(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 31/44
A61K 31/53

(45) 공고일자 1998년11월02일
(11) 등록번호 특0148589
(24) 등록일자 1998년05월28일

(21) 출원번호	특1993-700243	(65) 공개번호	특1993-701168
(22) 출원일자	1993년01월27일	(43) 공개일자	1993년06월11일
번역문제출일자	1993년01월27일		
(86) 국제출원번호	PCT/JP 92/00656	(87) 국제공개번호	WO 92/21345
(86) 국제출원일자	1992년05월22일	(87) 국제공개일자	1992년12월10일
(81) 지정국	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스웨덴 프랑스 영국 이탈리아 룩셈부르크 네덜란드 스페인 그리스 모나코 국내특허 : 오스트레일리아 캐나다 일본 대한민국 미국		
(30) 우선권주장	91-121247 1991년05월27일 일본(JP)		

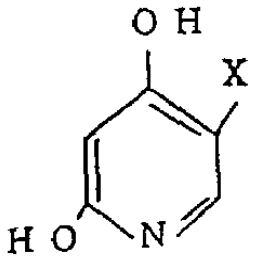
(73) 특허권자 다이호야꾸힝고오교 가부시끼가이샤 고바야시 유끼오
일본국 도오꾜도 지요다꾸 간다니시끼쪼 1-27
(72) 발명자 시라사까 데쓰히꼬
일본국 사이따마껭 가와고에시 마또바 1-10-3
후꾸시마 마사까즈
일본국 시가껭 오쓰시 센쪼 2쪼메 9-7
오시모 히데유끼
일본국 사이따마껭 한노시 미나미마찌 10-28
시마모또 유지
일본국 시가껭 오쓰시 오기노사또 2쪼메 9-11
(74) 대리인 박해선

심사관 : 이병현

(54) 항종양 효과의 상승 및 종양의 치료를 위한 조성물 및 키트

요약

본 발명은 하기 식 (I)의 화합물 및 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 포함하는 테가퍼의 항종양 효과 상승 및 테가퍼의 부작용 억제용 조성물, 방법 및 키트를 제공하고, 또한 테가퍼, 하기 식 (I) 의 화합물 및 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 포함하는 종양 치료용 조성물, 방법 및 키트를 제공한다 :



(I)

[상기 식에서 X는 할로겐원자 또는 시아노기이다]

명세서

[발명의 명칭]

항종양 효과의 상승 및 종양의 치료를 위한 조성물 및 키트

[기술분야]

본 발명은 테가퍼의 항종양 효과를 상승시키기 위한 조성물, 방법 및 키트와, 종양 치료를 위한 조성물, 방법 및 키트에 관한 것이다.

[배경기술]

일본국 특허 공보 (공고) 제 155215/1987 호에는, 피리딘 화합물이 5 - 플루오로우라실 (이하 5-FU 라고 약칭함) 및 5-FU 유도체의 항종양 효과에 대한 상승제로서 사용될 수 있음이 보고되어 있다. 피리딘 화

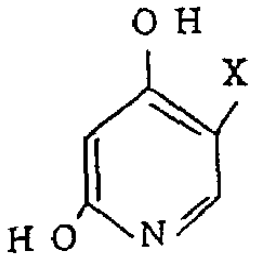
합물은 생체내에서 5-FU 의 농도를 유지시키는 특징을 갖고 있다. 피리딘 화합물은 생체내에서 5-FU 의 농도를 유지시키는 특징을 갖고 있다. 한편, 생체내에서 5-FU 의 장기간 존재는, 5-FU를 단독으로 연속 정맥 주사할 때 종종 경험할 수 있는 바와 같이, 구강, 위장 조직 등에서의 장해(염증)를 유발시킬 수 있는 심각한 문제가 있음이 공지되어 있다.

국제 공개 WO 90/07334 호에는, 5-FU 또는 5-FU 유도체와 병용되는 옥손산이 5-FU 또는 5-FU 유도체에 의해 유발되는 염증을 억제할 수 있음이 보고되어 있다. 그러나, 이 경우에 옥손산은 5-FU 또는 5-FU 유도체의 항종양 효과를 감소시킨다. 즉, 옥손산은 항종양 효과의 상승 및 부작용의 경감이라는 측면에서 만족스럽지 못하다.

[발명의 개시]

상기 언급된 상황하에서, 본 발명자들은 테가퍼의 항종양 효과를 증가시키기 위해 광범위한 연구를 수행하였으며, 그 결과 테가퍼를 하기 식 (1) 의 화합물 및 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염과 병용하였을 때, 테가퍼의 항종양 효과는 상당히 증가하는 반면 연증 등과 같은 그의 부작용은 억제될 수 있음을 알아내었다. 본 발명은 이러한 새로운 연구 결과를 기초로 하여 완성되었다.

화학식 1



(I)

[상기 식에서, X는 할로겐원자 또는 시아노기이다]

본 발명은, 활성 성분으로서, 항종양 효과를 상승시키기 위한 유효량의 일반식 (I) 의 화합물과 부작용을 억제시키기 위한 유효량의 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 및 약제학적으로 허용가능한 캐리어를 함유함을 특징으로 하는, 치료적 유효량의 테가퍼를 함유하는 항종양 조성물의 항종양 효과를 상승시키고, 반면 항종양 조성물의 부작용은 억제시키기 위한 항종양 효과 - 상승 조성물을 제공한다.

