(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 109641009 B
(45)授权公告日 2021.12.31

(21)申请号 201780053185.4

(22)申请日 2017.08.30

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109641009 A

(43)申请公布日 2019.04.16

(30)优先权数据
2016-169167 2016.08.31 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.02.28

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2017/031074 2017.08.30

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/043530 JA 2018.03.08

(73)专利权人 富士胶片株式会社
地址 日本东京

(72)发明人 岩木义英 北桥宗 美马伸治

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司 72002
代理人 王灵菇

(51)Int.Cl.
A61K 31/7068(2006.01)
A61K 9/14(2006.01)
A61K 31/337(2006.01)
A61K 47/42(2017.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 43/00(2006.01)

(56)对比文件
CN 104411324 A,2015.03.11
US 2004136950 A1,2004.07.15
AU 2004229399 A1,2004.10.28
Deborah A. Zajchowski et al..Anti-tumor efficacy of the nucleoside analog 1-(2-deoxy-2-fluoro-4-thio-β-Darabinofuranosyl)cytosine (4-thio-FAC) in human pancreatic and ovarian tumor xenograft models.《Cancer Research》.2004,第45卷第1-5页.

审查员 李圩田

权利要求书1页 说明书10页 附图2页

(54)发明名称

抗肿瘤剂、抗肿瘤效果增强剂及抗肿瘤用试剂盒

(57)摘要

本发明的课题在于提供一种与吉西他滨、紫杉醇及它们的并用疗法相比较抗肿瘤效果优异的抗肿瘤剂及抗肿瘤用试剂盒以及抗肿瘤效果增强剂。根据本发明,提供一种包含紫杉醇或其盐及1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶或其盐或者前体药物的抗肿瘤剂。

CN 109641009 B

1.一种抗肿瘤剂,其包含:

紫杉醇或其盐;及

1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶或其盐,

所述1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶或其盐的使用量为所述紫杉醇或其盐的1～40倍摩尔,

所述抗肿瘤剂用于胰腺癌,

所述紫杉醇为Nab紫杉醇。

2.一种抗肿瘤用试剂盒,其包含:

包含紫杉醇或其盐的制剂;及

包含1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶或其盐的制剂,

所述1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶或其盐的使用量为所述紫杉醇或其盐的1～40倍摩尔,

所述抗肿瘤用试剂盒用于胰腺癌,

所述紫杉醇为Nab紫杉醇。

3.紫杉醇或其盐与1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶或其盐的组合在制造抗肿瘤剂中的用途,其中,

所述1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶或其盐的使用量为所述紫杉醇或其盐的1～40倍摩尔,

所述抗肿瘤剂用于胰腺癌,

所述紫杉醇为Nab紫杉醇。

抗肿瘤剂、抗肿瘤效果增强剂及抗肿瘤用试剂盒

技术领域

[0001] 本发明涉及一种抗肿瘤剂、抗肿瘤效果增强剂及抗肿瘤用试剂盒。

背景技术

[0002] 已知1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶(以下,有时称为“化合物A”。)具有优异的抗肿瘤活性,且可用作抗肿瘤剂(专利文献1)。并且已知化合物A对小鼠口服给药时也具有较强的抗肿瘤活性(非专利文献1、2)。并且也已知化合物A的盐及其制造方法(专利文献2～4)。

[0003] 在恶性肿瘤的化学疗法中,紫杉醇及Nab(纳米颗粒白蛋白结合型)紫杉醇等紫杉烷系抗肿瘤剂也用作有用的药剂。然而,已知通过紫杉烷系抗肿瘤剂单剂对肿瘤的奏效率较低为10～25%,并且癌患者的存活时间较短(存活时间为12～15个月)(非专利文献3)。

[0004] 临床实践中,以补充各抗肿瘤剂对肿瘤的敏感性的差异而增强药效等为目的,进行多剂并用疗法,也已知有紫杉醇与其他药剂组合而成的医药(专利文献5)。例如,通过吉西他滨与Nab紫杉醇的并用对胰腺癌患者的奏效率为23%,中位数存活时间为8.5个月(非专利文献4),作为治疗效果不能说充分高。

[0005] 以往技术文献

[0006] 专利文献

[0007] 专利文献1:国际公开第1997/038001号小册子

[0008] 专利文献2:国际公开第2013/146833号小册子

[0009] 专利文献3:国际公开第2011/074484号小册子

[0010] 专利文献4:国际公开第2014/027658号小册子

[0011] 专利文献5:国际公开第2013/100014号小册子

[0012] 非专利文献

[0013] 非专利文献1:Cancer Letters、1999年、第144卷、p177-182

[0014] 非专利文献2:Oncology report、2002年、第9卷、p1319-1322

[0015] 非专利文献3:Journal of Clinical Oncology、2005年、第23卷、p7794-7803

[0016] 非专利文献4:New England Journal of Medicine、2013年、369卷、p1691-1703

发明内容

[0017] 发明要解决的技术课题

[0018] 近年来,并不单独给药抗肿瘤剂,而是广泛进行并用疗法。然而,组合使用任意抗肿瘤剂时,关于它们的抗肿瘤效果是增强还是效果相互抵消的情况完全不清楚。

[0019] 本发明的课题在于提供一种与吉西他滨、紫杉醇及它们的并用疗法相比较抗肿瘤效果优异的抗肿瘤剂及抗肿瘤用试剂盒、以及抗肿瘤效果增强剂。

[0020] 用于解决技术课题的手段

[0021] 因此,本发明人等对各种药剂的并用进行了研究的结果,发现通过并用紫杉醇及

化合物A,发挥显著的抗肿瘤效果,从而完成了本发明。

[0022] 即,本发明提供下述。

[0023] (1)一种抗肿瘤剂,其包含紫杉醇或其盐及1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶或其盐或者前体药物。

