【19】中華民國　　【12】專利公報　（B）

【11】證書號數：I536985
【45】公告日： 中華民國 105 (2016) 年 06 月 11 日
【51】Int. Cl.：　*A61K31/122 (2006.01)*　*A61P35/00 (2006.01)*
發明　全 10 頁

【54】名　稱：抑制乳癌細胞骨轉移的方法及醫藥組合物
METHOD FOR THE SUPPRESSION OF BREAST CANCER BONE METASTASIS AND THE PHARMACEUTICAL COMPOSITION

【21】申請案號：104102762　【22】申請日： 中華民國 104 (2015) 年 01 月 27 日

【72】發 明 人： 蔡英美 (TW) TSAI, EING MEI；許雅玲 (TW) HSU, YA LING；郭柏麟 (TW) KUO, PO LIN
【71】申 請 人： 高雄醫學大學　KAOHSIUNG MEDICAL UNIVERSITY
高雄市三民區十全一路 100 號
【74】代 理 人： 蔡清福

【56】參考文獻：
CN 1985898A　CN 101224233A
X ZHAO,et al."Cassia tora L. (Jue-ming-zi) has anticancer activity in TCA8113 cells in vitro and exerts anti-metastatic effects in vivo",ONCOLOGY LETTERS 5: 1036-1042, 2013。

審查人員：吳祖漢

[57]申請專利範圍

1. 一種將決明蒽醌製備用於抑制由鄰苯二甲酸酯誘導的乳癌骨轉移的醫藥組合物的用途。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述的用途，其中該鄰苯二甲酸酯是選自由鄰苯二甲酸二丁酯(DBP)、鄰苯二甲酸甲苯基丁酯(BBP)、鄰苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(DEHP)、鄰苯二甲酸正辛基正癸基酯(ODP)、鄰苯二甲酸雙十一酯(DUP)、鄰苯二甲酸雙十三酯(DTDP)、鄰苯二甲酸二甲酯(DMP)、鄰苯二甲酸二異十一酯(DIUP)、鄰苯二甲酸二異十三酯(DITP)、鄰苯二甲酸二異辛酯(DIOP)、鄰苯二甲酸二異壬酯(DINP)、鄰苯二甲酸二異己酯(DIHxP)、鄰苯二甲酸二異庚酯(DIHpP)、鄰苯二甲酸二異癸酯(DIDP)、鄰苯二甲酸二異丁酯(DIBP)、鄰苯二甲酸二乙酯(DEP)、鄰苯二甲酸二環己酯(DCP)、鄰苯二甲酸二烯丙酯(DAP)、鄰苯二甲酸二正丙酯(DPP)、鄰苯二甲酸二正戊酯(DNPP)、鄰苯二甲酸二正己酯(DNHP)、鄰苯二甲酸二正丁酯(DNBP)、鄰苯二甲酸二正辛酯(DNOP)、鄰苯二甲酸二(2-丙基己基)酯(DPHP)、鄰苯二甲酸丁基癸基酯(BDP)、鄰苯二甲酸丁基環己酯(BCP)及其組合所組成的群組其中之一。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述的用途，其中該乳癌骨轉移是由一乳癌細胞所引起。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述的用途，其中該乳癌細胞為 MDA-MB-231 細胞。
5. 如申請專利範圍第 3 項所述的用途，其中該乳癌細胞暴露於存有該鄰苯二甲酸酯的一環境而增強副甲狀腺素相關蛋白質及介白素-8(IL-8)的表現量，且該乳癌細胞降低用於抑制骨蝕細胞生成作用的保骨素的一表現量。

