



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0041354
(43) 공개일자 2020년04월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/19 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) *A61K 9/10* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
 (52) CPC특허분류
A61K 9/19 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2020-7007389
 (22) 출원일자(국제) 2018년08월15일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2020년03월12일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2018/072077
 (87) 국제공개번호 WO 2019/034673
 국제공개일자 2019년02월21일
 (30) 우선권주장
 17186518.1 2017년08월16일
 유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
메르크 파텐트 게엠베하
 독일 64293 다름스타트 프랑크푸르터 스트라세 250
 (72) 발명자
모저 루돌프
 스위스 8200 샤프하우젠 란탈데 11
그윈 피올라
 스위스 8447 다히젠 노이빙거트슈트라쎄 9
암만 토마스
 스위스 8460 마르트할렌 제베슈트라쎄 1
 (74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 **5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 및 디카르복시산을 포함하는 안정한 동결건조물**

(57) 요약

본 발명은 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 디카르복시산, 또는 그의 염을 포함하는 안정한 동결건조물, 뿐만 아니라, 이의 제조 방법, 및 그러한 산물의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/12 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/08 (2013.01)

A61K 9/10 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 디카르복시산, 또는 그의 염을 포함하는 안정한 동결건조물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 디카르복시산이 숙신산, 말레산, 말산, 타르타르산, 푸마르산 또는 옥살산인 안정한 동결건조물.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 98% 초과와 화학적 순도 및 99% 초과와 입체이성질체적 순도를 갖는 안정한 동결건조물.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 따른 동결건조물을 물 또는 액체 약학적으로 허용가능한 비히클에 용해시킴으로써 수득되는 재구성된 제품 (reconstituted product).

청구항 5

제 4 항에 있어서, 물이 주사용 멸균수인 재구성된 제품.

청구항 6

제 4 항 또는 제 5 항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 재구성된 제품.

청구항 7

제 4 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 부가적인 약학적으로 허용가능한 활성 성분을 추가로 포함하는 재구성된 제품.

청구항 8

제 4 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 완충제를 추가로 포함하는 재구성된 제품.

청구항 9

하기 단계를 포함하는, 제 1 항 또는 제 2 항에 따른 동결건조물의 제조 방법:

(i) 디카르복시산, 또는 그의 염을 함유하는 물에 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 용해시키는 단계;

(ii) 물을 동결시키는 단계; 및

(iii) 그 후 동결된 물을 진공 하에 제거하는 단계.

청구항 10

제 9 항에 있어서, NaOH 이 단계 (i) 에서 첨가되는 동결건조물.

청구항 11

암 요법에서의, 제 4 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 따른 재구성된 제품의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 [5,10-(6R)-CH₂-THF], 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 디카르복시산, 또는 그의 염을 포함하는 안정한 동결건조물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 본원에서 사용되는 바와 같은, 5,10-CH₂-(6R)-THF 는 5,10-메틸렌테트라하이드로폴산의 자연 발생적 이성질체 형태 (N-[4-[(6aR)-3-아미노-1,2,5,6,6a,7-헥사하이드로-1-옥소이미다조[1,5-f]프테리딘-8(9H)-일]벤조일]-L-글루탐산) 를 나타내며, 여기에서 글루탐산 모이어티의 α-탄소 및 프테리딘 고리의 C6 에서의 키랄 중심은 그들의 자연 발생적 입체배치로 있다.

[0003] 5-플루오로우라실 (5-FU) 과 조합된 5,10-메틸렌테트라하이드로폴산은 고품 종양의 치료에서 약제로서 알려져 있다 (Seley, K. L. Drugs 4 (1), 99, 2001). 활성 형태, 5,10-CH₂-(6R)-THF 는 그것의 화학치료 효과를 염기 유사체 및 5-FU 대사산물 5-FdUMP 와 함께 효소 티미딜레이트 신타아제 (TS) 를 억제함으로써 달성한다. TS 는 데옥시우리딜레이트 (dUMP) 를 DNA 합성의 필수적 빌딩 블록인 데옥시티미딜레이트 (dTMP) 로 전환시키는 것을 촉매작용한다. TS 의 탈활성화는 TS, 염기 유사체 5-FdUMP (이것은 5-FU 의 대사산물이다), 및 5,10-CH₂-(6R)-THF 사이의 공유적, 삼원 저해 복합체의 형성에 의해 발생한다. 5-FU 의 세포독성 효과의 향상은, 5,10-CH₂-(6R)-THF 의 세포내 농도를 증가시켜, 그 결과 삼원 복합체의 안정성이 증가됨으로써 달성될 수 있다. 이는 DNA 합성 및 복구의 직접 저해를 야기하여, 결국 세포사 및 종양 성장의 지연을 초래한다.

[0004] 그러나, 5,10-CH₂-(6R)-THF 와 관련된 바람직하지 않은 특성이 존재하며, 이는 그것의 약학적 사용을 제한한다. 예를 들어, 5,10-CH₂-(6R)-THF 는 산화 및 화학적 분해에 고도로 감수성이며, 이는 불리하게 높은 불순물 수준을 초래한다. 5,10-CH₂-(6R)-THF 의 산화 및 화학적 분해에 대한 감수성은 그것의 무정형 형태로 존재하고 넓은 표면을 가질 때 예를 들어, 동결건조물로서의 그것의 약학적 사용 형태로 존재할 때 특히 높다. 약학적 사용을 할 수 있기 위해서 당해 조성물은, 조성물의 물리화학적 특성, 취급 및 가공의 용이성 등의 유의한 변화를 보이지 않으면서, 허용가능한 기간에 걸쳐 효과적 저장이 달성될 수 있도록, 높은 화학적 및 이성질체 안정성을 포함하는 여러 요건을 충족시킬 필요가 있다는 것이 잘 알려져 있다.

[0005] 5,10-메틸렌테트라하이드로폴산은 테트라하이드로폴산 및 포름알데히드의 부가 산물이고 (참고, 예를 들어, Poe, M. et al. Biochemistry 18 (24), 5527, 1979; Kallen, R. G. Methods in Enzymology 18B, 705, 1971), 공기에 의한 산화에 대한 그것의 극도로 높은 민감성 뿐만 아니라 중성 및/또는 산성 환경에서의 불안정성으로 잠재적으로 화학적 분해 및/또는 가수분해를 초래하는 것으로 알려져 있다 (참고, 예를 들어, Odin, E. et al., Cancer Investigation 16 (7), 447, 1998; Osborn, M. J. et al., J. Am. Chem. Soc. 82, 4921, 1960; Hawkes, J., and Villota, R. Food Sci. Nutr. 28, 439, 1989). 5,10-메틸렌테트라하이드로폴레이트의 조성물을 안정화시키려는 시도는 예를 들어, (i) 고체 제형의 재구성 (reconstitution) 을 위한 특수한 기술적 장치의 사용 및 공기 없는 환경에서 5,10-메틸렌테트라하이드로폴레이트의 주입에 의한 대기 산소의 철저한 배제 (참고, 예를 들어, Odin, E. et al., Cancer Investigation 16 (7), 447, 1998; 미국 특허 제 4,564,054 호); (ii) 고도 민감성 5,10-메틸렌테트라하이드로폴산을 위한 및 특히 테트라하이드로폴산을 위한 항산화제로서 환원제 예컨대 L(+)-아스코르브산 또는 그의 염, 환원된 감마-글루타티온, 베타-메르캅토에탄올, 티오글리세롤, N-아세틸-L-시스테인 등의 부가; (iii) 시클로텍스트린 포집 화합물을 이용한 안정화 (참고, 예를 들어, EP 0 579 996); (iv) 시트레이트의 부가와 함께 pH 를 염기성 값으로 조정 (참고, 예를 들어, EP 1 641 460); 또는 (v) 다양한 결정질 형태 예컨대 설레이트 염 (참고, 예를 들어, EP 0 537 492) 또는 헤미설레이트 염 (참고, 예를 들어, EP 2 837 631) 의 형성을 포함했다.

발명의 내용

[0006] 5,10-CH₂-(6R)-THF 의 안정한 고체 상태 약학적 조성물, 특히 동결건조물에 대한 큰 필요가 여전히 존재한다.

[0007] 이제 놀랍게도 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 [5,10-CH₂-(6R)-THF], 또는 그의 약학적으로 허용가능한

염, 및 디카르복시산, 또는 그의 염을 포함하는 특정 동결건조물이 이전에 논의된 알려진 결점을 극복하고 높은 순도 및 산화 산물 또는 기타 화학적 분해 산물의 낮은 함량의 고체 상태 약학적 조성물의 제조를 허용한다는 것이 발견되었다. 본 발명의 동결건조물의 유리한 안정성 특성은 의료적 응용에서 효과적 사용을 허용할 것이다.