[0024] (2)根据(1)所述的抗肿瘤剂,其中,上述1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶或其盐或者前体药物的使用量为上述紫杉醇或其盐的0.01～100倍摩尔。

[0025] (3)根据(1)或(2)所述的抗肿瘤剂,其中,上述抗肿瘤剂用于胰腺癌。

[0026] (4)根据(1)～(3)中任一项所述的抗肿瘤剂,其中,上述紫杉醇为包含紫杉醇及白蛋白的纳米粒子。

[0027] (5)根据(1)～(4)中任一项所述的抗肿瘤剂,其中,上述紫杉醇为Nab紫杉醇。

[0028] (6)一种抗肿瘤效果增强剂,其包含与紫杉醇或其盐并用的1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶或其盐或者前体药物。

[0029] (7)一种抗肿瘤用试剂盒,其包括包含紫杉醇或其盐的制剂及包含1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶或其盐或者前体药物的制剂。

[0030] (8)一种抗肿瘤剂,其包含与紫杉醇或其盐并用的1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶或其盐或者前体药物。

[0031] (6-1)根据(6)所述的抗肿瘤效果增强剂,其中,上述紫杉醇为包含紫杉醇及白蛋白的纳米粒子。

[0032] (6-2)根据(6)或(6-1)所述的抗肿瘤效果增强剂,其中,上述紫杉醇为Nab紫杉醇。

[0033] (7-1)根据(7)所述的抗肿瘤用试剂盒,其中,上述紫杉醇为包含紫杉醇及白蛋白的纳米粒子。

[0034] (7-2)根据(7)或(7-1)所述的抗肿瘤用试剂盒,其中,上述紫杉醇为Nab紫杉醇。

[0035] (8-1)根据(8)所述的抗肿瘤剂,其中,上述紫杉醇为包含紫杉醇及白蛋白的纳米粒子。

[0036] (8-2)根据(8)或(8-1)所述的抗肿瘤剂,其中,上述紫杉醇为Nab紫杉醇。

[0037] (9)一种方法,其为将紫杉醇或其盐及1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶或其盐或者前体药物用于肿瘤的处置,优选用于胰腺癌的处置的方法,前述方法包括将治疗有效用量给药于需要这种处置的对象(包括人的哺乳动物)的工序。

[0038] (10)一种肿瘤的治疗方法,其特征为,组合将1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶或其盐或者前体药物用于并用治疗时的治疗有效用量及将紫杉醇或其盐用于并用治疗时的治疗有效用量,并给药于对象。

[0039] (11)一种肿瘤的治疗方法,其特征为,将将1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶或其盐或者前体药物用于并用治疗时的治疗有效用量及将紫杉醇或其盐用于并用治疗时的治疗有效用量,同时、分别、连续或者隔开间隔地给药于对象。

[0040] (12)一种1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶或其盐或者前体药物的用于制造与紫杉醇或其盐组合而成的抗肿瘤剂的用途。

[0041] (13)一种1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶或其盐或者前体药物的用于与紫杉醇或其盐组合而成的抗肿瘤剂的用途。

[0042] (14)一种1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶或其盐或者前体药

物,其用于通过与紫杉醇或其盐作为一剂型的制剂形态或个别的制剂形态而进行给药来治疗肿瘤。

[0043] 发明效果

[0044] 化合物A或其盐或者前体药物通过与紫杉醇并用,发挥显著的抗肿瘤效果。即,本发明的抗肿瘤剂及抗肿瘤用试剂盒与吉西他滨单剂、紫杉醇单剂或吉西他滨与紫杉醇的并用相比较,具有优异的肿瘤退化及肿瘤生长抑制效果。本发明的抗肿瘤效果增强剂通过与紫杉醇或其盐组合而并用给药而能够增强抗肿瘤效果。

附图说明

[0045] 图1是表示人胰腺癌细胞株Capan-1皮下移植荷瘤模型小鼠中的肿瘤体积的变化的图表。

[0046] 图2是表示人胰腺癌细胞株Capan-1皮下移植荷瘤模型小鼠中的体重变化的图表。

[0047] 图3是表示人胰腺癌细胞株Capan-1皮下移植荷瘤模型小鼠中的肿瘤生长抑制中的并用效果的图表。

具体实施方式

[0048] 本发明中由“%”表示的数值,除了特别记载的情况,以质量为基准。并且由“～”表示的范围,除了特别记载的情况,包含两端的值。

[0049] “对象”是指需要其预防或者治疗的人、小鼠、猴子、家畜等哺乳动物,优选为需要其预防或者治疗的人。

[0050] “预防”是指发病的阻碍、发病风险的降低或发病的延迟等。

[0051] “治疗”是指成为对象的疾病或状态的改善或者进行的抑制(维持或延迟)等。

[0052] “处置”是指对各种疾病的预防或治疗等。

[0053] “肿瘤”是指良性肿瘤或恶性肿瘤。

[0054] “良性肿瘤”是指取肿瘤细胞及其排列接近其来源的正常细胞的形态,且没有浸润性或转移性的肿瘤。

[0055] “恶性肿瘤”是指肿瘤细胞的形态或其排列与其来源的正常细胞不同,且显示浸润性或转移性的肿瘤。

[0056] 以下,对本发明进行详细说明。

[0057] 本发明为包含紫杉醇或其作为医药可容许的盐(以下,有时称为“其盐”。)及1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶(化合物A)或其盐或者前体药物的抗肿瘤剂。并且本发明为组合紫杉醇或其盐及化合物A或其盐或者前体药物而成的抗肿瘤剂。

