(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년01월13일
(11) 등록번호 10-2489034
(24) 등록일자 2023년01월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/202 (2006.01) *A61K 31/337* (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01) *A61K 31/4745* (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01) *A61K 31/7068* (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01) *A61K 9/19* (2006.01)
A61N 5/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/202 (2013.01)
A61K 31/337 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7030594
(22) 출원일자(국제) 2017년03월23일
심사청구일자 2020년03월20일
(85) 번역문제출일자 2018년10월23일
(65) 공개번호 10-2019-0013715
(43) 공개일자 2019년02월11일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/023844
(87) 국제공개번호 WO 2017/165667
국제공개일자 2017년09월28일
(30) 우선권주장
62/312,988 2016년03월24일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20090110746 A1*
US20110300213 A1*
US20060194973 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
디퓨젼 파마슈티컬즈 엘엘씨
미국 22902 버지니아주 샤롯츠빌 칼톤 애비뉴 1317 스위트 200
(72) 발명자
그레이너 존 엘.
미국 22902 버지니아주 샬러츠빌 칼턴 애비뉴 1317 스위트 200 디퓨젼 파마슈티컬즈 엘엘씨 내
(74) 대리인
김진회, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 26 항 심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 **암을 치료하기 위한, 화학 요법 및 방사선 요법과의 양극성 트랜스 카로티노이드의 용도**

(57) 요 약

본 발명은, 췌장암 및 뇌암을 비롯한 다양한 암의 치료를 위한, 양극성 트랜스 카로티노이드와 함께 화학 요법제 및/또는 방사선 요법을 포함하는 화합물 및 조성물, 및 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/415 (2013.01)
A61K 31/4745 (2013.01)
A61K 31/495 (2013.01)
A61K 31/7068 (2013.01)
A61K 47/40 (2013.01)
A61K 9/19 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61K 2300/00 (2013.01)
A61N 2005/1098 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

0.15 내지 0.25 mg/kg의 용량의 트랜스 소듐 크로세티네이트(TSC)를 포함하는 인간에서 뇌암을 치료하기 위한 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물은 방사선 요법과 함께 사용되고, 상기 약학 조성물은 상기 방사선 요법의 실시 동안 종양내 산소 분압을 증가시키는 시간 및 용량으로 투여되고, 상기 약학 조성물은 상기 방사선 요법의 실시 45 내지 60분 전에 투여되고, 화학 요법이 상기 인간에게 추가로 실시되며, 상기 화학 요법은 테모졸로미드인 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 0.25 mg/kg의 용량의 트랜스 소듐 크로세티네이트를 포함하는 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 방사선 요법은 외부 빔 방사선 요법인 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 방사선 요법은 6주간 주 5회 실시되는 것인 약학 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 주 3회 투여되는 약학 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 화학 요법의 실시는 테모졸로미드를 6주간 주 7회 투여하는 것인 약학 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 화학 요법은 상기 방사선 요법과 함께 및 그 후에 실시되는 것인 약학 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 뇌암은 다형성 교모세포종인 약학 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 다형성 교모세포종은 수술 불가로 간주되는 것인 약학 조성물.

청구항 10

0.75 내지 2.0 mg/kg의 용량의 트랜스 소듐 크로세티네이트(TSC)를 포함하는 인간에서 암을 치료하기 위한 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물은 화학 요법과 함께 사용되고, 상기 약학 조성물은 상기 화학 요법의 실시 동안 종양내 산소 분압을 증가시키는 시간 및 용량으로 투여되며, 상기 약학 조성물은 상기 화학 요법의 실시 30 내지 120분 전에 투여되고, 상기 화학 요법은 테모졸로미드, 젬시타빈, 5-플루오로우라실(5-FU), 이리노테칸, 옥살리플라틴, 냅-파클리탁셀(알부민-결합된 파클리탁셀), 카페시타빈, 시스플라틴, 엘로티닙, 파클리탁셀, 도세탁셀, 및 이리노테칸 리포솜으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물인 약학 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 1.5 mg/kg의 용량의 트랜스 소듐 크로세티네이트를 포함하는 약학 조성물.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 화학 요법의 실시 1 내지 2시간 전에 투여되는 약학 조성물.

청구항 13

제10항에 있어서, 상기 암은 고형 종양인 약학 조성물.

청구항 14

제10항에 있어서, 암은 편평 세포 암종, 흑색종, 림프종, 육종, 유육종, 골육종, 피부암, 유방암, 두경부암, 부인과 암, 비뇨기 및 남성 생식기 암, 방광암, 전립선암, 골암, 내분비선 암, 소화관 암, 주요 소화 샘/기관 암, CNS 암, 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 15

제10항에 있어서, 암은 췌장암인 약학 조성물.

청구항 16

제10항에 있어서, 상기 화학 요법은 젬시타빈 및 이리노테칸으로부터 선택된 하나 이상의 화합물인 약학 조성물.

청구항 17

제10항에 있어서, 상기 화학 요법은 젬시타빈 및 냅-파클리탁셀 중 하나 또는 둘 다인 약학 조성물.

청구항 18

제10항에 있어서, 상기 화학 요법은 젬시타빈인 약학 조성물.

청구항 19

제10항에 있어서, 약학 조성물은 1.5 mg/kg의 용량의 트랜스 소듐 크로세티네이트(TSC)를 포함하고, 상기 화학 요법의 실시 1 내지 2시간 전에 투여되고, 상기 화학 요법은 IV 주입으로서 젬시타빈을 3주간 주 1회 투여하고, 이어서 1주간 휴지하는 것인 약학 조성물.

청구항 20

제10항에 있어서, 약학 조성물은 1.5 mg/kg의 용량의 트랜스 소듐 크로세티네이트(TSC)를 포함하고, 상기 화학 요법의 실시 1 내지 2시간 전에 투여되고, 상기 화학 요법은 IV 주입으로서 냅-파클리탁셀, 이어서 IV 주입으로서 젬시타빈을 3주간 주 1회 투여하고, 이어서 1주간 휴지하는 것인 약학 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 자외-가시 스펙트럼에서, 가시광 파장 범위에서 발생하는 최고 피크에서의 트랜스 소듐 크로세티네이트의 흡광도를 자외선 파장 범위에서 발생하는 피크의 흡광도로 나눈 값이 7 초과인 약학 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 수용액 중 트랜스 소듐 크로세티네이트의 자외-가시 스펙트럼에서, 380 내지 470 nm의 가시광 파장 범위에서 발생하는 최고 피크의 흡광도 값을 220 내지 300 nm의 자외선 파장 범위에서 발생하는 피크의 흡광도의 값으로 나눈 값이 7.5 초과인 약학 조성물.

청구항 23

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 약학 조성물은 시클로덱스트린을 추가로 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 시클로덱스트린을 포함한 동결건조된 조성물인 약학 조성물.

청구항 25

트랜스 소듐 크로세티네이트를 포함하는 인간에서 다형성 교모세포종을 치료하기 위한 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물은 방사선 요법 및 화학 요법과 함께 사용되고, 0.15 내지 0.35 mg/kg의 용량의 트랜스 소듐 크로세티네이트를 포함하는 약학 조성물이 상기 방사선 요법의 실시 45 내지 60분 전에 투여되며, 상기 화학 요법은 상기 방사선 요법 후에 실시되고, 0.75 내지 2.0 mg/kg의 용량의 트랜스 소듐 크로세티네이트를 포함하는 약학 조성물이 상기 화학 요법의 실시 30 내지 120분 전에 투여되며, 상기 화학 요법은 테모졸로미드인 약학 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 화학 요법의 실시 1 내지 2 시간 전에 투여되는 약학 조성물.

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원의 교차 참조

[0002] 본 출원은 2016년 3월 24일자로 출원된 미국 가출원 제62/312,988호의 우선권을 주장하며, 그 내용은 전문으로 참고로 포함된다.

[0003] 본 발명은 화학 요법 및/또는 방사선 요법과 함께 뇌암 및 췌장암을 비롯한 암을 치료하기 위한 양극성 트랜스 카로티노이드의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0004] 우리 몸의 조직에 산소를 적절히 공급하는 것은 가스 교환이 일어나고 산소가 혈류에 들어가면서 이산화탄소가 혈류를 나와 방출되는 폐에서 시작된다. 가스 교환 과정은 고농도 영역에서 저농도 영역으로의 분자 이동인 확산을 통해 일어난다. 산소가 혈류에 들어가면 혈장을 통해 확산된 후 적혈구에 들어가야 하고 거기서 헤모글로빈에 결합한다. 그 후, 산소는 혈류를 통해 운반되며, 산소 농도가 낮은 신체 부위로 들어가면 적혈구가 산소를 내보내 이는 혈장과 모세 혈관 벽을 통해 다시 확산되어 조직으로 들어갈 수 있다. 그런 후 산소는 미토콘드리아에 들어가 대사 목적으로 활용된다.

[0005] 신체를 통한 산소 이동에 대해 상기 기술된 각 단계들은 일정 형태의 저항을 초래하고, 혈장을 통한 확산은 사실상 신체를 통한 산소 이동에 있어 "속도 제한" 단계이며, 전체 저항의 70-90%를 차지한다. 따라서 혈장을 통한 산소 이동이 증가 될 수 있다면, 주어진 시간에 그 경로를 통과하고 종양과 같은 저산소 조직을 포함한 신체의 다양한 조직으로 갈 수 있는 산소의 양을 증가시킬 수 있다.

[0006] 확산 과정은 혈장을 통한 산소 확산 속도가 1) 혈장 두께; 2) 산소의 농도 구배; 3) 확산 계수(확산도라고도 알려짐)로 알려진 비례 상수에 의존한다는 것을 나타내는 픽(Fick)의 법칙을 따른다. 따라서, 이들은 산소의 확산을 증가시키기 위해 잠재적으로 변경될 수 있는 3가지 인자이다.

[0007] 혈장 두께는 동맥 해부에 의해 정해지므로 쉽게 변경되지 않는다. 산소의 농도 구배는 환자가 호흡하는 산소의 비율(공기는 21% 산소)을 증가시키거나 혈류로 헤모글로빈 유사 분자를 추가함으로써 변경될 수 있다.

[0008] 트랜스 소듐 크로세티네이트(TSC: trans sodium crocetinate) 및 다른 양극성 트랜스 카로티노이드는 혈장(90%

물로 구성됨)에서 물 분자의 분자 배열을 변경시키는 것으로 생각되며, 변경된 구조는 처리되지 않은 혈장보다 밀도가 낮아진다. 물은 2개의 수소 원자와 1개의 산소 원자로 구성되어 있으며, 수소 원자에서 발견되는 순 양전하와 산소 원자에서 발견되는 순 음전하가 있다. 그 결과 간단히 하나의 물 분자의 순 음으로 하전된 산소와 또 다른 물 분자의 순 양으로 하전된 수소 원자 사이의 인력인 수소 결합이 형성된다. 이론적으로, 하나의 물 분자는 인접한 물 분자와 4개의 수소 결합을 형성할 수 있다. 그러나 문헌에 따르면 물 분자는 실제로 평균 2 내지 3.6개의 수소 결합을 형성한다고 명시되어 있다.

선행기술문헌

특허문헌

(특허문헌 0001) US 2011/0196038 A1 (공개일: 2011. 08. 11)

(특허문헌 0002) US 2006/0276372 A1 (공개일: 2006. 12. 07)

발명의 내용

[0009] **종양 저산소증**

[0010] 저산소증은 충분한 산소 공급의 부족이다. 50년이 훨씬 넘는 기간에 걸쳐, 종양은 특히 급속 성장, 종양 미세혈관의 구조적 이상, 및 종양 내 순환 장애의 조합에 의해 유도되는 저산소증을 일으키기 쉽다고 잘 알려졌다. 종양 저산소증에는 다음을 포함한 여러 가지 결과가 있다:

[0011] ● 이온화 방사선에 대해 내성증가

[0012] ● 보다 임상적으로 공격적인 표현형

[0013] ● 더 침습적인 성장 가능성의 증가

[0014] ● 국한성 및 원위부 종양 확산의 증가

[0015] **트랜스 소듐 크로세티네이트는 저산소증 종양의 산소를 증가시킨다**

[0016] TSC의 용도는 출혈성 쇼크 및 허혈의 치료에 대해 처음으로 연구되었지만, 종양의 산소화를 증가시키는 제제로서의 용도가 또한 연구되었다. 종양 저산소증은 다수의 고형 종양에서 방사선 및 화학 요법 모두에 대한 내성의 주요 원인이다.

[0017] **다형성 교모세포종**

[0018] 다형성 교모세포종(GBM: Glioblastoma multiforme)은 다수의 부정적인 속성을 갖는 이종의 세포 집단을 특징으로 하는 등급 IV의 뇌종양이다. GBM 세포는 전형적으로 유전적 불안정성(따라서 돌연변이를 일으키기 쉬움), 고도의 침윤성, 혈관 신생, 및 화학 요법의 내성을 보인다. GBM에서 전형적으로 발견되는 돌연변이는 종양이 저산소 환경에서 성장하고 번성하도록 허용한다. 활성화 돌연변이와 종양 억제 유전자의 손실 모두 매우 복잡하여 질병의 특성을 치료하기가 어렵다. 예를 들어, GBM 종양의 약 50%는 표피 성장 인자 수용체(EGFR: epidermal growth factor receptor)가 증폭된 후, PI3K 신호 전달 경로의 활성화를 유도할 수 있다.

[0019] GBM은 각 클래스에 고유한 염색체 및 유전자 변형뿐만 아니라 임상적 특성에 따라 2개의 주요 서브클래스(원발성 또는 이차성)로 분류된다. 원발성 GBM은 정상적인 신경교세포에서 새로이 발생하며 전형적으로 40세 이상에서 발생하는 한편, 이차성 GBM은 저등급 종양의 형질전환으로부터 발생하며 대개 젊은 환자에 나타난다. 원발성 GBM은 모든 GBM의 약 95%를 차지하는 것으로 보인다.

[0020] GBM은 신경교세포가 관여하는 가장 흔한 형태의 원발성 뇌종양이지만, 미국에서 대략 24,000명이 2014년에 악성 뇌종양의 일부 형태로 진단되었기 때문에 여전히 드문 편이다. 신경 교종은 악성 뇌암의 약 80%를 차지하고, GBM은 신경 교종의 약 45%를 차지한다. GBM 진단의 중위 연령은 약 65세이며, 1970년대의 10만 건당 5.1건에서 1990년대의 10만 건당 10.6건으로 발생률이 두 배 증가한 것으로 나타난 바와 같이 65세 이상 인구에서 GBM 발병률은 급격히 증가했다. 질병으로 진단받은 사람들은 치료받지 않은 환자의 중앙 생존 기간은 불과 4.5개월로 매우 좋지 않은 예후를 보인다. 현재 표준 치료법은 진단 후 단지 12-14개월의 생존 기간을 제공한다.

[0021] **GBM의 현재 치료법**

[0022] 종양이 뇌의 중요한 중심 근처에 위치하기 때문에 수술이 불가한 것으로 판단되지 않는다면, GBM 종양의 표준 치료는 언제나 종양의 외과적 절제로 시작한다. 이것은 질병과 관련된 증상을 경감시키고 잔류 종양 세포의 치료를 용이하게 하기 위해 수행된다. 종양이 고도의 침윤성이며 전형적으로 정상의 뇌 실질로 확장되기 때문에, 수술 기법의 발전에도 주변부가 깨끗하게 종양을 완전히 제거하는 것은 거의 불가능하다. 이러한 이유로, 거의 모든 GBM 환자가 종양 재발을 경험하며 90%는 원발 부위에서 발생한다.

[0023] 종양의 침습적인 성질로 인해, 외과적 절제는 화학 치료제의 사용과 결합한 방사선 요법이 뒤따른다. 방사선 요법은 전체 뇌에 방사선 투여를 수반한다. 니트로소우레아가 수십 년간 사용된 가장 일반적인 화학 치료제였지만, 1999년에 테모졸로미드(TMZ: temozolomide)가 이용 가능하게 되었고 지금은 표준 치료의 일부가 되었다. 이는 수술 및 방사선에 TMZ를 추가하여 새로 진단받은 GBM 환자의 중앙 생존율이 수술 및 방사선 단독 그룹의 12.1개월에 비해 14.6개월로 증가한 것으로 나타났던 임상 시험에 기인한다.

[0024] 대부분의 화학치료 약물은 혈액 뇌 장벽(BBB: blood brain barrier)을 통과하는 능력이 제한되므로, 이를 회피하기 위한 전략은 외과적 절제 후 종양 층에 설치할 수 있는 분해 가능한 화학 요법 웨이퍼(글리아델(Gliadel)®)의 개발이었다. 글리아델®은 반감기가 매우 짧은 전신 투여되는 카무스틴과 대조적으로 몇 주간 방출되는 니트로소우레아 화학 치료제 카무스틴을 함유한다. 글리아델® 웨이퍼는 안전성이 입증되었지만, 방사선 및 TMZ에 첨가된 약물로는 생존율을 통계적으로 유의하게 증가시키지 않았다.

