(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0077005
(43) 공개일자 2021년06월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/21 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/21 (2013.01)
A61K 9/0014 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7018383(분할)
(22) 출원일자(국제) 2014년01월07일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2015-7021423
원출원일자(국제) 2014년01월07일
심사청구일자 2019년01월07일
(85) 번역문제출일자 2021년06월15일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2014/070212
(87) 국제공개번호 WO 2014/106492
국제공개일자 2014년07월10일
(30) 우선권주장
61/749,570 2013년01월07일 미국(US)
61/779,711 2013년03월13일 미국(US)

(71) 출원인
수퍼랩 파 이스트 리미티드
브리티시 버진 아일랜드 토르톨라 로드타운 피오 박스 3152 오엠씨 챔버스
(72) 발명자
웨이 궝웬
중국 610063 쓰촨성 청두 진장구 산세 로드 넘버 163 룸 402
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 150 항

(54) 발명의 명칭 **인터페론의 경피 및/또는 경점막 투여에 의한 골, 피부, 피하, 점막 및/또는 점막하 암의 치료를 위한 방법 및 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 인터페론의 경피 및/또는 경점막 투여를 통한 원발성 골암 및 속발성 골암을 포함한 골암, 유방암, 피부암, 비인두 암종, 구강암, 외음부암, 전립선암, 자궁경부암, 흑색 암종을 포함한 흑색종의 치료를 위한 방법 및/또는 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 인터페론의 경피 및/또는 경점막 투여를 통한 피부, 피하, 점막 및/또는 점막하 원발성 암 및 암 전이성 병변의 치료를 위한 방법 및/또는 조성물, 특히 속발성 골암에 의해 야기되는 통증을 포함한 골암 통증의 치료를 위한 방법 및/또는 조성물을 제공한다.

(52) CPC특허분류
A61K 9/0073 (2013.01)
A61K 9/12 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

대상에서 골에서의 암을 치료하는 방법으로서, 항암 활성을 포함하는 인터페론의 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하고, 인터페론은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 2

골에 암을 갖는 대상에서의 골통증을 치료하는 방법으로서, 항암 활성 및 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 인터페론의 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 골에서의 암은 원발성 골암인 치료 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 골에서의 암은 원발성 종양으로부터 전이되는 속발성 골암인 치료 방법.

청구항 5

대상에서 피부암을 치료하는 방법으로서, 항암 활성을 포함하는 인터페론의 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하고, 인터페론은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 6

대상에서 피하암 및/또는 점막 암종 또는 점막하 암종을 치료하는 방법으로서, 항암 활성을 포함하는 인터페론의 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하고, 인터페론은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서, 피부암 및/또는 피하암 및/또는 점막 또는 점막하 암종은 원발성 종양인 치료 방법.

청구항 8

제5항 또는 제6항에 있어서, 피부암 및/또는 피하암 및/또는 점막 또는 점막하 암종은 원발성 종양으로부터 전이되는 속발성 종양인 치료 방법.

청구항 9

제3항, 제4항, 제7항 및 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 원발성 종양은 고형 종양 및 비고형 종양 중 하나 이상을 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 10

대상에서 암 및/또는 암과 연관된 통증을 치료하는 방법으로서, 항암 활성 및 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 인터페론의 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하고, 암은 원발성 또는 속발성인, 골암, 유방암, 피부암, 비인두 암종, 구강암, 외음부 암종, 전립선 암종, 자궁경부 암종, 및 흑색암종을 포함한 흑색종 중 하나 이상을 포함하고, 인터페론은 경피 및/또는 경점막 투여에 의해 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, 원발성 종양은 골암, 호흡기계의 암, 소화기계의 암, 비뇨기계의 암, 피부암, 피하암, 점막암, 점막하암, 생식기계의 암, 두경부암, 호르몬계의 암, 및 신경계의 암 중 하나 이상을 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 소화기계의 암은 구강암, 설암, 후두 암종, 식도암, 담낭암, 간암, 위장암, 및 췌장암 중 하나 이상을 포함하고; 생식기계의 암은 외음부를 포함한 외부 생식기의 암종, 자궁경부암, 자궁내막암, 자궁암, 난소암, 및 전립선암 중 하나 이상을 포함하며; 호흡기계의 암은 폐암 및 비인두 암종 중 하나 이상을 포함하고; 비뇨기계의 암은 신장암 및 방광암 중 하나 이상을 포함하며; 호르몬계의 암은 부신암 및 갑상선암 중 하나 이상을 포함하고; 두경부암은 비인두 암종을 포함하며; 피하암은 전립선 암종 및 유방암 중 하나 이상을 포함하고; 피부암은 기저세포 암종, 유표피 암종, 편평 세포 암종, 예컨대 외음부와 같은 외부 생식기의 암종, 및 흑색암종을 포함한 흑색종 중 하나 이상을 포함하며; 점막암은 구강암, 설암, 식도암, 비인두암, 위장암, 및 대장암을 포함한, 점막 세포와 관련된 암을 포함하고; 신경계의 암은 신경종, 악성 신경종, 신경교종, 및 성상세포종 중 하나 이상을 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 폐암은 소세포 폐암 및 비소세포 폐암 중 하나 이상을 포함하고; 위장암은 위장 간질 세포 종양(gastrointestinal interstitial cell tumor), 위암, 결장암, 직장암, 및 대장암 중 하나 이상을 포함하며; 담낭암은 담관암종을 포함하고; 간암은 간세포 암종을 포함하며; 신장암은 신세포 암종을 포함하고; 방광암은 표재성 방광암을 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 14

제10항에 있어서, 원발성 종양은 암종, 육종, 및 횡문근육종 중 하나 이상을 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 15

제10항에 있어서, 원발성 종양은 복부 종양, 근상피 암종, 활막 육종, 혈관종, 림프종 및 카포시 육종 중 하나 이상을 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 16

제6항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 피하암은 전립선 암종 및 유방암을 포함하고; 점막암은 구강암, 비인두 암종, 직장암, 후두 암종 및 설암을 포함하며; 점막하암은 골암을 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 대상에 인터페론을 투여하는 단계는 국소 투여에 의해 인터페론을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 대상에 인터페론을 투여하는 단계는 전신 투여에 의해 인터페론을 투여하는 것을 더 포함하는 치료 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 대상에 인터페론을 투여하는 단계는 흡입 투여에 의해 인터페론을 투여하는 것을 더 포함하는 치료 방법.

청구항 20

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 인터페론의 국소 투여는 암성 병변(cancerous lesion)에 인터페론을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

청구항 21

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 인터페론의 국소 투여는 침윤(infiltration) 투여, 경피(percutaneous) 투여, 경피(transdermal) 투여, 상피 투여, 및 경점막 투여 중 하나 이상을 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 22

제17항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 인터페론의 국소 또는 경피 또는 경점막 투여는 분무에 의한 투여를 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 23

제17항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 인터페론의 국소 또는 경피 또는 경점막 투여는 약 2 ㎍~약 2100 ㎍ 범위의 인터페론의 투여를 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 인터페론의 투여는 약 4 ㎍~약 1800 ㎍ 범위의 인터페론의 투여를 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 인터페론의 투여는 약 9 ㎍~약 1500 ㎍ 범위의 인터페론의 투여를 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 인터페론의 투여는 약 12 ㎍~약 1200 ㎍ 범위의 인터페론의 투여를 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 인터페론의 투여는 약 15 ㎍~약 1000 ㎍ 범위의 인터페론의 투여를 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 인터페론의 투여는 약 18 ㎍~약 900 ㎍ 범위의 인터페론의 투여를 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 인터페론의 투여는 약 21 ㎍~약 750 ㎍ 범위의 인터페론의 투여를 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 인터페론의 투여는 약 24 ㎍~약 600 ㎍ 범위의 인터페론의 투여를 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 인터페론의 투여는 약 600 ㎍의 투여량의 인터페론의 투여를 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 32

제17항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 인터페론은 1일당 1-12회 이상으로 대상에게 국소 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 인터페론은 1일당 2-10회 이상으로 대상에게 국소 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 인터페론은 1일당 3-8회 이상으로 대상에게 국소 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 인터페론은 1일당 4-6회 이상으로 대상에게 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 인터페론은 1일당 4회 또는 5회 또는 6회로 대상에게 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 37

제17항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 인터페론은 적어도 격일로 국소 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 인터페론은 매일 국소 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 39

제22항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 분무에 의한 인터페론의 투여는 분무 투여당 약 6 ㎍~약 100 ㎍ 범위의 양의 인터페론의 투여를 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 인터페론은 분무 투여당 약 10 ㎍~약 80 ㎍ 범위의 양인 치료 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 인터페론은 분무 투여당 약 20 ㎍~약 60 ㎍ 범위의 양인 치료 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 인터페론은 분무 투여당 약 30 ㎍~약 40 ㎍ 범위의 양인 치료 방법.

청구항 43

제17항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 인터페론은 약 0.01 ㎎/㎖~약 5 ㎎/㎖ 범위의 농도인 치료 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 인터페론은 약 0.03 ㎎/㎖~약 2 ㎎/㎖의 농도인 치료 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 인터페론은 약 0.05 ㎎/㎖~약 1 ㎎/㎖의 농도인 치료 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 인터페론은 약 0.1~0.5 ㎎/㎖의 농도인 치료 방법.

청구항 47

제17항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 대상에 대한 인터페론의 투여는 대상의 골, 피부, 점막하, 및/또는 점막에 또는 그 위에 대한 인터페론의 투여를 포함하고, 인터페론은 약 0.01 ㎎/㎖~약 5 ㎎/㎖ 범위, 선택적으로 약 0.03 ㎎/㎖~약 2 ㎎/㎖ 범위, 더 선택적으로 약 0.05 ㎎/㎖~약 1 ㎎/㎖ 범위, 더욱더 선택적으로 약 0.1~약 0.5 ㎎/㎖ 범위의 농도를 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 48

제22항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 분무에 의한 인터페론의 투여는 1일당 1-12회 이상으로 대상에 대한 인터페론의 투여를 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 인터페론의 분무 투여는 1일당 2-10회 이상으로 대상에 대한 인터페론의 분무를 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 인터페론의 분무 투여는 1일당 3-8회 이상의 분무에 의한 투여를 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 인터페론의 분무 투여는 1일당 4-7회 이상의 분무에 의한 투여를 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 인터페론의 분무 투여는 1일당 4회 또는 5회 또는 6회 분무에 의한 투여를 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 53

제17항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 국소 투여를 위한 인터페론은 건조 분말, 수용액, 크림, 막 투과 또는 확산 약물 전달 시스템, 방출 제어형 약물 전달 시스템, 폐쇄형 약물 전달 시스템, 경피 팻치, 또는 서방 효과(slow-release effect)를 생성하는, 피부 아래에 주입된 인터페론을 포함하는 데포(depot) 중 하나 이상으로서 제제화되는 것인 치료 방법.

청구항 54

제17항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 인터페론은 나노입자, 마이크로입자, 마이크로구, 리포솜 또는 방출 제어형 단일 또는 복합 물질로서 제제화된 인터페론을 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 55

제18항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 전신 투여에 의해 투여되는 인터페론은, 재조합 인터페론의 국소, 예컨대 경피 투여 전에, 및/또는 거의 동시에, 및/또는 이후에 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 56

제18항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 전신 투여는 피하 투여 및 근육내 투여 중 하나 이상을 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 57

제18항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 전신 투여는 주사를 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 인터페론은 주사당 약 2 ㎍~약 70 ㎍ 범위의 양으로 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 59

제58항에 있어서, 인터페론은 주사당 약 4 ㎍~약 50 ㎍ 범위의 양으로 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 인터페론은 주사당 약 9 ㎍~약 30 ㎍ 범위로 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 인터페론은 주사당 약 15 ㎍~약 24 ㎍ 범위로 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 인터페론은 주사당 약 18 ㎍~약 21 ㎍ 범위로 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 63

제18항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 인터페론은 1-8일 마다 1회 이상 전신 투여에 의해 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 인터페론은 2-7일 마다 1회 이상 전신 투여에 의해 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 인터페론은 3-6일 마다 1회 이상 전신 투여에 의해 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 인터페론은 4-5일 마다 1회 이상 전신 투여에 의해 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 67

제63항에 있어서, 인터페론은 1-2일 마다 전신 투여에 의해 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 68

제17항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 과정당 인터페론 투여의 지속기간은 적어도 1일-12개월, 또는 경우에 따라 1년 이상 동안인 치료 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, 인터페론 투여의 지속기간은 치료 과정당 적어도 2일-10개월 동안인 치료 방법.

청구항 70

제69항에 있어서, 인터페론 투여의 지속기간은 치료 과정당 적어도 3일-8개월 동안인 치료 방법.

청구항 71

제70항에 있어서, 인터페론 투여의 지속기간은 치료 과정당 적어도 4일-6개월 동안인 치료 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, 인터페론 투여의 지속기간은 치료 과정당 적어도 5일-5개월 동안인 치료 방법.

청구항 73

제72항에 있어서, 인터페론 투여의 지속기간은 치료 과정당 적어도 6일-4개월 동안인 치료 방법.

청구항 74

제73항에 있어서, 인터페론 투여의 지속기간은 치료 과정당 적어도 7일-2개월 동안인 치료 방법.

청구항 75

제74항에 있어서, 인터페론 투여의 지속기간은 치료 과정당 적어도 8일-1개월 동안인 치료 방법.

청구항 76

제75항에 있어서, 인터페론 투여의 지속기간은 치료 과정당 적어도 9일-3주 동안인 치료 방법.

청구항 77

제76항에 있어서, 인터페론 투여의 지속기간은 치료 과정당 적어도 10일-2주 동안인 치료 방법.

청구항 78

제77항에 있어서, 인터페론 투여의 지속기간은 치료 과정당 적어도 11일-1주 동안인 치료 방법.

청구항 79

제57항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 인터페론은 피하 주사 또는 근육내 주사에 의해 투여시 치료 과정당 2-10회 이상으로 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 80

제79항에 있어서, 인터페론은 치료 과정당 4-8회 이상으로 피하 또는 근육내 주사에 의해 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 81

제80항에 있어서, 인터페론은 치료 과정당 6-7회 이상으로 피하 또는 근육내 주사에 의해 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 82

제18항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 전신 투여되는 인터페론은 약 2 ㎍~약 18 ㎍ 범위의 인터페론을 포함하는 하나 이상의 초기 유도 투여량(initial induction dose)으로 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 83

제82항에 있어서, 하나 이상의 유도 투여량은 약 3 ㎍~약 15 ㎍ 범위의 인터페론을 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 84

제83항에 있어서, 하나 이상의 유도 투여량은 약 4 ㎍~약 9 ㎍ 범위의 인터페론을 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 85

제84항에 있어서, 하나 이상의 유도 투여량은 약 5 ㎍~약 8 ㎍ 범위의 인터페론을 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 86

제82항에 있어서, 하나 이상의 유도 투여량은 약 9 ㎍ 또는 약 15 ㎍의 인터페론을 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 87

제82항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 전신 투여되는 인터페론은 매회 약 10 ㎍~약 70 ㎍ 범위의 하나 이상의 후속 치료 투여량(subsequent therapeutic dose)으로 더 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 88

제87항에 있어서, 인터페론의 치료 투여량은 매회 약 12 ㎍~약 50 ㎍ 범위인 치료 방법.

청구항 89

제88항에 있어서, 인터페론의 치료 투여량은 매회 약 15 ㎍~약 30 ㎍ 범위인 치료 방법.

청구항 90

제89항에 있어서, 인터페론의 치료 투여량은 매회 약 18 ㎍~약 24 ㎍ 범위인 치료 방법.

청구항 91

제87항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 인터페론의 유도 투여량과 치료 투여량 사이의 시간 간격은 약 1일 ~ 약 1개월 범위, 선택적으로 약 2일 ~ 약 3주 범위, 더 선택적으로 약 3일 ~ 약 2주 범위, 더욱 선택적으로 약 4일 ~ 약 10일 범위, 더욱더 선택적으로 약 5일 ~ 약 9일 범위, 보다 더 선택적으로 약 6 ~ 약 8일 범위, 더욱더 선택적으로 약 7일인 치료 방법.

청구항 92

제82항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 전신 투여되는 인터페론은 유도 투여량으로 1일 ~ 10일 마다 약 1회의 빈도로 대상에게 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 93

제92항에 있어서, 인터페론은 유도 투여량으로 1-2일 마다 약 1회의 빈도로 대상에 전신 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 94

제92항에 있어서, 인터페론은 유도 투여량으로 3-9일 마다 약 1회의 빈도로 대상에게 전신 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 95

제94항에 있어서, 인터페론은 유도 투여량으로 약 4-8일의 빈도로 대상에게 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 96

제95항에 있어서, 인터페론은 유도 투여량으로 5-7일 마다 약 1회의 빈도로 대상에게 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 97

제87항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 인터페론은 치료 투여량으로 1-10일 마다 약 1회의 빈도로 대상에게 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 98

제97항에 있어서, 인터페론은 치료 투여량으로 대상에게 매일 투여되거나 또는 격일 마다 약 1회로 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 99

제97항에 있어서, 인터페론은 치료 투여량으로 1-7일 마다 대상에게 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 100

제19항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 흡입 투여는 폐 흡입 및 비강 흡입 중 하나 이상을 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 101

제19항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 흡입 투여를 위한 인터페론은 건조 분말 및/또는 에어로졸화 인터페론 및/또는 수용액 중 하나 이상을 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 102

제19항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 흡입을 위한 인터페론은 1회 흡입 투여시 약 100 ㎍~약 2000 ㎍ 범위의 양으로 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 103

제102항에 있어서, 흡입을 위한 인터페론은 1회 흡입 투여시 약 120 ㎍~약 1500 ㎍ 범위의 양으로 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 104

제103항에 있어서, 흡입을 위한 인터페론은 1회 흡입 투여시 약 150 ㎍~약 1200 ㎍ 범위의 양으로 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 105

제104항에 있어서, 흡입을 위한 인터페론은 1회 흡입 투여시 약 200 ㎍~약 900 ㎍ 범위의 양으로 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 106

제105항에 있어서, 흡입을 위한 인터페론은 1회 흡입 투여시 약 450 ㎍～약 750 ㎍ 범위의 양으로 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 107

제106항에 있어서, 흡입을 위한 인터페론은 1회 흡입 투여시 약 500 ㎍～약 650 ㎍ 범위의 양으로 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 108

제107항에 있어서, 흡입을 위한 인터페론은 1회 흡입 투여시 약 600 ㎍의 양으로 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 109

제19항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 인터페론은, 흡입 투여에 의해, 1일 또는 2일 또는 3일 마다 약 1회로 투여되거나, 경우에 따라 매일 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 110

제1항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 인터페론은 단독요법으로서 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 111

제1항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 다른 항암 요법을 대상에게 실시하는 단계를 더 포함하는 치료 방법.

청구항 112

제111항에 있어서, 하나 이상의 다른 항암 요법은 인터페론의 투여 전에, 거의 동시에, 및/또는 후에 대상에게 실시되는 것인 치료 방법.

