



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월18일
(11) 등록번호 10-2783770
(24) 등록일자 2025년03월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/282 (2006.01) A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/54 (2017.01) A61K 9/14 (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01) A61P 31/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07F 15/00 (2024.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/282 (2013.01)
A61K 47/12 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7015518
(22) 출원일자(국제) 2018년11월19일
심사청구일자 2021년11월10일
(85) 번역문제출일자 2020년05월29일
(65) 공개번호 10-2020-0090170
(43) 공개일자 2020년07월28일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2018/116213
(87) 국제공개번호 WO 2019/101040
국제공개일자 2019년05월31일
(30) 우선권주장
201711164023.6 2017년11월21일 중국(CN)
(56) 선행기술조사문헌
WO2016205782 A1*
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
메돈케어 파마수티컬 씨오., 엘티디
중국, 410205, 후난 프라빈스, 창사, 구위안, 229
로드, 빌딩 비1-201
(72) 발명자
리우, 샤오종
중국, 410205 후난, 창사 구위안 로드, 229, 빌딩
5
리, 슝
중국, 410205 후난, 창사 구위안 로드, 229, 빌딩
5
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
안소영

전체 청구항 수 : 총 12 항

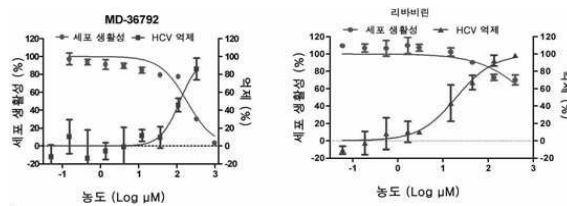
심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 디시클로플라틴을 함유하는 복합 산물, 이의 제조 및 용도

(57) 요약

본 발명은 디시클로플라틴을 함유하는 조성물, 통증, 염증 및 바이러스-관련 질병의 치료 및/또는 예방에서의 조성물의 약학적 용도, 및 이의 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 47/542 (2017.08)

A61K 9/145 (2013.01)

A61P 29/00 (2023.02)

A61P 31/12 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07F 15/0093 (2013.01)

(72) 발명자

진, 치평

중국, 410205 후난, 창사 구위안 로드, 229, 빌딩
5

쟁, 혜샤오

중국, 410205 후난, 창사 구위안 로드, 229, 빌딩
5

(56) 선행기술조사문헌

WO2017060661 A1*

WO2016166040 A1

EP01186610 A1

WO2016187191 A1

WO2016172393 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

유효 용량의 디시클로플라틴을 포함하는 환자에서의 암 통증을 치료하고/하거나 예방하는 약학적 조성물로서, 상기 환자가 암환자인 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 환자가 간암 환자, 신장암 환자, 뼈 전이를 가진 환자, 뇌 전이 또는 뼈암을 가진 환자인 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 환자가 진행된 암 환자, 또는 이미 백금 항암 약물에 대한 약물 내성이 발생한 환자인 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 환자가 진행된 간암 환자인 약학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 디시클로플라틴의 유효 용량이 환자에서의 암 치료에서 디시클로플라틴의 유효 용량보다 낮을 수 있는 약학적 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 디시클로플라틴이 통증의 치료 및/또는 예방을 위한 유일한 활성 성분인 약학적 조성물.

청구항 7

유효 용량의 디시클로플라틴을 포함하는 환자에서의 암 통증을 치료하고/하거나 예방하는 약학적 조성물로서, 상기 환자가 이미 백금 항암 약물에 대한 약물 내성이 발생한 암 환자인 약학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 환자가 간암 환자, 신장암 환자, 뼈 전이를 가진 환자, 뇌 전이 또는 뼈암을 가진 환자인 약학적 조성물.

청구항 9

제7항에 있어서, 상기 환자가 진행된 암 환자인 약학적 조성물.

청구항 10

제7항에 있어서, 상기 환자가 진행된 간암 환자인 약학적 조성물.

청구항 11

제7항에 있어서, 상기 디시클로플라틴의 유효 용량이 환자에서의 암 치료에서 디시클로플라틴의 유효 용량보다 낮을 수 있는 약학적 조성물.

청구항 12

제7항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 디시클로플라틴이 통증의 치료 및/또는 예방을 위한 유일한

활성 성분인 약학적 조성물.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

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

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 디시클로플라틴을 함유하는 복합 산물, 통증, 염증 및 바이러스 감염 관련 질병의 치료 및/또는 예방에서의 복합 산물의 용도, 및 복합 산물의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 시스-디클로로디아민 백금의 항종양 효과가 발견되었으므로(Rosenberg et al. *Nature*, 1965, 205: 698; *Nature*, 1972, 222: 385), 시스플라틴은 임상 의약에서 항종양 약물로서 널리 사용되어 왔다. 이들 약물은 암, 예컨대 비료생식기 암, 비인두암, 세팔로스포린 원형 암, 및 폐암에 대한 치료 효과를 갖지만, 약물은 독성이며 심각한 부작용을 유도할 수 있다. 백금 유사체로부터 낮은 독성 및 광범위 항종양 활성 스펙트럼을 갖는 고효율 항종양 약물에 대한 탐색은 지난 수십 년 동안 항종양 약물 분야에서의 연구 초점이 되어 왔다.



[0004] 디시클로플라틴의 구조

[0005] 디시클로플라틴(DCP)은 수소 결합을 통해 카보플라틴(CBP) 및 1,1-시클로부탄-디카복실산(CBDCA)에 의해 형성되는 공동-결정 화합물이다. CN1311183A 및 대응하는 학술 보고에 따르면, 디시클로플라틴은 광범위 항종양 활성 스펙트럼, 높은 효율, 낮은 독성, 낮은 내성, 낮은 교차-내성, 및 우수한 침투성 등을 갖는다. 중국 특허 출원 CN00124864.2는 디시클로플라틴이 두부경부암, 비인두암, 유방암, 폐암, 간암, 췌장암, 위암, 대장암, 및 림프종 등에서 유의미한 효과를 가짐을 나타낸다. 동시에, 이는 여러 적응증, 예컨대 양성 전립샘 비대, 전립샘 염증, 및 류마티스성 관절염에 대해 우수한 효과를 갖는다(PCT/US2016/028720).

[0006] 진행성 및 돌발성 통증은 암 환자에 있어서 주요 우려사항이다. 모든 암 환자의 절반 초과가 이의 질병 과정 동

안 심각하고, 제어 불가능한 통증을 경험할 것이며, 통증 관리는 암 환자 및 치료 종양에 있어서 주요 난제이다(List MA, Stracks J, Colangelo L, et al. *J. Clin. Oncol*(2000) 18: 877-884). 암 통증은 복잡한 병리적 과정이고 커다란 임상 문제이지만, 암 통증의 생성에 관여되는 기본 신경학적 기전의 이해에서는 상당한 진전이 있었다. 암 환자가 경험하는 증상은 증식, 침습, 및 전이 동안 일어나는 세포, 조직, 및 전신 변화의 결과이다. 반응하는 면역계도 암 통증에서 명확한 역할을 갖는다. 암 세포는 암 미세환경 내의 다른 세포, 예컨대 면역 세포에 영향을 미치는 매개체를 생산한다.

[0007] 종양 물질 영역에서의 암 및 면역 세포는 말초 통각 신경 말단 상의 다양한 수용체와 상호작용하는 몇몇 신경면역 매개체를 방출하여 비정상적 방전 및 과다흥분을 촉진한다. 또한, 말초 신경 근처에서 성장하는 종양은 신경의 온전성을 손상시켜, 지속적 통증, 통각과민, 또는 이질통증이 수반되는 신경병리적 상태를 유도할 수 있다. 말초 신경 상에서 종양의 이러한 작용은 모두 중추 감각을 일으킬 수 있고, 이는 척추 후각을 통한 통각 전파 그리고 자연적 및 돌발성 통증 인지의 유효성을 추가로 증강시킬 수 있다(Hamamoto DT, Khasabov SG, Cain DM, Simone DA. *J. Neurophysiol*(2008) 100: 2300-2311, Sabino MA, Luger NM, Mach DB, Rogers SD, Schwei MJ, Mantyh PW. *Int. J. Cancer*(2003) 104: 550-558).

[0008] 백금 약물은 항바이러스 약물로 거의 사용되지 않는다. US8247445B2는 바이러스 및 박테리아 감염의 예방 또는 치료에서 사용되는 새로운 백금 복합체의 활성을 보고하였다. US5922689는 AIDS의 치료를 위한 시스플라틴 유도체의 용도를 보고하였다. Jiajiu Shaw 등은 특허 문헌(US6297245B1)에서 AIDS를 치료하기 위한 촉진제로서 시스플라틴에 엽산 및 조효소 Q10이 첨가됨을 보고하였다. Jiajiu Shaw 등은 또한 바이러스, 박테리아, 및 기생충에 의해 유도되는 새로운 질병을 치료하고 차단하기 위해서 뿐만 아니라 만성 및 염증성 질병을 치료하기 위해 새로운 백금 약물이 사용됨을 개시하였다. Yang Xuqing 등은 항바이러스 또는 항박테리아 목적을 위한 디시클로플라틴의 용도를 개시하였다.

[0009] 그러나, 통증, 염증, 또는 바이러스 감염과 연관된 질병의 치료 및/또는 예방에서 우수한 안정성 및 높은 유효성을 갖는 약물에 대한 필요성이 여전히 존재한다.

발명의 내용

[0010] 제1 양태에서, 본 발명은 디시클로플라틴 및 산을 함유하는 복합 산물을 제공한다. 일부 구현예에서, 산은 하기 산: 1,1-시클로부탄디카복실산, 시트르산, 클로로겐산, 페룰산, 말레산, 살리실산, 엽산 및 갈산 중 하나 이상으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 디시클로플라틴 대 산의 비는 1:0.01 내지 1:99이다. 일부 구현예에서, 복합 산물은 선택적으로 하기 추가 성분: 조효소 Q10, 쿠르쿠민, 글루타치온, 오리자놀, 시트르산, 비타민 C, 및 안토시아닌 중 하나 이상을 포함한다. 일부 구현예에서, 복합 산물은 조성물 또는 약학 조성물 형태로 존재할 수 있거나, 복합 산물의 디시클로플라틴, 산, 또는 다른 성분은 별도의 제형물로 독립적으로 존재할 수 있다.

[0011] 제2 양태에서, 본 발명은 디시클로플라틴 및 하기 추가 성분: 조효소 Q10, 쿠르쿠민, 글루타치온, 오리자놀, 시트르산, 비타민 C 및 안토시아닌 중 하나 이상을 포함하는 복합 산물을 제공한다.

[0012] 제3 양태에서, 본 발명은 약제의 제조에서의 본원에서 상술된 복합 산물의 용도를 제공하며, 여기서 약제는 통증, 염증 및 바이러스 감염과 연관된 질병의 치료 및/또는 예방에서 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 통증은 암 또는 암 이외의 원인(예컨대, B형 간염, C형 간염, 또는 류마티스성 관절염)에 의해 유도되는 통증으로부터 선택되며, 염증은 암 또는 비-암 원인(예컨대, 류마티스성 관절염)에 의해 유도되는 염증으로부터 선택되고, 바이러스 감염과 연관된 질병은 B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, 에볼라 바이러스 또는 인간 면역결핍 바이러스로의 감염과 연관된 질병으로부터 선택된다.

[0013] 제4 양태에서, 본 발명은 통증, 염증 및 바이러스 감염과 연관된 질병을 치료하고/하거나 예방하는 방법을 제공하며, 이는 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에 대해 본원에서 상술된 바와 같은 복합 산물을 사용하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 통증은 암 또는 암 이외의 원인(예컨대, B형 간염, C형 간염, 또는 류마티스성 관절염)에 의해 유도되는 통증으로부터 선택되며, 염증은 암 또는 비-암 원인(예컨대, 류마티스성 관절염)에 의해 유도되는 염증으로부터 선택되고, 바이러스 감염과 연관된 질병은 B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, 에볼라 바이러스 또는 인간 면역결핍 바이러스로의 감염과 연관된 질병으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 복합 산물에서 디시클로플라틴의 용량은 0.01 내지 10 mg/환자의 체중kg, 바람직하게는 0.01 내지 5 mg/환자의 체중kg이다. 일부 구현예에서, 복합 산물은 하기 경로: 경구, 구강 섭취, 흡입 분무, 설하, 직장, 경피, 질 점막, 경점막, 국소, 비강 또는 장 투여, 주사, 예컨대 근육내 주사, 피하 주사, 수질내 주사, 및 경막내, 직접 뇌 투

여, 원 위치 투여, 피하, 복강내, 정맥내 주사, 관절 활막내, 흉골, 내막, 간내, 병소내, 두개 복강내, 복강내, 비강, 또는 안구내 주사 또는 다른 약물 전달 수단에 의해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 복합 산물은 조성물 또는 약학 조성물 형태로 존재할 수 있거나, 복합 산물의 디시클로플라틴, 산, 또는 다른 성분은 별도의 제형물로 독립적으로 존재할 수 있고, 이는 동시적으로, 연속적으로, 또는 간격을 두고 투여될 수 있다. 시간 간격에는 비제한적으로 1 내지 24시간으로부터의 정수값, 예컨대 1시간, 2시간, 또는 3시간; 및 1 내지 30일로부터의 정수값, 예컨대 1일, 2일, 또는 3일이 포함된다.

[0014] 제5 양태에서, 본 발명은 복합 산물의 제조 방법을 제공하며, 이는 1) 디시클로플라틴을 활성 성분으로 또는 단독 활성 성분으로 첨가하는 단계, 및 2) 선택적으로 산을 첨가하여 혼합물을 형성하는 단계로서, 여기서 디시클로플라틴 대 산의 비는 1:0.01 내지 1:99, 바람직하게는 1:3 내지 1:10이고, 산은 하기: 1,1-시클로부탄디카복실산, 시트르산, 클로로겐산, 페룰산, 말레산, 살리실산, 염산 및 갈산 중 하나 이상으로부터 선택되는, 단계, 및 3) 선택적으로 조효소 Q10, 쿠르쿠민, 글루타치온(GSH), 오리자놀, 시트르산, 비타민 C 및 안토시아닌으로부터 선택되는 하나 이상의 추가 성분을 첨가하는 단계를 포함한다.

[0015] 제5 양태에서, 본 발명은 디시클로플라틴, 또는 디시클로플라틴 및 1,1-시클로부탄디카복실산을 포함하는 조성물의 제조 방법을 추가로 제공하며, 방법은 1) 카보플라틴 및 1,1-시클로부탄디카복실산을 1:1.05 내지 1:99의 몰비로, 적합한 용매 중에, 실온에서 또는 가열 하에, 적절한 시기 동안 교반하여 디시클로플라틴 및 1,1-시클로부탄디카복실산을 포함하는 혼합물을 수득하는 단계; 및 선택적으로 2) 혼합물을 직접 동결건조하거나, 혼합물을 농축하거나, 적합한 양의 물을 첨가하여 완전 용해시킨 후 혼합물을 동결건조하거나, 혼합물을 요망되는 수용액으로 제형화함으로써 디시클로플라틴 및 1,1-시클로부탄디카복실산을 포함하는 조성물을 수득하는 단계를 포함한다.

[0016] 제6 양태에서, 본 발명은 약제의 제조에서의 단독 활성 성분으로서의 디시클로플라틴의 용도를 제공하며, 여기서 약제는 통증 또는 염증의 치료 및/또는 예방에서 사용하기 위한 것이고, 통증은 암 또는 또 다른 원인에 의해(예컨대 B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, 또는 류마티스성 관절염에 의해) 유도되며, 염증은 암 또는 비-암 원인(예컨대, 류마티스성 관절염)에 의해 유도되는 염증이다.

