



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0126453
 (43) 공개일자 2010년12월01일

(51) Int. Cl.

A61K 31/382 (2006.01) *A61K 31/4985* (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7021665

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년02월20일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년09월28일

(86) 국제출원번호 PCT/US2009/034629

(87) 국제공개번호 WO 2009/108573

국제공개일자 2009년09월03일

(30) 우선권주장

61/032,831 2008년02월29일 미국(US)

(71) 출원인

스펙트럼 파마슈티컬즈 임크

미국 캘리포니아 92618 어빈 157 테크놀로지 드라이브

(72) 발명자

레디 구루

미국 캘리포니아주 92620 어빈 아덴 120

레나즈 루이지

미국 펜실베이니아주 18940 뉴튼 플레인트리 코트 11

(74) 대리인

김성기, 강승옥

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 조합 항암제

(57) 요 약

본 발명은 루칸톤 및 1 이상의 항대사물질을 투여하는 것에 의한 포유동물에서의 암 치료 방법에 관한 것이다. 루칸톤 및 1 이상의 항대사물질을 포함하는 약학 조성물 및 키트도 개시된다.

특허청구의 범위

청구항 1

포유동물에게 루칸톤을 투여하는 것, 및

포유동물에게 1 이상의 항대사물질을 투여하는 것

을 포함하고, 상기 루칸톤 및 상기 1 이상의 항대사물질을 치료 유효량으로 투여하는 포유동물에서의 암의 치료 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 1 이상의 항대사물질은 엽산 항대사물질인 것인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 1 이상의 항대사물질은 페메트렉시드(Pemetrexed)인 것인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 루칸톤 및 상기 1 이상의 항대사물질은 동시에 투여되는 것인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 루칸톤 및 상기 1 이상의 항대사물질은 순차적으로 투여되는 것인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 루칸톤 및 상기 1 이상의 항대사물질은 서로에 대하여 약 3 시간 이내에 투여되는 것인 방법.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 루칸톤 및 상기 1 이상의 항대사물질은 서로에 대하여 약 2 시간 이내에 투여되는 것인 방법.

청구항 8

제5항에 있어서, 상기 루칸톤 및 상기 1 이상의 항대사물질은 서로에 대하여 약 1 시간 이내에 투여되는 것인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 암은 폐암인 것인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 폐암은 비소세포 폐암종인 것인 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 치료 유효량의 루칸톤 및 상기 치료 유효량의 1 이상의 항대사물질은 1일 단일 용량으로 투여되거나 1일 1 초과의 용량으로 나뉘어 투여되는 것인 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 1일 1 초과의 용량은 1일 2 용량인 것인 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 루칸톤 및 상기 1 이상의 항대사물질은 경구 투여되는 것인 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 루칸톤 및 상기 1 이상의 항대사물질은 비경구 투여되는 것인 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 루칸톤 및 상기 1 이상의 항대사물질은 캡슐 또는 정제의 형태로 투여되는 것인 방법.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 루칸톤 및 상기 1 이상의 항대사물질은 하나 이상의 주기 동안 투여되는 것인 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 한 주기는 4 일마다 7 회를 포함하는 것인 방법.

청구항 18

제1항에 있어서, 방사선 요법, 호르몬 요법 또는 면역요법을 실시하는 것을 더 포함하는 것인 방법.

청구항 19

치료 유효량의 루칸톤 및 1 이상의 항대사물질 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 20

치료 유효량의 루칸톤 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물, 및

치료 유효량의 1 이상의 항대사물질 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물

을 포함하는 약학 키트.

명세서**기술 분야**

[0001]

관련 출원 정보

[0002]

본 출원은 그 전체 내용이 본원에 참고로 포함된 2008년 2월 29일자 미국 가특허출원 61/032,831호를 우선권으로 주장한다.

[0003]

기술 분야

[0004]

본 발명은 루칸톤(Lucanthone) 및 1 이상의 항대사물질을 투여하는 것에 의한 포유동물에서의 암 치료 방법에 관한 것이다. 루칸톤 및 1 이상의 항대사물질을 포함하는 약학 조성물 및 키트도 개시된다.

배경 기술

[0005]

루칸톤은 티오잔티온이다. 루칸톤은 인간에서 1930년대 및 1940년대에 주혈흡충증(schistosomiasis)의 치료를 위해 발견되고 개발되었다. 루칸톤은 1950년대 및 1960년대에 세계적으로 주혈흡출증 환자를 치료하는 사용되었으며 우수한 안전성을 기록하였다.

[0006]

루칸톤은 또한 항종양 활성을 가진다. 문헌[Hirschberg 등 (J. Natl. Cancer Inst. (1959) 22, 567-579)]은 시험관 내에서 루칸톤의 항종양 활성을 연구한 최초였다. 이후, 루칸톤은 60 세포주 패널에 대한 시험관내 항종양 활성에 대하여 국립 암 연구소에서 테스트되었다. 연구 결과는 루칸톤이 μM 의 농도에서 테스트된 모든 세포주에 대하여 시험관내 항종양 활성을 가짐을 보였다. GI50(50% 성장 억제에 필요한 농도), TGI(100% 성장 억제에 필요한 농도) 및 LC50(세포 단백질에서 50% 감소에 필요한 농도)의 범위는 비교적 좁아 루칸톤에 대한 세포주의 감작성이 크게 변화하지 않았음을 나타낸다.

