



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0048706
(43) 공개일자 2012년05월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 33/36 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7008137
(22) 출원일자(국제) 2010년09월09일
심사청구일자 2012년03월29일
(85) 번역문제출일자 2012년03월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2010/048314
(87) 국제공개번호 WO 2011/034775
국제공개일자 2011년03월24일
(30) 우선권주장
61/243,648 2009년09월18일 미국(US)

(71) 출원인
코미녹스 인코포레이티드
케이만 군도 조지타운 그랜드 케이만
케이와이1-1104 닥터 로이즈 드라이브 36 에이 케
이만 파이낸셜 센터 1
(72) 발명자
조 용준
미국 뉴저지 07624, 클로스터, 14 트루먼 코트
양 용진
경기도 성남시 분당구 구미동 에스케이 타운 하우스 25404
(74) 대리인
특허법인씨엔에스

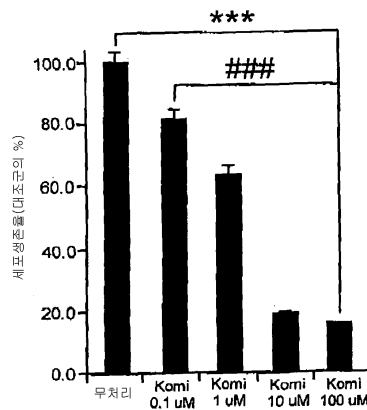
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 **뇌종양 치료 방법**

(57) 요약

본 발명은 필요로 하는 대상자에게 치료적으로 유효한 양의 소듐 메타 아르세나이트를 단독으로 또는 다른 항뇌종양 약물과 함께 투여하는 것을 포함하는 뇌종양 치료 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1a



특허청구의 범위

청구항 1

인간 환자에서 뇌종양의 치료용 약학 조성물의 제조에 사용되는 소듐 메타 아르세나이트의 용도로서, 상기 소듐 메타 아르세나이트는 인간 혈액 뇌관문(blood-brain barrier)을 가로지르는, 소듐 메타 아르세나이트의 용도.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 약학 조성물은 경구 투여용으로 제형화되는, 소듐 메타 아르세나이트의 용도.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 약학 조성물은 2.5-20mg 양의 소듐 메타 아르세나이트를 운반하도록 제형화되는, 소듐 메타 아르세나이트의 용도.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 뇌종양은 적어도 하나의 화학치료제를 이용한 치료에 난치성인, 소듐 메타 아르세나이트의 용도.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 뇌종양은 핍지교종, 희소별아교세포종, 성상세포종, 수질아세포종, 수막종, 신경초종, 혈관아세포종(hemangioblastoma) 또는 혈관세포종(hemangiocytoma)인, 소듐 메타 아르세나이트의 용도.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 약학 조성물은 정맥 내 운반용으로 제형화되는, 소듐 메타 아르세나이트의 용도.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 뇌종양은 수술에 의해 전체적으로 또는 부분적으로 제거된, 소듐 메타 아르세나이트의 용도.

청구항 8

경구 또는 정맥 내 운반용으로 제형화된 소듐 메타 아르세나이트의 1 이상의 투여량 유닛; 및

소듐 메타 아르세나이트와 다르며 경구 또는 정맥 내 투여용으로 제형화된 항뇌종양 화학치료제의 1 이상의 투

여량 유닛
을 포함하는, 키트.

청구항 9

제8항에 있어서,
상기 항뇌종양 화학치료제는 알킬화제, 엽산길항제 및 토포이소머라아제로부터 선택되는, 키트.

명세서

기술분야

[0001] 관련 출원에 대한 전후 참조

[0002] 본 출원은 미국 가출원 제 61/243,648호(2009년 9월 18일 출원)에 대한 우선권을 주장한다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 신경교종, 수모 세포종 또는 수막종과 같은 뇌종양의 치료 방법을 제공하며; 보다 구체적으로, 본 발명은 뇌종양을 예방, 치료, 감소 또는 소멸 메타 아르세나이트의 예방 및/또는 치료적으로 유효한 양 또는 요법을 제공한다.

배경기술

[0005] 혈액 뇌관문(blood-brain barrier)(BBB)은 물질이 뇌로 들어가는 것을 엄격히 조절하는 혈관을 경유하는 투과성 배리어이다. 신체의 다른 영역을 제공하는 모세혈관과 달리, 뇌를 관류시키는 모세혈관은 페너스트레이션(fenestration)이 없는 특별한 내피 세포와 함께 늘어서고, 내피 융합막으로 감싸진다. 이러한 치밀한 내피는 대사 배리어와 함께 BBB의 기초를 형성하는 것으로 여겨지는 물리적 배리어를 제공한다.

[0006] 상기 BBB는 병원체(예, 바이러스) 및 전신성 혈액 공급 조성의 변화(예, 전해질 수준)를 포함하는 순환 시스템의 다른 위험요소에 대해 뇌를 보호한다. 상기 배리어는 완전하지 않다. 하지만 상기 배리어는, 상기 배리어를 통해 자유롭게 확산될 수 있는 작은 지용성(친유성) 분자와 같은 특정 물질의 출입을 허용한다. 또한, 상기 BBB는 뇌 기능에 필수적인 글루코즈 및 아미노산과 같은 필수 영양분의 출입을 허용한다. 이러한 영양분은 일반적으로 수용성(친수성)이며, 담체-매개 운반, 리셉터-매개 통과세포외배출(transcytosis) 및 흡수-매개 통과세포외배출과 같이 BBB를 가로지르는 보다 복잡한 메카니즘을 필요로 한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 일반 환경 하에서는 보호적인 한편, 상기 BBB는 약물 및 다른 치료 분자를 뇌로 운반하는 것을 방해한다. 상기 BBB는 중추 신경계(CNS) 약물의 98% 이상의 운반을 차단하는 것으로 보고된 바 있다(Pardridge, W J. "Nature Rev.: Drug Discovery 2002 1:131-139). 특히 인구 노령화 및 뇌졸중, 알츠하이머병 및 파킨슨병과 같은 신경 퇴행성 질병의 발생률이 증가함에 따라, 상기 BBB에 의해 제기되는 약물 운반 챌린지(challenge)는 강력하다. 그 문제는 특히 체내 어디에서의 종양 치료시에도 효과적인 항암 약물로부터 혜택을 받지 못하는 악성 뇌종양에 걸린 환자에서 극심하다. 따라서, 혈액 뇌관문을 가로지를 수 있으며 뇌종양을 효과적으로 치료할 수 있는 항암 약물이 당해 기술분야에 크게 요구된다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명에 따르면, 필요로 하는 대상자에게 치료적으로 유효한 양의 소듐 메타 아르세나이트(NaAsO_2) 단독 또는 이를 다른 항암제 또는 치료와 병용하여 투여함으로써 뇌종양의 치료가 이루어진다. 항암제의 다른 비제한적인 예는 알킬화제, 엽산길항제 및 토포이소머라아제, 그리고 적절하다면 화학요법 감각제를 포함한다.

[0009] 본 발명의 일 견지로, 본 발명은 필요로 하는 대상자에게 치료적으로 유효한 양의 소듐 메타 아르세나이트를 투여하는 것을 포함하는 뇌종양 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명의 이러한 견지와 관련된 일 구현으로, 상기 뇌종양은 신경교종이다. 다른 관련 구현으로, 소듐 메타 아르세나이트는 경구 또는 주사에 의해 투여된다. 다른 관련 구현으로, 소듐 메타 아르세나이트는 하루에 1회 이상 0.001-20mg/Kg의 단위 투여량으로, 그리고 특정 구현으로 하루에 0.5mg/Kg의 투여량으로 투여된다.

도면의 간단한 설명

[0010] 도 1a-1d는 생체내에서 교모세포종 세포 생존성에 미치는 소듐 메타 아르세나이트의 영향을 나타내는 그래프이다. (a) U-87MG 세포, (b) U373 세포, (c) T98G 세포, (d) U138 세포. 값은 평균±S.D.로 표기된다.

도 2a-2d는 교모세포종 세포 생존성에 미치는 소듐 메타 아르세나이트의 영향을 나타내는 그래프이다. (a) U-87MG 세포, (b) U373 세포, (c) T98G 세포, (d) U138 세포. 값은 평균±S.D.로 표기된다.

도 3. 대조군과 소듐 메타 아르세나이트 처리군 사이의 종양 크기의 비교. (a) MRI 영상, (b) 종양 덩어리 크기(값은 평균±S.D.로 표기됨), 및 (c) 체중.

도 4. 대조군과 소듐 메타 아르세나이트 처리군 사이의 종양 크기의 비교. (a) 종양 덩어리 크기(값은 평균±S.D.로 표기됨), (b) AST, ALT 활성.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] 본 발명은 필요로 하는 대상자에게 뇌종양을 감소시키거나 제거하는 치료적으로 유효한 양의 소듐 메타 아르세나이트(SMA)를 투여하는 것을 포함하는 뇌종양 예방, 치료, 및/또는 관리 방법을 제공한다.

[0012] 본 발명은 소듐 메타 아르세나이트, 전립선 암의 임상 시험 단계 I/II에 있는 약물이 혈액 뇌관문을 쉽게 가로질 수 있다는 발견에 일부 기초한다. 또한, 시험관내 및 생체내 모두에서, 소듐 메타 아르세나이트는 뇌종양 세포 및 마우스와 인간에서의 뇌종양에 부정적으로 영향을 미칠 수 있는 것으로 발견되었다. 따라서, 뇌종양을 치료하기 위한 소듐 메타 아르세나이트의 사용은, 뇌종양의 치료에 효과적인 대부분의 약물이 혈액 뇌관문을 통과하지 못하기 때문에, 뇌종양을 치료하기 위해 화학치료제와 함께 보통 이용되는 삼투성 혈액 뇌관문 붕괴를 이용할 필요가 없다.

[0013] 또한, 소듐 메타 아르세나이트는 다른 치료제에 내성적인 뇌종양에 효과적인 치료제인 것으로 알려져 있다.

정의

[0015] 본 명세서에 사용된, 용어 "뇌종양(brain tumor)"은 악성이거나 양성이든지 관계없이 모든 신생 세포 성장 및 증식을 나타내는 모든 전암(pre-cancerous) 세포 및 암 세포를 칭한다.

[0016] 본 명세서에 사용된, 용어 "치료적으로 유효한 양(therapeutically effective amount)"은 뇌종양의 발달, 재발 또는 시작 또는 이의 증상을 억제시키거나; 다른 뇌종양 치료의 예방 효과(들)를 증진 또는 향상시키거나; 뇌종양의 증증도 및 기간을 감소시키거나; 뇌종양의 하나 이상의 증상을 완화시키거나; 뇌종양의 진전을 억제하거나; 뇌종양의 퇴행을 일으키거나; 혹은/그리고 다른 뇌종양 치료의 치료 효과(들)를 증진 또는 향상시키기에 충분한 소듐 메타 아르세나이트의 양을 칭한다. 본 발명의 일 구현으로, 소듐 메타 아르세나이트의 치료적으로 유효한 양은 투여시 하기 결과들 중 하나, 둘 또는 셋, 또는 그 이상을 달성하기에 효과적인 양이다:

(1) 뇌종양의 감소 또는 제거; (2) 뇌종양 성장의 감소; (3) 뇌종양 형성의 장애; (4) 일차, 국부적 및/또는 전이성 뇌암의 근절, 제거 또는 조절; (5) 뇌종양에 걸린 환자의 무병(disease-free), 무재발(relapse-free), 무진행(progression-free) 및/또는 전반적인 생존율의 증가; (6) 반응 속도, 반응 지속성, 또는 반응하거나 차도가 있는 뇌종양 환자 수의 증가; (7) 뇌종양의 크기가 유지되고 증가하지 않거나, 10% 미만, 또는 5% 미만, 또는 4% 미만, 또는 2% 미만으로 증가함; (8) 차도가 있는 뇌종양 환자 수의 증가; (9) 차도의 길이 또는 기간의 증가; (10) 뇌종양 재발률의 감소; (11) 뇌종양 재발에 대한 시간의 증가; 및 (12) 뇌종양-관련 증상 및/또는 삶의 질 개선.