청구항 113

제111항 또는 제112항에 있어서, 하나 이상의 다른 항암 요법은 화학요법, 방사선요법, 외과적 요법, 개입 요법(interventional therapy), 생물요법, 표적 요법, 및 중국 전통 의학 중 1 이상을 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 114

제113항에 있어서, 생물요법은 유전자 요법 및 면역요법 중 1 이상을 포함하고, 외과적 요법은 절제 요법을 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 115

제1항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는, 치료 전과 비교하여, 1 이상의 암 병변의 제거, 1 이상의 암 병변의 크기 감소, 및 1 이상의 암 병변의 성장 비진행(non-progression) 중 하나 이상을 달성하는 것인 치료 방법.

청구항 116

제111항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 항암 요법은 비외과적 요법인 치료 방법.

청구항 117

항암 활성 및 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 인터페론을 투여하기 위한 분무기로서, 분무기는 인터페론을 4회 또는 5회 또는 6회 이상 투여하기 위한 양으로 제제화된 인터페론을 포함하는 것인 분무기.

청구항 118

제117항에 있어서, 인터페론은 적어도 약 0.01 ㎎/㎖～약 5 ㎎/㎖인 범위의 농도로 제제화되는 것인 분무기.

청구항 119

제117항 또는 제118항에 있어서, 인터페론은 약 0.03 ㎎/㎖～약 3 ㎎/㎖ 범위의 농도로 제제화되는 것인 분무기.

청구항 120

제119항에 있어서, 인터페론은 약 0.05 ㎎/㎖～약 2 ㎎/㎖ 범위의 농도로 제제화되는 것인 분무기.

청구항 121

제120항에 있어서, 인터페론은 약 0.1 ㎎/㎖～약 1 ㎎/㎖ 범위의 농도로 제제화되는 것인 분무기.

청구항 122

제121항에 있어서, 인터페론은 약 0.15 ㎎/㎖～약 0.5 ㎎/㎖ 범위의 농도로 제제화되는 것인 분무기.

청구항 123

제122항에 있어서, 인터페론은 약 0.2 ㎎/㎖～약 0.4 ㎎/㎖ 범위의 농도로 제제화되는 것인 분무기.

청구항 124

제123항에 있어서, 인터페론은 약 0.3 ㎎/㎖의 농도로 제제화되는 것인 분무기.

청구항 125

제117항 내지 제124항 중 어느 한 항에 있어서, 분무기는 인터페론의 1일 공급량을 포함하는 일회용 분무기인 분무기.

청구항 126

제117항 내지 제124항 중 어느 한 항에 있어서, 분무기는 인터페론의 1주 공급량 이상을 포함하는 다회용 분무기인 분무기.

청구항 127

항암 활성 및 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 컨센서스 인터페론 알파(consensus interferon alpha)의 투여를 위한 분무기로서, 분무기는 인터페론을 포함하고, 인터페론은 300 ㎍/㎖의 농도로 제제화되는 것인 분무기.

청구항 128

제127항에 있어서, 인터페론은 2 ㎖의 부피로 제제화되는 것인 분무기.

청구항 129

제117항 내지 제128항 중 어느 한 항에 있어서, 인터페론은 서열번호 2의 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩되는 것인 분무기.

청구항 130

인터페론의 일회 용량을 포함하는 인터페론의 계량된 투여량(metered dose)으로서, 인터페론은 항암 활성 및 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 것인 계량된 투여량.

청구항 131

제130항에 있어서, 계량된 투여량은 약 100 ㎍～약 2000 ㎍ 범위의 양의 인터페론을 포함하는 것인 계량된 투여량.

청구항 132

제131항에 있어서, 인터페론은 약 200 ㎍～약 1000 ㎍ 범위의 양인 계량된 투여량.

청구항 133

제132항에 있어서, 인터페론은 약 300 ㎍～약 900 ㎍ 범위의 양인 계량된 투여량.

청구항 134

제133항에 있어서, 인터페론은 약 400 ㎍～약 800 ㎍ 범위의 양인 계량된 투여량.

청구항 135

제134항에 있어서, 인터페론은 약 500 ㎍～약 700 ㎍ 범위의 양인 계량된 투여량.

청구항 136

제135항에 있어서, 계량된 투여량은 약 600 ㎍의 인터페론을 포함하는 것인 계량된 투여량.

청구항 137

제130항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 계량된 투여량은 1주 이상의 치료에 충분한 양의 인터페론을 포함하는 것인 계량된 투여량.

청구항 138

제130항 내지 제137항 중 어느 한 항에 있어서, 계량된 투여량은 흡입용으로 제제화되는 것인 계량된 투여량.

청구항 139

제138항에 있어서, 계량된 투여량은 비강 흡입용으로 제제화되는 것인 계량된 투여량.

청구항 140

제138항에 있어서, 계량된 투여량은 폐 흡입용으로 제제화되는 것인 계량된 투여량.

청구항 141

제138항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서, 인터페론은 에어로졸화된 형태인 계량된 투여량.

청구항 142

의약의 제조 방법으로서, 의약은 골에 암을 갖는 대상에게 투여하기 위한, 항암 활성 및 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 컨센서스 인터페론 알파를 포함하고, 인터페론은 적어도 2개의 별개 제제로 제제화되며, 여기서 하나는 주사용이고 하나는 대상의 골, 피부, 점막 또는 점막하에 대한 국소 적용을 위한 것인 제조 방법.

청구항 143

제142항에 있어서, 인터페론은 흡입 투여용으로 더 제제화되는 것인 제조 방법.

청구항 144

대상에서 골암, 피부암, 피하 암종, 점막 암종 및/또는 점막하 암종을 치료하기 위한 의약의 제조에서의, 서열번호 1의 아미노산 서열 및 항암 활성을 포함하는 컨센서스 인터페론 알파의 용도.

청구항 145

암과 연관된 통증을 치료하기 위한 의약의 제조에서의, 서열번호 1의 아미노산 서열 및 항암 활성을 포함하는 컨센서스 인터페론 알파의 용도.

청구항 146

제145항에 있어서, 암과 연관된 통증은 골에서의 통증을 포함하는 것인 용도.

청구항 147

대상에서 골암, 피부암, 피하 암종, 점막 암종 및/또는 점막하 암종을 치료하기 위한 약학 조성물로서, 조성물은 서열번호 1의 아미노산 서열 및 항암 활성을 포함하는 컨센서스 인터페론 알파 및 약학적 허용 담체 또는 부형제를 포함하고, 국소 투여에 의한 전달용으로 제제화되는 것인 약학 조성물.

청구항 148

대상에서 암과 연관된 통증을 치료하기 위한 약학 조성물로서, 조성물은 서열번호 1의 아미노산 서열 및 항암 활성을 포함하는 컨센서스 인터페론 알파 및 약학적 허용 담체 또는 부형제를 포함하고, 조성물은 국소 투여용으로 제제화되는 것인 약학 조성물.

청구항 149

제147항 또는 제148항에 있어서, 국소 투여는 경피 및/또는 경점막 투여를 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 150

대상에서 암을 치료하는 방법으로서, 암에 의해 영향을 받거나 또는 암세포를 포함하는 대상의 영역에 유효량의 인터페론을 경피 및/또는 경점막 투여에 의해 투여하는 단계를 포함하며, 인터페론은 항암 활성 및 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 것인 치료 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 대상에서 암을 치료하기 위한 방법 및 생성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 암, 예컨대 골에서의 암은 심신을 쇠약하게 하는 통증성 질환이고 흔히 다른 조직이나 또는 장기에서 기원하는 원발성 종양으로부터의 전이와 연관있지만, 원발성 종양으로도 발생할 수 있다. 아직까지, 통증을 완화시키거나 이 질환을 치료하거나 또는 이러한 질환을 앓고있는 사람에게 그들 병태를 호전시킬 수 있는 어떠한 격려를 주기 위한 우수하고, 실시가 용이하며, 유효한 치료법이 존재하지 않는다. 유사하게, 피부암, 피하암, 점막 및/또는 다른 점막하 암에 대한 우수하고, 유효하며, 실시가 용이한 치료법이 아직까지 존재하지 않는다. 그러한 이유로, 이러한 질환 및 이러한 질환의 부작용, 예컨대 골통증을 치료하기 위한 방법, 조성물 및 생성물의 제공에 대한 충족되지 않은 의학적 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0003] 본 발명은 예를 들면 전이된 병변을 포함하여, 피부암, 피하암 또는 암종, 점막 암 또는 암종 및/또는 다른 점막하 암 또는 암종뿐만 아니라, 골 또는 골들(이하, "골")의 암을 포함하는, 대상에서 원발성 및/또는 속발성 암의 치료, 및 각 예에서, 암이 원발성이든 속발성이든 무관하게, 암, 특히 골암에 의한 통증의 치료를 위한 하나 이상의 방법 및/또는 조성물 및/또는 다른 생성물을 제공하고, 여기서 속발성 암은 원발성 암에서 기원한 전이에서 유래된 암을 의미한다.

[0004] 본 발명은 인터페론의 경피 및/또는 경점막 투여를 통한 원발성 골암 및 속발성 골암을 포함한 골암, 유방암, 피부암, 비인두 암종, 구강암, 외음부암, 전립선암, 자궁경부암, 흑색 암종을 포함한 흑색종의 치료를 위한 방법 및/또는 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 인터페론의 경피 및/또는 경점막 투여에 의해 피부, 피하, 점막 및/또는 점막하 원발성 암 및 암 전이성 병변을 치료하기 위한 방법 및/또는 조성물, 특히 속발성 골암에 의해 야기된 통증을 포함한 골암 통증의 치료를 위한 방법 및/또는 조성물을 제공한다.

[0005] 본 발명은 골이 암에 의해 영향을 받거나 또는 암세포를 포함하는 대상의 골 영역에 인터페론을 투여하는 단계를 포함하는, 대상에서 원발성 골암 또는 속발성 골암을 치료하기 위한 하나 이상의 방법을 제공한다.

[0006] 본 발명은 그 영역이 암에 의해 영향을 받거나 또는 암세포를 포함하는 대상의 피부, 피하, 점막 및/또는 점막하 영역에 인터페론을 투여하는 단계를 포함하는, 대상에서 피부, 피하, 점막 및/또는 점막하 암의 치료를 위한 하나 이상의 방법을 또한 제공하고, 여기서 이러한 암은 원발성 암이거나 또는 원발성 암에서 전이된 속발성 암이다.

[0007] 일부 실시양태에서, 본 발명은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하고 항암 활성을 갖는 컨센서스 인터페론 알파(consensus interferon alpha)의 유효량을 대상에게 투여하는 것을 제공한다. 일부 실시양태에서, 아미노산 서열은 서열번호 2의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된다.

[0008] 본 발명의 일부 실시양태에서, 인터페론은 국소 투여, 예컨대 암에 의해 영향을 받거나 또는 암세포를 포함하는 영역에 투여된다.

[0009] 본 발명의 일부 실시양태에서, 인터페론은 흡입 투여 및 전신 투여 중 하나 이상 및 국소 투여에 의해 투여된다.

[0010] 일부 실시양태에서, 본 발명은 경피 및/또는 경점막 투여에 의해 골암(원발성 골암 및 속발성 골암 포함), 유방암, 피부암, 비인두 암종, 구강암, 외음부 암종, 전립선 암종, 자궁경부 암종 및 흑색종(흑색암종 포함)을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다.

[0011] 일부 실시양태에서, 본 발명은 골암(속발성 골암 포함)에 의해 야기되는 통증을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 포함하여, 원발성 피부암, 피하 암종, 점막 암종 및/또는 점막하 암종과 전이된 병변을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다.

[0012] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에 임의로 기술된 바와 같은 방법 및 조성물을 제공하고, 여기서 인터페론은 국소 투여, 흡입 투여, 또는 전신 투여에 의해 투여되고, 이때 전신 투여는 피하 투여 및 근육내 투여, 예컨대 피하 주사 및 근육내 주사를 포함한다.

[0013] 일부 실시양태에서, 본 발명은 에어로졸화된 인터페놀의 주사 및 흡입 중 하나 이상에 의해 인터페론을 투여하는 단계를 더 포함하는, 본원에 임의 기술된 바와 같은 방법 및 조성물을 제공한다.

[0014] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에 임의 기술된 바와 같은 암을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공하고, 여기서 인터페론은 국소 투여에 의해, 또는 경우에 따라서 경피 투여 및/또는 경점막 투여에 의해 투여된다.

[0015] 본원의 피부암은 상피 세포를 포함하는 암 예컨대 흑색종(흑색암종 포함) 자궁경부 암종, 및 외음부 암종을 포함하는, 기저세포 암종, 유표피 암종, 편평 세포 암종을 포함한다. 본원에서 피하암은 피하 조직 또는 세포의 암을 포함하고, 유방 및 전립선암 또는 암종 등을 포함한다. 본원에서 점막 암은 점막 세포의 암을 포함하고, 비인두 암종, 구강암, 및 직장 암종을 포함한다. 점막하 종양은 골암을 포함하는 점막하 조직의 암을 포함한다.

[0016] 일부 실시양태에서, 본 발명은 인터페론의 국소 투여에 의해 골암, 피부암, 피하암, 점막 암 및/또는 점막하 암 및/또는 암 통증을 치료하기 위한 방법, 조성물 및/또는 다른 생성물을 제공하고, 국소 투여는 경피 투여 및/또는 경점막 투여를 포함한다.

[0017] 본 발명은, 일부 실시양태에서, 대상의 골 영역에 인터페론을 투여하는 것을 제공하고, 여기서 골은 암에 의해 영향을 받거나 또는 암세포를 포함한다. 골에서의 암은 원발성 골암이거나 또는 속발성 골암, 즉, 다른 조직 또는 장기에서 기원하는 원발성 종양으로부터 그 골로 전이된 암일 수 있다.

[0018] 본 발명은 또한 서열번호 1의 아미노산 서열 및 항암 활성을 포함하는 컨센서스 인터페론 알파의 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 대상에서 암의 치료를 위한 방법 및 조성물을 제공하고, 여기서 인터페론은 대상의 점막 및/또는 피부에 국소 투여에 의해 투여된다.

[0019] 본 발명은 부가적으로, 임의의 전술한 방법과 같은 방법을 제공하고, 여기서 인터페론은 경피 투여 또는 전신 투여에 의해 투여된다.

[0020] 일부 실시양태에서, 전신 투여는 피하 투여 및 근육내 투여를 포함한다.

[0021] 본 발명은 또한 주사, 예컨대 피하 주사 및 근육내 주사에 의해 전신으로 대상에게 인터페론을 투여하는 것을 더 제공하는, 임의의 전술한 방법과 같은 방법을 제공한다.

[0022] 본 발명은 부가적으로, 흡입에 의해 대상에게 인터페론을 투여하는 단계를 더 포함하는, 임의의 전술한 방법과 같은 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 흡입 투여는 건조 인터페론 분말의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흡입 투여는 인터페론 수용액의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흡입 투여는 인터페론의 에어로졸 형태의 투여를 포함한다.

[0023] 본 발명은 또한 서열번호 1의 아미노산 서열 및 항암 활성을 포함하는 컨센서스 인터페론의 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 대상 골에서의 암을 치료하기 위한 방법을 제공하고, 여기서 인터페론은 대상에게 경

피적으로 투여된다.

[0024] 본 발명은 부가적으로, 대상의 피부 상에 또는 피부에 경피적으로, 및/또는 대상의 점막에 또는 그 위에 경점막적으로 적용하는 전술한 방법과 같은 방법을 제공한다.

[0025] 본 발명은 주사 및 흡입 중 하나 이상, 경우에 따라서, 주사와 흡입 투여 둘 모두에 의해 인터페론을 투여하는 단계를 더 포함하는, 상기와 같은 경피 및/또는 경점막 방법을 더 제공하며, 여기서 흡입 투여는 인터페론의 에어로졸화 형태, 건조 분말 및/또는 인터페론 수용액의 투여를 포함한다.

[0026] 본 발명은 임의의 전술한 방법과 같은 방법을 더 제공하고, 여기서 골 영역에 인터페론의 적용은 골에 또는 골 위에 직접 또는 간접 인터페론의 적용 중 하나 이상을 포함한다.

[0027] 본 발명은 또한 임의의 전술한 방법과 같은 방법을 제공하고, 여기서 피부에 인터페론의 적용은 암에 의해 영향받은 골, 즉 암세포를 포함하는 골 부분에 근접한 피부에 또는 그 위에 적용 또는 암에 의해 영향받은 골 주변 피부에 또는 그 위에 적용은 포함한다.

[0028] 일부 실시양태에서, 피부에 투여는 암에 의해 영향받은 골 주변 피부에 인터페론의 적용을 포함한다.

[0029] 본 발명은 임의의 전술한 방법과 같은 방법을 더 제공하며, 여기서 인터페론은 점막에 투여된다. 일부 실시양태에서, 점막에 적용은 암에 의해 영향받은 골, 즉 암세포를 포함하는 골 부분에 근접한 점막, 또는 암에 의해 영향받은 골 주변 점막에 적용을 포함한다.

[0030] 본 발명은 또한 임의의 전술한 방법과 같은 방법을 제공하고, 여기서 피부에 인터페론의 적용은 피하로 인터페론의 적용을 포함한다.

[0031] 본 발명은 또한 임의의 전술한 방법과 같은 방법을 제공하고, 여기서 점막에 인터페론의 적용은 점막하 투여를 포함한다.

[0032] 본 발명은 또한 임의의 전술한 방법과 같은 방법을 제공하고, 여기서 피부에 인터페론의 적용은 피부 상에 인터페론 수용액의 분무, 피부 상에 인터페론 포함하는 크림의 적용, 막, 예컨대 인터페론 포함 경피 팻치, 또는 대상의 피부에 및 피부를 통한 인터페론의 제어-방출 또는 투과 또는 확산을 허용하는 인터페론을 포함하는 임의의 다른 막의 적용, 또는 인터페론이 피부 아래에 침착되어 지연 방출 또는 제어 방출 효과를 일으키도록하는 데포(depot) 효과의 생성, 및/또는 다른 폐쇄형 약물 전달 시스템 중 하나 이상을 포함한다.

[0033] 본 발명은 임의의 전술한 방법과 같은 방법을 더 제공하고, 여기서 흡입에 의한 인터페론 투여는 비내 및 폐로 인터페론 전달 중 하나 이상을 포함한다.

[0034] 본 발명은 또한 임의의 전술한 방법과 같은 방법을 제공하고, 여기서 인터페론은 용액 또는 현탁액으로서 제제화된다.

[0035] 본 발명은 전술한 임의의 방법과 같은 방법을 제공하고, 여기서 인터페론은 나노입자, 마이크로구, 리포솜 또는 다른 방출 제어형 단일 또는 복합 물질 중 하나 이상의 형태로 제제화된다.

[0036] 본 발명은 또한 전술한 임의의 방법과 같은 방법을 제공하고, 여기서 주사에 의해 투입되는 인터페론은 2 이상의 투여량으로 투여되고, 각 투여량은 이전 투여량보다 높거나 또는 동일하다.

[0037] 본 발명은 전술한 임의의 방법과 같은 방법을 제공하고, 여기서 인터페론 주사의 제1 투여량은 약 2 ㎍~약 15 ㎍의 인터페론을 포함한다.

[0038] 본 발명은 전술한 임의의 방법과 같은 방법을 제공하고, 여기서 인터페론 주사의 제1 투여량은 9 ㎍ 또는 15 ㎍의 인터페론을 포함한다.