본 발명은 또한 치료적 유효량의 테가퍼, 항종양 효과 - 상승 유효량의 식 (I) 의 화합물, 및 부작용 - 억제 유효량의 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 및 약제학적으로 허용가능한 캐리어를 함유라는 항종양 조성물을 제공한다.

본 발명에 따른 항종양 효과 - 상승 조성물 및 항종양 조성물은, 부작용 또는 독성을 증가시킴이 없이, 항종양제로 알려진 테가퍼의 항종양 효과를 상승시킬 수 있다.

본 발명에서 사용되는 테가퍼는 생체내에서 활성화될 때 5-FU, 즉 활성 전구체를 방출시키는 것으로 공지된 약제이다.

따라서, 본 발명은, 또한 치료적 유효량의 테가퍼, 항종양 효과 - 상승 유효량의 식 (I) 의 화합물, 및 부작용 - 억제 유효량의 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 포유동물에 투여함을 특징으로 하는 5 - 플루오로우라실 요법에 감수성이 있는 포유동물에서의 암의 치료방법, 및 항종양 효과의 상승 유효량의 식 (I) 의 화합물, 부작용 억제 유효량의 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 환자에 투여함을 특징으로 하는, 치료적 유효량의 테가퍼를 함유하는 항종양 조성물을 5- 플루오로우라실 요법에 감수성이 있는 암환자에게 투여함에 있어서 테가퍼의 항종양 효과를 상승시키고 그의 부작용은 억제시키는 방법을 제공한다.

다시 말해서, 본 발명은 특히, 치료적 유효량의 테가퍼를 환자에게 투여하는 치료를 필요로 하는 테가퍼 요법에 감수성이 있는 암의 치료 방법에 있어서, 항종양 효과 - 상승 유효량의 식 (I)의 화합물을 환자에게 투여함으로써 항종양 효과를 상승시키고, 반면 테가퍼의 부작용을 억제시키는데 유효한 양의 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 환자에게 투여함으로써 테가퍼의 투여에 의해 유발되는 부작용을 억제시키는 개선책을 제공한다.

본 발명에서 사용되는 테가퍼는 공지의 화합물이며, 예를 들면 일본국 특허공고 제 10510/1974 호에 기술된 통상의 방법에 의해 제조될 수 있다.

식 (I)의 화합물도 공지되어 있고, 통상의 방법에 의해 쉽게 제조될 수 있다. 식 (I) 의 화합물에서 X로 표시되는 할로겐 원자의 예는 불소, 염소, 브롬 및 요오드 원자 등이 있다. 식 (I) 의 화합물 중에서 2,4 - 디히드록시 - 5 - 클로로피리딘, 2,4 - 디히드록시 - 5 - 시아노피리딘 등이 바람직하다.

옥살산 자체는 공지의 화합물이다. 그의 유용한 약제학적으로 허용가능한 염은 산부가염 및 염기성 화합물 염을 포함한다. 산부가염을 형성할 수 있는 유용한 산의 예는 염산, 황산 , 인산, 브롬화수소산과 같은 무기산, 옥살산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 말론산, 메탄술폰산, 벤조산 등과 같은 유기산이 있다. 약제적으로 허용가능한 염기성 화합물 염을 형성할 수 있는 유용한 염기성 화합물의 예는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 탄산나트륨, 탄산수소칼륨 등이 있다. 옥손산의 에스테르 유도체와 같이 생체내에서 옥손산을 생성할 수 있는 물질이 옥손산으로서 유용하다.

본 발명의 항종양 효과 - 상승 조성물은 식 (I) 의 화합물 및 옥손산 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 단일 제제 또는 2개의 별개의 제제로 제형함으로써 수득된다. 단일 제제 또는 2개의 별개 제제는 임의의 투여 형태로 제형된 테가퍼와는 독립적으로 또는 이와 동시에 투여될 수 있다. 즉, 본 발명의 항종양 효과 - 상승 조성물은 테가퍼의 투여전, 투여후 또는 투여와 동시에 어느 때라도 투여될 수 있다. 본 발명의 항종양 효과 - 상승 조성물은 테가퍼의 투여와 동시에, 또는 테가퍼의 투여전 4 시간 이내 또는 투여후 4 시간 이내에 투여하는 것이 바람직하다. 식 (I) 의 화합물 및 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염은 동시에 또는 별도로 투여될 수도 있고, 어떤 경우에는 테가퍼의 투여와 동시에 또는 테가퍼의 투여전 4 시간 이내 또는 투여후 4 시간 이내에 투여하는 것이 바람직하다. 일반적으로, 식 (I)의 화합물 및 옥손산 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을, 비록 이들이 별개의 제제 형태로 제공되더라도, 동시에 투여하는 것이 바람직하다.

본 발명에 따라서 식(I)의 화합물 및 옥손산 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 활성 성분으로 함유하는 테가퍼의 항종양 효과 상승용 조성물에 있어서, 식 (I) 의 화합물 1 몰당 약 0.1~약 10 몰, 바람직하게는 약 0.5~약 5 몰의 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 사용하는 것이 바람직하다.

