



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년09월11일

(11) 등록번호 10-2020939

(24) 등록일자 2019년09월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/19 (2006.01) A61K 31/352 (2006.01)

A61K 31/353 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7003161

(22) 출원일자(국제) 2012년07월06일

심사청구일자 2017년07월05일

(85) 번역문제출일자 2014년02월06일

(65) 공개번호 10-2014-0076546

(43) 공개일자 2014년06월20일

(86) 국제출원번호 PCT/US2012/045821

(87) 국제공개번호 WO 2013/006821

국제공개일자 2013년01월10일

(30) 우선권주장

61/505,393 2011년07월07일 미국(US)

61/507,950 2011년07월14일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

JP2008511611 A*

Anti-melanoma effects of vorinostat in combination with polyphenolic antioxidant (-)-Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG), Pharmaceutical Research, 27(6), 1103-1114(2010.) 1부.*

Quercetin and trichostatin A cooperatively kill human leukemia cells, Pharmazie, 60(11), 856-860(2005.11.) 1부.*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

리서치 캘서 인스티튜트 오브 아메리카

미국 93720 캘리포니아 프레즈노 #102 이. 해론돈
애비뉴 1680

(72) 발명자

네자미 엘디 모하메드

미국 93649 캘리포니아 클로비스 이. 월드스톤 애
비뉴 10474

(74) 대리인

유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 27 항

심사관 : 박수진

(54) 발명의 명칭 암 치료 시스템, 방법 및 제형

(57) 요약

2 이상의 후성 유전학적 개변제 (epigenetic modifier)를 포함하는 암 치료 방법 및 치료 조성물에 관한 것이다. 다양한 구현예로, 고암 산소 요법과 당분해 저해 요법도 적용된다.

명세서

청구범위

청구항 1

소듐 페닐 부티레이트 및 퀘르세틴을 포함하는,

암 예방 또는 치료용 약학 제형.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 약학 제형이 소듐 페닐 부티레이트 1.0 g - 10.0 g 및 퀘르세틴 0.5 g - 1.5 g을 포함하는, 약학 제형.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 약학 제형이 소듐 페닐 부티레이트 5.0 g - 10.0 g 및 퀘르세틴 0.5 g - 1.0 g을 포함하는, 약학 제형.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 퀘르세틴과 소듐 페닐 부티레이트가 각각 정맥내 약학 제형 형태인, 약학 제형.

청구항 5

제4항에 있어서,

정상 식염수 (nomal saline) 및 5% 텍스트로스를 포함하는 식염수 중 하나 이상을 더 포함하는, 약학 제형.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 소듐 페닐 부티레이트 및 퀘르세틴이 공동-투여를 위한 단일 조성물 형태로 제형화되는, 약학 제형.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

하나 이상의 산화제 또는 항산화제를 더 포함하는, 약학 제형.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 하나 이상의 산화제 또는 항산화제가 비타민 C, 게르마늄, L 카르니틴, 타우린, 글루타티온, 라이신, 프롤린, 과산화수소 및 디메틸 실록사이드로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학 제형.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

하나 이상의 당분해 저해제를 더 포함하는, 약학 제형.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 하나 이상의 당분해 저해제가 디클로로아세트산, 옥트레오티드 및 2-데옥시 글루코스로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학 제형.

청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,
녹차 추출물을 더 포함하는, 약학 제형.

청구항 12

제11항에 있어서,
상기 약학 제형이 100 mg - 1.5 g의 녹차 추출물을 포함하는, 약학 제형.

청구항 13

제11항에 있어서,
상기 녹차 추출물이 에피갈로카테킨 갈레이트 (EGCG)를 포함하는, 약학 제형.

청구항 14

키트로서,
소듐 페닐 부티레이트 및 퀘르세틴을 포함하는, 단위 용량 (unit dose)의, 암 치료용 약학 제형; 및
상기 단위 용량을 적어도 일부 함유하는 컨테이너를
포함하는, 키트.

청구항 15

제14항에 있어서,
소듐 페닐 부티레이트를 포함하는 제1 서브컨테이너와 퀘르세틴을 포함하는 제2 서브컨테이너를 더 포함하는,
키트.

청구항 16

제14항에 있어서,
상기 소듐 페닐 부티레이트와 퀘르세틴을 조합된 형태로 포함하는 서브컨테이너를 더 포함하는, 키트.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서,
상기 약학 제형이 소듐 페닐 부티레이트 1.0 g - 10.0 g 및 퀘르세틴 0.5 g - 1.5 g을 포함하는, 키트.

청구항 18

제15항 또는 제16항에 있어서,
상기 약학 제형이 소듐 페닐 부티레이트 5.0 g - 10.0 g 및 퀘르세틴 0.5 g - 1.0 g을 포함하는, 키트.

청구항 19

제14항에 있어서,
상기 약학 제형이 인간에게 정맥내 주입하기에 적합한, 키트.

청구항 20

제19항에 있어서,
상기 약학 제형이 정상 식염수 (nomal saline) 및 5% 텍스트로스를 포함하는 식염수 중 하나 이상을 더 포함하는, 키트.

청구항 21

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 약학 제형이 하나 이상의 산화제 또는 항산화제를 더 포함하는, 키트.

청구항 22

제21항에 있어서,
상기 하나 이상의 산화제 또는 항산화제가 비타민 C, 게르마늄, L 카르니틴, 타우린, 글루타티온, 라이신, 프롤린, 과산화수소 및 디메틸 살포사이드로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 23

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 약학 제형이 하나 이상의 당분해 저해제를 더 포함하는, 키트.

청구항 24

제23항에 있어서,
상기 하나 이상의 당분해 저해제가 디클로로아세트산, 옥트레오티드 및 2-데옥시 글루코스로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 25

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 약학 제형이 녹차 추출물을 더 포함하는, 키트.

청구항 26

제25항에 있어서,
상기 약학 제형이 녹차 추출물 100 mg - 1.5 g을 포함하는, 키트.

청구항 27

제25항에 있어서,
상기 녹차 추출물이 에피갈로카테킨 갈레이트 (EGCG)를 포함하는, 키트.

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 교차 참조

[0002]

본 출원은 2011년 7월 7일자 미국 가출원번호 61/505,393의 "면역 기능이상 및 암 질환자에 대한 타겟화된 정맥 내 치료법" 및 2011년 7월 4일자 미국 가출원번호 61/507,950의 "암 치료 방법"에 대해 우선권을 주장하며, 이들 문헌들은 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0003]

본 발명은 암 환자, 특히 진행성 암 환자에 대한 다양한 시스템, 방법 및 제형에 관한 것이다.

배경 기술

[0004]

2007년, 미국 남성들에게 가장 많이 진단된 10가지 암은 전립선암, 폐암, 결장암, 직장암 및 방광암; 피부 흑색 종; 비-호지킨성 림프종; 신장암, 구강암 및 인후암, 백혈병 및 췌장암이다. 여성의 경우, 가장 많이 발생하는 암은 유방암, 폐암 및 결장암으로 보고되었다. 미국에서 2007년에만 총 758,587명의 남성이 암에 걸렸으며, 292,853명이 암으로 사망하였다. 여성의 경우, 국립 암 연구소의 감시, 역학 및 최종 결과 (SEER) 프로그램에서 2008년에 보고한 바에 따르면, 진행성 사례는 6,451,737건이다. 일반적으로, 질병 통제 예방 (CDC) 센터에서 2010년에 보고한 미국의 진행성 암 사례는 11,957,599건이며, 이러한 건 수는 과거 8년간 거의 변하지 않고

있다 (2000년 482,000건 대 2008년 456,000건). 1999년부터 2008년도까지 매년 암 건 수의 변동율은 대략 0.6%에 불과하였다. 통계적으로 모든 타입의 진행성 암으로 인한 사망 건 수는 십년 전부터 유의한 변화가 없었으며, 폐암과 같은 일부 사례에서는 암 사망율이 특히 여성들에서 증가하는 것으로 보인다. 진행성 질병에 대한 화학치료제들이 보다 많이 시판되고 있는 시점에도, 환자 생존율은 기본적으로 여전히 변하지 않고 있다. 아울러, 다수의 화학치료제의 잠재적인 독성은 임상학자와 환자 모두에게 과과 인자가 될 수 있다. 따라서, 단독으로 또는 전통적인 화학요법과 조합하여 사용하는, 무-독성 치료제에 대한 필요성은 명백하다.

발명의 내용

[0005]

다양한 구현예들에서, 2 이상의 "후성 유전학적 개변제 (epigenetic modifier)"를 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학 제형을 제공한다. 다른 구현예에서, 상기 후성 유전학적 개변제는 히스톤 탈아세틸화 효소 (deacetylase) 저해제 및/또는 탈메틸화제일 수 있다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 상기 탈메틸화제가 히스톤 탈아세틸화효소 저해제 (HDACI)로서 간접적으로 작용할 수 있으며, 그 반대도 가능하다. 다른 특히 바람직한 구현예에서, 상기 후성 유전학적 개변제는 소듐 페닐 부티레이트 (SDB), 리포산 (LA), 퀘르세틴 (quercetin), 발프로산 (valproic acid), 하이드랄라진 (hydralazine), 박트림 (bactrim), 녹차 추출물 (예, 에피갈로카테킨 갈레이트 (EGCG)), 커쿠민 (curcumin), 설포르판 (sulforphane) 및 알리신 (allicin)/디알릴 디설파이드 (diallyl disulfide)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 제1 후성 유전학적 개변제는 소듐 페닐 부티레이트 (SPB)를 포함하며, 제2 후성 유전학적 개변제는 퀘르세틴을 포함한다. 다른 바람직한 구현예에서, 제1 후성 유전학적 개변제는 소듐 페닐 부티레이트 (SPB)를 포함하고, 제2 후성 유전학적 개변제는 에피갈로카테킨 갈레이트 (EGCG) 등의 녹차 추출물을 포함한다.

