

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0105913

(43) 공개일자 2021년08월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/20 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/20 (2013.01)

A61K 9/0053 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-7019808

(22) 출원일자(국제) 2019년12월20일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2021년06월25일

(86) 국제출원번호 PCT/US2019/067763

(87) 국제공개번호 WO 2020/132401

국제공개일자 2020년06월25일

(30) 우선권주장

62/782,938 2018년12월20일 미국(US)

62/834,478 2019년04월16일 미국(US)

(71) 출원인

라파엘 파마슈티컬스, 인코포레이티드

미국 07102 뉴저지 뉴어크 브로드 스트리트 520

(72) 발명자

쇼르, 로버트 쥐.엘.

미국 08812 뉴저지주 에디슨 브룩폴 로드 28

파디, 티모시 에스.

미국 08512-3629 뉴저지주 크랜버리 덩컨 드라이브 1

보테주, 라크말

미국 08824-1466 뉴저지주 첼렌 파크 브리터니 드라이브 5

(74) 대리인

양영준, 이상남

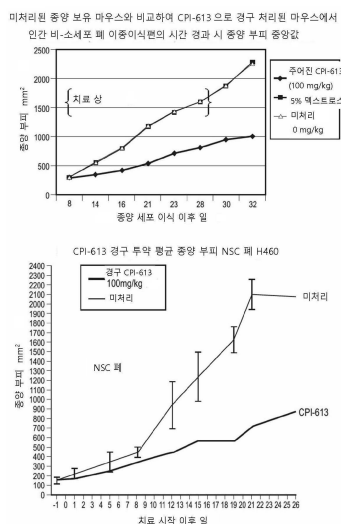
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 6,8-비스-벤질티오-옥탄산을 사용한 경구 요법

(57) 요약

본 발명은 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 선택적으로 제 2 치료제와 조합하여 이를 필요로 하는 환자에게 경구로 투여함으로써 질환 또는 장애를 치료하는 방법 및 조성물을 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 35/02 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 질환 또는 장애를 치료하기 위해 환자에게 경구로 투여하는 단계를 포함하는, 상기 질환 또는 장애를 이를 필요로 하는 상기 환자에서 치료하는 방법.

청구항 2

제 1항에 있어서,
상기 질환 또는 장애는 암인, 방법.

청구항 3

제 2항에 있어서,
상기 암은 림프종인, 방법.

청구항 4

제 2항에 있어서,
상기 암은 백혈병인, 방법.

청구항 5

제 2항에 있어서,
상기 암은 암종인, 방법.

청구항 6

제 2항에 있어서,
상기 암은 육종인, 방법.

청구항 7

제 2항에 있어서,
상기 암은 골수종인, 방법.

청구항 8

제 2항에 있어서,
상기 암은 뇌 또는 척수 암인, 방법.

청구항 9

제 1항에 있어서,
상기 암은 흑색종인, 방법.

청구항 10

제 2항에 있어서,
상기 암은 모세포종인, 방법.

청구항 11

제 2항에 있어서,
상기 암은 생식세포 종양인, 방법.

청구항 12

제 2항에 있어서,
상기 암은 췌장암인, 방법.

청구항 13

제 2항에 있어서,
상기 암은 전립샘암인, 방법.

청구항 14

제 3항에 있어서,
상기 림프종은 재발성 또는 난치성 호지킨 림프종인, 방법.

청구항 15

제 3항에 있어서,
상기 림프종은 재발성 또는 난치성 T 세포 비-호지킨 림프종인, 방법.

청구항 16

제 3항에 있어서,
상기 림프종은 재발성 또는 난치성 버킷 림프종인, 방법.

청구항 17

제 3항에 있어서,
상기 림프종은 *MYC* 및 *BCL2* 및/또는 *BCL6*의 재배열을 갖는 고등급의 B 세포 림프종인, 방법.

청구항 18

6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 전달하는 방법으로서, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 상기 환자에게 경구로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차-참조

[0002] 본 출원은 2018년 12월 20일자로 제출된 미국 가특허출원 일련번호 62/782,938 및 2019년 4월 16일자로 제출된 미국 가특허출원 일련번호 62/834,478에 대한 우선권을 주장하고 있고, 각각의 내용은 본원에 참고문헌으로 통합된다.

[0003] 본 발명은 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 경구 투여에 의해 암을 치료하는 방법 및 조성물을 제공한다.

배경 기술

[0004] CPI-613 (6,8-비스-벤질티오-옥탄산)은 1세대 연구 소분자 (리포에이트 유사체)이고, 이는 많은 암 세포에 독특한 변형된 에너지 대사를 표적으로 한다. CPI-613은 다수의 제 I 상, 제 I / II 상 및 제 II 상 임상 연구에서 평가되었으며, 췌장암, 급성 골수성 백혈병 (AML), 말단 T 세포 림프종 (PTCL), 버킷 림프종 및 골수이형성 증후군 (MDS)의 치료에 대한 희귀 의약품 지정을 승인받았다.

[0005] CPI-613의 임상 유용성에 대한 한 가지 단점은 이의 투여 경로이다. CPI-613은 1 M (150 mg/mL) 수용성 트리에탄올아민 중 50 mg/mL 용액으로서 제형화되고, 이는 투여 전에 주사용 멸균 5% 텍스트로스로 희석된다. 안전상의 이유로, 생성된 용액은 IV 주사로서 중앙 정맥 카테타를 통해 30분 내지 120분에 걸쳐 환자에게 투여되어야 한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] CPI-613를 안전하게 및 효과적으로 투여하는 대안의 방법이 필요하다. 본 발명은 이러한 필요를 겨냥하고, 기타 관련 장점을 제공하고 있다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명은 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 경구로 투여함으로써 질환 또는 장애를 치료하는 방법 및 조성물을 제공한다. 특정 구현예에서, 질환 또는 장애는 췌장암 또는 전립샘암이 아니다. 특정 구현예에서, 질환 또는 장애는 예를 들면 재발성 또는 난치성 일 수 있는 암일 수 있다. 상기 암은 예를 들면 림프종, 백혈병, 암종, 육종, 골수종, 뇌 또는 척수 암, 흑색종, 모세포종, 생식세포 암, 췌장암 또는 전립샘암일 수 있다. 특정 구현예에서, 암은 췌장암 또는 전립샘암이 아니다. 특정 구현예에서, 암은 재발성 또는 난치성 호지킨 림프종이고, 브렌투시맙 베도틴 및 PD-1 저해제로 실패하였던 환자에서 재발성 또는 난치성 호지킨 림프종, 재발성 또는 난치성 버킷 림프종, 또는 *MYC* 및 *BCL2* 및/또는 *BCL6*의 재배열을 갖는 고등급의 B 세포 림프종을 포함한다.

[0008] 또한, 본 발명은 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 경구로 투여함으로써 질환 또는 장애를 치료하는 방법 및 조성물로서, 단 상기 질환 또는 장애가 전립샘암이 아니고, 추가로 단 상기 질환 또는 장애가 췌장암일 때 치료가 (i) 켄시타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 남-파크리타셀의 조합을 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함하지 않는, 방법 또는 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 경구로 투여함으로써 질환 또는 장애를 치료하는 방법 및 조성물로서, 단 (a) 상기 질환 또는 장애가 전립샘암이 아니고; (b) 치료가 자가포식 저해제를 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함하지 않고; (c) 상기 질환 또는 장애가 췌장암일 때 치료가 (i) 켄시타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 남-파크리타셀의 조합을 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함하지 않는, 방법 또는 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 경구로 투여함으로써 암을 치료하는 방법 및 조성물로서, 단 상기 암이 전립샘암이 아니고, 추가로 단 상기 암이 췌장암일 때 치료가 (i) 켄시타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 남-파크리타셀의 조합을 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함하지 않는, 방법 또는 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 경구로 투여함으로써 암을 치료하는 방법 및 조성물로서, 단 (a) 상기 암이 전립샘암이 아니고; (b) 치료가 자가포식 저해제를 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함하지 않고; (c) 상기 암이 췌장암일 때 치료가 (i) 켄시타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 남-파크리타셀의 조합을 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함하지 않는, 방법 또는 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 경구로 투여함으로써 암을 치료하는 방법 및 조성물로서, 단 상기 암이 전립샘암 또는 췌장암이 아닌, 방법 또는 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 경구로 투여함으로써 암을 치료하는 방법 및 조성물로서, 단 상기 암이 전립샘암 또는 췌장암이 아니고, 추가로 단 치료가 자가포식 저해제를 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함하지 않는, 방법 또는 조성물을 제공한다. 상기 암은 예를 들면 림프종, 백혈병, 암종, 육종, 골수종, 뇌 또는 척수 암, 흑색종, 모세포종, 생식세포 암일 수 있다.

[0009] 또한, 본 발명은 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에서 전달하는

방법으로서, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 경구로 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에서 전달하는 방법으로서, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 경구로 투여하는 단계를 포함하고, 단 환자가 전립샘암의 치료를 필요로 하지 않고, 추가로 단 환자가 췌장암의 치료를 필요로 할 때 (i) 젬시타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 남-파크리타셀의 조합도 췌장암의 치료를 위해 환자에게 투여되지 않는, 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에서 전달하는 방법으로서, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 경구로 투여하는 단계를 포함하고, 단 (a) 환자가 전립샘암의 치료를 필요로 하지 않고; (b) 환자에게 자가포식 저해제도 투여되지 않으며; (c) 환자가 췌장암의 치료를 필요로 할 때 (i) 젬시타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 남-파크리타셀의 조합도 췌장암의 치료를 위해 환자에게 투여되지 않는, 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에서 전달하는 방법으로서, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 경구로 투여하는 단계를 포함하고, 단 환자가 전립샘암 또는 췌장암의 치료를 필요로 하지 않는, 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 경구로 투여하는 단계를 포함하고, 단 (a) 환자가 전립샘암 또는 췌장암의 치료를 필요로 하지 않고, (b) 환자에게 자가포식 저해제도 투여되지 않는, 방법을 제공한다.

[0010] 본 발명의 상기 양태들은 이하 상세한 설명에서 추가 구현예들과 함께, 더욱 상세히 기술될 것이다.

도면의 간단한 설명

[0011] 도 1은 마우스의 인간 비-소세포 폐암 이종이식편에서 경구적 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 항암 효능을 나타낸다.

도 2는 마우스의 인간 췌장암 이종이식편에서 경구적 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 항암 효능을 나타낸다.

도 3a 및 도 3b는 C57B1/6 마우스에서 경구적 CPI-613 및 클로로퀸 또는 메트포르민 둘 중 하나로 MFL2 유전적 동계 종양의 치료를 각각 나타낸다.

도 4는 Balb/c 마우스에서 경구적 CPI-613 및 독소루비신으로 Baf3-P210 유전적 동계 종양의 치료를 나타낸다.

도 5a, 도 5b 및 도 5c는 CPI-613 피페라진 물질 A의 X-선 분말 회절 양상, 분별 스캐닝 열량측정법 온도 기록도 및 양성자 핵자기 공명 스펙트럼을 나타낸다.

도 6a, 도 6b, 도 6c, 도 6d 및 도 6e는 CPI-613 피페라진 형태 B의 X-선 분말 회절 양상, 분별 스캐닝 열량측정법 온도 기록도, 양성자 핵자기 공명 스펙트럼 및 적외선 분광광도법을 나타낸다.

도 7a, 도 7b, 도 7c, 도 7d 및 도 7e는 CPI-613 피페라진 물질 C의 X-선 분말 회절 양상, 열중량측정 온도 기록도, 양성자 핵자기 공명 스펙트럼, 분별 스캐닝 열량측정법 온도 기록도 및 적외선 분광광도법을 나타낸다.

도 8a, 도 8b, 도 8c 및 도 8d는 CPI-613 벤자틴 형태 A의 X-선 분말 회절 양상, 분별 스캐닝 열량측정법 온도 기록도, 양성자 핵자기 공명 스펙트럼 및 열중량측정 온도 기록도를 나타낸다.

도 9a, 도 9b, 도 9c, 도 9d 및 도 9e는 CPI-613 벤자틴 물질 B의 X-선 분말 회절 양상, 분별 스캐닝 열량측정법 온도 기록도, 양성자 핵자기 공명 스펙트럼, 열중량측정 온도 기록도 및 적외선 분광광도법을 나타낸다.

도 10a, 도 10b, 도 10c, 도 10d 및 도 10e는 CPI-613 DL-라이신 물질 A의 X-선 분말 회절 양상, 분별 스캐닝 열량측정법 온도 기록도, 양성자 핵자기 공명 스펙트럼, 적외선 분광광도법 및 열중량측정 온도 기록도를 나타낸다.

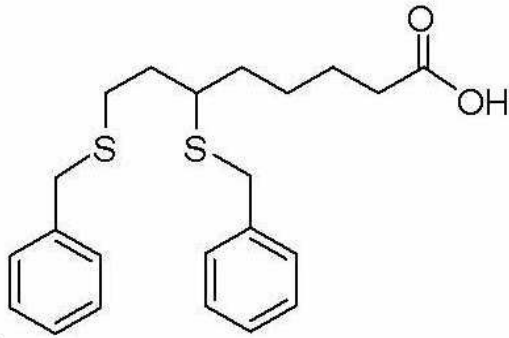
도 11a, 도 11b, 도 11c, 도 11d 및 도 11e는 CPI-613 트리에탄올아민 형태 A의 X-선 분말 회절 양상, 분별 스캐닝 열량측정법 온도 기록도, 양성자 핵자기 공명 스펙트럼, 적외선 분광광도법 및 열중량측정 온도 기록도를 나타낸다.

도 12는 유드라지트 L100 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS-M)로의 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 고체 무정형 분산제 제형물 (각각 상단 및 중간의 회절 양상) 및 결정성 6,8-비스-벤질티오-

옥탄산 (하단의 회절 양상)의 X-선 분말 회절 양상을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0012] 본 발명은 질환 또는 장애를 치료하기 위하여 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 경구로 투여함으로써 이를 필요로 하는 환자에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법 및 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 질환 또는 장애를 치료하기 위하여 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 경구로 투여함으로써 이를 필요로 하는 환자에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법 및 조성물로서, 단 상기 질환 또는 장애가 전립샘암이 아니고, 추가로 단 상기 질환 또는 장애가 췌장암일 때 치료가 (i) 젬시타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 납-파크리타셀의 조합을 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함하지 않는, 방법 또는 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 질환 또는 장애를 치료하기 위하여 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 경구로 투여함으로써 이를 필요로 하는 환자에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법 및 조성물로서, 단 (a) 상기 질환 또는 장애가 전립샘암이 아니고; (b) 치료가 자가포식 저해제를 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함하지 않으며; (c) 상기 질환 또는 장애가 췌장암일 때 치료가 (i) 젬시타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 납-파크리타셀의 조합을 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함하지 않는, 방법 또는 조성물을 제공한다.
- [0013] 또한, 본 발명은 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에서 전달하는 방법으로서, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 경구로 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에서 전달하는 방법으로서, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 경구로 투여하는 단계를 포함하고, 단 환자가 전립샘암의 치료를 필요로 하지 않고, 추가로 단 환자가 췌장암의 치료를 필요로 할 때 (i) 젬시타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 납-파크리타셀의 조합도 췌장암의 치료를 위해 환자에게 투여되지 않는, 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에서 전달하는 방법으로서, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 경구로 투여하는 단계를 포함하고, 단 (a) 환자가 전립샘암의 치료를 필요로 하지 않고; (b) 환자에게 자가포식 저해제도 투여되지 않으며; (c) 환자가 췌장암의 치료를 필요로 할 때 (i) 젬시타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 납-파크리타셀의 조합도 췌장암의 치료를 위해 환자에게 투여되지 않는, 방법을 제공한다.
- [0014] 본 발명의 관행은 달리 표시되지 않는 한, 유기화학, 약학 및 생화학의 통상적인 기법을 채용한다. 이러한 기법은 본원에 참고문헌으로 통합되는 "Comprehensive Organic Synthesis", B.M. Trost & I. Fleming, 1991년 내지 1992년 개정판과 같은 문헌에 설명되어 있다. 본 발명의 다양한 양태는 하기 섹션에 제시되지만, 하나의 특정한 섹션에 설명된 본 발명의 양태는 임의의 특정한 섹션에 한정되지 않아야 한다.
- [0015] **I. 정의**
- [0016] 본 발명의 이해를 돕기 위하여, 많은 용어 및 어구 표현이 하기에 정의된다.
- [0017] 본원에 사용된 바, 용어 "a", "an" 및 "the"는 "하나 이상"을 의미하고, 문맥상 부적절하지 않는 한 복수형을 포함한다.
- [0018] 용어 "6,8-비스-벤질티오-옥탄산"은 데비미스타트 또는 CPI-613으로서 공지되어 있는, 하기 화학 구조를 갖는 화합물을 말한다.



[0019]

[0020]

본 발명의 조성물에 포함된 특정 화합물은 특정한 기하학적 또는 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 시스- 및 트랜스-이성질체, *R*- 및 *S*-광학이성질체, 부분입체이성질체, (D)-이성질체, (L)-이성질체, 이들의 라세미 혼합물 그리고 이들의 기타 혼합물을 포함하여, 본 발명의 범주에 속하는 이러한 화합물 모두를 고려한다.

[0021]

본원에 사용된 바, 용어 "자가포식 저해제"는 임의의 메커니즘에 의해 (예로, 오토파고솜 또는 이의 적하물의 형성에 영향을 주는 것에 의함) 임의의 유형의 자가포식 (예로, 거대자가포식, 미세자가포식, 샵론 매개성 자가포식, 미토파식 또는 지질포식)을 억제할 수 있는 화합물을 말한다. 자가포식 저해제의 예로는 Mdivi-1, 사이클로스포린 A, 4-아미노퀴놀린, 3-메틸아데닌 (3-MA, 카탈로그 번호 5142-23-4), MHY1485 (카탈로그 번호 326914-06-1SP600125), 3-메틸-6-(3-메틸피페리딘-1-일)-3H-퓨린, 6-클로로-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로아크리딘-9-아민, 4-(((1-(2-플루오로페닐)사이클로펜틸)-아미노)메틸)-2-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페놀, 6-플루오로-N-[4-플루오로벤질]퀴나졸린-4-아민, N-아세틸-L-시스테인, L-아스파라긴, N2,N4-디벤질퀴나졸린-2,4-디아민, (2S,3S)-트랜스-에폭시숙시닐-L-류실아미도-3-메틸부탄 에틸 에스테르, N-[6-(4-클로로펜옥시)헥실]-N'-시아노-N"-4-피피리디닐-구아니딘, 류페틴, 2-(4-몰포리닐)-8-페닐-1(4H)-벤조피란-4-온, 4,6-디-4-몰포리닐-N-(4-니트로페닐)-1,3,5-트리아진-2-아민, 펩스타틴 A, 2-((5-브로모-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)옥시)-N-메틸벤즈아미드, 6-플루오로-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-퀴나졸린아민, 탭시가르긴, 아모디아퀸, 아르테미시닌, 메플로퀸, 프리마퀸, 피페라퀸, 퀴나크린, U0126, 3-메틸아데닌, 바필로마이신 A1, 클로로퀸, 히드록시클로로퀸, 베르테포르핀, LY294002, SB202190, SB203580, SC79 및 워트마닌을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0022]

본원에 사용된 바, 용어 "환자"는 본 발명의 방법에 의해 치료될 유기체를 말한다. 이러한 유기체는 바람직하게 포유동물 (예로, 마우스, 원숭이, 말 (말), 소 (소), 돼지, 개 및 고양이 등)을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 용어 "환자"는 가장 바람직하게 인간을 말한다.

[0023]

"치료적 유효량"은 특정한 환자 또는 환자 집단에서 치료되는 장애 또는 병태를 억제하거나, 정지시키거나, 이들의 개선을 유도하기 위해 충분한 화합물의 양을 말한다. 예를 들면, 치료적 유효량은 질환의 진행을 늦추고, 또는 재발을 예방하거나 지연시키는 유지 치료와 같은 이의 재발을 예방하거나 지연시키기에 충분한 양의 양일 수 있다. 치료적 유효량은 연구실 또는 임상 설정에서 실험적으로 결정될 수 있거나, 치료되는 특정한 질환 및 환자에 대한 미국 식품 의약품 관리국 또는 동등한 외국 기관의 안내서에 의해 요구되는 양일 수 있다. 적절한 용량 형태, 용량 및 투여 경로의 결정이 약제학 및 의학 기술분야에서 당업자의 수준에 속하는 것으로 이해되어야 한다.

[0024]

"치료"는 치료되는 장애와 관련되거나 이에 의해 유발된 적어도 하나의 증상 또는 특징의 급성 또는 예방적 감축 또는 완화를 말한다. 예를 들면, 치료는 장애 증상의 감축 또는 장애의 완전한 박멸을 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, 치료는 질환의 진행을 지연시키는 것 또는 재발을 예방하거나 지연시키는 유지 치료와 같은 이의 재발을 예방하거나 지연시키는 것을 포함할 수 있다.

[0025]

본원에 사용된 바, 용어 "약제학적 조성물"은 조성물을 인간에게 투여에 적합하게 만드는 불활성 또는 활성 부형제와 활성을 갖는 제제의 조합을 말한다.

[0026]

어구 "약제학적으로 허용가능한"은 건전한 판단 범위 내에서 허용가능한 독성, 자극, 알레르기 반응 및 합당한 유익/위험 비율에 맞춘 기타 문제점 또는 합병증과 함께 인간 조직과 접촉하여 사용하는데 적합한 이들 화합물, 물질, 조성물 및/또는 용량 형태를 말하도록 본원에서 채용된다.

- [0027] 본원에 사용된 바, 용어 "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 인간의 사용에 적합한 임의의 표준 약제학적 부형제를 말한다. 부형제의 예를 들면, Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 제 15판, Mack Publ. Co., Easton, PA [1975] 참조.
- [0028] 본원에 사용된 바, 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 인간에게 투여에 적합한 본 발명의 화합물의 임의의 염 (예로, 산 또는 염기)를 말한다. 당업자에게 공지된 바와 같이, 본 발명의 화합물의 "염"은 무기 또는 유기 산 및 염기로부터 유래할 수 있다. 산의 예로는 염산, 브롬산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 툴루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설폰산 및 벤젠설폰산 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 염기의 예로는 알칼리 금속 (예로, 소듐) 수산화물, 알칼리 토금속 (예로, 마그네슘) 수산화물, 암모니아 및 화학식 NW_3 , 여기서 W가 C_{1-4} 알킬인 화합물 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0029] 추가의 염의 예는 본원에 이의 전문이 참고문헌으로 통합되는 미국 특허 US 8,263,653에 기재된 이온쌍 형성제를 사용하여 만들어진 염을 포함한다. 또한 추가의 이온쌍 형성제는 본원에 전문이 참고문헌으로 통합되는 Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection and Use, UIPAC, Wiley-VCH, P.H. Stahl, 개정판으로부터 나온 지침으로 선택될 수 있다.
- [0030] 추가의 염의 예는 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 바이설페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 사이클로헥탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 퓨마레이트, 플루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 염산화물, 브롬산화물, 요오드산화물, 2-히드록시에탄설포네이트, 락테이트, 말레이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트 및 운데카노에이트 등을 포함한다. 또한 다른 염의 예는 적합한 양이온 예컨대 Na^+ , NH_4^+ 및 NW_4^+ (여기서 W가 C_{1-4} 알킬기)를 갖는 본 발명의 화합물의 음이온 등을 포함한다. 용어 "알킬"은 당해 기술분야에 인식되어 있으며, 직쇄상 알킬기 및 분지쇄 알킬기를 포함하는 포화 지방족 기를 포함한다.
- [0031] 특정 구현예에서, 약제학적으로 허용가능한 염은 다음의 산으로부터 제조된 염이다: 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산, 말레산, 아세트산, 팔리실산, p-톨루엔 설폰산, 타르타르산, 시트르산, 메탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 숙신산, 나프탈렌-2-설폰산 및 벤젠설폰산. 특정 다른 구현예에서, 약제학적으로 허용가능한 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 예컨대 카르복실산 기의 소듐, 포타슘 또는 칼슘 염이다.
- [0032] 치료적 용도를 위해, 본 발명의 화합물의 염은 약제학적으로 허용가능한 것으로서 고려된다. 그러나, 약제학적으로 허용가능하지 않은 산 및 염기의 염도 약제학적으로 허용가능한 화합물의 제조 또는 정제에서 용도를 찾을 수 있다.
- [0033] 조성물이 특이적 성분을 갖거나, 포함하거나, 포함하는 것으로서 기술되거나, 공정 및 방법이 특이적 단계를 갖거나, 포함하거나, 포함하는 것으로서 기술된 상세한 설명 전체를 통해, 추가적으로 인용된 성분으로 필수적으로 구성되거나, 구성되는 본 발명의 조성물이 있거나, 인용된 단계로 필수적으로 구성되거나, 구성되는 본 발명에 따른 공정 및 방법이 있는 것으로 고려된다.
- [0034] 일반적으로, 백분율을 지정하는 조성물은 달리 특정되지 않는 한 중량을 기준으로 한다. 또한, 변수가 정의에 의해 설명되지 않으면, 선행 변수의 정의가 통제한다.
- [0035] **II. 치료적 응용**
- [0036] 본 발명은 질환 또는 장애를 치료하기 위하여 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 경구로 투여함으로써, 이를 필요로 하는 환자에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법 및 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 질환 또는 장애를 치료하기 위하여 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 경구로 투여함으로써 이를 필요로 하는 환자에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법 및 조성물로서, 단 상기 질환 또는 장애가 전립샘암이 아니고, 추가로 단 상기 질환 또는 장애가 췌장암일 때 치료가 (i) 췌시타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 납-파크리탁셀의 조합을 환자에게 투여하는 것을 포함하지 않는, 방법 또는 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 질환 또는 장애를 치료하기 위하여 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 경구로

투여함으로써 이를 필요로 하는 환자에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법 및 조성물로서, 단 (a) 상기 질환 또는 장애가 전립샘암이 아니고; (b) 치료가 자가포식 저해제를 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함하지 않으며; (c) 상기 질환 또는 장애가 췌장암일 때 치료가 (i) 켄시타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 납-파크리탁셀의 조합을 환자에게 투여하는 것을 포함하지 않는, 방법 또는 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 질환 또는 장애를 치료하기 위하여 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 경구로 투여함으로써 이를 필요로 하는 환자에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법 및 조성물로서, 단 상기 질환 또는 장애가 전립샘암 또는 췌장암이 아닌, 방법 또는 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 질환 또는 장애를 치료하기 위하여 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 경구로 투여함으로써 이를 필요로 하는 환자에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법 및 조성물로서, 단 (a) 상기 질환 또는 장애가 전립샘암 또는 췌장암이 아니고; (b) 치료가 자가포식 저해제를 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함하지 않는, 방법 또는 조성물을 제공한다.

[0037] 또한, 본 발명은 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에서 전달하는 방법으로서, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 경구로 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에서 전달하는 방법으로서, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 경구로 투여하는 단계를 포함하고, 단 환자가 전립샘암의 치료를 필요로 하지 않고, 추가로 단 환자가 췌장암의 치료를 필요로 할 때 (i) 켄시타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 납-파크리탁셀의 조합도 췌장암의 치료를 위해 환자에게 투여되지 않는, 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에서 전달하는 방법으로서, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 경구로 투여하는 단계를 포함하고, 단 (a) 환자가 전립샘암의 치료를 필요로 하지 않고; (b) 환자에게 자가포식 저해제도 투여되지 않으며; (c) 환자가 췌장암의 치료를 필요로 할 때 (i) 켄시타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 납-파크리탁셀의 조합도 췌장암의 치료를 위해 환자에게 투여되지 않는, 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에서 전달하는 방법으로서, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 경구로 투여하는 단계를 포함하고, 단 환자가 전립샘암 또는 췌장암의 치료를 필요로 하지 않는, 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에서 전달하는 방법으로서, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 경구로 투여하는 단계를 포함하고, 단 (a) 환자가 전립샘암 또는 췌장암의 치료를 필요로 하지 않고; (b) 환자에게 자가포식 저해제도 투여되지 않는, 방법을 제공한다.

