

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

| | | |
|---|-------------------------------------|--|
| (51) 。 Int. Cl. A61K 38/13 (2006.01) | (45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자 | 2006년11월10일 10-0563824 2006년03월17일 |
|---|-------------------------------------|--|

| | | | |
|-------------|-------------------|-------------|-----------------|
| (21) 출원번호 | 10-1997-0704412 | (65) 공개번호 | 10-1998-0700868 |
| (22) 출원일자 | 1997년06월26일 | (43) 공개일자 | 1998년04월30일 |
| 번역문 제출일자 | 1997년06월26일 | | |
| (86) 국제출원번호 | PCT/IB1996/001485 | (87) 국제공개번호 | WO 1997/15269 |
| 국제출원일자 | 1996년10월24일 | 국제공개일자 | 1997년05월01일 |

(81) 지정국 국내특허 : 오스트레일리아, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 캐나다, 체코, 헝가리, 일본, 북한, 대한민국, 스리랑카, 마다가스카르, 몽고, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 루마니아, 슬로바키아, 우크라이나, 베트남, 중국, 에스토니아, 그루지야, 이스라엘, 리베이라, 리투아니아,

 AP ARIPO특허 : 말라위, 수단, 케냐,

 EA 유라시아특허 : 벨라루스, 카자흐스탄, 러시아, 아르메니아, 키르기스스탄,

 EP 유럽특허 : 오스트리아, 스위스, 리히텐슈타인, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 영국, 룩셈부르크, 포르투갈, 스웨덴,

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

| | | | |
|------------|------------|-------------|--------|
| (30) 우선권주장 | 08/608,776 | 1996년02월29일 | 미국(US) |
| | 60/007,071 | 1995년10월26일 | 미국(US) |
| | 08/733,142 | 1996년10월16일 | 미국(US) |

(73) 특허권자 아이박스 리서치 인코포레이티드
미국 플로리다 33137-3227 마이애미 비스캐인 불러바드 4400

(72) 발명자 브라더, 새뮤얼
미국 플로리다 33326 포트 로더데일 해런 로드 759

 더친, 케니스, 엘.
미국 플로리다 33332 포트 로더데일 사이프러스 레인 2679

 셀림, 사미
미국 캘리포니아 92720 어빈 콜로우니얼 17

(74) 대리인 황광현

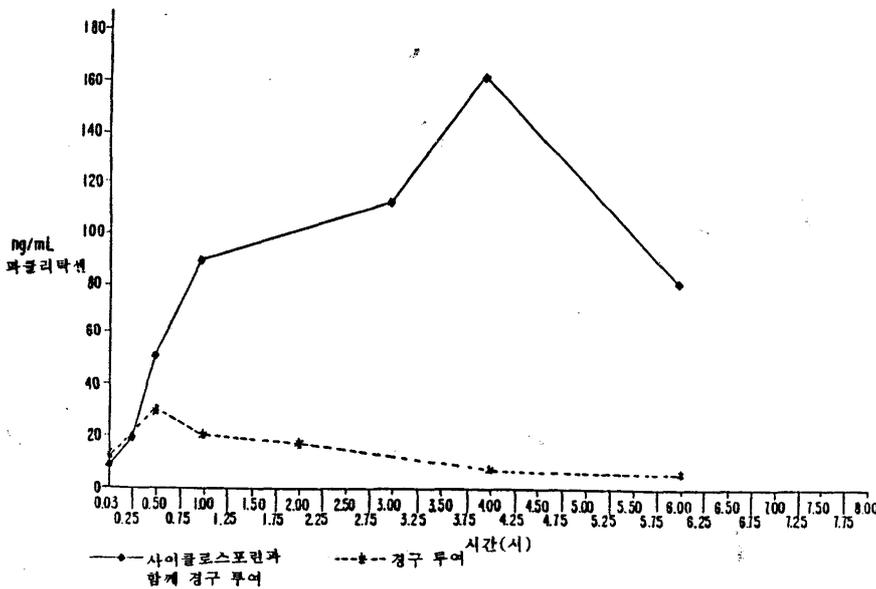
심사관 : 임혜준

(54) 제약학적약물의경구생체내이용효율을증가시키기위한조성물및키트

요약

불완전하거나 일관적이지 못한 구강 생체내이용율을 보이는 약리학적으로 활성인 표적 약물, 특히 항종성 약물 또는 항신 생물성 약물(예를 들어 파클리탁셀, 도세탁셀 또는 에토포시드)의 경구 투여시 생체내이용율을 증진시키는 본 발명의 방법은, 표적약물 및 생체내이용율 - 증진약물(예를 들어, 사이클로스포린 A, 사이클로스포린 D, 사이클로스포린 F 또는 케토 코나졸)을 포유동물 환자에게 공동 - 경구투여함을 포함한다. 증진약물은 표적약물의 1 회 또는 그 이상의 투여량의 경구 투여 0.5 - 24 시간 전에, 표적 약물과 실질적으로 동시에, 또는 표적약물 투여 전과 실질적으로 동시에 경구 투여 될 수 있다. 본 발명은 불완전한 경구 생체내이용율을 갖는 표적 약물에 반응하는 질병을 앓고 있는 포유동물 환자의 치료방법 뿐만 아니라 그러한 표적약물을 포함하는 경구 투여 형태, 생체내이용율 - 증진약물과 표적약물을 포함하는 복합 경구 투여 형태 및 그것의 공동 - 투여를 위해 증진약물과 표적약물의 투여 형태와 투여량 정보를 포함하는 키트에 관하여 기술하고 있다.

대표도



명세서

관련출원의 상호 - 참조

본 출원은 1995년 10월 26일자로 제출된 우선권 가출원 번호 제 60/007,071 호로 권리청구된, 1996년 2월 29일자로 제출되어 공동계류중인 출원 번호 제 08/608,776 호의 일부 계속 출원이다.

공개 서류 참조

본 출원은 1995년 6월 23일자로 제출된 제 377063호, 1995년 12월 11일자로 제출된 제 386504 호, 1996년 2월 7일자로 제출된 제 391109 호 및 1996년 2월 7일자로 제출된 제 391228 호의 공개 서류에 포함된 자료를 인용한다.

배경기술

1. 기술분야

본 발명은 위장관으로부터 불완전하게 흡수되는 제약학적 약물의 경구 생체내이용효율을 증가시키는 방법, 비경구적으로만 투여된 제약학적 약물 및 경구 생체내이용효율 증강제를 포함하는 경구 투여용 약제학적 제형 및 키트에 관한 것이며, 또한 그러한 약물의 경구 투여를 통해 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 한 양상은 파클리탁셀(paclitaxel) 및 그와 관련된 타산(taxanes)의 경구 생체내이용효율을 증가시키기 위해 사이클로스포린을 이용하는 것에 관한 것이다.

2. 선행 기술의 설명

약리학적으로 활성인 다수의 유용한 화합물들이 위장관에서의 불완전한 전신성 흡수 때문에 경구 경로를 통해 효율적으로 투여될 수가 없다. 따라서 이들 모든 제약학적 약물은 일반적으로 의사 또는 그 외의 건강 보호 전문가의 관여가 필요하고 환자의 잠재성 국부외상 부위 및 장애를 고려하여야 하며 심지어는 특정 IV 주입의 경우, 외과적 접근방법에 이용하는 병원 기구로 투여할 필요가 있는 정맥내 또는 근육내 경로를 통해 투여된다.

일부 경우에 있어서, 경구 투여 후 약물의 불완전한 생체내이용효율은 다약물 수송기, 막-결합 P-당단백질의 활성도의 결과인 것으로 추정되는데, 그것은 세포로부터 밀려나온 비생체물질에 의한 세포내 약물 축적을 감소시키기 위해 에너지-의존 수송 또는 유출 펌프로서 작용한다. P-당단백질은 담즙 내층, 신장과 장의 내강 표면의 근위 세관의 췌자연 및 혈관외장벽, 태반 및 고환의 혈관성 내피 내층과 같은 정상적인 분비성 내피 조직에서 확인되었다.

P-당단백질 유출 펌프는 소장 of 특정한 제약학적 화합물이 점막 세포를 횡단하는 것을 막아 전신성 혈행내로 흡수되는 것을 방지하는 것으로 여겨진다. 다수의 공지된 비-세포독성 약리학적 약물은 특히 사이클로스포린 A(사이클로스포린으로도 알려짐), 베라파밀, 타목시펜, 퀴니딘 및 페노타이아진을 포함하여 P-당단백질을 저해하는 것으로 나타났다. 이러한 많은 연구는 중앙 세포 내부에 더 많은 세포독성 약물이 축적되도록 하는 것이었다. 실제로, 파클리탁셀(Fisher 등의 Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 13 : 143, 1994 참조) ; 독소루비신(Bartlett 등의 J. Clin. Onc. 12 : 835 - 842, 1994 참조) ; 및 에토포사이드(Lum 등의 J. Clin. Onc. 10 : 1635 - 42, 1992 참조)의 약동력학 및 독성에 대한 사이클로스포린의 효과를 연구하는 임상적 시도가 행해졌으며, 이들 모두는 다중 약물 내성(multidrug resistance : MDR)인 것으로 알려진 항암제이다. 이러한 시도로, 항암제 투여 전 또는 항암제와 함께 사이클로스포린을 정맥내 투여한 환자가, 추측컨대 신체 클리어런스(또는 청소율)의 감소로 인해 이들 약에 대한 보다 높은 혈중농도를 가지며 실질적으로 보다 낮은 투여량 수준에서 예상 독성을 보이는 것으로 나타난다. 이러한 발견은 치료제의 보다 많은 세포내 축적을 가능하게 하는 P-당단백질의 MDR 작용이 사이클로스포린의 부수적 투여로 억제됨을 아는 데 도움이 되었다. P-당단백질 저해제의 임상적 사용에 대한 약리학적 관계의 일반적인 논의에 관하여는 Lum 등의 Drug Resist. Clin. Onc. Hemat., 9 : 319 - 336 (1995) ; Schinkel 등의 Eur. J. Cancer, 31A : 1295 - 1298 (1995) 문헌을 참조하라.

P-당단백질 중재 내성에 영향을 받는 제약학적 약물의 혈중농도를 증가시키기 위해 사이클로스포린을 이용하는 것에 관한 이전의 연구에서, 활성 약물 및 사이클로스포린은 정맥내 투여되었다. 이들 간행물에서는 P-당단백질 유출 펌프를 저해하는 것으로 여겨지는 사이클로스포린이나 그 외의 물질이, 심한 독성 부작용없이 장으로부터 불완전하게 흡수되는 경구 투여 항암제 및 그외의 제약학적 약물의 생체내이용효율을 실질적으로 증가시키기 위해 경구 투여될 수 있음을 시사하는 것은 어디에도 나타나있지 않다. 게다가, 상기 인용된 Lum 등의 1995년 리뷰지에는 MDR 저해제 및 MDR을 나타내기 쉬운 화학치료제(또는 화학요법제)의 부수적인 IV 투여로 인해 독성 수준이 증가하고 환자의 극심한 부작용이 악화되었음이 나타나 있다. Schinkel 등은 MDR1 및 P-당단백질이 장의 점막세포에 풍부하게 존재하고 P-당단백질 기질 약물의 경구 생체내 이용효율에 영향을 미칠 수 있다는 사실을 간단히 언급하였지만, MDR 억제 약물의 경구 투여가 경구적으로 이용할 수 없는 약물의 생체내이용효율을 높일 수 있음을 시사하거나 지적하지는 않았다. 더욱이, Lum 및 Schinkel 등은 P-당단백질 저해제가 화학치료 환자의 독성을 극적으로 증가시킬 수 있으므로 주의하여 사용하여야 한다고 경고하였다.

보다 이전의 간행물에서, Schinkel 등은 경구 섭취되는 이버백틴의 흡수가 정상적인 마우스에 비해 MDR1 유전자가 파괴된 동형접합성의 마우스에서 증가하였음을 보여주었는데, 이것은 P-당단백질이 이 약물의 생체내 이용효율을 감소시키는 주된 역할을 함을 시사한다(Cell, 77 : 491 - 502, 1994 참조). 더욱이, 이 연구는 여러 조직내로의 빈블라스틴의 침투가 돌연변이 마우스에서 촉진됨도 함께 나타났다.

어떠한 공개된 연구에서도 불완전하게 생체내에서 이용되는 다른 약물의 효과적인 경구 투여를 수행하는 것, 즉 각각의 투여량 범위 지적 및 특정 표적 약물과 생체내이용효율-증진 약물의 투여 시간 또는 어떤 MDR-저해제가 각각의 표적 약물이나 약물군의 경구 흡수를 촉진시키는 데 가장 적합한 지를 결정하는 것에 대한 어떤 양생법도 제공하지 못했다.

이제까지 일반적으로 비경구적으로 투여되었던 약물의 장 흡수를 증가시키기 위해 본원에 기술된 방법은 촉진제로서의 침투 및 용해도 증진 약물의 사용 및 소장에서의 관강내 관류 또는 P-당단백질 저해제의 정맥내 경로에 의한 공동 투여[예를 들어 Leu 등의 Cancer Chemother. Pharmacol., 35 : 432 - 436, 1995 (퀴니딘의 관류 또는 IV 주입은 혈액에서 위장관의 내강내로의 에토포사이드 유출을 억제한다) 참조]에 초점을 맞추었다. 그러나 이러한 방법은 수많은 결점이 있다. 용해도 및 침투 증진 약물은 종종 실용적이지도 않고 필요한 만큼의 투여량이 경구 투여용으로 효과가 없으며, 표적 약물의 약

리학적 활성도를 방해할 수도 있다. 인체내로 P-당단백질 저해제를 치료학적 투여량(또는 근사치)으로 비경구 투여하면 심각한 임상학적 결과를 초래할 수 있다. 예를들어 퀴니딘의 경우, IV 투여로 인해 부정맥, 말초 혈관확장, 위장 전복 등이 일어날 수 있다.

Benet 등의 공개된 PCT 출원 번호 제 WO 95/20980호 (1995년 8월 10일자로 공개)에는 경구 투여된 소수성 제약학적 화합물의 생체내이용효율을 증가시키는 것으로 알려진 방법이 기재되어 있다. 이 방법은 그러한 화합물을 시토크롬 P450 3A 효소 저해제 또는 P-당단백질-중재 막 수송 저해제를 포함하는 생물학적 증진 약물과 동시에 환자에게 경구 투여함을 포함한다. 그러나, Benet 등은 생체내이용효율 증진 약물이 특이 "표적(target)" 제약학적 화합물의 이용율을 개선시킬 것이라는 확인방법도 제공하지 못하였고, 증진 약물이나 표적 약물의 투여에 대한 특정 투여량, 계획 또는 양생법 또한 나타내지 않았다. 실제로, Benet 출원에는 12 개의 잠재적인 증진 약물(P450 3A 저해제) 및 표적 약물(P450 3A 기질)이 나열되어 있기는 하지만, 출원서의 실험적 근거에 의해 뒷받침되는 증진 약물과 표적 약물의 유일한 조합은 증진 약물로서의 키토크나졸 및 표적 약물로서의 사이클로스포린 A이다.

생물학적 증진 약물로서 사용될 수 있는 화합물의 일반적인 특성을 P-당단백질 수송 활성도의 감소에 의해 기술할 때, Benet 등은 그것이, 필수적이지는 않지만 일반적으로 두 개의 동일평면성 방향성 고리, 양하전 질소기 또는 카르보닐기-그들 대부분이 특이 표적 약물의 경우 바람직한 흡수 증진 활성도를 제공하지 않는 다수의 화합물을 포함하는 부류를 포함하는 소수성 화합물이라고 지적한다. 게다가, Benet 등에 의해 기술된 표적 약물 부류는 의사의 탁상 문헌(Physicians' Desk Reference)에 기술된 제약학적 약물의 대부분을 포함한다. 이러한 함유 기준은 안전하고 실질적이며 효과적인, 특이 제약학적 약물의 경구 투여방법을 추구하는 의사들에게는 가치가 없다.

Benet 등의 공개된 출원이 갖는 다른 결점은, 경구 투여시 불완전하게 흡수되는 약물의 생체내이용효율이 개선되었는지를 측정하기 위해 적용하는 기준이 있는 것이다. Benet 등은, P-당단백질 저해제가 일정한 농도로 장내에 존재할 때 쇠자연 막 소포, 10 % 또는 그 이상의 세포를 함유하는 P-당단백질에서 P-당단백질에 의한 로다민 123 의 막 수송을 감소시키는 P-당단백질 저해제는 그 농도에서 생물학적 증진 약물로 간주되며 본 발명을 실행하는데 사용할 수 있다고 지적하였다. 그러나 흡수되지 않는 약물의 장으로 부터 흡수가 단 10 % 증가하는 것은 어떤 효과에 대해서도 치료학적으로 유효한 약물로 작용할 수 없다. 실제로, 미국 식품 의약품국(Federal Food and Drug Administration)의 지침에 따르면, 동일한 활성 성분을 포함하지만 그것의 생체내이용효율 수준이 - 20 %/+ 25 %로 다른 두 개의 제약학적 제형은, 대부분의 약물에 대하여 혈액내 활성 성분 농도에 있어서의 - 20 %/+ 25 % 차이는 임상학적으로 중요하지 않기 때문에 생물동가인 것으로 간주된다. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (Dept. of HHS, 14th ed. 1994) 참조하라. FDA 가 두 개의 제약학적 제형이 생물동가라고 규정할 때, 의사와 제약학자들은 그것들을 자유롭게 서로 대응할 수 있을 것으로 간주한다.

대체로 Benet 등은, 경구 투여에 대해 치료학적으로 유효한 표적 약물이 되도록 하는 특이 치료 양생법과 계획을 세우거나 적당한 생물학적 증진 약물/표적 약물 조합을 검증하기 위해 의학 및 제약학적 분야의 숙련자들이 따라야 할 어떠한 지침도 제공하지 못했다.

따라서, 그것이 경구 경로로 투여될 때 충분히 또는 일관되게 흡수되지 않기 때문에 일반적으로 비경구적으로만 투여되는 약물의 경구 투여에 대하여 전신성 이용율을 높이는 안전하고 효과적인 방법이 필요하며, 선행기술에서는 이것이 제공되지 않았다.

발명의 요약

놀랍게도, 분명히 P-당단백질 약물 수송 활성도를 저해하는 특정 약물, 특히 사이클로스포린은 불완전하게 이용되거나 이용될 수 없는 제약학적 약물, 예를들어 항암제인 파클리탁셀(이전에는 탁솔로 알려짐) 뿐만 아니라 그의 유사체와 유도체 및 에토포사이드의 경구 생체내이용효율(bioavailability ; 생체이용율이라고도 함)을 실질적으로 증가시키는 데 사용될 수 있음이 현재 발견되었고 실험적으로 입증되었다.

본 발명은 P-당단백질 약물 수송 펌프를 저해하는 데 효과적인 것으로 알려진 약물의 하나 또는 그 복합제제를 경구 경로에 의해 피실험자에게 전-투여하고/하거나 동시에 투여함으로써, 위장관 또는 장으로부터 불완전하게 흡수되거나 전혀 흡수되지 않는 제약학적 약물의 경구 생체내 이용효율을 높이는 방법의 한 양상에 관한 것이다. 전-투여를 이용하려면, P-당단백질 또는 그외의 다약물 수송 물질의 활성도를 효과적으로 저해하기 위해 표적 약물의 투여시 흡수되는 부위에 충분한 양의 증진 약물(enhancing agent : 증강제라고도 함)이 남도록 하기 위하여 그것의 생체내이용효율을 증가시켜야 할 약물 ["표적 약물(target drug)" 또는 "표적제(target agent)"라고도 함]의 투여 전에 필요한 만큼의 짧은 시간 내에 충분한 양으로 생체내이용효율 증진 약물을 투여해야 한다.

두 번째 양상에서, 본 발명은 지금까지 비경구 투여용으로만 이용할 수 있었던 제약학적 약물의 경구 투여를 위한 조성물 또는 제약학적 제형에 관한 것이다. 본 발명의 세 번째 양상은 그안에 포함된 활성 약물에 반응하는 질환(diseases responsive to the active agent)을 치료하기 위해 이러한 경구 투여용 제약학적 제형(oral dosage form) 또는 이의 복합 제제(combination)를 환자에게 투여하는 것에 관한 것이다.

또한 본 발명은 표적 약물을 포함하는 하나 또는 그 이상의 경구투여용 제약학적 제형 및 증진 약물을 포함하는 하나 또는 그 이상의 경구 투여용 제약학적 제형을 포함하는 제약학적 키트에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

도 1은 6 - 8 시간동안 세 군의 랫으로부터 취한 혈청 시료내의 파클리탁셀 수준을 나타내는 그래프이다 : 제 1 군에는 파클리탁셀만 정맥 투여했고, 제 2 군에는 파클리탁셀만 경구 투여했으며 제 3 군에는 파클리탁셀을 경구 투여함과 동시에, 파클리탁셀 투여 전 및 투여 직후에 사이클로스포린 A(이하에서는 사이클로스포린 또는 CsA 라고 함)를 경구 투여하였다.

도 2는 도 1의 세 군의 랫 중 두 군의 랫으로부터 취한 혈청 내의 파클리탁셀 수준을 비교한 그래프이다 : 이 두 군은 파클리탁셀만 경구 투여한 군과 파클리탁셀 경구 투여시와 투여 전에 사이클로스포린을 경구 투여한 군이다.

도 3은 24시간동안 두 군의 랫으로부터 취한 혈장 시료내의 파클리탁셀 수준을 나타내는 그래프이다 : 제 1 군(A)에는 사이클로스포린과 경구 파클리탁셀을 조합하여 투여하기 한 시간전에 사이클로스포린을 경구 투여하였고 제 2군(F)에는 파클리탁셀 경구 투여 한 시간 전에 사이클로스포린만 경구 투여하였다.

도 4는 두 군의 랫으로부터 취한 혈장 시료내 파클리탁셀 수준을 나타내는 그래프이다 : 제 1 군(G)에는 사이클로스포린 경구 투여 3시간 이후에 파클리탁셀을 IV 투여했고 제 2 군(H)에는 파클리탁셀만 IV 투여했다.

도 5는 24 시간동안 세 군의 랫으로부터 취한 전혈액 시료에서 검출된 방사능 수준을 나타내는 그래프이다 : 제 1 군(A 군)에는 방사성표지된 파클리탁셀만 IV 투여했고, 제 2 군(B 군)에는 방사성표지된 파클리탁셀만 경구 투여했으며 제 3 군(C 군)에는 방사성표지된 파클리탁셀을 경구 투여함과 동시에, 파클리탁셀 투여 1시간 전 및 직후에 사이클로스포린을 경구 투여하였다.

도 6 은 B 군(도 5 에 정의되어 있음)의 각각의 랫으로부터 취한 전혈액 시료에서 검출된 방사능 수준을 나타낸 그래프이다.

도 7 은 C군(도 5 에 정의되어 있음)의 각각의 랫으로부터 취한 전혈액 시료에서 검출된 방사능 수준을 나타낸 그래프이다.

도 7A는 24시간동안 10마리의 랫 군으로부터 취한 전혈액 시료에서 검출된 총 방사능 수준 및 변하지 않는 파클리탁셀 수준을 나타내는 그래프이다. 상기 군에는 방사성표지된 파클리탁셀(9 mg/kg)을 경구 투여함과 동시에 파클리탁셀 투여 1 시간 전 및 직후에 사이클로스포린(5mg/kg)을 경구 투여하였다.

도 7B는 도 7A에 정의된 10마리의 랫 군으로부터 24시간동안 취한 전혈액 시료에서 검출된 총 방사능 수준 및 파클리탁셀 대사물질 1, 2 및 3의 수준을 나타낸 그래프이다.

도 8은 24시간동안 세 군의 랫으로부터 취한 전혈액 시료에서 검출된 방사능 수준을 나타내는 그래프이다 ; 제 1 군에는 증진 약물로서 베라파밀 10 mg/kg을 경구 투여했고, 제 2 군에는 증진 약물로서 프로게스테론을 경구 투여하였으며, 제 3 군에는 증진 약물로서 다이피리다몰을 경구 투여함과 동시에, 방사성표지된 파클리탁셀을 경구 투여한 지 1시간 후에 각 그룹에 동일한 증진 약물을 경구 투여하였다.

도 9는 24시간동안 도 8(10 mg/kg의 베라파밀을 경구 투여했음)에서 정의된 제 1 군, 방사성 표지된 파클리탁셀만 경구 투여한 군 및 방사성표지된 파클리탁셀 경구 투여 1 시간 전 및 직후에 다시 사이클로스포린을 경구 투여한 군의 랫으로부터 취한 전혈액 시료에서 검출한 방사능 수준을 나타낸 그래프이다.

도 10은 도 8에서 정의된 제 2군(프로게스테론을 경구 투여했음), 방사성 표지된 파클리탁셀만을 경구 투여한 군 및 방사성 표지된 파클리탁셀 경구 투여 1시간 전 및 직후에 다시 사이클로스포린을 경구 투여한 군의 랫으로부터 24시간동안 취한 전혈액 시료에서 검출된 방사능 수준을 나타낸 그래프이다.

도 11은 도 8에서 정의된 제 3군(다이피리다몰을 경구 투여했음), 방사성 표지된 파클리탁셀만을 경구 투여한 군 및 방사성 표지된 파클리탁셀 경구 투여 1시간 전 및 직후에 다시 사이클로스포린을 경구 투여한 군의 랫으로부터 24시간동안 취한 전혈액 시료에서 검출된 방사능 수준을 보여주는 그래프이다.

도 12는 24시간동안 세 군의 랫으로부터 취한 전혈액 시료에서 검출된 방사능 수준을 나타낸 그래프이다: 제 1군에는 증진 약물로서 베라파밀 100 mg/kg을 경구 투여했고(도 12에서 볼 수 있듯이 베라파밀을 과량 투여한 군의 랫은 약 8시간 이후에는 살아남지 못했다), 제 2군에는 증진 약물로서 초산 메제스트롤(브리스톨-마이어스 스퀴브 옹콜로지에 의해 MEGACE로 판매됨)을 투여했고 제 3군에는 증진 약물로서 키토코나졸을 경구 투여함과 동시에 방사성 표지된 파클리탁셀 경구 투여 1시간 후에 동일한 증진 약물을 동일한 경구 투여량으로 투여했다.

도 13은 도 12에서 정의한 제 1군(베라파밀 100 mg/kg을 경구 투여했음)의 랫으로부터 24시간동안 취한 전혈액 시료에서 검출된 방사능 수준을 나타낸 그래프인데, 한 군의 랫에는 방사성 표지된 파클리탁셀만 경구 투여했고 또 한 군의 랫에는 방사성 표지된 파클리탁셀 경구 투여 1시간 전 및 직후에 다시 사이클로스포린을 경구 투여했다.

도 14는 도 12에서 정의한 제 2군(초산 메제스트롤을 경구 투여했음), 방사성 표지된 파클리탁셀만 경구 투여한 군 및 방사성 표지된 파클리탁셀 경구 투여 1시간 전 및 직후에 사이클로스포린을 다시 경구 투여한 군의 랫으로부터 24시간동안 취한 전혈액 시료에서 검출된 방사능 수준을 보여주는 그래프이다.

도 15는 도 12에서 정의한 제 3군(키토코나졸을 경구 투여했음), 방사성 표지된 파클리탁셀만을 경구 투여한 군 및 방사성 표지된 파클리탁셀 경구 투여 1시간 전 및 직후에 다시 사이클로스포린을 경구 투여한 군의 랫으로부터 24시간동안 취한 전혈액 시료에서 검출된 방사능 수준을 나타내는 그래프이다.

도 16은 도 8에서 정의한 제 1군(베라파밀 10 mg/kg을 투여했음), 도 12에서 정의한 제 1군(베라파밀 100 mg/kg을 투여했음), 방사성 표지된 파클리탁셀만을 투여한 군 및 방사성 표지된 파클리탁셀 경구 투여 1시간 전 및 직후에 다시 사이클로스포린을 경구 투여한 군의 랫으로부터 24시간동안 채취한 전혈액 시료에서 검출된 방사능 수준을 나타내는 그래프이다.

도 17은 도 8과 관련하여 정의된 제 2군의 랫(프로게스테론을 경구 투여했음), 도 12와 관련하여 정의된 제 2군의 랫(초산 메제스트롤을 경구 투여했음), 방사성 표지된 파클리탁셀만을 경구 투여한 일군의 랫 및 방사성 표지된 파클리탁셀 경구 투여 1시간 전 및 투여 후 즉시 사이클로스포린을 경구 투여한 일군의 랫으로부터 24시간에 걸쳐 채취한 전혈액 시료에서 검출된 방사능 수준을 나타낸 그래프이다.

도 17A는 방사성표지된 파클리탁셀 경구 투여 1시간 전 및 투여 후 즉시 사이클로스포린을 경구 투여한 일군의 랫과 방사성표지된 파클리탁셀 경구 투여 1시간 전 및 투여 후 즉시 키토코나졸을 경구 투여한 일군의 랫의 투여량 반응 곡선을 비교하여 나타낸 그래프이다. 도 17B는 동일한 두 군의 랫에 대해 결정된 AUC_{0-24} 값을 비교한 것이다.

도 18은 전혈액의 ppm 에토포사이드 증가를 0에서 1까지의 눈금으로 표시한 세로축에 대해, 방사성 표지된 에토포사이드만을 IV 투여한 제 1군, 방사성 표지된 에토포사이드만을 경구 투여한 제 2군 및 에토포사이드 투여량의 투여 전 및 투여 후 즉시 사이클로스포린의 경구 투여량과 함께 방사성표지된 에토포사이드를 경구 투여한 제 3군의 랫으로부터 24시간에 걸쳐 채취된 전혈액 시료에서 검출된 방사능 수준을 나타내는 그래프이다.

도 19는 전혈액의 방사성표지된 ppm 에토포사이드 증가를 0에서 0.2까지의 눈금으로 표시한 세로축에 대해, 도 18과 관련하여 정의된 세 군의 랫으로부터 채취된 전혈액 시료에서 검출된 방사능 수준을 나타낸 그래프이다.

도 20은 방사성표지된 파클리탁셀만을 IV 투여한 제 1군, 방사성표지된 파클리탁셀만을 경구 투여한 제 2군 및 파클리탁셀 투여량의 투여 전 및 투여 후 즉시 사이클로스포린의 경구 투여량과 함께 방사성표지된 파클리탁셀을 경구 투여한 제 3군의 랫으로부터 168시간에 걸쳐 대변 및 소변에서 검출된 방사능 투여량의 평균 누적률 %을 나타낸 그래프이다.

- 도 21 은 파클리탁셀 투여 후 도 20과 관련하여 정의된 세 군의 랫으로부터 168 시간(7 일)동안 혈액 및 혈장에서 검출된 파클리탁셀 등가의 평균 ppm 값을 나타낸 막대그래프이다.
- 도 22 는 파클리탁셀 투여 후 도 20 과 관련하여 정의된 세 군의 랫으로부터 168 시간(7 일)동안 여러 조직(간, 신장, 고환 및 잔해)에서 검출된 파클리탁셀 등가의 평균 ppm 값을 나타낸 막대그래프이다.
- 도 23 은 파클리탁셀 투여 후 도 20 과 관련하여 정의된 세 군의 랫으로부터 168 시간(7 일)동안 여러 조직(근육, 췌장, 뼈, 폐 및 정낭)에서 검출된 파클리탁셀 등가의 평균 ppm 값을 나타낸 막대그래프이다.
- 도 24 는 파클리탁셀 투여 후 도 20 과 관련하여 정의된 세 군의 랫으로부터 168 시간(7 일)동안 여러조직(뇌, 심장, 위장관, 비장 및 전립선)에서 검출된 파클리탁셀 등가의 평균 ppm 값을 나타낸 막대그래프이다.
- 도 25 는 24 시간동안 세 군의 랫으로부터 취한 전혈액 시료에서 검출된 방사능 수준을 나타낸 그래프이다 : 제 1 군에는 방사성표지된 파클리탁셀의 경구 투여 1 시간 전 및 투여 후 즉시 사이클로스포린 D 를 경구 투여하였고, 제 2 군에는 방사성표지된 파클리탁셀의 경구 투여 1 시간 전 및 투여 후 즉시 사이클로스포린 G 를 경구 투여하였고, 제 3 군에는 방사성표지된 파클리탁셀의 경구 투여 1 시간 전 및 투여 후 즉시 사이클로스포린 A 를 투여하였다.
- 도 26 은 24 시간동안 세 군의 랫으로부터 취한 전혈액 시료에서 검출된 방사능 수준을 나타낸 그래프이다 : 제 1 군에는 방사성표지된 파클리탁셀의 경구 투여 1 시간 전 및 투여 후 즉시 키토코나졸을 경구 투여하였고, 제 2 군에는 방사성 표지된 파클리탁셀의 경구 투여 1 시간 전 및 투여 후 즉시 사이클로스포린 A 와 키토코나졸의 조합을 경구 투여했으며, 제 3 군에는 방사성표지된 파클리탁셀의 경구 투여 1 시간 전 및 투여 후 즉시 사이클로스포린 A 를 투여하였다.
- 도 27 은 24 시간동안 세 군의 랫으로부터 취한 전혈액 시료에서 검출된 방사능 수준을 나타낸 그래프이다 : 제 1 군에는 방사성표지된 파클리탁셀의 경구 투여 2 시간 전 및 투여 후 즉시 갑토프릴을 경구 투여하였고, 제 2 군에는 방사성표지된 파클리탁셀의 경구 투여 1 시간 전 및 투여 후 즉시 사이클로스포린 A 를 투여했으며, 제 3 군에는 방사성표지된 파클리탁셀만을 경구 투여하였다.
- 도 28 은 도 5 와 관련하여 정의된 C 군 랫으로부터 추출된 HPLC-혈장의 방사능 프로필을 나타낸 것이다.
- 도 29 는 24 시간 동안 네 군의 랫으로부터 취한 전혈액 시료에서 검출된 방사능 수준을 나타낸 그래프이다 : 제 1 군에는 방사성표지된 파클리탁셀의 경구 투여 1 시간 전 및 투여 후 즉시 10 mg/kg의 사이클로스포린 D 를 경구 투여하였고, 제 2 군에는 방사성표지된 파클리탁셀의 경구 투여 1 시간 전 및 투여 후 즉시 10 mg/kg의 사이클로스포린 F를 경구 투여했으며, 제 3군에는 방사성표지된 파클리탁셀의 경구 투여 1 시간 전 및 투여 후 즉시 5 mg/kg의 사이클로스포린 D 를 투여하였고 제 4군에는 방사성표지된 파클리탁셀의 경구 투여 1 시간 전 및 투여 후 즉시 5 mg/kg 의 사이클로스포린 F 를 투여하였다.
- 도 30 은 평균 ppm 도세탁셀 증가를 0 에서 12.0 까지의 눈금으로 표시한 세로축에 대해, 24시간에 걸쳐 세 군의 랫으로부터 취한 전혈액 시료에서 검출된 방사능 수준을 나타낸 그래프이다 : 제 1 군(A 군)에는 방사성표지된 도세탁셀(상표명 "Taxotere")만을 IV 투여하였고, 제 2 군(B군)에는 방사성표지된 도세탁셀만을 경구 투여하였으며, 제 3 군(C 군)에는 도세탁셀 투여 1 시간 전 및 투여 후 즉시 사이클로스포린과 함께 방사성표지된 도세탁셀을 경구 투여하였다.
- 도 31 은 평균 ppm 도세탁셀 증가를 0 에서 2.0 까지의 눈금으로 표시한 세로축에 대해, 도 30 에서 정의된 세 군의 랫으로부터 채취된 전혈액 시료에서 검출된 방사능 수준을 나타낸 그래프이다.
- 도 32 는 24 시간동안 세 군의 랫으로부터 취한 전혈액 시료에서 검출된 방사능 수준을 나타낸 그래프이다 : 제 1 군(A 군)에는 방사성표지된 파클리탁셀만을 IV 투여하였고, 제 2 군(B 군)에는 방사성표지된 파클리탁셀만을 경구 투여하였으며 제 3 군(C 군)에는 파클리탁셀 투여 1 시간 전 및 투여 후 즉시 경구 사이클로스포린과 함께 방사성표지된 파클리탁셀을 경구 투여하였다.
- 도 33 은 도 32 와 관련하여 정의된 세 군의 랫으로부터 투여 후 1 - 24 시간에 걸쳐서 채취된 전혈액 시료에서 검출된 변하지 않는 방사성표지된 파클리탁셀의 수준을 나타낸 그래프이다.

