

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4348084号
(P4348084)

(45) 発行日 平成21年10月21日 (2009. 10. 21)

(24) 登録日 平成21年7月24日 (2009. 7. 24)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 36/00 (2006. 01)

A 6 1 K 35/78

Z

A 6 1 K 33/14 (2006. 01)

A 6 1 K 33/14

A 6 1 K 33/24 (2006. 01)

A 6 1 K 33/24

A 6 1 K 35/02 (2006. 01)

A 6 1 K 35/02

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 2 (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願2002-565597 (P2002-565597)
 (86) (22) 出願日 平成14年2月20日 (2002. 2. 20)
 (65) 公表番号 特表2004-522775 (P2004-522775A)
 (43) 公表日 平成16年7月29日 (2004. 7. 29)
 (86) 国際出願番号 PCT/RU2002/000061
 (87) 国際公開番号 W02002/066039
 (87) 国際公開日 平成14年8月29日 (2002. 8. 29)
 審査請求日 平成17年2月21日 (2005. 2. 21)
 (31) 優先権主張番号 2001105781
 (32) 優先日 平成13年2月21日 (2001. 2. 21)
 (33) 優先権主張国 ロシア (RU)

(73) 特許権者 503302285
 オブシチェストボ エス オグラニチェノ
 イ オトベトストベノスチュ ノベル
 ロシア 1 9 9 1 7 8 サンクトーペテル
 ベルク バシリエフスコゴ オストロバ
 ポリショイ プロスペクト デー 5 5
 (73) 特許権者 309005146
 トロフィモーバ ナデズダ ヴァシリエフ
 ナ
 ロシア 1 9 4 1 5 6 サンクトーペテル
 ブルク マンチェステルスカヤ デー6
 ウエリ カーペー 1
 (74) 代理人 100082304
 弁理士 竹本 松司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗癌薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

リグノフミン酸アンモニウム塩および水を含み、さらに四塩化白金酸カリウムおよび塩化ナトリウムを組み込んだ抗癌薬。

【請求項 2】

リグノフミン酸アンモニウム塩 0. 1 8 ~ 0. 2 2 m g
 四塩化白金酸カリウム 0. 0 2 0 ~ 0. 0 4 0 m g
 塩化ナトリウム等張溶液 0. 9 7 ~ 0. 9 9 m l
 から成る成分比を有し、

蒸留水を加えて 1. 0 m l にした請求項 1 に記載の抗癌薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、一般に、薬理学分野、より詳細には、白金調製物を含む抗癌薬に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

悪性細胞遺伝子の作用機構を妨害する強力な抗腫瘍作用を特徴とする白金複合体を組み込んだ抗癌薬は、専門家に注目されている。

【0 0 0 3】

白金調製物は、抗新生物投与で広範に使用されている。この薬剤の抗腫瘍群のうちでも

っとも徹底的に調査されている薬剤であるシスージクロロジアミン白金（DDP）は、以下の種々の起源の腫瘍に対して活性である。自発的および接種された腫瘍ならびにウイルスおよび化学的発癌物質によって誘導される腫瘍。DDPの主要な欠点は、腎臓、赤色骨髄、および消化管の機能不全を引き起こす毒性の高さに関連する。

【0004】

一定の抗新生物薬（A、RU2086261）は、10～25%の割合でシスージアミノジクロロートランスージヒドロキシ白金（IV）（オキソ白金）の形態の白金化合物ならびに重炭酸ナトリウムおよびアルギン酸ナトリウム（それぞれ25～55%および40～60%の割合）を含むことが公知である。この薬剤は、各丸薬の総重量が0.35～0.60gの丸薬での経口投与用にデザインされている。目的の薬剤の治療用量は、白金含有量が20～150mgである。薬物は、比較的広範囲の悪性疾患の治療で活性であり、転移物の成長阻害および腎臓に対する無毒性によって特徴付けることができる。

