

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

A61K 31/138 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 31/7028 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0039387

(43) 공개일자 2006년05월08일

(21) 출원번호 10-2005-7003704

(22) 출원일자 2005년03월03일

번역문 제출일자 2005년03월03일

(86) 국제출원번호 PCT/CA2003/001335

(87) 국제공개번호 WO 2004/022163

국제출원일자 2003년09월02일

국제공개일자 2004년03월18일

(30) 우선권주장 60/407,242 2002년09월03일 미국(US)

(71) 출원인 더 유니버시티 오브 매니토바  
캐나다 알3터 5브이4 매니토바주 위니펙 드레이크 센터 641

(72) 발명자 브랜더스 론 제이.  
캐나다 R3N 1A3 매니토바주 위니펙 코도바 스트리트 223

(74) 대리인 조의제

심사청구 : 없음

(54) 유방암의 신보조약 치료법

요약

항염증성 또는 T3 또는 T4 유방암의 신보조약 치료는 그런 환자에 대해 DPPE가 먼저 투여되고 나서 안트라사이클린 및 탁산의 결합이 투여되는 화합요법치료의 다수 주기를 투여하여 수행된다.

색인어

항염증성, T3유방암, T4 유방암, 안트라사이클린, 신보조약 치료

명세서

기술분야

본 발명은 유방암치료법에 관한 것이다.

배경기술

주요 화학요법성 치료법 중에 하나는 인체에서 악성성장(암)의 것이다. 화학요법의 목적은 환자에 최소한의 손상으로, 클론형성 종양 또는 악성세포들의 완전한 근절이다. 그러나, 인체암을 다루기 위한 화학요법적 치료법의 주요 제한들중에 하나는 항암제가 일반적으로 정상 및 종양성 세포들사이를 구별할 수 없다는데 있다. 항종양제(anti-neoplastic agents)는 인체에 사용되는 약제들의 어떤 종류중에서 가장 낮은 치료적 지수들을 가지고 현저하고 잠재적으로 생명을 위협하는 독성을 나타낸다. 어떤 일반적으로 사용된 항종양제는 특정조직에 대한 독특하고 급성인 독성을 가진다. 예를들어, 식물성 알칼로이드(vinca alkaloids)는 신경조직에 대해 현저한 독성을 가지는 반면, 아드리아마이신은 심장조직에 대해 현저한 독성을 가지고 블레오마이신은 폐조직에 독성을 가진다. 일반적으로, 항종양제의 주요 종류의 대부분 모든 요소들은 위장, 피부 및 골수조직의 정상세포에 대해 상당한 독성들을 가진다.

일반적으로, 인체암의 화학적 처치를 위한 투여량 제한의 고려할 사항은 항종양제가 골수조직의 다효능 간세포(pluripotent stem cell)에 대해 가진 독성이다. 이 독성은 대부분 항암제가 우선적으로 증식세포에 대해 작용하지만 주기성 정상 및 주기성 종양조직사이를 구별하는 현저한 능력이 없는 사실에 기인한다.

국부적으로 진전되는 유방암, 특히 항염증성 또는 T3 또는 T4 유방암의 어떤 형태에서, 종양크기를 감소시키기 위하여, 종양의 외과적 제거 전에 화학요법제로의 치료를 적용하는 것이 있다. > 3 이고 < 4 cm인 크기인 종양들인 T3종양은 유방에서 종양들이 존재하는 위치에 따라서 수술가능성 또는 수술불가능성일 수 있다. 예를들어, T3 종양은 흉부벽, 특히 소유방(small breasts)에 근접하다면 종종 수술불가능성이다. T4 종양은 > 4 cm크기인 종양들이고 일반적으로 수술불가능성이다. 피부의 림프에 침투하는 항염증성 유방암은, 통상 미만성 종양(diffuse tumor)이고 악성에서 매우 높은 등급이다.

