


| | | |
|---|--|---|
|  | (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A) | (11) 공개번호 10-2016-0086960 (43) 공개일자 2016년07월20일 |
| (51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07F 9/72</i> (2006.01) <i>A61K 33/36</i> (2006.01) <i>A61K 45/06</i> (2006.01) | | (71) 출원인 솔레이지아 파마 가부시키가이샤 일본 도쿄도 (우편번호 105-0022) 미나토쿠 카이 간 1쵸메 2방 20고 시오도메 빌딩 3층 |
| (52) CPC특허분류 <i>C07F 9/72</i> (2013.01) <i>A61K 33/36</i> (2013.01) | | (72) 발명자 아메디오, 존, 씨. 주니어 미국 02038 매사추세츠주 프랭클린 지니 레인 6 |
| (21) 출원번호 | 10-2016-7017569 | (74) 대리인 양영준, 김영 |
| (22) 출원일자(국제) | 2014년12월05일 | |
| 심사청구일자 | 없음 | |
| (85) 번역문제출일자 | 2016년06월30일 | |
| (86) 국제출원번호 | PCT/US2014/068859 | |
| (87) 국제공개번호 | WO 2015/085208 | |
| 국제공개일자 | 2015년06월11일 | |
| (30) 우선권주장 | | |
| 61/912,044 | 2013년12월05일 | 미국(US) |

전체 청구항 수 : 총 41 항

(54) 발명의 명칭 **암 치료를 위한 화합물 및 방법**

(57) 요약

본 발명은 일반적으로 항암 요법 분야에 관한 것이다. 더욱 특히는, 본 발명은 신규한 결정형의 유기 비소 화합물 및 암, 예컨대 백혈병 및 고형 종양의 치료에서의 그의 사용 방법을 제공한다. 구체적으로, 다리나파르신의 결정형이 개시되며, 여기서, 본 결정형의 융점은 약 190 내지 200℃의 범위이다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

결정형의 융점이 약 190 내지 200℃의 범위인 다리나파르신의 결정형.

청구항 2

제1항에 있어서, 융점이 약 190 내지 198℃의 범위인 결정형.

청구항 3

제1항에 있어서, 융점이 약 191 내지 196℃의 범위인 결정형.

청구항 4

제1항에 있어서, 2 θ 로 표현할 경우 약 16.6°, 약 17.4°, 약 21.4° 및 약 25.2° 에서 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정형.

청구항 5

제1항에 있어서, 2 θ 로 표현할 경우 약 14.4°, 약 16.6°, 약 17.4°, 약 19.3°, 약 21.4°, 약 22.0°, 약 23.3°, 약 25.0° 및 약 25.2° 에서 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정형.

청구항 6

2 θ 로 표현할 경우 약 16.6°, 약 17.4°, 약 21.4° 및 약 25.2° 에서 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 다리나파르신의 결정형.

청구항 7

제6항에 있어서, 2 θ 로 표현할 경우 약 14.4°, 약 16.6°, 약 17.4°, 약 19.3°, 약 21.4°, 약 22.0°, 약 23.3°, 약 25.0° 및 약 25.2° 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정형.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 결정형의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 결정형의 치료적 유효량을 경구 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, 1가지 이상의 에이전트(agent) 또는 요법이 주어지는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 1가지 이상의 에이전트 또는 요법은 화학 치료제 또는 요법인 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 화학 치료제는 시스플라틴(CDDP), 카르보플라틴, 프로카르바진, 메클로르에타민, 시클로포스파미드, 캄프토테신, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 부술판, 니트로소우레아, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 블레오마이신, 플리카마이신, 미토마이신, 에토포시드(VP16), 타목시펜, 랄록시펜, 에스트로겐 수용체 결합제, 도세탁셀, 파클리탁셀, 겐시타빈, 나벨빈, 파르네실-단백질 트랜스퍼라아제 억제제, 트랜스플레티넘, 5-플루오로우라실, 빈크리스틴, 빈블라스틴 및 메토트렉세이트, 또는 이들의 임의의 유사체 또는 유도 변이체로부터 선택되는 방법.

청구항 13

제10항에 있어서, 상기 1가지 이상의 에이전트 또는 요법은 γ -선, X-선 및 방사성 동위원소로부터 선택되는 방사선 요법인 방법.

청구항 14

제10항에 있어서, 상기 1가지 이상의 에이전트 또는 요법은 면역 치료제 또는 요법인 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 면역 치료제 또는 요법은 항체인 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 항체는 약물 또는 독소에 콘쥬게이션된(conjugated) 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 약물 또는 독소는 올-트랜스(all-trans) 레티산, 9-시스 레티산, Am-80 및 아스코르브산으로부터 선택되는 방법.

청구항 18

제16항에 있어서, 약물 또는 독소는 화학 치료제, 방사성 뉴클레오티드, 리신 A 사슬, 콜레라 독소 및 백일해 독소로부터 선택되는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 약물 또는 독소는 시스플라틴(CDDP), 카르보플라틴, 프로카르바진, 메클로르에타민, 시클로포스파미드, 캄프토테신, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 부술판, 니트로소우레아, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 블레오마이신, 플리카마이신, 미토마이신, 에토포시드(VP16), 타목시펜, 랄록시펜, 에스트로겐 수용체 결합제, 도세탁셀, 파클리탁셀, 겐시타빈, 나벨빈, 파르네실-단백질 트랜스퍼라아제 억제제, 트랜스플레티넵, 5-플루오로우라실, 빈크리스틴, 빈블라스틴 및 메토트렉세이트, 또는 이들의 임의의 유사체 또는 유도 변이체로부터 선택되는 화학 치료제인 방법.

청구항 20

제15항에 있어서, 항체는 암종 배아 항원, 전립선 특이 항원, 비뇨기 종양 연관 항원, 태아 항원, 타이로시나아제(p97), gp68, TAG-72, HMFG, 시알릴 루이스 항원(Sialyl Lewis Antigen), MucA, MucB, PLAP, 에스트로겐 수용체, 라미닌 수용체, *erb B* 및 p155로부터 선택되는 종양 마커를 표적화하는 방법.

청구항 21

제10항에 있어서, 상기 1가지 이상의 에이전트 또는 요법은 유전자 요법인 방법.

청구항 22

제10항에 있어서, 상기 1가지 이상의 에이전트 또는 요법은 수술인 방법.

청구항 23

제8항에 있어서, 상기 암은 고형 종양을 포함하는 방법.

청구항 24

제8항에 있어서, 상기 암은 뇌암, 폐암, 간암, 비장암, 신장암, 림프절암, 소장암, 췌장암, 혈액 세포암, 골암, 결장암, 위암, 유방암, 자궁 내막암, 전립선암, 고환암, 난소암, 중추 신경계암, 피부암, 두경부암, 식도암, 또는 골수암인 방법.

청구항 25

제8항에 있어서, 상기 암은 혈액암인 방법.

청구항 26

제8항에 있어서, 상기 암은 백혈병, 림프종, 다발성 골수종, 골수 이형성증, 골수 증식성 질환 또는 난치성 백혈병인 방법.

청구항 27

제8항에 있어서, 상기 암은 급성 전골수구성 백혈병인 방법.

청구항 28

제8항에 있어서, 상기 암은 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma)인 방법.

청구항 29

제8항에 있어서, 상기 암은 호지킨 림프종인 방법.

청구항 30

제8항에 있어서, 상기 치료적 유효량은 0.1 내지 1000 mg/kg인 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 치료적 유효량은 1 내지 500 mg/kg인 방법.

청구항 32

제30항에 있어서, 상기 치료적 유효량은 10 내지 100 mg/kg인 방법.

