



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년01월05일
(11) 등록번호 10-2198656
(24) 등록일자 2020년12월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/337 (2006.01) A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) A61K 9/51 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 31/337 (2013.01)
A61K 31/7068 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7006023

(22) 출원일자(국제) 2017년08월30일

심사청구일자 2019년02월27일

(85) 번역문제출일자 2019년02월27일

(65) 공개번호 10-2019-0034310

(43) 공개일자 2019년04월01일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2017/031074

(87) 국제공개번호 WO 2018/043530

국제공개일자 2018년03월08일

(30) 우선권주장

JP-P-2016-169167 2016년08월31일 일본(JP)

(56) 선행기술조사문헌

W01997038001 A1

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 **항중양제, 항중양 효과 증강제 및 항중양용 키트**

(57) 요약

본 발명의 과제는, 젬시타빈, 파클리탁셀 및 그들의 병용 요법과 비교하여, 항중양 효과가 우수한 항중양제 및 항중양용 키트와, 항중양 효과 증강제를 제공하는 것이다. 본 발명에 의하면, 파클리탁셀 또는 그 염과, 1-(2-데옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노퓨라노실)시토신 또는 그 염 혹은 프로드러그를 포함하는 항중양제가 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/146 (2013.01)
A61K 9/5169 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

W02013146833 A1
Cancer Letters, 144, 177-182, 1999.
The New England Journal of Medicine, 369(18),
1691-1703, 2013.
Japanese Journal of Cancer Research, 92(5),
562-567, 2001.

명세서

청구범위

청구항 1

파클리탁셀 또는 그 염과,

1-(2-테옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노퓨라노실)시토신 또는 그 염을 포함하는 항종양제.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 1-(2-테옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노퓨라노실)시토신 또는 그 염의 사용량이, 상기 파클리탁셀 또는 그 염의 0.01~100배물인, 항종양제.

청구항 3

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

상기 항종양제가 퀘장암용인, 항종양제.

청구항 4

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

상기 파클리탁셀이 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노 입자인, 항종양제.

청구항 5

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

상기 파클리탁셀이 냅 파클리탁셀인, 항종양제.

청구항 6

파클리탁셀 또는 그 염과 병용되는, 1-(2-테옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노퓨라노실)시토신 또는 그 염을 포함하는 항종양 효과 증강제.

청구항 7

파클리탁셀 또는 그 염을 포함하는 제제와,

1-(2-테옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노퓨라노실)시토신 또는 그 염을 포함하는 제제를 포함하는 항종양용 키트.

청구항 8

파클리탁셀 또는 그 염과 병용되는, 1-(2-테옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노퓨라노실)시토신 또는 그 염을 포함하는 항종양제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 항종양제, 항종양 효과 증강제 및 항종양용 키트에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 1-(2-테옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노퓨라노실)시토신(이하, "화합물 A"라고 칭하는 경우가 있음)은, 우수한 항종양 활성을 가져, 항종양제로서 유용하다는 것이 알려져 있다(특허문헌 1). 또 화합물 A는, 마우스에 대한 경구 투여에서도 강한 항종양 활성을 갖는 것이 알려져 있다(비특허문헌 1, 2). 또 화합물 A의 염 및 그

제조 방법에 대해서도 알려져 있다(특허문헌 2~4).

[0003] 약성 종양의 화학 요법에 있어서, 파클리탁셀 및 넵 파클리탁셀 등의 탁세인계 항종양제도 유용한 약제로서 사용되고 있다. 그러나, 탁세인계 항종양제 단제(單劑)로서의 종양에 대한 주효율(奏效率)은 10~25%로 낮고, 또 암 환자의 생존 기간은 짧은 것이 알려져 있다(생존 기간 12~15개월)(비특허문헌 3).

[0004] 임상 의 현장에서는, 각 항종양제의 종양에 대한 감수성의 차이를 보충하고, 약효를 증강시킬 것 등을 목적으로 하여, 다제(多劑) 병용 요법이 행해지고 있으며, 파클리탁셀과 다른 약제를 조합한 의약도 알려져 있다(특허문헌 5). 예를 들면, 젬시타빈과 넵 파클리탁셀과의 병용에서의 췌장암 환자에 대한 주효율은 23%, 생존 기간 중앙값은 8.5개월이며(비특허문헌 4), 치료 효과로서 충분히 높다고는 할 수 없다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0005] (특허문헌 0001) 특허문헌 1: 국제 공개공보 제1997/038001호
- (특허문헌 0002) 특허문헌 2: 국제 공개공보 제2013/146833호
- (특허문헌 0003) 특허문헌 3: 국제 공개공보 제2011/074484호
- (특허문헌 0004) 특허문헌 4: 국제 공개공보 제2014/027658호
- (특허문헌 0005) 특허문헌 5: 국제 공개공보 제2013/100014호

비특허문헌

- [0006] (비특허문헌 0001) 비특허문헌 1: 캔서 · 레터즈, 1999년, 제144권, p177-182
- (비특허문헌 0002) 비특허문헌 2: 온콜로지 · 리포트, 2002년, 제9권, p1319-1322
- (비특허문헌 0003) 비특허문헌 3: 저널 · 오브 · 크리티컬 · 온콜로지, 2005년, 제23권, p7794-7803
- (비특허문헌 0004) 비특허문헌 4: 뉴잉글랜드 · 저널 · 오브 · 메디신, 2013년, 369권, p1691-1703

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 최근에는, 항종양제를 단독으로 투여하지 않고, 병용 요법이 널리 행해지고 있다. 그러나, 어떠한 항종양제를 조합하여 사용한 경우에, 그들의 항종양 효과가 증강되는지, 혹은 효과가 상쇄되는지에 대해서는 완전히 불명확하다.

[0008] 본 발명의 과제는, 젬시타빈, 파클리탁셀 및 그들의 병용 요법과 비교하여, 항종양 효과가 우수한 항종양제 및 항종양용 키트와, 항종양 효과 증강제를 제공하는 것에 있다.

