

【發明說明書】

【中文發明名稱】 包含奎寧鹽懸浮液的用於抗癌治療的局部給藥用注射劑組合物

【英文發明名稱】 INJECTABLE ANTICANCER COMPOSITION FOR LOCAL ADMINISTRATION CONTAINING SUSPENSION OF QUININE SALT

【技術領域】

【0001】 本發明涉及一種包含奎寧鹽(quinine salt)化合物懸浮液的抗癌劑組合物，更具體的，本發明涉及將奎寧鹽化合物的懸浮液作為主成分的局部給藥用注射劑組合物，直接注射到癌細胞來取得使癌細胞壞死的抗癌效果的製劑。

【先前技術】

【0002】 一般而言，腫瘤是細胞無限增殖而妨礙正常細胞功能的疾病，根據病理組織學及臨床學的判斷基準分離為惡性腫瘤和陽性腫瘤，所謂的癌症(cancer)屬於惡性腫瘤。

【0003】 癌症在國內的死亡原因中占第一位，在全球上也獨占死亡原因的首位。癌症的發病原因或治療方法尚未明確查清，迄今所開發的治療劑在臨床上使用時存在致命的副作用、體現耐性、淋巴球及骨髓破損等問題，由於這種副作用呈現體重減少、脫毛等的症狀。

【0004】 因此，迫切需要開發出只對癌細胞具有細胞毒性，對於正常細胞沒有影響的抗癌劑。

【0005】 目前，在人體內所發生的癌症大約有 270 多種，據報告，用於研究這些癌症的細胞株有胃癌(MKN45)、肉瘤(Sarcoma-180)、黑素瘤(melanoma)、腺瘤(adenoma)、腺癌(adeno-carcinoma)、艾氏腹水瘤(Ehrlich ascites tumor)及沃克癌(Walker carcinoma)等。

【0006】 另一方面，奎寧是以抗瘧疾聞名，目前應用於風濕性關節炎、盤狀及系統性紅斑狼瘡、光過敏性皮膚疾病的治療劑，近來亦有報告關於腎損傷抑制劑及惡性神經膠質瘤的研究等。

【0007】 另外，奎寧因降低細胞的活性，以應用於解熱劑而聞名。

【0008】 在韓國註冊專利第 10-0390332 號揭示抗癌劑複合組合物，該組合物通過作為抗瘧劑經常使用的羥氯喹、氯喹、伯氨喹等和抗癌劑如多柔比星、

順鉑等的合併給藥，可以降低抗癌劑的最小有效濃度(IC₅₀)，並能抑制由抗癌劑導致的癌細胞的耐藥性。

【0009】 其中，羥氯喹等的抗瘡劑通過抑制抗癌劑的耐性作為提高抗癌效果的輔助劑，且根據口服、非口服等抗癌劑的給藥途徑的全身給藥呈現效果。

【0010】 而且，韓國公開專利公報第 10-2006-0034316 號(2006.04.24.公開)揭示包含奎、龍腦、五倍子和甘草提取物的痔瘡治療用硬化劑注射藥。

【0011】 在所述公開專利中沒有記載關於奎寧鹽的抗癌治療或藥理效果。

【0012】 另外，本申請人曾經將包含羥氯喹的用於痔瘡治療的局部給藥用注射劑組合物註冊為註冊專利第 10-1067443 號，用於抗癌治療的局部給藥用注射劑組合物註冊為第 10-1208587 號。

【0013】 根據本申請人註冊的所述註冊專利，雖然通過羥氯喹對抗癌治療具有效果，但羥氯喹是水溶性，不僅是痔瘡及癌細胞，還擴散到周圍的正常細胞，具有全身毒性的問題，而且很難進行用於治療的高濃度給藥，更具有壞死正常細胞的問題。

[專利文獻]

