(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0104594
(43) 공개일자 2012년09월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/415 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7017860
(22) 출원일자(국제) 2010년12월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2012년07월10일
(86) 국제출원번호 PCT/US2010/059785
(87) 국제공개번호 WO 2011/072181
국제공개일자 2011년06월16일
(30) 우선권주장
61/285,676 2009년12월11일 미국(US)

(71) 출원인
니키 파머 인코포레이티드
미국 뉴저지 07030 호보켄 수트 5디 리버 스트리트 80
(72) 발명자
쉐시바라다란 후시맨드
미국 뉴저지주 07030 호보컨 80 리버 스트리트 스위트 5디
(74) 대리인
장훈

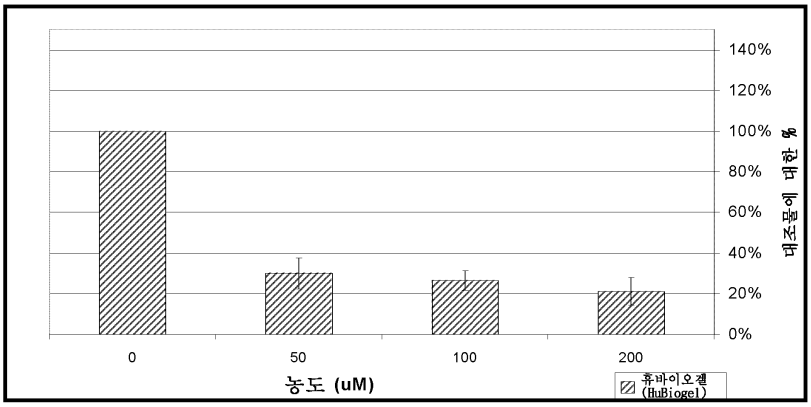
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 **췌장암의 치료 방법**

(57) 요 약

췌장암의 치료를 필요로 하는 환자에게 루테늄 착염을 투여함을 포함하는 췌장암의 치료 방법이 기재된다.

대 표 도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

췌장암을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)]의 약제학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량의 용도.

청구항 2

췌장암의 발병을 예방하거나 지연시키기 위한 약제의 제조를 위한 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)]의 약제학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량의 용도.

청구항 3

불응성(refractory) 췌장암을 치료하거나 불응성 췌장암의 발병을 예방 또는 지연시키기 위한 약제의 제조를 위한 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)]의 약제학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량의 용도.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 환자가 겜시타빈 및 에를로티닙 중 하나 이상을 포함하는 치료에 대해 불응성인, 용도.

청구항 5

제3항에 있어서, 상기 환자가 과거에 겜시타빈 및 에를로티닙 중 하나 이상을 포함하는 치료로 치료받았었고, 상기 치료에 반응하지 않았던, 용도.

청구항 6

제3항에 있어서, 상기 환자가 겜시타빈 및 에를로티닙 중 하나 이상을 포함하는 예전 치료 후 재발된 췌장암을 갖는, 용도.

청구항 7

제4항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 예전 치료가 겜시타빈을 포함하는, 용도.

청구항 8

제4항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 예전 치료가 에를로티닙을 포함하는, 용도.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용되는 염이 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)]의 알칼리 금속염이고, 이것이 나트륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)]인, 용도.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 일반적으로 암의 치료 방법, 및 특히 췌장암의 치료 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 췌장암은 가장 치명적인 형태의 암 중 하나이다. 미국에서, 매년 4만 명 이상이 췌장암 진단을 받으며, 이들 중 5% 미만이 진단 후 5년 이상 생존한다. 이러한 낮은 생존율은 주로 대부분의 췌장암이 진행 단계까지 진단되지 않는다는 사실에 기인한다. 췌장암은 보통 초기 단계에는 증상이 없지만, 후기 단계에서의 증상은 비-특이적이고 다양하여, 조기 진단을 어렵게 한다.