과제의 해결 수단

[0009] 따라서 본 발명자들은, 다양한 약제의 병용을 검토한 결과, 파클리탁셀과 화합물 A를 병용함으로써, 현저한 항종양 효과를 나타내는 것을 발견하여, 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

[0010] 즉, 본 발명은 하기를 제공한다.

[0011] (1) 파클리탁셀 또는 그 염과, 1-(2-테옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노퓨라노실)시토신 또는 그 염 혹은 프로드러그를 포함하는 항종양제.

[0012] (2) 상기 1-(2-테옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노퓨라노실)시토신 또는 그 염 혹은 프로드러그의 사용량이, 상기 파클리탁셀 또는 그 염의 0.01~100배몰인, (1)에 기재된 항종양제.

- [0013] (3) 상기 항종양제가 웨장암용인, (1) 또는 (2)에 기재된 항종양제.
- [0014] (4) 상기 파클리탁셀이 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노 입자인, (1) 내지 (3) 중 어느 하나에 기재된 항종양제.
- [0015] (5) 상기 파클리탁셀이 넵 파클리탁셀인, (1) 내지 (4) 중 어느 하나에 기재된 항종양제.
- [0016] (6) 파클리탁셀 또는 그 염과 병용되는, 1-(2-데옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노푸라노실)시토신 또는 그 염 혹은 프로드러그를 포함하는 항종양 효과 증강제.
- [0017] (7) 파클리탁셀 또는 그 염을 포함하는 제제와, 1-(2-데옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노푸라노실)시토신 또는 그 염 혹은 프로드러그를 포함하는 제제를 포함하는 항종양용 키트.
- [0018] (8) 파클리탁셀 또는 그 염과 병용되는, 1-(2-데옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노푸라노실)시토신 또는 그 염 혹은 프로드러그를 포함하는 항종양제.
- [0019] (6-1) 상기 파클리탁셀이 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노 입자인, (6)에 기재된 항종양 효과 증강제.
- [0020] (6-2) 상기 파클리탁셀이 넵 파클리탁셀인, (6) 또는 (6-1)에 기재된 항종양 효과 증강제.
- [0021] (7-1) 상기 파클리탁셀이 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노 입자인, (7)에 기재된 항종양용 키트.
- [0022] (7-2) 상기 파클리탁셀이 넵 파클리탁셀인, (7) 또는 (7-1)에 기재된 항종양용 키트.
- [0023] (8-1) 상기 파클리탁셀이 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노 입자인, (8)에 기재된 항종양제.
- [0024] (8-2) 상기 파클리탁셀이 넵 파클리탁셀인, (8) 또는 (8-1)에 기재된 항종양제.
- [0025] (9) 파클리탁셀 또는 그 염과, 1-(2-데옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노푸라노실)시토신 또는 그 염 혹은 프로드러그를, 종양의 처치에 이용하기 위한, 바람직하게는 웨장암의 처치에 이용하기 위한 방법으로서, 치료 유효 용량을 그와 같은 처치가 필요한 대상(인간을 포함하는 포유 동물)에 투여하는 공정을 포함하는 방법.
- [0026] (10) 1-(2-데옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노푸라노실)시토신 또는 그 염 혹은 프로드러그를 병용 치료에 이용하는 경우의 치료 유효 용량, 및 파클리탁셀 또는 그 염을 병용 치료에 이용하는 경우의 치료 유효 용량을 조합하여, 대상에 투여하는 것을 특징으로 하는, 종양의 치료 방법.
- [0027] (11) 1-(2-데옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노푸라노실)시토신 또는 그 염 혹은 프로드러그를 병용 치료에 이용하는 경우의 치료 유효 용량, 및 파클리탁셀 또는 그 염을 병용 치료에 이용하는 경우의 치료 유효 용량을, 동시에, 별개로, 연속하여, 혹은 간격을 두고, 대상에 투여하는 것을 특징으로 하는, 종양의 치료 방법.
- [0028] (12) 1-(2-데옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노푸라노실)시토신 또는 그 염 혹은 프로드러그의, 파클리탁셀 또는 그 염과 조합하여 이루어지는 항종양제 제조를 위한 사용.
- [0029] (13) 1-(2-데옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노푸라노실)시토신 또는 그 염 혹은 프로드러그의, 파클리탁셀 또는 그 염과 조합하여 이루어지는 항종양제를 위한 사용.
- [0030] (14) 파클리탁셀 또는 그 염과, 일체형의 제제 형태, 또는 별개의 제제 형태로서 투여함으로써 종양을 치료하기 위한, 1-(2-데옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노푸라노실)시토신 또는 그 염 혹은 프로드러그.

발명의 효과

[0031] 화합물 A 또는 그 염 혹은 프로드러그는, 파클리탁셀과 병용함으로써, 현저한 항종양 효과를 나타낸다. 즉, 본 발명의 항종양제 및 항종양용 키트는, 젤시타빈 단제, 파클리탁셀 단제 또는 젤시타빈과 파클리탁셀의 병용과 비교하여, 우수한 종양 퇴축 및 종양 증식 억제 효과를 갖는다. 본 발명의 항종양 효과 증강제는, 파클리탁셀 또는 그 염과 조합하여 병용 투여함으로써, 항종양 효과를 증강시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0032] 도 1은 인간 웨장암주 Capan-1 피하 이식 담암 모델 마우스에서의 종양 체적의 추이를 나타내는 그래프이다.
 도 2는 인간 웨장암주 Capan-1 피하 이식 담암 모델 마우스에서의 체중 추이를 나타내는 그래프이다.
 도 3은 인간 웨장암주 Capan-1 피하 이식 담암 모델 마우스에서의 종양 증식 억제에 있어서의 병용 효과를 나타