[0025] GBM 종양은 VEGF의 발현 증가를 나타내고, 베바시주맙은 재발성 GBM의 치료에 대해 FDA에 의해 승인되었다. 2상 연구에 따르면 재발성 GBM 환자의 베바시주맙 치료는 54%의 전체 6개월 생존율로 6개월간의 무진행 생존율을 과거 9-15%에서 25%로 증가시켰다고 확인되었다. 또 다른 2상 연구에 따르면 베바시주맙을 저용량이지만 고빈도로 치료한 재발성 GBM 환자는 6개월 무진행 생존율이 42.6%로 훨씬 높다는 것을 보였다.

[0026] 베바시주맙은 재발성 GBM에서 성공적이었지만, 방사선, TMZ 및 베바시주맙으로 치료된 환자의 2가지 별개의 임상 시험에서 방사선 및 TMZ만으로 치료된 환자와 바교하여 전체 생존율에서 차이가 나타나지 않아 새로 진단받은 환자에는 활용되지 않는다. 베바시주맙 치료는 두 연구 모두에서 무진행 생존율을 증가시켰다. 그러나 무진행 생존율의 효과가 전체 생존율 증가로 옮겨가지 못했던 이유는 분명하지 않다. 또한, 베바시주맙으로 치료받은 환자는 증상 부담이 증가하고 삶의 질이 악화되며 신경인지 기능이 감소하는 것으로 보고되었다.

[0027] **췌장암**

[0028] 2016년에는 약 49,000명이 미국에서 췌장암으로 진단될 것으로 추정된다. 이 환자의 절반 이상이 전이성 질환으로 진단될 것이다. 췌장암 환자의 5년 생존율은 참담한 수준(<14%)이며 전이성 질환 환자인 경우 특히 낮다(~1%).

[0029] 췌장암은 남녀 모두에서 모든 암 사망률의 7%를 차지하여, 미국에서 암 사망 원인의 네 번째 주요 원인이 되고 있다. 췌장암 사례의 40%는 본질적으로 산발적이며, 30%는 흡연과 관련이 있으며, 20%는 식이 요법 요인과 관련이 있을 수 있으며, 단지 5-10%의 유전성이 있다.

[0030] 췌장암은 초기 단계에서 진단하기가 어렵다. 그 이유는 질병의 초기 증상이 대개는 본질적으로 비특이적이며 미세하며, 식욕 부진, 권태감, 메스꺼움, 피로감 및 허리 통증을 포함하기 때문이다. 모든 췌장암의 약 75%는 췌장의 두부 또는 경부에서 발생하며, 15-20%는 췌장에서 본체에서 발생하고, 5-10%는 꼬리에서 발생한다.

[0031] 췌장암의 유일하게 가능성 있는 치료 요법은 완전한 외과적 절제술이다. 불행히도 이것은 약 20%의 경우에만 가능하며, 암이 외과적으로 절제된 환자 중에서도 수술 후 2 내지 3년 내에 80%가 전이성 질환으로 발전한다. 절제 불가능한 췌장암 환자의 중앙 생존 기간은 10 내지 14개월이지만, IV기 질환으로 진단받은 환자(전이를 나타냄)는 5년의 전체 생존율이 1%에 불과하다.

[0032] 췌장암은 다수의 연구 결과에 나타난 바와 같이 고도의 저산소 상태이다. 수술 전에 인간의 췌장 종양에서 산소화의 직접 측정을 보고한 연구는 종양과 정상 조직 사이에 극적인 차이를 보였다. 산소 분압(pO2)은 종양에서 0-5.3 mmHg 범위였지만, 인접한 정상 조직에서는 9.3-92.7 mmHg 범위였다. 또한, 저산소 영역은 마우스의 췌장암 모델을 조사할 때 자주 발견된다.

[0033] 췌장의 외분비 세포 및 내분비 세포는 상이한 유형의 종양을 형성한다. 췌장의 외분비 암과 내분비 암을 구별하는 것은 매우 중요하다. 이들은 뚜렷한 위험 인자와 원인을 가지며, 상이한 징후 및 증상을 가지며, 상이한 검

사를 이용하여 진단되고, 상이한 방식으로 치료되며, 상이한 전망을 가진다.

[0034] **외분비 종양**

[0035] 외분비 종양은 지금까지 가장 흔한 유형의 췌장암이다. 누군가 췌장암이 있다고 말하면 보통 외분비 췌장암을 의미한다.

[0036] **췌장 선암종**

[0037] 선암종은 샘 세포에서 시작되는 암이다. 외분비 췌장암의 약 95%는 선암종이다. 이 암은 대개 췌장 관에서 시작된다. 그러나 때로는 췌장 효소를 만드는 세포에서 발생하며, 이 경우 샘꽈리 세포 암종이라고 한다.

[0038] **덜 일반적 유형의 암**

[0039] 외분비 췌장의 다른 암은 선편평 세포 암종, 편평 세포 암종, 반지 세포 암종, 미분화 암종, 및 거대 세포 미분화 암종을 포함한다. 이러한 유형은 현미경에서 보이는 양상에 따라 서로 구별된다.

[0040] **고형 가유두상 신생물(SPN: Solid pseudopapillary neoplasm)**

[0041] 이들은 거의 항상 젊은 여성에게서 나타나는 천천히 성장하는 희귀한 종양이다. 이 종양은 천천히 성장하는 경향이 있지만 때로는 신체의 다른 부위로 퍼져 나갈 수 있으므로 수술 치료를 받는 것이 가장 좋다. 이 종양이 있는 사람들에 대한 전망은 일반적으로 매우 좋다.

[0042] **팽대부암(바터 팽대부 암종)**

[0043] 이 암은 담관과 췌장 관이 모여서 소장으로 들어가는 곳인 바터 팽대부에서 시작된다. 팽대부암은 기술적으로 췌장암이 아니지만, 치료법이 매우 유사하기 때문에 이 문서에 포함된다.

[0044] 팽대부암은 아직 작고 멀리 퍼지지 않지만 종종 담관을 차단한다. 이 차단은 담즙이 체 내에 축적되게 하여 피부와 눈의 황변(황달)을 유발하고 소변을 어둡게 변하게 할 수 있다. 이 때문에 이 암은 대개 대부분의 췌장암보다 초기 단계에서 발견되며 일반적으로 전형적인 췌장암보다 예후(전망)가 좋다.

[0045] **내분비 종양**

[0046] 내분비 췌장의 종양은 흔하지 않아 모든 췌장암의 4% 미만을 차지한다. 한 그룹으로, 때때로 췌장 신경 내분비 종양(NET: neuroendocrine tumor) 또는 섬 세포 종양으로 알려져있다.

[0047] 췌장 NET는 양성 또는 악성(암)일 수 있다. 양성 및 악성 종양은 현미경으로 유사하게 보일 수 있으므로, 췌장 NET가 암인지 여부는 언제나 명확한 것은 아니다. 때때로 종양이 췌장 바깥으로 퍼지는 때가 되어서야 진단이 명확해진다. 많은 유형의 췌장 NET이 있다

[0048] **기능성 종양**

[0049] 췌장 NET의 절반가량은 혈액으로 방출되어 증상을 유발하는 호르몬을 만든다. 이들은 *기능성* 종양이라고 불린다. 종양이 시작하는 호르몬 제조 세포의 유형에 따라 각각 명명된다.

[0050] ● **가스트린 종**은 가스트린을 만드는 세포에서 유래한다. 가스트린 종의 절반가량이 암이다.

[0051] ● **인슐린 종**은 인슐린을 만드는 세포에서 유래한다. 대부분의 인슐린 종은 양성이다(암이 아님).

[0052] ● **글루카곤 종**은 글루카곤을 만드는 세포에서 유래한다. 대부분의 글루카곤 종은 암이다.

[0053] ● **소마토스타틴 종**은 소마토스타틴을 만드는 세포에서 유래한다. 대부분의 소마토스타틴 종은 암이다.

[0054] ● **VIP 종**은 혈관 작용 장 펩티드(VIP: vasoactive intestinal peptide)를 만드는 세포에서 유래한다. 대부분의 VIP 종은 암이다.

[0055] ● **PP 종**은 췌장 폴리펩티드를 만드는 세포에서 유래한다. 대부분의 PP 종은 암이다.

[0056] 기능성 NET의 가장 일반적인 유형은 가스트린 종 및 인슐린 종이다. 다른 유형은 매우 드물게 발생한다.

[0057] **비기능성 종양**

[0058] 이들 종양은 증상을 야기하기에 충분히 과도한 호르몬을 만들지 않는다. 이들은 기능성 종양보다 암이 될 가능성이 더 크다. 증상을 일으키는 과도한 호르몬을 만들지 않기 때문에, 이들은 발견되기 전에 종종 꽤 많이 성장

할 수 있다.

[0059] **유암종**

[0060] 이들은 소화 계통의 다른 부분에서 훨씬 더 일반적이지만, 췌장에서 드물게 시작할 수 있는 또 다른 유형의 NET이다. 이 종양은 종종 세로토닌(5-HT라고도 지칭됨) 또는 그 전구체인 5-HTP를 만든다.

[0061] 췌장 NET에 대한 치료 및 전망은 특정 종양 유형 및 종양의 단계(범위)에 의존하지만, 일반적으로 췌장 외분비암의 전망보다 양호하다.

[0062] **췌장암의 현재 치료 옵션**

[0063] 수술은 여전히 췌장암 환자를 치료하는 주요 방식이다. 그러나 절제 불가능한 질환 환자에서 뿐만 아니라, 보조(재발을 예방하기 위해 제공) 또는 신보조(neoadjuvant)(수술 전에 종양을 축소하여 완전한 절제 가능성을 높이기 위해 제공됨) 환경에서 화학 요법 및/또는 방사선은 중요한 역할이 있다.

[0064] 1996년에 승인된 이후, 젬시타빈은 전이성 췌장암 환자를 치료하는 데 있어 젬시타빈 단독 요법의 효과를 개선하기 위한 시도로 후기 단계 임상 시험에서 약 30종의 다른 약제와 함께 사용되었다. 이들 시험 중 엘로티닙(타세바(Tarceva)®)과 냅-파클리탁셀(아브락산(Abraxane)®), 이 두 가지만이 FDA 승인을 받았다.

[0065] 전이성 질환이 있는 환자에서 젬시타빈과 엘로티닙의 사용은 젬시타빈 단독 사용보다 1년 생존율을 유의하게 상승시켰고(23% vs. 17%, P = 0.023), 중앙 전체 생존율을 증가시켰다(6.24개월 vs. 5.91개월, P = 0.038). 더 최근의 연구에 따르면 젬시타빈에 나노입자 알부민-결합된(nab: nanoparticle albumin-bound)-파클리탁셀을 추가하면, 전체 생존율이 병용 요법으로 치료받은 환자에서 약 2개월 더 길었기 때문에(8.5 vs. 6.7개월) 치료받은 경험이 없는 전이성 암 환자의 전체 생존율이 크게 향상되는 것으로 나타났다.

[0066] 폴리피리녹스(류코보린 + 5-플루오로우라실 + 옥살리플라틴 + 이리노테칸) 요법은 젬시타빈과의 치료와 비교하여 전체 생존율을 유의하게 향상시키는 것으로 나타났다(11.1개월 대 6.8개월). 폴리피리녹스 치료는 전체 생존율을 극적으로 향상시키는 반면, 심각한 부작용을 동반했으므로 양호한 활동도의 환자에게만 권장된다.

[0067] 3상 임상 시험에서 시험된 젬시타빈과 시스플라틴, 옥살리플라틴, 이리노테칸, 또는 도세탁셀의 다른 조합은 젬시타빈 단독 치료보다 월등히 유리하지 못했다. 냅-파클리탁셀과 젬시타빈의 병용 요법은 최근에 치료되지 않는 췌장 선암종 환자의 치료를 위한 추가의 표준 치료로서 FDA의 승인을 받았다. 그러나 향상은 그다지 크지 않았으며, clinicaltrials.gov에 따르면 췌장암의 치료는 현재 임상 개발의 모든 단계에서 92개 제품이 있으며 그 중 14개 제품이 임상 3단계에 있는 여전히 집중적인 연구 분야이다.

[0068] 최근에, FDA는 이전에 젬시타빈 기반 화학 요법으로 치료된 전이성 췌장암 환자를 치료하기 위한 플루오로우라실 및 류코보린과 병용되는 오니바이드(Onivyde)®(이리노테칸 리포솜 주사)를 승인했다. 중추적인 임상 시험에서, 플루오로우라실/류코보린으로 치료한 환자의 경우 4.2개월에 비교하여 오니바이드®와 플루오로우라실/류코보린으로 치료한 환자는 평균 6.1개월 생존하였다.

[0069] **뇌 전이**

[0070] 원발성 뇌암의 상대적 희소성과는 대조적으로, 뇌에 전이되는 생명을 위협하는 암은 훨씬 더 흔하고 많은 암 유형의 치료에 심각한 합병증을 나타낸다. 성인 암 환자의 최대 30%가 뇌 전이로 고통받을 것이다. 미국에는 매년 전이성 뇌종양이 약 170,000건 있다. 뇌 전이의 발병률은 원발성 종양 유형에 따라 다르나, 폐암이 가장 큰 위험을 가져올 것처럼 보인다. 뇌 전이 환자의 예후는 매우 좋지 않으며, 현재의 치료 옵션은 중앙 전체 생존 기간이 1년 미만에 불과하다.

[0071] 뇌 전이를 위한 치료는 암을 직접 공격하는 것뿐만 아니라 병태와 관련된 증상을 조절하는 것을 포함한다. 뇌 전이는 전형적으로 부종을 일으키고 이는 스테로이드 사용으로 조절될 수 있다. 그러나 스테로이드를 장기간 사용하면 전형적으로 환자의 삶의 질을 크게 떨어뜨리는 부작용이 발생한다. 약 25-45%의 환자가 간질을 경험하고 항경련제를 사용해야 할 것이다. 수술은 단독 뇌 전이 병변이 있는 환자에만 활용된다. 방사선 요법은 여전히 뇌 전이된 대다수의 환자의 표준 치료이다. 임상 시험이 거의 시행되지 않았기 때문에, 화학 요법의 사용에 대한 증거가 매우 제한적이다. 뇌 전이 치료를 위해 승인된 약물은 존재하지 않는다.

[0072] **화학 요법**

[0073] 화학 요법 약물은 그들이 작용하는 방식, 이들의 화학 구조 및 다른 약물과의 관계에 의해 분류될 수 있다. 일

부 약물은 여러 가지 방식으로 작용하며, 하나 이상의 그룹에 속할 수 있다. 약물이 어떻게 작용하는지를 아는 것이 그 부작용을 예측하는데 중요하다. 이것은 의사가 어떤 약물이 함께 잘 작용할 것인가를 결정하는 데 도움이 된다. 두 가지 이상의 약물이 사용될 경우, 이 정보는 각 약물을 언제 (어떤 순서로 얼마나 자주) 제공해야 하는지 정확하게 계획하는 데 도움이 된다.

[0074] **알킬화제**

[0075] 알킬화제는 세포의 DNA를 손상시킴으로써 세포가 재생산하는 것을 방지한다. 이 약물은 세포 주기의 모든 단계에서 작용하며 폐암, 유방암, 난소암뿐 아니라, 백혈병, 림프종, 호지킨병, 다발성 골수종 및 육종을 비롯한 여러 가지 다양한 암을 치료하는 데 사용된다.

[0076] 이 약물은 DNA를 손상시키기 때문에, 새로운 혈액 세포를 만드는 골수 세포에 영향을 미칠 수 있다. 드물지만 이는 백혈병으로 이어질 수 있다. 알킬화제로 인한 백혈병의 위험은 "용량 의존적"이며, 이는 위험이 용량이 낮을수록 작지만 사용되는 약물의 총량이 많을수록 높아진다는 것을 의미한다. 알킬화제를 섭취한 후 백혈병의 위험은 치료 후 약 5 내지 10년에 최고이다.

[0077] **대사 길항제**

[0078] 대사 길항제는 RNA 및 DNA의 정상적인 빌딩 블록을 대체함으로써 DNA 및 RNA 성장을 방해한다. 이러한 물질은 세포의 염색체가 복제되는 단계에서 세포를 손상시킨다. 이들은 일반적으로 백혈병, 유방암, 난소암 및 소장/대장암뿐만 아니라 다른 유형의 암을 치료하는 데 사용된다.