[0006]

다른 구현예에서, 약학 제형은 하나 이상의 당분해 저해제를 추가로 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 상기 당분해 저해제는 디클로로아세트산, 옥트레오티드 및 2-데옥시 글루코스 (2DG)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 약학 조성물은 하나 이상의 산화제 또는 항산화제를 추가로 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 산화제 또는 항산화제는 비타민 C, 게르마늄, L 카르니틴, 타우린, 글루타티온, 라이신, 프롤린, 과산화수소 (H_2O_2) 및 디메틸 설포사이드 (DMSO)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0007]

다양한 구현예에서, 2 이상의 후성 유전학적 개변제를 조합된 형태로 포함하며, 단위 용량 (unit dose)으로 1회 - 60회 투여된 후 실험실 및/또는 방사성 실험으로 측정시, 상기 후성 유전학적 개변제가 인간에서 종양 반응 (예, 종양 마커 감소, 인간 종양 수축)을 야기하는데 충분한 양으로 존재하는, 암 예방 또는 치료용 단위 용량의 약학 제형을 제공한다. 다른 다양한 구현예들에서, 2 이상의 후성 유전학적 개변제를 조합된 형태로 포함하며, 상기 후성 유전학적 개변제가, 단위 용량으로 1회 - 60회 투여된 후 인간에 대한 백혈구 수 (WBC) 및/또는 천연 살상 (NK) 세포 활성의 증가로 측정시, 면역 시스템의 강화를 야기하는데 충분한 양으로 존재하는, 암 예방 또는 치료용 단위 용량의 약학 제형을 제공한다.

[0008]

또 다른 구현예에서, 2 이상의 후성 유전학적 개변제와 단위 용량이 적어도 일부 포함된 용기를 포함하는, 암 치료 또는 예방용 단위 용량의 약학 제형을 포함하는 키트를 제공한다.

[0009]

다양한 구현예에서, 동물에게 2 이상의 후성 유전학적 개변제를 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 예방 또는 치료는 암에 대한 것이다. 바람직한 구현예에서, 암은 후성 유전학적으로 유래된 암 (epigenetically driven cancer)이다. 다른 특히 바람직한 구현예에서, 신경교종, 결장암, 췌장암, 백혈병, 비-소 세포 폐암 및 악성 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 바람직한 구현예에서, 암은 저산소성 (hypoxic) 암이다.

[0010]

다른 구현예에서, 동물 모델에서 시험관내 또는 생체내 암 세포주 또는 배양물에 한가지 이상의 후성 유전학적 개변제를 치료학적 함량으로 투여하는 단계, 및 상기 동물에 세 고압 산소 환경을 적용하는 단계를 포함하는, 예방 또는 치료 방법을 제공한다. 특정한 일 구현예에서, 하나 이상의 후성 유전학적 개변제는, 동물에게 고압 산소 환경을 적용하기 전에 투여할 수 있다. 다른 특정한 구현예에서, 하나 이상의 후성 유전학적 개변제는 동물에게 고압 산소 환경을 적용한 후 투여할 수 있다. 또 다른 특정한 구현예에서, 하나 이상의 후성 유전학적 개변제는 동물에게 고압 산소 환경을 적용하기 전과 적용한 후에 투여할 수 있다. 다른 구현예에서, 후성 유전학적 개변제는 각각 또는 조합된 형태로 투여할 수 있다. 특히 바람직한 구현예에서, 상기 적용은 투여 전 또는 투여 후 약 24시간 이내에 이루어진다. 제2 바람직한 구현예에서, 상기 적용은 투여 전 또는 투여 후 약 오 (5) 분 - 약 구십(90) 분 사이에 이루어진다. 제3의 바람직한 구현예에서, 상기 적용은 투여 전 또는 투여 후 약 삼십(30) 분 - 약 세(3) 시간 사이에 이루어진다.

[0011] 다른 구현예에서, 전술한 임의의 방법들에서, 동물에게 산소 고압 환경을 적용하기 전에 또는 적용한 후, 화학 요법 또는 방사선 치료가, 단일 형태 또는 조합된 형태로, 각각 또는 혼성이던 간에, 임의의 후성 유전학적 개변제를 투여하기 전 또는 투여한 후에 이루어지는 한가지 이상의 추가적인 단계일 수 있다.

[0012] 다양한 구현예들에서, 동물 모델에서 시험관내 또는 생체내 암 세포주 또는 배양물에 한가지 이상의 당분해 저해제를 치료학적 함량으로 투여하는 단계, 및 상기 동물에 고압 산소 환경을 적용하는 단계를 포함하는, 예방 또는 치료 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 상기 적용은 투여 전 또는 투여 후 약 스물네(24) 시간 이내에 이루어진다. 제2 바람직한 구현예에서, 상기 적용은 투여 전 또는 투여 후 약 오(5) 분 - 약 구십(90) 분 사이에 이루어진다. 제3의 바람직한 구현예에서, 상기 적용은 투여 전 또는 투여 후 약 삼십(30) 분 - 약 세(3) 시간 사이에 이루어진다.

[0013] 추가적인 구현예에서, 동물 모델에서 시험관내 또는 생체내 암 세포주 또는 배양물에 한가지 이상의 당분해 저해제를 치료학적 유효량으로 투여하는 단계, 및 상기 동물에게 하나 이상의 후성 유전학적 개변제를 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 예방 또는 치료 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 당분해 투여와 하나 이상의 후성 유전학적 개변제 투여는 서로 약 스물네(24) 시간 이내에 이루어진다. 제2 특정 구현예에서, 하나 이상의 당분해 저해제의 투여는 하나 이상의 후성 유전학적 개변제를 투여하기 전 또는 투여한 후 약 오(5)분 - 약 구십(90)분 사이에 이루어진다. 제3 특정 구현예에서, 하나 이상의 당분해 저해제의 투여는 하나 이상의 후성 유전학적 개변제를 투여하기 전 또는 투여한 후 약 삼십(30)분 - 약 세(3)시간 사이에 이루어진다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 하기 상세한 설명, 실시예 및 테이타는 본 발명의 조성물의 제조 및 용도에 대해 충분한 설명을 제공한다. 본 발명의 다수의 구현예들은 본 발명의 사상 및 범위로부터 이탈되지 않는 범위내에서 행해질 수 있으므로, 본 발명은 하기 첨부된 청구항에 의해 규정된다. 전술한 예들은 조성물 및 방법의 바람직한 구현예들을 제조 및 이용하는 방법에 대한 충분한 설명과 내용을 당해 기술 분야의 당업자들에게 제공하는 것일 뿐, 본 발명자들이 본 발명으로 간주하는 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다. 당해 기술 분야의 당업자들에게 자명한 본 발명을 수행하는 전술한 방식에 대한 변형도 하기 청구항의 범위내에 포함되는 것으로 의도된다. 달리 언급되지 않은 한 아래 정의가 적용된다.

[0015] 정의

[0016] 용어 "투여한다", "투여", "전달한다" 또는 "전달" (총체적으로 "투여")은, 본원에서, 정제, 캡슐제, 소프트겔 캡슐제, 정맥내, 근육내 및/또는 피하 주입, 경피 패치, 크림제, 젤제 또는 당해 기술 분야에 공지되거나 이후 개발될 기타 기전을 통해 신체로 투여하는 것을 의미한다.

[0017] 용어 "활성 성분"은, 본원에서, 생물학적으로 활성이거나 활성인 것으로 의도된 모든 물질을 지칭할 수 있다.

[0018] 용어 "조합된 형태"는, 본원에서, 동일한 매질 중에 2 이상의 활성 성분이 존재하는 것을 의미할 수 있다. 예를 들어, 활성 성분 A와 활성 성분 B 둘다 동일한 식염수 매질 (saline medium)에 존재한다면, 활성 성분 A와 활성 성분 B의 혼합물은 조합된 형태인 것으로 지칭될 수 있다.

[0019] 용어 "후성 유전학적 개변제"는, 본원에서, 유전자 발현 및 기능에 영향을 미치거나, 영향을 미치는 것으로 생각되거나 또는 영향을 미칠 경향이 있는, 물질을 지칭할 수 있다. 또한, 본원에서, "후성 유전학적으로 유래된"은 유전자 발현 및 기능에 의해 영향을 받거나 또는 영향을 받는 경향이 있는 모든 물질을 지칭할 수 있다.

[0020] 용어 "당분해 저해제"는, 본원에서, 암성 세포 (cancerous cell)에서 당분해 발생을 저해하거나, 저해하는 것으로 생각되거나 또는 저해하는 경향이 있는 물질을 지칭할 수 있다.

[0021] 용어 "식염수"는, 본원에서, 살균된 또는 실질적으로 살균된 염화나트륨 수용액을 지칭할 수 있다. 식염수는 인간에 대한 정맥내 주사에 적합할 수 있다.

[0022] 용어 "단위 용량"은, 본원에서, 환자에게 한번에 제공되도록 의도된 약학 제형의 질량 또는 부피를 지칭할 수 있다.