[0039] 본 발명은 또한 전술한 임의의 방법과 같은 방법을 제공하고, 여기서 인터페론 주사의 제2 투여량은 약 15 ㎍~약 50 ㎍의 인터페론을 포함한다.

[0040] 본 발명은 또한 전술한 임의의 실시양태의 방법을 제공하고, 여기서 인터페론 주사의 제2 투여량은 15 ㎍ 또는 18 ㎍ 또는 21 ㎍의 인터페론을 포함한다.

[0041] 본 발명은 전술한 임의의 방법과 같은 방법을 제공하고, 여기서 인터페론 주사의 제3 투여량 및/또는 임의의 후속 투여량은 제2 투여량보다 높거나 또는 그와 같다.

[0042] 본 발명은 전술한 임의의 방법과 같은 방법을 더 제공하고, 여기서 피부 또는 골 또는 점막에 적용을 통한 인터

페론 투여는 그 위에 1일 적어도 1-12회, 선택적으로 1일 2-10회, 보다 선택적으로 1일 3-8회, 더 선택적으로 1일 4 또는 5 또는 6회 분무를 포함한다.

[0043] 본 발명은 또한 임의의 전술한 방법과 같은 방법을 더 제공하고, 여기서 흡입에 의한 대상에 인터페론 투여는 날마다 또는 수일 마다, 예컨대 2일마다 또는 3일 마다 흡입에 의한 인터페론 투여를 포함한다.

[0044] 본 발명은 임의의 전술한 방법과 같은 방법을 제공하며, 여기서 골 또는 피부 또는 점막에 또는 그 위에서 대상에 인터페론의 투여 또는 다른 국소 투여는 약 0.01 ㎎/㎖～약 5 ㎎/㎖ 범위 선택적으로, 약 0.03 ㎎/㎖～약 2 ㎎/㎖ 범위, 더 선택적으로, 약 0.05 ㎎/㎖～약 1 ㎎/㎖ 범위, 더 선택적으로, 약 0.1 ㎎/㎖～약 0.5 ㎎/㎖ 범위의 농도로 인터페론 제제를 적용하는 단계를 포함한다.

[0045] 본 발명은 임의의 전술한 방법과 같은 방법을 제공하고, 여기서 원발성 종양은 고형 종양 및 비고형 종양 중 하나 이상을 포함한다.

[0046] 또한, 본 발명은 전이되는 원발성 종양이 호흡기계의 암, 소화기계의 암, 비뇨기계의 암, 유방암, 피부암, 생식기계의 암, 두경부 암, 호르몬계의 암, 및 신경계의 암일 수 있음을 제공한다. 소화기계의 암은 구강암, 설암, 후두 암종, 식도 암, 담낭 암, 간암, 위장암, 및 췌장암을 포함한다. 생식기계의 암은 외부 생식기의 암종, 자궁경부암, 자궁내막암, 자궁암, 난소암, 및 전립선암을 포함한다. 호흡기계의 암은 폐암 및 비인두 암종을 포함한다. 비뇨기계의 암은 신장암 및 방광암을 포함한다. 호르몬계의 암은 부신암 및 갑상선암을 포함한다. 두경부암은 비인두 암종을 포함한다. 피부암은 상피 및 피하암 예컨대 전립선 암종, 유방암, 기저세포 암종, 유표피 암종, 편평 세포 암종, 외부 생식기의 암종 예컨대 외음부 암종, 및 흑색암종을 포함한 흑색종을 포함한다. 신경계의 암은 신경종, 악성 신경종, 신경교종, 및 성상세포종을 포함한다.

[0047] 본 발명은 폐암이 소세포 폐암 및 비소세포 폐암을 포함하는 것으로 한다. 위장 암은 위장 간질 세포 종양(gastrointestinal interstitial cell tumor), 위암, 결장암, 직장암, 및 대장암을 포함한다. 담낭암은 담관암종을 포함한다. 간암은 간세포 암종을 포함한다. 신장암은 신세포 암종을 포함한다. 방광암은 표재성 방광암을 포함한다.

[0048] 본 발명은 전이되는 원발성 종양이 암종, 육종, 및 횡문근육종임을 더 제공한다.

[0049] 본 발명은 전이되는 원발성 종양이 복부 종양, 근상피 암종, 활막 육종, 혈관종, 림프종 및 카포시 육종 중 하나 이상일 수 있음을 더 제공한다.

[0050] 본 발명은 점막암이 구강암, 비인두 암종, 직장암, 후두 암종 및 설암을 포함함을 더 제공한다.

[0051] 본 발명은 임의의 전술한 방법과 같은 방법을 제공하고, 여기서 골암, 피부암, 피하 암종, 점막 암종 및/또는 점막하 암종은 골암(원발성 골암 및 속발성 골암 포함), 유방암, 피부암, 비인두 암종, 구강암, 외음부 암종, 전립선 암종, 자궁경부 암종 및 흑색암종을 포함한 흑색종을 포함한다.

[0052] 본 발명은 전술한 임의의 방법과 같은 방법을 제공하고, 여기서 인터페론의 주사는 피부 및/또는 골, 및/또는 점막하, 및/또는 점막에 또는 그 위에 인터페론의 투여 전, 후, 또는 동시에 주사를 포함한다.

[0053] 본 발명은 임의의 전술한 방법과 같은 방법을 제공하며, 여기서 흡입에 의한 인터페론의 적용은 피부 및/또는 골, 및/또는 점막하, 및/또는 점막에 또는 그 위에 인터페론의 투여 전, 후 또는 거의 동시에 이러한 적용을 포함한다.

[0054] 본 발명은 임의의 전술한 방법과 같은 방법을 제공하며, 여기서 피부, 골, 점막하, 및/또는 점막에 또는 그 위에 인터페론의 투여는 주사에 의한 인터페론 투여 및/또는 흡입에 의한 인터페론 투여 전, 후, 또는 그와 동시에 이러한 투여를 포함하며, 주사에 의한 인터페론의 투여는 만약 있다면, 흡입에 의한 인터페론의 투여 전, 후, 또는 그와 동시에 이러한 투여를 포함한다.

[0055] 본 발명은, 국소 투여를 위해, 인터페론을 암성 병변(cancerous lesion)에 또는 그 위에 적용할 수 있음을 제시한다. 또한, 암성 병변에 또는 그 위에 적용하는 것은 침윤 투여, 경피 투여, 투피 투여, 상피 투여, 및 경점막 투여 중 하나 이상에 의할 수 있다. 경피 투여는 또한 인터페론을 분무하는 것에 의해 달성될 수 있다.

[0056] 본 발명은 또한 인터페론의 국소 투여는 약 2 ㎍～약 2100 ㎍ 범위, 선택적으로 약 4 ㎍～약 1800 ㎍ 범위, 더 선택적으로 약 9 ㎍～약 1500 ㎍ 범위, 더욱 선택적으로 약 12 ㎍～약 1200 ㎍ 범위, 더욱더 선택적으로, 약 15 ㎍～약 1000 ㎍ 범위, 더 선택적으로 약 18 ㎍～약 900 ㎍ 범위, 더욱더 선택적으로, 약 21 ㎍～약 750 ㎍ 범위, 더 선택적으로 약 24 ㎍～약 600 ㎍ 범위의 인터페론 투여를 포함함을 제공한다.

[0057] 본 발명은 인터페론이 대상에 국소 투여될 때, 1일 약 1-12회 범위, 선택적으로 1일 2-10회, 또 선택적으로, 1일 3-8회, 더 선택적으로 1일 4-6회 범위로 투여될 수 있음을 제공한다.

[0058] 일부 실시양태에서, 본 발명은 인터페론을 대상에 국소 투여할 때, 1일 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8회, 또는 그 이상의 횟수로 투여될 수 있음을 제공하다.

[0059] 본 발명은 부가적으로, 인터페론이 국소 투여에 의해 대상에게 투여될 때, 인터페론은 날마다, 또는 하루 걸러, 또는 매 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일, 또는 21일 마다, 또는 매달, 또는 매 2개월, 또는 3개월, 또는 4개월, 또는 5개월, 또는 6개월 또는 7개월, 또는 8개월, 또는 9개월, 또는 10개월, 또는 11개월, 또는 12개월 또는 그 이상 마다 투여될 수 있음을 제공한다.

[0060] 본 발명은 또한 전술한 바와 같은 방법을 제공하고, 여기서 인터페론의 투 여는 분무에 의할 수 있음을 제공하고, 분무는 분무 당 약 6 ㎍~약 100 ㎍ 범위, 선택적으로 약 10 ㎍~약 80 ㎍ 범위, 더 선택적으로, 약 20 ㎍~약 60 ㎍ 범위, 더 선택적으로 약 30 ㎍~약 40 ㎍ 범위의 양 및 약 0.01 ㎎/㎖~약 5 ㎎/㎖ 범위, 선택적으로 약 0.03 ㎎/㎖~약 2 ㎎/㎖ 범위, 또 선택적으로 약 0.05 ㎎/㎖~약 1 ㎎/㎖ 범위, 더욱 선택적으로 약 0.1~0.5 ㎎/㎖ 범위의 농도일 수 있다.

[0061] 본 발명은 임의의 전술한 바와 같은 방법을 더 제공하고, 여기서 인터페론은 1일 1-10회, 선택적으로 1일 2-9회, 더 선택적으로 1일 3-8회, 더욱 선택적으로 1일 4-7회, 더 선택적으로 1일 5-6회 분무에 의해 투여된다.

[0062] 본 발명은 또한, 임의의 전술한 바와 같은 방법을 제공하며, 여기서 국소 투여용 인터페론은 예컨대 분무용 수용액, 막 투과 또는 확산 약물 전달 시스템, 방출 제어형 약물 전달 시스템, 폐쇄형 약물 전달 시스템, 팻치 예컨대 경피 팻치, 또는 서방 효과(slow-release effect)를 생성하는, 피부 아래에 주입된 인터페론을 포함하는 데포 중 하나 이상으로서 제제화될 수 있다.

[0063] 본 발명은 또한 임의의 전술한 바와 같은 방법을 제공하고, 여기서 전신 투여에 의해 투여되는 인터페론은 인터페론의 경피 투여 전, 동시 및/또는 후에 투여된다. 전신 투여는 피하 투여 및 근육내 투여를 포함한다. 경우에 따라서, 전신 투여는 피하 주사 및 근육내 주사를 포함한다.

[0064] 본 발명은 임의의 전술한 바와 같은 방법을 더 제공하고, 여기서 전신 투여로 투여시 인터페론은 주사당 약 2 ㎍~약 70 ㎍ 범위, 선택적으로 약 4 ㎍~약 50 ㎍ 범위, 더 선택적으로, 약 9 ㎍~약 30 ㎍ 범위, 더욱 선택적으로 약 15 ㎍~약 24 ㎍ 범위, 또한 더 선택적으로 약 18 ㎍~약 21 ㎍ 범위의 양으로 투여된다.

[0065] 본 발명은 또한 임의의 전술한 바와 같은 방법을 제공하고, 여기서 인터페론이 전신 투여로 투여될 때, 이는 1-8일마다 1회 이상, 선택적으로 2-7일마다 1회 이상, 더욱 선택적으로 3-6회 마다 1회 이상, 더 선택적으로 4-5일 마다 1회 이상 투여된다. 더욱 선택적으로, 인터페론은 1-2일 마다 투여될 수 있다.

[0066] 본 발명은 임의의 전술한 바와 같은 방법을 더 제공하고, 여기서 전신 인터페론 투여 지속기간은 적어도 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 1주, 2주, 3주, 4주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 및 6년 동안이다.

[0067] 본 발명은 임의의 전술한 방법과 같은 방법을 또한 제공하며, 여기서 인터페론 투여의 지속기간은 1일~6년 범위, 선택적으로 1주~4년, 여전히 선택적으로 2주~3년, 더 선택적으로 1개월~1년, 여전히 더 선택적으로 2개월~9개월, 또는 그 이상, 또는 대상의 남은 생애 전체 기간 동안이다.

[0068] 본 발명은 또한 임의의 전술한 방법과 같은 방법을 제공하며, 여기서 인터페론은 적어도 2회, 선택적으로 적어도 4회, 더 선택적으로 적어도 6회, 여전히 선택적으로 적어도 8회, 여전히 더 선택적으로 적어도 10회로 피하 또는 근육내 주사에 의해 투여된다.

[0069] 본 발명은 임의 전술한 전신 투여 또는 주사 방법과 같은 방법을 더 제공하며, 여기서 인터페론은 약 2 ㎍~약 15 ㎍, 선택적으로 약 3 ㎍~약 10 ㎍, 여전히 선택적으로 약 4.5 ㎍~약 9.5 ㎍, 더 선택적으로 약 4 ㎍~약 9 ㎍, 더욱더 선택적으로 약 4.5 ㎍ 또는 9 ㎍ 범위의 하나 이상의 초기 유도 투여량(initial induction dose)으로 투여된다.

[0070] 본 발명은 또한 임의의 전술한 전신 투여 또는 주사 방법의 방법을 또한 제공하고, 여기서 인터페론은 각 회차에 약 10 ㎍~약 70 ㎍ 범위, 선택적으로 각 회차에 약 12 ㎍~약 50 ㎍ 범위, 더 선택적으로 각 회차에 약 15 ㎍~약 30 ㎍ 범위로 하나 이상의 후속 치료 투여량(subsequent therapeutic dose)으로 더 투여된다.

[0071] 본 발명은 부가적으로 임의의 전술한 전신 투여 또는 주사 방법의 방법을 제공하고, 여기서 인터페론의 유도 투여량과 치료 투여량 간 시간 간격은 약 1일 내지 약 1개월 범위, 경우에 따라 또는 바람직하게, 약 1일 내지 약 3일 범위를 포함한, 약 1일 내지 약 3주 범위이거나, 또는 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 1주, 2주 및 3주이다.

[0072] 본 발명은 또한 임의의 전술한 전신 투여 또는 주사 방법과 같은 방법을 제공하고, 여기서 인터페론은 대상에게 날마다 약 1회 또는 매 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10일 마다 약 1회의 빈도로, 선택적으로 매 1-7일 마다 약 1회의 범위, 또한 경우에 따라 매 1-2일 마다 약 1회의 빈도로 유도 투여량으로 투여된다.

[0073] 본 발명은 임의의 전술한 전신 투여 또는 주사 방법과 같은 방법을 더 제공하고, 여기서 인터페론은 대상에게 매일 약 1회 또는 매 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일 마다 약 1회, 선택적으로 매 1-7일 마다 약 1회의 범위, 또한 선택적으로 매 1-2일 마다 약 1회의 범위로, 치료 투여량에서 투여된다.

[0074] 본 발명은 또한, 임의의 전술한 전신 투여 또는 주사 방법과 같은 방법을 제공하고, 여기서 유도 투여량 및 치료 투여량의 투여의 지속기간은 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 또는 6년, 또는 경우에 따라 대상의 남은 인생 동안이다.

[0075] 본 발명은 임의의 전술한 흡입 투여 방법과 같은 방법을 제공하고, 여기서 흡입 투여는 폐 흡입 및 비내 흡입 중 하나 이상을 포함한다.

[0076] 본 발명은 임의의 전술한 흡입 투여 방법과 같은 방법을 제공하고, 여기서 흡입 투여용 인터페론은 건조 분말 및 에어로졸화된 인터페론 중 하나 이상을 포함한다.

[0077] 본 발명은 또한 임의의 전술한 흡입 투여 방법과 같은 방법을 제공하고, 여기서 인터페론은 1회 흡입 투여에 의해 약 100 ㎍~약 2000 ㎍ 범위, 선택적으로 약 120 ㎍~약 1500 ㎍ 범위, 더 선택적으로 약 150 ㎍~약 1200 ㎍, 여전히 선택적으로 약 200 ㎍~약 900 ㎍, 더 선택적으로 약 450 ㎍~약 750 ㎍, 더 선택적으로 약 500 ㎍~약 650 ㎍, 여전히 선택적으로 600 ㎍의 양으로 투여된다.

[0078] 본 발명은 또한 임의의 전술한 흡입 투여 방법과 같은 방법을 제공하고, 여기서 인터페론은 흡입 투여에 의해 1 또는 2 또는 3일 마다 약 1회, 선택적으로 매일 투여된다.

[0079] 본 발명은 또한 임의의 전술한 흡입 투여 방법과 같은 방법을 제공하고, 여기서 흡입 투여의 지속기간은 약 1일 내지 약 6년, 선택적으로 약 1주 내지 약 4년, 더 선택적으로 약 2주 내지 약 3년, 여전히 선택적으로 약 3주 내지 약 2년, 더욱더 선택적으로 약 1개월 내지 약 1년, 또는 더 선택적으로 약 2개월 내지 약 9개월의 범위이다.

[0080] 본 발명은 또한 임의의 전술한 흡입 투여 방법과 같은 방법을 제공하고, 여기서 흡입 투여의 지속기간은 적어도 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 또는 6년, 또는 선택적으로 장기간 동안, 예컨대 대상의 남은 여생 동안이다.

[0081] 본 발명은 부가적으로, 임의의 전술한 방법과 같은 방법을 제공하고, 여기서 인터페론은 단독요법으로서 투여된다.

[0082] 본 발명은 또한 하나 이상의 다른 항암 요법으로 대상에게 투여하는 것을 더 포함하는 임의의 전술한 방법과 같은 방법을 제공한다.

[0083] 본 발명은 임의의 전술한 방법과 같은 방법을 제공하고, 여기서 하나 이상의 다른 항암 요법은 대상에게 인터페론의 투여 전, 그와 동시에 또는 거의 동시에, 및/또는 그 후에 투여된다.

[0084] 본 발명은 전술한 방법과 중 어느 하나와 같은 방법으로서, 하나 이상의 다른 항암 요법이 화학 요법, 방사선 요법, 외과적 요법, 개입 요법(interventional therapy), 생물 요법, 표적 요법 및 한방 요법 중 하나 이상을 포함하는 것인 방법을 제공한다.

[0085] 본 발명은 임의의 전술한 방법과 같은 방법을 더 제공하고, 여기서 생물요법은 유전자 요법 및 면역요법 중 1 이상을 포함하고, 외과적 요법은 절제 요법을 포함한다.

[0086] 본 발명은 또한 임의의 전술한 방법과 같은 방법을 제공하고, 여기서 치료는 사전 치료와 비교하여, 1 이상의

암 병변의 제거, 1 이상의 암 병변 크기 감소, 및 1 이상의 암 병변 성장의 비진행(non-progression) 중 하나 이상을 달성한다.

[0087] 본 발명은 임의의 전술한 방법과 같은 방법을 더 제공하고, 여기서 하나 이상의 항암 요법은 비외과적 요법이다.

[0088] 본 발명은 부가적으로, 서열번호 1의 아미노산 서열 및 항암 활성을 포함하는 인터페론을 투여하기 위한 분무기를 제공하고, 여기서 인터페론은 적어도 1-12회, 선택적으로 2-10회, 더 선택적으로 3-8회, 여전히 선택적으로 4 또는 5 또는 6회 투여를 위한 양으로 제제화된다.

