



(19) 대한민국특허청(KR)  
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0100835  
 (43) 공개일자 2010년09월15일

(51) Int. Cl.

*A61K 31/4965* (2006.01) *A61K 31/573* (2006.01)

*A61K 31/517* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7011723

(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년10월31일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년05월28일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/012385

(87) 국제공개번호 WO 2009/061373

국제공개일자 2009년05월14일

(30) 우선권주장

61/001,575 2007년11월02일 미국(US)

(71) 출원인

지오팜 온콜로지 인코포레이티드

미국 매사추세츠주 02129 보스톤 네이비 애드 플라자 패리스 빌딩 # 34 원 퍼스트 애비뉴

(72) 발명자

월너, 바바라, 피.

미국 메사추세츠주 02025 코하셋 니콜스 로드 40  
비

코마르니트스키, 필립, 비.

미국 메사추세츠주 02467 체스트넛 힐 엘리엇 스트리트 175

(74) 대리인

양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 유기 비소제와의 병용 요법

### (57) 요 약

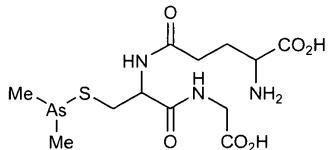
본 발명은 하나 이상의 다른 치료제가 유기 비소제, 바람직하게 SGLU-I 또는 이들의 제약학상 허용가능한 염과 함께 투여되는 병용 요법을 제공한다. 본 발명은 또한 다른 치료제와 함께 SGLU-I를 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명의 다른 양상은 SGLU-I 및 다른 치료제를 포함하는 키트에 관한 것이다.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

화학식 (I)의 구조를 가진 화합물 또는 이들의 제약학상 허용가능한 염; 및 보르테조립, 텍사메타손, 이리노테칸, 옥살리플라틴, 5-플루오로우라실, 및 소라페닙으로부터 선택된 하나 이상의 다른 치료제를 투여하는 단계를 포함하는, 암 치료 방법.

#### [화학식 I]



### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물이 5 내지 7의 pH를 가지며 제약학적 운반체를 추가적으로 포함하는 제제로 제공되는 치료 방법.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화합물이 경구 투여되는 치료 방법.

### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화합물이 정맥내 투여되는 치료 방법.

### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 화합물 및 상기 하나 이상의 다른 치료제가 함께 상승작용적인 치료 방법.

### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 하나 이상의 다른 치료제가 보르테조립 및 옥살리플라틴으로부터 선택되는 치료 방법.

### 청구항 7

제1항에 있어서, 상기 화합물 및 하나 이상의 다른 치료제 함께의 치료적 효과가 부가적인 치료 방법.

### 청구항 8

제1항에 있어서, 상기 하나 이상의 다른 치료제가 텍사메타손, 이리노테칸, 5-플루오로우라실, 및 소라페닙으로부터 선택되는 치료 방법.

### 청구항 9

제1항에 있어서, 상기 암이 뇌, 폐, 간, 비장, 신장, 림프절, 소장, 췌장, 혈액 세포, 골, 결장, 위, 유방, 자궁내막, 전립선, 고환, 난소, 중추신경계, 피부, 두경부, 식도, 및 골수 암으로부터 선택되는 치료 방법.

### 청구항 10

제1항에 있어서, 상기 암이 혈액계 암인 치료 방법.

### 청구항 11

제1항에 있어서, 상기 암이 백혈병, 림프종, 다발성 골수종, 척수이형성, 골수증식성 질환, 난치성 백혈병 및 전골수세포성 백혈병으로부터 선택되는 치료 방법.

### 청구항 12

제1항에 있어서, 상기 화합물 및 하나 이상의 다른 치료제가 동시에 투여되는 치료 방법.

### 청구항 13

제1항에 있어서, 상기 하나 이상의 다른 치료제가 상기 화합물의 투여 전 또는 후 약 5분 내지 약 48시간 이내 투여되는 치료 방법.

### 청구항 14

제13항에 있어서, 상기 하나 이상의 다른 치료제가 상기 화합물의 투여 전 또는 후 약 5분 내지 약 1시간 이내 투여되는 치료 방법.

### 청구항 15

SGLU-1 및 보르테조립, 멜팔란, 텍사메타손, 이리노테칸, 옥살리플라틴, 5-플루오로우라실, 독소루비신 및 소라페닙으로부터 선택된 다른 치료제를 포함하는 키트.

## 명세서

### 기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 그 내용이 전체로써 본 명세서에 참고문헌으로 도입된, 2007년 11월 2일자로 출원된 미국 출원 제 61/001,575호의 이점을 청구한다.

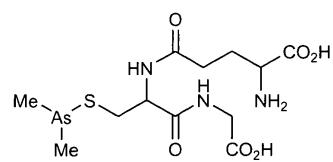
### 배경 기술

[0003] 무기 화합물인 삼산화비소는 재발 또는 난치성 급성 전골수세포성 백혈병 (APL)을 가진 환자들의 치료에 대하여 승인되었고 다른 유형의 백혈병에 대한 요법으로 평가되고 있는 중이다. 미국에서의 최근 경험 및 예비 자료들은, 그러나, 다른 혈액계 암에서도 삼산화비소의 역할을 암시한다. 결과적으로, 많은 종류의 백혈병에서 항-백혈병제로서의 삼산화비소의 활성이 현재 조사되고 있다. 조사되고 있는 백혈병의 일부 종류들의 반응 속도의 면에서는 결과들이 유망하게 보이나, 삼산화비소의 전신적 독성이 문제이다 (문헌 [Soignet et al., 1999; Wiernik et al., 1999; Geissler et al., 1999; Rousselot et al., 1999] 참조).

[0004] S-디메틸아시노-글루타티온(S-dimethylarsino-glutathione) (SGLU-1)은 파괴된 미토콘드리아 기능, 증가된 반응성 산소종 (ROS) 생성, 변형된 신호 전달, 및 항혈관형성에 의해 매개되는 다측면의 작용 매커니즘을 가지며 다수의 시험관내 및 동물 암 모델에 대하여 활성을 가지는 것으로 밝혀져왔다.

### 발명의 내용

[0005] 본 발명의 하나의 양상은 하나 이상의 다른 치료제가 유기 비소제, 바람직하게 하기에 나타난 SGLU-1 또는 이들의 제약학상 허용 가능한 염과 함께 투여되는 병용 요법을 제공한다.



