(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
A61K 35/56

(11) 공개번호 특2002-0019914
(43) 공개일자 2002년03월13일

(21) 출원번호 10-2001-7014479
(22) 출원일자 2001년11월13일
번역문 제출일자 2001년11월13일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2000/01857
(86) 국제출원출원일자 2000년05월15일
(87) 국제공개번호 WO 2000/69441
(87) 국제공개일자 2000년11월23일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구아바부다, 코스타리카, 도미니카연방, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 그레나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 유고슬라비아, 짐바브웨,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 탄자니아,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀랜드, 사이프러스,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 기네비쏘, 토고,

(30) 우선권주장

9911183.3	1999년05월13일	영국(GB)
9911346.6	1999년05월14일	영국(GB)
9918534.0	1999년08월05일	영국(GB)
9927005.0	1999년11월15일	영국(GB)
9927106.6	1999년11월16일	영국(GB)
0007637.2	2000년03월29일	영국(GB)

(71) 출원인 파르마 마르.에스.에이.
추후제출
스페인, 01-28760 트레 칸토스, 폴리곤느, 인더스트리알 드 트레 칸토스, 칼르 드 라 칼레라 3

(72) 발명자 바우만,안젤라
영국,에딘버러이에이치42엑스유,크루로드,웨스턴제네럴허스피틀,디파트먼트오브클리니컬 언컬러지
슈빗코빅,에스테반
프랑스,에프-94278르크레믈린-비세뜨르,뤼파스퇴르,18-20
드미트리,조지,다니엘
미국,메사츄세츠02115,보스톤,비니스트리트44,다나훼이버캔서인스티튜트,디파트먼트오브 어덜트언컬러지
구즈만,세실리아
스페인,이-28760마드리드,트레칸토스,3,칼르드라칼레라,파르마마르,에스.에이.
지메노,호세
스페인,이-28760마드리드,트레칸토스,3,칼르드라칼레라,파르마마르,에스.에이.
로페즈라자로,루이스
스페인,이-28760마드리드,트레칸토스,3,칼르드라칼레라,파르마마르,에스.에이.
미쎄,쟝,루이
프랑스,에프-94804빌르쥐프쎄데,꾸뛰리에밸랑폴아비뉴12-14,오피탈폴브로쓰,세르비스 동콜로지
트웰브스,크리스
영국,글라스고우지611비디,베어스던,스위치백로드,알렉산더스톤빌딩,씨알씨빗슨래버러토리스,유니버시티오브글라스고우
본호프,다니엘,디.
미국,애리조나85724-5024,투스콘,노스캠밸애브뉴1515,칼리지오브매드신,애리조나캔서 센터

(74) 대리인 이원희

심사청구 : 없음

(54) 암치료용 ET743의 조성물 및 용도

요약

ET743은 암의 인체 치료용 의약제의 제조에 사용된다.

대표도
도 1

색인어
ET743, 엑티나사이딘

명세서

기술분야

본 발명은 암 치료에 관한 것이다.

배경기술

암은 임상에서 관찰되는 경우의 대부분을 이루는 암종(carcinomas) 및 다른 하나는 백혈병, 림프종, 중추신경계 종양 및 육종을 포함하는 희귀 암의 두 케테고리로 나눌 수 있는 해로운 종양의 군으로 구성한다. 육종이 중배엽 조직에 기원을 가진 연결 조직 및 그들의 구조로부터 발전하는 반면 암종(carcinomas)은 상피조직에 그 기원을 두고 있다. 예를 들어, 육종은 근육 또는 뼈에 영향을 줄 수 있으며, 뼈, 방광, 신장, 간, 폐, 이하선(parotid) 또는 비장에서 유발할 수 있다.

암은 공격적이며 새로운 위치에 전이하려는 경향이 있다. 직접적으로 조직 주변으로 퍼지고, 또한 임파계 및 순환계를 통해 퍼질 수 있다. 국부적인 병에 대해 수술 및 방사선을 포함하는 많은 치료 및 약이 암 치료에 사용되고 있다. 그러나, 많은 암의 유형에 따른 상용화된 치료의 효능은 제한적이며, 임상적인 잇점을 보이는 새롭고 향상된 치료 형태가 요구된다. 특히, 진행(advanced) 및/또는 전이된 병을 가진 환자에게는 절실하다. 또한 알려진 처방으로 선(previously) 치료를 받은 후 저항 또는 결합된 독성때문에 투여를 제한하기 때문에 같은 처방 치료가 더 이상 효과가 없는 악화된 병으로 재발된 환자에게는 더욱 절실하다.

