



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0138069
(43) 공개일자 2024년09월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/502 (2006.01) A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/555 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/502 (2013.01)
A61K 31/4745 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7022669
- (22) 출원일자(국제) 2023년01월25일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년07월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2023/000030
- (87) 국제공개번호 WO 2023/144626
국제공개일자 2023년08월03일
- (30) 우선권주장
63/302,834 2022년01월25일 미국(US)
- (71) 출원인
아이디언스 주식회사
서울특별시 서초구 바우피로27길 2, 2층(양재동, 일동홀딩스(주)사옥)
- (72) 발명자
이원식
서울특별시 서초구 바우피로27길 2 (양재동)
하경수
서울특별시 서초구 바우피로27길 2 (양재동)
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
리엔목특허법인

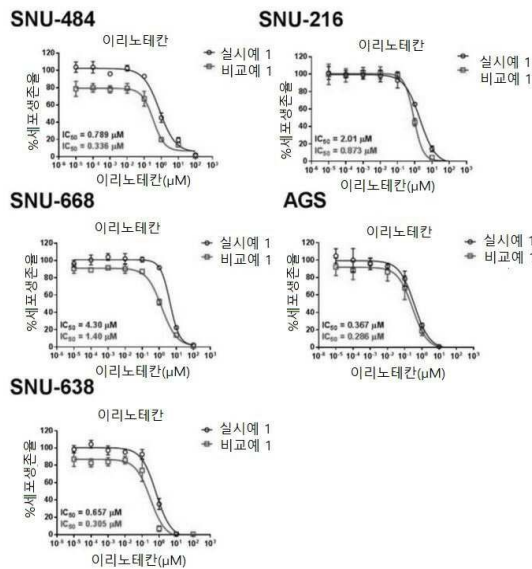
전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 발명의 명칭 프탈라지논 유도체를 포함하는 항암제와의 병용 투여용 약학적 조성물

(57) 요약

(i) 프탈라지논 유도체를 포함하는 약학적 조성물 및 (ii) 적어도 하나의 항암제를 포함하는 약학적 조성물을 포함하는 병용 투여용 약학적 조성물의 조합물이 본원에서 제공된다. 본 발명의 조합물은 기존의 항암제 단독 투여에 비해 우수한 시너지 효과를 나타낸다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/555 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

노은진

서울특별시 서초구 바우피로27길 2 (양재동)

이명재

서울특별시 서초구 바우피로27길 2 (양재동)

홍민주

서울특별시 서초구 바우피로27길 2 (양재동)

최성연

서울특별시 서초구 바우피로27길 2 (양재동)

김정은

서울특별시 서초구 바우피로27길 2 (양재동)

지인규

경기도 화성시 삼성1로1길 20 (석우동)

유영란

경기도 화성시 삼성1로1길 20 (석우동)

임종하

경기도 화성시 삼성1로1길 20 (석우동)

명세서

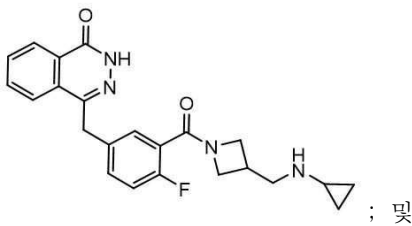
청구범위

청구항 1

하기를 포함하는 암을 예방 또는 치료하기 위한 병용 투여용 약학적 조성물의 조합물:

(i) 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 제1 약학적 조성물;

<화학식 1>



(ii) 유효성분으로서 적어도 하나의 항암제를 포함하는 제2 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 항암제는 화학요법 약물, 표적요법 약물, 면역요법 약물 및 호르몬요법 약물로 이루어진 군에서 선택되는 것인 조합물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 화학요법 약물은 알킬화제, 항대사제, 항종양 항생제(anti-tumor antibiotic), 토포이소머라제 억제제 및 유사분열 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조합물.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 표적치료제는 혈관신생억제제, 단일클론항체, 프로테아좀억제제 및 신호전달억제제로 이루어진 군에서 선택되는 것인 조합물.

청구항 5

제2항에 있어서, 상기 면역치료제는 체크포인트 억제제, 키메라 항원 수용체(CAR, chimeric antigen receptor) T-세포 치료제 및 사이토카인으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 조합물.

청구항 6

제2항에 있어서, 상기 호르몬요법 약물은 아로마타제(aromatase) 억제제, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제, 에스트로겐 수용체 길항제, 황체형성 호르몬 방출 호르몬(luteinizing hormone-releasing hormone) 작용제, 항안드로겐 및 CYP17 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조합물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 항암제는 이리노테칸 및 옥살리플라틴 중에서 선택되는 것인 조합물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 항암제는 이리노테칸인 것인 조합물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 약학적으로 허용가능한 염은 염산염인 것인 조합물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 병용 투여용 약학적 조성물은 제1 약학적 조성물과 제2 약학적 조성물이 혼합된 형태로 투여되는 것인 조합물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 병용 투여용 약학적 조성물은, 제1 약학적 조성물과 제2 약학적 조성물을 각각 제제화하여 동시에 또는 순차적으로 투여하는 것인 조합물.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 제1 약학적 조성물 및 제2 약학적 조성물은 각각 분리 제형의 형태로 포함되는 것인 조합물.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 제1 약학적 조성물은 경구 제형이고, 제2 약학적 조성물은 주사 제형인 조합물.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 제1 약학적 조성물은 1일 1회 투여되는 것인 조합물.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 제1 약학적 조성물은 화학식 I로 표시되는 화합물을 약 5 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 또는 약 50 mg로 포함하는 것인 조합물.

[청구항 15]

제1항에 있어서, 상기 제1 약학적 조성물은 투여당 약 1 mg 내지 약 180 mg으로 투여되는 것인 조합물.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 제1 약학적 조성물은 투여당 약 10 mg, 약 20 mg, 약 40 mg, 약 80 mg, 약 120 mg, 또는 약 160 mg으로 투여되는 것인 조합물.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 제2 약학적 조성물은 약 30 mg/m^2 내지 약 120 mg/m^2 로 정맥내 투여되는 것인 조합물.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 제2 약학적 조성물은 약 50 mg/m^2 , 약 75 mg/m^2 , 또는 약 100 mg/m^2 로 정맥내 투여되는 것인 조합물.

청구항 19

제1항에 있어서, 상기 제1 약학적 조성물은 주기로 투여되고, 여기서 주기는 약 14일 또는 약 21일 동안 제1 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 것인 조합물.

청구항 20

제1항에 있어서, 상기 제2 약학적 조성물은 주기로 투여되고, 여기서 주기는 제2 약학적 조성물을 약 14일 또는 약 21일 동안 투여하는 것을 포함하는 것인 조합물.

청구항 21

제1항에 있어서, 상기 제2 약학적 조성물은 주기로 투여되고, 여기서 주기는 적어도 1회 반복되는 것인 조합물.

청구항 22

제1항에 있어서, 상기 암이 위암인 것인 조합물.

청구항 23

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 조합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 병용 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방 또는 치료하는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 암이 위암인 것인 방법.

청구항 25

제1항의 조합물을 포함하며, 제1 약학적 조성물은 동시, 분리 또는 순차적으로 투여되는 것인 암 예방 또는 치료용 키트.

청구항 26

제25항에 있어서, 제1 약학적 조성물은 단일 제형으로 존재하고, 제2 약학적 조성물은 분리 제형으로 존재하는 것인 키트.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 출원은 2022년 1월 25일에 출원된 미국 임시 특허출원번호 제63/302,834호에 대한 우선권을 주장하며, 그 전체 내용은 여기에 참조로 포함된다.
- [0002] 본 발명은 암의 예방 또는 치료를 위해 사용되는 프탈라지논 유도체를 포함하는 병용 투여용 약학적 조성물에 관한 것이다. 더욱 상세하게는 프탈라지논 유도체와 항암제를 포함하는 병용 투여용 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0003] 또한, 본 발명은 암의 예방 또는 치료에 사용되는 프탈라지논 유도체와 이리노테칸(irinotecan) 및/또는 옥살리플라틴(oxaliplatin)을 포함하는 병용 투여용 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0004] 본 발명은 또한 암의 예방 또는 치료를 위해 프탈라지논 유도체와 병용하여 이리노테칸 및/또는 옥살리플라틴을 투여하는 것을 포함하는 환자의 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0005] 기존 치료법(방사선요법, 화학요법, 표적요법, 면역요법, 호르몬요법 등)은 일부 암 환자에게 완전 관해(완전 완화)(complete response(complete remission))를 제공하지만, 대부분의 암 환자는 중등도 반응 또는 비반응을 보이며, 일정 수의 암 환자는 여전히 질병 진행을 보인다. 따라서, 이러한 기존 치료법이나 유지 치료법을 사용하여 일부 진행성 암 환자를 치료하려는 시도는 제한적이다.
- [0006] 최근에는 암세포 집단 내에서 이질성과 치료 저항성을 갖는 암세포의 출현을 해결하기 위해 폴리(ADP-리보스) 중합효소를 억제하는 PARP 억제제(PARP-1, PARP-2, PARP-3; 통칭 "PARP")를 투여하는 치료 방법이 성공적으로 사용되고 있다.
- [0007] PARP는 DNA 복구에 관여하는 효소 계열에 속하며 18개의 구성요소로 구성된다. 이에 속하는 효소는 세포핵에 위치하며, 암세포의 단일가닥 DNA에 손상이 생겼을 때 인간세포의 DNA 복구 메커니즘에 핵심적인 효소이다.
- [0008] 이러한 PARP 억제제는 상동재조합 복구 과정을 통해 세포 내 DNA 손상을 유도하고 증가시킨다. 이미 상동재조합 결핍증(homologous recombination deficiency, HRD)이 있는 암세포에서 PARP 억제제는 암세포에 DNA 손상을 축적하고 세포사멸을 유도하기 위해 PARP의 작용을 차단한다.
- [0009] PARP 억제제의 예는 올라파립(AZD-2281), 루카파립(AG-014699), 니라파립(MK-4827), 탈라조파립(BMN-673), 벨리파립(ATB-888), 플루조파립(SHR-3162), 파미파립(BGN-290), 세나파립(IMP-4297), 스테노파립(2X-121), 및 AZD-5305 등이다. 특히, 올라파립은 인간 PARP의 강력한 억제제로서 단일요법 또는 확립된 화학요법과의 병용요법을 사용하여 특정 중앙 세포주의 시험관 내(in vitro) 증식과 중앙의 생체 내(in vivo) 증식을 억제한다

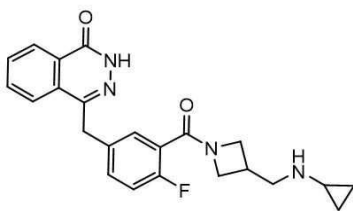
(Cancers 2020, 12(2), 334; doi: 10.3390/cancers12020334).

[0010] 그러나 올라파립을 치료제로 사용할 경우 생체 내(in vivo)에서 올라파립에 내성을 획득한 암세포가 나타나 치료 효과가 감소하는 문제가 있다. 따라서 올라파립과 같은 특정 PARP 억제제에 내성을 갖는 암을 효과적으로 치료할 수 있는 새로운 치료제 개발이 절실히 요구된다.

