(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
A61K 31/436
A61K 31/4196
A61K 31/4188
A61K 31/5685

(11) 공개번호 10-2005-0109965
(43) 공개일자 2005년11월22일

(21) 출원번호 10-2005-7016528
(22) 출원일자 2005년09월05일
번역문 제출일자 2005년09월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/006354
국제출원일자 2004년03월01일
(87) 국제공개번호 WO 2004/078133
국제공개일자 2004년09월16일

(30) 우선권주장 60/452,289 2003년03월05일 미국(US)

(71) 출원인 와이어쓰
미합중국 뉴저지 매디슨 파이브 지랄다-팜즈 (우편번호 07940-0874)

(72) 발명자 셔먼 매튜 엘
미국 매사추세츠주 02459 뉴톤 재닛 로드 33
깁본스 제임스 제이 쥬니어
미국 뉴 저지주 07675 웨스트우드 테라스 드라이브 33
버거 마크
미국 펜실베니아주 19066 매리언 스테이션 우들리 로드 328
맥과이어 로버트 티
미국 펜실베니아주 18901 도일스타운 릿지뷰 드라이브 5708
프리드먼 로버트
미국 뉴 저지주 08080 스웰 수지스 할로우 20

(74) 대리인 김영관
홍동오

심사청구 : 없음

(54) 라파마이신 유도체 및 아로마타제 억제제를 포함하는항종양 배합물

요약

본 발명은 CCI-779 또는 42-O-(2-하이드록시)에틸 라파마이신 및 아로마타제 억제제의 배합물의 용도 및 종양 치료용 약제를 제조하기 위한 당해 배합물의 용도에 관한 것이다.

색인어

항종양 배합물, CCI-779, 아로마타제 억제제, 신장암, 레트로졸

명세서

배경기술

본 발명은 종양 치료에 관한 것이다.

라파마이신은 생체내 및 시험관내에서 특히 캔디다 알비칸스(*Candida albicans*)에 대해 항진균 활성이 있는 것으로 알려진, 스트렙토마이세스 하이그로스코피쿠스(*Streptomyces hygroscopicus*)에 의해 생산되는 매크로사이클릭 트리엔 항생제이다[참조: C. Vezina et al., J. Afttibiot. 28, 721 (1975); S. N. Sehgal et al.,J. Antibiot. 28, 727 (1975); H. A. Baker et al., J. Antibiot. 31, 539 (1978); 미국 특허 제3,929,992호; 및 미국 특허 제3,993,749호]. 추가로, 라파마이신은 단독으로[참조: 미국 특허 제4,885,171호] 또는 피시바닐과 조합되어[참조: 미국 특허 제4,401,653호] 항종양 활성을 갖는 것으로 나타났다.

라파마이신의 면역억제 효과가 문헌에 기재되어 있다[참조: FASEB 3, 3411(1989)]. 또한, 다른 매크로사이클릭 분자인 사이클로스포린 A 및 FK-506은 면역억제제로서 효과적이고, 따라서 이식거부 예방에 유용한 것으로 나타났다[참조: FASEB 3, 3411(1989); FASEB 3, 5256(1989); R. Y. Calne et al., Lancet 1183(1978); 및 미국 특허 제5,100,899호]. 마텔(R. Martel) 등[참조: Can. J. Physiol. Pharmacol. 55, 48 (1977)]은 라파마이신이 알레르기성 뇌척수염 실험 모델, 다발성경화증 모델, 보조적 관절염 모델 및 류마티스 관절염 모델에서 효과적이고 IgE형 항체 형성을 효과적으로 억제한다고 기재하였다.

라파마이신은 또한 전신홍반루푸스[참조: 미국 특허 제5,078,999호], 폐렴[참조: 미국 특허 제5,080,899호], 인슐린 의존성 당뇨병[참조: 미국 특허 제5,321,009호], 피부 질환, 예를 들면, 건선[참조: 미국 특허 제5,286,730호], 장 질환[참조: 미국 특허 제5,286,731호], 평활근 세포 증식 및 혈관 손상 후의 내막 비대[참조: 미국 특허 제5,288,711호 및 제5,516,781호], 성인 T-세포 백혈병/림프종[참조: 유럽 특허원 제525,960A1호], 안구 염증[참조: 미국 특허 제5,387,589호], 악성 암종[참조: 미국 특허 제5,206,018호], 심장 염증성 질환[참조: 미국 특허 제5,496,832호] 및 빈혈[참조: 미국 특허 제5,561,138호]의 예방 또는 치료에 유용하다.