전이가 되지 않은 진행된(advanced) 암 치료에 필요하고 때로는 수술전에 종양을 줄이는 데 도움을 주기도 하며 많은 항암제가 행동의 다양한 유형에 기조되어 개발된 것처럼, 화학효법은 암 치료에 중요한 부분이다.

엑티나사이딘(ecteinascidins)은 해양 알카로이드이며, 그것 중에 다수는 생체 내 강력한 항종양 활성을 가지고 있다. 다수의 엑티나사이딘(ecteinascidins)은 앞서 출원 및 과학 문헌에 보고 바 있다.

예를 들어, 미국 특허 제 5,089,273호는 열대성 해양 무척추동물인 엑티나사이디아 터비나타(Ecteinascidia turbinata)에서 추출되고, 그것으로부터 엑티나사이딘(ecteinascidins) 729, 743, 745, 759A, 759B 및 770로 지정된 새로운 물질의 조성을 기술하고 있다. 상기 화합물은 포유동물의 항박테이라 및/또는 항종양제로서 유용하다.

미국 특허 제 5,256,663호는 열대상 해양 무척추 동물인 엑티나사이디아 터비나타(Ecteinascidia turbinata)에서 추출되고, 그것으로부터 엑티나사이딘(ecteinascidins)으로 지정된 물질을 포함하는 약학적 조성물 및 포유동물에 있어서, 항박테리아, 항 바이러스, 및/또는 항종양제로서 상기 조성물의 용도를 기술하고 있다.

미국특허 제 5,478,932호는 P388 림프종, B16 흑색종, M5076의 난소의 육종, 루이스(Lewis) 심장 암종, 및 LX-1 인간 심장 및 MX-1 인간 유방의 암종 이종이식에 대해 생체 내 보호제로 제공되는 카리브해의 피막이 있는(Caribbean tunicate) 에티나사이디아 터비나타(Ecteinascidia turbinata)에서 분리된 엑티나사이딘(ecteinascidins)을 기술하고 있다.

미국특허 제 5,654,426호는 P388 림프종, B16 흑색종, M5076의 난소의 육종, 루이스(Lewis) 심장 암종, 및 LX-1 인간 심장 및 MX-1 인간 유방의 암종 이종이식에 대해 생체 내 보호제로 제공되는 카리브해의 피막이 있는(Caribbean tunicate) 엑티나사이디아 터비나타(Ecteinascidia turbinata)에서 분리된 다수의 엑티나사이딘(ecteinascidins)을 기술하고 있다.

미국특허 제 5,721,362호에서는 엑티나사이딘(ecteinascidins) 화합물의 구성 및 관련된 구조에 대한 합성 방법을 기술하고 있다.