[0007]

루칸톤은 $3 \mu\text{g/mL}$ 의 농도에서 아마도 후방사선 복구 과정을 억제함으로써 HeLa 세포에서 X-선 손상을 증대시키는 것으로 보였다. 루칸톤의 방사선 감작 효과는 노출 시간에 의존하며 가역적이었다. DNA 복구를 억제하는 토포이소머라제 II 및 아푸린/아피리미딘(AP) 엔도뉴클레아제에 대한 루칸톤의 억제능이 아마도 루칸톤의 항종양

활성 및 방사선 감작제 활성의 이유이다.

[0008] CHO 세포에서 루칸톤의 방사선 감작 효과는 Leeper 등(Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1978 Mar-Apr; 4 (3-4): 219-27)에 의하여 연구되었는데, 이들은 약물이 조사 전에 존재하든 후에 존재하든 루칸톤은 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상의 농도에서 시간 의존적으로 CHO 세포가 축적되어 아치사(sublethal) 방사선 손상을 복구하는 능력을 감소시킴을 보였다. 루칸톤의 방사선 감작 효과는 약물의 제거 후 가역적인 것으로 밝혀졌다. 차이니즈 햄스터 V-79 세포에서 루칸톤의 효과를 연구한 Durand 등(Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1980 Nov.; 6(11):1525-30)도 유사한 관찰을 하였다. 루칸톤은 4 μM 의 농도에서 MDA-MB231 유방암 세포에 대한 알킬화제 테모졸아미드의 세포독 활성을 2배 증대시키는 것으로 나타났다.

[0009] 다양한 종양에 대한 루칸톤의 항종양 활성은 마우스, 래트 및 햄스터 모델을 사용하여 많은 연구자들이 연구하였다. Hirschberg(Antibiotics. New York: Springer Verlag; (1974) 3, 274-303)에 의하여 검토된 이들 연구에서, 루칸톤은 임의의 식별 가능한 반응 패턴 없이 테스트된 종양의 대략 반수의 성장을 억제하는 것으로 관찰되었다. 루칸톤은 또한 마우스 모델에서 다수의 종양에 대하여 국립 암 연구소(NCI)에서 테스트되었다. 이들 연구에서, 루칸톤은 다양한 스케줄에 따라 600 mg/kg 이하의 용량으로 피하 또는 복강내 투여되었다. 대조군에 대한 백분율로서 측정된 평균 종양 중량 또는 평균 생존 시간이 종말점으로서 사용되었다. 이들 연구에서, 루칸톤은 테스트된 종양의 약 30%에 대하여 항종양 활성을 나타내었다.

[0010] 루칸톤은 경구로 이용될 수 있는 아푸린/아피리미딘(AP) 엔도누클레아제의 소분자 억제제이다. AP 엔도누클레아제의 억제는 DNA에서 염기 결여 부위(abasic site)의 축적을 유도하고 이것은 치명적인 이중 가닥 분열로 전환되어 알킬화제 및 방사선에 대하여 종양 세포를 감작화한다. 페메트렉시드와 같은 항대사물질 제제는 DNA에서 염기 결여 부위를 생성하는 것으로 공지되어 있으므로, 루칸톤 및 항대사물질 모두를 이용하는 암 병용 치료가 필요하다.

발명의 내용

발명의 개요

[0012] 본 발명은 루칸톤 및 1 이상의 항대사물질을 동시 또는 순차 투여하는 것에 의한 포유동물에서의 암 치료 방법에 관한 것이다. 루칸톤 및 1 이상의 항대사물질을 포함하는 약학 조성물 및 키트도 개시된다.

[0013] 일 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 루칸톤 및 치료 유효량의 1 이상의 항대사물질을 암 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 암 치료 방법에 관한 것이다. 대안으로, 루칸톤 및 1 이상의 항대사물질은 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 대안으로, 루칸톤 및 1 이상의 항대사물질은 서로에 대하여 약 3 시간 이내에 투여될 수 있다. 대안으로, 루칸톤 및 1 이상의 항대사물질은 서로에 대하여 약 2 시간 이내에 투여될 수 있다. 대안으로, 루칸톤 및 1 이상의 항대사물질은 서로에 대하여 약 1 시간 이내에 투여될 수 있다. 대안으로, 치료되는 암은 폐암일 수 있다. 대안으로, 폐암은 비소세포 폐암종일 수 있다. 대안으로, 치료 유효량의 루칸톤 및 치료 유효량의 1 이상의 항대사물질은 1일 단일 용량으로 투여되거나 1일 1 초파의 용량으로 나뉘어서 투여된다. 대안으로, 본 명세서에 따른 루칸톤 및 1 이상의 항대사물질의 모든 투여에 대하여, 투여는 1일 2회일 수 있다.

