate (Atromid-S) 、 Betaxolol hydrochloride (Betoptic) 、 Carvedilol 、 Daidzein 、 toprolol tartrate 、 Diltiazem HCl (Tiazac) 、 Tranexamic acid (Transamin) 、 Felodipine (Plendil) 、 Valsartan (Diovan) 、 Dipyridamole (Persantine) 、 Amlodipine (Norvasc) 、 Fluvastatin sodium (Lescol) 、 Phenindione (Rectadione) 、 Enalapril maleate (Vasotec) 、 Nicorandil (Ikorel) 、 Amiodarone HCl 、 Ticlopidine HCl 、 Lacidipine (Lacipil , Motens) 、 Suplatast tosylate 、 Benidipine hydrochloride 、 Ginkgolide A 、 Candesartan cilexetil (Atacand) 、 Phentolamine mesilate 、 Nimesulide 、 Cytidine 、 Bromhexine HCl 、 Tiopronin (Thiola) 、 Ozagrel HCl 、 Argatroban 、 Mitiglinide calcium 、 Rosiglitazone HCl 、 Atorvastatin calcium (Lipitor) 、 Famotidine (Pepcid) 、 Clevidipine (Clevidipine) 、 Cilazapril monohydrate (Inhibace) 、 Adiphenine HCl 、 Rivastigmine tartrate (Exelon) 、 Detomidine HCl 、 Fosinopril sodium (Monopril) 、 Almotriptan malate (Axert) 、 Bexarotene 、 Gabexate mesylate 、 Rasagiline mesylate 、 Imidapril (Tanatril) HCl 、 Conivaptan HCl (Vaprisol) 、 Ibutilide fumarate 、 Probucol 、 Arbidol HCl 、 S-(+)-Rolipram 、 Tebipenem pivoxil

(L-084)、Dichlorphenamide (Diclofenamide)、Aliskiren hemifumarate、DL-Carnitine hydrochloride、D-Mannitol (Osmitrol)、L-carnitine (Levocarnitine)、Amantadine hydrochloride (Symmetrel)、Clozapine (Clozaril)、Milrinone (Primacor)、Mitoxantrone Hydrochloride、Novobiocin sodium (Albamylin)、Ozagrel、Pancuronium (Pavulon)、Propafenone (Rytmonorm)、Quinine hydrochloride dihydrate、Spectinomycin hydrochloride、Xylazine HCl、L-Adrenaline (Epinephrine)、DL-Adrenaline、Trospium chloride (Sanctura)、Amiloride hydrochloride dihydrate、Cloxacillin sodium (Cloxacap)、Zidovudine (Retrovir)、Thiamphenicol (Thiophenicol)、Oseltamivir phosphate (Tamiflu)、Lonidamine、Peramivir Trihydrate、Carfilzomib (PR-171)、Pazopanib、Fosaprepitant dimeglumine、Otilonium Bromide、Solifenacin succinate、Besifloxacin HCl (Besivance)、Azilsartan Medoxomil (TAK-491)、Creatinine、Adrenalone HCl、Ampiroxicam、Desloratadine、Avanafil、Bisacodyl、Methyclothiazide、Sodium Nitroprusside、Vitamin D3 (Cholecalciferol)、Deferiprone、Propranolol HCl、Mefenamic acid、Ticagrelor、sulfacetamide sodium、Lomerizine HCl、Levobetaxolol HCl、Dexlansoprazole、Esmolol HCl、Eprosartan Mesylate、Histamine Phosphate、Sevelamer HCl、Deoxyarbutin、Clorprenaline HCL、Ethamsylate、Chromocarb、Mevastatin、Mexiletine HCl、Phenazopyridine HCl、(R)-(+)-Atenolol、Anisindione、Benzthiazide、Disopyramide Phosphate、Guanethidine Sulfate、Isoetharine Mesylate、Methoxamine HCl、Meticrane、Oxprenolol HCl、Pinacidil、Bendroflumethiazide、Potassium Canrenoate、Digoxigenin、Lofexidine HCl 及 Pindolol。

【0025】 1. 建立細胞株

【0026】 請參考表一，將不同癌症類型的細胞株進行繼代培養，計算細胞數目後，回種 2×10^6 細胞數，然後加入培養該細胞株之培養液補至體積為 10ml，繼續培養 2-3 天。之後將細胞計數，並分裝至 96 孔盤，其中每孔的細胞數目固定為 3000 顆，且體積為 100ul，發明人仍在建立其他細胞株以進行後續試驗。