[0006]

[0007] 이러한 병용 치료는 치료의 개별 성분들의 동시적, 순차적, 또는 별도의 투여로 달성될 수 있다.

[0008] 어떠한 실시양태에서, 본 발명은 다른 치료제와 함께 SGLU-1를 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료 방법에 관한 것이다. 어떠한 실시양태에서, 상기 암은 뇌, 폐, 간, 비장, 신장, 럼프절, 소장, 췌장, 혈액 세포, 골, 결장, 위, 유방, 자궁내막, 전립선, 고환, 난소, 중추신경계, 피부, 두경부, 식도, 및 골수 암으로부터 선택된다.

[0009] 본 발명의 다른 양상은 SGLU-1 및 다른 치료제를 포함하는 키트에 관한 것이다.

### 도면의 간단한 설명

[0010]

도 1은 HCT116 결장 암종, RPMI 8226 다발성 골수종 및 HepG2 간세포 암종 세포주에서의 SGLU-1 단일 약제의 용량 반응을 보여준다.

도 2는 실시예 2에서 기술된 바와 같이 멜팔란 ( $2.5 \mu\text{M}$ ) 및 SGLU-1 ( $0.31$  및  $0.63 \mu\text{M}$ ) 조합물 및 단일 약제들의 존재하에 인큐베이션된 RPMI 8226 세포의 비히클 컨트롤 대 생존율 %을 보여준다.

도 3은 실시예 2에서 기술된 바와 같이 보르테조립 ( $2.5 \text{nM}$ ) 및 SGLU-1 ( $0.625$  및  $1.125 \mu\text{M}$ ) 조합물 및 단일 약제들의 존재하에 인큐베이션된 RPMI 8226 세포의 비히클 컨트롤 대 생존율 %을 보여준다.

도 4는 실시예 2에서 기술된 바와 같이 텍사메타손 ( $3.75$  및  $7.5 \text{nM}$ ) 및 SGLU-1 ( $0.31$  및  $1.25 \mu\text{M}$ ) 조합물 및 단일 약제들의 존재하에 인큐베이션된 RPMI 8226 세포의 비히클 컨트롤 대 생존율 %을 보여준다.

도 5는 실시예 2에서 기술된 바와 같이 이리노테칸 ( $1 \mu\text{M}$ ) 및 SGLU-1 ( $0.63$  및  $1.25 \mu\text{M}$ ) 조합물 및 단일 약제들의 존재하에 인큐베이션된 HCT116 세포의 비히클 컨트롤 대 생존율 %을 보여준다.

도 6은 실시예 2에서 기술된 바와 같이 옥살리플라틴 ( $5 \mu\text{M}$ ) 및 SGLU-1 ( $0.31$  및  $0.63 \mu\text{M}$ ) 조합물 및 단일 약제들의 존재하에 인큐베이션된 HCT116 세포의 비히클 컨트롤 대 생존율 %을 보여준다.

도 7은 실시예 2에서 기술된 바와 같이 5-플루오로우라실 ( $3 \mu\text{M}$ ) 및 SGLU-1 ( $0.625$  및  $1.25 \mu\text{M}$ ) 조합물 및 단일 약제들의 존재하에 인큐베이션된 HCT116 세포의 비히클 컨트롤 대 생존율 %을 보여준다.

도 8은 실시예 2에서 기술된 바와 같이 5-플루오로우라실 ( $2 \mu\text{M}$ ) 및 SGLU-1 ( $1$  및  $2 \mu\text{M}$ ) 조합물 및 단일 약제들의 존재하에 인큐베이션된 HepG2 세포의 비히클 컨트롤 대 생존율 %을 보여준다.

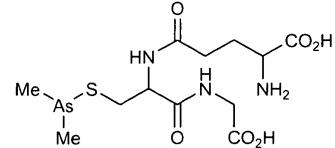
도 9는 실시예 2에서 기술된 바와 같이 독소루비신 ( $78 \text{nM}$ ) 및 SGLU-1 ( $1$  및  $2 \mu\text{M}$ ) 조합물 및 단일 약제들의 존재하에 인큐베이션된 HepG2 세포의 비히클 컨트롤 대 생존율 %을 보여준다.

도 10은 실시예 2에서 기술된 바와 같이 소라페닙 ( $312.5 \text{nM}$ ) 및 SGLU-1 ( $1$  및  $2 \mu\text{M}$ ) 조합물 및 단일 약제들의 존재하에 인큐베이션된 HepG2 세포의 비히클 컨트롤 대 생존율 %을 보여준다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011]

본 발명의 하나의 양상은 하나 이상의 다른 치료제가 유기 비소제, 바람직하게 하기전 나타난 SGLU-1과 함께 투여되는 병용 요법을 제공한다.



[0012]

이러한 병용 치료는 치료의 개별 성분들의 동시적, 순차적, 또는 별도의 투여로 달성될 수 있다. 이러한 병용은 상승작용적 (병용에 의해 이끌어내진 효과가 개별 약물들에 의해 이끌어내진 효과의 예상 합을 넘음) 또는 부가적 (병용에 의해 이끌어내진 효과가 개별 약물들에 의한 효과의 합과 동일)일 수 있다.

[0013]

어떠한 실시양태에서, SGLU-1은 보르테조립, 멜팔란, 텍사메타손, 이리노테칸, 옥살리플라틴, 5-플루오로우라실, 독소루비신, 및 소라페닙으로부터 선택된 다른 치료제와 함께 투여된다. 어떠한 실시양태에서, 상기 다른 치료제는 보르테조립, 텍사메타손, 이리노테칸, 옥살리플라틴, 및 소라페닙, 바람직하게 보르테조립으로부터 선택된다. 이러한 어떤 실시양태에서, 병용은 상승작용적이다. 또 하나의 어떤 실시양태에서, 병용은 부가적이다.

[0014]

어떠한 실시양태에서, SGLU-1은 병용이 상승작용적이도록 다른 치료제와 함께 투여된다. 이러한 어떤 실시양태에서, 상기 다른 치료제는 보르테조립 및 옥살리플라틴으로부터 선택된다.

[0015]

어떠한 실시양태에서, SGLU-1은 병용이 부가적이도록 다른 치료제와 함께 투여된다. 이러한 어떤 실시양태에서, 상기 다른 치료제는 텍사메타손, 이리노테칸 및 소라페닙으로부터 선택된다.

