



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0016017
 (43) 공개일자 2019년02월15일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 31/353* (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) *A61K 9/02* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/0031 (2013.01)
A61K 31/353 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7032107
- (22) 출원일자(국제) 2016년07월28일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2018년11월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/AU2016/050674
- (87) 국제공개번호 WO 2017/173474
 국제공개일자 2017년10월12일
- (30) 우선권주장
 62/318,946 2016년04월06일 미국(US)
- (71) 출원인
녹소팜 리미티드
 오스트레일리아, 2074 뉴 사우스 웨일스, 터라미라, 피오 박스 824
- (72) 발명자
켈리, 그레이엄
 오스트레일리아, 2074 뉴 사우스 웨일스, 터라미라, 피오 박스 824
- (74) 대리인
이원희

전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 발명의 명칭 암 치료제의 개선

(57) 요약

본 발명은 암의 치료, 특히 세포 독성제 및 화학 증감제 및 방사선 민감제, 특히 이소플라보노이드 및 이의 생체 이용률 개선에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/12 (2013.01)

A61K 9/0034 (2013.01)

A61K 9/02 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

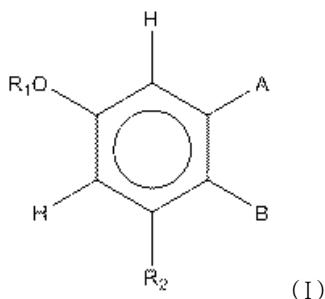
명세서

청구범위

청구항 1

하기를 포함하는 조성물:

- 직장, 질 또는 요도의 적용을 위한 장치에 사용하기 위한 유성 기체;
- 상기 기체에 함유 또는 용해되는 일반식(I)의 화합물:

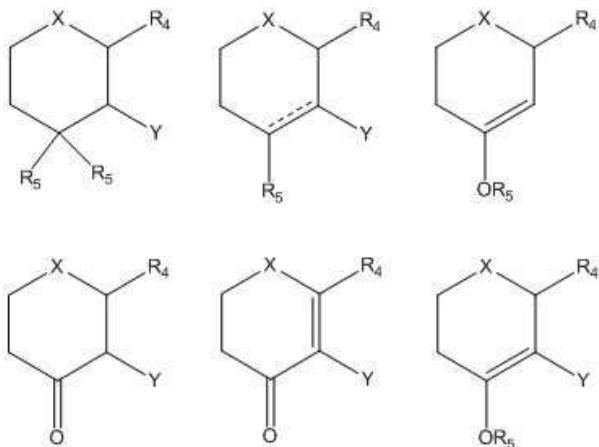


여기서,

R_1 는 H, 또는 $R_A CO$ (이 때, R_A 는 C_{1-10} 알킬 또는 아미노산)이고;

R_2 는 H, OH, 또는 R_B (이 때, R_B 는 아미노산 또는 COR_A 이고, 여기서 R_A 는 상기에서 정의된 바와 같음)이고;

A 및 B는 이들 사이의 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 6원 고리를 형성한다:



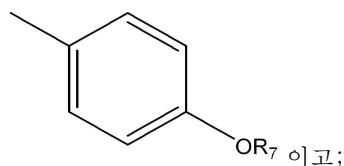
(여기서,

R_4 는 H, COR_D (이 때, R_D 는 H, OH, C_{1-10} 알킬 또는 아미노산), CO_2R_C (이 때, R_C 는 상기에서 정의된 바와 같음), COR_E (이 때, R_E 는 H, C_{1-10} 알킬 또는 아미노산, $COOH$), COR_C (이 때, R_C 는 상기에서 정의된 바와 같음), 또는 $CONHR_E$ (이 때, R_E 는 상기에서 정의된 바와 같음)이고;

R_5 는 H, CO_2R_C (이 때, R_C 는 상기에서 정의된 바와 같음), 또는 COR_COR_E (이 때, R_C 및 R_E 는 상기에서 정의된 바와 같음)이고, 여기서, 상기 두 개의 R_5 기는 동일 또는 상이하게 동일한 기에 결합되어 있으며;

X는 O, N 또는 S이고;

Y는



여기서, R₇는 H, 또는 C₁₋₁₀ 알킬이고; 및

" ---- " 는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다).

청구항 2

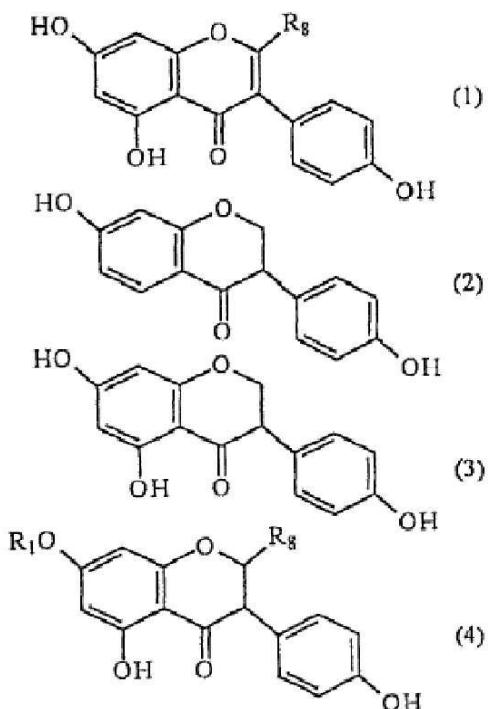
제1항에 있어서,

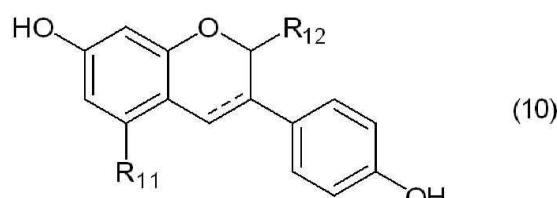
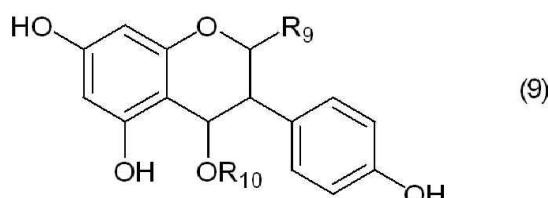
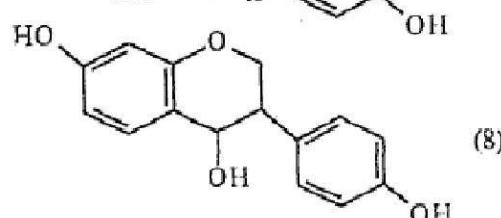
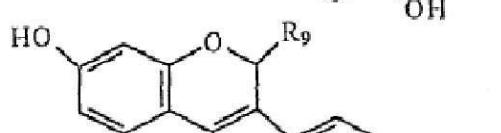
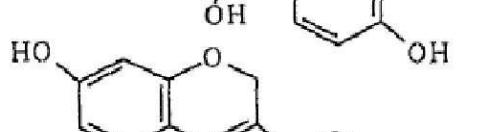
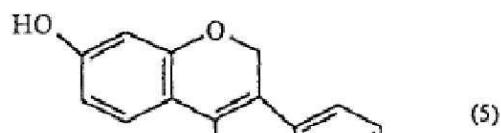
상기 X는 0인 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 일반식(I)의 화합물을 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물:





(여기서,

R₈는 H 또는 COR_D(이 때, R_D는 상기에서 정의된 바와 같음)이고;

R₉는 CO₂R_C 또는 COR_E(이 때, R_C 및 R_E는 상기에서 정의된 바와 같음)이고;

R₁₀는 COR_C 또는 COR_COR_E(이 때, R_C 및 R_E는 상기에서 정의된 바와 같음)이고;

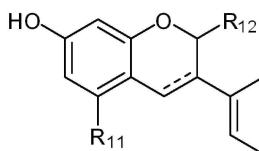
R₁₁는 H 또는 OH이고;

R₁₂는 H, COOH, CO₂R_C(이 때, R_C는 상기에서 정의된 바와 같음), 또는 CONHR_E(이 때, R_E는 상기에서 정의된 바와 같음)이고; 및

" ---- " 는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다).

청구항 4

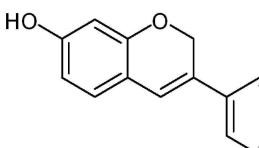
제3항에 있어서,



상기 일반식(I)의 화합물은 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서,

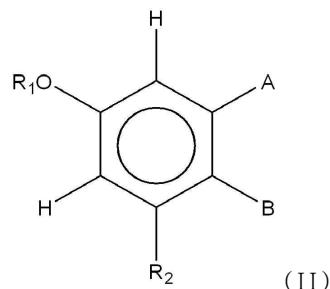


상기 일반식(I)의 화합물은 조성물.

청구항 6

하기를 포함하는 조성물:

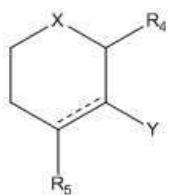
- 직장, 질 또는 요도의 적용을 위한 장치에 사용하기 위한 유성 기제;
- 기제에 함유 또는 용해되는 일반식(II)의 화합물:



R₁는 H, 또는 R_ACO(이 때, R_A는 C₁₋₁₀ 알킬 또는 아미노산)이고;

R₂는 H, OH, 또는 R_B(이 때, R_B는 아미노산 또는 COR_A이고, 여기서 R_A는 상기에서 정의된 바와 같음)이고;

A 및 B는 이들 사이의 원자와 함께 하기의 기를 형성한다:



(여기서,

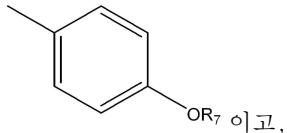
R₄는 H, COR_D(이 때, R_D는 H, OH, C₁₋₁₀ 알킬 또는 아미노산), CO₂R_C(이 때, R_C는 상기에서 정의된 바와 같음), COR_E(이 때, R_E는 H, C₁₋₁₀ 알킬 또는 아미노산, COOH), COR_C(이 때, R_C는 상기에서 정의된 바와 같음), 또는

CONHR_E (\circ 때, R_E 는 상기에서 정의된 바와 같음)이고;

R_5 는 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

X 는 O, N 또는 S이고;

Y 는



여기서, R_7 는 H, 또는 C_{1-10} 알킬이고; 및

" ---- " 는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다).

청구항 7

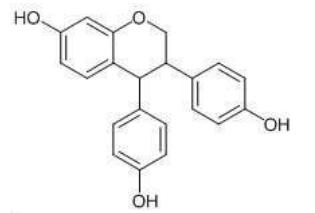
제6항에 있어서,

상기 X는 0인 조성물.

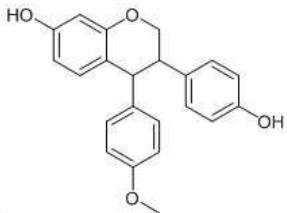
청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서,

상기 일반식(II)의 화합물은



또는 .



인 조성물.