[0003] 췌장암에 대한 치료 옵션은 한정되어 있다. 수술 및 방사선 치료요법은 초기 단계의 췌장암에 사용될 수 있지만, 진행성 또는 재발성 췌장암에는 그다지 효과적이지 않다. 겜시타빈의 주 1회 정맥내 투여가 효과적인 것으로 나타났으며, 이는 1998년 미국 FDA에 의해 췌장암에 승인되었다. 미국 FDA는 또한 과거에 화학치료요법을 받지 않았던 진행 단계의 췌장암 환자에 대해 겜시타빈과 병용하여 사용하기 위한 키나제 억제제 에를로티닙을 승인하였다. 그러나, 에를로티닙으로부터 유도되는 전체 생존 중간값(median overall survival)의 이익은 단지 4주 미만이다[참조: Moore et al., J. Clin. Oncol., 25(15):1960-6 (2007)].

[0004] 인다졸륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 및 나트륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)]는 대장암 세포주 SW480 및 HT29에서 종양 세포를 죽이는 데 효과적인 것으로 나타났다[참조: Kapitza et al., J. Cancer Res. Clin. Oncol., 131(2):101-10 (2005)]. 그러나, 이들이 췌장암을 치료하는 데 효과적일지에 대해서는 알려진 바 없다.

발명의 내용

[0005] 발명의 개요

[0006] 본 발명에 이르러, 나트륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 화합물이 췌장암 치료에 특히 효과적인 것으로 밝혀졌다. 또한, 놀랍게도, 나트륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 화합물은 겜시타빈 및 에를로티닙과 같은 약물에 민감성인 췌장 세포주와 상기 약물에 비민감성인 췌장 세포주 둘 다에 대해 동등하게 효과적인 것으로 밝혀졌다.

[0007] 따라서, 제1 측면에서, 본 발명은, 췌장암을 가진 것으로 확인된 환자를 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량으로 치료함을 포함하는, 췌장암의 치료 방법을 제공한다.

[0008] 제2 측면에서, 본 발명은 췌장암의 발병을 예방하거나 지연시킬 필요가 있는 것으로 확인된 환자에게 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 예방학적 유효량을 투여함을 포함하는, 췌장암의 발병을 예방하거나 지연시키는 방법을 제공한다.

[0009] 본 발명은 추가로, 췌장암을 치료하거나 췌장암의 발병을 예방 또는 지연시키는 데 유용한 약제(medicament)를 제조하기 위한 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0010] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 불응성(refractory) 췌장암을 가진 환자를 확인하고, 상기 환자를 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량으로 치료함을 포함하는 불응성 췌장암의 치료 방법을 제공한다. 특정 양태에서, 상기 환자는 겜시타빈, 에를로티닙, 미토마이신 C 및 백금 제제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 약물을 포함하는 치료에 불응성인 췌장암을 갖는다.

[0011] 본 발명의 상기 및 기타 이점 및 특징, 및 이러한 이점 및 특징을 실현하는 방식은, 바람직한 예시적 양태들을 예시하는 첨부된 실시예와 함께 본 발명의 하기 상세한 설명을 숙고할 때 더욱 쉽게 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0012] 도 1은 췌장 종양 세포주 MIA PaCa2로부터 유도된 3차원 종양 모델(HuBiogel, Vivo Biosciences, Birmingham, AL)에서 나트륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)]에 의한 용량-의존적 성장 억제(MTT 검사)를 나타낸 그래프이다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 적어도 부분적으로는 나트륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 화합물이 췌장암 치료에 특히 효과적이라는 사실을 발견한 데에 기초한다. 따라서, 본 발명의 제1 측면에 따르면, 췌장암의 치료 방법이 제공된다. 구체적으로, 상기 방법은 췌장암을 가진 환자를 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량으로 치료함을 포함한다. 즉, 본 발명은 췌장암을 가진 것으로 확인 또는 진단된 환자에서 췌장암을 치료하기 위한 약제를 제조하기 위한 트랜스-[테

트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 당해 측면의 각종 양태에서, 상기 치료 방법은 또한, 췌장암을 가진 환자를 진단하거나 확인하는 단계를 임의로 포함한다. 확인된 환자는 이후에 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)](예를 들어, 나트륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 또는 인다졸륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)])의 치료학적 유효량으로 치료되거나 상기 치료학적 유효량을 투여받는다. 췌장암은 초음파, CT 스캔, MRI, 내시경 초음파, CA19-9(탄수화물 항원 19.9) 스크리닝 및 생검(예를 들어, 경피적 침 생검)을 포함하는 당해 기술 분야에 공지된 임의의 통상적 진단 방법으로 진단될 수 있다.