[0023] 설명

- [0024] 암 치료에 2 이상의 후성 유전학적 개변제를 사용하게 되면 예상하지 못한 상승적인 치료 성과가 달성된다는 것을 발견하게 되었다. 특히, 공동-투여, 공동-제형화 및/또는 짧은 시간 간격으로의 투여가 특히 유효한 성과를 달성하는 경향을 나타낸다. 아울러, 다양한 구현예들에서, 고압 산소 처리는 치료학적 효과를 더욱 가중시킨다. 또한, 2 이상의 후성 유전학적 개변제 외에도 다양한 항산화제 및 당분해 저해제가 유익하게 사용될 수 있다는 것을 발견하게 되었다. 임의의 후성 유전학적 개변제, 항산화제, 당분해 저해제 및/또는 고압 산소 처리의 공동-투여, 공동-제형화 및/또는 짧은 시간 간격으로의 투여는 임의의 순서로 이루어질 수 있지만, 상호 약 24시간 이내에, 상호 약 오 (5) 분 - 약 구십 (90) 분 사이에, 또는 상호 약 삼십 (30)분 - 약 세 (3) 시간 사이에 행해질 수 있다.
- [0025] 다양한 구현예에 따른 제형은 2 이상의 후성 유전학적 개변제를 포함한다. 후성 유전학적 개변제들은 암성 세포 및 전암성 세포에서 유전자 발현을 변형시키는데 함께 작용할 수 있다. 후성 유전학적 개변제는 유전자 발현을 높이거나 낮추도록 선택할 수 있다. 예를 들어, 후성 유전학적 개변제를 사용하여, 랫 육종 ("Ras") 패밀리 유전자 및/또는 b-세포 림프종 2 ("bcl-2") 유전자의 발현을 낮출 수 있다.
- [0026] 다양한 구현예들에서 확인되는 후성 유전학적 개변제로는, 비제한적인 예로, 히스톤 탈아세틸화 효소 저해제 및 탈메틸화제를 포함한다. 탈메틸화제는 DNA 메틸전이효소 (DNMT) 또는 히스톤 메틸전이효소 등의 메틸화 효소를 저해하거나 저해하는 경향을 나타냄으로써, DNA 및/또는 히스톤의 메틸화를 저해하거나 저해하는 경향을 나타내는 물질이다. 탈메틸화 화학요법제로는, 비제한적인 예로, 시티딘 (cytidine) 유사체, 예를 들어, 5-아자시티딘 (5-azacytidine) (아자시티딘 (azacytidine)) 및 5-아자데옥시시티딘 (데시타빈 (decitabine))을 포함한다. 특히, HDACI는, 히스톤 탈아세틸화 효소를 방해하거나 방해하는 경향이 있는 것으로 알려져 있다. 히스톤 탈아세틸화 효소는 히스톤에서 아세틸기를 제거하는 효소이며, 전사 전에 활성을 나타낸다. 다른 특징들 중에서도, 일부 후성 유전학적 개변제들은 혈관신생도 저해하는 것으로 입증되었다.
- [0027] 다양한 구현예들에서, 임의의 후성 유전학적 개변제가 본 발명과 함께 사용되는 것으로 간주되지만, HDACI는 직접 (예, 타겟 효소와 직접 조합됨으로써 작용함) 또는 간접적 (예, 염색질 형태 변화 등의 간접적인 수단에 의해 작용함)일 수 있다. 또한, HDACI는 소듐 폐닐부티레이트 ("SPB"), 리포산 ("LA"), 퀘르세틴, 밸프로산, 하이드랄라진, 박트림, 녹차 추출물 (예, 에피갈로카테킨 갈레이트 (EGCG)), 커쿠민, 설포르판 및 알리신/디알릴 디설파이드 중 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0028] SPB는 현재 FDA에서 요소 회로 장애를 치료하기 위한 희귀 의약품으로 분류하고 있다. 폐닐부티레이트 ("PB")는 프로드럭이다. 인체에서, PB는 베타-산화에 의해 폐닐아세테이트로 대사된다. 폐닐아세테이트는 글루타민에 접합되어 폐닐아세틸글루타민이 되며, 이것은 궁극적으로 뇌로 없어진다. 폐닐부티르산 ("PBA")은 모델 시스템에서 시험관내 및 생체내 생장 저해 및 분화-유도 활성을 나타낸다. 이러한 이론으로 결부시키는 것은 아니지만, PBA는 GI-GO 단계에서 세포 주기를 정지시키는 것으로 생각된다. PB는 효과적인 HDACI로서, c-jun N-말단 키나제 ("JNK")를 통해 세포자살을 유도하는 것으로 생각된다. 폐암 세포에서, MCF-7 세포에서 56 p21waf1-매개 생장 정지, 종양 피사 인자 (TNF)-알파58 또는 폐옥시좀 증식인자에 의해 활성화된 수용체 (PPA R) λ -매개 세포 분화는, 전립선암 세포에서의 폐닐아세테이트 보다 더 강력하며, MHC 클래스 I 발현을 증가시킨다. PB는 간 및 신장의 미토콘드리아에서 β -산화에 의해 활성 대사산물인 폐닐아세테이트 ("PA")로 생체내 변환된다. 용량을 제한하는 대표적인 독성은 피로, 메스꺼움과 졸림이다. 재발성 다형성 교모세포종 환자들에서 예비 실험이 수행되었다. SPB는 NF 카파-B 경로에 작용함으로써 작동하여, 염증 반응을 완화시키고 수백개의 유전자를 하향 조절하는 것으로 생각된다.
- [0029] SPB에 대한 독성 연구를 통해, 1일 최대 35 g의 경구 투여량이 독성이 최소한인 것으로 확인되었다. 한 실험에서, 약물을 계속 복용하면 환자의 25%가 6개월 이상 질병이 안정되었다. 경구 형태의 SPB는 허용성이 우수하며, 시험관내 생물학적 활성을 가지는 것으로 입증된 생체내 농도를 달성한다. SPB는 세포정지제 (cytostatic agent)로서 역할하는 것으로 시사되었다. 그러나, 대부분의 연구들에서는, SPB가 경구로 사용되었고 정맥내로 사용되지 않았다.
- [0030] 다양한 구현예들에서, 퀘르세틴이 HDACI으로서 사용된다. 또한, 퀘르세틴은 암 줄기세포 분화인자로서 뿐만 아니라 다수의 경로 및 신호전달 분자, 화학감작제 및 세포자살제에 대한 차단제로서 사용된다. 퀘르세틴은 사과에서 추출된 폴리페닐이다. 퀘르세틴의 항암 효과를 입증하기 위해 몇가지 기전들이 제시되었다. 퀘르세틴은 다양한 세포 수용체들과 상호작용할 수 있으며, 퀘르세틴이 G1 및 G2 세포 증식 단계를 저해하고, 티로신 키나제를 저해하여 통제되지 않는 증식을 방지하고, 에스트로겐 수용체에 영향을 미치며, 열 충격 단백질과 상호작용하여 증식을 방지하는 것으로, 제시되었다.

- [0031] 또한, 퀘르세틴은 종양 증식에 참여하는 Raf 및 MEK와 같은 수용체와 상호작용할 수 있다는 것도 입증되었다. 세포 표면 수용체와 같은 다른 수용체와의 상호작용도 예상된다. 아울러, 퀘르세틴은 신호 전달의 변형제로서 작용할 수 있다. 퀘르세틴은 세포 주기 조절, 세포 사멸, 염증 반응 및 새로운 혈액 공급 유도에 영향을 미치는 것으로 보고되었다.
- [0032] 퀘르세틴에 대한 독성 연구는 이루어져 있다. 퀘르세틴에 대한 오픈 라벨의, 비-통제된 용량-탐색 임상 실험이 수행되었다. 실험에서, 정맥내 퀘르세틴의 수준을 최대 $1700\text{mg}/\text{m}^2$ 로 증가시켜, 기준 방법으로는 더 이상 치료 할 수 없는 암에 걸린 환자 50명에게 약 3주간 투여되었다. 대장, 소장, 췌장, 난소 및 흑색종 등의 다양한 암에 걸린 암 환자들에게 처리되었다. 환자들은 WHO의 방사선학적 기준에 따라 정해진 바에 따르면 억제를 달성 하진 못하였지만, 2명에서는 퀘르세틴 요법 후 고유한 암 마커들의 지속적인 감소가 확인되었다 (한명은 전이성 간세포암 환자이며, 다른 한명은 기존에 화학요법에 반응하지 않았던 4기 전이성 난소암 환자임). 아울러, 티로신 키나제의 수준을 개체 11명에서 측정하였는데, 9명에서 감소가 보고되었다. 티로신 키나제는 세포 증식을 통제하는 신호를 중단시킴으로써 암의 통제되지 않은 증식을 야기할 수 있어, 암학에서 자주 연구되는 것이다. 그 결과, 퀘르세틴은 티로신 키나제를 저해하는 능력을 가지고 있을 수 있으며, $1400\text{ mg}/\text{m}^2$ 보다 고용량에서 추가적인 연구가 이루어져야하는 것으로 결론 내렸다. 이러한 실험의 결과는, 퀘르세틴이 악성 및 비-악성 세포에서 티로신 키나제 발현을 억제시킨다는, 몇가지 시험관내 실험에 의해 뒷받침된다.
- [0033] 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 퀘르세틴이, 예를 들어, RAS 유전자 및 *bcl-2* 유전자의 유전자 발현 감소를 비롯하여, 이의 유전자 조절 작용으로 인해, 거의 대부분의 암 세포를 치료하는 기대되는 결과를 나타낼 수 있다는 가설이 확립되었다. 또한, 퀘르세틴은 암 발생에 예방적인 역할을 할 것으로 시사되었다. 퀘르세틴 섭취는 현재 흡연 중인 흡연자들에서의 췌장암과 역상관 관계이므로, 퀘르세틴 최고 섭취 및 최저 섭취 간에는 유의한 상대적인 위험성 감소가 확인되었다 (0.55).
- [0034] 그러나, 다른 후성 유전학 요법과 더불어, 정맥내 사용하였을 때, 퀘르세틴의 효능을 조사한 인간을 대상으로 한 실험은 없다.
- [0035] 다양한 구현예들에서, 리포산 ("LA")이 HDACI로 사용된다. 리포산은 또한 토포이소머라제 저해제이며, 당분해 요법에서 산화법의 산화성 제제(oxidative agent)이다. LA는, 저 농도에서는, 미토콘드리아의 피로베이트 탈수 소 효소의 조인자이다. LA는 인간에서 합성되지 않으며, 음식물 또는 식사를 통해 충분한 양으로 섭취되지 않는다. 천연 LA는 식품 원료로부터 즉각적으로 섭취 못할 수 있다. 저 농도의 LA는 다양한 질병 상태와 관련되어 있다. LA는 일반적으로 안전하고 무독성인 것으로 간주된다.
- [0036] 최근 들어, LA의 일차적인 효과가 산화적 스트레스 반응의 유도인자로서 인 것으로 간주되고 있다. 이런 점에서, LA는 암 조합 요법에 산화를 강화함으로써 고암 산소 처리와 함께 효과적일 수 있다. 알파-리포산은 미토콘드리아 호흡을 증가시키고 동시에 유리 산소 라디칼을 발생시킴으로써, 인간 결장암 세포에 세포 자살을 유도하는 것으로 입증되었다. 몇몇 실험들은, 알파-리포산이 미토콘드리아로의 산화가능한 기질의 흡수를 증가시킴으로써 개시되는 산화촉진 (pro-oxidant) 기전을 통해, 인간 결장 암 세포에 세포자살을 효과적으로 유도할 수 있다는 증거를 제시하였다.
- [0037] 최근 실험에서 마우스 암 모델인 MBT-2 방광 이행상피종양, B16-F10 흑색종 및 LL/2 루이스 폐암에서 다양한 암 세포를 치료하기 위한 LA의 이용 가능성이 입증되었다. LA는 암 세포의 생활성을 감소시키며, 세포의 DNA 단편화를 증가시키는 것으로 보인다. 일반적으로, LA의 항암 효과는 카스파제-비의존형 경로와 세포내 Ca^{2+} 에 의해 매개되는 카스파제-의존형 경로를 통해 세포자살을 유도함으로써 매개되는 것으로 보인다. LA는 일반적으로 안전하며 무독성인 것으로 간주된다. 알파-리포산은 독일에서 당뇨병성 및 알코올성 다발성 신경병증과 같은 다발성 신경병증 및 간 질환의 치료 약물로서 승인되어 있다.
- [0038] 에피갈로카테킨 3-갈레이트라고도 하는 에피갈로카테킨 갈레이트 (EGCG) 등의 녹차 추출물도, 본 발명에서 사용되는 것으로 고려된다. EGCG는 에피갈로카테킨 및 갈릭산의 에스테르이며, 일종의 카테킨이다. EGCG는 차에 가장 많이 함유된 카테킨으로서, 다수의 장애 (예, 암)를 치료하는 치료학적 용도를 가질 수 있는 강력한 항산화제이다. 이것은 일반적으로 녹차에서 발견되지만, 홍차에서는 발견되지 않는데, 홍차를 제조하는 동안에 카테킨이 테아플라빈 (theaflavin)과 테아루비gin (thearubigin)으로 변환된다. EGCG는 다수의 보충물들에서도 발견할 수 있다.
- [0039] 다른 플라보노이드계 화합물과 더불어, EGCG가 뇌, 전립선, 자궁 경부 및 방광의 암 등의 특정 암을 치료하는데