이외의 종래기술은 다음의 문헌에서 발견된다: Corey, E. J., J. Am. Chem. Soc., 1996, 118pp. 9202-9203; Rinehart, et al., Journal of National Products, 1990, " Bioactive Compounds from Aquatic and Terrestrial Sources" vol. 53, pp. 771-792; Rinehart et al., Pure and Appl. Chem., 1990, " Biologically active natural products" , vol 62, pp. 1277-1280; Rinehart, et al., J. Org. Chem., 1990, " Ecteinascidins 729, 743, 745, 759A, 759B, and 770: Potent Antitumour Agents from the Caribbean Tunicate "Ecteinascidia turbinata" , vol. 55, pp. 4512-14515; Wright et al., J. Org. Chem., 1990, " Antitumour Tetrahydroisoquinoline Alkaloids from the Colonial AscidianEcteinascidia turbinata" , vol. 55, pp. 4508-4512; Sakai et al., Proc. Natl. Acad. S챠. USA 1992, " Additional antitumour ecteinascidins from a Caribbean tunicate: Crystal structures and activitiesin vivo" , vol. 89, 11456-11460; Science 1994, " Chemical Prospectors Scour the Seas for Promising Drugs" , vol. 266, pp. 1324; Koenig, K. E., " Asymmetric Synthesis" , ed. Morrision, Academic Press, Inc., Oranldo, FL, vol. 5, 1985, p. 71; Barton, et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1, 1982, " Synthesis and Properties od a Series of Sterically Hindered Guanidine Bases" , pp. 2085; Fukuyama et al., J. Am. Chem. Soc., 1982, " Stereocontrolled Total Synthesis of(+)-Saframycin B" , vol. 104, pp. 4957; Fukuyama et al., J. Am. Chem. Soc., 1990, " Total Synthesis of (+)-Saframycin A" , vol. 112, p. 3712; Saito, et al., J. Org. Chem., 1989, " Synthesis of Saframycins. Preparation of a Key Tricyclic Lactam Intermediate to Saframycin A" , vol. 54, 5391; Still, et al., J. Org. Chem., 1978, " Rapid Chromatographic Technique for Preparative Separations with Moderate Resolution" , vol. 43, p. 2923; Kofron, W. G.; Baclawski, L. M., J. Org. Chem., 1976, vol. 41, 1879; Guan et al., J. Biomolec. Struc. & Dynam., vol. 10 pp. 793-817 (1993); Shamma et al., " Carbon-13 NMR Shift Assignements of Amines of Alkaloids" , p. 206 (1979); Lown et al., Biochemistry, 21, 419-428 (1982); Zmijewski et al., Chem. Biol. Interactions, 52, 361-375 (1985); Ito, CRC CRIT. Rev. Anal. Chem., 17, 65-143 (1986); Rinehart et al., " Topics in Pharmaceutical Sciences 1989" pp. 613-626, D. D. Breimer, D. J. A. Cromwelin, K. K. Midha, Eds., Amsterdam Medical Press B. V., Noordwijk, The Netherlands (1989); Rinehart et al., " Biological Mass Spectrometry" , 233-258 eds. Burlingame et al., Elsevier Amsterdam (1990); Guan et al., Jour. Biomolec. Struc. & Dynam., vol. 10 pp. 793-817 (1993); Nakagawa et al., " Food and Drugs from the Sea Proceedings" (1972), Marine Technology Society, Washington, D. C. 1973, 117-127; Sakai et al., J. Amer. Chem. Soc. 1996, 118, 9017; Garcia-Rocha et al., Brit. J. Cancer, 1996, 73: 875-883; and Pommier et al., Biochemistry, 1996, 35: 13303-13309.

특히, 엑티나사이딘 743(ecteinascidins 743)은 동물 모델에서 시험된, 예를 들어, 유방암의 이종이식, 비-작은 셀(non-small cell) 심장, 흑색종 및 난소암에 대해 평가된 예견된 행동을 보일 것이라고 알려져 왔다.

환자로부터 이식된 인간 종양에 대하여 새로운 해양물질, 엑티나사이딘-743(ET-743, NSC-648766)의 생체 내 항종양 활성에 대한 논문인 Annals of Oncology, 9: 981-987, 1998은 생체 내 보고서의 대표적이다. 상기 논문의 저자들은 끊임없는 또는 지속된 노출이 활성을 증대할 것이라고 그들의 데이터로부터 결론을 내리고 있다. 상기 논문 페이지 989 993의 동일한 논제에서, 생체 내의 골수독성의 스케줄 의존(schedule-dependency) 및 엑테이나사이딘-743(ET-743)의 세포독성에 대한 논문은 연장된 노출이 투여의 가장 우수한 계획을 나타낸다고 결론지었다.

발명의 상세한 설명

본 발명자들은 임상학적인 향상을 이끈 ET743으로 환자(human patients)를 치료하는 방법을 개발하였다.

그러므로, 본 발명은 개인별로 ET743의 치료학적으로 유효량 또는 그들의 약학적인 조성물을 암이 침입한 사람에게 투여하는 것으로 이루어진 암이 침입한 모든 포유동물, 특히 인간의 치료방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 ET743을 유효성분으로 포함하는 약학적인 제조 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

약학적인 조성물에 대한 예로는 정맥 투여에 적당한 조성으로 액제(용액, 현탁액 또는 에멀젼) 및 순수한 화합물 또는 수송체 또는 다른 약학적으로 활성이 있는 화합물과의 결합으로 포함할 수 있다.

화합물의 투여 또는 본 발명의 조성물은 정맥투여에 의한 것이다. 72 시간 이상의 주입 시간을 사용하는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는 24 시간에 2 회, 가장 바람직하게는 약 24 시간에 약 3 회이다. 단기 주입 횟수는 병원에서 밤새 머무름없이 특별히 원할 때 수행되는 치료가 이루어지는 것이다. 그러나, 주입은 24 시간 주기로 하거나 가능하다면 그 이상이 되어야 한다. 주입은 상기 1 6 주의 적당한 간격으로 수행되어야 한다. 더 이상의 안내는 본 내용의 후미에 주어진다.