본 발명의 항종양 효과 - 상승 조성물을 테가퍼의 투여와는 독립적으로 또는 그와 동시에 투여하는 경우, 테가퍼 1 몰당 약 0.1~약 5 몰, 바람직하게는 약 0.1~약 1.5 몰의 식 (I) 의 화합물 및 약 0.1~약 5 몰, 바람직하게는 약 0.2~약 2 몰의 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 투여하는 방식으로, 본 발명의 항종양 효과 - 상승 조성물을 투여함으로써 종종 특히 우수한 결과를 수득할 수 있다.

본 발명에 따르면, 테가퍼를 항종양 효과 - 상승 조성물과 혼합함으로써 항종양 조성물을 수득할 수 있다. 다시 말해서, 항종양 조성물은 세가지 성분, 즉 테가퍼, 식 (I) 의 화합물, 및 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 활성 성분으로서 함유한다. 세가지 활성 성분을 약제학적으로 허용가능한 캐리어와 혼합하여 임의의 단위 투여 형태의 제제를 제공한 다음, 이를 투여한다.

테가퍼, 식 (I) 의 화합물 및 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 세사지 활성 성분으로서 함유하는 항종양 조성물에 있어서, 테가퍼 1 몰당 약 0.1~약 5 몰, 바람직하게는 약 0.1~약 1.5 몰의 식 (I) 의 화합물, 및 약 0.1~약 5 몰, 바람직하게는 약 0.2~약 2 몰의 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 사용하는 것이 적절하다.

이러한 항종양 조성물에 있어서 식 (I) 의 화합물 및 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 비율은 구체적으로 한정되지 않으며 상기 범위에서 적절히 선택된다. 식 (I) 의 화합물 및 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 비율은 구체적으로 한정되지 않으며 상기 범위에서 적절히 선택된다. 식 (I) 의 화합물 1 몰당 약 0.1~약 10 몰, 바람직하게는 약 0.5~약 5 몰의 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 사용함으로써 종종 양호한 결과를 얻을 수 있다.

본 발명의 항종양 효과 - 상승 조성물은, 약제학적으로 허용가능한 캐리어를 식 (I) 의 화합물 및 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에 첨가함으로써 다양한 투여형태로 제조될 수 있다. 본 발명의 항종양 효과 - 상승 조성물의 제조시에, 식 (I) 의 화합물 및 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 단일 제제 또는 2개의 별개 제제의 형태로 제공할 수도 있다.

상술된 바와 같이, 본 발명의 항종양 조성물은, 테가퍼와 항종양 효과 - 상승 조성물을 둘다 함유하는 단일 제제의 형태, 또는 하나는 테가퍼를 함유하고 다른 하나는 항종양 효과 - 상승 조성물을 함유하는 두개의 별개 제제의 형태로 제조된다.

또 다른 경우에는, 적절한 약제학적으로 허용학적으로 허용가능한 캐리어를 사용하여 통상의 방법에 의해 상기 약제학적 조성물의 제조시에 널리 사용되는 캐리어, 예컨데 충진제, 중량제, 결합제, 붕해제, 표면활성제, 윤활제, 회석제 및 부형제를 들 수 있다.

본 발명은 또한 식 (I) 의 화합물 및 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 포함하는 키트를 제공한다. 즉, 본 발명은, (i) 테가퍼의 항종양 효과를 상승시키기에 유효한 양의 식 (I) 의 화합물, 및 (ii) 테가퍼의 부작용을 억제시키기 유효한 양의 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 함유하고, 성분 (i) 및 (ii) 는 별도의 용기내에 제공됨을 특징으로 하는, 테가퍼의 항종양 효과를 상승시키고 테가퍼의 부작용을 억제시키기 위한 키트를 제공한다.

바람직하게는, 성분 (i) 및 (ii) 는 약제학적으로 허용가능한 캐리어를 함유하는 제제의 형태로 각각 제공된다.

본 발명은 또한, 테가퍼와, 식 (I) 의 화합물 및 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 함유하는 항종양 효과 - 상승 조성물을 단일제제 또는 2 개의 별개제제 내에 포함하는 키트를 제공한다. 더욱 구체적으로 언급하면, 본 발명은, 세가지 성분 즉 (i) 치료적 유효량의 테가퍼, (ii) 테가퍼의 항종양 효과를 상승시키기에 유효한 양의 식 (I) 의 화합물, 및 (iii) 테가퍼의 부작용을 억제시키기에 유효한 양의 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 포함하고 ; 2개 또는 3개의 용기가 성분 (i), (ii) 및 (iii)을 보유하고, 테가퍼 (i) 는 성분 (ii) 및 (iii) 의 용기와는 상이한 용기내에 함유되어 있음을 특징으로 하는 포유동물의 암치료용 키트를 제공한다.

키트에서, 성분(ii) 및 (iii)은 별도의 용기내에 포함될 수도 있고, 또는 성분(ii) 및 (iii)의 혼합물이 단일 용기내에 보유될 수도 있다.