덧붙여, 놀랍게도, 나트륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 화합물은 겜시타빈 및 에를로티닙과 같은 약물에 민감성인 췌장암 세포주와 비민감성인 췌장암 세포주 둘 다에서 동등하게 효과적이라는 것도 밝혀졌다. 따라서, 본 발명은 또한, 불응성 췌장암을 가진 것으로 확인된 환자를 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)](예를 들어, 나트륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 또는 인다졸륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)])의 치료학적 유효량으로 치료함을 포함하는, 불응성 췌장암의 치료 방법을 제공한다. 특정 양태에서, 상기 환자는 겜시타빈, 에를로티닙, 미토마이신 C, 백금 제제(예를 들어, 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴), 도세탁셀, 5-FU 및 카페시타빈으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 약물을 포함하는 치료에 불응성인 췌장암을 갖는다. 즉, 본 발명은 또한, 불응성 췌장암, 예를 들면 겜시타빈, 에를로티닙, 도세탁셀, 미토마이신 C, 백금 제제(시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴), 5-FU 및 카페시타빈으로부터 선택된 하나 이상의 약물에 대해 불응성인 췌장암을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들어, 나트륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 또는 인다졸륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)])의 용도에 관한 것이다.

본원에서 사용된 용어 "불응성 췌장암"은, 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)]를 포함하지 않는 항-신생물 치료에 충분히 반응하지 못하거나, 또는, 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)]를 포함하지 않는 항신생물 치료에 충분히 반응한 후 재발 또는 재귀된 췌장암을 나타낸다. 따라서, 본원에서 사용된 "치료에 불응성인 췌장암"이란, 상기 치료에 충분히 반응하지 못하거나, 상기 치료에 내성이거나, 또는 상기 치료에 충분히 반응한 후 재발 또는 재귀된 췌장암을 의미한다.

따라서, 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법에 있어, 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 겜시타빈, 에를로티닙, 미토마이신 C, 도세탁셀, 백금 제제(시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴), 5-FU 및 카페시타빈으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 약물을 포함하는 치료에 내성을 나타내는 종양을 갖는 췌장암 환자를 치료하는 데 사용된다. 환언하면, 상기 방법은, 겜시타빈, 에를로티닙, 미토마이신 C, 도세탁셀, 백금 제제(시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴), 5-FU 및 카페시타빈으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 약물을 포함하는 치료 용법으로 예전에 치료받았었던 췌장암 환자이고, 당해 환자의 췌장암이 상기 치료 용법에 비-반응성인 것으로 밝혀졌거나 상기 치료 용법에 대한 내성이 커진 췌장암 환자를 치료하는 데 사용된다. 다른 양태에서, 상기 방법은, 겜시타빈, 에를로티닙, 미토마이신 C, 도세탁셀, 백금 제제(시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴), 5-FU 및 카페시타빈으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 약물을 포함하는 치료로 예전에 치료받았었지만 췌장암이 재발 또는 재귀된 췌장암 환자, 즉, 하나 이상의 상기 약물로 예전에 치료받았었던 췌장암 환자이고, 당해 환자의 암이 초기에는 예전에 투여된 하나 이상의 상기 약물에 반응하였지만 나중에 재귀된 것으로 밝혀진 췌장암 환자를 치료하는 데 사용된다. 특정 양태에서, 나트륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)]는 예전에 겜시타빈으로 치료받았었던 췌장암 환자, 즉, 겜시타빈을 포함하는 치료에 내성을 나타내거나 상기 치료 후 재귀된 종양을 갖는 췌장암 환자를 치료하는 데 사용된다. 다른 특정 양태에서, 나트륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)]는 예전에 에를로티닙으로 치료받았었던 췌장암 환자, 즉, 에를로티닙을 포함하는 치료에 내성을 나타내거나 상기 치료 후에 재귀된 췌장암을 갖는 췌장암 환자를 치료하는 데 사용된다. 또 다른 특정 양태에서, 나트륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)]는 예전에 백금 세포독성 제제(예를 들어, 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 피코플라틴)으로 치료받았었던 췌장암 환자, 즉, 백금 세포독성 제제(예를 들어, 시스플라틴, 카보플라틴, 피코플라틴 또는 옥살리플라틴)을 포함하는 치료에 내성을 나타내거나 상기 치료 후에 재귀된 췌장암을 갖는 췌장암 환자를 치료하는 데 사용된다. 또 다른 특정 양태에서, 나트륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)]는 예전에 5-FU 또는 카페시타빈으로 치료받았었던 췌장암 환자, 즉, 5-FU 또는 카페시타빈을 포함하는 치료에 내성을 나타내거나 상기 치료 후에 재귀된 췌장암을 갖는 췌장암 환자를 치료하는 데 사용된다. 또 다른 특정 양태에서, 나트륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루

