(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
A61K 9/70
A61F 13/02

(11) 공개번호 10-2005-0025136
(43) 공개일자 2005년03월11일

(21) 출원번호 10-2004-7010174
(22) 출원일자 2004년06월25일
번역문 제출일자 2004년06월25일
(86) 국제출원번호 PCT/CA2002/002017
국제출원출원일자 2002년12월30일
(87) 국제공개번호 WO 2003/059408
국제공개일자 2003년07월24일

(30) 우선권주장 60/344,011 2001년12월28일 미국(US)

(71) 출원인 안지오테크 인터내셔날 아게
스위스 체하-6304 추크 분데스플라츠 1

(72) 발명자 시뇨르피에르이
캐나다 브리티쉬 컬럼비아 브이6케이 1엑스9 밴쿠버 웨스트 7번 애비뉴 #207-2155

(74) 대리인 김영관
이병호
홍동오

심사청구 : 없음

(54) 생물학적 활성제를 갖는 외과용 패치

명세서

발명의 배경

발명의 분야

본 발명은 외과용 패치에 대한 조직의 유해 반응을 예방하는 생물학적 활성제로 피복된 외과용 패치에 관한 것이다.

관련 분야의 설명

1차 봉합술 및 패치 혈관성형술은 혈관 수술 후에 외과의에 의해 사용되는 2가지 동맥절제부 봉합 기술이다. 1차 봉합술에서, 동맥 상처의 구순은 서로 직접 봉합되는 반면에, 여분의 물질 조각은 패치 혈관성형술 동안 2개의 구순 사이에서 봉합된다. 패치 혈관성형술은 복구된 혈관의 수술후 협착율이 높은 수술(예를 들어, 소 경동맥의 동맥내막절제술)후에 바람직하다. 첨가된 물질 조각은 혈관의 본래 직경을 유지시키며, 그렇지 않을 경우에는 재발 협착을 유도할 수 있는 바람직한 국소 혈액동력학을 유도한다.

패치 혈관성형술은 자가 조직(통상적으로 환자의 복재정맥) 또는 합성 물질(확장된 폴리테트라플루오로에틸렌 또는 다크론(Dacron))로 수행할 수 있다. 정맥 패치는 동맥류 변성 및 파열과 같은 단점을 갖고 있다. 정맥 패치는 관련 병적 상태를 갖는 정맥을 수거하기 위해 추가의 절개를 필요로 한다. 환자 정맥은 패치로 적합하지 않을 수 있다. 가장 중요한 점은, 패치로 사용되는 정맥이 경동맥 우회로이식조성술용으로 이용가능하지 않을 수 있어 환자가 이후에 동맥 재구성을 필요로 할 것이라는 점이다. 이러한 이유로, 합성 패치의 사용이 점차 대중화되고 있다.

그러나, 맥관계에 이식된 합성 물질은 혈전형성, 염증 및 과증식성 반응을 유도한다. 이식 직후, 혈소판이 인공삽입물의 내강 표면에 결합되어 응혈 캐스케이드를 촉발시키고 혈전 형성을 유도한다. 혈전은 원위 허혈(경동맥 패치의 경우에는 발작)을 유발시키기 충분한 크기로 성장할 수 있다.

수술 후 수일내로, 대식세포, 림프구 및 호중구와 같은 염증 세포가 인공삽입물의 내강에 부착되고 또한 인공삽입물 주위 공간으로 이동한다. 상기 세포들은 패치의 내강 표면상의 주변 혈관으로부터 평활근 세포가 이동되도록 촉진

하는 사이토킨을 방출한다. 상기 세포들은 패치상에서 추가로 증식되고 세포외 매트릭스를 분비한다. 패치 물질의 다공도에 따라, 세포는 패치의 천공을 통해 주변 조직으로부터 내강내로 이동할 수도 있다. 두 경우 모두에서, 과증식은 수주내에 패치의 내강 표면 및 주변 혈관상에 플라크 형성을 유발한다. 이는 치료된 혈관내의 내강 면적을 감소시켜 원위 조직으로 향하는 혈류를 방해한다.

따라서, 합성 패치의 내강 표면상의 염증 반응, 혈전 형성 및 내막 과증식을 예방하는 수단 및 방법이 요구되고 있다. 본 발명은 이러한 요구를 충족시키며 추가로 다른 관련 잇점을 제공한다.

발명의 요약

간략하게 언급하면, 본 발명은 염증 반응, 혈전 형성 및/또는 내막 과증식을 예방하는 제제를 방출하는 외과용 패치를 제조 및 사용하는 방법에 관한 것이다. 이러한 제제의 대표적 예로는 세포 주기 억제제, 예를 들어, 탁산, 캄프토테신, 독소루비신, 면역억제 약물(라파마이신, 사이클로스포린), 브로모크립틴, 투베르시딘, 베타-라파콘, 글루코코르티코이드, 비스테로이드성 소염 약물, 세포 주기 억제제, 칼슘 채널 차단제, 칼슘 킬레이트제, 매트릭스 메탈로프로테이나제의 억제제, 메토트렉세이트, 혈전용해제, 항혈소판제 및 항응혈제가 포함된다. 패치상에 이들 제제가 단독으로 또는 함께 존재하는 것은 국소 염증 반응을 효과적으로 예방 또는 억제하고, 혈전 물질이 패치상에 축적되는 것을 예방하고 세포가 패치상으로 분화되는 것을 정지시킬 것이다.

따라서, 본 발명의 범주내에서 소염제, 항혈소판제, 항응혈제, 혈전용해제, 세포주기 억제제 및/또는 항증식제를 방출하는 외과용 패치(예: 혈관 패치)가 제공된다. 특정 양태에서, 혈관 패치는 합성 패치(예를 들어, 다크론(Dacron)으로 제조됨)이다. 다양한 양태에서, 소염제는 아스피린, 이부프로펜 또는 글루코코르티코이드 약물이고, 항응혈제는 헤파린 또는 히루딘이며, 혈전용해제는 조직 플라스미노겐 활성화인자, 스트렙토키나제 또는 우로키나제이다. 다른 양태에서, 세포주기 억제제는 탁산(예: 파클리탁셀 또는 도세탁셀), 빈카 알칼로이드(예: 빈블라스틴 또는 빈크리스틴), 포도필로톡신(예: 에토포시드), 안트라사이클린(예: 독소루비신 또는 미톡산트론) 또는 백금 화합물(예: 시스플라틴 또는 카보플라틴)이다.

패치의 적어도 일부분(모두 또는 말단이나 한쪽 면과 같은 일부분)을 (예를 들어, 분무 또는 침지에 의해) 상기 언급한 인자 또는 제제 중 하나로 피복시키는 단계를 포함하는, 소염제, 항혈소판제, 항응혈제, 항섬유소용해제, 세포주기 억제제 및/또는 항증식제를 방출하는 외과용 패치(예: 혈관 패치)의 제조방법이 제공된다. 패치를 제조하는 또 다른 방법(예를 들어, 피복된 사로 패치를 가연하거나 목적하는 제제를 패치에 흡수시키는 방법)이 하기에서 보다 상세히 기술된다. 추가의 양태에서, 인자 또는 제제는 또 다른 화합물 또는 담체(예: 중합체성 또는 비중합체성)와 혼합하거나 제형화할 수 있다. 본 발명의 하나의 양태로서, 패치의 한 쪽 면만이 피복되고 다른 면은 피복되지 않고 패치의 두께 대부분이 처리되지 않는다. 다른 양태로서, 패치의 일부분(예를 들어, 가장자리)만이 피복된다.

본 발명의 다른 양상에서, 본원에서 기술하는 바와 같은 생물학적 조직내의 의 개구에 외과용 패치를 적용시킴을 포함하는, 생물학적 조직(예: 맥관계)내의 개구를 폐쇄시키는 방법이 제공된다. 특정 양태에서, 화합물 또는 조성물은 그 자체로 또는 중합체성 또는 비중합체성인 담체내에서 적용될 수 있다. 특정 양태에서, 외과용 패치는 제자리에서 봉합되는 혈관 패치이다.

본 발명의 이러한 및 다른 양상은 상기한 상세한 설명 및 첨부한 도면을 참조로 하여 명백해질 것이다. 또한, 특정 과정 또는 조성물(예: 화합물, 단백질, 벡터 및 이의 제조 등)을 보다 상세히 설명하는 각종 참조문헌이 본원에서 제시된다. PCT 출원이 인용되는 경우, 상응하는 또는 인용되는 미국 출원 또는 미국 특허가 본원에서 참조로 인용됨이 또한 이해될 것이다.

도면의 간단한 설명

도 1은 세포 주기 억제제가 세포 주기를 억제하도록 작용할 수 있는 생물학적 경로내의 작용 부위를 나타내는 도식적 설명이다.

발명의 상세한 설명

본 발명을 제시하기에 앞서, 이후에 사용될 특정 용어들의 정의를 제시하는 것이 이를 이해하는데 도움이 될 수 있다.

본원에서 사용되는 바와 같이, "세포 주기 억제제"는 세포 주기를 통해 진행하고 복제하는 분열 세포의 능력을 지연시키거나 손상시키는 임의의 단백질, 펩타이드, 화학물질 또는 기타 분자를 의미한다. 유사분열(M기) 또는 DNA 합성(S기)를 연장시키거나 정지시키는 세포 주기 억제제는 방사선조사의 영향에 대한 분열 세포의 민감성을 증가시키기 때문에 본 발명의 목적상 특히 효과적이다. 세포 DNA 함량의 일변량(univariate) 분석 및 다중매개변수 분석을 포함하는 광범위한 방법을 화합물이 세포 주기를 억제하는 능력을 측정하는데 사용할 수 있다(실시예 참고).

I. 패치

패치는 구멍을 덮거나 약한 부위를 강화시키기 위해 파열부 또는 손상부를 회복시키기 사용하기 위한 작은 물질 조각이다. 의학에서, 외과용 패치는 절개부 가장자리 사이의 결함 또는 생물학적 구조(예: 혈관 벽)내의 틈새를 서로 연결시키는데 사용되는 합성 물질 조각 또는 생물학적 조직이다. 패치는 복구된 폐를 강화시키기 위해 폐 수술 후에 사용되기도 한다.

합성 혈관 패치는 예를 들어, IMPRA, WL Gore, Sulzer Vascutek, Shelhigh, Bio Nova International, Intervascular 및 Aesculap와 같은 의료장비 업체로부터 입수할 수 있다. 조직계 혈관 패치는 제조원(Biovascular

및 St Jude Medical)으로부터 입수할 수 있다. 외과용 패치의 대표적 예로는 미국 특허 제5,100,422호; 제5,104,400호; 제5,437,900호; 제5,456,711호; 제5,641,566호; 제5,645,915호; 제6,296, 657호; 및 제6,322,593호에 기재되어 있다.

본원에서 기술하는 바와 같은 혈관 패치는 특히, 혈관을 복구하기 위한 혈관 수술 동안 사용할 수 있다.

II. 제제

소염제

염증은 면역계의 세포가 외래 제제 또는 항원에 반응하여 활성화되는 경우에 일어난다. 백혈구는 리포좀성 효소를 방출한다. 아라키돈산이 합성되고, 에이코사노이드, 키닌, 보체성분 및 히스타민이 방출된다. 사이토킨은 호산구, 호중구 및 대식세포에 대한 강력한 화학주성 효과를 지닌다. 이들은 또한 국소 충혈 및 혈관 투과성을 촉진시킨다. 과산화수소 및 하이드록실 라디칼과 같은 기타 반응성 분자의 생성을 자극하는 슈퍼옥사이드 음이온이 분자성 산소가 환원됨으로써 형성된다. 이들 물질과 아라키돈산이 상호작용하면 보다 많은 화학주성 물질이 생성되어 염증 과정이 지속된다. 소염 약물은 상기한 과정 중 하나 또는 수가지를 억제하여 염증 반응을 방해한다.

소염 약물의 예로는 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 페노프로펜, 인도메타신, 술린닥, 메클로페나메이트, 메페남산, 톨메틴, 페닐부타존, 피록시캄, 디플루니살 아파존 카프로펜, 플루르비프로펜, 디클로페낙, 케토프로펜과 같은 비스테로이드성 소염 약물; 클로로퀴닌, 하이드록시클로로퀴닌, 금, 페니실라민, 레바미솔과 같은 완효성 소염 약물; 하이드로코르티손, 코르티손, 덱사메타손, 프레드니손, 플루오코르톨론, 트리암시놀론, 플루드로코르티손과 같은 글루코코르티코이드 약물; 프라바스타틴, 플루바스타틴, 심바스타틴, 로바스타틴과 같은 스타틴; 트리아졸로피리미딘과 같은 트롬복산 억제제; 라파마이신, 시롤리무스, 타크롤리무스, 에버롤리무스, 사이클로스포린 A와 같은 면역억제제; 인터류킨-10과 같은 소염 사이토킨이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

제제의 소염 가능성은 호중구 활성화 검정[참조: Jackson et al., 1997 Immunology 90: 502-510], 사이토킨 유전자 발현 검정[참조: White et al., 1998 Cancer Immunol.Immunother. 46: 104-112]을 이용하여 사이클로옥시게나제-1 및 사이클로옥시게나제-2의 억제[참조: Everts et al., 2000. Clin. Rheumatol. 19: 331-343], 포스포리파제 활성 및 프로스타글란딘 방출의 억제[참조: Sampey et al., Mediators Inflamm. 9: 125-132, 2000], 종양 괴사 인자-알파(TNF-α) 합성 및 분비의 억제[참조: Joyce et al., Inflamm Res. 46:447-451, 1997], 혈관확장 및 미세순환의 투과성의 억제[참조; Perratti and Ahluwalia, 2000 Microcirculation 7: 147-161], 톨루엔 디-이소시아네이트-유도된 비만세포 증식 및 탈과립, 항-CD3-유도된 T-림프구 증식, TNF-α-유도된 세포 부착 분자 발현, 부종 형성, 인터류킨-5(IL-5)-유도된 혈액 호산구, IL-5- 또는 혈소판 활성화 인자-자극된 폐 호산구증가증의 억제[참조: Johnson, 1995 Allergy 50:11-14]를 연구함으로써 평가할 수 있다.

항혈소판제

지혈은 손상된 혈관으로부터의 출혈의 자발적 정지이다. 정상 혈관 내피는 혈전형성성이 아니며 순환하는 혈액 혈소판 및 응고 인자는 이에 부착되지 않는다. 그러나, 2차 혈관 손상시에 혈소판은 손상 부위에 부착된다. 혈소판은 활성화됨에 따라서 다른 혈소판의 동원 및 부착을 증가시키는 ADP 및 프로스타글란딘과 같은 제제를 분비한다. 응집된 혈소판의 혈전이 성장함으로써 혈류량이 감소되고 섬유소 형성이 유발된다. 섬유소 네트워크는 초기 혈소판 플러그를 강화시켜 장기간의 지혈을 보장한다. 이후의 시기에, 혈소판은 손상된 혈관의 치유를 촉진하는 혈소판 유래의 성장 인자와 같은 성장 인자를 방출한다.

항혈소판제는 혈소판 활성화, 부착 또는 분비를 방해하여 혈전 형성을 억제하는 화합물이다. 항혈소판제의 예로는 아스피린[참조: Awtry, 2000, Circulation, 101: 1206-1218], 클로피도그렐, 티클로피딘 및 이의 활성 대사산물과 같은 ADP 수용체 길항제[참조: Coukell and Markham, 1997 Drugs 54: 745-750; Muller et al., 2000 Circulation 101: 590-593; Bertrand et al., 2000 Circulation 102: 624-629; Quinn and Fitzgerald, 1999 Circulation 100: 1667-1672], 세로토닌 수용체 길항제[참조: Herbert et al., 1993 Thromb. Haemostas. 69: 262-2670], 아브식시마브, 티로피반, 에티피바티드, 라미피반, 오르보피반, 록시피반, 시브라피반, 레프라다피반, 크세밀로피반 및 이들의 활성 대사산물과 같은 혈소판 당단백질 수용체 길항제[참조: Dobesh and Latham, 1998 Pharmacotherapy 18: 663-685; Madan et al., 1998 Circulation 98: 2629-2635], 프라바스타틴, 플루바스타틴, 심바스타틴, 로바스타틴과 같은 스타틴[참조; Igarashi et al., 1997 British Journal of Pharmacology 120: 1172-1178], 실로스타졸과 같은 cAMP 포스포디에스테라제 억제제[참조: Kimura et al., 1985 Drug Res. 35: 1144-1149]; 몰시도민, 린시도민, L-아르기닌 0와 같은 산화질소 공여체, 이수소화된 에르고펩틴, 펜톨라민 및 요힘빈과 같은 알파-아드레날린성 길항제가 포함되나 포함되나 이에 제한되지 않는다.

제제의 항혈소판 활성은 시험관내에서 효능제에 의한 활성화 후에 비색법 또는 방사성표지된 혈소판을 이용하여 혈소판 응집을 모니터링함으로써 검정할 수 있다. 혈소판 응집의 생체내 정량화는 동정맥 단락(arterio-venous shunt), 스텐트 삽입 및 이식편 삽입의 모델에서 방사성표지된 혈소판을 이용하여 수행할 수 있다. 생체내 항혈소판 활성은 혈전 형성의 원위 동맥 온도를 모니터링하고 출혈 시간을 측정함으로써 평가할 수도 있다[참조: Hebert et al., 1998 Thromb. Haemost. 80: 512-518; Hebert et al., 1993 Arteriosclerosis and Thrombosis 13: 1171-1179; Harker et al., 1998 Circulation 98: 2461-2469; Yao et al., 1993 Trans. Associa. AU Physicians 106: 110-119].

항응혈제

혈액은 가용성 섬유소원이 불용성 섬유소로 형질전환됨으로써 응고된다. 12개 이상의 순환 단백질이 단백질분해 반응의 일련의 다단계에서 상호작용한다. 각각의 단계에서, 불활성 응고 인자가 단백질분해성 분해되어 활성 프로테

아제가 된다. 상기 프로테아제는 다음 응고 인자를 활성화시킨다. 응혈 캐스케이드의 최종 산물은 고체 섬유소 응괴의 형성이다.

항응혈제는 응혈 캐스케이드를 방해하고 섬유소 형성을 억제하는 제제이다. 항응혈제의 예로는 와파린 및 쿠마린 항응혈제, 조직 인자 경로 억제제, 활성 부위 활성화된 인자 VIIa(DEGR-VIIa), 진드기 항응혈제 펩타이드, 헤파린, 저분자량 헤파린, 히루딘 또는 비발리루딘과 같은 항트롬빈제[참조: Jang et al., 1995 Circulation 92: 3041-3050], 모든 트랜스-레티노산과 같은 레티노이드가 포함되나 이에 제한되지 않는다.

제제의 항응혈 활성은 활성화된 부분적 트롬보플라스틴 시간 및 프로트롬빈 시간을 측정함으로써 검정할 수 있다[참조: Freund et al., 1993 Thrombosis and Hemostasis 69: 515-521; Jang et al., 1995 Circulation 92: 3041-3050].

섬유소용해제

섬유소용해는 일단 치유가 발생하면 불필요한 응괴를 제거하는 자연적 과정이다. 상기 시스템에서 중요한 단계는 플라스미노겐의 단백질 분해 효소 플라스민으로의 형질전환이다. 플라스민은 섬유소를 용해시킴으로써 혈전을 용해시킨다.

섬유소용해 약물은 플라스민의 형성을 촉진시킨다. 섬유소용해제의 예로는 조직 플라스미노겐 활성화인자, 우로키나제, 스트렙토키나제, 스타필로키나제, 아니스트레플라제, 레테플라제, 라노테플라제[참조: Valji, 2000 JVIR 11: 411-420], 모든 트랜스-레티노산과 같은 레티노이드가 포함되나 이에 제한되지 않는다.

제제의 섬유소용해 활성은 방사성 섬유소로 표지된 혈전의 용해를 모니터링함으로써 검정할 수 있다[참조: Herbert et al., 1993 Thrombosis and Haemostasis 69: 268-271].