[0058] 首先,对化合物A或其盐或者前体药物进行说明。

[0059] 作为盐,可举出药学上容许的盐,具体而言,可举出矿酸盐、有机羧酸盐及磺酸盐。作为优选的盐,可举出矿酸盐及磺酸盐。

[0060] 作为矿酸盐,例如可举出盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、磷酸盐及硫酸盐,优选为盐酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐或硫酸盐,更优选为盐酸盐。作为有机羧酸盐,例如可举出甲酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、草酸盐、富马酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、天冬氨酸盐、三氯乙酸盐及三氟乙酸盐。作为磺酸盐,例如可举出甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯

磺酸盐、均三甲苯磺酸盐及萘磺酸盐，优选为甲磺酸盐。

[0061] 化合物A的盐可以是酐、水合物或溶剂化物。本说明书中仅称为“盐”时，其形态可为酐、水合物或溶剂化物。本说明书中称为“酐”时，除了特别记载的情况，指处于既不是水合物也不是溶剂化物的状态的情况。即使是本来不形成水合物或溶剂化物的物质，不具有结晶水、水合水及相互作用的溶剂的化合物A的盐也包含于本发明中所谓的“酐”。酐有时也称为“无水物”。当化合物A的盐为水合物时，水合水的数并无特别限定，可为一水合物、二水合物等。作为溶剂化物的例子，可举出甲醇化物、乙醇化物、丙醇化物及2-丙醇化物。

[0062] 尤其优选的化合物A的盐的具体例如下述。

[0063] 1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶的甲磺酸盐；

[0064] 1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶的盐酸盐；

[0065] 1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶的1/2硫酸盐；

[0066] 1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶的硝酸盐；及

[0067] 1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶的氢碘酸盐；以及上述盐中的任一个的酐。

[0068] 前体药物是指，给药后，作为前体药物发挥功能的官能基因由体内的酵素或胃夜等引起的反应而被切断，并转换为表示目标药理活性的化合物的化合物或其盐。

[0069] 作为形成前体药物的基团，例如可举出Stella VJ等，Prodrugs:Challenges and Rewards.Parts 1and 2、2007年、American Association of Pharmaceutical Scientists中记载的基团。

[0070] 化合物A的前体药物是指，在活体内的生理条件下通过因酵素或胃夜等引起的反应而转换为化合物A或其磷酸化合物的化合物或其盐。

[0071] 作为化合物A的前体药物，能够援用及参考国际公开第2016/068341号公报的说明，并将这些内容编入本申请说明书中。

[0072] 更具体而言，例如，国际公开第2016/068341号公报中记载的由通式[1]表示的硫代核苷衍生物或其盐编入本申请说明书中，且其优选的范围也与记载于国际公开第2016/068341号公报的范围相同。

[0073] 本发明中，化合物A或其盐或者前体药物可以仅使用一种，或者也可以含有两种以上。

[0074] 接着，对化合物A或其盐或者前体药物的制造法进行说明。化合物A例如能够利用专利文献1及Journal of Organic Chemistry(有机化学学报)、1999年、第64卷、p7912-7920中记载的方法来制造。化合物A的盐或其水合物或者溶剂化物例如能够利用专利文献4中记载的方法来制造。化合物A的前体药物例如能够利用国际公开第2016/068341号公报中记载的方法来制造。

[0075] 本发明的化合物A或其盐或者前体药物能够作为抗肿瘤剂，并且作为医药组成物的有效成分而使用。

[0076] 本发明中，紫杉醇或其盐可以仅使用一种，或者也可以含有两种以上。作为紫杉醇或其盐，除了紫杉醇或其盐以外，也可以是包含它们的组成物。

[0077] 作为盐，可举出药学上可容许的盐，具体而言，能够举出通常已知的氨基等碱性基团、羟基及羧基等酸性基团中的盐。

[0078] 作为碱性基团中的盐，例如可举出与盐酸、氢溴酸、硝酸及硫酸等矿酸的盐；与甲酸、乙酸、柠檬酸、草酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、苹果酸、酒石酸、天冬氨酸、三氯乙酸及三氟乙酸等有机羧酸的盐；以及与甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、均三甲苯磺酸及萘磺酸等磺酸的盐。

[0079] 作为酸性基团中的盐，例如可举出与钠及钾等碱金属的盐；与钙及镁等碱土类金属的盐；铵盐；以及与三甲胺、三乙胺、三丁胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、二乙胺、二环己胺、普鲁卡因、二苄胺、N-苄基-β-苯乙胺、1-二苯羟甲胺及N,N'-二苄基乙二胺等含氮有机碱的盐。