청구항 33

제30항에 있어서, 상기 화합물을 매일 투여하는 방법.

청구항 34

제30항에 있어서, 상기 화합물을 주사에 의해 투여하는 방법.

청구항 35

제10항에 있어서, 상기 1가지 이상의 에이전트 또는 요법은 보르테조미, 텍사메타손, 이리노테칸, 옥살리플라틴, 5-플루오로우라실, 소라페닙, 올-트랜스 레티산, 9-시스 레티산, Am-80 및 아스코르브산으로부터 선택되는 방법.

청구항 36

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 결정형 및 제약상 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 37

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 결정형을 주사용 물에 용해시키는 단계; 및 임의로, pH를 조정하는 단계를 포함하는, pH가 4 내지 7의 범위인 수성 용액인 제약 조성물의 제조 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, pH를 조정하는 단계는 수산화나트륨 또는 염산을 사용하는 것을 포함하는 방법.

청구항 39

제36항에 있어서, 수분 함량이 약 5% 미만인 제약 조성물.

청구항 40

제36항에 있어서, 수분 함량이 약 2% 미만인 제약 조성물.

청구항 41

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 결정형의 수성 용액을 제조하는 단계; 및 수성 용액을 동결건조시키는 단계를 포함하는 동결건조물의 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 일반적으로 항암 요법 분야에 관한 것이다. 더욱 특히는, 본 발명은 신규한 결정형의 유기 비소 화합물 및 암, 예컨대 백혈병 및 고형 종양의 치료에서의 그의 사용 방법을 제공한다.

배경 기술

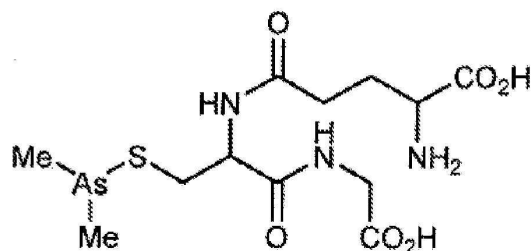
[0002] 백혈병 치료에서의 진전에도 불구하고, 백혈병을 가진 대부분의 성인 환자는 여전히 질환 진행에 의해 사망한다. 무기 화합물인 삼산화비소는 재발성 또는 난치성 급성 전골수구성 백혈병(acute promyelocytic leukemia; APL)을 가진 환자의 치료용으로 승인되었으며, 다른 백혈병 유형을 위한 요법으로서 평가 중이다. 그러나, 중국으로부터의 예비 데이터 및 미국에서의 최근의 경험은 다른 혈액암에서의 삼산화비소의 역할을 또한 시사한다. 그 결과, 항백혈병제로서의 삼산화비소의 유효성은 많은 유형의 백혈병에서 현재 연구 중이다. 일부 백혈병 유형은 삼산화비소에 반응하는 한편, 전신 독성에 관한 쟁점이 보고되었다 (문헌[Soignet *et al.*, 1999]; 문헌[Wiernik *et al.*, 1999]; 문헌[Geissler *et al.*, 1999]; 문헌[Rousselot *et al.*, 1999]).

[0003] 인간 사용용으로 제조된 유기 함비소 화합물(organic arsenical; OA)인 멜라소프롤(melarsoprol)이 항백혈병 활성에 대하여 평가되었다 (국제 공개 제9924029호, 유럽 특허 제1002537호). 불행하게도, 이 화합물은 트리파노소마증의 치료에 사용되는 농도에서 환자에게 과도하게 유독하다. 또 다른 OA인 다리나파르신(darinaparsin)은 백혈병 및 다른 과증식성 장애를 위한 잠재적인 새로운 요법제로서 유망하였다.

[0004] 고형물 상태의 특성은 약물 분자의 적절한 염 형태의 선택을 결정하는 결정적인 요인이다. 주어진 염 형태는 결정화 또는 제약 가공 동안 생길 수 있는 상이한 고상으로서 존재할 수 있다. 그러한 고형물 형태는 예를 들어 다형체를 포함한다. 다형성은 물질이 상이한 결정 격자를 갖는 2가지 이상의 결정상으로서 존재하는 능력이다. 다형체는 결정 패킹(crystal packing) 특성, 벌크 열역학 특성, 분광 특성, 역학적 특성, 표면 특성 및 기계적 특성과 같은 상이한 물리화학적 특성을 가지며, 그 전체가 본원에 참고로 포함된 문헌[D.J.W.Grant, "Theory and origin of polymorphism", Polymorphism in Pharmaceutical Solids, ed. H.G.Brittain, Marcel Dekker, New York, 1999]의 제1면 내지 제33면을 참조한다. 상이한 고상들은 상이한 특성들 및 특징들, 예컨대 가공성, 안정성, 용점, 용해성, 및 보관 수명 (이는 다시 생체 내에서의 약리학적 특성, 예컨대 치료 효능, 독성 및 생체이용성에 영향을 줄 수 있음)을 약물 분자에 부여할 수 있다. 이러한 특성 상이성이 주어질 경우, 다리나파르신의 새로운 결정 형태는 제약 제형의 제조에서 잠재적으로 유용할 것이다.

발명의 내용

[0005] 본 발명은 항암 특성을 갖는 유기 함비소 화합물의 신규한 결정형을 제공한다. 특정 실시 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 (다리나파르신)의 소정 결정형을 제공한다:



[0006]

[0007] 여기서, 본 결정형의 용점은 185℃ 이상이다. 일부 실시 양태에서, 결정형의 용점은 약 185 내지 200℃의 범위이다. 일부 실시 양태에서, 결정형의 용점은 약 187 내지 200℃, 예를 들어, 187 내지 197℃의 범위이다. 일부 실시 양태에서, 결정형의 용점은 약 190 내지 200℃의 범위이다. 다른 실시 양태에서, 본 발명은 화학식 I의

구조를 갖는 화합물 (다리나파르신)의 결정형으로서, 결정 형태가 2 θ 로 표현할 경우 하기 각 중 하나 이상에서 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정형을 제공한다: 약 16.6°, 약 17.4°, 약 21.4° 및 약 25.2° .

- [0008] 일부 실시 양태에서, 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 (다리나파르신)의 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 또한 2 θ 로 표현할 경우 하기 각 중 하나 이상에서 특징적인 피크를 갖는다: 약 14.4°, 약 19.3°, 약 22.0°, 약 23.3° 및 약 25.0° . 일부 실시 양태에서, 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 (다리나파르신)의 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 실질적으로 도 2에 예시된 것과 같은 특징적인 피크를 갖는다. 일부 실시 양태에서, 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 (다리나파르신)의 결정형은 또한 실질적으로 도 1에 예시된 것과 같은 시차 주사 열량 측정 자취(trace)를 갖는다.
- [0009] 일부 실시 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 (다리나파르신)의 결정형으로서, 결정 형태가 (a) 185°C 이상의 융점 및 (b) 2 θ 로 표현할 경우 하기 각: 약 16.6°, 약 17.4°, 약 21.4°, 및 약 25.2° 중 하나 이상에서 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정형을 제공한다.
- [0010] 일부 실시 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 (다리나파르신)의 결정형으로서, 결정 형태가 (a) 약 185 내지 200°C의 범위의 융점 및 (b) 2 θ 로 표현할 경우 하기 각: 약 16.6°, 약 17.4°, 약 21.4°, 및 약 25.2° 중 하나 이상에서 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정형을 제공한다.
- [0011] 일부 실시 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 (다리나파르신)의 결정형으로서, 결정 형태가 (a) 약 190 내지 200°C의 범위의 융점 및 (b) 2 θ 로 표현할 경우 하기 각: 약 16.6°, 약 17.4°, 약 21.4°, 및 약 25.2° 중 하나 이상에서 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정형을 제공한다.
- [0012] 일부 실시 양태에서, 본 발명은 4 내지 7의 범위의 pH를 갖는 수성 용액과 같은 제약 조성물의 제조 방법을 제공하며, 이는 본원에 기술된 화학식 I의 구조를 갖는 화합물의 결정성 제제를 물 (예를 들어, 주사용 물)에 용해시키는 단계; 및 임의로, pH를 조정하는 단계를 포함한다.
- [0013] 일부 실시 양태에서, 본 발명은 동결건조물의 제조 방법을 제공하며, 이는 화학식 I의 구조를 갖는 화합물의 수성 용액을 제조하는 단계 및 수성 용액을 동결건조시키는 단계를 포함한다.
- [0014] 본 발명의 다른 목적, 특징 및 이점은 하기의 [발명을 실시하기 위한 구체적인 내용]으로부터 자명해질 것이다. 그러나, 본 발명의 사상 및 범주 내에서의 다양한 변화 및 변형이 이러한 [발명을 실시하기 위한 구체적인 내용]으로부터 당업자에게 자명해질 것이기 때문에 [발명을 실시하기 위한 구체적인 내용] 및 특정 실시예는 단지 예시로서 주어진다 하는 것이 이해되어야 한다.