화합물의 올바른 복용량은 각별한 구성, 응용 방식, 및 특별한 상황, 치료받을 숙주와 종양에 따라 달라질 것이다. 다른 변수인 나이, 체중, 성별, 식이요법, 투여시기, 배설 속도, 숙주의 조건, 약의 결합, 반응 민감성 및 병의 심각성에 따라 달리 복용되어야 한다. 복용은 최대 허용량내에서 연속적으로 또는 주기적으로 이루어져야 한다.

ET743 화합물 및 본 발명의 조성물은 결합처방(combination therapy)으로 제공되기 위하여 다른 약과 함께 사용될 수 있다. 상기 다른 약은 같은 조성물의 일부로 형성하거나 동일한 시간 또는 다른 시간에 투여될 별개의 조성물로 제공될 것이다. 상기 다른 약의 동질성은 특별히 제한되지 않으며 적당한 추천은 다음을 포함한다:

a) 세포분열 저지성(antimitotic)의 효과를 가진 약, 특히 상기 약이 택솔(taxol), 파클리탁셀(paclitaxel), 택소테(taxotere), 도세탁셀(docetaxel과 같은 택세인(taxane) 약제, 포도필로톡신(podophylotoxins) 또는 빈크리스틴(vincristine), 빈 블라스틴(vinblastine)과 같은 빙카 알카로이드 등의 세포내에 있는 미소관(microtubule) 조절기를 포함하는 세포 골격 요소(cytoskeletal element)를 공격한다.

b) 5-플로로우라실, 사이타라빈(cytarabine), 젬시타빈(gemcitabine), 펜토스타틴(pentostatine), 메토트레세이트(methotrexate) 등의 퓨린 유사종 등의 항대사제 (antimetabolite drugs)

c) 나이트로소우레이즈(nitrosoureas), 사이클로포스파마이드(cyclophophamide) 또는 이포파마이드(ifophamide) 등의 알킬화제(alkylating agents) 또는 질소 머스타드(mustards)

d) 앤트라사이클린(antracucline) 약제 애드리아마이신(adriamycin), 독소루비신(doxorubicin), 파모루비신(pharmorubicin) 또는 에피루비신(epirubicin)등의 DNA를 공격하는 약제

e) 에토포사이드(etoposide)등의 토포아이소머레이즈(topoisomerases)를 공격하는 약제

f) 에스테로겐(estrogens), 테모시펜(tamoxifen) 및 관련화합물 등의 안티에스트로겐(antiestrogens) 및 안드로겐(androgens), 플루타마이드(flutamide), 루프로레린(leuprorelin), 고서레린((goserelin), 사이프로트론(cyprotrone) 또는 옥트레오타이드(octreotide) 등의 호르몬 및 호르몬 작용제 또는 길항제

g) 허셉틴(herceptin) 등의 항체 유도체를 포함하는 종양 셀내의 단일 변환을 공격하는 약제

h) 시스 플라틴(cis-platin), 카르본플라틴(carbonplatin), 옥살리플라틴(oxalipatin), 파라플라틴(paraplatin) 등의 백금 약제 또는 나이트로소우레이즈(nitrosoureas)과 같은 알킬화제

i) 매트릭스 메탈로프로토네이즈 억제제 같은 종양의 전이에 강력하게 영향을 미치는 약제

j) 유전자 치료 및 유전자의 보조제(antisense agents)

k) 항체 치료법

l) 기타 해양에 기원을 둔 특히 에플리딘(aplidine)과 같은 디뎀닌(didemnins)의 생활성 화합물

m) 스테로이드 종, 특히 텍사메타손(dexamethasone);

n) 아세트아미노펜(acetaminophen) 또는 이부프로펜(ibuprofen)등의 비스테로이드제 또는 스테로이드 및 특히 텍사메타손(dexamethasone)의 유도체를 포함하는 항 염증약; 및

o) 그레미세트론(gramisetron) 또는 온데세트론(ondasetron) 등의 5HT-3 억제제, 및 스테로이드 및 특히 텍사메타손(dexamethasone)의 유도체를 포함하는 항구토제(anti-emetic agents).

또한 본 발명은 본 발명의 화합물을 치료 방법의 용도, 및 암치료용 조성물의 제조로 확장할 수 있다.

환자 반응은 치료방법의 유용성을 확인하기 위하여 ET-743을 이용하여 임상적 시도로 관찰되어 왔다.

단계 I(Phase I) 임상학 연구 및 약물 동력학 분석은 ET-743이 암환자의 치료에 있어 임상학적 효능을 위한 권장 복용량의 범위내에서 관리가능한 독성을 가짐으로써 긍정적인 치료 수단임을 증명하고 있다.

