



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0096077
(43) 공개일자 2010년09월01일

(51) Int. Cl.

A61K 31/427 (2006.01) *A61K 31/395* (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7010102

(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년10월15일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년05월07일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/079936

(87) 국제공개번호 WO 2009/061587

국제공개일자 2009년05월14일

(30) 우선권주장

60/986,635 2007년11월09일 미국(US)

(71) 출원인

노파르티스 아계

스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자

조리, 아난드히, 랑가나탄

미국 07078 뉴저지주 솟 힐스 화이트 오크 리지
로드 223

맥쉬히, 파울, 웬.제이.

독일 79540 뢰라흐-스테텐 마이엔뷰엘베크 5아
베버, 디르크

스위스 체하-4123 알슈빌 마르슈트라세 19

(74) 대리인

양영준, 위혜숙

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 에포틸론 또는 에포틸론 유도체 유발성 설사의 치료를 위한 코르티코스테로이드

(57) 요 약

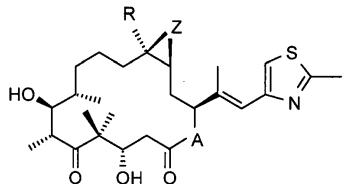
본 발명은, 증식성 질환의 치료에 있어서 에포틸론 유도체를 지사제, 예컨대 코르티코스테로이드 또는 글루코코르티코이드 스테로이드와 병용-투여하는 것에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 하기 화학식 I의 에포틸론 유도체로 치료를 받고 있는 환자에게 유효량의 코르티코스테로이드 지사제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 에포틸론 유도체를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것과 관련된 설사를 치료하는 방법.

<화학식 I>



상기 화합물에서,

A는 O 또는 NR_N 을 나타내고, 여기서 R_N 은 수소 또는 저급 알킬이고;

R은 수소 또는 저급 알킬이며;

Z는 O 또는 결합이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 지사제가 글루코코르티코스테로이드인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 지사제가 프레드니손, 프레드니솔론 및 텍사메타손으로 이루어진 군으로부터 선택된 글루코코르티코스테로이드인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 에포틸론 유도체가 에포틸론 B인 방법.

청구항 5

증식성 질환에 대한 공동 치료 유효량의 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 조합물, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 6

제3항에 있어서, 상기 글루코코르티코이드 스테로이드가 프레드니솔론인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 지사제가 상기 화학식 I의 에포틸론 유도체와 개별적으로, 순차적으로 또는 동시에 이를 필요로 하는 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 지사제가 이를 필요로 하는 환자에게 1일 당 1회 또는 2회 투여되는 것인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 지사제가 이를 필요로 하는 환자에게 1일 당 약 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ 내지 약 $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 지사제가 이를 필요로 하는 환자에게 약 3일 내지 약 7일 동안 투여되는 것인 방법.

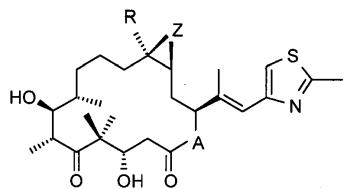
청구항 11

제9항에 있어서, 상기 지사제가 프레드니솔론인 방법.

청구항 12

코르티코스테로이드 지사제와 조합하여 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 사용되는 에포틸론 또는 하기 화학식 I의 에포틸론 유도체 또는 제약상 허용되는 염의, 증식성 질환 치료용 의약의 제조를 위한 용도.

<화학식 I>



상기 식에서,

A는 O 또는 NR_N을 나타내고, 여기서 R_N은 수소 또는 저급 알킬이고;

R은 수소 또는 저급 알킬이며;

Z는 O 또는 결합이다.

청구항 13

제12항에 있어서, 에포틸론 유도체가 에포틸론 B인 용도.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 지사제가 코르티코스테로이드인 용도.

청구항 15

제12항 또는 제13항에 있어서, 지사제가 프레드니손, 프레드니솔론, 덱사메타손으로 이루어진 군으로부터 선택된 글루코코르티코이드 스테로이드인 용도.

청구항 16

제15항에 있어서, 지사제가 프레드니솔론인 용도.

청구항 17

제12항 또는 제13항에 있어서, 증식성 질환의 치료를 위한 조합물의 용도.

청구항 18

제12항 또는 제13항에 있어서, 증식성 질환 치료용 의약의 제조를 위한 조합물의 용도.

명세서**기술분야**

[0001] 본 발명은 에포틸론 또는 에포틸론의 유도체에 의해 유발된 설사를 치료하기 위한 지사제로서의 코르티코스테로이드에 관한 것이다. 본 발명은 또한 (a) 코르티코스테로이드, 예컨대 글루코코르티코이드 스테로이드, 및 (b) 화학식 I의 에포틸론 유도체, 및 임의로 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 특히 증식성 질환

(특히, 고형 종양 질환)의 치료용으로 동시, 개별적 또는 순차적 사용을 위한 제약 조합물; 상기 조합물을 포함하는 제약 조성물; 중식성 질환 치료용 의약의 제조를 위한 상기 조합물의 용도; 상기 조합물을 포함하는, 동시, 개별적 또는 순차적 사용을 위한 조합 제제로서의 상업적 패키지 또는 제품; 및 온혈 동물, 특히 인간의 치료 방법에 관한 것이다.

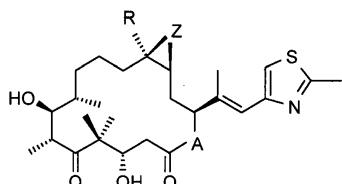
배경기술

[0002] 에포티론의 미세소관-안정화 효과는 문헌 [Bollag et al., Cancer Res, Vol. 55, pp. 2325-33 (1995)]에 의해 처음으로 기재되었다. 각종 유형의 종양, 특히 여타 화학요법제 (특히, 택솔 (TAXOL, 상표명))에 의한 치료에 불응성인 종양의 적합한 치료 스케줄이 WO 99/43320에 기재되어 있다.