(專利文獻 1)KR10-0390332 B

(專利文獻 2)KR10-1067443 B

(專利文獻 3)KR10-1208587 B

【發明內容】

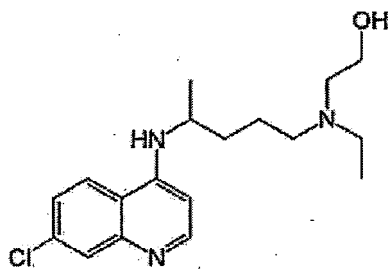
【0014】 本發明人為解決如上所述的問題，提供一種使用水難溶性的奎寧鹽懸浮液，只對患處的癌細胞起壞死作用，對患處周圍的正常細胞不產生影響的局部給藥用抗癌劑，尤其是，在人體全身不會擴散，只對癌細胞具有細胞毒性的抗癌劑組合物直接注射或注入到癌細胞的局部給藥用抗癌劑組合物。

【0015】 為了完成所述目的，在本發明中，使用奎寧鹽的懸浮液作為羥氯喹的替代化合物，提供用於抗癌治療的局部給藥用注射劑組合物。

【0016】 本發明的注射劑組合物是阻斷惡性腫瘤(癌細胞)及異常細胞增殖(血液循環代謝異常細胞增殖、陽性腫瘤等)的血液循環代謝和生理代謝而起壞死患處細胞的作用。

【0017】 羥氯喹是奎寧的衍生體，應用為抗瘡劑、風濕症治療劑等的用途，以具有與奎寧鹽類似的作用機制而聞名。

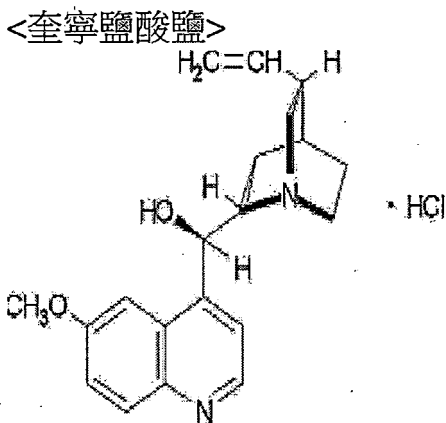
<羥氯喹>



【0018】 然而，所述羥氯喹是水溶性，給藥到患處時，不僅是患處，還擴散到全身的正常細胞，體內的全身毒性變大到百倍至數百倍以上，給藥治療的危險性升高，存在正常細胞也壞死的副作用，為此替代使用水難溶性奎寧鹽，解決了所述問題。

【0019】 奎寧鹽可以使用鹽酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽等。

【0020】 例如，奎寧鹽酸鹽(Quinine hydrochloride)具有如下的化學結構式。



【0021】 所述化合物的熔點是 57℃，易溶解於乙醇等有機溶劑，因水難溶性在常溫以離子狀態的懸浮液(suspension)或固體(solid)存在，此懸浮液是根據濃度在一定的溫度成熔化的溶液狀態(solution)。

[表 1]

根據奎寧鹽濃度的劑型的溫度變化

濃度	10%	30%	50%
溶液	38度	46度	57度
懸浮液	35度	43度	43度
固體	34度	38度	38度

【0022】 本發明人根據所述奎寧鹽對水的溶解溫度，解決了現有的羥氯喹注射劑的問題。

【0023】 本發明的奎寧鹽不易溶解于水，在熱水中溶解成均勻的溶液狀態。

【0024】 即，使用奎寧鹽在水中溶解的溫度比人體的溫度 36°C 高的奎寧鹽懸浮液作為注射液，將此在比人體的溫度高的溫度下溶解後，注入注射劑到人體的患處時，由於人體的溫度會使注射液的溫度降低到結晶溫度以下，在組織內轉換成懸浮液或固體狀態，便使全身擴散極小化，由此不再向人體內擴散，阻斷細胞的血液循環代謝及生理代謝，在患處妨礙細胞的代謝，而且與給藥注射液同時硬化給藥周邊的細胞，因此只壞死給藥注射液的患處，不會擴散到周邊的正常細胞，對正常細胞不產生影響。