내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0033] 본 발명에 있어서 "%"로 나타내는 수치는, 특별히 기재한 경우를 제외하고, 질량을 기준으로 한다. 또 "~"로 나타내는 범위는, 특별히 기재한 경우를 제외하고, 양단부의 값을 포함한다.
- [0034] "대상"이란, 그 예방 혹은 치료를 필요로 하는 인간, 마우스, 원숭이, 가축 등의 포유 동물이며, 바람직하게는, 그 예방 혹은 치료를 필요로 하는 인간이다.
- [0035] "예방"이란, 발증의 저해, 발증 리스크의 저감 또는 발증의 지연 등을 의미한다.
- [0036] "치료"란, 대상이 되는 질환 또는 상태의 개선 또는 진행의 억제(유지 또는 지연) 등을 의미한다.
- [0037] "처치"란, 각종 질환에 대한 예방 또는 치료 등을 의미한다.
- [0038] "종양"이란, 양성 종양 또는 악성 종양을 의미한다.
- [0039] "양성 종양"이란, 종양 세포 및 그 배열이 그 유래하는 정상 세포에 가까운 형태를 취하고, 침윤성 또는 전이성이 없는 종양을 의미한다.
- [0040] "악성 종양"이란, 종양 세포의 형태나 그 배열이 그 유래하는 정상 세포와 다르며, 침윤성 또는 전이성을 나타내는 종양을 의미한다.
- [0041] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.
- [0042] 본 발명은, 파클리탁셀 또는 그 의약으로서 허용할 수 있는 염(이하, "그 염"이라고 하는 경우가 있음)과, 1-(2-테옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노퓨라노실)시토신(화합물 A) 또는 그 염 혹은 프로드러그를 포함하는 항종양제이다. 또 본 발명은, 파클리탁셀 또는 그 염과, 화합물 A 또는 그 염 혹은 프로드러그를 조합하여 이루어지는 항종양제이다.
- [0043] 먼저, 화합물 A 또는 그 염 혹은 프로드러그에 대하여 설명한다.
- [0044] 염으로서는, 약학적으로 허용되는 염을 들 수 있고, 구체적으로는 광산염, 유기 카복실산염 및 설펜산염을 들 수 있다. 바람직한 염으로서는, 광산염 및 설펜산염을 들 수 있다.
- [0045] 광산염으로서는, 예를 들면 염산염, 브로민화 수소산염, 아이오딘화 수소산염, 질산염, 인산염 및 황산염을 들 수 있고, 염산염, 아이오딘화 수소산염, 질산염 또는 황산염이 바람직하며, 염산염이 보다 바람직하다. 유기 카복실산염으로서는, 예를 들면 폼산염, 아세트산염, 시트르산염, 옥살산염, 푸마르산염, 말레산염, 석신산염, 말산염, 타타르산염, 아스파라긴산염, 트라이클로로아세트산염 및 트라이플루오로아세트산염을 들 수 있다. 설펜산염으로서는, 예를 들면 메테인설펜산염, 벤젠설펜산염, p-톨루엔설펜산염, 메시틸렌설펜산염 및 나프탈렌설펜산염을 들 수 있고, 메테인설펜산염이 바람직하다.
- [0046] 화합물 A의 염은, 무수물, 수화물 또는 용매화물이어도 된다. 본 명세서에서 간단히 "염"이라고 할 때, 그 형태는, 무수물, 수화물 또는 용매화물일 수 있다. 본 명세서에서 "무수물"이라고 할 때에는, 특별히 기재한 경우를 제외하고, 수화물도 아니고 용매화물도 아닌 상태에 있는 경우를 말한다. 원래, 수화물 또는 용매화물을 형성하지 않는 물질이어도, 결정수, 수화수 및 상호 작용하는 용매를 갖지 않는 화합물 A의 염은, 본 발명에서 말하는 "무수물"에 포함된다. 무수물은, "무수화물"이라고 하는 경우도 있다. 화합물 A의 염이 수화물일 때, 수화수의 수(數)는 특별히 한정되지 않고, 일수화물, 이수화물 등일 수 있다. 용매화물의 예로서는, 메탄올화물, 에탄올화물, 프로판올화물 및 2-프로판올화물을 들 수 있다.
- [0047] 특히 바람직한 화합물 A의 염의 구체적인 예는, 하기이다.
- [0048] 1-(2-테옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노퓨라노실)시토신의 메테인설펜산염;
- [0049] 1-(2-테옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노퓨라노실)시토신의 염산염;
- [0050] 1-(2-테옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노퓨라노실)시토신의 1/2 황산염;
- [0051] 1-(2-테옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노퓨라노실)시토신의 질산염; 및
- [0052] 1-(2-테옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노퓨라노실)시토신의 아이오딘화 수소산염;과 상기의 염 중 어느

하나의 무수물.