[0011] 특정 PARP 억제제를 단독으로 사용하는 단독요법은 임상에서 우수한 효능과 안전성 프로파일을 보여주었지만, 주요 한계로는 HRD의 필요성과 저항성의 빠른 발현이 있다. 초기에 PARP 억제제를 사용하는 치료법에 반응하는 많은 종양들은 결국 상동재조합 활성을 회복시키거나 대안적인 수리 경로의 활성을 자극하는 보상적 돌연변이를 통해 재발한다. 따라서 특정 PARP 억제제의 사용은 특정 종양 유형으로 제한되며 모든 암 치료에 사용할 수 없다.

[0012] 미국 특허 번호 제9,682,973호는 그 전체 내용이 본원에 참고로 포함되며, 항암 활성을 갖는 프탈라지논 유도체인 화학식 1로 표시되는 PARP 억제제 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 개시되어 있다. 특히, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 염산염 형태는 항암제로서 유망한 치료약물 후보군 중 하나이다.

[0013] [화학식 1]



[0014]

발명의 내용

해결하려는 과제

[0015] 본 발명의 목적은 폴리(ADP-리보스) 중합효소(PARP) 억제제로서 우수한 활성을 갖는 프탈라지논 유도체와 적어도 하나의 항암제를 포함하는 병용 투여용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0016] 본 발명의 목적은 프탈라지논 유도체인 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 병용 투여용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0017] 본 발명의 목적은 암 치료에서 동시, 분리 또는 순차적 사용하기 위한 병용된 제제로서 PARP 억제제로서 우수한 활성을 갖는 프탈라지논 유도체 및 병용 투여가 가능한 적어도 하나의 항암제를 포함하는 키트를 제공하는 것이다.

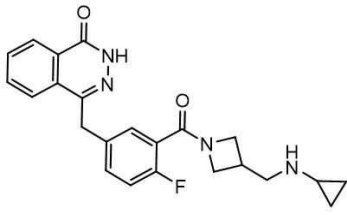
[0018] 본 발명의 목적은 암 치료를 위해 PARP 억제제와 적어도 하나의 항암제를 동시에 또는 순차적으로 병용 투여하는 것을 포함하는 암 치료 방법을 제공하는 것이다. 이 방법은 상동재조합결핍(HRD)과 관련된 방법에만 제한되지 않는다.

[0019] 또한, 본 발명은 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 항암제를 병용 투여함으로써 종양에 대한 상승적인 치료 효과를 제공한다.

과제의 해결 수단

[0020] 본 발명의 일 측면은 유효성분으로서 (i) 화학식 1로 표시되는 화합물 {4-[3-(3-[(사이클로프로필아미노)메틸]아제티딘-1-카르보닐)-4-플루오로벤질]프탈라진-1(2H)-온} 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 (ii) 적어도 하나의 항암제를 포함하는 병용 투여용 약학적 조성물을 제공한다:

[0021] <화학식 1>



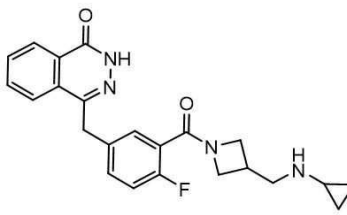
[0022]

[0023]

본 발명의 또 다른 측면에서, 하기를 포함하는 암을 예방 또는 치료하기 위한 병용 투여용 약학적 조성물의 조합물을 제공한다: (i) 유효성분으로서 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 약학적 조성물;

[0024]

<화학식 1>



[0025]

; 및

[0026]

(ii) 유효성분으로서 적어도 하나의 항암제를 포함하는 제2 약학적 조성물.

[0027]

본 발명에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 프탈라진은 유도체의 일종일 수 있다.

[0028]

본 명세서에서, "화학식 1로 표시되는 화합물"은 간단히 "화학식 1의 화합물" 또는 "본 발명의 화합물"로도 지칭될 수 있다. 유사하게, "화학식 1로 표시되는 화합물의 염"은 "화학식 1의 화합물의 염" 또는 "화학식 1의 염 화합물"로도 지칭될 수 있다. 예를 들어, 화학식 1로 표시되는 화합물이 염산염의 형태로 존재하는 경우, 해당 화합물은 "화학식 1의 화합물의 염산염" 또는 "화학식 1의 염산염 화합물"로 지칭될 수 있다. 이러한 염 형태에는 무기산(염산, 브롬화수소산, 인산, 질산, 황산 등), 유기 카르복실산(아세트산, 트리플루오로아세트산 등의 할로아세트산, 프로피온산, 말레산, 숙신산, 말산, 구연산, 타르타르산, 살리실산 등), 산성 당(sugar acid)(글루쿠론산, 갈락투론산, 글루콘산, 아스코르빈산 등), 산성 다당류(acidic polysaccharide)(히알루론산, 황산콘드로이틴, 아르기닌산 등), 또는 황산콘드로이틴 등의 술폰산, 당 에스테르(sugar ester)를 포함한 유기술폰산(메탄술폰산, p-톨루엔술폰산 등), 등이 포함될 수 있다. 바람직하게는, 화학식 1로 표시되는 화합물의 염 형태는 염산염일 수 있다.

[0029]

본 발명에 있어서, 상기 약학적으로 허용가능한 염은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유리염기 형태로 제조함으로써 당 분야의 적절한 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 유리 염기를 무기산(예를 들어, 염산, 브롬산, 황산, 질산, 메탄술폰산, 인산 등), 유기산(예를 들어, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말레산, 숙신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산 등), 피라노시딘산(예를 들어, 글루쿠론산, 갈락투론산 등), 알파 하이드록실산(예를 들어, 구연산, 타르타르산 등), 아미노산(예를 들어, 아스파르트산, 글루타민산 등), 방향족산(예를 들어, 벤조산, 계피산 등), 술폰산(예를 들어, p-톨루엔 술폰산, 에탄올 술폰산 등), 등으로 처리하여 유리 염기를 제조할 수 있다.

[0030]

본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 예를 들어 US 9,682,973에 개시된 방법 또는 이에 따라 용이하게 얻을 수 있다.

[0031]

본 명세서에서 항암제는 암세포를 죽이는 데 사용되는 모든 약물을 의미할 수 있다.

[0032]

일부 실시양태에서, 제2 약학적 조성물 중 항암제는 화학요법 약물, 표적요법 약물, 면역요법 약물 및 호르몬요법 약물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 항암제의 종류는 특별히 제한되지 않는다. 항암제는 암세포의 종류, 항암제의 흡수율(치료기간 및 항암제의 투여경로), 종양의 위치 및 종양의 크기 등 항암제 선택 시 고려하는 일반적인 원칙에 따라 선택할 수 있다. 구체적으로, 본 발명에서 이용가능한 항암제는 (i) 알킬화제, 항대사제, 항종양 항생제, 토포이소머라제 억제제, 유사분열 억제제 또는 기타 화학요법과 같은 화학요법 약물; (ii) 혈관신생 억제제, 단클론 항체, 프로테아좀 억제제, 신호 전달 억제제 또는 새로운 계열과 같은 표적요법 약물; (iii) 체크포인트 억제제, 키메라 항원 수용체(chimeric antigen receptor, CAR) T-세포 요법 또는 사이토카인과 같은 면역요법 약물; 또는 (iv) 아로마타제 억제제, 선택적 에스트로겐 수

용체 조절제, 에스트로겐 수용체 길항제, 황체형성 호르몬 방출 호르몬 작용제, 항안드로겐 또는 CYP17 억제제와 같은 호르몬요법 약물; 등이 있을 수 있다. 그러나 이에 제한되지 않는다.

[0033] 상기 기재된 바와 같이, 일부 실시양태에서, 화학요법 약물은 알킬화제, 항대사제, 항종양 항생제, 토포이소머라제 억제제 및 유사분열 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 표적요법 약물은 혈관신생 억제제, 단일클론 항체, 프로테아좀 억제제 및 신호 전달 억제제로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 면역요법 약물은 체크포인트 억제제, 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 요법 및 사이토카인으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 호르몬요법 약물은 아로마타제 억제제, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제, 에스트로겐 수용체 길항제, 황체형성 호르몬 방출 호르몬 효능제, 항안드로겐 및 CYP17 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0034] 본 발명에서 사용 가능한 항암제는 바람직하게는 DNA 알킬화제 중 백금류에 속하는 항암제, 또는 토포이소머라제 억제제류에 속하는 항암제일 수 있다. 상기 DNA 알킬화제 중 백금류에 속하는 항암제는 알트레타민(Altretamine), 카보플라틴(Carboplatin), 시스플라틴(Cisplatin), 시클로포스파미드(Cyclophosphamide), 다카르바진(Dacarbazine), 이포스파미드(Ifosfamide), 옥살리플라틴(Oxaliplatin), 테모졸로마이드(Temozolomide) 중에서 선택될 수 있으며, 바람직하게는 옥살리플라틴(Oxaliplatin)이나, 이에 제한되지 않는다. 상기 토포이소머라제 억제제류에 속하는 항암제는 이리노테칸(Irinotecan), 이리노테칸 리포솜, 토포테칸(Topotecan), 에토포사이드(Etoposide), 테니포사이드(Teniposide) 중에서 선택될 수 있으며, 바람직하게는 이리노테칸이나, 이에 제한되지 않는다.

[0035] 특정 실시양태에서, 항암제는 이리노테칸 및 옥살리플라틴으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 항암제는 이리노테칸이다. 일부 실시양태에서, 항암제는 옥살리플라틴이다.

[0036] 본 발명의 약학적 조성물은 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 적어도 하나의 항암제를 혼합한 형태로 투여될 수 있고, 적어도 하나의 항암제는 각각 동시에 또는 순차적으로 제제화되고 투여된다.

[0037] 일부 실시양태에서, 병용 투여용 약학적 조성물은 제1 약학적 조성물 및 제2 약학적 조성물이 혼합물 형태로 투여된다.

[0038] 일부 실시양태에서, 제1 약학적 조성물 및 제2 약학적 조성물은 각각 분리 제형(separate dosage form)의 형태로 포함된다.

[0039] 일부 실시양태에서, 병용 투여용 약학적 조성물은 제1 약학적 조성물 및 제2 약학적 조성물이 각각 제제화되어 동시에 또는 순차적으로 투여되는 방식으로 투여된다.

[0040] 본 발명의 약학적 조성물은 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 항암제가 혼합된 혼합제 형태를 포함하는 두 가지 약물의 동시 투여를 위한 형태일 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 항암제가 각각 제제화되어 동시에 또는 순차적으로 투여되는 형태일 수 있다. 순차적 투여의 경우에는 순서가 상호 교환될 수 있다. 본 발명의 일 실시양태에 따르면, 화학식 1로 표시되는 화합물의 염산염과 항암제를 병용 투여 시 암세포에 대해 농도 의존적으로 항증식 효과(anti-proliferative effect)가 나타나는 것으로 확인된다)도 1 및 2 참조).

[0041] 본원에 사용된 "동시에(simultaneously)"는 2개의 제제 또는 조성물(예를 들어, 약학적 조성물)이 동시에(concurrently) 투여되는 것을 의미하는 데 사용된다.