3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-2-메틸프로피온산(CCI-779)과의 라파마이신 42-에스테르는 시험관내 및 생체내 모델 둘다에서 종양 성장에 대한 상당한 억제 효과가 입증된 라파마이신 에스테르이다. CCI-779를 포함하는 라파마이신의 하이드록시에스테르의 제조 및 용도는 미국 특허 제5,362,718호 및 제6,277,983호에 기재되어 있다.

CCI-779는 세포독성과 대조적인 세포성장 억제성을 나타내며, 종양 증식 시기 또는 종양 재발 시기를 연장시킬 수 있다. CCI-779는 시로리무스와 유사한 작용 메카니즘을 갖는 것으로 생각된다. CCI-779는 세포질 단백질 FKBP와 결합하여 복합체를 형성하고, 이는 효소인 mTOR(포유동물의 라파마이신의 표적이며, FKBP 12-라파마이신 결합된 단백질[FRAP]이라고도 함)을 억제한다. mTOR의 키나제 활성의 억제는 시토킨-자극된 세포 증식을 포함하는 각종 신호전달 경로, 세포 주기의 G1 단계를 조절하는 몇가지 주요 단백질에 대한 mRNA의 번역, 및 IL-2-유도된 전사를 억제하여, G1로부터 S로의 세포 주기 진행을 억제한다. G_1-S 단계를 차단하는 CCI-779의 작용 메카니즘은 항암제의 경우로는 신규하다.

시험관내에서, CCI-779는 조직학적으로 다양한 다수의 종양 세포의 성장을 억제하는 것으로 나타났다. 중추신경계(CNS) 암, 백혈병(T-세포), 유방암, 전립선암, 및 흑색종 주(line)가 CCI-779에 가장 민감하다. 당해 화합물은 세포 주기의 G1 단계에서 세포를 억제한다.

털없는 마우스의 생체내 연구에 의해, CCI-779가 다양한 조직학적 유형의 사람 종양 이종이식에 대해 활성을 갖는다고 입증되었다. 신경아교종은 CCI-779에 특히 민감하고 이 화합물은 털없는 마우스의 같은자리 신경아교종 모델에서 활성을 나타냈다. 시험관내 사람 아교모세포종 세포주의 성장인자(혈소판-유도된)-유도된 자극이 CCI-779에 의해 현저히 억제되었다. 생체내에서 연구된 두가지 유방암 세포주 중 하나의 성장 뿐만 아니라 털없는 마우스에서 몇가지 사람 췌장암 성장도 CCI-779에 의해 억제되었다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 항종양 배합물 화학요법으로서 CCI-779 및 아로마타제 억제제의 배합물의 용도를 제공한다. 특히, 이들 배합물은 신장암, 연조직암, 유방암, 폐의 신경내분비 종양, 자궁경부암, 자궁암, 두경부암, 신경아교종, 비-소세포폐암, 전립선암, 췌장암, 림프종, 흑색종, 소세포폐암, 난소암, 결장암, 식도암, 위암, 백혈병, 직장결장암 및 미지의 원발성암의 치료에

유용하다. 또한, 본 발명은 항종양 배합물 화학요법으로서 사용하기 위한 CCI-779 및 아로마타제 억제제의 배합물을 제공하며, 여기서 CCI-779, 아로마타제 억제제, 또는 이들 둘 다가 치료학적 유효량 미만의 투여량으로 사용된다. 바람직한 아로마타제 억제제는 레트로졸이다.

또한, 본 발명은 항종양 배합물 치료요법으로서 42-O-(2-하이드록시)에틸 라파마이신 및 아로마타제 억제제의 배합물의 용도를 제공한다. 42-O-(2-하이드록시)에틸 라파마이신의 제조는 본원에 참고로 인용된 미국 특허 제5,665,772호에 기재되어 있다.

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료"는 종양 질환에 걸린 포유동물의 종양 성장 억제, 종양의 박멸 또는 완화 목적으로 유효량의, CCI-779 및 아로마타제 억제제의 배합물을 당해 포유동물에게 제공함을 포함하여, 당해 포유동물을 치료함을 의미한다.

본원에 사용된 바와 같이, 배합물 제공(배합물 성분들의 동시, 별도 또는 연속 투여를 포함)과 관련된 용어 "제공"은 배합물을 직접 투여하거나, 신체내에서 유효량의 배합물을 형성하는, 배합물 성분들 중 하나 또는 둘다의 프로드럭, 유도체 또는 동족체를 투여함을 의미한다.