【0025】 所述奎寧鹽溶液看起來像溶液，其實奎寧鹽在生理食鹽水以均勻狀態的懸浮液存在，注入到患處時生理食鹽水向細胞內部吸收，奎寧鹽的濃度急劇上升而以固體狀態硬化，便阻斷細胞的生理代謝，通過奎寧鹽的抗癌作用起壞死癌細胞的作用機制。

【0026】 因此，也可以使用在人體的溫度以下結晶化的低濃度奎寧鹽懸浮液注射劑。

【0027】 所以，解決了由於現有的羥氯喹注射劑的水溶性不僅擴散到患處，還擴散到人體全體正常細胞的問題，進而解決了連壞死正常細胞的問題。

【0028】 本發明的奎寧鹽懸浮液注射劑組合物不是對全身癌，而是對皮膚癌等的實體癌有效。

【0029】 本發明的抗癌劑組合物，能夠直接注射或注入到癌細胞等的患處，優選地，還包含如利多卡因等的局部麻醉劑及/或如核黃素等的抗氧化劑。

【0030】 而且，本發明的注射劑組合物，向體內給藥後阻斷血液循環組織代謝，以便追蹤給藥後吸收代謝分佈，可以包含造影劑或螢光劑，而且在患處內為使結晶化的奎寧鹽粘合，還可以包含粘合劑。

【0031】 優選地，所述造影劑或螢光劑使用在醫藥製劑上所使用的一般成分，其含量為全體組合物的 0.01 至 0.2%(w/w)。

【0032】 在本發明中，將包含奎寧鹽懸浮液的局部給藥用組合物直接給藥到惡性腫瘤或異常細胞增殖組織(癌細胞或陽性腫瘤)等的患處，阻斷癌細胞等的血液循環代謝及生理代謝來硬化患處組織導致壞死。

【0033】 癌細胞等相比于正常細胞快速地進行代謝，因此通過奎寧鹽懸浮液降低癌細胞活性及阻斷細胞代謝，則組織會惰性化，抑制癌細胞增殖及阻斷營養來源，結果導致癌組織的壞死。

【0034】 在本發明的組合物中，奎寧鹽懸浮液通過該物質抗癌力有效試驗，證實了與濃度無關地呈現同一性質狀態、物理及生化效果的懸浮液的一般特性(參照圖 6、7、8)。

【0035】 因此，根據抗癌治療的患者狀態的緩急，可以經濃度調整給藥。

【0036】 即，急性時為了迅速的治療效果，以高濃度給藥，對比較緩慢的治療，以低濃度進行多次反復給藥較好。

【0037】 所以，在本發明的組合物中，並不特別限定奎寧鹽的含量，但在注射劑的用途及藥效方面，以 4 至 60%(w/w)的範圍使用較好，以 10-50%(w/w)的範圍使用更好。

【0038】 不及 4%(w/w)時，為了藥理活性具有增加給藥次數的麻煩，超過 60%(w/w)時，則注射液的粘度太高具有給藥的困難。

【0039】 溶劑使用通常以注射液使用的滅菌生理食鹽水。

【0040】 根據本發明的局部給藥用注射劑組合物，用注射器直接給藥到癌細胞時，因為以溶液狀態給藥，比人體的溫度高，可能會引起疼痛，因此局部麻醉劑是以緩和疼痛的目的使用，而且，優選地，以 1-2%(w/w)的濃度使用利多卡因。