- [0053] 프로드러그란, 투여 후, 프로드러그로서 기능하는 관능기가 체내의 효소나 위액 등에 의한 반응에 의하여 절단되어, 목적의 약리 활성을 나타내는 화합물로 변환되는 화합물 또는 그 염을 말한다.
- [0054] 프로드러그를 형성하는 기로서는, 예를 들면 Stella VJ 등, Prodrugs: Challenges and Rewards. Parts 1 and 2, 2007년, American Association of Pharmaceutical Scientists에 기재되어 있는 기를 들 수 있다.
- [0055] 화합물 A의 프로드러그란, 생체 내에 있어서의 생리 조건하에서 효소나 위액 등에 의한 반응에 의하여 화합물 A 또는 그 인산 화합물로 변환하는 화합물 또는 그 염을 말한다.
- [0056] 화합물 A의 프로드러그로서는, 국제 공개공보 제2016/068341호의 설명을 인용 및 참조할 수 있고, 이들 내용은 본원 명세서에 인용된다.
- [0057] 보다 구체적으로는, 예를 들면 국제 공개공보 제2016/068341호에 기재된 일반식 [1]로 나타나는 싸이오뉴클레오사이드 유도체 또는 그 염이 본원 명세서에 인용되고, 그 적합한 범위도 국제 공개공보 제2016/068341호에 기재된 것과 동일하다.
- [0058] 본 발명에 있어서, 화합물 A 또는 그 염 혹은 프로드러그는, 1종만을 이용해도 되고, 또는 2종 이상을 함유해도 된다.
- [0059] 다음으로, 화합물 A 또는 그 염 혹은 프로드러그의 제조법에 대하여 설명한다. 화합물 A는, 예를 들면 특허문헌 1 및 저널·오브·오가닉·케미스트리, 1999년, 제64권, p7912-7920에 기재된 방법으로 제조할 수 있다. 화합물 A의 염 또는 그 수화물 혹은 용매화물은, 예를 들면 특허문헌 4에 기재된 방법으로 제조할 수 있다. 화합물 A의 프로드러그는, 예를 들면 국제 공개공보 제2016/068341호에 기재된 방법으로 제조할 수 있다.
- [0060] 본 발명에 관한 화합물 A 또는 그 염 혹은 프로드러그는, 항종양제로서, 또 의약 조성물의 유효 성분으로서 이용할 수 있다.
- [0061] 본 발명에 있어서, 파클리탁셀 또는 그 염은, 1종만을 이용해도 되고, 또는 2종 이상을 함유해도 된다. 파클리탁셀 또는 그 염으로서, 파클리탁셀 또는 그 염 이외에, 그들을 포함하는 조성물이어도 된다.
- [0062] 염으로서, 약학적으로 허용되는 염을 들 수 있고, 구체적으로는, 통상 알려져 있는 아미노기 등의 염기성기, 하이드록실기 및 카복실기 등의 산성기에 있어서의 염을 들 수 있다.
- [0063] 염기성기에 있어서의 염으로서, 예를 들면 염산, 브로민화 수소산, 질산 및 황산 등의 광산과의 염; 폼산, 아세트산, 시트르산, 옥살산, 푸마르산, 말레산, 석신산, 말산, 타타르산, 아스파라긴산, 트라이클로로아세트산 및 트라이플루오로아세트산 등의 유기 카복실산과의 염;과 메테인설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 메시틸렌설폰산 및 나프탈렌설폰산 등의 설폰산과의 염을 들 수 있다.
- [0064] 산성기에 있어서의 염으로서, 예를 들면 나트륨 및 칼륨 등의 알칼리 금속과의 염; 칼슘 및 마그네슘 등의 알칼리 토류 금속과의 염; 암모늄염;과 트라이메틸아민, 트라이에틸아민, 트라이부틸아민, 피리딘, N,N-다이메틸아닐린, N-메틸피페리딘, N-메틸모폴린, 다이에틸아민, 다이사이클로헥실아민, 프로카인, 다이벤질아민, N-벤질-β-벤에틸아민, 1-에페나민 및 N,N'-다이벤질에틸렌다이아민 등의 함질소 유기 염기와의 염을 들 수 있다.
- [0065] 파클리탁셀 또는 그 염을 포함하는 조성물로서는, 예를 들면 파클리탁셀 및 알부민(바람직하게는 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노 입자(파클리탁셀을 알부민으로 봉입한 나노 입자 제제의 알부민 결합 파클리탁셀 주사용 현탁액(냅 파클리탁셀, 상품명 "아브락산")), 폴리에틸렌글라이콜과 폴리아스파라긴산의 블록 공중합체에 파클리탁셀을 내포시킨 고분자 미셀체(NK105), 지방산의 도코사헥사엔산(DHA)을 파클리탁셀과 결합시킨 프로드러그(Taxoprexin), 폴리글루탐산을 파클리탁셀과 결합시킨 프로드러그(상품명 "Opaxio")와, 종양 세포를 표적으로 하는 모노크로날 항체를 파클리탁셀과 결합시킨 프로드러그를 들 수 있다.
- [0066] 파클리탁셀로서는, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노 입자가 바람직하고, 냅 파클리탁셀이 보다 바람직하다.
- [0067] 화합물 A는, 우수한 DNA 합성 저해 작용을 갖는, 항종양제이다. 화합물 A를 파클리탁셀과 병용한 경우에, 현저한 독성의 악화를 나타내지 않고, 파클리탁셀의 항종양 효과를 증강시키는 작용을 갖는 것이 예상된다.
- [0068] (항종양제)