- [0008] 본 명세서에서, 용어 약학적으로 허용가능한 염은 산성 염, 예컨대 설페이트 또는 술포네이트 염, 바람직하게는 설페이트 염, 더더욱 바람직하게는 헤미설페이트 염, 또는 알칼리 또는 알칼리 토금속 염, 바람직하게는 소듐, 포타슘, 마그네슘 또는 칼슘 염에 관한 것이다.
- [0009] 5,10-CH₂-(6R)-THF 에 대한 디카르복시산의 부가는 동결건조 과정 동안 활성 성분 5,10-CH₂-(6R)-THF 의 순도를 현저히 높은 수준으로 유지하는 동시에 부산물의 양을 허용가능한 낮은 수준에서 유지하는 것을 돕는다. 수득된 동결건조된 산물은 수개월에 걸쳐 활성 성분의 유의한 손실 없이 안정성을 보이며, 예를 들어, 수개월 동안 활성 성분의 양을 95% 이상으로, 더욱 바람직하게는 98% 이상으로, 가장 바람직하게는 약 99%, 99.5% 또는 99.8% 로 유지한다. 이는 재구성 전에 유의한 분해 없이 5,10-CH₂-(6R)-THF 의 동결건조물의 제조, 저장 및 사용을 가능하게 해준다.
- [0010] 본 발명의 동결건조물은 당해 활성 성분과 상이한 물 함량을 갖는다는 것이 추가로 발견되었다.
- [0011] 동결건조 또는 냉동-건조는 용해된 물질을 안에 함유하는 수성 용액을 동결시킨 후 주위 압력을 감소시켜 동결된 물이 고체 상으로부터 기체 상으로 직접 승화하는 것을 허용함으로써 작용하는 탈수 과정이다. 완전한 동결건조 과정에는 통상적으로 네 단계가 존재한다: 전처리, 동결, 일차 건조, 및 이차 건조.
- [0012] 전처리는 동결 전에 물질을 처리하는 임의의 방법을 포함한다. 이는 기타 성분의 부가를 포함할 수 있다. 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 [5,10-CH₂-(6R)-THF], 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 디카르복시산, 또는 그의 염을 포함하는 안정한 동결건조물의 제조에서 전처리는 가능하지만 필수적이지는 않다.
- [0013] 동결은 종종 물질의 수성 용액을 냉동-건조 플라스크에 배치하고, 이 플라스크를 기계 냉동에 의해, 또는 드라이 아이스 또는 액체 질소를 사용하여 냉각시킴으로써 수행된다. 더 큰 규모에서, 수성 용액의 동결은 통상적으로 냉동-건조 기계에서 수행된다. 이 단계에서, 물질을 그것의 삼중점, 물질의 고체 및 액체 상이 공존할 수 있는 가장 낮은 온도 미만으로 냉각시키는 것이 중요하다. 이는 다음 단계에서 용융 대신에 승화가 일어나는 것을 보장한다. 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 [5,10-CH₂-(6R)-THF], 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 디카르복시산, 또는 그의 염을 포함하는 안정한 동결건조물의 제조에서 동결은 바람직하게는 -45°C 내지 -70°C 의 온도에서 수행된다.
- [0014] 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 [5,10-CH₂-(6R)-THF], 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 디카르복시산, 또는 그의 염을 포함하는 안정한 동결건조물의 제조에서 1 내지 2 시간 동안 대략 -5°C 내지 -2°C 의 셸프 (shelf) 온도에서의 어닐링은 가능하지만 필수적이지는 않다.
- [0015] 일차 건조 단계 동안, 압력이 강하되고 (수 밀리바 (millibar) 의 범위로), 얼음이 승화되기에 충분한 열이 물질에 공급된다. 이 초기 건조 단계에서, 물질 중 물의 약 95% 가 승화된다. 이 단계는 느릴 수 있으며 (산업에서 수일일 수 있다), 그 이유는, 너무 많은 열이 가해지는 경우에, 물질의 구조가 변할 수 있기 때문이다. 일차 건조 단계에서, 부분 진공의 적용을 통해 압력이 제어된다. 진공은 승화 속도를 높여서, 그것을 계획적 건조 과정으로서 유용하게 만든다. 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 [5,10-CH₂-(6R)-THF], 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 디카르복시산, 또는 그의 염을 포함하는 안정한 동결건조물의 제조에서, 일차 건조 단계는 바람직하게는 -45°C 내지 -70°C 의 동결 온도에서 시작된다. 그 후 일차 건조 단계 동안 온도는, 임의로 동결 온도에서 바람직하게는 10 분 내지 120 분의 시작 기간 후에, 시간의 흐름에 따라 바람직하게는 약 0°C 로 증가된다. 일차 건조 단계 동안 바람직하게는 약 50 μbar 내지 200 μbar 의 압력이 유지된다.
- [0016] 일차 건조 단계에서 얼음이 제거되었으므로, 이차 건조 단계는 동결되지 않은 물 분자를 제거하는 것을 목표로 한다. 이 단계에서, 온도는 일차 건조 단계에서보다 더 높게 상승되고, 심지어는 0°C 초과여서, 물 분자와 동결된 물질 사이에 형성된 임의의 물리화학적 상호작용을 파괴할 수 있다. 통상적으로 압력이 또한 이 단계에서 하강되어 탈착 (전형적으로 마이크로바 (microbar), 또는 파스칼 (pascal) 의 분수 범위에서) 을 촉진한다. 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 [5,10-CH₂-(6R)-THF], 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및

디카르복시산, 또는 그의 염을 포함하는 안정한 동결건조물의 제조에서 이차 건조는 바람직하게는 약 25°C 내지 30°C 까지의 온도 및 약 50 μbar 내지 200 μbar 의 압력에서 수행된다.

- [0017] 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 [5,10-CH₂-(6R)-THF], 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 디카르복시산, 또는 그의 염을 포함하는 안정한 동결건조물의 제조에서 동결 온도로부터 약 25°C 내지 30°C 까지의 온도의 온도 램프 (ramp) 및 약 50 μbar 내지 200 μbar 의 압력에 따름으로써 일차 및 이차 건조 단계는 조합될 수 있다. 온도 램프는 온도가 일정한 시간 동안 일정하게 유지되는 유지 단계를 다수 포함할 수 있다. 바람직하게는 유지 단계는, 존재한다면, 동결 온도에서, 약 0°C 에서 및 약 25°C 내지 30°C 에서 수행된다.
- [0018] 동결건조 과정이 완료된 후에, 진공이 통상적으로 불활성 기체, 예컨대 질소로 파괴되며, 그 후에 물질이 밀봉된다. 작업의 종료시에, 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 [5,10-CH₂-(6R)-THF], 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 디카르복시산, 또는 그의 염을 포함하는 동결건조물의 최종 잔여 물 함량은 통상적으로 대략 1% 내지 5% 이다.
- [0019] 안정성은 약학적 제형 연구 및 약물 개발에서 중요한 특성 및 요소이다. 화학적 안정성 연구는 용액 및 고체 상태 둘 모두에서 수행된다. 용액 상태 및 고체 상태 안정성은 정성적으로 및 정량적으로 둘 모두 상이할 수 있다는 것은 확립된 사실이다. 또한 고체 상태에서 결정질 물질 및 무정형 물질, 예컨대 동결건조물의 안정성은 상이할 수 있다. 약물 물질 및 그의 약학적 조성물의 화학적 안정성에 관한 집중 연구는 그것을 여러 가지 스트레스요인, 예컨대 높은 온도 및/또는 높은 습도에 노출시킴으로써 수행된다. 이들 연구는 또한 분해 산물에 대한 정보를 제공하고, 약학적 조성물의 의미 있는 사양 뿐만 아니라 고유의 안정성을 개발하는 것을 돕는다. 약물 분해에 관한 가장 흔한 경로는 특히 가수분해, 산화, 및 광화학적 분해를 포함한다.
- [0020] 안정성 시험의 목적은 여러 가지 환경 인자 예컨대 온도, 습도, 및 빛의 영향 하에서 시간의 흐름에 따라 제품의 품질이 어떻게 변화하는지에 대한 증거를 제공하는 것, 그리고 환자 안전성을 보장하기 위해서 약학적 제품에 적합한 유통 기한 및 권장되는 저장 조건을 확립하는 것이다.
- [0021] 하나의 구현예는 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 [5,10-CH₂-(6R)-THF], 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 디카르복시산, 또는 그의 염을 포함하는 동결건조물에 관한 것이다.
- [0022] 하나의 구현예는 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 [5,10-CH₂-(6R)-THF], 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 숙신산, 또는 그의 염을 포함하는 동결건조물에 관한 것이다.
- [0023] 하나의 구현예는 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 [5,10-CH₂-(6R)-THF], 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 말레산, 또는 그의 염을 포함하는 동결건조물에 관한 것이다.
- [0024] 하나의 구현예는 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 [5,10-CH₂-(6R)-THF], 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 말산, 또는 그의 염을 포함하는 동결건조물에 관한 것이다.
- [0025] 하나의 구현예는 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 [5,10-CH₂-(6R)-THF], 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 타르타르산, 또는 그의 염을 포함하는 동결건조물에 관한 것이다.
- [0026] 하나의 구현예는 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 [5,10-CH₂-(6R)-THF], 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 푸마르산, 또는 그의 염을 포함하는 동결건조물에 관한 것이다.
- [0027] 하나의 구현예는 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 [5,10-CH₂-(6R)-THF], 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 옥살산, 또는 그의 염을 포함하는 동결건조물에 관한 것이다.
- [0028] 본 발명의 동결건조물은 실질적으로 무정형이면서, 한편 향상된 안정성, 예컨대 향상된 저장 안정성을 갖는다.
- [0029] 본 발명의 동결건조물은 추가로 바람직하게는 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하기 위해서 수성 약학적 제형으로 재구성된다.
- [0030] 추가의 양태는 하기 단계를 포함하는 본 발명의 동결건조물의 제조 방법에 관한 것이다:
- [0031] (i) 디카르복시산, 또는 그의 염을 함유하는 물에, 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 용해시키는 단계;

