

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/59

A61P 35/00



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 99808157.4

[45] 授权公告日 2005 年 6 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1204893C

[22] 申请日 1999.5.4 [21] 申请号 99808157.4

[30] 优先权

[32] 1998.5.4 [33] AU [31] PP3328

[86] 国际申请 PCT/AU1999/000323 1999.5.4

[87] 国际公布 WO1999/056697 英 1999.11.11

[85] 进入国家阶段日期 2001.1.2

[71] 专利权人 MRC 控股有限公司

地址 澳大利亚新南威尔士州

[72] 发明人 戴维·莫里斯

审查员 于 杰

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

权利要求书 3 页 说明书 12 页 附图 12 页

[54] 发明名称 药物组合物

[57] 摘要

本发明涉及一种适于治疗癌症的药物组合物，具体而言是涉及含有维生素 D 或前体、类似物或代谢产物的药物组合物，以及这些组合物在治疗患者体内肿瘤的应用。

I S S N 1 0 0 0 8 - 4 2 7 4

1、一种适于通过向某一器官局部给药药物组合物而治疗该器官中癌细胞的药物组合物,该组合物包含维生素D类化合物以及药学可接受的油,其中所述维生素D类化合物在组合物中的浓度大于 1×10^{-7} mol/l, 而且该维生素D类化合物选自于以下组中: 维生素D₃、25(OH)D₃、1, 25(OH)₂D₃和24R, 25(OH)₂D₃、EB1089、22-氧-1, 25(OH)₂D₃、1 α , 25(OH)₂-22, 24-二烯-24, 26, 27-三高D₃、卡泊三醇和KH1060 以及 1, 25(OH)₂-16-烯-23-炔维生素D₃。

2、如权利要求1所述的药物组合物, 其中, 组合物中维生素D类化合物的浓度至少为 1×10^{-6} mol/l。

3、如权利要求2所述的药物组合物, 其中, 组合物中维生素D类化合物的浓度至少为 1×10^{-5} mol/l。

4、如权利要求3所述的药物组合物, 其中, 组合物中维生素D类化合物的浓度至少为 1×10^{-4} mol/l。

5、如权利要求4所述的药物组合物, 其中, 组合物中维生素D类化合物的浓度至少为 1×10^{-3} mol/l。

6、如权利要求1所述的药物组合物, 其中, 所述油是肿瘤嗜好的油。

7、如权利要求1所述的药物组合物, 其中, 所述油是非碘化油。

8、如权利要求 7 所述的药物组合物，其中，所述油是罂粟籽油。

9、如权利要求 1 所述的药物组合物，其中，所述油是碘化油。

10、如权利要求 9 所述的药物组合物，其中，所述油是碘化罂粟籽油。

11、如权利要求 1—10 之一所述的药物组合物在制备用于通过向器官内局部给药来治疗病人体内某种器官中肿瘤的药物中的应用。

12、如权利要求 11 所述的应用，其中，所述器官选自于肝脏、乳房、前列腺、骨肿瘤和肾脏。

13、如权利要求 12 所述的应用，其中，所述器官是肝脏。

14、如上述权利要求 11—13 之一所述的应用，其中，通过动脉转运进行局部给药。

15、如权利要求 12 或 13 所述的应用，其中，组合物通过门静脉转运。

16、如上述权利要求 11 所述的应用，其中，肿瘤为原发性和继发性肿瘤。

17、如上述权利要求 11 或 16 所述的应用，其中，所述肿瘤是肝癌。

18、如上述权利要求 11 或 16 所述的应用，其中，所述肿瘤是结肠直肠癌或肉瘤。

19、如权利要求 17 所述的应用，其中，通过肝动脉灌注进行局部给药。

20、如权利要求 11、12、13、16 或 19 所述的应用，其中，组合物按照一次性给药的形式进行转运。

药物组合物

技术领域

本发明涉及适于治疗癌症的药物组合物，具体而言，本发明涉及含有维生素 D 或其体、类似物或代谢产物的药物组合物，以及这些组合物在治疗患者体内肿瘤的应用。

背景技术

维生素 D 是一种由活化 5-碳单元构成的类异戊烯化合物。维生素 D 最为广泛的形式是维生素 D₃ 或胆钙化醇。维生素 D₃ 来源于一种胆固醇生物合成中间体——7-去氢胆固醇的生物合成。维生素 D₃ 在肝脏中被代谢成 25-羟基胆钙化醇[25(OH)D₃]，其是维生素 D 循环于血液室中的主要形式。25(OH)D₃ 被肾脏转化成两个主要的双羟化代谢产物，即 1, 25-二羟基胆钙化醇[1, 25(OH)₂D₃]和 24, 25-二羟基胆钙化醇[24R, 25(OH)₂D₃]。

1, 25(OH)₂D₃ 是维生素 D₃ 天然发生的生物活性最高的形式，其在血流中被转运至其在肠粘膜细胞中的主要作用位点，在此处刺激钙吸收。因此维生素 D₃ 可被看作是一种激素原，因为它被转化成一种与甾体激素作用类似的代谢产物。它特别是在骨的无机骨架合成中调控钙和磷的代谢。

全身性给药大剂量维生素 D₃ 或其代谢产物因导致高钙血症而受到限制。这种情况已经引导了与钙代谢相比对细胞生长具有更大效应的活化维生素 D (D₃) 类似物的开发。已经发现这些化合物对于抑制乳房、直肠、结肠直肠和前列腺癌细胞的生长有效。

发明内容

我们已经发现某些器官中的肿瘤，如肝脏原发性和继发性肿瘤，可通过对患病器官局部给药高浓度 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 进行治疗而不导致高钙血症。在本专利申请人共同未决的国际专利申请 PCT/AU98/00440 中公开了一种对肝脏局部给药维生素 D 或其代谢产物或类似物治疗肝癌的方法，此处引用这一专利作为参考。

这种对肿瘤的效应是极端剂量依赖的，因此转运更高浓度维生素 D 类化合物如 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 是有利的。但维生素 D 及其前体、类似物和代谢产物在常规载体如水中的溶解度有限，使转运至器官中的化合物浓度具有一个上限。在常规载体中维生素 D_3 经动脉转运将维生素 D_3 于流向肝脏的血中的最大浓度限制在 10^{-7} mol/l 的水平。

我们已经发现将维生素 D 类化合物如 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 溶于脂质如碘化或未碘化油中时，可以使 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 浓度达到很高。对于维生素 D 类化合物采用油作为载体的另一个好处在于有些油富集在某些肿瘤中，使得肿瘤内维生素 D_3 浓度非常高。而且我们认为对维生素 D 类化合物使用脂质作为载体可以导致维生素 D 类化合物在肿瘤中的持久性抗增殖活性，而且化合物的保留时间要明显更长。

因此，在本发明的第一个方面中，本发明提供一种适于通过向某一器官局部给药药物组合物而治疗该器官中癌细胞的药物组合物，该组合物包含维生素 D 类化合物以及药学可接受的脂质，其中维生素 D 类化合物在组合物中的浓度大于约 $1 \times 10^{-7} \text{ mol/l}$ 。

通过术语“维生素 D 类化合物”我们囊括了维生素 D 的生物活性和非活性形式。维生素 D 类化合物可以是维生素 D 的前体、代谢产物或类似物。维生素 D 类化合物可以是任何具有抗肿瘤活性的类似物。维生素 D 类化合物可以是胆钙化醇、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 或 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 。维生素 D 类似物的实例