- [0069] 본 발명에 의하면,
- [0070] 파클리탁셀 또는 그 염과, 1-(2-테옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노푸라노실)시토신 또는 그 염 혹은 프로드러그를 포함하는 항종양제;와
- [0071] 파클리탁셀 또는 그 염과 병용되는, 1-(2-테옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노푸라노실)시토신 또는 그 염 혹은 프로드러그를 포함하는 항종양제;가 제공된다.
- [0072] 본 발명의 항종양제는, 통상, 제제화에 사용되는 부형제, 결합제, 활택제, 붕괴제, 착색제, 교미교취제, 유화제, 계면활성제, 용해 보조제, 현탁화제, 등장화제(等張化劑), 완충제, 방부제, 항산화제, 안정화제 및 흡수 촉진제 등의 첨가제를 포함하고 있어도 된다.
- [0073] 파클리탁셀 또는 그 염과 화합물 A 또는 그 염 혹은 프로드러그를 포함하는 본 발명의 항종양제는, 파클리탁셀 또는 그 염과 화합물 A 또는 그 염 혹은 프로드러그를 포함하는 1제형의 제제여도 되고, 파클리탁셀 또는 그 염과 화합물 A 또는 그 염 혹은 프로드러그를 포함하는 2제형의 제제여도 된다. 바람직하게는, 파클리탁셀 또는 그 염과 화합물 A 또는 그 염 혹은 프로드러그를 별개의 제제로 하는 2제형의 제제이다.
- [0074] 파클리탁셀 또는 그 염과, 화합물 A 또는 그 염 혹은 프로드러그가 별개의 제제로서 이용하는 경우, 각 제제는, 동시에, 별개로, 연속하여, 혹은 간격을 두고 대상에 투여할 수 있다. 또, 파클리탁셀을 포함하는 조성물의 투여 수단과, 화합물 A를 포함하는 조성물의 투여 수단은 동일해도 되고, 상이해도 된다(예를 들면, 경구 투여와 주사).
- [0075] 본 발명의 항종양제의 투여 경로로서는, 정맥 내, 동맥 내, 직장 내, 복강 내, 근육 내, 종양 내 또는 방광 내 주사하는 방법, 경구 투여, 경피 투여 및/또는 좌제 등의 방법을 들 수 있다.
- [0076] 투여 경로로서는, 비경구 투여가 바람직하다. 예를 들면, 점적(点滴) 등의 정맥 내 주사(정주), 근육 내 주사, 복강 내 주사, 피하 주사, 안내(眼內) 주사 및/또는 수강 내 주사를 들 수 있다. 투여 방법으로서, 시린지 또는 점적에 의한 투여를 들 수 있다.
- [0077] 본 발명의 항종양제에 포함되는 파클리탁셀 또는 그 염과, 화합물 A 또는 그 염 혹은 프로드러그와의 투여량 또는 배합량은, 항종양 효과의 증강 효과를 나타내는 범위이면 특별히 제한되지 않지만, 파클리탁셀 1몰에 대하여, 화합물 A 또는 그 염 혹은 프로드러그를 0.01~100배물, 바람직하게는 0.1~50배물, 더 바람직하게는 1~40배물로 하면 된다.
- [0078] 파클리탁셀 또는 그 염의 투여량 및 투여 횟수는, 예를 들면 성인에 대해서는, 경구 또는 비경구(예를 들면, 주사, 점적 및 직장 부위로의 투여) 투여에 의하여, 1일당 예를 들면, 1~1000mg/m²를 1회 내지 수회로 분할하여 투여할 수 있다.
- [0079] 화합물 A 또는 그 염 혹은 프로드러그의 투여량 및 투여 횟수는, 1일당 1~2000mg/m²를 1회 내지 수회로 분할하여 투여할 수 있다. 그러나, 이들 투여량 및 투여 횟수에 제한되는 것은 아니다.
- [0080] 본 발명의 항종양제의 제형의 예로서는, 정제, 캡슐제, 산제, 시럽제, 과립제, 환제, 현탁제, 유제, 액제, 좌제, 점안제, 점비제, 점이제, 침부제, 연고제 및 주사제를 들 수 있지만, 주사제가 바람직하다. 이들 투여제형은, 각각 당업자에게 공지인 관용의 제제 방법에 의하여 제조할 수 있다.
- [0081] 본 발명의 항종양제는, 예를 들면 흑색종, 간암, 신경교종, 신경 아세포종, 육종 및 폐, 결장, 유방, 방광, 난소, 정소, 전립선, 경부, 췌장, 위, 소장, 그 외의 기관의 종양을 포함하는 다양한 타입의 종양의 치료에 유효하게 사용할 수 있다. 본 발명의 항종양제는, 바람직하게는 항악성 종양제이며, 항암제로서 사용할 수 있고, 특히 췌장암의 치료에 유효하다.
- [0082] (항종양용 키트)
- [0083] 본 발명의 항종양용 키트는, (a) 파클리탁셀 또는 그 염 및 (b) 화합물 A 또는 그 염 혹은 프로드러그의 조합을 포함하는 키트이다.
- [0084] 또, 상기 키트에서는, (a) 파클리탁셀 또는 그 염 및 (b) 화합물 A 또는 그 염 혹은 프로드러그는 각각 공지의 각종 제제 형태로 할 수 있고, 그 제제 형태에 따라, 통상 이용되는 각종의 용기에 수용된다.
- [0085] 또한, 상기 키트에서는, (a) 파클리탁셀 또는 그 염 및 (b) 화합물 A 또는 그 염 혹은 프로드러그는 각각 별도

의 용기에 수용되어도 되고, 혼합되어 동일한 용기에 수용되어도 된다. (a) 파클리탁셀 또는 그 염 및 (b) 화합물 A 또는 그 염 혹은 프로드러그가 각각 별도의 용기에 수용되어 있는 것이 바람직하다.

