



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년08월22일
(11) 등록번호 10-2569052
(24) 등록일자 2023년08월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/201 (2006.01) A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01) A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61K 31/555 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01) A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 33/243 (2019.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/201 (2013.01)
A61K 31/337 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7034996
- (22) 출원일자(국제) 2018년05월15일
심사청구일자 2021년05월03일
- (85) 번역문제출일자 2019년11월26일
- (65) 공개번호 10-2020-0005573
- (43) 공개일자 2020년01월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2018/062554
- (87) 국제공개번호 WO 2018/210830
국제공개일자 2018년11월22일
- (30) 우선권주장
17382282.6 2017년05월16일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌
Clin. Cancer Res., 22(10), 2508-2519, 2016.*
News provided by Ability Pharmacueitcals SL.
2016. 12. 14.*
JP2012520344 A
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
어빌리티 파마슈티컬스 에스.엘.
스페인 08193 세르다놀라델발레스 파크 드 레세르
카 유에이비 캠퍼스 유에이비 에스/엔 에디피시
유레카 - 벨라테라
- (72) 발명자
도미니크 가르시아 카를레스
스페인 08193 세르다놀라델발레스 파크 드 레세르
카 유에이비 캠퍼스 유에이비 에스/엔 에디피시
유레카 - 벨라테라
알베르토 알폰 코리앗 호세
스페인 08193 세르다놀라델발레스 파크 드 레세르
카 유에이비 캠퍼스 유에이비 에스/엔 에디피시
유레카 - 벨라테라
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인아주김장리

전체 청구항 수 : 총 15 항

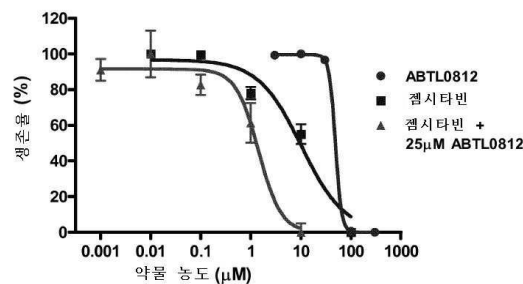
심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 암의 치료를 위한 약제학적 조합물

(57) 요약

인간 환자에서 암의 치료에 동시에, 별개로 또는 순차적으로 사용하기 위한, (A): 다중불포화 지방산 및 (B): 화학치료제 화합물을 포함하는 약제학적 조합물.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

A61K 31/4745 (2013.01)
A61K 31/495 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 31/555 (2013.01)
A61K 31/675 (2013.01)
A61K 31/7068 (2013.01)
A61K 33/243 (2022.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

페레즈 몬토요 엑토르

스페인 08193 세르다놀라델발레스 파크 드 레세르
카 유에이비 캠퍼스 유에이비 에스/엔 에디피시 유
레카 - 벨라테라

프란시스코 세구라 지나르드 미구엘

스페인 08193 세르다놀라델발레스 파크 드 레세르
카 유에이비 캠퍼스 유에이비 에스/엔 에디피시 유
레카 - 벨라테라

미구엘 리즈카노 데 베가 호세

스페인 08193 세르다놀라델발레스 파크 드 레세르
카 유에이비 캠퍼스 유에이비 에스/엔 에디피시 유
레카 - 벨라테라

명세서

청구범위

청구항 1

인간 환자에서 암의 치료에 동시에, 별개로 또는 순차적으로 사용하기 위한 약제학적 조합물로서,

(A): 화학식 $\text{COOH-CHOH-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (ABTL0812) 의 다중불포화 지방산, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 조합물인 화합물

및

(B): 화학치료제 화합물로서, 화합물 (B)는,

파클리탁셀(Paclitaxel);

냅-파클리탁셀(Nab-paclitaxel);

카보플라틴(Carboplatin);

시스플라틴(Cisplatin);

옥살리플라틴(Oxaliplatin); 및

레틴산(Retinoic acid)

으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 화학치료제 화합물인, 상기 화학치료제 화합물을 포함하는, 약제학적 조합물.

청구항 2

제1항에 있어서, 화합물 (B)는,

파클리탁셀;

카보플라틴; 및

시스플라틴

으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 화학치료제 화합물인, 약제학적 조합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 화합물 (A)는 $\text{COOH-CHOH-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (ABTL0812) 의 나트륨염인, 약제학적 조합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 암은,

폐암;

비소세포 폐암;

소세포 폐암;

편평세포암;

선암종;

자궁내막암;

췌장암;

교모세포종;

유방암;

두경부암;

신경모세포종; 및

담관암종

으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 암인, 약제학적 조합물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 암은,

비소세포 폐암;

편평세포암;

자궁내막암;

췌장암;

교모세포종;

유방암;

신경모세포종; 및

담관암종

으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 암인, 약제학적 조합물.

청구항 6

제1항에 있어서,

- 화합물 (B)는 파클리탁셀이고, 상기 암은 폐암이거나;
 - 화합물 (B)은 카보플라틴이고, 상기 암은 자궁내막암이거나;
 - 화합물 (B)는 레틴산이고, 상기 암은 신경모세포종이거나;
 - 화합물 (B)는 파클리탁셀이고, 상기 암은 유방암이거나;
 - 화합물 (B)는 파클리탁셀 및 카보플라틴이고, 상기 암은 편평세포암이거나;
 - 화합물 (B)는 파클리탁셀 및 카보플라틴이고, 상기 암은 비소세포 폐선암종이거나;
 - 화합물 (B)는 시스플라틴이고, 상기 암은 비소세포 폐선암종이고, 상기 조합물은 추가로 페메트렉시드를 포함하거나;
 - 화합물 (B)는 파클리탁셀이고, 상기 암은 자궁내막암이거나;
 - 화합물 (B)는 파클리탁셀 및 카보플라틴이고, 상기 암은 자궁내막암이거나;
 - 화합물 (B)는 파클리탁셀이고, 상기 암은 췌장암이고, 상기 조합물은 추가로 젬시타빈을 포함하거나;
 - 화합물 (B)는 넵-파클리탁셀이고, 상기 암은 췌장암이고, 상기 조합물은 추가로 젬시타빈을 포함하거나;
 - 화합물 (B)는 시스플라틴이고, 상기 암은 신경모세포종이고, 상기 조합물은 추가로 젬시타빈을 포함하거나;
- 또는
- 화합물 (B)는 시스플라틴이고, 상기 암은 담관암종이고, 상기 조합물은 추가로 젬시타빈을 포함하는, 약제학적 조합물.

청구항 7

제1항에 있어서,

- 화합물 (B)은 카보플라틴이고, 상기 암은 자궁내막암이거나;
- 화합물 (B)는 파클리탁셀이고, 상기 암은 삼중 음성 유방암이거나;
- 화합물 (B)는 파클리탁셀 및 카보플라틴이고, 상기 암은 비소세포 편평세포 폐암이거나;
- 화합물 (B)는 파클리탁셀 및 카보플라틴이고, 상기 암은 비소세포 폐선암중이거나;
- 화합물 (B)는 시스플라틴이고, 상기 암은 비소세포 폐선암중이고, 상기 조합물은 추가로 페메트렉시드를 포함하거나;
- 화합물 (B)는 파클리탁셀 및 카보플라틴이고, 상기 암은 자궁내막암이거나;
- 화합물 (B)는 파클리탁셀이고, 상기 암은 췌장암이고, 상기 조합물은 추가로 쯤시타빈을 포함하거나; 또는
- 화합물 (B)는 시스플라틴이고, 상기 암은 담관암중이고, 상기 조합물은 추가로 쯤시타빈을 포함하는, 약제학적 조합물.

청구항 8

제1항에 있어서,

- 화합물 (B)는 파클리탁셀 및 카보플라틴이고, 상기 암은 진행성 자궁내막암이거나; 또는
- 화합물 (B)는 파클리탁셀 및 카보플라틴이고, 상기 암은 편평세포암인, 약제학적 조합물.

청구항 9

제8항에 있어서, 화합물 (A)는 경구로 투여되는, 약제학적 조합물.

청구항 10

제9항에 있어서, 화합물 (A)의 투여 용량은 1200mg 내지 1400mg의 용량인, 약제학적 조합물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 약제학적 조합물은 화합물 (A) 및 화합물 (B) 둘 다를 포함하는 단일 조성물인, 약제학적 조합물.

청구항 12

제1항에 있어서, 화합물 (A)는 경구로 투여되는, 약제학적 조합물.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 화합물 (A)의 투여 용량은 1일당 200mg 내지 2000mg의 총 용량인, 약제학적 조합물.

청구항 14

제1항에 있어서,

- 화합물 (B)는 파클리탁셀이고, 수액을 통해서 정맥내로 투여되거나;
- 화합물 (B)는 카보플라틴이고, 수액을 통해서 정맥내로 투여되거나; 또는
- 화합물 (B)는 시스플라틴이고, 수액을 통해서 정맥내로 투여되는, 약제학적 조합물.

청구항 15

제1항에 있어서, 화합물 (B)는,

파클리탁셀 및 시스플라틴을 포함하거나;

파클리탁셀을 포함하고, 상기 조합물은 추가로 쯤시타빈을 포함하거나;

넵-과클리탁셀을 포함하고, 상기 조합물은 추가로 젬시타빈을 포함하거나;
 시스플라틴을 포함하고, 상기 조합물은 추가로 젬시타빈을 포함하거나; 또는
 시스플라틴을 포함하고, 상기 조합물은 추가로 페메트렉시드를 포함하는, 약제학적 조합물.

발명의 설명

기술 분야

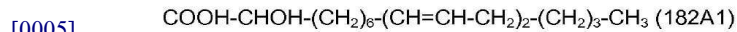
[0001] 본 발명은 인간 환자에서 암의 치료에 동시에, 별개로 또는 순차적으로 사용하기 위한, (A): 다중불포화 지방산 및 (B): 화학치료제 화합물을 포함하는 약제학적 조합물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 유럽 특허 제2409963B1호(리포파마사(Lipopharma) - 2010년 출원)에는 암의 치료를 위한 화합물인 불포화 지방산의 1,2-유도체(D-PUFA라고 지칭됨)의 용도가 기술되어 있다. 기술된 지방산 유도체 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



[0004] 바람직한 화합물의 예는 다음과 같다:



[0006] 문헌["Erazo, et al.; Clinical Cancer Research; 22(10) May 15, 2016"]에는 상기에 언급된 화합물(182A1)이 추가로 상세하게 기술되어 있고 - 이 문헌에서 이 화합물은 "ABTL0812"라고 지칭되며, 이 용어가 본 명세서에서 사용된다. 상기 문헌에는 ABTL0812가 세포 아포토시스를 활성화시키지 않으면서 자가포식-매개된 암 세포사를 유도한다고 기술되어 있다. 상기 문헌에는 다음과 같이 기술되어 있다:

[0007] [p2515]:

[0008] "대부분의 현재 항암 치료제는 아포토시스를 활성화시키고, 화학요법에 대한 내성이 암에서의 주요 도전이다 (24). 자가포식-매개된 세포사는 아포토시스 유도자 약물에 대한 내성을 유도하지 않으면서 암 세포를 사멸시키는 것에 대한 대안으로서 출현하였다(25)".

[0009] [p2517]:

[0010] "다른 한편, mTORC1 활성화는 항종양 약물에 대한 내성과 빈번하게 연관된다(6). ABTL0812는 Akt/mTORC1 축의 강력한 저해제이기 때문에, 표준 화학요법 약물과의 조합물로 이것을 투여하는 것은 요법-내성 또는 아포토시스 난치성 종양에서 효과적인 것이 입증되었다".

[0011] 본 출원의 출원일에 - 본 출원인의 웹페이지(AbilityPharma - www.abilitypharma.com)는 뉴스 섹션을 포함하였다(본 출원의 발명자들 모두는 본 명세서에서 관련 권한을 본 출원 및 2017년 5월 16일자의 유럽 특허 제 17382282.6호 우선권 출원의 출원인에게 양도하였고 - 다시 말해서, 하기에 논의된 본 출원의 웹페이지 발표는 소위 "발명자 유래 개시"- (즉, 공개된 개시내용에서의 발명 주제는 발명자, 한 명 이상의 공동 발명자들 또는 본 발명자 또는 공동발명자로부터 직접적으로 또는 간접적으로 발명 주제를 획득한 또 다른 발명자에게 기인되어야 함)로서 간주될 수 있다.

[0012] 2016년 11월 22일자 뉴스는 하기와 같이 기술되어 있다:

[0013] "카탈로니아 생물 약제 회사인 어빌리티 파마슈티컬사(Ability Pharmaceuticals, SL)는, 제1 라인 요법으로서 진행성 또는 재발성 자궁내막암 또는 편평세포 폐암을 갖는 80명의 환자에서 과클리탁셀(Paclitaxel) 및 카보플라틴(Carboplatin)과의 조합물에서 효능 및 안전성을 평가하기 위해서 신규 표적 항암제 ABTL0812를 사용한 첫 번째 2상 임상 시험의 개시를 오늘 공표하였다(...)

[0014] 전임상 암 모델에서 ABTL0812는 광범위한 암 유형: 폐, 자궁내막, 췌장암 및 신경모세포종에서 우수한 안전성 프로파일을 갖는 단일 작용제로서 효능이 있다. 이러한 모델에서, 상기 화합물은 또한 독성을 증가시키지 않으면서 화학요법(탁산, 백금 화합물 및 젬시타빈(Gemcitabine)과 상승작용적 효과를 갖는다".

- [0015] 2016년 12월 14일자 뉴스는 하기와 같이 기술되어 있다:
- [0016] "전임상 연구에서, ABTL0812는 화학요법과 연관된 독성을 증가시키지 않으면서 종양 퇴행을 유도하면서, 단일 작용제로서 체장암에서 효능을 나타내었고, 탁산, 백금 화합물 및 켄시타빈과의 조합물에서 상승작용적 효과(8배 내지 90배)를 나타내었다(...)
- [0017] ABTL0812는 현재 자궁내막 또는 편평세포 폐암을 갖는 환자에서 화학요법과의 조합물로 제1 라인 요법으로서 2상이 진행 중이다".
- [0018] 다른 화학치료제와의 조합물로의 ABTL0812 화합물의 사용과 관련하여 - 상기에 언급된 Erazo 기사 및 출원인(어빌리티파마사(AbilityPharma))이 공개한 뉴스는, 어떠한 중요한 실험 데이터도 게시하지 않고 - 즉, 조합물 관련 언급은 어떠한 중요한 검증 가능한 데이터에 의해서도 뒷받침되지 않는 불충분한 언급으로서 인지될 수 있다.
- [0019] 공개된 뉴스는 II상 연구를 지칭하고- 관련 기술 분야에 공지된 바와 같이, II상 연구가 진행 중이라는 사실은, I상 연구가 결론지어지고, 이러한 정보로부터 통상의 기술자가 인간에서 안전성 및 내약성에 대한 결과를 결론내고, 뿐만 아니라 약동학 연구가 긍정적이었다는 것을 의미하고 - 즉, 이것은 인간 환자에서 가능한 치료 효과, 특히 임의의 가능한 조합물 상승작용적 효과가 아닌, 어떠한 정보도 제공하지 않는다. 통상의 기술자는, II상 연구의 종결 이후에, 그 의약이 치료적으로 유효한지에 대한 결과의 평가 만을 알고 있고 - 본 출원의 출원일에 II상 연구로부터 유래된 관련 실험 데이터는 여기에 어디에도 공개되어 있지 않다.

발명의 내용

- [0020] 본 발명에 의해서 해결하고자 하는 문제는 암의 개선된 치료를 제공하는 것이다.
- [0021] 상기에 논의된 바와 같이, 화합물 $\text{COOH-CHOH-(CH}_2)_6\text{-(CH=CH-CH}_2)_2\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$ 은 본 명세서에서 ABTL0812라고 지칭된다.
- [0022] 본 명세서에서 실시예는, 다른 화학치료제와의 조합물로의 상기에 논의된 ABTL0812 화합물의 사용과 관련된 상당한 상승작용적 효과를 입증하는 다수의 상세한 실험 데이터를 제공한다.
- [0023] 본 명세서에 추가로 상세하게 논의된 바와 같이 - 본 명세서에 제공된 실험 데이터는 확립된 시험관내 또는 생체내(예를 들어, 마우스에서) 실험 시험을 기초로 하며 - 따라서, 본 명세서에 제공된 실험 데이터를 기초로, 본 명세서에서 관련 상승작용적 효과가 인간 암 환자에서 획득될 수 있음이 타당하고/신뢰할 만하다.
- [0024] 본 명세서에서 실시예 4는, 인간의 중요한 시험으로부터의 이미 얻은 전임상 결과를 논의하며 - 이미 얻은 인간 임상 시험은, 이러한 결과가 진행성 자궁내막암 또는 편평세포암을 갖는 환자에서 파클리탁셀 및 카보플라틴과의 조합물의 ABTL0812 화합물의 사용과 관련하여 인간에서 상승작용적 효과가 존재한다는 것을 나타낸다는 점에서 긍정적이다.
- [0025] 선행 기술로부터의 지식을 기초로, 통상의 기술자는 본 명세서에 실험에 의해서 기재된 상당한 상승작용적 효과를 성공적으로 타당하게 예상할 수 없다.
- [0026] 본 출원인(어빌리티파마사)의 웹페이지 게시내용과 관련하여 상기에 논의된 바와 같이 - 이러한 웹페이지 게시 내용에서의 조합물 관련 언급은 임의의 유의한 검증 가능한 실험 데이터에 의해서 뒷받침되지 않는 불확실한 언급으로서 인지될 수 있고 - 이러한 웹페이지 게시내용을 기초로 본 명세서에서 관련 상승작용적 효과가 인간 암 환자에서 얻어질 수 있다는 것이 타당하고/신뢰할 만하지 않았다는 것이 자명하다.
- [0027] 간략하면, 본 명세서에서 실시예는 다른 문제 중에서 하기를 입증한다:
- [0028] 실시예 1: - 시험관내 실험:
- [0029] 1.1: ABTL0812 및 도세탁셀(Docetaxel)은 대표적인 비소세포 폐선암종 세포주에서 시험관내에서 상승작용적 효과를 가지며, 여기서 ABTL0812는 도세탁셀의 IC₅₀을 80배를 초과하게 감소시켰으며, 즉, 극적으로 증가된 도세탁셀 세포독성을 가짐;
- [0030] 1.2: ABTL0812 및 파클리탁셀은 4종의 상이한 폐 암종 세포주에서 시험관내에서 상승작용적 효과를 가지며, 여기서 ABTL0812는 세포주에 따라서 파클리탁셀의 IC₅₀을 2 내지 7배의 범위로 감소시켰으며, 즉, 증가된

파클리탁셀 세포독성을 가짐;

- [0031] 1:3: ABTL0812 및 켈시타빈은 대표적인 췌장암 세포주에서 시험관내에서 상승작용적 효과를 가지며, 여기서 ABTL0812는 켈시타빈의 IC₅₀을 7배 감소시켰으며, 즉, 극적으로 증가된 켈시타빈 세포독성을 가짐;
- [0032] 1:4: ABTL0812 및 카보플라틴은 대표적인 자궁내막암 세포주에서 시험관내에서 상승작용적 효과를 가지며, 여기서 ABTL0812는 카보플라틴의 IC₅₀을 3배 감소시켰으며, 즉, 증가된 카보플라틴 세포독성을 가짐;
- [0033] 1:5: ABTL0812 및 레틴산은 대표적인 신경모세포종암 세포주에서 시험관내에서 상승작용적 효과를 가짐;
- [0034] 1:6: ABTL0812 및 파클리탁셀은 대표적인 유방암 세포주에서 시험관내에서 상승작용적 효과를 가지며, 여기서 ABTL0812는 파클리탁셀의 IC₅₀을 3배 감소시키고, 즉, 증가된 파클리탁셀 세포독성을 가짐.
- [0035] 실시예 2: - 생체내 실험:
- [0036] 2.1: 대표적인 생체내 마우스 모델에서, 저용량의 ABTL0812는 어떠한 부정적인 독성 효과도 갖지 않으면서 도세탁셀의 폐암 항종양 활성도를 증강시켰다.
- [0037] 2.2: 대표적인 생체내 마우스 모델에서, ABTL0812 + 파클리탁셀 및 카보플라틴(P/C)의 조합물 치료는, ABTL0812 및 비히클에서의 0% 생존 및 P/C군에서의 25% 생존과 비교할 때 치료 20일 이후에 75%의 생존으로, 편평세포암(SCC) 모델에서 생존율의 상당한 증가를 나타내었다.
- [0038] 2.3: 대표적인 생체내 마우스 모델에서, 대조군 치료된 동물 및 화학요법 치료된 동물에 비해서 조합물로 처리된 동물에서 상당한 종양 체적 감소가 관찰되는 바와 같이, 조합물 ABTL0812 + P/C는 선암 폐암과 관련하여 각각의 약물 단독의 효과에 비해서 상승작용적 효과를 나타내었다.
- [0039] 2.4: 대표적인 생체내 마우스 모델에서, 대조군 치료된 동물 및 화학요법 치료된 동물에 비해서 조합물로 처리된 동물에서 상당한 종양 체적 감소가 관찰되는 바와 같이, 조합물 ABTL0812 + 페메트렉시드(pemetrexed) 및 시스플라틴은 선암 폐암과 관련하여 화학요법 단독의 효과에 비해서 상승작용적 효과를 나타내었다.
- [0040] 2.5: 대표적인 생체내 마우스 모델에서, 대조군 동물에 비해서 조합물로 처리된 동물에서 상당한 종양 체적 감소가 관찰되는 바와 같이, 조합물 ABTL0812 + 파클리탁셀은 자궁내막암과 관련하여 각각의 약물 단독의 효과에 비해서 상승작용적 효과를 나타내었다.
- [0041] 2.6: 환자 유래된 이중이식편으로부터의 대표적인 생체내 마우스 모델에서, 조합물 ABTL0812 + P/C는 자궁내막암과 관련하여 상승작용적 효과(최초 47일 동안 비히클군과 비교할 때 상당한 종양 체적 감소를 또한 나타내는 P/C에 비해서 상당히 더 높은 종양 체적 감소를 나타냄)를 나타내었다.
- [0042] 2.7: 대표적인 생체내 마우스 모델에서, 조합물 ABTL0812 + 파클리탁셀/켈시타빈은 췌장암과 관련하여 상승작용적 효과(P/Gm 단독과 비교할 때 상당히 더 높은 종양 체적 감소를 나타냄)를 나타내었다. P/Gm은 또한 비히클에 비해서 더 높은 종양 체적 감소를 나타내었다.
- [0043] 2.8: 대표적인 생체내 마우스 모델에서, 조합물 ABTL0812 + 냅-파클리탁셀(Nab-paclitaxel)/켈시타빈은 췌장암과 관련하여 상승작용적 효과(Nab-P/Gm 단독과 비교할 때 상당히 더 높은 종양 체적 감소를 나타냄)를 나타내었다. 냅-P/Gm은 또한 비히클에 비해서 더 높은 종양 체적 감소를 나타내었다.
- [0044] 2.9: 대표적인 생체내 마우스 모델에서, 조합물 ABTL0812 + 시스플라틴은 신경모세포종암과 관련하여 상승작용적 효과를 나타내었고, 여기서 ABTL0812와 시스플라틴의 조합물은 더 긴 기간 동안 종양 진행의 안정화를 초래하였다.
- [0045] 2.10: 대표적인 생체내 마우스 모델에서, 조합물 ABTL0812 + 독소루비신은 유방암과 관련하여 상승작용적 효과를 나타내었고, 여기서 ABTL0812와 파클리탁셀의 조합물은 비히클에 비해서 더 높은 종양 체적 감소를 나타내었다.
- [0046] 본 명세서에 제공된 실험 데이터는 확립된 시험관내 또는 생체내(예를 들어, 마우스에서) 실험 시험을 기초로 하며 - 따라서, 본 명세서에 제공된 실험 데이터를 기초로, 본 명세서에서 관련 상승작용적 효과가 인간 암 환자에서 획득될 수 있음이 타당하고/신뢰할 만하다.