테네이트(III)]는 예전에 미토마이신 C로 치료받았었던 췌장암 환자, 즉, 미토마이신 C를 포함하는 치료에 내성을 나타내거나 상기 치료 후에 재귀된 췌장암을 갖는 췌장암 환자를 치료하는 데 사용된다.

불응성 췌장암을 검출하기 위해, 초기 치료 중인 환자는 내성, 비-반응성 또는 재발성 췌장암의 징후에 대해 조심스럽게 모니터링될 수 있다. 이것은, 예를 들면 겜시타빈, 에를로티닙, 미토마이신 C, 도세탁셀, 백금 제제(시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴), 5-FU 및 카페시타빈으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 약물을 포함할 수 있는 초기 치료에 대한 상기 환자의 암의 반응을 모니터링함으로써 실현될 수 있다. 초기 치료에 대한 암의 반응, 반응 결여, 또는 재귀는 당해 기술 분야에서 실시되는 임의의 적합한 방법에 의해 측정될 수 있다. 예를 들면, 이것은 종양 크기 및 수를 평가함으로써 실현될 수 있다. 종양 크기의 증가 또는 달리, 종양 수의 증가는 상기 종양이 화학치료요법에 반응하지 않고 있거나 재귀가 일어났음을 나타낸다. 상기 측정은 문헌[참조: Therasse et al, J. Natl. Cancer Inst. 92:205-216 (2000)]에 상세하게 기술되어 있는 "RECIST" 기준에 따라 수행될 수 있다.

본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 췌장암의 발병을 예방 또는 지연시키거나 췌장암의 재발을 예방 또는 지연시킬 필요가 있는 환자를 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들어, 나트륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 또는 인다졸륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)])의 예방학적 유효량으로 치료함을 포함하는, 췌장암의 발병을 예방 또는 지연시키거나, 췌장암의 재발을 예방 또는 지연시키는 방법이 제공된다.

만성 췌장염을 가진 사람들은 췌장암이 발생할 위험이 증가하는 것으로 현재 공지되어 있다. 또한, 상염색체 열성 모세혈관확장성 운동실조 및 BRCA2 유전자 또는 PALB2 유전자에서의 상염색체 우성 유전 돌연변이, STK11에서의 돌연변이로 인한 포이츠-예거 증후군(Peutz-Jeghers syndrome), 유전성 비용종증 대장암(HNPCC), 가족성 선종성 용종증(FAP), 및 CDKN2A 유전자에서의 돌연변이로 인한 가족성 비정형 다발성 모반 흑색종-췌장암 증후군(FAMMM-PC)을 가진 환자들을 비롯한 유전적 증후군을 갖는 사람들 역시 췌장암 발생에 취약하다. 이러한 사람들은 모두 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들어, 나트륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 또는 인다졸륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)])의 예방학적 유효량을 사용하여 췌장암의 발병을 예방하거나 지연시키는 본 발명의 방법에 대한 후보자일 수 있다. 또한, 췌장암의 가족력을 가진 환자 역시 췌장암의 발병을 예방하거나 지연시키는 본 발명의 방법의 적용을 위해 확인될 수 있다.

췌장암의 재발을 예방하거나 지연시키기 위한 목적을 위해, 치료를 받았었고 진정 상태 또는 안정 또는 무진행 상태에 있는 췌장암 환자를 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들어, 나트륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 또는 인다졸륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)])의 예방학적 유효량으로 치료하여 췌장암의 재발 또는 재귀를 효과적으로 예방하거나 지연시킬 수 있다.

