



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0091866
(43) 공개일자 2008년10월14일

(51) Int. Cl.

A61K 31/506 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7023228(분할)

(22) 출원일자 2008년09월23일

심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2003-7014844

원출원일자 2003년11월14일

심사청구일자 2007년04월30일

번역문제출일자 2008년09월23일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2002/005362

국제출원일자 2002년05월15일

(87) 국제공개번호 WO 2002/92091

국제공개일자 2002년11월21일

(30) 우선권주장

60/291,427 2001년05월16일 미국(US)

(71) 출원인

노파르티스 아게

스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자

브룬스, 크리스티안

독일 테-79110 프라이부르크 지겔호프스트라쎄 120

부흐둔거, 엘리자베스

독일 테-79395 네우엔부르크 사에게베크 13

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김영, 장수길

전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) N- {5-[4-(4-메틸-피페라지노-메틸)-벤조일아미도]-2-메틸페닐} -4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 및 화학 치료제를 포함하는 배합물

(57) 요약

본 발명은 (a) N-{5-[4-(4-메틸-피페라지노-메틸)-벤조일아미도]-2-메틸페닐}-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 및 (b) 항신생물제, 특히 본원에 정의된 항신생물제 및 급성 또는 만성 이식 거부증 치료에 효과적인 제제로부터 선택되는 화학치료제를 포함하는 배합물을 증식성 질환 또는 급성 또는 만성 이식 거부증을 앓는 온혈 동물, 특히 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물을 치료하는 방법; 및 상기 정의된 바와 같은 (a) 및 (b), 및 임의로 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 특히 증식성 질환, 특히 고형 종양 질환의 진행 지연 또는 치료를 위해 동시에, 별도로 또는 순차적으로 사용하기 위한 배합물에 관한 것이다.

(72) 발명자

오'레일리, 데렌스

스위스 체하-4057 바젤 드라추크스트라쎄 51

실버만, 산드라, 레타

미국 07869 뉴저지주 랜돌프 헤더 레인 10

바르트만, 마르쿠스

스위스 체하-4125 리헨 코른펠트스트라쎄 14

베크베커, 기스베르트

스위스 체하-4105 빌-벤켄 뢰리링 31

특허청구의 범위

청구항 1

(a) N-{5-[4-(4-메틸-피페라지노-메틸)-벤조일아미도]-2-메틸페닐}-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 및 (b) 아로마타제 억제제; 항에스트로겐; 토포이소머라제 I 억제제; 에피루비신, 이다루비신, 네모루비신, 안트라퀴논 미톡소나트론 및 이속산트론 및 테니포시드로 이루어진 군으로부터 선택되는 토포이소머라제 II 억제제; 이포스파미드 및 벨팔란으로 이루어진 군으로부터 선택되는 알킬화제; 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 겐시타빈 및 에다트렉세이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 항신생물 항대사물질; 플라틴 화합물; 혈관 내피 성장 인자 (VEGF), 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 및 단백질 키나제, 및 단백질 키나제 C의 활성을 감소시키는 화합물, 및 이들의 활성에 대해 다른 메커니즘을 갖는 항-혈관생성 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질 키나제 활성을 감소시키는 화합물 및 항-혈관생성 화합물; 고나도렐린 아고니스트; 항-안드로겐; 및 트라즈주마브로 이루어진 군으로부터 선택되는 항신생물제 및 급성 또는 만성 이식 거부증 치료에 효과적인 제제로부터 선택되는 화학치료제를 포함하고, 추가로 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함할 수 있으며, 활성 성분이 각 경우에 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 또는 수화물 형태로 존재하는, 동시에, 별도로 또는 순차적으로 사용하기 위한 배합물.

청구항 2

제1항에 있어서, 화합물 (a)가 그의 모노메탄술포네이트 염 형태로 사용되는 배합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 배합 제제 또는 제약 조성물인 배합물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학치료제가 도세탁셀, 레트로졸 또는 졸레드론산으로부터 선택되는 배합물.

청구항 5

증식성 질환 또는 급성 또는 만성 이식 거부증에 대해 공동 치료하기에 효과적인 양의 제1항 또는 제2항에 따른 배합물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 증식성 질환의 진행 지연 또는 치료에 사용되는 배합물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 따른 배합물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 증식성 질환의 진행 지연 또는 치료용 제약 조성물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 급성 또는 만성 이식 거부증의 진행 지연 또는 치료에 사용되는 배합물.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 따른 배합물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 급성 또는 만성 이식 거부증의 진행 지연 또는 치료용 제약 조성물.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학치료제가 졸레드론산이며 동통성 골전이의 고식적 치료에 사용되는 배합물.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 따른 배합물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하며, 화학치료제가 졸레드론산인, 동통성 골전이의 고식적 치료용 제약 조성물.

청구항 12

(a) N-{5-[4-(4-메틸-피페라지노-메틸)-벤조일아미도]-2-메틸페닐}-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 및 (b) 아로마타제 억제제; 항에스트로겐; 토포이소머라제 I 억제제; 에피루비신, 이다루비신, 네모루비신, 안트라퀴논 미톡소나트론 및 이속산트론 및 테니포시드로 이루어진 군으로부터 선택되는 토포이소머라제 II 억제제; 이포스파미드 및 멜팔란으로 이루어진 군으로부터 선택되는 알킬화제; 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 겐시타빈 및 에다트렉세이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 항신생물 항대사물질; 플라틴 화합물; 혈관 내피 성장 인자 (VEGF), 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 및 단백질 키나제, 및 단백질 키나제 C의 활성을 감소시키는 화합물, 및 이들의 활성에 대해 다른 메커니즘을 갖는 항-혈관생성 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질 키나제 활성을 감소시키는 화합물 및 항-혈관생성 화합물; 고나도렐린 아고니스트; 항-안드로겐; 및 트라즈주마브로 이루어진 군으로부터 선택되는 항신생물제 및 급성 또는 만성 이식 거부증 치료에 효과적인 제제로부터 선택되는 화학치료제를 설명서와 함께 포함하며, 활성 성분이 각 경우에서 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 또는 수화물 형태로 존재하는, 증식성 질환 또는 급성 또는 만성 이식 거부증의 진행 지연 또는 치료에서 동시에, 별도로 또는 순차적으로 사용하기 위한 상업용 패키지.

청구항 13

제12항에 있어서, 화학치료제가 도세탁셀, 레트로졸 또는 졸레드론산으로부터 선택되는 상업용 패키지.

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

<1> 본 발명은 (a) N-{5-[4-(4-메틸-피페라지노-메틸)-벤조일아미도]-2-메틸페닐}-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 및 (b) 항신생물제, 특히 본원에 정의된 항신생물제, 및 급성 또는 만성 이식 거부증 치료에 효과적인 제제로부터 선택되는 화학치료제를 포함하는 배합물을 증식성 질환 또는 급성 또는 만성 이식 거부증을 앓는 온혈 동물, 특히 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물을 치료하는 방법; 상기 정의된 바와 같은 (a) 및 (b), 및 임의로 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 특히 증식성 질환, 특히 고형 종양 질환의 진행 지연 또는 치료를 위해 동시에, 별도로 또는 순차적으로 사용하기 위한 배합물; 이러한 배합물을 포함하는 제약 조성물; 증식성 질환의 진행 지연 또는 치료용 의약 제조를 위한 상기 배합물의 용도; 및 상기 배합물을 포함하는 상업용 패키지 또는 제품에 관한 것이다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

<2> 놀랍게도, 본원에 정의된 배합물의 항신생물 효과, 즉, 특히 증식성 질환의 진행 지연 또는 치료, 특히 항신생물제로 알려진 다른 화학치료제에 불응하는 종양의 치료 효과, 및(또는) 급성 또는 만성 이식 거부증 치료 효과가, 배합물 파트너 중 하나 단독으로 달성될 수 있는 효과, 즉, 본원에 정의된 배합물 파트너 (a) 및 (b) 중 하나만을 사용하는 단일요법의 효과보다 크다는 것이 본 발명에 이르러 밝혀졌다.

과제 해결수단

<3> 따라서, 본 발명은 (a) N-{5-[4-(4-메틸-피페라지노-메틸)-벤조일아미도]-2-메틸페닐}-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 및 (b) 항신생물제 및 급성 또는 만성 이식 거부증 치료에 효과적인 제제로부터 선택되는 화학치료제를 증식성 질환 또는 급성 또는 만성 이식 거부증에 대한 공동 치료에 유효한 양으로 포함하며, 상기 화합물들이 제약상 허용되는 이들의 염 형태로 존재할 수도 있는 배합물을 증식성 질환 및(또는) 급성 또는 만성 이식 거부증을 앓는 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물을 치료하는 방법에 관한 것이다.

<4> 또한, 본 발명은 (a) N-{5-[4-(4-메틸-피페라지노-메틸)-벤조일아미도]-2-메틸페닐}-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 및 (b) 항신생물제 및 급성 또는 만성 이식 거부증 치료에 효과적인 제제로부터 선택되는 화학치료제, 및 임의로는 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하며, 상기 활성 성분들이 각 경우에서 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태로 존재하는, 동시에, 별도로 또는 순차적으로 사용하기 위한 배합 제제 또는 제약 조성물

과 같은 배합물에 관한 것이다.