청구항 9

제5항 또는 제8항에 있어서,

상기 화합물은 제제 중의 0.1 내지 20 중량%인 양의 제제로 제공되는 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 화합물은 15 중량% 제제의 양으로 제공되는 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 유성 기체는 1 내지 99% 중량 기체의 양으로 제공되는 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 유성 기체는 50 내지 65% 중량 기체의 양으로 포화 지방산을 포함하는 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 유성 기체는 25 내지 40% 중량 기체의 양으로 스테아르산을 포함하는 조성물.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서,

상기 유성 기체는 25 내지 30% 중량 기체의 양으로 팔미트산을 포함하는 조성물.

청구항 15

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 유성 기체는 <2% 중량 기체의 양으로 미리스트산, 아라키드산 및 라우르산을 포함하는 조성물.

청구항 16

제12항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 유성 기체는 35 내지 50% 중량 기체의 양으로 불포화 지방산을 포함하는 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서,

상기 유성 기체는 30 내지 45% 중량 기체의 양으로 단일 불포화 지방산을 포함하는 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서,

상기 유성 기체는 30 내지 40% 중량 기체의 양으로 올레산을 포함하는 조성물.

청구항 19

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

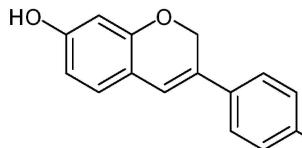
상기 유성 기체는 0 내지 5% 중량 기체의 양으로 다가 불포화 지방산을 포함하는 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 조성물로부터 형성된 좌제, 페서리(pessary) 또는 이와 유사한 것.

청구항 21

제20항에 있어서,



상기 좌제는 약 40~800 mg의 양으로

상기 화합물을 포함하는 좌제.

청구항 22

제21항에 있어서,

상기 좌제는 유성 기체가 약 1 내지 99 중량%의 양으로 테오브로마 오일을 포함하는 좌제.

청구항 23

제22항에 있어서,

상기 좌제는 상기 화합물이 유성 기체에 용해되는 좌제.

청구항 24

제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 좌제, 페서리 또는 이와 유사한 것을 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방 또는 치료하는 방법.

청구항 25

암의 예방 및/또는 치료를 위해, 좌제, 페서리 또는 이와 유사한 것의 제조에 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 제제의 사용.

청구항 26

암의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제 25항 중 어느 한 항에 따른 조성물로부터 형성된 좌제, 페서리 또는 이와 유사한 것.

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 본 발명은 암의 치료, 특히 세포 독성제 및 화학 중감제 및 방사선 민감제, 특히 이소플라보노이드 및 이의 생체 이용률 개선에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 본 명세서 내 선행 기술에 대한 참조는, 선행 기술이 관할권 내 공통의 일반적 지식의 일부를 형성하거나, 합리

적으로 이해될 것으로 예상되거나, 당업자에 의해 선행기술의 다른 부분과 관련성이 있다고 간주되거나, 및/또는 결합될 수 있다는 것을 인정 또는 제안하지 않는다.

- [0003] 식물-유래된 폐놀성 이소플라보노이드(isoflavanoid)는 1980년대 후반부터 상당히 과학적 연구의 주제가 되어 왔다. 이들 화합물 중 많은 것들이 식물에서 옥신(auxin) 또는 호르몬적 기능을 가지며, 또한 인체 조직에서 생물학적 활성을 나타낸다. 가장 광범위하게 연구된 식물성 이소플라본(isoflavone) 중의 하나인 제니스테인(genistein)은 발암, 염증, 심혈관 기능 및 인슐린 저항성을 통한 다면발현(pleiotropic) 작용으로 탁월하다.
- [0004] 제니스테인의 항암 작용은 부분적으로 단백질 티로신 키나아제의 인산화를 막아내는 능력으로부터 유래하여 유사분열 정지, 종양 분화 및 인간 암세포의 세포 사멸을 가져온다(Lambert et al., 2005; Williamson and Manach, 2005).
- [0005] 또한, 제니스테인은 항-헬관신생이다(Piao et al., 2006). 제니스테인의 항암 효과는 또한 DNA 메틸화, miRNA 매개 조절 및 히스톤 변형(Adjakly et al., 2015)의 조절을 통한 암세포의 후성 변형 및 프로테아좀 활성 억제(Kazi et al., 2003)에 까지 이른다.
- [0006] 중요하게도, 이소플라보노이드는 세포 독성제, 및 화학적 또는 방사선 순상으로부터의 세포 독성 신호에 대해 암세포를 민감하게 하는 민감성 제제로서 유용함이 발견되었다. 일부는 내 항암제 저항성을 역전시키는 것으로 나타났다.
- [0007] 특히 제니스테인과, 일반적인 다른 관련된 식물 이소플라보노이드의 넓은 범위가, 잠재적으로 가치있는 치료적 기회가 있음에도 불구하고 이러한 기회는 아직까지 임상으로 옮겨지지 않았다. 이것에는 여러 가지 이유가 있다. 하나는 이들의 생물학적 기능이 약물과 같이 충분히 강력하지 않다는 것이다. 또 다른 하나는 이러한 과정이 치료 가능성에 영향을 미치는 정도가 완전히 이해되지는 못했으나, 효력 및 생체 이용 가능성이 감소하는 결과로써, 1 단계 및 2 단계 대사 과정에 다양한 정도의 이들의 감수성에 대한 의문이 있다.
- [0008] 일부는 생물학적 효능이 더 크거나 및/또는 신진 대사 과정에 덜 민감한 새로운 화학 물질을 생성하는 것에 의해, 자연 발생적인 이소플라보노이드의 유사체의 합성을 통해 이러한 결함을 해소하고자 시도하였다.
- [0009] 이드로녹실(idronoxil)은 제니스테인의 유사체이다. 이드로녹실(페녹소디올; 디하이드로에쿠올; 하기닌 E(2H-1-벤조피란-7-0,1,3-(4-히드록시페닐)은 암세포 유형의 넓은 범위에서 세포 증식 억제 및 세포 독성이 있는 제니스테인과 비교하여 약 10배 더 강력한 항암제이다. 이의 생물학적 효과는 세포 자멸사 유도(inducing apoptosis), 세포 주기 정지(cell cycle arrest), 혈관 신생 억제, 면역 조절 및 신경-보호를 포함한다.
- [0010] 이드로녹실은 이의 모체인 이소플라본 화합물인 제니스테인에 비해 우수한 약물 유사성을 가지고 있으며, 특히 시험관 내(*in vitro*) 항암 활성이 더 높고 1 단계 대사 과정에 특히 민감하지 않음을 입증하였다(Brown et al., 2008). 그러나 이드로녹실은 이소플라본 계열과 공통적으로, 2 단계 대사 과정에 영향을 받기 쉽고, 이러한 현상은 이 화합물 군에서 관찰되는 의미있는 임상 효능의 결여로 여겨진다.
- [0011] 이소플라보노이드 분자는 물에 잘 녹지 않는다. 물에 녹지 않는 내부 호르몬(스테로이드성 호르몬, 티록신) 및 담즙산 뿐만 아니라 다른 수불용성 비생체 성분과 마찬가지로, 신체는 이러한 화합물을 신장을 통해 배설될 수 있는 수용성 형태로 전환하려고 한다(Guy et al., 2008; Zhang et al., 2003). 배설은 담즙을 통해 일어날 수 있지만, 담즙성 배설의 속도는 소변성 배설과 비교하여 느리므로, 몸은 비생체 성분 대부분을 수용성 형태로 전환하려고 노력한다.
- [0012] 기저형 폐놀성 구조를 지닌 이드로녹실과 같은 화합물은 다른 폐놀성 약물(예: 프로포폴, 파라세타몰, 날록손)과 이 특성을 공유한다.
- [0013] 해독(detoxification)의 한 가지 방식은 수용성 글루쿠로나이드 컨쥬게이트를 생성하기 위해, 당, 글루쿠론산을 비생체적 물질에 부착시키는 UDP-글루쿠로닐 트랜스퍼라제 효소 계열을 포함할 수 있다. 2차적으로, 덜 일반적인 해독 과정은 수용성 설레이트화 컨쥬게이트를 생성하는 설포트랜스퍼라제 효소 활성을 포함한다.
- [0014] 해독 효소의 두 가지 계열은 주로 간과 위장 점막(gut mucosa)에 위치한다(King et al., 2000; Guillemette, 2003; Maruo et al., 2005; Wu et al., 2011).
- [0015] 경구 투여된 이드로녹실은 위장 점막 및 1차 통과 간 대사 내에서 트랜스퍼 라제 활성의 복합적인 효과로서 수용성 접합체로 완전히 전환된다; 또한 정맥 내 투여된 이드로녹실은 사이클로 텍스트린 담체 내에 유지되는 약물인 비접합된 약물의 낮은 수준으로 완전히 접합된다(Howes et al., 2011).