도 34 는 파클리탁셀 ppm 을 0 에서 30 까지의 눈금으로 표시한 세로축에 대해, 도 32 와 관련하여 정의된 A 군의 랫 및 파클리탁셀 투여 1 시간 전 및 투여 후 즉시 사이클로스포린의 경구 투여와 함께 방사성표지된 파클리탁셀을 IV 투여한 제 4 군의 랫(D 군)으로부터 투여 후 0 - 12 시간에 걸쳐 채취된 전혈액 시료에서 검출된 변하지않는 방사성표지된 파클리탁셀의 수준을 나타낸 그래프이다.

도 35 는 파클리탁셀 ppm 을 0.000 에서 5.000 까지의 눈금으로 표시한 세로축에 대해, 도 34 와 관련하여 정의된 D 군 및 도 32 와 관련하여 정의된 A 군 랫으로부터, 투여 후 1 - 12시간에 걸쳐 채취된 전혈액 시료에서 검출된 변하지 않는 방사성표지된 파클리탁셀의 수준을 나타낸 그래프이다.

도 36 - 41 은 도 32 와 관련하여 정의된 A 및 C 군 랫의 여러 기관의 혼성물(균등액)로부터 방사능 추출 및 분리과정을 나타낸 도표이다.

도 42 는 사이클로스포린의 경구 투여량(5 mg/kg) 및 1 시간 후 동일한 사이클로스포린의 경구 투여량과 파클리탁셀 경구 투여량(3 mg/kg)을 조합하여 하루 2 회씩 투여함으로써 양생법 실시 3 일 및 4 일째에 10 마리의 랫으로부터 일정시간 간격으로 채취한 혈장 시료에서 검출된 파클리탁셀의 수준을 나타내는 그래프이다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 일반적으로 약리학적으로 활성인 약물, 특히 위장관이나 장으로부터 전혀 흡수되지 않거나 불완전하게 흡수되는 약물의 경구 투여시 경구 흡수 및 생체내이용효율을 증가시키는 것에 관한 것이다. 본 발명의 바람직한 실시형태는 (a) 항종양 약물, 특히 파클리탁셀[브리스틀-마이어스 스쿼브 옹콜로지 디비전(Bristol-Myers Squibb Oncology Division)에서 TAXOL 로 널리 판매됨] 및 그의 유도체; 그 외의 탁산; 론-폴렌크 로우러 에스.에이. (Rhone-Poulenc Rorer S.A.)에서 상표명 TAXOTERE로 생산되는 반합성 파클리탁셀 유사체 도세탁셀(N-디벤조일-N-테르트-부톡시카르보닐-10-디아세틸 파클리탁셀); 및 에토포사이드의 경구 생체내이용효율을 증가시키는 방법; (b) 지금까지 비경구적으로만 투여된 항종양 약물 및 그 외의 약물의 경구 투여용 약제학적 제형 및 키트; 및 (c) 이러한 경구 투여용 약제학적 제형 또는 이의 복합제제로 암 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다.

본원에서 사용된 문구인 "경구 생체내이용효율" 및 "경구 투여시 생체내이용효율" 은 환자에게 경구 투여되는 약물의 주어진 양의 전신성 이용율(즉, 혈중농도/혈장농도)을 말한다.

파클리탁셀은 태평양 주목(Pacific yew tree)에서 분리한 천연 디테르펜류 산물이다[탁수스 브레비폴리아(Taxus brevifolia)]. 그것은 테르펜류의 탁산 군 중 하나이다. 화학적 및 X-선 결정학적 방법에 의해 그것의 구조를 특정화한 Wani 등의(J. Am. Chem. Soc., 93 : 2325, 1971)의해 1971 년에 처음 분리되었다. 그것의 활성도의 한 메카니즘은 튜블린에 결합하여 암세포의 성장을 저해하는 파클리탁셀의 능력에 관한 것이다[Schiff 등의 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77 : 1561 - 1565 (1980); Schiff 등의 Nature, 277 : 665 - 667 (1979); Kumar, J. Biol. Chem., 256 : 10435 - 10441 (1981) 참조].

파클리탁셀은 미국에서 치료저항성 난소암의 치료에 대한 임상 사용이 입증되었다(Markman 등의 Yale Journal of Biology 및 Medicine, 64 : 583, 1991; McGuire 등의 Ann. Intern. Med., 111 : 273, 1989 참조). 그것은 유방을 포함한 여러 형태의 종양에 대한 화학치료에 효과적이고(Holmes 등의 J. Nat. Cancer Inst., 83 : 1797, 1991 참조) 또한 유방암 치료에 유효한 것으로 입증되어 왔다. 그것은 피부 종양 치료(Einzig 등의 Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20 : 46) 및 뇌와 목의 암종 치료(Forastire 등의 Sem. Oncol., 20 : 56, 1990 참조)를 위한 강력한 후보자이다. 또한 화합물은 다낭성 신장 질환 치료(Woo 등의 Nature, 368 : 750, 1994), 폐암 및 말라리아 치료(Forastire 등의 Sem. Oncol., 20 : 56, 1990)의 가능성을 나타낸다.

파클리탁셀은 물에 약간만이 용해될 뿐이므로, 이로 인해 화학적 항암치료에 유용한, 적당하고 주입가능한 주입 제형을 개발함에 있어서 중대한 문제가 발생한다. IV 주입을 위한 일부 파클리탁셀 제형은, 파클리탁셀의 수성 불용성 때문에 약물 담체로서 CREMOPHOR EL™ (폴리에톡실화된 캐스터 오일)을 이용하여 개발하였다. 예를들어, NCI 의 보호 아래 임상 실험에 사용된 파클리탁셀을 50 % CREMOPHOR EL™ 및 50 % 무수알콜에서 제형화하였다. 그러나, CREMOPHOR EL™은 정맥내 투여시 그 자체가 독성이며 개에게서 혈관 확장, 호흡곤란, 혼수, 저혈압을 일으키며 사망의 원인이 되기도 한다. 이것은 또한 파클리탁셀 투여 중에 관찰되는 알러지-유형 반응에 대한 것으로 여겨진다.

파클리탁셀의 용해도를 높이고 보다 안전한 임상학적 제형을 개발하기 위한 시도로서, 2' 및/또는 7-위치를 물에 대한 용해도를 강화시키는 기로 유도시키는 파클리탁셀 유사체를 합성하는 방향으로 연구하였다. 이러한 노력으로, 친화합물보다 더 물에 잘 녹고 활성화에 대한 세포독성을 나타내는 약물전구체 화합물을 수득하였다. 이러한 약물전구체 중 중요한 군으로는 파클리탁셀 및 도세탁셀의 2' -오늄염, 특히 2' -메틸피리디늄 메실레이트(2' -MPM)염을 포함한다.

파클리탁셀은 경구 투여시 매우 불충분하게 흡수된다(1 % 미만) ; [Eiseman 등의 Second NCI Workshop on Taxol 및 Taxus (Sept. 1992) ; Suffness 등의 in Taxol Science 및 Applications (CRC Press 1995) 참조]. Eiseman 등은 경구 투여시 파클리탁셀이 0 %의 생체내이용효율을 가진다고 지적하고 있으며, Suffness 등은 160 mg/kg/일까지 경구 투여했을 때 나타나는 항종양 활성도에 대한 증거가 없으므로 파클리탁셀을 경구 투여하는 것은 불가능한 것으로 보인다고 보고하고 있다. 더욱이, 파클리탁셀이나 탁산 또는 항종양 활성도를 나타내는 도세탁셀과 같은 파클리탁셀 유사체의 효과적인 경구 투여를 가능하게 하는 효과적인 방법(즉, 파클리탁셀의 경구 생체내이용효율을 높이는 방법)은 개발되지 못했다. 이러한 이유로 인해, 이제까지 파클리탁셀은 인체 환자에게 경구 투여되지 못했으며 파클리탁셀-반응 질환 치료 과정에 확실히 이용되지 못했다.

도세탁셀은 유방암 치료를 위한 비경구 형태로 TAXOTERE 로서 상업적으로 이용할 수 있게 되었다. 동물이나 환자에 대한 도세탁셀의 경우 흡수에 대해 기재된 과학 문헌은 없었다.

에토포사이드는 포도필로톡신의 반합성 유도체이며 특정 종양 질환, 특히 생식세포암(예를들어, 고환암) 및 소세포 폐암(Loehrer, Sem. Onc., 19, no. 6. supp. 14. pp. 48 - 52, 1992)의 치료에 이용한다. 그것은 경구 투여용 약제학적 제형(VEPESID 캡슐, 브리스톨-마이어스 스쿼브 옹콜로지에서 구입)으로는 이용할 수 있지만, 일관되게 경구 흡수되지는 않는다(에토포사이드 캡슐의 경구 생체내이용효율의 평균치는 약 50 %이다).

사이클로스포린은 토피클라툼 인플라툼 감스(Topycladium inflatum Gams)[이전에는 트리코데르마 폴리스포름(Trichoderma polysporum)으로 명명], 토피클라툼 테리콜라(Topycladium terricola) 및 그 외의 불완전균류를 포함하는 토피클라툼(Topycladium) 종에 의해 생산되는 비극성 고리형 올리고펩티드(일부는 면역억압제 활성도를 지님) 균이다. 주요 성분인 사이클로스포린 A(사이클로스포린 또는 CsA)는 그 외의 일부 중간대사물질, 예를들어 그 중 일부가 사이클로스포린 A 보다 실질적으로 더 적은 면역억압 활성도를 나타내는 사이클로스포린 B ~ Z와 함께 확인되었다. 다수의 합성 및 반합성 유사체가 제조되었다. 일반적으로 Jegorov 등의 Phytochemistry, 38 : 403 - 407 (1995) 문헌을 참조하라. 본 발명은 사이클로스포린의 천연, 반합성 및 합성 유사체를 포함한다.

사이클로스포린은 약 1200 의 분자량을 갖는 천연의, 지방친화성, 고리형 운데카펩티드이다. 그것은 기관 이식 및 그 외의 특정 상태에 대해 일차적으로 면역억압제로서 정맥내 또는 경구적으로 이용된다. 사이클로스포린류, 특히 사이클로스포린(사이클로스포린 A)은 특정 P450 분해 효소 뿐만아니라 P-당단백질 유출 펌프의 저해제로 알려져 있지만, 임상학적으로 이것을 가하는 효과적인 양생법에 대하여 임상적 및 상업적인 가능성이나 관리승인을 받을 정도로 개발되지는 못했다.

기계적인 관점에서, 경구 투여되는 사이클로스포린은, 대부분의 약물이 흡수되는 장소인 소장 상부의 윗부분에서 P-당단백질 펌프를 저해할 가능성을 갖는다. 사이클로스포린과 같이 고도로 대사되는 약물을 정맥내 투여함에 따라, 약물이 정상적으로 흡수되는 장이 손상되지 않는 것은 불가능할 것으로 보인다. 비경구 투여 후, 사이클로스포린은 간에 의해 추출되어 최적 흡수 부위와는 먼 담즙과 장으로 들어간다. 본 발명의 놀라운 발견 중의 하나는 특정 사이클로스포린과 함께 관찰된 면역억압이 치료제의 경구 생체내이용효율의 증진과 관련되어 해결된다는 것이다. 따라서, 문헌에 보고된 바에 의해 사이클로스포린 F 가 면역억압 활성도를 나타내지 않는다 할지라도 그것은 파클리탁셀의 경구 생체내이용효율을 높인다 [Stewart 등의 Transplantation Proceedings, 20 : (Supp. 3) 989 - 992 (1988) ; Granelli - Piperno 등의 Transplantation, 46 : 53S - 60S (1988) 참조].

키토코나졸은 전립선암 치료에 어느 정도까지 이용되고 널리 사용되는 항진균 이미다졸 유도체이다. 키토코나졸은 그 활성도 중 하나로서 고도로 저항성인 인체 KB 암종 세포에서 MDR (다약물 내성)을 역전시키지만(Sieqsmund 등의 J. Urology, 151 : 485 - 491, 1994), 시토크롬 P-450 약물-대사 효소를 저해할 수도 있다.

P-당단백질 수송을 저해하는 능력이 아직 측정되지 않은 특정 증진 약물 뿐만 아니라 P-당단백질 세포내 펌프의 다약물 내성, 약물 수송 활성도를 저해하는 것으로 알려진 특정 사이클로스포린이나 그 외의 약물의 경구 투여량과 함께 상기 약물을 경구 투여할 때, 불완전한 경구 흡수 프로필을 나타내는 많은 제약학적 약물이 치료학적 활성도 수준을 나타내기에

충분히 전신 흡수되도록 효과적으로 경구 투여될 수 있음을 발견하였다. 본 발명의 또다른 놀라운 발견은 일부 조건하에서, 경구 투여가 표적 치료제의 보다 유리한 약동력학적 프로필, 보다 나은 조직 침투 및 보다 높은 분포를 나타낸다는 것이다.

파클리탁셀 및 에토포사이드와 같은 약물을 직후에 및/또는 전에 경구 투여할 때, 키토코나졸 및 사이클로스포린과 같은 특정 다약물 내성 억압제가 예상외의 놀라운 정도로 장으로부터 전자의 약물 흡수를 높여 치료 수준에 이르게 한다는 연구 결과가 동물에서 관찰되었다. 그러나, 이러한 관찰 결과가 P-당단백질 펌프의 억압에서 기인하는 것인지는 전혀 분명하지 않다.

관찰된 파클리탁셀과 에토포사이드의 증가된 생체내이용효율에 대한 가능한 또다른 설명은 사이클로스포린과 파클리탁셀에 대한 약물 대사 효소 수준으로 상호작용이 존재할 수도 있다는 것이다. 두 약물은 시토크롬 P-450 체계(예를들어, P-450 3A)에 의해 고도로 대사되는 것으로 공지되어 있는데, 소장 뿐만 아니라 간에서 농축된다. 처음으로 투여되는 사이클로스포린은, 비극성이고 지방친화성인 파클리탁셀이 흡수될 수 있도록 이들 효소를 저해하는 것으로 생각된다. 이러한 극부적인 저해의 부재시, 파클리탁셀은 점막 세포를 횡단하지 않는 보다 극성인 중간대사물질로 대사될 것이다. 파클리탁셀을 IV 투여하기 3시간 전에 사이클로스포린을 제공하였을 때, 사이클로스포린과 파클리탁셀 사이의 약동력학적 상호작용을 설명할 수 없었던 것은 상호작용 부위가 장의 내강이었음을 의미한다. 이러한 이론적 설명으로도 특정 P-당단백질 저해제(예를들어, 사이클로스포린 및 키토코나졸)가 특히 표적 약물의 경구 생체내이용효율을 높은 정도로 증가시키지만 활성 P-당단백질 저해제로 알려진 그 외의 약물은 동일한 표적 약물에 대해 경구 흡수 증진 약물로서 활성도를 거의 나타내지 않는다는 본원의 놀라운 발견을 설명하지 못한다.

표적 약물이 정맥내 투여될 때, 표적 약물 장 대사의 이러한 이론화된 저해는 전신성 혈중농도를 증가시키는 데 거의 또는 전혀 효과를 갖지 못했다. 더욱이, 경구 흡수 증진 약물의 1차 효과가 장의 내강에 대한 국소적 효과일 것이므로, 아치료 투여량(subtherapeutic doses)은 바람직한 효과를 얻는 데 효과적일 것이다. 이것은 과량의 투여량으로 투여되면 독성 문제가 생길 수 있고 강력한 면역억압 활성도를 갖는 사이클로스포린과 같은 증진 약물의 경우에 중대한 고려사항이다. 사이클로스포린 F와 같은 비-면역억압적 사이클로스포린이 여전히 경구 증진 약물로서 작용할 수 있다는 우리의 관찰은 임상학적으로 대단히 중요하다.

발명을 뒷받침하는 작용 메커니즘에 관한 가설을 제공하는 반면에, 본원에 기술한 놀라운 사실에 반응하는 메커니즘을 실제로 인지하지 못한다는 것에 주의하는 것이 중요하다; 또한 이 투여량은 본 발명에 기술된 실시로부터 본 분야의 어떠한 숙련자도 방해하지는 못한다.

불완전한 경구 생체내이용효율(평균 생체내이용효율의 50% 또는 그 이하)을 갖는 표적 치료제의 경구 생체내이용효율을 증가시키는 본 발명의 방법은 고유의 표적 약물이 혈류내로 흡수되는 양과 지속 기간을 증가시키기 위해 경구 투여와 동시에 또는 경구 투여 전에, 또는 경구 투여와 동시에 및 경구 투여 전에 둘 다 포유동물 환자(인체 또는 동물)에게 경구 흡수 증진 약물 또는 경구 생체내이용효율 증진 약물을 경구 투여함을 포함한다.

본 발명과 관련하여 사용할 수 있는 경구 투여 증진 약물은 다음을 포함하지만 이것으로 한정하지는 않는다 :

사이클로스포린 A ~ Z 를 포함하는 사이클로스포린류 - 특히 사이클로스포린 A(사이클로스포린), 사이클로스포린 F, 사이클로스포린 D, 디히드로 사이클로스포린 A, 디히드로 사이클로스포린 C, 아세틸 사이클로스포린 A, PSC-833, SDZ-NIM811² (둘 다 산도스 파마슈티컬 코포레이션에서 구입) 및 토피클라툼 속의 종에서 생산되는 관련 올리고펩티드. 사이클로스포린 A ~ Z 의 구조는 하기 표 1 에 기술되어 있음.

항진균제 - 키토코나졸.

심장약 - MS-209 (BASF로부터 구입), 아미오다론, 니페디핀, 레세르핀, 퀴니딘, 니카르디핀, 에타크린산, 프로파페논, 레세르핀, 아밀로라이드

편두통 방지 천연 산물 - 맥각 알칼로이드.

항생물질 - 세포페라존, 테트라사이클린, 클로로퀸, 포스포마이신.

항기생충 약물 - 이버멕틴.

다약물 내성 역전체 - VX-710 및 VX-853(버텍스 파마슈티컬 인코포레이티드에서 구입).

티로신 키나아제 저해제 - 제니스테인 및 그와 관련된 이소플라보노이드, 퀘르세틴.

단백질 키나아제 C 저해제 - 칼포스틴.

세포소멸 유도물질 - 세라미드

엔돌핀 수용체에 대한 약물 활성 - 몰핀, 몰핀 동종, 날록손, 날트렉손 및 날메펜을 포함하지만 그것으로 제한되지는 않는 다른 아편양제제 및 아편양제제 길항물질.

²SDZ-NIM811은 항비루스성, 비-면역억제 사이클로스포린인 (Me-Ile-4)-사이클로스포린이다.

증진 약물에 의해 경구 흡수가 증가되는 경구 투여 표적 치료제군은 다음을 포함하지만 이것으로 제한되지는 않는다 :

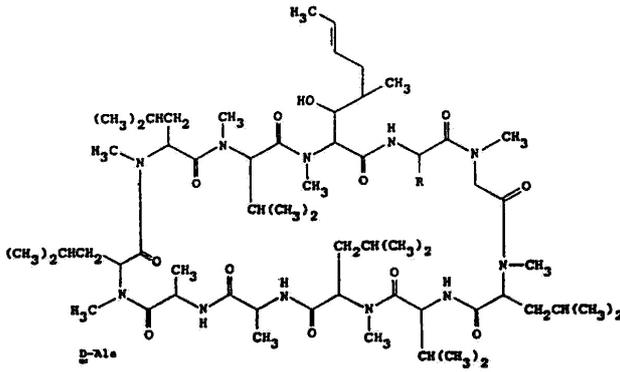
파클리탁셀, 그 외의 탁산, 도세탁셀 및 전술한 모든 것의 유도체 및 약물전구체, 특히 2'-MPM 염 및 그 외의 2'-메틸피리디늄염.

에토포사이드, 캄프토테신, CPT-11(파마시아 앤 업존에서 구입), 토페테칸(스미스클라인 비첨에서 구입), 독소루비신, 빈크리스틴, 다우노루비신, 미톡산트론 및 콜치신을 포함한 불완전하거나 변하기 쉬운 경구 생체내이용효율을 갖는 그 외의 화학치료제, 이들 모두는 P-당단백질 유출에 의해 영향을 받는 것으로 여겨진다.

P-당단백질에 의해 조절되지는 않지만 장에서 P-당단백질 저해제의 존재하에 경구 흡수될 수 있는, 간시클로비어, 포스카넷, 캄프토테신 및 캄프토테신 유도체를 포함하는 그 외의 약물.

[표 1]

사이클로스포린 A-Z



| 사이클로스포린 | 아미노산 | | | | | | | | | | |
|---------|------------------|-----|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-------|-------|-------|
| Cy- | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
| CyA | Mebmt | Abu | Sar | MeLeu | Val | MeLeu | Ala | D-Ala | MeLeu | MeLeu | MeVal |
| CyB | Mebmt | Ala | Ser | MeLeu | Val | MeLeu | Ala | D-Ala | MeLeu | MeLeu | MeVal |
| CyC | Mebmt | Thr | Sar | MeLeu | Val | MeLeu | Ala | D-Ala | MeLeu | MeLeu | MeVal |
| CyD | Mebmt | Val | Sar | MeLeu | Val | MeLeu | Ala | D-Ala | MeLeu | MeLeu | MeVal |
| CyE | Mebmt | Abu | Sar | MeLeu | Val | MeLeu | Ala | D-Ala | MeLeu | MeLeu | Val |
| CyF | 대속시-Mebmt | Abu | Ser | MeLeu | Val | MeLeu | Ala | D-Ala | MeLeu | MeLeu | MeVal |
| CyG | Mebmt | Nva | Sar | MeLeu | Val | MeLeu | Ala | D-Ala | MeLeu | MeLeu | MeVal |
| CyH | Mebmt | Abu | Sar | MeLeu | Val | MeLeu | Ala | D-Ala | MeLeu | MeLeu | D-Mev |
| CyI | Mebmt | Val | Sar | MeLeu | Val | MeLeu | Ala | D-Ala | MeLeu | Leu | MeVal |
| CyK | 대속시-Mebmt | Val | Sar | MeLeu | Val | MeLeu | Ala | D-Ala | MeLeu | MeLeu | MeVal |
| CyL | Bmt | Abu | Sar | MeLeu | Val | MeLeu | Ala | D-Ala | MeLeu | MeLeu | MeVal |
| CyM | Mebmt | Nva | Sar | MeLeu | Val | MeLeu | Ala | D-Ala | MeLeu | MeLeu | MeVal |
| CyN | Mebmt | Nva | Sar | MeLeu | Val | MeLeu | Ala | D-Ala | MeLeu | Leu | MeVal |
| CyO | MeLeu | Nva | Sar | MeLeu | Val | MeLeu | Ala | D-Ala | MeLeu | MeLeu | MeVal |
| CyP | Bmt | Thr | Sar | MeLeu | Val | MeLeu | Ala | D-Ala | MeLeu | MeLeu | MeVal |
| CyQ | Mebmt | Abu | Sar | Val | Val | MeLeu | Ala | D-Ala | MeLeu | MeLeu | MeVal |
| CyR | Mebmt | Abu | Sar | MeLeu | Val | Leu | Ala | D-Ala | MeLeu | Leu | MeVal |
| CyS | Mebmt | Thr | Sar | Val | Val | MeLeu | Ala | D-Ala | MeLeu | MeLeu | MeVal |
| CyT | Mebmt | Abu | Sar | MeLeu | Val | MeLeu | Ala | D-Ala | MeLeu | Leu | MeVal |
| CyU | Mebmt | Abu | Sar | MeLeu | Val | Leu | Ala | D-Ala | MeLeu | MeLeu | MeVal |
| CyV | Mebmt | Abu | Sar | MeLeu | Val | MeLeu | Ala | D-Ala | MeLeu | MeLeu | MeVal |
| CyW | Mebmt | Thr | Sar | MeLeu | Val | MeLeu | Ala | D-Ala | MeLeu | MeLeu | Val |
| CyX | Mebmt | Nva | Sar | MeLeu | Val | MeLeu | Ala | D-Ala | Leu | MeLeu | MeVal |
| CyY | Mebmt | Nva | Sar | MeLeu | Val | Leu | Ala | D-Ala | MeLeu | MeLeu | MeVal |
| CyZ | MeAmipocetylacid | Abu | Sar | MeLeu | Val | MeLeu | Ala | D-Ala | MeLeu | MeLeu | MeVal |

본 발명에 의해 표적 약물과 함께 공동-투여되는 증진 약물의 투여량 범위는 환자 체중의 약 0.1 ~ 약 15 mg/kg 이다. 증진 약물의 "공동-투여(Co-administration)" 는 실질적으로 표적 약물 투여와 동시에(표적 약물 투여 전 0.5시간 이내, 투여 후 0.5 시간 이내 또는 표적 약물 투여와 함께), 표적 약물 투여 전 약 0.5 시간 내지 약 24 시간 사이에 또는 둘 다를 의미하는데, 즉, 실질적으로 표적 약물과 동시에(표적 약물과 함께 또는 표적 약물 투여 직전과 직후) 제공되는 1 회 투여량 및 적어도 0.5 시간 전에 제공되는 동일하거나 상이한 증진 약물의 1 회 또는 그 이상의 투여량과 함께 투여됨을 의미한다. 부가적으로, "공동-투여" 는 증진 약물 투여 후 24 시간 이내에 하나 또는 그 이상의 표적 약물을 투여하는 것, 다시 말해서 증진 약물은 표적 약물의 투여 때마다 또는 투여 전에 다시 투여할 필요는 없지만 치료 과정 중에 간헐적으로 투여될 수 있음을 의미한다.

경구 투여되는 표적 약물의 투여량 범위는 치료학적 지표, 치료조건의 필요, 피실험자의 상태에 기초한 약물로 다양할 것이다. 본 발명의 방법은, 1회에 또는 2 - 3회에 나누어 매일 투여되는 투여량으로서 약 20 mg/m² ~ 약 1000 mg/m² (환자의 체표면적 기준) 또는 약 2 - 30 mg/kg (환자의 체중 기준)에 걸쳐 파클리탁셀을 경구 투여하는 것과 각 경구 투여 후 연장 기간(예를들어 8 - 12시간)동안 50 - 500 ng/ml 범위로 인체에서 파클리탁셀의 혈장 농도를 유지시키는 것을 가능하게 한다. 이러한 수준은 탁솔의 96 시간 IV 주입 치료(환자의 큰불편, 고통, 시간 낭비, 전염 등을 일으키는)로 달성한 수준에 적어도 필적하는 것이다. 더욱이, 파클리탁셀의 이러한 혈장 농도는 표적 약물의 바람직한 약리학적 활성도, 예를들

어 세포성장 조절에 있어서 중추 역할을 하는 시그날-형질도입 단백질(signal-transducing protein) 및 종양 유전자 기능을 저해함으로써 항종양 효과에 직접적으로 관련된 단백질 이소프레닐화의 저해(약 0.03 μM 또는 약 25 ng/ml의 수준에서 일어남) 및 투블린 분해의 저해(약 0.1 μM 또는 약 85 ng/ml의 수준에서 일어남)를 제공하기에 보다 충분하다.

일부 예에 있어서 피크 혈중농도를 얻기 위해 표적 약물의 보다 높은 초기 부하 투여 후에 보다 낮은 투여량을 유지시키면서 피실험자에게 투여하는 것이 적합할 것이다.

본 발명의 모든 다양한 양상에 있어서, 둘 또는 그 이상의 상이한 증진 약물 및/또는 둘 또는 그 이상의 상이한 표적 약물이 함께, 택일적으로 또는 간헐적으로 투여될 수 있다.

또한 본 발명은 하나 또는 그 이상의 이들 약물을 포함하는 경구 투여용 약제학적 제형으로 파클리탁셀, 탁산, 도세탁셀, 에토포사이드, 전술한 모든 것의 약물전구체 및 유도체, 파클리탁셀 2'-MPM 및 도세탁셀 2'-MPM에 반응하는 암, 종양, 카포시육종, 악성종양, 조직 손상에 따른 조직이나 세포의 비조절증식 및 그 외의 질환 상태를 앓고 있는 포유동물 환자를 치료하는 방법을 포함한다. 경구 파클리탁셀, 도세탁셀, 그 외의 탁산 및 그들의 약물전구체와 유도체로 특히 효과적으로 치료될 수 있는 암종 유형에는 간세포성 암종과 간전이 및 위장관암, 췌장암과 폐암이 있다. 본 발명에 따라 경구 투여되는 이들 활성 약물로 효과적으로 치료되는 비암질환의 예로는 조직 손상에 따른 비조절된 조직이나 세포의 증식, 다낭성 신장 질환 및 클로로퀸-및 피리메타민-내성 말라리아 기생충을 포함한 말라리아가 있다(Pouvelle 등의 J. Clin. Invest., 44 : 413 - 417, 1994 참조).

지금까지 비경구적으로만 투여되었던 항종양 약물은 이제 본 발명에 따라 초기 종양 및 전이 환자의 치료에 특히 효과적인 제약학적 활성 혈액 농도를 제공하기에 충분한 생체내이용효율로 경구 경로에 의해 투여될 수 있다. 활성 성분은 MDR 저해제나 증진 약물의 전투여 및/또는 동시 투여 결과로서 장벽을 침투할 것이며 혈행문에서 신속하게 흡수될 것인데, 7 일째에 일반적인 전신성 혈행 또는 대부분의 다른 기관보다 간에서 화학치료제의 보다 높은 국부 초기 농도(일반적으로 IV 주입치료로 이루어지는 것과는 다른 훨씬 높은 국부 농도)를 제공한다. 게다가, 경구 투여 후 간에서의 보다 높은 파클리탁셀 수준이 간의 높은 초회통과효과(first pass effect) 때문에 증가된 혈장 수준을 반영하는 것은 아닐 것임에 주목해야 한다. 항종양제의 높은 혈액 농도를 선택적으로 생산하는 본 발명의 방법은 간암(예를들어, 간세포성 암종 및 간전이), 위장암(예를들어, 결장, 직장) 및 폐암 치료에 특히 유용하다.

유사하게, 본 발명에 따라 경구 투여한지 24 시간 후, 보다 높은 수준의 파클리탁셀은 체순환과 대부분의 다른 기관에 비해 위장관, 췌장 및 폐에서 발견된다(조직 분포 분석에 기초함). 이러한 사실은 위장관, 췌장 및 폐암 치료에 대단히 중요한 파클리탁셀을 경구 투여하게 한다.

도 21 - 24는 특히 주목할 만하며 놀라운 것이다. 특정 경우에 있어서, 본 발명은 때때로 정맥내 경로보다 경구 경로를 통해 비교할 수 있을 만큼의 보다 높은 국부 조직의 파클리탁셀 농도를 얻는 방법을 제공한다. 이것은 치료 약물의 보다 광범위한 분포와 양립한다. 게다가, 표적 약물 투여 전과 투여 직후의 증진 약물 경구 투여가 IV 투여 보다도 소변에서 고농도의 표적 약물을 생산하는 것으로 나타난다(사이클로스포린과 파클리탁셀의 경우, 도 20 참조). 이것은 비뇨생식관의 종양 또는 전이를 앓고 있는 환자의 경우에 선택할 수 있는 치료로서 증진 약물과 표적 약물을 경구 공동-투여하게 할 것이다.

앞서 이룬 간에서의 활성 성분의 보다 높은 국부 농도와는 별도로, 본 발명에 의해 제공되는 바와 같이 적합한 증진 약물과 함께 경구 투여되는 활성 표적 약물의 혈장 및 조직분포는 IV 투여시 관찰되는 것과 유사하게 현저히 놀라운 것이다. 실험 동물에 의한 일련의 연구로, 파클리탁셀의 정상상태의 혈장 수준은 3 일의 양생법에 의해 CsA 와 경구 공동-투여하여 달성하였음을 알 수 있었다. 정상 상태에서 달성되는 표적 약물의 수준은 96-시간 동안 파클리탁셀을 주입한 환자에게서 달성되는 것에 필적하였다. 3 주마다 연속적인 96-시간 주입으로 탁산 치료에 실패한 전이성 유방암 환자에게서 27 % 반응율이 발견되었다(Seidman 등의 J. clin. Oncol., 14 : 1877, 1996 참조). 본 발명의 치료방법에 의해 고통, 불편 및 IV 주입 연장의 위험없이 유사한 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

또한 매우 중요하게, 파클리탁셀 및 상기 나열된 그 외의 항종양제의 혈액내 제거-상(elimination-phase) 농도는 본원에 제공된 바와 같이 경구 투여될 때, IV 투여로 달성되는 것과 거의 동일하며 각 투여 후 8 - 12시간 만큼의 장시간 동안 치료학적으로 유효한 고 수준을 유지할 수 있다. CsA 존재시 경구 투여 후 약물의 노배출 증가는 파클리탁셀의 증가된 경구 흡수를 뒷받침할 뿐만 아니라 암 치료시 비뇨생식기에 운반되는 더 많은 약물을 제공한다.

증진 약물의 공동-투여에 의해 생체내이용효율이 증가되는 표적 약물의 경구 투여용 약제학적 제형으로는 통상적으로 이용가능한 정제, 캡슐, 캐플렛, 젤캡, 알약, 액제(예를들어, 용액, 현탁액 또는 일릭서), 로젠지 및 제약학적 분야에 공지된 그외의 경구 투여용 약제학적 제형일 것이다. 액상 제제는 예를들어 CREMOPHOREL 이나 그 외의 폴리에톡시화된 캐스

터 오일, 알콜 및/또는 폴리옥시에틸화된 소르비탄 모노-올레이트(예를들어, TWEEN 80, 아이씨아이 아메리카스 인코포레이티드에서 구입)를 포함하는 부형제내에 파클리탁셀 또는 그 외의 탁산을 포함할 것이다. 각각의 약제학적 제형은 유효량의 표적 약물(예를들어, 항암성 또는 항종양성 유효량의 항암제 또는 항종양제) 및 제약학적 불활성 성분, 예를들어 통상적인 보형약, 부형제, 충전제, 결합제, 디센테그린트(disintegrant), 용매, 용해제, 당화제, 착색제 및 경구 투여용 약제학적 제형에 일반적으로 포함되는 그 외의 불활성 성분을 포함한다. 상기 바로 앞에 나열한 불활성 성분의 많은 약제학적 제형과 경구 투여용 부형제는 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition (1985) 문헌에 기술되어 있다. 또한 각각의 약제학적 제형은 약리학적 유효량, 예를들어 항종양성 또는 종양-감소성 유효량의 표적 약물 중 하나를 포함한다.

