



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201615225 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：104134964

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 10 月 23 日

(51)Int. Cl. : A61K45/06 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/10/24 美國

62/068,298

(71)申請人：朗齊生物醫學股份有限公司 (中華民國) LAUNX BIOMEDICAL CO., LTD. (TW)
高雄市前金區自強一路 32 巷 1 號 2 樓

(72)發明人：陳丘泓 CHEN, CHIU HUNG (TW)；莊秀美 CHUANG, SHOW MEI (TW)；蕭乃文 HSIAO, NAI WAN (TW)；梁瑞岳 LIANG, RUEI YUE (TW)；陳 筱彤 TAN, XIAO-TONG (MY)

(74)代理人：王正利

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：9 項 圖式數：1 共 41 頁

(54)名稱

內分泌疾病用藥臨床新應用

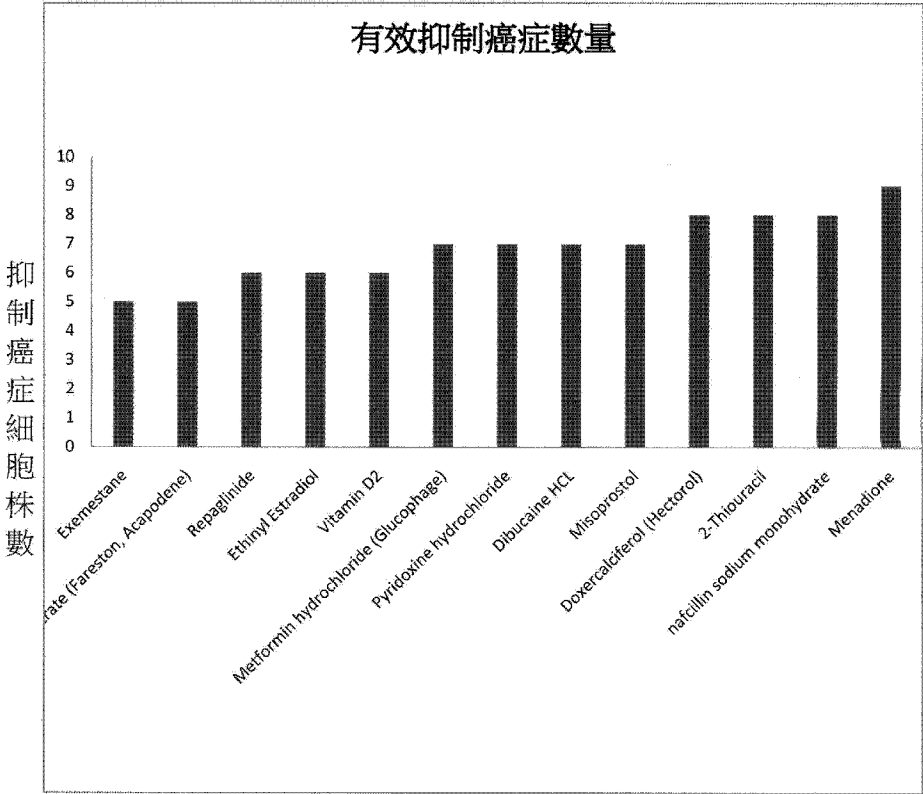
THE NEW INDICATION OF THE ENDOCRINE SYSTEM DISEASES RELATED DRUGS

(57)摘要

本發明提供多種內分泌疾病用藥的新臨床之應用。該多種內分泌疾病用藥皆是經過衛生署通過核准上市的內分泌疾病用藥。本發明提供多種內分泌疾病用藥有效的抑制不同類型的癌細胞。

The present invention provides new indication of several of the endocrine system disease related drugs. Theses of the endocrine system disease related drugs were approved by FDA for several years ago. This invention prove these of the endocrine system diseasesrelated drugs can effective inhibit cancer cells.

指定代表圖：



第一圖

發明摘要

※ 申請案號：104134964
※ 申請日：※IPC 分類：
104. 10. 23

IPC = A61K ⁴⁵/₆₆ (2006.01)
A61P ³⁵/₆₀ (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

內分泌疾病用藥臨床新應用/

The new indication of the endocrine system diseases related drugs

【中文】

本發明提供多種內分泌疾病用藥的新臨床之應用。該多種內分泌疾病用藥皆是經過衛生署通過核准上市的內分泌疾病用藥。本發明提供多種內分泌疾病用藥有效的抑制不同類型的癌細胞。

【英文】

The present invention provides new indication of several of the endocrine system disease related drugs. Theses of the endocrine system disease related drugs were approved by FDA for several years ago. This invention prove these of the endocrine system diseasesrelated 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

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

內分泌疾病用藥臨床新應用/

The new indication of the of the endocrine system diseases related drugs

【技術領域】

【0001】 本發明係為多種內分泌疾病用藥的新適應症之應用，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】 內分泌疾病產生的原因有三方面：內分泌腺破壞、內分泌腺激素合成缺陷等功能減低原因；內分泌腺腫瘤如垂體各種腫瘤等各種功能亢進的原因；激素的敏感性缺陷，有受體和(或)受體後缺陷，使激素不能發揮正常作用。

【0005】 內分泌激素 (Endocrine)，俗稱荷爾蒙 (Hormones)，

係體內某一器官系統所分泌的一種活性物質，或由某一腺體之自然產物經由其內部的分泌作用，釋放進入血液循環，而作用於遠方的作用器官（Target Organ）上。它有調節人體機能的作用，與神經系統共同負責整個人體繁雜之生理化學反應，使生物體產生協同作用，以應付外界環境之改變。內分泌激素與維生素（Vitamine）不同，前者係由體內某者器官或腺體所分泌，但維生素則必須由外界食物中攝取。內分泌激素之分泌必須適當，它在體內的濃度過多或過少均會使生理功能失去平衡；嚴重者，則會引起病變。體內內分泌激素之分泌過多或不足，吾人可利用類似內分泌激素的合成物質來抑制或補充。此些物質，即臨床所用之內分泌藥物，如 Cortisone，Insulin，Thyroxine，Testosterone，Pro-gesterones等。

【0006】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，第一個提出使用內分泌疾病用藥抑制癌症細胞的發明概念並且進行實驗。

【0007】相對的，在這些已經使用數十年內分泌疾病用藥，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。目前尚未有任何研究針對本發明所使用之藥物，進行癌症治療研究。

【0008】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】

【0009】 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。

【0010】 經過實驗設計結果顯示內分泌疾病用藥對正常細胞沒有或僅有微小的毒性，但至於內分泌疾病用藥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，而且並非所有的內分泌疾病用藥在相同的條件下均能有效的抑制腫瘤細胞，需要有許多問題進行克服。

【0011】 名詞定義

【0012】 內分泌疾病用藥依據藥物的結構可以分為七大類，包含丘腦垂體激素類藥、腎上腺皮質激素類藥、雄激素及同化激素類藥、雌激素及孕激素類藥、胰腺素及其他影響血糖藥、甲狀腺激素及抗甲狀腺藥、甲狀旁腺及鈣代謝調節藥。

【0013】 第一大類: 腎上腺皮質激素類藥糖皮質激素

(Glucocorticoid)，又名「腎上腺皮質激素」，是由腎上腺皮質分泌的一類甾體激素，也可由化學方法人工合成。由於可用於一般的抗生素或消炎藥所不及的病症，如SARS、敗血症等，具有調節糖、脂肪、和蛋白質的生物合成和代謝的作用，還具有抗炎作用，稱其為“糖皮

質激素”是因為其調節糖類代謝的活性最早為人們所認識。糖皮質激素的基本結構特徵包括腎上腺皮質激素所具有的C3的羰基、 $\Delta 4$ 和17 β 酮醇側鏈以及糖皮質激素獨有的17 α -OH和11 β -OH。目前糖皮質激素這個概念不僅包括具有上述特徵和活性的內源性物質，還包括很多經過結構優化的具有類似結構和活性的人工合成藥物，目前糖皮質激素類藥物是臨床應用較多的一類藥物。【生理作用】促進糖異生，減少外周組織對葡萄糖的攝取和利用，升高血糖，也會使肝糖元肌糖元的合成增加。促進肝外組織的蛋白質代謝，減少蛋白質合成，增加血清中的氨基酸含量和尿素氮的排出。促進脂肪分解代謝，減少合成代謝，使血液中甘油和脂肪酸含量增加，還會因此而增高血液中膽固醇的含量從而啟動四肢皮下的脂肪酶活性，分解四肢皮下脂肪，使之重新分佈到臉胸腹背及臀部，造成向心性肥胖。有弱的鹽皮質激素樣作用，可顯示排鉀保鈉作用。【藥理作用】包含：抗炎作用：增加血管收縮力，降低血管通透性，拮抗組胺等炎性介質對血管的擴張作用，減輕局部充血，減少白細胞和體液的滲出；穩定溶酶體膜，減少因為溶酶體破裂而造成的組織蛋白酶和水解酶釋放，減少組織分解和炎性介質釋放；抑制中性白細胞、單核細胞和巨噬細胞向炎性部位募集；抑制磷脂酶A2的活性，減少膜磷脂向花生四烯酸的轉化，而花生四烯酸正是很多炎性介質如前列腺素、白三烯，血小板活化因數的生物合成前體。抑制白介素，腫瘤壞死因數，幹擾素等與免疫反應相關的細胞因數的合成與釋放；抑制成纖維細胞DNA合成和毛細血管增生，阻礙膠原沉積，抑制肉芽組織形成；免疫抑制作用：除抗炎作用中提到的與免疫系統有關的作用之外，糖皮質激素還可以抑制B細胞