아로마타제는 안드로겐을 에스트로겐으로 전환시키는 효소이다. 에스트로겐은 이후에 에스트라디올로 전환될 수 있으며, 이는 에스트로겐 수용체 양성 암종의 성장 또는 증식 증가와 관련되어 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아로마타제 억제제"는 아로마타제 효소의 활성을 억제하는 화합물 또는 물질을 의미한다. 따라서, 화학요법에서 아로마타제 억제제를 사용하는 목적은 전형적으로는 순환되는 에스트라디올의 수준을 감소시키고, 궁극적으로는 에스트로겐 수용체 양성인 종양의 성장을 억제하는 것이다. 두가지 종류의 아로마타제 억제제, 즉 스테로이드성(I형 억제제) 및 비스테로이드성 억제제(II형 억제제)가 존재한다. 스테로이드성 아로마타제 억제제의 예는 엑세메스탄, 포르메스탄, 아타메스탄 등을 포함한다. 비스테로이드성 아로마타제 억제제의 예는 파드로졸, 레트로졸, 보로졸, 아나스트로졸, YM511[참고: Susaki et al, J. Steroid Biochem Molec Biol, 58: 89-194 (1996)] 등을 포함한다. CCI-779 또는 42-O-(2-하이드록시)에틸 라파마이신와 함께 사용되는 경우, 레트로졸은 바람직한 아로마타제 억제제이다.

또한, CCI-779 및 아로마타제 억제제의 배합물을 에스트로겐 수용체 양성 암종, 특히 에스트로겐 수용체 양성 유방암 또는 난소암 치료에 사용하는 것이 바람직하다.

CCI-779의 제조는 본원에 참고로 인용된 미국 특허 제5,362,718호에 기재되어 있다. CCI-779의 레지오특이적 합성은 본원에 참고로 인용된 미국 특허 제6,277,983호에 기재되어 있다. 레트로졸은 시판중이다[예: Femara®(Novartis), CGS 20267].

본원에 사용된 바와 같이, 배합물은, 동시에 투여하거나 화학요법 과정 동안 아로마타제 억제제와 다른 시점에 CCI-779를 투여하는 엇갈린 투약 방식으로 투여할 수 있다. 이러한 두가지 제제의 투여 사이의 시차는 수분, 수시간, 수일, 수주 또는 그 이상일 수 있다. 따라서, 용어 "배합물"은 반드시 동시에 또는 단일 투여 형태로 투여되는 것이 아니라, 각각의 성분들이 목적하는 치료 기간 동안 투여됨을 의미한다. 당해 제제들은 동일한 경로 또는 상이한 경로로 투여될 수 있다. 예를 들면, 한 성분은 경구 투여되는 반면, 나머지 성분은 비경구 투여될 수 있다. 이들 배합물은 매일, 매주 또는 심지어 매달 1회 투여될 수 있다. 화학요법 처방에서 전형적인 바와 같이, 화학요법 과정은 수 주일 후에 반복할 수 있고, 두 가지 제제의 투여를 위해 동일한 시간 형식을 따르거나, 환자 반응을 기준으로 하여 변형될 수 있다.

본 발명의 배합물은 키트 부재의 형태일 수 있다. 따라서, 본 발명은 종양 치료를 필요로 하는 포유동물의 종양 치료시 동시, 별도 또는 연속 사용하기 위한 배합된 제제로서의 (a) CCI-779 또는 42-O-(2-하이드록시)에틸 라파마이신 및 (b) 아로마타제 억제제를 함유하는 제품을 포함한다. 또한, 본 발명은 (a) 단위 투여 형태의 CCI-779 또는 42-O-(2-하이드록시)에틸 라파마이신 단위들 및 (b) 단위 투여 형태의 아로마타제 억제제 단위들을 함유하는, 개개의 포유동물을 위한 종양 치료 과정(course)을 포함하는 약제학적 팩(pack)을 포함한다.

CCI-779 및 레트로졸의 배합물의 경우, 두 가지 성분을 경구 투여하고 CCI-779의 초기 경구 투여량은 약 2 내지 약 100mg/일, 5 내지 75mg/일, 10 내지 50mg/일, 15 내지 35mg/일, 또는 약 20 내지 25mg/일(CCI-779가 제공되는 날을 기준으로)이고 레트로졸의 초기 경구 투여량은 약 0.1 내지 10mg/일, 0.5 내지 5mg/일, 또는 1 내지 3mg/일, 또는 약 2.5mg/일(레트로졸이 제공되는 날을 기준으로)인 것이 바람직하다.

CCI-779 및 레트로졸의 배합물이 경구 투여되는 경우, CCI-779 및 레트로졸이 매일 제공되거나, 또는 CCI-779는 2주일마다 5회 제공되면서 레트로졸은 매일 제공되는 것이 바람직하다.