경구 투여용 약제학적 제형내의 각 표적 약물의 정확한 양은 환자의 연령, 체중, 질환 상태에 따라 달라질 것이다. 예를들어, 파클리탁셀 약제학적 제형은 1 회 또는 2 - 3 회에 나누어 매일 투여되는 투여량으로서 약 20 - 1000 mg/m² (환자의 체표면적 기준) 또는 약 2 - 30 mg/kg (환자의 체중 기준)의 일일 투여량을 제공하기에 충분한 양의 파클리탁셀을 포함할 것이다. 에토포사이드 경구 투여용 약제학적 제형은 1 회 또는 2 - 3 회에 나누어 매일 투여되는 투여량으로서 약 20 - 200 mg/m² (환자의 평균 또는 중간 체표면적 기준)의 일일 투여량을 제공하기에 충분한 양의 에토포사이드를 포함한다.

이미 지적인 바와 같이, 특정 표적 약물은 상대적으로 불완전하거나 일관성이 없는 경구 생체내이용효율에도 불구하고 경구 투여용 약제학적 제형내에서 통상적으로 이용가능할 수 있다. 예를들어, VEPESID 캡슐은 각각 50 mg 의 에토포사이드를 포함하는 것을 이용할 수 있다.

본 발명의 표적 약물을 함유한 경구 투여용 약제학적 제형으로 치료된 특정 환자의 치료 양생법 실시에 있어서, 동시에 및/또는 전에 경구 투여되는 증진 약물에 의해 제공되는 증가된 생체내이용효율을 고려하는 것이 필요하다. 예를들어, 소세포 폐암 치료시 제조자의 요구에 따라 투여되는 VEPESID 캡슐의 양이 50 mg 가가이로 IV 투여시의 두배임에도 불구하고, 사이클로스포린과 같은 증진 약물의 전-투여 및/또는 실질적으로 동시에 투여함으로써 제공되는 증가된 에토포사이드의 생체내이용효율은, 보다 긴 존속 기간과 작용의 안정성 및 독성 부작용에 대한 비증가(및 아마도 감소)와 함께 약물의 효과적이고 동일한 혈중농도를 제공하기 위해 사용된 경구 에토포사이드의 상당히 낮은 투여량이 가능하다. 경구 투여로 인해 일부 독성에 반응하는 고피크 혈중농도를 피할 수 있다. 사이클로스포린 존재시 에토포사이드의 경구 흡수가 실질적으로 완전함(약 96%)을 나타내는 실험 데이터(도 18 및 19와 표 6 참조)를 근거로, 고환암 치료시 에토포사이드의 일일 경구 투여량 범위는 환자의 체표면적을 기준으로 약 50 - 100 mg/m² 이고, 소세포 폐암 치료시에는 약 35 - 50 mg/m² 일 것이다.

본 발명의 치료방법, 예를들어 증진 약물과 함께 공동-투여되는 파클리탁셀의 경구 투여용 약제학적 제형으로 파클리탁셀-반응 질환을 치료하는 방법에 대한 투여 계획은 또한 환자의 특징적인 상태와 질환 상태를 고려하여 조정될 수 있다. 파클리탁셀 경구 투여의 바람직한 투여계획은 (a) 약 20 - 1000 mg/m² (체표면적 기준)을 동량으로 나누어 1 - 3 회 투여할 필요가 있는 환자에게 매일 투여하되, 상기 일일 투여는 각 2 - 3 주에 1 - 4 일 동안 계속 투여함을 뜻함 또는 (b) 각 주에 약 1 일동안 투여하는 것이다. 전자의 계획은 2 - 3 주 마다 96-시간 파클리탁셀 주입을 이용하는 것과 비교할 수 있는데, 그것은 바람직한 IV 치료 양생법 중 일부로 간주된다. 증진 약물과 함께 공동-투여되는 에토포사이드의 경구 투여에 대한 바람직한 투여 계획은 고환암을 앓는 환자의 치료시에는 일일 투여량으로서 약 50 - 100 mg/m²(체표면적 기준), 소세포 폐암 치료시에는 약 35 - 50 mg/m²를 동량으로 나누어 1 - 3 회 투여할 필요가 있는 환자에게 매일 투여하는데, 각 경우에 있어서 5 - 21 일 동안 지속적으로 매일 투여하고 각 치료기간 중 약 2 - 3 주 동안 지속적으로 매일 투여하는 것이다.

본 발명에 따른 강력한 화학치료제의 경구 투여는 많은 경우에 있어서, 실제로 일반적으로 이용되는 IV 치료에 비해 독성 부작용을 감소시킬 것이다. 증진 약물에 의해 촉진되는 장벽을 통한 활성 약물의 흡수는, 일반적으로 IV 주입의 경우와 같이 갑작스럽고 신속한 혈중농도내 고농도를 일으키기 보다는, 장기간동안 보다 단계적인 혈중농도 상태 및 안정하고 정상 상태의 또는 이상적인 범위에 가까운 혈중농도를 유지하게 한다.

본 발명의 또다른 양상에 따라서, 적어도 하나의 증진 약물 및 적어도 하나의 표적 약물의 일정량을 함유한 경구 투여용 복합 약제학적 제형(combination oral dosage form)이 제공된다. 예를들어, 이러한 약제학적 제형은 적합한 불활성 성분 뿐만 아니라 항암성 또는 항종양성 약물의 경구 생체내이용효율을 높이는 유효량의 활성 성분을 포함하는 정제, 캡슐, 캐플렛, 젤캡, 알약, 액제, 로젠지 및 그 외의 통상적인 경구 투여용 약제학적 제형으로 구성될 수 있다. 이러한 경구 투여용 복합제제(combination product)는 하나 또는 그 이상의 사이클로스포린 A, D, C, F 및 G, 디히드로 CsA, 디히드로 CsC 및 아세틸 CsA의 약 0.1 ~ 약 15 mg/kg 과 함께 파클리탁셀, 도세탁셀, 그 외의 탁산 또는 파클리탁셀 2'-MPM 이나 도세탁

나타내지만 증진 약물과 함께 투여되면 경구 투여시 치료학적으로 유효한 혈중농도를 달성할 수 있는 파클리탁셀과 같은 약물일 것이다. 표적 약물은 증진 약물과 함께 동일한 약제학적 제형내에 존재하거나, 또는 각각의 약제학적 제형으로 존재할 것이다.

하기 실시예는 본 발명의 여러 가지 양상을 설명하며, 예상치 못했던, 표적 약물의 경구 흡수가 상당히 증가 되었음을 입증한다. 그러나, 이 실시예는 오로지 본 발명을 실행하기 위해 사용되는 특정 증진 약물이나 표적 약물, 투여량 범위, 시험과정 또는 다른 파라미터를 설명하고자 함이지 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다.

실시예

실시예 1

모두 체중이 225 - 275 g이고 약 6 - 8 주된, 18마리의 건강한 스프래그 돌레이 랫을 무작위로 6 마리씩 3 군으로 나누었다. 제 1 군의 6 마리 랫에게 9 mg/kg의 투여량으로 파클리탁셀을 단일 정맥내 투여하였다. 제 2 군에는 9 mg/kg의 파클리탁셀을 단일 경구 투여하였다. 제 3 군에는 5 mg/kg의 사이클로스포린을 단일 경구 투여하고, 1 시간 뒤에 동일한 군에 5 mg/kg의 사이클로스포린과 9 mg/kg의 파클리탁셀을 경구 투여하였다.

파클리탁셀 투여 후 0.5, 1, 2, 3, 4 및 6시간에서 각 랫의 꼬리 정맥으로부터 혈액시료를 모았다. 제 1 군의 정맥내-처리한 랫의 경우에는 파클리탁셀 투여 후 8 시간에서 혈액시료를 부가적으로 취하였다. 개별 시료를 원심분리하여 혈청을 분리하였다. 각 시간 간격 동안, 군당 6 개의 시료를 혼합하여 단일의 대표 시료를 제조하였다. 모든 시료에 대해 50 pg/ml의 하한량을 갖는 LC/MS로 비변화 파클리탁셀을 검정하였다.

이 연구 결과는 도 1 및 2 에 그래프로 도시되어 있다. 도 1 은 3 개 군의 랫을 모두 비교한 반면 도 2 는 파클리탁셀을 경구 주입한 제 2 군과 제 3 군 만을 비교한 것이다. 사이클로스포린 부재시 혈청내에서 파클리탁셀의 생체내이용효율은 1 % 이하였으나 사이클로스포린/파클리탁셀의 공동 투여 1 시간 전에 사이클로스포린을 주입한 제 3 군에서는 6 - 7 %로 상승하였다.

하기 표 2 는 3 개 군의 랫에 대하여 측정된 곡선하 면적(AUC)값에 관한 데이터를 나타낸 것이다. 이들 데이터는 사이클로스포린과 파클리탁셀 둘 다를 주입한 제 3 군의 랫의 경우에 6 시간 동안 AUC 값이, 단지 파클리탁셀만을, 경구 주입한 제 2 군의 랫에 대한 AUC 값의 거의 8 배 었음을 보여준다.

[표 2]

파클리탁셀 절대 생체내이용효율

| AUC _{0-6 hr} IV (ng. hr/mL) | AUC _{0-6 hr} PO (ng.hr/mL) | 절대 F |
|---|--|------|
| 9230* | 80 | 0.9% |

* AUC 값은 1 시간 시료 시점을 포함하지 않음
 ** F = [AUC_{PO}/AUC_{IV}] x 100

파클리탁셀과 사이클로스포린의 상호작용

| AUC _{0-6 hr} PO (ng. hr/mL) | AUC _{0-6 hr} PO 사이클로스포린 수반 (ng.hr/mL) | 상대 F*** |
|---|---|---------|
| 80 | 629 | 786% |

***F = [AUC_{PO} 사이클로스포린 수반/AUC_{PO}] x 100

실시예 2

실시에 1 에 기술한 연구에 사용한 랫과 동일한 특성을 지닌 40 마리의 건강한 스프래그 돌레이 랫을 10 마리 씩 4 개의 군으로 나누고 각각 A, F, G 및 H 군으로 표지하였다. 다음 표 3 은 각 시험군에 제공한 처리 및 각 투여량에 대한 시간 간격을 나타낸 것이다.

[표 3]

| 군 | 랫의 수 | 시간(시) | 처리 | 투여량 (mg/kg) | 투여경로 |
|---|------|-------|---------|-------------|------|
| A | 10 | 0 | 사이클로스포린 | 5 | 경 구 |
| | | 1 | 파클리탁셀 | 9 | 경 구 |
| | | 1 | 사이클로스포린 | 5 | 경 구 |
| F | 10 | 0 | 사이클로스포린 | 5 | 경 구 |
| | | 1 | 파클리탁셀 | 9 | 경 구 |
| G | 10 | 0 | 사이클로스포린 | 5 | 정맥내 |
| | | 3 | 파클리탁셀 | 9 | |
| H | 10 | 0 | 파클리탁셀 | 9 | 정맥내 |

파클리탁셀 투여 후 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 및 24 시간에서 각 랫의 꼬리 정맥으로부터 혈액 시료를 모았다. 시료를 적절히 처리하여 각 군에 대한 하나의 복합 시료를 만든 후, 각 시료로부터의 혈장에 대해 비변화 파클리탁셀을 검정하였다.

도 3 및 4 는 이 연구 결과를 그래프로 도시한 것이다. 도 3 은 사이클로스포린을 예비 투여하고 1 시간 뒤에 복합 파클리탁셀-사이클로스포린을 주입한 A 군에서 시간 동안 획득한 농도 수준과, 사이클로스포린을 예비 투여한 다음 1 시간 뒤에 단지 파클리탁셀만을 경구 투여한 F 군을 비교한 것이다. 도 4 는 G 군과 H 군 사이에서 획득한 결과를 비교한 것인데, 이 둘 다 파클리탁셀을 정맥내 투여하였으나 G 군은 파클리탁셀 투여 3 시간 전에 경구 사이클로스포린을 예비 투여하였다. 도 4 에 나타난 바와 같이, 두 군은 동일한 시간 간격에서 혈장내에서 본질적으로 동일 수준의 파클리탁셀을 나타냈다.

표 4 는 이 연구에서 4 개 군의 랫에 대한 AUC 데이터를 나타낸 것이다. G 군과 H 군에 대한 AUC 값이 본질적으로 동일한 반면, A 군에 대한 AUC 값은 F 군에 대한 값 보다 25 - 30 % 더 높았는데, 이것은 사이클로스포린을 예비-처리하고 파클리탁셀과 사이클로스포린을 공동-투여한 값을 보여주는 것이다.

[표 4]

혈장내 파클리탁셀의 생체내이용효율

| 처 리 | AUC _{0-t} | F(%) |
|-----------------------------------|--------------------|------|
| 정맥내 (H 군) | 24280 | |
| 정맥내 + CsA 경구 ^a (G 군) | 24137 | 99.4 |
| 경구 + CsA* (F 군) | 1097 | 4.5 |
| 경구 + CsA** (A 군) | 1393 | 5.7 |

^a 파클리탁셀 3 시간 전

* CsA 와 함께 1시간전 예비처리

** 파클리탁셀과 동시에 1 시간전 예비처리

실시에 3

실시에 1 에 기술한 연구에 사용한 랫과 동일한 특성을 지닌 18 마리의 건강한 스프래그 돌레이 랫을 6 마리 씩 3 군으로, 즉 A 군, B 군 및 C 군으로 무작위로 나누었다. A 군에는 방사성표지 파클리탁셀을 정맥내 투여하였고 ; B 군에는 ³H-방사성 표지 파클리탁셀을 경구 투여하였으며 ; C 군에는 사이클로스포린을 경구 투여한 다음 1 시간 뒤에 사이클로스포린과 방사성표지 파클리탁셀을 혼합하여 경구 투여하였다.

실시에 2 에 기술한 바와 동일한 시간 간격에서 각 랫의 꼬리 정맥으로부터 혈액 시료를 모았다. 시료를 전혈 형태로 유지시켰다. 또한, 파클리탁셀 투여 후 4 - 24시간에서 각 랫으로부터 요 시료를 취하였다. 혈액 및 요 시료를 방사능에 대해 분석하였다.

A 군, B 군 및 C 군의 전혈액 시료내 파클리탁셀 수준의 비교는 도 5 에 나타나 있다. B 군과 C 군의 개별수에 대한 수준 비교는 각각 도 6 및 7 에 나타나 있다.

이 연구에서, 전혈액내 방사능의 경구 흡수(파클리탁셀 당량으로 나타냄)는 사이클로스포린이 부재시 약 10 % 였고(B 군) 사이클로스포린을 수반하여 투여하면 약 40 % 였다(C 군). 이것은 방사성 표지 파클리탁셀을 정맥내 및 경구 투여한 후 혈액 방사능의 AUC 를 측정함으로써 결정하였다. 파클리탁셀의 생체내이용효율은 이 연구에서 정식으로 결정되지 않았는데 이는 각 시점에서 비변화 약물을 검정하는 것이 필요하기 때문이다. 비록 1 시간의 시점에서지만 방사능은 혈장에서 검출되었고 표준 HPLC 후에 혈장내 최소한 32 %의 방사능이 비변화 파클리탁셀이었음이 나타난다. 주로 하나의 피크(파클리탁셀임)를 나타내는, C 군 동물의 HPLC-혈장 추출물로부터의 방사능 단면도는 도 28 에 나타나 있다. 하기 표 5 에 AUC, C_{최대치}, T_{최대치} 및 이 연구에서 발생된 다른 데이터가 제시되어 있다.

[표 5]

혈액/요 내의 파클리탁셀에 대한 총 방사는 및 혈액내에서 파클리탁셀로서 검출한 방사는 백분율

| PK 파라미터 | IV (A) | PO (B) | PO+CSA** (C) |
|-------------------------------------|--------|--------|--------------|
| AUC ₀₋₂₄ (µg eq x hr/ml) | 32.8 | 3.2 | 12.1 |
| C _{max} (µg eq/ml) | ND | 0.21 | 0.82 |
| T _{max} (hr) | — | 2 | 5 |
| 요내 투여량 (%) (4-24 hr) | 2.2 | 1.9 | 8.3 |
| 파클리탁셀 (%) [*] | ND | 7.8*** | 32*** |

* 4시간 시료에서 검출된 RA로부터의 파클리탁셀 %

** 1 시간전에 파클리탁셀과 동시에 제공된 CSA

*** 이 숫자는 불안정한 추출 과정을 기초로하여 더 낮게 추정된 것이다.

[표 5A]

**랫(n=10)에서 사이클로스포린(CsA)을 수반한/수반하지 않은
³H-파클리탁셀을 경구 투여한 후의 총 방사능 흡수**

| PK 파라미터 | 파클리탁셀 정맥내 | 파클리탁셀 경구 | 파클리탁셀 경구 +CsA |
|-------------------------------------|-----------|----------|---------------|
| AUC _{0-24hr} (µg 당량 hr/mL) | 23.8 | 1.4 | 8.1 |
| AUC _{0-∞} (µg 당량 hr/mL) | 27.4 | 4.5 | 15.0 |
| AUC _{0-24hr} 을 기초로 한 F (%) | | 5.9 | 34.0 |
| AUC _{0-∞} 을 기초로 한 F (%) | | 16.4 | 54.7 |

파클리탁셀 투여량 = 9 mg/kg

CsA (5 mg/kg 1시간 전 및 파클리탁셀 수반)

F = AUC 경구 / AUC 정맥내

[표 5B]

**랫(n=10)에서 사이클로스포린을 수반한/수반하지 않은 경구 투여 후
 파클리탁셀의 약동력학적 파라미터**

| PK 파라미터 | IV 투여량 | PO 투여량 | PO + CsA |
|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| AUC _{0-24hr} (µg hr/mL) | 20.43 | 0.314 | 4.27 |
| AUC _{0-∞} (µg hr/mL) | 21.02 | 0.349 | 5.41 |
| F (%) | | 1.7 | 25.7 |
| CL (mL/hr/Kg) | 429 | 440 | 430 |
| V (mL/Kg) | 4236 | 5029 | 5958 |
| t _{1/2} (hr) | 6.8 (r ² = 0.95) | 8.1 (r ² = 0.78) | 9.6 (r ² = 0.96) |

CL = F * 투여량 / AUC

투여량 = 9 mg/kg

F = AUC 경구 / AUC 정맥내

실시에 3 에 기술한 방식으로 처리한 랫에서, 총 방사능에 대한 AUC 를 측정하였다. 무한대에 대한 AUC_{경구}/AUC_{정맥내} 의 비율을 기초로하여, 사이클로스포린 존재시 경구 흡수는 사이클로스포린 부재시의 16.4 %에 비하여 54.7 %로 증가하였다(표 5A). 혈액내 비변화 파클리탁셀에 대한 유사한 분석을 이용하여, 파클리탁셀의 생체내이용효율은 사이클로스포린의 존재시 25.7 %였고 사이클로스포린의 부재시는 1.7 %였다(표 5B). 3 개 처리 군 사이에서 신체 청소율은 놀랍게도 유사하였다. 파클리탁셀의 분포 부피는 정맥내 파클리탁셀 군에 비하여 사이클로스포린 및 파클리탁셀을 경구 투여한 군에서 약 50 %이상 증가하였다.

실시에 4 - 5 에서는 다음의 연구 고안을 사용하였다 : 실시예 1 에 기술한 연구에 사용한 랫과 동일한 특성을 지닌 스프레그-돌레이 랫을 각각 3 마리의 수컷으로 3 군으로 나누었다. 모든 랫을 투여하기 12 - 14 시간 전에 단식시켰다. 단식이 끝났을 때, 증진 약물을 주입할 이들 랫에게 증진 약물을 투여하고, 1 시간 뒤에 증진 약물과 함께 방사성표지(³H) 파클리탁셀(9 mg/kg)을 투여하였다. 증진 약물을 주입하지 않은 랫에는 단식 후에 방사성표지 파클리탁셀을 투여하였다.

파클리탁셀 투여 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12 및 24 시간에서 각 동물로 부터 혈액을 모았다. 투여 후 4 - 24시간에서 요를 모았다. 혈액 및 요내의 총 방사능을 각 랫에 대하여 측정된 다음 각 군에 대한 평균값을 계산하였다.

실시에 4

3 군의 랫에 증진 약물로서 각각 10 mg/kg의 베라파밀, 5 mg/kg의 프로게스테론 및 10 mg/kg의 다이피리다몰을, 단독으로 및 경구 투여 후 1 시간 뒤에 파클리탁셀과 함께 경구 투여하였다. 3 군에 대해 측정된 전혈 농도 - 시간 단면도의 그래프상 비교(농도 당량 대 시간에 따라 측정)는 도 8 에 설명되어 있다. 이 데이터는, 증진 약물로서 베라파밀과 다이피리다몰을 사용한 결과는 대략 유사하나, 프로게스테론으로는 현저히 더 낮은 생체내이용효율이 획득되었음을 나타낸다.

도 9 는 파클리탁셀만을 경구 투여한(9 mg/kg) 동물에 대한 이전 연구에서 측정된 값을 갖는 증진 약물로서 베라파밀을 랫에게 투여한(10 mg/kg) 군과, 1 시간 전 및 파클리탁셀을 경구 투여(9 mg/kg) 후 즉시 사이클로스포린(5 mg/kg)을 경구 투여한 다른 군 간에 대하여 측정된 파클리탁셀의 농도-시간 단면도를 그래프로 비교한 것이다. 사이클로스포린을 주입한 군에서는 거의 24 시간 내내 다른 군 보다 훨씬 높은 혈중농도를 획득하였다.

도 10 및 11 은 도 9 와 평행한 그래프 비교를 나타낸 것이며, 도 9 에 베라파밀군을 도시한 것 대신에 도 10 에는 프로게스테론-투여군에 대한 값을 도시하였고 도 11 에는 다이피리다몰군에 대하여 도시하였다.

실시에 5

3 군의 랫에 증진 약물로서, 각각 100 mg/kg의 베라파밀, 5 mg/kg의 초산 메제스트롤, 및 50 mg/kg의 키토코나졸을 경구 투여하되, 단독으로 및 1 시간 뒤에 방사성표지 파클리탁셀과 함께 경구 투여하였다. 3 군에 대해 측정된 전혈 농도-시간 단면도(농도 당량 대 시간에 따라 측정)의 그래프 비교는 도 12 에 도시되어 있다. 이 데이터는, 최초 12 시간내에 키토코나졸로 현저히 더 높은 생체내이용효율이 획득됨과 함께, 증진 약물로서 베라파밀 및 초산 메제스트롤에 대해 대략 유사한 결과를 나타낸다.

도 13 은 파클리탁셀(9 mg/kg) 만을 경구 투여한 동물에 대한 이전 연구에서 측정된 값을 갖는 증진 약물로서 베라파밀 (100 mg/kg)을 투여한 군의 랫에 대해 측정된 방사능의 농도-시간 단면도와 방사성표지 파클리탁셀(9 mg/kg)을 경구 투여하기 1 시간 전 및 투여 후 즉시 다시 사이클로스포린(5 mg/kg)을 경구 투여한 다른 군 간의 그래프 비교를 나타낸 것이다.

도 14 및 15 는 도 13 에 대한 평행 그래프 비교를 나타내며, 도 13 의 베라파밀 군을 대신하여 도 14 에는 초산 메제스트롤-투여 군에 대한 값을 나타내고, 도 15 는 키토코나졸 군에 대해 나타낸 것이다.

도 16 은 실시예 4 에서의 10 mg/kg의 베라파밀을 투여한 군의 랫에 대해 측정된 방사능의 농도-시간 단면도와 실시예 5 에서의 100 mg/kg의 베라파밀을 투여한 군 간의 그래프 비교를 나타낸 것이다.

도 17 은 실시예 4 에서의 5 mg/kg의 프로게스테론을 투여한 군의 랫에 대해 측정된 방사능의 농도-시간 단면도와, 실시예 5 에서의 5 mg/kg의 초산 메제스트롤을 투여한 군 간의 그래프 비교를 나타낸 것이다.

도 16 및 17 역시 방사성표지 파클리탁셀만을 경구 투여한 연구군 및 5 mg/kg의 사이클로스포린 투여 직후 및 1 시간 후에 방사성표지 파클리탁셀을 경구 투여한 연구 군에 대해, 도 13 - 15에 나타난 바와 동일한 단면도가 도시되어 있다.

사이클로스포린에 대한 투여량-반응 데이터의 탐색을 수행하였다. 파클리탁셀을 수반하여 1 시간 전에 10 mg/kg 및 20 mg/kg으로 투여량을 증가시킨 결과 경구 방사능 흡수는 약 45 % 였다. 이것은 파클리탁셀을 수반하여 1 시간 전에 키토코나졸 50 mg/kg까지의 투여량에 대한 결과와 대조를 이루며 경구 방사능 흡수가 더이상 증가하지 않았다(도 17A 및 17B 참조).

실시에 4 및 5 에 기술한 동물의 연구군에 대한 평균 약동력학적 파라미터는 표 6 에 나타나 있다.³

표 6 및 도 8 - 17B 에 나타나 있으며 실시예 4 및 5 의 연구에 의해 생성된 데이터는 경구 생체내이용효율 증진 약물로서 사이클로스포린의 효능과 베라파밀, 프로게스테론 또는 초산 메제스트롤, 특히 파클리탁셀을 고 투여 및 저 투여한 후 최초 12시간 내에 그것의 우수성을 명백히 나타내고 있다. 또한 상기 데이터는 키토코나졸이 사이클로스포린만큼 효과적이지 않지만, 파클리탁셀의 경구 흡수를 촉진 시키는 상당한 활성도를 가지고 있다는 것을 보여준다.

³실시에 4의 연구는 프로토콜 NP951202 에 따라 표 6 에 확인되어 있고, 실시예 5 의 연구는 프로토콜 NP960101 에 따라 확인되어 있다.

[표 6]

NP951202 및 NP960101 에 대한 평균 약동력학적 파라미터

| 연구 프로토콜 | 처 리 | 투여량/투여경로 (mg/kg) | AUC ₀₋₂₄ (ug.eq.hr/mL) | F% | t _{1/2} (hour) | C _{max} (ug*eq/mL) |
|------------|------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------|----------------------------|--------------------------------|
| NP951001 | | | | | | |
| | 파클리탁셀 단독 | 9/IV | 32.04 | | 20.15 | 37 |
| | 파클리탁셀 단독 | 9/PO | 3.24 | 10.1 | 18.86 | 0.21 |
| | 사이클로스포린 | 5/PO(c), 9/PO(P) 5/PO(C) | 12.02 | 37.5 | 14.51 | 0.82 |
| NP951202 | | | | | | |
| | 베라파밀 | 10/PO(V), 9/PO(P) 10/PO(V) | 6.34 | 19.8 | 24.4 | 0.78 |
| | 프로게스테론 | 5/PO(Pro), 9/PO(P) 5/PO(Pro) | 3.78 | 11.8 | 20.0 | 0.26 |
| | 다이피리다몰 | 10/PO(D), 9/PO(P) 10/PO(D) | 6.18 | 19.3 | 26.6 | 0.46 |
| NP960101 | | | | | | |
| | *베라파밀 (죽은 동물) | 100/PO(V), 9/PO(P) 100/PO(V) | NA | NA | NA | 0.44 |
| | 마가세 (Magace) | 5/PO(M), 9/PO(P) 5/PO(M) | 5.19 | 16.2 | 23.1 | 0.44 |
| | 키토코나졸 | 50/PO(K), 9/PO(P) 50/PO(K) | 8.03 | 25.1 | 9.23 | 0.69 |

실시에 6

각각 수컷 랫 3 마리 씩으로 된 3 군을 투여 16 - 18 시간 전에 단식시켰다. 단식이 끝났을 때 1 군의 랫에 5 mg/kg 의 사이클로스포린을 경구 투여하였다. 1 시간 뒤에, 그 군에 1 mg/kg의 ³H-방사성표지 에토포사이드와 함께 5 mg/kg의 사이클로스포린을 경구 투여하였다. 다른 두 군에는 단식 후에 각각 1 mg/kg의 ³H-에토포사이드만을 정맥내 투여하고 1 mg/kg 의 H-에토포사이드를 경구 투여하였다. 혈액 및 요 수집 방법과 총 방사능 측정 방법은, 에토포사이드를 정맥내 투여한 군으로부터 두 부가 간격에서(즉 0.033 및 0.25 시간에서) 혈액을 취하는 것을 제외하고는 실시예 4 및 5 와 동일하였다. 결과 데이터는 표 7 에 나타나 있다.

도 18 및 19 는 세 연구군에서 측정된 에토포사이드의 평균 전혈 농도-시간 단면도를 그래프로 나타낸 것이다. 도 18 에서 종축의 눈금은 0 - 1 까지의 에토포사이드 농도 당량(ppm)인데 반해, 도 19 에서 종축의 눈금은 0 - 0.2 까지의 에토포사이드 당량(ppm)이며, 이는 세 군에서 획득한 값 간의 차이를 보다 명백히 설명하고자 하는 것이다.

표 7 및 도 18 과 19 에 제시된 데이터는 에토포사이드에 대한 경구 생체내이용효율 증진 약물로서 사이클로스포린의 효능, 특히 투여 후 최초 12 시간 내의 효능을 입증한다.

[표 7]

NP960102 에 대한 평균 약동력학적 파라미터

| 연구 프로토콜 | 처 리 | 투여량/투여경로 (mg/kg) | AUC ₀₋₂₄ (ug.eq.hr/mL) | F% | t _{1/2} (시) | C _{최대치} (ug ² eq/mL) |
|--------------|-------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|------|-------------------------|---|
| NP96010 2 | | | | | | |
| A 군 | 에토포사이드 단독 | 1/IV | 1.08 | | 26.5 | 2.16 |
| B 군 | 에토포사이드 단독 | 1/PO | 0.61 | 56.5 | 19.1 | 0.03 |
| C 군 | CsA, 에토포사이드 + CsA | 5/PO(C), 1/PO(P) 5/PO(C) | 1.04 | 96.3 | 18.1 | 0.12 |

실시에 7

다른 일련 연구로, 각각 3 마리의 수컷 랫으로 이루어진 3 군을 투여 16 - 18 시간 전에 단식시켰다. 단식이 끝났을 때 1 군의 랫에 키토코나졸(2 mg/kg)을 경구 투여하였다. 1 시간 뒤에, 그 군에 1 mg/kg의 ³H-방사성표지 에토포사이드와 함께 2 mg/kg의 키토코나졸을 경구 투여하였다. 다른 두 군은, 단식 후에 ³H-에토포사이드를 경구 투여하기 전 및 투여 후 즉시 각각 10 및 50 mg/kg의 키토코나졸을 투여한 것을 제외하고는 상기와 동일하게 처리하였다. 혈액 수집 방법 및 총 방사능 측정 방법은 실시예 4 및 5 에서와 동일하였다. 결과 데이터는 표 7A 에 나타나 있다. 따라서, 파클리탁셀-유도 방사능의 경구 흡수를 거의 배가시키는 사이클로스포린의 효과와 대조적으로, 광범위 투여량 이상 투여한 키토코나졸은 에토포사이드 단독과 비교하여 에토포사이드의 경구 흡수를 증가시키지 않았다.

[표 7A]

| | 처 리 | 투여량 (mg/kg) | AUC _{0-24h} (ug .eq.hr/mL) | F(%) | C _{max} (ug .eq/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
|-----------------|-------------------|----------------|--|-------|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| NP960501 A 군 | 에토포사이드 + 키토코나졸 | 1/EO(2/Keto) | 0.54 | 50.39 | 0.026 | 1 | 47.8 |
| B 군 | 에토포사이드 + 키토코나졸 | 1/EO(2/Keto) | 0.69 | 63.95 | 0.032 | 24 | -91.5 |
| C 군 | 에토포사이드 + 키토코나졸 | 1/EO(2/Keto) | 0.64 | 58.91 | 0.060 | 4 | 38.1 |

실시에 8

파클리탁셀에 대한 배출 평형 실험을 수행하였다. 각각 4 - 5 마리의 수컷 랫으로 이루어진 3 군을 투여 12 - 14 시간 전에 단식시켰다. 단식이 끝났을 때 1 군의 랫에 5 mg/kg의 사이클로스포린을 경구 투여하였다. 1 시간 뒤에 그 군에 9 mg/kg의 방사성표지 파클리탁셀과 함께 5 mg/kg의 사이클로스포린을 경구 투여하였다. 다른 두 군에는 단식 후에 단지 9 mg/kg의 방사성 표지 파클리탁셀을 정맥내 투여하고 9 mg/kg의 방사성 표지 파클리탁셀을 경구 투여하였다.

다음 시간 간격에서 각 동물로부터 요 및 변을 모았다 : 투여 후 0-2, 2-4, 8-12, 12-24, 24-36, 36-48, 48-72, 72-96, 96-120, 120-144 및 144-168 시간. 투여 후 168시간에서 조직을 채취하였다. 총 방사능 측정법은 실시예 4 및 5 에서와 동일하였다.

도 20 은 168 시간에 걸쳐 시험 동물의 변 및 요에서 검출된 파클리탁셀 투여량의 평균 누적 백분율의 그래프 비교를 나타낸 것이다. 파클리탁셀 경구 투여 전 및 이와 함께 사이클로스포린을 투여한 군의 랫은, 다른 두 군에서 보다 변에서 현저히 낮은 투여량 백분율을 나타냈고 요에서는 상당히 높은 투여량 백분율을 나타냈는데, 이것은 상당히 많은 경구 파클리탁셀이 장벽을 통하여 확산되어 사이클로스포린으로 처리한 군의 동물의 체순환내로 유입되었음을 의미하는 것이다. 또한, 요 내 투여량 백분율이 정맥내-파클리탁셀 군과 비교하여 사이클로스포린과 파클리탁셀을 경구 투여한 랫에 대하여 상당히 높았다는 사실은 부속 경구 투여가 요생식로를 통과하여 고농도의 방사능을 유발시켰음을 의미하는 것이다.

도 21 - 24 는 3 개의 실험군, 즉 파클리탁셀을 정맥내 투여한 동물을 나타내는 A 군, 파클리탁셀을 경구 투여한 동물을 나타내는 B 군 및 사이클로스포린-처리군을 나타내는 C 군으로 부터 수확한 여러 가지 조직에서 검출한 파클리탁셀의 평균 ppm 값을 반영하는 막대 그래프를 나타낸 것이다. 이러한 그래프는 C 군 랫의 다양한 조직에서 발견된 파클리탁셀 수준이, 간에서의 파클리탁셀 수준이 파클리탁셀을 정맥내로 투여한 군보다 사이클로스포린 처리 군이 2 배 이상 높았다는 것을 제외하고는, 파클리탁셀을 정맥내 투여한 A 군 랫에서 관찰된 수준과 대략 유사하였다. B 군(파클리탁셀만 경구 투여) 랫의 조직에서 검출된 수준은 아주 낮았으며, 대부분의 경우 다른 군 중 어느 군에서나 그 수준의 1/2 보다 훨씬 낮았다.

이 연구 결과 데이터는 표 8 및 9 에 나타나 있다.