包括但不限于 EB1089、OCT (22-氧-1, 25(OH)₂D₃)、1 α , 25(OH)₂-22, 24-二烯-24, 26, 27-三高 D₃、MC903 (卡泊三醇) 和 KH1060 以及 1, 25(OH)₂-16-烯-23-炔维生素 D₃ 及其六氘代形式。维生素 D 类化合物可以是维生素 D₅ 或其类似物。

在本发明组合物中维生素 D 类化合物的浓度优选至少约 1×10^{-6} mol/l。维生素 D 类化合物的浓度可以为至少约 1×10^{-5} mol/l。浓度可以为至少约 1×10^{-4} mol/l。浓度可以为至少约 1×10^{-3} mol/l。维生素 D 类化合物的优选浓度为约 1×10^{-6} mol/l 至 50×10^{-5} mol/l。

所使用的脂质优选为肿瘤所嗜好的脂质, 使得高浓度维生素 D 类化合物转运至肿瘤中。为确定所治疗肿瘤是否是嗜脂质的, 可通过经皮或手术放置的导管将小剂量脂质送入肝脏动脉内。对于不嗜脂质的肿瘤所取得的疗效不可能达到嗜脂质肿瘤相同的水平。

药学可接受的脂质可以是油, 优选为非碘化的油。非碘化油可以是任何可溶解维生素 D 类化合物的药学可接受的油。油可以例如为罂粟籽油、大豆油、芝麻油、红花油、花生油、cremophore、Liposyn 或 Intralipid。油可以来源于包括角鲨烷和角鲨烯在内的鲨油肝油。脂质可以是中等链长的三甘油酯 (MCT)。

可以使用碘化油, 如碘化罂粟籽油 (lipiodol), 但碘具有使维生素 D 类化合物光敏感性增加的效应。

脂质可以是这些油的乳液形式, 其中采用药学可接受的乳化剂制备乳液, 其包括但不限于天然和合成磷脂、Span、Tween 或 Pluronic。

我们已经发现在 lipiodol 中可以获得很高浓度的活化维生素 D₃。例如, 2 mg 的 1, 25(OH)₂D₃ 易于溶解在 1 ml 的碘化罂粟籽油中。

除了提供一种更为有效治疗肿瘤的组合物外, 在本发明组合物中可以获得的更高浓度的维生素 D 类化合物也提供了一种长时间释放维生素 D 类

化合物的贮库，因此可以对组合物进行的“单发（one shot）”给药。

而且由于本发明的组合物可以提供更高浓度的维生素 D，维生素 D 的非活性形式甚至也可用于治疗肿瘤。虽然在低浓度下这种非活性形式可能对肿瘤治疗无效，在很高浓度下它们可能转变为有效的。

本发明的组合物也可包括一种或多种其它成份。本发明组合物可包含能够增加维生素 D 受体表达的成份。该组合物可包含雌激素、雌激素样化合物或雌激素拮抗剂。该成份可以是他莫昔芬（tamoxifen）。

该组合物可用于治疗某些器官中的原发性或继发性肿瘤，对于这些器官可通过局部给药转运组合物。

因此，本发明进一步扩展至一种治疗病人体内某种器官中肿瘤的方法，该方法包括向器官内局部给药本发明的组合物。

可以通过动脉转运如动脉灌注进行局部给药。或者，本发明的组合物可以被转运至门静脉中。肿瘤可以是原发性或继发性肿瘤。所治疗的器官可以是肝脏、乳房、前列腺、骨肿瘤或肾脏。本发明的组合物也可用于治疗结肠直肠癌或肉瘤。本发明的方法和组合物特别适用于治疗肝癌。

维生素 D 类化合物可溶在上述脂质如碘化或非碘化罂粟籽油中而达到所需的维生素 D 类化合物浓度。

本发明的方法可按月、或其它间隔反复使用。本发明的组合物和方法具有通过本发明组合物转运局部浓度非常高的维生素 D 类化合物的能力，显而易见这可以控制肿瘤同时避免了高钙血症。

为更全面描述本发明，我们提供了以下不起界定作用的实施例。

附图简述

图 1 是一个显微照片，其显示暴露于含 1% lipiodol 或不含 lipiodol 对

照) 介质中的 HepG2 细胞对 lipiodol 的吸收。利用油红 O 技术将 lipiodol 染为红色。

图 2 显示在正常介质 (—●—) 或在 1% lipiodol (—○—) 中经不同剂量维生素 D₃ 处理 5 天后 [³H] 胸腺嘧啶脱氧核苷进入 HepG2 细胞中。数值表示为平均值±s.e.m. (***)= $P < 0.01$, 采用单尾 t-检验)。

图 3 是一个棒图, 其显示 HepG2 细胞暴露于溶解在正常介质 (a) 或 1% lipiodol (b) 中的不同剂量维生素 D₃ 5 天后各孔中的细胞计数 (%对照)。数值表示为平均值±s.e.m. (***)= $P < 0.01$, 采用单尾 t-检验)。

图 4 显示在正常介质 (—■—) 或在 1% lipiodol (—□—) 中暴露于不同剂量维生素 D₃ 1 天, 然后暴露于不含药物的介质 4 天后 [³H] 胸腺嘧啶脱氧核苷进入 HepG2 细胞中。数值表示为平均值±s.e.m. (***)= $P < 0.01$, 采用单尾 t-检验)。

图 5 是一个棒图, 其显示 HepG2 细胞暴露于溶解在正常介质 (a) 或 1% lipiodol (b) 中的不同剂量维生素 D₃ 1 天, 然后暴露于不含药物的介质 4 天后各孔中的细胞计数 (%对照)。数值表示为平均值±s.e.m. (***)= $P < 0.01$, 采用单尾 t-检验)。

图 6 是一个棒图, 其显示按以下段落 2 中所述分别给药维生素 D₃/Tween、维生素 D₃/MCT 以及维生素 D₃/lipiodol (患肿瘤大鼠的体内实验) 后, 注射 1 小时后放射性维生素 D₃ 在 Sprague-Dawley 大鼠肝脏、肿瘤和血浆中的浓度。

图 7 是一个棒图, 其概括了图 6 所示的 1 小时结果。

图 8 是一个棒图, 其显示按以下段落 2 中所述分别给药维生素 D₃/Tween、维生素 D₃/MCT 以及维生素 D₃/lipiodol 后, 注射 1 天后放射性维生素 D₃ 在 Sprague-Dawley 大鼠肝脏、肿瘤和血浆中的浓度。

图 9 是一个棒图, 其概括了图 8 所示的 1 天结果。

图 10 是一个棒图，其显示按以下段落 2 中所述分别给药维生素 D₃/Tween、维生素 D₃/MCT 以及维生素 D₃/lipiodol 后，注射 3 天后放射性维生素 D₃ 在 Sprague-Dawley 大鼠肝脏、肿瘤和血浆中的浓度。

图 11 是一个棒图，其概括了图 10 所示的 3 天结果。

图 12 显示对于患有 HCC 病人经肝动脉给药维生素 D₃ (50 μg) 对 AFP 和钙浓度的影响。

实施本发明的方式

1. 细胞培养实验

1.1 材料与方法：

1.1.1 吸收实验

对吸收实验，在置于 6 孔组织培养板中的无菌显微镜盖玻璃上生长单层 HepG2 细胞。细胞暴露 (24 小时) 于含 1% lipiodol 的培养介质 (MEM + 5% FBS) 中，并采用油红 O 浸渍技术染色。这简单地包括用 10% 福尔马林固定细胞，然后染色，分化和反染色。细胞用磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 充分洗涤，并且在固定全过程中使用水。固定后在显微镜下观察细胞并照像。

