(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0033779
(43) 공개일자 2016년03월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/165 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 9/48* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/165 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7004630
(22) 출원일자(국제) 2014년08월22일
심사청구일자 2016년02월23일
(85) 번역문제출일자 2016년02월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/052209
(87) 국제공개번호 WO 2015/027121
국제공개일자 2015년02월26일
(30) 우선권주장
61/869,039 2013년08월22일 미국(US)

(71) 출원인
반다 파마슈티칼즈, 인코퍼레이티드.
미국 워싱턴 디씨 20037 펜실베니아 에비뉴 엔더블유 2200 수트 300-이
(72) 발명자
폴리메로포울로스, 미하엘, 에이치.
미국 메릴랜드 20854 포토맥 리버스 벤드 레인 10627
리카멜레, 루이스, 윌리엄
미국 메릴랜드 20854 포토맥 던스터 레인 2270
라베단, 크리스티안
미국 메릴랜드 20854 포토맥 엘드윅 코트 22
(74) 대리인
특허법인 무한

전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 **암 치료**

(57) 요 약

본 발명은 일반적으로, 암의 치료에 관한 것이다. 본 발명의 하나의 실시형태는, 트리코스타틴 A(TSA)의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서의 암을 치료하는 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류
A61K 9/20 (2013.01)
A61K 9/48 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

트리코스타틴 A(TSA)의 유효량을 개체(individual)에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서의 암을 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 유효량은, 상기 개체에서 오로라 키나아제 A(AURKA) 레벨을 감소시키기에 충분한 양인 것인, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 유효량은, 상기 개체에서 히스톤 탈아세틸화 효소(HDAC) 활성도를 저해하고, 오로라 키나아제 A(AURKA) 레벨을 감소시키기에 충분한 양인 것인, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 유효량은, 약 0.1 mg/kg/day 내지 약 10 mg/kg/day 사이인 것인, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 유효량은, 약 0.5 mg/kg/day 내지 약 5 mg/kg/day 사이인 것인, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서,

TSA는, 상기 개체에 투여된 유일한 AURKA 저해제(the only AURKA inhibitor)인 것인, 방법.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 암은, 유방암, 위암, 대장암(colon cancer), 직장암, 방광암, 췌장암, 난소암, 전립선 암, 폐암, 혈액암(hematological cancer), 피부암, 및 악성 종양으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 암을 포함하는 것인, 방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

투여하는 것은, 경구 투여하는 것을 포함하는 것인, 방법.

청구항 9

제1항에 있어서,

투여하는 것은, 정맥내 투여하는 것을 포함하는 것인, 방법.

청구항 10

개체의 몸으로부터 수득된 종양 샘플로부터 오로라 키나아제 A(AURKA) 발현의 레벨을 측정하는 단계; 및

AURKA 발현의 레벨이 과발현(overexpression)을 나타내는 경우에, 트리코스타틴 A(TSA)의 유효량을 상기 개체에게 투여하는 단계;

를 포함하는, 개체에서의 암을 치료하는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 유효량은, 상기 개체에서 오로라 키나아제 A(AURKA) 레벨을 감소시키기에 충분한 양인 것인, 방법.

청구항 12

제10항에 있어서,

상기 유효량은, 상기 개체에서 히스톤 탈아세틸화 효소(HDAC) 활성도를 저해하고, 오로라 키나아제 A(AURKA) 레벨을 감소시키기에 충분한 양인 것인, 방법.

청구항 13

제10항에 있어서,

상기 유효량은, 약 0.1 mg/kg/day 내지 약 10 mg/kg/day 사이인 것인, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 유효량은, 약 0.5 mg/kg/day 내지 약 5 mg/kg/day 사이인 것인, 방법.

청구항 15

제10항에 있어서,

TSA는 상기 개체에 투여된 유일한 AURKA 저해제인 것인, 방법.

청구항 16

제10항에 있어서,

상기 암은, 유방암, 위암, 대장암, 직장암, 방광암, 췌장암, 난소암, 전립선 암, 폐암, 혈액암, 피부암, 및 악성 종양으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 암을 포함하는 것인, 방법.

청구항 17

제10항에 있어서,

투여하는 것은, 경구 투여하는 것을 포함하는 것인, 방법.

청구항 18

제10항에 있어서,

투여하는 것은, 정맥내 투여하는 것을 포함하는 것인, 방법.