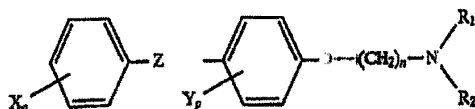
마니토바대학(University of Manitoba)에게 양도되며 그것의 개시 내용이 참조로 통합되는 미국특허 제6,284,799호, 제 5,859,065호, 제5,798,339호 제5,747,543호 및 제5,618,846호에서, 생체안에서 암의 화학요법성 치료법을 위한 개량된 방법이 기술되어 있는데, 여기서 악성세포증식을 촉진하는 동안 특히 정상 및 악성세포들에서 수용체에 대해 세포간 히스타민의 결합을 저해하기에 충분한 양으로, 세포간 히스타민 수용체에 대해 선택적인 효능있는 길항제인 일차 투여된 화합물이 있다. 세포간 히스타민의 결합을 저해하는 충분한 시간후, 화학요법제가 투여된다. 화학요법제로부터 암세포에 향상된 독성 효과가 얻어지는 반면 정상세포, 특히 골수 및 위장세포에 대한 화학요법제의 부작용은 현저하게 개선된다. 악성 세포증식동안 정상세포증식을 저해하는 하나의 유용한 화합물은 여기서 DPPE로 생략되는 N,N-디에틸-2-[4-(페닐메틸)-페녹시]에탄아민이다.

**발명의 상세한 설명**

항염증성유방암 또는 T3 또는 T4 유방암의 신보조약 치료법에서 안트라사이클린 화학요법제 및 탁산 치료제의 결합을 사용하는 경우 전술한 특허들에서 기술된 방법이 효과적 방법이라는 것은 2단계(Phase II) 임상실험에서 현재 놀랍게도 알려졌다. 또한, 이 방법은 긴기간 생존후 수술에 이르게 한다.

따라서, 한 측면으로는, 본 발명은 항염증성 또는 T3 또는 T4 유방암을 가진 환자에서 신보조약 치료법의 방법을 제공하고, 이는 암조직이 수술가능한 크기까지 감소되거나 경감될 때까지 미리결정된 간격으로 상기 환자에게 많은 주기의 화학요법을 투여하는 것으로 구성되며, 여기서 각각 상기 주기는 다음으로 구성되고:

(a) 첫 번째로 상기 환자들에게 다음 화학식의 적어도 하나의 디페닐화합물을 투여하고



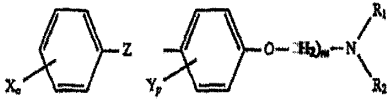
여기서 X 및 Y는 각각 플루오르, 염소 또는 브롬이고, Z는 1 내지 3 탄소원자의 알킬렌기이거나 =C=O, 또는 페닐기는 트리사이클링(tricyclic ring)을 형성하기 위해 결합되고, o 및 p는 0 또는 1이며, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 1 내지 3 탄소원자들을 포함하는 알킬기이거나 질소원자와 이중환형링을 형성하기 위해 함께 결합되며 n는 1,2 또는 3, 또는 그것들의 약물학적으로 수용가능한 염들이고,

(b) 세포간 히스타민의 결합을 저해하기 위해 충분한 시간후에, 환자에게 안트라사이클린 화학요법제 및 탁산 화학요법제를 투여한다.

본 발명의 적용에서, 디페닐화합물 및 화합요법제들은 일반적으로 정맥내주입에 의해 투여된다. 하나의 선호되는 방법에서, 디페닐화합물용액은 환자에게 화합요법제 및 디페닐화합물과 결합하여 화합요법제용액의 투여전에 소망의 기간에 걸쳐 환자에게 투여되고나서 화합요법제의 투여시간동안 투여된다. 원한다면, 디페닐화합물 용액이 화합요법제의 투여로부터 부작용을 개선시키기 위하여 소망하는 기간동안 화합요법제의 투여완성후에 투여된다.

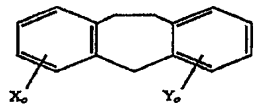
본 발명에서, 디페닐화합물이 사용되는데 이는 세포간 히스타민수용체에서 히스타민결합의 효능있는 길항제이고 정상세포들내 세포간결합사이트(H<sub>1C</sub>)에서 세포간 히스타민의 결합을 저해하기에 충분한 양으로 투여된다. 그러한 화합물들은 적어도 약 5, 바람직하게는 적어도 약 5.5의 pKi를 나타낸다.