[표 8]

랫내 파클리탁셀에 대한 배출 평형 연구
요, 변 및 조직의 방사능은 투여량(%)으로서 나타냄(평균값)

| 시 료 | A 군 | B 군 | C 군 |
|-----|--------|--------|--------|
| 요 | 9.160 | 6.660 | 18.350 |
| 변 | 79.660 | 84.410 | 61.250 |
| 조직 | 1.710 | 0.600 | 1.430 |
| 총 | 90.530 | 91.670 | 81.030 |

[표 9]

**랫내 파클리탁셀에 대한 배출 평형 연구
조직내 방사성 잔기는 PPM 으로서 나타냄(평균값)**

| 시 료 | A 군 | B 군 | C 군 |
|-----|-------|-------|-------|
| 뇌 | 0.101 | 0.029 | 0.096 |
| 심장 | 0.085 | 0.025 | 0.088 |
| 폐 | 0.143 | 0.030 | 0.136 |
| 간 | 0.237 | 0.074 | 0.566 |
| 신장 | 0.180 | 0.032 | 0.119 |
| 근육 | 0.079 | 0.025 | 0.080 |
| 위장관 | 0.083 | 0.021 | 0.055 |
| 고환 | 0.346 | 0.037 | 0.217 |
| 췌장 | 0.078 | 0.018 | 0.080 |
| 잔해 | 0.143 | 0.053 | 0.099 |
| 뼈 | 0.035 | 0.007 | 0.034 |
| 비장 | 0.101 | 0.024 | 0.083 |
| 전립선 | 0.081 | 0.022 | 0.090 |
| 정낭 | 0.121 | 0.024 | 0.094 |
| 혈액 | 0.112 | 0.034 | 0.106 |
| 혈장 | 0.126 | 0.038 | 0.124 |

실시에 9

파클리탁셀에 대한 랫의 또다른 조직 분포 연구를 행하였다. 10 마리 수컷 랫으로 된 두 군을 각각 투여 12 - 14 시간 전에 단식시켰다. 단식이 끝났을 때 한 군의 랫에게 사이클로스포린 5 mg/kg을 경구 투여하였다. 한 시간 후, 상기 군에 9 mg/kg의 방사성 표지된 파클리탁셀과 함께 사이클로스포린 5 mg/kg을 경구 투여하였다. 다른 군에는 단식 후 방사성표지된 파클리탁셀 9 mg/kg 만을 정맥내 투여하였다.

투여한지 24 시간 후 조직 채취(Tissue Collection)를 하였다. 총 방사능을 측정하는 과정은 실시에 4 및 5 에서와 동일하였다.

표 9A는 두 연구 군의 랫으로부터 수확한 다양한 조직에서 검출된 파클리탁셀-유도 방사능의 ppm 값을 나타내고 있다. 한 군에는 파클리탁셀을 정맥내 투여했고 두 번째 군에는 파클리탁셀과 함께 파클리탁셀 투여 1 시간 전 및 직후에 사이클로스포린을 투여하였다. 사이클로스포린-처리한 랫의 다양한 조직에서 검출된 파클리탁셀 수준은, 비장, 췌장 및 위장관에서의 파클리탁셀 수준이 파클리탁셀을 정맥내 투여한 군보다 사이클로스포린-처리 군이 약 2 배 정도 높다는 것을 제외하고는, 파클리탁셀을 정맥내 투여한 랫에서 관찰된 수준과 필적할만 하였다.

사이클로스포린 존재하에 파클리탁셀 경구 투여와 비교하여 파클리탁셀만을 정맥내 투여한 후의 다양한 기관내 비변화 파클리탁셀 농도의 비교가 표 9B 에 나타나 있다. 정맥내 투여와 비교하여 허파 및 위장관에서는 경구 투여 이후 비변화 파클리탁셀의 농도가 더 높게 나타났다.

[표 9A]

**C 군 및 A 군에 대한 조직 내 ppm 파클리탁셀 당량비
(평균값)**

| 조 직 | CsA 와 함께 경구 투여 | IV 투여 | 비 율 |
|-----|-------------------|-------|------|
| 뇌 | 0.267 | 0.284 | 0.94 |
| 심 장 | 1.166 | 0.576 | 2.02 |
| 허 파 | 2.076 | 1.230 | 1.69 |
| 간 | 4.328 | 3.685 | 1.17 |
| 신 장 | 2.325 | 1.259 | 1.85 |
| 근 육 | 0.951 | 0.639 | 1.49 |
| 위장관 | 11.282 | 5.673 | 1.99 |
| 고 환 | 0.435 | 0.804 | 0.54 |
| 췌 장 | 1.999 | 0.911 | 2.19 |
| 잔 해 | 1.043 | 0.858 | 1.22 |
| 뼈 | 1.057 | 0.612 | 1.73 |
| 비 장 | 3.089 | 1.180 | 2.62 |
| 전립선 | 2.212 | 1.660 | 1.33 |
| 정 낭 | 1.891 | 2.693 | 0.70 |
| 혈 액 | 0.373 | 0.401 | 0.93 |
| 혈 장 | 0.370 | 0.347 | 1.07 |

[표 9B]

다양한 조직으로부터 방사능 검출

| 군 | 조직 | 조직 ppm ³ H | HPLC에 의해 특정화된 ³ H % | 조직 파클리탁셀 ppm | 파클리탁셀로 특정화된 ³ H % |
|--------------|-----|-----------------------|--------------------------------|--------------|------------------------------|
| IV | 간 | 3.7 | 75.9 | 1.34 | 36.2 |
| | 허파 | 1.3 | 79.5 | 0.82 | 63.1 |
| | 위장관 | 5.4 | 78.1 | 1.55 | 28.7 |
| Csa | 간 | 4.5 | 75.5 | 0.93 | 20.7 |
| | 합계 | 2.3 | 91.3 | 1.42 | 61.7 |
| | 위장관 | 10.6 | 91.4 | 5.17 | 48.8 |
| 1.0 ppm 스파이크 | 간 | 1.0 | 102.7 | 0.77 | 77.0 |

실시에 10

실시에 4 및 5의 과정에 따라 실시하였으며 세 마리의 수컷 랫으로 된 세 군 각각에 사이클로스포린 D, 사이클로스포린 G 및 사이클로스포린 A를 각각 5 mg/kg 단독 경구 투여 및 방사성표지된 파클리탁셀 9 mg/kg을 경구 투여한지 1 시간 후에 즉시 경구 투여하였다. 도 25는 이러한 세 시험군에서 측정된 방사능에 대한 총 혈액 농도-시간의 도식적 비교를 나타내고 있다. 세 가지 사이클로스포린 모두가 파클리탁셀 경구 흡수 촉진에 있어서 실질적인 활성도를 나타내었고, 시험한 세 가지 사이클로스포린 중에서 가장 최소한의 면역억제 활성도[Jeffery, Clin, Biochem, 24 : 15 - 21 (1991) 참조]를 가지는 사이클로스포린 D가 가장 큰 생체내이용효율 증진 활성도를 나타냈다.

실시에 11

실시에 4 및 5에서 사용한 과정에 따라 많은 연구를 시행하였다. 세 마리의 수컷 랫으로 된 군들 각각에 다양한 사이클로스포린 5 - 10 mg/kg을 단독으로 경구 투여하고 나서 방사성표지된 파클리탁셀 9 mg/kg을 경구 투여하고 한 시간 후에 다양한 사이클로스포린 5 - 10 mg/kg을 다시 경구 투여하였다. 표 10은 접두어 "NP"로 시작하는 프로토콜 번호로 구분된 연구로부터 나온 AUC 및 흡수율(%) 비교를 나타낸 것이다.

[표 10]

다양한 사이클로스포린의 AUC 및 흡수율(%)

| 프로토콜 | 사이클로스포린 | 투여량 (mg/kg) | AUC ₀₋₂₄ (µg·eg. hr/ml) | % 흡수율 |
|-----------|------------------|-------------|------------------------------------|-------|
| NP 960507 | A | 2 x 5 | 13.91 | 42.1 |
| 960503 | A | 2 x 10 | 10.17 | 33.6 |
| 960503 | A | 2 x 20 | 14.63 | 48.3 |
| NP 960507 | 아세틸 A | 2 x 5 | 8.39 | 25.4 |
| 960507 | C | 2 x 5 | 11.39 | 34.5 |
| 960507 | E | 2 x 5 | 5.96 | 18.0 |
| 960507 | H | 2 x 5 | 6.00 | 18.1 |
| 960507 | U | 2 x 5 | 5.02 | 15.2 |
| NP 960103 | D | 2 x 5 | 15.92 | 48.2 |
| 960103 | G | 2 x 5 | 13.22 | 40.0 |
| NP 960704 | D | 2 x 10 | 14.23 | 43.1 |
| 960704 | F | 2 x 10 | 11.99 | 36.3 |
| NP 960605 | F | 2 x 5 | 8.99 | 27.2 |
| 960605 | 디히드로 A | 2 x 5 | 8.5 | 25.7 |
| NP 960801 | Leu ⁴ | 2 x 5 | 7.38 | 24.6 |
| 960801 | 디히드로 C | 2 x 5 | 13.09 | 45.1 |

실시에 12

실시에 4 및 5의 과정을 따라 시행하였다. 세 마리의 수컷 랫으로 된 세 군에 각각 사이클로스포린 A 5 mg/kg, 키토코나졸 50 mg/kg 및 사이클로스포린 5 mg/kg과 키토코나졸 50 mg/kg을 단독으로 및 방사성표지된 파클리탁셀 9 mg/kg을 경구 투여한지 1 시간 후에 즉시 경구 투여하였다. 그 결과로 얻어진 그래프 비교가 도 26에 나타나 있다. 뜻밖에도, 키토코나졸과 사이클로스포린 A를 함께 투여한 군은 하나의 증진 약물만을 투여한 군보다 거의 24 시간 내내 훨씬 높은 혈액 방사능을 나타냈다.

실시에 13

실시에 4 및 5의 과정을 따라 시행하였으며 세 마리의 수컷 랫으로 된 세 군에 각각 100 mg/kg의 캅토프릴을 단독으로 및 방사성표지된 파클리탁셀 9 mg/kg 경구 투여한지 2 시간 후에 즉시 경구 투여하고, 사이클로스포린 5 mg/kg을 단독으로 및 방사성표지된 파클리탁셀 9 mg/kg을 경구 투여한지 1 시간 후에 다시 경구 투여하고 방사성표지된 파클리탁셀 9 mg/kg 만을 경구 투여하였다. 이렇게 해서 얻은 결과의 그래프상 비교는 도 27에 설명되어 있다.

상기 기술한 연구에서 이전에 알려져 있지 않던 뜻밖의 여러 가지를 발견했으며, 이 발견들은 모두 다양한 질환, 특히 여러 유형의 암의 임상 치료에 매우 중요하다 :

1. 경구 투여시 치료학적 혈중농도를 달성할 수 없다는 이유로 지금까지 비경구적으로만 투여해 왔던 치료제의 경구 생체 내이용효율을 효과적으로 증진시키기 위해, MDR 저해제로 알려지지 않았던 다른 약물 뿐만 아니라 특정한 MDR (P-당단백질) 저해제도 경구 투여 할 수 있다.

2. 본 발명의 증진 약물과 낮은 경구 생체내이용효율을 갖는 표적 약물을 공동-투여하면, 정맥내 주입 요법으로부터 수득한 혈중농도에 필적할 만한 표적 약물의 지속적인 혈중농도를 얻을 수 있고, 혈중농도가 갑작스럽게 초기에 상승하는 경우가 적어지므로 독성 부작용의 가능성이 거의 없다.
3. 증진 약물과 표적 약물을 경구 공동-투여하면, 정맥내 투여했을 때와 비교하여 간, 허파 및 위장관 내의 표적 약물의 비례 농도를 상승시키며, 신규한 투여 방법은 간 종양 및 전이 치료에 특히 유용하다.
4. 증진 약물 및 표적 약물의 부수적인 경구 투여량을 투여하기 전에 증진 약물을 경구 투여하면, 증진 약물을 미리 투여하지 않고 증진 약물과 표적 약물을 공동-투여했을 때보다 표적 약물의 경구 생체내이용효율이 훨씬 높은 수준으로 상승되었다. 그 결과 표적 약물의 혈장 농도가 치료 수준에 이르게 된다.
5. 사이클로스포린류, 특히 사이클로스포린 A, D 및 F는 항종양제의 생체내이용효율을 증진시키는데 있어서, 베라파밀 및 프로그스테론과 같은 MDR 저해제보다 훨씬 효율적인 약물이다. 키토코나졸도 임상적으로 주목할 만한 경구 생체내이용효율-증진 활성도를 가지지만, 사이클로스포린 보다는 못하다.

일반적으로, 본 발명의 다양한 양상들은 널리 사용되는 제약학적 약물, 지금까지는 정맥내 주입에 의해서만 효과적으로 또는 믿을 수 있게 투여된, 특히 탁산 및 에토포사이드와 관련된 파클리탁셀과 같은 특정 항암제의 경구 투여를 가능하게 하여 실질적으로 사용하게 되었다. 임상적인 암 치료에서 이러한 경구 투여용 약제학적 제형의 사용은 환자의 편안함, 편리함, 용이함 및 안전도를 증진시킬 것이며 환자, 병원, 정부 및 개인 의료보험 업자에게도 비용절감의 결과를 가져온다.

게다가, 본원에서 설명한 본 발명의 내용은 시기, 일정 및 투여뿐만 아니라 표적 약물 및 증진 약물 선택에 대한 정보를 제공한다. 본 발명의 이러한 정보 및 방법과 조성물은 임상 의들에게 약물의 치료학적 수준을 지속시키는 방법(약물의 서방성)을 제공하며, 혈액 농도 수준(혈중농도)에서 불필요하고 빈번한 해로운 피크는 회피하는 반면에 약물 농도가 좁은 범위 안에서 유지될 것을 요구한다. 또한 사이클로스포린 존재하에 파클리탁셀의 증가한 부피 분포는 더 많은 약물이 항암 활성도에 대해 효력이 있음을 시사하는 것이다.

MDR 1 유전자에 의해 코드된 P-당단백질의 결과에 의한 다약물 내성과는 별도로, 최근에 특정한 실험실 시스템에 다약물 내성 표현형을 제공하는 것으로 알려진 또다른 유전자가 발견되었다: 다약물 내성-관련 단백질의 유전자, MRP (예를 들어, Zaman 등의 Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 91 : 8822 - 8826, 1994 참조).

이 새로운 유전자 및 이 유전자의 단백질 생성물인 190-kd 막으로 싸인 당단백질에 관해서 알려진 것이 거의 없다. MRP 및 MDR 1 유전자 모두가 다양한 약물의 운반체로서 활동할 수 있는 막당단백질을 코드할 수 있으나, 이 두 유전자 사이에는 기질처럼, 그 기능과 예후의 의미에서 차이가 있다. 예를 들어 MRP 유전자 발현은 환자의 신경 아세포종의 좋지 못한 임상 결과를 나타내는 좋은 마커이나 MDR 1은 그렇지 않다. MRP-관련 단백질의 추정되고 있는 기능은 글루타타이온 S-결합체에 대한 유출 펌프로서의 역할을 하는 것이다. 따라서 글루타타이온 결합된 분자는 MRP-관련계의 작용에 영향받기가 쉽다.

MRP-관련 단백질에 의해 저해되는 약리학적 활성 약물의 경구 생체내이용효율(또는 그러한 약제에 종양을 노출시킴)은 MRP 저해제를 함께 경구 투여함으로써 증진시킬 수 있다. 경구 생체내이용효율을 증가시키는 본 방법의 바람직한 실시형태는 하나 또는 그 이상의 MRP 저해제와 MRP-관련 저지되기 쉬운 하나 또는 그 이상의 표적 약물을 경구 공동-투여하기 전에 하나 또는 그 이상의 MRP 저해제를 경구 투여하는 것이다.

이러한 종류의 표적 약물의 예로는 빈카 알칼로이드(예를 들어 빈크리스틴), 안트라사이클린, 에피도필로톡신(예를 들어 에토포사이드) 및 여러 가지의 탁산을 포함하지만 이것으로 한정하지는 않는다. 표적 약물의 경구 생체내이용효율을 증가시킬 수 있는 MRP 저해제의 예로는 사이클로스포린, 키토코나졸 및 실험용 약물 VX-710 및 VX-853(미국 메사추세츠 캄브리지에 소재하는 베르텍스 파마슈티컬즈 인코포레이티드에서 입수)을 포함하지만 이것으로 제한하는 것은 아니다. 다수의 관련 화합물 뿐만 아니라, VX-710 및 VX-853의 구조는 미국 특허 번호 제 5,192,773호에 기재되어 있다.

MRP-관련 저지되기 쉬운 약물의 경구 생체내이용효율을 증가시키는 또다른 방법은 글루타타이온 또는 MRP 계의 기능을 방해하고 소화관으로부터의 표적 약물의 흡수를 증진시키는 글루타타이온-결합 생성물을 형성하는 물질을 함께 투여하거나, MRP-관련 수송되기 쉬운 약물의 전신성 노출을 증가시키는 것이다.

다-약물 내성을 제공할 수 있는 또다른 계는 소위 허파 내성-관련 단백질(LRP)인데, 이것은 다-약물 내성 허파 암 세포주에서 처음으로 밝혀졌기 때문이다. 이 단백질은 소위 원개 장치(vault apparatus)라 불리는, 인체에 대한 변형균으로부터 보존되어온 다량의 세포질 라이보핵 단백질의 주요 구조 단백질이다. 이 계의 저해는 특정 약물의 경구 생체내이용효율에 긍정적인 영향을 끼칠수도 있다. LRP는 기관지 및 장의 내막 세포와 같은 생체이물에 만성적으로 노출되어 있는 세포뿐만 아니라 분비 및 배설 기능을 나타내는 상피 세포에서도, 고도로 발현되는 것으로 나타났다(Scheffer 등의 Nature Medicine, 1 : 578 - 582, 1995 참조). 그러므로 이계는 경구 생체내이용효율을 증진시키기 위한 표적으로 작용할 수 있다.

본 발명의 여러 가지 목적을 달성하고, 실제 사용상 조건을 충족시키기에 매우 적합한 방법, 조성물 및 키트가 제공되었다.

본 발명의 다양한, 가능성 있는 실시형태가 실시될 수 있고, 상기 실시형태에 다양한 변화가 일어날 수 있으며 본원에 기술된 모든 내용은 제한의 의미가 아닌 실예적인 것으로 해석되어야 할 것이다.

특허증에 의해 보호받고자 하는 신규한 청구항은 하기의 청구의 범위에 기술되어 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

탁산 및 P-당단백질 저해제로서 사용되는 사이클로스포린류, MS-209, 키토코나졸, 베라파밀 및 다이피리다몰 중에서 선택한 경구 생체내이용효율증강제를 인체를 제외한 피실험자에게 경구적으로 공동-투여함을 포함하는, 상기 피실험자에게 탁산을 경구 투여시 탁산이 치료학적 활성 수준에 도달하도록 생체내이용효율을 증가시키는 방법.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 탁산은 파클리탁셀 및 도세탁셀 중에서 선택한 것임을 특징으로 하는 방법.

청구항 3.

제 1 항에 있어서, 경구 생체내이용효율 증강제는 탁산 투여와 동시에, 탁산 투여 전에, 또는 상기 둘 다의 시점에서 투여함을 특징으로 하는 방법.

청구항 4.

제 1 항에 있어서, 탁산 및 증강제는 경구 투여용 복합 약제학적 제형(combination oral dosage form)으로 함께 투여함을 특징으로 하는 방법.

청구항 5.

제 1 항 또는 제 3 항에 있어서, 탁산은 파클리탁셀임을 특징으로 하는 방법.

청구항 6.

제 5항에 있어서, 경구 생체내이용효율 증강제는 사이클로스포린 A 임을 특징으로 하는 방법.

청구항 7.

제 6 항에 있어서, 파클리탁셀은 일일 투여량을 분할하여(divided daily dose) 투여함을 특징으로 하는 방법.

청구항 8.

제 1 항에 있어서, 탁산은 도세탁셀임을 특징으로 하는 방법.

청구항 9.

제 8 항에 있어서, 경구 생체내이용효율 증강제는 사이클로스포린 A 임을 특징으로 하는 방법.

청구항 10.

제 1 항 또는 제 8 항에 있어서, 경구 생체내이용효율 증강제는 사이클로스포린임을 특징으로 하는 방법.

청구항 11.

제 5 항에 있어서, 경구 생체내이용효율 증강제는 사이클로스포린임을 특징으로 하는 방법.

청구항 12.

제 1 항에 있어서, 탁산, 증강제 또는 이 둘 다는 정제 및 캡슐 중에서 선택한 약제학적 제형으로 각각 투여함을 특징으로 하는 방법.

청구항 13.

탁산 및 P-당단백질 저해제로서 사용되는 사이클로스포린류, MS-209, 키토코나졸, 베라파밀 및 다이피리다몰 중에서 선택한 경구 생체내이용효율 증강제를 인체를 제외한 피실험자에게 경구적으로 공동-투여함을 포함하는, 탁산이 치료학적 활성 수준에 도달하여 암, 종양, 카포시육종, 악성종양, 조직 손상에 따른 조직이나 세포의 비조절증식, 다낭성 신장 질환, 신생물 성장 및 말라리아 중에서 선택한 탁산 반응성 질환을 앓고 있는 상기 피실험자를 치료하는 방법.

청구항 14.

제 13 항에 있어서, 탁산은 파클리탁셀 및 도세탁셀 중에서 선택한 것임을 특징으로 하는 방법.

청구항 15.

제 13 항에 있어서, 경구 생체내이용효율 증강제는 탁산 투여와 동시에, 탁산 투여 전에, 또는 상기 둘 다의 시점에서 투여함을 특징으로 하는 방법.

청구항 16.

제 13 항에 있어서, 탁산 및 경구 생체내이용효율 증강제는 개별적인 경구 투여용 약제학적 제형으로 투여함을 특징으로 하는 방법.

청구항 17.

제 13 항에 있어서, 탁산 및 증강제는 경구 투여용 복합 약제학적 제형(combination oral dosage form)으로 함께 투여함을 특징으로 하는 방법.

청구항 18.

제 13 항 또는 제 15 항에 있어서, 탁산은 파클리탁셀임을 특징으로 하는 방법.

청구항 19.

제 18 항에 있어서, 경구 생체내이용효율 증강제는 사이클로스포린 A 임을 특징으로 하는 방법.

청구항 20.

제 19 항에 있어서, 파클리탁셀은 일일 투여량을 분할하여(divided daily dose) 투여함을 특징으로 하는 방법.

청구항 21.

제 13 항 또는 제 15 항에 있어서, 탁산은 도세탁셀임을 특징으로 하는 방법.

청구항 22.

제 21 항에 있어서, 경구 생체내이용효율 증강제는 사이클로스포린 A 임을 특징으로 하는 방법.

청구항 23.

제 13 항에 있어서, 탁산, 증강제 또는 이 둘 다는 정제 및 캡슐 중에서 선택한 약제학적 제형으로 각각 투여함을 특징으로 하는 방법.

청구항 24.

제 13 항에 있어서, 질환은 종양 또는 악성종양임을 특징으로 하는 방법.

청구항 25.

제 24 항에 있어서, 탁산은 파클리탁셀이고, 경구 생체내이용효율 증강제는 사이클로스포린 A 임을 특징으로 하는 방법.

청구항 26.

제 25 항에 있어서, 파클리탁셀은 일일 투여량을 분할하여 투여함을 특징으로 하는 방법.

청구항 27.

제 13 항 또는 제 15 항에 있어서, 탁산은 도세탁셀임을 특징으로 하는 방법.

청구항 28.

제 27 항에 있어서, 경구 생체내이용효율 증강제는 사이클로스포린 A 임을 특징으로 하는 방법.

청구항 29.

제 13 항에 있어서, 경구 생체내이용효율 증강제는 사이클로스포린임을 특징으로 하는 방법.

청구항 30.

탁산 및 P-당단백질 저해제로서 사용되는 사이클로스포린류, MS-209, 키토코나졸, 베라파밀 및 다이피리다몰 중에서 선택한 생체내이용효율 증강제를 포함하는 경구 투여용 약제학적 제형이되, 상기 경구 투여용 약제학적 제형을 경구 투여시 탁산이 치료학적 활성 수준에 도달하여 암, 종양, 카포시육종, 악성종양, 조직 손상에 따른 조직이나 세포의 비조절증식, 다낭성 신장 질환, 신생물 성장 및 말라리아 중에서 선택한 탁산 반응성 질환을 치료하는데 유용한 경구 투여용 약제학적 제형.

청구항 31.

제 30 항에 있어서, 탁산은 파클리탁셀 및 도세탁셀 중에서 선택한 것임을 특징으로 하는 경구 투여용 약제학적 제형.

청구항 32.

제 30 항에 있어서, 탁산은 파클리탁셀임을 특징으로 하는 경구 투여용 약제학적 제형.

청구항 33.

제 32 항에 있어서, 경구 생체내이용효율 증강제는 사이클로스포린 A 임을 특징으로 하는 경구 투여용 약제학적 제형.

청구항 34.

제 30 항에 있어서, 탁산은 도세탁셀임을 특징으로 하는 경구 투여용 약제학적 제형.

청구항 35.

제 34 항에 있어서, 경구 생체내이용효율 증강제는 사이클로스포린 A 임을 특징으로 하는 경구 투여용 약제학적 제형.

청구항 36.

제 30 항에 있어서, 정제 또는 캡슐임을 특징으로 하는 경구 투여용 약제학적 제형.

청구항 37.

P-당단백질 저해제로서 사용되는 사이클로스포린류, MS-209, 키토코나졸, 베라파밀 및 다이피리다몰 중에서 선택한 경구 생체내이용효율 증강제를 함유하는 경구 투여용 약제학적 제형 및 탁산을 함유하는 경구 투여용 약제학적 제형, 또는 상기 생체내이용효율 증강제와 탁산 둘 다를 함유하는 경구 투여용 복합 약제학적 제형을 포함하는 제약학적 키트이되, 암, 종양, 카포시육종, 악성종양, 조직 손상에 따른 조직이나 세포의 비조절증식, 다낭성 신장 질환, 신생물 성장 및 말라리아 중에서 선택한 탁산 반응성 질환을 치료하는데 유용한 제약학적 키트.

청구항 38.

제 37 항에 있어서, 경구 생체내이용효율 증강제와 탁산을 공동-투여하기 위해 투여 정보가 인쇄된 삽입물을 더 포함함을 특징으로 하는 제약학적 키트.

청구항 39.

제 37 항에 있어서, 경구 투여용 복합 약제학적 제형을 포함함을 특징으로 하는 제약학적 키트.

청구항 40.

제 37 항에 있어서, 탁산은 파클리탁셀임을 특징으로 하는 제약학적 키트.

청구항 41.

제 40 항에 있어서, 경구 생체내이용효율 증강제는 사이클로스포린 A 임을 특징으로 하는 제약학적 키트.

청구항 42.

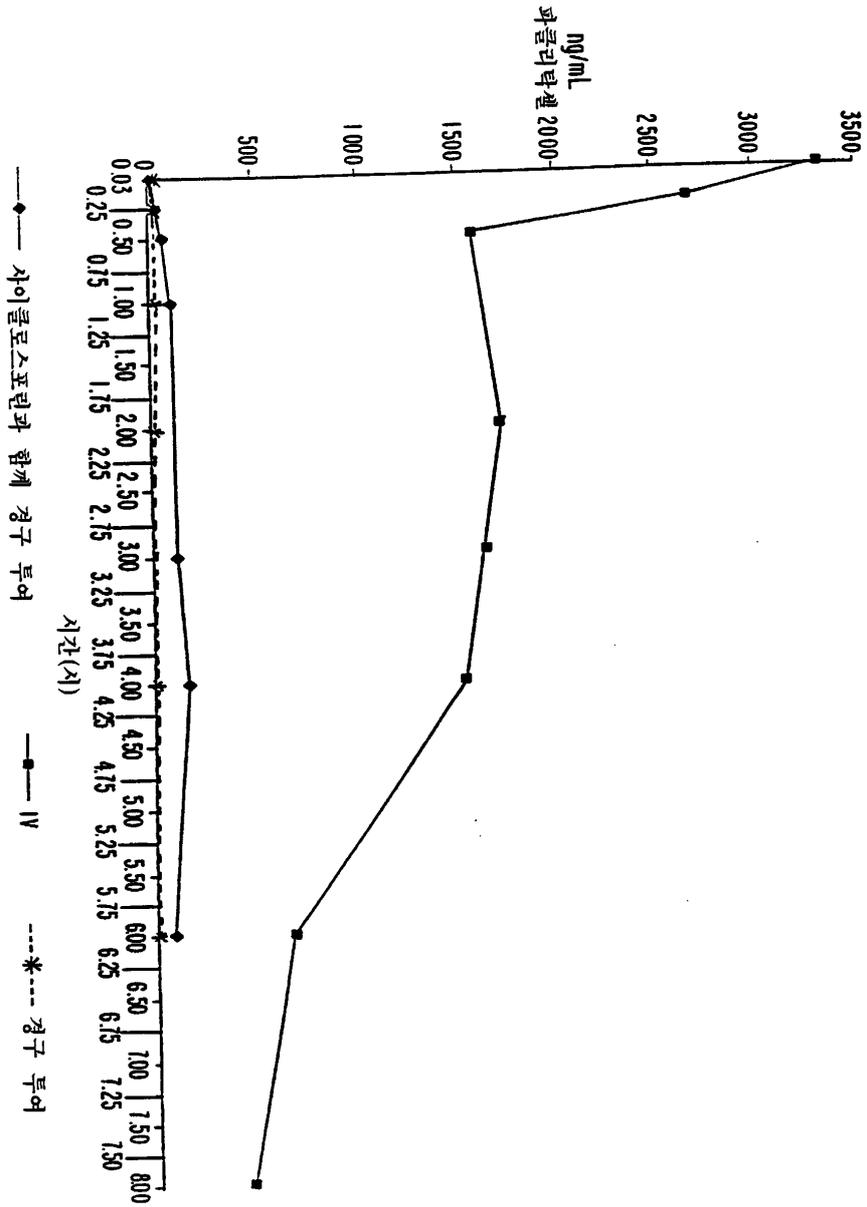
제 37 항에 있어서, 탁산은 도세탁셀임을 특징으로 하는 제약학적 키트.

청구항 43.

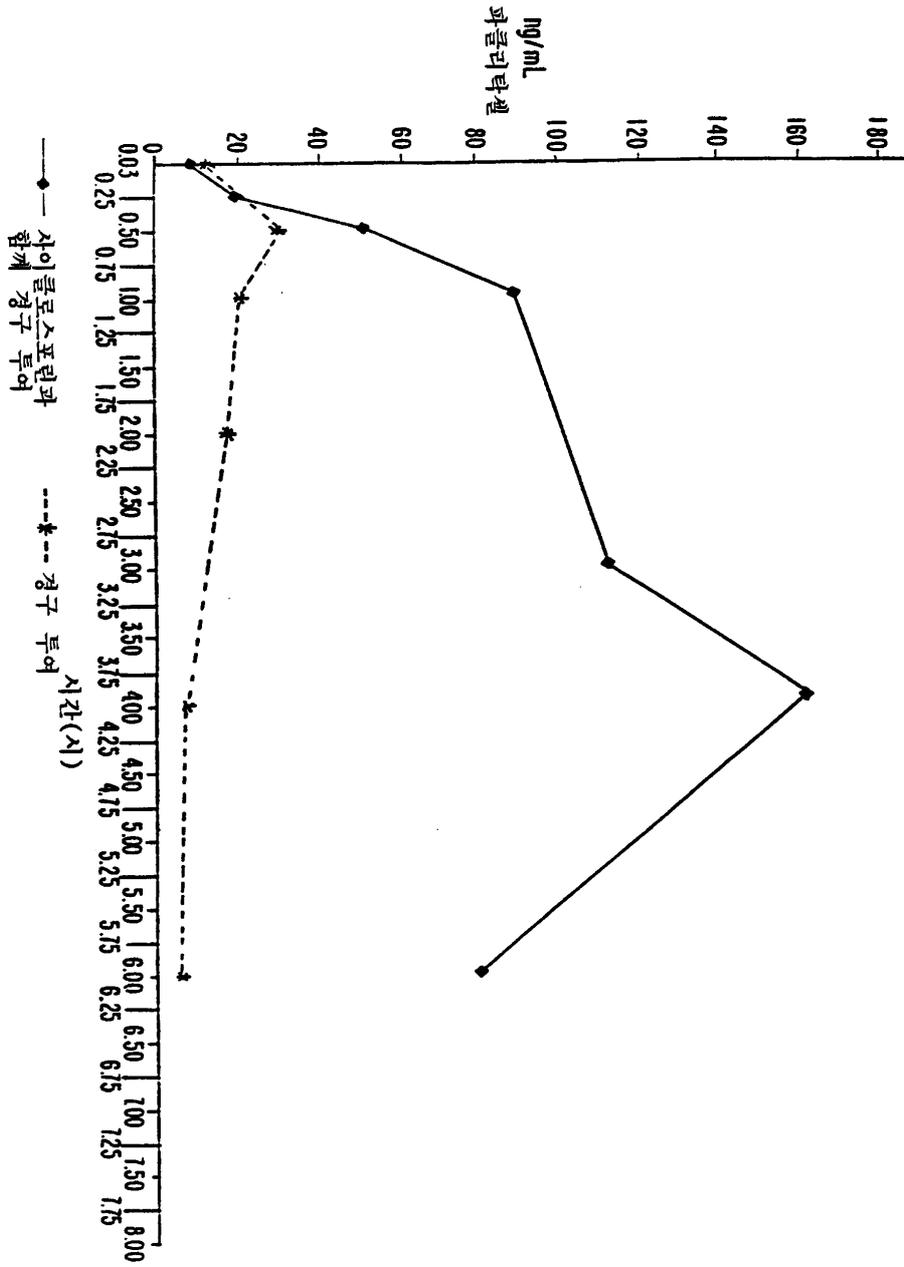
제 42 항에 있어서, 경구 생체내이용효율 증강제는 사이클로스포린 A 임을 특징으로 하는 제약학적 키트.