세포 주기 억제제

간략하게 언급하면, 과증식성 질환을 치료 또는 예방하기 위해 담체(예: 중합체 또는 연고제 또는 벡터)와 함께 또는 담체 없이 광범위한 세포 주기 억제제가 사용될 수 있다. 이러한 제제의 대표적 예로는 탁산(예: 파클리탁셀(하기에서 보다 상세히 논의됨) 및 도세탁셀)[참조: Schiff et al., Nature 277: 665-667, 1979 ; Long and Fairchild, Cancer Research 54:4355-4361, 1994; Ringel and Horwitz, J.Nat'l Cancer Inst. 83(4): 288-291, 1991 ; Pazdur et al., Cancer Treat. Rev. 19 (40): 351-386, 1993], 에타니다졸, 니모라졸[참조: B.A. Chabner and D.L. Longo. Cancer Chemotherapy and Biotherapy-Principles and Practice. Lippincott-Raven Publishers, New York, 1996, p.554], 고압 산소와의 퍼플루오로화학물질, 수혈, 에리트로포이에틴, BW12C, 니코틴아미드, 하이드랄라진, BSO, WR-2721, IudR, DUdR, 에타니다졸, WR-2721, BSO, 일치환된 케토-알데히드 화합물[참조: L.G. Egyud. Keto-aldehyde-amine addition products and method of making same. 미국 특허 제4,066,650호(1978년 1월 3일)], 니트로이미다졸[참조: K.C. Agrawal and M. Sakaguchi. Nitroimidazole radiosensitizers for Hypoxic tumor cells and compositions thereof. 미국 특허 제4,462,992호(1984년 7월 31일)], 5-치환된-4-니트로이미다졸[참조: Adams et al., Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys., Chem. Med. 40(2): 153-61, 1981], SR-2508[참조: Brown et al., Int. J. Radiat. Oncol., Biol. Phys. 7(6): 695-703, 1981], 2H-이소인돌디온[참조; J.A. Myers, 2H-Isoindolediones, their synthesis and use as radiosensitizers. 특허 제4,494,547호(1985년 1월 22일)], 키랄[[(2-브로모에틸)-아미노]메틸]-니트로-1H-이미다졸-1-에탄올[참조: V.G. Beylin, et al., Process for preparing chiral[[(2-bromoethyl)-amino]methyl]-nitro-1H-imidazole-1-ethanol and related compounds. 미국 특허 제5,543,527호(1996년 8월 6일); 미국 특허 제4,797,397호(1989년 1월 10일); 미국 특허 제5,342,959호(1994년 8월 30일)], 니트로아닐린 유도체[참조: W.A. Denny, et al. Nitroaniline derivatives and their use as anti-tumor agents. 미국 특허 제5,571, 845호(1996년 11월 5일)], DNA-친화성 저산소증 선택적 세포독성제[참조: M.V. Papadopoulou-Rosenzweig. DNA-affinic hypoxia selective cytotoxins. 미국 특허 제5,602,142호(1997년 2월 11일)], 할로겐화된 DNA 리간드[참조: R.F. Martin. halogenated DNA ligand radiosensitizers for cancer therapy. 미국 특허 제5,641,764호(1997년 1월 24일)], 1,2,4 벤조트리아진 옥사이드[참조: W.W. Lee et al. 1,2,4-benzotriazine oxides as radiosensitizers and selective cytotoxic agents. 미국 특허 제5,616, 584호(1997년 4월 1일); 미국 특허 제5,624,925호(1997년 4월 29일); Process for Preparing 1,2,4 Benzotriazine oxides. 미국 특허 제5,175,287호(1992년 12월 29일)], 산화질소[참조: J.B. Mitchell et al., Use of Nitric oxide releasing compounds as hypoxic cell radiation sensitizers. 미국 특허 제5,650,442호(1997년 7월 22일)], 2-니트로이미다졸 유도체[참조: M. J. Suto et al. 2-Nitroimidazole derivatives useful as radiosensitizers for hypoxic tumor cells. 미국 특허 제4,797,397호(1989년 1월 10일); T. Suzuki. 2-Nitroimidazole derivative, production thereof, and radiosensitizer containing the same as active ingredient. 미국 특허 제5,270,330호(1993년 12월 14일); T. Suzuki et al. 2-Nitroimidazole derivative, production thereof, and radiosensitizer containing the same as active ingredient. 미국 특허 제5,270,330호(1993년 12월 14일); T. Suzuki. 2-Nitroimidazole derivative, production thereof and radiosensitizer containing the same as active ingredient; 유럽 특허 제0 513 351 B1호(1991년 1월 24일)], 불소 함유 니트로아졸 유도체[참조: T. Kagiya. Fluorine-containing nitroazole derivatives and radiosensitizer comprising the same. 미국 특허 제4,927,941호(1990년 5월 31일)], 구리[참조: M.J. Abrams. Copper Radiosensitizers. 미국 특허 제5,100,885호(1992년 5월 31일)], 배합 방식 암 치료요법[참조: D. H. Picker et al. Combination modality cancer therapy. 미국 특허 제4,681,091호(1987년 7월 21일)], 5-CldC 또는 (d)H_4U 또는 5-할로-2'-할로-2'-데옥시-시티딘 또는 -우리딘 유도체[참조: S. B. Greer. Method and Materials for sensitizing neoplastic tissue to radiation. 미국 특허 제4,894,364호(1990년 1월 16일)], 백금 착물[참조: K.A.Skov. Platinum Complexes with one radiosensitizing ligand. 미국 특허 제4,921,963호(1990년 5월 1일); K.A. Skov. Platinum Complexes with one radiosensitizing ligand. 유럽 특허 제0 287 317 A3호), 불소 함유 니트로아졸[참조: T. Kagiya, et al. Fluorine-containing nitroazole derivatives and radiosensitizer comprising the same. 미국 특허 제4,927,941호(1990년 5월 22일)], 벤즈아미드[참조: W.W. Lee. Substituted Benzamide Radiosensitizers. 미국 특허 제5,032,617호(1991년 7월 16일), 오토바이오틱스(autobiotics)[참조: L.G. Egyud.

Autobiotics and their use in eliminating nonself cells in vivo. 미국 특허 제5,147,652호(1992년 9월 15일)], 벤즈아미드 및 니코틴아미드[참조: W.W. Lee et al. Benzamide and Nictoinamide Radiosensitizers. 미국 특허 제5,215,738호(1993년 6월 1일)], 아크리딘-삽입제(intercalator)[참조: M. Papadopoulou-Rosenzweig. Acridine Intercalator based hypoxia selective cytotoxins. 미국 특허 제5,294,715호(1994년 3월 15일)], 불소 함유 니트로이미다졸[참조: T. Kagiya et al. Fluorine containing nitroimidazole compounds. 미국 특허 제5,304,654호(1994년 4월 19일)], 하이드록실화된 텍사피린[참조: J.L. Sessler et al. Hydroxylated texaphrins. 미국 특허 제5,457,183호(1995년 10월 10일)], 하이드록실화된 화합물 유도체[참조: T. Suzuki et al. Heterocyclic compound derivative, production thereof and radiosensitizer and antiviral agent containing said derivative as active ingredient. 일본 공개특허공보 제011106775호(1987년 10월 22일); T. Suzuki et al. Heterocyclic compound derivative, production thereof and radiosensitizer, antiviral agent and anti cancer agent containing said derivative as active ingredient. 일본 공개특허공보 제01139596호(1987년 11월 25일); S. Sakaguchi et al. Heterocyclic compound derivative, its production and radiosensitizer containing said derivative as active ingredient; 일본 공개특허공보 제63170375호(1987년 1월 7일)], 불소 함유 3-니트로-1,2,4-트리아졸[참조: T. Kagitani et al. Novel fluorine-containing3-nitro-1, 2,4-triazole and radiosensitizer containing same compound. 일본 공개특허공보 제02076861호(1988년 3월 31일)], 5-티오트레트라졸 유도체 또는 이의 염[참조: E. Kano et al. Radiosensitizer for Hypoxic cell. 일본 공개특허공보 제61010511호(1984년 1월 26일)], 니트로티아졸[참조: T. Kagitani et al. Radiation-sensitizing agent. 일본 공개특허공보 제61167616호(1985년 1월 22일)], 이미다졸 유도체[참조: S. Inayma et al. Imidazole derivative. 일본 공개특허공보 제6203767호(1985년 8월 1일); 일본 공개특허공보 제62030768호(1985년 8월 1일); 일본 공개특허공보 제62030777호(1985년 8월 1일)], 4-니트로-1,2,3-트리아졸[참조: T. Kagitani et al. Radiosensitizer. 일본 공개특허공보 제62039525호(1985년 8월 15일)], 3-니트로-1,2,4-트리아졸[참조: T. Kagitani et al. Radiosensitizer. 일본 공개특허공보 제62138427호(1985년 12월 12일)], 항암 작용 조절제[참조: H. Amagase. Carcinostatic action regulator. 일본 공개특허공보 제63099017호(1986년 11월 21일), 4,5-디니트로이미다졸 유도체[참조: S. Inayama. 4,5-Dinitroimidazole derivative. 일본 공개특허공보 제63310873호(1987년 6월 9일)], 니트로티아졸 화합물[참조: T. Kagitanil. Nitrotriazole Compound. 일본 공개특허공보 제07149737호(1993년 6월 22일), 시스플라틴, 독소루비신, 미소니다졸, 미토마이신, 티리파자민, 니트로소우레아, 머캅토푸린, 메토트렉세이트, 플루로우라실, 블레오마이신, 빈크리스틴, 카보플라틴, 에피루비신, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 빈데신, 에토포시드[참조: I.F. Tannock. Review Article: Treatment of Cancer with Radiation and Drugs. Journal of Clinical Oncology14 (12): 3156-3174, 1996], 캄프토테신[참조: Ewend M. G. et al. Local delivery of chemotherapy and concurrent external beam radiotherapy prolongs survival inmetastatic brain tumor models. Cancer Research 56(22): 5217-5223, 1996] 및 파클리탁셀[참조: Tishler R. B. et al. Taxol: a novel radiation sensitizer. International Journal of Radiation Oncology and Biological Physics 22(3): 613-617, 1992]이 포함된다.

다수의 상기한 세포 주기 억제제는 또한 시스플라틴, 사이클로포스파미드, 미소니다졸, 티리파자민, 니트로소우레아, 머캅토푸린, 메토트렉세이트, 플루로우라실, 에피루비신, 독소루비신, 빈데신 및 에토포시드를 포함하나 이에 제한되지 않는 광범위한 유사체 및 유도체를 갖는다. 유사체 및 유도체로는 $(CPA)_2Pt$[DOLYM] 및 (DACH)Pt[DOLYM] 시스플라틴[참조: Choi et al., Arch. Pharmacal Res. 22(2): 151-156, 1999], 시스-[$PtCl_2$(4,7-H-5-메틸-7-옥소]1,2,4[트리아졸로[1,5-a] 피리미딘)$_2$][참조: Navarro et al., J. Med. Chem. 41(3):332-338, 1998], [Pt(시스-1, 4-DACH)(트랜스-Cl_2)(CBDCA)]·½MeOH 시스플라틴[참조: Shamsuddin et al., Inorg. Chem. 36 (25): 5969-5971, 1997], 4-피리독세이트 디아민 하이드록시 백금[참조; Tokunaga et al., Pharm. Sci. 3(7):353-356, 1997], Pt(II)…Pt(II)(Pt_2[NHCHN(C(CH_2)(CH_3))]$_4$)[참조; Navarro et al., Inorg Chem. 35(26): 7829-7835, 1996], 254-S 시스플라틴 유사체[참조: Koga et al., Neurol. Res. 18(3): 244-247, 1996], o-페닐렌디아민 리간드 함유 시스플라틴 유사체[참조: Koeckerbauer & Bednarski, J. Inorg. Biochem. 62(4): 281-298, 1996], 트랜스, 시스-[Pt(OAc)$_2$$I_2$(en)][참조: Kratochwil et al., J. Med. Chem. 39(13): 2499-2507, 1996], (황 함유 아미노산 및 글루타티온을 갖는) 에스트로겐성 1,2-디아릴에틸렌디아민 리간드를 보유하는 시스플라틴 유사체[참조: Bednarski, J. Inorg.Biochem. 62(1):75, 1996], 시스-1,4-디아미노사이클로헥산 시스플라틴 유사체[참조: Shamsuddin et al., J. Inorg Biochem. 61(4): 291-301, 1996], 시스-[Pt(NH_3)(4-아미노TEMP-O){d(GpG)}]의 5'배향 이성체[참조: Dunham & Lippard,J. Am. Chem. Soc. 117(43): 10702-12, 1995], 킬레이트화 디아민 보유 시스플라틴 유사체[참조: Koeckerbauer & Bednarski, J. Pharm. Sci. 84(7): 819-23, 1995], 1,2-디아릴에틸렌아민 리간드 보유 시스플라틴 유사체[참조: Otto et al., J. Cancer Res. Clin. Oncol.121 (1): 31-8, 1995], (에틸렌디아민)백금(II) 착물[참조: Pasini et al., J. Chem. Soc., Dalton Trans. 4:579-85, 1995], CI-973 시스플라틴 유사체[참조: Yang et al., Int. J. Oncol. 5(3): 597-602, 1994], 시스-디아민디클로로백금(II) 및 이의 유사체 시스-1,1-사이클로부탄디카복실레이트(2R)-2-메틸-1,4-부탄디아민백금(II) 및 시스-디아민(글리콜레이토)백금[참조: Claycamp & Zimbrick, J. Inorg. Biochem. 26(4): 257-67, 1986; Fan et al.,Cancer Res. 48(11): 3135-9, 1988; Heiger-Bernays et al., Biochemistry 29(36): 8461-6, 1990; Kikkawa et al., J. Exp. Clin. Cancer Res. 12 (4): 233-40, 1993 ; Murray et al., Biochemistry 31 (47): 11812-17, 1992 ; Takahashi et al., Cancer Chemother. Pharmacol. 33(1):31-5, 1993], 시스-아민-사이클로헥실아민-디클로로백금(II)[참조: Yoshida et al., Biochem. Oharmacol. 48(4): 793-9, 1994], gem-디포스포네이트 시스플라틴 유사체[참조: FR 2683529], (메소-1, 2-비스(2,6-디클로로-4-하이드록시페닐)에틸렌디아민)디클로로백금(II)[참조: Bednarski et al., J. Med. Chem. 35 (23): 4479-85, 1992], 테터레드 단실 그룹을 함유하는 시스플라틴 유사체[참조: Hartwig et al., J. Am. Chem. Soc. 114(21): 8292-3, 1992], 백금(II)폴리아민[참조; Siegmann et al., Inorg. Met.-ContainingPolym. Mater., (Proc. Am. Chem. Soc. Int. Symp.), 335-61, 1990], 시스-(3H)디클로로(에틸렌디아민)백금(II)[참조: Eastman, Anal. Biochem. 197(2): 311-15, 1991], 트랜스-디아민디클로로백금(II) 및 시스-(Pt(NH_3)$_2$(N_3-시토신)C1)[참조: Bellon & Lippard, Biophys. Chem. 35(2-3): 179-88, 1990], 3H-시스-1,2-디아미노사이클로헥산디클로로백금(II) 및 3H-시스-1,2-디아미노사이클로헥산-말로네이토백금(II)[참조: Oswald et al., Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 64(1):41-58, 1989], 디아미노카복실레이토백금[참조: EPA 296321], 트랜스-(D,1)-1,2-디아미노사이클로헥산 담체 리간드 보유 백금 유사체[참조: Wyrick & Chaney, J. Labelled Compd. Radiopharm. 25 (4): 349-57, 1988], 아미노알킬아미노안트라퀴논-유도된 시스플라틴 유사체[참조: Kitov et al., Eur. J. Med. Chem. 23(4): 381-3, 1988], 스피로플라틴, 카보플라틴, 이프로플라틴 및 JM40 백금 유사체[참조: Schroyen et al., Eur. J. Cancer Clin.Oncol. 24(8): 1309-12, 1988], 2자리 3급 디아민 함유 시스플라티넘 유도체[참조: Orbell et al., Inorg. Chim. Acta 152 (2): 125-34,

1988], 백금(II), 백금(IV)[참조: Liu & Wang, Shandong Yike Daxue Xuebao 24(1) :35-41, 1986], 시스-디아민(1,1-사이클로부탄디카복실레이토-)백금(II)(카보플라틴, JM8) 및 에틸렌디아민-말로네이토백금(II)(JM40)[참조: Begg et al., Radiother. Oncol. 9(2): 157-65, 1987)], JM8 및 JM9 시스플라틴 유사체[참조: Harstrick et al., Int. J. Androl. 10(1) ; 139-45, 1987], (NPr4)2((PtCL4). 시스-(PtC12-(NH2Me)2))[참조: Brammer et al.,J. Chem. Soc., Chem. Commun. 6: 443-5, 1987], 지방족 트리카복실산 백금 착물[참조: EPA 185225], 시스-디클로로 (아미노산)(3급-부틸아민)백금(II) 착물[참조: Pasini & Bersanetti, Inorg. Chim. Acta 107(4):259-67, 1985]; 4-하이드로퍼옥시사이클로포스파미드[참조: Ballard et al., Cancer Chemother. Pharmacol. 26(6):397-402, 1990], 어사이클로우리딘 사이클로포스파미드 유도체[참조: Zakerinia et al., Helv. Chim. Acta 73 (4): 912-15, 1990], 1,3,2-디옥사- 및 -옥사포스포리난 사이클로포스파미드 유사체[참조: Yang et al., Tetrahedron 44(20):6305-14, 1988], C5-치환된 사이클로포스파미드 유사체[참조: Spada, University of Rhode Island Dissertation, 1987], 테트라하이드로옥사진 사이클로포스파미드 유사체[참조: Valente, University of Rochester Dissertation, 1988], 페닐 케톤 사이클로포스파미드 유사체[참조: Hales et al., Teratology 39(1):31-7, 1989], 페닐케토포스파미드 사이클로포스파미드 유사체[참조: Ludeman et al., J. Med. Chem. 29(5):716-27, 1986], ASTA Z-7557 사이클로포스파미드 유사체[참조: Evans et al., Int. J. Cancer 34 (6): 883-90, 1984], 3-(1-옥시-2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리디닐)사이클로포스파미드[참조: Tsui et al., J. Med. Chem. 25(9):1106-10, 1982], 2-오소비스(2-p-클로로에틸아미노)-4-,6-디메틸-1,3,2-옥사포스포리난 사이클로포스파미드[참조: Carpenter et al., Phosphorus Sulfur 12(3):287-93, 1982], 5-플루오로-및 5-클로로사이클로포스파미드[참조: Foster et al., J. Med. Chem. 24(12):1399-403, 1981], 시스- 및 트랜스-4-페닐사이클로포스파미드[참조: Boyd et al., J. Med. Chem. 23(4):372-5, 1980], 5-브로모사이클로포스파미드, 3,5-데하이드로사이클로포스파미드[참조: Ludeman et al., J. Med. Chem. 22(2):151-8, 1979], 4-에톡시카보닐 사이클로포스파미드 유사체[참조: Foster, J. Pharm. Sci. 67(5):709-10, 1978], 아릴아미노테트라하이드로-2H-1,3,2-옥사자포스포린 2-옥사이드 사이클로포스파미드 유사체[참조: Hamacher, Arch. Pharm.(Weinheim, Ger.) 310(5): J,428-34, 1977], NSC-26271 사이클로포스파미드 유사체[참조: Montgomery & Struck, Cancer Treat. Rep. 60(4):J381-93, 1976], 벤조 환상 사이클로포스파미드 유사체[참조: Ludeman & Zon, J. Med. Chem. 18(12):J1251-3, 1975], 6-트리플루오로메틸사이클로포스파미드[참조: Farmer & Cox, J. Med. Chem. 18(11):J1106-10, 1975], 4-메틸사이클로포스파미드 및 6-메틸사이클로포스파미드 유사체[참조: Cox et al., Biochem. Pharmacol. 24(5):J599-606, 1975], FCE 23762 독소루비신 유도체[참조: Quaglia et al., J. Liq. Chromatogr. 17(18):3911-3923, 1994], 아나마이신[참조: Zou et al., J. Pharm. Sci. 82(11): 1151-1154, 1993], 루복실[참조: Rapoport et al., J. Controlled Release 58(2):153-162, 1999], 안트라사이클린 디사카라이드 독소루비신 유사체[참조: Pratesi et al., Clin. Cancer Res. 4(11): 2833-2839, 1998], N-(트리플루오로아세틸)독소루비신 및 4'-O-아세틸-N-(트리플루오로아세틸) 독소루비신[참조: Berube &Lepage, Synth. Commun. 28(6): 1109-1116, 1998], 2-피롤리노독소루비신[참조: Nagy et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. U. S. A. 95(4):1794-1799, 1998], 디사카라이드 독소루비신 유사체[참조: Arcamone et al., J. Net'l Cancer Inst. 89(16): 1217-1223, 1997], 4-데메톡시-7-0-[2, 6-디데옥시-4-0-(2,3,6-트리데옥시-3-아미노-α-L-일옥소-헥소피라노실)-α-L-일옥소-헥소피라노실]아드리아미시논 독소루비신 디사카라이드 유사체[참조: Monteagudo et al., Carbohydr Res. 300(1):11-16, 1997], 2-피롤리노독소루비신[참조: Nagy et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. U. S. A. 94(2): 652-656, 1997], 모르폴리닐 독소루비신 유사체[참조: Duran et al., Cancer Chemother. Pharmacol. 38(3):210-216, 1996], 엔아미노말로닐-β-알라닌 독소루비신 유도체[참조: Seitz et al., Tetrahedron Lett. 36 (9): 1413-16, 1995], 세팔로스포린 독소루비신 유도체[참조: Vrudhula et al., J. Med. Chem. 38(8):1380-5, 1995], 하이드록시루비신[참조: Solary et al., Int. J. Cancer 58(1): 85-94, 1994], 메톡시모르폴리노 독소루비신 유도체[참조: Kuhl et al., Cancer Chemother. Pharmacol. 33(1): 10-16, 1993], (6-말레이미도카프로일)히드라존 독소루비신 유도체[참조: Willner et al., Bioconjugate Chem. 4(6):521-7, 1993], N-(5,5-디아세톡시펜트-1-일)독소루비신[참조: Cherif & Farquhar, J. Med. Chem. 35(17):3208-14, 1992], FCE 23762 메톡시모르폴리닐 독소루비신 유도체[참조: Ripamonti et al., Br J. Cancer 65(5):703-7, 1992], N-하이드록시석신이미드 에스테르 독소루비신 유도체[참조: Demant et al., Biochim. Biophys. Acta 1118(1):83-90, 1991), 폴리데옥시뉴클레오타이드 독소루비신 유도체[참조: Ruggiero et al., Biochim. Biophys. Acta 1129(3): 294-302, 1991), 모르폴리닐 독소루비신 유도체[참조: EPA 434960], 미톡산트론 독소루비신 유사체[참조: Krapcho et al., J. Med. Chem. 34 (8): 2373-80.1991), AD198 독소루비신 유사체[참조: Traganos et al., CancerRes. 51 (14): 3682-9, 1991], 4-데메톡시-3'-N-트리플루오로아세틸독소루비신[참조: Horton et al., Drug Des. Delivery 6(2):123-9, 1990], 4'-에피독소루비신[참조: Drzewoski et al., Pol. J. Pharmacol. Pharm. 40(2): 159-65, 1988; Weenen et al., Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 20(7):919-26, 1984], 알킬화 시아노모르폴리노 독소루비신 유도체[참조: Scudder et al., J. Nat'l Cancer Inst. 80(16):1294-8, 1988], 데옥시디하이드로요오도옥소루비신[참조: EPA 275966], 아드리블라스틴[참조: Kalishevskaya et al., Vestn. Mosk. Univ., 16(Biol. 1): 21-7, 1988], 4'-데옥시독소루비신[참조: Schoelzel et al., Leuk. Res. 10(12): 1455-9, 1986], 4-데메티옥시-4'-o-메틸독소루비신[참조: Giuliani et al., Proc. Int. Congr Chemother 16 :285-70-285-77, 1983], 3'-데아미노-3'-하이드록시독소루비신[참조: Horton et al., J. Antibiot. 37(8):853-8, 1984], 4-데메티옥시 독소루비신 유사체[참조: Barbieri et al., DrugsExp. Clin. Res. 10(2):85-90, 1984], N-L-류실 독소루비신 유도체[참조: Trouet et al., Anthracyclines(Proc. Int. Symp. Tumor Pharmacother.), 179-81, 1983], 3'-데아미노-3'-(4-메톡시-1-피페리디닐)독소루비신 유도체 (4,314, 054), 3'-데아미노-3'-(4-모르폴리닐)독소루비신 유도체 (4,301, 277), 4'-데옥시독소루비신 및 4'-o-메틸독소루비신[참조: Giuliani et al., Int. J. Cancer 27(1):5-13, 1981], 아글리콘 독소루비신 유도체[참조: Chan & Watson, J. Pharm. Sci. 67(12): 1748-52, 1978], SM 5887[참조: Pharma Japan 1468:20, 1995], MX-2[참조: Pharma Japan 1420:19, 1994], 4'-데옥시-13(S)-디하이드로-4'-요오도독소루비신[참조: EP 275966], 모르폴리닐 독소루비신 유도체 [참조: EPA 434960], 3'-데아미노-3'-(4-메톡시-1-피페리디닐)독소루비신 유도체 (4,314, 054), 독소루비신-14-발레레이트, 모르폴리노독소루비신 (5,004, 606), 3'-데아미노-3'-(3"-시아노-4"-모르폴리닐 독소루비신; 3'-데아미노-3'-(3"-시아노-4"-모르폴리닐)-13-디하이독소루비신; (3'-데아미노-3'-(3"-시아노-4"-모르폴리닐) 다우노루비신; 3'-데아미노-3'-(3"-시아노-4"-모르폴리닐)-3-디하이드로다우노루비신; 및 3'-데아미노-3'-(4"-모르폴리닐-5-이미노독소루비신 및 유도체 (4,585,859), 3'-데아미노-3'-(4-메톡시-1-피페리디닐) 독소루비신 유도체 (4,314, 054) 및 3-데아미노-3-(4-모르폴리닐) 독소루비신 유도체 (4,301,277); 4,5-디메틸미소니다졸[참조: Born et al., Biochem. Pharmacol. 43(6):1337-44, 1992], 아조 및 아족시 미소니다졸 유도체[참조: Gattavecchia & Tonelli, Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud.Phys., Chem. Med. 45(5):469-77, 1984] ; RB90740[참조: Wardman et al., Br. J. Cancer, 74 Suppl. (27):S70-S74, 1996]; 6-브로모 및 6-클로로-2,3-디하이드로-1,4-벤조티아진 니트로소우레아 유도체[참조: Rai et al., Heterocycl. Commun. 2(6):587-592, 1996], 디아미노산 니트로소우레아 유도체[참조: Dulude et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 4(22):2697-700, 1994 ; Dulude et al., Bioorg. Med Chem.