본 발명에서, 췌장암은 외분비 췌장암, 예를 들면, 선암, 선편평상피 암종, 인환 세포 암종(signet ring cell carcinoma), 간모양 암종, 콜로이드 암종, 미분화 암종, 및 파골세포 모양 거대 세포를 갖는 미분화 암종을 나타낸다.

본원에서 사용된 "...로...를 치료하는"이란 구절 또는 이것을 다른 말로 바꾸어 표현한 구절은, 환자에게 화합물을 투여하거나 환자의 체내에서 화합물의 형성을 야기시키는 것을 의미한다.

본 발명의 방법에 따르면, 췌장암은, 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들어, 나트륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 또는 인다졸륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)])의 치료학적 유효량을 단일 제제로서 단독으로, 또는 달리, 하나 이상의 기타 항암제와 병용하여 사용함으로써 치료될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염의 예로는 알칼리 금속염(예를 들어, 나트륨염 또는 칼륨염), 인다졸륨염 등이 포함된다. 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)]의 알칼리 금속염, 바람직하게는 나트륨염(즉, 나트륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 또는 칼륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)])이 특히 유용하다.

트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)]의 알칼리 금속염은 당해 기술 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, PCT 공보 제WO/2008/154553호에는 나트륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)]의 효율적인 제조 방법이 기재되어 있다. 미국 특허 제7,338,946호에는 인다졸륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)]) 및 상기 인다졸륨염을 함유하는 제형이 기재되어 있다.

트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)](예를 들어, 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 또는 인다졸륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)])의 약제학적으로 허용되는 염과 같은 약제학적 화합물은 전체 체중을 기준으로 환자의 체중 1kg당 0.1mg 내지 1000mg의 양으로 정맥내 주사 또는 임의의 기타 적합한 수단을 통해 투여될 수 있다. 활성 성분은 한번에 투여될 수 있거나, 다수의 더 적은 용량으로 분할되어 소정의 시간 간격으로, 예를 들면 1일 1회 또는 2일 1회 투여될 수 있다. 상기에 설명된 용량 범위는 단지 예시적이며, 본 발명의 범위를 제한하려는 의도가 아님을 이해해야 한다. 활성 성분의 치료학적 유효량은, 숙련된 기술자에게 명백해지겠지만, 사용되는 화합물의 활성, 환자 체내에서의 활성 화합물의 안정성, 완화시키고자 하는 상태의 중증도, 치료받는 환자의 전체 체중, 투여 경로, 신체에 의한 활성 화합물의 흡수, 분포 및 배출의 용이성, 치료받는 환자의 연령 및 민감도 등을 비제한적으로 포함하는 인자들에 따라 달라질 수 있다. 투여량은 상기 각종 인자들이 경시적으로 변화함에 따라서 조절될 수 있다.

본 발명에 따르면, 췌장암 치료에 유용한 약제의 제조를 위한 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들어, 나트륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 또는 칼륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)]와 같은 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)]의 알칼리 금속염, 또는 인다졸륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)])을 갖는 화합물의 용도가 제공된다. 상기 약제는, 예를 들면 정맥내, 피내 또는 근육내 투여에 적합한 주사가능한 형태일 수 있다. 주사가능한 형태는 일반적으로 당해 기술 분야에 공지되어 있으며, 예를 들면 완충 용액 또는 현탁액 중의 것이다.

본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 용기 내의 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들어, 나트륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 또는 칼륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)]와 같은 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)]의 알칼리 금속염, 또는 인다졸륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)])을 함유하는 화합물의 단위 용량형, 및 임의로, 본 발명에 따른 방법, 예를 들면 췌장암을 치료하거나 췌장암의 발병을 예방 또는 지연시키는 방법, 췌장암의 재발을 예방 또는 지연시키는 방법 또는 불응성 췌장암을 치료하는 방법에 키트를 사용하기 위한 지침서를 포함하는 약제학적 키트가 제공된다. 숙련된 기술자에게 명백해지겠지만, 상기 단위 용량형의 치료학적 화합물의 양은 본 발명의 방법에서 환자에 사용되는 용량형에 의해 결정된다. 상기 키트에서, 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들어, 나트륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 또는 칼륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)]와 같은 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)]의 알칼리 금속염, 또는 인다졸륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)])을 갖는 화합물은 앰풀 내의 예컨대 25mg의 양의 동결건조된 형태일 수 있다. 임상에서, 상기 동결건조된 형태는 완충액에 용해되어 본 발명에 따른 치료를 필요로 하는 환자에게 투여될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 실시예