10

【0005】

重炭酸ナトリウム（調合薬剤成分）は、丸薬における崩壊剤（loosening agent）として作用する。丸薬が胃液の酸性媒質に到達すると、胃液は中和されて二酸化炭素を発生する。胃液の中和により四塩化物を生成するオキソ白金の水酸基のクロロへの置換が防止される。塩化ナトリウムが生成される塩酸と重炭酸ナトリウムとの間の相互作用により、シスージアミノジクロロートランスージヒドロキシ白金（IV）中の塩素イオンが安定化する。

20

【0006】

充填剤としてのアルギン酸ナトリウムの選択は、高い結合特性および塩酸との相互作用によって生成されるアルギン酸が生きた組織と良好に適合するという事実に関連する。

【0007】

したがって、オキソ白金は、投与に関して比較的高い投薬量が必要であり、白金調製物の毒性に関連する合併症の可能性を増大させる、検討中の薬剤中の唯一の有効な抗新生物物質として作用する。

【0008】

動物に対する種々の白金複合体の一連の研究調査およびDDPおよびいくつかのそのアナログの臨床試験では、白金複合体に特徴的な種々の生物学的特徴（抗腫瘍活性および各副作用）が発見された。複合体の分子構造のわずかな変化により抗腫瘍活性を含む生物活性に関する上記の特徴が劇的に変化し得ることが示されている。複合体の構造とその抗腫瘍活性との既存の関係は、高活性および低毒性の特徴を併せ持つ新規の白金含有薬剤の研究に役立つ。

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の目的は、比較的低濃度の白金化合物および生物活性剤を組み込むことにより確実に薬剤の毒性を低減し、且つ悪性疾患治療の有効性を高めるような抗癌薬を作製することである。

【0010】

一連の物質は、医薬調製物がフミン物質ならびに白金化合物およびNa塩（Na塩として塩化ナトリウムを使用する）を含む水をさらに含むような様式で溶解している。

40

【0011】

提案した抗癌薬は、無機物質（白金化合物）および有機生物活性成分（フミン物質）の両方を含む組み合わせ調製物である。白金化合物は、顕著な抗腫瘍活性を特徴とする。

【0012】

有機化合物であるフミン物質の調製物としての作用は、天然化合物の巨大な群に代表される。その起源は、木材リグニンの加水分解に関連する。フミン物質の組成への組み込みにより、フミン酸は生体刺激物質群に関連するいくつかの医薬品の有効成分（例えばHumisolおよびBefunginなど）となる。

50

【0013】

塩化ナトリウム水溶液により調製物の媒質と生体の媒質との等張性が確保され、例えば、薬剤の筋肉内投与が可能である。

【0014】

一連の研究で、白金調製物およびフミン物質を含む医薬調製物複合体が相乗的に活性を増加させることを発見した（以下の実施例で示される）。

【0015】

溶液 1 ml あたり以下の成分比で、フミン物質としてリグノフミン酸アンモニウム塩を使用し、白金化合物として四塩化白金酸カリウムを使用することが望ましく、Na 塩を塩化ナトリウム等張溶液の形態で使用することが都合が良い。

リグノフミン酸アンモニウム塩 0.18～0.22 mg

四塩化白金酸カリウム 0.020～0.040 mg

塩化ナトリウム等張溶液 0.97～0.99 ml

蒸留水を加えて 1.0 ml にする。

【0016】

提案した調製物の成分比を、低毒性条件下で最大の効果を得ることを条件として実験的に選択した。

【0017】

0.008～0.0010 mg の治療用量の白金含有量は、公知のいかなる医薬調製物よりも有意に低い。したがって、提案した調製物の有毒活性は非常に低い。

【0018】

リグノフミン酸塩比の減少に伴って、白金複合体の安定性の低下により調製物の有効性は減少し、治療有効性はリグノフミン酸塩比の増加に伴って強化されないことを実験的に示した。したがって、上限のリグノフミン酸塩比により調製物の最大の効果が確保される。

【0019】

四塩化白金酸カリウム含有量の減少により、治療効果が低下する。四塩化白金酸カリウム含有量が一定量を超えた場合、化合物が安定化し、有毒になり、治療効果が低下する。

【0020】

塩化ナトリウム溶液により調製物の媒質と生体の媒質との等張性が確保され、例えば、薬剤の筋肉内投与が可能である。塩化ナトリウム溶液の量を、調製物の浸透圧と血漿の浸透圧との間の一致に基づいて決定する。