화학요법에서 전형적인 바와 같이, 투여 처방은, 질병의 중증도, 질병에 대한 반응, 임의의 치료 관련된 독성, 환자의 연령, 건강, 및 다른 부수적인 질환 또는 치료를 포함하는 다수의 인자들을 기준으로 하여 의사에 의해 면밀히 모니터링된다. 1회 이상의 치료 주기 후, 나타난 결과 및 관찰된 부작용에 따라 투여량을 상향 또는 하향 조정할 수 있다.

화학요법의 제공시, 전형적으로, 상이한 작용 형태를 갖는 다수의 제제를 화학요법 "칵테일(cocktail)"의 일부로서 사용한다. 본 발명의 배합물을 치료할 종양의 특성에 따라 하나 이상의 추가의 항종양제를 함유할 수 있는 화학요법 칵테일의 일부로서 사용하는 것이 기대된다.

본 발명의 활성 화합물을 함유하는 경구 제형은 정제, 캡슐제, 구강제 형태, 트로키, 로젠지 및 경구 액체, 현탁제 또는 용액제를 포함하는 통상적으로 사용되는 경구 형태를 포함할 수 있다. 캡슐은 활성 화합물(들)과 불활성 충전제 및/또는 희석제, 예를 들면, 약제학적으로 허용되는 전분(예를 들면, 옥수수, 감자 또는 타피오카 전분), 슈가, 인공감미료, 분말 셀룰로즈, 예를 들면, 결정성 및 미세결정성 셀룰로즈, 밀가루, 젤라틴, 검 등과의 혼합물을 함유할 수 있다. 유용한 정제 제형은 통상적인 압착, 습식 과립화 또는 건식 과립화 방법을 사용하여 제조할 수 있으며, 약제학적으로 허용되는 희석제, 결합제, 윤활제, 붕해제, 표면 개질제(계면활성제 포함), 현탁제 또는 안정화제, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 탈크, 나트륨 라우릴 설페이트, 미세결정성 셀룰로즈, 카복실메틸셀룰로즈 칼슘, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 알긴산, 아카시아 검, 크산탄 검, 나트륨 시트레이트, 복합 실리케이트, 탄산칼슘, 글리신, 덱스트린, 수크로스, 소르비톨, 인산이칼슘, 황산칼슘, 락토스, 카올린, 만니톨, 염화나트륨, 탈크, 건조 전분 및 분말 슈가(이로 제한되는 것은 아님)를 사용한다. 바람직한 표면 개질제는 비이온성 및 음이온성 표면 개질제를 포함한다. 표면 개질제의 대표적인 예는 폴록사머 188, 벤즈알코늄 클로라이드, 칼슘 스테아레이트, 세토스테아릴 알콜, 세토마크로골 유화 왁스, 소르비탄 에스테르, 콜로이드성 이산화규소, 포스페이트, 나트륨 도데실설페이트, 규산알루미늄마그네슘 및 트리에탄올아민을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다. 본원에서 경구 제형은 표준 지연 또는 서방출 제형을 사용하여 활성 성분(들)의 흡수를 변경할 수 있다. 또한, 경구 제형은 경우에 따라 적합한 가용화제 또는 유화제를 함유하는, 물 또는 과즙 중의 활성 성분을 투여하는 단계로 이루어질 수 있다.

3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-2-메틸프로피온산과의 라파마이신 42-에스테르에 대한 특히 적합한 경구 제형은 본원에 참고로 인용된 USSN 60/411,264 및 PCT/US03/29228에 기재되어 있다. 이러한 경구 제형은 습식 과립화 공정을 사용하여 제조된 과립을 함유한다. 과립은 CCI-779, 수용성 중합체, pH 개질제, 계면활성제 및 항산화제를 함유한다. 한 양태에서, 제형은 0.1 내지 30%, 0.5 내지 25%, 1 내지 20%, 5 내지 15%, 또는 7 내지 12%(wt/wt)의 CCI-779, 0.5 내지 50%, 1 내지 40%, 5 내지 35%, 10 내지 25%, 또는 15 내지 20% (wt/wt)의 수용성 중합체, 0.5 내지 10%, 1 내지 8%, 또는 3 내지 5%(wt/wt)의 계면활성제 및 0.001 내지 1%, 0.01 내지 1%, 또는 0.1 내지 0.5%(wt/wt)의 항산화제를 함유한다. 그러나, 다른 양태는 이들 성분들을 더 많이 또는 더 소량으로 함유할 수 있다.

또한, 과립화 및 정제화 공정을 용이하게 수행하기 위해, 경구 제형은 적합한 킬레이트화제, 충전제, 결합제, 계면활성제 등을 함유할 수 있다. 바람직하게는, 물 및 알콜을 포함하는 수알콜성 용매 시스템을 사용하여 습식 과립화를 수행하고, 바람직한 알콜 성분은 에탄올이다.

