



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년08월12일

(11) 등록번호 10-1544222

(24) 등록일자 2015년08월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/436 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7021193

(22) 출원일자(국제) 2008년04월08일

심사청구일자 2013년04월05일

(85) 번역문제출일자 2009년10월09일

(65) 공개번호 10-2009-0130040

(43) 공개일자 2009년12월17일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/004501

(87) 국제공개번호 WO 2008/124125

국제공개일자 2008년10월16일

(30) 우선권주장

60/922,759 2007년04월10일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO2004097052 A2*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

와이어쓰 엘엘씨

미합중국 뉴저지주 07940-0874 매디슨 파이프 지
랄다 팜즈

(72) 발명자

두카트 개리

미국 19002 펜실베이니아주 앰블러 벤자민 드라이
브 1714

기븐스 제임스 조셉 주니어

미국 07675 뉴저지주 웨스트우드 테라스 드라이브
33

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인코리어나

전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 감유립

(54) 발명의 명칭 **유두상 신세포암에서의 템시로리무스의 항종양 활성**

(57) 요약

본 발명은 유두상 신세포암의 치료 방법 및 상기 치료에서의 CCI-779 의 용도를 제공한다.

(72) 발명자

버켄블릿 안나

미국 02494 매사추세츠주 니담 후버 로드 60

페인골드 제이 마샬

미국 19096 펜실베이니아주 와인우드 인디안 크릭
로드 230

명세서

청구범위

청구항 1

템시로리무스를 포함하는, 진행성 유두상 신세포암(advanced papillary renal cell carcinoma)의 치료용 약제.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 진행성 유두상 신세포암이 I 형 유전성 유두상 신세포암인 약제.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 진행성 유두상 신세포암이 II 형 유전성 유두상 신세포암인 약제.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 진행성 유두상 신세포암이 산발 유두상 신세포암인 약제.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 진행성 유두상 신세포암이 이전에 치료되지 않은 진행성 유두상 신세포암인 약제.

청구항 6

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 진행성 유두상 신세포암은 위험성이 높은 특성과 관련되어 있는 약제.

청구항 7

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 진행성 유두상 신세포암이 전이성인(metastatic) 약제.

청구항 8

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 템시로리무스가 정맥내 투여되는 약제.

청구항 9

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 템시로리무스가 1 내지 24 개월 동안 주당 투여되는 약제.

청구항 10

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 템시로리무스가 주당 1 내지 250 mg 의 용량으로 정맥내 투여되는 약제.

청구항 11

제 10 항에 있어서, 템시로리무스가 주당 25 mg 의 용량으로 정맥내 투여되는 약제.

청구항 12

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 템시로리무스가 요법에서 단독의 항신생물제인 약제.

청구항 13

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 템시로리무스가 요법에서 단독의 활성제인 약제.

청구항 14

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 추가 활성제를 추가로 포함하고, 단 상기 추가 활성제가 인터페

론이 아닌 약제.

청구항 15

인터페론 알파의 부재하에서 템시로리무스를 포함하는, 진행성 유두상 신세포암(advanced papillary renal cell carcinoma)의 치료용 약제.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

발명의 설명

배경 기술

- [0001] CCI-779 는 3-히드록시-2-(히드록시메틸)-2-메틸프로피온산을 갖는 라파마이신(rapamycin) 42-에스테르이고, 라파마이신의 에스테르는 인비트로(in vitro) 및 인비보(in vivo) 모델 둘 모두에서 종양 성장에 미치는 유의한 억제 효과를 나타낸다. 상기 화합물은 일반적으로 템시로리무스라는 명칭으로 현재 알려져 있다. CCI-779 단독 [예를 들어, US 특허 제7,189,735호 참조] 또는 기타 활성제와의 혼합물 [예를 들어, US 공개 특허 출원 제2004-0258662 A1호 참조] 의 사용이 기재되어 있다.
- [0002] 신세포암 (RCC) 은 성인에게 가장 일반적인 일차 신장 악성 신생물로 모든 악성 신장 종양의 85 % 초과, 모든 성인 악성종양의 2 % 를 차지한다. 대부분의 신장 악성종양은 세뇨관 상피에서 발생하고, 신장 종양의 WHO 국제 조직학적 분류에 정의된 형태학적 특성에 근거하여 여러 가지 별개의 아류형으로 나누어진다.
- [0003] 가장 일반적인 아류형으로, 투명-세포(clear cell) 신세포암 (cRCC)이 모든 RCC 의 약 70-75 % 를 차지한다. 두번째로 가장 일반적인 아류형은 유두상 신세포암 (pRCC)으로서 모든 RCC 의 15 % 이하, 이어서 협색소성은 5 % 이하, 호산성 과립세포종 (oncocytoma) 은 3 % 이하, 집합관은 2 % 이하를 차지한다.
- [0004] PRCC 는 유두상 형태로 배열된 종양 세포를 갖는 존재하는 섬유혈관성(fibrovascular) 코어에 의해 조직학적으로 특징된다. 대부분의 PRCC 종양은 무통 행동을 나타내고, 진행 및 사망의 한정적 위험이 있지만, 별개의 부분집합은 매우 공격적 행동을 나타낸다 [X. J. Yang et al, *Cancer Res.* 65, 5628 (2005)]. PRCC 의 치료에는 여전히 문제가 남아 있다. 현재까지, 진행성 pRCC 를 앓고 있는 환자에게 적용가능한 효과적인 치료법은 없고, pRCC 를 앓는 환자는 더 일반적인 투명 세포 신세포암을 위해 일반적으로 설계된 임상 실험으로부터 보통 제외되어 있다.
- [0005] 멀티-키나아제 억제제, Sorafenib (Nexavar™) 및 Sunitinib (Sutent™)은 진행성 신세포암 및 전이 신장암을 앓고 있는 환자의 치료를 위해 FDA 승인을 획득하였다. 상기 억제제 둘 모두는 VEGF, PDGFR 등의 소분자 멀티-수용체 키나아제 억제제이고, 통상적인 사이토카인 치료법들 중 일부와 비교하여 감소된 독성 프로파일을 갖는 향상된 무진행생존율(progression free survival)을 나타낸다. 그러나, 이러한 임상 실험은 투명-세포 병리가 있는 환자만을 등록하였고, 비-투명 세포 병리를 갖는 환자를 제외하였다.
- [0006] 비-투명 세포 신장 세포 암을 치료하기 위한 효과적인 방법이 필요하다.