상기 방법은 기타 치료제의 결합 유무에 관계없이 72 시간의 주기 이상 또는 권장 복용량 (RD)보다 적게 정맥 주입에 의한 약물 투여로 이루어진다.

ET-743은 제공되며, 치료용도에 적합한 조성, 특히 만니톨 및 적당한 pH에 완충된 포스페이트 염을 포함하는 조성에 있어서, ET 743 및 부형제를 포함하는 무균의 냉동건조된 생산물로서 저장된다.

보다 높은 저장온도에서 향상된 안정성을 보이는 바람직한 조성은 0.9% 염화나트륨의 1000 ml 또는 다른 적합한 주입 수용체인 250 mg의 만니톨과 함께 250 μg의 ET-743, pH 4.00 6.00, 바람직하게는 pH 4.80으로 맞추기 위하여 인산칼륨(monopotassium phosphate) 34 mg 및 인산으로부터 얻어진 중 하나이다.

재조성액의 제조는 ET-743의 각 250 μg에 대해 5 ml 양의 증류수를 첨가하고 고체를 녹이기 위해 짧은 시간동안 흔들어서 무균의 조건에서 실시된다.

또한 주입 용액의 제조는 전체를 느리게 손으로 교반하여 동질화한 후, 각 환자에게 계산된 해당 복용량의 재조성액 부피를 빼내고, 0.9% 염화나트륨의 100 1000 ml를 포함하는 주입 백 또는 병에 필요한 제조성액을 느리게 주입하여 무균의 조건에서 실시된다. ET-743 주입액은 가능한 제조이후 48 시간 내에 정맥으로 투여되어야 한다. PVC 및 폴리에틸렌 주입시스템 뿐만 아니라 투명한 유리가 용기 및 도관 물질로 바람직하다.

투여는 순환하여 실시되고, 바람직한 응용방법으로는 ET743의 정맥 주입이 각 순환의 첫째 주에 환자에게 주어지고, 환자는 상기 순환의 신호에 대해 회수되도록 한다. 각 순환의 바람직한 기한은 3 주 또는 4 주이며; 필요에 따라 다중 순환이 주어질 수 있다. 약은 각 순환의 첫 번째 날에 각각 투여될 수도 있다. 복용 지연 및/또는 복용 감소 및 스케쥴 조정은 치료에 대한 개별적인 환자의 내성(tolerance)을 바탕으로 필요에 따라 실시된다. 특히 복용 감소는 간전이 효소(liver transaminases) 또는 알칼라인 포스페이트, 또는 빌루빈(bilrubin)의 정상 혈청 수준보다 높은 환자에게 권장한다.

권장복용량(RD)는 미국 암연구소(National Cancer Institute, USA)에서 발행된 일반 독성 기준서에 따라, 복용제한 독성(DLT)이 있는 6 명의 환자 중 2 명 미만으로 견딜수 있고 관리가능하고 가역적인 독성을 내는 환자에게 안전하게 복용될 수 있는 가장 높은 양이다. 흔히, 암치료의 지침은 최대의 효능에 도달하기 위하여 독성이 관리될 수 있는 최대의 안전복용량의 화학치료제의 투여로 불린다(Devita, V. T. Jr., Hellman, S. and Rosenberg, S. A., Cancer: Principles and Practice of Oncology, 3rd ed., 1989, Lipincott, Philadelphia).

이러한 치료 방법을 이용한 ET743에 대한 DLTs는 골수억제 및 권태감이 될 임상학적 연구로 결정된다. 상기 연구는 24 시간 주입동안 신체 표면적 ㎡ 당 1500 마이크로그람 또는 3 시간 주입에 신체 표면적 ㎡ 당 1650 마이크로그람의 권장복용 수치가 공지되었다. ㎡ 당 1800 마이크로그람 또는 이상의 복용은 DLT에 있는 환자에게 상당히 큰 부분을 초래하므로, 안전한 투여를 위해 지나치게 독성이 있는 것으로 판명되었다.

반면에, 98년 7월에 보고에 대한 유방암의 반응 경우는 ㎡ 당 1800 마이크로그람의 복용수치로 관찰되었고, 수치는 4 명의 환자 중 2 명의 환자가 제한독성 반응에 심각한 복용을 보이기 때문에 어떠한 주입 속도에도 안전하지 못하다고 간주되었다. 앞서 보고된 또 다른 경우는 주입 1 시간 이후, 흑색종 환자의 반응을 다루는데, 방법은 혈소판 감소증(thrombocytopenia) 및 피로감(fatigue)를 제한하는 복용없이 권장된 복용 수치에 도달하지 못하였다.