도면의 간단한 설명

- [0015] 도 1은 실시예 1의 프로토콜에 따른 화학식 I의 화합물의 결정성 제제의 시차 주사 열량 측정(DSC) 서모그램(thermogram)을 도시하며, 이는 티에이 인스트루먼트(TA Instrument) 2920 시차 주사 열량 측정기를 이용하여 기록되었다; 10°C/분으로 25 내지 250°C.
- 도 2는 실시예 1의 프로토콜에 따른 화학식 I의 화합물의 결정성 제제의 분말 X-선 회절(PXRD) 패턴을 도시하며, 이는 2 θ 지오메트리(geometry)에서, 시마즈(Shimadzu) XRD-6000 X-선 분말 회절계를 이용하여 기록하였다; 주사 각: 2.5° 내지 40° 의 2 θ .

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0016] 본 발명의 특정 실시 양태에서, 다리나파르신 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 결정형은 185°C 이상, 예를 들어, 185 내지 200°C의 범위 또는 심지어 187 내지 197°C의 범위의 융점을 갖는다.
- [0017] 본 발명의 특정 실시 양태에서, 다리나파르신 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 결정형은 190 내지 200°C의 범위, 예를 들어 190 내지 198°C의 범위 또는 심지어 191 내지 196°C의 범위의 융점을 갖는다.
- [0018] 추가로 본 발명은 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 결정형, 및 제약상 허용가능한 희석제 또는 담체의 사용을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 특정 실시 양태에서, 제약 조성물은 약 4 초과 또는 심지어 약 5 초과, 일부 실시 양태에서, 약 4 내지 약 8의 범위; 또는 다른 실시 양태에서 약 5 내지 약 8, 일부 실시 양태에서, 약 4 내지 약 7, 또는 일부 실시 양태에서 약 5 내지 약 7의 범위의 pH를 갖는 수성 용액이다.

- [0019] 특정 실시 양태에서, 제약 조성물의 제조 방법이 제공되며, 여기서, 조성물은 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 포함하는, 상기에 기술된 범위의 pH를 갖는 수성 용액이다. 그러한 방법은 본 결정형을 주사용 물에 용해시키는 단계 및 임의로, pH를 조정하는 단계를 포함한다. pH는 제약상 허용가능한 염기 또는 산, 예컨대 수산화나트륨 또는 염산을 이용하여 조정될 수 있다.
- [0020] 특정 실시 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 결정형을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이며, 여기서, 본 조성물의 수분 함량은 약 10% 미만, 약 7% 미만, 약 5% 미만, 약 3% 미만, 또는 심지어 약 2% 미만이다. 특정한 그러한 실시 양태에서, 제약 조성물은 동결건조물이다.
- [0021] 특정 실시 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 조성물을 제공하며, 여기서, 제약 조성물 중 화학식 I의 화합물의 50 중량% 이상, 일부 실시 양태에서 70% 이상, 다른 실시 양태에서 80% 이상, 다른 실시 양태에서 90% 이상, 다른 실시 양태에서 95% 이상, 다른 실시 양태에서 97% 이상, 다른 실시 양태에서 99% 이상, 다른 실시 양태에서 99.5% 이상 또는 다른 실시 양태에서 99.9% 이상은 본원에 기술된 결정형으로서 존재한다.
- [0022] 특정한 그러한 실시 양태에서, 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 결정형을 포함하는 동결건조물은 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 결정형의 수성 용액을 제조하는 단계 및 수성 용액을 동결건조시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된다. 특정 실시 양태에서, 동결건조는 약 72시간 미만, 약 60시간 미만, 약 48시간 미만, 또는 심지어 약 36시간 미만 내에 수행된다.
- [0023] 특정 실시 양태에서, 동결건조는 온도를 약 -30, 약 -35, 약 -40, 약 -45, 또는 약 -50℃까지 감소시킴으로써 수행된다. 일부 실시 양태에서, 동결건조는 온도를 약 -30℃ 내지 약 -50℃의 범위로 감소시킴으로써 수행된다. 특정한 그러한 실시 양태에서, 온도는 약 1.0, 약 0.7, 약 0.5, 약 0.3, 또는 약 0.1℃/분의 속도로 감소된다. 일부 실시 양태에서, 온도는 약 1.0 내지 약 0.1℃/분의 속도로 감소된다. 특정한 그러한 실시 양태에서, 그 후 조성물은 약 100분, 약 200분, 약 250분, 약 300분, 약 350분, 또는 약 400분 동안 본원에 기술된 바와 같이 특정한 온도에서 유지된다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 약 100분 내지 약 400분 동안 본원에 기술된 바와 같이 특정한 온도에서 유지된다.
- [0024] 특정 실시 양태에서, 그 후에 조성물에는 압력이 약 200 토르, 약 100 토르, 약 75 토르, 약 50 토르, 또는 약 25 토르가 되도록 진공이 가해진다. 일부 실시 양태에서, 조성물에는 압력이 약 25 내지 약 200 토르가 되도록 진공이 가해진다. 특정한 그러한 실시 양태에서, 온도는 약 -10℃, 약 -5℃, 약 0℃, 약 5℃ 또는 약 10℃까지 증가된다. 일부 실시 양태에서, 온도는 약 -10℃로부터 약 10℃까지 증가된다. 특정한 그러한 실시 양태에서, 온도는 약 0.5℃/분, 약 0.3℃/분, 약 0.1℃/분, 또는 약 0.05℃/분의 속도로 증가된다.
- [0025] 일부 실시 양태에서, 온도는 약 0.05 내지 약 0.5℃/분의 속도로 증가된다. 특정한 그러한 실시 양태에서, 조성물은 약 500분, 약 700분, 약 800분, 약 1000분, 약 1200분, 또는 약 1400분 동안 본원에 기술된 바와 같이 특정한 온도 및 압력에서 유지된다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 약 500 내지 약 1400분 동안 특정한 온도 및 압력에서 유지된다.
- [0026] 특정 실시 양태에서, 조성물에는 그 후에 압력이 전술한 진공 압력과 관련하여 상승되거나 저하되도록 그리고 압력이 약 200 토르, 약 100 토르, 약 75 토르, 약 50 토르, 또는 약 25 토르가 되도록 진공이 가해진다. 일부 실시 양태에서, 조성물에는 압력이 상승되거나 저하되도록 그리고 압력이 약 25 내지 약 200 토르가 되도록 진공이 가해진다. 특정한 그러한 실시 양태에서, 온도는 약 15℃, 약 20℃, 약 25℃, 약 30℃ 또는 약 35℃까지 증가된다. 일부 실시 양태에서, 온도는 약 15℃로부터 약 35℃까지 증가된다. 특정한 그러한 실시 양태에서, 온도는 약 0.5℃/분, 약 0.3℃/분, 약 0.1℃/분, 또는 약 0.05℃/분의 속도로 증가된다. 일부 실시 양태에서, 온도는 약 0.05 내지 약 0.5℃/분의 속도로 증가된다. 특정한 그러한 실시 양태에서, 조성물은 주어진 온도 및 압력에서 약 600분, 약 700분, 약 720분, 약 740분, 약 760분, 약 780분, 약 800분, 또는 약 900분 동안 유지된다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 특정한 온도 및 압력에서 약 600 내지 약 900분 동안 유지된다.
- [0027] 본 발명의 또 다른 측면은 암의 치료 방법을 제공하며, 이는 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 결정형의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0028] 또한 본 발명은 암 치료용 의약의 제조에 있어서의, 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 결정형의 용도에 관한 것이다.
- [0029] 특정 실시 양태에서, 암은 고형 종양, 예컨대 뇌암, 폐암, 간암, 비장암, 신장암, 림프절암, 소장암, 직장암,

