



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년06월23일  
(11) 등록번호 10-0840213  
(24) 등록일자 2008년06월16일

(51) Int. Cl.

A61K 36/539 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)  
A61K 36/484 (2006.01) A61K 36/725 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2002-7011817

(22) 출원일자 2002년09월09일

심사청구일자 2006년03월08일

번역문제출일자 2002년09월09일

(65) 공개번호 10-2002-0086627

(43) 공개일자 2002년11월18일

(86) 국제출원번호 PCT/US2001/007353

국제출원일자 2001년03월08일

(87) 국제공개번호 WO 2001/66123

국제공개일자 2001년09월13일

(30) 우선권주장

09/522,055 2000년03월09일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

Xenobiotica 23(1), 5-10 (1993)

Jpn. J. Cancer Res. 86(10), 978-84 (1995)

Gan To Kagaku Ryoho 25(8), 1159-63 (1998)

전체 청구항 수 : 총 11 항

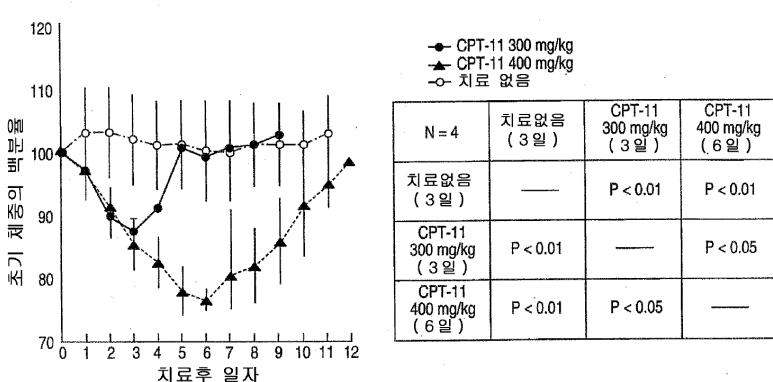
심사관 : 여호섭

(54) 본초 조성물 P H Y906 및 화학요법에서의 이의 용도

### (57) 요약

본 발명은 질병 치료, 특히 바이러스 감염 및 암의 신생물 종양의 치료에 사용되는 약물을 포함하는 약물의 치료 지수를 증가시키기에 유용한 본초 조성물을 제공한다. 본 발명은 화학요법을 진행하고 있는 개인의 삶의 질 향상을 위해 유용한 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 이러한 화학요법 진행중인 인간에게 본초 조성물 PHY906을 투여함으로써 화학요법 약물의 치료지수를 증가시킴으로써 병의 치료를 개선시킨다.

### 대표도



(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크맨, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리즈, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨, 모잠비크

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터키

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

- i ) 약제학적으로 허용가능한 담체;
- ii) 황금(*Scutellaria*), 감초(*Glycyrrhiza*), 대추(*Ziziphus*) 및 작약(*Paeonia*)을 포함하는 본초 조제물; 및- iii) 하나 이상의 암 화학요법약을 포함하며,  
바이러스 감염 및 암의 신생물 종양의 치료를 위한 약물의 치료수치를 증가시키는 약제학적 조성물.

### 청구항 2

제 1 항에 있어서,

식물종이 *Scutellaria baicalensis*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Ziziphus jujuba* 및 *Paeonia lactiflora*인 약제학적 조성물.

### 청구항 3

삭제

### 청구항 4

제 1 항에 있어서,

암 화학요법약이 이리노테칸 제제와, 5-플루오로우라실, 에토포시드(etoposide)(VP-16) 및  $\beta$ -L-디옥솔란-시티딘(beta-L-Dioxolane-cytidine)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 약제학적 조성물.

### 청구항 5

삭제

### 청구항 6

삭제

### 청구항 7

삭제

### 청구항 8

삭제

### 청구항 9

삭제

### 청구항 10

삭제

### 청구항 11

삭제

### 청구항 12

삭제

### 청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

i ) 약제학적으로 허용가능한 담체;

ii) 황금, 감초, 대추 및 작약을 포함하는 본초 조제물; 및

iii) 이리노테칸 제제(irinotecan formulation)(CPT-11), 5-플루오로우라실(5-fluorouracil)(5-FU), 류코보린(leucovorin)(LV), 에토포시드(etoposide)(VP-16), 및  $\beta$ -L-디옥솔란-시티딘(beta-L-Dioxolane-cytidine)(OddC)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학요법 화합물을 포함하는 화학요법 제제를 포함하며, 바이러스 감염 및 암의 신생물 종양의 치료를 위한 약물의 치료수치를 증가시키는 약제학적 조성물.

청구항 26

제 25 항에 있어서,

본초 조제물이 *Scutellaria baicalensis*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Ziziphus jujuba*, 및 *Paeonia lactiflora*로 이루어지는 약제학적 조성물.

청구항 27

제 25 항에 있어서,  
화학요법 제제가 암 화학요법제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 28

제 27 항에 있어서,  
암 화학요법제가 이리노테칸 제제(CPT-11), 5-플루오로우라실(5-FU), 에토포시드(VP-16) 및  $\beta$ -L-디옥솔란-시티딘(0ddC)으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

제 1 항에 있어서,  
조성물이 3가지 암 화학요법약을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 40

제 39 항에 있어서,

상기 암 화학요법약이 이리노테칸 제제, 5-플루오로우라실, 및 류코보린인 약제학적 조성물.

**청구항 41**

제 25 항에 있어서,

화학요법 제제가 3가지 암 화학요법약을 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 42**

제 41 항에 있어서,

상기 암 화학요법약이 이리노테칸 제제(CPT-11), 플루오로우라실(FU), 류코보린(LV)인 약제학적 조성물.

**청구항 43**

삭제

**청구항 44**

삭제

**청구항 45**

삭제

**청구항 46**

삭제

**청구항 47**

삭제

**청구항 48**

삭제

**청구항 49**

삭제

**청구항 50**

삭제

**청구항 51**

삭제

**청구항 52**

삭제

**청구항 53**

삭제

**청구항 54**

삭제

**청구항 55**

삭제

## 청구항 56

삭제

## 명세서

## 기술분야

<1> 본 발명은 질병, 특히 바이러스 감염 및 암의 신생물 종양(neoplasma) 치료에 사용되는 약물을 포함하는 약물의 치료지수를 증가시키기에 유용한 본초 조성물 및 본초 추출물에 관한 것이다. 본 발명의 방법은 개별적으로 겪는 화학요법에서 삶의 질(quality of life)을 향상하기 위해 사용될 수 있다. 특히, 본 발명은 본초 조성물 PHY906에 의한 화학요법약물의 치료지수를 증가시킴으로 인한 질병치료에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 상기 본초 조성물 PHY906에 의한 암 화학요법약물의 치료지수를 증가시킴으로 인한 암 치료에 관한 것이다.

## 배경기술

<2> 본 명세서에서 모든 간행물 및 특허출원은 참고문헌으로써 포함되어질 각각 개별 간행물 또는 특허 출원이 구체적으로 및 개별적으로 나타낸 바와 동일한 정도로 참고문헌으로써 포함되어 진다.

## &lt;3&gt; I. 본초 의약

<4> 본초 의약은 수세기 동안 아시아인 및 유럽인들에 의해 사용되어져오고 있다. 미국에서, 본초는 전체론적(holistic) 의약 뿐만 아니라 식이보충산업에서도 상업적으로 인정받아왔다. 대략 미국인구의 3분의 1이 적어도 한 번은 대체의약의 형태로 복용한 적이 있다(아이젠버그 등(Eisenberg et al.), N Engl J Med., 328:246-252)). 식물성 약품은 질병을 치료하기 위한 새로운 활성약제의 동정에 대해 촛점이 되어오고 있다. 식물 추출물에서 유도된 활성 화합물은 제약업계의 끊임없는 관심의 대상이다. 예를 들어, 서양 주목(western yew tree)의 수피로부터 얻어진 항암제(antineoplastic drug)인 택솔(taxol)은 유방암 치료에 유용한 것으로 알려져 있다(고메즈-에스푸초 등(Gomez-Espuch et al.), Bone Marrow Transplant, 25(3):231-235(2000)).

<5> 세계도처에는 아유르베다(Ayurveda), 유나니(Unani), 시다(Sida) 및 전통중국의학(TCM)과 같은 많은 본초의학의 분파들이 있다. 일반적으로, 현대 서양 의학은 특정 생화학 경로에 개입할 수 있는 단일 화학물질의 투여로 이루어지는 반면에, TCM의 각 처방법은 조화로운 방식으로 신체내 복수의 표적과 작용하도록 고안된 여러 본초로부터 얻은 수 백가지의 화학물질을 포함한다. 비록 경험적인 시술이 고대 본초의학의 본초 조성물 및 조제에 상당히 영향을 미쳤지만, 고대 본초의학은 해부학, 약리학, 병리학, 진단치료 등의 현대 서양의학의 이론과는 모두가 구별되는 일련의 이론에 의해 다양한 정도로 지지되고 있다. 다른 본초의학 분야중에서, TCM은 한국 및 일본을 포함하는 동아시아와 중국의 많은 인구(>13억)를 돌보는 지역 의사들에 의해서 잘 문서화되고 수행되어져 수세기 동안 보다 완전한 이론을 개발시켜왔다.

## &lt;6&gt; II. 전통 중국 의학

<7> 일반적으로 서양 의학은 대부분 단일 생리 표적으로 향하는 정제된 화합물, 즉 천연적이거나 합성 화합물을 사용한다. 그러나, TCM에서 사용되는 조성물은 일반적으로 독특하고 전체론적 개념에 기초하여 인체내의 다수의 표적을 목표로한 다양한 본초 및 화합물로 구성된다. TCM은 주로 다양한 화합물 및 제제를 갖는 미가공의 천연산물을 사용하여 부작용이 거의 없이 다른 형태를 치료한다. TCM의 큰 잠재력은 대다수 전세계 사람들에게 아직 실감되어지지 않았다.

<8> 단일 화합물 보다는 식물 추출물의 혼합물이 질병의 치료용으로 전세계적으로 광범위하게 사용되고 있으며 서양에서 천천히 인식을 얻고 있다(오카다 애프.(Okada,F.), Lancet(1996); 시아오 피지., 싱 에스티. 및 왕 엘더블유.(Xiao PG, Xing ST and Wang LW), Journal of Ethnopharmacol 38:167-175(1993)). 전통 중국의학의 사용은 다수의 분자표적 및 세포의 메커니즘에 대해 동시적이며 상승작용으로 작용하는 본초 조제물에서의 많은 화학성분의 상호작용에 기초한다. 이런 성분은 다양한 기능을 제공한다; 일부 성분은 효능을 나타낼 수 있는 반면 나머지 성분은 독성을 감소시키거나 생체이용율(bioavailability)을 증가시킬 수 있다. 중국 본초제제는 아마도 가장 잘 알려진 식물성 약물이며 수 만년 동안 인간의 경험적 관찰로부터 유래되고 있다. 많은 경우에, 주어진 중국 의약제제의 요구된 표시는 단일이라기 보다는 복수이다. 이는 다수의 표적에 작용을 미칠 수 있는 제제의 많은 식물-화학성분(phyto-chemical ingredients)에 기인하므로 놀라운 일이 아니다. 한 중국 의약제제는 암 화

학요법제의 사용과 관련된 한 가지 이상의 부작용을 완화시킬 수 있다.

<9> 전형적인 TCM 처방에서의 본초는 주약본초(principal herb)와 보조제 본초, 보강제 본초 및 안내 본초를 포함하는 2차 본초(secondary herbs)로서 역할한다. 상기 주약은 질병의 원인 또는 주요 증상을 치료하는데 있어서 주된 효능을 나타낸다. 보조제 본초는 주약의 효과를 강화시키는 것을 돋고 수반된 증상의 치료에 주된 효능을 나타낸다. 세가지 타입의 보강제 본초가 있다: 1)주약본초 및 보조제 본초의 치료효과를 향상시키거나 3차 증상을 치료하는 본초, 2)주약 및 보조제 본초의 독성 및 다른 부작용을 감소시키거나 제거하는 본초 및 3)주약에 의해 특이적으로 영향을 받지 않는 상보적 표적조직에 작용하는 본초. 안내본초는 다른 본초의 효과를 환부에 유도하고 또는 처방이나 제제에서 다른 본초의 효과를 조화시키고 조절한다. 단일식물의 하나 또는 그 이상의 부분으로 구성되는 대부분의 본초 약제 또는 보충제와는 대조적으로, TCM의 의도된 효과는 다수의 조직에 영향을 미치고 있다.

<10> 예를 들어, 천식 치료에 사용되는 공지된 TCM 처방인 "마황탕(Ephedra Decoction)"은 마황(ephedra), 육계나무 가지(cinnamon twig), 쓴맛 살구씨(apricot kernel) 및 감초(licorice)로 구성된다. 감기를 몰아내는 주약인 마황은 주요 증상인 천식을 완화시키기 위해 발한(diaphoresis)을 일으키고 폐의 기 흐름을 원활히 한다. 보조제 본초로서 육계나무 가지는 두통 및 전신통(pantalgia)을 감소시키기 위해 양기의 흐름을 보장하기 위해서 마황의 발한 유도를 증가시키고 경락(Channels)을 따뜻하게 한다. 보강제 본초로서 쓴맛 살구씨는 폐의 기의 역흐름을 원활히 하고 마황에 의한 천식 완화를 강화한다. 안내본초로서 감초는 원기(vital Qi)의 항상성(homeostasis)을 보장하기 위해 마황 및 육계나무 둘 다의 효과를 조절한다. 4개의 본초를 각각은 각자의 활성을 명확히 나타내는 한편, 이들이 조합될 때, 서로를 보충할 뿐만 아니라 보완한다. 실제로, 주약은 환자진찰에 의한 증상에 따라 하나 또는 그 이상의 2차 본초와 함께 처방되어질 수 있다(Prescription of Traditional Chinese Medicine, 제 1 장, 페이지 10-16, 이.장(E. Zhang), 편집장, Publishing House, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine(1998)).

<11> 기는 신체의 전체 에너지를 의미한다. 본초는 기의 최적 밸런스를 달성하기 위해 사용된다; 이 밸런스는 환자의 전반적인 건강과 정력에서 자체적으로 나타나는 것으로 여겨진다(케이.씨. 후앙(K.C.Huang), The Pharmacology of Chinese Herbs, 제 2 판, 1999,CRC Press).

<12> 본초 의약 및 침술과 같은 다른 수단으로 질병 치료를 유도하는 TCM의 주요 이론은 1)음양 이론; 2)오행 이론; 3)장부론; 4)기, 혈액 및 체액 이론; 및 5)경락 및 경부(collaterals) 이론이다.

<13> TCM에서, 적절한 진단을 하는데 있어서 가장 중요한 점은 질병이 중국인들이 삼라만상의 활동을 조절한다고 믿는 두 기운인 음(Yin) 또는 양(Yang)인지를 확인하는 것이다. 음은 어두움, 고요함, 깊이, 한기, 습기를 포함하는 자연의 여성적 면을 나타내고, 양은 빛, 활동성, 높이, 열 및 건조를 포함하는 남성적 본질을 나타낸다(케이.씨. 후앙(K.C.Huang), The Pharmacology of Chinese Herbs, 제 2 판, 1999,CRC Press). 음은 일반적으로 음기운이라고 해석되는 반면 양은 양기운을 나타낸다. 이 두 기운은 상보적이고 단독으로 존재하지 않는다. 따라서, TCM은 음과 양의 균형을 유지하려고 한다.

<14> 음과 양의 철학에 기초하여 환자를 진단함에 있어서, 열을 가진 환자가 갈증이 나고 변비가 있거나, 맥박이 빠르면 양의 특성이 있는 것이다. 한기를 싫어하는 환자가 갈증이 없고 설사가 있으며, 맥박이 느리면 음의 특성이 있는 것이다. 본초의 성질, 맛 및 기능은 음양 이론에 따라 분리될 수 있다. 예를 들어, 차갑고 시원한 성질의 본초는 음에 속하고 반면에, 따뜻하고 뜨거운 성질의 본초는 양에 속한다. 시고, 쓰고, 짠 맛을 가진 본초는 음에 속하고 반면에, 자극성이고, 달고 부드러운 맛을 가진 본초는 양에 속한다. 수렴 및 진정 기능을 갖는 본초는 음에 속하고, 분산, 상승 및 부유하는 기능을 갖는 본초는 양에 속한다. TCM에서, 치료원리는 음과 양의 우세 또는 열세에 기초한다. 본초는 음과 양의 속성과 음과 양의 불균형을 회복하는 기능에 따라 처방된다. 그렇게 함으로써, 치료의 이익이 달성되어 진다.

<15> 오행 이론에 따르면, 물질계를 구성하는 5개의 기본 물질이 있다(즉, 나무, 불, 흙, 금속 및 물). TCM에서, 이 이론은 인체의 생리현상 및 병리를 설명하고 임상진단과 치료를 이끄는데 사용되어 진다. 한의사는 오행의 상생(generation), 제한(restriction), 종속(subjugation) 및 역제한 법칙을 적용하여 많은 효과적이고 구체적인 치료 섭생법을 해결 위는 바, 예를 들면, 흙을 강화하여 금속을 생성하고(비장을 강화하여 폐를 이롭게 함), 물을 공급하여 나무를 비옥하게 하고(신장에 영양분을 주어 간을 이롭게 함), 흙을 지지하여 나무를 제한하며(비장의 기능을 보충하여 간의 과다활동(hyperactivity)을 치료함) 및 물을 강화하여 불을 조절하는 것(신장의 정기를 보충하여 심자의 과다활동을 치료함)하는 것이다. 구체적으로, 몇가지 본초의 성질은 TCM 처방을 유도하기 위해 오행 각각에 부여된다.

- <16> TCM에서, 인체의 내부 기관은 3그룹으로 나누어 진다: 오장(심장, 간장, 비장, 폐장 및 신장), 육부(쓸개, 위, 대장, 소장, 방광 및 삼초(triple warmer)), 특별 기관(뇌, 골수, 뼈, 혈관, 쓸개 및 자궁). TCM에서, 장 또는 부는 해부학적 단위일 뿐만 아니라 다른 기관들 사이의 상호작용에 관련한 생리학 및 병리학의 개념이다. 예를 들어, 심장은 정신작용에 관계하고, 혈액, 머리카락, 혀 및 피부의 기능에 영향을 미친다. 음양 오행은 이런 내부 기관인 오장, 육부 및 특별 기관 사이의 상호작용에 영향을 미친다. 이론의 상호작용의 복잡성을 하기 위해 논의된 바와 같이, 본초가 처방되어지는 질병의 병리학을 설명하는데에 사용되어진다.
- <17> TCM에서 본초 약제의 처방은 문진, 검진, 청진 및 후진과 함께, 맥진 및 촉진(palpation)과 같은 4개의 주요 항목으로 이루어진 진단으로 시작된다. 문진중에, 주요 증상의 특성을 포함하는 많은 정보가 수집된다. 예를 들어, 만약 주요 증상이 따뜻하게 하고 누름에 의해서 완화될 수 있는 상복부의 무지근한 통증이라면, 비장-양(Yang)의 부족을 나타내는 것이다. 허리 및 무릎의 통증 및 약화, 냉 수족을 갖는 추위 과민증은 신장-양(Yang)의 약함을 나타내는 것이다. 검진중에, 원기, 피부색 및 전체적 외양과 혀의 상태를 관찰한다. 예를 들어, 창백한 피부색은 본질적으로 폐가 쇠퇴하여 그것의 기가 건조 된 것을 나타낸다. 이것은 양기가 부족하고 기 및 혈액의 순환이 막힐 때 또는 추위로 인해 경락 및 경부가 수축할 때 발생하는 것이다.
- <18> TCM에서, 기, 혈액 및 체액으로부터 장, 부, 경락 및 경부, 조직, 및 다른 기관아 그들의 생리적 기능을 수행하기 위한 의해 필요한 에너지가 나오고, 그것에 기, 혈액 및 체액의 생성 및 대사가 의존한다. TCM의 처방은 치료를 위한 기 및 혈액에 관한 본초 효과를 고려한다.
- <19> TCM은 경락, 경부 및 이들의 보조부가 몸 전체에 분포되어 있다고 생각한다. 이것을 통해 본초가 병리학적 표적에 대해 영향을 미치고 질병을 개선시킨다. 예를 들어, 마황은 폐와 방광의 경락에 작용하여 천식을 완화하고 이뇨를 촉진시키기 위해 발한을 유도한다. 상술한 바와 같이, 침술의 임상적 사용은 경락 및 경부 이론에 의해 이끌어진다.
- <20> 요약하면, TCM의 각 본초의 성질 또는 속성이 음 또는 양 및 오행중의 하나로 나누어지지만, 본초의 성질 또는 속성은 경락 및 경부를 통해 작용하고 장과 부와 같은 표적에 치료효과를 나타내도록 기, 혈액 및 체액을 통해 매개되어 진다. 병리적 요인은 경락 및 경부의 매우 동일한 시스템을 통해 유인되는 것으로 가상되어 장과 부의 작용에 반대 영향을 끼쳐 병을 유발한다.
- <21> **III. 미국에서 본초 조성물의 특허화**
- <22> 미국특허들은 인간을 포함한 포유류를 피롭히는 다양한 질병 및 다른 건강관련 문제의 치료에 사용되는 본초 조성물에 대해 부여되고 있다. 예를 들어, 폐오니아 수푸티코사(*Paeonia suffruticosa*)를 포함하는 본초 조성물은 헤르페스 및 폴리오바이러스(*polio virus*)에 의한 감염을 포함하는 바이러스성 감염을 치료하는데 유용한 것으로 밝혀졌다(미국특허 제5,411,733호).
- <23> 눈의 염증은 식물 알칼로이드 테트란드린(alkaloid tetrandrine)을 함유하는 약제학적 조성물로 치료될 수 있다(미국특허 제5,627,195호). 미국특허 제5,683,697호는 항염증, 항열, 거담 또는 진해 작용을 갖는 약제 조성물에 대해 기술하고 있으며, 상기 조성물은 멀구슬나무(*Melia*), 안제피카(*Angepica*), 덴드로븀(*Dendrobium*), 봉선화(*Impatiens*), 감귤류(*Citrus*), 겨우살이(*Loranthus*), 맨드라미(*Celosia*), 민백이꽃(*Cynanchum*) 및 갯방풍(*Glehnia*)종의 식물부를 포함하고 있다. 뿌리, 뿌리줄기(*rhizomes*) 및/또는 알피니아(*Alpinia*), 청미래덩굴(*smilax*), 티노스포라(*Tinospora*), 남가새(*Tribulus*), 아슈와간다(*Withania*) 및 생강(*Zingiber*) 식물의 추출물을 포함하는 본초 제제는 류머티즘성 관절염, 골관절염(*osteoarthritis*) 및 반응성 관절염과 관련된 증상을 감소 또는 완화시키거나 전염증 시토카인(*proinflammatory cytokines*)의 생산을 감소시킨다는 것이 밝혀졌다(미국특허 제5,683,698호). 활석, 누에 배설물 및 12개의 다른 본초의 성분을 함유한 조성물은 포유류의 염증, 통증 및 열을 감소시키는데 효과적인 것으로 알려져 있다(미국특허 제5,908,628호).
- <24> 암 또는 암-관련 건강 문제의 치료에 사용되는 것으로 알려진 본초 조성물에 대해 특허가 부여되었다. 예를 들어, 미국특허 제5,437,866호에는 인간에서 악성종양에 대한 효과를 호전시키는데 사용되는 반지린(*Scutellaria barbata*) 종 및 그 추출물을 포함하는 본초 혼합물을 포함하는 조성물이 기술되어 있다. 미국특허 제5,655,393호에는 전립선암종(prostate carcinoma)의 치료용인 유럽감초(*Glycyrrhiza glabra L.*), 황금(*Scutellaria baicalensis Georgi*), 산박하 벼섯(*Rabdosia rubescens*) 및 세레노아 리펜(*Serenoa repens*)을 포함하는 다양한 본초 조성물이 기술되어 있다. 또한, 함암성 본초 조성물은 미토마이신 D (mitomycin D) 및 독소루비신(doxorubicin)의 항암 활동을 증가시키기 위해 사용을 위한 황기(*Astragalus radix*), 작약 뿌리(*Paeonia radix*), 계피(*Cinnamomi cortex*), 지황 뿌리(*Rhemannia radii*), 감초(*Glycyrrhizae* 뿌리를 포함한다(미국특허 제

4,613,591호 및 미국특허 제4,618,495호).

#### IV. 암 화학요법의 부작용

종양학은 이전의 다양한 치명적인 종양에 대한 병을 고치는 치료법이 동정됨에 따라, 지난 수십년 동안의 의료 시술을 변화시키는데 큰 영향을 미치고 있다. 그러나, 통상적으로 사용되는 약물의 일부 목록은 협소한 치료지수를 가지며 항신생물 종양제가 일으키는 부작용보다 더 유해한 부작용을 일으킬 가능성을 가지고 있다(칼라베리시와 쟈브너(Calabersi and Chabner), 1996).

항암제는 보통의 선택성만을 가진 많은 다른 강력한 약물과 같이 심각한 독성을 일으킬 수 있다. 암 화학요법과 관련된 통상의 부작용은 위장관 합병증(예를 들어, 설사, 메스꺼움, 구토, 식욕감퇴 및 점막염), 통증, 식욕상실, 골수/혈액 합병증(예를 들어, 백혈병, 호중구감소증(neutropenia), 빈혈, 출혈 및 혈소판감소증(thrombocytopenia)), 피로 및 수면장애를 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다.

본 발명의 발명자들은 암 화학요법과 관련된 증상의 치료에 사용되어오는 중국의학제제에 대한 문헌조사를 하였다. 7개의 본초에 의한 식물제제인 TJ-14는 암환자에게서 CPT-11에 의해 야기된 설사를 강력하게 방지할 수 있다고 보고되었다(카제 와이., 하야카와 티., 및 아부라다 앤. 등(Kase, Y., Hayakawa T. and Aburada M. et al.), Jpn.J.Pharmacol. 75, 407-413(1997); 마리타 앤., 나가이 이., 및 하기와라 에이치.(Marita M., Nagai E. and Hagiwara H. et al.) 등, Xenobiotica 23, 5-10(1993)). 설사는 장 미생물에 의해 생성되는 CPT-11의 활성 대사산물인 SN-38의 축적에 의해 발생되는 것으로 제안되었다. 본 발명자는  $\beta$ -글루쿠로니다제( $\beta$ -glucuronidase)의 억제제인 바이칼린(baicalin)이 CPT-11에 의해 야기된 설사를 완화시키는 TJ-14의 활성성분이라고 생각하고 있다(카제 와이., 하야카와 티., 및 아부라다 앤. 등, Jpn.J.Pharmacol. 75, 407-413(1997); 마리타 앤., 나가이 이., 및 하기와라 에이치. 등, Xenobiotica 23, 5-10(1993); 타카수나 케이., 다케히로 에이치., 히로하루 앤. 등(Takasuna K., Takehiro H., Hirohashi M. et al.) Cancer Chemother Pharmacol. 42:280-286(1998); 타카수나 케이., 다케히로 에이치., 히로하루 앤., 카토 앤. 등(Cancer Res. 56:3752-3757(1996)). 그러므로, 바이칼린(baicalin)에 풍부한 황금뿌리를 포함한 여러 중국 본초 제제가 평가되었다. 실험실에서 검사된 여러 제제중에서, 발명자는 PHY606을 선택하였다. 이런 특이 제제는 설사, 복부경련, 열, 두통, 구토, 메스꺼움, 심한 갈증 및 서브카디얼(subcardial) 팽창의 치료용으로 1500년전에 확립되었다(Shang Han Lun of the Han Dynasty; Hong-Yen Hsu and Chau-Shin Hsu, Commonly used Chinese Hern Formulas with Illustrations Oriental Healing Art Institute, California, (1980)). PHY906은 황금(*Scutellariae baicalensis Georgi*)(인갑, scute), 작약(*Paeonia lactiflora pall*)(흰작약 뿌리), 감초(*Glycyrrhizae uralensis Fisch*), 및 대추(*Fructus ziziphi*)열매를 각각 건조 중량으로 1.5:1.0:1.0:1.0의 비율로 혼합한 4개의 본초로 구성된다. 표 1에 나타낸 바와 같이, 각 본초는 항암 및 항바이러스 활성, 혈액 및 면역 자극, 진통 작용, 혈관확장, 간 보호, 산화방지 및 식욕 향상을 포함하는 뚜렷한 약리학적 프로필을 가짐을 주목해야 한다.