- [0047] 본 명세서에 실시예에서 시험된 화학치료제의 예는 하기를 포함한다:
- [0048] 타산: 파클리탁셀(택솔), 냅-파클리탁셀(알부민 결합된 파클리탁셀) 및 도세탁셀;
- [0049] 백금계 작용제: 카보플라틴 및 시스플라틴;
- [0050] 뉴클레오타이드 유사체 및 전구체 유사체: 젬시타빈;
- [0051] 플레이트 항대사제: 페메트렉시드;
- [0052] 안트라사이클린: 독소루비신.
- [0053] 따라서, 화학치료제의 상이한 군/부류가 시험되었고, 모든 경우에 ABTL0812 화합물과의 조합물로 사용되는 경우 상당한 상승작용적 효과를 나타내었다.
- [0054] 본 명세서에 제공된 실험 데이터를 기초로, 본 명세서에서 긍정적인 상승작용적 효과는 관련 화학치료제 대부분에 의해서 획득될 수 있을 것이라는 것이 타당하다.
- [0055] 상기에 논의된 바와 같이, 대부분의 현재 항암 치료제는 아포토시스를 활성화시키고, 모든 상기에 언급된 시험된 다른 화학치료제는 아포토시스를 활성화시킨다.
- [0056] ABTL0812는 세포 아포토시스를 활성화시키지 않으면서 자가포식-매개된 암 세포사를 유도한다. 본 명세서에 제공된 실험 데이터는 화학치료제와 조합물의 ABTL0812가 놀랍게도 아포토시스(그것이 ABTL0812의 주요 기전은 아니지만)의 수준을 증가시킬 수 있다는 것을 입증한다.
- [0057] 본 명세서에 제공된 실험 데이터는 화학치료제(예를 들어, 도세탁셀)의 경우에 본질적으로 하기를 입증하였다:
- [0058] 100% 치료 효과를 제공하는 양의 도세탁셀 => Y의 독성을 유발한다.
- [0059] 50% 치료 효과를 제공하는 양의 도세탁셀 => 감소된 독성을 유발한다.
- [0060] 50% 치료 효과를 제공하는 양의 도세탁셀 + 50% 치료 효과를 제공하는 양의 ABTL0812 => 100% 효과를 유발하고, 독성은 동일한 감소된 수준으로 유지된다. 놀랍게도, 본 발명자들은, ABTL0812와 조합함으로써, 독성을 상당히 증가시키지 않으면서 화학치료제(예를 들어, 도세탁셀)의 효과를 상당히 증가시킬 수 있었다는 것을 발견하였다.
- [0061] ABTL0812 화합물은 상기에 논의된 유럽 특허 제EP2409963B1호에 기재된 바와 같은 다중불포화 지방산(D-PUFA) 화합물의 다른 1,2-유도체와 구조적으로 그리고 기능적으로 유사하다.
- [0062] 따라서, 일견으로, 유럽 특허 제EP2409963B1호의 지방산 유도체 화합물의 실질적으로 모두가 본 명세서에서 화학치료제와 조합물에서 적절한 상승작용적 효과를 가질 것이라는 것이 타당하다.
- [0063] 따라서, 본 발명의 제1 양상은 인간 환자에서 암의 치료에 동시에, 별개로 또는 순차적으로 사용하기 위한, 하기를 포함하는 약제학적 조합물에 관한 것이다:
- [0064] (A): 화학식 $\text{COOR}_1\text{-CHR}_2\text{-(CH}_2\text{)}_a\text{-(CH=CHCH}_2\text{)}_b\text{-(CH}_2\text{)}_c\text{-CH}_3$ 의 다중불포화 지방산, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 조합물인 화합물(식 중,
- [0065] (i) a는 0 내지 7의 임의의 정수값일 수 있고,
- [0066] (ii) b는 2 내지 7의 임의의 정수값일 수 있고,
- [0067] (iii) c는 0 내지 7의 임의의 정수값일 수 있고,
- [0068] (iv) R_1 은 H, Na, K, CH_3 , $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ 또는 $\text{PO(O-CH}_2\text{-CH}_3\text{)}_2$ 이고,
- [0069] (v) R_2 는 OH, OCH_3 , $\text{O-CH}_3\text{COOH}$, CH_3 , Cl, CH_2OH , $\text{OPO(O-CH}_2\text{-CH}_3\text{)}_2$, NOH, F, HCOO 또는 $\text{N(OCH}_2\text{CH}_3\text{)}_2$ 임);
- [0070] 및
- [0071] (B): 화학치료제 화합물.
- [0072] 본 명세서에서 통상의 기술자에 의해서 이해되는 바와 같이 - 제1 양상의 화합물 (B)의 화학치료제는 물론 제 1 양상의 화합물 (A)의 범주 내의 화합물이 아니다.

- [0073] 본 명세서에서 통상의 기술자에 의해서 이해되는 바와 같이 - 본 명세서에 논의된 병용 치료와 관련하여, 두 화합물 (A) 및 (B)가 예를 들어, 단일 조성물로서 동시에 투여되는지 또는 예를 들어, 2개의 별개의 조성물로서 순차적으로 투여되는지의 여부는 중요하지 않다. 중요한 것은, 제2 화합물/작용제가 투여될 때 먼저 투여된 화합물/작용제의 유효량이 환자의 신체에 존재하는 것이다.
- [0074] 따라서, 용어 제1 양상의 "조합물"은 본 명세서에서 예를 들어, 단일 약제학적 조성물의, 단일 활성 화합물의 별개의 약제학적 제형/조성물로 구성된 조합된 혼합물, 예컨대 "탱크-혼합물"의, 그리고 순차적인 방식으로, 즉 하나 그 다음 타당한 단기간, 예컨대, 수 시간 또는 수 일 이후에 나머지 것이 적용되는 경우 단일 활성 성분이 조합되어 사용되는, 또는 동시 투여되는 화합물 (A)와 (B)의 다양한 조합물에 관한 것이다. 화합물 (A) 및 (B)의 적용 순서는 중요하지 않다.
- [0075] 화합물 (A)와 (B)의 조합물은 동시 투여, 별개의 투여 또는 순차적인 투여를 위해서 제형화될 수 있다. 특히, 투여가 동시에 진행되지 않는 경우, 화합물은 서로와 비교적 근접한 시간에 투여된다. 추가로, 화합물은 동일하거나 또는 상이한 투여 형태로 또는 동일하거나 또는 상이한 투여 경로에 의해서 투여되고, 예를 들어, 하나의 화합물은 국소 투여될 수 있고, 다른 화합물은 경구 투여될 수 있다. 두 화합물의 조합물은 예를 들어,
- [0076] - 동일한 의약 제형의 부분인 조합물로서(그러면 두 화합물은 항상 동시에 투여됨);
 - [0077] - 2개의 단위/조성물의 조합물로서(각각은 물질 중 하나를 함유하며, 동시 투여, 순차적 투여 또는 별개의 투여의 가능성이 있음) 투여된다.
- [0078] 예를 들어, 화합물 (A)는 화합물 (B)와 독립적이지만(즉, 2개의 단위로), 동시에 투여된다.
- [0079] 또 다른 적합한 예에서, 화합물 (A)가 먼저 투여되고, 그 다음 화합물 (B)가 별개로 또는 순차적으로 투여되고 - 대안적으로, 화합물 (B)가 먼저 투여되고, 그 다음 화합물 (A)가 별개로 또는 순차적으로 투여된다.
- [0080] 예를 들어, "약제학적 조성물"과 관련하여, 용어 "약제학적"은 관련 기술 분야에 따라서 이해되어야 하고 - 즉, 그것은 활성 성분의 생물학적 활성도가 유효하고, 생리적으로 용인되게 하도록 하는 그러한 형태로 존재하고, 즉, 조성물이 투여될 대상체에게 허용 가능하지 않게 독성인 추가 구성성분을 함유하지 않는 제제/조성물을 지칭한다. 특히, 용어 "약제학적으로 허용 가능한"은, 주 정부 또는 연방 정부의 규제 기관에 의해서 승인되었거나, 또는 동물 및 보다 특별하게는 인간에서의 사용에 대해서 미국 약전 또는 다른 일반적으로 인지되는 약전에 포함되어 있다는 것을 의미한다.
- [0081] 본 발명의 실시형태는 단지 예의 방식으로 하기에 기재된다. 본 명세서에 기재된 바람직한 실시형태와, 본 명세서에서 기재된 또 다른 바람직한 실시형태의 조합물은 보다 더 바람직한 실시형태이다.

도면의 간단한 설명

- [0082] 도 1: ABTL0812가 A549 인간 폐선암종 세포주에서 도세탁셀과 함께 시험관내에서 상승작용을 나타낸다는 것을 도시한 도면. ABTL0812, 도세탁셀 및 두 약물의 조합물의 세포독성. 도세탁셀 세포독성의 증강작용 (potentiation)이 관찰될 수 있었는데, 이의 IC₅₀은, 낮은 농도(이의 IC₅₀의 대략 절반)의 ABTL0812가 첨가될 때 86배 감소되었다. 결과는 2회의 독립적인 실험의 평균을 나타낸다. 추가 상세사항에 대해서는 본 명세서 실시예를 참고하기 바란다.
- 도 2: ABTL0812가 A549 및 H 1975 인간 폐선암종 세포주 및 H157 및 HTB182 인간 편평세포 폐암 세포주에서 파클리탁셀과 함께 시험관내에서 상승작용을 나타낸다는 것을 도시한 도면. 모든 4종의 상이한 폐암 세포주에서 ABTL0812, 파클리탁셀 및 두 약물의 조합물의 세포독성. 파클리탁셀 세포독성의 증강작용이 모든 4종의 세포주에서 관찰될 수 있었는데, 이의 IC₅₀은, 낮은 농도(이의 IC₅₀의 대략 절반)의 ABTL0812가 첨가될 때 세포주에 따라서 2 내지 7배의 범위가 감소되었다. 결과는 각각의 세포주에 대해서 2회의 독립적인 실험의 평균을 나타낸다. 추가 상세사항에 대해서는 본 명세서 실시예를 참고하기 바란다.
- 도 3: ABTL0812가 MiaPaca2 인간 췌장암 세포주에서 켐시타빈과 함께 시험관내에서 상승작용을 나타낸다는 것을 도시한 도면. ABTL0812, 켐시타빈 및 두 약물의 조합물의 세포독성. 켐시타빈 세포독성의 증강작용이 ABTL0812의 존재 하에서 관찰될 수 있었는데, 이의 IC₅₀은, 낮은 농도(이의 IC₅₀의 대략 절반)의 ABTL0812가 첨가될 때 7 배 감소되었다. 결과는 2회의 독립적인 실험의 평균을 나타낸다. 추가 상세사항에 대해서는 본 명세서 실시예를 참고하기 바란다.

도 4: ABTL0812가 이시카와(Ishikawa) 인간 자궁내막암 세포주에서 카보플라틴과 함께 시험관내에서 상승작용을 나타낸다는 것을 도시한 도면. ABTL0812, 카보플라틴 및 두 약물의 조합물의 세포독성. 도세탁셀 세포독성의 증강작용이 관찰될 수 있었는데, 이의 IC₅₀은, 낮은 농도(이의 IC₅₀의 대략 절반)의 ABTL0812가 첨가될 때 3배 감소되었다. 결과는 2회의 독립적인 실험의 평균을 나타낸다. 추가 상세사항에 대해서는 본 명세서 실시예를 참고하기 바란다.

도 5: ABTL0812가 LAI-5S 및 SK-N-BE(2) 인간 신경모세포종 세포주에서 레틴산과 함께 시험관내에서 상승작용을 나타낸다는 것을 도시한 도면. ABTL0812, 레틴산 및 두 약물의 조합물의 세포독성. 레틴산(RA) 세포독성의 증강작용이 두 세포주에서 관찰될 수 있었는데, RA를 사용할 때의 세포 생존력은, RA를 낮은 농도(이의 IC₃₀의 대략 절반)의 ABTL0812와 인큐베이션시키는 경우, LAI-5S 세포에서 82.8%로부터 23.8%로 감소되었고, SK-N-BE(2) 세포에서 70.4%로부터 34.7%로 감소되었다. 결과는 2회의 독립적인 실험의 평균을 나타낸다. 추가 상세사항에 대해서는 본 명세서 실시예를 참고하기 바란다.

도 6: ABTL0812가 MDA-DB-231 인간 삼중 음성 유방암 세포주에서 파클리탁셀과 함께 시험관내에서 상승작용을 나타낸다는 것을 도시한 도면. ABTL0812, 파클리탁셀 및 두 약물의 조합물의 세포독성. 파클리탁셀 세포독성의 증강작용이 관찰될 수 있었는데, 이의 IC₅₀은, 낮은 농도(이의 IC₅₀ 미만)의 ABTL0812가 첨가될 때 2.7배 감소되었다. 결과는 2회의 독립적인 실험의 평균을 나타낸다. 추가 상세사항에 대해서는 본 명세서 실시예를 참고하기 바란다.

도 7: ABTL0812가 생체내 A549 인간 폐선암종 이종이식 모델에서 독성을 증가시키지 않으면서 도세탁셀의 치료 효과의 증강작용을 나타낸다는 것을 도시한 도면. 좌측: ABTL0812군, 도세탁셀군 및 비히클군과 비교할 때 종양 성장의 상당한 감소를 나타낸, a549 인간 폐선암종 이종이식 모델에서 ABTL0812과 도세탁셀의 조합물의 항종양 효과. p 값은 ABTL0812+도세탁셀 대 도세탁셀 및 비히클 사이에서 측정된다. 우측: 전체 실험 기간 동안 상이한 치료군에서의 총 체중. 추가 상세사항에 대해서는 본 명세서 실시예를 참고하기 바란다.

도 8: ABTL0812이 생체내 H157 인간 편평세포 폐암 이종이식 모델에서 독성을 증가시키지 않으면서 파클리탁셀/카보플라틴(P/C) 치료 효과의 증강작용을 나타낸다는 것을 도시한 도면. ABTL0812, P/C, ABTL0812+P/C 및 비히클로 처리된 H157 이종이식편으로부터의 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 플롯, 여기서 ABTL0812 + P/C가 가장 높은 생존율을 나타냄. 추가 상세사항에 대해서는 본 명세서 실시예를 참고하기 바란다.

도 9: ABTL0812가 생체내 H1975 인간 폐선암종 이종이식 모델에서 독성을 증가시키지 않으면서 P/C의 치료 효과의 증강작용을 나타낸다는 것을 도시한 도면. 좌측: P/C군, ABTL0812 또는 비히클군과 비교할 때 최고 종양 체적 감소를 나타낸, H1975 인간 폐선암종 이종이식 모델에서 ABTL0812와 P/C의 조합물의 항종양 효과. p 값은 ABTL0812+P/C 대 P/C 및 비히클 사이에서 측정된다. 우측: 전체 실험 기간 동안 상이한 치료군에서의 총 체중. 추가 상세사항에 대해서는 본 명세서 실시예를 참고하기 바란다.

도 10: ABTL0812가 생체내 A549 인간 폐선암종 이종이식 모델에서 독성을 증가시키지 않으면서 페메트렉시드 및 시스플라틴의 치료 효과의 증강작용을 나타낸다는 것을 도시한 도면. 좌측: 페메트렉시드군 및 시스플라틴군 및 비히클군과 비교할 때 종양 성장의 상당한 감소를 나타낸 ABTL0812와 페메트렉시드 및 시스플라틴의 조합물의 항종양 효과. p 값은 ABTL0812+페메트렉시드 및 시스플라틴 대 비히클 사이에서 측정된다. 우측: 전체 실험 기간 동안 상이한 치료군에서의 총 체중. 추가 상세사항에 대해서는 본 명세서 실시예를 참고하기 바란다.

도 11: ABTL0812이 정위적으로 이식된 생체내 이시카와 인간 자궁내막암 이종이식 모델에서 독성을 증가시키지 않으면서 파클리탁셀 치료 효과의 증강작용을 나타낸다는 것을 도시한 도면. 좌측: 동물을 치료 3주 후에 희생시키고, 종양을 절제하고, 종양 체적을 결정하였다. 비히클 단독을 공급받은 대조군 동물에 비해서 조합물 ABTL0812+파클리탁셀을 제공받은 동물에서 유의한 통계학적 감소가 관찰되었고, p 값은 ABTL0812+파클리탁셀 대 비히클 사이에서 측정된다. 우측: 전체 실험 기간 동안 상이한 치료군에서의 총 체중. 추가 상세사항에 대해서는 본 명세서 실시예를 참고하기 바란다.

도 12: ABTL0812가 생체내 인간 자궁내막암 환자 유래된 이종이식에서 독성을 증가시키지 않으면서 P/C 치료 효과의 증강작용을 나타낸다는 것을 도시한 도면. 도 좌측: 종양 조각을, 심각한 조직학, 등급 IIIC2, 100%의 자궁내막 침윤 및 골반 및 대동맥 림프절 및 림프 혈관 공간 침윤을 갖고, p53 및 PI3KCA 유전자에서 돌연변이를 보유하는 환자로부터 수술에 의해서 제거하고, 누드 마우스에 이식하였다. P/C와 조합물의 ABTL0812는 P/C, ABTL0812 및 비히클과 비교할 때 종양에서 상당한 감소를 나타낸다. 도 p 값은 도면에 나타낸다. 우측: 전체 실험

험 기간 동안 상이한 치료군에 대한 총 체중을 하기에 나타낸다. 추가 상세사항에 대해서는 본 명세서 실시예를 참고하기 바란다.

도 13: ABTL0812가 생체내 MiaPaca2 인간 췌장암 이종이식 모델에서 독성을 증가시키지 않으면서 켈시타빈 및 파클리탁셀(Gm/P)의 증강작용을 나타낸다는 것을 도시한 도면. 좌측: Gm/P, ABTL0812 또는 비히클과 비교할 때 최고 종양 체적 감소를 나타낸, ABTL0812+Gm/P의 조합물의 항종양 효과. p 값은 ABTL0812+켈시타빈 및 파클리탁셀 대 켈시타빈, 파클리탁셀, 켈시타빈 및 비히클 사이에서 측정된다. 우측: 전체 실험 기간 동안 상이한 치료군에서의 총 체중. 추가 상세사항에 대해서는 본 명세서 실시예를 참고하기 바란다.

도 14: ABTL0812가 2개의 생체내 MiaPaca2 인간 췌장암 이종이식 모델에서 독성을 증가시키지 않으면서 켈시타빈(Gm) 단독의 증강작용 및 켈시타빈과 넵-파클리탁셀(Gm/넵-P)의 증강작용을 나타낸다는 것을 도시한 도면. 좌측: Gm/넵-P, ABTL0812 또는 비히클과 비교할 때 최고 종양 체적 감소를 나타낸 ABTL0812+Gm/넵-P의 조합물의 항종양 효과. 우측: Gm, ABTL0812 또는 비히클과 비교할 때 최고 종양 체적 감소를 나타낸 ABTL0812+Gm의 조합물의 항종양 효과. p 값은 ABTL0812+Gm/넵-P 및 ABTL0812+Gm 대 비히클 사이에서 측정된다. 전체 실험 기간 동안 상이한 치료군에 대한 총 체중을 하기에 나타낸다. 추가 상세사항에 대해서는 본 명세서 실시예를 참고하기 바란다.

도 15: ABTL0812가 생체내 SH-SY5Y 인간 신경모세포종 이종이식 모델에서 독성을 증가시키지 않으면서 시스플라틴 치료 효과의 증강작용을 나타낸다는 것을 도시한 도면. 좌측: ABTL0812, 시스플라틴 또는 비히클과 비교할 때 최고 종양 체적 감소를 나타낸 ABTL0812+시스플라틴의 조합물의 항종양 효과. 10일에, 대조군의 동물은 희생되어야 했고, 동시에, 치료군의 동물 중 절반을 또한 희생시켰고, 나머지를 더 긴 기간 동안 연구하였다. 좌측: 치료 10일 후 희생 시의 종양 중량(t-검정에 의해서 $p < 0.05$). 추가 상세사항에 대해서는 본 명세서 실시예를 참고하기 바란다.

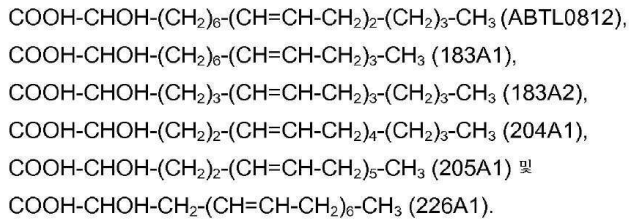
도 16: ABTL0812가 생체내 MDA-DB-231 인간 삼중 음성 유방암 이종이식 모델에서 독성을 증가시키지 않으면서 독소루비신 치료 효과의 증강작용을 나타낸다는 것을 도시한 도면. 좌측: 독소루비신, ABTL0812 또는 비히클과 비교할 때 최고 종양 체적 감소를 나타낸 ABTL0812+독소루비신의 조합물의 항종양 효과. p 값은 ABTL0812+독소루비신 대 비히클 사이에서 측정된다. 우측: 전체 실험 기간 동안 상이한 치료군에서의 총 체중. 추가 상세사항에 대해서는 본 명세서 실시예를 참고하기 바란다.

도 17: ABTL0812가 생체내 EGI-1 인간 담관암종 이종이식 모델에서 독성을 증가시키지 않으면서 켈시타빈 및 시스플라틴(Gm/Cis) 치료 효과의 증강작용을 나타낸다는 것을 도시한 도면. 좌측: Gm/Cis, ABTL0812 또는 비히클과 비교할 때 최고 종양 체적 감소를 나타낸 ABTL0812+Gm/Cis의 조합물의 항종양 효과. p 값은 ABTL0812+Gm/Cis 대 비히클 사이에서 측정된다. 우측: 전체 실험 기간 동안 상이한 치료군에서의 총 체중. 추가 상세사항에 대해서는 본 명세서 실시예를 참고하기 바란다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0083] 제1 양상의 화합물 (A)
- [0084] 바람직한 실시형태에서,
- [0085] (i) a는 5 내지 7의 임의의 정수값일 수 있고,
- [0086] (ii) b는 2 내지 4의 임의의 정수값일 수 있고,
- [0087] (iii) c는 1 내지 5의 임의의 정수값일 수 있다.
- [0088] 바람직하게는 R_1 은 H, Na, K, CH_3 , CH_3-CH_2 또는 $PO(O-CH_2-CH_3)_2$ 일 수 있다.
- [0089] 바람직하게는 R_2 는 OH, OCH_3 , $O-CH_2COOH$, CH_3 , Cl, CH_2OH , $OPO(O-CH_2-CH_3)_2$, NOH, F, HCOO 또는 $N(OCH_2CH_3)_2$ 일 수 있다.
- [0090] 바람직한 실시형태에서 R_1 은 H이고, R_2 는 OH이다.
- [0091] 또 다른 바람직한 실시형태에서 R_1 은 Na이고, R_2 는 OH이다.

[0092] 바람직하게는, 화합물 (A)는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 화합물이다:



[0093]

[0094] 가장 바람직하게는, 화합물 (A)는 COOH-CHOH-(CH₂)₆-(CH=CH-CH₂)₂-(CH₂)₃-CH₃ (ABTL0812) 이다.

[0095] 화합물 (A)의 약제학적으로 허용 가능한 염은 화합물 (A)의 임의의 약제학적으로 허용 가능한 염을 지칭한다. 관련 기술 분야에 공지된 바와 같이, 다수의 공지된 약제학적으로 허용 가능한 염이 존재한다. 약제학적으로 허용 가능한 염의 예는 나트륨(Na), 칼륨, 아세테이트, 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설페이트, 바이설페이트, 포스페이트, 모노-하이드로겐포스페이트, 다이하이드로겐 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데칸오에이트, 카프틸레이트, 아크릴레이트, 폼알(formale), 아이소부티레이트, 카프로에이트, 헵탄오에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말론에이트, 석신에이트, 수버에이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 부틴-1,4-다이오에이트, 헥신-1,6-다이오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 다이나이트로벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 설포네이트, 자일렌설포네이트, 필아세테이트(phyllacetate), 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, 감마-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 타르타레이트, 알칸설포네이트(예를 들어, 메탄-설포네이트 또는 메실레이트), 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 및 만델레이트를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 특별한 실시형태에서, 화합물 (A)의 염은 나트륨염이다.

[0096] 본 명세서에서 통상의 기술자에 의해서 이해되는 바와 같이, 본 명세서에서 화합물 (A)의 바람직한 화학식, 예를 들어, ABTL0812이 언급되는 경우 - 본 명세서에서 그것은 이의 염을 포함하는 것으로서 이해되고 - 예를 들어, 화합물 (A)가 COOH-CHOH-(CH₂)₆-(CH=CH-CH₂)₂-(CH₂)₃-CH₃ (ABTL0812) 인 것으로 언급되는 경우 ABTL0812의 염에 대한 언급이 존재한다.

[0097] 바람직하게는, 화합물 (A)는 COOH-CHOH-(CH₂)₆-(CH=CH-CH₂)₂-(CH₂)₃-CH₃ (ABTL0812) 의 나트륨염이다.