[0089] 본 발명은 전술한 분무기와 같은 분무기를 제공하고, 여기서 인터페론의 양은 적어도 약 0.01 ㎎/㎖～약 5 ㎎/㎖ 범위, 선택적으로 약 0.03 ㎎/㎖～약 2 ㎎/㎖ 범위, 여전히 선택적으로 약 0.05 ㎎/㎖～약 1 ㎎/㎖, 더 선택적으로 약 0.1 ㎎/㎖～약 0.5 ㎎/㎖ 범위의 농도를 포함한다.

[0090] 일부 실시양태에서, 임의의 전술한 분무기 내 인터페론의 양은 약 0.1 ㎎/㎖, 약 0.2 ㎎/㎖, 약 0.3 ㎎/㎖, 약 0.4 ㎎/㎖ 또는 약 0.5 ㎎/㎖의 인터페론을 포함한다.

[0091] 본 발명은 또한 임의의 전술한 분무기와 같은 분무기를 제공하고, 여기서 분무기는 인터페론의 1일 공급량을 포함하는 일회용 분무기이다.

[0092] 본 발명은 임의의 전술한 분무기와 같은 분무기를 또한 제공하고, 여기서 문무기는 인터페론의 적어도 1주 공급량을 포함하는 다회용 분무기이다.

[0093] 본 발명은 대상에게 컨센서스 인터페론 알파를 투여하기 위한 분무기를 제공하고, 여기서 인터페론은 항암 활성 및 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하고, 300 ㎍/㎖의 농도로 제제화된다.

[0094] 본 발명은 부가적으로 상기 언급한 바와 같은 분무기를 제공하고, 여기서 인터페론은 2 ㎖ 부피의 수용액으로 제제화된다.

[0095] 본 발명은 임의의 전술한 분무기와 같은 분무기를 또한 제공하고, 여기서 인터페론은 서열번호 2의 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된다.

[0096] 본 발명은 또한 인터페론의 일회 용량을 포함하는 인터페론의 측정 또는 계량된 투여량(metered dose)을 제공하고, 여기서 인터페론은 항암 활성 및 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함한다.

[0097] 본 발명은 또한 전술한 계량된 투여량과 같은 계량된 투여량을 제공하고, 여기서 계량 투여량은 약 100 ㎍～약 2000 ㎍, 선택적으로, 약 120 ㎍～약 1500 ㎍, 더 선택적으로 또는 바람직하게, 약 150 ㎍～약 1200 ㎍, 여전히 선택적으로 또는 보다 바람직하게, 약 200 ㎍～약 900 ㎍, 더 선택적으로 또는 더욱 바람직하게, 약 450 ㎍～약 750 ㎍, 더욱더 선택적으로 또는 여전히 보다 바람직하게, 약 500 ㎍～약 650 ㎍, 그리고 더 선택적으로 또는 바람직하게, 600 ㎍ 범위의 양으로 인터페론을 포함한다.

[0098] 본 발명은 적어도 1주의 치료를 위해 충분한, 인터페론의 추가량을 더 포함하는, 임의의 전술한 계량된 투여량과 같은 계량된 투여량을 제공한다.

[0099] 본 발명은 임의의 전술한 계량된 투여량과 같은 계량된 투여량을 제공하고, 여기서 계량된 투여량은 흡입용으로 제제화된다.

[0100] 본 발명은 상기와 같은 흡입을 위한 계량된 투여량을 제공하고, 여기서 계량된 투여량은 비강 흡입 또는 폐를 통합 흡입용으로 제제화된다.

[0101] 본 발명은 임의의 전술한 계량된 투여량과 같은 계량된 투여량을 제공하고, 여기서 인터페론은 에어로졸화된다.

[0102] 본 발명은 또한 인터페론을 포함하는 경피 팻치를 제공하고, 여기서 인터페론은 항암 활성 및 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하며, 이때 팻치는 대상의 피부로 인터페론의 확산 또는 투과를 가능하게 한다.

[0103] 본 발명은 또한 임의의 전술한 분무기와 같은 분무기를 제공하고, 여기서 분무기는 인터페론의 적어도 2주 공급량을 포함한다.

[0104] 본 발명은 또한 임의의 전술한 분무기와 같은 분무기를 제공하고, 여기서 분무기는 인터페론을 코로 전달하도록 구성되고 제제화된다.

[0105] 본 발명은 또한 임의의 전술한 분무기와 같은 분무기를 제공하고, 여기서 분무기는 대상의 피부 또는 골 또는

점막 중 하나 이상에 또는 그 위에 인터페론을 전달하도록 구성 및 제제화된다.

[0106] 본 발명은 부가적으로 임의의 전술한 분무기와 같은 분무기를 제공하고, 여기서 분무기는 예컨대 흡입기와 같이, 대상의 폐로 전달을 위해 흡입을 통해 인터페론을 전달하도록 구성 및 제제화된다.

[0107] 본 발명은 또한 흡입을 위해 항암 활성을 갖는 컨센서스 인터페론 알파의 계량된 투여량을 제공하고, 여기서 계량된 투여량은 약 100 ㎍~약 2000 ㎍, 선택적으로, 약 200 ㎍~약 1000 ㎍, 여전히 선택적으로 약 300 ㎍~약 900 ㎍, 또한 선택적으로, 약 400 ㎍~약 800 ㎍, 더욱더 선택적으로, 약 500 ㎍~약 700 ㎍, 또한 선택적으로, 약 600 ㎍ 범위의 양으로 인터페론을 포함한다.

[0108] 본 발명은 임의의 전술한 실시양태와 같은 계량된 투여량을 제공하고, 여기서 계량된 투여량은 비내 적용을 위해 제제화된다.

[0109] 본 발명은 또한 의약의 제조 방법을 제공하며, 여기서 의약은 골에 암을 갖는 대상에게 투여하기 위한 항암 활성을 포함하는 컨센서스 인터페론 알파를 포함하며, 이때 인터페론은 적어도 2개의 별개 제제로 제제화되는데, 하나는 주사용이고 다른 하나는 대상의 피부 또는 골에 또는 그 위에 경피 적용을 위한 것이다.

[0110] 본 발명은 또한 전술한 실시양태와 같은 의약을 제조하는 방법을 제공하며, 여기서 인터페론은 흡입 투여를 위한, 제3 제제로 더욱 제제화된다.

[0111] 본 발명은 대상에서 골암, 피부암, 피하 암종, 점막 암종 및/또는 점막하 암종의 치료를 위한 의약의 제조에서 항암 활성 및 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 컨센서스 인터페론 알파의 용도를 더 제공한다.

[0112] 본 발명은 부가적으로 대상에서, 골암을 포함하는, 암과 연관된 통증의 치료를 위한 의약의 제조에서 항암 활성 및 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 컨센서스 인터페론 알파의 용도를 제공한다.

[0113] 본 발명은 대상에서 골암, 피부암, 피하 암종, 점막 암종 및/또는 점막하 암종의 치료를 위한 의약 조성물을 제공하고, 여기서 조성물은 서열번호 1의 아미노산 서열 및 항암 활성을 갖는 컨센서스 인터페론 알파를 함유한다.

[0114] 본 발명은 대상에서 암, 예컨대 골암과 연관된 통증의 치료를 위한 의약을 더 제공한다. 이러한 조성물은 서열번호 1의 아미노산 서열 및 항암 활성을 갖는 컨센서스 인터페론 알파를 함유한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0115] 본원에서 사용하는 용어는 구체적으로 달리 표시하지 않으면, 당분야의 숙련가가 이해하는 통상의 의미를 갖고자 한다. 다음의 용어는 본원에서 구체화한 바와 같이 부가적인 의미를 갖는다.

[0116] 본원에서 사용하는 용어 "항암 활성"은 암세포의 아폽토시스 또는 괴사 야기, 그들의 성장 또는 세포 주기의 진행 중지, 또는 종양 수축 또는 종양 소멸 유도를 포함한, 암세포의 성장 또는 질환의 진행을 중지 또는 지연시키는 임의의 활성을 포함한다.

[0117] 본원에서 사용하는 용어 "생물요법"은 암 또는 암 치료의 부작용의 치료에 사용하거나 또는 그에 사용될 수 있는 임의의 모든 생물학을 포함하고, 제한없이, 항체, 재조합 단백질 ,마이크로 RNA, siRNA, 유전자요법, 바이러스 요법, 및 세포요법을 포함한다. 엔도스타 및 항체 예컨대 리툭신, 허셉틴, 아바스틴은 본원에서 사용할 수 있는 항암 효과를 갖는 예시적인 의약이다. NK 세포요법은 본원에서 사용할 수 있는 세포요법의 예이다.

[0118] 본원에서 사용하는 용어 "골통증" 또는 "암과 연관된 통증"은 골에서의 암을 포함하여, 암과 관련된 대상에 의해 인지되는 통증의 감각을 포함한다.

[0119] 본원에서 사용하는 용어 "암"은 원발성 암을 비롯하여 다른 조직 또는 장기에서 발생한 원발성 종양에서 전이된 속발성 암을 포함한다.

[0120] 본원에서 사용하는 "암 영향받은 골"는 암세포를 함유하는 골 또는 골 영역을 의미한다.

[0121] 본원에서 사용하는 용어 "골에서의 암"은 대상에서 하나 이상의 골에 암세포가 존재함을 의미한다. 이러한 암세포는 원발성 골암 또는 속발성 골암, 즉 예컨대 신체의 다른 조직 또는 장기에서 기원하는, 원발성 종양에서 전이된 암에서 발생할 수 있다.

[0122] 본원에서 사용하는 용어 "포함하다" 또는 "포함하는"은 갖다 또는 갖는, 함유하다 또는 함유하는, 내포하다 또는 내포하는, 및/또는 ~이다 또는 ~인을 의미하고, 특정한 성분 또는 성분들에 제한되는 것으로 해석해서는

안되며, 불특정 성분 또는 성분들을 포함할 수도 있다.

[0123] 본원에서 사용하는 용어 "컨센서스 인터페론 알파"는 미국 특허 제7,364,724호, 미국 특허 제7,585,647호, 미국 특허 제8,114,395호 및 미국 특허 제8,287,852호에 기술된 바와 같은 인터페론의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 의미한다. 아미노산 서열은 서열번호 1로서 표시된다. 이 아미노산 서열을 서열번호 2의 서열을 갖는 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩될 수 있다. 일 측면에서, 예컨대 재조합 기술을 통해 제조될 수 있는 인터페론의 아미노산 서열과 이를 코딩하는 뉴클레오티드 서열(종결 코돈도 함께)은 각각 하기 서열번호 1 및 서열번호 2로 나타낸다. 이들 서열은 또한, 미국 특허 제7,585,647호, 제7,364,724호, 제8,114,395호 및 제8,287,852호에서 참조하였다:

```
    M  C  D  L  P  Q  T  H  S  L  G  N  R  R  A  L  I  L  L  A
1   ATGTGCGACC TGCCGCAGAC CCACTCCCTG GGTAACCGTC GTGCTCTGAT CCTGCTGGCT
    TACACGCTGG ACGGCGTCTG GGTGAGGGAC CCATTGGCAG CACGAGACTA GGACGACCGA

    Q  M  R  R  I  S  P  F  S  C  L  K  D  R  H  D  F  G  F  P
61  CAGATGCGTC GTATCTCCCC GTTCTCCTGC CTGAAAGACC GTCACGACTT CGGTTTCCCG
    GTCTACGCAG CATAGAGGGG CAAGAGGACG GACTTTCTGG CAGTGCTGAA GCCAAAGGGC

    Q  E  E  F  D  G  N  Q  F  Q  K  A  Q  A  I  S  V  L  H  E
121 CAGGAAGAAT TCGACGGTAA CCAGTTCCAG AAAGCTCAGG CTATCTCCGT TCTGCACGAA
    GTCCTTCTTA AGCTGCCATT GGTCAAGGTC TTTCGAGTCC GATAGAGGCA AGACGTGCTT

    M  I  Q  Q  T  F  N  L  F  S  T  K  D  S  S  A  A  W  D  E
181 ATGATCCAGC AGACCTTCAA CCTGTTCTCC ACCAAAGACT CCTCCGCTGC TTGGGACGAA
    TACTAGGTCG TCTGGAAGTT GGACAAGAGG TGGTTTCTGA GGAGGCGACG AACCCTGCTT

    S  L  L  E  K  F  Y  T  E  L  Y  Q  Q  L  N  D  L  E  A  C
241 TCCCTGCTGG AAAAATTCTA CACCGAACTG TACCAGCAGC TGAACGACCT GGAAGCTTGC
    AGGGACGACC TTTTTAAGAT GTGGCTTGAC ATGGTCGTCG ACTTGCTGGA CCTTCGAACG

    V  I  Q  E  V  G  V  E  E  T  P  L  M  N  V  D  S  I  L  A
301 GTTATCCAGG AAGTTGGTGT TGAAGAAACC CCGCTGATGA ACGTTGACTC CATCCTGGCT
    CAATAGGTCC TTCAACCACA ACTTCTTTGG GGCGACTACT TGCAACTGAG GTAGGACCGA

V   K  K  Y  F  Q  R  I  T  L  Y  L  T  E  K  K  Y  S  P  C
361 GTTAAAAAAT ACTTCCAGCG TATCACCCTG TACCTGACCG AAAAAAAATA CTCCCCGTGC
    CAATTTTTTA TGAAGGTCGC ATAGTGGGAC ATGGACTGGC TTTTTTTTAT GAGGGGCACG

    A  W  E  V  V  R  A  E  I  M  R  S  F  S  L  S  T  N  L  Q
421 GCTTGGGAAG TTGTTCGTGC TGAAATCATG CGTTCCTTCT CCCTGTCCAC CAACCTGCAG
    CGAACCCTTC AACAAGCACG ACTTTAGTAC GCAAGGAAGA GGGACAGGTG GTTGGACGTC

    E  R  L  R  R  K  E                    (서열번호 1)
481 GAACGTCTGC GTCGTAAAGA ATAA             (서열번호 2)
    CTTGCAGACG CAGCATTTCT TATT             (서열번호 3)
```

[0124]

[0125]

[0126] 본원에서 사용하는 용어 "유효량"은 바람직하거나, 유리하거나 또는 치료적인 효과를 생산할 수 있는 양을 의미한다.

[0127] 본원에서 사용하는 용어 "골에 근접한"은 제한없이, 돌출부 예컨대 쇄골, 갈비골, 관절 등을 덮는 피부, 또는 골 주변 점막, 예컨대 암에 의해 영향받은 골를 포함한, 골과 가깝게 접촉하는 것을 의미한다.

[0128] 본원에서 사용하는 용어 "흡입"은 코를 통한 호흡에 의한 흡입, 예컨대 비내 투여, 또는 예컨대 폐 투여를 통해 목구멍 또는 인두를 통하여, 폐를 통한 호흡에 의한 흡입을 포함한다.

[0129] 본원에서 사용하는 용어 "주사"는 피부에 구멍을 뚫어서, 물질 예컨대 약물, 예를 들어 본원의 인터페론을 전달하는 것을 의미하고, 조직 또는 장기 또는 체강 중 하나 이상에 주사, 예컨대 근육에 주사(근육내 주사), 복막강(복강내 주사), 혈관(정맥내 주사), 종양(종양내 주사), 피부 아래(피하 주사), 또는 림프절에, 또는 흉강 등에 주사를 포함한다.

[0130] 본원에서 사용하는 인터페론과 관련한 용어 "국소 투여"는 신체의 특정 영역에 인터페론을 투여 또는 적용하는 것을 의미한다. 국소 투여는 조직 영역, 예컨대 피부, 골, 비강, 목구멍 또는 인두, 폐(수술 동안 노출시), 또는 장기 영역(수술 시 노출되면)에 투여할 수 있다. 국소 투여는 국지적 또는 경피적, 예컨대 피부 표면에 또는 그 위에 적용이거나, 또는 경점막, 예컨대 점막 표면, 예컨대 구강에 또는 그 위에 적용일 수 있다. 국소 투여는 피부 아래에서 지연 방출 또는 제어 방출을 위한 의약 데포의 침적을 포함할 수 있다.

[0131] 용어 "약학적 허용 담체 또는 부형제"는 인간 대상에게 투여하기 위한 의약을 제제화하는데 사용하기 위한 규제 기관에 의해 관습적으로 승인된 임의의 모든 건조 또는 수성 성분을 의미한다. 각각의 이러한 담체 또는 부형제는, 그 자체로 임의의 치료적 가치를 갖지 않지만, 투여되는 인터페론의 치료적 가치를 강화하는, 보조제로서 사용될 수 있다.

[0132] 본원에서 사용하는 용어 "분무기"는 분무를 통해 의약, 예컨대 인터페론을 분무하여 흡입 투여를 위해 대상의 코 또는 목구멍에 전달하거나 또는 국소, 경피 또는 경점막 투여를 위해 대상의 피부 또는 골 또는 점막에 약물을 분무하여 전달하기 위한 장치이다. 본원에서 분무기는 인터페론 수용액, 또는 인터페론의 건조 동결 형태를 전달할 수 있다. 분무기 내 제제는 에어로졸화되거나 또는 그렇지 않을 수 있다.

[0133] 본원에서 사용하는 용어 "전신 투여"는 전신 순환을 의도하는 약물의 투여 형태를 의미한다. 전신 투여는 혈관에 주사, 림프계에 주사, 피하 주사, 근육내 주사, 복강내 주사, 또는 체강에 주사를 포함한다.

[0134] 용어 "치료"는 완전한 차도, 부분 차도, 및 질환의 안정화를 유도하면서, 질환의 진행을 중지시키거나, 또는 질환 또는 병의 증상 또는 이의 부작용의 경감 또는 완화를 포함하게 된다. 일부 예에서, 치료는 재발의 예방 또는 무종양 생존의 연장을 포함한다.

[0135] 본원에서 사용하는 단수는 본문에서 달리 언급하지 않으면 복수를 포함하고 그 반대도 마찬가지이다. 또한, 본원에서 제공되는 수의 범위는 각 범위의 특정한 시작 숫자 및 특정한 종료 숫자 및 그 사이의 각각의 이러한 번호가 특별하게 언급되었다면 그 사이의 임의의 수를 포함한다.

[0136] 본 발명을 이하에 보다 구체적으로 기술한다. 그러나, 이들 실시양태는 청구항의 범주를 제한하려는 의도가 없으며, 본 분야가 적용되는 분야의 숙련가에게 본 발명을 설명하기 위해 제공된다.

[0137] 본원의 발명자는 암 예컨대 골, 피부, 피하, 점막 및/또는 점막하 암을 비롯하여, 골에서의 암에서 발생한 골통증이 항암 활성 및 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 컨센서스 인터페론의 투여를 통해 치료되고 통증이 경감됨을 발견하였다.

[0138] 일부 실시양태에서, 컨센서스 인터페론 알파는 서열번호 2의 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된다. 일부 실시양태에서, 인터페론은 미국 특허 제7,364,724호, 미국 특허 제7,585,647호, 미국 특허 제8,114,395호 및 미국 특허 제8,287,852호에서 제조되고 기술된 바와 같은, 수퍼 화합물 인터페론, SIFN(재조합 수퍼-화합물 인터페론(rSIFN-co)이라고도함)이다.

[0139] 일부 실시양태에서, 본 발명의 인터페론은 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 인터페론은 서열번호 2의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 인터페론은 서열번호 1의 아미노산 서열을 가지며, 서열번호 2의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된다. 또한, 인터페론은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하고, 서열번호 2의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된다.