[0080] 作为包含紫杉醇或其盐的组成物，例如可举出包含紫杉醇及白蛋白(优选为人血清白蛋白)的纳米粒子(用白蛋白封入紫杉醇的纳米粒子制剂的白蛋白结合紫杉醇注射用悬浮液(Nab紫杉醇、商品名“ABRAXANE”))、使紫杉醇内包于聚乙二醇与聚天冬氨酸的嵌段共聚物的高分子微胞体(NK105)、使脂肪酸的二十二碳六烯酸(DHA)与紫杉醇结合而成的前体药物(Taxoprexin)、使多聚谷氨酰胺与紫杉醇结合而成的前体药物(商品名“Opaxio”)、以及使将肿瘤细胞作为靶点的单克隆抗体与紫杉醇结合而成的前体药物。

[0081] 作为紫杉醇，优选包含紫杉醇及白蛋白的纳米粒子，更优选Nab紫杉醇。

[0082] 化合物A为具有优异的DNA合成阻碍作用的抗肿瘤剂。将化合物A与紫杉醇并用时，预想到具有不显示显著的毒性恶化，而增强紫杉醇的抗肿瘤效果的作用。

[0083] (抗肿瘤剂)

[0084] 根据本发明，提供：

[0085] 包含紫杉醇或其盐及1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶或其盐或者前体药物的抗肿瘤剂；以及

[0086] 包含与紫杉醇或其盐并用的1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶或其盐或者前体药物的抗肿瘤剂。

[0087] 本发明的抗肿瘤剂可以包含通常用于制剂化的赋形剂、结合剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、调味剂、乳化剂、界面活性剂、助溶剂、悬浮剂等张度剂、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、稳定化剂及吸收促进剂等添加剂。

[0088] 包含紫杉醇或其盐及化合物A或其盐或者前体药物的本发明的抗肿瘤剂可以是包含紫杉醇或其盐及化合物A或其盐或者前体药物的单剂型的制剂，也可以是包含紫杉醇或其盐及化合物A或其盐或者前体药物的双剂型的制剂。优选为将紫杉醇或其盐及化合物A或其盐或者前体药物作为个别的制剂的双剂型的制剂。

[0089] 当紫杉醇或其盐及化合物A或其盐或者前体药物用作个别的制剂时，各制剂能够同时、分别、连续或者隔开间隔地给药于对象。并且，包含紫杉醇的组成物的给药方式与包含化合物A的组成物的给药方式可以相同，也可以不同(例如，口服给药与注射)。

[0090] 作为本发明的抗肿瘤剂的给药途径，可举出注射于静脉内、动脉内、直肠内、腹腔内、肌肉内、肿瘤内或膀胱内的方法、口服给药、透皮给药和/或栓剂等方法。

[0091] 作为给药途径，优选非口服给药。例如，能够举出点滴等静脉内注射(静注)、肌肉内注射、腹腔内注射、皮下注射、眼内注射和/或髓腔内注射。作为给药方法，可举出通过注射器或点滴进行的给药。

[0092] 本发明的抗肿瘤剂中所含的紫杉醇或其盐及化合物A或其盐或者前体药物的给药

量或配合量只要在发挥抗肿瘤效果的增强效果的范围内，则并无特别限制，相对于紫杉醇1摩尔，将化合物A或其盐或者前体药物设为0.01～100倍摩尔，优选设为0.1～50倍摩尔，进一步优选设为1～40倍摩尔即可。

[0093] 关于紫杉醇或其盐的给药量及给药次数，例如，对于成人，通过口服或非口服(例如，注射、点滴及向直肠部位的给药)给药，每天例如能够分为1次至数次而给药1～1000mg/m^2。

[0094] 关于化合物A或其盐或者前体药物的给药量及给药次数，每天能够分为1次至数次而给药1～2000mg/m^2。但是，并不限制于这些给药量及给药次数。

[0095] 作为本发明的抗肿瘤剂的剂形的例子，可举出片剂、胶囊剂、粉剂、糖浆剂、颗粒剂、丸剂、悬浮剂、乳剂、液剂、栓剂、滴眼剂、滴鼻剂、滴耳剂、贴剂、软膏剂及注射剂，但优选注射剂。这些给药剂形能够分别通过所属技术领域中具有通常知识者所公知惯用的制剂方法来进行制造。

[0096] 本发明的抗肿瘤剂例如能够有效地使用于包含黑色素瘤、肝癌、神经胶瘤、神经胚细胞瘤、肉瘤及肺、结肠、乳房、膀胱、卵巢、精巢、前列腺、颈部、胰腺、胃、小肠及其他器官的肿瘤的多种类型的肿瘤的处置。本发明的抗肿瘤剂优选为抗恶性肿瘤剂，能够用作抗癌剂，尤其对胰腺癌的处置有效。

[0097] (抗肿瘤用试剂盒)

[0098] 本发明的抗肿瘤用试剂盒为包含(a)紫杉醇或其盐及(b)化合物A或其盐或者前体药物的组合的试剂盒。

[0099] 并且，上述试剂盒中，(a)紫杉醇或其盐及(b)化合物A或其盐或者前体药物分别能够设为公知的各种制剂形态，且根据其制剂形态，收容于通常使用的各种容器中。

[0100] 而且，上述试剂盒中，(a)紫杉醇或其盐及(b)化合物A或其盐或者前体药物可以分别收容于不同的容器中，也可以混合而收容于相同的容器中。优选(a)紫杉醇或其盐及(b)化合物A或其盐或者前体药物分别收容于不同的容器中。

[0101] (抗肿瘤效果增强剂)

[0102] 本发明的抗肿瘤效果增强剂为包含与紫杉醇或其盐并用的1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶或其盐或者前体药物的抗肿瘤剂。