- [0086] (항종양 효과 증강제)
- [0087] 본 발명의 항종양 효과 증강제는, 파클리탁셀 또는 그 염과 병용되는, 1-(2-테옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노푸라노실)시토신 또는 그 염 혹은 프로드러그를 포함하는 항종양제이다.
- [0088] 본 발명의 항종양 효과 증강제는, 통상, 제제화에 사용되는 부형제, 결합제, 활택제, 붕괴제, 착색제, 교미교취제, 유회제, 계면활성제, 용해 보조제, 현탁화제, 등장화제, 완충제, 방부제, 항산화제, 안정화제 및 흡수 촉진제 등의 첨가제를 포함하고 있어도 된다.
- [0089] 본 발명의 항종양 효과 증강제는, 파클리탁셀 또는 그 염과 동시에, 별개로, 연속하여, 혹은 간격을 두고 대상에 투여할 수 있다.
- [0090] 본 발명의 항종양 효과 증강제의 투여 경로로서는, 비경구 투여가 바람직하다. 예를 들면, 점적 등의 정맥 내 주사(정주), 근육 내 주사, 복강 내 주사, 피하 주사, 안내 주사 및 수강 내 주사를 들 수 있다. 투여 방법으로서, 시린지 또는 점적에 의한 투여를 들 수 있다.
- [0091] 본 발명의 항종양 효과 증강제에 포함되는 화합물 A 또는 그 염 혹은 프로드러그의 투여량 또는 배합량은, 항종양 효과의 증강 효과를 나타내는 범위이면 특별히 제한되지 않지만, 파클리탁셀 1몰에 대하여, 화합물 A 또는 그 염 혹은 프로드러그를 0.01~100배몰, 바람직하게는 0.1~50배몰, 더 바람직하게는 1~40배몰로 하면 된다.
- [0092] 본 발명의 항종양 효과 증강제에 포함되는 화합물 A 또는 그 염 혹은 프로드러그의 투여량 및 투여 횟수는, 1일당, 1~2000mg/m²를 1회 내지 수회로 분할하여 투여할 수 있다. 그러나, 이들 투여량 및 투여 횟수에 제한되는 것은 아니다.
- [0093] 본 발명의 항종양 효과 증강제는, 예를 들면 흑색종, 간암, 신경교종, 신경 아세포종, 육종 및 폐, 결장, 유방, 방광, 난소, 정소, 전립선, 경부, 췌장, 위, 소장, 그 외의 기관의 종양을 포함하는 다양한 타입의 종양의 처치에 유효하게 사용할 수 있다. 본 발명의 항종양 효과 증강제는, 바람직하게는 항악성 종양 효과 증강제이며, 특히 췌장암의 처치에 유효하다.
- [0094] 본 발명은, 파클리탁셀 또는 그 염과, 1-(2-테옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노푸라노실)시토신 또는 그 염 혹은 프로드러그를, 종양의 처치에 이용하기 위한, 바람직하게는 췌장암의 처치에 이용하기 위한 방법으로서, 치료 유효 용량을 그와 같은 처치가 필요한 대상(인간을 포함하는 포유 동물)에 투여하는 공정을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0095] 또, 본 발명은 1-(2-테옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노푸라노실)시토신 또는 그 염 혹은 프로드러그를 병용 치료에 이용하는 경우의 치료 유효 용량, 및 파클리탁셀 또는 그 염을 병용 치료에 이용하는 경우의 치료 유효 용량을 조합하여, 대상에 투여하는 것을 특징으로 하는, 종양의 치료 방법을 제공한다.
- [0096] 또한, 본 발명은 1-(2-테옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노푸라노실)시토신 또는 그 염 혹은 프로드러그를 병용 치료에 이용하는 경우의 치료 유효 용량, 및 파클리탁셀 또는 그 염을 병용 치료에 이용하는 경우의 치료 유효 용량을, 동시에, 별개로, 연속하여, 혹은 간격을 두고, 대상에 투여하는 것을 특징으로 하는, 종양의 치료 방법을 제공한다.
- [0097] 1-(2-테옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노푸라노실)시토신 또는 그 염 혹은 프로드러그의, 파클리탁셀 또는 그 염과 조합하여 이루어지는 항종양제 제조를 위하여 사용할 수 있다.
- [0098] 1-(2-테옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노푸라노실)시토신 또는 그 염 혹은 프로드러그의, 파클리탁셀 또는 그 염과 조합하여 이루어지는 항종양제를 위하여 사용할 수 있다.
- [0099] 본 발명에 의하여, 파클리탁셀 또는 그 염과, 일제형의 제제 형태, 또는 별개의 제제 형태로서 투여함으로써 종양을 치료하기 위한, 1-(2-테옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노푸라노실)시토신 또는 그 염 혹은 프로드러그를 얻을 수 있다.
- [0100] 또, 본 발명에 의하여, 파클리탁셀 또는 그 염과 병용되는, 1-(2-테옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노푸라노실)시토신 또는 그 염 혹은 프로드러그를 포함하는, 항종양제를 얻을 수 있다.

- [0101] 실시예
- [0102] 이하에 실시예 및 시험예를 나타내고, 본 발명을 더 자세하게 설명하지만, 본 발명은 이들 실시예 등에 제한되는 것은 아니다. 또, 이하의 시험예로 나타나는, 항종양 효과가 증강되는 각종 항종양제의 용량 설정에 대해서는, 논문 보고 등에 의하여 나타난 최대 내용량(Maximum tolerated dose; MTD)을 이용했다.
- [0103] (실시예 1)
- [0104] 1-(2-데옥시-2-플루오로-4-싸이오-β-D-아라비노푸라노실)시토신(화합물 A)의 메테인설폰산염은, 국제 공개공보 제2013/146833호에 기재된 방법에 의하여 합성했다.
- [0105] (시험예 1)
- [0106] Capan-1 피하 이식 담암 모델 마우스에서의 병용 효과 시험
- [0107] 피험물질로서, 젬시타빈(이하, Gem라고도 함), 아브락산(이하, Abx라고도 함) 및 화합물 A의 메테인설폰산염을 이용했다.
- [0108] 젬시타빈은, 젬시타빈염산염(TEVA사제)을 생리 식염수에 용해시킨 것을 이용했다. 아브락산은, 아브락산(Celgene사제)을 생리 식염수에 용해시킨 것을 이용했다.
- [0109] 인간 췌장암 세포주인 Capan-1 세포를 생후 5~6주령의 암컷 BALB/cA Jcl-nu 마우스의 후부 옆구리에 피하 주사했다. 종양 이식 후에 종양의 장경(mm) 및 단경(mm)을 측정하고, 종양 체적(tumor volume: TV)을 산출했다. 각 군의 평균 TV가 균등하게 되도록 각군에 마우스를 할당하고, 이 군 분류(n=8)를 실시한 날을 day 1로 했다.
- [0110] 아브락산 단독군의 피험액은, 투여 용량으로서 30mg/kg/day가 되도록 조제했다. 또 화합물 A 단독군의 피험액은, 480mg/kg/day가 되도록 조제했다. 화합물 A는 day 1로부터 1주간에 1번, 합계 3회 마우스 꼬리 정맥으로부터 투여하고, 아브락산도 마찬가지로, day 1로부터 1주간에 1번, 합계 3회 마우스 꼬리 정맥으로부터 투여했다. 병용 투여군에서는, 화합물 A를 480mg/kg/day와 아브락산을 30mg/kg/day로 투여했다.
- [0111] 비교 실험으로서, 대조약으로서 젬시타빈을 이용했다. 젬시타빈 단독군의 피험액은, 240mg/kg/day가 되도록 조제했다. 젬시타빈은 day 1로부터 1주간에 1번, 합계 3회 마우스 꼬리 정맥으로부터 투여하고, 병용 투여군에서는, 젬시타빈을 240mg/kg/day와 아브락산을 30mg/kg/day로 투여했다.
- [0112] 본 시험에서는, 화합물 A 및 젬시타빈의 용량 설정은, 각 약제의 MTD를 이용했다. 아브락산은, 각 약제와의 병용에 있어서 내용 가능한 최대 용량을 이용했다. 항종양제는 최대 약효를 나타내는 용량과 독성 발현 용량이 매우 가깝고, 그 약제가 갖는 최대 항종양 효과를 동물 모델로 평가하기 위해서는 MTD 근방에 있어서 평가하는 것이 일반적이며, 본 시험예에 있어서는, MTD와 최대 효과 발휘 용량은 거의 동의이다.
- [0113] 항종양 효과의 지표로서, 각 약제 투여군에서 day 33에 있어서의 TV를 측정하고, 하기 식에 의하여, day 1에 대한 상대 종양 체적(relative tumor volume: RTV), 및 T/C(%)를 산출하여 항종양 효과를 평가했다. 병용 효과의 평가 관점은, 병용 투여군의 평균 RTV값이 개개의 단독 투여군의 평균 RTV값보다 통계학적으로 유의(Welch's IUT, over all maximum p<0.05)하게 작은 경우에 병용 효과 있음으로서 판정했다. 결과를 표 1 및 도 1에 나타낸다. 표 중, * 표시는 컨트롤(Control라고도 기재)군 및 Gem 또는 화합물 A 단독군에 대하여 통계학적 유의 차가 확인된 것을 나타낸다.
- [0114] $TV(mm^3) = (\text{장경} \times \text{단경}^2) / 2$
- [0115] $RTV = (\text{Day 33에 있어서의 TV}) / (\text{Day 1에 있어서의 TV})$
- [0116] $T/C(\%) = [(\text{피험액 투여군의 평균 RTV값}) / (\text{대조군의 평균 RTV값})] \times 100$