[0042] 본원에 사용된 "순차적으로(sequentially)"는 유효성분 또는 조성물(예를 들어, 약학적 조성물)이 동시에 투여되지 않고 차례로 투여된다는 것을 의미하는 데 사용된다. 따라서, "순차적으로" 투여한다는 것은 첫 번째로 투여된 제제의 순환 반감기가 두 제제가 치료적 유효량으로 동시에 존재할 수 있을 만큼 충분히 긴 경우, 하나의 제제/조성물(예를 들어, 약학적 조성물)이 다른 하나의 제제/조성물 이후 5분, 10분 또는 몇 시간 내에 투여되는 것을 허용할 수 있다. 구성요소 투여 간 시간 지연은 구성요소의 정확한 특성, 상호작용 및 각각의 반감기에 따라 달라진다.

[0043] 본원에 사용된 "분리의(separately)"는 하나의 제제/조성물(예를 들어, 약학적 조성물)을 투여하는 것과 다른 제제/조성물을 투여하는 것 사이의 간격이 상당히 커서, 즉, 두 번째 제제를 투여할 때 첫 번째 투여되는 제제가 더 이상 혈류에 치료적 유효량으로 존재하지 않을 수 있음을 의미한다.

[0044] 본 발명의 약학적 조성물은 암의 예방 또는 치료에 사용될 수 있다. 본 발명에서 용어 "암"은 방광, 유방, 장,

신장, 폐, 간, 뇌, 식도, 담낭, 난소, 췌장, 위, 자궁 경부, 갑상선, 전립선 및 피부 등 각종 고형 장기(solid organ)에서 비정상적인 세포 성장에 의해 발생하는 덩어리로 이루어진 암을 의미한다.

- [0045] 본 발명의 약학적 조성물에 의해 예방 또는 치료될 수 있는 암으로는 유방암, 난소암, 자궁내막암, 소세포폐암, 신경내분비종양, 담도암, 담관암종, 요로상피암, 방광암, 췌장암, 전립선암, 위암, 식도암, 대장암, 갑상선암, 혈액암, 상기 언급된 암종 중 상동제조합결핍암 등을 포함하며, 바람직하게는 위암을 포함할 수 있다.
- [0046] 본 발명에서 용어 "위암(gastric cancer)"은 위에서 발생하는 암을 의미하며, 위벽 점막의 선세포에서 발생하는 선암종(adenocarcinoma), 림프계에서 발생하는 림프종(lymphomas), 간질 조직에서 발생하는 위장관기질종양(gastrointestinal stromal tumor) 등의 기타 질환을 포함한다.
- [0047] 본 발명에서 용어 "예방"은 본 발명의 약학적 조성물의 투여에 의해 암의 발생, 확산 및 재발을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미하고, 용어 "치료"는 본 발명의 약학적 조성물의 투여에 의해 암이 의심되거나 진행된 대상체의 증상을 개선하거나 유익하게 변화시키는 모든 행위를 의미한다.
- [0048] 본 발명에서 용어 "투여"는 임의의 적절한 방법에 의해 환자에게 소량의 물질을 제공하는 것을 의미하며, 투여 경로에 있어서는 본 발명의 약학적 조성물이 표적 조절에 도달할 수 있는 한 모든 일반적인 경로로 투여될 수 있다. 투여 방법에는 경구 투여, 복강내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 피내 투여, 국소 투여, 비강내 투여, 폐내 투여 또는 직장내 투여 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 유효성분을 표적 세포로 수송할 수 있는 모든 장치에 의해 투여될 수 있다.
- [0049] 본 발명의 약학적 조성물의 바람직한 경구 투여 방법 및 제제는 통상적인 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁제, 유제, 시럽, 에어로졸 등의 형태로 제제화될 수 있다. 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 외용제, 좌제 또는 피부 외용제(연고, 로션, 스프레이, 패치, 크림, 산제, 현탁제, 젤, 젤 형태, 등) 형태로 사용될 수 있다.
- [0050] 일부 실시양태에서, 제1 약학적 조성물은 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 제1 약학적 조성물은 경구 제형(oral dosage form)이다. 일부 실시양태에서, 제1 약학적 조성물은 정제이다. 일부 실시양태에서, 제1 약학적 조성물은 약 1 mg 내지 약 50 mg의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 약학적 조성물은 투여당 약 5 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 또는 약 50 mg의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 약학적 조성물은 투여당 약 10 mg, 약 20 mg, 약 40 mg, 약 80 mg, 약 120 mg, 또는 약 160 mg으로 투여될 수 있다.
- [0051] 본 발명의 약학적 조성물의 바람직한 비경구 투여 방법 및 제제에는 정맥주사, 피하주사, 피내주사, 근육주사, 점적주사 등이 포함된다. 주사제는 생리식염수, 링거액 등의 수용용매와 식물유, 고지방산 에스테르(예를 들어, 에틸올레이트 등), 알코올(예를 들어, 에탄올, 벤질알코올, 프로필렌글리콜, 글리세린 등) 등의 비수용용매를 사용하여 제조할 수 있다. 주사제에는 변질방지용 안정제(예를 들어, 아스코르브산, 중아황산나트륨, 피로아황산나트륨, BHA, 토코페롤, EDTA 등), 유화제, pH 조절용 완충제, 미생물의 성장을 억제하기 위한 보존제(예를 들어, 질산페닐수은, 티메로살, 염화벤잘코늄, 페놀, 크레졸, 벤질알코올 등)와 같은 약학적 담체가 포함될 수 있다.
- [0052] 일부 실시양태에서, 제2 약학적 조성물은 주사 제형(injection dosage form)으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제2 약학적 조성물은 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 약학적 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 약학적 조성물은 연속적으로 투여된다.
- [0053] 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명에 있어서, "약학적으로 허용가능한"이란 상기 조성물에 노출된 세포 또는 인간에게 무독성 특성을 나타내는 것을 의미한다. 담체로는 완충제, 보존제, 무통제, 가용화제, 등장화제, 안정제, 염기제, 부형제, 유탄제 등 당업계에 알려진 물질을 제한 없이 사용할 수 있다.
- [0054] 본 발명에 있어서, 용어 "부형제"는 약학적 제제의 제조에 사용되는 약학적으로 허용가능한 비유효성분을 의미한다. 상기 부형제는 예를 들어 희석제, 결합제, 붕해제, 조강력붕해제, 유동화제, pH 조절제, 활택제, 충전제, 안정제, 항산화제, 필름코팅제 등이 포함될 수 있으며, 이에 제한되지 않는다. 본 발명에서 사용되는 부형제는 당업계에 공지된 문헌, 예를 들어 본 명세서에 참고로 포함되는 [Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sixth edition, Pharmaceutical Press]를 참조하여 적절하게 선택할 수 있다.
- [0055] 본 발명의 약학적 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 소르비

톨, 만니톨, 자일리톨, 에리트리톨, 말티톨, 전분, 아카시아검, 알기네이트, 젤라틴, 인산칼슘, 규산칼슘, 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 미결정셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 스테아르산마그네슘, 미네랄 오일 등을 사용할 수 있다. 제제화할 때에는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 봉쇄제, 계면활성제 등 일반적으로 사용되는 희석제 또는 부형제를 사용하여 제제화할 수 있다.

[0056] 경구투여용 고형 제제의 예로는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 있다. 이러한 고형 제제는 화학식 1로 표시되는 화합물에 전분, 탄산칼슘, 수크로스 또는 락토스, 젤라틴 등의 부형제 1종 이상을 혼합하여 제조할 수 있다. 또한, 단순한 부형제 외에 스테아린산마그네슘 등의 윤활제를 사용할 수도 있다. 경구 투여를 위한 액체 제제의 예로는 현탁제, 경구액제, 유제, 시럽 등이 있다. 일반적으로 사용되는 단순 희석제인 물, 유통과라핀 외에 습윤제, 감미제, 향료, 보존제 등 다양한 부형제가 포함될 수 있다.

[0057] 비경구투여를 위한 제제에는 멸균액, 비수성용제, 현탁화제, 유제, 동결건조제, 좌제 등이 포함될 수 있다. 비수성용제 및 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브유 등의 식물성 기름, 에틸올레이트 등의 주사 가능한 에스테르 등을 사용할 수 있다. 좌제의 기재로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈 61, 카카오버터, 라우린, 글리세로젤라틴 등을 사용할 수 있다.

[0058] 한편, 본 발명의 약학적 조성물의 약학적 유효량은 인간을 포함한 포유동물에서 본 발명의 약학적 조성물을 단독으로 사용할 수도 있고, 약학적 조성물에 포함된 다른 유효성분이나 키트, 제품 또는 병용된 제제와 병용하여 사용함으로써 암의 유해한 영향을 예방, 제거 또는 감소시킨다.

[0059] 본 발명에 있어서, "약학적 유효량"이란 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 이익/위험 비율로 질병을 치료하는데 충분한 양을 의미하며, "치료학적 유효량"의 수준은 환자의 건강상태, 암의 종류, 중증도, 약물활성도, 약물감수성, 투여방법, 투여시간, 투여경로 및 배출비율(excretion rate), 치료기간, 병용 또는 동시에 사용되는 약물, 그리고 의료 분야에서 잘 알려진 기타 요인들을 포함하여 결정될 수 있다. 본 발명에서 투여되는 용량은 단독으로 사용되거나 상기 기재된 병용요법 이외의 다른 치료와 병용하여 사용되는 각 화합물에 대해 정의된 "치료적 유효량"에 비해 조성물 중 각 화합물에 대해 더 낮을 수 있는 것으로 이해된다. 특히, 본 발명의 약학적 조성물, 키트, 제품 및 병용제는 종양 발달을 감소시키고, 종양 부담을 감소시키며, 포유동물 숙주에서 종양 퇴행을 유발하고/유발하거나 전이 또는 암의 발생을 예방할 수 있다. 암 치료에 있어서, 본 발명의 약학적 조성물은 치료학적 유효량으로 투여될 수 있다.

[0060] 일 실시양태에서, 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물의 1일 투여량은 약 1 mg 내지 약 400 mg, 바람직하게는 약 2 mg 내지 약 240 mg, 더욱 바람직하게는 약 5 mg 내지 약 160 mg일 수 있고, 훨씬 더 바람직하게는 약 5mg 내지 약 120mg이다. 또한, 본 발명의 항암제인 이리노테칸의 1일 투여량은 약 10 mg/m² 내지 약 350 mg/m², 바람직하게는 약 25 mg/m² 내지 약 100 mg/m², 보다 바람직하게는 25 mg/m² 내지 약 75 mg/m²일 수 있다. 일부 실시양태에서, 항암제(예를 들어 이리노테칸)는 약 30 mg/m² 내지 약 120 mg/m²로 정맥내 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항암제(예를 들어 이리노테칸)는 약 50 mg/m², 약 75 mg/m², 또는 약 100 mg/m²로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항암제(예를 들어, 이리노테칸)는 약 125 mg/m², 180 mg/m², 또는 약 350 mg/m²로 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 약학적 조성물은 약 30 mg/m² 내지 약 120 mg/m²로 정맥내 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제2 약학적 조성물은 약 50 mg/m², 약 75 mg/m², 또는 약 100 mg/m²로 투여될 수 있다. 다만, 본 발명의 약학적 조성물의 표적 질환인 암의 특성상, 각 성분의 투여량은 전술한 조건에 따라 크게 달라질 수 있으며, 상기 실시예에 제한되는 것은 아니다.