성분 (i), (ii) 및 (iii)은 바람직하게는 각각 약제학적으로 허용가능한 캐리어를 함유하는 제제의 형태로 존재한다.

본 발명의 키트에 있어서, 성분들을 동시에 투여할 수도 있고, 또는 다른 나머지 하나의 성분을 투여하기 전 또는 투여한 후 어느 때에 하나 또는 2개의 성분을 투여할 수도 있다. 바람직하게는 성분을 동시에 투여할 수도 있고, 또는 다른 하나의 성분을 투여할 수도 있다. 더욱 바람직하게는, 성분들을 동시에 투여할 수도 있고, 또는 다른 하나의 성분을 투여하기 전 2 시간 이내 또는 투여한 후 2 시간 이내에 하나

또는 두 개의 성분을 투여할 수도 있다.

본 발명의 키트에 따르면, 활성 성분으로서 테가퍼를 함유하는 항종양 조성물의 항 종양 효과는, 위장 독성과 같은 독성의 수준을 증가시킴이 없이, 식 (I) 의 화합물 및 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 단일제제 또는 별개 제제에 포함하는 항종양 효과 - 상승 조성물에 의해 현저하게 증가된다.

본 발명은 또한, 항종양 활성이 증가되고 부작용이 억제된 포유동물의 암 치료용 조성물을 제조하기 위한 테가퍼, 식 (I) 의 화합물 및 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 혼합물의 용도와 테가퍼의 항종양 효과의 상승 및 테가퍼의 부작용 억제용 조성물을 제조하기 위한 식 (I) 의 화합물 및 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 혼합물의 용도를 제공한다.

단위 투여 형태가 비 - 주사형인 한, 인간을 포함한 포유동물에서의 악성종양을 치료함에 있어서, 본 발명의 항 종양 효과 - 상승 조성물 또는 항종양 조성물에 대해 채택될 수 있는 단위 투여 형태에는 특별한 제한이 없다. 따라서, 치료 목적에 따라서 임의의 원하는 단위 투여 형태를 선택할 수 있다. 그의 예로는 정제, 코팅 정제, 환약, 분말, 과립, 캡슐, 용액, 현탁액, 유화액 등과 같은 경구 투여 형태 및 좌약, 연고, 고약 등과 같은 비경구 투여형태를 들수 있다. 이러한 투여형태는 당 기술분야에 공지된 종래의 약제학적 절차에 의해 제조될 수 있다.

정제 형태로 성형하기 위한 캐리어로서는, 락토오스, 슈크로오스, 염화나트륨, 글루코오스, 우레아, 전분, 탄산칼슘, 카올린, 결정성 셀룰로오스, 실릭산 등과 같은 부형제 ; 단순 시럽, 글루코오스 용액, 전분 용액, 젤라틴 용액, 카르복시메틸셀룰로오스, 셀락, 메틸셀룰로오스, 인산 칼륨, 폴리비닐피롤리돈 등과 같은 결합제 ; 건조 전분, 알긴산 나트륨, 한천 분말, 라미나란 분말, 탄산 수소 나트륨, 탄산 칼륨, 폴리옥시에틸렌 - 소르비탄 지방산 에스테르, 소듐 라우릴 설페이트, 스테아르산 모노글리세리드, 전분, 락토오스 등과 같은 붕해제 ; 슈크로오스, 스테아르산, 카카오 버터, 수소화오일 등과 같은 붕해 방지제 ; 4차 암모늄 염기, 소듐 라우릴 설페이트 등과 같은 흡수 촉진제 ; 글리세롤, 전분 등과 같은 습윤제 ; 전분, 락토오스, 카올린, 벤토나이트, 콜로이드 실릭산 등과 같은 흡착제 ; 및 정제 탈크, 스테아르산 염, 붕산 분말, 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 흡착제 ; 및 정제 탈크, 스테아르산 염, 붕산 분말, 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 윤활제 등을 들 수 있다. 필요한 경우, 정제는 당의정, 젤라틴 - 코팅 정제, 장용피 정제, 막코팅 정제, 또는 이층 또는 다층 정제 등과 같은 코팅 정제의 형태일 수도 있다.

환역의 형태로 성형하기 위한 캐리어로서는, 예를 들면 글루코오스, 락토오스, 전분, 카카오버터, 경화 식물성 오일, 카올린, 탈크 등과 같은 각종 부형제 ; 아라비아 고무 분말, 트라가칸트 고무 분말, 젤라틴 등과 같은 결합제 ; 및 라미나란, 한천 등과 같은 봉해제를 들 수 있다.

좌약 형태로의 성형을 위한 캐리어로는, 예를 들면 폴리에틸렌 글리콜, 카카오버터, 고급 알콜, 고급알콜의 에스테르, 젤라틴, 반합성 글리세리드 등을 들 수 있다.

캡슐은 항종양 효과 - 상승 조성물을 단독으로 또는 테가퍼와 함께 상기 언급된 캐리어중의 어느 하나와 혼합하고 혼합물을 경질 젤라틴 캡슐, 연질 캡슐 또는 기타 캡슐 내에 캡슐화 함으로써 제조된다.