- [0032] (ii) 물을 동결시키는 단계; 및
- [0033] (iii) 그 후 동결된 물을 진공 하에 제거하는 단계.
- [0034] 임의로 수성 염기, 예컨대 NaOH 또는 KOH 가 단계 (i) 에서 첨가되어, 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 화합물의 용해를 완료한다.
- [0035] 단계 (i) 의 용액은 단계 (ii) 가 수행되기 전에 멸균 필터를 통해 임의로 여과될 수 있다.
- [0036] 단계 (i) 에서 용액의 pH 는 6 초과, 통상적으로 약 8-14, 바람직하게는 약 9.3 이다.
- [0037] 추가의 양태는 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 [5,10-CH₂-(6R)-THF], 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 디카복시산, 또는 그의 염 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제, 예컨대 멸균수 또는 액체 약학적으로 허용가능한 비히클을 포함하는, 임의로 추가로 적어도 하나의 부가적 치료제, 예를 들어 이에 제한되지는 않으나, 항균제, 항생제, 항바이러스제, 소독제, 항신생물제, 항암 화합물 예컨대 화학치료제, 항진균제, 및/또는 항염증제 또는 기타 인간 사용에 적합한 생활성 또는 치료제, 특히 항암 화합물 예컨대 화학치료제, 예를 들어 5-FU 및 유도제, 및 항염산제, 예를 들어, 메토티렉세이트, 페메트렉세드를 포함하는 본 발명의 동결건조물의 재구성된 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0038] "액체 약학적으로 허용가능한 비히클" 은 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 에탄올, 디메틸 술폭시드 (DMSO), N-메틸피롤리디논 (NMP), 글리코푸롤, 이소프로필렌 글리세롤 (Solketal), 글리세롤 포르말, 아세톤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 모노글라임, 디글라임, 디메틸 이소소르비드 또는 에틸 락테이트, 그의 혼합물, 또는 그의 수성 혼합물을 나타낸다.
- [0039] 추가의 양태는 요법에서의, 바람직하게는 암 화학요법에서의 본 명의 재구성된 약학적 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0040] 임의로, 본 발명의 재구성된 약학적 조성물은 적어도 하나의 부가적 치료제를 추가로 포함할 수 있다. 특정 구현예에서 적어도 하나의 부가적 치료제는 항균제, 항생제, 항바이러스제, 소독제, 항신생물제, 항암 화합물 예컨대 화학치료제, 항진균제, 및/또는 항염증제 또는 기타 인간 사용에 적합한 생활성 또는 치료제, 특히 항암 화합물 예컨대 화학치료제로부터 선택될 수 있다. 항암 약물 예컨대 화학치료제는 특이적 결합 구성원, 단백질, 핵산 또는 핵산 유사체 (예컨대, 이에 제한되는 것은 아니나 안티센스 분자, 리보자임, 및 siRNA), 지질, 스테로이드, 대분자, 소분자, 또는 금속을 포함하는 화학치료제를 포함할 수 있으나 그에 제한되지 않는다. 하나 이상의 항암 약물은 하나 이상의 화학치료제, 예컨대 이에 제한되는 것은 아니나 하기를 포함할 수 있다: 핵산, 특히 불화 핵산 (예를 들어, 5-플루로우라실 또는 그의 유사체 또는 전구약물), 항염산제 (예를 들어, 페메트렉세드, 칼티트렉세드, 로메트렉솔), 토포이소머라아제 저해제 (예를 들어, 이리노테칸, 토포테칸), 항대사물질 약물 (예를 들어, 메토티렉세이트, 겐시타빈, 테자시타빈), 5-FU 조정제, 알킬화제 (예를 들어, 시클로포스파미드, 카르무스틴), 핵산 생합성 저해제 (예컨대 미토마이신, 안트라사이클린 (예를 들어, 에피루비신, 독소루비신), 백금 유도제 (예를 들어, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴), 마이크로튜블 방해 약물 (예를 들어, 파클리탁셀, 도세탁셀, 비놀레틴, 빈크리스틴), 호르몬 차단 약물 (예를 들어, 타목시펜), 키나아제의 저해제, 예를 들어 이에 제한되는 것은 아니나 수용체 및 비수용체 티로신 키나아제 (예를 들어, 이레사, 타르세바, SU5416, PTK787, Gleevec), 프로테오솜 저해제 (예를 들어, 보르테조미드), 면역 조정제 (예를 들어, 레바미솔), 항-염증성 약물, 혈관화 저해제, 사이토카인 (예를 들어, 인터류킨, 종양 괴사 인자), 및 사이토카인, 호르몬, 또는 사이토카인 또는 호르몬에 대한 수용체의 활성을 저해하는 약물 (예를 들어, 항- VEGF 항체 베바시주맙 또는 "아바스틴 (Avastin)"). 항암 약물은 또한 모노클로날 항체, 예컨대 이에 제한되는 것은 아니나 사이토카인, 호르몬, 또는 호르몬 수용체에 결합하는 모노클로날 항체 (예를 들어, EGF 또는 VEGF 성장 인자의 활성화를 차단하는 항체, 예컨대 아바스틴, 에르비투스 (Erbix), 헤르셉틴) 등을 포함할 수 있다.
- [0041] 추가의 양태에서, 본 발명의 재구성된 약학적 조성물은 알려진 항암제와의 조합에 또한 적합하다. 이들 알려진 항암제는 하기를 포함한다: 오에스트로겐 수용체 조정제, 안드로겐 수용체 조정제, 레티노이드 수용체 조정제, 세포독성제, 항증식제, 프렌일-단백질 트랜스페라아제 저해제, HMG-CoA 리덕타아제 저해제, HIV 프로테아제 저해제, 역전사효소 저해제 및 추가의 혈관신생 저해제.
- [0042] 부가적으로, 본 발명의 재구성된 약학적 조성물은 방사선요법과 동시에 투여하기에 특히 적합하다.
- [0043] "오에스트로겐 수용체 조정제" 는, 메카니즘과 무관하게, 수용체에 대한 오에스트로겐의 결합을 방해 또는 저해하는 화합물을 나타낸다. 오에스트로겐 수용체 조정제의 예는 타목시펜, 라록시펜, 이독시펜, LY353381,

LY117081, 토레미펜, 플베스트란트, 4-[7-(2,2-디메틸-1-옥소프로폭시-4-메틸-2-[4-[2-(1-피페리디닐)에톡시]페닐]-2H-1-벤조피란-3-일)페닐 2,2-디메틸프로파노에이트, 4,4'-디하이드록시벤조페논-2,4-디니트로페닐히드라존 및 SH646 을 포함하나, 그에 제한되지 않는다.

[0044] "안드로겐 수용체 조정제" 는, 메카니즘과 무관하게, 수용체에 대한 안드로겐의 결합을 방해 또는 저해하는 화합물을 나타낸다. 안드로겐 수용체 조정제의 예는 피나스테리드 및 기타 5 α -리덕타아제 저해제, 닐루타미드, 플루타미드, 비칼루타미드, 리아로졸 및 아비라테론 아세테이트를 포함한다.