[0061] 본 명세서에 사용된 용어 "약" 또는 "대략"은 문맥에서 달리 표시되거나 추론되지 않는 한, 인용된 정량적 값(그리고 인용된 정량적 값 자체를 포함함)으로부터 ±10% 변동을 의미한다. 예를 들어, 문맥에서 달리 명시되거나 추론되지 않는 한, 약 100 mg/m²의 용량은 100±10% mg/m²의 용량 범위를 나타내며, 즉 90 mg/m²부터 110 mg/m²까지를 포함한다.

[0062] 본 발명의 병용 투여용 약학적 조성물에 있어서, (i) 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 항암제의 적절한 투여 주기는 용량에 따라 결정될 수 있다. 본 발명에 있어서, (i) 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1일 1회 내지 주 1회, 바람직하게는 1일 1회 투여할 수 있고, (ii) 항암제는 1일 1회 내지 주 1회, 바람직하게는 주 1회 투여할 수 있다.

- [0063] 본 발명의 일 실시양태에 있어서, 본 발명의 병용 투여용 약학적 조성물의 1회 투여 주기는 14일 내지 21일일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 일 실시양태에 있어서, 투여의 주기가 14일인 경우, (i) 1일차부터 7일차까지, 1일차부터 5일차까지, 또는 2일차부터 6일차까지 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 1일 1회 경구투여하거나, 1일 1회 주사로 투여할 수 있으며, (ii) 1일차, 또는 2일차부터 6일차까지 항암제를 1일 1회 주사로 투여할 수 있다.
- [0064] 본 발명의 일 실시양태에 있어서, 투여의 (1) 주기가 21일인 경우, (i) 1일차부터 7일차까지, 1일차부터 5일차까지 또는 2일차부터 6일차까지, 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 1일 1회 경구투여하거나, 1일 1회 주사로 투여할 수 있으며, (ii) 1일차, 또는 2일차부터 6일차까지 항암제를 1일 1회 주사로 투여할 수 있다.
- [0065] 일부 실시양태에서, 제1 약학적 조성물은 주기로 투여되며, 여기서 주기는 약 14일 또는 약 21일 동안 제1 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 제1 약학적 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에게 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일 또는 14일 동안 투여된다.
- [0066] 일부 실시양태에서, 제2 약학적 조성물은 주기로 투여되며, 여기서 주기는 제2 약학적 조성물을 약 14일 또는 약 21일 동안 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 약학적 조성물은 주기로 투여되어야 하며, 여기서 주기는 적어도 1회 반복된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 제2 약학적 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에게 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일 또는 14일 동안 투여된다.
- [0067] 일부 실시양태에서, 한 주기에서, 제1 약학적 조성물은 1일차부터 7일차까지, 1일차부터 5일차까지, 또는 2일차부터 6일차까지 투여되고; 제2 약학적 조성물은 1일차, 또는 2일차 내지 6일차에 투여되며, 여기서 제1 약학적 조성물은 1일 1회 투여되고, 제2 약학적 조성물은 1일 1회 투여되고, 한 주기는 14일 또는 21일 동안 진행된다. 일부 실시양태에서, 한 주기에서, 40 mg, 20 mg, 또는 10 mg의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 제1 약학적 조성물은 1일 1회 투여되고, 제2 약학적 조성물은 1일 1회 100 mg/m²의 정맥 투여 용량으로 투여된다.
- [0068] 본 발명의 병용 투여용 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여할 수도 있고, 다른 치료제와 병용하여 제차 투여될 수 있고, 기존 치료제와 순차적 또는 동시에 투여할 수도 있으며, 1회 또는 수회 투여할 수도 있다. 위에서 설명한 모든 요소를 고려하여, 부작용 없이 최소한의 양으로 최대의 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하다.
- [0069] 본 발명에 있어서, 용어 "키트", "제품" 또는 "병용제(concomitant agent)"는 상기 정의된 화학식 1로 표시되는 화합물이 단독으로 투여되거나 병용 항암제와는 다른 고유한 양의 고정된 병용제와 병용하여 사용될 수 있고, 즉 동시에 투여할 수도 있고 서로 다른 시기에 투여할 수도 있다는 의미에서 "구성요소들의 키트(component kit)"를 구체적으로 정의한다. 이어서, 구성요소 키트의 구성요소는 예를 들어 동시에 또는 연대순으로, 즉 서로 다른 시간에 투여될 수 있다. 즉, 구성요소 키트의 임의의 구성요소는 동시에 또는 서로 다른 시간 간격으로 투여될 수 있다. 병용제에 있어서, 화학식 1로 표시되는 화합물과 병용 항암제의 총 투여량의 비율은 다양할 수 있다. 병용 항암제는 동일하거나 다른 경로로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 약학적 조성물은 단일 제형(single dosage form)으로 존재하고, 제2 약학적 조성물은 분리 제형(separate dosage form)으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제1 약학적 조성물은 동시, 분리 또는 순차적으로 투여된다.
- [0070] 본 발명에서 용어 "치료"는 치유적, 대증적, 예방적 치료를 의미한다. 본 발명의 약학적 조성물, 키트, 제품 및 병용제는 암 진행의 초기 단계 또는 후기 단계의 암 또는 종양이 있는 인간에게 사용될 수 있다.
- [0071] 본 발명의 약학적 조성물, 키트, 제품 및 병용제는 반드시 암 환자를 치료할 필요는 없으나, 질병의 진행을 지연시키거나 늦추거나, 추가 진행을 방지함으로써 환자의 상태를 개선시킬 수 있다.
- [0072] 본 명세서 전체에서, 본 발명의 약학적 조성물과 관련하여 "암 치료"라는 용어가 언급되는 경우, 암 치료는 (a) 암을 치료하는 방법으로서, 이러한 치료가 필요한 대상에게 본 발명의 약학적 조성물을 투여하는 방법; (b) 암 치료를 위한 본 발명의 약학적 조성물의 용도; (c) 암 치료용 약제의 제조를 위한 본 발명의 약학적 조성물의 용도; 및/또는 (d) 암 치료에 사용하기 위한 본 발명의 약학적 조성물을 의미한다.
- [0073] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 약학적 조성물을 병용 투여를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 예방 또는 치료하는 방법을 제공하며, 상기 약학적 조성물은 (i) 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 약학적으로 그의 허용되는 염 및 (ii) 적어도 하나의 항암제를 포함한다.

포함한다. 일부 실시양태에서, 방법 또는 용도는 제1 약학적 조성물을 약 1 mg 내지 약 180 mg으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법 또는 용도는 제1 약학적 조성물을 약 5 mg 내지 약 170 mg으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법 또는 용도는 약 10 mg 내지 약 160 mg으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 방법 또는 용도는 제1 약학적 조성물을 투여당 약 10 mg, 약 20 mg, 약 40 mg, 약 80 mg, 약 120 mg, 또는 약 160 mg의 용량으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 약학적 조성물은 화학식 I로 표시되는 화합물을 약 1 mg 내지 약 50 mg으로 투포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 약학적 조성물은 화학식 I로 표시되는 화합물을 약 5 mg 내지 약 40 mg으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 약학적 조성물은 화학식 I로 표시되는 화합물을 약 5 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 또는 약 40 mg으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 약학적 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에게 적어도 8 온스의 물과 함께 투여된다.

[0085] 일부 실시양태에서, 방법 또는 용도는 제2 약학적 조성물을 약 30 mg/m² 내지 약 120 mg/m²로 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법 또는 용도는 제2 약학적 조성물을 약 50 mg/m², 약 75 mg/m², 또는 약 100 mg/m²로 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법 또는 용도는 제1 약학적 조성물 및 제2 약학적 조성물을 한 주기로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 한 주기는 약 14일 또는 21일의 지속기간을 갖는다. 일부 실시양태에서, 상기 주기는 적어도 한 번 반복된다. 일부 실시양태에서, 제2 약학적 조성물은 약 20 mg/mL의 농도로 항암제(예를 들어, 이리노테칸)를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 약학적 조성물은 5% 텍스트로스 또는 0.9% 염화나트륨을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항암제(예를 들어, 이리노테칸)는 약 90분 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 항암제(예를 들어, 이리노테칸)은 약 90분 초과 동안 투여된다.

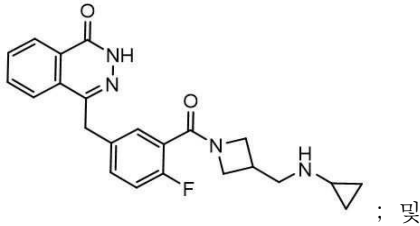
[0086] 일부 실시양태에서, 방법 또는 용도는 제1 약학적 조성물을 약 40 mg의 용량으로 투여하고, 제2 약학적 조성물을 약 50 mg/m²의 투여량으로 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법 또는 용도는 제1 약학적 조성물을 약 40 mg의 용량으로 투여하고, 제2 약학적 조성물을 약 75 mg/m²의 투여량으로 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법 또는 용도는 제1 약학적 조성물을 약 10 mg의 용량으로 투여하고, 제2 약학적 조성물을 약 100 mg/m²의 용량으로 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법 또는 용도는 제1 약학적 조성물을 약 20 mg의 용량으로 투여하고, 제2 약학적 조성물을 약 100 mg/m²의 용량으로 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법 또는 용도는 제1 약학적 조성물을 약 40 mg의 용량으로 투여하고, 제2 약학적 조성물을 약 100 mg/m²의 투여량으로 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법 또는 용도는 제1 약학적 조성물을 약 80 mg의 용량으로 투여하고, 제2 약학적 조성물을 약 100 mg/m²의 용량으로 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법 또는 용도는 제1 약학적 조성물을 약 120 mg의 용량으로 투여하고, 제2 약학적 조성물을 약 100 mg/m²의 용량으로 정맥내 투여하는 것을 포함한다.

[0087] 일부 실시양태에서, 방법 또는 용도는 제1 약학적 조성물을 1일 1회 약 40 mg의 용량으로 투여하고, 제2 약학적 조성물을 1일 1회 약 50 mg/m²의 용량으로 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법 또는 용도는 제1 약학적 조성물을 1일 1회 약 40 mg의 용량으로 투여하고, 제2 약학적 조성물을 1일 1회 약 75 mg/m²의 용량으로 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법 또는 용도는 제1 약학적 조성물을 1일 1회 약 10 mg의 용량으로 투여하고, 제2 약학적 조성물을 1일 1회 약 100 mg/m²의 용량으로 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법 또는 용도는 제1 약학적 조성물을 1일 1회 약 20 mg의 용량으로 투여하고, 제2 약학적 조성물을 1일 1회 약 100 mg/m²의 용량으로 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법 또는 용도는 제1 약학적 조성물을 1일 1회 약 40 mg의 용량으로 투여하고, 제2 약학적 조성물을 1일 1회 약 100 mg/m²의 용량으로 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법 또는 용도는 제1 약학적 조성물을 1일 1회 약 80 mg의 용량으로 투여하고, 제2 약학적 조성물을 1일 1회 약 100 mg/m²의 용량으로 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법 또는 용도는 제1 약학적 조성물을 1일 1회 약 120 mg의 용량으로 투여하고, 제2 약학적 조성물을 1일 1회 약 100 mg/m²의 용량으로 정맥내 투여하는 것을 포함한다.