청구항 19

유일한 또는 주요한 오로라 키나아제 A(AURKA) 저해제로서 트리코스타틴 A (TSA); 및

약제학적으로-허용가능한 부형제 또는 담체;

를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서,

경구 투여를 위해 제형화된 것인, 약제학적 조성물.

청구항 21

제19항에 있어서,

정맥내 투여를 위해 제형화된 것인, 약제학적 조성물.

청구항 22

제19항에 있어서,

약 1 mg 내지 약 500 mg 사이의 양으로 TSA를 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서,

상기 TSA의 양은, 약 0.1 mg/kg/day 내지 약 10 mg/kg/day 사이의 투여량과 균등한 것인, 약제학적 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서,

상기 TSA의 양은, 약 0.5 mg/kg/day 내지 약 5 mg/kg/day 사이의 투여량과 균등한 것인, 약제학적 조성물.

청구항 25

제22항에 있어서,

상기 TSA의 양은, 히스톤 탈아세틸화 효소(HDAC) 활성도를 저해하는데 효과적인 것인, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련된 출원에 대한 상호-참조

[0002] 본 출원은, 본원에 의해 포함된, 2013년 8월 22일에 출원된, 공동-계류 중인 US 가특허 출원 시리얼 No. 61/869,039의 이익을 청구한다.

배 경 기 술

[0003] 히스톤 탈아세틸화 효소(Histone deacetylase, HDAC) 저해제는, 비교적 적은 독성(comparatively little toxicity)을 가지는 종양 세포 성장을 저해하기 위한 이들의 능력으로 인하여 암 치료에서 이들의 용도에 대해 조사받고 있다. 알려진 HDAC 저해제는, 예를 들어, 로실리노스타트(rocilinostat)(ACY-1215), 졸린자(Zolinza)[보리노스타트(vorinostat)], 아벡시노스타트 히드로클로라이드(abexinostat hydrochloride)(PCI-24781), 수베로일아닐리드 하이드록삼산(suberoylanilide hydroxamic acid)(SAHA), 발프로익산(valporic acid)(VPA), 프락시노스타트(Pracinostat)(SB939), PCI-24781(CRA-024781), JNJ-26481585, 모세티노스타트(Mocetinostat)(MGCD0103, MG0103), 드록시노스타트(Droxinostat), MC1568, 지비노스타트(Givinostat)(ITF2357), 투바스타틴 A HCl(Tubastatin A HCl), PCI-34051, 타세디날린(Tacedinaline)(CI994), 및 파노비오스타트(Panobiostat)(LBH589, NVP-LBH589)를 포함한다.

[0004] 오로라 키나아제 A(AURKA)는, 정상의 유사 분열의 염색체 분리(mitotic chromosomal segregation)를 유지하는데 중요한 것으로 알려진, 세린 및 트레오닌 키나아제 패밀리의 하나의 멤버이다. 이러한 단백질은, 간기 세포(interphase cells)의 중심체에 및 유사 분열 세포의 방추체(spindle)에 배치되어 있다. AURKA 과발현은 인간에서 발암작용과 연결되어 있고, 유방, 위 조직, 결장 조직, 방광, 췌장, 난소, 전립선 및 폐의 종양에서 관찰되고 있다. 그러나, 어떠한 암이, 예를 들어, AURKA 과발현에 대한 종양을 테스트함으로써, 결정될 수도 있는, AURKA를 과발현시키는 것이 가능하다. AURKA 발현의 저해는, *생체 내에서* 세포 침윤(cell invasion)을 감소시키는 것을 보여주고 있다. 이러한 근거를 토대로, AURKA는 전형적으로 소분자 저해를 통해 암 치료 타겟이다. 알려진 AURKA 저해제는, 예를 들어, VE465, 토자세르티브(tozasertib)(VX-680), MK-0457, MK-5108, 알리세르티브(Alisertib)(MLN8237)를 포함한다.

