



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2012-0093411  
(43) 공개일자 2012년08월22일

- |   |   |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>A61K 31/517 (2006.01) A61K 33/24 (2006.01)<br/>A61P 35/00 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2012-7017256(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2004년07월07일<br/>심사청구일자 2012년08월01일</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2006-7000464<br/>원출원일자(국제) 2004년07월07일<br/>심사청구일자 2009년05월29일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2012년07월02일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/GB2004/002932</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2005/004870<br/>국제공개일자 2005년01월20일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>0316176.7 2003년07월10일 영국(GB)<br/>(뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인<br/>아스트라제네카 아베<br/>스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈레</p> <p>(72) 발명자<br/>웨이 스테펜 로버트<br/>영국 에스케이10 4티지, 맥클스필드 체샤이어, 알더레이 파크, 아스트라제네카 알앤디 알더레이</p> <p>리안 앤더슨 조셉<br/>영국 에스케이10 4티지, 맥클스필드 체샤이어, 알더레이 파크, 아스트라제네카 알앤디 알더레이</p> <p>(74) 대리인<br/>김진희, 김성기</p> |
|---|---|

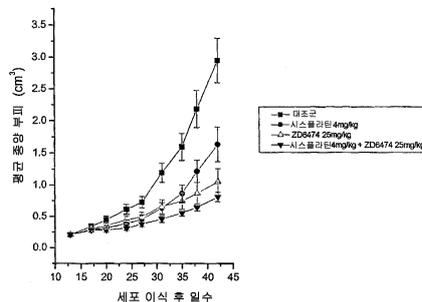
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 **백금 화합물 및 임의적으로 이온화 방사능과 조합된 퀴나졸린 유도체 Z D6474의 혈관신생 및/또는 증가된 혈관 투과성 관련 질환 치료 용도**

**(57) 요약**

본 발명은 임의적으로, 이온화 방사능으로 치료되고 있는 인간과 같은 온혈 동물에서 혈관신생 및/또는 혈관 투과성 감소 효과 생성 방법, 특히 ZD6474를 백금 항종양제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는 것인 암, 특히 고형성 종양을 포함하는 암 치료 방법, ZD6474 및 백금 항종양제를 포함하는 약학 조성물, 요법에 의한 인체 또는 동물체의 치료 방법에 사용하기 위한 ZD6474 및 백금 항종양제를 포함하는 조합 생성물, ZD6474 및 백금 항종양제를 포함하는 키트, ZD6474 및 백금 항종양제의, 임의적으로 이온화 방사능으로 치료되고 있는 인간과 같은 온혈 동물에서 혈관신생 및/또는 혈관 투과성 감소 효과 생성에 사용되는 의약 제조 용도에 관한 것이다.

**대표도 - 도1**



시스플라틴 4mg/kg vs 시스플라틴 4mg/kg + ZD6474 25mg/kg p=0.009  
ZD6474 25mg/kg vs 시스플라틴 4mg/kg + ZD6474 25mg/kg p=0.147

(30) 우선권주장

0406546.2 2004년03월24일 영국(GB)

0407753.3 2004년04월06일 영국(GB)

---

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및 백금 항종양제의 인간과 같은 온혈 동물의 혈관신생 및/또는 혈관 투과성 감소 효과 생성에 사용되는 의약 제조 용도.

### 청구항 2

ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및 백금 항종양제의 인간과 같은 온혈 동물에 항암 효과 생성에 사용되는 의약 제조 용도.

### 청구항 3

ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및 백금 항종양제의 인간과 같은 온혈 동물에 항종양 효과 생성에 사용되는 의약 제조 용도.

### 청구항 4

ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및 백금 항종양제의 이온화 방사능으로 치료되고 있는 인간과 같은 온혈 동물의 혈관신생 및/또는 혈관 투과성 감소 효과 생성에 사용되는 의약 제조 용도.

### 청구항 5

ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및 백금 항종양제의 이온화 방사능으로 치료되고 있는 인간과 같은 온혈 동물에 항암 효과 생성에 사용되는 의약 제조 용도.

### 청구항 6

ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및 백금 항종양제의 이온화 방사능으로 치료되고 있는 인간과 같은 온혈 동물에 항종양 효과 생성에 사용되는 의약 제조 용도.

### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백금 항종양제가 시스플라틴(cisplatin)인 용도.

### 청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백금 항종양제가 카르보플라틴(carboplatin)인 용도.

### 청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백금 항종양제가 옥살리플라틴(oxaliplatin)인 용도.

### 청구항 10

ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 및 백금 항종양제를 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 회합하여 포함하는 약학 조성물.

### 청구항 11

ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 및 백금 항종양제를 포함하는 키트.

### 청구항 12

유효량의 ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 유효량의 백금 항종양제 투여 전, 투여 후 또는 투여와 동시에 인간과 같은 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는 상기 동물의 혈관신생 및/또는 혈관 투과성 감소 효과 생성 방법.

