



등록특허 10-2383824



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년04월06일

(11) 등록번호 10-2383824

(24) 등록일자 2022년04월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/00 (2006.01) *A61K 9/107* (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/0053 (2013.01)

A61K 31/7068 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-7038225

(22) 출원일자(국제) 2017년06월02일

심사청구일자 2020년04월01일

(85) 번역문제출일자 2018년12월31일

(65) 공개번호 10-2019-0015420

(43) 공개일자 2019년02월13일

(86) 국제출원번호 PCT/CN2017/086942

(87) 국제공개번호 WO 2017/206940

국제공개일자 2017년12월07일

(30) 우선권주장

62/344,660 2016년06월02일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020120015330 A*

KR1020140079831 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

이노파마스, 임크.

중국 대만 11492 타이페이 네이후 디스트릭트 루
에이구양 로드 레인 478 넘버22 9층

(72) 발명자

하오, 웨이-후아

중국 대만 11492 타이페이 네이후 디스트릭트 루
에이구양 로드 레인 478 넘버22 9층

슈에, 수-평

중국 대만 11492 타이페이 네이후 디스트릭트 루
에이구양 로드 레인 478 넘버22 9층

수, 창-산

중국 대만 11492 타이페이 네이후 디스트릭트 루
에이구양 로드 레인 478 넘버22 9층

(74) 대리인

김해중

전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 강덕희

(54) 발명의 명칭 암 치료법을 위한 메트로놈 경구 쟈시타빈

(57) 요 약

인간과 같은 환자에서 종양의 퇴행을 유도하거나 종양의 성장을 억제하는 것과 같은, 치료를 위한 자가-유화 경구 투여된 투약 형태를 포함하는 쟈시타빈의 용도. 쟈시타빈은 메트로놈 방식으로 경구로 투여된다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/107 (2013.01)

A61K 9/4808 (2013.01)

A61K 9/4858 (2013.01)

A61K 9/4866 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

한 종(species)의 대상체에서 켐시타빈-민감성 종양(gemcitabine(GEM)-sensitive tumor)을 치료하거나, GEM-민감성 종양의 퇴행을 유도하기 위한 경구 GEM 제형으로서,

GEM이 대상체에 경구로 투여되고, 제형이, 경구 섭취 시에, 그러한 종에 대한 최대 허용 용량(maximum tolerated dose; MTD)의 절반보다 적은 켐시타빈(GEM)을 생물학적 이용 가능한 형태로 방출하고,

제형이 (a) 친수성 용매에 용해된 GEM 또는 약제학적으로 허용되는 염; (b) 8 내지 17의 친수성-친유성 평형(hydrophilic-lipophilic balance; HLB) 값을 나타내고 적어도 하나의 계면활성제를 포함하는 계면활성제 시스템; 및 (c) GEM-용매 용액과 및 계면활성제 시스템과 혼화 가능한 친수성 담체를 포함하는 자기-유화 약제(SEP) 조성물인,

경구 GEM 제형.

청구항 2

제1항에 있어서,

용매(들)이 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 이소프로판올(IPA), 1,2-프로판디올(프로필렌 글리콜), 글리세롤, 아세트산, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

계면활성제 시스템이 폴리소르베이트, 폴록사며, 올레오일 폴리옥시글리세라이드, 리놀레오일 폴리옥시글리세라이드, 카프릴로카프로일 폴리옥시글리세라이드, 폴리옥시에틸렌 캐스터 오일 유도체, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 소르비탄 지방산 에스테르, 글리세릴 모노올레이트, 글리세릴 모노리놀레이트, 중쇄 트리글리세라이드(MCT), 폴리글리세릴 올레이트, 라우로일 폴리옥시글리세라이드, 스테아로일 폴리옥시글리세라이드, 프로필렌 글리콜 디카프릴로카프레이트, 프로필렌 글리콜 라우레이트, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 프로필렌 글리콜 카프릴레이트 및 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 계면활성제를 포함하고;

친수성 담체(들)이 폴리소르베이트, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 글리세롤, 1,2-프로판디올(프로필렌 글리콜), 프로필렌 카르보네이트(PC), 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

제형의 전체 중량을 기준으로 하여, 용매가 2.5% 내지 60% (w/w)의 양으로 존재하고, 계면활성제 시스템이 20% 내지 75% (w/w)의 양으로 존재하고, 친수성 담체가 2.0% 내지 60% (w/w)의 양으로 존재하는,

경구 GEM 제형.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 제형이

(i) 2.00% (w/w)의 양의 GEM 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 20.00% (w/w)의 양의 물; 함께 32.30% (w/w)의 양의 글리세롤 및 PEG; 및 함께 45.70% (w/w)의 양의 폴리소르베이트 및 올레오일 폴리옥시글리세라이드를 포함하고, % (w/w) 값이 제형의 전체 중량을 기준으로 하는 제형;

(ii) 2.00% (w/w)의 양의 GEM 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 20.00% (w/w)의 양의 물; 32.30% (w/w)의 양의 프로필렌 글리콜 및 PEG; 및 45.70% (w/w)의 양의 폴리소르베이트 및 올레오일 폴리옥시글리세라이드를 포함하고, % (w/w) 값이 제형의 전체 중량을 기준으로 하는 제형; 및

(iii) 1.98% (w/w)의 양의 GEM 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 19.8% (w/w)의 양의 물; 함께 31.98% (w/w)의 양의 글리세롤 및 PEG; 함께 45.25% (w/w)의 양의 폴리소르베이트 및 올레오일 폴리옥시글리세라이드; 및 0.99% (w/w)의 양의 TPGS를 포함하고, % (w/w) 값이 제형의 전체 중량을 기준으로 하는 제형으로 이루어진 군으로부터 선택되는,

경구 GEM 제형.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 제형이 몇 주일, 몇 개월 또는 몇 년 동안 대상체에 투여되는, 경구 GEM 제형.

청구항 5

제4항에 있어서, 투약 형태의 연속 투여들 사이의 간격이 3일 이하이거나; 투약 형태의 연속 투여들 사이의 간격이 2일 이하인, 경구 GEM 제형.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 투여 후 제형이 MTD의 1/3 내지 1/40의 GEM을 방출하는, 경구 GEM 제형.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, GEM이 캡슐로 투여되는, 경구 GEM 제형.

청구항 8

제7항에 있어서, GEM이 연질 캡슐로 투여되는, 경구 GEM 제형.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 제형이

GEM 또는 GEM의 약제학적으로 허용되는 염, 물, 글리세롤, PEG, 폴리소르베이트, 및 올레오일 폴리옥시글리세라이드; 또는

GEM 또는 GEM의 약제학적으로 허용되는 염, 물, 프로필렌 글리콜, PEG, 폴리소르베이트, 및 올레오일 폴리옥시글리세라이드를 포함하는,

경구 GEM 제형.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체가 인간인, 경구 GEM 제형.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 종양이 유방암, 방광암, 췌장암, 담관암, 및 비-소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 경구 GEM 제형.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, GEM 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양이 대상체 체중 kg 당 2.00 mg 이하, 1.67 mg 이하, 또는 1.33 mg 이하로 이루어진 군으로부터 선택되는, 경구 GEM 제형.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 제형이 연장된 종양 성장 억제 및 연장된 생존 시간을 제공하는, 경구 GEM 제형.

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

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조문현

[0002]

본 출원은 2016년 6월 2일에 출원된 미국 가특허출원번호 제62/344,660호를 우선권으로 주장한 것이며, 이러한 출원은 본원에 참고로 포함된다.

[0003]

본 발명은 일반적으로, 특정 종양의 치료를 위한, 젠시타빈(gemcitabine)을 포함하는, 경구 치료제의 용도의 분야에 관한 것이다.

배경 기술

[0004]

경구 투여는 약물 전달 기술의 영역에서 계속 지배적인, 고체 또는 액체 혼탁액 형태의 약물 투여의 편리하고 사용자-친화적인 모드이다. 비록 많은 타입의 약물이 허용 가능한 효능으로 경구로 투여될 수 있지만, 미국 식품의약국에 의해 제공되는 생물약제 분류 체계(BCS)의 부류 III 약물과 같은, 일부 부류의 약물에 대한 문제점, 특히, 양호한 용해도를 가지지만, 간에서, 아주 많이 대사되고, 장 상피에 의해 용이하게 편평되거나(불량한 침투성) 위 점막에 자극적이라는 문제점이 존재한다. 이러한 약물에 대하여, 그 중 하나로 치료제 젠시타빈(GEM)이 있는데, 주사 투여는 허용 가능한 약물 흡수 및 생체이용률을 달성하는 주요 선택이 되지만, 이는 위험 및 비용의 증가를 초래하고, 환자에게 더욱 고통스럽게 한다.

[0005]

GEM과 같은 비교적 친수성 약물의 경구 투여를 위한 약제 조성물이 기술되어 있다. 예를 들어, Innopharmax, Inc.의 미국 특허출원공개번호 제2010/0273730호에는 약물의 양호한 생체이용률(즉, 정맥내 주사를 통해 달성되는 것과 유사함) 및 저장 안정성을 나타내는 이러한 약물의 자가-유화 제조물이 기술되어 있다.

[0006]

GEM은 다양한 암종을 치료하기 위해 사용하기 위한 것으로 기술되어 있다. 최대 항종양 효과를 달성하기 위하여, GEM은 종종 환자에 의해 용인되거나 용인될 가능성이 있는 최대 용량("MTD")으로 정맥내로 투여된다. 기존 GEM 치료법의 단점은 약물이 특히, MTD로 사용될 때, 환자에서 혈액 세포의 생성을 억제할 수 있다는 것이다.

[0007] "메트로놈(metronomic)" 치료법은 다른 사람에 의해 기술되었다[예를 들어, Sharovsky et al., 2009, *Curr. Oncol.* 16(2):7-15]. 이러한 이름은 긴 휴지 기간 없이 (일반적으로) 저용량의 화학치료 약물의 장기의, 대량 동일하게 이격된 투여를 언급하는 것이다. 메트로놈 치료법은 이의 MTD보다 훨씬 낮은 약물의 투여를 포함한다. GEM의 메트로놈 투약은 다른 사람들에 의해 기술되었지만, GEM을 주사하거나 섭취 후에 GEM을 형성하기 위해 대사되도록 의도된 전구약물(LY2334737로 명명됨)을 경구로 투여하는 상황에서만 기술되어 있다[예를 들어, Yapp et al., 2016, *Angiogenesis* 19:229-244; Hasniz et al., 2014, *Neoplasia* 16:501-510; Vives et al., 2013, *Int. J. Cancer* 133:2464-2472; Pratt et al., 2013, *Mol. Cancer Ther.* 12:481-490; Francia et al., 2012, *Mol. Cancer Ther.* 11:680-689; Cham et al., 2010, *Br. J. Cancer* 103:52-60; Laquente et al., 2008, *Mol. Cancer Ther.* 7:638-647 참조]. GEM 자체의 경구 메트로놈 투약은 아마도 광범위한 일차-통과 대사작용(first-pass metabolism)으로 인한 낮은 생체이용률로 인해, 효과적인 것으로 나타나지 않았다[Veltkamp et al. 2008, *Clin. Cancer Res.* 14:3477-3486].

[0008] 비경구 투여의 단점(예를 들어, 전문적인 투여에 대한 불편함 및 필요성) 및 전구약물 투여의 예측불허의 변화(예를 들어, 환자에서 전구약물 대사의 변동성) 모두를 방지하고 대신에 경구-투여 형태로 유효량의 항암 치료제를 전달하는 효과적인 항암 치료법이 개발되는 것이 유리할 것이다. 본 개시내용은 이러한 치료법을 기술한 것이다.

발명의 내용

[0009] 본 개시내용은 한 종의 대상체에서 GEM-민감성 종양을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 방법은 대상체에 경구 섭취 시에, 그러한 종에 대한 최대 허용 용량(MTD)의 절반보다 적은 GEM을 생물학적 이용 가능한 형태로 방출하는 제형 중에 치료학적 유효량의 GEM을 포함하는 투약 형태를 경구로 투여하는 것을 포함한다. 일 예로서, 제형은 37°C에서 온화한 기계적 교반 하에서 수성 매질과 접촉 시에(즉, 인간 대상체의 위장관내와 같은 조건) 예멀젼을 자발적으로 형성하는 제형일 수 있다. 제형은 대상체에 여러 번, 예를 들어, 연속 투여 사이에 2일 또는 3일 간격으로, 투여될 수 있다.

[0010] 바람직한 구현예에서, 제형은 적어도 3개의 성분, 즉, (a) 친수성 용매에 용해된 GEM; (b) 약 8 내지 약 17의 친수성-친유성 평형(HLB) 값을 나타내고 적어도 하나의 계면활성제를 포함하는 계면활성제 시스템; 및 (c) GEM-용매 용액과 및 계면활성제 시스템과 혼화 가능한 친수성 담체를 포함한다. 일 예로서, 본원에 기술된 하나의 이러한 제형("GEMORAL")은 GEM(또는 GEM의 약제학적으로 허용되는 염), 물, 글리세롤, PEG, 폴리소르베이트, 및 올레오일 폴리옥시글리세라이드의 조합이다. 본원에 기술된 바와 같은 제형은 캡슐, 예를 들어, 연질 캡슐 형태로 투여될 수 있다.