발명의 내용

[0003] 본 발명은 (a) 코르티코스테로이드 및 (b) 하기 화학식 I의 에포티론 유도체, 및 임의로 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 동시, 개별적 또는 순차적 사용을 위한 조합물, 예컨대 조합 제제 또는 제약 조성물에 관한 것이며, 여기서 상기 활성 성분 (a) 및 (b)는 각각의 경우에 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태로 존재한다.

[0004] <화학식 I>



[0005]

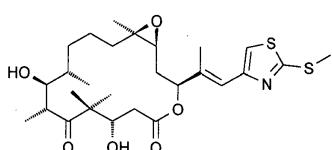
[0006] 상기 화합물에서,

[0007] A는 O 또는 NR_N을 나타내고, 여기서 R_N은 수소 또는 저급 알킬이고;

[0008] R은 수소 또는 저급 알킬이며;

[0009] Z는 O 또는 결합이다.

[0010] A가 O를 나타내고, R이 수소이고, Z가 O인 화학식 I의 화합물은 에포티론 A로서 공지되어 있고; A가 O를 나타내고, R이 메틸이고, Z가 O인 화학식 I의 화합물은 에포티론 B로서 공지되어 있고; A가 O를 나타내고, R이 수소이고, Z가 결합인 화학식 I의 화합물은 에포티론 C로서 공지되어 있으며; A가 O를 나타내고, R이 메틸이고, Z가 결합인 화학식 I의 화합물은 에포티론 D로서 공지되어 있다.



[0011]

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012] 본원에서 사용된 용어 "조합 제제"는 특히, 상기 정의된 바와 같은 조합 파트너 (a) 및 (b)가 독립적으로 투여되거나, 또는 구별되는 양의 조합 파트너 (a) 및 (b)를 갖는 상이한 고정 조합물의 사용에 의해, 즉 동시에 또는 상이한 시점에 투여될 수 있다는 점에서 "부분품의 키트"로 정의된다. 부분품의 키트의 부분품들은, 예를 들어 동시에 또는 시차를 두고 번갈아 (즉, 부분품의 키트 중 어느 한 부분품에 대해 상이한 시점에, 동일하거나 상이한 시간 간격으로) 투여될 수 있다. 조합 제제 중에서 투여되는 조합 파트너 (b)에 대한 조합 파트너 (a)의 총량의 비율은, 예를 들어 치료되는 환자 소집단의 요구, 또는 환자가 경험하는 설사의 중증도에 기초한 단일 환자의 요구를 충족시키기 위해 달라질 수 있다.

[0013] 본 발명은 특히, (a) 하나 이상의 단위 투여 형태로 된 코르티코스테로이드 지사제; 및 (b) 하나 이상의 단위 투여 형태로 된 화학식 I의 에포티론 유도체, 특히 에포티론 B를 포함하는 조합 제제에 관한 것이다. 추가로,

본 발명은 (a) 하나 이상의 단위 투여 형태로 된 글루코코르티코스테로이드 지사제; 및 (b) 하나 이상의 단위 투여 형태로 된 화학식 I의 에포틸론 유도체, 특히 에포틸론 B를 포함하는 조합 제제에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 (a) 프레드니손, 프레드니솔론 및 텍사메타손으로 이루어진 군으로부터 선택된, 하나 이상의 단위 투여 형태로 된 코르티코스테로이드 지사제; 및 (b) 하나 이상의 단위 투여 형태로 된 화학식 I의 에포틸론 유도체, 특히 에포틸론 B를 포함하는 조합 제제에 관한 것이다.

[0014] 지사제는 프레드니손, 프레드니솔론 및 텍사메타손 등을 비롯한 글루코코르티코이드 스테로이드와 같은 코르티코스테로이드이며, 이는 종종 에포틸론 (특히, 에포틸론 B)의 투여와 관련된 설사를 예방, 제어 또는 제거하기 위해 투여된다. 따라서, 본 발명은 또한 화학식 I의 에포틸론 유도체로 치료를 받고 있는 환자에게 유효량의 코르티코스테로이드 지사제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 에포틸론 유도체의 투여와 관련된 설사를 예방 또는 제어하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 화학식 I의 에포틸론 유도체로 치료를 받고 있는 환자에게 유효량의 선택된 글루코코르티코스테로이드 지사제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 에포틸론 유도체의 투여와 관련된 설사를 예방 또는 제어하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 화학식 I의 에포틸론 유도체로 치료를 받고 있는 환자에게 프레드니손, 프레드니솔론 및 텍사메타손으로부터 선택된 유효량의 코르티코스테로이드 지사제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 에포틸론 유도체의 투여와 관련된 설사를 예방 또는 제어하는 방법에 관한 것이다.

[0015] 코르티코스테로이드는 부신 피질에서 생성되는 일군의 스테로이드 호르몬이다. 코르티코스테로이드는 광범위한 생리적 시스템, 예를 들어 스트레스 반응, 면역 반응 및 염증의 조절, 탄수화물 대사, 단백질 이화, 혈액 전해질 수준 및 거동에 관여한다.

[0016] 글루코코르티코이드는 코르티솔 수용체와 결합하는 능력을 특징으로 하는 일군의 스테로이드 호르몬이다.

[0017] 글루코코르티코이드, 예컨대 코르티솔은 탄수화물, 지방 및 단백질 대사를 조절하며, 인지질 방출의 저해, 호산구 작용의 저하 및 다수의 여타 메카니즘에 의해 소염성을 나타낸다. 합성 형태로는 텍사메타손 및 프레드니손이 있다.

[0018] 코르티코스테로이드 및 글루코코르티코이드 스테로이드는 문헌 [Handbook of Cancer Chemotherapy 6th Ed. RT Skeel; 2003 Lippincott Williams & Wilkins] 및 [Review of Medical Physiology 8th Ed, WF Ganong; 1977 Lange Medical Publications]에 기재되어 있다.