[0017] 본 명세서에 사용된, 용어 "치료적으로 유효한 요법(therapeutically effective regimen)"은 뇌종양 또는 이의 증상의 치료 및/또는 관리를 위한 소듐 메타 아르세나이트의 투여, 투여시기, 투여빈도 및 투여기간에 대한 요법을 칭한다. 특정 구현으로, 상기 요법은 하기 결과 중 1개, 2개, 3개 또는 그 이상을 달성한다: (1) 뇌종양의 감소 또는 제거; (2) 뇌종양 성장의 감소; (3) 뇌종양 형성의 장애; (4) 일차, 국부적 및/또는 전이성 뇌암의 근절, 제거 또는 조절; (5) 뇌종양 환자의 무병, 무재발, 무진행 및/또는 전반적인 생존기간 또는 생존율의 증가; (6) 반응 속도, 반응 지속성, 또는 반응하거나 차도가 있는 뇌종양 환자 수의 증가; (7) 종양의 크기가 유지되고 증가하지 않거나, 10% 미만, 바람직하게는 5% 미만, 바람직하게는 4% 미만, 바람직하게는 2% 미만으로 증가함; (8) 차도가 있는 뇌종양 환자 수의 증가; (9) 차도의 길이 또는 기간의 증가; (10) 뇌종양의 재발을 감소; (11) 뇌종양의 재발에 대한 시간의 증가; 및 (12) 뇌종양-관련 증상 및/또는 삶의 질 개선.

[0018] 본 명세서에 사용된, 용어 "대상자(subject)" 및 "환자(patient)"는 상호 호환적으로 사용될 수 있다. 본 명세서에 사용된, 용어 "대상자"는 동물, 바람직하게 비-영장류(예, 소, 돼지, 말, 고양이, 개, 래트 등) 및 영장류(예, 원숭이 및 인간)와 같은 포유류 및 가장 바람직하게는 인간을 칭한다. 일부 구현으로, 상기 대상자는 농장 동물(예, 말, 돼지 또는 소) 및 애완동물(예, 개 또는 고양이)과 같은 인간이 아닌 동물이다. 특정 구현으로, 상기 대상자는 노령 인간이다. 다른 구현으로, 상기 대상자는 성인 인간이다. 다른 구현으로, 상기 대상자는 아동 인간이다. 다른 구현으로, 상기 대상자는 유아 인간이다.

[0019] 1. 뇌종양

[0020] 본 발명의 방법은 교모세포종과 같은 뇌종양의 치료에 적용가능하다. 일반적으로, 뇌종양 치료의 목적은 예를 들어, 수술을 통해 가능한 많이 종양 세포를 제거하고, 수술 후 남은 다수의 세포들을 방사선 및/또는 화학치료로 가능한 많이 사멸시키고, 그리고 잔존하는 종양 세포들을 방사선 및 화학치료를 통해 가능한 오랫동안 분할하지 않는, 휴지 상태의 비-침습성 상태가 되도록 하는 것이다. 종양 성장은 현재의 치료에 대한 변화를 필요로 하기 때문에, 주의 깊은 영상 감시는 건강 관리에 중요한 부분이며, 치료를 재시작하는 관찰 단계에 있는 환자에서도 중요한 부분이다.

[0021] 뇌종양은 종양에서 기원한 것으로 여겨지는 세포의 종류에 따라 분류된다. 확산, 섬유성 정상세포종은 성인에게서 가장 일반적인 타입의 일차 뇌종양이다. 이러한 종양은 조직병리학적으로 3등급의 악성 종양으로 구분된다: 세계 보건 기구(WHO) 등급 II 정상세포종, WHO 등급 III 미분화성상세포종 및 WHO 등급 IV 다형성교아종(GBM). WHO 등급 II 정상세포종은 가장 무기력한 확산 정상세포종 스펙트럼이다. 정상세포종은 주변 뇌에 침투하는 주목할 만한 경향을 나타내며, 이는 국소 제어시 치료학적 시도를 혼동스럽게 하였다. 이러한 침습성 능력은 종종 저 등급 뿐만 아니라, 고 등급 종양에서 분명하다.

[0022] 다형성교아종(Glioblastoma multiforme: GBM)은 대부분의 환자에서 2년 미만의 생존 기간을 갖는 정상세포종의 가장 악성적인 단계이다. 조직학적으로, 이러한 종양은 밀집한 세포질, 고 증식 지표, 내피 증식 및 소상괴사(focal necrosis)로 특징지어진다. 이러한 병소의 고 증식 특성은 다중 분열 효과로부터 생기기 쉽다. GBM의 특징 중 하나는 내피 증식이다.

- [0023] 성상세포종의 생물학적 서브세트(subset)가 존재하며, 이는 이러한 종양에서 관찰되는 임상학적 이질성을 보여주는 것이다. 이러한 서브세트는 뇌 줄기 신경교종을 포함하며, 이는 종종 악성 코스가 후속하는 소아학적 확산, 섬유성 성상세포종의 형태이다. 뇌 줄기 GBMs은 보다 어린 환자에게 영향을 미치는 이들의 성체 GBMs과 유전적 특징을 공유한다. 다형성 황색 성상세포종(PXA)은 주로 청소년에게 영향을 미치는 깊이 않은 저 등급의 성상세포 종양이다. 이러한 종양은 특이한 조직학적 모습을 가지며, 전형적으로 외과학적 치료로 처리될 수 있는 느린-성장 종양이다. 그러나, 일부 PXAs는 GBM으로서 재발할 수 있다. 모양세포성 성상세포종(pilocytic astrocytoma)은 아동기의 가장 흔한 성상세포 종양이며, 성인에게 영향을 미치는 확산, 섬유성 성상세포종과는 임상적으로 및 조직병리학적으로 다르다. 모양세포성 성상세포종은 확산, 섬유성 성상세포종과 동일한 게놈 변화를 갖지 않는다. 상의하세포성 거대세포 성상세포종(Subependymal Giant Cell Astrocytoma)(SEGA)은 결절성 경화증(TS)과 보통 관련이 있는 심실 주변의 저등급 성상세포 종양이며, TS 환자의 심실을 채우는 조직학적으로 소위 "캔들-거터링(candle-guttering)"으로 확인된다. TS에서 다른 종양 병소와 유사하게, 이들은 느리게 성장하며, 진정한 신생물(true neoplasm)보다는 과오종(hamartomas)에 더 유사할 수 있다. 유아기의 결합조직형성 성상세포종(DCAI) 및 결합조직형성 유아 신경절 교세포종(DIGG)은 1살 또 2살의 유아에 영향을 미치는, 크고, 외견상 보통 낭포성의 양성 성상세포종이다.
- [0024] 뿔지교종 및 희소별아교세포종(혼합 신경교종)은 일반적으로 확산, 섬유성 성상세포종과 임상학적으로 그리고 생물학적으로 가장 가까운 관계에 있는 뇌종양이다. 그러나, 이러한 종양은 성상세포종에 비해 덜 일반적이며, 일반적으로 확산 성상세포종에 비해 나은 예측성을 갖는다. 뿔지교종 및 희소별아교세포종은 WHO 등급 III 악성 뿔지교종 또는 악성 희소별아교세포종으로, 또는 WHO 등급 IV GBM으로 진전될 수 있다. 따라서, 뿔지교종 종양을 일으키는 유전적 변화는 GBM에 대한 다른 경로를 구성한다.
- [0025] 뇌질피복 세포종은 유아의 공격적 심실내 종양에서부터 성인의 양성 척수 종양에 이르기까지 다양하다. 뇌질피복 세포종의 GBM으로의 전이는 드물다. 또한, 맥락막종 종양은 심실계에서 우선적으로 일어나는 다양한 그룹의 종양이며, 유아의 공격적 천막상부(supratentorial) 심실내 종양에서부터 성인의 양성 소뇌교각부종양(cerebellopontine angle tumor)에 이르기까지 다양하다. 맥락종 종양은 리프라우메니 증후군(Li-Fraumeni syndrome) 및 폰 히펠-린다우병(Von Hippel-Lindau disease)에 걸린 환자에서 종종 보고되었다.
- [0026] 수모세포종은 주로 유아의 후두와(posterior fossa)에서 발생하는 고 악성의 초기 종양이다. 뇌수막종은 뇌수막에서 발생하며 그 하부의 뇌를 압박하는 일반적인 두개강내 종양이다. 뇌수막종은 일반적으로 양성이지만, 일부는 "이형(atypical)" 뇌수막종이 국부적으로 재발할 수 있으며, 그리고 일부 뇌수막종은 솔직히 악성이며 뇌를 침입하거나 전이될 수 있다. 이형 및 악성 뇌수막종은 양성 뇌수막종 만큼 흔하지는 않다. 신경초종은 말초신경에서 발생하는 양성 종양이다. 신경초종은 뇌 신경, 특히, 8번째의 뇌 신경의 전방부(전방 신경초종, 청신경종)에서 발생할 수 있으며, 소뇌교각부 매스(cerebellopontine angle masses)로 존재한다. 혈관모 세포종은 내피 세포, 혈관주위세포 및 소위 기질 세포로 구성된 불특정 기원의 종양이다. 이러한 양성 종양은 청소년의 소뇌 및 척수에서 가장 빈번하게 발생한다. 다발성 혈관모 세포종은 폰 히펠-린다우병(VHL)의 특성이다. 혈관주위세포종(HPCs)은 국부적으로 공격적인 거동을 나타내며 전이될 수 있는 경뇌막 종양이다. 경뇌막계 혈관주위세포종(HPC)의 조직 형성은 오랫동안 논의되어왔으며, 일부 저자들은 이를 별개의 독립체로 분류하고, 나머지 저자들은 이를 수막종의 서브타입으로 분류하였다.
- [0027] 일차 및 전이성 뇌종양 모두의 증상은 주로 뇌에서의 위치 및 종양의 크기에 따라 달라진다. 뇌의 각 영역이 특정 기능을 담당하기 때문에, 증상은 상당히 달라진다. 뇌의 전두엽에서의 종양은 무기력 및 마비, 기분 장애(mood disturbance), 사고 장애(difficulty thinking), 착란상태 및 방향감각 상실, 및 광범위한 정서적 기분 변화를 일으킬 수 있다. 두정엽 종양은 발작, 무감각 또는 마비, 쓰기의 어려움, 간단한 수학 문제의 수행 불가능, 특정 움직임의 어려움, 및 접촉 감각의 상실을 일으킬 수 있다. 후두부에서의 종양은 각 시야의 반으로의 시력 손실, 시각적 환각 및 발작을 일으킬 수 있다. 측두엽 종양은 마비, 지각 및 공간적 장애 및 수용실어증(receptive aphasia)을 일으킬 수 있다. 만일 종양이 소뇌에서 일어난다면, 그 사람은 운동 실조, 조정력의 상실, 두통 및 구토를 가질 수 있다. 시상하부에서의 종양은 정서 변화를 일으킬 수 있으며, 뜨거운 것과 차가운

것의 자각 변화를 일으킬 수 있다. 또한, 시상하부 종양은 유아의 성장 및 영양에 영향을 미칠 수 있다. 소뇌를 제외하고, 뇌의 한쪽에서의 종양은 신체의 반대편에서 증상 및 장애를 일으킨다.

[0028] 2. 소듐 메타 아르세나이트의 예방 및 치료 용도

[0029] 본 발명은 필요로 하는 대상자에게 뇌종양의 크기를 적어도 약 5% 감소시키는 예방적으로 또는 치료적으로 유효한 양 또는 요법의 소듐 메타 아르세나이트를 투여하는 것을 포함하는 뇌종양 예방, 치료, 및/또는 관리 방법을 제공한다. 특정 구현으로, 뇌종양의 크기 감소는 주기적으로 모니터링된다. 따라서, 특정 구현으로, 본 발명은 대상자에서 암의 재발을 예방, 암을 치료 및/또는 관리하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 (a) 필요로 하는 대상자에게 유효량의 소듐 메타 아르세나이트의 1 투여량 이상을 투여하는 단계; (b) 특정 수의 투여량의 투여 전, 투여 도중 및/또는 투여 후에 그리고 후속적인 투여량의 투여 전에 대상자에서 뇌종양을 모니터링하는 단계; 및 (c) 필요에 따라, 단계 (a)를 반복함으로써 대상자에서 뇌종양 크기의 적어도 5% 감소를 검출하는 단계를 포함한다.