【0027】 表一、細胞株及其培養所用之培養液

腫瘤	細胞株	培養基
肺癌	H1650 (<i>Lung Adenocarcinoma</i>)	RPMI
	A549 (<i>Lung Adenocarcinoma</i>)	DMEM
胃癌	AGS (<i>Gastric Adenocarcinoma</i>)	RPMI
	MKN-45 (<i>Gastric Adenocarcinoma</i>)	RPMI
肝癌	HepG2 (<i>Hepatocellular Carcinoma</i>)	DMEM
大腸直腸癌	HCT116 (<i>Colorectal Carcinoma</i>)	DMEM
	LoVo (<i>Colorectal Adenocarcinoma</i>)	DMEM
皮膚癌	A375 (<i>Amelanotic Melanoma</i>)	DMEM
子宮頸癌	HeLa (<i>Cervix Adenocarcinoma</i>)	DMEM
前列腺癌	PC3 (<i>Prostate Adenocarcinoma</i>)	DMEM
膀胱癌	TSGH-8301 (<i>Urinary Bladder Carcinoma</i>)	RPMI
乳癌	MCF7 (<i>Mammary Gland, Adenocarcinoma</i>)	DMEM
血癌	HL-60 (<i>Acute Promyelocytic Leukemia</i>)	RPMI

【0028】 2. 細胞存活分析

【0029】 將 96 孔盤中原有的培養液吸掉，每孔加入濃度 10um、體積 100ul 的市售藥物，放置 72 小時後，每孔再加入 100ul 已稀釋的 WST-1 試劑，該稀釋比例為培養液與 WST-1 原液的體積比為 9：1，最後每個孔盤的總體積為 200ul，然後將 96 孔盤放置於 37 度 30~90 分鐘，利用 ELISA 分析儀於 OD450 偵測吸光值，並計算各癌症細胞株之存活率。

【0030】 3. 心血管疾病藥物應用於抑制癌細胞分析結果

【0031】 依據細胞存活分析方法針對取得的十大類心血管疾病藥物，包含自由末梢血管擴張劑循環增強劑、血管張力素轉換酶抑制劑、低血壓及休克治療劑、利尿劑、抗心律不整劑、抗狹心症藥物、抗高血壓劑、抗凝血劑血栓溶解劑、強心劑、靜脈疾患(痔瘡)治療劑進行測試抑制癌細胞生長的效果。

【0032】 實驗結果明顯的顯示有許多的心血管疾病藥物無法有效的抑制癌症的細胞的生長(表二)。

【0033】 表二、對癌症細胞株無抑制效果之心血管疾病藥物

心血管疾病藥物	抑制癌症細胞株之數量
<i>Bisoprolol</i>	0
<i>Benazepril hydrochloride</i>	0
<i>Bumetanide</i>	0
<i>Furosemide (Lasix)</i>	0
<i>Trichlormethiazide (Achletin)</i>	0
<i>Aminocaproic acid (Amicar)</i>	0
<i>Indapamide (Lozol)</i>	0
<i>Simvastatin (Zocor)</i>	0
<i>Ramipril (Altace)</i>	0
<i>Fenofibrate (Tricor, Trilipix)</i>	0
<i>Acadesine</i>	0
<i>Acipimox</i>	0
<i>Ticlopidine HCl</i>	0
<i>Adiphenine HCl</i>	0
<i>Rivastigmine tartrate (Exelon)</i>	0
<i>Detomidine HCl</i>	0
<i>Gabexate mesylate</i>	0
<i>Rasagiline mesylate</i>	0

<i>S-(+)-Rolipram</i>	0
<i>Tebipenem pivoxil (L-084)</i>	0
<i>Aliskiren hemifumarate</i>	0
<i>Milrinone (Primacor)</i>	0
<i>Novobiocin sodium (Albamycin)</i>	0
<i>Ozagrel</i>	0
<i>Pancuronium (Pavulon)</i>	0
<i>Propafenone (Rytmonorm)</i>	0
<i>Xylazine HCl</i>	0
<i>L-Adrenaline (Epinephrine)</i>	0
<i>Lonidamine</i>	0
<i>Bisacodyl</i>	0
<i>Sodium Nitroprusside</i>	0
<i>Mefenamic acid</i>	0
<i>Ticagrelor</i>	0
<i>sulfacetamide sodium</i>	0
<i>Levobetaxolol HCl</i>	0
<i>Dexlansoprazole</i>	0
<i>Chromocarb</i>	0
<i>Guanethidine Sulfate</i>	0
<i>Isoetharine Mesylate</i>	0

【0034】 而相對的各種的心血管疾病藥物對於各種癌症細胞的抑制效果也不盡相同(參照第 1 圖),經過發明人實驗結果,證實心血管藥物 Lenalidomide、Valproic acid sodium salt (Sodium valproate)、Decitabine、Bisoprolol、Dexrazoxane Hydrochloride、Prasugrel (Effient)、Benazepril hydrochloride、Bumetanide、Cilnidipine、Cilostazol、Doxazosin mesylate、Edaravone (MCI-186)、Losartan potassium、Minoxidil、Nafamostat mesylate、Bimatoprost、Alfuzosin hydrochloride