[0014] 대안으로, 본 발명 치료에 따른 루칸톤 및 1 이상의 항대사물질은 경구 투여된다. 대안으로, 루칸톤 및 1 이상의 항대사물질은 비경구 투여된다. 대안으로, 루칸톤 및 1 이상의 항대사물질은 캡슐 또는 정제의 형태로 투여된다. 대안으로, 루칸톤 및 1 이상의 항대사물질은 하나 이상의 주기 동안 투여된다. 대안으로, 한 주기는 4 일에 한번 7 회를 포함한다.

[0015] 또 다른 실시양태에서, 본 발명 암 치료 방법은 또한 방사선 요법, 호르몬 요법 또는 면역 요법을 더 포함한다.

[0016] 본 발명은 또한 치료 유효량의 루칸톤 및 1 이상의 항대사물질, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0017] 본 발명은 또한 치료 유효량의 루칸톤 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물과 치료 유효량의 1 이상의 항대사물질 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 포함하는 약학 키트에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0019] 도 1은 단일 제제 및 조합 제제로서 루칸톤 및 페메트렉시드의 항종양 활성을 나타내는 그래프이다.

[0020] 발명의 상세한 설명

루칸톤은 화학요법제 또는 방사선 감작성 삽입제이다. 본 명세서에서, 용어 루칸톤은 1-디에틸아미노에틸아미노-4-메틸-10-티아잔테논으로서 루칸톤 자체와 이의 생리학적으로 허용되는 유도체, 유사체 및 염을 포함하는 것으로 해석된다. 이러한 생리학적으로 허용되는 유도체, 유사체 및 염은 히칸톤, 루칸톤의 인다졸 유사체 및 문헌[Thomas Corbett 등, N-[1-[2-(디에틸아미노)에틸]아미노]-9-옥소-9H-티아잔텐-4-일]메틸]메탄설폰아미드(WIN33377) 및 유사체의 항종양 활성, Exp. Opin. Invest. Drugs 3:1281-1292 (1994); 및 Mark P. Wentland 등, N-[1-[2-(디에틸아미노)에틸]아미노]-9-옥소-9H-티아잔텐-4-일]메틸]메탄설폰아미드(WIN33377) 및 관련 유도체의 항고형종양 효과 및 제조, Bioorg. & Med. Chem Lett. 4:609-614 (1994)]에 개시된 것과 같은 다른 유사체를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

루칸톤은 주혈흡충증의 치료제로서 사용되어 왔다. 루칸톤은 성장하는 세포에서 세포 독성 효과 또는 세포 성장 억제 효과를 갖는 것으로 공지되어 왔다. 세포에서 이온화 방사선 및 루칸톤의 증대된 공동 치사 작용은 방사선에 의해서만 유도되는 이중 가닥 분열(DSB)과 더불어 루칸톤의 토포이소머라제 II 억제로 인하여 개열될 수 있는 착물에서 DNA 이중 가닥 분열(DSB)의 발생에 의한 것으로 생각될 수 있다. R. Bases, DNA Intercalating Agents as Adjuvants in Radiation Therapy, Int J Radiat Oncol Biol Phys 4:345-346 (1978) (editorial); R. E. Bases 등, Topoisomerase Inhibition by Lucanthone, an Adjuvant in Radiation Therapy, Int J Radiat Oncol Biol Phys 37:1133-1137 (1997).

토포이소머라제 II는 또한 추가의 메카니즘에 의하여 방사선으로 유도되는 DSB의 메카니즘에 연관될 수 있다. DNA 염기가 이온화 방사선에 의하여 손상될 때, 이들은 먼저 (글리코실라아제에 의하여) 손상된 염기를 제거하여 염기 결여 부위를 남기는 세포 염기 절제 복구 효소에 의하여 먼저 제거된다. 염기 결여 부위의 제거는 제2 단계에서 실시되며, 가닥을 분할시키고 DNA 복구 합성에 필요한 수용체인 3' OH기를 남기는 엔도누클레아제에 의하여 실행된다. 이하의 단계는 절단된 염기의 부위에서 5' 포스페이트기를 제거한 다음 적절한 치환 누클레오티드를 삽입하는 DNA 폴리머라제 베타에 의하여 캡을 채우는 것을 포함한다. DNA 리가제는 치환 누클레오티드에서 씰링에 의하여 복구를 완료한다.

루칸톤의 이점은, DNA 복제에 토포이소머라제 II 활성이 필요하므로 암세포와 같은 순환 세포(cycling cell)에 대하여 선택적 독성을 발생시킨다는 것이다. 따라서, 대부분 순환하지 않는 정상 세포는 루칸톤-베이스 치료에 덜 민감하고, 비선택적으로 손상될 가능성이 더 적다. 또한, 루칸톤이 골수 및 소화관에 미치는 효과는 온전하고 적절하게 신속하게 가역적이다.