[0030] 특정 구현으로, 소듐 메타 아르세나이트의 양 또는 요법은 뇌종양 크기의 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 98% 또는 99% 감소를 일으킨다. 예를 들어, 일부 구현으로, 소듐 메타 아르세나이트의 양 또는 요법은 뇌종양 크기의 적어도 약 5-99%, 5-80%, 5-40%, 10-99%, 10-80%, 10-60%, 10-40%, 20-99%, 20-80%, 20-60%, 20-40%, 50-98%, 50-80% 또는 60-99% 감소를 일으킨다.

[0031] 다른 구현으로, 소듐 메타 아르세나이트의 양 또는 요법은 뇌종양 크기의 적어도 1.1배, 1.2배, 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 10배, 25배, 50배, 75배, 100배, 200배 또는 1000배 감소를 일으킨다. 일부 구현으로, 뇌종양 크기의 감소는 상기 요법의 투여 2주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월, 9개월, 1년, 2년, 3년 또는 4년 후에 발생한다.

[0032] 일부 구현으로, 상기 소듐 메타 아르세나이트의 양 또는 요법은 벌크 뇌종양 크기의 감소뿐만 아니라 뇌암세포의 감소를 일으킨다. 특정 구현으로, 벌크 뇌종양 크기의 감소 및 뇌암세포의 감소는 주기적으로 모니터링된다. 따라서, 일 구현으로, 본 발명은 (a) 필요로 하는 대상자에게 유효량의 소듐 메타 아르세나이트의 1 투여량 이상을 투여하는 단계; (b) 특정 수의 투여량의 투여 전, 투여 도중 및/또는 투여 후에 그리고 후속적인 투여량의 투여 전에 대상자에서 뇌세포 및 벌크 뇌종양 크기를 모니터링하는 단계; 및 (c) 필요에 따라, 단계 (a)를 반복함으로써 대상자에서 뇌암세포 및/또는 벌크 뇌종양 크기의 적어도 5% 감소를 검출하는 단계를 포함한다.

[0033] 특정 구현으로, 소듐 메타 아르세나이트의 양 또는 요법은 뇌암세포 및 벌크 뇌종양 크기의 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 감소를 일으킨다. 예를 들어, 일부 구현으로, 상기 요법은 뇌암세포 및 벌크 뇌종양 크기의 약 2-98%, 5-80%, 5-40%, 10-99%, 10-80%, 10-60%, 10-40%, 20-99%, 20-80%, 20-60%, 20-40%, 50-99%, 50-80% 또는 60-99% 감소를 일으킨다. 다른 특정 구현으로, 상기 요법은 뇌암세포 및/또는 벌크 뇌종양 크기의 적어도 1.1배, 1.2배, 1.5배, 2배, 2.5배, 3배, 4배, 5배, 10배, 20배, 25배, 50배, 75배, 100배, 200배 또는 1000배 감소를 일으킨다. 일부 구현으로, 뇌암세포 및 벌크 뇌종양 크기의 감소는 상기 요법의 투여 2주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월, 9개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년 또는 10년 후에 발생한다.

[0034] 종양 벌크 크기를 평가하는데 다수의 공지된 방법이 사용될 수 있다. 이러한 방법의 비제한적인 예는 영상법(예, 컴퓨터 단층촬영(CT), 자기공명영상(MRI), 초음파, X-선 영상, PET 스캔, 방사성 핵종 스캔, 뼈 스캔), 시각적 방법(예, 뇌 수술을 통한), 혈액 또는 생체 검사(예, EGFRvIII, 다형성교아종 세포의 검출은 보통 이러한 돌연변이를 함유함), 조직병리학, 세포학 및 유동 세포 분석법을 포함한다.

- [0035] 일부 구현으로, 상기 벌크 종양 크기는 영상법에 의해 검출되는 종양 병소의 크기에 기초한 평가에 의해 측정될 수 있다. 특정 구현으로, 상기 평가는 Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) Guidelines(Therasse, P.등, "New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors," J. of the Nat. Cane. Inst. 92(3), 205-216(2000))에 따라 수행된다. 예를 들어, 특정 구현으로, 벌크 종양 크기를 대표하는 대상자에서의 병소는 통상적인 영상 기술이 사용될 경우(예, 통상적인 CT 스캔, PET 스캔, 뼈 스캔, MRI 또는 x-선), 기준선(치료전)에서 이들의 가장 긴 직경이 적어도 20mm 이상이 되도록 선택되고, 나선형 CT 스캔이 사용될 경우에 기준선에서 이들의 가장 긴 직경이 적어도 10mm 이상이 되도록 병소가 선택되어야 한다.
- [0036] 본 발명은 뇌종양을 예방, 감소, 치료 또는 제거하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 필요로 하는 대상자에게 치료적으로 또는 예방적으로 유효한 양 또는 요법의 소듐 메타 아르세나이트를 투여하는 것을 포함하며, 상기 방법은 소듐 메타 아르세나이트를 최대 허용 용량(MTD) 이하의 투여량으로 또는 부작용이 관찰되지 않는 수준(no observed adverse effect level)(NOAEL) 이하의 투여량으로 대상자에게 투여하는 것을 포함한다. 소듐 메타 아르세나이트의 MTDs는 전형적으로 I 단계 투여량 에스컬레이션 시험의 결과에 기초한다.
- [0037] 동물 시험에서 측정된 NOAEL은 보통 인간 임상 시험을 위한 최대 권장 출발 투여량을 결정하는데 사용된다. NOAELs은 인간 당량 투여량(HEDs)을 결정하는데 추정될 수 있다. 전형적으로, 종들 사이에서의 이러한 외삽(extrapolation)은 체표면적(즉, mg/m²)으로 정규화된 투여량에 기초하여 수행된다. 특정 구현으로, 상기 NOAELs은 마우스, 햄스터, 래트, 페럿, 기니 피그, 토끼, 개, 영장류(원숭이, 마모셋, 스쿼럴 원숭이, 개코 원숭이), 마이크로피그 및 미니피그 중 어디에서나 측정될 수 있다. NOAELs의 사용 및 이들의 인간 당량 투여량을 결정하는 외삽에 대한 설명은 다음 논문을 참조바란다: Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, U.S.Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research(CDER), Pharmacology and Toxicology, July 2005. 따라서, 특정 구현으로, 상기 요법은 HED 미만의 투여량으로 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 본 발명은 차도가 있는 대상자에서 뇌종양의 재발을 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 예방적으로 또는 치료적으로 유효한 양 또는 요법의 소듐 메타 아르세나이트를, 이를 필요로 하는 대상자에게 투여하는 것을 포함하며, 상기 방법은 HED 이하의 투여량으로 대상자에게 소듐 메타 아르세나이트를 투여하는 것을 포함한다.
- [0038] 3. 표적 집단
- [0039] 본 발명에 따라, 예방적으로 및/또는 치료적으로 유효한 양 또는 요법의 소듐 메타 아르세나이트가 상기 뇌종양을 가지거나 뇌종양으로 발달할 위험이 있는 대상자에게 투여된다. 뇌종양으로 발달할 위험이 있는 대상자는 특정 타입의 뇌종양에 대한 유전적 소인을 가진 대상자일 수 있다. 일 구현으로, 치료적으로 유효한 양 또는 요법의 소듐 메타 아르세나이트는 뇌종양 또는 신생물을 제거하는 수술을 받으려거나 받은 대상자에게 투여된다. 특정 구현으로, 치료적으로 유효한 양 또는 요법의 소듐 메타 아르세나이트는 뇌종양 또는 신생물을 제거하는 수술과 동시에 또는 수술 후에 대상자에게 투여된다. 다른 구현으로, 치료적으로 유효한 양 또는 요법의 소듐 메타 아르세나이트는 뇌종양 또는 신생물을 제거하는 수술 전에, 그리고 일부 구현으로는 수술 도중에 그리고/또는 수술 후에 대상자에게 투여된다.
- [0040] 특정 구현으로, 치료적으로 유효한 양 또는 요법의 소듐 메타 아르세나이트는 방사선 치료를 받으려거나 받은 대상자에게 투여된다. 특히 이러한 대상자들은 화학치료, 호르몬 치료 및/또는 면역치료를 포함하는 생물학적 치료를 받은 자 뿐만 아니라 수술을 받은 자이다. 선택적으로, 소듐 메타 아르세나이트의 투여 요법은 비-아르세닉계 약물 또는 방사선 치료와 함께 화학치료를 받는 환자에게 앞서 투여되거나 이와 동일한 기간 동안 투여될 수 있다.
- [0041] 특정 구현으로, 치료적으로 유효한 양 또는 요법의 소듐 메타 아르세나이트는 하나 이상의 뇌종양 치료에 실패

하거나 불응된 환자에게 투여된다. 일 구현으로, 뇌종양이 치료에 불응되는 것이란 뇌암 세포의 적어도 일부 유의한 부분이 사멸되지 않거나 이들의 세포분열이 막아지지 않은 것을 의미한다. 뇌암 세포가 불응되는지 여부를 검사하는 것은 이러한 정황으로 기술적으로 수용된 "불응(refractory)"의 의미를 사용하여 뇌암 세포에서 치료의 효과를 평가하는 당해 기술분야에 알려진 어느 방법에 의해 생체내 또는 시험관내에서 이루어질 수 있다.

[0042] 4. 소듐 메타 아르세나이트 투여의 투여량 및 빈도

[0043] 일 구현으로, 대상자에서 뇌종양을 예방, 치료, 제거 및/또는 관리하기 위해 대상자에게 투여되는 소듐 메타 아르세나이트의 일일 투여량은 환자 체중의 500mg/kg 이하, 바람직하게 250mg/kg 이하, 100mg/kg 이하, 95mg/kg 이하, 90mg/kg 이하, 85mg/kg 이하, 80mg/kg 이하, 75mg/kg 이하, 70mg/kg 이하, 65mg/kg 이하, 60mg/kg 이하, 55mg/kg 이하, 50mg/kg 이하, 45mg/kg 이하, 40mg/kg 이하, 35mg/kg 이하, 30mg/kg 이하, 25mg/kg 이하, 20mg/kg 이하, 15mg/kg 이하, 10mg/kg 이하, 5mg/kg 이하, 2.5mg/kg 이하, 2mg/kg 이하, 1.5mg/kg 이하, 1mg/kg 이하이다. 상기 일일 투여량은 하루에 단일 투여로서 또는 다중 투여로서 투여될 수 있다.

[0044] 다른 구현으로, 대상자에서 뇌종양을 예방, 치료, 제거 및/또는 관리하기 위해 대상자에게 투여되는 소듐 메타 아르세나이트의 일일 투여량은 0.001-20mg, 0.01-15mg, 0.1-12mg, 0.1-10mg, 0.1-8mg, 0.1-7mg, 0.1-5mg, 0.1-2.5mg, 0.25-20mg, 0.25-15mg, 0.25-12mg, 0.25-10mg, 0.25-8mg, 0.25-7mg, 0.25-5mg, 0.5-2.5mg, 1-20mg, 1-15mg, 1-12mg, 1-10mg, 1-8mg, 1-7mg, 1-5mg, 또는 1-2.5mg의 단위 투여량이다. 특정 구현으로, 환자에게 투여되는 소듐 메타 아르세나이트의 일일 투여량은 약 2.5-15mg/day이다. 상기 일일 투여량은 환자의 전체적인 건강, 반응을 고려하여 치료 기간 도중에 증가되거나 감소될 수 있다.

[0045] 특정 구현으로, 대상자에서 뇌종양을 예방, 치료, 제거 및/또는 관리하기 위해 대상자에게 투여되는 소듐 메타 아르세나이트의 일일 투여량은 대상자 체중의 0.01-10g/m², 보다 전형적으로 0.1-7.5g/m²의 범위이다. 일 구현으로, 환자에게 투여되는 투여량은 대상자 신체의 표면적의 0.5-5g/m² 또는 1-5g/m²의 범위이다.