전형적인 수용성 중합체는 폴리비닐피롤리돈(PVP), 하이드록시프로필메틸셀룰로즈(HPMC), 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및 사이클로덱스트린 또는 이의 혼합물을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다. 수용성 중합체는 분자량이 2.5 내지 60kD인 PVP인 것이 바람직하다. 본 발명에 유용한 임의의 경구 제형은 각 부류의 성분을 다수 성분으로 함유할 수 있다. 예를 들면, 항산화제를 함유하는 경구 제형은 항산화제로서 1종 이상의 항산화제를 함유할 수 있다.

허용되는 pH 조절제는 시트르산, 나트륨 시트레이트, 묽은 HCl, 및 CCI-779를 함유하는 용액의 pH를 약 4 내지 약 6으로 완충시킬 수 있는 다른 온화한 산 또는 염기를 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다. 허용되는 항산화제는 시트르산, d,l-α-토코페롤, BHA, BHT, 모노티오글리세롤, 아스코르브산 및 프로필 갈레에이트를 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다. 본 발명에 사용되는 경구 제형의 항산화제는 0.001 내지 3%(wt/wt)의 농도로 사용되는 것으로 예상된다. 킬레이트화제 및 금속 이온과 결합할 수 있는 다른 물질, 예를 들면, 에틸렌 디아민 테트라아세트산(EDTA) 및 이의 염은 CCI-779의 안정성을 향상시킬 수 있다. 계면활성제는 폴리소르베이트 80, 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 도데실 설페이트, 레시틴과 결합할 수 있는 담즙산염(타우로콜레이트, 글리코콜레이트, 콜레이트, 데옥시콜레이트 등)을 포함할 수 있다. 또한, 에톡시화 식물유, 예를 들면, Cremophor EL, 비타민 E 토코페롤 프로필렌 글리콜 석시네이트(비타민 E TGPS), 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체 및 폴록사머를 포함할 수 있다. 결합제, 충전제 및 붕해제, 예를 들면, 수크

로스, 락토스, 미세결정성 셀룰로즈, 크로스카르멜로스 나트륨, 나트륨 스테아레이트, 아카시아 검, 콜레스테롤, 트라가칸트, 스테아르산, 젤라틴, 카제인, 레시틴(포스파티드), 카복시메틸셀룰로즈 칼슘, 카복시메틸셀룰로즈 나트륨, 메틸셀룰로즈, 하이드록시에틸셀룰로즈, 하이드록시프로필셀룰로즈, 하이드록시프로필메틸셀룰로즈 프탈레이트, 비결정성 셀룰로즈, 세토스테아릴 알콜, 세틸 알콜, 세틸 에스테르 왁스, 덱스트레이트, 덱스트린, 락토스, 덱스트로스, 글리세릴 모노올레에이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 폴리비닐 알콜 등도 경구 제형에 혼입시킬 수 있다.

본 발명에 유용한 경구 제형은 CCI-779 및 항산화제를 포함하는 알콜성 용액 및 수용성 중합체, 계면활성제 및 수용액의 pH를 4 내지 6으로 조정하는 데 충분한 양의 pH 조절제를 포함하는 수용액을 제조함으로써 제조할 수 있다. 적합한 알콜은 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 등을 포함하며, 여기서 바람직한 알콜은 에탄올이다. 용액들을 혼합하고 과립내(intragranular) 부형제가 담긴 혼합기에 가한다. 또는, 알콜성 용액과 수용액을 서로 혼합하기 않고 별도로 가할 수 있다. 이러한 과립내 부형제는 용해 향상을 증진시키기 위해 결합제 및 충전제를 포함할 수 있다. 전형적인 과립내 부형제는 미세결정성 셀룰로즈, 락토스 및 크로스카르멜로스 나트륨을 포함할 수 있지만, 이로 제한되는 것은 아니다. 고체 과립내 부형제를 혼합기에서 용액들을 사용하여 과립화하여 균일한 과립을 수득한다. 혼합기는 강화 막대기(intensifying bar)가 장착된 블렌더, 저 전단 과립화기 또는 고 전단 과립화기일 수 있다. 과립을 약 50섭씨도에서 유동층 건조기에서 건조시키고 적합한 분쇄장치, 예를 들면, 피츠 밀(Fitz mill)을 사용하여 분쇄한다. 유동층 과립화기/건조기 속에서 습식 과립화 및 건조를 수행할 수 있다. 습식 과립은 트레이 건조 오븐을 사용하여 건조시킬 수 있다. 경우에 따라, 건조된 과립을 블렌더, 예를 들면, V-블렌더에서 과립외 충전제 및 결합제, 예를 들면, 미세결정성 셀룰로즈, 크로스카르멜로스 나트륨 및 마그네슘 스테아레이트와 추가로 블렌딩한 후, 정제로 타정할 수 있다.