발명의 상세한 설명

- [0007] 발명의 요약
- [0008] 본 발명은 mTOR 억제제, 예를 들어 CCI-779 (템시로리무스)를 사용하는 비-투명 세포 신장 세포암, 예를 들어 유두상 신세포암의 치료방법을 제공한다.
- [0009] 본 발명은 또한 비-투명 세포 신장 세포암, 예를 들어 유두상 신세포암을 치료하기 위한, 또는 치료용 약제의 제조에 있어 mTOR 억제제, 예를 들어 CCI-779 (템시로리무스)의 용도를 제공한다.
- [0010] 일 양상에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 대상체에서 단독의 항신생물제로서 유효량의 CCI-779 의 투여에 의한 유두상 신세포암의 치료방법을 제공한다. 일 구현예에서, 대상체는 임의의 전신성 항신생물제에 의해 이

전에 치료되지 않았다.

[0011] 다른 양상에서, 본 발명은 I 형 유전성 유두상 신세포암을 치료하기 위한 CCI-779 의 용도를 제공한다. 또 다른 양상에서, 본 발명은 II 형 유전성 유두상 신세포암을 치료하기 위한 CCI-779 의 용도를 제공한다. 또 다른 양상에서, 본 발명은 산발 유두상 신세포암을 치료하기 위한 CCI-779 의 용도를 제공한다.

[0012] 본 발명의 또 다른 양상 및 이점은 본 발명의 하기 상세한 설명에 의해 명백해질 것이다.

[0013] 발명의 상세한 설명

[0014] 본 발명은 예를 들어 이전에 치료되지 않은, 불응성 또는 진행성인 pRCC 를 비롯하여 산발성 pRCC 를 포함하는 I 형 유전성 pRCC, II 형 유전성 pRCC 를 치료하기 위해 대상체의 유두상 신세포암을 치료하거나, 치료하기 위한 약제의 제조에 있어 라파마이신 유도체, CCI-779 의 용도를 제공한다.

[0015] 본 발명에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하는" 은 신생물을 감소 또는 근절시키고/시키거나 유두상 신세포 신생물이 있는 포유동물의 생존 및/또는 상기 포유동물의 일시적 완화를 연장시키는 목적을 갖는 유효량의 CCI-779 를 상기 포유동물에게 제공함으로써 상기 포유동물을 치료하는 것을 의미한다.

[0016] 본 발명에 사용되는 바와 같이, 유두상 신세포암은 아류형 1 및 2 로 추가 분류될 수 있고, 이들 아류형의 혼합물로서 존재할 수 있다. 1 형은 창백한 세포질을 갖는 소세포, 미세 핵소체(inconspicuous nucleoli)를 갖는 작은 타원핵(oval nuclei), 잦은 사구체형(glomeruloid) 유두, 유두상 부종, 유두상 코어 내의 포말근포식세포, 및 사중체에 의해 덮힌 유두 및 관 구조로 이루어진 것이 특징이다. 2 형은 풍부한 호산성 세포질 및 거짓중층(pseudostratification)을 갖는 대세포에 의해 덮힌 유두형 종기로 이루어진 것이 특징이다. PRCC 는 또한 산발성 (비-유전성) 및 유전성 형태 둘 모두로 발생할 수 있다.

[0017] 본 발명에 사용되는 바와 같이, CCI-779 을 제공하는 바와 관련하여 용어 "제공하는" 은 CCI-779 을 직접 투여하거나, 신체 내에서 유효량의 CCI-779 을 형성할 수 있는 전구약물, 유도체, 또는 유사체를 투여하는 것을 의미한다.