[0098] 제1 양상의 화합물 (B)

[0099] 바람직하게는, 화합물 (B)는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 화학치료제 화합물이다:

[0100] 2작용성 알킬화제(바람직하게는 사이클로포스포마이드(Cyclophosphamide), 메클로르에타민(Mechlorethamine), 클로람부실(Chlorambucil) 또는 멜팔란(Melphalan));

[0101] 1작용성 알킬화제(바람직하게는 다카바진(DTIC), 나이트로소유레아 또는 테모졸로마이드);

[0102] 안트라사이클린(바람직하게는 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 아이다루비신(Idarubicin), 미톡산트론(Mitoxantrone) 또는 발루비신(Valrubicin));

[0103] 탁산(바람직하게는 파클리탁셀, 도세탁셀, 냅-파클리탁셀 또는 탁소티어(Taxotere));

[0104] 에포틸론(Epothilone)(바람직하게는 파투필론(patupilone), 사고필론(sagopilone) 또는 익사베필론(ixabepilone));

[0105] 테아세틸라제 저해제(바람직하게는 보리노스타트 또는 로미렙신);

[0106] 토포아이소머라제 I의 저해제(바람직하게는 이리노테칸 또는 토포테칸);

[0107] 토포아이소머라제 II의 저해제(바람직하게는 에토포사이드(Etoposide), 테니포사이드(Teniposide) 또는 타플루포사이드(Tafluposide));

[0108] 카이나제 저해제(바람직하게는 보르테조미브(Bortezomib), 에를로티닙(Erlotinib), 제피티닙(Gefitinib), 이마티닙(Imatinib), 베뮤라페닙(Vemurafenib) 또는 비스모데기브(Vismodegib));

- [0109] 뉴클레오타이드 유사체 및/또는 전구체 유사체(바람직하게는 아자시티딘(Azacitidine), 아자티오프린, 카페시타빈, 사이타라빈(Cytarabine), 독시플루리딘(Doxifluridine), 플루오로우라실, 켄시타빈, 하이드록시유레아, 머캅토피린, 메토티렉세이트 또는 티오구아닌(Tioguanine));
- [0110] 펩타이드 항생물질(바람직하게는 블레오마이신(Bleomycin) 또는 악티노마이신);
- [0111] 백금계 작용제(바람직하게는 카보플라틴, 시스플라틴 또는 옥살리플라틴);
- [0112] 레티노이드(바람직하게는 트레티노인(Tretinoin), 알리트레티노인(Alitretinoin) 또는 벅사로텐(Bexarotene)); 및
- [0113] 빈카 알칼로이드(Vinca alkaloid) 및 유도체(바람직하게는 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신(Vindesine) 또는 비노렐빈).
- [0114] 본 명세서에서 이해되는 바와 같이 - 화합물 (B)의 바람직한 열거된 예 중 임의의 것과 관련하여 화합물 (A)가 $\text{COOH-CHOH-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (ABTL0812) 인 것이 가장 바람직하다.
- [0115] 보다 바람직하게는, 화합물 (B)는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 화학치료제 화합물이다:
- [0116] 사이클로포스파마이드;
- [0117] 멜팔란;
- [0118] 도세탁셀;
- [0119] 파클리탁셀;
- [0120] 넵-파클리탁셀;
- [0121] 카보플라틴;
- [0122] 시스플라틴;
- [0123] 옥살리플라틴;
- [0124] 메토티렉세이트
- [0125] 페메트렉시드;
- [0126] 아자티오프린;
- [0127] 카페시타빈;
- [0128] 플루오로우라실;
- [0129] 머캅토피린;
- [0130] 켄시타빈;
- [0131] 블레오마이신;
- [0132] 악티노마이신;
- [0133] 빈크리스틴;
- [0134] 빈블라스틴;
- [0135] 비노렐빈;
- [0136] 레틴산;
- [0137] 테모졸로마이드;
- [0138] 다우노루비신;
- [0139] 독소루비신;
- [0140] 이리노테칸; 및

- [0141] 토포데칸.
- [0142] 보다 더 바람직하게는, 화합물 (B)는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 화학치료제 화합물이다:
- [0143] 도세탁셀;
- [0144] 파클리탁셀;
- [0145] 냅-파클리탁셀;
- [0146] 카보플라틴;
- [0147] 시스플라틴;
- [0148] 옥살리플라틴;
- [0149] 메토티렉세이트
- [0150] 페메트렉시드;
- [0151] 켄시타빈;
- [0152] 블레오마이신;
- [0153] 레틴산;
- [0154] 테모졸로마이드;
- [0155] 독소루비신;
- [0156] 이리노데칸; 및
- [0157] 토포데칸.
- [0158] 제1 양상의 화합물 (B)는, (특히 화합물 (A)가 $\text{COOH-CHOH-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (ABTL0812))인 경우)) 2종 이상의 상이한 화학치료제를 포함하는 것이 바람직할 수 있고 - 예컨대, 바람직하게는 여기서 제1 양상의 화합물 (B)은 하기를 포함한다:
- [0159] 클리탁셀 및 카보플라틴;
- [0160] 파클리탁셀 및 켄시타빈;
- [0161] 냅-파클리탁셀 및 켄시타빈;
- [0162] 켄시타빈 및 시스플라틴;
- [0163] 페메트렉시드 및 시스플라틴.
- [0164] 화합물 (A)가 ABTL0812이고, 화합물 (B)가 도세탁셀이고 - 특히 여기서 암은 폐암(바람직하게는 비소세포 폐선암종)인 것이 특히 바람직하다(이러한 바람직한 실시형태의 예에 대해서는 본 명세서에서 실시예 1.1 및 실시예 2.1 참고).
- [0165] 화합물 (A)가 ABTL0812이고, 화합물 (B)가 파클리탁셀이고 - 특히 여기서 암은 폐암(바람직하게는 비소세포 폐암)인 것이 특히 바람직하다(이러한 바람직한 실시형태의 예에 대해서는 본 명세서에서 실시예 1.2 참고).
- [0166] 화합물 (A)가 ABTL0812이고, 화합물 (B)가 켄시타빈이고 - 특히 여기서 암은 췌장암인 것이 특히 바람직하다(이러한 바람직한 실시형태의 예에 대해서는 본 명세서에서 예를 들어, 실시예 1.3 참고).
- [0167] 화합물 (A)가 ABTL0812이고, 화합물 (B)가 카보플라틴이고 - 특히 여기서 암은 자궁내막 세포암인 것이 특히 바람직하다(이러한 바람직한 실시형태의 예에 대해서는 본 명세서에서 실시예 1.4 참고).
- [0168] 화합물 (A)가 ABTL0812이고, 화합물 (B)가 레틴산이고 - 특히 여기서 암은 신경모세포종인 것이 특히 바람직하다(이러한 바람직한 실시형태의 예에 대해서는 본 명세서에서 실시예 1.5 참고).
- [0169] 화합물 (A)가 ABTL0812이고, 화합물 (B)가 파클리탁셀이고 - 특히 여기서 암은 유방암(바람직하게는 삼중 음성

유방암)인 것이 특히 바람직하다(이러한 바람직한 실시형태의 예에 대해서는 본 명세서에서 실시예 1.6 참고).

- [0170] 화합물 (A)가 ABTL0812이고, 화합물 (B)가 파클리탁셀 및 카보플라틴이고 - 특히 여기서 암은 편평세포암(바람직하게는 비소세포 편평세포 폐암)인 것이 특히 바람직하다(이러한 바람직한 실시형태의 예에 대해서는 본 명세서에서 실시예 2.2 참고).
- [0171] 화합물 (A)가 ABTL0812이고, 화합물 (B)가 파클리탁셀 및 카보플라틴이고 - 특히 여기서 암은 비소세포 폐선암종인 것이 특히 바람직하다(이러한 바람직한 실시형태의 예에 대해서는 본 명세서에서 실시예 2.3 참고).
- [0172] 화합물 (A)가 ABTL0812이고, 화합물 (B)가 페메트렉시드 및 시스플라틴이고 - 특히 여기서 암은 비소세포 폐선암종인 것이 특히 바람직하다(이러한 바람직한 실시형태의 예에 대해서는 본 명세서에서 실시예 2.4 참고).
- [0173] 화합물 (A)가 ABTL0812이고, 화합물 (B)가 파클리탁셀이고 - 특히 여기서 암은 자궁내막암인 것이 특히 바람직하다(이러한 바람직한 실시형태의 예에 대해서는 본 명세서에서 실시예 2.5 참고).
- [0174] 화합물 (A)가 ABTL0812이고, 화합물 (B)가 파클리탁셀 및 카보플라틴이고 - 특히 여기서 암은 자궁내막암인 것이 특히 바람직하다(이러한 바람직한 실시형태의 예에 대해서는 본 명세서에서 실시예 2.6 참고).
- [0175] 화합물 (A)가 ABTL0812이고, 화합물 (B)가 파클리탁셀 및 켄시타빈이고 - 특히 여기서 암은 췌장암인 것이 특히 바람직하다(이러한 바람직한 실시형태의 예에 대해서는 본 명세서에서 실시예 2.7 참고).
- [0176] 화합물 (A)가 ABTL0812이고, 화합물 (B)가 켄시타빈, 또는 냅-파클리탁셀 및 켄시타빈이고 - 특히 여기서 암은 췌장암인 것이 특히 바람직하다(이러한 바람직한 실시형태의 예에 대해서는 본 명세서에서 실시예 2.8 참고).
- [0177] 화합물 (A)가 ABTL0812이고, 화합물 (B)가 시스플라틴이고 - 특히 여기서 암은 신경모세포종암인 것이 특히 바람직하다(이러한 바람직한 실시형태의 예에 대해서는 본 명세서에서 실시예 2.9 참고).
- [0178] 화합물 (A)가 ABTL0812이고, 화합물 (B)가 독소루비신이고 - 특히 여기서 암은 삼중 음성 유방암인 것이 특히 바람직하다(이러한 바람직한 실시형태의 예에 대해서는 본 명세서에서 실시예 2.10 참고).
- [0179] 화합물 (A)가 ABTL0812이고, 화합물 (B)가 켄시타빈 및 시스플라틴이고 - 특히 여기서 암은 담관암종 암인 것이 특히 바람직하다(이러한 바람직한 실시형태의 예에 대해서는 본 명세서에서 실시예 2.11 참고).
- [0180] 화합물 (A)가 ABTL0812이고, 화합물 (B)가 테모졸로마이드 및 이리노테칸이고 - 특히 여기서 암은 신경모세포종암인 것이 바람직하다.
- [0181] 화합물 (A)가 ABTL0812이고, 화합물 (B)가 독소루비신 및 토폠테칸이고 - 특히 여기서 암은 신경모세포종암인 것이 바람직하다.
- [0182] 바람직하게는, 본 명세서에 논의된 바와 같은 약제학적 조합물은, 화합물 (A)가 ABTL0812이고,
- [0183] - 화합물 (B)는 도세탁셀이고, 그리고 상기 암은 폐암, 바람직하게는 비소세포 폐선암종이거나;
- [0184] - 화합물 (B)는 파클리탁셀이고, 그리고 상기 암은 폐암, 바람직하게는 비소세포 폐선암종이거나;
- [0185] - 화합물 (B)는 켄시타빈이고, 그리고 상기 암은 췌장암이거나;
- [0186] - 화합물 (B)은 카보플라틴이고, 그리고 상기 암은 자궁내막암이거나;
- [0187] - 화합물 (B)는 레틴산이고, 그리고 상기 암은 신경모세포종이거나;
- [0188] - 화합물 (B)는 파클리탁셀이고, 그리고 상기 암은 유방암, 바람직하게는 삼중 음성 유방암이거나;
- [0189] - 화합물 (B)는 파클리탁셀 및 카보플라틴이고, 그리고 상기 암은 편평세포암, 바람직하게는 비소세포 편평세포 폐암이거나;
- [0190] - 화합물 (B)는 파클리탁셀 및 카보플라틴이고, 그리고 상기 암은 비소세포 폐선암종이거나;
- [0191] - 화합물 (B)는 페메트렉시드 및 시스플라틴이고, 그리고 상기 암은 비소세포 폐선암종이거나;
- [0192] - 화합물 (B)는 파클리탁셀이고, 그리고 상기 암은 자궁내막암이거나;
- [0193] - 화합물 (B)는 파클리탁셀 및 카보플라틴이고, 그리고 상기 암은 자궁내막암이거나;
- [0194] - 화합물 (B)는 파클리탁셀 및 켄시타빈이고, 그리고 상기 암은 췌장암이거나;

- [0195] - 화합물 (B)는 켈시타빈이고, 그리고 상기 암은 췌장암이거나;
- [0196] - 화합물 (B)는 켈시타빈 및 넵-파클리탁셀이고, 그리고 상기 암은 췌장암이거나;
- [0197] - 화합물 (B)는 시스플라틴 및 켈시타빈이고, 그리고 상기 암은 신경모세포종이거나;
- [0198] - 화합물 (B)는 독소루비신산이고, 그리고 상기 암은 유방암, 바람직하게는 삼중 음성 유방암이거나;
- [0199] - 화합물 (B)는 시스플라틴 및 켈시타빈이고, 그리고 상기 암은 담관암종이거나;
- [0200] - 화합물 (B)는 켈시타빈이고, 그리고 상기 암은 담관암종이거나;
- [0201] - 화합물 (B)는 토포테칸이고, 그리고 상기 암은 신경모세포종이거나;
- [0202] - 화합물 (B)는 이리노테칸이고, 그리고 상기 암은 신경모세포종이거나; 또는
- [0203] - 화합물 (B)는 데모졸로마이드이고, 그리고 상기 암은 신경모세포종이다.
- [0204] 상기에 논의된 바와 같이, 본 명세서에서 실시예 4는, 인간의 중요한 시험으로부터의 이미 얻은 전임상 결과를 논의하며 - 이미 얻은 인간 임상 시험은, 이러한 결과가 진행성 자궁내막암 또는 편평세포암을 갖는 환자에서 파클리탁셀 및 카보플라틴과의 조합물의 ABTL0812 화합물의 사용과 관련하여 상승작용적 효과라는 것을 나타낸다는 점에서 긍정적이다.
- [0205] 따라서, 본 명세서에 논의된 바와 같은 약제학적 조합물은, 화합물 (A)가 ABTL0812이고,
- [0206] - 화합물 (B)는 파클리탁셀 및 카보플라틴이고, 그리고 상기 암은 진행성 자궁내막암, 바람직하게는 진행성 자궁내막암이거나; 또는
- [0207] - 화합물 (B)는 파클리탁셀 및 카보플라틴이고, 그리고 상기 암은 편평세포암인 것이 바람직하다.
- [0208] 바람직하게는, ABTL0812는 경구로 투여되고 - 바람직하게는, ABTL0812의 투여 용량은 1200mg 내지 1400mg의 용량이다. 보다 바람직하게는, ABTL0812는 경구로, 1200mg 내지 1400mg의 용량으로 시작하여, 화학요법과 조합물로 1일 3회 투여된다.
- [0209] 앞
- [0210] 바람직하게는, 암은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 암이다:
- [0211] 폐암;
- [0212] 비소세포 폐암;
- [0213] 소세포 폐암;
- [0214] 편평세포암;
- [0215] 선암종;
- [0216] 자궁내막암;
- [0217] 췌장암;
- [0218] 교모세포종;
- [0219] 유방암;
- [0220] 두경부암;
- [0221] 신경모세포종; 및
- [0222] 담관암종.
- [0223] 보다 바람직하게는, 암은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 암이다:
- [0224] 비소세포 폐암;
- [0225] 편평세포암;

- [0226] 자궁내막암;
- [0227] 췌장암;
- [0228] 교모세포종;
- [0229] 유방암;
- [0230] 신경모세포종; 및
- [0231] 담관암종.
- [0232] 화합물 (A) 및/또는 화합물 (B)의 투여:
- [0233] 상기에 논의된 바와 같이, 본 명세서에 논의된 병용 치료와 관련하여, 두 화합물 (A) 및 (B)가 예를 들어, 단일 조성물로서 동시에 투여되는지 또는 예를 들어, 2개의 별개의 조성물로서 순차적으로 투여되는지의 여부는 중요하지 않다. 중요한 것은, 제2 화합물/작용제가 투여될 때 먼저 투여된 화합물/작용제의 유효량이 환자의 신체에 존재하는 것이다.
- [0234] 본 명세서에 논의된 바와 같은 약제학적 조합물이 화합물 (A) 및 화합물 (B) 둘 다를 포함하는 단일 조성물인 것이 바람직할 수 있다.
- [0235] 화합물 (A)(특히 ABTL0812)는 바람직하게는 경구로 투여된다.
- [0236] 화합물 (A)(특히 ABTL0812)는 바람직하게는 200mg 내지 6000mg(바람직하게는 2000mg)의 용량, 보다 바람직하게는 300mg 내지 1600mg의 용량 및 보다 더 바람직하게는 450mg 내지 1450mg의 용량이다. 보다 바람직하게는 - 화합물 (A)(특히 ABTL0812)는 바람직하게는 1일당 200mg 내지 6000mg(바람직하게는 2000mg)의 총 용량, 보다 바람직하게는 1일당 300mg 내지 1600mg의 총 용량 및 보다 더 바람직하게는 1일당 450mg 내지 1450mg의 총 용량이다. 바람직하게는 총 용량은 하루에 1 내지 5회, 보다 바람직하게는 하루에 2 내지 4회, 가장 바람직하게는 하루에 3회 투여에 의해서 제공된다. 따라서, 총 용량이 예를 들어, 1일당 1200mg이고, 그것이 하루에 3회 투여에 의해서 제공되는 경우 - 예를 들어, 각각 400mg으로 3회일 수 있다.
- [0237] 화합물 (B)와 관련하여, 바람직한 투여 경로는 일반적으로 관심대상 화학치료제에 좌우될 것이다.
- [0238] 바람직한 화합물 (B)에 대한 바람직한 투여 경로는 하기에 간략하게 기재한다:
- [0239] 도세탁셀; - 바람직하게는 수액(infusion solution)을 통해서 정맥내로 투여됨
- [0240] 파클리탁셀; - 바람직하게는 수액을 통해서 정맥내로 투여됨
- [0241] 카보플라틴; - 바람직하게는 수액을 통해서 정맥내로 투여됨
- [0242] 시스플라틴; - 바람직하게는 수액을 통해서 정맥내로 투여됨
- [0243] 젬시타빈; - 바람직하게는 수액을 통해서 정맥내로 투여됨
- [0244] 냅-파클리탁셀(아브락산(등록상표)); - 바람직하게는 주입 현탁액(infusion suspension)을 통해서 정맥내로 투여됨
- [0245] 페메트렉시드; - 바람직하게는 수액을 통해서 정맥내로 투여됨
- [0246] 독소루비신; - 바람직하게는 정맥내로 투여됨
- [0247] 소위 청구범위 포맷의 본 발명의 양상/실시형태
- [0248] 1. 인간 환자에서 암의 치료에 동시에, 별개로 또는 순차적으로 사용하기 위한, 약제학적 조합물로서,
- [0249] (A): 화학식 $\text{COOR}_1\text{-CHR}_2\text{-(CH}_2\text{)}_a\text{-(CH=CHCH}_2\text{)}_b\text{-(CH}_2\text{)}_c\text{-CH}_3$ 의 다중불포화 지방산, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 조합물인 화합물(식 중,
- [0250] (i) a는 0 내지 7의 임의의 정수값일 수 있고,
- [0251] (ii) b는 2 내지 7의 임의의 정수값일 수 있고,
- [0252] (iii) c는 0 내지 7의 임의의 정수값일 수 있고,

- [0253] (iv) R₁은 H, Na, K, CH₃, CH₃-CH₂ 또는 PO(O-CH₂-CH₃)₂이고,
- [0254] (v) R₂는 OH, OCH₃, O-CH₃COOH, CH₃, Cl, CH₂OH, OPO(O-CH₂-CH₃)₂, NOH, F, HCOO 또는 N(OCH₂CH₃)₂임);
- [0255] 및
- [0256] (B): 화학치료제 화합물
- [0257] 을 포함하는, 약제학적 조합물.
- [0258] 2. 제1항에 있어서,
- [0259] (i) a는 5 내지 7의 임의의 정수값일 수 있고,
- [0260] (ii) b는 2 내지 4의 임의의 정수값일 수 있고, 그리고
- [0261] (iii) c는 1 내지 5의 임의의 정수값일 수 있는, 약제학적 조합물.
- [0262] 3. 제1항 또는 제2항에 있어서, R₁은 H이고, R₂는 OH인, 약제학적 조성물.
- [0263] 4. 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (A)는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 약제학적 조성물:
- COOH-CHOH-(CH₂)₆-(CH=CH-CH₂)₂-(CH₂)₃-CH₃ (ABTL0812),
 COOH-CHOH-(CH₂)₆-(CH=CH-CH₂)₃-CH₃ (183A1),
 COOH-CHOH-(CH₂)₃-(CH=CH-CH₂)₃-(CH₂)₃-CH₃ (183A2),
 COOH-CHOH-(CH₂)₂-(CH=CH-CH₂)₄-(CH₂)₃-CH₃ (204A1),
 COOH-CHOH-(CH₂)₂-(CH=CH-CH₂)₅-CH₃ (205A1) 및
 COOH-CHOH-CH₂-(CH=CH-CH₂)₆-CH₃ (226A1).
- [0264]
- [0265] 5. 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (A)는 COOH-CHOH-(CH₂)₆-(CH=CH-CH₂)₂-(CH₂)₃-CH₃ (ABTL0812) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 약제학적 조합물.
- [0266] 6. 제5항에 있어서, 화합물 (A)는 COOH-CHOH-(CH₂)₆-(CH=CH-CH₂)₂-(CH₂)₃-CH₃ (ABTL0812) 인, 약제학적 조합물.
- [0267] 7. 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 암인, 약제학적 조합물:
- [0268] 폐암;
- [0269] 비소세포 폐암;
- [0270] 편평세포암;
- [0271] 선암 암;
- [0272] 자궁내막암;
- [0273] 장액성 암(Serous cancer);
- [0274] 췌장암;
- [0275] 교모세포종 암;
- [0276] 내성-재발성 유방암(resistant-recurrent breast cancer);
- [0277] 두경부암;
- [0278] 신경모세포종암 및
- [0279] 담관암종 암.

- [0280] 8. 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (B)는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 화학치료제 화합물인, 약제학적 조합물:
- [0281] 도세탁셀;
- [0282] 파클리탁셀;
- [0283] 카보플라틴;
- [0284] 시스플라틴;
- [0285] 켈시타빈;
- [0286] 넵-파클리탁셀;
- [0287] 레틴산;
- [0288] 테모졸로마이드;
- [0289] 이리노테칸;
- [0290] 독소루비신; 및
- [0291] 토포테칸.
- [0292] 9. 제8항에 있어서, 화합물 (A)는 $\text{COOH-CHOH-(CH}_2)_6\text{-(CH=CH-CH}_2)_2\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$ (ABTL0812) 또는 이의 약제학적 염으로 허용 가능한 염인, 약제학적 조합물.
- [0293] 10. 제9항에 있어서,
- [0294] - 화합물 (B)는 도세탁셀이고, 그리고 상기 암은 폐암, 바람직하게는 비소세포 폐선암종이거나;
- [0295] - 화합물 (B)는 파클리탁셀이고, 그리고 상기 암은 폐암, 바람직하게는 비소세포 폐선암종이거나;
- [0296] - 화합물 (B)는 켈시타빈이고, 그리고 상기 암은 췌장암이거나;
- [0297] - 화합물 (B)은 카보플라틴이고, 그리고 상기 암은 자궁내막 세포암이거나;
- [0298] - 화합물 (B)는 레틴산이고, 그리고 상기 암은 신경모세포종 암이거나;
- [0299] - 화합물 (B)는 파클리탁셀산이고, 그리고 상기 암은 유방암, 바람직하게는 삼중 음성 유방암이거나;
- [0300] - 화합물 (B)는 파클리탁셀 및 카보플라틴이고, 그리고 상기 암은 편평세포암, 바람직하게는 비소세포 편평세포 폐암이거나;
- [0301] - 화합물 (B)는 파클리탁셀 및 카보플라틴이고, 그리고 상기 암은 비소세포 폐선암종이거나;
- [0302] - 화합물 (B)는 페메트렉시드 및 시스플라틴이고, 그리고 상기 암은 비소세포 폐선암종이거나;
- [0303] - 화합물 (B)는 파클리탁셀이고, 그리고 상기 암은 자궁내막암이거나;
- [0304] - 화합물 (B)는 파클리탁셀 및 카보플라틴이고, 그리고 상기 암은 자궁내막암이거나;
- [0305] - 화합물 (B)는 파클리탁셀 및 켈시타빈이고, 그리고 상기 암은 췌장암이거나;
- [0306] - 화합물 (B)는 켈시타빈이고, 그리고 상기 암은 췌장암이거나;
- [0307] - 화합물 (B)는 켈시타빈 및 넵-파클리탁셀이고, 그리고 상기 암은 췌장암이거나;
- [0308] - 화합물 (B)는 시스플라틴 및 켈시타빈이고, 그리고 상기 암은 신경모세포종 암이거나;
- [0309] - 화합물 (B)는 독소루비신산이고, 그리고 상기 암은 유방암, 바람직하게는 삼중 음성 유방암이거나; 또는
- [0310] - 화합물 (B)는 시스플라틴 및 켈시타빈이고, 그리고 상기 암은 담관암종인, 약제학적 조합물.
- [0311] 11. 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조합물은 화합물 (A) 및 화합물 (B) 둘 다를 포함하는 단일 조성물인, 약제학적 조합물.
- [0312] 12. 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (A)는 경구로 투여되는, 약제학적 조합물.