또는, 일부 수용성 중합체를 과립내 부형제 속에 함유시키고 단계적으로 수용성 용액과 알콜성 용액을 과립내 부형제가 담긴 혼합기에 가할 수 있다. 예를 들면, 혼합기로의 첨가 순서는 절반량의 수용액 첨가에 이어서 전체 알콜성 용액, 이어서 나머지 수용액을 첨가할 수 있다. 이들 고체 경구 제형에 있어서, 다른 첨가 순서도 가능하고 허용된다.

특정 경우, 화합물을 에어로졸 형태로 기도에 직접 투여하는 것이 바람직할 수 있다.

또한, 화합물을 비경구 또는 복강내로 투여할 수 있다. 유리 염기 또는 약리학적으로 허용되는 염으로서의 활성 성분들의 용액 또는 현탁액을 계면활성제, 예를 들면, 하이드록시-프로필셀룰로즈와 적합하게 혼합된 물 중에서 제조할 수 있다. 또한, 분산액을 오일 중의 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 이의 혼합물 중에서 제조할 수 있다. 보통의 저장 및 사용 조건하에, 이들 조성물은 보존제를 함유하여 미생물 성장을 방지한다.

주사용으로 적합한 약제학적 형태는 멸균 수성 용액 또는 분산액 및 멸균 주사 용액 또는 분산액으로 즉시 제조하기 위한 멸균 분말을 포함한다. 모든 경우, 당해 약제학적 형태는 멸균되어야 하고, 용이하게 주사할 수 있을 정도로 유체이어야 한다. 약제학적 형태는 제조 및 저장 조건하에 안정해야 하고 세균 및 진균과 같은 미생물의 오염 작용으로부터 보존되어야 한다. 담체는, 예를 들면, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들면, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 이의 적합한 혼합물, 및 식물유를 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.

3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-2-메틸프로피온산과의 라파마이신 42-에스테르에 대한 특히 적합한 주사 제형은 본원에 참고로 인용된 USSN 10/626,943 및 PCT/US03/223276에 기재되어 있다. 당해 양태에서, 본 발명에 유용한 주사 제형은 위에 기재된 바와 같은 비경구적으로 허용되는 용매 및 항산화제를 함유하는 CCI-779 공용매 농축물 및 CCI-779, 비경구적으로 허용되는 공용매, 항산화제, 희석 용매 및 계면활성제로 구성된 CCI-779 함유 비경구 제형을 제공한다. 본 발명에 유용한 임의의 당해 제형은 각 부류의 성분을 다수 성분으로 함유할 수 있다. 예를 들면, 비경구적으로 허용되는 용매는 비알콜성 용매, 알콜성 용매 또는 이의 혼합물을 포함할 수 있다. 적합한 비알콜성 용매의 예는 디메틸아세트아미드, 디메틸설폭사이드, 아세토니트릴 또는 이의 혼합물을 포함한다. "알콜성 용매"는 제형의 알콜성 용매 성분으로서 1종 이상의 알콜을 함유할 수 있다. 본 발명의 제형에 유용한 용매의 예는 에탄올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 300, 폴리에틸렌 글리콜 400, 폴리에틸렌 글리콜 600, 폴리에틸렌 글리콜 1000 또는 이의 혼합물을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다. 이들 공용매는, 산화 및 락톤 분해를 통한 분해반응이 이들 공용매의 경우 보다 적은 정도로 일어나기 때문에 특히 바람직하다. 추가로, 에탄올 및 프로필렌 글리콜을 배합하여 가연성이 보다 낮은 제품을 제조할 수 있지만, 당해 혼합물 중의 에탄올 함량이 많을수록 일반적으로 화학적 안정성이 더 높다. 바람직하게는 혼합물 중의 에탄올 농도는 30 내지 100%(v/v)이다.

당해 양태에서, 비경구적으로 허용되는 알콜성 공용매 중의 CCI-779의 안정성은, 제형에 항산화제를 가함으로써 향상된다. 허용되는 항산화제는 d,l-α-토코페롤, BHA, BHT, 모노티오글리세롤, 아스코르브산, 프로필 갈레에이트 및 이의 혼합물을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다. 일반적으로, 본 발명의 당해 양태에 유용한 비경구 제형은 항산화제 성분

(들)을 공용매 농축물의 0.001 내지 1%(w/v), 또는 0.01 내지 0.5%(w/v)의 농도로 함유하지만, 더 낮거나 더 높은 농도도 바람직할 수 있다. 항산화제 중에서 d,l-α-토코페롤이 특히 바람직하고 공용매 농축물의 0.01 내지 0.1%(w/v), 바람직하게는 0.075%(w/v)의 농도로 사용된다.