**청구항 13**

유효량의 ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 유효량의 백금 항종양제 투여 전, 투여 후 또는 투여와 동시에, 및 유효량의 이온화 방사능 투여 전, 투여 후, 투여와 동시에 인간과 같은 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는 상기 동물의 혈관신생 및/또는 혈관 투과성 감소 효과 생성 방법.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 임의적으로, 이온화 방사능으로 치료되고 있는 인간과 같은 온혈 동물에서 혈관신생 및/또는 혈관 투과성 감소 효과 생성 방법, 특히 ZD6474를 백금 항종양제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는 것인 암, 특히 고형성 종양을 포함하는 암 치료 방법, ZD6474 및 백금 항종양제를 포함하는 약학 조성물, 요법에 의한 인체 또는 동물체의 치료 방법에 사용하기 위한 ZD6474 및 백금 항종양제를 포함하는 조합 생성물, ZD6474 및 백금 항종양제를 포함하는 키트, ZD6474 및 백금 항종양제의, 임의적으로 이온화 방사능으로 치료되고 있는 인간과 같은 온혈 동물에서 혈관신생 및/또는 혈관 투과성 감소 효과 생성에 사용되는 의약 제조 용도에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 정상적인 혈관신생은 배아 발현, 상처 치유 및 여성 생식 기능의 몇몇 성분들을 비롯한 다양한 과정들에서 중요한 역할을 한다. 바람직하지 못한 또는 병리학적 혈관신생은 당뇨병성 망막증, 건선, 암, 류머티스 관절염, 죽종, 카포시 육종 및 혈관종을 비롯한 질환 상태와 관련되었다(문헌[Fan et al, 1995, Trends Pharmacol. Sci. 16: 57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1:27-31] 참조). 혈관 투과성의 변화는 정상적인 과정 및 병리학적인 생리학적인 과정 양쪽 모두에서 역할을 담당하는 것으로 생각된다(문헌[Cullinan-Bove et al, 1993, Endocrinology 133: 829-837; Senger et al, 1993, Cancer and Metastasis Reviews, 12: 303-324] 참조). 산성 및 염기성 섬유아세포 성장 인자(aFGF & bFGF) 및 혈관 내피 성장 인자(VEGF)를 비롯한 시험관내 내피 세포 성장 촉진 활성을 갖는 몇몇 폴리펩티드들이 동정되었다. FGF와는 대조적으로, VEGF는 그 수용체의 제한된 발현으로 인해 그의 성장 인자 활성이 상대적으로 내피 세포에 대해 특이적이다. 최근 VEGF가 정상적인 혈관신생 및 병리학적인 혈관신생(문헌[Jakeman et al, 1993, Endocrinology, 133: 848-859; Kolch et al, 1995, Breast Cancer Research and Treatment, 36: 139-155] 참조) 및 혈관 투과성(문헌[Connolly et al, 1989, J. Biol. Chem. 264: 20017-20024] 참조) 양쪽 모두의 중요한 자극제라는 것이 밝혀졌다. 항체를 사용한 VEGF의 격리에 의한 VEGF 작용의 길항작용은 종양 성장을 억제시킬 수 있다(문헌[Kim et al, 1993, Nature 362: 841-844] 참조).

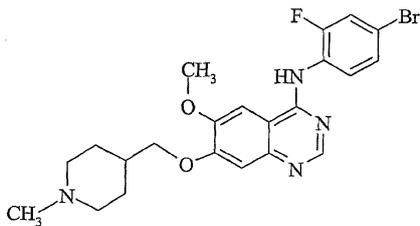
[0003] 수용체 티로신 키나아제(RTK)는 세포의 세포막을 가로지르는 생화학적 신호의 전달에 중요하다. 이러한 막횡단 분자들은 특징적으로 세포막에서 절편을 통해 세포내 티로신 키나아제 도메인에 연결된 세포의 리간드 결합 도메인으로 이루어진다. 리간드는 수용체에 결합하여, 수용체 및 다른 세포내 분자 양쪽 모두에서 티로신 잔기의 인산화를 일으키는 수용체 관련 티로신 키나아제 활성을 자극시킨다. 티로신 인산화에서의 이러한 변화는 다양한 세포 반응을 일으키는 신호전달 캐스케이드를 개시한다. 현재까지, 아미노산 서열 상동성에 의해 정해진 19개 이상의 별개의 RTK 아족들이 동정되었다. 현재 이러한 아족들 중 하나는 지느러미형(fins-like) 티로신 키나아제 수용체, Flt-1(VEGFR-1으로도 불림), 키나아제 인서트 도메인 함유 수용체, KDR(VEGFR-2 또는 Flk-1으로도 불림), 및 또 다른 지느러미형 티로신 키나아제 수용체, Flt-4를 포함한다. 이러한 관련 두 RTK들, Flt-1 및 KDR은 고 친화성으로 VEGF를 결합시키는 것으로 밝혀졌다(문헌[De Vries et al, 1992, Science 255: 989-991; Terman et al, 1992, Biochem. Biophys. Res. Comm. 1992, 187: 1579-1586] 참조). 이형 세포에서 발현되는 VEGF의 이러한 수용체에 대한 결합은 세포 단백질의 티로신 인산화 상태 및 칼슘 플럭스에서의 변화와 관계되어 있었다.

[0004] VEGF는 혈관형성 및 혈관신생에 대한 핵심 자극 물질이다. 이 시토킨은 내피 세포 증식, 프로테아제 발현 및 이동을 유도시키고, 추후 세포를 조직화하여 모세관 튜브를 형성함으로써 혈관 발아 표현형을 유도한다(문헌 [Keck, P.J., Hauser, S.D., Krivi, G., Sanzo, K., Warren, T., Feder, J., and Connolly, D.T., Science(Washington DC), 246: 1309-1312, 1989; Lamoreaux, W.J., Fitzgerald, M.E., Reiner, A., Hasty, K.A., and Charles, S.T., Microvasc. Res., 55: 29-42, 1998; Pepper, M.S., Montesano, R., Mandroita, S.J., Orci, L. and Vassalli, J.D., Enzyme Protein, 49: 138-162, 1996.] 참조). 또한, VEGF는 병리학적인 혈관신생의 특징인 초 투과성, 미성숙 혈관 망상구조의 형성을 촉진하는 상당한 혈관 투과성을 유발한다(문헌

[Dvorak, H.F., Detmar, M., Claffey, K.P., Nagy, J.A., van de Water, L., and Senger, D.R., (Int. Arch. Allergy Immunol., 107: 233-235, 1995; Bates, D. O., Heald, R. I., Curry, F.E. and Williams, B.J. Physiol. (Lond.), 533: 263-272, 2001] 참조).