圖式簡單說明

第 1 圖(a)為本發明中各種鄰苯二甲酸酯增加 MDA-MB-231 乳癌細胞的 PTHrP 量的示意圖。

第 1 圖(b)為本發明中不同濃度的 DBP 增加 MDA-MB-231 乳癌細胞的 PTHrP 量的示意圖。

第 2 圖(a)為本發明中 DBP-MDA-MB-231-CM 條件培養基增強成骨細胞的 RANKL 量的示意圖。

第 2 圖(b)為本發明中 DBP-MDA-MB-231-CM 條件培養基增強成骨細胞的 M-CSF 量的示意圖。

第 2 圖(c)為本發明中 DBP-MDA-MB-231-CM 條件培養基增強成骨細胞的 OPG 量的示意圖。

第 3 圖(a)為本發明中 DBP 在蝕骨細胞生成作用的刺激效果的示意圖。

第 3 圖(b)為本發明中 DBP 在骨吸收作用的刺激效果的示意圖。

第 4 圖(a)為本發明中各種鄰苯二甲酸酯誘導 MDA-MB-231 乳癌細胞的 IL-8 量的示意圖。

第 4 圖(b)為本發明中不同濃度的 DBP 誘導 MDA-MB-231 乳癌細胞的 IL-8 量的示意圖。

第 4 圖(c)為本發明中 PTHrP 小干擾 RNA 降低 PTHrP mRNA 量的示意圖。

第 4 圖(d)為本發明中 PTHrP 小干擾 RNA 降低由 DBP 誘導的 MDA-MB-231 乳癌細胞的 IL-8 量的示意圖。

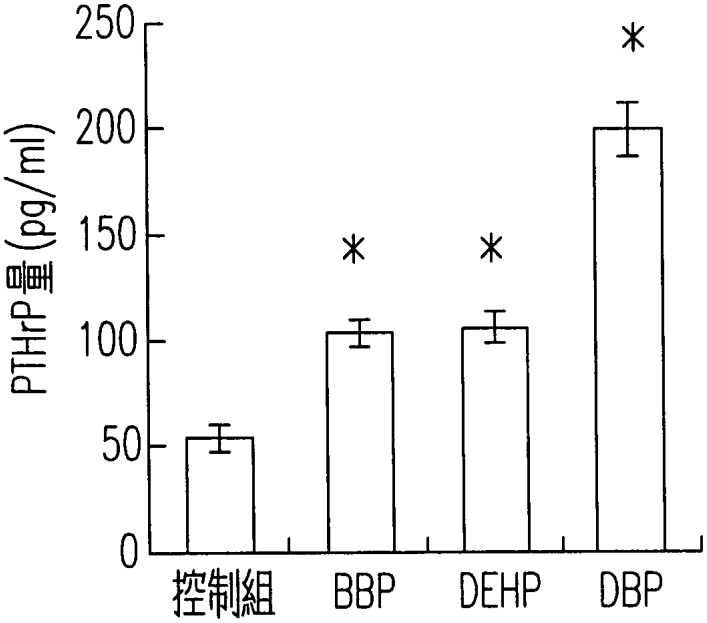
第 5 圖(a)為本發明中蔥醌類化合物降低 DBP 誘導的 MDA-MB-231 乳癌細胞的 PTHrP 量的示意圖。