혈액 세포암, 골암, 결장암, 위암, 유방암, 자궁 내막암, 전립선암, 고환암, 난소암, 중추 신경계암, 피부암, 두경부암, 식도암, 또는 골수암, 또는 혈액암, 예컨대 백혈병, 급성 전골수구성 백혈병, 림프종, 다발성 골수종, 골수 이형성증, 골수 증식성 질환, 또는 난치성 백혈병으로부터 선택된다. 특정한 그러한 실시 양태에서, 암은 급성 백혈병 및 만성 백혈병으로부터 선택되는 백혈병이다.

[0030] 특정 실시 양태에서, 암은 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma) 및 호지킨 림프종으로부터 선택되는 림프종이다. 특정 실시 양태에서, 비-호지킨 림프종은 말초 T-세포 림프종(peripheral T-cell lymphoma; PTCL), 미만성 거대 B-세포 림프종, 및 변연부 림프종으로부터 선택된다. 특정 실시 양태에서, 호지킨 림프종은 결절 경화형 호지킨 림프종이다.

[0031] 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은 암환자의 치료 방법을 포함하며, 이는 상기 환자에게 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 결정형을 포함하는 조성물 또는 상기에 기술된 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시 양태에서, 화합물의 치료적 유효량은 0.1 내지 1000 mg/kg, 1 내지 500 mg/kg, 또는 10 내지 100 mg/kg일 수 있다. 특정 실시 양태에서, 본 방법은 조성물을 매주, 주 2회, 또는 심지어 매일 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 본 치료 방법은 매일 다중 투여를 포함함이 15 추가로 고려된다. 일부 실시 양태에서, 본 방법은 조성물을 비경구 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시 양태에서, 본 방법은 주사 또는 주입에 의한 것과 같이 본 화합물을 매일 투여하는 것을 포함한다. 본 명세서에 기술된 대안적인 투여 경로 및 투여 방법이 또한 사용될 수 있으며, 투여 양식은 주로 암의 유형 및 위치에 따라 달라질 것이다. 특정 실시 양태에서, 본 방법은 1가지 이상의 추가의 에이전트(agent)를 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 예시적인 추가의 에이전트는 올-트랜스(all-trans)-레티산, 9-시스 레티산, Am-80 또는 아스코르브산을 포함한다. 다른 보조적 암 치료법, 예컨대 화학요법, 방사선 요법, 유전자 요법, 호르몬 요법, 및 본 기술 분야에 공지된 기타 암 치료법의 이용이 본 발명의 방법과 함께 또한 고려된다.

[0032] 국부 투여, 전신 투여, 직접 투여 및 관류에 의한 것을 포함하는 다양한 투여 방법이 고려된다. 그러한 방법은 주사에 의한 투여, 경구 경로에 의한 투여, 정맥내 투여, 동맥내 투여, 종양내 투여, 종양 혈관계에의 투여, 복강내 투여, 기관내 투여, 근육내 투여, 내시경적 투여, 병변내 투여, 경피 투여, 피하 투여, 국소 투여, 비강 투여, 협측 투여, 점막 투여, 항문성기 투여, 직장 투여 등을 포함한다.

[0033] 정의

[0034] 본원에서 "제약상 허용가능한"이라는 어구는 정당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하여, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉 상태로 사용하기에 적합한 염, 부형제, 담체, 리간드, 재료, 조성물 및/또는 투여 형태를 나타내기 위하여 이용된다.

[0035] "예방하는"이라는 용어는 본 기술 분야에서 인식되며, 병태, 예컨대 국소 재발 (예를 들어, 통증), 질환, 예컨대 암, 복합 증후군, 예컨대 심부전 또는 임의의 기타 의학적 상태와 관련하여 사용될 때, 본 기술 분야에서 잘 이해되며, 15 조성물을 받지 않은 대상체에 비하여 대상체에서 의학적 상태의 증상의 빈도를 감소시키거나 상기 증상의 발병을 지연시키는 조성물의 투여를 포함한다. 따라서, 암의 예방은 예를 들어 비치료된 대조 집단에 비하여 예방적 치료를 받은 환자의 집단에서 검출가능한 암성 증식(cancerous growth)의 수를 감소시키는 것 및/또는 비치료된 대조 집단에 대하여 치료된 집단에서 검출가능한 암성 증식의 출현을 지연시키는 것 (예를 들어 통계학적으로 및/또는 임상적으로 유의한 양만큼)을 포함한다. 감염의 예방은 예를 들어 비치료된 대조 집단에 대하여 치료된 집단에서 감염의 진단의 수를 감소시키는 것 및/또는 비치료된 대조 집단에 대하여 치료된 집단에서 감염의 증상의 발병을 지연시키는 것을 포함한다. 통증의 예방은 예를 들어 비치료된 대조 집단에 대하여 치료된 집단에서 대상체가 경험하는 통각의 크기를 감소시키는 것 또는 대안적으로 상기 통각을 지연시키는 것을 포함한다.

[0036] "예방적" 또는 "치료적" 치료라는 용어는 본 기술 분야에서 인식되며 본 조성물 중 1가지 이상의 숙주에의 투여를 포함한다. 이것이 원하지 않는 병태 (예를 들어, 숙주 동물의 질환 또는 기타 원하지 않는 상태)의 임상 징후 전에 투여된다면, 치료는 예방적인 것이며(즉, 이것은 원하지 않는 병태의 발병에 대하여 숙주를 보호함), 반면에, 이것이 원하지 않는 병태의 징후 후에 투여될 경우, 치료는 치료적인 것이다(즉, 이것은 기존의 원하지 않는 병태 또는 이의 부작용을 감소시키거나, 개선시키거나, 안정화시키는 것으로 의도된다).

[0037] 본원에서 사용되는 바와 같이, "실질적으로 없는"이라는 용어는 5 중량% 미만, 바람직하게는 2 중량% 미만, 더 바람직하게는 1 중량%를 나타낸다.

[0038] 화합물 또는 조성물의 "치료적 유효량"은 요망되는 투여 섭생법의 일부로서 (예를 들어, 포유류, 일부 실시 양

태에서, 인간에게) 투여될 때 예를 들어 임의의 의료적 치료에 적용가능한 합리적인 이익/위험 비로 질환을 예방하는, 예를 들어, 질환의 성향이 있을 수 있는 개체에서 증상을 완화시키고/시키거나, 병태를 개선시키고/시키거나 치료될 장애 또는 병태 또는 미용 목적을 위한 임상적으로 허용가능한 표준에 따라 질환 상태의 개시를 늦추는 화합물(들) 또는 조성물의 양을 나타낸다.