(Uroxatral) 、 Clopidogrel (Plavix) 、 Prazosin HCl 、 Ranolazine dihydrochloride 、 Sildenafil citrate 、 Perindopril Erbumine (Aceon) 、 Irbesartan (Avapro) 、 Tadalafil (Cialis) 、 Nebivolol (Bystolic) 、 Pimobendan (Vetmedin) 、 Candesartan (Atacand) 、 Apixaban 、 Reserpine 、 Furosemide (Lasix) 、 Olmesartan medoxomil (Benicar) 、 Pyridostigmine Bromide (Mestinon) 、 Metolazone (Zaroxolyn) 、 Silodosin (Rapaflo) 、 Chlorothiazide 、 Methyldopa (Aldomet) 、 Adenosine (Adenocard) 、 Ezetimibe (Zetia) 、 Enalaprilat dihydrate 、 Dofetilide (Tikosyn) 、 Trichlormethiazide (Achletin) 、 Aminocaproic acid (Amicar) 、 Busulfan (Myleran, Busulfex) 、 Torsemide (Demadex) 、 Eplerenone 、 Hydrochlorothiazide 、 Gemfibrozil (Lopid) 、 Indapamide (Lozol) 、 Telmisartan (Micardis) 、 Nimodipine (Nimotop) 、 Nisoldipine (Sular) 、 Pitavastatin calcium (Livalo) 、 Simvastatin (Zocor) 、 Ramipril (Altace) 、 Fenofibrate (Tricor, Trilipix) 、 Ranolazine (Ranexa) 、 Acadesine 、 Acipimox 、 Nifedipine (Adalat) 、 Amlodipine besylate (Norvasc) 、 Clofibrate (Atromid-S) 、 Betaxolol hydrochloride (Betoptic) 、 Carvedilol 、 Daidzein 、 toprolol tartrate 、 Diltiazem HCl (Tiazac) 、 Tranexamic acid (Transamin) 、 Felodipine (Plendil) 、 Valsartan (Diovan) 、 Dipyridamole (Persantine) 、 Amlodipine (Norvasc) 、 Fluvastatin sodium (Lescol) 、 Phenindione (Rectadione) 、 Enalapril maleate (Vasotec) 、 Nicorandil (Ikorel) 、 Amiodarone HCl 、 Ticlopidine HCl 、 Lacidipine (Lacipil , Motens) 、 Suplatast tosylate 、 Benidipine hydrochloride 、 Ginkgolide A 、 Candesartan cilexetil (Atacand) 、 Phentolamine mesilate 、 Nimesulide 、 Cytidine 、 Bromhexine HCl 、 Tiopronin (Thiola) 、 Ozagrel HCl 、 Argatroban 、 Mitiglinide calcium 、 Rosiglitazone HCl 、 Atorvastatin calcium (Lipitor) 、 Famotidine (Pepcid) 、 Clevidipine (Clevidipine) 、 Cilazapril monohydrate (Inhibace) 、 Adiphenine

HCl、Rivastigmine tartrate (Exelon)、Detomidine HCl、
Fosinopril sodium (Monopril)、Almotriptan malate (Axert)、
Bexarotene、Gabexate mesylate、Rasagiline mesylate、Imidapril
(Tanatril) HCl、Conivaptan HCl (Vaprisol)、Ibutilide fumarate、
Probucol、Arbidol HCl、S-(+)-Rolipram、Tebipenem pivoxil
(L-084)、Dichlorphenamide (Diclofenamide)、Aliskiren
hemifumarate、DL-Carnitine hydrochloride、D-Mannitol
(Osmitrol)、L-carnitine (Levocarnitine)、Amantadine
hydrochloride (Symmetrel)、Clozapine (Clozaril)、Milrinone
(Primacor)、Mitoxantrone Hydrochloride、Novobiocin sodium
(Albamycin)、Ozagrel、Pancuronium (Pavulon)、Propafenone
(Rytmonorm)、Quinine hydrochloride dihydrate、Spectinomycin
hydrochloride、Xylazine HCl、L-Adrenaline (Epinephrine)、
DL-Adrenaline、Trospium chloride (Sanctura)、Amiloride
hydrochloride dihydrate、Cloxacillin sodium (Cloxacap)、
Zidovudine (Retrovir)、Thiamphenicol (Thiophenicol)、
Oseltamivir phosphate (Tamiflu)、Lonidamine、Peramivir
Trihydrate、Carfilzomib (PR-171)、Pazopanib、Fosaprepitant
dimeglumine、Otilonium Bromide、Solifenacin succinate、
Besifloxacin HCl (Besivance)、Azilsartan Medoxomil
(TAK-491)、Creatinine、Adrenalone HCl、Ampiroxicam、
Desloratadine、Avanafil、Bisacodyl、Methyclothiazide、Sodium
Nitroprusside、Vitamin D3 (Cholecalciferol)、Deferiprone、
Propranolol HCl、Mefenamic acid、Ticagrelor、sulfacetamide
sodium、Lomerizine HCl、Levobetaxolol HCl、
Dexlansoprazole、Esmolol HCl、Eprosartan Mesylate、Histamine
Phosphate、Sevelamer HCl、Deoxyarbutin、Clorprenaline HCL、
Ethamsylate、Chromocarb、Mevastatin、Mexiletine HCl、
Phenazopyridine HCl、(R)-(+)-Atenolol、Anisindione、
Benzthiazide、Disopyramide Phosphate、Guanethidine Sulfate、

