

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>  
A61K 31/335

(11) 공개번호 특2001-0013025  
(43) 공개일자 2001년02월26일

(21) 출원번호	10-1999-7011000		
(22) 출원일자	1999년11월26일		
번역문제출일자	1999년11월26일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1998/07776	(87) 국제공개번호	WO 1998/53811
(86) 국제출원출원일자	1998년04월22일	(87) 국제공개일자	1998년12월03일
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 감비아 짐바브웨		
	EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄		
	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 핀란드 사이프러스		
	OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고		
	국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키스탄 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 우즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투갈 루마니아 러시아 수단 스웨덴 싱가포르 가나 감비아 기네비쑤 인도네시아		
(30) 우선권주장	08/863,513 1997년05월27일 미국(US)		
(71) 출원인	베이커 노튼 파마슈티컬스, 인코포레이티드 배리 스트럼와서		
	미국 플로리다 33137-3227 마이애미 비스캐인 볼러바드 4400		
(72) 발명자	브로더사우엘		
	미국플로리다33327웨스턴이글러서클2532		
	두친케니스엘		
	미국플로리다33332포트로더데일사이프리스레인2679		
	셀림새미		
	미국캘리포니아92720어빈콜로니얼17		
(74) 대리인	황광현		

**심사청구 : 없음**

**(54) 병적 증상을 갖는 인체에 대한 탁산의 경구투여 방법 및 조성물**

**요약**

본 발명은 지금까지 경구 생체내이용효율이 전혀 없거나 불충분했던 탁산 항종양제를 탁산-반응성 질환의 증상을 나타내는 인체에게 경구투여하고 치료학적 혈액 수준을 수득하기 위해 생체내에서 충분히 이용할 수 있도록 한 것에 관한 것이다. 바람직한 실시형태에 있어서, 탁산 (특히, 파클리탁셀)은 경구 사이클로스포린 증강제, 바람직하게는 사이클로스포린 A와 함께 환자에게 공동-투여한다. 본 발명의 바람직한 투여방법에 있어서, 경구 증강제의 첫 번째 투여는 탁산 투여 전 약 0.5 - 72 시간 내에 투여하고, 두 번째 투여는 탁산 투여 직전, 직후 또는 탁산 투여와 동시에 투여한다. 본 발명은 또한 탁산-반응성 질환의 증상을 나타내는 환자의 치료방법 뿐만 아니라 이러한 치료를 제공하는 방법 및 사전-투여 없이 과민증 및 알러지 반응을 예방하거나 경감시키는 방법에 관한 것이다.

**명세서**

**배경기술**

본 발명은 위장관에 불충분하게 흡수되는 약제를 병적 증상을 갖는 인체에게 경구투여하는 방법 및 그 조성물에 관한 것이며, 이러한 약제를 경구투여함으로써 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 주요 양상은 파클리탁셀 및 그와 관련된 탁산을 병적 증상을 갖는 인체에게 경구투여하는 방법 및 조성물에 관한 것이다.

다수의 값비싼 약물학적 활성 화합물은 그것이 위장관에 불충분하게 또는 부적절하게 전신 흡수되므로, 병적 증상을 갖는 인체에게 효율적으로 경구투여될 수 없다. 따라서 이러한 모든 약제는 일반적으로 정맥내 경로를 통해 투여되는데, 이러한 투여는 의사 및 그외의 보건 전문가의 개입이 필요하고, 환자가 매우 불편할 뿐 아니라 국소적인 외상을 입을 가능성이 있으며, 특정 IV 주입의 경우에 심지어는 외과 병원 출입을 필요로 한다.

인체에 대한 경구투여시 생체내에서 정상적인 이용효율을 갖지 않는 세포독성 약물 중 중요한 부류 중 하나는 탁산으로서, 파클리탁셀 및 그것의 유도체와 유사체를 포함한다. 파클

리탁셀(브리스톨-마이어스 스퀴브 옹콜로지 디비전에 의해 TAXOL<sup>®</sup> 로 시중에서 유통됨)은 태평양 주목 나무(*Taxus brevifolia*)에서 분리한 천연 디테르펜류 화합물이다. 이것은 테르펜류의 탁산 군 중 한 멤버이다. 파클리탁셀은 1971년에 Wani 등(J. Am. Chem. Soc., 93 : 2325, 1971)에 의해 최초로 분리되어 화학적 결정법 및 X-레이 결정법에 의해 구조가 밝혀졌다. 그것의 활성 메카니즘 중 하나는 투블린에 결합하여 암 세포 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 고질적인 난소암의 임상 치료에 사용할 수 있도록 승인되었다(Markman 등의 Yale Journal of Biology and Medicine, 64 : 583, 1991 ; McGuire 등의 Ann. Intern. Med., 111 : 273, 1989 참조). 이것은 유방을 포함한 일부 신생물에 대한 화학치료에 효과적이며(Holmes 등의 J. Nat. Cancer Inst., 83 : 1797, 1991 참조) 유방암 치료에도 사용할 수 있도록 승인되었다. 파클리탁셀은 피부 신생물 치료(Einzig 등의 Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20 : 46 참조), 폐암 및 두부암종과 경부암종 치료(Forastire 등의 Sem. Oncol., 20 : 56, 1990 참조)에 있어서 유력한 치료제이다. 이 화합물은 또한 신다낭포병(Woo 등의 Nature, 368 : 750, 1994 참조) 및 말라리아 치료 효과도 있는 것으로 나타난다.

파클리탁셀은 물에 대한 용해도가 낮아서 화학적 항암치료에 사용하기에 적당한 주사용 제제형 및 주입용 제제형 개발에 상당한 문제가 발생되었다. 파클리탁셀이 불수용성이기 때문

에, IV 주입용 파클리탁셀 제제형 중 일부는 약물 부형제로 CREMOPHOR EL<sup>™</sup> (폴리에톡시화된 피마자유)를 사용하여 개발하였다. 예를 들어, NCI의 보호하에 임상 시험에서 사용된

파클리탁셀은 50%의 CREMOPHOR EL<sup>™</sup> 및 50%의 무수 알콜내에서 제형화하였다. 그러

나 정맥내 투여시 CREMOPHOR EL<sup>™</sup>은 그 자체가 독성으로서 개에게 투여할 경우 혈관확장, 호흡곤란을 일으켜 혼수상태 및 저혈압이 되어 죽음에 이르게 된다. 파클리탁셀 자체가 Cremophor 부재시에조차도 급성 반응을 일으킨다는 몇몇 증거가 있긴 하지만, 이것은 최소한 부분적으로는 파클리탁셀을 투여하는 동안에 관찰되는 알러지 반응을 일으키는 것으로 여겨진다.

파클리탁셀의 용해도를 높이고 임상학적으로 보다 안정한 제제형을 개발하려는 시도에 있어서, 물에 대한 용해도를 증가시키는 기로 2' 및/또는 7- 위치를 유도한 파클리탁셀 유사체를 합성하는 것에 관한 연구가 이루어졌다. 이러한 노력으로 모화합물(parent compound)보다 수용성이고 활성화되었을 때 세포독성을 나타내는 약물전구체 화합물을 수득하였다. 이러한 약물전구체 중 중요한 군은 파클리탁셀과 도세탁셀의 2'-오늄염, 특히 2'-메틸피리디늄 메실레이트(2'-MPM) 염을 포함한다.

파클리탁셀은 경구투여시 매우 불충분하게(1% 미만) 흡수된다[Eiseman 등의 Second NCI Workshop on Taxol and Taxus (1992년 9월) ; Suffness 등의 in Taxol Science and Applications (CRC Press 1995) 참조]. Eiseman 등은 파클리탁셀을 경구투여할 경우에 0%의 생체내이용효율을 갖는다고 기술하고 있으며, Suffness 등은 160 mg/kg/일까지 경구투여하여도 항종양 활성을 갖는다는 증거를 찾을 수 없으므로 파클리탁셀은 경구투여할 수 없는 것으로 보고하고 있다. 또한 파클리탁셀을 효율적으로 경구투여할 수 있는 효과적인 방법(즉, 파클리탁셀의 경구 생체내이용효율을 높이는 방법)은 개발되지 못했으며, 그외에 항종양 활성을 나타내는 도세탁셀 등의 탁산이나 파클리탁셀 유사체를 경구투여하는 방법 또한 개발되지 못했다. 이러한 이유로, 지금까지 파클리탁셀은 병적 증상을 갖는 인체에 경구투여되지 못했으며, 파클리탁셀-반응성 질환 치료에도 사용할 수 없었다.

도세탁셀(N-데벤조일-N-삼차-부톡시카르보닐-10-데아세틸 파클리탁셀)은 유방암 치료를 위한 모체로서 TAXOTERE<sup>®</sup> (론-플렌크-로러 소시에떼아노님)으로 시중에서 입수가 가능하게 되었다. 현재 까지 동물이나 환자에 대한 도세탁셀의 경구 흡수에 관하여 언급한 과학 문헌은 존재하지 않는다.

몇몇 경우에 있어서, 경구투여시 파클리탁셀 등의 약물에 대한 생체내이용효율이 불충분하거나 아예 존재하지 않는 것은 다제 수송체인 막-결합 P-당단백질의 활성 때문인 것으로 여겨지는데, 이러한 막-결합 P-당단백질은 세포로부터 생체이물을 밀어냄으로써 약물이 세포내에 축적되는 것을 감소시키는 유출 펌프나 에너지-의존 수송 기능을 담당한다. 이러한 P-당단백질은 담낭 내막, 신장의 기부 세관의 채자연, 장의 내강 표면과 같은 분비성 내피 및 혈액 뇌장벽, 태반, 고환의 혈관 내피 세포의 정상 조직에서 확인되었다.

P-당단백질 유출 펌프는 특정 제약학적 화합물이 소장의 점막 세포를 횡단하는 것을 막아 전

신 혈형내로 흡수되는 것을 방지하는 것으로 여겨진다. 특히 사이클로스포린 A(사이클로스포린으로도 알려짐), 베라파밀, 타목시펜, 퀴니딘, 페노티아진을 포함하는 다수의 비-세포독성 약제는 P-당단백질을 저해하는 것으로 나타났다. 이러한 연구의 대다수의 목적은 정맥내 투여한 세포독성 약물이 중앙 세포 내에 더 많이 축적되도록 하는 것이었다. 실제로, 사이클로스포린이 파클리탁셀의 약력학 및 독성에 미치는 효과(Fisher 등의 Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 13 : 143, 1994 참조) ; 독소루비신에 미치는 효과(Bartlett 등의 J. Clin. Onc. 12 : 835 - 842, 1994) ; 및 에토포시드에 미치는 효과(Lum 등의 J. Clin. Onc. 10 : 1635 - 42, 1992 참조)를 연구하기 위한 임상 실험이 행해졌으며, 상기 약물 모두는 다제내성(MDR)이 되기 쉬운 것으로 알려진 항암제이다. 이러한 실험 결과, 항암제 투여 전에 혹은 항암제와 함께 사이클로스포린을 정맥내 투여하면 아마도 이들 약물의 체내 청소율 감소로 인해 혈액내 수준이 보다 높아지는 것으로 나타났고, 실질적으로 보다 낮은 투여량에서 예상했던 독성을 나타내었다. 이러한 발견은, 사이클로스포린을 함께 투여함으로써 P-당단백질의 MDR 작용이 억제되어 치료제가 세포내에서 보다 넓은 면적에 축적될 수 있음을 암시하는 것이다. P-글리코프로테인 저해제의 임상적 사용에 대한 약리학적 결과의 일반적인 논의는 Lum 등의, Drug Resist. Clin. Onc. Hemat., 9 : 319 - 336 (1995) ; Schinkel 등의, Eur. J. Cancer, 31A : 1295 - 1298 (1995)를 참조하라.