第 5 圖(b)為本發明中蔥醌類化合物降低 DBP 誘導的 MDA-MB-231 乳癌細胞的 IL-8 量的示意圖。

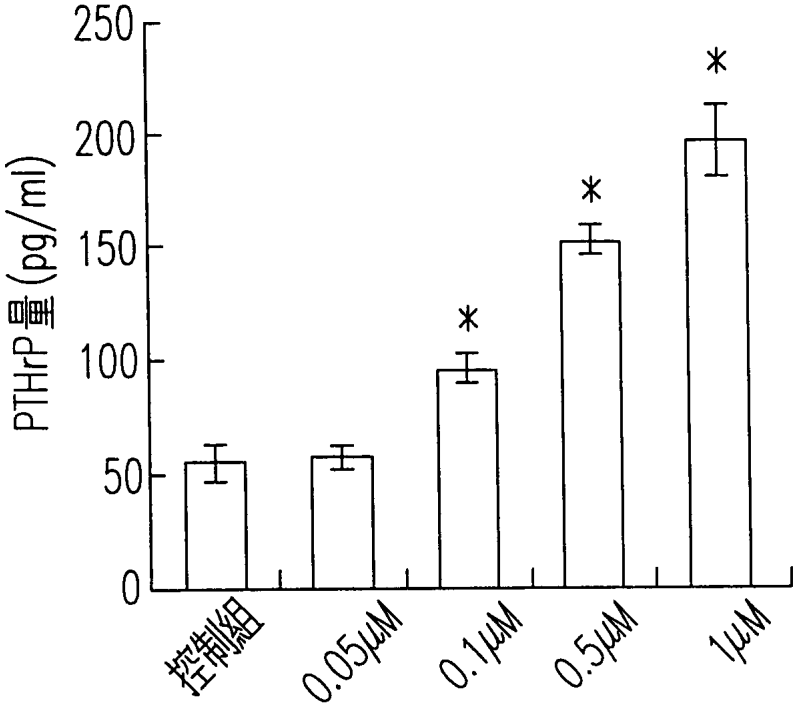
第 6 圖(a)為本發明中蔥醌類化合物降低成骨細胞的 RANKL 量的示意圖。

第 6 圖(b)為本發明中蔥醌類化合物降低蝕骨細胞生成作用的示意圖。

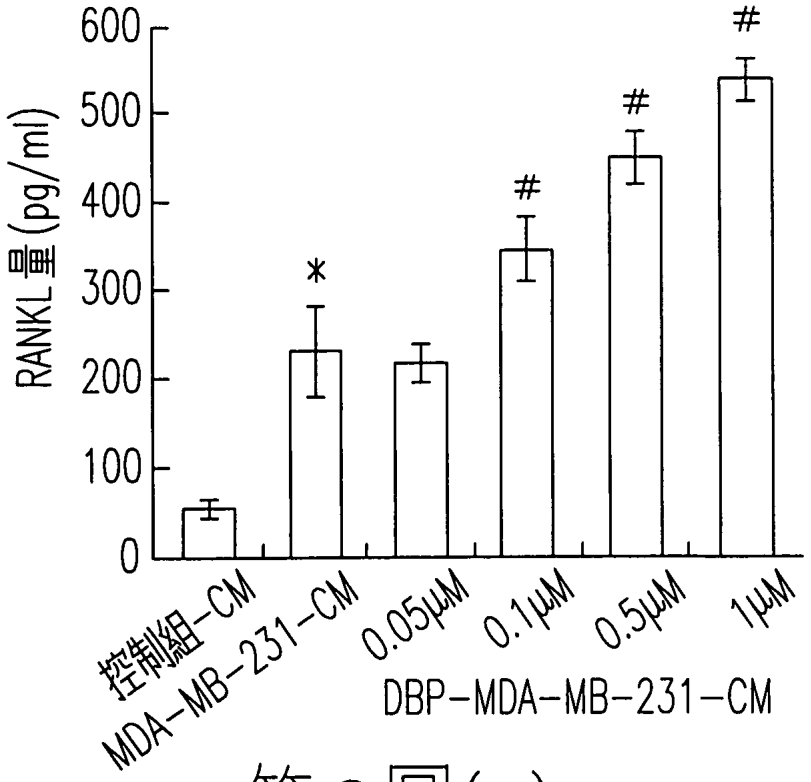
第 6 圖(c)為本發明中蔥醌類化合物降低骨吸收作用的示意圖。



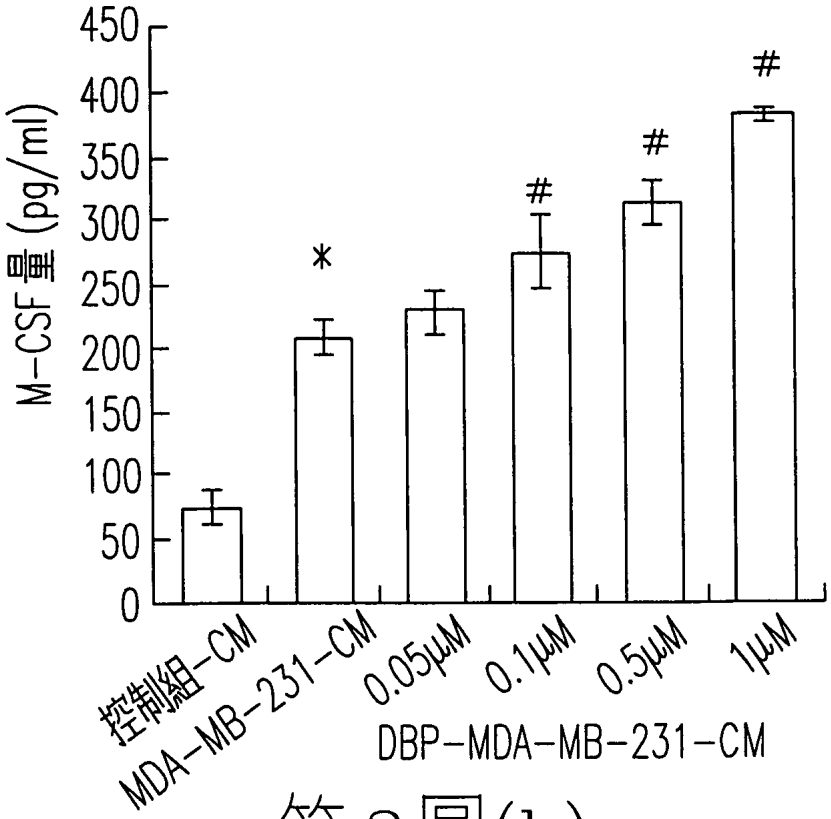
第 1 圖(a)