[0018] 본 발명에 사용되는 바와 같이, 용어 "이전에 치료되지 않은" 은 주어진 신생물에 적합한 표준, 전신, 화학요법 또는 기타 승인되거나 실험적 치료로 치료되지 않은 환자에서의 신생물과 관련한다.

[0019] 본 발명에 사용되는 바와 같이, 용어 "불응성" 은 통상적으로 진행되어 주어진 신생물에 적합한 표준 화학요법으로 치료된 환자에서의 신생물과 관련한다.

[0020] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 CCI-779 는 3-히드록시-2-(히드록시메틸)-2-메틸프로피온산 (탐시로리무스)를 갖는 라파마이신 42-에스테르를 의미하고, 전구약물, 유도체, 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 유사체를 포함한다. 용어 "CCI-779" 및 "탐시로리무스" 는 본 명세서를 통해 교대로 사용된다.

[0021] 탐시로리무스의 제조법은 US 특허 제5,362,718호에 기재되어 있다. 탐시로리무스의 위치특이성(regiospecific) 합성은 여기에 참고인용되는 미국특허 제6,277,983호 에 개시되어 있다. 탐시로리무스의 합성을 위한 또 다른 위치특이성 방법은 미국 특허 출원 제10/903,062호 (2004년 7월 30일 출원) [미국 특허 공개 제2005-0033046-A1호 (2005년 2월 10 일 공개)] 및 이의 부분, 국제 특허 공개 제WO 2005/016935호 (2005년 4월 7일 공개)에 기재되어 있다.

[0022] 일 구현예에서, 탐시로리무스는 I 형 유전성 유두상 신세포암의 치료에 제공된다. 다른 구현예에서, 탐시로리무스는 II 형 유전성 유두상 신세포암의 치료에 제공된다. 또 다른 구현예에서, 탐시로리무스는 산발 유두상 신세포암의 치료에 제공된다. 또 다른 구현예에서, 유두상 신세포암은 이전에 치료되어 있지 않은 상태이다. 다른 구현예에서, 유두상 신세포암이 진행성이다.

[0023] 다른 양상에서, 유두상 신세포암은 위험성이 높은 특성, 즉 단축된 환자 생존을 위한 예후인자와 연관이 있다. 다른 구현예에서, 위험성이 높은 특성에는 상승된 혈청 락테이트 탈수소효소 수치; 감소된 헤모글로빈 수치; 상승된 혈청 칼슘; 초기 진단에서 임의배정까지의 1년 미만의 시간; 70 이하의 카르노프스키 수행점수(Karnofsky performance score); 및 전이의 여러 장기 부위가 있다.

[0024] 일 구현예에서, 탐시로리무스는 단독 활성제로서 투여되는데, 예를 들어 알킬화제와 같은 화학요법제를 제외하고; 호르몬제 (즉, 에스트라무스틴(estramustine), 타목시펜(tamoxifen), 토레미펜(toremifene), 아나스트로졸(anastrozole), 또는 레트로졸(letrozole)); 항생제 (즉, 플리카마이신(plicamycin), 블레오마이신(bleomycin), 미토잔트론(mitoxantrone), 이다루비신(idarubicin), 닥티노마이신(dactinomycin), 미토마이신

(mitomycin), 또는 도노루비신(daunorubicin)); 항유사분열제 (즉, 빈블라스틴(vinblastine), 빈크리스틴(vincristine), 테니포사이드(teniposide), 또는 비노렐빈(vinorelbine)); 국소이성화효소(topoisomerase) 억제제 (즉, 토포테칸(topotecan), 이리노테칸(irinotecan), 에토포시드(etoposide), 또는 독소루비신(doxorubicin)); 및 기타 제제 (즉, 수산화 요소, 트라스투주맵(trastuzumab), 알트레타민(altretramine), 리툽시맵(rituximab), 파클리탁셀(paclitaxel), 도세탁셀(docetaxel), L-아스파라기나아제(L-asparaginase), 또는 겐투주맵 오조가마이신(gemtuzumab ozogamicin)); 생화학적 조절제(biochemical modulating agent), 이마티닙(imatib), EKB 와 같은 EGFR 억제제 또는 기타 멀티-키나아제 억제제, 예를 들어 종양 세포 및 종양 맥관 둘 모두에서의 수용체 타이로신 키나아제 및 세린/트레오닌을 표적으로 하는 것들또는 면역조절제(immunomodulator) (즉, 인터페론, IL-2, 또는 BCG)가 있다. 인터페론의 예에는 인터페론 α (알파 인터페론), 인터페론 β , 인터페론 γ , 및 이들의 혼합물이 포함된다.

[0025] 다른 구현예에서, CCI-779 는 단독 항신생물제이다. 또 다른 구현예에서, CCI-779 는 추가 활성제와 함께 제공되는데, 단 추가 활성제는 인터페론, 예를 들어 알파 인터페론이 아니다.