유익할 수 있음을 보여주는 증거들이 많아지고 있다. EGCG는 암 세포와 정상 세포의 생존에 관여하는 항-세포 자살 단백질인 Bcl-x1에 결합하여 이를 저해하는 것으로 확인되었다. 또한, EGCG는 그외 차 폴리페놀들 중에서도 일부 항암 화학치료 약물, 예를 들어 에토포시드 및 독소루비신과 마찬가지로 강력한 토포이소머라제 저해제인 것으로 확인되었다.

[0040] 하나 이상의 HDACI를 포함하는 다양한 구현예들에 따른 제형은 조합된 형태로 존재할 수 있다.

[0041] 다양한 구현예에 따른 제형, 시스템 및 방법은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 더 포함할 수 있다. 제형은 단독으로 또는 본원에 기술된 하나 이상의 다른 화합물과 조합하여, 또는 하나 이상의 다른 약물들과의 조합으로 (또는 이들의 임의 조합으로서) 투여할 수 있다. 일반적으로, 본원에 기술된 제형들은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 조합된 제형으로서 투여될 것이다. 부형제의 선택은 구체적인 투여 방식, 가용성 및 안정성에 대한 부형제의 효과 및 투약 형태의 특성 등의 인자에 크게 좌우될 것이다.

[0042] 본 발명의 화합물을 전달하는데 적합한 약학 조성물과 이의 제조 방법은 당해 기술 분야의 당업자들에게는 매우 자명할 것이다. 이를 조성물과 이의 제조 방법은, 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995)에서 확인할 수 있으며, 이 문헌은 원용에 의해 그 전체가 본 명세서에 포함된다.

[0043] 다양한 구현예에 따른 제형은 식염수 등의 임의의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있다. 정상 식염수는 멸균수와 염화나트륨을 포함할 수 있다. 예를 들어, 정상 식염수 및/또는 D5 식염수가 사용될 수 있다. D5 식염수는 5% 텍스트로스가 함유된 식염수이다.

[0044] 또한, 본 발명의 제형은 혈류, 근육 또는 내부 장기로 직접 투여할 수 있다. 비경구 투여를 위한 적합한 수단은 정맥내, 동맥내, 복막내, 척추강내, 심실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내 및 피하를 포함한다. 비경구 투여를 위한 적정 디바이스는 바늘 (미세바늘 포함) 주입기, 바늘이 없는 주입기 및 주입 기법을 포함한다.

[0045] 비경구 제형은 전형적으로 염류, 탄수화물 및 완충화제 (바람직하게는 pH 약 3 - 약 11) 등의 부형제를 함유할 수 있는 수용액이며, 일부 경우에는 멸균된 비-수계 용액으로 또는 발열원이 제거된 멸균수 등의 적정 비허클과 조합하여 사용되는 건조된 형태로서 보다 적절하게 제형화될 수 있다.

[0046] 예를 들어, 동결건조에 의한, 무균 조건 하의 비경구 제형의 제조는 당해 기술 분야의 당업자들에게 잘 알려져 있는 표준적인 약학 기법을 이용하여 쉽게 달성할 수 있다.

[0047] 본원에 기술된 화합물들의 약제학적으로 허용가능한 염은 이의 산 부가 염과 염기 염을 포함한다. 적합한 산 부가 염은 무독성 염을 형성하는 산으로부터 형성된다. 그 예로는, 아세테이트, 아스타르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 바이카르보네이트/카르보네이트, 바이설레이트/설레이트, 보레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 에디실레이트, 에실레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루셉레이트, 글루코네이트, 글루투로네이트, 헥사플루오로포스페이트, 히벤제이트, 하이드로클로라이드/클로라이드, 하이드로브로마이드/브로마이드, 하이드로아이오다이드/아이오다이드, 아세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸설레이트, 나프틸레이트, 2-납실레이트, 니코티네이트, 나이트레이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/하이드로겐 포스페이트/디하이드로겐 포스페이트, 사카레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 트리플루오로아세테이트 염을 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다.

[0048] 적합한 염기 염은 무독성 염을 형성하는 염기로부터 형성된다. 그 예로는 알루미늄, 아르기닌, 벤즈아틴, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 디올아민, 글리신, 라이신, 마그네슘, 메글루민, 올아민, 포타슘, 소듐, 트로메탄 및 아연 염을 포함한다.

[0049] 또한, 산 및 염기의 헤미염, 예컨대 헤미설레이트 및 헤미칼슘 염도 형성될 수 있다.

[0050] 본원에 기술된 활성 성분의 약제학적으로 허용가능한 염은 (약제학적으로 허용가능한 염의 임의의 제조 방법이 사용될 수 있지만) 3가지 방법들 중 한가지 이상의 방법으로 제조할 수 있다:

[0051] (i) 본원에 기술된 활성 성분의 화합물을 바람직한 산 또는 염기와 반응시킴으로써;

[0052] (ii) 본원에 기술된 활성 성분의 적정 전구체에서 산- 또는 염기-민감성 보호기를 제거하거나, 또는 적정 사이클릭 전구체, 예컨대 락톤 또는 락탐을 바람직한 산 또는 염기를 이용하여 개환함으로써; 또는

[0053] (iii) 본원에 기술된 활성 성분의 한가지 염을 적정 산 또는 염기와 반응시킴으로써, 또는 적절한 이온교환 결합을 이용하여 다른 것으로 변환시킴으로써.