3(2):151-60, 1995], 아미노산 니트로소우레아 유도체[참조: Zheleva et 76(7):651-6, 1985], 콜린-유사 니트로소알킬우레아[참조: Belyaev et al., Izv. Akad. NAUK SSSR, Ser. Khim. 3: 553-7, 1985], 슈크로즈 니트로소우레아 유도체[참조: JP 84219300], 설파 약물 니트로소우레아 유사체[참조: Chiang et al., Proc. Nat'l Sci. Counc., Repub. China, Part A 8(1):18-22, 1984], DONU[참조: Asanuma et al., J. Jpn. Soc. Cancer Ther. 17(8):2035-43, 1982], N,N'-비스(N-(2-클로로에틸)-N-니트로카바모일)시스타민(CNCC)[참조: Blazsek et al., Toxicol. Appl. Pharmacol. 74(2):250-7, 1984], 디메틸니트로소우레아[참조: Krutova et al., Izv. Akad. NAUK SSSR, Sex Biol. 3:439-45, 1984], GANU[참조: Sava & Giraldi, Cancer Chemother. Pharmacol. 10(3): 167-9, 1983], CCNU[참조: Capelli et al., Med., Biol., Environ. 11(1):111-16, 1983], 5-아미노메틸-2'-데옥시우리딘 니트로소우레아 유사체[참조: Shiau, Shih Ta Hsueh Pao (Taipei) 27:681-9, 1982], TA-077[참조: Fujimoto & Ogawa, Cancer Chemother. Pharmacol. 9(3):134-9, 1982], 겐티아노즈 니트로소우레아 유도체[참조: JP 82 80396], CNCC, RFCNU, RPCNU AND 클로로조토신 (CZT)[참조: Marzin et al., INSERM Symp., 19(Nitrosoureas Cancer Treat.):165-74, 1981], 티오콜히친 니트로소우레아 유사체[참조: George, Shih Ta Hsueh Pao(Taipei) 25:355-62, 1980], 2-클로로에틸-니트로소우레아[참조: Zeller & Eisenbrand, Oncology 38(1):39-42, 1981], ACNU, (1-(4-아미노-2-메틸-5-피리미디닐)메틸-3-(2-클로로에틸)-3-니트로소우레아 하이드로클로라이드)[참조: Shibuya et al., Gan To Kagaku Ryoho 7(8):1393-401, 1980], N-데아세틸메틸 티오콜히친 니트로소우레아 유사체[참조: Lin et al., J. Med. Chem. 23(12):1440-2, 1980], 피리딘 및 피페리딘 니트로소우레아 유도체[참조: Crider et al., J. Med. Chem. 23(8): 848-51, 1980], 메틸-CCNU[참조: Zimber & Perk, Refu. Vet. 35(1):28, 1978], 펜수즈이미드 니트로소우레아 유도체[참조: Crider et al., J. Med. Chem. 23(3):324-6, 1980], 에르골린 니트로소우레아 유도체[참조: Crider et al., J. Med. Chem. 22(1):32-5, 1979], 글루코피라노즈 니트로소우레아 유도체[참조: JP 78 95917], 1-(2-클로로에틸)-3-사이클로헥실-1-니트로소우레아[참조: Farmer et al., J. Med. Chem. 21(6): 514-20, 1978], 4-(3-(2-클로로에틸)-3-니트로소우레이도)-시스-사이클로헥산카복실산[참조: Drewinko et al., Cancer Treat. Rep. 61 (8):J1513-18, 1977], RPCNU(ICIG 1163)[참조: Larnicol et al., Biomedicine 26(3):J176-81, 1977], IOB-252[참조: Sorodoc et al., Rev. Roum. Med. Virol. 28(1): J55-61, 1977], 1,3-비스(2-클로로에틸)-1-니트로소우레아(BCNU)[참조: Siebert & Eisenbrand, Mutat. Res. 42(1):J45-50, 1977), 1-테트라하이드록시사이클로펜틸-3-니트로소-3-(2-클로로에틸)-우레아(4,039,578), d-1-1-(β-클로로에틸)-3-(2-옥소-3-헥사하이드로아제피닐)-1-니트로소우레아(3,859,277) 및 젠티아노즈 니트로소우레아 유도체[참조: JP 57080396]; 6-S-아미노아실옥시메틸 머캅토푸린 유도체(Harada et al., Chem. Pharm. Bull. 43(10):793-6, 1995], 6-머캅토푸린(6-MP)[참조: Kashida et al., Biol. Pharm. Bull. 18(11): 1492-7, 1995], 7,8-폴리메틸렌이미다조-1,3,2-디아자포스포린[참조: Nilov et al., Mendeleev Commun. 2:67, 1995], 아자티오프린[참조; Chifotides et al., J. Inorg. Biochem. 56(4):249-64, 1994], 메틸-D-글루코피라노시드 머캅토푸린 유도체[참조: Da Silva et al., Eur. J. Med. Chem. 29(2):149-52, 1994] 및 s-알키닐 머캅토푸린 유도체[참조: Ratsino et al., Khim.-Farm. Zh. 15(8):65-7, 1981]; 인돌린 환 및 개질된 오르니틴 또는 글루탐산 보유 메토트렉세이트 유도체[참조: Matsuoka et al., Chem. Pharm. Bull. 45(7):1146-1150, 1997], 알킬-치환된 벤젠 환 C 보유 메토트렉세이트 유도체[참조; Matsuoka et al., Chem. Pharm. Bull. 44(12): 2287-2293, 1996], 벤족사진 또는 벤조티아진 잔기 보유 메토트렉세이트 유도체[참조: Matsuoka et al., J.Med. Chem. 40(1):105-111, 1997], 10-데아자아미노프테린 유사체[참조: DeGraw et al., J. Med. Chem. 40(3):370-376, 1997], 5-데아자아미노프테린 및 5,10디데아자아미노프테린 메토트렉세이트 유사체[참조; Piper et al., J. Med. Chem. 40(3):377-384, 1997], 인돌린 잔기 보유 메토트렉세이트 유도체[참조: Matsuoka et al., Chem. Pharm. Bull. 44(7):1332-1337, 1996], 친유성 아미드 메토트렉세이트 유도체[참조: Pignatello et al., World Meet. Pharm., Biopharm. Pharm. Technol., 563-4, 1995], L-트레오-(2S, 4S)-4-플루오로글루탐산 및 DL-3,3-디플루오로글루탐산 함유 메토트렉세이트 유사체[참조; Hart et al., J. Med. Chem. 39(1):56-65, 1996], 메토트렉세이트 테트라하이드로퀴나졸린 유사체[참조; Gangjee, et al., J. Heterocycl. Chem. 32(1):243-8, 1995], N-(α-아미노아실)메토트렉세이트 유도체[참조: Cheung et al., Pteridines 3(1-2): 101-2, 1992], 바이오틴 메토트렉세이트 유도체[참조: Fan et al., Pteridines 3(1-2): 131-2, 1992], D-글루탐산 또는 D-에리트로우, 트레오-4-플루오로글루탐산 메토트렉세이트 유사체[참조; McGuire et al., Biochem. Pharmacol. 42(12):2400-3, 1991], β,γ-메타노 메토트렉세이트 유사체[참조: Rosowsky et al., Pteridines 2(3):133-9, 1991], 10-데아자아미노프테린(10-EDAM) 유사체[참조: Braakhuis et al., Chem. Biol. Pteridines, Proc. Int. Symp. Pteridines Folic Acid Deriv., 1027-30, 1989], γ-테트라졸 메토트렉세이트 유사체[참조; Kalman et al., Chem. Biol. Pteridines, Proc. Int. Symp. Pteridines Folic Acid Deriv., 1154-7, 1989], N-(L-α-아미노아실) 메토트렉세이트 유도체[참조: Cheung et al., Heterocycles 28(2):751-8, 1989], 아미노프테린의 메타 및 오르토 이성체[참조: Rosowsky et al., J. Med. Chem. 32(12):2582, 1989], 하이드록시메틸메토트렉세이트[참조; DE 267495], γ-플루오로메토트렉세이트[참조: McGuire et al., Cancer Res. 49(16): 4517-25, 1989], 폴리글루타밀 메토트렉세이트 유도체[참조: Kumar et al., Cancer Res. 46(10): 5020-3, 1986], gem-디포스포네이트 메토트렉세이트 유사체[참조: WO 88/06158], α- 및 γ-치환된 메토트렉세이트 유사체[참조; Tsushima et al., Tetrahedron 44(17):5375-87, 1988], 5-메틸-5-데아자 메토트렉세이트 유사체[참조; 4,725,687], Nδ-아실-Nα-(4-아미노-4-데옥시프테로일)-L-오르니틴 유도체[참조: Rosowsky et al., J. Med. Chem. 31(7):1332-7, 1988], 8-데아자 메토트렉세이트 유사체[참조: Kuehl et al., Cancer Res. 48(6): 1481-8, 1988], 아시비신 메토트렉세이트 유사체[참조: Rosowsky et al., J. Med. Chem. 30(8):1463-9, 1987], 중합체성 플라티놀 메토트렉세이트 유도체[참조: Carraher et al., Polym. Sci. Technol. (Plenum), 35(Adv. Biomed. Polym.):311-24, 1987], 메토트렉세이트-γ-디미리스토일포스파티딜에탄올아민[참조: Kinsky et al., Biochim. Biophys. Acta 917(2):211-18, 1987], 메토트렉세이트 폴리글루타메이트 유사체[참조: Rosowsky et al., Chem. Biol. Pteridines, Pteridines Folid Acid Deriv., Proc. Int. Symp. Pteridines Folid Acid Deriv.: Chem., Biol. Clin. Aspects: 985-8, 1986], 폴리-γ-글루타밀 메토트렉세이트 유도체[참조: Kisliuk et al., Chem. Biol. Pteridines, Pteridines Folid Acid Deriv., Proc. Int. Symp. Pteridines Folid Acid Deriv.: Chem. , Biol. Clin. Aspects: 989-92, 1986], 데옥시우리딜레이트 메토트렉세이트 유도체[참조: Webber et al., Chem. Biol. Pteridines, Pteridines Folid Acid Deriv., Proc. Int. Symp. Pteridines Folid Acid Deriv.: Chem., Biol. Clin. Aspects: 659-62, 1986], 요오도아세틸 라이신 메토트렉세이트 유사체[참조: Delcamp et al., Chem. Biol. Pteridines, Pteridines Folid Acid Deriv., Proc. Int. Symp. Pteridines Folid Acid Deriv.: Chem., Biol. Clin. Aspects: 807-9, 1986], 2,.오메가-디아미노알카노이드산 함유 메토트렉세이트 유사체[참조: McGuire et al., Biochem. Pharmacol. 35(15): 2607-13, 1986], 폴리글루타메이트 메토트렉세이트 유도체[참조: Kamen & Winick, Methods Enzymol. 122 (Vitam. Coenzymes, Pt. G): 339-46, 1986], 5-메틸-5-데아자 유사체[참조: Piper et al., J. Med. Chem. 29(6):1080-7, 1986], 퀴나졸린 메토트렉세이트 유사체[참조: Mastropaolo et al., J. Med. Chem. 29(1):155-8, 1986], 피라진 메토트렉세이트 유사체[참조: Lever & Vestal, J. Heterocycl. Chem. 22(1):5-6, 1985], 시스테산 및 호모시스테산 메토트렉세이트 유사체[참조: 4,490,529], γ-3급-부틸 메토트렉세

이트 에스테르[참조: Rosowsky et al., J. Med. Chem. 28(5):660-7, 1985], 불화된 메토트렉세이트 유사체[참조: Tsushima et al., Heterocycles 23(1):45-9, 1985], 폴레이트 메토트렉세이트 유사체[참조: Trombe, J. Bacteriol. 160(3):849-53, 1984], 포스포노글루탐산 유사체[참조: Sturtz & Guilamot, Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther. 19(3):267-73, 1984], 폴리(L-라이신)메토트렉세이트 공액체[참조: Rosowsky et al., J. Med. Chem. 27(7):888-93, 1984], 디라이신 및 트리라이신 메토트렉세이트 유도체[참조: Forsch & Rosowsky, J. Org. Chem. 49(7):1305-9, 1984], 7-하이드록시메토트렉세이트[참조: Fabre et al., Cancer Res., 43(10):4648-52, 1983], 폴리-γ-글루타밀 메토트렉세이트 유사체[참조: Piper & Montgomery, Adv. Exp. Med. Biol., 163(Folyl Antifolyl Polyglutamates):95-100, 1983], 3',5'-디클로로메토트렉세이트[참조: Rosowsky & Yu, J. Med. Chem. 26(10):1448-52, 1983], 디아조케톤 및 클로로메틸케톤 메토트렉세이트 유사체[참조: Gangjee et al., J. Pharm. Sci. 71(6):717-19, 1982], 10-프로파길아미노프테린 및 알킬 메토트렉세이트 동족체[참조: Piper et al., J. Med. Chem. 25(7):877-80, 1982], 메토트렉세이트의 렉틴 유도체[참조: Lin et al., JNCI 66(3): 523-8, 1981], 폴리글루타메이트 메토트렉세이트 유도체[참조: Galivan, Mol. Pharmacol. 17(1):105-10, 1980], 할로겐화된 메토트렉세이트 유도체[참조: Fox, JNCI 58(4):J955-8, 1977), 8-알킬-7,8-디하이드로 유사체[참조: Chaykovsky et al., J. Med. Chem. 20(10):J1323-7, 1977], 7-메틸 메토트렉세이트 유도체 및 디클로로메토트렉세이트[참조: Rosowsky & Chen, J. Med. Chem. 17(12):J1308-11, 1974], 친유성 메토트렉세이트 유도체 및 3',5'-디클로로메토트렉세이트[참조: Rosowsky, J. Med. Chem. 16(10):J1190-3, 1973], 데아자 아메토프테린 유사체[참조; Montgomery et al., Ann. N. Y. Acad. Sci. 186:J227-34, 1971], MX068[참조: Pharma Japan, 1658:18, 1999] 및 시스테산 및 호모시스테산 메토트렉세이트 유사체[참조: EPA 0142220]; 5-플루오로우라실의 N3-알킬화된 유사체[참조: Kozai et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1(19):3145-3146, 1998], 1,4-옥사헤테로에판 잔기를 갖는 5-플루오로우라실 유도체[참조; Gomez et al., Tetrahedron 54(43):13295-13312, 1998], 5-플루오로우라실 및 뉴클레오시드 유사체[참조: Li, Anticancer Res. 17(1A):21-27, 1997], 시스- 및 트랜스-5-플루오로-5,6-디하이드로-6-알콕시우라실[참조: Van der Wilt et al., Br. J. Cancer 68(4):702-7, 1993], 사이클로펜탄 5-플루오로우라실 유사체[참조: Hronowski & Szarek, Can. J. Chem. 70(4):1162-9, 1992], A-OT-플루오로우라실[참조: Zhang et al., Zongguo Yiyao Gongye Zazhi 20(11):513-15, 1989], N4-트리메톡시벤조일-5'-데옥시-5-플루오로시티딘 및 5'-데옥시-5-플루오로우리딘[참조: Miwa et al., Chem. Pharm. Bull. 38(4):998-1003, 1990], 1-헥실카바모일-5-플루오로우라실[참조: Hoshi et al., J. Pharmacobio-Dun. 3(9):478-81, 1980; Maehara et al., Chemotherapy (Basel) 34(6):484-9, 1988], B-3839[참조: Prajda et al., In Vivo 2(2): 151-4, 1988], 우라실-1-(2-테트라하이드로푸릴)-5-플루오로우라실[참조: Anai et al., Oncology 45(3):144-7, 1988], 1-(2'-데옥시-2'-플루오로-β-D-아라비노푸라노실)-5-플루오로우라실[참조: Suzuko et al., Mol. Pharmacol. 31(3): 301-6, 1987], 독시플루리딘[참조: Matuura et al., Oyo Yakuri 29(5):803-31, 1985], 5'-데옥시-5-플루오로우리딘[참조: Bollag & Hartmann, Eur. J. Cancer 16(4): 427-32, 1980], 1-아세틸-3-O-톨루일-5-플루오로우라실[참조: Okada, Hiroshima J. Med. Sci. 28(1):49-66, 1979], 5-플루오로우라실-m-포르밀벤젠-설포네이트[참조: JP 55059173], N'-(2-푸라니딜)-5-플루오로우라실[참조: JP 53149985] 및 1-(2-테트라하이드로푸릴)-5-플루오로우라실[참조: JP 52089680]; 4'-에피독소루비신[참조: Lanius, Adv. Chemother. Gastrointest. Cancer, (Int. Symp.), 159-67, 1984]; N-치환된 데아세틸빈브라스틴 아미드(빈데신) 설페이트[참조: Conrad et al., J. Med. Chem. 22(4):391-400, 1979]; 및 Cu(II)-VP-16(에토포시드) 착물[참조: Tawa et al., Bioorg Med. Chem. 6(7):1003-1008, 1998], 피롤카복스아미디노 보유 에토포시드 유사체[참조: Ji et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 7(5):607-612, 1997], 4β-아미노 에토포시드 유사체[참조: Hu, University of North Carolina Dissertation, 1992], γ-락톤 환-개질된 아릴아미노 에토포시드 유사체[참조: Zhou et al., J. Med. Chem. 37(2): 287-92, 1994], N-글루코실 에토포시드 유사체[참조: Allevi et al., Tetrahedron Lett. 34(45):7313-16, 1993], 에토포시드 A-환 유사체[참조: Kadow et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2(1):17-22, 1992], 4'-데스하이드록시-4'-메틸 에토포시드[참조: Saulnier et al.,Bioorg. Med. Chem. Lett. 2(10):1213-18, 1992], 진자(pendulum) 환 에토포시드 유사체[참조: Sinha et al., Eur. J. Cancer 26(5):590-3, 1990] 및 E-환 데속시 에토포시드 유사체[참조: Saulnier et al., J. Med. Chem. 32 (7): 1418-20, 1989]가 포함된다.