[0079] **항종양 항생제**

[0080] 이들 약물은 감염을 치료하는데 사용되는 항생제와 유사하지 않다. 이들은 암세포 내부의 DNA를 변화시켜 성장과 증식을 막는다.

[0081] **토포이소머라아제 억제제**

[0082] 이들 약물은 DNA의 가닥을 분리하는 것을 도와 이들이 복제될 수 있도록 하는 토포이소머라제라고 불리는 효소를 방해한다. (효소는 살아있는 세포에서 화학 반응을 일으키는 단백질이다.) 토포이소머라아제 억제제는 폐, 난소, 위장 및 기타 암뿐만 아니라 특정 백혈병을 치료하는 데 사용된다.

[0083] 토포이소머라아제 II 억제제는 이르면 약물 투여 후 2 내지 3년 후에 이차성 암 - 급성 골수성 백혈병(AML: acute myelogenous leukemia)의 위험을 증가시킬 수 있다.

[0084] **유사분열 억제제**

[0085] 유사분열 억제제는 식물과 같은 천연 생성물로부터 유도된 화합물이다. 이들은 세포가 새로운 세포를 형성하도록 분열하는 것을 멈추게 함으로써 작용하지만 효소가 세포 재생산에 필요한 단백질을 만들지 못하게 함으로써 모든 단계의 세포에 손상을 줄 수 있다. 이들은 유방암, 폐암, 골수종, 림프종 및 백혈병을 비롯한 여러 가지 다양한 종류의 암을 치료하는 데 사용된다. 이러한 약물은 신경 손상을 일으킬 수 있으며, 이로 인해 제공될 수 있는 양을 제한할 수 있다.

[0086] **기타 화학 요법 약물**

[0087] 일부 화학 요법 약물은 약간 상이한 방식으로 작용하고 다른 카테고리 중 어느 것에도 적합하지 않다. 예로는, 효소인 L-아스파라기나아제와 프로테오좀 억제제 보르테조밉(벨케이드(Velcade)®)이 포함된다.

[0088] 미국 특허 제8,030,350호는 화학 요법 및 방사선 요법과 함께 암을 치료하기 위한 양극성 트랜스 카로티노이드의 용도를 개시한다.

[0089] <u>요약</u>

[0090] 한 실시양태에서, 본 발명은 **포유동물**(예를 들어, 인간)**에서 암(고형 종양)을 치료**하는 방법으로서,

[0091] a) 하기 화학식을 갖는 양극성 트랜스 카로티노이드 염을 포유동물에게 투여하는 단계; 및

[0092] b) **방사선 요법을 포유동물에게 실시하는 단계**

[0093] 를 포함하며, 상기 양극성 트랜스 카로티노이드 염은 상기 방사선의 투여 동안 종양내 산소 분압을 증가시키는 시간 및 용량으로 투여되는 것인 방법을 포함한다:

[0094] YZ-TCRO-ZY

[0095] 상기 식에서,

[0096] Y = 동일하거나 상이할 수 있는 양이온이고,

[0097] Z = 동일하거나 상이할 수 있고 양이온과 회합되는 극성 기이고,

[0098] TCRO = 공액 탄소-탄소 이중 결합 및 단일 결합을 가지며, 펜던트 기 X를 갖는 선형 트랜스 카로티노이드 골격이고, 동일하거나 상이할 수 있는 펜던트 기 X는 10개 이하의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 탄화수소 기 또는 할로겐이다.

[0099] 바람직한 실시양태에서, 양극성 트랜스 카로티노이드는 상기 방사선 요법의 실시 45 내지 60분 전에 0.15 내지 0.35 mg/kg의 용량으로 투여되는 TSC이다. 일부 실시양태에서, 대상 포유동물은 또한 방사선 요법 이외에 화학 요법이 실시되며, 예를 테모졸로미드를 주 7회 6주간 투여한다.

[0100] 본 발명의 또 다른 실시양태는 **포유동물**(예를 들어, 인간)**에서 암(고형 종양)을 치료하는** 방법으로서,

[0101] a) 하기 화학식을 갖는 양극성 트랜스 카로티노이드 염을 포유동물에게 투여하는 단계; 및

[0102] b) **화학 요법을 포유동물에게 실시하는 단계**

[0103] 를 포함하며, 상기 양극성 트랜스 카로티노이드 염은 상기 화학 요법의 실시 동안 종양내 산소 분압을 증가시키는 시간 및 용량으로 투여되는 것인 방법에 관한 것이다:

[0104] YZ-TCRO-ZY

[0105] 상기 식에서,

[0106] Y = 동일하거나 상이할 수 있는 양이온이고,

[0107] Z = 동일하거나 상이할 수 있고 양이온과 회합되는 극성 기이고,

[0108] TCRO = 공액 탄소-탄소 이중 결합 및 단일 결합을 가지며, 펜던트 기 X를 갖는 선형 트랜스 카로티노이드 골격이고, 동일하거나 상이할 수 있는 펜던트 기 X는 10개 이하의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 탄화수소 기 또는 할로겐이다.

[0109] 바람직한 실시양태에서, TSC는 상기 화학 요법의 실시 1 내지 2시간 전에 0.75 내지 2.0 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0110] 암은 편평 세포 암종, 흑색종, 림프종, 육종, 유육종, 골육종, 피부암, 유방암, 두경부암, 부인과 암, 비뇨기 및 남성 생식기 암, 방광암, 전립선암, 골암, 내분비선 암(예를 들어, 췌장암), 소화관 암, 주요 소화 샘/기관 암, CNS 암, 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학 요법은 알킬화제, 대사 길항제, 항종양 항생제, 토포이소머라아제 억제제, 및 항미세소관제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 대상 포유동물은 또한 화학 요법 이외에 방사선 요법이 실시된다.

[0111] 유익한 실시양태에서, 양극성 트랜스 카로티노이드는 상기 화학 요법의 실시 1 내지 2시간 전에 0.75 내지 2.0 mg/kg의 용량으로 투여되는 TSC이다. 화학 요법은 젬시타빈, 5-플루오로우라실(5-FU), 이리노테칸, 옥살리플라틴, 냅-파클리탁셀(알부민-결합된 파클리탁셀), 카페시타빈, 시스플라틴, 엘로티닙, 파클리탁셀, 도세탁셀, 및 이리노테칸 리포솜으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물이다.

[0112] 한 실시양태에서, 상기 방법은 화학 요법을 실시하기 45 내지 60분 전에 1.5 mg/kg TSC를 투여하는 것이고, 화학 요법을 실시하는 단계는 IV 주입으로서 젬시타빈을 주 1회 3주간, 이어서 1주일의 휴식으로 투여하는 단계이다.

[0113] 또 다른 실시양태에서, 1.5 mg/kg TSC는 화학 요법을 실시하기 45 내지 60분 전에 투여되고, 화학 요법을 실시하는 단계는 IV 주입으로서 냅-파클리탁셀 이어서 IV 주입으로서 젬시타빈을 주 1회 3주간 이어서 1주일의 휴식으로 투여하는 단계이다.

[0114] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 포유동물(예를 들어, 인간)에서 **췌장암**을 치료하는 방법으로서,

[0115] a) 하기 화학식을 갖는 양극성 트랜스 카로티노이드 염을 포유동물에게 투여하는 단계;

[0116] b) **화학 요법을 포유동물에게 실시하는 단계**

[0117] 를 포함하며, 상기 양극성 트랜스 카로티노이드 염은 상기 화학 요법의 실시 동안 종양내 산소 분압을 증가시키는 시간 및 용량으로 투여되는 것인 방법에 관한 것이다:

[0118] YZ-TCRO-ZY

[0119] 상기 식에서,

[0120] Y = 동일하거나 상이할 수 있는 양이온이고,

[0121] Z = 동일하거나 상이할 수 있고 양이온과 회합되는 극성 기이고,

[0122] TCRO = 공액 탄소-탄소 이중 결합 및 단일 결합을 가지며, 펜던트 기 X를 갖는 선형 트랜스 카로티노이드 골격이고, 동일하거나 상이할 수 있는 펜던트 기 X는 10개 이하의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 탄화수소 기 또는 할로겐이다.

[0123] 유익한 실시양태에서, 양극성 트랜스 카로티노이드는 상기 화학 요법의 실시 1 내지 2시간 전에 0.75 내지 2.0 mg/kg의 용량으로 투여되는 TSC이다. 화학 요법은 젬시타빈, 5-플루오로우라실(5-FU), 이리노테칸, 옥살리플라틴, 냅-파클리탁셀(알부민-결합된 파클리탁셀), 카페시타빈, 시스플라틴, 엘로티닙, 파클리탁셀, 도세탁셀, 및 이리노테칸 리포솜으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물이다.

[0124] 한 실시양태에서, 상기 방법은 화학 요법을 실시하기 45 내지 60분 전에 1.5 mg/kg TSC를 투여하는 것이고, 화학 요법을 실시하는 단계는 IV 주입으로서 젬시타빈을 주 1회 3주간, 이어서 1주일의 휴식으로 투여하는 단계이다.

[0125] 또 다른 실시양태에서, 1.5 mg/kg TSC는 화학 요법을 실시하기 45 내지 60분 전에 투여되고, 화학 요법을 실시하는 단계는 IV 주입으로서 냅-파클리탁셀 이어서 IV 주입으로서 젬시타빈을 주 1회 3주간 이어서 1주일의 휴식으로 투여하는 단계이다.

[0126] 본 발명은 또한 **포유동물**(예를 들어, 인간)**에서 뇌암 (예를 들어, 교모세포종)**을 치료하는 방법으로서,

[0127] a) 하기 화학식을 갖는 양극성 트랜스 카로티노이드 염을 포유동물에게 투여하는 단계; 및

[0128] b) **방사선 요법을 포유동물에게 실시하는 단계**

[0129] 를 포함하며, 상기 양극성 트랜스 카로티노이드 염은 상기 방사선의 투여 동안 종양내 산소 분압을 증가시키는 시간 및 용량으로 투여되는 것인 방법에 관한 것이다:

[0130] YZ-TCRO-ZY

[0131] 상기 식에서,

[0132] Y = 동일하거나 상이할 수 있는 양이온이고,

[0133] Z = 동일하거나 상이할 수 있고 양이온과 회합되는 극성 기이고,

[0134] TCRO = 공액 탄소-탄소 이중 결합 및 단일 결합을 가지며, 펜던트 기 X를 갖는 선형 트랜스 카로티노이드 골격이고, 동일하거나 상이할 수 있는 펜던트 기 X는 10개 이하의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 탄화수소 기 또는 할로겐이다.

[0135] 양극성 트랜스 카로티노이드가 TSC인 경우, 상기 실시, 전형적으로 외부 빔 방사선 요법 전 45 내지 60분에 0.15 내지 0.35 mg/kg의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 방사선 요법은 주 5회 6주간 실시하는 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 화학 요법을 포유류에 실시하는 단계, 예를 들어 테모졸로미드를 주 7회 6주간 투여하는 단계를 포함한다.

[0136] 상기 모든 실시양태에서, 유리하게는 양극성 트랜스 카로티노이드 염은 시클로덱스트린을 포함한 조성물의 형태인 TSC이다.

도면의 간단한 설명

삭제

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0138] 본 발명은 화학 요법제 및 양극성 트랜스 카로티노이드를 포함하는 화합물 및 조성물, 및 췌장 및 뇌암을 비롯한 다양한 암의 치료를 위한 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0139] 종양이 저산소 상태이며 많은 종양 유형이 고도의 저산소 상태라는 것이 잘 알려져 있다. 아래 표 1을 참조한다.

[0140] <표 1>

종양 및 주위 정상 조직의 산소화 (여러 연구에서 수집)

종양 유형	종양 pO_2 의 중앙값* (환자수)	정상 pO_2 의 중앙값* (환자수)
교모세포종	4.9 (10) 5.6 (14)	ND ND
두경부암	12.2 (30) 14.7 (23) 14.6 (65)	40.0 (14) 43.8 (30 51.2 (65)
폐암	7.5 (17)	38.5 (17)
유방암	10.0 (15)	ND
췌장암	2.7 (7)	51.6 (7)
자궁경부암	5.0 (8) 5.0 (74) 3.0 (86)	51 (8) ND ND
전립선암	2.4 (59)	30.0 (59)
연조직 육종	6.2 (34) 18 (22)	ND5 ND

*pO2 는 mmHg 단위로 측정. 시판 산소 전극 ('에펜도르프(Eppendorf) 전극')을 사용하여 측정하였다. 나타낸 값은 각 환자의 중앙값의 중앙값이다. ND, 결정되지 않음; pO2, 산소 분압. Brown, JM and Wilson, WR. "Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment." *Nat. Rev. Cancer* 4(6) 2004: 437-447.

[0141]

[0142] 또한, 저산소 종양은 방사선 요법 및 화학 요법에 내성이 있음이 알려져있다.

[0143] 포유동물의 경우, 종양 내에서 산소 분압을 증가시키는 TSC와 같은 양극성 트랜스 카로티노이드의 두 가지 농도 - "저" 용량 및 "고" 용량 -가 발견되었다. 인간의 경우, 저용량 범위는 0.15 내지 0.35 mg/kg이며 고용량 범위는 0.75 내지 2.0 mg/kg이다. 두 용량 모두 거의 동일하게 산소 부분압에서 최대 증가를 초래한다. 중요하게는, 고용량은 최대 산소 분압을 유지하는 반면 저용량은 유지하지 않는다.

[0144] 본 발명의 방법은 암세포/종양에 대한 화학 요법 및/또는 방사선 요법의 증가된 살해 효과를 얻기 위해서 화학 요법 또는 방사선 요법이 실시되는 동안 종양 내에서 산소 부분압이 상승하도록 하는 용량 및 화학 요법 또는 방사선 요법의 실시 전 적합한 시간으로 양극성 트랜스 카로티노이드의 용량을 투여하는 것에 관한 것이다.

[0145] 한 실시양태에서, 포유동물(예를 들어, 인간)에서 암을 치료하는 방법(방법 A)으로서,

[0146] a) 하기 화학식을 갖는 양극성 트랜스 카로티노이드 염을 포유동물에게 투여하는 단계; 및

[0147] b) 방사선 요법을 포유동물에게 실시하는 단계

[0148] 를 포함하며, 상기 양극성 트랜스 카로티노이드 염은 상기 방사선의 투여 동안 종양내 산소 분압을 증가시키는 시간 및 용량으로 투여되는 것인 방법을 제공한다:

[0149] YZ-TCRO-ZY

[0150] 상기 식에서,

[0151] Y = 동일하거나 상이할 수 있는 양이온이고,

[0152] Z = 동일하거나 상이할 수 있고 양이온과 회합되는 극성 기이고,

[0153] TCRO = 공액 탄소-탄소 이중 결합 및 단일 결합을 가지며, 펜던트 기 X를 갖는 선형 트랜스 카로티노이드 골격이고, 동일하거나 상이할 수 있는 펜던트 기 X는 10개 이하의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 탄화수소 기 또는 할로겐이다.

[0154] 방법 A는 하기와 같이 추가로 제공된다:

[0155] A.1 방법 A에 있어서, 양극성 트랜스 카로티노이드는 TSC인 방법.

[0156] A.2 방법 A 또는 A.1에 있어서, 양극성 트랜스 카로티노이드는 0.05 내지 0.5 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

[0157] A.3 방법 A 또는 A.1-A.2에 있어서, 양극성 트랜스 카로티노이드는 0.15 내지 0.35 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

[0158] A.4 방법 A 또는 A.1-A.3에 있어서, 양극성 트랜스 카로티노이드는 0.25 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

[0159] A.5 방법 A 또는 A.1-A.4에 있어서, 양극성 트랜스 카로티노이드는 상기 방사선 요법의 실시 30 내지 120분 전에 투여되는 것인 방법.

[0160] A.6 방법 A 또는 A.1-A.5에 있어서, 양극성 트랜스 카로티노이드는 상기 방사선 요법의 실시 45 내지 60분 전에 투여되는 것인 방법.

[0161] A.7 방법 A 또는 A.1-A.6에 있어서, 양극성 트랜스 카로티노이드는 주 2 내지 5 회 투여되는 것인 방법.

[0162] A.8 방법 A 또는 A.1-A.7에 있어서, 양극성 트랜스 카로티노이드는 주 3회 투여되는 것인 방법.

[0163] A.9 방법 A 또는 A.1-A.8에 있어서, 상기 방사선 요법은 외부 빔 방사선 요법(예를 들어, 3차원 입체조형 방사선 요법, 세기 조절 방사선 요법, 양성자 요법(proton beam therapy), 정위 방사선 요법)인 방법.

[0164] A.10 방법 A 또는 A.1-A.8에 있어서, 상기 방사선 요법은 내부 방사선 요법(internal beam radiation therapy)인 방법.