250
200
150
100
50
0
PTHrP量(pg/ml)
*
*
*
控制組
0.05μM
0.1μM
0.5μM
1μM

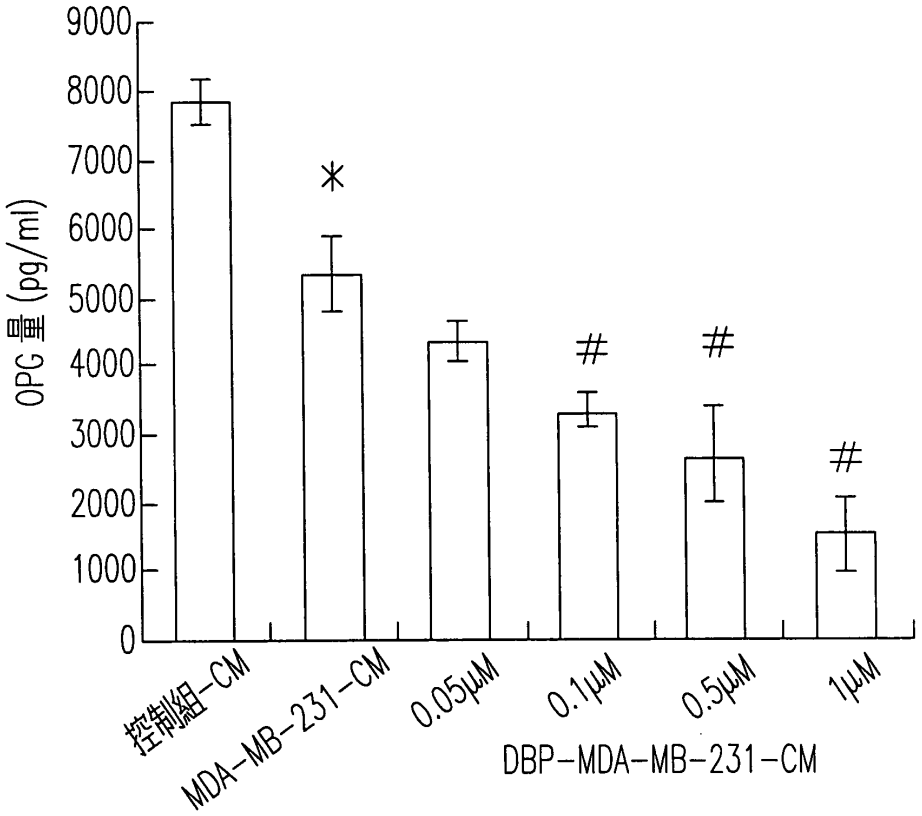
第1圖(b)


600
500
400
300
200
100
0
RANKL量(pg/ml)
*
#
#
#
控制組-CM
MDA-MB-231-CM
0.05μM
0.1μM
0.5μM
1μM
DBP-MDA-MB-231-CM

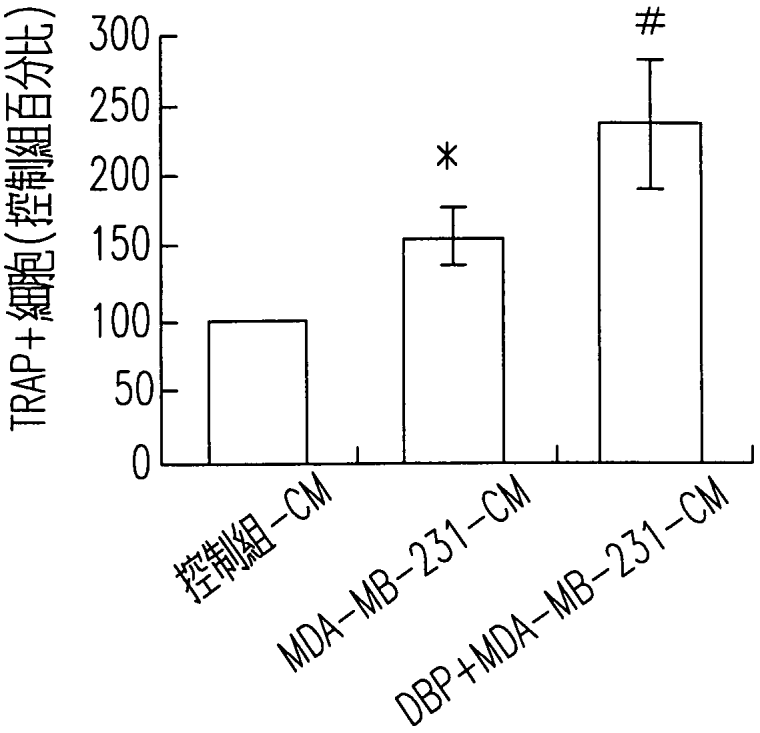
第2圖(a)


M-CSF量 (pg/ml)
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
*
#
#
#
控制組-CM
MDA-MB-231-CM
0.05μM
0.1μM
0.5μM
1μM
DBP-MDA-MB-231-CM