1.1.2 细胞增殖实验

当细胞暴露于溶解在正常或含 lipiodol (1% v/v) 介质中的维生素 D₃ 之后，采用 [³H] 胸腺嘧啶脱氧核苷吸收试验以及台盼蓝排斥细胞计数方法确定细胞繁殖。为进行此项实验，将细胞置于 24 孔的细胞培养板中，每孔 10⁴ 个细胞，并在培养箱中于 37°C、湿的 5% CO₂ 氛中温孵 24 小时。然后将介质替换成含维生素 D₃ (10⁻¹¹ 至 10⁻⁷ M) 的介质，其中维生素 D₃ 溶于正常介质，或者首先溶于 lipiodol 中，然后与介质充分混合使得最终 lipiodol 浓度为 1% (v/v)。对于急性剂量研究，细胞暴露于两个含有药物

的介质之一中 24 小时，然后在随后的 4 天中替换成不含药物的介质。而在长期处理中，细胞暴露于溶解在上述介质之一中的不同浓度药物中 5 天。隔天替换一次介质。在处理期的末期，向各孔中加入 $0.4 \mu\text{Ci} [^3\text{H}]$ 胸腺嘧啶脱氧核苷并培养 4 小时，由此对细胞培养进行胸腺嘧啶吸收实验。使用 β - 闪烁计数器测量进入三氯乙酸可沉淀物中的放射性。相对于对照组以百分抑制量作图。维生素 D_3 /lipiodol 组的对照细胞用含 lipiodol 的介质（1%）处理。

对于细胞计数实验，按每孔 5×10^4 个细胞的浓度将细胞加入到六孔板中。细胞处理步骤与胸腺嘧啶脱氧核苷实验中所述相同。在处理期（5 天）结束时，用胰蛋白酶处理细胞并用血球计数器计数。所有计数重复四次并且每个实验至少重复两次。采用单尾的学生氏 t -检验对比处理组和对照组数值， $p < 0.05$ 被定为存在显著性差异。

1.2 结果

油红 O 浸渍后暴露于 lipiodol 中的 HepG2 细胞均显示出多个细胞内 lipiodol 红色小泡，而在对照细胞中无 lipiodol 的迹象。

当长期处理时，在所有维生素 D_3 浓度以及两种转运系统中 HepG2 细胞均显示出明显的胸腺嘧啶脱氧核苷吸收的减少。但在暴露于维生素 D_3 /lipiodol 转运体系中的细胞中，对胸腺嘧啶脱氧核苷吸收的抑制程度要明显更高。

类似地，当采用任一种测试介质长期处理细胞时，细胞增殖受抑制而导致剂量依赖性的细胞数量下降（图 3）。在急性实验中，细胞仅暴露于含药物介质中 1 天并暴露于不含药物的介质中 4 天，与对照相比，经仅由介质配成的维生素 D_3 处理的细胞不显示胸腺嘧啶脱氧核苷吸收的降低，但对于暴露于处于 lipiodol 中的维生素 D_3 中的细胞来说，胸腺嘧啶

脱氧核苷吸收明显下降（图 4）。在细胞计数方法中，暴露于维生素 D₃ 浓度为 10⁻⁷M 的孔中观察到细胞数目明显下降，但在维生素 D₃ 和 lipiodol 处理的板中，在 10⁻⁹，10⁻⁶ 和 10⁻⁷M 孔中暴露均表现出细胞数目的明显下降（图 5）。

注意：

1. 按照非常相似的方式由 1%MCT 替代 1% lipiodol 重复上述实验。MCT 所得结果与 lipiodol 结果非常相似，与暴露于维生素 D₃/介质的细胞相比，暴露于维生素 D₃/MCT 中的细胞增殖明显下降。

2. 为寻找可生长于细胞肿瘤中并对维生素 D₃ 响应的适当细胞系，大鼠细胞系，Novikoff 和 HTC 被筛选用于对维生素 D₃（10⁻¹¹ 至 10⁻⁶M）的响应。所得结果表明 Novikoff 是一类对维生素 D₃ 不响应的细胞系，而对于 HTC，10⁻⁶ M 浓度的药物可使增殖抑制率约为 50%。

2. 患肿瘤大鼠中的体内实验

2.1 材料与方法：

对于 300 至 350 g 的雄性 Sprague—Dawley 大鼠进行常规麻醉（氟烷）并进行 lapratomy。然后使用 26G3/8—结核菌苗针将悬浮于 100 μl 介质中的 5×10⁶ 个 Novikoff 细胞滴注到肝包膜以下。然后用肠道缝合术闭合腹部开口。

在常规麻醉下进行所有操作，在麻醉结束前对动物皮下注射 lipiodol 和镇痛药丁丙诺啡（0.025 mg/kg）。

动物饲养 10 天，食物和水不加限制，每天评价其健康情况。此后将动物随机分组（每组 6 只）并重新进行 lapratomy。将导管插入动物的肝动脉中，通过导管注入放射性标记的维生素 D₃ 或载体。按以下方式处理各实验组：

- 组 1—3: 接受 100 μ l 的 lipiodol
- 组 4—6: 接受存在于 100 μ l 的 lipiodol 中的维生素 D₃ (放射性+非放射性)
- 组 7—9: 接受 100 μ l 的 MCT
- 组 10—12: 接受存在于 100 μ l 的 MCT 中的维生素 D₃ (放射性+非放射性)
- 组 13—15: 接受 100 μ l 的 Tween
- 组 16—18: 接受存在于 100 μ l 的 Tween 中的维生素 D₃ (放射性+非放射性)

给药后将导管取出并将切口缝合。在给药 1 小时、1 天和 3 天后对动物实施安乐死。在安乐死之前利用心脏穿刺从各动物体内抽取 3 ml 血液。

尸体解剖检查各动物的肝脏和肿瘤, 称重并置于冷动机中冷冻待分析。组织匀浆后, 用二氯甲烷萃取肝脏、肿瘤或血浆。利用 β -闪烁计数器测定各样品中放射性维生素 D₃ 的含量。

2.2 结果

所得结果列于图 6—11 中。从这些结果可以看出 1 小时时肝脏、肿瘤和血浆三个样品中放射性均高。而在 1 和 3 天时肿瘤样品和肝脏及血清样品之间的差别非常明显, 肿瘤中 lipiodol 和 MCT 均较高。各时间点结果的概括 (图 7、9 和 11) 清楚地表明在各情况下 lipiodol 处理的动物放射性水平 (维生素 D 或代谢产物) 较高。事实上这确认了体外研究所得的结果, 表明溶在 lipiodol 或 MCT 中的维生素 D₃ 在肿瘤中被吸收、保持并最终被释放。但溶于正常载体如 Tween 中的维生素 D₃ 被快速地从肿瘤和身体中清除。