[0088] 일부 실시양태에서, 본 발명은 암 치료를 필요로 하는 대상체에게 (i) 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 그의

약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 약학적 조성물;

[0089] <화학식 1>

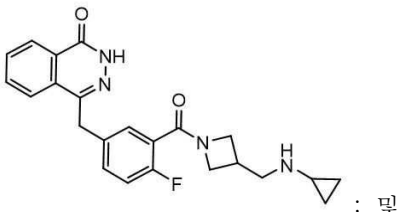


[0090] ; 및

[0091] (ii) 이리노테칸을 포함하는 제2 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 암은 위암이다. 일부 실시양태에서, 암은 진행성 위암이다.

[0092] 일부 실시양태에서, 본 발명은 암 치료를 필요로 하는 대상체에게 (i) 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 약학적 조성물;

[0093] <화학식 1>



[0094] ; 및

[0095] (ii) 옥살리플라틴을 포함하는 제2 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 암은 위암이다. 일부 실시양태에서, 암은 진행성 위암이다.

[0096] 본 발명에 있어서, "대상체"라 함은 인간을 포함하여 암이 발생하였거나 발생할 수 있는 모든 동물을 의미하며, 본 발명의 약학적 조성물을 대상체에게 투여함으로써 암을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 기존 치료제와 병용하여 투여될 수 있다.

[0097] 본 발명의 약학적 조성물은 질병 치료를 위해 공지된 다른 치료법과 조합하여 사용될 수 있다. 기타 치료법에는 화학요법, 방사선요법, 호르몬요법, 골수이식, 줄기세포 대체요법, 기타 생물학적 요법, 면역요법 등이 포함될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0098] 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명의 약학적 조성물의 조합물의 치료 효능은 다양한 종점에 의해 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료의 치료 효능은 객관적 반응률(objective response rate, ORR), 무진행 생존 기간 (progression-free survival, PFS), 질병 조절률(disease control rate DCR), 반응 지속 기간(duration of response, DOR), 반응까지의 시간(time to response, TTR), 최고 전체 반응(best overall response, BOR), 진행까지의 시간(time to progression, TTP) 또는 전체 생존 기간(overall survival, OS)을 평가하는 고형 종양 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)에 따라 개선 여부를 평가함으로써 결정된다.

[0099] 더욱이, 본 발명의 약학적 조성물의 조합물의 치료 효능은 종양 부피의 감소에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 조합물의 치료 효능은 항암제 단독 투여와 비교하여 조합물 투여 후 종양의 부피 성장 감소로 판단할 수 있다. 조합물의 치료 효능은 또한 종양 세포의 증식에 대한 억제 효과에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 조합물의 치료 효능은 항암제 단독 투여와 비교하여 조합물 투여 후 종양 세포 증식 억제 효과를 통해 판단할 수 있다.

발명의 효과

[0100] 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 공지된 항암제와 병용 투여 시 항암제 단독 투여에 비해 상승적인 보완효과를 나타내어 우수한 항암 활성을 나타내는 것을 확인하였다. 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 항암제, 구체적으로 이리노테칸 또는 옥살리플라틴과 병용 투여할 경우, 기존에 알려진 항암제보다 낮은 투여량에서도 동일하거나 더 나은 항암 효과

를 얻을 수 있으며, 기존 치료법으로 제한되었던 암에도 탁월한 효과를 얻을 수 있다. 또한, 용량 의존적 부작용을 감소시키는 효과도 얻을 수 있다. 본 발명의 병용 투여용 약학적 조성물은 특히 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염(제1 유효성분) 및 항암제(제2 유효성분)를 병용하여, 특히 위암과 같은 고체 종양을 포함한 암의 예방 또는 치료에서 현저한 시너지 효과를 발휘하여 항암제로서 현저히 유용하다.

도면의 간단한 설명

[0101] 도 1은 화학식 1로 표시되는 화합물의 염산염과 이리노테칸을 병용 투여한 경우와 이리노테칸을 단독으로 투여한 경우의 세포생존율을 비교하여 나타낸 그래프이다.

도 2는 화학식 1로 표시되는 화합물의 염산염과 옥살리플라틴을 병용 투여한 경우와 옥살리플라틴을 단독으로 투여한 경우의 세포생존율을 비교하여 나타낸 그래프이다.

도 3은 피하 MKN45 인간 위암 이종이식(xenograft) 모델에서 화학식 1의 화합물의 염산염과 이리노테칸을 병용 투여한 경우와 화학식 1의 화합물의 염산염을 단독 투여한 경우를 비교하여 종양 부피에 미치는 영향을 나타낸 그래프이다(평균 ± SEM).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0102] 이하, 실시예를 들어 본 발명을 상세히 설명한다. 다만, 이하의 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것이며, 본 발명이 이에 제한되는 것은 아니다.

[0103] 본 발명의 약학적 조성물의 암 예방 및 치료에 대한 예방 및 치료 효과를 평가하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[0104] 실험예 1

[0105] 1.1. DMSO 스탁 용액의 준비 및 처리

[0106] 화학식 1로 표시되는 화합물의 염산염(MW 442.92, 이하, "화학식 1의 염산염 화합물"이라 함)은 일동제약으로부터 구입하였다. 이리노테칸 염산염(MW 623.14)은 Sigma Aldrich에서 구입했다.

[0107] 이들 약물을 각각 100% DMSO에 용해시켜 10mM 스탁 용액을 제조한 후, 이를 일회 용량(single dose)으로 나누어 -20° C에서 보관했다.

[0108] 화학식 1의 염산염 화합물과 이리노테칸이 포함된 10 mM 스탁 용액을 DMSO에 1/10 비율로 연속 희석하여 각 처리 농도별 스탁 용액을 제조하였다. 여기서 DMSO는 최종 함량이 1.1%를 넘지 않도록 사용하여 세포를 처리하였다.

[0109] 세포주로는 인간유래 위암 세포주 5종(즉, AGC, SNU-668, SNU-216, SNU-484, 및 SNU-638)을 사용하였다. 세포주의 출처는 한국세포주은행(KCLB)이다. 배지로는 RPMI1640 90%와 열불활성화 소태아혈청(heat-inactivated fetal bovine serum) 10%로 구성된 완전성장배지(complete growth medium)를 사용하였다.

[0110] 1.2. 동결된 세포의 해동 및 계대배양

[0111] 동결된 세포를 37° C 수조에서 해동하여 배양액에 현탁시킨 후 1,200rpm에서 2분간 원심분리하였다. 침전된 세포를 배양액에 현탁시킨 후 배양 접시에 분무(spreading)하고 37° C, 5% CO₂에서 배양하였다. 각 세포의 성장속도를 반영하여 3일 내지 5일 간격으로 주기적으로 세포를 배양하였다.

[0112] 1.3. 세포 분주 및 약물 처리

[0113] 배양 접시에서 세포를 제거하기 위해 세포를 트립신으로 처리한 후 5% CO₂, 37° C 인큐베이터에서 반응시켰다. 반응 완료 후 회수된 세포를 배양액에 현탁시킨 후 1,200rpm에서 3분간 원심분리하였다. 세포 현탁액을 혈구계측기(hemocytometer)에 넣어 단위 부피당 세포 수를 계산했다. 각 세포주에 설정된 조건에 따라 세포 현탁액을 96웰 플레이트(96-well plate)에 분주(plating)한 후 5% CO₂, 37° C에서 24시간 동안 안정화시켰다.

[0114] 이리노테칸이 포함된 10mM 스탁 용액을 DMSO에 1/10 비율로 연속 희석하여 처리 농도별 100X 스탁 용액을 제조하고, 1mM 화학식 1의 염산염 화합물이 포함된 1000X 스탁 용액을 제조하여 제조하였다. 최종 처리 농도가 1μM 인 스탁 용액을 준비했다. 세포에 대한 용매의 영향을 최소화하기 위해 각 웰에는 1.1% DMSO를 포함하였다. 각 농도의 스탁 용액을 배양배지에 첨가하여 10배(10X) 농도가 되도록 한 후, 세포를 1배(1X) 농도로 처리하였다.

각 세포주에 이리노테칸을 단독으로 또는 화학식 1의 염산염 화합물과 이리노테칸을 병용하여 각각 5일간 처리하였다.

[0115] 1.4. MTT 분석

[0116] 각 약물 처리 후, 각 웰에 3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐테트라졸림브로마이드 용액(Sigma Aldrich) 100 μ L를 첨가하고, 플레이트를 37°C에서 2시간 배양한 후 배양 배지를 제거했다. 포르마잔(formazan) 결정을 100 μ L의 DMSO에 용해시킨 후 Synergy H4 마이크로플레이트 리더(BioTek)를 사용하여 570 nm에서 각 세포의 흡광도를 측정했다.

[0117] 1.5. 데이터 분석

[0118] 흡광도는 용매(DMSO)만을 포함하는 음성대조군(100%)과 비교하여 약물의 농도별 활성도를 백분율로 표시하여 계산하였다. IC₅₀은 3개 또는 4개 매개변수 맞춤(GraphPad Prism 버전 7.04)의 비선형 회귀 분석에 의해 계산되었습니다.

[0119] MTT 분석을 사용하여 1 μ M의 화학식 1의 염산염 화합물을 첨가하거나 첨가하지 않은 이리노테칸에서 각 세포주의 생존율을 통해 민감도를 확인하였고, 그 결과를 도 1에 나타내었다. 도 1에 도시된 바와 같이, 이리노테칸 단독 투여는 세포사멸 효과를 보인 반면, 이리노테칸과 화학식 1의 화합물을 병용 투여한 경우에는 세포사멸률이 더 높았다. 따라서, 이러한 병용 투여에 의해 얻어지는 암 성장 억제 효과가 용량 의존적으로 증가하는 것을 확인하였다. 계산된 IC₅₀ 값은 표 1에 나와 있다.

[0120] [표 1]

투여 약물	IC ₅₀ 값(μ M)				
	SNU-484	SNU-216	SNU-668	AGS	SNU-638
실시에 1(화학식 1의 염산염 화합물과 이리노테칸의 투여)	0.336	0.873	1.40	0.286	0.305
비교예 1(이리노테칸 단독 투여)	0.789	2.01	4.30	0.367	0.657
변화 배수(비율)	2.3	2.3	3.1	1.3	2.2

[0121] 변화 배수(비율) = DMSO 존재 하의 IC₅₀ / 화합물 1의 1 μ M 염산염 존재 하의 IC₅₀

[0122] 표 1을 참조하면, 실시에 1의 5종의 세포주의 IC₅₀ 값이 비교예 1에 비해 1.3배 내지 3.1배 낮은 것으로 나타났다. 따라서, 위암 세포주를 이용한 실험에서, 본 발명의 약학적 조성물은 항암제 단독 투여에 비해 우수한 중앙 세포 증식 억제 효과를 나타냄을 확인하였다.

[0124] 실험예 2

[0125] 2.1. DMSO 스톡 용액의 준비 및 처리

[0126] 화학식 1로 표시되는 화합물의 염산염(MW 442.92, 이하 "화학식 1의 염산염 화합물"이라 함)은 일동계약으로부터 구입하였다. 옥살리플라틴(MW 397.29)은 Sigma Aldrich에서 구입했다.

[0127] 이들 약물을 각각 100% DMSO에 용해시켜 10mM 스톡 용액을 제조한 후, 이를 일회 용량으로 나누어 -20° C에서 보관했다.