- [0313] 13. 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (A)의 투여 용량은 1일당 200mg 내지 2000mg의 총 용량인, 약제학적 조합물.
- [0314] 14. 제12항 또는 제13항에 있어서, 화합물 (A)는 $\text{COOH-CHOH}-(\text{CH}_2)_6-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_2-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$ (ABTL0812) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 약제학적 조합물.
- [0315] 15. 제14항에 있어서,
- [0316] - 화합물 (B)는 도세탁셀이고, 그리고 수액을 통해서 정맥내로 투여되거나;
- [0317] - 화합물 (B)는 파클리탁셀이고, 그리고 수액을 통해서 정맥내로 투여되거나;
- [0318] - 화합물 (B)는 카보플라틴이고, 그리고 수액을 통해서 정맥내로 투여되거나;
- [0319] - 화합물 (B)는 시스플라틴이고, 그리고 수액을 통해서 정맥내로 투여되거나;
- [0320] - 화합물 (B)는 켈시타빈이고, 그리고 수액을 통해서 정맥내로 투여되거나;
- [0321] - 화합물 (B)는 넵-파클리탁셀이고, 그리고 주입 현탁액을 통해서 정맥내로 투여되거나;
- [0322] - 화합물 (B)는 테모졸로마이드이고, 그리고 경구로(예를 들어, 캡슐의 형태로) 투여되거나;
- [0323] - 화합물 (B)는 이리노테칸이고, 그리고 수액을 통해서 정맥내로 투여되거나;
- [0324] - 화합물 (B)는 독소루비신이고, 그리고 정맥내로 투여되거나; 또는
- [0325] - 화합물 (B)는 토포테칸이고, 그리고 수액을 통해서 정맥내로 투여되는, 약제학적 조합물.

[0326] **실시예**

[0327] **실시예 1: 상이한 화학치료제와의 조합물의 ABTL0812 - 시험관내 검증**

[0328] 1.1:

[0329] 폐암에서 도세탁셀과의 조합물의 ABTL0812의 세포 생존력 검증

[0330] 연구 참조: ABT-EI-

[0331] 연구 지점: 프로테인 카이나제 앤드 셀 시그널링 그룹(Protein Kinases & Cell Signaling Group), UAB

[0332] GLP 준수: 아니오

[0333] 시험 화합물: ABTL0812(배취 006/2010)

[0334] 참조 화합물: 도세탁셀(플루카사(Fluka), 01855-5MG-F, 배취 1425738V)

[0335] 시험 시스템: A549(인간 폐 암종) 세포주

[0336] 목적: 세포 생존력에서 ABTL0812와 도세탁셀의 조합물의 효과를 평가하기 위함. 도세탁셀은 폐암에서 사용되는 세포독성 화합물이고; 따라서, 폐암에서 잠재적인 치료 조합물은 ABTL0812 및 도세탁셀의 사용을 포함할 수 있다.

[0337] 방법: A549 세포를 증가하는 농도의 ABTL0812(3 내지 300 μM), 도세탁셀(0.01 내지 100 μM), 또는 둘 다의 조합물(IC_{50} 미만, 즉, 20 μM 의 고정된 농도의 ABTL0812 및 0.01 내지 100 μM 도세탁셀)과 함께 3일 동안 인큐베이션시켰다(FBS 0.5%). 모든 경우에 MTT 검증에 의해서 세포 생존력을 평가하였고, ABTL0812, 도세탁셀 및 조합물에 대해서 IC_{50} 를 계산하였다. 마지막으로, 상승작용을 평가하기 위한 조합 지수(Combination Index: CI)를 초(Chou) 및 탈라레이(Talalay) 방법(Chou 2006; Chou 2010)에 따라서 하기와 같이 계산하였다:

$$\text{CI} = (\text{D})1/(\text{Dx})1 + (\text{D})2/(\text{Dx})2$$
 (식 중, $\text{CI} < 1$, $= 1$, 및 > 1 은 각각 상승작용, 상가적 효과 및 길항작용을 나타냄). 본문에서, (Dx)1은 D1 "단독"의 경우에 시스템을 x% 저해하고, (Dx)2는 D2 "단독"의 경우에 시스템을 x% 저해한다. 분자에서, "조합물의" (D)1 및 (D)2는 또한 x% 저해한다. 제시된 결과는 2회의 독립적인 실험의 평균이다.

[0338] 결과: 예측된 바와 같이, ABTL0812 및 도세탁셀은 독립적으로 사용되는 경우 세포독성이었다. 낮은 농도의 ABTL0812(20 μM , 이의 IC_{10} 과 동일함)를 첨가하는 것은 도세탁셀 세포독성을 극적으로 증가시켰다. ABTL0812의

존재 하에서 도세탁셀에 대한 IC₅₀은 80배를 초과하게 감소되었고, 즉, 1.7 μM로부터 0.02 μM로 감소되었다(본 명세서 하기 표 및 도 1 참고).

화합물	IC ₅₀ (μM)
ABTL0812	42
도세탁셀	1.7
도세탁셀 + 20 μM ABTL0812	0.02

[0339]

[0340]

이어서, ABTL0812와 도세탁셀의 잠재적인 상승작용을 초 및 탈라레이 방법(Chou 2006; Chou 2010)에 따라서 계산하였다. 두 약물의 조합물은 50% 세포 생존력에서 CI = 0.47로 완전 범위의 활성도로 상승작용적이었다. 이러한 CI는 상승작용을 나타낸다.

[0341]

결론: ABTL0812 및 도세탁셀은 폐선암종 세포주 A549에서 시험관내에서 상승작용적 효과를 갖는다. 최적보다 낮은 농도의 ABTL0812(20 μM)가 도세탁셀의 IC₅₀을 80배를 초과하게 감소시킨다. 이러한 결과는 폐암에서 두 약물의 생체내 조합물에 대한 기회를 제공한다. 도세탁셀은 몇몇 병기의 폐암에서 선택되는 약물이며; 따라서, ABTL0812와의 조합물은 잠재적인 유리한 효과를 갖는데, 그 이유는 폐암 세포에서 세포독성 효과를 증가시키는 두 약물 간의 상승작용이 관찰되었기 때문이다.

[0342]

1.2:

[0343]

폐암에서 파클리탁셀과의 조합물의 ABTL0812의 세포 생존력 검정

[0344]

연구 참조: LN3-T30 및 ABT-EI-048

[0345]

연구 지점: 프로테인 카이나제 앤드 셀 시그널링 그룹, UAB

[0346]

GLP 준수: 아니오

[0347]

시험 화합물: ABTL0812(배취 002/2012)

[0348]

참조 화합물: 파클리탁셀(셀렉chem사(SeileckChem, S1 150-10MG, 배취 09)

[0349]

시험 시스템: 돌연변이된 KRAS를 갖는 A549(인간 폐 암종) 세포주; H157(돌연변이된 PTEN을 갖는 인간 비소세포 폐 편평세포암종); HTB182: 인간 비소세포 폐 편평세포암종 및 H1975: 돌연변이된 PI3KCA를 갖는 인간 비소세포 폐선암종

[0350]

목적: 세포 생존력에서 ABTL0812와 파클리탁셀의 조합물의 효과를 평가하기 위함. 파클리탁셀은 폐암에서 사용되는 세포독성 화합물이고; 따라서, 폐암에서 잠재적인 치료 조합물은 ABTL0812 및 파클리탁셀의 사용을 포함할 수 있다.

[0351]

방법: A549 세포를 증가하는 농도의 ABTL0812(3 내지 300 μM), 파클리탁셀(0.003 내지 1 μM), 또는 IC50 미만의 고정된 농도의 ABTL0812와 0.003 내지 1 μM의 파클리탁셀을 사용하는 둘 다의 조합물과 함께 72시간 동안 0.1% FBS를 함유하는 DMEM 중에서 인큐베이션시켰다. H157, H1957 및 HTB-812 세포를 증가하는 농도의 파클리탁셀(0.001 내지 10 μM) 단독 및 IC50 미만의 고정된 농도의 ABTL0812와의 조합물과 함께 48시간 동안 0.1% FBS를 함유하는 DMEM 중에서 인큐베이션시켰다. 모든 경우에 MTT 검정에 의해서 세포 생존력을 평가하였고, 파클리탁셀 및 조합물에 대해서 IC₅₀을 계산하였다. 상이한 세포주에 대한 조합물의 농도는 다음과 같았다:

[0352]

A549 세포: ABTL0812 IC₅₀ = 49 μM. 파클리탁셀을 10(IC10) 20(IC25) 및 30 μM(IC35)의 ABTL0812와 조합하였다.

[0353]

H157 세포: ABTL0812 IC₅₀ = 23 μM. 파클리탁셀을 10(IC20) 및 15(IC35) μM의 ABTL0812와 조합하였다.

[0354]

H1957 세포: ABTL0812 IC₅₀ = 43 μM. 파클리탁셀을 10(IC10) 및 20(IC20) μM의 ABTL0812와 조합하였다.

[0355]

HTB-812 세포: ABTL0812 IC₅₀ = 29 μM. 파클리탁셀을 10(IC20) 및 15(IC35) μM의 ABTL0812와 조합하였다.

[0356]

마지막으로, 상기 부분에 기술된 바와 같이, 조합 지수(CI)를 파클리탁셀 IC₅₀에 대해서 계산하였다.

[0357]

결과: ABTL0812 및 파클리탁셀은 모든 4개의 폐암 세포주에서 세포독성이었다. A549 폐암 세포주에서, 독립적으

로 사용되는 경우, 15, 20 또는 30 μM 의 ABTL0812의 첨가는 파클리탁셀 세포독성을 증가시켰다. 조합물에 대한 IC_{50} 은 각각의 약물 단독에 대한 것보다 더 낮았고, 파클리탁셀의 경우 2(15 μM 및 20 μM) 또는 7(30 μM)배의 IC_{50} 감소가 관찰되었다. 파클리탁셀 IC_{50} 의 이러한 감소는 상승작용적이었고, 15, 20 및 30 μM 의 ABTL0812의 경우 CI는 각각 0.34, 0.28 및 0.22였다. H157 세포에서 관찰된 상승작용은 A549 세포에서와 같이 강하지 않고, 15 μM 의 ABTL0812(IC_{35})와 조합되는 경우 파클리탁셀 세포독성을 단지 증강시키며, 파클리탁셀 IC_{50} 을 4.19로부터 2.39 μM 로 감소시키고, 1.75배 감소시키고, 0.7의 CI로 상승작용을 나타낸다. H1957 세포의 경우, ABTL0812가 10 μM (IC_{10})로 첨가되는 경우에는 상승작용이 존재하지 않고, IC_{50} 값이 변경되지 않지만(3.68 대 3.47 μM), ABTL0812가 20 μM (IC_{20})로 첨가되는 경우에는 IC_{50} 값이 3.68로부터 0.56 μM 로, 6.5배 감소된다. H1957에서 파클리탁셀 IC_{50} 의 이러한 감소는 0.3의 CI로 상승작용적이었다. 마지막으로, HTB-812 세포는 시험된 두 농도 다에서 양호한 상승작용을 나타내는데, ABTL0812가 10 μM (IC_{20})로 첨가되는 경우에는 2.71로부터 0.81 μM 로 3배 감소되었고, ABTL0812가 20 μM (IC_{35})로 첨가되는 경우에는 2.71로부터 0.75 μM 로 3.6배 감소되었다. HTB-812 세포에서 파클리탁셀 IC_{50} 의 이러한 감소는 각각 0.4 및 0.5의 CI로 상승작용적이었다. 추가 상세사항에 대해서는 도 2를 참고하기 바란다.

[0358] **결론:** ABTL0812 및 파클리탁셀은 이의 돌연변이 상태와 독립적으로 시험된 4개의 폐암 세포주에서 시험관내에서 상승작용적 효과를 갖는다. 최적보다 낮은 농도의 ABTL0812가 파클리탁셀의 IC_{50} 을 감소시켰다. 이러한 결과는 폐암에서 두 약물의 생체내 조합물에 대한 기회를 제공한다.

[0359] **1.3:**

[0360] **췌장암에서 단독 또는 켄시타빈과의 조합물의 ABTL0812의 세포 생존력 검정**

[0361] **연구 참조:** LN1-T56-T58

[0362] **연구 지점:** 프로테인 카이나제 앤드 셀 시그널링 그룹, UAB

[0363] **GLP 준수:** 아니오

[0364] **시험 화합물:** ABTL0812(배취 006/2010)

[0365] **참조 화합물:** 켄시타빈(시그마사(Sigma), G6423, 배취 041 M4727V)

[0366] **시험 시스템:** MiaPaca2(인간 췌장 암종)

[0367] **목적:** 췌장암 세포주 MiaPaca2에서 켄시타빈에 첨가되는 경우 ABTL0812의 잠재적인 상승작용을 연구하기 위함. 켄시타빈은 대부분의 유형의 췌장암의 치료를 위한 표준 치료(standard of care)로서 고려된다. 대부분의 경우에, 주로 진행성 췌장암의 경우에 그것은 다른 약물과 조합물로 투여되고(Ghaneh and Neoptolemos 2007); 따라서, 두 약물 간에 임의의 상가적 효과가 존재하는지의 여부를 인지하는 것이 흥미롭다.

[0368] **방법:** MiaPaca2 세포를 켄시타빈(0.01 내지 100 μM), ABTL0812(3 내지 300 μM), 또는 둘의 조합물(IC_{50} 미만, 즉, 25 μM 의 고정된 농도의 ABTL0812와 0.01 내지 100 μM 의 켄시타빈)과 함께 24웰 플레이트에 시딩하고, 72h(0.5% FBS) 동안 인큐베이터 내에 두었다. MTT 검정에 의해서 세포 생존력을 연구하였고, 몇몇 파라미터를 결정하여 가능한 상승작용을 평가하였다. 먼저 각각의 약물 단독 또는 조합물에 대한 IC_{50} 을 계산하였다. 이어서, 상승작용(CI)을 상기에 기술된 바와 같이 계산하였다.

[0369] **결과:** 조합물에 대한 IC_{50} 은 각각의 약물 단독에 대한 것보다 더 낮았는데, 켄시타빈의 경우 7배의 IC_{50} 감소가 관찰되었다. 조합물 실험을 위해서 선택된 ABTL0812 농도는 단독으로 매우 낮은 활성도(10% 미만의 세포독성)를 가졌지만, 그것은 켄시타빈의 세포독성을 증강시켰다는 것을 주목하기 바란다 - 본 명세서에서 하기 표 및 도 3 참고.

화합물	IC_{50} (μM)
ABTL0812	49
켄시타빈	10.2
켄시타빈 + 25 μM ABTL0812	1.4

[0370]

- [0371] ABTL0812와 켈시타빈의 잠재적인 상승작용을 일정하지 않은 조합비에 대해서 초 및 탈라레이 방법(Chou 2006; Chou 2010)에 따라서 계산하였다. 두 약물의 조합물은 50% 세포 생존력에서 CI = 0.65로 완전 범위의 활성도로 상승작용적이었다. 이러한 CI는 상승작용을 나타낸다.
- [0372] **결론:** ABTL0812 및 켈시타빈은 췌장암 세포주 MiaPaca2에서 시험관내에서 상승작용적 효과를 갖는다. 최적보다 낮은 농도의 ABTL0812(25 μ M)가 켈시타빈의 IC₅₀을 7배 감소시킨다. 이러한 결과는 두 약물의 생체내 조합물에 대한 기회를 제공한다.
- [0373] 1.4:
- [0374] *자궁내막암에서 ABTL0812 단독 또는 카보플라틴과의 조합물의 세포 생존력 검정*
- [0375] **연구 참조:** ABT-EI-065
- [0376] **연구 지점:** 프로테인 카이나제 앤드 셀 시그널링 그룹, UAB
- [0377] **GLP 준수:** 아니오
- [0378] **시험 화합물:** ABTL0812(배취 006/2010)
- [0379] **참조 화합물:** 카보플라틴(시그마사, C2538)
- [0380] **시험 시스템:** 이시카와(인간 자궁내막 암종)
- [0381] **목적:** 자궁내막암 세포주 이시카와에서 카보플라틴에 첨가되는 경우 ABTL0812의 잠재적인 상승작용을 연구하기 위함. 카보플라틴은 대부분의 유형의 자궁내막암의 치료를 위한 표준 치료로서 고려된다. 따라서, 두 약물 간에 임의의 상가적 효과가 존재하는지의 여부를 인지하는 것이 흥미롭다.
- [0382] **방법:** 이시카와 세포를 4 μ M의 ABTL0812(IC10과 동일함)의 존재 하에서 48h(0.5% FBS) 동안 증가하는 농도의 카보플라틴(1 내지 300 μ M)과 함께 24웰 플레이트에 시딩하였다. MTT 검정에 의해서 세포 생존력을 연구하였고, 몇몇 파라미터를 결정하여 가능한 상승작용을 평가하였다. 먼저 각각의 약물 단독 또는 조합물에 대한 IC₅₀을 계산하였다.
- [0383] **결과:** 조합물에 대한 IC₅₀은 각각의 약물 단독에 대한 것보다 더 낮았는데, 카보플라틴의 경우 3배의 IC₅₀ 감소가 관찰되었다. 조합물 실험을 위해서 선택된 ABTL0812 농도는 단독으로 매우 낮은 활성도(10% 미만의 세포독성)를 가졌지만, 그것은 켈시타빈의 세포독성을 증강시켰다는 것을 주목하기 바란다 - 본 명세서에서 도 4 참고.
- [0384] **결론:** ABTL0812 및 카보플라틴은 자궁내막암 세포주 이시카와에서 시험관내에서 상승작용적 효과를 갖는다. 최적보다 낮은 농도의 ABTL0812(4 μ M)가 카보플라틴의 IC₅₀을 3배 감소시킨다. 이러한 결과는 두 약물의 생체내 조합물에 대한 기회를 제공한다.
- [0385] 1.5:
- [0386] *신경모세포종에서 단독 또는 레틴산과의 조합물의 ABTL0812의 세포 생존력 검정*
- [0387] **연구 참조:** ABT-EI-055
- [0388] **연구 지점:** 소아암에서 중개 연구의 실험실(Laboratory of Translational Research in Pediatric Cancer)(VHIR)
- [0389] **GLP 준수:** 아니오
- [0390] **시험 화합물:** ABTL0812(배취 006/2010)
- [0391] **참조 화합물:** 레틴산(시그마사, R2625)
- [0392] **시험 시스템:** SK-N-BE(2): 인간 신경모세포종 세포주 및 LA1-5S: 신경모세포종 세포주 LA-N-1의 클론성 서브라인(subline)
- [0393] **목적:** 신경모세포종 세포주 SK-N-BE(2) 및 LA1-5S에서 세포 생존력에 대한 ABTL0812와 레틴산(RA)의 조합물의 효과를 평가하기 위함.
- [0394] **방법:** LA1-5S 및 SK-N-BE(2) 세포를 IC₅₀ 미만의 고정된 농도의 ABTL0812(30 μ M), 증가하는 농도의 10 μ M, 20 μ M

M 및 30 μM의 레틴산 또는 이 둘의 조합물과 함께 인큐베이션시켰다. 10 μM의 레틴산은 I상 시험에서 신경모세포종 환자에게 경구로 투여되는 약리학적 투여량이다(Villablanca et al. 1995). 세포를 24h 동안 0.5% FBS를 함유하는 IMDM 중에서 처리하였다. 크리스탈 바이올렛 검정에 의해서 모든 경우에서 세포 생존력을 평가하였다. 상이한 용량을 6회 반복하여 평가하였고, 제시된 결과는 2회의 독립적인 실험의 평균이다. GraphPad Prism(등록 상표) 5.0 소프트웨어를 사용하여 T-검정 원칙에 따라서 통계학적 분석을 수행하였다(* p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001).

[0395] **결과:** ABTL0812는, 단일 작용제로서 낮은 농도로 사용되는 경우 LA1-5S 및 SK-N-BE(2) 신경모세포종 세포주 둘다에서 약한 세포독성을 나타내었고; 농도 10 μM 및 20 μM에서의 레틴산 효능은 훨씬 더 낮았다. 30 μM의 ABTL0812와 레틴산의 조합물은, 두 신경모세포종 세포주에서 높은 세포독성을 초래하였다. 사멸/비증식 세포의 백분율은 조합물 중 임의의 것에서 각각의 약물 단독에 대한 것보다 더 높았는데, 이는 상승작용적 효과를 시사한다. 세포 사멸의 증가는 모든 농도에서 통계학적으로 유의하였다(*** p<0.001). 추가 상세사항에 대해서는 본 명세서 도 5를 참고하기 바란다.

[0396] **결론:** ABTL0812와 RA의 조합물은, 신경모세포종 세포주 SK-N-BE(2) 및 LA1-5S에서 시험관내에서 세포독성 활성도를 증강시키는 강한 상승작용적 효과를 갖는다. RA는 신경모세포종 미세 잔존 질환(minimal residual disease) 병기의 관리를 위해서 임상에서 일반적으로 사용되고, 따라서, 이러한 데이터는 신경모세포종의 관리를 위한 이러한 조합물의 추가 연구를 권장한다.

[0397] 1.6:

[0398] *유방암에서 ABTL0812 단독 또는 레틴산과의 조합물의 파클리탁셀의 세포 생존력 검정*

[0399] **연구 참조:** 계류중

[0400] **연구 지점:** 타겟즈 랩스사(Targets lab), UdG

[0401] **GLP 준수:** 아니오

[0402] **시험 화합물:** ABTL0812(배취 006/2010)

[0403] **참조 화합물:** 파클리탁셀(셀렉켄사, S1150)

[0404] **시험 시스템:** MDB-DA-231(인간 삼중 음성 유방암)

[0405] **목적:** 삼중 음성 유방암 세포주 MDB-DA-231에서 파클리탁셀에 첨가되는 경우 ABTL0812의 잠재적인 상승작용을 연구하기 위함.

[0406] **방법:** MDB-DA-231 세포를 5, 10 및 20 μM의 ABTL0812(모두 IC₂₅보다 낮은 용량)의 존재 하에서 48h 동안 증가하는 농도의 파클리탁셀(1 내지 100 nM)과 함께 24웰 플레이트에 시딩하였다(0.5% FBS). MTT 검정에 의해서 세포 생존력을 연구하였고, 몇몇 파라미터를 결정하여 가능한 상승작용을 평가하였다. 먼저 각각의 약물 단독 또는 조합물에 대한 IC₅₀을 계산하였다.

[0407] **결과:** 조합물에 대한 IC₅₀은 각각의 약물 단독에 대한 것보다 더 낮았는데, 파클리탁셀의 경우 2.7배의 IC₅₀ 감소가 관찰되었다. 조합물 실험을 위해서 선택된 ABTL0812 농도는 단독으로 매우 낮은 활성도(10% 미만의 세포독성)를 가졌지만, 그것은 파클리탁셀의 세포독성을 증강시켰다는 것을 주목하기 바란다(5, 10 및 20 μM의 ABTL0812의 경우 각각 0.3, 0.2 및 0.16의 CI 값으로 강한 상승작용을 나타냄) - 본 명세서에서 하기 표 및 도 6 참고.