3. 人体实验：一期临床实验

3.1 患者的治疗

依据含有/不含有的指标选取患有原发性 HCC 的病人。在进入所有医护和辅助医护实验后，由一位有经验的放射科医生通过肝动脉对病人给药单剂量的溶于 5 ml 的 lipiodol 中的 50 μ g 维生素 D₃。药物制剂在医院的肿瘤制剂室中于完全无菌的条件下制备。给药后每 24 小时抽取血样以确定血清 AFP、钙和维生素 D₃ 水平，一共进行 3 天，此后病人出院并每周走访一次共计 4 周（给药后总计的时间）。

3.2 结果

图 12 显示至今已完成治疗的一个病人中 AFP 和钙水平的结果。

可以看出 AFP 水平明显下降，在 7 天时达到最低并保持低水平直至第 15 天，此后开始回升，第 28 天左右达到治疗前水平。对于钙水平来说，在第 2 至 4 天内急剧上升但在第 7 天时恢复到正常。

讨论

对比不同转运体系所得结果清楚表明，在 lipiodol 转运体系中维生素 D₃ 的抑制作用增加并且持久。这可能是由于多种因素所致，包括从 lipiodol 中吸收、保持并持续释放维生素 D₃。以前采用不同技术的报道（1，2）已经表明 HCC 吸收 lipiodol。我们在此方面采用 HepG2 细胞系和油红 O 浸渍技术所得结果清楚表明了这些细胞可能通过胞饮作用大量吸收 lipiodol。

在细胞生命周期内油保持于细胞内的现象已被揭示（1）。Lipiodol 的长期细胞内保持表明了肝癌细胞的特殊功能，与 HCC 保持 lipiodol 很长时间的的情况相比，正常肝脏细胞表现为对 lipiodol 吸收并在几天内快速将其排出。因此，可以假设采用维生素 D₃/ lipiodol 长期处理所观察到的抑

制作用增加可能部分是由于 lipiodol 的累积以及因此造成的维生素 D₃ 的细胞内累积。但从这些结果可以看出, 仅从这一角度并不能解释两种转运体系之间的差别。其它的贡献因素可能是维生素 D₃ 在 lipiodol 中稳定性更高, 因为它可能使药物免受代谢酶 (3) 的广泛性降解以及快速暴露于代谢酶中。这一情况对于本发明特别有意义, 因为维生素 D₃ 是一种化学结构对广泛性代谢脆弱的药物, 而且 HepG2 是一种具有广泛性代谢功能的细胞系 (4)。

对于 24 小时细胞暴露于单剂量维生素/lipiodol 中细胞增殖明显受抑制的急性处理实验, 实验数据可能表明了维生素 D₃ 从细胞内 lipiodol 贮库中持续释放。这可能正好是与仅存在于介质中的维生素 D₃ 相比处于 lipiodol 或 MCT 中的维生素 D₃ 抑制作用更大并且持久的原因所在。对于带有 Novikoff 肿瘤的大鼠所得结果表现出相同观点, 并证实了细胞培养实验的正确性, 在细胞培养实验中处于 lipiodol 和 MCT 中的维生素 D₃ 被肿瘤 HCC 细胞吸收、保持并逐渐释放。但由于 Novikoff 是一种维生素 D₃ 耐药细胞系, 在此模型中不能进行效能性实验。

虽然进行评论为时尚早, 但现今一个接受 50 μ g 维生素 D₃/5 ml lipiodol 治疗病人所得结果正比于细胞培养和大鼠实验所得的实验结果。对血浆样品检测维生素 D₃ 水平 (现正在进行) 应该清楚表现出维生素 D₃/lipiodol 在 HCC 中的特性。

总之, 上述结果表明溶于 lipiodol 中的维生素 D₃ 在人类 HCC 细胞系 HepG2 中产生增加并且持久的抗细胞增殖作用, 并且如大鼠肝脏肿瘤实验所示在肿瘤中保持明显更长的时间。

参考文献

- 1、Chou, F. I., Fang, K. C., Chung, C.等人(1995), 人类肝瘤细胞对

lipiodol 的吸收和保持 (Lipiodol uptake and retention by human hepatoma cells), Nucl. Med. Biol. 22: 379—386。

2、Bhattacharya, S., Dhillon, A. P., Winslet, B. R., 等人(1996), 人类肝癌细胞和内皮细胞吸收碘化油 (Human liver cancer cells and endothelial cells incorporate iodised oil), Br. J. Cancer 73: 877—881。

3、Pranker R. J., Stella V. J.(1990), 水包油乳液作为肠道外给药载体的应用 (The use of oil-in-water emulsion as a vehicle for parenteral drug administration), J. Parenter. Sci. Technol. 44: 139—149。

4、Duthie. S. J., Melvin, W. T., Burke, M. D. (1995), 在人类肝瘤 HepG2 细胞中的药物毒性机制: 环孢菌素 A 和他莫昔芬 (Drug toxicity mechanisms in human hepatoma HepG2 cells: cyclosporin A and tamoxifen), Xenobiotica 25: 1151—1164。

不背离本发明广义描述的精神或范围的前提下, 对于本领域技术人员来说对于如具体实施方案所示的本发明存在多种变化和/或改变。因此该实施方案被认为是描述性而非定界性的。