[0011] 본원에 기술된 조성물은 인간에서 GEM-민감성 종양, 예를 들어, 유방, 방광, 췌장, 및 담관의 종양뿐만 아니라, 비-소세포 폐 종양을 치료하는 데 유용하다. 인간에서 이러한 종양을 치료하기 위해, GEM은 동일한 경로에 의해 투여될 때 인간에 대한 MTD 이하, 예를 들어, 1/3, 1/4, 1/5, 1/6, 1/7, 1/10, 1/12, 1/15, 1/20, 또는 1/40 방출하는 제형으로 투여될 수 있다.

[0012] 본원에 개시된 것의 다른 양태는 인간 환자에서 GEM-민감성 종양의 퇴행을 유도하는 방법이다. 이러한 방법은 상술된 것과 실질적으로 유사하게, 즉, 환자에게 경구 섭취 시에, 환자에 대한 MTD의 절반보다 적은 GEM을 생물학적 이용 가능한 형태로 방출하는 제형으로 치료학적 유효량의 GEM을 경구로 투여함으로써 수행된다.

[0013] 본 개시내용이 교시하는 것의 또 다른 양태에서, 인간 환자에서 종양의 성장을 억제하는 방법이 있다. 이러한 방법은 마찬가지로, 환자에게 경구 섭취 시에, 환자에 대한 MTD의 절반보다 적은 GEM을 생물학적 이용 가능한 형태로 방출하는 제형 중 치료학적 유효량의 GEM을 경구로 투여함으로써 실행된다.

[0014] 본 발명은 또한, 한 종의 대상체에서 GEM-민감성 종양을 치료하거나 GEM-민감성 종양의 퇴행을 유도하는 데 사용하기 위한 GEM으로서, GEM이 대상체에, 경구 섭취 시에, 본원에 기술된 바와 같이 종에 대한 MTD보다 적은 GEM을 생물학적으로 이용 가능한 형태로 방출하는 제형으로 경구로 투여되는 GEM을 개시한다. 또한, 한 종의 대상체에서 GEM-민감성 종양을 치료하거나 GEM-민감성 종양의 퇴행을 유도하기 위한 약제의 제조를 위한 GEM의 용도로서, GEM이 대상체에, 경구 섭취 시에, 본원에 기술된 바와 같이 종에 대한 MTD보다 적은 GEM을 생물학적으로 이용 가능한 형태로 방출하는 제형으로 경구로 투여되는 GEM의 용도가 제공된다.

[0015] 본 발명은 또한, 인간 환자에서 종양의 성장을 억제하는 데 사용하기 위한 GEM으로서, GEM이 대상체에, 경구 섭취 시에, 본원에 기술된 바와 같이 종에 대한 MTD보다 적은 GEM을 생물학적으로 이용 가능한 형태로 방출하는 제형으로 경구로 투여되는 GEM을 개시한다. 또한, 인간 환자에서 종양의 성장을 억제하기 위한 약제의 제조를

위한 GEM의 용도로서, GEM이 대상체에, 경구 섭취 시에, 본원에 기술된 바와 같이 종에 대한 MTD보다 적은 GEM을 생물학적으로 이용 가능한 형태로 방출하는 제형으로 경구로 투여되는 GEM의 용도가 제공된다.

[0016] 본 개시내용은 또한, 본원에 기술된 방법을 실행하는 데 유용한 약제의 제조에 관한 것이다. 즉, 경구 섭취 시에, 종에 대한 MTD의 절반보다 적은 GEM을 생물학적으로 이용 가능한 형태로 방출하는 제형 중에 치료학적 유효량의 GEM을 포함하는 경구-투여 가능한 제형을 제조하는 방법이 개시된다. 이러한 제형은 37°C에서 온화한 기계적 교반 하에서 수성 매질과 접촉 시에(즉, 인간 대상체의 위장관내와 같은 조건) 애멸전을 자발적으로 형성하는 제형일 수 있다. 제형은 대상체에 여러 번, 예를 들어, 연속 투여 사이에 2일 또는 3일의 간격으로 투여될 수 있다.

[0017] 본원에 기술된 바와 같이 제조될 수 있는 제형은 적어도 3가지의 성분, 즉, (a) 친수성 용매에 용해된 GEM; (b) 약 8 내지 약 17의 친수성-친유성 평형(HLB) 값을 나타내고 적어도 하나의 계면활성제를 포함하는 계면활성제 시스템; 및 (c) GEM-용액과 및 계면활성제 시스템과 혼화 가능한 친수성 담체를 포함할 수 있다. 일 예로서, 본원에 기술된 하나의 이러한 제형("GEMORAL")은 GEM (또는 GEM의 약제학적으로 허용되는 염), 물, 글리세롤, PEG, 폴리소르베이트, 및 올레오일 폴리옥시글리세라이드의 조합이다. 본원에 기술된 바와 같은 제형은 캡슐, 예를 들어, 연질 캡슐의 형태로 제조될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은 환자-유래 인간 담관암종이 이종이식된 동물에 대한 시간에 따른 종양 부피의 그래프이다. 추가 세부사항은 실시예 2에 기술되어 있다.

도 2는 실시예 2에 기술된 연구의 동물에 대한 생존율의 그래프이다.

도 3은 인간 담관암종 세포주 HuCCT1이 이종이식된 동물에 대한 시간에 따른 종양 부피의 그래프이다. 추가 세부사항은 실시예 3에 기술되어 있다.

도 4는 실시예 3에 기술된 연구의 동물에 대한 생존율의 그래프이다.

도 5는 인간 퀘장암 세포주 CFPAC-1이 이종이식된 동물에 대한 시간에 따른 종양 부피의 그래프이다. 추가 세부사항은 실시예 4에 기술되어 있다.

도 6은 실시예 4에 기술된 연구의 동물에 대한 생존율의 그래프이다.

도 7은 인간 퀘장암 세포주 CFPAC-1이 이종이식된 동물에 대한 시간에 따른 종양 부피의 그래프이다. 추가 세부사항은 실시예 5에 기술되어 있다.

도 8은 실시예 5에 기술된 연구의 동물에 대한 생존율의 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 본 개시내용은 대상체에서 종양을 치료하기 위해 대상체에 켐시타빈(GEM)을 경구로 투여하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 이러한 치료는 예를 들어, 종양의 체적, 중량, 및 성장 속도를 감소시키는 것을 포함할 수 있고, 또한, 종양의 퇴행을 유도하는 것을 포함할 수 있다.

[0020] 항암제로서 GEM의 사용은 오랫동안 알려져 왔다. 그러나, GEM의 사용은 오랫동안 약물의 주사, 또는 GEM을 수득하기 위해 환자의 신체 내에서 대사될 것으로 기대/예상되는 전구약물의 경구 투여로 제한되어왔다.

[0021] 본원에는 GEM 자체가 단일치료법 또는 다른 항종양 치료법에 대한 보조제로서, 메트로놈 방식(metronomic fashion)으로 경구로 투여될 수 있고 효과적인 항종양 효과를 발휘할 것임을 입증하는 데이터가 기술되어 있다. 본원에 제시된 데이터가 인간 담관암종 및 퀘장암의 비-인간 동물 이종이식 모델을 이용하여 모여졌지만, 당업자는, 이러한 데이터가 인간 환자에서 이러한 종양을 치료하거나 완화시키기 위한 본원에 기술된 치료법의 유용성을 나타냄을 인식할 것이다. 당업자는 또한, 본원에 제시된 정보로부터, GEM의 경구 메트로놈 투여가 GEM 치료법에 반응하는 것으로 알려지거나 후에 발견된 모든 인간 종양에 대한 유리한 항종양 효과(적어도 특정의 유방암, 방광암, 퀘장암, 담관암, 및 비-소세포 폐암을 포함하는, 주사된 GEM에 반응하는 것)를 나타낼 것으로 예상될 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0022] 본 발명자는, 더 높은 용량(예를 들어, 최대 허용 용량(MTD) 또는 이러한 용량 부근의 용량)에서 GEM의 주사(예를 들어, 복강내로 또는 정맥내로), 이후, GEM의 실질적으로 더 낮은 용량의 메트로놈 경구 투여가 주사 단독보

다 더 큰 종양 퇴행을 산출할 수 있다는 것을 발견하였다. 경구 용량은 예를 들어, 미국특허출원공개번호 제2010/0273730호에 기술된 바와 같이, GEM의 자가-유화 제조물일 수 있고, MTD의 분율, 예를 들어, GEM의 MTD의 1/2, 1/3, 1/4, 1/5, 1/6, 1/7, 1/10, 1/12, 1/20, 또는 1/40를 포함할 수 있다.

[0023] 본 출원인은 또한, MTD보다 실질적으로 낮은 용량으로 GEM의 메트로놈 경구 투여가, 심지어 GEM의 주사의 부재 하에서도, 또는 5-플루오로우라실(5FU)과 같은 상이한 항종양제로의 치료 후에도, 종양 퇴행을 유도할 수 있다는 것을 발견하였다.

[0024] GEM의 메트로놈 경구 투여

[0025] 본원에 기술된 대상의 중요한 양태는 GEM이 GEM의 최대 허용 용량(maximum tolerated dose; MTD)보다 실질적으로 낮은 투여량으로 생체 이용 가능한 형태로 경구로 투여될 때, 및 특히, 긴 시간에 걸쳐 규칙적으로 투여될 때(예를 들어, 주, 월, 또는 년) 유의미한 항종양 효과를 나타낸다는 발견이다. 이러한 투여는 일반적으로, "메트로놈" 투여로서 지칭되고, 일부 다른 항종양제에 대한 효과적인 치료 요법으로 간주되었다. 그러나, 본 개시 내용 이전에, 메트로놈 요법의 일부로서 경구로 투여될 때 GEM이 유의미한 항종양 효과를 나타내는 지의 여부 및 GEM 메트로놈 요법이 어떻게 작용하지는 지는 알려져 있지 않다.

[0026] GEM은 이전에, MTD 부근의 용량으로 경구로 투여될 때 종양 성장을 억제하는 것으로 나타났다. 그러나, MTD-GEM 경구 투여의 중단 후에, 종양 성장의 속도는 다른 유사한 비히클-치료된(즉, GEM이 투여되지 않은) 동물에서 종양 성장의 속도와 대략 동일한 속도로 회복한다. MTD-GEM 경구 투여로 인한 유해한 효과로 인하여, 이러한 치료법은 단지 제한된 시간 동안 제공될 수 있다. 경구 메트로놈 GEM 치료법은 종양 성장 속도의 GEM-매개 억제를 더 긴 기간 가능하게 한다. 단독 치료법으로서 또는 다른 항종양 치료법과 함께 투여되든지 간에, 경구 메트로놈 GEM 치료법은 항종양 효능의 기간을 연장시킨다.

[0027] 특정의 항종양 약물, 예를 들어, GEM이 비-경구 경로(예를 들어, 비경구로 또는 상피로)에 의해 투여될 수 있다는 것이 널리 공지되어 있다. 그러나, 경구 경로는 대다수의 환자가 비교적 장기간(예를 들어, 수일, 수주, 수개월, 여러해, 또는 심지어 평생 동안)에 걸쳐 약물 투여를 견딜 수 있고 약물 투여에 대한 순응도가 높은 경향이 있다는 것이다. 또한, 경구 경로에 의한 약물의 투여는 통상적으로, 비-임상 환경(예를 들어, 집 또는 여행 중)에서 수행될 수 있으며, 다른 경로에 의한 투여(및/또는 이의 MTD에서 또는 이의 부근의 약물의 투여)는 임상 기관의 방문 또는 입원 기간을 필요로 할 수 있다. 본원에 기술된 치료 방법이 MTD 이하 양에서 단지 GEM의 경구 투여를 포함할 수 있기 때문에, 이러한 치료 방법을 받는 대상체는 비-제도화되고 독립적일 수 있다. 이러한 방식으로 또한, 본원에 기술된 방법은 이전에 공지된 항종양 방법에 비해 유의미한 진보를 나타낸다.

[0028] 약물의 MTD는 통상적으로, 수혜자에게 약물을 인한 허용 가능하지 않은 부작용을 야기시키지 않는 약물의 최고 용량으로 간주된다. 실제로, MTD는 대개 약물을 임상적으로 수용하는 것으로 예상되는 환자와 유사한 개체에 상승 용량의 약물을 투여함으로써, 및 투여 후 그러한 개체에 의해 경험된 부작용을 관찰함으로써, 경험적으로 결정된다. MTD는 그러한 것이 투여되는 개체의 충분히 작은 분율(예를 들어, 개체의 1/2, 1/4, 또는 10%보다 작은)에서 허용 가능하지 않은 부작용을 유도하는 가장 큰 용량을 관찰함으로써 선택될 수 있다. MTD는 종들 간에, 투여 경로 간에 다양할 수 있으며, 이에 따라, MTD는 동일한 경로에 의해 임상적으로 약물을 수용할 것으로 예상되는 환자와 유사한 개체의 집단에 대한 해당 경로에 의해 결정된다는 것이 중요하다.

[0029] 일 예로서, 실시예 2에서 기술된 이종이식된 마우스에 대한 GEM에 대한 MTD를 평가하기 위하여, 본 발명자는 5 마리의 BALB/c 누드 마우스(초기 연령 10주령)의 그룹에 28일 동안 하루에 3 또는 5 mg/kg, 또는 다양한 그룹에 격일 마다 10 또는 20 mg/kg의 용량 수준으로 실시예 1에 기술된 GEMORAL 조성물을 경구 투여하였다. 4주 연구 기간 동안 생존 및 체중 손실이 추적되었다. 매일 및 격일 투여를 위한 GEMORAL의 MTD는 각각 3 mg/kg 및 10 mg/kg인 것으로 결정되었다. 모든 용량은 GEM 유리 염기 당량 1 킬로그램 당 밀리그램으로서 나타낸다.