특정 양태에서, 본 발명의 제형의 항산화제 성분은 또한 킬레이트화 활성을 나타낸다. 이러한 킬레이트화제의 예는 시트르산, 아세트산 및 아스코르브산(이는 본 발명의 제형에서 전형적인 항산화제 및 킬레이트화제 둘 다로서 작용할 수 있다)을 포함한다. 다른 킬레이트화제는 용액 중에서 금속 이온과 결합할 수 있고(예를 들면, EDTA, 이의 염, 또는 아미노산, 예를 들면, 글리신) CCI-779의 안정성을 향상시킬 수 있는 물질을 포함한다. 특정 양태에서, 킬레이트화 활성을 갖는 성분들이 본 발명의 제형 중에 유일한 "항산화제 성분"으로서 함유된다. 전형적으로, 이러한 금속 결합 성분이 킬레이트화제로서 작용할 때, 이는 본원에서 제공된 항산화제 성분에 대한 농도 범위의 하한치 농도로 사용된다. 한 예에서, 시트르산이 0.01%(w/v) 미만의 농도로 사용되는 경우 CCI-779의 안정성이 향상되었다. 더 높은 농도에서는 용액의 안정성이 더 낮아지므로, 액체 형태로 장기간 저장할 제품의 경우에는 덜 바람직하다. 추가로, 이러한 킬레이트화제는 본 발명의 항산화제 성분의 일부로서 다른 항산화제와 배합하여 사용할 수 있다. 예를 들면, 허용되는 제형은 시트르산 및 d,l-α-토코페롤 둘 다를 함유할 수 있다. 선택된 항산화제(들)에 대한 적합한 농도는 본원에 제공된 정보를 기준으로 하여 당해 분야의 숙련가들에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

유리하게는, 본 발명에 유용한 비경구 제형의 특정 양태에서, 수성 주입 용액 또는 혈액으로 희석될 때의 CCI-779의 침강이 희석 용액에 함유된 계면활성제를 사용하여 방지된다. 희석제의 가장 중요한 성분은 비경구적으로 허용되는 계면활성제이다. 특히 바람직한 계면활성제는 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80이다. 그러나, 당해 분야의 숙련가들은 레시틴과 임의로 배합되는 담즙산염(타우로콜레이트, 글리코콜레이트, 콜레이트, 데옥시콜레이트 등)으로부터 다른 적합한 계면활성제를 용이하게 선택할 수 있다. 또한, 폴리소르베이트 20 또는 60과 같은 폴리소르베이트 족의 다른 구성원들뿐만 아니라, 에톡시화 식물유, 예를 들면, 페길레이트화 피마자유[예를 들면, 고체인 PEG-35 피마자유, 예를 들면, Cremophor EL (BASF)], 비타민 E 토코페롤 프로필렌 글리콜 석시네이트(비타민 E TGPS) 및 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체를 계면활성제로서 희석제 중에 사용할 수 있다. 다른 희석제 성분은 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜 300, 폴리에틸렌 글리콜 400, 폴리에틸렌 글리콜 600, 폴리에틸렌 글리콜 1000 또는 이들 폴리에틸렌 글리콜 중 하나 이상을 함유하는 블렌드, 프로필렌 글리콜 및 용액 삼투압을 조정하기 위한 비경구적으로 허용되는 다른 공용매 또는 제제, 예를 들면, 염화나트륨, 락토스, 만니톨 또는 다른 비경구적으로 허용되는 슈가, 폴리올 및 전해질을 포함할 수 있다. 계면활성제는 희석 용액의 2 내지 100%(w/v), 5 내지 80%(w/v), 10 내지 75%(w/v), 15 내지 60%(w/v) 및 바람직하게는 5%(w/v) 이상 또는 10%(w/v) 이상을 구성하는 것으로 예상된다.