[0005] 내피 세포 증식, 이동, 및 생존, 및 혈관 투과성의 유도를 비롯한 VEGF로의 주 표현형 반응의 전부를 촉진하는데 단독의 KDR의 활성화만으로도 충분한 것으로 밝혀졌다(문헌[Meyer, M., Clauss, M., Lepple-Wienhues, A., Waltenberger, J., Augustin, H.G., Ziche, M., Lanz, C., Biittner, M., Rziha, H-J., and Dehio, C., EMBO J., 18: 363-374, 1999; Zeng, H., Sanyal, S. and Mukhopadhyay, D., J. Biol. Chem., 276: 32714-32719, 2001; Gille, H., Kowalski, J., Li, B., LeCouter, J., Moffat, B, Zioncheck, T.F., Pelletier, N. and Ferrara, N., J. Biol. Chem., 276: 3222-3230, 2001] 참조).

[0006] VEGF 수용체 티로신 키나아제의 억제제인 퀴나졸린 유도체는 국제 특허 출원 공보 WO 98/13354 및 WO 01/32651에 기재되어 있다. WO 98/13354 및 WO 01/32651에서, 화합물은 VEGF 수용체 티로신 키나아제(VEGF RTK)에 대한 활성을 가지면서도 표피 성장 인자(EGF) 수용체 티로신 키나아제(EGF RTK)에 대해 일부 활성을 갖는 것으로 기재되어 있다. ZD6474는 하기 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(1-메틸피페리딘-4일메톡시)퀴나졸린이다.



[0007]

[0008] ZD6474

[0009] ZD6474는 WO 98/13354의 일반적 개시내용 내에 속하고, WO 01/32651에 예시되어 있다. ZD6474는 VEGF RTK의 유력한 억제제이며, EGF RTK에 대한 일부 활성도 갖는다. ZD6474는 하루 1 회 경구 투여한 후의 모델들의 범위에서 광역 스펙트럼 항종양 활성을 나타내는 것으로 밝혀졌다(문헌[Wedge S.R., Ogilvie D.J., Dukes M. et al., Proc. Am. Assoc. Canc. Res. 2001; 42: 요약서 3126] 참조).

[0010] WO 98/13354 및 WO 01/32651에서는, 이들 발명의 화합물들이 "단독 요법으로서 적용되거나 또는 상기 발명의 화합물 외에 하나 이상의 다른 물질 및/또는 치료제를 포함할 수 있다. 이러한 공동 치료는 치료제 개개의 성분의 동시 투여, 순차 투여 또는 분리 투여에 의해 달성될 수 있다"고 언급하고 있다.

[0011] 그 다음, WO 98/13354 및 WO 01/32651은 수술, 방사선 요법 및 다양한 타입의 화학적 치료제를 비롯한 이러한 공동 치료의 예들을 계속 기재한다.

[0012] WO 98/13354 및 WO 01/32651 어디에서도 ZD6474와 백금 항종양제의 구체적인 조합은 제안되지 않고 있다.

[0013] WO 98/13354 및 WO 01/32651은 어디에서도 상기 발명의 임의의 화합물과 다른 치료제를 함께 사용함으로써 놀랍게도 유리한 효과를 제공할 것이라는 점에 대한 언급이 없다.

### 도면의 간단한 설명

[0014] 도 1은 시스플라틴(4 mg/kg) 및 ZD6474(25 mg/kg)를 사용한 결과이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 지금 예기치 않게 및 놀랍게도, 본 발명자들은 WO 98/13354 및 WO 01/32651에 나열된 병용 요법의 광범위한 기재로부터 특정하여 선택한 것, 즉 백금 항종양제와 병용되는 특정 화합물 ZD6474가 ZD6474 및 백금 항종양제 중 어느 것을 단독으로 사용하는 것보다 상당히 우수한 효과를 제공한다는 것을 발견하였다. 특히, 백금 항종양제와 병용되는 ZD6474는 ZD6474 및 백금 항종양제 중 어느 것을 단독으로 사용하는 것보다 고형성 종양에 상당히 우수한 효과를 제공한다.

[0016] 백금 항종양제는 백금을 함유하는 임의의 항종양제이다. 백금 항종양제는 시스플라틴(cisplatin), 카르보플라틴(carboplatin), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 네다플라틴(nedaplatin), 로바플라틴(lobaplatin), 사트라플라틴

(satraplatin) 및 AMD473을 포함한다.