[0165] A.11 방법 A 또는 A.1-A.10에 있어서, 상기 방사선 요법은 방사선 요법 세션 당 0.1 Gy 내지 5 Gy의 양으로 투여되는 것인 방법.

[0166] A.12 방법 A 또는 A.1-A.11에 있어서, 상기 방사선 요법은 방사선 요법 세션 당 2Gy의 양으로 투여되는 것인 방법.

[0167] A.13 방법 A 또는 A.1-A.12에 있어서, 상기 방사선 요법은 주 5회 6주간 실시되는 것인 방법.

[0168] A.14 방법 A 또는 A.1-A.13에 있어서, 화학 요법을 상기 포유동물에게 실시하는 단계를 더 포함하는 방법.

[0169] A.15 방법 A.14에 있어서, 화학 요법은 주 1회 이상 3주 이상 실시되는 것인 방법.

[0170] A.16 방법 A.14 또는 A.15에 있어서, 화학 요법은 주 7회 6주간 실시되는 것인 방법.

[0171] A.17 방법 A.14-A.16중 어느 하나에 있어서, 상기 화학 요법은 알킬화제, 대사 길항제, 항암 항생제, 토포이소머라아제 억제제, 및 항미세소관제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

[0172] A.18 방법 A.14-A.17중 어느 하나에 있어서, 상기 화학 요법은 테모졸로미드, 젬시타빈, 5-플루오로우라실(5-FU), 이리노테칸, 옥살리플라틴, 냅-파클리탁셀(알부민-결합된 파클리탁셀), 카페시타빈, 시스플라틴, 엘로티닙, 파클리탁셀, 도세탁셀, 및 이리노테칸 리포솜으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물인 방법

[0173] A.19 방법 A.14-A.18중 어느 하나에 있어서, 상기 화학 요법은 테모졸로미드, 젬시타빈, 이리노테칸, 및 셀레콕시브로부터 선택된 하나 이상의 화합물인 방법.

[0174] A.20 방법 A.14-A.19중 어느 하나에 있어서, 상기 화학 요법은 젬시타빈 및 냅-파클리탁셀 중 하나 또는 둘 모두인 방법.

[0175] A.21 방법 A.14-A.20중 어느 하나에 있어서, 상기 화학 요법은 젬시타빈인 방법.

[0176] A.22 방법 A.14-A.21중 어느 하나에 있어서, 상기 화학 요법은 테모졸로미드인 방법.

[0177] A.23 방법 A.14-A.22 또는 A.22중 어느 하나에 있어서, 상기 화학 요법을 투여하는 단계는 테모졸로미드를 주 7

회 6주간 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법.

[0178] A.24 방법 A.14-A.23중 어느 하나에 있어서, 상기 화학 요법은 상기 방사선 요법 후에 실시되는 것인 방법.

[0179] A.25 방법 A.14-A.24중 어느 하나에 있어서, 상기 양극성 트랜스 카로티노이드 염은 화학 요법과 함께 1.5 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

[0180] A.26 방법 A 또는 A.1-A.25에 있어서, 상기 암은 뇌암인 방법.

[0181] A.27 방법 A 또는 A.1-A.26에 있어서, 상기 암은 다형성 교모세포종인 방법.

[0182] A.28 방법 A 또는 A.1-A.27에 있어서, 양극성 트랜스 카로티노이드 염은 시클로덱스트린을 포함한 조성물의 형태인 TSC의 방법.

[0183] A.29 방법 A 또는 A.1-A.28에 있어서, 양극성 트랜스 카로티노이드 염은 시클로덱스트린을 포함한 동결건조 조성물의 형태인 TSC인 방법.

[0184] A.30 방법 A 또는 A.1-A.29에 있어서, 양극성 트랜스 카로티노이드는 합성 TSC인 방법.

[0185] A.31 방법 A 또는 A.1-A.30에 있어서, 자외선 파장 범위(즉, 220 내지 300 nm)에서 발생하는 피크의 흡광도로 나눈 가시광 파장 범위(즉, 380 내지 470nm)에서 발생하는 최고의 피크에서 양극성 트랜스 카로티노이드 염(즉, TSC)의 흡광도는 7 초과, 7.5 초과, 8.0 초과, 또는 8.5 초과인 방법.

[0186] A.32 방법 A.31에 있어서, 얻어진 지수는 7.5와 9.0 사이인 방법.

[0187] A.33 방법 A.32에 있어서, 얻어진 지수는 8.0과 8.8 사이인 방법.

[0188] 또 다른 실시양태에서, 포유동물(예를 들어, 인간)에서 암을 치료하는 방법 (방법 B)으로서,

[0189] a) 하기 화학식을 갖는 양극성 트랜스 카로티노이드 염을 포유동물에게 투여하는 단계; 및

[0190] b) 화학 요법을 포유동물에게 실시하는 단계

[0191] 를 포함하며, 상기 양극성 트랜스 카로티노이드 염은 상기 화학 요법의 실시 동안 종양내 산소 분압을 증가시키는 시간 및 용량으로 투여되는 것인 방법을 제공한다:

[0192] YZ-TCRO-ZY

[0193] 상기 식에서,

[0194] Y = 동일하거나 상이할 수 있는 양이온이고,

[0195] Z = 동일하거나 상이할 수 있고 양이온과 회합되는 극성 기이고,

[0196] TCRO = 공액 탄소-탄소 이중 결합 및 단일 결합을 가지며, 펜던트 기 X를 갖는 선형 트랜스 카로티노이드 골격이고, 동일하거나 상이할 수 있는 펜던트 기 X는 10개 이하의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 탄화수소 기 또는 할로겐이다.

[0197] 방법 B는 다음과 같이 추가로 제공된다 :

[0198] B.1 방법 B에 있어서, 양극성 트랜스 카로티노이드는 TSC인 방법.

[0199] B.2 방법 B 또는 B.1에 있어서, 상기 양극성 트랜스 카로티노이드는 0.6 내지 2.5 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

[0200] B.3 방법 B 또는 B.1-B1.2에 있어서, 상기 양극성 트랜스 카로티노이드는 0.75 내지 2.0 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인 방법 B 또는 방법.

[0201] B.4 방법 B 또는 B.1-B.3에 있어서, 상기 양극성 트랜스 카로티노이드는 1.5 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

[0202] B.5 방법 B 또는 B.1-B.4에 있어서, 양극성 트랜스 카로티노이드는 상기 화학 요법의 실시 30 내지 120분 전에 투여되는 것인 방법.

[0203] B.6 방법 B 또는 B.1-B.5에 있어서, 양극성 트랜스 카로티노이드는 상기 화학 요법의 실시 45 내지 60분 전에 투여되는 것인 방법.

[0204] B.7 방법 B 또는 B.1-B.6에 있어서, 양극성 트랜스 카로티노이드는 주 1회 투여되는 것인 방법.

[0205] B.8 방법 B 또는 B.1-B.7에 있어서, 양극성 트랜스 카로티노이드는 주 1회 3주간 투여되는 것인 방법.

[0206] B.9 방법 B 또는 B.1-B.8에 있어서, 화학 요법은 주 3회 이상 3주 이상 실시되는 것인 방법.

[0207] B.10 방법 B 또는 B.1-B.9에 있어서, 화학 요법은 주 7회 6주간 실시되는 것인 방법.

[0208] B.11 방법 B 또는 B.1-B.10에 있어서, 상기 화학 요법은 알킬화제, 대사 길항제, 항암 항생제, 토포이소머라아제 억제제, 및 항미세소관제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

[0209] B.12 방법 B 또는 B.1-B.11에 있어서, 상기 화학 요법은 테모졸로미드, 젬시타빈, 5-플루오로우라실(5-FU), 이리노테칸, 옥살리플라틴, 냅-파클리탁셀(알부민-결합된 파클리탁셀), 카페시타빈, 시스플라틴, 엘로티닙, 파클리탁셀, 도세탁셀, 및 이리노테칸 리포솜으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물을 포함하는 것인 방법.

[0210] B.13 방법 B 또는 B.1-B.12에 있어서, 상기 화학 요법은 테모졸로미드, 젬시타빈, 이리노테칸, 및 셀레콕시브로부터 선택된 하나 이상의 화합물인 방법 .

[0211] B.14 방법 B 또는 B.1-B.13에 있어서, 상기 화학 요법은 젬시타빈 및 냅-파클리탁셀 중 하나 또는 둘 모두인 방법.

[0212] B.15 방법 B 또는 B.1-B.14에 있어서, 상기 화학 요법은 젬시타빈인 방법.

[0213] B.16 방법 B 또는 B.1-B.15에 있어서, 상기 화학 요법은 테모졸로미드인 방법.

[0214] B.17 방법 B 또는 B.1-B.16에 있어서, 상기 화학 요법을 실시하는 단계는 주 테모졸로미드를 7회 6주간 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법.

[0215] B.18 방법 B 또는 B.1-B.17에 있어서, 상기 양극성 트랜스 카로티노이드를 투여하는 단계는 상기 화학 요법을 실시하기 45 내지 60분 전에 1.5 mg/kg TSC를 투여하는 단계이고, 상기 화학 요법을 실시하는 단계는 IV 주입으로서 젬시타빈을 주 1회 3주간, 이어서 1주일의 휴식으로 투여하는 단계인 방법.

[0216] B.19 방법 B 또는 B.1-B.18에 있어서, 상기 양극성 트랜스 카로티노이드를 투여하는 단계는 상기 화학 요법을 실시하기 45 내지 60분 전에 1.5 mg/kg TSC를 투여하는 단계이고, 상기 화학 요법을 실시하는 단계는 IV 주입으로서 냅-파클리탁셀 이어서 IV 주입으로서 젬시타빈을 주 1회 3주간 이어서 1주일의 휴식으로 투여하는 단계인 방법.

[0217] B.20 방법 B 또는 B.1-B.19에 있어서, 상기 암은 고형 종양인 방법.

[0218] B.21 방법 B 또는 B.1-B.20에 있어서, 암은 편평 세포 암종, 흑색종, 림프종, 육종, 유육종, 골육종, 피부암, 유방암, 두경부암, 부인과 암, 비뇨기 및 남성 생식기 암, 방광암, 전립선암, 골암, 내분비선 암(예를 들어, 췌장암), 소화관 암, 주요 소화 샘/기관 암, CNS 암, 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

[0219] B.22 방법 B 또는 B.1-B.21에 있어서, 암은 췌장암인 방법.

[0220] B.23 방법 B 또는 B.1-B.22에 있어서, 양극성 트랜스 카로티노이드 염은 시클로덱스트린을 포함한 동결건조 조성물의 형태인 TSC인 방법.

[0221] B.24 방법 B 또는 B.1-B.23에 있어서, 양극성 트랜스 카로티노이드는 합성 TSC인 방법.

[0222] B.25 방법 B 또는 B.1-B.24에 있어서, 자외선 파장 범위(즉, 220 내지 300 nm)에서 발생하는 피크의 흡광도로 나눈 가시광 파장 범위(즉, 380 내지 470nm)에서 발생하는 최고의 피크에서 양극성 트랜스 카로티노이드 염(즉, TSC)의 흡광도는 7 초과, 7.5 초과, 8.0 초과, 또는 8.5 초과인 방법.

[0223] B.26 방법 B.25에 있어서, 얻어진 지수는 7.5와 9.0 사이인 방법.

[0224] B.27 방법 B.26에 있어서, 얻어진 지수는 8.0과 8.8 사이인 방법.

[0225] 또 다른 실시양태에서, 포유동물(예를 들어, 인간)에서 뇌졸중을 예방 또는 치료하는 방법(방법 C)으로서, 하기 화학식을 갖는 양극성 트랜스 카로티노이드 염을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하며,

[0226] 상기 양극성 트랜스 카로티노이드 염은 뇌졸중을 치료하는데 효과적인 용량으로 투여되는 것인 방법을

제공한다.

[0227] YZ-TCRO-ZY

[0228] 상기 식에서,

[0229] Y = 동일하거나 상이할 수 있는 양이온이고,

[0230] Z = 동일하거나 상이할 수 있고 양이온과 회합되는 극성 기이고,

[0231] TCRO = 공액 탄소-탄소 이중 결합 및 단일 결합을 가지며, 펜던트 기 X를 갖는 선형 트랜스 카로티노이드 골격이고, 동일하거나 상이할 수 있는 펜던트 기 X는 10개 이하의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 탄화수소 기 또는 할로겐이다.

[0232] 방법 C는 다음과 같이 추가로 제공된다 :

[0233] C.1 방법 C에 있어서, 양극성 트랜스 카로티노이드는 TSC인 방법.

[0234] C.2 방법 C 또는 C.1에 있어서, 양극성 트랜스 카로티노이드는 0.05 내지 0.5 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

[0235] C.3 방법 C 또는 C.1-C.2에 있어서, 양극성 트랜스 카로티노이드는 0.15 내지 0.35 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

[0236] C.4 방법 C 또는 C.1-C.3에 있어서, 양극성 트랜스 카로티노이드는 0.25 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

[0237] C.5 방법 C 또는 C.1-C.4에 있어서, 상기 뇌졸중은 허혈성 뇌졸중 또는 출혈성 뇌졸중인 방법.

[0238] C.6 방법 C 또는 C.1-C.5에 있어서, 상기 뇌졸중은 허혈성 뇌졸중인 방법.

[0239] C.7 방법 C 또는 C.1-C.6에 있어서, 상기 뇌졸중은 출혈성 뇌졸중인 방법.

[0240] C.8 방법 C 또는 C.1-C.7에 있어서, 양극성 트랜스 카로티노이드 염은 시클로덱스트린을 포함한 조성물의 형태인 TSC인 방법.

[0241] C.9 방법 C 또는 C.1-C.8에 있어서, 양극성 트랜스 카로티노이드 염은 시클로덱스트린을 포함한 동결건조 조성물의 형태인 TSC인 방법.

[0242] C.10 방법 C 또는 C.1-C.9에 있어서, 양극성 트랜스 카로티노이드는 합성 TSC인 방법.

[0243] C.11 방법 C 또는 C.1-C.10에 있어서, 자외선 파장 범위(즉, 220 내지 300 nm)에서 발생하는 피크의 흡광도로 나눈 가시광 파장 범위(즉, 380 내지 470nm)에서 발생하는 최고의 피크에서 양극성 트랜스 카로티노이드 염(즉, TSC)의 흡광도는 7 초과, 7.5 초과, 8.0 초과, 또는 8.5 초과인 방법.

[0244] C.12 방법 C 또는 C.1-C.11에 있어서, 얻어진 지수는 7.5와 9.0 사이인 방법.

[0245] C.13 방법 C 또는 C.1-C.12에 있어서, 얻어진 지수는 8.0과 8.8 사이인 방법.

[0246] 또 다른 실시양태에서, 방사선 요법 및/또는 화학 요법을 받는 환자에서 암을 치료하는데 사용하기 위한, 예를 들어, 방법 A, 이하 방법; 방법 B, 이하 방법; 또는 방법 C, 이하 방법 중 어느 하나에 따른 방법에 사용하기 위한, 양극성 트랜스 카로티노이드 염(방법 A, B 또는 C에서 정의된 바와 같음)을 제공한다.

[0247] 또 다른 실시양태에서, 방사선 요법 및/또는 화학 요법을 받는 환자에서 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서, 예를 들어, 방법 A, 이하 방법; 방법 B, 이하 방법; 또는 방법 C, 이하 방법 중 어느 하나에 따른 방법에서, 양극성 트랜스 카로티노이드 염(방법 A, B 또는 C에서 정의된 바와 같음)의 용도를 제공한다.

[0248] 또 다른 실시양태에서, 방사선 요법 및/또는 화학 요법을 받는 환자에서 암을 치료하는데 사용하기 위한, 예를 들어, 방법 A, 이하 방법; 방법 B, 이하 방법; 또는 방법 C, 이하 방법 중 어느 하나에 따른 방법에 사용하기 위한, 양극성 트랜스 카로티노이드 염(방법 A, B 또는 C에 정의된 바와 같음)의 유효량을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0249] <u>조성물</u>

[0250] **양극성 트랜스 카로티노이드**

[0251] 본 발명은 트랜스 카로티노이드 디에스테르, 디알코올, 디케톤 및 이산을 포함하는 트랜스 카로티노이드, 양극성 트랜스 카로티노이드(BTC: bipolar trans carotenoid), 및 양극성 트랜스 카로티노이드 염(BTCS: bipolar trans carotenoid salt) 화합물 및 하기 화학식을 갖는 상기 화합물의 합성에 관한 것이다:

[0252] YZ-TCRO-ZY

[0253] 상기 식에서,

[0254] Y(양 말단에서 동일하거나 상이할 수 있음) = H 또는 H 이외의 양이온, 바람직하게는 Na^+ 또는 K+ 또는 Li^+. Y는 유리하게는 1가 금속 이온이다. Y는 또한 유기 양이온, 예를 들어 R_4N^+, R_3S^+(여기서, R은 H 또는 C_nH_{2n+1}이고, 여기서 n은 1 내지 10, 유리하게는 1 내지 6임)일 수 있다. 예를 들어, R은 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸일 수 있다.