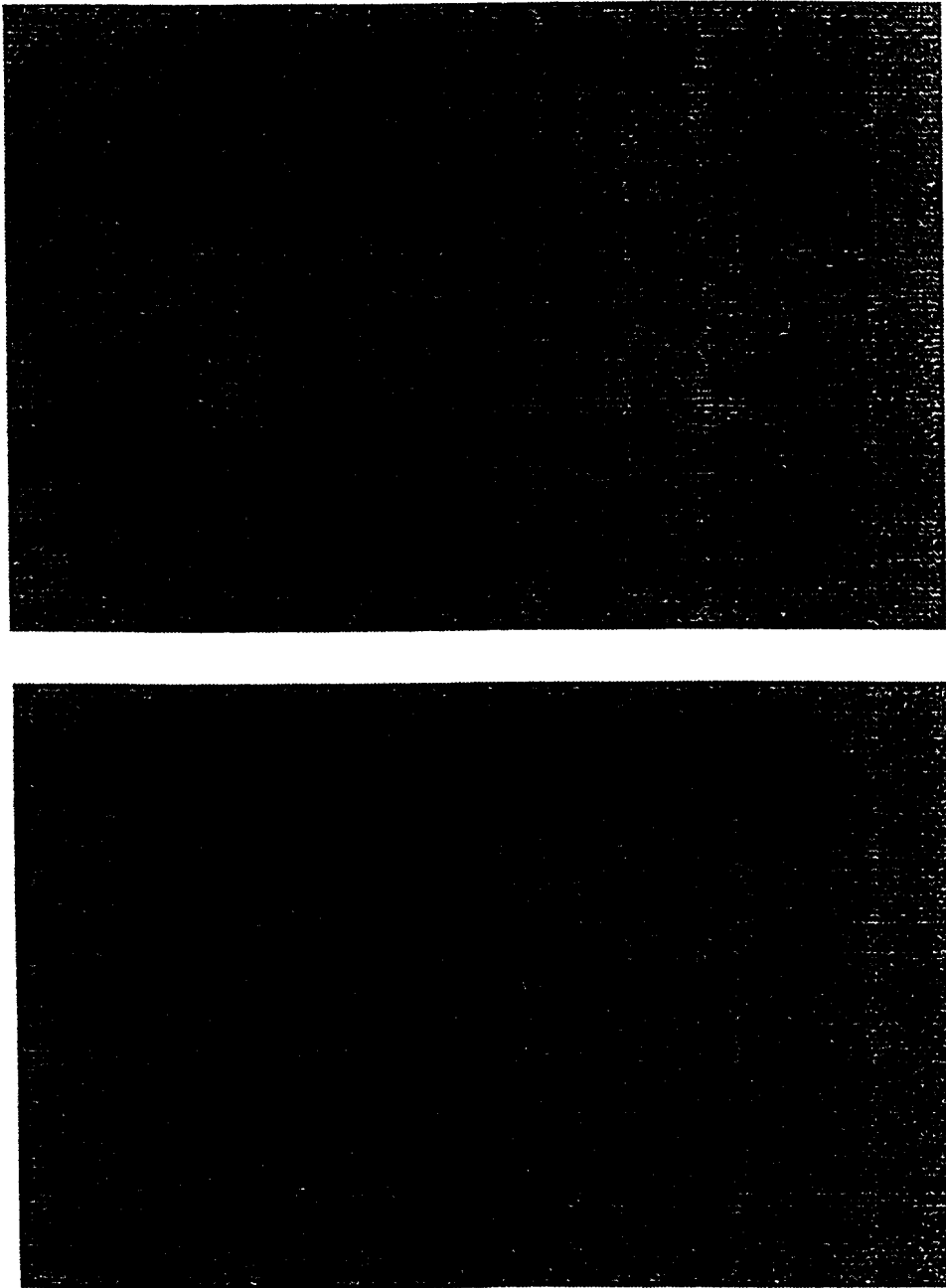


图 1

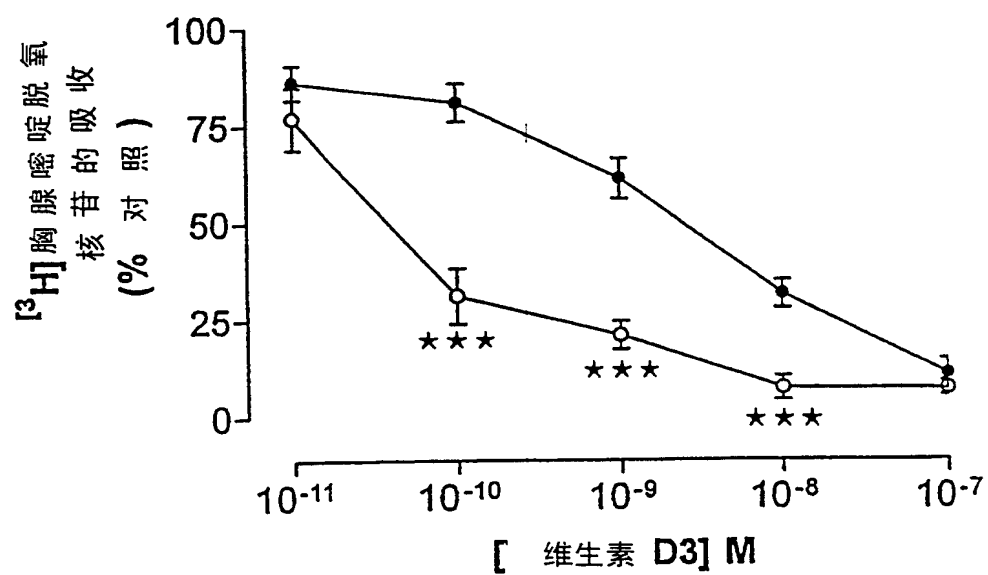
长期用维生素D3处理对 $[^3\text{H}]$ 胸腺嘧啶脱氧核苷吸收的影响