[0039] 본원에서 사용될 때, "치료하는" 또는 치료"라는 용어는 대상체의 상태를 개선시키거나 안정화시키는 방식으로 15 병태의 증상, 임상 징후 및 근본적인 병인을 역전시키거나, 감소시키거나, 저지하는 것을 포함한다.

[0040] 암의 치료

[0041] 본 발명의 유기 함비소 화합물은 백혈병, 림프종, 다발성 골수종, 골수 이형성증, 또는 골수 증식성 장애를 포함하는 모든 혈액암 및 모든 고형 종양을 포함하는 다양한 암의 치료에 사용될 수 있다. 또한 OA는 다른 형태의 치료에 대하여 난치성으로 된 혈액암의 치료에 유용하다.

[0042] 백혈병은 백혈구의 비정상적인 증식을 특징으로 하는, 혈액-형성 조직의 악성 신생물이며, 암의 4가지 주요 유형 중 하나이다. 백혈병은 가장 현저하게 연루된 백혈구의 유형에 따라 분류된다. 급성 백혈병은 주로 미분화 세포 집단이며, 만성 백혈병은 더 성숙한 세포 형태를 갖는다 (국제 공개 제9924029호).

[0043] 급성 백혈병은 림프모구성(ALL) 및 비-림프모구성(ANLL) 유형으로 나누어지며, 프랑스-미국-영국 분류법에 따라 또는 그의 유형 및 분화 정도에 따라 형태학적 및 세포화학적 외관에 의해 추가로 세분될 수 있다. 특정 B- 및 T-세포와, 골수성 세포 표면 마커/항원이 분류에서 또한 사용된다. ALL은 주로 소아 질환인 반면, 급성 골수성 백혈병으로도 공지된 ANLL은 성인 중에서 더 일반적인 급성 백혈병이다.

[0044] 만성 백혈병은 림프구성(CLL) 및 골수성(CML) 유형으로 나누어진다. CLL은 혈액, 골수 및 림프관 기관에서의 성숙 림프구의 수의 증가를 특징으로 한다. 대부분의 CLL 환자는 B 세포 특성을 갖는 림프구의 클론 확장을 갖는다. CLL은 고령자의 질환이다. CML에서, 과립구 세포는 혈액 및 골수에서 모든 단계의 분화에서 우세하지만, 간, 비장 및 기타 기관에 또한 영향을 줄 수 있다. 본 발명의 OA로 치료될 수 있는 다른 악성 혈액 질환은 골수 이형성증, 골수 증식성 질환, 림프종, 및 다발성 골수종을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0045] 림프종은 림프구의 비정상적인 성장 및 증식에서 발달하는 조혈 및 림프관 조직의 악성 신생물이다. 림프종은 2가지 주요 부류인 호지킨 림프종 및 비-호지킨 림프종으로 나누어진다.

[0046] 호지킨 림프종(HL)은 신체 전체에 걸친 종양 세포의 림프절로의 비정상적인 확산을 특징으로 하며, 종종 병리조직학적 검사시에 다핵 리드-스테른베르크 세포(multinucleated Reed-Sternberg cell)의 출현을 통하여 진단된다. 본 발명의 OA로 치료될 수 있는 HL의 아류형의 예는 특히 결절 경화형 호지킨 림프종을 포함한다. 림프종의 다른 주요 형태인 비-호지킨 림프종(NHL)은 중증도가 유의하게 다양한 넓은 부류의 암을 설명한다. 본 OA로 치료될 수 있는 NHL의 하위부류는 말초 T-세포 림프종(PTCL), 미만성 거대 B-세포 림프종, 및 변연부 림프종을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0047] 제약 조성물

[0048] 제약 조성물은 임의의 적합한 방법에 의해, 전형적으로, 활성 화합물(들)을 액체 또는 미분화된 고체 담체 또는 이들 둘 모두와 요망되는 비율로 균일하게 혼합하고 임의로, 생성된 혼합물을 요망되는 형상으로 성형함으로써 제조된다.

[0049] 1가지 이상의 유기 함비소 화합물 또는 추가의 활성 성분을 함유하는 제약 조성물의 제조는 본원에 참고로 포함된 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990]에 의해 예시되는 바와 같이 본 발명의 개시 내용을 고려하면 당업자에게 공지되어 있을 것이다. 게다가, 동물 (예를 들어, 인간) 투여에 있어서, 제제는 FDA 지침에 의해 요구될 경우 필요에 따라 살균성, 발열원성, 일반 안전성 및 순도 표준을 충족시켜야 함이 이해될 것이다.

[0050] 본원에서 사용되는 바와 같이, "제약상 허용가능한 담체"는 당업자에게 공지된 바와 같이, 임의의 그리고 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 계면활성제, 산화방지제, 보존제 (예를 들어, 항균제, 항진균제), 등장제, 흡수 지연제, 염, 보존제, 약물, 약물 안정제, 겔, 결합제, 부형제, 붕해제, 활택제, 감미제, 착향제, 염료, 그러한 유사 물질 및 이들의 조합을 포함한다 (예를 들어, 본원에 참고로 포함된 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329] 참조). 임의의 통상적인 담체가 활성 성분과 양립가능하다는 것을 제외하고는, 치료 조성물 또는 제약 조성물에서의 그의 사용이 고려된다.