- [0017] 본 발명의 치료 방법의 항암 효과는 항종양 효과, 반응 속도, 질환 진행 시간 및 생존율을 포함하며 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 치료 방법의 항종양 효과는 종양 성장 억제, 종양 성장 지연, 종양의 퇴행, 종양의 수축, 치료 중지 후 종양 재성장 시간 연장, 질환 진행의 늦춤을 포함하며 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 치료 방법이 고형성 종양을 갖거나 또는 갖지 않는 암 치료를 필요로 하는 인간과 같은 온혈 동물에게 투여된 경우, 예를 들면, 항종양 효과의 정도, 반응 속도, 질환 진행 시간 및 생존율 중 하나 이상에 의해 측정할 때 상기 치료 방법은 효과를 발생시킬 것으로 예상된다. 항암 효과는 존재하는 질환의 치료뿐만 아니라 예방적 치료도 포함한다.
- [0018] 본 발명에 따르면, 유효량의 ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 인간과 같은 온혈 동물에게 유효량의 백금 항종양제 투여 전, 투여 후 또는 투여와 동시에 투여하는 것을 포함하는 상기 동물의 혈관신생 및/또는 혈관 투과성 감소 효과 생성 방법이 제공된다.
- [0019] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 유효량의 ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 인간과 같은 온혈 동물에게 유효량의 백금 항종양제 투여 전, 투여 후 또는 투여와 동시에 투여하는 것을 포함하는 상기 동물의 암 치료 방법이 제공된다.
- [0020] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 유효량의 ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 인간과 같은 온혈 동물에게 유효량의 백금 항종양제 투여 전, 투여 후 또는 투여와 동시에 투여하는 것을 포함하는 상기 동물의 고형성 종양을 포함하는 암 치료 방법이 제공된다.
- [0021] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 유효량의 ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 인간과 같은 온혈 동물에게 유효량의 백금 항종양제 투여 전, 투여 후 또는 투여와 동시에 투여하는 것을 포함하며, 여기서 ZD6474 및 백금 항종양제가 각각 임의적으로 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 함께 투여될 수 있는 것인 상기 동물의 혈관신생 및/또는 혈관 투과성 감소 효과의 생성 방법이 제공된다.
- [0022] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 유효량의 ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 인간과 같은 온혈 동물에게 유효량의 백금 항종양제 투여 전, 투여 후 또는 투여와 동시에 투여하는 것을 포함하며, 여기서 ZD6474 및 백금 항종양제가 각각 임의적으로 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 함께 투여될 수 있는 것인 상기 동물의 암 치료 방법이 제공된다.
- [0023] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 유효량의 ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 인간과 같은 온혈 동물에게 유효량의 백금 항종양제 투여 전, 투여 후 또는 투여와 동시에 투여하는 것을 포함하는 상기 동물의 고형성 종양을 포함하며, 여기서 ZD6474 및 백금 항종양제가 각각 임의적으로 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 함께 투여될 수 있는 것인 암 치료 방법이 제공된다.
- [0024] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 및 백금 항종양제를 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 회합하여 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0025] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 요법에 의한 인체 또는 동물체의 치료 방법으로 사용하기 위한 ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및 백금 항종양제를 포함하는 조합 생성물이 제공된다.
- [0026] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 및 백금 항종양제를 포함하는 키트가 제공된다.
- [0027] 본 발명의 추가의 측면에 따르면,
- [0028] a) 제 1 단위 제형 형태의 ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염,
- [0029] b) 제 2 단위 제형 형태의 백금 항종양제, 및
- [0030] c) 상기 제 1 제형 및 제 2 제형 함유용 용기 수단
- [0031] 을 포함하는 키트가 제공된다.
- [0032] 본 발명의 추가의 측면에 따르면,
- [0033] a) 제 1 단위 제형 형태의 ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염과 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체,
- [0034] b) 제 2 단위 제형 형태의 백금 항종양제와 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체, 및

- [0035] c) 상기 제 1 제형 및 제 2 제형 함유용 용기 수단
- [0036] 을 포함하는 키트가 제공된다.
- [0037] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및 백금 항종양제의 인간과 같은 온혈 동물의 혈관신생 및/또는 혈관 투과성 감소 효과 생성에 사용되는 의약의 제조 용도가 제공된다.
- [0038] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및 백금 항종양제의 인간과 같은 온혈 동물에 항암 효과 생성에 사용되는 의약의 제조 용도가 제공된다.
- [0039] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및 백금 항종양제의 인간과 같은 온혈 동물에 항종양 효과 생성에 사용되는 의약의 제조 용도가 제공된다.
- [0040] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 유효량의 ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 임의적으로, 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 함께, 유효량의 백금 항종양제, 임의적으로 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 함께 이러한 치료적 치료를 필요로 하는 인간과 같은 온혈 동물에게 동시 투여, 순차 투여 또는 분리 투여하는 것을 포함하는 치료적 병용 치료가 제공된다. 이러한 치료적 치료는 혈관신생 및/또는 혈관 투과성 효과, 항암 효과 및 항종양 효과를 포함한다.
- [0041] 본 명세서에서 정의된 본 발명의 병용 치료는 상기 치료의 개개의 성분들을 동시 투여, 순차 투여 또는 분리 투여함으로써 달성될 수 있다. 본 명세서에서 정의된 병용 치료는 단독 요법으로 적용되거나 또는 본 발명의 병용 치료 외에도 수술 또는 방사선 요법 또는 부가적인 화학적 치료제를 포함할 수 있다.
- [0042] 수술은 본 명세서에 기재된 ZD6474를 사용한 병용 치료의 투여 전, 투여 중 또는 투여 후 부분적인 또는 완전한 종양 절제 단계를 차지할 수 있다.
- [0043] 본 발명의 병용 치료와 임의적으로 사용할 수 있는 다른 화학적 치료제는 본 명세서에 참고문헌으로 인용되는 WO 01/32651에 기재된 것들을 포함한다. 이러한 화학요법은 하기 다섯 가지 주된 카테고리의 치료제:
- [0044] (i) 혈관 표적화제를 비롯한 다른 혈관신생제,
- [0045] (ii) 세포 성장 억제제,
- [0046] (iii) 생물학적 반응 개질제(예를 들면, 인터페론),
- [0047] (iv) 항체(예를 들면, 에드레콜로마브(edrecolomab)), 및
- [0048] (v) 의학적 종양학에 사용되는 항증식/항신생물 약물 및 그들의 조합물
- [0049] 을 포함할 수 있으며, 상기의 다른 카테고리들은 다음과 같다:
- [0050] (vi) 안티센스(antisense) 요법,
- [0051] (vii) 유전자 요법 접근, 및
- [0052] (ix) 면역요법 접근.
- [0053] 본 발명의 병용 치료와 함께 사용될 수 있는 화학적 치료제의 특정 예로는 랄티트렉시드(raltitrexed), 에토포시드(etoposide), 비노렐빈(vinorelbine), 파클리탁셀(paclitaxel), 도세탁셀(docetaxel), 겐시타빈(gemcitabine), 이리노테칸(irinotecan)(CPT-11) 및 5-플루오로우라실(5-FU)이 있으며, 이러한 조합물들은 폐, 머리 및 목, 결장, 직장, 식도, 위, 자궁 경부, 난소, 피부, 유방, 방광 및 췌장암의 치료에 특히 유용할 것으로 예상된다.
- [0054] ZD6474, 백금 항종양제 및 이온화 방사능의 삼중 조합물의 투여는 ZD6474, 백금 항종양제 및 이온화 방사능 중 임의의 것을 단독으로 사용하여 달성되는 효과보다 크고, ZD6474 및 백금 항종양제의 조합물을 사용하여 달성되는 것보다 크고, ZD6474 및 이온화 방사능의 조합물을 사용하여 달성되는 것보다 크고, 백금 항종양제 및 이온화 방사능의 조합물을 사용하여 달성되는 것보다 큰 효과, 예를 들면 항종양 효과를 제공할 수 있다.
- [0055] 본 발명에 따르면, 유효량의 ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 유효량의 백금 항종양제 투여 전, 투여 후, 투여와 동시에, 및 유효량의 이온화 방사능 투여 전, 투여 후, 투여와 동시에 인간과 같은 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는 상기 동물의 혈관신생 및/또는 혈관 투과성 감소 효과 생성 방법이 제공된다.
- [0056] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 유효량의 ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 유효량의 백금 항종양