Isoetharine Mesylate、Methoxamine HCl、Meticrane、Oxprenolol HCl、Pinacidil、Bendroflumethiazide、Potassium Canrenoate、Digoxigenin、Lofexidine HCl 及 Pindolol。

【0035】 表三、原心血管疾病用藥對癌症之抑制效果

<i>Item Name</i>	A375	HCT116(WT)	HepG2	HeLa	AGS	H1650	MKN-45	TSGH	A549	MCF7	PC3	LoVo	HL-60
<i>Bisoprolol</i>	117.4	118.0	107.5	110.8	80.3	80.7	79.7	87.5	123.9	111.9	95.2	118.8	85.7
<i>Benazepril hydrochloride</i>	104.0	60.6	93.0	75.9	76.7	61.6	103.3	77.5	81.8	126.1	80.7	96.0	93.6
<i>Bumetanide</i>	67.6	66.8	86.0	79.5	69.9	105.2	98.8	92.6	88.2	116.3	72.7	98.6	98.3
<i>Furosemide (Lasix)</i>	87.6	92.6	103.5	98.2	97.4	80.6	64.2	76.5	142.0	104.8	191.9	112.2	100.3
<i>Trichlormethiazide (Achetin)</i>	128.4	111.5	95.1	85.7	79.3	76.7	71.0	95.6	106.3	64.2	122.3	107.3	102.2
<i>Aminocaproic acid (Amicar)</i>	122.7	114.2	101.2	90.4	64.8	65.4	80.2	71.4	70.3	69.2	79.6	91.2	93.0
<i>Indapamide (Lozol)</i>	64.8	80.0	84.0	67.9	109.2	86.7	104.9	85.0	105.8	65.5	76.8	92.7	101.2
<i>Simvastatin (Zocor)</i>	114.5	124.2	113.3	103.6	85.6	114.7	79.4	101.0	126.3	81.5	91.8	99.9	69.0
<i>Ramipril (Altace)</i>	120.3	108.3	105.6	84.3	99.8	135.0	84.0	114.2	99.6	82.4	103.5	81.9	107.3
<i>Fenofibrate (Tricor, Trilipix)</i>	158.8	98.9	103.7	98.3	84.1	122.0	83.1	103.2	101.1	78.1	105.2	74.6	77.6
<i>Acadesine</i>	99.1	88.7	103.1	88.4	75.4	100.9	81.5	99.7	117.1	84.7	94.8	80.9	110.1
<i>Acipimox</i>	123.9	79.4	99.8	87.6	87.5	89.6	80.2	99.8	107.8	75.8	94.5	77.4	102.2
<i>Ticlopidine HCl</i>	86.5	71.9	97.4	81.9	77.2	61.6	72.7	111.5	84.9	96.8	69.9	90.5	101.8
<i>Adiphenine HCl</i>	87.6	133.9	95.5	96.4	109.0	118.7	95.7	82.0	86.8	102.9	102.2	95.7	105.0
<i>Rivastigmine tartrate (Exelon)</i>	76.1	117.6	93.7	90.1	63.6	83.6	93.8	83.9	65.9	67.5	85.4	85.4	103.2
<i>Detomidine HCl</i>	84.8	133.0	102.3	88.8	68.5	90.6	91.0	74.2	81.1	106.5	89.2	91.0	104.8
<i>Gabexate mesylate</i>	77.9	114.6	92.0	83.1	75.0	69.8	81.1	70.9	77.3	89.6	94.2	89.1	117.6
<i>Rasagiline mesylate</i>	76.9	141.9	92.0	88.1	75.8	71.8	87.7	74.2	91.3	88.3	103.4	94.0	104.9
<i>S-(+)-Rolipram</i>	77.0	86.2	90.4	69.0	69.0	73.1	69.9	81.1	71.4	80.4	89.3	94.1	107.3
<i>Tebipenem pivoxil (L-084)</i>	60.4	92.2	73.8	67.4	63.7	76.4	77.4	82.3	73.5	77.3	90.1	93.1	101.6
<i>Atiskiren hemifumarate</i>	91.2	97.2	94.2	107.8	81.8	79.8	85.1	73.3	92.0	99.1	89.0	99.5	98.5