- [0016] 접합율은 표적 조직에 대한 이소플라보노이드 약물의 생체 이용성에 상당한 영향을 미친다. 이소플라보노이드 글루쿠로닐 및 설페이트 접합체는 시험관 내에서 항암 활성이 결핍되고, 활성 약물 후보를 유리시키는 글루쿠로니다아제(glucuronidase) 및 설파타제(sulfatase) 효소의 작용을 필요로 한다.
- [0017] 대부분의 보통 조직은 일반적으로 높은 수준의 글루쿠로니다아제와 설파타제 활성을 발현하지만, 종양 조직은 이들의 발현이 훨씬 더 다양하다 (Machin et al, 1980). 즉, 접합된 이소플라보노이드 약물 뿐만 아니라 폐늘성 약물의 광범위한 계열은 건강한 조직에 생체 이용이 가능하다. 왜냐하면 이들은 암 조직에 대한 생체 이용 가능성이 훨씬 낮고, 몇몇 경우에, 실질적으로 존재하지 않는 반면 약물을 디컨쥬케이트시킬 수 있는 능력을 가지고 있기 때문이다.
- [0018] 이는 이드로녹실에 대한 장내 암 세포주(예: HT-29, CaCo-2)의 무감각성을 설명할 수 있는, 글루쿠로노실트랜스페라제(glucuronosyltransferase)의 수치가 증가하는 암은 좀 더 중요하다(Alvero et al , 2008). 현재까지 사용된 경구 및 정맥 투여 제제로 이드로녹실과 같은 이소플라보노이드를 투여하는 설정에 있어서, 2 단계 대사 과정에 이러한 이소플라보노이드 노출시키는 높은 수준의 투여는, 목표 종양 조직에 대한 이들 화합물의 생체 이용 가능성에 불리하게 작용할 수 있음을 알 수 있다.
- [0019] 다양한 생체 이물 해독 작용 시스템은 위장관 전체에서 관찰되었다. 흥미로운 상기 관찰은 낮은 해독 가능성을 가지는 점막에서 높은 발암 발생률 사이의 관계에 대한 가설과 관련이 있다(Peters et al., 1991). 보다 최근의 연구에서, 해독 시스템의 분포 및 조작성은 고도의 동적이고 다양하며 복잡한 것으로 관찰되었다 (Basu et al., 2004).
- [0020] 이전에 시도된 소수성을 고려하면, 이소플라보노이드의 전달에 대한 압도적인 접근 방식은 체액에서의 용해도를 개선하여 이를 혈액으로 전달하고, 해독 및 배설의 가능성을 줄이려는 시도로써 이소플라보노이드의 소수성을 줄이는 것이었다. 이러한 제제의 예는 PEG 및 사이클로 텍스트린 접합체를 포함한다.
- [0021] 현재까지 현저한 수의 이소플라보노이드를 포함하는 임상적 시도가 수행되었다. 이러한 시도 중 어느 것도 일관된 효능을 입증하지 못했다. 예를 들면, 이드로녹실은 경구 및 정맥 내 투여 제제 모두에서, 약 2000년 이후 미국 FDA로부터 IND를 보유하였으며, 그 형태는 후기 단계의 암 환자 300명 이상으로 1 단계, 2 단계 및 3 단계 임상 시험을 12회 이상 거쳤다. 임상 반응(완전 반응, 부분 반응, 안정된 질환)의 경우가 관찰되었으나, 어떠한 제제도 일관되게 전달되고, 임상적으로 의미있는 항암 효과를 제공하지 못했다.
- [0022] 일관된 효능의 결여를 뒷받침하는 메커니즘은 완전히 이해되지 않았다. 생체 이용률의 결여는 분명히 관련되었으나, 제한된 생물학적 이용 가능성을 뒷받침하는 메커니즘에 대한 완전한 이해가 부재하다. 혼란스러운 사실은, 컨쥬케이션에서 떨어져서, 일부 이소플라보노이드 약물이 간에서 비활성 대사물로 대사되는 것이다.
- [0023] 현재까지 이소플라보노이드는 마케팅 승인을 얻지 못했다. 실제로, 이소플라보노이드를 포함하는 두 개의 마지막 임상 연구는 임상적 이점의 증거를 제공하는데 실패하였다. 이드로녹실과 관련된 한 연구는 임상적 이점의 결여로 인해, 142 명의 여성 모집 한 후 포기된 후기-단계의 난소암 환자 내 3상 연구였다(Fotopoulou et al, 2014). 후기-단계 암 환자 및 ME-143(4,4'-(7-하이드록시크로만-3,4-디일)디페놀)으로 알려진 화합물을 포함하는 또 다른 연구는, 어떠한 임상적 이점을 나타내지 못하였고(Pant et al, 2014), 이 연구의 소유자에 의해 임상 개발이 중단되었다.
- [0024] 전임상 연구에서 이의 유익한 항-종양 효과에 근거하여 인간 치료제로서의 이소플라보노이드의 임상적 개발에 들어간 지난 25년 동안의 노력을 감안하면, 아마도 이소플라보노이드의 임상적 효능이 상기 분자의 고유한 소수성에 의해 제한된다는 연구 공동체의 일반적 수용을 시사하여, 이소플라보노이드가 시장에 출시되지 않았다는 점은 주목할 만하다.
- [0025] 새로운 암 치료법에 대한 필요성이 여전히 남아 있다.
- [0026] 종양 성장을 억제하기 위한 새로운 제제가 특히 필요하다.
- [0027] 방사선 요법 및 화학 요법의 세포 독성 효과로 종양 세포를 민감하게 하는 시약에 대한 필요성이 더 있다.

선행기술문헌

비특허문헌

- [0028] (비)특허문헌 0001) Alvero AB, Rossi P, Brown D, Leiser A, Kelly M, Rutherford T, Husband AJ, Mor G

- (2008). Phenoxodiol-chemosensitizer in the midst of cancer chemoresistance. *US Oncology.* 24:39-41.
- (비특허문현 0002) Liu H, Q L, Cheng X, et al. (2015). UDP-glucuronosyltransferase 1A determinates intracellular accumulation and anti-cancer effect of β -lapachone in human colon cancer cells. *PLoS One* 10:11705.
- (비특허문현 0003) Pant S, Burns HA, Bendell JC, Kurkjian C, Jones SF, Moreno O, Kuhn JG, McMeekin S, Infante JR. (2014). first-in-human dose-escalation study of ME-143, second generation NADH oxidase inhibitor, in patients with advanced solid cancers. *Invest New Drugs* 32:87-93.
- (비특허문현 0004) Lambert et al, 2005; Williamson and Manach, 2005
- (비특허문현 0005) Piao M, Mori D, Satoh T, et al. (2006). Inhibition of endothelial cell proliferation, in vitro angiogenesis, and the down-regulation of cell adhesion-related genes by genistein. Combined with cDNA microarray analysis. *Endothelium* 13(4):249-66
- (비특허문현 0006) Adjakly M, Ngollo M, Dagdemir A, Judes G, Pajon A, Karsli-Ceppioglu S, Penault-Llorca F, Boiteux JP, Bignon YJ, Guy L, Bernard-Gallon D. (2015). Prostate cancer: the main risk and protective factors - epigenetic modifications. *Ann Endocrinol (Paris)* 76:25-41.
- (비특허문현 0007) Kazi A, Daniel KG, Smith DM, et al. (2003). Inhibition of the proteasome activity, novel mechanism associated with the tumor cell apoptosis-inducing ability of genistein. *Biochem Pharmacol* 66(6):965-76.
- (비특허문현 0008) Guy L, Vedrine N, Urpi-Sarda M, Gil-Izquierdo A, Al-Maharik N, Boiteaux JP, Scalbert A, Remesy C, Botting NP, Manach C. (2008). Orally administered isoflavones are present as glucosides in the human prostate. *J Nutr* 60:461-8.
- (비특허문현 0009) Zhang Y, Hendrich S, Murphy PA. (2003). Glucuronides are the main isoflavone metabolites in women. *J Nutr* 133:399-404.
- (비특허문현 0010) King CD, Rios GR, Green MD, Tephly TR (2000). UDP-glucuronosyltransferases. *Curr Drug Metab* 1:143-161.
- (비특허문현 0011) Guillemette C. (2003). Pharmacogenomics of human UDP-glucuronosyltransferase enzymes. *Pharmacogenomics J.* 3:136-158.
- (비특허문현 0012) Maruo Y, Iwai M, Mori A, Sato H, Takeuchi Y. (2005). Polymorphism of UDP-glucuronosyltransferase and drug metabolism. *Curr Drug Metab* 6:91-99.
- (비특허문현 0013) Wu B, Kulkarni K, Basu S, Zhang S, Hu M. (2011). First-pass metabolism via UDP-glucuronosyltransferase: barrier to oral bioavailability of phenolics. *J Pharmaceutical Sci* 100:3655-3681.
- (비특허문현 0014) Howes JB, de Souza PL, West L, Huang LJ, Howes LG. Pharmacokinetics of phenoxodiol, novel isoflavone, following intravenous administration to patients with advanced cancer. *BMC Clin Pharmacol.* 2011 Feb 3:11:1.
- (비특허문현 0015) Machin GA, Halper JP, Knowles DM. (1980). Cytochemically demonstrable β -glucuronidase activity in normal and neoplastic lymphoid cells. *Blood* 56: 1111-9.
- (비특허문현 0016) Peters WHM, Kock L, Nagengast FM, Kremers PG. (1991). Biotransformation enzymes in human intestine. Critical low levels in the colon? *Gut* 32:408-412.
- (비특허문현 0017) Basu NK, Ciotti M, Hwang MS, Kole L, Mitra PS, Cho JW, Owens IS. (2004). Differential and special properties of the major human UGT1-encoded gastrointestinal UDP-glucuronosyltransferases enhance potential to control chemical uptake. *J Biol Chem* 279: 1429-1441.
- (비특허문현 0018) Fotopoulos C, Vergote I, Mainwaring P, Bidzinski M, Vermorken JB, Ghamande SA, Harnett P, Del Prete SA, Green JA, Spaczynski M, Blagden S, Gore M, Ledermann J, Kaye S, Gabra H (2014). Weekly AUC2 carboplatin in acquired platinum-resistant ovarian cancer with or without oral

phenoxodiol, sensitizer of platinum cytotoxicity: the Phase III OVATURE multicentre randomized study. Ann Oncol 25:160-165.

(비특허문현 0019) Brown D, Heaton A, Husband (2008). Idronoxil. Drugs Fut. 33(10):844-860.

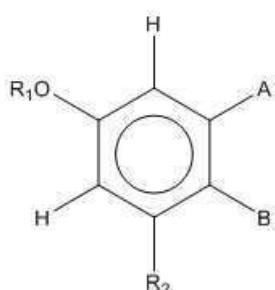
발명의 내용

해결하려는 과제

[0029] 종양 성장을 억제하기 위한 새로운 제제를 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

- [0030] 본 발명은 상기에서 논의된 요구 사항 또는 제한 사항 중 일부를 다루려고 하며, 하나의 측면에서 다음을 포함하는 조성물을 제공한다:
- 직장, 질 또는 요도의 적용을 위한 장치에 사용하기 위한 유성 기제;
 - 상기 기제에 함유 또는 용해되는 일반식(I)의 화합물:



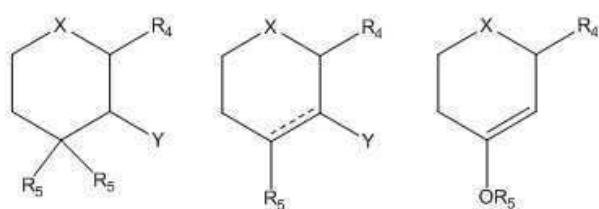
[0033]

여기서,

[0035] R_1 는 H, 또는 $R_A CO$ (이 때, R_A 는 C_{1-10} 알킬 또는 아미노산)이고;

[0036] R_2 는 H, OH, 또는 R_B (이 때, R_B 는 아미노산 또는 COR_A 이고, 여기서 R_A 는 상기에서 정의된 바와 같음)이고;

[0037] A 및 B는 이들 사이의 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 6원 고리를 형성한다:



[0038]

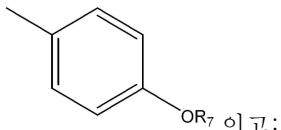
여기서,

[0040] R_4 는 H, COR_D (이 때, R_D 는 H, OH, C_{1-10} 알킬 또는 아미노산), CO_2R_C (이 때, R_C 는 상기에서 정의된 바와 같음), COR_E (이 때, R_E 는 H, C_{1-10} 알킬 또는 아미노산, COOH), COR_C (이 때, R_C 는 상기에서 정의된 바와 같음), 또는 $CONHR_E$ (이 때, R_E 는 상기에서 정의된 바와 같음)이고;

[0041] R_5 는 H, CO_2R_C (이 때, R_C 는 상기에서 정의된 바와 같음), 또는 COR_COR_E (이 때, R_C 및 R_E 는 상기에서 정의된 바와 같음)이고, 여기서, 상기 두 개의 R_5 기는 동일 또는 상이하게 동일한 기에 결합되어 있으며;

[0042] X는 O, N 또는 S이고;

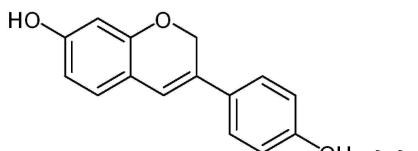
[0043] Y는



[0044] OR_7 이고;

[0045] 여기서, R_7 는 H, 또는 C_{1-10} 알킬이고; 및

[0046] "—"는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다.