[0017] 제7 양태에서, 본 발명은 통증, 염증, 및 바이러스 감염과 연관된 질병을 치료하고/하거나 예방하기 위한 본원에서 상술된 복합 산물의 용도를 제공한다.

[0018] 제8 양태에서, 본 발명은 디시클로플라틴을 단독 활성 성분으로 포함하는 조성물 및 이러한 혼합물을 제조하는 방법을 제공하며, 방법은 디시클로플라틴을 단독 활성 성분으로 첨가하는 단계를 포함한다.

[0019] 제9 양태에서, 본 발명은 약제의 제조에서의 디시클로플라틴의 단독 활성 성분으로서의 용도를 제공하며, 여기서 약제는 통증 또는 염증의 치료 및/또는 예방에서 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 통증은 암에 의해 또는 암 이외의 원인에 의해 유도된 통증이며, 염증은 암에 의해 또는 암 이외의 원인(예컨대, 류마티스성 관절염)에 의해 유도된 염증이다.

[0020] 제10 양태에서, 본 발명은 통증 또는 염증의 치료 및/또는 예방에서 사용하기 위한, 디시클로플라틴을 단독 활성 성분으로서 함유하는 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 통증은 암에 의해 유도되는 통증, 또는 암 이외의 원인(예컨대, B형 간염, C형 간염 또는 류마티스성 관절염)에 의해 유도되는 통증이며, 염증은 암에 의해 또는 암 이외의 원인(예컨대, 류마티스성 관절염)에 의해 유도된다.

도면의 간단한 설명

- [0021] 도 1은 C형 간염 바이러스(HCV)에 대한 디시클로플라틴 또는 리바비린 단독의 효과를 나타낸다.
- 도 2는 B형 간염 바이러스(HBV)에 대한 디시클로플라틴의 효과를 나타낸다.
- 도 3은 HIV에 대한 디시클로플라틴 또는 지도부딘의 효과를 나타낸다.
- 도 4는 에볼라 바이러스에 대한 디시클로플라틴의 효과를 나타낸다.
- 도 5는 바이러스에 대한 AA011, VK021 및 양성 약물의 효과를 나타낸다.
- 도 6은 MD36792, AA011(도 6에서 A) 및 VK021(도 6에서 V)의 복합 조성물의 항바이러스 효과를 나타낸다.
- 도 7은 MD36792의 진통 효과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0022] 정의
- [0023] 본원에서 사용되는 용어 "대상체"는 인간 및 동물, 예컨대, 개, 고양이, 토끼, 닭, 원숭이 등을 포함하는 것을 의미한다.
- [0024] 본원에서 기재되는 용어 "투여량"은 대상체의 체중 킬로그램(kg) 당 사용되는 활성 성분의 양, 예컨대, 밀리그램(mg)을 나타낸다.
- [0025] 본원에서 기재되는 용어 "비"는 일반적으로 몰 비를 나타낸다. 예를 들어, 디시클로플라틴 대 산의 몰 비는 1:0.01 내지 1:99이다. 디시클로플라틴의 함량%는 중량 백분율을 나타낸다.
- [0026] 본원에서 기재되는 용어 "바이러스 감염과 연관된 질병"은 바이러스 감염에 의해 유도되는 질병 또는 바이러스 감염을 수반하는 질병을 나타낸다. 바이러스 감염에는 비제한적으로 간염 바이러스(예컨대, A형 간염 바이러스, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스 등), 에볼라 바이러스, 또는 인간 면역결핍 바이러스 감염이 포함된다.
- [0027] 본원에서 기재되는 용어 "통증"은 종양(예컨대, 암)에 의해 유도되는 통증, 또는 또 다른 원인(예컨대, B형 간염, C형 간염, 또는 류마티스성 관절염)에 의해 유도되는 통증을 나타낸다.
- [0028] 본원에서 기재되는 용어 "MD36792, AA011, 및 VK021"은 각각 디시클로플라틴, 글루타치온, 및 비타민 C를 나타낸다.
- [0029] 본원에서 기재되는 용어 "실온"은 25°C±1°C를 의미한다. 그리고 실험 온도가 특정되지 않은 경우, 이는 실온을 나타내고 있는 것이다.
- [0030] 본원에서 기재되는 용어 "약"은 그 용어에 의해 수식되는 값의 ±10%, 보다 바람직하게는 ±5%, 가장 바람직하게는 ±2%를 나타내므로, 당업자는 윤색된 값에 따라 용어 "약"의 범위를 명확히 정의할 것이다.
- [0031] 발명의 상세한 설명
- [0032] 본 출원의 발명자들은 본 출원에서 청구되는 디시클로플라틴이 주요 활성 성분으로서 통증, 특히 암 환자에 의해 유도되는 통증에서의 치료 및/또는 예방에서 유의미한 유효성을 나타냄을 확인하였다. 암 환자, 특히 진행된 간암, 신장암, 뼈 전이, 및 뼈암을 가진 환자 중에서, 디시클로플라틴 주사제 또는 경구 조성물을 유일한 치료 방법으로 사용하는 것이 선택된다. 본 발명자들은 진행된 암을 가진 소정 수의 환자가 디시클로플라틴에 대해 민감성을 나타내지 않았고, 종양 억제에 대해 유효성이 관찰되지 않음을 확인하였다. 그러나, 디시클로플라틴은 여전히 암 통증 완화에 대해 뚜렷한 효과를 나타내었고, 심지어 통증이 소실되도록 유도하였다. 일부 환자는 소정 치료 과정 동안 디시클로플라틴을 사용한 후 치료를 중단하였고, 이들 환자는 디시클로플라틴 사용을 중단한 후에도 다시 통증을 겪지 않았다.
- [0033] 종양 환자의 임상 치료에서 디시클로플라틴은 종양-유도 조직 부종 및 염증에 대해 우수한 효과를 가짐이 확인되었다. 여러 경우에서, 뇌 전이를 가진 폐암 환자는 디시클로플라틴을 경구로 또는 주사를 통해 섭취하였다. 이들 환자에서, 1 내지 2주 동안 디시클로플라틴을 사용한 후, 암 전이에 의해 유도된 뇌에서의 조직 부종이 기본적으로 제거됨이 확인되었다. 이는 디시클로플라틴이 우수한 소염 효과를 가짐을 나타낸다. 간 조직 부종을 가진 간암 환자의 여러 경우에서, 일정 시기 동안 디시클로플라틴 주입 또는 경구 투여 후, 조직 부종이 유의미하게 소실되거나 감소되었다.
- [0034] 제1 양태에서, 본 발명은 복합 산물을 제공하며, 여기서 복합 산물은 디시클로플라틴 및 산을 포함하거나, 디시클로플라틴 및 산으로 구성된다. 일부 구현예에서, 산은 하기 산: 1,1-시클로부탄디카복실산, 시트르산, 클로로겐산, 페룰산, 말레산, 살리실산, 염산 및 갈산 중 하나 이상으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 디시클로플라틴 대 산의 비는 1:0.01 내지 1:99, 바람직하게는 약 1:1, 약 1:1.08, 약 1:2, 약 1:3, 약 1:4, 약 1:5, 약 1:6, 약 1:7, 약 1:8, 약 1:9, 약 1:10, 약 1:20, 약 1:30, 약 1:40, 약 1:50, 약 1:60, 약 1:70, 약 1:80, 약 1:90이며, 비들 중에서 비의 범위에는 비제한적으로 약 1:1 내지 약 1:2, 약 1.08 내지 약 1:2, 약 1:3 내지 약 1:10 등이 포함된다. 일부 구현예에서, 복합 산물은 선택적으로 하기 추가 성분: 조효소 Q10, 쿠르쿠민, 글루타치온, 오리자놀, 시트르산, 비타민 C, 및 안토시아닌 중 하나 이상을 포함한다. 일부 구현예에서, 디시클로플라틴 대 다른 추가 성분의 비는 약 0.1:1 내지 약 100:1, 바람직하게는 약 0.1:1, 약 0.2:1, 약 0.3:1, 약 0.4:1, 약 0.43:1, 약 0.5:1, 약 0.6:1, 약 0.7:1, 약 0.8:1, 약 0.9:1, 약 1:1, 약 1:1.25, 약 1.02:1, 약 2:1, 약 3:1, 약 4:1, 약 5:1, 약 6:1, 약 7:1, 약 8:1, 약 9:1, 약 10:1, 약 20:1, 약 30:1, 약 40:1, 약

50:1, 약 60:1, 약 70:1, 약 80:1, 약 90:1이고, 비들 중에서 비의 범위에는 비제한적으로 약 0.1:1 내지 10:1, 약 0.4:1 내지 약 8:1, 약 0.43:1 내지 약 5:1, 약 0.43:1 내지 약 1:1.25, 약 0.43:1 내지 약 1:1.02 등이 포함된다. 바람직하게는, 디시클로플라틴 대 기재된 다른 추가 성분(조효소 Q10, 부르쿠민, 글루타치온, 오리자놀, 시트르산, 비타민 C 및 안토시아닌)의 비는 약 0.1:1 내지 10:1, 약 0.4:1 내지 약 8:1, 약 0.43:1 내지 약 5:1, 약 0.43:1 내지 약 1:1.25, 약 0.43:1 내지 약 1:1.02이다. 보다 바람직하게는, 디시클로플라틴 대 비타민 C의 비는 약 0.43:1이고, 디시클로플라틴 대 글루타치온의 비는 약 1:1.25이고, 디시클로플라틴 대 조효소 Q10의 비는 약 1.02:1이다. 또한, 조성물 중 디시클로플라틴의 중량 백분율은 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 16.64%, 약 18.29%, 약 19.11%, 약 19.87%, 약 20%, 약 20%, 약 25%, 대략 30%, 대략 35%, 대략 40%, 대략 44.46%, 대략 45%, 대략 50%, 대략 55%, 대략 60%, 대략 60.5%, 대략 65%, 대략 70%, 대략 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96.2%, 약 99%이며, 각각의 백분율 간 범위에는 비제한적으로 약 5% 내지 99%, 16.64% 내지 60.5%, 약 18.29% 내지 44.46%, 및 약 19.11% 내지 약 35%가 포함된다.

[0035] 일부 구현예에서, 복합 산물은 조성물 또는 약학 조성물 형태로 존재할 수 있거나, 복합 산물의 디시클로플라틴, 산, 또는 다른 성분은 별도의 제형물로 독립적으로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 복합 산물은 경구 제형물, 예컨대 캡슐, 정제, 과립, 동결건조 제형물 또는 수성 주사제, 분무기 제형물, 또는 다른 제형물일 수 있다.

[0036] 제2 양태에서, 본 발명은 디시클로플라틴 및 하기 추가 성분: 조효소 Q10, 쿠르쿠민, 글루타치온, 오리자놀, 시트레이트, 비타민 C 및 안토시아닌 중 하나 이상을 포함하는 복합 산물을 제공한다. 일부 구현예에서, 복합 산물은 선택적으로 하기: 1,1-시클로부탄디카복실산, 시트르산, 클로로겐산, 페룰산, 말레산, 살리실산, 엽산 및 갈산 중 하나 이상으로부터 선택되는 산(들)을 포함한다. 일부 구현예에서, 디시클로플라틴 대 산의 비는 1:0.01 내지 1:99, 바람직하게는 약 1:1, 약 1:1.08, 약 1:2, 약 1:3, 및 약 1:4, 약 1:5, 약 1:6, 약 1:7, 약 1:8, 약 1:9, 약 1:10, 약 1:20, 약 1:30, 약 1:40, 약 1:50, 약 1:60, 약 1:70, 약 1:80, 약 1:90이며, 비들 중에서 비의 범위에는 비제한적으로 약 1:1 내지 약 1:2, 약 1.08 내지 약 1:2, 약 1:3 내지 약 1:10 등이 포함된다. 일부 구현예에서, 디시클로플라틴 대 다른 추가 성분의 비는 약 0.1:1 내지 약 100:1, 바람직하게는 약 0.1:1, 약 0.2:1, 약 0.3:1, 약 0.4:1 약 0.43:1, 약 0.5:1, 약 0.6:1, 약 0.7:1, 약 0.8:1, 약 0.9:1, 약 1:1, 약 1:1.25, 약 1.02:1, 약 2:1, 약 3:1, 약 4:1, 약 5:1, 약 6:1, 약 7:1, 약 8:1, 약 9:1, 약 10:1, 약 20:1, 약 30:1 약 40:1, 약 50:1, 약 60:1, 약 70:1, 약 80:1, 약 90:1이며, 비들 중에서 비의 범위에는 비제한적으로 약 0.1:1 내지 10:1, 약 0.4:1 내지 약 8:1, 약 0.43:1 내지 약 5:1, 약 0.43:1 내지 약 1:1.25, 약 0.43:1 내지 약 1:1.02 등이 포함된다. 바람직하게는, 디시클로플라틴 대 기재된 다른 추가 성분(조효소 Q10, 쿠르쿠민, 글루타치온, 오리자놀, 시트르산, 비타민 C 및 안토시아닌)의 비는 약 0.1:1 내지 10:1, 약 0.4:1 내지 약 8:1, 약 0.43:1 내지 약 5:1, 약 0.43:1 내지 약 1:1.25, 및 약 0.43:1 내지 약 1:1.02이다. 보다 바람직하게는, 디시클로플라틴 대 비타민 C의 비는 약 0.43:1이며, 디시클로플라틴 대 글루타치온의 비는 약 1:1.25 이고, 디시클로플라틴 대 조효소 Q10의 비는 약 1.02:1이다. 또한, 조성물 중 디시클로플라틴의 중량 백분율은 중량 기준 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 16.64%, 약 18.29%, 약 19.11%, 약 19.87%, 약 20%, 약 20%, 25%, 대략 30%, 대략 35%, 대략 40%, 대략 44.46%, 대략 45%, 대략 50%, 대략 55%, 대략 60%, 대략 60.5%, 대략 65%, 대략 70%, 대략 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96.2%, 약 99%이며, 각각의 백분율 간 범위에는 비제한적으로 약 5% 내지 99%, 16.64% 내지 60.5%, 약 18.29% 내지 44.46%, 및 약 19.11% 내지 약 35%가 포함된다.

[0037] 일부 구현예에서, 복합 산물은 경구 제형물, 예컨대 캡슐, 정제, 과립, 동결건조 제형물 또는 수성 주사제, 분무기 제형물, 또는 다른 제형물일 수 있다.

[0038] 제3 양태에서, 본 발명은 약제의 제조에서의 디시클로플라틴, 예컨대 본원에서 상술된 복합 산물의 용도를 제공하며, 여기서 약제는 통증, 염증 및 바이러스 감염과 연관된 질병의 치료 및/또는 예방에서 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 통증은 암 또는 암 이외의 원인(예컨대, B형 간염, C형 간염, 또는 류마티스성 관절염)에 의해 유도되는 통증으로부터 선택되며, 염증은 암 또는 비-암 원인(예컨대, 류마티스성 관절염)에 의해 유도되는 염증으로부터 선택되며, 바이러스 감염과 연관된 질병은 B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, 에볼라 바이러스 또는 인간 면역결핍 바이러스로의 감염과 연관된 질병으로부터 선택된다.