[0030] GEM에 대하여, 다른 것들이 인간 암 환자에 대한 MTD를 결정한다. 예를 들어, Fossella 등(1997, J. Clin. Oncol. 15:310-316)은 GEM 정맥내 주입 요법에 대하여 2,400 mg/m²/주의 MTD를 추정하였다(인간 환자에 대해 3,893 mg/60 kg에 해당하는 2,400 mg/m², 64.88 mg/kg과 동일함). 상표명 GEMZAR(Eli Lilly and Co.) 하에서 시판되는, GEM 상품에 대한 라벨링은 1,000 또는 1,250 mg/m²의 정맥내 투여량을 권장한다. 상세하게, GEMZAR 투여량 투여는 21일 사이클의 1 및 8일 또는 1, 8 및 15일에 투여된, 27.03 mg/kg과 동일한, 인간 환자에 대해 1,622 mg/60 kg에 해당하는 1,000 mg/m²의 용량으로, 또는 28일 사이클의 1, 8 및 15일에 투여된, 33.78 mg/kg과 동일한, 인간 환자에 대해 2,027 mg/60 kg에 해당하는 1,250 mg/m²의 용량으로 수행된다.

[0031] 일 예로서, GEM은 MTD를 결정하기 위한 시도로 실시예 6에 기술된 바와 같이 인간 암 환자에게 경구로 투여되었

다. MTD는 그러한 실험에서 결정되지 못하였는데, 왜냐하면, 용량-제한 독성(DLT)이 연구된 GEM 투여량 범위(0 내지 80 mg)에 걸쳐 관찰되었기 때문이다. MTD를 결정하는 방법이 널리 공지되어 있으며, 당업자는 GEMORAL 제형으로 경구로 투여된 GEM에 대한 MTD를 용이하게 결정할 수 있다. 실시예 6에 기술된 실험은, 이러한 MTD가 사용되는 투약 요법에서 80 mg보다 크다는 것을 나타내며, 이는 이러한 값이 본원에 기술된 목적을 위한 MTD의 (하한) 추정치로서 사용될 수 있음을 의미한다. 즉, 이러한 용량의 일부는 메트로놈 용량으로서 선택될 수 있다.

[0032] 본원에서 사용되는 바와 같이, 대상체에 GEM의 경구 제형의 "메트로놈" 투여는 GEM-반응성 종양으로 고통받는 환자에게 경구 GEM 제형의 반복된 투여를 지칭하며, 경구 GEM 제형 각 용량은 단지 이러한 대상체에 대한 MTD의 일부분의 GEM, 예를 들어, MTD의 1/2, 1/3, 1/4, 1/5, 1/6, 1/7, 1/10, 1/12, 1/15, 1/20, 또는 1/40의 GEM을 함유한다. 이러한 용량을 계산하기 위해 사용되는 MTD 값은 유사한 대상체에 대한 당해 분야에 보고된 값, 이러한 대상체의 유사체(예를 들어, 제I상 연구 참여자)에 대해 경험적으로 결정된 값, 상이한 GEM-반응성 종양으로 고통받는 대상체에 대한 값과의 비교에 의해 추정된 값, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일 예로서, 이종이식된 인간 종양 조직을 갖는 마우스에서 본원에 기술된 연구에서, 10 mg/kg의 경구 메트로놈 용량은 격일마다 투여되었으며, 이는 유사한 마우스에 3일마다 경구로 투여된 GEM의 MTD의 대략 1/6 내지 1/12인 용량을 나타낸다.

[0033] 다른 구현예에서, 본 발명에 따른 메트로놈 투여를 위해 적합한 경구 용량, 즉, 경구 섭취 시에, 종에 대한 최대 허용 용량(MTD)보다 절반 미만의 GEM을 생체 이용 가능한 형태로 방출하는 GEM 제형의 용량은 최고-공지된 "안전한" 용량의 분수(상기 참조)를 사용함으로써 선택될 수 있다. 이에 따라, MTD는 그러한 환경 하에서 하나 이상의 대상체에 의해 안전하게 허용되는 최고 용량을 관찰함으로써 추정될 수 있으며, 그러한 최고 안전-허용-용량은 본원에 기술된 목적을 위하여 MTD에 대한 추정치로서 사용될 수 있다. 일 예로서, GEMORAL 제형 중의, 1 주에 3회(1, 3, 5, 8, 10 및 12일에) 경구로 투여되는, 80 mg의 GEM 용량은 진행된 담도암으로 고통 당하는 인간 환자(평균 체중은 약 60 kg임)에 대해 안전한 것으로 나타났다(실시예 6 참조; 60 kg의 평균 인간 체중에 대하여, 80 mg 용량은 1.33 mg/kg에 해당함). 이에 따라, 예를 들어, 이러한 공지된-안전 용량의 분율은 MTD 대신에 이러한 환자 집단의 메트로놈 경구 투여를 위해 사용될 수 있다. 메트로놈 용량은 치료되는 종양에 대한 적어도 일부 치료 효과를 나타내야 한다. 이에 따라, 예를 들어, 종양에 대한 적어도 일부 최소 치료 효과(예를 들어, 종양 성장 속도의 감소 또는 종양 질량 또는 부피의 축소)가 관찰 가능한 한, 적어도 후 메트로놈 투약이 적어도 1개월 동안 지속된다.

[0034] 인간 환자(평균 체중은 약 60 kg임), 예를 들어, 특히, 유방, 방광, 췌장, 담관, 및 비-소세포 폐 종양 중 하나 이상에 걸린 환자에서, 본 발명에 따른 GEM의 적합한 경구 용량은 예를 들어, 1.33 mg/kg의 분율, 예를 들어, 0.67 mg/kg, 0.45 mg/kg, 0.33 mg/kg, 0.27 mg/kg, 0.18 mg/kg, 0.13 mg/kg, 0.11 mg/kg, 0.088 mg/kg, 0.067 mg/kg에 해당하는, 80 mg의 분율, 예를 들어, 40, 27, 20, 16, 11, 8, 6.7, 5.3, 또는 4.0 mg을 포함한다. 대상체, 바람직하게, 인간 환자에서 종양, 바람직하게, GEM-민감성 종양을 치료하는 데 사용하기 위해 GEM이 제공되며, 여기서, GEM은 50 mg(0.83 kg/mg) 이하, 바람직하게, 40 mg(0.67 kg/mg) 미만, 더욱 바람직하게, 20 mg(0.33 kg/mg) 미만의 용량 단위로 경구로 투여된다. 바람직한 구현예에서, GEM은 4 내지 40 mg(0.067 mg/kg 내지 0.67 kg/mg)의 용량 단위로 경구로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, GEM은 메트로놈 용량 당 120 mg(2.00 mg/kg) 이하, 100 mg(1.67 mg/kg) 이하, 또는 80 mg(1.33 mg/kg) 이하로 경구로 투여될 수 있다. 이러한 경구 용량은 반복적으로, 예를 들어, 2일 내지 4일마다 투여될 수 있다. 바람직하게, GEM은 하기에 기술된 바와 같은 자기-유화 조성물로 제형화된다: 바람직하게, (a) 친수성 용매에 용해된 GEM; (b) 약 8 내지 약 17의 친수성-친유성 평형(HLB) 값을 나타내고 적어도 하나의 계면활성제를 포함하는 계면활성제 시스템; 및 (c) GEM-용매 용액과 및 계면활성제 시스템과 혼화 가능한 친수성 담체. 바람직하게, 조성물은 예를 들어, 실시예 1의 조성물에서와 같이, 적어도 이러한 계면활성제 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함한다. 바람직하게, 치료는 적어도 2주 또는 3주, 또는 적어도 1개월, 1 내지 6개월, 또는 심지어, 수년, 예를 들어, 1 내지 2년을 지속한다. 특정 구현예에서, 용량은 실시예 6에 기술된 투약 요법으로 투여된다. 대안적으로, GEM의 적합한 메트로놈 경구 용량은 요망되는 투약 요법(개략된 투약 요법을 위해 실시예 6에서 수행된 바와 같이) 요망되는 투약 요법에 위한 MTD(또는 MTD에 대한 낮은 추정치로서 사용가능한 DLT-부재 용량)를 결정하고 요망되는 요법에 대한 적합한 용량으로서 MTD의 분율(또는 가장 높은 결정된 DLT-부재 용량)을 선택함으로써 결정될 수 있다.

[0035] 메트로놈 투여는 흔히, 무기한으로 또는 지속된 기간에 걸쳐, 유의미한 중단 또는 "약물 휴지(drug holiday)" 없이 규칙적인 스케줄로 일반적으로 진행되는 반복된 용량 투여를 지칭한다. 본원에서 사용되는 GEM의 "메트로놈" 경구 투여는 규칙적인, 비-중단 스케줄로 GEM의 MTD 분율(fractional-MTD) 경구 제형의 반복 투여를 의미한다. 이러한 스케줄은 예를 들어, 하루에 3회, 하루에 2회, 매일(QD), 격일(즉, Q2D), 3일마다(즉, Q3D), 4일마다

다(즉, Q4D), 5일마다(즉, Q5D), 1주일에 1회, 2주일에 1회, 또는 3주일에 1회 투약 스케줄과 같은 투약 횟수를 포함할 수 있다. 투약 스케줄은 오랜 기간 동안 또는 요망되는 바와 같이 그리고 대상체가 용인할 수 있는 정도의 큰 수의 용량으로서 유지될 수 있다. 요망되게, 이러한 메트로놈 투약은 긴 기간, 예를 들어, 수개월 또는 여러 해(또는 무한하게)에 걸쳐 항종양 치료 효과(예를 들어, 종양 성장의 감소, 중지, 또는 반전)를 나타낼 수 있다.

[0036] 본원에 기술된 바와 같이 메트로놈ally 투여된 경구 GEM 제형의 물리적 형태가 중요한 것은 아니다. 본원에 기술된 양 및 스케줄로 대상체의 위장관에 GEM을 생물 이용 가능한 형태로 전달하는 실질적으로 임의의 경구 투약 형태, 예를 들어, 미국 공개특허출원 제2010/0273730호에 기술된 임의의 투약 형태가 이용될 수 있다. 바람직하게, 경구 GEM 제형은 미국 공개특허출원 제2010/0273730호에 기술된 물질을 함유한 캡슐 형태로 투여된다. 일 예로서, 이러한 물질은 실시예 1의 표에 기술된 조성물을 가질 수 있다.

[0037] 대상체에 GEM의 경구 제형의 메트로놈 투여는 예를 들어, 전체 용량을 함유한 단일 캡슐 또는 연질 캡슐을 투여함으로써, 각각이 전체 용량의 일부를 함유한 다수의 캡슐 또는 연질 캡슐을 투여함으로써, 정제를 투여함으로써, 또는 대상체에 액체 에멀젼을 투여함으로써 달성될 수 있다.

[0038] GEM의 메트로놈 경구 투여는 종양을 치료하기 위한(예를 들어, 종양의 성장을 억제하거나, 종양의 크기를 감소시키거나, 종양을 제거하기 위한) 단일치료법으로서 사용될 수 있다. GEM의 메트로놈 경구 투여는 또한, GEM 또는 다른 항종양제를 사용하여 다른 항종양 치료 전, 후, 또는 이와 종합한 보조 치료로서 수행될 수 있다. 일 예로서, 대상체는 MTD 부근(예를 들어, $>1/2$ MTD) 양의 GEM 또는 다른 항종양제로 치료될 수 있으며, 이러한 치료의 중지 후에, GEM의 메트로놈 경구 투여가 본원에 기술된 바와 같이 수행될 수 있다. 대안적으로, GEM의 메트로놈 경구 투여는 MTD 부근 치료와 동일한 시간에 개시될 수 있고, 이의 이의 중지 견딜 수 있다. 또 다른 대안으로서, GEM의 메트로놈 경구 투여가 수행될 수 있으며, 다른 항종양 치료가 GEM의 메트로놈 경구 투여가 일어나는 동안의 기간의 단지 일부 동안 수행될 수 있다. GEM의 메트로놈 경구 투여가 보조 치료로서 수행될 때, 다른 치료는 GEM 또는 다른 항종양제의 경구 투여를 포함하는 치료, GEM 또는 다른 항종양제의 비-경구(정맥내 또는 종양내 주사)를 포함하는 치료, 또는 비-약물 치료(예를 들어, 종양 절제 수술)일 수 있다.

[0039] 자가-유화 경구 약제 조성물

[0040] 본원에 기술된 대상은 경구 투여를 위한 GEM의 자가-유화 약제(SEP) 조성물을 포함한다. GEM 이외에, SEP 조성물은 GEM-용액을 형성하기 위해 GEM을 용해하기 위한 하나 이상의 용매를 포함한다. SEP 조성물은 또한, 계면활성제 시스템을 포함한다. 계면활성제 시스템은 약 8 내지 약 17 범위의 친수성-친유성 평형(HLB) 값을 나타내는 하나 이상의 계면활성제이다. SEP 조성물에서, GEM-용액 및 계면활성제 시스템은 GEM-용액 및 계면활성제 시스템 둘 모두와 혼화 가능한 하나 이상의 친수성 담체와 조합된다. 경구 SEP 조성물로 경구로 투여될 때, GEM의 우수한 생체이용률이 관찰된다. 놀랍게도, 이에 따라 경구로 투여된 GEM의 용량은 본원에 기술된 유익한 종양 치료 반응을 제공할 수 있다. GEM의 경구 SEP 조성물은 또한, 양호한 저장 안정성을 나타낸다.