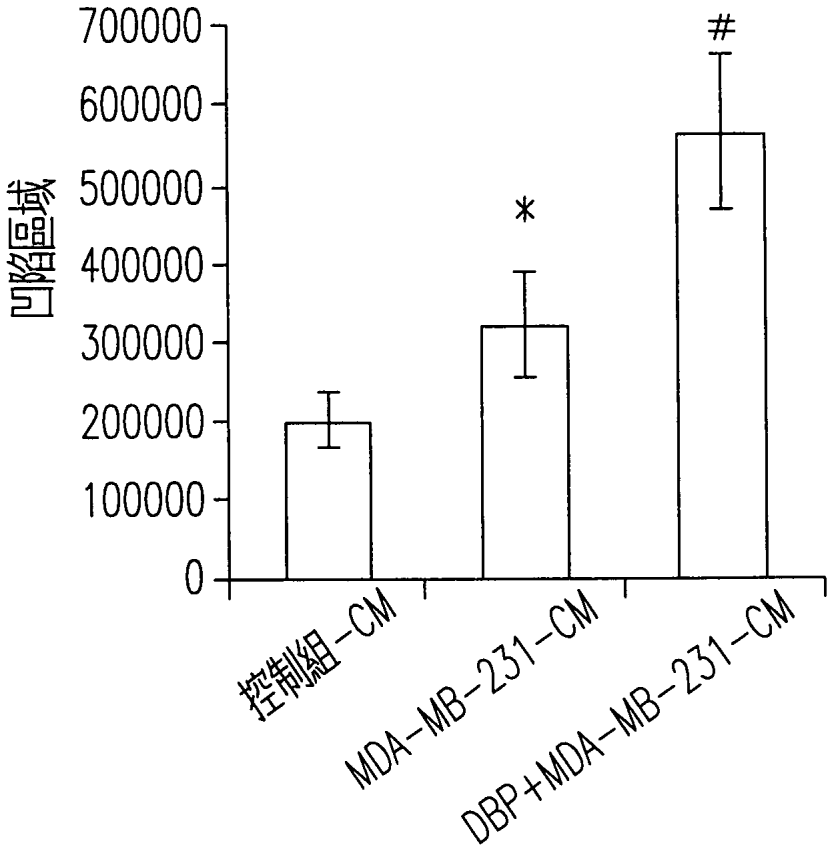
第2圖(b)


9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
OPG 量 (pg/ml)
*
#
#
#
控制組-CM
MDA-MB-231-CM
0.05μM
0.1μM
0.5μM
1μM
DBP-MDA-MB-231-CM

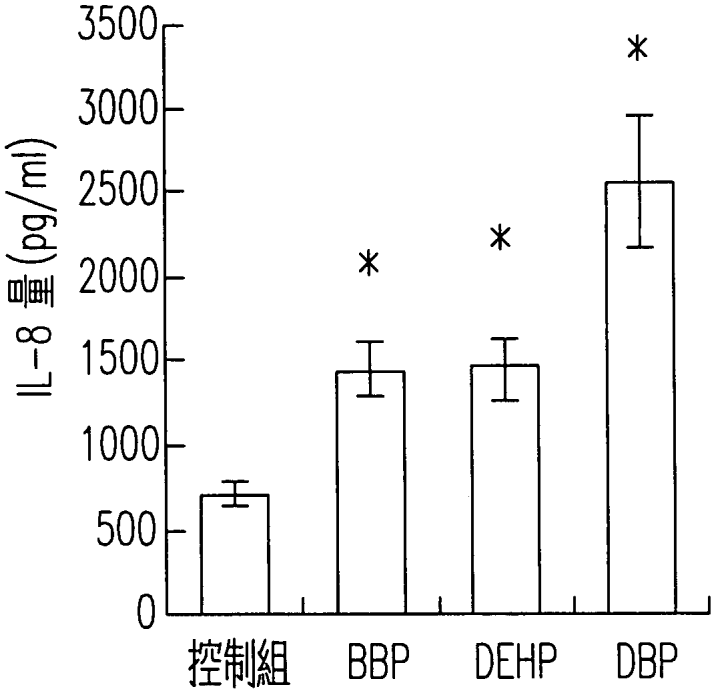
第2圖(c)


300
250
200
150
100
50
0
TRAP+細胞(控制組百分比)
*
#
控制組-CM
MDA-MB-231-CM
DBP+MDA-MB-231-CM