본원에서 사용되는 바와 같은 항대사물질은 정상적인 생화학 반응에 필요한 대사물질과 같은 물질과 유사한 구조를 갖지만 세포 분화를 비롯한 세포의 정상적인 기능을 방해하기에 충분히 상이한 화합물이다. 항대사물질은 DNA 생성, 따라서 세포 분화 및 종양의 성장을 방해할 수 있다. 암세포는 분화에 다른 세포보다 더 많은 시간을 소모하므로, 세포 분화 억제는 다른 세포보다 종양 세포에 더 많이 피해를 준다. 항대사물질은 DNA의 구성 성분이 되는 푸린(아자티오프린, 머캅토푸린) 또는 피리미딘과 같이 거동할 수 있다. 이들은 (세포 주기)의 S 단계 동안 이를 물질이 DNA에 혼입되는 것을 막아, 정상적인 발달 및 분화를 중단시킨다. 이들은 또한 RNA 합성에 영향을 준다. 그러나, 티미딘은 RNA(여기에서는 우라실이 대신 사용됨)가 아니라 DNA에 사용되므로, 티미딜레이트 합성효소에 의한 티미딘 합성의 억제는 RNA 합성에 대하여 DNA 합성을 선택적으로 억제한다.

항대사물질의 일례는 엽산 항대사물질이다. 항대사물질의 또 다른 예는 폐메트렉시드이다. 폐메트렉시드(상표명 Alimta®로 시판)는 폐메트렉시드의 생리학적으로 허용되는 유도체, 유사체 및 염과 함께 폐메트렉시드 자체를 의미한다. 이것의 화학명은 N-[4-[2-(2-아미노-4,7-디히드로-4-옥소-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)에틸]-벤조일]-L-글루탐산이다. 폐메트렉시드는 기질로서 엽산, 특히 엽산의 대사성 유도체를 이용하는 하나 이상의 효소에 대하여 억제 효과를 가질 수 있다. 이 화합물은 데옥시우리딜산의 데옥시티미딜산으로의 메틸화를 촉매하는 티미딜레이트 합성효소의 억제제로서 특히 활성인 것으로 보인다. 따라서, 폐메트렉시드는 단독으로 또는 조합으로 사용되어 억제된 효소에 의존하는 신생물의 성장을 억제할 수 있다.

본 발명자들은 놀랍게도 환자에서 암을 저지시키거나 퇴화시키는 데 유효한 양으로 투여될 수 있는 루칸톤 및 1 이상의 항대사물질을 암 치료에서 동시에 또는 순차적으로 투여하는 것이 유리할 수 있다는 것을 발견하였다.

본 발명은 루칸톤 및 1 이상의 항대사물질의 동시 투여 또는 순차 투여에 의한 포유동물의 암 치료 방법에 관한 것이다. 루칸톤 및 1 이상의 항대사물질을 포함하는 약학 조성물 및 키트도 개시된다.

일 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 루칸톤 및 치료 유효량의 1 이상의 항대사물질을 암 치료가 필요한

포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 암 치료 방법에 관한 것이다. "치료 유효량"은 특정 질환, 질병 또는 부작용의 증상을 억제, 예방 또는 치료하는 데, 예컨대 암을 저지 또는 퇴화시키는 데 치료적으로 유효할 수 있는 화합물 양을 의미한다.

[0030] 대안으로, 루칸톤 및 1 이상의 항대사물질은 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 이것은 각 성분이 같은 시간에(동시에) 또는 상이한 시점에서 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있음을 의미한다. 또한, 동시에 루칸톤 및 1 이상의 항대사물질이 한 약학 조성물의 일부로서 동시에 함께 투여되거나 동시에 함께지만 별도의 약학 조성물로 투여될 수 있음을 의미할 수 있다. 따라서, 각 성분은 따로따로 그러나 시간적으로 충분히 근접하게 투여되어 소정 치료 효과를 제공할 수 있다. 대안으로, 루칸톤 및 1 이상의 항대사물질은 서로에 대하여 약 3 시간 이내에 투여될 수 있다. 대안으로, 루칸톤 및 1 이상의 항대사물질은 서로에 대하여 약 2 시간 이내에 투여될 수 있다. 대안으로, 루칸톤 및 폐메트렉시드는 서로에 대하여 약 1 시간 이내에 투여될 수 있다.

[0031] 루칸톤 및 항암제의 모든 조합이 본 발명으로 달성되는 항종양 효과를 보이는 것은 아니다. 여기서 루칸톤 및 1 이상의 항대사물질은 함께 작용하여 다른 공지된 항암제 조합으로는 불가능한 결과를 달성하는 것으로 보인다.

[0032] 본 발명을 이용하여 광범위의 암이 치료될 수 있다. 이를 암은 원발성 암 및 전이성 암 모두를 포함한다. 예컨대, 치료되는 암은 폐암일 수 있다. 대안으로, 폐암은 비소세포 폐암종일 수 있다.

[0033] 치료 또는 제거 효과를 얻기 위하여 투여되는 루칸톤 및 1 이상의 항대사물질의 구체적인 용량은 물론 예컨대 투여 화합물, 투여 경로, 치료할 병태 및 치료받을 개개의 대상 또는 환자를 포함하는 증례를 둘러싼 특정 환경에 의하여 결정된다. 대안으로, 치료 유효량의 루칸톤 및 치료 유효량의 1 이상의 항대사물질은 1일 단일 용량으로 투여되거나 1일 1 초과의 용량으로 나뉘어 투여된다. 대안으로, 본 명세서에 따른 루칸톤 및 1 이상의 항대사물질의 모든 투여에 대하여, 투여는 1일 2회일 수 있다.