페이스트, 크림 및 겔의 형태로 제조하기 위하여, 예를 들면 백색 페트로라텀, 파라핀, 글리세롤, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트 등과 같은 희석제를 사용한다.

필요한 경우, 상기 제제는 착색제, 보존제, 향료, 향미료, 감미료, 기타 약제 등을 함유할 수도 있다.

본 발명의 항종양 효과 - 상승 조성물의 활성 성분인 식 (I) 의 화합물 및 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 양과, 본 발명의 항종양 조성물의 활성 성분이 테가퍼, 식 (I) 의 화합물 및 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 양은 투여형태, 투여경로, 투여계획 등에 의존하며, 특별한 제약없이 적절하게 선택될 수 있다. 그러나, 일반적으로, 투여형태에서 활성 성분의 총량은 약 1 ~ 약 70 중량%의 범위일 수 있다.

본 발명의 항종양 효과 - 상승 조성물 또는 항종양 조성물의 투여 경로는, 비 - 주사경로인 이상, 특별하게 제한되지 않으며, 예를 들면 장내, 경구, 직장내, 위내, 경피투여 경로일 수도 있고, 투여 형태, 환자의 연령, 성별 및 기타 요인, 환자의 증상 심각성 등에 따라 선택될 수 있다. 예를 들면, 정제, 환약, 용액, 현탁액, 유화액, 과립 및 캡슐을 경구 투여한다. 좌약은 직장내에 삽입된다. 연고는 피부, 구강내 점막 등에 도포한다. 좌약은 직장내에 삽입된다. 연고는 피부, 구강내 점막 등에 도포한다.

본 발명에 있어서, 각각의 제약 조성물내의 각 활성 성분의 투여량은 투여방법, 환자의 연령, 성별 및 기타요인, 질병의 정도 등에 따라 선택될 수 있다. 경구 투여의 경우에, 인간 성인의 표준 투여량은, 테가퍼에 대해 통상 약 0.1 ~ 약 100 mg/kg/일, 바람직하게는 약 1 ~ 약 30 mg/kg/일이고, 식 (I)의 화합물에 대해 약 0.1 ~ 약 100 mg/kg/일, 바람직하게는 약 1 ~ 약 30 mg/kg/일이며, 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에 대해 약 0.1 ~ 약 100 mg/kg/일, 바람직하게는 약 1 ~ 약 40 mg/kg/일이다. 본 발명의 조성물은 각각 1 일당 단독투여 또는 2 ~ 4 회 분할 투여로 투여될 수 있다. 좌약의 경우에는, 인간 성인에 대해 약 1 ~ 100 mg/kg 당량의 테가퍼를 1 일 1회 또는 1 일에 6 ~ 12시간 간격으로 2 회 직장내 투여한다.

본 발명의 조성물로 치료 가능한 악성 종양은 활성 전구체인 5-FU에 대해 감수성이 있는 어떠한 종양일 수도 있다. 이중에는 머리 및 목부위의 암, 위암, 결장암, 직장암, 간암, 담낭즙관암, 췌장암, 폐암, 유방암, 방광암, 전립선암, 자궁경관암 등이 있다.

[실시예]

본 발명은 약리시험, 본 발명의 항종양 효과 - 상승 조성물의 제조예, 및 항종양 효과 - 상승 조성물 및 테가퍼를 함유하는 본 발명의 항종양 조성물의 제조예를 참고로하여 더욱 상세히 설명된다.

[약리 시험 1]

(a) 시험 현탁액의 제조 I

테가퍼(이하 FT라 약칭함) 및 2,4 - 디히드록시 - 5 - 클로로피리딘 (이하 CIDU라 약칭함)을 1% 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 용액에 각각 2.0mg/ml 및 0.73mg/ml 의 농도로 현탁시킨다. 현탁액을 실온에서 약 20분 동안 교반기로 교반하고, 5분간 빙냉하에서 초음파 처리하여 FT-CIDU 혼합 현탁액 (시험 현탁액(1))을 수득한다. 각각 1.0 및 0.5mg/ml의 FT 농도가 얻어질 때까지 시험 현탁액(1)에 1%히드록시프로필메틸셀룰로오스 용액을 첨가함으로써 2개의 시험 현탁액(2) 및 (3)을 제조한다.

(b) 시험 현탁액의 제조 II

FT, CIDU 및 포타슘 옥소네이트를 1%히드록시 프로필메틸셀룰로오스 용액에 각각 2.0mg/ml, 0.73mg/ml 및 1.95mg/ml의 농도로 현탁시킨다. 현탁액을 실온에서 약 20분 동안 교반기로 교반하고, 빙냉하에서 5분 동안 초음파 처리하여 FT-CIDU-포타슘 옥소네이트 혼합 현탁액 (시험 현탁액 (4))을 수득한다. 각각 1.0 및 0.5mg/ml의 FT농도가 수득되도록 1%히드록시프로필메틸셀룰로오스 용액을 시험 현탁액 (4)에 첨가함으로써 시험 현탁액 (5) 및 (6)을 제조한다.

(c) 시험 현탁액의 제조 III

1.46 mg/ml의 CIDU를 사용하는 것 이외에는 제조예 I 및 II에서와 동일한 방식으로 시험 현탁액(7) ~ (12)를 제조한다.