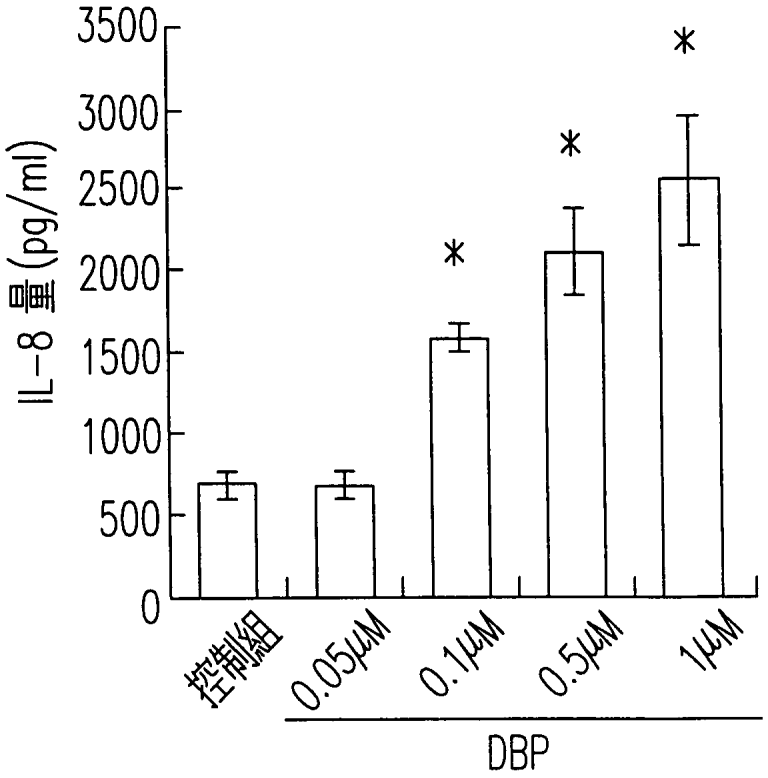
第3圖(a)


凹陷區域
700000
600000
500000
400000
300000
200000
100000
0
*
#
控制組-CM
MDA-MB-231-CM
DBP+MDA-MB-231-CM

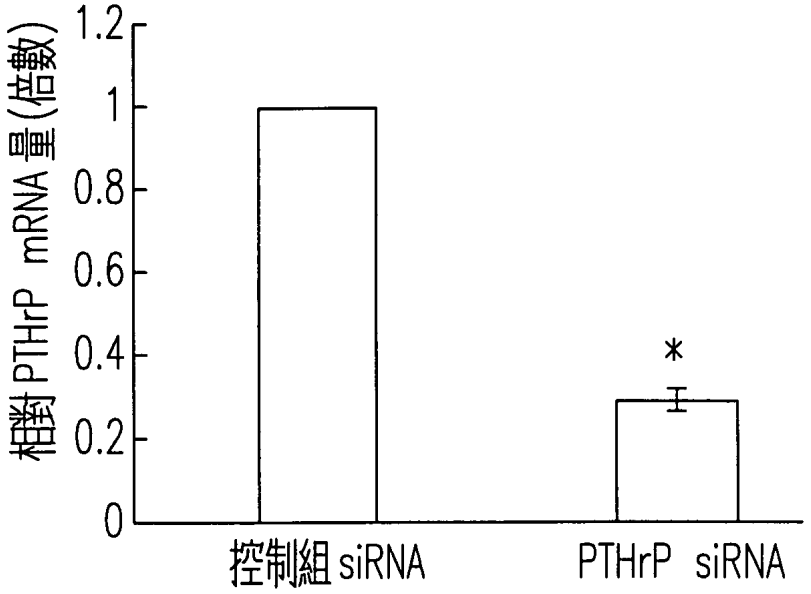
第3圖(b)


3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
IL-8 量(pg/ml)
*
*
*
控制組
BBP
DEHP
DBP

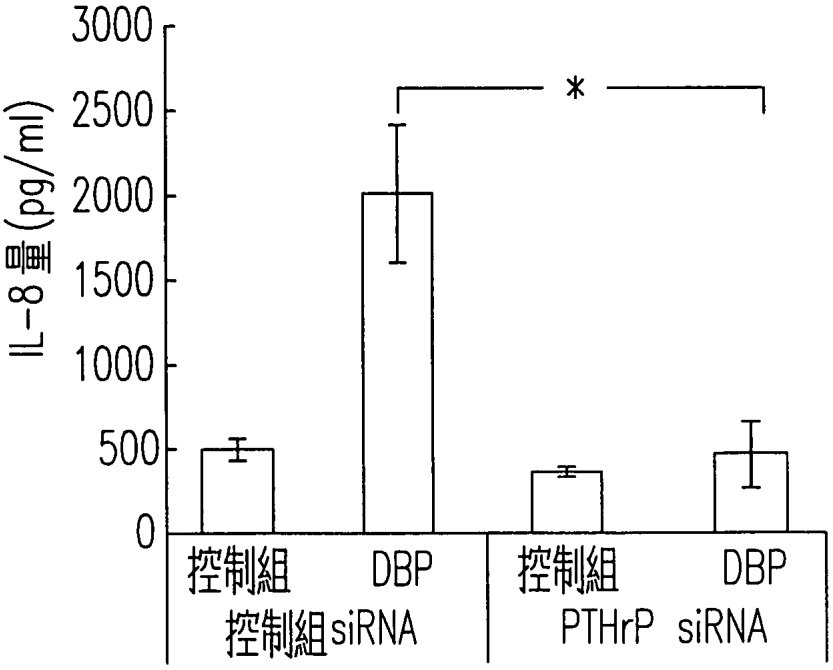
第4圖(a)