图2

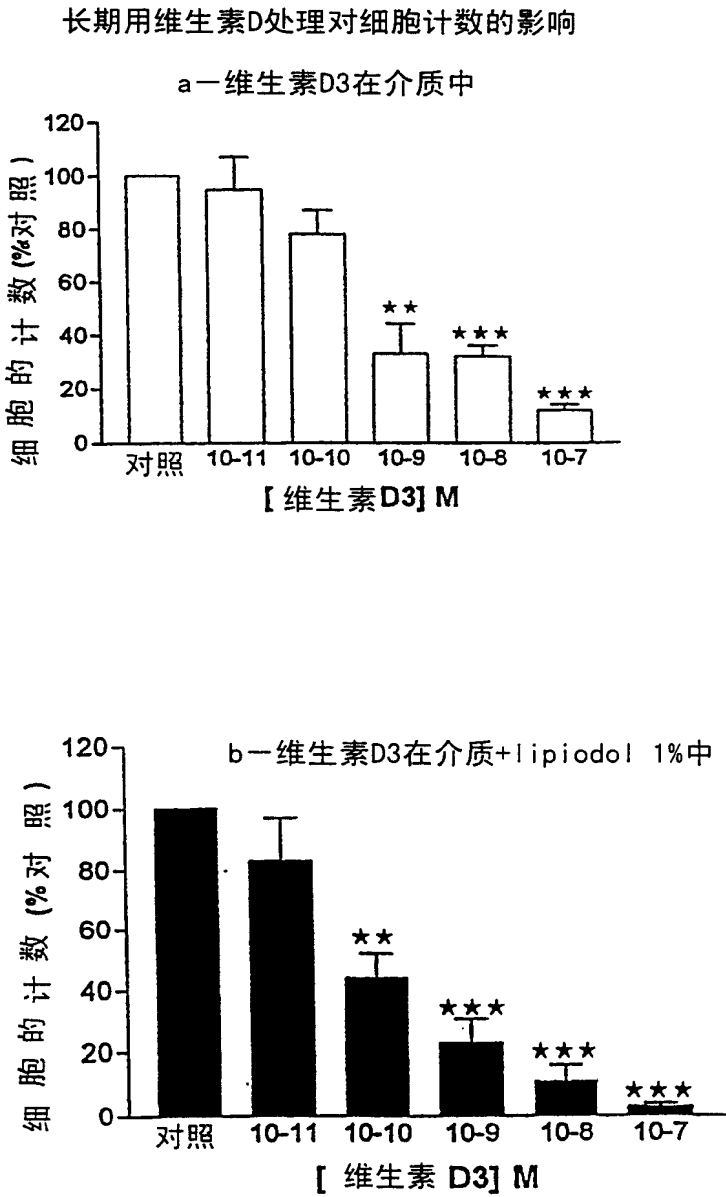


图3

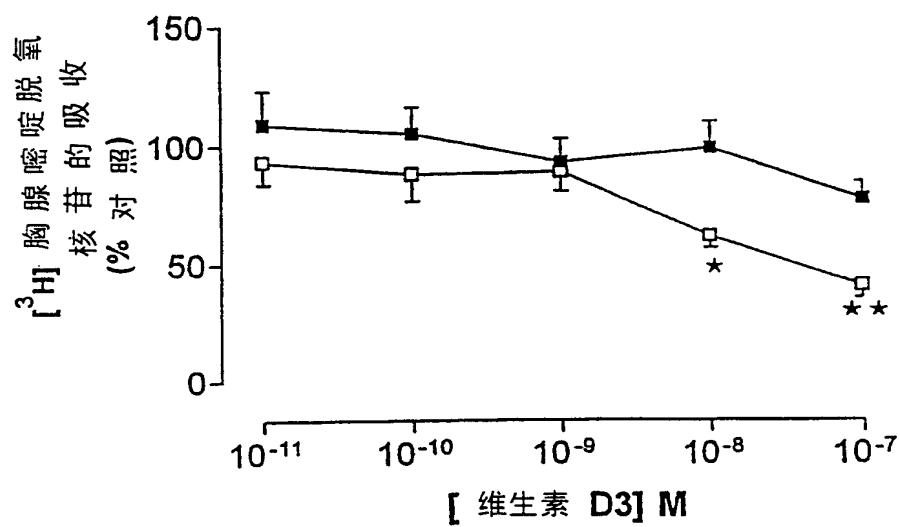
急性维生素D3处理对 $[^3\text{H}]$ 胸腺嘧啶脱氧核苷吸收的影响

图4

急性维生素D处理对细胞计数的影响

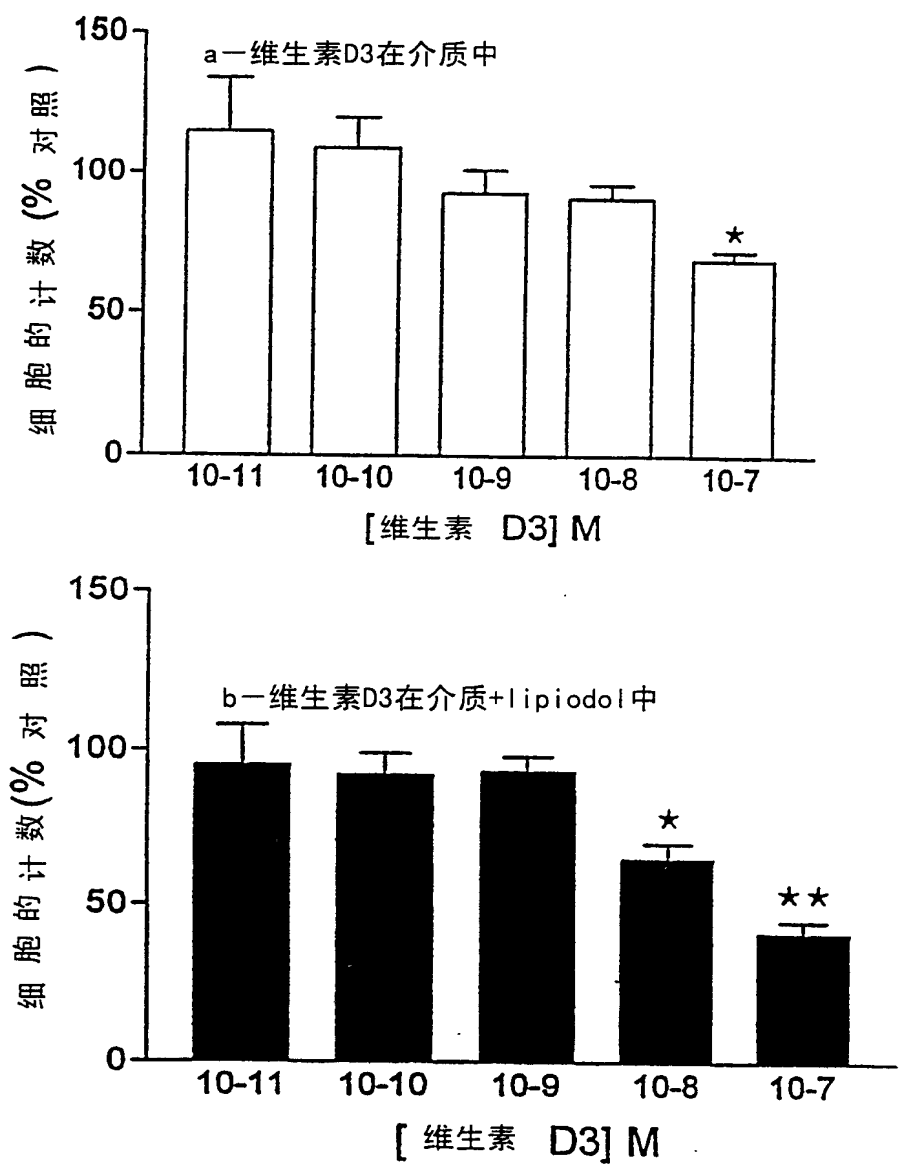