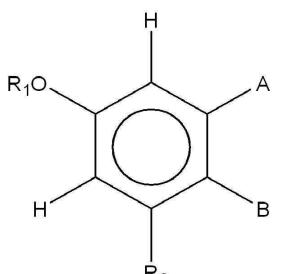


[0047] 일반적으로 일반식(I)의 화합물은

[0048] 다른 측면에서, 본 발명은 하기를 포함하는 조성물을 제공한다 :

[0049] - 직장, 질 또는 요도의 적용을 위한 장치에 사용하기 위한 유성 기제;

[0050] - 기체에 함유 또는 용해되는 일반식(II)의 화합물:

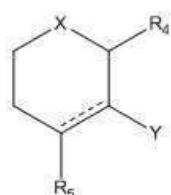


[0051] (II)

[0052] R_1 는 H, 또는 $R_A CO$ (이 때, R_A 는 C_{1-10} 알킬 또는 아미노산)이고;

[0053] R_2 는 H, OH, 또는 R_B (이 때, R_B 는 아미노산 또는 COR_A 이고, 여기서 R_A 는 상기에서 정의된 바와 같음)이고;

[0054] A 및 B는 이들 사이의 원자와 함께 하기의 기를 형성한다:



[0055]

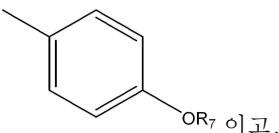
[0056] 여기서,

[0057] R_4 는 H, COR_D (이 때, R_D 는 H, OH, C_{1-10} 알킬 또는 아미노산), CO_2R_C (이 때, R_C 는 상기에서 정의된 바와 같음), COR_E (이 때, R_E 는 H, C_{1-10} 알킬 또는 아미노산, $COOH$), COR_C (이 때, R_C 는 상기에서 정의된 바와 같음), 또는 $CONHR_E$ (이 때, R_E 는 상기에서 정의된 바와 같음)이고;

[0058] R_5 는 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0059] X는 O, N 또는 S이고;

[0060] Y 는



[0061] OR₇ 이고,

[0062] 여기서, R₇는 H, 또는 C₁₋₁₀ 알킬이고; 및

[0063] " ---- " 는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다.

[0064] 일반적으로, 상기 유성 기체는 포화 지방산(> 45% 중량 기체)의 우위성을 포함한다. 바람직하게는, 상기 유성 기체는 테오브로마 오일(코코아 버터) 또는 테오프로마 오일의 동일한 지방산 프로파일을 가지는 이의 오일 분획물 또는 유도체 또는 합성 버전이다.

[0065] 또 다른 양태에서, 상술한 조성물로부터 형성된 좌제, 폐서리(pessary), 요도 내 장치 또는 이와 유사한 것 등이 제공된다.

[0066] 또 다른 양태에서, 좌제, 폐서리, 요도 내 장치 또는 이와 유사한 것을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는 암을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0067] 또 다른 양태에서, 암의 예방 및/또는 치료를 위해, 좌제, 폐서리 또는 이와 유사한 것의 제조에 사용되는 상술한 조성물의 용도가 제공한다.

[0068] 또 다른 양태에서, 암의 예방 또는 치료에 사용하기 위해 상술한 조성물로부터 형성된 좌제, 폐서리, 요도 내 장치 또는 이와 유사한 것을 제공한다.

발명의 효과

[0069] 본 발명은 이소플라보노이드가 소수성 또는 친유성 기체를 가지는 제제의 형태로 투여될 경우, 화학 요법 또는 방사선 요법으로 암 또는 암세포의 민감성을 치료하는데 유용할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0070] 이하, 본 발명의 특정한 실시예에 대한 참조가 상세하게 이루어질 것이다. 본 발명은 실시예와 관련하여 설명될 것이나, 이러한 의도는 본 발명을 이러한 실시예로 제한하려는 것이 아님이 이해될 것이다. 반면, 본 발명은 청구 범위에 의해 정의 된 바와 같이 본 발명의 범위 내에 포함될 수 있는 모든 대안, 변형 및 등가물을 포함하도록 의도된다.

[0071] 당업자는 본 발명의 실시에 사용될 수 있는, 본 발명에 기재된 것들과 유사하거나 동등한 많은 방법 및 물질을 인식할 것이다. 본 발명은 결코 설명된 방법 및 물질로 제한되지 않는다.

[0072] 본 명세서에 개시되고 정의된 본 발명은, 본 명세서에 언급되거나 경험된 개별적인 특징의 두 개 이상의 모든 상이한 조합으로 확장된다는 것을 이해할 것이다. 이들 상이한 조합은 모두 본 발명의 다양한 대체적인 양태를 구성한다.

[0073] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 다르게 요구되는 경우를 제외하고, 용어 "포함한다(comprise)" 및 "포함하는(comprising)", "포함하는(comprises)" 및 "포함된(comprised)"과 같은 용어의 변형은 추가적인 첨가제, 성분, 정수 또는 단계를 배제하려는 것이 아니다.

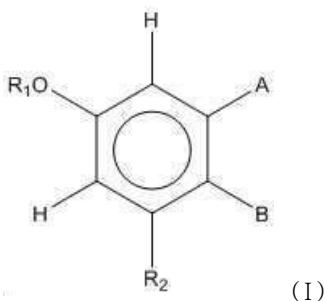
[0074] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 본 발명자는 이소플라보노이드, 특히 암 치료를 위한 이소플라보노이드의 임상적 효능을 개선하고자 하였다. 본 발명자는 이러한 화합물의 임상적 적용에 대하여 지금까지는 철저히 검토되지 않은 접근으로 조사하였다.

[0075] 본 발명자는 이소플라보노이드로부터 강력한 항-종양 효과를 얻는 것이 가능하다는 것을 인식하였다. 본 명세서에 기술되고 예시된 바와 같이, 본 발명자는 공격적 전이성 질환을 완화시키기 위하여 이소플라보노이드를 사용하는 것을 기술한다.

[0076] 중요하게, 두 가지 기준이 충족 될 경우, 그 효과가 실현되는 것으로 나타났다. 첫째로, 상기 이소플라보노이드는 실질적으로 소수성(hydrophobic) 또는 친 유성(lipophilic) 기체를 가지는 제제의 형태로 주어져야 한다. 둘

째로, 상기 제제는 이소플라보노이드와 직장(rectal) 또는 비뇨 생식기(urogenital) 점막의 접촉이 가능하도록 주어져야 한다. 이러한 조건이 충족되는 경우, 본 발명자는 원발성 및 전이성 질환에 대한 이소플라보노이드의 항암 활성을 관찰하였다.

- [0077] 가설에 얹매이지 않고도, 작용의 기저 메카니즘(underlying mechanism)은 이소플라보노이드와 지방산 제제 기체의 소수성 연관 및 직장 및 비뇨 생식기 부위에 투여되는 지방산의 점막 흡수를 포함하는 것으로 여겨진다.
- [0078] 보다 상세하게는, 제제의 소수성 기체가 직장 또는 비뇨 생식기 부위에서 체온에서 액화될 경우, 이소플라보노이드는 소수성적으로 연관된(잠재적으로, 소수성 제제 기체의 지방산 사슬과 이소플라보노이드의 폐놀성 화학 물질 사이의 소수성 상호 작용)지방산/이소플라보노이드 복합체의 형태로 포함한다. 이러한 상태에서 지방산 사슬을 흡수하기 위해 직장 또는 비뇨 생식기 점막에서 작동하는 메커니즘은, 점막을 통해 지방산/이소플라보노이드 복합체를 운반함으로써, 이소플라보노이드가 치료 효과를 나타낼 수 있다.
- [0079] 좌제(suppository) 및 폐서리(pessary) 제제 등의 중요한 특징은 기체 및 활성제의 분할을 가능하게 하도록 선택되는, 제약학적 활성과 관련된 기체의 존재라는 것이 일반적으로 이해되어 왔다. 좌제를 사용하는 예를 들어, 활성제가 소수성이면, 좌제는 일반적으로 친유성 또는 소수성이며, 기체가 녹을 때까지 활성제가 직장에서 물리적으로 유지될 수 있게 하여, 활성제는 점막을 통해 흡수를 위해 방출되고, 그 기체는 직장 액체와 혼합되고 직장의 공간으로부터 배출되는 것으로 이해된다. 이 문맥 내에서 상기 기체의 기능은 단순히 활성제의 물리적인 관리를 가능하게 하는 담체의 역할을 한다.
- [0080] 활성제 및 기체의 분할은 좌제의 기능에 필수적인 것으로 잘 알려져 있다. 일반적으로 좌제 기체에 고도로 용해되는 약학적 활성제는 불용성이거나, 부형제 용해도가 낮은 활성제보다 기체에서 훨씬 덜 신속하게 확산된다는 사실이 받아 들여지고 있다: Allen L.V in Compounding rectal dosage forms -Part II, Secundum Artem Vol 14 No. 4 . 따라서, 활성제과 기체의 분할없이, 기체(친수성 또는 소수성)가 녹거나, 점막액에 용해되어 직장 또는 비뇨 생식기 공간으로부터 배출될 경우, 활성제는 용해되어 기체와 함께 배출된다. 친수성 활성제는 일반적으로 소수성 기체(일반적으로 지방산, 특히 포화 지방산을 함유함)와 함께 제제화되고, 소수성 활성제는 일반적으로 친수성 기체(예를 들면, 사이클로텍스트린 등)로 제제화된다는 것은 이러한 이해의 기초 상에 있다.
- [0081] 특히, 본 명세서에 기술된 발명은 좌제 제제의 이러한 허용되는 원리와 대조적으로서, 본 발명자는 적어도 본 명세서에 기재된 특정 이소플라보노이드가 관련되어 있는 한, 소수성 또는 친유성 기체를 사용하여 그 안에 이소 플라보노이드가 용해될 수 있고, 이러한 이소플라보노이드가 덜 신속하게 확산되어 더 낮게 분할을 나타낼 것으로 예상되는 놀라운 이점이 있다. 상술한 바와 같이, 본 발명에 따르면, 활성제가 지방산 기체로부터 용이하게 확산되어서는 안되는 것이 중요하다고 믿어지는데, 그렇지 않으면 지방산 사슬의 흡수 시에 직장 또는 비뇨 생식기 점막을 통한 이소플라보노이드의 전달의 가능성이 낮아진다.
- [0082] 본 명세에서 기술한 발견에 기초하여, 본 발명자는 소수성 또는 친유성 기체를 가지는 제제의 형태로 투여될 경우의, 화학 또는 방사선 요법으로 암 또는 암세포의 민감성을 치료하기 위한 이소플라보노이드의 적용 가능성을 인식해 왔다.
- [0083] 따라서, 하나의 측면에서, 본 발명은 하기를 포함하는 조성물을 제공한다 :
- [0084] - 직장(rectal), 질(vaginal) 또는 요도(urethral) 적용을 위한 장치에 사용하기 위한 유성(oleaginous) 기체;
- [0085] - 상기 정의된 바와 같은 일반식(I) 또는 (II)의 화합물.
- [0086] 상기 일반식(I) 또는 (II)의 화합물은 이소플라보노이드로 정의될 수 있다.
- [0087] A. 이소플라보노이드
- [0088] 본 발명에 따른 조성물에 사용하기 위한 이소플라보노이드는 일반식(I)로 나타낸다.