【0021】

溶解剤として水を使用する。

【0022】

提案した薬剤組成物に組み込むリグノフミン酸塩を、アルカリ媒質中での分子酸素での加水分解リグニンの液相酸化によって生成することができる（RU、A、93037252）。

【0023】

提案した抗癌薬の主な機構を以下に記載する。

【0024】

筋肉内投与の際、薬剤は血中に浸透し、血中エンドルフィン濃度の上昇の検出により視床下部に対して効果を示し、薬剤投与後 20 分ほどの速さで脳組織および脳脊髄液に対して効果を示す。βエンドルフィン（多様なホメオスタシス調節因子）濃度が特に高い。

【0025】

悪性細胞膜の一定の特異的標的に対する影響により、血中βエンドルフィン濃度の上昇は腫瘍成長を阻害する。エンドルフィン濃度の上昇は数時間保持され、長時間腫瘍に影響を与える。

【0026】

さらに、提案した調製物は、白金イオンに対する生体膜の浸透性を促進するイオノフォ

10

20

30

40

50

ア特性（すなわち、K r a u n 効果）を誘導することができる。これにより、比較的低濃度の白金を使用可能である。フミン物質の細胞への浸透で同一の効果が確保され、フミン物質が腫瘍組織中に迅速に蓄積される。活性な共有結合が多数存在するので、投与された溶液はタンパク質分子の求核中心と反応し、腫瘍組織の核酸で二官能性アルキル化が開始される。これにより、DNAおよびRNA合成を長期間妨害し、有糸分裂周期および悪性細胞の酵素系を遮断して腫瘍組織を破壊する。

【0027】

雌白色ラットに対する調製物の抗腫瘍作用を試験した。

【実施例1】

【0028】

DA-23横紋筋肉腫懸濁液を、このような調製物のほとんどの悪性腫瘍で特徴的な支質発達を阻害する能力の調査のためのモデルとして一般に使用される全ラットの尾静脈に接種した。

【0029】

全動物を、5つの群に分けた。接種の翌日に生理学的溶液を第1群のラットに腹内注射し（動物あたり0.5ml）、0.1mlの調製物を第2群のラットに注射し、0.3mlの調製物を第3群のラットに注射し、0.5mlの調製物を第4群のラットに注射し、および0.8mlの調製物を第5群のラットに注射した。投与前に調製物を生理学的溶液で1～10倍に希釈した。

【0030】

次に、調製物（プラシーボコントロールとして）を3日毎に投与した。腫瘍接種から20日後にラットを屠殺した。ラットの身体を解剖し、肺中の転移数を計算し、その各重量を化学天秤での秤量によって決定した。表1に示すように、実験結果の統計処理にシュエーデントt検定を適用した。

【0031】

【表1】

転移および転移 成長の指標	塩化ナトリウム等張溶液 第1群（コントロール）	抗癌調製物（ml）			
		0.1 第2群	0.3 第3群	0.5 第4群	0.8 第5群
群あたりのラット数	19	20	16	17	19
転移数	595	616	413	529	579
ラットあたりの 平均転移数	31.3±6.8	30.8±9.3	25.8±4.5	31.1±9.4	30.5±9.5
1つの転移の平均重量（mg）	50.7±2.6	37.5±3.1	42.8±2.9	39.0±3.4	37.2±3.3
コントロール群の%	100	74.0	84.4	76.9	73.4

【0032】

上記のデータは、調製物が肺における転移物形成の頻度にいかなる影響も及ぼさず、その数は全群で事実上等しいことを示す。同時に、調製物は転移物の成長に顕著な影響を与え、全試験群では、平均転移物重量は、コントロール群より低く、転移物成長阻害率は15%～26%の範囲内であった。したがって、調製物は悪性腫瘍の血管内支質を発達させる能力を抑制し、悪性細胞自体を破壊する。