[0014] 나트륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 화합물을 췌장 종양 세포주 MIA PaCa2로부터 유도되는 3차원 종양 모델에서 시험하였다. 구체적으로, 세포를 트립신화하고, 세척하고, 트립판 블루 배제법에 의해 계수하였다. 그런 다음, 20,000 세포/10㎕ 휴바이오겔(HuBiogel)(4mg/mL)로 혼합하여 종양 비드(tumor bead)를 제조하였다(본원에 참조로 인용되는 미국 특허 출원 제10/546,506호 참조). 상기 3차원 종양 비드를 37℃ 항온배양기 +5% CO_2에서 완전 배지(10% FBS)를 갖는 다중-웰 플레이트에서 72시간 동안 배양하였다. 배지 중의 각종 농도의 나트륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 시험 화합물(최종 0.2 내지 0.3% DMSO) 또는 대조물(DMSO)로 소형-종양을 처리하였다. 상기 배양 배지를 제거하고 약물 화합물 또는 DMSO를 갖는 새로운 배지로 대체시킴으로써 반복적인 약물 처리를 수행하였다. 3일 째에, MTT 검사 및 생존-세포의 칼세인(Calcein) AM에 의한 염색을 수행하였다(5개 비드/검사 세트).

[0015] 나트륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)]는 생존-세포 염색/화상 분석에서 효과적인 용량-의존적 종양 살해를 나타냈으며, 종양 증식 활성을 현저하게 억제시켰다(도 1 참조). 데이타 세트(평균, T-시험, GI-50)의 통계적 분석은 MS-엑셀 프로그램을 사용하여 수행되었다. T-시험 결과가 하기 표 1에 기재되어 있다. 평균 GI-50(50% 성장 억제에 요구되는 약물 농도)은 35.73μM이었다.

[0016] [표 1]

t-시험	200	100	50
MIA-PaCa (대조물 vs. 실험물)	5.71322E-09	6.01707E-10	3.35631E-08
	대조물 vs. 200 μM	대조물 vs. 100 μM	대조물 vs. 50 μM

[0017]

[0018] 실시예 2

[0019] 나트륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)]의 활성을 시험하기 위해, 사람 췌장암 세포주 PANC-1 및 Capan-1을 사용하여 ATCC의 MTT 세포 증식 검사(MTT Cell Proliferation Assay®)를 수행하였다. 본 연구를 위해 보존 배양물을 70 내지 80% 포화도까지 성장시켰다. 지시된 세포주에 대한 나트륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)]의 항-증식 활성은 상기 ATCC의 MTT 세포 증식 검사(카탈로그 번호 30-1010K)를 사용하여 시험관 내에서 평가되었다. PANC-1 세포는 10% FBS 및 1% pen/strep/글루타민을 갖는 DMEM 배지 중에서 성장시켰다. Capan-1 세포는 20% FBS 및 1% pen/strep/글루타민을 갖는 IMDM 배지를 사용하여 성장시켰다. Panc 1 및 Capan-1 세포 플레이트를 각각 6000 세포/웰 및 15,000 세포/웰로 접종시키고, 1,000 μM 또는 이의 일련의 4x 희석물(250 μM, 62.5 μM 등)의 나트륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)]로 처리하였다. 처리 후 72시간에 각각의 웰로부터 배지 100㎕를 제거하고, MTT 시약 10㎕를 각각의 웰에 첨가하였다. 상기 플레이트를 37℃에서 4시간 동안 항온배양한 다음, 세제 100㎕를 첨가하였다. 상기 플레이트를 실온에서 암실 중에 밤새 방치시키고, 소프트맥스® 프로(SoftMax® Pro)(버전 5.2, 몰레큘러 디바이시스(Molecular Devices))를 사용하여 플레이트 판독기에서 판독하였다.