[0117] [표 1]

군명	용량 (mg/kg/day)	RTV (평균 ±표준 편차)	T/C (%)	vs. 컨트롤	vs. 단독
컨트롤	0	4.01±0.21	100	-	-
Abx	30	2.03±1.11	50.6	*	-
Gem	240	2.74±0.41	68.3	*	-
Abx+ Gem	240+ 30	1.11±0.48	27.7	*	*
화합물 A	480	1.29±0.59	32.2	*	-
Abx+ 화합물 A	480+ 30	0.21±0.12	5.2	*	*

*: 통계적으로 유의한 것을 나타낸다

- [0118]
- [0119] 화합물 A는, 아브락산의 항종양 효과를 현저하게 증강시켰다. 누드 마우스에서의 고용량(최대 효과 발휘 용량)인 480mg/kg/day로, 병용함으로써 현저한 종양의 축소를 유도했다. 그 효과는, 기존 약인 잼시타빈보다 크다고 생각되었다. 보다 상세한 설명은 후술한다.
- [0120] 또 독성의 지표로서 경시적으로 체중(body weight: BW)을 측정하고, day 1에 대한 day 33까지의 평균 체중 변화율[body weight change: BWC(%)]을 하기 식에 의하여 산출했다(n: 체중 측정일이며, 최종 측정일은 최종 평가일인 day 33에 해당한다). 결과를 도 2에 나타낸다.
- [0121] $BWC(\%) = [(Day\ n\ 에\ 있어서\ 의\ BW) - (Day\ 1\ 에\ 있어서\ 의\ BW)] / (Day\ 1\ 에\ 있어서\ 의\ BW) \times 100$
- [0122] 병용 투여에 있어서 체중 감소의 악화는 확인되지 않았다.
- [0123] 본 발명의 병용 효과에 대하여, 병용 효과의 정량적 지표가 되는 병용 계수(Combination Index: CI)를 이용하여 평가한 결과를 나타낸다. CI는, 캔서 · 리서치, 2010년, 70권, 440~446페이지에 따라, 이하의 식으로 산출할 수 있다.
- [0124] 즉, 병용하는 약제를 약제 1 및 약제 2로 하면,
- [0125] $CI = (병용\ 시\ 의\ T/C) \div 100 / \{ [(약제\ 1\ 의\ T/C) \div 100] \times [(약제\ 2\ 의\ T/C) \div 100] \}$
- [0126] CI=1: 상가(相加) 효과
- [0127] CI>1: 길항(拮抗) 효과
- [0128] CI<1: 상승 효과
- [0129] 아브락산과 잼시타빈을 병용했을 때의 CI는 0.80이며, 아브락산과 화합물 A를 병용했을 때의 CI는 0.32였다. CI<1이기 때문에, 병용에 의한 상승 효과가 확인되어, 화합물 A의 상승 효과는, 기존 약인 잼시타빈보다도 보다 현저하다고 할 수 있다.
- [0130] 또, 본 발명의 병용 효과에 대하여, 종양 증식 억제 효과(growth of control: GC)를 이용하여 평가한 결과를 나타낸다. 평가 방법은, 몰레클러 · 캔서 · 테라퓨틱스, 2013년, 12권, 2585~2696페이지의 Figure 5의 B와 동일한 방법을 이용했다.
- [0131] 상기 문헌에 기재된 바와 같이, GC는 이하의 식으로 산출할 수 있다.
- [0132] [1] RTV>1 의 경우
- [0133] $GC(\%) = [(해당\ 약제\ 의\ RTV - 1) / (컨트롤\ 의\ RTV - 1)] \times 100$
- [0134] [2] RTV≤1 의 경우
- [0135] $GC(\%) = (해당\ 약제\ 의\ RTV - 1) \times 100$
- [0136] 아브락산과, 화합물 A 또는 잼시타빈 단제로서의 약효로부터 병용 효과를 이하의 산출식으로 추정했다. 그 결과를 도 3 및 표 2에 나타낸다.
- [0137] 추정된 병용의 GC(%)=[아브락산의 GC(%)×단제 GC(%)]÷100
- [0138] 예를 들면, 본 시험예에 있어서, 표 1로부터 아브락산 단제의 GC(%)는,
- [0139] RTV>1이므로,