[0046] 본 발명의 특정 구현으로, 치료일의 총 수는 환자마다 달라질 수 있으나, 소듐 메타 아르세나이트의 일일 투여량은 3 내지 21 연속일과 같이 연속일로 환자에게 투여된다. 다른 구현으로, 환자가 소듐 메타 아르세나이트로 처리되지 않은 기간 후에, 예를 들어, 3일 후에 소듐 메타 아르세나이트는 예를 들어 3일의 기간동안 투여된다. 처리는 동일한 처리패턴 또는 다른 처리패턴을 사용하여 반복될 수 있다. 다른 구현으로, 상기 환자는 소듐 메타 아르세나이트가 투여되지 않는 기간 동안에 방사선 치료 또는 화학치료와 같은 다른 항암제로 처리될 수 있으며; 이러한 구현에서, 상기 환자는 매일 치료받을 필요는 없다.

[0047] 소듐 메타 아르세나이트를 이용한 치료는 뇌종양을 감소시키거나 제거할 필요가 있는 한 수행될 수 있다. 치료는 예를 들어, 3일 정도로 짧을 수 있으며, 6개월 또는 그 이상으로 계속될 수 있다. 예를 들어, 소듐 메타 아르세나이트를 이용한 치료는 3 연속일과 같은 3일 동안, 그리고 3개월 또는 그 이상 수행될 수 있으나, 보다 장기간으로 치료받을 경우 매일 치료받을 필요는 없다.

[0048] 일부 구현으로, 상기 예방적으로 및/또는 치료적으로 유효한 양 또는 요법의 소듐 메타 아르세나이트는 방사선 치료, 화학치료제, 및/또는 화학증감제와 같은 하나 이상의 부가적인 치료제와 병용된다. 바람직하게, 병용 치료에 사용되는 상기 하나 이상의 부가적인 치료제의 투여량은 암을 예방, 치료 및/또는 관리하는데 사용되어 왔던 또는 현재 사용되는 것보다 낮다. 암을 예방, 치료 및/또는 관리하는데 현재 사용되는 하나 이상의 부가적인 치료제의 권장 투여량은 이에 한정하는 것은 아니나, 이의 전문이 본 명세서에 참조로 편입된 Hardman 등., eds., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics, 10th ed, Mc-Graw-Hill, New York, 2001; Physician's Desk Reference(60.sup.th ed., 2006)을 포함하는 어느 참고문헌으로부터 얻을 수 있다. 본 발명의 실행시 사용될 수 있는 전형적인 화학치료제는 예를 들어, 알킬화제, 엽산길항제 및 토포

이소머라아제 인히비터를 포함한다.

[0049] 부가적인 암 치료제의 예는 이에 한정하는 것은 아니나, 액시비신; 아클라루비신; 아코다졸 하이드로클로라이드; 아크로닌; 아도젤레신; 알테스루킨; 알트레타민; 암보마이신; 아메탄트론 아세테이트; 아미노글루테티마이드; 암사크리린; 아나스트로졸; 안트라시클린; 안트라마이신; 아스파라기나아제; 아스펠린 (asperlin); 아자시티딘(Vidaza); 아제테파; 아조토마이신; 바티마스태트; 벤조데파; 비칼루타미드; 비산트렌 하이드로클로라이드; 비스나피드 디메실레이트; 비스포스포네이트(예, 파미드로네이트(Aredria), 소뎀 클론드로네이트(Bonafos), 졸레드로닉산(Zometa), 알렌드로네이트(Fosamax), 에디트로네이트, 이반도네이트, 시마드로네이트, 리세드로메이트 및 티루드로메이트); 비젤레신; 블레오마이신 설페이트; 브레뷰나 소뎀; 브로피리민; 부설판; 카티노마이신; 칼레스테론; 카라세마이드; 카베티머; 카보플라틴; 카무스틴; 카루비신 하이드로클로라이드; 카젤레신; 세데핑골; 클로람부실; 시롤레마이신; 시스플라틴; 클라드리빈; 크리스나톨 메실레이트; 시클로포스파미드; 시타라빈(Ara-C); 다카바진; 닥티노마이신; 다우노루비신 하이드로클로라이드; 데시타빈(Dacogen); 디메틸화제; 텍소마플라틴; 데자구아닌; 데자구아닌 메실레이트; 디아지쿠온; 도세탁셀; 독소루비신; 독소루비신 하이드로클로라이드; 드록록시펜; 드록록시펜 시트레이트; 드로모스타놀론 프로피오네이트; 두아조마이신; 에다트렉세이트; 에플로니틴 하이드로클로라이드; EphA2 인히비터; 엘사미트루신; 엔로플라틴; 엔프로메이트; 에피프로피딘; 에피루비신 하이드로클로라이드; 에블로졸; 에소루비신 하이드로클로라이드; 에스트라무스틴; 에스트라무스틴 포스페이트 소뎀; 에타니다졸; 에토포시드; 에토포시드 포스페이트; 에토프린; 파드로졸 하이드로클로라이드; 파자라빈; 펜레티디드; 플록수리딘; 플루다라빈 포스페이트; 플루오로우라실; 플루오로시타빈; 포스퀴돈; 포스트리엑신 소뎀; 깬시타빈; 깬시타빈 하이드로클로라이드; 히스톤 디아세틸라아제 인히비터(HDAC-Is); 히드록시우레아; 이다루비신 하이드로클로라이드; 이포스파미드; 일모포신; 이마티닙 메실레이트(Gleevec, Glivec); 인터루킨 II(재조합 인터루킨 II 또는 rIL2 포함), 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n1; 인터페론 알파-n3; 인터페론 베타-I a; 인터페론 감마-I b; 이프로플라틴; 이리노테칸 하이드로클로라이드; 란레오티드 아세테이트; 레날리도미드(Revlimid); 레트로졸; 루프로리드 아세테이트; 리아로졸 하이드로클로라이드; 로메트렉솔 소뎀; 로무스틴; 로속산트론 하이드로클로라이드; 마소프로콜; 메이탄신; 메클로레타민 하이드로클로라이드; 안티-CD2 안티바디(예, 시플리주맵(MedImmune Inc.; 국제 공개공보 WO 02/098370, 이의 전문이 본 명세서에 참조로 편입됨); 메게스트롤 아세테이트; 멜렌게스트롤 아세테이트; 멜팔란; 메노가릴; 메캅토포린; 메토트렉세이트; 메토트렉세이트 소뎀; 메토프린; 메투레데파; 미턴도미드; 미토카신; 미토크로민; 미토길린; 미토말신; 미토마이신; 미토스피; 미토탄; 미토산트론 하이드로클로라이드; 미코페놀릭산; 노코다졸; 노갈라마이신; 오마플라틴; 옥살리플라틴; 옥시수란; 파클리탁셀; 페가스파가아제; 펠리오마이신; 펜타무스틴; 펩플로마이신 설페이트; 페포스파미드; 피포브로만; 피포설판; 피록산트론 하이드로클로라이드; 폴리카마이신; 클로메스탄; 포피피머 소뎀; 포피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카바진 하이드로클로라이드; 퓨로마이신; 퓨로마이신 하이드로클로라이드; 피라조퓨린; 립도프린; 로글레티마이드; 사핀골; 사핀골 하이드로클로라이드; 세무스틴; 심트라젠; 스프라포세이트 소뎀; 스프라소마이신; 스피로게르마늄 하이드로클로라이드; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 설로페너; 탈리소마이신; 테코갈란 소뎀; 테가피; 텔록산트론 하이드로클로라이드; 테모포르핀; 테니포사이드; 테록시론; 테스톨락톤; 티아미프린; 티오구아닌; 티오테파; 티아조퓨린; 티아파자민; 토레미펜 시트레이트; 트레스톨론 아세테이트; 트리시리빈 포스페이트; 트리메트렉세이트; 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트립토텔린; 투블로졸 하이드로클로라이드; 우라실 머스타드; 우레데파; 바프레오타이드; 빈블라스틴 설페이트; 빈크리스틴 설페이트; 빈데신; 빈데신 설페이트; 비네피딘 설페이트; 빈글리시네이트 설페이트; 비노넨빈 타르트레이트; 빈로시딘 설페이트; 빈졸리딘 설페이트; 보로졸; 체니플라틴; 지노스타틴; 조루비신 하이드로클로라이드를 포함한다.

[0050] 병용 치료는 치료제가 첫날에 투여된 다음, 둘째 날에 2번째 투여된 다음, 그리고 나서 무투여 기간을 두고, 다른 연속일에 상기 치료제를 재투여하는 것과 같이 사이클로 투여될 수 있는 것으로 이해된다. 투여 요법은 환자의 전체적인 건강, 나이, 체중, 치료에 대한 반응 및 다른 관련 인자들과 같은 인자들을 고려하여 환자의 의사에 의해 결정될 것이다.

[0051] 소뎀 메타 아르세나이트 및 다른 하나 이상의 부가적인 치료제는 별도로, 동시에, 또는 연속적으로 또는 투여될 수 있다. 복합 제제는 동일하거나 다른 투여 경로에 의해 대상자에게 투여될 수 있다. 선택적인 구현으로, 둘

이상의 예방제 또는 치료제가 단일 조성물로 투여된다. 병용 치료는 또한 치료제 또는 치료가 첫날에 투여된 다음, 둘째 날에 2번째 투여된 다음, 그리고 나서 무투여 기간을 두고, 다른 연속일에 상기 치료제를 재투여하는 것과 같이 사이클로 투여될 수 있는 것으로 이해된다.

[0052] 경구용 또는 정맥내 투여용으로 제형화된 소듐 메타 아르세나이트의 투여량 유닛을 함유하는 키트가 본 발명에 의해 고려된다. 상기 키트는 항뇌종양제 단독으로서 소듐 메타 아르세나이트를 함유할 수 있으며, 또는 특정 제제에 대해 적절한 운반을 위해 제형화된 알킬화제, 엽산길항제 및 토포이소머라아제, 뿐만 아니라 적절한 경우에 화학증감제와 같이 뇌종양을 치료하는 다른 제제들을 또한 함유할 수 있다. 상기 키트는 1회 또는 수회의 치료를 위한 충분한 양의 치료제를 함유할 수 있다.

[0053] 본 명세서에 언급된 모든 공개문헌, 특허 및 특허 출원들은 각각의 공개문헌, 특허 또는 특허출원이 본 명세서에 참조로 편입되도록 구체적이며 개별적으로 나타낸 바와 같은 정도로 본 명세서에 참조로 편입된다. 본 명세서에서 참고문헌의 인용 또는 언급은 본 발명에 대한 선행 기술로서의 인정으로 이해되지 않아야 한다.

[0054] 5. 소듐 메타 아르세나이트의 약학 조성물 및 투여 형태

[0055] 본 발명의 약학 조성물 및 투여 형태는 소듐 메타 아르세나이트, 용매화합물, 수화물, 입체 이성체, 포집 화합물 또는 이의 프로드러그를 포함한다. 또한, 본 발명의 약학 조성물 및 투여 형태는 하나 이상의 부형제를 포함할 수 있다.

[0056] 또한, 본 발명의 약학 조성물 및 투여 형태는 하나 이상의 부가적인 활성 성분을 포함할 수 있다. 결론적으로, 본 발명의 약학 조성물 및 투여 형태는 소듐 메타 아르세나이트 및 선택적으로 제2의 활성 성분(상기 병용 치료에서와 같이)을 포함한다.

[0057] 본 발명의 단일 유닛 투여 형태는 대상자에게 경구 및 비경구(예, 피하, 정맥내, 급속주입(bolus injection), 근육내 또는 동맥내), 경피(transdermal) 또는 경피성(transcutaneous) 투여용으로 적절하다. 투여 형태의 예는 이에 한정하는 것은 아니나, 정제; 당의정; 연성 엘라스틱 젤라틴 캡슐과 같은 캡슐; 캐셋(cachets); 트로키; 로젠지(lozenge); 분산물; 좌약; 파우더; 에어로졸(예, 비강 스프레이 또는 흡입기); 젤; 서스펜션(예, 수성 또는 비수성 액체 서스펜션, 오일 인 워터(oil-in-water) 에멀전, 또는 워터 인 오일 에멀전), 용액, 및 엘릭시르를 포함하는 환자에게 경구 또는 점막 투여용으로 적절한 액체 투여형; 환자에게 비경구 투여용으로 적절한 액체 투여형; 및 환자에게 비경구 투여용으로 적절한 액체 투여형을 제공하기 위해 재구성될 수 있는 멸균 고형물(예, 결정 또는 비결정 고형물)을 포함한다.