본 발명에서 유용한 특정 효능있는 화합물들은 다음 화학식을 가진 디페닐화합물이며:

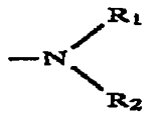


여기서 X 및 Y는 각각 플루오르, 염소 또는 브롬이고, Z는 1 내지 3 탄소원자의 알킬렌기이거나 =C=O이고 p 및 o는 0 또는 1이며, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 1 내지 3 탄소원자들을 포함하는 알킬기이거나 질소원자와 이중환형링을 형성하기 위해 함께 결합되며 n는 1, 2 또는 3이다. 디페닐화합물의 약물학적으로 수용가능한 염들이 적용될 수 있다.

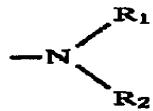
선택적으로, 벤젠링이 다음 구조에 따라서, 트리사이클링을 형성하기 위해 결합될 수 있다:



하나의 바람직한 실시예에서, 다음의 기



는 디메틸아미노와 같은 다른 알킬아미노기가 적용될 수 있는데도 불구하고, 디에틸아미노기이고, 다른 바람직한 실시예에서는 피페라지노(piperazino)와 같은, 다른 이중환형링이 적용될 수 있는데도 불구하고 모르폴리노기이다. Z가 알킬렌기이고 n이 2일수 있는 경우 o 및 p는 통상 0이다. 특별히 바람직한 하나의 실시예에서는, Z는 -CH<sub>2</sub>-, n는 2, o 및 p는 각각 0이고



는 디에틸아미노기이다. 이 화합물, 즉 N,N-디에틸-2-[4-(페닐메틸)-페녹시]에탄아민은, 이는 자유염기 또는 염산염 또는 약물학적으로 수용가능한 염의 형태일 수 있으며, 이는 여기서 DPPE로 생략된다. 벤젠링에 연결하는 메틸렌기에 부가하여, =C=O와 같은 다른 연결기가 적용될 수 있다. 예를들어 이미다졸기인 다른 치환기가 할로겐원소에 부가하여 벤젠링에 제공될 수 있다.

본 발명에서 적용되는 디페닐화합물은 수용성 약물학적으로 적용가능한 운반자에서 그것들의 용액의 정맥내주입에 의함과 같이, 어떤 편리한 방법으로 환자에게 투여된다. 디페닐화합물은 화합요법제의 투여전 어떤 기간에 걸쳐 환자에게 투여된다.

여기서 적용되는 화합요법제들은 안트라사이클린, 바람직하게는 독소루비신 및 에피루비신; 및 탁솔, 바람직하게는 탁솔 (팔리탁셀에 대한 브리스톨-메이어스 스텝의 상표) 및 탁소테르(도세탁셀에 대한 아벤티스 파르마의 상표)이다. 화합요법제의 혼합물은 종래 유방암치료법에서 통상 그것들 용액의 정맥내투여에 의한 투여의 정상적인 방법과 일관된 어떤 방법으로 투여된다.

화합요법제의 투여전 환자에 디페닐화합물의 투여는 정상 및 악성세포에서 세포간 히스타민의 결합을 저해하기 위한 디페닐화합물을 수용하기 위하여 필요하고, 따라서 실제로 정상세포의 증식을 폐쇄하지만, 악성세포의 증식을 증가시킨다.

디페닐화합물이 투여되는 화합요법제의 투여전 시간길이는 디페닐화합물, 투여방식 및 환자의 크기에 따른다. 일반적으로, 디페닐화합물은 화합요법제의 투여전, 약 30 내지 약 90분, 바람직하게는 약 60분동안 환자에게 투여된다.

환자에게 투여되는 디페닐화합물의 양은 개선되어지는 부작용에 따르지만, 적어도 정상세포에서 세포간 히스타민의 결합을 저해하기 위해 충분해야만 한다. 본 발명의 유리한 효과를 얻기 위하여 요구되는 양은 적용되는 디페닐화합물, 적용되는 화합요법제 및 적용되는 그런 약제의 양에 따른다.