[0140] 일부 실시양태에서, 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖지만, 서열번호 2의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되지 않는, 인터페론, 예컨대 인터페론 알파콘-1(INFERGEN®)과 비교하여, 본 발명의 인터페론은 변화된 공간 입체형태 및/또는 강화된 생물학적 활성 및/또는 상이한 약력학적 특징을 갖는다. 예를 들면, 본 발명의 인터페론은

변화된 공간적 입체형태 및 강화된 생물학적 활성, 변화된 공간적 입체형태 및 상이한 약력학적 특징, 또는 변화된 공간적 입체형태, 강화된 생물학적 활성 및 상이한 약력학적 특징을 갖는다. 강화된 생물학적 활성은 강화된 항바이러스 활성, 강화된 종양 세포 성장 억제 또는 프로아폽토시스 효과, 낮은 부작용을 포함하고/하거나 대용량(예를 들면, 각 투여량 > 10,000,000 IU)으로 사용할 수 있다. 예를 들면, 강화된 생물학적 활성은 강화된 항바이러스 활성 및/또는 강화된 종양 세포(예컨대 유방암세포 또는 자궁경부암세포) 성장 억제 또는 프로아폽토시스 효과일 수 있다(예를 들면, [Zheng, J. et al. J Sichuan Univ(Med Sci Edi), 2010, 41(1), 29-34], [Chen, Y, et al. J Sichuan Univ(Med Sci Edi), 2008, 39(5), 715-718]를 참조함). 상이한 약력학적 특징은 BMI가 약 18 내지 약 23 범위인 대상에게 인터페론의 근육내 주사 후, 혈액 샘플 채취 시간을 대상의 혈청 내 2-5 A 올리고뉴클레오티다아제의 농도에 대해 그래프화하고, 얻어진 그 그래프의 곡선하 영역은 유의하게 크고/크거나 동일한 조건 하에서 주사 후 체내에서 이 인터페론의 반감기는 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖지만, 서열번호 2의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되지 않는 인터페론 예컨대 인터페론 알파콘-1(INFERGEN®)보다 길었다.

[0141] 일부 실시양태에서, 본 발명의 인터페론은 서열번호 1의 아미노산 서열을 가지며, 서열번호 2의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되며, 여기서 인터페론은 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖지만, 서열번호 2의 뉴클레오티드에 의해 코딩되지 않는 인터페론 예컨대 인터페론 알파콘-1(INFERGEN®)과 비교하여 B형 간염 표면 항원(HBsAg) 및 B형 간염 e 항원(HBsAg)의 발현에 대한 억제 활성이 높다.

[0142] 일부 실시양태에서, 본 발명은 상기에 언급한 인터페론을 이용하여, 암세포가 대상 내 하나 이상의 골 또는 골의 일부에 존재하는, 원발성 또는 속발성 골암을 포함하는, 대상에서 골암을 치료하기 위한 하나 이상의 방법 및 조성물을 제공한다.

[0143] 일부 실시양태에서, 본 발명은 상기에 언급한 인터페론을 이용하여, 원발성 및/또는 속발성 피부암을 포함하는, 대상에서 피부 또는 상피 암을 치료하기 위한 하나 이상의 방법 및 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 피부 또는 상피 암은 자궁경부 암종, 기저세포 암종, 유표피 암종, 편평 세포 암종, 외부 생식기의 암종, 및 흑색 암종을 포함한 흑색종을 포함한다.

[0144] 일부 실시양태에서, 본 발명은 상기 언급한 인터페론을 이용하여, 원발성 및/또는 속발성 피하암을 포함하여, 대상에서 피하암을 치료하기 위한 하나 이상의 방법 및 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 피하암은 전립선 암종 및 유방암을 포함한다.

[0145] 일부 실시양태에서, 본 발명은 상기 언급한 인터페론을 이용하여, 원발성 및/또는 속발성 점막 암을 포함하여, 대상에서 점막 암을 치료하기 위한 하나 이상의 방법 및 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 점막 암은 구강암, 비인두 암종, 직장 암, 후두 암종 및 설암을 포함한다.

[0146] 일부 실시양태에서, 본 발명은 상기 언급한 인터페론을 이용하여, 원발성 및/또는 속발성 점막하 암을 포함하여, 대상에서 점막하 암을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다.

[0147] 일부 실시양태에서, 본 발명은 인터페론을 투여하여 대상에서 골암(원발성 또는 속발성), 유방암, 피부암, 비인두 암종, 구강암, 외음부 암종, 전립선 암종, 자궁경부 암종 및 흑색암종을 포함한 흑색종 중 하나 이상을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 인터페론은 경피 투여를 통해 대상에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 인터페론은 경점막 투여를 통해 대상에게 투여된다.

[0148] 일부 실시양태에서, 본 발명은 상기 언급한 인터페론을 사용하여, 대상에서 통증, 예컨대 암의 존재에서 발생하거나 또는 이의 존재와 연관된 통증, 예컨대 골암 통증을 치료하기 위한 하나 이상의 방법 및 조성물을 제공한다.

[0149] 일부 실시양태에서, 본 발명은 인터페론을 국소적으로 예컨대 암 병변 상에, 예컨대 골암의 경우 골에 또는 그 위에, 피부암의 경우 피부, 피하암의 경우 피하 조직, 점막암의 경우 점막, 및 점막하 암의 경우 점막하에, 직접적으로 또는 간접적으로 투여하여 인터페론의 유효량을 대상에게 투여하는 것을 제공한다.

[0150] 이러한 적용은 예컨대 골, 피하 조직, 또는 점막하가 수술 동안 부분적으로 또는 전체적으로 노출될 경우 관류를 통해, 직접적이거나, 또는 골(예컨대 암 영향받은 골)를 덮거나 또는 골에 근접한 피부 또는 피하암을 덮은 피부 또는 종양을 포함하는 점막하 주변 점막에 적용하여, 인터페론이 피부 또는 점막을 통과하도록 하여, 간접적일 수 있다.

[0151] 일부 실시양태에서, 대상에 인터페론의 국소 투여는 경피 투여 및/또는 경점막 투여를 포함한다.

[0152] 경피 투여를 통한 인터페론의 국소 투여의 경우, 인터페론은 피부, 예컨대 암 영향받은 조직을 덮은 피부 상에 분무될 수 있다. 골암의 경우, 인터페론은 골를 덮거나 또는 그에 근접한 피부의 일부, 예컨대 전이성 종양 세포를 포함하는 종양 세포가 발견될 수 있는, 상완골, 대퇴골, 쇄골 등을 덮는 피부의 일부분 상에 분무될 수 있다. 일부 실시양태에서, 인터페론은 경점막 투여를 통해 국소 투여되며, 여기서 인터페론은 암에 의해 영향받은 점막 표면, 구강암의 경우 구강에 적용된다.

[0153] 일부 실시양태에서, 경피 또는 경점막 투여를 위한 인터페론은 수용액, 또는 피부 또는 점막에 적용할 수 있는 크림, 또는 막 투과 또는 확산 약물 전달 시스템, 또는 방출 제어형 약물 전달 시스템, 또는 폐쇄형 약물 전달 시스템, 또는 팻치 예컨대 경피 팻치, 또는 필요에 따라 지연 또는 제어 방출 효과를 내기 위해 피부 아래 주사를 위한 인터페론을 포함하는 데포로서 제제화될 수 있다.

[0154] 일부 실시양태에서, 경피 투여 또는 경점막 투여를 위한 인터페론은 용액 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 용액 또는 현탁액은 인터페론의 일정량 및 통상적으로 사용되는 약학적 허용제 또는 부형제, 예컨대 물, 인산 완충 염수, EDTA, Tween 80, 시트르산삼나트륨, 글리세롤, 염화나트륨, 페닐메탄올, HSA 등을 포함하게 된다. 이러한 용액은 예를 들면, 미국 특허 제7,585,647호에 기술된 대로 제조할 수 있다.

[0155] 국소 투여 또는 흡입을 위한 본원의 인터페론은 분무기, 예컨대 피부, 또는 점막, 또는 노출된 암 영향받은 조직 위에, 또는 비내 전달을 통해 코에, 또는 폐 전달을 위해 인두에 분무될 수 있는 것으로 제제화될 수 있다.

[0156] 본원의 인터페론은 건조된, 동결건조 분말로서 제제화될 수 있다. 건조 분말은 코에 또는 예컨대 인두를 통해 폐에 투여를 위한 에어로졸화 분무기에 사용될 수 있다.

[0157] 본원의 인터페론은 인터페론의 신속 또는 지연 또는 제어 방출을 위한 인터페론의 용액 또는 현탁액을 포함하는 경피 팻치의 형태로 적용될 수 있다. 본원의 경피 팻치는 예를 들면, 미국 특허 제8,158,145호, 미국 특허 제8,095,213호 및 미국 특허 제8,071,125호에 기술된 바와 같이, 표준 또는 현행 기술을 이용해 제조될 수 있다. 경피 팻치는 암 영향받은 피부 상에, 또는 암 영향받은 조직을 덮는 피부 상에 위치될 수 있다.

[0158] 일부 실시양태에서, 영향받은 골 영역을 덮는 피부에 적용될 수 있고 일정 기간, 예컨대 수 시간, 1일 또는 수일 동안 그 위치에 남겨질 수 있다.

[0159] 본원의 인터페론은 또한 단일 또는 복합 물질로 제조되건 간에, 캡슐화된 입자로서 제제화될 수 있다. 이러한 입자의 예에는 현행 기술을 이용한, 나노입자, 마이크로입자, 마이크로구, 리포솜 등이 있다. 이러한 입자는 예를 들면, 미국 특허 제7,537,803호, 미국 특허 제8,389,493호 및 미국 특허 제7,829,113호에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0160] 일부 실시양태에서, 골에서의 암, 또는 피부 또는 피하암, 또는 점막 암 또는 점막하 암은 원발성 암이거나 또는 다른 조직 또는 장기로부터 발생한 원발성 종양에서 기원하는 전이된 종양일 수 있다.

[0161] 일부 실시양태에서, 본원의 원발성 종양은 고형 종양 및 비고형 종양 중 임의의 하나 이상일 수 있다.

[0162] 일부 실시양태에서, 본원의 원발성 종양은 호흡기계의 암, 소화기계의 암, 비뇨기계의 암, 유방암, 피부암, 피하암, 점막 암, 점막하 암, 생식기계의 암, 두경부 암, 호르몬계의 암, 및 신경계의 암 중 하나 이상을 포함한다.

[0163] 일부 실시양태에서, 소화기계의 암은 구강암, 설암, 후두 암종, 식도암, 담낭암, 간암, 위장암, 및 췌장암 중 하나 이상을 포함하고; 생식기계의 암은 외부 생식기의 암종, 자궁경부암, 자궁내막 암, 자궁 암, 난소 암, 및 전립선암 중 하나 이상을 포함하며; 호흡기계의 암은 폐암 및 비인두 암종 중 하나 이상을 포함하고; 비뇨기계의 암은 신장암 및 방광암 중 하나 이상을 포함하고; 호르몬계의 암은 부신암 및 갑상선암 중 하나 이상을 포함하고; 두경부암은 비인두 암종을 포함하며; 피부암은 기저세포 암종, 유표피 암종, 편평 세포 암종, 외부 생식기의 암종, 및 악성 흑색종 중 하나 이상을 포함하고; 피하암은 전립선 암종 및 유방암을 포함하고; 점막 암은 점막을 포함한 암, 예컨대 구강암, 설암, 위장 암, 및 직결장 암을 포함하고; 점막하 암은 골암을 포함하며; 신경계의 암은 신경종, 악성 신경종, 신경교종, 및 성상세포종 중 하나 이상을 포함한다.

[0164] 일부 실시양태에서, 폐암은 소세포 폐암 및 비소세포 폐암 중 하나 이상을 포함하고; 위장암은 위장 간질 세포종양, 위암, 결장암, 직장암, 및 대장암 중 하나 이상을 포함하며; 담낭암은 담관암종을 포함하며; 간암은 간세포 암종을 포함하며; 신장암은 신세포 암종을 포함하고; 방광암은 표재성 방광암을 포함하고; 피하암은 전립선 암종 및 유방암 중 하나 이상을 포함한다.

[0165] 일부 실시양태에서, 본원의 원발성 종양은 암종, 육종, 및 횡문근육종 중 하나 이상을 포함한다.

[0166] 일부 실시양태에서, 본원의 원발성 종양은 복부 종양, 근상피 암종, 활막 육종, 혈관종, 림프종 및 카포시 육종 중 하나 이상을 포함한다.

[0167] 본 발명의 일부 실시양태에서, 인터페론은 대상에게 국소적으로, 예컨대 경피적 및/또는 경점막적으로, 그리고 전신으로 투여된다.

[0168] 일부 실시양태에서, 본 발명은 항암 활성을 포함하는 컨센서스 인터페론 알파의 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 대상에서 골에서의 암, 피부암, 피하암, 점막암 및/또는 점막하암을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공하고, 여기서 인터페론은 전신 투여, 및 경피 투여 둘 모두를 통해 투여된다.

[0169] 일부 실시양태에서, 전신 투여는 대상에 주사를 포함한다. 본원의 주사는 다음의 방식 중 하나 이상으로의 주사를 포함한다: 근육내, 종양내, 복강내, 정맥내, 피하, 흉강, 및 하나 이상의 림프절.

[0170] 일부 실시양태에서, 본 발명은 인터페론을 전신 투여, 예컨대 주사, 및 예컨대 근육내 주사, 및 경피 투여, 예컨대 암 영향받은 조직에 분무를 통해 투여하는 것 이외에도, 인터페론을 부가적으로 흡입을 통해 투여하는, 임의의 전술한 방법 및 조성물과 같은 암을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다.

[0171] 일부 실시양태에서, 본 발명은 항암 활성을 포함하는 컨센서스 인터페론 알파의 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 대상에서 골에서의 암, 피부암, 피하암, 점막 암, 및/또는 점막하 암을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공하고, 여기서 인터페론은 흡입 및 암에 영향받은 조직에 경피 투여를 통해 투여된다.

[0172] 일부 실시양태에서, 흡입은 코를 통하거나 또는 폐에 대한 인두/목구멍을 통한 흡입을 포함한다. 비강 흡입에 의한 투여는 비내 분무로 수행한다. 폐에 대한 인두/목구멍을 통한 흡입에 의한 투여는 흡입기를 사용해 수행된다. 이러한 비내 분무 또는 흡입기는 예를 들면 인터페론을 함유하는 수용액 또는 인터페론의 에어로졸화 제제의 형태일 수 있다.

[0173] 일부 실시양태에서, 본 발명은 임의의 본원에 기술된 바와 같은 방법 및 조성물로서, 인터페론의 국소 투여가 하나 이상의 암성 병변에 인터페론을 적용하는 것을 포함하는 것인 방법 및 조성물을 제공한다. 또한, 암성 병변에 적용하는 것은 침윤 투여, 경피 투여, 투피 투여, 상피 투여 및 경점막 투여에 의할 수 있다. 국소 투여는 인터페론을 국소적으로 분무하는 것에 의해 달성될 수 있다.

[0174] 일부 실시양태에서, 본 발명은 임의의 본원에 기술된 바와 같은 방법 및 조성물을 제공하고, 여기서 국소 투여용으로 제제화된 인터페론은 수용액, 건조 분말 또는 크림 중 하나 이상으로 제제화될 수 있다.

[0175] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기술된 방법 및 조성물 중 임의의 하나 이상을 제공하고, 여기서 전신 투여, 예컨대 주사, 및 예컨대 근육내 주사, 및/또는 흡입에 의한 투여를 통한 인터페론의 적용와 병용하여, 경피 투여에 의한 인터페론의 적용은 동일한 날 또는 다른 날에 투여될 수 있다.

[0176] 일부 실시양태에서, 경피 투여에 의한 인터페론의 적용은 만약 있다면, 주사 또는 흡입에 의한 인터페론의 투여 전, 그와 동시에 또는 그와 동시에, 또는 그 후일 수 있다.

[0177] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기술된 바와 같은 임의의 하나 이상의 방법 및 조성물을 제공하고, 여기서 점막에 인터페론의 적용은 점막하 투여를 포함한다.

[0178] 일부 실시양태에서, 국소적으로, 경피적으로, 또는 경점막적으로, 예컨대 분무에 의해 적용되는 인터페론은 1일 약 1 내지 12회 범위, 선택적으로 1일 약 2-10회 범위로, 여전히 선택적으로 1일 약 3-8회 범위, 더 선택적으로 1일 약 4-7회 범위로 적용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 국소적으로, 경피적으로 또는 경점막적으로 적용되는 인터페론은 1일 4회 또는 5회 또는 6회로 적용된다.

[0179] 일부 실시양태에서, 국소적으로 경피적으로 또는 경점막적으로, 예컨대 분무를 통해 적용되는 인터페론은 1일당 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8회, 또는 그 이상의 회차로 적용될 수 있다.

[0180] 일부 실시양태에서, 본 발명은 임의의 본원에 기술된 바와 같은 방법 및 조성물을 제공하고, 여기서 국소 투여, 골, 피부, 점막 또는 점막하에 투여는 약 0.01 ㎎/㎖～약 5 ㎎/㎖ 범위, 선택적으로, 약 0.03 ㎎/㎖～약 2 ㎎/㎖ 범위, 더 선택적으로 약 0.05 ㎎/㎖～약 1 ㎎/㎖ 범위, 더욱더 선택적으로, 약 0.1 ㎎/㎖～약 0.5 ㎎/㎖ 범위의 농도로 인터페론의 제제를 적용하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 국소 투여를 위한 인터페론은 약 2 ㎍～약 2100 ㎍ 범위, 선택적으로, 약 4 ㎍～약 1800 ㎍ 범위, 더욱 선택적으로, 약 9 ㎍～약 15 ㎍ 범위, 또

한 선택적으로, 약 12 ㎍~약 1200 ㎍ 범위, 역시 더욱 선택적으로, 약 15 ㎍~약 1000 ㎍ 범위, 역시 또한 선택적으로, 약 18 ㎍~약 900 ㎍ 범위, 역시 더욱 선택적으로, 약 21 ㎍~약 750 ㎍ 범위, 더욱더 선택적으로, 약 24 ㎍~약 600 ㎍ 범위의 인터페론을 포함한다.

[0181] 본 발명은 부가적으로, 일부 실시양태에서 매일 또는 격일 마다 인터페론의 국소 투여를 제공한다. 일부 실시양태에서, 국소 투여를 위한, 인터페론은 매 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21일 마다 투여된다. 일부 실시양태에서, 국소 투여되는 인터페론은 매달, 2개월, 또는 3개월, 또는 4개월, 또는 5개월, 또는 6개월, 또는 7개월, 또는 8개월, 또는 9개월, 또는 10개월, 또는 11개월, 또는 12개월, 또는 그 이상의 개월마다, 예컨대 대상의 남은 여생 동안 투여된다.