[0026] 통상적인 종양학 치료에 따라, 투약 계획(regimen)은 환자의 질병, 질병에 대한 반응, 임의 치료 연관 독성, 나이, 및 건강의 심각성을 포함하는 다양한 인자에 근거하여 치료하는 의사에 의해 면밀히 감시된다. 주당 투약 계획으로 투여될 때, 템시로리무스의 초기 정맥 주입 투여량은 약 1 내지 250 mg, 약 5 내지 약 175 mg, 또는 약 5 내지 약 25 mg 일 것으로 설계된다. 일 구현예에서, 투여량은 주당 1 내지 250 mg 이다. 추가 구현예에서, 투여량은 주당 25 mg 이다. 기타 투약 계획 및 변화는 예측가능하고, 의사 지도를 통해 측정될 것이다. 템시로리무스는 정맥 주입 또는 경구에 의해, 바람직하게는 정제 또는 캡슐의 형태로 투여되는 것이 바람직하다. 일 구현예에서, 1 내지 24 개월 동안 주마다 투여된다. 그러나, 다른 치료 기간은 적당하고, 당업계에 기술 범위에 있다.

[0027] 투약 계획은 투여 경로에 따라 다양하게 설계된다. 본 발명에서 유용한 템시로리무스의 경구 투여량은 10 mg/주 내지 250 mg/주, 약 20 mg/주 내지 약 150 mg/주, 약 25 mg/주 내지 약 100 mg/주, 또는 약 30 mg/주 내지 약 75 mg/주일 것으로 설계된다. 라파마이신의 경우, 계획된 경구 투여량은 0.1 mg/일 내지 25 mg/일 것이다. 정확한 투여량은 치료되는 개별 대상체가 겪은 경험을 바탕으로 투여하는 의사에 의해 결정될 것이다.

[0028] 본 발명에서 유용한 템시로리무스를 함유하는 구강 제형은 정제, 캡슐, 구강 형태, 구내정, 마름모꼴 정제 및 경구액, 현탁액 또는 용액을 포함하는 임의 통상적으로 사용되는 경구 형태를 포함할 수 있다. 캡슐은 활성 화합물(들)과 불활성 충전제 및/또는 희석제, 예컨대 약학적으로 허용가능한 전분 (예를 들어, 옥수수, 감자 또는 타피오카 전분), 당, 인공 감미제, 분말 셀룰로오스, 예컨대 결정 및 미세결정 셀룰로오스, 소백분, 젤라틴, 검 등과의 혼합물을 함유할 수 있다. 유용한 정제 제형은 통상적인 압축, 습식 과립 또는 건식 과립 방법에 의해 제조될 수 있고, 약학적으로 허용가능한 희석제, 결합제, 윤활제, 붕해제, 계면 변성제 (계면활성제 포함), 현탁화제 또는 안정제를 이용하고, 이는 스테아린산마그네슘, 스테아르산, 탈크, 로릴황산나트륨, 미세결정 셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 알긴산, 아카시아검, 잔탄검, 구연산나트륨, 규산염 복합체, 탄산칼슘, 글리신, 텍스트린, 수크로오스, 소르비톨, 제2인산칼슘, 황산칼슘, 락토오스, 카올린, 만니톨, 염화나트륨, 탈크, 건조 전분 및 분말 당을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다.

바람직한 계면 변성제는 비이온성 및 음이온성 계면 변성제를 포함한다. 계면 변성제의 대표예에는 폴록사머 188, 염화벤잘코늄, 스테아르산칼슘, 세토스테아릴 알코올, 세토마크로콜 이멀시파잉 왁스, 소르비탄 에스 테르, 콜로이드성 이산화규소, 포스페이트, 도데실황산나트륨, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 및 트리에탄올 아민이 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본원에서 경구 제형은 활성 화합물(들)의 흡수를 변경하기 위해 표준 지연 또는 지속 방출 제형을 이용할 수 있다. 경구 제형은 필요에 따라 적당한 가용화제 또는 유화제를 함유하는, 물 또는 과일 주스 중 활성 성분을 투여하는 것으로 이루어질 수 있다. 3-히드록시-2-(히드록시메틸)-2-메틸프로피온산을 갖는 라파마이신 42-에스테르를 위한 바람직한 경구 제형은 미국 특허 공개 제 2004/0077677 A1 호 (2004년 4월 22일 공개)에 기재되어 있다.

[0029] 일부 경우에서, 템시로리무스 조성물을 에어로졸 형태로 기도에 직접 투여하는 것이 바람직할 수 있다.

[0030] 템시로리무스 조성물은 또한 장관외 또는 복강내로 투여될 수 있다. 자유염기 또는 약리학적으로 허용가능한 염으로서 상기 활성 화합물의 용액 또는 현탁액은 물 중 제조되어 히드록시-프로필셀룰로오스와 같은 계면활성제와 적절하게 혼합된다. 분산액은 또한 유증 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물로 제조될 수 있다. 보관 및 사용에 대한 통상의 조건하에서, 상기 제제는 미생물의 성장을 방지하기 위한 방부

제를 함유한다.