일반적으로, 인체에 적용되는 디페닐화합물의 양은 인체의 약 8 내지 약 320 mg/M<sup>2</sup>으로 디페닐화합물이 투여되며, 위장 및 골수보호를 위해 각각 약 8 내지 240 mg/M<sup>2</sup>가 최적의 투여량이다. 이 투여량범위를 넘어서, 본 발명은 유방암세포에서 향상된 화합요법 효과를 성취할 수 있는 반면에, 동시에 종래 화합요법이 정상세포 또는 질병과정에 관련되지 않은 조직의 손상을 초래하는 넓은 여러 가지 조건들에서 화합요법제에 의한 손상으로부터 정상세포를 보호한다.

항염증성 또는 T3 또는 T4 유방암의 신보조약 치료법에서, 디페닐화합물은 바람직하게는 환자의 약 3 내지 10 mg/kg의 양으로 사용되고, 화합요법제의 투여전 약 30 내지 약 90분의 기간에 걸쳐 정맥으로 투여되고 화합요법제의 투여기간동안 계속된다. 여기서 기술된 특정 2단계 임상실험에서, 마지막 20분간으로 화합요법제의 주입과 함께, 80분간에 걸쳐 그것의 수용액으로서 정맥으로 투여되는 염산염의 형태로 6 mg/kg DPPE가 적용되며, 180분간 탁솔의 주입에 의해 동반되거나 60분간 탁소테르의 유입에 의해 동반되는 2.5 mg/kg의 복용량으로 DPPE 수용액의 정맥내 투여에 의해 뒤따라진다.

DPPE/탁소테르 치료법을 위한 이차 처방계획은 마지막 20분으로 탁소테르의 주입에 의해 동반되는, 80분간 DPPE 수용액의 정맥내투여이고, 40분간 탁소테르 단독 주입으로 뒤따라진다.

여기서 바람직하게 적용되는 화합요법제는 화합요법제의 동일성과 일관되게 환자의 75 내지 약 225 mg/M<sup>2</sup> 전체양으로 사용된다. 화합요법제는 독소루비신 또는 에피루비신에 대해 환자의 약 50 내지 약 60 mg/M<sup>2</sup>의 양으로, 탁솔에 대해 약 175 내지 약 225 mg/M<sup>2</sup>의 양으로, 및 탁소테르의 약 75 내지 약 100 mg/M<sup>2</sup>의 양으로 투여될 수 있다. 여기서 기술된 특정 2단계 임상실험에서, 독소루비신 또는 에피루비신의 50 mg/M<sup>2</sup>가 적용되었고, DPPE 용액주입의 마지막 20분간에 걸쳐 투여되는 탁솔은 175 mg/M<sup>2</sup> 또는 탁소테르는 75 mg/M<sup>2</sup>이고, DPPE용액의 2.5 mg/kg의 주입에 의해 동반해서는 탁솔에 대해 추가 180분간 또는 탁소테르에 대해 60분간 적용되었다.

상기 지적된 것처럼, 항염증성 유방암 또는 T3 또는 T4 유방암을 가진 환자들은 수술가능한 크기로 종양크기를 감소시키기 위하여 미리 결정된 간격으로 화합요법 주기수에 종속된다. 각 환자에 대해 주기수는 일반적으로 약 5 내지 약 8주기, 각 주기사이에 약 21 내지 28일이다. 2단계 임상실험에서, 환자들은 21일간 시간간격으로 6주기에 종속되었다.

여기 나타난 것으로서, 2단계 임상실험은 항염증성 또는 T3 또는 T4 유방암을 가진 환자에 대하여 수행되었고, 여기서 환자들은 독소루비신 또는 에피루비신에 의해 뒤따라지는 DPPE 및 탁솔 또는 탁소테르로 투여되었다. 임상실험으로부터 여러가지 데이터가 수집되었고 분석되었다.

이 실험결과들은 독소루비신/에피루비신와 함께 DPPE 및 탁솔/탁소테르가 긴기간생존후 수술에 이르게 하는 효능있는 신보조약 치료법이었다는 것을 나타내었다.

### 실시예

이 실시예는 항염증성 또는 T3 - T4 유방암의 신보조약 치료법을 기술한다.