- <5> 본원에서 사용되는 용어 "배합 제제"는 상기 정의된 배합물 파트너 (a) 및 (b)가 독립적으로 또는 상이한 고정 배합물을 사용하여 배합물 파트너 (a) 및 (b)가 구별되는 양으로, 즉, 동시에 또는 상이한 시간대에 투여될 수 있다는 점에서 특히 "부분들의 키트"를 말한다. 따라서, 부분들의 키트는 예를 들어 동시에, 또는 부분들의 키트의 임의의 부분에 대해 상이한 시간대에 및 동일한 또는 상이한 시간 간격을 두는 시간순으로 시차를 두고 투여될 수 있다. 매우 바람직하게는, 시간 간격은 부분들을 조합하여 질환을 치료한 경우의 효과가 배합물 파트너 (a) 및 (b) 중 임의의 하나만을 사용하여 얻어질 수 있는 효과보다 크도록 선택된다. 배합 제제에서 투여되는 배합물 파트너 (b)에 대한 배합물 파트너 (a)의 총량 비율은, 예를 들어 치료되는 환자 소집단의 필요, 또는 환자의 특정 질환, 연령, 성별, 체중 등 때문에 요구도가 상이할 수 있는 단일 환자의 필요에 대처하여 변화할 수 있다. 바람직하게는, 하나 이상의 유익한 효과, 예를 들어 배합물 파트너 (a) 및 (b) 효과의 상호 상승, 특히 시너지 효과, 예컨대 부가적인 효과보다 큰 추가적인 유리한 효과, 낮은 부작용, 배합물 파트너 (a) 및 (b)의 하나 또는 모두의 효과없는 투여량에서의 조합된 치료 효과, 및 매우 바람직하게는 배합물 파트너 (a) 및 (b)의 강한 시너지 효과가 있다.
- <6> 본원에서 사용되는 용어 "진행 지연"은 치료될 질환의 예비 단계 또는 초기 단계에서 환자에게 배합물을 투여하는 것을 의미하며, 여기서 환자는 예를 들어 상응하는 질환의 예비 형태로 진단되거나 환자는 예를 들어, 의학 적 치료동안의 증상 또는 사고로 인한 증상을 나타내며, 이러한 증상 하에서는 상응하는 질환이 발병되기 쉽다.
- <7> 용어 "고형 종양"은 특히 유방암, 결장 및 일반적으로 GI 관의 암, 폐암, 특히 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암, 머리 및 경부암, 생식비뇨기암, 예를 들어 자궁경부암, 자궁암, 난소암, 고환암, 전립선암, 방광암; 호지킨병 또는 카포시육종을 의미한다. 본 발명의 배합물은 액형 종양 및 특히 고형 종양의 성장을 억제한다. 또한, 종양의 유형 및 특히 사용되는 배합물에 따라서 종양 부피가 감소될 수 있다. 본원에 기재된 배합물은 또한 종양의 전이 확산 및 미세전이의 성장 또는 전개를 예방하는 데 적합하다. 본원에 기재된 배합물은 약한 예후 환자, 예컨대 비-소세포 폐암을 앓는 약한 예후 환자의 치료에 특히 적합하다.
- <8> 배합물 파트너 (a) 및 (b)에 대해 언급된 것은 또한 제약상 허용되는 염을 포함하는 것을 의미하는 것으로 이해될 것이다. 이들 배합물 파트너 (a) 및 (b)가 예를 들면, 하나 이상의 염기성 중심을 가지는 경우, 배합물 파트너 (a) 및 (b)는 산 부가 염을 형성할 수 있다. 필요에 따라, 추가적으로 존재하는 염기성 중심을 갖는, 상응하는 산 부가 염이 형성될 수도 있다. 산성 기 (예를 들면, COOH)를 갖는 배합물 파트너 (a) 및 (b)는 염기의 염을 형성할 수도 있다. 배합물 파트너 (a) 또는 (b), 또는 제약상 허용되는 이들의 염은 수화물의 형태로 사용될 수도 있거나 또는 결정화에 사용되는 다른 용매를 포함할 수 있다. N-{5-[4-(4-메틸-피페라지노-메틸)-벤조일아미도]-2-메틸페닐}-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민, 즉, 배합물 파트너 (a)는 그의 모노메실레이트 염 (STI571) 형태로 본 발명에서 사용되는 것이 바람직하다.
- <9> 배합물 파트너 (a)는 WO 99/03854에 기재된 바와 같이 제조되고 투여될 수 있으며, 특히 N-{5-[4-(4-메틸-피페라지노-메틸)-벤조일아미도]-2-메틸페닐}-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민의 모노메실레이트 염은 WO 99/03854의 실시예 4 및 6에 기재된 바와 같이 제형화될 수 있다.
- <10> 본원에서 사용되는 용어 "항신생물제"는 아로마타제 억제제, 항에스트로겐, 토포이소머라제 I 억제제, 토포이소머라제 II 억제제, 미세관 활성화제, 알킬화제, 항신생물 항대사물질, 플라틴 화합물, 단백질 키나제 활성을 감소시키는 화합물 및 또한 항-혈관생성 화합물, 고나도렐린 아고니스트, 항-안드로겐, 비스포스포네이트 및 트라즈주마브(trastuzumab)를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.
- <11> 본원에서 사용되는 용어 "아로마타제 억제제"는 에스트로겐 생성을 억제하는, 즉, 기질 안드로스텐디온 및 테스토스테론을 각각 에스트론 및 에스트라디올로 전환시키는 화합물에 관한 것이다. 아로마타제 억제제에는 스테로이드, 특히 엑스메스탄 및 포르메스탄 및, 특히, 비스테로이드, 특히 아미노글루테티미드, 보로졸, 파드로졸, 아나스트로졸 및, 매우 특히 레트로졸이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다. 엑스메스탄은 예를 들어, 등록상표 AROMASINTM으로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 포르메스탄은 예를 들어, 등록상표 LENTARONTM으로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 파드로졸은 예를 들어, 등록상표 AFEMATM로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 아나스트로졸은 예를 들어, 등록상표 ARIMIDEXTM로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 레트로졸은 예를 들어, 등록상표 FEMARATM 또는 FEMARTM로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 레트로졸은 모두 출원인 명칭으로 1987년 9월 16일 공개된 유럽 특허 제0 236 940호 뿐 아니라 1990년

12월 18일 공개된 미국 특허 제4,978,672호 및 일본 특허 제2018112호에 구체적으로 기재되어 있다. 아미노글루테티미드는 예를 들어, 등록상표 ORIMETENTM으로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다.

- <12> 아로마타제 억제제인 항신생물제를 포함하는 본 발명의 배합물은 호르몬 수용체 양성 유방암의 치료에 특히 유용하다.
- <13> 본 발명에서 사용되는 용어 "항에스트로겐"은 에스트로겐 효과를 에스트로겐 수용체 수준에서 길항하는 화합물에 관한 것이다. 항에스트로겐에는 타목시펜, 퓌베스트란트, 탈록시펜 및 탈록시펜 히드로클로라이드가 포함되나, 이에 한정되지는 않는다. 타목시펜은 예를 들어, 등록상표 NOLVADEXTM로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 탈록시펜 히드로클로라이드는 예를 들어, 등록상표 EVISTATM로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 퓌베스트란트는 미국 특허 제4,659,516호에 기재된 바와 같이 제형화되거나 예를 들어, 등록상표 FASLODEXTM로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다.
- <14> 본원에서 사용되는 용어 "토포이소머라제 I 억제제"는 토포테칸, 이리노테칸, 9-니트로캄프토테신 및 거대분자 캄프토테신 컨쥬게이트 PNU166148 (W099/17804의 화합물 A1)을 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 이리노테칸은 예를 들어, 등록상표 CAMPTOSARTM로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 토포테칸은 예를 들어, 등록상표 HYCAMTINTM으로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다.
- <15> 본원에서 사용되는 용어 "토포이소머라제 II 억제제"는 안트라시클린 독소루비신 (리포솜 제제, 예를 들어 CAELYXTM 포함), 에피루비신, 이다루비신 및 네모루비신, 안트라퀴논 미톡산트론 및 이속산트론, 및 포도필로톡신 에토포시드 및 테니포시드를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 에토포시드는 예를 들어, 등록상표 ETOPOPHOSTM로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 테니포시드는 예를 들어, 등록상표 VM 26-BRISTOLTM로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 독소루비신은 예를 들어, 등록상표 ADRIBLASTINTM으로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 에피루비신은 예를 들어, 등록상표 FARMORUBICINTM으로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 이다루비신은 예를 들어, 등록상표 ZAVEDOSTM로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 미톡산트론은 예를 들어, 등록상표 NOVANTRONTM으로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다.
- <16> 용어 "미세관 활성화제"는 타산 파클리탁셀 및 도세탁셀, 빈카 알칼로이드, 예를 들어, 빈블라스틴, 특히 빈블라스틴 술페이트, 빈크리스틴, 특히 빈크리스틴 술페이트, 및 비노렐빈, 디스코테르몰리드 및 에토포톨론을 포함하나 이에 한정되지는 않는 미세관 안정화제 및 미세관 탈안정화제에 관한 것이다. 파클리탁셀 (탁솔(Taxol, 등록상표))은 항종양 활성을 갖는 천연 생성물이다. TAXOL은 주목(*Taxus baccata*)으로부터의 반합성법을 통해 수득된다. 파클리탁셀의 화학명은 (2R,3S)-N-벤조일-3-페닐이소세린의 5(베타),20-에폭시-1,2(알파),4,7(베타),10(베타),13(알파)-헥사히드록시탁스-11-엔-9-온 4,10-디아세테이트 2-벤조에이트 13-에스테르이다. 도세탁셀은 예를 들어, 등록상표 TAXOTERETM로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 빈블라스틴 술페이트는 예를 들어, 등록상표 VINBLASTIN R.P.TM으로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 빈크리스틴 술페이트는 예를 들어, 등록상표 FARMISTINTM으로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 디스코테르몰리드는 예를 들어, US 5,010,099에 기재된 바와 같이 수득할 수 있다.
- <17> 본원에서 사용되는 용어 "알킬화제"는 시클로포스파미드, 이포스파미드 및 멜팔란을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 시클로포스파미드는 예를 들어, 등록상표 CYCLOSTINTM으로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 이포스파미드는 예를 들어, 등록상표 HOLOXANTM으로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다.
- <18> 용어 "항신생물 항대사물질"은 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 겐시타빈, 메토티렉세이트 및 에다트렉세이트를 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 카페시타빈은 예를 들어, 등록상표 XELODATM으로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 겐시타빈은 예를 들어, 등록상표 GEMZARTM로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다.
- <19> 본원에서 사용되는 용어 "플라틴 화합물"은 카르보플라틴, 시스플라틴 및 옥살리플라틴을 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 카르보플라틴은 예를 들어, 등록상표 CARBOPLATTM로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다.

옥살리플라틴은 예를 들어, 등록상표 ELOXATINTM으로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다.