제약학적 제제의 혈액 수준 증가를 위해 사이클로스포린을 사용하는 것과 연관된 이전에 설명된 연구에서는, 활성 항-중앙 제제 및 사이클로스포린을 정맥내로 투여한다. 이러한 간행물에서는 경구적으로 투여된 항암 약물 및 장에서 불충분하게 흡수되는 다른 제약학적 제제의 생체내이용효율을 독성의 부작용이 높게 나타나지 않으면서 실질적으로 증가시키기 위해 사이클로스포린을 경구적으로 투여할 수 있다는 점을 시사하고 있지 않다. 그뿐 아니라, 상기에서 인용된 Lum 등의 1995년 개관 논문에서는 MDR 증상의 피실험자에게 MDR 저해제와 화학요법제를 함께 정맥내로 투여하면 독성 수준이 증가하고 환자의 심각한 부작용을 악화시켰다고 설명한다. Schinkel 등은 다음과 같은 사실에 대해 간단하게 언급한다 : MDR1 및 P-당단백질이 장의 점막 세포에 풍부하고, 이것이 P-당단백질 기질 약물의 경구적 생체내이용효율에 영향을 미칠 수 있지만, MDR 억제제의 경구투여가 경구적으로 이용할 수 없는 제제의 생체내이용효율을 증가시킬 수 있다는 것을 암시하거나 의미하지는 않는다. 더욱이, Lum 등과 Schinkel 등은 P-당단백질 저해제가 화학요법 환자에게서 독성을 극적으로 증가시킬 수 있고, 그러므로 신중하게 사용하여야 한다고 권고한다.

최근 간행물에서, Schinkel 등은 정상 마우스와 비교하여 MDR1 유전자 분열시에 동형접합된 마우스에서 경구적으로 섭취한 구충제의 흡수가 증가한다는 것을 설명하고, P-당단백질이 이 제제의 생체내이용효율을 감소시키는데 있어서 중요한 역할을 담당한다는 것을 실험하였다(Cell, 77 : 491 - 502, 1994). 게다가, 이 연구는 돌연변이 마우스에서 여러 조직으로 빈블라스틴의 침투력을 증강시키는 것도 설명하였다.

파클리탁셀 등과 같이 생체내이용효율이 낮은 약물을 인체에 효과적으로 경구투여하는 수단, 각각의 투여량 범위 지시 및 특별한 표적 약물과 각각의 표적 약물 또는 약물 종류의 경구 흡수 조절에 가장 적절한 생체내이용효율-증강제의 투여 시간에 대한 어떠한 투여계획도 간행된 연구들에서는 언급하지 않았다.

약물의 장 흡수를 증가시키기 위해 지금까지는 비경구적으로만 투여해오던, 본 분야에서 발표된 방법은 일반적으로 촉매제와 같은 침투 및 용해도 증강인자의 사용이나, 또는 소장에서 관강내 관류에 의하거나 P-당단백질 저해제 등의 정맥내 경로에 의한 공동-투여에 집중되어 있었다. 예를 들어, Leu 등의, Cancer Chemother. Pharmacol., 35 : 432 - 436, 1995(퀴니딘의 살포 또는 정맥내 주입은 혈액으로부터 위장관 루멘으로의 에토포사이드의 유출을 억제한다). 그러나 이러한 방법은 다수의 장애로 고생한다. 용해도 및 침투력 증강제는 규정된 투여량으로 경구투여 하기에는 종종 비실용적이거나 비효율적이고, 표적 약물의 약리학적 활성을 방해하기도 한다. 치료학적(또는 거의-치료학적) 투여량으로 P-당단백질을 인체에 비경구적투여 하는것은 심각한 임상적 결과를 초래할 수 있다. 퀴니딘의 경우에서, 예를 들어, 정맥내 투여는 부정맥, 말초 혈관확장, 위장이 탈이 나가거나 그와 유사한 증상을 일으킬 수 있다. 가장 중요한 것은, 그들은 어떠한 항-중앙제를 어떻게 인체에 경구적으로 투여하는가에 대한 내용을 제시하지 않았다는 것이다.

공개된 PCT 출원 WO 95/20980(1995년 8월 10일에 공개됨)에서 Benet 등은 소수성 제약학적 조성물을 경구적으로 투여하여 생체내이용효율을 증가시키기 위한 방법이라고 하는 것을 발표하였다. 이 방법은 그러한 조성물과 함께 시토크롬 P450 3A 효소의 저해제 또는 P-당단백질-매개 세포막 수송 저해제를 함유하는 생체 증강인자를 환자에게 경구적으로 투여하는 것을 포함한다. Benet 등은, 그러나, 생체내이용효율 증강제가 특별한 "표적" 제약학적 조성물의 유효성을 증진시킬 수 있다는 확인을 하기위한 수단에 대해서는 사실상 언급하고 있지 않으며, 또한 증강제나 표적제의 투여를 위한 특별한 투여량이나 스케줄 또는 투여계획을 지시하지도 않았다. 실제로, Benet의 출원에서는 수십개의 잠재적인 증강인자(P450 3A 저해제) 및 표적 약물(P450 3A 기질)을 목록화 했음에도 불구하고, 출원에서 실험적 증거로서 제시된 증강인자와 표적제의 유일한 조합으로는, 증강인자로 케토코나졸, 표적 약물로는 사이클로스포린 A의 경우뿐이다.

P-당단백질 수송 활성의 감소로 인하여 생체 증강인자로 사용될 수 있는 화합물의 일반적인 특성을 설명할 때, Benet 등은 그것이 두 개의 동일 평면상의 방향족 고리, 양전하를 띠는 질소기 또는 카르보닐기를 일반적으로 포함하지만 반드시 포함하는 것은 아닌, 소수성 화합물이라고 설명한다 -- 특별한 표적제의 경우에는 바람직한 흡수력 증강 활성을 대부분 나타내지 않는, 매우 많은 수의 화합물을 포함하는 그룹. 더욱이, Benet 등에 의해 발표된 표적제의 그룹들은 Physicians' Desk Reference 에 목록화 되어있는 제약학적 제제의 대다수를 포함한다. 이러한 포괄 기준은 특별한 제약학적 제제를 경구적으로 투여하는, 안전하고

실용적이고 효과적인 방법을 찾는 개업 의사에게는 가치가 없다.

Benet 등의 명세서 상의 또다른 결합은 경구투여시 불충분하게 흡수되는 약물의 생체내이용효율이 개선되었는지의 여부를 결정하는데 적용되는 기준에 관한 것이다. Benet 등은 소포막 설페자연 안의 P-당단백질 또는 10% 나 그 이상으로 세포를 함유하는 P-당단백질에 의해 로다민 123의 막 횡단 수송력을 감소시키는 P-당단백질 저해제가, 장에 주어진 농도로 존재할 때, 그 농도에서 생체 증강제로 여겨지고, 그들의 발명의 실시에서 사용될 수 있다는 것을 설명한다. 그러나 흡수되기 쉬운 제제가 아닌것의 장에서의 흡수력이 단지 10% 증가될 뿐이라면 어떤 목적에 대한 제제의 치료학적 가치를 표현하기에는 불충분하다. 그 뿐 아니라, 연방 식품의약품국의 지침하에서, 혈액내 활성 성분의 농도상 -20%/+25%의 차이를 보이는 대부분의 약물에서 임상적으로 심각한 차이가 없기 때문에, 동일한 활성 성분을 포함하지만 생체내이용효율 수준이 -20%/+25%로 다른 두 개의 제약학적 제제형을 생물학적으로 동등하게 간주한다. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations(Dept. of HHS, 14th ed. 1994). 두 개의 제약학적 제제형이 생물학적으로 동등하다고 FDA가 규정하므로, 의사 및 약사들은 그것들을 자유롭게 서로 대치할 수 있다고 생각한다.

일반적으로, 적절한 생체 증강인자/표적 약물 조합을 구별하거나 또는 병적 증상을 갖는 인체에 경구투여시에 표적제의 치료학적 효과를 표현하는 특별한 치료 투여계획 및 스케줄을 계획하는 것이 의학 및 약학 분야의 숙련자에 의해 가능할 수 있다는 것에 대한 내용을 Benet 등은 제시하지 않는다. 또한 Benet 등은 치료학적 효율 및 용인가능한 독성을 지니도록 파클리탁셀 및 다른 탁산을 인체에 어떻게 경구적으로 투여할 것인가에 관한 어떠한 방침도 제시하고 있지 않다.

그러므로, 경구적 방법에 의해 투여시에는 그것들이 충분히 또는 시종일관하게 흡수가 되지 않기 때문에, 단지 비경구적으로만 일반적으로 투여되는 약물로 치료를 받던 병적 증상을 갖는 인체에 경구 투여시에 전신 이용도를 증가시키기 위한 안전하고 효과적인 방법이 요구되지만, 이전 분야에서 제시되지 않았다.

놀랍게도, 항종양성 제제의 탁산 종류 중, 특히 파클리탁셀이 실제적이고 치료학적인 혈액 수준을 보유하게 하고, 해로운 반응을 방지하기 위한 약물치료의 선-투여가 없이도 지나친 독성이나 해로운 부작용이 관찰되지 않으면서 인체에 경구적으로 투여할 수 있다는 것이 현재 밝혀졌고 실험적으로 입증되었다.

본 발명은 그러한 제제에 반응하는 질병 증상을 보이는 인체에 탁산 단독으로 또는 조합체를 경구투여하는 주요한 형태와 관련된다. 본 발명의 바람직한 실시형태는 세포내 다제 내성을 저해하는데 효과적인 제제("증강제")의 하나 또는 조합체를 경구적 방법으로 피실험자 인체에 선-투여 및/또는 동시에 투여함으로써, 위장관 또는 장에서 불충분하게 흡수되거나 전혀 흡수되지 않는 탁산의 인체내 경구적 생체내이용효율을 증가시키는 방법에 관한 것이다. 만일 선-투여를 사용하면, 생체내이용효율 증강제 또는 제제는 다제 운반 물질, 신진대사 효소 및/또는 표적제의 장 흡수를 방해하거나 저해하는 다른 인자들의 활성을 효과적으로 억제하기 위하여 표적제를 투여하는 시간내, 흡수 부위에서, 충분한 수준의 증강제가 남아있게 하기 위해 탁산의 생체내이용효율을 증가시키도록 ("표적 약물" 또는 "표적제"), 탁산을 투여하기 전, 짧으면서 충분한 시간안에 충분한 양으로 투여되어야 한다.