[0038] **질환 또는 장애의 유형**

[0039] 특정 구현예에서, 질환 또는 장애는 변형된 에너지 대사와 관련된다. 특정 구현예에서, 질환 또는 장애는 암이다. 특정 구현예에서, 질환 또는 장애는 전립샘암 또는 췌장암이 아닌 암이다. 특정 구현예에서, 질환 또는 장애는 골수이형성 증후군이다. 특정 구현예에서, 질환 또는 장애는 알츠하이머병이다. 특정 구현예에서, 질환 또는 장애는 당뇨병이다. 특정 구현예에서, 질환 또는 장애는 미생물 감염이다. 특정 구현예에서, 미생물 감염은 액티노마이세스 (*Actinomyces*), 캄필로박터 (*Campylobacter*) (예로, 캄필로박터 제주니 (*Campylobacter jejuni*)), 에스케리키아 (*Escherichia*) (예로, 대장균), 렙토스피라 (*Leptospira*), 슈도모나스 (*Pseudomonas*) (예로, 슈도모나스 에루기노사 (*Pseudomonas aeruginosa*)), 쉬겔라 (*Shigella*) (예로, 쉬겔라 보이디 (*Shigella boydii*)), 스태필로코커스 (*Staphylococcus*) (예로, 스태필로코커스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*)) 또는 스트렙토코커스 (예로, 스트렙토코커스 뉴모니아 (*Streptococcus pneumoniae*)) 세균에 의한 감염과 같은 세균성 감염이다. 특정 구현예에서, 미생물 감염은 효모 감염 (예로, 칸디다 (*Candida*) 또는 곰팡이 감염 (예로, 크립토코커스 (*Cryptococcus*))이다. 특정 구현예에서, 미생물 감염은 진핵생물 감염, 예로 크립토스포리듐 (*Cryptosporidium*), 지알디아 (*Giardia*), 리슈마니아 (*Leishmania*), 네오스포라 (*Neospora*), 플라스모디아 (*Plasmodia*), 톡소플라즈마 (*Toxoplasma*), 트리코모나스 (*Trichomonas*) 또는 트리파노조마 (*Trypanosoma*)에 의한 감염이다. 특정 구현예에서, 질환 또는 장애는 과다증식성 질환이다. 특정 구현예에서, 질환 또는 장애는 건선이다. 특정 구현예에서, 질환 또는 장애는 신경병증이다. 특정 구현예에서, 질환 또는 장애는 당뇨병성 신경병증이다.

- [0040] 바람직하게, 질환 또는 장애는 암이다. 상기 방법은 암의 중증도 또는 유형에 따라 추가로 특성화될 수 있다. 특정 구현예에서, 암은 작고, 하나의 영역에만 있는 제 I기 또는 초기 단계 암이다. 특정 구현예에서, 암은 더 크고, 인근 조직 또는 림프절 내로 성장한 제 II기 또는 제 III기 암이다. 특정 구현예에서, 암은 신체의 다른 부분으로 전파된 제 IV기, 진행성 또는 전이성 암이다.
- [0041] 특정 구현예에서, 암은 제 I기 림프종이고, 여기서 암은 하나의 림프절 부위에서 발견되거나, 암이 하나의 림프 외 장기 또는 부위에 침투하지만 임의의 림프절 부위에는 침투하지 않는다. 특정 구현예에서, 암은 제 II기 림프종이고, 여기서 암은 횡격막의 동일한 측면 상의 둘 이상의 림프절 부위에서 발견되거나, 횡격막의 동일한 측면 상의 다른 림프절 부위에서 암이 있거나 없이 암이 하나의 장기 및 이의 국소 림프절에 관여한다. 특정 구현예에서, 암은 제 III기 림프종이고, 여기서는 횡격막의 양쪽 측면 상의 림프절에 암이 있다. 특정 구현예에서, 암은 제 IV기 림프종이고, 여기서 암은 림프절을 넘어 하나 이상의 장기에 전파된다.
- [0042] 특정 구현예에서, 암은 진행성 또는 난치성이다. 특정 구현예에서, 암은 전이성이다. 특정 구현예에서, 암은 재발성 (recurrent) 또는 재발성이다. 특정 구현예에서, 암은 재발성 또는 난치성이다. 특정 구현예에서, 암은 이전에 치료되지 않는다. 특정 구현예에서, 암은 전신 요법으로 이전에 치료되지 않는다. 특정 구현예에서, 암은 전신 요법 또는 화학방사능 조사로의 국소적 치료로 이전에 치료되지 않는다. 특정 구현예에서, 환자는 조혈세포 이식을 받지 않았다. 특정 구현예에서, 환자는 조혈세포 이식을 받았다.
- [0043] 특정 구현예에서, 암은 림프종이다. 특정 구현예에서, 암은 T 세포 림프종이다. 특정 구현예에서, 암은 B 세포 림프종이다. 특정 구현예에서, 암은 외투세포 림프종이다. 특정 구현예에서, 암은 백혈병이다. 특정 구현예에서, 암은 급성 골수성 백혈병이다. 특정 구현예에서, 암은 암종이다. 특정 구현예에서, 암은 육종이다. 특정 구현예에서, 암은 골수종이다. 특정 구현예에서, 암은 뇌 또는 척수 암이다. 특정 구현예에서, 암은 흑색종이다. 특정 구현예에서, 암은 모세포종이다. 특정 구현예에서, 암은 생식세포 종양이다. 특정 구현예에서, 질환 또는 장애는 췌장암이다. 특정 구현예에서, 질환 또는 장애는 췌장암이 아니다. 특정 구현예에서, 암은 전이성 췌장암이다. 특정 구현예에서, 암은 국소 진행성 췌장암이다. 특정 구현예에서, 암은 조직학적으로 또는 세포학적으로 보고되고, 측정가능한 국소 진행성 췌장 샘암종이다. 특정 구현예에서, 암은 조직학적으로 또는 세포학적으로 보고되고, 측정가능한 전이성 췌장 샘암종이다. 특정 구현예에서, 암은 조직학적으로 또는 세포학적으로 보고되고 측정가능한, 이전에 치료되지 않은 국소 진행성 췌장 샘암종이다. 특정 구현예에서, 암은 조직학적으로 또는 세포학적으로 보고되고 측정가능한, 이전에 치료되지 않은 전이성 췌장 샘암종이다. 특정 구현예에서, 암은 조직학적으로 또는 세포학적으로 보고되고 측정가능한, 이전에 전신 요법으로 치료되지 않은 국소 진행성 췌장 샘암종이다. 특정 구현예에서, 암은 조직학적으로 또는 세포학적으로 보고되고 측정가능한, 이전에 전신 요법으로 치료되지 않은 전이성 췌장 샘암종이다. 특정 구현예에서, 암은 조직학적으로 또는 세포학적으로 보고되고 측정가능한, 이전에 전신 요법 또는 화학방사능 조사로의 국소적 치료로 치료되지 않은 국소 진행성 췌장 샘암종이다. 특정 구현예에서, 암은 조직학적으로 또는 세포학적으로 보고되고 측정가능한, 이전에 전신 요법 또는 화학방사능 조사로의 국소적 치료로 치료되지 않은 전이성 췌장 샘암종이다. 특정 구현예에서, 암은 국소 진행성 췌장 샘암종이다. 특정 구현예에서, 암은 전이성 췌장 샘암종이다. 특정 구현예에서, 암은 이전에 치료되지 않은 국소 진행성 췌장 샘암종이다. 특정 구현예에서, 암은 이전에 치료되지 않은 전이성 췌장 샘암종이다. 특정 구현예에서, 암은 이전에 전신 요법으로 치료되지 않은 국소 진행성 췌장 샘암종이다. 특정 구현예에서, 암은 이전에 전신 요법으로 치료되지 않은 전이성 췌장 샘암종이다. 특정 구현예에서, 암은 이전에 전신 요법 또는 화학방사능 조사로의 국소적 치료로 치료되지 않은 국소 진행성 췌장 샘암종이다. 특정 구현예에서, 암은 (i) 쥘시타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 납-파크리타셀의 조합으로 동시에 치료되고 있지 않은 전이성 췌장암이다. 특정 구현예에서, 암은 (i) 쥘시타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 납-파크리타셀의 조합으로 동시에 치료되고 있지 않은 국소 진행성 췌장암이다. 특정 구현예에서, 암은 조직학적으로 또는 세포학적으로 보고되고 측정가능한, (i) 쥘시타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 납-파크리타셀의 조합으로 동시에 치료되고 있지 않은 국소 진행성 췌장암이다. 특정 구현예에서, 암은 조직학적으로 또는 세포학적으로 보고되고 측정가능한, (i) 쥘시타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 납-파크리타셀의 조합으로 동시에 치료되고 있지 않은 전이성 췌장 샘암종이다. 특정 구현예에서, 암은 조직학적으로 또는 세포학적으로 보고되고 측정가능한, 이전에 치료되지 않고, (i) 쥘시타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 납-파크리타셀의 조합으로 동시에 치료되고

있지 않은 국소 진행성 췌장 샘암종이다. 특정 구현예에서, 암은 조직학적으로 또는 세포학적으로 보고되고 측정 가능한, 이전에 치료되지 않고, (i) 췌스타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 남-파크리탁셀의 조합으로 동시에 치료되고 있지 않은 전이성 췌장 샘암종이다. 특정 구현예에서, 암은 조직학적으로 또는 세포학적으로 보고되고 측정 가능한, 이전에 전신 요법으로 치료되지 않고, (i) 췌스타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 남-파크리탁셀의 조합으로 동시에 치료되고 있지 않은 국소 진행성 췌장 샘암종이다. 특정 구현예에서, 암은 조직학적으로 또는 세포학적으로 보고되고 측정 가능한, 이전에 전신 요법 또는 화학방사능 조사로 국소적 치료로 치료되지 않고, (i) 췌스타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 남-파크리탁셀의 조합으로 동시에 치료되고 있지 않은 국소 진행성 췌장 샘암종이다. 특정 구현예에서, 암은 조직학적으로 또는 세포학적으로 보고되고 측정 가능한, 이전에 전신 요법 또는 화학방사능 조사로 국소적 치료로 치료되지 않고, (i) 췌스타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 남-파크리탁셀의 조합으로 동시에 치료되고 있지 않은 전이성 췌장 샘암종이다. 특정 구현예에서, 암은 (i) 췌스타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 남-파크리탁셀의 조합으로 동시에 치료되고 있지 않은 국소 진행성 췌장 샘암종이다. 특정 구현예에서, 암은 (i) 췌스타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 남-파크리탁셀의 조합으로 동시에 치료되고 있지 않은 전이성 췌장 샘암종이다. 특정 구현예에서, 암은 이전에 치료되지 않고, (i) 췌스타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 남-파크리탁셀의 조합으로 동시에 치료되고 있지 않은 국소 진행성 췌장 샘암종이다. 특정 구현예에서, 암은 이전에 전신 요법으로 치료되지 않고, (i) 췌스타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 남-파크리탁셀의 조합으로 동시에 치료되고 있지 않은 국소 진행성 췌장 샘암종이다. 특정 구현예에서, 암은 이전에 전신 요법 또는 화학방사능 조사로 국소적 치료로 치료되지 않고, (i) 췌스타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 남-파크리탁셀의 조합으로 동시에 치료되고 있지 않은 국소 진행성 췌장 샘암종이다. 특정 구현예에서, 암은 이전에 전신 요법 또는 화학방사능 조사로 국소적 치료로 치료되지 않고, (i) 췌스타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 남-파크리탁셀의 조합으로 동시에 치료되고 있지 않은 전이성 췌장 샘암종이다. 특정 구현예에서, 암은 이전에 전신 요법 또는 화학방사능 조사로 국소적 치료로 치료되지 않고, (i) 췌스타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 남-파크리탁셀의 조합으로 동시에 치료되고 있지 않은 국소 진행성 췌장 샘암종이다. 특정 구현예에서, 암은 이전에 전신 요법 또는 화학방사능 조사로 국소적 치료로 치료되지 않고, (i) 췌스타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 남-파크리탁셀의 조합으로 동시에 치료되고 있지 않은 췌장 샘암종이다. 특정 구현예에서, 상기 질환 또는 장애는 전립샘암이다. 특정 구현예에서, 상기 질환 또는 장애는 전립샘암이 아니다. 특정 구현예에서, 상기 암은 저세 저항성 전립샘암이다. 특정 구현예에서, 상기 질환 또는 장애는 폐암이다. 특정 구현예에서, 상기 질환 또는 장애는 결장암이다. 특정 구현예에서, 상기 질환 또는 장애는 직장암이다. 특정 구현예에서, 상기 암은 신경내분비 종양이다. 특정 구현예에서, 상기 암은 위창자췌장 신경내분비 종양이다. 특정 구현예에서, 상기 질환 또는 장애는 간암이다. 특정 구현예에서, 상기 질환 또는 장애는 자궁암이다. 특정 구현예에서, 상기 질환 또는 장애는 자궁경부암이다. 특정 구현예에서, 상기 질환 또는 장애는 방광암이다. 특정 구현예에서, 상기 질환 또는 장애는 신장암이다. 특정 구현예에서, 상기 질환 또는 장애는 유방암이다. 특정 구현예에서, 상기 질환 또는 장애는 난소암이다.

[0044] 특정 구현예에서, 상기 암은 버킷 림프종이다. 특정 구현예에서, 상기 암은 재발성 또는 난치성 버킷 림프종이다. 특정 구현예에서, 상기 암은 환자가 적어도 하나의 선행 치료법에서 실패하였던 재발성 또는 난치성 버킷 림프종이다. 특정 구현예에서, 상기 암은 환자가 선행 골수 이식에서 실패하였던 재발성 또는 난치성 버킷 림프종이다. 특정 구현예에서, 상기 암은 이중 히트 확산성 거대 B 세포 림프종이다. 특정 구현예에서, 상기 암은 MYC 및 BCL2 및/또는 BCL6의 재배열을 갖는 고등급의 B 세포 림프종 (DHL/THL)이다. 특정 구현예에서, 상기 암은 호지킨 림프종이다. 특정 구현예에서, 상기 암은 비-호지킨 림프종이다. 특정 구현예에서, 상기 암은 T 세포 비-호지킨 림프종이다. 특정 구현예에서, 상기 암은 재발성 또는 난치성 호지킨 림프종이다. 특정 구현예에서, 상기 암은 재발성 또는 난치성 비-호지킨 림프종이다. 특정 구현예에서, 상기 암은 재발성 또는 난치성 T 세포 비-호지킨 림프종이다. 특정 구현예에서, 상기 암은 환자가 조혈세포 이식을 받지 않은 호지킨 림프종이다. 특정 구현예에서, 상기 암은 환자가 조혈세포 이식을 받은 호지킨 림프종이다. 특정 구현예에서, 상기 암은 환자가 조혈세포 이식을 받지 않은 비-호지킨 림프종이다. 특정 구현예에서, 상기 암은 환자가 조혈세포 이식을 받은 비-호지킨 림프종이다. 특정 구현예에서, 상기 암은 환자가 조혈세포 이식을 받지 않은 T 세포 비-호지킨 림프종이다. 특정 구현예에서, 상기 암은 환자가 조혈세포 이식을 받은 T 세포 비-호지킨 림프종이다. 특정 구현예에서, 상기 암은 환자가 조혈세포 이식을 받지 않은 재발성 또는 난치성 호지킨 림프종이다.

특정 구현예에서, 상기 암은 환자가 조혈세포 이식을 받은 재발성 또는 난치성 호지킨 림프종이다. 특정 구현예에서, 상기 암은 환자가 조혈세포 이식을 받지 않은 재발성 또는 난치성 비-호지킨 림프종이다. 특정 구현예에서, 상기 암은 환자가 조혈세포 이식을 받거나 받지 않은 재발성 또는 난치성 호지킨 림프종이다. 특정 구현예에서, 상기 암은 환자가 브렌투시맵 베도틴 및 PD-1 저해제로 실패하였던 재발성 또는 난치성 호지킨 림프종이다. 특정 구현예에서, 상기 암은 환자가 브렌투시맵 베도틴 및 PD-1 저해제로 실패하였고, 조혈세포 이식을 받은 재발성 또는 난치성 호지킨 림프종이다. 특정 구현예에서, 상기 암은 환자가 브렌투시맵 베도틴 및 PD-1 저해제로 실패하였고, 조혈세포 이식을 받지 않은 재발성 또는 난치성 호지킨 림프종이다. 특정 구현예에서, 상기 암은 환자가 조혈세포 이식을 받은 재발성 또는 난치성 비-호지킨 림프종이다. 특정 구현예에서, 상기 암은 환자가 조혈세포 이식을 받지 않은 재발성 또는 난치성 T 세포 비-호지킨 림프종이다. 특정 구현예에서, 상기 암은 환자가 조혈세포 이식을 받은 재발성 또는 난치성 T 세포 비-호지킨 림프종이다. 특정 구현예에서, 상기 암은 환자가 조혈세포 이식을 받거나 받지 않은 재발성 또는 난치성 T 세포 비-호지킨 림프종이다.

[0045] 치료제를 환자에게 투여하는 일반적인 양태

[0046] 일반적으로, 치료제, 즉 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 질환 또는 장애를 치료하기에 충분한 치료적 유효량으로 환자에게 전달된다. 치료는 1일 이상 동안 1회 또는 수회 투여를 수반할 수 있으며, 용량은 원하는 효과를 달성하도록 개별 의사에 의해 조절될 수 있다. 바람직하게, 사용된 제제(들)의 용량은 질환 세포와 일차적으로 상호작용하기에 충분하면서, 정상 세포를 비교적 손상되지 않게 남겨야 한다.

[0047] 용량은 단일 투약 또는 개별 분할된 투약의 형태, 예컨대 매일 1회 내지 4회 이상으로 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 매일 용량은 단일 투약으로 투여된다. 환자에서 반응이 특정 용량에서 불충분한 경우에, 더 높은 용량 (또는 상이하고 더 국소화된 전달 경로에 의해 효과적으로 더 높은 용량)을 환자 내성의 정도로 채용할 수 있다.

[0048] 조합 요법을 위해, 조합 요법에서의 성분은 특정한 순서로 및/또는 치료 주기에 따라 동일한 또는 상이한 날에 투여될 수 있다. 예를 들면, 특정 구현예에서, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 적어도 1회 용량은 제 2 치료제를 투여하기 이전에, 예컨대 치료 주기의 초기일에 환자에게 투여된다. 특정 구현예에서, 조합 요법의 활성 성분들은 치료 주기의 동일한 날에 투여될 수 있고, 예를 들면 동시에 공동-투여된다. 특정 구현예에서, 제 2 치료제의 적어도 1회 용량은 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하기 이전에, 예컨대 치료 주기의 초기일에 환자에게 투여된다. 특정 구현예에서, 치료 주기는 환자에 대한 유익을 최대화하기 위하여 1회 이상 반복될 수 있다.

[0049] 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염

[0050] 특정 구현예에서, 치료제는 6,8-비스-벤질티오-옥탄산이다. 특정 구현예에서, 치료제는 무정형 6,8-비스-벤질티오-옥탄산이다. 특정 다른 구현예에서, 치료제는 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 염이다.

[0051] 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는데 사용될 수 있는 예시적인 이온쌍 형성제는, 예를 들면 삼차 아민 (예컨대 트리에탄올아민), 이차 아민 또는 일차 아민 예컨대 디에탄올아민, 모노에탄올아민, 메페남산 및 트로메타민, 및 이들의 조합을 포함한다. 특정 구현예에서, 치료제는 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 염 및 유기 브론스테드 염기이다. 특정 구현예에서, 치료제는 아민 화합물을 갖는 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 염이다. 특정 구현예에서, 치료제는 모노알킬아민, 디알킬아민, 트리알킬아민, 아미노-치환된 지방족 알코올, 히드록시모노알킬아민, 히드록시디알킬아민, 히드록시트리알킬아민, 아미노-치환된 헤테로지방족 알코올, 알킬디아민, 치환된 알킬디아민 또는 적어도 하나의 고리 질소 원자를 포함하는 선택적으로 치환된 에테로아릴기를 갖는 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 염이다. 예를 들면 Berge et al., "Pharmaceutical Salts," J. of Pharmaceutical Science, 1977, 66: 1-19 참조.

[0052] 특정 구현예에서, 치료제는 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 및 에틸렌아민, 폴리글루탐산, 암모니아, L-아르기닌, 벤에타민, 벤자틴, 베타인, 수산화칼슘, 콜린, 데안올, 디에탄올아민(2,2'-이미노비스(에탄올)), 디에틸아민, 2-(디에틸아미노)-에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-메틸-글루카민, 히드라아민, 1H-이미다졸, 라이신, 수산화마그네슘, 4-(2-히드록시에틸)-몰포린, 피페라진, 수산화칼륨, 1-(2-히드록시에틸)-피롤리딘, 수산화나트륨, 트리에탄올아민 (2,2',2''-니트릴로트리스(에탄올)), 트로메타민 또는 수산화아연의 염이다. 특정 구현예에서, 치료제는 디이소프로판올아민, 3-아미노-1-프로판올, 메글루민, 몰포린, 피리딘, 니아신아미드, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, 2-((2-디메틸아미노)에톡시)에탄올, 2-(디메틸아미노)에탄올, 1-(2-히드록시에틸)피롤리딘

또는 수산화암모늄을 갖는 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 염이다. 특정 구현예에서, 치료제는 예를 들면 수산화 세슘과 같은 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물을 갖는 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 염이다.

[0053] 특정 구현예에서, 치료제는 이에 한정되지는 않지만 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌이민, 폴리글루탐산 또는 텍 스트린과 같은 당 기반의 중합체를 임의의 상기 언급된 이온쌍 형성제 또는 임의의 기타 공지된 이온쌍 형성제 와 조합하여 채용하는 중합체 컨주게이션된 이온쌍 형성제를 갖는 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 염이다. 특정 구현예에서, 치료제는 본원에 전문이 참고문헌으로 통합되는 Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection and Use, IUPAC, Wiley-VCH, P. H. Stahl, 개정판으로부터의 지침으로 선택되는 이온쌍 형성제를 갖 는 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 염이다. 여기서 구체적으로 주목할 이온쌍 형성제는 이에 한정되지 않지만, 표 5, 페이지 342에 나열된 것을 포함한다.

[0054] 특정 구현예에서, 치료제는 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 트리에탄올아민 염이다. 특정 구현예에서, 치료제는 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 피페라진 염이다. 특정 구현예에서, 치료제는 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 벤자틴 염이다. 특정 구현예에서, 치료제는 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 DL-라이신 염이다. 특정 구현예에서, 치료제 는 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 콜린, 메글루민, 트로메타민, L-아르기닌, L-라이신, 포타슘, 소듐, 칼슘 또는 마그네슘 염이다. 특정 구현예에서, 치료제는 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 콜린 염이다. 특정 구현예에서, 치 료제는 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 메글루민 염이다. 특정 구현예에서, 치료제는 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 트로메타민 염이다. 특정 구현예에서, 치료제는 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 L-아르기닌 염이다. 특정 구현예 에서, 치료제는 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 L-라이신 염이다. 특정 구현예에서, 치료제는 6,8-비스-벤질티오- 옥탄산의 포타슘, 소듐, 칼슘 또는 마그네슘 염이다. 특정 구현예에서, 치료제는 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 포타슘 염이다. 특정 구현예에서, 치료제는 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 소듐 염이다. 특정 구현예에서, 치료 제는 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 칼슘 염이다. 특정 구현예에서, 치료제는 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 마그 네슘 염이다.

[0055] 특정 구현예에서, 치료제는 CPI-613 피페라진 물질 A로서 명명된, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 피페라진 염이다. 특정 구현예에서, CPI-613 피페라진 물질 A는 3.22, 6.47, 9.72, 15.76, 16.34, 18.89, 19.43, 20.75, 21.00, 21.76, 22.96, 23.83, 25.12, 26.16 및 26.56 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 양상을 나타낸다. 특정 구현예에서, CPI-613 피페라진 물질 A는 3.22, 18.89, 19.43, 20.75 및 21.00 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 양상을 나타낸다.

[0056] 특정 구현예에서, 치료제는 CPI-613 피페라진 형태 B로서 명명된, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 피페라진 염이다. 특정 구현예에서, CPI-613 피페라진 형태 B는 5.09, 7.30, 7.90, 8.16, 9.04, 9.62, 10.23, 10.83, 11.70, 12.27, 12.69, 13.61, 13.92, 14.68, 15.38, 15.88, 16.31, 16.92, 17.31, 17.51, 17.98, 18.62, 19.03, 19.35, 20.12, 20.60, 21.16, 21.40, 21.78, 22.24, 22.59, 23.12, 24.07, 24.92, 25.38, 26.35, 27.12, 27.60 및 28.02 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 양상을 나타낸다. 특정 구현예에서, CPI-613 피페라진 형태 B는 7.30, 15.88, 16.31, 16.92, 17.31, 19.03, 19.35, 20.60, 21.78, 22.59, 24.07 및 26.35 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 양상을 나타낸다. 특정 구현예에서, CPI-613 피페라 진 형태 B는 15.88, 16.31, 16.92, 19.03, 19.35, 20.60, 21.78 및 22.59 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)에서 피크를 갖는 X- 선 분말 회절 양상을 나타낸다. 특정 구현예에서, CPI-613 피페라진 형태 B는 15.88, 16.31, 16.92, 19.03, 19.35 및 20.60 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 양상을 나타낸다.

[0057] 특정 구현예에서, 치료제는 CPI-613 피페라진 물질 C로서 명명된, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 피페라진 염이다. 특정 구현예에서, CPI-613 피페라진 물질 C는 3.39, 10.30, 11.43, 11.81, 13.24, 13.78, 15.56, 15.83, 16.30, 16.93, 17.27, 17.67, 18.36, 18.93, 19.64, 20.73, 21.86, 22.44, 22.79, 23.21, 23.74, 25.62, 26.85 및 27.72 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 양상을 나타낸다. 특정 구현예에서, CPI-613 피페라진 물질 C는 15.56, 15.83, 17.67, 18.36, 18.93, 20.73, 22.44 및 25.62 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 양상을 나타낸다. 특정 구현예에서, CPI-613 피페라진 물질 C는 15.83, 18.36, 18.93 및 20.73 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 양상을 나타낸다.

[0058] 특정 구현예에서, 치료제는 CPI-613 벤자틴 형태 A로서 명명된, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 벤자틴 염이다. 특정 구현예에서, CPI-613 벤자틴 형태 A는 5.43, 6.16, 7.16, 9.12, 10.83, 11.10, 12.30, 13.68, 14.58, 15.71, 15.95, 16.25, 17.94, 18.27, 18.73, 19.08, 19.89, 20.19, 20.49, 21.73, 22.35, 22.68, 23.21, 23.67, 24.00, 24.52, 24.72, 24.99, 25.72, 26.23, 26.60, 27.09 및 28.06 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 양상을 나타낸다. 특정 구현예에서, CPI-613 벤자틴 형태 A는 5.43, 10.83, 12.30, 15.95,

17.94, 18.73, 19.08, 21.73 및 22.35 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 양상을 나타낸다. 특정 구현예에서, CPI-613 벤자틴 형태 A는 5.43, 18.73 및 21.73 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 양상을 나타낸다.

[0059] 특정 구현예에서, 치료제는 CPI-613 벤자틴 물질 B로서 명명된, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 벤자틴 염이다. 특정 구현예에서, CPI-613 벤자틴 물질 B는 7.48, 7.91, 12.69, 13.19, 14.58, 15.02, 15.47, 15.88, 16.14, 16.39, 16.66, 16.99, 17.23, 17.43, 18.04, 18.41, 18.90, 19.19, 19.45, 19.76, 20.07, 20.53, 20.74, 21.01, 21.33, 21.78, 22.02, 22.34, 22.63, 23.53, 23.82, 24.08, 24.41, 24.92, 25.07, 25.54, 25.64, 25.93, 26.38, 26.69, 27.07, 27.60, 27.93, 28.37, 29.06 및 29.70 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 양상을 나타낸다. 특정 구현예에서, CPI-613 벤자틴 물질 B는 7.48, 16.14, 16.66, 16.99, 17.23, 17.43, 18.41, 18.90, 19.45, 19.76, 22.34, 23.53, 24.08 및 24.41 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 양상을 나타낸다. 특정 구현예에서, CPI-613 벤자틴 물질 B는 7.48, 16.14, 16.99, 17.23, 17.43, 18.90, 19.45, 22.34 및 24.08 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 양상을 나타낸다. 특정 구현예에서, CPI-613 벤자틴 물질 B는 16.14, 17.23, 17.43, 19.45 및 22.34 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 양상을 나타낸다.