[0255] Z(양 말단에서 동일하거나 상이할 수 있음) = H 또는 양이온과 회합되는 극성기. 경우에 따라, 카로티노이드(또는 카로티노이드 관련 화합물) 상에 말단 탄소를 포함하여, 이 기는 카복실(COO^-) 기 또는 CO 기(예를 들어, 에스테르, 알데히드 또는 케톤 기), 또는 히드록실 기일 수 있다. 이 기는 또한 설페이트 기(OSO_3^-) 또는 모노포스페이트 기(OPO_3^-), ($OP(OH)O_2^-$), 디포스페이트 기, 트리포스페이트 또는 이들의 조합일 수 있다. 이 기는 또한 R이 C_nH_{2n+1}인 COOR의 에스테르 기일 수 있다.

[0256] TCRO = 선형이고, 펜던트 기(하기에 정의됨)를 가지며, 전형적으로 "공액" 또는 교대의 탄소-탄소 이중 결합 및 단일 결합을 포함하는 트랜스 카로티노이드 또는 카로티노이드 관련 골격(유리하게는 100개 미만의 탄소)(한 실시양태에서 TCRO는 리코펜에서와 같이 완전히 공액되지 않음). 펜던트 기(X)는 전형적으로 메틸기이지만 하기에 논의된 바와 같이 다른 기일 수 있다. 유익한 실시양태에서, 골격의 단위는 그의 배열이 분자의 중심에서 역전되는 방식으로 결합된다. 탄소-탄소 이중 결합을 둘러싸는 4개의 단일 결합은 모두 같은 평면에 놓여 있다. 펜던트 기가 탄소-탄소 이중 결합의 동일한 면에 있다면, 시스(*cis*)("Z"로도 알려짐)로 지정되고; 탄소-탄소 결합의 반대쪽에 있으면 트랜스(*trans*)("E"라고도 함)로 지정된다. 이 경우에 이성질체는 시스 및 트랜스로 지칭될 것이다.

[0257] 본 발명의 화합물은 트랜스이다. 시스 이성질체는 전형적으로 유해하며 결과적으로 확산성을 증가시키지 않는다. 펜던트 기의 배치는 분자의 중심점에 대해 대칭일 수 있거나 분자의 좌측이 분자의 우측과 펜던트 기의 유형 또는 중심 탄소에 대한 이들의 공간적 관계의 측면에서 동일하게 보이지 않도록 비대칭일 수 있다.

[0258] 펜던트 기 X(동일하거나 상이할 수 있음)는 수소(H) 원자, 또는 10개 이하의 탄소, 유리하게는 4개 이하(경우에 따라 할로겐 함유)를 갖는 선형 또는 분지형 탄화수소 기, 또는 할로겐. X는 또한 에스테르 기(COO-) 또는 에톡시/메톡시 기일 수 있다. X의 예로는 메틸기(CH3), 에틸기(C2H5), 고리로부터의 펜던트기를 갖거나 갖지 않는 페닐 또는 단일 방향족 고리 구조, CH2Cl과 같은 할로겐 함유 알킬기(C1-C10), 또는 Cl 또는 Br과 같은 할로겐 또는 메톡시(OCH3) 또는 에톡시(OCH2CH3)이다. 펜던트 기는 동일하거나 상이할 수 있지만 활용되는 펜던트 기는 골격을 선형으로 유지해야 한다.

[0259] 많은 카로티노이드가 자연계에 존재하지만, 카로티노이드 염은 존재하지 않는다. 이로써 본원에 그 전문으로 참고로 포함된 공동 소유의 미국 특허 제6,060,511호는 트랜스 소듐 크로세티네이트(TSC)에 관한 것이다. TSC는 천연 사프란과 수산화나트륨을 반응시킨 후 주로 트랜스 이성질체를 선별한 추출에 의해 제조하였다.

[0260] 카로티노이드 또는 카로티노이드 염의 시스 및 트랜스 이성질체의 존재는 수용액에 용해된 카로티노이드 샘플의 자외-가시 스펙트럼을 관찰함으로써 결정될 수 있다. 스펙트럼이 주어지면, 220 내지 300 nm의 UV 파장 범위에서 발생하는 피크의 흡광도로 나눈 380 내지 470nm의 가시 파장 범위에서 발생하는 최고 피크의 흡광도의 값(숫자는 사용된 용매 및 BTC 또는 BTCS의 사슬 길이에 따라 다름)(펜던트 기의 첨가 또는 상이한 사슬 길이는 이 피크 흡광도를 변화시킬 것이지만, 당업자는 이들 분자의 공액 골격 구조에 대응하는 가시 범위에서의 흡광도 피크의 존재를 인식할 것임)은 트랜스 이성질체의 순도 수준을 결정하는데 사용될 수 있다. 트랜스 카로티노이드 디에스테르(TCD: trans carotenoid diester) 또는 BTCS가 물에 용해될 때, 최고의 가시 파장 범위 피크는 380 nm 내지 470 nm이며(정확한 화학 구조, 골격 길이 및 펜던트 기에 따라 다름) UV 파장 범위 피크는 220 내지 300 nm일 것이다. 이로써 그 전문이 참고로 포함되는 문헌[M. Craw and C. Lambert, Photochemistry and Photobiology, Vol. 38 (2), 241-243 (1983)]에 따르면, 계산 결과(이 경우 크로세틴이 분석됨)는 3.1이었고,

이는 정제 후 6.6으로 증가하였다.

[0261] 공동 소유의 미국 특허 제6,060,511호의 크로세틴의 트랜스 나트륨 염에 대한 UV 및 가시 파장 범위를 위해 설계된 큐벳을 사용한 크로우 및 램버트 분석을 수행하여(사프란과 수산화나트륨을 반응시킨 후 주로 트랜스 이성질체를 선택한 추출에 의해 제조된 TSC), 얻어진 값은 평균 약 6.8이다. 본 발명의 합성 TSC에 대해 검사를 실시하면, 그 비는 7.0 초과(예를 들어 7.0 내지 8.5, 7.0 내지 8.7, 또는 7.0 내지 9.0), 유리하게는 7.5 초과(예를 들어, 7.5 내지 8.5, 7.5 내지 8.7, 또는 7.5 내지 9.0), 가장 유리하게는 8 초과이다. 합성된 물질은 "더 순수한" 또는 고도로 정제된 트랜스 이성질체이다.

[0262] 트랜스 소듐 크로세티네이트(TSC)는 저산소 조직의 재산소화를 일으키기 위해 개발되었다. TSC는 물 분자들 사이의 수소 결합을 증가시키는 화합물인 코스모 트로프(kosmotrope)로 분류될 수 있다. 이는 차례로 물 분자가 무작위 배열에서 결정 구조와 더 유사한 배열로 변하게 한다. 또한, 구조가 많을수록 물의 밀도가 감소하여 산소나 포도당과 같은 작은 분자가 액상을 통해 쉽게 확산하게 한다. 또한, 코스모트로프는 특정 개별 농도에서만 이 구조를 형성하는 것으로 알려져있다.

[0263] <u>제제 및 투여</u>

[0264] 다른 성분(부형제)과 함께 트랜스 소듐 크로세티네이트(TSC)와 같은 BTCS를 포함하는 트랜스 카로티노이드를 제제화할 때, BTC의 용해도(용액 중의 활성제(예를 들어, TSC)의 농도를 증가시킴), 안정성, 생체 이용률 및 등장성 평형을 향상시키고, 수용액의 pH를 증가시키고/거나, 수용액의 삼투압을 증가시키는 것이 유리하다. 부형제는 용액 중의 단량체 BTC 단위의 자기 응집을 방지하거나, BTC의 조기 침전을 방지하기 위한 첨가물로서 작용해야 한다. 부형제의 첨가는 이들 측면 중 적어도 하나를 보조해야 한다. 양극성 트랜스 카로티노이드(BTC) 분자는 다양한 방식으로 제제화될 수 있다. 기본 제제는 정맥 주사로 투여되는 멸균 수 중의 BTC의 혼합물이다. 이 제제는 시클로덱스트린을 비롯한 다양한 약학 부형제를 포함함으로써 변형될 수 있다. 이들 제제는 또한 정맥 내 주사로 투여될 수 있다.

[0265] 상기 기재된 다양한 액체 제제는 동결건조(냉동 건조)시켜 향상된 용해도 및 안정성 특성이 있는 건조 분말을 형성할 수 있다. 그런 후, 이러한 분말 형태는 투여를 위해 재구성된다. 한가지 방법은 생리 식염수 또는 주사용 멸균 수와 같은 액체에서 분말을 재구성한 후 정맥 내 주사로 투여하는 것이다. 이 방법은 하나의 구획에 분말을 함유하고 다른 구획에 액체를 함유하는 다중 구획 주사기의 사용을 포함할 수 있다. 유사하게, 제품은 액체와 분말을 분리하는 장벽을 포함하는 바이알에 담을 수 있다. 투여하기 전에 장벽을 파손시켜 성분들을 혼합한 후 정맥 내 주사한다.

[0266] 정맥 내 주사 이외에, 특별히 제제화된 트랜스 카로티노이드 분자의 투여 경로는 근육 내 주사, 흡입에 의한 전달, 경구 투여 및 경피 투여를 포함한다.

[0267] **시클로덱스트린**

[0268] 일부 약제를 투여하기 위해, 활성 약학 성분(API: active pharmaceutical ingredient)의 흡수/용해도/농도를 증가시키는 것을 도울 또 다른 화합물을 첨가할 필요가 있다. 이러한 화합물을 부형제라고 하며, 시클로덱스트린은 부형제의 예이다. 시클로덱스트린은 전분에서 유래한 환상의 탄수화물 사슬이다. 이들은 그 구조내 글루코피라노스 단위의 개수에 따라 서로 다르다. 모체 시클로덱스트린은 6, 7 및 8개의 글루코피라노스 단위를 함유하고, 각각 알파, 베타 및 감마 시클로덱스트린으로 지칭된다. 시클로덱스트린은 1891년에 처음 발견되었으며, 수년간 약학 제제의 일부로 사용되었다.

[0269] 시클로덱스트린은 비교적 소수성인 중심 공동 및 친수성 외부 표면을 함유하는 알파-D-글루코피라노스의 시클릭(알파-1,4)-결합된 올리고당이다. 제약 산업에서, 시클로덱스트린은 낮은 수용성 약물의 수용해도를 증가시키고, 생체 이용률 및 안정성을 증가시키기 위해 착화제로서 주로 사용되어왔다. 또한, 시클로덱스트린은 위장관 또는 안구 자극을 감소시키거나 방지하고, 불쾌한 냄새나 맛을 감소시키거나 없애고, 약물-약물 또는 약물-첨가제 상호 작용을 방지하거나, 심지어 오일 및 액체 약물을 미결정 또는 비결정 분말로 전환하는 데 사용된다.

[0270] BTC 화합물이 물에 용해되지만, 시클로덱스트린의 사용은 그 용해도를 더욱 증가시킬 수 있어, 주어진 투여량에 대해 더 적은 부피의 약물 용액이 투여될 수 있다.

[0271] 본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있는 다수의 시클로덱스트린이 있다. 예를 들어, 이로써 그 전문이 참고로 포함된 미국 특허 제4,727,064호를 참조한다. 유익한 시클로덱스트린은 감마-시클로덱스트린, 2-히드록실프로필

-베타-시클로덱스트린 및 2-히드록실프로필-β-시클로덱스트린, 또는 BTC의 용해도를 향상시키는 다른 시클로덱스트린이다.

[0272] TSC와 감마-시클로덱스트린의 사용은 물에서 TSC의 용해도를 3 내지 7배 증가시킨다. 이는 시클로덱스트린으로 활성제의 용해도를 증가시키는 몇몇 다른 경우에서 볼 수 있는 것만큼 큰 양은 아니지만, 인간(또는 동물)에게 더 적은 부피의 투여량으로 TSC의 비경구 투여를 허용하는 데 있어 중요하다. 감마 시클로덱스트린의 포함은 또한 근육 내 주사시 TSC가 혈류로 흡수되도록 한다. 흡수가 빠르며, TSC의 효과적인 혈중 수준에 신속하게 도달된다(랫트에서 나타난 바와 같이).

[0273] 시클로덱스트린 제제는 다른 트랜스 카로티노이드 및 카로티노이드 염과 함께 사용될 수 있다. 본 발명은 또한 염이 아닌 카로티노이드(예를 들어, 크로세틴, 크로신, 또는 상기 언급된 중간체 화합물과 같은 산 형태) 및 시클로덱스트린의 신규 조성물을 포함한다. 즉, 염이 아닌 트랜스 카로티노이드는 시클로덱스트린과 함께 제제화될 수 있다. 삼투압을 위해 만니톨이 첨가될 수 있거나, BTC 혼합물 내 시클로덱스트린이 등장성 생리 식염수에 첨가될 수 있다(아래 참조).

[0274] 사용되는 시클로덱스트란의 양은 트랜스 카로티노이드를 함유할 것이지만, 트랜스 카로티노이드를 방출하지 않을 정도의 양이다.

[0275] **시클로덱스트린-만니톨**

[0276] TSC와 같은 트랜스 카로티노이드는 상기에 언급한 시클로덱스트린 및 만니톨 (예를 들어, 삼투압을 혈액의 삼투압과 동일하게 되도록 조절하는 d-만니톨)과 같은 비대사 당과 함께 제제화될 수 있다. ml 용액당 약 20 mg TSC를 함유하는 용액을 이 방법으로 만들 수 있다. 이 용액은 희석되어도 적절한 삼투압을 유지하도록 하기 위해서 등장성 생리 식염수 또는 다른 용액에 첨가될 수 있다. 이로써 그 전문이 참고로 포함된 미국 특허 제8,030,350호의 실시예 12를 참조한다.

[0277] **만니톨/아세트산**

[0278] TSC와 같은 BTCS는 d-만니톨과 같은 만니톨 및 아세트산 또는 시트르산과 같은 약산으로 제제화되어 pH를 조절할 수 있다. 용액의 pH는 약 8 내지 8.5이어야 한다. 이는 등장성 용액에 가까워야 하고, 그 자체로 혈류에 직접 주사될 수 있다.

[0279] **물 + 생리 식염수**

[0280] TSC와 같은 BTCS는 물(유리하게는 주사 가능한 멸균 수)에 용해될 수 있다. 그 후 이 용액을 물, 보통 생리 식염수, 링거 락트산 염 또는 인산염 완충액으로 희석하여 결과 혼합물을 주입 또는 주사할 수 있다.

[0281] **완충액**

[0282] 글리신 또는 중탄산염과 같은 완충액은 TSC와 같은 BCT의 안정성을 위해 약 50 mM(글리신일 경우) 수준으로 제제에 첨가될 수 있다.

[0283] **TSC 및 감마-시클로덱스트린**

[0284] TSC 대 시클로덱스트린의 비는 TSC:시클로덱스트린 용해도 데이터에 기초한다. 예를 들어, 20 mg/ml TSC, 8% 감마 시클로덱스트린, 50 mM 글리신, pH 8.2 +/- 0.5의 2.33% 만니톨, 또는 10 mg/ml TSC 및 4% 시클로덱스트린 또는 5 mg/ml 및 2% 시클로덱스트린. 당 업자에게 자명한 바와 같이, 이들 성분비는 다소 변경될 수 있다.

[0285] 만니톨은 삼투압을 조절하는데 사용될 수 있고 그 농도는 다른 성분의 농도에 따라 달라진다. 글리신은 일정하게 유지된다. TSC는 더 높은 pH에서 더 안정하다. 약 8.2 +/- 0.5의 pH가 안정성을 위해 필요하며 생리적으로 적합하다. 글리신의 사용은 동결건조와 적합하다. 별법으로, TSC와 시클로덱스트린은 글리신 대신 50 mM 중탄산염 또는 다른 완충액을 사용하여 제제화된다.

[0286] **감마-시클로덱스트린의 내독소 제거**

[0287] 시판되는 약학 등급의 시클로덱스트린은 내독소 수준이 정맥 내 주사와 적합하지 않다. 정맥 내 주사용 BTC 제제에 시클로덱스트린을 사용하기 위해서는 내독소 수준을 낮춰야 한다.

[0288] 동결건조

[0289] 동결건조는 쉽게 재구성되는 주사 가능한 용액을 제조하는데 사용될 수 있다.