(d) 시험 현탁액의 제조 IV

UFT (우라실 및 FT를 4:1의 물비로 함유하는 Taiho Pharmaceceutical Co., LTD. 제품)를 1%히드록시프로필메틸셀룰로오스 용액에 현탁시켜 FT 농도가 각각 1,2 및 3mg/ml인 3개의 현탁액을 수득한다. 현탁액에 포타슘 옥소네이트를 각각 0.975mg/ml, 1.95mg/ml 및 2.93mg/ml의 농도로 첨가한다. 현탁액을 실온에서 약 20분 동안 교반기로 교반하고 빙냉하에 초음파 처리하여 UFT - 포타슘 옥소네이트 혼합 현탁액(시험 현탁액 (13) 내지 (15))을 수득한다.

(e) 시험 현탁액의 제조 V

0.58mg/ml의 CIPU를 사용하는 것 이외에는 제조예 I 및 II에서와 동일한 방식으로 시험 현탁액 (16) 내지 (21)을 제조한다.

(f) 항암 실험

생후 5 주일된 Donryu 계 수컷쥐의 등에 요시다 육종 세포를 각각 2 × 104의 양으로 피하 이식한다. 이어서, 이식후 24시간 경과시에, 시험 현탁액 (1) 내지 (21)의 각각을 매일 체중 100g당 1.0ml의 투여량으로 쥐에 경구 투여한다. 연속해서 7일 동안 투여를 수행한다. 1%히드록시프로필메틸셀룰로오스 용액을 단독으로 암 - 보유 대조군 쥐에 경구 투여한다.

종양 이식 후 8일째에 쥐를 희생시키고, 쥐에서 종양 및 위장 조직을 꺼낸다. 종양의 중량을 측정하고 하기 방정식으로부터 종양 감소율 (%)을 계산한다 :

$$\text{종양 감소율} = [1 - (T/C)] \times 100$$

[상기 식에서,

T는 시험 현탁액이 투여된 군의 종양의 중량 (g) 이고,

C는 대조군의 종양의 중량 (g) 이다]

쥐에서 제거된 소화관으로부터 절편 시료를 수득하고, 소화관의 염증 발생도를 검사하기 위하여 광학 현미경으로 관찰한다. 염증 발생부위의 수에 따라서 염증 발생도를 평가하고, 염증 없음 (-), 경미한 정도의 염증 (+), 중간 정도의 염증 (++), 심한정도의 염증 (+++)으로 4개의 등급으로 나눈다. 빼낸 소화관을 절개하여 생리식염수로 세척하고, 고정화를 위한 10% 중성 완충 포르말린 용액에 침지시킴으로써, 조직 시료를 수득한다.

시간별로 쥐의 체중을 측정하여, 종양 이식전과 종양 이식후 8일째에 측정된 체중으로부터 체중 변화(BWC)를 결정한다. 치료 지수(TI)는 하기 방정식에 의해 주어진다 :

$$TI = BWC_{50}/ED_{50}$$

상기 식에서,

BWC_{50}은 체중이 대조군에 비해 50%증가되는 점에서의 FT의 농도이고, ED_{50}은 종양 중량이 대조군에 비해 50%증가되는 점에서의 FT의 농도이다.

결과를 하기 표 1에 나타낸다. UFT + 포타슘 옥소네이트의 투여에 의해, 종양 중량은 대조군에 비해 50%이하로 증가되지 않았으므로 ED_{50} 값은 얻어지지 않는다. 표에서, 옥소는 포타슘 옥소네이트를 나타낸다.

[표 1]

시험 현탁액	약제 (몰비)	투여량(*) (mg/kg)	종양감소율 (%)	치료지수 BWC_{50}/ED_{50}	소화관장해
3	FT+ClDU (1:0.5)	5	16	1.28	-
2		10	73		+
1		20	100		++
6	FT+옥소+ClDU (1:1:0.5)	5	36	2.50	-
5		10	65		-
4		20	99		-
9	FT+ClDU (1:1)	5	12	1.07	-
8		10	90		+
7		20	100		+++
12	FT+옥소+ClDU (1:1:1)	5	30	1.84	-
11		10	86		-
10		20	99		-
13	UFT+옥소 (1:1)	10	0	-	-
14		20	42		-
15		30	24		-
18	FT+ClDU (1:0.4)	5	28	0.76	-
17		10	20		+
16		20	100		++
21	FT+옥소+ClDU (1:1:0.4)	5	0	>2.35	-
20		10	72		-
19		20	99		-

(*) FT 의 양

[약리 시험 2]

(a) 시험 현탁액의 제조 I

FT 및 2.4 - 디히드록시 - 5 - 시아노피리딘 (이하 CNDU 라고 한다)을 1%히드록시프로필메틸셀룰로오스 용액에 각각 3.0mg/ml의 농도로 현탁한다. 현탁액을 실온에서 약 20분 동안 교반기로 교반하고, 빙냉하에 5분동안 초음파 처리하여, FT-CNDU 혼합 현탁액 (시험 현탁액 (1)) 을 수득한다.