제 투여 전, 투여 후, 투여와 동시에, 및 유효량의 이온화 방사능 투여 전, 투여 후, 투여와 동시에 인간과 같은 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는 상기 동물의 암 치료 방법이 제공된다.

- [0057] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 유효량의 ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 유효량의 백금 항종양제 투여 전, 투여 후, 투여와 동시에, 및 유효량의 이온화 방사능 투여 전, 투여 후, 투여와 동시에 인간과 같은 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는 상기 동물의 고형성 종양을 포함하는 암 치료 방법이 제공된다.
- [0058] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 유효량의 ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 유효량의 백금 항종양제 투여 전, 투여 후, 투여와 동시에, 및 유효량의 이온화 방사능 투여 전, 투여 후, 투여와 동시에 인간과 같은 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 ZD6474 및 백금 항종양제가 각각 임의적으로 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 함께 투여될 수 있는 것인 인간과 같은 온혈 동물의 혈관신생 및/또는 혈관 투과성 감소 효과 생성 방법이 제공된다.
- [0059] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 유효량의 ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 유효량의 백금 항종양제 투여 전, 투여 후, 투여와 동시에, 및 유효량의 이온화 방사능 투여 전, 투여 후, 투여와 동시에 인간과 같은 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서, ZD6474 및 백금 항종양제가 각각 임의적으로 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 함께 투여될 수 있는 것인 상기 동물의 암 치료 방법이 제공된다.
- [0060] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 유효량의 ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 유효량의 백금 항종양제 투여 전, 투여 후, 투여와 동시에, 및 유효량의 이온화 방사능 투여 전, 투여 후, 투여와 동시에 인간과 같은 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 ZD6474 및 백금 항종양제가 각각 임의적으로 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 함께 투여될 수 있는 것인 상기 동물의 고형성 종양을 포함하는 암 치료 방법이 제공된다.
- [0061] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및 백금 항종양제의 이온화 방사능으로 치료되고 있는 인간과 같은 온혈 동물의 혈관신생 및/또는 혈관 투과성 감소 효과 생성에 사용되는 의약 제조 용도가 제공된다.
- [0062] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및 백금 항종양제의 이온화 방사능으로 치료되고 있는 인간과 같은 온혈 동물에 항암 효과 생성에 사용되는 의약의 제조 용도가 제공된다.
- [0063] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및 백금 항종양제의 이온화 방사능으로 치료되고 있는 인간과 같은 온혈 동물에 항종양 효과 생성에 사용되는 의약의 제조 용도가 제공된다.
- [0064] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 치료적 치료를 필요로 하는 인간과 같은 온혈 동물에게 유효량의 ZD6474 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을, 임의적으로 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 함께 투여하고, 유효량의 백금 항종양제를, 임의적으로 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 함께 투여하고, 유효량의 이온화 방사능을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 ZD6474, 백금 항종양제 및 이온화 방사능이 동시 투여, 순차 투여 또는 분리 투여 및 임의의 순서로 투여될 수 있는 것인 치료적 병용 치료가 제공된다.
- [0065] 이온화 방사능으로 치료되고 있는 인간과 같은 온혈 동물은 ZD6474 및 백금 항종양제를 포함하는 의약 또는 병용 치료제의 투여 전, 투여 후 또는 투여와 동시에 이온화 방사능으로 치료되고 있는 인간과 같은 온혈 동물을 의미한다. 예를 들면, 상기 이온화 방사능을 ZD6474 및 백금 항종양제를 포함하는 의약 또는 병용 치료제의 투여 일주일 전 내지 투여 일주일 후의 기간 내에 상기 인간과 같은 온혈 동물에게 제공할 수 있다. 이는 ZD6474, 백금 항종양제 및 이온화 방사능이 임의의 순서로 분리 투여 또는 순차 투여될 수 있거나, 또는 동시에 투여될 수 있다는 것을 의미한다. 온혈 동물은 ZD6474, 백금 항종양제 및 방사능 각각의 효과를 동시에 경험할 수 있다.
- [0066] 본 발명의 한 측면에 따르면, 이온화 방사능은 ZD6474 및 백금 항종양제 중 하나 전에 또는 ZD6474 및 백금 항종양제 중 하나 후에 투여된다.
- [0067] 본 발명의 한 측면에 따르면, 이온화 방사능은 ZD6474 양쪽 모두 전에 및 백금 항종양제 또는 ZD6474 및 백금 항종양제 양쪽 모두 후에 투여된다.
- [0068] 본 발명의 한 측면에 따르면, ZD6474는 온혈 동물이 이온화 방사능으로 처리된 후에 동물에 투여된다.
- [0069] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 본 발명의 치료 방법의 효과는 단독으로 사용되는 상기 치료제 성분 각각, 즉, 단독으로 사용되는 각각의 ZD6474 및 백금 항종양제 및 단독으로 사용되는 각각의 ZD6474, 백금 항종양제

및 이온화 방사능의 효과를 더한 것 이상일 것으로 예상된다.