[0060] 특정 구현예에서, 치료제는 CPI-613 DL-라이신 물질 A로서 명명된, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 DL-라이신 염이다. 특정 구현예에서, CPI-613 DL-라이신 물질 A는 2.67, 5.50, 8.05, 8.27, 13.15, 13.73, 15.73, 16.13, 16.62, 18.98, 19.34, 19.74, 20.06, 21.19, 21.80, 22.50, 23.82, 24.17, 26.03, 26.41 및 27.00 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 양상을 나타낸다. 특정 구현예에서, CPI-613 DL-라이신 물질 A는 2.67, 8.05, 18.98, 19.34 및 21.19 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 양상을 나타낸다. 특정 구현예에서, CPI-613 DL-라이신 물질 A는 2.67 및 18.98 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 양상을 나타낸다.

[0061] 특정 구현예에서, 치료제는 CPI-613 트리에탄올아민 형태 A로서 명명된, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 트리에탄올아민 염이다. 특정 구현예에서, CPI-613 트리에탄올아민 형태 A는 2.76, 5.54, 8.33, 11.14, 11.87, 13.11, 13.92, 14.79, 16.42, 16.73, 17.48, 18.07, 19.02, 19.52, 20.23, 20.79, 21.37, 21.98, 22.37, 22.77, 23.04, 23.27, 23.94, 25.01, 26.42, 27.34, 28.07, 28.42 및 28.97 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 양상을 나타낸다. 특정 구현예에서, CPI-613 트리에탄올아민 형태 A는 2.76, 13.11, 13.92, 16.42, 16.73, 19.52, 20.23, 21.37, 22.37 및 22.77 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 양상을 나타낸다. 특정 구현예에서, CPI-613 트리에탄올아민 형태 A는 13.92, 19.52, 20.23, 21.37, 22.37 및 22.77 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 양상을 나타낸다.

[0062] 특정 구현예에서, 상기 치료제 (6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)는 적어도 약 50% (w/w)의 순도를 갖는다. 특정 구현예에서, 치료제는 적어도 약 60% (w/w)의 순도를 갖는다. 특정 구현예에서, 치료제는 적어도 약 70% (w/w)의 순도를 갖는다. 특정 구현예에서, 치료제는 적어도 약 80% (w/w)의 순도를 갖는다. 특정 구현예에서, 치료제는 적어도 약 90% (w/w)의 순도를 갖는다. 특정 구현예에서, 치료제는 적어도 약 95% (w/w)의 순도를 갖는다. 특정 구현예에서, 치료제는 적어도 약 96% (w/w)의 순도를 갖는다. 특정 구현예에서, 치료제는 적어도 약 97% (w/w)의 순도를 갖는다. 특정 구현예에서, 치료제는 적어도 약 98% (w/w)의 순도를 갖는다. 특정 구현예에서, 치료제는 적어도 약 99% (w/w)의 순도를 갖는다.

[0063] 약제학적 조성물

[0064] 경구 투여에 적합한 임의의 약제학적 조성물은 본 발명에 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 건조 경구 용량 형태이다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 정제, 환제, 캡슐, 캐플렛, 분말, 과립, 용액, 현탁액 및 겔로부터 선택된 경구 용량 형태이다. 경구 용량 형태는 약제학적으로 허용가능한 부형제, 예컨대 담체, 희석제, 안정화제, 가소제, 결합제, 글리덴트, 붕해제, 벌크화, 착색제, 필름 형성제, 풍미제, 보존제, 투약 비히클 및 임의의 전술한 형태의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 부형제는 투여되는 구체적인 조성물에 의해, 뿐만 아니라 구체적인 투약 스케줄에 의해 부분적으로 결정된다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물의 적합한 제형물은 매우 다양하다 (예로, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 제 20판, Gennaro et al. Eds., Lippincott Williams and Wilkins, 2000 참조).

[0065] 일반적으로, 약제학적 조성물은 적어도 하나의 불활성 부형제를 포함할 것이다. 부형제는 약제학적으로 적절한 결합제, 활택제, 습윤제 및 붕해제 등을 포함한다. 정제, 환제, 캡슐 및 트로키 등은 다음의 부형제 또는 유사한 특성의 화합물 중 임의의 것을 포함할 수 있다: 미세결정성 셀룰로스, 검 트라칸스 또는 젤라틴과 같은 결합

제; 전분 또는 락토스와 같은 부형제; 알긴산, 프리모겔 또는 옥수수 전분과 같은 분산제; 마그네슘 스테아레이트와 같은 활택제; 콜로이드성 실리콘 이산화물과 같은 글리딘트; 슈크로스 또는 사카린과 같은 감미제; 또는 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지향과 같은 풍미제. 용량 단위 형태가 캡슐일 때, 이것은 지방 오일과 같은 액체 부형제를 포함할 수 있다. 또한, 용량 단위 형태는 용량 단위의 물리적 형태를 변형시키는 다양한 물질, 예를 들면 당 코팅제, 셀락 또는 장내 제제를 포함할 수 있다. 또한, 시럽은 활성 성분에 추가하여 감미제로서 슈크로스 및 특정 보존제, 염료, 착색제 및 풍미제를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 5% 내지 약 99%, 예컨대 약 10% 내지 약 85%의 양으로 부형제를 나머지를 구성하는 치료제와 함께 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적으로 허용가능한 부형제는 조성물의 총 중량을 기준으로 약 20% 내지 약 80%를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 적어도 약 50%의 양으로 치료제를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 적어도 약 60%의 양으로 치료제를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 적어도 약 70%의 양으로 치료제를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 적어도 약 80%의 양으로 치료제를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 적어도 약 90%의 양으로 치료제를 포함한다.

[0066] 고체 조성물을 위한 희석제는 미세결정성 셀룰로스 (예로, 아비셀®), 미세 정제 셀룰로스, 락토스, 전분, 사전 젤라틴화 전분, 칼슘 카보네이트, 칼슘 설페이트, 당, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 이염기성 칼슘 포스페이트 이수화물, 삼염기성 칼슘 포스페이트, 카올린, 마그네슘 카보네이트, 마그네슘 산화물, 말토덱스트린, 만니톨, 폴리메타크릴레이트 (예로, 유드라지트), 포타슘 염화물, 분말화 셀룰로스, 염화나트륨, 소비톨 및 탈크를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0067] 고체 약제학적 조성물을 위한 결합제는 아카시아, 트라칸스, 슈크로스, 포도당, 알긴산, 카보머 (예로, 카보폴), 히드록시메틸 셀룰로스 소듐, 텍스트린, 에틸 셀룰로스, 젤라틴, 구아검, 수소화된 식물성 오일, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스 (예로, 크루셀®), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 (예로, 메토셀®), 액체 포도당, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 말토덱스트린, 메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 포비돈 (예로, 콜리돈®, 플라스돈®), 사전 젤라틴화 전분, 소듐 알기네이트 및 전분을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 1% 내지 약 10%의 양으로 결합제를 포함한다.

[0068] 압축된 고체 약제학적 조성물의 환자의 위장에서의 용해 속도는 조성물에 봉해제를 첨가하여 증가될 수 있다. 봉해제는 알긴산, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘, 카르복시메틸셀룰로스 소듐 (예로, AC-DI-SOL®, 프리멜로스®), 콜로이드성 실리콘 이산화물, 크로스카멜로스 소듐, 크로스포비돈 (예로, 콜리돈®, 폴리플라스돈®), 구아검, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 메틸 셀룰로스, 미세결정성 셀룰로스, 분말화 셀룰로스, 사전 젤라틴화 전분, 소듐 알기네이트, 소듐 전분 글리콜레이트 (예로, 엑스플로랩®) 및 전분을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 0.2% 내지 약 30%, 예컨대 약 0.2% 내지 약 10%의 양으로 봉해제를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 0.2% 내지 약 5%의 양으로 봉해제를 포함한다.

[0069] 약제학적 조성물은 선택적으로 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 습윤제를 포함한다. 이러한 습윤제는 바람직하게 물과 긴밀하게 결합하여 API, 조성물의 생체유용성을 개선하는 것으로 여겨지는 조건을 유지하도록 선택된다. 습윤제로서 사용될 수 있는 표면활성제의 비-제한적인 예로는 사차 암모늄 화합물, 예를 들면 벤즈알코늄 염화물, 벤즈토늄 염화물 및 세틸피리디늄 염화물, 디옥틸 소듐 설포숙시네이트, 폴리옥시에틸렌 알킬페닐 에테르, 예를 들면 논시놀 9, 논옥시놀 10 및 옥트옥시놀 9, 폴록사머 (폴리옥시에틸렌 및 폴리옥시프로필렌 블록 공중합체), 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드 및 오일, 예를 들면 폴리옥시에틸렌, 카프릴/카프리 노노- 및 디글리세리드 (예로, 가테포스사의 라브라솔™), 폴리옥시에틸렌 피마자유 및 폴리옥시에틸렌 수소화된 피마자유, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 예를 들면 폴리옥시에틸렌 세토스테아릴 에테르, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 예를 들면 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 소비탄 에스테르, 예를 들면 폴리솔베이트 20 및 폴리솔베이트 80 (예로, ICI사의 트윈 80™), 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르, 예를 들면 프로필렌 글리콜 라우레이트 (예로, 가테포스사의 라우로글리콜™), 소듐 라우릴 설페이트, 지방산 및 이들의 염, 예를 들면 올레산, 소듐 올레이트 및 트리에탄올아민 올레이트, 글리세릴 지방산 에스테르, 예를 들면 글리세릴 모노스테아레이트, 소비탄 에스테르, 예를 들면 소비탄 모노라우레이트, 소비탄 모노올레이트, 소비탄 모노팔미테이트 및 소비탄 모노스테아레이트, 타일옥사폴 및 이들의 혼합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은

조성물의 중량을 기준으로 약 0.25% 내지 약 15%, 예컨대 약 0.4% 내지 약 10%의 양으로 습윤제를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5% 내지 약 5%의 양으로 습윤제를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 음이온성 표면활성제인 습윤제를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 습윤제로서 소듐 라우릴 설페이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 0.25% 내지 약 7%, 예컨대 약 0.4% 내지 약 4%의 양으로 소듐 라우릴 설페이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5% 내지 약 2%의 양으로 소듐 라우릴 설페이트를 포함한다.

[0070] 활택제 (예로, 항-접착제 또는 글리덴트)는 고체 조성물의 유동 성질을 개선하고/거나, 정제 제형물의 압축 동안 조성물 및 장비 사이의 마찰을 감소시키도록 첨가될 수 있다. 활택제로서 작용할 수 있는 부형제는 콜로이드성 실리콘 이산화물, 마그네슘 트리실리케이트, 분말화 셀룰로스, 전분, 탈크 및 삼염기성 칼슘 포스페이트를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 활택제는 추가로 글리세릴 베타페이트 (예로, 가테포스사의 콤프리트TM 888), 마그네슘, 칼슘 및 소듐 스테아레이트를 포함하는 스테아르산 및 이의 염, 아연 스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 수소화된 피마자유, 수소화된 식물성 오일 (예로, 아비텍사의 스테로텍스TM), 왁스, 보르산, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 소듐 푸마레이트, 염화나트륨, DL-류신, PEG (예로, 다우 케미칼사의 카보왁스TM 4000 및 카보왁스TM 6000), 소듐 올레이트, 소듐 라우릴 설페이트 및 마그네슘 라우릴 설페이트를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 0.1% 내지 약 10%, 예컨대 약 0.2% 내지 약 8%의 양으로 활택제를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 0.25% 내지 약 5%의 양으로 활택제를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 활택제로서 마그네슘 스테아레이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 콜로이드성 실리콘 이산화물을 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 탈크를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5% 내지 약 2%의 양으로 마그네슘 스테아레이트 또는 탈크를 포함한다.

[0071] 풍미제 및 풍미 증진제는 용량 형태를 환자에게 맛도 더 양호하게 만든다. 본 발명의 조성물에 포함될 수 있는 약제학적 산물의 공통적인 풍미제 및 풍미 증진제는 말톨, 바닐린, 에틸 바닐린, 멘톨, 시트르산, 푸마르산 에틸 말톨 및 타르타르산을 포함한다.

[0072] 또한, 조성물은 이의 모양을 개선하고/거나, 산물 및 단위 용량 수준의 환자 식별을 용이하게 하도록 임의의 약제학적으로 허용가능한 채색제를 사용하여 채색될 수 있다.

[0073] 부형제의 선택 및 사용될 양은 당해 기술분야에서 표준 절차 및 기준 작업의 경험 및 고려사항을 기초로 하여 제형화 과학자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 본 발명의 고체 조성물은 분말, 과립물, 응집물 및 압축된 조성물을 포함한다. 용량은 단위 용량으로 편리하게 제시되고, 약제학적 기술분야에서 잘 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 용량 형태는 정제, 환제, 분말, 캐플렛, 과립, 캡슐, 사케트, 트로키 및 로젠지와 같은 고체 용량 형태를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 정제이다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 스프레이 건조된 분산제이다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리(비닐피롤리돈), 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC), 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 (CAP) 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS-M)로부터 선택된 적어도 하나의 중합체를 포함하는 스프레이 건조된 분산제이다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 유드라지트 L100, 폴리(비닐피롤리돈), 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC), 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 (CAP) 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS-M)로부터 선택된 적어도 하나의 중합체를 포함하는 스프레이 건조된 분산제이다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 유드라지트 L100, 폴리(비닐피롤리돈) 점성 등급 K30 (PVP K30), 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC), 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 (CAP) 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS-M)로부터 선택된 적어도 하나의 중합체를 포함하는 스프레이 건조된 분산제이다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 유드라지트 L100 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS-M)로부터 선택된 적어도 하나의 중합체를 포함하는 스프레이 건조된 분산제이다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 유드라지트 L100 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS-M)를 포함하는 스프레이 건조된 분산제이다.

[0074] 본 발명의 제형물은 적합한 완충제의 첨가에 의해 완충화될 수 있다.

[0075] 특정 구현예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 단위 투약 조성물이다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은

약 1 mg 내지 약 5000 mg의 치료제를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 100 mg 내지 약 3000 mg의 치료제를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 200 mg 내지 약 2000 mg의 치료제를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg, 1000 mg, 1100 mg, 1200 mg, 1300 mg, 1400 mg, 1500 mg, 1600 mg, 1700 mg, 1800 mg, 1900 mg, 2000 mg, 2500 mg 또는 3000 mg의 치료제를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 300 mg, 500 mg, 700 mg 또는 1000 mg의 치료제를 포함한다.

[0076] 특정 구현예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 미국 특허 US 7,220, 428에 기술된 바와 같이 에멀전, 입자 또는 겔을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 약 0.1% 내지 약 75% (w/w)의 지질 또는 지방산 성분을 갖는 고체 또는 액체 제형물이다. 특정 구현예에서, 본 발명의 제형물은 약 0.1% 내지 약 15% (w/v)의 지질 또는 지방산 성분을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 지방산 성분은 포화 또는 불포화 C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11 또는 C12 지방산 및/또는 이러한 지방산의 염을 포함한다. 지질은 콜레스테롤 및 이의 유사체를 포함할 수 있다.

[0077] 투약량 및 섭생

[0078] 상기 치료제는 임의의 적합한 스케줄에 따라 임의의 적합한 용량으로 환자에게 경구로 투여될 수 있다. 용량 및 스케줄은 예로 치료되는 병태 및 또 다른 치료제가 조합하여 투여될지 여부를 기초로 하여 달라질 것이며, 본원에 제공된 지침의 견지에서 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 특정 구현예에서, 용량 및 스케줄은 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로 질환 또는 장애를 정맥내로 효과적으로 치료하는데 사용되는 용량 및 스케줄을 기초로 하여 적응된다. 특정 구현예에서, 용량은 최대 내성화된 용량이다.

[0079] 본 발명의 장점은 경구 투약이 선행 기술의 IV 투약과 비교하여 투약 유연성을 실질적으로 증가시키는 것이다. 선행 기술에서, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산은 1 M (150 mg/mL) 수용성 트리에탄올아민 중 50 mg/mL 용액으로서 제형화되며, 이는 중앙 정맥 카테타를 통한 30분 내지 120분 동안의 IV 주입으로서 투여 전에 주사용 멸균 5% 덱스트로스 (D5W)를 사용하여 50 mg/mL 내지 4 mg/mL 이상 (예로, 12.5 mg/mL)으로 희석된다. 이러한 주입은 환자에게 불편하고, 빈번하고, 연장된 투약을 수반하는 섭생을 효과적으로 배제시킨다. IV 투약 이후에 비스-벤질티오-옥탄산의 반감기가 단지 약 1 내지 2시간이기 때문에 (Pardee, T.S. et al., Clin Cancer Res. 2014, 20: 5255-64), 더 빈번하고/거나 연장된 투약이 환자의 비스-벤질티오-옥탄산에 대한 노출을 증가시키는데 유리하게 사용될 수 있다.

[0080] 예를 들면, 최신의 제 I상 연구에서 전이성 췌장 샘암종에 걸린 18명 환자 중 11명은 주기 (46시간에 걸쳐 65 mg/m²의 옥살리플라틴, 400 mg/m²의 류코보린, 140 mg/m²의 이리노테칸 및 400 mg/m²의 플루오로우라실 볼루스 주사에 이어서 2400 mg/m²의 1일제 변형된 폴리피리독스 및 주기의 4일제 뉴라스타 (페그필그라스티프)와 조합하여, 2주 주기의 1일 및 3일제 500 mg/m²의 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 (최대 내성화된 용량)을 사용하여 정맥내로 치료될 때 객관적인 반응을 달성하였다 (Alistar A. et al., Lancet Oncol. 2017, 18: 770-78, 본원에 참고문헌으로 통합됨). 본 발명에 따라, 전이성 췌장 샘암종에 걸린 환자는 알리스타 제 I상 연구에서와 같이 2주 주기의 1일제 변형된 폴리피리독스로 처리될 수 있지만, 의사는 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 용량 및 스케줄과 관련하여 유연성을 갖을 것이다. 6,8-비스-벤질티오-옥탄산은 제 I상 연구에서와 같이 2주 주기의 1일제 및 3일제 단일 매일 용량으로 경구 투여될 수 있다. 대안적으로 6,8-비스-벤질티오-옥탄산은 2회 이상 (예로, 3회, 4회 또는 5회)의 분할된 용량으로 투여될 수 있다. 단일 또는 분할된 용량은 주기의 1일제 및 3일제 또는 1일제 및/또는 3일제가 아니거나 이에 추가하여 최대 매일을 포함하는 주기의 상이한 날에 투여될 수 있다.

[0081] 또 다른 제 I상 연구에서, 정맥내 6,8-비스-벤질티오-옥탄산은 4주 주기 중 1주, 2주 및 3주의 1일제 및 4일제 840 mg/m² 내지 2940 mg/m²의 매일 용량으로 투여될 때 골수이형성 증후군 (MDS), 급성 골수성 백혈병 (AML), 버킷 림프종 및 피부 T 세포 림프종 (CTCL)에 걸린 환자에서 효능을 나타내었다 (Pardee, T. et al., Clin. Cancer Res. 2014, 20: 5255-64, 본원에 참고문헌으로 통합됨). 본 발명에 따르면, MDS, AML, 버킷 림프종 또는 CTCL에 걸린 환자는 동일한 또는 상이한 스케줄에 따라 6,8-비스-벤질티오-옥탄산으로 경구 치료될 수 있다. 6,8-비스-벤질티오-옥탄산은 파르디 제 I상 연구에서와 같이 4주 주기 중 1주, 2주 및 3주의 1일제 및 4일제 단일 매일 용량으로 경구 투여될 수 있다. 대안적으로, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산은 2회 이상 (예로, 3회, 4회 또는 5회)의 분할된 용량으로 주기의 이들 날에 또는 1일제 및 3일제가 아니거나 이에 추가하여 최대 매일을 포함한 주기의 상이한 날에 투여될 수 있다.

- [0082] 또 다른 제 I상 연구에서, 정맥내 6,8-비스-벤질티오-옥탄산은 4주 주기의 1일 내지 4일째, 8일째, 11일째, 15일째 및 18일째 2000 mg/m^2 내지 2750 mg/m^2 의 매일 용량으로, 4주 주기의 4일째 및 5일째 벤다무스틴 (90 mg/m^2)과 조합하여 투여될 때 재발성 또는 난치성 T 세포 림프종에 걸린 환자에서 효능을 나타내었다 (Lamar Z. et al., Blood 2016, 128: 4163, 본원에 참고문헌으로 통합됨). 본 발명에 따르면, T 세포 림프종에 걸린 환자는 라마르 제 I상 연구에서와 같이 4주 주기의 1일 내지 4일째, 8일째, 11일째, 15일째 및 18일째 단일 매일 용량으로 경구 투여될 수 있다. 대안적으로, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산은 2회 이상 (예로, 3회, 4회 또는 5회)의 분할된 용량으로 투여될 수 있다. 단일 또는 분할된 용량은 주 주기의 1일 내지 4일째, 8일째, 11일째, 15일째 및 18일째 또는 1일 내지 4일째, 8일째, 11일째, 15일째 및 18일째가 아니거나 이에 추가하여 최대 매일을 포함한 주기의 상이한 날에 투여될 수 있다.
- [0083] 경구 투약의 또 다른 장점은 유지 요법을 실행가능하게 하는 것이다. 예를 들면, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산이 있거나 없이 처음 요법으로 성공적으로 치료된 환자 및 암이 부분적으로 또는 완전하게 퇴행한 환자는 재발을 지연시키거나 예방하기 위하여 만성을 기준으로 하여 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로 경구 치료될 수 있다. 유지 치료는 예를 들면 매일 또는 매주와 같은 정기적 기준으로 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 매일 1회, 2회, 3회, 4회 또는 5회 투약을 수반할 수 있다. 특정 구현예에서, 유지 치료는 채장암의 치료를 위한 것이다. 특정 구현예에서, 유지 치료는 채장암의 치료를 위한 것이고, 환자에게 젬시타빈 및 남-파크리타셀이 추가로 투여되지 않는다. 특정 구현예에서, 유지 치료는 채장암의 치료를 위한 것이고, 환자에게 젬시타빈 또는 남-파크리타셀이 추가로 투여되지 않는다.
- [0084] 특정 구현예에서, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 각각의 투여 일에 약 1 mg 내지 약 10,000 mg의 용량으로 경구 투여된다. 매일 용량은 하나의 용량 또는 3회, 4회 또는 5회 용량과 같은 2회 이상의 용량으로 분할되어 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 매일 용량은 약 10 mg 내지 약 7,500 mg이다. 특정 구현예에서, 매일 용량은 약 100 mg 내지 약 5,000 mg이다. 특정 구현예에서, 매일 용량은 약 200 mg 내지 약 4,000 mg이다. 특정 구현예에서, 매일 용량은 약 300 mg 내지 약 3,000 mg이다. 특정 구현예에서, 매일 용량은 약 400 mg 내지 약 2,500 mg이다. 특정 구현예에서, 매일 용량은 약 500 mg 내지 약 2,000 mg이다. 특정 구현예에서, 매일 용량은 약 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg, 1,000 mg, 1,250 mg, 1,500 mg, 1,750 mg, 2,000 mg, 2,500 mg, 3,000 mg, 3,500 mg, 4,000 mg, 4,500 mg, 5,000 mg, 6,000 mg, 7,000 mg, 8,000 mg, 9,000 mg 또는 10,000 mg이다. 특정 구현예에서, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 각각의 용량은 약 0.5 g 내지 1.5 g이고, 매일 1회, 2회, 3회, 4회 또는 5회 투여된다. 특정 구현예에서, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 각각의 용량은 약 0.5 g 내지 1.5 g이고, 매일 1회 투여된다. 특정 구현예에서, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 각각의 용량은 약 0.5 g 내지 1.5 g이고, 매일 2회 투여된다. 특정 구현예에서, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 각각의 용량은 약 0.5 g 내지 1.5 g이고, 매일 3회 투여된다. 특정 구현예에서, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 각각의 용량은 약 0.5 g 내지 1.5 g이고, 매일 4회 투여된다. 특정 구현예에서, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 각각의 용량은 약 0.5 g 내지 1.5 g이고, 매일 5회 투여된다. 특정 구현예에서, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 각각의 용량은 약 1 g이고, 매일 1회, 2회, 3회, 4회 또는 5회 투여된다. 특정 구현예에서, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 각각의 용량은 약 1 g이고, 매일 1회 투여된다. 특정 구현예에서, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 각각의 용량은 약 1 g이고, 매일 2회 투여된다. 특정 구현예에서, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 각각의 용량은 약 1 g이고, 매일 3회 투여된다. 특정 구현예에서, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 각각의 용량은 약 1 g이고, 매일 4회 투여된다. 특정 구현예에서, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 각각의 용량은 약 1 g이고, 매일 5회 투여된다.
- [0085] 특정 구현예에서, 투약 주기는 적어도 1회 반복된다. 특정 구현예에서, 본 발명의 방법은 2회 이상의 주기를 갖는 치료를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명의 방법은 3회 이상의 주기를 갖는 치료를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명의 방법은 3회 이상의 주기를 갖는 치료를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명의 방법은 4회 이상의 주기를 갖는 치료를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명의 방법은 5회 이상의 주기를 갖는 치료를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명의 방법은 6회 이상의 주기를 갖는 치료를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명의 방법은 7회 이상의 주기를 갖는 치료를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명의 방법은 8회 이상의 주기를 갖는 치료를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명의 방법은 9회 이상의 주기를 갖는 치료를 포함한다.

특정 구현예에서, 본 발명의 방법은 10회 이상의 주기를 갖는 치료를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명의 방법은 매일 또는 매주 기준으로 적어도 1개월, 6개월, 1년, 2년, 3년 이상과 같은 연장된 기간 동안을 포함하는 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로의 정기적인 치료를 포함한다.

제 2 치료제

특정 구현예에서, 본 발명의 방법은 제 2 치료제의 치료적 유효량의 투여를 추가로 포함한다. 예를 들면, 본 발명은 질환 또는 장애를 치료하기 위해 (a) 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 경구로 투여하는 단계, 및 (b) 제 2 치료제의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 질환 또는 장애를 치료하기 위해 (a) 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 경구로 투여하는 단계, 및 (b) 제 2 치료제의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 단 제 2 치료제가 자가포식 저해제가 아니고, 치료가 자가포식 제해제를 환자에게 투여하는 것을 포함하지 않는, 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 질환 또는 장애를 치료하기 위해 (a) 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 경구로 투여하는 단계, 및 (b) 제 2 치료제의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 단 상기 질환 또는 장애가 전립샘암이 아니고, 추가로 단 상기 질환 또는 장애가 췌장암일 때 치료가 (i) 켄시타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 납-파크리타셀의 조합이 환자에게 투여되지 않는, 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 질환 또는 장애를 치료하기 위해 (a) 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 경구로 투여하는 단계, 및 (b) 제 2 치료제의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 단 (a) 상기 질환 또는 장애가 전립샘암이 아니고; (b) 제 2 치료제가 자가포식 저해제가 아니고, 치료가 자가포식 제해제를 환자에게 투여하는 것을 포함하지 않으며; (c) 상기 질환 또는 장애가 췌장암일 때 치료가 (i) 켄시타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 납-파크리타셀의 조합을 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함하지 않는, 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에서 전달하는 방법으로서, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 경구로 투여하는 단계 및 제 2 치료제의 치료적 유효량을 환자에게 추가로 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에서 전달하는 방법으로서, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 경구로 투여하는 단계 및 제 2 치료제의 치료적 유효량을 환자에게 추가로 투여하는 단계를 포함하고, 단 환자가 전립샘암의 치료를 필요로 하지 않고, 추가로 단 환자가 췌장암의 치료를 필요로 할 때 (i) 켄시타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 납-파크리타셀의 조합도 췌장암의 치료를 위해 환자에게 투여되지 않는, 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에서 전달하는 방법으로서, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 경구로 투여하는 단계 및 제 2 치료제의 치료적 유효량을 환자에게 추가로 투여하는 단계를 포함하고, 단 (a) 환자가 전립샘암의 치료를 필요로 하지 않고; (b) 환자에게 자가포식 저해제도 투여되지 않으며; (c) 환자가 췌장암의 치료를 필요로 할 때 (i) 켄시타빈 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (ii) 납-파크리타셀의 조합도 췌장암의 치료를 위해 환자에게 투여되지 않는, 방법을 제공한다.