[0031] 주사 용도에 적합한 약제학적 형태에는 멸균 주사 용액 또는 분산액의 일시적인 조제에 대한 멸균 수용액 또는 분산액 및 멸균 분말이 포함된다. 모든 경우에 있어, 상기 형태는 멸균이어야 하고, 용이한 주사가능성(syringability)의 범위로 유동적이어야 한다. 이는 제조 및 보관 조건하에서 안정해야 하고, 박테리아 및 곰팡이와 같은 미생물의 오염 작용에 대비하여 보관되어야 한다. 운반체는 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜, 이들의 적합한 혼합물, 및 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 3-히드록시-2-(히드록시메틸)-2-메틸프로피온산을 갖는 라파마이신 42-에스테르의 바람직한 주사용 제형은 미국 특허 공개 제 2004/0167152 A1 호 (2004년 8월 26일 공개)에 기재되어 있다.

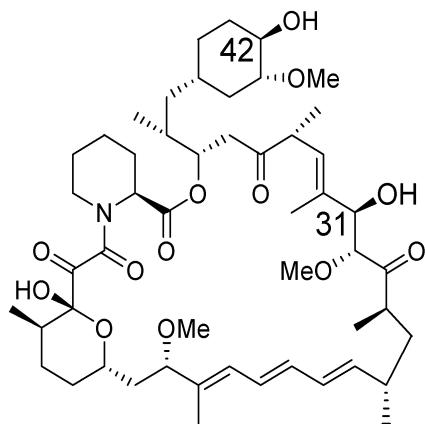
[0032] 본 개시의 목적에 있어, 경피투여는 상피 및 점막 조직을 포함하는 신체 통로의 내벽(inner lining) 및 신체의 표면을 지나는 모든 투여를 포함하는 것으로 이해된다. 이러한 투여는 로션, 크림, 폼, 패치, 현탁액, 용액, 및 좌약(직장 및 질)에 본 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 사용하여 수행될 수 있다.

[0033] 경피 투여는 활성 화합물을 함유하는 경피 패치를 사용하여 달성될 수 있고, 상기 활성 화합물에 불활성인 운반체는 피부에 독성이 없고, 피부를 통해 혈류내로 전신 흡수를 위한 제제의 전달을 가능하게 한다. 운반체는 크림 및 연고, 페이스트, 젤, 및 폐쇄 장치와 같은 임의의 다양한 형태를 취할 수 있다. 크림 및 연고는 수중 유 또는 유중수 형태의 점성 액체 또는 반고체 에멀전일 수 있다. 활성 성분을 함유하는 석유 또는 친수성 석유에 분산된 흡수성 분말을 포함하는 페이스트가 또한 적합하다. 다양한 폐쇄장치는 운반체가 있거나 없는 활성 성분을 함유하는 저장소 또는 활성 성분을 함유하는 매트릭스를 덮는 반투과성 막과 같이 혈류내로 활성 성분을 방출하기 위해 사용될 수 있다. 기타 폐쇄 장치는 문헌에 공지되어 있다.

[0034] 좌약 제형은 코코아 버터, 좌약의 용점을 변경할 수 있는 왁스의 추가 유무, 및 글리세린을 포함하는 통상적인 물질로 제조될 수 있다. 수용성 좌약 베이스, 예컨대 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜이 또한 사용될 수 있다.

[0035] 일 구현예에서, 다른 mTOR 억제제는 본 발명의 방법에 사용되는 방법 또는 조성물에서 템시로리무스에 치환될 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 **mTOR 억제제**는 화합물 또는 리간드, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 의미하고, 이는 G1에서 S까지의 세포 주기의 진행을 차단함으로써 세포 복제를 억제한다. 상기 용어에는 중성 3환식 화합물 라파마이신(시로리무스) 및 기타 라파마이신 화합물, 예를 들어, 라파마이신 유도체, 라파마이신 유사체, mTOR 활성을 억제하는 기타 마크로라이드(macrolide) 화합물, 및 용어 "라파마이신"의 정의 하에 포함된 모든 화합물이 포함된다. 이들은 "라파마이신"과 유사한 구조의 화합물, 예를 들어, 치료적 유용성을 강화시키기 위해 변형된 유사한 거대고리 구조의 화합물을 포함한다. FK-506은 본 발명의 방법에 또한 사용될 수 있다.

[0036] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 **라파마이신**은 하기 보여지는 바와 같이 염기 라파마이신 핵을 함유하는 면역억제성 화합물의 부류로 정의된다.