[0039] 제4 양태에서, 본 발명은 통증, 염증 및 바이러스 감염과 연관된 질병을 치료하고/하거나 예방하는 방법을 제공하며, 이는 디시클로플라틴, 예컨대 본원에서 상술된 바와 같은 복합 산물을 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 통증은 암 또는 암 이외의 원인(예컨대, B형 간염, C형 간염, 또는 류마티스성 관절염)에 의해 유도되는 통증으로부터 선택되며, 염증은 암 또는 비-암 원인(예컨대, 류마티스성 관절염)에 의해 유도되는 염증으로부터 선택되고, 바이러스 감염과 연관된 질병은 B형 간염 바이러스

스, C형 간염 바이러스, 에볼라 바이러스 또는 인간 면역결핍 바이러스로의 감염과 연관된 질병으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 복합 산물에서 디시클로플라틴의 용량은 0.01 내지 10 mg/환자의 체중kg, 바람직하게는 0.01 내지 5 mg/환자의 체중kg이다. 일부 구현예에서, 복합 산물은 하기 경로: 경구, 구강 섭취, 흡입 분무, 설하, 직장, 경피, 질 점막, 경점막, 국소, 비강 또는 장 투여, 주사, 예컨대 근육내 주사, 피하 주사, 수질내 주사, 및 경막내, 직접 뇌 투여, 원 위치 투여, 피하, 복강내, 정맥내 주사, 관절 활막내, 흉골, 내막, 간내, 병소내, 두개 복강내, 복강내, 비강, 또는 안구내 주사 또는 다른 약물 전달 수단에 의해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 복합 산물은 조성물 또는 약학 조성물 형태로 존재할 수 있거나, 복합 산물의 디시클로플라틴, 산, 또는 다른 성분은 별도의 제형물로 독립적으로 존재할 수 있고, 이는 동시에, 연속적으로, 또는 간격을 두고 투여될 수 있다. 시간 간격에는 비제한적으로 1 내지 24시간으로부터의 정수값, 예컨대 1시간, 2시간, 또는 3시간; 및 1 내지 30일로부터의 정수값, 예컨대 1일, 2일, 또는 3일이 포함된다.

[0040] 제5 양태에서, 본 발명은 복합 산물의 제조 방법을 제공하며, 이는 1) 디시클로플라틴을 활성 성분으로서 또는 단독 활성 성분으로서 첨가하는 단계, 및 2) 선택적으로 산을 첨가하여 혼합물을 형성하는 단계로서, 여기서 디시클로플라틴 대 산의 비는 1:0.01 내지 1:99, 바람직하게는 약 1:1, 약 1:1.08, 약 1:2, 약 1:3, 약 1:4, 약 1:5, 약 1:6, 약 1:7, 약 1:8, 약 1:9, 약 1:10, 약 1:20, 약 1:30, 약 1:40, 약 1:50, 약 1:60, 약 1:70, 약 1:80, 약 1:90이고, 비들 중에서 비의 범위에는 비제한적으로 약 1:1 내지 약 1:2, 약 1.08 내지 약 1:2, 약 1:3 내지 약 1:10이 포함되고, 산은 하기: 1,1-시클로부탄디카복실산, 시트르산, 클로로겐산, 페룰산, 말레산, 살리실산, 염산 및 갈산 중 하나 이상으로부터 선택되는, 단계; 및 3) 선택적으로 하기: 조효소 Q10, 쿠르쿠민, 글루타치온(GSH), 오리지놀, 시트르산, 비타민 C 및 안토시아닌으로부터 선택되는 하나 이상의 추가 성분을 첨가하는 단계로서, 여기서 디시클로플라틴 대 다른 추가 성분의 비는 약 0.1:1 내지 약 100:1, 바람직하게는 약 0.1:1, 약 0.2:1, 약 0.3:1, 약 0.4:1, 약 0.43:1, 약 0.5:1, 약 0.6:1, 약 0.7:1, 약 0.8:1, 약 0.9:1, 약 1:1, 약 1:1.25, 약 1.02:1, 약 2:1, 약 3:1, 약 4:1, 약 5:1, 약 6:1, 약 7:1, 약 8:1, 약 9:1, 약 10:1, 약 20:1, 약 30:1, 약 40:1, 약 50:1, 약 60:1, 약 70:1, 약 80:1, 약 90:1이며, 비들 중에서 비의 범위에는 비제한적으로 약 0.1:1 내지 10:1, 약 0.4:1 내지 약 8:1, 약 0.43:1 내지 약 5:1, 약 0.43:1 내지 약 1:1.25, 약 0.43:1 내지 약 1:1.02 등이 포함되고; 바람직하게는, 디시클로플라틴 대 다른 성분(조효소 Q10, 쿠르쿠민, 글루타치온, 오리지놀, 시트르산, 비타민 C 및 안토시아닌)의 비는 약 0.1:1 내지 10:1, 약 0.4:1 내지 약 8:1, 약 0.43:1 내지 약 5:1, 약 0.43:1 내지 약 1:1.25, 약 0.43:1 내지 약 1:1.02이고; 보다 바람직하게는, 디시클로플라틴 대 비타민 C의 비는 약 0.43:1이고, 디시클로플라틴 대 글루타치온의 비는 약 1:1.25이고, 디시클로플라틴 대 조효소 Q10의 비는 약 1.02:1인, 단계를 포함한다.

[0041] 본원에서 기재된 바와 같이, 디시클로플라틴 및 1,1-시클로부탄디카복실산(1:1.2 내지 1:20 범위의 비를 가짐)을 함유하는 수용액은 7주 동안 40°C에서 안정하다. 디시클로플라틴과 갈산, 살리실산, 시트르산, 페룰산 등의 수용액은 40°C에서 안정하지만, 디시클로플라틴은 2주 후 분해되기 시작한다. 바람직하게는, 상기 언급된 산은 1,1-시클로부탄디카복실산이며, 바람직하게는, 디시클로플라틴 대 1,1-시클로부탄디카복실산의 비는 1:1.2 내지 1:20이다.

[0042] 일부 구현예에서, 본 발명은 디시클로플라틴 또는 디시클로플라틴 및 1,1-시클로부탄디카복실산을 포함하는 조성물의 제조 방법을 제공하며, 방법은 1) 카보플라틴 및 1,1-시클로부탄디카복실산을 1:1.05 내지 1:99(예컨대, 1:1.2, 1:1.5, 1:3, 1:5, 1:10, 1:20 및 비들 중에서 비제한적으로 1:1.2 내지 1:20이 포함되는 임의의 비, 또는 비는 실제적 필요에 따라, 예컨대 본원에서 상술된 비율로 선택될 수 있음)의 몰 비로, 적합한 용매(바람직하게는 물) 중에, 실온에서 또는 가열 하에(바람직하게는 40°C), 적절한 시기, 예컨대 0.5 내지 24시간(바람직하게는 0.5시간, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시간, 19시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간, 24시간, 또는 이들 사이의 임의의 범위) 동안 교반하여 디시클로플라틴 및 1,1-시클로부탄디카복실산을 포함하는 혼합물을 수득하는 단계; 및 선택적으로 2) 혼합물을 직접 동결건조하거나, 혼합물을 농축하거나, 적합한 양의 물을 첨가하여 완전 용해시킨 후 혼합물을 동결건조하거나, 혼합물을 요망되는 수용액으로 제형화함으로써 디시클로플라틴 및 1,1-시클로부탄디카복실산을 포함하는 조성물을 수득하는 단계를 포함한다. 이전에 보고된 방법에 비해, 본 발명은 여러 장점, 예컨대 더 쉬운 운전 공정, 디시클로플라틴의 더 높은 수율, 및 카보플라틴의 완전 소비라는 장점을 갖는다. 또한, 생성 동결건조 혼합물은 디시클로플라티늄 및 1,1-시클로부탄디카복실산으로 이루어졌으며, 카보플라틴 잔류물은 검출되지 않았다.

[0043] 제6 양태에서, 본 발명은 약제의 제조에서의 활성 성분 또는 단독 활성 성분으로서의 디시클로플라틴의 용도를 제공하며, 여기서 약제는 통증 또는 염증의 치료 및/또는 예방에서 사용하기 위한 것이고, 통증은 암 또는 또

다른 원인에 의해(예컨대 B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, 또는 류마티스성 관절염에 의해) 유도되며, 염증은 암 또는 비-암 원인(예컨대, 류마티스성 관절염)에 의해 유도되는 염증이다.

- [0044] 제7 양태에서, 본 발명은 암 또는 암 이외의 원인, 예컨대, B형 간염, C형 간염 또는 류마티스성 관절염에 의해 유도되는 통증, 암 또는 또 다른 비-암 원인, 예컨대, 류마티스성 관절염에 의해 유도되는 염증, 및 바이러스 감염과 연관된 질병을 치료하고/하거나 예방하기 위한 디시클로플라틴 및 산을 함유하거나 디시클로플라틴 및 산으로 구성되는 복합 산물을 제공하며, 여기서 바이러스 감염과 연관된 질병은 B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, 에볼라 바이러스 또는 인간 면역결핍 바이러스로의 감염과 연관된 질병으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 산은 하기: 1,1-시클로부탄디카복실산, 시트르산, 클로로겐산, 페룰산, 말레산, 살리실산, 염산 및 갈산 중 하나 이상으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 조성물은 하기 다른 추가 성분: 조효소 Q10, 쿠르쿠민, 글루타치온, 오리지놀, 시트르산, 비타민 C, 및 안토시아닌 중 하나 이상을 포함한다.
- [0045] 대안으로서, 복합 산물은 디시클로플라틴 및 하기 추가 성분: 조효소 Q10, 쿠르쿠민, 글루타치온, 오리지놀, 시트르산, 비타민 C, 및 안토시아닌 중 하나 이상을 함유한다. 일부 구현예에서, 조성물은 선택적으로 하기: 1,1-시클로부탄디카복실산, 시트르산, 클로로겐산, 페룰산, 말레산, 살리실산, 염산 및 갈산 중 하나 이상으로부터 선택되는 산을 함유한다.
- [0046] 일부 구현예에서, 디시클로플라틴 대 산의 비는 약 1:0.01 내지 약 1:99, 바람직하게는 약 1:1, 약 1:1.08, 약 1:2, 약 1:3, 약 1:4, 약 1:5, 약 1:6, 약 1:7, 약 1:8, 약 1:9, 약 1:10, 약 1:20, 약 1:30, 약 1:40, 약 1:50, 약 1:60, 약 1:70, 약 1:80, 약 1:90이며, 비들 중에서 비의 범위에는 비제한적으로 약 1:1 내지 약 1:2, 약 1.08 내지 약 1:2, 약 1:3 내지 약 1:10 등이 포함된다. 일부 구현예에서, 디시클로플라틴 대 다른 추가 성분의 비는 약 0.1:1 내지 약 100:1, 바람직하게는 약 0.1:1, 약 0.2:1, 약 0.3:1, 약 0.4:1, 약 0.43:1, 약 0.5:1, 약 0.6:1, 약 0.7:1, 약 0.8:1, 약 0.9:1, 약 1:1, 약 1:1.25, 약 1.02:1, 약 2:1, 약 3:1, 약 4:1, 약 5:1, 약 6:1, 약 7:1, 약 8:1, 약 9:1, 약 10:1, 약 20:1, 약 30:1, 약 40:1, 약 50:1, 약 60:1, 약 70:1, 약 80:1, 약 90:1이며, 각각의 비들 간에 비의 범위에는 비제한적으로 약 0.1:1 내지 10:1, 약 0.4:1 내지 약 8:1, 약 0.43:1 내지 약 5:1, 약 0.43:1 내지 약 1:1.25, 약 0.43:1 내지 약 1:1.02 등이 포함된다. 바람직하게는, 디시클로플라틴 대 기재된 다른 추가 성분(플레이트, 조효소 Q10, 쿠르쿠민, 글루타치온, 오리지놀, 시트르산, 갈산, 비타민 C, 및 안토시아닌)의 비는 약 0.1:1 내지 약 10:1, 약 0.4:1 내지 약 8:1, 약 0.43:1 내지 약 5:1, 약 0.43:1 내지 약 1:1.25, 및 약 0.43:1 내지 약 1:1.02이다. 보다 바람직하게는, 디시클로플라틴 대 비타민 C의 비는 약 0.43:1이며, 디시클로플라틴 대 글루타치온의 비는 약 1:1.25이고, 디시클로플라틴 대 조효소 Q10의 비는 약 1.02:1이다. 일부 구현예에서, 복합 산물은 조성물 또는 약학 조성물 형태로 존재할 수 있거나, 복합 산물의 디시클로플라틴, 산, 또는 다른 성분은 별도의 제형물로 독립적으로 존재할 수 있다.
- [0047] 제8 양태에서, 본 발명은 디시클로플라틴을 단독 활성 성분으로서 포함하는 조성물로서, 하기: 마그네슘 스테아레이트, 하이드록시프로필 셀룰로스, 사전젤라틴화 전분, 키토산, β-시클로덱스트린, 및 폴리비닐피롤리돈으로부터 선택되는 부형제를 포함하는 조성물, 및 이러한 혼합물을 제조하는 방법으로서, 본원에서 상술된 선택적 부형제와 함께 디시클로플라틴을 단독 활성 성분으로서 첨가하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0048] 제9 양태에서, 본 발명은 약제의 제조에서의 디시클로플라틴의 활성 성분 또는 단독 활성 성분으로서의 용도를 제공하며, 여기서 약제는 통증 또는 염증의 치료 및/또는 예방에서 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 통증은 암에 의해 유도되는 통증 또는 암 이외의 원인(예컨대, B형 간염, C형 간염, 또는 류마티스성 관절염)에 의해 유도되는 통증이며, 염증은 암에 의해 유도되는 염증 또는 암 이외의 원인(예컨대, 류마티스성 관절염)에 의해 유도되는 염증이다.
- [0049] 제10 양태에서, 본 발명은 통증 또는 염증의 치료 및/또는 예방에서 사용하기 위한 디시클로플라틴을 활성 성분 또는 단독 활성 성분으로서 함유하는 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 통증은 암에 의해 유도되는 통증, 또는 암 이외의 원인(예컨대, B형 간염, C형 간염 또는 류마티스성 관절염)에 의해 유도되는 통증이며, 염증은 암에 의해 또는 암 이외의 원인(예컨대, 류마티스성 관절염)에 의해 유도된다.
- [0050] 다른 양태에서, 본 발명은 통증을 치료하고/하거나 예방하는 방법을 제공하며, 방법은 유효 용량의 디시클로플라틴을 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 환자는 암 환자, 바람직하게는 간암, 신장암, 뼈 전이, 뇌 전이 또는 뼈암을 갖는 환자, 보다 바람직하게는 진행된 암 환자, 또는 이미 백금 기반 항암 약물에 대한 내성이 발생한 환자, 가장 바람직하게는 진행된 간암 환자이다. 또한, 디시클로플라틴의 유효 용량은 암 환자에서 디시클로플라틴의 유효 항암 용량보다 낮을 수 있거나, 일부 구현예에서, 디시클로플라틴의 유효 용량은 암 환자에서 사용되는 유효 항암 용량과 동일할 수 있다. 예를 들어, 디시

클로플라틴은 암 및 통증을 치료하기 위한 약물로서만 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 디시클로플라틴은 통증을 치료하고/하거나 예방하기 위한 단독 활성 성분으로서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 치료 방법은 진통 효과를 갖는 하나 이상의 다른 활성 성분을 사용하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 항암 효과를 갖는 하나 이상의 활성 성분을 사용하는 단계를 추가로 포함하며, 여기서 항암 효과를 갖는 활성 성분은 바람직하게는 비-백금 기반 항암 약물이다. 일부 구현예에서, 디시클로플라틴은 약학 조성물 형태로 존재한다. 또한, 디시클로플라틴은 본원에서 상기 정의된 바와 같은 복합 산물에 함유된다.