ET-743은 복용 수치 또는권장복용량(RD)이하에서 안전하게 투여될 수 있다

특히, 신체 표면적 ㎡ 당 500 및 1500 마이크로그람 간의 복용수치에서 24 시간 이상의 정맥 투여이고, 바람직하게는 신체 표면적 ㎡ 당 1000 및 1500 마이크로그람이며, 후자는 각 임상적 시도로 결정된 것처럼 상기 스케쥴의 RD를 갖는다.

특히 정맥 주입은 신체 표면적 ㎡ 당 500 및 1650 마이크로그람의 복용 수치로 3 시간 이상 적당히 실시된다. 바람직하게는 신체 표면적 ㎡ 당 1000 및 1650 마이크로그람이며, 후자는 각 임상적 시도로 결정된 것처럼 상기 스케쥴의 RD를 갖는다.

치료의 다른 형태로는 신체 표면적 ㎡ 당 1050 마이크로그람의 상기 스케쥴에 대한 RD로 72 시간 이상의 정맥 주입을 포함한다.

또 다른 방법은 신체 표면적 ㎡ 당 1625 마이크로그람의 상기 스케쥴에 대한 RD로 하루 24 시간, 5 일 연속 정맥 주입하는 것이다.

ET 743이 다른 치료제와 결합하여 사용될 때, 두 약제의 복용량은 조정되어야 할 필요가 있다.

앞서, ET743의 투여에 대한 보고된 유일한 생물학적인 반응은 동물 또는 환자(human patients)의 반응을 예견하기 위하여 그들의 유용성에 대해서 부정확하기로 유명한 생체 내의 모델 또는 효과적이고 안전한 치료방법이 이용될 수 없을 때(사용량이 권장량 이상을 훨씬 증가한 독성의 양이었거나 투여 스케쥴이 적절하지 않았거나) 실험적 조작의 환자(human patients)에서 관찰되었다.

본 발명의 방법을 이용한 임상적 시도에서, 적절한 플라즈마 수준은 RD로 환자에 도달되었고, 가장 중요하게는, 객관적으로 측정할 수 있는 반응을 환자에게 임상적인 장점의 증거로 증명하였다.

환자 반응에 대한 정의는 WHO 일반 독성 기준서(Common Toxicity Criteria) 및 당 분야의 표준 의학 실습에 따라 결정된 반응으로부터 적용된다.

객관적인 반응은 앞선 치료에 대한 난치(refractory)의 연조직, 뼈 및 위장 기질의 육종, 유방암 및 흑색종에 포함하는 진행 및/또는 전이된 암 환자에서 얻었다. 진행된(advanced) 시각 흑색종 및 중피종(mesothelioma), 및 난소암에 양성의 임상적인 표시 반응에서 관찰된 차선(suboptimal)의 스케쥴의 변화를 이용하는 활성의 증거는 본 발명의 방법이 이러한 질환에도 유용할 것이라고 제안한다.

특히, 본 발명의 치료는 공지된 처방으로 선(previously) 치료받은 후 악화되는 병세를 보인 진행 및/또는 전이된 질환을 가진 암환자에서 반응이 보였다.

그러므로 본 발명의 바람직한 방법은 암에 대한 치료를 받아본 적이 있거나, 특히 화학요법 및 그들이 ET743으로 치료를 받았던 암환자를 동일하게 포함한다.

특히 본 발명의 치료는 또한 연조직, 뼈 및 위장 기질의 육종을 포함하는 육종을 앓는 환자에서 반응을 보였다. 특히 본 발명의 치료는 연조직 육종을 가진 환자에서 반응이 보였고 특히 상기 방법의 치료는 뼈 육종을 가진 환자에서 반응을 보였다. 특히 상기 발명의 치료는 위장기질의 육종을 가진 환자에서 반응이 보였다. 특히 상기 발명의 치료는 유방암을 가진 환자에서 반응이 보였다.

도면의 간단한 설명

표, 도 1은 상기 치료방법으로 관찰된 반응을 보이고 있다.

본 발명은 다음의 실시예를 통하여 더욱 자세히 설명될 것이며, 인간의 임상적인 시도에 관한 것이다.