【0041】 而且，優選地，抗氧化劑的配合是用於製劑的穩定性，以 0.1-0.5 %(w/w)的濃度使用核黃素。

【0042】 優選地，造影劑或螢光劑的含量為全體組合物的 0.01 至 0.2%(w/w)。

【0043】 根據本發明的用於抗癌治療的局部給藥用注射劑組合物可以用通常的注射劑製備方法來進行製備。

【0044】 本發明的用於抗癌治療的局部給藥用注射劑組合物，優選地，直接注射或注入到癌細胞，根據患者的狀態，以 1-4 天為間隔，能夠反復給藥幾周，根據癌細胞的大小和發展狀態，以 1-2 天為間隔反復給藥，由此能夠抑制癌細胞的增殖及細胞代謝，在短時間內使癌細胞硬化而惰性化。

【0045】 根據本發明的包含奎寧鹽的局部給藥用注射劑組合物在體外(in vitro)通過 MTT assay 對 MKN 45 的 IC₅₀ 值顯示比 Paclitaxel 低 10 倍左右的值，具有優良的細胞毒性效果。

【0046】 而且，由於奎寧鹽的水難溶性，防止患處以外的全身擴散，具有可以防止全身毒性及正常細胞壞死的副作用的效果，故不會發生體重減少等。

【0047】 通過造影劑或螢光劑的使用，可以確認患處部位的代謝分佈，能夠進行有效的藥物給藥，且有助於藥物給藥的準確性。

【圖式簡單說明】

【0048】 圖 1 是通過 MTT assay 對 MKN 45 細胞株的生長有影響的本發明組合物的效果與對照藥物進行比較的圖形。

【0049】 圖 2 是對 BALB/c 裸鼠的體重變化，本發明的組合物與對照藥物進行比較的圖形。

【0050】 圖 3 是在 BALB/c 裸鼠上對 MKN 45 細胞株實體癌的體積變化，本發明的組合物與對照藥物進行比較的圖形。

【0051】 圖 4 是在 BALB/c 裸鼠上對 MKN 45 細胞株實體癌的重量變化，本發明的組合物與對照藥物進行比較的圖形。

【0052】 圖 5 是在賦形劑對照組(G1)的 BALB/c 裸鼠上由 MKN 45 細胞株引起的實體癌發生部位照片。

【0053】 圖 6 是將本發明的懸浮液注射劑 12.5mg/head(G2)給藥 2 周後在 BALB/c 裸鼠上 MKN 45 細胞株的實體癌壞死脫落的照片。

【0054】 圖 7 是將本發明的懸浮液注射劑 25mg/head(G3)給藥 2 周後在 BALB/c 裸鼠上 MKN 45 細胞株的實體癌壞死脫落的照片。

【0055】 圖 8 是將本發明的懸浮液注射劑 50mg/head(G4)給藥 2 周後在 BALB/c 裸鼠上 MKN 45 細胞株的實體癌壞死脫落的照片。

【0056】 圖 9 是對照物質給藥組(G5)給藥 2 周後在 BALB/c 裸鼠上 MKN 45 細胞株的實體癌增殖的照片。

【實施方式】

【0057】 以下，通過實施例對本發明進行具體的說明。但這些實施例只是本發明的例示而已，並不表示本發明的範圍僅限於此。

【0058】 實驗方法

(1)給藥藥物

【0059】 在實驗中使用的本發明的奎寧鹽懸浮液組合物是以奎寧鹽酸鹽用作奎寧鹽製備了直接注射或注入到癌細胞的局部給藥用製劑奎寧鹽酸鹽(quinine hydrochloride)50%(w/w)懸浮液。

【0060】 具體而言，將奎寧鹽酸鹽 50g、利多卡因 1.5g、核黃素 0.15g 及造影劑(東國製藥 Tomoray 320)0.1g 混合後，添加注射用生理食鹽水(Saline)48.25mL 製備了 100g 的注射劑懸浮液。