(b) 시험 현탁액의 제조 II

FT, CNDU 및 포타슘 옥소네이트를 1% 히드록시프로필메틸셀룰로오스 용액에 각각 3.0 mg/㎖, 1.02 mg/㎖ 및 2.93 mg/㎖ 의 농도로 현탁시킨다. 현탁액을 실온에서 약 20분간 교반기로 교반하고 빙냉하에 5분간 초음파 처리하여 FT-CNDU-포타슘 옥소네이트 혼합 현탁액(시험 현탁액(2))을 수득한다.

(c) 항암 실험

생후 4주일된 ICR 계 수컷 쥐의 등에 육종 S-180 세포를 각각 1 × 10 의 양으로 피하 이식한다. 이어서, 이식후 24 시간 경과시에, 시험 현탁액(1) 및 (2)를 각각 매일 체중 100g 당 1.0ml의 투여량으로 쥐에 경구 투여한다. 7일간 연속해서 투여를 수행한다. 1%히드록시프로필메틸셀룰로오스 용액을 단독으로 암-보유 대조군 쥐에 경구 투여한다.

종양 이식 후 10일째에 생쥐를 희생시키고, 생쥐에서 종양을 꺼내어 종양의 중량을 측정한다. 하기 방정식으로부터 종양 감소율 (%)을 계산한다 :

$$\text{종양 감소율} = [1 - (T/C)] \times 100$$

상기 식에서,

T는 시험 현탁액을 투여한 군의 종양의 중량 (g)이고,

C는 대조군의 종양의 중량(g)이다.

시간별로 생쥐의 체중을 측정하고, 종양 이식전 및 이식후 10일째에 측정된 생쥐의 체중으로부터 체중 증가를 결정하여, 하기 방정식에 따라 체중 변화율 (%)을 얻는다 :

$$\text{체중 변화율 \%} = (TBI/CBI) \times 100$$

상기 식에서,

TBI 는 시험 현탁액을 투여한 군의 체중 증가 (g)이고,

CBI 는 대조군의 체중 증가 (g) 이다.

하기 표2 는 결과를 나타낸다. 표에서 옥소는 포타슘 옥소네이트를 나타낸다.

[표 2]

시험 현탁액	약제 (몰비)	투여량(*) (mg/kg)	종양감소율 (%)	체중변화 백분율 (%)
1	FT+CNDU (1:0.5)	30	58	56
2	FT+옥소+CNDU (1:1:0.5)	30	62	89

(*) FT 의 양

(a) 시험 약제의 제조 I

비글견 체중 1kg당 FT 및 CIDU를 각각 6mg 및 1.74mg의 양으로 사용한다. 이들 2종의 성분을 동물용 젤라틴 캡슐(No. 13, 1/8 온스)에 캡슐화하고, 완전 진탕에 의해 혼합하여 FT-CIDU 혼합물 (시험 약제 (1))을 수득한다.

(b) 시험 약제의 제조 II

비글견 체중 1kg당 FT, CIDU 및 포타슘 옥소네이트를 각각 6mg, 1.74mg 및 5.88mg의 양으로 사용한다. 이들 성분을 동물용 젤라틴캡슐 (No. 13, 1/8 온스)내에 캡슐화하고, 완전 진탕하여서 혼합하여 FT-CIDU-포타슘 옥소네이트 혼합물 (시험약제(2))을 수득한다.

(c) 시험 약제의 제조 II

비글견의 체중 1kg 당 FT 및 우라실을 각각 20mg 및 44.8mg의 양으로 사용한다. 이들 2종의 성분들을 동물용 젤라틴 캡슐 (No. 13, 1/8온스)내에 캡슐화하고, 완전 진탕하면서 혼합하여, FT - 우라실 혼합물 (시험 약제 (3))을 수득한다.

(d) 약리 시험

시험 약제 (1) 내지 (3)의 각각을 체중 9 ~ 10 kg의 수컷 비글견에 경구경로를 통해 강제 투여한다. 시험 약제 (1) 및 (2)를 5일간 연속해서 1일 1회 투여한다. 시험 약제(3)은 4일간 연속해서 1일 1회 투여한다.

상기 경구 투여 기간 동안에, 구토 및 설사 (소화관 장해)의 발생에 대해 개를 매일 관찰한다. 설사의 정도는 변이 정상 내지 설사일 때 (-)로, 변이 점액변 또는 액변일 때 (+)로 등급을 매긴다. 최종 투여일 다음날 까지 관찰을 계속하여, 관찰기간 중에 적어도 한번 구토 또는 설사 (+)가 관찰된 개의 수를 센다.

표 3은 결과를 나타낸다. 표 3에서, 옥소는 포타슘 옥소네이트를 나타낸다.

[표 3]

시험약제	약제 (몰비)	투여량(*) (mg/kg)	투여횟수	동물의 수	구토의 발생	설사의 발생
1	FT+ClDU (1:0.4)	6	5	11	7/11	10/11
2	FT+옥소+ClDU (1:1:0.4)	6	5	11	1/11	1/11
3	FT+우라실 (1:4)	20	4	6	6/6	0/6

(*) FT 의 양

[제형예 1]

(정제)

ClDU 41mg

포타슘옥소네이트 60mg

전분 112mg

마그네슘스테아레이트 17mg

락토오스 45mg

총 275mg

통상의 절차를 사용하여, 상기 처방에 따라 각각의 중량이 275mg인 정제를 제조한다.