[0051] 본 발명의 다른 양태에서, 통증을 치료하고/하거나 예방하기 위한 디시클로플라틴의 유효 용량은 유효 항암 용량보다 낮을 수 있고, 디시클로플라틴은 이미 백금 약물의 항종양 활성에 대해 내성이 있는 암 환자에서 진통 효과를 갖는다. 따라서, 통증의 치료 및/또는 예방에서의 디시클로플라틴의 방법 또는 용도는 암 환자에 제한되지 않으며, 디시클로플라틴은 본원에서 나타낸 통증 동물 모델 실험에서 양성 대조군 약물 로투니딘 (rotundine)에 필적하는 유의미한 진통 효과를 나타내었다. 본원에서 나타낸 바와 같이, 디시클로플라틴은 암 또는 비제한적으로 B형 간염, C형 간염, 및 류마티스성 관절염을 포함하는 비-암 원인에 의해 유도되는 통증에 대해 진통 효과를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 통증을 치료하고/하거나 예방하기 위한 본원에서의 상기 방법 및 용도에서, 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자는 암 환자가 아니다. 일부 구현예에서, 통증을 치료하고/하거나 예방하기 위한 본원에서의 상기 방법 및 용도에서, 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자는 백금-기반 항암 약물에 대한 내성이 발생한 암 환자이다.

[0052] 다른 양태에서, 본 발명은 조직 부종(예컨대, 간 부종, 뇌 부종 등) 또는 염증을 치료하고/하거나 예방하는 방법을 제공하며, 방법은 유효 용량의 디시클로플라틴을 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 환자는 암 환자, 바람직하게는 간암, 신장암, 뼈 전이, 뇌 전이 또는 뼈암 환자, 보다 바람직하게는 진행된 암을 가진 환자, 가장 바람직하게는 진행된 간암을 가진 환자 또는 백금-기반 항암 약물에 대한 내성이 발생한 환자이다. 일부 구현예에서, 디시클로플라틴의 유효 용량은 암 환자에서 디시클로플라틴의 유효 항암 용량보다 낮을 수 있거나, 일부 구현예에서, 디시클로플라틴의 유효 용량은 암 환자에서 사용되는 유효 항암 용량과 동일할 수 있다. 일부 구현예에서, 방법에는 환자에 대해 항암 효과를 갖는 하나 이상의 활성 성분을 사용하는 단계가 추가로 포함되며, 여기서 항암 효과를 갖는 활성 성분은 바람직하게는 비-백금 항암 약물이다. 일부 구현예에서, 환자는 암 환자가 아니다. 일부 구현예에서, 디시클로플라틴은 약학 조성물 형태로 존재한다. 또한, 디시클로플라틴은 본원에서 상기 정의된 바와 같이 복합 산물에 함유된다.

[0053] 다른 양태에서, 본 발명은 바이러스 감염과 연관된 질병을 치료하고/하거나 예방하는 방법, 예컨대 바이러스 지수를 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 유효 용량의 약학 조성물을 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 약학 조성물은 디시클로플라틴 및 글루타치온을 포함한다. 일부 구현예에서, 바이러스 감염은 B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, 에볼라 바이러스로의 감염, 및/또는 인간 면역결핍 바이러스 감염이다. 일부 구현예에서, 바이러스 감염은 B형 간염 바이러스로의 감염이다. 일부 구현예에서, 바이러스 감염은 C형 간염 바이러스로의 감염이다. 일부 구현예에서, 바이러스 감염은 에볼라 바이러스로의 감염이다. 일부 구현예에서, 바이러스 감염은 인간 면역결핍 바이러스로의 감염이다. 일부 구현예에서, 방법은 유효 용량의 약학 조성물을 환자에게 1일 1~3회 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 환자에게 유효 용량의 약학 조성물을 적어도 7일 동안, 바람직하게는, 1개월 내지 1년, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12개월 동안, 바람직하게는, 1 내지 6개월, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6개월 동안 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 환자는 임의의 다른 항바이러스 약물 치료로 치료받고 있지 않고/않거나 임의의 다른 항바이러스 약물 치료를 수여받은 바 없었다. 일부 구현예에서, 방법에는 또한 다른 항바이러스 약물을 환자에게 투여하는 단계가 포함된다. 일부 구현예에서, 약학 조성물은 선택적으로 하기 다른 추가 성분: 조효소 Q10, 쿠르쿠민, 오리자놀, 시트르산, 비타민 C, 및 안토시아닌 중 하나 이상을 포함한다. 바람직하게는, 디시클로플라틴 대 글루타치온의 비는 약 0.1:1 내지 약 100:1, 바람직하게는 약 0.1:1, 약 0.2:1, 약 0.3:1, 약 0.4:1, 약 0.43:1, 약 0.5:1, 약 0.6:1, 약 0.7:1, 약 0.8:1, 약 0.9:1, 약 1:1, 약 1:1.25, 약 1.02:1, 약 2:1, 약 3:1, 약 4:1, 약 5:1, 약 6:1, 약 7:1, 약 8:1, 약 9:1, 약 10:1, 약 20:1, 약 30:1, 약 40:1, 약 50:1, 약 60:1, 약 70:1, 약 80:1, 약 90:1이며, 비들 중에서 비의 범위에는 비제한적으로 약 0.1:1 내지 10:1, 약 0.4:1 내지 약 8:1, 약 0.43:1 내지 약 5:1, 약 0.43:1 내지 약 1:1.25, 약 0.43:1 내지 약 1:1.02 등이 포함된다. 디시클로플라틴 대 글루타치온의 비는 약 0.1:1 내지 10:1, 약 0.4:1 내지 약 8:1, 약 0.43:1 내지 약 5:1, 약 0.43:1 내지 약 1:1.25, 약 0.43:1 내지 약 1:1.02이다. 보다 바람직하게는, 디시클로플라틴 대 글루타치온의 비는 약 1:1.25이다. 바람직하게는, 디시클로플라틴 및 글루타치온은 바이러스 감염과 연관된 질병을 치료하는 경우 동일한 약학 조성물에 존재한다. 그러나, 일부 구현예에서, 디시클로플라틴 및 글루타치온은 별도의 제형물로 독립적으로 존재할 수 있고, 이는 동시에, 연속적으로, 또는 정기적 간격을 두고 투

여될 수 있다.

- [0054] 일부 구현예에서, 통증, 염증, 및 바이러스 감염과 관련된 질병을 치료하고/하거나 예방하기 위한 본원에서의 상기 방법에서, 디시클로플라틴 또는 약학 조성물은 경구 제형물, 예컨대 캡슐, 정제, 과립, 또는 냉동 건조 제형물, 또는 물 주사제, 또는 분무기, 또는 다른 제형물 형태로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 통증, 염증, 및 바이러스 감염과 관련된 질병을 치료하고/하거나 예방하기 위한 본원에서의 상기 방법에서, 디시클로플라틴 또는 약학 조성물은 경구 섭취, 구강, 흡입 분무, 설하, 직장, 경피, 질 점막, 경점막, 국소 투여, 비강 또는 장 투여, 주사 투여, 예컨대 근육내, 피하, 수질내, 및 정맥내, 직접 뇌 투여, 정위 투여, 피하, 복강내, 정맥내, 관절 활막내, 흉골, 간내, 병소내, 두개내, 복강내, 비강, 또는 안구내 주사 또는 다른 약물 전달 방법에 의해 투여될 수 있다. 바람직하게는, 디시클로플라틴 또는 약학 조성물은 경구 또는 주사에 의해 투여될 수 있다.
- [0055] 상세한 설명
- [0056] 본 발명은 도면 및 구체적 구현예를 참조하여 아래에서 추가로 설명된다. 하기 실시예는 단지 본 발명을 예시하기 위해 사용되며 본 발명의 청구범위에 의해 커버되는 범위를 제한하기 위해 사용되지 않음이 이해되어야 한다.
- [0057] 실시예에서 언급되는 디시클로플라틴은 상업적으로 구입하거나 본원에서 기재된 방법에 의해 제조할 수 있다. 본원에서 기재된 다른 화합물 또는 산 및 다른 성분은 당분야에서 공개적으로 널리 알려져 있으며, 상업적으로 구입하거나 알려진 합성 방법을 통해 수득할 수 있다.
- [0058] 검출 방법
- [0059] 본 문헌의 실시예에서 사용된 검출 방법은 하기와 같다:
- [0060] (1) X-선 분말 회절(XRPD)
- [0061] 분석 기기: Panalytical Empyrean.
- [0062] X-선 분말 회절을 Si 단결정 저-배경 홀더 상에 결정성 물질 샘플을 실장하고 샘플을 현미경 슬라이드와 함께 박층으로 퍼뜨려 수행하였다. 2 θ 위치는 Panalytical 640 Si 분말 표준물질에 대해 검정하였다. 샘플에 K α 1 = 1.540589 옹스트롬 및 K α 2 = 1.544426 옹스트롬(K α 1/K α 2 세기 비는 0.50임)의 파장으로 45 kV 및 40 mA에서 작동하는 구리 룡-파인 포커스 튜브에 의해 X-선을 조사하였다. 평행 X-선 소스를 10 mm로 설정된 프로그래밍된 발산 슬릿을 통해 통과시키고 반사된 방사선을 5.5 mm 산란-방지 슬릿을 통해 보냈다. 샘플을 세타-세타 모드에서 3° 내지 40° 2-세타 범위에 걸쳐 0.013° 2-세타 증분 당 16.3초 동안(연속 스캔 모드) 노출시켰다. 수행 시간은 3분 57초였다. 기기에 RTMS 검출기(X'Celerator)를 장착하였다. 제어 및 데이터 포착은 데이터 수집기 소프트웨어로 작동하는 Dell Optiplex 780 XP에 의해 수행하였다.
- [0063] 알려진 바와 같이 피크의 상대 세기는 하기 요인, 예를 들어 크기가 30마이크론 초과인 입자 및 샘플 분석에 영향을 미칠 수 있는 비-단일 종횡비에 의해 영향받을 수 있다. 또한, 반사 위치는 회절측정계에서 샘플이 배치된 정확한 높이 및 회절측정계의 영점 검정에 의해 영향받을 수 있다. 샘플의 표면 평면성도 작은 효과를 가질 수 있다. 따라서, 나타낸 회절 패턴 데이터는 절대값으로 간주되어서는 안된다.
- [0064] (2) 시차 주사 열량측정(DSC)
- [0065] 열 분석 방법으로, DSC를 사용하여 샘플을 가온하는 데 필요한 열량을 측정하고, 온도의 함수로서 기준값도 측정한다. DSC를 측정하기 위한 일반 절차는 알려져 있다. 기재된 실시예에서 사용된 구체적 기기 및 조건은 하기와 같다:
- [0066] 분석 기기: TA Instruments Q2000 DSC.
- [0067] 가열 속도: 분 당 10°C.
- [0068] 퍼징 기체: 질소
- [0069] 열 중량측정 분석(TGA)
- [0070] TGA는 보통 일정한 가열 속도에서, 승온의 함수로서, 또는 시간의 함수로서(일정한 시간 및/또는 일정한 질량 손실과 함께) 샘플의 물리 화학적 특성에서의 변화를 측정하기 위해 사용된다. TGA를 측정하는 일반 절차는 알

려져 있다. 기재된 실시예에서 사용되는 구체적 기기 및 조건은 하기와 같다:

- [0071] 분석 기기: TA Instruments Q5000 TGA.
- [0072] 가열 속도: 분당 10℃.
- [0073] 퍼징 기체: 질소.
- [0074] **실시예 1.** 디시클로플라틴 조성물의 제조
- [0075] 1) 5.0 g의 카보플라틴(13.47 mmol) 및 2.232 g의 1,1-시클로부탄디카복실산(15.50 mmol)을 20 ml 유리 플라스크에 첨가하였다.
- [0076] 2) 15 ml의 탈이온수를 상기 유리 바이알에 첨가하고, 바이알을 광원에서 멀리 유지하면서 실온에서 교반하여 균일한 현탁액을 형성하였다.
- [0077] 3) 20℃까지 냉각하고, 수득된 혼합물을 500 ml 반응 플라스크로 옮기고, 50 ml 탈이온수로 행구었다.
- [0078] 4) 또 다른 175 ml의 탈이온수를 첨가하고 잘 교반하고 2시간 동안 20℃에서 유지하여 균일한 용액을 형성하였다.
- [0079] 5) 혼합물을 여과하였다. 여액을 동결건조하고 진공 하에 건조하였다.
- [0080] 6) 7.21 g의 디시클로플라틴 및 1,1-시클로부탄디카복실산의 혼합물을 수득하였다.
- [0081] 7) 디시클로플라틴은 96.20%로 칭량됨이 측정되었다. DCP/1,1-시클로부탄디카복실산 비는 1:0.15이다.
- [0082] 산물을 상술된 바와 같이 XRPD, DSC 및 ¹H NMR에 의해 분석하였다.
- [0083] **실시예 2.** 디시클로플라틴 조성물의 제조
- [0084] 1) 5.0 g의 카보플라틴(13.47 mmol) 및 22.32 g의 1,1-시클로부탄디카복실산(155.0 mmol)을 200 ml 유리 플라스크에 첨가하였다.
- [0085] 2) 125 ml의 탈이온수를 상기 유리 바이알에 첨가하고, 바이알을 광원에서 멀리 유지하면서 실온에서 교반하여 균일한 현탁액을 형성하였다.
- [0086] 3) 20℃로 냉각하고, 수득된 혼합물을 500 ml 반응 플라스크로 옮기고, 150 ml 탈이온수로 행구었다.
- [0087] 4) 또 다른 2000 ml의 탈이온수를 첨가하고 잘 교반하고 2시간 동안 20℃에서 유지하여 균일한 용액을 형성하였다.
- [0088] 5) 혼합물을 여과하였다. 여액을 동결건조하고 진공 하에 건조하였다.
- [0089] 6) 72.1 g의 디시클로플라틴 및 1,1-시클로부탄디카복실산의 혼합물을 수득하였다.
- [0090] 7) 디시클로플라틴은 96.22%로 칭량됨이 측정되었다. DCP/1,1-시클로부탄디카복실산 비는 1:10.15이다.
- [0091] 산물을 상술된 바와 같이 XRPD, DSC 및 ¹H NMR에 의해 분석하였다.
- [0092] **실시예 3** 1,1-시클로부탄디카복실산, 시트르산 및 디시클로플라틴을 함유하는 복합 산물의 제조
- [0093] 1) 5.0 g의 카보플라틴(13.47 mmol) 및 3.879 g의 1,1-시클로부탄디카복실산(26.94 mmol)을 50 ml 유리 플라스크에 첨가하였다.
- [0094] 2) 25 ml의 탈이온수를 상기 유리 바이알에 첨가하고, 바이알을 광원에서 멀리 유지하면서 실온에서 교반하여 균일한 현탁액을 형성하였다.
- [0095] 3) 20℃로 냉각하고, 수득된 혼합물을 500 ml 반응 플라스크로 옮기고, 50 ml 탈이온수로 행구었다.
- [0096] 4) 또 다른 225 ml의 탈이온수를 첨가하고 잘 교반하고 2시간 동안 20℃에서 유지하여 균일한 용액을 형성하였다.
- [0097] 5) 2.588 g(13.47 mmol)의 시트르산을 상기 용액에 첨가하고, 교반을 유지하여 균질한 용액을 형성하였다.
- [0098] 6) 혼합물을 여과하였다. 여액을 동결건조하고 진공 하에 건조하였다.