- <20> 본원에서 사용되는 용어 "단백질 키나제 활성을 감소시키는 화합물 및 또한 항-혈관생성 화합물"은 표피 성장 인자 (EGF), 혈관 내피 성장 인자 (VEGF), 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 및(또는) 단백질 키나제 C의 활성을 감소시키는 화합물, 및 이들의 활성에 대해 다른 메카니즘을 갖는 항-혈관생성 화합물을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.
- <21> VEGF의 활성을 감소시키는 화합물은 특히 VEGF 수용체 티로신 키나제를 억제하는 화합물, VEGF 수용체를 억제하는 화합물 및 VEGF에 결합하는 화합물, 및 특히 WO 98/35958, WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 및 EP 0 769 947에 일반적으로 및 구체적으로 기재된 화합물, 단백질 및 모노클로날 항체; 문헌[M. Prewett et al, Cancer Research 59 (1999) 5209-5218; F. Yuan et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 93, pp. 14765-14770, Dec. 1996; Z. Zhu et al, Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214; 및 J. Mordenti et al, Toxicologic Pathology, Vol. 27, no. 1, pp 14-21, 1999]에 기재된 화합물; WO 00/37502 및 WO 94/10202에 기재된 화합물; 문헌[M. S. O'Reilly et al, Cell 79, 1994, 315-328]에 기재된 안지오테스틴(등록상표); 및 문헌[M. S. O'Reilly et al, Cell 88, 1997, 277-285]에 기재된 엔도스테틴(등록상표)이고;
- <22> 표피 성장 인자 (EGF)의 활성을 감소시키는 화합물은 특히, EGF 수용체 티로신 키나제를 억제하는 화합물, EGF 수용체를 억제하는 화합물 및 EGF에 결합하는 화합물, 특히 WO 97/02266, EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 및 특히, WO 96/33980에 일반적으로 및 구체적으로 기재된 화합물이고;
- <23> 단백질 키나제 C의 활성을 감소시키는 화합물은 특히, 화합물이 단백질 키나제 C인 EP 0 296 110에 기재된 스타우로스포린 유도체 (WO 00/48571에 기재된 제약 제제)이며;
- <24> 각 경우에서 특허 출원 또는 과학 문헌의 인용은 특히 청구범위 화합물 및 실시예의 최종 생성물에 주어지고, 최종 생성물, 제약 제제 및 청구범위의 사항은 이들 문헌을 참고로 본 출원에 포함된다. 마찬가지로 상응하는 입체 이성질체 뿐만 아니라 상응하는 결정 변형물, 예컨대 용매화물 및 다형체를 포함하며, 이는 본원에 개시되어 있다. 본원에 개시된 배합물 중에서 활성 성분으로 사용되는 화합물은 각각 인용되는 문헌에 기재된 바와 같이 제조되고 투여될 수 있다. 다른 항-혈관생성 화합물은 탈리도미드 (THALOMID), SU5416 및 셀레코시브 (Celebrex)이다.
- <25> 본원에서 사용되는 용어 "고나도렐린 아고니스트"는 아바렐릭스, 고세렐린 및 고세렐린 아세테이트를 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 고세렐린은 US 4,100,274에 기재되어 있으며, 예를 들어 등록상표 ZOLADEXTM로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 아바렐릭스는 예를 들어, US 5,843,901에 기재된 것과 같이 제형화될 수 있다.
- <26> 본원에서 사용되는 용어 "항-안드로겐"은 US 4,636,505에 기재된 바와 같이 제형화될 수 있는 비칼루타미드 (CASODEXTM)를 포함하나 이에 한정되지는 않는다.
- <27> 본원에서 사용되는 용어 "비스포스포네이트"는 에트리돈산, 클로드론산, 틸루드론산, 파미드론산, 알렌드론산, 이반드론산, 리세드론산 및 졸레드론산을 포함하나 이에 한정되지는 않는다. "에트리돈산"은 예를 들어, 등록상표 DIDRONELTM로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. "클로드론산"은 예를 들어, 등록상표 BONEFOSTM로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. "틸루드론산"은 예를 들어, 등록상표 SKELIDTM로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. "파미드론산"은 예를 들어, 등록상표 ARELIATM로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. "알렌드론산"은 예를 들어, 등록상표 FOSAMAXTM로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. "이반드론산"은 예를 들어, 등록상표 BONDANATTM로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. "리세드론산"은 예를 들어, 등록상표 ACTONELTM로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. "졸레드론산"은 예를 들어, 등록상표 ZOMETATM로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다. 졸레드론산은 모두 출원인 명칭으로 1988년 7월 27일 공개된 유럽 특허 제0 275 821호 뿐 아니라 1990년 7월 3일 등록된 미국 특허 제4,939,130호 및 일본 특허 제2744238호에 구체적으로 개시되어 있다. 용어 "졸레드론산"은 또한 약리적으로 허용되는 그의 염 또는 임의의 수화물, 예컨대 무수 졸레드론산, 졸레드론산 일수화물, 이나트륨 젤드로네이트 및 삼나트륨 젤드로네이트를 포함한다.

- <28> "트라즈주마브"는 예를 들어, 등록상표 HERCEPTINTM으로 시판되는 것과 같은 형태로 투여될 수 있다.
- <29> 본원에서 사용되는 용어 "급성 또는 만성 이식 거부증 치료에 효과적인 제제"는 면역억제 특성을 갖는 마크로시클릭 락톤, 예컨대 라파마이신, 40-O-(2-히드록시에틸)-라파마이신 (RAD), CCI779 또는 ABT578; 면역억제 특성을 갖는 아스코마이신, 예컨대 ABT-281, ASM981, 등; 아자티오프린; 레플루노미드; 미조리빈; 미코페놀산; 미코페놀레이트 모페틸; 소마토스타틴 동족체, 예컨대 옥트레오티드, 란레오티드, 바프레오티드 또는 SOM230, 칼시네우린 억제제, 예컨대 시클로스포린 A 또는 FK 506; 테옥시스페르구알린 화합물 또는 그의 유도체 또는 동족체, 예컨대 15-DSG, 가속화 림프구 귀소재(homing agent), 예컨대 2-아미노-2-[2-(4-옥틸페닐)에틸]프로판-1,3-디올, FTY720 또는 제약상 허용되는 그의 염, 바람직하게는 그의 히드로클로라이드염, 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 및 텍사메타손, 류코사이트 수용체에 대한 모노클로날 항체, 예컨대 MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD11a/CD18, CD25, CD27, CD28, CD40, CD45, CD58, CD80, CD86, CD137, ICOS, CD150 (SLAM), OX40, 4-1BB 또는 이들의 리간드, 예컨대 CD154, 또는 이들의 길항제; 다른 면역조절 화합물, 예를 들어 적어도 CTLA4의 세포의 도메인 부분 또는 그의 돌연변이, 예컨대 CTLA4의 세포의 부분 또는 비-CTLA4 단백질 서열에 연결된 이들의 돌연변이, 예컨대 CTLA4Ig (예를 들면, ATCC 68629로 명명됨) 또는 이들의 상동체 또는 돌연변이, 예컨대 LEA29Y를 갖는 재조합 결합 분자; 부착 분자 억제제, 예컨대 LFA-1 길항제, ICAM-1 또는 -3 길항제, 항-LFA-1 또는 항-ICAM 항체, VCAM-4 길항제 또는 VLA-4 길항제; 또는 항케모킨 항체 또는 항케모킨 수용체 항체 또는 저분자량 케모킨 수용체 길항제, 예컨대 항 MCP-1 항체와 관련된다.
- <30> 코드 번호, 유전자명 또는 상표명으로 확인된 활성제의 구조는 기준 개론 "머크 인덱스(Merck Index)"의 현행판 또는 데이터베이스, 예를 들어 특허 국제 (예컨대, IMS 월드 퍼블리케이션즈(World Publications))로부터 얻을 수 있다. 이들의 상응하는 내용은 본원에서 참고로 포함된다.
- <31> (a) N-{5-[4-(4-메틸-피페라지노-메틸)-벤조일아미도]-2-메틸페닐}-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 및 (b) 항신생물제 및 급성 또는 만성 이식 거부증 치료에 효과적인 제제로부터 선택되는 화학치료제, 및 임의로는 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하며, 활성 성분이 각 경우에서 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태로 존재하는 배합물은 이후 본원에서 본 발명의 배합물로 불린다.
- <32> 증식성 질환, 예컨대 고형 종양 질환 및 급성 또는 만성 이식 거부증의 본질은 다인자성이다. 특정 환경하에서, 상이한 메카니즘으로 작용하는 약물이 배합될 수 있다. 그러나, 상이한 방식으로 작용하는 약물들의 임의의 배합물을 단지 고려하는 것으로 반드시 배합물이 유리한 효과를 가지도록 하지는 않는다.
- <33> 단지 더욱 놀라운 것은 특히, 항암제로 공지된 다른 화학치료제에 불응하는 종양 치료에 있어서, 본 발명의 배합물에서 사용되는 제약 활성 성분 중 하나만을 적용하는 단일요법과 비교하여, 특히 배합물 파트너 (b)로서 항신생물제를 포함하는 본 발명의 배합물을 생체내 투여하는 것이 예를 들어, 신생물 형성 또는 종양 반응의 긴 지속시간의 감소, 정지 또는 역전에 대하여 유익한 효과, 특히 상승적 치료 효과, 뿐 아니라 더욱 놀라운 유익한 효과, 예컨대 부작용 감소, 삶의 질 향상 및 사망률 및 질병률의 감소 효과를 갖게 한다는 실험 결과이다. 특히, 배합물 파트너 (a)와 함께 적용되는 경우, 종양 조직 및 종양 세포에서 배합물 파트너 (b)에 대한 흡수가 증가하는 것으로 관찰되었다.
- <34> 본 발명의 배합물의 활성 성분을 더 적은 투여량으로 사용할 수 있는 것, 예를 들면 투여량이 종종 더 적게 필요하고, 또한 더 작은 회수로 제공되거나, 또는 부작용의 발생률을 줄이기 위해 사용될 수 있다는 것이 추가적인 이익이다. 이는 치료되는 환자의 희망 및 요구와 일치한다.
- <35> 본 발명의 배합물이 단일 배합물 파트너를 사용하여 관찰되는 효과에 비해 증식성 질환 및(또는) 급성 또는 만성 이식 거부증의 진행 지연 또는 치료에 더 효과적이라는 것은 확립된 시험 모델 및 특히 본원에 기재된 이들 시험 모델에 의해 나타날 수 있다. 당업자는 전후에 언급된 치료 징후 및 유익한 효과를 증명하는 관련 시험 모델을 충분히 선택할 수 있다. 본 발명의 배합물의 약리적 활성은 예를 들면, 임상 연구 또는 이후에 필수적으로 기재되는 시험 과정으로 입증될 수 있다.
- <36> 적합한 임상 연구는 예를 들어, 진행성 고형 종양을 앓는 환자에서 개방 표지 비-랜덤화된 투여량 단계적확대 연구이다. 이러한 연구는 특히 본 발명의 배합물의 활성 성분의 시너지효과를 입증한다. 증식성 질환에 대한 유익한 효과는 이들 연구의 결과를 통해 또는 당업자에게 공지된 연구 디자인의 변화로 직접적으로 결정할 수 있다. 이러한 연구는 활성 성분 및 본 발명의 배합물을 사용하는 단일요법의 효과를 비교하는데 특히 적합하다. 바람직하게는, 배합물 파트너 (a)를 고정된 투여량으로 투여하고, 배합물 파트너 (b)의 투여량은 최대 허용가능한 투여량 (Maximum Tolerated Dosage)에 도달할 때까지 단계적으로 확대하였다. 본 연구의 바람

직한 실시양태에서, 각 환자는 배합물 파트너 (a)의 투여량을 매일 복용하였다. 치료의 효능은 이들 연구, 예컨대 매 6주 마다의 종양의 방사성 평가에 의해 18 또는 24주 후에 결정될 수 있다.