[0037]

[0038] 본 발명의 라파마이신에는 라파마이신 핵의 유도체로서 화학적 또는 생물학적으로 변형된 화합물이 포함되나, 여전히 면역 억제 성질은 남아 있다. 따라서, 용어 **라파마이신**에는 라파마이신, 및 에스테르, 에테르, 카르바메이트, 옥심, 히드라존, 및 라파마이신의 히드록실아민, 그리고 라파마이신 핵의 관능기가 예를 들어 환원

또는 산화를 통해 변형된 라파마이신이 포함된다. 또한 상기 용어 **라파마이신**에는 라파마이신의 약학적으로 허용가능한 염이 포함된다.

[0039] 용어 **라파마이신**은 또한 하기 특허에 기재된 바와 같이 라파마이신의 42- 및/또는 31-에스테르 및 에테르를 포함하고, 이는 여기에 모두 참조인용된다: 알킬 에스테르 (미국 특허 제4,316,885호); 아미노알킬 에스테르 (미국 특허 제4,650,803호); 플루오르화 에스테르 (미국 특허 제5,100,883호); 아마이드 에스테르 (미국 특허 제5,118,677호); 카르바메이트 에스테르 (미국 특허 제5,118,678호); 실릴 에스테르 (미국 특허 제5,120,842호); 아미노디에스테르 (미국 특허 제5,162,333호); 설포네이트 및 설페이트 에스테르 (미국 특허 제5,177,203호); 에스테르 (미국 특허 제5,221,670호); 알콕시에스테르 (미국 특허 제5,233,036호); 0-아릴, -알킬, -알케닐, 및 -알키닐 에테르 (미국 특허 제5,258,389호); 카르보네이트 에스테르 (미국 특허 제5,260,300호); 아릴카르보닐 및 알콕시카르보닐 카르바메이트 (미국 특허 제5,262,423호); 카르바메이트 (미국 특허 제5,302,584호); 히드록시에스테르 (미국 특허 제5,362,718호); 힌더드 에스테르 (미국 특허 제5,385,908호); 헤테로시클릭 에스테르 (미국 특허 제5,385,909호); 젤(gem)-이치환 에스테르 (미국 특허 제5,385,910호); 아미노 알칸 에스테르 (미국 특허 제5,389,639호); 포스포릴카르바메이트 에스테르 (미국 특허 제5,391,730호); 카르바메이트 에스테르 (미국 특허 제5,411,967호); 카르바메이트 에스테르 (미국 특허 제5,434,260호); 아마디노 카르바메이트 에스테르 (미국 특허 제5,463,048호); 카르바메이트 에스테르 (미국 특허 제5,480,988호); 카르바메이트 에스테르 (미국 특허 제5,480,989호); 카르바메이트 에스테르 (미국 특허 제5,489,680호); 힌더드 N-옥시드 에스테르 (미국 특허 제5,491,231호); 비오틴 에스테르 (미국 특허 제5,504,091호); 0-알킬 에테르 (미국 특허 제5,665,772호); 및 라파마이신의 PEG 에스테르 (미국 특허 제5,780,462호). 상기 에스테르 및 에테르의 제조법은 상기 열거된 특허에 개시되어 있다.

[0040] 용어 라파마이신의 정의 내에 라파마이신의 27-에스테르 및 에테르가 추가로 포함되고, 이는 미국 특허 제5,256,790호에 개시되어 있다. 또한 상응하는 알코올로 감소되는 C-27 케톤 라파마이신이 기재되어 있고, 이는 상응하는 에스테르 또는 에테르로 차례로 전환된다. 이들 에스테르 및 에테르의 제조법은 상기 열거된 특허에 개시되어 있다. 또한 포함된 라파마이신의 옥심, 히드라존, 및 히드록실아민은 미국 특허 제5,373,014호, 제5,378,836호, 제5,023,264호, 및 제5,563,145호에 개시되어 있다. 이들 옥심, 히드라존, 및 히드록실아민의 제조법은 상기 열거된 특허에 개시되어 있다. 42-옥소라파마이신의 제조법은 제5,023,263호에 개시되어 있다.

[0041] 라파마이신의 예에는 예를 들어, 라파마이신, 32-데옥소라파마이신, 16-펜트-2-인일옥시-32-데옥소라파마이신, 16-펜트-2-일일옥시-32(S)-디히드로-라파마이신, 16-펜트-2-일일옥시-32(S)-디히드로-40-0-(2-히드록시에틸)-라파마이신, 40-0-(2-히드록시에틸)-라파마이신, 3-히드록시-2-(히드록시메틸)-2-메틸프로피온산을 갖는 라파마이신 42-에스테르 (CCI-779), 40-[3-히드록시-2-(히드록시메틸)-2-메틸프로파노에이트]-라파마이신, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염(미국 특허 제5,362,718호에 개시되어 있는 바와 같음), ABT578, 또는 40-(테트라졸일)-라파마이신, 40-에피-(테트라졸일)-라파마이신(예를 들어, 국제 특허 공개 제W099/15530호에 개시되어 있는 바와 같음), 또는 국제 특허 공개 제W098/02441호 및 제W001/14387호에 개시되어 있는 바와 같은 라파마이신 유사체, 예를 들어 AP23573이 포함된다. 다른 구현예에서, 화합물은 CerticanTM (에버올리머스(everolimus), 2-0-(2-히드록시)에틸 라파마이신, Novartis, 미국 특허 제5,665,772호)이다.