[0019] 용어 "고형 종양"은 특히 유방암, 난소암, 결장 및 일반적으로 GI 관의 암, 자궁경부암, 폐암, 구체적으로 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암, 두경부암, 방광암, 전립선암 또는 카포시 육종 (Kaposi's sarcoma), 특히 결장직장암, 난소암 및 전립선암을 의미한다. 본 발명의 조합물은 고형 종양의 증식 뿐만 아니라 액형 종양의 증식도 억제한다. 추가로, 종양 유형 및 사용되는 특정 조합물에 따라, 종양 부피의 감소를 얻을 수 있다.

[0020] 따라서, 본 발명은 또한 화학식 I의 에포틸론 유도체로 치료를 받고 있는 환자에게 유효량의 코르티코스테로이드 지사제를 투여하는 것을 포함하는, 고형 종양 질환을 앓고 있는 환자에게 상기 에포틸론 유도체를 투여하는 것과 관련된 설사를 예방 또는 제어하는 방법에 관한 것이다. 추가로, 본 발명은 화학식 I의 에포틸론 유도체로 치료를 받고 있는 환자에게 유효량의 코르티코스테로이드 지사제를 투여하는 것을 포함하는, 유방암, 난소암, 결장 및 일반적으로 GI 관의 암, 자궁경부암, 폐암, 구체적으로 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암, 두경부암, 방광암, 전립선암 또는 카포시 육종으로부터 선택된 고형 종양 질환을 앓고 있는 환자에게 상기 에포틸론 유도체를 투여하는 것과 관련된 설사를 예방 또는 제어하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 화학식 I의 에포틸론 유도체로 치료를 받고 있는 환자에게 유효량의 코르티코스테로이드 지사제를 투여하는 것을 포함하는, 결장직장암, 난소암 및 전립선암으로부터 선택된 고형 종양 질환을 앓고 있는 환자에게 상기 에포틸론 유도체를 투여하는 것과 관련된 설사를 예방 또는 제어하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 화학식 I의 에포틸론 유도체로 치료를 받고 있는 환자에게 유효량의 코르티코스테로이드 지사제를 투여하는 것을 포함하는, 결장직장암으로부터 선택된 고형 종양 질환을 앓고 있는 환자에게 상기 에포틸론 유도체를 투여하는 것과 관련된 설사를 예방 또는 제어하는 방법에 관한 것이다.

[0021] 따라서, 본 발명은 또한 화학식 I의 에포틸론 유도체로 치료를 받고 있는 환자에게 유효량의 글루코코르티코스테로이드 지사제를 투여하는 것을 포함하는, 고형 종양 질환을 앓고 있는 환자에게 상기 에포틸론 유도체를 투여하는 것과 관련된 설사를 예방 또는 제어하는 방법에 관한 것이다. 추가로, 본 발명은 화학식 I의 에포틸론 유도체로 치료를 받고 있는 환자에게 유효량의 글루코코르티코스테로이드 지사제를 투여하는 것을 포함하는, 유방암, 난소암, 결장 및 일반적으로 GI 관의 암, 자궁경부암, 폐암, 구체적으로 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암,

두경부암, 방광암, 전립선암 또는 카포시 육종으로부터 선택된 고형 종양 질환을 앓고 있는 환자에게 상기 에포틸론 유도체를 투여하는 것과 관련된 설사를 예방 또는 제어하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 화학식 I의 에포틸론 유도체로 치료를 받고 있는 환자에게 유효량의 글루코코르티코스테로이드 지사제를 투여하는 것을 포함하는, 결장직장암, 난소암 및 전립선암으로부터 선택된 고형 종양 질환을 앓고 있는 환자에게 상기 에포틸론 유도체를 투여하는 것과 관련된 설사를 예방 또는 제어하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 화학식 I의 에포틸론 유도체로 치료를 받고 있는 환자에게 유효량의 글루코코르티코스테로이드 지사제를 투여하는 것을 포함하는, 결장직장암으로부터 선택된 고형 종양 질환을 앓고 있는 환자에게 상기 에포틸론 유도체를 투여하는 것과 관련된 설사를 예방 또는 제어하는 방법에 관한 것이다.

[0022] 따라서, 본 발명은 또한 화학식 I의 에포틸론 유도체로 치료를 받고 있는 환자에게 프레드니손, 프레드니솔론 및 텍사메타손으로부터 선택된 유효량의 코르티코스테로이드 지사제를 투여하는 것을 포함하는, 고형 종양 질환을 앓고 있는 환자에게 상기 에포틸론 유도체를 투여하는 것과 관련된 설사를 예방 또는 제어하는 방법에 관한 것이다. 추가로, 본 발명은 화학식 I의 에포틸론 유도체로 치료를 받고 있는 환자에게 프레드니손, 프레드니솔론 및 텍사메타손으로부터 선택된 유효량의 코르티코스테로이드 지사제를 투여하는 것을 포함하는, 유방암, 난소암, 결장 및 일반적으로 GI 관의 암, 자궁경부암, 폐암, 구체적으로 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암, 두경부암, 방광암, 전립선암 또는 카포시 육종으로부터 선택된 고형 종양 질환을 앓고 있는 환자에게 상기 에포틸론 유도체를 투여하는 것과 관련된 설사를 예방 또는 제어하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 화학식 I의 에포틸론 유도체로 치료를 받고 있는 환자에게 프레드니손, 프레드니솔론 및 텍사메타손으로부터 선택된 유효량의 코르티코스테로이드 지사제를 투여하는 것을 포함하는, 결장직장암, 난소암 및 전립선암으로부터 선택된 고형 종양 질환을 앓고 있는 환자에게 상기 에포틸론 유도체를 투여하는 것과 관련된 설사를 예방 또는 제어하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 화학식 I의 에포틸론 유도체로 치료를 받고 있는 환자에게 프레드니손, 프레드니솔론 및 텍사메타손으로부터 선택된 유효량의 코르티코스테로이드 지사제를 투여하는 것을 포함하는, 결장직장암으로부터 선택된 고형 종양 질환을 앓고 있는 환자에게 상기 에포틸론 유도체를 투여하는 것과 관련된 설사를 예방 또는 제어하는 방법에 관한 것이다.