<i>Milrinone (Primacor)</i>	101.4	104.1	98.5	99.0	130.3	86.2	92.9	101.1	90.9	98.5	92.0	90.5	111.8
<i>Novobiocin sodium (Albamycin)</i>	93.4	115.9	92.0	96.1	128.1	93.5	84.4	85.3	95.2	109.2	89.0	87.1	123.4
<i>Ozagrel</i>	74.7	102.5	91.2	77.7	98.5	80.6	93.9	69.4	77.7	101.8	101.4	80.6	118.3
<i>Pancuronium (Pavulon)</i>	75.4	101.8	92.7	83.3	119.7	91.7	95.3	68.3	100.0	110.3	107.5	79.8	108.8
<i>Propafenone (Rytmonorm)</i>	95.8	109.2	86.0	108.8	79.8	92.5	84.7	61.1	94.1	119.7	104.4	105.3	113.2
<i>Xylazine HCl</i>	63.5	100.6	83.5	65.1	86.3	67.2	88.7	61.5	71.7	104.4	105.3	96.6	116.4
<i>L-Adrenaline (Epinephrine)</i>	101.9	85.0	81.6	88.7	61.1	76.6	69.4	64.7	90.8	123.0	106.0	93.6	101.8
<i>Lonidamine</i>	65.8	81.2	114.2	61.6	69.9	65.9	93.3	86.4	109.4	86.9	102.3	96.1	115.1
<i>Bisacodyl</i>	88.0	122.0	100.4	89.2	107.2	93.6	132.3	104.3	66.7	65.0	83.7	85.5	96.0
<i>Sodium Nitroprusside</i>	78.9	125.6	85.2	107.4	96.4	109.4	115.9	106.8	110.4	97.2	76.1	70.9	81.7
<i>Mefenamic acid</i>	78.7	85.9	100.7	76.1	71.1	73.9	114.8	118.4	116.5	95.3	102.8	83.3	113.4
<i>Ticagrelor</i>	60.1	73.6	94.5	125.5	100.5	76.0	114.5	86.0	85.0	83.1	84.1	79.6	93.7
<i>sulfacetamide sodium</i>	64.9	76.7	98.7	75.9	81.4	79.8	117.8	120.3	70.0	110.2	70.8	81.8	111.5
<i>Levobetaxolol HCl</i>	76.9	70.3	99.2	88.7	62.5	69.9	118.6	98.2	75.9	85.0	77.3	80.0	107.4
<i>Dexlansoprazole</i>	75.1	82.8	119.8	104.7	89.8	69.6	85.8	84.9	74.5	72.1	104.5	102.0	72.2
<i>Chromocarb</i>	63.4	72.8	95.6	67.6	81.8	78.8	100.3	97.2	61.1	100.4	88.3	72.5	110.1
<i>Guanethidine Sulfate</i>	81.1	83.7	85.5	75.9	86.3	88.4	116.7	75.2	101.4	96.5	100.8	79.8	106.7
<i>Isoetharine Mesylate</i>	97.0	96.1	76.5	81.6	96.6	91.7	91.0	88.3	76.7	102.7	71.6	100.2	101.8

【0036】 重複性實驗

【0037】 依據表三所示結果，針對對癌症細胞株有效之藥物進行重覆性實驗，其結果如表四所示。

【0038】 表四、具抑制癌症細胞株之原心血管疾病用藥

	AGS	MKN-4 5	A549	H1650	TSGH- 8301	T24	HepG2	Hep3B	HCT11 6	LoVo	HeLa	C-33A
Amlodipine besylate (Norvasc)	12.183 42	86.434 11	110.3104	110.2477	36.2492	93.079 34	95.006 81	123.41 92	78.255 03	85.563 38	101.28 7	33.717 15
Nebivolol(Bysto lic)	26.603 63	52.826 79	48.95406	87.37268	38.02989	97.635 7	42.122 09	44.815 68	81.903 11	85.287 87	52.009 85	76.972 73
Pimobendan (Vetmedin)	60.810 09	65.238 76	58.25261	77.77842	59.42484	74.238 73	87.236 18	94.824 16	53.631 61	66.735 45	34.008 65	62.770 14
Cilnidipine	76.939 47	105.39 23	67.8263	68.97714	95.88997	107.75 23	77.126 93	92.709 06	88.599 66	53.716 66	64.336 88	92.993 93
Losartan potassium	74.096 21	82.799 6	96.04947	77.1775	91.97894	66.275 41	93.916 5	102.68 17	105.80 13	106.11 05	83.415 53	108.15 31
Prazosin HCl	86.832 06	70.116 45	72.20906	100.6142	99.83677	88.511 61	87.24	115.73 43	96.423 85	95.706 64	90.904 37	97.238 98
Perindopril Erbumine (Aceon)	87.136 89	73.830 94	71.92761	78.569	105.3434	87.895 13	99.431 44	99.529 74	64.996 06	83.487 15	66.661 28	90.916 24
Nisoldipine (Sular)	64.720 04	98.018 94	48.91949	70.00318	77.9189	67.815 43	95.505 26	130.23 72	77.388 42	76.889 17	76.891 86	65.963 91
Amlodipine (Norvasc)	16.516 31	88.195 84	89.21803	72.01455	36.20415	96.560 12	71.758 03	99.215 63	91.960 59	90.332 12	86.955 99	38.176 16
Benidipine hydrochloride	87.829 76	92.860 11	70.30445	64.52406	81.48268	60.988 54	83.571 18	98.762 07	90.620 94	69.004 25	92.926 17	105.18 6
Azelinidipine	90.222 52	139.00 39	87.46658	39.65028	115.122	79.466 68	100.81 08	98.582 96	111.28 3	59.869 35	87.032 99	123.29 29