특정 구현예에서, 제 2 치료제는 화학치료제이다. 특정 구현예에서, 제 2 치료제는 벤다무스틴 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 특정 구현예에서, 제 2 치료제는 예로 질환 또는 장애가 호지킨 림프종 또는 T 세포 비-호지킨 림프종을 포함한 비-호지킨 림프종과 같은 림프종일 때, 벤다무스틴 염산화물이다. 특정 구현예에서, 제 2 치료제는 예로 질환 또는 장애가 췌장암일 때, 옥살리플라틴, 류코보린, 이리노테칸 및 플루오로우라실의 조합이다. 특정 구현예에서, 제 2 치료제는 예로 질환 또는 장애가 췌장암일 때, 켄시타빈 및 납-파크리타셀의 조합이다. 특정 구현예에서, 제 2 치료제는 예로 질환 또는 장애가 췌장암일 때, 켄시타빈 및 납-파크리타셀의 조합이 아니다. 특정 구현예에서, 제 2 치료제는 예로 질환 또는 장애가 전립샘암일 때, 도세탁셀이다. 특정 구현예에서, 제 2 치료제는 예로 질환 또는 장애가 전립샘암일 때, 도세탁셀이 아니다. 특정 구현예에서, 제 2 치료제는 자가포식 저해제이다. 특정 구현예에서, 제 2 치료제는 자가포식 저해제가 아니다.

제 2 치료제는 임의의 적합한 스케줄에 따라 임의의 적합한 용량으로 투여될 수 있다. 다양한 질환 및 장애에

대해 적절한 용량 및 스케줄은 당해 기술분야에 공지되어 있고, 부당한 실험법이 없이 경구적 6,8-비스-벤질티오-옥탄산을 사용하는데 적용될 수 있다.

[0090] 치료 효능 및 안전성

[0091] 본 발명의 치료 방법은 치료의 효능 및 안정성에 의해 추가로 특성화될 수 있다. 바람직하게, 본 발명은 위험을 상쇄하는 치료의 유익을 갖는 허용가능한 안전성 프로파일을 제공한다. 암에 걸린 적어도 10명 환자의 제 II상 또는 제 III상 임상 시험에서 테스트될 때, 본 발명의 방법은 바람직하게 적어도 약 10%의 총체적 반응 비율, 적어도 약 1개월의 반응 지속기간, 적어도 약 1개월의 진행이 없는 생존 (PFS) 및/또는 적어도 1개월의 총체적 생존을 제공한다. 바람직하게, 제 II상 또는 제 III상 임상 시험은 적어도 15명의 환자를 포함한다. 더욱 바람직하게, 제 II상 또는 제 III상 임상 시험은 적어도 20명의 환자를 포함한다. 더욱 바람직하게, 제 II상 또는 제 III상 임상 시험은 적어도 25명의 환자를 포함한다. 더욱 바람직하게, 제 II상 또는 제 III상 임상 시험은 적어도 50명의 환자를 포함한다. 더욱 바람직하게, 제 II상 또는 제 III상 임상 시험은 적어도 100명의 환자를 포함한다. 더욱 바람직하게, 제 II상 또는 제 III상 임상 시험은 적어도 200명의 환자를 포함한다. 더욱 바람직하게, 제 II상 또는 제 III상 임상 시험은 적어도 300명의 환자를 포함한다. 더욱 바람직하게, 제 II상 또는 제 III상 임상 시험은 적어도 400명의 환자를 포함한다. 더욱 바람직하게, 제 II상 또는 제 III상 임상 시험은 적어도 500명의 환자를 포함한다. 바람직하게, 본 발명의 방법은 환자에서 적어도 약 20%의 총체적 반응 비율을 제공한다. 더욱 바람직하게, 본 발명의 방법은 환자에서 적어도 약 30%의 총체적 반응 비율을 제공한다. 더욱 바람직하게, 본 발명의 방법은 환자에서 적어도 약 40%의 총체적 반응 비율을 제공한다. 더욱 바람직하게, 본 발명의 방법은 환자에서 적어도 약 50%의 총체적 반응 비율을 제공한다. 더욱 바람직하게, 본 발명의 방법은 환자에서 적어도 약 60%의 총체적 반응 비율을 제공한다. 더욱 바람직하게, 본 발명의 방법은 환자에서 적어도 약 70%의 총체적 반응 비율을 제공한다. 더욱 바람직하게, 본 발명의 방법은 환자에서 적어도 약 80%의 총체적 반응 비율을 제공한다. 더욱 바람직하게, 본 발명의 방법은 환자에서 적어도 약 20%의 총체적 반응 비율을 제공한다. 바람직하게, 본 발명의 방법은 적어도 약 2개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게, 본 발명의 방법은 적어도 약 3개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게, 본 발명의 방법은 적어도 약 4개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게, 본 발명의 방법은 적어도 약 5개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게, 본 발명의 방법은 적어도 약 6개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게, 본 발명의 방법은 적어도 약 7개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게, 본 발명의 방법은 적어도 약 8개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게, 본 발명의 방법은 적어도 약 9개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게, 본 발명의 방법은 적어도 약 10개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게, 본 발명의 방법은 적어도 약 11개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게, 본 발명의 방법은 적어도 약 12개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게, 본 발명의 방법은 적어도 약 14개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게, 본 발명의 방법은 적어도 약 16개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게, 본 발명의 방법은 적어도 약 18개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게, 본 발명의 방법은 적어도 약 20개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게, 본 발명의 방법은 적어도 약 24개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 특정 구현예에서, 상기 언급된 총체적 반응 비율, 반응 지속기간 및 진행이 없는 생존은 제 II상 임상 시험에서 측정된다. 특정 구현예에서, 상기 언급된 총체적 반응 비율, 반응 지속기간 및 진행이 없는 생존은 제 III상 임상 시험에서 측정된다.

[0092] 치료를 위한 환자

[0093] 상기 치료 방법은 치료될 환자에 따라 추가로 특성화될 수 있다. 바람직하게, 환자는 인간이다. 특정 구현예에서, 환자는 성인 환자이다.

[0094] 등가물

[0095] 상기 상세한 설명은 치료적 응용, 치료 방법 및 약제학적 조성물을 포함하여, 본 발명의 다수의 양태 및 구현예를 기술하고 있다. 본 특허 출원은 구체적으로 상기 양태 및 구현예의 모든 조합 및 순열을 고려한다.

[0096] III. 실시예

[0097] 이제 일반적으로 설명된 본 발명은 다음의 실시예를 참조하여 더욱 쉽게 이해될 것이고, 이는 단지 본 발명의 특정 양태 및 구현예의 설명을 위해 포함되고, 본 발명을 제한하려고 의도되지 않는다.

[0098] **실시예 1 - 비-소세포 폐암에서 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 경구 효능**

[0099] 인간 H460 NSCLC 세포를 미국 타입 세포 배양물 기관 (ATCC) (카탈로그 번호 HTB-177, Manassas, VA)로부터 획득하였다. 이들 세포는 ATCC로부터 종양 세포의 수령 시, 찰스리버 랩 분자 부서에 의해 수행된 마우스 항체 생산 (MAP) 테스트를 사용하여 바이러스 오염에 대해 음성으로 테스트되었다. 종양 세포를 10% 소태아 혈청 (FBS) 및 2 mL L-글루타민이 보충된 50 mL의 로즈웰 파크 메모리얼 연구소 (RPMI)-1640 용액을 포함하는 T225 조직 배양 플라스크에 넣어 습윤화된 5% CO₂ 대기에서 37°C로 유지하였다. 세포를 트립신 처리에 의해 2일 내지 8일마다 1 : 10의 비율로 분할하고, 새로운 플라스크 중 신선한 배지에 재현탁하였다. 세포를 동일한 방식으로 실험을 위해 70% 내지 90% 충만도에서 수확하였다.

[0100] ~ 4 내지 6주령의 CD1-Nu/Nu 암컷 마우스를 찰스리버사로부터 획득하였다. 마우스를 소토니브룩 소재의 미국 주립대학 (SUNY)의 동물 실험실 연구학과에 있는 마이크로-격리실에서 케이지에 5마리씩 사육하였다. 명암 주기가 매일 12시간씩이고, 오전 7시부터 오후 7시까지 명 주기이었다. 음식 (퓨리나 설치류 사료) 및 물 (증류된 멸균-여과 물, pH 7)을 자유롭게 공급하였다. 프로토콜 및 절차는 SUNY 기관 동물 관리 및 사용 위원회 (IACUC)의 규칙에 따르고, 승인을 받았다.

[0101] 7일의 순화 기간이 종양 접종 및 실험 이전에 연구 장소에 동물의 도착 사이에 허용되었다. 마우스를 0.1 mL의 둘베코 포스페이트 완충된 염 (PBS) 용액에 현탁된 2×10^6 개의 인간 H460 NSCLC 또는 BxPC3 체장암 세포로 27-5/8 게이지 바늘을 갖는 1 cc 주사기를 사용하여 우측 옆구리에 피하로 (SC) 접종하였다. 종양 차원 (길이 및 너비)을 처리 이전, 동안 및 이후에 매일 측정하였고 (버니어 캘리퍼를 사용함), 종양 부피를 타원 확장 공식: $(\text{길이} \times \text{너비}^2)/2$ 을 사용하여 계산하였다. 테스트 또는 대조군 항목으로의 처리는 종양 세포 이식 후 8일째 종양이 대략 300 mm³이 되었을 때 시작하였다.

[0102] 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 경구 투약은 실험군 당 11마리 동물로 100 mg/kg이었다. 100 mg의 6,8-비스-벤질티오-옥탄산이 5% 텍스트린 중 소부피 0.01 내지 0.05 N NaOH에 현탁되었고, 4% 빙초산으로 pH 7.0으로 적정되어 50 mg/mL이 되었다. 투여 전에, 현탁액을 12.5 mg/mL까지 5% 텍스트린으로 희석하여 동물이 위 급식에 의해 전달된 약 0.2 mL의 투약 부피로 100 mg/kg을 투여받았다. 종양 세포 이식 이후에, 마우스를 8일째, 15일째, 22일째 및 29일째 처리하였다.

[0103] 유사한 연구를 2×10^6 개 BxPC-3 세포가 접종된 CD-1 누드 마우스 (n = 9)에서 시행하였다. 연구는 종양이 150 mm³ (0일째)의 평균 크기에 도달할 때 개시하였고, CPI-613을 100 mg/주의 경구 용량으로 4주 동안 투여하였다. 비교인자 팔 (n = 9)을 25 mg/kg의 매주 용량으로 IP 처리로 시행하였다.

[0104] 결과는 도 1 및 도 2에 제시된다. 6,8-비스-벤질티오-옥탄산로 처리된 마우스에서 종양이 5% 텍스트린으로 처리되거나 처리되지 않은 마우스의 종양보다 훨씬 더 느리게 성장하였음은 분명하다. 효과는 특히 BxPC3 종양에서 현저하였다. 본 실시예는 6,8-비스-벤질티오-옥탄산이 경구로 투여될 때 암을 치료하는데 효과적인 것을 입증한다.

[0105] **실시예 2 - AML에서 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 경구 효능**

[0106] C57Bl/6 마우스를 0일째 1백만 개의 MFL2 세포로 꼬리 정맥에 주사하였고 (Pardee, T.S. et al., Experimental Hematology, 2011, 39: 473-485), 7일째 시작하여, 생체발광 촬영에 의해 접합을 검증한 다음 CPI-613 (주말을 제외하고 매일 300 mg/kg로, 4% 빙초산으로 pH 7.5 내지 8로 조절된 5% 텍스트로스 중 0.05 N NaOH에서 50 mg/kg 용액; 클로로퀸 실험을 위한 1마리 동물)을 급식에 의해, 클로로퀸 (주말을 제외하고 매일 200 μL (ca. 100 mg/kg)으로, PBS 중 10 mg/mL 용액; Chlr; 3마리 동물)을 복강내로 (IP), 메트포르민 (자유롭게 공급된 음용수 중 1 mg/mL)을 경구로, 또는 CPI-613 (상기와 같이 매일 급식으로 300 mg/kg) 및 클로로퀸 (상기와 같이 매일 IP 200 μL; 4마리 동물) 또는 메트포르민 (상기와 같이 자유롭게 공급된 음용수 중 1 mg/mL) 둘 중 하나를 처리하였고, 생존에 대해 추적하였다. 대조군 동물 (클로로퀸 실험에서 1마리 동물)은 경구 및 IP 비히클을 둘 다 투여받았다.

[0107] 결과는 도 3a 및 도 3b에 제시된다. 본 실시예는 경구적 6,8-비스-벤질티오-옥탄산이 특히 클로로퀸 또는 메트포르민 둘 중 하나와 조합될 때 AML 종양 보유하는 마우스의 생존을 유의하게 연장하는 것을 입증한다.

[0108]

[0109] 실시예 3 - ALL에서 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 경구 효능

[0110] Balb/c 마우스를 0일째 1백만 개의 Baf3-p210 세포로 꼬리 정맥 내에 주사하였고, 7일째 시작하여, 생체발광 촬영에 의해 접합을 검증한 다음 식염수 (대조군), 독소루비신 (200 μ L PBS 중 3 mg/kg IP) 또는 CPI-613 (4% 빙초산으로 pH 7.5 내지 8로 조절된 5% 텍스트로스 중 0.05 N NaOH에서 CPI-613의 50 mg/kg 용액의 250 mg/kg 급식)를 추가한 독소루비신 (200 μ L PBS 중 3 mg/kg IP)를 처리하였고, 생존에 대해 추적하였다. 독소루비신을 매일 1회 연속 3일 동안 투여하였고, CPI-613은 매일 1회 사망 시까지 투여하였다. P값을 로그 순위 테스트에 의해 결정하였다.

[0111] 결과는 도 4에 제시된다. 본 실시예는 독소루비신과 조합된 경구적 6,8-비스-벤질티오-옥탄산이 독소루비신 단독과 비교하여 필라델피아 염색체 양성 B 세포 ALL 종양 보유하는 마우스의 생존을 유의하게 연장하는 것을 입증한다.

[0112] 실시예 4 - 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 염

[0113] 일반적인 절차

[0114] 분별 스캐닝 열량측정법을 TA 기기 Q2000를 사용하여 수행하였다. 온도 측정을 NIST 추적가능한 인듐 금속을 사용하여 수행하였다. 시료를 수동 핀홀을 갖는 알루미늄 주름잡힌 팬 내에 두었으며, 무게를 정확하게 기록하였다. 시료 팬으로서 구성된 무게 측정된 알루미늄 팬을 세포의 기준면 위에 두었다. 시료를 -50°C부터 250°C까지 10°C/분의 가열 속도를 사용하여 가열하였다.

[0115] 용액 양성자 핵자기 공명 스펙트럼을 399.82 MHz의 ^1H 라모르 주파수에서 애질런트 DD2-400 분광광도계를 사용하여 25°C에서 획득하였다. 시료를 트리메틸실란 (TMS)를 포함하는 DMSO- d_6 에 용해하였다. 스펙트럼을 6.5 μ s의 ^1H 펄스 너비, 5초 획득 시간, 스캔 사이의 2.5초 지연, 64102개 데이터 포인트를 갖는 6410 Hz의 스펙트럼 너비 및 40개의 공동-추가된 스캔으로 획득하였다. 자유 유도 붕괴 (FID)를 131072개 포인트와 함께 애질런트 VnmrJ 3.2A 소프트웨어 및 0.2 Hz의 지수선 확장 팩터를 사용하여 프로세싱하여 신호 대 노이즈 비율을 개선하였다. 불완전한 중수소화된 용매로부터의 잔류 피크가 대략 2.50 ppm에 있었다. 스펙트럼은 0.0 ppm의 내부 테트라메틸실란 (TMS)에 대해 기준화되었다.

[0116] X-선 분말 회절 양상을 PANalytical X'Pert PRO MPD 회절측정기를 사용하여 수집하였다. 표본을 옵티스 긴 정밀-초점 광원을 사용하여 생산된 Cu 방사능을 조사하여 분석하였다. 타원형으로 등급화된 다중층 거울을 광원의 Cu K α X-선을 표본을 통해 검출기로 초점화하는데 사용하였다. 표본을 3 마이크론 두께의 필름 상이에 샌드위치화하고, 투과 기하학법으로 분석하였으며, 회절 벡터와 나란히 회전시켜 배향 통계를 최적화하였다. 빔-정지, 짧은 안티스캐터 확장, 안티스캐터 나이프에지 및 헬륨 세척을 공기 분산에 의해 생성된 배경을 최소화하는데 사용하였다. 슬러 슬릿을 입사 및 회절된 빔에 사용하여 축 분산을 최소화하였다. 회절 양상을 표본으로부터 240 mm에 위치한 스캐닝 양성-만감성 검출기 (액셀러레이터)를 사용하여 수집하였다. 분석 이전에 실리콘 표본 (NIST 표준 기준물질 640d)을 분석하여 실리콘 111의 위치를 확인하였다. X-선 분말 회절 양상의 도면을 인증되지 않은 소프트웨어 패턴매치 v3.0.4를 사용하여 생성하였으며, 비-cGMP 예시이다.

[0117] 적외선 스펙트럼을 에버-글로 중간/먼 IR 광원, 포타슘 브롬화물 (KBr) 빔 분할기 및 중수소화된 트리글리신 설페이트 (DTGS) 검출기가 장착된 넥서스 670® 푸리에 변환 적외선 (FT-IR) 분광광도기 (Thermo Nicolet) 상에서 획득하였다. 파장 확인을 NIST SRM 1921b (폴리스티렌)을 사용하여 수행하였다. 게르마늄 (Ge) 결정과 함께 약화된 총 반사도 (ATR) 부품 (Thunderdome™, Thermo Spectra-Tech)을 데이터 획득에 사용하였다. 각 스펙트럼은 4 cm^{-1} 의 스펙트럼 해상도에서 수집된 256개의 공동-추가된 스캔을 나타낸다. 배경 데이터세트를 깨끗한 Ge 결정으로 획득하였다. 로그 $1/R$ (R = 반사도) 스펙트럼을 서로에 대한 이들 2가지 데이터세트의 비율을 고려하여 획득하였다.

[0118] 열중량측정 분석을 TA 기기 모델 2050을 사용하여 수행하였다. 온도 측정을 니켈 및 알루미늄TM을 사용하여 수행하였다. 각 시료를 알루미늄 팬에 두었다. 시료를 밀봉하고, 리드를 천공한 다음 열중량측정 가마에 삽입하였다. 가마를 질소 하에 가열하였다. 시료를 상온부터 250°C, 300°C 또는 350°C까지 10°C/분의 가열 속도로 가열하였다.

[0119] 피페라진

[0120]

6,8-비스-벤질티오-옥탄산 (66.8 mg)을 유리 바이알에 충전하고, 대략 1 몰 당량의 피페라진을 포함하는 에테르 용액 (1.1 mL 중 14.8 mg)과 접촉하여 용해시키고, 이어서 오일을 형성하였다. 시료를 밤새 냉장하여 (2℃ 내지 8℃) 핵 형성을 유도하였다. 시료를 대략 3일 동안 냉동고에 이전시켰다. 상청액을 비우고, 고체를 질소 하에 잠시 건조시켜 CPI-613 피페라진 물질 A로 표시되는, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 대 피페라진의 2 : 1 화학량을 갖는 결정성 무수 물질로서 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 피페라진 염을 제공하였다. 분별 스캐닝 열량측정법은 38℃에서 발생하는 흡열 반응을 보여준다. 도 5a, 도 5b 및 도 5c는 CPI-613 물질 A의 X-선 분말 회절 양상, 분별 스캐닝 열량측정법 온도 기록도 및 양성자 핵자기 공명 스펙트럼을 제시한다. CPI-613 피페라진 물질 A의 X-선 분말 회절 양상은 하기 표에 열거된다.

$2\theta (\pm 0.20)$	d 공간 (Å)	세기 (%)	$2\theta (\pm 0.20)$	d 공간 (Å)	세기 (%)
3.22	27.376 ± 1.697	32	21.00	4.226 ± 0.040	47
6.47	13.642 ± 0.421	9	21.76	4.081 ± 0.037	25
9.72	9.092 ± 0.187	18	22.96	3.870 ± 0.033	16
15.76	5.620 ± 0.071	20	23.83	3.731 ± 0.031	12
16.34	5.421 ± 0.066	18	25.12	3.542 ± 0.028	11
18.89	4.695 ± 0.049	51	26.16	3.403 ± 0.026	13
19.43	4.566 ± 0.047	63	26.56	3.354 ± 0.025	20
20.75	4.277 ± 0.041	100			

[0121]

[0122]

6,8-비스-벤질티오-옥탄산 (105.2 mg) 및 디에틸 에테르 (2.0 mL)를 유리 바이알에 충전하였다. 혼합물을 파쇄하여 맑은 용액을 생성하였다. 용액에 소량의 CPI-613 피페라진 물질 A를 접촉하였다. 시료를 교반 플레이트 위에 두고, 대략 300 RPM에서 교반하였다. 대략 1/2 몰 당량의 피페라진을 포함하는 에테르 용액 (2 mL 중 12.5 mg)을 용액에 첨가하여 침전을 만들었다. 대략 5분 후에, 추가적인 디에틸에테르 (3 mL)를 추가적인 접종량의 CPI-613 피페라진 물질 A와 함께 슬러리에 첨가한 다음 파쇄로 이어졌다. 슬러리를 교반 플레이트로 회수하고, 추가적인 에테르 (9 mL)로 처리하였다. 대략 4시간 후에, 고체를 진공 여과에 의해 수확하고, 질소 하에 잠시 건조시켜 CPI-613 피페라진 형태 B로 표시되는, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 대 피페라진의 2 : 1 화학량을 갖는 96.5 mg의 결정성 무수 물질을 제공하였다. 분별 스캐닝 열량측정법은 열중량측정 분석에 의해 69℃에서 발생하는 흡열 반응과 동시적인 무시할만한 중량 손실 (69℃까지 0.2%)을 보여준다. 도 6a, 도 6b, 도 6c, 도 6d 및 도 6e는 CPI-613 피페라진 형태 B의 X-선 분말 회절 양상, 분별 스캐닝 열량측정법 온도 기록도, 양성자 핵자기 공명 스펙트럼, 열중량측정 온도 기록도 및 적외선 분광광도법을 제시한다. CPI-613 피페라진 형태 B의 적외선 스펙트럼에서 관찰된 피크는 698, 701, 754, 767, 804, 840, 864, 884, 913, 924, 1003, 1027, 1070, 1092, 1122, 1155, 1177, 1199, 1216, 1234, 1260, 1303, 1338, 1378, 1400, 1453, 1462, 1494, 1530, 1600, 1649, 2854, 2922, 3027 및 3060 (모두 $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$)을 포함한다. CPI-613 피페라진 형태 B의 X-선 분말 회절 양상에서 관찰된 피크는 하기 표에 열거된다.

$^{\circ}2\theta (\pm 0.20)$	d 공간 (Å)	세기 (%)	$^{\circ}2\theta (\pm 0.20)$	d 공간 (Å)	세기 (%)
5.09	17.343 ± 0.681	21	17.98	4.930 ± 0.054	42
7.30	12.099 ± 0.331	37	18.62	4.762 ± 0.051	45
7.90	11.185 ± 0.283	28	19.03	4.660 ± 0.049	87
8.16	10.827 ± 0.265	19	19.35	4.584 ± 0.047	100
9.04	9.774 ± 0.216	18	20.12	4.410 ± 0.043	27
9.62	9.184 ± 0.190	21	20.60	4.309 ± 0.041	81
10.23	8.639 ± 0.168	11	21.16	4.195 ± 0.039	24
10.83	8.161 ± 0.150	10	21.40	4.150 ± 0.038	22
11.70	7.556 ± 0.129	12	21.78	4.078 ± 0.037	59
12.27	7.208 ± 0.117	11	22.24	3.994 ± 0.035	18
12.69	6.970 ± 0.109	18	22.59	3.932 ± 0.034	57
13.61	6.503 ± 0.095	18	23.12	3.844 ± 0.033	18
13.92	6.355 ± 0.091	17	24.07	3.695 ± 0.030	41
14.68	6.031 ± 0.082	21	24.92	3.570 ± 0.028	26
15.38	5.755 ± 0.074	12	25.38	3.506 ± 0.027	10
15.88	5.575 ± 0.070	63	26.35	3.379 ± 0.025	32
16.31	5.430 ± 0.066	96	27.12	3.286 ± 0.024	16
16.92	5.235 ± 0.061	77	27.60	3.229 ± 0.023	16
17.31	5.118 ± 0.059	33	28.02	3.182 ± 0.022	20
17.51	5.060 ± 0.057	27			

[0123]

[0124]

6,8-비스-벤질티오-옥탄산 (120.2 mg)을 유리 바이알에 충전하였다. 대략 물 당량의 피페라진을 포함하는 용액 (5 mL의 디에틸 에테르 중 26.5 mg)을 첨가하여 오일화를 유도하였다. 냉장 보관 이전에 추가적인 13 mL의 디에틸 에테르를 파쇄와 함께 첨가하였다. 밤샘 보관 이후에, 시료를 진공 여과에 의해 수확하였다. 겔-유사 두꺼운 필터 케이크가 질소 하에 잠시 건조시켰을 때 흰색의 불투명한 고체로 붕괴되고, CPI-613 피페라진 물질 C로 표시되는, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 대 피페라진의 2 : 1 화학량을 갖는 결정성 물질을 제공하였다. 분별 스캐닝 열량측정법은 열중량측정 분석에 의해 50℃에서 발생하는 흡열 반응과 동시적인 50℃까지 0.4%의 중량 손실을 보여준다. 도 7a, 도 7b, 도 7c, 도 7d 및 도 7e는 CPI-613 피페라진 물질 C의 X-선 분말 회절 양상, 열중량측정 온도 기록도, 양성자 핵자기 공명 스펙트럼, 분별 스캐닝 열량측정법 온도 기록도 및 적외선 분광광도법을 제시한다. CPI-613 피페라진 물질 C의 적외선 스펙트럼에서 관찰된 피크는 701, 763, 799, 839, 912, 1003, 1030, 1071, 1092, 1128, 1182, 1201, 1242, 1307, 1340, 1384, 1421, 1437, 1453, 1494, 1532, 1599, 1652, 2851, 2918, 2940, 3025 및 3059 (모두 $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$)를 포함한다. CPI-613 피페라진 물질 C의 X-선 분말 회절 양상에서 관찰된 피크는 하기 표에 열거된다.