화합물	IC ₅₀
ABTL0812	29 μM
파클리탁셀	8,7 nM
파클리탁셀 + 5 μM ABTL0812	5,1 nM
파클리탁셀 + 10 μM ABTL0812	3,2 nM
파클리탁셀 + 20 μM ABTL0812	3,2 nM

[0408]

- [0409] **결론:** ABTL0812 및 카보플라틴은 자궁내막암 세포주 이시카와에서 시험관내에서 상승작용적 효과를 갖는다. 최적보다 낮은 농도의 ABTL0812(4 μM)가 카보플라틴의 IC₅₀을 3배 감소시킨다. 이러한 결과는 두 약물의 생체내 조합물에 대한 기회를 제공한다.
- [0410] **실시예 2: 상이한 화학치료제와의 조합물의 ABTL0812 - 생체내 검증**
- [0411] **2.1:**
- [0412] *도세탁셀과의 조합물에서 마우스에서의 A549 이종이식*
- [0413] **연구 참조:** ALM-IDIBAPS
- [0414] **연구 지점:** 몰레쿨러 앤드 트랜스레이셔널 온콜로지 리서치 그룹.(Molecular and Translational Oncology Research Group.) IDIBAPS, 바로셀로나 병원(Hospital Clinic Barcelona).
- [0415] **GLP 준수:** 아니오
- [0416] **시험 화합물:** ABTL0812(배취 002/2012)
- [0417] **참조 화합물:** 도세탁셀.
- [0418] **시험 시스템:** Nu/nu 수컷 마우스
- [0419] **목적:** ABTL0812 단독, 및 NSCLC의 치료를 위한 참조 약물인 도세탁셀과의 조합물의 항종양 활성도를 조사하기 위함.
- [0420] **방법:** 마우스에게 5×10^6 개의 A549 세포를 양 옆구리에 주사하여 종양 형성을 유도하였다. 20일 후에, 종양이 대략 50mm³의 체적을 가졌을 때, 동물을 균일하게 무작위화하고, 상이한 치료를 시작하였다. ABTL0812를 30mg/kg/일로, 주 5회 경구 경로에 의해서 투여하였다. 도세탁셀 5mg/kg을 복강내로 주 1회 투여하였다(Coxon et al. 2012). 종양 체적 및 체중을 주 3회 모니터링하였다.
- [0421] **결과:** ABTL0812는, 대조군 동물과 비교할 때 종양 체적을 상당히 감소시켰다(ANOVA에 이어서 t-검정). ABTL0812 효능은 사실 도세탁셀 치료에 대해서 관찰된 효능과 유사하였다. 흥미롭게도, ABTL0812는 도세탁셀의 항종양 효과를 증강시켰다. 통계학적 분석은, 이러한 병용 요법이 도세탁셀 단독과 비교할 때 종양 성장의 감소를 상당히 개선시킨다는 것을 나타내었다(t-검정에 의해서 $p < 0.001$). 또한, ABTL0812가 도세탁셀과 함께 투여된 것을 비롯한 치료군 중 임의의 것에서 체중 또는 혈액 수치(나타내지 않음)의 어떠한 감소도 관찰되지 않았는데, 이는 이 조합물이 독성 효과를 갖지 않았다는 것을 시사한다. A549 폐암 이종이식 모델에서 ABTL0812와 도세탁셀의 조합물의 항종양 효과와 관련하여, 모든 치료군은 희생 시에 대조군에 비해서 종양 체적이 상당히 감소되었다(*, ANOVA에 이어서 t-검정 분석). 또한, 조합물 30mg/kg ABTL0812 + 도세탁셀은 도세탁셀 단독으로의 치료보다 상당히 더 효능이 있었다(** $p < 0.01$, t-검정). 다른 한편, 단독 또는 이의 조합물 중 어느 것으로의 치료 중 어느 것에서도 체중에 대한 영향은 관찰되지 않았다. 추가 상세사항에 대해서는 본 명세서 도 7을 참고하기 바란다.
- [0422] **결론:** ABTL0812는 A549 세포로부터 유래된 폐암의 이종이식 모델에서 종양 성장을 감소시킨다. 이러한 모델에서, ABTL0812는 SOC 도세탁셀의 효능과 유사한 효능을 갖는다. 단일 요법으로서의 ABTL0812 및 도세탁셀은 A549 세포로부터 유래된 폐암의 이종이식 모델에서 종양 체적을 유사하게 감소시켰다. ABTL0812는 독성 효과 없이 도세탁셀의 항종양 활성도를 증강시킨다. 이러한 결과는, ABTL0812와 도세탁셀의 병용 요법은 폐암의 치료를 위한 임상적 흥미를 가질 수 있음을 시사한다.
- [0423] **2.2:**
- [0424] *마우스에서 인간 편평세포 NSCLC(H157) 이종이식에서 파클리탁셀 및 카보플라틴과의 조합물의 ABTL0812의 효능*
- [0425] **연구 참조:** ALM-IDIBAPS
- [0426] **연구 지점:** 몰레쿨러 앤드 트랜스레이셔널 온콜로지 리서치 그룹. IDIBAPS, 바로셀로나 병원.
- [0427] **GLP 준수:** 아니오
- [0428] **시험 화합물:** ABTL0812(배취 K102E)
- [0429] **시험 시스템:** Nu/nu 수컷 마우스

- [0430] **목적:** 인간 편평세포 NSCLC 이종이식 모델에서 ABTL0812 단독, 및 파클리탁셀 및 카보플라틴(P/C)과의 조합물에 대한 생존율을 조사하기 위함
- [0431] **방법:** 마우스에게 5×10^6 개의 H157 세포를 한쪽 옆구리에 주사하여 종양 형성을 유도하였다. 종양이 대략 100mm³의 체적을 가졌을 때, 동물을 균일하게 무작위화하고(군당 n=8), 상이한 치료를 시작하였다. 연구된 상이한 조건은, 비히클, 1일 120mg/kg의 경구 ABTL0812, i.p. 경로에 의한 15mg/kg 카보플라틴 + 50mg/kg 파클리탁셀 및 이러한 두 요법의 조합물을 공급받은 추가 군이었다. 주당 4회 용량의 ABTL0812의 및 1회의 P/C를 유지시키면서, ABTL0812는 항상 제1 P/C 투여 2일 전 및 2일 후에 투여되었다. 종양 체적을 주 3회 모니터링하였다. 카플란-마이어 플롯을 수행하기 위해서, 연구로부터 동물을 제외시키기 위한 종점 기준은 1000mm³를 초과하는 종양 체적 또는 윤리 위원회(Ethics Committee)에 의해서 검증된 동물 복지의 상이한 지표였다. 군 ABTL0812+P/C(여기서 마우스는 1000mm³에 도달하여 실험 절차를 끝내기 전에 희생되어야 했음)를 제외하고는, 상이한 군을, 각각의 군으로부터의 모든 동물이 1000mm³ 또는 복지 관련된 종점 기준에 도달될 때까지 치료 하에 유지시켰다.
- [0432] **결과:** P/C와의 조합물의 ABTL0812 치료는 카플란-마이어 분석에서 가장 효과적인 요법을 나타낸다. 본 명세서에서 도 8에서 인지되는 바와 같이, ABTL0812 + P/C의 조합물은 생존율과 관련하여 가장 효과적인 치료제인데, 이는 다른 군보다 상당한 이점을 나타낸다. 치료 시작 20일 후에, ABTL0812+P/C 치료는, 임의의 관련된 독성 징후를 나타내지 않으면서, ABTL0812 군 및 P/C 군의 경우 0% 및 비히클군의 경우 20%와 비교할 때, 75%의 생존율을 나타낸다.
- [0433] **결론:** 종점 기준은 동물 복지 지표의 상이한 측정치 및 종점 결정을 나타내는 상이한 측정치를 기초로 설정되었다. 동물 건강 상태가 안정적인 경우, 1000mm³의 종양 체적을 종점 기준으로서 설정하였다. 이러한 조건 하에서, ABTL0812 + P/C치료제의 조합물은, ABTL0812 및 비히클에서의 0% 생존 및 P/C군에서의 25% 생존과 비교할 때 치료 20일 이후에 75%의 생존으로 H157-편평세포 NSCLC 이종이식 모델에서 카플란-마이어 분석에 의해서 측정되는 경우 생존율의 상당한 증가를 나타낸다.
- [0434] **2.3: 마우스에서 인간 선암 NSCLC(H1975) 이종이식에서 파클리탁셀 및 카보플라틴과의 조합물의 ABTL0812의 효능**
- [0435] **연구 참조:** ABT-EI-049
- [0436] **연구 지점:** 몰레클러 앤드 트랜스레이셔널 온콜로지 리서치 그룹. IDIBAPS, 바로셀로나 병원.
- [0437] **GLP 준수:** 아니오
- [0438] **시험 화합물:** ABTL0812(배취 002/2012)
- [0439] **참조 화합물:** 파클리탁셀(셀렉캡사 # S1 150) 카보플라틴(시그마 알드리치사 # C2538)
- [0440] **시험 시스템:** Nu/nu 수컷 마우스
- [0441] **목적:** 인간 폐선암종 이종이식에서 ABTL0812 단독, 및 파클리탁셀 및 카보플라틴과의 조합물의 항종양 활성도를 조사하기 위함. 파클리탁셀 및 카보플라틴 콤보는 NSCLC의 치료를 위한 기준 요법 중 하나이다.
- [0442] **방법:** H1975 세포주를 DMEM 10% FBS 중에서 일상적으로 배양하고, 지수 성장기의 세포를 수거하고 종양 접종을 위해서 계수하였다. 마우스의 한쪽 옆구리에 FBS를 함유하지 않는 50 μ l의 성장 배지 및 50 μ l의 매트리지젤(Matrigel)(코닝사(Corning) #354234) 중에 현탁된 2.5×10^6 개의 H1957 세포를 주사하였다. 종양 체적을 주 3일 모니터링하고, 변동성을 최소화하기 위해서 50mm³보다 더 작은 종양 또는 150mm³을 초과하는 종양을 제외하고, 종양이 100mm³(50 내지 150mm³)에 도달했을 때, 동물을 유사한 평균 군내 종양 체적을 나타내는 4개의 치료군으로 균일하게 분포시켰다.
- [0443] 치료군은 다음과 같았다:
- [0444] - 비히클군(n=7): 경구로 주 4일 200 μ l의 물 + 5% 글리세롤로 치료되고, 주 1회 100 μ l의 생리 식염수의 2회 i.p. 주사로 치료됨
- [0445] - ABTL0812(n=9): 경구로 주 5회 물 + 5% 글리세롤 중에 현탁된 120mg/kg의 ABTL0812, 200 μ l로 치료됨
- [0446] - 파클리탁셀/카보플라틴(n=9): 주 1회 i.p.로 투여된 15mg/kg의 파클리탁셀 100 μ l 및 i.p.로 투여된 5mg/kg의

카보플라틴 100 μ l로 치료됨

- [0447] - ABTL0812 + 파클리탁셀/카보플라틴(n=9): 경구로 주 4일 120mg/kg의 ABTL0812, 200 μ l로 치료되고, 주 1회 i.p.로 투여된 15mg/kg의 파클리탁셀 100 μ l 및 i.p.로 투여된 5mg/kg의 카보플라틴 100 μ l로 치료됨
- [0448] **결과:** 파클리탁셀 및 카보플라틴과의 조합물로 투여된 ABTL0812는 H1957 세포로부터 유래된 이종이식편에서 생체내에서 가장 양호한 항종양 효과를 나타낸다. 파클리탁셀 및 카보플라틴의 투여는 비히클군과 비교할 때 종양 체적을 감소시켰지만, 단독으로 투여된 ABTL0812는 개선된 경향을 갖는 유사한 종양 체적 감소를 나타내었고, 삼중 조합물 ABTL0812 + 파클리탁셀 및 카보플라틴은 상당한 차이로, 최고 종양 체적 감소를 나타내었다. 또한, 삼중 조합물군으로의 치료 제1 주차 동안 약간의 체중 감소가 관찰되었고, 이것은 실험의 나머지 기간 동안 안정화되었다. ABTL0812가 도세탁셀과 함께 투여된 것을 비롯한 치료군 중 어떠한 것에서도 체중 또는 혈액 수치(나타내지 않음)의 감소가 관찰되지 않았는데, 이는 이 조합물이 독성 효과를 갖지 않았다는 것을 시사한다. 추가 상세사항에 대해서는 본 명세서 도 9를 참고하기 바란다.
- [0449] **결론:** 경구로 투여된 ABTL0812는 H1975 세포로부터 유래된 폐암의 이종이식 모델에서 종양 성장을 감소시킨다. 이러한 모델에서, ABTL0812는 SOC 파클리탁셀 + 카보플라틴과 유사한 효능을 갖는다. 추가로, ABTL0812는 독성 효과 없이 파클리탁셀/카보플라틴의 항종양 활성도를 증강시킨다. 이러한 결과는, ABTL0812와 파클리탁셀/카보플라틴의 병용 요법은 폐암의 치료를 위한 임상적 흥미를 가질 수 있음을 시사한다.
- [0450] **2.4: 마우스에서 인간 선암 NSCLC(A549) 이종이식에서 페메트렉시드 및 시스플라틴과의 조합물의 ABTL0812의 효능**
- [0451] **연구 참조:** ABT-EI-052
- [0452] **연구 지점:** 프로테인 카이나제 앤드 셀 시그널링 그룹, UAB
- [0453] **GLP 준수:** 아니오
- [0454] **시험 화합물:** ABTL0812(배취 K102E)
- [0455] **참조 화합물:** 페메트렉시드(시그마 알드리치사 # PHR1596) 및 시스플라틴(시그마 알드리치사 # P4394)
- [0456] **시험 시스템:** Nu/nu 수컷 마우스
- [0457] **목적:** 본 연구의 목적은, 인간 폐선암종 A549 세포가 이식된 면역억제된 누드 마우스에서 폐암의 피하 이종이식 모델을 치료하기 위한, ABTL0812 단독 또는 표준 치료 화학요법 페메트렉시드 및 시스플라틴과의 조합물의 항종양 효능을 평가하는 것이었다.
- [0458] **방법:** A549 세포주를 DMEM 10% FBS 중에서 일상적으로 배양하고, 지수 성장기의 세포를 수거하고 종양 접종을 위해서 계수하였다. 50마리의 암컷 8주령의 누드 마우스의 한쪽 옆구리에 FBS를 함유하지 않는 50 μ l의 성장 배지 및 50 μ l의 매트릭셀(코닝사 #354234) 중에 현탁된 5 \times 10⁶개의 MiaPaca2 세포를 주사하였다. 종양 체적을 주 3일 모니터링하고, 변동성을 최소화하기 위해서 50mm³보다 더 작은 종양 또는 150mm³을 초과하는 종양을 제외하고, 종양이 100mm³(50 내지 150mm³)에 도달했을 때, 동물을 유사한 평균 군내 종양 체적을 나타내는 3개의 치료군으로 균일하게 분포시켰다.
- [0459] 치료군은 다음과 같았다:
- [0460] - 비히클군(n=7): 경구로 주 4회 200 μ l의 물 + 5% 글리세롤로 치료되고, i.p.로 주 2회 200 μ l의 염수 완충액(화학요법 비히클)으로 치료됨
- [0461] - 페메트렉시드/시스플라틴(n=20): i.p.로 주 2회 100mg/kg의 페메트렉시드 100 μ l로 치료되고, i.p.로 주 1회 2mg/kg의 시스플라틴 100 μ l로 치료됨
- [0462] - ABTL0812+페메트렉시드/시스플라틴(n=20): 경구로 주 4회 물 + 5% 글리세롤 중에 재현탁된 120mg/kg의 ABTL0812, 200 μ l로 처리되고, i.p.로 100mg/kg의 페메트렉시드 100 μ l로 처리되고, i.p.로 주 1회 2mg/kg의 시스플라틴 100 μ l로 치료됨
- [0463] **결과:** 도 1에 제시된 바와 같이, 페메트렉시드 및 시스플라틴과 조합물로 투여된 ABTL0812는, 페메트렉시드/시스플라틴 치료 효과의 증강작용과 함께 강한 항종양 효과를 나타내어, 페메트렉시드/시스플라틴 치료군과 비교할 때 종양 체적의 상당한 감소를 가능하게 한다. ABTL0812 + 페메트렉시드/시스플라틴은, 페메트렉시드/시스플

라틴과 비교할 때 치료 33일부터(그 차이는 다음날에 보다 상당하였음) 41일의 치료 마지막 날까지 상당한 종양 감소를 나타내었다. 두 치료군 다에서, 페메트렉시드/시스플라틴 및 ABTL0812 + 페메트렉시드/시스플라틴은, 치료 22일부터 41일의 치료 마지막 날까지 비히클군과 비교할 때 상당한 종양 체적 감소를 나타내었다.

[0464] 치료로부터 유래된 독성과 관련하여, 도 2는 치료 41일에 걸쳐서 모니터링된 모든 4개의 군에 대한 총 체중의 시간 경과를 나타낸다. 독성 또는 임상병리학적 증상의 어떠한 징후도 인지되지 않았지만, 화학요법이 투여된 날에 음식 섭취의 감소로 인해서, 나머지와 비교할 때 ABTL0812 + 페메트렉시드/시스플라틴군의 제1 치료 주 동안 약간의 감소가 관찰되었다. 군 중 어느 것에서도 어떠한 추가적인 임상적 병리학적 징후도 관찰되지 않았다. 추가 상세사항에 대해서는 본 명세서 도 10을 참고하기 바란다.

[0465] **결론:** 이미 기술된 바와 같이, ABTL0812는 A549 세포로부터 유래된 폐암의 이종이식 모델에서 종양 성장을 감소시킨다. 이러한 모델에서, ABTL0812는 독성 효과 없이 페메트렉시드 및 시스플라틴의 항종양 활성도를 증강시킨다. 페메트렉시드 및 시스플라틴 요법은 폐선암종 암 환자에 대한 가장 일반적인 제1 라인 치료 선택이며, 따라서 이러한 결과는, ABTL0812와 페메트렉시드 및 시스플라틴의 병용 요법이 폐암 환자의 치료를 위한 임상적 흥미를 가질 수 있음을 시사한다.

[0466] 2.5:

[0467] *마우스에서 자궁내막 정위 모델에서 파클리탁셀과 조합된 ABTL0812의 효능 연구*

[0468] **연구 지점:** 제노패트(Xenopat)(스페인 바르셀로나 소재)

[0469] **GLP 연구:** 아니오

[0470] **시험 화합물:** ABTL0812(배취 001 R/2014), 파클리탁셀(테바사)

[0471] **시험 시스템:** 무흉선 누드-Foxn1nu 암컷 마우스

[0472] **목적:** 자궁내막암의 이시카와 정위 모델에서 ip 파클리탁셀과 조합된 경구로 투여된 ABTL0812의 항종양 효능을 평가하기 위함.

[0473] **방법:** 암컷 마우스에게 이시카와 세포주 유래된 종양 3mm³ 조각을 자궁에 정위적으로 이식하였다. 약물 치료를 시작하기 전에, 모든 동물을 칭량하고, 측진에 의해서 종양 체적을 평가하였다. 마우스를 이의 종양 체적을 기초로 무작위 블록 설계를 사용하여 군에 배정하였다. 파클리탁셀을 7일마다 i.p.로 투여하였다(15mg/kg). ABTL0812를 경구 위관 영양법(oral gavage)에 의해서 투여하였고, 이의 투여 스케줄은 5일 온(on), 2일 오프(off)(120mg/kg/일)이다. 종합적으로, 동물을 하기 표에 제시된 바와 같이 4개의 투여군으로 나누었다.

자궁내막 암 정위 모델에서의 투여군.

치료	용량 (mg/kg)	n	투여 경로	계획된 스케줄
비히클	-	7	<i>o.g.</i>	QD 5일 온/2일 오프
파클리탁셀	15	9	<i>i.p.</i>	7일마다
ABTL	120	10	<i>o.g.</i>	QD 5일 온/2일 오프
파클리탁셀 / ABTL0812	15 / 120	10	<i>i.p./o.g.</i>	7일마다 QD 5일 온/2일 오프

[0474]

[0475] 종양 체적을 수학적 $V = \pi/6 \times L \times W^2$ (식 중, L은 각각 종양의 장축이고, W는 단축임)에 따라서 추정하였다. 일상적인 모니터링 시에, 동물을 종양 성장의 효과 및 정상 거동, 예컨대, 이동성에 대한 치료제의 효과, 음식의 시각적 추정, 체중 증가/감소(체중은 약물 투여 동안 주 단위로 2회 측정하였음), 눈/모발 매팅(eye/hair matting) 및 임의의 다른 비정상적인 효과에 대해서 확인하였다. 사망 및 관찰된 임상적 징후를 각각의 하위세트 내의 동물의 수를 기초로 기록하였다.

[0476] 정위 종양은 희생 시에만 측정될 수 있다는 것을 고려할 때, 동물의 세트(군당 n=2 내지 3)를 치료 1주 후에 희생시켜 종양 성장에 대한 초기 효과를 결정하였다. 대부분의 동물을 치료 3주 후에 희생시켰다(군당 n=5 내지 7).

[0477] **결과:** 마우스의 세트(n=36)에게 3mm³의 이시카와 세포주 유래된 종양 단편을 정위적으로 이식하였다. 모든 실험 처리 동안 동물 거동에 대해서 어떠한 효과도 기록되지 않았다. 조합물 파클리탁셀로 처리된 동물은 감소된 종

양 증량 증가, 및 치료 기간 이후에 부분적으로 회복되는 약간의 증량 손실을 나타내었다. 대조군과 비교할 때 이러한 증량 손실이 10%에 도달하지 않았다는 것을 고려할 때, 그것은 독성이 있다고 간주되지 않았다. 약물 치료제를 1주 또는 3주 동안 투여한 후 동물을 희생시켰고, 종양 체적을 방법에 제시된 바와 같이 결정하였다. 1주 동안 처리된 동물에서 어떠한 차이도 관찰되지 않았다. 그러나, 3주 동안 처리된 동물에서 조합물 파클리탁셀+ABTL0812로 처리된 동물에 대해서 상가적 효과가 관찰되었다 - 본 명세서에서 도 11 참고.