[0016]

어떠한 실시양태에서, SGLU-1은 병용이 부가적이도록 다른 치료제와 함께 투여된다. 이러한 어떤 실시양태에서, 상기 다른 치료제는 텍사메타손, 이리노테칸 및 소라페닙으로부터 선택된다.

[0017]

본 발명의 다른 양상은 다른 치료제와 함께 SGLU-1을 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료 방법에 관한 것이다. 이러한 어떤 실시양태에서, 본 발명은 뇌, 폐, 간, 비장, 신장, 림프절, 소장, 췌장, 혈액 세포, 골, 결장, 위, 유방, 자궁내막, 전립선, 고환, 난소, 중추신경계, 피부, 두경부, 식도, 및 골수 암으로부터 선택된

암의 치료 방법에 관한 것이다. 이러한 어떤 실시양태에서, 상기 암은 혈액계 암이다.

[0018] 어떠한 실시양태에서, 상기 암은 백혈병, 림프종, 다발성 골수종, 척수이형성, 골수증식성 질환, 및 난치성 백혈병으로부터 선택된다. 이러한 어떤 실시양태에서, 상기 암은 급성 전골수세포성 백혈병이다.

[0019] 어떠한 실시양태에서, 상기 암은 다발성 골수종, 결장, 및 간세포성 암종으로부터 선택된다.

[0020] 본 명세서에 사용된, 및 당업계에서 이해되는, "치료"는 유익한 또는 요망되는 임상 결과를 비롯한 결과를 얻기 위한 접근이다. 유익한 또는 요망되는 임상 결과는 검출가능하거나 또는 검출불가능한, 하나 이상의 증상 또는 상태의 완화 또는 호전, 질환 정도의 약화, 질환의 안정화된 (즉, 악화되지 않는) 상태, 질환의 확산 방지, 질환 진행의 지연 또는 늦춤, 질환 상태의 호전 또는 경감, 차도 (부분적이든 또는 전체적이든)를 포함할 수 있으나 이로 제한되지는 않는다. "치료"는 또한 치료를 받지 않았을 경우 예상 생존과 비교하여 연장되는 생존을 의미할 수 있다.

[0021] 본 발명의 다른 양상은 SGLU-1 및 다른 치료제를 포함하는 키트에 관한 것이다. 어떠한 실시양태에서, 상기 다른 치료제는 보르테조닙, 멜팔란, 텍사메타손, 이리노테칸, 옥살리플라틴, 5-플루오로우라실, 독소루비신, 및 소라페닙으로부터 선택된다.

[0022] SGLU-1의 투여는 수분 내지 수일의 간격으로 다른 치료제에 선행되거나 또는 뒤따를 수 있다. 이러한 어떤 실시양태에서, SGLU-1 및 다른 치료제는 서로로부터 약 1분, 약 5분, 약 10분, 약 30분, 약 60분, 약 2시간, 약 4시간, 약 6시간, 8시간, 약 10시간, 약 12시간, 약 18시간, 약 24시간, 약 36시간, 또는 심지어 약 48시간 이상 이내에 투여될 수 있다. 바람직하게 SGLU-1 및 다른 치료제의 투여는 서로로부터 약 1분, 약 5분, 약 30분, 또는 심지어 약 60분 이내일 것이다.

[0023] 어떠한 실시양태에서, SGLU-1 및 다른 치료제는 상이한 투여법 (예를 들어, SGLU-1는 예를 들어 1일 1회 투여될 수 있는 반면 다른 치료제는 매3주마다 1회만 투여될 수 있음)에 따라 투여될 수 있어서 어떠한 경우에 SGLU-1 및 다른 치료제의 투여가 서로로부터 약 60분 이내일 수 있는 반면, 다른 경우에는 SGLU-1 및 다른 치료제의 투여가 서로로부터 수일 또는 심지어 수주일 이내일 수 있다.

[0024] 어떠한 실시양태에서, SGLU-1은 5 내지 8, 또는 더더욱 5 내지 7의 pH를 가지며 제약학적 운반체를 추가적으로 포함하는 제제로 제공된다.

[0025] 본 명세서에 기술된 화합물은 당업계에 공지된 바와 같이, 치료될 질병 및 환자의 연령, 상태 및 체중에 따라, 다양한 형태로 투여될 수 있다. 예를 들어, 화합물이 경구적으로 투여될 경우, 이는 정제, 캡슐제, 과립제, 산제, 또는 시럽제로 제제화될 수 있거나; 또는 비경구적 투여에서는, 이들은 주사 (정맥내, 근육내, 또는 피하), 또는 점적 주입 제제로 제제화될 수 있다. 이러한 제제들은 종래 수단으로 제조될 수 있고, 요망된다면 유효 성분이 임의의 종래 첨가제 또는 부형제, 예를 들어 결합제, 봉해제, 윤활제, 교정약(corrugent), 가용화제, 혼탁 보조제, 유화제, 코팅제, 시클로덱스트린, 및/또는 완충액과 함께 혼합될 수 있다. 투여량은 환자의 증상, 연령 및 체중 및 치료 또는 예방될 질병의 성질 및 중증도, 투여 경로 및 약물의 형태에 따라 차이가 날 것이다. 단일 투여형을 제조하기 위하여 운반체 물질과 함께 조합될 수 있는 유효 성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 일으키는 화합물의 양일 것이다.

[0026] 어떠한 실시양태에서, SGLU-1 및 다른 치료제는 동일한 형태 (예를 들어, 양자 모두 정제로 투여될 수 있거나 또는 양자 모두 정맥내로 투여될 수 있음)일 수 있는 반면, 또 다른 어떠한 실시양태에서는, SGLU-1 및 다른 치료제는 상이한 형태 (예를 들어 하나는 정제로 투여될 수 있는 반면 다른 하나는 정맥내로 투여됨)일 수 있다.

[0027] 주어진 환자에서 치료의 효능의 면에서 가장 효과적인 결과를 낼 투여의 정확한 시간 및/또는 조성물의 양은 특정한 화합물의 활성, 약력학, 및 생체내이용율, 환자의 생리적 상태 (연령, 성별, 질환 유형 및 단계, 일반적인 신체 조건, 주어진 투여량에 대한 반응, 및 의약의 종류를 포함), 투여 경로 등에 따라 달라질 것이다. 그러나, 상기 지침은 대상체의 관찰 및 투여량 및/또는 시기의 조정으로 구성된 일상적인 실험만을 필요로 함에 지나지 않을 치료의 미세조정, 예를 들어, 투여의 최적 시간 및/또는 양의 판단을 위한 기준으로 사용될 수 있다.