【0061】 用作注射液使用時，在水浴箱中以 60℃加熱溶解後，將此注射到患處。

【0062】 用作陽性對照藥的 Paclitaxel 是從 VSP CO.,ltd.購買的。

(2)癌細胞株

【0063】 在本實施例中使用的癌細胞株 MKN 45 是從韓國細胞株銀行購買的。

【0064】 MKN 45 細胞株的培養是由 ChemOn Inc. 非臨床研究所功效組進行的，以 RPMI1640 培養液(具有左旋麩醯胺酸(L-glutamine)及 10 % FBS)，在 5% CO₂ 培養器中繼代培養 48 小時後將其用在實驗。

【0065】 為了進行動物實驗，將 MKN 45 細胞株以 5×10^6 cells/100μL 濃度注入到 BALB/c 裸鼠腹腔內，採取經過約 2 周後所獲得的腹水，在 2000rpm 下離心分離的沉澱液反復清洗 2 次後，用 0.4%藍色胰蛋白酶染色製備成 5×10^6 cells/100μL。

(3)實驗動物

【0066】 購買生後 5 周齡的 BALB/c 裸鼠(生產者：中央實驗動物)50 只，使其適應一周之後用於實驗。在動物的飼養條件保持在室內溫度 $23 \pm 3^\circ\text{C}$ 、相對濕度 $55 \pm 15\%$ 、換氣次數 10-20 回/hr、照明時間 12 小時(上午 8 點點燈-下午 8 點熄燈)及照度 150-300Lux 的京畿生化中心的動物飼養區域 2 號室飼養的。

【0067】 給藥開始時，所述老鼠的體重範圍是 18.67 至 23.19g。

[實施例 1]

測定 MKN 45 細胞株中的細胞毒性

【0068】 為了評價本發明的組合物對細胞毒性產生的影響，使用了 MTT assay。

【0069】 MTT assay 是用於測定細胞生存率的實驗室試驗法，可稱為標準比色分析法(standard colorimetric assay)。

【0070】 作為能夠正確地測定細胞的增殖和活細胞的方法 MTT assay 是在生命科學領域，尤其是腫瘤生物學中必須的方法之一。

【0071】 為了檢索用於開發新型抗癌劑的效能或者確認已開發的抗癌劑的靈敏度，在適用於動物實驗等生體之前，必須預先進行客觀地證明在生體外藥物抑制腫瘤細胞生長的過程。

【0072】 將所述(2)中製備的細胞株和本發明的奎寧鹽酸鹽溶解在乙醇的溶液稀釋成濃度分佈為從 1.0μg/mL、0.5、0.1、0.05、0.01、0.005、0.0001 至 0 μg/mL 的總共 8 種濃度(參照圖 1)，然後添加在各孔中，通過相同的方法稀釋 Paclitaxel 後添加在孔中。

【0073】 之後，在 37℃，5% CO₂ 培養器(incubator)再培養 24 小時，並添加 2 mg/mL MTT 試劑 50μL 之後，在 37℃培養器中置放 4 小時。

【0074】 利用離心分離器來去除上清液，在各孔分別添加二甲基亞砷(DMSO)200μL 使得 MTT 染色沉澱物溶解之後，用 ELISA 檢測儀在 540 nm 波長測定了 OD₅₄₀ 值。

【0075】 將 50%抑制濃度(IC₅₀)定義為生存率達到 50%的藥物濃度，並將 IC₅₀ 值用作抗癌效果的指標。

【0076】 圖 1 是通過 MTT assay 對 MKN 45 細胞株的生長有影響的本發明奎寧鹽酸鹽的效果與對照藥物進行比較的圖形。

【0077】 如圖 1 所示，接種 MKN 45 細胞株懸浮液之後，與對照藥物 Paclitaxel 比較抗癌能力的結果，確認 Paclitaxel 的 IC₅₀ 值顯示在 0.1μg/mL，本發明組合物的 IC₅₀ 值顯示在 0.01μg/mL 以下。

【0078】 即，本發明的奎寧鹽酸鹽懸浮液在體外通過 MTT assay 對 MKN 45 的 IC₅₀ 值顯示比 Paclitaxel 低約 10 倍左右的值，由此判斷具有優良的細胞毒性效果。