[0290] <u>화학 요법제</u>

[0291] 다양한 화학 요법제가 본원에 개시된 치료 및/또는 병용 요법에 사용될 수 있는 것으로 고려된다. 화학 요법제는 여러 부류로 분류된다. 이들은 때때로 백금계 화합물을 포함하는 알킬화제, 대사 길항제, 안트라사이클린을 포함한 항종양 항생제, 토포이소머라아제 억제제, 및 항미세소관제(유사분열 억제제)로 열거된다. 다른 분류도 존재한다. 임의의 하기 부류가 본 발명의 조성물 및 치료 방법과 함께 사용될 수 있는 것으로 고려된다.

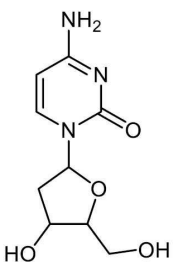
[0292] 알킬화제

[0293] 알킬화제는 오늘날 사용되는 화학 요법제 중에서 가장 오래된 그룹이다. 원래 1차 세계 대전에서 사용된 겨자 가스에서 유래하였지만, 현재 여러 종류의 알킬화제가 사용되고 있다.[1] 이들은 단백질, RNA 및 DNA를 비롯한 많은 분자를 알킬화하는 능력 때문에 그렇게 명명된다. 이들의 알킬기를 통해 DNA에 공유 결합하는 이 능력은 항암 효과의 주요 원인이다. DNA는 두 가닥으로 구성되고, 분자는 DNA 중 한 가닥에 2번 결합할 수 있거나(가닥 내 가교), 한 번에 두 가닥에 결합할 수 있다(가닥 간 결합). 세포가 세포 분열 중에 가교 결합된 DNA를 복제하려고 시도하거나 이를 복구하려고 하면 DNA 가닥에 틈이 생길 수 있다. 이는 아폽토시스라고 불리는 프로그램된 세포 사멸의 한 형태로 이어진다. 알킬화제는 세포주기의 어느 지점에서나 작용할 것이므로 세포주기와 무관한 약물로 알려져있다. 이러한 이유로 세포에 미치는 영향은 용량 의존적이다. 사멸하는 세포의 비율은 약물의 용량에 직접 비례한다.

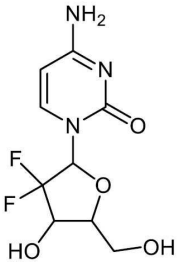
[0294] 알킬화제의 아형은 질소 머스터드, 니트로소우레아, 테트라진, 아지리딘, 시스플라틴 및 유도체, 및 비전형적인 알킬화제이다. 질소 머스터드에는 메클로레타민, 시클로포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 이포스파미드 및 부술판이 포함된다. 니트로소우레아는 N-니트로소-N-메틸우레아(MNU), 카무스틴(BCNU), 로무스틴(CCNU) 및 세무스틴(MeCCNU), 포테무스틴 및 스트렙토조토신을 포함한다. 테트라진은 다카바진, 미토졸로미드 및 테모졸로미드를 포함한다. 아지리딘에는 티오테파, 미토마이신 및 디아지쿠온(AZQ)이 포함된다. 시스플라틴 및 유도체는 시스플라틴, 카보플라틴 및 옥살리플라틴을 포함한다. 이들은 생물학적으로 중요한 분자에서 아미노, 카복실, 설프히드릴, 및 인산 기와 공유 결합을 형성함으로써 세포 기능을 손상시킨다. 비전형적인 알킬화제는 프로카바진 및 헥사메틸 멜라민을 포함한다.

[0295] 알킬화제의 예는 알트레타민, 부술판, 카보플라틴, 카무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 시클로포스파미드, 다카바진, 로무스틴, 멜팔란, 옥살라플라틴, 테모졸로미드, 및 티오테파를 포함한다.

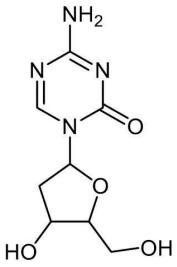
[0296] 대사 길항제



데옥시시티딘



젬시타빈



데시타빈

[0297]

[0298] 데옥시시티딘(좌측) 및 2가지 대사 길항제(중심 및 우측), 젬시타빈과 데시타빈. 약물은 매우 비슷하지만 화학 기에는 미묘한 차이가 있다.

[0299] 대사 길항제는 DNA 및 RNA 합성을 방해하는 분자 그룹이다. 이들 대부분은 DNA와 RNA의 빌딩 블록과 구조가 유사하다. 빌딩 블록은 뉴클레오티드이다; 핵염기, 당 및 인산 기를 포함하는 분자. 핵염기는 푸린(구아닌 및 아데닌) 및 피리미딘(시토신, 티민 및 우라실)으로 나뉜다. 대사 길항제는 핵염기 또는 뉴클레오 시드(인산 기가 없는 뉴클레오티드)와 유사하지만 화학 기가 변경되어 있다. 이 약물은 DNA 합성에 필요한 효소를 차단하거나 DNA나 RNA에 혼입되어 효과를 발휘한다. DNA 합성과 관련된 효소를 억제함으로써, DNA가 자신을 복제할 수 없으므로 이들은 유사분열을 방지한다. 또한, 분자가 DNA에 잘못 혼입된 후에 DNA 손상이 일어날 수 있고 프로그램된 세포 사멸(아폽토시스)이 유도된다. 알킬화제와 달리 대사 길항제는 세포주기에 따라 다르다. 이는 세포주기의 특정 부분, 이 경우에는 S기(DNA 합성 단계)에서만 작용한다는 것을 의미한다. 이러한 이유로, 특정 용량에

서, 효과는 정체기에 이르고 더 이상의 세포 사멸이 용량 증가에 따라 비례적으로 일어나지 않는다. 대사 길항제의 아형은 엽산 길항제, 플루오로피리미딘, 데옥시뉴클레오시드 유사체 및 티오푸린이다.

[0300] 엽산 길항제는 메토트렉세이트 및 페메트렉세드를 포함한다. 메토트렉세이트는 디히드로엽산으로부터 테트라히드로엽산을 재생시키는 효소인 디히드로엽산 환원효소(DHFR: dihydrofolate reductase)를 억제한다. 메토트렉세이트에 의해 효소가 억제되면 엽산 보효소의 세포 수준이 감소한다. 이들은 DNA 합성과 세포 분열 모두에 필수적인 티미딜레이트 및 푸린 생산에 필요하다. 페메트렉세드는 푸린과 피리미딘 생산에 영향을 미치는 또 다른 대사 길항제이므로, DNA 합성을 또한 억제한다. 이는 주로 효소 티미딜레이트 신타아제를 억제하지만, DHFR, 아미노이미다졸 카복사미드 리보뉴클레오티드 포르밀트랜스퍼라아제 및 글리신아미드 리보뉴클레오티드 포르밀트랜스퍼라아제에도 영향을 미친다. 플루오로피리미딘은 플루오로우라실 및 카페시타빈을 포함한다. 플루오로우라실은 세포에서 대사되어 적어도 두 가지 활성 산물, 5-플루오로우리딘 모노포스페이트(FUMP) 및 5-플루오로-2'-데옥시우리딘 5'-포스페이트(fdUMP)를 형성하는 핵염기 유사체이다. FUMP는 RNA에 혼입되고 fdUMP는 효소 티미딜레이트 신타아제를 억제한다. 둘 다 세포 사멸로 이어진다. 카페시타빈은 5-플루오로우라실의 전구 약물로서 세포에서 분해되어 활성 약물을 생성한다. 데옥시뉴클레오시드 유사체는 시타라빈, 젬시타빈, 데시타빈, 비다자, 플루다라빈, 넬라라빈, 클라드리빈, 클로파라빈 및 펜토스타틴을 포함한다. 티오푸린은 티오구아닌 및 머캅토푸린을 포함한다.

[0301] 대사 길항제의 예로는 5-플루오로우라실(5-FU), 6-머캅토푸린(6-MP), 카페시타빈(젤로다(Xeloda)®), 시타라빈(아라-C(Ara-C)®), 플록수리딘, 플루다라빈, 젬시타빈(젬자르(Gemzar)®), 히드록시우레아, 메토트렉세이트, 및 페메트렉세드(알림타(Alimta)®)가 포함된다.

[0302] **항미세소관제**

[0303] 빈카 알칼로이드는 미세소관의 조립을 방지하는 반면, 탁산은 이들의 해체를 방지한다. 두 가지 기전 모두 결함이 있는 유사분열을 일으킨다.

[0304] 항미세소관제는 미세소관 기능을 방지함으로써 세포 분열을 차단하는 식물 유래 화학 물질이다. 미세소관은 두 개의 단백질, α-튜불린 및 β-튜불린로 구성된 중요한 세포 구조이다. 이들은 다른 세포 기능들 중에서도 세포 분열에 필요한 중공 막대 모양의 구조이다. 미세소관은 동적인 구조인데, 이는 영구적으로 조립과 해체 상태에 있음을 의미한다. 빈카 알칼로이드와 탁산은 항미세소관제의 두 가지 주요 그룹이며, 이들 약물 그룹 모두가 미세소관 기능 장애를 일으키지만 그 작용 기전은 완전히 반대이다. 빈카 알칼로이드는 미세소관의 형성을 막는 반면, 탁산은 미세소관 해체를 방지한다. 그렇게 함으로써, 이들은 암세포가 유사분열을 완료하는 것을 방지한다. 이후에, 세포주기 정지가 발생하고, 이는 프로그램된 세포 사멸(아폽토시스)을 유도한다. 또한, 이들 약물은 종양이 특이적으로 성장하기 위해 필수적인 과정인 혈관 성장에 영향을 줄 수 있다. 이들은 S기에서 튜불린 분자에 결합하여 M기에 필요한 적절한 미세소관 형성을 방지한다.

[0305] 탁산은 천연 및 반합성 약물이다. 그 종류의 최초 약물인 파클리탁셀은 원래 태평양 주목(Pacific Yew tree), 택수스 브레비폴리아(Taxus brevifolia)에서 추출되었다. 이 약물 및 이 종류의 또 다른 약물인 도세탁셀은 또 다른 주목 택수스 바카타(Taxus baccata)의 나무껍질에서 발견된 화학 물질로부터 반합성적으로 생성된다. 이들 약물은 미세소관의 안정성을 촉진하여 이들의 해체를 방지한다. 파클리탁셀은 G2-M의 경계에서 세포주기를 방지하는 반면, 도세탁셀은 S기 중에 그 효과를 발휘한다. 탁산은 물에 잘 녹지 않기 때문에 약으로서 제제화하는데 어려움이 있다.

[0306] 포도필로톡신은 미국 메이애플(Mayapple)(포도필룸 펠타툼(Podophyllum peltatum)) 및 히말라야 메이애플(포도필룸 헥산드룸(Podophyllum hexandrum) 또는 포도필룸 에모디(Podophyllum emodi))로부터 주로 얻어지는 항신생물성 리그난이다. 항미세소관 활성을 가지며 그 기전은 튜불린에 결합하여 미세소관 형성을 억제한다는 점에서 빈카 알칼로이드와 유사하다. 포도필로톡신은 작용 기전이 상이한 두 개의 다른 약물인 에토포시드와 테노포시드를 생산하는 데 사용된다.

[0307] 유사분열 억제제의 예는 도세탁셀, 에스트라무스틴, 익사베필론, 파클리탁셀, 빈블라스틴, 빈크리스틴 및 비노렐빈을 포함한다.

[0308] **토포이소머라아제 억제제**

[0309] 토포이소머라아제 억제제는 2개의 효소, 즉 토포이소머라아제 I 및 토포이소머라아제 II의 활성에 영향을 미치는 약물이다. 예를 들어, DNA 복제 또는 전사 중에 DNA 이중 가닥 나선이 풀릴 때, 꼬인 로프의 가운데를 여는 것과 같이 열리지 않은 인접한 DNA는 더 단단히 감긴다(슈퍼 코일). 이 효과로 인한 스트레스는 부분적으로 토

포이소머라제 효소에 의해 도움을 받는다. 이들은 DNA에 단일 또는 이중 가닥 절단을 생성하여, DNA 가닥의 긴장을 줄인다. 이는 복제 또는 전사 중에 DNA가 정상적으로 풀리는 것을 허용한다. 토포이소머라아제 I 또는 II의 억제는 이 두 과정 모두를 방해한다.

[0310] 두 가지 토포이소머라아제 I 억제제, 이리노테칸 및 토포테칸은 중국 관상용 나무 캄프토테카 아쿠미나타(Camptotheca acuminata)로부터 얻은 캄토테신으로부터 반합성적으로 유도된다. 토포이소머라아제 II를 표적화하는 약물은 두 그룹으로 나눌 수 있다. 토포이소머라아제 II 독소는 DNA에 결합된 효소의 수준을 증가시킨다. 이는 DNA 복제와 전사를 방지하고, DNA 가닥을 절단하고 프로그램된 세포 사멸(아폽토시스)을 유도한다. 이러한 약제로는 에토포시드, 독소루비신, 미톡산트론 및 테니포시드가 포함된다. 두 번째 그룹인 촉매 억제제는 토포이소머라아제 II의 활성을 차단하여 DNA가 제대로 풀릴 수 없기 때문에 DNA 합성 및 번역을 방지하는 약물이다. 이 그룹에는 노보비오신, 멀바론, 및 아클라루비신이 포함되며, 이들은 또한 다른 중요한 작용 기전을 갖는다.

[0311] 토포이소머라아제 억제제는 이들이 영향을 주는 효소 유형에 따라 분류된다.

[0312] 토포이소머라아제 I 억제제는 토포테칸 및 이리노테칸(CPT-11)을 포함한다.

[0313] 토포이소머라아제 II 억제제는 에토포시드(VP-16), 테니포시드, 및 미톡산트론(항종양 항생제로서도 작용함)을 포함한다.

[0314] **세포 독성 항생제**

[0315] 세포 독성 항생제는 다양한 작용 기전을 갖는 다양한 약물 그룹이다. 이 그룹에는 안트라사이클린, 및 블레오마이신, 플리카마이신, 및 미토마이신을 포함한 기타 약물이 포함된다. 독소루비신과 다우노루비신은 최초 두 가지 안트라사이클린이었고, 스트렙토마이세스 포이세치우스(Streptoomyces peucetius) 박테리아로부터 얻었다. 이들 화합물의 유도체에는 에피루비신과 이다루비신이 포함된다. 안트라사이클린 그룹에서 임상으로 사용되는 다른 약물은 피라루비신, 아클라루비신, 및 미톡산트론이다. 안트라사이클린의 기전에는 DNA 인터칼레이션(DNA 두 가닥 사이에 분자 삽입), 세포 내 분자를 손상시키는 고도의 반응성 자유 라디칼 생성 및 토포이소머라아제 억제가 포함된다. 악티노마이신은 DNA를 인터칼레이션하고 RNA 합성을 방지하는 복합 분자이다. 스트렙토마이세스 베르티실루스(Streptomyces verticillus)로부터 단리된 글리코펩티드인 블레오마이신도 DNA에 인터칼레이션하지만, DNA를 손상시키는 자유 라디칼을 생성한다. 이는 블레오마이신이 금속 이온에 결합하여 화학적으로 환원되어 산소와 반응할 때 발생한다. 미토마이신은 DNA를 알킬화하는 능력을 가진 세포 독성 항생제이다.

[0316] 안트라사이클린: 안트라사이클린은 항종양 항생제로서 세포주기 중에 DNA를 복제하는 데 관여하는 효소를 방해한다(효소는 세포에서 화학 반응을 시작하거나, 돕거나, 그 속도를 가속시키는 단백질임). 다양한 암에 널리 사용된다.

[0317] 안트라사이클린의 예는 다우노루비신, 독소루비신(아드리아마이신 (Adriamycin)®), 에피루비신, 및 이다루비신을 포함한다.

[0318] 이러한 약물을 투여할 때 주요 문제는 고용량으로 제공될 때 심장에 영구적인 손상을 줄 수 있다는 것이다. 이런 이유로 이들 약물에는 종종 평생 용량 한도가 적용된다.

[0319] 안트라사이클린이 아닌 항종양 항생제는 악티노마이신-D, 블레오마이신, 미토마이신-C, 및 미톡산트론(토포이소머라아제 II 억제제로서도 작용, 하기 참조)를 포함한다.

[0320] **기타 약물**

[0321] 또 다른 실시양태에서, SG-529와 같은 하나 이상의 벤조[c]크로멘-6-온 유도체는 방사선 요법 및/또는 화학 요법 전, 도중 또는 후에 투여된다. 이로써 그 전문이 참고로 포함된 미국 특허 제8,475,776호를 참조한다.