[0028] 어구 "제약학상 허용가능한"은 분별있는 의학적 판단의 범위내에서, 합당한 이점/위험성 비율과 상응하는 지나친 독성, 자극, 알레르기성 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증이 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 리간드, 물질, 조성물, 및/또는 투여형을 지칭하기 위하여 본 명세서에서 이용된다.

[0029] 본 명세서에 사용된 어구 "제약학상 허용가능한 운반체"는 제약학상 허용가능한 물질, 조성물, 또는 비히클, 예

를 들어 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 각각의 운반체는 제제의 다른 성분들과 상용성이 있고 환자에게 해롭지않다는 점에서 "허용가능"해야 한다. 제약학상 허용가능한 운반체로 사용될 수 있는 물질의 일부 예는 (1) 당, 예를 들어 락토스, 글루코스, 및 슈크로스; (2) 전분, 예를 들어 옥수수 전분, 감자 전분, 및 치환 또는 비치환된  $\beta$ -시클로덱스트린; (3) 셀룰로스, 및 이의 유도체, 예를 들어 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 분말 트라가칸트; (5) 엿기름; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 부형제, 예를 들어 코코아 버터 및 좌제 왁스(suppository wax); (9) 오일, 예를 들어 낙화생유, 면실유, 잇꽃유, 참기름, 올리브유, 옥수수유, 및 대두유; (10) 글리콜, 예를 들어 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예를 들어 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스테르, 예를 들어 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; (13) 아가; (14) 완충제, 예를 들어 수산화 마그네슘 및 수산화 알루미늄; (15) 알긴산; (16) 발열물질-무함유 물; (17) 등장성 염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알콜; (20) 포스페이트 완충 용액; 및 (21) 제약 제제에 이용되는 다른 비독성 상용성 물질을 포함한다. 어떠한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 비-발열적, 즉, 환자에게 투여시 의미있는 온도 상승을 유도하지 않는다.

[0030]

용어 "제약학상 허용가능한 염"은 억제제(들)의 비교적 비독성, 무기 및 유기 산 부가 염을 지칭한다. 이러한 염은 억제제(들)의 최종 단리 및 정제 동안에 계내에서, 또는 적합한 유기 또는 무기산과 함께 유리 염기 형태의 정제된 억제제(들)을 별도로 반응시키고 그렇게 하여 형성된 염을 단리시킴으로써 제조될 수 있다. 대표적인 염은 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 슬레이트, 바이슬레이트, 포스레이트, 니트레이트, 아세테이트, 밸레이트, 올레이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 라우레이트, 벤조에이트, 락테이트, 포스레이트, 토실레이트, 시트레이트, 말레이트, 푸마레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 나프틸레이트, 메실레이트, 글루코헵토네이트, 락토비오네이트, 라우릴술포네이트 염, 및 아미노산 염 등을 포함한다 (예를 들어 문헌 [Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19.] 참조).

[0031]

다른 경우에서, 본 발명의 방법에서 유용한 억제제는 하나 이상의 산성 관능기를 포함할 수 있고, 따라서 제약학상 허용가능한 염기와 함께 제약학상 허용가능한 염을 형성할 수 있다. 이러한 경우에서 용어 "제약학상 허용가능한 염"은 억제제(들)의 비교적 비독성 무기 및 유기 염기 부가 염을 지칭한다. 이러한 염은 마찬가지로 억제제(들)의 최종 단리 및 정제 동안 계내에서, 또는 적합한 염기, 예를 들어 제약학상 허용가능한 금속 양이온의 수산화물, 카르보네이트, 또는 바이카르보네이트와 함께, 암모니아와 함께, 또는 제약학상 허용가능한 유기 일차, 이차, 또는 삼차 아민과 함께 유리 산 형태의 정제된 억제제(들)을 별도로 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리토 염은 리튬, 소듐, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 및 알루미늄 염 등을 포함한다. 염기 부가 염의 형성에 유용한 대표적인 유기 아민은 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진 등을 포함한다 (예를 들어 문헌 [Berge et al., 상기 문헌] 참조).

[0032]

습윤제, 유화제, 및 유행제, 예를 들어 소듐 라우릴 슬레이트 및 마그네슘 스테아레이트, 및 착색제, 방출제, 코팅제, 감미제, 향미제, 및 방향제, 방부제 및 항산화제가 또한 조성물에 존재할 수 있다.

[0033]

제약학상 허용가능한 항산화제의 예는 (1) 수용성 항산화제, 예를 들어 아스코르브산, 시스테인 히드로클로라이드, 소듐 바이슬레이트, 소듐 메타바이슬레이트, 소듐 술파이트 등; (2) 지용성 항산화제, 예를 들어 아스코빌 팔미테이트, 부틸화된 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화된 히드록시톨루엔 (BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등; 및 (3) 금속 키헤이팅제, 예를 들어 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등을 포함한다.

[0034]

경구 투여에 적합한 제제는 각각 유효 성분으로 소정의 양의 억제제(들)을 함유하는 캡슐제, 카세제, 환제, 정제, 로젠지제 (풍미된 기재, 일반적으로 슈크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트를 사용), 산제, 과립제 형태, 또는 수성 또는 비수성 액체에서의 용액제 또는 혼탁액제로, 또는 수중유 또는 유중수 액체 에멀젼제로, 또는 엘럭시르제 또는 시럽제로, 또는 습제정제(pastille) (비활성 매트릭스, 예를 들어 젤라틴 및 글리세린, 또는 슈크로스 및 아카시아를 사용)로 및/또는 구강세척제로서 등일 수 있다. 조성물은 또한 농축괴(bolus), 저제 (electuary), 또는 페이스트로 투여될 수 있다.