[제형예 2]

(정제)

테가퍼 30mg

ClDU 20mg

포타슘옥소네이트 30mg

전분 110mg

마그네슘스테아레이트 17mg

락토오스 43mg

총 250mg

통상의 절차를 사용하여, 상기 처방에 따라 각각의 중량이 250mg인 정제를 제조한다.

[제형예 3]

(정제)

CNDU 16mg

포타슘옥소네이트 50mg

락토오스 45mg

결정성 셀룰로오스 20mg

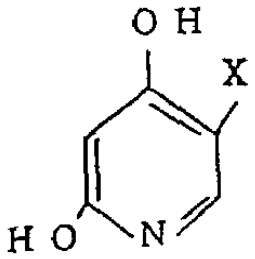
마그네슘스테아레이트 5mg

탈크 4mg
메틸셀룰로오스 10mg
총 150mg
통상의 절차를 사용하여, 상기 처방에 따라 각각의 중량이 150mg인 정제를 제조한다.
[제형예 4]
(정제)
테가퍼 40mg
CNDU 40mg
포타슘옥소네이트 38mg
락토오스 54mg
결정성 셀룰로오스 20mg
탈크 3mg
마그네슘스테아레이트 5mg
메틸셀룰로오스 10mg
총 180mg
통상의 절차를 사용하여, 상기 처방에 따라 각각의 중량이 180mg인 정제를 제조한다.
[제형예 5]
(과립)
CIDU 50mg
포타슘옥소네이트 150mg
락토오스 340mg
옥수수전분 450mg
히드록시프로필메틸셀룰로오스 10mg
총 1000mg
통상의 절차를 사용하여, 상기 처방에 따라 과립을 제조한다.
[제형예 6]
(과립)
테가퍼 200mg
CIDU 50mg
포타슘옥소네이트 150mg
락토오스 340mg
옥수수전분 450mg
히드록시프로필메틸셀룰로오스 10mg
총 1200mg
통상의 절차를 사용하여, 상기 처방에 따라 과립을 제조한다.
[제형예 7]
(좌약)
테가퍼 300mg
CIDU 300mg
포타슘옥소네이트 400mg
위텝솔(Witepsol) W-35 900mg
총 1900mg
통상의 절차를 사용하여, 상기 처방에 따라 좌약을 제조한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

활성 성분으로서 항종양 효과를 상승시키기에 유효한 양의 하기 식 (I)의 화합물 및 부작용을 억제시키기에 유효한 양의 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 및 약제학적으로 허용가능한 캐리어를 함유함을 특징으로 하는, 치료적 유효량의 테가퍼를 함유하는 항종양 조성물의 항종양 효과를 상승시키면서 항종양 조성물의 부작용을 억제시키기 위한 항종양 효과 - 상승 조성물 :



(I)

[상기 식에서, X는 할로겐원자 또는 시아노기이다]

청구항 2

제1항에 있어서, 제1항의 식(I)의 화합물 1몰당 0.1 내지 10 몰의 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 함유함을 특징으로 하는 항종양 효과 - 상승 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 제1항의 식 (I)의 화합물 1몰당 0.5 내지 5몰의 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 함유함을 특징으로 하는 항종양 효과 - 상승 조성물.

청구항 4

치료적 유효량의 테가퍼, 항종양 효과 - 상승 유효량의 제1항의 식 (I)의 화합물, 부작용 - 억제 유효량의 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 및 약제학적으로 허용가능한 캐리어를 함유하는 항종양 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 테가퍼 1몰당 0.1 내지 5몰의 제1항의 식 (I)의 화합물 및 0.1 내지 5몰의 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 함유하는 항종양 조성물.

청구항 6

제4항에 있어서, 테가퍼 1몰당 0.1 내지 1.5몰의 제1항의 식 (I)의 화함물을 함유하는 항종양 조성물.

청구항 7

제4항에 있어서, 테가퍼 1몰당 0.2 몰당 2몰의 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 함유하는 향종양 조성물.

청구항 8

(i) 테가퍼의 항종양 효과를 상승시키기에 유효한 양의 제1항의 식 (I)의 화합물, 및 (ii) 테가퍼의 부작용을 억제시키기에 유효한 양의 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염으로 구성하고, 성분 (i) 및 (ii) 가 별도의 용기내에 존재함을 특징으로 하는 테가퍼의 항종양 효과 상승 및 테가퍼의 부작용 억제용 키트.

청구항 9

3가지 성분, 즉 (i) 치료적 유효량의 테가퍼, (ii)테가퍼의 항종양 효과를 상승시키기에 유효한 양의 제1항의 식 (I) 의 화합물, 및 (iii) 테가퍼의 부작용을 억제시키기에 유효한 양의 옥손산 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염으로 이루어지고, 2개 또는 3개의 용기가 성분 (i), (ii) 및 (iii)을 보유하며, 테가퍼 (i) 는 성분 (ii) 및 (iii)의 용기와는 별도의 용기내 함유되어 있음을 특징으로 하는 포유동물의 암 치료용 키트.