$2\theta (\pm 0.20)$	d 공간 (Å)	세기 (%)	$2\theta (\pm 0.20)$	d 공간 (Å)	세기 (%)
3.39	26.051 ± 1.537	16	18.36	4.828 ± 0.052	62
10.30	8.578 ± 0.166	11	18.93	4.685 ± 0.049	56
11.43	7.738 ± 0.135	18	19.64	4.516 ± 0.046	22
11.81	7.485 ± 0.126	11	20.73	4.282 ± 0.041	100
13.24	6.682 ± 0.100	15	21.86	4.063 ± 0.037	24
13.78	6.422 ± 0.093	27	22.44	3.959 ± 0.035	42
15.56	5.692 ± 0.073	43	22.79	3.899 ± 0.034	31
15.83	5.592 ± 0.070	51	23.21	3.830 ± 0.033	30
16.30	5.435 ± 0.066	19	23.74	3.745 ± 0.031	29
16.93	5.234 ± 0.061	24	25.62	3.474 ± 0.027	40
17.27	5.130 ± 0.059	23	26.85	3.318 ± 0.024	16
17.67	5.014 ± 0.056	43	27.72	3.216 ± 0.023	13

[0125]

[0126]

벤자틴

[0127]

6,8-비스-벤질티오-옥탄산 (41.6 mg)을 유리 바이알에 충전하였다. 물 당량의 벤자틴 (2 mL의 이소프로필 알코올 중 25.1 μ L)을 바이알에 첨가하여 맑은 용액을 생성하였다. 다음으로 맑은 용액을 대략 3일 동안 냉동고 (-25℃ 내지 -10℃)로 이전시켰으며, 고체는 전혀 관찰되지 않았다. 용액을 질소 하에 증발시켜 오일을 생성하였다. 오일을 5 mL의 이소프로필 에테르와 접촉시키고, 냉동고 (-25℃ 내지 -10℃)에서 9일 동안 보관하기 이전에 파쇄하였다. 제거 시, 용액을 비우고, 남은 오일을 질소 하에 잠시 두었다. 다음으로 시료를 상온에서 진공에 노출하여, CPI-613 벤자틴 형태 A로 표시되는, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 대 벤자틴의 2 : 1 화학량을 갖는 결정성 무수 물질을 생성하였다. 분별 스캐닝 열량측정법은 열중량측정 분석에 의해 46℃에서 발생하는 흡열 반응과 동시적인 무시할만한 중량 손실 (50℃까지 < 0.03%)을 보여준다. 인덱스화로부터 유래한, 상온에서 CPI-613 벤자틴 형태 A의 시험적인 유닛 셀 매개변수 및 계산된 부피는 $a = 5.773 \text{ Å}$, $b = 15.105 \text{ Å}$, $c = 16.902 \text{ Å}$, $\alpha = 103.11^\circ$, $\beta = 92.62^\circ$, $\gamma = 142.00^\circ$, $V = 1406.0 \text{ Å}^3$ 이다. 공간 기는 P1(1) 또는 P-1(2)이다. 도 8a, 도 8b, 도 8c 및 도 8d는 CPI-613 벤자틴 형태 A의 X-선 분말 회절 양상, 분별 스캐닝 열량측정법 온도 기록도, 양성자 핵자기 공명 스펙트럼 및 열중량측정 온도 기록도를 나타낸다. CPI-613 벤자틴 형태 A의 X-선 분말 회절 양상에서 관찰된 피크는 하기 표에 열거된다.

$^{\circ}2\theta (\pm 0.20)$	d 공간 (Å)	세기 (%)	$^{\circ}2\theta (\pm 0.20)$	d 공간 (Å)	세기 (%)
5.43	16.269 ± 0.599	70	20.19	4.394 ± 0.043	5
6.16	14.343 ± 0.465	10	20.49	4.331 ± 0.042	7
7.16	12.336 ± 0.344	13	21.73	4.087 ± 0.037	100
9.12	9.688 ± 0.212	8	22.35	3.975 ± 0.035	31
10.83	8.163 ± 0.150	32	22.68	3.917 ± 0.034	21
11.10	7.961 ± 0.143	9	23.21	3.829 ± 0.033	7
12.30	7.190 ± 0.116	38	23.67	3.756 ± 0.031	5
13.68	6.468 ± 0.094	20	24.00	3.706 ± 0.030	7
14.58	6.069 ± 0.083	15	24.52	3.628 ± 0.029	11
15.71	5.638 ± 0.071	8	24.72	3.598 ± 0.029	24
15.95	5.552 ± 0.069	48	24.99	3.560 ± 0.028	13
16.25	5.449 ± 0.067	9	25.72	3.460 ± 0.026	5
17.94	4.941 ± 0.055	44	26.23	3.395 ± 0.025	9
18.27	4.852 ± 0.053	24	26.60	3.349 ± 0.025	9
18.73	4.733 ± 0.050	69	27.09	3.289 ± 0.024	11
19.08	4.648 ± 0.048	34	28.06	3.177 ± 0.022	8
19.89	4.460 ± 0.044	10			

[0128]

[0129]

6,8-비스-벤질티오-옥탄산 (123.9 mg) 및 0.5 mL의 에틸 아세테이트를 유리 바이알에 충전하여 맑은 용액을 생성하였다. 1/2 물 당량의 벤자틴 (37 μ L)을 시료에 첨가하였다. 맑은 용액을 밤새 냉동고 (-25 $^{\circ}$ C 내지 -10 $^{\circ}$ C)로 이전시켜, 고운 이중굴절 침상 물질을 형성하였다. 추가적인 5 mL의 에틸 아세테이트를 시료에 첨가하고, 이어서 냉동고 (-25 $^{\circ}$ C 내지 -10 $^{\circ}$ C)에서 밤새 보관하였다. 고체를 진공 여과에 의해 수확하여, CPI-613 벤자틴 물질 B로 표시되는, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 대 벤자틴의 2 : 1 화학량을 갖는 결정성 물질을 생성하였다. 분별 스캐닝 열량측정법은 42 $^{\circ}$ C에서 발생하는 흡열 반응을 보여준다, CPI-613 벤자틴 물질 B가 열중량 측정 분석에 의해 50 $^{\circ}$ C까지 3.4%의 중량 손실을 나타낸다. 피크 적분을 기초로 하여, 용액 양성자 핵자기 공명 스펙트럼이 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 물 당 0.3 물의 에틸 아세테이트를 포함함을 가리킨다 (6,8-비스-벤질티오-옥탄산/벤자틴/에틸 아세테이트에 대한 2 : 1 : 0.6의 화학량비를 제공함). NMR에 의해 결정된 에틸 아세테이트의 정량이 열중량측정 분석에 의해 관찰된 중량 손실과 부합한다. 그러나, 에틸 아세테이트가 잔류하는지 또는 CPI-613 벤자틴 물질 B가 에틸 아세테이트 용매화물인지 여부가 불분명하다. 도 9a, 도 9b, 도 9c, 도 9d 및 도 9e는 CPI-613 벤자틴 물질 B의 X-선 분말 회절 양상, 분별 스캐닝 열량측정법 온도 기록도, 양성자 핵자기 공명 스펙트럼, 열중량측정 온도 기록도 및 적외선 분광광도법을 제시한다. CPI-613 벤자틴 물질 B의 적외선 스펙트럼에서 관찰된 피크는 687, 699, 740, 754, 766, 778, 813, 845, 880, 920, 1001, 1015, 1031, 1050, 1073, 1080, 1090, 1133, 1158, 1181, 1194, 1210, 1240, 1269, 1331, 1369, 1398, 1421, 1443, 1452, 1463, 1480, 1494, 1547, 1600, 1650, 1736, 2856, 2920, 3029 및 3065 (모두 ± 4 cm^{-1})를 포함한다. CPI-613 벤자틴 물질 B의 X-선 분말 회절 양상에서 관찰된 피크는 하기 표에 열거된다.

$2\theta (\pm 0.20)$	d 공간 (Å)	세기 (%)	$2\theta (\pm 0.20)$	d 공간 (Å)	세기 (%)
7.48	11.802 ± 0.315	50	21.01	4.225 ± 0.040	19
7.91	11.173 ± 0.282	31	21.33	4.163 ± 0.039	24
12.69	6.972 ± 0.109	35	21.78	4.077 ± 0.037	31
13.19	6.706 ± 0.101	7	22.02	4.034 ± 0.036	16
14.58	6.069 ± 0.083	7	22.34	3.977 ± 0.035	79
15.02	5.892 ± 0.078	12	22.63	3.926 ± 0.034	17
15.47	5.725 ± 0.074	18	23.53	3.778 ± 0.032	44
15.88	5.578 ± 0.070	36	23.82	3.733 ± 0.031	35
16.14	5.486 ± 0.068	74	24.08	3.693 ± 0.030	53
16.39	5.405 ± 0.066	13	24.41	3.643 ± 0.029	46
16.66	5.319 ± 0.063	45	24.92	3.570 ± 0.028	29
16.99	5.215 ± 0.061	52	25.07	3.550 ± 0.028	24
17.23	5.144 ± 0.059	61	25.54	3.485 ± 0.027	12
17.43	5.083 ± 0.058	73	25.64	3.471 ± 0.027	11
18.04	4.913 ± 0.054	18	25.93	3.434 ± 0.026	17
18.41	4.815 ± 0.052	45	26.38	3.376 ± 0.025	27
18.90	4.693 ± 0.049	54	26.69	3.338 ± 0.025	12
19.19	4.622 ± 0.048	39	27.07	3.292 ± 0.024	6
19.45	4.560 ± 0.046	100	27.60	3.229 ± 0.023	12
19.76	4.489 ± 0.045	41	27.93	3.192 ± 0.022	8
20.07	4.421 ± 0.044	36	28.37	3.143 ± 0.022	15
20.53	4.323 ± 0.042	10	29.06	3.070 ± 0.021	31
20.74	4.279 ± 0.041	17	29.70	3.006 ± 0.020	12

[0130]

[0131]

라이신

[0132]

6,8-비스-벤질티오-옥탄산 (106.6 mg) 및 대략 물 당량의 DL-라이신 (44.7 mg)을 유리 바이알에 충전하였다. 다음으로 시료를 3 mL의 메탄올과 접촉시켜 흐린 용액을 생성하였다. 추가적인 1 mL의 메탄올을 첨가하고, 시료를 50℃로 가열하여 흐린 용액을 생성하였다. 시료를 제거하고, 대략 3일 동안 냉장하였다 (2℃ 내지 8℃). 시료가 제한된 미세물질을 포함하는 것을 관찰하고, 대략 21일 동안 냉동고 (-25℃ 내지 -10℃)로 이전하였다. 고체를 용액을 비우고, 생성된 고체를 질소 하에 건조시킴으로써 수확하였다. 고체가 압축될 때 유동하는 것을 관찰하였다. 시료를 단리 이후/분석 이전에 냉동고에 보관하여, CPI-613 DL-라이신 물질 A로 표시되는, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 대 DL-라이신의 1 : 1 화학량을 갖는 결정성 무수 물질을 생성하였다. 분별 스캐닝 열량측정법은 130℃에서 발생하는 흡열 반응을 보여주고, 열중량측정 분석에 의해 130℃까지 무시할만한 중량 손실 (0.2%)을 나타낸다. 도 10a, 도 10b, 도 10c, 도 10d 및 도 10e는 CPI-613 DL-라이신 물질 A의 X-선 분말 회절 양상, 분별 스캐닝 열량측정법 온도 기록도, 양성자 핵자기 공명 스펙트럼, 적외선 분광광도법 및 열중량측정 온도 기록도를 제시한다. CPI-613 DL-라이신 물질 A의 적외선 스펙트럼에서 관찰된 피크는 699, 730, 761, 769, 804, 852, 910, 974, 1029, 1069, 1104, 1145, 1184, 1200, 1237, 1275, 1323, 1341, 1391, 1407, 1450, 1495, 1543, 1582, 1643, 2189, 2851, 2913, 2936, 2954, 3024 및 3060 (모두 $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$)를 포함한다. CPI-613 DL-라이신 물질 A의 X-선 분말 회절 양상에서 관찰된 피크는 하기 표에 열거된다.

$2\theta (\pm 0.20)$	d 공간 (Å)	세기 (%)	$2\theta (\pm 0.20)$	d 공간 (Å)	세기 (%)
2.67	33.009 ± 2.468	100	19.74	4.494 ± 0.045	13
5.50	16.052 ± 0.583	8	20.06	4.422 ± 0.044	13
8.05	10.972 ± 0.272	26	21.19	4.189 ± 0.039	21
8.27	10.684 ± 0.258	13	21.80	4.074 ± 0.037	13
13.15	6.727 ± 0.102	8	22.50	3.949 ± 0.035	15
13.73	6.447 ± 0.093	9	23.82	3.733 ± 0.031	9
15.73	5.631 ± 0.071	6	24.17	3.679 ± 0.030	7
16.13	5.491 ± 0.068	8	26.03	3.420 ± 0.026	8
16.62	5.331 ± 0.064	8	26.41	3.372 ± 0.025	11
18.98	4.673 ± 0.049	41	27.00	3.300 ± 0.024	8
19.34	4.585 ± 0.047	32			

[0133]

[0134]

트리에탄올아민

[0135]

6,8-비스-벤질티오-옥탄산 (124.2 mg) 및 디에틸 에테르 (0.5 mL)를 유리 바이알에 충전하였다. 슬러리를 몰당량의 트리에탄올아민 (42.2 μ L)과 접촉시켰다. 혼합물을 과쇄하여 맑은 용액을 생성하였다. 용액에 1 mL의 헵탄과 접촉시키고, 과쇄하여 흐린 현탁액을 형성하였다. 시료를 질소 하에 증발시키고, 맑은 오일을 남겼다. 오일을 3 mL의 헵탄으로 처리하고, 오일이 남는 것을 관찰하였다. 시료를 3 mL의 메틸 터르-부틸 에테르와 접촉시키고, 오일 점성을 증가시켰다. CPI-613 트리에탄올아민 형태 A의 접종량을 첨가하였다. 시료를 냉동고 (-25℃ 내지 -10℃)에 보관하고, 동일 날에 핵 형성이 관찰된 곳을 관찰하였다. 가온 시, 고체의 분명한 불용성이 관찰되었다. 시료를 제거 이전에 대략 2일 동안 냉동고 조건으로 회수하였다. 용액을 비우고, 고체를 대략 20 mL의 헵탄으로 처리하여 과쇄하였다. 고체가 "유동"하지만 시료가 가온되면서 응집되었다. 시료를 추가적인 8일 동안 냉동고로 회수하였다. 시료를 냉동고로부터 제거하고, 용액을 비우고, 고체를 질소 하에 잠시 건조시켰다. 시료를 대략 10분 동안 상온에서 진공에 노출하였다. 최종 고체는 CPI-613 트리에탄올아민 형태 A로 표시되는, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 대 트리에탄올아민의 1 : 1 화학량을 갖는 결정성 무수 물질로서, 불투명하고, 미세하고, 불규칙한 이중굴절 블레이드로 구성되었다. 분별 스캐닝 열량측정법은 열중량측정 분석에 의해 28℃에서 발생하는 흡열 반응과 동시적인 소수의 중량 손실 (50℃까지 0.2% 중량 손실)을 보여준다. 인텍스화로부터 유래한, 상온에서 CPI-613 트리에탄올아민 형태 A의 시험적인 유닛 셀 매개변수 및 계산된 부피는 $a = 32,014 \text{ Å}$, $b = 5,768 \text{ Å}$, $c = 15,927 \text{ Å}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 96.91^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 2,919,7.0 \text{ Å}^3$ 이다. 공간 기는 P1 $2_1/c$ (14)이다. 도 11a, 도 11b, 도 11c, 도 11d 및 도 11e는 CPI-613 트리에탄올아민 형태 A의 X-선 분말 회절 양상, 분별 스캐닝 열량측정법 온도 기록도, 양성자 핵자기 공명 스펙트럼, 적외선 분광광도법 및 열중량측정 온도 기록도를 제시한다. CPI-613 트리에탄올아민 형태 A의 적외선 스펙트럼에서 관찰된 피크는 703, 752, 767, 777, 807, 847, 910, 970, 1011, 1032, 1058, 1069, 1102, 1155, 1203, 1241, 1261, 1294, 1326, 1347, 1398, 1451, 1479, 1493, 1569, 2854, 2921 및 3084 (모두 $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$)를 포함한다. CPI-613 트리에탄올아민 형태 A의 X-선 분말 회절 양상에서 관찰된 피크는 하기 표에 열거된다.

$^{\circ}2\theta (\pm 0.20)$	d 공간 (Å)	세기 (%)	$^{\circ}2\theta (\pm 0.20)$	d 공간 (Å)	세기 (%)
2.76	31.961 ± 2.314	51	20.79	4.269 ± 0.041	18
5.54	15.927 ± 0.574	11	21.37	4.155 ± 0.038	100
8.33	10.600 ± 0.254	31	21.98	4.041 ± 0.036	30
11.14	7.936 ± 0.142	11	22.37	3.972 ± 0.035	86
11.87	7.447 ± 0.125	15	22.77	3.902 ± 0.034	66
13.11	6.748 ± 0.103	48	23.04	3.858 ± 0.033	36
13.92	6.356 ± 0.091	67	23.27	3.820 ± 0.032	20
14.79	5.986 ± 0.081	14	23.94	3.713 ± 0.031	30
16.42	5.394 ± 0.065	59	25.01	3.557 ± 0.028	26
16.73	5.293 ± 0.063	42	26.42	3.371 ± 0.025	22
17.48	5.069 ± 0.058	21	27.34	3.260 ± 0.023	14
18.07	4.906 ± 0.054	13	28.07	3.177 ± 0.022	27
19.02	4.662 ± 0.049	22	28.42	3.138 ± 0.022	13
19.52	4.544 ± 0.046	70	28.97	3.080 ± 0.021	19
20.23	4.385 ± 0.043	70			

[0136]

[0137]

실시예 5 - 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 스프레이 건조된 분산제 경구 제형물

[0138]

6,8-비스-벤질티오-옥탄산 (API)의 고체 무정형 분산제 제형물을 API를 하기 중합체, 유드라지트 L100, 폴리(비닐피롤리돈) 점성 등급 K30 (PVP K30), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 (HPMC), 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 (CAP) 또는 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS-M) 중 하나와 1 : 4로 혼합하고, 35 kg/시간 건조화 가스 유속 성능 (BLD-35)을 갖는 소규모 벤드랩 건조기를 사용하여 메탄올 또는 아세톤으로부터 스프레이 건조화 함으로써 제조하였다. 2가지 예시적인 스프레이 건조된 분산제 (SDD) 제형물 (각각 75 g)의 조건, 수율 및 잔류 용매 수준은 다음의 표에 제시된다.

제형화	20% API : 유드라지트 L100	20% API : HPMCAS-M
스프레이 용액	메탄올 중 5% 고체	아세톤 중 5% 고체
유출 온도	45°C	35°C
용액 피드 속도	35 g/분	
건조화 가스 유속	475-500 g/분	
분무화 압력	120 psi	
노즐	Schlick 2.0 압력 소용돌이 분무기	
이차 건조화	30°C 에서 20 시간	
건조 수율 (%)	94	96
잔류 용매 (%) (습윤 SDD)	4.21 ± 0.02 (MeOH)	1.01 ± 0.00 (아세톤)
잔류 용매 (%) (트레이 건조된 물질)	< LOQ	< LOQ
HPLC 에 의한 API 함량	201 ± 1.1 mg/g	198 ± 0.2 mg/g

[0139]

[0140]

주사 전자현미경 관찰법 (SEM)을 2가지 SDD 제형물의 입자 형태를 정량적으로 결정하고, 입자의 융합 정도 또는 결정도가 시각적으로 존재하는지 여부를 연구하는데 사용하였다. 입자는 결정화 또는 주목된 융합이 전혀 없는 붕괴된 구 형태를 보여준다.

[0141]

X-선 회절은 전형적으로 약 1% 시료 덩어리의 LOD를 갖는 결정성 물질의 존재에 민감하다. 결정도가 PXRD에 의해 SDD 제형물 모두에 대해 검출되지 않았다. 결정성 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 API와 비교한 회절 기록도들도 12에서 찾아볼 수 있고, 여기서 상단의 회절 기록도가 유드라지트 L100 제형물이고, 중간의 회절 기록도가 HPMCAS-M 제형물이며, 하단의 회절 기록도가 결정성 6,8-비스-벤질티오-옥탄산이다.

[0142]

실시예 6 - 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 에멀전 경구 제형물

[0143]

모노라우린 (131 mg) 및 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 (93 mg)을 자성 교반 막대가 장착된 둥근바닥 플라스크에 넣은 폴리솔베이트 80 (2.5 mL)에서 50°C로 가온하였다. 맑은 용액으로 완전한 용해 이후에, 물 (7.5 mL)을 50°C에서 격렬히 교반하면서 첨가하여 에멀전을 제공하였다.

[0144]

6,8-비스-벤질티오-옥탄산 (312 mg)을 폴리솔베이트 80 (6.25 g), 대두유 (1.25 g), 및 콜레스테롤 (14 g), 콜레스테릴 아세테이트 (14 g), 콜레스테릴 벤조에이트 (14 g), 모노라우린 (25.4 g) 및 모노팔미틴 (32.6 g)을 포함하는 지질 믹스 (100 mg)과 조합하고, 혼합물을 고체가 용해될 때까지 (30분) 50°C까지 가열하였다. 텍스트로스 (11.25g)를 236 mL의 물에 용해시키고, 생성된 수용성 텍스트로스 용액을 상기 오일 용액에 첨가하였다. 생성된 2가지 상 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음 0.22 µm 필터를 통해 진공 여과하였다.

[0145]

실시예 7 - 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 액체 제형물

[0146]

6,8-비스-벤질티오-옥탄산 용액을 (a) 1 M 수용성 트리에탄올아민에서 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 50 mg/mL 용액을 제공하고, (b) 50 mg/mL 용액을 5% 수용성 텍스트로스로 5 mg/mL의 농도로 희석하는 단계에 의해 제조하였다. 생성된 5 mg/mL 용액을 하기 실시예에서 "7A"로서 식별한다.

[0147]

현탁액 비히클을 (a) 14 mL의 증류수에서 트리스 완충액 (48 mg) 및 HPMCAS-HF (20 mg)을 조합하고, (b) 희석 수산화나트륨으로 pH 7.4로 조절하여 HPMCAS-HF를 용해시키고, (c) 생성된 용액을 대략 90°C로 가열하고, (d) 메토셀 A4M 프리미엄 (100 mg)을 뜨거운 용액에 첨가하고, (e) 혼합물을 격렬하게 교반하여 용해되지 않는 메토셀 A4M을 현탁하고, (f) 혼합물을 메토셀 A4M이 용해될 때까지 (대략 10분) 얼음 수조를 사용하여 냉각시키고 교반하고, (g) 용액을 증류수/탈이온수로 희석하여 총 부피를 20 mL로 맞추고, (h) 희석 아세트산 또는 희석 수

산화나트륨으로 pH 7.4로 조절하여 현탁액 비히클용 제공하는 단계에 의해 제조하였다.

[0148] 실시예 5의 스프레이 건조된 제형물의 현탁액을 400 mg의 각각의 SDD 제형물을 몰타르에 첨가하고, 4 mL의 현탁액 비히클을 천천히 첨가한 다음 (각 소량 첨가 이후에 페슬로 철저히 혼합하여 일정하게 분산시킴), 플라스크로 이동시키고, 투여 전에 1분 동안 교반함으로써 제조하였다. 유드라지트 L100 SDD 제형물 (20 mg/mL의 6,8-비스-벤질티오-옥탄산)의 생성된 현탁액을 하기 실시예 8에서 "7B"로서 식별하였다. HPMCAS-M SDD 제형물 (20 mg/mL의 6,8-비스-벤질티오-옥탄산)의 생성된 현탁액을 하기 실시예 8에서 "7C"로서 식별하였다.

[0149] 동일한 방식으로, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 20 mg/mL 현탁액을 80 mg의 6,8-비스-벤질티오-옥탄산을 몰타르에 첨가하고, 4 mL의 현탁액 비히클을 천천히 첨가한 다음 (각 소량 첨가 이후에 페슬로 철저히 혼합하여 일정하게 분산시킴), 플라스크로 이동시키고, 투여 전에 1분 동안 교반함으로써 제조하였다. 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 생성된 현탁액을 하기 실시예 8에서 "7D"로서 식별하였다.

[0150] 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 용액을 증류수 (7 mL)에 솔루톨® (폴리옥실 15 히드록시스테아레이트; KOLLIPHOR® HS 15) (3 g)을 용해하여 30% 용액을 형성하고, 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 (50 mg)을 5 mL의 30% 용액에 첨가하고, 1분 동안 볼텍싱한 다음 45분 동안 파쇄하여 맑은 무색의 용액 (10 mg/mL; pH 7)을 제공함으로써 제조하였다. 생성된 용액을 하기 실시예 8에서 "7E"로서 식별하였다.

[0151] 실시예 8 - 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 경구적 생체유용성

[0152] 실험군 당 16마리 Bab1b/c 누드 마우스 (8마리 수컷 및 8마리 암컷)에게 6,8-비스-벤질티오-옥탄산을 6가지 상이한 방식으로 투여하였다: (1) 실시예 7의 트리에탄올아민/텍스트로스 수용성 용액의 5 µL/g IV 주사 (꼬리 정맥) (25 mg/kg; 5 mL/kg; Ex. 7A); (2) 실시예 7의 트리에탄올아민/텍스트로스 수용성 용액의 5 µL/g IP주사 (25 mg/kg; 5 mL/kg; 7A); (3) 실시예 7의 유드라지트 L100 SDD 현탁액의 5 µL/g 경구 투여 (100 mg/kg; 5 mL/kg; 7B); (4) 실시예 7의 HPMCAS-M SDD 현탁액의 5 µL/g 경구 투여 (100 mg/kg; 5 mL/kg; 7C); (5) 실시예 7의 20 mg/mL 6,8-비스-벤질티오-옥탄산 현탁액의 5 µL/g 경구 투여 (100 mg/kg; 5 mL/kg; 7D); 또는 (6) 실시예 7의 10 mg/mL 솔루톨 용액의 10 µL/g 경구 투여 (100 mg/kg; 5 mL/kg; 7E). 각 실험에서, 약 80 µL의 혈액을 투약 이후 0.083, 1, 4 및 24시간째 4마리 수컷 및 4마리 암컷 마우스의 하나의 하위 시험군으로부터 수집하였고, 0.5, 2 및 8시간째 4마리 수컷 및 4마리 암컷 마우스의 나머지 하위 시험군으로부터 수집하였다. 수집된 혈액으로부터 얻은 혈장을 6,8-비스-벤질티오-옥탄산의 존재에 대해 LC-MS/MS에 의해 분석하였다.

[0153]

제형물	경로	마우스 (n)	용량 (mg/kg)	생체유용성 (%)	AUC 최종 (M*hr)	Cmax (M)	Tmax (시간)	T 1/2 (시간)
7A (TEA/텍스트로스)	IV	16	25	-	36	92	0.08	2.0
7A (TEA/텍스트로스)	IP	16	25	83	29	103	0.08	3.9
7B (유드라지트 SDD)	PO	16	100	44	61	94	0.08	2.0
7C (HPMCAS-M SDD)	PO	16	100	43	60	69	0.08	1.1
7D (CPI-613)	PO	16	100	57	82	82	0.50	3.7
7E (솔루톨)	PO	16	100	127	175	229	0.08	4.4

[0154] 본 실시예는 6,8-비스-벤질티오-옥탄산이 경구적으로 생체유용한 점을 입증한다.

[0155] 참고문헌으로의 통합

[0156] 본원에 언급된 각 특허 문서 및 과학 문헌의 전문이 모든 목적으로 참고문헌으로 통합된다.

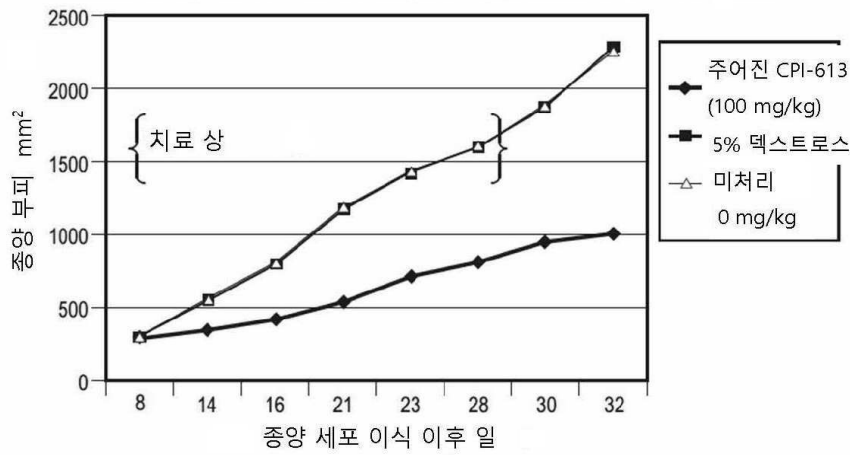
[0157] 등가물

[0158] 본 발명은 이의 정신 또는 필수적인 특징을 벗어나지 않고도 다른 구체적인 형태로 구현될 수 있다. 따라서, 전술한 구현에는 본원에 기술된 방법을 제한하지 않고 모든 관점에서 설명하는 것으로서 고려되어야 한다. 따라서, 본 발명의 범주는 전술한 상세한 설명에 의하지 않고 오히려 첨부된 청구항에 의해 나타나며, 청구항의 의미 및 등가 범위에 속하는 모든 변화는 본원에 포함하려고 의도된다.