[0023] 코드 번호, 일반명 또는 상표명에 의해 식별되는 활성제의 구조는 표준 개론인 "더 머크 인덱스 (The Merck Index)"의 현행판으로부터, 또는 패이던츠 인터내셔널 (Patents International) (예컨대, IMS 월드 퍼블리케이션즈 (IMS World Publications))와 같은 데이터베이스로부터 획득할 수 있다. 이들의 상응하는 내용은 이 거명에 의해 본원에 포함된다.

[0024] 조합 파트너 (a) 및 (b)에 대한 언급은 또한 제약상 허용되는 염도 포함되는 의미임을 이해할 것이다. 이들 조합 파트너 (a) 및 (b)가, 예를 들어 1개 이상의 염기성 중심을 갖는 경우, 이들은 산 부가염을 형성할 수 있다. 상응하는 산 부가염은 또한, 필요한 경우 추가로 존재하는 염기성 중심을 갖도록 형성될 수 있다. 산기 (예컨대, COOH)를 갖는 조합 파트너 (a) 및 (b)는 또한 염기와의 염을 형성할 수 있다. 조합 파트너 (a) 또는 (b) 또는 이들의 제약상 허용되는 염은 또한 수화물의 형태로 사용되거나, 또는 결정화를 위해 사용된 여타 용매를 포함할 수 있다.

[0025] A가 0 또는 NR_N을 나타내고, 여기서 R_N은 수소 또는 저급 알킬이며, R이 수소 또는 저급 알킬이고, Z가 0 또는 결합인 화학식 I의 에포틸론 유도체; 및 상기 에포틸론 유도체의 제조 방법은, 특히 특히 및 특허 출원 WO 93/10121, US 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 및 WO 00/31247에, 각각의 경우 특히 화합물 청구항 및 실시예의 최종 생성물에서 포함적이고 구체적으로 개시되어 있고, 최종 생성물, 제약제제 및 청구항의 주제는 이들 공보를 언급함으로써 본 출원에 포함된다. 본 발명의 다른 측면에는 본 발명의 지사제와 함께 사용되는, 특히 및 특허 출원 WO 93/10121, US 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 및 WO 00/31247에 개시된 에포틸론 유도체가 포함된다. 마찬가지로, 상기 문헌에 개시된 상응하는 입체이성질체 및 상응하는 결정 변형체 (crystal modification), 예컨대 용매화물 및 다형체가 포함된다.

[0026] 에포틸론 B의 상응하는 락탐으로의 변환은 WO 99/02514의 반응식 21 (31, 32 페이지) 및 실시예 3 (48-50 페이지)에 개시되어 있다. 에포틸론 B가 아닌 화학식 I의 화합물의 상응하는 락탐으로의 변환도 유사하게 달성될 수 있다. R_N이 저급 알킬인 상응하는 화학식 I의 에포틸론 유도체는 당업계에 공지된 방법, 예를 들어 R_N이 수소인 에포틸론 유도체로부터 출발하는 환원성 알킬화 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0027] 화학식 I의 에포틸론 유도체, 특히 에포틸론 B (파투필론 (patupilone))는 WO 99/39694에 개시된 제약 조성물의

일부로서 투여될 수 있다.