본 발명의 두 번째 형태 또는 실시형태는, 지금까지는 비경구적 투여로만 유효성이 있었던 탁산의 경구투여를 통하여 탁산-반응성 질병을 앓고있는 환자를 치료하는 방법과 관계가 있다. 또다른 형태 또는 실시형태는 탁산 치료를 받는 환자에게 있어서 과민증 및 알려지성 반응을 예방하거나 경감시키는 방법에 관한 것이다.

도 1은 얻은 시료에서 파클리탁셀의 혈행 수준을 나타내는 그래프이다 : (a) 아래의 곡선 - 파클리탁셀만 경구투여된 랫의 첫번째 그룹에서 6 - 8 시간 동안에 걸쳐 시험함, (b) 위의 곡선 - 경구용 사이클로스포린 A와 경구용 파클리탁셀의 공동-투여 1 시간 전에 경구적으로 투여된 랫의 두번째 그룹에서 24 시간 동안에 걸쳐 실험함.

도 2는 경구용 사이클로스포린 A를 2번 투약한 후에 경구용 파클리탁셀을 투여한 병적 증상을 갖는 인체로부터의 혈장 시료에서 파클리탁셀의 수준을 나타내는 그래프이다. 첫번째 투여는 파클리탁셀 투여 1 시간 전이고, 두번째 투여는 파클리탁셀 투여 바로 직전이다.

도 3은 도 2에 관하여 설명된 것과 같은 동일한 투여계획에 의해 경구용 파클리탁셀을 투여한 두번째 환자로부터의 혈장 시료에서 파클리탁셀의 수준을 나타내는 그래프이다.

도 4는 경구용 사이클로스포린 A를 2번 투약한 후에 경구용 파클리탁셀을 투여한 랫(도 1)과 인체(도 2 및 3)에서 24시간에 걸쳐 특정된 파클리탁셀의 혈장내 수준을 비교한 그래프이다.

본 발명은 탁산-반응성 질병 증세를 보이는 환자에게 항종양성 제제의 탁산 종류 중, 특히 파클리탁셀 및 그의 유도체, 유사체 및 약물 전구체, 및 반-합성 파클리탁셀 유사체 도세탁셀(N-디벤조일-N-테르트-부톡시카르보닐-10-디아세틸파클리탁셀)을 경구투여하는 주요한 형태와 관계가 있다. 본 발명의 바람직한 실시형태 또는 형태는 다음을 포함한다 : (a) 지금까지는 치료적 혈액 수준을 얻기위해, 충분한 생체내이용효율을 보이는 비경구적 투여만 하던 탁산의 경구투여를 위한 방법 ; (b) 탁산의 경구투여를 통하여 탁산-반응성 질병 증세를 보이는 환자를 치료하는 방법 ; 및 (c) 탁산 치료를 받는 환자에게 있어서 과민증 및 알려지성 반응을 예방하거나 경감시키는 방법.

본원에서 사용된 "생체내이용효율" 이란 용어는 환자에게 주어진 양으로 투여된 약물의 전신 이용도(즉, 혈액/혈장 수준)와 관련된 것이다.

불충분한 경구 흡수 형태를 갖는 탁산이 치료적 범위 내에서 혈장 수준을 나타내기 위해 충분한 전신 흡수 및 경구투여의 생체내이용효율을 가지면서 인체에 경구적으로 투여될 수 있다는 것이 현재 밝혀졌다. 실지로, 우리는 암을 앓고 있는 환자들에게 탁산 파클리탁셀을 정말로 경구적으로 투여하였고, 연장된 기간동안 이 환자들이 파클리탁셀의 치료적 혈액 수준을 갖는다는 것을 확인하였다.

사이클로스포린 A 와 같은 특정 제제가 파클리탁셀과 같은 약물을 경구적으로 투여하기 직전 및/또는 직후에, 기대하지 않은 놀라운 정도의 치료적 수준으로 장에서 후자 약물의 흡수를 증가시키는 것을 우리는 동물 연구에서 관찰하였다. 명확하지는 않지만, 이러한 관찰 결과는 P-당단백질 펌프의 억제에 의한 것이다.

본 발명은 병적 증상을 갖는 인체에게 경구용 탁산을 생체내에서 이용가능하도록 하기 위하여 어떤 특별한 경구용 생체내이용효율-증강제와 경구용 탁산을 공동-투여하는 용도로 한정하려는 것이 아님을 강조한다. 본 발명은 병적 증상을 갖는 인체에 탁산을 경구투여 하는 것에 광범위하게 귀속되는 것이지, 어떤 특별한 증강인자, 투여량 또는 투여계획 또는 특정한 생물학적 기전 또는 인체에 경구 투여용으로 이용할 수 있는 탁산의 제약학적 기술에 한정되는 것은 아니다.

파클리탁셀, 그의 유도체, 유사체 및 약물 전구체, 및 다른 탁산을 인체에 경구투여 하기 위한 본 발명의 방법으로 바람직한 실시형태는 본래의 표적제의 흡수량을 혈류로 증가시키기 위하여 병적 증상을 갖는 인체에 경구투여와 동시에, 또는 이전에, 또는 동시 및 이전 둘 다의 방법으로 경구흡수 또는 생체내이용효율 증강제를 경구투여함을 포함한다.

본 발명의 바람직한 실시형태를 실행하는데 사용되어지는 경구적으로 투여된 증강제는 다음을 포함하지만, 그에 한정되지는 않는다 :

사이클로스포린 A 에서 Z 까지를 포함하는 사이클로스포린, 특히 사이클로스포린 A(사이클로스포린), 사이클로스포린 F, 사이클로스포린 D, 디하이드로 사이클로스포린 A, 디하이드로 사이클로스포린 C, 아세틸 사이클로스포린 A, PSC-833, SDZ-NIM 811[이것은 (Me-Ile-4)-사이클로스포린, 항바이러스성, 비-면역억제제 사이클로스포린이다](둘 다 산도즈 파마큐티칼 코포레이션에서 구입). 사이클로스포린 A - Z 의 구조는 하기 표 1 에 설명되었다.

증강제에 의하여 표적 치료제의 경구적 흡수가 증가되는, 경구적으로 투여된 표적 치료제의 종류는 다음을 포함하지만, 그에 한정되지는 않는다:

파클리탁셀, 다른 탁산, 도세탁셀 및 유도체 및 전술한 모든 것들의 약물 전구체, 특히 그들의 2'-MPM 염 및 다른 2'-메틸피리디늄 염.

[표 1]

## 사이클로스포린 A-Z

사이클로스포린	아미노산										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Cy-											
CyA	Mebmt	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyB	Mebmt	Ala	Sar	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	Desoxy-Mebmt	Abu	Sar	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	Desoxy-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	MeAminoacyl acid	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal

사이클로스포린은 예를 들어, *Topocladium inflatum* Gams(원래는 *Trichoderma polysporum* 으로 명명됨), *Topocladium terricola* 및 다른 자용이화 균류를 포함하는, *Topocladium* 속에 의해 생산되는 비극성 고리형 올리고펩티드(어떤 것은 면역억제제 활성을 갖는다)의 그룹이다. 사이클로스포린 A 의(사이클로스포린 또는 CsA) 주요 구성성분은, 예를 들어, 사이클로스포린 B 에서 Z 까지 중 어떤 것이 사이클로스포린 A 보다 면역억제제 활성을 대체로 적게 나타내는, 여러가지의 보다 적은 대사산물과 함께 동일한 것으로 간주되어 왔다. 또한 많은 합성 또는 반-합성의 유사체도 바람직하다. 일반적으로 Jegorov 등의, *Phytochemistry*, 38 : 403 - 407 (1995)를 참조하라. 본 발명은 사이클로스포린의 천연물, 반-합성 및 합성 유사체를 포함한다.

사이클로스포린은 약 1200 의 분자량을 지니는 중성, 친유성, 고리형 언데카펩티드이다. 이것은 면역억제제로써 정맥내로 또는 경구적으로 사용되는데, 본래는 장기 이식수술 및 어떤 다른 증상을 위한 것이다. 사이클로스포린들, 특히 사이클로스포린(사이클로스포린 A)은 어떤 P450 분해 효소 뿐만 아니라 P-당단백질 유출 펌프 및 다른 운반 펌프들의 저해제로 알려져 있으나, 임상적 및 상업적으로 실행 할 수 있는 또는 규제 허가 목적으로 임상적으로 개발 되어 온 특성에 적합한 효과적인 투여계획이 현재까지는 없다.

본 발명의 놀라운 발견 중 하나는 특정한 사이클로스포린에 의해 관찰되는 면역억제가 경구적 생체내이용효율 상에서 치료제의 증진과는 관련이 없다는 것이다. 그러므로, 사이클로스포린 F 는 다음 문헌에 보고된 바에 따라, 비록 면역억제제 활성을 나타내지 않을지라도 파클리탁셀의 경구적 생체내이용효율을 증강시킨다. Stewart 등의, *Transplantation Proceedings*, 20 : (Supp.3) 989-992 (1988) ; Granelli - Piperno 등의, *Transplantation*, 46 : 53 S - 60 S (1988).

파클리탁셀의 증가된 생체내이용효율을 관찰하기 위한, 또다른 가능한 설명은 사이클로스포린 및 파클리탁셀에 대한 약물 대사 효소의 수준에서 상호작용이 가능하다는 것이다. 두

제제는 시토크롬 P-450 시스템에 의해(예를 들어, P-450 3A) 고도로 물질대사 된다고 알려져 있는데, 시토크롬 P-450 시스템은 소장 뿐만 아니라 간에도 집중되어 있다. 먼저 투여된 사이클로스포린이 비-극성이고 친유성인 파클리탁셀이 흡수될 수 있도록 이 효소들을 저해한다고 상상할 수도 있다. 이러한 국부적 저해가 없는 상태에서, 파클리탁셀은 점막 세포를 가로지르지 않는 좀더 극성의 대사산물을 물질대사 시킨다.

표적제가 정맥내로 투여될 때, 표적제의 장 대사의 이론화된 저해는 전신의 혈액 수준을 증가시키는데 영향이 거의 없거나 아주 없다. 게다가, 경구적 흡수 증강제의 최초의 효과가 장 루멘에서의 국부적 효과가기 때문에, 반치료적인 투여(예를 들어, 면역억제에 의한)는 원하는 효과를 얻는데 효과적이어야 한다. 만일 고 투여 수준으로 투여된다면, 강력한 면역억제제 활성을 지니고 독성의 문제를 줄 수 있는 사이클로스포린과 같은 증강제의 경우에는 중요한 문제가 된다. 사이클로스포린 F 와 같은 비-면역억제성 사이클로스포린은 임상적 가치가 높은 경구용 증강인자로써 기능을 할 수 있다.