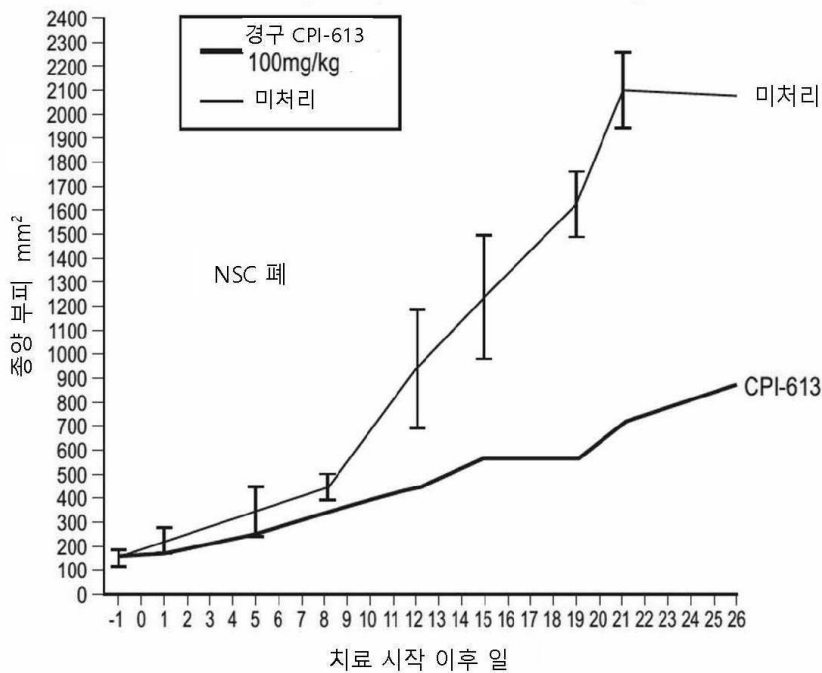
도면

도면1

미처리된 종양 보유 마우스와 비교하여 CPI-613 으로 경구 처리된 마우스에서
인간 비-소세포 폐 이종이식편의 시간 경과 시 종양 부피 중앙값

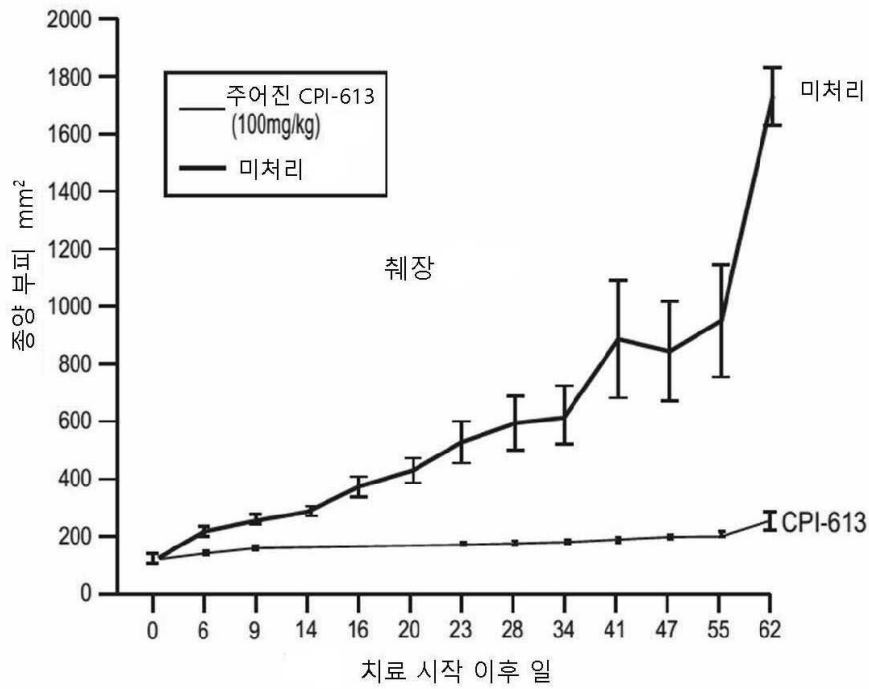


CPI-613 경구 투약 평균 종양 부피 NSC 폐 H460

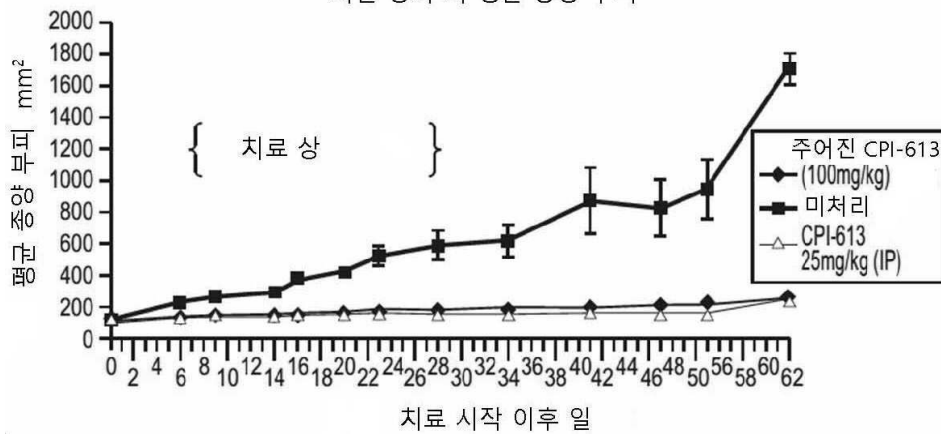


도면2

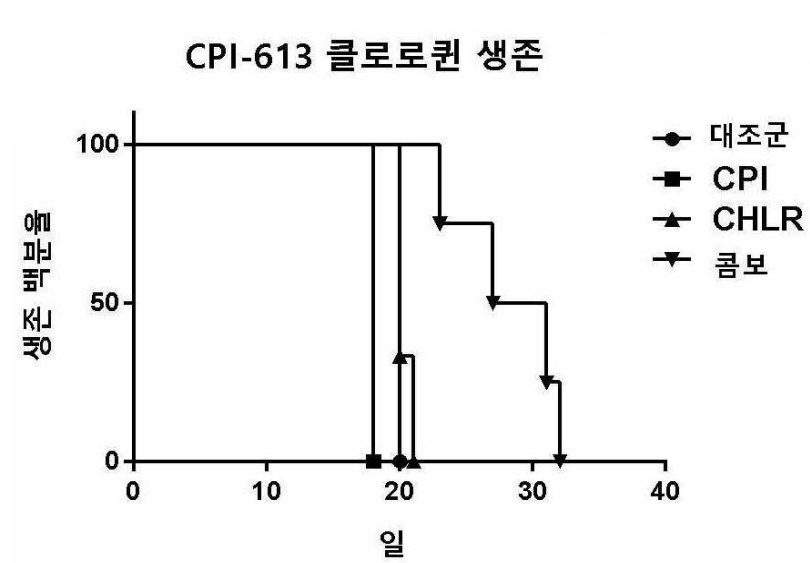
CPI-613 경구 투약 평균 종양 부피 측정 BxPC3



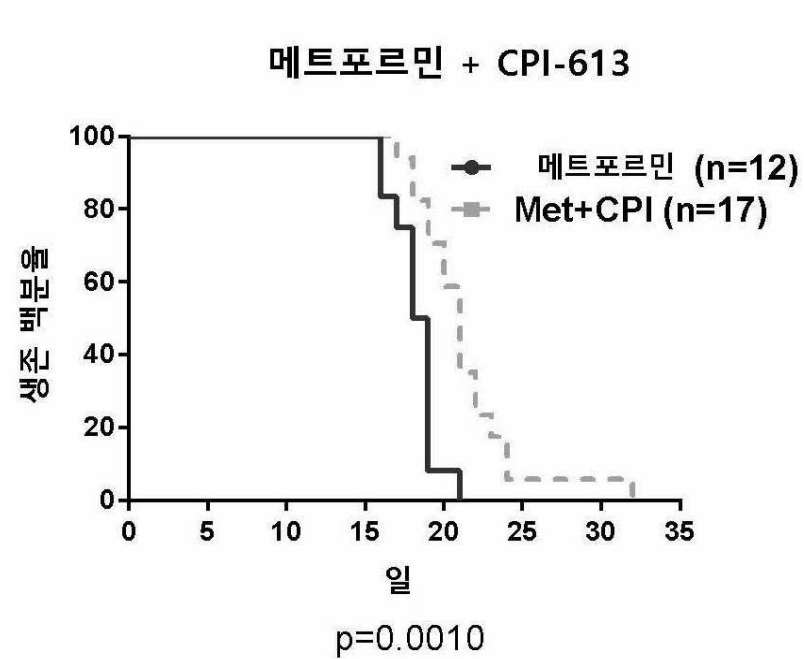
4 주 동안 매주 1 회 경구 (100 mg/kg) 또는 IP (25 mg/kg) 투여에 의해 미처리된 종양 보유 마우스와 비교하여 인간 췌장 이종이식편 (BxPC-3)의 시간 경과 시 평균 종양 부피



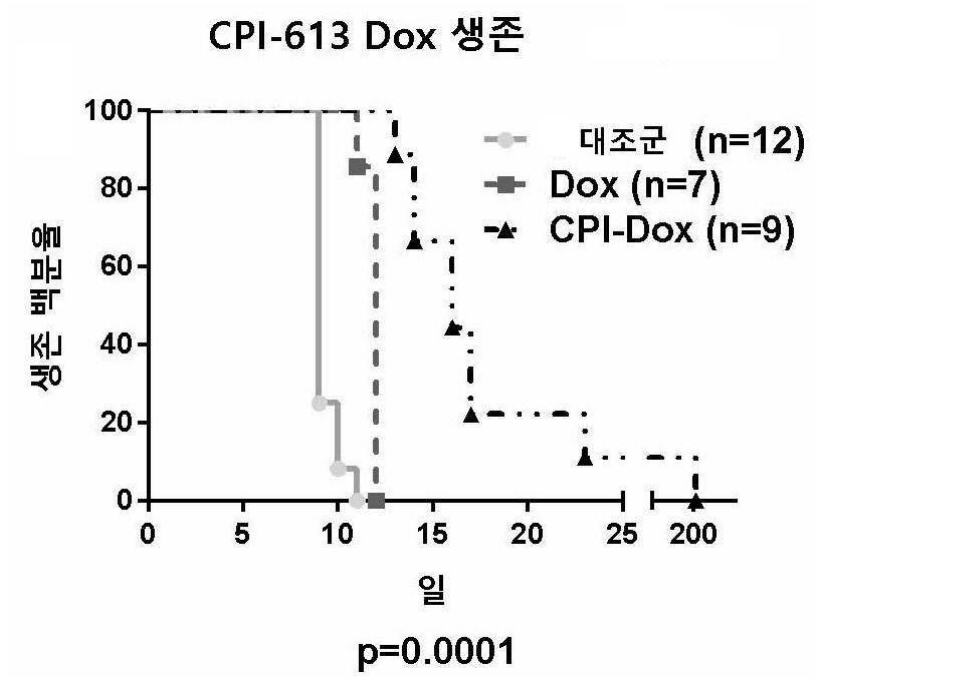
도면3a



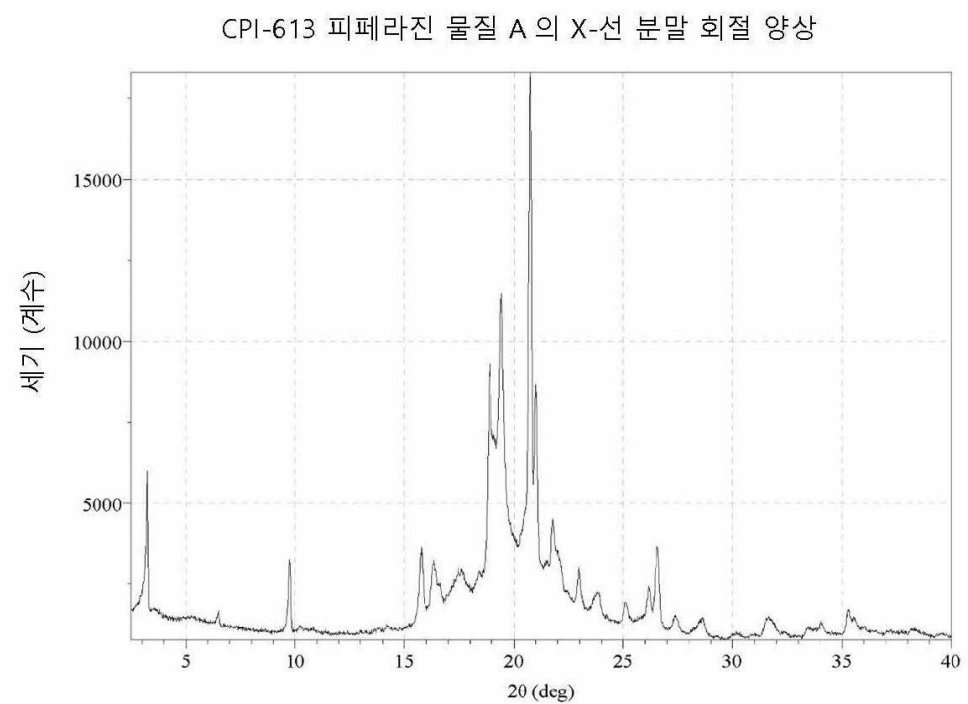
도면3b



도면4

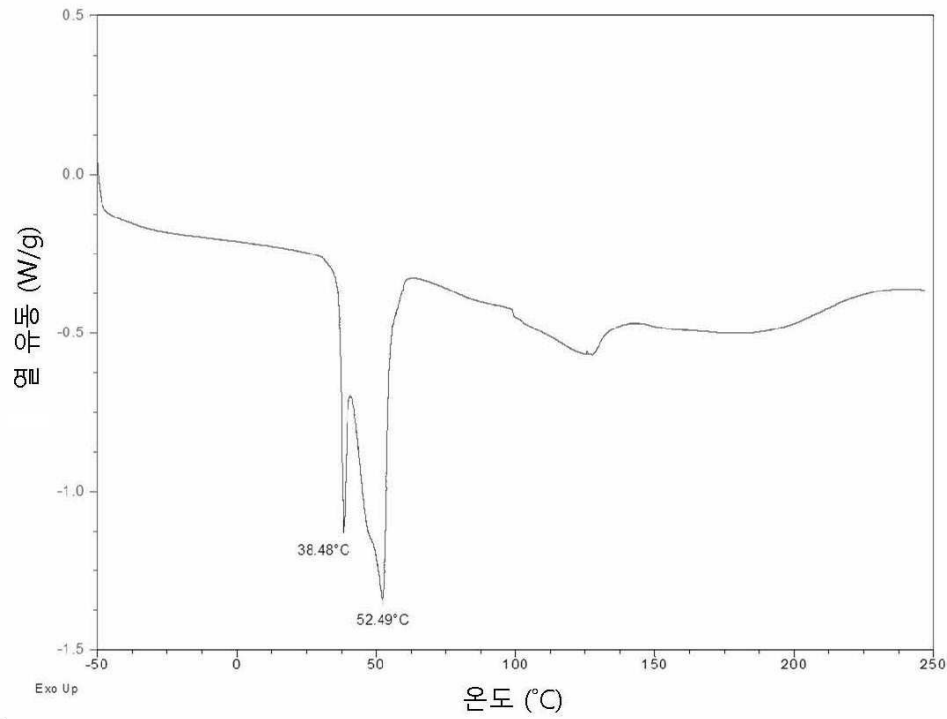


도면5a



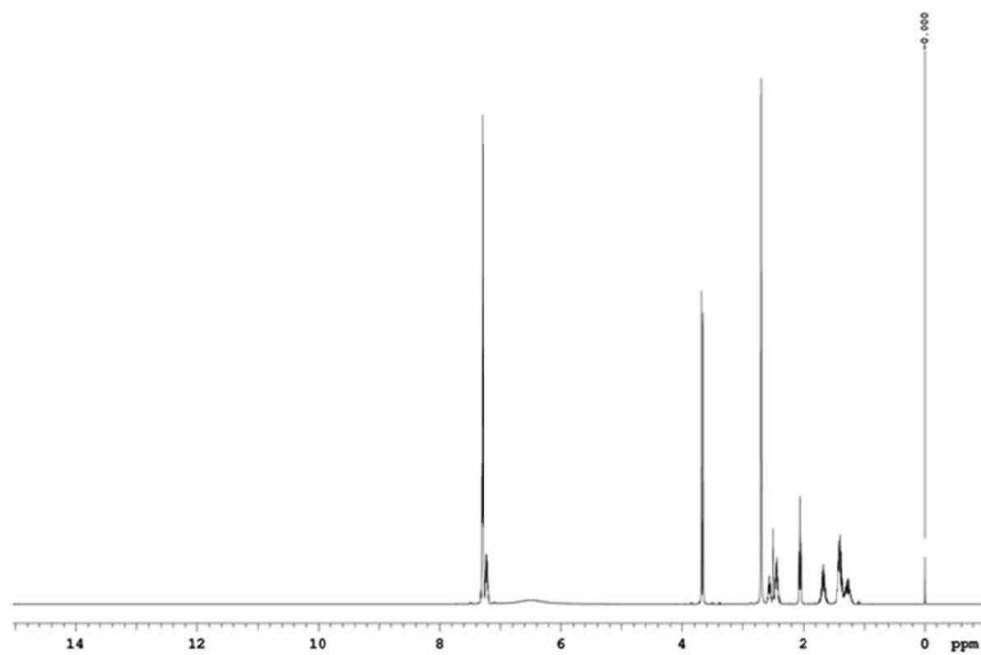
도면5b

CPI-613 피페라진 물질 A의 분별 스캐닝 열량측정 온도 기록도



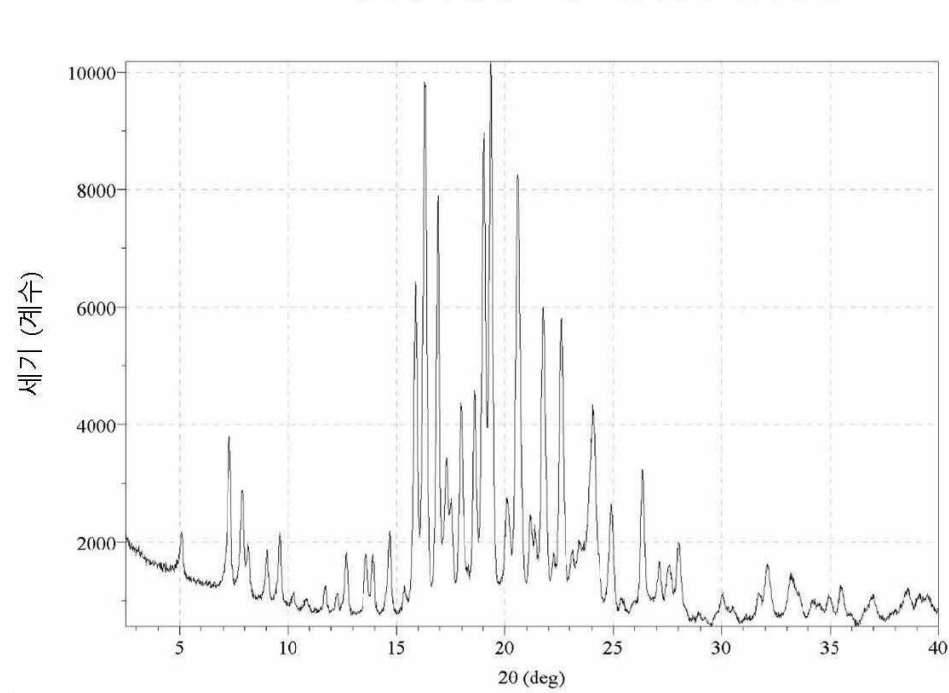
도면5c

CPI-613 피페라진 물질 A의 양성자 핵자기 공명 스펙트럼
(0 ppm에서 TMS 기준)



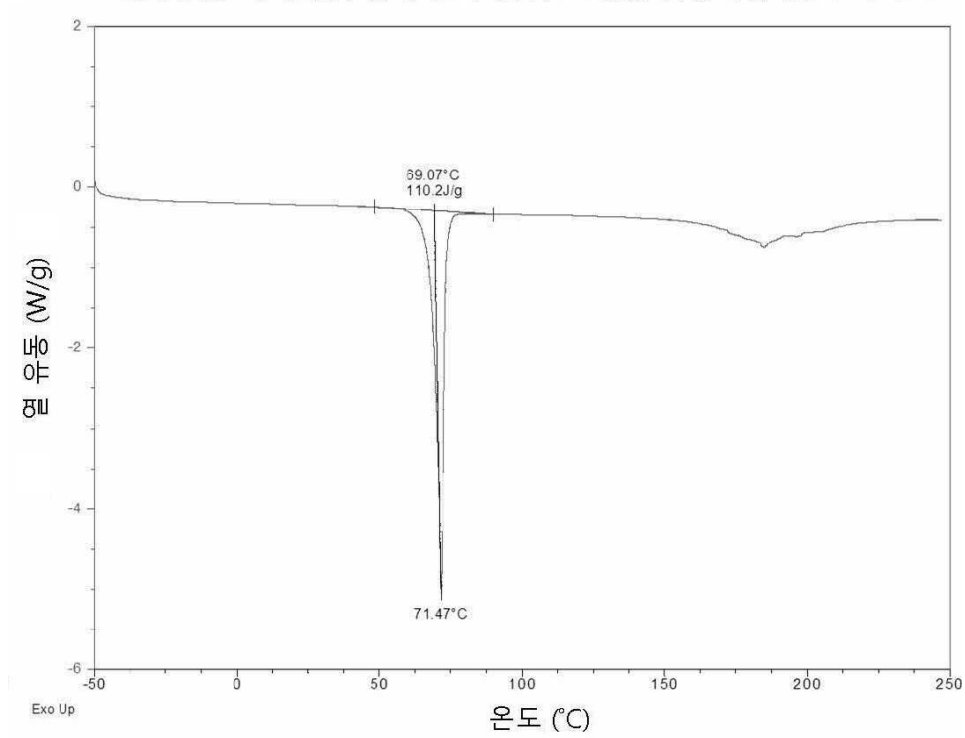
도면6a

CPI-613 피페라진 형태 B의 X-선 분말 회절 양상



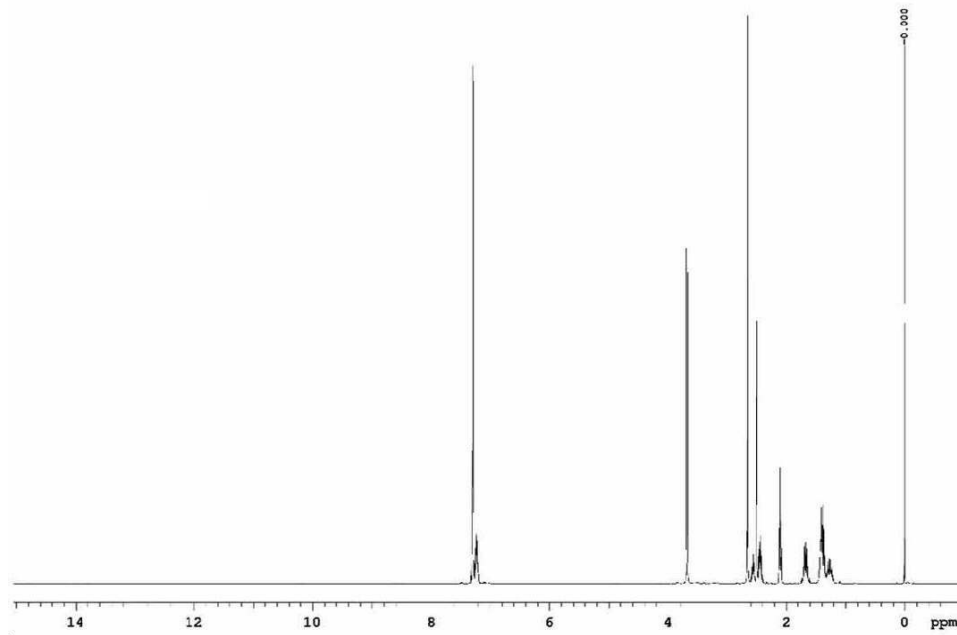
도면6b

CPI-613 피페라진 형태 B의 분별 스캐닝 열량측정 온도 기록도



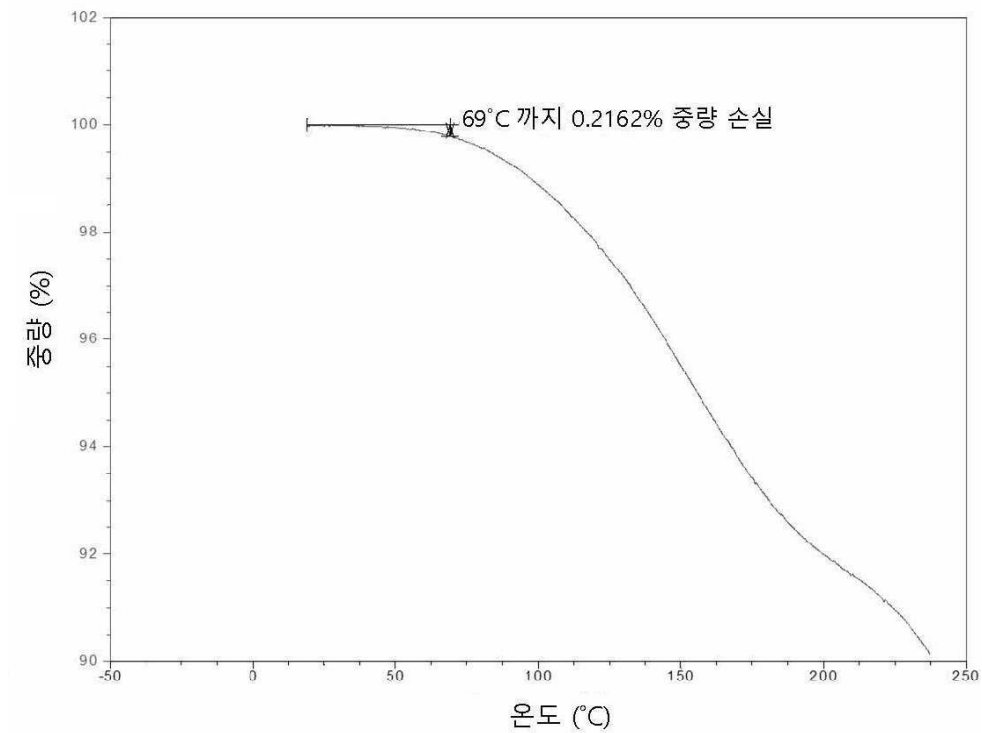
도면6c

CPI-613 피페라진 형태 B 의 양성자 핵자기 공명 스펙트럼
(0 ppm 에서 TMS 기준)