표 1. PHY906 제제에서의 개별 본초의 추정된 생물학적 활성

	항암	면역조절	항바이러스	항염증	신경계	그밖의 것들
황금 <i>Scutellaria baicalensis Georgi</i>	+	+	+	+	-	항바이러스, 항박테리아, 항설사, 이뇨, 혈관확장(vasodilation), ↓지질, 항응고, 산화방지, 진토작용(antiemetic), 간보호
작약 <i>Paeonia lactiflora pall</i>	+	+	+	+	+	혈관확장, 간보호, 이뇨, 항응고, ↓장운동
대추 <i>Fructus ziziphi</i>	+	+	-	-	+	간보호, 근육지구성, 항상된 식욕

감초 <i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch	+	+	+	+	+	항이뇨 ↓ 장운동 ↓ 지질 (LDL, TC) 산화방지 항바이러스 항응고 항보체(anticomplement)
↑: 증가	↓: 감소	↑ ↓: 증가 또는 감소		+: 효과		-: 효과없음

<31> 지금까지, PHY906은 합성약물과 조합하여 처방되기 보다는 단지 한 약제로만 처방되었다. 그러나, 문서화된 PHY906의 사용중 하나는 화학요법에 의해 야기된 부작용을 경감하는데 실제로 사용될 수 있을 것이라고 생각될 수 있다. 비록 PHY906의 4가지 본초 각각에 있는 주요 화학 성분의 일부가 동정되었고, 이를 약물동태학적 활성이 조사되었지만(중국 식물학 상하이 과학 및 기술 출판사(Chinease Botany Shanghai Science and Technology Publishing Company(1999); 후양 에이치-씨., 왕, 에이치-알., 및 흐쉬에, 엘-엠.(Huang, H-C., Wang, H-R., and Hsieh, L-M.), Eur J of Pharmcol 251:91-93(1994); 린, 씨-씨. 및 쇠에.(Lin, C-C and Shieh.), Am J Chinese Med 1:31-36(1996); 탕, 더블유. 및 아이센브랜드, 지(Tang, W. and Eisenbrand, G.), Chinese Drugs of Plant Origin: Chemistry, Pharmacology and Use in Traditional and Modern Medicine pp.919-929. Springer-Verlarrg Press, New York,(1992)), PHY906의 생물학적 속성을 동정된 성분에 의해 완전히 예견되지 않고 있다.

### 발명의 상세한 설명

<32> 본 발명의 발명자들은 예상치 않게 본초 조성물 PHY906이 하나 이상의 화학요법적인 조성물의 치료지수를 증가시키고 조혈작용(hematopoetic activity)을 조절하기 위한 다양한 방법에 사용될 수 있음을 발견하였다. 본 명세서에서 개시된 방법은 화학요법제를 PHY906과 함께 투여할 때 화학요법제의 독성을 감소시키기 때문에 화학요법 환자에 대해 삶의 질을 향상시키고 화학요법제의 복용량을 증가시키는데 사용될 수 있다.

<33> 본 발명은 약제학적으로 허용가능한 담체와 선택적으로 하나 이상의 화학요법 화합물 또는 항바이러스제를 포함하여 조합된 본초 조성물 PHY906을 제공한다. 특정 PHY906의 제제를 만들기 위해 선택된 4가지 식물종은 황금(Scutellaria), 감초(Licorice), 작약(Paeonia Alba), 및 대추(Ziziphi Fruit)의 4가지 다른 본초 그룹중 하나로부터 선택된다. 상기 본초는 PHY906의 하나 이상의 필요한 속성을 얻기위해 선택되며, 이러한 속성은 하나 이상의 화학요법 조성물의 치료 지수를 증가시키거나, 하나 이상의 화학요법 조성물의 항암활성을 증가시키거나 하나 이상의 항바이러스제의 항바이러스 활동을 증가시키며, 조혈작용을 조절하고, 혈액작용 및 면역활성을 조절하며, 화학요법 또는 항바이러스 치료를 받는 포유동물의 삶의 질을 향상시키는 것을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다.

<34> 본 발명에 포함되는 화학요법 화합물 또는 화학요법제는 암, 기생충 감염, 및 미생물 감염 치료에 유용한 것들을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다.

<35> 본 발명에 포함되는 항바이러스 화합물 또는 항바이러스제는 바이러스 감염, 질병, 또는 상태치료에 유용한 것들을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다.

<36> 본 발명의 조성물 및 방법은 포유동물을 치료하는데 유용하다. 보다 구체적으로, 본 발명의 방법은 인간을 치료하는데 유용한다.

<37> 본 발명은 또한 약제학적으로 허용가능한 담체와; 다음의 본초 속(屬)의 각 식물종으로부터 재료 및 화학물질: 황금(Scutellaria), 감초(Glycyrrhiza), 대추(Ziziphus) 및 작약(Paeonia); 하나 이상의 화학요법 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다. 바람직하게는, 상기 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체와, 황금, 감초, 대추 및 작약을 포함하는 본초 조제물 및; 하나 이상의 화학요법제 또는 항바이러스제를 포함하는 화학요법 제제를 포함한다. 보다 바람직하게는, 상기 본초 조성물은 황금, 감초, 대추 및 작약으로부터의 성분 또는 화학물질을 포함한다. 가장 바람직하게는, 본 발명은 *Scutellaria baicalensis*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Ziziphus jujuba* 및 *Paeonia lactiflora*를 포함하는 조성물을 제공한다.

- <38> 본 발명의 본초 조성물은 특히 이리노테칸 제제(irinotecan formulation)(CPT-11, Camptosar®), 5-플루오로우라실(5-fluorouracil, FU 또는 5-FU), VP-16,  $\beta$ -L-디옥솔란-시티딘(beta-L-Dioxolane-cytidine, L-OddC), 류코보린(leucovorin, LV) 및 FU/LV 및, CPT-11/FU/LV등의 이들의 조합과 치료와 같은 암 화학요법에 유용하나 이에 제한되지는 않는다.
- <39> 본 발명의 본초 조성물은 특히 항바이러스 치료에 유용하다. 바람직하게는, 상기 본초 조성물은 AIDS 치료에 유용한 항바이러스제와 함께 투여된다. 더 바람직하게는, 상기 본초 조성물은 AZT, D4T 및 DDI로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 항바이러스제와 함께 투여된다.
- <40> 본 발명은 암 치료에 사용되는 암치료 화합물의 치료지수를 증가시키기 위한 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 항바이러스 질병 치료에 사용되는 항바이러스 제의 치료지수를 증가시키기 위한 방법을 제공하고 있다. 더 바람직하게는, 본 발명은 약제학적으로 허용가능한 담체와 본초 속 황금, 감초, 대추 및 작약의 각 식물종으로부터의 성분 또는 화학물질, 또는 본초 조제물을 포함하는 조성물의 치료학적으로 유효량과 조합하여 하나 이상의 항암제 또는 항바이러스제를 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 농축된 수성 용액으로부터의 과립화된 추출물의 형태인 이러한 본초를 포함한 성분 또는 화학제 또는 본초 조제물의 사용을 제공하고 있다. 이러한 조성물은 분말, 캡슐, 액체 및 정제와 같은 섭취가능한 형태일 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 다른 방안으로, 본 발명의 방법은 좌약 형태의 이러한 조성물을 사용한다.
- <41> 본 발명은 또한 약제학적으로 허용가능한 담체와; 본초 속 황금, 감초, 대추 및 작약의 각 식물종으로부터의 성분 또는 화학물질, 또는 본초 조제물 및; 하나 이상의 화학요법 화합물을 포함하는 조성물의 치료학적으로 유효량을 투여하는 것을 포함하는 이러한 치료를 필요로하는 포유동물에서 질병을 치료하는 방법을 제공하고 있다.
- <42> 본 발명은 또한 약제학적으로 허용가능한 담체와; 본초 속 황금, 감초, 대추 및 작약의 각 식물종으로부터의 성분 또는 화학물질 또는 본초 조제물을 포함하는 조성물 및 하나 이상의 화학요법 화합물 또는 항바이러스제의 치료학 유효량을 투여하는 것을 포함하는 이러한 치료를 필요로하는 포유동물에서 질병을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 하나 이상의 화학요법 화합물의 투여전에 상기 조성물이 투여되는 이러한 방법을 포함한다. 본 발명은 또한 하나 이상의 화학요법 화합물의 투여후에 상기 조성물이 투여되는 이러한 방법을 포함한다.
- <43> 본 발명은 약제학적으로 허용가능한 담체와 본초 속 황금, 감초, 대추 및 작약의 각 식물종으로부터의 성분 또는 화학물질 또는 본초 조제물로 필수적으로 이루어진 조성물의 치료학적 유효량을 이러한 치료를 필요로하는 포유동물에게 투여함으로써 질병치료를 위한 조혈작용을 조절하는 방법을 제공한다. 본 발명은 본초로부터 나온 재료 또는 화학물질이 농축된 수성 용액으로부터의 과립화된 추출물의 형태인 이러한 방법을 제공하고 있다. 구체적으로, 본 발명은 상기 조성물이 분말, 캡슐, 액체 및 정제와 같은 섭취가능한 형태일 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 다른 방안으로, 본 발명의 방법은 상기 조성물이 좌약형태인 이러한 방법을 제공한다.
- <44> 본 발명은 또한 하나 이상의 화학요법 화합물과, i) 약제학적으로 허용가능한 담체와; ii) 본초 속의 각 식물종으로부터의 성분 또는 화학물질: 황금, 감초, 대추 및 작약을 포함하는 조성물의 치료학적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 화학요법 또는 항바이러스 치료 진행중에 있는 포유동물의 삶의 질을 향상하는 방법을 제공한다.
- <45> 본 발명은 약제학적으로 허용가능한 담체와 본초 속 황금, 감초, 대추 및 작약의 각 식물종을 포함하는 본초 조제물을 포함하는 조성물과 조합하여 하나 이상의 화학요법제를 포함한 화학요법 제제를 투여하는 것을 고려한다.
- <46> 본 발명은 또한 약제학적으로 허용가능한 담체와 본초 속 황금, 감초, 대추 및 작약의 각 식물종을 포함하는 본초 조제물을 포함하는 조성물과 조합하여 하나 이상의 항바이러스제를 포함하는 항바이러스 제제를 투여하는 것을 고려한다.
- <47> 본 발명은 화학요법제의 항암활성을 증가시키고, 항바이러스제의 항바이러스 작용을 증가시키며, 화학요법제 또는 항바이러스제의 독성을 감소시키고, 포유동물의 혈액작용 및 면역활성을 조절하며, 화학요법 또는 항바이러스 치료를 받는 포유동물의 삶의 질을 개선하기 위해 개시된 본초 조성물을 사용한다.
- <48> 일 양태에서, 본 발명은 하나 이상의 화학요법 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체와 황금, 감초, 대추 및 작약을 포함하는 본초 조제물을 포함하는 조성물을 포함하는 화학요법 섭생을 포함하는 치료방법을 개시하고 있다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 약제학적으로 허용가능한 담체와 황금, 감초, 대추 및 작약을 포함하는 본초 조제물을 포함하는 조성물 및 하나 이상의 항바이러스제를 포함하는 항바이러스 요법을 포함하는 치료방법을 개시하고 있다.

- <49> 또한, 본 발명은 약제학적으로 허용가능한 담체와 황금, 감초, 대추 및 작약을 포함하는 본초 조제물을 포함하는 조성물 및 하나 이상의 화학요법 화합물 또는 항바이러스 화합물을 포함하는 치료요법을 제공한다.
- <50> 부가적으로, 본 발명은 바람직하게는 CPT-11, FU 및 LV의 3가지 화학요법 화합물과 황금, 감초, 대추 및 작약을 포함한 본초 조제물 또는 본초 속 황금, 감초, 대추 및 작약 각각의 식물종으로부터의 성분 또는 화학물질을 포함하는 화학 치료요법과 조성물을 개시하고 있다. 본 발명은 하나 이상의 항바이러스제를 포함하는 항바이러스 치료를 고려한다.

## 실시예

- <71> 암 화학요법제는 종종 환자의 삶의 질에 영향을 끼치고 치료 요양을 방해할 수 있는 심각한 부작용을 야기한다. 본 발명은 표준항암제와 조합한 중국 본초 약제가 암 화학요법제의 부작용을 감소하고 화학요법 진행중인 환자의 삶의 질을 향상하는데 유용함을 부분적으로 발견함에 기초하고 있다. 4가지의 구별되는 본초로 구성된 식물성 제제(botanic formulation)인 PHY906은 중국에서 다양한 위장염 및 다른 병의 치료를 위해 수세기동안 사용되었다. 본 발명은 직장결장암 환자에서 암 화학요법제에 의해 야기된 부작용을 경감하는데 있어 PHY906의 잠정적인 효능을 평가하는 동물 모델로 수행된 실험 결과에 기초하고 있다. 구체적으로, 본 발명은 PHY906이 CPT-11, FU, FU/LV, CPT-11/FU/LV, L-OddC, VP-16, 또는 CPT-11/로펠아미드(loperamide) 치료에 의해 야기된 다양한 숙주독성을 저하시킬 뿐만 아니라, 화학요법제의 항암활성을 유지하고 심지어 더욱 효능을 높히는 부분적인 발견에 기초하고 있다. 더 구체적으로, PHY906은 치료제의 항암효과를 증대하고 다양한 숙주독성을 둘 다 감소함으로써 CPT-11과, CPT-11/FU/LV의 3종 조합의 치료지수를 증가시킨다. 이들 발견은 특정 항암제 또는 특정 항암모델에 한정되는 것은 아니다.

- <72> 본 발명은 복용량 제한(dose limiting) 독성을 낮추고 약제의 효능을 증가시키기 위해 다양한 항암제와 결합하여 사용될 수 있는 부분적인 요법의 발견에 또한 기초하고 있다. 이러한 발견은 인간의 암에 대한 치료접근의 의료필수품전반 (armamentarium)에 극히 중요한 부가물이다.

## I. 정의

- <74> 만일 다르게 정의되지 않는다면, 본 명세서에 사용된 모든 기술적 과학적 용어는 본 발명이 속한 해당기술분야의 통상의 기술자에 의해 공통적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 가진다. 비록 본 명세서에 기술된 방법 및 재료와 유사하거나 동일한 어떤 방법 및 재료가 본 발명의 실행 또는 시험에 사용될 수 있다 하더라도, 바람직한 방법 및 재료가 기술되어 있다.

- <75> 본 명세서에 사용된 바와 같이, "암 화학요법제" 또는 "암 화학요법제"는 신생물 종양 질병 또는 암 치료에 대한 화학요법제를 의미한다.

- <76> 본 명세서에 사용된 바와 같이, "화학요법"은 화학물질 또는 약물에 의한 질병치료를 의미한다.

- <77> 본 명세서에 사용된 바와 같이, "화학요법 제제"는 화학요법제를 포함하는 조성물을 의미한다.

- <78> 본 명세서에 사용된 바와 같이, "추출물(extract)"은 적합한 용매(menstruum)(솔벤트)로 활성 구성성분을 제거하고, 모든 또는 거의 모든 용매를 증발시키며, 잔여 덩어리 또는 분말을 쳐방 표준에 대해 조절함으로써 얻어진 식물성 및 동물성 약물의 농축된 조제물을 의미한다. 추출물은 반액체 또는 시럽농도 형태, 알약 또는 고체 형태, 및 건조분말의 3가지 형태로 조제된다(<http://www.graylab.ac.uk/cgi-bin/omd?query=extract> 참조).

- <79> 일 실시예에서, 추출물은 다양한 고체 및 반고체 약물형태(레밍턴 약학 (Remington's Pharmaceutical Science) 17판(Gennaro,ed), 84장, 1516-1517페이지, 맥출판사(Mack Publishing Co), 이스턴(Easton), 펜실베니아(PA)(1985))로 사용된 미가공 약물의 농축된 형태이다. 예를 들면, 알약 덩어리에 적합하고 알약(예를 들어, 순수 글리실리자(Glycyrrhiza) 추출물 USP)으로 만들어지는 정제(즉, 플라스틱 덩어리) 추출물은 일정하다. 또한, 알약덩어리는 연고 및 죄약의 사용에 매우 적합하다. 분말로된 추출물은 캡슐, 분말 및 알약과 같은 분말 제제에 더 적합하다. 또한, 반액체 또는 시럽 농도의 추출물은 제약조제 산업에 사용될 수 있다(레밍턴 약학, 1985).

- <80> 관련된 양태에서, 추출물은 액체 상태의 식물성 또는 동물성 원재료 약물의 흡수 또는 침지 조제에 의해 또는 원재료 약물을 의약 약제로 사용을 위해 다공성 물질(투수(透水), percolation)을 통과하게 함으로써 얻어진 활성 성분의 고려된 용액일 수 있다. 또한, 이런 형태의 의약 약제는 텅크제(tinctures) 또는 플루이드추출물 (fluidextract)[sic](레밍턴 의약, 1985)의 형태일 수 있다.

- <81> 일 실시예에서, 추출물은 텅크제 형태이다. 예를 들면, 텅크제는 식물성 재료로부터 또는 화학물질로부터 조제된 알콜 또는 하이드로알콜(hydroalcoholic) 용액을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 텅크제는 투수 또는 해리(maceration)에 의해 제조될 수 있으며 전통적으로 텅크제 100ml당 약물의 특정중량(그램으로)의 활성 양에 의해 효능이 할당된다(레밍턴 의약, 1985). 예를 들면, 스위트 오렌지 텅크제는 텅크제 100ml당 50g의 스위트 오렌지 껌질을 포함한다.
- <82> 또 다른 실시예에서, 추출물은 플루이드추출물[sic] 형태이다. 예를들면, 플루이드 추출물은 용매 또는 방부제로서, 또는 둘 다로서 알콜을 포함한 식물성 약물의 액체조제물을 포함하나 이에 제한되지 않으며, 전통적으로 매 ml는 표시된 약물 1g의 치료성분을 포함한다. 플루이드추출물은 일반적인 방법으로서 투수에 의해 제조될 수 있다(레밍턴 의약, 1985).
- <83> 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "혈액학적 활성(hematological activity)"은 혈액 및 혈액형성 기관과 관련된 작용을 의미한다.
- <84> 기술적으로 말하자면, 용어 "본초"는 모든 대기에 노출된 부분이 각 성장계절의 말기에 죽게 되는 작고, 비-목질의(즉, 신선한 줄기의) 일년생 또는 다년생 종자보유식물을 의미한다. 본초는 그 의약적, 맛 또는 향 품질에 의해 평가된다. 상기 용어는 일반적으로 사용되며 본 명세서에서 상기 용어가 사용된 바와 같이, "본초"는 보조식품, 의약용, 약물용, 치료용 또는 생명증강 용도를 가지는 어떤 식물 또는 식물부를 의미한다. 따라서 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 본초는 본초의 식물학적 정의에 한정되기 보다는 오히려 메타피타 영역(Methaphyta kingdom)의 어떤 식물종 또는 아종의 어떤 식물 또는 식물부를 포함하고, 본초, 관목, 아관목, 나무를 포함한 이러한 목적을 위해 사용된 어떤 식물성(botanical), 식물 또는 식물부에 한정된다. 본초 조성물에 사용된 식물부는 종자, 잎, 줄기, 가는가지(twigs), 가지, 꽃, 꽃, 구근, 곡물(corns), 덩이줄기(tubers), 뿌리줄기(rhizomes), 기는줄기(runners), 뿌리, 과실, 구과(cones), 액과(berries), 형성층(cambium)과 나무껍질(bark)을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다.
- <85> 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "본초 조성물 또는 제제"는 본초, 본초식물, 본초 식물부 및/또는 본초 추출물을 포함한 어떤 조성물 또는 제제를 의미한다. 따라서, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 본초 조성물 또는 제제는 본초 보조식품, 본초의약(herbal medicines), 본초약물, 및 의약식품을 구성하는 본초 조제물을 포함한다. 약제 조성물의 예는 하기의 성분을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다: 단일 식물종의 식물전체 또는 식물부분; 다수 식물종의 식물전체 또는 식물부분; 단일 식물종으로부터 유래된 다수의 성분; 다수 식물종으로부터 유래된 다수의 성분; 본초 추출물; 또는 이들 다양한 성분의 어떤 조합. 또한 단일 또는 다수 식물종으로부터 유래된 하나 또는 그 이상의 화학물질을 포함하는 본초 조성물이 고려된다.
- <86> 다양한 본초 조성물의 전체적인 개관을 위해 예를 들면, 본 명세서에 전체적으로 합체된 키 창 후앙(Kee Chang Huang)의 중국본초의 약학(The Pharmacology of Chinese Herbs), CRC 출판(1993)를 참조하라.
- <87> 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "면역 활성"은 면역 시스템, 면역, 유도 민감도, 및 알레르기와 관련된 작용을 의미한다.
- <88> 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "사망률"은 집단내에 사망자 비율 또는 집단의 특정수를 의미하며, 사망률(mortality)은 사망률(death rate) 또는 전체 사망자 수 대 전체 집단의 비율로서 정의된다. 예를 들면, 허혈성 출증증상(ischemic stroke symptom) 엄습후 30일 사망률은 약 13.3%(예를 들어, 알버스 등의(Albers et al.) 조직형 플라스미노겐(plasminogene) 활성제로 치료후, JAMA(2000)283(9):1145-1150 참조)에서 약 65%(예를 들어, 마하페이 등(Mahaffey et al.) 출혈출증(hemorrhage stroke), Am Heart J(1999)138(3 Pt 1):493-499)이상 까지 변할 수 있다.
- <89> 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "삶의 질(Quality of Life, QOL)"은 동물, 특히 포유동물, 더 구체적으로 인간의 일반적인 복지를 의미한다. 개인의 QOL은 어떤 하나의 매개변수, 한 집단의 2 또는 그 이상의 매개변수 또는 일반적으로 전체적인 값 또는 점수에 기초하여 평가될 수 있다. QOL을 평가하기 위한 유용한 표지의 예는 수면패턴; 식사패턴; 음용패턴; 기민함; 이동성; 피부색깔; 시력; 머리카락 유지/손실/성장; 근육 상태; 근육 덩어리; 힘; 몸중량; 시누스 건강상태(sinus health); 염증의 유무 또는 염증의 정도; 불쾌감; 특정직무 수행능력; 불안정도; 반응시간; 집중력; 기억력; 언어능력; 음향감지; 두통의 유무 또는 정도; 근육경련; 신경순상; 미각; 촉각; 후각; 돌발적인 질병의 유무; 및 기생충의 유무를 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다.
- <90> 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "요법"은 치료 프로그램을 의미한다.

<91> 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료 지수"는 선택한 약물이 어떻게 소망 효과를 보이는가를 의미한다. 치료 지수는 LD<sub>50</sub> 대 ED<sub>50</sub>의 비율이다. 중간 유효량인 ED<sub>50</sub>은 집단의 50%에서 특정 효과를 보이는데 필요한 약물의 복용량이다. LD<sub>50</sub>은 실험동물에서 측정된 바와 같은 중간 치명량이다.

## II. 특정 실시예

### A. 화학요법

<94> 일반적으로, 화학요법은 질병, 특히 신생물 종양, 기생감염 및 미생물 질병을 감염 유기체 또는 종양에 어떤 방식으로 작용하는 화학적 약제로 치료하는 것을 의미한다.

#### 1. 암 화학요법

<96> 도입: 화학요법은 환자의 암을 치료하기 위한 가장 효과적인 약제사용(modalities) 중 한 약제의 사용이 계속되는 것이다. 비록 매우 효과적이나, 화학요법제는 또한 반대로 환자의 삶의 질을 혼란하게 하는 것으로 알려져 있다. 일부 공통적으로 관찰된 부작용은 골수억제(myelosuppression)와 면역억제, 설사, 말초신경병증(peripheral neuropathy), 메스꺼움 및 구토, 열, 간 기능장애 및 심근독성(cardiac toxicity) 등을 포함한다 ("Physician Desk Reference"(1999) Medical Economics Company). 많은 예에서, 이를 뜻하지 않은 부작용으로 인해 환자는 복용약 증가 또는 이러한 약제의 효능을 구비한 부가적인 치료코스를 받아들이지 못한다. 화학요법제의 항암활성을 손상하지 않으면서, 일부 또는 모든 이러한 부작용의 경감은 암 환자의 삶의 질(QOL)을 향상할 뿐만 아니라 더 공격적인 치료 프로토콜을 가능하게 하여 향상된 임상치료 성공을 아마도 초래할 것이다. 현재, 가장 지지하는 치료는 암 화학요법과 관련된 광범위한 분포의 부작용을 대상으로 하는 것이 아니라 개별적인 부작용을 표적으로 한 진토제(anti-emetic), 항-점막염(anti-mucositis) 약제 및 콜로니성장인자(colony growth factor)와 같은 단일 약제를 사용한다(블라이베르그 애치. 및 크비트코빅 이.(Bleiberg H. and Cvitkovic E.) Eur J Cancer 32A(Suppl 3): S18-S23(1996); 비어다 디. 및 마타모로스 엠.(Wierda D. and Matamoros M.) Toxicol & Applied Pharmacol 75:25-34(1984); 골드베르 알.엠. 및 에리히만 씨.(Goldber R.M. and Erlichmann C.) Oncology 12:59-63(1998)).

<97> 암치료 약물은 파클리타셀(paclitaxel, TAXOL)과 같은 가장 보편적인 자연생성물과, 에토포시드(etoposide)와 같은 반합성물과, 인터루킨-2(interleukin-2) 및 올-트랜스-레티노산(all-trans-retino acid)과 같은 많은 새로운 다양한 약제를 포함한다. 신생물 종양 질병치료에 유용한 화학요법제의 상세한 목록에 대해, 예를 들어, 칼라브레시와 쳐브너(Calabresi and Chabner)(1996)의 1227-1229 페이지에서 표 X-1을 참조하라.

<98> 공통적으로 투여된 암 화학요법과 관련된 주요 부작용이 표 2에 제공되어 있다.

#### 표 2. 암 화학요법의 주요 부작용

주요 부작용	항신생물 종양 약제
췌장염(Pancreatitis)	VP-16, ara C
탈모증(Alopecia)	VP-16, 독소루비신(Doxorubicin), 택솔(Taxol), Fu, ara C
심독성(Cardiotoxicity)	택솔, 독소루비신
피부염(Cutaneous)	독소루비신
설사(Diarrha)	CPT-11
호흡곤란(Pyspnea)	ara C
홍조(Flush)	타모시펜(Tamoxifen)
열/오한(Fever/Chills)	Vp-16, 독소루비신
간독성(Hepatotoxicity)	VP, 택솔, ara C, 메소트렉세이트(Methotrexate)
신장독성(Nephrotoxicity)	시스플라틴(Cisplatin)
내이독성(Ototoxicity)	시스플라틴
골수 형성부전(Bone Marrow Hypoplasia)	거의 모든 항암 약물

<101> 5-플루오로우라실(5-Fluorouracil): 플루오로피리미딘 유사체(Fluoro- pyrimidine analog)인 5-플루오로우라실(5-FU 또는 FU)은 임상치료 활동의 광범위한 분포범위를 나타낸다. 보조제에서와 진행된 질병상태에서 둘 다 및 다른 GI 약성종양에서도 또한 결장암(rectal cancer)의 치료시 가장 활성 약제중 하나로 남아 있다(피네도

와 페터(Pinedo and Peter), 1988). 그 밖에도, 이 약제는 가슴과, 머리 및 목의 암에 대항하여 활동적이다.

<102> 결장암 치료에서의 최근의 진보는 선택적으로 활성 특징의 피리미딘 대사경부에 생화학적 조절을 사용하고 있다. 환원된 엽산인 류코보린(leucovorin, LV)은 효과적인 생화학적 조절인자이며 FU와 조합하여 임상치료에 사용되고 있다(피터와 반 그로에닌겐(Peters and Van Groeningen, 1991); 줄리아 등(Jolua, et al., 1999). LV의 형태에 외인성 엽산의 추가는 임상시험에서 FU에 대한 반응이 증가됨을 보인다(칼라브레시와 쳐브너(Calabresi and Chabner), 1250 페이지, 1996).

<103> LV의 의도된 상호작용 메카니즘은 증가된 티미딜산염 합성효소(thymidylate synthase) 활동억제이다.

<104> 진행된 질병을 가진 환자의 FU에 대한 반응비는 (FU 치료만으로) 10% 내지 12%에서 (FU/LV 치료) 20% 내지 30%까지 향상된다.

<105> FU를 포함한 플루오로피리미딘 유사체의 치료이용의 세부적인 설명에 대해, 예를 들어, 쳐브너등(Chabner et al., 1996)을 참조하라.

<106> CPT-11: 이리노테칸(Irinotecan)(CPT-11)은 복제세포내 토포아이소머레이스 I (topoisomerase I)를 억제하는 반합성 캄프토세신(camptothecin) 유사체이다. FU/LV와 함께 제1선 치료에 실패한 암환자에 항암활성을 보인다(블라이베르그(Bleiberg), 1999); 스터키-마샬(Stucky-Marshall), 1999).

<107> CPT-11은 진행된 결장암을 가진 환자에 대한 제2선 치료로서 미국식품의약청(FDA) 승인을 받은 반면, 관찰된 반응비는 단지 10% 내지 15%의 정도이다.

<108> 이 시약과 관련된 주요 부작용은 백혈구감소증(leukopenia), 빈혈, 메스꺼움/구토, 식욕부진(anorexia), 설사를 포함한다. 따라서, 암 환자의 전반적이 삶의 질과 반응상태가 향상되도록 CPT-11의 항암 활동의 효능을 증가하고 또는 CPT-11 치료와 관련된 독성 부작용의 일부를 경감할 수 있는 조절 약제를 개발하는 것이 필요하다.