[0005] 이들 자체에서의 암 진행을 차단하는데 있어서 HDAC 저해제 및 AURKA 저해제의 효능으로 인하여, 연구는, 비-인간 암 모델에서 이들의 병용 투여(combined administration)의 효과를 평가하고 있다. 예를 들어, Li et al.는, VPA 및 VE465으로 공동-처리(co-treatment)가, 상기 화합물 단독으로 처리한 경우 보다 더 아포토시스를 유도함을 발견하였다. 유사하게, Okabe et al.는, 토자세르티브(tozasertib)와 결합하여, 보리노스타트(vorinostat) 또는 프라시노스타트(pracinostat)의 투여를 통해 암 세포의 확산에서의 상승적인 저해성 효과를 발견하였다. 이중의 HDAC 및 AURKA 차단 효과가 암의 치료에서의 바람직할지라도, 어떠한 단일 독립체도 이러한 이중 효과를 가지는 것으로 일반적으로 알려져 있지 않기 때문에, 본 발명의 발견을 유도하는 연구가 착수되었다(The studies leading to the discovery of the present invention were undertaken since even though the dual HDAC and AURKA blocking effect was desirable in the treatment of cancer, no single entity is generally known to have this dual effect).

발명의 내용

[0006] 요약

[0007] 본 발명의 하나의 실시형태는, 트리코스타틴 A(TSA)의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서의 암을 치료하는 방법을 제공한다[One embodiment of the invention provides a method of treating cancer in an individual, the method comprising: administering to the individual an effective amount of trichostatin A (TSA)].

[0008] 본 발명의 또 다른 실시형태는, 유일한 또는 주요한 오로라 키나아제 A(AURKA) 저해제(sole or primary aurora kinase A inhibitor)로서 트리코스타틴 A(TSA); 및 약제학적으로-허용가능한 부형제 또는 담체;를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0009] 다른 실시형태에서, 본 발명은 개체에서의 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은, 개체의 몸으로부터 수득된 종양 샘플로부터 오로라 키나아제 A(AURKA) 발현의 레벨을 측정하는 단계; 및 AURKA 발현의 레벨이 과발현(overexpression)을 나타내는 경우에, 트리코스타틴 A(TSA)의 유효량을 상기 개체에게 투여하는 단계;를 포함한다.

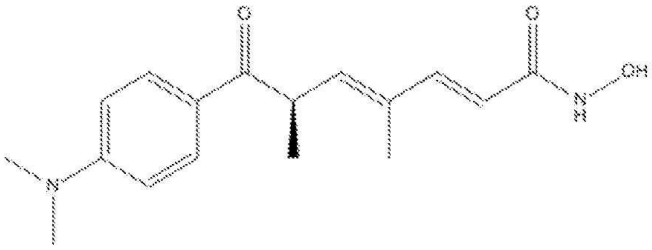
[0010] 본 발명의 여전히 다른 실시형태에서, TSA로의 치료는 하나 또는 그 이상의 다른 암 치료와 병용한다. 이러한 다른 치료는, 예를 들어 소분자 AURKA 저해를 포함할 수도 있다. 이러한 병용 치료는, 몇몇의 경우에, 거의 0으로 AURKA 레벨을 감소시킬 수도 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] 상세한 설명

[0012] 트리코스타틴 A(TSA 또는 7-[4-(디메틸아미노)페닐]-N-히드록시-4,6-디메틸-7-옥소헵타-2,4-디엔아미드)는, 항진균성 항생물질 및 공지된 클래스 I 및 II HDAC 저해제이다. TSA의 구조는 하기의 화학식 I에 나타낸 것이다:

[0013] [화학식 I]

[0014] 

[0015] 출원인은, 이전에 알려진 바와 같은 HDAC 저해제가 또한 AURKA 발현을 저해할 수 있음을 놀랍게도 발견하였다. 이런 근거를 토대로, TSA 는 암의 치료에서 유일한 또는 주요한 AURKA 저해제로서 사용될 수도 있다. 본 발명의 실시형태에 따라 처리될 수도 있는 암은, 예를 들어, 유방암, 위암, 대장암(colon cancer), 직장암, 방광암, 췌장암, 난소암, 전립선 암, 폐암, 혈액암(hematological cancer), 피부암, 및 악성 종양으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 암을 포함한다.

[0016] 인간의 망막 색소 상피 세포주(human retinal pigment epithelial cell line)는 24 시간 동안 트리코스타틴 또는 비히클(vehicle)로 처리되었고, 12,490 유전자를 포함하는 22,238 프로브 세트에 대한 유전자 발현은 Affymetrix 기구를 사용하여 발생되었다(gene expression for 22,238 probe sets covering 12,490 genes was generated using an Affymetrix instrument). AURKA 발현에서 트리코스타틴 A의 효과는 하기의 표 1에 나타낸 것이고, AURKA 발현의 분명한 10-배 이상의 하향조절(a clear more than ten-fold downregulation of AURKA expression)을 나타낸다.