[0041] 이에 따라, 일 양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는, 인간에 투여하기 위한 경구 자가-유화 약제 조성물을 제공한다:

[0042] (a) 치료학적 유효량의 GEM 또는 GEM의 약제학적으로 허용되는 염(이러한 양은 동일한 (또는 실질적으로 유사한) SEP 조성물로 인간에게 경구 투여될 때 GEM에 대한 MTD의 분율(즉, 절반 미만)임);

[0043] (b) GEM-용액을 형성하기 위해 약물 또는 염을 용해시킬 수 있는 하나 이상의 용매;

[0044] (c) 하나 이상의 계면활성제를 포함하고, 약 8 내지 약 17의 HLB 값을 나타내는 계면활성제 시스템; 및

[0045] (d) GEM-용액 및 계면활성제 시스템과 혼화 가능한 하나 이상의 친수성 담체.

[0046] 용어 "자가-유화(self-emulsifying)"는 본원에서 미국 특허출원공개번호 제2010/0273730호에서와 동일한 의미로 사용된다. 즉, 이러한 용어는 제형이 수성 매질과 접촉할 때(예를 들어, 온화한 기계적 교반, 예를 들어, 온화한 교반 또는 소용돌이 하에서 37°C 및 1 대기압에서 물과 조합될 때 미세한 오일-물 에멀젼을 생성시키는 제형을 기술하기 위해 사용된다. 바람직하게, SEP 조성물은 이러한 수성 매질과 접촉할 때, 800 nm 미만(더욱 바람직하게, 400 nm, 200 nm, 또는 100 nm 미만, 예를 들어, 약 10 nm)의 평균 입자 크기를 갖는 에멀젼을 형성한다.

[0047] 본원에서 사용되는 용어 "치료학적 유효량"은 치료 효과를 발휘하는 데 효과적인 GEM의 용량, 특히, 위장(GI)관의 벽을 통해 신체내로 흡수 후에, 조성물이 투여되는 대상체의 GEM-민감성 종양에 대해 검출 가능한 치료학적

항종양 효과를 발휘하는 약물의 용량을 의미한다. 당업자는, 조성물에 포함된 GEM의 양이 예를 들어, 대상체의 종, 크기, 연령, 및 상태를 포함하지만, 이로 제한되지 않는, 특정 상황에 따라 달라지는 것으로 이해한다.

[0048] 본원에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 GEM의 생물학적 효능 및 성질을 실질적으로 보유하는 산부가염을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 이러한 산부가염은 무기산, 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 등, 및 유기산, 예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 피루브산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, 트리플루오로아세트산, 등과 함께 형성될 수 있다.

[0049] SEP 조성물에서, 하나 이상의 용매는 GEM-용매 용액을 형성하기 위해 GEM 또는 GEM 염을 용해시키기 위해 사용된다. 바람직하게, 각 용매는 100부 미만(또는 30, 10 또는 1부)의 용매 중에 약 1부(중량 기준)의 GEM 또는 염을 용해시킬 수 있다. 적합한 용매의 예는 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 이소프로판올(IPA), 1,2-프로판디올(프로필렌 글리콜), 글리세롤, 아세트산, 및 이들의 조합을 포함한다. 일 예로서, 용매(들)는 SEP 조성물의 중량을 기준으로 하여 약 2.5% 내지 약 60%(w/w) 범위의 양으로 존재할 수 있다.

[0050] SEP 조성물의 계면활성제 시스템은 하나 이상의 계면활성제를 포함하고, 약 8 내지 약 17 범위의 HLB 값을 나타낸다. HLB 값은 계면활성제의 친수성 부분과 친유성 부분 간의 균형에 따라 계면활성제의 순위결정(ranking)을 위해 당해 분야에 공지되어 있다. HLB 값이 높을수록, 계면활성제가 더욱 친수성을 나타내며; HLB 값이 낮을수록, 계면활성제는 덜 친수성을 나타낸다. 약 8 내지 약 17 범위의 HLB 값을 갖는 단일 계면활성제가 SEP 조성물에 사용될 수 있다. 대안적으로, 높은 HLB 계면활성제 및 낮은 HLB 계면활성제의 조합이 사용될 수 있다. 계면활성제(들)의 정밀한 선택(들) 및 식별은 계면활성제 또는 계면활성제의 조합이 약 8 내지 약 17 범위의 HLB 값을 나타내는 한 중요하지 않다. 적합한 계면활성제는 양이온성, 음이온성 및 비이온성 계면활성제를 포함한다. 적합한 계면활성제의 예는 폴리소르베이트, 폴록사며, 올레오일 폴리옥시글리세라이드(예를 들어, 상표명 LABRAFIL™ M1944CS로 시판되는 것), 리놀레오일 폴리옥시글리세라이드(예를 들어, LABRAFIL™ M2125CS), 카프릴로카프로일 폴리옥시글리세라이드(예를 들어, Labrasol), 폴리옥시에틸렌 캐스터 오일 유도체(예를 들어, PEG 40 수소화된 캐스터 오일, 상표명 CREMOPHOR™ EL 또는 CREMOPHOR™ RH로 시판되는 것), 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르(예를 들어, 상표명 BRIJ™로 시판되는 것), 소르비탄 지방산 에스테르(예를 들어, 상표명 SPANS™로 시판되는 것), 글리세릴 모노올레이트(예를 들어, 상표명 PECEOL™로 시판되는 것), 글리세릴 모노리놀레이트(예를 들어, 상표명 MAISINE™ 35-1로 시판되는 것), 중쇄 트리글리세라이드, 폴리글리세릴 올레이트(예를 들어, 상표명 PLUROL OLEIQUE™ CC497로 시판되는 것), 라우로일 폴리옥시글리세라이드(예를 들어, 상표명 GELUCIRE™ 44/14로 시판되는 것), 스테아로일 폴리옥시글리세라이드(예를 들어, 상표명 GELUCIRE™ 50/13으로 시판되는 것), 프로필렌 글리콜 디카프릴로카프레이트(예를 들어, 상표명 LABRAFAC™ PG로 시판되는 것), 프로필렌 글리콜 라우레이트(예를 들어, 상표명 LAUROGLYCOL™ FCC로 시판되는 것), 프로필렌 글리콜 모노라우레이트(예를 들어, 상표명 LAUROGLYCOL™ 90로 시판되는 것), 프로필렌 글리콜 카프릴레이트(예를 들어, 상표명 CAPRYOL™ PGMC로 시판되는 것) 및 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트(예를 들어, 상표명 CAPRYOL™ 90로 시판되는 것)를 포함한다. 계면활성제는 본원에 기술된 HLB 특징에 따라, 단독으로 또는 조합하여 사용될 수 있다. 더욱 바람직하게, 약 9 내지 약 13, 더욱 더 바람직하게, 약 10 내지 약 12의 HLB 값을 갖는 계면활성제(들)가 SEP 조성물에 포함된다. 예를 들어, SEP 조성물은 계면활성제 시스템로서 폴리소르베이트 및 올레오일 폴리옥시글리세라이드의 혼합물을 포함할 수 있다. 계면활성제 시스템의 정밀한 식별 및 양은 중요하지 않고, 시스템은 바람직하게, SEP 조성물의 중량을 기준으로 하여 약 20% 내지 약 75%(w/w)의 양으로 존재한다.

[0051] SEP 조성물은 GEM-용매 용액 및 계면활성제 시스템과 혼화 가능한 하나 이상의 친수성 담체를 포함한다. 본원에서 사용되는 "혼화 가능한(compatible)"은, 친수성 담체(들)가 광범위한 혼합 또는 다른 가공 없이 안정한 균질한 용액을 형성하기 위해 GEM-용매 용액 및 계면활성제 시스템과 혼합 또는 분산될 수 있음을 의미한다. 바람직하게, 각 친수성 담체는 1부의 GEM 또는 GEM 염이 약 10 내지 10,000부(중량 기준)의 친수성 담체와 균질하게 조합되는 양으로 SEP 조성물의 다른 성분과 조합 가능하다. 적합한 친수성 담체의 예는 폴리소르베이트, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜(PEG, 예를 들어, PEG200, PEG300, PEG400, PEG600, PEG1000, PEG2000, PEG3000, PEG4000, PEG6000, 또는 PEG8000), 글리세롤, 1,2-프로판디올(프로필렌 글리콜), 프로필렌 카르보네이트(PC), 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르(예를 들어, 상표명 TRANSCUTOL™ HP로 시판되는 것)를 포함한다. 친수성 담체(들)는 바람직하게, SEP 조성물의 중량을 기준으로 하여 약 2% 내지 약 60%(w/w)의 양으로 존재한다.

[0052] SEP 조성물은 선택적으로, 다른 성분, 예를 들어, 항산화제(예를 들어, D-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트, TPGS)를 포함할 수 있다. SEP 조성물의 pH는 바람직하게, 5 내지 8과 같은, GEM의 해리 상수(pKa)

보다 높은 pH(즉, pH 4.0 초과)를 갖도록 조정된다.

[0053] SEP 조성물의 성분 및 양은 저장 동안 양호한 안정성을 나타내도록 (예를 들어, 경험적으로) 선택되어야 하며, 이는 특히, 선택된 저장 기간, 예를 들어, 1개월, 3개월, 6개월, 또는 12개월의 기간 동안 상 분리, 물질 침전, 텍스쳐 변화, 또는 여기에 함유된 GEM의 분해가 실질적으로 존재하지 않음을 의미한다. "GEM의 실질적인 분해 없음(No substantial degradation of GEM)"은 선택된 시간 동안 저장된 후에 조성물에서 치료학적으로 비활성화된 GEM의 양이 원래 양의 약 20% 미만, 및 바람직하게, 약 10% 미만임을 의미한다.

[0054] 일부 구현예에서, 용매(들) 및 친수성 담체(들)는 특히 함께, 본 발명의 약제 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 25% 내지 약 65%(w/w), 보다 특히, 약 40% 내지 약 60%(w/w)의 범위, 및 더욱 더 특히, 약 50%(w/w)의 양으로 존재한다. 상세하게, 용매(들) 및 친수성 담체(들)는 본 발명의 약제 조성물에 중량 기준으로 약 1:0.1 내지 약 1:9의 비로 존재한다. 더욱 상세하게, 본 발명의 약제 조성물이 경구 형태로 존재하는 경우에, 용매(들) 및 친수성 담체(들)는 본 발명의 약제 조성물에서 중량 기준으로 약 1:0.1 내지 약 1:2의 비로 존재하며; 본 발명의 약제 조성물이 캡슐 형태로 존재하는 경우에, 용매(들) 및 친수성 담체(들)는 본 발명의 약제 조성물에 중량 기준으로 약 1:1 내지 약 1:9의 비로 존재한다. 다른 한편으로, 친수성 담체(들) 및 계면활성제 시스템은 특히 함께, 본 발명의 약제 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 50% 내지 약 95%(w/w), 보다 특히, 약 65% 내지 약 85%(w/w) 범위, 및 보다 더 특히, 약 75%(w/w)의 양으로 존재한다. 상세하게, 친수성 담체(들) 및 계면활성제 시스템은 본 발명의 약제 조성물에서 중량 기준으로 약 1:0.3 내지 약 1:32.5, 더욱 상세하게, 약 1:1 내지 약 1:20, 더욱 더 상세하게, 약 1:1.5의 비로 존재한다.

[0055] 일부 구현예에서, 용매(들), 친수성 담체(들) 및 계면활성제 시스템은 본 발명의 약제 조성물에 중량 기준으로 약 2:3:4.5의 비로 존재한다.

[0056] 특정 구현예에서, 본 발명의 자가 미세-유화 약제 조성물은 쟁시타빈 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 물, 글리세롤, PEG, 폴리소르베이트, 및 올레오일 폴리옥시글리세라이드를 포함한다. 특정 예에서, 쟁시타빈은 약제 조성물의 중량을 기준으로 하여 약 2.00%(w/w)의 양으로 존재하며; 물은 약제 조성물의 중량을 기준으로 하여 약 20.00%(w/w)의 양으로 존재하며; 글리세롤 및 PEG는 함께 약제 조성물의 중량을 기준으로 하여 약 32.30%(w/w)의 양으로 존재하며; 폴리소르베이트, 및 올레오일 폴리옥시글리세라이드는 함께 약제 조성물의 중량을 기준으로 하여 약 45.70%(w/w)의 양으로 존재한다.

[0057] 특정 구현예에서, 본 발명의 자가-유화 약제 조성물은 쟁시타빈 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 물, 프로필렌 글리콜, PEG, 폴리소르베이트, 및 올레오일 폴리옥시글리세라이드를 포함한다. 특정 예에서, 쟁시타빈은 약제 조성물의 중량을 기준으로 하여 약 2.00%(w/w)의 양으로 존재하며; 물은 약제 조성물의 중량을 기준으로 하여 약 20.00%(w/w)의 양으로 존재하며; 프로필렌 글리콜 및 PEG는 함께 약제 조성물의 중량을 기준으로 하여 약 32.30%(w/w)의 양으로 존재하며; 폴리소르베이트, 및 올레오일 폴리옥시글리세라이드는 함께 약제 조성물의 중량을 기준으로 하여 약 45.70%(w/w)의 양으로 존재한다.