- [0478] **결론:** 조합물 ABTL0812+파클리탁셀은, 대조군 동물에 비해서 조합물로 처리된 동물에서 상당한 종양 체적 감소가 관찰되는 바와 같이, 각각의 약물 단독의 효과에 비해서 상승작용적 효과를 나타내었다. 동시에, 조합물로 처리된 동물에서 약간의 체중 감소가 관찰되었다. 그러나, 이러한 효과는 독성이 존재하는 것으로 간주되지 않았다.
- [0479] **2.6:**
- [0480] *마우스에서 환자-유래된 이종이식(PDX) 자궁내막 모델에서 파클리탁셀 및 카보플라틴과 조합된 ABTL0812의 효능 연구*
- [0481] **연구 참조:** ABT-EI-043
- [0482] **연구 지점:** VH1R
- [0483] **GLP 준수:** 아니오
- [0484] **시험 화합물:** ABTL0812(배취 K102E = MEI-014-15)
- [0485] **참조 화합물:** 파클리탁셀(셀렉켄사 # S1150) 카보플라틴(시그마 알드리치사 # C2538)
- [0486] **시험 시스템:** 무흉선 누드-Foxn1nu 암컷 마우스
- [0487] **목적:** 누드 마우스에서 피하로 이식된 PDX 모델에서 ABTL0812 단독, 및 파클리탁셀 및 카보플라틴(P/C)과의 조합물의 항종양 활성도를 조사하기 위함.
- [0488] **방법:** 종양을, 혈청 조직학, 등급 IIIC2, 100%의 자궁내막 침윤 및 골반 및 대동맥 림프절 및 림프 혈관 공간 침윤을 갖고, p53 및 PI3KCA 유전자에서 돌연변이를 보유하는 환자로부터 수술에 의해서 제거하고, 몇몇 누드 마우스의 한쪽 옆구리에 이식하였다. 종양을 100mm³까지 성장시킨 후, 종양을 마우스로부터 추출하고, 2mm 길이의 조각으로 절단하고, 40마리의 마우스의 한쪽 옆구리에 재이식하였다. 평균 종양 체적이 100mm³에 도달하였을 때, 마우스를 치료군으로 무작위로 분포시키고, 하기와 투여하였다: 비히클(n=11); ABTL0812: 120mg/kg 경구로, 주당 5회(n=10); 파클리탁셀/카보플라틴(P/C): P:50mg/kg/C:15mg/kg 복강내(n=12); 및 ABTL0812 + P/C: 주당 4회 용량의 ABTL0812 및 1회의 P/C를 유지시키면서, ABTL0812(n=10)는 항상 제1 P/C 투여 2일 전 및 2일 후에 투여되었으며; 용량은 별개로 제공되는 경우와 동일하였다. 체적에 의해서 측정되는 종양 성장에 대한 치료의 영향에 의해서 요법의 효과를 측정하였다. 동물의 건강 상태 및 약물-유도된 독성을 연구 동안 동물 체중에 의해서 결정하였다. 종양 크기 발달 및 종양 증량을 양측 ANOVA(일 단위 분석)에 의해서 평가하였다. ABTL0812가 P/C 주기 이후에 만성적으로 투여되는 II상 임상 시험 설계를 모의실험하기 위해서, P/C 치료를 P/C군 및 ABTL0812+ P/C군에서 제거하여, ABTL0812를 만성적으로 유지시켰다. 추가 17일 동안 P/C 치료 제거 이후에 종양 체적을 측정하였다.
- [0489] **결과:** 종양이 대략 100mm³에 도달했을 때 40마리의 마우스의 세트를 4개의 치료군에 무작위로 분포시켰다. 본 명세서에서 도 12에서 나타낸 바와 같이, 치료 시작 47일 이후에, ABTL0812 + P/C는 비히클, ABTL0812 단독 및 P/C 단독과 비교할 때 가장 높은 효능을 나타내었고, 통계학적으로 유의한 종양 성장 감소를 나타내었다. 개선된 치료 결과는, 총 체중의 상당한 체중 손실의 부재에 의해서 인지되는 바와 같이 독성의 증가된 징후와 연관되지 않았다. 단독으로 투여된 ABTL0812는, 어떠한 관련 독성의 징후도 없이 P/C와 동일한 효능을 나타낸다. 47일에, ABTL0812의 투여 유지가 종양 재발을 방지하거나 지연시킬 수 있는지를 결정하기 위해서 ABTL0812를 만성적으로 주 5일 유지시키면서 P/C 투여를 중단하였다. P/C군(여기서 마우스는 치료 제공이 중단됨)의 경우, 종양은 약간 더 큰 기울기로 o와 유사하게 계속 성장하였지만, ABTL0812 투여가 유지된 ABTL0812 + P/C군은 종양 성장 비가 증가되지 않았을 뿐만 아니라, 차도의 징후를 나타내었다. 전체 실험 동안 ABTL0812가 유지된 ABTL0812군은, 일정한 성장 기울기를 유지하면서(이는 성장비를 증가시키는 내성 과정의 징후가 없음을 나타냄) P/C와 매우 유사한 종양 성장 저해를 나타내었다.
- [0490] **결론:** 조합물 ABTL0812+P/C는, P/C 단독(이것은 최초 47일 동안 비히클군과 비교할 때 또한 상당한 종양 체적

감소를 나타냄)과 비교할 때 상당한 더 큰 종양 체적 감소를 나타내는 상승작용적 효과를 나타내었다. 단일요법으로서 투여된 ABTL0812는 P/C의 투여에 의해서 얻은 효능과 동일한 종양 성장 감소 효능을 나타낸다. 15일에 ABTL0812군에서 단지 부분적으로 체중 감소가 관찰되었는데, 이는 다음 4일 동안 체중 감소를 회복하고, 실험의 나머지 동안 안정적으로 유지되었다. 다른 군 중 어느 것도 독성인 것으로 간주되는 어떠한 효과도 나타내지 않았다. ABTL0812가 제1 라인으로서 P/C와의 조합물로 투여되고, ABTL0812가 화학요법 주기 이후에 만성적으로 유지될 인간에서의 II상 임상 시험을 모의실험하기 위한 시도로, 본 발명자들은 ABTL0812를 유지시키면서, 47일에 P/C 치료를 제거하였다. P/C 및 ABL0812로부터 종양 성장은 감소되지 않았지만, ABTL0812의 만성 투여는 이러한 인간 자궁내막 PDX에서 P/C 치료 이후에 종양 재발을 회피하는 데 효능이 있었고, 이는 화학요법 제거 10일 후에 차도의 징후를 나타낸다.

[0491] **2.7:**

[0492] *MiaPaca-2* 세포가 이식된 마우스에서 인간 췌장 이종이식 모델에서 파클리탁셀/젠타빈(P/Gm)과 조합물로 투여된 ABTL0812의 효능 연구

[0493] **연구 참조:** ABT_EI_001_XP

[0494] **연구 지점:** 어빌리티 벤틀리 랩 - UAB

[0495] **GLP 준수:** 아니오

[0496] **시험 화합물:** ABTL0812(배취 K102E = MEI-014-15)

[0497] **참조 화합물:** 파클리탁셀/젠타빈(P/Gm)

[0498] **시험 시스템:** 무흉선 누드-Foxn1nu 암컷 마우스

[0499] **목적:** 췌장암의 MiaPaCa2 이종이식 마우스 모델에서 P/Gm과의 조합물에서 경구 경로에 의한 ABTL0812의 항종양 효능을 평가하기 위함. 비히클, ABTL0812 및 ABTL0812+P/Gm의 조합물과 함께, i.p.로 투여된 P/Gm을 양성 대조군으로서 사용하였다. 종양 성장 및 화합물의 내약성에 의해서 효능을 평가하였고, 동물 중량의 발달에 의해서 독성을 평가하였다.

[0500] **방법:** 무흉선 암컷 누드 마우스(군당 n = 9)에게 피하 경로를 통해서 0.1ml의 MiaPaca2 세포(마트리젤과의 1:1의 혈청 무함유 DMEM 배지 중의 5×10^6 개 세포/ml)를 한쪽 옆구리에 주사하였다. 종양 체적(TV)을 주 3회 길이 \times 폭² \times 1/2로서 측정하였다. 평균 종양 체적이 100mm³에 도달하였을 때, 마우스를 치료군으로 무작위로 분포시키고, 하기와 투여하였다: ABTL0812 120mg/kg, 주 5회; P/Gm 15mg/kg 및 60mg/kg 주 2회 및 ABTL0812+P/Gm의 조합물, 여기서 ABTL0812는, 총 4주 동안 항상 P/Gm의 투여(3일 및 6일) 2일 전에 주 4회(1일, 2일, 4일 및 5일) 제공되었음.

[0501] 체적에 의해서 측정되는 종양 성장에 대한 치료의 영향에 의해서 요법의 효과를 측정하였다. 동물의 건강 상태 및 약물-유도된 독성을 연구 동안 동물 체중에 의해서 결정하였다. 종양 크기 발달을 양측 ANOVA(일 단위 분석)에 의해서 평가하였고, 상당한 차이가 있는 날에 스튜던트 t-검정에 의해서 발견하였다.

[0502] **결과:** 본 명세서에서 도 13의 그래프는, 종양 체적 및 독성의 척도로서의 총 체중에 대한, P/Gm과 조합물로 경구로 투여된 ABTL0812의 효과를 나타낸다. P/Gm과의 조합물의 ABTL0812는, 제시된 시간에 P/Gm 단독과 비교할 때 종양 체적을 상당히 감소시키는 가장 큰 효능을 나타낸다. 추가로, ABTL0812+P/Gm 조합물 치료는, 나머지 군에서 관찰되는 것과 상반되게, 치료 후 10일로부터 모든 동물에서 종양 퇴행을 나타낸다. ABTL0812 단독은 치료 후 최초 15일 이내에 긍정적인 효과를 갖는 것으로 보이며, 이는 다음 날 비히클군과 유사한 종양 체적을 나타낸다. 제시된 용량의 P/Gm 치료는 비히클군 및 ABTL0812군과 비교할 때 종양 체적을 감소시키지만, 분석되는 임의의 시간에 통계학적 유의성이 없다. 총 체중 그래프에서, 본 발명자들은 나머지 군과 비교할 때 총 체중에서 ABTL0812+P/Gm의 조합물의 영향을 인지할 수 있다. ABTL0812+P/Gm의 제1 용량 이후에 약간의 체중 손실이 존재하지만, 조합물로부터 유래된 독성은 미미하였고, 실험 동안 동물 중 어느 것도 급성 독성 효과가 존재하지 않았다.

[0503] **결론:** 조합물 ABTL0812+P/Gm은 P/Gm 단독과 비교할 때 상당히 더 큰 종양 체적 감소로 상승작용적 효과를 나타내었다. P/Gm은 또한 비히클군 및 ABTL0812군과 비교할 때 더 큰 종양 체적 감소를 나타내지만, 통계학적으로 유의하지는 않다. 단일요법으로서 투여된 ABTL0812는 비히클군으로 얻은 동일한 종양 성장 곡선을 나타낸다. 주목할 만한 점은 ABTL0812+P/Gm 치료가, 치료 10일까지 종양 체적을 약 100mm³로 유지시키고, 치료 10일 이후에

100mm³ 미만으로 유지시키면서(이는 종양 퇴행을 나타냄), 조합물로 처리된 개별 동물 모두에서 종양 퇴행을 유도할 수 있다는 것이다. ABTL0812+P/Gm군에서 부분적으로 체중 감소가 관찰되었지만, 임의의 군으로부터의 마우스 중 어느 것도 독성인 것으로 간주되는 어떠한 효과도 나타내지 않았다.

- [0504] **2.8:**
- [0505] *MiaPaca-2* 세포가 이식된 마우스에서 인간 췌장 이종이식 모델에서 넵-파클리탁셀/젬시타빈(넵-Pac/Gm)과의 조합물로 투여된 ABTL0812의 효능 연구
- [0506] **연구 참조:** ABT-EI-053
- [0507] **연구 지점:** 어빌리티 베투얼 랩 - UAB
- [0508] **GLP 준수:** 아니오
- [0509] **시험 화합물:** ABTL0812(배취 K102E = MEI-014-15)
- [0510] **참조 화합물:** 젬시타빈-염산염(시그마 알드리치사 G6423). 넵-파클리탁셀(아브락산(Abraxane; ID: 3369272 셀젠사)
- [0511] **시험 시스템:** 무흉선 누드-Foxn1nu 암컷 마우스
- [0512] **목적:** 본 연구의 목적은, Mi-aPaca2 세포가 이식된 면역억제된 누드 마우스에서의 생체내 인간 췌장 이종이식 모델에서 복강내로 투여된 표준 치료(SOC) 화학요법 젬시타빈 및 콤보 젬시타빈/넵-파클리탁셀의 항종양 효과를 증강시키는 경구로 투여된 ABTL0812의 효능 및 안정성을 평가하는 것이었다. 두 화학요법 선택은 인간에서 진행성 췌장암의 치료를 위한 가장 일반적인 제1 라인 요법이다.
- [0513] **방법:** MiaPaca2 세포주를 일상적으로 배양하고, 지수 성장기의 세포를 수거하고 종양 접종을 위해서 계수하였다. 55마리의 면역결핍 무흉선 누드 암컷 마우스의 한쪽 옆구리에 FBS를 함유하지 않는 50 μ l의 성장 배지 및 50 μ l의 매트릭젤(코닝사 #354234) 중에 현탁된 5 \times 10⁶개의 MiaPaca2 세포를 피하 주사하였다. 종양 체적을 주 3일 모니터링하고, 변동성을 최소화하기 위해서 50mm³보다 더 작은 종양 또는 150mm³을 초과하는 종양을 제외하고, 종양이 100mm³(50 내지 150mm³)에 도달했을 때, 동물을 유사한 평균 군내 종양 체적을 나타내는 6개의 치료군으로 균일하게 분포시켰다. 치료군은 다음과 같았다:
 - [0514] - 비히클군(n=9): 경구로 주 5회 200 μ l의 물 + 5% 글리세롤로 치료되고(ABTL0812 비히클), i.p.로 주 2회 200 μ l의 염수 완충액으로 치료됨(화학요법 비히클).
 - [0515] - ABTL0812(n=9): 경구로 주 5회 200 μ l의 증류수 + 5% 글리세롤 중의 120mg/kg으로 치료됨.
 - [0516] - 젬시타빈(n=9): i.p.로 주 2회 100 μ l의 멸균수 중의 60mg/kg으로 치료됨.
 - [0517] - 젬시타빈 + 넵-파클리탁셀(n=8): 넵-파클리탁셀을 0.9% NaCl 용액 중에서 분말 스탁(10%(m/m)으로부터 새로 제조하고, i.p.로 주 2회 5mg/kg의 230 μ l로 투여함. 젬시타빈을 i.p.로 100 μ l의 멸균수 중의 60mg/kg으로 주 2회 투여하였다. 창자 괴사를 회피하고 넵-파클리탁셀 및 젬시타빈 주사를 마우스 복부에서 가능한 서로 멀리 유지시키기 위해서 주사 부위를 변화시키는 것이 중요하다.
 - [0518] - 젬시타빈 + ABTL0812(n=10): 경구로 주 5회 200 μ l의 증류수 + 5% 글리세롤 중의 120mg/kg의 ABTL0812로 치료되고, i.p.로 주 2회 100 μ l의 멸균수 중의 60mg/kg의 젬시타빈이 투여됨. ABTL0812는 항상 i.p. 주사로부터 유래된 스트레스를 줄이려는 목적으로 화학요법 이전에 투여되었고, 즉 일반적으로 마지막 투여로서 적용된다.
 - [0519] - 젬시타빈 + 넵-파클리탁셀 + ABTL0812(n=8): 경구로 주 5회 200 μ l의 증류수 + 5% 글리세롤 중의 120mg/kg의 ABTL0812로 치료되고, i.p.로 주 2회 100 μ l의 멸균수 중의 60mg/kg의 젬시타빈이 투여되고, i.p.로 주 2회 230 μ l의 0.9% NaCl 용액으로 5mg/kg의 넵-파클리탁셀이 투여됨. 젬시타빈 + 넵-파클리탁셀군에서와 같이, 주사는 복부의 분리된 면적에 투여됨. ABTL0812는 항상 i.p. 주사로부터 유래된 스트레스를 줄이려는 목적으로 화학요법 이전에 투여되었다.
- [0520] 주 3일 종양 체적을 측정함으로써 치료 효능을 평가하였다. 추가로, 총 체중을 주 3일 모니터링하여 임상병리학적 증상을 나타내는 징후의 육안 관찰에 더하여 치료와 연관된 독성을 시험하였다. 연구 이후에, 마우스를 이산화탄소 흡입에 의해서 안락사시키고, 경추 파열법에 의해서 사망을 추가로 확인하였다.
- [0521] **결과:** 본 발명자들은, ABTL0812에 의해서 증강되어, 화학요법 용량의 감소를 가능하게 하고, 결과적으로 이의

원치 않는 이상 반응을 감소시킬 수 있는 강한 항종양 반응을 갖지 않게 하려는 목적으로 화학 요법의 최적 미만의 용량(자료를 기초로)을 선택하였다. 도 14는 상이한 요법의 화학요법, ABTL0812 또는 둘의 조합물로 치료된 MiaPaca2-유래된 이종이식편의 종양 체적 진행을 나타낸다. 도 14A는 ABTL0812 및 비히클 치료에 더하여, 켈시타빈 + 넵-Pac + ABTL0812 치료와 비교할 때 켈시타빈 + 넵-Pac 치료된 이종이식편의 종양 체적 진행을 나타낸다. 비히클군과 비교할 때, 삼중 조합물 Gem+넵-Pac+ABTL0812 만 22일부터 시작하여, 연구 마지막까지 통계학적 유의성을 유지하는 상당한 종양 체적 감소를 나타내며, 치료 마지막 5일은 최고 종양 체적 차이를 나타내고, 이는, 비히클군과 비교할 때 종양 체적이 상당히 상이하지는 않은 Gem + 넵-Pac군과 상반되었다. Gem + 넵-Pac + ABTL0812 대 Gem + 넵-Pac를 비교할 때, 삼중 조합물은 치료 마지막 날에 종양 체적을 상당히 감소시킨다. 또한, 단독으로 투여된 ABTL0812는 최초 20일 치료 동안 Gem + 넵-Pac군보다 종양 체적 발달에서 더 양호한 반응을 나타내며, 나머지 연구 동안 유사한 종양 체적 발달을 나타내지만, 임의의 시간 지점에서 어떠한 유의한 차이도 관찰되지 않았다.

[0522] 도 14B는 ABTL0812 및 비히클 치료에 더하여, 켈시타빈 + ABTL0812 치료와 비교할 때 켈시타빈 치료된 이종이식편의 종양 체적 진행을 나타낸다. 비히클군과 비교할 때, 이중 조합물 Gem + ABTL0812 만 17일부터 시작하여, 연구 마지막까지 통계학적 유의성을 유지하는 상당한 종양 체적 감소를 나타내며, 이는, 비히클군과 비교할 때 종양 체적이 상당히 상이하지는 않은 켈시타빈군과 상반되었다. Gem 대 Gem + ABTL0812를 비교할 때, 이중 조합물은 치료 마지막 날에 종양 체적을 상당히 감소시킨다. 또한, 단독으로 투여된 ABTL0812는 전체 연구 동안 Gem군보다 종양 체적 발달에서 더 양호한 반응을 나타내지만, 임의의 시간 지점에서 어떠한 유의한 차이도 관찰되지 않았다.

[0523] 마우스 총 체중을 전체 연구 동안 주 3회 모니터링하였다. 도 14C는 비히클군 및 ABTL0812군에 더하여 Gem + 넵-Pac 및 Gem + 넵-Pa + ABTL0812의 총 체중 발달을 나타내고, 도 14D는 비히클군 및 ABTL0812군에 더하여 Gem 및 Gem + ABTL0812에 대한 총 체중 발달을 나타낸다. 체중 손실과 관련하여 군 중 어느 것에서도 독성의 징후가 관찰되지 않았고, 모든 군은 전체 연구 동안 체중 증가를 나타내었는데, 이는 치료와 연관된 독성이 존재하지 않음을 나타낸다. 군 중 어느 것에서도 어떠한 추가적인 임상적 병리학적 징후도 관찰되지 않았다. 추가 상세사항에 대해서는 도 14를 참고하기 바란다.

[0524] **결론:** 본 연구는 진행성 췌장암의 치료에서의 단독 또는 SOC 화학요법과 조합된 ABTL0812의 효능을 결정하기 위해서 설계되었다. 넵-파클리탁셀과의 조합물의 켈시타빈 또는 켈시타빈 단독은 대부분의 진행성 췌장암 환자를 위해서 선택되는 치료이며, 따라서 본 발명자들은 ABTL0812과의 조합물에 의해서 그리고 최적 미만의 용량의 화학요법을 사용하여 바람직하지 않은 이차 효과의 감소를 가능하게 하는 두 치료제의 증강작용을 평가하였다. ABTL0812는 비히클 및 화학요법 치료 단독과 비교할 때, 독성을 감소시키면서 두 화학요법 치료를 증강시키고, 최고 종양 체적 감소를 나타낸다. 추가로, 단독으로 투여된 ABTL0812는 화학요법 치료와 유사한 효능을 나타내고, 치료군 중 어느 것에서도 총 체중과 관련된 임상병리학적 또는 독성 관련 징후가 관찰되지 않았다.

[0525] **2.9:**

[0526] 단독 또는 시스플라틴과의 조합물에서 신경모세포종 이종이식 모델(시스플라틴 감응성)의 ABTL0812의 효능 연구

[0527] **연구 참조:** ABTL0812 노트북, pg 20-36

[0528] **연구 지점:** 발리 드헤브론 리서치 인스티튜트(Vail d'Hebron Research Institute)의 소아암에서의 중개 연구 실험실

[0529] **GLP 준수:** 아니오

[0530] **시험 화합물:** ABTL0812(배취 002/2013)

[0531] **참조 화합물:** 시스플라틴(시그마사 # C2210000)

[0532] **시험 시스템:** Nu/nu 암컷 마우스, SH-SY5Y 세포주

[0533] **목적:** 신경모세포종 세포주 SH-SY5Y 단독 또는 시스플라틴과의 조합물에서 ABTL0812의 효능을 결정하기 위함.

[0534] **방법:** 면역결핍 무흉선 NMRI-Foxn1^{tm1a}/Foxn1^{tm1a} 누드 마우스에게 피하로 SH-SY5Y 세포를 주사하였다. 이 세포주는 루시페라제를 발현하도록 유전적으로 변형되었고, 이것은 종양 크기뿐만 아니라 전이 형성의 생체내 연구를 가능하게 할 것이다. 종양이 80mm³의 평균 체적에 도달했을 때, 마우스를 무작위로 상이한 치료군에 분포시켰다. ABTL0812를 경구로 120mg/kg으로 일 단위로 투여하였다. 동시에 본 발명자들은 신경모세포종의 치료를 위해서

화학요법 유도 단계에 포함되는 약물인 시스플라틴을 사용하였다. 시스플라틴을 2mg/kg으로 i.p.로 주 2회 투여 하였다(Wang et al. 2010). 추가로, 본 발명자들은 제시된 용량으로 ABTL0812와 시스플라틴의 병용 효과를 연구 하였다.

[0535] **결과: A. 종양 크기.** 본 실험은, ABTL0812가 시스플라틴과 유사한 효능으로 종양 진행을 저해함을 나타내었다. 치료 10일 후, 대조군의 동물을 종양 크기와 관련된 윤리 문제로 인해서 희생시켜야 했다. 동시에, 치료군의 동물 중 절반을 희생시켜 종양 중량, 혈액 파라미터 및 전이 형성을 측정하였다(하기 참고). 이러한 군에서 희생을 위한 동물의 선택은 종양 크기의 통계학적 분포에 따라서 수행하였다. 희생시킨 마우스의 종양 중량 측정은, ABTL0812 효능이 표준 치료인 시스플라틴과 유사하다는 관찰을 확인해주었다. 치료군의 남아있는 동물(군당 대략 5 마우스)에서의 종양 체적의 분석은, ABTL0812와 시스플라틴의 조합물이 종양 성장의 장기간 안정화를 유발한다는 것을 나타내었다. 체중의 모니터링은, ABTL0812로의 치료가 체중의 약간의 손실(10% 미만)을 일시적으로 유도한다는 것을 나타내었다. 그러나, 이러한 효과는 수 일 이후에 회복되었다. 추가 상세사항에 대해서는 본 명세서 도 15를 참고하기 바란다.

[0536] **B. 안전성 프로파일.** 치료의 안전성을 평가하기 위한 혈액 분석은, ABTL0812가 혈액 헤마토크리트에는 영향을 주지 않았지만, 시스플라틴은 빈혈을 유도하였고, 백혈구 수치를 감소시켰다는 것을 나타낸다(하기 표 참고). 시스플라틴-연관된 빈혈은, 이러한 화학요법 약물로 치료된 환자에서 관찰되는 빈번한 부작용이다(Wood and Hrushesky 1995).

SH-SY5Y 이종이식 모델에서 동물의 혈액 분석. 혈액을 희생 시에 동물로부터 채취하고, 자동 분석기로 혈액 조성을 결정하였다. ANOVA 그 다음 본페로니에 의해서 *p<0.05.

파라미터	비히클	ABTL0812	시스플라틴	ABTL0812+시스플라틴
RBC (x10⁶/μL)	7.9±1.0	7.9±0.4	6.8±0.9*	8.4±1.1
WBC (x10³/μL)	3.8±1.4	3.9±1.3	3.0±0.6	2.9±1.5
헤마토크리트 (%)	41.5±4.3	40.2±1.4	37.3±2.7	43.4±5.3

[0537]

[0538] **C. 전이 형성.** 전이 형성에서 ABTL0812의 효과를 조사하기 위해서, 본 발명자들은 루시페라제 리포터 백터가 형질도입된 SH-SY5Y 세포주를 사용하였다. 상기에 기술된 바와 같이, 이러한 세포주로부터 유래된 이종이식 종양을 보유하는 마우스를 ABTL0812, 시스플라틴 또는 두 약물의 조합물로 치료하였다. 치료 10일 후, 동물을 희생시키고, 폐 및 간에서 루시페라제-발현 세포를 모니터링함으로써 생체외에서 전이를 평가하였다. 이러한 분석은, 단독으로 또는 시스플라틴과의 조합물의 ABTL0812가 이러한 기관에서 전이 형성을 저해하였다는 것을 나타내었다. 이에 반해서, 시스플라틴 단독은 비히클-치료된 동물과 비교할 때 전이 형성 저해에서 유의한 효과를 갖지 않았다.

[0539] **결론:** 단일 작용제로서의 ABTL0812는 혈액 파라미터와 관련하여 더 양호한 안전성 프로파일을 가지면서 시스플라틴과 대등한 효과를 갖는다. 흥미롭게도, ABTL0812와 시스플라틴의 조합물은 더 긴 기간 동안 종양 진행의 안정화를 초래한다. 추가로, ABTL0812는 신경모세포종의 마우스 모델에서 자발적인 전이 형성을 저해하였지만, 시스플라틴은 그렇지 않았다. 이러한 데이터는, ABTL0812가 현재 백금계 화학요법 치료와 비교할 때 향상된 치료 효과를 가질 수 있다는 것을 추가로 뒷받침한다.