[0035]

경구 투여를 위한 고체 투여형 (캡슐제, 정제, 환제, 당제, 산제, 과립제 등)에서, 유효 성분은 하나 이상의 제약학상 허용가능한 운반체, 예를 들어 소듐 시트레이트 또는 디칼슘 포스레이트, 및/또는 하기의 임의의 것과 함께 혼합된다: (1) 충전제 또는 증량제, 예를 들어 전분, 시클로덱스트린, 락토스, 슈크로스, 만니톨, 및/또는 규산; (2) 결합제, 예를 들어 카르복시메틸 셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 슈크로스, 및/또는 아카시아; (3) 보습제, 예를 들어 글리세롤; (4) 붕해제, 예를 들어 아가-아가, 칼슘 카르보네이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트, 및 소듐 카르보네이트; (5) 용해 지연제, 예를 들어

파라핀; (6) 흡수 촉진제, 예를 들어 4차 암모늄 화합물; (7) 습윤제, 예를 들어 아세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트; (8) 흡수제, 예를 들어 카올린 및 벤토나이트 점토; (9) 윤활제, 예를 들어 헐석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 및 이들의 혼합물; 및 (10) 착색제. 캡슐제, 정제, 및 환제의 경우, 제약 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물이 또한 탁토스 또는 유당, 및 고 분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하는 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐제에서 충전제로 이용될 수 있다.

[0036] 정제는 경우에 따라 하나 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축된 정제는 결합제 (예를 들어, 젤라틴 또는 히드록시프로필메틸 셀룰로스), 윤활제, 비활성 희석제, 방부제, 봉해제 (예를 들어, 소듐 전분 글리콜레이트 또는 교차결합된 소듐 카르복시메틸 셀룰로스), 표면활성제 또는 분산제를 사용하여 제조될 수 있다. 성형된 정제는 적합한 기계에서 비활성 액체 희석제로 습윤된 분말 억제제(들)의 혼합물을 성형함으로써 제조될 수 있다.

[0037] 정제, 및 다른 고체 투여형, 예를 들어, 당제, 캡슐제, 환제, 및 과립제는 경우에 따라 코팅 및 켈, 예를 들어 장용성 코팅 및 제약-제제화 업계에서 공지된 다른 코팅과 함께 거두어지거나(score) 또는 제조될 수 있다. 이들은 또한 예를 들어 요망되는 방출 프로파일을 제공하기 위한 여러 비율의 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 다른 중합체 매트릭스, 리포좀, 및/또는 미세구를 사용하여 그 안의 유효 성분의 느린 또는 제어 방출을 제공하도록 제제화될 수 있다. 이들은 예를 들어 박테리아-보유 여과기를 통한 여과에 의해, 또는 사용 직전에 멸균수에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물 또는 몇몇 다른 멸균 주사제가능 매질의 형태로의 멸균제의 혼입에 의해 멸균될 수 있다. 이러한 조성물은 또한 경우에 따라 불투명화제를 함유할 수 있고 경우에 따라 지연된 방식으로, 위장관의 특정한 부분에서만 오직, 또는 우선적으로 유효 성분(들)을 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 봉입 조성물의 예는 중합체 물질 및 약스를 포함한다. 유효 성분은 또한 적절하다면 하나 이상의 상술된 부형제와 함께 미소-캡슐화된 형태일 수 있다.

[0038] 경구 투여를 위한 액체 투여형은 제약학상 허용가능한 에멀젼제, 미세에멀젼제, 용액제, 혼탁액제, 시럽제, 및 엘럭시르제를 포함한다. 유효 성분에 추가적으로, 이러한 액체 투여형은 예를 들어 물 또는 다른 용매, 가용화제, 및 유화제, 예를 들어 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일 (특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유, 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물과 같은, 당업계에서 통상적으로 사용되는 비활성 희석제를 포함할 수 있다.

[0039] 비활성 희석제 외에, 상기 경구 조성물은 또한 아쥬반트, 예를 들어 습윤제, 유화제 및 혼탁제, 감미제, 향미제, 착색제, 방향제, 및 방부제를 포함할 수 있다.

[0040] 활성 억제제(들)에 추가적으로, 혼탁액제는 예를 들어 에톡시화된 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정질 셀룰로스, 알루미늄 메타히드록사이드, 벤토나이트, 아가-아가 및 트라가칸트, 및 이들의 혼합물과 같은 혼탁제를 포함할 수 있다.

[0041] 비경구적 투여에 적합한 본 발명의 제약 조성물은 하나 이상의 제약학상 허용가능한 멸균 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 혼탁액 또는 에멀젼, 또는 항산화제, 완충액, 정균제, 용질 (제제를 목적 수용자의 혈액과 등장성이 되게 함)을 포함할 수 있는, 사용 바로 직전에 멸균 주사제 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있는 멸균 분말, 또는 혼탁액 또는 중점제와 함께 하나 이상의 억제제(들)을 포함한다.

[0042] 본 발명의 제약 조성물에서 이용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 운반체의 예는 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적합한 혼합물, 올리브유와 같은 식물성유, 및 에틸 올레이트와 같은 주사가능 유기 에스테르를 포함한다. 적절한 유동성은 예를 들어 레시틴과 같은 코팅 물질의 사용에 의해, 분산액의 경우 요구되는 입도의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.

[0043] 이러한 조성물은 또한 아쥬반트, 예를 들어 방부제, 습윤제, 유화제, 및 분산제를 포함할 수 있다. 미생물들의 작용의 예방은 각종 항균제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등의 포함으로 보장될 수 있다. 또한 장도(tonicity)-조정 약제, 예를 들어 당, 염화나트륨 등을 조성물내로 포함시키는 것이 바람직할 수 있다. 또한, 주사가능 제약 형태의 지속된 흡수는 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 약제의 포함으로 달성될 수 있다.

[0044] 일부 경우에, 약물의 효과를 지속시키기 위하여, 피하 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 늦추는 것이 바람

직하다. 예를 들어, 비경구적으로 투여된 약물 형태의 지연된 흡수는 오일 비히클에 약물을 용해 또는 혼탁시킴으로써 달성된다.

[0045] 주사가능 데포(depot) 형태는 폴리락티드-폴리글리콜리드와 같은 생분해성 중합체에 억제제(들)의 미소캡슐 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 중합체에 대한 약물의 비율, 및 이용된 특정한 중합체의 성질에 따라, 약물 방출의 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 데포 주사가능 제제는 또한 신체 조직과 적합성인 리포좀 또는 미세에멀젼에 약물을 봉입함으로써 제조될 수 있다.

[0046] 본 명세서에 사용된 어구 "비경구 투여" 및 "비경구적으로 투여된"은 장내 및 국소 투여 외의, 일반적으로 주사에 의한 투여 방식을 의미하고, 정맥내, 근육내, 동맥내, 경막내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내 및 흉골내 주사, 및 주입을 포함하나 이로 제한되지는 않는다.