실시예

실시예 1

데이타는 1500 μg/㎡에서 3 주 또는 4 주간 ET 743의 24 시간 연속적으로 주입한 시도로부터 분석되었다.

ET-743의 약물 동력학은 환자간의 변이성 및 임상적 활성 또는 독성으로 가능한 교정을 얻기 위하여 처방의 첫 순환 동안 모든 환자에게서 관찰되었다.

환자 집단

16 명의 진행된/전이된 연조직 육종(STS) 환자

화학요법의 선(prior) 치료가 없는 12 명의 연조직(soft tissue) 환자

8 명의 진행된/전이된 위장기질의 종양(GIST) 환자

관찰된 안전성/독성

치료에 대한 견딜수 정도(tolerabilty)는 매우 좋음

예방적 항구토제로서 텍사메타손(dexamethasone)을 이용함으로써 메스꺼움이 근본적으로 제거되었다.

골수억제(myelosuppression)

임시적인/무증후성(asymptomatic)의 트랜스아미니티스(transaminitis)

권태감(Fatigue)

데이터는 초기 단계 I (Phase I) 테이타와 큰 차이를 보이지 않았다.

효능

- 앞서 어떠한 화학요법 치료받은 적 없는 평가받을 수 있는 STS 환자 10 명 중 6 명은 안정한 병세를 보이거나 처방 2 사이클 이후 작은(minor) 반응을 보였다.

- 앞서 화학요법 치료를 받은 평가받을 수 있는 STS 환자 12 명 중 4 명은 안정한 병세를 보이거나 처방 2 사이클 이후 소극적인 반응을 보였다.

- 지방육종(liposarcoma), 평활근(leiomyo) 육종, 및 활액(synovial)의 육종에서 활성의 예비 증거가 관찰되었다.

실시예 2

데이타는 1500 μg/㎡의 복용수준에서 20 명의 예비처리된 진행/전이된 유방암 환자에게 3 주간 ET 743을 24 시간 연속적으로 주입한 시도로부터 분석되었다.

환자집단의 특성:

20 명의 여성,

연구군에서 모두 현재 측정할 수 있는 병과 진행되는 연령 33 세에서 64 세(평균 50 세)

실행단계 0 1 (ECOG 기준)

포함된 기관(organs)의 최저의 수: 2(범위 1 6)

병의 위치:

피부12(60%)

간10(50%)

뼈9(45%)

림프 노드(nodes)6(30%)

측생치의 폐질환6(30%)

앞서 화학요법 치료의 최저의 수2(1 6)

미리 안트라사이클린(Anthracyclines)으로 치료받은 환자20

미리 탁세인(Taxane)으로 치료받은 환자16

안트라사이클린(Anthracyclines) 및 탁세인(Taxane)에 저항을 가진 환자 5

탁세인(Taxane)만 저항을 가진 환자 2

안트라사이클린(Anthracyclines)만 저항을 가진 환자 3

안전성/독성:

투여된 사이클의 전체 수56

각 환자 당 사이클의 최소수 2(범위 1 8)

호중구 감소증(Neutropenia)25(50%)

혈소판 감소증(Thrombocytopenia)4(2%)

가역적 트랜스아미니티스(transaminitis)34(60%)

무기력증(Asthenia) (등급 2/3)13(23%)

데이터는 초기 단계 I (Phase I) 테이타와 큰 차이를 보이지 않았다.

효능

측정가능한 16 명의 환자중에서, 두 부분적 반응(측생치의 폐질환 및 흉부의 피부)이 예비처리된 약이든 간에 일차적인 저항없이 환자에게 3.5 이상 2 개월 지속되는 것이 관찰되었다. 상기 병에 대한 CA 15-3 마커에 감소가 유지된 두 명을 포함하여 여섯명의 환자는 질병의 안정화(disease stabilization) (2, 3, 3, 이상 3, 4.5 및 이상 6달)에 도달하였다.

실시예 3

데이타는 1500 μg/㎡의 복용수준으로 처리된 두 환자를 제외하고, 20 명의 예비처리된 진행된/전이된 연조직 육종 환자에게 3 주간 ET 743를 24 시간 연속적으로 주입한 시도로부터 분석되었다.

환자집단의 특성:

39명의 환자/22명의 여성

35명의 연조직 육종(STS)

3명의 뼈육종(osteosarcoma) (OS)

1명의 유윙(Ewing) 육종 (ES)

앞서 체재 하에 56% 병의 진행으로 연구군에서 다루기 힘든 병을 가진 22 명의 환자

16 세에서 71 세의 연령(평균 45 세)

실행단계 0 (0 2) (ECOG 기준)

앞서 화학요법 치료의 최저의 수 2(1 7)

대부분의 환자는 앞서 화학요법 치료로서 안트라사이클린(Anthracyclines) 및 알킬레이터를 받았다.