2단계 임상실험이 수행되었는데, 여기서 항염증성(N=7) 및 T3 내지 T4(N=1) 유방암을 가진 환자들(N=8)은 DPPE 및 에피루비신(EPI)/탁솔(N=5)의 결합, DPPE 및 독소루비신(DOX)/탁솔(N=2)의 결합, 및 DPPE, 및 DPPE 및 에피루비신/탁소테르(N=1)의 결합으로 치료되었다. DPPE는 에피루비신 또는 독소루비신의 결합으로 50 mg/M<sup>2</sup>의 복용량으로 80분에 걸쳐 6 mg/M<sup>2</sup>의 복용량으로 투여되었으며, 탁솔은 175 mg/M<sup>2</sup> 복용량 또는 탁소테르는 75 mg/M<sup>2</sup>의 복용량으로 마지막 120 분간에 걸쳐 복용되었고 탁솔에 대해서는 추가 180분간 또는 텍소테르에 대해서는 60분간 2.5 mg/M<sup>2</sup>복용량으로 투여되었다. 치료법은 6 주기동안 21일 간격으로 반복되었다. 항염증성 또는 T3 또는 T4 유방암을 가진 8명의 환자들은 전에 화학 또는 방사선치료를 받지 않았었다. 화학요법주기가 완성되는 경우, 암조직이 제거되었고 환자들은 관찰되었다.

획득된 결과들은 표 1에서 나타난다. 이 표에서, 생략된 TTP는 경과시간을 나타내고 생략된 OS는 전체 생존을 나타낸다. 두 긴시간 생존자들은(45+ 및 53+ 달) 혼합된 고등급 종양 전치료를 가지나 고등급 구성성분 후-수술을 받지 않았다. 오직 고등급 세포 또는 세포진단을 가진 삼차 환자들은, 임상학적/병리학적 완전한 진정을 가졌다. 이 환자는 55+ 달에서 질병없이 존속된다.

이 연구결과들은 로네 브랜즈 및 마크 빈센트의 이름으로의 2001년 11월 9일에 제출된 동시계속중인 미국특허출원 제60/331,242호, 에 제출된 . 그것의 개시내용이 여기서 참조로서 통합되는 (WO )에서 개량된 가정과 양립할수 있는데, DPPE-근거한 화학요법은 바람직하게 고등급악성세포군을 목표로 할 수 있다는 것이다.

**표 1**

신보조약 치료법 결과의 개요

환자수	주기 (전체)	반응 *			TTP OS (중앙값, 모스.(mos))	
		CR	PR	NR		
8 <sup>†</sup>	46	4/2 <sup>*</sup>	3/4 <sup>*</sup>	1/2 <sup>*</sup>	21	43 <sup>†</sup>

<sup>†</sup> 5 DPPE/EPI/탁솔; 2 DPPE/DOX/탁솔;

1 DPPE/EPI/탁소테르

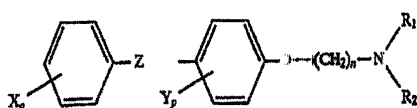
\* 병리학적 기준

**(57) 청구의 범위**

**청구항 1.**

항염증성 유방암 또는 T3 또는 T4 유방암을 가진 환자에서, 암조직이 수술가능한 크기까지 감소되거나 경감될 때까지 미리결정된 간격으로 상기 환자에게 많은 주기의 화학요법을 투여하는 것으로 구성되며, 여기서 각각 상기 주기는 다음으로 구성되고:

(a) 첫 번째로 상기 환자들에게 다음 화학식의 적어도 하나의 디페닐화합물을 투여하고

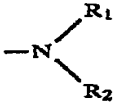


여기서 X 및 Y는 각각 플루오르, 염소 또는 브롬이고, Z는 1 내지 3 탄소원자의 알킬렌기이거나 =C=O, 또는 페닐기는 트리사이클링(tricyclic ring)을 형성하기 위해 결합되고, o 및 p는 0 또는 1이며, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 1 내지 3 탄소원자들을 포함하는 알킬기이거나 질소원자와 이중환형링을 형성하기 위해 함께 결합되며 n는 1,2 또는 3, 또는 그것들의 약물학적으로 수용가능한 염들이고,

(b) 세포간 히스타민의 결합을 저해하기 위해 충분한 시간후에, 환자에게 안트라사이클린 화학요법제 및 탁산 화학요법제를 투여하는 신보조약 화학요법적 방법.