向漿細胞的轉化，減少抗體的生成；抑制體液免疫，減少抗原抗體反應之後引起的攻擊性物質的釋放；抗毒素作用：糖皮質激素雖然對細菌外毒素沒有任何作用，但有強大的抗細菌內毒素作用，減少內源性熱源物質的釋放，有良好的退熱作用和對中毒症狀的極大改善作用；抗休克作用：這是抗炎免疫抑制和抗內毒素作用綜合的結果，糖皮質激素能夠抑制腎上腺素，去甲腎上腺素，加壓素，血管緊張素，5-HT，等遞質的縮血管作用，改善微循環，其穩定溶酶體的作用可以有效減少心肌抑制因數的釋放，從而維持正常的心輸出量和維持內臟的血液迴圈不受血管收縮的影響；影響造血系統：增加紅細胞和血紅蛋白的生成，使血小板和纖維蛋白原增加，使中性白細胞進入血液迴圈的量增加，單核細胞淋巴細胞嗜酸性和嗜鹼性白細胞減少；中樞興奮作用：減少腦內抑制性遞質GABA的含量，造成中樞興奮，產生欣快感、激動、失眠等徵狀；促進胃酸分泌；抑制松果體褪黑素的分泌；減少甲狀腺對碘離子的攝取清除和轉化。本發明中的內分泌疾病用藥包含在本類別的有Budesonide、Trilostane、Aminoglutethimide (Cytadren)、Medrysone、Melatonin、Deoxycorticosterone acetate、Verteporfin (Visudyne)、Naftopidil (Flivas)。

【0014】 第二大類：天然雄激素（androgens）主要是睪丸間質細胞分泌的睪酮（睪丸素，testosterone）一些新衍生物，臨床常用的為甲睪酮（android；甲基睪丸素，methyltestosterone）、丙酸睪酮（andronate；丙酸睪丸素，testosterone propionate）和苯乙酸睪酮（苯乙酸睪丸素，testosterone phenylacetate）。雄激素類的化學結構【體內過程】睪酮口服易吸收，但在肝被迅速破壞，因此口服無效。大部分

與蛋白結合。代謝物與葡萄糖醛酸或硫酸結合失去活性，經尿排泄。也可作成片劑植於皮下，吸收緩慢，作用可長達6周。辜酮的酯類化合物極性較低，溶於油液中肌內注射後，吸收緩慢，持續時間也較長，例如丙酸辜酮一次肌內注射可維持2~4天。甲辜酮不易被肝臟破壞，口服有效。也可舌下給藥。【生理及藥理作用】1.生殖系統促進男性性徵和生殖器官發育，並保持其成熟狀態。辜酮還可抑制垂體前葉分泌促性腺激素（負反饋），對女性可減少雌激素分泌。尚有抗雌激素作用。2.同化作用雄激素能明顯地促進蛋白質合成（同化作用），減少胺基酸分解（異化作用），使肌肉增長，體重增加，降低氮質血症，同時出現水、鈉、鈣、磷瀦留現象。3.骨髓造血功能在骨髓功能低下時，大劑量雄激素可促進細胞生長。是促進腎臟分泌促紅細胞生成素所致，也可能是直接刺激骨髓造血功能。【臨床應用】1.辜丸功能不全無辜症或類無辜症（辜丸功能不全）時，作替代療法。2.功能性子宮出血利用其抗雌激素作用使子宮平滑肌及其血管收縮，內膜萎縮而止血。對嚴重出血病例，可用己烯雌酚、黃體酮和丙酸辜酮等三種混合物作注射，以收止血之效，停藥後則出現撤退性出血。3.晚期乳腺癌對晚期乳腺癌或乳腺癌轉移者，採用雄激素治療可使部分病例的病情得到緩解。這可能與其抗雌激素作用有關，也可能通過抑制垂體促性腺激素的分泌，減少卵巢分泌雌激素。此外，雄激素尚有抗催乳素刺激乳腺癌的作用。治療效果與癌細胞中雌激素受體含量有關，受體濃度高者，療效較好。4.再生障礙性貧血及其他貧血用丙酸辜酮或甲辜酮可使骨髓機能改善。本發明中的內分泌疾病用藥包含在本類別的有Abiraterone (CB-7598)、Bicalutamide (Casodex)、Finasteride、

Dutasteride、Letrozole、Alprostadil (Caverject)。

【0015】 第三大類：雌激素及孕激素類藥
 雌激素是一類女性荷爾蒙，包括雌酮、雌二醇等。雌二醇是最重要的雌激素。雌激素主要由卵巢分泌，少量由肝，腎上腺皮質，乳房分泌。懷孕時，胎盤也可大量分泌。男性的睪丸也會分泌少量。卵巢分泌的主要是 β -雌二醇，其他雌激素的重要性較小。【類型】1. 類固醇：存在女性的天然雌激素有雌酮（estrone, E1）、雌二醇（estradiol, E2）、雌三醇（estriol, E3），在循環系統分別佔有10-20%、10-30%、60-80%。雖然雌三醇是含量最豐富的，但卻是作用最弱的雌激素，雌二醇的效力約是雌三醇的80倍。對於處在月經初潮到更年期前這段期間的未懷孕女性，雌二醇是最重要的雌激素。然而，對於懷孕女性，重要角色就轉換到雌三醇；而雌酮是更年期女性體內雌激素的主要形式。還有另外一個雌激素，estetrol（E4），只有在懷孕的時候才會出現。所有不同型態的雌激素都是芳香酶（aromatase）轉換雄激素而成，特別是睪酮（testosterone）和雄烯二酮（androstenedione）。普立馬（Premarin），為常用的雌激素藥物，是從懷孕的母馬取得。它含有類固醇型式的雌激素，equilin和equilenin。2. 非類固醇：許多天然和合成的物質已經被確定擁有雌激素活性。【生物合成】雌激素主要是由卵巢、黃體及胎盤製造。濾泡刺激激素（Follicle stimulating hormone, FSH）刺激卵巢的顆粒性細胞（Granulosa cells）合成雌激素。少量的雌激素也經由其他組織合成，如肝、腎上腺、乳房，這些少量的雌激素對於更年期女性尤其重要。另外，脂肪細胞也生產雌激素[來源請求]。合成雌激素是從卵巢內膜細胞開始，將膽固醇合成雄烯二酮。雄烯二酮有中等的雌激素活

性，會穿或基底膜到達顆粒性細胞，接著會被轉換成雌酮或雌二醇。雌二酮的濃度隨著月經週期而有高低起伏，只有在排卵前才会有高濃度。【代謝】肝臟可以代謝雌激素，尤其是雌激素酮。肝病患者由於肝功能下降，血中雌激素濃度上升，呈現肝掌、蜘蛛痣等症狀。【作用】雌激素在兒童期只有少量分泌；青春期後會大量增加，促進女性第一第二性徵的發育成熟：女性生殖系統：雌激素促進輸卵管、子宮、陰道與女陰增大，陰道增厚，以及最重要的子宮內膜增厚。乳房：雌激素可使脂肪堆積在乳房。但對於製造乳汁的乳房小葉和小泡無太大影響。無法將乳房完全轉化為乳汁的製造器官。此外，高劑量的動情素醫學上可以做為退乳針，利用負回饋機制進行抑制。骨骼：雌激素會使女性在青春期快速長高，而且早幾年停止長高。脂肪：雌激素會使得皮下脂肪積量增加，並且使脂肪堆積在乳房與臀部。血管：雌激素會使小動脈擴張，過度擴張的淺表小動脈呈現肝掌和蜘蛛痣等症狀。本發明中的內分泌疾病用藥包含在本類別的有Anastrozole、Exemestane、Evista (Raloxifene Hydrochloride)、Dienogest、Gestodene、Drospirenone、Ethinyl Estradiol、Estrone、Progesterone (Prometrium)、Estradiol、Misoprostol、Levonorgestrel (Levonelle)、Toremifene Citrate (Fareston, Acapodene)、Tamoxifen Citrate (Nolvadex)、Mestranol、Estradiol valerate、Ethinodiol diacetate、Benfotiamine。

【0016】 第四大類：胰腺素及其他影響血糖藥：胰島素是一種蛋白質激素，由胰臟內的胰島β細胞分泌。胰島素參與調節碳水化合物和脂肪代謝，控制血糖平衡，可促使肝臟、骨骼肌將血液中的葡萄糖轉化為糖原。缺乏胰島素會導致血糖過高、糖尿病。因此胰島素可

用於治療糖尿病。其分子量為5808道爾頓。胰島素應用於臨床數十年，從抗原性較強的第一代動物胰島素到基因重組但餐前需要等待30分鐘的第二代人胰島素，再發展到現在可以很好模擬生理性人胰島素分泌模式的胰第三代胰島素類似物。目前更好類比正常人體生理降糖模式的胰島素是第三代胰島素——胰島素類似物。