[0058] 본 발명의 투여 형태의 조성물, 형상 및 타입은 전형적으로 이들의 사용에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 공격성 뇌종양의 치료에 사용되는 투여 형태는 덜 공격적인 뇌종양의 치료에 사용되는 투여 형태에 비해 보다 많은 양의 소듐 메타 아르세나이트 및 선택적으로 하나 이상의 다른 활성 성분을 함유할 수 있다. 마찬가지로, 비경구 투여 형태는 동일한 질병을 치료하는데 사용되는 경구 투여 형태에 비해 보다 적은 양의 소듐 메타 아르세나이트 및 선택적으로 하나 이상의 다른 활성 성분을 함유할 수 있다. 본 발명에 의해 포함되는 특정 투여 형태가 서로 달라지는 이러한 및 다른 방식은 당해 기술분야의 숙련자에게 쉽게 인식될 수 있을 것이다. 참조 예., Reminton's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton Pa.(1990).

[0059] 소듐 메타 아르세나이트의 전형적인 약학 조성물 및 투여 형태는 하나 이상의 부형체를 포함한다. 적절한 부형체는 약학 분야의 숙련자에게 잘 알려져 있으며, 적절한 부형체의 비제한적인 예가 본 명세서에 제공된다. 특정 부형체가 약학 조성물 또는 투여 형태로 편입되기에 적합한지의 여부는 이에 한정하는 것은 아니나, 환자에게 투여되는 투여 형태의 방식을 포함하는 당해 기술분야에 잘 알려진 다양한 인자들에 따라 달라진다. 예를

들어, 정제와 같은 경구 투여 형태는 비경구 투여 형태에 사용하기에 적합하지 않은 부형제를 함유할 수 있다. 또한, 특정 부형제의 적합성은 투여 형태 내의 특정 활성 성분에 따라 달라질 수 있다.

[0060] 본 발명의 조성물은 당해 기술분야에 잘 알려져 있으며, 예를 들어, U.S.Pharmacopeia(USP) 25-NF20(2002)에 열거된 부형제들을 포함할 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 조성물은 하나 이상의 활성 성분, 바인더/필러 및 윤활제를 약학적으로 호환가능하며 약학적으로 허용가능한 양으로 포함한다. 특정 구현으로, 투여 형태는 소듐 메타 아르세나이트 및 선택적으로 하나 이상의 다른 활성 성분, 미정질 셀룰로오즈, 전-젤라틴화(pre-gelatinized) 전분 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.

[0061] 5.1 경구 투여 형태

[0062] 경구 투여용으로 적절한 본 발명의 약학 조성물은 이에 한정하는 것은 아니나, 정제(예, 씹을 수 있는 정제), 당의정, 캡슐 및 액체(예, 향 시럽)와 같은 개별 투여 형태로 제공될 수 있다. 이러한 투여 형태는 소정량의 활성 성분을 함유하며, 당해 기술분야의 숙련자에게 잘 알려진 약학 방법에 의해 제조될 수 있다. 참조 예., Reminton's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton Pa.(1990).

[0063] 본 발명의 전형적인 경구 투여 형태는 통상적인 약학 배합 기술에 따라 적어도 하나의 부형제와 함께 친밀한 혼합물로 소듐 메타 아르세나이트를 혼합함으로써 제조된다. 부형제는 투여를 위해 원하는 제조 형태에 따라 광범위하게 다양한 형태를 취할 수 있다. 예를 들어, 경구 액체 또는 에어로졸 투여 형태에 사용되기에 적절한 부형제는 이에 한정하는 것은 아니나, 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향료, 보존제 및 착색제를 포함한다. 고형 경구 투여 형태(예, 파우더, 정제, 캡슐 및 당의정)에 사용되기에 적절한 부형제의 예는 이에 한정하는 것은 아니나, 전분, 당, 미정질 셀룰로오즈, 희석제, 과립제, 윤활제, 바인더 및 봉해제를 포함한다.

[0064] 정제 및 캡슐은 이의 투여 용이성 때문에, 가장 유용한 경구 투여 유닛 형태를 대표하며, 이 경우에 고형 부형제가 사용된다. 필요에 따라, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술에 의해 코팅될 수 있다. 이러한 투여 형태는 어느 약제학 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 약학 조성물 및 투여 형태는 상기 활성 성분과 액체 담체, 미세하게 분할된 고형 담체를 균일하고 친밀하게 혼합한 다음, 필요에 따라 그 산물을 원하는 형태로 성형함으로써 제조된다.

[0065] 예를 들어, 정제는 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축된 정제는 적절한 기계에서 파우더 또는 과립과 같은 자유-유동 형태의, 선택적으로, 부형제와 함께 혼합된, 활성 성분을 압축함으로써 제조될 수 있다. 성형된 정제는 비활성 액체 희석제로 습윤화된 파우더 화합물의 혼합물을 적절한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다.

[0066] 본 발명의 경구 투여 형태에 사용될 수 있는 부형제의 예는 이에 한정하는 것은 아니나, 바인더, 필러, 봉해제 및 윤활제를 포함한다. 약학 조성물 및 투여 형태에 사용되기에 적절한 바인더는 이에 한정하는 것은 아니나, 옥수수 전분, 감자 전분 또는 이외의 전분, 젤라틴, 아카시아, 소듐 알기네이트, 알긴산, 이외의 알기네이트, 파우더 트라가칸트, 구아 검과 같은 천연 및 합성 검, 셀룰로즈 및 이의 유도체(예, 에틸 셀룰로즈, 셀룰로즈 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로즈 칼슘, 소듐 카르복시메틸 셀룰로즈), 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로즈, 전-젤라틴화 전분, 히드록시프로필 메틸 셀룰로즈(예, Nos.2208, 2906, 2910), 미정질 셀룰로즈 및 이의 혼합물을 포함한다.

[0067] 적절한 형태의 미정질 셀룰로즈는 이에 한정하는 것은 아니나, AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105(FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA.로부터 구입가능함)로 판매되는 물질들, 및 이의 혼합물을 포함한다. 특정 바인더는 AVICEL RC-581로 판매되는 미정질 셀룰

로즈와 소듐 카르복시메틸 셀룰로즈의 혼합물이다.

- [0068] 본 명세서에 개시된 약학 조성물 및 투여 형태에 사용되기에 적절한 필터의 예는 이에 한정하는 것은 아니나, 탱크, 칼슘 카보네이트(예, 과립 또는 파우더), 미정질 셀룰로즈, 파우더 셀룰로즈, 텍스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 전-젤라틴화 전분 및 이의 혼합물을 포함한다. 본 발명의 약학 조성물에서 마인더 또는 필터는 전형적으로 상기 약학 조성물 또는 투여 형태의 약 50-99중량%로 존재한다.
- [0069] 5.2 비경구 투여 형태
- [0070] 비경구 투여 형태는 이에 한정하는 것은 아니나, 피하, 정맥내(급속주입 포함), 근육내 및 동맥내를 포함하는 다양한 경로에 의해 환자에게 투여될 수 있다. 이의 투여는 전형적으로 오염에 대한 환자의 천연 방어를 우회하기 때문에, 비경구 투여 형태는 바람직하게 멸균적이거나 환자에게 투여하기 전에 멸균될 수 있는 것이어야 한다. 비경구 투여 형태의 예는 이에 한정하는 것은 아니나, 주사용으로 준비가 된 용액, 주사용으로 약학적으로 허용되는 비이클에 용해되거나 현탁될 준비가 된 건조 생성물, 주사용으로 준비가 된 현탁액 및 에멀전을 포함한다.
- [0071] 본 발명의 비경구 투여 형태를 제공하는데 사용될 수 있는 적절한 비이클은 당해 기술분야의 숙련자에게 잘 알려져 있다. 예는 이에 한정하는 것은 아니나, USP 주사용 물; 이에 한정하는 것은 아니나, 소듐 클로라이드 주사(Sodium Chloride Injection), 링거 주사(Ringer's Injection), 텍스트로즈 주사(Dextrose Injection), 텍스트로즈 및 소듐 클로라이드 주사(Dextrose and Sodium Chloride Injection) 및 락테이티드 링거 주사(Lactated Ringer's Injection)와 같은 수성 비이클; 이에 한정하는 것은 아니나, 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜과 같은 수 혼화성 비이클; 및 이에 한정하는 것은 아니나, 옥수수 오일, 면씨유, 땅콩 기름, 참기름, 에틸 올레이트, 이소프로필 미리스테이트 및 벤질 벤조에이트와 같은 비수성 비이클을 포함한다.
- [0072] 실시예
- [0073] 하기의 재료 및 방법이 본 명세서에 나타내는 실시예에 사용되었다.
- [0074] 비이클: 시험물, 소듐 메타 아르세나이트를 멸균수에서 PO 투여용으로, 그리고 염수에서 IV 투여용으로 제형화하였다.
- [0075] 투여 제형 및 분석: 투여 약 2-3시간 전에 MDSPS에 의해 소듐 메타 아르세나이트를 제형화하였다. 투여 용액은 경구 투여용으로 멸균수에서 1.0mg/mL의 공칭 농도(nominal concentration) 및 IV 투여용으로 염수에 0.5mg/mL의 공칭 농도를 이루도록 시험물을 용해/현탁하여 제조되었다. 투명한 용액이 획득되었다. 소듐 메타 아르세나이트 제형 정보를 표 2에 나타내었다.
- [0076] 73마리 (및 10마리의 여분) 수컷 CD-1(ICR) 알비노 마우스(약 4주령, 도착시 18-27g)를 Charles River Canada, Inc.로부터 구입하였다. 수령시, 각 동물에 대해 건강 점검을 수행하였다. 이 점검은 어느 비정상적 자세 또는 움직임과 함께 동물의 외표면(animal coat), 사지 및 오리피스(구멍들)의 평가를 포함하였다. 성공적인 점검 후, 동물들에게 식별 번호를 부여하고, 체중으로 임의 순서를 정하고, 처리군으로 할당되었다(참조 표 3). 동물들은 투여 전 2시간 동안 절식되었으며, 투여 전 아침에 체중을 측정했다(21-29g). 투여량 계산은 가장 최근의 동물 체중을 기준으로 이루어졌다. 모든 동물들은 10mL/kg의 표적 투여량으로 10mg/kg으로 PO 투여되거나, 5mg/kg으로 IV 투여되었다. 약물 투여 후, 그리고 후속적인 연속 채혈 도중에 정기적으로 동물들을 관찰하였다. 투여한 다음, 혈액 시료(0.2-0.3mL)를 투여 후 5, 15, 30, 60, 120, 240, 480, 1440, 1920, 2880, 3360 및 4320분에 이소플루란 마취 하에서 대정맥을 통해 획득하였다. 각 채혈 직후에, 동물들을 희생시키고, 투여 후 5, 30, 60, 120, 240, 480, 1440, 2880 및 4320분에 뇌를 수집하였다. 혈액 시료를 항응고제로

서 K2-EDTA를 함유하는 튜브에 옮겨담고, 이를 즉시 냉 원심분리하였다(냉각된 상태에서 10분간 3200g). 그 혈장 시료를 미리 라벨링한 마이크로원심분리 튜브에 옮겨 담았다. 마이크로원심분리 튜브의 뚜껑을 닫고, 동결 보관 하기 전까지 드라이 아이스 상에 두었다. 뇌를 수집하고 적절히 라벨링한 30mL 튜브에 옮겨담고, 냉동보관하였다. 모든 동물들을 희생시키고, 마지막 PK 시료의 수집 후에 폐기하였다. 모든 PK 시료(혈장 및 뇌)를 ICP-MS에 의한 동결 유지 농도 어세스먼트(frozen pending concentration assessment)에 보관하였다.