[0047] 본 명세서에 사용된 어구 "전신 투여", "전신으로 투여된", "말초 투여" 및 "말초로 투여된"은 중추신경계내로 직접적이기 보다는 리간드, 약물, 또는 다른 물질의 투여로 환자의 계로 진입하여 대사 및 다른 유사 과정을 겪게 되는, 예를 들어 피하 투여를 의미한다.

[0048] 환자에게 본 발명의 치료 조성물의 투여는 만약 있다면, 독성을 고려하여, 화합요법제의 투여에 대한 일반적인 프로토콜을 따를 것이다. 필요한 경우 치료 주기가 반복될 것임이 예상된다. 또한 각종 표준 요법 또는 보조암 요법, 및 수술적 개입이 기술된 비소제와 함께 적용될 수 있다는 것이 고려된다.

[0049] 선택된 투여 경로와 무관하게, 적합한 수화된 형태로 사용될 수 있는 억제제(들), 및/또는 본 발명의 제약 조성물은 당업자에게 공지된 종래 방법에 의해 제약학상 허용가능한 투여형으로 제제화된다.

[0050] 본 발명의 제약 조성물에서의 유효 성분의 실제 투여량 수준은 환자에게 독성이지 않으면서, 특정한 환자, 조성물 및 투여 방식에 대하여 요망되는 치료 반응을 달성하기에 효과적인 유효 성분의 양을 얻기 위하여 달라질 수 있다.

## 실시예

### <실시예 1>

[0053] SGLU-1, 보르테조립, 텍사메타손, 독소루비신, 멜팔란, 5-플루오로우라실, 이리노테칸, 소라페닙 및 옥살리플라틴 단일 약제의 세포독성 효과를 셀타이터-글로(CellTiter-Glo) (프로메가(Promega)) 분석법을 사용하여 각각의 세포주에서 구하였다 (SGLU-1에 대하여 도 1 및 다른 단일 약제에 대하여는 자료가 나타나 있지 않음). 자료점을 들을 엑스엘피트(XLfit) 소프트웨어 패키지를 사용하여 팅팅하고, 단일 약제에 대한 IC50 값을 구하였다. IC50 값을 기초로 연구의 병용 부분을 위한 농도 범위를 선택하였다.

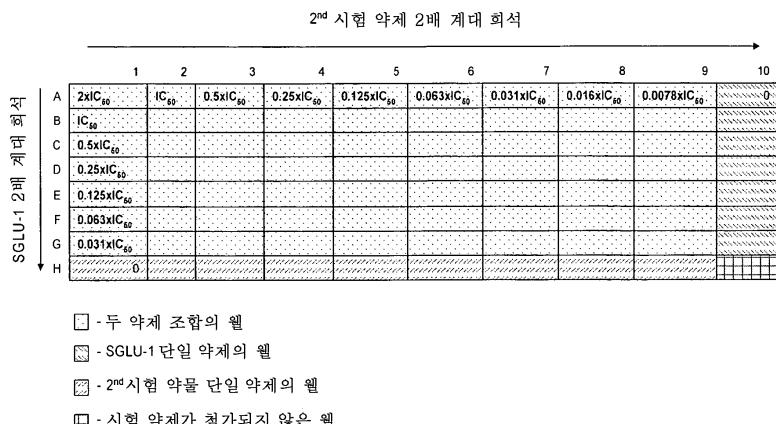
[0054] 실험 설정: RPMI-8226 세포를 2 mM 글루타민 디펩티드, 10 mM HEPES, 1 mM 소듐 피루베이트, 및 10% 소태아 혈청 (FBS)으로 보충된 RPMI-1640에서 배양하였다. HepG2 및 HCT116 세포를 2 mM 글루타민 디펩티드, 및 10% FBS으로 보충된 RPMI-1640에서 배양하였다. 보르테조립 및 SGLU-1을 제외한 모든 화합물의 모액을 DMSO에서 제조하였다. 모액 농도는 화합물을 세포 배양물에 첨가하였을 때 DMSO의 최고 농도가 1 %를 넘지 않는 정도이었다. 보르테조립을 제조사의 지시에 따라 염수에서 재구성하였고, SGLU-1을 적절한 배양 배지에서 재구성하였다.

[0055] 96-웰 플레이트에서 RPMI 8226 세포를 10,000 세포/웰로 접종하였고 HepG2 및 HCT116 세포는 5,000 세포/웰로 접종하였으며, 37 °C, 5 % CO<sub>2</sub> 세포 배양 인큐베이터에서 밤새 인큐베이션하였다. 접종으로부터 24시간 후, 모든 화합물을 적절한 웰에 첨가하였다. 세포들을 72시간 동안 화합물에 노출시키고, 제조사의 지시에 따라 셀타이터-글로 분석을 수행하였다.

### <실시예 2>

[0057] 실시예 1의 결과를 사용하여 임의의 상승작용적 또는 부가적 상호작용을 연구하기 위하여 SGLU-1과의 병용 연구를 위한 각 화합물의 농도 범위를 선택하였다. 이차원 계대 희석 농도 매트릭스 96-웰 플레이트를 각 웰이 시험 약제의 농도의 독특한 조합을 포함하게 설정하였다 (원형 매트릭스 플레이트 설정이 표 1에 나타남). 도 2 내지 10에서 나타난 바와 같이, 부가적 및 상승작용적 효과가 관찰되었다.

표 1



[0058]

[0059] 실험 설정: SGLU-1-약물 병용 분석을 위하여, RPMI-8226 세포를 10,000 세포/웰로 96 웰 플레이트에서 접종하였다. HepG2 및 HCT116 세포를 5,000 세포/웰로 96 웰 플레이트에서 접종하였다. 플레이트를 37 °C, 5 % CO<sub>2</sub> 세포 배양 인큐베이터에서 밤새 인큐베이션하였다. 시험 화합물을 접종으로부터 24시간 후 첨가하였다. 모든 약제의 모액을 실시예 1에 기술된 바와 같이 제조하였다. 각 분석을 위하여 SGLU-1을 분말 원액으로부터 새로 제조하였다. 배양 배지에 있을 때 세포로의 첨가 전 1시간 이하 동안 열음 상에서 보관하였다. 세포들을 72시간 동안 약물 조합물에 노출시켰고, 이때 제조사의 지시에 따라 셀타이터-글로 (프로메가) 분석을 수행하여 생존 세포의 수를 구하였다.