- [0051] 유기 함비소 화합물은 이것이 고체 형태로 투여될 것인지 액체 형태로 투여될 것인지 에어로졸 형태로 투여될 것인지에 따라, 그리고 이것이 주사와 같은 그러한 투여 경로를 위하여 살균성으로 될 필요가 있는지에 따라 상이한 유형의 담체와 조합될 수 있다. 본 발명은 정맥내, 피내, 동맥내, 복강내, 병변내, 두개내, 관절내, 전립선내, 흉막내, 기관내, 비강내, 유리체내, 질내, 직장내, 국소, 중앙내, 근육내, 복강내, 피하, 결막하, 방광내, 점막, 심낭내, 제대내(intraumbilically), 안내, 경구, 국소, 국부 투여되거나, 주사, 주입, 연속 주입에 의해 투여되거나, 15 표적 세포의 국부화된 관류 베이딩(bathing)으로 직접적으로, 카테터를 통하여, 세척을 통하여, 액체 조성물 (예를 들어, 리포솜) 형태로 투여되거나, 다른 방법 또는 전술한 것의 임의의 조합으로 투여될 수 있으며, 이는 당업자에게 공지된 바와 같다 (예를 들어, 본원에 참고로 포함된 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990] 참조).
- [0052] 환자에게 투여되는 본 발명의 조성물의 실제 투여량은 신체적 요인 및 생리학적 요인, 예컨대 체중, 병태의 중증도, 치료되는 질환의 유형, 이전의 또는 동시적인 치료적 개입, 환자의 특발증에 의해 그리고 투여 경로에 따라 결정될 수 있다. 아무튼, 투여에 책임이 있는 의사는 조성물 중 활성 성분(들)의 농도 및 개별 대상체에 적절한 용량(들)을 결정할 것이다.
- [0053] 특정 실시 양태에서, 제약 조성물은 예를 들어 약 0.1 중량% 이상의 유기 함비소 화합물을 포함할 수 있다. 다른 실시 양태에서, OA 화합물은 조성물의 중량의 약 2% 내지 약 75%, 또는 예를 들어 약 25% 내지 약 60%, 및 그 안에서 추론가능한 임의의 범위로 포함된다. 다른 비제한적 실시예에서, 용량은 또한 투여당 약 0.1 mg/kg/체중, 0.5 mg/kg/체중, 1 mg/kg/체중, 약 5mg/kg/체중, 약 10 mg/kg/체중, 약 20 mg/kg/체중, 약 30 mg/kg/체중, 약 40 mg/kg/체중, 약 50 mg/kg/체중, 약 75 mg/kg/체중, 약 100 mg/kg/체중, 약 200 mg/kg/체중, 약 350 mg/kg/체중, 약 500 mg/kg/체중, 약 750 mg/kg/체중으로부터 약 1000 mg/kg/체중 또는 이보다 더 많은 것까지, 및 그 안에서 추론가능한 임의의 범위를 포함한다. 본원에 열거된 수로부터 추론가능한 범위의 비제한적 예에서, 상기 수를 기반으로 하여 약 10 mg/kg/체중 내지 약 100 mg/kg/체중 등의 범위가 투여된다.
- [0054] 요망되는 용량은 단위 용량으로 투여되거나 적절한 간격으로 분할된 용량으로 투여된다 10.
- [0055] 임의의 경우에, 일부 실시 양태에서, 조성물은 1가지 이상의 산화방지제를 포함하여 1가지 이상의 성분의 산화를 지연시킨다. 부가적으로, 일부 실시 양태에서, 미생물의 작용의 방지가 파라벤 (예를 들어, 메틸파라벤, 프로필파라벤), 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 또는 이들의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는 다양한 향균제 및 항진균제와 같은 보존제에 의해 야기된다.
- [0056] 유기 함비소 화합물은 유리 염기, 중성 또는 염 형태로 조성물로 제형화될 수 있다. 제약상 허용가능한 염은 예를 들어 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화암모늄, 수산화칼슘 또는 수산화제2철과 같은 무기 염기; 또는 이소프로필아민, 트리메틸아민, 히스티딘 또는 프로카인과 같은 유기 염기로부터 유도되는 유리 카르복실기에 의해 형성된 염을 포함한다.
- [0057] 조성물이 액체 형태인 실시 양태에서, 담체는 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 지질 (예를 들어, 트리클리세라이드, 야채유, 리포솜) 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 일부 실시 양태에서, 적당한 유동성은 예를 들어 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의해; 예를 들어 액체 폴리올 또는 지질과 같은 담체 중의 분산에 의한 요구되는 입자 크기의 유지에 의해; 예를 들어 히드록시프로필셀룰로오스와 같은 계면활성제의 사용에 의해; 또는 그러한 방법들의 조합에 의해 유지된다. 많은 경우에, 조성물은 예를 들어 당, 염화나트륨 또는 이들의 조합과 같은 등장제를 포함한다.
- [0058] 살균 주사가능 용액(injectable solution)은 활성 화합물을, 요구될 경우 상기에 열거된 다양한 다른 예시적인 구성 성분과 함께, 요구되는 양의 적절한 용매에 포함시키고, 이어서 살균 여과함으로써 제조된다. 일반적으로, 분산액은 다양한 살균된 활성 구성 성분을 기본적인 분산 매질 및/또는 기타 구성 성분을 포함하는 살균 비히클 내에 포함시킴으로써 제조된다. 살균 주사가능 용액, 현탁액 또는 에멀전의 제조를 위한 살균 산제의 경우에, 바람직한 제조 방법으로는 활성 구성 성분의 분말 + 임의의 추가의 요망되는 구성 성분을 이의 이전에 살균-여과된 액체 매질로부터 생성하는 진공-건조 또는 10 냉동-건조 기술이 있다. 액체 매질은 필요할 경우 적합하게 완충되어야 하며, 액체 희석제는 먼저 충분한 염수 또는 글루코스를 이용하여 주사 전에 등장성으로 되어야 한다. 직접 주사를 위한 고농축 조성물의 제조도 고려되며, 여기서, 용매로서 DMSO를 사용하는 것을 구상하여 극도로 빠른 침투를 생성하여 고농도의 활성제를 작은 영역으로 전달한다.
- [0059] 조성물은 제조 및 보관 조건 하에서 안정해야 하며, 미생물, 예컨대 세균 및 진균류의 오염 작용에 대하여 보존

되어야 한다. 따라서, 바람직한 조성물은 약 초과 pH, 바람직하게는 약 5 내지 약 8, 더 바람직하게는 약 5 내지 약 7의 pH를 갖는다. 내독소 오염은 안전한 수준에서 최소로, 예를 들어, 단백질 1 mg당 0.5 ng 미만으로 유지되어야 한다.

[0060] 특별한 실시 양태에서, 주사가 가능 조성물의 장시간 흡수는 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트, 젤라틴 또는 이의 조합과 같이 흡수를 지연시키는 에이전트를 조성물 중에 사용함으로써 야기될 수 있다.

[0061] 병용 요법

[0062] 다리나파르신이 또 다른 에이전트 또는 요법, 바람직하게는 또 다른 암 치료법과 조합되어 사용될 수 있다는 것이 본 발명의 일 측면이다. 다리나파르신은 수 분 내지 수 주일의 범위의 간격으로 다른 에이전트 치료에 선행하거나 다른 에이전트 치료에 뒤따를 수 있다. 다른 에이전트 및 발현 구성물이 별도로 세포에 적용되는 실시 양태에서, 일반적으로, 상당한 기간의 시간이 각각의 전달 시간 사이에 경과하지 않아서 에이전트 및 발현 구성물이 여전히 유리하게 조합된 효과를 세포에서 발휘할 수 있도록 하는 것이 보장된다. 예를 들어, 그러한 경우에, 세포, 조직 또는 유기체가, 실질적으로 다리나파르신과 동시에 (즉, 약 1분 미만 내에), 2가지, 3가지, 4가지 또는 이보다 더 많은 양식과 접촉될 수 있음이 고려된다. 다른 측면에서, 1가지 이상의 에이전트가 유기 함비소 화합물을 투여하기 전 및/또는 후에 약 1분, 약 5분, 약 10분, 약 20분, 약 30분, 약 45분, 약 60분, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간, 약 12시간, 약 13시간, 약 14시간, 약 15시간, 약 16시간, 약 17시간, 약 18시간, 약 19시간, 약 20시간, 약 21시간, 약 22시간, 약 23시간, 약 24시간, 약 25시간, 약 26시간, 약 27시간, 약 28시간, 약 29시간, 약 30시간, 약 31시간, 약 32시간, 약 33시간, 약 34시간, 약 35시간, 약 36시간, 약 37시간, 약 38시간, 약 39시간, 약 40시간, 약 41시간, 약 42시간, 약 43시간, 약 44시간, 약 45시간, 약 46시간, 약 47시간 내지 약 48시간 또는 이보다 더 긴 시간 내에 투여될 수 있다. 특정한 다른 실시 양태에서, 에이전트는 유기 함비소 화합물을 투여하기 전 및/또는 후에 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 11일, 약 12일, 약 13일, 약 14일, 약 15일, 약 16일, 약 17일, 약 18일, 약 19일, 약 20일 내지 약 21일 내에 투여된다. 그러나 일부 상황에서 치료를 위한 시간 기간을 유의하게 연장시키는 것이 바람직할 수 있으며, 여기서, 수 주 (예를 들어, 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 5주, 약 6주, 약 7주 또는 약 8주 또는 이보다 더 오래)가 각각의 투여 사이에 경과한다.