- [0054] 3가지 반응들 모두 전형적으로 용액 중에서 수행된다. 제조되는 염은 석출되므로 여과에 의해 수집하거나, 또는 용매를 증발시켜 회수할 수 있다. 제조되는 염의 이온화도는 완전한 이온화에서 거의 이온화되지 않는 수준 까지 다양할 수 있다. 적정 염에 대한 리뷰로서, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)을 참조하며, 적용가능한 모든 부분이 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.
- [0055] 다양한 구현예들에서, 2 이상의 활성 성분, 예컨대, 2 이상의 HDAC이 조합된 형태로 있지 존재하지 않더라도, 공동-투여할 수 있다. 공동-투여는 환자에게 동시에 또는 짧은 시간 간격으로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 공동-투여는 SPB와 퀘르세틴을 한번에 투여하는 것을 포함할 수 있다. 또한, 일 예로, 공동-투여는 SBP와 퀘르세틴을 상호 약 이십사 (24) 시간 이내에, 서로 약 일 (1)분 - 약 육십 (60)분 이내에, 서로 약 오 (5)분 - 약 구십 (90)분 이내에, 또는 서로 약 삼십 (30)분 - 약 세 (3)시간 이내에 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0056] 다양한 구현예들에서, 하나 이상의 산화제 또는 항산화제가 존재할 수 있다. 예를 들어, 비타민 C, 게르마늄, L 카르니틴, 타우린, 글루타티온, 라이신, 프롤린, 과산화수소 (H_2O_2) 및 디메틸 셀록사이드 (DMSO)가 포함되지만, 이들로 한정되지 않는다. 산화제는 암 세포 등의 세포를 결과적으로 손상시키는 유리 라디칼을 방출시키거나 방출을 도와주는, 모든 화학, 물질, 분자 또는 화합물일 수 있다. 일반적으로, 산화제 (oxidizing agent, oxidizer 또는 oxidiser)는 레독스 화학반응에서 다른 반응체로부터 전자를 제거한다. 산화제는 자신은 전자를 취함으로써 "환원되고" 반응체는 자신의 전자를 잃게됨으로써 "산화"된다. 항산화제는 물질의 산화를 저연시키거나 방지하는 모든 화학적, 물질, 분자 또는 화합물일 수 있다. 일반적으로, 항산화제는 전자를 어떤 물질에서 산화제로 이동시키는 화학 반응인 산화 반응의 속도를 떨어뜨린다. 항산화제는 중간산물과 반응하여 산화 반응을 간접적으로 정지시키거나, 또는 산화제와 반응하여 산화 반응의 발생을 방지함으로써 이들 반응들을 서행시킬 수 있다. 동일한 물질이 다른 조건이나 상황에서는 산화제로서 또는 항산화제로서 작용할 수 있다. 특히, 물질의 투여량은 물질이 산화제 또는 항산화제로서 작용하는지에 따라 결정될 수 있다. 예를 들어, 25 gram IV 투여량의 비타민 C는 산화적 또는 산화제 특성을 가지지만, 이보다 낮은 용량에서는 비타민 C는 항산화 특성을 가진다.
- [0057] 다양한 구현예들에서, 한가지 이상의 당분해 저해제가 존재할 수 있다. 예를 들어, 디클로로아세트산, 옥트레 오티드 및 2-데옥시 글루코스 (2DG)가 있으나, 이들로 한정되지 않는다. 그러나, 모든 당분해 저해제가 유효한 것으로 확인된 것은 아니다. 특히, 이전 연구들에서는 암 세포를 타겟팅하기 위해 3 브로모파루베이트가 (알킬 화제 및 당분해 저해제로서) 사용되었지만, 본 발명에서는 효과적인 것으로 확인되지 않았거나 본 발명에 사용하기 위한 것이 아니다. 일반적으로, 당분해 저해제와 관련하여, 암을 파괴 또는 예방하는 한가지 전략은 이의 세포 에너지 생산 시설을 타겟팅하는 것이다. 유핵 인간 세포에는 2가지 타입의 에너지 생산 유닛, 즉 ADP로부터 "고에너지" 화합물 ATP를 만드는 시스템을 가지고 있다. 한가지 타입은 "당분해"이고, 다른 것은 "미토콘드리아"이다. 미토콘드리아는 비-암성 세포에서의 주된 ATP 생산처 (>90%)이다. 그러나, 인간 암은 이들 2가지 기전에 의존하는 경향이 있다. 산소가 존재할 때에도 당분해가 거의 절반의 ATP에 기여할 수 있다 ("와버그 효과"라 함). 따라서, 당분해 저해제가 다양한 암들을 치료하는데 유용할 수 있다.
- [0058] 디클로로아세트산 ("DCA")은 물의 염소화에 따른 부산물이다. DCA는, 피루베이트 탈수소효소의 활성을 자극함으로써, 락테이트의 산화를 촉진시키고, 후천적인 및 선천적인 유산 산증(lactic acidosis)의 이환율을 떨어뜨린다. 디클로로아세테이트 이온은 피루베이트 탈수소효소 키나제를 저해함으로써 피루베이트 탈수소효소의 활성을 자극한다. 그래서, 피루베이트의 대사를 당분해에서 미토콘드리아에서의 산화로 이동시킴으로써 락테이트 생산을 감소시킨다.
- [0059] 암 세포는 자신의 생존을 촉진하는 방식으로 산소 대사 방법을 바꾸는 경향이 있다. 공격적인 일차 뇌암인 대형성 교모세포종 등의 고형 종양은, 부분적으로는, 미토콘드리아에서의 산화적 인산화를 세포질 당분해로의 바꾼 결과로서, 세포 사멸에 대해 내성을 나타내게 된다. DCA는 미토콘드리아를 탈분극화하여, 미토콘드리아의 반응성 산소 종을 증가시키고, 당분해성 암 세포에서 세포자살을 시험관내 및 생체내에서 둘다에서 유도한다.
- [0060] 또한, DCA 요법은 저산소-유발성 인자-1 알파를 저해하고, p53 활성화를 촉진하며, 혈관신생을 생체내 및 시험관내에서 억제한다. 생체내 및 시험관내 전임상 모델에서 DCA가 인간 암에 유익할 수 있다는 실질적인 증거가 존재하고 있다. 아울러, DCA에 의한 미토콘드리아의 활성화는 종양에서 O_2 의 소모를 증가시키며, 동물 모델에서 저산소-특이적인 화학요법의 효능을 현저하게 강화한다. 조직 배양물에서 증식시킨 분리된 암 세포에 대한 실

험실 연구에서, DCA가 오리지날 대사를 복원시키고, 이의 자기-파괴를 촉진시켰다.

[0061] 옥트레오티드 (상품명 SANDOSTATIN[®])는 천연 소마토스타틴을 약리학적으로 모방한 옥타펩타이드이며, 천연 호르몬에 비해 강력한, 성장 호르몬 저해제, 글루카곤 저해제 및 인슐린 저해제이다. 옥트레오티드는 피하 적용 시 신속하고 완전히 흡수된다. 30분 후 최대 혈장 농도에 도달한다.

[0062] 온코진은 인슐린 또는 IGF-성장 호르몬 수용체 등의 수용체 패밀리인 "티로신 키나제 수용체 경로"의 단백질들을 발현할 수 있다. 다른 온코진들은 이들 키나제에 대한 PP2A 포스파타제 브레이크를 변형시킨다. 옥트레오티드는 1979년 이래로 다양한 의학적 병태들에 사용되고 있다. 옥트레오티드는 인슐린 분비를 저해하고 또한 인슐린 성장 인자 1 (Igf1)에 대한 억제 물질로서 작용하기 때문에, 다양한 당분해성 암들에서 이의 사용이 제안되어왔다. 옥트레오티드는 동물 실험에서 입증된 바와 같이 환자에게 유익한 치료학적 용도를 가지는 것으로 확인된 바 있다.

[0063] GH 호르몬은 간에서 인슐린 유사 성장 인자 (IGF)의 합성과 분비를 유도한다. IGF는 인슐린과 마찬가지로 IGF-티로신 키나제 수용체 (IGFR)를 활성화시켜, MAP 키나제-ERK 미토겐 신호를 촉발시킨다. 정상 생리 조건에서는, GH는 지방세포에서 트리글리세라이드 리파제를 자극하여, 지방산의 분비와 이의 β 산화를 증가시킨다. 동시에, GH는 아세틸 CoA의 당분해 소스를 차단하여, 아마도 미토콘드리아에서의 헥소키나제 상호작용을 저해할 것이다. 이러한 작용은 세포자살을 부여할 가능성이 있지만, 종양 세포에서는 발생하지 않는다.

[0064] 예를 들어, 특정 질환 또는 증상을 치료하기 위한 목적으로, 활성 성분들의 조합을 투여하는 것이 바람직할 수 있다는 것을 고려하면, 본 발명의 범위에서는 2 이상의 약제학적 제형들을 조성물의 공동-투여에 적합한 키트 형태로 편리하게 조합시킬 수 있다.

[0065] 즉, 본원에 기술된 키트는 본원에 기술된 활성 성분을 적어도 하나 포함하는 2 이상의 개별 약학 제형과, 상기 제형을 각각 보유하기 위한 수단, 예를 들어, 컨테이너, 분할된 바틀 또는 분할된 호일 패킷을 포함한다. 이러한 키트의 예로는 정제, 캡슐제 등을 포장하는데 사용되는 상용 플리스터 팩이 있다.

[0066] 키트는, 여러가지 투약 형태, 예를 들어 경구 및 비경구로 투여하거나, 여러가지 투약 간격으로 개별 조성물을 투여하거나, 또는 개별 조성물을 상호 적정하는데 특히 적합하다. 수행을 돋기 위해, 키트는 전형적으로 투여 지침서를 포함하며, 메모리 에이드가 구비될 수 있다.

[0067] 본 발명의 화합물은 비-용매화된 형태 및 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 용어 '용매화물'은 본원에서 본 발명의 화합물과 화학량론적 함량의 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 용매 분자, 예를 들어, 에탄올을 포함하는 문자 복합체를 지칭한다. 용어 '수화물'은 용매가 물일 때 사용된다.

[0068] 본원의 범위에는, 약물과 호스트가 화학량론적 또는 비-화학량론적 양으로 존재하는, 약물-호스트 배합 복합체인 클라스레이트 (clathrate) 등의 복합체가 포함된다. 또한, 화학량론적 또는 비-화학량론적 양으로 존재할 수 있는 2 이상의 유기 및/또는 무기 화합물을 포함하는 약물 복합체도 포함된다. 제조되는 복합체는 이온화되거나, 부분적으로 이온화되거나 또는 이온화되지 않을 수 있다. 이러한 복합체에 대한 리뷰로서, J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, by Halebian (August 1975)을 참조하며, 이 문헌은 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0069] 이하, 본원에 기술된 활성 성분에 대한 모든 언급들은 이의 염, 용매화물 및 복합체, 이들의 염의 용매화물 및 복합체에 대한 언급을 포함한다.