[0045] "레티노이드 수용체 조정제" 는, 메카니즘과 무관하게, 수용체에 대한 레티노이드의 결합을 방해 또는 저해하는 화합물을 나타낸다. 그러한 레티노이드 수용체 조정제의 예는 백사로텐, 트레티노인, 13-시스-레티노산, 9-시스-레티노산, α -디플루오로메틸오르니틴, ILX23-7553, 트랜스-N-(4'-하이드록시페닐)레티나미드 및 N-4-카르복시페닐레티나미드를 포함한다.

[0046] "세포독성제" 는 주로 세포 기능에 대한 직접 작용을 통해 세포사를 초래하는 또는 세포 감수분열을 저해 또는 간섭하는 화합물, 예를 들어 알킬화제, 종양 괴사 인자, 인터칼레이터, 마이크로튜블린 저해제 및 토포이소머라아제 저해제를 나타낸다.

[0047] 세포독성제의 예는 티라피지민, 세르테네프, 카킥틴, 이포스파미드, 타소네르민, 로니다민, 카르보플라틴, 알트레타민, 프레드니무스틴, 디브로모돌시톨, 라니무스틴, 포테무스틴, 네다플라틴, 옥살리플라틴, 테모졸로미드, 헬타플라틴, 에스트라무스틴, 임프로술판 토실레이트, 트로포스파미드, 니무스틴, 디브로스피디움 클로라이드, 푸미테파, 로바플라틴, 사트라플라틴, 프로피로마이신, 시스플라틴, 이로폴벤, 텍스포스파미드, 시스-아민디클로로(2-메틸피리딘)백금, 벤질구아닌, 글루포스파미드, GPX100, (트랜스,트랜스,트랜스)비스- μ -(헥산-1,6-디아민)- μ -[디아민백금(II)]비스[디아민(클로로)백금(II)] 테트라클로라이드, 디아리시디닐스페르민, 아르세닉 트리옥사이드, 1-(11-도데실아미노-10-하이드록시운데실)-3,7-디메틸크산틴, 조루비신, 이다루비신, 다우노루비신, 비스안트렌, 미톡산트론, 피라루비신, 피나피드, 발루비신, 암루비신, 안티네오폴라스톤, 3'-데아미노-3'-모르폴리노-13-데옥소-10-하이드록시카르미노마이신, 안나마이신, 갈라루비신, 엘리나피드, MEN10755 및 4-데메톡시-3-데아미노-3-아지리디닐-4-메틸술폰다우노루비신을 포함하나, 그에 제한되지 않는다 (참고, WO 00/50032).

[0048] 마이크로튜블린 저해제의 예는 파클리탁셀, 빈데신 설페이트, 3',4'-디데히드로-4'-데옥시-8'-노르빈칼류코블라스틴, 도세탁셀, 리족신, 둘라스타틴, 미보불린 이세티오네이트, 아우리스타틴, 세마도틴, RPR109881, BMS184476, 빈플루닌, 크립토파이신, 2,3,4,5,6-펜타플루오로-N-(3-플루오로-4-메톡시페닐)벤젠-술폰-아미드, 안히드로빈블라스틴, N,N-디메틸-L-발릴-L-발릴-N-메틸-L-발릴-L-프롤릴-L-프롤린-t-부틸아미드, TDX258 및 BMS188797 을 포함한다.

[0049] 토포이소머라아제 저해제는, 예를 들어, 토포테칸, 하이카프타민, 이리노테칸, 루비테칸, 6-에톡시프로피오닐-3',4'-0-엑소벤질리덴카르트리우신, 9-메톡시-N,N-디메틸-5-니트로피라졸로[3,4,5-k1]아크리딘-2-(6H)프로판아민, 1-아미노-9-에틸-5-플루오로-2,3-디히드로-9-하이드록시-4-메틸-1H,12H-벤조[데]피라노-[3',4':b,7]인돌리지노[1,2b]퀴놀린-10,13(9H,15H)-디온, 루르토테칸, 7-[2-(N-이소프로필아미노)에틸]-(20S)캄프토테신, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, 에토포시드 포스페이트, 테니포시드, 소부족산, 2'-디메틸아미노-2'-데옥시에토포시드, GL331, N-[2-(디메틸아미노)에틸]-9-하이드록시-5,6-디메틸-6H-피리도[4,3-b]카르바졸-1-카르복사미드, 아술라크린, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(디메틸아미노)에틸]-N-메틸아미노]에틸]-5-[4-하이드록시-3,5-디메톡시페닐]-5,5a,6,8,8a,9 헥소히드로푸로(3',4':6,7)나프토(2,3-d)-1,3-디옥솔-6-온, 2,3-(메틸렌디옥시)-5-메틸-7-하이드록시-8-메톡시벤조[c]페난트리디늄, 6,9-비스[(2-아미노에틸)-아미노]벤조[g]이소퀴놀린-5,10-디온, 5-(3-아미노프로필아미노)-7,10-디하이드록시-2-(2-하이드록시에틸아미노메틸)-6H-피라졸로[4,5,1-데]아크리딘-6-온, N-[1-[2(디에틸아미노)-에틸아미노]-7-메톡시-9-옥소-9H-티오키산텐-4-일메틸]-포름아미드, N-(2-(디메틸-아미노)에틸)아크리딘-4-카르복사미드, 6-[[2-(디메틸-아미노)-에틸]-아미노]-3-하이드록시-7H-인데노[2,1 c]퀴놀린-7-온 및 디메스나이다.

[0050] "항증식제" 는 안티센스 RNA 및 DNA 올리고뉴클레오티드 예컨대 G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 및 INX3001 및 항대사물질 예컨대 예노시타빈, 카르보푸르, 테가푸르, 펜토스타틴, 독시플루리딘, 트리메트렉세이트, 플루다라빈, 카페시타빈, 갈로시타빈, 시타라빈 옥포스페이트, 포스테아빈 소듐 하이드레이트, 알티트렉세드, 팔트리트렉시드, 에미테푸르, 티아조푸린, 데시타빈, 놀라트렉세드, 페메트렉세드, 벨자라빈, 2'-데옥시-2'-메틸리덴시티딘, 2'-플루오로메틸렌-2'-데옥시시티딘, N-[5-(2,3-디히드로벤조푸릴)-술폰일]-N'-(3,4-디클로로페닐)우레아, N6-[4-데옥시-4-[N2-[2(E),4(E)-테트라데카디에노일]-글리실아미노]-L-글리세로- β -L-만노-헵토-피라노실]아데

닌, 아플리딘, 엑테이나시딘, 트록사시타빈, 4 [2-아미노-4-옥소-4,6,7,8-테트라히드로-3H-피리미디노[5,4-b]-1,4-티아진-6-일-(S)-에틸]-2,5-티에노일-L-글루탐산, 아미노프테린, 5 플루오로우라실, 알라노신, 11-아세틸-8-(카르바모일-옥시메틸)-4-포르밀-6-메톡시-14-옥사-1,11-디아자테트라시클로(7.4.1.0.0)테트라데카-2,4,6-트리엔-9-일아세트산 에스테르, 스와인소닌, 로메트렉솔, 렉스라족산, 메티오나나제, 2'-시아노-2'-데옥시-N4-팔미토일-1-β-D-아라비노푸라노실 시토신 및 3 아미노-피리딘-2 카르복스알데히데 티오세미카르바존을 포함한다.

[0051] "항증식제" 는 또한 "혈관신생 저해제" 하에 열거된 것들 이외의 성장 인자에 대한 모노클로날 항체, 예컨대 트라스투주맙, 및 종양 억제자 유전자, 예컨대 p53 (이는 재조합 바이러스-매개 유전자 전달을 통해 전달될 수 있다) 를 포함한다 (참고, 예를 들어, 미국 특허 제 6,069,134 호).

[0052] 하기 표의 약제는 바람직하게는, 그러나 배타적으로는 아니게, 본 발명의 재구성된 약학적 조성물과 조합된다.