- [0028] 구체적인 실시양태에서, 에포틸론 유도체는 A가 0 또는 NR_N 을 나타내고, 여기서 R_N 은 수소 또는 저급 알킬이며, R 이 수소 또는 저급 알킬이고, Z가 0 또는 결합인 화학식 I의 화합물이다.
- [0029] 화학식 I의 에포틸론 유도체에서, 바람직하게는 A는 0를 나타내고, R은 저급 알킬, 예컨대 에틸, 또는 가장 바람직하게는 메틸이고, Z는 바람직하게는 0이다.
- [0030] 본 개시 내용에서 달리 특정되지 않는다면, "저급"으로 표시된 유기 라디칼은 7개 이하, 바람직하게는 4개 이하의 탄소 원자를 함유하며, 그 뒤쪽의 표현은 하기 주어진 바와 같은 의미를 갖는다.
- [0031] 본 발명은 특히, 하나 이상의 단위 투여 형태로 된 화학식 I의 에포틸론 유도체 (특히, 에포틸론 B)에 의해 유발된 설사를 치료하기 위한 지사제로서의 글루코코르티코이드 (예컨대, 프레드니솔론)에 관한 것이다.
- [0032] 당업자가 이해하는 바와 같이, 설사의 치료에는 설사의 예방 및/또는 제어 및/또는 제거가 포함되나, 이것으로 제한되지는 않는다.
- [0033] (a) 지사제로서의 글루코코르티코이드, 예컨대 프레드니솔론; 및 (b) 화학식 I의 에포틸론 유도체 (이 화합물에서, A는 0 또는 NR_N 을 나타내고, 여기서 R_N 은 수소 또는 저급 알킬이며, R은 수소 또는 저급 알킬이고, Z는 0 또는 결합임), 및 임의로 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하며, 상기 활성 성분들이 각각의 경우에 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태로 존재하는 조합물은 이하에서 "본 발명의 조합물"로서 지칭될 것이다.
- [0034] 본 발명의 조합물에 사용되는 조합 파트너들이 단일 약물로서 시판되는 형태로 적용되는 경우, 이들의 투여량 및 투여 방식은, 본원에서 달리 언급되지 않는다면, 본원에 기재된 유익한 효과를 얻기 위해 해당 시판 약물의 패키지 삽입물에 제공된 정보에 따라 취할 수 있다.
- [0035] 지사제는 주기 전반에 걸쳐 예방적 조치로서 투여되거나, 또는 설사가 발생한 경우에 필요에 따라 투여된다.
- [0036] 본 발명의 다른 실시양태에서, 지사제는 프레드니솔론이다.
- [0037] 본 발명의 다른 실시양태에서, 대상체는 수 주 (예컨대, 3주) 동안 매주 1회 화학식 I의 에포틸론 유도체를 투여받은 후에 1주 또는 수 주 동안 휴약기를 가지며, 지사제는 에포틸론 유도체의 투여 시작 전에 대상체를 지사제로 사전-처치하고 주기 전반에 걸쳐 지사제를 지속적으로 투여하거나, 또는 사전-처치 없이 지사제를 주기 전반에 걸쳐 투여하거나, 또는 주기 동안에 설사가 발생한 경우 필요에 따라 지사제를 투여 (사전-처치를 하거나 하지 않음)함으로써 예방적 조치로서 투여된다. 예로서, 에포틸론 유도체가 3주 동안 매주 1회 투여되고 1주의 휴약기를 갖는 경우, 각각의 4주 간격이 1 주기로 고려될 것이다.
- [0038] 지사제의 유효량은 설사를 치료하기에 충분한 양, 예를 들어 에포틸론 유도체의 투여와 관련된 설사를 예방, 제어 또는 제거하기에 충분한 양이며, 특히 이는 설사가 에포틸론 유도체 (특히, 에포틸론 B)의 용량 제한 독성인 경우에 투여될 수 있는 에포틸론 유도체의 양을 증가시키는 양이다.
- [0039] 본 발명의 조합물은 조합 제제 또는 제약 조성물일 수 있다.
- [0040] 본 발명에 따른 제약 조성물은 그 자체로 공지된 방식으로 제조될 수 있으며, 사람을 비롯한 포유동물 (온혈 동물)에게 소화관내 (예컨대, 경구 또는 직장) 및 비경구 투여하기에 적합한 것이다.
- [0041] 신규 제약 조성물은, 예를 들어 약 10% 내지 약 100%, 바람직하게는 약 20% 내지 약 60%의 활성 성분을 함유한다. 소화관내 또는 비경구 투여용의 조합 요법을 위한 제약 제제는, 예를 들어 단위 투여 형태의 제약 제제, 예컨대 당-코팅 정제, 정제, 캡슐제 또는 콤팩트, 및 추가로 앰풀이다. 달리 지시되지 않는다면, 상기 제제는 그 자체로 공지된 방식으로, 예를 들어 종래의 혼합, 과립화, 당-코팅, 용해 또는 동결건조 공정에 의해 제조된다. 필요한 유효량이 복수개의 투여 단위를 투여함으로써 도달될 수 있기 때문에, 각 투여 형태의 개별 용량에 함유된 조합 파트너의 단위 함량이 그 자체로 유효량을 구성할 필요는 없음을 인식할 것이다.
- [0042] 경구 투여 형태를 위한 조성물의 제조에 있어서, 임의의 통상적인 제약 매질이 사용될 수 있으며, 그 예로는 경구용 고체 제제 (예컨대, 분말제, 캡슐제 및 정제)의 경우 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향미제, 보존제, 착색제; 또는 담체, 예컨대 전분, 당, 미세결정질 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 봉해제 등이 있으며, 액체 제제보다 고체 경구 제제가 바람직하다. 정제 및 캡슐제는 투여의 용이성 때문에 가장 유리한 경구 투여 단위 형태이며, 이 경우 고체 제약 담체가 명백하게 사용된다.
- [0043] 특히, 치료 유효량의 본 발명의 조합물의 각 조합 파트너는 개별적으로 (즉, 성분들이 동시에 또는 어떤 순서로

든 순차적으로) 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명에 따른 증식성 질환의 치료 방법은 (i) 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 제1 조합 파트너; 및 (ii) 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 제2 조합 파트너를, 동시에 또는 어떤 순서로든 순차적으로, 공동 치료 유효량으로 (바람직하게는 상승작용적 유효량으로, 예컨대 본원에 기재된 양에 상응하는 1일 투여량으로) 투여하는 것을 포함할 수 있다. 본 발명의 조합물의 개별 조합 파트너는 요법의 과정 동안 상이한 시간에 개별적으로 투여되거나, 또는 분할 또는 단일 조합물 형태로 함께 투여될 수 있다. 예를 들어, 어느 한 제제는 소화관내 제형일 수 있고, 다른 것은 비경구 투여될 수 있다. 추가로, 용어 "투여"는 또한 생체내에서 조합 파트너 자체로 전환되는 조합 파트너의 전구약물의 사용을 포함한다. 따라서, 본 발명은 동시 또는 교대 치료의 그러한 모든 치료요법을 포함하는 것으로 이해되어야 하고, 용어 "투여"는 이에 따라 해석되어야 한다.

[0044] 본 발명의 조합물에 사용되는 각 조합 파트너의 유효 투여량은, 사용되는 특정 화합물 또는 제약 조성물, 투여 방식, 치료되는 병태, 치료되는 병태의 중증도에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 본 발명의 조합물의 투여량 치료요법은 투여 경로 및 환자의 신장 및 간 기능을 비롯한 각종 요인에 따라 선택된다. 통상의 기술을 지닌 의사, 임상의 또는 수의사는 병태를 예방하거나, 호전시키거나, 또는 그의 진행을 정지시키기 위해 필요한 단일 활성 성분의 유효량을 용이하게 결정하여 처방할 수 있다. 에포티론 유도체의 농도를 독성 없이 효능을 산출하는 범위 내로 달성함에 있어서의 최적의 정확성을 위해서는, 표적 부위에 대한 활성 성분 이용률의 동역학에 기초한 치료요법이 필요하다. 이는 활성 성분의 분포, 평형 및 제거의 고려사항을 수반한다.

[0045] 온혈 동물이 유효량의 화학식 I의 화합물 및 지사제를 필요로 하는 인간 또는 환자인 경우, 화학식 I의 화합물의 투여량은 바람직하게는, 성인 환자의 경우에 2 내지 4주 (예컨대, 3주) 동안 매주 1회 투여되는 약 0.25 내지 $75 \text{ mg}/\text{m}^2$, 바람직하게는 0.5 내지 $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ (예컨대, $2.5 \text{ mg}/\text{m}^2$)의 범위이다 (이후 6 내지 8일간의 휴약기를 가짐).