[0063] 일부 실시 양태에서, 다양한 조합이 이용되며, 유기 함비소 화합물은 "A"이고 1가지 이상의 다른 치료제일 수 있는 이차 에이전트는 "B"이다:

[0064] A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B A/B/B B/A/A A/B/B/B B/A/B/B

[0065] B/B/B/A B/B/A/B A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A

[0066] B/A/B/A B/A/A/B A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A

[0067] 본 발명의 치료 조성물을 환자에게 투여하는 것은 만약에 있다면 독성을 고려하여 화학 치료제의 투여에 대한 일반적인 프로토콜을 따를 것이다. 치료 사이클은 필요할 경우 반복될 것으로 예상된다. 일부 실시 양태에서, 외과적 개입뿐만 아니라 다양한 표준 요법 또는 보조 암 요법이 기술된 함비소제와 조합되어 적용되는 것이 또한 고려된다. 이러한 요법은 화학요법, 방사선 요법, 면역 요법, 유전자 요법 및 수술을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 하기 섹션은 일부 보조 암 요법을 설명한다:

[0068] 화학요법

[0069] 암 치료법은 화학물질 및 방사선 기반 치료 둘 모두를 포함하는 다양한 병용 요법을 또한 포함한다. 병용 화학 치료제는 예를 들어 시스플라틴(CDDP), 카르보플라틴, 프로카르바진, 메클로르에타민, 시클로포스파미드, 캄프토테신, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 부술판, 15 니트로스우레아, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 블레오마이신, 플리코마이신, 미토마이신, 에토포시드(VP16), 타목시펜, 랄록시펜, 에스트로겐 수용체 결합제, 탁솔, 겐시타빈, 나벨빈, 파르네실-단백질 트랜스퍼라아제 억제제, 트랜스플레티넘, 5-플루오로우라실, 빈크리스틴, 빈블라스틴 및 메토트렉세이트, 또는 전술한 것의 임의의 유사체 또는 유도 변이체를 포함한다.

[0070] 특정 실시 양태에서, 다리나파르신은 보르테조미, 멜팔란, 텍사메타손, 이리노테칸, 옥살리플라틴, 5-플루오로우라실, 독소루비신, 및 소라페닙으로부터 선택되는 1가지 이상의 다른 치료제와 조합되어 투여된다. 특정 실시 양태에서, 상기 다른 치료제는 보르테조미, 텍사메타손, 이리노테칸, 옥살리플라틴, 및 소라페닙, 바람직하게는 보르테조미로부터 선택된다. 특정 실시 양태에서, 상기 다른 치료제는 보르테조미, 텍사메타손, 이리노테칸,

옥살리플라틴, 5-플루오로우라실, 소라페닙, 올-트랜스 레틴산, 9-시스 레틴산, Am-80 및 아스코르브산으로부터 선택된다. 특정 실시 양태에서, 상기 다른 치료제는 시스플라틴(CDDP), 카르보플라틴, 프로카르바진, 메클로르 에타민, 시클로포스파미드, 캄프토테신, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 부술판, 니트로소우레아, 닥티노마 이신, 다우노루비신, 독소루비신, 블레오마이신, 플리카마이신, 미토마이신, 에토포시드(VP16), 타목시펜, 탈록 시펜, 에스트로겐 수용체 결합제, 도세탁셀, 파클리탁셀, 겐시타빈, 나벨빈, 파르네실-단백질 트랜스퍼라아제 억제제, 트랜스플레티늄, 5- 플루오로우라실, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 및 메토티렉세이트, 또는 이들의 임의의 유사체 또는 유도 변이체로부터 선택된다. 특정한 그러한 실시 양태에서, 조합물은 상승적이다. 특정한 대안적인 실시 양태에서, 조합물은 상가적이다.

[0071] 특정 실시 양태에서, 다리나파르신은 조합물이 상승적이도록 1가지 이상의 다른 치료제와 조합되어 투여된다. 특정한 그러한 실시 양태에서, 상기 다른 치료제는 보르테조미 및/또는 옥살리플라틴이다.

[0072] 특정 실시 양태에서, 다리나파르신은 조합물이 상가적이도록 1가지 이상의 10 다른 치료제와 조합되어 투여된다. 특정한 그러한 실시 양태에서, 상기 다른 치료제는 텍사메타손, 이리노테칸, 및/또는 소라페닙이다.

[0073] 방사선 요법

[0074] DNA 손상을 야기하고 광범위하게 사용되어 왔던 다른 인자는 일반적으로 γ 선, X-선 및/또는 중양 세포로의 방사성 동위원소의 유도된 전달로서 공지된 것을 포함한다 15. 다른 형태의 DNA 손상 인자, 예컨대 마이크로웨이브(microwave) 및 UV조사가 또한 고려된다. 이러한 인자 전부는 DNA에서, DNA의 전구체에서, DNA의 복제 및 복구에서, 그리고 염색체의 어셈블리(assembly) 및 유지에서 넓은 범위의 손상을 가져오는 것이 가장 가망성이 크다. X-선의 조사량 범위는 장기간의 시간 (3 내지 4주)의 경우 일일 50 내지 200 켈트겐으로부터 2000 내지 6000 켈트겐의 단위 선량까지의 범위이다. 방사성 동위원소의 투여량 범위는 광범위하게 다양하며, 이 동위원소의 반감기, 방출되는 방사선의 강도 및 유형, 및 신생 세포에 의한 흡수성에 따라 달라진다. 세포에 적용될 때, "접촉되는" 및 "노출되는"이라는 용어는 치료용 구성물 및 화학 치료제 또는 방사선 치료제가 표적 세포에 전달되거나 표적 세포와 직접적 병치 위치로 두어지는 과정을 설명하기 위하여 본원에서 사용된다. 세포 사멸 또는 정체(stasis)를 성취하기 위하여, 둘 모두의 에이전트는 세포를 사멸시키거나 세포가 분열하는 것을 방지하기에 효과적인 합해진 양으로 세포에게 전달된다.

[0075] 면역요법

[0076] 면역 치료제는 일반적으로 면역 이펙터(effector) 세포 및 분자를 사용하여 암세포를 표적화하여 파괴하는 것에 의존한다. 면역 이펙터는 예를 들어 종양 세포의 표면 상의 일부 마커에 특이적인 항체일 수 있다. 항체 단독은 요법의 이펙터로서의 역할을 할 수 있거나 이것은 다른 세포를 모집하여 세포 사멸을 실제로 가져올 수 있다. 또한 항체는 약물 또는 독소 (화학 치료제, 방사성 뉴클레오타이드, 리신 A 사슬, 콜레라 독소, 백일해 독소 등)에 컨쥬게이션될 수 있고 단지 표적화제로서의 역할을 할 수 있다. 대안적으로, 이펙터는 직접적으로 또는 간접적으로 종양 세포 표적과 상호작용하는 표면 분자를 지닌 림프구일 수 있다. 다양한 이펙터 세포는 세포독성 T 세포 및 NK 세포를 포함한다.

[0077] 따라서, 면역요법은 유전자 요법과 함께 병용 요법의 일부로서 사용될 수 있다. 병용 요법에 대한 일반적인 접근법은 하기에 논의되어 있다. 일반적으로, 종양 세포는 표적화할 수 있는, 즉, 대다수의 다른 세포에는 존재하지 않는 일부 마커를 가져야 한다. 많은 종양 마커가 존재하며, 이들 중 임의의 것이 본 발명의 맥락에서 표적화에 적합할 수 있다. 일반적인 종양 마커는 암종 배아 항원, 전립선 특이 항원, 비뇨기 종양 연관 항원, 태아 항원, 타이로시나아제(p97), gp68, TAG-72, HMGF, 시알릴 루이스 항원(Sialyl Lewis Antigen), MucA, MucB, PLAP, 에스트로겐 수용체, 라미닌 수용체, *erb B* 및 p155를 포함한다.