[0077] 실시예 1

[0078] 마우스에서 소듐 메타 아르세나이트의 혈장 및 뇌 약물동력학 프로파일의 측정

[0079] 분석: 혈장 및 전체 뇌 시료를 105°C의 테플론 가열용기(Teflon bomb)에서 농축 질산으로 소화시켰다. 그 소화물을 ICP-MS에 의한 분석을 위해 40mL로 희석하였다. 그 소화물을 유도 결합 플라즈마 내로 흡입시키고, 그 결과 형성된 이온들을 진공 인터페이스에 의해 추출하여 사극자 질량 분석기에 넣었다. 시료 내의 아르세닉(비소)의 양을 질량 75에서 표준 용액의 반응 비교에 의해 측정하였다. NRCC DOLT-3 및 DORM-2를 표준 기준 물질로서 분석하였다.

[0080] 약물동력학(PK) 분석: 시간에 대한 약물 농도 데이터를 분석하여 비구획 분석에 의해 다음과 같은 PK 파라미터를 생성하였다(표 1):

표 1

[0081]

파라미터	유닛	비고
Tmax	hour	최대 농도에 도달하는 시간
Cmax	ng/mL	기간 내에서의 최고 농도
AUC _{all}	ng*h/mL	보간법(interpolation)을 위한 긴 선형 수직 적분(long-linear trapezoidal method)에 의해 생성된 곡선 하에서의 면적
F	%	경구 투여된 동물의 생존율

[0082]

시험 도중에 임상학적 징후는 관찰되지 않았다. 이론적 시료 수집 시점에서 현저한 시간 편차(2분 이상)는 없었다. 생물학적 기질 시료에서 소듐 메타 아르세나이트의 농도를 구하였다(원시 데이터(raw data)는 표시하지 않았음). 간략히, PO(경구)에 의해 10mg/kg의 소듐 메타 아르세나이트로 처리된 ID 번호 1001-1036을 가진 동물들의 혈장에서 소듐 메타 아르세나이트의 농도를 측정하고; IV(주사)에 의해 4mg/kg의 소듐 메타 아르세나이트로 처리된 ID 번호 2001-2037를 가진 동물들의 혈장에서 소듐 메타 아르세나이트의 농도를 측정하고; PO에 의해 10mg/kg의 소듐 메타 아르세나이트로 처리된 ID 번호 1001-1036을 가진 동물들의 뇌에서 소듐 메타 아르세나이트의 농도를 측정하고; 그리고 IV(주사)에 의해 5mg/kg의 소듐 메타 아르세나이트로 처리된 ID 번호 2001-2037를 가진 동물들의 뇌에서 소듐 메타 아르세나이트의 농도를 측정하였다. 소듐 메타 아르세나이트 농도 측정 데이터는 표 4-7에 요약하였다. 소듐 메타 아르세나이트의 분석과 관련된 이상(anomalies)은 관찰되지 않았다. 약물동력학(PK) 분석은 PO 및 IV 투여 후에 종료되었다(참조 표 4-7).

표 2

소듐 메타 아르세나이트 제형 정보

[0083]

시험물 농도	계량된 양(mg)	제조된 부피(mL)	제형 외관
소듐 메타 아르세나이트(1mg/mL)	15.02	15	투명 용액
소듐 메타 아르세나이트(0.5mg/mL)	7.38	15	투명 용액

표 3

[0084]

처리군

그룹	시험물 (비이클)	경로	투여량 (mg/kg)	투여 부피 (mL/kg)	혈장 PK 시 료 시간(분)	뇌 PK(분)	동물 번호
1	소듐 메타 아르세나이트 (물)	PO	10	10	5	5	1001-1036
					15		
					30		
					60		
					120		
					240		
					480		
					1440		
					1920		
					2880		
					3360		
4320							
2	소듐 메타 아르세나이트 (염수)	IV	5	10	0 ¹	0 ¹	2001-2036
					5		
					15		
					30		
					60		
					120		
					240		
					480		
					1440		
					1920		
					2880		
3360							
4320							

[0085]

1: 1마리의 동물에서만 획득된 시료(동물 번호. 2037)

표 4

[0086]

혈장 PK 결과 - 그룹 1: 소듐 메타-아르세나이트(PO, 10mg/kg)

약물동력학(PK) 파라미터	유닛	PK 결과
		(N=3) ¹
AUC ₀₋₁₁	mg*hr/Kg	6.85
C _{Max}	mg/Kg	0.52
T _{max}	hr	4
F%	%	101%

1: 각각에서 평균(N=3) 농도를 사용하여 완료된 약물동력학 분석

표 5

[0087]

혈장 PK 결과 - 그룹 2: 소듐 메타-아르세나이트(IV, 5mg/kg)

약물동력학(PK) 파라미터	유닛	PK 결과
		(N=3) ¹
AUC ₀₋₁₁	mg*hr/Kg	3.38
C _{Max}	mg/Kg	0.41
T _{max}	hr	0.25

F%	%	N/A ²
1: 각 수집 시점에서 평균(N=3) 농도를 사용하여 완료된 약물동력학 분석		
2: N/A 적용불가		

표 6

[0088]

뇌 PK 결과 - 그룹 1: 소듐 메타-아르세나이트(PO, 10mg/kg)

약물동력학(PK) 파라미터	유닛	PK 결과
		(N=3) ¹
AUC ₀₋₁₁	mg*hr/Kg	6.73
C _{Max}	mg/Kg	0.33
T _{max}	hr	8
F%	%	87%
1: 각각에서 평균(N=3) 농도를 사용하여 완료된 약물동력학 분석		

표 7

[0089]

뇌 PK 결과 - 그룹 2: 소듐 메타-아르세나이트(IV, 5mg/kg)

약물동력학(PK) 파라미터	유닛	PK 결과
		(N=3) ¹
AUC ₀₋₁₁	mg*hr/Kg	3.86
C _{Max}	mg/Kg	0.32
T _{max}	hr	4
F%	%	N/A ²
1: 각 수집 시점에서 평균(N=3) 농도를 사용하여 완료된 약물동력학 분석		
2: N/A 적용불가		

[0090]

결론: 소듐 메타 아르세나이트의 경구 및 IV 투여 후에 부작용은 관찰되지 않았다. 공칭(nominal) 시료 수집 출혈 시간에서 유의한 편차는 일어나지 않았다. 시험 시료 분석과 관련된 이상은 관찰되지 않았다. 약물동력학(PK) 분석은 시험된 모든 농도에서 완료되었다.

[0091]

실시예 2

[0092]

소듐 메타 아르세나이트가 세포 생존율에 미치는 영향

[0093]

본 시험의 목적은 소듐 메타 아르세나이트 농도가 세포 생존율에 미치는 영향을 조사하기 위한 것이다.

[0094]

1N NaOH에 5mM 소듐 메타 아르세나이트를 용해하여 소듐 메타 아르세나이트의 모액을 준비하였다(x1000 이상). 10% FBS가 보충된 DMEM으로 배지를 준비하였다. 사용된 세정 배지는 2% FBS가 보충된 DPBS이었다. 시험된 세포 타입은 인간 암세포주(MDA-MB-231; 유방암); u87MG(뇌암)이었다. 사용된 다른 시약들은 Hoechst 33342(빅스벤즈이미드), PI(프로피디움 요오드) 및 트립신-EDTA이었다.

[0095]

동결 세포를 37°C에서 해동하고, 바이얼당 2x10⁶ cells을 DPBS 및 DMEM으로 세정하였다. 그 세포들을 5ml DMEM으로 25T 플라스크에 시딩하고, 3일간 배양하였다. 3일 후, 세포들을 트립신-EDTA로 처리하여 부착된 세포들을 수거하였다. 24웰 플레이트에 2x10⁴ cells을 시딩하였다. 2-3일 후, 세포가 70-80% 컨플루언시(confluency)를

보일 때, 그 세포들에 대해 0.005, 0.01, 0.03, 0.05, 0.075, 0.1 μM의 농도로 3웰을 소듐 메타 아르세나이트로 처리하였다. 세포들을 소듐 메타 아르세나이트로 24시간 처리하였다. 참조 표 8. 처리 24시간 후, 세포들을 트립신-EDTA로 트립신처리하고, 세정한 다음, 10 μg/ml Hoechst 33342(비스벤즈이미드) 및 10 μg/ml 프로피디움 요오드로 염색하여 형광 현미경 하에서 생존율을 조사하였다. 형광 현미경 하에서, Hoechst 33342로 염색된 파란 세포들은 살아있는 세포들을 나타내며, 프로피디움 요오드로 염색된 빨간 세포들은 죽은 세포들을 나타낸다. 생존율은 다음과 같이 산출하였으며, 평균 +/-SD는 반복 횟수를 계산하여 산출 μ 하였다.

[0096] 생존율 = Hoechst 염색 세포(파란색)/Hoeschst + 프로피디움 요오드 염색(빨간색)

[0097] *Hoechst는 살아있는 세포 및 죽은 세포 모두의 핵 내로 투과할 수 있으나, 프로피디움 요오드는 죽은 세포의 핵에만 투과할 수 있다.

표 8

24웰 플레이트 세포 처리

0.005 μM	0.01	0.03	0.05	0.075	0.1
0.005	0.01	0.03	0.05	0.075	0.1
0.005	0.01	0.03	0.05	0.075	0.1
대조군	대조군	대조군	대조군	대조군	대조군

표 9

인간 MDA-MB-231 및 u87MG 세포의 세포 생존율(%)

소듐 메타 아르세나이트 농도	유방암(MDA-MB-231)	뇌종양(u87MG)
0.1 μM	15+/-3	5+/-2
0.075 μM	20+/-5	10+/-3
0.05 μM	30+/-4	20+/-5
0.03 μM	70+/-4	50+/-6
0.01 μM	75+/-5	60+/-7
0.005 μM	85+/-5	70+/-7

[0100] * 6 동형배양(replicates)

[0101] 결론: 시험관 내 시험은 소듐 메타 아르세나이트가 유방암 세포(MDA-MB-231) 및 뇌종양 세포(u87MG)에서 수용성을 보이는 것으로 나타났다. 유방암 세포는 0.03-0.05 μM 소듐 메타 아르세나이트에서, 그리고 뇌종양 세포는 0.03 μM 소듐 메타 아르세나이트에서 LD50을 나타내었다. 상기 범위의 소듐 메타 아르세나이트 농도에서 생존율에 대해 두 세포주 사이에 유의한 차이는 없었으나, 뇌종양 세포가 좀 더 수용성을 나타내었다. 표 9 참조.

[0102] 실시예 3

[0103] 소듐 메타 아르세나이트가 뇌종양에 미치는 영향에 대한 인간 환자 보고의 요약

[0104] 하기 정보는 정제 당 2.5mg 소듐 메타 아르세나이트로 제형화된 소듐 메타 아르세나이트의 경구 투여 형태로 처리된 뇌종양 환자로부터 획득되었다.

표 10

[0105]

개인 정보	증상	소듐 메타 아르세나이트 투여의 투여량	소듐 메타 아르세나이트의 영향
1 Pt#1 나이:57 성별:여성	1. Pt#1은 2003년부터 악화되고 있는 두통에 시달리고 있으며, 2005년 8월에 3기에 있는 3cm의 종양 크기를 가진 뇌종양을 가진 것으로 진단되었다. 종양은 뇌의 중심 상부에 위치하였으며, 수술은 불가능하였다. 2. 수술이 불가능하기 때문에, Pt#1은 병원에서 권장한 통상적인 약물 치료를 시작하였다. 그 후, Pt#1은 심한 두통 및 안통을 겪었으며, 밤에 수면을 취할 수 없었으며, 그리고 머리가 차가운 느낌이 있어 모자를 써야만 했다. 또한, Pt#1은 탈모가 많이 진행되고 있음을 알아내었다.	식사 전 30분에 정제 1알을 섭취하였음.	Pt#1에서 어느 특별한 부작용을 발견하지 못하였으며, 5년 내에 통증이 감소되었으며, 머리카락이 다시 자라기 시작하였으며, 안색이 더 건강해졌으며, 머리가 좀더 맑아진 느낌을 가졌으며, 그리고 통증은 결국 사라졌다. 소듐 메타 아르세나이트 섭취 15일 후, 담당 의사에 따르면 Pt#1의 스캔은 상당히 나아진 것으로 나타났으며, 소듐 메타 아르세나이트 처리 75일 후, 환자의 MRI는 뇌종양이 완전히 사라진 것으로 나타났다. Pt#1은 소듐 메타 아르세나이트 처리 도중에 어떠한 다른 약물 치료를 받지 않았다.
2 Pt#2 나이:67 성별:남성	1. Pt#2는 폐암 4기로 진단되었으며, 뇌의 좌측 전두엽에 전이 종양이 있었다. 2. Pt#2는 좌측 측두 부분에 석회화된 덩어리를 가졌으며, 우측 측두 부분에 석회화된 수막종을 가진 것으로 보였다. 3. Pt#2는 뇌수술을 받았다.	Pt#2는 뇌수술 후에 소듐 메타 아르세나이트 섭취를 시작하였으며, 하루에 정제 4알, 아침에 2알 및 저녁에 2알 섭취하였다.	소듐 메타 아르세나이트 섭취 후, 뇌에서 종양은 사라졌으며, 폐암에 있어서도 그 상태가 안정적인 것으로 나타났다.