[0322] <u>방사선 요법</u>

[0323] 방사선 요법이 종양 또는 암의 치료에서 양극성 트랜스 카로티노이드 염(예를 들어 TSC)과 함께 사용될 수 있다고 고려된다. 다음은 개시된 조성물과 개시된 치료 방법에서 사용될 수 있는 방사선 요법의 종류에 대해 간략하게 설명한다.

[0324] 외부 빔 방사선 요법

[0325] 이는 가장 일반적인 방사선 치료 형태이다. 이는 신체 외부에 위치한 기계로부터 방사선을 전달한다. 필요한 경우 신체의 넓은 부분을 치료할 수 있다. 방사선 빔을 생성하는 데 사용되는 기계를 선형 가속기 또는 linac라고

한다. 특수 소프트웨어가 설치된 컴퓨터는 빔의 크기와 형태를 조정한다. 이들은 암세포 근처의 건강한 조직을 피하면서 종양을 표적화하도록 빔을 겨냥한다. 외부 빔 방사선 요법은 환자가 방사능을 유발하게 하지 않는다.

[0326] 외부 빔 방사선 요법의 종류에는 다음이 포함된다:

[0327] ● 3차원 입체조형 방사선 요법(3D-CRT: three-dimensional conformal radiation therapy): 이 치료법의 일부로서 특수 컴퓨터는 암의 상세한 3차원 사진을 생성한다. 이를 통해 치료 팀은 방사선을 더 정확하게 조준할 수 있다. 이렇게 함으로써 고용량의 방사선을 사용하면서 건강한 조직을 손상시킬 수 있는 위험을 줄일 수 있다. 연구에서 3D-CRT는 부작용 위험을 낮출 수 있음을 보였다. 예를 들어 두경부암이 있는 사람들이 방사선 요법을 받을 때 구강 건조를 유발할 수 있는 타액선의 손상을 제한할 수 있다.

[0328] ● 세기 조절 방사선 요법(IMRT: intensity modulated radiation therapy): 이 치료법은 빔의 세기를 변화시킴으로써 종양에 방사선량을 3D-CRT보다 더 잘 조사한다. IMRT는 방사선으로부터 건강한 조직을 3D-CRT보다 더 잘 보호한다.

[0329] ● 양성자 요법: 이 치료법은 일부 암을 치료하기 위해 X 선보다는 양성자를 사용한다. 양성자는 고 에너지에서 암세포를 파괴할 수 있는 원자의 일부이다. 종양에 양성자를 조사하면 인근 건강한 조직으로 보내는 방사선의 양이 줄어들어 이 조직의 손상이 감소된다. 이 요법은 비교적 새롭고 특별한 장비가 필요하기 때문에 모든 의료 센터에서 이용할 수 있는 것은 아니다. 전립선암과 같은 일부 암에 대해서는 IMRT에 비해 양성자 요법의 잠재적 이점이 입증되지 않았다.

[0330] ● 정위 방사선 요법: 이 치료법은 작은 종양 부위에 많고 정확한 방사선량을 전달한다. 이런 유형의 치료법과 관련된 정밀성 때문에 환자는 매우 가만히 있어야 한다. 헤드 프레임 또는 개별 바디 몰드가 움직임을 제한하는 데 사용된다. 이 요법은 종종 단일 치료법으로 제공되지만 일부 환자에게는 여러 가지 방사선 치료법이 필요할 수 있다.

[0331] **내부 방사선 요법**

[0332] 이 유형의 방사선 치료법은 근접 방사선 요법(brachytherapy)으로도 알려져있다. 방사성 물질은 암 자체 또는 암을 둘러싼 조직에 배치된다. 이 임플란트는 영구적이거나 일시적일 수 있으며 입원이 필요할 수도 있다. 영구 임플란트는 방사성 물질을 함유한 대략 쌀알 크기의 작은 강철 종자이다. 이 캡슐은 신체 내부의 종양 부위에 배치된다. 종자는 대부분의 방사선을 임플란트 부위 주변으로 전달한다. 그러나 일부 방사선은 환자의 신체에서 방출될 수 있다. 이것은 종자가 활성이 있는 동안 환자가 방사선 피폭으로부터 다른 사람들을 보호하는 예방 조치를 취해야 함을 의미한다. 시간이 지남에 따라 임플란트는 방사능을 잃지만 불활성 종자는 체내에 남는다.

[0333] <u>치료 방법</u>

[0334] **암**

[0335] 본 발명은 다양한 종양 및/또는 암(즉, 교모세포종, 췌장암 등)의 치료에 관한 것이다. 종양이 저산소 상태이며 많은 종양 유형이 고도의 저산소 상태라는 것이 잘 알려져있다. 또한, 저산소 종양은 방사선 요법 및 화학 요법에 내성이 더 큰 것으로 알려져있다. HIF1알파의 상향 조절을 통해, 저산소증은 공격적인 종양 표현형을 유도하는 여러 부정적인 영향과 관련된다. 이러한 영향에는 혈관 신생 증가, 전이 증가, 게다가 화학 요법 및 방사선 요법에 대해 내성 증가가 포함된다. HIF1a를 통한 저산소증은 암의 진행과 관련된 많은 유전자에 영향을 미친다. TSC와 같은 양극성 트랜스 카로티노이드는 저산소 상태에서 HIF1 표적 유전자의 발현을 변경한다. 예를 들어, 연구에서 저산소증으로 상향조절된 VEGF A 유전자가 TSC에 의해 하향 조절된다고 나타났다.

[0336] 본 발명의 방법은 암세포/종양에 대한 화학 요법 및/또는 방사선 요법의 최대 증가된 살해 효과를 얻기 위해서 화학 요법 또는 방사선 요법이 실시되는 동안 종양 내에서 산소 부분압이 상승하도록 하는 용량 및 화학 요법 또는 방사선 요법(상기에 기재된 바와 같음)의 실시 전 적합한 시간으로 TSC와 같은 양극성 트랜스 카로티노이드의 용량을 투여하는 것에 관한 것이다. 또한, 저산소증 감소 능력으로 인해 양극성 트랜스 카로티노이드를 투여하면 혈관 신생을 감소시키고 전이를 감소시키며 종양에서 HIF1a 생산을 하향 조절할 수 있다.

[0337] 화학 요법(chemo)은 정맥 내로 주사되거나 경구 섭취되는 항암 약물을 사용한다. 이 약물들은 혈류에 들어가 신체의 모든 부위에 도달하여 이 치료법이 암이 시작된 기관을 넘어 확산된 암에 유용하게 한다.

[0338] ● 화학 요법은 종양을 축소하기 위해 <u>수술</u> 전에 (때로는 <u>방사선</u>과 함께) 제공될 수 있다. 이것은 *신보조* 치료법으로 알려져있다.

[0339] ● 화학 요법은 뒤에 남은(그러나 볼 수 없는) 모든 암세포를 사멸시키기 위해 수술 후에 (때로는 방사선과 함께) 사용될 수 있다. 보조 치료법으로 불리는 이런 유형의 치료법은 암이 나중에 다시 나타날 확률을 낮춘다.

[0340] ● 화학 요법은 암이 진행되고 수술로 완전히 제거될 수 없는 경우에 일반적으로 사용된다.

[0341] 화학 요법이 방사선과 함께 제공되는 경우, 이는 화학 방사선 또는 화학 방사선 요법으로 알려져있다. 이는 방사선의 효과를 향상시킬 수 있지만, 더 심각한 부작용을 일으킬 수도 있다.

[0342] 의사는 각 치료 기간 후에 몸이 회복할 시간을 허용하는 휴식 시간 있는 주기로 화학 요법을 제공한다. 각 화학 요법 주기는 전형적으로 몇 주간 지속한다.

[0343] TSC와 같은 양극성 트랜스 카로티노이드의 경우, 동물 또는 인간에서 최대 산소 분압을 야기하는 효능을 생성하는 개별 농도가 있다. 시험된 모든 동물(인간 포함)에 대해, 2가지의 상기 효과적인 투여량이 존재하는 것으로 밝혀졌다: "저용량" 및 "고용량". 인간의 경우, 0.15 내지 0.35 mg/kg의 저용량, 예를 들어, 0.25 mg/kg은 주사 50분 후에 짧은 시간 동안 지속하는 변화인 저산소 조직의 최대 재산소화를 일으키는 한편, 0.75 내지 2.0 mg/kg의 고용량, 예를 들어 1.5 mg/kg은 동일하지만 1시간 넘게 지속하는 최대 변화를 일으킨다. 화학 요법 또는 방사선 요법을 실시하는 동안 암 조직의 산소 수준을 높이면 암 조직(종양)의 살해가 더 우수해진다.

[0344] 종양에서 화학 치료제의 세포 독성을 향상시키는 것 이외에, TSC와 같은 양극성 트랜스 카로티노이드를 투여하면 화학 요법제가 유발할 수 있는 신경 독성 또는 신경 병증을 감소시키거나 치료할 수 있다.

[0345] **췌장암**

[0346] 다양한 유형의 췌장암은 본 명세서의 앞 부분에 논의되어 있다. 화학 요법은 이들 췌장암의 어느 단계에서나 사용될 수 있다.

[0347] 췌장 종양은 대개 고도의 저산소 상태이다. 저산소증은 젬시타빈과 같은 대사 길항제를 포함한 화학 요법제에 대한 종양 반응의 손상을 초래한다.

[0348] 젬시타빈(젬자르®), 5-플루오로우라실(5-FU), 이리노테칸(캄프토사르(Camptosar)®), 옥살리플라틴(엘록사틴(Eloxatin)®), 알부민 결합된 파클리탁셀(냅-파클리탁셀)(아브락산®), 카페시타빈(젤로다®), 시스플라틴, 파클리탁셀(택솔(Taxol)®), 도세탁셀(택소텔(Taxotere)®), 및 이리노테칸 리포솜(오니바이드®)를 포함한 많은 다양한 화학 요법제가 췌장암을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0349] 충분히 건강한 사람에서, 일반적으로 2가지 이상의 약물이 함께 제공된다. 전이성 췌장암 환자의 현재 표준 치료에는 엘로티닙 또는 냅-파클리탁셀과 병용되는 젬시타빈이 포함된다. 엘로티닙은 전이성 비소세포 폐암 및 전이성 췌장암 치료에 대해 승인받았다. 냅-파클리탁셀은 유방암, 비소세포 폐암 및 전이성 췌장암의 치료에 대해 승인받았다.

[0350] 병용 요법의 다른 예는 젬시타빈과 카페시타빈(젤로다), 또는 젬시타빈, 이리노테칸, 및 셀레콕시브(관절염약)이다. 또 다른 병용 요법은 폴리피리녹스(류코보린 + 5-플루오로우라실 + 옥살리플라틴 + 이리노테칸) 요법이다.

[0351] 병용 치료에 충분히 건강하지 못한 사람들을 위해, 단일 약물(일반적으로 젬시타빈, 5-FU 또는 카페시타빈)이 사용될 수 있다.

[0352] 상기 종양의 유익한 치료법은 하나 이상의 화학 요법제의 투여 1 내지 2시간 전에 TSC와 같은 양극성 트랜스 카로티노이드의 고용량인 0.75 내지 2.0 mg/kg의 투여를 포함한다. 전형적인 주기는 TSC 및 화학 요법제(예를 들어, 젬시타빈) 또는 화학 요법제들(젬시타빈 바로 이어서 냅-파클리탁셀), 주 1회 3주간의 투여, 이어서 1주일의 휴식이다. 이 주기는 다음달 또는 몇 달 반복될 수 있다.

[0353] 2가지 화학 요법제(냅-파클리탁셀 및 젬시타빈)를 순차적으로 제공하는 유익한 실시양태에서, 125mg/m2의 냅-파클리탁셀 주입(30-40분)을 시작하기 45 내지 60분 전에 TSC(1.5 mg/kg)를 볼루스로서 정맥 내 투여한다. 냅-파클리탁셀의 정맥 내 주입 후 곧 1000mg/m2 젬시타빈의 정맥 내 주입(30-40분)을 시작한다. 예를 들어, 주 1회 3주간, 냅-파클리탁셀의 정맥 내 주입 시작 60분전 및 젬시타빈의 정맥 내 주입 시작 90분 전에 TSC는 정맥 내 볼러스로 투여된다(각각의 화학 치료제의 투여에 30분 할당). 그 후, TSC의 효과(종양의 산소 분압을 증가시킴)는 두 화학 요법 약물의 지속 기간에 지속할 것이다. 상기 투여 3주에 이어서 1주일의 휴식을 취한다.

[0354] 또한, RT 투여 전에 0.15 내지 0.35 mg/kg 용량의 TSC를 사용하는 방사선 요법도 췌장암의 치료에 사용될 수 있

다.

[0355] **다형성 교모세포종**

[0356] 교모세포종 종양은 고도의 저산소 상태이다. TSC는 방사선 요법(RT)과 화학 요법(예를 들어, 알킬화제 또는 테모졸로미드(TMZ)와 같은 대사 길항제)의 효과를 향상시키는 데 사용할 수 있다. GBM 종양의 유익한 치료법은 유리하게는 방사선 요법(경우에 따라 테모졸로미드와 같은 화학 요법제를 일반적으로 RT 전날 밤에 투여함) 45분 내지 60분 전에 0.15 내지 0.35 mg/kg의 용량으로 TSC와 같은 양극성 트랜스 카로티노이드를 투여하는 것을 포함한다. TMZ는 전형적으로 RT 세션 기간에 매일 투여된다. 방사선 요법 중에 양극성 트랜스 카로티노이드, 예를 들면. TSC, 투여량은 유리하게는 방사선 45분 전에 제공되는 0.25 mg/kg이다.

[0357] 화학 요법(방사선 없이) 동안 양극성 트랜스 카로티노이드, 예를 들면, TSC 투여량은 유리하게는 화학 치료제 1 내지 2시간 전에 제공되는 1.5 mg/kg이다. 테모졸로미드 투여(화학 요법의 한 달간 주 5일 투여)의 경우, 양극성 트랜스 카로티노이드는 전형적으로 한 달간 주 2 내지 5회(유리하게는 3회) 투여된다. 한 달간의 양극성 트랜스 카로티노이드와 화학 요법 주기는 6개월 이상 지속할 수 있다.

[0358] 유익한 실시예에서, 제거 가능한 GBM 종양의 일부분을 제거하는 수술 후에, TSC와 같은 양극성 트랜스 카로티노이드를 방사선 요법-(2 Gy) 45 내지 60분 전에 0.25 mg/kg의 용량으로 주 5일 6주간 주입한다. 테모졸로미드는 RT 기간에 하루에 (예를 들어 75 mg/m2의 테모졸로미드로) 주 7일 투여된다. TSC 치료는 주 3회 6주간 실시된다. 1 내지 4주일의 휴식 기간 후에, 또 다른 6개월 기간에 화학 요법(예를 들어, 한 달의 첫 주에 연속 5일 150-200 mg/m2의 테모졸로미드) 전 1 내지 2시간에 TSC를 1.5 mg/kg의 용량으로 주사한다. 이 TSC 투여는 다음 6개월간 매월 첫 주에 주 3회 실시한다. 6주간의 방사선 요법, 이어서 6개월간의 화학 요법의 경우, 이는 결과적으로 TSC를 36회 투여- 방사선/화학 요법(6주) 동안 18회, 화학 요법(6개월) 동안 18회- 투여한다.

[0359] **뇌 전이**

[0360] 뇌 전이를 위한 치료는 암을 직접 공격하는 것뿐만 아니라 병태와 관련된 증상을 조절하는 것을 포함한다. 뇌 전이는 전형적으로 부종을 일으키고 이는 스테로이드 사용으로 조절될 수 있다. 그러나 스테로이드를 장기간 사용하면 전형적으로 환자의 삶의 질을 크게 떨어뜨리는 부작용이 발생한다. 약 25-45%의 환자가 간질을 경험하고 항경련제를 사용해야 한다. 수술은 단독 뇌 전이 병변이 있는 환자에만 활용된다. 방사선 요법은 여전히 뇌 전이된 대다수의 환자를 위한 표준 치료이다.

[0361] 뇌 전이는 전형적으로 저산소 상태이다. 방사선 요법은 여전히 뇌 전이된 대다수의 환자를 위한 표준 치료이다. 이러한 종양의 유익한 치료는 방사선 요법의 실시 45 내지 60분 전에 TSC와 같은 양극성 트랜스 카로티노이드를 0.15 내지 0.35 mg/kg, 예를 들어 0.25 mg/kg의 용량으로 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, GBM에 대해 상기 기재된 방법, 즉 화학 요법제뿐만 아니라 방사선 요법의 사용도 뇌 전이의 치료에 적용 가능하다.