[0070] 본원에 기술된 활성 성분은, 본원에 개시된 활성 성분으로서 이하 정의된 바와 같이, 모든 이의 다형체 및 결정 형태, 이의 프로드럭 및 이성질체 (광학, 기하 및 호변 이성질체가 포함됨)를 포함한다. 예를 들어, 본원에 기술된 모든 HDACI 및 당분해 저해제는 이의 모든 다형체 및 결정 형태, 프로드럭 및 이성질체 (광학, 기하 및 호변 이성질체가 포함됨)를 포함한다.

[0071] 기술된 바와 같이, 본원에 개시된 활성 성분들의 이른바 '프로드럭' 역시 본 발명의 범위에 포함된다. 즉, 자체 약리학적 활성이 거의 또는 전혀 없을 수 있는, 본원에 기술된 활성 성분에 대한 특정 유도체들은, 체내 또는 신체에 투여되었을 때, 예를 들어 가수분해성 절단에 의해 원하는 활성을 가진 본원에 기술된 활성 성분으로 변환될 수 있다. 이러한 유도체를 '프로드럭'이라고 한다. 프로드럭의 사용에 대한 추가적인 정보들은 Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) and Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association)에서 확인할 수 있으며, 이 문헌은 원용에 의해 그 전체가 본 명세서에 포함된다.

- [0072] 본원에 따른 프로드럭은, 예를 들어, 본원에 기술된 활성 성분에 존재하는 적정 관능기들을 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 특정 모이어티로 치환함으로써, 예를 들어 Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985)에 기술된 '프로-모이어티'로서 제조할 수 있으며, 상기 문현은 원용에 의해 그 전체가 본 명세서에 포함된다.
- [0073] 전술한 예들과 기타 프로드럭 타입들에 대한 예에 따른 치환 기들의 예들은 전술한 문헌들에서 확인할 수 있다.
- [0074] 본 발명의 범위에는, 본원에 기술된 활성 성분의 대사산물, 즉 약물 투여시 생체내에서 형성되는 화합물이 포함된다.
- [0075] 본원에 기술된 활성 성분 화합물은 하나 이상의 비-대칭 탄소 원자를 포함할 수 있으며, 2 이상의 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 본원에 기술된 활성 성분이 알케닐 또는 알케닐렌 기를 포함하는 경우, 기하 cis/trans (또는 Z/E) 이성질체들이 가능하다. 구조 이성질체들이 낮은 에너지 장벽을 통해 상호변환가능한 경우, 호변 이성질화 ('호변이성질화')가 발생할 수 있다. 이는, 예를 들어, 이미노, 케토 또는 옥심 기를 포함하는 본원에 기술된 활성 성분에는 프로톤 호변 이성질화 형태가 발생하거나, 또는 방향족 모이어티를 포함하는 화합물에는 이른바 원자가 호변 이성질화가 발생할 수 있다. 단일 화합물이 2가지 이상의 이성질화 타입을 나타낼 수도 있다.
- [0076] 본 발명의 범위에는, 2가지 타입 이상의 이성질화 (isomerism)를 나타내는 화합물 및 이들의 하나 이상의 혼합물을 비롯하여, 본원에 기술된 활성 성분의 입체이성질체, 기하 이성질체 및 호변이성체 형태들이 모두 포함된다. 또한, 반대 이온이 광학적으로 활성인, 예컨대 d-락테이트 또는 l-라이신, 또는 라세미인, 예컨대 dl-타르트레이트 또는 dl-아르기닌, 산 부가 염 또는 염기 염도 포함된다.
- [0077] Cis/trans 이성질체는 당해 기술 분야의 당업자에 널리 공지된 통상적인 기법으로, 예컨대 크로마토그래피 및 분획 결정화에 의해 분리할 수 있다.
- [0078] 개별 거울상이성질체를 제조/분리하는 통상적인 기법은 적정한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 키랄 합성 또는 예컨대 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)를 이용한 라세메이트 (또는 염 또는 유도체의 라세메이트)의 분리를 포함한다.
- [0079] 다른 예로, 라세메이트 (또는 라세미 전구체)는, 적정 광학 활성 화합물, 예컨대 알코올과 반응할 수 있거나, 또는 본원에 기술된 활성 성분이 산성 또는 염기성 모이어티를 포함하는 경우, 1-페닐에틸아민 또는 타르타르산 등의 염기 또는 산과 반응할 수 있다. 수득되는 부분입체이성질체 혼합물은 크로마토그래피 및/또는 분획 결정화에 의해 분리할 수 있으며, 부분입체이성질체 중 한가지 또는 양자는 당업자에게 잘 공지된 수단에 의해 대응되는 순수 거울상 이성질체(들)로 변환시킬 수 있다.
- [0080] 본 발명의 키랄 화합물 (및 이의 키랄 전구체)은 비대칭 수지에서, 약 0 - 50 부피%의, 전형적으로 약 2% - 약 20 부피%의 이소프로판올 및 0 - 약 5 부피%의 알킬아민, 전형적으로 약 0.1% 디에틸아민을 포함하는, 탄화수소, 전형적으로 헵탄 또는 헥산으로 구성된 이동상을 이용한 크로마토그래피, 전형적으로 HPLC를 이용하여 거울상이성질체적으로 농화된 형태로 수득할 수 있다. 용출물을 농축하여 농화된 혼합물을 수득한다.
- [0081] 입체이성질체 집합체 (Stereoisomeric conglomerate)는 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 통상적인 기법으로 분리할 수 있다 - 예로, Stereochemistry of Organic Compounds by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, New York, 1994)을 참조하며, 원용에 의해 그 전체가 본 명세서에 포함된다.
- [0082] 본 발명은, 하나 이상의 원자가 원자 번호는 동일하지만 자연에 지배적인 원자 질량 또는 질량수와는 상이한 원자 질량 또는 질량수를 가진 원자로 치환된, 본원에 기술된 활성 성분의 모든 약제학적으로 허용가능한 동위원소로 표지된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물에 적합한 동위원소의 예로는, 비제한적인 예로, 수소 동위원소, 예컨대 ^2H 및 ^3H , 탄소 동위원소, 예컨대 ^{11}C , ^{13}C 및 ^{14}C , 염소 동위원소, 예컨대 ^{36}Cl , 불소 동위원소, 예컨대 ^{18}F , 요오드 동위원소, 예컨대 ^{123}I 및 ^{125}I , 질소 동위원소, 예컨대 ^{13}N 및 ^{15}N , 산소 동위원소, 예컨대 ^{15}O , ^{17}O 및 ^{18}O , 인 동위원소, 예컨대 ^{32}P , 및 황 동위원소, 예컨대 ^{35}S 를 포함한다.
- [0083] 본원에 기술된 일부 동위원소로 표지된 활성 성분들, 예를 들어 방사성 동위원소가 혼입된 활성 성분들은 약물 및/또는 물질의 조직 분포 실험에 유용하다. 방사성 동위원소 삼중 수소, 즉 ^3H 및 탄소-14, 즉 ^{14}C 가 특히 혼입 용이성과 검출 레디 수단 측면에서 유용하다.