[實施例 2]

本發明的注射劑對癌細胞生長變化所產生的效果

【0079】 在 BALB/c 裸鼠上為了觀察本發明組合物的抗癌能力，接種 MKN 45 之後，評價了對 MKN 45 的分化所產生的影響。

【0080】 按照下表 2，將適應飼養設施的動物分為總共 5 個組(G1-G5)，然後每組分配 8 只動物而使用。

【0081】 下表 2 表示實驗組設定及給藥濃度。

[表 2]

組	性	動物個數	動物	給藥液量	給藥量	給藥物質	給藥途
---	---	------	----	------	-----	------	-----

	別		號碼	(μL/head)	(mg/head)		徑
G1	M	8	1-8	50	-	-	i.t
G2	M	8	9-16	50	12.5	奎寧鹽酸鹽	i.t
G3	M	8	17-24	50	25	奎寧鹽酸鹽	i.t
G4	M	8	25-32	50	50	奎寧鹽酸鹽	i.t
G5	M	8	33-40	10mL/kg	20mg/kg	Paclitaxel	i.v
G1:無處理組(賦形劑對照組，PBS) G2-G4:本發明注射劑給藥組 G5:對照物質抗癌劑(Paciltaxel)給藥組							

【0082】 將 MKN 45 細胞以 5×10^6 cells/100μL/head 通過皮下注射移植到所有組的右側腹脇部(flank)來誘發實體癌。

【0083】 移植的細胞株腫塊達到約 150 至 200 mm³時，在各組均勻地進行組分離，將本發明的注射劑懸浮液組合物分別設定為低容量(12.5mg/head)、中間容量(25mg/head)、高容量(50mg/head)以 3 天間隔給藥 3 次之後，測定一般症狀，體重變化，腫瘤體積及腫瘤重量而進行了評價，並與賦形劑對照組及對照組(Paclitaxel)進行了比較。

【0084】 首次給藥是與體重無關的以 50μL/head 計算了給藥液量。

【0085】 二次給藥開始計算給藥量得高容量直接使用製備的高容量、中間容量為 25mg/head、低容量為 12.5mg/head。

【0086】 中間容量是將製備的懸浮液注射劑稀釋 2 倍，低容量是稀釋 4 倍而使用的。

【0087】 注射液是以 42 至 45℃ 在重東加熱溶解後，利用 0.3mL 胰島素注射器在腫瘤頂點處給藥 20μL，在腫瘤底邊以三角分別給藥 10μL，總給藥 50μL。

【0088】 觀察一般症狀結果，賦形劑對照組(G1)是從 Day16 觀察到消瘦，本發明懸浮液注射劑 12.5mg/head 給藥組(G2)是在 Day1 觀察到消瘦 1 例，在 Day16 觀察到腫瘤脫落 4 例和部分壞死 3 例，在 Day18 和 19 分別觀察到消瘦 1 例，並在 Day24 觀察到腫塊再形成 2 例。

【0089】 本發明懸浮液注射劑 25mg/head 給藥組(G3)是在 Day16 觀察到腫瘤脫落 2 例和部分壞死 5 例，在 Day18 觀察到消瘦 1 例。並在 Day24 觀察到腫塊再形成 2 例。

【0090】 本發明懸浮液注射劑 50 mg/head 給藥組(G4)是在 Day1 觀察到活力下降 1 例和衰弱例，在 Day16 觀察到部分壞死 4 例，在 Day24 觀察到腫塊再形成 1 例。腫塊再形成是判斷為在不受本發明懸浮液注射液的影響而留下的癌細胞部位上發生的。

【0091】 圖 2 是對 BALB/c 裸鼠根據藥物給藥的體重變化，本發明組合物與賦形劑對照組(G1)和對照物質組(G5)進行比較的圖形。

【0092】 如圖 2 所示，通過本發明的組合物給藥沒有觀察到體重減少，但在賦形劑對照組(G1)和對照物質組(G5)呈現顯著的體重減少，由此意識到由癌細胞的繁殖發生的衰弱現象(G1)和由藥物的毒性發生的體重減少(G5)。