도면

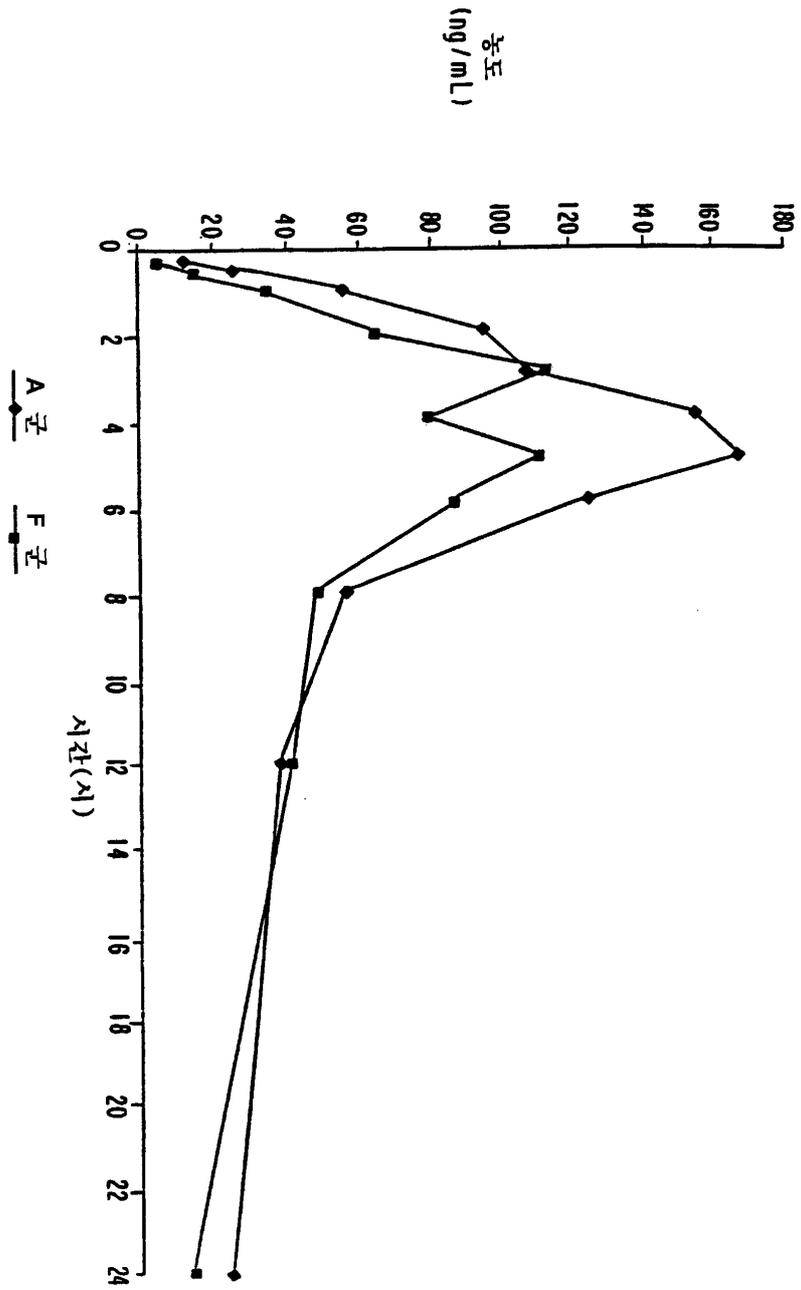
도면1



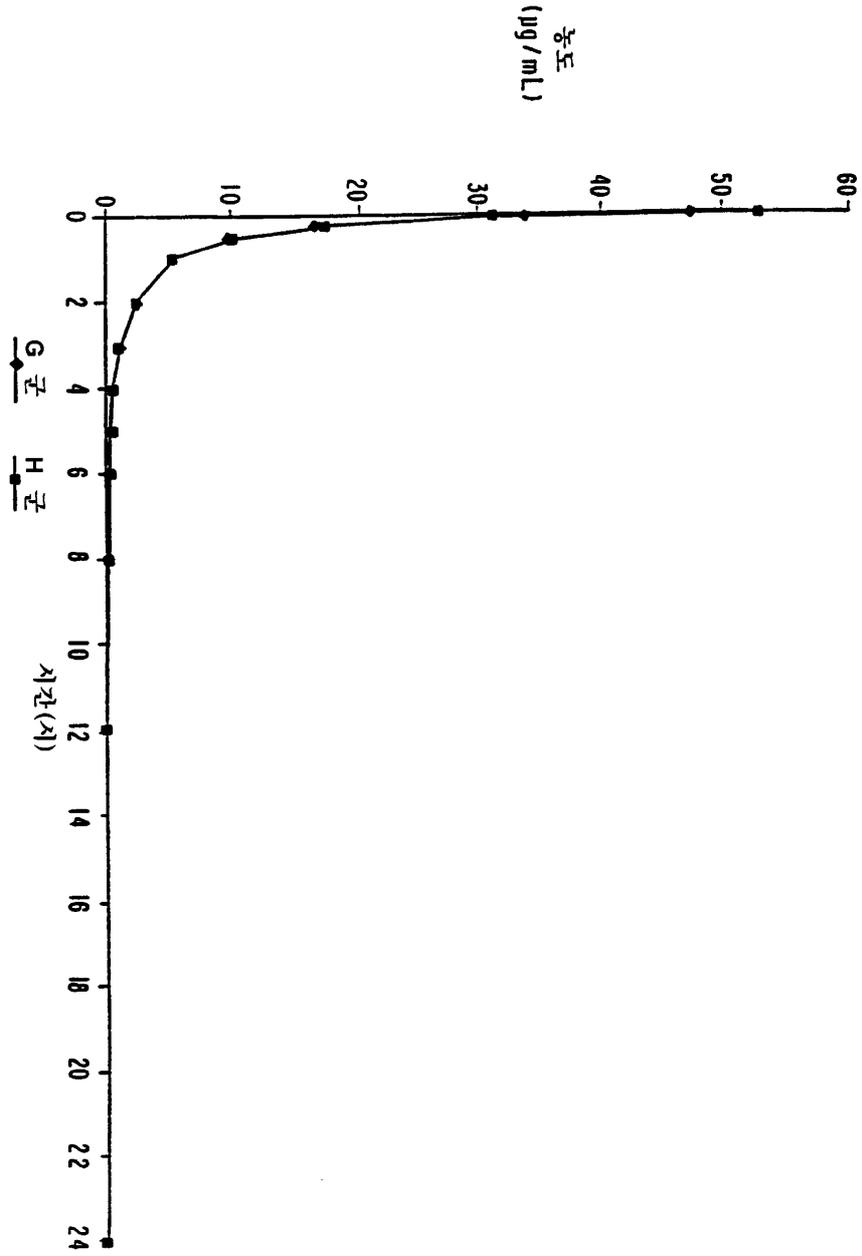
도면2



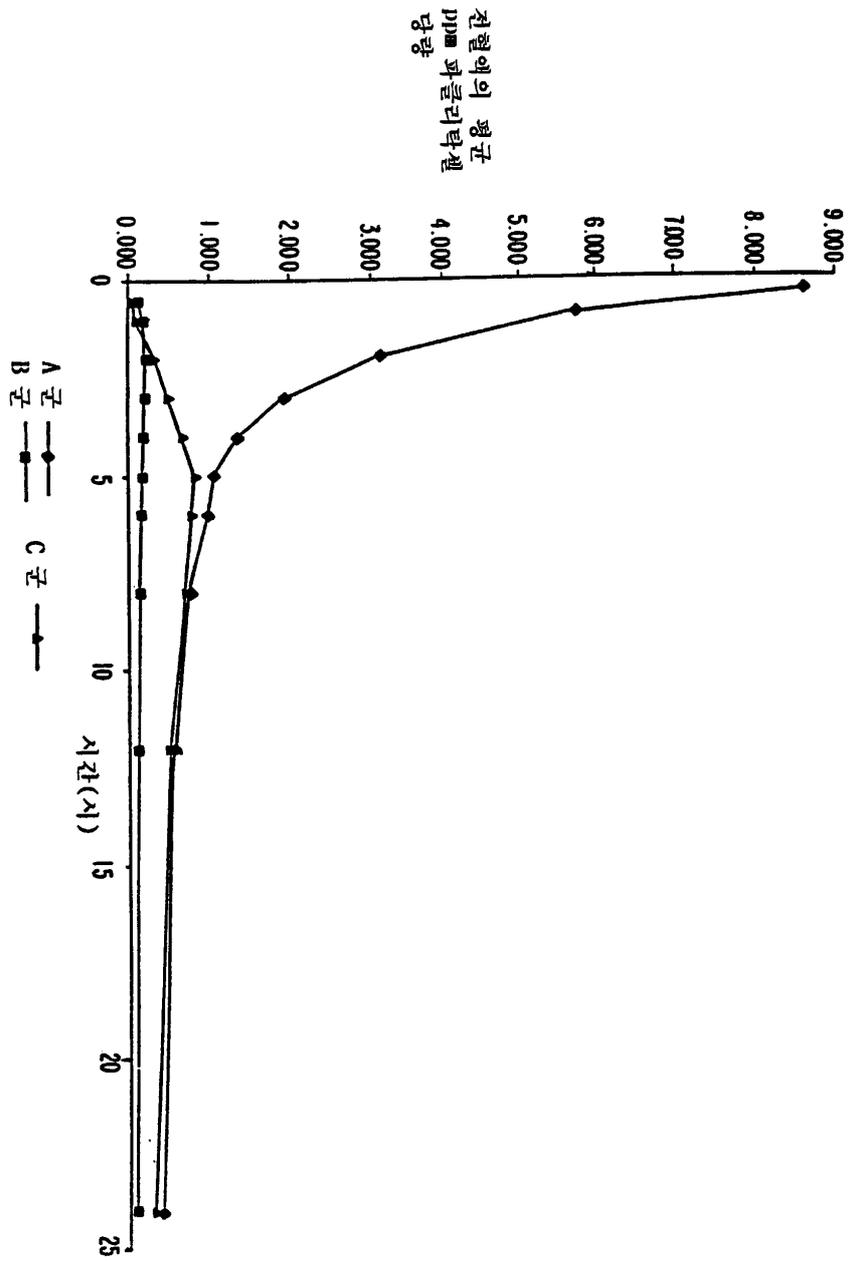
도면3



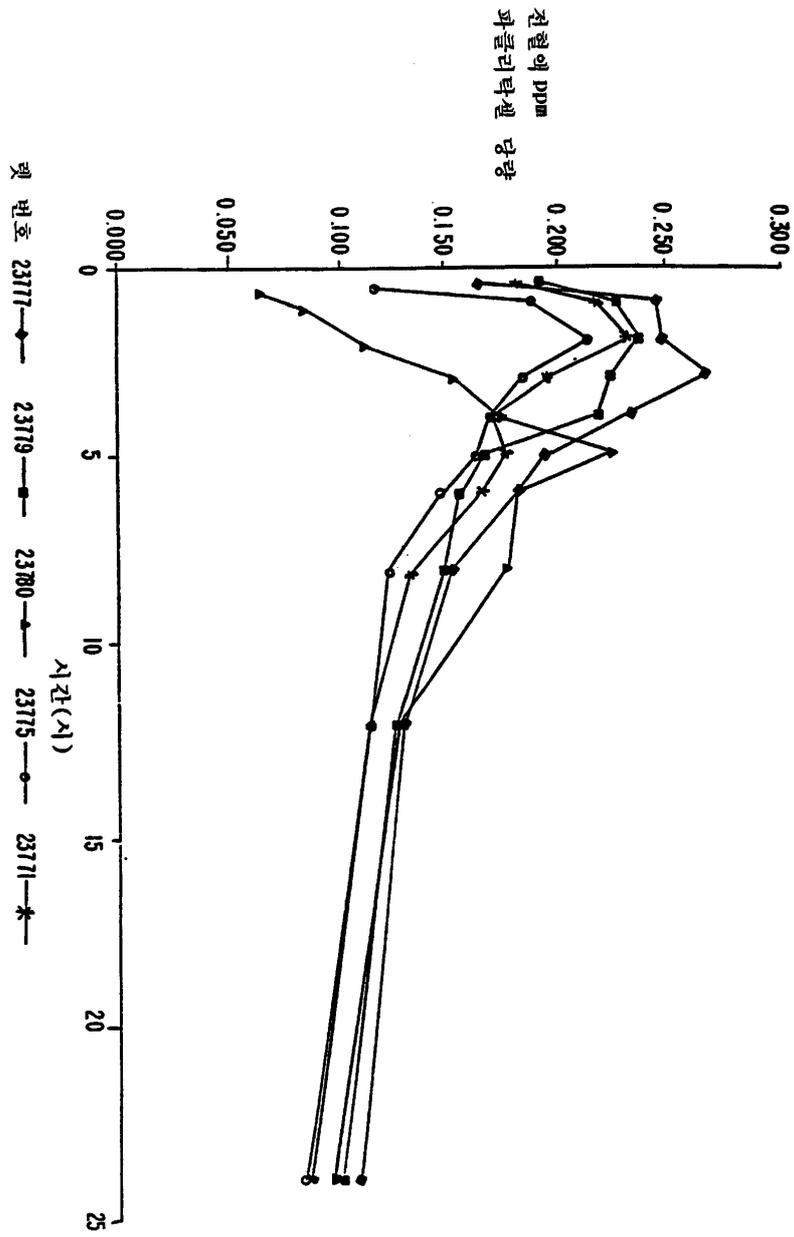
도면4



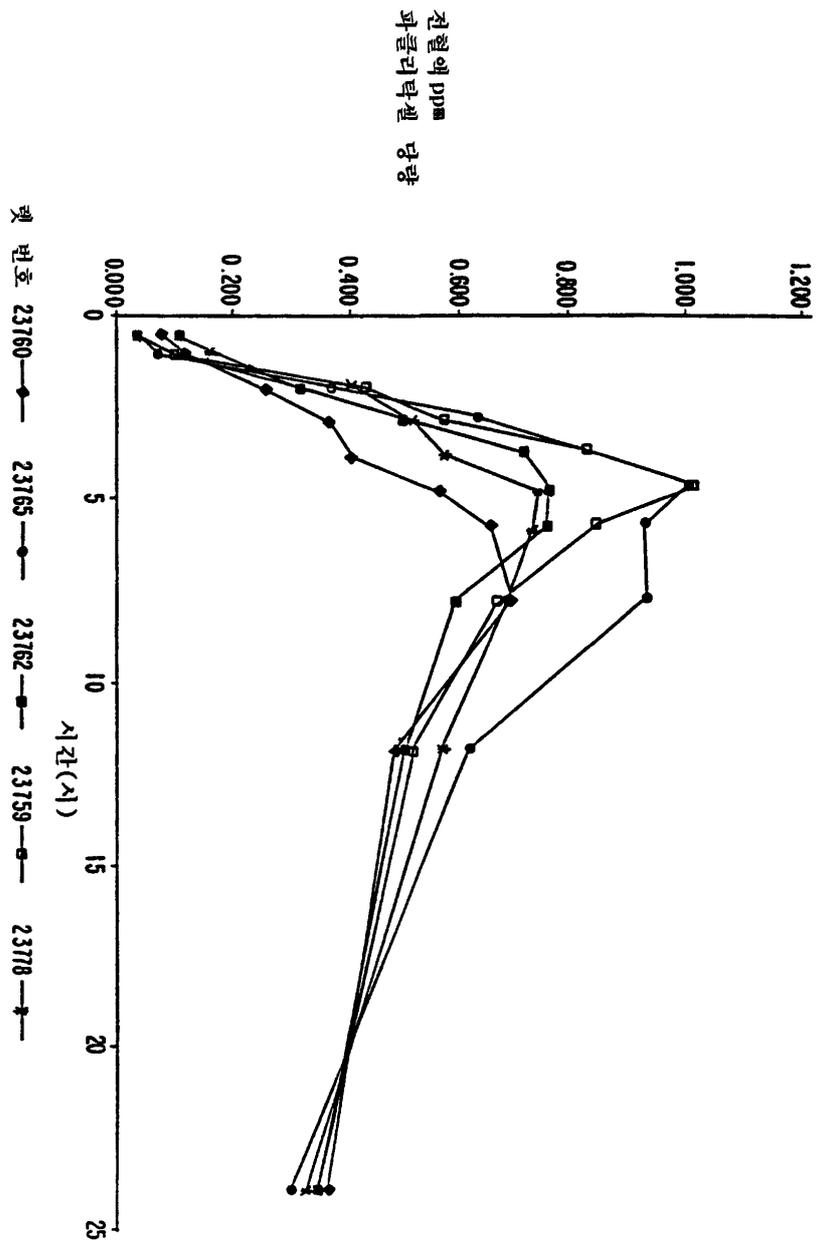
도면5



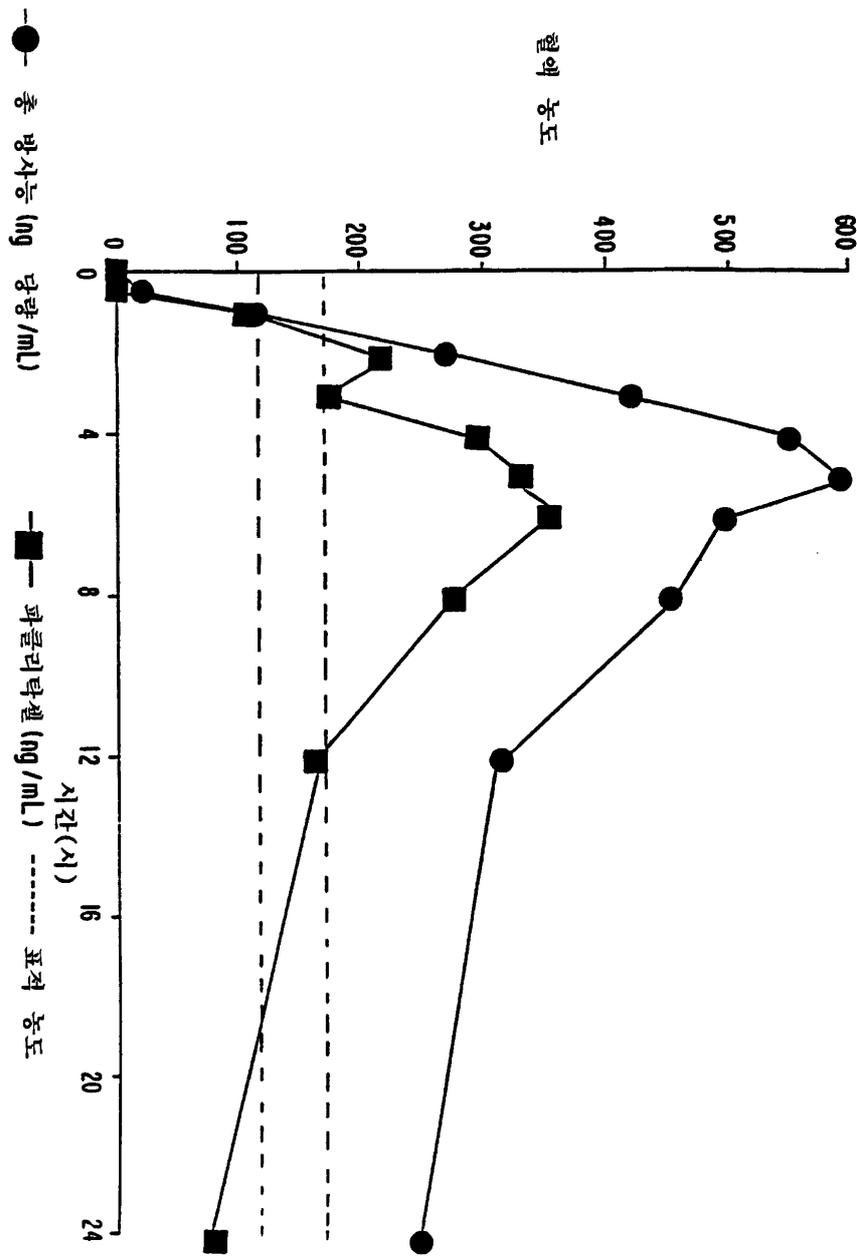
도면6



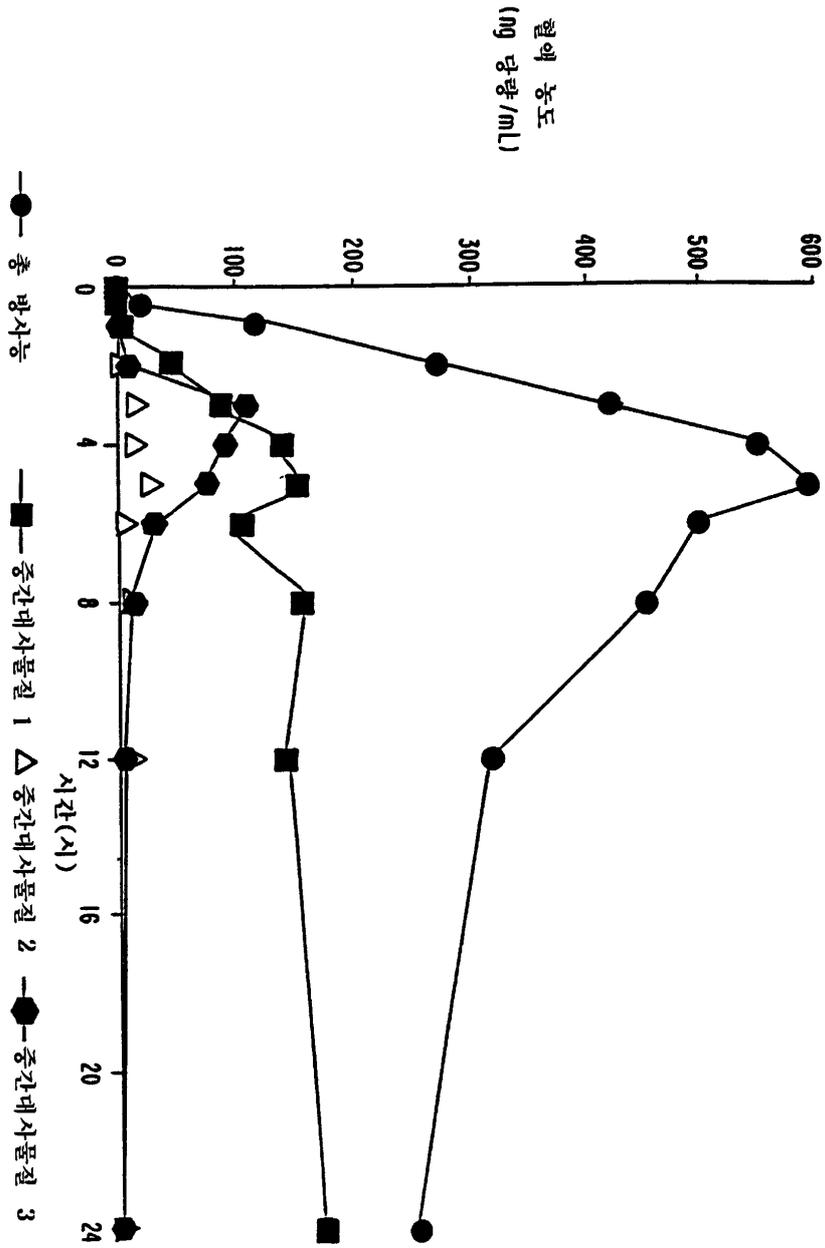
도면7



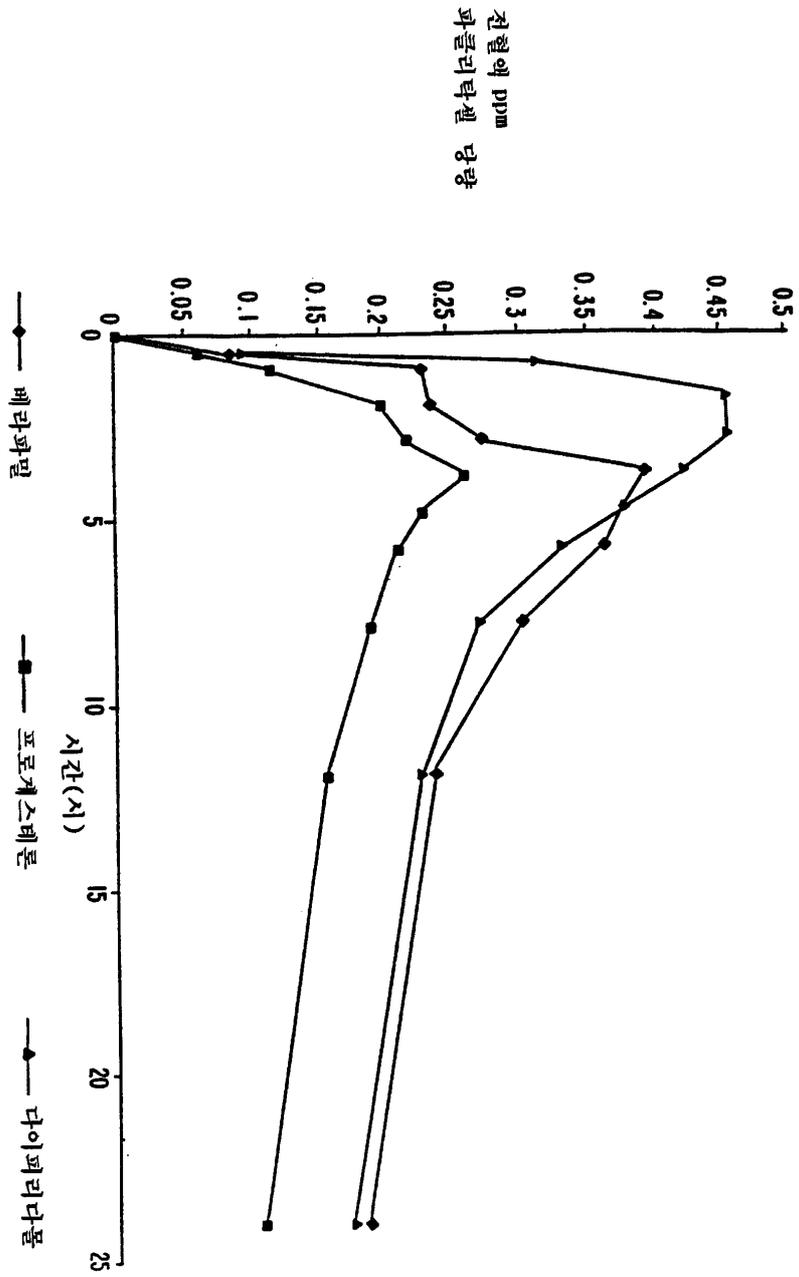
도면7A



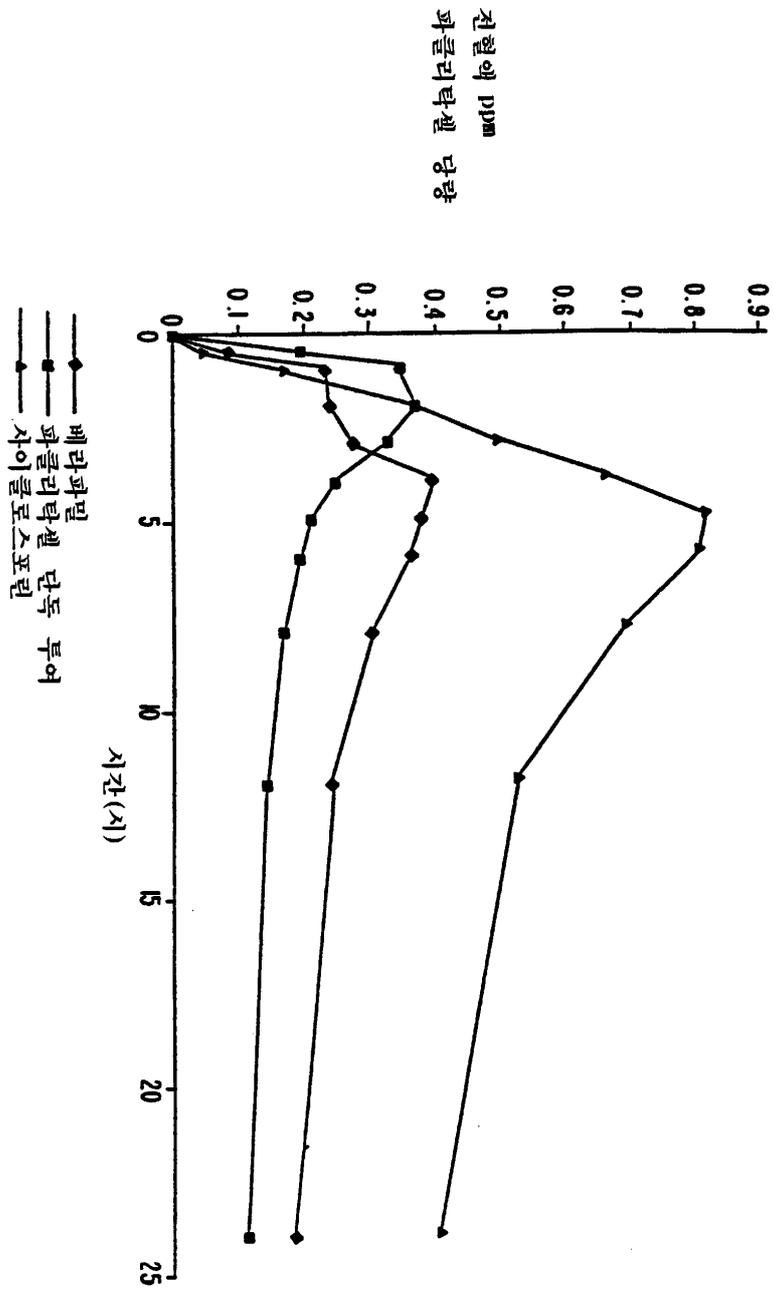
도면7B



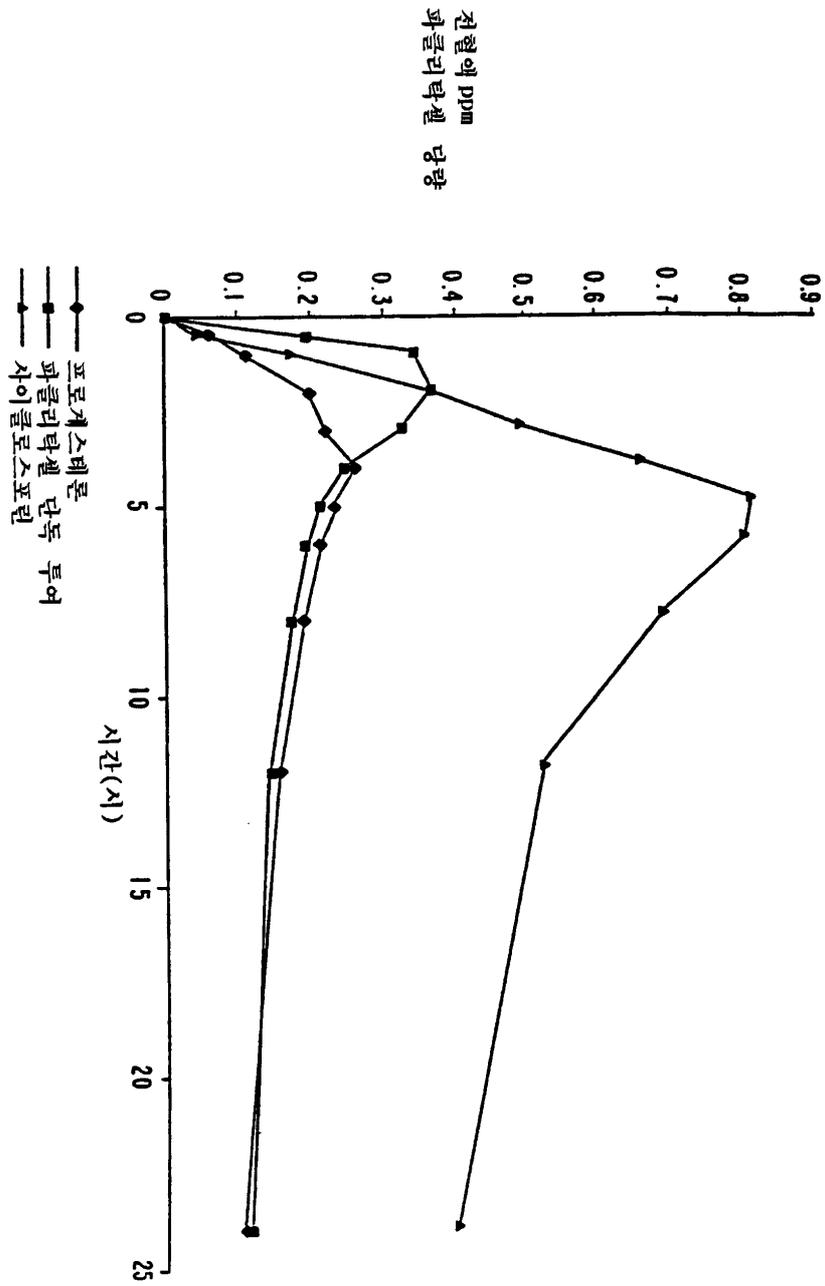
도면8



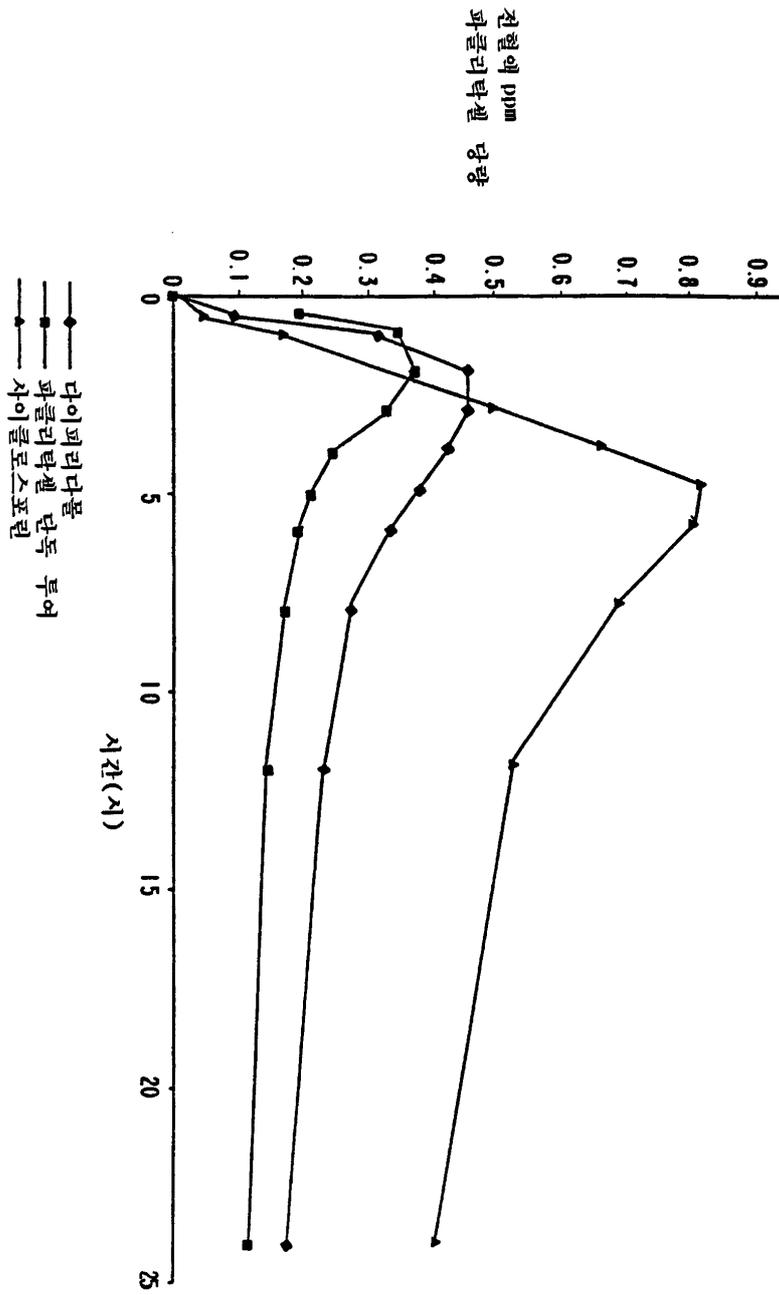
도면9