우리의 발명에 기초한 작용의 기작에 대한 가설을 제시하더라도, 우리는 본원에서 논의된 놀라운 발견들에 대해 신뢰할 수 있는 기작들을 실질적으로는 알지 못한다는 점을 주지하는 것이 중요하다 ; 그리고 이는 설명된 발명을 실시하는 본 분야의 숙련자를 방해하지 못한다. 제시된 기작들 중 어느것도 아니거나, 그것들 중 몇몇, 또는 모두는 실험적이고 임상적으로 입증된 탁산(특히 파클리탁셀)의 경구적 생체내이용효율의 증강효과의 역할을 할 수도 있다.

본 발명에 따라 표적제와 공동-투여된 증강제의 투여량 범위는 환자 체중당 약 0.1 - 20 mg/kg 이다. 증강제의 "공동-투여"는 실제로는 표적제와 동시에(투여 전 0.5 hr 이내, 투여 후 0.5 hr 이내 또는 함께) 투여, 표적제의 투여 전 약 0.5 - 72 hr 에 투여 또는 둘 다를 포함한다. 즉, 투여 전 적어도 0.5 hr 전에 동일하거나 다른 증강제를 1 회 또는 그 이상 투여하고 표적제와 실질적으로 동시에(함께 또는 바로 직전에 또는 직후에) 1 회 투여한다. 게다가, "공동-투여"는 증강제의 투여 후 72 hr 이내에 표적제를 1 회 이상 투여함을 포함한다. 바꿔 말하면, 증강제는 표적제의 매 투여 전 마다 또는 함께 다시 투여하지 않아도 되지만, 치료 과정 동안 간헐적으로 투여되어야 한다.

경구적으로 투여된 탁산 표적제의 투여량 범위는 치료 지침, 치료받는 증상의 요구, 피실험자의 상태 등에 근거하여 조성물을 변화시킬 것이다. 본 발명의 방법을 파클리탁셀 및

다른 탁산을 약 20 - 1,000 mg/m<sup>2</sup>(환자 체표면적에 근거하여) 또는 약 2 - 30 mg/kg(환자 체중에 근거하여)의 범위로 1 회 또는 하루 투여량을 나누어서(2 - 3 회) 경구적으로 투여하는 것을 가능하게 하고, 각각의 경구 투여 후 연장된 시간 동안(예를 들어, 8 - 12 hr) 50 - 5000 ng/ml 의 범위로 인체내에 파클리탁셀의 혈장 수준이 유지될 수 있도록 한다. 이러한 수준은 96 - 시간 정맥내 주입 탁솔 치료법(환자에게 중대한 불편함, 불안정함, 질적인 시간의 소모, 감염 가능성 등을 일으키는 치료법)과 최소한 비교되는 성과이다. 더욱이, 파클리탁셀의 그러한 혈장 수준은 표적 약물의 원하는 약물학적 활성을 충분히, 그 이상 제공한다. 예를 들어, 종양 유전자 기능을 저해하는 것에 의한 항종양 효과 및 세포 성장 조절에 있어서 중추적 역할을 하는 다른 신호-전달 단백질과 직접적으로 연관되어 있는 튜블린 분해의 저해(약 0.1 μM, 또는 약 85 ng/ml 의 수준에서 일어나는) 및 단백질 이소프레닐레이션의 저해(약 0.03 μM, 또는 약 25 ng/ml 의 수준에서 일어나는)와 같은 약물학적 활성이 있다.

본 발명에 따라 투여되는 파클리탁셀 및 다른 탁산의 바람직한 경구 투여량은 약 50 - 200 mg/m<sup>2</sup> 또는 약 2 - 6 mg/kg 이다.

유지하는 낮은 투여량에 이어서, 혈액 수준의 피크를 얻기 위해 환자에게 표적제를 높은 초기 로딩 투여량으로 투여하는 몇몇 실례는 적합하다.

둘 또는 그 이상의 다른 증강제 및/또는 둘 또는 그 이상의 다른 표적제는 본 발명의 방법의 다양한 형태에서 함께, 교대로 또는 간헐적으로 투여할 수 있다.

또한 본 발명은 암, 종양, 카포시 육종, 악성 종양, 방치된 조직 또는 조직 상처의 2 차 세포내 확산, 및 파클리탁셀, 탁산, 도세탁셀, 및/또는 약물 전구체 및 파클리탁셀 2'-MPM 과 같은 상기한 모든 것들의 유도체, 및 도세탁셀 2'-MPM 과 하나 또는 그 이상의 제제를 포함하여 경구적으로 투여되는 투여 형태에 반응하는 다른 질병 증세들을 앓는 환자를 치료하는 방법을 포함한다. 경구용 파클리탁셀, 도세탁셀, 다른 탁산, 및 그들의 약물 전구체 및 유도체로 치료하는 것이 특히 효과적인 암종의 유형 중에는 간세포 암 및 간 전이, 위장관암, 췌장암, 전립선암 및 폐암, 및 카포시 육종이 있다. 본 발명에 따라 이러한 활성 제제들을 경구적으로 투여하여 효과적으로 치료할 수 있는 비-암성 질병 증세의 예로는 방치된 조직 또는 조직 상처의 2 차 세포내 확산, 다낭성 신장 질병, 염증성 질병(예를 들어, 관절염) 및 클로로퀸-및 피리메타민-저항성 말라리아 기생충을 포함하는 말라리아가 있다 (Pouvelle 등의, J. Clin. Invest., 44 : 413 - 417, 1994).

지금까지는 병적 증상을 갖는 인체에 비경구적으로만 투여하던 항종양 제제를 일차 종양 및 전이 증세를 보이는 환자를 치료하는데 특히 효과적인, 약리학적으로 활성인 혈액 농도를 제공하기에 충분한 생체내이용효율을 가지는 경구적 방법을 통하여, 이제는 인체에 본 발명에 따라 투여할 수 있다. 활성 성분은 사이클로스포린 증강인자를 먼저 및/또는 함께 투여함으로써 장 벽을 침투할 수 있고, 간에서의 화학요법제의 국부적인 초기 농도가(정맥내 주입 치료로 일반적으로 얻는 것 보다 더 높은 국부적 농도를 가짐) 1 일 및 7 일에 일반적인 전신 혈행 또는 대부분의 다른 기관에서보다 더 높게 나타나는 문맥 혈행에 의해 알 수 있다. 더욱이, 경구투여 후에 간에서 파클리탁셀의 보다 높은 수준은 간의 우수한 초회통과효과 때문에 혈장 수준에서는 높게 나타나지 않는 것으로 보인다. 선택적으로

혈액내 항종양제의 농도를 높이는데 있어, 본 발명의 방법은 특히 간암(예를 들어, 간세포암 및 간 전이), 위장암(예를 들어, 결장암, 직장암) 및 폐암 치료에 있어 가치가 있다.

본 발명에서 제시한 대로 적절한 증강제와 함께 경구투여한 활성 표적제의 혈장 수준은 놀랍게도 정맥 투여시에 관찰된 혈장 수준과 현저하게 유사하였다. 실험동물을 이용한 일련의 연구는 투약 3 일째까지 CsA 를 경구적으로 공동-투여 하여 파클리탁셀의 정상상태 혈장 수준을 수득하였음을 보여 주었다. 정상상태에서 수득한 표적제의 수준과 96 시간 동안 파클리탁셀을 정맥내 주입한 환자에게서 얻은 표적제의 수준을 비교하였다. 전이성 유방암을 앓고 있는 탁산 결핍 환자에게 매 3 주 마다 연속적으로 96 시간 동안 주입하여 치료하여서 27 % 반응율을 나타냈다(Seidman 등의, J. Clin. Oncol., 14 : 1877, 1996 참조). 고통, 연장된 정맥내 주입의 불편 및 위험이 없는 본 발명의 치료 방법으로 유사한 결과를 얻을 수 있다고 인지된다.

도 1 - 4 에서 나타난 데이터는 특히 주목할 만하며 놀라웠다. 하기에 설명한 실시예에서 좀 더 자세히 기술한 바와 같이, 도 1 에 나타난 데이터는 랫에 파클리탁셀을 투여한 연구로부터 얻었으나, 도 2 및 3 에 나타난 데이터는 경구용 사이클로스포린 증강제를 본 발명에 따라 경구용 파클리탁셀과 공동-투여한 두명의 환자 혈장에서 일정기간 동안 파클리탁셀의 실제 농도 수준을 나타낸 것이다. 인체에서 얻은 데이터는 단순히 문헌에 나타난 범위까지, 처음으로 파클리탁셀 치료가 필요한 인체에 파클리탁셀을 경구투여하여 나타내었을 뿐만 아니라 약 24 시간에 걸쳐 혈장내 치료학적 농도 수준을 획득하고 유지했기 때문에 주목할만 하다 ; 게다가, 병적 증상을 갖는 인체의 혈장에서 나타난 약물 수준과 정맥 투여 시 얻은 약물 수준을 비교하였으며 사용된 그 방법은 심각한 국부 또는 전신성 부작용을 일으키지 않았다.

동물(랫)실험 데이터는 별도로 하기 실시예에 기록하고 도 1 및 4 에 나타나 있으며, 파클리탁셀과 그밖의 다른 탁산을 사이클로스포린 A 및 다른 생체내이용효율을 증강시키는 사이클로스포린 C, D, F 및 G 와 함께 경구투여 하는데 있어, 랫에서 광범위한 일련의 연구를 행하였다. 그리고 이러한 연구의 결과는 계류중인 모특허 출원 번호 제 08/733,142 호에 기록되고 설명되어 있다. 더욱이, 탁산, 특히 파클리탁셀과 부수적으로 사이클로스포린을 피실험자 중 동물에게 경구투여한 효과를 정맥 및 경구투여 방법을 통해 동일한 표적제만을 투여한 효과와 모출원에서 비교하였고 표적 약제와 사용 가능하지만 생체내이용효율을 덜 효율적으로 증강시키는 약제를 함께 투여한 효과와도 비교하였다. 출원번호 제 08/733,142 호의 명세서 및 실시예는 본원에서 참고문헌으로 인용하였다.