[0103] 本发明的抗肿瘤效果增强剂可以包含通常用于制剂化的赋形剂、结合剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、调味剂、乳化剂、界面活性剂、助溶剂、悬浮剂等张度剂、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、稳定化剂及吸收促进剂等添加剂。

[0104] 本发明的抗肿瘤效果增强剂能够与紫杉醇或其盐同时、分别、连续或者隔开间隔地给药于对象。

[0105] 作为本发明的抗肿瘤效果增强剂的给药途径，优选非口服给药。例如，能够举出点滴等静脉内注射(静注)、肌肉内注射、腹腔内注射、皮下注射、眼内注射及髓腔内注射。作为给药方法，可举出通过注射器或点滴进行的给药。

[0106] 本发明的抗肿瘤效果增强剂中所含的化合物A或其盐或者前体药物的给药量或配合量只要在发挥抗肿瘤效果的增强效果的范围内，则并无特别限制，相对于紫杉醇1摩尔，将化合物A或其盐或者前体药物设为0.01～100倍摩尔，优选设为0.1～50倍摩尔，进一步优选设为1～40倍摩尔即可。

[0107] 关于在本发明的抗肿瘤效果增强剂中所含的化合物A或其盐或者前体药物的给药量及给药次数，每天能够分为1次至数次而给药1～2000mg/m^2。但是，并不限制于这些给药量及给药次数。。

[0108] 本发明的抗肿瘤效果增强剂例如能够有效地用于包含黑色素瘤、肝癌、神经胶瘤、神经胚细胞瘤、肉瘤及肺、结肠、乳房、膀胱、卵巢、精巢、前列腺、颈部、胰腺、胃、小肠及其他器官的肿瘤的多种类型的肿瘤的处置。本发明的抗肿瘤效果增强剂优选为抗恶性肿瘤效果增强剂，尤其对胰腺癌的处置有效。

[0109] 本发明提供一种方法，其为将紫杉醇或其盐及1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶或其盐或者前体药物用于肿瘤的处置，优选用于胰腺癌的处置的方法，前述方法包括将治疗有效用量给药于需要这种处置的对象(包含人的哺乳动物)的工序。

[0110] 并且，本发明提供肿瘤的治疗方法，其特征为，组合将1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶或其盐或者前体药物用于并用治疗时的治疗有效用量及将紫杉醇或其盐用于并用治疗时的治疗有效用量，并给药于对象。

[0111] 而且，本发明提供肿瘤的治疗方法，其特征为，将将1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶或其盐或者前体药物用于并用治疗时的治疗有效用量及将紫杉醇或其盐用于并用治疗时的治疗有效用量，同时、分别、连续或者隔开间隔地给药于对象。

[0112] 1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶或其盐或者前体药物能够用于制造与紫杉醇或其盐组合而成的抗肿瘤剂。

[0113] 1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶或其盐或者前体药物能够用于与紫杉醇或其盐组合而成的抗肿瘤剂。

[0114] 根据本发明，能够得到一种1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶或其盐或者前体药物，其用于通过与紫杉醇或其盐作为一剂型的制剂形态或个别的制剂形态而进行给药来治疗肿瘤。

[0115] 并且，根据本发明，能够得到包含与紫杉醇或其盐并用的1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶或其盐或者前体药物的抗肿瘤剂。

[0116] 实施例

[0117] 以下示出实施例及试验例，对本发明进一步进行详细说明，但本发明并不限制于这些实施例等。并且，关于以下试验例中所示的增强抗肿瘤效果的各种抗肿瘤剂的用量设定，使用了通过论文报告等所示的最大耐用量(Maximum tolerated dose;MTD)。

[0118] (实施例1)

[0119] 1-(2-脱氧-2-氟-4-硫-β-D-阿拉伯呋喃糖基)胞嘧啶(化合物A)的甲磺酸盐通过在国际公开第2013/146833号小册子中记载的方法进行了合成。

[0120] (试验例1)

[0121] 用Capan-1皮下移植荷瘤模型小鼠进行的并用效果试验

[0122] 作为被验物质，使用了吉西他滨(以下，也称为Gem)、ABRAXANE(以下，也称为Abx)及化合物A的甲磺酸盐。

[0123] 吉西他滨使用了使吉西他滨盐酸盐(Teva Takeda Pharma Ltd.制)溶解于生理盐水而成的溶液。ABRAXANE使用了使ABRAXANE(Celgene Corporation制)溶解于生理盐水而成的溶液。

[0124] 将人胰腺癌细胞株即Capan-1细胞皮下注射于生后5～6周龄的雌性BALB/cA Jcl-nu小鼠之后部侧腹。移植肿瘤后测定肿瘤的长径(mm)及短径(mm)，并计算出肿瘤体积(tumor volume:TV)。以各组的平均TV成为均等的方式将小鼠分配于各组中，将实施了该分组(n＝8)的日设为第1天(day1)。

[0125] ABRAXANE单独组的被验液调制成作为给药用量成为30mg/kg/day。并且化合物A单独组的被验液调制成480mg/kg/day。化合物A从第1天开始1周1次，总计3次从小鼠尾静脉进行给药，ABRAXANE也相同地，从第1天开始1周1次，总计3次从小鼠尾静脉进行了给药。并用给药组中，将化合物A以480mg/kg/day，将ABRAXANE以30mg/kg/day进行了给药。