<109> CPT-11/FU 및 CPT-11/FU/LV 조합: 결장암은 미국에서 암으로 인한 제 2 사망원인으로 보도되고 있다. 결장암의 치료를 위해 FDA에 의해 현재 승인된 2개의 약물은 이리노테칸(CPT-11, 캄프토사®(Camptosar®) 및 5-플루오로우라실(FU)이다. FU는 항대사물질(antimetabolic) 약물이며, DNA의 합성에 필요한 효소인 티미딜산염 합성효소를 억제한다. FU는 티미딜산염 합성효소에 대한 FU 친화성을 증가하는 환원된 엽산인 LV와 공통으로 투여된다. 이러한 치료는 현재 전이성 결장암에 대한 제1선 치료로 사용되고 있다(무라카미 케이.(Murakami K.), 사쿠가와 알.(Sakukawa R.), 사노 앤.(Sano M., et al.,) 등, Clin Cancer Res. 5:2304-2310, 1999; 반 웰 벨트 씨.엘.(van der Wilt C.L.), 반 그로에닌겐 씨.제이.(van Groeningen C.J.), 피네도 에치.엠. 등(Pinedo H.M. et al.), J. Cancer Res. Clin. Oncol. 123:595-601(1997)). CPT-11은 복제동안 DNA의 폴리에 연관된 핵 효소인 토포아이소머레이스 I의 강력한 억제제이다. CPT-11은 FU의 실패후 제2선 치료로서 전이성 결장암에 대항하여 항암활성을 보인다(카제 와이.(Kase Y.), 하야카와 티.(Hayakawa T.), 토가시 와이. 등(Togashi Y., et al.), Jpn J Pharmacol, 75:399-405(1997); 아라키 이.(Araki E.), 이시카와 앤.(Ishikawa M.), 이이고 앤.(Iigo M., et al.) 등, Anti-Cancer Drugs 7:437-460(1996); 잘츠 엘.비.(Saltz L.B.), 콕스 제이.브이.(Cox J.V.), 블란케 씨. 등(Blanke C., et al.), New. Eng. J. Med. 343:905-914(2000)). 최근, FDA는 진행된 결장암에 대한 제1선 치료로서 CPT-11/FU/LV의 3중 조합사용을 승인하였다. 불행히도, 심한 설사가 이러한 조합치료법으로 치료된 환자사이에 복용량 제한 독성중 하나로서 동정되고 있다(잘츠 엘.비.(Saltz L.B.), 콕스 제이.브이.(Cox J.V.), 블란케 씨. 등(Blanke C., et al.), New. Eng. J. Med. 343:905-914(2000); 무라카미 케이.(Murakami K.), 사쿠가와 알.(Sakukawa R.), 사노 앤.(Sano M., et al.,) 등, Clin Cancer Res. 5:2304-2310, 1999; 반 웰 벨트 씨.엘.(van der Wilt C.L.), 반 그로에닌겐 씨.제이.(van Groeningen C.J.), 피네도 에치.엠. 등(Pinedo H.M. et al.), J. Cancer Res. Clin. Oncol. 123:595-601(1997)).

<110> VP-16(에토포시드, etoposide): 에토포시드로서 또한 공지된 VP-16은 작은 세포 폐암, 관환암, 림프종(lymphoma) 및 백혈병에 대항하여 상당한 임상치료 즉효를 보이며(오뒤엘 피. 등(O'Dwyer P. et al.), Etoposide(VP-16-213), Current Status of an Active Anti-cancer Drug, New Engl.J.Med. 312:692-700(1985)) 호지킨병(Hodgkin's disease), 유두종바이러스(Papillomavirus) 및 광범성 조직구 임파종양(diffuse histiocytic lymphoma)에서 보여진 신생물 종양을 포함한다.

<111> 에토포시드는 DAN가 쪼개어지고 효소와 공유결합된 효소-DNA 복합체를 안정화함으로써 DNA 토포아이소머레이스 II의 촉매활동을 차단한다고 여겨지고 있다. 첸 지.엘.(Chen, G.L.), 양, 엘.(Yang, L.), 로웨, 티.씨.(Rowe T.C.), 할리간 비.디.(Halligan, B.D.), 티웨이, 케이.(Tewey, K.), 및 리우 엘(Liu, L.), J. Biol. Chem., 259:13560(1984); 로스, 더블유.(Ross, W.), 로웨, 티.(Rowe, T.), 글리손, 비.(Glisson, B.), 야로비치,

제이.(Yalowich, J.), 및 리우, 엘.(Liu, L.), Cancer Res., 44:5857 (1984); 로웨이, 티.(Rowe, T.), 쿠퍼, 지.(Kuppfer, G.), 및 로스, 더블유.(Ross, W.), Biochem. Pharmacol., 34:2483(1985)를 참조하고, 참조문헌으로써 모두 본 명세서에 명확하게 합체되어 있다.

<112> 배경으로써, 토포아이소머레이스는 DNA의 지리적 상태를 제어하는 효소이다. II형 토포아이소머레이스는 DNA에서의 일시적인 이중가닥 풀럼을 통해 DNA 가닥 수송에 촉매작용을 한다. 연관된 DNA의 수에서의 발생한 변화는 슈퍼코일링 및 슈퍼코일링의 이완, 연쇄 및 사슬풀럼(decatenation), 매듭 및 매듭풀럼과 같은 DNA 상호변환을 이들 효소가 중재하게 한다. 왕, 제이.씨.(Wang J.C.), Annu. Rev. Biochem., 54:665(1985) 및 맥스웰, 에이.(Maxwell, A.)와 갤러트, 엠.(Gellert, M.), Adv Protein Chem., 38:69(1986)를 참조하며, 본 명세서에서 참조문헌으로써 명백히 합체되어 있다.

<113> II형 DNA 토포아이소머레이스는 DNA 복제 및 번역과, 염색체 분리를 포함한 많은 수의 활발한 세포과정에 포함되게 나타내어지고 있다. 따라서, 이들 효소는 에토포시드 및 테니포시드(teniposide)를 포함한 폭넓게 다양한 항암약물 작용에 대한 중요 타켓이다. 세포사(細胞死)를 초래하는 핵심단계는 상기 언급한 바와 같은, DNA 토포아이소머레이스II의 촉매작용을 차단하기 위한 이들 약물의 능력일 수 있다.

<114>  $\beta$ -L-디옥솔란-시티딘(Beta-L-Dioxolane-Cytidine, OddC):  $\beta$ -L-디옥솔란-시티딘[(-)-OddC]은 항암활성을 갖기 위해 나타난 비자연적인 L 배열을 갖는 제 1 뉴클레오시드(nucleoside) 유사체이다(그로브 등(Grove et al.), Cancer Res(1996)56(18):4187-41941). 이 화합물은 인간의 전립선(prostate) 및 간세포성 이종이식(xenograft) 종양 모델(그로브 등(Grove et al.), Cancer Res(1995)55(18):3008-3011)에서 강력한 항암활성을 가지도록 나타내지고 있다. 또한, OddC는 시험관속에서 인간 각질세포(keratinocytes)의 과도한 증식활동(hyperproliferative activity)에 대향하게 효과적인 것으로 나타내지고 있다(슈발츠 등(Schwartz et al.), Skin Pharmacol Appl Skin Physiol(1998)11(4-5):207-213).

<115> 이러한 화합물은 세포의 DNA에 합체된 균형민감성(equilibrative sensitive) 및 균형비민감성 뉴클레오시드 수송 시스템 둘 다에 의해 세포로 급격한 전좌(translocation)에 의해 작동된다. DNA 합체는 상호뉴클레오솜 래더링(internucleosomal laddering)의 발생없이 큰 단편으로 DNA의 붕괴를 초래한다.

<116> 삶의 질(QOL): 암치료의 성공을 위한 표준평가측정은 종양덩어리와 형태 뿐만 아니라 (평가되는 종양에 대해 국소적으로 및 거리적으로 둘 다) 종양피침의 비율 및 양의 변화를 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 화학요법 평가에 대한 해당기술분야의 숙련자는 어떠한 특별한 치료가 (일상의 치료에 반응을 보이지 않는 환자들에게 조차도) 환자의 예상수명과 삶의 질을 증가할 것 같은지를 또한 결정할 수 있다. 예를 들면, 위염질환에 대한 효과적인 치료는 (복부통증, 경련, 대변 과이액(stool guaiac) 및 설사와 같은 임상증후의 합성점수에 기초한) 전체 점수 뿐만 아니라 수송된 화학요법 복용량 퍼센트, 입원기간의 날짜, 수혈, 정맥주사 유체 치료법, 반운동성(antimotility) 약제, 및 식사 능력과 같은 관련된 엔드포인트(endpoint)를 포함하나 제한되지 않는 몇 가지 기준에 의해 결정될 수 있다.

<117> 치료효과에 관해서, 환자의 자각증세는 의사에 의해 진단된 테스트 결과와 항상 일치하지 않는다. 예를 들면, 좋지 않은 테스트 결과가 얻어진 경우에서 조차도, 요실금(urinary incontinence)과 배설(voiding)의 발생이 감소될 때, 환자는 치료가 유효했다고 믿고 그려와 삶의 질이 향상되게 된다. 화학요법동안 환자의 삶에 음의 부작용, 예를 들면, 머리카락 유실, 체중의 감소, 식욕부진, 피로, 설사, 메스꺼움, 구토등이 지속될 수 있고 신체적으로 및 정신적으로 둘 다 환자가 참을 수 없이 밤낮으로 만성고통이 된다. 따라서, 본 발명의 방법에 대한 치료 효과는 고통으로부터 부분적으로 또는 전체적인 경감 또는 종양 성장의 감소 또는 암 퇴화를 의미할 뿐만 아니라 종래 치료와 관련된 감소되거나 제거된 부작용의 결과로 경감으로 전반적인 결과 삶의 질이 증가되어짐을 의미한다.

<118> 기준선(baseline) 평가는 치료 프로토콜의 일부로서 도입될수 있으므로 인해 다양한 기준이 QOL로 측정되고 상호연관되어진다. 또한, 환자는 "가망있는" 느낌 또는 "완화된" 고통을 경험하는 등과 같은 환자의 일상 사건에 대해 보고될 수 있다. 그런 후 이들 측정은 환자가 삶의 질이 향상되었다고 느끼는지를 평가하기 위해 치료동안 및 치료 후에 사용된다.

## 2. 기생충 감염의 화학요법

<119> 기생 원생동물은 인간 및 동물에서 광범위하게 다양한 감염 원인이며, 기생 원생동물에 의해 야기된 많은 질병은 숙주의 생명을 위협하고 있다. 예를 들면, 말라리아는 아프리카 및 남 아메리카에서 흔한 트리파노소마 크루지(Trypanosoma cruzi)에 의해 야기된 샤가스병(Chagas disease)과 티. 브루세이(T.brucei)에 의해 야기된 아

프리카 수면병과 같은 트리파노소미아시스(trypanosomiasis) 질병과, 선진국에서 상당히 증가하고 있는 뉴모시스티스 카리니(Pneumocystis carinii), 톡소플라즈마 곤디아(Toxoplasma gondii), 크립토스포리디움 에스피피.(Cryptosporidium spp.)에 의해 야기된 면역손상된 숙주에서의 기회성 감염 질병을 박멸하기 위한 엄청난 국제적인 시도에도 불구하고 인간에게 상당한 건강의 위협으로 남아 있다.

<121> 샤가스병과 같은 일부 원충병에서는, 만족스러운 치료법이 없으며, 다른 원충병에서는, 원생동물의 약물내성 세포주가 발달될 수 있다. 따라서, 새롭고 효과적인 항원충제(antiparasitic) 약물을 동정하기 위한 요구가 계속되고 있다. 그러나, 항원충제 약물 발견은, 대부분, 기생동물 패널(panel)에 대항한 자연산물 및 합성화합물의 생물학적 스크리닝(screening)을 통한 불규칙적이고 힘든 과정이었다.

<122> 백신 개발의 진보를 조장함에도 불구하고, 화학요법은 대부분의 기생충 감염을 제어하는데 유일한 가장 효과적, 효율적, 저렴한 수단으로 남아 있다(트레이시와 웨스터(Tracy and Webster), 군맨 & 길맨의 치료의 제약학 기초에서 기생충 감염에 대한 화학요법(Chemotherapy of Parasitic Infections, in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics), 9판, 페이지 955-985, 1996). 현재 이용가능한 약물은 흡충(fluke)s과 내장 기생충에 의해 야기된 인간감염치료에 특히 효과적이다. 그러나 낭충증(cysticercosis), 시상충증(filariasis), 리슈마니아증(leishmaniasis), 선모충증(trichinosis), 및 트리파노소마증(trypanosomiasis)과 같은 전신성 감염과 싸우고 특히 말라리아 및 다른 원충류 기생동물에 의해 명백한 약물내성의 발전을 방해하기 위해 새롭고 또는 더 나은 제약이 긴급히 요구되고 있다. 원충류 기생동물은 숙주에 더 급속히 증식함에 따라 연충(helminths)이 약물 내성을 보이는 것보다도 훨씬 더 용이하게 약물 내성을 보인다.

<123> 구충약은 환자에게 안전하고 효과적이어야 하는 것은 필수적이다. 구충약의 치료효능은 복합적이고, 숙주, 기생충, 및 환경요인에 따른다. 그러므로, 최상의 약물 및 최적복용량 요법은 풍토병 감염된 환자의 주의깊은 약물동태학(pharmacokinetics)과 약물학적(pharmacodynamic) 연구에 의해서 보다는 종종 시행착오에 의해 결정된다. 적절한 평가를 위해, 집단에 기초한 화학요법은 적합한 역학적 연구가 질병에 대한 전파패턴 및 특정지배 연령과 감염세기의 관계를 나타낸 후에만 실시되어야 한다. 최적의 결과를 위해, 화학요법은 특이 감염과, 환경 및 숙주 집단에 대해 적합한 다른 공중건강측정과 조합되어야 한다. 대량 화학요법에 대한 이상적인 약제는 감염 기생충의 모든 발전단계에 대항하여 광범위한 활동 분포범위를 가질 것이다. 또한 하루 동안만 경구로 복용된 큰 치료 복용약으로 안전해질 수 있으며; 사용 조건하에서 화학적으로 안전하고; 약물내성의 유도자(inducer)로서 효과적이며; 저렴하다. 현재, 소수의 이용가능한 구충제가 이들 기준을 충족하고 있다.

<124> 무성 적혈구 말라리아 기생충에 대항하여 효과적인 화학치료 약제는 클로로퀸(chloroquine), 퀴닌(quinine), 퀴니딘(quinidine), 메플로퀸(mefloquine), 할로판트린(halofantrine)을 포함한다. 피리메타민(pyrimethamine), 셀폰아마이드(sulfanamides), 셀폰(sulfones), 테트라사이클린(tetracycline)과 같은 다른 약물은 상기 약제보다 느리게 작용하고 덜 효과적이므로, 대개 다른 화학요법의 약제와 조합하여 사용된다. 아토바쿠원(atovaquone), 클로로퀸(chloroquine), 디록사니드 퓨로에이트(diloxanide furoate), 에플로니딘(eflornithine), 에메틴 및 디하이드로에미틴(emetine and dehydroemetine), 8-하이드록시퀴놀린(8-hydroxyquinolines), 멜라소프롤(melarsoprol), 메트로니다졸(metronidazole), 니풀티모스(nifurtimox), 펜타미딘(pentamidine), 퀸아크린(quinacrine), 소다움 스티보글루코네이트(sodium stibogluconate), 술아민(suramin)과 같은 시약은 트리파노소마증(trypanosomiasis), 라이슈마니아증(leishmaniasis), 아메바증(amebiasis), 편모충증(giardiasis), 트리코모나스증(trichomoniasis)을 포함한 기생충 감염을 치료하는데 효과적이다. 최근, 기생충 별래에 인한 감염인 윤충병(輸蟲病, heminthiasis)은 벤지미다졸(benzimidazole), 디에틸카바마진(diethyl carbamazine), 이버멕틴(ivermectin), 메트리포네이트(metrifonate), 닉로스아미드(niclosamide), 옥삼니퀸(oxamniquine), 피페라진(piperazine), 파지퀸텔(parquintel), 및 피란텔 파모에이트(pyrantel pamoate)와 같은 구충제 약물(anthelmintic drug)로 대개 치료된다. 기생충 감염의 화학요법에 대한 약물의 개관을 위해, 상기 트레이시와 웨스터(Tracy and Webster, Id.)를 참고하라.

### 3. 미생물 질병의 화학요법

<125> 1936년, 콜브룩(Colebrook)와 케니(Kenny)와 부틀(Buttle) 및 동료들에 의해 보고된 산욕기폐혈증(puerperal sepsis)과 수막구균감염(menincoccal infection)에 술파닐아미드(sulfanilamide)를 사용한 유망한 임상결과는 항균성 화학요법의 새로운 분야에 대한 의학적 직업을 일깨웠다. 1941년, 페니실린이 대량으로 생산되었고 제한된 임상시험용으로 먼저 이용가능하게 만들어졌다. 현재, 모든 입원환자의 적어도 30%는 항생물질로 한번 이상의 치료를 받으며, 수백만의 잠정적으로 치명적인 전염병이 치료되고 있다.

<126> 항생물질은 다른 미생물의 성장을 억제시키는 여러 종의 미생물(박테리아, 곰팡이, 안티노미세테

(antinomycetes))에 의해 생산된 물질이며 결국 다른 미생물을 파괴한다. 그러나, 일반 어법은 미생물 제품이 아닌 술플아미드(sulfonamide)와 퀴놀론(quinolones)과 같은 합성 박테리아 약제를 포함하도록 용어를 확장할 수 있다. 항생물질은 물리적, 화학적, 약리적 성질이 다르고, 항균성 분포범위와, 작용메카니즘도 다르다.

<128> 화학구조 및 제안된 작용 메카니즘에 기초한 가장 일반적인 항균성 약제의 분류가 하기에 있다: (1) 박테리아 세포벽의 합성을 억제하는 약제; 예를 들면, 구조적으로 유사한 페니실린 및 세파로스포인(cephalospoain)과, 씨클로세린(cycloserine), 반코마이신(vancomycin), 박시트라신(bacitracin)과 같은 유사하지 않는 약제와, 미코나졸(miconazole), 케토코나졸(ketoconazole), 클로트리마졸(clotrimazole)과 같은 이미다졸 항진균성(imidazole antifungal) 약제; (2) 세포간 화합물의 침투에 영향을 끼치고 누출을 초래하는 미생물의 세포막에 직접 작용하는 약제; 이들 약제는 세포벽 스티롤(striols)에 속박된 세척제, 폴리마이신(polymyxin)과 콜리스티메테이트(colistimethate), 및 폴리엔(polyene) 항진균성 약제를 포함한다; (3) 30S 또는 50S 리보솜 서브유닛의 기능에 작용하여 단백질 합성의 가역적인 활동억제를 야기하는 약제; 이러한 정균성(bacteriostatic) 약제는 클로람페니콜(chloramphenicol) 테트라사이클린, 에리트로마이신(erythromycin), 클린다마이신(clindamycin)을 포함한다; (4) 30S 리보솜 서브유닛에 속박되고 단백질 합성을 바꾸어, 결국 세포사를 초래하는 약제; 이러한 약제는 아미노글리코시드(aminoglycosides)를 포함한다; (5) DNA의존 RNA 폴리머라제를 억제하는 리파마이신(rifamycins)(예를 들면, 리팜핀(rifampin))과, 자이레이스(gyrase)를 억제하는 퀴놀렌(quinolene)과 같은 핵산 물질대사에 영향을 끼치는 약제; (6) 미생물에 필수적인 특이 대사활동 단계를 차단하는 트리메토프림(trimethoprim)과 술플아미드를 포함한 항대사물질; (7) DNA 합성에 필수적인 바이러스 효소를 억제하여 결국 바이러스 복제를 중지시키는 지도부딘(zidovudine), 갠씨클로빌(ganciclovir), 비다라빈(vidarabine), 아씨클로빌(acyclovir)과 같은 핵산 유사체(챔버스와 샌드(Chambers and Sande), Section IX Chemotherapy of Microbial Disease: Antimicrobial Agents, in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9판, 페이지 1029, 1996. 참조).

<129> 항생물질이 감염치료에 효과적인지 아닌지는 몇가지 요인에 따른다. 항생물질이 효과적이기 위해, 항생물질의 충분한 농도가 박테리아 성장을 억제하기 위해 감염 지역에 이루어져야 한다. 그러나, 약물의 농도는 인간세포에 유해한 세포들하에 있어야 한다. 미생물을 억제하거나 죽이기 위해 필요한 항생물질의 농도가 안전하게 달성될 수 있는 농도보다 더 진하다면, 미생물은 항생물질에 내성이 있다고 고려된다. 박테리아는 약제가 그 타켓에 도달하지 못하고, 약제가 불활성화되거나, 타켓이 변형되기 때문에 항균 약제에 내성이 있을 수 있다. 일부 박테리아는 세포표면에 또는 내부에 거주하고 약물을 불활성화하는 효소를 생산한다. 나머지 박테리아는 약물의 유입을 방지하는 불투과성 세포막을 가지고 있다. 일부 박테리아는 친수성 약제가 박테리아의 외막을 지나도록 사용되는 포린(porin)으로 제조된 수용성 채널에 약점이 있지만, 나머지 박테리아는 약물이 박테리아 세포로 들어오는데 필요한 수송 시스템이 결여되어 있다. 항생물질 내성 병원균의 출현으로 인해 항균성 질병을 치료하는데 새로운 약물과 방법의 더욱 증가된 요구가 초래되고 있다.

### B. 항바이러스 치료

#### 1. 바이러스와 바이러스 질병

<130> 바이러스는 자체적으로 복제할 수 없는 미생물이다. 그러나, 숙주세포의 감염에 의해, 바이러스는 숙주세포의 대사활동 기관을 이용하여 더 많은 바이러스 물질을 생산한다. 숙주 세포에서 바이러스 감염 및 복제는 숙주가 동물인지 식물인지 간에, 일반적으로 병을 초래한다. 바이러스 감염에 의해 야기된 인간의 질병은 예를 들면, 후천성면역결핍증(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)과 간염(hepatitis)을 포함한다. 이 분야에 대한 일반적인 논의는 기초 바이러스학 2판(Fundamental Virology)에 출판되어 있다(ed. B.N. Fields, D.M. Knipe, R.M. Chanock, M.S. Hirsh, J.L. Melnick, T.P. Monath, and B. Roizman, Raven Press, Ltd., New York, N.Y. 1991). 몇 가지 바이러스와 바이러스가 야기한 질병의 예가 하기에 논의되어 있다.

<131> 레트로바이러스(Retroviruses): 레트로바이러스는 주로 척추동물을 감염시키는 큰 바이러스 군을 포함한다. 일부 종양의 유도발생을 포함한 많은 질병은 레트로바이러스 감염과 연관있다(상기 기초 바이러스학, 페이지 645-708). 레트로바이러스는 DNA 매개물을 통해 복제된 RNA 계놈을 포함하고 있다. 레트로바이러스의 이론 생명주기에서, RNA 계놈은 바이러스로 인코드된 역전사효소(reverse transcriptase)(RT)에 의해 DNA로 복제된다. 이 효소는 RNA와 DNA 템플레이트(template) 둘 다를 이용할 수 있으므로, 감염시킨 RNA 계놈으로부터 DNA의 제 1 가닥(네가티브 가닥)과 템플레이트로서 상기 제 1 DNA 가닥을 이용한 상보적인 제 2 가닥(포지티브 가닥)을 생산한다. 이들 DNA 가닥을 합성하기 위해, 상기 RT는 소위 디옥시뉴클레오사이드 3인산(deoxyribonucleoside triphosphates, dNTP)이라고 하는 세포물질을 이용한다.

- <134> 인간 레트로바이러스는 백혈병 바이러스(HTLV형 바이러스)와 면역결핍 바이러스(HIV형 바이러스)로 그룹지을 수 있다. HTLV 감염은 백혈병의 한 형태를 초래한다. HIV 감염은 후천성면역 결핍증을 야기한다. 2개의 관련된 인간 면역결핍 바이러스는 HIV-1과 HIV-2가 있다. HIV-1은 HIV-2보다 더 악성적이다. HTLV와 HIV 둘 다는 말초혈액 림프구(PBL)를 감염시킨다.
- <135> 다른 동물 레트로바이러스는 고양이 백혈병 바이러스(FelV)와 렌티바이러스(lentiviruses)를 포함한다. 악성 FeLV 감염은 일반적으로 고양이에게 치명적인 재생불량성 빈혈(aplastic anemia)를 초래한다. 렌티바이러스는 양(sheep)의 비스나(visna)와 말의 감염성 빈혈과 같은 다양한 신경계 및 면역계 질병을 야기한다.
- <136> 인간, 동물, 식물을 감염시키는 몇 가지 다른 바이러스는 또한 복제를 위한 역전사효소에 따른다. 이들은 인간의 HTLV-1을 포함한 몇 가지 종에 존재하는 것으로 공지된 백혈병과 같은 레트로바이러스를 포함할 뿐만 아니라 꽃양배추 모자이크 바이러스(cauliflower mosaic virus)(식물바이러스)와 같은 역전사효소의존 DNA 바이러스를 포함한다.
- <137> 간염 바이러스(*Viral Hepatitis*): 간염은 인간의 간 질병이다. 간의 염증으로 나타나며 대개 바이러스 간염과 때로는 독성 약제에 의해 야기된다. 간염은 간경변(cirrhosis), 간암을 거쳐 결국 사망에 이르게 될 수 있다. A형, B형, C형, D형, E형, 및 G형 간염과 같은 몇 가지 바이러스는 다양한 형태의 간염 바이러스를 야기하는 것으로 공지되어 있다. 이들 중, HBV 및 HCV가 가장 심각하다.
- <138> B형 간염은 DNA 바이러스에 의해 야기된다. B형 간염은 50-160일간 장기간 잠복한다. 대개 감염된 혈액 또는 혈액 유도체(blood derivative)의 주사에 의해 또는 오염된 주사바늘, 란셋, 또는 다른 도구의 사용에 의해 야기된다. B형 간염 바이러스는 간손상의 광범위한 분포범위를 초래한다. 더욱이, 만성 B형 간염은 주요 사망원인인 간세포 암(hepatocellular carcinoma)의 순차적인 진행과 연계되어 있다.
- <139> C형 간염은 RNA 바이러스에 의해 야기된다. 준임상적으로 약 75%의 감염으로 6내지 8주간의 잠복주기로 인해 만성적인 잘낫지 않는 감염을 초래한다. 높은 비율로 간경변 및 아마도 간세포 암을 초래하는 만성 간질병으로 발현한다. C형 간염은 치료가 어렵고 전세계적으로 5억명(HIV 감염된 사람들의 약 15배)의 사람이 C형 간염에 감염되어 있다.
- <140> 헤르페스바이러스(*Herpesviruses*): 인간으로부터 격리된 헤르페스바이러스는 제1형 단순포진(herpes simplex virus 1, "HSV-1"), 제2형 단순포진(herpes simplex virus 2, "HSV-2"), 인간 시토메갈로바이러스( human cytomegalovirus, "HCMV"), 수두대상포진 바이러스(varicella-zoster virus, "VZV"), 엡스타인바 바이러스(Epstein-Barr Virus, "EBV"), 제6형 사람 헤르페스바이러스(human herpesvirus 6, "HHV6"), 제7형 단순포진(herpes simplex virus 7, "HSV-7"), 제8형 단순포진(herpes simplex virus 8, "HSV-8")를 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 헤르페스바이러스는 또한 말, 소, 돼지(슈도레이비스 바이러스(pseudorabies virus, "PSV") 및 돼지 시토메갈로바이러스 (porcine cytomegalovirus)), 닭(감염성 라리고트라체이티스(infective larygotracheitis)), 침팬지, 새(제 1 및 제 2 마크스 질병 헤르페스바이러스 Marck's disease herpesvirus 1 and 2), 칠면조와 물고기(비.엔. 필드(B.N.Field)에 의해 편집된 "Herpesviridae: A Brief Introduction", 바이러스학, 2판, 64장, 1787페이지(1990) 참조)로부터 격리되어 있다.
- <141> 단순포진 바이러스("HSV") 감염은 일반적으로 약간 돋은 염증성 기부에 피부 상 또는 투명한 체액으로 채워진 단일 또는 다수의 작은 소포(vesicles)의 점성 막상에의 출현을 특징으로 하는 재발 바이러스 감염이다.
- <142> 단순포진 바이러스는 비교적 큰 크기의 바이러스이다. HSV-2는 공통적으로 구순포진(herpes labialis)을 야기한다. HSV-2는 대개, 항상은 아니지만, 생식기 병변(genital lesions)으로부터 회복될 수 있다. 대개, HSV-2는 성교에 의해서 전파된다.
- <143> 수두대상포진 바이러스(제3형 인간 헤르페스바이러스)에 의해 야기된 병은 수두(chickenpox, 수두)와 포진(shingles, 대상포진)을 포함한다. 시토메갈로바이러스(제5형 인간 헤르페스바이러스)는 유아에서의 시토메갈릭 포함 질병의 원인이 된다. 엡스타인바 바이러스(제4형 인간 헤르페스바이러스)는 전염성 단핵구증(infectious mononucleosis)의 작용약제이고 벌키트의 임파종양(Burkitt's Lymphoma) 및 비인강악성종양(nasopharyngeal carcinoma)과 연관되어 있다. 인간에 문제를 일으킬 수 있는 동물 헤르페스바이러스는 B 바이러스(유럽대륙 원숭이의 헤프레스바이러스, herpesvirus of Old World Monkeys)와 마모셋 헤르페스바이러스(Marmoset herpesvirus)(남북아메리카 대륙 원숭이의 헤르페스 바이러스, herpesvirus of New World Monkeys)를 포함한다.