- [0099] 7) 11.462 g의 디시클로플라틴 및 1,1-시클로부탄디카복실산의 혼합물을 수득하였다.
- [0100] 8) 디시클로플라틴은 60.50%로 칭량됨이 측정되었다. DCP/1,1-시클로부탄디카복실산/시트르산 비: 1:1:1.
- [0101] 산물을 상술된 바와 같이 XRPD, DSC 및 ¹H NMR에 의해 분석하였다.
- [0102] **실시예 4** 1,1-시클로부탄디카복실산, 시트르산, GSH 및 디시클로플라틴을 함유하는 복합 산물의 제조
- [0103] 1) 5.0 g의 카보플라틴(13.47 mmol) 및 3.879 g의 1,1-시클로부탄디카복실산(26.94 mmol)을 50 ml 유리 플라스크에 첨가하였다.
- [0104] 2) 25 ml의 탈이온수를 상기 유리 바이알에 첨가하고, 바이알을 광원에서 멀리 유지하면서 실온에서 교반하여 균일한 현탁액을 형성하였다.
- [0105] 3) 20℃로 냉각하고, 수득된 혼합물을 500 ml 반응 플라스크로 옮기고, 50 ml 탈이온수로 헹구었다.
- [0106] 4) 또 다른 225 ml의 탈이온수를 첨가하고 잘 교반하고 2시간 동안 20℃에서 유지하여 균일한 용액을 형성하였다.
- [0107] 5) 2.588 g(13.47 mmol)의 시트르산, 및 4.135 g의 글루타치온(GSH, 13.47 mmol)을 상기 용액에 첨가하고, 교반을 유지하여 균질한 용액을 형성하였다.
- [0108] 6) 혼합물을 여과하였다. 여액을 동결건조하고 진공 하에 건조하였다.
- [0109] 7) 15.60 g의 디시클로플라틴, 글루타치온 및 1,1-시클로부탄디카복실산의 혼합물을 수득하였다.
- [0110] 8) 디시클로플라틴은 44.46%로 칭량됨이 측정되었다. DCP/1,1-시클로부탄디카복실산/시트르산/GSH 비: 1:1:1:1.
- [0111] 산물을 상술된 바와 같이 XRPD, DSC 및 ¹H NMR에 의해 분석하였다.
- [0112] **실시예 5** 1,1-시클로부탄디카복실산, 클로로젠산, 글루타치온, 비타민 C 및 디시클로플라틴을 함유하는 복합 산물의 제조
- [0113] 1) 5.15 g의 디시클로플라틴(13.47 mmol), 2.232 g의 1,1-시클로부탄디카복실산(15.50 mmol), 4.77 g의 클로로젠산(13.47 mmol), 4.135 g의 글루타치온(GSH, 13.47 mmol), 11.862 g의 비타민 C 를 잘 혼합하였다.
- [0114] 2) 이어서 28.15 g의 디시클로플라틴-함유 복합 산물을 수득하였다.
- [0115] 7) 디시클로플라틴 함량은 최대 칭량 18.29%로 측정되었다.
- [0116] 산물을 상술된 바와 같이 XRPD, DSC 및 ¹H NMR에 의해 분석하였다.
- [0117] **실시예 6** 클로로젠산, 글루타치온, 비타민 C 및 디시클로플라틴을 함유하는 복합 산물의 제조
- [0118] 1) 5.15 g의 디시클로플라틴(13.47 mmol), 4.77 g의 클로로젠산(13.47 mmol), 4.135 g의 글루타치온(GSH, 13.47 mmol), 및 11.862 g의 비타민 C를 철저히 혼합하였다.
- [0119] 2) 25.92g 디시클로플라틴 복합 산물을 수득하였다.
- [0120] 7) 디시클로플라틴 함량은 19.87%로 결정되었다.
- [0121] 산물을 상술된 바와 같이 XRPD, DSC 및 ¹H NMR에 의해 분석하였다.
- [0122] **실시예 7** 글루타치온, 비타민 C 및 디시클로플라틴을 함유하는 복합 산물의 제조
- [0123] 1) 5.15 g의 디시클로플라틴(13.47 mmol), 4.135 g의 글루타치온(GSH, 13.47 mmol), 및 11.862 g의 비타민 C를 철저히 혼합하였다.
- [0124] 2) 21.147 g의 디시클로플라틴-함유 복합 산물을 수득하였다.
- [0125] 7) 디시클로플라틴 중량은 24.35%로 결정되었다.
- [0126] 산물을 상술된 바와 같이 XRPD, DSC 및 ¹H NMR에 의해 분석하였다.
- [0127] **실시예 8** 엽산, 클로로젠산, 글루타치온, 비타민 C 및 디시클로플라틴을 함유하는 복합 산물의 제조

- [0128] 1) 5.15 g의 디시클로플라틴(13.47 mmol), 1.03 g의 엽산, 4.77 g의 클로로겐산(13.47 mmol), 4.135 g의 글루타치온(GSH, 13.47 mmol), 및 11.862 g의 비타민 C를 철저히 혼합하였다.
- [0129] 2) 26.95 g의 디시클로플라틴-함유 복합 산물을 수득하였다.
- [0130] 7) 디시클로플라틴 중량은 19.11%로 결정되었다.
- [0131] 산물을 상술된 바와 같이 XRPD, DSC 및 ¹H NMR에 의해 분석하였다.
- [0132] **실시예 9** 조효소 Q10, 클로로겐산, 글루타치온, 비타민 C 및 디시클로플라틴을 함유하는 복합 산물의 제조
- [0133] 1) 5.15 g의 디시클로플라틴(13.47 mmol), 5.03 g의 조효소 Q10, 4.77 g의 클로로겐산(13.47 mmol), 4.135 g의 글루타치온(GSH, 13.47 mmol), 및 11.862 g의 비타민 C를 철저히 혼합하였다.
- [0134] 2) 30.95 g의 디시클로플라틴-함유 복합 산물을 수득하였다.
- [0135] 7) 디시클로플라틴 중량은 16.64%로 결정되었다.
- [0136] 산물을 상술된 바와 같이 XRPD, DSC 및 ¹H NMR에 의해 분석하였다.
- [0137] **실시예 10** 조효소 Q10, 시트르산, 클로로겐산, 글루타치온, 비타민 C 및 디시클로플라틴을 함유하는 복합 산물의 제조
- [0138] 1) 5.15 g의 디시클로플라틴(13.47 mmol), 5.03 g의 조효소 Q10, 4.77 g의 시트르산, 4.135 g의 글루타치온(GSH, 13.47 mmol), 및 11.862 g의 비타민 C를 철저히 혼합하였다.
- [0139] 2) 30.95 g의 디시클로플라틴-함유 복합 산물을 수득하였다.
- [0140] 7) 디시클로플라틴 중량은 16.64%로 결정되었다.
- [0141] 산물을 상술된 바와 같이 XRPD, DSC 및 ¹H NMR에 의해 분석하였다.
- [0142] **실시예 11** 오리자놀, 시트르산, 글루타치온, 비타민 C 및 디시클로플라틴을 함유하는 복합 산물의 제조
- [0143] 1) 5.15 g의 바이시클릭 백금(13.47 mmol), 5.03 g의 오리자놀, 4.77 g의 시트르산, 4.135 g의 글루타치온(GSH, 13.47 mmol), 및 11.862 g의 비타민 C를 철저히 혼합하였다.
- [0144] 2) 30.95 g의 디시클로플라틴-함유 복합 산물을 수득하였다.
- [0145] 7) 디시클로플라틴 중량은 16.64%로 결정되었다.
- [0146] 산물을 상술된 바와 같이 XRPD, DSC 및 ¹H NMR에 의해 분석하였다.
- [0147] **실시예 12** C형 간염 바이러스(HCV)에 대한 MD36792(디시클로플라틴)의 시험관내 활성에 대한 연구
- [0148] (I) 실험 물질:
- [0149] 1. 화합물: MD36792(디시클로플라틴) 및 리바비린(상업적으로 이용 가능함).
- [0150] 2. 세포: Huh7.5.1 세포.
- [0151] 3. 바이러스: C형 간염 바이러스(HCV 2a형, JFH1-Luc 바이러스 균주).
- [0152] 4. 실험 시약: DMEM 배지, alamarBlue® 키트(Invitrogen), 루시페라제 검정 시스템 키트(Promega) 및 다른 실험 시약.
- [0153] (II) 실험 방법
- [0154] 1. MD36792의 세포독성 평가
- [0155] 실험 이론: 실험에서는 세포 상에서 약물의 독성 효과를 검출하기 위해 alamarBlue®(Invitrogen) 키트를 사용한다. alamarBlue®는 세포 대사 활성에 기반하여 흡광도 변화 및 형광 신호를 생성하는 산화환원 지시약이다. alamarBlue®는 매우 수용성이다. 그 산화된 형태가 세포에 들어간 후, 미토콘드리아 효소에 의한 환원이 뒤따라 측정 가능한 형광 및 색상 변화를 일으킨다. 이는 세포 생활성 및 세포 증식의 정량적 분석을 위해 그리고 시험관내 세포독성 연구를 위해 사용된다. 상기 검정은 대사 활성을 갖는 세포가 시약을 형광 및 비색측정 지시

약으로 전환시키는 능력에 기반한다. 손상 및 비활성 세포는 더 낮은 천연 대사 활성 및 더 낮은 대응 신호를 가지며, 이에 따라 형광 신호의 강도는 세포 활성 수준을 반영할 수 있다.

[0156] 방법 단계: Huh7.5.1 세포를 96-웰 세포 배양 플레이트에 접종하고, 사용 후 세포를 부착시켰다. DMSO를 사용하여 약물을 200배 초기 농도로부터 3배 구배까지 6개 구배로 연속 희석한 후, DMEM 완전 배지를 사용하여 약물-함유 배양 용액을 희석하고, 각각의 웰을 2개씩 평가하였다. 72시간 인큐베이션 후, 배양 상청액을 경사분리하고, alamarBlue®를 함유하는 배지를 첨가하였다. 4시간 동안 37°C에서 인큐베이션 후, 형광 판독을 570 nm 및 595 nm에서 검출하였다.

[0157] 계산식: 세포 생활성(%) = (샘플 웰 - 블랭크 대조군) / (세포 대조군 - 블랭크 대조군) * 100%

[0158] 2. C형 간염 바이러스(HCV)에 대한 MD36792 실험

[0159] 실험 원리: HCV 균주 JFH1-Luc 함유 Rluc 리포터 유전자로 Huh7.5.1 세포를 감염시킨 후, 바이러스가 복제됨에 따라 Rluc가 발현되었고, Rluc 리포터 유전자의 발현 수준은 HCV 바이러스 복제 수준을 반영할 수 있었다.

[0160] 실험 단계:(1) 세포 플레이트 접종: Huh7.5.1 세포를 96-웰 세포 배양 플레이트에 접종하고, 이후 사용을 위해 세포를 벽에 부착시켰다.(2) 바이러스 감염: 약물을 최초 농도로서 2배부터 3배씩 배양 배지 중에 9개 구배로 연속 희석한다. 각각의 농도는 2개의 반복 웰을 갖는다. 100 μ l의 약물-함유 배양 용액을 세포 웰에 첨가한 후, JFH1-luc 바이러스 배양 배지 100 μ l로 감염시킨다.(3) 검출: 바이러스 감염 후 72시간 동안 배양하고, Rluc 판독을 Renilla 루시퍼라제 검정 키트를 사용하여 검출하였다.

[0161] 실험에서, 리바비린-양성 약물 대조군, 바이러스 대조군 및 세포 대조군을 설정하였다.

[0162] 계산식: 억제율(%) = 100% - (약물군 - 세포 대조군) / (바이러스 대조군 - 세포 대조군) * 100%

[0163] 실험 결과: 도 1에 나타난 바와 같이, MD36792는 121.1 μ M의 HCV의 EC₅₀(50% 억제)을 가지며, 이에 따라 MD36792의 선택 지수 SI(SI = CC₅₀/EC₅₀)는 1.54이다. 상기 모델에서 HCV의 복제는 높은 세포 상태를 필요로 하며, 약물이 세포독성 효과를 갖는 경우, 이는 바이러스의 복제에 심각하게 영향을 미칠 것이다. 따라서, 본 발명자들은 HCV에 대한 333 μ M and 111 μ M의 억제 효과가 독성 효과에 의해 유도되는 것으로 여긴다. 따라서, MD36792는 HCV에 대해 억제 효과를 갖지 않는다. 대조군 약물 리바비린은 HCV에 대해 유의미한 억제 효과를 갖는다.

[0164] **실시예 13** B형 간염 바이러스(HBV)에 대한 MD36792(디시클로플라틴)의 시험관내 활성에 대한 연구

[0165] (I) 실험 물질:

[0166] 1. 화합물: MD36792.

[0167] 2. 세포: HepAD38 세포.

[0168] 3. 바이러스: B형 간염 바이러스(HBV).

[0169] 4. 실험 시약: DMEM/F12 배지, CellTiter-Glo 검출 키트(Promega), HBeAg 항원 검출 키트(Kehua), HBsAg 항원 검출 키트(Kehua), 및 다른 실험 시약.

[0170] (II) 실험 방법

[0171] 1. MD36792의 세포독성 평가

[0172] 실험 원리: CellTiter-Glo 키트(Promega)를 사용하여 세포에 대한 약물의 독성 효과를 검출하였다. CellTiter-Glo 키트는 ATP를 정량하여 배양에서 살아있는 세포의 수를 검출한다. 대사 활성 세포의 호흡 및 다른 생명 활동은 ATP를 생성할 수 있다. 루시퍼라제에 의해 생성되는 안정한 글로우 유형이 키트 신호전달에서 사용되는 반면, 루시퍼라제는 광 방출 공정에서 ATP를 필요로 한다. 동일 부피의 CellTiter-Glo 시약을 발광값을 측정하기 위해 세포 배양 배지에 첨가하였다. 광 신호는 시스템 내 ATP의 양과 비례하며, ATP는 살아있는 세포의 수와 양으로 관련된다. 따라서, 광 신호값은 살아있는 세포의 수를 반영할 수 있다.

[0173] 방법 단계: HepAD38 세포를 96-웰 세포 배양 플레이트에 접종하고, 이후 사용을 위해 세포를 벽에 부착시켰다. 약물을 구배 당 2개의 반복물을 포함하여, 1 mM로부터 9배 구배까지 9개 구배로 연속 희석하였다. 약물을 세포에 첨가하고 37°C에서 CO₂ 인큐베이터에서 배양하였다. 약물 첨가 및 배양 3일 후, 약물에 의해 유도된 세포병

리적 효과(CPE)를 광학 현미경 하에 관찰하고, CellTiter-Glo를 첨가하여 세포 생존율을 검출하였다. 세포에 대한 약물의 독성을 세포의 활성으로 표현한다.

[0174] 계산식: 세포 활성(%) = (약물군 - 블랭크 대조군) / (세포 대조군 - 블랭크 대조군) * 100%

[0175] 2. B형 간염 바이러스(HBV)에 대한 MD36792 실험

[0176] 실험 원리: HepAD38 세포주에서 HBV의 복제는 테트라사이클린에 의해 조절할 수 있다. Dox를 제거한 후, 통합된 HBV 게놈을 전사시켜 pgRNA를 형성할 수 있고, pgRNA는 계속해서 rc DNA로 역전사된다. 합성된 rc DNA는 핵으로 다시 들어가서 cccDNA를 형성할 것이다. HBeAg는 cccDNA로부터만 발현될 수 있고, HBeAg의 발현은 cccDNA의 합성량을 반영할 수 있다. 따라서, 본 발명자들은 HBeAg의 함량을 결정하고 HBV에 대한 약물의 억제 효과를 검출하기 위해 ELISA를 사용한다. 상기 세포에서, HBsAg는 통합된 HBV DNA로부터 연속 전사되고 번역될 수 있다. 본 발명자들은 또한 HBV 복제에 대한 약물의 효과를 결정하기 위해 HBsAg 함량을 평가하였다.