표 1

[0017]

사례ID (InstanceID)	프로브	랭크 (Rank)	폴드 발현 변화 (Fold expression change)	유전자명칭 (GeneName)	유전자
10005532	208079_s_at	22253	-20.0837023	오로라 키나아제 A	AURKA
10005533	208079_s_at	22245	-18.95510102	오로라 키나아제 A	AURKA
10005533	204092_s_at	22238	-17.32256882	오로라 키나아제 A	AURKA
10005532	204092_s_at	22227	-15.79825298	오로라 키나아제 A	AURKA

10005542	204092_s_at	22222	-14.33801143	오로라 키나아제 A	AURKA
10005542	208079_s_at	22221	-14.19814583	오로라 키나아제 A	AURKA

[0018] 이러한 결과는 암의 치료에서 TSA의 용도를 뒷받침한다. 예를 들어, 개체는 TSA의 유효량을 상기 개체에게 투여함으로써 암에 대해 치료될 수도 있고, 상기 유효량은 상기 개체에서 AURKA의 발현을 저해하는데 충분한 양이다. 이러한 양은 또한, 개체에서 HDAC 활성도를 저해하는데 충분할 수도 있다. 본 발명의 몇몇의 실시형태에서, 상기 유효량은, 약 0.1 mg/kg/day 내지 약 10 mg/kg/day, 예를 들어 약 0.5 mg/kg/day 내지 약 5 mg/kg/day이다.

[0019] 몇몇 실시형태에서, 상기 개체를 치료하는 것은, 개체의 몸으로부터 수득된 종양 샘플로부터 AURKA 발현의 레벨을 측정하는 단계를 더 포함할 수도 있다. 이러한 측정하는 것은, 예를 들어, 정량적인 항원-항체 상호작용, 표지된 뉴클레오티드 프로브의 사용 등을 포함하는, 어떠한 알려진 또는 나중에-개발된 방법 또는 기술을 포함할 수도 있다.

[0020] TSA는, 약제학적 조성물의 형태로 처리될 상기 개체에 투여될 수도 있다. 본 발명의 다양한 실시형태에 따라 사용될 약제학적 조성물은, 하나 또는 그 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제(excipients) 또는 담체와 함께, TSA의 치료학적 유효량 또는 TSA의 활성 대사물질, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그 밖의 형태(예를 들어, 용매화물)을 포함한다. 상기 관용구 "약제학적 조성물"은, 의료용으로 투여를 위해 적절한 조성물을 나타낸다. 적절한 제형(dosage forms), 투여량 및 특정한 환자를 위한 투여의 경로의 결정은, 약제학적 및 의학 분야에서 통상의 기술의 수준 내에 있음을 인식하여야 한다.