[0106]

상기 일화적인(anecdotal) 정보는 소듐 메타 아르세나이트가 1차 및 2차 뇌종양에 효과적인 치료제임을 더욱 입증한다.

[0107]

실시예 4

[0108]

교아 세포종 세포주에서 소듐 메타 아르세나이트의 시험관 내 세포독성 영향

[0109]

U-87 MG 세포, U373 세포, T98G(인간 교아 세포종 세포) 또는 U373 신경아 세포종 세포를 시험 마우스의 뇌로 두개 내(intracranially) 주사한 다음, 그 시험 마우스를 다양한 양의 소듐 메타 아르세나이트로 처리하였다. 그 처리의 세포독성 영향을 상업적으로 구입가능한 Cell Counting Kit-8(CCK-8; Dojindo, Japan)을 이용하여 세포를 카운팅함으로써, 또는 MTT 세포 증식 어세이(Sigma, USA) 또는 ELISA 리더 시스템을 이용하여 평가하였다.

표 11

처리군(1)

[0110]

그룹		처리	N
----	--	----	---

I(대조군)	U-87MG 세포 I.C. 주사 (2x10 ⁵ /5 μ l)	1주일 후	대조군(5% 글루코즈의 DDW, P.O.), 일반 염수(I.P.)	7
II(소듐 메타 아르세나이트 1.25mg/kg)			소듐 메타 아르세나이트 1.25mg/kg, P.O.	7
III(소듐 메타 아르세나이트 2.5mg/kg)			소듐 메타 아르세나이트 2.5mg/kg, P.O.	7
IV(소듐 메타 아르세나이트 5mg/kg)			소듐 메타 아르세나이트 5mg/kg, P.O.	7

표 12

처리군(2)

그룹			처리	N
I(대조군)	U-87MG 세포 I.C. 주사 (2x10 ⁵ /5 μ l)	1일 후	대조군(5% 글루코즈의 DDW, P.O.), 일반 염수(I.P.)	7
II(소듐 메타 아르세나이트 2.5mg/kg)			소듐 메타 아르세나이트 2.5mg/kg, P.O.	7
III(소듐 메타 아르세나이트 5mg/kg)			소듐 메타 아르세나이트 5mg/kg, P.O.	7
IV(소듐 메타 아르세나이트 10mg/kg)			소듐 메타 아르세나이트 10mg/kg, P.O.	7

표 13

MRI 영상 체크군

그룹	처리	N
대조군	대조군(5% 글루코즈의 DDW, P.O.), 일반 염수(I.P.)	3
소듐 메타 아르세나이트 5mg/kg	소듐 메타 아르세나이트 5mg/kg, P.O.	3

2) 종양 덩어리의 측정(헤마톡실린 및 에오신 염색)

종양 덩어리(mm³) = 종양 길이(mm) x 종양 폭(mm)² x 0.5

3) 혈액 생화학 시험

아스파테이트 트랜스아미나아제(AST), 알라닌 트랜스아미나아제(ALT) Sigma Diagnostics Kit UVIKON, Kontron Inc.

결과: 교아 세포종 세포주에서 소듐 메타 아르세나이트의 시험관 내 세포독성 영향

소듐 메타 아르세나이트는 4가지 모든 타입의 교아 세포종 세포주(U-87MG, U373, T98G, U373)에서 현저한 항암 효과를 나타내었다(***대조군에 비해 p<0.001)(도 1a-1d).

소듐 메타 아르세나이트는 1, 10, 50, 100 μ M로 처리된 경우에, U-87MG, U373, T98G 및 U373에서 투여량-의존적인 항암 효과를 나타내었다.

U-87MG 정위(orthotopic) 교아 세포종 모델에서 소듐 메타 아르세나이트의 효능 시험

[0121] (1) 1차 정위 뇌종양 모델 I에서 소듐 메타 아르세나이트의 효능

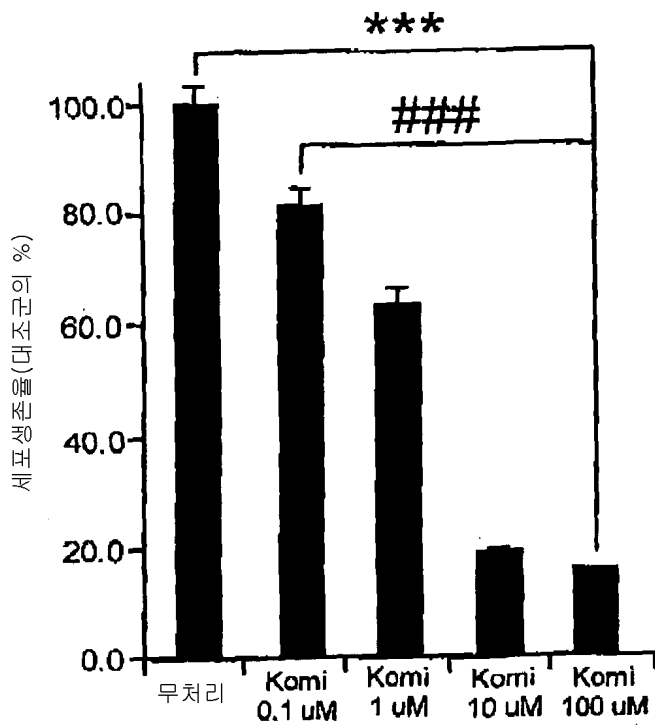
[0122] 상기 처리는 간 효소 수준, 체중 및 치사율에 있어서 어떠한 부작용을 일으키지 않았다. 대조군의 종양 덩어리는 $55.4 \pm 13.5 \text{mm}^3$ 이었다. 1.25mg/kg, 2.5mg/kg 및 5mg/kg의 소듐 메타 아르세나이트 투여는 각각, 종양 성장의 28%($40.2 \pm 12.3 \text{mm}^3$), 35%($36.2 \pm 9.2 \text{mm}^3$) 및 60%($21.9 \pm 7.7 \text{mm}^3$) 저해를 일으켰다. MRI 영상은 5mg/kg의 소듐 메타 아르세나이트로 처리된 그룹에서 종양 덩어리의 감소를 나타내었다(도 3B). 그룹 간의 체중은 유의한 차이가 있지 않았다(도 3C).

[0123] (2) 1차 정위 뇌종양 모델 II에서 소듐 메타 아르세나이트의 효능

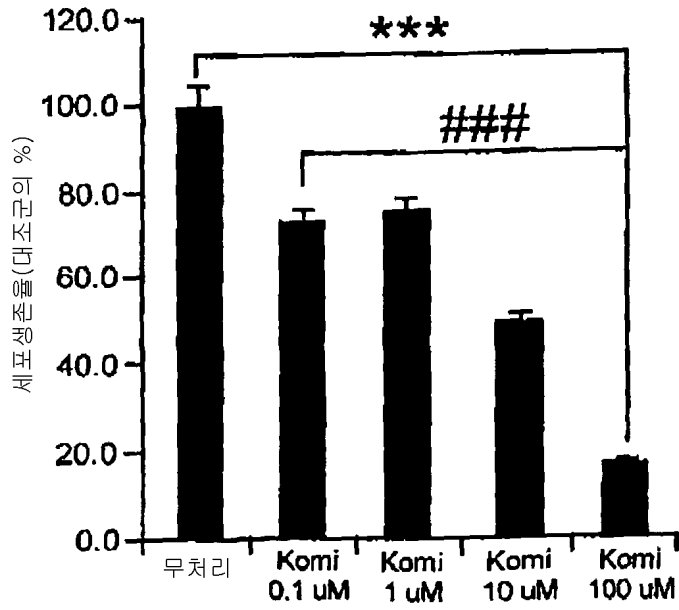
[0124] 대조군의 종양 덩어리는 $30.0 \pm 7.7 \text{mm}^3$ 이었다. 2.5mg/kg 및 5mg/kg 소듐 메타 아르세나이트의 투여는 각각, 종양 성장의 45%($16.7 \pm 7.9 \text{mm}^3$) 및 46%($16.3 \pm 3.0 \text{mm}^3$) 저해를 일으켰다. 10mg/kg의 소듐 메타 아르세나이트 투여는 항암 효과를 나타내지 못하였다(도 4a). 그룹 간의 혈청 ALT와 AST에서 유의한 차이가 있지 않았다(도 4b).