3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
IL-8 量(pg/ml)
*
*
*
控制組
0.05μM
0.1μM
0.5μM
1μM
DBP

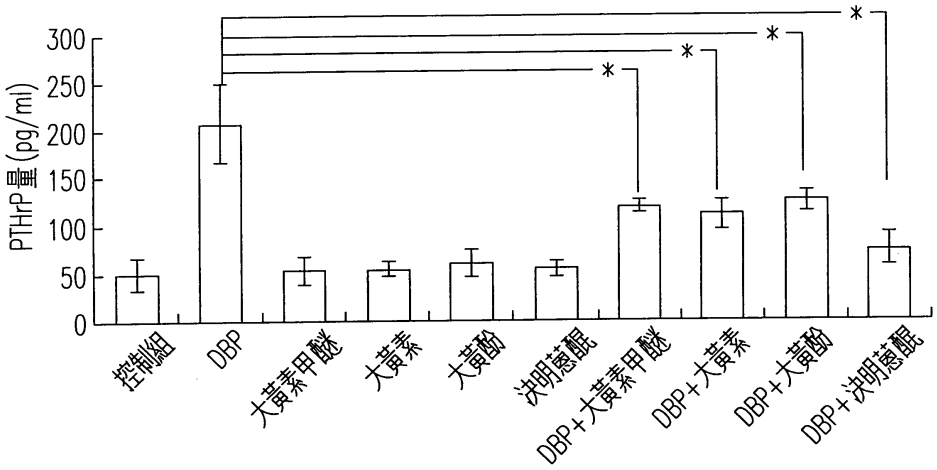
第4圖(b)


相對PTHrP mRNA量(倍數)
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
*
控制組siRNA
PTHrP siRNA

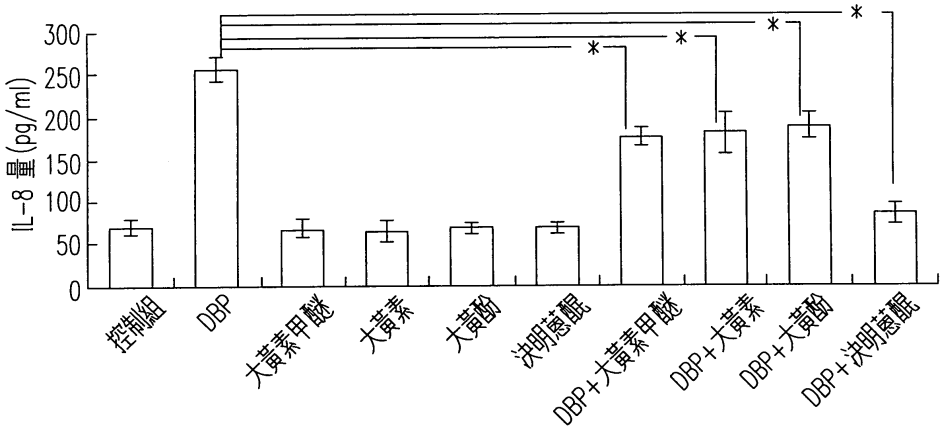
第4圖(c)


IL-8量(pg/ml)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
*
控制組
DBP
控制組
DBP
控制組siRNA
PTHrP siRNA

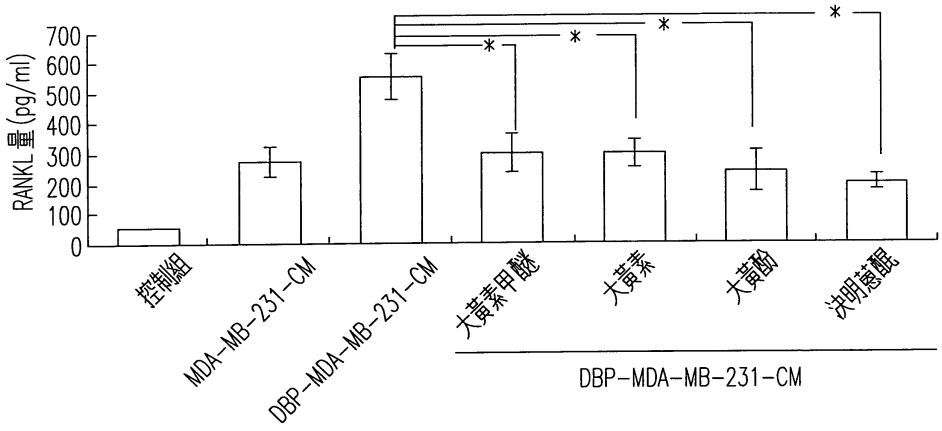
第4圖(d)