안전성/독성:

투여된 사이클의 전체 수137

각 환자 당 순환의 최소수 2(범위 1 12)

각 순환에 보고된 등급 3 또는 4의 독성 수

호중구 감소증(Neutropenia)34%, 6.5% 열병을 갖는

혈소판 감소증(Thrombocytopenia)5%

급성, 가역적 트랜스아미니티스(transaminitis)44%

무기력증(Asthenia) (등급 2/3)13(23%)

데이터는 초기 단계 I (Phase I) 테이타와 큰 차이를 보이지 않았다.

효능

측정가능한 34 명의 환자,

4 명이 부분적인 반응(11.7%)이 관찰되었고, 그 중 둘은 수술 후 완벽한 반응이 되었다.

3 명은 작은(minor) 반응이 관찰되었고, 그 중 한명이 수술 후 완벽한 반응이 보였고, 11 명은 대부분 3 개월 이상 지속되는 질병의 안정화(disease stabilization)를 관찰하였다.

반응은 뼈 육종 3 명 중에서 2 명을 포함하는 다양한 조직학적 유형에서, 내장의 전이를 포함하는 모든 질병의 위치에서, 다루기 어렵거나 다루지 어렵지 않은 질환에서, 그리고 안트라사이클린(Anthracyclines) 난치 및 비 난치의 종양에서 관찰되었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

암의 인체 치료용 의약제의 제조에 있어 ET743의 용도.

청구항 2.

인간 암 치료를 위해 정맥 주입용 ET743를 포함하는 약학적인 조성물.

청구항 3.

ET743를 환자(human patient)에게 투여하는 것으로 이루어지는 암을 치료하는 방법.

청구항 4.

ET743를 환자(human patient)에게 투여하는 것으로 이루어지는 진행 및/또는 전이되고, 선(previously) 치료된 암을 치료하는 방법.

청구항 5.

ET743를 환자(human patient)에게 투여하는 것으로 이루어지는 다른 치료에 대한 저항 또는 난치의 암을 치료하는 방법.

청구항 6.

ET743를 환자(human patient)에게 투여하는 것으로 이루어지는 육종(sarcoma)을 치료하는 방법.

청구항 7.

ET743를 환자(human patient)에게 투여하는 것으로 연조직(soft tissue) 육종을 치료하는 방법.

청구항 8.

ET743를 환자(human patient)에게 투여하는 것으로 이루어지는 뼈(bone) 육종을 치료하는 방법

청구항 9.

ET743를 환자(human patient)에게 투여하는 것으로 이루어지는 유방 암을 치료하는 방법.

청구항 10.

ET743의 용량을 각 순환의 첫 번째 날에 약의 단일 투여로 3 4 주의 다중 순환으로 주어진 24 시간 주기 이상으로 정맥 주입함으로써 신체 표면적 ㎡ 당 1,000 및 1,500 마이크로그람을 환자(human patient)에게 투여하는 것으로 이루어지는 암 치료의 방법.

청구항 11.

ET743의 용량을 각 순환의 첫 번째 날에 약의 단일 투여로 3 4주의 다중순환으로 주어진 3 시간 주기 이상으로 정맥 주입함으로써 신체 표면적 ㎡ 당 신체 표면적 ㎡ 당 1000 및 1650 마이크로그람을 환자(human patient)에게 투여하는 것으로 이루어지는 암 치료의 방법.

도면

도면 1

스케쥴	환자	복용량	RD*	사이틀	종양유형	선 화학 요법	반응	진행시간 (달)
1 시간	40	585	1000	10	흑색종	-	pCR	29+
3 시간	32	1500	1650	10	평활근육종	1	CR	12
		1650		13+	복제기질의육종	1	PR	10+
		1650		5+	위장기질의 육종	1	MR	4+
24시간	52	1500	1500	5	뼈육종	4	PR	2
		1500		12	지질육종	2	PR	15+
		1800		3	유방	2	PR	3
dx5	42	325 × 5	1625	6	평활근육종	1	MR(27%)	4
		325 × 5		7	난소	7	MR+CA	6
72시간	21	1200	1050	6	중피종	1	MR(41%)	5
		1200		4	시각흑색종	-	혼합된 R	2
	총환자							
	187							