- [0070] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 본 발명의 치료 방법의 효과는 단독으로 사용되는 상기 치료제 성분 각각, 즉, 단독으로 사용되는 각각의 ZD6474 및 백금 항종양제 및 단독으로 사용되는 각각의 ZD6474, 백금 항종양제 및 이온화 방사능의 효과를 더한 것보다 클 것으로 예상된다.
- [0071] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 본 발명의 치료 방법의 효과는 상승 효과일 것으로 예상된다.
- [0072] 본 발명에 따르면, 예를 들면, 반응의 정도, 반응 속도, 질환 진행 시간 또는 생존 기간에 의해 측정할 때 효과가 병용 치료 성분들 중 하나 또는 다른 것을 그의 통상적인 투여량으로 투여하여 얻을 수 있는 것보다 치료적으로 우수할 경우, 병용 치료가 상승 효과를 제공하는 것으로 정의된다. 예를 들면, 효과가 ZD6474 또는 백금 항종양제 또는 이온화 방사능 단독으로 얻을 수 있는 효과보다 치료적으로 우수한 경우 병용 치료의 효과는 상승적이다. 또한, ZD6474 또는 백금 항종양제 또는 이온화 방사능 단독에 반응하지 않는(또는 열등하게 반응하는) 환자들 군에서 유리한 효과가 얻어지는 경우 병용 치료의 효과는 상승적이다. 또한, 성분들 중 하나가 그의 통상적인 투여량으로 투여되고 다른 성분(들)이 감소된 투여량으로 투여되고, 예를 들면, 반응의 정도, 반응 속도, 질환 진행 시간 또는 생존 기간에 의해 측정된 치료 효과가 병용 치료 성분의 통상적인 양의 투여시 얻을 수 있는 것과 동등한 경우 병용 치료의 효과가 상승 효과를 제공하는 것으로 정의한다. 특히, 반응의 정도, 반응 속도, 질환 진행 시간 및 생존 데이터 중 하나 이상, 특히 반응 기간에 악영향을 미치지 않으며, 각각 성분의 통상적인 투여량을 사용하는 경우에 발생하는 것보다 곤란한 부작용이 작고(작거나) 적으면서 ZD6474 또는 백금 항종양제 또는 이온화 방사능의 통상적인 투여량을 감소시킬 수 있는 경우 상승 효과가 발생한 것으로 간주한다.
- [0073] 앞서 언급한 바와 같이, 본 명세서에서 정의된 본 발명의 병용 치료는 그들의 혈관신생 및/또는 혈관 투과성 효과에 있어서 중요하다. 혈관신생 및/또는 혈관 투과성 증가는 암(백혈병, 다발 골수종 및 림프종을 비롯함), 당뇨병, 건선, 류머티스 관절염, 카포시 육종, 혈관종, 급성 및 급성 신장병증, 죽종, 동맥 재협착, 자가면역 질환, 급성 염증, 임파부종, 자궁내막증, 기능성 자궁 출혈 및 연령 관련 황반 변성을 비롯한 망막 혈관 증식을 갖는 안구 질환을 비롯한 광범위한 질환 상태에 존재한다. 본 발명의 병용 치료는 질환, 예를 들면 암 및 카포시 육종의 예방 및 치료에 특히 유용할 것으로 예상된다. 유리하게도, 특히 이러한 본 발명의 병용 치료는 예를 들면, 결장, 췌장, 방광, 유방, 전립선, 폐 및 피부의 원발성 및 재발성 고형성 종양의 성장을 늦출 것으로 예상된다. 더욱 특히, 유리하게도 본 발명의 병용 치료는 직장결장암 및 폐암, 예를 들면 중피종 및 비소 세포 폐암(NSCLC)에서 종양의 성장을 늦출 것으로 예상된다. 더욱 특히, 이러한 본 발명의 병용 치료는 백혈병, 다발 골수종 및 림프종을 비롯한 VEGF와 관련된 암의 임의의 형태 및 또한, 예를 들면, 결장(직장을 비롯함), 췌장, 방광, 유방, 전립선, 폐, 음문, 피부 및 특히 NSCLC의 특정한 종양을 비롯한 VEGF와 관련된 원발성 및 재발성 고형성 종양, 특히 그들의 성장 및 확산에 대해 VEGF에 상당히 의존적인 종양의 성장도 억제할 것으로 예상된다.
- [0074] 본 발명의 또 다른 측면에서, ZD6474 및 백금 항종양제와, 임의적으로 이온화 방사능은 VEGF와 관련된 원발성 및 재발성 고형성 종양, 특히 그들의 성장 및 확산에 대해 VEGF에 상당히 의존적인 종양의 성장을 억제할 것으로 예상된다.
- [0075] 본 발명의 또 다른 측면에서, ZD6474 및 백금 항종양제와, 임의적으로 이온화 방사능은 VEGF 및 EGF 양쪽 모두와 관련된 원발성 및 재발성 고형성 종양, 특히 그들의 성장 및 확산에 대해 VEGF 및 EGF에 상당히 의존적인 종양의 성장을 억제할 것으로 예상된다.
- [0076] 본 명세서에 기재된 조성물은 경구 투여, 예를 들면 정제 또는 캡슐, 비강 투여 또는 흡입에 의한 투여, 예를 들면 분말 또는 용액, 비경구 주사(정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 또는 주입 포함), 예를 들면 멸균 용액, 현탁액 또는 에멀션, 국소 투여, 예를 들면 연고 또는 크림, 직장 투여, 예를 들면 좌약에 적합한 임의의 형태일 수 있거나 또는 투여 경로는 종양에 직접 주사하거나 또는 지역적 전달 또는 국소 전달에 의해 이루어질 수 있다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 병용 치료제 중 ZD6474는 내시경으로, 기관내, 환부내, 경피, 정맥내, 피하, 복막내 또는 종양내로 전달될 수 있다. 바람직하게는, ZD6474는 경구로 투여된다. 일반적으로, 본 명세서에 기재된 조성물은 통상적인 부형제를 사용하여 통상적인 방식으로 제조될 수 있다. 유리하게는, 본 발명의 조성물은 단위 제형으로 존재한다.
- [0077] 정상적으로, ZD6474는 동물의 신체 면적 단위 제곱미터 당 10-500 mg, 예를 들면 인간의 경우 대략 0.3-15 mg/kg 범위 내의 단위 투여량에서 온혈 동물에 투여되게 된다. 예를 들면, 0.3-15 mg/kg, 바람직하게는, 0.5-5