【第一代胰島素-動物胰島素】1921年弗雷德里克·班丁（Frederick Banting）與約翰·麥克勞德（John Macleod）合作首次成功提取到了胰島素，不同種族哺乳動物（人、牛、羊、豬等）的胰島素分子的氨基酸序列和結構稍有差異，其中豬胰島素與人的最為接近。[8]。動物胰島素是最早應用於糖尿病治療的胰島素注射製劑，一般是豬胰島素，豬胰島素與人胰島素存在1至4個氨基酸的不同，因此容易發生免疫反應，注射部位皮下脂肪萎縮或增生，胰島素過敏反應，並且由於其免疫原性高，容易反復發生高血糖和低血糖，容易出現胰島素耐藥。

【第二代胰島素-人胰島素】20世紀80年代，人們通過基因工程（重組DNA）製造出高純度的合成人胰島素，其結構和人體自身分泌的胰島素一樣。對比動物胰島素，人胰島素較少發生過敏反應或者胰島素抵抗，所以皮下脂肪萎縮的現象也隨之減少；由於人胰島素抗體少，所以注射量比動物胰島素平均減少30%；人胰島素的穩定性高於動物胰島素，常溫25℃左右常溫可保存人胰島素4周。在起效時間、峰值時間、作用持續時間上不能模擬生理性人胰島素分泌模式。需在餐前30分鐘注射、有較高的夜間低血糖風險。

【第三代胰島素】20世紀90年代末，在對人胰島素結構和成分的深入研究中發現，對肽鏈進行修飾：利用基因工程技術，改變胰島素肽鏈上某些部位的氨基酸組合；改變等電點；

增加六聚體強度；以鈷離子替代鋅離子；在分子中增加脂肪酸鏈，加大與白蛋白的結合，均有可能改變其理化和生物學特徵，從而可研製出更適合人體生理需要的胰島素類似物(insulinsimilitude)。胰島素類似物可緊臨餐使用，也稱為餐時胰島素或速效胰島素。胰島素類似物優勢包括：更好的類比生理性人胰島素分泌模式，更低的夜間低血糖風險，更有效的控制體重，注射無需等待30分鐘，每日一次注射長效胰島素類似物即可。【代謝】胰島素是由胰島β細胞受內源性或外源性物質如葡萄糖、乳糖、核糖、精氨酸、胰高血糖素等的激動而分泌的一種蛋白質激素。先分泌的是由84個氨基酸組成的長鏈多肽——胰島素原（Proinsulin），經專一性蛋白酶——胰島素原轉化酶（PC1和PC2）和羧肽酶E的作用，將胰島素原中間部分（C鏈）切下，而胰島素原的羧基端部分（A鏈）和氨基端部分（B鏈）通過二硫鍵結合在一起形成胰島素。成熟的胰島素儲存在胰島β細胞內的分泌囊泡中，以與鋅離子配位元元的六聚體方式存在。在外界刺激下胰島素隨分泌囊泡釋放至血液中，並發揮其生理作用。胰島素的分泌分成兩部分，一部分說明維持空腹血糖正常而分泌的胰島素，稱為基礎胰島素，別一部分則是為了降低餐後血糖升高、維持餐後血糖正常而分泌的胰島素，稱為餐時胰島素。餐時胰島素的早時相分泌控制了餐後血糖升高的幅度和持續時間，其主要的作用是抑制肝臟內源性葡萄糖的生成。通過該作用機制，血糖在任何時間均被控制在接近空腹狀態的水準；餐後血糖的峰值在7.0 mmol/L以下，並且血糖水準高於5.5 mmol/L的時間不超過30分鐘。1型糖尿病患者在確診糖尿病之前，大部分患者胰島β細胞發生自身免疫性破壞，導致餐時和基礎胰島素分泌均減少。2型

糖尿病患者胰島β細胞功能異常進展緩慢，常常表現為外周胰島素抵抗，但是也同時存在胰島素一相分泌減少，因而可以出現空腹血糖正常而餐後血糖升高的情況。最終，餐後血糖水準可達到非糖尿病的生理狀態時的4倍，並且在進餐後血糖升高持續數小時，以至於在下一餐前仍然顯著升高。目前彌補餐時胰島素分泌不足的胰島素製劑有諾和靈N，胰島素類似物製劑有諾和銳等。基礎胰島素是胰島細胞24小時持續脈衝式分泌的胰島素，主要用於維持空腹血糖水準的正常。美國糖尿病學會（ADA）與歐洲糖尿病學會（EASD）指南均建議，在生活方式幹預和口服糖尿病治療後，如果血糖控制仍不滿意，應儘早開始胰島素治療，且首選基礎胰島素與口服降糖藥合用。若此療法仍不能控制血糖，根據該指南的治療線路圖，建議在此基礎上在就餐時再加用速效胰島素[18]。目前用於彌補基礎胰島素不足的製劑主要有基礎胰島素類似物地特胰島素等。胰島素由胰島素降解酶（Insulin Degrading Enzyme, IDE）降解。胰澱素和β澱粉樣多肽也是IDE的底物。胰島素的纖維化：經過大量的臨床醫學以及科學研究，胰島素的澱粉樣纖維化與II型糖尿病密切相關。【作用】整體代謝水準上的作用:促進細胞膜上的葡萄糖載體將葡萄糖轉運入細胞，從而控制葡萄糖進入肌肉和脂肪組織。通過控制氨基酸的吸收來增強DNA複製和蛋白質合成。通過變構作用調控多種酶的活性。本發明中的內分泌疾病用藥包含在本類別的有Repaglinide、Glipizide (Glucotrol)、Metformin hydrochloride (Glucophage)、Glipizide (Glucotrol)、Benfotiamine、Neostigmine bromide (Prostigmin)。

【0017】 第五大類:甲狀腺激素（英語：thyroid hormones）是

由甲狀腺濾泡上皮細胞合成的酪氨酸碘化物。主要是四碘甲腺原氨酸（又名甲狀腺素，縮寫為T4）和三碘甲腺原氨酸（縮寫為T3），此外，還有少量逆-三碘甲腺原氨酸（縮寫為rT3）。注意，甲狀腺分泌的激素除了甲狀腺激素外，還有降鈣素。由於降鈣素是甲狀腺濾泡旁細胞產生的，所以，不屬於甲狀腺激素的範疇。T4和T3均有生理活性，區別在於作用時間和強度：T4活性低、起效較慢，但持續時間長；T3活性高、起效快，但持續時間短[2]。體內研究顯示，在細胞水準發揮生理作用的主要是T3；絕大多數T4需轉化為T3之後才能發揮生理效應，從這個意義上講，T4更像是一種前激素。rT3沒有明顯的生理活性，因此，在多數語境下，“甲狀腺激素”只是指T4和T3。到目前為止，甲狀腺激素是唯一一類含碘的生理事物。【生理作用】廣泛作用於各種細胞；可啟動多種轉錄因數，從而啟動多種基因的表達。此外，其生理作用還與機體所處的發育階段、細胞所處的分化階段有關。大致而言，可使全身各系統的生理功能增強。1.新陳代謝：促進神經的成熟，提高身體對兒茶酚胺類激素（如腎上腺素）的敏感性，增加產熱及基礎代謝率，對糖代謝的各個環節均有刺激作用，比如，促進糖吸收、糖生成和糖利用。生理情況下可促進蛋白質合成。甲狀腺激素分泌不足時，絕大部分蛋白質合成下降，但粘蛋白合成增加，可造成黏液性水腫。甲狀腺激素分泌過多時，會造成蛋白質分解加速。2.促進脂肪利用。所以，甲狀腺功能減退症患者常常合併顯著的高脂血症，並可有廣泛的動脈粥樣硬化形成。3.生長發育：甲狀腺素在正常發育及細胞分化上扮演了重要的角色，它控制了蛋白質、脂肪以及碳水化合物的代謝，並且刺激維生素的代謝。數種生理上及病理上

刺激影響了甲狀腺素的合成。此外，甲狀腺素還控制人類的恆溫機制。在體溫驟降的狀況下，甲狀腺素也影響了哺乳類的冬眠以及鳥類的換羽。4.甲狀腺激素維持哺乳動物的生長發育，尤其是中樞神經系統和骨骼。假如幼年期罹患甲狀腺功能減退症，則可導致永久性智障和矮小，稱呆小病。5.神經系統:對兒茶酚胺有允許作用，刺激食欲形成。6 循環系統:對心臟具有正性變時、正性變傳導、正性變力作用。7.對外周動脈有舒張作用：主要是機體產熱及代謝產物增多後的間接作用。8.消化系統:促進消化液分泌，促進胃腸道蠕動。因此，甲狀腺功能亢進症患者常有大便次數增多，甚至腹瀉；而甲狀腺功能減退症患者則經常便秘。【藥理學】由於來源於動物的甲狀腺片的甲狀腺激素含量不穩定，且人工合成的甲狀腺激素已能量產，目前廣泛使用的是T4或T3的人工合成品。由於T4的生理效應比較緩和，主要用於甲狀腺激素的長期替代治療。由於T3活性高、起效快，主要用於重症甲狀腺功能減退症（黏液性水腫昏迷）的搶救。【相關疾病】甲狀腺素分泌過多或過少都會導致疾病：1.甲狀腺機能亢進