- <37> 별법으로, 본원에서 언급되는 본 발명의 배합물의 이점을 증명하기 위해 플라세보-조절된 이중 맹검 연구를 사용할 수 있다.
- <38> 또한, 본 발명의 배합물은 수술 중재, 가벼운 지속성 전신 온열요법 및(또는) 방사선 요법과 함께 적용될 수도 있다.
- <39> 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 화학치료제는 아로마타제 억제제, 항에스트로겐, 토포이소머라제 I 억제제, 토포이소머라제 II 억제제, 미세관 활성화제, 알킬화제, 항신생물 항대사물질, 플라틴 화합물, 단백질 키나제 활성을 감소시키는 화합물 및 또한 항-혈관생성 화합물, 고나도렐린 아고니스트, 항-안드로겐, 비스포스포네이트 및 트라즈주마브로부터 선택되는 항신생물제이다. 이러한 실시양태에서, 항신생물제는 특히 파미드론산, 졸레드론산 및 레트로졸로부터 선택되고, 졸레드론산 및 레트로졸이 바람직하다.
- <40> 본 발명의 일 실시양태는 유방암의 예방, 진행 지연 또는 치료, 또는 유방암의 예방, 진행 지연 또는 치료를 위한 의약 제조에 있어서 본 발명의 배합물의 용도에 관한 것이다. 바람직하게는, 상기 실시양태에서 본 발명의 배합물은 아로마타제 억제제를 포함하고, 매우 특히 아로마타제 억제제 레트로졸을 포함한다.
- <41> 본 발명의 다른 실시양태는 폐암의 예방, 진행 지연 또는 치료, 또는 폐암의 예방, 진행 지연 또는 치료를 위한 의약 제조에 있어서 본 발명의 배합물의 용도에 관한 것이다. 바람직하게는, 상기 실시양태에서 본 발명의 배합물은 카르보플라틴을 포함한다.
- <42> 본 발명의 배합물은 이식 혈관 질환, 예를 들어 기관, 조직 또는 세포, 예컨대 심장, 폐, 심장-폐 조합, 간, 신장 또는 췌장 이식기관 (예컨대 이자섬 세포)의 이식에서 이종이식 또는 중간이식 혈관병증, 예컨대 이식 혈관 죽상경화증 또는 만성 이식 거부증의 예방 또는 퇴치, 또는 예를 들어 카테터를 꽂는 과정 또는 혈관 찰과 과정, 예컨대 경피 경혈관 확장술, 레이저 치료 또는 혈관 내막 또는 내피의 보전성을 붕괴시키는 다른 침습성 과정에 의한 혈관 손상 후의 정맥 이식 협착증, 재협착증 및(또는) 혈관 교합의 예방 또는 치료에 유용하다.
- <43> 본 발명의 배합물은 배합 제제 또는 제약 조성물일 수 있다.
- <44> 본 발명의 목적은 본 발명의 배합물을 증식성 질환 또는 급성 또는 만성 이식 거부증에 대한 공동으로 치료 효과적인 양으로 포함하는 제약 조성물을 제공하는 것이다. 이 조성물에서, 배합물 파트너 (a) 및 (b)는 함께 투여하거나, 하나를 투여한 후에 다른 하나를 투여하거나 또는 1개의 배합 단위 투여 형태 또는 2개의 개별적인 단위 투여 형태로 개별적으로 투여할 수 있다. 단위 투여 형태는 또한 고정된 배합물일 수 있다.
- <45> 배합물 파트너 (a) 및 (b)를 개별 투여하기 위한 제약 조성물 및 고정된 배합물로 투여하기 위한 제약 조성물, 즉, 본 발명에 따른 2가지 이상의 배합물 파트너 (a) 및 (b)를 포함하는 단일 생약 조성물은 그 자체로 공지된 방식으로 제조할 수 있으며, 치료 유효량의 하나 이상의 제약상 활성 배합물 파트너를 단독으로 또는 하나 이상의 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는, 인간을 포함한 포유동물 (온혈 동물)에게 소화관, 예컨대 경구 또는 직장, 및 비경구 투여, 특히 소화관 또는 비경구 투여하기에 적합한 조성물이다.
- <46> 신규 제약 조성물은 예를 들면, 활성 성분을 약 10 % 내지 약 100 %, 바람직하게는 약 20 % 내지 약 60 % 함유한다. 소화관 또는 비경구 투여를 위한 조합 요법용 제약 제제는 예를 들면, 단위 투여 형태, 예컨대 당의정, 정제, 캡슐제 또는 좌제, 및 추가로 앰플의 형태이다. 달리 언급되지 않는 한, 이들은 그 자체로 공지된 방식, 예를 들면 통상의 혼합, 제립, 당코팅, 용해 또는 동결건조 공정으로 제조된다. 필요 유효량이 다수의 투여 단위의 투여에 의해 달성될 수 있기 때문에 각각의 투여 형태의 개별적인 용량에 함유된 배합물 파트너의 단위 함량이 그 자체로 유효량을 구성할 필요가 없다라는 것을 인식할 것이다.
- <47> 특히, 본 발명의 배합물의 치료 유효량의 각각의 배합물 파트너는 동시에 또는 순차적으로 및 임의의 순으로 투여될 수 있고, 성분은 개별적으로 또는 고정된 배합물로서 투여될 수 있다. 예를 들면, 본 발명에 따른 증식성 질환 및(또는) 급성 또는 만성 이식 거부증의 진행 지연 또는 치료의 방법은 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로, 공동 치료 유효량, 바람직하게는 상승작용 유효량으로, 예컨대 본원에 기재된 양에 상응하는 일일 투여량으로 (i) 유리 또는 제약상 허용되는 염 형태인 배합물 파트너 (a)의 투여 및 (ii) 유리 또는 제약상 허용되는 염 형태인 배합물 파트너 (b)의 투여를 포함할 수 있다. 본 발명의 배합물의 개별적인 배합물 파트너는 치료 과정 동안 상이한 시간에 개별적으로 또는 분할된 또는 단일 배합물 형태로 동시에 투여될 수 있다. 또한, 용어 투여는 또한 생체내에서 그 자체로 배합물 파트너로 전환되는 배합물 파트너의 프로드러그를 사용하는 것을

포함한다. 따라서, 본 발명은 동시에 또는 교차 치료의 모든 이러한 방식을 포함하는 바와 같이 이해되어야 하고, 용어 "투여"는 이에 따라 해석되어야 한다.

- <48> 본 발명의 배합물에 사용되는 배합물 파트너 각각의 효과적인 투여량은 사용되는 특정 화합물 또는 제약 조성물, 투여 방식, 치료되는 증상, 치료되는 증상의 경증도에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 본 발명의 배합물에 대한 투여의 섭생은 투여 경로, 및 환자의 신장 및 간장 기능을 포함하는 다수의 인자에 따라 선택된다. 통상 기술을 가진 의사, 임상사 또는 수의사는 증상의 진행을 예방하거나, 역행시키거나 또는 멈추게하는 데 요구되는 유효량의 단일 활성 성분을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 독성없이 효능을 얻는 범위 이내의 활성 성분의 농도를 달성하는 최적 정밀함은 표적 부위에 대한 활성 성분 이용성의 역학에 기초한 섭생을 요구한다.
- <49> N-{5-[4-(4-메틸-피페라지노-메틸)-벤조일아미도]-2-메틸페닐}-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민 모노메실레이트는 인간에게 바람직하게는 약 2.5 내지 850 mg/일, 더욱 바람직하게는 5 내지 600 mg/일 및 가장 바람직하게는 20 내지 300 mg/일 범위의 투여량으로 투여된다. 본원에서 다른 언급이 없는 한, 화합물은 일일 1 내지 4회 투여되는 것이 바람직하다.
- <50> 파드로졸은 약 0.5 내지 약 10 mg/일, 바람직하게는 약 1 내지 약 2.5 mg/일의 투여량으로 인간에게 경구 투여될 수 있다.
- <51> 레트로졸은 약 0.1 내지 약 10 mg/일, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 5 mg/일, 가장 바람직하게는 약 1 내지 약 2.5 mg/일의 투여량으로 인간에게 경구 투여될 수 있다. 레트로졸을 함유하는 조성물의 예는 당업계, 예를 들어 문헌[Physicians' Desk Reference Copyright © 2001 (Medical Economics Company Inc)]에 공지되어 있다.
- <52> 졸레드론산의 단일 투여량은 8 mg; 바람직하게는 4 mg 이상, 더욱 바람직하게는 약 0.5 내지 약 4 mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 정맥내 주입의 지속기간은 바람직하게는 15분 이상이어야 한다. 졸레드론산을 함유하는 조성물은 당업계, 예를 들어 2001년 5월 5일 출원되고 2001년 11월 29일 공개된 국제 특허 출원 US01/14886에 기재되어 있다.
- <53> 엑스메스탄은 약 5 내지 약 200 mg/일, 바람직하게는 약 10 내지 약 25 mg/일의 투여량 범위로 인간에게 경구 투여되거나, 약 50 내지 500 mg/일, 바람직하게는 약 100 내지 약 250 mg/일의 투여량으로 비경구 투여될 수 있다. 약물을 별개의 제약 조성물로 투여해야 하는 경우, GB 2,177,700에 기재된 형태로 투여할 수 있다.
- <54> 포르메스탄은 약 100 내지 500 mg/일, 바람직하게는 약 250 내지 약 300 mg/일의 투여량 범위로 인간에게 비경구 투여될 수 있다.
- <55> 아나스트로졸은 약 0.25 내지 20 mg/일, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 2.5 mg/일의 투여량 범위로 인간에게 경구 투여될 수 있다.
- <56> 아미노글루테미드는 약 200 내지 500 mg/일의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.
- <57> 타목시펜 시트레이트는 약 10 내지 40 mg/일의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.
- <58> 빈블라스틴은 약 1.5 내지 10 mg/m²일의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.
- <59> 빈크리스틴 술페이트는 약 0.025 내지 0.05 mg/kg 체중 * 주(week)의 투여량 범위로 인간에게 비경구 투여될 수 있다.
- <60> 비노렐빈은 약 10 내지 50 mg/m²일의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.
- <61> 에토포시드 포스페이트는 약 25 내지 115 mg/m²일, 예를 들어, 56.8 또는 113.6 mg/m²일의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.
- <62> 테니포시드는 약 2주마다 약 75 내지 150 mg 범위의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.
- <63> 독소루비신은 약 10 내지 100 mg/m²일, 예를 들어, 25 또는 50 mg/m²일의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.
- <64> 에피루비신은 약 10 내지 200 mg/m²일의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.
- <65> 이다루비신은 약 0.5 내지 50 mg/m²일의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.
- <66> 미톡산트론은 약 2.5 내지 25 mg/m²일의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.