[0058] 특정 구현예에서, 본 발명의 자가-유화 약제 조성물은 쟁시타빈 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 물, 글리세롤, PEG, 폴리소르베이트, 올레오일 폴리옥시글리세라이드, 및 TPGS를 포함한다. 특정 예에서, 쟁시타빈은 약제 조성물의 중량을 기준으로 약 1.98%(w/w)의 양으로 존재하며; 물은 약제 조성물의 중량을 기준으로 하여 약 19.8%(w/w)의 양으로 존재하며; 글리세롤 및 PEG는 함께 약제 조성물의 중량을 기준으로 하여 약 31.98%(w/w)의 양으로 존재하며; 폴리소르베이트 및 올레오일 폴리옥시글리세라이드는 함께 약제 조성물의 중량을 기준으로 하여 약 45.25%(w/w)의 양으로 존재하며; TPGS는 약제 조성물의 중량을 기준으로 하여 약 0.99%(w/w)의 양으로 존재한다.

[0059] 본 발명의 약제 조성물은 캡슐, 정제, 분말, 또는 코팅된 과립을 포함하지만, 이로 제한되지 않는, 임의의 경구로 허용 가능한 투약 형태로 경구로 투여될 수 있으며, 이는 필요한 경우에, 결합제, 충전제, 충전제/결합제, 흡착제, 습윤제, 봉해제, 윤활제, 등과 같은 당해 분야에 공지된 약제학적 부형제를 함유할 수 있다.

[0060] 본 발명의 특정 구현예에서, 약제 조성물은 시일링된 연질 또는 경질 캡슐에 캡슐화된다. 캡슐은 GI 관의 특정 영역에서 용해하여 예를 들어, 이의 내용물을 여기에 방출하는 임의의 공지된 부류의 캡슐일 수 있다. 이러한 캡슐의 예는 장용 코팅된 연질 또는 경질 젤라틴 캡슐이다. 공지된 바와 같은, 장용 코팅은 위액에서 용해되지 않고 장에서 분해하는 물질 또는 물질들의 조합으로 코팅된다.

[0061] 본원에 기술된 SEP 조성물은 본 개시내용을 구려하여 당해 분야에서 통상적으로 사용되는 임의의 표준 방법을 이용하여, GEM을 하나 이상의 용매, 하나 이상의 친수성 담체, 및 계면활성제 시스템과 혼합함으로써 제조될 수

있다. 일부 구현예에서, GEM은 먼저 하나 이상의 용매 및 하나 이상의 친수성 담체와 혼합되고, 이후에, 계면활성제와 추가로 혼합된다. 제조의 세부사항은 하기 실시예에 기술된다.

[0062] GEM의 SEP 조성물은 Innopharmax, Inc.의 미국 특허출원공개번호 제2010/0273730호에 기술되어 있으며(예를 들어, 그러한 공개문에서 "제형 IV" 참조), 메트로놈 투여량을 전달하도록 조정된, 이러한 제형은 본원에 기술된 방법에서 사용될 수 있다.

실시예

[0064] 본 개시내용의 대상은 하기 실시예를 참조로 하여 기술된다. 이러한 실시예는 단지 예시 목적을 위해 제공되며, 이러한 대상은 이러한 실시예로 제한되지 않기 보다는 오히려, 본원에 제공된 교시의 결과로서 입증된 모든 변형예를 포함한다.

[0065] 하기 약어들이 실시예에서 사용된다:

[0066] "GEM"은 젠시타빈을 의미한다.

[0067] "5FU"는 5-플루오로우라실을 의미한다.

[0068] "Q3D"는 3일마다의 전통적인 의미를 갖는다.

[0069] "Q2D"는 2일마다의 전통적인 의미를 갖는다.

[0070] "GEMORAL"은 본원에 기술된 바와 같은, 경구 투여를 위해 제형화된 GEM의 자가-유화 제조물을 의미한다.

실시예 1

GEMORAL 제조

[0073] 본원에 기술된 GEMORAL 조성물은 단위 용량 당 80 mg의 GEM 유리 염기를 함유하도록 의도된 제형을 위해 단위 용량 당 양으로 표현된, 하기 조성을 갖는다:

물질	단위 용량 당 양 (mg)	백분율 (%)
젠티타빈 하이드로클로라이드	91.36	2.00 %
글리세린, USP	95.92	2.10 %
TWEEN® 80 (계면활성제)	1473.57	32.30 %
PEG400 (폴리에틸렌 글리콜)	1379.48	30.20 %
LABRAFIL® M 1944 CS (계면활성제)	613.91	13.40 %
물, 주사용 USP 멸균수	913.56	20.00 %
전체	4567.8	100.00 %

[0074]

[0075] 본원에 기술된 GEMORAL 조성물은 하기와 같이 제조하였다. 글리세린 및 PEG400을, 액체 표면에 가시적인 와류를 형성시키기에 충분한 상부개방형 용기에 계량하고 혼합하였다. 적어도 성분들이 더 이상 별도로 구별할 수 없을 때까지 혼합을 지속하였다. 이러한 용액에, 혼합을 지속하면서, 명시된 양의 GEM HCl을 글리세린/PEG400 혼합물을 약 5분의 과정에 걸쳐 점진적으로 첨가하고, 첨가 후 적어도 약 15분 동안 혼합을 지속하였다. 혼합을 지속하면서, 5 N NaOH를 첨가하여 혼합물을 6.00 ± 0.10로 조정하였다. 교반을 지속하면서 물을 혼합물에 첨가하였다. 추가 10분 동안 교반을 지속하고, 이후에 중지하였다. 이러한 포인트까지의 모든 단계를 실온 제어를 시행하지 않으면서, 약 실온인 시약을 사용하여 실온(약 20°C)에서 수행하였다.

[0076] LABRAFIL® 및 TWEEN® 80(계면활성제)을 합하고, 액체 표면에서 가시적인 와류를 형성하기에 충분히 30°C에서 명확하게 균질하게 될때까지 혼합하였다. 혼합을 지속하면서, GEM HCl-함유 혼합물을 계면활성제 혼합물과 합하고, 혼합물의 온도를 30°C에서 제어하면서 약 30분 동안 혼합을 지속하고, 이후에, 혼합을 중지하고, 합한 혼합물(GEMORAL 조성물)을 (예를 들어, 바이알에) 패키징하고, (예를 들어, 20 내지 25°C에서) 저장하였다.

[0077] 몇몇 실험을 위하여, GEMORAL 조성물을 개개 바이알에 패키징하고 저장하였으며, 이들 각각은 약 4.6 그램의 GEMORAL 조성물을 함유하였다. 다른 실험을 위하여, 보다 많은 양의 GEMORAL 조성물을 사용 전에 대량으로 저장하였다. GEMORAL 제형은 연질-겔 타입 캡슐을 포함하는, 다양한 투약 형태에 포함시키기에 적합하다. 예를 들어, 40 mg의 GEM(유리 염기 기준으로)을 함유한 소량의 GEMORAL 제형을 경구 투여를 위한 연질-겔 캡슐에, 단독으로 도입되거나, 다른 부형제와 혼합할 수 있다.

[0078] 본원에 기술된 이종이식된 마우스 연구에서 사용되는 투약 용액(유리 염기를 기준으로 1 및 0.3 mg/ml GEM)을 제조하기 위하여, 상술된 GEMORAL 제형을 실온(약 25°C)이 되게 하고, 실온에서 교반 하에서 탈이온수와 합하였

다.

[0079] 10 mg/kg GEM 경구 투약 용액을 제조하기 위하여, 6.289 그램의 1.6 mg/kg GEMORAL 용액(유리-염기 기준으로 1.6 mg/ml GEM을 함유한 조성물을 수득하기 위해 80 mg의 GEMORAL 제형을 탈이온수로 희석시킴으로써 제조됨)을 10 밀리리터 부피 플라스크에서 물과 합하였다. 교반 후에, 부피를 10.0 밀리리터가 되게 하고(1 mg GEM/ml 용액을 수득하기 위함), 용액을 제조 4시간 내에 개개 마우스 체중을 기준으로 하여 개개 이종이식된 마우스에 경구로 투여하였다.

[0080] 3 mg/kg GEM 경구 투약 용액을 제조하기 위하여, 1.887 그램의 1.6 mg/kg GEMORAL 용액을 10 밀리리터 부피 플라스크에서 물과 합하였다. 교반 후에, 부피를 10.0 밀리리터가 되게 하고(0.3 mg GEM/ml 용액을 수득하기 위함), 용액을 제조 4시간 내에 개개 마우스 체중을 기준으로 하여 개개 이종이식된 마우스에 경구로 투여하였다.

[0081] 실시예 2

[0082] 인간 담관암종의 이종이식된 마우스 모델에서 고용량 GEM 주사 및/또는 GEMORAL 투여의 생체내 효능

[0083] 본 실시예는 인간 환자-유래 담관암종의 집단이 이종이식된 마우스에 대한 켐시타빈의 효과에 대한 연구를 기술한 것이다. 이후에, 이종이식된 마우스를 5가지 치료요법 중 하나로 치료하고, 결과를 관찰하였다.

[0084] 본 연구에서 사용되는 이종이식된 마우스를 제조하기 위하여, 인간 환자로부터 얻어진 1차 인간 담관암종 단편을 "스톡(stock)" 수컷 BALB/c 누드 마우스에 주사하였다. 후속하여, 종양 단편(직경이 대략 2 내지 3 밀리미터 임)을 "스톡" 마우스로부터 수확하고, 다른 수컷 BALB/c 누드 마우스의 우측 옆구리에 피하로 접종하였다. 접종된 마우스에서 종양 발달을 이후에 관찰하였으며, 이의 종양 부피가 약 180 입방 밀리미터에 도달할 때까지 본 연구에 포함시키기 위한 40마리의 이러한 마우스를 선택하였다(체적은 종양 길이를 1/2(제곱된 종양 폭)와 곱함으로써 평가되었으며(즉, $L \times W^2/2$), 여기서, 길이 및 폭은 캘리퍼를 이용하여 측정됨). 마우스를 본 연구를 위해 각각 8 마리의 5개의 그룹으로 나누었으며, 각 그룹에서의 모든 마우스는 대략 동일한 크기의 종양을 갖는다. 마우스에 최초로 투약되는 날은 본 연구의 "1일"로 명명되었으며, 연구는 76일 동안 지속하였다. 마우스를 그룹 1, 2, 3, 4, 및 5로 나누었다. 각 그룹의 마우스를 동일하게 처리하였다.

[0085] 그룹 1의 마우스에 본 연구의 1, 4, 7, 및 10일에 60 mg/kg의 GEM을 복강내로 주사하였고, 이후에 추가 치료하지 않았다(즉, Q3D×4).

[0086] 그룹 2의 마우스에 본 연구의 1, 4, 7, 및 10일에 60 mg/kg의 GEM을 복강내로 주사하였다(즉, Q3D×4). 본 연구의 13일에 개시하여, 마우스에 본 연구의 종료까지 격일로 GEMORAL 조성물(하기에서 "10 mg/kg GEMORAL") 중 10 mg/kg GEM을 경구로 투여하였다(즉, Q2D×32).

[0087] 그룹 3의 마우스에 본 연구의 1, 4, 7, 및 10일에 60 mg/kg의 GEM을 복강내로 주사하였다(즉, Q3D×4). 또한, 연구 1일에 개시하여, 마우스에 본 연구의 종료까지 격일로 10 mg/kg GEMORAL를 경구로 투여하였다(즉, Q2D×38).

[0088] 그룹 4의 마우스에 본 연구의 1일에 개시하고 본 연구의 종료까지 확장하여, 격일로 10 mg/kg GEMORAL을 경구로 투여하였다(즉, Q2D×38).

[0089] 그룹 5의 마우스는 대조군이고, GEM을 투여하지 않았다. 이러한 마우스에 본 연구의 1, 4, 7, 및 10일에 염수를 복강내로 주사하였다(즉, Q3D×4). 본 연구의 13일에 개시하여, 마우스에 본 연구의 종료까지 격일로 증류된 탈이온수를 경구로 투여하였다(즉, Q2D×32).

[0090] 본 연구는 76일까지 지속되었으며, 다양한 그룹의 마우스에서의 체중 손실이 관찰되었다. 그룹 1 및 2 각각에 대하여, 8마리의 마우스 중 4마리는 76일에 사망하였다("사망"은 사망한 마우스 및 1000 입방 밀리미터 초과의 종양 크기를 나타내는 마우스 둘 모두를 포함함). 본 연구에서 사용되는 마우스의 생존율은 도 2에 도시되어 있다. 그룹 3에 대하여, 8마리의 마우스 중 6마리는 10일에 사망하였다. 그룹 4에 대하여, 모든 마우스가 76일까지 생존하였다는 사실에 의해 입증된 바와 같이 치료는 잘 용인되었다(대조군 그룹 5에서, 대조적으로, 모든 마우스는 약 62일에 사망하였다).

[0091] 도 1에 예시된 바와 같이, 그룹 1, 2, 3 및 4 각각으로부터의 마우스는 대조군 그룹 5의 마우스와 비교하여, 유의미한 종양 퇴행(즉, 항종양 반응)을 나타내었다.