（Hyperthyroidism）：（如凸眼性甲狀腺腫，或稱格雷夫斯症Graves Disease），甲狀腺素釋放過多所造成，大約2%的女性及0.2%的男性罹患此病。甲狀腺毒症（Thyrotoxicosis）甲狀腺毒症通常會被甲狀腺機能亢進這個名詞替換，但是彼此之間還是有些許的差異性存在，雖然甲狀腺毒症也與甲狀腺素分泌過多有關，主要原因是攝取過多甲狀腺素的藥片或者是甲狀腺分泌過量，而甲狀腺機能亢進則單指甲狀腺分泌過量而已。2.甲狀腺機能低下（Hypothyroidism）：（如橋本氏甲狀腺腫Hashimoto's thyroiditis）是甲狀腺素分泌不足所致。本發明中的

內分泌疾病用藥包含在本類別的有AMG-073 HCl (Cinacalcet hydrochloride)、Methimazole (Tapazole, Northyx)、Potassium iodide、Propylthiouracil、Tiratricol、2-Thiouracil、Carbenoxolone Sodium。Sodium ascorbate。

【0018】 第六大類:副甲狀腺（英語：parathyroid gland）是脊椎動物的一種內分泌腺，主要調節體內的鈣和磷代謝。除了在人類和一些真獸類，它與甲狀腺有一定解剖學位置關係外，在其他動物，兩者並無密切關係。它與胸腺的關係更為密切，兩者都起源於咽囊。副甲狀腺一種內分泌腺，通常有4個，分為上下兩對，呈扁卵圓形小體，大小如豌豆，貼在甲狀腺的後面。分泌的副甲狀腺素能調節體內鈣、磷代謝。分泌副甲狀腺素過少會造成血鈣降低、血磷升高，產生手足抽搐；分泌副甲狀腺素過多則會造成血鈣升高、骨礦鹽減少、發生骨骼病變和泌尿系統結石。副甲狀腺素（英語：Parathyroid hormone，簡稱為PTH），是一種由頸部的副甲狀腺分泌，具有84個胺基酸的多肽類激素。主要作用在骨骼、腎臟，增加血液中的鈣離子濃度。【生物化學特性】1925年首先從副甲狀腺分離出高活性的提取物，被確認為副甲狀腺素具有調節血鈣的作用。副甲狀腺素由副甲狀腺的主細胞合成和分泌。血循環中的副甲狀腺素至少有三種形式：完整的副甲狀腺素。副甲狀腺素片段：具有生物活性，循環半衰期2～4分鐘，大部分在肝臟清除，少部分經腎臟濾過清除。羧基端副甲狀腺素片段：無生物活性，正常人血中此片段濃度最高，循環半衰期30～40分鐘，主要由腎臟清除，因此慢性腎功能衰竭時此片段濃度明顯升高。氨基端副甲狀腺素片段，有生物活性，血中濃度較低，半衰期亦短。完整的

副甲狀腺素可在副甲狀腺主細胞內裂解成片段後分泌入血，也可先分泌至周圍血後再裂解為諸片段。副甲狀腺素多鏈在第34～37個氨基酸的位置斷裂後，氨基端依然具有完整的副甲狀腺素的全部生物活性。

【影響副甲狀腺素分泌的因素】血清鈣離子濃度是副甲狀腺素合成和分泌的主要調節因素。動物實驗證明，血鈣濃度與副甲狀腺素分泌率的關係成一曲線。血鈣濃度對副甲狀腺細胞分泌副甲狀腺素的調節作用是以腺細胞膜上腺酸環化和細胞內環磷酸腺苷的仲介環節而實現的，血磷濃度增高促進副甲狀腺素的分泌，因為高血磷可導致低血鈣而間接促進副甲狀腺素的分泌。血鎂濃度降低抑制副甲狀腺素分泌。藥理劑量的降鈣素可促進副甲狀腺素的分泌。兒茶酚胺、多巴胺和腎上腺素等都可促進副甲狀腺素的分泌。老年人血中副甲狀腺素濃度較中青年者為高。人體血液中的副甲狀腺素濃度隨季節而變化，冬季高於夏季，這與血清中25-羥維生素D濃度的季節變化有關。冬天日照少，血25-羥維生素D的濃度較低、腸鈣吸收減少、血鈣水平下降、血副甲狀腺素呈生理性代償增多。【骨的作用】骨是機體最大的鈣貯存庫，體內99%以上的鈣存於骨和牙齒中，副甲狀腺素具有加強破骨細胞活性，形成新的破骨細胞和暫時性抑製成骨細胞的功能，從而促進骨的吸收和溶解，使骨鈣釋放入血，提高血鈣水平。【腎臟的作用】副甲狀腺素抑制近端腎小管對磷酸鹽的重吸收，增加尿中磷酸鹽的排出，故副甲狀腺素過多時有低血磷症和高尿磷症。與此相反，副甲狀腺素增加遠端腎小管對鈣的回吸收。此外，副甲狀腺素還抑制腎小管對鈉和碳酸氫鹽吸收，使從尿中排出碳酸氫鹽增多，因而副甲狀腺素過多時，尿常呈鹼性。副甲狀腺素影響腎小管回吸收的效應十分快速，幾

分鐘即可出現，且可長期持續作用。副甲狀腺素的另一個重要作用是促進25-羥維生素D在腎臟經1-羥化作用易轉化為1,25-二羥維生素D，這是至今所知活性最強的維生素D代謝產物，它能增加腸道對鈣和磷的吸收，因此副甲狀腺素有間接促進腸鈣的吸收功能。正常情況下，機體調節和保持鈣磷代謝平衡主要依賴於副甲狀腺素、1,25-二羥維生素D和降鈣素三種激素，通過三者相互協同和拮抗的作用使血鈣濃度維持在正常範圍。這三種激素的合成和分泌皆與血清中鈣離子濃度密切相關。當血清中鈣離子濃度降低時，首先副甲狀腺分泌副甲狀腺素迅速增多，促進骨質吸收，骨鈣動員釋放入血；腎小管對鈣的回吸收增加；25-羥維生素D轉化為1, 25-二羥維生素D增多，後一種作用的充分發揮約需20~24小時，從而使腸鈣吸收增加。這樣通過上述3個途徑，使血鈣濃度又復增高。當血清中鈣離子濃度增高時，一方面副甲狀腺的功能被抑制，副甲狀腺素的合成和分泌均迅速減少，從而降低骨的吸收和骨鈣的動員，減少腎小管對鈣的回吸收和1,25-二羥維生素D的生成，腸對鈣的吸收亦相應地降低；另一方面由於高血鈣而刺激降鈣素的分泌，它抑制骨的吸收和骨鈣動員，抑制腎小管對鈣和磷的回吸收。這樣通過機體自身調節，副甲狀腺素分泌減少和降鈣素分泌增多而導致血鈣濃度降至正常範圍。本發明中的內分泌疾病用藥包含在本類別的有Calcitriol (Rocaltrol)、Doxercalciferol (Hectorol)、Alfacalcidol、Calcifediol、Etidronate (Didronel) Deflazacort (Calcort)、Vitamin D2。

【0019】 本發明提供一種製備抑制癌症之醫藥組合物之方法，其中，該醫藥組合物係選自由一內分泌疾病疾病用藥所組成群組

之藥物。

【0020】 本發明一實施例中，其中該內分泌疾病用藥為丘腦垂體激素類藥、腎上腺皮質激素類藥、雄激素及同化激素類藥、雌激素及孕激素類藥、胰腺素及其他影響血糖藥、甲狀腺激素及抗甲狀腺藥、甲狀旁腺及鈣代謝調節藥。

【0021】 本發明一實施例中，其中該腎上腺皮質激素類藥係選自由Budesonide、Trilostane、Aminoglutethimide (Cytadren)、Medrysone、Melatonin、Deoxycorticosterone acetate、Verteporfin (Visudyne)、Naftopidil (Flivas)所組成之藥物。

【0022】 本發明一實施例中，其中該雄激素及同化激素類藥係選自由Abiraterone (CB-7598)、Bicalutamide (Casodex)、Finasteride、Dutasteride、Letrozole、Alprostadil (Caverject)所組成之藥物。

【0023】 本發明一實施例中，其中該雌激素及孕激素類藥係選自由Anastrozole、Exemestane、Evista (Raloxifene Hydrochloride)、Dienogest、Gestodene、Drospirenone、Ethinyl Estradiol、Estrone、Progesterone (Prometrium)、Estradiol、Misoprostol、Levonorgestrel (Levonelle)、Toremifene Citrate (Fareston, Acapodene)、Tamoxifen Citrate (Nolvadex)、Mestranol、Estradiol valerate、Ethinodiol diacetate、Benfotiamine所組成之藥物。

【0024】 本發明一實施例中，其中該胰腺素及其他影響血糖藥係選自由Repaglinide、Glipizide (Glucotrol)、Metformin hydrochloride (Glucophage)、Glipizide (Glucotrol)、Benfotiamine、Neostigmine bromide (Prostigmin)所組成之藥物。