[0126] 作为比较实验，作为对照药使用了吉西他滨。吉西他滨单独组的被验液调制成240mg/kg/day。吉西他滨从第1天开始1周1次，总计3次从小鼠尾静脉进行了给药，在并用给药组中，将吉西他滨以240mg/kg/day，将ABRAXANE以30mg/kg/day进行了给药。

[0127] 本试验中，化合物A及吉西他滨的用量设定使用了各药剂的MTD。ABRAXANE在与各药剂的并用中使用了可耐用的最大用量。关于抗肿瘤剂，显示最大药效的用量与发现毒性用量非常接近，为了用动物模型评价该药剂所具有的最大抗肿瘤效果，一般在MTD附近进行评价，在本试验例中，MTD与最大效果发挥用量的定义几乎相同。

[0128] 作为抗肿瘤效果的指标，在各药剂给药组中测定第33天(day 33)的TV，并通过下述式，计算相对于第1天的相对肿瘤体积(relative tumor volume:RTV)及T/C(%)，从而对抗肿瘤效果进行了评价。关于并用效果的评价判定，当并用给药组的平均RTV值与各个单独给药组的平均RTV值相比较在统计学上显著(Welch's IUT,over all maximum $p<0.05$)地小时，判定为具有并用效果。在表1及图1中示出结果。表中，*标记表示对对照(也记为Control)组以及Gem或化合物A单独组观察到统计学上的显著性差异。

[0129] TV(mm^3)＝(长径×短径^2)/2

[0130] RTV＝(第33天的TV)/(第1天的TV)

[0131] T/C(%)＝[(被验液给药组的平均RTV值)/(对照组的平均RTV值)]×100

[0132] [表1]

[0133]

组名称	用量（mg/kg/day）	RTV（平均±标准偏差）	T/C（%）	vs.对照	vs.单独
对照	0	4.01±0.21	100	-	-
Abx	30	2.03±1.11	50.6	*	-
Gem	240	2.74±0.41	68.3	*	-
Abx+Gem	240+30	1.11±0.48	27.7	*	*
化合物 A	480	1.29±0.59	32.2	*	-
Abx+化合物 A	480+30	0.21±0.12	5.2	*	*

[0134] *:表示统计学上的显著

[0135] 化合物A显著地增强了ABRAXANE的抗肿瘤效果。通过以裸鼠中的高用量(最大效果发挥用量)即480mg/kg/day进行并用，诱导了显著的肿瘤缩小。认为其效果大于作为现有药的吉西他滨。更加详细的说明将在后面进行叙述。

[0136] 并且作为毒性的指标随着时间的推移测定体重(body weight:BW)，并通过下述式计算出相对于第1天的至第33天为止的平均体重变化率[body weight change:BWC(%)](n为体重测定日，最终测定日相当于最终评价日即第33天)。在图2中示出结果。

[0137] BWC(%)＝[(第n天(Day n)的BW)-(第1天的BW)]/(第1天的BW)×100

[0138] 并用给药中未观察到体重减少的恶化。

[0139] 关于本发明的并用效果，表示使用成为并用效果的定量性指标的并用系数(Combination Index:CI)来进行评价的结果。关于CI，能够根据Cancer Research、2010年、70卷、440～446页，通过以下式进行计算。

[0140] 即，若将并用的药剂设为药剂1及药剂2，则

[0141] CI＝(并用时的T/C)÷100/{[(药剂1的T/C)÷100]×[(药剂2的T/C)÷100]}

[0142] CI＝1:相加效果

[0143] CI＞1:拮抗效果

[0144] CI＜1:相乘效果

[0145] 并用ABRAXANE与吉西他滨时的CI为0.80，并用ABRAXANE与化合物A时的CI为0.32。由于CI＜1，因此观察到由并用产生的相乘效果，化合物A的相乘效果可以说比作为现有药的吉西他滨更加显著。

[0146] 并且，关于本发明的并用效果，表示使用肿瘤生长抑制效果(growth of control:GC)来进行评价的结果。评价方法使用了与Molecular·Cancer·Therapeutics、2013年、12卷、2585～2696页的图(Figure)5的B相同的方法。

[0147] 如上述文献中记载那样，GC能够通过以下式进行计算。

[0148] [1]当RTV＞1时

[0149] GC(%)＝[(该药剂的RTV-1)/(对照的RTV-1)]×100

[0150] [2]当RTV≤1时

[0151] GC(%)＝(该药剂的RTV-1)×100

[0152] 根据ABRAXANE与化合物A或吉西他滨单剂中的药效并通过以下计算式推定出并用效果。在图3及表2中示出其结果。

[0153] 所推定的并用的GC(%)＝[ABRAXANE的GC(%)×单剂GC(%)]÷100

[0154] 例如，本试验例中，根据表1，关于ABRAXANE单剂的GC(%)，

[0155] 由于RTV＞1，

[0156] 因此为[(2.03-1)/(4.01-1)]×100＝34.2(%)，

[0157] 关于吉西他滨的GC(%)，由于RTV＞1，

[0158] 因此为[(2.74-1)/(4.01-1)]×100＝57.8(%)。

[0159] 因此，所推定的并用GC(%)为(34.2×57.8)÷100＝19.8(%)。

[0160] 另一方面，关于ABRAXANE与吉西他滨并用的实际GC(%)，

[0161] 由于RTV＞1，因此为[(1.11-1)/(4.01-1)]×100＝3.7(%)。

[0162] 由此，相对于所推定的并用GC(%)为19.8(%)，实际并用的GC(%)为3.7(%)，因此认为具有大于所假定的并用效果的显著的并用效果。

[0163] 在化合物A中也进行相同的计算时，关于单剂，由于RTV＞1，

[0164] 因此为[(1.29-1)/(4.01-1)]×100＝9.6(%)。

[0165] 因此，所推定的并用GC(%)为(34.2×9.6)÷100＝3.3(%)。

[0166] 关于实际的GC(%)，由于RTV≤1，因此为(0.21-1)×100＝-79.0(%)。图3中的实线箭头表示吉西他滨的并用效果，虚线箭头表示化合物A的并用效果。