파클리탁셀과 사이클로스포린 A 를 랫에 경구적으로 공동-투여한 약력학 프로파일과 병적 증상을 갖는 인체에 동일하게 투여한 약력학 프로파일은 거의 유사하다고 진술되어 있다. 게다가, 도 4 는 환자와 랫에 2 회 투여 분량의 증강제(사이클로스포린 A)를 1 시간 간격으로 나누어 경구투여하는데 마지막 투여 분량의 증강제를 투여한 후에 파클리탁셀을 경구 투여 한 뒤 24 시간에 걸쳐 파클리탁셀에 대한 혈장 농도 곡선을 동일 그래프 상에서 함께 나타낸 것이며, 24 시간 동안 랫에서 연구하여 얻은 상기 데이터는 도 1 에 나타나 있으며 병적 증상을 갖는 환자에 관한 연구는 도 2 및 3 에 나타나 있다. 도 4(한마리의 랫 및 두명의 인체)의 그래프 상에서 3 개의 곡선은 인체에서 나타난 결과가 동물 실험 결과를 확실하게 입증하는데 매우 유사한 형태라는 것을 관찰할 수 있다.

본 출원서는 랫에서 수득한 데이터의 중요성 및 관련성을 제한하지는 않았다. 랫은 화학요법제의 약력학 및 흡수 프로파일을 측정하는데 있어 적당한 모델이다. 그러나 종들 간의 결과가 서로 다른것으로 알려져 있기 때문에, 어떤 임상적 또는 의학 진료의사도 어떠한 인체의 임상적 체험도 거치지 않고 동물에서 얻은 데이터만을 토대로 하여 인체에 파클리탁셀 또는 다른 탁산을 경구투여할 수는 없다. 본 분야의 통상적 지식과는 대조적으로, 탁산을 인체에 안전하며 효과적으로 경구투여할 수 있는 방법을 터득하였으며 실질적으로 제시하였다. 내과의사의 견지에서, 본 발명은 선행 기술에 관한 광대한 진보를 이루었으며, 파클리탁셀과 같은 탁산의 약리학적 성질을 정맥내 도관을 위한 조건 및 병원 또는 화학요법 클리닉에서 소요되는 시간, 부수비용, 불편 및 환자로서의 감염 위험 심지어는 과민증 또는 알려지지 않은 반응을 피하기 위한 예비-약물치료, 예비-약물치료로부터 발생 가능한 역효과 없이 임상적 실험에서 사용할 수 있다고 기술되어 있다.

증강제를 공동-투여하여 생체내이용효율이 증가된 표적제의 경구 투여 형태는 산업상 이용가능한 정제, 캡슐(연질겔 또는 경질겔), 캐플릿, 겔캡(gelcap), 환제, 액체(예를 들어, 용액, 현탁액 또는 일렉서), 분말, 함당정제, 미립자화된 입자 또는 삼투성 수송계의 형태가 가능하며 그 밖에 다른 경구투여 형태는 제약학적 분야에 알려져 있다. 액상 제제는 예를 들어, CREMOPHOR EL 또는 다른 폴리옥시화된 피마자유, 알콜 및/또는 방향제를 첨가했거나 첨가하지 않은 폴리옥시에틸화된 소르비탄 모노-올레인산염(예를 들어, 아이씨아이 아메리카즈, 인코포레이티드에서 시판되는 TWEEN<sup>®</sup> 80)을 포함하는 부형제에 용해된 파클리탁셀 또는 다른 탁산을 포함할 수 있다. 각각의 투여 형태는 탁산 표적제 및 제약학적 불활성 성분(예를 들어, 산업상 이용가능한 보형약, 부형제, 부형약, 결합제, 붕괴제, 용매, 용해제, 감미료, 착색제) 및 그 밖의 다른 불활성 성분(경구투여 할 경우 제약학적 투여 형태에 일정하게 포함되어 있음)의 유효량을 포함한다. 상기의 여러 투여 형태 및 불활성 성분 바로 뒤에 표기한 경구용 부형제는 Remington's pharmaceutical Science, 17 째 간행본(1985)에 설명되어 있다.

경구투여 형태에 있어 표적 약제 각각의 정량은 연령, 체중, 환자의 질병 및 증상에 따라 다양할 것이다. 예를 들어, 파클리탁셀 또는 다른 탁산 투여 형태는 하루에 한번 또는 2 - 3 회 나누어 투여할때 약 20 - 1,000 mg/m<sup>2</sup>(환자의 체표면적을 기준으로 함) 또는 2 - 30



mg/kg (환자 체중을 기준으로 함)인 일일 투여량을 제공하도록 표적제의 충분한 양을 함유할 수 있다. 바람직한 투여량은 약 50 - 200 mg/m<sup>2</sup> 또는 약 2 - 6 mg/kg 이다.

본 발명의 치료 방법, 예를 들어, 증강제와 함께 파클리탁셀을 경구적으로 공동-투여 하여 파클리탁셀 민감성 질병을 치료하기 위한 투여 스케줄은 환자의 특성 및 질병 상태를 설명하기 위해 수정될 수 있다. 경구용 파클리탁셀 투여에 대한 바람직한 투여 스케줄은

(a) 약 20 - 1,000 mg/m<sup>2</sup>(체표면적을 기준으로 함)을 1 - 3 회 분량으로 동일하게 나누거나 바람직하게 약 50 - 200 mg/m<sup>2</sup>을 환자에게 일일 투여 하며, 2 - 3 주마다 연속적으로 1 - 4 일 동안 상기 일일 투여를 지속하거나, 또는 (b) 매주마다 약 하루 동안 투여하는 것이다. 전자의 계획은 2 - 3 주마다 96 - 시간 동안 파클리탁셀 주입을 사용한 것과 비교하였으며, 이 주입 형태는 몇몇 바람직한 정맥내 치료 투여계획으로 여겨진다.

본 발명에 따른 탁산의 경구투여는 일반적으로 사용하는 정맥내 치료와 비교해 보았을 때 여러 경우에 있어서 독성 부작용을 실질적으로 감소시킬 수 있다. 정맥내 주입, 장벽을 통한 활성제 흡수(증강제에 의해 촉진됨)의 경우에 흔히 있는 경우로서 혈액내 급격한 고 농도 수준을 일으키기 보다는 혈액 수준에서 보다 점진적인 증가 및 오랜 시간 동안 이상적 범위 이거나 거기에 가까운 혈액내 농도 수준의 정상 상태 유지를 제시한다.

본 발명의 다른 형태에 따라, 경구투여의 배합 형태는 적어도 하나의 증강제 및 적어도 하나의 표적제의 일정량을 포함하도록 제시된다. 예를 들어, 그러한 투여 형태는 정제, 캡슐, 개플릿, 겔캡, 환제, 액체, 함당정제로 구성될 수 있고 그 밖의 다른 산업상 이용가능한 경구투여 형태는 적절한 불활성 성분 뿐만 아니라 항종양제의 경구투여시 생체내이용효율을 증강시키는 활성성분도 포함한다. 상기의 그러한 배합물은 파클리탁셀, 도세탁셀, 그밖의 다른 탁산, 파클리탁셀 2'-MPM 또는 도세탁셀 2'-MPM 과 같은 파클리탁셀 또는 도세탁셀 유도체를 약 20 내지 1,000 mg/m<sup>2</sup>(환자의 평균 체표면적을 기준으로 함) 및 바람직하게 약 50 - 200 mg/m<sup>2</sup> 과 동시에 하나 또는 그 이상의 사이클로스포린 A, D, C, F 및 G, 디히드로 CsA, 디히드로 CsC 및 아세틸 CsA 를 약 0.1 내지 20 mg/kg 을 포함한다.

표적 약재와 함께 증강제의 공동-투여는 그러한 약제의 경구투여시 생체내이용효율을 증진시킬 뿐만 아니라 MDR 에 의해 고도로 보호되는 부위(예를 들어, 고한 및 뇌)에서 종양 치료 용으로 사용 가능하다. 그리고 본 발명의 또 다른 형태는, 증강제와 항종양제를 경구적으로 공동-투여하여 MDR 에 의해 보호되는 종양 부위에 항종양 약재를 수송하는 방법이 있으며, 다형성신경교아종과 같은 뇌종양 치료를 가능하게 한다.

본 발명의 또 다른 장점은 안전한 범위가 존재하는 것이다. 그것의 생리-화학적 특성 때문에, 파클리탁셀을 Cremophor/에탄올 혼합물에 용해시켜야 하며 게다가 파클리탁셀 치료시에 환자 중 적어도 일부가 알러지형 반응을 나타내는 것은 부형제 때문일 수 있다. 다른 가용화제도 사용해 왔지만 Cremophor/에탄올 만큼 적절한 것은 없었다. 심각한 과민 반응 경우에, 일정한 각성 상태에서 의료 요원과 함께 파클리탁셀을 환자에게 서서히 투여해야 한다. 정맥내 표준 투여계획의 경우에, H-1 및 H-2 차단제에 스테로이드를 첨가한 예비-약물치료 투여계획은 일반적으로 필요하다. 그러나, Cremophor/에탄올 가용화를 사용하지 않았을 때조차도, 정맥내 투여후에 정맥내의 탁산은 여전히 심각한 반응을 야기시킬 수 있다. 그리고 도세탁셀 투여는 전신부종 및 다른 반응에 연관되어 있다. 이러한 경우에 예비-약물치료의 필요성을 제거하거나 감소시키려는 가능성을 포함한 치료는 임상적으로 매우 유용하다.

본 발명의 실시형태 중 하나는 탁산 치료를 받은 병적증상을 가진 환자에게서 과민증 및 알러지성 반응을 예방하거나 감소시키는 방법을 제공한다. 그 방법은 환자에게 탁산의 경구투여를 포함한다. 상기에 기술한 방법에 의한 경구투여는 정맥내 치료보다 상기의 가역반응을 훨씬 덜 일으킬 것 같다. 게다가, 예비-약물 치료(즉, H-1 또는 H-2 차단제 또는 스테로이드)를 하지 않은 병적 증상을 가진 환자(실시에 2 및 3 참조)에게 파클리탁셀을 투여 하고 치료적 혈행 수준에 도달하는 동안에는 어떠한 과민성 반응도 나타나지 않았다.

더욱이, 파클리탁셀 사용은 독성의 다양성 및 부작용과 연관되어 있다. 가장 주목할 만한 독성 중 두가지는 호중구감소증과 신경병증 이다. 임상 데이터의 다양성은 특히 호중구감소증의 항 종양 활성을 최대화하고 부작용을 최소화하기 위해 특정한 "창" 내에서 혈행하는 혈장 농도를 유지하는 것이 바람직함을 보여주고 있다. 여러 종양 형태에 있어, 체내에 종양 세포를 저투여량의 약물에 장기간 노출시키는 것이 더 나은 임상적 결과를 얻는 것으로 여겨진다. 약 .03 마이크로몰의 혈장 수준이 암 세포 단백질 이소프레닐레이션(isoprenylation)을 억제한다고 예상되며 약 0.1 마이크로몰의 수준은 미소관의 분해를 억제한다고 생각된다. 임상 데이터가 나타난, 혈행내 약 .05 내지 0.1 마이크로몰의 "창"을 얻기 위해 수일 동안 일정한 정맥내 투여는 독성을 최소화할 수 있고 종양 감퇴를 야기시키며 때때로 종양을 앓고 있는 환자라도 3 시간 동안 주입 투여계획에 반응하지 않는다. 일반적으로 입증된 파클리탁셀을 3 시간 동안 주입한 투여계획은 상기 수준을 상당히 초과한 혈장농도 피크를 수득하였다.