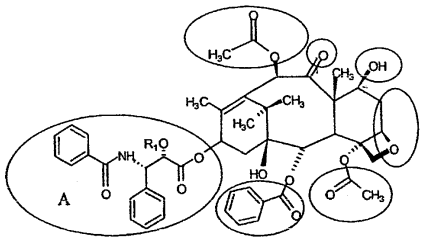
본 발명의 하나의 바람직한 양태에서, 세포 주기 억제제는 파클리탁셀과 같은 탁산이다. 간략하게 언급하면, 탁산은 튜뷸린에 결합하여 비정상적 유사분열성 방추사를 형성시킴으로써 유사분열(M기)을 중단시키는 화합물 또는 이의 유사체 또는 유도체이다. 탁산 부류 중 가장 인식된 구성원인 파클리탁셀은 주목나무(Taxus brevifolia)(태평양 주목) 및 탁소마이세스 안드레아나에(Taxomyces andreanae) 및 태평양 주목의 내부기생 진균의 수거 및 건조된 주피[참조: Stierle et al., Science 60:214-216, 1993]로부터 수득된 고도로 유도체화된 디테르페노이드[참조: Wani et al., J. Am. Chem. Soc. 93:2325, 1971]이다. "파클리탁셀"(이는 본원에서 예를 들어, 탁솔(TAXOL^{R}), 탁소테레(TAXOTERE^{R}), 도세탁셀(Docetaxel), 파클리탁셀의 10-데스아세틸 유사체 및 파클리탁셀의 3'N-데스벤조일-3'N-t-부톡시 카보닐 유사체와 같은 제형, 프로드럭, 유사체 및 유도체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다)는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 기술[참조; Schiff et al., Nature 277: 665-667, 1979 ; Long and Fairchild, Cancer Research 54:4355-4361, 1994 ; Ringel and Horwitz, J. NAT7 CANCER INST. 83 (4): 288-291, 1991 ; Pazdur et al., Cancer Treat. Rev. 19 (4): 351-386, 1993 ; 제WO 94/07882호; 제WO 94/07881호; 제WO 94/07880호; 제WO 94/07876호; 제WO 93/23555호; 제WO 93/10076호; 제W0 94/00156호; 제WO 93/24476호; EP 590267; 제WO 94/20089호; 미국 특허 제5,294,637호; 5,283,253호; 제5,279,949호; 제5,274,137호; 제5,202,448호; 제5,200,534호; 제5,229,529호; 제5,254,580호; 제5,412,092호; 제5,395,850호; 제5,380,751호; 제5,350,866호; 제4,857,653호; 제5,272,171호; 제5,411,984호; 제5,248,796호; 제5,248,796호; 제5,422,364호; 제5,300,638호; 제5,294,637호; 제5,362,831호; 제5,440,056호; 제4,814,470호; 제5,278,324호; 제5,352,805호; 제5,411,984호; 제5,059,699호; 제4,942,184호; Tetrahedron Letters 35 (52): 9709-9712, 1994 ; J. Med. Chem. 35:4230-4237, 1992 ; J. Med. Chem. 34:992-998, 1991 ; J. NATURAL PROD. 57 (10): 1404-1410, 1994 ; J. NATURAL PROD. 57 (11): 1580-1583, 1994 ; J. Am. Chem. Soc. 110:6558-6560, 1988]을 이용하여 용이하게 제조할 수 있거나, 예를 들어, 시그마 케미칼(Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri(T7402-주목나무로부터의 제품))을 포함하는 각종 상업적 공급원으로부터 입수할 수 있다.

파클리탁셀 유도체 또는 유사체의 대표적 예로는 7-데옥시-도세탁솔, 7,8-사이클로프로파탁산, N-치환된 2-아제티돈, 6,7-에폭시 파클리탁셀, 6,7-개질된 파클리탁셀, 10-데스아세톡시탁솔, 10-데아세틸탁솔(10-데아세틸박카틴 III으로부터), 탁솔의 포스포노옥시 및 카보네이트 유도체, 탁솔 2',7-디(나트륨 1,2-벤젠디카복실레이트, 10-데스아세톡시-11,12-디하이드로탁솔-10,12(18)-디엔 유도체, 10-데스아세톡시탁솔, 프로탁솔(2'-및/또는 7-O-에스테르유도체), (2'-및/또는 7-0-카보네이트 유도체), 탁솔 측쇄의 비대칭 합성, 플루오로 탁솔, 9-데옥소탁산,

(13-아세틸-9-데옥소박카틴 III, 9-데옥소탁솔, 7-데옥시-9-데옥소탁솔, 10-데스아세톡시-7-데옥시-9-데옥소탁솔, 수소 또는 아세틸 그룹 및 하이드록시 및 3급-부톡시카보닐아미노를 함유한 유도체, 설폰화된 2'-아크릴로일탁솔 및 설폰화된 2'-O-아크릴산 탁솔 유도체, 석시닐탁솔, 2'-γ-아미노부티릴탁솔 포르메이트, 2'-아세틸 탁솔, 7-아세틸 탁솔, 7-글리신 카바메이트 탁솔, 2'-OH-7-PEG(5000) 카바메이트 탁솔, 2'-벤조일 및 2',7-디벤조일 탁솔 유도체, 기타 프로드럭(2'-아세틸탁솔; 2',7-디아세틸탁솔; 2'석시닐탁솔; 2'-(베타-알라닐)-탁솔); 2'감마-아미노부티릴탁솔 포르메이트; 2'-석시닐탁솔의 에틸렌 글리콜 유도체; 2'-글루타릴탁솔; 2'-(N,N-디메틸글리실)탁솔; 2'-(2-(N,N-디메틸아미노)프로피오닐)탁솔; 2'-오르토카복시벤조일 탁솔; 탁솔의 2'지방족 카복실산 유도체, 프로드럭 {2'(N,N-디에틸아미노프로피오닐)탁솔, 2'(N,N-디메틸글리실)탁솔, 7(N,N-디메틸글리실)탁솔, 2',7-디-(N,N-디메틸글리실)탁솔, 7(N,N-디에틸아미노프로피오닐)탁솔, 2',7-디(N,N-디에틸아미노프로피오닐)탁솔, 2'-(L-글리실)탁솔, 7-(L-글리실)탁솔, 2',7-디(L-글리실)탁솔, 2'-(L-알라닐)탁솔, 7-(L-알라닐)탁솔, 2',7-디(L-알라닐)탁솔, 2'-(L-류실)탁솔, 7-(L-류실)탁솔, 2',7-디(L-류실)탁솔, 2'-(L-이소류실)탁솔, 7-(L-이소류실)탁솔, 2',7-디(L-이소류실)탁솔, 2'-(L-발릴)탁솔, 7-(L-발릴)탁솔, 2'7-디(L-발릴)탁솔,2'-(L-페닐알라닐)탁솔, 7-(L-페닐알라닐)탁솔, 2',7-디(L-페닐알라닐)탁솔, 2'-(L-프롤릴)탁솔, 7-(L-프롤릴)탁솔, 2',7-디(L-프롤릴)탁솔, 2'-(L-라이실)탁솔, 7-(L-라이실)탁솔, 2',7-디(L-라이실)탁솔, 2'-(L-글루타밀)탁솔,7-(L-글루타밀)탁솔, 2',7-디(L-글루타밀)탁솔, 2'-(L-아르기닐)탁솔, 7-(L-아르기닐)탁솔, 2',7-디(L-아르기닐)탁솔}, 개질된 페닐이소세린 측쇄를 갖는 탁솔 유사체, 탁소테레, (N-데벤조일-N-3급-(부톡시카보닐)-10-데아세틸탁솔 및 탁산(예: 박카틴 III, 세팔로만닌, 10-데아세틸박카틴 III, 브레비폴리올, 유난탁수신 및 탁수신); 및 14-베타-하이드록시-10-데아세틸박카틴 III, 데벤조일-2-아실 파클리탁셀 유도체, 벤조에이트 파클리탁셀 유도체, 포스포노옥시 및 카보네이트 파클리탁셀 유도체, 설폰화된 2'-아크릴로일탁솔; 설폰화된 2'-O-아크릴산 파클리탁셀 유도체, 18-부위-치환된 파클리탁셀 유도체, 염소화된 파클리탁셀 유사체, C4 메톡시 에테르 파클리탁셀 유도체, 설펜아미드 탁산 유도체, 브롬화된 파클리탁셀 유사체, 지라드 탁산 유도체, 니트로페닐 파클리탁셀, 10-탈아세틸화된 치환된 파클리탁셀 유도체, 14-베타-하이드록시-10-데아세틸박카틴 III 탁산 유도체, C7 탁산 유도체, C10 탁산 유도체, 2-데벤조일-2-아실 탁산 유도체, 2-데벤조일 및 -2-아실 파클리탁셀 유도체, 신규한 C2 및 C4 작용 그룹을 함유한 탁산 및 박카틴 유사체, n-아실 파클리탁셀 유사체, 10-데아세틸 탁솔 A, 10-데아세틸 탁솔 B 및 10-데아세틸 탁솔로부터의 10-데아세틸박카틴 III 및 7-보호된-10-데아세틸박카틴 III 유도체, 탁솔의 벤조에이트 유도체, 2-아로일-4-아실 파클리탁셀 유사체, 오르토-에스테르 파클리탁셀 유사체, 2-아로일-4-아실 파클리탁셀 유사체 및 1-데옥시 파클리탁셀 및 1-데옥시 파클리탁셀 유사체를 포함하는 기타 탁산 유사체 및 유도체가 포함된다.

하나의 양상으로서, 세포 주기 억제제는 하기 화학식 C1의 탁산이다. 화합물이 세포 주기 억제제로서 우수한 활성을 갖기 위해서 A 측쇄(화학식에서 "A"로 표시됨)가 존재하는 것이 바람직하다. 하기 구조를 갖는 화합물의 예로는 파클리탁셀[참조; Merck Index entry 7117], 도세탁솔[탁소테레, 참조: Merck Index entry 3458] 및 3'-데스페닐-3'-(4-니트로페닐)-N-데벤조일-N-(t-부톡시카보닐)-10-데아세틸탁솔이 포함된다.

화학식 C1

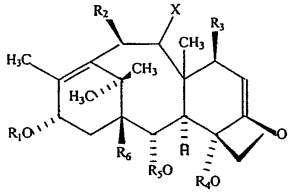


상기 화학식에서,

회색으로 강조된 부분은 치환될 수 있으며 강조되지 않은 부분은 탁산 코어이다.

하나의 양상으로서, 파클리탁셀과 같은 적합한 탁산 및 이의 유사체 및 유도체는 다음 화학식 C2의 화합물로서 특허 제5,440,056호에 기재되어 있다.

화학식 C2

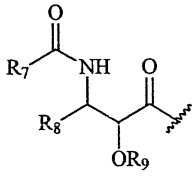


상기 화학식에서,

X는 산소(파클리탁셀), 수소(9-데옥시 유도체), 티오아실 또는 디하이드록실 전구체이며,

R_1은 파클리탁셀 또는 탁소테레 측쇄로부터 선택되거나 화학식 C3의 알카노일이고,

화학식 C3



상기 화학식에서,

R_7은 수소, 알킬, 페닐, 알콕시, 아미노 또는 페녹시(치환되거나 비치환됨)로부터 선택되고,

R_8은 수소, 알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 페닐(치환되거나 치환되지 않음), 알파 또는 베타-나프틸로부터 선택되고,

R_9는 수소, 알카노일, 치환된 알카노일 및 아미노알카노일로부터 선택되고, 여기서 치환은 하이드록실, 설프히드릴, 알르알콕실, 카복실, 할로겐, 티오알콕실, N,N-디메틸아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 니트로 및 $-OSO_3H$를 의미하고/하거나 이러한 치환을 함유하는 그룹을 의미할 수 있고,

R_2는 수소, 또는 수소, 하이드록실, 알코일, 알카노일옥시, 아미노알카노일옥시 및 펩티딜알카노일옥시와 같은 산소 함유 그룹으로부터 선택되고,

R_3은 수소, 또는 수소, 하이드록실, 알코일, 알카노일옥시, 아미노알카노일옥시 및 펩티딜알카노일옥시로부터 선택되고, 추가로 실릴 함유 그룹 또는 황 함유 그룹일 수 있으며,

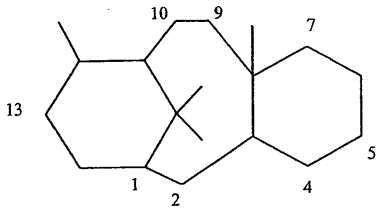
R_4는 아실, 알킬, 알카노일, 아미노알카노일, 펩티딜알카노일 및 아로일이고,

R_5는 아실, 알킬, 알카노일, 아미노알카노일, 펩티딜알카노일 및 아로일로부터 선택되며,

R_6은 수소, 또는 수소, 하이드록실 알코일, 알카노일옥시, 아미노알카노일옥시 및 펩티딜알카노일옥시와 같은 산소 함유 그룹으로부터 선택된다.

하나의 양상으로서, 본 발명에서 세포 주기 억제제로서 유용한 파클리탁셀 유사체 및 유도체는 PCT 국제 공개공보 제WO 93/10076호에 기재되어 있다. 상기 공보에 기재되어 있는 바와 같이, 유사체 또는 유도체는 다음 구조(화학식 C4)에 나타낸 바와 같이 C_{13}에 있는 탁산 핵에 부착된 측쇄를 갖는다.

화학식 C4

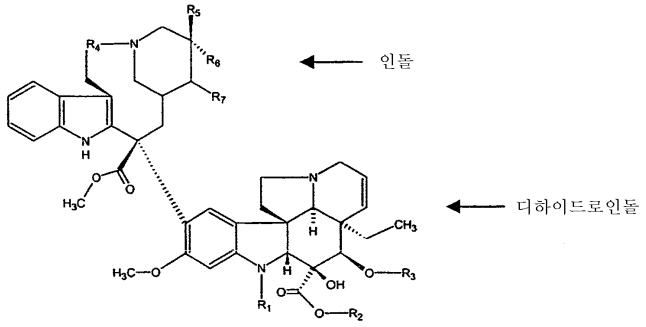


제WO 93/10076호에는 탁산 핵이 기존의 메틸 그룹을 제외한 모든 위치에서 치환될 수 있음이 기재되어 있다. 치환은 예를 들어, 수소, 알카노일옥시, 알케노일옥시, 아릴로일옥시를 포함할 수 있다. 또한, 옥소 그룹은 2,4, 9, 10으로 표지된 탄소에 부착될 수 있다. 마찬가지로, 옥세탄 환은 4번 및 5번 탄소에 부착될 수 있다. 마찬가지로, 옥시란 환은 4로 표지된 탄소에 부착될 수 있다.

하나의 양상으로서, 본 발명에서 유용한 탁산계 세포 주기 억제제는 미국 특허 제5,440,056호에 기재되어 있으며, 상기 특허에는 9-데옥소 탁산이 기재되어 있다. 이는 상기 제시한 탁산 구조(화학식 C4)에서 9로 표지된 탄소에 옥소 그룹이 결여된 화합물이다. 탁산 환은 1, 7 및 10로 표지된 탄소(독립적으로)에서 H, OH, O-R 또는 O-CO-R(여기서, R은 알킬 또는 아미노알킬이다)에 의해 치환될 수 있다. 마찬가지로, 탁산 환은 2 및 4로 표지된 탄소(독립적으로)에서 아릴, 알카노일, 아미노알카노일 또는 알킬 그룹에 의해 치환될 수 있다. 화학식 C3의 측쇄는 (독립적으로) R_7 및 R_8에서 페닐 환, 치환된 페닐 환, 직쇄 알칸/알켄, 및 H, O 또는 N을 함유하는 그룹에 의해 치환될 수 있다. R_9는 H 또는 치환되거나 비치환된 알카노일 그룹에 의해 치환될 수 있다.

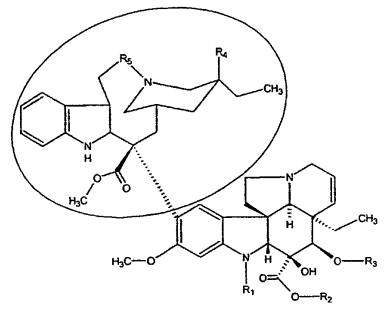
일반적으로 탁산 및 파클리탁셀은 특히 항미세관제로서 및 보다 구체적으로는 안정화제로서 작용함으로써 세포 주기 억제제로서 작용하는 것으로 고려되고 있다.

다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 빈카 알칼로이드이다. 빈카 알칼로이드는 다음 화학식의 화합물이다. 이들은 인돌-디하이드로인돌 이량체이다.



미국 특허 제4,841,045호 및 제5,030,620호에 기재되어 있는 바와 같이, R_1은 포르밀 또는 메틸 그룹이거나 H일 수 있다. R_1은 알킬 그룹 또는 알데히드-치환된 알킬(예: CH_2CHO)일 수도 있다. R_2는 통상적으로 CH_3 또는 NH_2 그룹이다. 그러나, R_2는 저급 알킬 에스테르에 의해 치환될 수 있거나 디하이드로인돌 코어에 대한 에스테르 연결은 C(O)-R(여기서, R은 NH_2, 아미노산 에스테르 또는 펩타이드 에스테르이다)에 의해 치환될 수 있다. R_3은 통상적으로 $C(O)CH_3$, CH_3 또는 H이다. 대안으로, 단백질 단편은 말레오일 아미노산과 같은 이작용 그룹에 의해 연결될 수 있다. R_3은 추가로 치환될 수 있는 알킬 에스테르를 형성하도록 치환될 수도 있다. R_4는 CH_2- 또는 단일 결합일 수 있다. R_5 및 R_6은 H, OH 또는 저급 알킬, 통상적으로는 $-CH_2CH_3$일 수 있다. 대안으로, R_6 및 R_7은 함께 옥세탄 환을 형성할 수 있다. R_7은 H일 수도 있다. 추가의 치환은 메틸 그룹이 다른 알킬 그룹에 의해 치환되는 분자 및 불포화 환이 알칸, 알켄, 알킨, 할로겐, 에스테르, 아미드 또는 아미노 그룹의 첨가에 의해 유도체화 될 수 있도록 하는 치환을 포함한다.

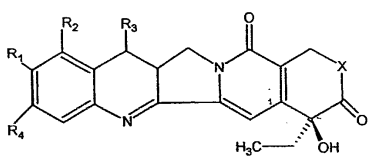
예시적 빈카 알칼로이드로는 다음 화학식의 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈크리스틴 설페이트, 빈데신 및 비노렐빈이 있다.



	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
빈블라스틴:	CH_3	CH_3	$C(O)CH_3$	OH	CH_2
빈크리스틴:	CH_2O	CH_3	$C(O)CH_3$	OH	CH_2
빈데신:	CH_3	NH_2	H	OH	CH_2
비노렐빈:	CH_3	CH_3	CH_3	H	단일결합

유사체는 활성을 갖기 위해 통상적으로 측쇄(어두운 부분)를 필요로 한다. 이들 화합물은 항미세관제로서 작용함으로써 세포 주기 억제제로서 작용하고 보다 구체적으로는 중합을 억제하는 것으로 사료된다.