[0060]

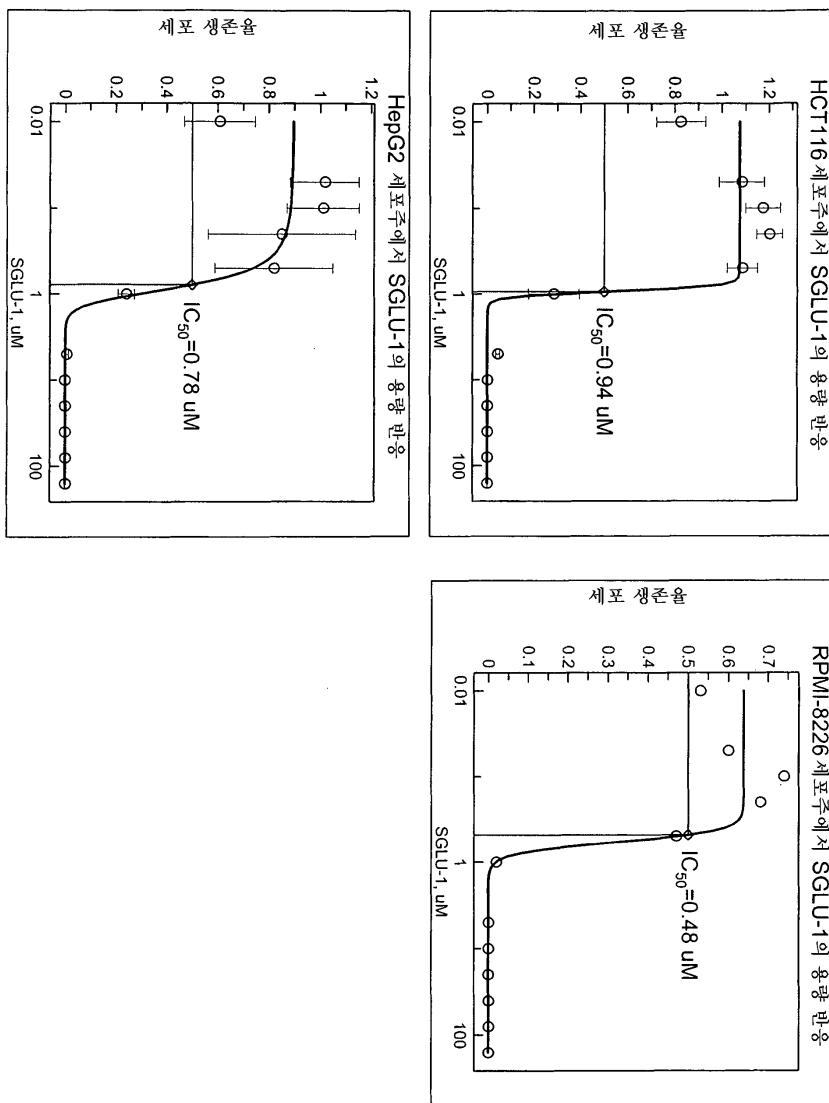
본 명세서에서 인용된 모든 간행물 및 특허는 전체로서 본 명세서에 참고문헌으로 도입된다.

[0061]

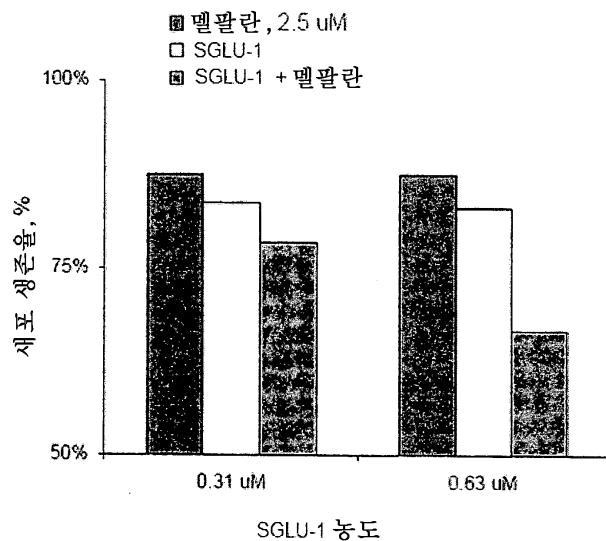
당업자는 본 명세서에 기술된 발명의 구체적인 실시양태의 많은 등가물을 인식, 또는 일상적인 실험만을 사용하여 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 하기의 특허청구범위에 포함되도록 의도된다.