[0046] 지사제는, 바람직하게는 지사제에 대해 확립된 프로토콜에 따라 1일 당 1회 또는 2회 투여된다. 지사제의 투여량은 1일 당 약 1 내지 약 $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ 일 수 있다. 지사제의 상기 투여량은 약 3일 내지 최대 7일까지 투여될 수 있다. 상기 투여 날짜는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 연속되는 날짜일 수 있다.

[0047] 더욱이, 본 발명은 증식성 질환을 앓고 있는 온혈 동물에게, 증식성 질환에 대해 치료상 효과적이며 에포티론 유도체의 투여와 관련된 임의의 설사를 감소시키는 양으로 본 발명의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환을 앓고 있는 온혈 동물의 치료 방법에 관한 것이다.

[0048] 추가로, 본 발명은 증식성 질환의 치료를 위한, 그리고 증식성 질환 치료용 의약의 제조를 위한 본 발명의 조합물의 용도에 관한 것이다.

[0049] 더욱이, 본 발명은 활성 성분으로서의 본 발명의 조합물을, 증식성 질환의 치료에 있어서 그의 동시, 개별적 또는 순차적 사용을 위한 설명서와 함께 포함하는 상업적 패키지를 제공한다.

[0050] <실시예>

[0051] 이하의 실시예는 상기한 바와 같은 본 발명을 설명하지만, 이들 실시예는 어떤 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다. 본 발명의 조합물의 유익한 효과는 또한 당업자에게 알려져 있는 다른 시험 모델에 의해서도 판단될 수 있다.

BDix 래트 종양 모델

[0053] 래트: 체중이 적어도 150 g인 암컷 BDix 래트를 실험에 사용하였다. 이들은 귀에 표시해 둔 것으로 식별하였고, 자유롭게 음식과 물을 이용하게 하면서 정상 조건하에서 4 마리로 그룹지어 두었다.

[0054] 종양: 래트 신경교종 세포, A15 (aks 1a2r)를 ECACC에서 수득하였다. 이를 DMEM 배지에서 2 mM 글루타민 및 15% FBS를 첨가하여 배양하였다. 5×10^5 개의 세포를 $50 \mu\text{l}$ 로 모으고, 이것을 래트의 옆구리에 피하 주사하여 종양을 유도하였다. 종양은 접종 1주 후에 육안으로 보였고, 캘리퍼스를 이용하여 $1 * \text{w} * \text{h} * \pi / 6$ 의 공식을 적용하여 측정하였다. 일반적으로 실험은 종양이 $> 150 \text{ mm}^3$ 일 때 시작하였다.

[0055] 파투필론: 파투필론을 청량하여, 30% PEG-300 및 70% 정상 염수의 비허클에 최종 농도 $1 \text{ mg}/\text{mL}$ 로 용해시켰다. 파투필론을 1회에 $1.5 \text{ mg}/\text{kg}$ 의 투여량으로 2 내지 3초의 볼루스로서 꼬리 정맥에 정맥내 주사하였다.

[0056] 프레드니솔론: 프레드니솔론 정제 (20 mg)를 0.025% 트원-20 세정제가 첨가된 0.5% 메틸셀룰로스 용액 중에

분쇄해 넣었다. 혼탁액을 30 분간 초음파처리하여 우윳빛의 경구 투여용 혼탁액을 수득하였다 (5 mL/kg).

[0057] 프레드니솔론을 매일 경구투여하더라도, 투여량 및 치료 일수는 각 실험마다 달리하였다. 투여량은 1, 3, 7 또는 10 mg/kg으로, 이는 각각 6, 17, 40 및 60 mg/m²와 대략 동등하다. 프레드니솔론 및 파투필론 처리를 동일 자로 하는 경우, 프레드니솔론은 파투필론을 처리하고 2 내지 4 시간 후에 투여하였다.

[0058] 프레드니솔론은 코르티코스테로이드이고, 프레드니손의 정상적인 간 대사 (수산화) 산물이다.

[0059] 설사: 파투필론을 주사하고 3일 후 (0일 째)부터 매일 설사를 모니터링하였다. 설사는 다음과 같이 등급을 매겼다:

[0060] 등급 0: 정상 대변

[0061] 등급 0.5

[0062] 등급 1: 끓지만 형태가 있는 대변

[0063] 등급 1.5

[0064] 등급 2: 끓고 형태가 없는 대변

[0065] 등급 2.5

[0066] 등급 3: 점액 대변

[0067] 즉, 각각의 래트에 대하여 설사한 날짜에 (3일 내지 5일부터 5일간) 각각 0 내지 3으로 등급을 매겼고, 이는 상이한 처리의 효과를 반정량적으로 분석 가능하게 하였다. a) 그래프패드 프리즘 (윈도우용 v. 4.0)을 적용하고 사다리꼴 공식을 이용하여 계산한 곡선화 면적 (AUC_{3-7일}) 및 b) 설사의 등급이 >1로 매겨진 일수를 이용하여, 두 가지의 상이한 분석 방법을 적용하였다. 두 번째 접근법이 임상과 더 사실적인 비교가 되는 것으로 여겨지는데, 이는 상기에서 기술한 바와 같이 G≤1는 실제로는 설사가 아니며, 임상에서 중요한 문제는 심한 설사, 즉 2 이상의 임상 등급을 피하는 것이기 때문이다.

[0068] 효능 및 내약성: 종양 부피 (TVol)는 종양 부피에서의 변화 (종말점 값 vs. 개시점 값 (mm³))로 정량하였다 (T/C_{TVol}, 즉 [ΔTVol_{약물} / ΔTVol_{비허클}]). 래트의 체중을 주당 3회 측정하였다.

실시예 1

[0070] BDIX 래트 (180 g)에 파투필론 (PAT) 1.5 mg/kg을 정맥내 볼루스로 1회 처리하고, 같은날 그리고 추가로 6일간 프레드니솔론 (Predn) 0, 1, 3 또는 10 mg/kg을 경구 처리하였다. 결과를 설사, 생존 및 체중 (BW)에 대해 평균±SEM으로 나타내었고, 여기서 *, **, ***은 대조군, 즉 파투필론을 단독으로 프레드니솔론 비허클과 함께 투여한 래트에 대한 것으로 각각 P<0.05, P<0.01, P<0.001을 의미한다 (투키 사후검증 (Tukey applied post-hoc)과 함께 일원 분산분석 (one-way ANOVA)).