[0182] 일부 실시양태에서, 본 발명은 임의의 본원에 기술된 바와 같은 방법 및 조성물을 제공하고, 여기서 인터페론은 분무에 의해 적용되고, 분무 내 인터페론은 분무 투여당 약 6 ㎍~약 100 ㎍ 범위, 선택적으로, 약 10 ㎍~약 80 ㎍ 범위, 더욱 선택적으로, 약 20 ㎍~약 60 ㎍ 범위, 또한 선택적으로, 약 30 ㎍~약 40 ㎍ 범위의 양일 수 있다.

[0183] 일부 실시양태에서, 분무 투여를 위한 인터페론은 약 0.01 ㎎/㎖~약 5 ㎎/㎖ 범위, 선택적으로 약 0.03 ㎎/㎖~약 2 ㎎/㎖ 범위, 또한 선택적으로, 약 0.05 ㎎/㎖~약 1 ㎎/㎖ 범위, 더욱더 선택적으로, 약 0.1 ㎎/㎖~약 0.5 ㎎/㎖ 범위의 농도를 포함한다.

[0184] 일부 실시양태에서, 주사를 위해 제제화된 인터페론은 매일 또는 격일로 또는 수 일마다, 예컨대 2일 또는 3일마다 주사될 수 있다. 일부 실시양태에서, 인터페론은 전신 투여되고, 1-8일 마다 1회 이상, 선택적으로 2-7일 마다 1회 이상, 여전히 선택적으로 3-6일 마다 1회 이상, 더 선택적으로 4-5일 마다 1회 이상, 더욱더 선택적으로 1-2일 마다 1회 이상 투여된다.

[0185] 일부 실시양태에서, 전신 투여, 예컨대 주사, 예컨대 근육내 주사에 의해 투여되는 인터페론은 주사당 약 2 ㎍~약 70 ㎍ 범위, 선택적으로 약 4 ㎍~약 50 ㎍ 범위, 또한 선택적으로, 약 9 ㎍~약 30 ㎍ 범위, 더욱 선택적으로, 약 15 ㎍~약 24 ㎍ 범위, 더욱더 선택적으로, 약 18 ㎍~약 21 ㎍ 범위의 양으로 투여된다.

[0186] 일부 실시양태에서, 주사되는 인터페론의 제2 투여량은 제1 투여량보다 높은 투여량일 수 있다. 일부 실시양태에서, 주사를 위한 인터페론의 제3 투여량은 제2 투여량과 동일하거나 또는 제2 투여량보다 높을 수 있다.

[0187] 일부 실시양태에서, 전신 투여를 위해서, 인터페론은 하나 이상의 초기 투여량, 즉 약 2 ㎍~약 15 ㎍, 선택적으로, 약 3 ㎍~약 12 ㎍, 여전히 선택적으로 약 4 ㎍~약 9 ㎍, 또한 선택적으로, 약 5 ㎍~약 6 ㎍ 범위의 유도 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 유도 투여량은 약 9 ㎍ 또는 약 15 ㎍의 인터페론을 갖는다. 유도 투여량은 또한 대상에 하나 이상의 후속 투여를 위하 사용될 수 있다.

[0188] 일부 실시양태에서, 전신 투여를 위해, 인터페론은 또한 각 회차에 약 10 ㎍~약 50 ㎍ 범위, 선택적으로 각 회차에 약 12 ㎍~약 30 ㎍ 범위, 더 선택적으로 각 회차에 약 15 ㎍~약 24 ㎍ 범위, 더욱 선택적으로, 각 회차에 약 18 ㎍~약 21 ㎍ 범위의 하나 이상의 후속 치료 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료 투여량은 약 15, 또는 18, 또는 21 ㎍의 인터페론을 갖는다.

[0189] 일부 실시양태에서, 전신 투여에 의해 투여되는 인터페론은 적어도 1일, 2 일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 1주, 2주, 3주, 4주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 및 6년 동안 투여된다.

[0190] 일부 실시양태에서, 전신 투여에 의해 투여되는 인터페론은 약 1일 내지 약 6년, 선택적으로, 약 1주 내지 약 4년, 더욱 선택적으로, 약 2주 내지 약 3년, 또한 선택적으로, 약 1개월 내지 약 1년, 더욱더 선택적으로, 약 2개월 내지 약 9개월 범위의 지속기간, 또는 그 이상, 예컨대 대상의 남은 여생을 통해 투여된다.

[0191] 일부 실시양태에서, 전신 투여를 위한 인터페론은 유도 투여량으로, 1-7일마다 약 1회 범위, 또한 선택적으로, 1-2일 마다 약 1회 범위의 빈도로 대상에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 전신 투여를 위한 인터페론은 유도 투여량으로, 매일 약 1회 또는 격일에 약 1회의 빈도로 투여된다. 경우에 따라, 전신 투여를 위한 인터페론은 유도 투여량으로, 매 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10일 마다 투여된다.

[0192] 일부 실시양태에서, 전신 투여를 위해, 인터페론은 1-7일 마다 약 1회, 또는 경우에 따라 1-2일 마다 약 1회 범위의 빈도로, 치료 투여량으로, 대상에게 투여된다.

[0193] 일부 실시양태에서, 전신 투여를 위해, 인터페론은 치료 투여량으로, 매일 약 1회, 또는 매 2, 3, 4, 5, 6, 7,

8, 9, 또는 10일 마다 약 1회의 빈도로 대상에게 투여된다.

[0194] 일부 실시양태에서, 인터페론은 피하 또는 근육내 주사에 의해 적어도 2회, 선택적으로, 적어도 4회, 또한 선택적으로, 적어도 6회, 더욱 선택적으로, 적어도 8회, 더욱더 선택적으로, 적어도 10회 투여된다.

[0195] 일부 실시양태에서, 전신 투여를 위해, 인터페론의 유도 투여량의 투여와 치료 투여량의 투여간 시간 간격은 약 1일 내지 약 1개월 범위, 선택적으로 또는 바람직하게, 약 1일 내지 약 1주 범위, 여전히 선택적으로 또는 보다 바람직하게, 약 1일 내지 3일 범위이다. 일부 실시양태에서, 유도 투여량과 치료 투여량 간 시간 간격은 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 1주, 2주, 3주, 또는 1개월이다.

[0196] 일부 실시양태에서, 인터페론의 제1 투여량의 주사 및 제2 투여량의 주사 간 시간 간격은 약 1일 내지 1개월 범위, 선택적으로, 약 2일 내지 약 3주 범위, 또한 선택적으로, 약 3일 내지 약 2주 범위, 더욱 선택적으로, 약 4일 내지 약 10일 범위, 더욱더 선택적으로, 약 5일 내지 약 9일 범위, 역시 또한 선택적으로, 약 6 내지 8일 범위, 더욱더 선택적으로, 약 7일 범위이다.

[0197] 일부 실시양태에서, 유도 투여량 및 치료 투여량의 투여 지속기간은 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 또는 6년, 또는 경우에 따라 그보다 길거나 또는 대상의 남은 여생 동안이다.

[0198] 일부 실시양태에서, 인터페론의 흡입 투여는 폐 흡입 및 코 흡입 중 하나 이상을 포함한다.

[0199] 일부 실시양태에서, 흡입 투여를 위한 인터페론은 건조 분말 및 에어로졸화 인터페론 중 하나 이상을 포함한다.

[0200] 일부 실시양태에서, 흡입을 통해 적용되는 인터페론은 1회 흡입 투여시, 약 100 ㎍~약 2000 ㎍ 범위, 선택적으로, 약 120 ㎍~약 1500 ㎍ 범위, 또한 선택적으로, 약 150 ㎍~약 1200 ㎍ 범위, 더욱 선택적으로, 약 200 ㎍~약 900 ㎍ 범위, 역시 또한 선택적으로, 약 450 ㎍~약 750 ㎍ 범위, 더욱더 선택적으로, 약 500 ㎍~약 650 ㎍ 범위의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 흡입을 통해 적용되는 인터페론은 1회 흡입 투여시 600 ㎍의 양으로 투여된다.

[0201] 일부 실시양태에서, 흡입 투여를 위한 인터페론은 매 1 또는 2 또는 3일 마다, 경우에 따라 매일 약 1회 흡입 투여에 의해 투여된다.

[0202] 일부 실시양태에서, 흡입 투여의 지속기간은 약 1일 내지 약 6년, 선택적으로, 약 1주 내지 약 4년, 또한 선택적으로, 약 2주 내지 약 3년, 더욱 선택적으로, 약 3주 내지 약 2년, 더욱더 선택적으로, 약 1개월 내지 약 1년, 또는 역시 또한 선택적으로, 약 2개월 내지 약 9개월의 범위이다.

[0203] 일부 실시양태에서, 흡입 투여의 지속기간은 적어도 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 또는 6년, 또는 경우에 따라 장기간, 예컨대 대상의 남은 여생 동안이다.

[0204] 대체로, 본원에서 인터페론 투여의 지속기간 및 빈도는 전형적인 기준 예컨대 추가 치료에 대한 대상의 필요성, 대상의 건강, 인터페론에 대한 대상의 내성, 불리한 부작용의 존재 등에 따라 하나 이상의 참여 의사 또는 의료진에 의해 결정된다.

[0205] 일부 실시양태에서, 인터페론 투여는 대상에게 투여되는 단독 항암요법이다. 일부 실시양태에서, 인터페론 투여는 하나 이상의 다른 항암요법과 병용된다.

[0206] 하나 이상의 다른 항암요법은 인터페론의 투여 전, 그와 같은 시간에, 및/또는 그 후에 대상에게 투여될 수 있다.

[0207] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 다른 항암 요법은 화학 요법, 방사선 요법, 외과적 요법, 개입 요법, 생물 요법, 표적 요법 및 한방 요법 중 하나 이상을 포함한다.

[0208] 일부 실시양태에서, 생물요법은 치료를 위한 임의 유형의 생물학의 사용을 포함하고, 재조합 단백질, 항체, 유전자요법, 세포요법, 표적화 항체의 사용 또는 다른 면역요법을 포함한다.

[0209] 일부 실시양태에서, 외과적 요법은 절제 요법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 항암요법은 비외과적 요법이다.

[0210] 일부 실시양태에서, 본 발명은 치료 전과 비교하여, 1 이상의 암 병변의 제거, 1 이상의 암 병변의 크기 감소,

및 1 이상의 암 병변 성장의 비진행 중 하나 이상을 달성하는 치료를 제공한다.

[0211] 본 발명은 일부 실시양태에서, 항암 활성 및 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 인터페론을 투여하기 위한 분무기를 제공한다.

[0212] 일부 실시양태에서, 분무기 내 인터페론은 적어도 1-12회, 경우에 따라 2-10회, 또한 경우에 따라 3-8회 인터페론을 투여하기 위한 양으로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 본원의 분무기는 적어도 4회 또는 5회 또는 6회로 인터페론을 투여하기 위한 인터페론의 양을 함유한다.

[0213] 일부 실시양태에서, 분무기 내 인터페론의 양은 적어도 약 0.01 ㎎/㎖～약 5 ㎎/㎖ 범위, 선택적으로, 약 0.03 ㎎/㎖～약 2 ㎎/㎖ 범위, 더욱 선택적으로, 약 0.05 ㎎/㎖～약 1 ㎎/㎖ 범위의 농도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 분무기는 약 0.1 ㎎/㎖, 약 0.2 ㎎/㎖, 약 0.3 ㎎/㎖, 약 0.4 ㎎/㎖, 또는 0.5 ㎎/㎖의 농도로 인터페론을 함유한다.

[0214] 일부 실시양태에서, 분무기는 본원에 기술되어 있고, 인터페론의 1일 공급량을 함유하는 일회용 분무기이다. 일부 실시양태에서, 분무기는 다회용 분무기이고 적어도 2일, 또는 3일, 또는 4일, 또는 5일, 또는 1주, 또는 2주 동안 사용하기에 충분한 인터페론을 함유한다.

[0215] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기술된 바와 같은 분무기를 제공하고, 여기서 분무기가 구성되고 그 안의 인터페론이 대상의 코에 인터페론을 전달하기위해 제제화된다.

[0216] 일부 실시양태에서, 본원의 분무기가 구성되고 그 안의 인터페론은 적어도 대상의 피부, 또는 벼, 또는 점막에 또는 그 위에 인터페론을 전달하기 위해 제제화된다.

[0217] 일부 실시양태에서, 본원의 분무기가 구성되고 그안의 인터페론은 대상의 폐에 흡입을 통해 인터페론을 전달하기 위해 제제화된다.

[0218] 본 발명은 인터페론의 일정량을 포함하는 인터페론의 측정 또는 계량된 투여량을 더 제공하고, 여기서 인터페론은 항암 활성 및 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함한다.

[0219] 계량된 투여량은 대상이 인터페론을 자가 투여할 수 있게 하고/하거나 비의료적, 일반인, 예컨대 환자 가족 구성원 중 한명이 투여할 수 있게 하여, 병원 또는 의사 진료실 방문 횟수를 줄이고, 치료 비용을 절감할 수 있다. 부가적인 인터페론 전신 투여와 함께 또는 그 없이, 그리고 부가적인 인터페론의 흡입 투여와 함께 또는 없이, 예컨대 경피 또는 경점막 투여, 예컨대 암 영향받은 영역 상에 분무에 의한 인터페론의 국소 투여의 효능에 대한 본 발명자의 발견은 이러한 전달과 투여를 실현가능하게 만든다.

[0220] 일부 실시양태에서, 계량된 투여량은 약 100 ㎍～약 2000 ㎍, 선택적으로, 약 120 ㎍～약 1500 ㎍, 또한 선택적으로, 약 150 ㎍～약 1200 ㎍, 더욱 선택적으로, 약 200 ㎍～약 900 ㎍ 범위의 양으로 인터페론을 함유한다. 일부 실시양태에서, 계량된 투여량은 선택적으로 또는 바람직하게 약 450 ㎍～약 750 ㎍ 범위, 여전히 선택적으로 또는 바람직하게, 약 500 ㎍～약 650 ㎍ 범위의 양으로 인터페론을 함유한다. 일부 실시양태에서, 계량된 투여량은 약 600 ㎍의 양으로 본원의 인터페론을 함유한다.

[0221] 일부 실시양태에서, 계량된 투여량은 인터페론의 일회용 투여량을 함유한다. 일부 실시양태에서, 계량된 투여량은 2회 치료, 3회 치료, 4회 치료, 5회 치료에 충분한 인터페론 양을 함유한다. 선택적으로, 계량된 투여량은 인터페론의 1주 공급량 이상을 함유한다.

[0222] 일부 실시양태에서, 계량된 투여량은 경피 투여, 예컨대 국소 분무를 위해 제제화된다. 일부 실시양태에서, 계량된 투여량은 흡입용으로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 계량된 투여량은 비강 흡입용으로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 인터페론은 폐 흡입용으로 제제화된다.

[0223] 일부 실시양태에서, 계량된 투여량은 동결건조 분말 형태로 인터페론을 함유한다. 일부 실시양태에서, 계량된 투여량 내 인터페론은 에어로졸화된다. 일부 실시양태에서, 계량된 투여량 내 인터페론은 인터페론의 수성 제제, 또는 나노입자, 마이크로입자 또는 마이크로구 형태의 인터페론을 함유한다.

[0224] 본 발명은 항암 활성을 포함하고, 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는, 컨센서스 인터페론 알파를 포함하는 경피 팻치를 더 제공한다.

[0225] 본 발명은 또한 대상에게 투여하기 위한 의약을 제공하는 방법을 제공하고, 여기서 의약은 항암 활성 및 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 컨센서스 인터페론 알파를 함유한다. 인터페론을 함유하는 의약은 본원에 기술된

바와 같이, 골에서의 암, 피부암, 피하암, 점막 암, 및 점막하 암을 치료하는데 사용될 수 있다. 의약은 2 이상의 개별 포맷으로 제제화될 수 있으며, 하나는 전신 투여, 예컨대 주사에 의한 것이고 다른 것은 국소 투여, 예컨대 대상의 피부, 골, 또는 점막에 적용하기 위한 것이다.

[0226] 일부 실시양태에서, 상기 언급한 의약은 흡입 투여, 예컨대 비내 분무 또는 폐 전달용 에어로졸 형태의 제3 포맷으로 제제화될 수 있다.

[0227] 본 발명은 또한 대상에서 골암, 피부암, 피하 암종, 점막 암종 및/또는 점막하 암종의 치료를 위한 의약을 제조하는데 있어서, 서열번호 1의 아미노산 서열 및 항암 활성을 포함하는 컨센서스 인터페론 알파의 용도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 예컨대 골에서의 암, 예컨대 골암과 연관되거나 또는 그로부터 발생한, 통증의 치료를 위한 의약의 제조에서 이러한 인터페론의 용도를 제공한다.

[0228] 본 발명은 대상에서 골암, 피부암, 피하 암종, 점막 암종 및/또는 점막하 암종의 치료를 위한, 상기 언급한 인터페론 및 하나 이상의 약학적 허용 담체 또는 부형제를 함유하는 약학 조성물을 제공하고, 여기서 조성물은 국소 투여, 전신 투여, 및/또는 흡입 투여를 위해 제제화된다.

[0229] 일부 실시양태에서, 본 발명은 상기 언급한 인터페론 및 하나 이상의 약학적 허용 담체 또는 부형제를 함유하는 약학 조성물을 제공하고, 여기서 조성물은 통증, 예컨대 암, 예컨대 골암과 연관되거나 또는 이로부터 발생한 골통증의 치료를 위해 제제화된다.

[0230] 일부 실시양태에서, 본원의 인터페론은 서열번호 2의 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된다.

[0231] 본 발명은 예시를 목적으로 하고 임의의 방식으로 본 발명을 한정하려는 것이 아닌 다음의 실시예를 통해 더욱 설명한다.

[0232] **실시예 1. 비소세포 폐암(NSCLC) 및 다중 골전이를 갖는 환자 #1의 치료**

[0233] 요약. 환자 #1은 종격(mediastinum), 그의 목 좌측부, 그의 목 우측 및 뿌리부, 좌측 쇄골상와에 다발성 림프절 전이를 갖는 NSCLC로 진단받은 39세 남성이다. 환자 #1은 또한 척주, 양쪽 갈비골, 우측 쇄골 관절, 흉골, 좌측 천골 등에 다중 골전이 및 좌측 흉수를 갖는다. 환자 #1은 화학요법 치료, GP 양생법, 및 제피니팁 요법과 병용하여, SIFN(또는 재조합 수퍼-화합물 인터페론(rSIFN-co))의 근육내 주사 및 에어로졸 흡입 및 골 병변 상에 SIFN의 국소 분무를 받았다. 치료 후, 좌측 폐 상의 원발성 병변은 좌측 쇄골상와 및 좌측 흉수의 다발성 림프절 전이와 함께 사라졌다. 또한, 전신 주변의 전이성 골 병변이 수축되거나 또는 사라졌다.

[0234] SIFN을 사용한 치료는 매일 600 ㎍의 에어로졸 흡입으로, 2011년 10월 12일에 시작하였다. SIFN의 근육내 주사는 2011년 12월 12일에 시작하였으며, 처음 시기 동안은 9 ㎍의 투여량으로 격일 마다 1회로, 제2회에는 15 ㎍ 투여량 및 제3회 및 그 이후에는 18 ㎍으로 시작하였다.