图5

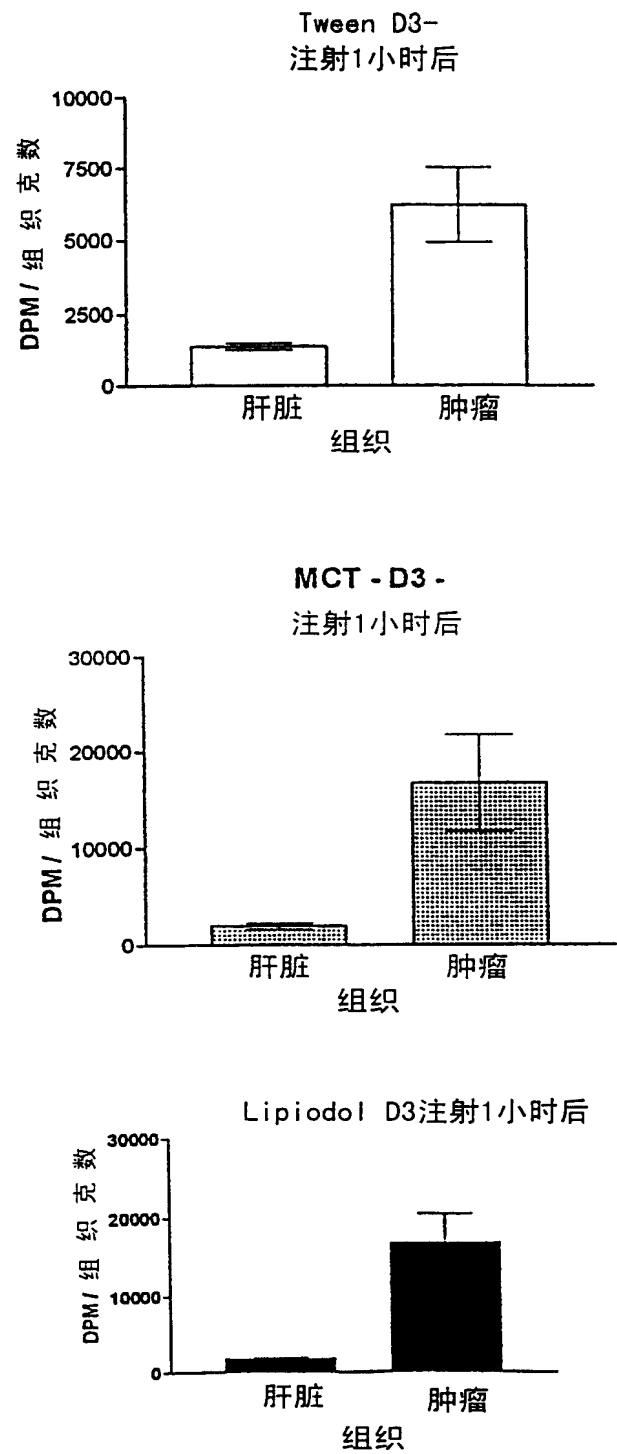


图6

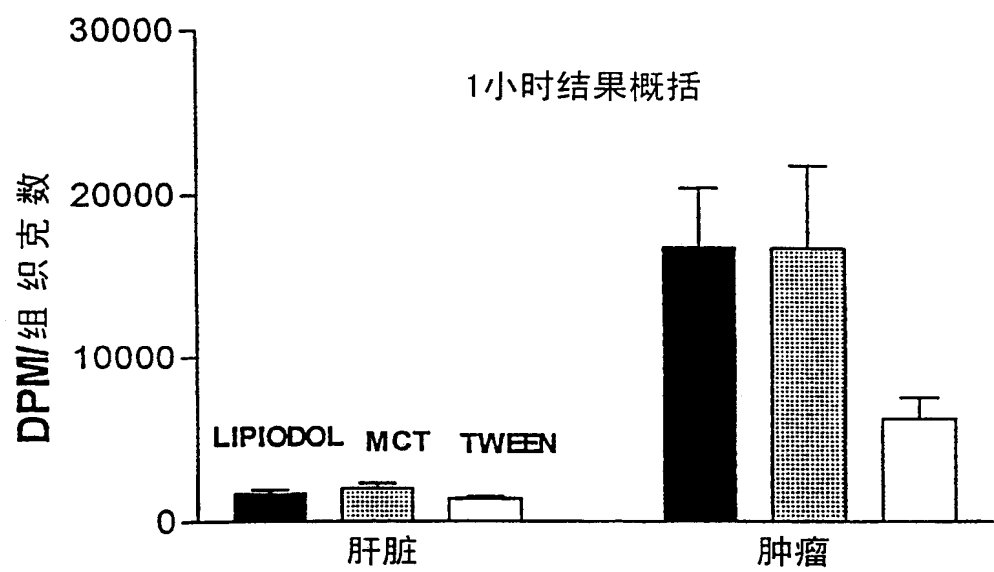


图7

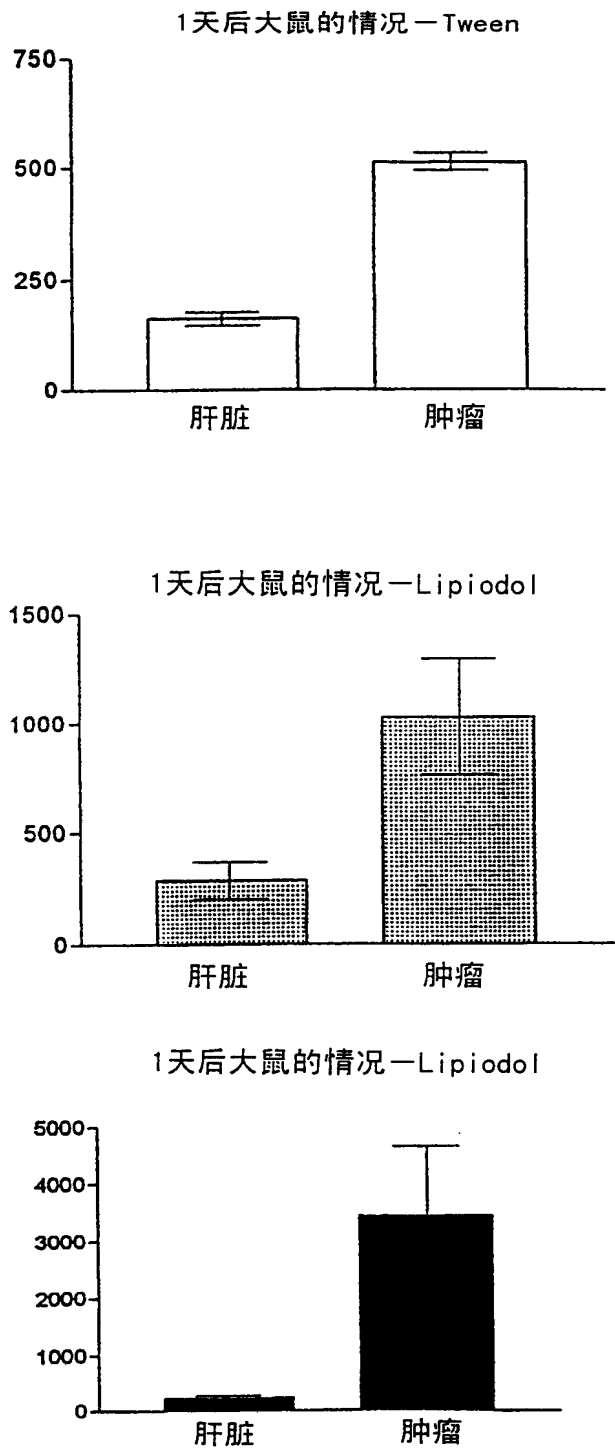


图8

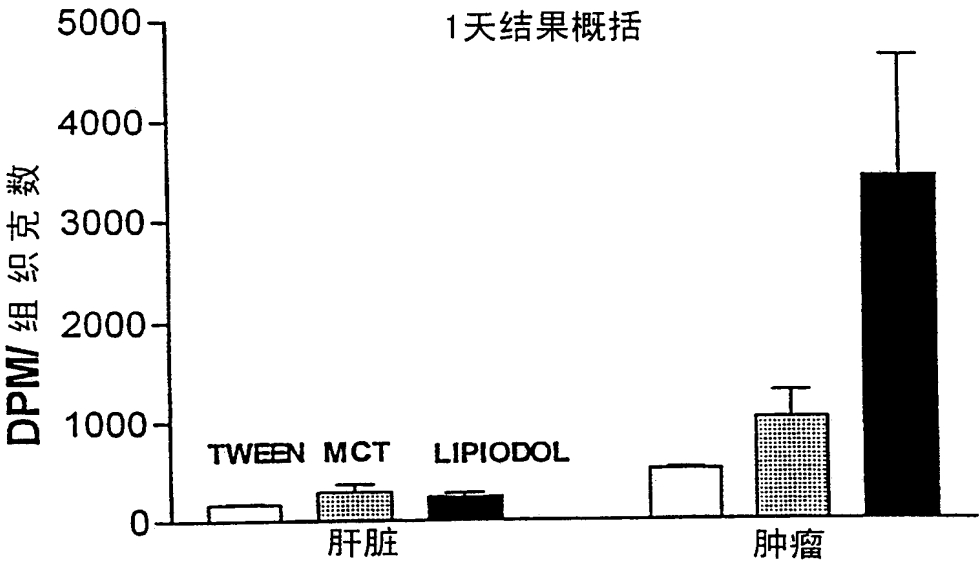