- [0084] 중수소, 즉, ^2H 등의 헤비 동위원소로 치환하면, 대사 안정성을 높이게 되어, 예를 들어, 생체내 반감기 증가 또는 필요 투여량 감소로 인해, 일부 치료학적 이점이 부여될 수 있으며, 따라서, 일부 상황에는 바람직할 수 있다.
- [0085] ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O 및 ^{13}N 등의 양전자 방사 동위원소는 물질의 수용체 점유를 조사하기 위한 양전자 방사 단층촬영(PET)에 유용할 수 있다.
- [0086] 동위원소로 표지된 본원에 기술된 활성 성분들은 일반적으로 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 통상적인 기법을 통해, 또는 기준에 사용되는 비-표지 시약 대신 적절하게 동위원소로 표지된 시약을 이용하여 첨부된 실시예에 기술된 방법과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.
- [0087] 유리 라디칼 및 저산소증은 미토콘드리아 DNA에 손상을 증가시키고, 저산소 유발 인자 1 및 VEGF를 통해 암 증식 및 전이 위험성과 관련된 후성 유전학에서 바람직하지 않은 변화를 일으킬 수 있는 것으로 간주된다. 저산소증은 치료학적 반응 감소와 관련있으며, 최근 들어 악성 진행과 관련있는, 국소 진행된 고형 종양의 일반적인 특징이다. 드러나는 증거는, 악성 진행에 대한 저산소증 효과가 일련의 저산소-유발성 프로테오믹 및 게놈 변화에 의해 매개되어, 혈관 신생, 혐기성 대사 및 그외 산소 결핍 환경을 종양 세포가 생존 또는 탈출할 수 있게 하는 프로세스가 활성화되는 것으로 지적한다. 전사 인자인 저산소-유발성 인자 1 ("HIF-1")은 저산소 스트레스에 종양 세포를 적응시키는 조절자이다. 저산소 조건에서 생존하는데 우호적인 프로테옴 및 게놈 변화를 거친 종양 세포가 증식되게 되면, 저산소증은 심화될 것이다. 궁극적으로 지배적인 종양 세포 타입이 되는, 새로운 (및 보다 공격적인) 클론의 선택과 확장은, 저산소증과 악성 진행의 악순환을 확립시키게 된다. 저산소증이, 종양 세포-혈소판 결합 및 조혈 전이를 강화하는, 악성 세포에 의한 조직 인자의 발현을 증가시키는 경향을 나타낸다. 저산소증은 지속 기간이 어떻든 간에 HIF-1의 핵 함량 뿐만 아니라 에리트로포이에틴과 VEGF의 mRNA 수준의 증가를 야기한다. HIF-1은 고형 종양 세포 증식과 생존에 중요한 역할을 담당한다. 다수의 인간 종양들에서 HIF-1 알파의 과다발현이 확인되었으며, 화학방사선요법에 대한 낮은 반응성을 예측하였다.
- [0088] 이런 점에서, 고압 산소 요법 (HBOT)이 일부 악성에 긍정적인 역할을 할 수 있으며, 화학요법과 함께 수행하였을 때 환자의 삶의 질을 향상시키고, 시험관내 특정 암 유전자와 종양 증식을 저해하며, 종양 크기를 축소시키고, 큰 종양 세포 콜로리들의 증식을 제한하는 것으로 여겨진다. 이러한 작용은, 이후에 종양 전이에 관여하는 VEGF 유전자의 발현을 바꿀 수 있는 HIF-1의 강하를 통해, 이루어질 수 있다. VEGF는 종양 혈관신생의 개시자이다. 아울러, VEGF 발현이 저산소증에 의해 강화되고, 고형 종양의 저산소 부위에서의 VEGF 생산 강화가 VEGF에 의해 유도된 종양의 혈관신생을 야기하는 것으로 보인다.
- [0089] 세포 사멸을 야기하지 않는 유리 라디칼 관련 병변이 암 발생을 자극할 수 있으며, 암 증식 및 전이를 촉진시킬 수 있는 것으로 생각된다. 반응성 산소 종들은 미토콘드리아 DNA에 돌연변이를 발생시키며, HIF-I를 상향 조절하므로, 산화적 손상을 감소시키는 것이 좋다.
- [0090] 유리 라디칼 발생과 세포 손상을 효과적으로 낮추는 이용가능한 치료제들이 존재하고 있다. 이들 치료제들은 후성 유전학을 잠재적으로 변형시켜, DCA 및 3BP 등의 다른 치료제들의 효능을 높일 수 있다. 이에과, HBOT와 본원에 기술된 제형 및 방법의 조합이 유익할 것이다.
- [0091] 또한, 본 발명은, 임의의 후성 유전학적 개변제의, 투여 전 또는 투여 후, 단독 또는 조합으로, 또는 다른 후성 유전학적 개변제와 공동-투여하는, 고압 산소를 이용한 처리의 사용을 포함한다. 일반적으로, 고압 산소발생(hyperbaric oxygenation) 또는 고압 산소 요법은, 소정의 시간 동안 1 기압 보다 높은 주위 압력 하에 산소가 증가된 환경에 개체를 노출시키는, 처리이다. 고압 산소 요법은 색전증, 일산화탄소 중독, 암 치료, 감압증, 빈혈 및 골 갑염증 등의 다수의 증상들의 치료용으로 승인되어 있다. 고압 산소 요법 및 다양한 고압 처리 장치 (예, 고압 챔버)들이 당해 기술 분야에 일반적으로 공지되어 있으며, 미국 특허 5,865,722 등의 다양한 특허들에 기술되어 있으며, 이 문현은 원용에 의해 그 전체에 본 명세서에 포함된다. 임의의 적합한 고압 장치 또는 챔버들이 본 발명에서 사용될 수 있다. 하나 이상의 후성 유전학적 개변제가, 예컨대 고압 챔버 안에서의 고압 산소의 처리 전 또는 처리 후에 투여될 수 있다. 고압 산소 처리는, 임의의 후성 유전학적 개변제의 투여 전 또는 투여 후 약 24시간 이내에, 임의의 후성 유전학적 개변제의 투여 전 또는 투여 후 약 오(5) 분 - 약 구십 (90) 분 이내에, 또는 임의의 후성 유전학적 개변제의 투여 전 또는 투여 후 약 삼십 (30)분 - 약 세 (3)시간 이내에 행해질 수 있다.
- [0092] 실시예들

- [0093] 실시예 1: 제형, 키트 및 투여
- [0094] 다양한 구현예들에서, SPB와 퀘르세틴을 포함하는 제형을 제공한다. 제형은 조합된 형태일 수 있다. 제형에는 식염수 매질이 사용되며, 퀘르세틴이 약 0.5 g - 약 1.0 g이고, SPB가 약 5.0 g - 약 10.0 g이다. 다른 구현예로, D5 식염수를 정상 식염수 매질 대신 사용한다. 다른 구현예로, 제형은 항산화제를 추가로 포함한다.
- [0095] 다양한 구현예들에서, LA와 퀘르세틴을 포함하는 제형을 제공한다. 제형은 조합된 형태일 수 있다. 제형에는 식염수 매질이 사용되며, 퀘르세틴이 약 0.5 g - 약 1.5 g이고, LA가 약 200 mg - 약 1000 mg이다. 다른 구현예로, 정상 식염수 매질 대신 D5 식염수를 사용한다.
- [0096] 다양한 구현예들에서, LA와 SPB를 포함하는 제형을 제공한다. 제형은 조합된 형태일 수 있다. 제형에는 식염수 매질이 사용되며, LA가 약 200 mg - 약 1000 mg이고, SPB가 약 1.0 g - 약 10.0 g이다. 다른 구현예로, 정상 식염수 매질 대신 D5 식염수를 사용한다.
- [0097] 다양한 구현예들에서, SPB, 퀘르세틴 및 당분해 저해제를 포함하는 제형을 제공한다. 다양한 구현예로, 상기 당분해 저해제는 3-BP, DCA 및 옥트레오티드 중 하나 이상을 포함한다. 제형은 조합된 형태일 수 있다. 제형에는 식염수 매질이 사용되며, 퀘르세틴이 약 0.5 g - 약 1.5 g이고, SPB가 약 1.0 g - 약 10.0 g이다. 다른 구현예로, 정상 식염수 매질 대신 D5 식염수를 사용한다.
- [0098] 다양한 구현예로, 녹차 추출물 (예, EGCG) 및 SPB를 포함하는 제형을 제공한다. 제형은 조합된 형태이다. 제형에는 식염수 매질이 사용되며, 녹차 추출물이 약 100 mg - 약 1.5 g이고, SPB가 약 1.0 g - 약 10.0 g이다.
- [0099] 다양한 구현예에 따른 임의 제형은 본원에 기술된 바와 같이 키트로 포장될 수 있다. 아울러, 본원에 기술된 활성 성분은 전술한 바와 같이 공동-투여하거나 또는 짧은 시간 간격으로 투여할 수 있다.
- [0100] 실시예 2: 고압 산소 요법 (HBOT)
- [0101] 본원에 기술된 임의의 활성 성분을 투여 또는 공동-투여한 후, HBOT를 투여할 수 있다. 다양한 구현예들에서, 환자에게 본원에 기술된 임의의 활성 성분을 투여한지 약 5분 - 약 90분 사이에 HBOT를 행한다. HBOT 환경은 약 0.5 atm - 약 2.5 atm, 보다 바람직하게는 약 1.5 atm - 약 2 atm의 압력 하에, O₂ 95% 이상인 분위기를 포함한다. HBOT는 약 30분 - 약 3시간 동안 수행한다.
- [0102] 실시예 3: 실험들
- [0103] 본원에 개시한 바에 따라, HDACI와 고압 산소를 이용한 후성 유전학적 개변제 처리와 더불어, 암 환자에서 동화성 당분해를 줄이기 위한 타겟화된 요법들을 이용하여, 다양한 실험들을 수행하였다. 이를 처리는 삶의 질을 높이고 환자의 생존율을 향상시킬 수 있는 것으로 입증되었다. 특히, 자발적으로 이러한 개입을 표명한 환자를 치료하기 위해 통합적인 암 관리/조치를 취하였다.
- [0104] 실험 I: 사십 (40)개의 환자 차트를 무작위 선정하여 검토하였다. 포함 기준은 암 진단이다. 환자는 제외되지 않았다. 환자의 연령은 27 - 83세였다. 이를 모두 암 학자/의사를 통해 진단받았으며, 수술, 전통적인 화학요법 또는 방사선 치료와 같은 표준적인 기준 치료를 제공받았다. 환자 40명 중, 20명은 표준 관리를 거부하였거나, 질병의 심각성으로 인해 이들에게는 이용가능한 기준의 옵션이 없었다. 이를 중 23명은 치료를 시작하기 전, 소개 시점에, 마이크로 또는 마크로 다발성 전이가 진행된 단계의 질병을 가지고 있었다. 이를 중 1명 (47%)은 이미 다중 화학요법제로 치료받았지만 성공하지 못하였고, 종양 마커 또는 스캔을 통해 질병의 진행 또는 재발이 확인되었다.
- [0105] 환자들은 이용가능한 연구 실험들과 상관성있게 고안된 고유 개발 프로토콜과 특정 천연 및 합성 IV 요법의 이용이 관여되는 임상 실험에 준하여 관리하였다. IV 요법은 후생 유전학적 수준에서 타겟팅되며, 항산화제, 퀘르세틴, DCA, 소듐 페닐 부티레이트 및 리포산으로 각각 또는 조합하여 구성된다. 모든 환자에게는 이러한 치료제들 중 한가지 이상을 제공하였다. 각 치료제의 용량은 각 치료제에 대해 동일하거나 비슷하게 유지하였으며, 퀘르세틴은 0.5 - 약 1.5 gram (50mg/ml)의 용량으로 정맥내로 제공하였다. SPB는 약 1.0 g - 약 10.0 g (25 - 50 ml, 200 mg/ml)의 용량으로 투여하였다. DCA는 약 500 mg - 약 6 gram (최대 100/kg)의 용량으로 투여하였다. 리포산은 약 200 mg - 약 1000 mg의 용량으로 투여하였다. 고압 산소 처리는 각 시기에 45-90 분간 (평균 60분) 표준 1.5 - 2.0 대기압으로 적용하였다. 옥트레오티드는 약 50 megs - 약 400 megs로 피하 투여하였다.
- [0106] 모든 환자들은 통상적인 및 비-통상적인 치료제에 대한 가능한 옵션들을 교육받고, 동의를 구한 후, 프로그램을

시작하였다. 질병의 진행은 종양 마커, 이미징 시험 및 암 증식, 괴사, LDH 및 염증에 대한 마커, CRP 뿐만 아니라 자연 살상 세포의 활성 또는 림프구 카운트 및 순환성 종양 세포를 통해, 치료 기간 내내 측정하였다.