[0034] 루칸톤 및 폐메트렉시드는 하나 이상의 주기 동안 투여될 수 있다. 일 실시양태에서, 한 주기는 4 일마다 한번 7 회를 포함한다.

[0035] 또다른 실시양태에서, 본 발명 암 치료 방법은 방사선 요법, 호르몬 요법 또는 면역 요법의 실시를 더 포함한다.

[0036] 본 발명은 또한 치료 유효량의 루칸톤 및 폐메트렉시드, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0037] 본 발명은 또한 치료 유효량의 루칸톤 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물과 치료 유효량의 폐메트렉시드 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 포함하는 약학 키트에 관한 것이다.

[0038] 본 발명의 약학 조성물은 담체로서 본원에 포괄적으로 언급된 하나 이상의 무독성 생리학적 허용 담체, 보조제 또는 비히클과 함께 조성물로 조제되는 루칸톤 및 폐메트렉시드를 포함한다. 본 발명의 약학 키트는 루칸톤을 포함하는 약학 조성물 및 폐메트렉시드를 포함하는 다른 약학 조성물을 포함한다.

[0039] 약학 조성물 및 키트는 인간 및 동물에게 경구로, 직장으로, 비경구로(정맥내, 근내 또는 피하), 대조내로 질내로, 복강내로, 국소적으로(산체, 연고 또는 점액) 또는 협측 또는 경비 스프레이로서 투여될 수 있다. 루칸톤 및 항대사물질 중 하나 또는 둘다를 다양한 경로로, 예컨대 경구로, 비경구로, 복강내로, 정맥내로, 동맥내로, 경피로, 설하로, 근내로, 직장으로, 협측으로, 경비로, 리포솜으로, 흡입을 통하여, 질내로, 안내로, 카테터 또는 스텐트에 의한 국소적 전달에 의하여, 피하로, 지방세포내로, 관절내로, 척수액내로 또는 서방 제형으로 투여될 수 있다. 또다른 실시양태에서, 루칸톤 및 1 이상의 항대사물질은 경구 투여된다. 대안으로, 루칸톤 및 1 이상의 항대사물질은 비경구 투여된다. 대안으로, 루칸톤 및 1 이상의 항대사물질은 캡슐 또는 정제의 형태로 투여된다.

[0040] "약학적으로 허용 가능한"은 합당한 의학적 판단의 범위 내에서 인간 및 동물의 조직과 접촉하기 적당한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 제형이 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 기타 합병증 문제 없이 합당한 이익/위험 비율에 적합함을 의미한다.

[0041] 비경구 주입에 적당한 조성물은 생리학적으로 허용 가능한 무균 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 혼탁액 또는 유액 및 무균 주입 용액 또는 분산액으로 재구성되는 무균 파우더를 포함할 수 있다. 적당한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예는 물, 에탄올, 폴리올(프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌글리콜(PEG), 글리세롤 등), 이의 적당한 혼합물, (올리브유와 같은) 식물성 오일 및 에틸 올레아이트와 같은 주입 가능한 유기 에스테

르를 포함한다. 적당한 유동성은 예컨대 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의하여, 분산액의 경우 필요한 입도의 유지에 의하여 및 계면활성제의 사용에 의하여 유지될 수 있다.

[0042] 이들 조성물은 또한 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 미생물의 작용의 방지 는 각종 항균제 및 항진균제, 예컨대, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등에 의하여 보장될 수 있다. 또한, 예컨대 슈거, 염화나트륨 등과 같은 등장화제를 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 주입 가능한 약학적 형태의 흡수는 예컨대 모노스테아르산알루미늄 및 젤라틴과 같은 흡수 지연 제제의 사용에 의하여 연장될 수 있다.

[0043] 필요할 경우, 더 효과적인 분배를 위하여, 화합물은 중합체 매트릭스, 리포솜 및 미소구와 같은 서방 전달계 또는 표적 전달계로 혼입될 수 있다. 이들은 예컨대 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의하여 또는 사용 직전에 무균수 또는 기타 무균 주입 매체에 용해될 수 있는 무균 고체 조성물 형태의 살균제의 혼입에 의하여 살균될 수 있다.

[0044] 경구 투여를 위한 고체 제형은 캡슐, 정제, 필, 산제 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 제형에서, 활성 화합물은 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘과 같은 1 이상의 통상적인 비활성 부형제(또는 담체) 또는 (a) 예컨대 전분, 라토즈, 수크로즈, 글루코스, 만니톨 및 규산과 같은 충전제 또는 증량제, (b) 예컨대 카르복시메틸셀룰로오즈, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐파리돈, 수크로즈 및 아카시아와 같은 결합제, (c) 예컨대 글리세롤과 같은 보습제, (d) 예컨대 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 착물 및 탄산나트륨과 같은 봉해제, (e) 예컨대 파라핀과 같은 용액 리타더(retarder), (f) 예컨대 4급 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제, (g) 예컨대 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제, (h) 예컨대 카올린 및 벤토나이트와 같은 흡착제, 및 (i) 예컨대 탈크, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴황산나트륨 또는 이들의 혼합물과 같은 윤활제와 혼합될 수 있다. 캡슐, 정제 및 필의 경우, 고체 제형은 완충제를 더 포함할 수 있다.