[0092] 종양 부피에 대한 다양한 치료의 효과는 도 1에 도시되어 있다. 비히를 그룹(그룹 5)과 비교하여, 그룹 1, 2, 3

및 4의 마우스는 유의미한 항종양 반응을 나타내었다. 상이한 연구일에 비히를 치료와 비교하여, 항종양 반응을 반영하는 값(T/C %, 대조군{그룹 5}에서 평균 종양 부피에 대한 치료군에서의 평균 종양 부피의 비율로서 계산됨, 백분율로서 표현됨)은 표 1에 나타내었다. 그룹 1 마우스(즉, GEM의 MTD, 60 mg/kg Q3D×4; 누적 용량 = 240 mg/kg)는 14일에 유의미한 항종양 반응(T/C = 52%)을 나타내었다. 그룹 2 및 그룹 4의 마우스는 14일에 유사한 반응(58% 및 57%의 T/C 값)을 나타내었다. 14일까지 그룹 4에 대한 GEM의 누적 용량이 그룹 1의 단지 약 25%이었다는 것이 주목할 만하다.

[0093] 그룹 1에서의 동물은 그룹 1에서 예정된 투약(즉 11일 후)을 완료한 후에 유의미한 종양 성장을 나타내었다. 반대로, 그룹 2 및 그룹 4의 동물은 0일에 본래 종양 부피보다 42일 내지 76일의 보다 작은 종양 부피를 나타내었다. 단일 제제로서 또는 GEM-MTD 치료 후 GEMORAL은 비히를 치료와 비교하여 유의미한 항종양 반응을 형성시켰다(그룹 2 및 그룹 4 각각에 대해 T/C = 3%, 76일에 P<0.05). 또한, 그룹 2 및 그룹 4에서의 종양 부피는 47일 내지 76일의 MTD 스케줄(그룹 1)보다 유의미하게 더 큰 종양 성장 억제를 나타내었다(p<0.05).

표 1. 환자-유래 담관암종 이종이식에 대한 치료의 항종양 반응

그룹	14 일		42 일		73 일		76 일	
	T/C, %	P	T/C, %	P	T/C, %	P	T/C, %	P
1	52	<0.001	22	0.002	46	0.018	49	0.022
2	58	0.001	10	0.001	3	0.001	3	0.001
3	31	0.002	7	0.025	1	0.007	3	-
4	57	0.004	8	0.001	3	0.001	3	0.001
5	-	-	-	-	-	-	-	-

[0095]

주사된 GEM에 추가하여 GEMORAL을 수용하거나(그룹 2 및 그룹 3), GEMORAL 단독을 수용한(그룹 4) 종양-이식된 마우스는 주사된 GEM 단독을 수용한(그룹 1) 마우스보다 더 큰 종양 퇴행을 나타내었다. 본 연구의 첫 10일 동안 경구 및 주사된 켈시타빈 둘 모두를 수용한 마우스는 주사된 약물만을 수용한 것보다 더 높은 사망률을 나타내었다(잠재적인 약물 독성 효과). 경구 켈시타빈만을 수용한 마우스는 연구 종료까지, 단지 주사된 약물만을 또는 경구 및 주사된 약물 둘 모두를 수용한 것보다 더 낮은 사망률을 나타내었다.

[0097] 이러한 결과는, 경구 메트로놈 켈시타빈이 적어도 담관암종의 퇴행을 유도하기 위해 주사된 켈시타빈과 함께, 또는 주사된 켈시타빈 없이, 효과적으로 사용될 수 있다는 것을 나타낸다.

[0098] 실시예 3

[0099] 인간 담관암종의 제2 이종이식된 마우스 모델에서 고용량 GEM 주사 및/또는 GEMORAL 투여의 생체내 효능

[0100] 실시예 3은 인간 담관암종 세포주 HuCCT1의 세포가 이종이식된 마우스에 대한 GEM의 효과를 나타내는 연구이다. 이후에, 이종이식된 마우스를 5가지 치료 요법 중 하나로 치료하였으며, 결과는 90일의 연구 기간에 걸쳐 관찰되었다.

[0101] 본 연구에서 사용된 이종이식된 마우스를 제조하기 위해, 1×10^6 개의 HuCCT1 인간 담관암종 세포를 6주령 수컷 BALB/c 누드 마우스의 우측 옆구리 상에 피하 이식하였다. 종양 성장을 1주일에 1회 관찰하였으며, 종양 부피를 캘리퍼를 이용하여 $L \times W^2/2$ 로서 측정하였다. 이후에 이종이식된 마우스에서 종양 발달을 관찰하였으며, 이의 종양 부피가 약 124 입방 밀리미터에 도달하였을 때 본 연구에 포함시키기 위한 이러한 40마리의 마우스를 선택하였다. 마우스를 본 연구를 위해 각각 8마리의 마우스의 5개의 그룹으로 나누었다. 마우스에 최초로 투여한 날은 본 연구의 "0일"로 지정되었으며, 본 연구는 90일 동안 지속하였다.

[0102] 그룹 1의 마우스에 본 연구의 0, 3, 6, 및 9일에 60 mg/kg의 GEM을 복강내로 주사하였고(즉, Q3D×4), 그 후에 추가로 치료하지 않았다.

[0103] 그룹 2의 마우스에 본 연구의 0, 3, 6, 및 9일에 60 mg/kg의 GEM을 복강내로 주사하였다(즉, Q3D×4). 본 연구의 13일에 개시하여, 마우스에 본 연구의 종료까지 격일로 GEMORAL 조성물 중 10 mg/kg GEM(하기에서 "10 mg/kg GEMORAL")을 경구로 투여하였다(즉, Q2D×40).

[0104] 그룹 3의 마우스에 본 연구의 0, 3, 6, 및 9일에 60 mg/kg의 GEM을 복강내로 주사하였다(즉, Q3D×4). 또한, 본 연구의 1일에 개시하여, 마우스에 본 연구의 종료까지 격일로 10 mg/kg GEMORAL를 경구로 투여하였다(즉, Q2D×46).

[0105] 그룹 4의 마우스에 본 연구의 1일에 개시하여 본 연구의 종료까지 연장하여, 격일로 10 mg/kg GEMORAL을 경구로

투여하였다(즉, Q2D×46).

[0106] 그룹 5의 마우스는 대조군으로서, GEM이 투여되지 않았다. 이러한 마우스에 연구의 0, 3, 6 및 9일에 염수를 복강내로 주사하였다(즉, Q3D×4). 연구 13일에 개시하여, 마우스에 본 연구의 종료까지 격일로 중류된, 탈이온수를 경구로 투여하였다(즉, Q2D×40).

[0107] 본 연구는 90일까지 지속하였으며, 다양한 그룹들의 마우스 간의 체중 손실을 관찰하였다. 그룹 3에서, 모든 마우스는 12일까지 20% 이상의 체중을 손실하였다. 치료는 도 4에 도시된 생존율에 의해 나타낸 바와 같이, 모든 다른 치료 그룹(즉, 그룹 1, 2 및 4)에서 용인되었다. 생존율은 Kaplan-Maier 분석을 이용하여 계산되었으며, 90일에 생존율은 그룹 1에 대해 50%(4/8마리 마우스)이었고, 그룹 2에 대해 87.5%(7/8마리 마우스)이었고, 그룹 3에 대해 0%(0/8마리 마우스)이었고, 그룹 4에 대해 87.5%(7/8마리 마우스)이었고, 그룹 5에 대해 37.5%(3/8마리 마우스)이었다. 그룹 1, 2, 3, 4 및 5에서의 마우스에 대한 평균 생존 시간(MST)은 각각 69일, >90일, 8일, >90일 및 79일이었다. 그룹 2 및 그룹 4에서의 마우스에 대한 MST는 비히를 치료(그룹 5)와 비교하여 어느 정도 유의미하게 연장되었다. MST는 그룹 1, 3 및 5에서의 마우스 간에 유의미한 차이가 없었다.

[0108] 도 3에 예시된 바와 같이, 그룹 1, 2, 3 및 4 각각으로부터의 마우스는 대조군 그룹 5의 마우스와 비교하여, 유의미한 종양 퇴행(즉, 항종양 반응)을 나타내었다. 상이한 연구일에 비히를 치료와 비교하여, 항종양 반응을 반영하는 값(T/C %)은 표 2에 나타내었다. 그룹 1, 2 및 4의 마우스는 각각 6일 내지 30일, 6일 내지 90일, 및 12일 내지 76일에 유의미한 항종양 반응을 나타내었으며, 최대 종양 성장 억제 값은 그룹 1에 대해 27일에 47%이었고, 그룹 2에 대해 37일에 27%이었고, 그룹 4에 대해 37일에 36%이었다. 12일까지, 그룹 4에 대한 GEM의 누적 용량이 그룹 1의 누적 용량의 약 25%에 불과하다는 것이 주목할 만하다.

표 2. HuCCT1 담관암종 이종이식에 대한 치료의 항종양 반응

그룹	12 일		37 일		58 일		76 일		90 일	
	T/C, %	P	T/C, %	P	T/C, %	P	T/C, %	P	T/C, %	P
1	54	0.013	60	0.129	93	0.789	96	0.864	82	0.422
2	49	0.008	27	0.007	38	<0.001	63	0.017	70	0.032
3	28	0.038	18	-	24	-	46	-	59	-
4	60	0.024	36	0.0158	44	0.001	67	0.043	86	0.155
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[0110]

[0111] 이러한 연구에서, 본 발명자는 메트로놈 경구 용량의 GEM이 주사와 함께 또는 주사 후에 투여되었는 지의 여부에 따라, 약 MTD의 GEM의 복강내 주사가 생체내에서 담관암종 종양 성장을 유의미하게 억제할 수 있고, 경구 메트로놈 GEM이 또한 GEM 주사의 부재 하에 생체 내에서 담관암종 종양 성장을 유의미하게 억제할 수 있다는 것을 발견하였다. 그러나, GEM 주사는 30일 후에 그룹 1의 마우스에서 관찰된 종양 성장에서 지시된 바와 같이, GEM 주사가 중지된 후에 유의미한 항종양 활성을 계속 나타내지 않았다. 종양 재발은 적어도 때때로, 임상 화학요법을 따르는 것으로 알려져 있으며, 이러한 데이터는 그러한 경험을 반영하는 것으로 나타난다. 본 발명자는 비경구 GEM 치료법과 결합된 경구 메트로놈 GEM이 더 긴 기간 동안 종양 성장을 억제하는 지의 여부를 평가하였다. 결과는, 비경구 GEM 치료법과 결합된 경구 메트로놈 GEM이 적어도 34일 내지 58일에 주사된 GEM 단일치료법에 비해 종양 성장 억제를 유의미하게 연장함을 나타낸다. 또한, 경구 메트로놈 GEM 치료법(즉, 그룹 4), 또는 비경구 GEM 치료법 이후 경구 메트로놈 GEM 치료법(즉, 그룹 2)은 각각 적어도 76일 및 90일까지 비히를 치료와 비교하여 유의미한 항종양 활성을 나타내었다. 또한, 단일치료법으로서 또는 비경구 GEM 치료법 이후에, 경구 메트로놈 GEM 단일치료법은 비히를 치료와 비교하여 생존 기간을 유의미하게 연장시켰다.

[0112] 요약하면, 본 실시예에서 나타낸 결과는, 단일치료법으로서 또는 비경구 GEM 치료법 후에, 경구 메트로놈 GEM 단일치료법이 생체 내에서 HuCCT1 담관암종 종양 성장을 억제하였고 생존 기간을 연장하였음을 나타내는데, 이는 이러한 치료법이 GEM에 민감한 적어도 담관암종 및 다른 종양을 치료하기 위한 신규한 방법을 제공할 수 있음을 시사한다.

[0113] 실시예 4

[0114] 인간 췌장암의 이종이식된 마우스 모델에서 고용량 GEM 주사 및/또는 GEMORAL 투여의 생체내 효능

[0115] 실시예 4는 인간 췌장암 세포주 CFPAC-1의 세포가 이종이식된 마우스에 대한 GEM의 효과의 연구이다. 이종이식된 마우스는 이후에, 6개의 치료 요법 중 하나로 치료되었으며, 결과는 91일의 연구 기간에 걸쳐 관찰되었다.

[0116] 본 연구에서 사용되는 이종이식된 마우스를 준비하기 위하여, 1×10^6 개의 인간 CFPAC-1 췌장암 세포를 6주령 수

컷 BALB/c 누드 마우스의 우측 옆구리 상에 피하 이식하였다. 종양 성장을 1주에 1회 관찰하였으며, 종양 부피로 캘리퍼에 의해 $L \times W^2/2$ 로서 측정하였으며, 종양 부피가 약 141 입방 밀리미터에 도달하였을 때 본 연구에 포함시키기 위한 48마리의 마우스를 선택하였다. 마우스를 본 연구를 위해 각각 8마리의 마우스의 6개의 그룹으로 나누었다. 마우스가 최초로 투여된 날을 본 연구의 "0일"로 지정하였으며, 연구는 91일 동안 지속하였다.

[0117] 그룹 1의 마우스에 0일에 그리고 그 후에 66일까지 3일에 한번씩 120 mg/kg의 GEM가 복강내로 주사되었고(즉, Q3D×23), 그 후에 추가로 치료되지 않았다.

[0118] 그룹 2의 마우스에 본 연구의 0, 3, 6, 및 9일에 120 mg/kg의 GEM을 복강내로 주사하였다(즉, Q3D×4). 본 연구의 12일에 개시하여, 마우스에 66일까지 격일로 GEMORAL 조성물 중 10 mg/kg GEM(하기에서 "10 mg/kg GEMORAL")을 경구로 투여하였으며(즉, Q2D×28); 이후에, 마우스에 추가로 치료하지 않았다.