[0042] 본원에 정의된 바와 같은 화합물이 mTOR 억제제인지 측정하기 위해 하기 표준 약리학적 검사 절차가 이용될 수 있다. 라파마이신과 같은 mTOR 억제제를 갖는 성장 인자 자극 세포를 치료하는 것은 특수 단백질 검출 검사 (Western blot)로부터 증명되는 바와 같이 세린 389의 인산화반응을 완전히 차단하고, 그래서 그 자체는 mTOR 억제에 대한 양호한 검정을 만들어 낸다. 따라서, mTOR 억제제의 존재하에서 배양 중 성장 인자 (예를 들어 IGF1)에 의해 자극된 세포로부터의 전체 세포 용해물은 p70s6K의 세린 389에 특정한 항체로 표지될 수 있는 아크틸아미드 젤에서의 밴드를 나타낼 수 없어야 한다.

[0043] 일 구현예에서, 치료를 필요로 하는 포유동물에서 유두상 신세포암을 치료하는 방법이 제공되는데, 이는 인터페론 알파 (α -인터페론 또는 α -IFN)의 부재하에서 유효량의 CCI-779를 상기 포유동물에 제공하는 것을 포함한다. 또한 치료를 필요로 하는 포유동물에서 유두상 신세포암을 치료하는 약제에서의 CCI-779의 용도가 제공되는데, 여기서 CCI-779는 치료계획에서 단독 활성제이다. 또다른 구현예에서, 치료를 필요로 하는 포유동물의 유두상 신세포암을 치료하는 약제에서의 CCI-779의 용도가 제공되는데, 여기서 CCI-779는 병용계획에 있고, 상기 치료계획에는 알파 인터페론을 제외한다.

[0044] 추가 양상에 있어, 본 발명은 투여 형태 단위에 하나의, 하나 내지 네개의, 또는 그 이상의 템시로리무스 단위

(들)을 갖는 하나 이상의 용기(들)을 포함하는 개별 포유동물에 대한 항-신생물 치료 과정을 포함하는 제품 또는 약제학적 팩을 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적 팩에는 투여 형태 단위에 템시로리무스 단위를 갖는 용기를 포함하는 개별 포유동물에 대한 항-신생물 치료 과정이 포함되어 있다.

[0045] 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 투여를 위해 준비된 형태로 팩 또는 키트에 있다. 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 투여를 위한 최종 용액을 만들기 위해 요구되는 희석제를 임의로 갖는 팩에 농축된 형태이다. 또 다른 구현예에서, 상기 제품은 고체 형태로 본 발명에 유용한 화합물 및 임의로 본 발명에 유용한 화합물을 위한 적합한 용액 또는 운반체를 갖는 분리된 용기를 포함한다.

[0046] 또 다른 구현예에서, 상기 팩/키트는 기타 성분, 예를 들어, 희석에 대한 지침, 생성물의 혼합 및/또는 투여, 기타 용기, 주사, 바늘 등을 포함한다. 그러한 기타 팩/키트 성분은 당업자에게 쉽게 명확할 것이다.

[0047] 하기 실시예는 본 발명의 실례가 되는 것이나, 이에 한정되는 것은 아니다.

실시예

[0048] 실시예 - 비-투명 세포 신세포암에 대한 단독 전신 활성제로서의 CCI-779

[0049] 본 III 상 연구에서, 26 개의 나라에서 626 진행성 전이 신세포암 환자를 일차 치료로서 α IFN 또는 CCI-779 (템시로리무스)에 무작위로 할당하였다. 상기 군은 조기 사망에 대한 많은 위험 인자를 갖는 예후가 매우 열악한 환자 군이다. 환자들은 피하에 α IFN-단독 3 백만 단위(MU)를 3 회/주 맞고, 단계적으로 주당 18 MU 또는 25-mg CCI-779 정맥내주입으로 확대하였다.

[0050] 본 연구에 대한 적임자는 질병에 대한 이전 전신 치료가 없는 조직학적으로 확인된, 진행된 (단계 IV 또는 재발 질병) RCC 가 요구되었다. 무작위로 4 주 이내에 실험적인 치료/제제 이전 및 RCC 에 대한 항암 치료 이전에 중추신경계 전이가 있는 대상체는 연구에서 제외하였다.

[0051] 본 연구의 1차 목적은 전체 생존율의 1차 소멸시점이 갖는 효능이었다. 본 연구의 2차 목적은 안전, 건강 결과, 및 추가 효능 소멸시점이었다. 본 연구의 2차 효능 소멸시점은 무진행생존율, 반응 속도 (완전 및 부분 반응), 임상 이득률, 전체 반응의 기간, 치료 실패까지의 시간, 및 건강 결과 측정의 평가였다. 게다가, AKT-mTOR 경로에 속한 단백질의 종양 발현을 선별하여 3 개의 치료 암(arm) 전체에 걸친 대상체 반응을 평가하였다. 종양 조직학 (투명 세포 대 비-투명 세포), 나이 (65 세 대 65 세 이상), 및 예후-위험 군 (중간 대 약함)의 영향을 평가하기 위해 기타 계획된 및 이후 분석을 수행하였다.