【0025】 本發明一實施例中，其中該甲狀腺激素及抗甲狀腺藥係選自由AMG-073 HCl (Cinacalcet hydrochloride)、Methimazole (Tapazole, Northyx)、Potassium iodide、Propylthiouracil、Tiratricol、2-Thiouracil、Carbenoxolone Sodium、Sodium ascorbate所組成之藥物。

【0026】 本發明一實施例中，其中該甲狀旁腺及鈣代謝調節藥係選自由Calcitriol (Rocaltrol)、Doxercalciferol (Hectorol)、Alfacalcidol、Calcifediol、Etidronate (Didronel) Deflazacort (Calcort)、Vitamin D2所組成之藥物。

【0027】 本發明一實施例中，其中該癌症係選自由肺癌、胃癌、肝癌、直腸癌、皮膚癌、子宮頸癌、前列腺癌、膀胱癌、乳癌及血癌所組成之群組。

【0028】 本發明一實施例中，其中該藥物的有效劑量濃度為 20 mg/kg/day~500 mg/kg/day。

【0029】 現今癌症藥物費用動輒上萬至數百萬元，若未來更進一步證實內分泌疾病用藥對腫瘤的療效，對於無法負擔昂貴治療的患者們，這些便宜而歷史悠久的藥物，會是帶來健康的新希望。

【圖式簡單說明】

【0030】 第一圖顯示本發明內分泌疾病用藥應用於抑制癌細胞分析結果。

【實施方式】

【0031】 建立細胞株

【0032】 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。

【0033】 表一、細胞株及其培養所用之培養液

癌症種類	細胞株	培養液
肺癌	H1650 (Lung Adenocarcinoma)	RPMI
	A549 (Lung Adenocarcinoma)	DMEM
胃癌	AGS (Gastric Adenocarcinoma)	RPMI
	MKN-45 (Gastric Adenocarcinoma)	RPMI

肝癌	HepG2 (Hepatocellular Carcinoma)	DMEM
直腸癌	HCT116 (Colorectal Carcinoma)	DMEM
	LoVo(Colorectal Adenocarcinoma)	DMEM
皮膚癌	A375 (Amelanotic Melanoma)	DMEM
子宮頸癌	HeLa (Cervix Adenocarcinoma)	DMEM
前列腺癌	PC3 (Prostate Adenocarcinoma)	DMEM
膀胱癌	TSGH-8301 (Urinary Bladder Carcinoma)	RPMI
乳癌	MCF7 (Mammary Gland,Adenocarcinoma)	DMEM
血癌	HL-60 (Acute Promyelocytic Leukemia)	RPMI

【0034】 細胞存活分析方法

【0035】 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 reader於OD450偵測吸光值，並計算各癌症細胞株之存活率。

【0036】 內分泌疾病用藥應用於抑制癌細胞分析結果

【0037】 內分泌疾病用藥分為七大類，包含丘腦垂體激素類藥、腎上腺皮質激素類藥、雄激素及同化激素類藥、雌激素及孕激素類藥、胰腺素及其他影響血糖藥、甲狀腺激素及抗甲狀腺藥、甲狀旁腺及鈣代謝調節藥抑制癌細胞生長的效果。

【0038】 實驗結果明顯的顯示有許多的內分泌疾病用藥並無法有效的抑制癌症的細胞的生長(表二)。

【0039】 表二、對抑制癌症細胞無效的內分泌疾病藥物

內分泌疾病藥物	抑制癌症胞株數量
Dutasteride	0
Melatonin	0
Calcitriol (Rocaltrol)	0
Aminoglutethimide (Cytadren)	0
Neostigmine bromide(Prostigmin)	0
Phenoxybenzamine HCl	0
Phenytoin (Lepitoin)	0
Pramiracetam	0
Tioxolone	0
Dehydroepiandrosterone (DHEA)	0
Ornidazole	0
Sulfamethazine	0
Milnacipran HCl	0
valganciclovir hydrochloride	0
Guanabenz acetate	0
Dydrogesterone	0

【0040】 而相對的各種的內分泌疾病用藥分子對於各種癌症細胞的抑制效果也不盡相同(圖一)，經過發明人實驗結果，證實內分泌疾病用藥藥物Abiraterone (CB-7598), Anastrozole,

Bicalutamide(Casodex), Exemestane, Finasteride, Dutasteride,
 Melatonin, Evista (Raloxifene Hydrochloride), Letrozole, Dienogest,
 AMG-073 HCl (Cinacalcet hydrochloride), Budesonide, Gestodene,
 Drospirenone, Trilostane, Repaglinide, Calcitriol (Rocaltrol),
 Doxercalciferol (Hectorol), Alfacalcidol, Calcifediol, Alprostadil
 (Caverject), Methimazole (Tapazole, orthyx), Ethinyl Estradiol Estrone,
 Aminoglutethimide (Cytadren), Progesterone (Prometrium), Estradiol,
 Deferasirox (Exjade), Glipizide (Glucotrol), Glyburide (Diabeta),
 Levonorgestrel (Levonelle), Beta Carotene, Toremifene Citrate
 (Fareston, Acapodene), Verteporfin (Visudyne), Etidronate (Didronel),
 Deflazacort (Calcort), Potassium iodide, Menadione, Metformin
 hydrochloride (Glucophage), Tamoxifen, Citrate (Nolvadex), ATP
 (Adenosine-Triphosphate), Propylthiouracil, Mestranol, Naftopidil
 (Flivas), Neostigmine bromide (Prostigmin), Phenoxybenzamine HCl,
 Phenytoin (Lepitoin), Oxacillin sodium monohydrate, Neomycin sulfate,
 Phenylephrine HCl, Tetracaine hydrochloride (Pontocaine),
 Pramiracetam, Tioxolone, Dehydroepiandrosterone (DHEA),
 Fluocinonide (Vanos), Arecoline, 2-Thiouracil, Pyridoxine
 hydrochloride, Ornidazole, Sulfamethazine, Milnacipran HCl Estradiol
 valerate, Ethynodiol diacetate,Anagrelide HCl, Thiamine HCl (Vitamin
 B1), Vitamin D2, Dibucaine HCL, nafcillin sodium monohydrate,
 valganciclovir hydrochloride, Guanabenz acetate, Dequalinium chloride,
 Oxymetholone, Flumethasone, Difluprednate,

Dydrogesterone, Tiratricol, Liothyronine Sodium, Deoxycorticosterone acetate, Sodium ascorbate, Benfotiamine, Medrysone, Carbenoxolone Sodium, Misoprostol等藥物對於不同的癌症細胞有明顯的抑制效果。(表三)

【0041】 表三、內分泌疾病用藥對各癌症細胞株之抑制效果

Item Name	H1650 肺癌	A549 肺癌	AGS 胃癌	MKN-4 5 胃癌	HepG2 肝癌	HCT116(W T)直肠癌	LoVo 結腸癌	A375 皮膚癌	HeLa 皮膚癌	PC3 前 列腺癌	TSGH 膀胱癌	MCF7 乳癌	HL-60 血癌
Abiraterone (CB-7598)	52.8	91.6	87.5	60.8	87.5	62.4	89.6	75.9	80.4	92.4	68.4	107.5	90.6
Anastrozole	42.7	92.7	73.5	53.2	68.7	61.8	98.3	67.0	91.0	87.7	91.0	119.5	103.5
Bicalutamide (Casodex)	44.7	100.5	67.0	50.4	67.5	107.6	100.1	81.5	79.6	121.9	102.2	101.2	102.5
Exemestane	38.4	96.7	89.0	51.6	64.4	50.9	93.5	59.2	66.7	103.3	85.5	145.0	119.0
Finasteride	46.4	83.2	103.4	52.2	76.3	53.7	94.8	63.4	87.8	93.0	82.1	137.5	98.8
Dutasteride	85.7	94.8	72.7	79.5	105.1	98.9	108.2	78.0	116.9	117.3	106.3	104.8	96.8
Melatonin	81.0	104.3	74.7	80.0	111.9	115.1	120.7	94.9	108.2	120.8	101.2	108.4	100.5
Evista (Raloxifene Hydrochloride)	74.7	52.9	53.8	57.6	98.8	85.7	75.6	73.0	97.6	84.2	53.7	63.7	99.8
Letrozole	70.1	57.0	58.6	59.5	94.8	91.0	98.0	72.4	78.0	82.8	62.4	77.2	93.5
Dienogest	65.8	72.4	47.1	66.6	98.3	89.4	102.3	80.4	96.1	98.6	43.2	80.2	90.5
AMG-073 HCl (Cinacalcet hydrochloride)	65.7	41.4	43.2	56.0	109.2	98.7	72.4	96.3	101.9	82.1	40.3	67.4	80.0
Budesonide	92.5	67.8	79.9	104.2	88.8	58.0	88.4	76.4	72.5	63.0	108.5	106.2	94.0
Gestodene	60.7	53.8	66.8	76.6	103.7	72.2	85.6	59.7	75.7	83.6	87.2	76.9	93.1
Drospirenone	57.5	53.8	74.9	78.5	110.9	105.2	83.2	91.1	77.9	71.5	69.5	73.6	80.6
Trilostane	55.1	48.3	39.5	66.8	102.7	99.4	85.7	56.1	119.1	74.1	86.2	73.6	99.1