[0089]

여기서,

[0090]

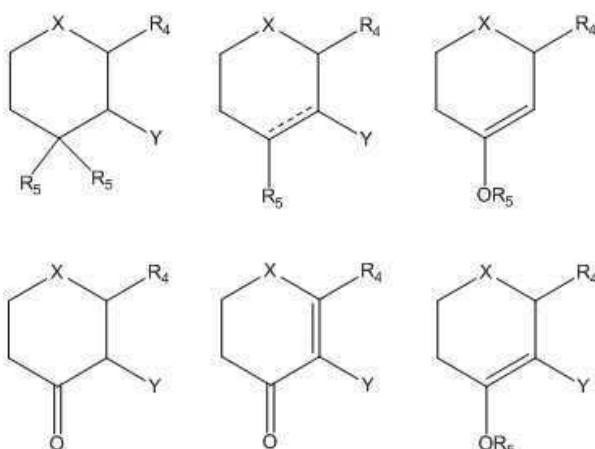
R₁는 H, 또는 R_ACO(이 때, R_A는 C₁₋₁₀ 알킬 또는 아미노산)이고;

[0091]

R₂는 H, OH, 또는 R_B(이 때, R_B는 아미노산 또는 COR_A이고, 여기서 R_A는 상기에서 정의된 바와 같음)이고;

[0092]

A 및 B는 이들 사이의 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 6원 고리를 형성한다:



[0093]

(여기서,

[0094]

R₄는 H, COR_D(이 때, R_D는 H, OH, C₁₋₁₀ 알킬 또는 아미노산), CO₂R_C(이 때, R_C는 상기에서 정의된 바와 같음), COR_E(이 때, R_E는 H, C₁₋₁₀ 알킬 또는 아미노산, COOH), COR_C(이 때, R_C는 상기에서 정의된 바와 같음), 또는 CONHR_E(이 때, R_E는 상기에서 정의된 바와 같음)이고;

[0095]

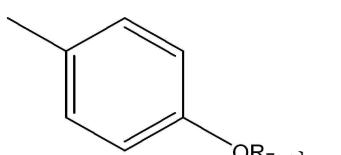
R₅는 H, CO₂R_C(이 때, R_C는 상기에서 정의된 바와 같음), 또는 COR_COR_E(이 때, R_C 및 R_E는 상기에서 정의된 바와 같음)이고, 여기서, 상기 두 개의 R₅기는 동일 또는 상이하게 동일한 기에 결합되어 있으며;

[0096]

X는 O, N 또는 S이고;

[0097]

Y는



[0098]

[0100] OR₇이고;여기서, R₇는 H, 또는 C₁₋₁₀ 알킬이고; 및

[0101]

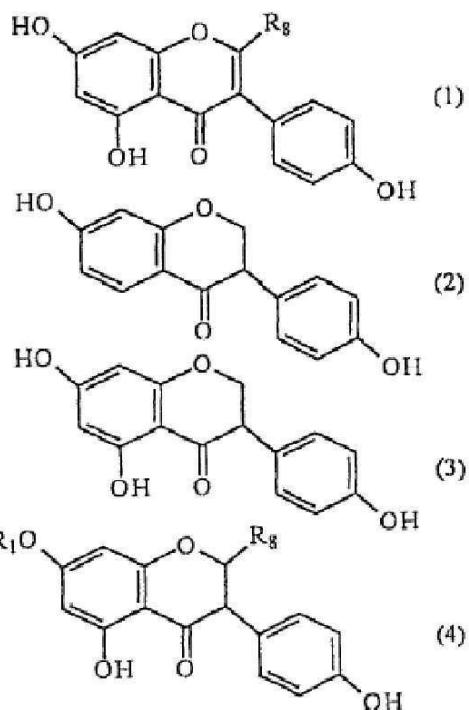
" " 는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다).

[0102]

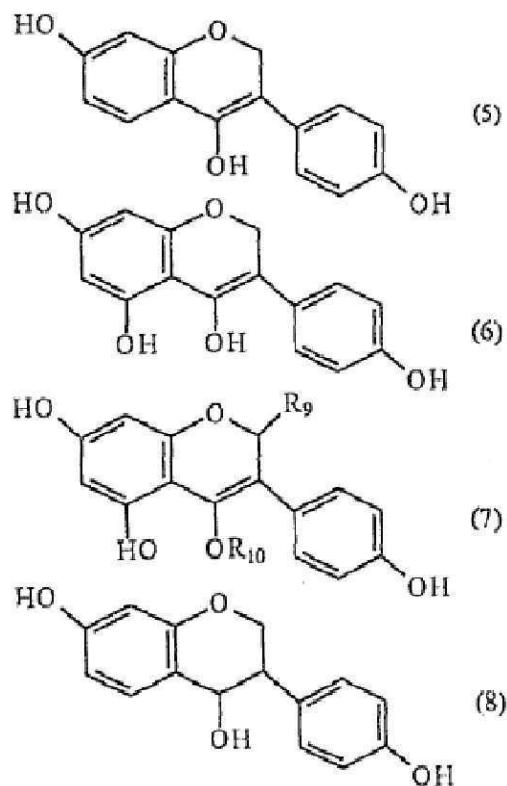
바람직하게, X는 O이다.

[0104]

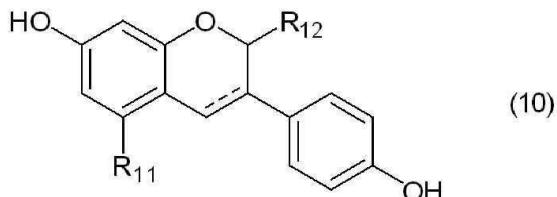
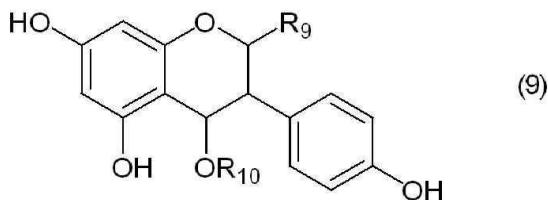
바람직한 실시 양태에서, 상기 일반식(I)의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다.



[0105]



[0106]



[0107]

[0108] 여기서,

[0109] R₈는 H 또는 COR_D(이 때, R_D는 상기에서 정의된 바와 같음)이고;

[0110] R₉는 CO₂R_C 또는 COR_E(이 때, R_C 및 R_E는 상기에서 정의된 바와 같음)이고;

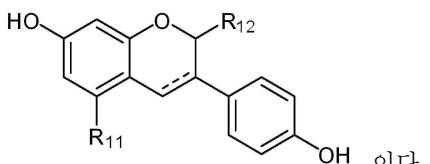
[0111] R₁₀는 COR_C 또는 COR_COR_E(이 때, R_C 및 R_E는 상기에서 정의된 바와 같음)이고;

[0112] R₁₁는 H 또는 OH이고;

[0113] R₁₂는 H, COOH, CO₂R_C(이 때, R_C는 상기에서 정의된 바와 같음), 또는 CONHR_E(이 때, R_E는 상기에서 정의된 바와 같음)이고; 및

[0114] " ---- " 는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다.

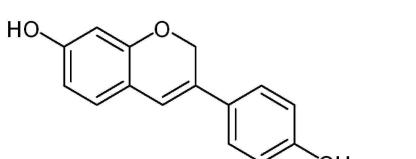
[0115] 바람직하게, 상기 일반식(I)의 화합물은



[0116]

[0117] 여기서, R₁₁ 및 R₁₂ 은 상기에서 정의된 바와 같다.

[0118] 보다 더 바람직하게,



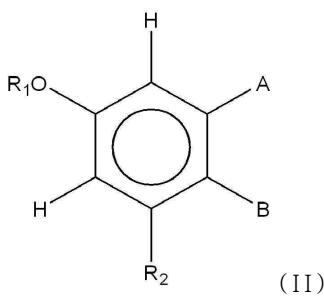
[0119]

[0119] 상기 일반식(I)의 화합물은

[0120] 이드로녹실(idronoxil)(페녹소디올(phenoxydiol); 디하이드로에쿠올(dehydroequol); 하기닌 E(2H-1-벤조페란-7-0,1,3-(4-하이드록시페닐))로도 알려져 있다.

[0121]

[0121] 또 다른 양태에서, 기재된 본 발명에 따른 조성물에 사용하기 위한 이소플라보노이드는 하기 일반식(II)으로 표시된다:



[0122]

여기서,

[0123]

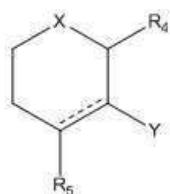
R₁는 H, 또는 R_ACO(이 때, R_A는 C₁₋₁₀ 알킬 또는 아미노산)이고;

[0124]

R₂는 H, OH, 또는 R_B(이 때, R_B는 아미노산 또는 COR_A이고, 여기서 R_A는 상기에서 정의된 바와 같음)이고;

[0125]

A 및 B는 이들 사이의 원자와 함께 하기의 기를 형성한다:



[0126]

여기서,

[0127]

R₄는 H, COR_D(이 때, R_D는 H, OH, C₁₋₁₀ 알킬 또는 아미노산), CO₂R_C(이 때, R_C는 상기에서 정의된 바와 같음), COR_E(이 때, R_E는 H, C₁₋₁₀ 알킬 또는 아미노산, COOH), COR_F(이 때, R_F는 상기에서 정의된 바와 같음), 또는 CONHR_E(이 때, R_E는 상기에서 정의된 바와 같음)이고;

[0128]

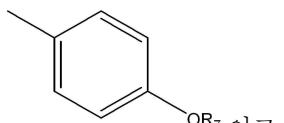
R₅는 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0129]

X는 O, N 또는 S이고;

[0130]

Y는



[0131]

여기서, R₇는 H, 또는 C₁₋₁₀ 알킬이고;

[0132]

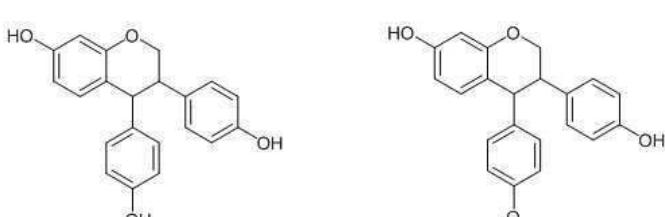
" " 는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다.