## 도면

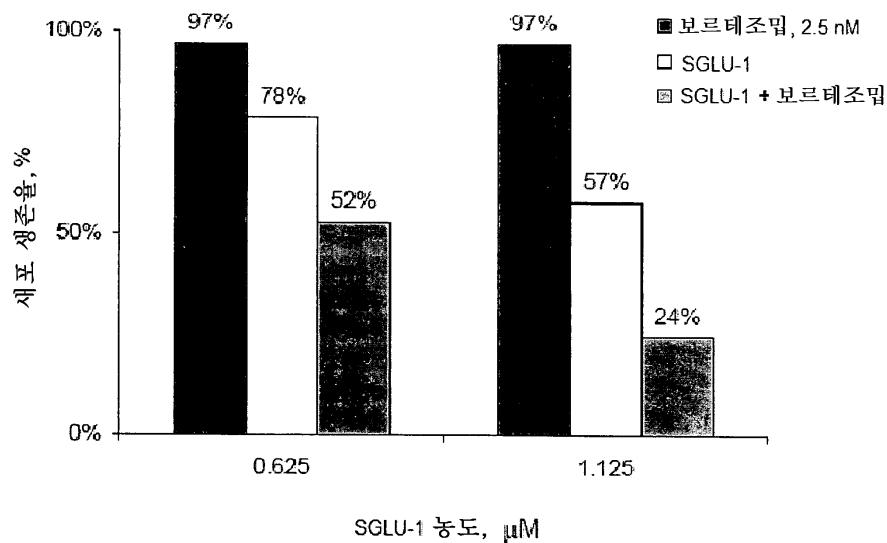
## 도면1



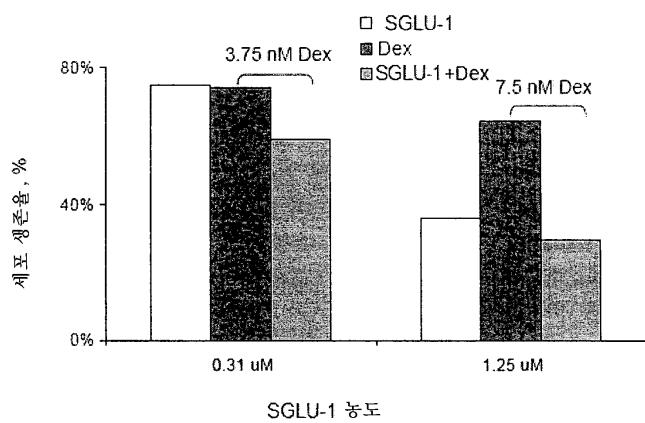
## 도면2



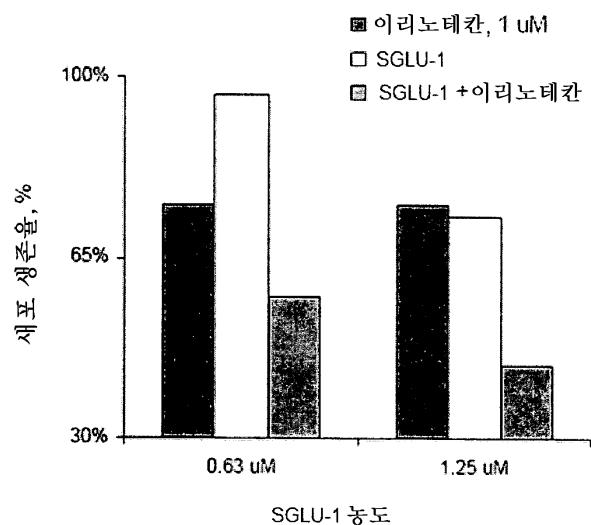
## 도면3



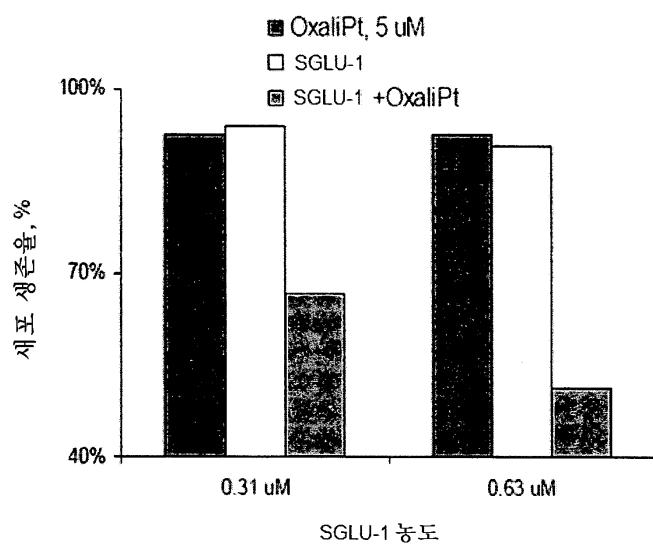
## 도면4



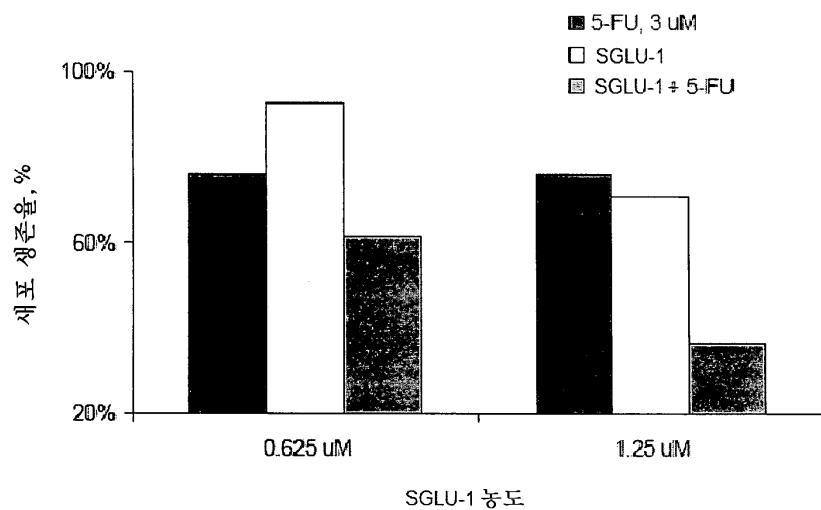
## 도면5



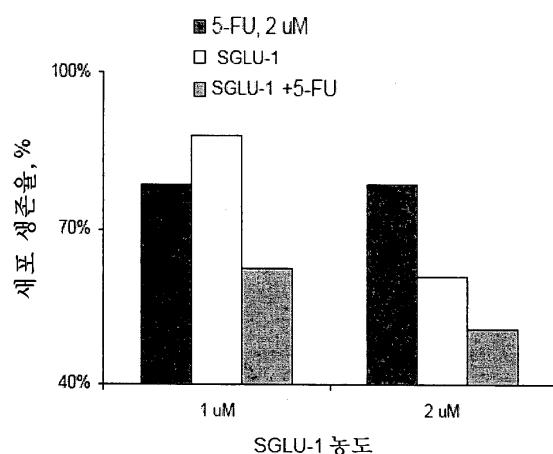
## 도면6



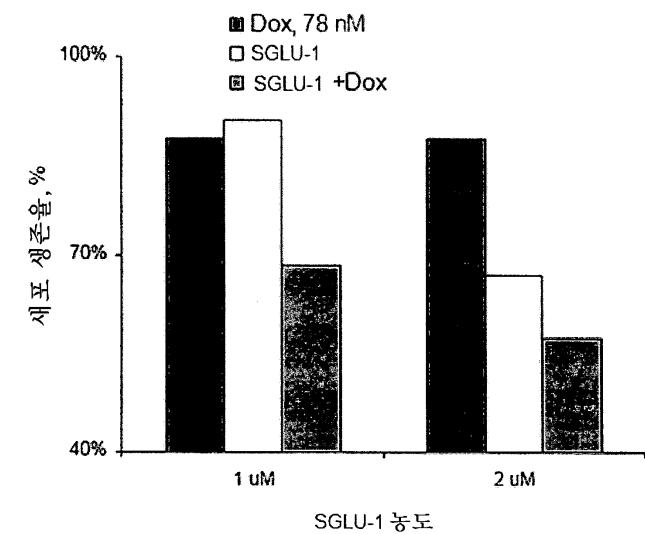
도면7



도면8



도면9



## 도면10