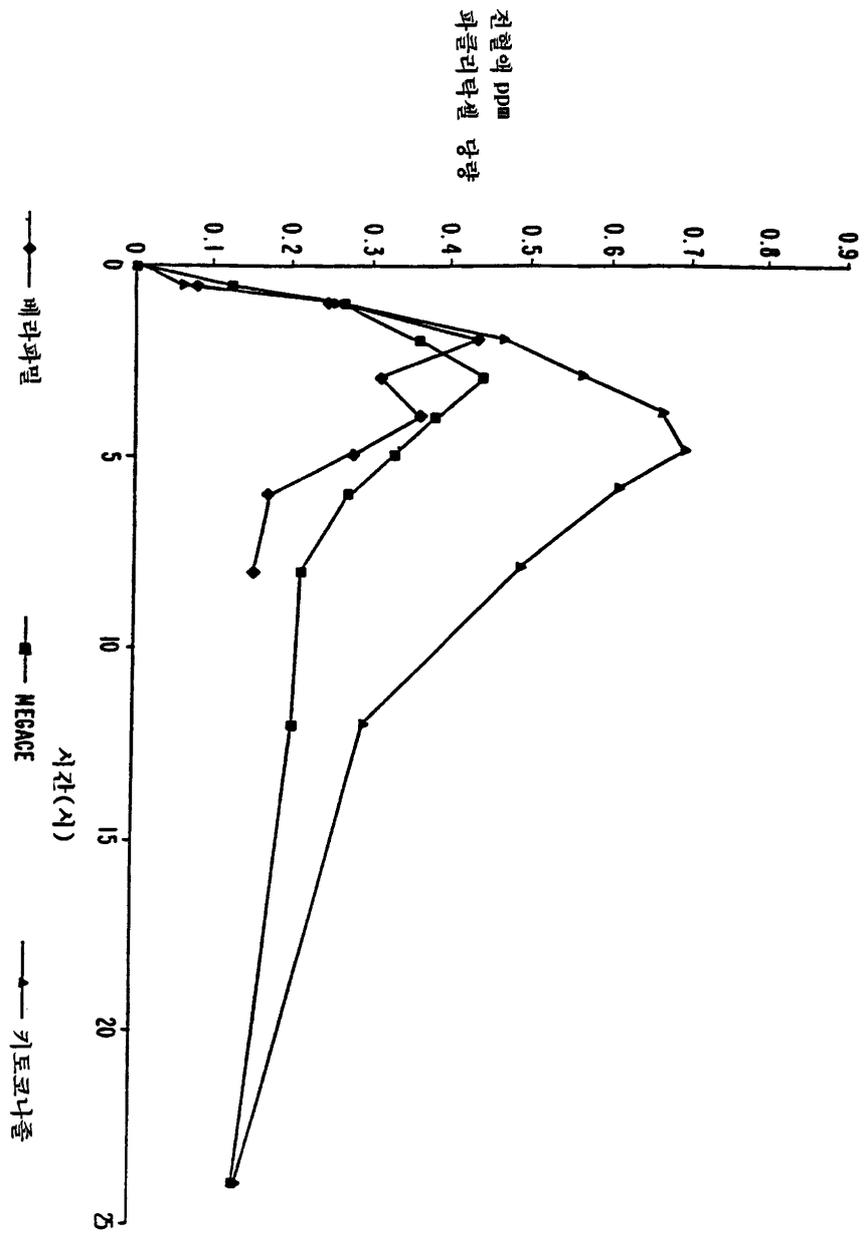
도면10



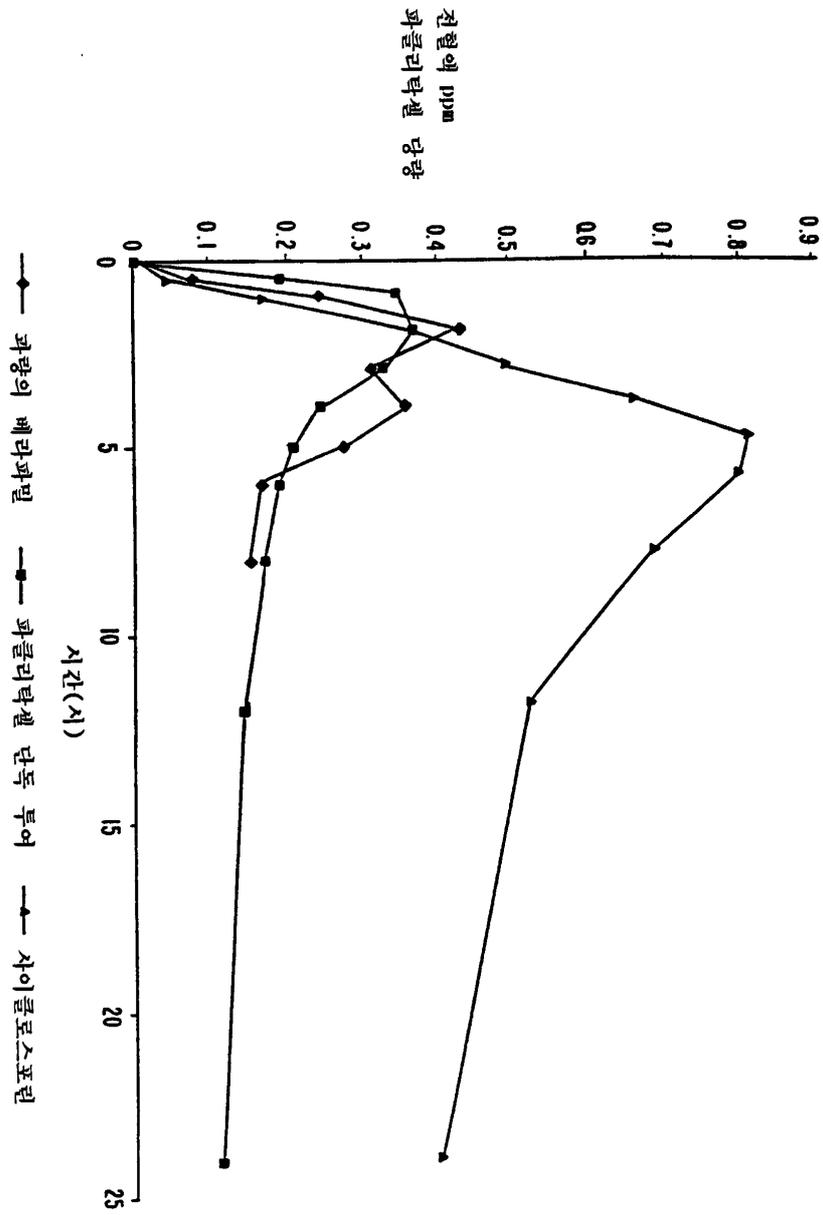
도면11



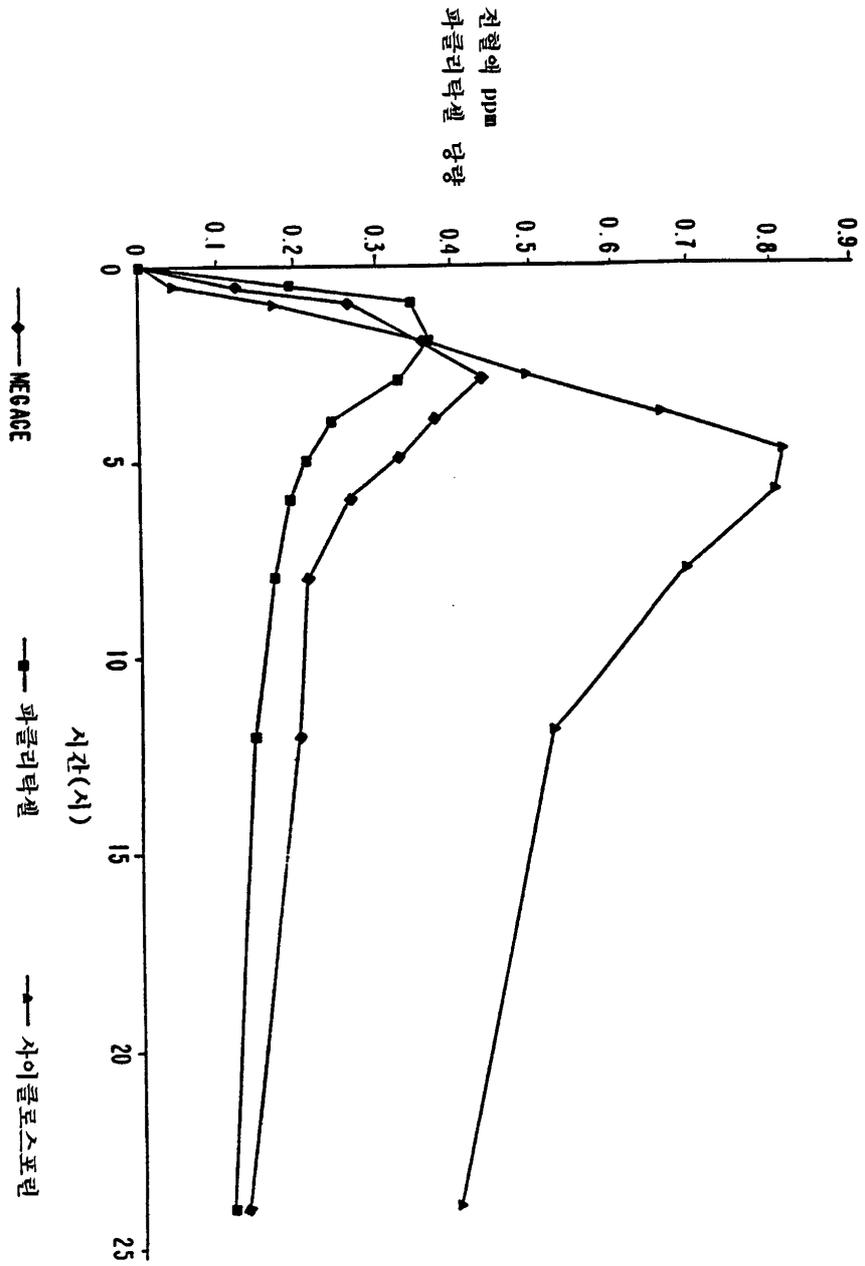
도면12



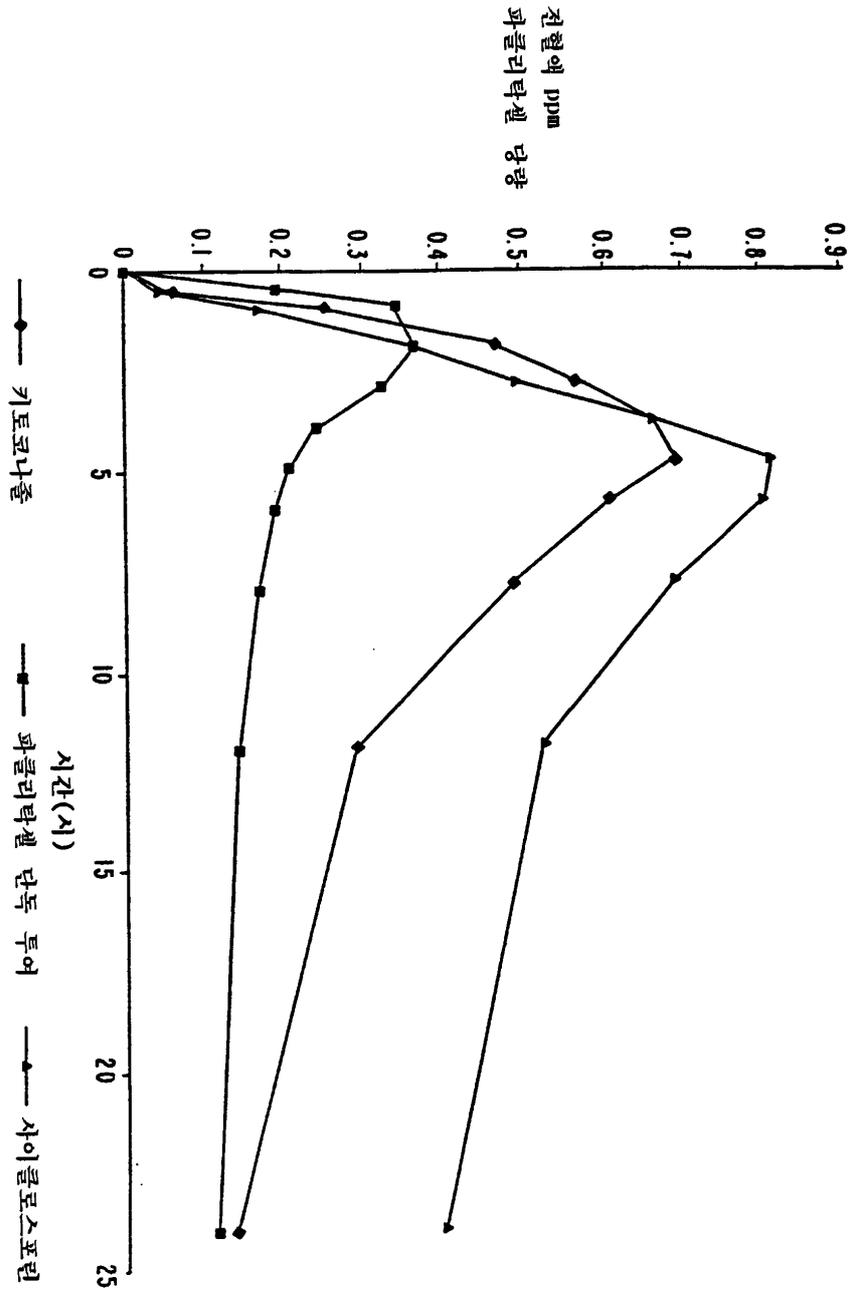
도면13



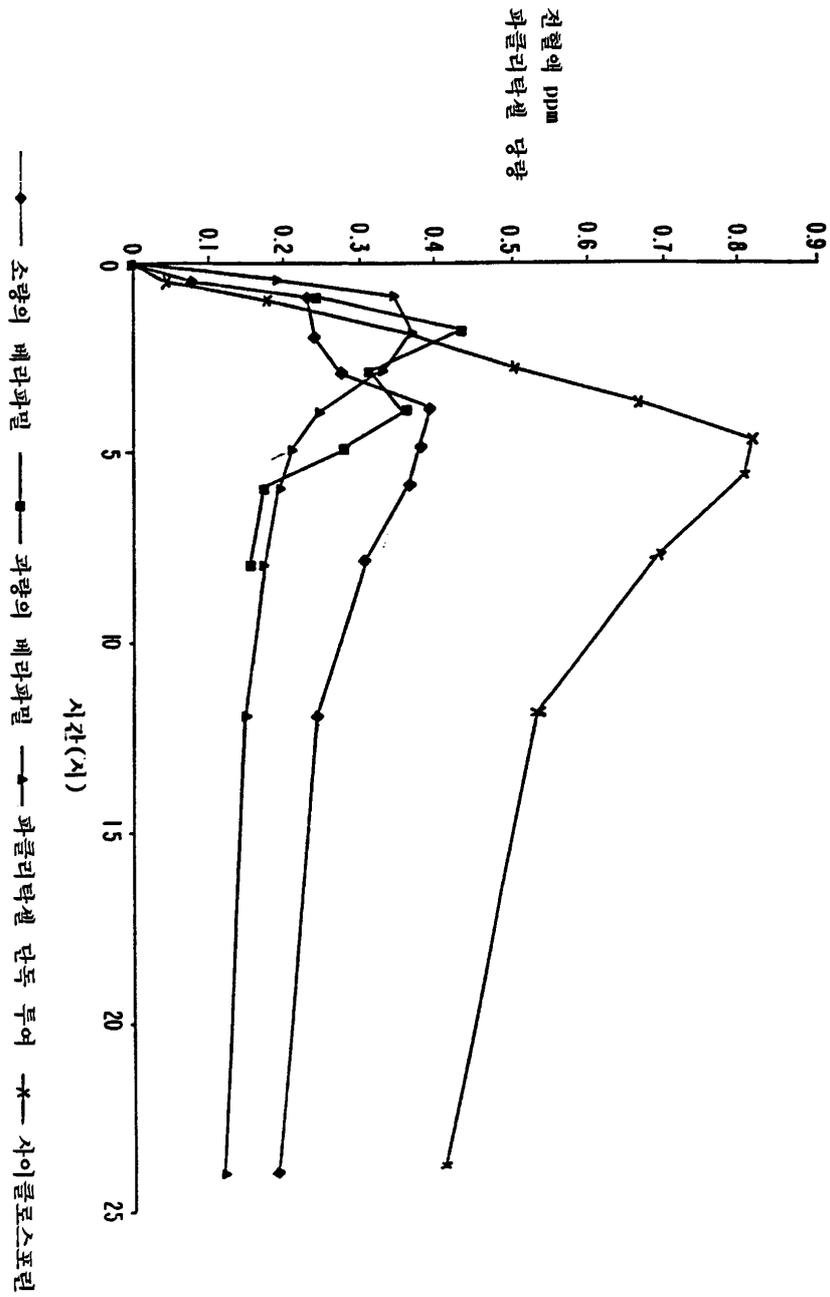
도면14



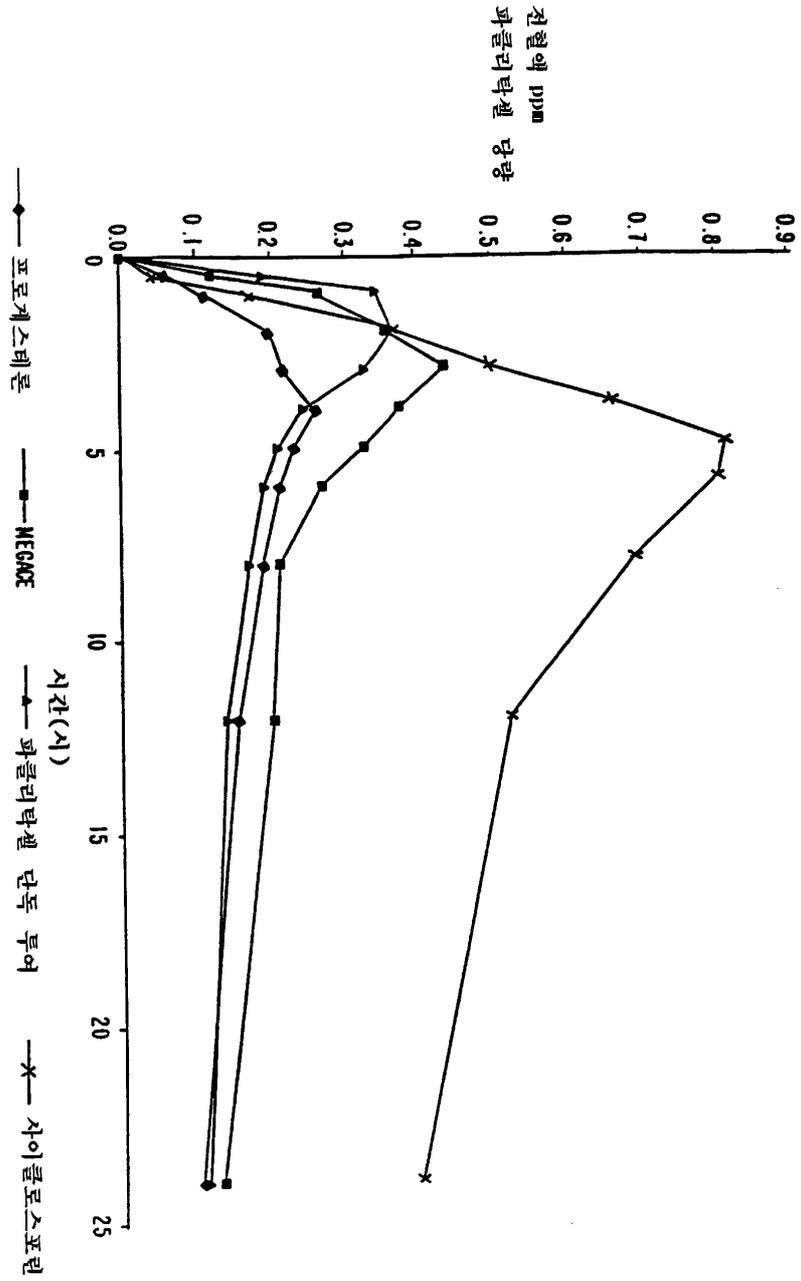
도면15



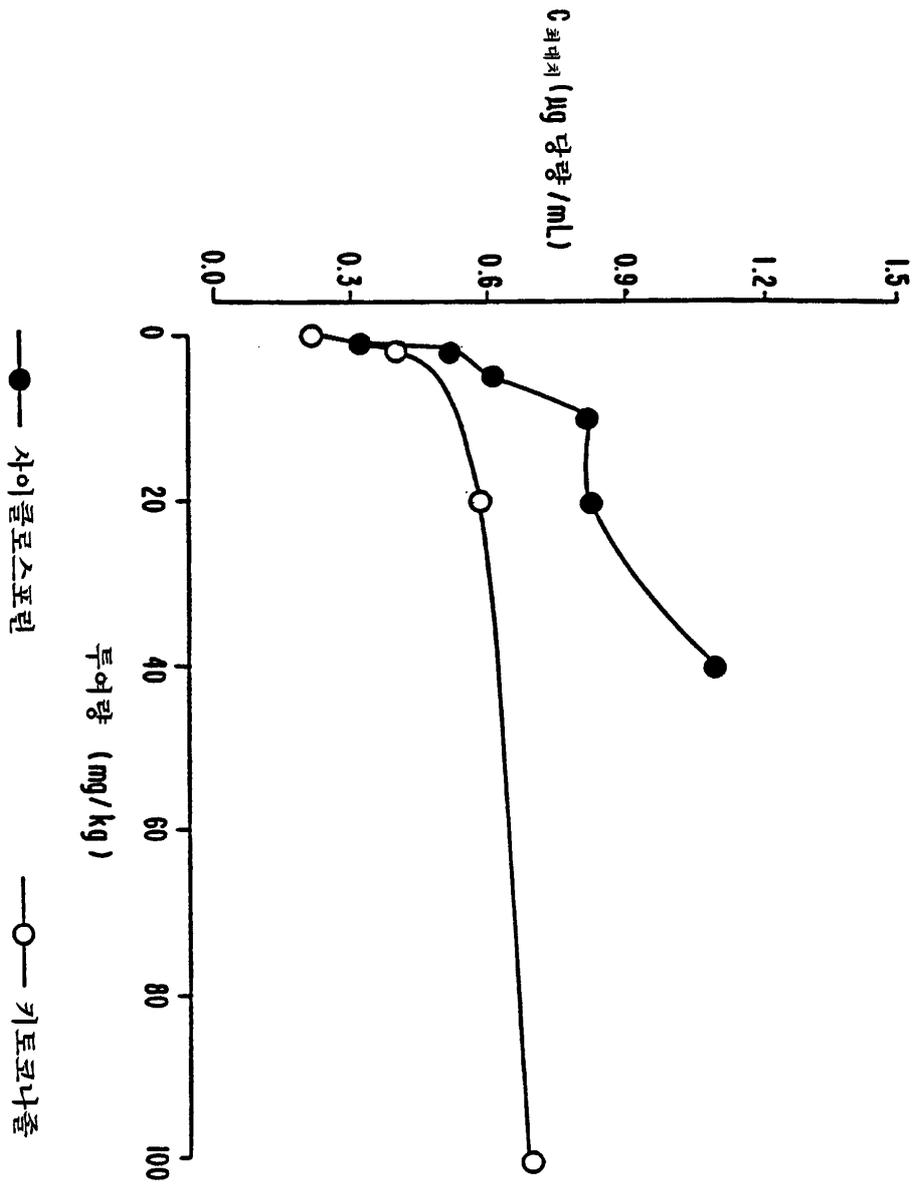
도면16



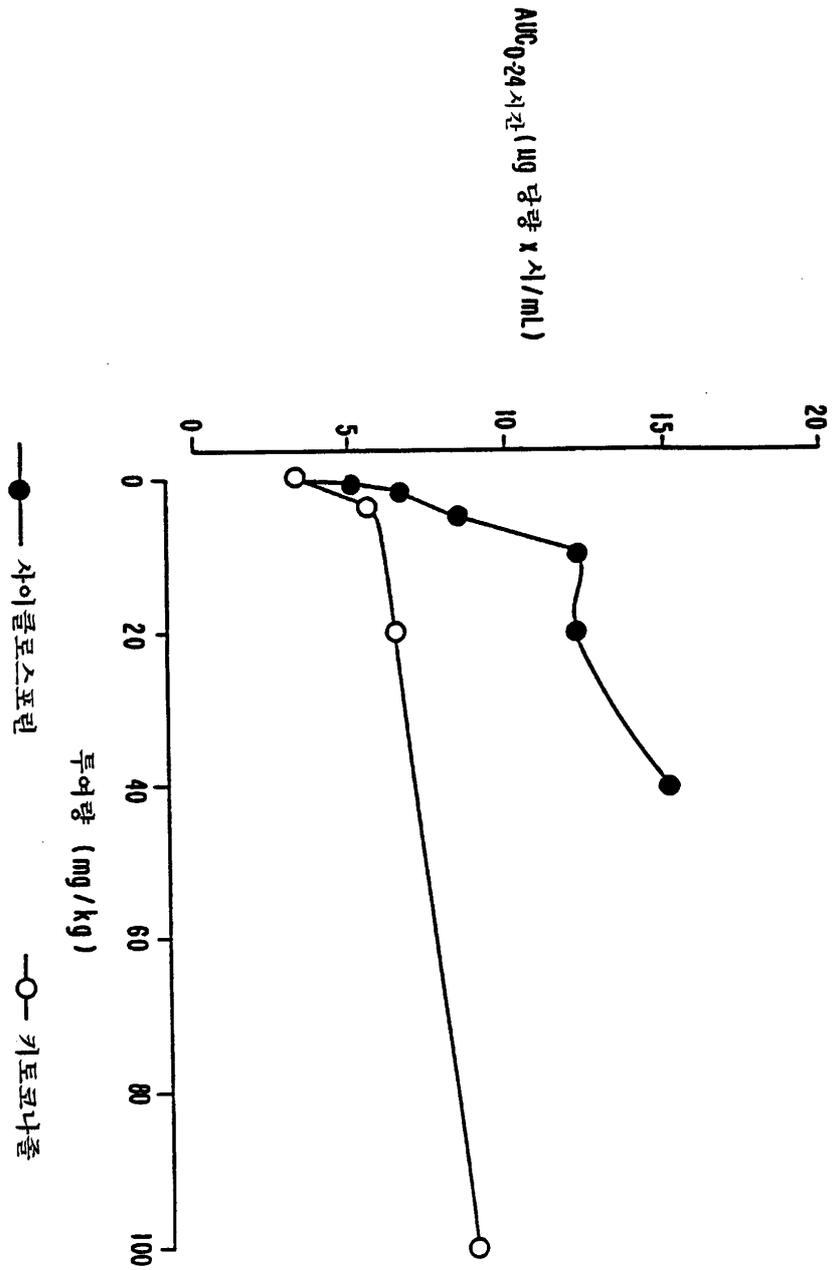
도면17



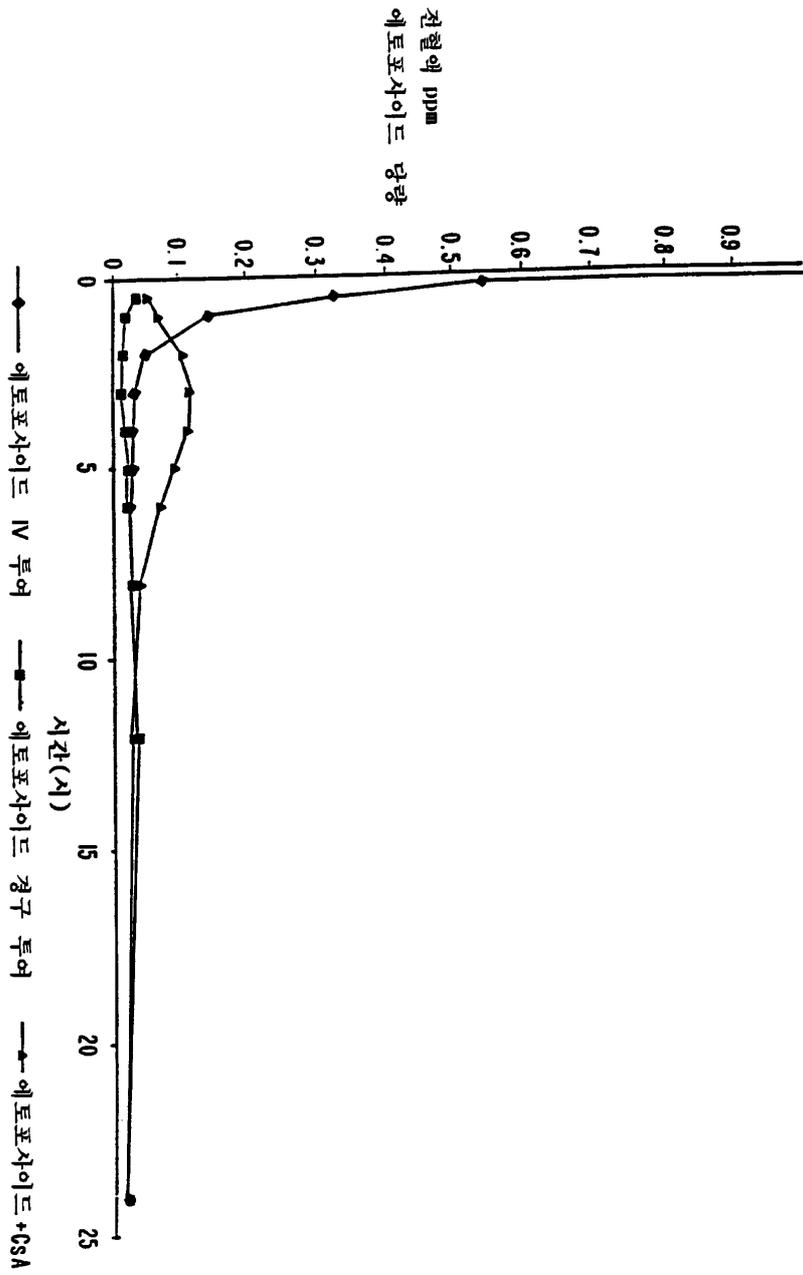
도면17A



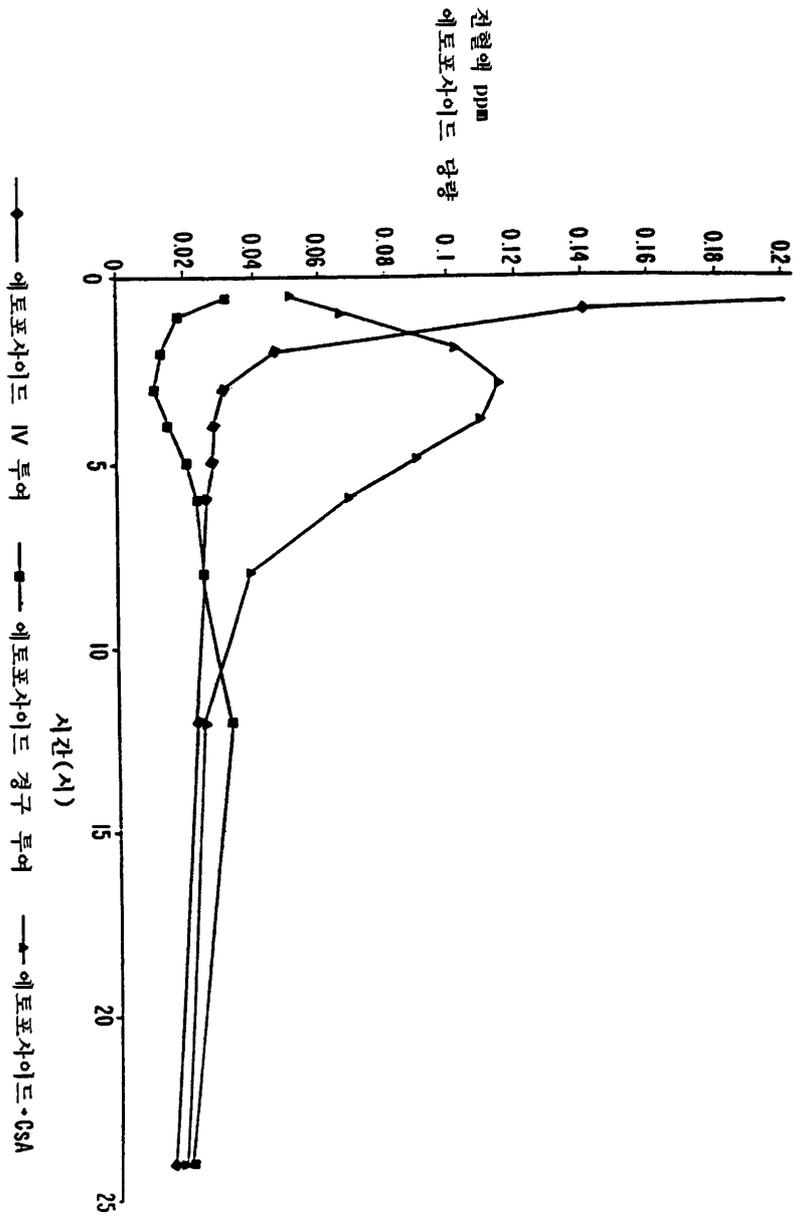
도면17B



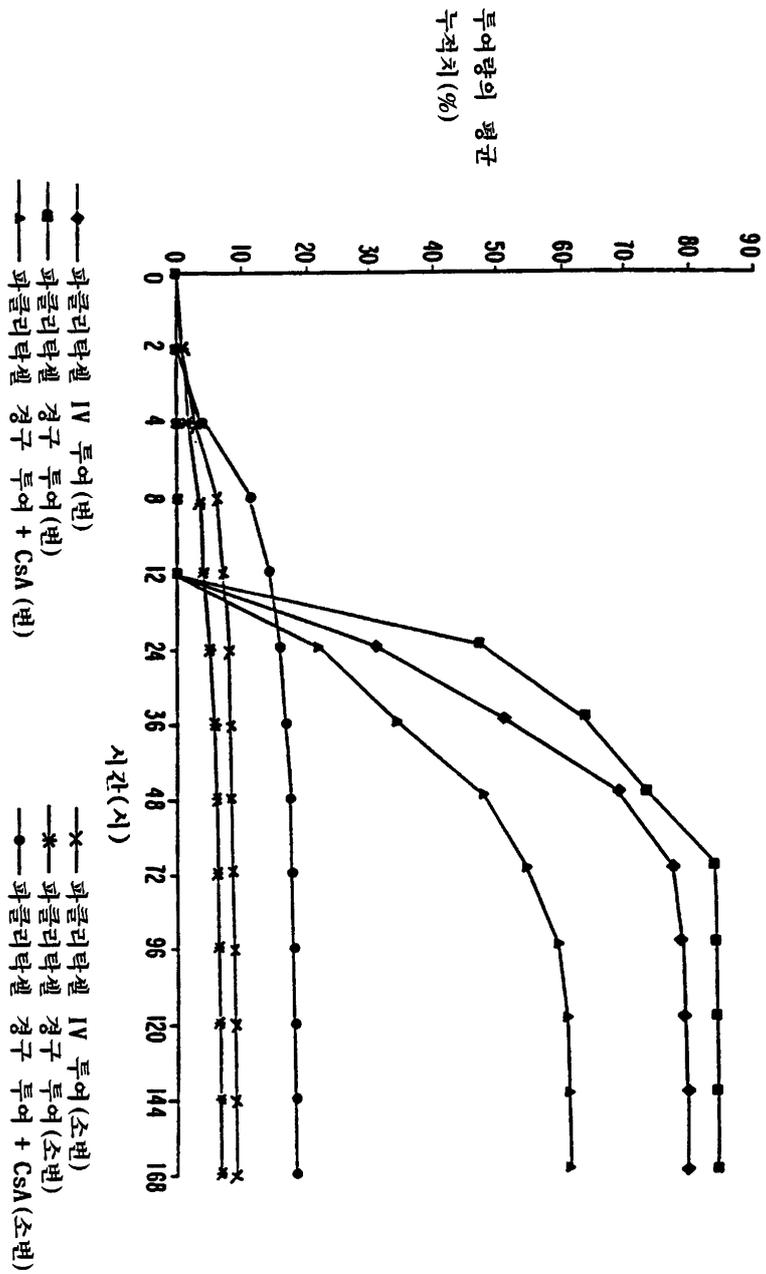
도면18