<144> 2. 항바이러스제

<145> 항바이러스제는 음부포진(genital herpes)을 치료하는 아씨클로빌(ACV)과 같은 약물에서 AIDS 치료 약물, 예를 들면, 지도부딘(zidovudine, AZT)과 디데옥시노진(dideoxyinosine, DDI)을 포함한다.

<146> 수년간, 항레트로바이러스 약물은 AIDS의 치료를 위해 개발되고 있다. 항레트로바이러스 약물은 예를 들어, 아바카빌(Abacavir, ABC), 아데포빌(Adefovir, ADV), 암프레나빌(Amprenavir, APV), 지도부딘(Zidovudine, AZT), 디아노신(Didanosine, ddI), 잘키타빈(Zalcitabine, ddC), 스타부딘(Stavudine, d4T), 에파비렌즈(Efavirenz, EFV), 라미부디텐(Lamivudien, 3TC), 새퀴나빌(Saquinavir, SQV), 인디나빌(Indinavir, IDV), 리토나빌(Ritonavir, RTV), 텔라비르딘(DeLavirdine, DLV), 넬피나빌(Nelfinavir, NFV), 네비라핀(Nevirapine, NVP)을 포함한다. 그러나, 항바이러스 약물로 AIDS를 치료하려는 시도는 바람직할 정도로 성공하지 못하고 있다. 일부 항바이러스 약물의 높은 효능에도 불구하고, 초기 인비트로/인비보 시험은 이들 약물에 내성이 있는 HIV-1의 변종의 급격한 공격에 의해 특징된다. 게다가, 항바이러스 약물의 사용에 관해 독성 가능성이 있다. AIDS를 치료하기 위한 효과적이고 안전한 수단이 요구된다.

<147> 어떤 국부적 또는 전체적인 화학요법제도 외상 포진각막염(superficial herpetic keratitis)에서의 국부 이디옥수리딘(topical idoxuridine, IDU)의 가능성 있는 예외로 단순포진 바이러스를 치료하는데 효과적이다고 입증되지 않고 있다. 피부포진(cutaneou herpes)에서 이러한 화합물에 대한 보고는 상반되고 있다. HSV를 치료하는데 사용된 다른 약물은 트리플루오로티미딘(trifluorothymidine), 비다라빈(vidaravine)(아데닌 아라비노시드(adenine arabinoside), ara-A), 아씨클로빌을 포함하고 다른 바이러스 DNA 합성의 억제제가 포진각막염에 효과적일 수 있다. 이들 약물은 단순포진 바이러스 복제를 억제시키고 임상적인 징후를 억제할 수 있다. 그러나, 상기 단순포진 바이러스는 감각기관의 신경절(ganglia)에 감복한채 있고, 재발비율은 약물 치료받은 환자 및 치료받지 않은 환자에서 유사하다. 더욱이, 일부 약물내성 포진 바이러스 변종이 출현하고 있다. 따라서, 단순포진 바이러스와 관련된 질병을 치료하기 위해 가장 효과적인 수단을 개발하는 것이 또한 요구된다.

<148> B형 간염 바이러스(HBV)의 현재 예방은 안전하고 효과적인 B형 간염백신이다. 그러나 백신은 이미 감염된 환자(즉, 보균자 및 환자)를 치료하는데에는 효과적이지 않다. 많은 약물이 만성 B형 간염을 치료하는데 사용되고 있으며 인터페론(interferon)을 제외하고는 어떤 약물도 효과적이라고 증명되지 않고 있다.

<149> 현재 C형 간염에 대한 어떤 효과적인 면역화도 이용가능하지 않으며, C형 간염은 위생(hygiene)과 위생조건에서의 향상 및 전파경로의 차단과 같은 다른 예방조치에 의해서만 제어될 수 있다. 현재, C형 만성간염에 대해 유일하게 받아들여지는 치료는 적어도 6개월간의 치료를 요구하는 인터페론 및/또는 감염된 세포내 바이러스 복제를 억제할 수 있고 또한 일부 사람들에서 간기능을 향상시키는 리바바린(ribavirin)이다. 그러나 리바바린과 함께 또는 리바바린 없이 인터페론으로의 치료는 약 25% 반응률로 장기간 효능을 제한한다.

<150> C. PHY906

<151> 도입: PHY906은 4가지 본초 그룹중 하나씩 선택된 각각의 4가지 본초로 구성된 전통 중국 식물성 제제이다. 4가지 본초 그룹은 때때로, 인갑(Scute)으로서 알려진 황금(scutellaria), 감초(Licorice), 작약뿌리(Peony Alba), 대추(Ziziphi Fruit)가 공통적으로 공지되어 있다(표3). 따라서, 한 식물종은 본 발명에 필요한 본초 조성물을 생산하기 위해 표 3에 제공된 4가지 식물그룹중 각 하나의 그룹으로부터 선택된다. 열거된 식물종의 특별한 조합이 바람직한 PHY906 제제의 예로 제공되어 있지만, 본 발명의 조성물과 방법은 한 식물종이 표 3에서 4가지 그룹중 각 하나의 그룹으로부터 선택된 4가지 식물종의 어떠한 조합을 포함한다. 본 발명은 본 명세서에 기술된 바와 같은 PHY906에 기술된 생물학적 작용 또는 소망 효과중 적어도 하나를 포함하는 본초의 어떤 조합을 포함한다.

<152> 표 3. PHY906 제조에 사용될 수 있는 4가지 속(屬)중 특별한 종의 예

TCM 본초 그룹의 공통 영문명			
황금(Scutellaria)	감초(Licorice)	작약뿌리(Peony Alba)	대추(Ziziphi Fruit)
Anemone rivularis Buch. Ham. ex DC.	Abrus mollis Hance	Paeonia delavayi Franch. va. lutea(Delava y ex Franch.) Finet et Gangnep.	Ziziphus jujuba Mill.
Thalictrum omelense W.T. Wang et S.H. Wang	Glycyrrhiza asper Pall	Paeonia lactiflora Pall.	Ziziphus jujuba Mill. var. inermis

<i>Mahonia bealei</i> (Fort.) Carr.	<i>Glycyrrhiza eurycarpa</i> P.C.Li	<i>Paeonia mairei</i> Levi.	
<i>Nandina domestica</i> Thunb	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	<i>Paeonia abovata</i> Maxim. var. <i>willmottiae</i> (Stap.) Stern	
<i>Scutellaria amonena</i> C.H. Wright	<i>Glycyrrhiza inflata</i> Bat.	<i>Daphne papyracea</i> Wall. ex Steud.	
<i>Scutellaria amonena</i> C.H. Wright var. <i>cinerea</i> Han.-Mazz.	<i>Glycyrrhiza squamulosa</i> Franch.	<i>Cynachum otophyllum</i> Schneid	
<i>Scutellaria bacicalensis</i> Georgi	<i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch.	<i>Codonopsis lanceolara</i> Sieb. et Zucc. Trautv.	
<i>Scutellaria bacicalensis</i> Georgi var. <i>albiflora</i> K. Onuma	<i>Phlomis betonicoides</i> Diels		
<i>Scutellaria chungtienensis</i> C.Y.Wu			

TCM 본초 그룹의 공통 영문명			
황금	감초	작약뿌리	대추
<i>Scutellaria hypericifolia</i> Lev			
<i>Scutellaria obtusifolia</i> Hemsl. var. <i>trinervata</i> (vant.)C.Y.Wu et H.W. Li			
<i>Scutellaria regeliana</i> Nakai			
<i>Scutellaria regeliana</i> Nakai var. <i>ikonnikovii</i> (Juz.)C.Y.Wu et H.W. Li			
<i>Scutellaria rehderiana</i> Diels			
<i>Scutellaria tenax</i> W.W. Smith var. <i>patentipilosa</i> (Hand.-Marz.)C.Y. Wu			
<i>Scutellaria viscidula</i> Bunge			

<155> 이러한 본초 제제는 심장팽창, 복부경련, 열, 두통, 구토, 구역질, 갈증 및 뜀은 변과 같은 다양한 질병을 치료하는데 아시아에서 오랫동안 사용되어 오고 있다(하니 오카 및 타키(Hani Oka and Taki), No, 1998).

<156> PHY906의 바람직한 제제가 표 4에 제공되어 있다.

표 4. TCM 제제 PHY906의 본초성분

학명	백분율	공통명	전통적인 이용법
Scutellaria baicalensis	33.3	Scute Baical Skullcap Root	모세혈관 삼투를 감소하고, 염증을 삭히며, 장염 및 이질을 치료하고, 담즙의 분비를 증가시켜 황달을 치료하고, 근육경련을 완화시켜 기침을 치료하며, 기생충을 박멸하는데 사용
Glycyrrhiza uralensis	22.2	Licorice Root	폐를 촉촉하게 하여 기침을 멎추게하고, 경련을 완하시켜 고통을 멎추게하며, 본초의 작용을 온전히하고, 열을 낮추고 독을 배출하는데 사용
Ziziphus jujuba	22.2	Date	이뇨 및 강장효과를 가짐
Paeonia lactiflora	22.2	White Peony Root	고통을 누르고 완화하며, 인대를 부드럽게 하고 혈액을 정화하는데 사용

PHY906의 다른 대안적인 제제는 다음의 각각 4/14: 3/14: 4/14: 3/14의 관련 비율로 본초인 황금, 감초, 대추, 작약뿌리를 가진다.

PHY906의 본초의 특정 비율은 예로서 제공되나, 본 발명의 조성물 및 방법은 본 명세서에 기술된 바와 같이 필요한 생물학적 작용을 가지는 4가지 본초 조성물의 어떤 비율도 포함한다.

현재, PHY906의 젤라틴 캡슐 및 과립낭(granule pouches) 둘 다는 표 4에 제공된 제제를 이용하여 캘리포니아 얼빈(Irvine)의 (대만의 썬텐 제약회사의 자회사인) 썬텐 라보라토리사(Sun Ten Laboratories)에 의해 제조된다. PHY906의 이 제제는 1983년 이래로 (캘리포니아, 90716, 하와이안 가든, 12020 B 센트라리아 로드에 있는) 브리온 허브사(Brion Herb Corporation)에 의해 보조식(dietary supplement)으로서 보급 판매되고 있다.

제조: PHY906 생산에 사용될 수 있는 공정의 간략한 개설이 제공되고 있다. 먼저, 본초 원재료의 성분에 대한 적당한 비율이 재킷 반응기(jacketed reactor)에 배치되고 혼합하면서 고온의 일정온도로 물과 함께 추출된다. 상기 비율은 마스터 포뮬라 레코드(Master Formula Record)로부터 재생산된 제조 지침(Manufacturing Instruction)에 설정되어 있다. 그런 후 고체재료는 120-메쉬 스크린(120-mesh screen)으로 액체에서 분리된다. 여과액은 모아지고 난 후 감소된 압력하에 물을 증발시킴으로써 농축된다. 농축된 액체는 과립화된 분말을 산출하기 위해 가공되는 건조 분말을 산출하도록 고온에서 분무건조된다. 그런 후 이러한 덩어리 물질은 필요한 복용양 형태로 제제된다.

공정제어는 제품의 완결과 균질함을 보장하는데 이용된다. 이러한 공정제어는 물약공정의 양을 검사하는 단계와, 화학 지문(Chemical Fingerprints)을 설정하여 원재료의 동일성을 검증하기 위해 HPLC를 측정하는 단계와, 중간 및 최종 제품의 감독 및 테스트 단계를 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 인정품질수준(AQL) 한계는 각각 수행된 분석과 제품의 각 제조 및 제어 단계에 대해 설정되어 있다.

생산공정에 사용된 모든 구성성분은 제품지침 기록에 지정된 특정 룻트번호이다. 품질제어기록은 1회분량이 방출되기 전에 검토되어 진다.

정제된 마커물질은 원재료 뿐만 아니라 본초 물질의 동정 및 품질제어를 위해 사용된다. 표 5는 PHY906 본초물질의 조제에 사용된 각 원재료의 마커물질 목록이다.

표 5. PHY906의 본초성분에 대한 마커물질

본초	본초의 산출기원	마커물질
Scutellaria baicalensis Georgi.	Shang Xi Province, China	Bicalin
Glycyrrhiza uralensis Fisch.	Inner Mongolia, China	Glycyrrhizin
Ziziphus jujuba Mill.	Hebei/Shangtong Province, China	Chelidonic Acid
Paeonia lactiflora Pall.	An Hwei Province, China	Paeoniflorin

#### D. 약제학적 제제

본 발명의 조성물은 비경구(parenteral), 피하내(subcutaneous), 정맥내(intravenous), 근육내

(intramuscular), 복강내(intraperitoneal), 경피(transdermal), 또는 볼쪽(buccal) 경로를 통해 투여될 수 있다. 다른 방안으로, 또는 동시에, 투여는 경구 경로에 의해 이루어질 수도 있다. 투여된 복용약은 연령, 건강상태, 수용자의 몸중량, 공동치료의 형태, 설령 있다면, 치료의 횟수와, 필요한 효과의 속성에 따른다.

<170> 본 발명에 따른 전신투여를 위한 약학적 제제는 소화관내 투여, 또는 비경구투여이거나 국부투여를 위해 제제화될 수 있다. 게다가, 활동성분의 전신투여를 동시에 달성하기 위해 모든 3가지 형태의 제제가 사용될 수 있다.

<171> 본 발명은 또한 다양한 형태의 암을 치료하고 또는 결핵(tuberculosis, T.B.), 자연 살세포(natural killer cells, NK), 단구(monocyte), 및 수상돌기 세포(dendritic cells)와 같은 조혈작용(hematopoietic activity)을 조절하는 하나 이상의 약제를 포함한 조성물을 제공한다.

<172> 개별 요구가 다양하지만, 각 성분의 효과적인 양의 최적범위 결정은 해당기술분야의 숙련자에 의한다.

<173> 약리학적 작용약제 이외에도, 본 발명의 조성물은 약학적으로 작용지역에 수송하기 위해 사용될 수 있는 제제(製劑)에 작용 화합물의 프로세싱을 용이하게 하는 부형제(賦形劑, excipient)와 보조제를 구비한 적절하게 제약학적으로 인정될 수 있는 담체를 포함한다.

<174> PHY906은 의약 조제의 형태로, 예를 들면, 외용, 소화관내, 또는 비경구 약에 적합한 유기 담체 또는 무기(inorganic) 담체 또는 부형제와 혼합하여, 작용 성분으로서, PHY906를 포함한 고체, 반고체 또는 액체형태로 사용될 수 있다. 작용성분은 예를 들면, 정제, 환약, 캡슐, 좌약, 용액, 혼탁액, 및 이용에 적합한 어떤 다른 형태의 약학적으로 비독성인 수용될 수 있는 담체와 함께 혼합될 수 있다. 본 발명의 제제는 활석(talc), 물, 포도당, 젖당, 아카시아 껌, 젤라틴, 만니톨(mannitol), 녹말풀, 삼규산마그네슘(magnesium trisilicate), 곡물 전분(corn starch), 케라틴(keratin), 콜로이드 실리카(colloidal silica), 감자전분, 요소(urea)를 포함한 담체와, 고체, 반고체, 또는 액체형태로 및 안정화하고, 두껍게하고 색깔을 입힌 약제인 보조첨가제 형태로, 제품 조제에 유용한 다른 담체를 포함하고, 향수가 사용될 수도 있다.

<175> 정제 또는 캡슐과 같은 고체 조성물을 제조하기 위해, PHY906은 실질적으로 균질한 PHY906의 혼합물 또는 무독성 약제로 인정될 수 있는 염을 포함한 고체 전제제(preformulation) 조성물을 형성하기 위해 약제 담체(예를 들면, 곡물 전분, 젖당, 슈크로스(sucrose), 소르비톨(sorbitol), 활석, 지방산(stearic acid), 삼규산 마그네슘, 디칼슘 포스페이트(dicalcium phosphate) 또는 껌과 같은 종래 정제성분)와 다른 약제 희석제(예를 들면, 물)로 혼합한다. 실질적으로 균질한 전제제 조성물을 언급할 때, 작용성분은 조성물이 정제, 환약 및 캡슐과 같은 동일한 효과의 단위 복용양으로 용이하게 나누어질 수 있도록 조성물 전체에 고르게 분산되어 있음을 의미한다. 이러한 고체 조성물은 그런 후 본 발명의 조성물, 바람직하게는 캡슐의 유효양을 포함한 상기 기술한 형태의 단위 복용약 형태로 나누어진다.

<176> PHY906을 포함한 정제 또는 환약은 연장된 작용 잇점을 제공하는 복용약 형태를 제공하도록 코팅되거나 그밖에 혼합될 수 있다. 예를 들면, 상기 정제 또는 환약은 내부 복용약과 외부 복용약을 포함할 수 있으며, 상기 외부 복용약은 상기 내부 복용약 위로 막의 형태로 되어있다. 상기 2개의 조성물은 장(腸)의 한 층에 의해 분리될 수 있으며, 위(渭)에서 분해에 저항하게 하고 상기 내부 성분이 십이지장으로 원래대로 전해지거나 방출시 지연되게 한다. 다양한 재료가 이러한 장(腸)의 층에 사용될 수 있거나 셀락(shellac), 세틸알콜(cetyl alcohol), 아세트산 셀룰로스(cellulose acetate)와 같은 재료를 갖는 다수의 폴리머산(polymer acid)과 폴리머산 혼합물을 포함한 재료를 코팅하는데 사용될 수 있다.

<177> PHY906이 경구투여 또는 주사에 의한 투여용으로 합체될 수 있는 액체형태는 수용성 용액, 가미된 시럽, 수용성 또는 지용성 혼탁액, 및 목화씨 기름, 참기름, 코코넛 기름, 땅콩기름 뿐만 아니라 엘릭서제(elixirs)와 유사한 약제 부형제(賦形劑, vehicles)와 같은 식용기름으로 가미된 유상액을 포함한다. 수용성 혼탁액용의 적절한 분산 또는 혼탁 약제는 트라가칸스(tragacanth), 아카시아, 알지네이트(alginate), 텍스트란(dextran), 소듐 카르복시메틸 셀룰로스(sodium carboxymethyl cellulose), 메틸셀룰로스(methylcellulose), 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone), 또는 젤라틴과 같은 합성 천연껌(synthetic natural gums)을 포함한다.

<178> 경구 투여를 위한 액체 조제는 예를 들면, 용액, 시럽 또는 혼탁액의 형태를 취할 수 있거나 사용전 물 또는 다른 적절한 부형제와 재구성하기 위해 건조 제품으로 주어질 수 있다. 이러한 액체 조제는 혼탁 약제(예를 들면, 솔비톨 시럽, 메틸셀룰로스 또는 수소화합 식용지방(hydrogenated edible fats)); 유상 약제(예를 들면, 렉시틴(lecithin) 또는 아카시아(acacia)); 비수용성 부형제(예를 들면, 아몬드기름, 유성 에스테르(oily ester) 또는 에틸 알콜); 방부제(예를 들면, 메틸 또는 프로필 피-하이드록시벤조에이트(methyl or propyl p-hydroxybenzoates) 또는 소르브산(sorbic acid)); 및 인공 또는 천연 착색제 및/또는 감미료(sweeteners)와 같

은 약제학적으로 인정될 수 있는 첨가제와 함께 종래 수단에 의해 제조될 수 있다.

<179> 볼쪽의 투여를 위해, 본 발명의 조성물은 종래 방식으로 제제화된 정제 또는 마름모꼴 약제(lozenges)의 형태로 취할 수 있다.

<180> PHY906은 또한 주사에 의한 비경구 투여를 위해 제제화될 수 있으며, 종래 카테테르삽입(catheterization) 기술 또는 주입 이용을 포함한다. 주사용 제제는 첨가된 방부제와 함께 예를 들면, 앰플 또는 다중약제 용기에서, 단위 복용량 형태로 있을 수 있다. 조성물은 지용성 또는 수용성 부형제에 혼탁액, 용액, 또는 유상액과 같은 형태를 취할 수 있으며, 혼탁 약제, 안정화 약제, 및/또는 분산 약제와 같은 제제 약제를 포함할 수 있다. 다른 방안으로, 작용성분은 예를 들면, 사용전 살균시킨 밸밸원이 없는 물(sterile pyrogen-free water)과 같은 적절한 부형제로 재구성하기 위한 분말형태일 수 있다.

<181> 비경구 투여를 위한 적합한 제제는 수용성 형태, 예를 들면, 수용성 염에서의 수용성 작용 화합물 용액을 포함한다. 게다가, 적합한 유성 주사 혼탁액과 같은 작용 화합물의 혼탁액이 투여될 수 있다. 적절한 친지질성 용매 또는 부형제는 예를 들면, 참기름과 같은 지방기름, 또는 예를 들면, 에틸 올레산제(ethyl oleate) 또는 트리글리세라이드(triglycerides)와 같은 합성 지방산 에스테르를 포함한다. 수용성 주사 혼탁액은 예를 들면, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 솔비톨, 및/또는 텍스트란을 포함한 혼탁액의 점성을 증가시키는 물질을 포함할 수 있다. 선택적으로, 혼탁액은 안정제를 또한 포함할 수 있다. 리포솜은 또한 세포에 수송하기 위한 약제를 캡슐에 싸듯이 보호하는데 또한 사용될 수 있다.

<182> 본 발명의 방법을 실행하는데 있어, PHY906은 단독으로 또는 조합으로 또는 다른 치료제 또는 진단약제와 조합하여 사용될 수 있다. 어떤 바람직한 실시예에서, 본 발명의 화합물은 일반적으로 인정된 의약실시에 따른 암화학요법을 위해 전형적으로 처방된 다른 화합물과 함께 공동투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 일반적인 포유류, 예를 들면, 인간, 양, 말, 소, 돼지, 개, 고양이, 쥐(rats) 및 마우스(mouse)의 인비보에서, 또는 인비트로에서 이용될 수 있다.

<183> 대상물에 투여하는데 필요한 투여가능한 조성물 및 조절을 준비하기 위한 실제 방법은 해당분야의 숙련자에게 공지되거나 명백해지며, 예를 들면, 본 명세서에 참조문헌으로 합체된 레밍턴 약학 17판, 맥출판사, 이스턴, 펜실베니아(1985)에 더 상세히 기술되어 있다.

<184> "치료지수"는 치료효과 및 불리한 효과가 비교될 때 약물 선택의 정성적인 표현을 나타내는데 사용된다. 예를 들면, 불리한 효과는 (독성)T로 치료효과는 E로 나타낸다면, 치료지수는 TD50/ED50으로 또는 어떤 다른 임의적인 반응수준과 유사한 비율로서 정의될 수 있다.

#### E. PHY906 이용 방법

<186> 본 발명은 다양한 질병, 이상(condition), 또는 장애(disorder) 치료를 위한 치료법과 조합한 PHY906 이용방법을 제공하고 있다.

<187> 특히, 본 발명은 다양한 질병, 이상, 또는 장애 치료를 위한 화학요법제와 조합한 PHY906 이용방법을 제공하고 있다. 바람직하게는, 본 발명은 PHY906과 조합하여 하나 이상의 화학요법제를 환자에 투여하는 단계를 포함한 암치료 방법을 제공하고 있다. 더 바람직하게는, 본 발명은 PHY906과 조합하여 CPT-11/FU/LV를 투여하는 단계를 포함한 결장암 치료방법을 제공하고 있다.

<188> 본 발명은 질병, 이상, 또는 장애의 치료를 위해 항바이러스제와 조합하여 PHY906을 이용한 방법을 고려하고 있다. 바람직하게는, 본 발명은 PHY906과 조합하여 하나 이상의 항바이러스제를 환자에 투여하는 단계를 포함한 바이러스 감염과 연관된 질병치료 방법을 제공하고 있다. 더 바람직하게는, 본 발명은 PHY906과 조합하여 하나 이상의 항레트로바이러스 약제를 투여하는 단계를 포함한 AIDS 치료방법을 제공하고 있다. 더더욱 바람직하게는, 항레트로바이러스 약제는 AZT, D4T, DDC, 3TC 및 DDI로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 가장 바람직하기로는, 3가지 항바이러스제와 PHY906을 포함한 조합이 환자에 투여되는 것이다. 3가지 항바이러스제의 바람직한 조합은 1)D4T, 3TC, 및 단백질 분해효소 억제제; 2)AZT, 3TC, 및 단백질 분해효소 억제제; 및 3) AZT, DDI, 및 단백질 분해효소 억제제를 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. HIV 치료를 위한 바람직한 단백질 분해효소 억제제는 넬피나빌(nelfinavir), 인디나빌(indinavir), 새퀴나빌(saquinavir), 및 리토나빌(ritonavir)을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다.

<189> 본 발명의 한 양태에서, PHY906은 다른 세포주상의 PHY906의 독성을 평가하기 위해 예를 들면, 암 또는 암세포주 및 HIV 세포주등의 세포주에 투여된다. 바람직하게는, 상기 암 또는 암세포주는 KB, HepG2, T세포 림프구

(CEM), 콜론38(Colon 38)과, HCT116을 포함하나 제한되지 않으며, HIV 세포주는 H9 세포 및 MT-2세포를 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다.

<190> 또 다른 본 발명의 한 양태에서, 하나 이상의 화학요법 또는 항바이러스제와 조합한 PHY906이 화학요법 또는 항바이러스 치료를 받고있는 동물의 삶의 질과 약제의 치료지수를 향상시키는데 PHY906이 효과적인지를 측정하기 위해 동물에 투여되어 진다. 바람직하게, 상기 동물은 포유동물이다. 더 바람직하게는, 상기 포유동물은 인간이다.

<191> 동물은 특이 암 또는 바이러스 질병에 대한 동물 모델이 될 수 있다. 또한, 상기 동물은 면역결핍 시스템을 가질 수 있다. 이러한 동물 모델은 해당기술분야에 공지되어 있다. 자연발생적인 면역결핍 마우스는 후천성 면역결핍 증후군 또는 AIDS를 포함한 면역시스템, 암, 감염성 질병을 연구하는데 사용되고 있다. 예를 들면, 누드(NU) 마우스는 흥선이 없어, T 세포 발현 및 성숙분열이 발생할 수 없다. 누드 마우스는 이종이식, 특히 인간 종양 및 항암 약물의 검사를 위한 숙주로서 수년간 제공되고 있다. 중복면역부전증(severe combined immunodeficiency syndrome, SCID) 마우스는 TCR(T세포 수용체)과 면역글로불린 유전자 둘 다에 불완전하게 재배열되어 지고 심각한 면역결핍을 보인다. 베이지(beige, BG) 마우스는 기능성 자연살세포에 결핍을 수반한 반면, X-연관된 면역결핍(XID) 마우스는 B 세포의 생산에 결핍을 가진다. 게다가, 이종교배가 더 포괄적인 면역결핍 표현형(예를 들면, BG/NU 및 BG/NU/XID)을 갖는 가계를 발생하기 위해 다양한 종들 사이에서 만들어진다.

<192> 자신의 면역 시스템을 거의 또는 전혀 갖지 않거나 약물 또는 방사능으로 치료되거나, 예를 들면, SCID 말 및 다른 SCID 동물과 심지어 AIDS가 동물의 면역시스템 파괴 또는 불활성 후 억제된 잠정적으로 AIDS 감염된 동물과 같이, 억제된 면역 시스템 또는 약화되거나 변경된 면역시스템을 가지거나 면역 시스템을 전혀 가지지 않도록 전통적인 유전자 개발 또는 유전자공학을 통해 생산된 다른 실험실 동물이 본 발명에 사용을 위한 실험동물 후보로서 고려될 수 있다(페리만 엘.이.(Perryman L.E.), 맥파이어 티.씨.(McGuire, T.C.), 톨벡 알.엘.(Torbeck, R.L.), 및 매그너슨 엔.에스.(Magnuson, N.S.), Clin. Immunol. Immunopath., 23(1):1-9, 1982).