[0167] 由此，在化合物A中，相对于所推定的并用GC(%)为3.3(%)，实际并用的GC(%)

为-79.0(%),也认为具有大于所假定的并用效果的显著的并用效果。可以说其程度比作为现有药的吉西他滨更加显著。

[0168] [表2]

[0169]

	用量（mg/kg/day）	RTV（平均±标准偏差）	GC（%）	所推定的并用时的GC（%）
对照	0	4.01±0.21	-	-
Abx	30	2.03±1.11	34.2	-
Gem	240	2.74±0.41	57.8	-
Abx+Gem	240+30	1.11±0.48	3.7	19.8
化合物 A	480	1.29±0.59	9.6	-
Abx+化合物 A	480+30	0.21±0.12	-79.0	3.3

[0170] 产业上的可利用性

[0171] 本发明作为显示显著的抗肿瘤效果的抗肿瘤剂及抗肿瘤用试剂盒、以及抗肿瘤效果增强剂而有用。

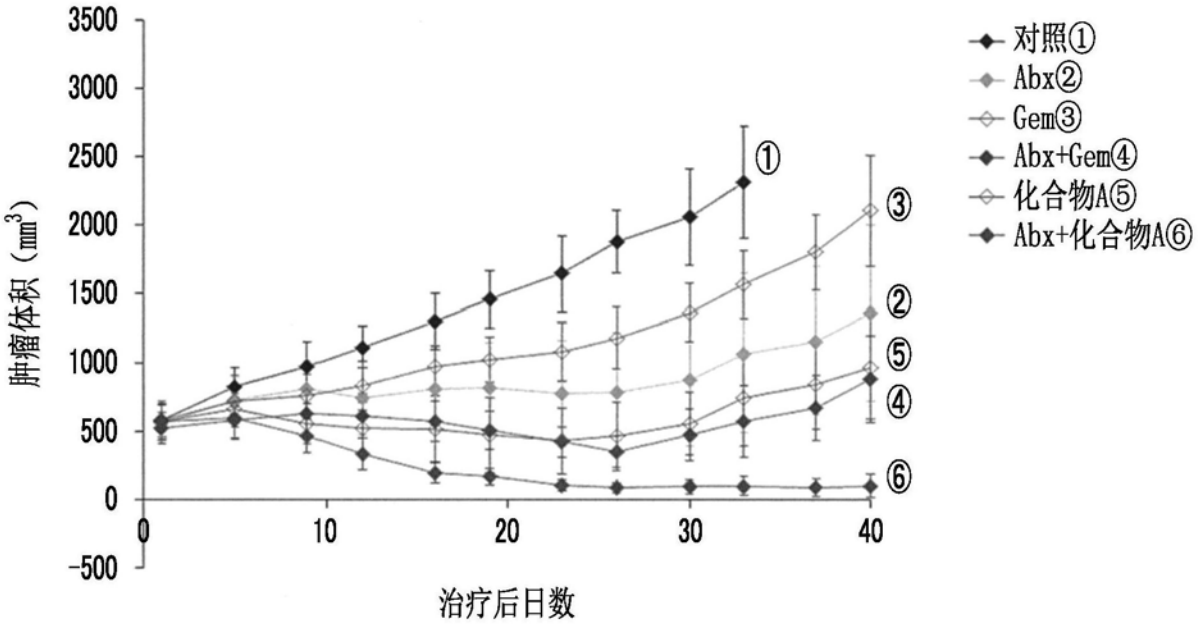

3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
-500
0
10
20
30
40
肿瘤体积（mm3）
治疗后日数
对照①
Abx②
Gem③
Abx+Gem④
化合物A⑤
Abx+化合物A⑥
①
③
②
⑤
④
⑥