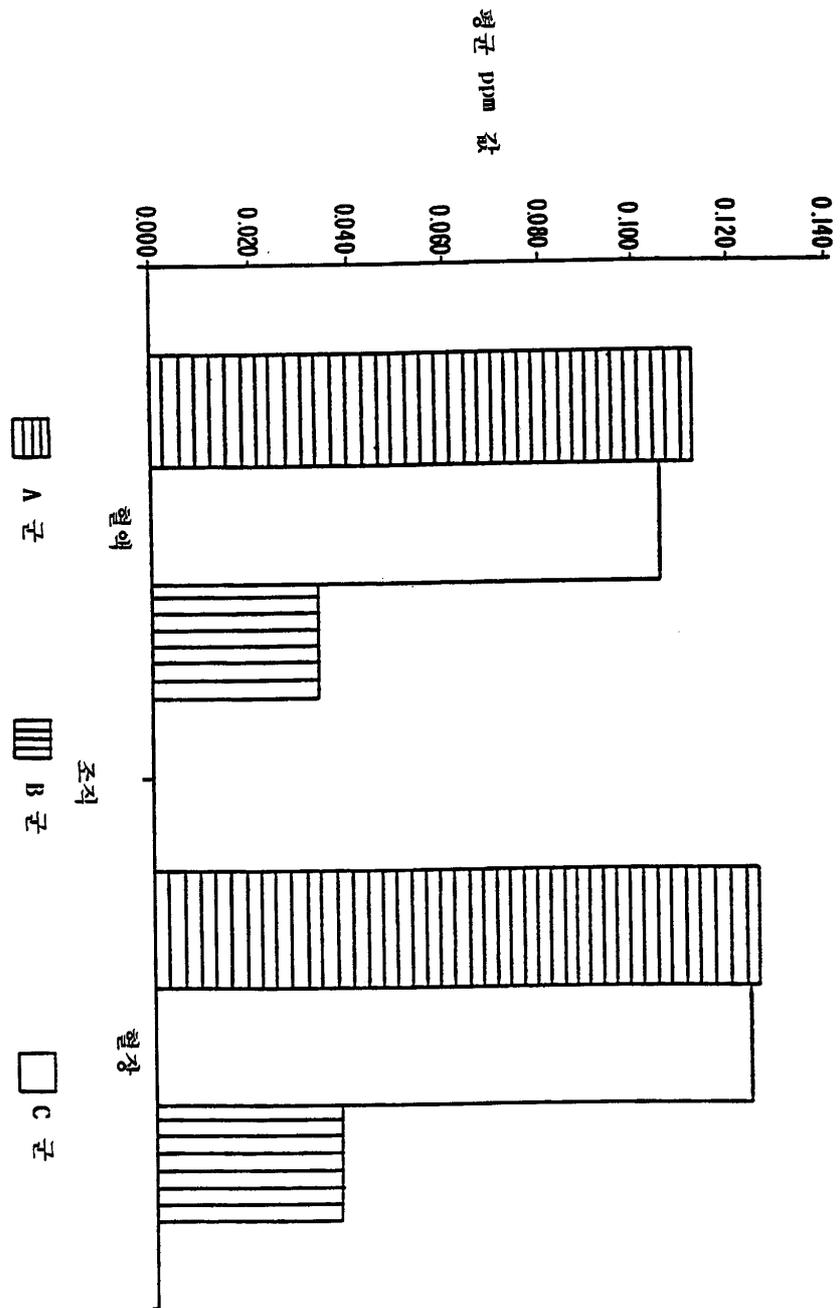
도면19



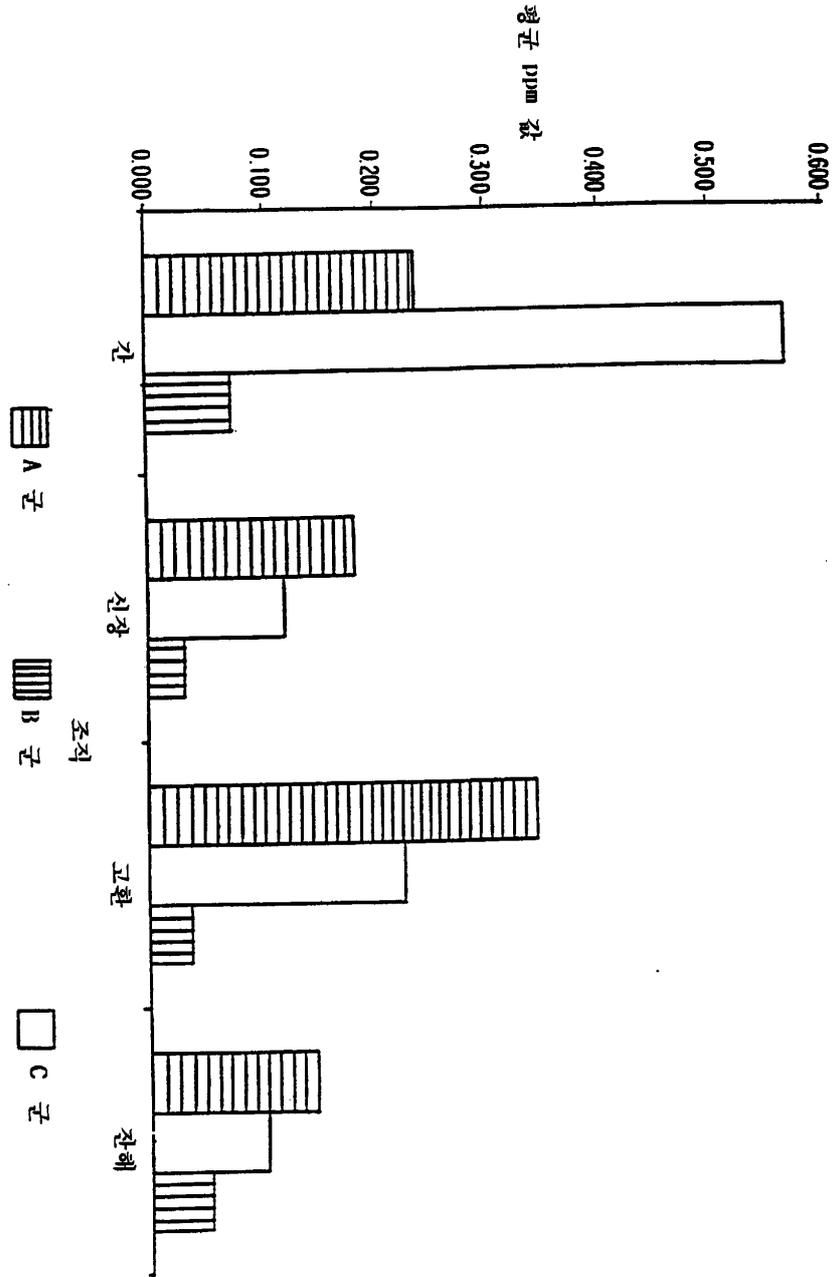
도면20



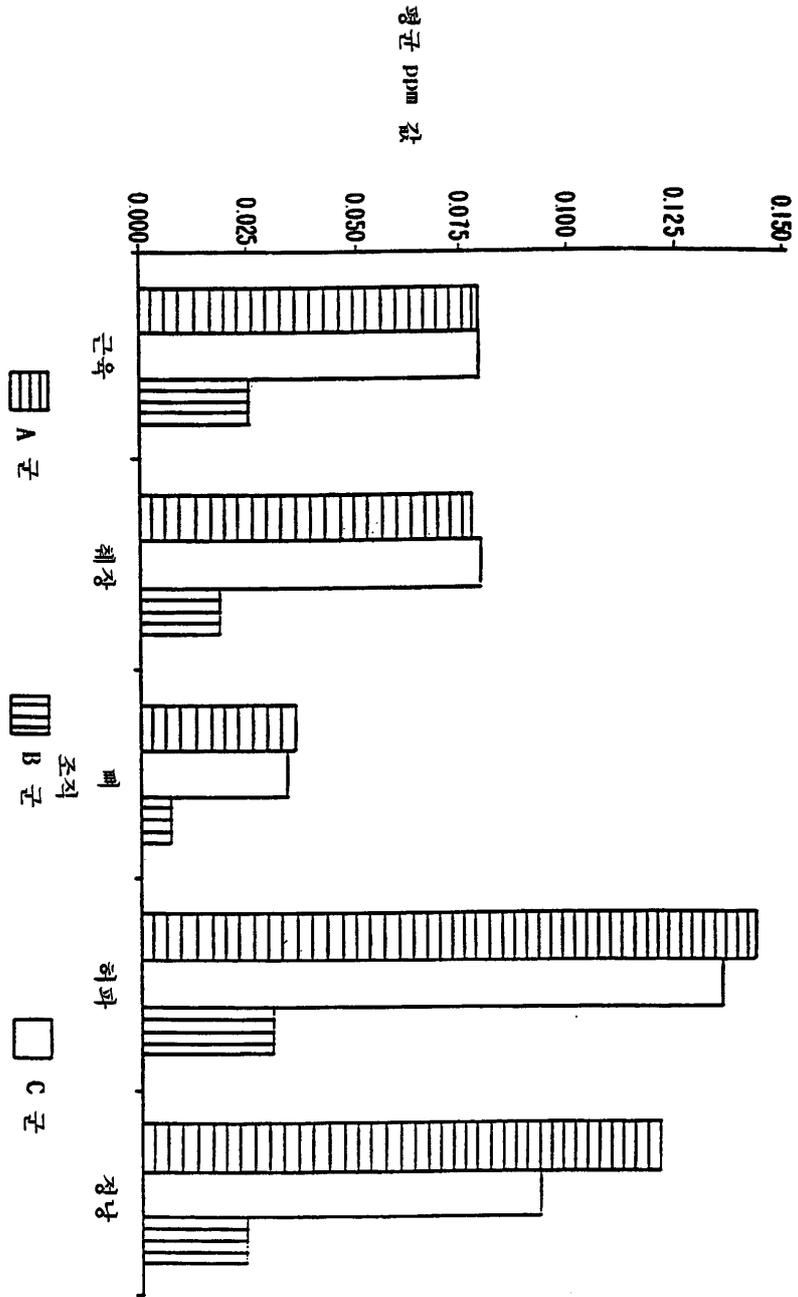
도면21



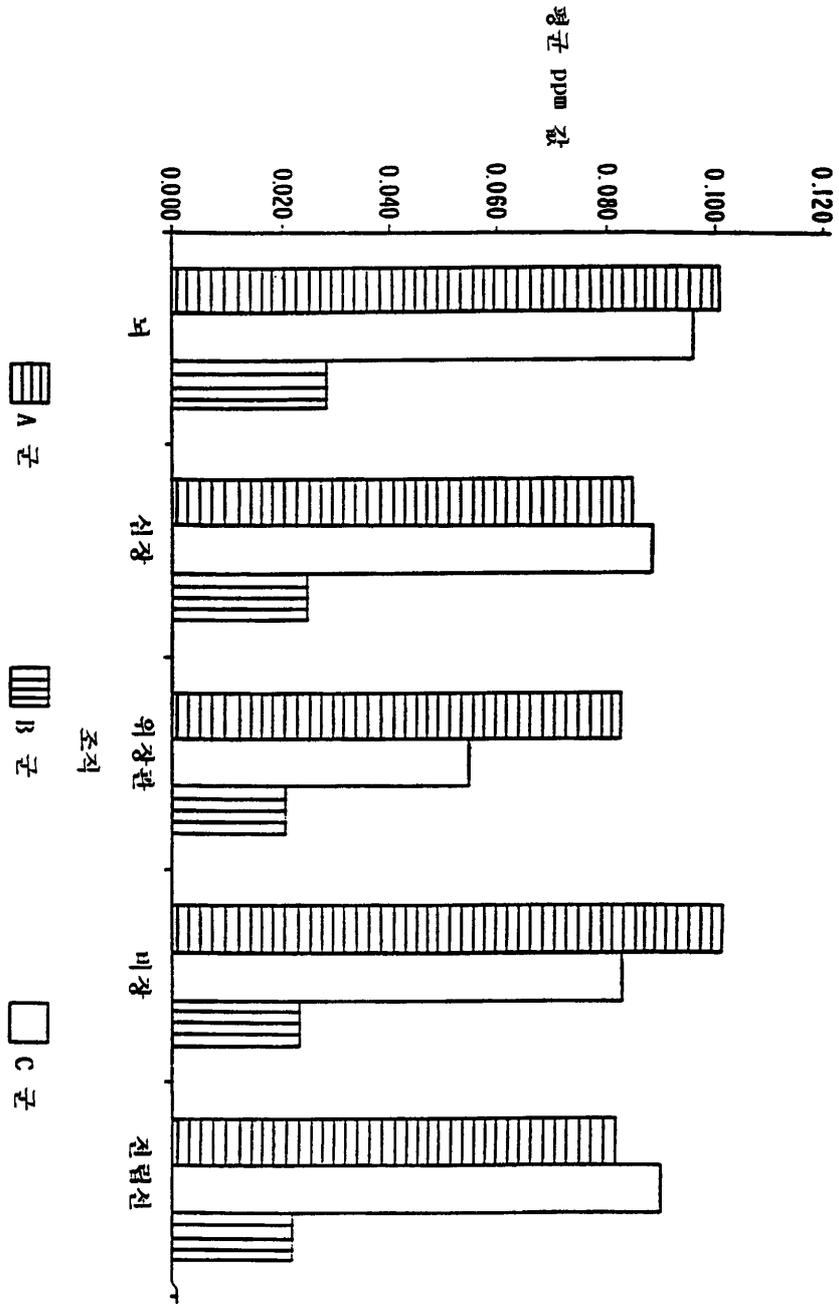
도면22



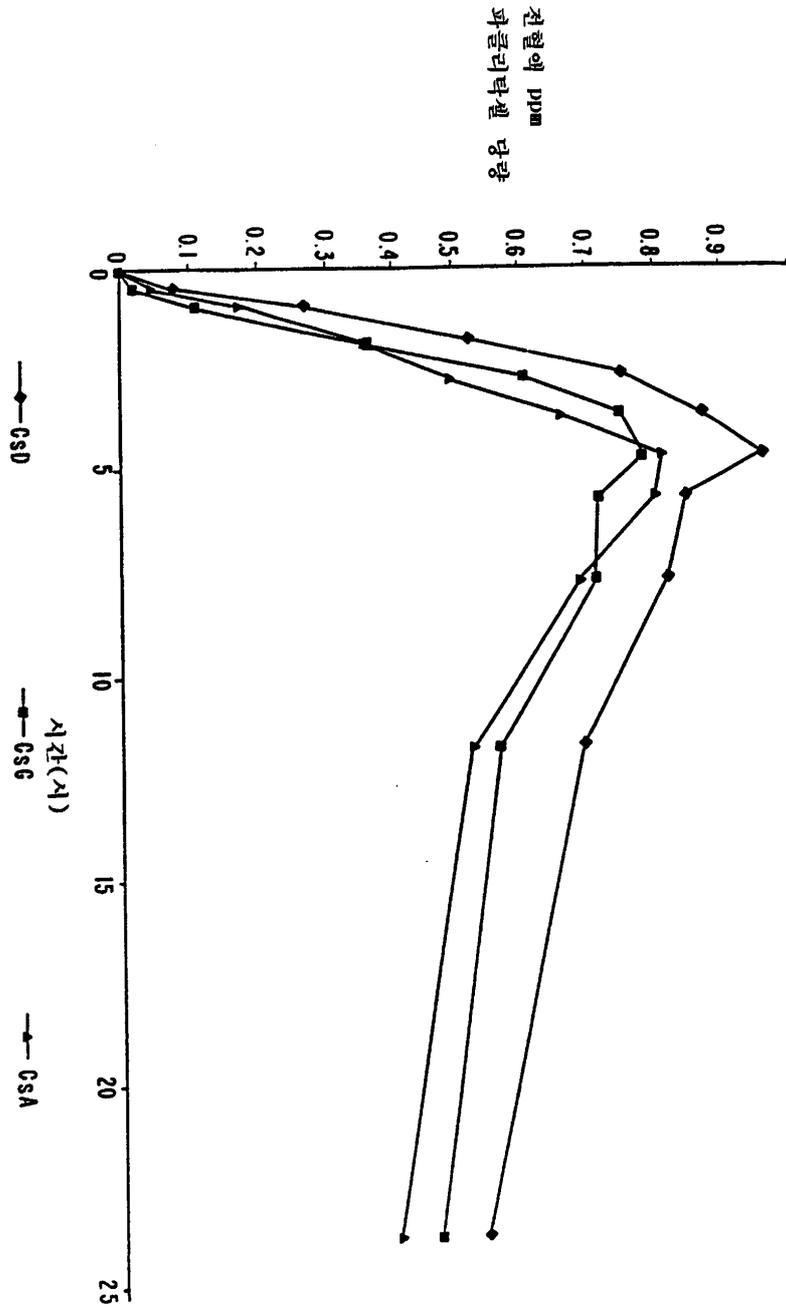
도면23



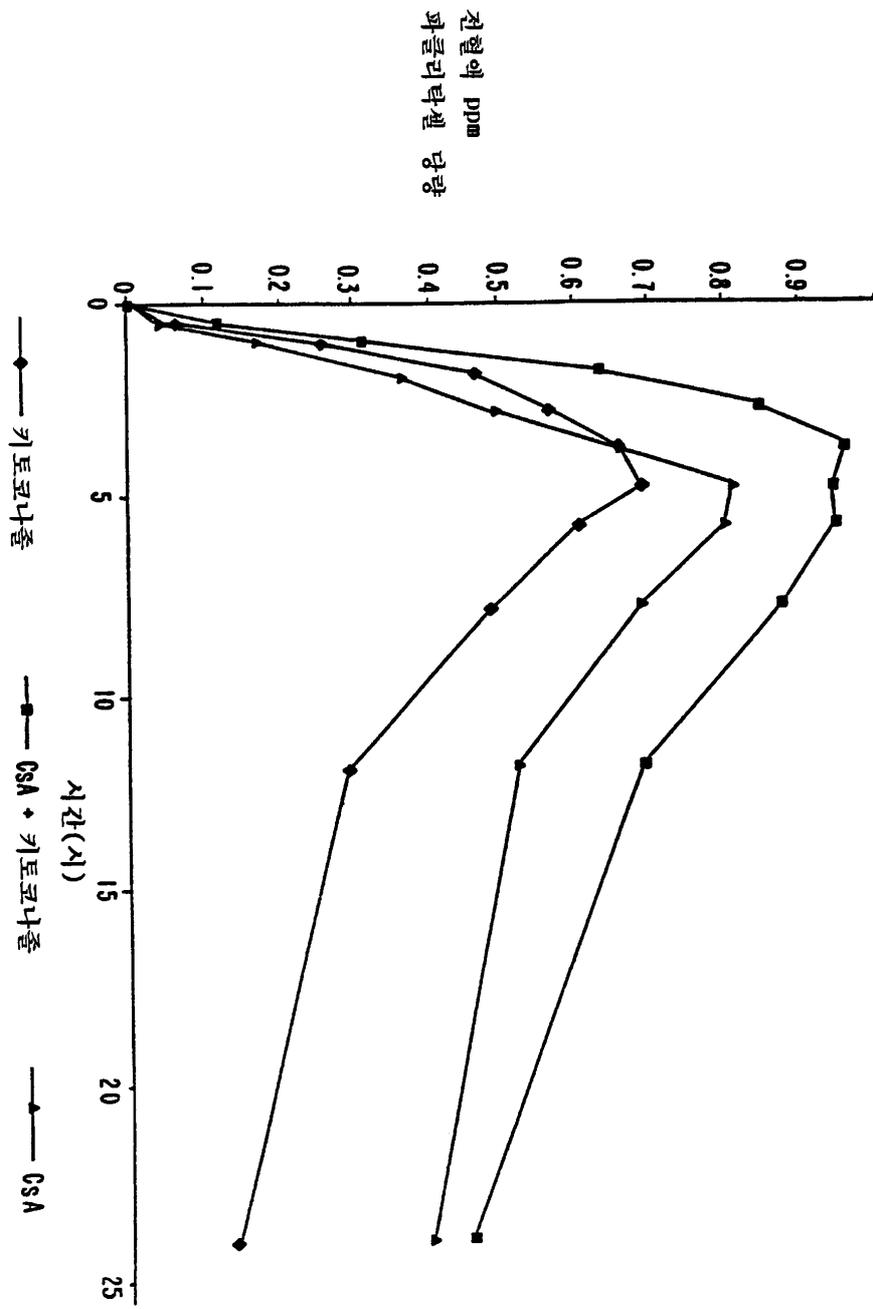
도면24



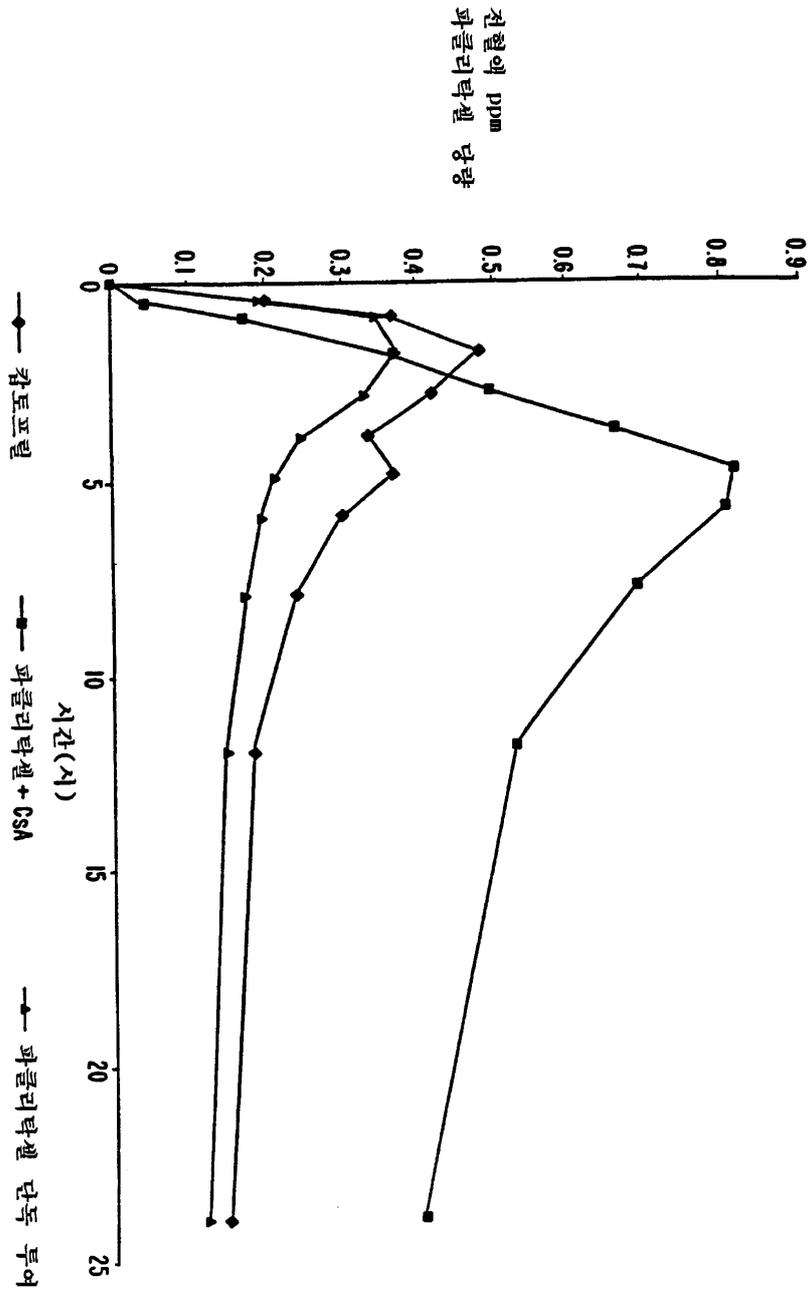
도면25



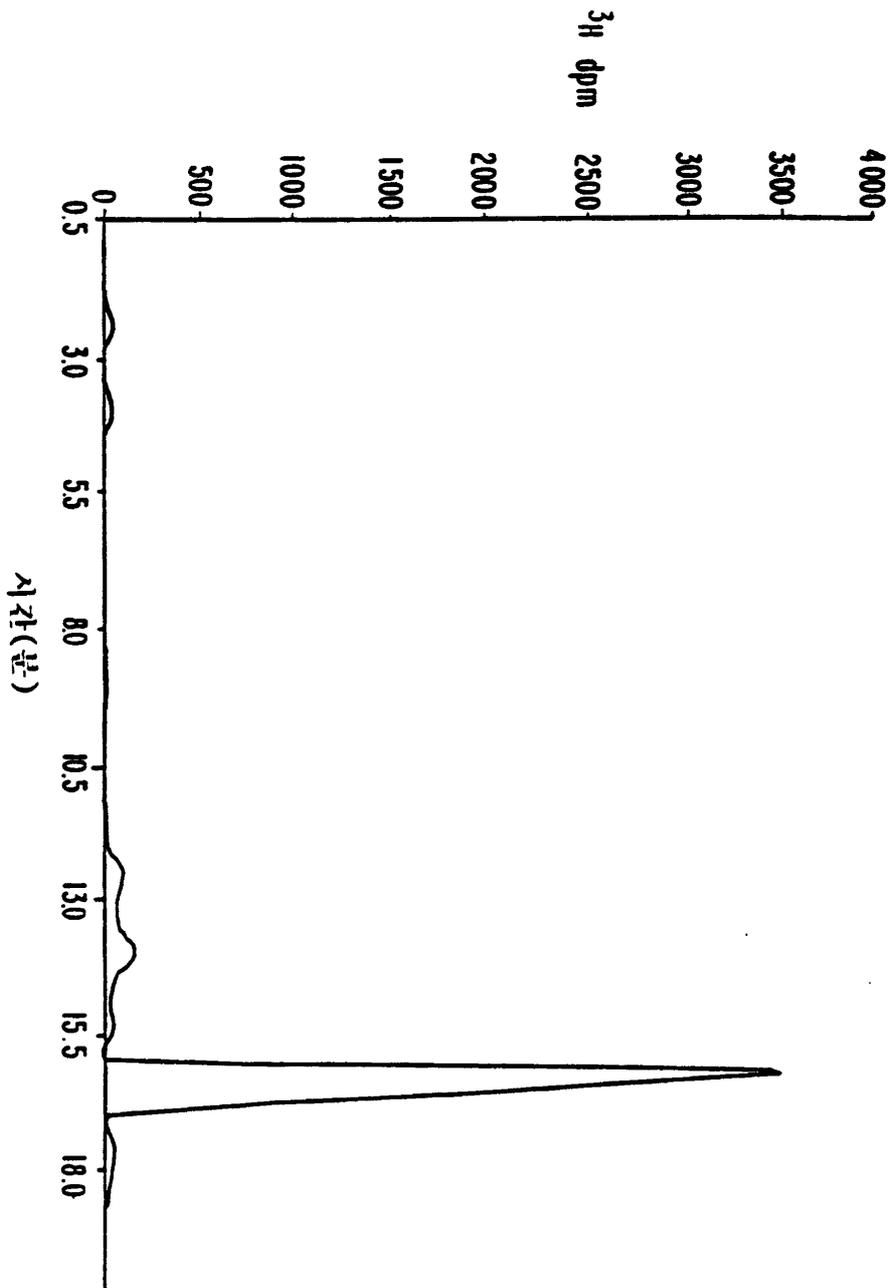
도면26



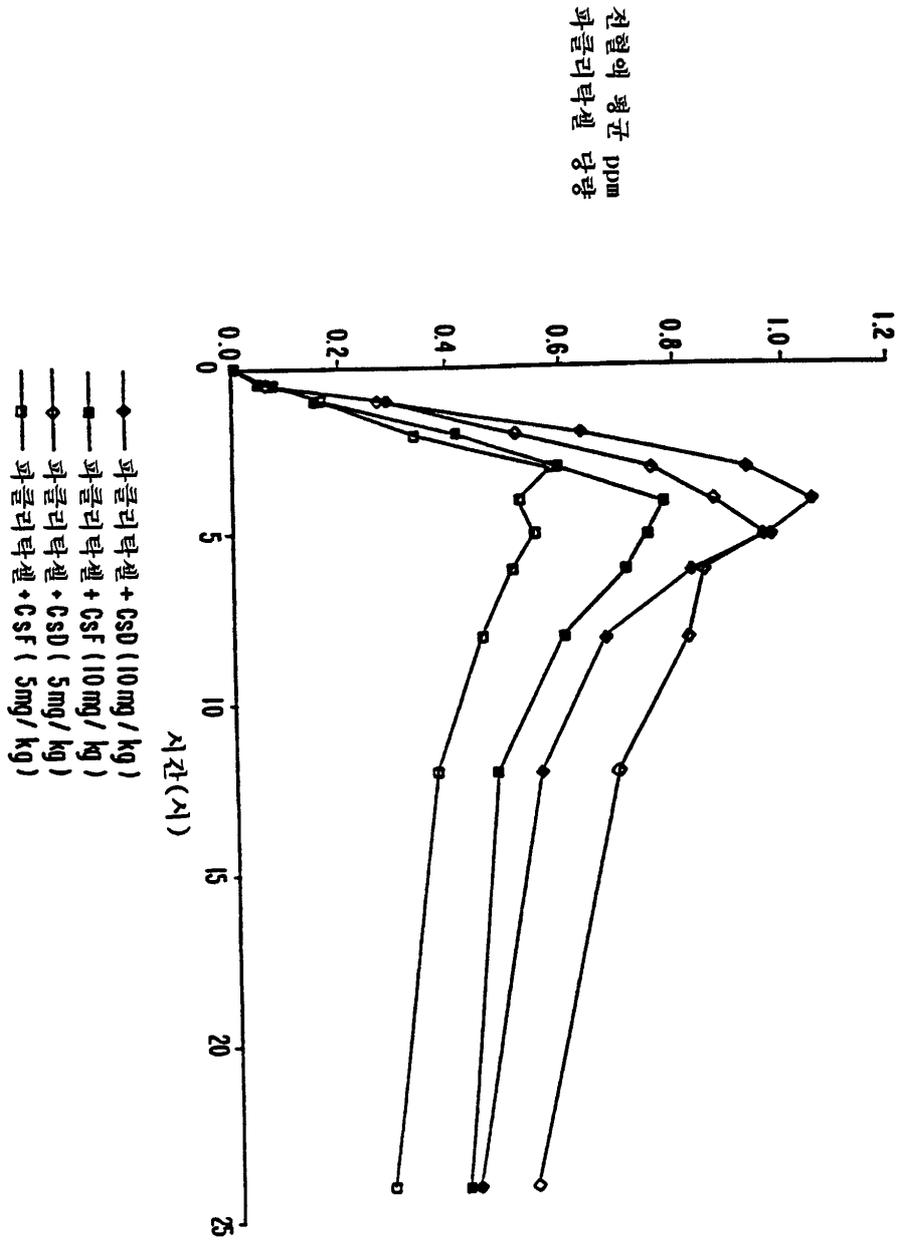
도면27



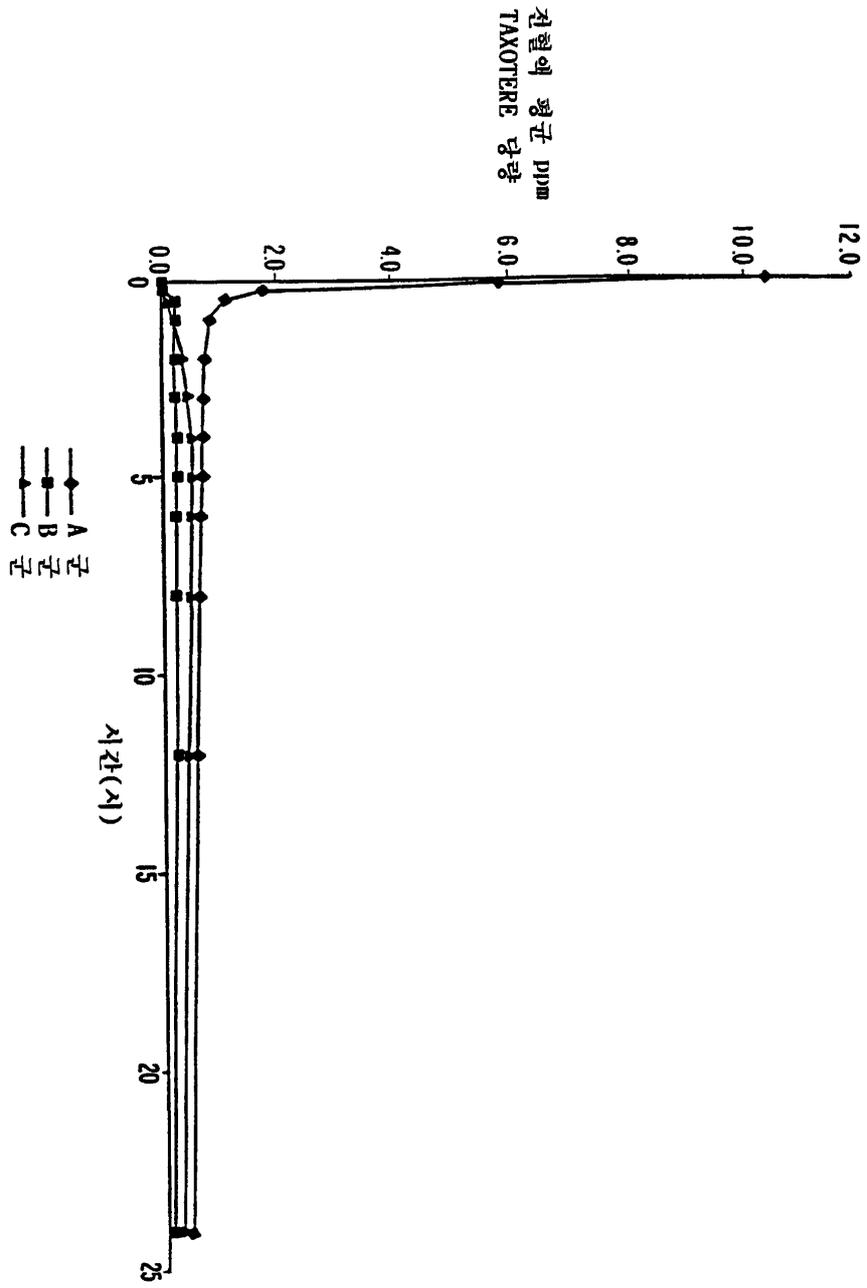
도면28



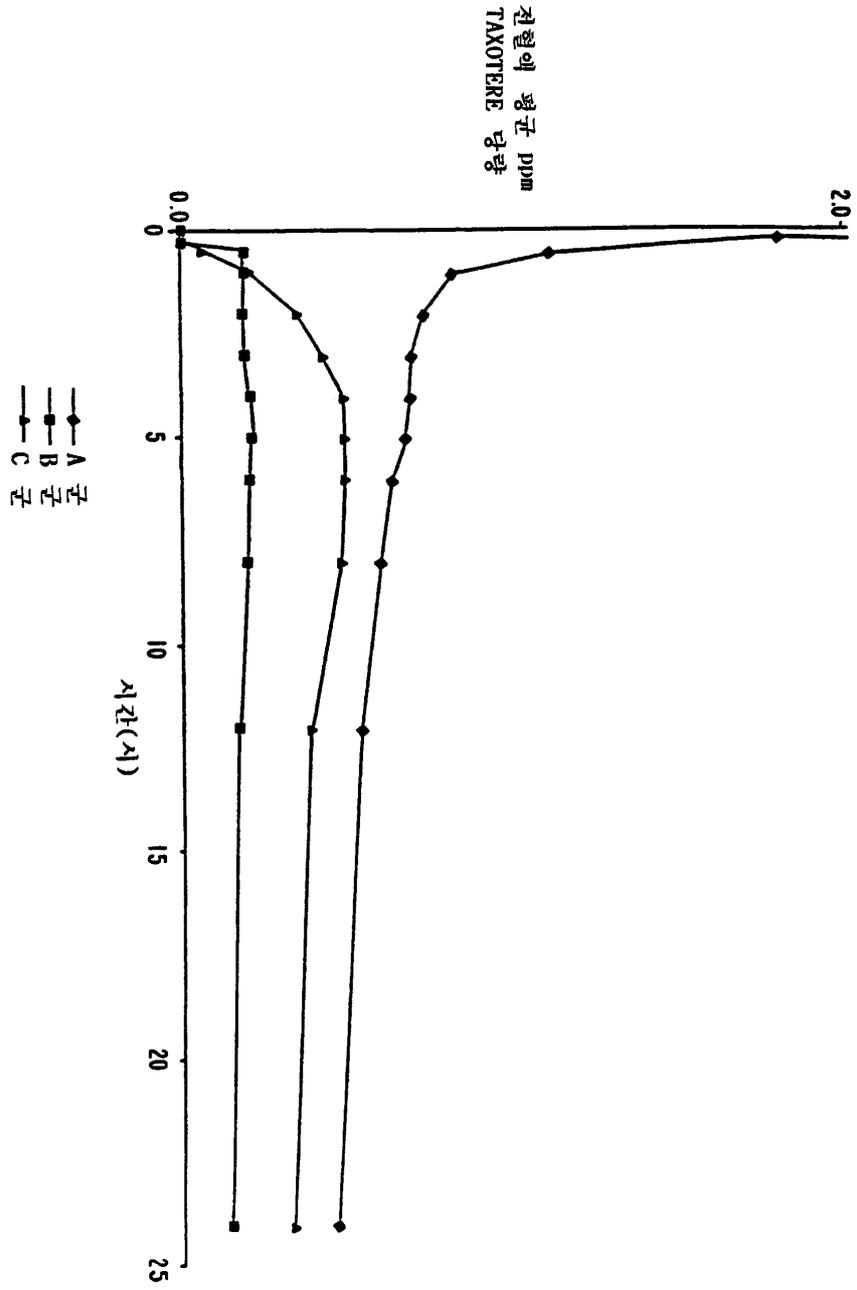
도면29