[0133]

하나의 바람직한 실시 양태에서, R₅는 알콕시기로 치환된 아릴이다. 바람직하게는, 상기 알콕시기는 메톡시이다.다른 바람직한 실시 양태에서, R₅는 하이드록시이다.

[0134]

바람직한 실시 양태에서, 상기 일반식(II)의 화합물은,



[0135]

또는 이다.

[0136]

본 명세서에서 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자 또는 그 사이의 임의의 범위, 즉, 1, 2, 3, 4,

5, 6, 7, 8, 9, 10 탄소 원자를 가지는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미한다. 상기 알킬기는 임의적으로 치환기로 치환되고, 다중 치환이 허용된다. 본 명세서에서 사용된 "알킬"의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸 등을 포함하나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0140] 본 명세서에서 사용된 용어 "C₁₋₁₀ 알킬"은 상기에서 정의된 바와 같이, 최소 1개 및 최대 10개 탄소 원자 또는 그 사이의 임의의 범위를 포함하는 것을 의미한다(예를 들면, 2-5개의 탄소 원자를 포함하는 알킬기는 또한 C₁₋₁₀ 범위 내이다).

[0141] 바람직하게는, 상기 알킬기는 1 내지 5 개의 탄소를 포함하고, 보다 바람직하게는 메틸, 에틸 또는 프로필이다.

[0142] 본 명세서에서 사용된 용어 "아릴"은 임의적으로 치환된 벤젠 고리를 의미한다. 상기 아릴기는 임의적으로 치환 기로 치환되고, 다중 치환이 허용된다.

[0143] 본 명세서에서 사용된 용어 "헵테로 아릴"은 하나 이상의 질소, 황 및/또는 산소인 헵테로 원자를 함유하는 모노사이클릭의 5, 6 또는 7원 방향족 고리를 의미하며, N-옥사이드 및 설퍼 옥사이드 및 다이옥사이드는 허용 가능한 헵테로 원자 치환이고, 임의적으로 3개까지 원으로 치환될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 "헵테로 아릴"기의 예로는 퓨라닐, 티오페닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸일, 옥소- 피리딜, 티아디아졸일, 이소티아졸릴, 피리딜, 피리다질, 피라지닐, 피리미딜 및 이들의 치환된 버전이다.

[0144] 본 명세서에서 사용된 "치환기"는 관심있는 분자 내 원자에 공유적으로 결합 된 분자 잔기를 의미한다. 예를 들면, "고리 치환체"는 원자, 바람직하게는 탄소 또는 질소 원자, 즉, 고리 구성원에 공유 결합된 본 발명에 기재된 할로겐, 알킬기 또는 여기에 기재된 다른 치환기와 같은 잔기일 수 있다.

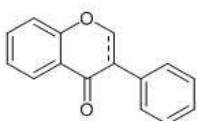
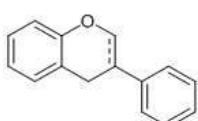
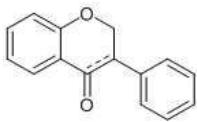
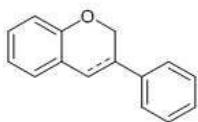
[0145] 본 명세서에서 사용된 용어 "치환된"은 지정된 원자 상에 하나 이상의 수소 가 바람직한 치환기로부터 선택으로 대체되고, 상기 지정된 원자의 정상적 원자수가를 초과하지 않도록 제공되며, 치환되어 안정한 화합물, 즉, 분리되고, 특성 분석되며, 생물학적 활성을 위해 시험될 수 있는 화합물을 의미한다.

[0146] 본 명세서 전체에 걸쳐서 사용된 용어 "임의로 치환된" 또는 "치환될 수 있는" 등은 상기 기가 하나 이상의 비수소 치환기로 더 치환되거나 치환되지 않을 수 있음을 의미한다. 특정 작용기에 대해 적합한 화학적으로 실행 가능한 치환기는 당업자에게 명백할 것이다.

[0147] 치환체의 예는 하기를 포함하나 이에 한정되지 않는다:

[0148] C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 하이드록시알킬, C₃-C₇ 헵테로 사이클릴, C₃-C₇ 사이클로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬설파닐, C₁-C₆ 알킬설페닐, C₁-C₆ 알킬설포닐, C₁-C₆ 알킬설포닐아미노, 아릴설포노아미노, 알킬카르복시, 알킬카르복시아마이드, 옥소, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 아실, 카바모일, 아미노설포닐, 아실옥시, 알콕시카르보닐, 나이트로, 시아노 또는 할로겐.

[0149] 본 발명에서 사용된 용어 "이소플라보노이드"는 광범위하게 취해지며, 이소 플라본, 이소플라벤, 이소플라반, 이소플라바논, 이소플라바놀 및 이와 유사 또는 관련된 화합물을 포함한다. 이소플라보노이드 코어 구조의 일부 비 제한적인 예를 하기에 나타낸다:



[0150]

[0151] 여기에서,

[0152] "-----"는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다.

[0153] 상기 기재된 화합물 중 일부는 다이하이드로다이드제인(dihydrodaidzein)(화합물 1, 여기서 R₈은 H임), 다이하

이드로게네스틴(dihydrogenestin)(화합물 2 및 5), 테트라하이드로다이제인(tetrahydrodaidzein)(화합물 8) 및 에쿠올(equol) 및 데하이드로에쿠올(dehydroequol)(화합물 10)으로 지칭될 수 있다.

[0154] 상기 기재된 화합물의 합성 방법은 WO 1998/008503 및 WO 2005/049008 및 합성을 위해 인용된 참고문헌 내에 기재되어 있고, 이의 내용 전체는 본 명세서에 참고로 인용된다.

B. 좌제, 폐서리 또는 요도 장치 형성용 기체

[0156] 본 명세서에 기술된 바와 같이, 본 발명자는 유성 기체(즉, 소수성 또는 친 유성 기체)가 이소플라보노이드의 치료 효과를 가능하게 하는 반면, PEG, 사이클로 텍스트린 등과 같은 친수성 기체는 그렇지 않음을 발견하였다.

[0157] 하기 기재에 있어서, '기체(base)'는 좌제(suppository), 폐서리(pessary) 또는 요도 내(intra-urethral) 장치 내에서 담체(carrier)로서 일반적으로 사용되는 물질을 지칭할 수 있다.

[0158] 일반적으로, 상기 기체는 적어도 부분적으로, 바람직하게는 완전한 용해를 가능하게 하는 이소플라보노이드에 대한 용매 동력을 가진다.

[0159] 상기 기체는 오일 또는 지방으로 구성되거나 포함될 수 있다.

[0160] 일실시예에서, 상기 기체는 50 내지 65% 중량(w/w) 기체의 양으로 포화 지방산을 포함한다. 스테아린산(stearic acid)은 25 내지 40% 중량 기체의 양으로 포함될 수 있다. 팔미트산(palmitic acid)은 25 내지 30% 중량 기체의 양으로 포함될 수 있다. 미리스트산(myristic acid), 아라키드산(arachidic acid) 및 라우르산(lauric acid)과 같이 더 긴 사슬 포화 지방산은 2 % 중량 기체 미만의 양으로 포함될 수 있습니다.

[0161] 여기에서 추가로 기재된 바와 같이, 불포화 지방산이 많은 오일성 기체는 본 발명에서 덜 유리한 경향이 있는 것으로 밝혀졌다. 전형적으로, 상기 유성 기체는 35 내지 50% 중량 기체의 양으로 불포화 지방산을 포함한다. 단일 불포화 지방산은 30 내지 45% 중량 기체의 양으로 포함될 수 있다. 올레산(oleic acid)은 30 내지 40% 중량 기체의 양으로 포함될 수 있다. 리놀레산(linoleic acid) 및 알파 리놀렌산(linolenic acid)과 같은 다가 불포화 지방산은 0 내지 5% 중량 기체의 양으로 포함될 수 있다.

[0162] 테오브로마 오일(theobroma oil)(코코아 버터)은 하기의 이유로 좌제의 전형적인 기체가 되었다: (a) 무독성 및 비자극적 성질, 및 (b) 체강 내에 놓여질 경우, 체온에서 쉽게 용해되는 것을 의미하는 저융점. 그러나, 여러 가지 이유로 점점 대체되고 있다. 한 가지 이유는, 이의 자연적 기원의 결과인 조성물 내 다양성이다; 테오브로마 오일은 또한, 하나 이상의 결정 형태로 존재할 수 있는 능력을 가지고 있음을 의미하는 다형성(polymorphic)이다. 또 다른 것은, 저융점 때문에 제제 제품은 냉장보관을 필요로 하기 때문에, 이는 열대 지역에서는 적합하지 않다는 것이다. 이로 인해, 테오브로마 오일에 비해 더 큰 일관성, 산폐도에 대한 감소된 잠재력 및 특정적 제제, 가공 및 저장 요건에 대해서 상전이(용융 및 응고)에 더 나은 능력과 같은 다양한 이점을 제공하는 대체적 제품이 개발되었다.

[0163] 그럼에도 불구하고, 유사한 조성 및 물리 화학적 성질을 가지는 테오브로마 오일 또는 지방 기체가 본 발명의 바람직한 구체예인 것을 알아내았다.

[0164] 전형적으로, 상기 유성 기체는 포화 지방산의 우월성(> 45 % 중량 기체)을 포함한다. 바람직하게는, 상기 유성 기체는 테오브로마 오일(코코아 버터) 또는 테오프로마 오일의 실질적으로 동일한 지방산 프로파일을 가지는 이의 오일 분획물 또는 유도체 또는 합성 버전이다.

[0165] 기체로서 유용한 지방산을 제공 또는 수득하기 위해 사용될 수 있는 오일의 다른 예로는 카놀라유(canola oil), 팜유(palm oil), 대두유(soya bean oil), 식물유(vegetable oil) 및 피마자유(castor oil)와 같은 천연 공급원으로부터 얻을 수 있는 것들을 포함한다. 이들 공급원으로부터 유래된 오일은 분획화되어 포화 지방산을 함유하는 오일 분획으로 수득할 수 있다.

[0166] 상기 기체는 경지(hard fat 경지), 버터(butter) 또는 수지(tallow)로부터 형성되거나 유래될 수 있다.

[0167] 상기 기체는 에스테르화 또는 비에스테르화 지방산 사슬을 포함할 수 있다. 지방산 사슬은 모노, 디 및 트리글리세라이드 형태, 바람직하게는 C9-20 사슬 길이의 포화 지방산 사슬 형태일 수 있다.