[0177] 실험 단계: (1) 세포 플레이트 접종: 3일 동안 Dox가 제거된 HepAD38 세포를 96-웰 플레이트에 접종하고 24시간 동안 37°C에서 CO₂ 인큐베이터에서 배양하였다. (2) 치료 투여: MD36792를 DMEM/F12 완전 배지(10% FBS)로 333 μM로부터 구배 당 2개의 중복 웰을 포함하여 한 번로 3배씩 9개 구배로 희석한다. 희석된 약물을 세포에 첨가하고 72시간 동안 37°C에서 CO₂ 인큐베이터에서 배양하였다. (3) 검출: 상청액을 취하여 HBeAg 항원 검출 키트 및 HBsAg 항원 검출 키트를 사용해서 각각 HBeAg 및 HBsAg의 발현을 검출한다.

[0178] 계산식: 항원 억제율(%) = 100% - (약물군 - 블랭크 대조군) / (세포 대조군 - 블랭크 대조군) * 100%

[0179] 실험 결과: 도 2에 나타낸 바와 같이, MD36792는 HBV의 HBeAg(e 항원) 및 HBsAg(표면 항원)의 발현에 대해 억제 효과를 갖지 않았다.

[0180] **실시예 14** 인간 면역결핍 바이러스(HIV)에 대한 MD36792(디시클로플라틴)의 시험관내 활성에 대한 연구

[0181] (I) 실험 물질:

[0182] 1. 화합물: MD36792 및 지도부딘(AZT)(상업적으로 이용 가능함).

[0183] 2. 세포: MT4 세포.

[0184] 3. 바이러스: 인간 면역결핍 바이러스(HIV).

[0185] 4. 실험 시약: RPMI-1640 배지, CellTiter-Glo 검출 키트(Promega) 및 다른 실험 시약.

[0186] (II) 실험 방법

[0187] 1. MD36792 세포독성 평가

[0188] 실험 원리: CellTiter-Glo 키트(Promega)를 사용하여 세포에 대한 약물의 독성 효과를 검출하였다. CellTiter-Glo 키트는 ATP의 정량에 의해 배양에서 살아있는 세포의 수를 검출한다. 대사 활성 세포의 호흡 및 다른 생명 활동은 ATP를 생성할 수 있다. 루시페라제에 의해 생성되는 안정적인 글로우 유형이 키트 신호전달에서 사용되는 반면, 루시페라제는 광 방출 공정에서 ATP를 필요로 한다. 동일 부피의 CellTiter-Glo 시약을 발광값을 측정하기 위해 세포 배양 배지에 첨가하였다. 광 신호는 시스템 내 ATP의 양과 비례하며, ATP는 살아있는 세포의 수와 양으로 관련된다. 따라서, 광 신호값은 살아있는 세포의 수를 반영할 수 있다.

[0189] 방법 단계: MT4 세포를 96-웰 세포 배양 플레이트에 접종하고, 이후 사용을 위해 세포를 벽에 부착시켰다. 약물을 구배 당 2개의 반복물을 포함하여, 1 mM로부터 9배 구배까지 9개 구배로 연속 희석하였다. 약물을 세포에 첨가하고 37°C에서 CO₂ 인큐베이터에서 배양하였다. 약물에 의해 유도된 세포병리적 효과(CPE)를 광학 현미경 하에 관찰하고, CellTiter-Glo를 첨가하여 세포 생존율을 검출하였다. 세포에 대한 약물의 독성을 세포의 활성으로 표현한다.

[0190] 계산식: 세포 활성(%) = (약물군 - 블랭크 대조군) / (세포 대조군 - 블랭크 대조군) * 100

[0191] 2. 인간 면역결핍 바이러스(HIV)에 대한 MD36792 실험

[0192] 실험 원리: MT-4 세포 검출 실험을 사용하여 바이러스에 대항하는 화합물을 검출하였다.

[0193] 실험 단계: 3배 희석된 약물을 96-웰 플레이트에 첨가하였고, LAI 바이러스 및 MT-4 세포를 인큐베이션하고, 이를 웰 플레이트 내로 접종한다. 배양 후, 바이러스가 대조군 웰을 감염시키는 경우, 유의미한 CPE가 나타난다.

시약 CellTiter-Glo를 첨가하여 혼합한 후, 화학발광 신호가 검출되게 된다.

- [0194] 실험에서는 세포 대조군(미감염 세포 대조군), 바이러스 대조군, 및 양성 약물 대조군(지도부딘, AZT)을 설정한다.
- [0195] 억제율(%) = (약물군 - 바이러스 대조군) / (세포 대조군 - 바이러스 대조군) * 100%
- [0196] 실험 결과: 도 3에 나타난 바와 같이, MD36792는 HIV 감염에 대해 억제 효과를 갖지 않는 반면, 대조군 약물 지도부딘은 HIV에 대해 유의미한 억제 효과를 갖는다.
- [0197] **실시예 15** MD36792(바이스클릭 백금) 항-에볼라 바이러스의 시험관내 활성에 대한 연구
- [0198] (I) 실험 물질
- [0199] 1. 화합물: MD36792.
- [0200] 2. 세포: MDCK 세포.
- [0201] 3. 바이러스: 에볼라 바이러스.
- [0202] 4. 실험 시약: DMEM 배지, alamarBlue® 키트(Invitrogen), 루시퍼라제 검정 시스템 키트(Promega) 및 다른 실험 시약.
- [0203] (II) 실험 방법
- [0204] 1. MD36792 세포독성 평가
- [0205] 실험 원리: 실험에서는 세포 상에서 약물의 독성 효과를 검출하기 위해 alamarBlue®(Invitrogen) 키트를 사용한다. alamarBlue®는 세포 대사 활성에 기반하여 흡광도 변화 및 형광 신호를 생성하는 산화환원 지시약이다. alamarBlue®는 매우 수용성이다. 그 산화된 형태가 세포에 들어간 후, 미토콘드리아 효소에 의한 환원이 뒤따라 측정 가능한 형광 및 색상 변화를 일으킨다. 이는 세포 생활성 및 세포 증식의 정량적 분석을 위해 그리고 시험관내 세포독성 연구를 위해 사용된다. 상기 검정은 대사 활성을 갖는 세포가 시약을 형광 및 비색측정 지시약으로 전환시키는 능력에 기반한다. 손상 및 비활성 세포는 더 낮은 천연 대사 활성 및 더 낮은 대응 신호를 가지며, 이에 따라 형광 신호의 강도는 세포 활성 수준을 반영할 수 있다.
- [0206] 실험 절차: MDCK 세포를 96-웰 세포 배양 플레이트에 접종하고, 세포를 부착시켜 준비하였다. 약물을 구매 당 2개 반복물을 포함하여, 1 mM부터 9배 구배까지 9개 구배로 연속 희석하였다. 약물을 세포에 첨가하고 37°C에서 CO₂ 인큐베이터에서 배양하였다. 2일 투여 및 인큐베이션 후, 약물에 의해 유도된 세포병리적 효과(CPE)를 광학 현미경 하에 관찰하였다. 이어서 alamarBlue® 배지를 첨가하고, 4 시간 동안 37°C에서 인큐베이션한 후, 570 nm 및 595 nm에서 형광 관독을 검출하였다. 세포에 대한 약물의 독성을 세포의 활성으로 표현한다.
- [0207] 계산식: 세포 활성(%) = (약물군 - 블랭크 대조군) / (세포 대조군 - 블랭크 대조군) * 100%
- [0208] 2. MD36792 항-에볼라 바이러스 실험
- [0209] 실험 원리: Rluc 리포터 유전자를 함유하는 에볼라 바이러스가 세포를 감염시키는 경우, Rluc는 바이러스 복제물로 발현된다. Rluc 리포터 유전자의 발현 수준은 아데노바이러스 감염 수준을 반영할 수 있다.
- [0210] 방법 단계:(1) 세포 플레이트 접종: MDCK 세포를 96-웰 세포 배양 플레이트에 접종하고, 세포를 부착 후 사용하였다. (2) 치료 투여: 약물을 유지 배지(2% FBS)로 3회 연속해서 9개 약물 농도군으로 희석하고, 이를 구매 당 2개의 복제물을 포함하여 2X 약물-함유 배양 용액으로 구성한다. 세포가 단층으로 성장한 후, 100 μl의 2x 약물-함유 DMEM 배양 배지에 이어 100 μl의 DMEM 희석 에볼라 바이러스를 첨가한 후, 37°C에서 인큐베이션하였다. (3) 검출: 바이러스 감염 후 48시간 동안 배양 후, Rluc 관독을 루시퍼라제 검정 키트를 사용하여 검출하였다.
- [0211] 실험에서 바이러스 대조군 및 세포 대조군을 설정하였다.
- [0212] 계산식: 억제율(%) = 100% - (약물군 - 세포 대조군) / (바이러스 대조군 - 세포 대조군) * 100%
- [0213] 실험 결과: 도 4에 나타난 바와 같이, MD36792는 에볼라 바이러스 감염에 대해 억제 효과를 갖지 않는다.
- [0214] **실시예 16** B형 간염, C형 간염, HIV 감염 및 에볼라 바이러스 감염을 가진 환자에 대한 디시클로플라틴 단독(경구 또는 주사에 의한)의 생체내 활성 연구.

- [0215] 수성 디시클로플라틴 주사 주사제는 Beijing Xingda Technology System Co., Ltd.에서 구입하였고 사양은 50 mg/5 ml이었다. 경구 제조물에서 사용된 디시클로플라틴은 탈이온수 중 디시클로플라틴을 용해시켜 수득되는 US2016/0297842를 참조하여 제조한다.
- [0216] 실험 방법:(1) 12명의 HBV 환자에 1~3개월 동안 디시클로플라틴 단독을 제공하였고 바이러스 지수 및 간 기능을 관찰하였다. 이들 중 6명은 정맥내 드립에 의해 투여하였고, 150 mg의 디시클로플라틴 수용액을 2일 1회 250 ml의 5% 텍스트로스 수용액 중에 용해시켰다; 이들 중 6명은 경구 투여하였고, 150 mg의 수성 디시클로플라틴 용액을 250 ml의 5% 텍스트로스 수용액 중에 용해시켰다. 2일 1회. (2) 디시클로플라틴을 1~3개월 동안 별도로 9명의 C형 간염 환자에게 제공하였다. 바이러스 지수 및 간 기능의 관찰을 정맥내 드립에 의해 수행하였다. 150 mg의 수성 디시클로플라틴 용액을 250 ml의 5% 글루코스 수용액 중에 용해시켰다. 이를 2일 1회 섭취했다; 이들 중 6명은 경구 섭취하였고, 150 mg의 수성 디시클로플라틴 용액을 250 ml의 5% 글루코스 수용액 중에 용해시켰다. 이를 2일 1회 섭취했다;. (3) 디시클로플라틴을 1~3개월 동안 8명의 HIV-감염 개체에만(바이러스 지수 >> 100000 IU/ml) 제공하여(4명의 환자에서 경구 및 주사) 바이러스 지수 및 간 기능을 관찰하였다; 디시클로플라틴(상기 방법 참조, 정맥내 글루코스 수용액)을 1~3주 동안 20명의 에볼라 바이러스 감염 개인(아프리카인)에게 별도 제공하였고, 바이러스 지수 및 간 기능을 관찰하였다.
- [0217] 실험 결과:(1) 디시클로플라틴을 1~3개월 동안 12명의 B형 간염 환자에만 제공하였다. 어느 환자도 바이러스 지수에서 하향 경향을 나타내지 않은 반면, 바이러스 지수는 계속 상승하였고, 간 기능은 개선되지 않았다; 디시클로플라틴 단독을 1~3개월 동안 9명의 C형 간염 환자에게 제공하였다. 어느 환자도 바이러스 지수에서 하향 경향을 나타내지 않은 반면, 바이러스 지수는 계속 상승하였고, 간 기능은 개선되지 않았다; (3) 8개의 디시클로플라틴 단독을 8명의 HIV 감염 환자에게 제공하였다(바이러스 지수 >> 100000 IU/ml). 1~3개월 사용 후(4명의 환자에서 경구 및 주사), 어느 누구도 환자의 바이러스 지수에서 하향 경향을 나타내지 않은 반면, 바이러스 지수는 계속 상승하였고, 간 기능은 개선되지 않았다; 디시클로플라틴을 1~3주 동안 20명의 에볼라-감염 환자(아프리카인)에 단독 제공하였다. 어느 환자도 바이러스 지수에서 하향 경향을 나타내지 않은 반면, 바이러스 지수는 임의의 제어 또는 진정 없이 계속 상승하였다.
- [0218] **실시예 17** B형 간염, C형 간염, 및 HIV 감염 환자에 대한 디시클로플라틴 함유 복합 산물의 생체내 활성에 대한 연구.
- [0219] 실험 방법:(1) 복합 산물을 15명의 B형 간염 환자(임의의 다른 항바이러스 약물을 섭취하지 않음)에서 사용하였으며, 치료 1~3개월 후, 바이러스 지수 및 간 기능 지수를 관찰하였다; 이들 중 6명은 실험 4에 의해 제조된 복합 산물을 함유 캡슐을 섭취하여 평가하였고, 이 캡슐은 당업자에게 알려진 통상적 기술에 따라 제조하였다. 디시클로플라틴의 양에 관해, 2일 1회 150 mg의 투여량의 디시클로플라틴을 섭취하였다; 9건의 사례에서는 실험 10에서 제조된 복합 산물을 섭취하였다. 디시클로플라틴의 양에 관해, 2일 1회 150 mg의 용량의 디시클로플라틴 캡슐을 섭취하였다;(2) 복합 산물을 13명의 C형 간염 환자(임의의 다른 항바이러스 치료를 섭취하지 않음)에서 사용하였다. 치료 1~3개월 후, 바이러스 지수 및 간 기능 표시인자에 대해 관찰하였다; 이들 중 5명은 실험 7에 의해 제조된 복합 산물을 섭취하였다. 디시클로플라틴의 양에 관해, 1일 3회 50 mg의 용량의 디시클로플라틴 캡슐을 섭취하였다; 이들 중 8명은 실험 11에서 제조된 복합 산물을 사용하였다. 디시클로플라틴의 양에 관해, 1일 3회 50 mg의 용량의 디시클로플라틴 캡슐을 섭취하였다;(3) 복합 산물을 8명의 HIV-감염 환자(임의의 다른 항바이러스 약물을 섭취하지 않음)에서 사용하였으며, 바이러스 지수 및 간 기능 표시인자에 대해 관찰하였다; 이들 중 2명은 실험 4에 의해 제조된 복합 산물을 1일 3회 사용하였다. 디시클로플라틴의 양에 관해, 용량은 50 mg 캡슐이다; 이들 중 6명은 실험 11에 의해 제조된 복합 산물을 사용하였다. 디시클로플라틴의 양에 관해, 이들은 1일 3회 캡슐화된 50 mg 용량의 디시클로플라틴을 사용하였다.
- [0220] 실험 결과: 본 발명에서 15명의 B형 간염 환자(임의의 다른 항바이러스 약물을 섭취하지 않음)에서 디시클로플라틴을 함유하는 복합 산물을 사용함이 개시되었다. 치료 1~3개월 후, 바이러스 지수는 유의미하게 감소하였고 간 기능은 기본적으로 정상이다; 13명의 C형 간염 환자(임의의 다른 항바이러스 약물을 섭취하지 않음)에서 디시클로플라틴을 함유하는 복합 산물을 사용하였다. 치료 1~3개월 후, 바이러스 지수는 유의미하게 감소하였다. 2건의 사례에서, 바이러스 지수가 검출 한계 미만으로 떨어졌고, 간 기능 지수는 기본적으로 정상이었다. 8명의 HIV 감염 환자(임의의 다른 항바이러스 약물을 섭취하지 않음)에서 본 발명에서 개시된 디시클로플라틴을 함유하는 복합 산물을 사용하였다. 치료 동안, 바이러스 지수는 유의미하게 감소하였고, CD₄ 지수는 유의미하게 증가하였고, 간 기능 표시인자는 기본적으로 정상이었다.
- [0221] **실시예 18** C형 간염 및 HIV 감염 환자에 대한 디시클로플라틴 함유 복합 산물의 생체내 활성에 대한 연구.