[0128] 상기 화학식 1의 염산염 화합물과 옥살리플라틴이 포함된 10 mM 스톡 용액을 DMSO에 1/10 비율로 연속 희석하여 각 처리 농도별 스톡 용액을 제조하였다. 여기서 DMSO는 최종 함량이 1.1%를 넘지 않도록 사용하여 세포를 처리하였다.

[0129] 세포주로는 인간유래 위암 세포주 5종(즉, AGC, SNU-668, SNU-216, SNU-484, 및 SNU-638)을 사용하였다. 세포주의 출처는 KCLB이다. 배지로는 RPMI1640 90%와 열불활성화 소태아혈청 10%로 구성된 완전성장배지를 사용하였다.

[0130] 2.2. 동결된 세포의 해동 및 계대배양

[0131] 동결된 세포를 37°C 수조에서 해동하여 배양액에 현탁시킨 후 1,200rpm에서 2분간 원심분리하였다. 침전된 세포를 배양액에 현탁시킨 후 배양 접시에 분무하고 37°C, 5% CO₂에서 배양하였다. 각 세포의 성장속도를 반영하여 3일 내지 5일 간격으로 주기적으로 세포를 배양하였다.

[0132] 2.3. 세포 분주 및 약물 처리

[0133] 배양 접시에서 세포를 제거하기 위해 세포를 트립신으로 처리한 후 5% CO₂, 37°C 인큐베이터에서 반응시켰다. 반응 완료 후 회수된 세포를 배양액에 현탁시킨 후 1,200rpm에서 3분간 원심분리하였다. 세포 현탁액을 혈구계 측기에 넣어 단위 부피당 세포 수를 계산했다. 각 세포주에 설정된 조건에 따라 세포 현탁액을 96웰 플레이트에 분주한 후 5% CO₂, 37°C에서 24시간 동안 안정화시켰다.

[0134] 옥살리플라틴이 포함된 10mM 스톱 용액을 DMSO에 1/10 비율로 연속 희석하여 처리 농도별 100배(100X) 스톱 용액을 제조하고, 1mM 화학식 1의 염산염 화합물이 포함된 1000배(1000X) 스톱 용액을 제조하여 제조하여 최종 처리 농도가 1µM인 스톱 용액을 준비했다. 세포에 대한 용매의 영향을 최소화하기 위해 각 웰에는 1.1% DMSO가 포함되어 있다. 각 농도의 스톱 용액을 배양배지에 첨가하여 10배(10X) 농도가 되도록 한 후, 세포를 1배(1X) 농도로 처리하였다. 각 세포주를 옥살리플라틴 단독 또는 화학식 1의 염산염 화합물과 옥살리플라틴의 병용으로 각각 5일 동안 처리하였다.

[0135] 2.4. MTT 분석

[0136] 각 약물 처리 후, 각 웰에 3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐테트라졸리움브로마이드 용액(Sigma Aldrich) 100 µL를 첨가하고, 플레이트를 37°C에서 2시간 배양하였다. 시간 후에 배양 배지를 제거했다. 포르마잔 결정을 100 µL의 DMSO에 용해시킨 후 Synergy H4 마이크로플레이트 리더(BioTek)를 사용하여 570 nm에서 각 세포의 흡광도를 측정했다.

[0137] 흡광도는 용매(DMSO)만을 포함하는 음성대조군(100%)과 비교하여, 각 약물의 농도별 활성을 백분율로 표시하여 계산하였다. IC₅₀은 3개 또는 4개의 매개변수 맞춤(GraphPad Prism 7.04)에서 비선형 회귀 분석으로 계산되었습니다.

[0138] MTT 분석을 사용하여 1 µM의 화학식 1의 염산염 화합물을 첨가하거나 첨가하지 않은 옥살리플라틴에서 각 세포주의 생존율을 통해 민감도를 확인하였고, 그 결과를 도 2에 나타내었다. 도 2에 나타난 바와 같이, 옥살리플라틴 단독 투여에서는 세포사멸 효과가 나타난 반면, 옥살리플라틴과 화학식 1의 화합물을 병용 투여한 경우에는 세포사멸률이 더 높았다. 따라서, 이러한 병용 투여에 의해 얻어지는 암 성장 억제 효과가 용량 의존적으로 증가하는 것을 확인하였다. 계산된 IC₅₀ 값은 표 2에 나와 있다.

[0139] [표 2]

투여 약물	IC ₅₀ 값(µM)				
	SNU-484	SNU-216	SNU-668	AGS	SNU-638
실시에 2(화학식 1의 염산염 화합물과 옥살리플라틴의 투여)	1.52	(n.a.)	14.3	3.05	11.1
비교예 2(옥살리플라틴 단독 투여)	10.4	(n.a.)	11.2	2.38	30.3
변화 배수(비율)	6.8	(n.a.)	0.8	0.8	2.7

[0140]

[0141] 변화 배수(비율) = DMSO 존재 하의 IC₅₀ / 화합물 1의 1µM 염산염 존재 하의 IC₅₀

[0142] 표 2를 참조하면, 실시예 2의 특정 세포주의 IC₅₀ 값이 비교예 2에 비해 2.7배 내지 6.8배 낮은 것으로 나타났다. 따라서, 위암 세포주를 이용한 실험에서, 본 발명의 약학적 조성물은 항암제 단독 투여에 비해 우수한 중앙 세포 증식 억제 효과를 나타냄을 확인하였다.

[0143] **실험예 3**

[0144] 3.1. 세포 배양

[0145] MKN45 종양 세포는 10% 소 태아 혈청이 보충된 RPMI1640에서 37°C, 5% CO₂에서 배양되었다. 종양 이식을 수행하기 전에 세포를 수확한 후 세포 계수기를 사용하여 계수하였다.

[0146] 3.2. 종양 이식

[0147] 종양 이식을 수행하기 위해 PBS 종양 현탁액(MKN45 종양 세포 3×10⁶개) 0.1ml를 각 마우스의 오른쪽 위 옆구리에 피하 접종했다.

[0148] 3.3. 무작위화

[0149] 무작위화(Randomization)는 마우스의 평균 종양 크기가 약 150 mm³에 도달했을 때 수행되었다. 시험에는 총 40마리의 마우스를 사용하였으며, 각 군당 10마리씩을 표 3과 같이 4개 그룹으로 배정하였다(실시예 3 및 비교예 3 내지 5). 무작위화는 "매칭된 분포(matched distribution)" 방법(Study DirectorTM 소프트웨어, 버전 3.1.399.19)을 기반으로 수행되었다. 여기서 그룹화 날짜는 0으로 표시되었다.

[0150] [표 3]

구분	마우스의 수	투여 약물	투여 레벨 (mg/kg)	투여 용액 (mg/mL)	투여 부피 (mL/kg)	ROA	투여 빈도 및 기간
실시예 3	10	화학식 1의 염산염 화합물	2	0.2	10	p.o.	QD×22 일
		이리노테칸	5	1	5	i.v.	QW×4 회
비교예 3	10	비히클	-	-	10	p.o.	QD×22 일
비교예 4	10	화학식 1의 염산염 화합물	2	0.2	10	p.o.	QD×22 일
비교예 5	10	이리노테칸	5	1	5	i.v.	QW×4 회

[0151]

[0152] 3.4. 관찰 및 수집

[0153] 종양 접종 후, 동물의 이환율 및 사망률을 매일 확인하였다. 일상적인 모니터링 동안 동물의 종양 성장과 치료가 이동성, 음식 및 물 섭취, 체중 증가/감소(무작위화 후 일주일에 2회 체중 측정), 눈/모발 윤활 및 기타 이상과 같은 행동에 미치는 영향이 확인되었다. 사망률과 관찰된 임상 증상을 각 동물에 대해 자세히 기록했다.

[0154] 무작위화 후 일주일에 두 번씩 캘리퍼스(calipers)를 사용하여 종양 부피를 측정하고 다음 공식에 따라 계산했다.

[0155]
$$V = (\text{길이(Length)} \times \text{폭(Width)} \times \text{폭(Width)}) / 2$$

[0156] V(mm³)는 종양의 부피, L은 종양의 길이(종양의 가장 긴 크기), W는 종양의 너비(L에 수직인 종양의 가장 긴 크기)를 의미한다. 종양 및 체중의 측정에 더하여, Laminar Flow Cabinet에서 투여를 수행하였다.

[0157] 체중 및 종양 부피는 Study DirectorTM 소프트웨어(버전 3.1.399.19)를 사용하여 측정되었다. 측정 결과, 모든 그룹에서 유의미한 체중 감소는 관찰되지 않았다.

[0158] 3.5. 병용 투여를 위한 약물 제제

[0159] 병용 투여를 위한 약물의 제제는 표 4와 같다.

[0160] [표 4]

투여 약물	투여 레벨 (mg/kg)	농도 (mg/mL)	준비	제제 유형	준비 빈도 및 보관
비히클	-	-	멸균 증류수	용액	
화학식 1의 염산염 화합물	2	0.2	화학식 1의 염산염 화합물을 함유하는 5mg/mL 용액 0.24mL를 멸균 증류수 5.76mL로 희석하여 최종 부피 6mL를 얻었다.	용액	투여 전에 신선하게
이리노테칸	5	1	3.18mg(이리노테칸 3mg)을 칭량하고 0.9% 식염수 3mL에 용해했다.	용액	투여 전에 신선하게

[0161]

[0162] 3.6. 중양 부피 및 성장 곡선

[0163] 다양한 시점에서의 평균 중양 성장 곡선이 도 3 및 표 5에 도시되어 있다.

[0164] [표 5]

구분	투여 약물	중양 부피(mm ³ , 평균 ± SEM)						
		0일	3일차	7일차	10일차	14일차	17일차	21일차
실시예 3	화학식 1의 염산염 화합물 + 이리노테칸	156.5 ± 5.60	170.6 ± 7.95	209.6 ± 8.23	261.2 ± 2.05	327.4 ± 6.63	383.9 ± 8.40	487.8 ± 4.25
비교예 3	비히클	156.6 ± 7.36	185.2 ± 0.13	257.4 ± 18.73	399.3 ± 32.92	537.0 ± 45.47	703.0 ± 53.88	905.6 ± 52.20
비교예 4	화학식 1의 염산염 화합물(2 mg/kg)	156.6 ± 5.55	190.7 ± 12.41	272.6 ± 23.71	359.7 ± 28.73	461.9 ± 36.12	588.2 ± 53.60	727.3 ± 60.46
비교예 5	이리노테칸	156.4 ± 5.64	169.1 ± 7.04	211.7 ± 12.86	292.9 ± 7.57	404.0 ± 8.29	495.3 ± 0.25	643.8 ± 6.67

[0165]

[0166] 표 5를 참조하면, 실시예 3은 비교예 4, 5에 비해 중양 부피의 성장이 훨씬 적은 것으로 나타났다. 즉, 마우스를 이용한 실험에서는 본 발명의 병용 투여용 약학적 조성물이 항암제 단독 투여에 비해 중양의 부피성장을 유의하게 감소시키는 것을 확인하였다.