[0540] **2.10:**

[0541] *마우스에서 인간 삼중 음성 유방암(MDA-MB-231) 이종이식에서 독소루비신의 조합물의 ABTL0812의 효능*

[0542] **연구 참조:** 계류 중임

[0543] **연구 지점:** UAB의 어빌리티 래보러토리.

[0544] **GLP 준수:** 아니오

[0545] **시험 화합물:** ABTL0812(배취 002/2012)

[0546] **참조 화합물:** 독소루비신(시그마사 # D1515)

[0547] **시험 시스템:** Nu/nu 수컷 마우스

- [0548] **목적:** 인간 삼중 음성 유방암 이종이식에서 ABTL0812 단독 및 독소루비신과의 조합물의 항종양 활성도를 조사하기 위함
- [0549] **방법:** MDA-DB-231 세포주를 DMEM 10% FBS 중에서 일상적으로 배양하고, 지수 성장기의 세포를 수거하고 종양 접종을 위해서 계수하였다. 마우스의 한쪽 옆구리에 FBS를 함유하지 않는 50 μ l의 성장 배지 및 50 μ l의 매트릭젤 (코닝사 #354234) 중에 현탁된 2.5 \times 10⁶ 개의 MDA-DB-231 세포를 주사하였다. 종양 체적을 주 3일 모니터링하고, 변동성을 최소화하기 위해서 50mm³보다 더 작은 종양 또는 150mm³을 초과하는 종양을 제외하고, 종양이 100mm³(50 내지 150mm³)에 도달했을 때, 동물을 유사한 평균 군내 종양 체적을 나타내는 4개의 치료군으로 균일하게 분포시켰다.
- [0550] 치료군은 다음과 같았다:
- [0551] - 비히칼군(n=7): 경구로 주 4일 200 μ l의 물 + 5% 글리세롤로 치료되고, 주 1회 100 μ l의 생리 식염수의 2회 i.p. 주사로 치료됨
- [0552] - ABTL0812(n=9): 경구로 주 5회 물 + 5% 글리세롤 중에 현탁된 120mg/kg의 ABTL0812, 200 μ l로 치료됨
- [0553] - 독소루비신(n=9): i.p.로 주 1회 투여된 2mg/kg의 독소루비신 100 μ l로 치료됨
- [0554] - ABTL0812 + 독소루비신(n=9): 경구로 주 4일 120mg/kg의 ABTL0812, 200 μ l로 치료되고, i.p.로 주 1회 2mg/kg의 독소루비신 100 μ l로 치료됨.
- [0555] **결과:** 독소루비신과의 조합물로 투여된 ABTL0812는 MDA-DB-231 세포로부터 유래된 이종이식편에서 생체내에서 가장 양호한 항종양 효과를 나타낸다. 단독으로 투여된 ABTL0812는, 독소루비신 단독과 유사한 종양 체적 감소를 나타내었지만, 독소루비신과의 이중 조합물 ABTL0812는, 연구 이후에 상당한 차이로 최고 종양 체적 감소를 나타낸다. 모든 치료군은, 총 체중의 유사한 발달을 나타내었는데, 이는 치료와 연관된 독성이 없음을 나타낸다. 추가 상세사항에 대해서는 본 명세서 도 16을 참고하기 바란다.
- [0556] **결론:** 이미 기술된 바와 같이, ABTL0812는 MDA-DB-231 세포로부터 유래된 유방암의 이종이식 모델에서 종양 성장을 감소시킨다. 이러한 모델에서, ABTL0812는 독소루비신의 항종양 활성도를 증강시킨다. 독소루비신 요법은 유방암 환자에 대한 일반적인 치료이며, 따라서 이러한 결과는 ABTL0812과 독소루비신의 병용 요법이 유방암 환자의 치료를 위한 임상적 흥미를 가질 수 있음을 시사한다.
- [0557] **2.11:**
- [0558] *마우스에서 인간 담관암종(EGI-1) 이종이식에서 켄시타빈 및 시스플라틴과의 조합물의 ABTL0812의 효능*
- [0559] **연구 참조:** ABT-EI
- [0560] **연구 지점:** 바이오도노스티아 헬스 리서치 인스티튜트의 간 질환 그룹(Liver Disease Group at Biodonostia Health Research Institute)
- [0561] **GLP 준수:** 아니오
- [0562] **시험 화합물:** ABTL0812(배취 002/2012)
- [0563] **참조 화합물:** 켄시타빈-염산염(시그마 알드리치사 G6423) 및 시스플라틴(시그마사 # C2210000)
- [0564] **시험 시스템:** Nu/nu 수컷 마우스
- [0565] **목적:** 인간 담관암종 이종이식에서 ABTL0812 단독, 및 켄시타빈 및 시스플라틴과의 조합물의 항종양 활성도를 조사하기 위함. 켄시타빈 및 시스플라틴 콤보는 담관암종의 치료를 위한 기준 요법 중 하나이다.
- [0566] **방법:** EGI-1 세포주를 DMEM 10% FBS 중에서 일상적으로 배양하고, 지수 성장기의 세포를 수거하고 종양 접종을 위해서 계수하였다. 마우스의 한쪽 옆구리에 FBS를 함유하지 않는 50 μ l의 성장 배지 및 50 μ l의 매트릭젤(코닝사 #354234) 중에 현탁된 1 \times 10⁶ 개의 H1957 세포를 주사하였다. 종양 체적을 주 3일 모니터링하고, 변동성을 최소화하기 위해서 50mm³보다 더 작은 종양 또는 150mm³을 초과하는 종양을 제외하고, 종양이 100mm³(50 내지 150mm³)에 도달했을 때, 동물을 유사한 평균 군내 종양 체적을 나타내는 4개의 치료군으로 균일하게 분포시켰다.
- [0567] 치료군은 다음과 같았다:

- [0568] - 비히클군(n=8): 경구로 주 4일 200 μ l의 물 + 5% 글리세롤로 치료되고, 주 1회 100 μ l의 생리 식염수의 2회 i.p. 주사로 치료됨
- [0569] - ABTL0812(n=8): 경구로 주 5회 물 + 5% 글리세롤 중에 현탁된 120mg/kg의 ABTL0812, 200 μ l로 치료됨
- [0570] - 쯤시타빈/시스플라틴(n=8): 주 1회 i.p.로 투여된 50mg/kg의 쯤시타빈 100 μ l 및 i.p.로 투여된 2mg/kg의 시스플라틴 100 μ l로 치료됨
- [0571] - ABTL0812 + 쯤시타빈/시스플라틴(n=8): 경구로 주 4일 120mg/kg의 ABTL0812, 200 μ l로 치료되고, 주 1회 i.p.로 투여된 50mg/kg의 쯤시타빈 100 μ l 및 i.p.로 투여된 2mg/kg의 시스플라틴 100 μ l로 치료됨
- [0572] **결과:** 쯤시타빈 및 시스플라틴과의 조합물로 투여된 ABTL0812는 EGI-1 세포로부터 유래된 이종이식편에서 생체 내에서 가장 양호한 항종양 효과를 나타낸다. 쯤시타빈 및 시스플라틴의 투여는 비히클군과 비교할 때 종양 체적을 감소시켰지만, 비히클과 비교할 때 통계학적으로 유의한 종양 체적 감소를 나타낸 ABTL0812 + 쯤시타빈 및 시스플라틴 치료와 상반되게 어떠한 통계학적으로 유의한 차이도 없었고, 단독으로 투여된 ABTL0812는 치료 마지막 날까지 비히클과 비교할 때 종양 체적 감소를 나타내지 않았고, 여기서 이것은 화학요법군과 유사한 종양 체적을 나타내었다. 추가 상세사항에 대해서는 도 17을 참고하기 바란다.
- [0573] **결론:** 이미 기술된 바와 같이, ABTL0812는 EGI-1 세포로부터 유래된 담관암종의 이종이식 모델에서 종양 성장을 감소시킨다. 이 모델에서, ABTL0812는 쯤시타빈 및 시스플라틴 투여의 항종양 활성도를 증강시키고, 쯤시타빈 및 시스플라틴 요법은 담관암종 환자에 대한 일반적인 치료 선택이기 때문에, 이러한 결과는, ABTL0812와 쯤시타빈 및 시스플라틴의 병용 요법이 담관암종 환자의 치료를 위한 임상적 흥미를 가질 수 있음을 시사한다.
- [0574] **실시예 3: 화학요법과의 조합물의 독성**
- [0575] 화학치료제와 조합된 ABTL0812의 독성에 관한 정보를 번역억제된 마우스에서 수행된 효능 연구 동안 얻었다. ABTL0812 +/- 파클리탁셀 +/- 카보플라틴의 조합물의 구체적인 독성 연구를 수행하였다.
- [0576] **연구 참조:** N-02220
- [0577] **연구 지점:** 비보테크니아(Vivotecnia)(스페인 마드리드 소재)
- [0578] **GLP 연구:** 아니오
- [0579] **시험 화합물:** ABTL0812(배취 001 R/2014), 파클리탁셀(오로비타스사(Aurovitas), 배취 68J5041), 카보플라틴(시그마-알드리치사, 배취 LSBL7058v)
- [0580] **시험 시스템:** CD-1 암컷 마우스, 12주령.
- [0581] **목적:** 2주 투여 후 카보플라틴 및 파클리탁셀과의 조합물의 ABTL0812의 독성 프로파일의 결정.
- [0582] **방법:** 45마리의 암컷 CD-1 마우스를, 치료제 및 참조 약물(파클리탁셀 및 카보플라틴)이 투여된 날이 상이한 9개의 실험군(A 내지 I)(군에 대해서 5마리의 동물)으로 체중 계측화 방법에 의해서 분포시켰다. 하기 표는 치료군을 요약한다. 이전 효능 연구에서와 동일한 투여 스케줄 및 용량이 투여되었음을 주목하기 바란다.

마우스에서 ABTL0812, 파클리탁셀, 카보플라틴 및 이들의 조합물의 독성을 평가하기 위한 치료군.

군	치료	용량 (mg/kg)	스케줄 (연구일)	
			제1 기간	제2 기간
A	비히클	-	2-6	9-13
B	ABTL0812 (p.o.)	120	2-6	9-13
C	파클리탁셀(i.p.)	15	2	9
D	카보플라틴 (i.p.)	50	2	9
E	파클리탁셀(i.p.)	15	2	9
	카보플라틴 (i.p.)	50	2	9
F	ABTL0812 (p.o.)	120	2-6	9-13
	파클리탁셀(i.p.)	15	2	9
	카보플라틴 (i.p.)	50	2	9
G	ABTL0812 (p.o.)	120	2-6	9-13
	파클리탁셀(i.p.)	15	1	8
	카보플라틴 (i.p.)	50	1	8
H	ABTL0812 (p.o.)	120	2-6	9-13
	파클리탁셀(i.p.)	15	2	9
I	ABTL0812 (p.o.)	120	2-6	9-13
	카보플라틴 (i.p.)	50	2	9

[0583]

[0584]

안전성 평가는, 전체 연구에 걸쳐서 기록된 관찰된 사망률, 국지적 및 전신 임상 징후, 체중 및 음식 소모에 관련된다. 또한, 임상 병리학 결정(생화학 및 혈액학)은 모든 동물에서 희생 전에 수행되었다. 관찰 기간 이후(마지막 투여 후 1일)에, 모든 살아있는 동물을 희생시키고, 전체 부검에 적용하였다. 추가로, 안전성 평가는 또한 희생 시에 수집된 선택된 목표 기관의 중량을 기준으로 하였다.

[0585]

결과: 시험 약물의 반복되는 경구 치료 및 참조 약물의 복강내 치료는 사망을 야기하지 않았다. 치료와 관련하여 국지적 임상 징후 및 전신 임상 징후 어느 것도 보고되지 않았다.

[0586]

평균 체중 증가의 약간의 차이가 연구 기간에 걸쳐서 동물에서 관찰되었다. 군 A(대조군) 및 군 C(주 1회 일정 용량의 파클리탁셀로 치료됨)로부터의 동물을 제외한 대부분의 동물은 최초 연구 4일에 체중이 감소하는 경향을 나타내었다. 그러나, 대부분의 동물에서 전체 연구 기간에 걸쳐서 절대 체중 증가에서 어떠한 통계학적으로 유의한 차이도 관찰되지 않았다. 몇몇 동물군(비히클로 치료된 군 A, 파클리탁셀로 치료된 군 C 및 파클리탁셀과 카보플라틴의 조합물로 치료된 군 E)과 비교할 때, 2회의 5일 기간 동안 일 단위로 1회의 ABTL0812의 경구 용량 및 주 단위로 1회 파클리탁셀 및 카보플라틴의 복강내 용량(동일한 날에 각각의 기간의 제1 경구 용량)이 투여된 군 F로부터의 동물 만 전체 연구 기간에 걸쳐서 체중 증가가 상당히 감소하였다.

[0587]

작은 샘플 크기로 인해서 통계학적 분석을 수행하는 것이 가능하지 않았지만, 예측된 음식 소모는 나머지 동물보다 군 A로부터의 동물에서 더 높은 것으로 보였다. 임상적 생화학 파라미터와 관련하여, 대조군과 비교할 때 대부분의 군에서 더 낮은 크레아티닌 및 트라이글리세리드 수준이 보고되었다. 다른 한편, 대조군과 비교할 때 경구 ABTL0812 투여 및 파클리탁셀 및 카보플라틴의 복강내 투여의 조합물로 치료된 군에서, 헤마토크리트 수준(군 F로부터의 동물의 경우), 그리고 혈소판 수준(군 F 및 군 G로부터의 동물)의 통계학적으로 유의한 감소가 관찰되었다. 이들 값은 정상 범위였지만, 임상 병리학 파라미터에서의 치료 효과를 배제할 수 없었다.

[0588]

치료 종료 후에 안락사시킨 모든 동물의 부검 시의 육안 관찰은 시험 약물 관련된 것이라고 간주된 어떠한 관련 변화도 나타내지 않았다. 동물 ID32의 간 상의 백색 면적의 존재 및 동물 ID33의 췌장 상의 착색이 관찰되었다. 또한, 절대 및 상대 기관 중량은 치료군 간에 유사하였다.

[0589] 하기 표는 안전성 관점에서 가장 중요한 소건을 요약한다.

ABTL0812, 및 파클리탁셀 및 카보플라틴과의 조합물의 독성 연구에서 가장 관련된 생화학적 소견 및 혈액학적 소견

군	치료 (PTX/CP 에 대한 일)	체중 증가 (g)		생화학			혈액학		
		D 1-4	D 8-11	유레아 mmol/L	크레아 티닌 μmol/L	트라이글 리세리드 mmol/L	WBC x10 ³ /μL	RBC x10 ⁶ /μL	PLT x10 ³ /μL
A	Control	0.784	0.630	8.10	14.35	2.31	6.96	9.24	1055
B	ABTL	-0.804	0.138	3.66	9.18	0.94	5.94	9.57	1293
C	PTX, D2/9	0.354	0.442	9.50	9.74	1.31	6.28	9.59	1378
D	CP, D2/9	-0.626	-0.450	9.50	8.83	1.35	7.09	8.40	790
E	PTX + CP, D2/9	-0.612	0.232	8.26	8.86	1.26	6.37	8.49	740
F	ABTL + PTX + CP, D2/9	-1.322	-0.540	6.82	9.07	1.00	4.53	8.41	470
G	ABTL + PTC + CP, D1/8	-0.468	-0.116	6.05	9.24	1.20	6.25	8.82	443
H	ABTL + PTX, D2/9	-1.342	0.020	6.86	7.96	1.52	6.77	9.71	1249
I	ABTL + CP, D2/9	-0.562	-1.284	6.26	8.58	1.68	6.11	8.32	670

[0590]

[0591] 결론: 얻은 이러한 결과를 고려하여, 검증된 실험 조건 하에서 하기와 같이 결론을 내릴 수 있다:

[0592]

- 반복된 경구 시험 약물 ABTL0812 투여 단독, 및 파클리탁셀 및 카보플라틴의 주 단위 복용내 투여와의 조합은, 사망을 초래하지 않았고, 양호하게 용인되었는데, 그 이유는 독성을 나타내는 국지적 및 전신 임상적 징후 중 어느 것도 연구 기간에 걸쳐서 동물 중 어떠한 것에서도 관찰되지 않았기 때문이다.

[0593]

- 대부분의 동물은 연구 기간 전체에서 체중을 유지하였다. 시험 약물의 조합물 및 두 참조 약물로 치료된 동물에서 단지 통계학적으로 유의한 감소가 관찰되었다(각각의 기간의 동일한 제 1일).

[0594]

- 군 A로부터의 동물에서의 음식 소모는 연구 기간에 거의 모든 동물보다 더 높은 것으로 보였다.

[0595]

- 임상 병리학(생화학 및 혈액학적 파라미터)은, 대조군과 비교할 때 치료군에서 통계학적으로 유의한 차이를 나타내었다. 대부분의 값이, 군주 및 성별로부터의 동물에 대한 정상 범위였지만, 치료 효과는 배제할 수 없었다. 혈소판 수치에 대한 효과는 카보플라틴으로 인한 것이지만, 3종의 실험 약물이 조합되는 경우 혈소판 수치의 추가적인 약간의 감소는 없어지지 않았다.

[0596]

- 전체 부검 소견 및 절대적/상대적 기관 중량에 대한 치료 관련 효과는 관찰되지 않았다.

[0597] **실시예 4: 상이한 화학치료제와의 조합물의 ABTL0812 - 인간 데이터**

[0598] **4.1: 진행성 자궁내막암 또는 편평세포 NSCLC를 갖는 환자에서 파클리탁셀 및 카보플라틴과의 조합물의 ABTL0812의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 I/II상 공개 표지 연구**

[0599]

I/II상 임상 시험은 진행성 자궁내막암 또는 편평세포 비소세포 폐 암종을 갖는 환자에서 수행될 것이다. 이것은 ABTL0812가 경구로, 화학요법과의 조합물로 일 단위로 3회 1300mg에서 시작하여 투여되는 다기관 공개 표지 시험이다.

[0600] **A. 임상 목적**

[0601]

- I상 주 평가변수(primary endpoint): 제1 라인 요법에서 진행성 또는 전이성 자궁내막암 또는 편평세포 NSCLC를 갖는 환자에서 ABTL0812와 파클리탁셀 + 카보플라틴의 안전성 및 내약성을 평가하기 위한

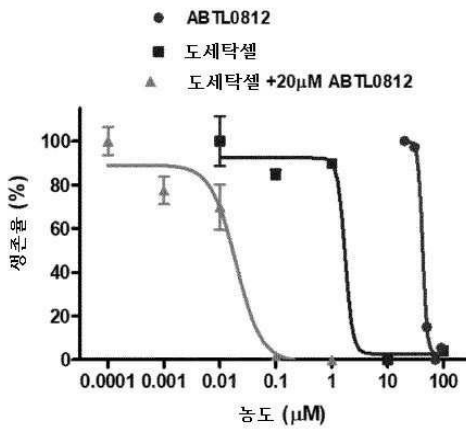
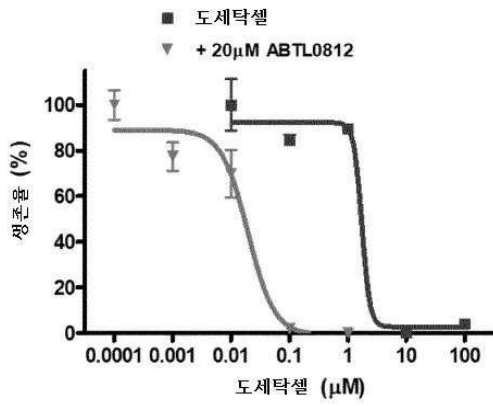
[0602]

- II상 주 평가변수: 제1 라인 요법에서 진행성 또는 전이성 자궁내막암 또는 편평세포 NSCLC를 갖는 환자에서 ABTL0812와 파클리탁셀 + 카보플라틴의 효능을 평가하기 위한

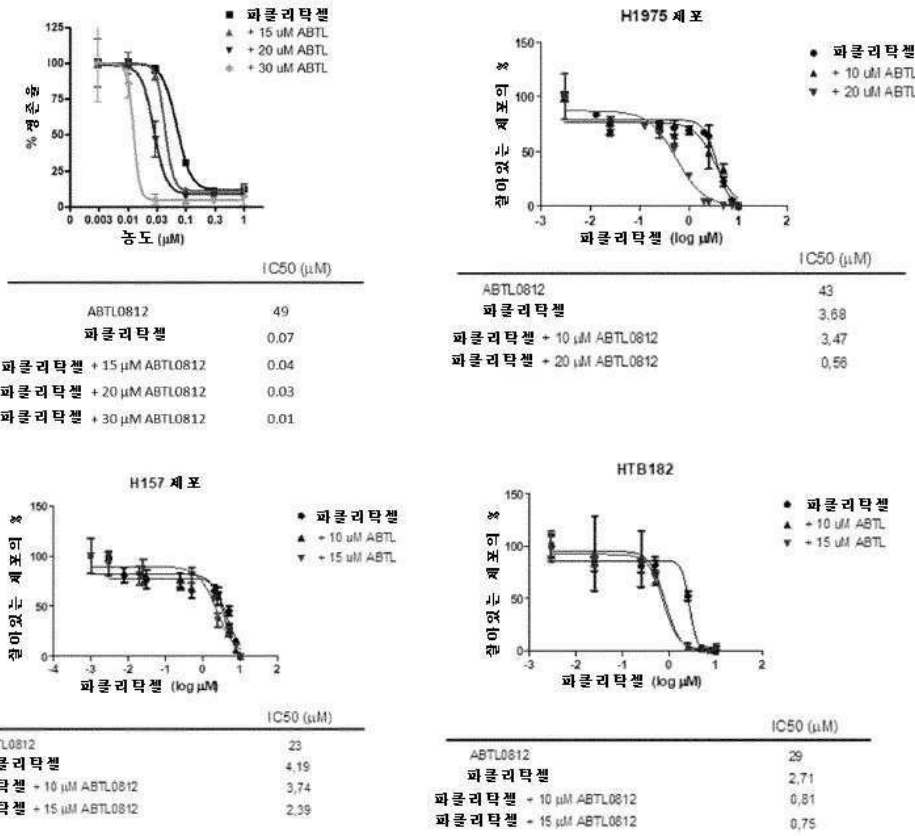
- [0603] **B. 연구 설계**
- [0604] 본 연구는 무작위화되지 않고, 모든 포함된 환자는 파클리탁셀 + 카보플라틴에 더하여 ABTL0812를 제공받는다. 이러한 단계는 2개의 기간으로 나뉜다:
- [0605] • 기간 1 : ABTL0812는 화학요법과의 조합물로 투여된다.
- [0606] • 기간 2: SOC 주기의 종결 후, ABTL0812는 출발 기간 1로부터의 12개월까지 단일 요법으로서 투여된다.
- [0607] **결론:**
- [0608] 인간의 중요한 시험으로부터 이미 얻은 전임상 결과는, 이러한 결과가 진행성 자궁내막암 또는 편평세포암을 갖는 환자에서 파클리탁셀 및 카보플라틴과의 조합물의 ABTL0812 화합물의 사용과 관련하여 인간에서 상승작용적 효과가 존재한다는 것을 나타낸다는 점에서 긍정적이다.
- [0609] 참고 문헌
- 1: EP2409963B1 (Lipopharma – filed in 2010)
 - 2: Erazo, et al.; *Clinical Cancer Research*; 22(10) May 15, 2016
 - 3: News dated 22 Nov, 2016 – published on the webpage of present applicant (AbilityPharma)
 - 4: News dated December 14, 2016 – published on the webpage of present applicant (AbilityPharma)
- [0610]