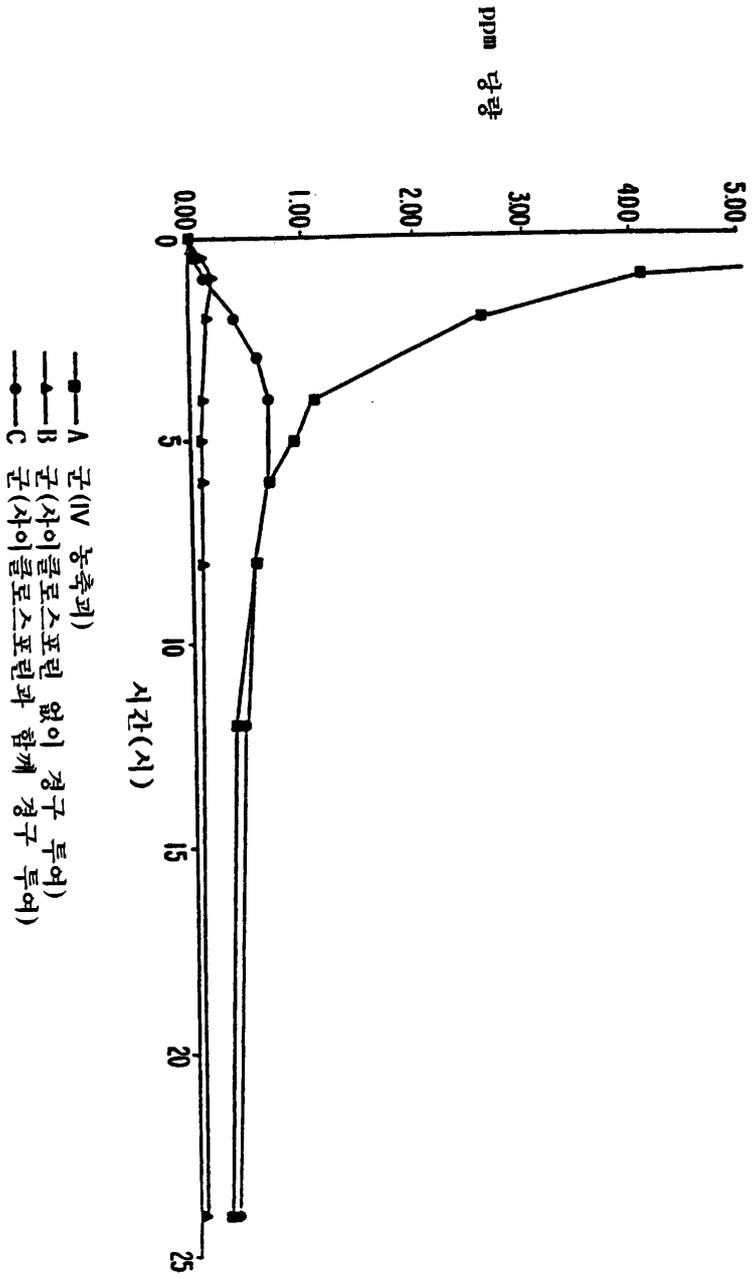
도면30



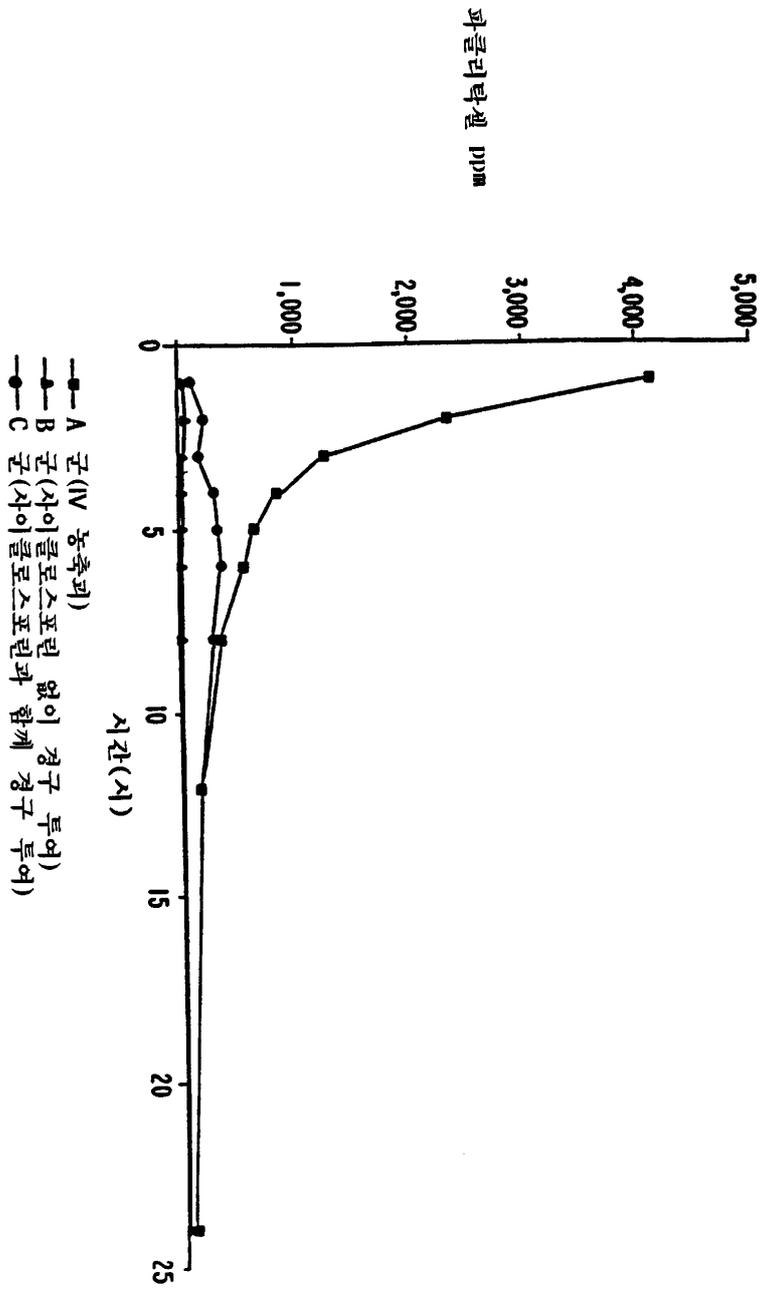
도면31



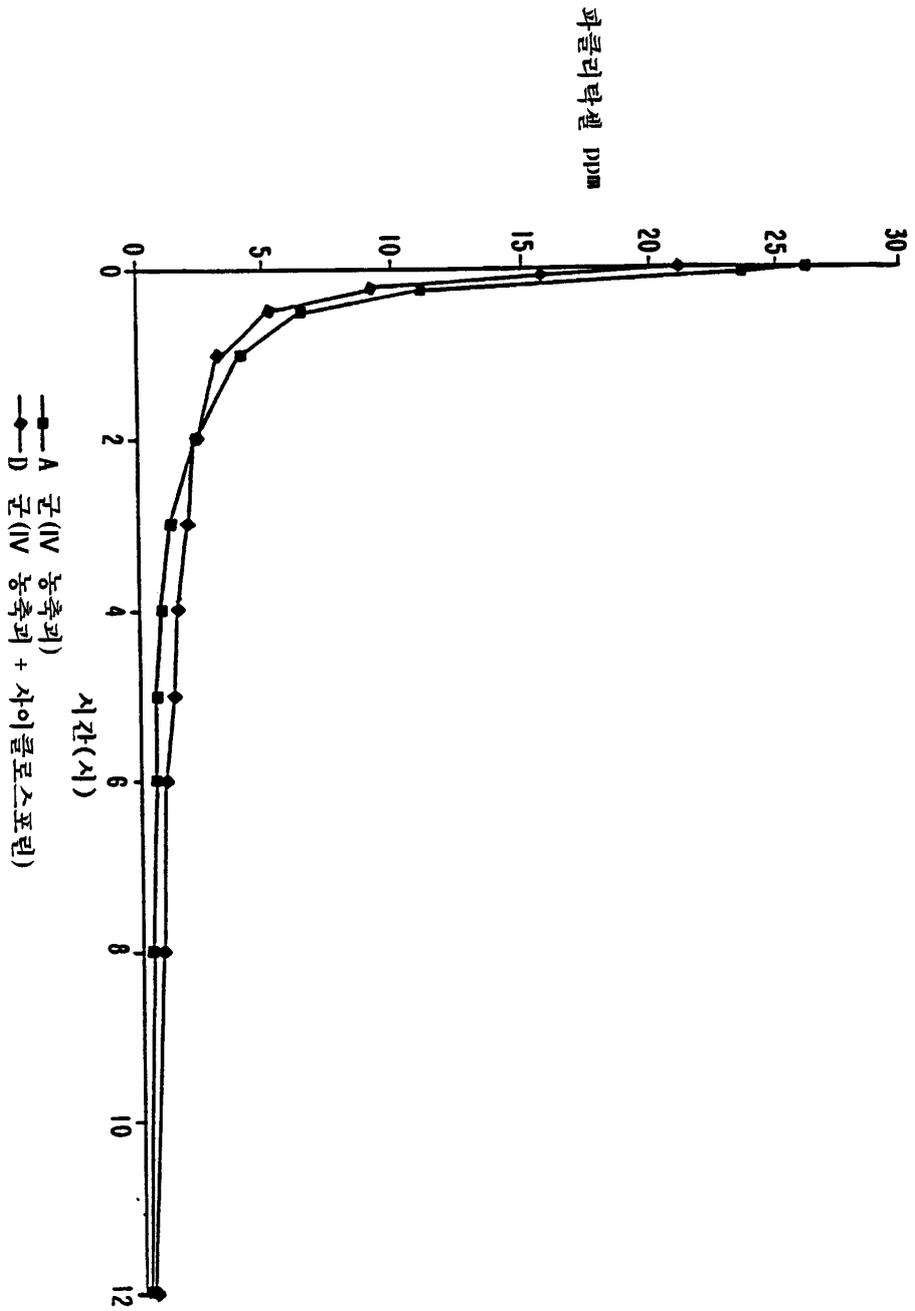
도면32



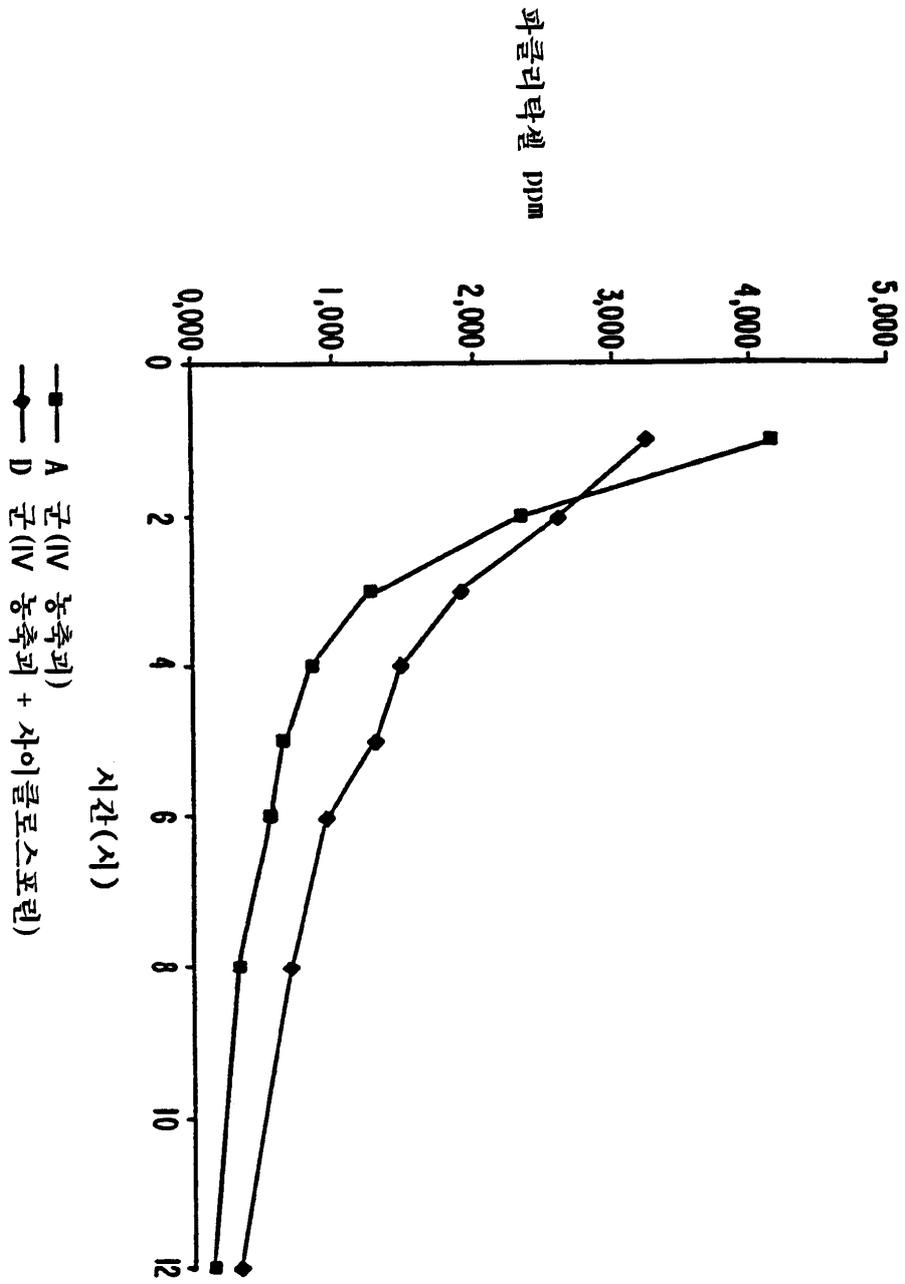
도면33



도면34

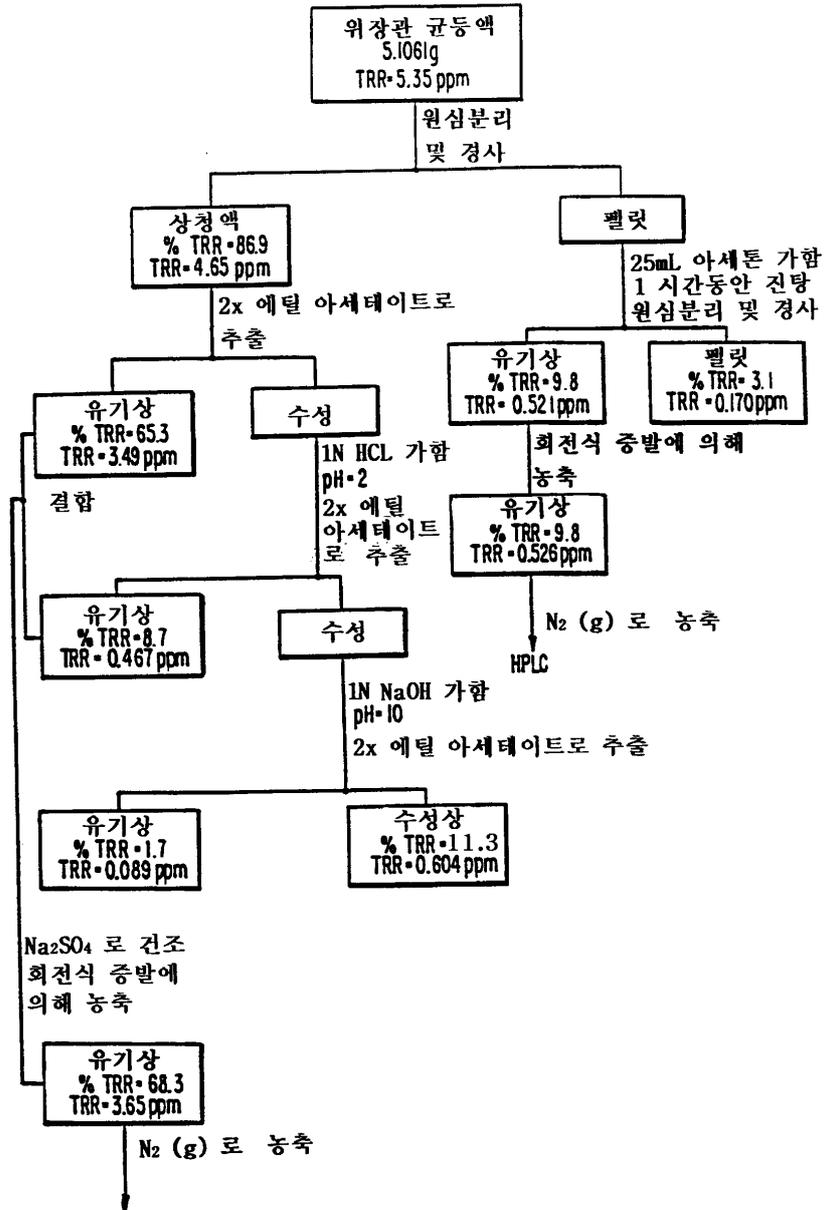


도면35



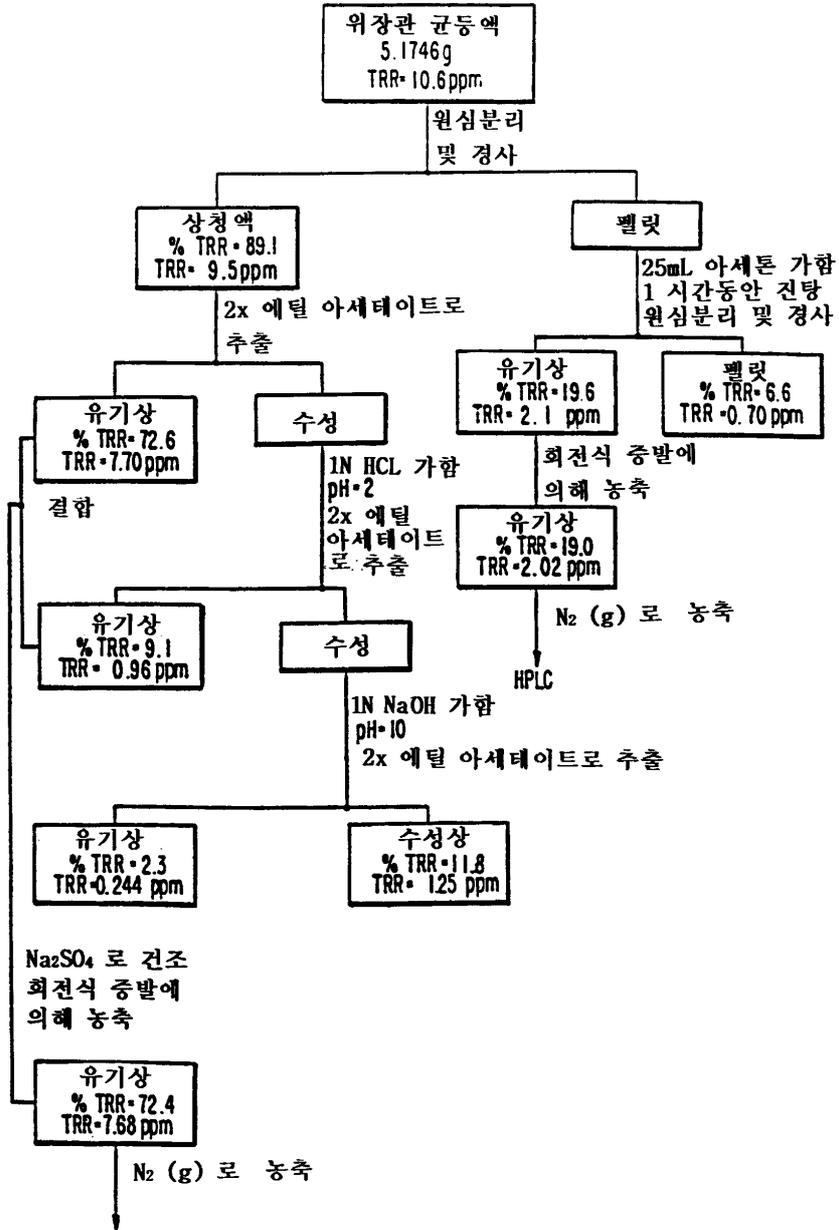
도면36

A 군



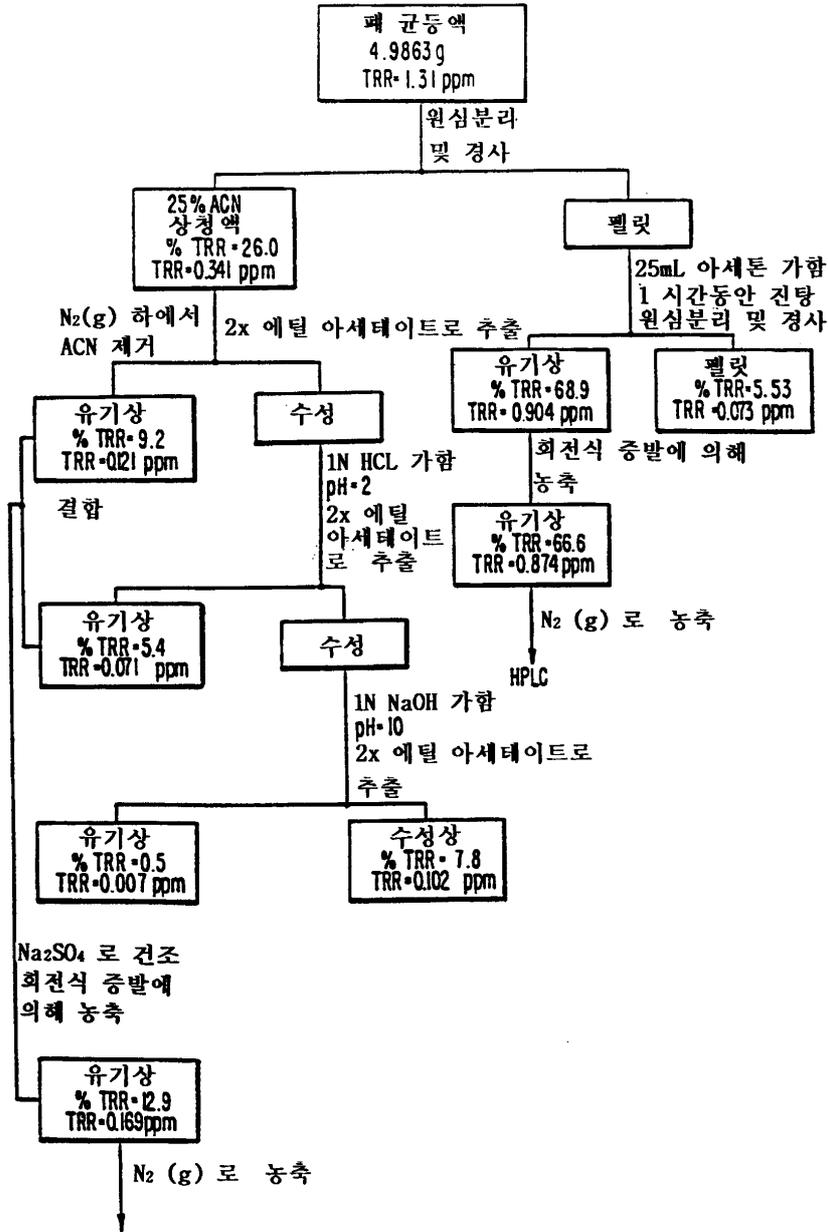
도면37

C 군



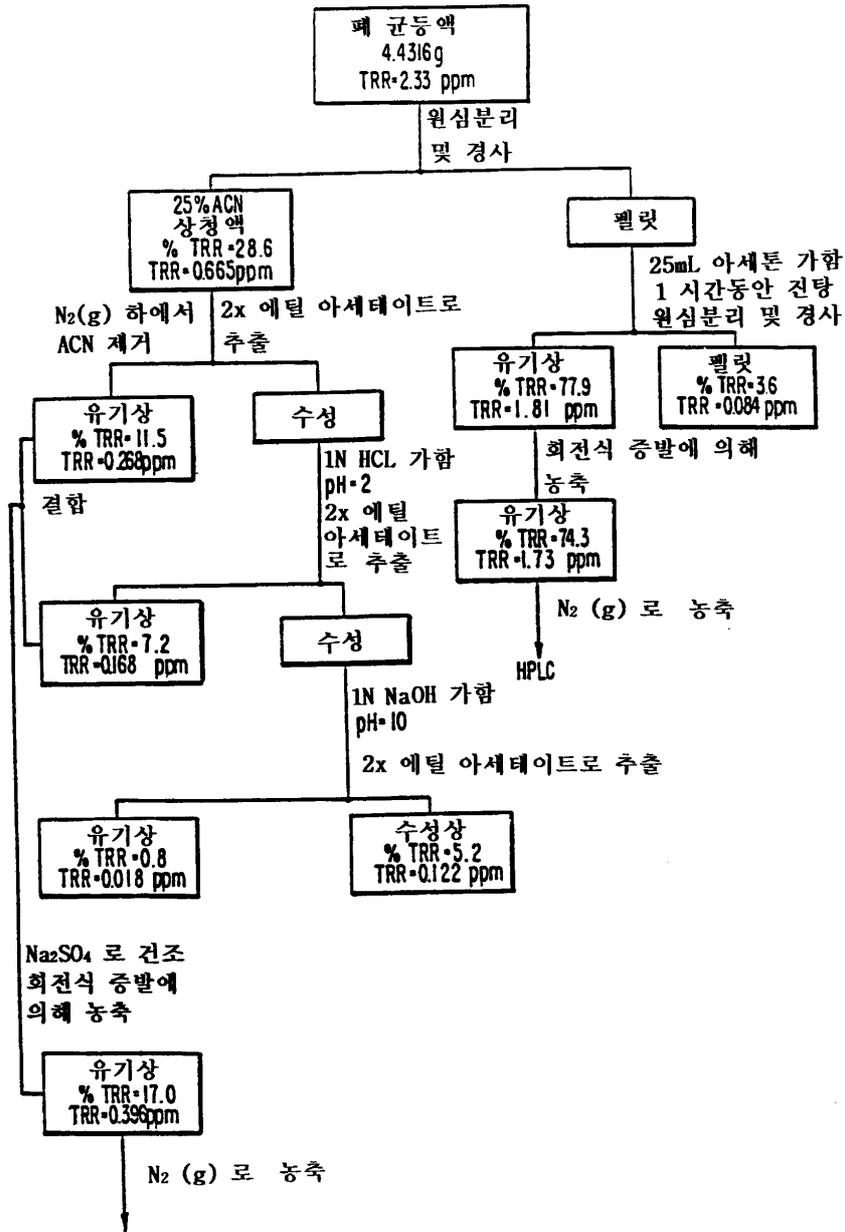
도면38

A 군



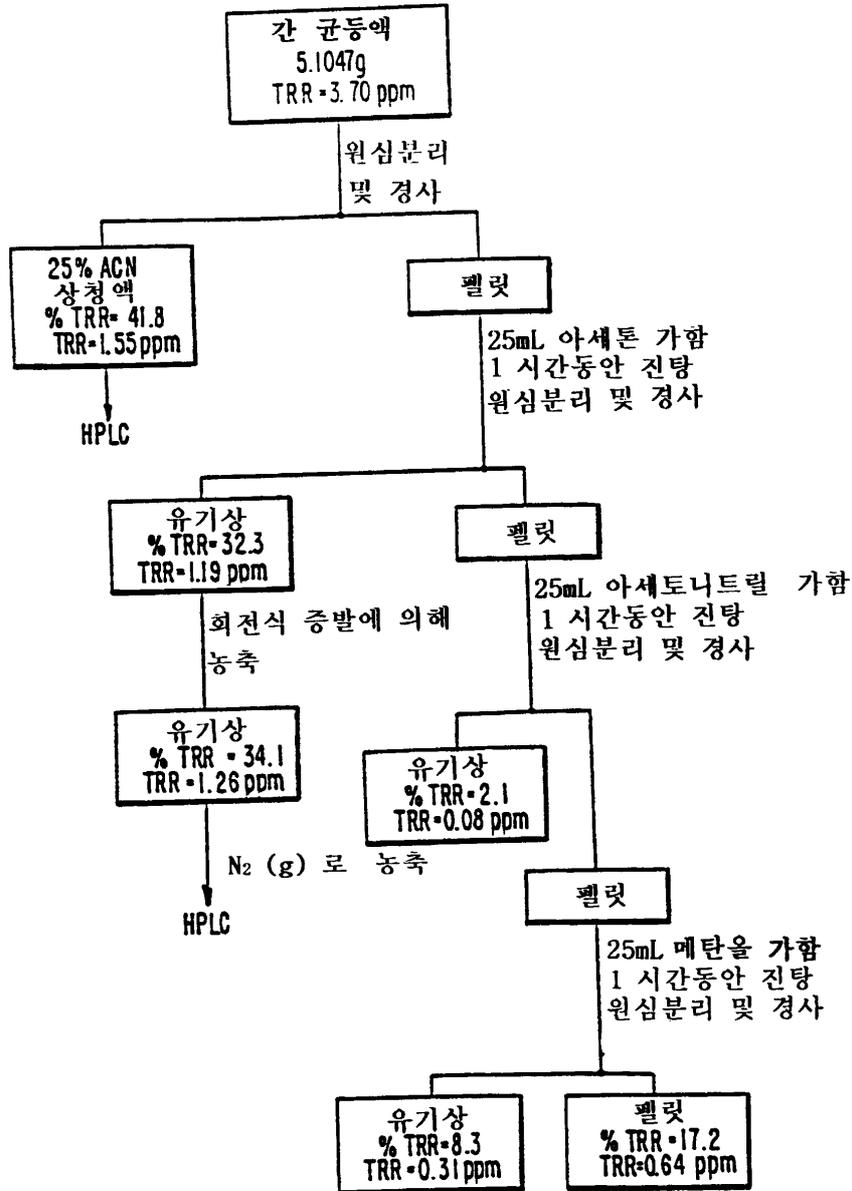
도면39

C 군

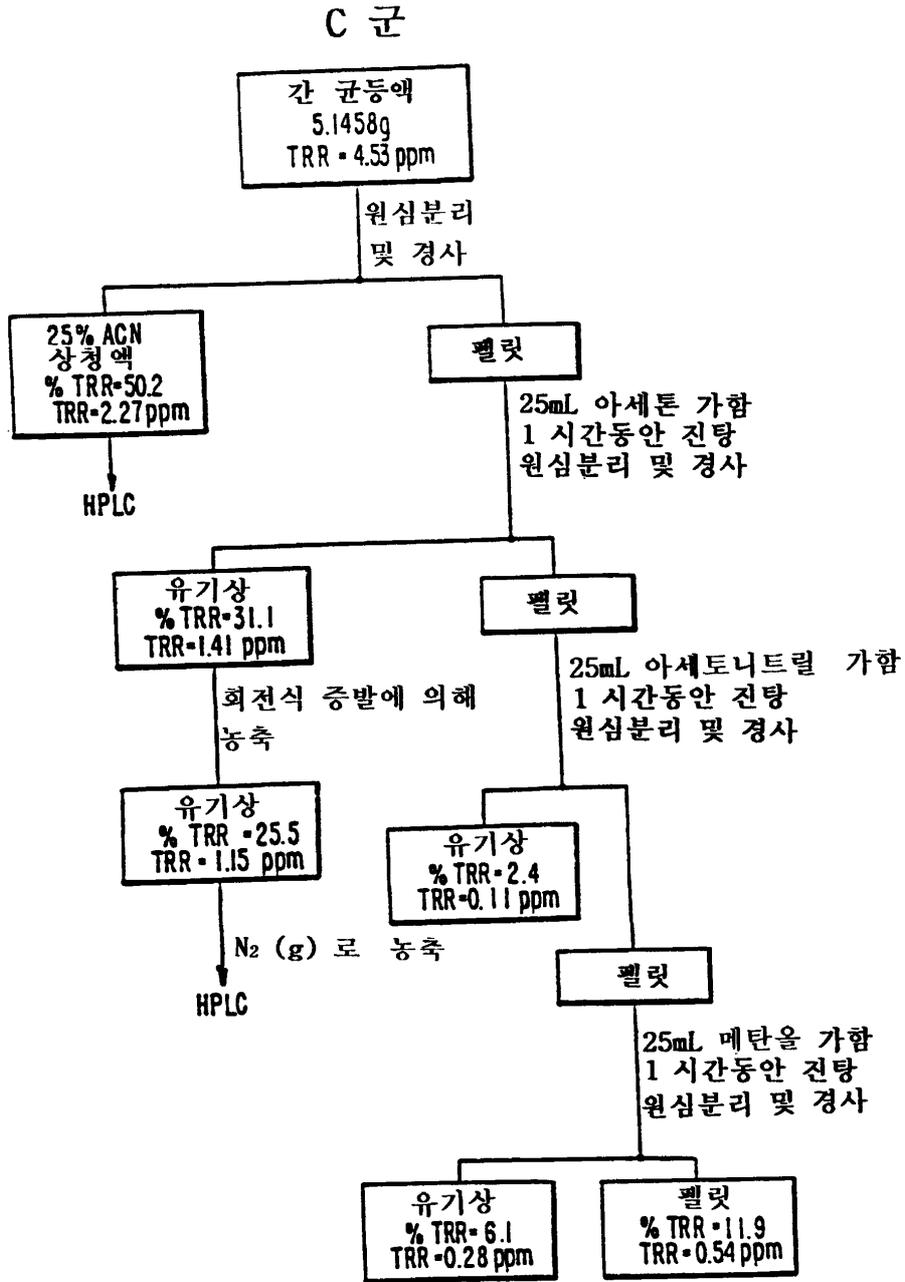


도면40

A 군



도면41



도면42