[0119] 그룹 3의 마우스에 본 연구의 0, 3, 6, 및 9일에 120 mg/kg의 GEM을 복강내로 주사하였다(즉, Q3D×4). 본 연구의 12일에 개시하여, 마우스에 66일까지 매일 GEMORAL 조성물 중 3 mg/kg GEM(하기에서 "3 mg/kg GEMORAL")을 경구로 투여하였으며(즉, QD×55); 이후에, 마우스에 추가로 치료하지 않았다.

[0120] 그룹 4의 마우스에 본 연구의 0일에 개시하여 본 연구의 종료까지 연장하여, 매일 3 mg/kg GEMORAL을 경구로 투여하였다(즉, QD×92).

[0121] 그룹 5의 마우스에 본 연구의 0일에 개시하고 본 연구의 종료까지 연장하여, 격일로 10 mg/kg GEMORAL을 경구로 투여하였다(즉, Q2D×46).

[0122] 그룹 6의 마우스는 대조군으로서, GEM이 투여되지 않았다. 이러한 마우스에 본 연구의 0, 3, 6, 및 9일에 염수를 복강내로 주사하였다(즉, Q3D×4). 본 연구의 13일에 개시하여, 마우스에 본 연구의 종료까지 격일로 중류된, 탈이온수를 경구로 투여하였다(즉, Q2D×28).

[0123] 본 연구는 91일까지 지속하였다. 본 연구에서 사용된 마우스의 생존율은 도 6에 도시되어 있다. 생존율은 Kaplan-Maier 분석을 이용하여 평가되었다("사망"은 사망한 마우스 및 2500 입방 밀리미터 초과의 종양 크기를 나타낸 마우스 둘 모두를 포함함). 그룹 1, 2, 3, 4, 5, 및 6에서의 마우스에 대한 MST는 각각 >91일, >91일, >91일, 53.5일, >91일, 및 60일이었다. 그룹 1, 2, 3 및 5에서의 마우스에 대한 MST는 비히를 치료(그룹 6)와 비교하여 어느 정도 유의미하게 연장되었다. MST는 그룹 4 및 비히를 그룹(그룹 6)에서의 마우스 간에 유의미하게 차이가 나지 않았다.

[0124] 각 그룹의 마우스에 대한 종양 성장은 도 5에 도시되어 있다. 그룹 1, 2, 3, 4 및 5 각각의 마우스는 비히를 치료(그룹 6)와 비교하여 14 내지 91일에 유의미한 항종양 반응을 나타내었다. 최대 항종양 반응은 그룹 1의 마우스에 대해 81일에(T/C 0%), 그룹 2의 마우스에 대해 39일에(T/C 0.8%), 그룹 3의 마우스에 대해 67일에(T/C 0%), 그룹 4의 마우스에 대해 74일에(T/C 0.1%), 및 그룹 5의 마우스에 대해 77일에(T/C 3%) 관찰되었다. 또한, 비히를 치료 그룹(그룹 6)의 마우스에서의 종양 부피와 비교하여, 각 치료 그룹의 마우스는 1 내지 2주의 치료 후에 종양 퇴행을 나타내었다. 여러 치료 그룹에서 적어도 일부 마우스는 그룹 1의 마우스에 대해 44 내지 91일에(91일에 6/8마리 마우스 종양 부재), 그룹 2의 마우스에 대해 32 내지 91일에(91일에 6/8마리 마우스 종양 부재), 그룹 3의 마우스에 대해 28 내지 91일에(91일에 5/8마리 마우스 종양 부재), 그룹 4의 마우스에 대해 39 내지 91일에(91일에 2/8마리 마우스 종양 부재) 종양 부재였다.

[0125] 일부 마우스는 부분 반응 속도를 나타내었는데, 이는 (부모 종양 부피에 비해) 종양 부피의 적어도 30% 감소가 관찰되었음을 의미한다. 이러한 마우스의 비율은 그룹 3에서 13%(1/8마리 마우스)였고, 그룹 4에서 25%(2/8마리 마우스)였고, 그룹 5에서 38%(3/8마리 마우스)였다.

[0126] 이러한 연구에서, 본 발명자는 GEM의 경구 메트로놈 투여, MTD 부근 GEM의 복강내 주사, 및 이러한 치료법들의 결합이 마우스내에 이종이식된 인간 췌장암 세포주에 대한 생체내 효능을 나타냄을 발견하였다. 이러한 데이터는 이러한 치료가 인간에서 췌장암을 치료하기 위해 사용될 수 있음을 나타낸다.

[0127] 실시예 5

[0128] 인간 췌장암의 이종이식된 마우스 모델에서 5-플루오로우라실 주사 후 GEMORAL 투여의 생체내 효능

[0129] 5-플루오로우라실(5FU) 주사를 사용한 췌장암 단일치료법은 공지되어 있다. 그러나, 일부 췌장 종양은 5FU 치료법에 대해 반응하지 않는다(또는 강하게 반응하지 않는다). 본 발명자는 이종이식 모델을 이용하여 5FU-비-반응성 췌장 종양에서 제2선 치료로서 경구 메트로놈 GEM 투여를 조사하였다.

- [0130] 본 연구에서 사용되는 이종이식된 마우스를 준비하기 위하여, 1×10^6 개의 인간 CFPAC-1 췌장암 세포를 6주령 수컷 BALB/c 누드 마우스의 우측 옆구리 상에 피하 이식하였다. 종양 성장을 1주에 1회 관찰하였으며, 종양 부피로 캘리퍼에 의해 $L \times W^2/2$ 로서 측정하였으며, 본 연구에 포함시키기 위한 마우스를 이의 종양 부피가 약 131 입방 밀리미터에 도달하였을 때 선택하였다. 마우스를 본 연구를 위해 각각 6 내지 8마리의 마우스의 4개의 그룹으로 나누었다. 마우스가 최초로 투여된 날을 본 연구의 "0일"로 지정하였으며, 연구는 112일 동안 지속하였다.
- [0131] 본 연구의 0일에 개시하여, 마우스에 본 연구의 종료까지 연장하여, 그룹 1의 마우스에는 격일로 10 mg/kg GEMORAL을 경구로 투여하였다(즉, Q2D×56).
- [0132] 그룹 2의 마우스에 0일에 시작하여 본 연구의 첫 9주 동안 지속하여 20 mg/kg의 5FU를 1주에 3회 복강내로 주사하였다. 본 연구의 63일에 개시하여, 마우스에 본 연구의 종료까지 격일로 10 mg/kg GEMORAL을 경구로 투여하였다(즉, Q2D×25).
- [0133] 그룹 3의 마우스에 0일에 시작하여 본 연구의 첫 3주 동안 지속하여 20 mg/kg의 5FU를 1주에 3회 복강내로 주사하였다. 본 연구의 21일에 개시하여, 마우스에 본 연구의 종료까지 격일로 10 mg/kg GEMORAL을 경구로 투여하였다(즉, Q2D×46).
- [0134] 그룹 4의 마우스는 대조군으로서, 5FU 또는 GEM이 투여되지 않았다. 이러한 마우스에 본 연구의 0, 3, 6, 및 9일에 염수를 복강내로 주사하였다(즉, Q3D×4). 본 연구의 13일에 개시하여, 마우스에 본 연구의 종료까지 격일로 증류되고 탈이온화된 물을 경구로 투여하였다(즉, Q2D×51).
- [0135] 본 연구는 112일까지 지속하였다. 본 연구에서 사용되는 마우스의 생존율은 도 8에 도시되어 있고, Kaplan-Maier 분석을 이용하여 평가되었다("사망(dead)"은 사망한 마우스 및 2500 입방 밀리미터 초과의 종양 크기를 나타내는 마우스 둘 모두를 포함함). 그룹 1, 2, 3 및 4에서의 마우스에 대한 MST는 각각 >112일, >112일, >112일, 및 60일이었다. 그룹 1, 2 및 3에서의 마우스에 대한 MST는 비히클 치료(그룹 4)와 비교하여 어느 정도 유의미하게 연장되었다.
- [0136] 각 그룹에서의 마우스에 대한 종양 성장은 도 7에 도시되어 있다. 그룹 1, 2 및 3 각각에서의 마우스는 비히클 치료(그룹 4)와 비교하여, 그룹 1의 경우 11 내지 112일에, 그룹 2의 경우 74 내지 112일에, 및 그룹 3의 경우 32 내지 112일에 유의미한 항종양 반응을 나타내었다. 최대 항종양 반응은 그룹 1의 마우스에 대해 77일(T/C 3%)에, 그룹 2의 마우스에 대해 105일(T/C 39%)에, 및 그룹 3의 마우스에 대해 112일(T/C 8%)에 관찰되었다.
- [0137] 그룹 2 및 그룹 3의 마우스에서 5FU 치료로 인한 유의미한 항종양 반응이 관찰되지 않았다. 그러나, 경구 메트로놈 GEM으로 인한 항종양 반응은 GEMORAL 투여 개시 직후에 관찰 가능하였다(항종양 반응은 적어도 그룹 2의 경우에 74일 및 그룹 3의 경우에 32일에 시작한 비히클-치료된 마우스와는 유의미하게 상이함).
- [0138] 그룹 3의 1마리의 마우스에서는 112일까지 종양이 존재하지 않았다.
- [0139] 이러한 결과는, 경구 메트로놈 GEM 투여가 5FU-치료된 췌장암에 대한 제2선 치료로서 또는 5FU 치료에 반응하지 않는 이러한 암의 1차 치료를 위해 사용될 수 있다는 것을 나타낸다.
- [0140] 실시예 6
- [0141] 인간 환자에서 메트로놈 용량 선택을 위한 GEMORAL에 대한 MTD의 결정
- [0142] 용량 상승 연구를 GEM 경구 제형으로 경구로 투여된 GEM에 대한 MTD를 결정하기 위한 시도로 각각 3 내지 6명의 인간 환자(평균 체중은 약 60 kg임의 순차적 코호트에서 수행하였다. 연구된 용량 범위에 걸쳐 GEMORAL에 대한 DLT는 관찰되지 않았다. 이러한 실험에서는, GEM 경구 제형으로 경구로 투여된 GEM에 대한 MTD가 연구된 투약 스케줄에서 80 mg 용량(1.33 mg/kg에 해당함)을 초과함을 나타낸다.
- [0143] 이러한 연구의 제1 단계에서, GEMORAL을 용량 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 mg GEM(GEM 유리 염기 기준으로 표현됨)(0.033 mg/kg, 0.083 mg/kg, 0.17 mg/kg, 0.33 mg/kg, 0.50 mg/kg, 0.67 mg/kg, 0.83 mg/kg, 1.00 mg/kg, 1.17 mg/kg, 1.33 mg/kg에 해당됨) 중 하나로 개개 인간 환자에게 경구로 투여하였다. 선택된 용량을 21일 연구 사이클의 1, 3, 5, 8, 10, 및 12일째(즉, 총 6회 용량)에 각 환자에게 경구로 투여하였다. 각 코호트에서, 투약 요법이 잘 용인되었다. 임의의 용량 코호트에 대해 임의의 환자에서 DLT가 일어나지 않았다. 이에 따라, MTD는 식별되지 않았지만, 80 mg이 이러한 투약 요법에 대해 안전한 용량인 것으로 결정되었다.
- [0144] 진행된 담도암을 위한 일차 화학요법 또는 복합 화학방사선요법 이후에 GEMORAL의 개방 라벨, 다기관 연구가 평

가될 것이다. 이러한 연구는 2 파트, 즉, 용량 상승 단계(파트 1) 및 용량 확장 단계(파트 2)로 수행될 것이다.

[0145] 파트 1 및 파트 2 둘 모두에서, 적격 환자는 21일 사이클의 1, 3, 5, 8, 10, 12, 15, 17, 및 19일째(사이클 당 9회 용량)에 연질겔 투약 형태로 GEMORAL을 경구로 투여되도록 지정될 것이다. 사이클 사이에 갭이 존재하지 않을 것이며, 즉, 다음 사이클은, 2일 연속 투약이 허용되지 않는다는 것을 제외하고 이전 사이클의 21일 후에 다음날(즉, 제2 사이클의 경우 전체 22일) 바로 시작할 것이다. 용량들 사이의 적어도 하루가 존재할 것이다.

[0146] 파트 1: 용량 상승 단계(단계 1b)

[0147] 본 연구의 파트 1은 사전규정된 용량 수준에서 3+3 용량 상승 방식을 따를 것이다. 코호트 당 40 mg(0.67 mg/kg), 80 mg(1.33 mg/kg), 및 120 mg(2.00 mg/kg)의 증가하는 용량을 갖는 3 내지 6명의 환자의 순차적 코호트가 존재할 것이다. 환자내 용량 상승이 존재하지 않을 것이다. 사이클 1(21일)은 용량 제한 독성(DLT) 평가 시기로서 규정된다. MTD가 120 mg(2.00 mg/kg)까지 용량 상승 후 식별되지 않은 경우에, 100 mg(1.67 mg/kg)의 중간 용량 수준이 또한 평가될 수 있다. 중간 용량 수준이 평가된 경우에, 최대 6명의 추가 환자가 그러한 용량 수준으로 등록될 것이다.