图9

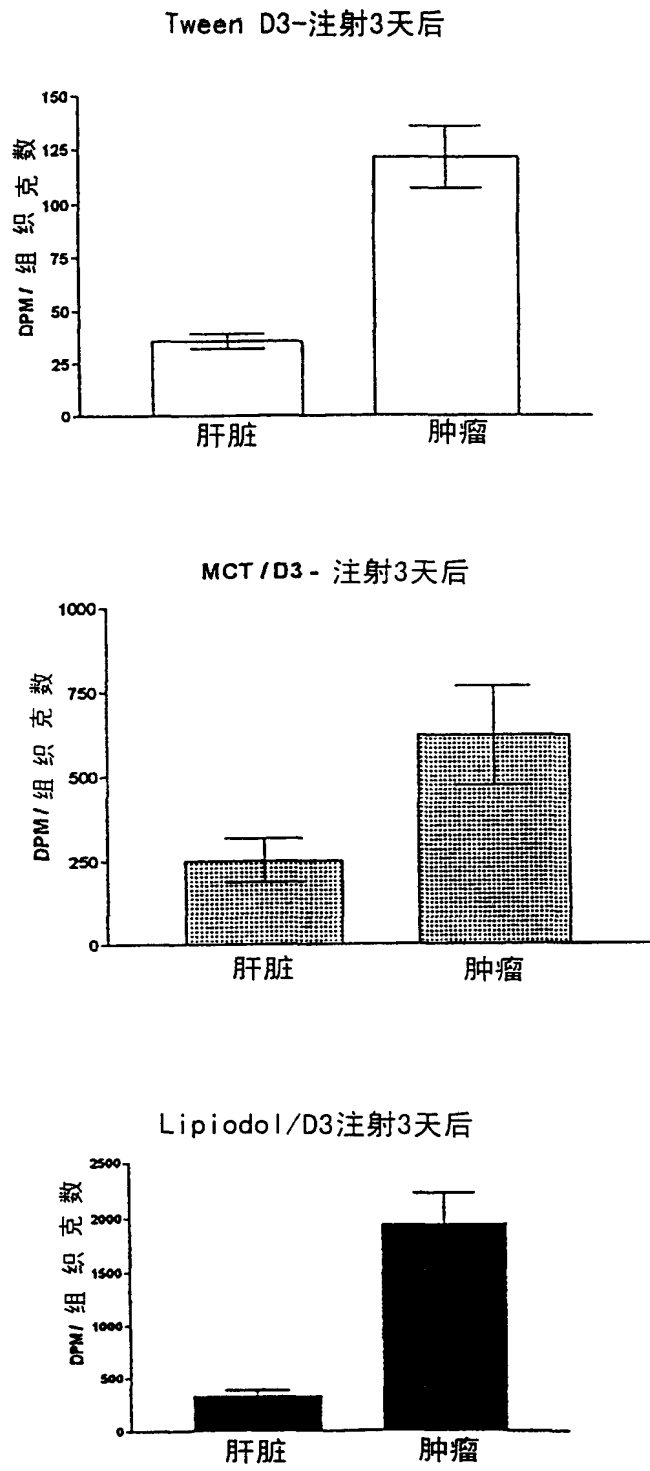


图10

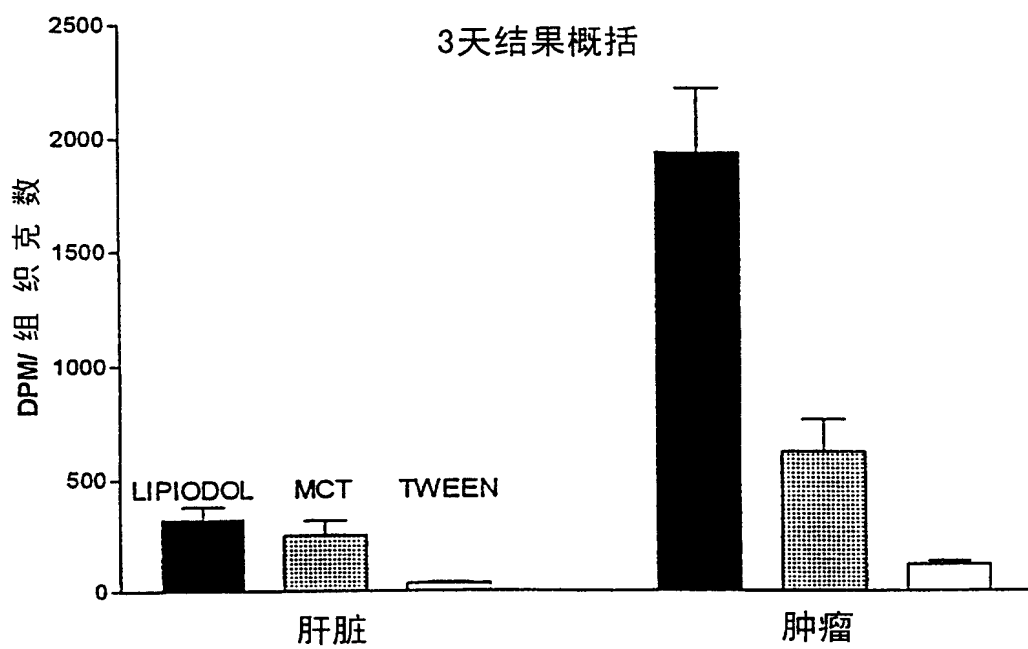


图 11

维生素D3对1号患者的AFP和钙水平的影响

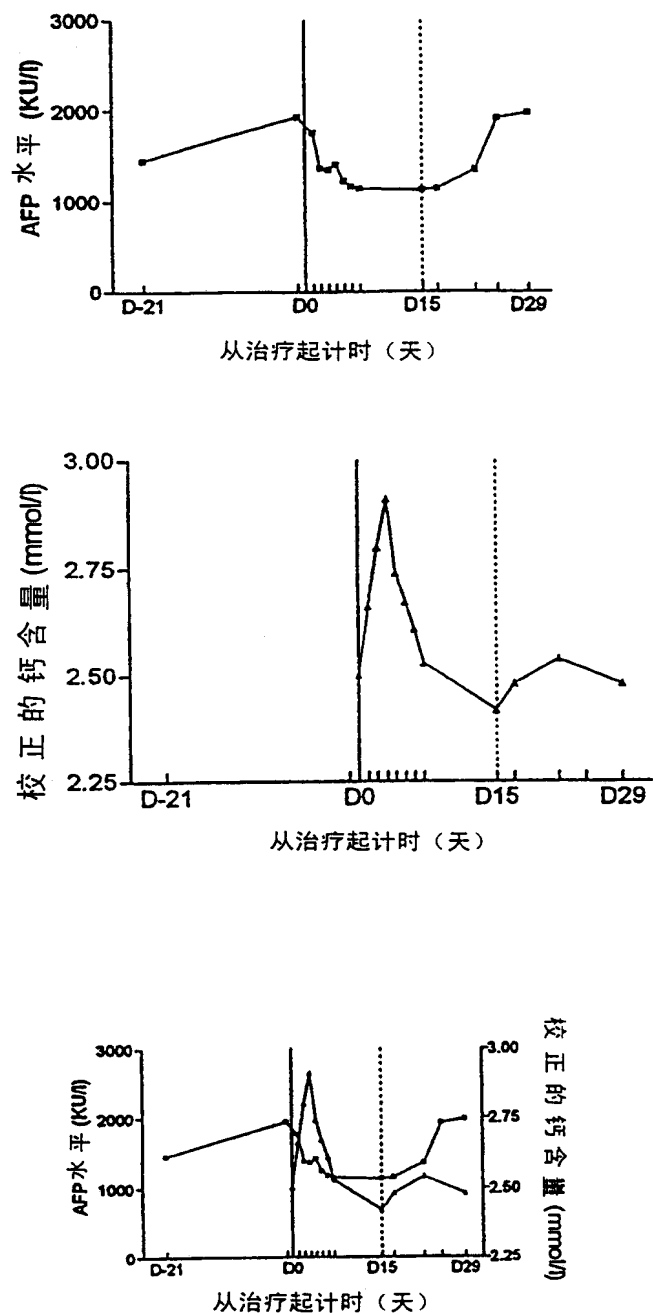


图 12