[0021] 투여는 경구(oral)일 수도 있지만, 투여의 그 밖의 경로는 또한, 예를 들어, 비경구, 코의, 볼의(buccal), 경피성(transdermal), 혀 밑의(sublingual), 근육 내, 정맥 내, 직장의, 질 내 등에 사용될 수도 있다. 경구 투여를 위한 고체의 제형은, 캡슐, 정제, 알약(pills), 분말, 및 과립을 포함한다. 이러한 고체의 제형에서, 상기 화합물은, (a) 예를 들어, 녹말, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 및 규산으로서의 충전제(fillers) 또는 증량제(extenders); (b) 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스, 알지네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로오스 및 아카시아와 같은 결합제, (c) 예를 들어, 글리세롤과 같은 습윤제, (d) 예를 들어, 한천-한천(agar-agar), 탄산 칼슘, 감자 또는 타피오카 전분(tapioca starch), 알긴산, 특정한 복합체 실리케이트(certain complex silicates) 및 탄산 나트륨과 같은 붕해제, (e) 예를 들어, 파라핀과 같은 용액 응결지연제(solution retarders); (f) 예를 들어, 제4급 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제(absorption accelerators); (g) 예를 들어, 세틸 알코올, 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제, (h) 예를 들어, 카올린(kaolin) 및 벤토나이트와 같은 흡착제, 및 (i) 예를 들어, 활석, 스테아르산 칼슘, 마그네슘 스테아레이트, 고체의 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트, 또는 이의 혼합물과 같은 윤활유와 같은 적어도 하나의 비활성 약제학적으로-허용가능한 부형제와 혼합된다. 캡슐, 정제 및 알약의 경우에, 상기 제형은 완충제를 또한 포함할 수도 있다. 정제, 드래그즈(drages), 알약 및 과립과 같은 고체의 제형은 또한, 장용성 제피(enteric coatings)와 같은, 코팅 및 쉘(shells) 및 본 분야에서 널리 알려진 그 밖의 물질로 제조될 수도 있다. 상기 고체의 제형은 또한 불투명화제(opacifying agents)를 포함할 수도 있고, 이들이 지연된 방식으로 상기 장관(intestinal tract)의 특정한 부위에서 상기 활성 화합물 또는 화합물들을 방출하는 이러한 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 조성물을 끼워 넣는 것의 예는, 중합체 물질 및 왁스이다(Examples of embedding compositions which can be used are polymeric substances and waxes). 상기 활성 화합물은 또한, 만약 적합하다면, 상기-언급된 부형제의 하나 또는 그 이상과, 마이크로-캡슐화된 형태(micro-encapsulated form)로 있을 수 있다. 이러한 고체의 제형은 일반적으로, 1 % 내지 95 % (w/w)의 활성 화합물을 함유할 수도 있다. 특정한 실시형태에서, 상기 활성 화합물은 5 % 내지 70 %(w/w)의 범위에 있다.

[0022] 경구 투여를 위한 고체의 조성물은, 약 1 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분을 함유하는 각각의 투여량, 단위 투여 형태로 제형화될 수 있다. 상기 용어 "단위 투여 형태(unit dosage form)"는, 필요로 하는 약제학적 담체와 공동으로, 치료 기간의 과정 동안에 원하는 효과를 생산하기 위해 계산된 활성 성분의 미리 결정된 양을 함유하는 각각의 단위로, 인간 대상 및 그 밖의 포유동물에 대한 단일의 투여량(unitary dosages)으로서 적절하게 물리적으로 분리된 단위를 나타낸다. TSA는, 예를 들어, 부형제와, 1 내지 500 mg의 활성을 가지는 캡슐인 단위 투여 형태로 제형화될 수 있다.

[0023] 경구 투여를 위한 액체 제형은, 약제학적으로-허용가능한 에멀젼, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르제(elixirs)를 포함한다. 상기 화합물 또는 조성물에 더하여, 상기 액체 제형은, 물 또는 그 밖의 용매, 가용화제

(solubilizing agent) 및 유화제, 예를 들어, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카르보네이트(ethyl carbonate), 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 디메틸포름아미드, 오일, 특히, 면실유(cottonseed oil), 땅콩 기름, 옥수수 배아 오일, 올리브 오일, 피마자 오일 및 참깨 오일, 글리세롤, 테트라히드록퍼푸릴 알코올(tetrahydrofurfuryl alcohol), 폴리에틸렌글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르 또는 이러한 물질의 혼합물과 같은, 본 분야에 일반적으로 사용된 비활성 희석제를 함유할 수도 있다. 이러한 비활성 희석제 외에, 상기 조성물은 또한, 습윤제, 유화제 및 현탁제와 같은 아쥬반트(adjuvants), 감미제, 향미제 및 방향제(perfuming agents)를 포함할 수 있다.

[0024] 본 발명의 몇몇의 실시형태에서, TSA는 액체 형태로 제공되고, 정맥 내로 개체에 투여된다.

[0025] 본 발명은 상기에 서술된 특정한 실시형태와 함께 기재하였지만, 이러한 것들은, 많은 대체물, 변경 및 변형이 본 분야에서의 통상의 기술자에게 명백할 것이거나, 그렇지 않으면 이를 포괄하는 의도임이 분명하다. 이에 따라, 상기에 나타낸 바와 같은 본 발명의 실시형태는 제한하려는 의도가 아니라, 실례를 보여주기 위한 의도이다. 다양한 변화는, 하기의 청구항에 정의된 바와 같은 본 발명의 본질 및 범위로부터 벗어남이 없이 제조될 수도 있다. 본원에 인용된 모든 특허, 특허 출원, 과학 논문 및 그 밖의 발행된 문서는 이들의 내용의 물질에 대해 이들의 전체로 본원에 포함된다.