- <67> 파클리탁셀은 약 50 내지 300 mg/m²일의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.
- <68> 도세탁셀은 약 25 내지 100 mg/m²일의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.
- <69> 시클로포스파미드는 약 50 내지 1500 mg/m²일의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.
- <70> 멜팔란은 약 0.5 내지 10 mg/m²일의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.
- <71> 5-플루오로우라실은 약 50 내지 1000 mg/m²일, 예를 들어, 500 mg/m²일의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.
- <72> 카페시타빈은 약 10 내지 1000 mg/m²일의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.
- <73> 겐시타빈 히드로클로라이드는 약 1000 mg/주의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.
- <74> 메토트렉세이트는 약 5 내지 500 mg/m²일의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.
- <75> 토포테칸은 약 1 내지 5 mg/m²일의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.
- <76> 이리노테칸은 약 50 내지 350 mg/m²일의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.
- <77> 카르보플라틴은 약 4주 마다 약 200 내지 400 mg/m²의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.
- <78> 시스플라틴은 약 3주 마다 약 25 내지 75 mg/m²의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.
- <79> 옥살리플라틴은 2주 마다 약 50 내지 85 mg/m²의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.
- <80> 알렌드론산은 약 5 내지 10 mg/일의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.
- <81> 클로드론산은 예를 들어, 약 750 내지 1500 mg/일의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.
- <82> 에트리돈산은 약 200 내지 400 mg/일의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.
- <83> 이반드론산은 3주 내지 4주 마다 약 1 내지 4 mg의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.
- <84> 리세드론산은 약 20 내지 30 mg/일의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.
- <85> 파미드론산은 3주 내지 4주 마다 약 15 내지 90 mg의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.
- <86> 틸루드론산은 약 200 내지 400 mg/일의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.
- <87> 트라츠주마브는 약 1 내지 4 mg/m²주의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.
- <88> 비칼루타미드는 약 25 내지 50 mg/m²일의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.
- <89> 파클리탁셀은 3주 마다 정맥내로 약 135 mg/m² 내지 약 175 mg/m², 또는 2주마다 100 mg/m²의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.
- <90> WO 98/35958 실시예 62에 기재된 숙시네이트염은 약 50 내지 1500, 더욱 바람직하게는 약 100 내지 750, 및 가장 바람직하게는 250 내지 500 mg/일의 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.
- <91> 본 발명의 배합물은 (a) N-{5-[4-(4-메틸-피페라지노-메틸)-벤조일아미도]-2-메틸페닐}-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민을 약 50 내지 500 mg/일, 바람직하게는 50 내지 200 mg/일의 투여량 범위로, (b) 레트로졸을 약 0.5 내지 약 5 mg/일, 바람직하게는 약 1 내지 약 2.5 mg/일의 투여량 범위로 포함한다.
- <92> 또한, 본 발명은 증식성 질환 및(또는) 급성 또는 만성 이식 거부증의 진행 지연 또는 치료, 및 증식성 질환 및(또는) 급성 또는 만성 이식 거부증의 진행 지연 또는 치료용 의약을 제조하기 위한 본 발명의 배합물의 용도에 관한 것이다.
- <93> 또한, 본 발명은 증식성 질환 및(또는) 급성 또는 만성 이식 거부증의 진행 지연 또는 치료에서 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 사용하기 위한 설명서와 함께, 활성 성분으로서 본 발명의 배합물을 포함하는 상업용 패키지를 제공한다.

효 과

- <94> 본원에 정의된 배합물의 항신생물 효과, 즉, 특히 증식성 질환의 진행 지연 또는 치료, 특히 항신생물제로 알려

진 다른 화학치료제에 불응하는 종양의 치료 효과, 및(또는) 급성 또는 만성 이식 거부증 치료 효과가, 배합물 파트너 중 하나 단독으로 달성될 수 있는 효과, 즉, 본원에 정의된 배합물 파트너 (a) 및 (b) 중 하나만을 사용하는 단일요법의 효과보다 크다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

<95> 하기 실시예는 상술된 본 발명을 설명하나, 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아니다. 본 발명의 배합물의 유익한 효과는 그 자체로 관련 업계의 당업자에게 공지된 다른 시험 모델에 의해 결정될 수도 있다.

<96> 실시예 1: nude 마우스의 피내에서 성장시킨 DU145 전립선 암종 인간 세포주

<97> DU145 전립선 암종 인간 세포주를 nude 마우스의 피내에서 성장시켰다. 종양 세포 (10^6)를 nude 마우스의 왼쪽 및 오른쪽 옆구리 피내로 주사하였다. 종양 크기가 80 내지 100 mm³에 달할 때, 25 내지 32일 후에 화합물에 의한 처리를 시작하였다. 이 때에, 종양 크기의 평균 증가 및 범위에 따라 동물을 군으로 분류하였다. 이어서 상이한 군을 랜덤하게 처리하였다. 종양 크기는 매주 캘리퍼스로 측정하였다.

<98> 실시예 2: 암컷 BALB/c 마우스 중에 래트 C6 교종 종양 이종이식에 대한 STI571 단독, 탁솔(등록상표) 단독 (파클리탁셀), 독소루비신 단독, 또는 STI571과, 탁솔과 독소루비신 중 하나와의 배합물

<99> 종양을 1×10^6 래트 C6 세포 (n=8/군)의 피하 주사로 일으켰다. 종양이 약 75 mm³에 달할 때, STI571 치료를 매 12 시간 마다 100 mg/kg 경구투여로 시작하였다. 배합물 파트너 탁솔(등록상표)을 매 48 시간 마다 15 mg/kg으로 5회 정맥내 투여하거나, 배합물 파트너 독소루비신을 매 7일 마다 9 mg/kg 정맥내 투여하였다.

<100> 단독 또는 배합물로의 제제의 IC50을 단지 연결하는 데이터 점들을 CalcuSyn 프로그램 (CalcuSyn, Biosoft, Cambridge UK)에 입력하였다. 이 프로그램은 비독점적인 배합물 지수 (CI)을 계산하는 것으로, 상기 값은 2가지 화합물의 상호작용을 나타낸다 (CI ~ 1은 거의 부가적인 영향을 나타내고, 0.85-0.9는 약간의 상승작용을 나타내며, 0.85 미만의 값은 상승작용을 나타냄).

<101> STI571과 탁솔(등록상표)의 배합물에서 0.3 ± 0.03 의 C.I.를 얻고, STI571과 독소루비신의 배합물에서 0.4 ± 0.04 의 C.I.를 얻었다.

<102> 시험관내 C6 교종 시험에서, STI571과 빈블라스틴의 배합물에 대한 C.I.가 0.3 ± 0.2 로 관찰되었다.

<103> STI571이 상기한 바와 같은 다른 약물과의 상승적 상호작용을 유도한다는 것을 증명하는데 동일한 실험 프로토콜을 사용할 수 있다.

<104> 신규 배합물의 놀라운 유익한 효과, 예를 들어 부작용 감소, 상승적 치료 효과가 또한 이하에 필수적으로 기재되는 임상 연구에서 당업자에게 공지된 방법으로 증명될 수 있다.

<105> 실시예 3:

<106> 본 연구의 목적은 골용해성 또는 골형성성 골전이를 앓는 환자를 글리벡(Glivec) + 조메타(Zometa)의 배합물로 치료한 효과를 측정하는 것이다.

<107> 연구 목적:

<108> 본 연구의 1차 목적은 글리벡과 조메타 사이에 상승적 약물 상호작용이 존재하고 부작용이 없다는 것을 증명하는 것이다 (약동학적, 약리적, 독성).

<109> 2차 목적은 글리벡 + 조메타로 치료한 환자에서 질환 진행 (골격, 골외) 시간을 측정하는 것이다.

<110> 다른 목적은 통증원, 진통원, 골격-관련 사건, 대상 골 병변 반응, 골 흡수 마커, 및 글리벡 + 조메타로 치료한 환자에 대한 전체 생존율을 측정하는 것이다. 동통성 골전이의 고식적 치료에서 글리벡 + 조메타의 효능을 평가하는 것이 또한 목적이다.

<111> 연구의 지속기간:

<112> 등록 환자에 대해 허용되는 시간: 12 개월

<113> 각 환자 참여의 지속시간: 12 개월

- <114> 연구의 총 지속기간: 24 개월
- <115> **연구 집단:** 환자 15명
- <116> 포함 기준: 단순 촬영시 하나 이상의 골전이 (용해성 또는 분생성)가 있는 임의의 암 (≥ 1 cm). 환자들은 랜덤 한 시간에 항암 치료를 받을 수 있다.
- <117> 18세 이상 또는 성년의 보행가능한 환자.
- <118> ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group; 동부 공동 종양학 그룹) 수행 상태가 0, 1 또는 2임.
- <119> 임신 가능성이 있는 환자인 경우, 치료전에 음성 임신 시험이 요구되었다. 시험 요구사항에 부합되는 능력.
- <120> 치료의 중단 또는 중지:
- <121> 각 환자가 임상 연구를 완료하였는지를 기록하였다. 임의의 환자에 대해서 시험 치료 또는 관찰을 중지한 경우, 그 이유를 기록하였다. 12 개월 전에 시험 치료를 중지한 환자들은 교체하지 않았다. 환자가 임상 연구의 참여를 계속할 수 없는 이유는 다음과 같은 이유 중 하나 때문인 것으로 생각하였다: 유해 사건(들), 비정상적인 실험값(들), 비정상적인 시험 과정 결과(들), 불만족스러운 치료 효과, 연구 치료를 더 이상 요구하지 않는 대상의 증상, 프로토콜 방해, 대상의 동의 취소, 후속하지 못함, 관리상 문제, 사망.
- <122> **치료:**
- <123> 모든 환자들은 다음과 같은 약물을 투여받았다: A) 매 3 내지 4주 마다 조메타 4 mg을 15분 동안 정맥내 주입 + 글리백 400, 600 또는 800 mg을 일일 경구투여함 (글리백 투여량 800 mg은 400 mg 씩 나누어 투여함). 연구 1 일째에, 적절한 환자들에게 부수적인 약동학 샘플링과 함께 조메타를 4 mg/15분 주입하였다. B) 연구 3일째에 글리백 경구 투여를 시작하였다. 정류-상태 이마티니브(imatinib) 농도에 대한 약동학 샘플링을 10 내지 14일 동안 임의의 날, 및 28일째 (조메타의 두번째 투여와 일치함)에 8 시간에 걸쳐 수행하였다. 연구 약물 공급 (조메타 및 글리백)은 각 센터에서 약제사에게 전달되었다. 연구 약물은 12 개월의 연구 기간 동안 공급되었다. 약물은 오픈-라벨 형태로 포장되었다.
- <124> 조사용 치료법: 조메타를 4 mg 동결건조 바이알에 공급하였다. 4 mg 바이알 각각을 멸균수 5 ml로 가공하였다. 가공 조메타의 적합한 부피를 일반적인 (0.9 %) 염수로 혼합하여 주입한 총부피가 100 ml가 되도록 하였다. 가공 조메타를 15분 동안 정맥내 주입시켜 투여하였다.
- <125> 가공 조메타 용액을 바로 사용할 수 없는 경우, 용액은 36 내지 46 °F (2 내지 8 °C)에서 냉장보관시켜야 하며 최대 24 시간 동안 사용할 수 있다.
- <126> 3명의 환자를 일일 400, 600 또는 800 mg의 글리백으로 치료하였다. 임의의 환자에서 3 또는 4 등급의 독성이 있는 경우, 그 경우의 글리백 투여량에서의 환자 수를 6명으로 증가시켰다. 2/6 환자가 3 또는 4 등급의 독성 (NCI/NIH 공통 독성 기준 참조)을 나타내는 경우 글리백의 MTD (최대로 허용가능한 투여량)에 도달하였다.
- <127> 각 환자가 3 또는 4 등급의 독성을 경험하는 경우, 조메타 + 글리백에 의한 상기 연구하의 치료를 중지하였다. 이어서 그 환자를 환자의 주치의로부터 지시받은 대로 치료하였다.
- <128> 골에서의 질환 진행이 있는 경우, 각 환자는 최대 12개월 동안 조메타 + 글리백을 계속해서 투여받을 수 있었다.
- <129> 표준 항암 요법: 환자들은 항암 치료를 랜덤한 시간으로 받아야 한다. 호르몬 치료를 받는 유방암 환자들은 전이 질환에 대한 제1 라인 또는 제2 라인 호르몬 치료 상태이어야 한다. 유방암 환자들은 화학요법과 함께 치료받지 않는 경우, 전이 질환에 대한 랜덤한 시간의 제2 라인 호르몬 치료보다 치료를 더 많이 받아서는 안된다. 연구동안 초기 항-신생물 섭생에 대한 변화는 치료하는 의사의 판단에 따른다. 2가지 질환 군 모두에서의 환자들은 시험동안 모든 특정 항-신생물 요법을 어느때나 중지할 수 있다. 항-신생물 치료를 더 이상 받지 않는 환자들은 계약된 12 개월의 치료가 완료될 때까지 3 내지 4주 간격으로 연구 약물을 계속해서 주입받아야 한다.
- <130> 혈액 화학: 조메타 (등록상표)에 의한 제3 단계 시험을 계속해서 모니터링하는 동안, 안정성 모니터링 판은 혈청 크레아티닌 및 조메타 (등록상표)의 사용과 관련된 AE에서의 증가가 더 높은 빈도로 가능하다는 것을 인식하였으며, 연구 약물을 각각 투여하기 전에 혈청 크레아티닌을 측정할 것을 권장하였다. 크레아티닌을 체크하기 위한 72 시간 윈도우는 다음 투여 전에 허용되었다. 국소 혈청 크레아티닌 결과는 하기 기준에 따라 평가하였다:

- <131> 환자의 기준 혈청 크레아티닌이 연구를 시작할 때에 1.4 mg/dl 미만인 경우, 혈청 크레아티닌이 0.5 mg/dl 이상 증가하는 것은 환자의 혈청 크레아티닌이 기준값보다 10 % 이하의 큰 값으로 되돌아갈 때까지 연구 약물의 투여를 지연시킬 것을 요구하였다.
- <132> 환자의 기준 혈청 크레아티닌이 1.4 mg/dl 이상인 경우, 혈청 크레아티닌에서 1.0 mg/dl 이상의 임의의 증가는 환자의 혈청 크레아티닌이 기준값보다 10 % 이하의 큰 값으로 되돌아갈 때까지 연구 약물을 지연시킬 것을 요구하였다.
- <133> 기준 혈청 크레아티닌 값의 임의의 배가는 환자의 혈청 크레아티닌이 기준값보다 10 % 이하의 큰 값으로 되돌아갈 때까지 연구 약물을 지연시킬 것을 요구하였다.
- <134> 연구 약물을 지연시킬 필요가 있으면, 환자의 혈청 크레아티닌은 연구자의 임상적 판단에 따른 간격을 계속해서 따르나, 완전한 회복 (즉, 기준값보다 10 % 이하의 큰 값으로 되돌아감)까지는 적어도 규칙적으로 계획된 연구 비지트(visit)를 따른다. 다른 연구 절차는 연구 약물이 계속해서 유지되더라도 프로토콜 스케줄에 따라야 한다.
- <135> 환자가 $ANC < 1 \times 10^9/L$ 또는 혈소판 계수 $< 50 \times 10^9/L$ 으로 정의된 3/4 등급의 혈액학적 독성을 경험하는 경우, 독성이 2 등급 미만이 될때까지 글리벡을 보류해야 한다. ANC (absolute neutrophil count; 절대 호중구 계수)는 호중성 백혈구 감소증 정도를 측정하는데 있어서 WBC (백혈구 세포) 계수보다 높을 것이다 (예를 들어, 투여량은 $WBC < 2.0 \times 10^9/L$ 이나 $ANC > 1 \times 10^9/L$ 인 환자에 대해 중단되어서는 안됨). 독성이 2주내에 1 등급이 되는 경우, 글리벡 치료를 동일한 투여량으로 다시 시작할 수 있다. 3/4 등급의 독성이 재발되거나 2주보다 더 오랫동안 지속되는 경우에는, 글리벡을 보류한 다음 일일 투여량을 200 mg 감소시켜 (예를 들어, 800 mg/일에서 600 mg/일로) 일단 독성이 1 등급 이하가 되는 것을 권장한다. 3/4 등급의 독성이 다시 재발하면, 글리벡을 중지시켜야 한다. 1 내지 4 빈혈등급에서는 어떠한 투여량 감소도 다시 수행하지 않는다. 환자에게 빈혈이 발병하는 경우, 연구자의 판단에 따라 환자에게 수혈할 수 있다.
- <136> 아직 정의되지 않은 범위의 질환에서 글리벡의 최적 투여량은 알려지지 않았으나, 임상적으로 관련된 투여량-반응의 가능성이 중요할 수 있다.
- <137> 따라서, 더 낮은 투여량으로 실패하는 경우라도 글리벡의 높은 투여량이 반응을 유도할 수 있다. 구토가 발생하는 경우, 구토된 물질을 대체하기 위해 그 날에 추가의 시험 투약이 행해져서는 안된다.
- <138> 임의의 이유에 대해, 글리벡에 의한 치료 중단이 14일 이상인 경우, 환자에게 중지시켜야 한다.
- <139> 골격-관련 사건: SRE는 병리학적 뼈 골절, 척수 압박, 골 수술 및 골에 대한 방사선 요법으로 정의된다.
- <140> 병리학적 골절은 자발적으로 발생하거나 사소한 외상으로부터 일어나는 뼈 골절로 정의된다. 신규 척추 압박 골절은 척추의 총 높이, 또는 앞 척추 높이, 또는 뒤 척추 높이가 기준으로부터 25 % 이상 감소하는 것으로 정의된다 (비지트 1). 오래된 (이전의) 척추 압박 골절이 비지트 1에서 존재할 수 있다. 비지트 1에서, 이전의 척추 압박 골절은 척추 전체 또는 앞 척추 또는 뒤 척추의 높이가 이전의 척추막과 비교하거나 인접한 척추골과 비교하여 25 % 이상 감소하는 것으로 정의된다. 오래된 척추 골절에서 척추 전체 또는 앞 또는 뒤 척추의 높이가 연구동안 25 % 이상 더 감소하는 것은 신규 척추 압박 골절로 분류된다. 각 병리학적 골절 (척추 및 비-척추, 늑골 골절 포함)은 연구동안 평면 X-선 필름으로 증명되고 별도로 계수된다.
- <141> 질환의 총체적 진행: 질환의 총체적 진행은 (다발성 골수증 환자에 대한) 서식 A 및 (유방암 환자에 대한) 서식 B에 약속된 종양 반응 기준을 사용하여 연구자에 의해 3개월 마다 측정되었다. 종양 진행의 평가는 일련의 골 방사선촬영 연구 및 존재하는 경우 비-골격 종양 부위의 적합한 일련의 방사선촬영 연구에 대한 방사능 연구자의 평가가 고려되어야 한다.
- <142> ECOG 수행 상태: ECOG 수행 상태는 적어도 3개월 마다 완료하였다.
- <143> 삶의 질 (QOL): QOL은 3개월 마다 FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy General) 질문서를 사용하여 평가하였다. 삶의 질 질문서는 병원에 도착했을 때와 환자가 의사에게 인터뷰를 받거나 연구 약물을 투여받기 전에 완료하였다.
- <144> 진통제 스코어: 진통제 사용은 진통제 스코어에 따라 3개월 마다 기록하였다.
- <145> 통증 스코어: 통증 스코어는 간단한 통증 검사 (brief Pain Inventory (BPI))의 간략한 서식에 따라 3개월 마다

평가하였다. BPI에서는 최악의 통증, 복합 통증 스코어 및 통증 간섭 스코어의 3가지 통증 스코어가 얻어질 수 있다. 복합 통증 스코어가 본 연구에서 사용된다.

- <146> 골 흡수 마커: 하기 파라미터는 중앙 실험실에서 측정되었다:
- <147> - 혈청 PTH (부갑상선 호르몬) (비지트 1, 6, 10, 14 및 19). PTH의 측정은 면역-화학발광 분석법 (ICMA-PTH)을 사용하여 수행하였다. 5.0 ml 레드-톱 또는 SST (혈청 분리관) 튜브중에서 샘플 (5 ml)을 채취하고 원심분리시켰다. 원심분리 후 즉시 혈청 (2 ml)을 제거하고, 플라스틱 수송 바이알에 두고, 냉동시켰다. 플라스틱 바이알 중 냉동 혈청을 드라이아이스 상태로 중앙 실험실로 보냈다. 데이터는 위치를 가린채로 두었다.
- <148> - BAP (3 개월 마다). BAP (bone alkaline phosphatase; 골 알칼리성 포스파타제)를 위해 정맥혈을 채취하였다. 데이터는 연구 모니터 및 연구자 위치를 가린채로 두었다.
- <149> - 소변 화학 (3 개월 마다). 아침에 일어난 후에, 환자에게 받은 초기 소변 샘플을 폐기하였다. 후속되는 '제 2 배출' 소변을 수집하였다. 환자가 금식 상태일 필요는 없으나, 낮 동안의 변화를 줄이기 위해서 가능할 때마다 오전 중반에 다른 샘플을 수집하였다. 소변은 크레아티닌, 피리디놀린, 테옥시피리디놀린 및 N-텔로펩티드에 대한 분취액을 취하기 전에 완전하게 혼합되어야 한다. 데이터는 연구 모니터 및 연구자 위치를 가린채 두었다.
- <150> 안정성 평가: 안정성 평가는 모든 유해 사건 및 심각한 유해 사건들을 모니터링 및 기록하고, 혈액학, 혈액 화학 및 소변 값을 정기적으로 모니터링하며, 육체적 시험을 수행하는 것으로 이루어진다. 또한, 연구 약물을 중지시키는 시간이 평가되고, 생존율이 평가된다.
- <151> 약물 수치 및 약동학 평가: 알파-1 산 당단백의 혈청 농도 측정을 위한 혈액 샘플 (5mL)는 비지트 1에서 얻었다.
- <152> 졸레드론산의 혈장 농도 측정을 위해 혈액 샘플 (5 mL)을 비지트 2에서 다음과 같이 순차적으로 얻었다: 0 시간 (주입 시작 전), 15분 (최종 주입 후 30초 내), 45분, 1.5 시간, 3 시간, 5 시간, 8 시간.
- <153> 이마티니브 (0 시간 샘플에서 이마티니브 및 졸레드론산)의 혈장 농도 측정을 위해 혈액 샘플 (5 mL, 0 시간에 대해 7.5 mL)을 비지트 2A에서 다음과 같이 순차적으로 얻었다 (조메타를 제1 투여한 후 10 내지 14일 사이의 임의의 시간): 0 시간 (경구 투여전), 1.5 시간, 3 시간, 5 시간, 8 시간.
- <154> 이마티니브 및 졸레드론산의 혈장 농도 측정을 위해 혈액 샘플 (7.5 mL)을 비지트 3에서 다음과 같이 순차적으로 얻었다: 0 시간 (글리벡 경구 투여 및 조메타 정맥내 투여전), 15분, 45분, 1.5 시간, 3 시간, 5 시간, 8 시간.
- <155> 이마티니브 및 졸레드론산의 혈장 농도 측정을 위해 혈액 샘플 (7.5 mL)을 비지트 6에서 다음과 같이 순차적으로 얻었다: 0 시간 (글리벡 경구 투여 및 조메타 정맥내 투여전), 15분, 45분, 1.5 시간, 3 시간, 5 시간, 8 시간.
- <156> 이들 샘플을 -20 °C에서 보관하고, 실험실로 보내어 글리벡 (이마티니브) 및 조메타 (졸레드론산) 수치를 측정하였다.
- <157> 상기와 같은 연구에 의해 글리벡/조메타 배합물의 독성 프로파일이 다른 배합물 보다 월등한 것으로 나타났다. 또한, 글리벡/조메타 배합물은 상승적 치료 효과, 높은 효능, 동통성 골전이의 고식적 치료에서의 효능, 및 상기 기재한 바와 같은 다른 유익한 효과를 나타내었다.
- <158> 실시예 4:
- <159> **프로토콜 요약**
- <160> 연구 목적: 안드로젠-비의존성 전립선 암으로 인한 동통성 골전이의 고식적 치료에서 글리벡 (이마티니브 메실레이트, STI571) 및 조메타 (졸레드론산)의 안정성 및 효능을 증명하기 위함. 글리벡/조메타 배합물이 상승적 치료 효과, 높은 효능, 향상된 안정성 및 상기 기재한 바와 같은 다른 유익한 효과를 나타내는 것을 증명함.
- <161> 환자 포함 기준: 표준 호르몬 조절 (항안드로젠 투여 중지 포함)이 진행중이고, 골전이 증상을 나타내는 조직학적으로 확인된 전립선 암을 갖는 환자가 적합하다. 적합한 환자는 일차 호르몬 치료를 계속하고, PSA (prostate specific antigen; 전립선 특이 항원)가 5 ng/ml 이상이고, ECOG 수행 상태가 3 이하이며, 적절한 혈액, 간 및 신장 기능을 갖는다.