Repaglinide	53.6	79.4	38.4	66.6	100.3	59.6	68.4	50.8	80.5	57.8	72.3	61.1	101.6
Calcitriol (Rocaltrol)	70.8	78.8	69.5	91.9	101.9	104.5	115.4	99.2	98.0	74.4	74.0	79.1	83.3
Doxercalciferol (Hectorol)	49.7	72.9	37.1	53.3	98.3	80.8	53.9	103.6	71.8	44.4	56.9	42.0	50.5
Alfacalcidol	55.4	49.0	51.1	136.5	97.5	95.4	81.5	83.4	101.3	62.4	71.2	52.7	80.2
Calcifediol	68.2	60.0	61.8	129.2	108.8	100.0	111.1	88.9	98.2	81.4	88.3	71.6	86.8
Alprostadil (Caverject)	61.9	79.0	25.0	65.6	95.4	57.8	105.6	74.8	75.4	44.1	51.9	87.8	98.0
Methimazole (Tapazole, Northyx)	78.5	93.9	83.0	53.7	96.2	95.8	90.1	81.9	82.2	121.0	58.3	53.1	100.9
Ethinyl Estradiol	71.2	56.0	42.4	50.4	97.1	66.0	78.7	70.9	57.8	66.6	50.0	44.3	67.1
Estrone	92.2	87.5	50.2	72.9	93.5	91.2	86.6	99.5	60.1	82.3	78.7	71.6	96.7
Aminoglutethimide (Cytadren)	70.0	72.2	61.7	62.1	102.5	105.4	82.8	91.5	86.3	93.8	72.8	80.4	104.4
Progesterone (Prometrium)	56.5	71.7	48.2	58.2	108.4	94.6	78.6	83.3	56.2	96.8	75.7	75.5	89.9
Estradiol	63.7	55.5	33.0	45.3	94.4	114.6	81.6	72.6	57.8	81.9	62.4	79.7	99.4
Deferasirox (Exjade)	56.7	54.6	35.5	44.6	97.3	82.1	72.5	75.3	73.9	90.9	61.6	70.8	85.7
Glipizide (Glucotrol)	56.1	60.8	38.2	66.9	94.9	114.3	79.0	107.3	100.1	86.8	77.3	65.8	107.0
Glyburide (Diabeta)	59.6	49.3	28.4	46.8	95.4	112.2	111.3	85.4	88.3	87.3	77.9	69.5	108.3
Levonorgestrel (Levonelle)	93.2	69.5	83.0	67.8	103.5	97.3	111.8	119.9	43.9	77.9	117.3	55.7	103.8
Beta Carotene	78.6	44.0	86.6	81.4	95.3	67.5	86.4	56.0	50.7	93.0	69.0	39.2	118.7
Toremifene Citrate (Fareston, Acapodene)	71.2	42.1	68.5	45.8	95.6	55.1	81.5	67.4	43.6	72.0	68.2	38.2	105.3
Verteporfin (Visudyne)	115.1	47.1	85.7	70.3	109.9	61.9	86.5	56.7	54.2	79.9	100.8	49.0	88.9
Etidronate (Didronel)	81.5	93.4	69.5	50.9	108.3	104.7	74.3	94.0	74.8	93.0	87.8	77.1	98.4
Deflazacort (Calcort)	101.9	53.9	108.5	84.7	98.3	88.7	92.9	75.3	91.5	44.8	102.2	49.7	95.7
Potassium iodide	93.9	69.7	95.3	70.7	99.3	86.5	86.7	60.3	65.3	45.2	99.3	50.3	99.6

Menadione	68.1	44.3	52.6	44.6	116.6	73.3	62.9	41.0	43.7	37.7	43.1	46.1	64.9
Metformin hydrochloride (Glucophage)	65.3	45.6	64.7	44.5	111.4	93.7	61.5	44.7	64.0	41.1	42.3	44.5	93.1
Tamoxifen Citrate (Nolvadex) ATP	61.8	90.7	51.7	73.2	89.4	57.2	70.4	71.1	75.3	77.8	80.8	92.8	41.0
(Adenosine-Triphosphate)	48.4	77.5	93.0	65.0	97.8	74.1	91.1	107.4	93.2	79.7	125.7	93.4	107.0
Propylthiouracil	56.0	107.5	80.2	65.3	92.2	76.6	97.5	78.9	56.6	100.7	95.1	85.8	111.1
Mestranol	67.8	109.3	51.8	71.9	89.5	88.5	96.4	59.2	65.4	101.9	47.3	89.0	91.6
Naftopidil (Flivas)	68.2	73.0	59.5	58.5	83.0	86.2	82.1	78.0	79.3	83.9	74.0	74.7	105.1
Neostigmine bromide (Prostigmin)	87.6	96.1	89.0	88.2	94.9	100.4	84.1	75.5	81.9	86.6	68.6	103.0	116.7
Phenoxybenzamine HCl	91.7	101.4	114.2	93.6	95.9	104.4	89.0	89.6	99.5	121.1	96.6	134.2	105.6
Phenytoin (Lepitoin)	68.8	96.6	71.4	92.8	89.8	82.4	93.5	62.4	63.7	110.0	69.6	122.7	111.4
Oxacillin sodium monohydrate	45.8	77.9	79.5	66.6	92.1	91.0	85.5	77.7	114.9	90.8	50.4	86.6	89.3
Neomycin sulfate	40.2	60.4	74.6	72.1	84.7	93.0	62.1	79.5	107.1	64.0	71.5	60.1	91.4
Phenylephrine HCl	38.2	58.7	66.7	69.8	91.0	87.6	71.5	83.4	121.9	62.1	56.0	73.2	88.2
Tetracaine hydrochloride (Pontocaine)	39.5	61.7	69.6	76.1	85.1	85.9	46.2	77.2	89.6	40.9	43.5	60.5	92.9
Pramiracetam	68.8	100.3	67.3	101.4	106.0	92.8	89.2	96.2	75.1	94.0	77.8	87.7	102.4
Tioxolone	73.7	90.2	100.6	98.0	111.1	93.4	72.1	85.4	80.4	95.5	93.0	89.9	101.0
Dehydroepiandrosterone (DHEA)	62.8	114.8	76.1	82.8	107.3	84.8	87.2	83.5	62.5	92.6	96.9	91.0	99.0
Fluocinonide (Vanos)	66.9	92.9	69.8	91.0	106.6	75.9	97.0	58.3	88.5	113.9	86.5	84.4	102.7

Arecoline	54.7	127.0	65.0	80.8	113.6	85.1	91.4	55.2	64.8	120.7	74.7	84.0	144.7
2-Thiouracil	36.1	66.5	54.1	46.6	72.4	93.2	60.9	47.4	41.1	51.4	55.0	65.6	98.3
Pyridoxine hydrochloride	39.0	46.7	87.4	35.3	82.5	84.2	62.2	47.3	63.9	84.8	55.1	59.2	84.7
Ornidazole	89.4	90.1	84.4	123.3	94.6	94.2	102.8	101.1	91.3	89.5	97.3	86.8	102.2
Sulfamethazine	115.3	99.0	80.4	92.2	97.7	72.2	93.4	86.9	101.0	86.2	116.4	74.1	84.6
Milnacipran HCl	109.9	95.2	115.9	78.8	89.6	64.3	92.1	77.0	93.6	124.2	98.6	71.3	84.3
Estradiol valerate	83.4	118.8	95.4	64.2	88.2	51.3	82.5	48.2	54.1	137.5	85.4	87.9	49.9
Ethinodiol diacetate	112.6	114.0	108.1	69.3	85.8	56.8	81.1	58.8	67.3	83.6	83.5	70.6	69.5
Anagrelide HCl	54.4	82.3	90.3	110.3	84.2	45.1	83.4	58.8	49.8	88.2	82.5	90.8	119.0
Thiamine HCl (Vitamin B1)	72.5	67.3	62.4	88.6	90.2	81.1	101.0	54.1	87.0	58.6	105.7	79.8	94.7
Vitamin D2	58.0	63.4	25.5	72.6	75.3	57.3	81.5	51.4	96.9	39.1	35.0	70.6	66.2
Dibucaine HCl	60.5	59.7	26.3	73.1	64.9	41.5	84.2	30.3	88.6	29.7	34.7	66.2	103.1
naftillin sodium monohydrate	58.1	75.8	26.0	80.7	76.2	34.4	64.8	35.5	52.4	34.9	34.7	68.2	102.0
valganciclovir hydrochloride	91.4	123.9	69.8	124.4	108.6	89.6	106.7	60.4	108.9	96.0	81.3	97.1	99.5
Guanabenz acetate	84.4	124.4	64.4	125.3	100.1	120.3	92.1	86.6	138.7	95.8	107.6	124.7	90.0
Dequalinium chloride	73.0	56.7	60.7	100.9	126.5	69.8	54.9	40.5	81.3	76.6	69.5	85.4	33.7
Oxymetholone	70.3	74.9	88.1	115.9	105.0	74.4	82.4	57.7	84.1	83.2	136.6	120.0	93.6
Flumethasone	76.9	66.8	75.6	93.0	100.2	70.7	77.8	53.0	101.4	69.0	124.6	90.1	109.0
Difluprednate	72.7	74.6	69.8	99.6	99.4	72.6	92.2	87.7	80.6	57.3	89.4	103.5	92.8
Dydrogesterone	71.8	81.7	80.7	86.9	115.5	97.1	89.3	86.8	85.1	89.6	78.7	78.7	74.6
Tiratricol	74.1	73.2	69.4	79.4	89.8	80.2	92.6	67.8	92.1	90.0	93.1	95.7	40.8
Liothyronine Sodium	95.7	53.2	83.6	80.2	87.4	62.6	65.1	62.0	82.1	72.6	72.4	71.9	68.2
Deoxycorticosterone acetate	69.8	36.8	87.1	84.2	91.8	85.8	92.3	59.1	53.4	70.3	83.1	39.4	96.0