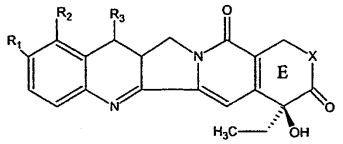
다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 캄프토테신 또는 이의 유사체 또는 유도체이다. 캄프토테신은 다음 화학식의 화합물이다.



상기 화학식에서, X는 통상적으로 O이지만, 다른 그룹, 예를 들어, 21-락탐 유도체의 경우에 NH일 수 있다. R_1은 통상적으로 H 또는 OH이지만, 다른 그룹, 예를 들어, 말단이 하이드록실화된 C_{1-3} 알칸일 수 있다. R_2는 통상적으

로 H, 또는 $(CH_3)_2NHCH_2$와 같은 아미노 함유 그룹이지만, 다른 그룹, 예를 들어, (미국 특허 제5,552,156호 기재되어 있는 바와 같은) NO_2, NH_2, 할로겐 또는 상기 그룹들을 함유하는 단쇄 알칸일 수 있다. R_3은 통상적으로 H, 또는 C_2H_5와 같은 단쇄 알킬이다. R_4는 통상적으로 H이지만, 다른 그룹, 예를 들어, R_1을 갖는 메틸렌디옥시 그룹일 수 있다.

예시적 캄프토테신 화합물로는 토포테칸, 이리노테칸(CPT-11), 9-아미노캄프토테신, 21-락탐-20(S)-캄프토테신, 10,11-메틸렌디옥시캄프토테신, SN-38, 9-니트로캄프토테신, 10-하이드록시캄프토테신이 포함된다. 예시적 화합물은 다음 화학식의 화합물이다.

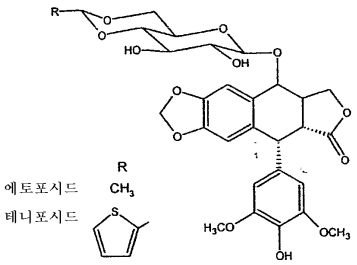


	R_1	R_2	R_3
캄프토테신:	H	H	H
토포테칸:	OH	$(CH_3)_2NHCH_2$	H
SN-38:	OH	H	C_2H_5

X: 대부분 유사체의 경우에는 O, 21-락탐 유사체의 경우에는 NH

캄프토테신은 상기 제시한 바와 같이 5개의 환을 갖는다. E로 표지된 환은 최적의 활성 및 최소의 독성을 위해 완전한 상태를 존재해야 한다(카복실레이트 형태보다는 락톤이어야 한다). 이들 화합물은 토포이소머라제 I 억제제 및/또는 DNA 절단제로서 작용하는 세포 주기 억제제로서 유용하다.

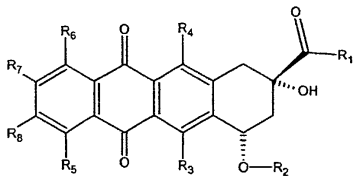
또 다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 포도필로톡신 또는 이의 유사체 또는 유도체이다. 이러한 종류의 예시적 화합물로는 다음 화학식을 갖는 에토포시드 또는 테니포시드가 있다.



	R
에토포시드	CH_3
테니포시드	

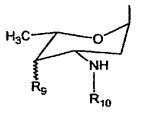
이들 화합물은 토포이소머라제 II 억제제 및/또는 DNA 절단제로서 작용함으로써 세포 주기 억제제로서 작용하는 것으로 사료된다.

또 다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 안트라사이클린이다. 안트라사이클린은 R 그룹이 다양한 유기 그룹일 수 있는 다음 화학식의 화합물이다.



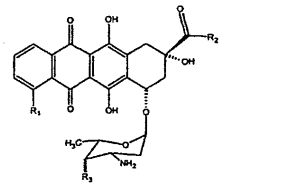
미국 특허 제5,594,158호에 따르면, 적합한 R 그룹은, R_1이 CH_3 또는 CH_20H이고, R_2가 다우노사민 또는 H이고, R_3 및 R_4가 독립적으로 OH, NO_2 , NH_2, F,Cl, Br, I, CN, H 또는 이들로부터 유도된 그룹 중 하나이고, R_{5-7}이 모두 H이거나, R_5 및 R $_6$이 H이고 R_7 및 R_8이 알킬 또는 할로겐이거나 그 반대이거고, R_7 및 R_8이 H이고 R_5 및 R_6이 알킬 또는 할로겐이다.

미국 특허 제5,843,903호에 따르면, R_2은 공액된 퓁타이드일 수 있다. 미국 특허 제4,215,062호 및 제4,296,105호에 따르면, R_5는 OH 또는 에테르 연결된 알킬 그룹일 수 있다. R_1은 또한 C(O)이외의 그룹, 예를 들어, 알킬, 또는 $CH_2CH(CH_2-X)C(0)-R_1$(여기서, X는 H 또는 알킬 그룹이다)와 같은 말단에 C(O) 연결 잔기를 갖는 측쇄 알킬 그룹에 의해 안트라사이클린 환에 연결될 수 있다(미국 특허 제4,215,062호 참조). R_2는 또한 작용 그룹 =N-

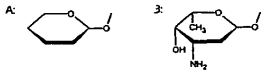


NHC(O)-Y(여기서, Y는 페닐 또는 치환된 페닐 환과 같은 그룹이다)이다. 대안으로, R_3은 화학식 (여기서, R_9는 환 평면 내부 또는 외부의 OH이거나 R_3과 같은 제2 당 잔기이다)의 화합물이다. R_{10}은 H일 수 있거나, 방향족 그룹, 하나 이상의 환 질소를 갖는 5원 또는 6원의 포화 또는 부분 포화 헤테로사이클릭과 같은 그룹과 함께 2급 아민을 형성할 수 있다(미국 특허 제5,843,903호 참조). 대안으로, R_{10}은 화학식 $-C(O)CH(NHR_{11})(R_{12})$(여기서, R_{11}은 H이거나 R_{12}와 함께 C_{3-4} 원의 알킬렌을 형성한다)의 아미노산으로부터 유도될 수 있다. R_{12}는 H, 알킬, 아미노알킬, 아미노, 하이드록시, 머캅토, 페닐, 벤질 또는 메틸티오일 수 있다[참조: 미국 특허 제4,296,105호].

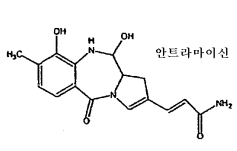
예시적 안트라사이클린으로는 독소루비신, 다우노루비신, 이다루비신, 에피루비신, 피라루비신, 조루비신 및 카루비신이 있다. 적합한 화합물은 다음 화학식의 화합물이다.



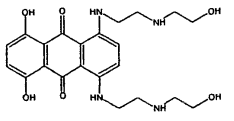
	R_1	R_2	R_3
독소루비신:	OCH_3	CH_2OH	환 평면 외부의 OH
에피루비신: (독소루비신의 4' 에피어)	OCH_3	CH_2OH	환 평면 내의 OH
다우노루비신:	OCH_3	CH_3	환 평면 외부의 OH
이다루비신:	H	CH_3	환 평면 외부의 OH
피라루비신:	OCH_3	OH	A
조루비신:	OCH_3	$=N-NHC(O)C_6H_5$	B
카루비신:	OH	CH_3	B



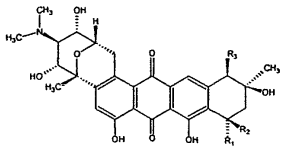
다른 적합한 안트라사이클린은 다음 화학식의 안트라마이신, 미톡산트론, 메노가릴, 노갈라마이신, 아클라시노마이신 A, 올리보마이신 A, 크로모마이신 A_3 및 플리카마이신이다.



안트라마이신

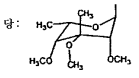


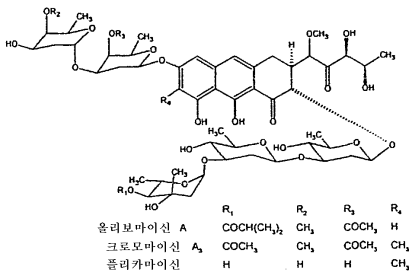
미톡산트론



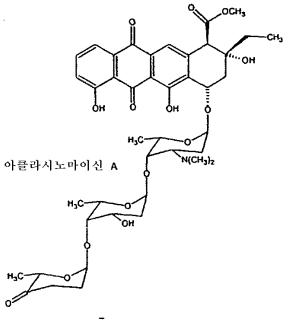
	R_1	R_2	R_3
메노가릴	H	OCH_3	H
노갈라마이신	O-당	H	$COOCH_3$

당:





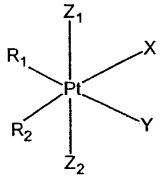
	R_1	R_2	R_3	R_4
올리보마이신 A	$COCH(CH_3)_2$	CH_3	$COCH_3$	H
크로모마이신 A_3	$COCH_3$	CH_3	$COCH_3$	CH_3
플리카마이신	H	H	H	CH_3



아클라시노마이신 A

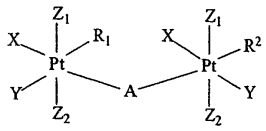
이들 화합물은 토포이소머라제 억제제 및/또는 DNA 절단제로서 작용함으로서 세포 주기 억제제로서 작용하는 것으로 사료된다.

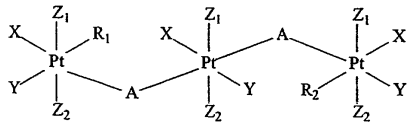
다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 백금 화합물이다. 일반적으로, 적합한 백금 착물은 Pt(II) 또는 Pt(IV)의 착물

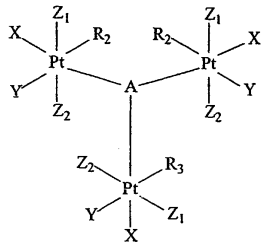


일 수 있으며 기본 구조 (여기서, X 및 Y는 설페이트, 포스페이트, 카복실레이트 및 할로겐과 같은 음이온성 이탈 그룹이고, R_1 및 R_2는 알킬, 아민, 아미노 알킬이며 이들 모두는 추가로 치환될 수 있으며 기본적으로 불활성 또는 가교 그룹이다)를 갖는다. Pt(II) 착물의 경우, Z_1 및 Z_2는 존재하지 않는다. Pt(IV)의 경우, Z_1 및 Z_2는 할로겐, 하이드록시, 카복실레이트, 에스테르, 설페이트 또는 포스페이트와 같은 음이온성 그룹일 수 있다[참조: 미국 특허 제4,588,831호 및 제4,250,189호].

적합한 백금 착물은 다수의 Pt 원자를 함유할 수 있다[참조: 미국 특허 제5,409,915호 및 제5,380,897호]. 예를 들어, 다음 종류의 비스백금 및 트리백금 착물이 있다.

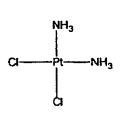




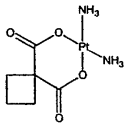


.

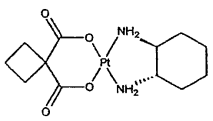
예시적 백금 화합물로는 다음 화학식의 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴 및 미보플라틴이 있다.



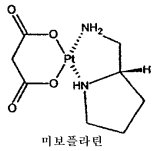
시스플라틴



카보플라틴



옥살리플라틴

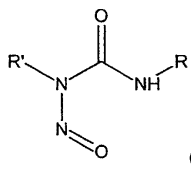


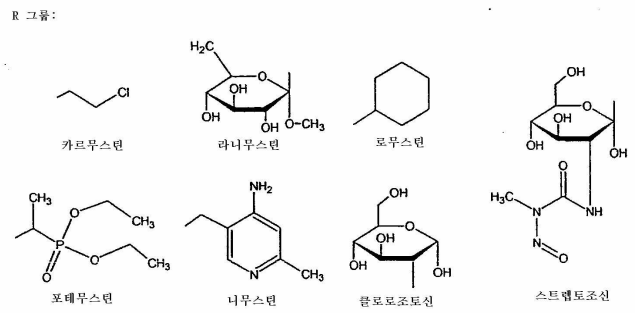
미보플라틴

이들 화합물은 DNA에 결합함으로써, 즉 DNA의 알킬화제로 작용함으로써 세포 주기 억제제로서 작용하는 것으로 사료된다.

또 다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 니트로소우레아이다. 니트로소우레아는 통상적 R 그룹이 하기 제시한 바와 같은 다음 화학식 C5의 화합물이다.

화학식 C5

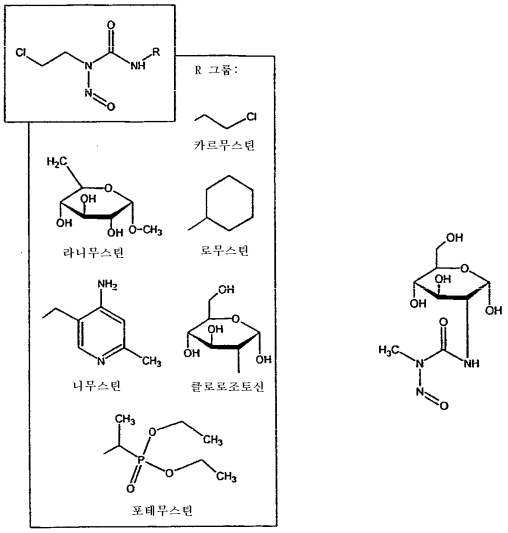




기타 적합한 R 그룹으로는 사이클릭 알칸, 알칸, 할로겐 치환된 그룹, 당, 아릴 및 헤테로아릴 그룹, 포스포닐 및 설포닐 그룹이 포함된다. 미국 특허 제4,367,239호에 기재되어 있는 바와 같이, R은 적합하게는 CH_2-C(X)(Y)(Z)[여기서, X 및 Y는 페닐, 사이클로헥실, 또는 할로겐, 저급 알킬(C_{1-4}), 트리플루오로메틸, 시아노, 페닐, 사이클로헥실, 저급 알킬옥시(C_{1-4})와 같은 그룹에 의해 치환된 페닐 또는 사이클로헥실 그룹으로 이루어진 그룹의 동일하거나 상이한 구성원일 수 있으며, Z는 화학식 -알킬렌-N-R_1R_2(여기서, R_1 및 R_2는 저급 알킬(C_{1-4}) 및 벤질로 이루어진 그룹의 동일하거나 상이한 구성원이거나, R_1과 R_2는 함께 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 티오모르폴린, N-저급 알킬 피페라진과 같은 5원 또는 6원의 포화 헤테로사이클릭을 형성할 수 있으며, 여기서 헤테로사이클릭은 임의로 저급 알킬 그룹에 의해 치환될 수 있다)의 구조를 갖는다]이다.

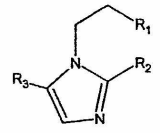
미국 특허 제6,096,923호에 기재되어 있는 바와 같이, 화학식 C5의 R 및 R'는 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각 탄소수 1 내지 10의 치환되거나 비치환된 탄화수소일 수 있다. 치환은 하이드로카빌, 할로, 에스테르, 아미드, 카복실산, 에테르, 티오에테르 및 알콜 그룹을 포함할 수 있다. 미국 특허 제4,472,379호에 기재되어 있는 바와 같이, 화학식 C5의 R은 아미드 결합 및 피라노즈 구조(예: 메틸 2'-[N-[N-(2-클로로에틸)-N-니트로소-카바모일]-글리실]아미노-2'-데옥시-α-D-글루코피라노시드)일 수 있다. 미국 특허 제4,150,146호에 기재되어 있는 바와 같이, 화학식 C5의 R은 탄소수 2 내지 6의 알킬 그룹일 수 있으며 에스테르, 설포닐 또는 하이드록실 그룹에 의해 치환될 수 있다. 이는 또한 카복실산 또는 $CONH_2$ 그룹에 의해 치환될 수 있다.

예시적 니트로소우레아로는 다음 화학식의 BCNU(카바무스틴), 메틸-CCNU(세무스틴), CCNU (로무스틴), 라니무스틴, 니무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 스트렙토조신 및 스트렙토조신이 있다.



이들 니트로소우레아 화합물은 DNA에 결합함으로써, 즉 DNA 알킬화제로 작용함으로써 세포 주기 억제제로서 작용하는 것으로 사료된다.

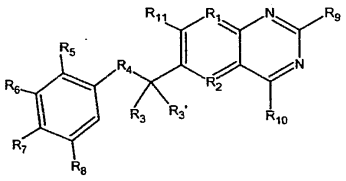
또 다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 니트로이미다졸이며, 예시적 니트로이미다졸로는 다음 화학식의 메트로니다졸, 벤즈니다졸, 에타니다졸 및 미소니다졸이 있다.



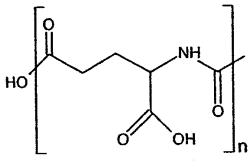
	R_1	R_2	R_3
메트로니다졸	OH	CH_3	NO_2
벤즈니다졸	$C(O)NHCH_2$-benzyl	NO_2	H
에타니다졸	$CONHCH_2CH_2OH$	NO_2	H

적합한 니트로이미다졸 화합물은 예를 들어, 미국 특허 제4,371,540호 및 제4,462,992호에 기재되어 있다.

또 다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 메토트렉세이트와 같은 엽산 길항제, 또는 에다트렉세이트, 트리메트렉세이트, 랄티트렉세드, 피리트렉심, 데노프테린, 토무덱스 및 프테로프테린을 포함하는 이의 유도체 또는 유사체이다. 메토트렉세이트 유사체는 다음 화학식의 화합물이다.

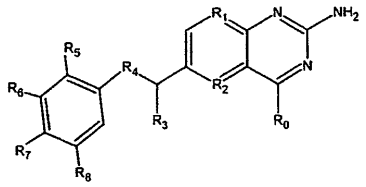


R 그룹의 구성원은 유기 그룹, 특히 미국 특허 제5,166,149호 및 제5,382,582호에 제시된 그룹으로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, R_1은 N일 수 있으며, R_2는 N 또는 $C(CH_3)$일 수 있으며, R_3 및 $R_{3'}$은 H 또는 알킬, 예를 들어, CH_3일 수 있으며, R_4는 단일 결합 또는 NR(여기서, R은 H 또는 알킬 그룹이다). $R_{5,6,8}$은 H 또는 OCH_3일 수 있거나, 또는 할로겐 또는 하이드로 그룹일 수 있다. R_7은 화학식

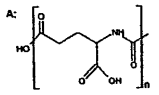


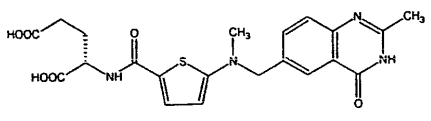
(여기서, n은 메토트렉세이트의 경우에는 1이고 프로프테린의 경우에는 3이다)의 측쇄이다. 측쇄내의 카복실 그룹은 에스테르화될 수 있거나 Zn^{2+} 염과 같은 염을 형성할 수 있다. R_9 및 R_{10}은 NH_2일 수 있거나 알킬 치환될 수 있다.

예시적 엽산 길항제 화합물은 다음 화학식의 화합물이다.



	R_9	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	R_7	R_8
메토트랙세이트	NH_2	N	N	H	$N(CH_3)$	H	H	A (n=1)	H
에다트랙세이트	NH_2	N	N	H	$N(CH_2CH_3)$	H	H	A (n=1)	H
트리메트랙세이트	NH_2	N	$C(CH_3)$	H	NH	H	OCH_3	OCH_3	OCH_3
프테로프테린	NH_2	N	N	H	$N(CH_3)$	H	H	A (n=3)	H
다노프테린	OH	N	N	CH_3	$N(CH_3)$	H	H	A (n=1)	H
피리트랙심	NH_2	N	$C(CH_3)$	H	단일 결합	OCH_3	H	H	OCH_3	H

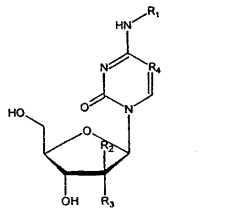




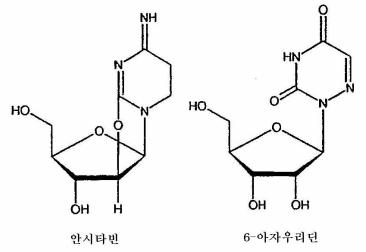
토무덱스

이들 화합물은 엽산의 항대사산물로서 작용함으로써 세포 주기 억제제로서 작용하는 것으로 사료된다.

또 다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 시타라빈과 같은 시티딘 유사체, 또는 에노시타빈, FMdC ((E(-2'-데옥시-2'-(플루오로메틸렌)시티딘), 젬시타빈, 5-아자시티딘, 안시타빈 및 6-아자우리딘을 포함하는 이의 유도체 또는 유사체이다. 예시적 화합물은 다음 화학식의 화합물이다.