- <162> 환자 제외 기준: 심각한 의학적 질병, 비-흑색종 피부암외의 활성의 제2 악성 종양을 갖는 환자는 적합하지 않다. 30일 내에 방사선 치료, 6개월 내에 비스포스포네이트, 60일 내에 방사선약물, 또는 30일 내에 연구용 치료를 받은 환자는 연구에서 제외한다.
- <163> 치료 스케줄: 28일 마다 조메타 4 mg 정맥내 투여 및 매일 글리벡 600 mg 경구투여
- <164> 일차 목적: mMcGill-Melzack 통증 질문서 [Tannock I. et al., Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. J Clin Oncol. 1989; 7(5): 590-7; Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. Pain. 1975; 1: 277-299]의 통증 강도 스케일에 존재하는 6 포인트에서 2 포인트 감소로 정의되는 통증 반응이 진통제 소비의 증가없이 2가지 연속되는 평가에서 4주 이상 유지됨.
- <165> 2차 목적: 통증 증가없이 진통제 투약의 50 % 감소가 2가지 연속되는 평가에서 4주 이상 유지됨.
- <166> PSA (전립선 특이 항원)의 50 % 감소로 정의되는 PSA 반응이 2가지 연속되는 평가에서 4주 이상 유지됨.
- <167> 치료 전, 및 치료 후 2, 4, 8 및 12주에서 골 전환율 마커, 구체적으로 혈청 골 특이 알칼리성 포스파타제, 혈청 오스테오칼신 및 소변 N-텔로렙티드에 대한 치료 영향.
- <168> 진행 시간은 PSA 및 통증 종말점으로 측정함.
- <169> 삶의 질에 대한 영향은 EORTC 핵심 질문서 QLQ-C30 [Aaranson NK, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. Journal of the National Cancer Institute. 1993; 85(5): 365-376; Osoba D et al. Psychometric properties and responsiveness of the EORTC Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) in patients with breast, ovarian, and lung cancer. Quality of Life Research. 1994; 3 (353-364)], 및 EORTC 지침서에 따라 고안된 전립선암 특이 모듈에 의해 측정함.
- <170> 글리벡/조메타 배합물의 독성.
- <171> 실시예 5:
- <172> 목적: 레트로졸과 함께 주어지는 글리벡 투여량의 결정, 이는 글리벡을 단일 제제로 600 mg/일 및 800 mg/일 투여한 경우에 얻어지는 농도와 유사한 정류-상태 농도로 달성된다. 상기 투여량은 다른 임상 연구에 대한 기초가 된다.
- <173> 글리벡/레트로졸 배합물이 상승적 치료 효과, 높은 효능, 향상된 안정성, 및 상기 기재된 바와 같은 다른 유익한 효과를 나타내는 것을 증명함.
- <174> 레트로졸과 글리벡의 동시 투여에 의한 안정성 측정.
- <175> 임상적 측정 또는 일련의 방사선 사진 연구에 의해 평가되는 배합 치료에 대한 반응을 설명하고, 각 투여량 단계에서 환자에 대한 비-진행성 생존율을 평가함.
- <176> 가능한 종양 블록 상에서 면역조직화학에 의한 c-키트 및 PDGF-수용체 발현을 측정하고, 임상 반응과 관련시킴.
- <177> 글리벡 및 레트로졸에 대한 약동학을 측정하고, 에리트로마이신 호흡 시험으로 평가된 CYP3A4의 기능과 관련시킴.
- <178> 연구 디자인:
- <179> 본 연구는 배합물로 주어지는 경우의 레트로졸 및 글리벡의 안정성 및 약동학 프로파일을 평가하기 위한 오픈-라벨의 제I 단계 연구이다. 10명의 환자가 각 투여 수준에 참가하였다. 레트로졸의 투여량은 2.5 mg/일의 경구 투여로 고정되었다. 환자는 2주 동안 레트로졸을 단독으로 투여받는다. 이 때에, 15명의 환자가 글리벡 투여를 시작하고 레트로졸 투여를 계속하였다. 글리벡의 제1 투여 수준은 200 mg/일 경구투여이다. 최대 허용 가능한 투여량을 정의하지 않고 10명의 환자가 제1 수준으로 투여받는 경우, 제2 투여 수준은 400 mg/일이다. 최대 허용 가능한 투여량을 정의하지 않고 10명의 환자가 400 mg/일로 투여받는 경우, 제3 투여 수준은 600 mg/일이다. 최대 허용 가능한 투여량을 정의하지 않고 10명의 환자가 600 mg/일로 투여받는 경우, 제4 투여 수준은 800 mg/일이다. 최대 허용 가능한 투여량을 정의하지 않고 10명의 환자가 800 mg/일로 투여받는 경우, 제5 투여 수준은 1000 mg이다. 환자는 질환 진행의 증거가 나타나거나, 허용되지 않는 독성을 경험하거나 또는

연구에서 제외되는 것으로 선택될 때까지 연구에 계속 참여하였다.

<180> 환자 적격성:

<181> 포함 기준: 환자들은 타목시펜 요법에도 불구하고 진행된 유방암의 조직적으로 확인된 에스트로겐 수용체 양성 (핵 염색 10 % 초과) 전이 선암종을 갖는다. 타목시펜에 의한 진행은 초기에 타목시펜에 반응한 환자 (안정한 질환 포함), 처음부터 타목시펜에 불응하는 환자, 및 부작용으로 인해 타목시펜을 견딜 수 없는 환자를 포함한다.

<182> 환자들은 다음과 같은 기초 실험 값들을 갖는다:

<183> 절대 과립백혈구 계수 $\geq 1,500/\text{mm}^3$

<184> 혈소판 계수 $\geq 100,000/\text{mm}^3$

<185> 백혈구 계수 $\geq 3,000/\text{mm}^3$

<186> 혈청 크레아티닌 제거 (CrCl) $\geq 40 \text{ ml/분}$

<187> ($\text{CrCl} = \text{Wt (kg)} \times (140 - \text{나이}) \times 72 \times \text{Cr.수준}$, *암컷 $\times 0.85$)

<188> 전체 빌리루빈 $\leq 2.0 \text{ mg/dl}$

<189> AST $\leq$ ALT 2.5xULN 또는 1.5xULN

<190> 환자는 50세 이상이어야 하며, ECOG 수행 상태가 0, 1 또는 2이어야 하고, 화학요법에 의한 것이 아닌 폐경기 이후 상태 (마지막 생리 기간으로부터 1년 이상 또는 FSH가 35 IU/ml 이하)이어야 한다. 환자는 동의를 표시할 수 있고, 측정가능하거나 평가가능한 질환을 갖도록 요구되지는 않는다. 골 스캔에 의해 검출되는 골에 대해서만 전이 질환을 앓는 환자가 평가가능한 질환으로 포함된다.

<191> 제외 기준: 임파관 조영에 의해 폐에 암이 확산되거나 또는 암 뇌막염 이력이 있는 환자. 활성 감염 또는 유의한 의학적 문제의 증거가 있는 환자로, 이러한 증거는 주요 연구자의 선택에서 환자, 불량한 연구 후보자를 본 연구에 참여하기에 적합하지 않은 환자로 만든다.

<192> 치료 계획:

<193> 레트로졸: 모든 환자에게 제1일에 레트로졸 2.5 mg을 경구 투여로 시작하고 이를 연구 끝까지 계속하였다. 연구 투약에 대한 동의를 일기에 기록하고, 이를 환자들에게 보관시키고 매월 점검하였다. 환자들에게 연구 투약의 약병을 환자 각각의 약속에 따라 가지고 올것을 요청하였다.

<194> 글리벡: 모든 환자들은 15일째에 5가지 투여량 중 하나로 글리벡을 투여받기 시작하였다. 초기 투여 수준은 일일 200 mg 경구 투여이다. 제2 투여 수준은 일일 400 mg 경구 투여이다. 제3 투여 수준은 일일 600 mg 경구 투여이다. 제4 투여 수준은 일일 800 mg 경구 투여이다. 제5 투여 수준은 일일 1000 mg 경구 투여이다. 모든 환자들은 연구 끝까지 글리벡을 계속 투여받았다. 연구 투약에 대한 동의를 일기에 기록하고, 이를 환자들에게 보관시키고 매월 점검하였다. 환자들에게 연구 투약의 약병을 환자 각각의 약속에 따라 가지고 올것을 요청하였다.

<195> 약동학 샘플링: 약동학 연구를 위해 약물을 매일 투여하기 전 및 1일 및 15일째에 일일 투여 1 시간 후에 모든 환자에게서 혈액을 채취하였다. 22, 28 및 35일째에 매일 투여하기 전에 단일 샘플을 채취하였다. 혈액을 5 ml 녹색 뚜껑의 튜브에 수집하였다. 실온 (7 °C)에서 3분 동안 2500 rpms로 원심분리시켰다. 혈청을 표지화된 폴리프로필렌 튜브로 옮기고 -70 °C에서 냉동시켰다. 샘플을 얼음상에서 실험실로 옮겨 상기 방법을 이용하여 [Buchdunger et al. Inhibition of the abl protein-tyrosine kinase in vitro and in vivo; Cancer Res 1996 Jan 1; 56(1): 100-4] 글리벡 및 레트로졸의 혈청 농도를 측정하기 위한 분석을 수행할 때까지 -70 °C에서 냉동시켰다.