도면

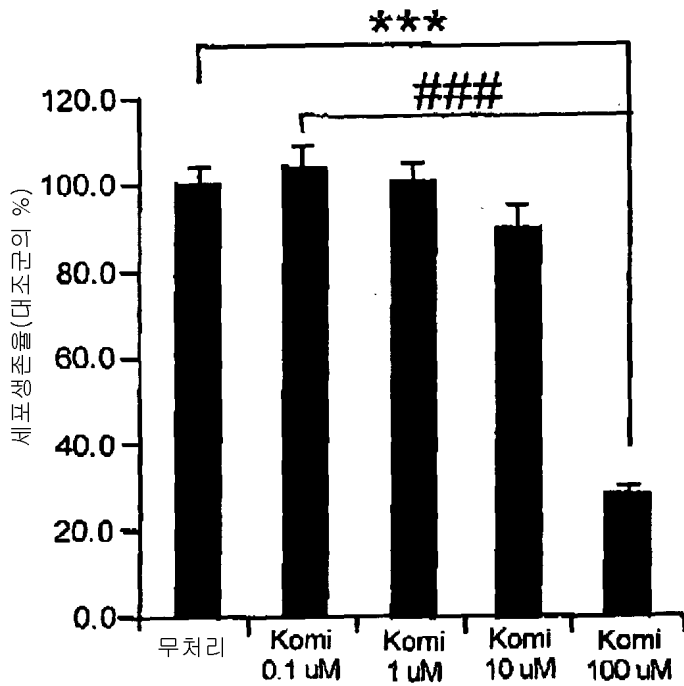
도면1a



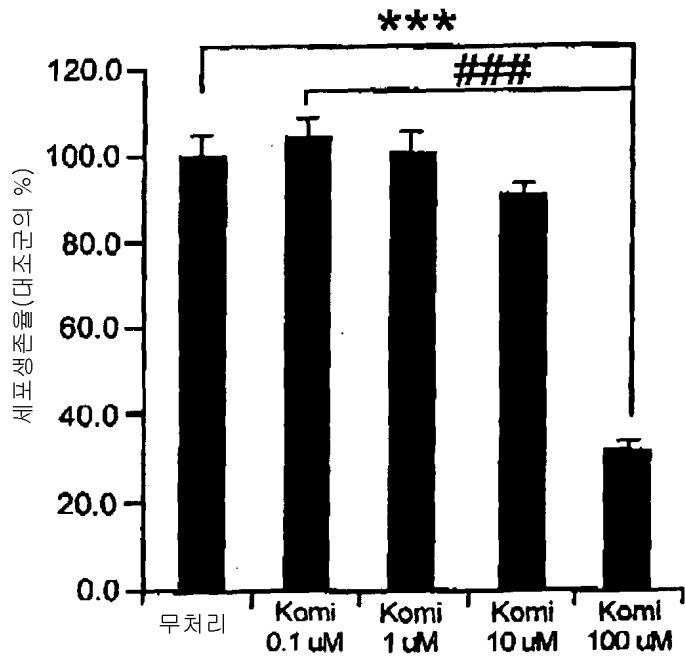
도면1b



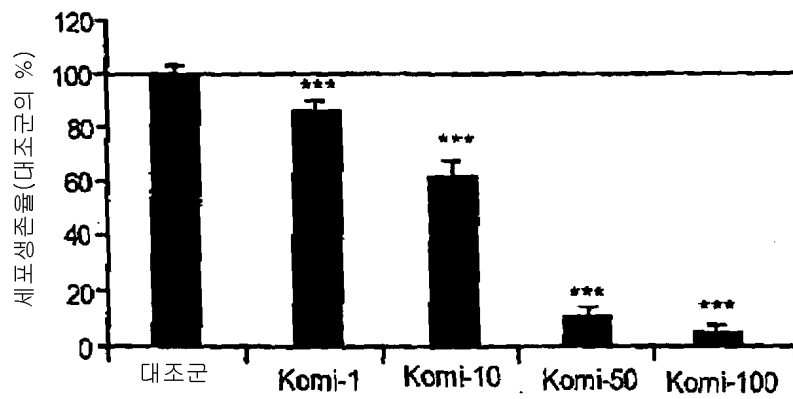
도면1c



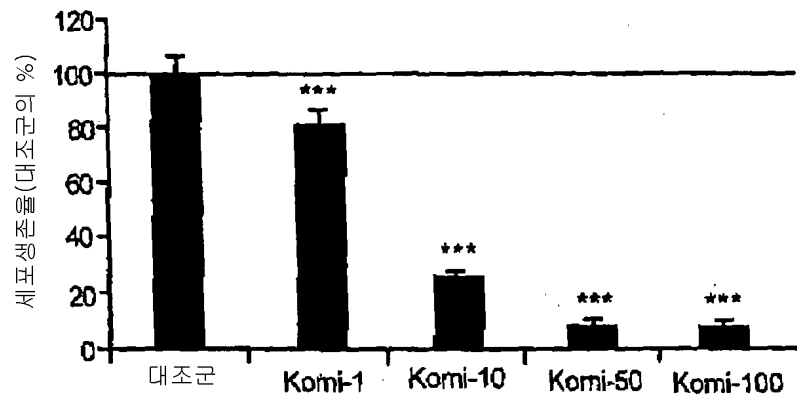
도면1d



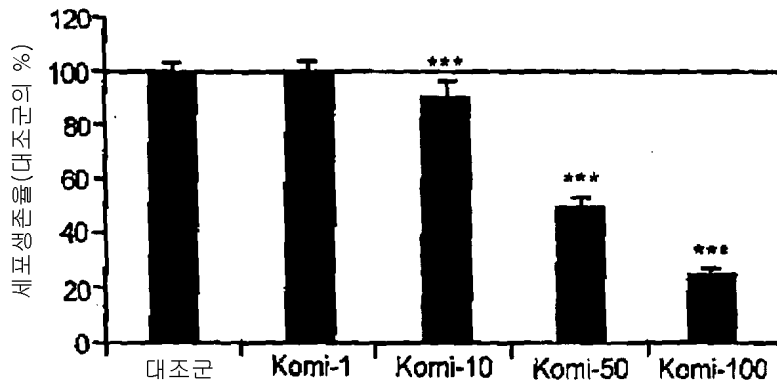
도면2a



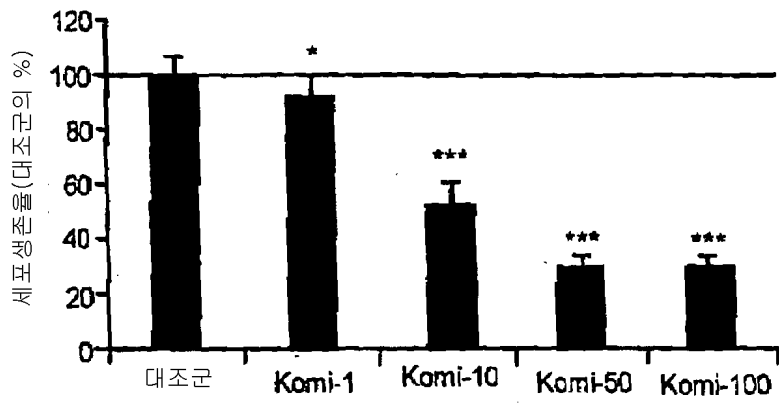
도면2b



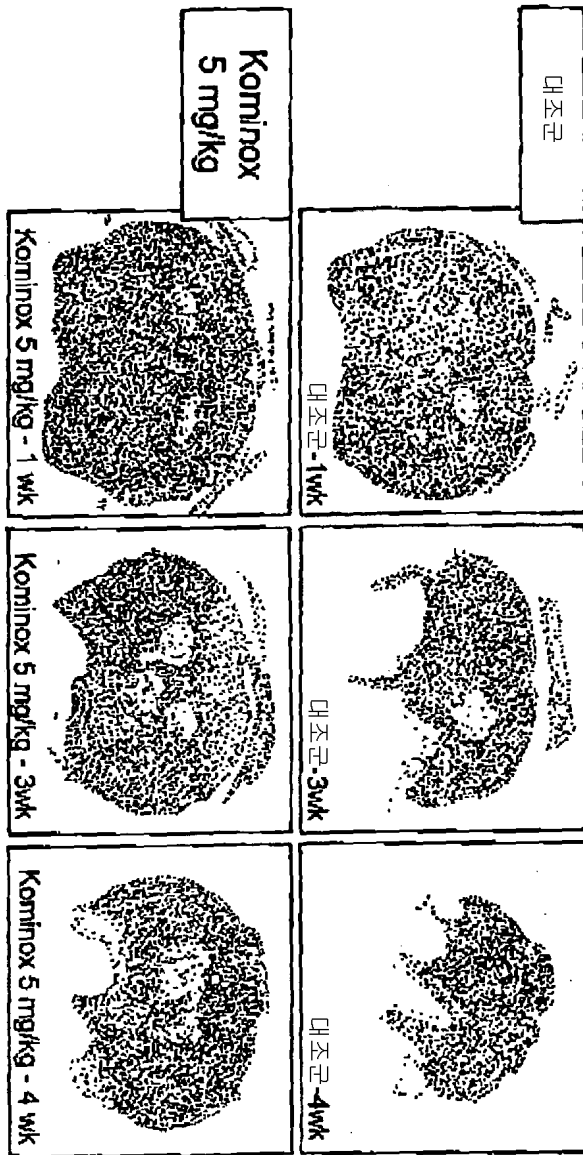
도면2c



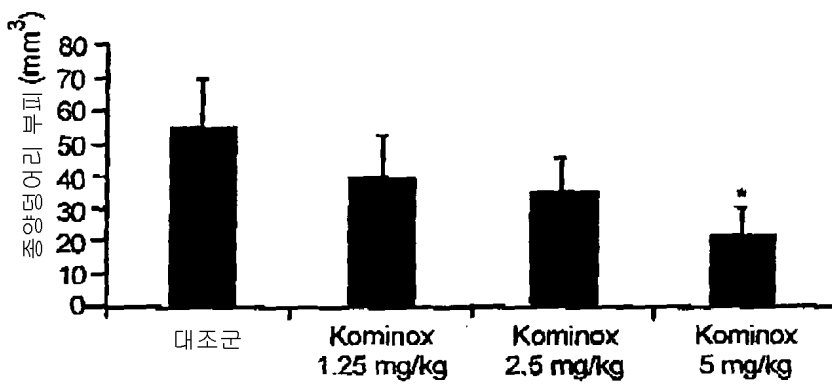
도면2d



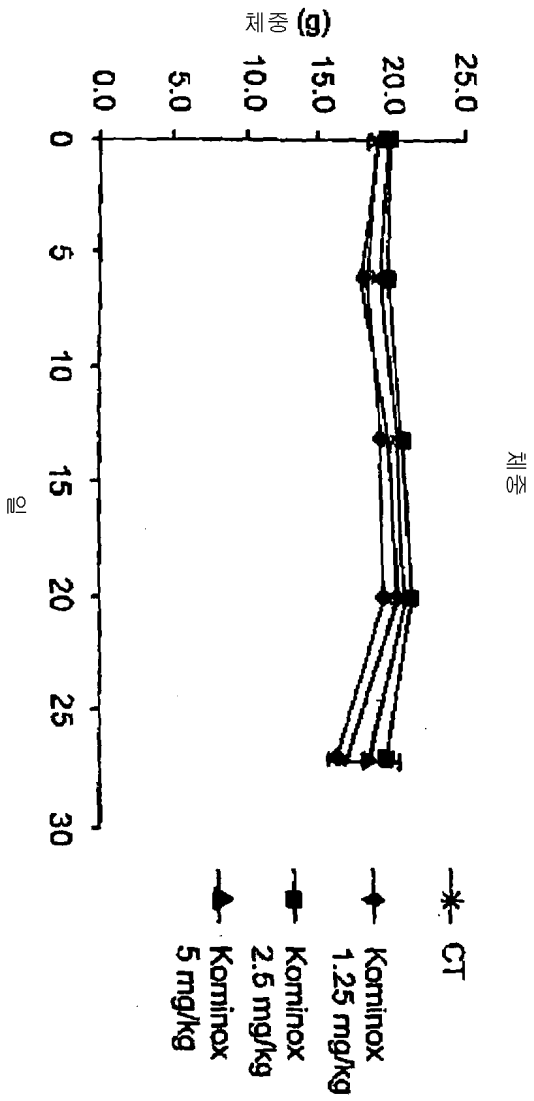
도면3a



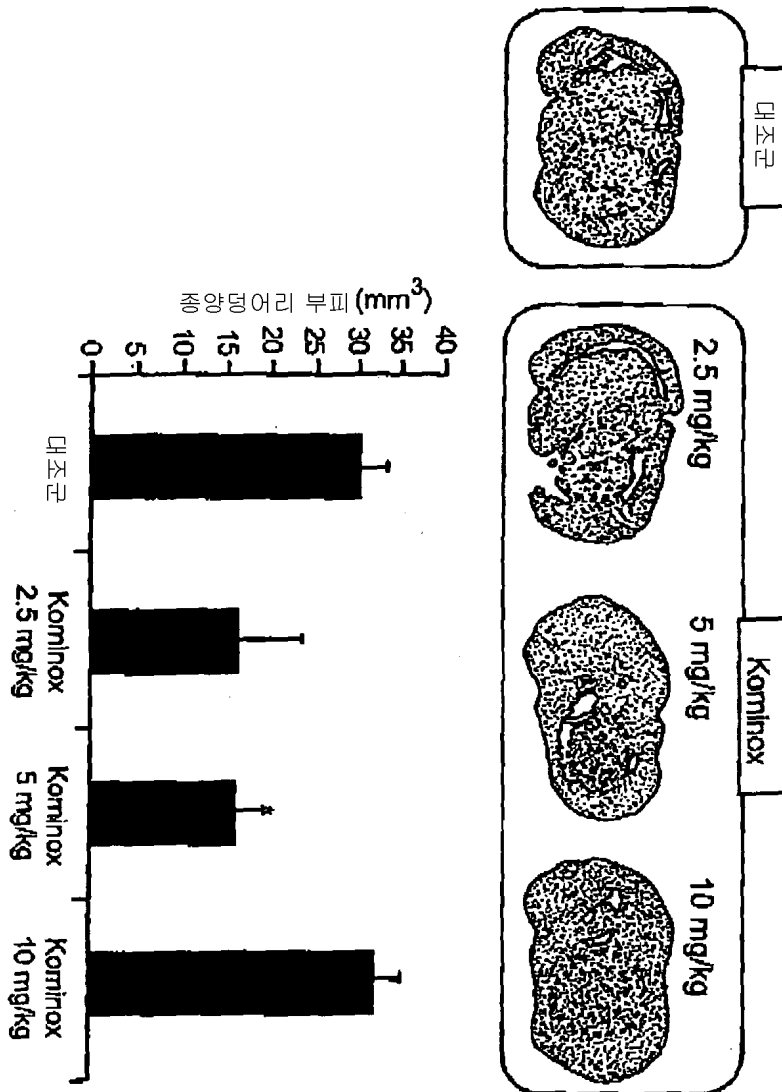
도면3b



도면3c



도면4a



도면4b