<193> 경태반(transplacental) 항레트로바이러스 치료 또는 주산기의(perinatal) 항레트로바이러스 치료를 연구하기 위한 마우스 모델이 공지되어 있다(샬페 등(Sharpe et al.), (1987) Science 236:1671-1674; 샬페 등,(1988) Proc.Natl.Acad.Sci.(USA)85:9792-9796; 샬페 등.,(1989)J.Viro1.63:1049-1053). 게다가, 붉은털원숭이(rhesus monkeys)를 이용한 포유동물 모델은 원숭이 시토메갈로바이러스, 베네수엘라(Venezuelan) 뇌염 바이러스 및 서부 말 뇌염바이러스(Western equine encephalitis virus) 및 럼프스 바이러스(mump virus)(론돈 등. (London et al.)(1986) 기형학(Teratology) 33:323-331; 론돈 등.(1977) 기형학 16:285-296; 론돈 등.(1982) 기형학 25:71-79; 론돈 등.(1979) J.Inf.Disease 139:324-328)에 의한 비-레트로바이러스의 치명적 감염 경로를 연구하기 위해 확립되어 있다.

<194> 원숭이 면역결핍 바이러스(SIV)에 의한 붉은털원숭이(마카카 물라타, Macaca mulatta)의 감염은 인간의 HIV-1과 매우 유사하다. HIV-1 및 SIV 둘 다는 유사한 분자 구조를 갖는 렌티바이러스(lentiviruses)(차크라발티 등.(Chakrabarti et al.)(1987) Nature 328:543-547)이며, 둘 다 기회감염 및 중앙 신경 시스템 손상을 초래하는 면역결핍을 야기한다(레트빈 등.(Letvin et al.)(1985) Science 230:71-73).

<195> AIDS와 골수세포 분화를 연구하기 위해 생산된 동물 모델은 인간의 림프구가 인간 태아의 간, 흉선, 림프절을 SCID 마우스에 접붙인 상태에서 순간적으로 증식되어 SCID/nu 마우스를 형성하는 것으로 보고되고 있다(맥쿤 등(McCune et al.)(1988) Science 241:1632-1686). 이들 마우스에서 인간면역조직은 인간면역결핍 바이러스(HIV)에 쉽게 감염되고(나미카와 등(Namikawa et al.)(1988) Science 242:1684-1686) 상기 동물 모델은 AIDS 바이러스의 복제를 저연시키는데 있어 AZT의 효능을 검사하는데 최근 사용되고 있다.

<196> 미국특허 제6,184,436호는 AIDS의 작은 동물 모델로서 이용하기 위한 트랜스제닉 마우스(transgenic mouse)를 개시하고 있다. 상기 마우스는 마우스 CD4 유전자 증진제(enhancer)에 의해 측면에 위치된 인간 CD4 프로모터와 작동가능한 연쇄에서 HIV-1을 인코딩하는 DNA 서열을 포함한 트랜스진을 구비하고 있다. 상기 마우스는 심각한 AIDS병을 발현하고 조기 사망을 초래한다.

<197> 바람직한 실시예에서, PHY906과 조합한 하나 이상의 화학요법 또는 항바이러스제로 치료된 동물은 체중감소와 생존율에 대해 평가되고 하나 이상의 화학요법 또는 항바이러스제만이 투여된 대조 동물과 비교된다. 항암 또는 항바이러스 활동에 관한 PHY906의 효과는 또한 PHY906의 효능을 측정하기 위해 평가될 수 있다.

<198> 특히, PHY906은 AIDS와 같은 항바이러스 치료 조절인자(modulator)로서 평가될 수 있다. 상기 기술된 AIDS에 대

한 어떤 동물 모델이 사용될 수 있다. 제 1 단계는 동물의 체중손실을 평가함으로써 건강한 동물에 투여하기 위해 항바이러스제의 최대허용 복용량 또는 항바이러스제의 조합을 측정하는 단계를 포함한다. 제 2 단계는 AIDS로 진단된 동물에게 항바이러스제 또는 PHY906과 조합한 약제를 투여하는 단계를 포함한다. 동물의 체중은 치료 과정에 걸쳐 PHY906을 투여받지 않은 대조 동물과 비교 평가된다. 또한, PHY906과 약제 또는 항바이러스제 조합의 혈액작용 독성은 적혈구 세포수 계산 또는 혈소판 계산을 측정함으로써 평가되어 진다. 동물의 백혈구 계산은 AIDS 동물을 치료하는데 있어 PHY906과 약제 또는 항바이러스제 조합의 효능을 측정하기 위해 평가되어 진다. 각 시험결과는 PHY906이 주어지지 않은 대조 동물의 결과와 비교되어 진다.

<199> 전술한 일반적인 논의를 고려하면, 하기에 나타난 특정 예제는 단지 예시적이며 본 발명의 범위를 제한하려는 의도는 아니다. 다른 종 및 특정 구상이 해당기술분야의 숙련자에게는 명백해질 것이다.

### 실시예

#### 재료 및 방법

<201> CPT-11(이리노테칸, 캄프토살®)은 (미시간주의 카라마주에 있는, Karamazoo, MI) 파마시아 & 업존사(Pharmacia & Upjohn Co)로부터 구매하였다. 5-플루오로우라실(5-FU 또는 FU), 엽산(Leucovorin, LV), 로페아미드(Loperamide), 대장균  $\beta$ -글루쿠로나다아제(E.coli beta-glucuronidase), 메틸렌 블루(methylene blue), 폐놀프탈레이인 글루쿠로니테이트(phenolphthalein glucuronide)는 (미조리주의 세인트루이스에 있는, St. Louis, MO) 시그마사(Sigma Co.)로부터 구매하였다. RPMI 1640배지는 제이알에이치사(JRH Co.)로부터 구매하였다. 카나마이신(kanamycin), 판크레아틴(pancreatin), 트리판 블루(trypan blue)는 (뉴욕의 그랜드 아일랜드에 있는, Grand Island, NY) 지브코사(Gibco Co.)로부터 구매하였다. PHY906, PHY-915, PHY-14ST, 및 PHY-15ST 식물성 제제는 (대만의 타이페이에 있는)썬텐 제약회사에 의해 생산되었다. 이전에 TJ-14ST라 불리운 PHY-14ST는 7가지의 본초로 구성되어 있다: 반하(Pinelliae ternata Breit.), 황금(Scuellaria baicalensis Georgi), 황련(Coptis chinensis Franch.), 감초(Glycyrrhiza uralensis Fisch.), 대추(Fructus ziziphi), 인삼(Panax ginseng C.A.Mey.), 및 생강(Zingiber officinale Rosc.). 이전에 TJ-15ST라 불리운 PHY-15ST는 칡(Pueraria lobata Ohwi), 황련, 황금, 및 감초로 구성되어 있다. PHY-915는 5가지의 본초로 구성되어 있다: 인삼, 생강, 백출(Atractylodes macrocephala Koidz.), 방풍(Saposhnikovia divaricata Schischk.), 및 만다린(Citrus reticulata Blanco.).

<202> 건조 분말로부터 본초 추출물의 조제: (A) 50%(조사 배치) 또는 10%(임상 배치) 녹말 부형제(excipient)를 포함한 PHY906 건조분말; 또는 (B) 미지 양의 부형제를 포함한 HY-915, PHY-14ST, 및 PHY-15ST 본초 제제의 1 그램이 10mL의 80°C H<sub>2</sub>O에 첨가되고 30분간 80°C에서 배양된다. 상층액은 원심분리(2060g, 15분)에 의해 찌꺼기로 뿐 분리되어 즉시 사용된다. PHY906 상층액의 농도는 원재료 본초의 수용성 추출액의 건조 중량에 기초하여 (조사 배치로부터) 50mg/mL이거나 (임상배치로부터) 90mg/mL로 계산된다. 다른 본초 제제의 농도는 분말 건조중량에 기초하여, 100mg/mL으로서 간주되었다. 상층액은 조직배지에서 성장억제 연구를 위해 0.45 $\mu$ m 살균 아크로디스크 필터(Acrodisc filter)(겔만 사이언스, Gelman Science)를 이용하여 살균되었다.

<203> 마우스: (4주 내지 6주생의) 암컷 BDF-1 마우스는 (매사추세츠주의 월밍턴에 있는, Wilmington, MA) 찰리스 리버 실험실(Charles River Laboratories)로부터 구매되었다. (4주생의) 수컷 흉선이 없는 NCr 누드 마우스는 (뉴욕의 갈맨타운에 있는, Garmantown, NY) 타코닉 팜(Taconic Farms)으로부터 구매되었다. 두 종류 모두 몸중량이 16그램 내지 20그램 사이인 마우스가 이 연구를 위해 사용되었다.

<204> 항암 연구: 마우스 콜론38(Murine Colone 38)(0.1mL PBS내 1-2 $\times$ 10<sup>6</sup> 세포) 또는 인간 HepG2 세포(0.1mL PBS내 1-2 $\times$ 10<sup>6</sup> 세포)가 BDF1 또는 NCr 흉선이 없는 각각의 누드 마우스 피하에 이식되었다. 종양의 길이 및 폭은 슬라이딩 캘리퍼스로 매일 측정되었다. 종양중량은 하기의 공식에 따라 계산되었다(피조르노 지., 비에간드 알., 렌츠 애스. 등(Pizzorno G., Wiegand R. Lentz S. et al.), Cancer Res. 52:1660-1665(1992)):

$$\text{종양중량(mg)} = \text{길이(mm)} \times \text{폭(mm)}^2 / 2$$

<205> 10일 내지 14일 후, 150 내지 200mg 범위의 종양 중량을 가진 (5마리/집단)마우스가 약물연구를 위해 선택되었다(구오 엑스., 레너-퉁 엠., 첸 에치.엑스. 등(Guo X., Lerner-Tung M., Chen H.X. et al.) Biochem Pharmacol 49:1111-1116(1995)). 마우스는 종양의 크기가 체중의 10%에 도달할 때 희생되었다. PHY906은 혼자만 또는 항암 화학요법약제와 함께 경구로 투여되었다. 약제에 의한 항암 효능과 독성감소에 관한 PHY906의 효과가 평가되었다. CPT-11은 선택된 복용량으로 PHY906 투여후 30분에 복강내에(i.p.) 주사되었다. FU/LV 조합

치료 요법이 하기에 주어져 있다:

<208> (A) FU/LV만으로 치료: LV(50mg/kg, i.p.)의 제1회 투약, 한시간 후 LV(50mg/kg, 정맥주사)의 제2회 투약 후 즉시 FU(100mg/kg, i.p.) 투여

<209> (B) FU/LV와 함께 PHY906으로 치료: LV(50mg/kg, i.p.)의 제1회 투약, 30분 후 PHY906(500mg/kg, o.p. 구강으로)에 의해 투약, 30분 후 LV(50mg/kg, i.p.)의 제2회 투약 후 즉시 FU(100mg/kg, i.p.) 투여

<210> CPT-11/FU/LV 삼중 약물 조합은 하기와 같이 주어져 있다:

<211> 그룹(A) CPT-11/FU/LV만: 마우스는 LV(50mg/kg, i.p.)의 제1회 투약한지 한시간 후 CPT-11의 투여, 그런 후 즉시 LV(50mg/kg, i.p.) 및 FU(100mg/kg, i.p.) 투여된다.

<212> 그룹(B) CPT-11/FU/LV와 함께 PHY906: 마우스는 LV(50mg/kg, i.p.)의 제1회 투약, 30분 후 PHY906(500mg/kg, 구강으로)이 투여된다. PHY906 투여 30분 후, 마우스는 0일날 CPT-11로 치료되고, 즉시 LV(50mg/kg, i.p.)와 FU(100mg/kg, i.p.)가 투여된다.

<213> 치료 제1일은 0일으로서 정의된다. PHY906은 0일에 시작하여 4일 또는 8일날 하루 2회 구강으로 투여된다. 대조집단을 위해서, 마우스는 i.p.용 PBS 또는 p.o.(경구)용 (경구투여) H<sub>2</sub>O 부형제가 투여되었다. 동물은 매일 사망률, 체중감소, 및 종양크기에 대해 조사되었다.

<214> 혈액세포 계산: 혈액(20 $\mu$ l)은 미세모세관으로 0,3,6,9, 및 12일에 마우스로부터 채취되었다. 그런 후 혈액은 규정 혈액물(0.85% 염화나트륨)과 함께 200 $\mu$ l로 희석되었다. WBC, RBC 및 혈소판은 베커 시스템 9100<sup>TM</sup> 혈액분석기(BAKER SYSTEM 9100<sup>TM</sup> HEMATOLOGY ANALYZER)(웬실베니아 18103-9562 알렌타운에 있는 바이오켐 이뮤노시스템사(Biochem ImmunoSystems Inc., Allentown, PA 18103-9562))에 의해 계산되었다.

<215> 세포주 및 배양조건: 인간 HepG2(간세포 암, hepatocellular carcinoma), HCT116(결장암), CEM(백혈병), 및 KB(구강 표피모양의 암, oral epidermoid carcinoma) 세포주 및 마우스 콜론38 세포주가 (메릴랜드의 록크빌에 있는, Rockville, MD)아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션(American Type Culture Collection)으로부터 구매하였다. HepG2 세포주는 10% 태아소 혈청(FBS)과 100 $\mu$ g/ml 카나마이신(kanamycin)으로 보충된 MEME 배지에서 일상적으로 재배되었다. 세포는 37°C로 5% CO<sub>2</sub>: 95% 공기의 습한 대기에서 배양되었다.

<216> 인간 또는 마우스 암세포주의 세포독성(Cytotoxicity): 세포성장 억제는 메틸렌 블루 업테이크 시험(methylene blue uptake assay)을 이용하여 측정되었다. 암세포(1 $\times$ 10<sup>4</sup>)는 0일날 10% FBS와 100 $\mu$ g/ml 카나마이신과 함께 MEME 배지 1ml 또는 RPMI1640 1ml로 24웰 플레이트에 심어졌다. 신선하게 준비되고 살균된 PHY906 추출물이 1일 날 다양한 농도로 세포에 첨가되고, 3일간 37°C로 배양되었다. 배지는 그런 후 제거되었고, 세포층은 (50% 에탄올의) 0.5%(w/v) 메틸렌 블루 용액 0.3ml로 30분간 염색되었다. 상기 플레이트는 흐르는 물로 3회 세척되어 건조되었고, 세포층은 (PBS의) 1% 살코실 용액(Sarkosyl solution) 1ml로 용해되었다. 용해질 용액은 595nm로 (바이오테크 인스트루먼트사, Bio-tech Instrument, Inc.)E1x800 동적 마이크로플레이트 판독기(E1x800 kinetic microplate reader)상에 판독되어 졌다.

<217> 실시예1: 다른 세포주상의 PHY906의 독성평가

<218> 간략히, PHY906의 각 배치 1 그램에 물 10ml(1mg/ml)을 첨가하였다. 배치특성에 대해 표 6을 참조하라.

표 6. PHY906 배치특성

특성	배치 A	배치 B
출처	대만, 썬텐	대만, 썬텐
제조방법	표준	표준

<221> 상층액은 원심분리후 모아졌고 0.22 $\mu$ m 필터를 통해 걸러졌다. 4개의 세포형태가 PHY906의 각 배치의 생물학적 효과에 대한 검사를 위해 사용되었다: a) KB 세포(ATCC 카탈로그번호#CCL-17); b) HepG2 세포(ATCC 카탈로그번호#HB-8065); c) T세포 림프구 세포주(CEM 세포); d) 콜론38 및 e) HCT116(ATCC 카탈로그번호#CCL-247).

<222> 암세포(1 $\times$ 10<sup>4</sup>)는 0일날 10% FBS와 100 $\mu$ g/ml 카나마이신과 함께 MEME 배지 1ml 또는 RPMI1640 1ml로 24웰 플레이트에 심어졌다. 신선하게 준비되고 살균된 PHY906 추출물이 1일 날 다양한 농도로 세포에 첨가되고, 3일간 37°C로 배양되었다. 배지는 그런 후 제거되었고, 세포층은 (50% 에탄올의) 0.5%(w/v) 메틸렌 블루 용액 0.3ml로 30분간 염색되었다. 상기 플레이트는 흐르는 물로 3회 세척되어 건조되었고, 세포층은 (PBS의) 1% 살코실 용액(Sarkosyl solution) 1ml로 용해되었다. 용해질 용액은 595nm로 (바이오테크 인스트루먼트사, Bio-tech Instrument, Inc.)E1x800 동적 마이크로플레이트 판독기(E1x800 kinetic microplate reader)상에 판독되어 졌다.

이트에 심어졌다. 24시간 후, PHY906 추출물은 다양한 농도로 세포에 첨가되고, 3일간 37°C로 배양되었다. 배지는 그런 후 제거되었고, 세포는 (50% EtOH의) 0.5%(w/v) 메틸렌 블루 용액 0.3mL로 30분간 염색되었다. 상기 플레이트는 흐르는 물로 3회 세척되어 건조되었고, 세포층은 (PBS의) 1% 살코실 용액(Sarkosyl solution) 1mL로 용해되었다. 용해질 용액은 595nm로 (바이오테크 인스트루먼트사)E1x800 동적 마이크로플레이트 판독기상에 판독되어졌다.

<223> 세포독성 연구는 인간 T세포 림프구 세포주(CEM)로 수행되었다. CEM세포( $5 \times 10^4$ )는 20%로 표시된 테아소 혈청으로 RPMI1640 1mL에 재배되었다. PHY906은 0일날 첨가되었다. 세포 성장은 PHY906의 첨가 후 3일간 평가되었다. 세포수는 혈색소계(hemacytometer)를 이용하여 측정하였다.

<224> 2개 배치를 이용한 시험결과는 표 7에 나타내었다. 이 데이터에 기초하여, PHY906 소오스 A와 B는 KB, CEM 및 HCT116 세포에 대해 상대적으로 거의 독성을 가지지 않으나, 콜론38 및 HepG2 세포(표 7)에 대항하여 상당히 큰 세포독성 효과를 가진다. 유사한 결과가 실시예 11의 표 10에 도시되어 있다.

표 7. 다른 세포주에서의 전통적인 본초 제제의 독성

	IC <sub>50</sub> (mg/mL) <sup>a</sup>				
본초 제제 <sup>b</sup>	KB	HepG2	CEM	Colon 38	HCT116
PHY906A	1.35±0.52	0.28±0.17	1.45±0.45	0.08	1.3
PHY906B	1.80±0.99	0.17±0.12	1.28±0.02	0.08	1.2

<227> <sup>a</sup>본초 제제의 건조 중량에 기초

<228> <sup>b</sup>50% 부형제를 함유하는 PHY906의 다른 조사 배치

실시예 2: BDF-1 및 누드 마우스에 대한 CPT-11 복용량의 결정

<230> 동물체중손실은 항암 화학요법제 의해 야기된 독성의 지표로서 조사되었다. 비종양 보유 BDF-1 마우스에서의 체중손실에 관한 CPT-11의 효과는 마우스의 최대 허용가능한 복용량을 측정하기 위해 100, 200, 300, 400, 600, 또는 800mg/kg 체중의 6개의 다른 복용량을 이용하여 연구되었다. CPT-11의 단일 환약(bolus) 복용량은 연구 시작시에 복강내(i.p.)에 투여되었으며, 체중손실은 12일동안 매일 조사되었다.

<231> CPT-11의 1회 복용량은 연구 시작시에 각 마우스에 복강내(i.p.)에 투여되었으며, 그런 후 체중손실은 12일동안 매일 조사되었다.

<232> 200mg/kg이하의 복용량은 체중에 거의 영향을 끼치지 못했다(CPT-11 치료를 받지 않은 대조 마우스로 이루어진 비교). 대조적으로, 600mg/kg이상 이거나 동일한 약물 복용량은 CPT-11 투여후 2째날에 동물사(死)를 초래하였다. 일반적으로, 마우스는 400mg/kg까지 복용량이 허용가능 하였다.

<233> 생존한 마우스의 체중손실의 단면도가 도 1에 도시되어 있다. 300mg/kg의 CPT-11로 치료된 마우스의 평균체중은 치료후 5일째 까지 CPT-11로 치료받지 않은 마우스의 평균체중보다 상당히 감소되었다(도 1). 이를 2그룹의 마우스의 평균체중은 5일로부터 시행 마지막까지 치료후 상당한 차를 보이지 않았다. 체중손실 기간 및 정도 둘다는 동물에 투여된 CPT-11의 복용량에 민감하였다. 체중손실은 CPT-11 치료후 즉시 관찰되었으며 CPT-11 400mg/kg으로 주사된 마우스에서 6일간 계속되었다. 이를 동물은 12일째 그들의 원래 체중으로 점차 회복되었다. 이 결과에 기초하여, 400mg/kg 또는 300mg/kg의 CPT-11이 BDF-1 마우스 모델에 사용되었다. 그러나 인간종양세포로 접종된 누드 마우스는 정상 BDF-1 마우스보다 CPT-11 치료에 상당히 더 민감하였다. 인간 HepG2 이종이식을 보유한 누드 마우스에서의 CPT-11의 최대허용가능한 복용량은 200mg/kg(데이터는 도시되지 않음)이었다.

실시예 3. 종양보유 BDF-1 마우스에서의 체중손실 유도된 CPT-11에 대한 PHY906의 효과

<235> PHY906은 콜론38 종양세포로 접종된 마우스에서 독성 부작용에 대한 CPT-11의 조절인자로서 평가되었다. 이전 발견(실시예 2)에 기초하여, 400mg/kg CPT-11의 단일 환약 복용량이 CPT-11의 독성과 연관된 체중손실에 대한 PHY906의 효과를 연구하기 위해 선택되었다. PHY906이 CPT-11의 항암효능을 손상시키는지를 평가하기 위해, 마우스는 콜론38 암세포로 피하에 이식되었다. 접종후 10일에서 14일까지, 마우스는 PHY906이 있거나 없는 상태에서 CPT-11로 치료되었으며, PHY906은 복용량(125mg/kg, 250mg/kg, 및 500mg/kg)을 달리해서 하루 2회 구강으로

투여되었다. PHY906 치료는 연속 8일간 지시된 복용량으로 계속되었다.

<236> 도 2는 CPT-11 치료된 마우스에서 체중손실에 관한 PHY906의 효과가 복용량 의존적임을 도시하고 있다. PHY906의 500mg/kg/하루 2회로 보충 치료받은 CPT-11 치료된 동물은 체중유지에 상당한 향상을 나타내었으며 그들의 원래 체중을 급격히 회복하였다( $p<0.01$ ). 표 8은 통계적인 결과를 요약하고 있다. 그러나 PHY906의 250mg/kg/하루 2회 투여받는 마우스는 대조 마우스와 비교해서 체중손실의 차를 보이지 않았다.

표 8. CPT-11 치료된 종양 보유 마우스에서 체중손실에 관한 PHY906의 통계분석

N=5	치료없음	CPT-11	CPT-11/PHY906 500mg/kg	CPT-11/PHY906 250mg/kg	CPT-11/PHY906 1250mg/kg
치료없음	---	$p<0.01$	$p<0.05$	$p<0.01$	$p<0.01$
CPT-11	$p<0.01$	---	$p<0.01$	$p>0.1$	$p>0.1$
CPT-11/PHY906 500mg/kg	$p<0.05$	$p<0.01$	---	$p<0.01$	$p<0.01$
CPT-11/PHY906 250mg/kg	$p<0.01$	$p>0.1$	$p<0.01$	---	$p>0.1$
CPT-11/PHY906 1250mg/kg	$p<0.01$	$p>0.1$	$p<0.01$	$p>0.1$	---

<239> 실시예 4: CPT-11과 PHY906으로 치료된 콜론38 접종된 마우스의 종양중량

마우스는 실시예 3에서 설정된 바와 같이 치료되었고 9일간에 걸쳐 종양 중량에 대해 측정되었다.

<241> 그 결과는 PHY906의 치료는 CPT-11의 항암효과를 방해하지도 손상시키지도 않음을 진술하고 있다(도 3). 사실상, 데이터는 이러한 본초약제는 CPT-11 항암활성을 실재적으로 증가시킬 수 있음을 암시한다.

<242> 이러한 예비결과는 본초 조성물 PHY906이 CPT-11의 항암효능을 손상함이 없이 CPT-11의 독성부작용을 상당히 개선하고 경감하기 위해 CPT-11 화학요법에 대한 조절인자로서 사용될 수 있음을 암시한다.

<243> 실시예 5: 콜론38 종양을 보유한 BDF-1 마우스의 항암활성 및 혈액작용 독성에 관한 PHY906의 효과

<244> 상기 연구에서 얻은 결과에 기초하여, 500mg/kg/하루 2회 PHY906은 최대허용가능한 복용량 400mg/kg CPT-11에 의해 야기된 숙주독성에 대한 최상의 보호를 제공한다. 이러한 복용량 셋트는 차기 연구를 위해 이용되었다. CPT-11(400mg/kg, i.p.)의 1회분 복용량으로 치료된 콜론38 보유 BDF-1 마우스는 4일 또는 8일간 구강으로 500mg/kg/하루 2회 PHY906이 투여되었다. 5마리의 마우스가 각 그룹에서 사용되었으며, 실험은 8회 반복되었다. 도 3은 일반적인 모든 실험 결과를 나타내고 있다. 종양크기에 의해 측정된 바와 같이, CPT-11의 항암활성은 동물 모델에서 PHY906 수반 치료에 의해 손상받지 않았다. 사실상, 종양크기에서 약간의 감소가 발생하였으며, PHY906이 CPT-11의 항암활성을 강력하게 함을 암시하고 있다.

<245> 미에로억제(myelo-suppression)는 CPT-11로 치료된 환자들에서의 공통 부작용이다(블라이드베르그 에이치.와 크비트코빅 이., Bleiberg H and Cvitkovic E., Eur J Cancer 32A(Suppl13):S18-S23(1996)). PHY906이 CPT-11에 의해 야기된 미에로독성을 유익하게 역전시키는지를 평가하기 위해, 혈액학적 활성이 콜론38 종양 보유 BDF-1 마우스에서 조사되었다. 도 4에 도시된 바와 같이, PHY906은 모든 요법 중에서 적혈구 세포 계산 또는 혈소판 계산에서 손상을 끼치지 않음이 발견되었으며, CPT-11에 의해 야기된 미에로억제에 관해 어떤 보호도 나타내고 있지 않았다. 항암활성 및 혈액학적 활성에 대해, CPT-11과 함께 PHY906의 4일 또는 8일 공동치료간에 어떠한 상당한 차도 나타나지 않았다(데이터는 도시되지 않음).

<246> 실시예 6: 콜론38 종양 보유 BDF-1 마우스에 대한 CPT-11의 사망률에 관한 PHY906의 효과

<247> 마우스는 3가지 다른 요법에 따라 4그룹으로 나누어졌다: 그룹(A) 부형제로 치료; 그룹(B) i.p. 주사에 의한 1회분 복용량 400mg/kg CPT-11로 치료; 그룹(C) PHY906(500mg/kg/하루 2회)으로만 치료; 그룹(D) 4일 또는 8일간 400mg/kg CPT-11과 함께 500mg/kg/하루 2회 PHY906의 1회분 복용량으로 치료. 각 치료요법의 순서는 재료 및 방법에 나타나있다. 표 9에 도시된 바와 같이, 그룹 A로부터 종양보유 마우스 35마리중 35마리(100%)와 그룹 C로부터 15마리중 15마리(100%)가 4일 또는 8일간 부형제 또는 PHY906만의 치료로 생존되었으며, PHY906에 대해 없거나 매우 낮은 독성을 나타내었다. 대조적으로, CPT-11만으로의 치료(그룹 B)는 8일 후 40마리의 종양보유 마우스중 단지 33마리(82.5%)만이 생존하게 되었다. 그러나, 이러한 생존율은 CPT-11과 조합하여 PHY906 치료의 4

일 또는 8일 투여후 95%(20마리중 19마리의 마우스) 또는 100%(20마리중 20마리의 마우스)로 급격히 향상되었다 (그룹 D). 이는 PHY906 치료가 1회분 복용량 400mg/kg CPT-11에 의해 야기된 사망률에 대항하여 마우스를 보호 할 수 있음을 암시한다.

**표 9. 콜론38 종양 보유 BDF-1 마우스 치료한 CPT-11의 생존률에 관한 PHY906의 효과**

&lt;249&gt;

투약	치료				총 마우스 수		
	CPT-11		PHY906		치료된 수	생존 수	생존%
요법	복용량 (mg/kg)	일자	복용량 (mg/kg)	일자			
A	0	0	0	0	35	35	100
B <sup>b</sup>	400	1	0	0	40	33	82.5
C	0	0	500	4	35	35	100
	0	0	500	8	15	15	100
D <sup>c</sup>	400	1	500	4	20	19	95
	400	1	500	8	24	24	100

<sup>a</sup> 모든 동물은 14일간 관찰되었다.

<sup>b</sup> CPT-11 치료받은 마우스 40마리중 7마리가 5일(N=1), 6일(N=3), 7일(N=1) 및 8일(N=2)째 죽었다.

<sup>c</sup> CPT-11 및 PHY906(4일간) 치료의 조합으로, 한마리 마우스가 6일째 죽었다.