Sodium ascorbate	60.8	32.3	66.1	90.3	87.1	81.8	60.2	77.1	80.3	45.5	113.7	37.1	106.8
Benfotiamine	60.6	34.8	84.8	83.5	79.8	82.4	81.1	107.8	70.0	53.9	109.3	39.8	106.4
Medrysone	103.9	54.1	111.5	98.5	80.7	69.9	83.7	88.3	36.9	87.4	95.5	86.9	77.7
Carbenoxolone Sodium	61.7	62.0	92.4	108.3	89.1	71.6	89.6	58.6	83.5	97.4	60.9	84.9	100.0
Misoprostol	65.0	38.1	69.5	67.1	56.4	76.5	55.6	19.6	49.0	64.2	52.8	54.9	92.2

【0042】 如表三所示，Abiraterone (CB-7598)對肺癌有抑制效果。

【0043】 Anastrozole對肺癌,胃癌,肝癌有抑制效果。

【0044】 Bicalutamide (Casodex)對肺癌,胃癌,肝癌有抑制效果。

【0045】 Exemestane對肺癌,胃癌,肝癌,直腸癌,皮膚癌有抑制效果。

【0046】 Finasteride對肺癌,胃癌,直腸癌有抑制效果。

【0047】 Evista (Raloxifene Hydrochloride)對肺癌,胃癌,膀胱癌有抑制效果。

【0048】 Letrozole對肺癌,胃癌有抑制效果。

【0049】 Dienogest對胃癌,膀胱癌有抑制效果。

【0050】 AMG-073 HCl (Cinacalcet hydrochloride)對肺癌,胃癌,膀胱癌有抑制效果。

【0051】 Budesonide對直腸癌有抑制效果。

【0052】 Gestodene對肺癌,皮膚癌有抑制效果。

【0053】 Drospirenone對肺癌有抑制效果。

【0054】 Trilostane對肺癌,胃癌,皮膚癌有抑制效果。

【0055】 Repaglinide對肺癌,胃癌,直腸癌,結腸癌,皮膚癌,前列腺癌有抑制效果。

【0056】 Doxercalciferol (Hectorol)對肺癌,胃癌,結腸癌,前列腺癌,膀胱癌,乳癌,血癌有抑制效果。

【0057】 Alfacalcidol對肺癌,胃癌,乳癌有抑制效果。

- 【0058】 Calcifediol對肺癌有抑制效果。
- 【0059】 Alprostadil (Caverject)對胃癌,直腸癌,前列腺癌,膀胱癌有抑制效果。
- 【0060】 Methimazole (Tapazole, Northyx)對胃癌,膀胱癌,乳癌有抑制效果。
- 【0061】 Ethinyl Estradiol對肺癌,胃癌,皮膚癌,膀胱癌,乳癌有抑制效果。
- 【0062】 Estrone對胃癌有抑制效果。
- 【0063】 Progesterone (Prometrium)對肺癌,胃癌,皮膚癌有抑制效果。
- 【0064】 Estradiol對肺癌,胃癌,皮膚癌有抑制效果。
- 【0065】 Deferasirox (Exjade)對肺癌,胃癌有抑制效果。
- 【0066】 Glipizide (Glucotrol)對肺癌,胃癌有抑制效果。
- 【0067】 Glyburide (Diabeta)對肺癌,胃癌有抑制效果。
- 【0068】 Levonorgestrel (Levonelle)對皮膚癌,乳癌有抑制效果。
- 【0069】 Beta Carotene對肺癌,皮膚癌,乳癌有抑制效果。
- 【0070】 Toremifene Citrate (Fareston, Acapodene)對肺癌,胃癌,直腸癌,皮膚癌,乳癌有抑制效果。
- 【0071】 Verteporfin (Visudyne)對肺癌,皮膚癌,血癌有抑制效果。
- 【0072】 Etidronate (Didronel)對胃癌有抑制效果。
- 【0073】 Deflazacort (Calcort)對肺癌,前列腺癌,乳癌有抑制效果。

- 【0074】 Potassium iodide對前列腺癌,乳癌有抑制效果。
- 【0075】 Menadione對肺癌,胃癌,結腸癌,皮膚癌,前列腺癌,膀胱癌,乳癌有抑制效果。
- 【0076】 Metformin hydrochloride (Glucophage)對肺癌,胃癌,結腸癌,皮膚癌,前列腺癌,膀胱癌,乳癌有抑制效果。
- 【0077】 Tamoxifen Citrate (Nolvadex)對胃癌,結腸癌,血癌有抑制效果。
- 【0078】 ATP (Adenosine-Triphosphate)對肺癌有抑制效果。
- 【0079】 Propylthiouracil對肺癌,皮膚癌有抑制效果。
- 【0080】 Mestranol對胃癌,皮膚癌,膀胱癌有抑制效果。
- 【0081】 Naftopidil (Flivas)對胃癌有抑制效果。
- 【0082】 Oxacillin sodium monohydrate對肺癌,膀胱癌有抑制效果。
- 【0083】 Neomycin sulfate對肺癌,結腸癌有抑制效果。
- 【0084】 Phenylephrine HCl對肺癌,膀胱癌有抑制效果。
- 【0085】 Tetracaine hydrochloride (Pontocaine)對肺癌,結腸癌,前列腺癌,膀胱癌有抑制效果。
- 【0086】 Fluocinonide (Vanos)對皮膚癌有抑制效果。
- 【0087】 Arecoline對肺癌,皮膚癌有抑制效果。
- 【0088】 2-Thiouracil對肺癌,胃癌,結腸癌,皮膚癌,前列腺癌,膀胱癌有抑制效果。
- 【0089】 Pyridoxine hydrochloride對肺癌,胃癌,結腸癌,皮膚癌,膀胱癌,乳癌有抑制效果。

- 【0090】 Estradiol valerate對直腸癌,皮膚癌,血癌有抑制效果。
- 【0091】 Ethynodiol diacetate對直腸癌,皮膚癌有抑制效果。
- 【0092】 Anagrelide HCl對肺癌,直腸癌,皮膚癌有抑制效果。
- 【0093】 Thiamine HCl (Vitamin B1)對皮膚癌,前列腺癌有抑制效果。
- 【0094】 Vitamin D2對肺癌,胃癌,直腸癌,皮膚癌,前列腺癌,膀胱癌有抑制效果。
- 【0095】 Dibucaine HCL對肺癌,胃癌,直腸癌,皮膚癌,前列腺癌,膀胱癌有抑制效果。
- 【0096】 nafcillin sodium monohydrate對肺癌,胃癌,直腸癌,結腸癌,皮膚癌,前列腺癌,膀胱癌有抑制效果。
- 【0097】 Dequalinium chloride對肺癌,結腸癌,皮膚癌,血癌有抑制效果。
- 【0098】 Oxymetholone對皮膚癌有抑制效果。
- 【0099】 Flumethasone對皮膚癌有抑制效果。
- 【00100】 Difluprednate對前列腺癌有抑制效果。
- 【00101】 Tiratricol對血癌有抑制效果。
- 【00102】 Liothyronine Sodium對肺癌,結腸癌有抑制效果。
- 【00103】 Deoxycorticosterone acetate對肺癌,皮膚癌,乳癌有抑制效果。
- 【00104】 Sodium ascorbate對肺癌,結腸癌,前列腺癌,乳癌有抑制效果。
- 【00105】 Benfotiamine對肺癌,前列腺癌,乳癌有抑制效果。