처리	숙주 반응					
	설사: AUC	설사: 일수 >G1	생존	BW (g) D-7	ΔBW (g) D-7	Δ%BW D-7
PAT 단독 & Predn 비허클	7.0±0.7	2.7±0.2	6/6	150±3	- 29.5±3. 1	-16.3±1.3
PAT & 1 mg/kg Predn	5.9±0.7	2.2±0.3	6/6	142±5	- 38.0±2. 2	- 21.2±1.2*
PAT & 3 mg/kg Predn	2.1±0.6***	0.3±0.2***	6/6	141±4	- 38.3±2. 0	- 21.3±0.6*
PAT & 10mg/kg Predn	1.4±0.6***	0.2±0.2	6/6	139±4	- 40.7±3. 0*	- 22.6±1.3*

[0072]

실시예 2

[0073]

래트 A15 신경교종 세포를 BDix 래트 (190 g)에 피하주사하고, 10일 후에 파투필론 (PAT) 1.5 mg/kg을 정맥내 볼루스로 1회 처리하고, 같은날 그리고 추가로 6일간 프레드니솔론 (Predn) 0, 3 또는 10 mg/kg을 경구 처리하였다. 결과를 설사, 생존 및 체중 (BW)에 대해 평균±SEM으로 나타내었고, 여기서 *은 대조군, 즉 파투필론을 단독으로 프레드니솔론 비히클과 함께 투여한 래트에 대한 것으로 $P<0.05$ 를 의미한다 (투키 사후검증과 함께 일원 분산분석).

처리	숙주 반응					
	종양 중량(g)	설사: AUC	설사: 일수 >G1	생존	BW (g) D-6	Δ%BW D-13
PAT 단독 & Predn 비히클	0.83±0.17	4.0±0.5	1.7±0.3	6/6	186±3	-4.1±2.1
PAT & 3 mg/kg Predn	0.75±0.12	0.5±1.2	0±0*	6/6	169±11	-12.7±4.4
PAT & 10 mg/kg Predn	0.88±0.32	0.1±0.1*	0±0*	6/6	183±3	-2.4±2.1

[0074]

실시예 3

[0075]

래트 A15 신경교종 세포를 BDix 래트 (185-195 g)에 피하주사하였다. 10일 후 (0일 째)에 래트를 파투필론 (PAT) 1.5 mg/kg으로 정맥내 볼루스로 1회 처리하거나 (G2, G4-G7) 또는 PAT-비히클 (G1 & G3)로 1회 처리하였다. 프레드니솔론 (Predn)으로 처리된 모든 래트는 파투필론 투여 1일 전 (G4), 파투필론 투여와 같은날 (G7), 파투필론 투여 1일 후 (G6) 또는 파투필론 투여 3일 후 (G5)부터 약물이 7 mg/kg으로 5일 연속 경구 투여된 것이다 (G7은 제외 (3일만 투여)). 결과를 종양 부피, 설사, 생존 및 체중 (BW)에 대해 평균±SEM으로 나타내었고, 여기서 *, **, ***은 관련 대조군, 즉 TVol 및 BW에 대해서는 비히클 (G1) (투키 사후검증과 함께 일원 분산분석) 또는 설사에 대해서는 파투필론 단독 및 프레드니솔론 비히클 (G2)이 투여된 래트에 대한 것 (투키 사후검증과 함께 이원 분산분석)으로, 각각 $P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.001$ 을 의미한다. # 세 마리의 래트는 BW-손실이 20%를 초과하였고 사망하였으므로, 7일 째에 제외시켰다.

처리	종양 반응			수주 반응						
	TVol (g)	ΔTVol	T/C	설사: AUC	설사: 일수 >G1	생존	BW (g)	Δ%BW	Δ%BW	
D-14	D-14	D-14				D-14	D-7	D-14		
G1	비히클	934±173	785±169	1.0	0	0	8/8	199±7	0.3±2.0	8.4±1.9
G2	PAT 단독 & Predn 비히클	426±47	277±37	0.35*	6.8±0.7	2.9±0.3	8/8	179±4	- 18.6±1.3*** **	- 4.4±1.8*
G3	Predn 단독 & PAT 비히클	877±103	728±93	0.93	0	0	8/8	207±6	3.7±1.1	10.5±1.5
G4	PAT & Predn D-1	432±38	288±45	0.37	4.2±0.8	1.9±0.4***	8/8	179±4	- 23.3±0.8***	- 5.9±1.1**
G5	PAT & Predn 3일	367±32	219±35	0.28*	4.1±0.5	1.6±0.3***	8/8	180±6	- 22.0±1.1***	- 3.2±1.5**
G6	PAT & Predn 1일	352±37	203±27	0.26*	3.9±0.6	1.5±0.3***	8/8	175±6	- 23.4±1.4***	- 7.5±2.2**
G7	PAT & Predn 0일 (3일간)	475±57	320±52	0.41	5.1±0.8	1.6±0.3**	5/8 #	180±5	-19.8±2.5*** - 3.9±2.6**	-

[0077]

[0078] 실시예 4

[0079]

래트 A15 신경교종 세포를 BDix 래트 (185-195 g)에 피하주사하고, 10일 후 (0일 째)에 양 그룹을 파투필론 (PAT) 1.5 mg/kg으로 정맥내 볼루스로 1회 처리하였다 (G2, G4). G4는 프레드니솔론 (Predn)을 7 mg/kg으로 5일 연속 경구 투여하였고, 반면 G2는 5일 동안 Predn-비히클 만을 투여하였다. 결과를 각 기질 (matrix)마다 총 PAT 노출에 대해 (AUC) 평균±SD로 나타내었고 (각 시점에 각 그룹에 대해 3마리의 래트); 평균 차이는 T/C (즉, G4-값/G2-값)로 판단하였으며, 관련 P-값은 양측 t-검정 (2-tailed t-test)으로부터의 것이다.