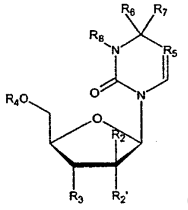
	R_1	R_2	R_3	R_4
시타라빈	H	OH	H	CH
에노시타빈	$C(O)(CH_2)_{20}CH_3$	OH	H	CH
젬시타빈	H	F	F	CH
아자시티딘	H	H	OH	N
FMdC	H	CH_2F	H	CH



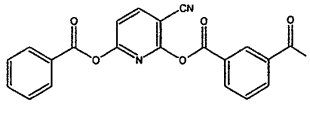
안시타빈 6-아자우리딘

이들 화합물은 피리미딘의 항대사산물로서 작용함으로써 세포 주기 억제제로서 작용하는 것으로 사료된다.

또 다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 피리미딘 유사체이다. 하나의 양상으로서, 피리미딘 유사체는 화학식



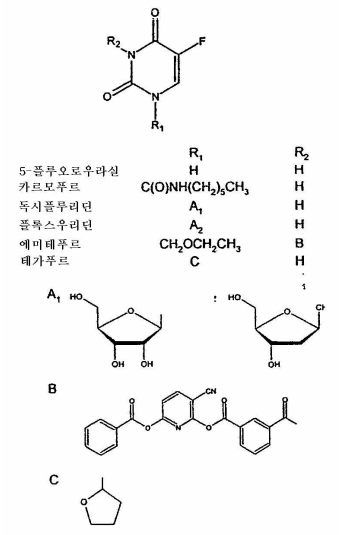
(여기서, 당 환의 위치 2', 3' 및 5'(각각 R_2, R_3 및 R_4)는 H, 하이드록실, 포스포릴[참조: 미국 특허 제4,086,417호] 또는 에스테르[참조: 미국 특허 제3,894,000호]일 수 있다). 에스테르는 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로사이클로/아릴 유형의 것일 수 있다. 2' 탄소는 R_2 또는 $R_{2'}$에서 하이드록실화될 수 있으며, 나머지 그룹은 H이다. 대안으로, 2' 탄소는 젬시타빈과 같이 할로겐, 예를 들어, 플루오로 또는 디플루오로 시티딘에 의해 치환될 수 있다. 대안으로, 당은 푸릴 그룹과 같은 또 다른 헤테로사이클릭 그룹 또는 알칸, 알킬 에테르 또는 아미드 연결된 알칸(예: $C(O)NH(CH_2)_5CH_3$)에 대해 치환될 수 있다. 2°아민은 아미드[참조: 미국 특허 제3,991,045호] 또는 우레탄[참조: 미국 특허 제3,894,000호] 결합으로 연결된 지방족 아실(R_1)에 의해 치환될 수 있다. 2°아민은 추가로 치환되어 4급 암모늄 염을 형성할 수도 있다. 피리미딘 환의 R_5는 N 또는 CR(여기서, R은 H, 할로겐 함유 그룹 또는 알킬이다)일 수 있다[참조: 미국 특허 제4,086,417호]. R_6 및 R_7은 함께 옥소 그룹을 형성할 수 있거나, R_6은 -NH-R_1이고 R_7은 H이다. R_8은 H이거나, R_7 과 R_8은 함께 이중 결합을 형성할 수 있거나 R_8은 X(여기서, X는



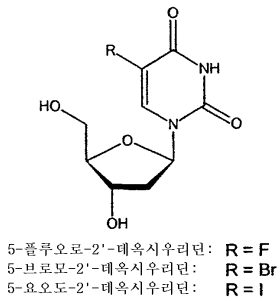
이다)일 수 있다.

특정 피리미딘 유사체는 미국 특허 제3,894,000호(예를 들어, 2'-O-팔미틸-ara-시티딘, 3'-O-벤조일-ara-시티딘 및 10가지 이상의 기타 예 참조); 미국 특허 제3,991,045호(N4-아실-1-β-D-아라비노푸라노실시토신 및 상기 특허에 기재된 수많은 아실 그룹 유도체, 예를 들어, 팔미토일 참조)에 기재되어 있다.

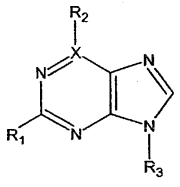
또 다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 5-플루오로우라실과 같은 플루오로-피리미딘 유사체, 또는 카모푸르, 독시플루리딘, 에미테푸르, 테가푸르 및 플록스우리딘을 포함하는 이의 유사체 또는 유도체이다. 예시적 화합물은 다음 화학식의 화합물이다.



다른 적합한 플루오로피리미딘 유사체로는 5-FudR(5-플루오로-데옥시우리딘), 또는 5-요오도데옥시우리딘(5-IudR), 5-브로모데옥시우리딘(5-BudR), 플루오로우리딘 트리포스페이트(5-FUTP) 및 플루오로데옥시우리딘 모노포스페이트(5-dFUMP)를 포함하는 이의 유사체 또는 유도체가 포함된다. 예시적 화합물은 다음 화학식의 화합물이다.

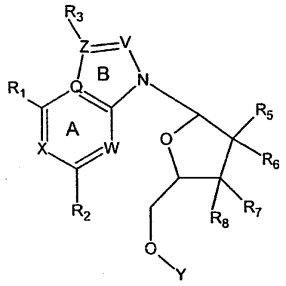


이들 화합물은 피리미딘의 항대사산물로서 작용함으로써 세포 주기 억제제로서 작용하는 것으로 사료된다.

또 다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 푸린 유사체이다. 푸린 유사체는 화학식  (여기서, X는 통상적으로 탄소이고, R_1은 H, 할로겐, 아민 또는 치환된 페닐이며, R_2는 H, 1급, 2급 또는 3급 아민, 황 함유 그룹, 통상적으로는 -SH, 알칸, 사이클릭 알칸, 헤테로사이클릭 또는 당이며, R_3은 H 또는 당(통상적으로는 푸라노즈 또는 피라노즈 구조), 치환된 당 또는 사이클릭 또는 헤테로사이클릭 알칸 또는 아릴 그룹이다)의 화합물이다. 상기 종류의 화합물에 대해서 미국 특허 제5,602,140호 참조.

펜토스타틴의 경우, X-R_2는 $CH_2CH(OH)$-이다. 상기 경우에, 제2 탄소원자는 환에서 X와 인접 질소 원자 사이에 삽입된다. X-N 이중결합은 단일 결합이 된다.

미국 특허 제5,446,139호에는 다음 화학식으로 제시된 유형의 적합한 푸린 유사체가 기재되어 있다.

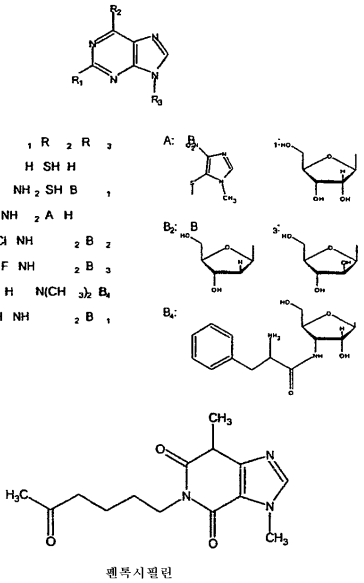


상기 화학식에서,

N은 질소를 의미하고,

V, W, X, Z는 다음을 조건부로 하여 탄소 또는 질소일 수 있다. 환 A는 이의 구조내에 0개 내지 3개의 질소원자를 가질 수 있다. 2개의 질소가 환 A내에 존재할 경우, 하나의 질소는 W 위치에 존재해야 한다. 질소 하나만이 존재할 경우, 이는 Q 위치에 존재해서는 안된다. V 및 Q는 동시에 질소여서는 안된다. Z 및 Q는 동시에 질소여서는 안된다. Z가 질소인 경우, R_3은 존재하지 않는다. 또한, R_{1-3}은 독립적으로 H, 할로겐, C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알케닐, 하이드록실, 머캅토, C_{1-7} 알킬티오, C_{1-7} 알콕시, C_{2-7} 알케닐옥시, 아릴, 옥시, 니트로, 1급, 2급 또는 3급 아민 함유 그룹 중 하나이다. R_{5-8}은 H이거나 2개 이하의 위치에 독립적으로 OH, 할로겐, 시아노, 아지도, 치환된 아미노 중 하나를 함유할 수 있으며, R_5 및 R_7은 함께 이중결합을 형성할 수 있다. Y는 H, C_{1-7} 알킬카보닐, 또는 모노-, 디 또는 트리포스페이트이다.

예시적인 적합한 푸린 유사체로는 6-머캅토푸린, 티구아노신, 티아미프린, 클라드리빈, 플루다리빈, 투베르시딘, 푸로마이신, 펜톡시필린이 포함되며, 이들 화합물은 임의로 인산화될 수 있다. 예시적 화합물은 다음 화학식의 화합물이다.



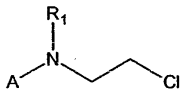
펜톡시필린

이들 화합물은 푸린의 항대사산물로 작용함으로써 세포 주기 억제제로서 작용하는 것으로 사료된다.

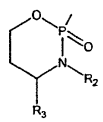
또 다른 양상으로, 세포 주기 억제제는 질소 머스타드이다. 다수의 적합한 질소 머스타드가 공지되어 있으며 본 발명에서 세포 주기 억제제로서 적합하게 사용된다. 적합한 질소 머스타드는 사이클로포스파미드로서도 공지되어 있다.

바람직한 질소 머스타드는 다음 화학식 i의 화합물이다.

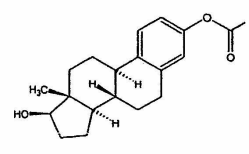
화학식 i



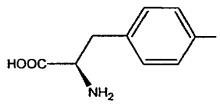
상기 화학식에서,

A는  또는 $-CH_3$ 또는 기타 알칸 또는 염소화된 알칸, 통상적으로는 $CH_2CH(CH_3)Cl$ 또는 화학식 ii와 같은 폴리사이클릭 그룹 또는 화학식 iii와 같은 치환된 페닐 또는 화학식 iv와 같은 헤테로사이클릭 그룹이다.

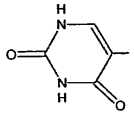
화학식 ii

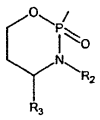


화학식 iii

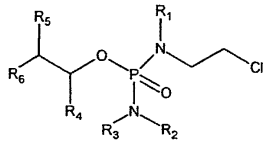


화학식 iv



A가  (여기서, R_{1-2}는 H 또는 CH_2CH_2Cl이고, R_3은 H 또는 하이드로퍼옥시와 같은 산소 함유 그룹이며, R_4는 알킬, 아릴, 헤테로사이클릭이다)인 적합한 질소 머스타드는 미국 특허 제3,808,297호에 기재되어 있다.

사이클릭 잔기는 완전한 상태일 필요가 없다. 다음 화학식의 유형을 기술하는 미국 특허 제5,472,956호, 제4,908,356호, 제4,841,085호 참조.

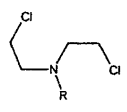


상기 화학식에서,

R_1은 H 또는 CH_2CH_2C1이고,

R_{2-6}은 다양한 치환체 그룹이다.

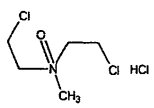
예시적 질소 머스타드로는 메틸클로로에타민, 및 메틸클로로에타민 옥사이드, 하이드로클로라이드, 노벰비킨 및 만노무스틴(할로겐화 당)을 포함하는 이의 유사체 또는 유도체가 포함된다.



R

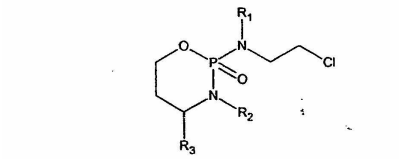
메클로르에타민 CH_3

노벰비킨 $CH_2CH(CH_3)Cl$



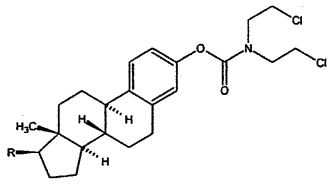
메클로르에타민 옥사이드 HCl

질소 머스타드는 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 퍼포스파미드 또는 토로포스파미드일 수 있으며, 이들 화합물은 다음 화학식의 화합물이다.

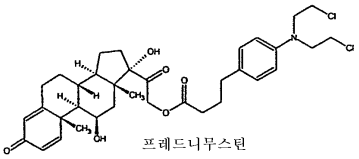


	R_1	R_2	R_3
사이클로포스파미드	H	CH_2CH_2Cl	H
이포스파미드	CH_2CH_2Cl	H	H
페포스파미드	CH_2CH_2Cl	H	OOH
토로포스파미드	CH_2CH_2Cl	CH_2CH_2Cl	H

질소 머스타드는 에스트라무스틴, 또는 페네스테린, 프레드니무스틴 및 에스트라무스틴 PO_4를 포함하는 이의 유사체 또는 유도체일 수 있다. 따라서, 본 발명의 적합한 질소 머스타드형 세포 주기 억제제는 다음 화학식의 화합물이다.

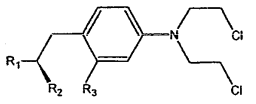


	R
에스트라무스틴	OH
페네스테린	$C(CH_3)(CH_2)_3CH(CH_3)_2$



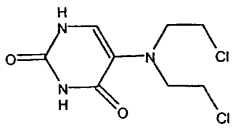
프레드니무스틴

질소 머스타드는 클로람부실, 또는 멜팔란 및 클로르마파진을 포함하는 이의 유사체 또는 유도체일 수 있다. 따라서, 본 발명의 적합한 질소 머스타드형 세포 주기 억제제는 다음 화학식의 화합물이다.



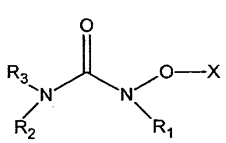
	R_1	R_2	R_3
클로람부실	CH_2COOH	H	H
멜팔란	COOH	NH_2	H
클로르나파진	H	함께 벤젠 환을 형성	

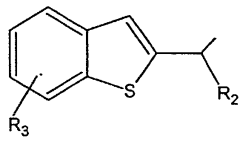
질소 머스타드는 다음 화학식의 우라실 머스타드일 수 있다.



질소 머스타드는 DNA에 대한 알킬화제로 작용함으로써 세포 주기 억제제로서 작용하는 것으로 사료된다. 질소 머스타드는 예를 들어, 소세포 폐, 유방, 자궁경부, 두경부, 전립선, 망막모세포종 및 연조직 육종을 포함하는 세포 증식성 질병의 치료시에 유용한 것으로 제시된 바 있다.

본 발명의 세포 주기 억제제는 하이드록시우레아일 수 있다. 하이드록시우레아는 다음 화학식의 화합물이다.

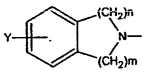




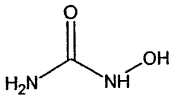
R_1이 이고, R_2가 탄소수 1 내지 4의 알킬 그룹이고, R_3이 H, 아실, 메틸, 에틸, 및 메틸에테르와 같은 이들의 혼합물 중 하나인 적합한 하이드록시우레아는 예를 들어, 미국 특허 제6,080,874호에 기재되어 있다.

R_1이 사이클로알케닐 그룹이고(예: N-[3-[5-(4-플루오로페닐티오)-푸릴]-2-사이클로펜텐-1-일]N-하이드록시우레아), R_2가 H 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬 그룹이고, R_3이 H이고, X가 H 또는 양이온인 다른 적합한 하이드록시우레아는 예를 들어, 미국 특허 제5,665,768호에 기재되어 있다.

R_1이 하나 이상의 불소원자에 의해 치환된 페닐 그룹이고, R_2가 사이클로프로필 그룹이며, R_3 및 X가 H인 다른 적합한 하이드록시우레아는 예를 들어, 미국 특허 제4,299,778호에 기재되어 있다.

R_2 및 R_3이 인접 질소와 함께  (여기서, m은 1 또는 2이고, n은 0 내지 2이며, Y는 알킬 그룹이다)을 형성하는 다른 적합한 하이드록시우레아는 미국 특허 제5,066,658호에 기재되어 있다.

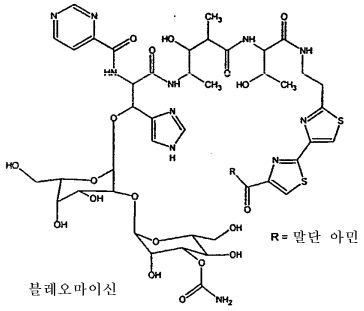
하나의 양상으로서, 하이드록시우레아는 다음 화학식의 화합물이다.



하이드록시우레아

하이드록시우레아는 DNA 합성을 억제하도록 작용함으로써 세포 주기 억제제로서 작용하는 것으로 사료된다.

다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 블레오마이신 A_2와 같은 다음 화학식의 블레오마이신이다.



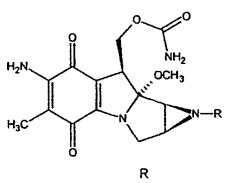
R = 말단 아민

블레오마이신

블레오마이신 A_2: $R=(CH_3)_2S^+(CH_2)_3NH-$

블레오마이신은 DNA를 절단함으로써 세포 주기 억제제로서 작용하는 것으로 사료된다.

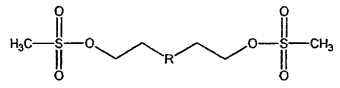
다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 미토마이신 C와 같은 미토마이신 또는 이의 유사체 또는 유도체, 예를 들어, 포르피로마이신이다. 적합한 화합물은 다음 화학식의 화합물이다.



	R
미토마이신	H
포르피로마이신 (N-메틸 미토마이신 C)	CH_3

이들 화합물은 DNA 알킬화제로 작용함으로써 세포 주기 억제제로서 작용하는 것으로 사료된다.

또 다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 부술판과 같은 알킬 설포네이, 또는 이의 유사체 또는 유도체, 예를 들어, 트레오술판, 임프로술판, 피포술판 및 피포브로만이다. 예시적 화합물은 다음 화학식의 화합물이다.

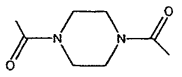


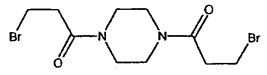
R

부술판 단일 결합

임프로술판 $-CH_2-NH-CH_2-$

피포술판

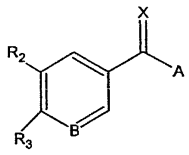




피포브로만

이들 화합물은 DNA 알킬화제로 작용함으로써 세포 주기 억제제로서 작용하는 것으로 사료된다.

또 다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 벤즈아미드이다. 또 다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 니코틴아미드이다. 이들 화합물은 다음의 기본 화학식의 화합물이다.



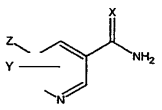
상기 화학식에서,

X는 O 또는 S이고,

A는 통상적으로 NH_2이거나 OH 또는 알콕시 그룹일 수 있으며,

B는 N 또는 C-R_4(여기서, R_4는 H 또는 에테르-연결된 하이드록실화된 알칸, 예를 들어, OCH_2CH_2OH이며, 알칸은 직쇄 또는 측쇄일 수 있으며 하나 이상의 하이드록실 그룹을 함유할 수 있다). 또는, B는 N-R_5일 수 있으며, 이 경우에 B가 관련된느 환내의 이중 결합은 단일결합이다. R_5는 H 및 알킬 또는 아릴 그룹일 수 있고[참조: 4,258,052호], R_2는 H, OR_6, SR_6 또는 NHR_6(여기서, R_6은 알킬 그룹이고, R_3은 H, 저급 알킬, 에테르 연결된 저급 알킬 -O-Me 또는 -O-에틸이다)이다[참조: 미국 특허 제5,215,738호].

적합한 벤즈아미드 화합물은 다음 화학식의 화합물이며, 추가의 화합물은 미국 특허 제5,215,738호(일부 32개의 화합물이 열거되어 있음)에 기재되어 있다.



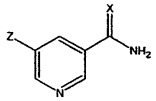
벤즈아미드

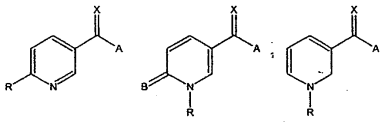
X = O 또는 S

Y = H, OR, CH_3, 아세톡시

Z = H, OR, SR, NHR

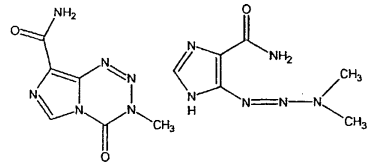
R = 알킬 그룹

적합한 니코틴아미드 화합물은 화학식  (여기서, X는 O 또는 S이고, Z는 H, OR, SR 또는 NHR이고, R은 알킬 그룹이다)의 니코틴아미드이며, 추가의 화합물은 미국 특허 제5,215,738호(일부 58개의 화합물, 예를 들어, 5-OH 니코틴아미드, 5-아미노니코틴아미드, 5-(2,3-디하이드록시프로폭시)니코틴아미드가 열거되어 있음)



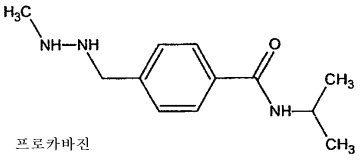
에 기재되어 있으며, 화학식 (여기서, X는 O 또는 S(O만이 기술된다)이고, A는 OH, NH_2, 알콕시이며, B는 O이고, R은 알킬 또는 아릴 그룹이다)의 니코틴아미드는 미국 특허 제4,258,052호(일부 46개의 화합물, 예를 들어, 1-메틸-6-케토-1,6-디하이드로니코틴산이 열거되어 있음)에 기재되어 있다.