【00106】 Medrysone對肺癌,皮膚癌有抑制效果。

【00107】 Carbenoxolone Sodium對皮膚癌有抑制效果。

【00108】 Misoprostol對肺癌,肝癌,結腸癌,皮膚癌,膀胱癌,乳癌,有抑制效果。

【00109】 重複性實驗

【00110】 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。

【00111】 表四、具抑制癌症細胞株之抗生素

	AGS	MKN-45	A549	H1650	TSGH-8301	T24	HepG2	Hep3B	HCT116	LoVo	HeLa	C-33A
Evista (Raloxifene Hydrochloride) AMG-073 HCl	111.7033	105.9209	53.82731	90.90272	112.1756	123.468	87.98137	98.48895	101.7575	76.90576	94.1176	85.56829
(Cinacalcet hydrochloride)	28.32713	89.1117	89.6379	76.54978	59.75306	121.0228	111.06	134.143	110.3348	93.3635	111.323	110.3244
Alfacalcidol	114.6328	108.9419	94.65017	93.84278	127.0565	103.5792	114.4393	117.9228	101.3651	75.58644	106.4381	104.3438
Deferasirox (Exjade)	61.97123	77.257	78.08368	78.27414	66.60079	57.00185	90.50817	82.69529	68.5339	75.9092	69.13649	68.1535
Toremifene Citrate (Fareston, Acapodene)	67.31591	98.04272	71.40267	74.57735	88.63388	76.81063	85.27409	104.3124	93.02736	77.55898	99.10045	105.3146
Verteporfin (Visudyne)	50.1675	72.63994	90.24121	53.0666	65.72971	39.72607	115.0164	114.8406	55.73562	74.81127	109.1497	83.265
Tetracaine hydrochloride (Pontocaine)	123.5428	105.4298	95.44852	92.10225	128.3857	117.6661	111.7401	103.5291	101.475	72.51918	110.4704	104.9863
Anagrelide HCl	110.1975	129.108	97.45556	122.5656	127.2561	110.048	113.8337	109.801	106.3035	111.2733	24.81654	96.6252
Dequalinium chloride	73.44325	69.28386	23.26824	49.6259	55.11692	75.16636	71.72364	82.64293	87.05575	51.51957	32.25861	51.68382
	PC-3	MCF-7	MDA-MB231	NIH-OVCAR-3	TOV-21G	AsPC-1	BxPC-3	SAS	U2OS	A375	BCC	786-O
Evista (Raloxifene Hydrochloride) AMG-073 HCl	92.00696	64.88947	110.9398	92.84982	70.57998	67.21939	28.05164	60.54826	74.39209	73.76982	74.15301	45.14058
(Cinacalcet hydrochloride)	122.4579	80.69375	110.1459	103.2583	112.5771	68.89172	79.90367	82.43639	77.36786	103.8852	110.7574	80.02223
Alfacalcidol	125.561	65.55823	100.6368	77.85148	76.2425	73.84753	61.88801	64.77848	80.1797	106.06	88.92782	82.78982
Deferasirox (Exjade)	86.08968	85.24123	74.40953	61.81818	54.92062	74.90172	62.62014	50.72147	65.42717	47.65081	62.49507	36.9068
Toremifene	77.15911	67.71342	97.87935	100.5452	82.4885	69.65098	67.20007	58.0127	64.95226	80.61142	89.85818	74.83716



【00112】 上列詳細說明係針對本發明之一可行實施例之具體說明，惟該實施例並非用以限制本發明之專利範圍，凡未脫離本發明技藝精神所為之等效實施或變更，均應包含於本發明之專利範圍中。

【符號說明】

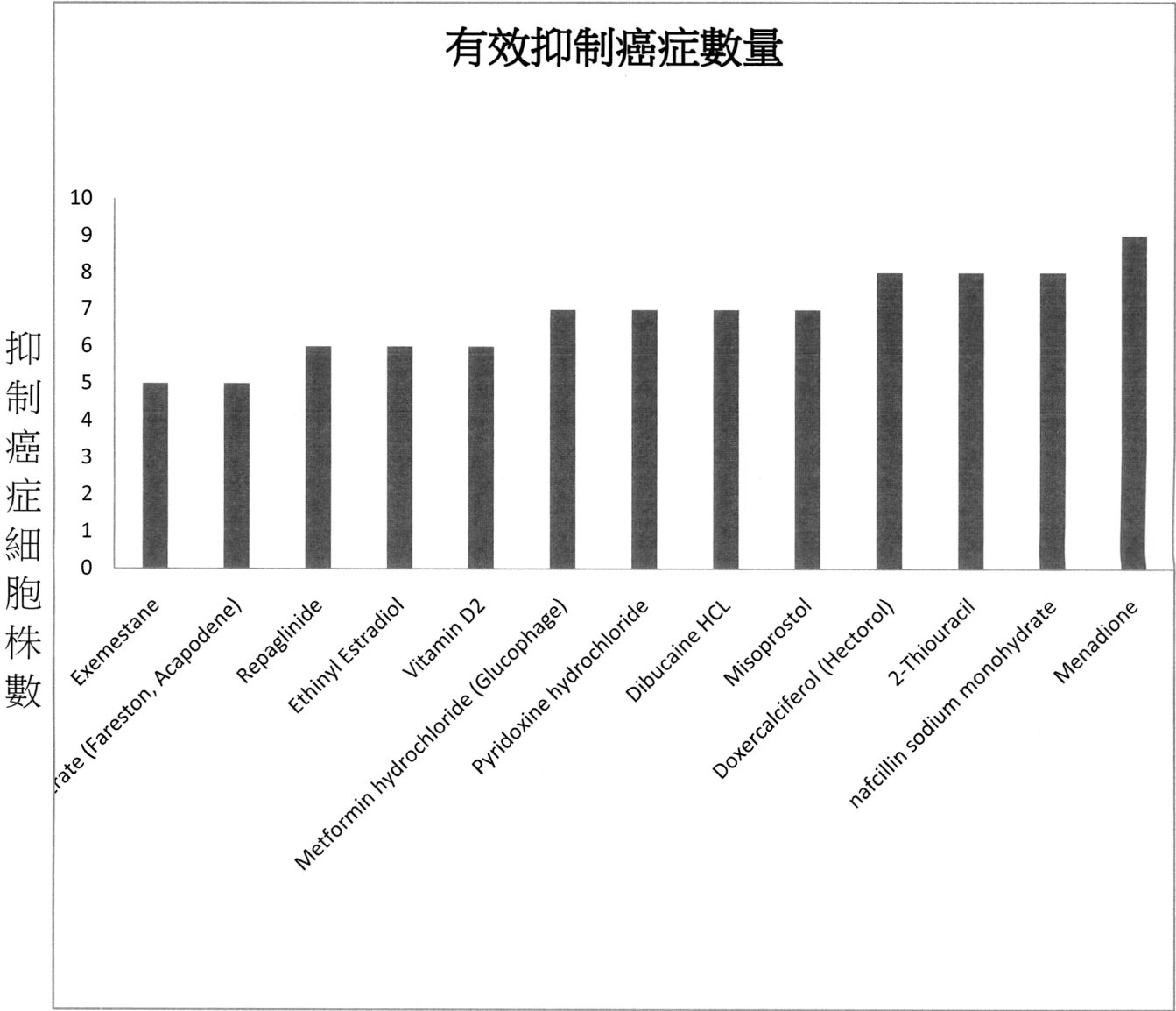
【00113】 無

申請專利範圍

1. 一種制備抑制癌症之醫藥組合物之方法，其中，該醫藥組合物係選自由一內分泌疾病疾病用藥所組成群組之藥物。
2. 如申請專利範圍第1項所述之方法，其中，該內分泌疾病用藥為丘腦垂體激素類藥、腎上腺皮質激素類藥、雄激素及同化激素類藥、雌激素及孕激素類藥、胰腺素及其他影響血糖藥、甲狀腺激素及抗甲狀腺藥、甲狀旁腺及鈣代謝調節藥。
3. 如申請專利範圍第2項所述之方法，其中該腎上腺皮質激素類藥係選自由Budesonide、Trilostane、Aminoglutethimide (Cytadren)、Medrysone、Melatonin、Deoxycorticosterone acetate、Verteporfin (Visudyne)、Naftopidil (Flivas)所組成之藥物。
4. 如申請專利範圍第2項所述之方法，其中該雄激素及同化激素類藥係選自由Abiraterone (CB-7598)、Bicalutamide (Casodex)、Finasteride、Dutasteride、Letrozole、Alprostadil (Caverject)所組成之藥物。
5. 如申請專利範圍第2項所述之方法，其中該雌激素及孕激素類藥係選自由Anastrozole、Exemestane、Evista (Raloxifene Hydrochloride)、Dienogest、Gestodene、Drospirenone、Ethinyl Estradiol、Estrone、Progesterone (Prometrium)、Estradiol、Misoprostol、Levonorgestrel (Levonelle)、Toremifene Citrate (Fareston)、Acapodene)、Tamoxifen Citrate (Nolvadex)、Mestranol、Estradiol valerate、Ethinodiol diacetate、Benfotiamine所組成之藥物。

6. 如申請專利範圍第2項所述之方法，其中該胰腺素及其他影響血糖藥係選自由Repaglinide、Glipizide (Glucotrol)、Metformin hydrochloride (Glucophage)、Glipizide (Glucotrol)、Benfotiamine、Neostigmine bromide (Prostigmin)所組成之藥物。
7. 如申請專利範圍第2項所述之方法，其中甲狀腺激素及抗甲狀腺藥係選自由AMG-073 HCl (Cinacalcet hydrochloride)、Methimazole (Tapazole, Northyx)、Potassium iodide、Propylthiouracil、Tiratricol、2-Thiouracil、Carbenoxolone Sodium、Sodium ascorbate所組成之藥物。
8. 如申請專利範圍第2項所述之方法，其中該甲狀旁腺及鈣代謝調節藥係選自由Calcitriol (Rocaltrol)、Doxercalciferol (Hectorol)、Alfacalcidol、Calcifediol、Etidronate (Didronel) Deflazacort (Calcort)、Vitamin D2所組成之藥物。
9. 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、胃癌、肝癌、直腸癌、皮膚癌、子宮頸癌、前列腺癌、膀胱癌、乳癌及血癌所組成之群組。

圖式



第一圖