**실시예 7: 콜론38 종양 보유 BDF-1 마우스에서 FU/LV의 항암활성을 관한 PHY906의 효과**

조합한 FU/LV는 강력한 항암활성을 보이며 환자의 결장암에 대한 제1선 치료로 사용되고 있다(골드버그 알.엠.(Goldberg R.M.) 및 에리히만 씨.(Erlichman C.), Oncology 12: 59-63(1988); 잘츠엘.비.(Saltz L.B.), 콕스 제이.브이.(Cox J.V.), 블란케 씨. 등(Blanke C, et al.), New. Eng. J. Med. 343:905-914(2000)). 따라서, CPT-11 치료에 대해 상기 기술한 실험과 유사한 실험이 동물에 FU/LV로 실행되었다. 콜론38 종양 보유 마우스는 4그룹으로 나누었다: 그룹(A) 부형제로 치료; 그룹(B) PHY906만으로 치료; 그룹(C) FU/LV만으로 치료; 그룹(D) FU/LV와 함께 PHY906의 치료. 각 치료법의 순서는 재료 및 방법에 나타나있다. 이런 실험 셋트에서, FU/LV는 0일에 한번만 마우스에 투여된 반면, PHY906은 연속 4일간 매일 2회 투여되었다.

체중 및 종양크기의 변화는 도 5 및 6에 각각 도시된 바와 같이, 매일 조사되었다. 도 5에 도시된 바와 같이, 4 그룹에서 체중의 어떤 변화도 나타나지 않았다. 이 관찰은 CPT-11 치료에 의해 얻어진 관찰과는 대조적이다. 체중손실에 관한 FU/LV의 복용량 반응연구가 수행되지 않았으므로, 실험에서 투여된 FU/LV 복용량은 독성과 연관된 체중손실을 야기할 정도로 충분히 크지 않았다. 비록 체중손실이 FU/LV에 관한 PHY906 보호효과를 검증하기 위해 충분하지는 않지만, 도 6은 PHY906의 수반치료가 콜론38 종양 보유 BDF-1 마우스에 FU/LV의 항암활성을 손상시키지 않았음을 나타낸다. 그룹 D에서 동물의 종양성장 프로필(profile)은 그룹 C의 종양성장 프로필보다 더 느리며, PHY906이 이 동물모델에서 FU/LV의 항암활성을 증가시킴을 암시한다. 게다가, PHY906 수반 투여로 치료 받은 마우스에서 FU/LV의 혈액작용 독성은 4일, 8일 및 12일에 조사되었다. FU/LV에 의해 야기된 공지된 부작용인 백혈구감소증(leucopenia)과 혈소판감소증(thrombocytopenia)(반 텔 빌트 씨.엘.(van der Wilt C.L), 반 그로데닌겐 씨.제이.(van Groeningen C.J), 피네도 에치.엠. 등(Pinedo H.M et al.), J. Cancer Res. Clin. Oncol. 123:595-601(1997))은 PHY906에 의해 역전되지 않았다(도 7).

**실시예 8: 콜론38 종양 보유 BDF-1 마우스에서 CPT-11/FU/LV의 항암활성을 관한 PHY906의 효과**

FDA는 최근 진전된 결장암에 대한 제1선 치료로서 CPT-11과 함께 FU/LV의 새로운 삼중조합 치료를 승인하였다 (골드버그 알.엠.(Goldberg R.M.) 및 에리히만 씨.(Erlichman C.), Oncology 12: 59-63(1988); 잘츠엘.비 (Saltz L.B), 콕스 제이.브이(Cox J.V.), 블란케 씨 등(Blanke C, et al.), New. Eng. J. Med. 343:905-914(2000)). 이 요법은 종양성장 뿐만 아니라 사망률의 진행을 더디게 하는 것으로 증명되었다. 그러나, 심각한 후발성(late-onset) 설사가 이러한 삼중 치료요법을 받는 환자에서 종종 관찰된다. 이전 실험은 PHY906이 콜론 38 종양 보유 BDF-1 마우스에서 CPT-11의 치료지수를 증가할 수 있음을 검증하였다. 따라서, PHY906은 삼중 화학요법의 복용량 제한 독성을 완화시키는데 관한 효능에 대해 실시예 7에서와 같은 유사한 프로토콜을 이용하여

평가되었다. 콜론38 종양 보유 BDF-1 마우스는 2그룹으로 나누어졌다: 그룹 (A) CPT-11/FU/LV으로만 치료; 그룹 (B) CPT-11/FU/LV와 함께 PHY906의 치료. 이들 복용량에서 매우 낮은 독성이 이전 연구에 관찰되었기 때문에 두 그룹에 사용된 FU와 LV의 복용량은 각각 100mg/kg이었다. CPT-11의 약물의존 연구가 이러한 삼중 화학요법에 수행되지 않았고, 200mg/kg 또는 300mg/kg CPT-11이 사용되었다. 각 치료법의 순서가 재료 및 방법에 나타나 있다. PHY906은 화학요법 후 4일간 매일 2회 투여되었다.

<258> 그 결과는 PHY906이 각각, 도 8 및 도 9에 각각 도시된 바와 같이, 200mg/kg 및 300mg/kg CPT-11 둘 다에서 삼중치료의 항암효능을 손상하지 않음을 의미한다. 도 8에서 도시된 바와 같이, 200mg/kg CPT-11를 이용한 삼중조합 치료에서, PHY906은 약간 14일에( $p=0.045$ ) 종양억제를 증가시키고 있다. 300mg/kg CPT-11에서, 종양 억제에서의 PHY906의 증가는 PHY906 치료받지 않은 그룹과 비교해서 14일에( $p=0.045$ ) 현저한 것이 아니라 21일에( $p=0.014$ ) 현저하였다. 이 결과는 CPT-11/FU/LV 종양억제에 관한 PHY906의 증각이 관찰되는데 장기간 주기가 필요함을 암시하고 있다. 연구된 복용량에서, PHY906은 삼중조합 치료 및 CPT-11 치료에서 항암활성에 관한 유사하게 유리한 효과를 보였다.

<259> 삼중 조합치료에 사용된 약물에서, 동물은 체중손실을 보였다. 그러나, 도 10에서 도시된 바와 같이, PHY906은 치료동안 체중손실을 둔화시키지 못하였다. 게다가, PHY906은 체중손실 회복에 영향을 끼치지 못하였다.

<260> 실시예 9: PHY906의 존재 및 부재상태의 콜론38 종양 보유 BDF-1 마우스에서 CPT-11/FU/LV의 약물동태학

<261> PHY906의 존재 및 부재상태의 콜론38 종양 보유 BDF-1 마우스에서 CPT-11/FU/LV의 약물동태학적 데이터가 도 18 내지 도 20에 도시되어 있다. PHY906-6은 10% 부형제(녹말)을 포함한 PHY906의 임상배치이다.

<262> 혈장에서 CPT-11의 곡선(AUC)아래 영역은 CPT-11/FU/LV의 삼중조합으로 PHY906의 공동투여 후 증가하고 있다. PHY906의 공동투여 후 종양 또는 간조직에서 CPT-11의 어떠한 현저한 변화도 보이지 않고 있다.

<263> CPT-11의 활동대사인 SN-38은 혈장, 간 또는 종양에 불변인 채 남아 있다.

<264> 혈장 또는 간에서 FU의 AUCs와 뉴클레오시드/뉴클레오티드 대사산물(FU+FUR+FUMP)은 CPT-11/FU/LV의 삼중조합과 함께 PHY906의 공동투여 후 변한다.

<265> 실시예 10: 인간 HepG2 종양보유 누드 마우스에서 CPT-11의 항암활성 및 독성에 관한 PHY906의 효과

<266> 상기 실시예, 특히 실시예 5,7 및 8로부터의 결과는 화학요법제와 조합한 PHY906이 화학요법제의 항암효과를 강력하게 하고 또한 종양성장을 지연시킬 수 있음을 나타내고 있다. PHY906에 포함된 본초의 공지된 약리적 프로필에 기초하여(표 1), 증강효과는 통상의 마우스에서 면역학적 및/또는 혈액작용학적 시스템을 통해 작용할 수 있음이 고찰되고 있다. 그러므로, 실험은 누드 마우스에서의 가설을 검증하기 위해 고안되었고, 상기 누드 마우스는 면역학적 및 혈액학적 시스템에 결함이 있다.

<267> 인간 HepG2 종양세포는 CPT-11의 항암활성에 관한 PHY906의 효과를 검증하기 위해 NCr-누드 마우스에 이식되었다. 이전 실험은 이러한 연구에 사용된 누드 마우스에서 CPT-11의 최대허용가능한 복용량이 200mg/kg였음을 나타내고 있다. CPT-11(200mg/kg, i.p.)은 0일에 투여되었다. PHY906은 0일에 시작하여 500mg/kg으로 하루 2회 투여되었다. 도 11에 도시된 바와 같이, PHY906은 누드 마우스에서 인간 HepG2 이종이식에 관한 CPT-11의 항암효과를 손상시키지 않았다. 그러나, BDF-1 마우스에서의 관찰과는 달리, PHY906은 CPT-11에 의해 야기된 체중손실(도 12) 또는 동물사(데이터는 도시되지 않음)에 관한 어떤 유의한 효과도 보이지 않았다. PHY906은 보통의 마우스에서처럼 누드 마우스가 체중손실을 방지하게 하지 않는다는 사실은 PHY906이 누드 마우스가 결핍한 혈액작용학적 및 면역학적 시스템을 통해 효능을 나타냄을 암시한다.

<268> 실시예 11: 마우스의 CPT-11, 체중손실, 및 생존에 대한 항암효과에 관한 다른 중국 본초 제제의 효과

<269> 설사는 암 화학요법제로 치료된 환자 사이에서의 복용량제한 독성증 하나이다. 이들은 PHY-14ST, PHY-15ST, 및 PHY-915와 같은 중국약제, 뿐만 아니라, 현재 CPT-11-유도된 후발성 설사에 대한 항설사 약물로서 추천되고 있는 로펠아미드를 포함한다.

<270> 종양성장 억제 및 체중손실 이외에도, CPT-11의 단일 환약 투여와 조합하여 다른 약물 제제를 받아들인 마우스에서 생존율을 조사하였다. 조사된 몇가지 제제중, 비록 PHY906에 포함된 어떤 본초가 다른 본초 제제에서도 또한 있다 하더라도, PHY906은 CPT-11 항암활성(표 9)을 증가시키기 위해 관찰된 유일한 제제가었다. 사망률 연구에서, PHY906은 동물 사망률( $P=0.044$ )에 관한 통계적 효과를 나타내지 않았다. PHY-14ST, PHY-15ST, 및 로펠아미드와 같은 검증된 다른 항설사 약제는 체중손실에 대항하여 보호하거나 CPT-11의 항암효과를 증가시키는데 완

전혀 비효과적인 것으로 판찰되었다. 놀랍게도, PHY-915는 CPT-11의 항암활성을 저하시키는 것으로 판찰되었다 (표 10).

표 10. 콜론38 종양 보유 BDF-1 마우스에 치료된 CPT-11에 관한 다른 본초 제제의 효과.

본초 제제 (1g <sup>c</sup> /kg, 하루2회, 8일간)	체중손실에 대한 방지 <sup>b</sup>	P 값 <sup>b,d</sup>	항암효과	P 값 <sup>b,d</sup>	동물사 <sup>a</sup> (사체수/총수)
없음					7/40 0/24
PHY906	현저함	0.0004	증가	0.0027	
PHY14ST	변화없음	0.1072	변화없음	0.2742	1 <sup>f</sup> /10
PHY15ST	변화없음	0.3259	변화없음	0.6535	0/3
PHY915	현저함	0.0306	저하	0.0885	0/5
로펠아미드	변화없음	0.9706	변화없음	0.1595	3 <sup>g</sup> /10

<sup>a</sup> 모든 동물들은 14일간 판찰되었다.

<sup>b</sup> P값은 학생들의 쌍 t-테스트를 이용하여 계산되었다.

<sup>c</sup> 부형제를 포함한 제제의 건조중량에 기초.

<sup>d</sup> CPT-11이 최대 체중손실에 도달한 마우스를 치료한 일자에 대한 계산.

<sup>e</sup> 최초 약물치료 후 6일째 종양크기의 계산.

<sup>f</sup> 6일째 죽은 한마리 마우스.

<sup>g</sup> 3일(N=1), 4일(N=1) 및 5일(N=1)날 사망한 마우스.

#### 실시예 12: 다른 세포주에서의 PHY906 세포독성

품질보증의 척도로서 인비트로 세포모델을 평가하기 위해, 다른 인간 종양세포주 및 마우스 콜론38 종양세포주의 성장억제에 관한 PHY906(PHY906A 및 PHY906B)의 2개의 다른 조제효과가 연구되었다. 표 11에 도시된 바와 같이, PHY906A 및 PHY906B는 세포주중에서 성장억제활동에 어떠한 현저한 차도 보이지 않았다. 유명한 HepG2세포주는 다른 인간세포주보다 PHY906에 더 민감한 것으로 발견되었다.

표 11. 다른 세포주에서의 PHY906의 세포독성

IC <sub>50</sub> (mg/ml) <sup>a</sup>					
본초제제 <sup>b</sup>	KB	HepG2	CEM	HCT116	Colon38
PHY906A	0.67±0.26	0.14±0.08	0.73±0.17	0.65	0.08±0.02
PHY906B	0.90±0.5	0.09±0.06	0.64±0.01	0.6	0.07±0.02

<sup>a</sup> 원재료 본초의 수용성 추출액의 건조중량에 기초

<sup>b</sup> PHY906의 다른 조사배치

상기 실험의 결과는 PHY906이 CPT-11, FU/LV의 치료, 또는 CPT-11/FU/LV와 함께 삼중조합 치료에 의한 어떤 속주 독성을 감소시킴을 암시한다. 식물성 약물 PHY906은 검사된 화학요법제의 항암활성을 유지할 뿐만 아니라 강력하게 한다. 게다가, PHY906은 콜론38 종양보유 마우스 및 누드 마우스에서의 인간 HepG2 이종이식 둘 다에서 전반적인 항암활성을 증가시킴으로써 CPT-11, FU/LV 및 CPT-11/FU/LV의 치료지수를 증가시킨다. 이들 판찰은 2개의 다른 종양모델(도 3,6,8,9, 및 11)에서의 몇 가지 항암제로 검사되었다.

#### 실시예 13: L-Oddc로 치료된 콜론38 접종된 마우스에서의 종양성장에 관한 PHY906의 효과

- <288> PHY906은 콜론38 종양세포로 접종된 마우스에서의 종양성장에 대한 L-Oddc(β-L-디옥솔란-씨티딘, beta-L-Dioxolane-cytidine)치료의 조절인자로서 평가되었다. 마우스는 마우스 콜론38 종양세포의 피하주사를 맞았다. 상기 암세포의 접종후 7일간, 마우스는 복강내 L-Oddc(25mg/kg)와 PHY906(500mg/kg, 하루 2회)의 구강투여로 치료되었다. 그런 후 상기 동물은 실험의 나머지 동안 계속해서 PHY906의 동일한 복용량으로만 투여되었다.
- <289> 도 13에 도시된 바와 같이, L-OddC와의 치료는 PHY906이 L-OddC의 항암효능을 방해하지도 손상시키지도 않음을 나타낸다. 사실상, 데이터는 이러한 본초 약제가 실재적으로 L-OddC의 항암활성을 증가시킬 수 있음을 암시한다.
- <290> 따라서, 이들 결과는 상기 본초의 PHY906이 L-OddC의 항암효능을 손상함이 없이 현저히 향상시키고 독성 부작용을 감소시키도록 L-OddC 화학요법에 대한 조절인자로서 사용될 수 있음을 암시한다.
- <291> 실시예 14: VP-16으로 치료된 콜론38 접종된 마우스에서의 종양성장에 관한 PHY906의 효과
- <292> PHY906은 콜론38 종양세포로 접종된 마우스에서의 종양성장에 대한 VP-16( 토포이소메라제Ⅱ 억제제인 에토포시드)치료의 조절인자로서 평가되었다. 마우스는 마우스 콜론38 종양세포의 피하주사를 맞았다. 상기 암세포의 접종후 7일간, 마우스는 복강내 Vp-16(25mg/kg)과 PHY906(500mg/kg, 하루 2회)의 구강투여로 치료되었다. 그런 후 상기 동물은 실험의 나머지 동안 계속해서 PHY906의 동일한 복용량으로만 투여되었다.
- <293> 도 14에 도시된 바와 같이, VP-16과의 치료는 PHY906이 VP-16의 항암효능을 방해하지도 손상시키지도 않음을 나타낸다. 사실상, 데이터는 이러한 본초 약제가 실재적으로 VP-16의 항암활성을 증가시킬 수 있음을 암시한다.
- <294> 따라서, 이들 결과는 상기 본초의 PHY906은 VP-16의 항암효능을 손상함이 없이 현저히 향상시키고 독성 부작용을 감소시키도록 VP-16 화학요법에 대한 조절인자로서 사용될 수 있음을 암시한다.
- <295> 실시예 15: 5-플루오로우라실(5-Fluorouracil)로 치료된 콜론38 접종된 마우스에서의 종양성장에 관한 PHY906의 효과
- <296> PHY906은 콜론38 종양세포로 접종된 마우스에서의 종양성장에 대한 5-플루오로우라실(FU) 치료의 조절인자로서 평가되었다. 마우스는 마우스 콜론38 종양세포의 피하주사를 맞았다. 상기 암세포의 접종후 7일간, 마우스는 2개의 복용량으로 복강내 5-플루오로우라실(0일날 1회분 복용량 250mg/kg, 또는 0일에서 4일까지 주어진 30mg/kg 매일 복용량)과 PHY906(500mg/kg, 하루 2회)의 구강투여로 치료되었다. 그런 후 상기 동물은 실험의 나머지 동안 계속해서 PHY906의 동일한 복용량으로만 투여되었다.
- <297> 도 15 및 도 16에 도시된 바와 같이, 5-플루오로우라실과의 치료는 PHY906이 5-플루오로우라실의 항암효능을 방해하지도 손상시키지도 않음을 나타낸다. 사실상, 데이터는 이러한 본초 약제가 실재적으로 5-플루오로우라실의 항암활성을 증가시킬 수 있음을 암시한다.
- <298> 따라서, 이들 결과는 상기 본초의 PHY906은 5-플루오로우라실의 항암효능을 손상함이 없이 현저히 향상시키고 독성 부작용을 감소시키도록 5-플루오로우라실 화학요법에 대한 조절인자로서 사용될 수 있음을 암시한다.
- <299> 실시예 16: CPT-11과 로펠아미드로 치료된 콜론38 접종된 마우스에서의 종양성장에 관한 PHY906의 효과
- <300> PHY906은 항설사 약제인 로펠아미드가 있는 상태에서 콜론38 종양세포로 접종된 마우스에서의 종양성장에 대한 CPT-11 치료의 조절인자로서 평가되었다. 마우스는 마우스 콜론38 종양세포의 피하주사를 맞았다. 상기 암세포의 접종후 7일간, 마우스는 PHY906(500mg/kg, 하루 2회)의 구강투여 상태에서 또는 (2mg/kg, 경구에, 하루 2회)로 펠아미드 투여상태에서, CPT-11(4000mg/kg, i.p.)만으로 치료되었다.
- <301> 도 17은 PHY906과 로펠아미드의 항암효과를 비교하고 있다. 도 17에 도시된 바와 같이, PHY906의 존재하에서 CPT-11은 로펠아미드보다 (최초 종양중량의 백분율로서 측정된 바와 같이)종양성장을 감소시키는데 더 효과적이다.
- <302> 이들 예비결과는 PHY906이 설사를 야기한 지연된 CPT-11에 대해 로펠아미드의 표준투여보다 더 효과적임을 암시한다.
- <303> 실시예 17: 이리노테칸(Iriontecan)과 조합하여 주어질 때 PHY906 투여의 최소 유효량(MED)과 최적기간 결정
- <304> 도입: 7가지의 본초로 이루어진 캄포(Kampo) 약제는 동물의 CPT-11 유도된 설사의 발생을 방지하고 인비보 CPT-11 유도된 설사의 심각성을 감소하는데 효과적임을 나타내고 있다(모리(Mori), 1998).

<305> PHY906은 인비보 동물 모델에서 또한 평가되며 이리노테칸 유도 독성의 심각성을 저하시키는 것이 도시되어 있다. 따라서, 인간에게 안전함을 나타내는 오랜 역사적 경험(1500년간)과, 동물 모델에서 이 화합물의 기대할 수 있는 병의 증상이 나타나기 이전의 활동과 이 셋팅에서 관련된 본초 화합물에 현저한 잠정적 활동에 기초하여, 한 연구가 체중손실, 설사, 전반적인 수행상태 및 삶의 질과 같이 화학요법-유도 독성의 심각성과, 다루기 어려운 진전된 결장암을 가진 환자에 이리노테칸 또는 다른 약물의 항암활성에 관한 PHY906의 효과를 평가하기 위해 수행될 수 있다.

<306> 이러한 연구는 역사적으로 입증된, FU-내성, 진전된 결장암을 갖는 환자를 포함한다. 측정가능한 또는 평가할 수 있는 질병은 필요하지 않다. 중앙신경시스템(CNS) 전이(metastases)를 가진 환자는 CNS병이 적어도 4주간 이 따른 수술, 화학요법, 및/또는 방사능 치료 완료를 위해 안전한 상태를 유지한다면 가장 알맞다.

<307> 상기 연구의 참가자는 18세 이상이고 어떤 상당한 의학적 질병을 겪고 있지 않는다. 모든 환자는 적어도 3달의 예상수명인 ECOG 0-2의 수행상태와 제시된 폭넓은 동의를 가진다. (ECOG는 "Eastern Cooperative Oncology Group"의 약자이다. ECOG0 = 정상활동 수행환자; ECOG1 = 최소증후를 가진 환자; ECOG2 = 침대에 50%미만의 시간을 보내는 환자; ECOG3 = 침대에 50% 초과의 시간을 보내는 환자; ECOG4 = 환자가 침대에 구속되어 있는 상태이다.) 환자는 어떤 수술전의 영향으로부터 완전히 회복되어야 하며 이 연구에 도입 4주(니트로소우레아스(nitrosoureas) 또는 미토마이신 씨(mitomycin C)에 대해서는 6주)내에 광범위한 방사선 또는 화학요법을 받지 않아야 한다. ANC(순수 호중성구 계수, abosulte neutrophil count)  $\geq 1500/\mu\text{l}$ , 혈소판 계수  $\geq 40\text{ml}/\text{min}$ , 및 총 빌리루빈(bilirubin)  $\leq 2.0\text{mg/dl}$ 이 연구에 들어가기 위해 필요하다.

<308> 사전치료 평가: 치료시작 전에, 모든 환자는 완전한 병력(history), 신체검사, 및 환자의 수행상태의 측정을 가진다. 실험 연구는 감별, 혈청 알부민, 전해질, 포도당, 혈중요소질소(blood urea nitrogen, BUN), 크레아티닌(creatinine), 혈청 칼슘, 마그네슘, 간기능 검사, 프로트롬бин(prothrombin) 및 부분 트롬보플라스틴 시간(partial thromboplastin time), 및 소변분석검사(urinalysis)를 포함한다.

<309> 치료: 이리노테칸은 살균된 물 2ml에 동결건조된 분말로 재구성되고, D5W (물에 5%의 덱스트로스, Dextrose)10ml에 희석하여, 1회분 복용량 125mg/m<sup>2</sup>로 90분이상 투여된다. 이리노테칸 화학요법은 참가한 각 병원에서 외래 환자 진료소에 2주간의 휴식주기와 함께 4주동안 주말 예정으로 투여된다.

<310> PHY906은 식사전 30분 공복상태에서 취해진다. 화학요법 치료날에, 제1회 복용량이 이리노테칸 투여전에 취해진다.

<311> PHY906은 초기 0.60g의 내복약(총 매일 복용량, 1.8gm/일)으로 시작하여 매 식사전 하루 3회 구강으로 투여된다. 동양에서 환자에 의해 현재 사용되고 있는 PHY906의 복용량은 7.2gm/일이며, 현재까지, 어떠한 불리한 결과도 관찰되지 않고 있다. 따라서, 이 시행을 시작하기위해 제안된 복용량은 본초 약제의 일상적인 복용량의 1/4이다. PHY906은 2주간의 휴식으로 이로노테칸과 함께 전체 4주의 화학요법 코스로 주어지게 된다. 최소 3명의 환자가 PHY906의 이러한 최초 복용량 수준으로 치료받는다. 일단 상기 3명의 환자가 전체 6주 주기를 완결한 후, 3명의 환자중 0명이 복용량제한 독성(DLT)을 느낀다면, 다음의 더 높은 복용량이 상기 3환자의 순차적인 그룹에 대해 사용된다. 모든 환자에서, 약물동태학적 연구가 화학요법의 제1주기 시작후 24시간 수행된다.

<312> 3명의 환자중 1명이 DLT를 느낀다면, 3명 이상의 환자는 동일 복용량 수준으로 치료된다. 다음 3명중 1명 이하가 DLT를 느낀다면(전체환자 6명중 1명 또는 2명), 복용량은 다음 증가가 수정된 피보나치(modified Fibonacci) 도표(표 12)상에 n+1 수준으로까지 되는 배가 계획동안 이들 사건이 발생할 때 다음 복용량 수준으로 증가된다.

표 12. PHY906의 복용량 증가 계획도

<314>

복용량 수준	증가	총 복용량 (gm/일)
1	시작	1.8
2	2×수준 1	3.6
3	2×수준 2	7.2
일단 7.2gm/일 복용량 수준이 도달하고 등급 2 이상의 독성이 이 수준 "n"에서 관찰된다면 하기에 도시된 수정된 피보나치 증가가 수행된다.		
N+1	1.5×수준 n	

N+2	1.33×수준 n+1	
N+3	1.25×수준 n+2	
모든 순차적인 수준: 최대허용된 복용량에 도달할 때까지 25% 증가		

<315> *PHY906의 복용량 증가 예정:* 만일 임상적으로 나타나고 기초조사원에 의해 필수적으로 고려된다면, 상기 특정 수준보다 낮은 복용량 수준이 이용가능할 수 있다.

<316> 다음 복용량 요법에 대한 주요 기재 및 상승 비율은 각 복용량 수준에 도입된 환자의 안전 프로필의 평가에 따른다. 독성은 확대된 공통독성기준(Clinical Trial Guidelines, CTG) 국제암학회(NCI) 임상시험지침에 따라 평가되고 등급매겨 진다.

<317> 이러한 프로토콜에 대한 진토제(antiemetic) 예정은 매 치료일에 화학요법이전에 50ml의 기준 합염물로 혼합되고 1/2시간동안 투여된 1-2mg의 그라니세트론(granisetron)으로 구성된다. (복강내 또는 구강으로 투여된)진토제는 메스꺼움 및/또는 구토를 제어하는데 필요한 매 8시간마다 반복된다. 치료는 2주 휴식후 뒤이어 연속 4주 동안 매주 반복된다. 이는 치료의 한 주기를 이룬다.

<318> 이리노테칸 주사동안 또는 주사후 바로 발생하는 설사는 i.p. 아트로핀(0.5 - 1mg)으로 치료된다. 이리노테칸 투여후 12시간 이상 발생한 설사에 대해, 환자는 제 1 설사 신호때 구강으로 4mg의 로펠아미드로 치료되고 뒤이어 적어도 12시간동안 설사가 완전히 해결될 때까지 매일 2시간씩(밤에는 매 4시간마다 구강으로 4mg씩) 구강으로 2mg씩 치료된다. 만일 설사에 피가있고, 101.6°F이상 열이 동반되며, 12시간 이상 계속 줄어들지 않는다면, 환자는 또 다른 진단 및 측정을 위해 병원에 입원된다.

<319> 이리노테칸의 복용량 조절: 이 연구에서 이리노테칸의 어떠한 약물 증가도 없다. 독성에 대한 복용량 조절은 제조사에 의해 제공된 패키지 광고에 추천된 바에 따라 이루어진다(표 13).

표 13. 주1회 및 3주에 1회 예정에 의한 추천된 복용량 조절

<321> 새로운 치료경로는 과립성 백혈구(granulocyte) 갯수가  $1500/\text{mm}^3$  이상까지 회복되고, 혈소판 갯수가  $100,000/\text{mm}^3$  이상까지 회복되며, 치료연관된 설사가 완전히 해결되어서야 비로소 시작되어야 한다. 치료는 치료관련 독성으로부터 회복하기 위해 1내지 2주 지연되어야 한다. 만일 환자가 2주 지연 후에도 회복되지 않는다면, 캄프토사(Camptosar)를 줄이는 소견이 있어야만 한다.