알킬화제	시클로포스파미드	로무스틴
	부술판	프로카르바진
	이포스파미드	알트레타민
	멜팔란	에스트라무스틴 포스페이트
	헥사메틸멜라닌	메클로로에타민
	티오테파	스트렙토조인
	클로로암부실	테모졸로미드
	다카르바진	세무스틴
카르무스틴		
백금제	시스플라틴	카르보플라틴
	옥살리플라틴	ZD-0473 (AnorMED)
	스피로플라틴	로바플라틴 (Aetema)
	카르복시프탈라토백금	사트라플라틴 (Johnson Matthey)
	테트라플라틴	BBR-3464 (Hoffmann-La Roche)
	오르미플라틴	SM-11355 (Sumitomo)
	이프로플라틴	AP-5280 (Access)
항대사물질	아자시티딘	토무덱스
	겜시타빈	트리메트렉세이트
	카페시타빈	데옥시코르포르마이신
	5-플루오로우라실	플루다라빈
	플록스우리딘	펜토스타틴
	2-클로로디속시아데노신	랄티트렉세드
	6-메르캅토피린	하이드록시우레아
	6-티오구아닌	데시타빈 (SuperGen)

[0053]

	시타라빈 2-플루오로디옥시시티딘 메토트렉세이트 이다트렉세이트	클로파라빈 (Bioenvision) 이로폴벤 (MGI Pharna) DMDC (Hoffmann- La Roche) 에티닐시티딘 (Taiho)
토포이소머라아제 저해제	양사크린 에피루비신 에토포시드 테니포시드 또는 미톡산트론 이리노테칸 (CPT-11) 7-에틸-10-하이드록시캄프토테신 토포테칸 엑스라족사넷 (TopoTarget) 피크산트론 (Novuspharma) 레베카마이신 유사체 (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	루비테칸 (SuperGen) 엑사테칸 메실레이트 (Daiichi) 퀴나메드 (ChemGenex) 김마테칸 (Sigma- Tau) 디플로모테칸 (Beaufour- Ipsen) TAS-103 (Taiho) 엘사미트루신 (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
항종양 항생제	닥티노마이신 (악티노마이신 D) 독소루비신 (아드리아마이신) 데옥시루비신 발루비신 다우노루비신 (다우노마이신) 에피루비신 테라루비신 이다루비신	아모나피드 아조나피드 안트라피라졸 옥산트라졸 로소크산트론 블레오마이신 설페이트 (블레녹산) 블레오마이신산 블레오마이신 A

[0054]

	루비다존	블레오마이신 B
	플리카마이신피	미토마이신 C
	포르피로마이신	MEN-10755 (Menarini)
	시아노모르폴리노독소루비신	GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
	미톡산트론 (Novantron)	
유사분열억제제	파클리탁셀	SB 408075 (GlaxoSmithKline)
	도세탁셀	E7010 (Abbott)
	콜히친	PG-TXL (Cell Therapeutics)
	빈블라스틴	IDN 5109 (Bayer)
	빈크리스틴	A 105972 (Abbott)
	비노렐빈	A 204197 (Abbott)
	빈데신	LU 223651 (BASF)
	돌라스타틴 10 (NCI)	D 24851 (ASTA Medica)
	리족신 (Fujisawa)	ER-86526 (Eisai)
	미보볼린 (Warner-Lambert)	콤브레타스타틴 A4 (BMS)
	케마도탄 (BASF)	이소호모할리콘드린-B (PharmaMar)
	RPR 109881A (Aventis)	ZD 6126 (AstraZeneca)
	TXD 258 (Aventis)	PEG-파클리탁셀 (Enzon)
	에포틸론 B (Novartis)	AZ10992 (Asahi)
	T 900607 (Tularik)	!DN-5109 (Indena)
	T 138067 (Tularik)	AVLB (Prescient NeuroPharma)
	크립토피신 52 (Eli Lilly)	아자에포틸론 B (BMS)
	빈플루닌 (Fabre)	BNP- 7787 (BioNumerik)
	아우리스타틴 PE (Teikoku Hormone)	CA-4-전구약물 (OXiGENE)
	BMS 247550 (BMS)	돌라스타틴-10 (NrH)

[0055]

	BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) 탁소프렉신 (Protarga)	CA-4 (OXiGENE)
아로마타아제 저해제	아미노글루테티미드 레트로졸 아나스트라졸 포르메스탄	엑세메스탄 아타메스탄 (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
티미딜레이트 신타아제 저해제	페메트렉세드 (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	놀라트렉세드 (Eximias)
DNA 안타고니스트	트라벡테딘 (PharmaMar) 글루포스파미드 (Baxter International) 알부민 + 32P (Isotope Solutions) 티벡타신 (NewBiotics) 에도트레오티드 (Novartis)	마포스파미드 (Baxter International) 아파지쿠온 (Spectrum Pharmaceuticals) O6-벤질구아닌 (Paligent)
파르네실 트랜스페라아제 저해제	아르글라빈 (NuOncology Labs) 로나파르닙 (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	티피파르닙 (Johnson & Johnson) 페릴릴 알코올 (DOR BioPharma)
펌프 저해제	CBT-1 (CBA Pharma) 타르퀴이다르 (Xenova) MS-209 (Schering AG)	조수쿠이다르 트리하이드로클로라이드 (Eli Lilly)

[0056]

	비리코다르 디시트레이트 (Vertex)	
히스톤 아세틸트랜스페라아제 저해제	타세디날린 (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	피발로일옥시메틸 부티레이트 (Titan) 덱시펩티드 (Fujisawa)
메탈로프로테이나아제 저해제 리보뉴클레오사이드 리덕타아제 저해제	네오바스타트 (Aeterna Laboratories) 마리마스타트 (British Biotech) 갈롱 말롤레이트 (Titan) 트리아핀 (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) 테자시타빈 (Aventis) 디독스 (Molecules for Health)
TNF-알파 아고니스트 / 안타고니스트	비롤리진 (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	레비미드 (Celgene)
엔도텔린-A 수용체 안타고니스트	아트라센탄 (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
레티노산 수용체 아고니스트	펜레티니드 (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	알리트레티노인 (Ligand)
면역조정제	인터페론 옹코파지 (Antigenics) GMK (Progenics) 선암 백신 (Biomira)	덱소좀 테라피 (Anosys) 펜트릭스 (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen)

[0057]

	CTP-37 (AVI BioPharma)	암 백신 (Intercell)
	JRX-2 (Immuno-Rx)	노렐린 (Biostar)
	PEP-005 (Peplin Biotech)	BLP-25 (Biomira)
	싱크로박스 백신 (CTL Immuno)	MGV (Progenics)
	흑색종 백신 (CTL Immuno)	I3-알레틴 (Dovetail)
	p21-RAS 백신 (GemVax)	CLL-테라 (Vasogen)
호르몬 및 항호르몬제	오에스트로겐	프레드니손
	공액 오에스트로겐	메틸프레드니솔론
	에티닐오에스트라디올	프레드니솔론
	클로로트리아니세네	아미노글루테티미드
	인데네스트롤	류프롤리드
	하이드록시프로게스테론 카프로에이트	고세렐린
	메드록시프로게스테론	류포렐린
	테스토스테론	비칼루타미드
	테스토스테론 프로피오네이트	플루타미드
	플루옥시메스테론	옥트레오티드
	메틸테토티스테론	닐루타미드
	디에틸스틸베스트롤	미토탄
	메게스트롤	P-04 (Novogen)
	타옥시펜	2-메톡시오에스트라디올 (EntreMed)
	토레모핀	아르족시펜 (Eli Lilly)
	텍사메타손	

[0058]

광역학 제	탈라포르핀 (Light Sciences) 테라룩스 (Theratechnologies) 모텍사핀-가돌리늄 (Pharmacyclics)	Pd-박테리오페오포르비드 (Yeda) 루테튬-텍사피린 (Pharmacyclics) 하이페리신
티로신 키나아제 저해제	이마티닙 (Novartis) 레플루노마이드 (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) 에를로티닙 (Oncogene Science) 카네르트즈닙 (Pfizer) 스쿠알라민 (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) 바탈라닙 (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	카할라이드 F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) 페녹소디올 O 트라스투주맙 (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
다양한 작용제	SR-27897 (CCK-A 저해제, Sanofi-Synthelabo) 토글라데신 (시클릭 AMP 아고니스트, Ribapharm) 알보시딕 (CDK 저해제, Aventis) CV-247 (COX-2 저해제, Ivy Medical)	BCX-1777 (PNP 저해제, BioCryst) 란피르나제 (리보뉴클레아제 자극제, Alfacell) 갈라루비신 (RNA 합성 저해제, Dong-A) 티라파자민 (환원제, SRI International)

[0059]