[0045] 적당한 용량이 얻어지도록 조성물 중의 활성 성분의 백분율 및 종양 또는 암의 치료 방법을 변경할 수 있다. 특정 환자에게 투여되는 용량은 투여 경로, 치료 기간, 환자의 체격 및 상태, 활성 성분의 효능 및 이에 대한 환자의 응답을 기준으로 사용하여 임상의의 판단에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 활성 성분의 효과적인 용량은 모든 기준을 고려하고 환자를 위한 최선의 판단을 이용하여 임상의가 용이하게 결정할 수 있다.

[0046] 본 치료 방법은 방사선 요법, 호르몬 요법, 생물학적 요법 및 면역 요법을 포함하나 이에 한정되지 않는 추가적 암 치료 방법의 실시를 더 포함할 수 있다. 방사선 요법, 호르몬 요법, 생물학적 요법 및 면역 요법은 루칸톤 및 1 이상의 항대사물질의 투여 전, 투여 후 또는 투여 동안에 실시될 수 있다.

[0047] 방사선은 여러가지 방식으로 투여될 수 있다. 예컨대, 방사선은 성질상 전자기 방사선 또는 미립자 방사선일 수 있다. 본 발명의 실시에 유용한 전자기 방사선은 x-선 및 감마선을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 바람직한 실시양태에서, 초고전압 x-선($x\text{-선} >= 4 \text{ MeV}$)이 본 발명의 실시에 사용될 수 있다. 본 발명의 실시에 유용한 미립자 방사선은 전자빔, 양성자빔, 중성자빔, 알파 입자 및 음성 파이 중간자를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 방사선은 종래의 방사선 치료 장치 및 방법을 사용하여, 수술중 방사선 치료 및 정위 방사선 치료에 의하여 전달될 수 있다. 본 발명의 실시에 사용하기 적당한 방사선 치료에 대한 추가의 논의는 문헌[Steven A. Leibel 등, *Textbook of Radiation Oncology* (1998) (publ. W. B. Saunders Company), 특히 13장 및 14장]을 통해 찾을 수 있다. 방사선은 또한 표적지향적 전달과 같은 다른 방법에 의하여, 예컨대 방사성 "시드"(radioactive "seed")에 의하여 또는 표적지향적 방사성 컨주케이트의 전신 전달에 의하여 전달될 수 있다. J. Padawer 등, *Combined Treatment with Radioestradiol Lucanthone in Mouse C3HBA Mammary Adenocarcinoma and with Estradiol Lucanthone in an Estrogen Bioassay*, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 7:347-357 (1981). 다른 방사선 전달 방법이 본 발명의 실시에 사용될 수 있다.

[0048] 소정 치료 용적으로 전달되는 방사선의 양은 다양할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 방사선이 루칸톤 및 폐메트렉시드와 함께 투여될 경우, 방사선은 환자의 중추 신경계 암을 저지시키거나 퇴화시키기에 유효한 양으로 투여될 수 있다. 또다른 실시양태에서, 방사선은 치료 용적에 이틀에 1회 이상 약 1 Gray (Gy) 이상의 분획으로, 더 바람직하게는 1일 1회 이상 약 2 Gray(Gy) 이상의 분획으로, 더욱 더 바람직하게는 1일 1회 이상 약 2 Gray (Gy) 이상의 분획으로 주당 연속 5일 동안 투여된다. 또다른 실시양태에서, 방사선은 이틀에 3 Gy 분획으로 주당 3회 치료 용적에 투여된다. 또다른 실시양태에서, 처음 23 분획은 최초의 치료 용적에 투여되는 반면, 다른 7 치료 분획은 부스트 치료 용적에 전달된다. 또다른 실시양태에서, 총 약 20 Gy 이상, 더 바람직하게는 약 30 Gy 이상, 가장 바람직하게는 약 60 Gy 이상의 방사선이 이것을 필요로 하는 환자에게 투여된다. 또다른 더 바람직한 실시양태에서, 방사선은 치료 용적보다는 전체 뇌에 투여된다. 전체 뇌를 방사능 처리할 경우, 30 Gy의 최

대 용량이 권장된다. 가장 바람직한 실시양태에서, 방사선은 전이암의 치료를 받고 있는 환자의 전체 뇌에 투여된다.

[0049] 바람직한 실시양태에서, 치료 용적은 CT 또는 MRI 스캔 상의 조영 증강 병변(contrast-enhancing lesion), 더 바람직하게는 조영 증강 병변과 주위 부종, 더욱 더 바람직하게는 CT 또는 MRI 스캔 상의 조영 증강 병변과 주위 부종 플러스 적어도 약 1 cm 주변부를 포함한다.