Ouabain	16.610 27	53.006 17	15.12608	38.72274	43.58029	17.577 83	38.056 99	33.359 96	15.866 4	39.681 81	23.129 41	35.483 52
Disopyramide Phosphate	95.879 73	110.97 38	99.43989	90.5041	115.4261	87.621 75	108.99 05	113.00 39	93.978 25	104.53 73	102.79 53	98.465 69
Pitavastatin calcium (Livalo)	19.173 12	61.303 74	89.44373	49.9822	48.91635	52.631 71	98.056 96	96.338 98	35.068 09	65.146 87	36.906 14	74.751 68
Simvastatin (Zocor)	80.962 48	92.583 44	109.6818	79.82892	105.9187	89.626 86	124.39 15	113.52 23	83.199 68	89.308 86	100.39 77	112.48 84
Fluvastatin sodium (Lescol)	51.955 46	65.294 84	98.76315	73.07759	78.17048	71.796 14	104.37 33	108.80 02	54.971 13	99.987 81	54.323 29	89.501 17
Atorvastatin calcium (Lipitor)	31.481 72	84.181 25	90.1462	69.54683	70.58927	78.470 23	95.922 41	91.857 83	82.554 31	103.03 07	78.643 43	96.946 54
	PC-3	MCF-7	MDA-MB2 31	NIH-OVCA R-3	TOV-21 G	AsPC-1	BxPC- 3	SAS	U2OS	A375	BCC	786-O
Amlodipine besylate (Norvasc)	73.559 58	80.486 25	82.71348	91.55643	93.54755	87.838 91	99.105 38	94.798 3	71.057 36	136.66 75	102.97 78	73.163 28
Nebivolol(Bysto lic)	36.951 59	27.042 14	66.43548	86.76822	86.16763	88.660 97	74.422 36	75.569 14	66.642 3	44.935 39	55.822 16	38.303 32
Pimobendan (Vetmedin)	69.472 15	53.949 11	75.04087	74.72196	70.73536	69.303 04	51.869 91	51.119 38	56.580 73	44.396 7	49.560 82	39.639 67
Cilnidipine	61.397 18	64.630 51	86.26857	75.85887	62.8999	57.599 39	68.667 1	38.914 42	43.148 59	47.069 53	60.173 11	86.696 56
Losartan potassium	119.88 79	87.642 86	101.4346	98.7328	78.5729	86.436 86	77.737 78	95.710 52	105.44 83	96.646 72	90.160 32	96.333 82

Prazosin HCl	100.73 53	87.606 17	85.08244	88.88644	91.8658	80.375 22	54.002 43	114.32 63	97.955 75	77.914 29	73.453 19	79.536 7
Perindopril Erbumine (Aceon)	81.068 17	75.641 54	63.78244	79.59739	71.22602	64.221 67	49.971 29	52.476 16	73.982 58	83.206 85	58.707 89	86.198 95
Nisoldipine (Sular)	98.909 66	86.647 86	74.06174	68.14248	44.35767	78.751 32	75.552 34	48.802 58	69.111 54	51.465 47	58.787 16	49.508 78
Amlodipine (Norvasc)	85.882 87	63.421 96	87.55328	90.31382	61.32005	89.036 64	86.017 19	99.204 03	78.904 55	81.575 38	74.929 9	81.415 45
Benidipine hydrochloride	88.485 59	77.280 47	77.34072	85.24836	47.45143	63.356 22	73.783 47	64.483 32	54.152 18	76.014 67	74.604 55	78.870 9
Azelnidipine	120.91 11	60.821 86	86.91866	102.4284	27.15468	55.572 38	64.601 7	76.824 12	69.395 11	101.17 26	100.22 23	86.817 04
Ouabain	25.763 37	29.143 22	44.49393	42.33431	15.89529	20.083 56	27.015 16	20.234 83	22.803 53	18.388 12	25.618 77	14.514 43
Disopyramide Phosphate	103.43 03	107.03 8	98.77022	102.8007	94.30529	77.186 7	69.943 09	96.932 63	98.722 14	113.87 2	109.70 18	102.45 12
Pitavastatin calcium (Livalo)	27.537 78	83.567 77	39.0358	61.40586	21.78861	51.362 52	59.778 81	38.037 4	43.444 85	22.094 94	26.773 64	16.460 38
Simvastatin (Zocor)	92.779 94	88.802 92	71.08201	98.38307	63.61464	78.207 57	81.821 99	83.911 21	65.606 42	78.636 85	57.352 53	87.796 9
Fluvastatin sodium (Lescol)	32.112 03	82.457 1	43.03235	84.73175	50.48937	83.551 33	79.101 41	81.501 36	91.203 42	21.789 62	27.034 46	23.644 86
Atorvastatin calcium (Lipitor)	56.483 2	79.081 52	47.83606	98.29788	34.04009	81.099 56	81.028 39	76.291 43	86.250 76	23.010 45	41.494 97	32.536 72