- [0222] 하기 사례(1) 및(2)에서는 실험 6에 의해 제조된 캡슐화 복합 산물을 사용하였고, 여기서 캡슐은 당업자에게 알려진 통상적 기법에 따라 제조할 수 있다. 150 mg의 디시클로플라틴 캡슐을 매일 섭취하였다; 하기 사례(3), (4)는 실험 10에 의해 제조된 캡슐화 복합 산물을 사용하였고, 여기서 캡슐은 당업자에게 알려진 통상적 기법에 따라 제조할 수 있다. 디시클로플라틴 투여량에 관해, 투여량 150 mg의 캡슐을 매일 섭취하였다.
- [0223] 실험 방법:(1) 61세 C형 간염 환자 Mr. He는 항-인터페론 및 다른 항바이러스 약물에 대해 반응성이 아니었다. RNA 바이러스 지수는 계속 상승하였다. RNA 바이러스 지수는 472,000 IU/ml로 정량되었다. 그는 전형적인 간 통증을 겪었다. 디시클로플라틴을 함유하는 복합 산물의 경구 투여 1개월 후, 환자에서 RNA 바이러스 지수 및 간 기능 표시인자를 검출하였다; (2) 임의의 치료를 섭취하지 않는 51세 C형 간염 환자 Mr. Wang은 C형 간염 III형에 속하며, 그의 RNA 바이러스 지수는 932,000 IU/ml로 정량되었고 그의 간은 전형적 통증 및 압력을 나타내었다. 1개월 동안 디시클로플라틴을 함유하는 복합 산물을 섭취한 후, 환자에서 그의 간 통증 및 압력을 관찰하였다. 이어서 다시 2개월 후, RNA 바이러스 지수 및 간 기능 지수를 확인하였다; (3) 바이러스 평가를 받은 43세 여성 환자는 HIV 양성이고 임상 C2형으로 확인되었다. 평가 결과는 CD₄ 림프구수가 312이고, CD₄ 세포가 319이고, CD₄/CD₈ = 0.58:1임을 나타내었다. 디시클로플라틴을 함유하는 복합 산물의 경구 투여 4개월 후, CD₄, CD₈ 세포 및 이의 비를 검출하였다; (4) 바이러스 평가를 받은 28세 여성 환자는 HIV 양성으로 확인되었고, CD₄ 세포 190, CD₈ 세포 815, 및 CD₄/CD₈ = 0.23:1이었다. 디시클로플라틴을 함유하는 복합 산물의 경구 투여 6개월 후, CD₄, CD₈ 세포 및 이의 비를 검출하였다.
- [0224] 실험 결과:(1) 61세 C형 간염 환자, Mr. He는 1개월 동안 디시클로플라틴을 함유하는 복합 산물을 섭취하였고, 정량적 RNA 바이러스 지수가 472000 IU/ml에서 4,520 IU/ml로 감소하였다. 간 기능의 주요 표시인자는 유의미하게 변화하지 않았고, 환자의 통증이 사라졌다; (2) 51세 C형 간염 환자, Mr. Wang은 1개월 동안 디시클로플라틴을 함유하는 복합 산물을 섭취한 후, 통증 및 압력이 사라졌고, 2개월 동안 이를 계속 섭취하였다. 그의 RNA 바이러스 지수 정량은 1000 IU/ml 미만으로 감소하였고, 간 기능은 기본적으로 정상이다; (3) 상기 43세 여성 환자는 바이러스 평가에 의하면 실제로 HIV 양성, 임상 C2형이다. 평가 결과는 CD₄ 림프구수가 312이고, CD₄ 세포가 319이고, CD₄/CD₈ = 0.58:1임을 나타내었다. 디시클로플라틴을 함유하는 복합 산물의 경구 투여 4개월 후, 평가 결과는 하기와 같이 나타났다: CD₄ 세포는 568이었고, CD₈은 606이었고, CD₄/CD₈ = 0.92:1이었다. (4) 28세 여성 환자는 바이러스 검사에 의하면 HIV 양성이었고, 그녀의 CD₄ 세포는 190이었고, 그녀의 CD₈은 815였고, CD₄/CD₈ = 0.23:1이었다. 디시클로플라틴을 함유하는 복합 산물의 경구 투여 6개월 후, 바이러스 평가는 검출 불가능하였고, CD₄ 563, CD₈ 575, 및 CD₄/CD₈ = 0.97:1이었다. 상기 결과는 디시클로플라틴이 낮은 직접적 항바이러스 활성을 가짐을 나타낸다. 여러 바이러스로 감염된 환자로부터 디시클로플라틴 또는 디시클로플라틴 복합 산물을 단독 사용한 결과는 디시클로플라틴 단독이 환자에서 항바이러스 치료에 임상적 유효성을 나타내지 않음을 나타낸다. 디시클로플라틴의 복합 산물은 HCV, HBV 및 HIV 감염 환자를 치료하기 위해 사용되며, 효과가 현저하다.
- [0225] **실시예 19** 디시클로플라틴을 함유하는 복합 산물의 안정성에 대한 연구.
- [0226] 본 발명에서는 디시클로플라틴을 다양한 산과 혼합하여 복합 제조물을 개시하였다. 디시클로플라틴의 더 큰 안정성을 달성하고 그 용해도를 개선하려고 노력하기 위해, 본 발명에서는 혼합물을 형성하기 위한 디시클로플라틴 및 다양한 산의 비 및 그 제조 방법을 개시하였다.
- [0227] (1) 디시클로플라틴 및 1,1-시클로부탄디카복실산의 혼합물을 수득하는 방법
- [0228] 통상적 제조 방법을 사용하여, 디시클로플라틴 및 소정 비율의 1,1-시클로부탄디카복실산의 혼합에 의해, 다르게는 둘 다 수증 완전 용해된 디시클로플라틴 및 소정 비율의 1,1-시클로부탄디카복실산의 수성 혼합물의 동결 건조에 의해 혼합물을 수득할 수 있다.
- [0229] XRPD 특성규명 및 ¹H-NMR은 혼합 후 디시클로플라틴의 안정성 변화를 나타내지 않았다.
- [0230] 복합 혼합물은 매질로서 수증 카보플라틴 및 소정 비율의 1,1-시클로부탄디카복실산으로부터 제조할 수 있다. 혼합물로 1 내지 24시간 동안 0~40°C에서 교반을 수행한 후 직접 동결건조하고 균일하게 혼합하여 요망되는 혼합물을 얻는다. 또는 적절한 양의 물을 상기 혼합물에 첨가하여 제조되는 투명 용액의 직접적 동결건조로부터 혼합물을 수득할 수 있다. XRPD 구조 및 ¹H-NMR은 혼합물이 디시클로플라틴 및 1,1-시클로부탄디카복실산으로

이루어짐을 나타내었다. 카보플라틴 잔류물은 검출되지 않았다. 상기 제조 방법은 디시클로플라틴의 수율을 크게 개선하며, 원료 카보플라틴이 완전 소모될 수 있도록 한다.

- [0231] (2) 디시클로플라틴 및 시트르산, 클로로겐산, 시트르산, 갈산 등의 혼합물의 제조
- [0232] 복합 산물은 통상적 방법에 의해 제조할 수 있다. 이는 디시클로플라틴 및 1,1-시클로부탄디카복실산, 시트르산, 클로로겐산, 시트르산, 갈산, 페룰산, 말레산, 살리실산 등으로부터의 소정 비율의 하나 이상의 산을 혼합하여 제조할 수 있다. 또는 이는 수중 디시클로플라틴 및 소정 비율의 하나 이상의 산을 철저히 용해시킨 후 동결건조에 의해 제조할 수 있고, 여기서 산은 1,1-시클로부탄-디카복실산, 시트르산, 클로로겐산, 시트르산, 갈산, 페룰산, 및 말레산, 살리실산 등에서 선택된다. XRPD 특성규명 및 ¹H-NMR은 혼합 후 디시클로플라틴의 안정성 변화를 나타내지 않았다.
- [0233] (3) 디시클로플라틴 또는 다른 성분과의 복합 산물의 제조.
- [0234] 추가 다른 성분에는 조효소 Q10, 쿠르쿠민, 글루타치온(GSH), 오리지놀, 비타민 C 및 안토시아닌이 포함된다.
- [0235] 실시예 5~10에 나타낸 바와 같이, 주요 활성 성분으로서 디시클로플라틴을 사용하는 복합 산물의 제조를 통상적 방법 또는 특정 상황을 위한 특정 제조 방법에 의해 수행할 수 있다.
- [0236] 여러 실시예에서, 디시클로플라티늄을 동결건조 분말 및 담체로서 물을 사용하는 물 주사제로 제조한다. 안정성 실험은 제형물이 우수한 안정성을 보유함을 나타낸다. 여러 실시예에서, 디시클로플라티늄은 대응하는 약학 부형제와 우수한 상용성 및 안정성을 가지며, 이에 따라 대응하는 경구 제조물로 제조된다.
- [0237] **실시예 20** 1,1-시클로부탄디카복실산 및 부형제과의 디시클로플라티늄의 안정성에 대한 연구
- [0238] 연속 8주 동안 디시클로플라틴 함유 복합 산물의 안정성을 아래의 표 1~4에 나타낸다.
- [0239] 1. 디시클로플라틴 및 1,1-시클로부탄디카복실산(1:1.2 내지 1:20의 디시클로플라틴 대 산)에 의해 형성된 고체 산물 및 용액 산물은 40°C에서 안정하다. 상기 언급된 고체 산물을 연속 8주 동안 조명 조건 하에 검사하였고, 결과는 이것이 안정함을 나타내었다.

표 1

1,1-시클로부탄디카복실산 및 부형제와의 디시클로플라틴의 안정성에 대한 연구

조성물 상태	조성물 상태 및 비	시작 DCP (%)	1일 후 DCP (%)	3일 후 DCP (%)	5일 후 DCP (%)	2주 후 DCP (%)	3주 후 DCP (%)	4주 후 DCP (%)	5주 후 DCP (%)	6주 후 DCP (%)	7주 후 DCP (%)	8주 후 DCP (%)	주
고체 (40℃)	고체 (1:1.2)	92	91	94	94	96	93	90	91	91	94	92	안정함
	고체 (1:1.5)	86	86	85	82	86	84	84	83	87	89	88	안정함
	고체 (1:3)	65	62	62	66	65	67	47	59	61	63	64	안정함
	고체 (1:5)	40	38	42	45	44	43	39	40	39	40	42	안정함
	고체 (1:10)	28	30	27	27	30	29	26	28	29	28	29	안정함
	고체 (1:20)	15	15	16	16	16	16	15	15	15	16	16	안정함
수용액 (40℃)	수용액 (1:1.2)	92	90	91	93	93	90	88	88	90	89	90	안정함
	수용액 (1:1.5)	86	85	85	87	87	83	82	83	85	84	85	안정함
	수용액 (1:3)	65	63	61	62	62	58	58	59	62	61	63	안정함
	수용액 (1:5)	40	39	39	40	40	37	37	38	39	39	39	안정함
	수용액 (1:10)	28	30	29	30	30	28	28	28	29	29	29	안정함
	수용액 (1:20)	15	16	16	16	16	15	15	15	15	17	16	안정함
조명 하에 서의 고체	고체 (1:1.2)	92	94	93	94	95	91	90	93	92	92	93	안정함
	고체 (1:1.5)	86	86	89	86	84	83	85	86	88	85	88	안정함
	고체 (1:3)	65	68	67	64	66	63	61	60	58	62	63	안정함
	고체 (1:5)	40	44	45	40	43	42	40	41	41	42	43	안정함
	고체 (1:10)	28	29	30	28	30	29	27	28	31	29	29	안정함
	고체 (1:20)	15	15	16	16	16	15	15	15	16	15	15	안정함

[0240]

[0241]

2. 디시클로플라틴 및 산, 예컨대 비타민 C, 갈산, 살리실산, 시트르산, 펠산 등에 의해 형성된 고체 산물은 40℃에서 안정하다.

표 2

디시클로플라틴 및 산, 에컨대 비타민 C, 갈산, 살리실산, 시트르산, 페롤산에 의해 형성된 고체 조성물의 안정성

조성물 상태	조성물 상태 및 비	시작 DCP (%)	1일 후 DCP (%)	3일 후 DCP (%)	5일 후 DCP (%)	2주 후 DCP (%)	3주 후 DCP (%)	4주 후 DCP (%)	5주 후 DCP (%)	6주 후 DCP (%)	7주 후 DCP (%)	8주 후 DCP (%)	주
고체 (40°C)	DCP+V C (1:2)	98	97	95	100	101	100	99	96	99	99	100	안정함
	DCP + 갈산 (1:2)	96	99	94	95	98	98	99	95	97	99	97	안정함
	DCP+ 살리실산 (1:2)	97	95	96	95	96	97	95	98	96	97	99	안정함
	DCP+ 시트르산 (1:2)	97	98	93	95	96	99	93	95	97	96	97	안정함
	DCP + 페롤산 (1:2)	98	100	96	99	99	100	98	96	95	98	97	안정함

[0242]

[0243]

3. 디시클로플라틴 및 갈산, 살리실산, 시트르산, 페롤산 등에 의해 형성된 용액 산물은 기본적으로 2주 후 40°C에서 분해되기 시작한다.

표 3

디시클로플라틴 및 갈산, 살리실산, 시트르산, 페롤산에 의해 형성된 수용액 산물의 안정성

조성물 상태	조성물 상태 및 비	시작 DCP (%)	1일 후 DCP (%)	3일 후 DCP (%)	5일 후 DCP (%)	2주 후 DCP (%)	3주 후 DCP (%)	4주 후 DCP (%)	5주 후 DCP (%)	6주 후 DCP (%)	7주 후 DCP (%)	8주 후 DCP (%)	주
수용액 (40°C)	DCP+V C (1:2)	98	90	84	84	70	61	58	58	57	57	56	2일 후 분해됨
	DCP+ 갈산 (1:2)	96	94	96	97	92	81	76	72	70	63	58	2주 후 분해됨
	DCP+ 살리실산 (1:2)	94	93	94	96	95	89	89	90	90	/	/	3주 후 분해됨
	DCP+ 시트르산 (1:2)	97	94	90	92	91	84	86	85	87	88	87	2일 후 분해됨
	DCP+ 페롤산 (1:2)	98	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1일 후 분해됨

[0244]

[0245]

4. 대응하는 부형제와의 디시클로플라틴 혼합의 안정성 실험은 하나의 또는 여러 부형제를 포함하는 혼합물이 40°C에서 연속 8주 동안 안정함을 입증한다.