[0050] 치료 계획은 좌우측 상대 조사 시야, 쪼개쌍 시야, 회전 또는 다중 조사 기술을 포함하나 이에 한정되지 않는다. CT-가이드 치료 계획이 조사 시야 배합(field arrangement)의 선택에서 정확성을 개선시키기 위하여 제안된다. 최초 치료 용적 및 조사 영역 축소(cone-down) 치료 용적에 대한 등용량 분배가, 대향 2문 조사(parallel opposed fields)를 포함하여 모든 환자에 제안된다. 최초 치료 용적 및 부스트 치료 용적에 대한 용량 분배를 지시하는 복합 계획이 바람직하다. 치료 용적에 대한 최소 용량 및 최대 용량은 치료 용적의 암에서의 용량의 약 10% 이내로 유지되는 것이 바람직하다.

[0051] 호르몬 요법은 특정 호르몬, 특히 스테로이드 호르몬 또는 이러한 호르몬의 생성 또는 활성을 억제하는 약물(호르몬 길항제)의 외부 투여를 통한 엔도크린 시스템의 조절을 포함한다. 스테로이드 호르몬은 특정 암 세포에서 유전자 발현의 강력한 유인제이므로, 특정 호르몬의 수준 또는 활성을 변화시키는 것은 특정 암의 성장 중지를 야기할 수 있거나 심지어 세포사를 일으킬 수 있다. 고환 절제 및 난소 절제와 같은 엔도크린 기관의 외과적 제거도 호르몬 요법의 형태로서 사용될 수 있다.

[0052] 면역 요법은 자연적 신체 물질 또는 자연적 신체 물질로부터 제조된 약물을 사용하는 치료이다. 이것은 암세포를 공격하도록 신체를 자극하며 다른 암 치료에 의하여 야기되는 부작용을 극복한다. 면역 요법은 암을 거부하는 면역계를 이용한다. 주요 전제는 질환의 원인인 악성 종양 세포를 공격하도록 환자의 면역계를 자극하는 것이다. 이것은 환자의 면역화를 통해서 파괴할 표적으로서 종양 세포를 인식하도록 환자 자신의 면역계를 훈련하는 것 또는 약물로서 치료 항체를 투여함으로써 환자의 면역계가 치료 항체에 의하여 종양 세포를 파괴하도록 하는 것일 수 있다.

[0053] 본 발명의 사상 또는 범위에서 벗어나지 않으면서 본 명세서의 방법, 약학 조성물 및 키트에 다양한 변형 및 변경을 가할 수 있음은 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, 본 명세서는 첨부되는 청구범위 및 이에 상당하는 것에 포함되는 한 본 발명의 변형 및 변경을 포괄한다. 또한, 이하의 실시예는 청구되는 발명을 예시할 목적에서 첨부되는 것이므로, 청구되는 발명의 범위를 한정하는 것으로 해석되어서는 안된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

실시예 1

[0054] 방법: CD-1 누드 마우스군의 피하에서 인간 H460 비소세포 폐암종 세포를 갖는 이종 절편을 취하였다. 종양 성장이 약 130 mm³에 도달하였을 때 치료를 개시하였다. 치료제는 4일마다 한번의 빈도로 7회 투여되었고, 부형제, 200 mg/kg으로 복강내 투여되는 폐메트렉시드, 80 mg/kg으로 경구 투여되는 루칸톤 및 동일 용량의 폐메트렉시드와 루칸톤의 조합을 포함하였다. 종양 성장 및 체중 변화는 28일 동안 추적되었다.

[0055] 결과: 폐메트렉시드 및 루칸톤 모두 치료 28일 동안 비히클에 대하여 종양 성장을 억제하였다. 각 치료에서, 종양 부피의 증가 배수는 비히클, 폐메트렉시드, 루칸톤 및 폐메트렉시드와 루칸톤의 조합에 대하여 각각 42, 28, 34 및 19였다. 비히클-치료군에 비하여, 이들은 루칸톤, 폐메트렉시드 및 폐메트렉시드와 루칸톤의 조합으로 치료된 군에 대하여 각각 19%, 33% 및 55%의 성장 억제를 나타낸다(도 1). 28일 기간 동안, 종양 중량을 제외한 체중 변화는 비히클, 폐메트렉시드, 루칸톤 및 폐메트렉시드와 루칸톤의 조합에 대하여 각각 -2.9%, -0.9%, -6.1% 및 -1.7%였다. 이들 체중 데이터는 치료제가 최소 독성 또는 일반적으로 무독성을 갖고 양호하게 허용되었음을 나타낸다.

실시예 2

[0056] 상기 실시예 1에 따른 방법은 1일 2회 투여(오전에 1회 및 오후에 1회)로 사용될 수 있다. 절차는 아래의 표 1에 요약되어 있다.

[0059]

표 1: 루칸톤 및 페메트렉시드의 1일 2회 투여

군	테스트 물질, 용량	비도
1	비히클(경구) + 비히클(복강내)	경구: 1일 2회, 1회는 오전, 1회는 오후, 각 4일 주기에 서 연속 2일 동안 8 내지 10 시간 간격으로 투여
2	루칸톤(경구), 40 mg/kg/치료 (80 mg/kg/일 및 4일 주기당 160 mg/kg)	
3	페메트렉시드(복강내), 200 mg/kg/치료제/4일 주기	
4	루칸톤(경구), 40 mg/kg/치료제 (80 mg/kg/일 및 4 일 주기당 160 mg/kg) + 페메트렉시드(복강내), 200 mg/kg/치료제/4일 주기	복강내: 각 4일 주기에서 1회
5	루칸톤(경구), 80 mg/kg/일 및 4일 주기당 160 mg/kg)	
6	루칸톤(경구), 80 mg/kg/일 및 4일 주기당 160 mg/kg) + 페메트렉시드(복강내), 200 mg/kg/치료제/4일 주기	
7	페메트렉시드(복강내), 100 mg/kg/치료제/4일 주기	
8	루칸톤(경구), 80 mg/kg/치료제(80 mg/kg/일 및 4일 주기당 160 mg/kg) + 페메트렉시드(복강내), 100 mg/kg/치료제/4일 주기	