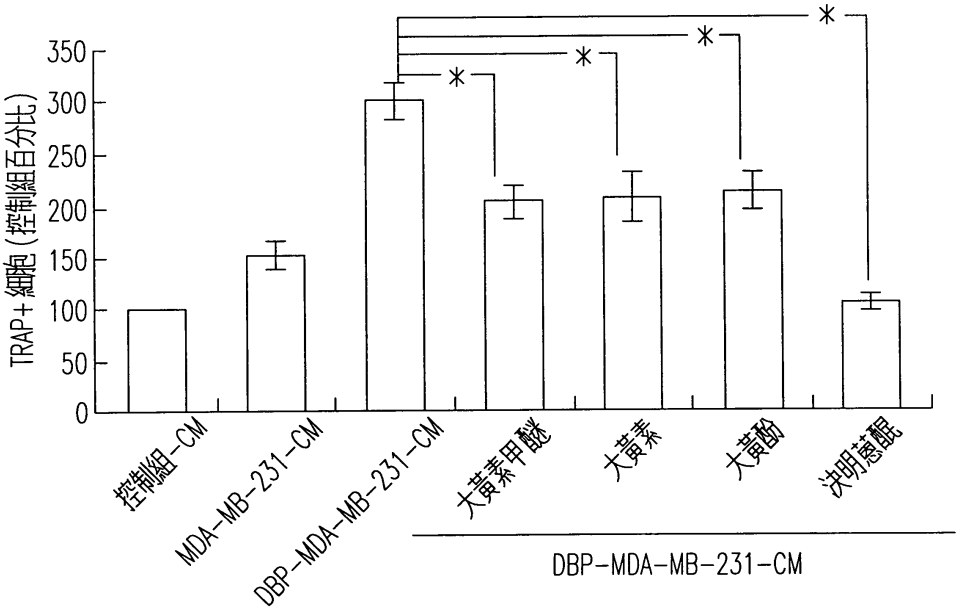
第5圖(a)



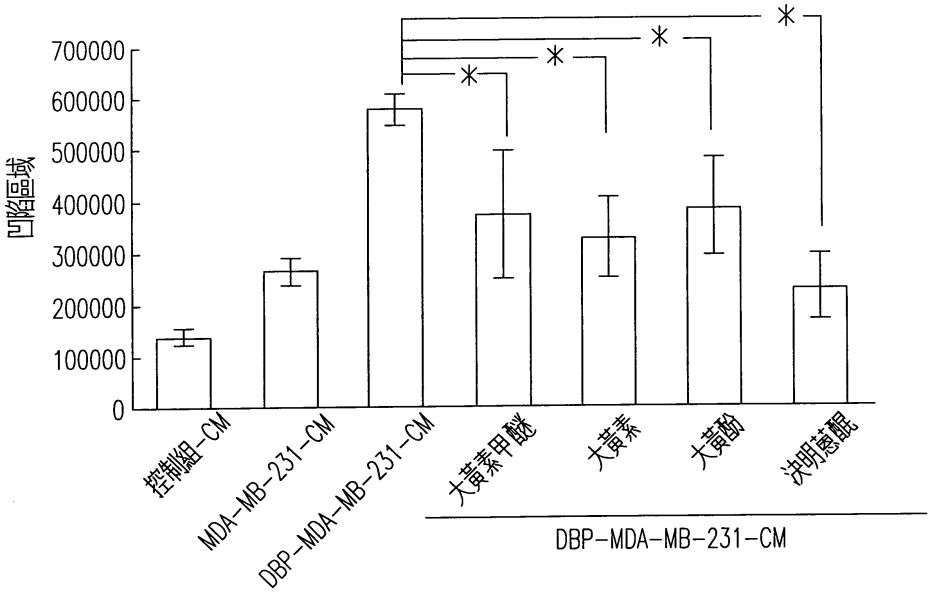
第5圖(b)



第6圖(a)


TRAP+細胞(控制組百分比)
350
300
250
200
150
100
50
0
*
*
*
*
控制組-CM
MDA-MB-231-CM
DBP-MDA-MB-231-CM
大黃素甲醚
大黃素
大黃酚
決明蒽醌
DBP-MDA-MB-231-CM

第6圖(b)


凹陷區域
700000
600000
500000
400000
300000
200000
100000
0
*
*
*
*
控制組-CM
MDA-MB-231-CM
DBP-MDA-MB-231-CM
大黃素甲醚
大黃素
大黃酚
決明蒽醌
DBP-MDA-MB-231-CM

第6圖(c)