[0168] 좌제 기체는 합성 오일 또는 지방, 패티베이스(Fattibase), 웨코비Whecobee), 위텝솔(Witepesoll)(Dynamit Nobel, 독일), 수포사이어(Suppocire (Gatefosse, 프랑스), 하이드로코테(Hydrokote) 및 디하이다그(Dehydag)를 포함하는 예들로부터 형성될 수 있다.

- [0169] 최종 생성물 중의 유성 좌제 기체의 비율은 활성 약학적 성분의 투여량의 기능 및 다른 약학적 또는 비활성 성분(존재하는 경우)의 존재 여부에 따라 결정되지만, 예를 들면 약 1 내지 99% 중량 제제의 양으로 제공 될 수 있다.
- [0170] C. 제조
- [0171] 본 발명에 따른 상기 이소플라보노이드의 좌제, 페서리 및 요도 적용을 위한 장치는 다음과 같이 제조될 수 있다. 상기 이소플라보노이드는 적어도 부분적, 바람직하게는 완전 또는 실질적으로 완전히 기체 내 이소플라보노이드의 용해를 가능하게 하는 조건에서, 용융 형태로 좌제 기체(상기 기술한 바와 같음)와 접촉된다. 다음으로 상기 용액을 PVC, 폴리에틸렌 또는 알루미늄 몰드와 같은 적절한 몰드에 붓는다. 예를 들면, 상기 이소플라보노이드는 약 35°C 내지 약 50°C, 바람직하게는 약 40°C 내지 약 44°C의 온도에서 기체와 접촉될 수 있다. 이소플라보노이드는 기체와 접촉하기 전에 분쇄되거나 체질될 수 있다.
- [0172] 본 발명으로부터 형성되는 제제 및 장치의 제조를 위한 방법은, 이소플라보노이드가 적어도 부분적으로 용해되도록, 좌제 기체에 이소플라보노이드를 용해시켜야 함을 이해할 것이다. 일실시예에서, 제조를 위해 제공되는 조건, 및 이로부터 형성된 제제 또는 장치는, 적어도 50%, 바람직하게는 60%, 바람직하게는 70%, 바람직하게는 80%, 바람직하게는 90%, 바람직하게는 95%의 이소플라보노이드를 주어진 투여 단위 내 용해되도록 한다. 이러한 일실시예에서, 주어진 투여 단위에 대해 이소플라보노이드의 50% 이하, 바람직하게는 40% 이하, 바람직하게는 30% 이하, 바람직하게는 20% 이하, 바람직하게는 10% 이하, 바람직하게는 5% 이하로 주어진 투여량 단위에 대한 이소플라보노이드 %는, 투여량 단위에 대한 좌제 기체와 혼합(즉, 용해되지 않음)될 수 있다.
- [0173] 바람직한 실시 양태에서, 투여량 단위에 첨가된 모든 이소플라보노이드는 기체에 용해된다. 일실시 양태에서, 이소플라보노이드는 좌제 기체와 혼합되어 남지 않는다. 이는 상기 투여량 단위 내 주어진 모든 이소플라보노이드의 흡수 가능성을 증가시키는 것으로 생각된다.
- [0174] 상기 제조 공정의 목적은, 일반적으로 성분을 혼합하는 약학 관행에서 일어나는 바와 같이, 생성되는 혼합물을 보다 낮은 치료 효과를 제공할 가능성이 있으므로, 좌제 기체를 이소플라보노이드와 혼합하거나(admix), 섞거나(mingle) 또는 갈거나(blend) 하지 않는 것이 이해될 것이다. 이러한 맥락에서, 이소플라보노이드가 하전된 분자 종류(다른 약학적 활성제, 담체 또는 부형제)와 복합체를 형성하는 경우가 발생할 수 있으므로, 다른 부형제(excipient), 담체(carrier) 또는 다른 약학적 활성제가, 기체 내의 이소플라보노이드의 용해를 간섭하지 않는 것이 특히 중요하며, 그 결과 복합물의 성향을 감소시켜, 그에 함유된 이소플라보노이드를 좌제 기체에 용해시키는 것이다.
- [0175] 선택적으로, 상기 좌제, 페서리 또는 요도 내의 장치는, 봉괴 시간(disintegration time) 또는 윤활(lubrication)을 증가시키거나 저장 시 접착(adhesion)을 감소시키기 위해, 포장하기 전에, 예를 들면, 세틸 알코올, 마크로골 또는 폴리비닐 알코올 및 폴리소르베이트로 코팅될 수 있다.
- [0176] 생성된 각각의 배치로부터의 좌제, 페서리 또는 요도 내 장치의 하나 이상의 샘플은, 바람직하게는 품질 관리를 위해 본 발명의 용해 방법에 의해 시험된다. 바람직한 실시 양태에 따라서, 각 배치로부터의 샘플은 적어도 기체의 약 75 중량 % 또는 80 중량 %가 2시간 내에 용해되는지를 결정하기 위해 시험된다.
- [0177] 전형적으로, 본 발명에 따른 좌제, 페서리 또는 유사한 장치는 실질적으로 소수성 또는 친수성이며, 친수성 담체 또는 약학적 활성제 또는 이소플라보노이드와 다른 약학적 화합물, 담체 또는 부형제의 결합 또는 복합체 형성으로 형성된 친수성 초점 또는 영역과 같은 친수성 물질을 함유하지 않는다.
- [0178] 바람직하게는, 좌제, 페서리 및 요도 적용을 위한 장치를 형성하기 위한 제제는 추가적으로 약학적 활성제, 세포 독성제 또는 화학 요법제를 포함하지 않는다. 이러한 실시 양태에서, 유일한 활성은 이소플라보노이드 뿐이며, 이 제제는 플라틴(platin), 탁산(taxane) 또는 다른 세포 독성제 또는 화학 요법제를 포함하지 않는다.
- [0179] D. 물리적 특성
- [0180] 좌제의 총 중량은, 바람직하게 약 2250 내지 약 2700 mg, 보다 바람직하게는 약 2250 내지 약 2500 mg의 범위이다. 일실시 양태에 따르면, 좌제는 약 2300 mg 내지 약 2500 mg 범위의 총 중량을 가진다.
- [0181] 좌제 또는 페서리는 바람직하게는 평평한 어뢰형(torpedo-shaped)이다.
- [0182] 좌제 또는 페서리의 융점은 일반적으로, 환자의 신체 내에서 녹기에 충분하며, 전형적으로 약 37 °C 이하이다.

- [0183] 특히 바람직한 일실시 양태는 다음을 제공한다:
- 키트는 이하를 포함한다:
- [0185] 좌제의 복수는 30 내지 90일, 바람직하게는 30 내지 60일, 바람직하게는 30일 동안 1일 1회 또는 1일 2회 좌제를 개별적으로 제공하기에 충분한 수이다.
- [0186] 각 좌제는 이하를 포함한다 :
- 400 mg 또는 800 mg의 이드로녹실;
 - 코코아 버터 형태의 좌제 기체;
- [0189] 여기서, 상기 좌제의 기체는 좌제의 1 내지 99% 중량의 양으로 제공된다,
- [0190] -상기 키트는 이하를 추가로 포함한다 :
- [0191] 바람직하게는 암 치료에 사용하기 위해, 보다 바람직하게는 화학 또는 방사선 요법의 세포 독성 효과로 암 세포를 감작시키기 위해, 바람직하게는 상기 암이 전립선 암인 경우의 30 내지 90일, 바람직하게는 30내지 60일, 바람직하게는 30일 동안, 1일 1회 또는 1일 2회 좌제를 제공하기 위해 쓰여진 지시서.
- E. 치료 방법**
- [0193] 좌제, 폐서리, 요도 내 장치 또는 유사한 형태로의 본 발명에 따른 제제는 치료적 적용의 범위 내에 이소플라보노이드의 생체 이용률을 개선시키는데 유용하다.
- [0194] 특히 바람직한 일실시예에서, 상기 제제는 이소플라보노이드가 세포 독성 단독 요법 또는 다른 세포 독성 분자에 대한 화학 증감제로서 사용되는 것에 의해 암 치료에 유용하다.
- [0195] 따라서, 일실시 양태에서, 본 발명에 따른 제제로부터 형성된 좌제, 폐서리 또는 요도 내 장치를 필요로 하는 사람에게 투여하는 것을 포함하는, 개별적인 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.
- [0196] 일실시 양태에서, 암의 예방 또는 치료를 위한 좌제, 폐서리 또는 요도 내 장치의 제조에 본 발명에 따른 제제의 사용이 제공한다.
- [0197] 또 다른 일실시 양태에서, 암의 예방 또는 치료를 위해서, 본 발명에 따른 제제로부터 형성된 좌제, 폐서리 또는 요도 내 장치가 제공된다.
- [0198] 좌제를 적용하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 일반적으로, 상기 방법은 좌제를 하위(inferior) 또는 중위(medial)의 치질 혈관과 정렬되는 지점에 삽입하는 것을 포함하며, 이로써, 약물을 하정맥으로 방출할 수 있게 된다.
- [0199] 약학적 활성 성분의 폐서리에 공급 또는 요도 내 적용을 위한 방법은 당업계에 잘 알려져 있다.
- [0200] '치료'는 일반적으로 치료적인 치료 및 예방적(prophylactic) 또는 전제적(preventative) 조치를 모두 의미한다.
- [0201] 치료가 필요한 대상자는 이미 양성, 전암 또는 비 전이성 종양이 있는 환자뿐만 아니라 암의 발생 또는 재발을 예방해야 하는 환자를 포함한다.
- [0202] 치료의 목표 또는 결과는 암 세포의 수의 감소; 원발 종양 크기의 감소; 암세포가 말초 기관에 침투하는 것을 억제(즉, 어느 정도 느려지고, 바람직하게는 정지); 종양 전이의 억제(즉, 어느 정도 느려지고, 바람직하게는 정지); 종양 성장의 어느 정도 억제; 및/또는 장애와 관련된 하나 이상의 증상을 어느 정도 완화시키는 것이다.
- [0203] 치료의 효능은 생존 기간, 질환 진행의 시간, 반응 속도(RR), 반응 지속 기간 및/또는 삶의 질을 평가함으로써 측정될 수 있다.
- [0204] 일실시 양태에서, 상기 방법은 질환의 진행을 지연시키는데 특히 유용하다.
- [0205] 일실시 양태에서, 상기 방법은 전반적인 생존뿐만 아니라 진행되지 않는 생존을 포함하여 인간의 생존을 연장하는데 특히 유용하다.
- [0206] 일실시 양태에서, 상기 방법은 치료에 응하여 암의 모든 징후가 사라지는 것에 의해 치료에 대한 완전한 반응을

제공하는데 특히 유용하다. 이는 항상 암이 치유되었다는 것을 의미하지는 않는다.