하나의 양상으로서, 세포 주기 억제제는 테모졸로미드와 같은 테트라진 화합물, 또는 다카르바진을 포함하는 이의 유사체 또는 유도체이다. 적합한 화합물은 다음 화학식의 화합물이다.



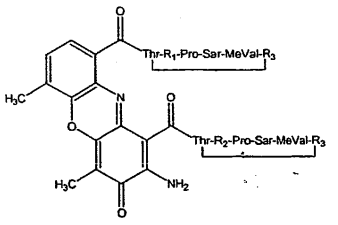
테모졸로미드 다카르바진

또 다른 적합한 테트라진 화합물은 HCl 및 HBr 염을 포함하는 다음 화학식의 프로카바진이다.



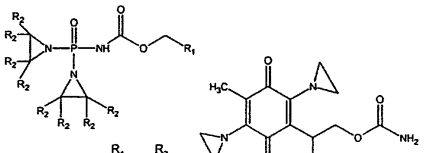
프로카바진

또 다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 악티노마이신 D, 또는 닥티노마이신, 악티노마이신 C_1, 악티노마이신 C_2, 악티노마이신 C_3 및 악티노마이신 F_1을 포함하는 이러한 부류의 다른 구성원이다. 적합한 화합물은 다음 화학식의 화합물이다.



	R_1	R_2	R_3
악티노마이신 D (C_1)	D-Val	D-Val	단일 결합
악티노마이신 C_2	D-Val	D- 알로이소류신	O
악티노마이신 C_3	D- 알로이소류신	D- 알로이소류신	O

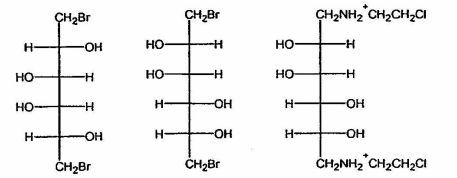
또 다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 아지리딘 화합물, 또는 메투레데파, 우레데파 및 카르보쿠온을 포함하는 이의 유사체 또는 유도체이다. 적합한 화합물은 다음 화학식의 화합물이다.



	R_1	R_2
벤조데파	페닐	H
메투레데파	CH_3	CH_3
우레데파	CH_3	H

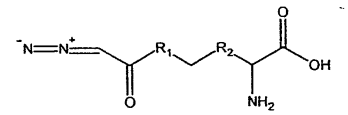
카르보쿠온

또 다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 미토락톨과 같은 할로겐화 당 또는 미토브로니톨 및 만노무스틴을 포함하는 이의 유사체 또는 유도체이다. 적합한 화합물은 다음 화학식의 화합물이다.



미토락톨 미토브로니톨 만노무스틴

또 다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 아자세린과 같은 디아조 화합물, 또는 6-디아조-5-옥소-L-노르류신 및 5-디아조우라실(또한 피리미딘 유사체)를 포함하는 이의 유사체 또는 유도체이다. 적합한 화합물은 다음 화학식의 화합물이다.



	R_1	R_2
아자세린	O	단일 결합
6-디아조-5-옥소-L-노르류신	단일 결합	CH_2

본 발명에 따른 세포 주기 억제제로서 작용할 수 있는 다른 화합물은 파젤리프틴; 워트만닌, 메토클로프라미드; RSU; 부티오닌 설폭심; 투메리크; 쿠르쿠민; AG337, 티미딜레이트 신타제 억제제; 레바미솔; 렌티난, 폴리사카라이드; 라족산, EDTA 유사체; 인도메타신; 클로르프로마진; α및 β인터페론; MnBOPP; 가돌리늄 텍사피린; 4-아미노-1,8-나프탈이미드; CGP의 스타우로스포린 유도체; 및 SR-2508이다.

따라서, 하나의 양상으로서, 세포 주기 억제제는 DNA 알킬화제이다. 또 다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 항미세관제이다. 또 다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 토포이소머라제 억제제이다. 또 다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 DNA 절단제이다. 또 다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 항대사산물이다. 또 다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 (예를 들어, 푸린 유사체와 같이) 아데노신 데아미나제를 억제함으로써 작용한다. 또 다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 푸린 환 합성을 억제함으로써 및/또는 뉴클레오타이드 상호전환 억제제(예를 들어, 머캅토푸린과 같은 푸린 유사체와 같이)로서 작용한다. 또 다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 디하이드로폴레이트 환원을 억제함으로써 및/또는 티미딘 모노포스페이트 차단제(예: 메토트렉세이트)로서 작용한다. 또 다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 DNA 손상을 유발함으로써(예; 블레오마이신) 작용한다. 또 다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 DNA 삽입제(intercalation agent) 및/또는 RNA 합성 억제제(예: 독소루비신)로서 작용한다. 또 다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 피리미딘 합성을 억제함으로써(예: N-포스포노아세틸-L-아스파르테이트) 작용한다. 또 다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 리보뉴클레오타이드를 억제함으로써(예: 하이드록시우레아) 작용한다. 또 다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 티미딘 모노포스페이트를 억제함으로써(예; 5-플루오로우라실) 작용한다. 또 다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 DNA 합성을 억제함으로써(예: 시타라빈) 작용한다. 또 다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 DNA 부가물 형성을 유발시킴으로써(예: 백금 화합물) 작용한다. 또 다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 단백질 합성을 억제시킴으로써(예: L-아스파라기나제) 작용한다. 또 다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 미세관 작용을 억제함으로써 작용한다. 또 다른 양상으로서, 세포 주기 억제제는 도 1에 제시한 생물학적 경로내의 하나 이상의 단계에 작용한다.

본 발명에서 유용한 추가의 세포 주기 억제제 뿐만 아니라 이의 작용 기작에 대한 논의는 문헌[참조: Hardman J.G., Limbird L.E. Molinoff R.B., Ruddon R W., Gilman A.G. editors, Chemotherapy of Neoplastic Diseases in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics Ninth Edition, McGraw-Hill Health Professions Division, New York, 1996, pages 1225-1287 및 또한 미국 특허 제3,387,001호; 제3,808,297호; 제3,894,000호; 제3,991,045호; 제4,012,390호; 제4,057,548호; 제4,086,417호; 제4,144,237호; 제4,150,146호; 제4,210,584호; 제4,215,062호; 제4,250,189호; 제4,258,052호; 제4,259,242호; 제4,296,105호; 제4,299,778호; 제4,367,239호; 제4,374,414호; 제4,375,432호; 제4,472,379호; 제4,588,831호; 제4,639,456호; 제4,767,855호; 제4,828,831호; 제4,841,045호; 제4,841,085호; 제4,908,356호; 제4,923,876호; 제5,030,620호; 제5,034,320호; 제5,047,528호; 제5,066,658호; 제5,166,149호; 제5,190,929호; 제5,215,738호; 제5,292,731호; 제5,380,897호; 제5,382,582호; 제5,409,915호; 제5,440,056호; 제5,446,139호; 제5,472,956호; 제5,527,905호; 제5,552,156호; 제5,594,158호; 제5,602,140호; 제5,665,768호; 제5,843,903호; 제6,080,874호; 제6,096,923호; 및 RE030561(상기 주지된 바와 같이 모두 전문이 본원에서 참조로 인용된다)]에서 찾아볼 수 있다.

다수의 폴리펩타이드, 단백질 및 펩타이드 뿐만 아니라 이러한 단백질을 암호화하는 핵산도 또한 세포주기 억제제로서 치료학적으로 사용할 수 있다. 이는 세포 주기 억제제를 암호화하는 적합한 벡터 또는 유전자 전달 비히클에 의한 전달에 의해 달성된다[참조: Walther & Stein, Drugs 60(2): 249-71, Aug 2000; Kim et al., Archives of Pharmacal Res. 24(1):1-15, Feb 2001; and Anwer et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems 17(4): 377-424, 2000]. 세포 주기를 조절하는 단백질을 암호화하는 유전자로는 INK4 유전자 패밀리[미국 특허 제5,889,169호; 미국 특허 제6,033,847호], ARF-p19(미국 특허 제5,723,313호], $p21^{WAF1/CIP1}$ 및 $p27^{KIP1}$[제WO 9513375호; 제WO 9835022호], $p27^{KIP1}$[참조: 제WO 9738091호), $p57^{KIP2}$[참조 미국 특허 제6,025,480호], ATM/ATR[참조: 제WO 99/04266호], Gadd 45[참조: 미국 특허 제5,858,679호], Myt1[참조; 미국 특허 제5,744,349호], Wee1[참조: 제WO 9949061호], smad 3 및 smad 4[참조: 미국 특허 제6,100,032호], 14-3-3σ[참조: 제WO 9931240호], GSK3β[참조: Stambolic, V. and Woodgett, J.R., Biochem Journal 303: 701-704, 1994], HDAC-1[참조: Furukawa, Y. et al., Cytogenet. Cell Genet. 73: 130-133, 1996 ; Taunton,

J. et al., Science 272: 408-411, 1996], PTEN[참조: 제WO 9902704호], p53[참조: 미국 특허 제5,532,220호], $p33^{ING1}$[참조: 미국 특허 제5,986,078호], 망막모세포종[참조: EPO 390530], 및 NF-1[참조: 제WO 9200387호]이 포함된다.

레트로바이러스 벡터[참조: 미국 특허 제5,591,624호, 제5,716,832호, 제5,817,491호, 제5,856,185호, 제5,888,502호, 제6,013,517호 및 제6,133,029호] 뿐만 아니라 렌티바이러스 벡터와 같은 레트로바이러스 벡터의 하위부류[참조: PCT 공보 제WO 00/66759호, 제WO 00/00600호, 제WO 99/24465호, 제WO 98/51810호, 제WO 99/51754호, 제WO 99/31251호, 제WO 99/30742호 및 제WO 99/15641호], 알파바이러스 벡터 시스템[참조: 미국 특허 제5,789,245호, 제5,814,482호, 제5,843,723호 및 제6,015,686호], 아데노-관련 바이러스계 시스템[참조: 미국 특허 제6,221,646호, 제6,180,613호, 제6,165,781호, 제6,156,303호, 제6,153,436호, 제6,093,570호, 제 6,040,183호, 제5,989,540호, 제5,856,152호 및 제5,587,308호] 및 아데노바이러스계 시스템[참조: 미국 특허 제6,210,939호, 제6,210,922호, 제6,203,975호, 제6,194,191호, 제6,140,087호, 제6,113,913호, 제6,080,569호, 제6,063,622호, 제 6,040,174호, 제6,033,908호, 제6,033,885호, 제6,020,191호, 제6,020,172호, 제5,994,128호 및 제5,994,106호], 헤르페스바이러스계 또는 "앰플리콘" 시스템[참조; 미국 특허 제5,928,913호, 제5,501,979호, 제5,830,727호, 제5,661,033호, 제 4,996,152호 및 제5,965,441호] 및 "나(裸)형 DNA계" 시스템[참조: 미국 특허 제5,580,859호 및 제5,910,488호](상기 주지된 바와 같이, 모두 전문이 본원에서 참조로 인용된다)를 포함하는 광범위한 유전자 전달 비히클을 본원에서 기술하는 단백질을 전달 및 발현시키는데 사용할 수 있다.

본 발명의 하나의 양상에서, 리보자임 또는 안티센스 서열(뿐만 아니라 이러한 서열을 전달할 수 있는 유전자 요법 벡터)을 세포 주기 억제제로서 사용할 수 있다. 이러한 억제제의 대표적 예는 PCT 공보 제WO 00/32765호(상기 주지된 바와 같이, 이의 전문은 본원에서 참조로 인용된다)에 기재되어 있다.

항증식제

내막 과증식은 세포의 내막으로의 이동 및 증식 다음의 세포외 매트릭스 분비로 인한 것이다. 내막내의 과증식성 반응과 관련된 주요 세포 유형으로는 평활근 세포 및 섬유모세포가 있다. 세동맥 및 모세혈관은 내막 플라크로 뻗어나와 영양소 및 산소를 공급하여, 플라크가 성장할 수 있도록 한다. 내막 플레이크 성장은 궁극적으로 원위 조직에 대한 허혈을 동반하는 질병 혈관의 내강 폐색을 유도한다. 따라서, 본 발명의 하나의 양상에서, 항증식제는 패치상에 피복되거나 또는 패치로부터 방출된다.

제제의 항증식 활성은 시험관내에서 세포 이동 및 증식을 정량화함으로써 검정할 수 있다. 항증식 활성은 또한 각종 동물 모델에서 혈관 손상 후에 형태계측 분석에 의해 생체내에서 측정할 수도 있다[참조: Signore et al., 2001 J. Vasc. Interv. Radiol. 12: 79-88; Axel et al., 1997 Circulation 96: 636-645; Gregory et al., 1993 Transplantation 1409-1418; Burke et al., 1999 J. Cardiovasc. Pharm 33: 829-835; Poon et al., 1996 J. Clin. Invest. 2277-2283; Jones et al., 2001, J. Immunol. Methods, 254: 85-98; Gildea et al., 2000 Biotechniques 29: 81-86].

III. 제조

특정 양태에서, 화합물 또는 조성물은 그 자체로 또는 중합체성 또는 비중합체성인 담체내에서 적용될 수 있다. 중합체성 담체의 대표적 예로는 폴리(에틸렌-비닐 아세테이트), 락트산과 글리콜산의공중합체, 폴리(카프롤락톤), 폴리(락트산), 폴리(락트산)과 폴리(카프롤락톤)의 공중합체, 젤라틴, 히알루론산, 콜라겐 매트릭스, 셀룰로즈 및 알부민이 포함된다. 기타 적합한 담체의 대표적 예로는 에탄올; 에탄올과 글리콜의 혼합물(예: 에틸렌 글리콜 또는 프로필렌 글리콜); 에탄올과 이소프로필 미리스테이트 또는 에탄올, 이소프로필 미리스테이트와 물의 혼합물(예: 55:5:40); 에탄올과 에인에올 또는 D-리모넨의 혼합물(물을 함유하거나 함유하지 않음); 글리콜(예: 에틸렌 글리콜 또는 프로필렌 글리콜) 및 글리콜(예: 프로필렌 글리콜) 및 물, 포스파티딜 글리세롤, 디올레오일포스파티딜 글리세롤, 트란스쿠톨^{R} 또는 테르피놀렌의 혼합물; 이소프로필 미리스테이트와 1-헥실-2-피롤리돈, N-도데실-2-피롤리돈 또는 1-헥실-2-피롤리돈의 혼합물이 포함된다. 중합체 제형의 다른 대표적 예는 미국 특허 제5,716,981호 및 PCT 특허원 제PCT/CA00/01333호(둘다 전문이 본원에서 참조로 인용된다)에 기재되어 있다.

중합체 및 이의 제조에 관한 특허의 추가 예로는 PCT 공보 제98/12243호, 제98/19713호, 제98/41154호, 제99/07417호, 제00/33764호, 제00/21842호, 제00/09190호, 제00/09088호, 제00/09087호, 제2001/17575호 및 제2001/15526호(뿐만 아니라 이의 상응하는 미국 출원) 및 미국 특허 제4,500,676호, 제4,582,865호, 제4,629,623호, 제4,636,524호, 제4,713, 448호, 제4,795,741호, 제4,913,743호, 제5,069,899호, 제5,099,013호, 제5,128,326호, 제5,143,724호, 제5,153,174호, 제5,246,698호, 제5,266,563호, 제5,399,351호, 제5,525,348호, 제5,800,412호, 제5,837,226호, 제5,942,555호, 제5,997,517호, 제6,007,833호, 제6,071,447호, 제 6,090,995호, 제6,106,473호, 제6,110,483호, 제6,121,027호, 제6,156,345호 및 제6,214,901호(상기 주지된 바와 같이, 모두는 전문이 본원에서 참조로 인용된다)가 포함된다.

패치는 다음을 포함하는 각종 방식으로 본 발명의 조성물로 피복시킬 수 있다: (a) 제형을 패치에 직접 부가함으로써(예를 들어, 스텐트에 중합체/약물 필름을 도포하거나 스텐트를 중합체/약물 용액내로 침지시킴으로써), (b) 패치를 조성물을 흡수할 수 있는 하이드로겔과 같은 물질로 피복시킴으로써, (c) 제형으로 피복된 사(또는 사로 형성된 중합체 그 자체)를 패치 구조로 가연시킴으로써, (d) 패치를 제형으로 이루어졌거나 제형으로 피복된 슬리브 또는 메쉬내로 삽입시킴으로써 또는 (e) 조성물을 함유하는 패치 자체를 작제함으로써 피복시킬 수 있다.

본 발명의 바람직한 양태에서, 조성물은 저장 동안 및 삽입시에 패치에 단단하게 부착되어야 하며, 혈관으로 봉합될 경우에 패치로부터 제거되지 않아야 한다. 조성물은 또한 바람직하게는 저장 동안, 삽입 전에 또는 체내로 삽입된 후 체온으로 가온될 때에 분해되지 않아야 한다. 또한, 조성물은 바람직하게는 제제를 균일하게 분포시키고 패치 모양을 변화시키지 않으면서 패치를 평활하고 고르게 피복시켜야 한다. 본 발명의 특정한 바람직한 양태에서, 제형은 패치의 일부분에만 적용되어 패치의 나머지 부분은 피복되지 않은 상태로 남겨야 하며, 예를 들어, (a) 패치의 내강

면만이 피복되고, (b) 패치의 가장자리만이 피복되고, (c) 패치의 한쪽 말단만이 피복되고, (d) 스트럽이 패치 주변에서 피복되지 않은 상태로 남겨지고, 패치의 일부분은 하나의 제제로 피복되고 패치의 나머지 부분은 또 다른 제제로 피복된다.

본 발명의 하나의 바람직한 양태에서, 조성물은 이식 후 1개월 내지 12개월 동안 주변 조직내로의 인자의 예상가능한 연장된 방출을 제공해야 한다. 본 발명의 또 다른 양태에서, 조성물은 이식 후 1년 내지 10년 동안 주변 조직내로의 인자의 예상가능한 서방출을 제공해야 한다. 본 발명의 또 다른 양태에서, 조성물은 이식 후 1주 내지 4주 동안 주변 조직내로의 인자의 예상가능한 연장된 방출을 제공해야 한다. 본 발명의 또 다른 양태에서, 조성물은 이식 후 1일 내지 7일 동안 주변 조직내로의 인자의 예상가능한 연장된 방출을 제공해야 한다. 본 발명의 또 다른 양태에서, 조성물은 이식 후 1시간 내지 24시간 동안 주변 조직내로의 인자의 예상가능한 속방출을 제공해야한다. 본 발명의 또 다른 양태에서, 조성물은 주변 조직으로 방출되지 않는다. 패치 상의 이의 존재는 세포가 패치에 부착하거나 세포가 패치로 이동하거나 세포가 패치상에서 증식하는 것을 방지하는 화학적 장벽을 형성한다. 본 발명의 특정 양태에서, 목적하는 효과를 달성하기 위해 조성물을 배합할 수 있다(예를 들어, 소정의 인자의 속방출 및 서방출 또는 연장된 방출을 달성하기 위해 수가지 제제를 배합할 수 있다).

본 발명의 조성물은 하나 이상의 제제를 함유하고 각종 추가 화합물을 함유하고 특정한 물리적 특성(예: 탄성도, 특정 융점 또는 명시한 방출속도)를 갖도록 제형화할 수 있다.

상기한 특성 이외에, 조성물은 혈류에서 현저한 난류를 유발하지 않아야 한다(패치가 피복되지 않은 경우에 그 자체로 유발시킬 것으로 예상되는 것보다 현저하지 않아야 한다).

본원에서 제공되는 조성물 및 약제학적 조성물은 이러한 물질의 용도에 관한 지침을 제공하는 포장재와 함께 용기내에 포장될 수 있다. 일반적으로, 이러한 지침은 시약 농도를 설명하는 실체적인 표현 뿐만 아니라, 특정 양태로, 부형제 성분을 포함할 수 있다.

IV. 적용

1차 봉합술 및 패치 혈관성형술은 혈관 수술 후에 외과의에 의해 사용되는 2가지 동맥절제 봉합 기술이다. 1차 봉합술에서, 동맥 상처의 구순은 서로 직접 봉합되는 반면에, 여분의 물질 조각은 패치 혈관성형술 동안 2개의 구순 사이에서 봉합된다. 패치 혈관성형술은 회복된 혈관의 수술후 협착율이 높은 수술(예를 들어, 소 경동맥의 동맥내막절제술)후에 바람직하다. 첨가된 물질 조각은 혈관의 본래 직경을 유지시키며, 그렇지 않을 경우에는 재발 협착을 유도할 수 있는 바람직한 국소 혈액동력학을 유도한다[참조: Clagett et., 1986 J Vasc Surg. 3: 10-23; Deriu et al., 1984 Stroke, 15: 972-979; Archie 2001 J Vasc Surg. 33: 495-503; Ouriel 1987 J Vasc Surg. 5: 702-706; AbuRahma et al., 1998 J Vasc Surg 27: 222-234; Riles et al., 1990 Surgery 107: 10-12;].