	AUC _{24-336 hr} (평균±SD, n=3) ng/hr/mL			
기질	G2: PAT & Veh-Predn	G4: PAT & Predn D-1	T/C	P-값
혈액	1891±344	2477±171	1.31	0.057
뇌	64948±6237	56713±14461	0.87	0.42
맹장	53911±10512	59882±10885	1.11	0.53
공장	57045±3988	53150±7655	0.93	0.48
간	56278±9988	44454±13379	0.79	0.29
종양	142437±36429	139950±14245	0.98	0.92

[0080]

[0081] 실시예 5

[0082]

모든 BDix 래트 (185 g)를 파투필론 (PAT) 1.5 mg/kg으로 정맥내 볼루스로 1회 처리하였다 (0일 째). 0일 째 (G1-G3) 또는 PAT 투여 24시간 후 (D+1) 또는 24시간 전 (D-1)부터 7 mg/kg 프레드니솔론 (Predn) 또는 Predn-비히클을 래트에 5일 연속 경구 투여하였다 (G3은 제외 (3일 투여)). 결과는 방법란에서 충분히 기재한 분석법을 이용하여 설사, 생존 및 체중 (BW)에 대해 평균±SEM으로 나타내었고, 여기서 *, **, ***은 대조군, 즉 파투필론을 단독으로 프레드니솔론 비히클과 함께 투여한 래트에 대한 것으로 각각 P<0.05, P<0.01, P<0.001을 의미 한다 (투카 사후검증과 함께 일원 분산분석).

처리		숙주 반응				
		설사: AUC	설사: 일수 >G1	생존	BW (g) D-7	Δ%BW D-7
G1	PAT & Veh-Predn (D0)	4.5±0.7	1.5±0.3	8/8	163±3	-12.0±1.2
G2	PAT & 5일 Predn (D0)	0.1±0.1 ***	0±0 *	8/8	156±4	-15.9±0.9
G3	PAT & 3일 Predn (D0)	0.5±0.4 ***	0.1±0.1	8/8	157±3	-14.9±1.2
G4	PAT & 5일 Predn (D-1)	0.8±0.3 ***	0±0 *	8/8	157±3	-15.1±0.8
G5	PAT & 5일 Predn (D+1)	0.8±0.4 ***	0±0 *	8/8	151±2	18.5±1.2* *

[0083]

실시예 6

[0085]

4가지의 상이한 실험으로부터의 결과를 나타내었고, 여기서 파투필론의 투여량은 항상 0일 째 (D0) 1.5 mg/kg 정맥내 볼루스이다. 설사는 파투필론을 처리한 후 3일부터 7일까지 매일 등급 0, 1, 2 또는 3으로 평가하여, 3-7일간의 평균 AUC 또는 설사의 등급이 >G1으로 매겨진 날의 평균 수를 얻었다. 프레드니솔론 (Predn)의 효과를, 처리 그룹에서의 설사량을 대조 그룹 (파투필론 단독)에서의 설사량으로 나누어 T/C로 간략하게 나타내었다.

실시예	Predn 경구 투여량	Predn 처리 스케줄	설사 감소 (T/C)		
			mg/kg	mg/m ²	AUC _{D3-D7}
1	1	6	D0으로부터 7일간	0.85	0.81
	3	17		0.30	0.13
	10	60		0.20	0.06
2	3	17	D0으로부터 7일간	0.14	0
	10	60	D0으로부터 7일간	0.01	0
	7	40	D-1로부터 5일간	0.61	0.65
3	7	40	D0으로부터 3일간	0.60	0.57
	7	40	D+1로부터 5일간	0.57	0.52
	7	40	D+3으로부터 7일간	0.75	0.57
5	7	40	D0으로부터 5일간	0.03	0
	7	40	D0으로부터 3일간	0.11	0.08
	7	40	D-1로부터 5일간	0.18	0
	7	40	D+1로부터 5일간	0.17	0

[0086]

이들 실시예는 BDix 래트에 유효량의 파투필론을 투여함으로 인해 유발된 설사를 코르티코스테로이드 프레드니솔론이 재현가능하게 감소시킬 수 있음을 입증하였다. 4개의 실험 중 3개에서, 그 효과는 극적이었고, 정상적으로는 설사가 관찰되는 4 내지 5일에 걸쳐 설사를 매우 유의하게 거의 완벽히 멎추게 하였다. 효과는 투여량의존적이었고, 암 화학요법의 일부 부작용을 치료하기 위해 환자에게 통상적으로 사용하는 투여량, 즉 40 내지 60 mg/m² (래트에서는 7 내지 10 mg/kg)에서 효능을 나타내었다. 프레드니솔론 스케줄은 효능에 유의하게 영향을 미치지 않는 것으로 보였고, 3일 동안 처리한 것은 5-7일 동안 처리한 것과 효과가 유사하였다. 프레드니솔론이 파투필론 노출에 의해 유의하게 방해를 받는다는 어떤 증거도 존재하지 않는다. 유사한 결과는 프레드니손 및 텍사메타손에 의해서도 관찰된다.

[0088]

실시예 7

[0089]

인간 임상 시험에서는, 뇌 종창을 제어하기 위해 (비)소세포암으로부터의) 뇌 전이 환자에게 텍사메타손 4-8 mg을 매일 경구적으로 처리하였다. 이는 프레드니손 (또는 프레드니솔론) 28-128 mg/일의 범위, 즉 1일 당 프레드니손 14-64 mg/m²에 해당하는 양이다. 파투필론에 글루코코르티코이드를 첨가하는 것은 에포틸론 B (파투필론)-유도된 설사를 감소시키는 것으로 보인다.

[0090] 실시예 8

[0091] 임상 시험에서 HRPC (호르몬-불응성 전립선암) 환자에게 1일 당 프레드니손 10 mg (대략 $5.5 \text{ mg}/\text{m}^2$)을 투여하였다. 이는 에포틸론 B (파투필론)-유도된 설사에 효과를 갖는 것으로 보이지 않는다.