[0207] 일실시 양태에서, 상기 방법은 치료에 응하여 하나 이상의 종양 또는 병변의 크기 또는 신체 내 암의 확장이 감소되는 것에 의한 치료법에 부분적인 반응을 제공하는데 특히 유용하다.

[0208] "전암성(precancerous)" 또는 "전암단계(pre-neoplasia)"는 일반적으로 암에 선행하거나 암으로 진행되는 상태 또는 성장을 전형적으로 의미한다. "전암성의(pre-cancerous)" 성장은 세포 주기의 마커에 의해 결정될 수 있는 비정상적인 세포 주기의 조절, 증식 또는 분화를 특징으로 하는 세포를 가질 수 있다.

[0209] 일실시 양태에서, 상기 암은 전암성 또는 전암단계이다.

[0210] 일실시 양태에서, 상기 암은 2차적 암 또는 전이이다. 2차적 암은 특히, 폐, 간, 신장, 췌장, 장 및 뇌와 같이 비교적 높은 혈류 동태의 압력을 가지는 장기 또는 조직에 위치할 수 있다.

[0211] 암의 다른 예로는 모세포종(수모세포종 및 망막 모세포종 포함), 육종(지방세포종 및 활막 세포 육종 포함), 신경 내분비 종양(카르시노이드 종양, 가스트린종 및 도세포 암 포함), 중피종, 신경초종(청신경 종양 포함), 뇌 수막종, 폐선암종, 흑색종, 백혈병 또는 림프계 악성 종양, 소세포 폐암(SGLG), 비소세포 폐암(NSGLG), 폐샘암 및 폐편평암종을 포함하는 폐암, 복막종, 간암(hepatocellular cancer), 위장 암을 포함하는 위암(gastric or stomach cancer), 췌장암, 아교 모세포종, 난소 암, 간암(liver cancer), 방광암, 간세포암, 유방암(전이성 유방암 포함), 결장암, 직장암, 대장암, 침샘암종, 신장암(kidney or renal cancer), 전립선 암, 갑상선암, 간암종, 항문암종, 음경암종, 고환암, 식도암, 쓸개관 종양, 및 두경부암을 포함한다.

[0212] [암과]"관련된 상태(condition) 또는 증상(symptom)"은, 암의 결과로써, 선행 또는 진행으로 인해 발생하는 병리 현상일 수 있다. 예를 들면, 상기 암이 피부암인 경우, 해당하는 상태 또는 증상은 미생물 감염일 수 있다. 상기 암이 2차적 종양인 경우, 상태 또는 증상은 종양 전이를 가지는 관련된 장기의 기관 기능 장애와 관련될 수 있다. 일실시 양태에서, 본 발명에 기재된 치료 방법은 개체의 암과 관련된 개체의 상태 또는 증상의 최소화 또는 치료를 위한 것이다.

[0213] 상술한 실시 양태에서, 본 발명에 따른 제제는 종양 세포에 대한 세포 독성 효과 또는 일반적으로 세포 복제를 억제함으로써, 종양 성장을 억제하거나 암 세포의 배가 시간을 방지하는데 유용할 수 있다. 이러한 실시 양태에서, 좌제 제제가 항종양적 "단일 요법" 효과를 제공하는 것으로 이해될 것이다.

[0214] 또 다른 실시 양태에서, 상술한 치료 방법은 개체에 세포 독성 화학 요법 또는 방사선 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0215] 또 다른 실시 양태에서, 이하 단계들을 포함하는 화학 또는 방사선 요법으로 암을 민감하게 하는 방법을 제공한다.

[0216] - 화학 또는 방사선의 요법이 필요한 암을 가진 개체를 제공하는 단계;

[0217] - 본 발명에 따른 제제로부터 형성된 좌제, 폐서리 또는 요도 내 장치를 상기 개체에 투여하는 단계;

[0218] - 상기 개체에 화학 또는 방사선 요법을 투여하는 단계.

[0219] 또 다른 실시 양태에서, 상기 치료는 방사선 치료(radiotherapy), 특히, 정위적 방사선 요법에 대한 종양의 민감성을 제공한다. 일실시 양태에서, 상기 치료는 준-최적의 방사선 용량을 이용하여 종양 크기의 감소를 제공한다. 준-최적의 방사선 용량은 이소플라보노이드 제제 치료의 부재 하에, 종양 크기를 감소시킬 수 없는 방사선 용량이라는 것을 이해할 것이다.

[0220] 또 다른 실시 양태에서, 상기 치료는 화학 요법(chemotherapy)에 대한 종양의 민감성을 제공한다. 일실시 양태에서, 상기 치료는 준 최적의 화학 요법 용량을 사용하여 종양 크기의 감소를 제공한다. 준 최적의 화학 요법 용량은 이소플라보노이드 제제 치료의 부재 하에, 종양 크기를 감소시킬 수 없는 용량이라는 것을 이해할 것이다.

[0221] 일실시 양태에서, 상기 이소플라보노이드 제제 치료는 방사선 요법 또는 화학 요법 시, 그 전, 또는 가변 투여 방식에 따라, 세포 독성 단일 요법 또는 방사선 요법 또는 화학 요법으로 제공된다. 상기 가변 투여 방식은 방사선 요법 또는 화학 요법 이전의 기간 및/또는 방사선 요법 또는 화학 요법 동안 투여량을 증가시키는 기간 동안에 이소플라보노이드 치료의 투여량을 증가시키는 것을 포함할 수 있다. 하나의 예를 들면, 상기 이소플라보노이드는 1 내지 2주 기간 동안 1일 1회 약 400 mg의 용량으로 제공되고, 1 내지 2주 또는 1 개월 이상 기간 동

안 1일 1회 800 mg으로 증가되고, 1 내지 2주 또는 1 개월 이상 기간 동안 1일 1회 1600 mg (2 X 800 mg)으로 증가된다. 실제의 양은 질환 상태, 나이, 체중, 성별 및 기타 약리학적으로 관련된 변수의 영향을 받는다.

[0222] 특히 바람직한 일실시 양태에서, 상기 암은 1차적 또는 2차적 전립선 암이고, 상기 이소플라보노이드는 이드로녹실이며, 상기 제제는 테오브로마 오일(코코아 버터)로부터 형성되거나, 이로부터 좌제 기제를 가지는 좌제의 형태이다. 상기 이드로녹실은 400 mg 또는 800 mg의 양으로 상기 좌제에 함유될 수 있다. 상기 이드로녹실은 2 내지 4주 기간 또는 최대 12개월 동안, 1일 1회 또는 2회 투여할 수 있다.

[0223] 일실시 양태에서, 상기 치료는 전립선 특이적 항원(PSA) 점수의 증가의 억제 또는 종양 성장의 억제를 제공한다. 일실시 양태에서, 상기 치료는 PSA 점수의 감소, 바람직하게는 PSA 점수의 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 감소를 제공한다.

[0224] 또한, 상기 제제는 방광의 이행 상피 종양의 치료를 가능하게 하는 요도 적용에 적합한 장치의 형태로 적용될 수 있음이 이해될 것이다.

실시예

실시예 1 제제

A. 코코아 버터(테오브로마 오일) 내 400 mg의 이드로녹실 좌제의 총 부피가 2 mL로 제조하기 위하여: 코코아 버터의 밀도(2 mL 당 1.72 gm) 및 이드로녹실의 밀도 변위 계수(1.1). 따라서, 400 mg의 이드로녹실은 440 mg의 코코아 버터를 대체할 것이므로 400 mg의 이드로녹실 + 1.28 gm의 코코아 버터가 필요하다. 40°C의 물-육조에서 코코아 버터를 녹이고; 이드로녹실을 첨가하고; 용액을 얻기 위해 격렬하게 섞고; 식물성 기름(예: 땅콩 기름)으로 가볍게 몰드에 스프레이하고; 코코아 버터 혼합을 붓고; 5°C에서 냉각시키고; 몰드로부터 제거한다.

B. 패티베이스(Fattibase) 내 500 mg의 에쿠올 좌제를 2.5 mL로 제조하기 위하여, 500 mg의 에쿠올을 1.70 gm 패티베이스에 용해시켜 50°C로 녹인다.

C. 제니스테인(genistein) 100 mg을 함유하는 좌제를 2 mL로 제조하기 위하여, 100 mg의 제니스테인을 1.65 gm의 위텝솔(Witepesoll)에 용해시켜 50°C로 녹인다.

[0230]

실시예 2 테오브로마 오일 내 이소플라보노이드의 경구 투여

1차적 전립선 암에 대한 화학적 거세 요법을 받는 환자는 감지할 수 없는 테스토스테론을 투여받고 졸로덱스(Zolodex)를 받는다(PSA = 3.4). 환자는 경구 투여에 의해 매일 400 mg의 이드로녹실을 받았고, 2주 동안 매일 800 mg으로 증가시켰다. 2주의 기간 완료 시 PSA = 6.7로 1개월의 배가 시간으로 나타났다. 상기 경구 투여는 종양 배가 시간을 감소시키는데 실패하였다.

실시예 3 고 올레산 좌제 내 이소플라보노이드의 적용

1차적 전립선 암에 대한 화학적 거세 요법을 받는 환자는 감지할 수 없는 테스토스테론을 투여받고 졸로덱스를 받는다(PSA = 6.0). 환자는 3주 동안 매일 올리브 오일 기제 내 400 mg의 이드로녹실을 직장으로 받았다. 2주의 기간 완료 시 PSA = 9.6으로 치료 기간 동안 종양의 지속적인 성장을 의미한다.

실시예 4 1차적 전립선 암에 대하여 매일 (a) 400 mg 및 (b) 800 mg의 폐녹소디올(phenoxydiol)에 의한 세포 독성 단독 요법.

1차적 전립선 암에 대한 감지할 수 없는 테스토스테론을 투여받고 졸로덱스를 받는 화학적 거세 요법을 받는 환자는 6주의 PSA 배가 시간을 가진다(PSA = 9.6). 환자는 4주 동안 매일 테오브로마 오일 좌제 기제 내 400 mg의 이드로녹실을 포함하는 좌제를 받았다. PSA 점수 = 10, 이는 좌제 제제를 사용한 단독 요법이 종양 성장을 효과적으로 중단시켰다는 것을 나타낸다. 좌제 치료를 2주 기간 중단한 후 2주 기간 진행하였다. PSA 점수 = 10은 좌제 제제가 종양 성장에 억제 효과가 있음을 나타낸다.

1차적 전립선 암에 대한 비뇨기의 폐쇄 및 골반 불쾌감이 있는 화학 거세 요법을 받는 환자는 400 mg의 이드로녹실 좌제 제제를 받는다(PSA = 19). 환자는 15개월 동안 2주 코스 내 매일 테오브로마 오일 좌제 기제의 800 mg 이드로녹실을 포함하는 좌제를 받았다. 상기 좌제 제제는 종양 성장을 6 개월의 배가 시간으로 늦추었다(15 개월 요법 완료시 PSA = 67).