mg/kg 범위의 단위 투여량이 고려되고, 이는 정상적으로 치료적으로 유효한 투여량이다. 단위 제형, 예를 들면 정제 또는 캡슐은 대개 예를 들면, 25-500 mg의 활성 성분을 함유하게 된다. 바람직하게는, 0.5-5 mg/kg 범위의 일일 투여량이 사용된다.

- [0078] 백금 항종양제는 공지된 투여 경로 및 투여량에 따라 투여될 수 있다.
- [0079] 예를 들면, 시스플라틴을 정맥내 단일 주입으로서 6-8 시간 동안 40-120 mg/m<sup>2</sup>의 투여량으로 매 3-4 주마다 투여할 수 있다. 별법으로, 예를 들면, 시스플라틴을 정맥내 단일 주입으로서 6-8 시간 동안 일일 15-20 mg/m<sup>2</sup>의 투여량으로 매 3-4 주마다 5 일 이하 투여할 수 있다.
- [0080] 예를 들면, 카르보플라틴을 단기 단일 정맥내 주입으로서 15-60 분 동안 250-400 mg/m<sup>2</sup>의 투여량으로 매 4 주마다 투여할 수 있다.
- [0081] 예를 들면, 옥살리플라틴을 정맥내 주입에 의해 2-6 시간 동안 약 85 mg/m<sup>2</sup>의 투여량으로 매 2 주마다 투여할 수 있다.
- [0082] 투여량 및 투여 일정은 특정 질환 상태 및 환자의 전체적인 상태에 따라 변할 수 있다. 또한, 본 발명의 병용 치료제 외에, 하나 이상 부가적인 화학적 치료제를 사용하는 경우 투여량 및 투여 일정이 변할 수 있다. 투여 일정은 임의의 특정 환자를 치료하는 의료인에 의해 결정될 수 있다.
- [0083] 방사선 요법은 임상 방사선 요법에 공지된 실무에 따라 투여될 수 있다. 이온화 방사능의 투여량은 임상 방사선 요법에서 사용되는 공지된 것들이게 된다. 사용되는 방사능 요법은 예를 들면, γ선, X선, 및/또는 방사성 동위원소로부터 방사능의 직접 전달을 사용하는 것을 포함하게 된다. 또한, DNA 손상 인자의 다른 형태들, 예를 들면 마이크로파 및 UV 방사도 본 발명에 포함된다. 예를 들면 X선은 1.8-2.0 Gy의 일일 투여량으로, 5-6 주 동안 1 주당 5 일 투여될 수 있다. 정상적으로, 총 분획화된 투여량은 45-60 Gy 범위이게 된다. 단일의 대규모 투여량, 예를 들면 5-10 Gy를 방사선 요법의 과정의 일부로서 투여할 수 있다. 단일 투여량을 수술 중에 투여할 수 있다. 과분획화(hyperfractionated) 방사선 요법을 사용할 수 있으며, 여기서 X선을 적은 투여량으로 소정의 기간 동안, 예를 들면 수일간 1 시간 당 0.1 Gy를 정기적으로 투여한다. 방사성 동위원소에 대한 투여량 범위는 광범위하게 변하고, 동위원소의 반감기, 강도 및 방출되는 방사능의 유형 및 세포의 흡수에 따라 좌우된다.
- [0084] 앞서 언급한 바와 같이, 특정 질환 상태의 치료 또는 예방 치료에 대해 요구되는 각각의 요법의 투여량의 크기는 치료되는 숙주, 투여 경로 및 치료되는 질병의 심도에 따라 반드시 변하게 된다. 따라서, 최적 투여량은 임의의 특정 환자를 치료하는 의료인에 의해 결정될 수 있다. 예를 들면, 독성을 감소시키기 위해, 병용 치료제의 성분의 상기 투여량을 감소시키는 것이 필요할 수 있거나 또는 바람직할 수 있다.
- [0085] 본 발명은 백금 항종양제와 ZD6474 또는 ZD6474의 염의 조합물에 관한 것이다.
- [0086] 약학 조성물에 사용하기 위한 ZD6474의 염은 약학적으로 허용되는 염이 되지만, 다른 염들도 ZD6474 및 그의 약학적으로 허용되는 염의 생산에 유용할 수 있다. 이러한 염은 약학적으로 허용되는 양이온을 제공하는 무기 염기 또는 유기 염기를 사용하여 형성될 수 있다. 이러한 무기 염기 또는 유기 염기를 갖는 염은 예를 들면, 알칼리 금속 염, 예를 들면 나트륨염 또는 칼륨염, 알칼리 토금속 염, 예를 들면 칼슘염 또는 마그네슘염, 암모늄염 또는 예를 들면, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 피페리딘, 모르폴린 또는 트리스-(2-히드록시에틸)아민과의 염을 포함한다.
- [0087] ZD6474는 ZD6474 제조에 대한 공지된 방법 중 임의의 것에 따라 제조될 수 있다. 예를 들면 ZD6474는 WO 01/32651에 기재된 방법 중 임의의 것, 예를 들면 WO 01/32651의 실시예 2(a), 실시예 2(b) 및 실시예 2(c)에 따라 제조될 수 있다.
- [0088] 백금 항종양제는 상업적으로 입수가 가능하다.
- [0089] 하기 시험은 백금 항종양제와 조합된 ZD6474의 활성을 입증하는 데 사용될 수 있다.
- [0090] Calu 6 폐암 이종이식 모델
- [0091] 인간 폐암(NSCLC) 이종이식 모델을 사용하였다. Calu 6 인간 종양 세포를 사용하여 무흉선 누드 마우스에 피하(s.c.) 주사하였다. 종양이 정착(종양 부피 100-300 mm<sup>3</sup>, 특정 실험에서 = 200 mm<sup>3</sup>)된 경우, 7-10 일(13 일 간 특정 실험) 후 치료를 개시하였다. 동물의 군(특정 실험에서 군 당 n = 8이지만 군 당 10-12일 수 있음)을 램덤