P54 (COX-2 저해제, Phytopharm)	N-아세틸시스테인 (환원제, Zambon)
CapCell™ (CYP450 자극제, Bavarian Nordic)	R-플루르비프로펜 (NF-카파B 저해제, Encore)
GCS-IOO (gal3 안타고니스트, GlycoGenesys)	3CPA (NF-카파B 저해제, Active Biotech)
G17DT 면역원 (가스트린 저해제, Aphton)	세오칼시톨 (비타민 D 수용체 아고니스트, Leo)
에파프록시랄 (산소공급제, Allos Therapeutics)	131-I-TM-601 (DNA 안타고니스트, TransMolecular)
PI-88 (헤파라나아제 저해제, Progen)	에플로르니틴 (ODC 저해제, ILEX Oncology)
테스밀리펜 (히스타민 안타고니스트, YM BioSciences)	미노드론산 (파골세포 저해제, Yamanouchi)
히스타민 (히스타민 H2 수용체 아고니스트, Maxim)	인디술람 (p53 자극제, Eisai)
티아조푸린 (IMPDH 저해제, Ribapharm)	아플리딘 (PPT 저해제, PharmaMar)
실렌지티드 (인테그린 안타고니스트, Merck KGaA)	리톡시맙 (CD20 항체, Genentech)
SR-31747 (IL-1 안타고니스트, Sanofi-Synthelabo)	검투주맙 (CD33 항체, Wyeth Ayerst)
CCI-779 (mTOR 키나아제 저해제, Wyeth)	PG2 (조혈 촉진제, Pharmagenesis)
엑시술린드 (PDE-V 저해제, Cell Pathways)	Immuno1™ (트리클로산 구강세정제, Endo)
CP-461 (PDE-V 저해제, Cell Pathways)	트리아세틸우리딘 (우리딘 전구약물, Wellstat)
AG-2037 (GART 저해제, Pfizer)	SN-4071 (사르코마제, Signature BioScience)
WX-UK1	트랜스MID-107™ (면역독소, KS Biomedix)
(플라스미노겐 활성화제 저해제,	PCK-3145 (세포자멸사

[0060]

Wilix)	촉진제, Procyon)
PBI-1402 (PMN 자극제, ProMetic LifeSciences)	도라니다졸 (세포자멸사 촉진제, Pola)
보르테조미 (프로테아좀 저해제, Millennium)	CHS-828 (세포독성제, Leo)
SRL-172 (T-세포 자극제, SR Pharma)	트랜스-레틴산 (분화제, NIH)
TLK-286 (글루타티온-S 트랜스페라아제 저해제, Telik)	MX6 (세포자멸사 촉진제, MAXIA)
PT-100 (성장 인자 아고니스트, Point Therapeutics)	아포민 (세포자멸사 촉진제, ILEX Oncology)
미도스타우린 (PKC 저해제, Novartis)	우로시딘 (세포자멸사 촉진제, Bioniche)
바이로스타틴-1 (PKC 자극제, GPC Biotech)	Ro-31-7453 (세포자멸사 촉진제, La Roche)
CDA-II (세포자멸사 촉진제, Everlife)	브로스탈리신 (세포자멸사 촉진제, Pharmacia)
SDX-101 (세포자멸사 촉진제, Salmedix)	
세플라토닌 (세포자멸사 촉진제, ChemGenex)	

[0061]

[0062]

본 발명의 재구성된 약학적 조성물은, 치료적 유효량의 5,10-CH₂-(6R)-THF 를 그러한 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 요법을 위해, 구체적으로 암 화학요법에서, 즉, 암 치료 방법에서 사용될 수 있다.

[0063]

또다른 구현예에서, 본 발명의 재구성된 약학적 조성물은 요법에서, 바람직하게는 화학요법에서, 즉, 암 치료에서 사용된다. 치료될 암의 예는 유방암, 식도암, 위암, 담낭암, 담관암, 결장암, 직장암, 간암, 췌장암, 난소암, 두경부암, 및 중피종 암을 포함하나, 그에 제한되지 않는다.

[0064]

바람직한 구현예에서 암은 다양한 암 형태 예를 들어 결장암, 위암, 유방암, 대장암, 담낭암, 폐암 (구체적으로 선암), 결장직장암 (CRC) 예컨대 전이성 CRC, 두경부암, 간암 및 췌장암으로부터 선택된다.

[0065]

본 발명의 재구성된 약학적 조성물은 비경구 투여, 예컨대 정맥내 또는 근육내, 피하, 동맥내 투여에 적합한 형태이다.

[0066]

비경구 투여의 경우에, 유체 단위 투여 형태는 전형적으로 재구성된 동결건조물, 바람직하게는 본 발명의 재구성된 약학적 조성물, 임의로 추가의 치료제, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하여, 예를 들어, 수성 용액 또는 유성 현탁액을 형성한다. 비경구 용액의 경우에, 본 발명의 동결건조물은 그것의 제조 동안, 예를 들어, 적합한 바이알 또는 앰플 내로 충전하기 전에 필터 멸균될 수 있다.

[0067]

본 발명의 재구성된 약학적 조성물 및 적어도 하나의 추가의 치료제의 조합 요법의 경우에, 활성제는 동일한 약학적 조성물의 일부로서 투여될 수 있거나 또는 적어도 하나의 추가의 치료제는 별도로, 즉, 별개의 (및 가능하게는 상이한) 약학적 조성물로서, 임의로 상이한 투여 경로를 통해, 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0068]

본원에 기재된 치료에서 사용되는 활성제(들), 즉, 5,10-CH₂-(6R)-THF (및 임의로 적어도 하나의 추가의 치료제)의 용량은 치료될 대상의 연령 및 건강 상태, 치료될 질환의 유형 및 중증도, 및 투여 빈도 등을 포함하는 다양한 인자에 따라 좌우될 것이다. 암 치료 및 화학요법의 분야에서 당업자는, 독성 및 효능을 평가하기 위한 알려진 프로토콜에 기초하여, 단독으로의 또는 위에서 정의된 바와 같은 적어도 하나의 추가의 치료제와의 조합으로의 활성 약학적 성분 5,10-CH₂-(6R)-THF 에 관한 치료적 유효량 및 섭생법을 결정할 수 있을 것

이다.

- [0069] 용어 "치료적 유효량" 은 (i) 질환의 예방; 및/또는 (ii) 질환의 저해 (예를 들어, 병태 및/또는 증상의 추가의 발달의 정지); 및/또는 (iii) 질환의 개선 (예를 들어, 병태 및/또는 증상의 역전) 을 포함하는 전문가 (예를 들어, 연구자, 의사, 의사 또는 기타 임상의 또는 간병인) 에 의해 추구되는 조직, 계, 동물, 개체 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유발하는 활성 화합물의 양을 나타낸다. 마찬가지로, 본원에서 사용되는 용어 "치료" 는 (i) 질환의 예방; 및/또는 (ii) 질환의 저해 (예를 들어, 병태 및/또는 증상의 추가의 발달의 정지); 및/또는 (iii) 질환의 개선 (예를 들어, 병태 및/또는 증상의 역전) 을 나타낸다.
- [0070] 선택의 약학적 조성물은 투여 방법에 따라 0.1% 내지 99 wt%, 바람직하게는 10 내지 60 wt% 의, 활성 약학적 성분 (즉, 임의로 적어도 하나의 추가의 치료제와의 조합으로의 5,10-CH₂-(6R)-THF) 을 함유할 수 있다.
- [0071] 암 치료에서 사용되는 5,10-CH₂-(6R)-THF 의 전형적 투여량 범위는 5 mg/m² 내지 1.5 g/m², 바람직하게는 30 mg/m² 내지 500 mg/m² (결장직장 암 치료의 경우) 각각, 10 mg/m² 내지 1000 mg/m² (메토트렉세이트 요법의 경우), 더욱 바람직하게는 약 60 mg/m² 내지 약 300 mg/m² (결장직장 암 치료의 경우) 각각, 50 mg/m² 내지 500 mg/m² (메토트렉세이트 요법의 경우) 범위일 수 있다.
- [0072] 본원에서 사용되는 용어 "이성질체 순도", "입체이성질체적 순도" 각각은 동일한 화합물의 하나 이상의 다른 이성질체를 함유할 수 있는 샘플 중 5,10-CH₂-(6R)-THF 의 양을 나타낸다. 본원에서 사용되는 용어 "이성질체적으로 순수한", "입체이성질체적으로 순수한" 각각은 5,10-CH₂-(6R)-THF 가 다른 이성질체보다 약 80% 초과, 바람직하게는 약 90% 초과, 바람직하게는 약 95% 초과, 더욱 바람직하게는 약 97% 초과, 더더욱 바람직하게는 약 99% 초과, 더욱 바람직하게는 약 99.5% 초과, 및 가장 바람직하게는 100% 이하 (여기에서 나머지는 다른 이성질체 중 하나 이상일 수 있다) 로 이성질체적으로 과잉량으로 존재함을 의미한다.
- [0073] 본원에서 사용되는 용어 "화학적 순도" 는 샘플 중 특정 화합물의 백분율을 의미한다. 본원에서 사용되는 용어 "실질적 화학적 순도" 는 HPLC 에 의해 확인되는 약 80% 화학적 순도, 바람직하게는 약 90%, 더욱 바람직하게는 약 95%, 더욱 바람직하게는 약 97%, 더욱 바람직하게는 약 98% 화학적 순도, 가장 바람직하게는 99% 또는 99% 초과, 예를 들어, 99.5, 99.6, 99.7, 99.8, 99.9 또는 100% 이하 화학적 순도의 화합물을 나타낸다. 화학적 불순물은 미반응 출발 물질 (용매를 포함함), 5,10-CH₂-(6R)-THF 의 분해 산물 (예컨대 테트라하이드로 폴산 및 그것의 분해 산물) 등을 포함할 수 있다.
- [0074] 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용가능한" 은 담체가 동물에서의, 더욱 특히 인간에서의 사용에 관해 승인 또는 인정되었다는 것, 즉, 그것이 숙주 또는 환자에게 독성이 아니라는 것을 나타낸다. 또한, 선택의 담체는 활성 성분의 생물학적 활성의 효과를 간섭하지 않을 것이다. 용어 "담체" 는 선택의 특정 투여 방식에 필수적인 임의의 보조 물질을 나타내고, 예를 들어, 용매 (희석제) 부형제, 또는 본 발명의 동결건조물과 함께 투여 되는 기타 첨가제를 포함한다. 전형적으로 사용되는 희석제 약학적 담체는 멸균 액체, 예컨대 수성 용액 및 오일 (예를 들어, 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 것), 예를 들어, 땅콩유, 대두유, 광유, 참깨유 등을 포함한다. 전형적으로 사용되는 수성 액체는 물, 염류 용액, 수성 텍스트로오스 및 글리세롤 용액 등을 포함한다. 적합한 약학적 부형제는 전분, 글루코오스, 락토오스, 수크로오스, 젤라틴, 맥아, 벼, 밀가루, 백악, 실리카겔, 소듐 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 탈크, 탈지 분유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함한다. 적합한 약학적 담체의 예는 당해 기술분야에 잘 알려져 있고, 예를 들어, "Remington's Pharmaceutical Sciences" (저자 E.W. Martin, 제 18 판, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990) 에 기재되어 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0075] 실시예