[0107] 아래 결과들을 요법을 수행하는 동안 또는 완료한 후에 수득하였다:

[0108] 1) QOL의 주관적인 증가 (에너지 레벨 증가, 통증 점수 감소 및 기분 상승): 100%

[0109] 2) 면역 반응: 자연 살상 (NK) 세포 활성 또는 백혈구 (WBC) 카운트 증가: 환자의 35%는 초기 낮은 NK/WBC를 나타내었으며, 이들 환자 모두 치료 후 NK 활성이 증가되었음

[0110] 3) LDH 측정에 따른 종양 활성의 잠재적 감소: 환자의 40%는 LDH가 높았으며, 이들 환자 모두 치료 후 LDH가 낮아진 것으로 확인됨

[0111] 4) 임상 반응으로 판단하기에 충분한 종양 마커들의 반응: 50%

[0112] 5) 방사선촬영 실험에서 종양의 축소: 35%

[0113] 6) CRP 감소 (생존성 향상과 관련있음): 23%

[0114] 7) IgF-1 감소: 환자들 중 12%가 IgF-1이 증가되었는데, 이는 문헌에 따르면 예후와 관련있는 것으로 시사된다. 이들 환자들 모두 치료 후 IgF-1이 개선되었다.

[0115] 암 환자들은 대조군 선택에 있어 유의한 계충화 교란자 (stratifying confounder)를 가질 수 있으므로, 본 발명자들은 대조군 암 (control arm)으로서 환자의 개입전 상태를 활용하였다. 환자를 제외한 계충화 교란자들은 실험을 진행하는 동안에 변화가 없었다.

[0116] 실험 I의 결과 분석:

[0117] 1) 이들 데이터를 통해, 대조군 대비 환자군에서 월등한 반응이 확인된다. 치료 환자의 47%는 소개 시점에 이용가능한 기존의 옵션이 없었다. 이 그룹에서의 결과는 기존 치료 용법에 비해 훨씬 우수하다.

[0118] 2) HBOT와 IV 요법을 둘다 시술받은 환자는, IV 요법만 수행한 환자에 비해, 이미징, 삶의 질 및 종양 축소 뿐만 아니라 종양 마커 통제에 관해 양호하였다.

[0119] 3) 상기 프로그램을 수행한 4기 상태의 말기 환자는 일반적인 케어로 기대되는 것 이상의 반응을 보였으며, 상기 타겟 요법과 동시에 화학요법을 시술받은 환자는 삶의 질 및 화학요법 반응에 있어 유의한 개선을 나타내었다.

[0120] 추가적인 실험으로, 환자 차트 45개를 선택하여, 과거를 검토하였다. 포함 기준은 암 진단과 프로토콜 당 치료 제 최소 2주 시술이었다. 환자 제외는 없었다. 환자의 연령은 27 - 83세였다. 이들 모두 암 학자/의사를 통해 진단받았으며, 수술, 전통적인 화학요법 또는 방사선 치료와 같은 표준적인 기준 치료를 제공받았다. 환자 45명 중, 25명은 기존 화학요법을 거부하였거나, 질병의 심각성과 표준 케어에 대한 무반응으로 인해 이들에게는 이용가능한 기존의 옵션이 존재하지 않았다.

[0121] 실험 II: 환자 45명 중, 36명 (80%)은 4기였으며, 치료를 시작하기 전, 소개 시점에, 마이크로 또는 마크로 다발성 전이가 진행된 단계의 질병 상태였다.

[0122] 이들 환자들 중 25명 (55%)은 이미 다중 화학요법제를 비롯한 표준 케어로 치료받았지만 성공하지 못하였고, 종양 마커 또는 스캔을 통해 질병의 진행 또는 재발이 확인되었다.

[0123] 환자들은 이용가능한 연구 실험들과 상관성있게 고안된 고유 개발 프로토콜과 특정 천연 및 합성 IV 요법의 조합 사용이 포함된 임상 실험에 참여하여 관리하였다. IV 요법은 후생 유전학적 수준에서 타겟팅되며, 고암 산소 처리를 물론 일부 환자들에게 각 시기별 45-90 분간 (평균 60분) 표준 1.5 - 2.0의 대기압으로 적용하였다.

[0124] 모든 환자들은 통상적인 및 비-통상적인 치료제에 대한 가능한 옵션들을 교육받고, 동의를 구한 후, 프로그램을 시작하였다. 질병의 진행은 종양 마커, 이미징 시험 및 암 증식, 괴사, LDH 및 염증에 대한 마커, CRP 뿐만 아니라 자연 살상 세포의 활성 또는 림프구 카운트 및 순환성 종양 세포를 통해, 치료 기간 내내 측정하였다.

[0125] 아래 결과들을 요법을 수행하는 동안 또는 완료한 후에 수득하였다:

[0126] 1) QOL의 주관적인 증가 (에너지 레벨 및 기능 증가, 체중 증가, 통증 점수 향상): 98% (환자 1명은 가계성 감염 (line infection)으로 항생제 치료를 받았으며, 환자 5명은 부차 반응 (minor reaction)으로 인해 항-히스

타민제가 필요하였음).

- [0127] 2) 면역 반응: 자연 살상 세포의 활성 증가: 환자 19명 (42%)은 측정된 자연 살상 세포의 활성이 처음에는 낮았는데, 이는 면역 기능 저하를 의미한다. 19명 중 열두(12)명은 치료 후 개선되었다. 1명은 동일하게 유지되었고, 2명은 활성이 더 감소되었다. 환자 3명은 치료 후 추적하지 않았다.
- [0128] 3) LDH 측정에 따른 종양 활성의 잠재적 감소: 환자 42명에서 LDH가 측정되었다. (환자 3명은 LDH 미확인). 환자 20명 (44%)은 처음에 LDH 수치가 높았으며, 이들 중 18명 (90%)은 치료 후 LDH 감소를 나타내었다.
- [0129] 4) 임상 반응을 의미하는, 종양 마커들의 반응: 환자 14명은 정상적인 종양 마커를 가지고 있거나, 또는 이들의 질환과 관련된 종양 마커가 존재하지 않았다. 종양 마커를 강하게 나타낸 나머지 (31명) 환자들 중에서, 27명 (87%)은 치료 기간 종료 후 종양 마커들이 감소하였다. 환자 2명은 불규칙적이었으며, 1명은 안정적이었다.
- [0130] 5) 방사선촬영/이미징 실험에서 종양의 축소: 환자 25명은 그들의 상태를 추적하기 위해 이미징 리포터를 작성하였다. 그외 20명은 이미징 촬영하지 않거나, 또는 적용불가하거나 적절하지 않았다. 환자 25명 중, 19명 (76%)은 치료 후 스캔에서 긍정적인 반응을 보였다. 환자 7명에서는 결과가 혼재되어 있거나 안정적이었다. 2 건의 사례는 진행되었고, 한건은 초기 반응 이후 였다.
- [0131] 6) CRP 감소 (생존성 향상과 관련있음): 환자 22명은 CRP 상승을 나타내었다. 23명은 CRP가 정상 범위이거나, 체크하지 않았다. 17명에서는 C 반응성 단백질이 증가되었다. 열여섯 (16)명은 CRP 감소 반응을 나타내었다. 한명은 증가되었다.
- [0132] 7) IgF-1 감소: 환자 38명은 인슐린 유사 성장 인자가 체크되었다. 10명은 치료를 개시하기 전에 수준이 증가되었다. 이들 환자 모두 (100%) 치료 후 수준 감소로 반응하였는데, 이는 문헌에 따르면 예후와 관련있다. 이들 환자 모두 치료 후 IgF-1이 정상 범위로 개선되었다.
- [0133] 8) VEGF 감소: 환자 20명에서 이들의 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)가 체크되었다. 4명은 전이 고위험성과 상관성이 있는 수준 증가를 나타내었다. 4명 모두 치료 후 VEGF가 감소되었다.
- [0134] 암 환자들은 대조군 선택에 있어 유의한 계층화 교란자 (stratifying confounder)를 가질 수 있으므로, 본 발명자들은 대조군 암으로서 각 환자의 개입전 상태를 활용하였다. 환자를 제외한 계층화 교란자들은 실험을 진행하는 동안에 변화가 없었다.
- [0135] 실험 II 결과 분석:
- [0136] 1) 이들 데이터를 통해, 대조군 대비 환자군에서의 월등한 반응이 확인된다. 치료 환자의 47%는 소개 시점에 이용가능한 기준의 옵션이 없었다. 이 그룹에서의 결과는 이용가능한 치료 옵션이 없는 기준 치료 용법에 비해 훨씬 우수하다.
- [0137] 2) HBOT와 IV 요법을 둘다 시술받은 환자는, IV 요법만 수행한 환자에 비해, 이미징, 삶의 질 및 종양 축소 뿐만 아니라 종양 마커 통제에 관한 한 양호하였다.
- [0138] 3) 상기 프로그램을 수행한 4기 상태의 말기 환자는 일반적인 케어로 기대되는 것 이상의 상당한 반응을 나타내었으며, 상기 타겟 요법과 동시에 화학요법을 시술받은 환자는 삶의 질과 화학요법 반응에 있어 유의한 개선을 나타내었다.
- [0139] 나타낸 바와 같이, 후성 유전학적 개변제의 사용은 다수의 환자들에서 암 생존율 뿐만 아니라 삶의 질을 증가시킨다. 전술한 케어 용법이 기준의 표준 케어 보다 우수한 것으로 확인되었다.