본 발명은 또한 비교적 저 빈도수의 일일 투여량(예를 들어, 하루에 약 2 번)과 스케줄에 따라 파클리탁셀 투여가 가능하지만 정맥내 투여는 가능하지 않거나 실용적이지 않다. 증강제(예를 들어, 사이클로스포린 A)사용은 첫번째 경구투여시 파클리탁셀의 흡수를 증진시키며 만일 동일한 날에 있어 나중에 두번째 파클리탁셀 투여를 한다면, 부가적으로 사이클로스포린 A 를 첨가하지 않아도 된다. 따라서, 안전하며 유효한 "창" 내에서 파클리탁셀 수준을 유지하도록 하기 위해 일정한 스케줄에 의하거나(1 주마다, 2 주마다, 등) 또는 매 2 - 4 주

마다 연속적으로 장기간(예를 들어 4 일)에 걸쳐 단일 투여량으로서 파클리탁셀을 간헐적으로 투여할 수 있었다.

하기의 실시예에는 본 발명의 다양한 형태를 설명하며 실험하려는 파클리탁셀의 경구투여시 흡수 작용에 있어 예기치 않은 상당한 증가를 설명하고 있다. 이러한 실시예들은 특이적 증강제 또는 표적제, 투여량 범위, 본 발명을 실행하기 위해서만 사용된 실험 과정 또는 다른 파라미터를 설명하기 위함이지 어떤 방식으로든 본 발명을 한정 하고자 하는 것은 아니다.

### 실시예

#### 실시예 1

총 무게가 225 - 275 그램이며 생후 약 6 내지 8 주된 6 마리의 건강한 스프래그 돌레이 랫에 파클리탁셀 9 mg/kg 만을 경구투여 하였다. 파클리탁셀 투여 후에 0.5, 1, 2, 3, 4 및 6 시간 에서 각각 랫의 꼬리 정맥으로부터 혈액 시료를 수집하였다. 각각의 시료를 원심 분리하여 혈청을 분리하였다. 각각의 시간 간격 동안, 전형적인 시료 하나 만을 얻기위해 6 개의 시료를 혼합하였다. 모든 시료를 일정한 파클리탁셀에 대한, 50 pg/ml 의 최소량을 갖는 LC/MS 에 의해 분석하였다.

본 연구의 결과는 도 1 에서 하위 곡선으로 나타나 있으며, 이는 혈청내로 경구 투여한 파클리탁셀의 생체내이용효율이 1 % 가 채 못됨을 나타낸다.

#### 실시예 2

실시예 1 에서 기술한 연구에 사용되었던 동일한 특성을 지닌 10 마리의 건강한 스프래그 돌레이 랫에 사이클로포린 A 5 mg/kg 을 경구투여하고 1 시간 뒤에 다른 사이클로포린 A 5 mg/kg 과 파클리탁셀 9 mg/kg 을 경구투여하여 처리 하였다.

파클리탁셀 투여 후에 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 및 24 시간 에서 각각의 랫의 꼬리 정맥에서 혈액 시료를 수집하였다. 시료의 적절한 처리와 그룹에 관해 하나의 혼합 시료 형성 후에, 각각의 시료로부터 얻은 혈장을 일정한 파클리탁셀에 관해 분석하였다.

본 연구의 결과는 도 1 의 상위 곡선에 나타나 있다. 본 연구에서 사용한 동물 그룹에서 나타난 파클리탁셀의 혈장 농도 수준이 파클리탁셀만을 투여한 실시예 1 의 랫에서 보다 처음 6 시간 동안은 몇배 정도 높게 나타났으며, "표적" 치료 수준 또는 그 보다 높은 수준이 투여후 8 시간 동안 지속되었고 유의한 혈장 수준은 24 시간에 걸쳐 유지되었다.

#### 실시예 3

3 년 동안 전립선 암을 앓아온 71 세의 노인은 파클리탁셀과 사이클로포린 A 형태인 증강제를 경구투여하는데 동의했다. 그의 체표면적은 2.04 평방 미터이며 체중은 약 84 킬로그램이었다. 하룻밤 단식하고 나서, 1 시간 간격으로 사이클로포린 A(Sandimmune 5 mg/kg)를 2 번 경구투여 하였다. 두번째 투여 직후에, 환자에게 Cremophor/알콜 - 기제 용액을 마시게 하였는데, 투여량은 120 ml 의 물에 용해된 5 % 덱스트로스에 용해시킨 파클리탁셀 180 mg, 즉 약 2.0 mg/kg 체중 또는 약 90 mg/m<sup>2</sup> 체표면적이다. 탁산의 단기간 주입을 위해 사용하는 표준 예비 투약은 사용하지 않았다. 용액을 마신 후에, 환자는 용액의 맛이 불쾌하다고 진술하였다. 환자는 몇 시간 동안 설사를 했다. 그는 또한 투여 후에 몇시간 동안 약간의 조홍을 나타내었다고 진술했다. 이는 환자의 항-고혈압 치료의 일시적 중단과 관련이 있을 수 있다. 다른 경우라면 그의 임상적 경과는 중요하지 않다.

파클리탁셀 투여 후에 짧은 간격을 두어 혈장 시료를 수득하고 LC/MS/MS 에 의해 분석하였다. 일정기간 동안에 얻은 혈장 수준 결과는 도 2 에 나타나 있다. 투여 후 약 4 시간 정도에서 피크가 나타났으며 0.07 마이크로몰보다 높은 수준은 약 1 시간 내지 5 시간 사이에서 나타났다. 96 시간동안 파클리탁셀(0.05 마이크로몰)을 정맥내 투여한 유방암 환자에게서 발견한 수준과 비교한 수준은 약 10 - 12 시간 동안에 나타났다(Sediman 등의, J. Clin. Oncol., 14 : 1877, 1996 참조).

#### 실시예 4

수년 동안 전립선 암을 앓아온 75 세의 노인에게 파클리탁셀과 사이클로포린 A 를 경구투여 하였다. 그의 체적은 1.82 평방 미터 이고 체중은 대략 72 킬로그램이었다. 하룻밤 단식하고 나서, 실시예 1 에서 환자에게 투여한 동일한 사이클로포린 A(Sandimmune 5 mg/kg)와 파클리탁셀(180 mg)을 경구투여 하였다. 이는 환자에게 파클리탁셀을 약 2.5 mg/kg 또는 약 100 mg/m<sup>2</sup> 씩으로 균일하게 한 것이다. 탁산을 단기간 주입하기 위해 사용하는 표준 예비 투약은 또한 사용하지 않았다. 용액을 마신 후에, 환자는 용액의 맛이 불쾌하다고 진술하였다. 그는 몇 시간 동안 설사를 하였다. 또한 투여 후에 혈압에 있어 적당한 감소가 나타났으며 이는 공복 상태 및 채혈에 의한 혈관미주신경 반응과 연관되어 있을 수 있다. 예방책으로써 환자에게 식염수 100 ml 를 정맥내로 주입하였다. 점심 식사 후에 그는 굉장히 기분이 좋아졌으며 다른 점에서 그의 임상적 경과는 중요하지 않다.

파클리탁셀 투여 후 짧은 간격을 두어 혈장 시료를 수득하고 LC/MS/MS 에 의해 분석 하였다. 일정 기간 동안에 얻은 혈장 수준 결과는 도 3 에 나타나 있다. 피크 수준은 거의 0.3 마이크로몰 이며 투여 후 4 시간만에 나타났다. 0.07 마이크로몰보다 높은 수준은

약 1 시간 내지 10 시간 사이에서 수득 하였다. 96 시간 동안 파클리탁셀을 정맥내에 투여한 유방암 환자에게서 발견한 수준과 비교 되는 수준은 약 12 - 15 시간 동안에 나타났다.

이전에 언급했던것 같이, 도 4 는 본 발명에 따라, 랫(도 1 의 상위 곡선)과 인체(도 2 및 3 의 곡선)에 1 시간 간격을 두어 사이클로스포린을 두 번 경구투여 한 후에 파클리탁셀을 경구투여 하고 일정 시간 동안에 측정된 파클리탁셀 농도 수준의 합성을 나타낸 것이다. 인체에서 얻은 농도 수준은 처음으로 경구투여한 파클리탁셀이 생체내 이용 가능 하도록 하는데 있어 본 발명의 효력을 강화시킬 뿐만 아니라 랫 모델에서 얻은 농도 수준을 초과한다. 인간에게 피실험자 방법의 임상적 효력을 설명할때 까지는 이러한 결과들은 예기치 않은 것이고 놀라운 것이었으며, 사이클로스포린 또는 그 외의 사용가능한 증강제 또는 파클리탁셀, 그것의 유도체, 유사체 및 약물전구체 또는 다른 탁산에 관해서는 이전의 어떠한 문헌의 명세서 상에서도 나타나 있지 않았다.

따라서 본원에서는 본 발명의 다양한 목적을 얻기 위해 제시된 방법을 나타냈으며 이러한 방법은 실용적 용도의 조건을 충족시키기 위해 충분히 수정할 수 있다.

상기 발명은 다양하고 실행 가능한 실시 형태로 구성될 수 있으며 다양한 변화는 상기에서 설명한 실시 형태에서 일어날 수 있고 본원에서 서술한 모든 사항은 예로써 설명한 것이며 제한의 의도는 아닌것으로 인지된다.

특허법에 의해 새로운 것을 청구하거나 보호 받고자 하는 것은 하기 청구의 범위에서 설명하고 있다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

탁산-반응성 질환의 증상을 나타내는 인체에 대한, 상기 증상을 치료하기에 유효한 양의 탁산의 경구투여.

#### 청구항 2

파클리탁셀-반응성 질환의 증상을 나타내는 인체에 대한, 상기 증상을 치료하기에 유효한 양의 파클리탁셀의 경구투여.

#### 청구항 3

도세탁셀-반응성 질환의 증상을 나타내는 인체에 대한, 상기 증상을 치료하기에 유효한 양의 도세탁셀의 경구투여.

#### 청구항 4

파클리탁셀 또는 도세탁셀의 유도체, 유사체 또는 약물전구체에 반응성인 질환의 증상을 치료하기 위한, 이러한 증상 치료에 유효한 양의 상기 유도체, 유사체 또는 약물전구체의 인체에 대한 경구투여.

#### 청구항 5

제 4 항에 있어서, 상기 약물전구체는 파클리탁셀-2'-MPM 또는 도세탁셀-2'-MPM 임을 특징으로 하는 파클리탁셀 또는 도세탁셀의 약물전구체의 경구투여.

#### 청구항 6

제 2 항에 있어서, 상기 파클리탁셀의 유효량은 환자의 체중을 기준으로 약 2 - 30 mg/kg 임을 특징으로 하는 경구투여.