[0076] 동결건조의 예시적 공정 파라미터.

	단계	셀프 온도	얼음 응축기 온도	압력	시간 단계	누적 시간
1	로딩	4	-	대기압	00:01	0:01
2	동결, 램프	-45	-	대기압	01:30	1:31
3	동결	-45	-	대기압	02:00	3:31
4	진공 조정	-45	-70	0.05	00:30	4:01
5	일차 건조, 램프	0	-70	0.05	01:45	5:46
6	일차 건조	0	-70	0.05	41:00	46:46
7	이차 건조, 램프	25	-70	0.05	12:00	58:46
8	이차 건조	25	-70	0.05	06:00	64:46

[0077]

[0078] 동결건조 동안 기록된 온라인 데이터가 도 1 에 제시되어 있다.

[0079] 실시예 1: 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 및 말산을 함유하는 동결건조물

[0080] 질소 하에 210 g 정제수 및 16.5 g 소듐 하이드록시드 2M 을 $3 \pm 2^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다 (결과적인 pH 14.0). 6.96 g 말산 및 그 후 5.70 g 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 헤미설페이트 염을 첨가하고 (pH 는 13.0 으로 감소하고 있다), 2.5 g 정제수로 행했다. 소듐 하이드록시드 2M 의 첨가에 의해 pH 를 9.3 ± 0.1 에서 유지한다. 11.65 g 정제수를 첨가했다. pH 를 9.3 ± 0.1 에서 유지시키기 위해 전체적으로 2.15 g 소듐 하이드록시드 2M 가 필요했다.

[0081] 10 ml 유리 바이알 (36 바이알) 내로 바이알 당 5.0 ml 의 결과적인 맑은 용액 (5.181 g 내지 5.184 g 이다) 을 도입했다. 바이알을 액체 질소로 즉시 동결시키고, $< 10^{-1}$ mbar 에서 동결건조시켰다.

[0082] 수득된 바이알은 102 mg 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 (유리산으로서 계산됨) 과 말산의 동결건조물을 함유하고 있었다. 케이크 중량은 258 mg 이었다. 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산은 HPLC 에 의해 측정되는 97.42%면적 의 순도를 보이고 있다. 물 함량은 바이알 당 각각 2.7% w/w 7.0 mg 이었다.

[0083] 재구성되었을 때 용액은 253 mosmol/kg 의 오스몰농도를 갖고 있다.

[0084] 실시예 2: 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 및 숙신산을 함유하는 동결건조물

[0085] 질소 하에 210 g 정제수 및 16.5 g 소듐 하이드록시드 2M 을 $3 \pm 2^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다 (결과적인 pH 14.0). 10.56 g 소듐 숙시네이트 헥사하이드레이트 및 그 후 5.70 g 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 헤미설페이트 염을 첨가하고 (pH 는 13.8 로 감소하고 있다), 2.5 g 정제수로 행했다. 소듐 하이드록시드 2M 의 첨가에 의해 pH 를 9.3 ± 0.1 에서 유지한다. 12.74 g 정제수를 첨가했다. pH 를 9.3 ± 0.1 에서 유지시키기 위해 전체적으로 14.8 g 소듐 하이드록시드 2M 가 필요했다.

[0086] 10 ml 유리 바이알 (36 바이알) 내로 바이알 당 5.0 ml 의 결과적인 맑은 용액 (5.0959 g 및 5.1079 g 이다) 을 도입했다. 바이알을 액체 질소로 즉시 동결시키고, $< 10^{-1}$ mbar 에서 동결건조시켰다.

- [0087] 수득된 바이알은 102 mg 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 (유리산으로서 계산됨) 과 숙신산의 동결건조물을 함유하고 있었다. 케이크 중량은 242 mg 이었다. 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산은 HPLC 에 의해 측정되는 97.35%면적 의 순도를 보이고 있다. 물 함량은 바이알 당 각각 1.1% w/w 2.6 mg 이었다.
- [0088] 재구성되었을 때 용액은 267 mosmol/kg 의 오스몰농도를 갖고 있다.
- [0089] 실시예 3: 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 및 말레산을 함유하는 동결건조물
- [0090] 질소 하에 210 g 정제수 및 16.5 g 소듐 하이드록시드 2M 을 3±2℃ 로 냉각시켰다. 13.92 g 디-소듐 말레 에이트 하이드레이트 및 그 후 5.70 g 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 헤미셀레이트 염을 첨가하고 (pH 는 13.8 로 감소하고 있다), 2.5 g 정제수로 행궤다. 냉각을 철회하고, 온도를 실온으로 증가하게 두었다.
- [0091] 소듐 하이드록시드 2M 의 첨가에 의해 pH 를 9.3±0.1 에서 유지한다. 17.05 g 정제수를 첨가했다. pH 를 9.3±0.1 에서 유지시키기 위해 전체적으로 18.4 g 소듐 하이드록시드 2M 가 필요했다. 맑은 용액을 2 시간 동안 실온에서 유지했다.
- [0092] 10 ml 유리 바이알 (7 바이알) 내로 바이알 당 5.0 ml 의 결과적인 맑은 용액을 도입했다. 바이알을 동결건조시켰다.
- [0093] 수득된 바이알은 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산과 말레산의 동결건조물을 함유하고 있었다. 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산은 HPLC 에 의해 측정되는 97.54%면적 의 순도를 보이고 있다.
- [0094] 실시예 4: 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 및 푸마르산을 함유하는 동결건조물
- [0095] 질소 하에 210 g 정제수 및 16.5 g 소듐 하이드록시드 2M 을 3±2℃ 로 냉각시켰다. 6.26 g 디-소듐 푸마레 이트 및 그 후 5.70 g 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 헤미셀레이트 염을 첨가하고 (pH 는 13.8 로 감소하고 있다), 2.5 g 정제수로 행궤다. 냉각을 철회하고, 온도를 실온으로 증가하게 두었다.
- [0096] 소듐 하이드록시드 2M 의 첨가에 의해 pH 를 9.3±0.1 에서 유지한다. 17.66 g 정제수를 첨가했다. pH 를 9.3±0.1 에서 유지시키기 위해 전체적으로 19.1 g 소듐 하이드록시드 2M 가 필요했다. 맑은 용액을 2 시간 동안 아르곤 하에 실온에서 유지했다.
- [0097] 10 ml 유리 바이알 (7 바이알) 내로 바이알 당 5.0 ml 의 결과적인 맑은 용액을 도입했다. 바이알을 동결건조시켰다.
- [0098] 수득된 바이알은 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산과 푸마르산의 동결건조물을 함유하고 있었다. 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산은 HPLC 에 의해 측정되는 96.80%면적 의 순도를 보이고 있다.
- [0099] 실시예 5: 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 및 디카르복시산을 함유하는 동결건조물의 장기간 안정성 ((6R)-5,10-CH₂-THF 의 함량)
- [0100] 실시예 1-4 에 따라 제조된 5,10-CH₂-(6R)-THF 의 동결건조물의 장기간 안정성을 확인하기 위해서, 동결건조물을 공기 중에서 +5℃, +25℃/60% 상대 습도 및 +40℃/75% 상대 습도에서 저장했다. 남아 있는 5,10-CH₂-(6R)-THF 의 함량을 HPLC 에 의해 주기적 간격으로 측정하고, 초기 값과의 비교에 의해 제시한다 (% rel.). 결과가 표 1 및 2 에 제시되어 있다.
- [0101] 표 1: 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 및 말산을 함유하는 동결건조물의 장기간 안정성