도면

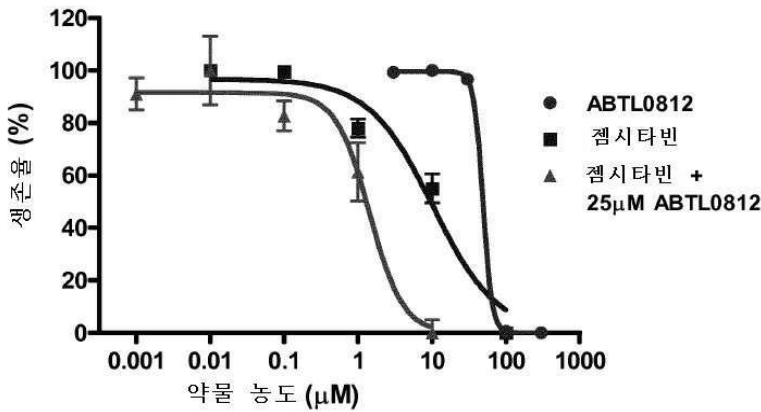
도면1



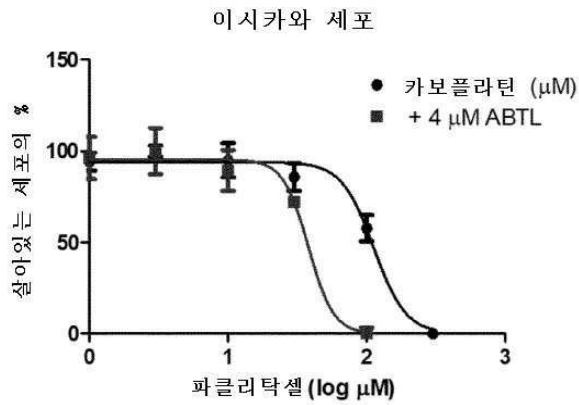
도면2



도면3

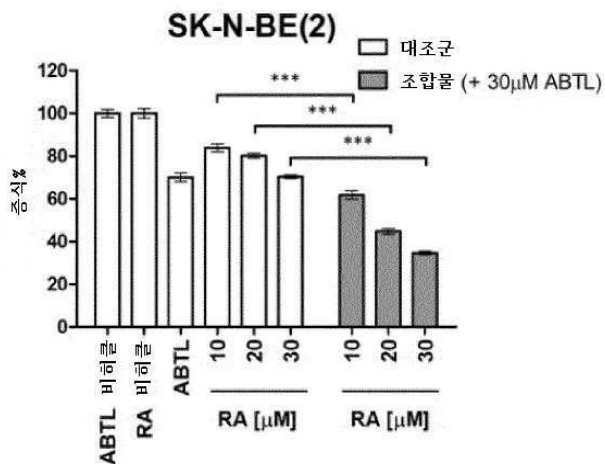
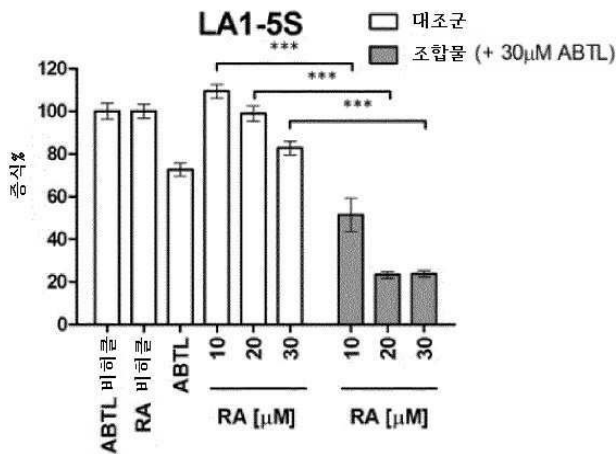


도면4

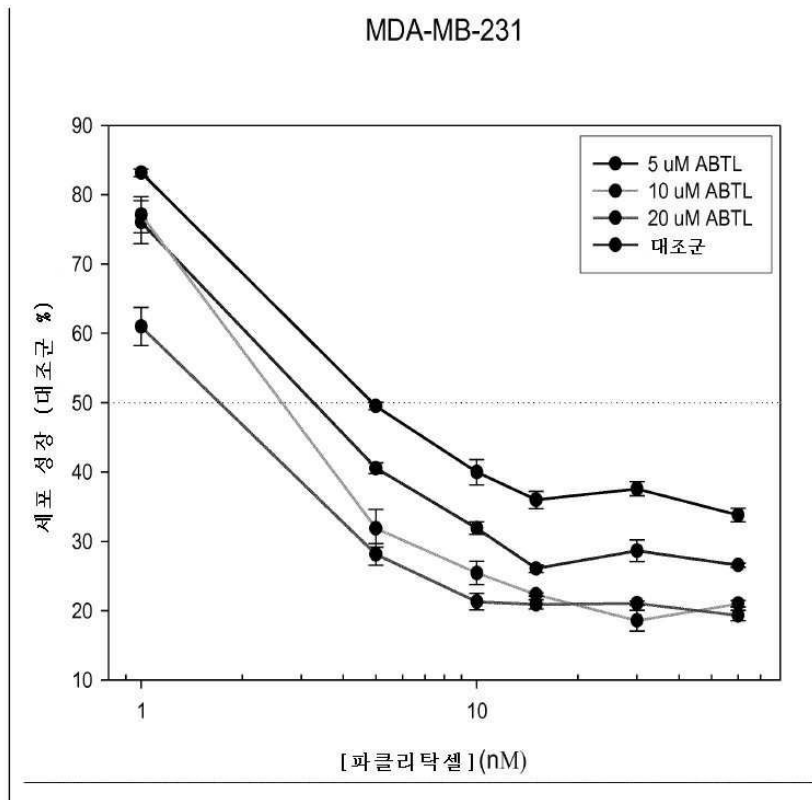


	IC50 (μM)
ABTL0812	33.0
카보플라틴	112.6
카보플라틴 + 4 μM ABTL0812	38.0

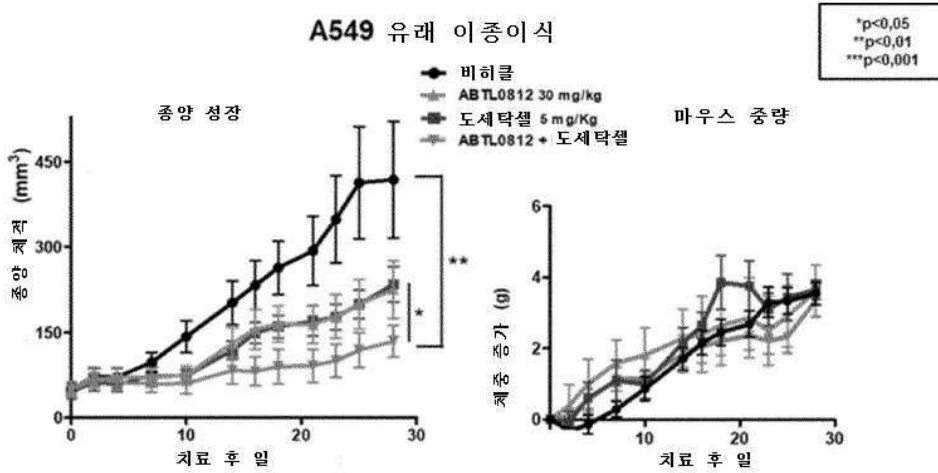
도면5



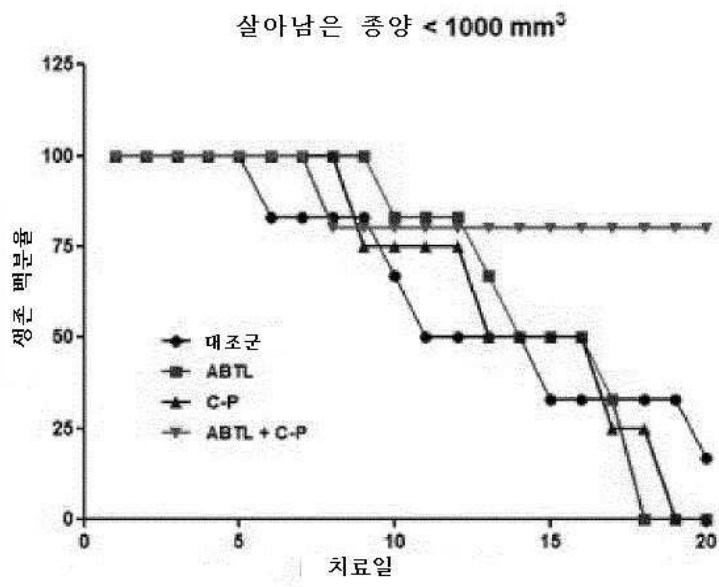
도면6



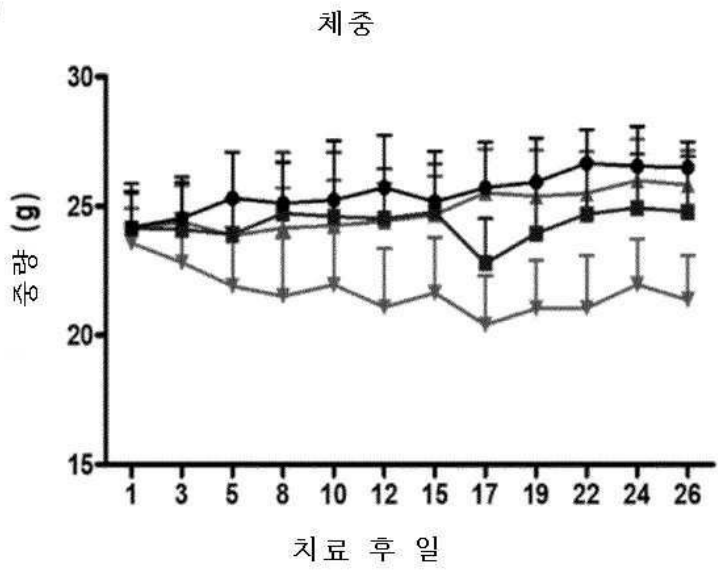
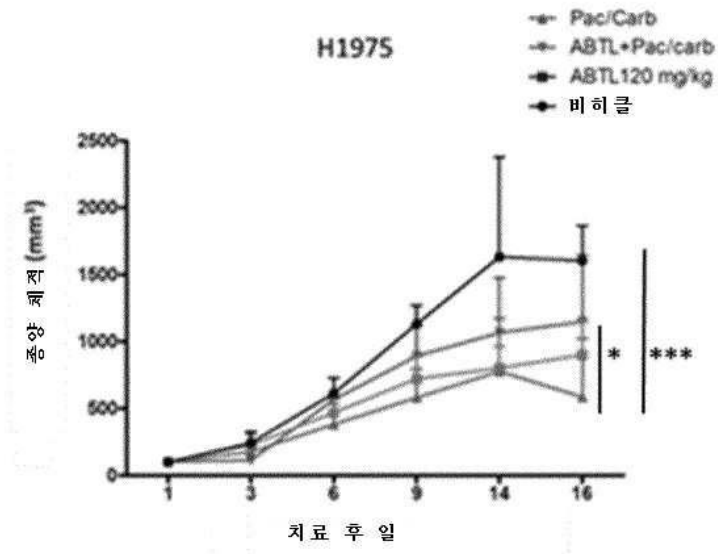
도면7



도면8

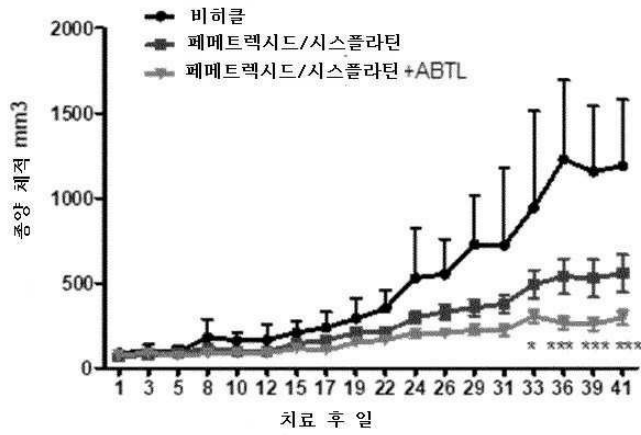


도면9

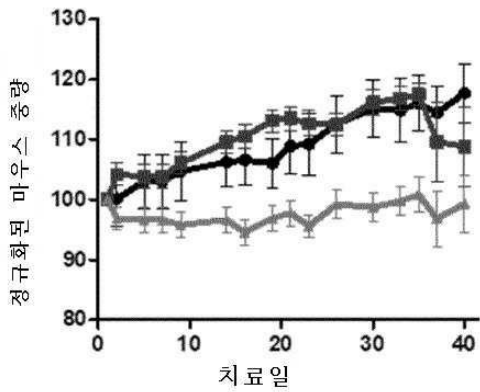


도면10

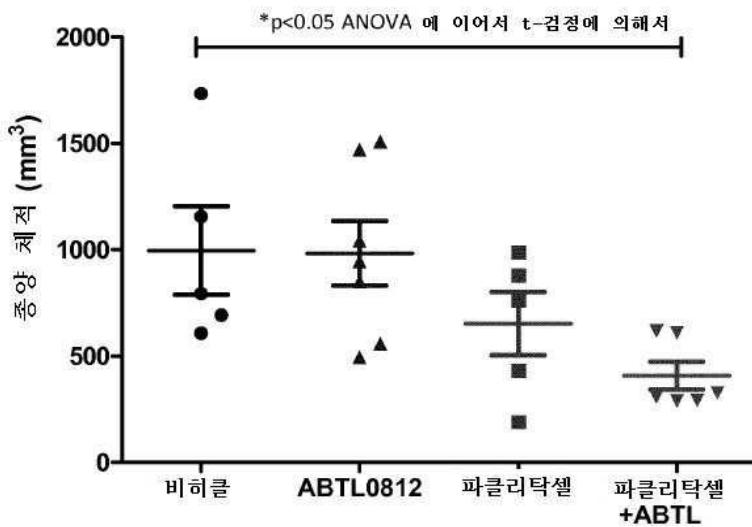
A549 이종이식



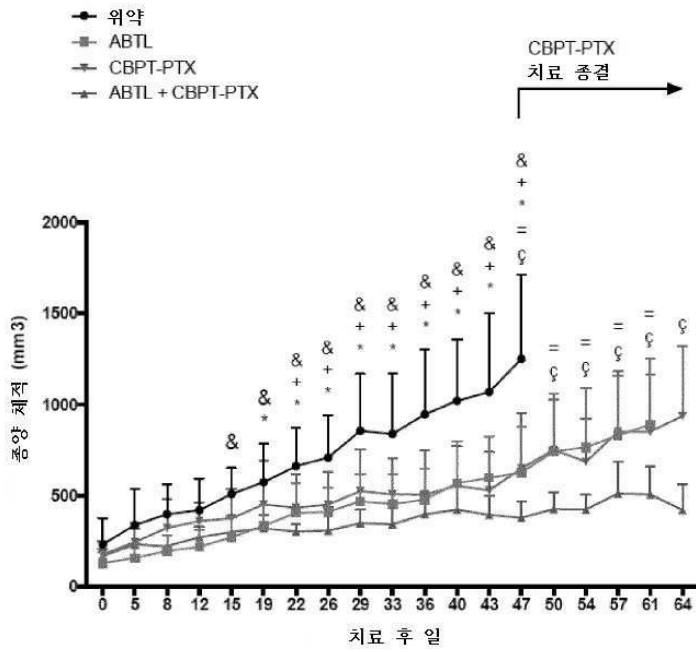
마우스 중량



도면11



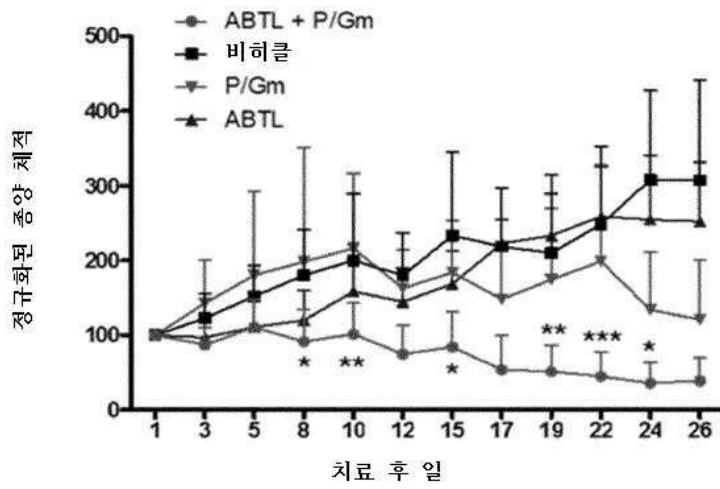
도면12



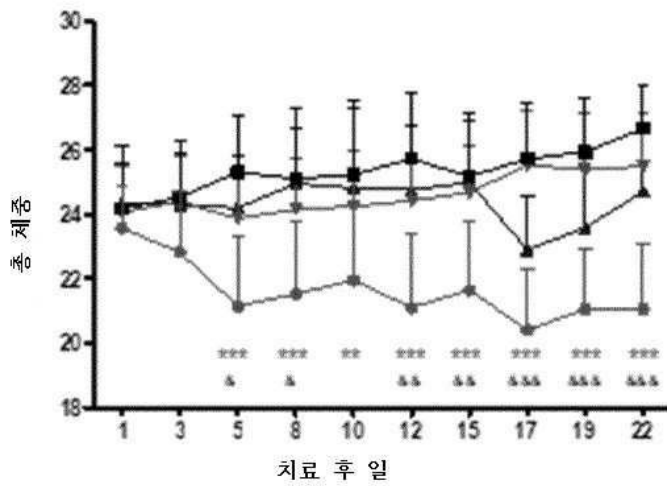
- * 상당히 상이한 위약 대 ABTL+CBPT-PTX
- + 상당히 상이한 위약 대 CBPT-PTX
- & 상당히 상이한 위약 대 ABTL
- = 상당히 상이한 ABTL 대 ABTL+CBPT-PTX
- ♯ 상당히 상이한 CBPT-PTX 대 ABTL+CBPT-PTX

도면13

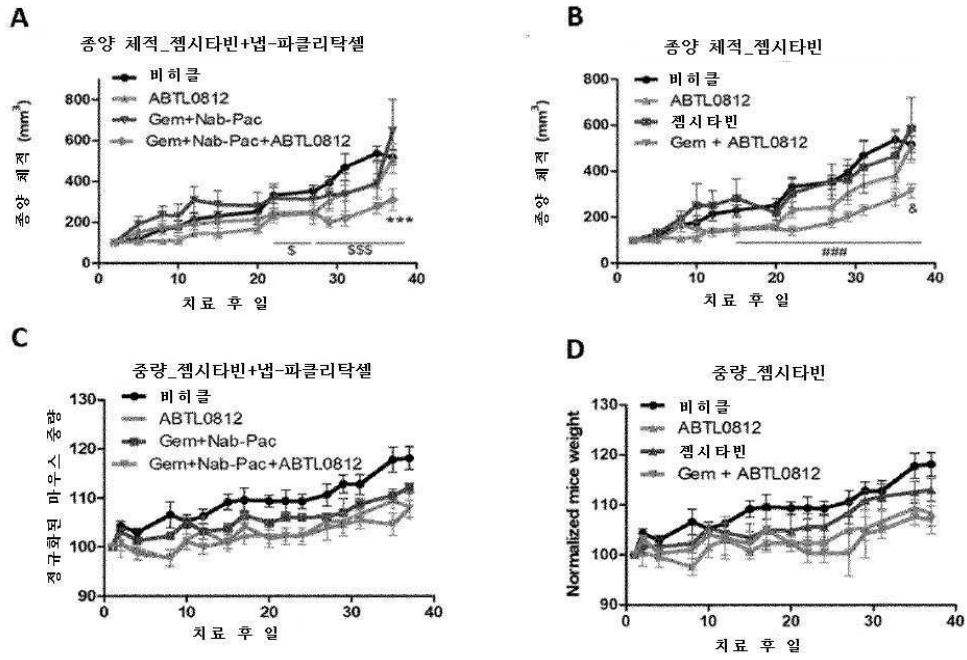
종양 성장



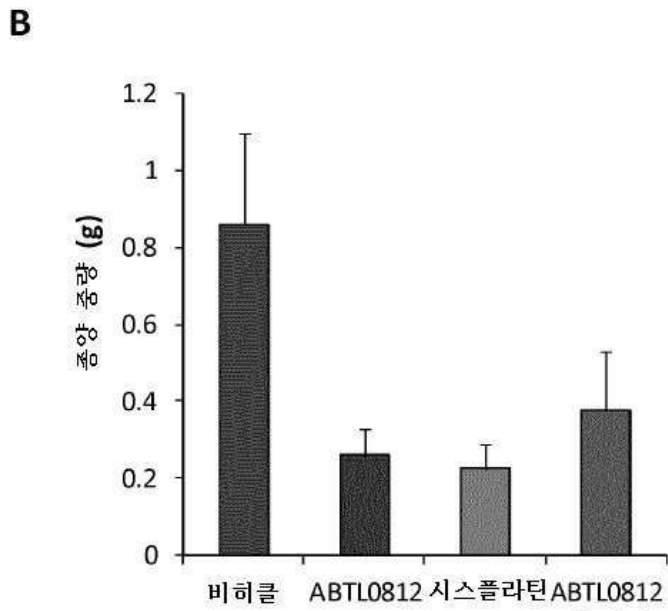
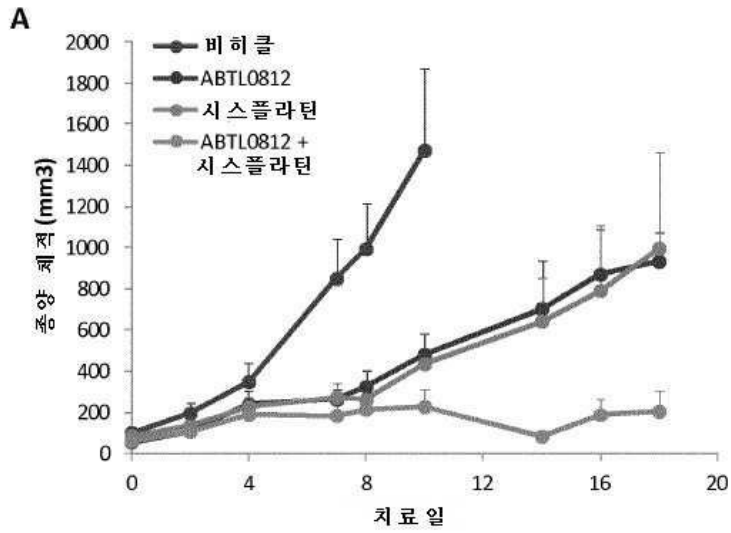
마우스 중량



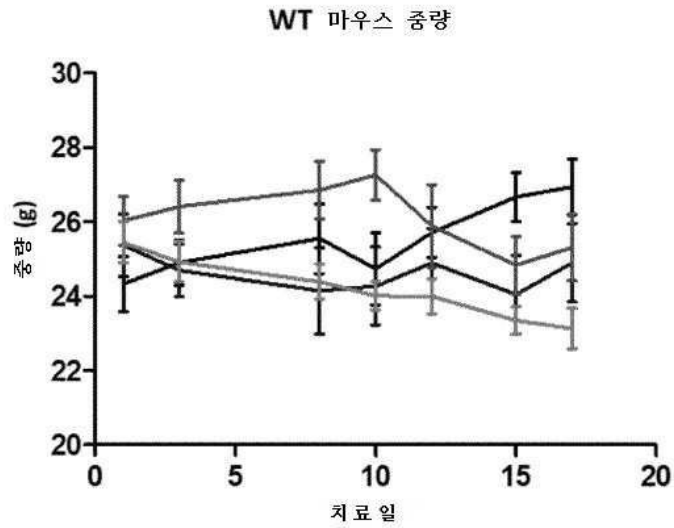
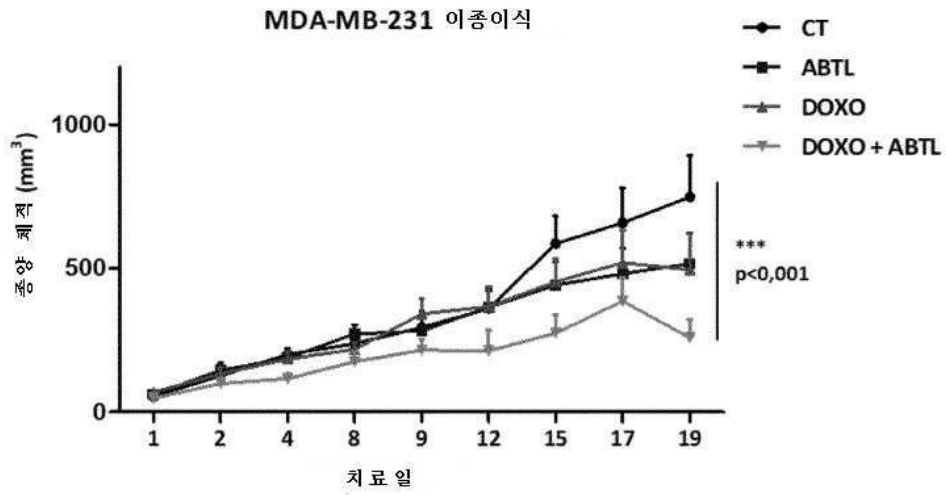
도면14



도면15



도면16



도면17

EGI-1 유래 이종이식