[0052] 하기 수득한 결과(표 1) 을 요약하였다:

[0053] [표 1] III 상 연구에 있어 전체 생존율(Overall Survival) 및 무진행생존율(Progression Free Survival)

종양 조직학	투명-세포		기타	
	α IFN	TEMSR	α IFN	TEMSR
환자, n(%)	170 (82)	169 (82)	36 (18)	37 (18)
OS 중앙값, mo (95% CI)	8.2 (6.6,10.4)	10.7 (8.5,13.0)	4.3 (3.2,7.3)	11.6 (8.9,14.5)
OS HR, TEMSR:IFN (95% CI)		0.82 (0.64,1.06)		0.49 (0.29,0.85)
PFS 중앙값, mo (95% CI)	3.7 (2.5,4.6)	5.5 (3.8,7.1)	1.8 (1.6,2.1)	7.0 (3.9,8.9)
PFS HR, TEMSR:IFN (95% CI)		0.76 (0.60,0.97)		0.38 (0.23,0.62)

[0055] 상이한 조직구조를 갖는 환자의 비율은 연구의 모든 암(arm) 에 걸쳐 균형을 맞추었다(81% 투명-세포; 13% 미확정; 6% 비-투명 세포). 추가 아류형 데이터를 갖는 것들 중, 75% 는 유두상 RCC 였다. 투명-세포 종양을 갖는 환자의 경우, 중앙값 전체 생존율 (OS) 및 무진행생존율 (PFS)은 위험율(HR) 을 갖는 CCI-779 (TEMSR) 대 α IFN 이 각각 0.82 및 0.76 인 경우보다 길었다. 기타 종양 조직구조를 갖는 환자의 경우, 중앙값 OS 및 PFS 는 또한 HR 을 갖는 TEMSR 대 α IFN 이 각각 0.49 및 0.38 인 경우보다 길었다. 65 세 미만의 환자 중, 중앙값 OS 및 PFS 는 TEMSR 의 경우가 α IFN 의 경우보다 더 길었는데 HR 은 각각 0.62 및 0.61 이었다. TEMSR 또는 α IFN 으로 치료된 65 세 이상의 환자의 경우 OS 또는 PFS 에 있어 차이는 없었지만, TEMSR 에는

α IFN 보다 더 나은 부작용 프로파일이 있었다.

- [0056] TEMSR 은 이전에 치료되지 않은 투명-세포 형태, 사망 위험 또는 질병 진행이 24 % 까지 감소되었던 것을 나타내는 0.76 의 HR 을 갖는 진행된 신세포암 (advRCC) 를 갖는 환자에서 31% 까지 PFS를 연장시켰다. TEMSR 은 또한 α IFN 과 비교하여 이전에 치료되지 않은 투명-세포 advRCC 을 갖는 환자에서 OS 를 22 % 까지 개선시켰다. 0.82 의 위험률은 α IFN 과 비교해서 TEMSR 을 받은 환자의 경우 사망 위험에서 18% 감소를 나타내었다.
- [0057] TEMSR 단독은 사망 또는 질병의 위험률이 62% 까지 감소되는 것을 나타내는 HR 이 0.39 인 이전에 치료되지 않은 비투명-세포 advRCC 을 갖는 환자에서 PFS 를 163 %까지 연장시켰다. TEMSR 단독은 또한 α IFN 과 비교하여 이전에 치료되지 않은 투명-세포 advRCC 를 갖는 환자에서 OS 를 104 % 까지 개선시켰다. 0.49 의 위험률은 α IFN 과 비교해서 TEMSR 을 받은 환자의 경우 사망 위험에서 51 % 감소를 나타내었다.
- [0058] 65 세 미만의 환자 군에서, TEMSR 은 이전에 치료되지 않은 advRCC 이 있는 환자에서 PFS 를 61% 까지 연장시켰다. 0.62 의 위험률은 사망의 위험 또는 질병 진행을 38 % 까지 감소시키는 것을 나타냈다. 65 세 미만의 환자 군에서, TEMSR 은 α IFN 과 비교하여 이전에 치료되지 않은 투명-세포 advRCC 를 갖는 환자에서 OS 을 64% 까지 개선시켰다. 0.61 의 위험률은 α IFN 과 비교해서 TEMSR 을 받은 환자의 경우 사망 위험에서 39 % 감소를 나타내었다.
- [0059] 모든 특허, 특허 출원, 논문, 및 본원에 참조된 기타 문헌은 참조인용된다. 본 발명의 범위로부터 벗어나지 않고 본원에 기재된 특정 구현에는 변형될 수 있는 것은 당업자에게 명백할 것이다.