【0093】 因此，確認本發明的組合物使癌細胞壞死脫落的抗癌效果，但藥物的全身毒性很微小。

【0094】 對於本發明的懸浮液注射劑的抗癌指標，按照日期分組測定腫瘤的平均體積，並在實驗結束日通過檢屍的肉眼觀察和經腫瘤的平均重量測定，腫瘤體積和腫瘤重量顯著的減少。

【0095】 圖 3 是在 BALB/c 裸鼠上對 MKN 45 細胞株實體癌的腫瘤體積，顯示本發明組合物效果的圖形。其中，G1 是無處理組，G2 是本發明組合物 15 mg/head 給藥組，G3 是 25 mg/head 給藥組，而且 G4 是 50 mg/head 給藥組，G5 是對照物質(Paclitaxel)給藥組。

【0096】 測定腫瘤體積結果，本發明的 12.5mg/head 及 25mg/head 給藥組(G2 及 G3)與賦形劑對照組(G1)進行比較，在 Day8 開始確認到統計學上有意義的腫瘤體積減少。

【0097】 本發明的 50mg/head 給藥組(G4)與賦形劑對照組(G1)進行比較，在 Day3 開始確認到統計學上有意義的腫瘤體積減少。

【0098】 圖 4 是在 BALB/c 裸鼠上對 MKN 45 細胞株實體癌的腫瘤重量，顯示本發明組合物效果的圖形。

【0099】 測定腫瘤重量結果，本發明的 12.5，25 及 50mg/head 給藥組(G2，G3 及 G4)與賦形劑對照組(G1)進行比較，確認到統計學上有意義的腫瘤重量減少。

【0100】 圖 5 是在賦形劑對照組(G1)的 BALB/c 裸鼠上由 MKN 45 細胞株引起的實體癌發生部位照片。

【0101】圖 6 是將本發明的懸浮液注射劑 12.5mg/head(G2)給藥 2 周後在 BALB/c 裸鼠上 MKN 45 細胞株的實體癌壞死脫落的照片。

【0102】圖 7 是將本發明的懸浮液注射劑 25mg/head(G3)給藥 2 周後在 BALB/c 裸鼠上 MKN 45 細胞株的實體癌壞死脫落的照片。

【0103】圖 8 是將本發明的懸浮液注射劑 50mg/head(G4)給藥 2 周後在 BALB/c 裸鼠上 MKN 45 細胞株的實體癌壞死脫落的照片。

【0104】圖 9 是對照物質給藥組(G5)給藥 2 周後在 BALB/c 裸鼠上 MKN 45 細胞株的實體癌增殖的照片。

【0105】如圖 5 及圖 9 所示，在賦形劑對照組(G1)及對照物質給藥組(G5)腫瘤細胞增殖了 5 倍以上，由此意識到在賦形劑對照組(G1)及對照物質給藥組(G5)對癌細胞的增殖抑制效果微少，在 G2、G3、G4 本發明的注射劑組合物的初期給藥容量有 2 倍、4 倍的差異，但 2 周後的結果顯示相似的腫瘤組織壞死剝離的現象，表示本發明的懸浮液注射劑根據濃度(容量)變化的效力效果沒有差別，這是本發明懸浮液注射劑的通常的特異性，由此表示奎寧鹽懸浮液的物理生化的性質狀態及效果效力根據濃度不會發生基本上的差異。