图1

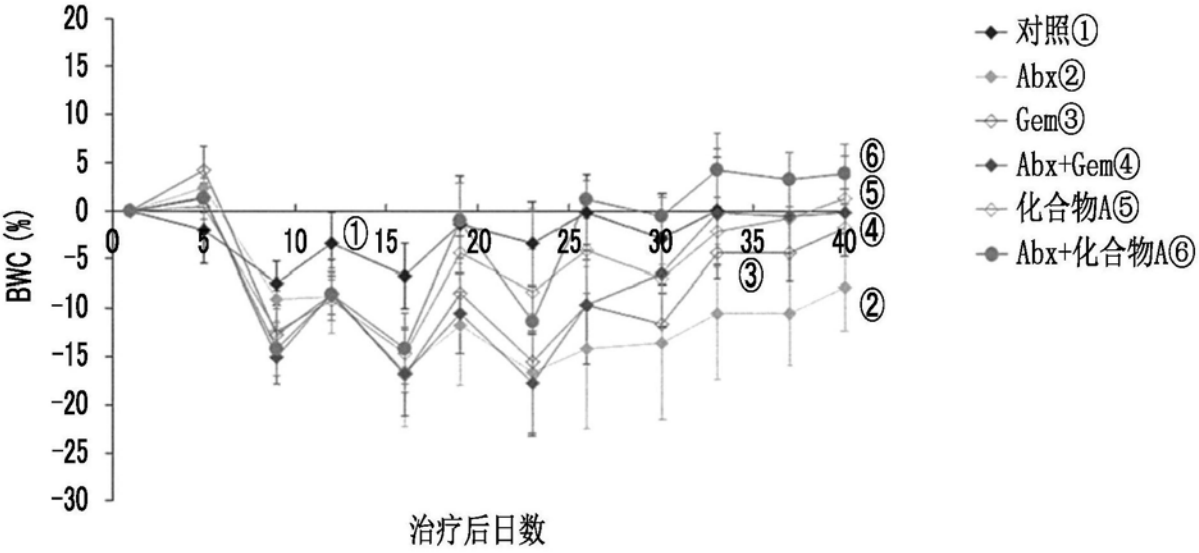

20
15
10
5
0
-5
-10
-15
-20
-25
-30
0
5
10
15
20
25
30
35
40
BWC (%)
治疗后日数
对照①
Abx②
Gem③
Abx+Gem④
化合物A⑤
Abx+化合物A⑥
⑥
⑤
④
③
②
①

图2

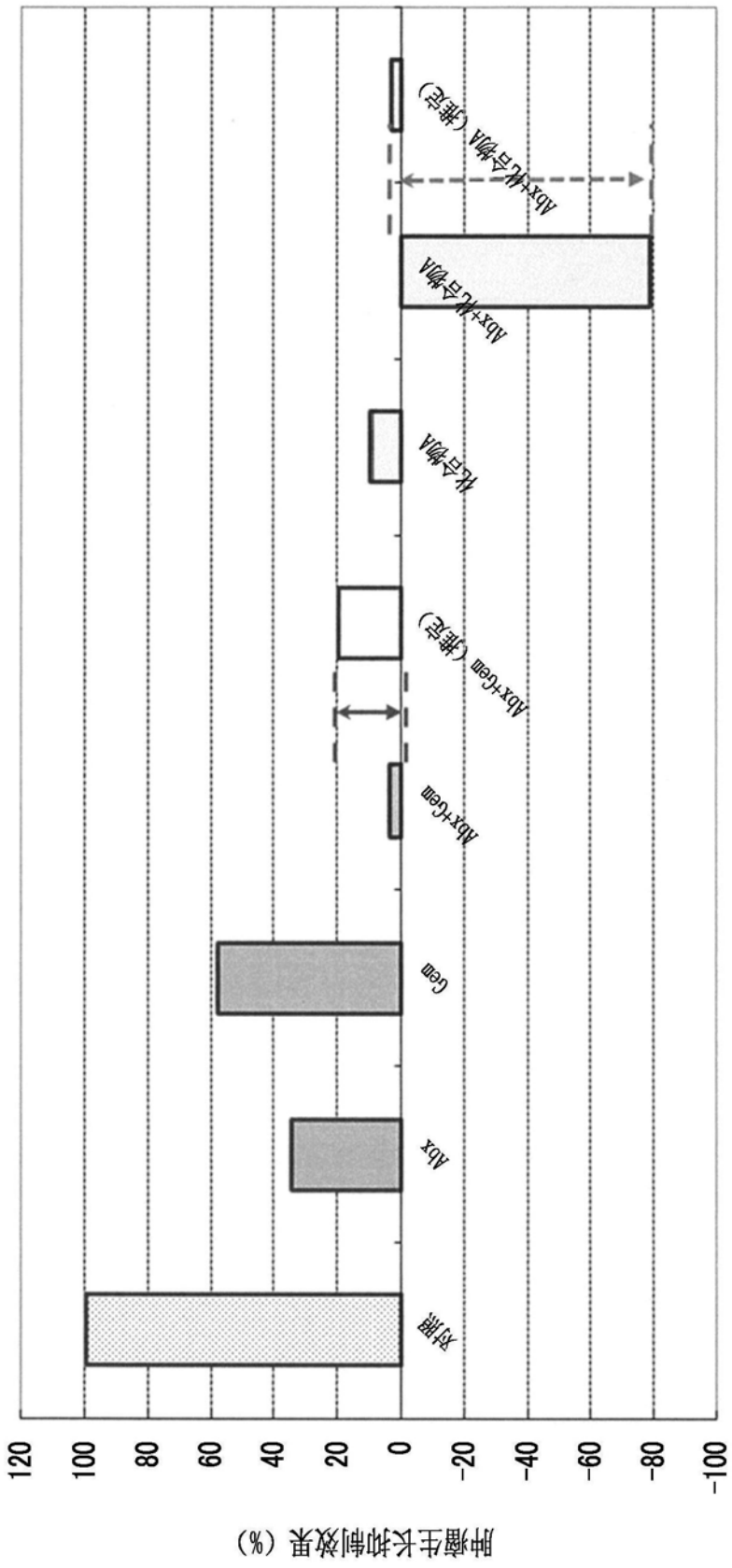

对照
Abx
Gem
Abx+Gem
Abx+Gem（推定）
化合物A
Abx+化合物A
Abx+化合物A（推定）
120
100
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
肿瘤生长抑制效果（%）

图3