[0362] **기타 암**

[0363] 본 발명의 방법에 따라 치료할 수 있는 기타 암은 편평 세포 암, 흑색종, 림프종, 육종, 유육종, 골육종, 피부암, 유방암, 두경부암, 부인과 암, 비뇨기 및 남성 생식기 암, 방광암, 전립선암, 골암, 내분비선 암(예를 들어, 췌장암), 소화관 암, 주요 소화 샘/기관 암, CNS 암, 및 폐암과 같은 고형암을 포함한다.

[0364] 상기 암을 치료하는 유익한 방식은 TSC와 같은 양극성 트랜스 카로티노이드를 화학 요법의 실시 전에 0.75 내지 2.0 mg/kg, 예를 들어 1.5 mg/kg, 및 화학 요법의 실시 전에 0.15 내지 0.35 mg/kg, 예를 들어 0.25 mg/kg의 용량으로 투여함으로써 보충되는 주어진 암 적응증에 대한 표준 치료를 포함한다.

[0365] **비암 용도**

[0366] 하기에 기재되는 바와 같이 TSC와 같은 양극성 트랜스 카로티노이드의 투여 요법을 이용하여 몇몇 비암 장애가 유리하게 치료되는 것이 또한 확인되었다. TSC를 사용한 전임상 유효성 연구는 하기를 입증하였다.

	종	병태	최상의 투여량
[0368]	랫트	출혈성 쇼크	낮음
[0369]	랫트	허혈성 뇌졸중	낮음
[0370]	랫트	출혈성 뇌졸중	낮음

[0371] 랫트 암: 방사선 증감제 낮음

[0372] 랫트 암 화학증감제 높음

[0373] 랫트 파킨슨병 높음

[0374] 랫트 기억 회상 높음

[0375] 마우스 암: 방사선 증감제 낮음

[0376] 마우스 중증 하지 허혈 높음

[0377] 토끼 허혈성 뇌졸중 낮음

[0378] 돼지 출혈성 쇼크 낮음

[0379] 돼지 심근경색 낮음

[0380] 돼지 상처 치유 높음

[0381] 인간의 경우, 낮은 투여량, 예를 들어, 0.15 내지 0.35 mg/kg, 예를 들어, 0.25 mg/kg의 TSC는 뇌졸중, 심근경색 또는 출혈성 쇼크(출혈)를 포함하는 심혈관 사례를 치료하기 위해 정맥 내 투여된다. 이로써 그 전문이 참고로 포함된 미국 특허 제7,919,527호를 참조한다.

[0382] TSC는 고용량 0.75 내지 2.0 mg/kg, 예를 들어 1.5 mg/kg에서 CNS 병태(알츠하이머 병, 파킨슨병, 기억 상실)를 치료하고 상처 치유를 촉진하고 중증 사지 허혈을 완화하기 위한 인간의 신경 보호제로서 역할을 할 수 있다. 이로써 각각 그 전문이 참고로 포함된 미국 특허 제7,759,506호 및 제8,293,804호를 참조한다. 유리한 투여는 정맥 내로 제공된 0.75 내지 2mg/kg에 상응하는 TSC 수준을 달성하는 용량으로 주 2 내지 5회 경구 투여이다. 이로써 그 전문이 참고로 포함된 공동 소유의 미국 특허 제8,974,822호를 참조한다.

[0383] 하기 실시예는 본 발명의 화합물, 조성물 및 방법을 예시하는 것이며 제한하는 것은 아니다. 당업자에게 자명한 통상적으로 마주치게 되는 다양한 조건 및 파라미터의 다른 적절한 변형 및 개조는 본 개시의 취지 및 범위 내에 있다.

[0384] <u>실시예</u>

[0385] DMBA 종양

[0386] 암컷 랫트의 유방 조직 밑에 DMBA(디메틸벤즈안트라센)를 주사하여 유방 종양을 유도하였다. 대개 종양은 대부분의 랫트에서 성장하며 10일 후에 측정 가능한 상태에 도달한다.

[0387] 다음의 연구는 해바라기 씨 오일에 용해된 1ml의 DMBA(용액 1ml당 20 mg DMBA)를 먼저 3ml 주사기에 충전하는 방법을 사용하였다. 그 다음, 2 mL의 공기를 주사기 안으로 당긴다. 그 후 주사기의 바늘을 뒷다리 근처의 유방 조직 밑에 삽입하고 주사기 내 공기를 조심스럽게 주입한다. 공기가 주입되어 "주머니"를 형성한 후, 그 주머니에 1 mL의 DMBA 용액을 주입한다.

[0388] 종양이 성장한 후(약 10일), 그 부피는 형성된 축구공 모양의 종양의 직경(d) 및 길이(L)를 측정하여 추산한다. 이는 종양을 손가락으로 촉진한 후 캘리퍼스를 사용하여 시행한다. 종양의 부피를 추산하기 위해, 직경의 제곱에 길이를 곱하고 2로 나눈다.

[0389] 종양의 부피 (mm3) = $\{(\text{mm의 } d)^2/2\}$ X (mm의 L)

[0390] TSC 또는 생리 식염수(대조군)를 약 0.1 mL의 부피, 0.25 mg/kg TSC의 용량으로 랫트의 꼬리 정맥에 주사하고 약 1 내지 2시간 후에 화학 치료제를 랫트의 복막 내(IP)에 주사하였다.

[0391] <u>실시예 1 : 백금 함유 화합물 (시스플라틴)</u>

[0392] 화학 요법과 함께 사용될 때 어떤 투여량이 효과적인지를 이해하기 위해, 랫트의 유방 종양 모델을 사용하였다. 모델은 암컷 스프라그-돌리 랫트의 유선 밑에 화학적 디메틸벤즈안트라센(DMBA)을 주사하는 단계를 수반한다. 며칠 후, 종양이 성장하기 시작하여 피부 아래에 축구공 모양의 종양을 촉진하고, 캘리퍼를 사용하여 측정하여 평가할 수 있다.

[0393] 이 연구에서, 백금계 화합물(시스플라틴)을 사용하였다. 화학 요법 50분 전에 (정맥 내) 투여한 저용량(랫트에

대한) 0.1 mg/kg의 TSC는 연구에서 효과적이지 않았지만, 화학 요법 2시간 전에 투여한 고용량(랫트에 대한) 0.25 mg/kg의 TSC는 효과적이었다.

[0394] 1 mg/kg 시스플라틴 2시간 전에 투여한 고용량의 TSC. 시스플라틴(1 mg/kg)을 제0, 4, 11, 18일에 IP 주사하였다. 고용량의 TSC 및 시스플라틴으로 처리한 랫트는 대조군에 비해 종양 부피가 현저히 개선되었다.

[0395] <u>실시예 2 대사 길항제 (젬시타빈)</u>

[0396] 이 연구에서, 대사 길항제(젬시타빈)을 사용하였다. 화학 요법 50분 전에 투여한 저용량의 TSC는 연구에서 효과적이지 않았지만, 화학 요법 2시간 전에 투여한 고용량의 TSC는 효과적이었다. 저용량의 TSC와 고용량의 TSC의 농도는 실시예 1에서 정의된 것과 동일하다.

[0397] 10 mg/kg 젬시타빈 2시간 전에 투여한 고용량의 TSC. 젬시타빈(10 mg/kg)을 제0, 3일에 IP 투여하였다. 고용량의 TSC 및 젬시타빈으로 처리한 랫트는 제3일에 종양 부피의 유의한 감소를 보였다. 비교를 위한 대조군의 랫트는 종양의 부피에서 단지 미미한 증가를 보였다. 두 군에서 대부분의 랫트는 제6일에 죽었다. 젬시타빈 용량을 반으로 줄였으며, 동일한 양상을 나타냈다.

[0398] 5 mg/kg 젬시타빈 2시간 전에 투여한 고용량의 TSC. 젬시타빈(5 mg/kg)을 제0일, 제3일에 IP 주사하였다. 두 군 모두에서 대부분의 랫트는 제7일에 죽었다. 고용량의 TSC 및 젬시타빈을 투여한 랫트는 대조군에서보다 실질적으로 낮은 종양 성장을 보였다. 두 군의 % 종양 성장률은 10 mg/kg의 젬시타빈 투여량에 대한 것보다 높다는 것이 주목된다.

[0399] 화학 요법제의 시간과 비교한 TSC 주사 시간은 7.5 mg/kg의 젬시타빈 용량으로 시도하였으나, 랫트에서 그 독성 때문에 젬시타빈 주사 후 제2일에 대해서만 데이터를 얻었다. 모든 방법이 대조군에 비해 종양 성장을 감소시켰지만 화학 요법 2시간 전에 투여하는 것이 가장 좋다.

[0400] 7.5 mg/kg 젬시타빈 2시간 전에 투여한 고용량의 TSC. 고용량의 TSC를 i) 젬시타빈(7.5 mg/kg, 정맥 내 투여)과 동시에, 젬시타빈(7.5 mg/kg, 정맥 내 투여) ii) 1시간 전, 및 iii) 2시간 전에 투여하였다. 화학 치료제 약 2시간 전의 TSC 투여 시기 선택은 모든 연구에서 최상의 결과를 제공한다.

[0401] <u>실시예 3 알킬화제 (테모졸로미드)</u>

[0402] 테모졸로미드를 사용한 화학 요법의 2시간 전에 실시예 1에서 정의된 바와 같이 고용량의 TSC를 투여하였다. 이 연구에서 가행(pseudoprogression)이 나타났는데, 이는 제7일에 테모졸로미드와 함께 TSC를 투여받은 피험체에서 종양 부피의 증가를 설명해준다. 가진행은 방사선 증강제 및 화학증강제로서 테모졸로미드를 사용하는 경우 교모세포종의 인간 화학 요법에서도 나타난다.

[0403] <u>실시예 4 항종양 항생제 - 안트라사이클린 (독소루비신)</u>

[0404] 독소루비신을 사용한 화학 요법의 2시간 전에 실시예 1에서 정의된 바와 같이 고용량의 TSC를 투여하였다. 본 연구에서도 가진행이 나타났는데, 이는 제7일에 독소루비신과 함께 TSC를 투여받은 피험체의 종양 부피의 증가를 설명해준다. 결과는 대조군과 비교하여 종양 성장의 현저한 감소를 나타낸다.

[0405] <u>실시예 5 유사분열 억제제 - 탁산 (파클리탁셀)</u>

[0406] 파클리탁셀을 사용한 화학 요법의 2시간 전에 실시예 1에서 정의된 바와 같이 고용량의 TSC를 투여하였다. 제0일, 제4일, 제8일, 제14일에 화학 요법의 용량과 TSC를 투여하였다. 이 연구에서도 가진행이 나타났다. 결과는 대조군과 비교하여 종양 성장의 현저한 감소를 나타낸다.

[0407] <u>실시예 6 GBM에서의 트랜스 소듐 크로세티네이트 1/2상 임상 시험</u>

[0408] 지금까지, TSC는 심각한 이상 반응의 보고 없이 1상 및 2상 임상 시험에서 148명의 인간 피험자에 사용되었다. GBM 환자에서 TSC를 조사하는 1/2상 임상 시험이 최근 완료되었다. GBM의 1/2상 임상 시험에서 방사선 요법(RT)과 테모졸로미드(TMZ)와 함께 TSC를 투여받는 59명의 새로이 진단받은 질환 환자를 등록시켰다. 1상 부분의 시험에서, 처음에 3명의 환자에게 TSC를 절반 용량으로 주 3회 방사선 전에 투여하였다. 6명의 추가 환자는 방사선과 병용하여 최대 용량(full dose)의 TSC를 6주간 투여받았다. 1상 부분의 시험 기간에서, 9명의 환자에서 용량 제한 독성은 확인되지 않았다. 50명의 추가 환자를 TMZ 및 RT와 병용한 최대 용량의 TSC의 2상 임상 시험에 등록시켰다. RT 완료 4주 후에, 모든 환자는 4주마다 5일 동안 TMZ를 재개하였으나, TSC는 더 이상 투여받지 않았다.

[0409] 보다 구체적으로, 새로 진단받은 59명의 GBM 환자를 등록시켰다. 환자들은 수술이 가능할 경우 종양의 외과적 절제 후 5주 이내에 시작하는 표준 치료(SOC: standard of care) 방사선 요법(RT)(2 Gy/일, 5일/주, 6주간) 및 TMZ(75 mg/m2)를 받았다. 바늘 생검만을 받는 환자(즉, 수술이 없음)도 등록시켰다.

[0410] SOC 이외에, RT 세션 이전 약 45분에 TSC 0.25 mg/kg를 정맥 내로 주 3회, 보통 월요일, 수요일 및 금요일에 투여하였다.

[0411] RT 완료 4주 후, 환자는 4주 주기의 첫 번째 주 5일 동안 TMZ로 화학 요법을 시작하였다. 이를 6회 주기 동안 계속하였다. 이 화학 요법 동안 TSC는 투여하지 않았다.

[0412] 전체 생존

[0413] SOC 분석에서 특정 시점에 대해 보고된 값을 사용하여(Stupp R, et al.: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N. Engl. J. Med. 352:987-996, 2005), 아래의 표 2에서 나타낸 바와 같이, 생존율은 2005년 GBM에 대한 SOC를 확립한 과거 시험의 랫트보다 1년 및 2년 모두에서 TSC 시험(즉, 본 연구)에서 10% 더 높음이 확인되었다.

[0414] <표 2>

카플란-마이어 분석의 전체 생존율

기간	TSC 처리로 관찰된 생존율	과거 생존율(스터프 연구)
1 년	71.2%	61.1%
2 년	36.3%	26.5%

[0415]

[0416] 본 시험에서 1년 및 2년 생존율은 모두 그 시점에 대한 스터프(Stupp) 신뢰 구간을 벗어나며, 이는 통계적 차이를 나타낸다. 즉, 본 시험에서 생존율은 SOC를 확립한 것과 통계적으로 차이가 있음을 95% 신뢰할 수 있다.

[0417] 이전의 연구에 따르면, 생존율은 초기의 절제 정도와 양(+)의 상관관계가 있다고 나타났으며, 이는 수술이 불가능한 종양을 갖는 환자가 생존할 확률이 더 낮다는 것을 의미한다. GBM에 대해 TSC를 SOC RT 및 TMZ에 통합한 현재 임상 시험은 완전한 절제술을 받은 환자(14명)와 절제술을 받지 않은 환자(15명)의 수를 반드시 동일하게 등록시켰다. 이 환자들은 시험에 등록한 59명의 환자 중 약 50%를 구성하였다. 나머지 50%는 부분 절제술을 받은 환자들이었다.

[0418] 완전히 절제된 환자는 바늘 생검만을 받은 환자(즉, 부분적인 절제)보다 생존율이 더 높을 것으로 기대된다. 그러나 이 예상과는 반대로, 2년 생존율은 본 시험에서 두 군 모두가 꽤 유사하였다. 수술 불가로 간주한 환자의 하위군에서, 대조군에서 20% 미만에 비해 TSC 군에서 40%가 2년에 생존했으므로 TSC를 투여받은 환자에 대해 2년 생존 확률은 100% 이상 증가했다. 비교를 위한 생검 단독 환자의 생존율은 2년에 42.9%로 관찰되었다. SOC 치료 이외에 TSC를 투여받은 모든 환자군은 과거 대조군에서 보인 전체 생존율보다 2년에서의 생존율이 더 우수하였다.

[0419] 종양크기

[0420] 본 연구의 특히 예기치 못한 한 결과는 치료법이 종양 크기의 감소에 미치는 영향이었다. 시험에서, 56명의 환자는 최대 용량의 TSC 치료를 받았다. 그 환자들 중 4 명은 기준선 이후 MRI 연구가 가능할 정도로 오래 생존하지 않았고, 1명의 환자는 검열되었고, 14명의 환자는 완전한 절제술을 받았다. 따라서, 37명의 환자는 부분 절제술 받거나 절제술을 받지 않았으며(생검만), 그 종양을 시간이 시간 경과에 따라 추적할 수 있었다. 이들 37명의 종양 보유 환자(모든 환자의 전체 종양 부피로 나타냄)에서 관찰된 종양 면적 변화를 나타낸다. 이들 37명의 환자의 대다수가 종양의 크기에서 감소를 보였으며, 최대 용량의 환자의 거의 20%가 종양의 완전한 제거를 보였는데, 이는 이 적응증에 대한 TSC의 사용이 유익함을 강조한다. 인간에서 이 효과는 당 업계에 보고된 적이 없다.

[0421] 따라서, TSC는 방사선이 투여되기 45분 전에 저용량(0.25 mg/kg)으로 투여될 때 다형성 교모세포종에 효과적이라는 것을 밝힌다.

[0422] 개시된 방법 및 조성물로부터 벗어나지 않고 본 발명의 화합물 및 조성물, 및 관련 방법 모두에 대해 다수의 변형 및 첨가가 이루어질 수 있다는 것은 당 업자에게 자명할 것이다.

도면

삭제