[0235] GP 양생법의 제2 주기는 1일 및 8일에 1000 ㎎/㎡의 젬시타빈 및 1일에 75 ㎎/㎡의 시스플라스틴으로 2011년 10월 14일(각 주기는 21일간 지속함)에 시작하였다. 제피니팁은 각 회차에 1개 알약(250 ㎎/알약) 및 1일 1회로 2011년 11월부터 투여하였다.

[0236] SIFN의 투여 전 진단. 2011년 11월 21일 가스 CT 스캔은 39 Hu의 CT 값으로 좌측 종격 주변에 고밀도의 종괴 그림자(9 ㎝ x 3.5 ㎝)를 보여주었다. 더 위의 종격, 좌측 문 및 좌측 후방 흉막 내 대혈관부와 이러한 그늘 간 경계는 모호하였다. 고밀도의 염증성 삼출물의 팻치 그림자를 폐에서 볼 수 있었다. 비대 림프절이 종격에서 발견되었다. 고밀도의 팻치 그림자가 우측 문 부분의 상부 절편에 불균질하게 보였는데, 여기서 경계는 명확하였다. 아치형 유출물이 좌측 후방부 상에서 발견되었다. 진단 결론: 환자 #1은 좌측 흉수 및 폐쇄성 폐렴과 함께 좌측 종격에 폐암을 가졌다. 다수의 팻치 그늘이 문에 존재하였고, 전이 발생 가능성을 시사하였다.

[0237] 2011년 9월 27일에 세기관지경검사로 생검을 수행하였다. 생검은 좌측 상부 엽의 기관지에서 수행하였다. 약 0.1 ㎝ x 0.1 ㎝ x 0.1 ㎝ 크기의 3개 회색 연조직이 발견되었다. 진단 결론: 환자 #1은 약하거나 또는 중간의 분화된 선암종을 가질 수 있다.

[0238] 2011년 9월 29일의 전신 골 ECT 스캔은 척주, 양쪽 갈비골, 우측 흉쇄 관절, 흉골, 좌측 천장 관절 및 좌측 장골에 높은 방사능 농도의 다수 병변이 확인되었다. 두개골 및 팔다리 장골에서는 방사능 분포가 정상이었다. 진단 결론: 높은 방사능 농도의 전신 골 병변이 발견되었고, 전신 골 전이의 발생 가능성을 시사한다.

[0239] 칼라 도플러 초음파를 2011년 9월 30일에 수행하였다. 다중 저에코 결절이 목의 좌측부에서 발견되었고, 림프절의 임의의 문없이 경계가 명확하였다. 보다 큰 저에코 결절은 크기가 1.0 ㎝ x 0.7 ㎝였다. 약 1.2 ㎝ x 0.8 ㎝

의 저에코 결절이 좌측 쇄골상와에서 발견되었고, 이는 경계가 분명하지만 림프절의 문이 없었다. 약 1.4 cm x 1.1 cm의 저에코 결절이 우측 목의 뿌리부에서 확인되었고, 경계가 분명하였지만 림프절의 문은 없었다. 비정상적인 림프절이 우측 쇄골상와에서 발견되지 않았다. 진단 결론: 저에코 결절 및 비정상적 림프절이 목의 좌측부, 좌측 쇄골상화 및 우측 목의 뿌리부에서 발견되었다.

[0240] SIFN 투여 후 진단

[0241] 2011년 11월 15일의 CT 스캔으로, 좌측 상부 폐에서 약 3.6 cm x 4.2 cm의 연조직의 그림자가 확인되었다. 고밀도 팻치 그림자는 산재되어 있고 경계는 모호하였다. 종격에서 비대한 림프절이 보이지는 않았다.

[0242] 골 스캔은 2011년 12월 6일에 수행하였다. 방사능 농도가 비정상적인 다수의 점-유사, 종괴-유사 및 시트-유사한 그림자가 우측 흉쇄 관절, 갈비골, 척주 및 골반에서 확인되었다. 다른 부분의 방사능 분포는 실질적으로 균일하고 대칭적이었다. 진단 결론: 이전의 CT 결과(2011년 9월 29일)와 비교하여 부분적 병변이 수축하였고 감소하였다.

[0243] PET/CT 스캔을 2011년 12월 29일에 수행하였다. 직경이 8 mm인 결절이 좌측 폐의 정점에서 관찰되었고, 방사능 분포는 약하게 증가하였다. 섬유성 병변 및 약간 높은 밀도를 갖는 작은 시트-유사 그림자가 폐의 주변 영역에서 발견되었고 방사능 분포는 약하게 증가하였다. 밀도가 약간 높은, 산재된, 팻치 그림자가 폐에서 발견되었고 방사능 분포에서 유의한 이상이 발견되지 않았다.

[0244] 결론: (1) 치료 후, FDG 물질대사에서 분명한 증가가 좌측 폐 정점의 병변 또는 그 위에서 발견되지 않았고, 대부분의 종양 세포의 불활성화를 시사한다; (2) 비대칭성 골발육 과도가 전신의 몇몇 부분에서 발견되었고 일부 병변에서의 FDG 물질대사는 불균질하였고 일부는 약간 증가하였다. 2개월 동안 치료 후, 환자는 그 폐의 병변이 사라졌고 전신 골 전이는 크기가 줄었다.

[0245] 2012년 5월 31일의 PET/CT 스캔은 오직, 척추의 몇몇 척추골에서 골밀도가 변화되었고 방사능 농도가 비정상적인 그림자가 발견된 한편, 골 전이는 사라졌음을 보여주었다.

[0246] **실시예 2. 흑색종 및 골전이를 갖는 환자 #2의 치료**

[0247] 환자 #2는 양측 둔부 관절, 양측 대퇴골, 양측 상완골, 갈비골 및 양측 어깨 관절에 골전이 및 코에 흑색종(수술 후 재발)을 갖는 43세 여성이다. SIF의 근육내 주사 및 병변(골전이된 피부 위)상에 SIFN의 국소 분무를 투여하였다. 치료 후, 양측 어깨 관절, 겨드랑이의 다발성 비대 림프절, 우측 부비강 및 비강의 수술 후 남은 비강에서의 재발성 및 전이성 병변을 포함한 것을 포함해 병변들이 사라졌다. 양측 둔부 관절 및 대퇴골의 상부 절편에서의 다발성의 비정상적 징후도 역시 사라졌다.

[0248] SIFN의 투여 전 치료 양생법

[0249] 엔도스타 및 네모졸로미드 투여의 2주기를 2011년 10월 30일 및 2011년 11월 30일에 적용하였다. 15 mg의 엔도스타 는 1-10일에 1일당 투여하였고 200 mg의 테모졸로미드는 1-5일에 1일당 경구로 투여하였다.

[0250] 표적화 방사능요법(50Gy/25f)은 2011년 11월 2일에 시작하였고 표적 영역은 우측 상악동 및 좌측 상악동의 1/4, 양측 사골동, 양측 전두동 및 우측 안구의 인접 조직을 포함한다. 방사능요법은 2011년 12월 7일에 종료하였다.

[0251] SIFN의 투여.

[0252] SIFN을 사용한 치료는 2011년 12월 21일에 시작하였다. SIFN의 근육내 주사는 1일 4-5회 우측 어깨의 피부 표면에 국소 분무와 병용하여 격일 마다 투여하였다(제1회는 9 ㎍, 제2회는 15 ㎍, 제3회 및 그 이후는 18 ㎍). 1일 4-5회로 2012년 2월 27일부터 좌측 어깨 및 골전이의 다른 영역의 피부 표면에 적용하였다.

[0253] SIFN의 투여 전 진단

[0254] 우측 부비강에 대한 수술은 내시경을 이용해 제공하였고 비강의 종양은 2011년 8월 23일에 절제하였다. 수술 후 생검은 종양이 우측 상악동 내부 덩어리 및 중비도 내 폴립 유사물에 존재함을 보여주었다. 악성 흑색종은 면역조직화학법으로 진단하였다: HMB45(부분적+), MARTI(-), S100(-), CD63(+), NSE(-), PCK(-), EMA(+), CD56(-), 및 KI671(25%). 우측 상악골의 거의 완전한 절제 및 비강 및 부비강 내 종양의 절제는 2011년 10월 8일에 수행하였다.

[0255] 부비동의 MRI는 2011년 12월 8일에 수행하였다. 1. 2011년 10월 26일 얻은 영상과 비교하여, 나머지 비강 주변 연조직이 비대해지고 유의하게 강화되어서, 재발 가능성을 시사하였다. 2. 목에 몇몇 림프절이 확장되었다. 3.

비대가 좌측 내부 비갑개에서 발견되었고, 염증이 좌측 상악동, 설상골 부비강 및 사골 부비강에서 확인되었다. 4. 중이염 및 유양돌기염이 우측에서 발견되었다.

[0256] 2011년 12월 8일 둔부 관절의 MRI 스캔은 긴 T1 및 긴 T2 신호를 갖는 병변이 좌측 관골구에서 보이고 좌측 좌골로 확장되었음을 보여주었다. 지방 억제 서열의 높은 신호 및 유의한 증가가 발견되었다. 유의하게 증가된 높은 T1 및 T2 결절성 병변이 우측 전관골구 및 양측 장골의 하부에서 확인되었다. 결론: 다수의 비정상적 신호가 양측 둔부 관절의 골질에서 발견되었다.

[0257] 2011년 12월 8일의 어깨 관절 MRI는 긴 T1 및 긴 T2 신호의 팻치 그림자, 불균질한 증가 및 불분명한 경계가 쇄골의 양측 어깨 말단부, 우측 견갑골의 관절하 골질, 양측 견갑골의 주변부, 양측 상완골의 상부 및 양측 다수 갈비골에서 발견되었다. 다발성 림프절이 그 일부가 팽창된 양측 액와에서 발견되었다. 결론: 병력을 고려하여 상기 서술은 양측 어깨 관절 및 액와로의 다발성 전이를 시사한다.

[0258] 2011년 12월 12일 골 영상은 전신의 골이 명확하게 나타나고, 짙은 방사능 팻치 그림자가 비인두 영역, 상악동 영역, T8 등골골 및 좌측 관골구의 하부에서 발견되었다. 진단 결론: 골 물질대사가 상승한 다발성 병변이 발견되어, 골전이 발생 가능성을 시사하였다.

[0259] SIFN의 투여 후 진단

[0260] 2012년 5월 2일 어깨 관절의 MRI 스캔은 좌측 어깨의 명확한 파골은 보이지 않았다. 긴 T2 및 긴 T1 신호를 갖는 점-유사 그림자가 상박골 머리에서 확인되었고, 아마도 소형 낭포성 병변을 의미한다.

[0261] 2012년 5월 2일의 골반 MRI는 유의한 증가로 좌측 치골의 상부 분지에서 긴 T1 및 긴 T2 신호를 갖는 그림자가 확인되었다. 골반의 나머지 부분에서는 어떠한 명확한 이상이 보이지 않았다.

[0262] 2012년 5월 2일 뇌 MRI는 1) 두개내 이상 없음; 2) 양측 중이염 및 유양돌기염; 3) 중위 및 하위 갑개골, 우측 상악동의 내벽이 소실되어 부비강과 비강이 연결되어 형성된 강이 초래됨; 4) 좌측 상악동염; 5) 설상골 부비강염 및 전방 부비강염을 보여주었다.

[0263] 2012년 6월 26일의 요추, 머리 및 어깨 관절의 MRI는 다음의 결과를 보여주었다: 1) 지방 침착이 제2 요추의 후부 및 상부에서 발견되었고 나머지 신체 척추골 및 추간판은 정상이었다; 2) 두개내 조직은 정상이었다; 3) 우측 상악동의 내벽 및 우측 비강에 비갑개의 결여는 상기와 같았다; 4) 양측 사골염 및 설상골 부비강염 및 양측 유양돌기염이 발견되었다; 5) 림프절 비대 또는 증가가 목 양면에서 발견되지 않았다; 6) 양측 머리 상박 및 양측 어깨 관절은 정상이었다. 치료 후, 양측 어깨 관절, 엽액내 영역의 다발성 비대 림프절, 우측 부비강 및 비강의 수술 후 잔류 가에서의 재발성 및 전이성 병변을 포함한, 병변이 사라졌다. 양측 둔부 관절 및 대퇴골의 상층부에서의 다수의 비정상적인 신호도 역시 사라졌다.

[0264] **실시예 3. 소세포 폐암(SCLC) 및 다발성 전이를 갖는 환자 #3의 치료**

[0265] 환자 #3은 47세 여성이다. 그녀는 간, 종격 림프절, 좌측 상완골, 좌측 쇄골, 척추골, 우측 대퇴골, 골반 등의 다발성 전이를 수반하는 우측 폐에 소세포 폐암으로 진단받았다. 화학요법과 병용하여 병변에 SIFN의 국소 분무(골전이된 피부위에) 및 SIFN의 근육내 주사 및 에어로졸 흡입을 투여하였다. 치료 후, 폐의 원발성 병변 및 간 전이가 명확하게 수축하였다. 또한, 골전이 일부분, 예컨대 좌측 상완골, 좌측 쇄골, C2 등골골 및 좌측 T9 횡근돌기에서의 전이가 제거되었다.

[0266] SIFN의 투여 전 양생법

[0267] 화학요법의 제1 주기, 양생법 CE는 2012년 5월 7일에 시작하였고, 각 주기는 28일 동안 지속하였다: 1일에 카르보플라틴(CBP), 300 mg/㎡; 3-7일에 100 mg/㎡의 데토포시드(VP-16). 6회 주기를 2012년 12월까지 완료하였다.

[0268] SINF의 투여.

[0269] SIFN으로의 치료는 2012년 5월 28일에 시작하였다. SIFN의 근육내 주사는 격일 마다 제1회는 9 ㎍, 제2회는 15 ㎍, 및 제3회 및 그 이후는 18 ㎍을 적용하였다. 한편, 에어로졸 흡입은 1일 각 회차 마다 600 ㎍이 투여되었다. SIFN은 2012년 9월 20일부터, 1일 4-5회로 좌측 상완골, 좌측 쇄골, C2 등골골, 좌측 T9 횡근돌기 및 골반의 피부 표면 상에 국소적으로 동시 분무하였다. 2012년 12월까지, SIFN 치료는 화학요법과 병용하여 적용되므로 골수억제가 분명하였다. 이런 이유로, SIFN의 근육내 주사 및 에어로졸 흡입을 주기적으로 제공하였지만, SIFN의 국소 분무는 추가 3개월 동안 계속하였다.

[0270] SIFN의 투여 전 진단

[0271] 2012년 5월 4일 흉부 CT 스캔은 우측폐 상엽에 무기폐를 보여주었고, 점거성 병변을 시사하였다. 종괴 병변이 또한 간의 우엽에서 확인되었고, 최대 단면적이 5.1 cm x 6.7 cm였다. 종괴의 경계는 불분명하였다.

[0272] 2012년 5월 7일 종양 마커에 대한 시험은 171.40 ng/㎖의 CEA, 17.10 ng/㎖의 탄수화물 항원 211 및 58.30 ng/㎖의 NSE를 나타냈다.

[0273] 2012년 5월 8일의 복부 CT 스캔은 간의 양쪽 엽 내에 다발성(6 이상) 종괴 유사 및 결절 점거성 병변을 보여주었다. 그중 가장 큰 것은 우측 전엽에 있었고, 그 크기가 54 ㎜ x 72 ㎜였으며, 균질하게 증가되었고, 간 캡슐 일부분을 불룩하게 만들었다. 다른 병변은 직경이 9 ㎜ 내지 12 ㎜ 범위였다. 간 주변에 소량의 유출물이 존재하였다. 진단 결론: 다발성 점거성 종괴가 간에 존재하였고, 악성 종양 및 전이 발생 가능성을 시사하였다. 소량의 유출물이 간 주변에서 발견되었다.

[0274] 2012년 5월 9일 PET/CT 스캔은 복합 골, 좌측 상완골, 좌측 쇄골, C2 등골골, 좌측 T9 횡근돌기, 골반 및 우측 대퇴골의 몇몇 절편에서의 비정상적으로 증가된 FDG 물질대사가 관여됨을 보여주었다. 평균 SUV는 3.0 내지 9.6이었다. CT 스캔은 병변의 일부분 내 골질의 구조 이상을 보여주었다. 양측 흉강은 중심의 기관에 대해, 대칭적이었다. 폐조직 경화가 우측폐의 상엽에서 관찰되었고, 폐문 근처 경화 영역의 일부분은 평균 SUV가 7.8인 높은 FDG 물질대사와 함께 종괴 유사 그림자가 확인되었다. 흉막 근처 경화 영역 내 FDG 물질대사는 정상으로 나타났다. 비대해진 림프절의 그림자가 기관자의 우측 전방의 종격에서 확인되었고, 경화 영역 그림자와 융합된, 비교적 높은 FDG 물질대사를 보였으며, 평균 SUV는 6.9였다. 진단 결론: 1) 폐조직 경화가 우측폐의 상엽에서 발견되었고 문 근처 부분의 FDG 물질대사는 비정상적으로 높아서, 우측폐의 상엽의 무기폐를 수반하는 중심 폐암의 존재를 시사하였다. 림프절의 전이가 기관지 우측 전방의 종격에서 발생하였다. 다발성 전이가 간과 골에서 발견되었다; 2) FDG 물질대사는 뇌에서 정상이었다.

[0275] SIFN의 투여 후 진단

[0276] 2012년 8월 24일의 복부 컬러 도플러 초음파는 간이 정상적인 형상을 가지며 간 캡슐이 매끄러움을 보여주었다. 약 3.5 cm x 2.8 cm(이전 크기는 7.5 cm x 5.9 cm였음)의 고형 종괴가 간의 우엽에서 발견되었다.

[0277] 2012년 10월 9일의 PET/CT 스캔은 다음을 확인시켜주었다: 1) 흉부가 대칭으로 나타났고 폐 마킹은 분명하였다. 크기가 약 1.9 cm x 1.8 cm인 분엽 종괴가 우측 상엽의 후방 절편에서 발견되었고, 여기서 FDG 흡수가 증가되었으며, SUV의 최대값은 14.8이었다. 비정상적인 그림자 또는 물질대사가 폐의 다른 부분에서 발견되지 않았다. 종격 및 우측문의 림프절이 비대해졌고 FDG 흡수도 상승하였다(SUVmax=5.6). 2) 간은 정상적인 형상, 매끈한 가장자리, 및 정상적인 엽 비율을 가졌다. 약 1.9 cm x 2.7 cm(이전 크기는 7.5 cm x 5.9 cm였음)의 저밀도 그림자가 우측간의 전엽의 하부 절편에서 발견되었다. 외부 주변부의 FDG 흡수는 증가하였고 SUVmax가 3.5였다. 3) 경추, 흉추 및 요추는 적절하게 배열되었다. 골질은 좌측 장골 및 우측 대퇴부 전자간에서 병소적으로 파괴되었고, 이때 FDG 흡수는 상승하였으며 SUVmax는 4.5였다(좌측 상완골, 좌측 쇄골, C2 등골골, 좌측 T9 횡근돌기, 골반 및 우측 대퇴골의 몇몇 절편에 골전이가 이전에 존재하였음). SIFN로 치료 후, 폐의 원발성 병변 및 간의 전이부가 분명하게 수축되었다. 또한, 골전이는 좌측 상완골, 좌측 쇄골, C2 등골골 및 좌측 T9 횡근돌기에서 제거되었다.