[0148] 파트 2: 용량 확장 단계(단계 2)

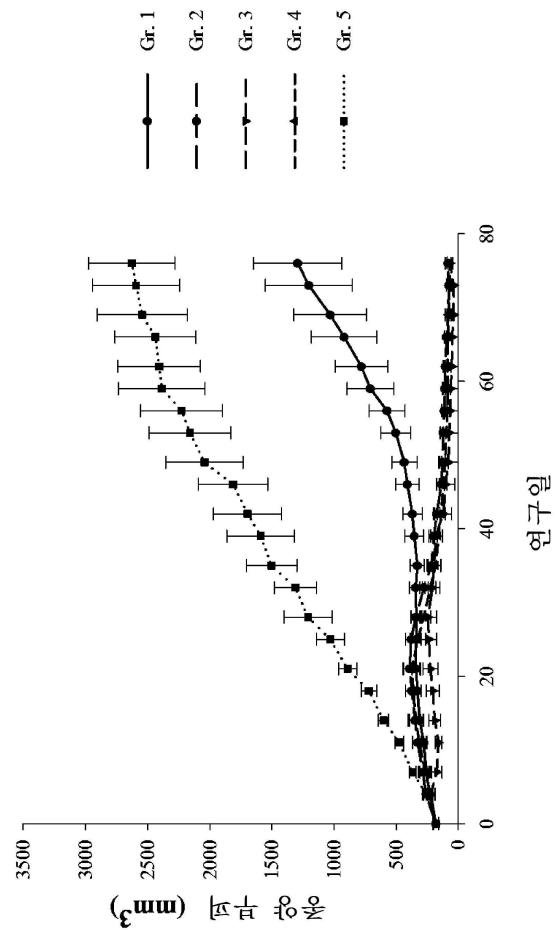
[0149] 코호트에서 6명의 환자 중 2명 미만이 DLT를 경험한 시험된 GEMORAL 연질겔 투약 형태의 최고 용량 수준은 본 연구의 파트 2에서 확장될 것이다. 또한, 파트 1에서 선택된 최고 용량 수준이 치료 동안 누적 독성을 야기시킬 수 있기 때문에, 6명의 환자 중 적어도 2명이 DLT를 경험한 파트 1에서 평가된 최고치보다 낮은 차선의 최저 용량 수준이 또한, 파트 2에서의 평가를 위해 확대될 것이다. MTD가 본 연구의 파트 1에서 식별되지 않은 경우에, 파트 2에서 사용되는 2개의 용량 수준은 120 mg(2.00 mg/kg) 및 80 mg(1.33 mg/kg)이거나, 100 mg(1.67 mg/kg)의 중간 용량이 파트 1에서 평가된 경우에, 120 mg(2.00 mg/kg) 및 100 mg(1.67 mg/kg)일 것이다.

[0150] 본원에 인용된 모든 특허, 특허출원, 및 공개문의 개시내용은 전문이 본원에 참고로 포함된다.

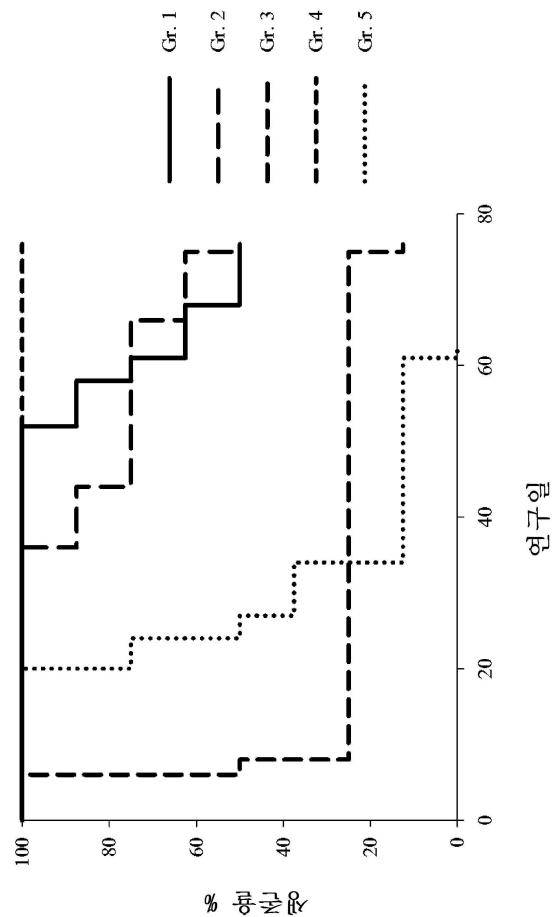
[0151] 이러한 대상이 특정 구현예를 참고로 하여 개시되어 있지만, 다른 구현예 및 변형예가 본원에 기술된 대상의 실제 사상 및 범위를 벗어나지 않으면서 당업자에 의해 고안될 수 있다는 것은 자명하다. 첨부된 청구범위는 모든 이러한 구현예 및 균등한 변형예를 포함한다.

도면

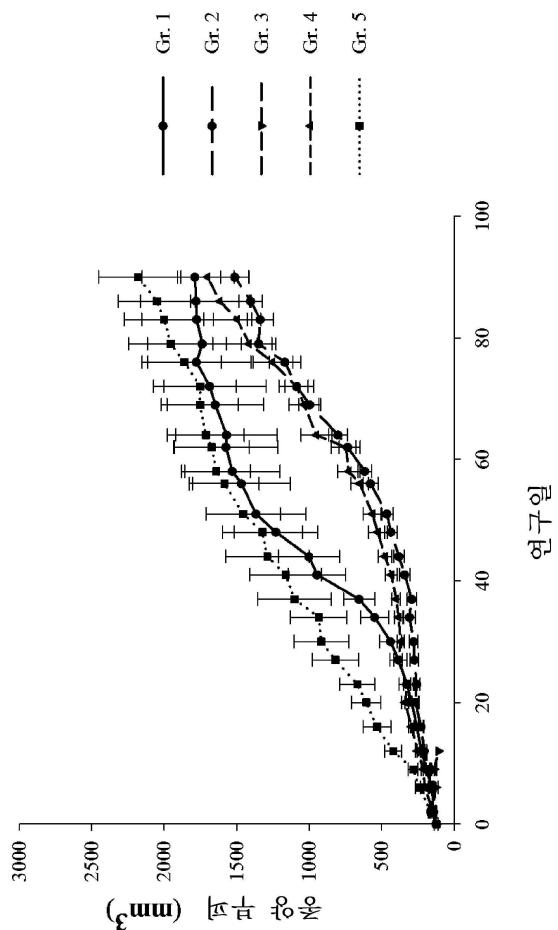
도면1



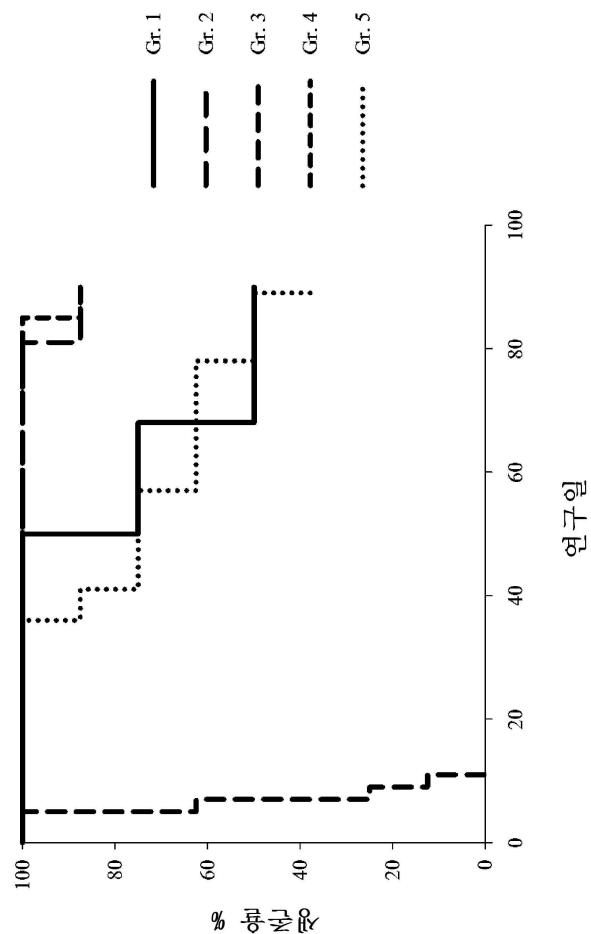
도면2



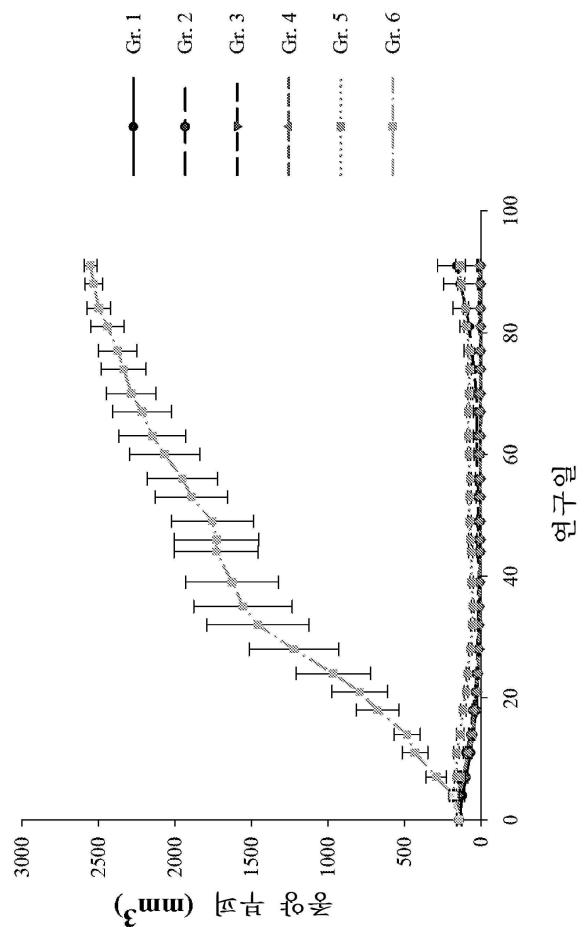
도면3



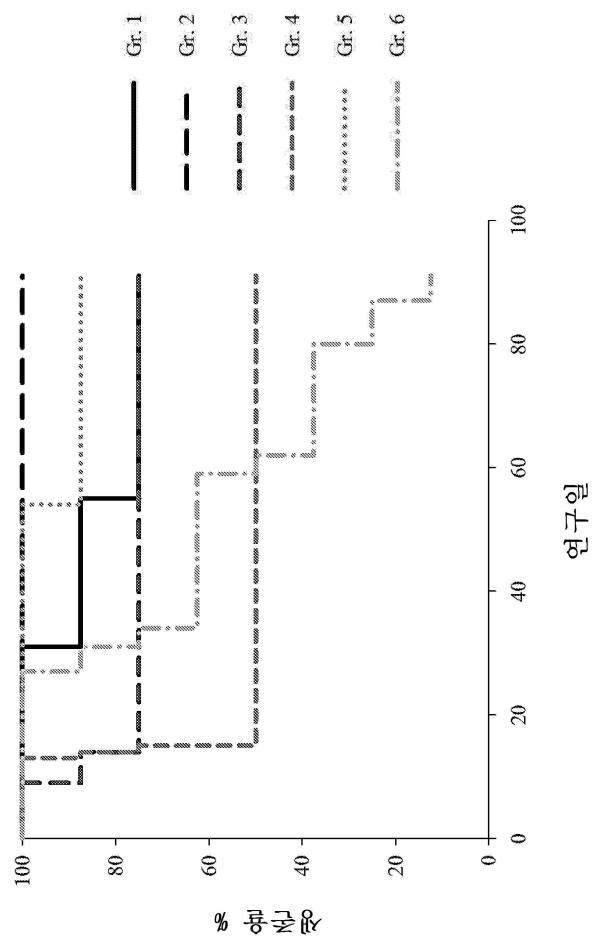
도면4



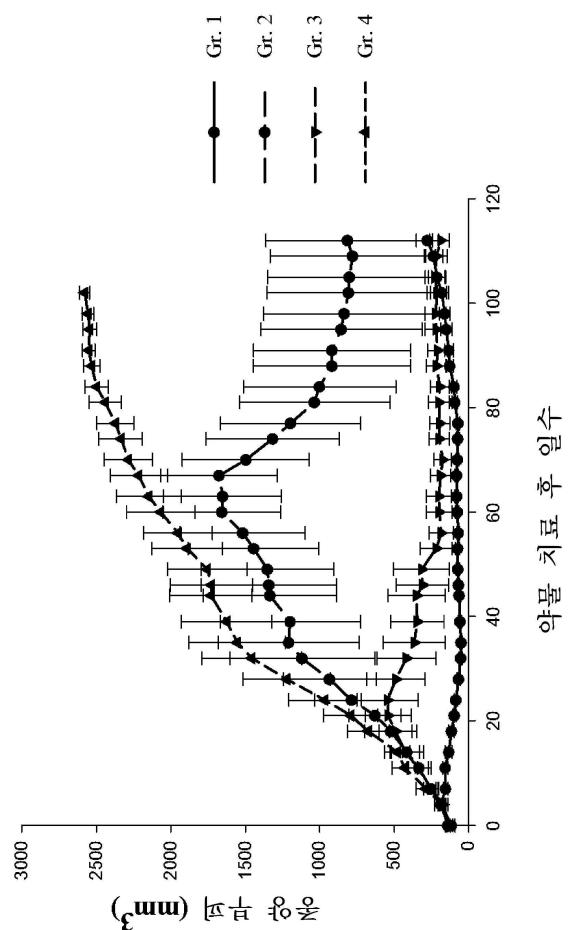
도면5



도면6



도면7



도면8