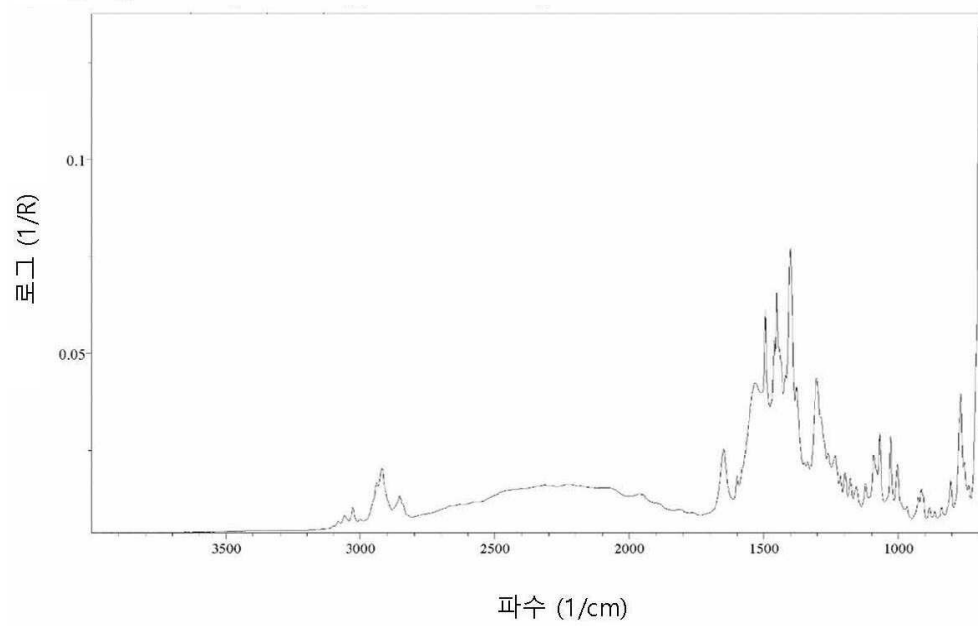
도면6d

CPI-613 피페라진 형태 B 의 열중량측정 온도 기록도



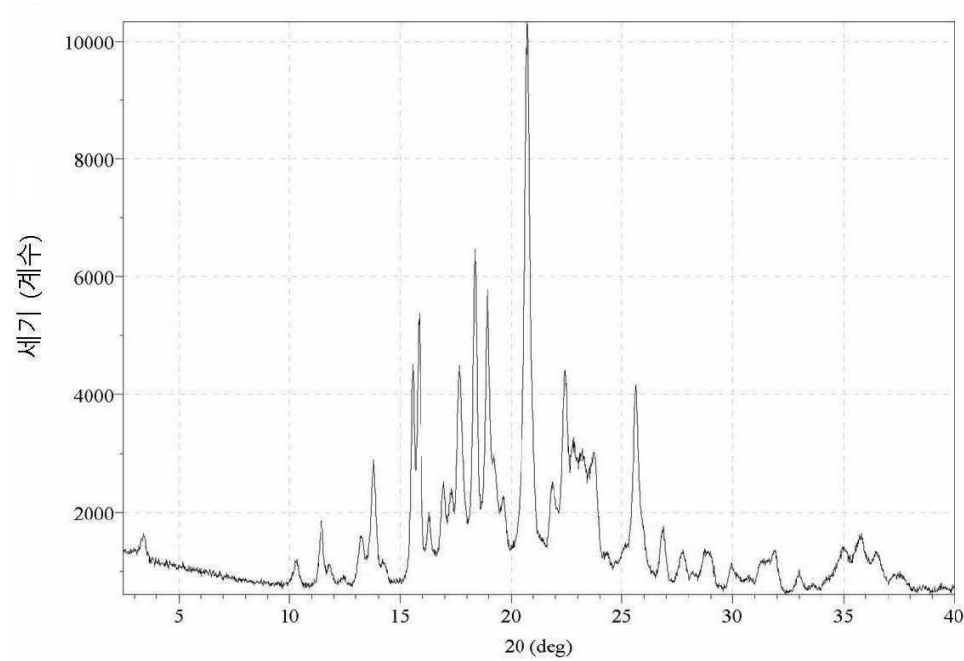
도면6e

CPI-613 피페라진 형태 B 의 적외선 분광광도법



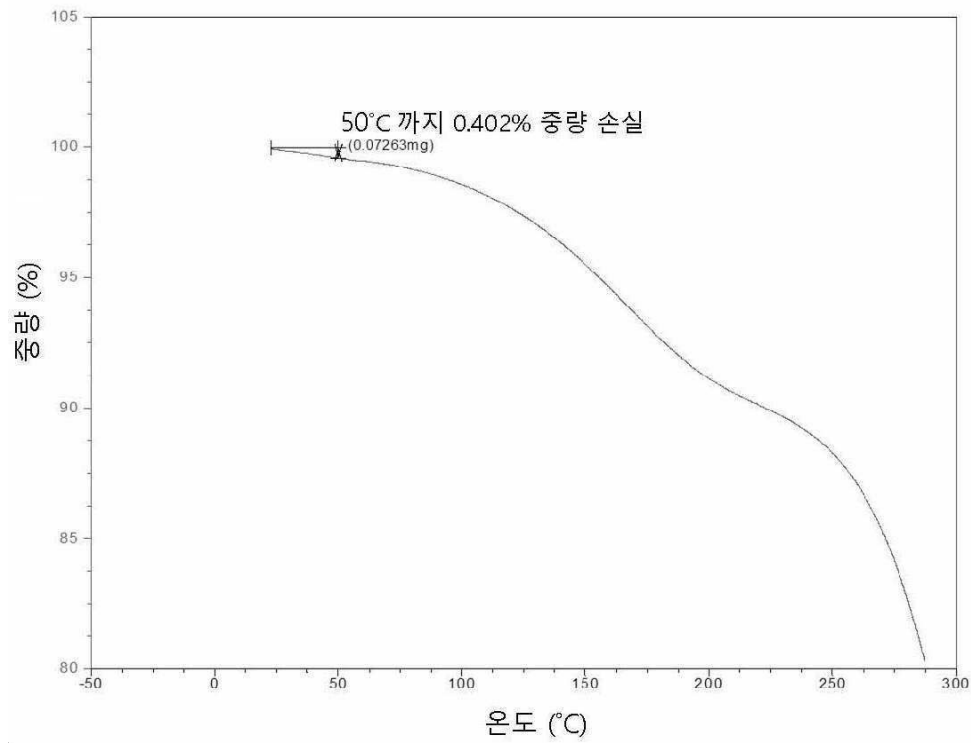
도면7a

CPI-613 피페라진 물질 C 의 X-선 분말 회절 양상



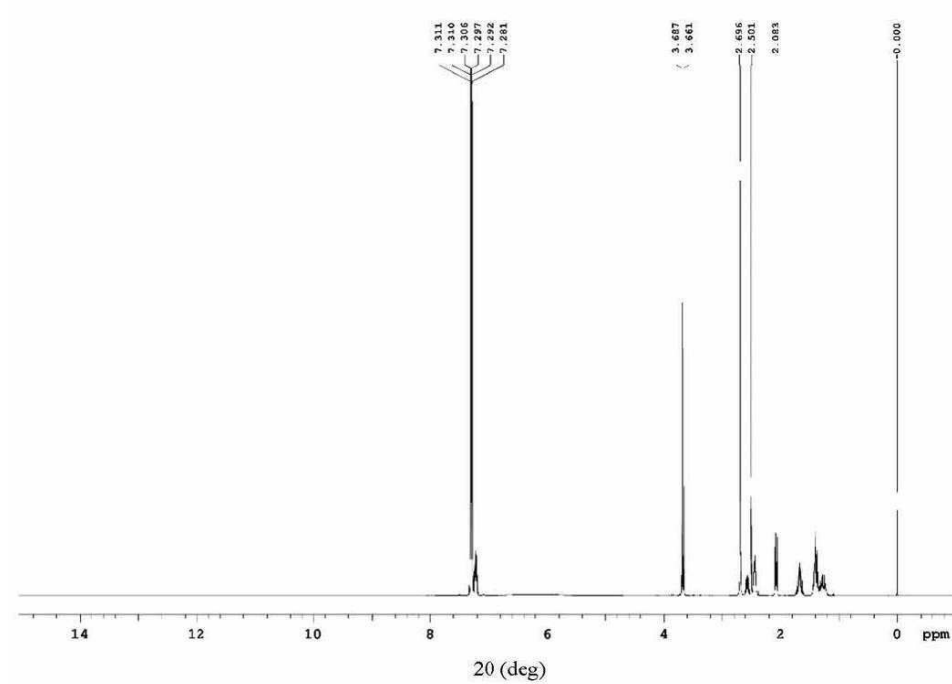
도면7b

CPI-613 피페라진 물질 C의 열중량측정 온도 기록도



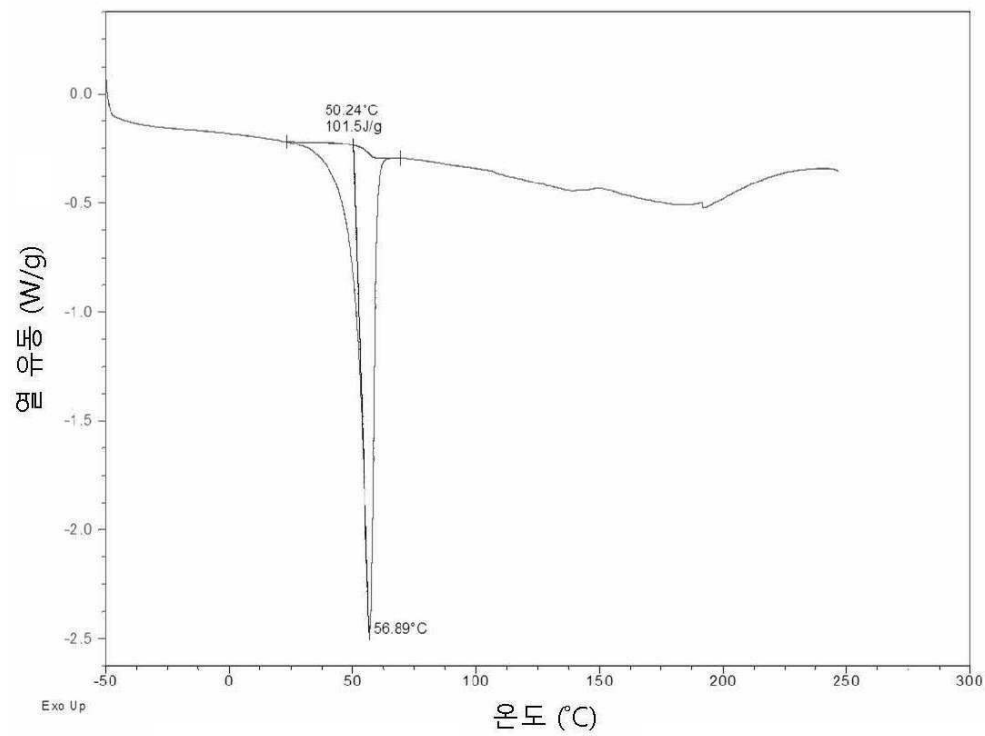
도면7c

CPI-613 피페라진 물질 C의 양성자 핵자기 공명 스펙트럼
(0 ppm 에서 TMS 기준)



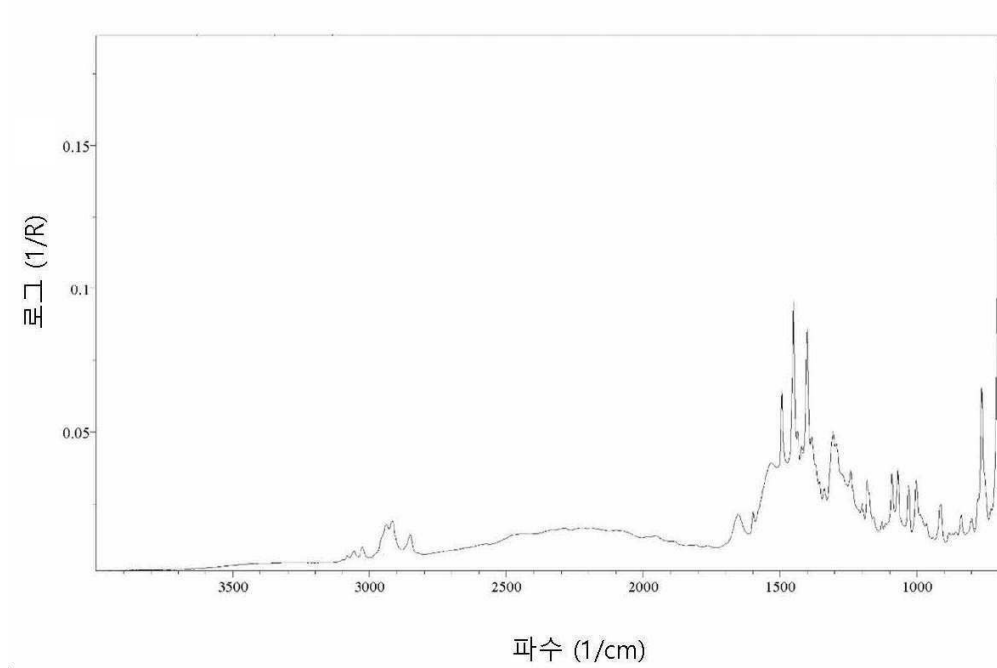
도면7d

CPI-613 피페라진 물질 C의 분별 스캐닝 열량측정 온도 기록도



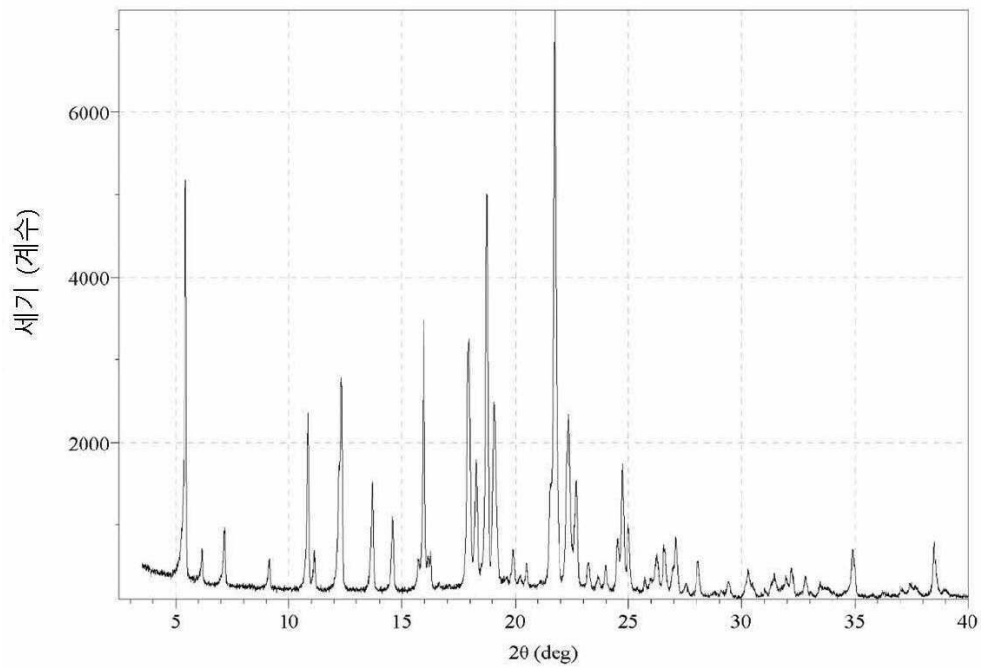
도면7e

CPI-613 피페라진 물질 C의 적외선 분광광도법



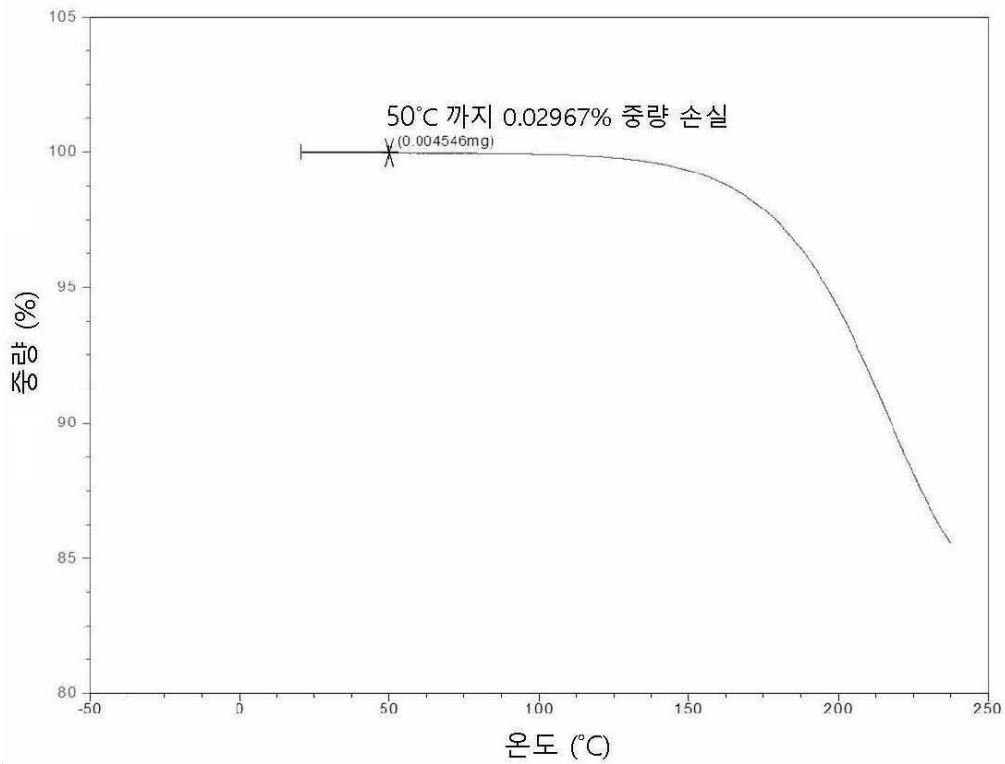
도면8a

CPI-613 벤자틴 형태 A 의 X-선 분말 회절 양상



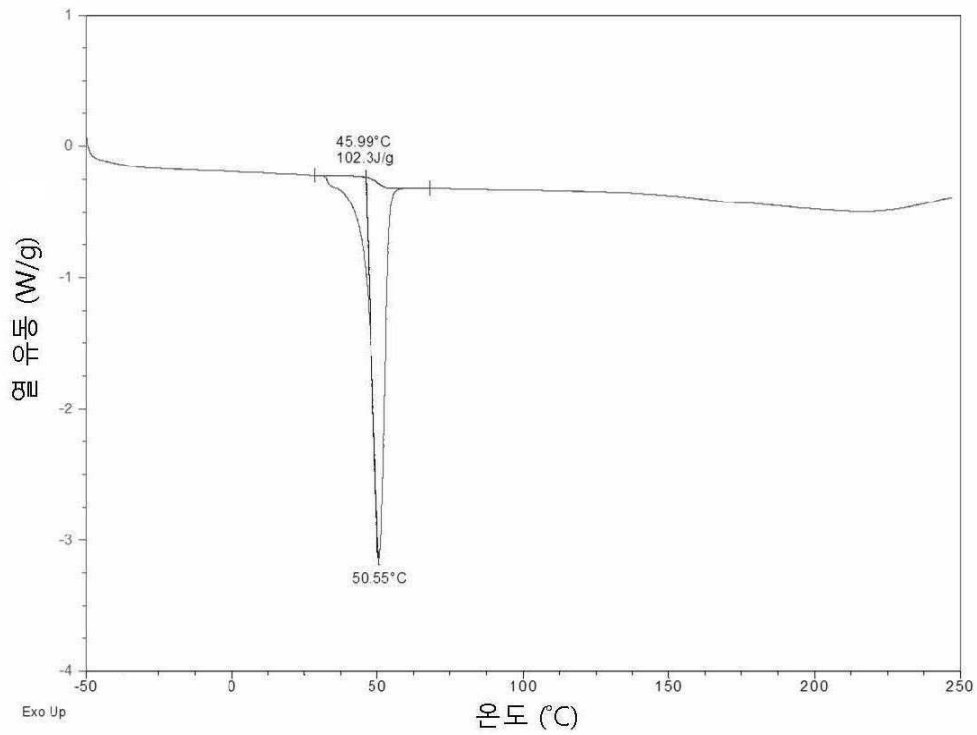
도면8b

CPI-613 벤자틴 형태 A 의 열중량측정 온도 기록도



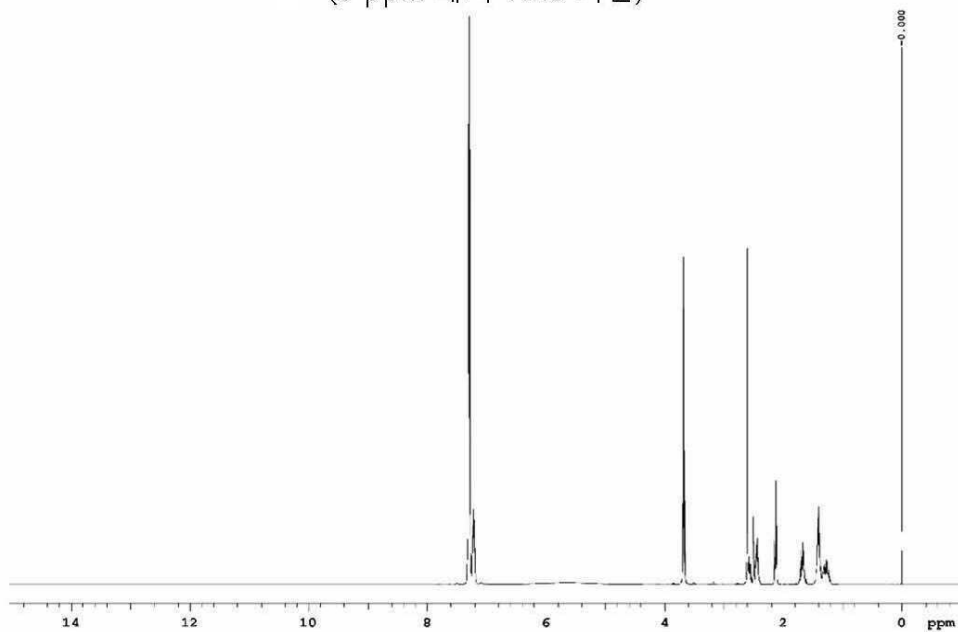
도면8c

CPI-613 벤자틴 형태 A 의 분별 스캐닝 열량측정 온도 기록도



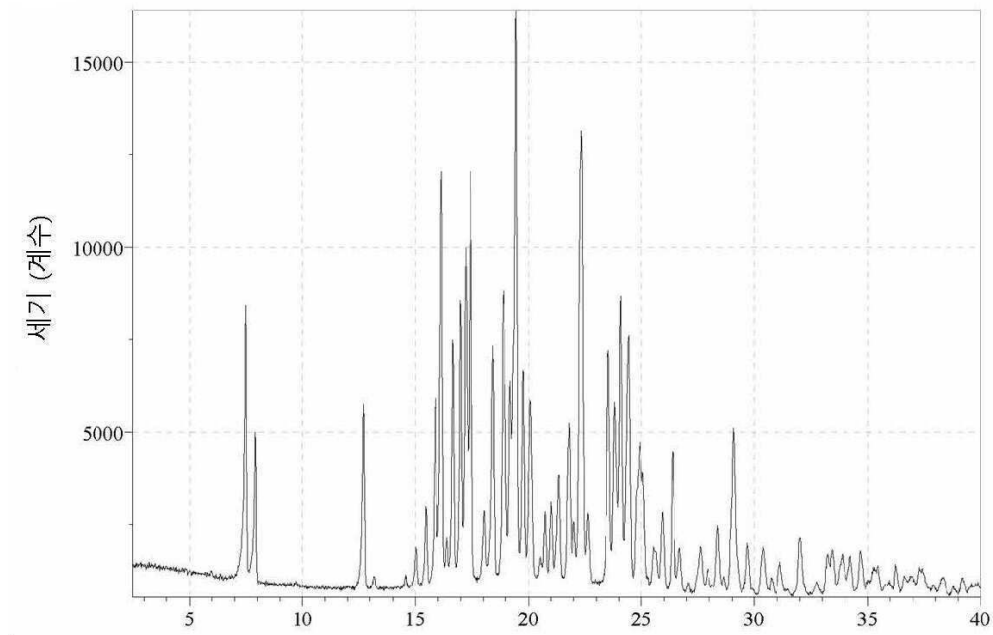
도면8d

CPI-613 벤자틴 형태 A 의 양성자 핵자기 공명 스펙트럼
(0 ppm 에서 TMS 기준)



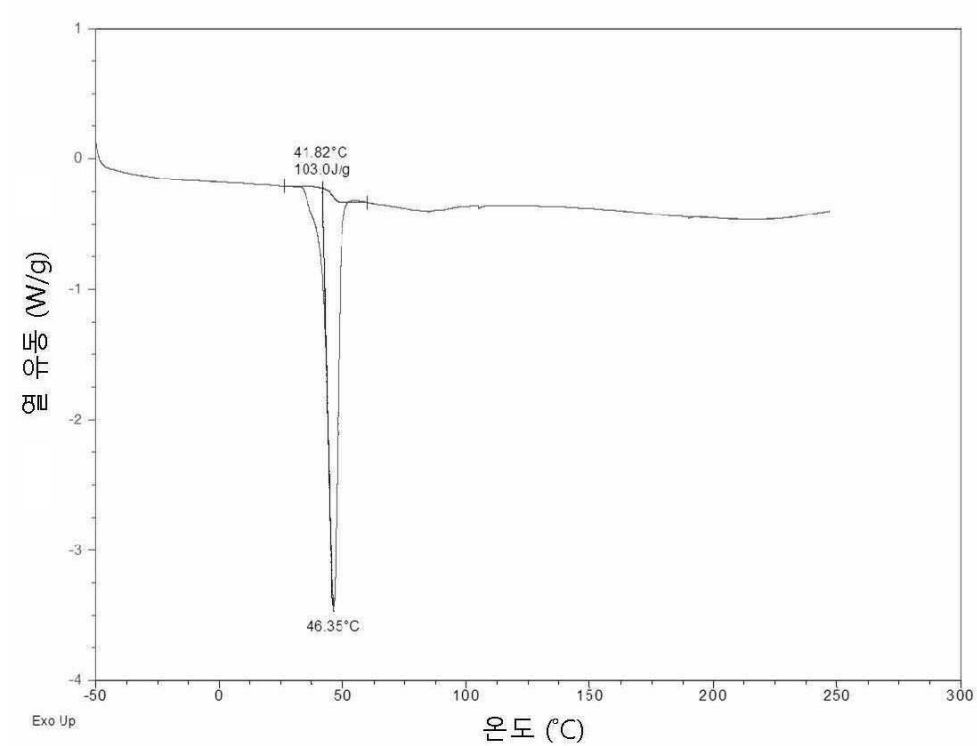
도면9a

CPI-613 벤자틴 물질 B 의 X-선 분말 회절 양상



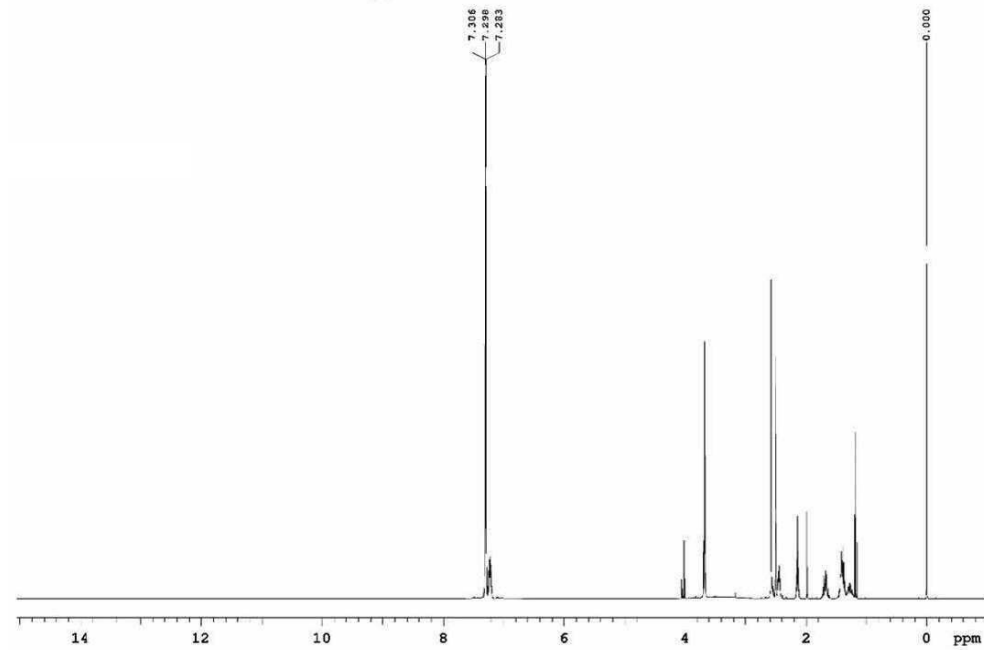
도면9b

CPI-613 벤자틴 물질 B 의 분별 스캐닝 열량측정 온도 기록도



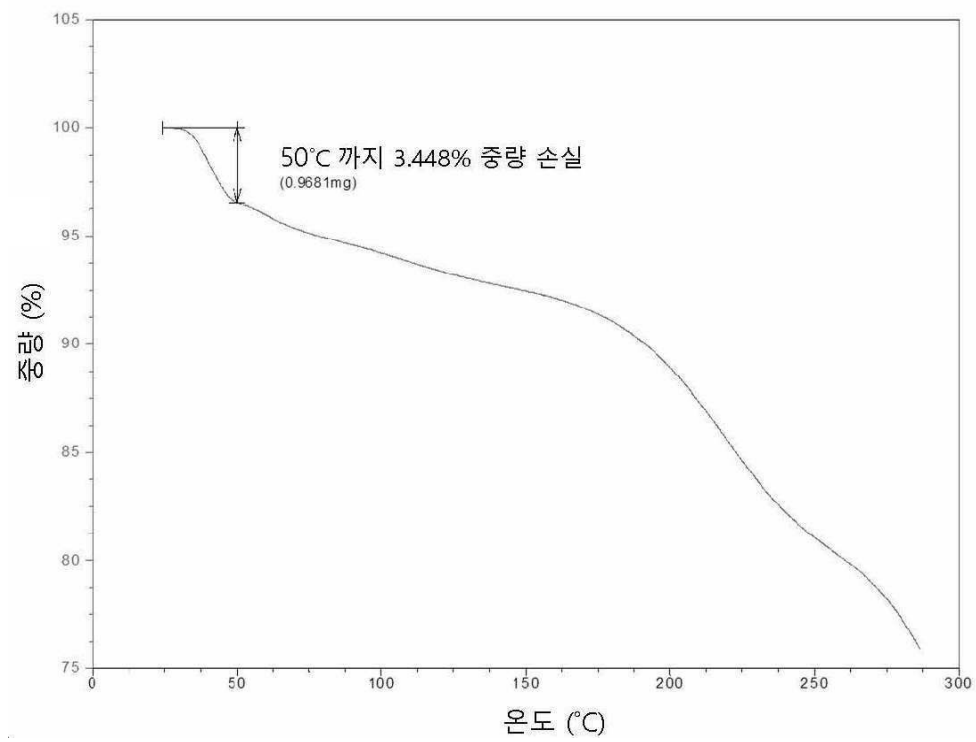
도면9c

CPI-613 벤자틴 물질 B 의 양성자 핵자기 공명 스펙트럼
(0 ppm 에서 TMS 기준)