[0167] 3.7. 중양 성장 억제

[0168] 피하 MKN45 인간 위암 이종이식 모델 치료에서, 화학식 1의 염산염 화합물의 단일 제제 및 화학식 1의 염산염 화합물과 이리노테칸의 병용 제제에 의한 중양 성장 억제를 측정하였고, 그 결과를 표 6에 나타내었다.

[0169] [표 6]

구분	투여 약물	21일차 종양 크기(mm ³ , 평균 ± SEM)	T/C (%)	종양 성장 억제(TGI, %)	p-값
실시예 3	화학식 1의 염산염 화합물 + 이리노테칸	487.84±33.25	53.87	46.13	< 0.001
비교예 3	비히클	905.67±52.20	-	-	-
비교예 4	화학식 1의 염산염 화합물(2 mg/kg)	727.36±69.46	80.31	19.69	0.127
비교예 5	이리노테칸	643.86±40.67	71.09	28.91	0.008

[0170]

[0171]

표 6을 참조하면, 실시예 3의 화학식 1의 염산염 화합물(2mg/kg, QD)과 이리노테칸(5mg/kg, QW)을 MKN45 모델에 병용한 경우, 21일차 종양 크기가 487.84mm³로 나타났고, 21일차 TGI(Tumor Growth Inhibition) 수치는 46.13%로 나타났다. 한편, 비히클 대조군을 사용한 비교예 3은 21일차 평균 종양 크기가 905.67mm³에 달하였으며, 화학식 1의 염산염 화합물을 2mg/kg을 QD로 투여한 비교예 4는 19.69%의 TGI 값을 나타내었고, 이리노테칸 5 mg/kg을 QW로 투여한 비교예 5의 21일차 TGI 값은 28.91%를 나타내었다.

[0172]

여기서, TGI는 $TGI\% = (1 - \Delta T / \Delta C) \times 100$ 으로 계산된다(여기서, T와 C는 각각 처리군과 대조군의 평균 종양 부피를 의미함). 생체 내 TGI가 70% 이상인 경우 처리에 민감한 것으로 간주할 수 있으며, 생체 내 TGI가 40 내지 70%인 경우 진행성 질환에 부분적으로 반응하는 것으로 간주할 수 있으며, 생체 내 TGI가 40% 이하인 경우 처리에 반응하지 않는 것으로 간주할 수 있다. (Cancer Res 2006; 66: (14). 2006년 7월 15일, Chronic Administration of Valproic Acid Inhibits Prostate Cancer Cell Growth In vitro and In vivo).

[0173]

즉, 본 발명의 화학식 1의 염산염 화합물과 이리노테칸의 조합물은 비히클 대조군, 화학식 1의 염산염 화합물의 단일 제제 및 이리노테칸의 단일 제제에 비해 유의한 항종양 효능을 나타내는 것으로 볼 수 있다.

[0174]

실례 4

[0175]

실험 목적

[0176]

본 실험의 1차 목적은 진행성 위암 환자에 대한 본 발명의 약학적 조성물의 조합물의 안전성, 최대 허용 용량(maximum tolerated dose, MTD) 및 권장 2상 용량(recommended phase 2 dose, RP2D)을 평가하는 것이다.

[0177]

본 실험의 2차 목적은 고형 종양의 반응 평가 기준(RECIST) v1.1에 의해 평가되는 객관적 반응률(ORR), 무진행 생존 기간(PFS), 질병 조절률(DCR), 반응 지속 기간(DOR), 반응까지의 시간(TTR), 최고 전체 반응(BOR), 진행까지의 시간(TTP), 및 전체 생존 기간(OS)에 의해 정의된 바와 같이 본 발명의 약학적 조성물의 조합물의 효능을 평가하는 것; 진행성 위암 환자에게 화학식 1의 화합물 및 이리노테칸과 함께 투여되는 경우 화학식 1의 화합물의 단일 상승 용량(single ascending dose, SAD)의 약동학(pharmacokinetics, PK)을 평가하는 것; 및 진행성 위암 환자에게 화학식 1의 화합물 및 이리노테칸과 병용하여 제공되는 경우 화학식 1의 화합물 및 이리노테칸의 집단 PK 모델링을 평가하는 것이다.

[0178]

실험의 종전

[0179]

실험의 주요 종점은 본 발명의 제약 화합물의 MTD 및 RP2D를 결정하는 것; DLT의 발생 및 부작용(adverse event, AE)/심각한 부작용(serious adverse event, SAE)의 발생률을 결정하는 것이다.

[0180]

실험의 2차 종점은 안전성과 유효성과 관련이 있으며, 여기서 안전성 종점은 신체 검사, 활력 징후 및 심전도

(electrocardiogram, ECG), 혈액학, 응고 시험, 임상 화학, 및 소변검사 등을 포함한 임상 실험실 결과를 포함한 안정성 매개변수의 기순선으로부터 변화를 나타내고, 유효성 평가변수는 RECIST v1.1에 의해 평가된 ORR, PFS, BOR, TTP, DCR, DOR, TTR 및 OS 환자 수를 나타낸다.

[0181] 실험의 탐색적 중점은 진행성 위암 환자에서 화학식 1의 화합물의 효능과 ATM 수준(높음 또는 낮음) 사이의 상관관계를 평가하는 것이다.

[0182] 실험 설계

[0183] 실험의 각 부분은 스크리닝, 처리, 추적(생존 추적 포함)의 세 기간으로 나누어 진행되었다.

[0184] 여기서, 용량 결정에는 "화학식 1의 화합물 + 이리노테칸" 군이 포함된다.

[0185] [표 7]

[0186] 용량 결정 부분 A

화학식 1의 화합물		이리노테칸의 용량/일정 (1주기=14일*)	환자 수
용량	일정 (1주기=14일*)		
40mg	QD, 1-7일차 **	1일차에 50 mg/m ² IV***	3 내지 6
40mg	QD, 1-7일차 **	1일차에 75 mg/m ² IV***	3 내지 6
40mg	QD, 1-7일차 **	1일차에 100 mg/m ² IV***	3 내지 6
80mg	QD, 1-7일차 **		3 내지 6
120mg	QD, 1-7일차 **		3 내지 6
120mg	QD, 연속**		3 내지 6
160mg	QD, 연속**		3 내지 6

[0187]

[0188] 약어: IV = 정맥내; QD = 하루에 한 번

[0189] 용량 결정 부분 B

화학식 1의 화합물		이리노테칸의 용량/일정 (1주기=14일*)	PEG화된 G-CSF의 용량/일 정	환자 수
용량	일정(1주기=14일*)			
40mg	QD, 1-7일차 **	1일차에 100 mg/m ² IV***	예방적으 로	3 내지 6
20mg	QD, 1-7일차 **		이리노테 칸 주입	3 내지 6
10mg	QD, 1-7일차 **		후 최소 24시간	

[0190]

[0191] 참조:

[0192] 시작 용량으로, 화학식 1의 화합물 120mg + 이리노테칸 부분 A).

[0193] *: 투여 주기는 1주기에 14일 또는 21일일 수 있다.

[0194] **: 화학식 1의 화합물의 투여일수는 1 내지 7일, 1 내지 5일 또는 2 내지 6일 수 있다.

[0195] ***: 이리노테칸의 투여일수는 1일 또는 2일 내지 6일일 수 있다.

[0196] 용량 확장의 경우, 모든 적격 기준을 충족하는 약 45명의 진행성 위암 환자(그룹당 15명)가 공개 용량 확장 부

분에 등록되어 화학식 1의 화합물과 이리노테칸 병용의 안전성, 내약성 및 효능을 추가로 탐색했다.

- [0197] 질병 진행, 허용할 수 없는 독성 또는 다른 철회 기준이 충족될 때까지 14일 주기로 이리노테칸과 조합하여 QD로서 화학식 1의 화합물의 적절한 용량(잠재적 RP2D)을 환자에게 투여하였다. 부작용(AE)을 관리하기 위해 필요한 경우를 제외하고는 치료 주기가 중단 없이 연속적으로 실시된다. 질병 진행이 확인된 후에도 치료를 계속하는 것이 환자에게 임상적으로 유익하다고 연구자가 판단한 경우, 화학식 1의 화합물을 이용한 치료를 계속할 수 있다.
- [0198] 실험 집단의 선택(환자의 선택)
- [0199] 본 발명의 실험 집단에는 3차 또는 4차 치료에서 전이성 또는 재발성/불응성 진행성 질환으로 정의되는 진행성 위암 환자가 포함된다. 용량 결정 부분의 환자는 평가 가능한 질병을 가지고 있어야 한다. 용량 확장 부분의 환자는 영상법(컴퓨터 단층촬영[CT] 또는 자기공명영상[MRI])으로 기준시점에 측정 가능한 질병이 있어야 한다.
- [0200] 환자 선정 기준은 다음과 같다.
- [0201] ■ 임상시험 절차를 수행하기 전에 독립윤리위원회(Independent Ethics Committee, IEC)/임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받은 선별검사에 대한 사전동의서(informed consent form, ICF)에 서명한 환자.
- [0202] ■ 동의(즉, 선별) 시점에 적어도 18세 이상의 남성 또는 여성, 또는 임상시험 참여에 동의할 수 있는 법적 연령이 18세 초과(>18세)인 경우 지역 규제 요구 사항을 따르는 사람.
- [0203] ■ 위식도접합부 또는 위 상부를 포함하는 재발성 또는 진행성 전이성 위암 환자로, 스크리닝 전에 완화적 화학요법을 2회 이상 받은 환자.
- [0204] ■ 용량 결정 부분에 대해 적어도 하나의 평가 가능한 병변이 있고, 용량 확장 부분에 대해 RECIST v1.1에 따라 적어도 하나의 측정 가능한 병변이 있음.
- [0205] ■ 동부 종양학 공동연구 그룹(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 수행 상태가 1 이하(≤ 1).
- [0206] ■ 등록 시점에 기대 수명이 12주 이상인 경우.
- [0207] ■ 경구 투여가 가능함.
- [0208] ■ 시험약(study drug) 투여 전 1주 이내에 마지막으로 수행된 임상 실험실 평가 결과를 포함하여 장기 기능이 적절한 환자.
- [0209] ■ 폐경 전 여성의 경우, 시험약 투여 전 4주 이내의 혈청 임신 검사 결과 음성이어야 함. 또한, 환자는 1주기 1일차에 시험약을 투여하기 전에 소변 임신 검사 결과가 음성이어야 함. 외과적 불임으로 인해 가임 능력이 없거나 폐경 후 1년 이상이 지난 여성은 혈청 및/또는 소변 임신 검사 없이 포함될 수 있음.
- [0210] ■ 남성과 가임기 여성은 연구 요법의 첫 번째 용량 투여 시작부터 마지막 용량 투여 후 6개월까지 시험자의 지시에 따라 적절한 피임법을 사용하는 데 동의해야 함. 효과적인 피임법은 일관되고 정확하게 사용할 때 실패율이 낮은(즉, 연간 <1%) 방법으로 정의됨(예를 들어, 임플란트, 주사, 복합 경구 피임약 또는 자궁내 장치). 시험자의 판단에 따라, 환자의 생활 방식이 이에 부합하는 경우 완전한 금욕도 허용 가능한 피임법에 포함될 수 있다(주기적인 금욕[예를 들어, 낱자주기법, 배란주기법, 증상성주기법, 배란 후 방법] 및 질외사정법(withdrawal)은 허용되는 피임이 아님).
- [0211] ■ 연구 프로토콜에 명시된 금지 사항 및 제한 사항을 포함하여 프로토콜의 모든 요구 사항을 준수할 의지와 능력이 있음.
- [0212] 투여
- [0213] 화학식 1의 화합물은 5mg, 10mg, 20mg 및 40mg 정제로 제공되었다. 화학식 1의 화합물 및 이리노테칸은 IV 주입 전에 미국 약전(USP)에 따른 5% 텍스트로스(포도당) 주사액 또는 USP에 따른 0.9% 염화 나트륨 주사액과 희석할 용도로 20mg/ml 농도의 멸균된 미황색의 투명한 수용액으로 제공된다. 선호되는 희석제는 USP에 따른 5% 텍스트로스 주사액이다.
- [0214] 화학식 1의 화합물과 이리노테칸의 투여 주기 및 투여 용량은 표 7과 같다.
- [0215] 화학식 1의 화합물은 적어도 8온스(oz)(약 240mL)의 물과 함께 QD로 투여되었다. 이리노테칸은 모든 시험 절차

가 완료된 후 90분에 걸쳐 IV 주입을 통해 투여된다.