주1회 독성 NCI 등급 <sup>b</sup> 값	치료과정동안	이전 과정에서 시작한 복용량과 비교하여, (적절한 회복후) 다음 치료과정의 시작시	
		주1회	3주당 1회
무독성	복용량 수준 유지	$\uparrow 25\text{mg}/\text{m}^2$ 에서 최대 복용량 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 까지	1 복용량 수준 유지
호중구감소증(neutropenia) 1(1500에서 1999/ $\text{mm}^3$ ) 2(1000에서 1499/ $\text{mm}^3$ ) 3(550에서 999/ $\text{mm}^3$ ) 4( <500/ $\text{mm}^3$ )	복용량 수준 유지 $\downarrow 25\text{mg}/\text{m}^2$ 복용량 생략후, 2등급 이하로 해결될 때 $\downarrow 25\text{mg}/\text{m}^2$ 복용량 생략후, 2등급 이하로 해결될 때 $\downarrow 50\text{mg}/\text{m}^2$	복용량 수준 유지 복용량 수준 유지 $\downarrow 25\text{mg}/\text{m}^2$ $\downarrow 50\text{mg}/\text{m}^2$	복용량 수준 유지 복용량 수준 유지 $\downarrow 25\text{mg}/\text{m}^2$ $\downarrow 50\text{mg}/\text{m}^2$
호중구감소발열(neutropenic fever) (4등급 호중구감소증 & $\geq 2$ 등급 발열)	복용량 생략후, 해결될 때 $\downarrow 50\text{mg}/\text{m}^2$	$\downarrow 50\text{mg}/\text{m}^2$	$\downarrow 50\text{mg}/\text{m}^2$
다른 혈액작용 독성	백혈병, 혈소판감소증(thrombocytopenia)과 또한 NCI 독성기준에 기초한 복용량 조절은 상기 호구성감소증에 대해 추천된 치료의 순차적인 시작과 동일하다.		

설사	복용량 수준 유지 복용량 생략후, 2등급 이하로 해결될 때 ↓ 25 mg/m <sup>2</sup>	복용량 수준 유지 복용량 수준 유지 ↓ 25mg/m <sup>2</sup> ↓ 50mg/m <sup>2</sup>	복용량 수준 유지 복용량 수준 유지 ↓ 50mg/m <sup>2</sup>
1(2-3 번/일>pretx <sup>c</sup> )			
2(4-6 번/일>pretx <sup>c</sup> )			
3(7-9 번/일>pretx <sup>c</sup> )			
4(10 번/일>pretx <sup>c</sup> )			
다른 비혈액작용 독성		복용량 수준 유지 복용량 수준 유지 ↓ 25mg/m <sup>2</sup> ↓ 50mg/m <sup>2</sup>	복용량 수준 유지 복용량 수준 유지 ↓ 25mg/m <sup>2</sup>
1			
2			
3			
4			

<sup>a</sup> 모든 복용량 조절은 최악의 선행한 도서에 기초해야만 한다

<sup>b</sup> 국제암학회

<sup>c</sup> 전처리

**<326>** 반응 및 독성 평가: 독성은 매주 신체검사 및 혈액갯수에 의해 평가되고 국제암학회 공통독성기준에 따라 등급 매겨진다. 이들 평가 및 완전한 화학적 프로필은 각 치료전에 반복된다.

**<327>** 환자는 그들의 장 습관 및 항운동 약제의 매일 기록을 유지한다. 이러한 일기는 PHY906 섭취 시간, (형성, 이완 또는 물기가 많은) 장운동의 빈도와 항상성의 기록, 및 환자가 이러한 증후를 유지하는데 사용했던 항-운동 치료를 포함한다.

**<328>** 조사 간호원은 설사의 관리에 관한 지시 및 일지의 작성률을 보강하기 위해 제 1 주기동안 방문사이에 적어도 주당 1회 각 환자와 만난다. 무력증, 메스꺼움, 구토, 및 식욕저하를 포함한 전체적인 삶의 질은 확립된 FAST 방법론을 이용하여 평가된다.

**<329>** 알약갯수는 PHY906에 따른 적응을 평가하기 위해 치료를 위한 각 임상방문시에 약사에 의해 정해진다. 질병반응의 평가는 매 2 치료주기후 이루어진다. 반응은 ECOG 기준에 따라 정해지며 본 연구에서 끝이 아니라 측정가능하거나 평가가능한 질병을 가진 모든 환자에 평가된다.

**<330>** 이리노테칸의 약물동태학: 선택된 환자에서, 약물동태학적 연구는 PHY906이 이리노테칸의 대사활동 및 제거에 영향을 끼치는지를 평가하기 위해 수행된다. 이들 환자에서, 이리노테칸의 제 1 복용량은 한번만(1주기/1일) 주어지고 PHY906은 2일째 시작된다.

**<331>** 혈액샘플은 이리노테칸 주사전에 즉시, 이리노테칸 주사동안 30,60,90분 그리고 1일째 1주기에 및 8일째 1주기에 주사 끝난 후에 0.5, 1.5, 3.5, 및 6시간에 혜파리나이즈 관(heparinized tube)에 수집된다. 샘플은 폴리스틸렌 관에 내부 표준용액의 500 $\mu$ l에 첨가된 2.5 $\mu$ l 혈장으로 즉시 처리된다. 상기 내부표준용액은 100m $\mu$ l에 4.0 m $\mu$ l의 차가운 아세트산으로 산성화된 유기시안화물(acetonitrile)에 캄토테신(camptothecin) 50 $\mu$ g/m $\mu$ l으로 구성된다. 샘플은 30초동안 와동(vortex)되고, 15분간 40°C 옥조에 두어지며, 실온에서 냉각된 뒤 25mM 트리에틸아민(triethylamine) 완충용액(pH 4.2)90 $\mu$ l로 혼합된다. 상층액은 1.5m $\mu$ l 에펜도프 관(Eppendorf tubes)에 옮겨져, 마이크로원심분리기에서 13,000 $\times$ g로 4분간 원심분리되고 투명한 상층액의 일부(aliquot)는 고속액체크로마토그래피(HPLC)에 의해 분석된다.

**<332>** 크로마토그래피 분석은  $\lambda$ EX372nm 및  $\lambda$ EX535nm(파마시아 & 업존 SOP#UPJ-120-5)으로 형광검출기를 이용하여 1 m $\mu$ /min으로 72:28(v/v) 25mM TEA/유기시안화물 완충용액으로 용출된 마이크로소르(Microsorb) C18(4.5 $\times$ 250mm, 5 $\mu$ m입자크기) 역위상 HPLC 컬럼상에 처리된다. 최대 혈장농도, 종말의 반생명, AUC(곡선아래 영역)는 PC-NONLIN 소프트웨어(켄터키 렉싱턴, 과학 자문, Scientific Consulting Lexington, KY)를 이용한 데이터의 비구획 분석과 표준 약물동태학적 방정식에 의해 결정된다. 상기 약물동태학적 연구는 1/1일 주기 및 1/8일 주기로 PHY906에 대해 연장된 노출이 이리노테칸의 혈장 세척에 누적효과를 생산하는지를 측정하기 위해 수행된다.

**<333>** 전술한 논의 및 예는 단지 어떤 바람직한 실시예의 상세한 설명을 나타낸 것임을 알아야 한다. 따라서 다양한 변경 및 균등물이 본 발명의 사상 및 범위로부터 벗어남이 없이 이루어질 수 있음을 해당기술분야의 보통의 기

술자들에게는 명백해질 수 있다. 본 특허명세서에 식별된 모든 잡지기사, 다른 참조문헌, 특허 및 특허출원은 전체 참조문헌으로 합체된다.

<334> 전술한 세부 기술은 단지 이해의 명확함을 위해 주어져 있으며 변경이 해당기술분야의 숙련자에게는 명백한 바와 같은 필요한 제한이 이로부터 이해되어야 한다.

<335> 본 발명은 특정 실시예와 연관되어 기술되어 있는 반면에, 또 다른 변경이 가능하며, 이러한 응용은 일반적으로 본 발명의 원리를 따르고 본 발명이 관련된 해당기술분야내에 공지된 또는 종래 실시로 이루어지고 하기에 나타난 필수적인 특징에 응용될 수 있으며 첨부된 청구의 범위에 수반된 바와 같은 현재의 개시로부터의 시작을 포함한 본 발명의 어떤 변형, 이용 또는 적용을 포함하기 위한 의도임을 알게 될 것이다.

### 산업상 이용 가능성

<336> 본 발명의 상세한 설명에 포함됨.

<337> 완전한 인용이 명세서의 본문에 제공되지 않은 참조문헌

<338> 본 명세서에서의 모든 참조문헌은 전체로 합체되어 있다.

<339> Bienvenu JA, Monneret G, Gutowsky MC. et al. Cytokine assays in human sera and tissues Toxicology 129:55-61(1998).

<340> Bleiberg H.: CPT-11 in Gastrointestinal Cancer. European Journal of Cancer, Vol. 35, No. 3,371-379, 1999.

<341> Bleiberg Hl, Cvitkovic, E.: Characterization and clinical management of CPT-11(irinotecan)-induced adverse events: The European perspective Eur. J. Cancer 32A(Suppl3):S18-S23, 1996.

<342> Calabresi P. and Chabner BA: Chemotherapy of Neoplastic Diseases, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ninth Edition, Section X:1225-1232, 1996.

<343> Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA, Calabresi P.: Antineoplastic Agents, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ninth Edition, Chapter 51:1233-1287.

<344> Chan J.J.W, Wu R, Yang PC, et al. Profiling expression patterns and isolating differentially expressed genes by cDNA microarray system with colorimetry detection. Genomics 51:313-324(1998).

<345> Chu, X-Y, Kato, Y, Ueda, K. et al. Biliary Excretion Mechanism of CPT-11 and Its Metabolites in Humans: Involvement of Primary Active Transporters. Caner Res. 58:5137-5143, 1998.

<346> Douillard J., Cunningham D., Roth A., Germa J., James R., Karasek P., Jandik P., Iveson T., Carmichael J., Gruia G., Dembak M., Slbaud D., Rougier P.: A randomized phase III trial comparing Irinotecan + 5FU/Folinic Acid(FA) to the same schedule of 5FU/FA in patients(pts) with metastatic colorectal cancer(MCRC) as front line chemotherapy(CT), Proc. ASCO, Vol. 18, 233a, 1999.

<347> Gilman, M. 1993. Ribonuclease protection assay. In Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 1. (Ausubel, F.M., R. Brent, R.E. Kingstone, D.D. Moore, J.G. Seidman, J.A. Smith and K. Stuhl, eds.), pp4.7.1-4.7.8, John Wiley and Sons, Inc., New York.

<348> Guo X, Lerner-Tung M, Chen HX, Chang CN, Zhu JL, Chang CP, Pizzorno G, Lin, TS, Cheng YC. 5-Fluoro-2-pyrimidinone, A liver aldehyde oxidase-activated prodrug of 5-fluorouracil. Biochem Pharm, 49, 1111-1116 (1995).

<349> Gupta E, Mick R, Ramirez J. Wang X, Lestingi TM, Vokes EE, Ratain MJ: Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluatin of the topoisomerase inhibitor irinotecan in cancer patients. J Clin Oncol 15:1502-1510, 1997.

<350> Haaz M.C., Rivory, L., Riche, C., et al. Metabolism of irinoteka(CPT-11) by human hepatic microsomes: participation of cytochrome P-450 3A and drug interactions. Cancer Res 58:468-472 (1998).

<351> Hani Oka Hiroshi, Taki No Ko Suke: Application of 212 formula of Kampo Medicine. Kabushiki Kaishya,

Tokyo, Japan, 1998.

<352> Hsu H. Hsu C., Commonly used Chinese herbal formulas; Companion Handbook, Ohai Press.

<353> Joulia, J., Pinguet, F., Ychou, M., Duffour, J., Astre, C. and Bressolle, F.: Plasma and Salivary Pharmacokinetics of 5-Fluorouracil(FU) in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Receiving FU Bolus Plus Continous Infusion with High-dose Folinic Acid. European Journal of Cancer, Vol.35, No.2,26-301, 1999.

<354> Kaneda N., Nagata H., Furuta T., Yokokura T.: Metabolism and pharmacokinetics of the camptothecin analogue CPT-11 in the mouse. Cancer Res 50:1715-1720, 1990.

<355> Kivistö K.T., Kroemer H.K. and Eichelbaum M. The role of human cytochrome P450 enzymes in the metabolism of anticancer agents: implications for drug interactions. Br J. Clin Pharmacol 40:523-530 (1990).

<356> Koima K., et al. Long-term administration of Asho-saiko-to@increase cytochrome P-450 mRNA level in mouse liver. Biol. Pharm. Bull. 21:426-428, 1998.

<357> Lombardi V.R.M, Garcia M and Cacabelos L.R.R. Characterization of cytokine production, screening of lymphocyte subset patterns and in vitro apoptosis in healthy and Alzheimer's Disease(AD) individuals. Journal of Neuroimmunol 97:163-171 (1999).

<358> Miller CL and Eaves CJ. Expansion in vitro of adult murine hematopoietic stem cells with transplantable lympho-myeloid reconstituting ability. Proc. Natl. Acad. Sci. 94:13648-13653 (1997).

<359> Mori K., Hirose T., Machida S., Tominaga K.: Kampo medicines for the prevention of irinotecan-induced diarrhea in advanced non-small cell lung cancer. Gan To Kagaku Ryoho 25:1159-63, 1998.

<360> Marita M., Nagai E., Hagiwara H., Aburada M., Yokoi T. Kamataki T.: Inhibition of beta-glucuronidase by natural glucuronides of kampo medicines using glucuronide of SN-38 (7-ethyl-10-hydroxycamptothecin) as a substrate. Xenobiotica 23:5-10, 1993.

<361> Peters, G. and van Groeninger, C.: Clinical relevance of biochemical modulation of 5-fluorouracil. Annals of Oncology 2:469-480, 1991.

<362> Pinedo, H. and Peters, G., Fluorouracil: Biochemistry and Pharmacology. Journal of Clinical Oncology, Vol. 6, No. 10(October), 1663-1664, 1988.

<363> Pizzorno G., Wiegand R., Lentz S. and Handschumacher R., Brequinar Potentiates 5-Fluorouracil antitumor activity in a Murine model colon 38 tumor by tissue-specific modulation of uridine nucleotide pools. Cancer Res., 52:1660-1665, 1992.

<364> Roby C.A., Anderson GD and Dryer DA et al. St John's Wort: Effect on CYP3A4 activity. Clin. Pharmacol. Ther. 67, 451-457 (2000).

<365> Saliba F, Hagipantelli R, Misset J-L, Bastian G, vassan G, Bonnay M, Herait P, Cote C, Mahjoubi M, Mignard D, Cvitkovic E: Pathophysiology and therapy in irinotecan-induced delayed-onset diarrhea in patients with advanced colorectal cancer: A prospective assessment. J Clin Oncol 16:2745-2751, 1998.

<366> Saltz LB, Locker PK, Plrotta N, Elfring GL, Miller LL: Weekly Irinotecan(CPT-11), Leucovorin(LV), and Fluorouracil(FU) is superior to daily x5 LV/FU in patients(PTS) with previously untreated metastatic colorectal cancer(CRC), Proc. ASCO, Vol. 18, 233a, 1999.

<367> Stucky-Marshall, L.: New Agents in Gastrointestinal Malignancies: Part 1: Irinotecan in Clinical Practice, Cancer Nursing, 22(3): 212-219, 1999.

<368> Takasuna K, Takehiro H, Hirohashi M, Kato M, et al. Involvement of b-glucuronidase in intestinal microflora in the intestinal toxicity of the antitumor camptothecin derivative irinotecan hydrochloride(CPT-11) in rats. Cancer Res. 56:3752-3757 (1996).

- <369> Takasuna K, Takehiro H, Hirohashi M, et al. Inhibition of intestinal microflora-glucuronidase modifies the distribution of the active metabolite of the antitumor agent, irinotecan hydrochloride(CPT-11) in rats. *Cancer Chemother Pharmacol.* 42:280-286 (1998).
- <370> Wasserman E., Myara A., Lokiec F., Goldwasser F., Trivin F., Mahjoubi M., Misset J., Cvitkovic E.: Severe CPT-11 toxicity in patients with Gilbert's syndrome: Two case reports. *Ann Oncol* 8:1049-1051, 1997.
- <371> Wierda D. and Matamoros M. Partial characterization of bone marrow hemopoiesis in mice after cisplatin administration. *Toxicol & Applied Pharmacol* 75:25-34 (1984).
- <372> Xu Guo-Jun, *Introduction of the Chinese Materia Medica*, China Pharmaceutical Science Publication Inc., Beijin, China, 1996, p.398.

### 도면의 간단한 설명

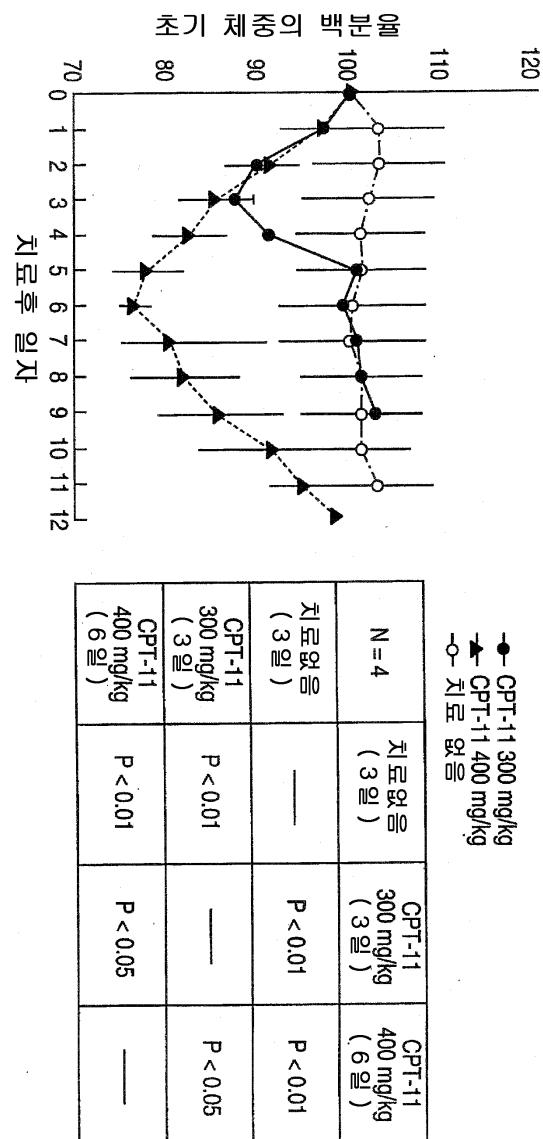
- <51> **도 1. 비종양 보유 BDF-1 마우스에서의 CPT-11의 차별 투약효과.** CPT-11은 0일에만(각 그룹에서 N=5) 복강내 (i.p)에 투여되었다.
- <52> **도 2. CPT-11로 치료된 콜론38 종양보유 BDF-1 마우스에서의 체중에 관한 PHY906의 효과.** CPT-11(400mg/kg)은 0일에만(각 그룹에서 N=5) 복강내에 주입되었다. PHY906은 (각 그룹에서 N=5) 표시된 복용양으로 0일에서 시작하여 8일간의 매일 2회 경구로 투여되었다.
- <53> **도 3. CPT-11로 치료된 콜론38 종양보유 BDF-1 마우스에서의 종양성장에 관한 PHY906의 효과.** CPT-11(400mg/kg)은 0일에만(각 그룹에서 N=5) 복강내에 투여되었다. PHY906(500mg/kg)은 0일에서 시작하여 8일간 매일 2회 경구로 투여되었다. p 값은 학생들의 쌍 t-테스트(Student's paired t-test)를 이용하여 계산되었다.
- <54> **도 4. CPT-11로 치료된 콜론38 종양보유 BDF-1 마우스(각 그룹에서 N=5)에서의 혈액작용 변화에 관한 PHY906의 효과.** CPT-11(400mg/kg)은 0일에만 복강내에 투여되었다. PHY906(500mg/kg)은 0일에서 시작하여 8일간 매일 2회 경구로 투여되었다 (각 그룹에서 N=5) .
- <55> **도 5. FU/LV로 치료된 콜론38 종양보유 BDF-1 마우스에서의 체중에 관한 PHY906의 효과.** LV(100mg/kg) 및 FU(100mg/kg)의 순차적인 투여가 재료 및 방법에 기술된 바와 같이, 0일에만 1시간 주기동안 복강내에 투여되었다. PHY906은 0일에만 LV의 초기 복용량 투여후 30분에 경구로 투여되었고 500mg/kg으로 4일간 매일 2회 계속되었다 (각 그룹에서 N=5) .
- <56> **도 6. FU/LV로 치료된 콜론38 종양보유 BDF-1 마우스에서의 종양성장에 관한 PHY906의 효과.** LV(100mg/kg) 및 FU(100mg/kg)의 순차적인 투여가 재료 및 방법에 기술된 바와 같이, 0일에만 1시간 주기동안 복강내에 투여되었다. PHY906은 0일에만 LV의 초기 복용 30분후에 경구로 투여되었고 500mg/kg으로 4일간 매일 2회 계속되었다 (각 그룹에서 N=5) .
- <57> **도 7. FU/LV로 치료된 콜론38 종양 보유 BDF-1 마우스에서의 혈액작용 변화에 관한 PHY906의 효과.** LV(100mg/kg) 및 FU(100mg/kg)의 순차적인 투여가 재료 및 방법에 기술된 바와 같이, 0일에만 1시간 주기동안 복강내에 투여되었다. PHY906은 0일에만 LV의 초기 복용 30분후에 경구로 투여되었고 500mg/kg으로 4일간 매일 2회 계속되었다 (각 그룹에서 N=5) .
- <58> **도 8. CPT-11/FU/LV로 치료된 콜론38 종양보유 BDF-1 마우스에서의 종양성장에 관한 PHY906의 효과.** LV(100mg/kg)과, CPT-11(200mg/kg) 및 FU(100mg/kg)의 순차적인 투여가 재료 및 방법에 기술된 바와 같이, 0일에만 1시간 주기동안 복강내에 투여되었다. PHY906은 0일에만 LV의 초기 복용 30분후에 경구로 투여되었고 500mg/kg으로 4일간 매일 2회 계속되었다 (각 그룹에서 N=5) .
- <59> **도 9. CPT-11/FU/LV로 치료된 콜론38 종양보유 BDF-1 마우스에서의 종양성장에 관한 PHY906의 효과.** LV(100mg/kg)과, CPT-11(300mg/kg) 및 FU(100mg/kg)의 순차적인 투여가 재료 및 방법에 기술된 바와 같이, 0일에만 1시간 주기동안 복강내에 투여되었다. PHY906은 0일에만 LV의 초기 투여 30분후에 경구로 투여되었고 (각 그룹에서 N=5) 500mg/kg으로 4일간 매일 2회 계속되었다.
- <60> **도 10. CPT-11/FU/LV로 치료된 콜론38 종양보유 BDF-1 마우스에서의 체중변화에 관한 PHY906의 효과.** LV(100mg/kg)과, CPT-11(300mg/kg) 및 FU(100mg/kg)의 순차적인 투여가 재료 및 방법에 기술된 바와 같이, 0일

에만 1시간 주기동안 복강내에 투여되었다. PHY906은 0일에만 LV의 초기 30분후에 경구로 투여되었고 500mg/kg으로 4일간 매일 2회 계속되었다(각 그룹에서 N=5).

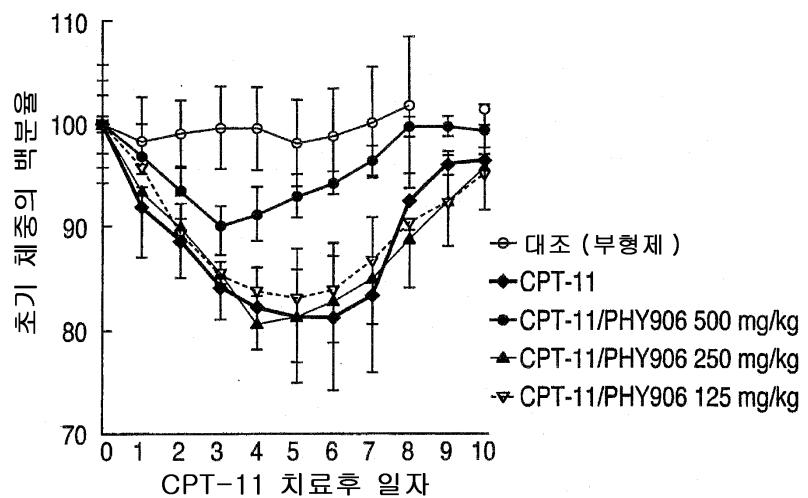
- <61> **도 11. CPT-11로 치료된 인간 HepG2 종양보유 NCr-누드(Nude) 마우스에서의 종양성장에 관한 PHY906의 효과.** CPT-11(200mg/kg)은 0일에만 복강내에 투여되었다. PHY906은 0일에만 CPT-11 투여 30분전에 경구로 투여되었고 500mg/kg으로 8일간 매일 2회 계속되었다(각 그룹에서 N=5).
- <62> **도 12. CPT-11로 치료된 인간 HepG2 종양보유 NCr-누드(Nude) 마우스에서의 체중에 관한 PHY906의 효과.** CPT-11(200mg/kg)은 0일에만 복강내에 투여되었다. PHY906은 0일에만 CPT-11 투여 30분전에 경구로 투여되었고 500mg/kg으로 8일간 매일 2회 계속되었다(각 그룹에서 N=5).
- <63> **도 13. 콜론38 보유 BDF-1 마우스에 PHY906으로 L-OddC의 항암효과.** (8-10주의 평균 약 20g인) 5마리의 암컷 BDF-1 마우스들이 콜론38(Colon 38) 종양 세포로 피하에 주사되어 졌다. 단지 ( $\beta$ -L-디옥솔란-시티딘( $\beta$ -L-Dioxolane-cytidine) 25mg/kg, 하루 1회(q.d.) 약물을 투여받는 각각의 5마리 마우스(q.d.X5))1회분 복용량의 L-Oddc만이 0일에 피하에 주사되었다. PHY906은 실험의 완성때까지 0일 및 매일 주성분으로 경구(하루 2회(b.i.d) 1g/kg)로 투여되었다(q.d.는 하루 한번을 의미하는 "quaque die"의 약자이며, q.d.X5는 하루 한번 약을 투여받는 각각의 5마리 마우스를 의미하고; b.i.d.는 하루 2번을 의미하는 "bid in die"의 약자이다). 종양 중량은 재료 및 방법에 기술된 바와 같이 계산되었다.
- <64> **도 14. 콜론38 보유 BDF-1 마우스에 PHY906으로 VP-16의 항암효과.** (8-10주의 평균 약 20g인) 5마리의 암컷 BDF-1 마우스들이 콜론38 종양세포로 피하에 주사되어 졌다. 1회분 복용량의 VP-16(에토포시드(etoposide) 25mg/kg, q.d.X5)만이 0일에 피하에 주사되었다. PHY906은 실험의 완성때까지 0일 및 매일 경구투여(1g/kg, b.i.d)되었다. 종양중량은 재료 및 방법에 기술된 바와 같이 계산되었다.
- <65> **도 15. PHY906으로 5-플루오로우라실(5-Fluorouracil)(FU)의 항암효과.** (8-10주의 평균 약 20g인) 5마리의 암컷 BDF-1 마우스들이 콜론38 종양세포로 피하에 주사되어 졌다. 1회분 복용량의 Fu(250mg/kg)만이 0일에 피하에 주사되었다. PHY906은 실험의 완성때까지 0일 및 매일 경구투여(1g/kg, b.i.d)되었다. 종양중량은 재료 및 방법에 기술된 바와 같이 계산되었다.
- <66> **도 16. PHY906으로 5-플루오로우라실(FU)의 항암효과.** (8-10주의 평균 약 20g인) 5마리의 암컷 BDF-1 마우스들이 콜론38 종양세포로 피하에 주사되어 졌다. Fu(30mg/kg, q.d.X5)가 매일 피하에 주사되었다. PHY906은 실험의 완성때까지 0일 및 매일 경구투여(1g/kg, b.i.d)되었다. 종양중량은 재료 및 방법에 기술된 바와 같이 계산되었다.
- <67> **도 17. 콜론38 보유 BDF-1 마우스에 PHY906 대 로펠아미드(Loperamide)로 CPT-11의 항암효과.** (8-10주의 평균 약 20g인) 5마리의 암컷 BDF-1 마우스들이 콜론38 종양세포로 피하에 주사되어 졌다. 마우스는 치료되지 않거나, PHY906만, 또는 CPT-11만, 또는 CPT-11과 PHY906만, 또는 로펠아미드만으로 치료되었다. 상기 PHY906과 CPT-11은 도 3에서 설정된 바와 같이 투여되었다. 1회분 복용량의 로펠아미드만이 0일에 주기적으로 투여되었다(2mg/kg, p.o.(경구투여), b.i.d). 종양중량은 재료 및 방법에 기술된 바와 같이 계산되었다.
- <68> **도 18A-C. 혈장에서 CPT-11/FU/LV의 약물동태학(Pharmacokinetic).** PHY906-6은 PHY906의 임상 배치(clinical batch)이다. SN-38은 CPT-11의 활동 대사산물이다. FUR+FUMP는 FU의 뉴클레오시드와 뉴클레오티드 대사산물이다.
- <69> **도 19A-C. 간에서 CPT-11/FU/LV의 약물동태학.** PHY906-6은 PHY906의 임상 배치이다. SN-38은 CPT-11의 활동 대사산물이다. FUR+FUMP는 FU의 뉴클레오시드와 뉴클레오티드 대사산물이다.
- <70> **도 20A-B. 종양에서 CPT-11/FU/LV의 약물동태학.** PHY906-6은 PHY906의 임상 배치(clinical batch)이다. SN-38은 CPT-11의 활동 대사산물이다.