【0039】 發明所揭露的所有特徵應可以任何結合方式實現。本發明所揭露的每一特徵應可以相同、均等或相似目的的取代物所取代。因此，除非有明確的指定，否則所揭露的每一個特徵僅僅只是均等物或相似特徵的一個種類的一實施例。

【0040】 由上述內容可知，任何所屬本領域技術人員，將可輕易從本發明所揭露的內容中瞭解到本發明的特徵，在不偏離隨附權利要求書所界定的本發明的精神與範圍下，當可在此進行各種改變、取代以及修正。因此，其他實施例亦落于本發明權利要求書所要求保護的範圍之內。

【符號說明】

【0041】 無

申請專利範圍

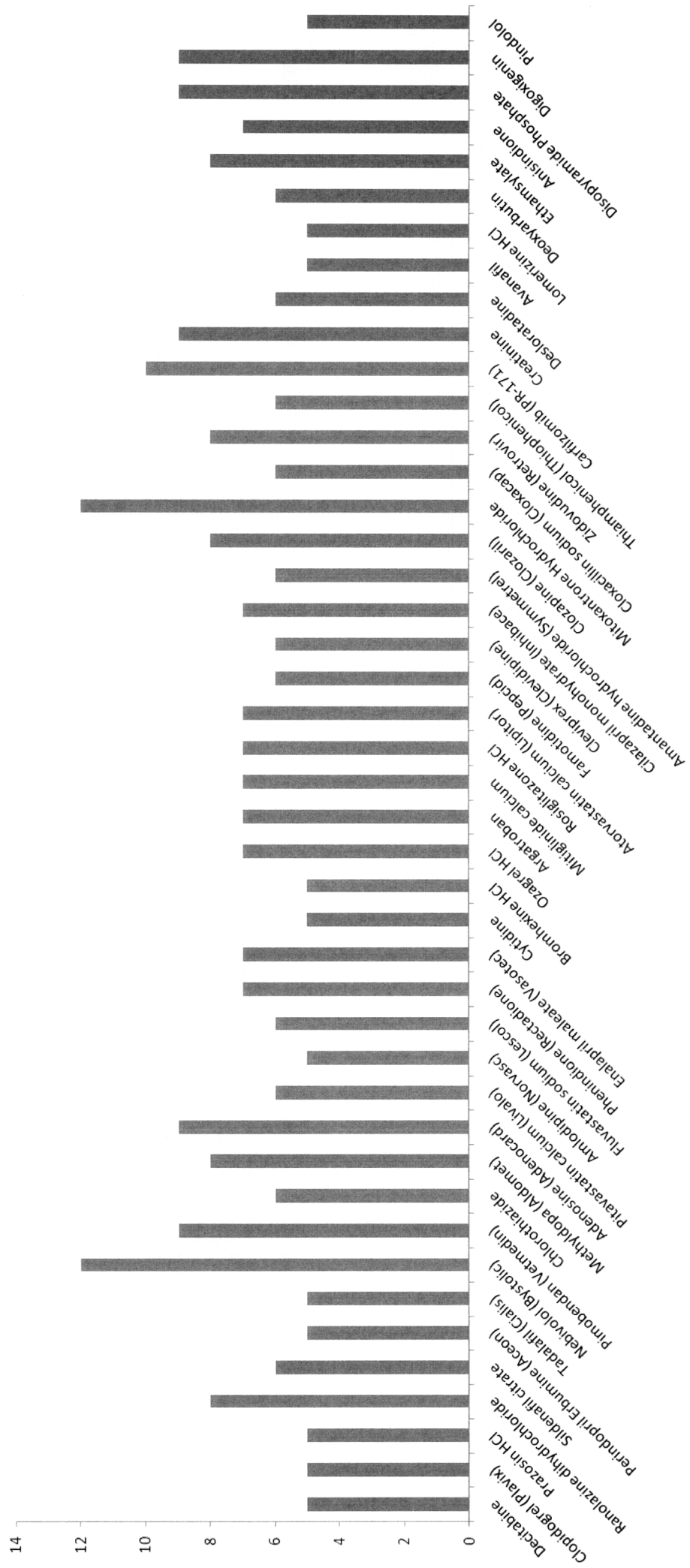
1. 一種製備抑制癌症之醫藥組合物之方法，其中該醫藥組合物係為一心血管疾病藥物。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該心血管疾病藥物係選自由末梢血管擴張劑循環增強劑、血管張力素轉換酶抑制劑、低血壓及休克治療劑、利尿劑、抗心律不整劑、抗狹心症藥物、抗高血壓劑、抗凝血劑血栓溶解劑、強心劑及靜脈疾患(痔瘡)治療劑所組成群組之心血管疾病藥物。
3. 如申請專利範圍第 2 項所述之方法，其中該末梢血管擴張劑循環增強劑係選自由 Cilnidipine、Minoxidil、Prazosin HCl、Sildenafil citrate、Tadalafil (Cialis)、Nicorandil (Ikorel)、Lacidipine (Lacipil, Motens)、Benidipine hydrochloride、Cilazapril monohydrate (Inhibace)、Fosinopril sodium (Monopril)、Almotriptan malate (Axert)、Milrinone (Primacor)、Avanafil、Lomerizine HCl、Histamine Phosphate、Chromocarb 及 Pinacidil 所組成之藥物。
4. 如申請專利範圍第 2 項所述之方法，其中該血管張力素轉換酶抑制劑係選自由 Benazepril hydrochloride、Losartan potassium、Perindopril Erbumine (Aceon)、Irbesartan (Avapro)、Candesartan (Atacand)、Olmesartan medoxomil (Benicar)、Enalaprilat dihydrate、Telmisartan (Micardis)、Ramipril (Altace)、Valsartan (Diovan)、Enalapril maleate (Vasotec)、Candesartan cilexetil (Atacand)、Conivaptan HCl