[0216] 유효성 평가

[0217] 유효성 평가는 RECIST v1.1에 따라 평가된 ORR, PFS, DCR, DOR, TTR, BOR, TTP 및 OS가 포함되었다.

[0218] 방사선학적 종양 평가에는 RECIST v1.1에 따라 알려졌거나 의심되는 모든 질병 부위가 포함되었습니다.

[0219] 생존 추적조사는 모든 환자를 대상으로 시험 요법을 중단한 후 적어도 12주마다 생존에 대해 수행되었다. 생존 모니터링은 환자의 사망 또는 연구 종료 중 먼저 발생하는 시점까지 계속되었다.

[0220] 유효성 분석

[0221] ORR은 RECIST v1.1에 정의된 부분 반응 또는 완전 반응으로 확인된 환자의 비율로 정의된다. ORR 분석은 기준선에서 측정 가능한 병변이 있는 환자를 대상으로 수행되었다. ORR 분석 당시 기준선 이후 종양 평가가 적절하지 않은 환자는 비반응자로 계산된다. ORR 비율은 상용 95% Wilson 점수 신뢰 구간(CI)을 포함하여 각 치료 그룹에 대해 제공된다.

[0222] PFS는 시험 요법 시작부터 시험자의 결정에 의해 질병 진행(RECIST v1.1에 따라)이 방사선학적으로 확인된 날짜 또는 모든 원인으로 인한 사망 중 먼저 도래하는 날짜까지의 시간으로 정의된다.

[0223] DCR은 확인된 완전 반응(CR), 확인된 PR(confirmed PR) 또는 SD(SD의 최소 기간은 6주)과 함께 BOR을 달성한 환자의 비율로 정의된다.

[0224] DOR은 객관적인 반응(CR 또는 PR 확인)이 처음 문서화된 날짜부터 객관적인 질병 진행 또는 모든 원인으로 인한 사망 중 먼저 도래하는 날짜를 기준으로 처음 문서화된 날짜까지의 시간으로 정의된다. 검열 규칙(censoring rule)은 PFS와 유사하다.

[0225] TTR은 시험 요법 시작일부터 객관적 반응(CR 또는 PR 확인)이 처음 문서화되는 날짜까지의 시간으로 정의된다. 검열 규칙은 PFS와 유사하다.

[0226] 확인된 BOR은 시험약의 첫 투여부터 질병의 진행/재발 또는 사망까지의 기간 동안 평가된 최상의 반응으로 정의된다. 종양 평가에서 첫 번째 반응 기준을 충족한 후 최종 BOR 평가에서 PR 또는 CR 반응자로 평가된 경우, 해당 환자는 다음 연속 평가에서 PR 또는 CR 반응자로 평가되어야 한다. 기준선에서 측정 가능한 병변이 있고 이용 가능한 종양 평가 결과가 있는 환자는 BOR 분석에 포함되며, 기준선 이후 종양 평가가 없는 환자는 비반응자로 간주된다.

[0227] TTP는 임상시험용 약물(investigational drug)의 첫 투여부터 첫 번째 질병 진행까지의 시간으로 정의된다. 시험 완료 시 질병 진행이 없는 환자(질병 진행 전에 사망한 환자 포함) 또는 중도 탈락으로 인해 추적 관찰이 불가능한 환자는 마지막 종양 평가 날짜에 검열된다.

[0228] OS는 시험약을 처음 투여한 시점부터 어떤 원인으로든 사망할 때까지의 시간으로 정의된다. 살아 있는 환자는 환자가 마지막으로 살아 있다고 알려진 날짜에 검열된다.

[0229] **실험예 5**

[0230] 실험 결과

[0231] 환자에 대한 BOR 평가 결과는 표 8에 나와 있다.

[0232] [표 8]

구분	C2D1	C3D1	C4D1	C5D1	C6D1	C8D1	C9D1	C18D1	Tx (일)	BOR(%)
환자 1		SD (0)			SD (2.3)		SD(4 .7)		172	SD (0)
환자 2		PR (- 55.6)			PR (- 50.0)				253	PR (- 55.6)
환자 3		SD (- 17.1)							152	SD (- 17.1)
환자 4		SD (0)					SD (- 3.6)	SD (- 7.14)	461	SD (- 7.14)
환자 5	SD (- 27.8)	PR (- 38.9)				PR (- 72.2)			421	PR (- 72.2)
환자 6			SD (- 13.3)		CR (- 46.7)				168	CR (- 46.7)

[0233]

[0234] 최고 전체 반응(Best Overall Response, BOR): 투여 시작부터 질병의 진행/재발이 발생할 때까지 기록된 최고 전체 반응(가장 작은 측정값)

[0235] 완전 반응(Complete Response, CR): 관찰된 모든 종양이 완전히 사라지고 모든 병리학적 림프절이 10mm 미만으로 감소하는 경우

[0236] 부분 반응(Partial Response, PR): 직경의 합이 적어도 30% 감소하는 경우

[0237] 안정 병변(Stable Disease, SD): CR, PR, PD 모두 해당되지 않음, 즉 그대로인 상태

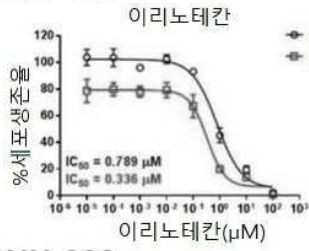
[0238] 진행성 질환(Progressive Disease, PD): 직경 합이 적어도 20% 증가, 직경 합이 적어도 5mm 절대(absolute) 증가, 및 하나 이상의 새로운 병변의 출현

[0239] 체계적 고찰에 따르면 3기 위암은 표준 치료에서 객관적 반응률(ORR=CR+PR)이 3% 내지 6%이고 무진행 생존 기간(PFS) 1.61개월 내지 3.67개월에 불과하여 만족스럽지 못한 결과를 보이는 것으로 알려졌다. 그러나, 상기 실험 결과에 따르면, 본 발명의 약학적 조성물의 조합물은 객관적 반응률이 33.33%로 환자 9명 중 3명에 달하고, 평균 치료 기간이 5개월을 초과하여(2022년 말 기준 5.6개월) 현저히 우수한 결과를 나타내는 것으로 확인되었다.

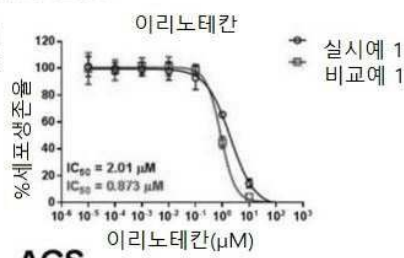
도면

도면1

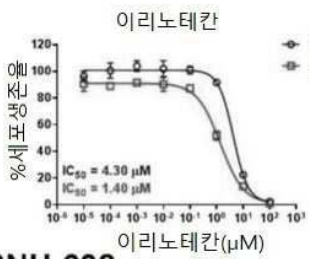
SNU-484



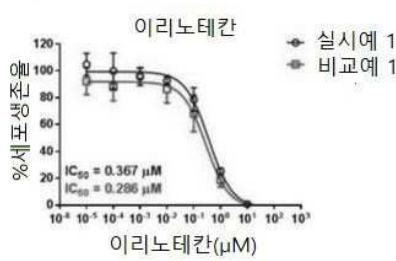
SNU-216



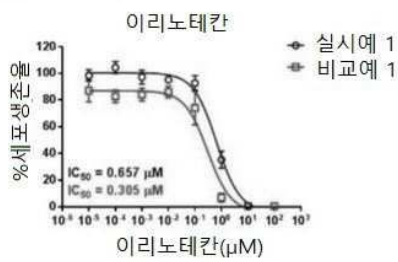
SNU-668



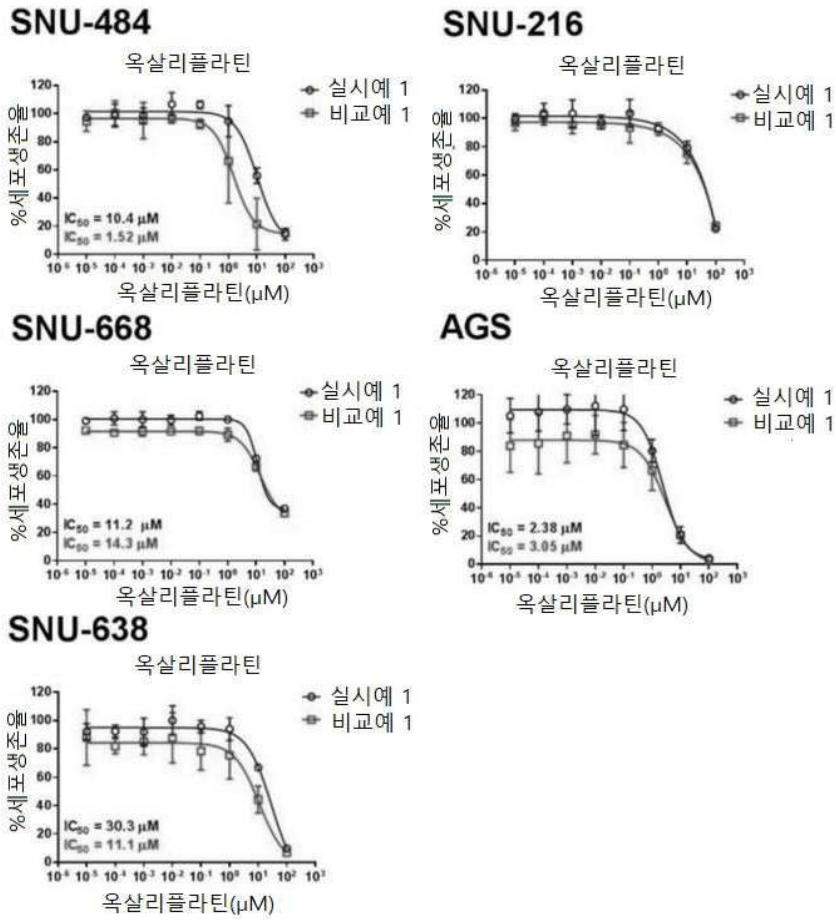
AGS



SNU-638



도면2



도면3