【0033】

同時に、調製物の投薬量は最終結果にいかなる重要な影響も与えなかった。

【実施例 2】

【0034】

実施例 1 と同様に、モデルとして D A - 2 3 横紋筋肉腫を使用した。類似の方法で腫瘍接種を行った。同様に、実験動物を群に分けた。塩化ナトリウム等張溶液を第 1 群に注射し（コントロール）、四塩化白金酸カリウムを含む塩化ナトリウム等張溶液を第 2 群に注射し、リグノフミン酸アンモニウム塩を含む塩化ナトリウム等張溶液を第 3 群に注射し、生理学的食塩水で 1 ～ 1 0 倍に希釈した提案した調製物を第 4 群に注射した。結果を表 2 に示す。

【0035】

【表 2】

10

転移および転移成長の指標	塩化ナトリウム溶液（コントロール） 0.3ml	四塩化白金酸カリウム溶液 0.003mg/ml	リグノフミン酸塩溶液 0.020mg/ml	抗癌調製物 0.3ml
群あたりのラット数	16	16	17	18
転移数	547	531	539	506
ラットあたりの平均転移数	34.2±6.4	33.2±6.2	31.9±6.5	28.1±5.6
1 つの転移の平均重量 (mg)	48.5±2.8	42.9±4.3	37.8±5.2*	28.4±3.6*
コントロール群の%	100	88.5	77.9	58.6

20

* コントロール群に関して有意差が認められる（確率は 0.05 未満）。

【0036】

表 2 に示すように、コントロール群と比較すると、1 つの転移物の平均重量は、提案した調製物を投与した場合は 58.6 % となり、この数値は調製物成分を個別に使用した場合（四塩化白金酸カリウムおよびリグノフミン酸塩溶液）、それぞれ 88.5 % および 77.9 % である。この数値は、調製物成分の活性の相乗効果を示す。

30

【0037】

したがって、提案した抗癌薬は、悪性細胞遺伝子の作用機構を破壊し、最終的に細胞を破壊する顕著な抗新生物作用を有する。

フロントページの続き

- (74)代理人 100088351
弁理士 杉山 秀雄
- (74)代理人 100093425
弁理士 湯田 浩一
- (74)代理人 100102495
弁理士 魚住 高博
- (74)代理人 100112302
弁理士 手島 直彦
- (72)発明者 トロフィモフ バレリイ アファナシエビッチ
ロシア 194156 サンクトーペテルブルク マンチェステルスカヤ デー6 ウェリ ケー
バー11
- (72)発明者 シポフ バレリイ パフロビッチ
ロシア 194156 サンクトーペテルブルク マルシラ ズコバ デー43 ペーエル ケー
バー78コルプ
- (72)発明者 ピガレフ エブゲニイ セルゲビッチ
ロシア 193067 サンクトーペテルブルク カラバエフスカヤ ケー1 デー10 ウェリ
ケーバー49
- (72)発明者 ポポフ アレクサンドル イヴァノビッチ
ロシア 198332 サンクトーペテルブルク プロスペクト クズミナ デー21 ケーバー
97
- (72)発明者 イヴァノフ ビクトル ニコラエビッチ
ロシア 188000 ヴィボルク ゲー プリモルスカヤ レニングラードスカヤ オバーエ
デー9 ウェリ ケーバー33

審査官 鶴見 秀紀

- (56)参考文献 特開平10-509143 (JP, A)
特開平05-238959 (JP, A)
JURCSIK I., Possibilities of applying humic acids in medicine (wound healing and cancer therapy), Humic Subst Glob Environ Implic Hum Health, 1994年, pp.1331-1336
JIN F et al, 中国における腐植酸(フミン酸)の研究と応用の現状: The General Survey of Research & Development on the Application of Humic Substances in China, 千葉工業大学研究報告理工編, 1999年, No.46, pp.123-130
ЛИШТБАН И И, et al, 泥炭から分離した試料の抗しゅよう作用: О противоопухолевых свойствах препаратов, выделенных из торфа, Dokl Akad Nauk BSSR, 1981年, Vol.25, No.9, Page.815-817

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 36/00
A61K 33/14
A61K 33/24
A61K 35/02
A61P 35/00
CA/BIOSIS/MEDLINE/WPIDS(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)