패치 혈관성형술은 현재는 2가지 혈관 수술, 즉 경동맥 내막절제술 및 심재성동맥성형술에서 주로 수행된다. 그러나, 예를 들어, 원인불명 또는 외상성 동맥 손상을 복구시키거나 낭상 뇌동맥류의 절제 후에 동맥 벽을 복구시키기 위한 기타 혈관 수술에서도 혈관 패치가 사용된다. 본 발명은 모든 혈관 패치 수술에 적용할 수 있다.

패치 혈관성형술은 자가 조직(통상적으로 환자의 정맥 절편) 또는 합성 물질(확장된 폴리테트라플루오로에틸렌 또는 다크론)을 이용하여 수행할 수 있다. 정맥 패치는 동맥류 변성 및 파열과 같은 단점을 갖고 있다[참조: Archie et al., Surgery 1990,107:389-396]. 정맥 패치는 관련 병적 상태를 갖는 정맥을 수거하기 위해 추가의 절개를 필요로 한다. 또한, 정맥 수거는 수술 시간을 연장시킨다. 환자 정맥은 패치로 적합하지 않을 수 있다. 가장 중요한 점은, 패치로 사용되는 정맥이 경동맥 우회로이식조성술용으로 이용가능하지 않을 수 있어 환자가 이후에 동맥 재구성을 필요로 할 것이라는 점이다. 이러한 이유로, 합성 패치의 사용이 점차 대중화되고 있다.

패치 혈관성형술은 다수의 경우에서 임상적 결과를 개선시키지만, 재발 경동맥 협착에 대한 절대적 보호를 제공하지는 않는다[참조: Awad et al., 1989 Stroke 20: 417-422; Eikelboom et al., 1988 J Vasc Surg 7: 240-247; AbuRahma et al., 1998 J Vasc Surg 27: 222-234; AbuRahma et al., 1998 J Vasc Surg 27: 222-234; Clagett et al., 1986 J Vasc Surg 3: 10-23]. 맥관계에 이식된 합성 패치는 혈전형성, 염증 및 과증식성 반응을 유도한다. 이식 직후, 혈소판이 인공삽입물의 내강 표면에 결합되어 응혈 캐스케이드를 촉발시키고 혈전 형성을 유도한다. 혈전은 원위 허혈을 유발시키기 충분한 크기로 성장할 수 있다. 혈전의 일부분이 이동되어 원위 세동맥 및 모세혈관에서 색전형성을 유발할 수도 있다. 경동맥 패치의 경우에, 혈전 폐색 및 색전형성은 뇌졸중을 유도한다.

수술 후 수일내로, 대식세포, 림프구 및 호중구와 같은 염증 세포가 인공삽입물의 내강에 부착되고 또한 인공삽입물 주위 공간으로 이동한다. 상기 세포들은 패치의 내강 표면상의 주변 혈관으로부터의 평활근 세포 이동을 촉진하는 사이토킨을 방출한다. 상기 세포들은 패치상에서 추가로 증식되고 세포외 매트릭스를 분비한다. 패치 재료의 다공도에 따라, 세포는 패치의 천공을 통해 주변 조직으로부터 내강내로 이동할 수도 있다. 두 경우 모두에서, 과증식은 수주내에 패치의 내강 표면 및 주변 혈관상에 플라크 형성을 유발한다. 이는 처리된 혈관내의 내강 면적을 감소시켜 원위 조직으로 향하는 혈류를 방해한다. 본 발명은 처리된 혈관의 재협착을 예방하기 위해 합성 패치를 염증 반응, 혈전 형성 및 내막 과증식증을 예방하는 제제로 피복시키는 것을 포함한다.

A. 경동맥 내막절제술

흉쇄유돌근의 전방 경계를 따라서 10cm 길이로 피부를 절개한다. 흉쇄유돌근을 뒤로 잡아당긴 후, 원위 총경동맥, 경동맥 분지 및 내경동맥과 외경동맥의 근위 분절을 절개한다. 3개의 혈관을 클램프로 조인다. 동맥절제술을 총경동맥에서 플라크를 통해 내경동맥내로 전방외측 방향으로 확장시키면서 플라크의 원위 확장부 이상까지 수행한다. 플라크의 내막-중막 층을 경동맥에서 가로로 절단하고 플라크를 외막까지 절개한다. 피복된 패치를 적절한 크기(통상적으로 4mm 정점 및 7mm 벌브를 갖는 길이 7cm)로 손질하고 끝이 점점 가늘어지게 만든다. 피복된 패치를 동맥절제부의 가장자리를 따라 위치시켜 혈관의 본래 모양을 재구성하고 동맥의 동맥내막절개된 벽의 상당 부분을 대

체시킨다. 피복된 패치를 연속적 7-0 폴리프로필렌 봉합사를 이용하여 동맥절제부의 가장자리로 봉합시킨다. 모든 클램프를 풀어서 혈류를 복구시키고, 피부 상처를 폐쇄시킨다.

B. 심재성동맥성형술

총대퇴동맥 및 심대퇴동맥(PFA)를 수직 서혜부 절개를 통해 분리시킨다. 일단 폐색 질환의 말단 원위 가지 동맥이 조절되면, 총 대퇴, 표재성 대퇴 및 PFA 가지 동맥을 클램프로 조인다. 동맥절제술을 총 대퇴동맥에서 시작하여 플라크가 끝날 때까지 PFA 아래로 확장시키면서 수행한다. 관련되는 총 대퇴동맥 및 PFA의 내막절제술을 필요에 따라 수행한다. 피복된 패치를 PFA에서 평활 테이퍼를 달성하는 크기로 손질하여, 복구된 혈관에서 최적의 혈류 특성을 재확립시킨다. 피복된 패치를 연속적 7-0 폴리프로필렌 봉합사를 이용하여 동맥절제부의 가장자리에 봉합시킨다. 모든 클램프를 풀어서 혈류를 복구시키고 피부 상처를 폐쇄시킨다.

상기 기술한 조성물을 본 발명의 취지와 범주에서 벗어남이 없이 하기에 제공하는 실시예에서 변형을 생성시키는데 사용할 수 있음은 당해 분야의 숙련가에게 명백할 것이다.

실시예

실시예 1

피복된 패치의 제조

A. 분무된 패치에 대한 방법

다음은 타원형의 2cm×0.5cm 합성 패치를 사용하여 통상적 방법을 기술한다. 보다 큰 패치의 경우, 보다 큰 용적의 중합체/약물 용액이 사용된다.

간략하게 언급하면, 충분한 양의 중합체를 2mL 유리 섬광계수 바이알내로 직접 칭량하고 2% w/w 용액을 달성하기 위해 충분한 DCM을 첨가한다. 이어서, 바이알을 캡핑하고, 중합체를 용해시키기 위해 손으로 혼합한다. 이어서, 패치를 수평한 분무가 가능한 증기 후드 플로어보다 6 내지 12인치 상단에 있는 유지 장치에 연결된 마이크로 클램프를 이용하여 수직 방향으로 유지시킨다. 자동화 피펫을 이용하여, 적합한 용적(최소 5ml)의 2% 중합체 용액을 별도의 20ml 유리 섬광계수 바이이알로 옮긴다. 이어서, 적당량의 파클리탁셀을 상기 용액에 첨가하고 손으로 진탕시켜 용해시킨다.

분무액을 제조하기 위해, 상기 바이알의 캡을 제거하고 TLC 분사기 통을 중합체 용액내로 침지시킨다. 분사기의 저장소를 당해 방법에서 사용할 필요가 없음을 주지한다: 20ml 유리 바이알이 저장소로서 작용한다. 분사 및 분무가 시작될 때까지 압력을 점차적으로 증가시킨다. 압력을 주지하고 상기 압력을 당해 방법 전반에 걸쳐 사용한다. 분무 사이에 건조 시간을 15초로 하는 5초 진동 분무를 사용하여 패치에 분무한다. 5분 동안 분무한 후, 패치를 180° 회전시켜 패치의 다른 면에도 분무한다. 건조 시간 동안, 분무액의 손실을 피하기 위해 가스 배관을 핑거 크림핑(finger crimping)한다. 적합한 양의 중합체가 패치상에 침착될 때까지 분무를 지속한다. 양은 생체내에서 특정한 패치 용도에 기초할 수 있다. 양을 측정하기 위해, 분무가 완료되고 패치가 건조된 후 패치를 칭량한다. 마감된 패치 중량으로부터 패치의 본래 중량을 공제한다. 이로써 패치에 적용된 중합체(파클리탁셀과 함께)의 양이 산출된다. 피복된 패치를 밀봉된 용기내에서 보관한다.

B. 침지된 패치에 대한 방법

다음은 타원형의 2cm×0.5cm 합성 패치를 사용하여 통상적 방법을 기술한다. 보다 큰 패치의 경우, 보다 큰 용적의 중합체/약물 용액이 사용된다.

중합체 2g을 20mL 유리 섬광계수 바이알내로 칭량하고 DCM 20mL을 첨가한다. 바이알을 캡핑하고 2시간 동안 정치시켜 용해시킨다(바이알을 손으로 자주 진탕시켜 용해 과정을 돕는다). 공지된 양의 파클리탁셀을 8mL 유리 바이알내로 직접 칭량하고 중합체성 용액 4mL을 첨가한다. 유리 파스츄어 피펫을 사용하여 중합체 용액을 서서히 펌핑시켜 파클리탁셀을 용해시킨다. 일단 파클리탁셀이 용해되면, 유리 바이알을 거의 수평한 위치로 유지시킨다(점착성 중합체 용액은 유동하지 않을 것이다). 핀셋을 사용하여 패치를 바이알내에 바닥까지 삽입시킨다. 바이알의 주입구를 수평면 아래로 기울여 중합체 용액 대부분이 바이알의 주입구로 유동하도록 한 다음, 상기 바이알을 수평면보다 약간 올라간 각도로 보관한다. 패치를 천천히 제거한다(약 30초). 패치를 수직 위치로 유지시켜 건조시킨다.

실시예 2

시험관내 약물 방출속도

파클리탁셀-피복된 패치(n=4)의 작은 조각(0.5×0.5cm)를 14mL 유리 시험관에 놓은 다음, 0.4g/L 알부민을 함유하는 포스페이트 완충된 식염수(PBS, pH=7.4) 10mL을 첨가한다. 상기 시험관을 8rpm으로 천천히 회전 혼합하면서 37℃에서 항온처리한다. 일정한 시간 간격으로, 상청액 10mL을 파클리탁셀 분석을 위해 수거하고, 신선한 PBS/알부민 완충액으로 대체시킨다. 디클로로메탄 1mL을 수거된 상청액에 첨가하고, 시험관을 캡핑하고 1분 동안 손으로 진탕시켜 모든 방출된 파클리탁셀이 분리된 디클로메탄 상내로 분배되도록 한다. 이어서, 시험관을 500×g에서 1분 동안 원심분리한 다음, 상단의 수성 층 10mL을 수거하여 폐기시키고, 디클로로메탄 상을 질소하에 50℃에서 20분 동안 증발시킨다. 수중 60% 아세토니트릴(v/v) 용액을 각 시험관에 첨가하여 건조된 내용물을 가용화시킨다. 이어서, 상기 용액들을 1mL/분의 유속에서 232nm의 검출파장에서 58% 아세토니트릴/5% 메탄올/37% 물로 이루

어진 이동상을 이용한 Waters C 18 Novapak 컬럼을 이용하여 HPLC로 파클리탁셀에 대해 분석한다. 크로마토그래피 방법이 완전한(분해되지 않은) 형태의 파클리탁셀 분자만이 측정되는 것을 보장하기 때문에, 방사선표지된 검정과 같은 다른 방법보다는 방출된 약물의 정량화를 위해 HPLC 방법을 선택한다. 60% 아세토니트릴: 40% 물 속에 용해된 파클리탁셀의 표준 곡선은 0 내지 50㎍/mL 범위로 수득되며, 이를 방출된 파클리탁셀의 양을 직접 정량화하는데 사용한다.

실시예 3

생체내 패치 효능

집돼지에서 전신 마취를 유도한다. 목 부분을 면도하고 세정 용액으로 피부를 멸균시킨다. 멸균 조건하에 목의 한쪽 면에 수직 절개부를 만들고 총경동맥을 노출시킨다. 2개의 혈관 클램프를 상기 동맥상에 위치시켜 혈류를 일시적으로 중단시키고, 클램프 사이에서 동맥절제술을 수행한다. 동맥절제부를 합성 패치로 폐쇄시킨다. 동물을 (1) 단독의 담체 중합체, (2) 1% 파클리탁셀이 부하된 담체 중합체, (3) 5% 파클리탁셀이 부하된 담체 중합체 또는 (4) 10% 파클리탁셀이 부하된 담체 중합체가 투여되는 5마리의 돼지로 이루어진 4개의 그룹으로 무작화한다. 클램프를 풀고 피부를 봉합한다.

반대편 경동맥을 동일한 방식으로 처리하고 피복되지 않은 대조 패치를 사용하여 동맥절제부를 복구시킨다. 동물을 회복시킨다.

동물을 1개월째에 희생시키고 식염수에 이어서 100mmHg 압력하에 30분 동안 10% 포스페이트 완충된 포름알데히드로 관류시킨다. 경동맥을 떼어내어 동일한 고정액 속에 밤새 보관한다. 이어서, 조직학을 위해 표본을 제조한다. 횡단면을 절단하고 H&E 및 모벳트(Movat) 염료로 염색한다. 패치 주변의 조직의 조직병리학을 기록한다. 형태계측 분석을 수행하여 패치의 내강 표면 및 인접 혈관내의 과증식을 측정한다.

위로부터, 본 발명의 특정한 양태가 설명을 목적으로 하여 본원에 기재되었지만, 본 발명의 의도 및 영역을 벗어나지 않고 다양하게 개질이 이루어질 수 있다. 따라서, 본 발명은 첨구한 청구의 범위에 의해 제한된 영역을 제외하고는 제한되지 않는다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

소염제, 항혈소판제, 항응혈제, 섬유소용해제, 세포 주기 억제제 및/또는 항증식제를 방출하는 외과용 패치.

청구항 2.

제1항에 있어서, 소염제, 항혈소판제, 항응혈제, 섬유소용해제, 세포 주기 억제제 및 항증식제 중 하나 이상으로 피복된 외과용 패치.

청구항 3.

제1항에 있어서, 소염제, 항혈소판제, 항응혈제, 섬유소용해제, 세포 주기 억제제 또는 항증식제가 중합체를 추가로 포함하는 외과용 패치.

청구항 4.

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, 혈관 패치인 외과용 패치.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, 소염제를 방출하는 외과용 패치.

청구항 6.

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, 소염제가 아스피린, 이부프로펜 또는 글루코코르티코이드 약물인 외과용 패치.

청구항 7.

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, 항응혈제가 헤파린 또는 히루딘인 외과용 패치.

청구항 8.

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, 섬유소용해제가 조직 플라스미노겐 활성화인자, 스트렙토키나제 또는 우로키나제인 외과용 패치.

청구항 9.

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, 세포 주기 억제제가 탁산, 빈카 알칼로이드, 캄프토테신, 포도필로톡신, 안트라사이클린, 백금 화합물, 니트로소우레아, 니트로이미다졸, 엽산 길항제, 시티딘 유사체, 피리미딘 유사체, 푸린 유사체, 질소 머스타드, 하이드록시우레아, 미토마이신, 벤즈아미드 또는 테트라진인 외과용 패치.

청구항 10.

제9항에 있어서, 탁산이 파클리탁셀인 외과용 패치.

청구항 11.

제9항에 있어서, 빈카 알칼로이드가 빈블라스틴 또는 빈크리스틴인 외과용 패치.

청구항 12.

제9항에 있어서, 포도필로톡신이 에토포시드인 외과용 패치.

청구항 13.

제9항에 있어서, 안트라사이클린이 독소루비신 또는 미톡산트론인 외과용 패치.

청구항 14.

제9항에 있어서, 백금 화합물이 시스플라틴 또는 카보플라틴인 외과용 패치.

청구항 15.

제1항에 있어서, 소염제, 항혈소판제, 항응혈제, 섬유소용해제, 세포 주기 억제제 및 항증식제 중 2가지 이상을 방출하는 외과용 패치.

청구항 16.

제15항에 있어서, 소염제 및 세포 주기 억제제 둘다를 방출하는 외과용 패치.

청구항 17.

제1항에 있어서, 합성 물질로 이루어진 외과용 패치.

청구항 18.

제1항에 있어서, 생물학적 조직으로 이루어진 외과용 패치.

청구항 19.

제1항 내지 제18항 중의 어느 한 항에 따른 외과용 패치를 생물학적 조직내의 개구에 적용시킴을 포함하여, 생물학적 조직내의 개구를 폐쇄시키는 방법.

청구항 20.

제19항에 있어서, 외과용 패치가 제자리에서 봉합되는 방법.

청구항 21.

제19항에 있어서, 외과용 패치가 혈관 패치인 방법.

청구항 22.

외과용 패치의 모두 또는 일부분을 소염제, 항혈소판제, 항응혈제, 섬유소용해제, 세포 주기 억제제 및/또는 항증식제로 피복시킴을 포함하는, 약물이 부하된 외과용 패치의 제조방법.

청구항 23.

제22항에 있어서, 패치상에 소염제, 항혈소판제, 항응혈제, 섬유소용해제, 세포 주기 억제제 또는 항증식제를 침지시키거나 분부시킴으로써 팻치를 피복시키는 방법.

청구항 24.

제22항에 있어서, 패치를 소염제, 항혈소판제, 항응혈제, 섬유소용해제, 세포 주기 억제제 및 항증식제 중 하나 이상으로 피복시키는 방법.

청구항 25.

제22항에 있어서, 소염제, 항혈소판제, 항응혈제, 섬유소용해제, 세포 주기 억제제 또는 항증식제가 중합체를 추가로 포함하는 방법.

청구항 26.

제22항에 있어서, 패치가 혈관 패치인 방법.

청구항 27.

제22항 내지 제25항 중의 어느 한 항에 있어서, 패치가 소염제를 방출하는 방법.

청구항 28.

제22항 내지 제25항 중의 어느 한 항에 있어서, 소염제가 아스피린, 이부프로펜 또는 글루코코르티코이드 약물인 방법.

청구항 29.

제22항 내지 제25항 중의 어느 한 항에 있어서, 항응혈제가 헤파린 또는 히루딘인 방법.

청구항 30.

제22항 내지 제25항 중의 어느 한 항에 있어서, 섬유소용해제가 조직 플라스미노겐 활성화인자, 스트렙토키나제 또는 우로키나제인 방법.

청구항 31.

제22항 내지 제25항에 있어서, 세포 주기 억제제가 탁산, 빈카 알칼로이드, 캄프토테신, 포도필로톡신, 안트라사이클린, 백금 화합물, 니트로소우레아, 니트로이미다졸, 엽산 길항제, 시티딘 유사체, 피리미딘 유사체, 푸린 유사체, 질소 머스타드, 하이드록시우레아, 미토마이신, 벤즈아미드 또는 테트라진인 방법.

청구항 32.

제31항에 있어서, 탁산이 파클리탁셀인 방법.

청구항 33.

제31항에 있어서, 빈카 알칼로이드가 빈블라스틴 또는 빈크리스틴인 방법.

청구항 34.

제31항에 있어서, 포도필로톡신이 에토포시드인 방법.

청구항 35.

제31항에 있어서, 안트라사이클린이 독소루비신 또는 미톡산트론인 방법.

청구항 36.

제31항에 있어서, 백금 화합물이 시스플라틴 또는 카보플라틴인 방법.

청구항 37.

제22항에 있어서, 패치가 소염제, 항혈소판제, 항응혈제, 섬유소용해제, 세포 주기 억제제 및 항증식제 중 2가지 이상을 방출하는 방법.

청구항 38.

제37항에 있어서, 패치가 소염제 및 세포 주기 억제제 둘다를 방출하는 방법.

청구항 39.

제22항에 있어서, 패치가 합성 물질로 이루어진 방법.

청구항 40.

제22항에 있어서, 패치가 생물학적 조직으로 이루어진 방법.

요약

소염제, 항혈소판제, 항응혈제, 섬유소용해제, 세포 주기 억제제 및/또는 항증식제를 방출하는 외과용 패치가 기술된다.

대표도

도 1

색인어

외과용 패치, 패치 혈관성형술, 소염제, 항혈소판제, 항응혈제, 섬유소용해제, 세포 주기 억제제, 항증식제

도면

도면1