【0106】所以，在本發明的注射劑組合物中，奎寧鹽的濃度範圍通過權利要求書形式上的記載並不限定其權利範圍。

【0107】根據以上的結果，移植胃癌細胞株 MKN 45，再將本發明的懸浮液注射劑組合物給藥到實體癌時，確認本發明的懸浮液注射劑組合物在腫瘤體積方面與賦形劑對照組(G1)比較顯示有意義體積減少，尤其是，本發明的懸浮液注射劑組合物 12.5，25 及 50mg/head 給藥組(G2、G3 及 G4)與賦形劑對照組(G1)比較顯示有意義的腫瘤重量減少，由此判斷通過本發明的懸浮液注射劑組合物的給藥，腫瘤脫落顯示腫瘤壞死脫落的抗腫瘤效果。

【0108】本發明的懸浮液注射劑組合物是在給藥的腫瘤組織起局部作用，並具有迅速的顯示抗腫瘤治療效果(給藥後 1 周至 2 周)的抗癌機制。

【0109】因此，本發明的懸浮液注射劑組合物是一種組合物所具有的抗癌治療效果將會超越現有的抗癌劑效果。

【0110】如上所述，本發明並不限定於上述的構成及圖面，而且，很明顯地，在不脫離本發明的技術思想的範圍之下凡具有本發明技術領域通常知識的技術人員均可以實施多種置換、變更。

【0111】 因此，本發明的真正技術保護範圍應該由權利要求書所記載的技術思想來定義。

【符號說明】

【0112】 無。



I650141

【發明摘要】

【中文發明名稱】包含奎寧鹽懸浮液的用於抗癌治療的局部給藥用注射劑組合物

【英文發明名稱】INJECTABLE ANTICANCER COMPOSITION FOR LOCAL ADMINISTRATION CONTAINING SUSPENSION OF QUININE SALT

【中文】

本發明涉及包含奎寧鹽酸鹽懸浮液的用於抗癌治療的局部給藥用注射劑組合物，根據本發明的抗癌劑組合物是在體外(in vitro)通過 MTT assay 對 MKN 45 的 IC_{50} 值顯示比 Paclitaxel 低 10 倍左右的值，具有優良的細胞毒性效果，應用在臨床時作為更安全的抗癌劑容易進行給藥，而且，也在體內(in vivo)對 MKN 45 誘發的實體癌細胞通過壞死剝離效果顯示抗腫瘤效果，尤其是起局部作用，具有迅速的顯示抗腫瘤效果(給藥後 1-2 周)的抗癌機制。

【指定代表圖】第(2)圖

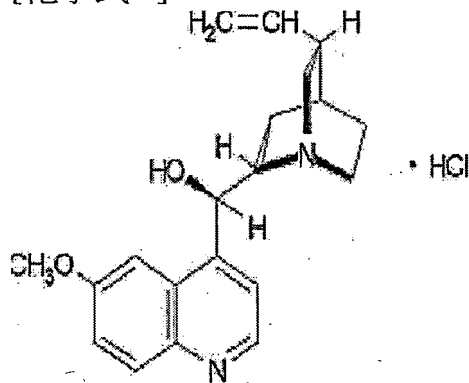
【代表圖之符號簡單說明】無。

【特徵化學式】無。

【發明申請專利範圍】

【第 1 項】一種用於抗癌治療的局部給藥用懸浮液注射劑組合物，包含如下述化學式 1 結構的奎寧鹽酸鹽 4-60%(w/w)、局部麻醉劑利多卡因 1-2%(w/w)、抗氧化劑核黃素 0.1-0.5%(w/w)、造影劑碘佛醇(Ioversol)0.01-0.2%(w/w)和生理食鹽水作為全體組合物的剩餘成分而構成 100%(w/w)懸浮液注射劑，經加溫成溶液狀態後，注射或注入到癌細胞，

[化學式 1]



【第 2 項】如申請專利範圍第 1 項所述之用於抗癌治療的局部給藥用懸浮液注射劑組合物，其中，奎寧鹽酸鹽是 10-50%(w/w)。

【第 3 項】一種懸浮液注射劑的製造方法，其包含把包含奎寧鹽酸鹽的懸浮液組合物加熱到 36 度以上。