	저장 시간 [개월] 에 걸친 (6R)-5,10-CH ₂ -THF 의 상대적 함량					
	0	1	2	3	6	12
+5℃	100.0		101.2	100.1	100.0	101.5
+25℃/60% rh	100.0	99.3	101.0	99.8	98.6	100.9
+40℃/75% rh	100.0	99.5	100.6	100.1	99.4	

[0102]

[0103] 표 2: 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 및 숙신산을 함유하는 동결건조물의 장기간 안정성

	저장 시간 [개월] 에 걸친 (6R)-5,10-CH ₂ -THF 의 상대적 함량					
	0	1	2	3	6	12
+5°C	100.0		98.8	99.0	(75.8) ¹	100.5
+25°C/60% rh	100.0	98.0	99.4	98.8	98.9	98.8
+40°C/75% rh	100.0	98.1	98.7	98.4	96.7	

¹아마도 실험 오류

[0104]

[0105] 표 1 및 2 는 5,10-CH₂-(6R)-THF 의 동결건조물이 심지어는 상승된 온도에서도 장기간에 걸쳐 고도로 안정하다는 것을 분명히 보여준다.

[0106] 실시예 6: 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 및 디카르복시산을 함유하는 동결건조물의 장기간 안정성 (안정성 지표 10-포르밀-(6R)-테트라하이드로폴산의 함량)

[0107] 실시예 1-4 에 따라 제조된 (6R)-5,10-CH₂-THF 의 동결건조물의 장기간 안정성을 확인하기 위해서, 동결건조물을 공기 중에서 +5°C, +25°C/60% 상대 습도 및 +40°C/75% 상대 습도에서 저장했다. 주된 분해 산물 10-포르밀-(6R)-테트라하이드로폴산의 함량을 HPLC 에 의해 주기적 간격으로 측정했다. 결과가 표 3 및 4 에 제시되어 있다.

[0108] 표 3: 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 및 말산을 함유하는 동결건조물의 장기간 안정성

	저장 시간 [개월] 에 걸친 10-포르밀-(6R)-테트라하이드로폴산의 함량					
	0	1	2	3	6	12
+5°C	0.16		0.18	0.18	0.16	0.17
+25°C/60% rh	0.16	0.18	0.18	0.19	0.17	0.17
+40°C/75% rh	0.16	0.18	0.18	0.19	0.18	

[0109]

[0110] 표 4: 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 및 숙신산을 함유하는 동결건조물의 장기간 안정성

	저장 시간 [개월] 에 걸친 10-포르밀-(6R)-테트라하이드로폴산의 함량					
	0	1	2	3	6	12
+5°C	0.14		0.15	0.17	0.15	0.15
+25°C/60% rh	0.14	0.17	0.17	0.19	0.18	0.20
+40°C/75% rh	0.14	0.19	0.21	0.22	0.22	

[0111]

[0112] 표 3 및 4 는 5,10-CH₂-(6R)-THF 의 동결건조물이 심지어는 상승된 온도에서도 장기간에 걸쳐 고도로 안정하다는 것을 확인시켜 준다.

[0113] 본 발명에 따른 5,10-CH₂-(6R)-THF 의 동결건조 과정 동안 용융 또는 붕괴가 발생하지 않는다. 동결건조 과정은 30℃ 의 셸프 온도 및 200 μbar 의 압력에서 실행된다.

[0114] 광범위한 케이크 수축은 감소되지만, 본 발명의 동결건조물의 상부에 밀집한 구조를 보이는 리드 (lid) 가 형성된다. 임의로, 1 내지 2 시간 동안 대략 -5 ℃ 내지 -2 ℃ 의 온도에서 어닐링을 수행한다.

[0115] 실시예 7: 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 및 디카르복시산을 함유하는 재구성된 동결건조물의 안정성

[0116] 실시예 1-4 에 따라 제조된 (6R)-5,10-CH₂-THF 의 재구성된 동결건조물의 안정성을 확인하기 위해서, 바이알 당 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산을 함유하는 동결건조물을 10 mL 물 (용해 시간) 에 재용해시켰다. 추가의 50 분 후에 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산의 함량을 측정했다. 그 후 용액을 -18℃ 로 냉각시키고, 12 일 동안 -18℃ 에서 저장했다. 그 후 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산의 함량을 다시 측정했다. 바이알을 그 후 실온으로 데워지게 하고, 또다른 5 일 동안 저장했다. 그 후 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산의 함량을 다시 측정했다. 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 및 트리-소듐 시트레이트, 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 및 소듐 아세테이트, 및 오직 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 (디카르복시산이 없음) 을 함유하는 상응하는 레퍼런스 바이알을 동등하게 처리 및 측정했다. 모든 결과 (HPLC 에 의해 측정되는) 는 초기 값에 대해 상대적으로 계산되었다. 결과가 표 5 에 제시되어 있다.

[0117] 표 5: 5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 및 디카르복시산을 함유하는 재구성된 동결건조물의 안정성

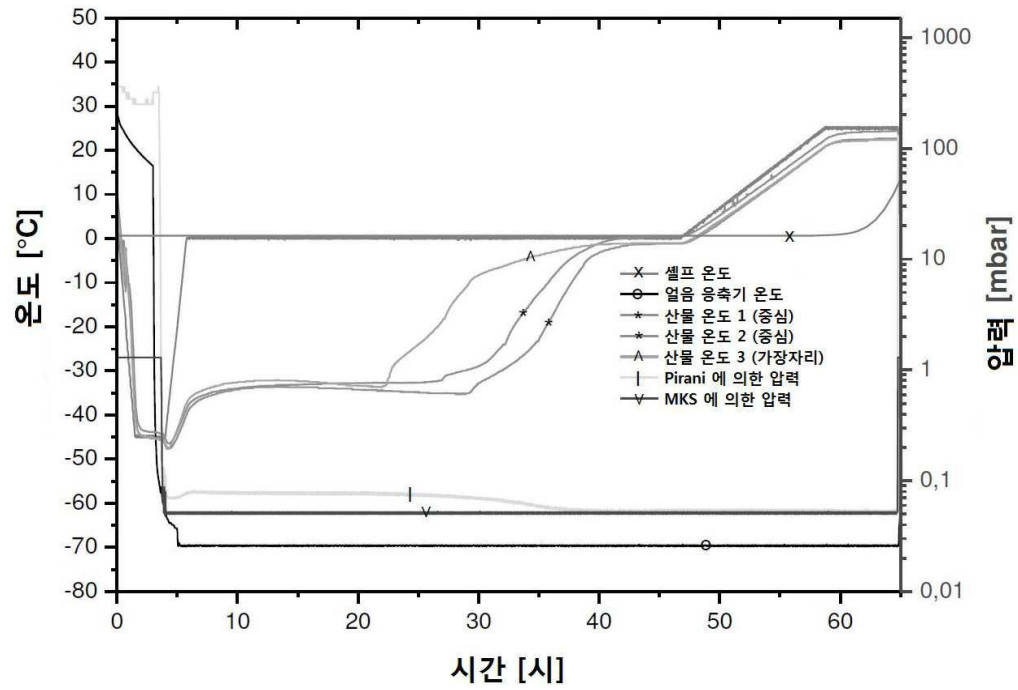
5,10-메틸렌-(6R)-테트라하이드로폴산 및 ...	용해 시간 [분]	저장 시간에 걸친 10-포르밀-(6R)-테트라하이드로폴산의 함량			
		0-값	하기 온도에서 추가 50 분	하기 온도에서 추가 12 일	하기 온도에서 추가 5 일
		실온		-18℃	실온
트리-소듐 시트레이트 (레퍼런스)	55	100.0	99.52	99.10	74.75
디-소듐 푸마레이트	74	100.0	99.42	97.54	68.39
디-소듐 말레에이트	69	100.0	99.53	97.80	70.75
소듐 아세테이트 (레퍼런스)	73	100.0	99.46	97.68	65.92
- (레퍼런스)	66	100.0	99.26	98.70	63.48

[0118]

[0119] 표 5 는 5,10-CH₂-(6R)-THF 의 재구성된 동결건조물은 낮은 온도에서 저장되었을 때 시간의 흐름에 따라 허용 가능하게 안정하다는 것을 확인시켜 준다.

도면

도면1



도 1: 동결건조 동안 기록된 온라인 데이터