<196> 에리트로마이신 호흡 시험을 기준에서 한번 수행하였다.

<197> 가능한 경우 모든 환자에게서 종양 블록을 얻었다. 이는 중심 마늘 생검, 절제 생검 및 일차 또는 전이 종양으로부터 수술로 절단된 재료를 포함하였다.

<198> 제2 단계 투여량은 레트로졸과 함께 글리벡의 투여량으로 정의되며, 허용가능한 표준 편차가 0.40 mcg/ml인 1.44 mcg/ml (허용가능한 범위 1.04 내지 1.84 mcg/ml)의 글리벡 정류-상태 농도가 달성된다. 정류-상태 농도

는 22, 28 및 35일째에 약물을 투여한지 24시간 후에 측정된 글리백의 전체 혈청 수준 평균으로 결정된다.

- <199> 최대 허용가능한 투여량: 최대 허용가능한 투여량 (MTD)은 다음과 같이 정의된다. 연구 약물(들)의 치료에 의한 투여량 한계 독성 (DLT)은 연구 약물(들)의 중지를 요구하는 약물 치료와 관련된 독성으로 정의된다. 이에는 다음 중 하나 이상이 포함된다: 1) 4 등급의 호중성 백혈구 감소증, 5일보다 오래 지속되는 500/ mm^3 미만의 절대 호중구 계수 (ANC); 2) 3 또는 4 등급, 101 °F 초과 열이 있는 1000/ mm^3 미만의 절대 호중구 계수 (ANC); 3) 4 등급의 혈소판 감소증, 혈소판 계수 10,000/ mm^3 미만; 4) 비혈액 독성 $\geq$ 등급 3의 CTC. 최대 허용가능한 투여량 (MTD)은 투여량 수준에서 4명 이상의 환자에게 투여량-제한 독성을 유도하는 투여량 미만의 투여량 수준으로 정의된다. 따라서, 주어진 투여량 수준에서 4명 이상의 환자에게 DLT가 발생하는 것은 연구를 종결시킨다. MTD는, 10명의 환자 중 4명, 또는 주요 연구자의 의견으로 허용되지 않는 독성이 10명의 환자를 투여량 수준으로 기록하는 것을 금지하는 경우 더 적은 수의 환자가 DLT를 경험하는 투여량 수준 미만으로 정의된다.
- <200> 연구 파라미터:
- <201> 1 및 15일째 요구되는 최소 실험값:
- <202> 혈청 크레아티닌 < 1.5 mg/dl
- <203> 혈소판 계수 > 100,000/ mm^3
- <204> 절대 과립백혈구 계수 $\geq$ 1,500/ mm^3
- <205> 전체 빌리루빈 $\leq$ 2.0 mg/dl
- <206> AST/ALT $\leq$ 2.5 x ULN 또는 1.5 ULN
- <207> 임상 및 실험 평가:
- <208> 수행 상태, 독성 표시, 구별되는 CBC, BUN/크레아티닌, AST, ALT, 알칼리성 포스파타제, 빌리루빈, 총 단백질, 알부민, 나트륨, 칼륨, 혈당, 칼슘, 포스페이트, 종양 측정, EKG, 에리트로마인 호흡 시험.
- <209> 종양 블록: 종양 블록을 가능한 경우 모든 환자에게서 얻었다. 이는 중심 마늘 생검, 절제 생검 및 일차 또는 전이 종양으로부터 수술로 절단된 재료를 포함하였다. 펜실베이니아 대학 병원의 병리학에서 현재 사용중인 입증된 기술을 사용하여 면역조직화학을 수행하여 c-키트 및 PDGF-수용체 과다발현에 대해 평가하였다.
- <210> 평가 기준:
- <211> 유해한 경험: 환자들을 실험실 시험, 육체적 연구 결과 및 환자들의 보고를 포함하는 유해한 경험들에 대해 모니터링하였다. 이들 경험은 공통 독성 기준 스케일에 따라 분류되었다. 심각한 유해 약물 반응은 1) 이전의 알려지지 않은 독성; 2) 이전에 알려진 바와 무관한 치명적 독성의 생명 위협으로 정의된다. 본 발명자들은 약물 효과에 대해 의심스러운 점이 존재하는 경우에는 보고할 것이다. 이러한 심각한 유해 약물 반응 외에, IRB는 또한 1) 입원이 필요하거나 연장되거나, 2) 영구적으로 불가능하거나, 또는 3) 연구 약물과의 관계와 무관하게 임의로 과다투여하는 유해 사건들로 또한 인식된다.
- <212> 반응에 대한 평가: 반응에 대한 RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; 고형 종양에서의 반응 평가 기준) 기준 (세계보건기구 참조): 모든 관련 기관을 대표하는 10가지 병변 중 최대 모든 측정가능한 병변들은 표적 병변으로 확인되고, 기준으로 기록되고 측정되었다. 표적 병변은 병변의 크기 (최대 직경을 갖는 병변) 및 (이미징 기술에 의해 또는 임상적으로) 정확하게 반복되는 측정에 대한 병변의 적합성을 기준으로 선택된다. 모든 표적 병변에 대해 최대 직경(LD)의 총합을 계산하고 기준 총 LD로 기록하였다. 기준 총 LD는 질환의 측정가능한 크기의 주관적인 종양 반응을 더욱 특성화하는 데 측정기준으로 사용된다. 모든 다른 병변 (또는 질환의 부위)은 비-표적화 병변으로 확인되어야 하고, 또한 기준으로 기록되어야 한다. 측정값이 요구되지 않으며, 이들 병변은 "존재" 또는 "부재"와 같이 표현되어야 한다. 표적 병변은 다음과 같이 평가된다:
- <213> 완전 반응 (CR): 모든 표적 병변이 사라짐.
- <214> 부분 반응 (PR): 기준 총 LD를 측정기준으로 하여 표적 병변의 총 LD가 30 % 이상 감소.
- <215> 진행 (PD): 치료를 시작한 이후 기록된 LD의 최소 총합을 측정기준으로 하여 표적 병변의 총 LD가 20 % 이상 감소하거나 하나 이상의 새로운 병변이 출현함.

- <216> 안정한 질환 (SD): 치료를 시작한 이후 LD의 최소 총합을 측정기준으로 하여 PR에 대한 질이 충분히 줄어들거나 PD에 대한 질이 충분히 증가하지 않음.
- <217> 치료 사이클을 2회 반복한 후 부분적인 반응 또는 질환 안정성을 나타내는 환자들은 교대의 사이클 후에 반응 평가를 계속하면서 치료를 계속할 것인지를 선택한다. 응답한 환자들은 질환이 진행되거나, 독성으로 인해 추가의 투여를 중지하거나, 환자가 자발적으로 취소할 때까지 치료를 계속하였다.
- <218> 측정가능하거나 평가가능한 질환을 앓는 환자들은 치료동안 매 3개월 마다 기준에서 평가하고, 연구 종결시에 임의의 예비 반응 데이터를 얻었다. 인터케이터 종양은 진단 이미지에서 발견되는 초기 또는 전이 병변일 수 있다. 기준에서 사용된 측정 방법은 연구 내내 반응에 대해 환자를 따라 사용하였다. 골에 대한 질환만을 앓는 환자의 경우, 골 스캔이 반응을 평가하는데 사용되는 진단 시험이 된다. 모든 환자들은 인디케이터 종양의 위치와 상관없이 CT 스캔으로 평가하였다.
- <219> 모든 응답 환자 (CR/PR)는 반응의 최초 증거를 나타낸 후 4 내지 6주에 확인된 반응을 갖는다.
- <220> 면역조직화학과의 상관관계: 임상 반응과 c-키트 및 PDGF 수용체 과다발현의 면역조직화학적 평가를 관련시키기 위해서, 환자들을 임상적 반응이 없거나 임상적 반응이 있는 환자에 따라 분류하였다. 진행성 질환은 무반응자로 분류된다. 임상적 반응에는 6개월 이상 동안의 CR, PR 또는 안정한 질환을 포함하고; c-키트 및 PDGF 수용체 과다발현은 면역조직화학에 의해 0, 1+, 2+ 또는 3+으로 점수화된다.
- <221> 안정성 분석: 모든 환자들을 안정성 및 독성에 대해 평가하였다. 최대 10명의 환자에게 각 투여량 수준을 투여하였다. 임의의 투여량 수준에서 4명의 환자가 DLT를 경험하는 경우, MTD를 다음의 더 낮은 투여량 수준으로 정의하였다. 안정성 분석은 CTC 등급의 요약, 투여량 조정, 유해 사건 비율, 실험실 변화, 누적 독성, DLT, 각 투여량 수준에서 호중성 백혈구 감소증 및 혈소판 감소증의 시간 및 지속기간을 포함한다.
- <222> 효능 분석: 임상적으로 관찰되는 항종양 활성을 기록하였다. 각 환자에 대해서 비진행성 생존율을 기준으로부터 종양 측정에 의해 평가되는 질환 진행의 최초 증거까지의 시간으로 계산하였다. 종양 측정은 피부 또는 피부내 병변의 경우, 물리적 실험에 의해 수행할 수 있다.
- <223> 그렇지 않으면, 종양 측정은 적합한 방사선사진 연구 (예를 들어, CT 스캔, MRI 또는 골 스캔)에 의해 수행할 수 있다. 본 연구는 치료군 사이 또는 역사적 대조군과 비교하여 비진행성 생존율의 통계적으로 유의한 차이를 검출하도록 하지 않는다. 상기 데이터는 상술한 목적을 위해 사용되고, 다른 가설을 생성하는데 사용된다. 비진행성 생존율의 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 추정치는 95 % 신뢰 구간으로 계산하였다.
- <224> 이용가능한 종양 블록을 면역조직화학에 의해 c-키트 및 PDGF 수용체의 과다발현에 대해 점수화하였다. 각 분석에 대한 스코어 시스템은 0, 1+, 2+ 또는 3+이다. 환자의 임상적 반응은 무반응 (진행성 질환) 및 양성 반응 (6개월 이상 동안 안정한 질환, 사소한 반응, 부분 반응 및 완전한 반응)으로 점수화된다. 면역조직화학의 임상적인 측정에 대한 임상적 반응의 교차 분석 (예/아니오)이 일차적으로 가설 생성을 위해 만들어지나, 예비 기준에서 관심있는 조합을 평가하는데 시험 경향이 사용된다. 이러한 시험은 각 투여량에서 별도로, 및 모든 투여량에 걸쳐 전체적으로 수행된다.
- <225> 본 연구에 의해 글리벡/레트로졸 배합물의 독성 프로파일이 글리벡을 함유하지 않는 다른 배합물의 독성 프로파일보다 월등한 것으로 나타났다. 또한, 글리벡/레트로졸 배합물은 상승적 치료 효과, 높은 효능, 및 상기 언급된 바와 같은 다른 유의한 효과를 나타낸다.