**청구항 2.**

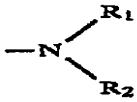
제1항에 있어서, 기는 다음의



인 디에틸아미노기, 디메틸아미노기, 모르폴리노기 또는 피퍼라지노(piperazino)기인 신보조약 화학요법적 방법.

**청구항 3.**

제1항에 있어서, 기는 다음의



디에틸아미노기, Z는 -CH<sub>2</sub>-, n는 2, o 및 p는 각각 0인 신보조약 화학요법적 방법.

**청구항 4.**

제3항에 있어서 디페닐화합물은 염화염의 형태인 신보조약 화학요법적 방법.

**청구항 5.**

제1항에 있어서, 상기 안트라사이클린 화학요법제는 독소루비신 또는 에피루비신인 신보조약 화학요법적 방법.

**청구항 6.**

제4항에 있어서, 상기 안트라사이클린 화학요법제는 독소루비신 또는 에피루비신인 신보조약 화학요법적 방법.

**청구항 7.**

제1, 4, 5, 6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 탁산 화학요법제는 탁솔 또는 탁소테르인 신보조약 화학요법적 방법.

**청구항 8.**

제1항에 있어서, 상기 디페닐화합물은 상기 화학요법제의 투여전, 약 30 내지 약 90분전에 환자에게 투여되는 신보조약 화학요법적 방법.

**청구항 9.**

제8항에 있어서, 상기 시간은 약 60분인 신보조약 화합요법적 방법.

**청구항 10.**

제7항에 있어서, 상기 디페닐화합물은 상기 화합요법제의 투여전 약 90분까지 시간에 걸쳐 그것의 용액의 정맥주입에 의해 투여되고 상기 화합요법제의 투여동안 유지되는 신보조약 화합요법적 방법.

**청구항 11.**

제10항에 있어서, 상기 디페닐화합물은 상기 화합요법제의 투여전 약 60분간투여되고 상기 화합요법제의 정맥내투여동안 유지되는 신보조약 화합요법적 방법.

**청구항 12.**

제11항에 있어서, 선택적으로 안트라사이클린 화합요법제와 결합되는 탁산 화합요법제의 투여는, 디페닐화합물의 주입의 유지 약 20분동안 실행되고, 차후에 탁산 화합요법제의 투여의 잔여에 대해 디페닐화합물이 계속 주입되는 신보조약 화합요법적 방법.

**청구항 13.**

제8항에 있어서, 상기 디페틸화합물은 상기 환자의 약 8 내지 240 mg/M<sup>2</sup>의 양으로 투여되는 신보조약 화합요법적 방법.

**청구항 14.**

제13항에 있어서, 상기 양은 환자의 약 3 내지 약 10 mg/kg인 신보조약 화합요법적 방법.

**청구항 15.**

제10항에 있어서, 상기 디페닐화합물은 환자의 약 3 내지 약 10 mg/kg양으로 투여되는 신보조약 화합요법적 방법.

**청구항 16.**

제11항에 있어서, 상기 디페닐화합물은 약 6 mg/kg양으로 투여되는 신보조약 화합요법적 방법.

**청구항 17.**

제16항에 있어서, 상기 화합요법제는 독소루비신 또는 에피루비신에 대해 환자의 약 50 내지 약 60 mg/M<sup>2</sup>의 양으로, 탁솔에 대해 약 175 내지 약 225 mg/M<sup>2</sup>의 양으로, 및 탁소테르에 대해 약 75 내지 약 100 mg/M<sup>2</sup>의 양으로 투여되는 신보조약 화합요법적 방법.

**청구항 18.**

제16항에 있어서, 상기 안트라사이클린 화합요법제는 독소루비신 또는 에피루비신이 50 mg/M<sup>2</sup>양으로 투여되고, 상기 탁산 치료제는 탁솔이 175 mg/M<sup>2</sup> 양으로 투여되거나 텍소테르가 75 mg/M<sup>2</sup>양으로 투여되는 신보조약 화합요법적 방법.

**청구항 19.**

제1항에 있어서, 화합요법적 치료법의 주기수는 약 21 내지 약 28일의 간격으로 약 5 내지 약10인 신보조약 화합요법적 방법