#### 청구항 7

제 6 항에 있어서, 상기 유효량은 약 2 - 6 mg/kg 임을 특징으로 하는 경구투여.

#### 청구항 8

제 2 항에 있어서, 상기 파클리탁셀의 유효량은 환자의 체표면적을 기준으로 약 20 - 1,000 mg/m<sup>2</sup> 임을 특징으로 하는 경구투여.

#### 청구항 9

제 8 항에 있어서, 상기 유효량은 약 50 - 200 mg/m<sup>2</sup> 임을 특징으로 하는 경구투여.

#### 청구항 10

탁산의 질환-치료 유효량과 함께, 사이클로스포린 A 내지 Z(Me-Ile-4)-사이클로스포린, 디히드로 사이클로스포린 A, 디히드로 사이클로스포린 C, 아세틸 사이클로스포린 A 중에서 선택한 경구 생체내이용효율-증강제의 유효량을 환자에게 경구적으로 공동-투여함을 포함하는, 병적 증상을 갖는 인체내에서 탁산-반응성 질환의 증상을 치료하기에 충분한 수준으로 이용가능한 경구 투여용 탁산 제조방법.

#### 청구항 11

제 10 항에 있어서, 상기 탁산은 파클리탁셀임을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 12

제 10 항에 있어서, 상기 탁산은 도세탁셀임을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 13

제 10 항에 있어서, 상기 탁산은 파클리탁셀 또는 도세탁셀의 유도체, 유사체 또는 약물전구체임을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 14

제 13 항에 있어서, 상기 탁산은 약물전구체인 파클리탁셀-2'-MPM 또는 약물전구체인 도세탁셀-2'-MPM 임을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 15

제 10 항에 있어서, 상기 생체내이용효율 증강제는 사이클로스포린 A, 사이클로스포린 C, 사이클로스포린 D, 사이클로스포린 F, 디히드로 사이클로스포린 A, 디히드로 사이클로스포린 C 및 아세틸 사이클로스포린 A 중에서 선택함을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 16

제 15 항에 있어서, 증강제의 투여량은 환자 체중을 기준으로 약 0.1 내지 약 20 mg/kg 임을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 17

제 16 항에 있어서, 증강제의 투여량은 약 5 mg/kg 임을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 18

제 11 항에 있어서, 상기 파클리탁셀의 유효량은 환자 체중을 기준으로 약 2 - 30 mg/kg 임을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 19

제 18 항에 있어서, 상기 유효량은 약 2 - 6 mg/kg 임을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 20

제 11 항에 있어서, 상기 파클리탁셀의 유효량은 환자의 체표면적을 기준으로 약 20 - 1,000 mg/m<sup>2</sup> 임을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 21

제 20 항에 있어서, 상기 유효량은 약 50 - 200 mg/m<sup>2</sup> 임을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 22

제 10 항에 있어서, 약 2 - 30 mg/kg 또는 약 20 - 1,000 mg/m<sup>2</sup>의 파클리탁셀을 약 0.1 - 20 mg/kg의 사이클로스포린 A와 함께 환자에게 공동-투여함을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 23

제 10 항에 있어서, 증강제는 다음과 같이 투여함을 특징으로 하는 방법 :

- a) 탁산 투여 전 약 0.5 - 72 시간 내에 투여,
- b) 탁산 투여 전 0.5 시간 이내 또는 탁산 투여와 동시에 투여하거나 탁산 투여 후 0.5 시간 이내에 투여, 또는
- c) 탁산 투여 전 약 0.5 - 72 시간 내에 투여하고, 탁산 투여 전 0.5 시간 이내에 또는 탁산 투여와 동시에 또는 탁산 투여 후 0.5 시간 이내에 투여.

#### 청구항 24

제 23 항에 있어서, 탁산은 파클리탁셀이고 증강제는 사이클로스포린 A 임을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 25

제 10 항에 있어서, 탁산 및 증강제는 각각의 경구투여 형태로 각각 투여함을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 26

제 10 항에 있어서, 탁산 및 증강제는 배합된 경구투여 형태로 함께 투여함을 특징으로 하는 방법.

**청구항 27**

질환-치료 유효량의 탁산을 환자에게 경구투여함을 포함하는, 탁산-반응성 질환의 증상을 나타내는 인체의 치료방법.

**청구항 28**

제 27 항에 있어서, 상기 탁산은 파클리탁셀임을 특징으로 하는 방법.

**청구항 29**

제 27 항에 있어서, 상기 탁산은 도세탁셀임을 특징으로 하는 방법.

**청구항 30**

제 27 항에 있어서, 상기 탁산은 파클리탁셀 또는 도세탁셀의 유도체, 유사체 또는 약물전구체임을 특징으로 하는 방법.

**청구항 31**

제 30 항에 있어서, 상기 탁산은 파클리탁셀-2'-MPM 또는 도세탁셀-2'-MPM 중에서 선택한 약물전구체임을 특징으로 하는 방법.

**청구항 32**

제 28 항에 있어서, 상기 파클리탁셀의 유효량은 환자의 체중을 기준으로 약 2 - 30 mg/kg 임을 특징으로 하는 방법.

**청구항 33**

제 32 항에 있어서, 상기 유효량은 약 2 - 6 mg/kg 임을 특징으로 하는 방법.

**청구항 34**

제 28 항에 있어서, 상기 파클리탁셀의 유효량은 환자의 체표면적을 기준으로 약 20 - 1,000 mg/m<sup>2</sup> 임을 특징으로 하는 방법.

**청구항 35**

제 34 항에 있어서, 상기 유효량은 약 50 - 200 mg/m<sup>2</sup> 임을 특징으로 하는 방법.

**청구항 36**

제 27 항에 있어서, 상기 탁산은 사이클로스포린 A 내지 Z(Me-Ile-4)-사이클로스포린, 디히드로 사이클로스포린 A, 디히드로 사이클로스포린 C 및 아세틸 사이클로스포린 A 중에서 선택한 경구 생체내이용효율-증강제의 유효량과 함께 환자에게 투여함을 특징으로 하는 방법.

**청구항 37**

제 36 항에 있어서, 상기 생체내이용효율 증강제는 사이클로스포린 A, 사이클로스포린 C, 사이클로스포린 D, 사이클로스포린 F, 디히드로 사이클로스포린 A, 디히드로 사이클로스포린 C 및 아세틸 사이클로스포린 A 중에서 선택함을 특징으로 하는 방법.

**청구항 38**

제 37 항에 있어서, 증강제의 투여량은 약 0.1 내지 20 mg/kg 임을 특징으로 하는 방법.

**청구항 39**

제 38 항에 있어서, 증강제의 투여량은 약 5 mg/kg 임을 특징으로 하는 방법.

**청구항 40**

제 27 항에 있어서, 약 2 - 30 mg/kg 의 파클리탁셀 또는 약 20 - 1,000 mg/m<sup>2</sup> 의 파클리탁셀을 약 0.1 - 20 mg/kg 의 사이클로스포린 A 와 함께 환자에게 공동-투여함을 특징으로 하는 방법.

**청구항 41**

제 27 항에 있어서, 증강제는 다음과 같이 투여함을 특징으로 하는 방법 :

- (a) 탁산 투여 전 약 0.5 - 72 시간 내에 투여,
- (b) 탁산 투여 전 0.5 시간 이내 또는 탁산 투여와 동시에 투여하거나 탁산 투여 후 0.5 시간 이내에 투여,
- (c) 탁산 투여 전 약 0.5 - 72 시간 내에 투여하고, 탁산 투여 전 0.5 시간 이내에 또는 탁산 투여와 동시에 또는 탁산 투여 후 0.5 시간 이내에 투여.

**청구항 42**

제 41 항에 있어서, 탁산은 파클리탁셀이고 증강제는 사이클로스포린 A 임을 특징으로 하는

방법.

#### 청구항 43

제 27 항에 있어서, 탁산 및 증강제는 각각 경구투여 형태로 각각 투여함을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 44

제 27 항에 있어서, 탁산 및 증강제는 배합된 경구투여 형태로 함께 투여함을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 45

제 10, 11, 27 또는 28 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환의 증상은 암, 종양, 악성종양, 조직 손상으로 인한 조직이나 세포의 비억제 증식, 다낭성 신장 질환 및 말라리아 중에서 선택함을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 46

제 45 항에 있어서, 상기 질환은 간세포암, 간 전이, 위장관암, 췌장암, 전립선암, 폐암 및 카포시육종 중에서 선택한 암임을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 47

환자에게 탁산을 경구투여함을 포함하는, 탁산-반응성 질환의 증상에 대해 탁산 치료를 받는 인체에게서 과민증 및 알러지 반응을 예방하거나 경감시키는 방법.

#### 청구항 48

제 47 항에 있어서, 상기 탁산은 파클리탁셀임을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 49

제 47 항에 있어서, 상기 탁산은 도세탁셀임을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 50

제 47 항에 있어서, 상기 탁산은 파클리탁셀 또는 도세탁셀의 유도체, 유사체 또는 약물전구체임을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 51

제 50 항에 있어서, 상기 탁산은 약물전구체인 파클리탁셀-2'-MPM 또는 약물전구체인 도세탁셀-2'-MPM 임을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 52

제 47 항에 있어서, 상기 탁산은 탁산에 대한 과민증 또는 알러지 반응을 예방하기 위한 의약의 사전 투여 없이 환자에게 투여함을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 53

제 47 항에 있어서, 탁산은 사이클로스포린 A 내지 Z(Me-Ile-4)-사이클로스포린, 디히드로 사이클로스포린 A, 디히드로 사이클로스포린 C 및 아세틸 사이클로스포린 A 중에서 선택한 경구 생체내이용효율-증강제의 유효량과 함께 경구투여함을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 54