[0060]

[0061] 치료는 종양 세포 이식 후 약 10일에 평균 종양 크기가 약 100 mm³일 때 개시될 수 있고 이후로는 4일마다 한번 행한다. 용량 부피는 4일에 한번 조절될 수 있다.

[0062]

달리 언급하지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에 사용되는 성분의 양, 분자량과 같은 특성, 반응 조건 등을 표현하는 모든 수치는 모든 경우 "약"으로 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 반대 지시가 없으면, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 기재된 수치 변수는 본 발명에 의해서 얻고자 하는 소정 특성에 따라 달라질 수 있는 근사치이다. 적어도, 청구범위의 범위와 동등한 원칙의 적용을 제한하지 않고, 각 수치 매개변수는 적어도 통상의 기술을 적용하여 보고된 유효 자리 수치에 비추어 해석되어야 한다. 본 발명의 광범위를 나타내는 수치 범위 및 매개변수는 근사치이지만, 특정 실시예들에 개시된 수치 값은 가능한 정확하게 보고되어 있다. 그러나, 임의의 수치 값은 본질적으로 각 시험 측정에서 발견되는 표준 편차로부터 필연적으로 발생하는 어떤 오류를 포함한다.

[0063]

본원에서 달리 언급되거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 달리 본 발명을 개시하는 문맥에서 (특히 이하의 청구범위의 문맥에서) 사용되는 단수 표현은 단수 및 복수를 모두 커버하는 것으로 해석되어야 한다. 본원에서 수치 범위의 언급은 단지 그 범위에 속하는 각 개별 수치를 개별적으로 언급하는 간단한 방법으로서 이용된다. 본원에서 달리 언급되지 않는 한, 각 개별적 수치는 이것이 본원에서 개별적으로 언급되는 것처럼 명세서에 포함된다. 본원에 개시된 모든 방법은 본원에서 달리 언급되거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한 임의의 적당한 순서로 실시될 수 있다. 본원에서 제공되는 임의의 모든 실시예 또는 예시적 언어(예컨대, "와 같은")의 사용은 단지 본 발명을 더 분명히 하려는 의도이지 본 발명의 범위를 한정하는 것이 아니다. 명세서의 언어는 본 발명의 실시에 본질적인 임의의 비청구 요소를 나타내는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0064]

본원에 개시된 본 발명의 대안적 요소 또는 실시양태의 군은 제한으로서 해석되어서는 안된다. 각 군의 구성원은 개별적으로 또는 본원에서 발견되는 다른 군의 구성원 또는 다른 요소와의 임의의 조합으로 언급 및 청구될 수 있다. 하나의 군의 하나 이상의 구성원이 편의상 및/또는 특허성의 이유에서 하나의 군에 포함되거나 이로부터 삭제될 수 있음이 예상된다. 임의의 이러한 포함 또는 삭제에서, 본 명세서는 변형된, 따라서 첨부되는 청구 범위에 사용되는 모든 마쿠쉬 군의 기재를 만족하는 군을 포함하는 것으로 간주된다.

[0065]

본 발명자들에게 알려진 본 발명을 실시하기 위한 최상의 방식을 포함한 본 발명의 특정 실시양태가 본원에 개시된다. 물론, 이들 개시된 실시양태의 변경은 이상의 명세서를 읽으면 당업자에게 명백해질 것이다. 본 발명자는 당업자가 이러한 변경을 적절히 사용할 것으로 예상하며, 본 발명이 본원에 구체적으로 개시된 것과 달리 실시될 수 있다고 생각한다. 따라서, 본 발명은 적용법에 의하여 허용되는 바와 같이 본원에 첨부된 청구범위에 기재된 발명 요소들의 모든 변경 및 그와 동등한 것을 포함한다. 또한, 본원에서 달리 언급되거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한 모든 가능한 변경에서 상기 개시된 요소들의 임의의 조합이 본원에 포함된다.

[0066]

또한, 본 명세서를 통하여 특허 및 간행물이 다수 인용되었다. 상기 언급된 각 참고 문헌 및 간행물은 참고로서 그 전체 내용이 본원에 개별적으로 포함된다.

[0067]

끌므로, 본원에 개시된 본 발명의 실시양태는 본 발명의 원리를 예시한 것으로 이해되어야 한다. 사용될 수 있는 다른 변형들은 본 발명의 범위 내이다. 따라서, 예컨대, 비제한적으로, 본 발명의 다른 구성의 본원의 교시에 따라 이용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 정확히 개시 및 기재된 것에 한정되지 않는다.

도면

도면1