[0140] $[(2.03-1)/(4.01-1)] \times 100 = 34.2(\%)$ 이며,
 [0141] 켈시타빈의 GC(%)는, $RTV > 1$ 이므로,
 [0142] $[(2.74-1)/(4.01-1)] \times 100 = 57.8(\%)$ 이다.
 [0143] 따라서, 추정된 병용 GC(%)는, $(34.2 \times 57.8) \div 100 = 19.8(\%)$
 [0144] 한편, 아브락산과 켈시타빈의 병용의 실제의 GC(%)는,
 [0145] $RTV > 1$ 로부터, $[(1.11-1)/(4.01-1)] \times 100 = 3.7(\%)$ 이다.
 [0146] 이로써, 추정된 병용 GC(%)는 19.8(%)에 대하여, 실제의 병용의 GC(%)가 3.7(%)이기 때문에, 상정되는 병용 효과를 넘는 현저한 병용 효과가 있다고 생각된다.
 [0147] 화합물 A에 있어서도 동일한 계산을 행하면, 단제는, $RTV > 1$ 이므로,
 [0148] $[(1.29-1)/(4.01-1)] \times 100 = 9.6(\%)$
 [0149] 따라서, 추정된 병용 GC(%)는, $(34.2 \times 9.6) \div 100 = 3.3(\%)$
 [0150] 실제의 GC(%)는, $RTV \leq 1$ 로부터, $(0.21-1) \times 100 = -79.0(\%)$ 이다. 도 3 중의 실선의 화살표는 켈시타빈의 병용 효과, 점선의 화살표는 화합물 A의 병용 효과를 나타낸다.
 [0151] 이로써, 화합물 A에 있어서도, 추정된 병용 GC(%)는 3.3(%)인 데 대하여, 실제의 병용의 GC(%)는 -79.0(%)이며, 상정되는 병용 효과를 넘는 현저한 병용 효과가 있다고 생각된다. 그 정도는, 기존 약인 켈시타빈보다도 보다 현저하다고 할 수 있다.

[0152] [표 2]

	용량 (mg/kg/day)	RTV (평균±표준 편차)	GC (%)	추정된 병용 시의 GC(%)
컨트롤	0	4.01±0.21	-	-
Abx	30	2.03±1.11	34.2	-
Gem	240	2.74±0.41	57.8	-
Abx+Gem	240+30	1.11±0.48	3.7	19.8
화합물 A	480	1.29±0.59	9.6	-
Abx+화합물 A	480+30	0.21±0.12	-79.0	3.3

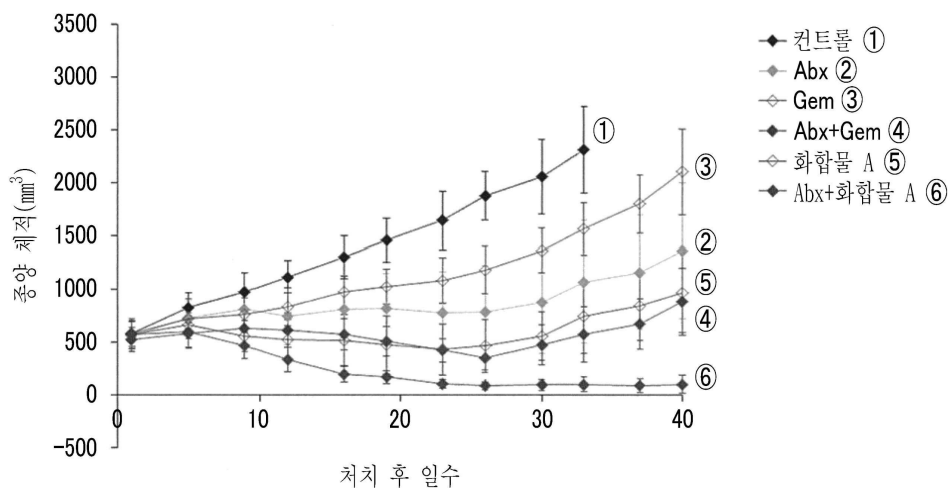
[0153]

[0154] 산업상 이용가능성

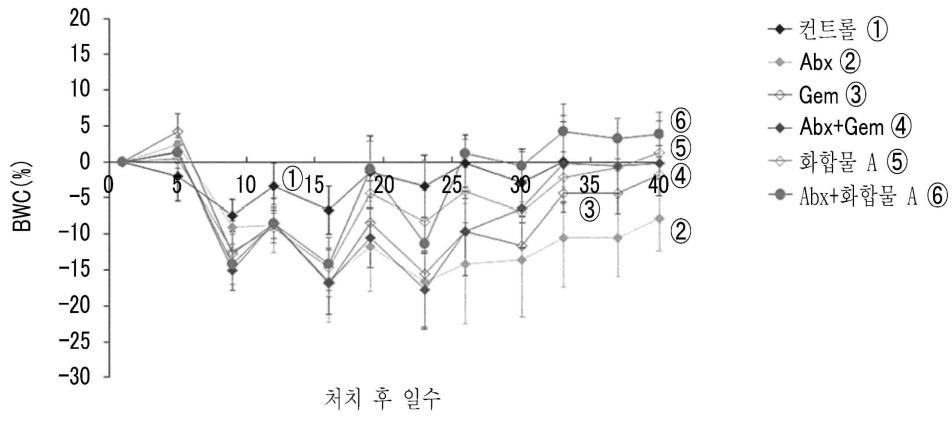
[0155] 본 발명은, 현저한 항종양 효과를 나타내는 항종양제 및 항종양용 키트와, 항종양 효과 증강제로서 유용하다.

도면

도면1



도면2



도면3