[0078] 유전자 요법

[0079] 또 다른 실시 양태에서, 이차 치료법으로는 제1 치료제 전에, 제1 치료제 후에 또는 제1 치료제와 동시에 치료용 폴리뉴클레오타이드가 투여되는 이차 유전자 요법이 있다. 유전자 생성물을 코딩하는 벡터와 함께 치료제를 전달하는 것은 표적 조직에 대하여 조합된 항-과증식 효과를 가질 것이다.

[0080] 수술

[0081] 암에 걸린 사람 중 대략 60%는 일부 유형의 수술을 겪는데, 이는 예방적 수술, 진단적 수술 또는 병기설정, 근치적 고식적 수술을 겪는다. 근치 수술은 다른 요법, 예컨대 본 발명의 치료법, 화학요법, 방사선 요법, 호르몬 요법, 유전자 요법, 면역요법 및/또는 대안 요법과 함께 사용될 수 있는 암 치료법이다. 근치 수술은 암성 조직

의 전부 또는 일부가 물리적으로 제거되고/되거나, 절제되고/되거나 파괴되는 절제술을 포함한다. 종양 절제술은 종양의 적어도 일부의 물리적 제거를 나타낸다. 종양 절제술에 더하여, 수술에 의한 치료법은 레이저 수술, 동결수술, 전기수술 및 현미경 제어식 수술(모스 수술(Mohs' surgery))을 포함한다. 본 발명은 피상적 압, 전압, 또는 부수적인 양의 정상 조직의 제거와 함께 사용될 수 있음이 추가로 고려된다.

[0082] 실시예

[0083] 하기 실시예를 포함시켜 본 발명의 실시 양태를 입증한다. 당업자라면 실시예에 개시된 기술이 본 발명의 실시에서 잘 기능하도록 본 발명자에 의해 발견된 기술을 나타낸다는 것을 알아야 한다. 그러나, 당업자라면, 본 발명의 개시 내용을 고려하여, 개시된 특정한 15 실시 양태에서 본 발명의 사상 및 범주로부터 벗어나지 않고서도 많은 변화가 이루어질 수 있고 이는 여전히 비슷하거나 유사한 결과를 얻을 수 있음을 알 것이다.

[0084] 실시예 1

[0085] 다리나파르신의 준비

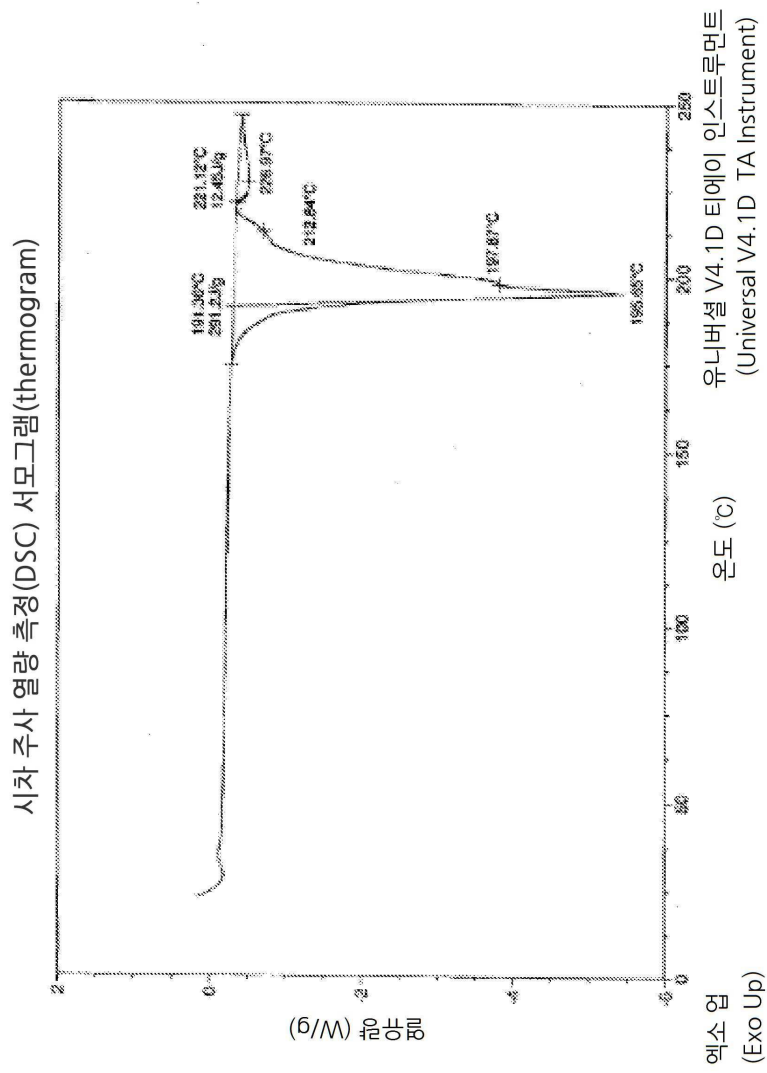
[0086] 살균수 (15.5 L) 및 에틸 알코올 (200 프루프(proof), 15.5 L)을 반응 플라스크 내에 충전시킨 후 L-글루타티온 (3.10 kg)을 첨가하였다. 교반하면서, 상기 반응 혼합물을 0 내지 5℃까지 냉각시킨 후 트리에틸아민 (1.71 L)을 첨가하였다. 대부분의 고형물이 용해될 때까지 교반을 계속하고, 용액을 여과하였다. 여과 후, 반응 혼합물을 0 내지 5℃까지 냉각시킨 후, 온도를 0 내지 5℃에서 유지하면서 115분에 걸쳐 클로로디메틸아르신 (1.89 kg)을 첨가하였다. 교반을 0 내지 5℃에서 4시간 동안 계속한 후, 온도를 0 내지 5℃에서 유지하면서 54분에 걸쳐 아세톤 (30.6 L)을 첨가하였다. 상기 현탁물을 0 내지 5℃에서 하룻밤 보관한 후 여과하였다. 고형물을 필터 깔때기 내에 수집하고, 에틸 알코올 (200 프루프, 13.5 L) 및 아세톤 (13.5 L)으로 연속적으로 세척하고, 23분 동안 흡인 건조시켰다. 유사한 두 번째 실행(run)을 수행하고, 상기 둘 모두의 실행으로부터 수집된 고형물을 합하였다. 에틸 알코올 (200 프루프, 124 L) 및 상기 합한 고형물 (11.08 kg)을 용기 내에 충전시켰다. 슬러리를 주위 온도에서 2시간 동안 교반시킨 후 여과하고, 에틸 알코올 (200 프루프, 27 L) 및 아세톤 (27 L)으로 연속적으로 세척하고, 60분 동안 흡인 건조시켰다. 생성된 고형물을 건조 트레이로 옮기고, 주위 온도에서 진공 오븐에서 66시간 동안 건조시켜서, 도 1의 시차 주사 열량 측정(DSC) 서모그램, 약 191.36℃에서의 외삽 시작 온도 및 약 195.65℃에서의 피크 온도를 갖는 고형물로서의 다리나파르신을 제공하였다.

[0087] 등가물

[0088] 당업자라면 단지 일상적인 실험을 이용하여 본원에 개시된 화합물 및 이의 사용 방법에 대한 다수의 등가물을 인식하거나 또는 알아낼 수 있다. 그러한 등가물은 본 발명의 범주 내인 것으로 간주되며 하기 청구범위에 의해 커버된다(covered). 당업자라면 본원에 기술된 실시 양태의 모든 조합이 본 발명의 범주 내임을 또한 15 인식할 것이다.

도면

도면1



도면2