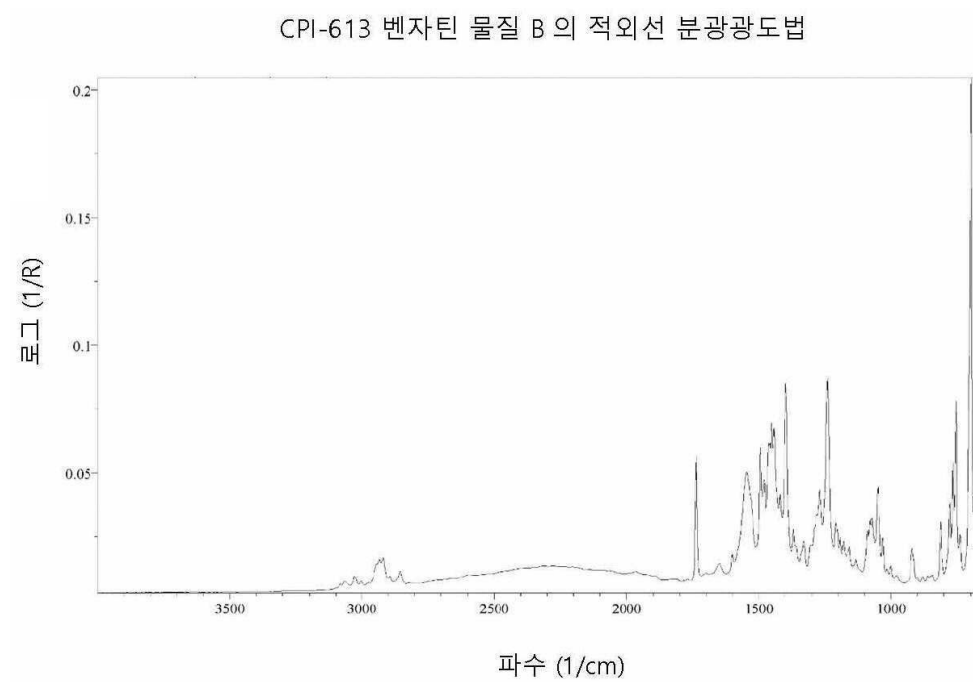


도면9d

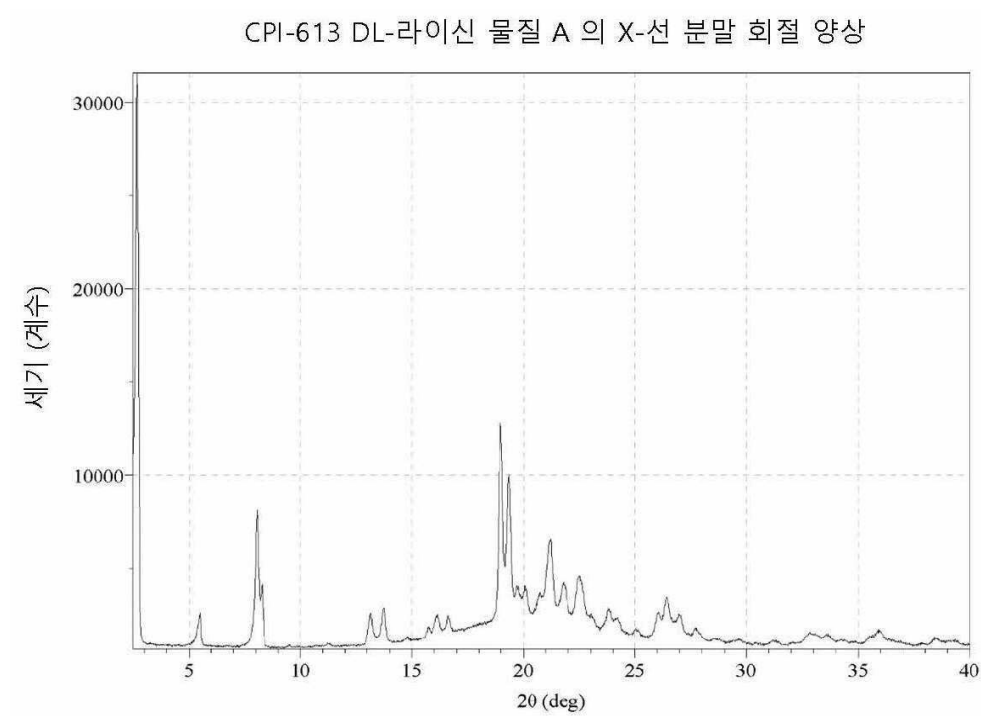
CPI-613 벤자틴 물질 B 의 열중량측정 온도 기록도



도면9e

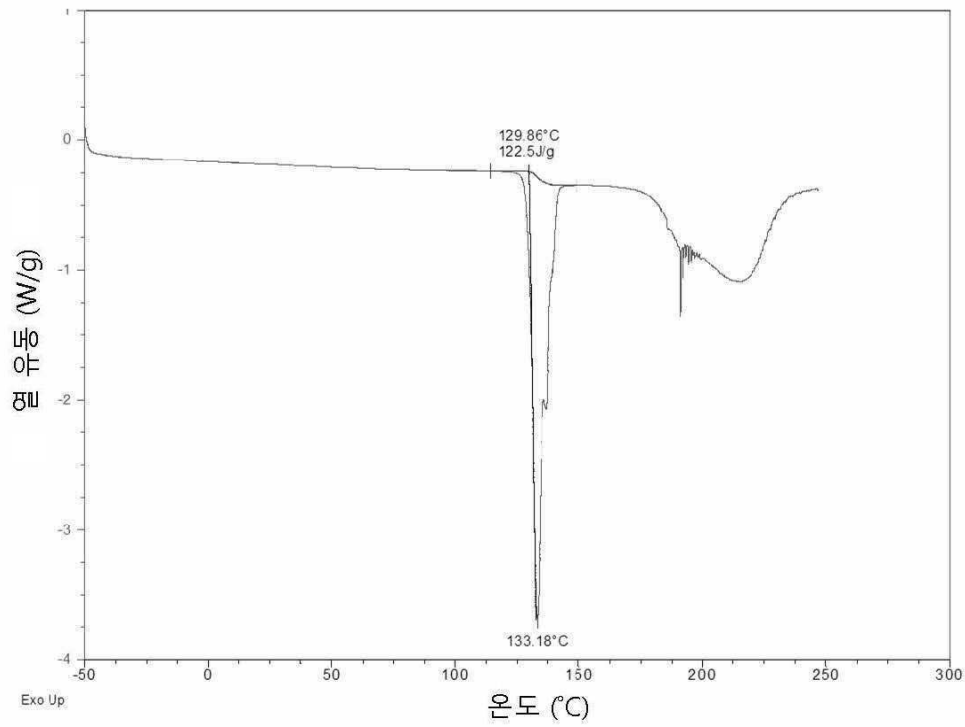


도면10a



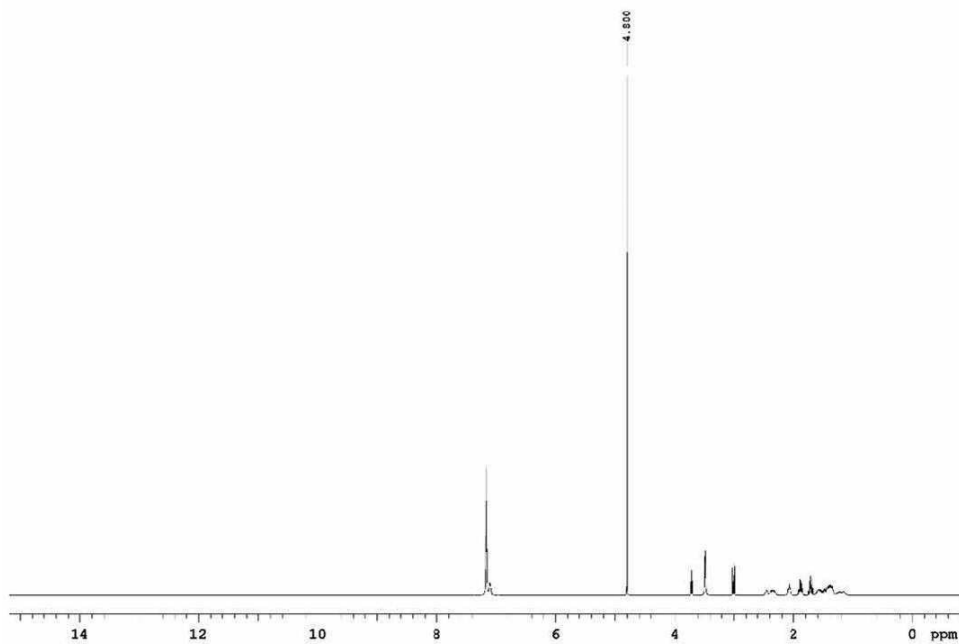
도면10b

CPI-613 DL-라이신 물질 A 의 분별 스캐닝 열량측정 온도 기록도

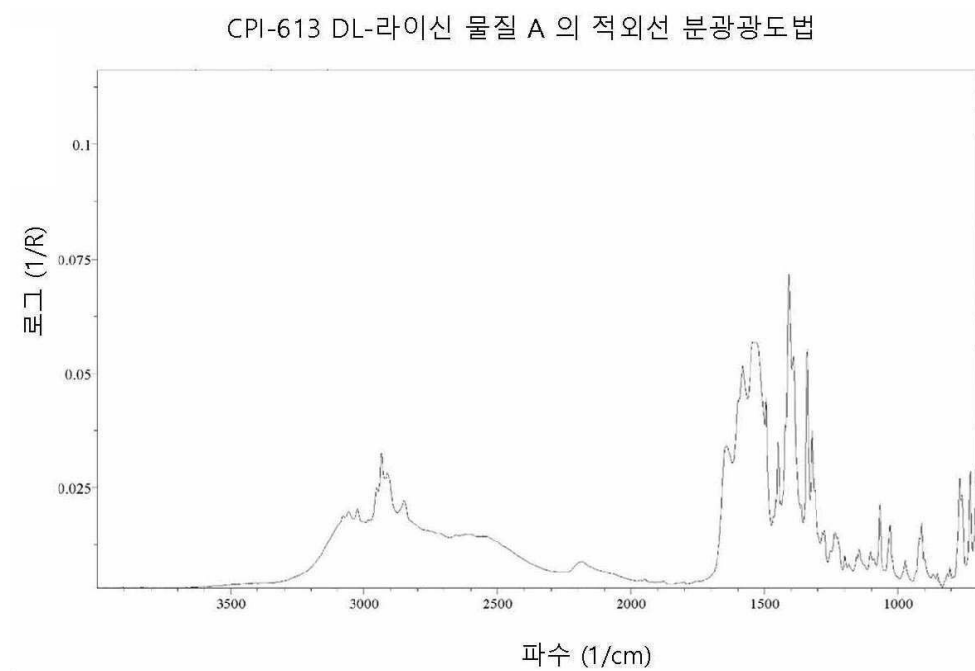


도면10c

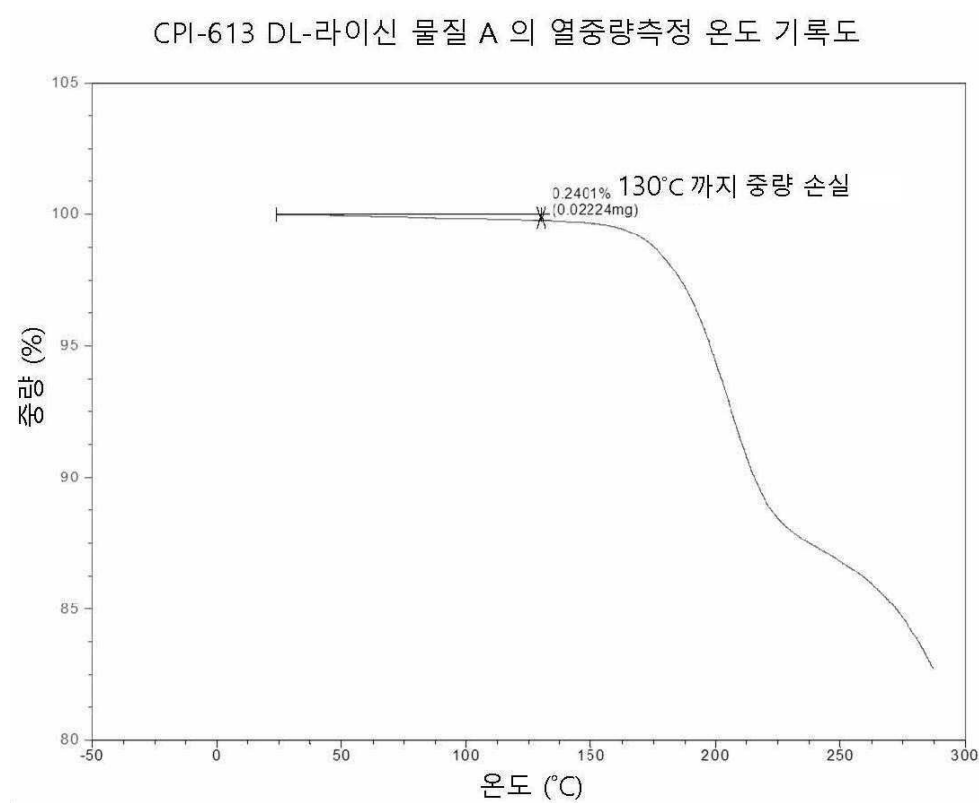
CPI-613 DL-라이신 물질 A 의 양성자 핵자기 공명 스펙트럼
(D₂O, ¹H NMR, 4.8 ppm 에서 용매 기준)



도면10d

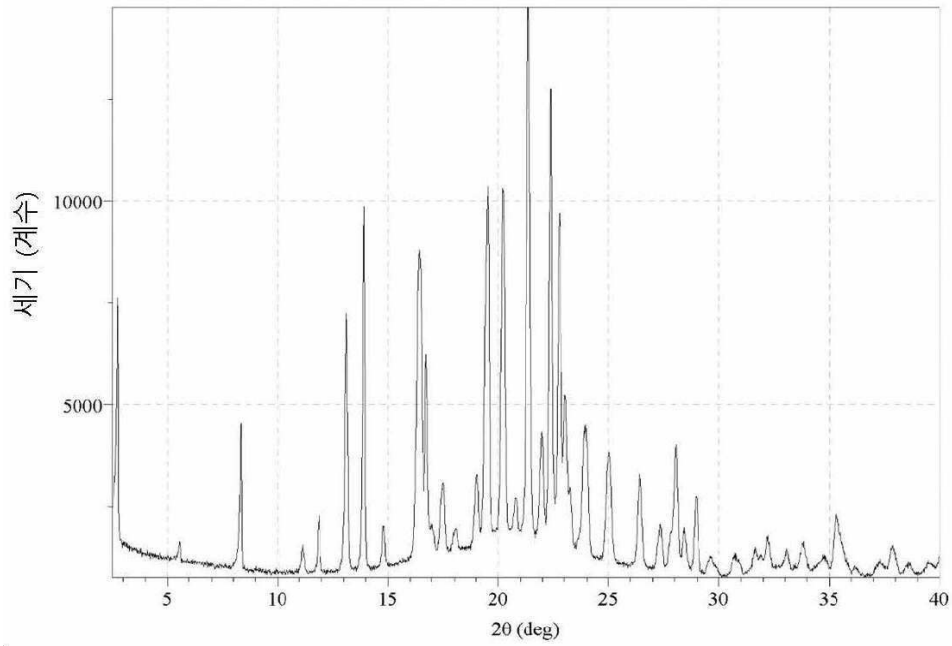


도면10e



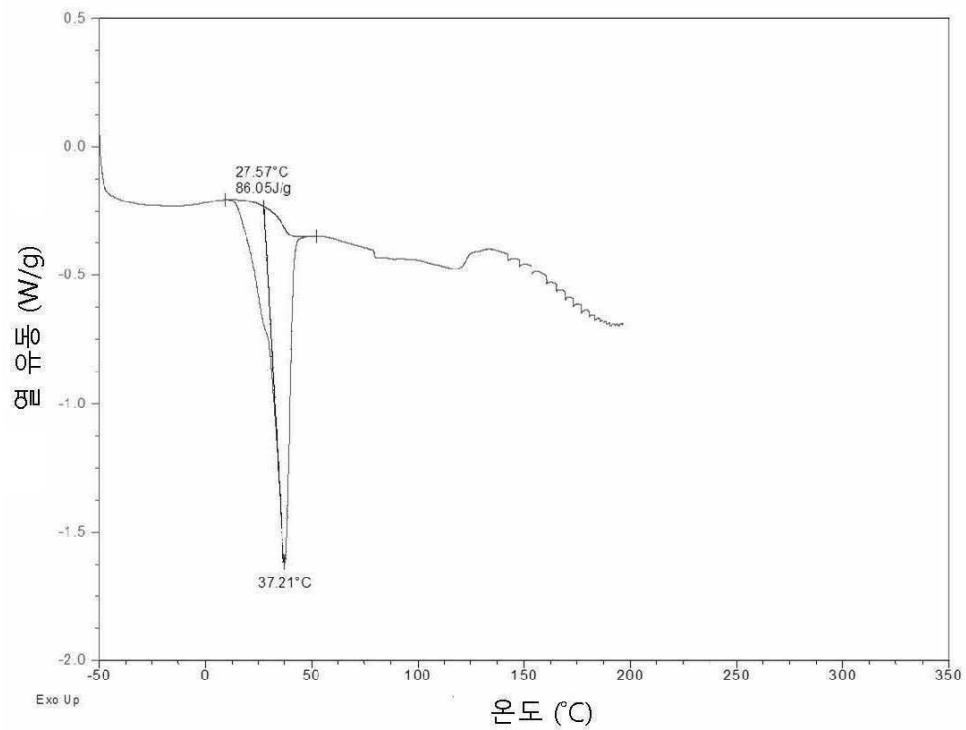
도면11a

CPI-613 트리에탄올아민 형태 A 의 X-선 분말 회절 양상



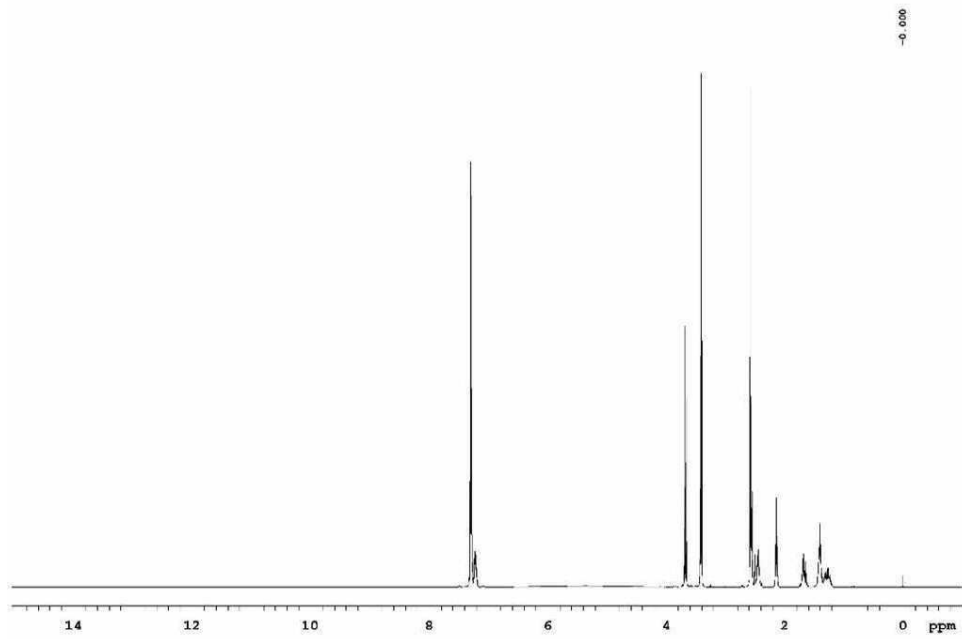
도면11b

CPI-613 트리에탄올아민 형태 A 의 분별 스캐닝 열량측정 온도 기록도



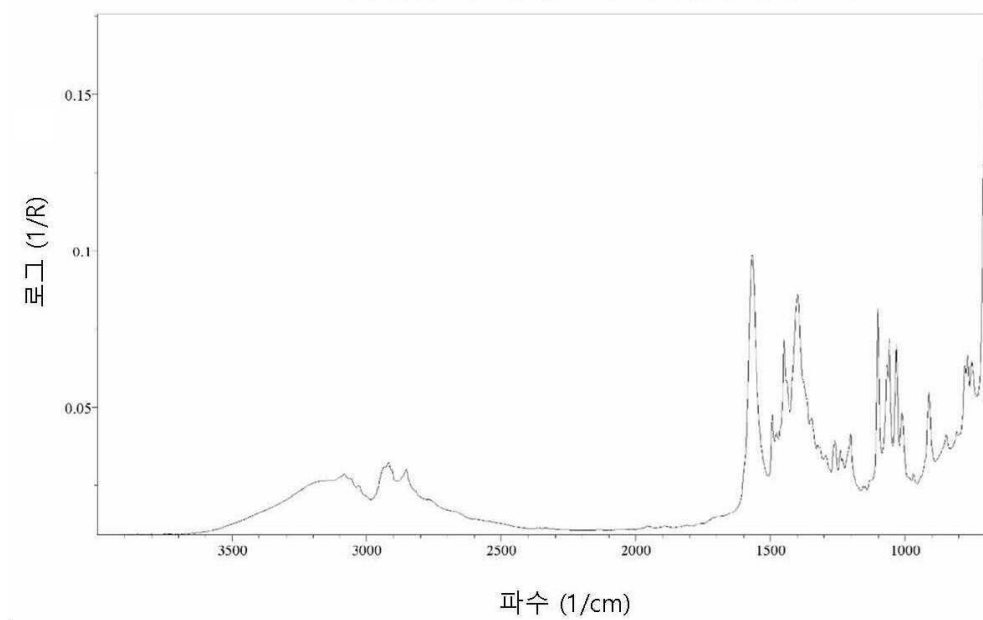
도면11c

CPI-613 트리에탄올아민 형태 A 의 양성자 핵자기 공명 스펙트럼
(0 ppm 에서 TMS 기준)



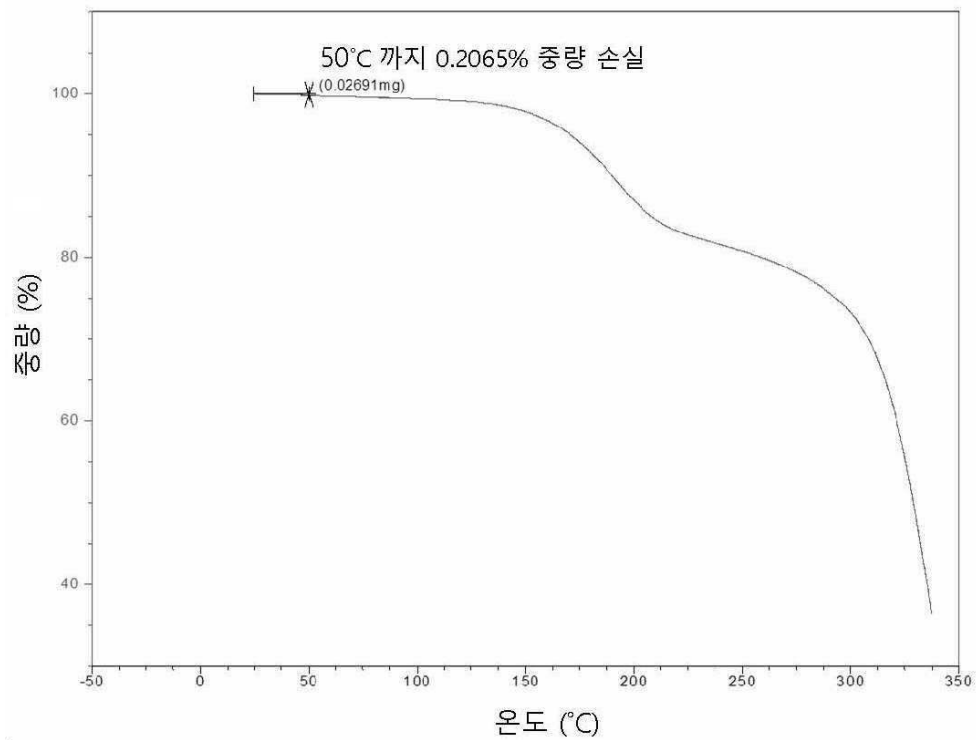
도면11d

CPI-613 트리에탄올아민 형태 A 의 적외선 분광광도법



도면11e

CPI-613 트리에탄올아민 형태 A 의 열중량측정 온도 기록도



도면12