[0278] **실시예 4. 선암종 및 다중 골전이를 갖는 환자 #4의 치료.**

[0279] 환자 #4는 우측의 8번째 후방 갈비골, 우측 천장관절, 좌측 장골 등을 포함한, 다중 골전이를 수반하는 좌측 폐에 선암종으로 진단받은 30세 여성이었다. 화학요법 및 방사선요법과 병용하여 근육내 주사, 에어로졸 흡입 및 병변 상에 국소 분무에 의한 SIFN 투여를 제공하였다. 치료 후, 폐의 병변이 명확하게 수축하였고 SUV 값이 PET/CT에 따라 감소하였다. 좌측 치골의 병변은 인터페론의 국소 분무 후 양호해졌다. 5번째 및 8번째 흉추의 골전이가 사라졌다.

[0280] SIFN의 투여 전 양생법

[0281] 화학요법은 2011년 6월 28일에 수행하였다(GP 양생법): 1일 및 8일에 1.6 g의 젬자르 및 1일 및 2일에 60 mg의 시스플라틴.

[0282] 화학요법 및 방사선요법과 병용한 SIFN 투여를 위한 양생법

[0283] SIFN의 치료는 2011년 7월 1일에 시작하였다. SIFN의 근육내 주사는 1차에 15 ㎍, 2차 및 후속 회차에 18 ㎍으

로 격일로 제공하였다. 한편, 에어로졸 흡입은 매일 투여하였는데, 각 회차 마다 600 ㎍씩 1일 1회 투여하였다. 분무는 1일 4 내지 5회, 2012년 6월 12일부터 좌측 치골, 5번째 및 8번째 흉추 및 우측의 8번째 후방 갈비골의 피부 표면에 국소적으로 분무 적용하였다. 사이버나이프를 사용한 수술은 2012년 7월 17일에 천장관절 근처의 우측 장골에 수행하였다.

[0284] SIFN의 투여 전 진단

[0285] 2011년 5월의 신체 검사 결과는 폐에 그림자를 보여주었다. 2011년 6월 16일의 흉부 CT 스캔은 좌측 하엽의 후방 절변에 둥근 형상의 점거성 그림자를 보여주었다. 이러한 그림자는 크기가 31.8 mm x 36.8 mm로 약간 증가하였다. 2011년 6월 22일의 좌측 폐의 침생검은 몇몇 비정상적인 세포를 보여주었다. 액체 기반 세포검사는 선암종 세포의 존재를 확인시켜 주었다. 2011년 6월 28일의 골 스캔은 우측 8번째 후방 갈비골, 우측 천장관절 및 좌측 장골에 비정상적인 방사능 농도를 보여주어, 골반 및 갈비골에 가능한 전이를 시사하였다.

[0286] SIFN의 투여 후 진단

[0287] 2011년 9월 22일의 PET/CT 스캔은 크기가 3.2 cm x 2.5 cm인, 좌측 폐의 하엽에 분엽된 연조직의 그림자를 보여주었다. FDG 흡수는 증가하였고 SUV의 평균값은 4.7이었고 최대값은 5.3이었다. 2012년 2월 1일의 흉부 CT 스캔은 양쪽 폐의 삼출액 그림자가 2011년 8월 23일 얻은 영상과 비교하여 사라졌다. 우측 상엽의 후방 절편 상의 병변은 사라졌고, 21 mm x 15 mm의 종괴가 좌측 하엽의 후방 절편에서 발견되었다. 좌측 폐 하엽의 병변은 2011년 8월 23일과 비교하여, 그 크기가 명확하게 수축하였다.

[0288] 2012년 7월 14일의 PET/CT 스캔은 흉막 근처의 좌측 하엽에 3.3 cm x 2.1 cm의 불규칙적인 저밀도 그림자를 보여주었고, 여기서 점-유사 석회화가 확인되었다. FDG 흡수는 약하고 비균질하게 상승하였으며, SUV의 최대값은 SUV 2.1이었다. 2012년 9월 14일의 골 스캔은 방사능 농도가 2012년 6월 11일에 찍은 영상과 비교하여, 우측 8번째 후방 갈비골, 우측 천장관절, 좌측 장골, 좌측 치골 및 우측 장골에서는 크게 변화하지 않았다. 그러나, 5번째 및 8번째 흉추의 전이성 병변은 2012년 6월 11일의 영상에서처럼 사라졌다.

[0289] 2012년 9월 21일의 천장관절의 MR은 좌측 치골의 병변이 2011년 6월 27일에 찍은 영상과 비교하여 양호해진 것을 보여주었다. 우측 대퇴부 머리, 천장관절에 인접한 우측 장골의 병변은 더 진행되었다.

[0290] 치료는 2012년 12월까지 1년 이상 지속하였다. 폐의 병변은 명확하게 그 크기가 축소하였고 SUV 값은 PET/CT에 따라 감소하였다. 골전이에 따라서, 천장관절에 인접한 우측 장골의 병변은 방사선요법 후에 악화되었다. 하지만, 우측 치골 및 5번째 및 8번째 흉추의 병변은 SIFN의 국소 분무 3개월 후 분명히 호전되었다.

[0291] **실시예 5. 비인두 암종을 갖는 환자 #5의 치료**

[0292] 환자 #5는 2007년 12월 27일에 저분화된 편평 비인두 암종, IVa(T4N3M0)으로 처음 진단받은 48세 여성이었다.

[0293] SIFN 투여시작: SIFN은 2일 마다 각 회차에 15 ㎍의 투여량으로, 2012년 10월 30일에 투여하였다(피하 또는 근육내 주사). 환자는 임의의 수술 또는 임의의 보조 요법을 받지 않았다. 치료 양생법은 2012년 11월 24일의 경우처럼 투여된 SIFN의 비인두 분무를 포함한다. SIFN-co의 주사 투여량은 2012년 11월 25일처럼 21 ㎍까지 증가시켰다.

[0294] 환자 #5의 병력은 다음과 같이, 2012년 10월 30일에 수집하였다:

[0295] 환자의 주요 질환: 비인두 암종을 4년 이상 전에 진단받은 후 3년 이상 전에 방사선요법 및 화학요법을 받았다. 종양의 재발은 1주 이상 전에 발견하였다.

[0296] 환자의 병력: 추가 검사를 위해서, 푸단 대학교 산하 진산 병원에 환자가 입원한 2007년에 목에서 종괴가 발견되었다. 2007년 12월 27일 병리학적 검사는 인두에 비분화된 유형의 비케라틴화 암종을 밝혔고, 면역조직학적 결과는 CK+, EMA+, LCA-, CD68-, 34β E12+, CK5/6+로 나타났다. 이후에 다른 관련 검사 및 치료를 수행하지 않았다. 2009년 종괴가 목에 재발하였고 환자는 2009년 5월 8일에 면양 센트럴 병원에서 검사받았다. 소수의 부정형 과형성 편평 상피가 비인두 점막에서 발견되었다. 환자는 다시 생검을 받도록 제안받았다. 2009년 5월 12일 검사는 주변부에 소수의 의심스러운 암세포와 만성 염증을 보여주었다. 2009년 5월 16일에 서중국 병원에서 다른 검사를 수행하였고, 병소 응집성 괴사가 수반된 평편 상피의 과형성, 약간 내지 중간의 평편 상피의 부정형 과형성, 및 일부 염증성 삼출물이 보였다. 진단 후, 환자는 면양 종양 병원으로 갔고 전체 5 투여량의 화학요법 및 35 코스의 방사선요법을 받았다. 인두의 병변과 목의 종괴는 치료 후 사라졌고, 임상적인 차도를 시사하였다.

[0297] 환자는 2012년 3월 다시 머리의 불편함을 호소하였으나, 검사 후 명확한 이상성은 발견되지 않았다. 재발된 두통으로 인해 2012년 6월 11일에 CT 스캔을 수행하였다. 그 결과 우벽이 인두에서 비후해지고 국소 궤양이 아마도 발병된 것으로 나타났다. 이 시기에는 치료를 하지 않았다. 2012년 10월 23일 생검 조사는 만성적인 염증성 점액 중간에 소수의 퇴행성 무정형 세포를 보여주었고, 저 분화된 편평 세포 암종의 가능성을 시사하였다. 2012년 10월 26일의 CT 스캔 영상화는 인두 상벽의 좌측에 연조직 밀도의 불규칙한 종괴를 보여주었다.

[0298] 이 환자의 주요 증상은 현재 우측의 두통 및 턱관절 움직임 어려움과 관련되었다. 그녀는 집에 머물러야만 했다. 환자 및 그 친척들은 2012년 10월 30일자로 SIFN 사용에 자원하였다.

[0299] SIFN 치료 코스: 2012년 10월 31일에, 환자는 2012년 10월 30일 오전 10시에 15 ㎍의 SIFN 제1 근느육내 주사를 받았다. 투여 후 1시간, 환자는 몸을 떨었고 그녀의 체온이 4시간 후 37.8℃에 도달하였다. 이어서 체온이 내려갔고 약물 투여 약 7시간 후에는 정상이 되었다. 그녀의 허리 및 하지가 약물 투여 후 8시간이 넘은 후 아프기 시작하였고, 다음날 아침에 사라졌다. 그녀는 다른 호소는 없었다.

[0300] 환자는 2012년 11월 1일 오후 2시에 15 ㎍의 제2 근육내 주사를 받았다. 환자는 약물 투여 후 약 6시간 경에 몸을 떨었다. 최고 체온은 38.0℃로 측정되었다(특정 시간은 기록하지 않음). 체온이 이후 내려갔고 체온을 낮추기 위한 임의의 약물 투여 또는 다른 해결법 없이, 최종적으로 정상이 되었다. 한편, 두통은 다음날 아침 완화된 것으로 기록되었다. 이 환자는 다른 병증은 없었다.

[0301] 환자는 2012년 11월 6이레 15 ㎍의 SIFN의 네번째 근육내 주사를 받았다. 환자는 약물 투여 후 약 3시간 경에 몸을 떨었다. 이후, 그녀의 체온이 상승하여 약물 투여 후 5시간 후에는 최고(38.0℃)에 달하였다. 온도는 체온을 낮추기 위한 어떠한 시도없이 2시간 후에 정상이 되었다. 한편, 두통, 치통, 이통 및 위 불편함이 기록되었고, 다음날 아침에 완화되었다. 환자는 다른 병증은 없었다.

[0302] 환자는 2012년 11월 15일에 15 ㎍의 SIFN의 9번째 근육내 주사를 받았다. 환자는 약물 투여 후 약 3시간 동안 몸을 떨었다. 이후, 그녀의 체온은 약물 투여 이래로 약 6시간 후에 37.4℃에 도달하였고, 이후 내려가기 시작하였다. 한편, 두통, 치통, 이통이 보고되었고, 다음날 아침에 완화되었다. 다른 불편함은 기록되지 않았다.

[0303] 2012년 10월 26일 혈액 검사 결과는 다음과 같다: WBC, 5.1 x 10^9/L; PLT, 353 x 10^9/L; 림프구의 비율, 28.5%; 호중구성 과립구의 비율, 59.4%; 및 단핵구의 비율, 8.3%. 2012년 11월 6일의 혈액 검사 결과는 다음과 같다: WBC, 4.1 x 10^9/L; PLT, 234 x 10^9/L; 림프구의 비율, 40.7%; 호중구의 비율, 50.6%. 2012년 11월 13일 간기능 검사는 ALT가 18 U/L이고 AST는 17 U/L인 것으로 나타났다. 2012년 11월 19일 CT 검사는 인두 상벽의 종괴는 크기가 2012년 10월 26일의 CT 스캔에서 발견된 것과 비교하여 약간 커진 것으로 나타났다. 환자는 그녀의 지속적인 두통이 명확하게 경감되었지만, 여전히 그녀의 턱 관절 움직임이 어렵고 목 통증이 있다고 보고하였다. 그녀는 다른 병증은 없었다. 치료적 양생법은 그녀의 상황에 따라 조정하였다. 구체적으로, rIFN의 근육내 주사는 인두 상에 SIFN의 국소 분무와 병용하여, 격일 마다, 각 회차에 21 ㎍으로 조정하였다.

[0304] 분무는 2012년 11월 24일부터 1일 5-6회 인두에 적용하였다. 약물 투여 후 약 2 내지 3분간 우측 이가 아팠고 통증이 이전보다 더 심하였다. 통증이 약 2시간 동안 지속되었고 이후 실질적으로 사라졌다. 21 ㎍의 근육내 주사는 2012년 11월 25일에 시작하였다. 어떠한 오한, 열 또는 두통도 보고되지 않았다.

[0305] 환자는 비인두 분무와 병용하여, 2012년 12월 1일에 4번째로 21 ㎍의 SIFN의 근육내 주사를 받았다. 그녀는 약물 투여 후 약 4시간 경에 몸을 떨었지만 체온은 정상으로 유지되었다. 치통이 여전히 존재하였지만 이전보다 훨씬 나아졌다. 인두의 분비물이 약간의 혈액을 함유하였다. 명확한 두통은 발생하지 않았다. 환자는 혈액 검사 및 간 기능 검사를 받도록 제안받았다.

[0306] 환자는 비인두 분무와 병용하여 2012년 12월 13일경에 10회차로 21 ㎍의 SIFN의 근육내 주사를 받았다. 치통 및 이통이 약물 투여 후 여전히 보고되었지만 이전만큼 나쁘지 않았다. 그녀의 허리가 때때로 아팠고 인두의 분비물은 약간의 혈액을 함유하였다. 다른 불편함은 보고되지 않았다. 환자는 인두 분비물에 주의를 기울이고 찌꺼기가 기도를 막는 것을 예방하도록 제안받았다.

[0307] 2012년 12월 4일의 혈액 검사는 다음의 결과를 나타냈다: WBC, 4.4 x 10^9/L; PLT, 201 x 10^9/L. 2012년 12월 5일 간기능 검사는 ALT가 48 U/L이고 AST는 49 U/L로 나타났다. 환자는 여전히 치통이 있었고 7일 전 왼쪽 귀에 발작성 통증이 나타났다(이러한 통증은 이전에 오른쪽 귀에서 나타났음). 인두의 분비물은 동일하였다. 두통은 보고되지 않았다.

[0308] 2013년 1월 23일: 환자는 두통과 치통이 사라졌다고 말하였고 턱을 보다 잘 움직일 수 있다고 느꼈다. 인두의 분비물은 동일하였다. 그녀는 다른 병증은 없었다.

[0309] **실시예 6. 흑색암종의 치료에서 경피 팻치의 사용**

[0310] 팻치 당 약 200 ㎍~약 600 ㎍ 범위의 SIFN 유효량을 갖는 경피 팻치를 대상의 암성 피부 병변, 예컨대 흑색암종 병변 상에 적용하였다. 대상은 전이는 갖지 않는다. 다른 항종양 요법은 제공하지 않았다. SIFN의 피하 주사 및/또는 근육내 주사는 암성 병변 상의 경피 팻치 적용와 병용하여 투여하였다. 구체적으로, 피하 주사 및/또는 근육내 주사는 격일로 투여량 당 15 ㎍ 내지 24 ㎍의 인터페론을 제공하였다. 경피 팻치는 매일 새것으로 교체하였다. 이러한 치료 양생법은 2개월의 지속기간 동안 계속하였다. 종양 축소가 예상된다.

[0311] **실시예 7. 설암 치료에서 분무기의 사용**

[0312] SIFN은 높은 정도 내지 중간정도로 분화된 평편 세포 암종일 수 있는 돌출성 종괴를 그 혀에 갖는 대상에게 투여하였다. 대상은 목에 비대 림프절을 가질 수 있다. 다른 항종양 요법은 제공하지 않았다. 간략하게, SIFN은 피하 주사 및/또는 근육내 주사를 비롯하여 돌출성 종괴 상에 분무에 의한 국소 투여에 의해 투여되었다. 피하 주사 및/또는 근육내 주사는 격일 마다 투여량 당 9 ㎍ 내지 24 ㎍의 인터페론을 제공한다. 약 200 ㎍/㎖ 내지 약 600 ㎍/㎖ 범위의 인터페론의 유효량을 함유하는 분무가 1일당 2-4회 혀 병변에 적용된다. 또한, 인터페론은 3일 마다 1회 투여량 당 약 80 ㎍~약 200 ㎍이 목의 림프절에 주사될 수 있다. SIFN의 투여는 약 20일 동안 지속된다. 혀의 종괴는 감소될 것으로 예상되고 비대 림프절은 크기가 축소될 것으로 예상된다.

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Superlab Far East Limited

<120> METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATMENT OF BONE, SKIN, SUBCUTANEOUS, MUCOSAL AND/OR SUBMUCOSAL CANCER BY PERCUTANEOUS AND/OR TRANSMUCOSAL ADMINISTRATION OF INTERFERON

<130> 1662-PCT

<140>

<141> 2013-03-13

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 167

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of recombinant interferon

<400> 1

Met Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu

1 5 10 15

Ile Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys

20 25 30

Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln

35 40 45

Phe Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln

50 55 60

Thr Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu

65 70 75 80

Ser Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp

85 90 95

Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu

100 105 110

Met Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile

115 120 125

Thr Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val

130 135 140

Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln

145 150 155 160

Glu Arg Leu Arg Arg Lys Glu

165

<210> 2

<211> 504

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleotide sequence encoding recombinant interferon

<400> 2

atgtgcgacc tgccgcagac ccactccctg ggtaaccgtc gtgctctgat cctgctggct 60

cagatgcgtc gtatctcccc gttctcctgc ctgaaagacc gtcacgactt cggtttcccg 120

caggaagaat tcgacggtaa ccagttccag aaagctcagg ctatctccgt tctgcacgaa 180

atgatccagc agaccttcaa cctgttctcc accaaagact cctccgctgc ttgggacgaa 240

tccctgctgg aaaaattcta caccgaactg taccagcagc tgaacgacct ggaagcttgc 300

gttatccagg aagttggtgt tgaagaaacc ccgctgatga acgttgactc catcctggct 360

gttaaaaaat acttccagcg tatcaccctg tacctgaccg aaaaaaaata ctccccgtgc 420

gcttgggaag ttgttcgtgc tgaaatcatg cgttccttct ccctgtccac caacctgcag 480

gaacgtctgc gtcgtaaaga ataa 504

<210> 3

<211> 504

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleotide sequence encoding recombinant interferon

<400> 3

tacacgctgg acggcgtctg ggtgagggac ccattggcag cacgagacta ggacgaccga 60

gtctacgcag catagagggg caagaggacg gactttctgg cagtgctgaa gccaaagggc 120

gtccttctta agctgccatt ggtcaaggtc tttcgagtcc gatagaggca agacgtgctt 180

tactaggtcg tctggaagtt ggacaagagg tggtttctga ggaggcgacg aaccctgctt 240

agggacgacc tttttaagat gtggcttgac atggtcgtcg acttgctgga ccttcgaacg 300

caataggtcc ttcaaccaca acttctttgg ggcgactact tgcaactgag gtaggaccga 360

caatttttta tgaaggtcgc atagtgggac atggactggc tttttttttat gaggggcacg 420

cgaacccttc aacaagcacg actttagtac gcaaggaaga gggacaggtg gttggacgtc 480

cttgcagacg cagcatttct tatt 504