표 4

대응하는 부형제와의 디시클로플라틴 혼합의 안정성 실험

시간/DCP (%)	MD36792 + 환석 분말		MD36792 + 마이크로 분말 실리콘		MD36792 + 마그네슘 스테아레이트		주
	1g+1g		1g+0.5g		1g+0.5g		
조건	40°C	조명	40°C	조명	40°C	조명	안정함
시작	101	101	101	101	101	101	안정함
1일 후	102	103	101	99	103	102	안정함
3일 후	100	103	101	100	102	100	안정함
5일 후	103	102	100	97	102	103	안정함
10일 후	102	99	99	98	101	102	안정함
15일 후	103	99	99	99	101	103	안정함
20일 후	103	102	100	100	103	103	안정함
30일 후	102	101	101	100	102	102	안정함

주: 1. MD36792는 디시클로플라틴을 나타냄;
 2. 비는 디시클로플라틴(DCP) 대 1,1-시클로부탄디카복실산의 몰 비를 나타냄;
 3. 고온 실험 조건은 T = 40°C임
 4. 조명 실험 조건은 2000LX임;
 5. 용액 농도: 1 mg/ml;
 6. 오차는 위 아래 2% 범위 내임.

[0246]

[0247] 실시예 21 통증 및 염증에 대한 디시클로플라틴의 효과

[0248]

본 출원의 발명자들은 디시클로플라틴이 주요 활성 성분으로서, 암 환자에 의해 유도되는 통증의 치료에서 유의미한 효과를 나타냄을 발견하였다. 암 환자 중에서, 이는 진행된 간암, 신장암, 뼈 전이, 뇌 전이 및 뼈암을 가진 환자에게 특히 적합하다. 환자는 표 5에 나타난 바와 같이, 유일한 치료 방법으로서 디시클로플라틴 주사제 또는 경구 제조물을 사용하는 치료를 섭취할 수 있다. 본 발명자들은 또한 진행된 암을 가진 소정 수의 환자가 디시클로플라틴에 민감성을 나타내지 않고 중앙 억제에 효과를 나타내지 않음을 확인하였다. 그러나, 암 통증에 대한 디시클로플라틴의 뚜렷한 완화 효과는 여전히 뚜렷하며, 심지어 통증이 사라진다. 일부 환자는 소정 과정의 디시클로플라틴 치료 후 디시클로플라틴 사용을 중단하였고, 통증이 다시 나타나지 않았다.

표 5

주요 활성 성분으로서 통증에 대한 디시클로플라틴의 효과

사례	5일째	17일째	31일째, 이후 섭취 중단	60-90일째 (DCP 사용하지 않음)	중앙 억제에 대한 효과
뼈 전이된 폐암 5건	통증이 사라짐	통증 없음	통증 없음	통증 없음	4주 치료 후 뚜렷한 변화 없음
뼈암 3건	통증이 사라짐	통증 없음	통증 없음	통증 없음	4주 치료 후 뚜렷한 변화 없음
간암 5건	통증이 사라짐	통증 없음	통증 없음	통증 없음	4주 치료 후 뚜렷한 변화 없음
뇌 전이된 폐암 2건	통증이 사라짐	통증 없음	통증 없음	통증 없음	1건: 4주 치료 후 뚜렷한 변화 없음 1건: 일부 효과가 있음
신장암 1건	통증이 완화됨	통증이 사라짐	통증 없음	통증 없음	4주 치료 후 뚜렷한 변화 없음

[0249]

[0250] 상기 암 환자의 용량은 2일 1회 섭취하며, 150 mg/5% 글루코스 수용액이 정맥내로 점적된다. 사용된 디시클로플라틴 주사제는 Beijing Xingda Technology System Co., Ltd.에서 구입하였다. 사양은 50 mg/5 ml이었다.

[0251] 종양 환자의 임상 치료에서 디시클로플라틴이 종양-유도 조직 부종 및 염증에 대해 우수한 효과를 가짐이 확인되었다. 디시클로플라틴을 경구 또는 주사로 섭취한 여러 뇌 전이를 가진 폐암 환자 사례에서, 디시클로플라틴 치료 1 내지 2주 후, 뇌에서 암 전이에 의해 유도된 조직 부종이 기본적으로 제거됨이 확인되었다. 이는 디시클로플라틴이 염증에 대해 우수한 소염 효과를 가짐을 나타낸다. 간 조직 부종을 가진 여러 간암 환자 사례에서, 일정 시기 동안의 디시클로플라틴 주입 또는 경구 투여 후, 조직 부종이 유의미하게 사라지거나 감소하였다.

[0252] 실시예 22 다른 성분 AA011 및 VK021 단독의 항바이러스 효과

[0253] AA011 및 VK021의 정보를 표 6에 나타내었다.

표 6

샘플	분자량	중량(mg)	+ DMSO(μ l)	시작 농도(μ M)	시작 농도(μ g/ml)	희석 구배
AA011	309	16.4	531	1000	324	4배
VK021	309	30	971	1000	324	4배

[0254]

[0255] 도 5에 나타낸 바와 같이, AA011, VK021 및 양성 약물의 항바이러스 효과를 아래에서 도면에 나타낸다. 양성 약물 2'CMC는 우수한 항바이러스 효과를 가지며, 약물의 용량이 증가함에 따라 항바이러스 효과는 더 우수하다. 첨가제 AA011은 1000 μ M 및 250 μ M 농도에서 소정 항바이러스 효과를 가지며, 1000 μ M에서 뚜렷한 세포독성이 없다. 첨가제 VK021도 1000 μ M 및 250 μ M 농도에서 소정 항바이러스 효과를 갖지만, 1000 μ M에서 약한 세포독성을 갖는다.

[0256] 실시예 23 HCV 바이러스에 대한 MD36792 및 MD36792, AA011 및 VK021을 함유하는 복합 조성물의 시험관내 유효성

[0257] MD36792, AA011 및 VK021 샘플, 및 이의 평가를 표 7에 나타낸다.

표 7

샘플	분자량	시작 농도	희석 구배	CC50	EC50	SI
MD36792	500	200 μ g/ml	4 X	69.4	15.62	4.44
MD36792	500	200 μ g/ml				
AA011	309	4000 μ g/ml	4 X	24.82	4.43	5.60
VK021	309	4000 μ g/ml				

[0258]

[0259] MD36792, AA011 및 VK021의 항바이러스 효과를 도 6에 나타내었다.

[0260] MD36792 및 AA011 복합의 항바이러스 효과를 도 6에서 A로 나타낸 반면, MD36792 및 VK021은 도 6에서 V로 나타내었다. MD36792 단독의 EC50은 15.62 μ g/ml이고, 세포에 대한 독성 CC50은 69.4이고, 항바이러스 효과의 선택 지수 SI는 4.44이다. 선택 지수는 비교적 낮으며, 이는 소정 항바이러스 효과를 갖는 것으로 여겨질 수 있지만, 세포에 대한 독성이 비교적 크다. AA011 및 VK021과 복합된 MD36792의 항바이러스 효과는 EC50이 4.43 μ g/ml, CC50 24.82, 및 SI 5.6이다. 3개 샘플의 혼합 사용은 세포에 더 독성이며 선택 지수는 매우 크지 않다. MD36792 단독의 복합 사용의 항바이러스 효과는 세포 수준에서 유의미하게 개선되지 않았다.

[0261] 실시예 24 MD36792의 진통 효과 연구

[0262] (1) 실험 물질, 동물 및 설비

[0263] 동물: 50 ICR 마우스, 18~22 g(Changsha Sleck Jingda Experimental Animal Company)

[0264] 시약: 로툰딘(Guangzhou Baiyunshan Pharmaceutical 제조).

[0265] 기기: 유리 커버

[0266] 약물: MD36792

[0267] (II) 실험 방법 및 실험 결과

[0268] 실험 방법: 동물을 5일 동안 적응시키며 영양공급하고, 마우스의 체중을 칭량하였다. 계층화된 무작위 그룹화를 이용하여, 50마리 마우스를 총 5개 군으로 무작위 구분하였고, 증류수를 블랭크 대조군, 즉 모델군을 위해 사용하였고, 100 mg/kg으로 나타내는 양성 대조군을 위해 로툰딘을 사용하였고, 10 mg/kg로 나타내는 저용량 군을 위해 1 mg/ml 수성 MD36792 용액을 사용하였고, 20 mg/kg으로 나타내는 중용량 군을 위해 2 mg/ml 수성 MD36792 용액을 사용하였고, 40 mg/kg으로 나타내는 고용량 군을 위해 4 mg/ml 수성 MD36792 용액을 사용하였다. MD36792군 및 양성 대조군으로 할당된 마우스에 해당 약물을 제공하였다. 투여 1시간 후, 각 군의 마우스에 0.8% 아세트산(0.2 ml/마리)을 복강내 주사하였다. 마우스의 비틀림 수를 15분 내에 관찰하고 기록하였다.

표 8

군	샘플 평가	마우스 수	용량(mg/kg)	체중		비틀림 수		P
				평균	SEM	평균	SEM	
A	모델군	10	0	23.9	0.5	19.0	2.1	
B	로툰딘군	10	100	23.9	0.3	2.8	1.2	0.000**
C	MD36792 저용량	10	10	23.5	0.5	15.2	3.6	
D	MD36792 중용량	10	20	24.0	0.4	14.8	2.2	
E	MD36792 고용량	10	40	23.6	0.4	8.7	3.1	0.009**

* 모델군(즉, 블랭크 대조군) 대비, 통계적 유의차가 존재함, P < 0.05**
 * 모델군(즉, 블랭크 대조군) 대비, 통계적 유의차가 존재함, P < 0.01

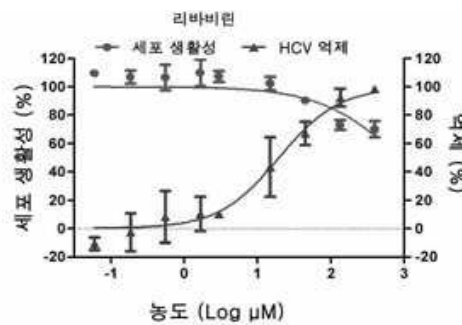
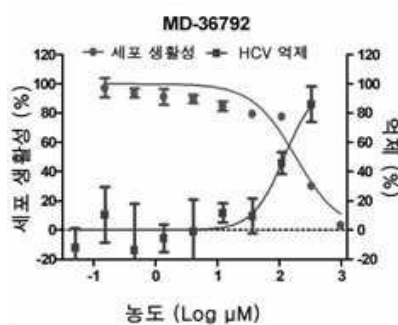
[0269]

[0270] 0.8% 아세트산의 복강내 주사 후 15분 내에, 모델군에서 평균 비틀림 수는 19회에 이르렀다. 모델군에 비해, MD36792 고용량군(40 mg/kg) 및 양성 대조군(로툰딘, 100 mg/kg)은 마우스에서 꼬임 수를 통계적으로 유의미하게 억제하였다(각각 P = 0.009 또는 P = 0.000). MD36792는 도 7에 나타낸 바와 같이 진통 효과 측면에서 용량-비의존적이다.

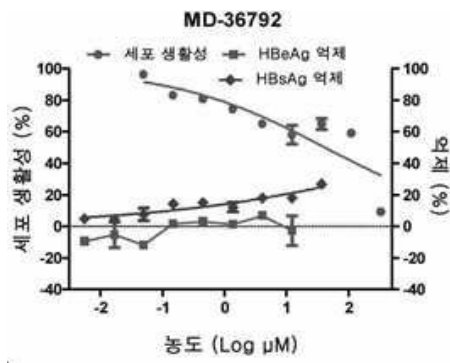
[0271] 따라서, 전통적인 아세트산-유도 모델을 사용하여 약물의 진통 효과를 평가하였다. 모델로부터 수득한 상기 데이터는 MD36792 및 양성 대조군 약물 로툰딘이 둘 다 유의미한 진통 효과를 가짐을 나타내었다.

도면

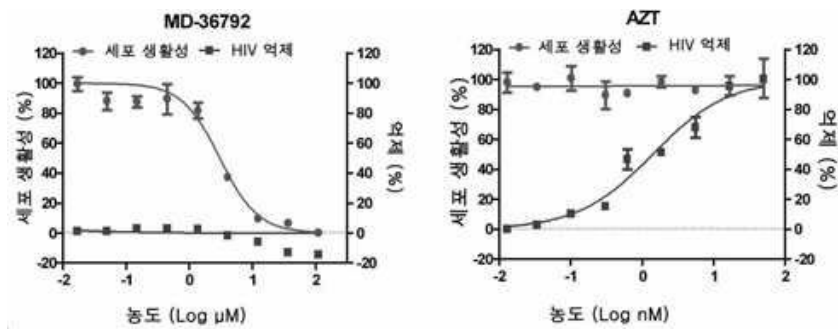
도면1



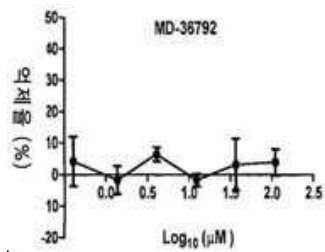
도면2



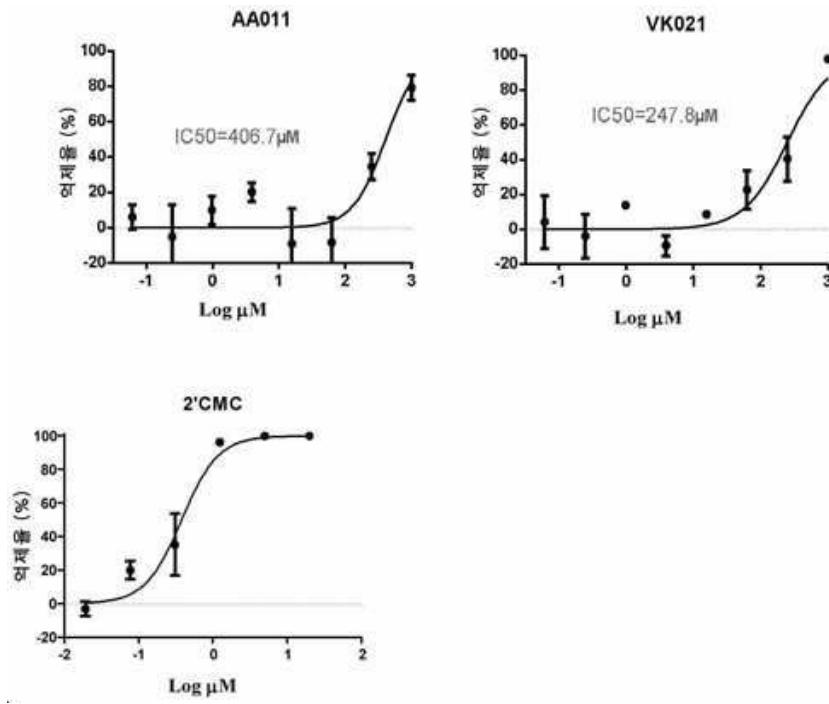
도면3



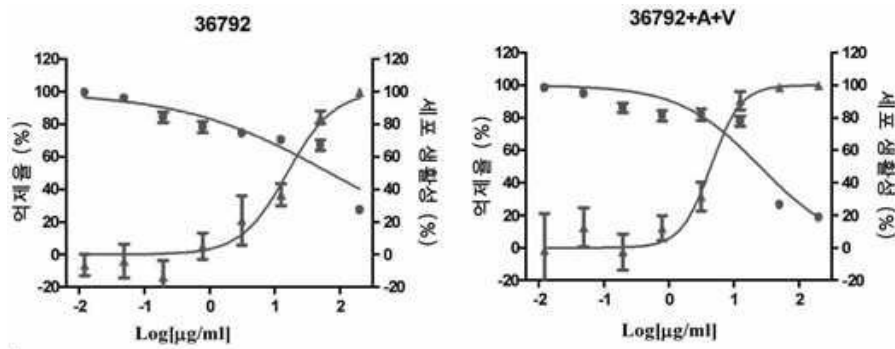
도면4



도면5



도면6



도면7