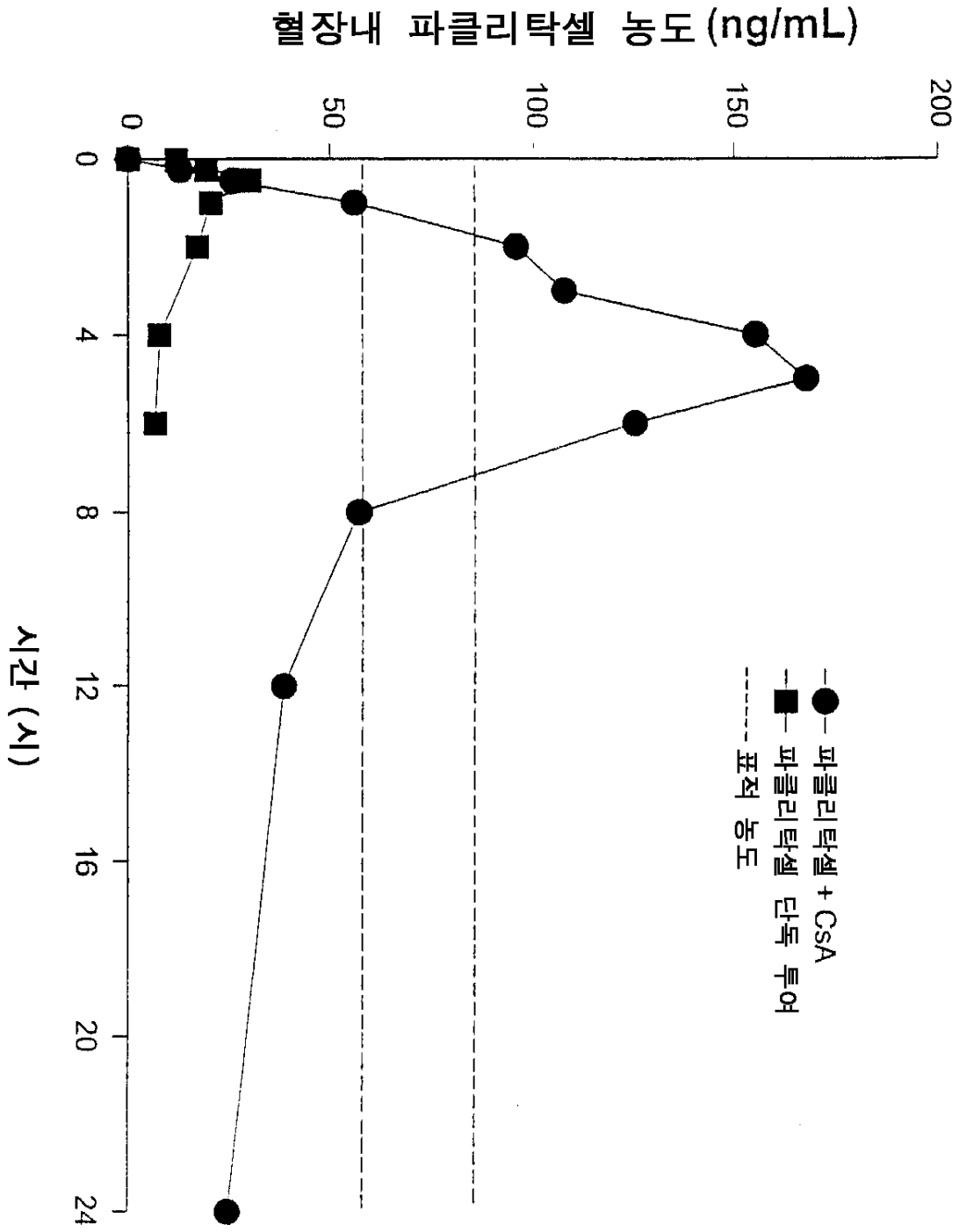
제 53 항에 있어서, 상기 생체내이용효율 증강제는 사이클로스포린 A, 사이클로스포린 C, 사이클로스포린 D, 사이클로스포린 F, 디히드로 사이클로스포린 A, 디히드로 사이클로스포린 C 및 아세틸 사이클로스포린 A 중에서 선택함을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 55

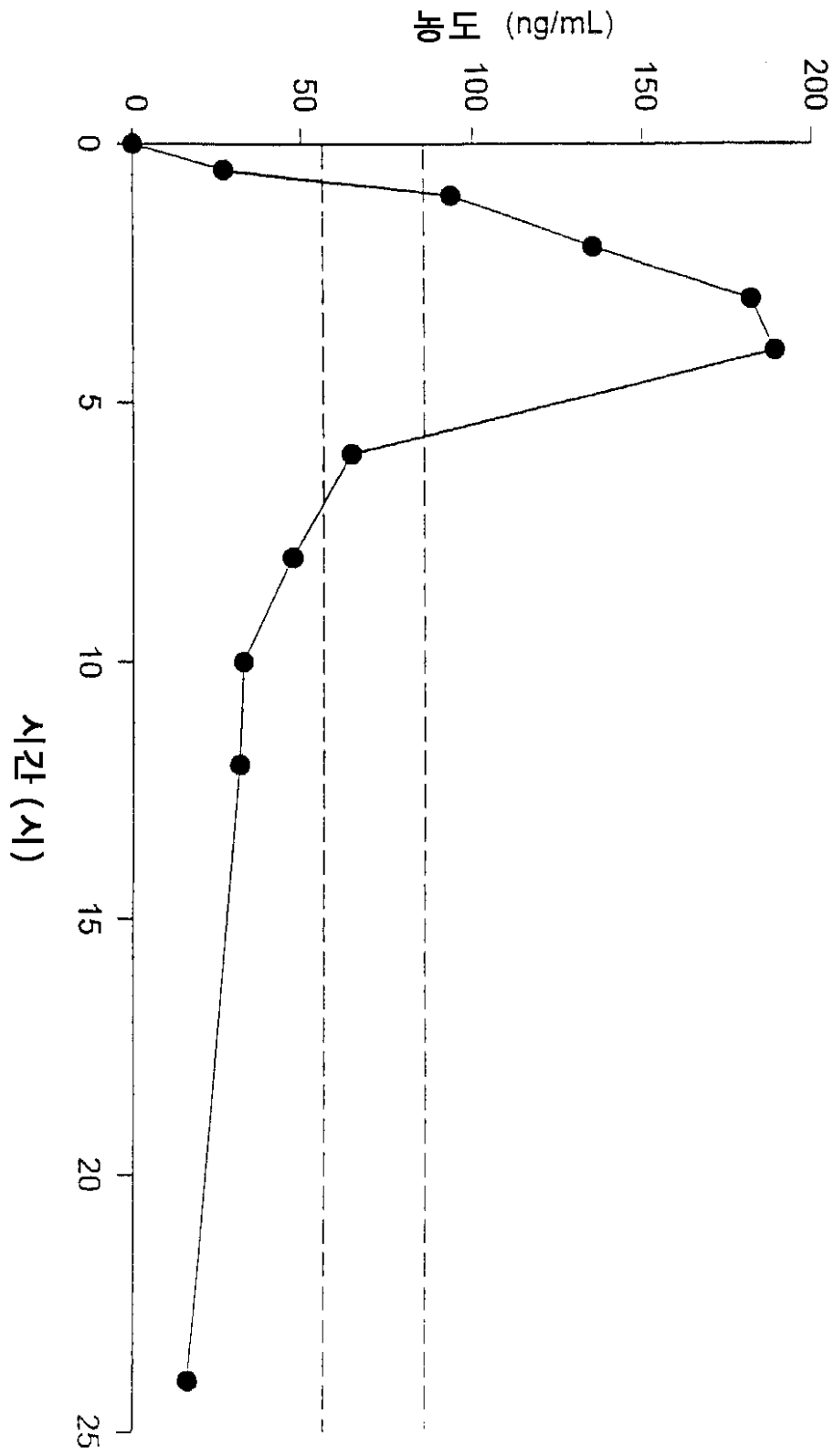
제 54 항에 있어서, 상기 생체내이용효율 증강제는 사이클로스포린 A 임을 특징으로 하는 방법.

**도면**

도면1

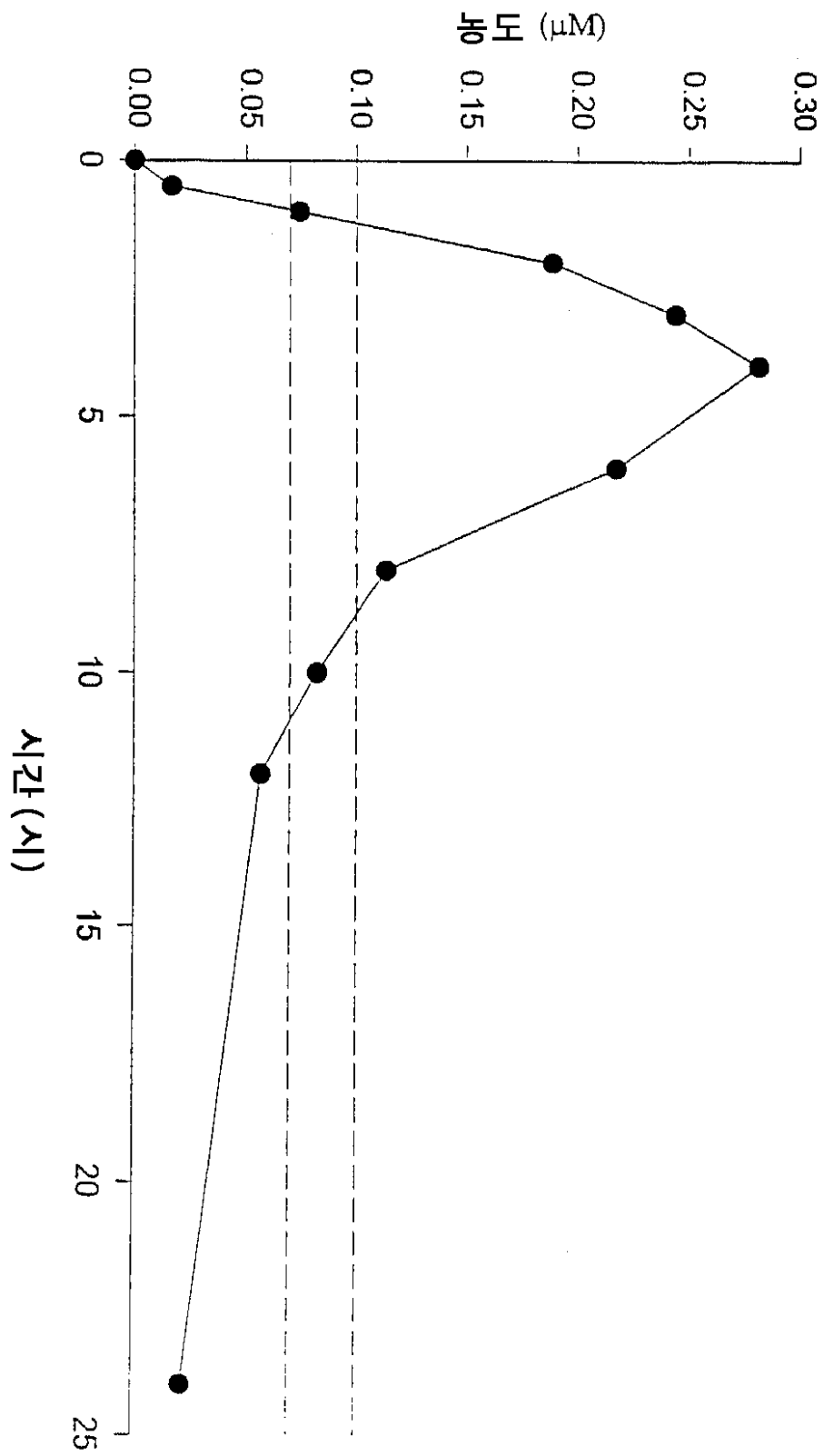


도면2





도면3



도면4