## 도면

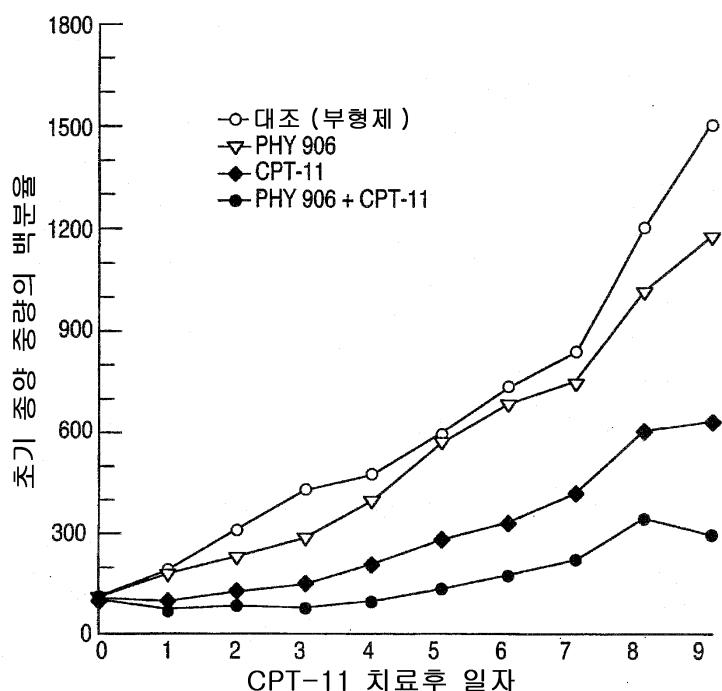
## 도면1



도면2

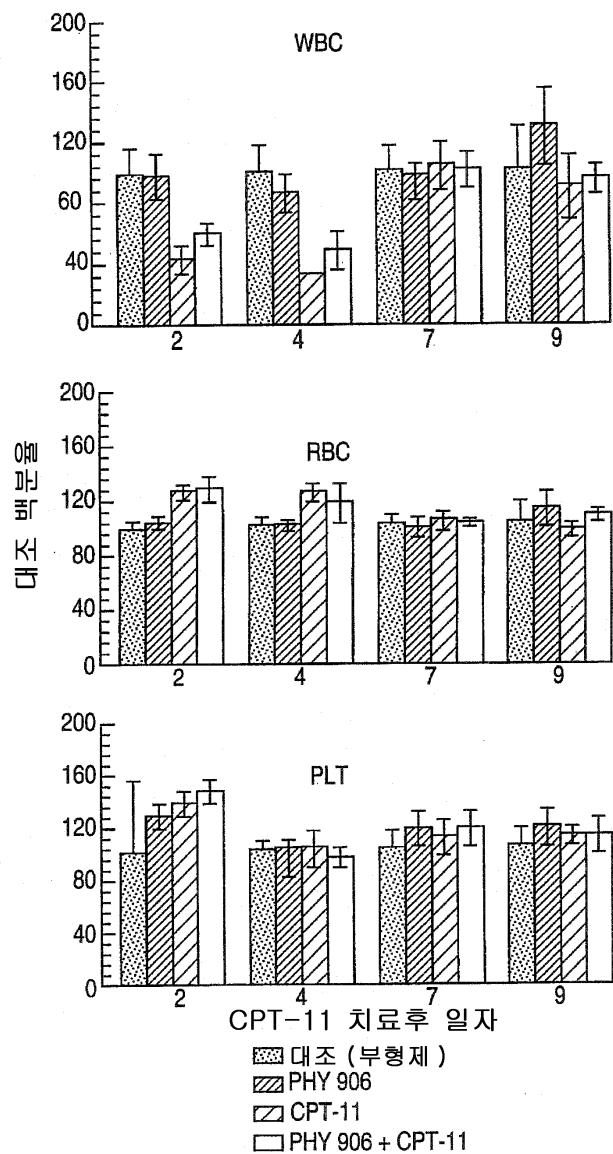


도면3

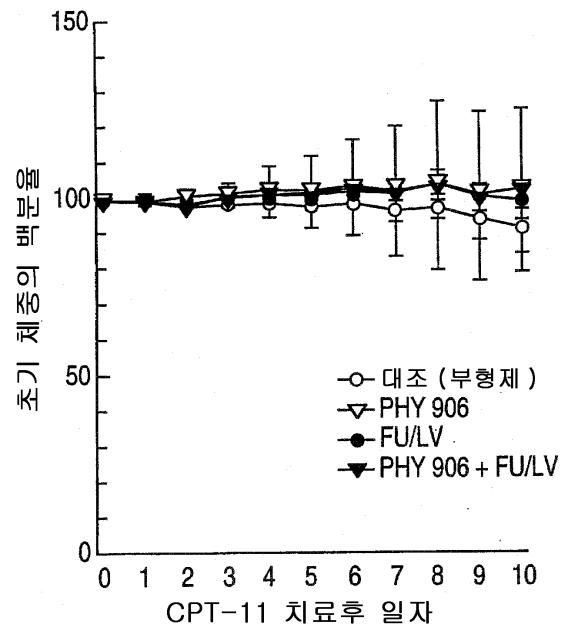


6일째 t- 테스트 P 값	대조 (부형제)	PHY 906	CPT-11	PHY 906 과 CPT-11
PHY 906	0.5950	—	0.0027	0.0001
CPT-11	0.0004	0.0027	—	0.0007
PHY 906 과 CPT-11	0.0001	0.0001	0.0007	—

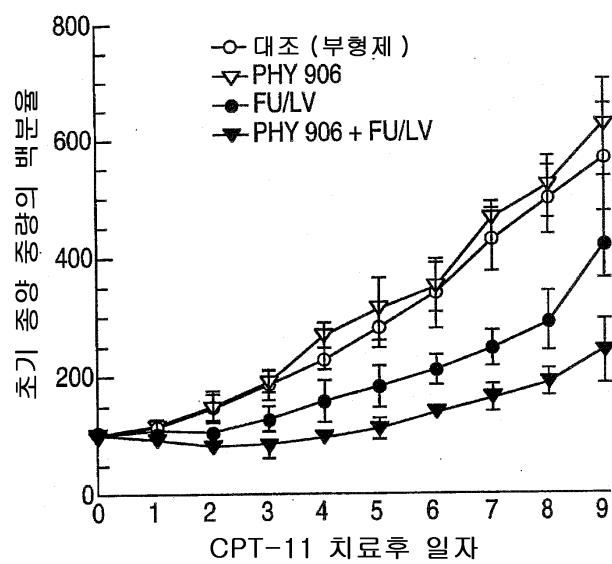
## 도면4



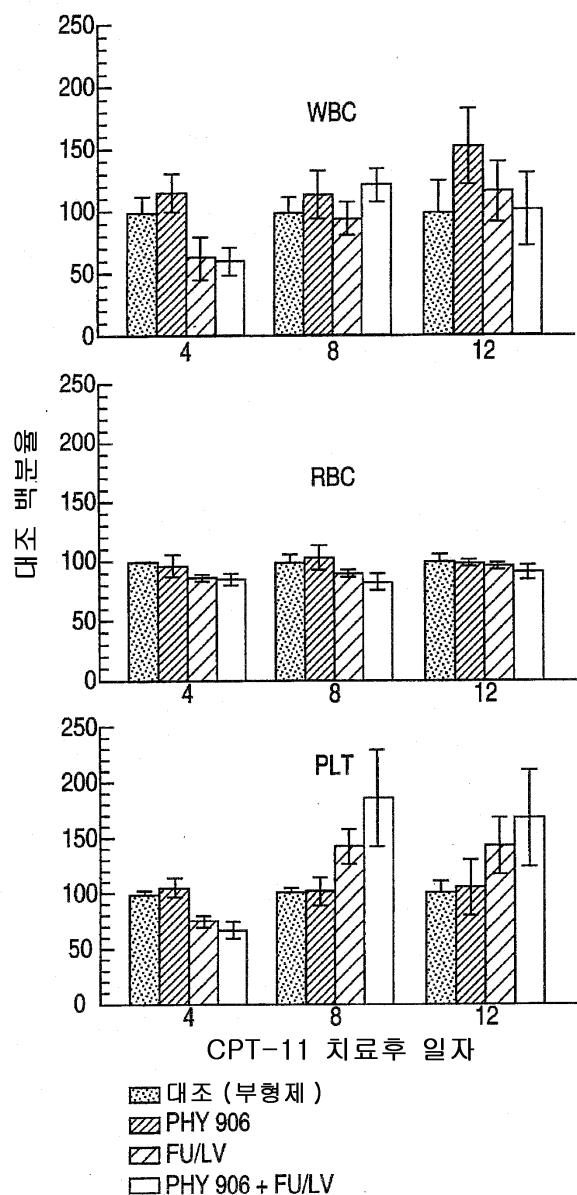
도면5



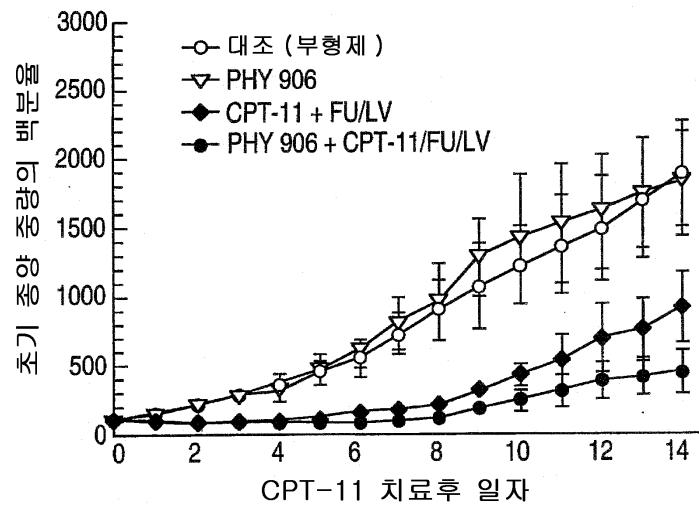
도면6



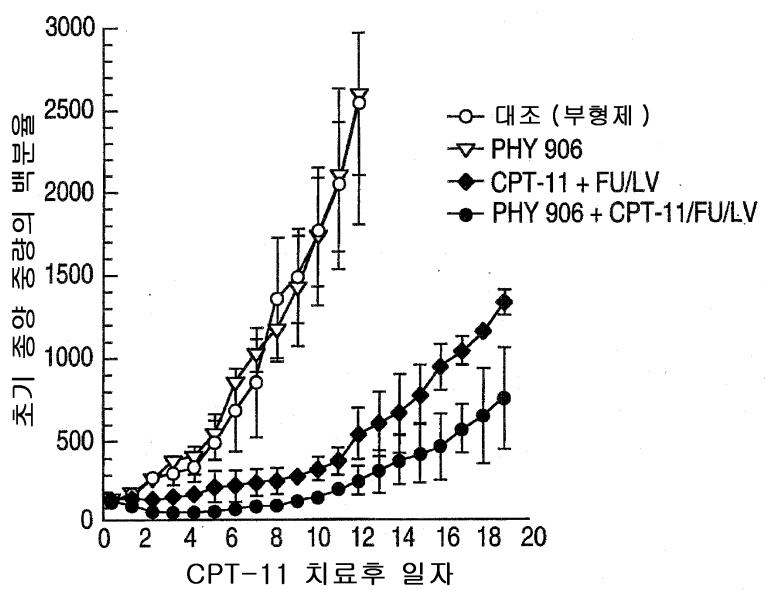
## 도면7



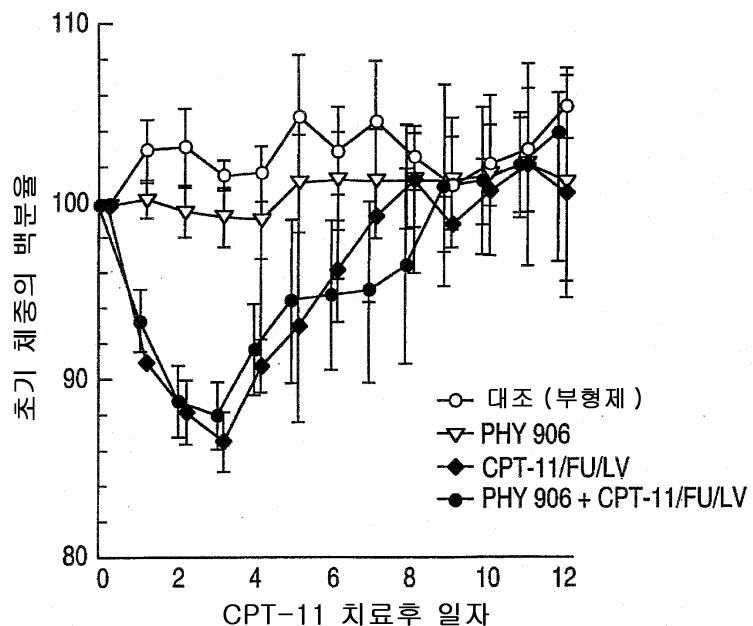
도면8



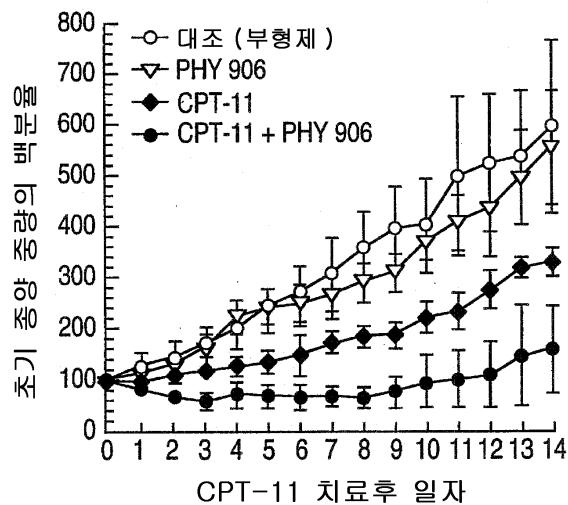
도면9



도면10

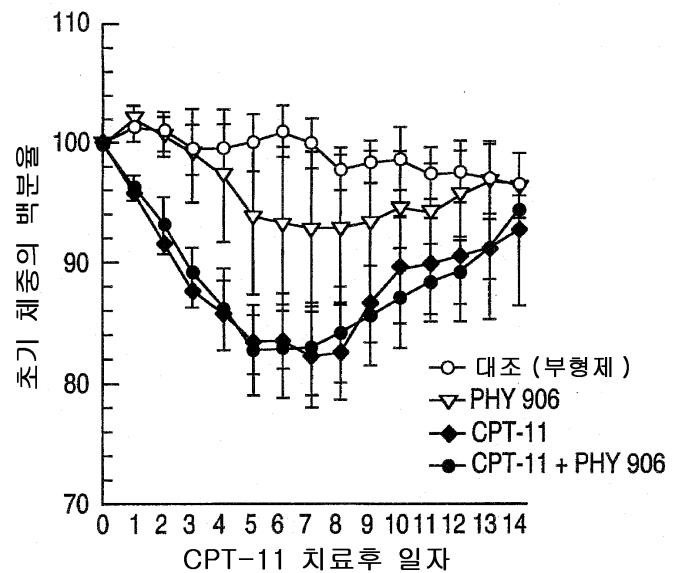


도면11

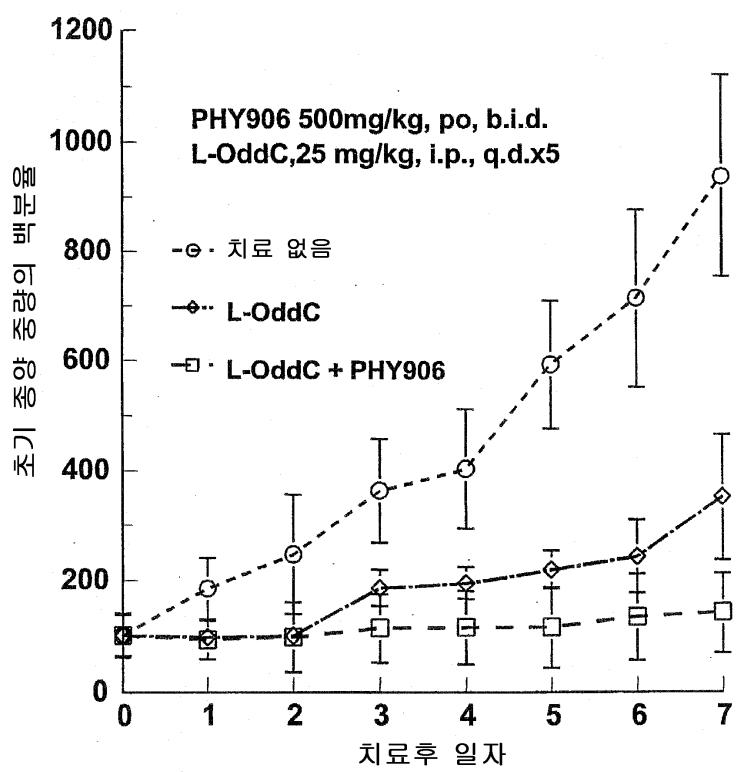


14일째 t- 테스트 (P 값 )	대조 (부형제)	CPT-11	PHY 906
CPT011	0.02	—	0.02
PHY 906	0.6	0.02	—
CPT-11 + PHY 906	0.002	0.01	0.003

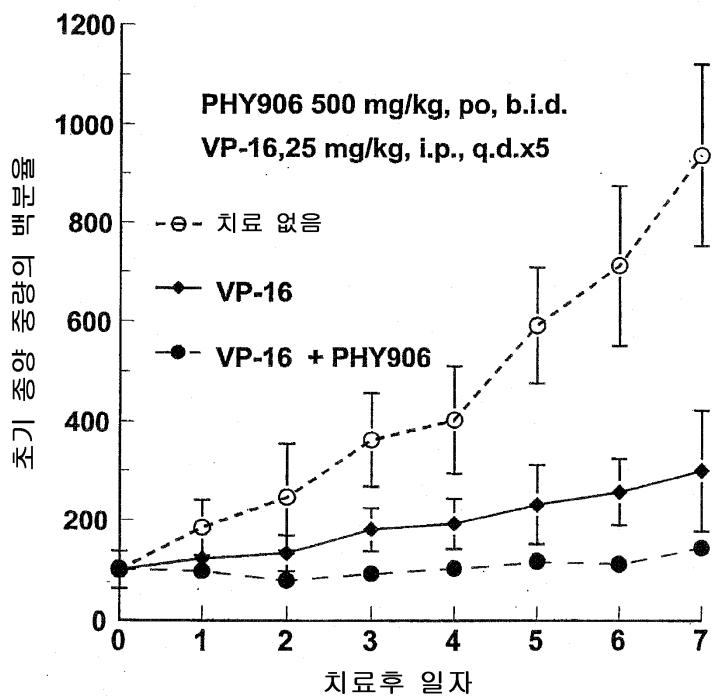
도면12



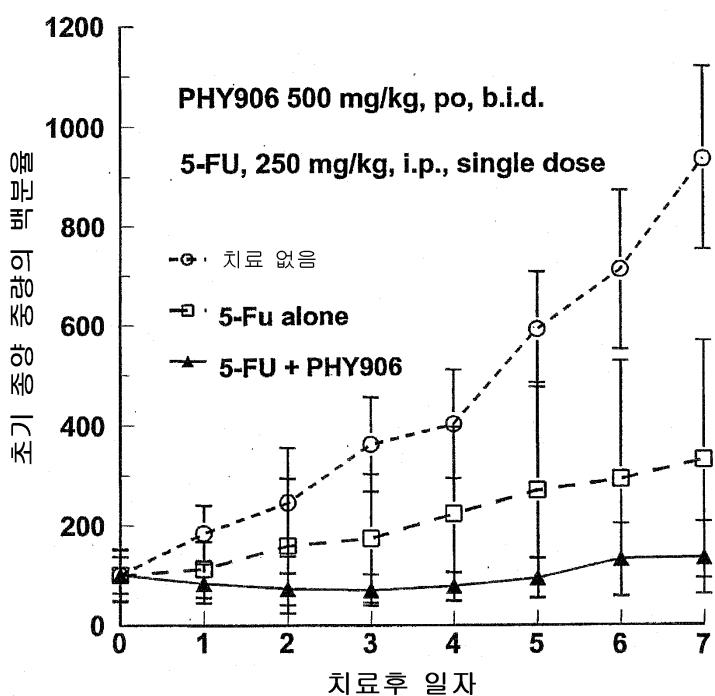
도면13



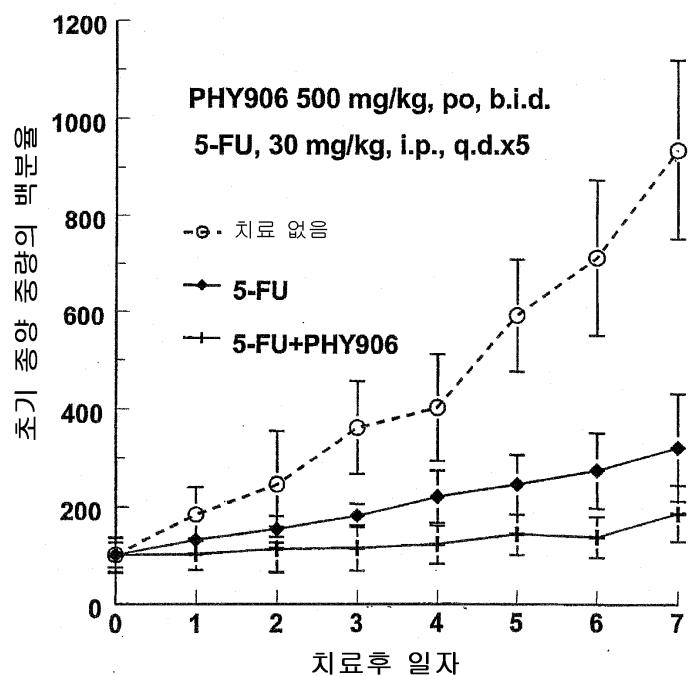
도면14



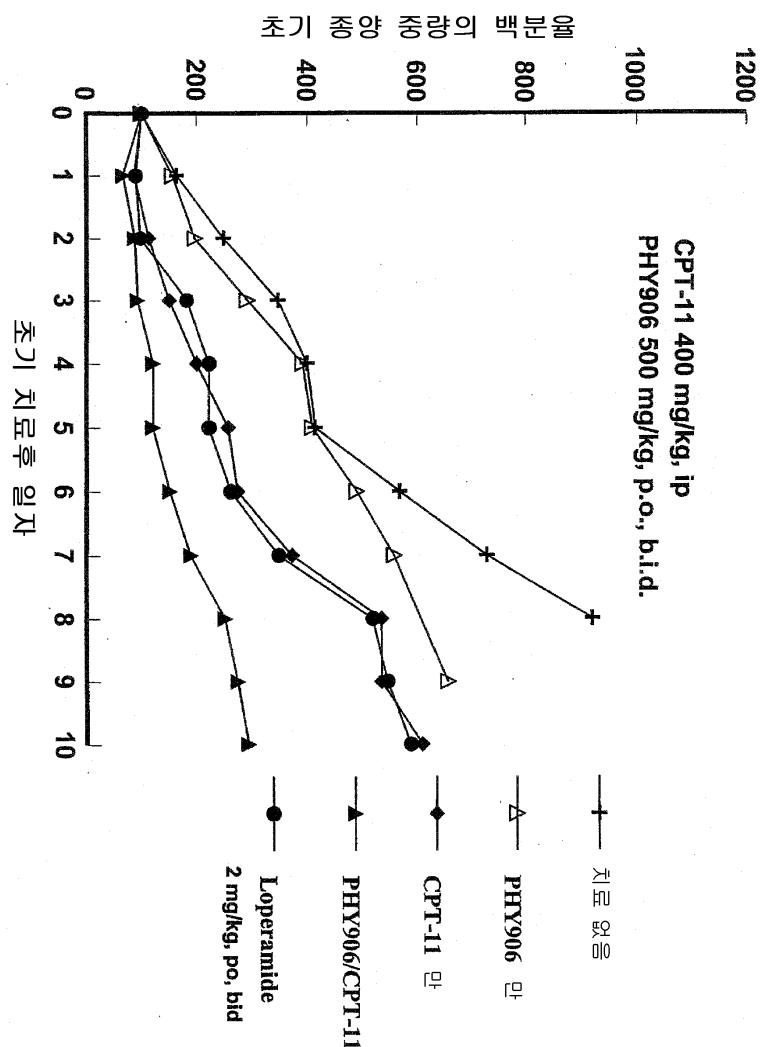
도면15



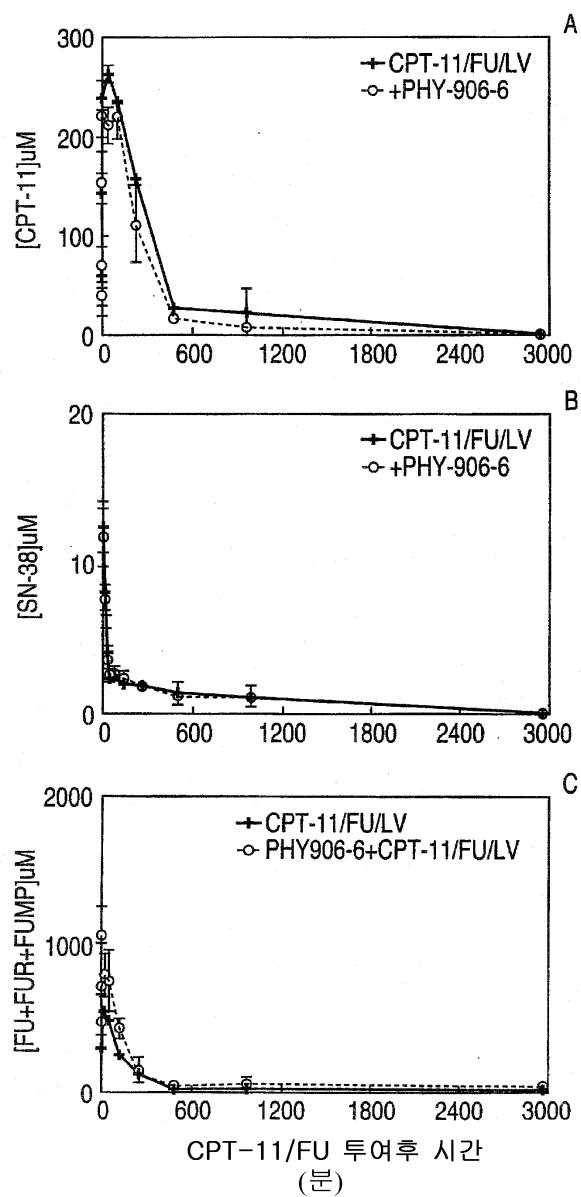
도면16



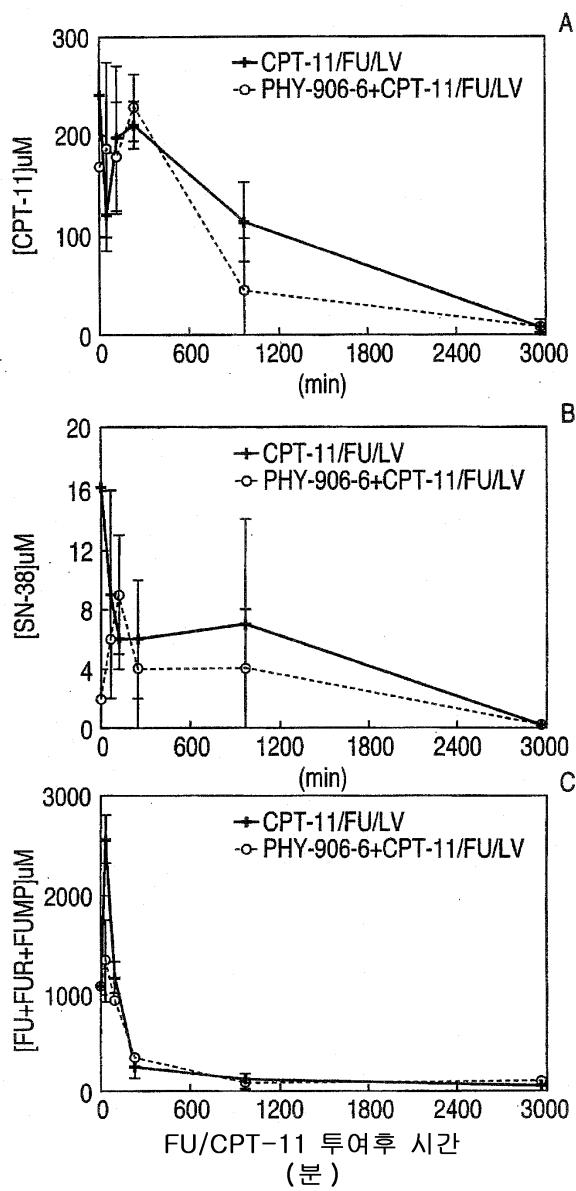
도면17



도면18



## 도면19



## 도면20