화하여 랜덤화 당일에 시스플라틴(4 mg/kg 복막내(i.p.))으로 단일 치료하거나, 또는 실험 기간 동안 ZD6474(특정 실험 25 mg/kg에서 일일 경구 25-75 mg/m<sup>2</sup>(p.o.), 또는 일일 6.25-25 mg/kg p.o)로 치료하거나, 또는 오직 약물 비히클만으로 치료하였다. 부가적인 동물 군(특정 실험에서 n = 8이지만 10-12일 수 있음)에 시스플라틴 및 ZD6474를 동일한 투여량 및 단일 약제 치료에 대해 사용된 바와 같은 투여 일정을 사용하여 투여하였다. 동물이 ZD6474 및 시스플라틴 양쪽 모두를 투여받는 날에는 ZD6474를 경구 투여한 후 2 시간 후에 시스플라틴을 투여하였다.

[0092] 대조군 종양이 대략 2.0 cm<sup>3</sup>에 도달한 경우 또는 별법으로, 특정한 수의 치료제 투여량을 기준으로 모든 군에서 동물들을 희생시켰다. 칼리퍼(caliper) 측정을 사용함으로써 실험을 통해 종양 크기를 평가하였다. 약물 처리군에서의 종양 성장과 비히클 처리군에서의 종양 성장을 비교함으로써 항종양 효과를 측정하였다. 또한, 시스플라틴과 ZD6474를 투여받은 동물군에서의 종양 성장과 단독의 단일 약제 요법을 투여받은 동물군에서의 종양 성장을 비교함으로써 병용 치료의 효과를 평가하였다.

[0093] 일방적 검증 2-샘플 t-시험(one-tailed two-sample t-test)을 사용하여 통계적 유의성을 평가하였다.

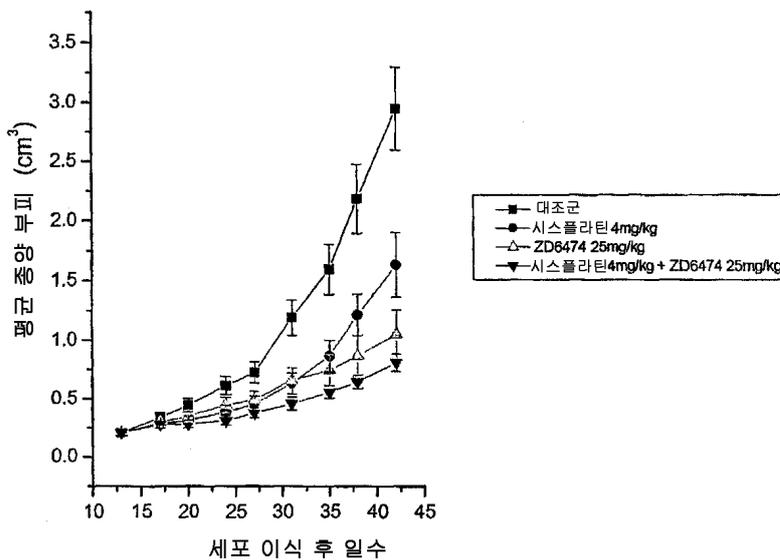
[0094] 시스플라틴(4 mg/kg) 및 ZD6474(25 mg/kg)를 사용한 결과를 도 1에 도시한다.

[0095] 종양의 성장은 ZD6474(25 mg/kg) 및 시스플라틴(4 mg/kg)의 두 약제의 조합물에 의한 경우 시스플라틴 단독의 경우보다 상당히 많이 억제되었다. 또한, 상기 조합물의 효과는 ZD6474 단독의 경우보다 컸다.

[0096] 유사한 실험을 사용하여 ZD6474 및 백금 항종양제와 이온화 방사능과의 조합물을 관찰할 수 있다.

## 도면

### 도면1



시스플라틴 4mg/kg vs 시스플라틴 4mg/kg + ZD6474 25mg/kg p=0.009

ZD6474 25mg/kg vs 시스플라틴 4mg/kg + ZD6474 25mg/kg p=0.147