[0020] 흡광도 데이타는 다음과 같이 분석하였다: 흡광도 값을 대조물에 대한 백분율로 전환시키고, IC_{50} 산출을 위해 소프트맥스® 프로(버전 5.2, 몰레큘러 디바이시스)를 사용하여 시험 제제 농도에 대해 플로팅하였다. 대조물에 대한 백분율을 산출하기 전에 모든 웰로부터 플레이트 공시료 신호값 평균을 뺐다. 대조물에 대한 백분율은 각각의 시험 웰에 대한 흡광도 값을 무약물 대조 평균(컬럼 11 값; 세포 + 비히클 대조물)으로 나누고 100을 곱하여 산출하였다. 화합물 농도 대 대조물에 대한 백분율의 플롯을 4-매개변수 방정식을 사용하여 분석하여, IC_{50} 값, 및 에스자형 용량 반응 곡선을 설명하는 기타 매개변수들을 수득하였다.

[0021] 시험 제제에 대한 IC_{50} 값은 하기 4 매개변수-로지스틱 방정식을 사용하여 데이타를 곡선-적합시킴으로써 추정하였다:

$$Y = \frac{\text{최상} - \text{최하}}{1+\left(X/IC_{50}\right)^{n}} + \text{최하}$$

[0022]

[0023] 상기 식에서, "최상"은 대조물 흡광도의 최대 %(100%)이고, "최하"는 최고 제제 농도에서의 대조물 흡광도의 최소 %(0으로 내려감)이며, Y는 대조물 흡광도에 대한 백분율이고, X는 시험 제제 농도이며, IC_{50}은 대조 세포에 비해 세포 성장을 50%로 억제시키는 제제의 농도이고, n은 상기 곡선의 기울기이다. PANC-1 및 Capan-1 세포주에서의 나트륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)]의 IC_{50}은 각각 30.6 μM 및 45.2 μM이었다.

[0024] [표 2]

세포주	IC_{50}
Panc-1	30.6 μM
Capan-1	45.2 μM

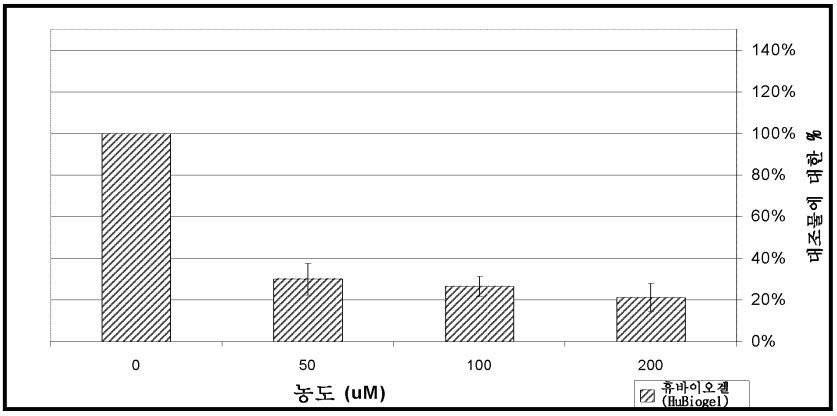
[0025]

[0026] PANC-1 세포는 겜시타빈과 에를로티닙 둘 다에 내성인 것으로 공지되어 있다[참조: Guo et al., Tumori., 95:796-803 (2009); Durkin et al., Am. J. Surg., 186:431-436 (2003)]. 따라서, 나트륨 트랜스-[테트라클로로비스(1H-인다졸)루테네이트(III)] 화합물은 겜시타빈 및 에를로티닙에 내성인 세포에서 활성이다.

[0027] 본 명세서에서 언급된 모든 문헌 및 특허 출원은 본 발명이 속한 기술 분야의 숙련가들의 수준을 시사한다. 모든 문헌 및 특허 출원은 각각의 개별 문헌 또는 특허 출원이 구체적 및 개별적으로 참조로 인용된 것과 동일한 정도로 본원에서 참조로 인용된다. 상기 문헌 및 특허 출원이 단순히 언급되었다고 해서 반드시 이들이 본 출

원에 대한 선행 기술임을 인정하는 것은 아니다.

[0028] 상기에서 본 발명은 이해의 명확성을 목적으로 예시 및 실시예에 의해 다소 상세하게 기술되었지만, 첨부된 특허청구범위내에서 특정 변화 및 변형이 실시될 수 있음이 명백해질 것이다.

도면

도면1