- (Vaprisol)、Azilsartan Medoxomil (TAK-491) 及 Eprosartan Mesylate 所組成之藥物。
5. 如申請專利範圍第 2 項所述之方法，其中該低血壓及休克治療劑係選自由 L-Adrenaline (Epinephrine)、DL-Adrenaline 及 Methoxamine HCl 所組成之藥物。
 6. 如申請專利範圍第 2 項所述之方法，其中該利尿劑係選自由 Bumetanide、Furosemide (Lasix)、Metolazone(Zaroxolyn)、Silodosin (Rapaflo)、Chlorothiazide、Trichlormethiazide (Achletin)、Torsemide (Demadex)、Hydrochlorothiazide、Indapamide (Lozol)、Dichlorphenamide (Diclofenamide)、Amiloride hydrochloride dihydrate、Solifenacin succinate、Methyclothiazide、Benzthiazide、Meticrane、Bendroflumethiazide 及 Potassium Canrenoate 所組成之藥物。
 7. 如申請專利範圍第 2 項所述之方法，其中該抗心律不整劑係選自由 Adenosine (Adenocard)、Dofetilide (Tikosyn)、Amiodarone HCl、Ibutilide fumarate、Propafenone (Rytmonorm) 及 Disopyramide Phosphate 所組成之藥物。
 8. 如申請專利範圍第 2 項所述之方法，其中該抗狹心症藥物係選自由 Dexrazoxane Hydrochloride、Ranolazine dihydrochloride、Nisoldipine (Sular)、Ranolazine (Ranexa)、Acadesine、Nifedipine (Adalat)、Amlodipine besylate (Norvasc)、Diltiazem HCl (Tiazac)、Ticagrelor 及 Oxprenolol HCl 所組成之藥物。

9. 如申請專利範圍第 2 項所述之方法，其中該抗高血壓劑係選自由 Bisoprolol、Doxazosin mesylate、Alfuzosin hydrochloride (Uroxatral)、Nebivolol (Bystolic)、Reserpine、Methyldopa (Aldomet)、Eplerenone、Nimodipine (Nimotop)、Betaxolol hydrochloride (Betoptic)、Carvedilol、Metoprolol tartrate、Felodipine (Plendil)、Amlodipine (Norvasc)、Phentolamine mesilate、Imidapril (Tanatril) HCl、Aliskiren hemifumarate、Sodium Nitroprusside、Propranolol HCl、Levobetaxolol HCl、Esmolol HCl、(R)-(+)-Atenolol、Guanethidine Sulfate 及 Lofexidine HCl 所組成之藥物。
10. 如申請專利範圍第 2 項所述之方法，其中該抗凝血劑血栓溶解劑係選自由 Prasugrel (Effient)、Cilostazol、Nafamostat mesylate、Clopidogrel (Plavix)、Apixaban、Aminocaproic acid (Amicar)、Dipyridamole (Persantine)、Phenindione (Rectadione)、Ticlopidine HCl、Ozagrel HCl、Argatroban、Bexarotene、Gabexate mesylate 及 Ozagrel 及 Anisindione 所組成之藥物。
11. 如申請專利範圍第 2 項所述之方法，其中該強心劑係選自由 Pimobendan (Vetmedin)、Ampiroxicam、Digoxigenin 及 Pindolol 所組成之藥物。
12. 如申請專利範圍第 2 項所述之方法，其中該靜脈疾患(痔瘡)治療劑係選自由 Edaravone (MCI-186)、Daidzein、Ginkgolide A 及 Bisacodyl 所組成之藥物。

13. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該癌症係選自由肺癌、腸道癌、大腸直腸癌、前列腺癌、肝癌、膀胱癌、子宮頸癌、乳癌及血癌所組成之群組。

圖式



第一圖