본 발명에 유용한 비경구 제형은 단일 용액으로서 제조할 수 있거나, 바람직하게는 CCI-779, 알콜성 용매 및 항산화제를 함유하는 공용매 농축물(이는 이어서 희석 용매 및 계면활성제를 함유하는 희석제와 배합된다)로서 제조할 수 있다. 공용매 농축물은 희석 용매 및 계면활성제를 포함하는 희석제와 혼합한 후 사용한다. 본 발명에 따라 CCI-779가 공용매 농축물로서 제조되는 경우, 당해 농축물은 CCI-779를 0.05, 2.5, 5, 10 또는 25 내지 약 50mg/ml의 농도로 함유할 수 있다. 희석제 1부에 대하여 농축물을 약 1부 이하의 비율로 혼합하여 CCI-779의 농도가 1, 5, 10, 20 내지 약 25mg/ml인 비경구 제형을 수득할 수 있다. 예를 들면, 비경구 제형 중의 CCI-779의 농도는 약 2.5 내지 10mg/mL일 수 있다. 또한, 본 발명은 공용매 농축물 중의 CCI-779의 농도가 보다 낮은 제형 및 농축물 1부가 1부 초과의 희석제와 혼합되는 제형(예를 들면, 농축물:희석제의 비가 약 1:1.5, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 또는 1:9(v/v) 등임), CCI-779를 검출 최저 수준으로 저하시킨 CCI-779 비경구 제형의 용도를 포함한다.

전형적으로, 항산화제는 제형의 약 0.0005 내지 0.5%(w/v)를 구성할 수 있다. 계면활성제는, 예를 들면, 제형의 약 0.5 내지 약 10%(w/v)를 구성할 수 있다. 알콜성 용매는, 예를 들면, 제형의 약 10 내지 약 90%(w/v)를 구성할 수 있다.

본 발명에 유용한 경구 제형을 사용하여, 직접 주사에 의한 투여 또는 정맥내 주입용 멸균 주입액으로의 첨가에 의한 투여에 적합한 투여 형태를 제조할 수 있다.

본원의 목적을 위해, 경피 투여는 신체 표면 및 상피 및 점막 조직을 포함하는 신체 통로의 내층을 통한 모든 투여를 포함하는 것으로 이해된다. 이러한 투여는 로션, 크림, 발포체, 패치, 현탁제, 용액제 및 좌제(직장 및 질) 중의 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 사용하여 수행할 수 있다.

경피 투여는 활성 화합물, 및 활성 화합물에 불활성이고 피부에 무독성이며 피부를 통해 혈류 중으로 전신 흡수되도록 제제를 전달시키는 담체를 함유하는 경피 패치를 사용함으로써 달성할 수 있다. 담체는 임의의 형태, 예를 들면, 크림, 연고, 페이스트, 겔 및 폐색장치(occlusive device)일 수 있다. 크림 및 연고는 수중유 또는 유중수 형태의 저성 액체 또는 반고체 에멀젼일 수 있다. 활성 성분을 함유하는 석유 또는 친수성 석유에 분산된 흡수성 분말로 이루어진 페이스트도 적합할

수 있다. 각종 폐색장치를 사용하여 활성 성분을 혈류 중으로 방출시킬 수 있고, 폐색장치는 예를 들면, 담체를 포함하거나 포함하지 않고 활성 성분을 함유하는 저장조(reservoir)를 덮는 반투과막 또는 활성 성분을 함유하는 매트릭스이다. 다른 폐색장치가 문헌에 공지되어 있다.

좌제 제형은 좌제의 융점을 변경하기 위해 왁스를 가하거나 가하지 않은 코코아 버터, 및 글리세린을 포함하는 통상적인 물질로부터 제조할 수 있다. 수용성 좌제 기재, 예를 들면, 각종 분자량의 폴리에틸렌 글리콜도 사용할 수 있다.

아래의 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것이며, 본 발명을 제한하는 것은 아니다.

실시예 1 - 종양에서의 아로마타제 억제제와 배합된 CCI-779

본 임상 실험에서는 국소적으로 진전된 또는 전이된 유방암이 있는 폐경후 여성에서 CCI-779 및 레트로졸의 배합물을 평가하였다.

55명의 환자를 실험하였다. 무작위적으로 레트로졸 단독: 레트로졸 및 매일 CCI 투여(CCI 매일 투여 그룹):레트로졸 및 격주로 5일 동안 매일 CCI 투여(CCI 간헐 투여 그룹)을 1:1:1 비율(약 30명의 평가가능한 환자/그룹)로 하였다. 모든 환자들은 매일 레트로졸 2.5mg을 투여받았다.

초기에, 각각 6명의 환자를 고 투여량(HD) 스케쥴, 즉 CCI 25mg의 매일 투여 및 CCI 75mg의 간헐 투여로 실험하였고 각 그룹의 3명의 환자에게서 독성이 나타나 투여를 지연/감소 또는 중단하였다. 따라서, 프로토콜을 수정하고 투여량을 저 투여량(LD) 스케쥴, 즉 CCI 10mg의 매일 투여 및 CCI 30mg의 간헐 투여로 감소시켰다. 2003년 12월 1일 현재, 12명 및 23명의 환자가 각각 HD 및 LD 스케쥴에 포함되어 있었다. 메디안(median) 연령은 60세(연령 범위는 42 내지 81세)이었다. HD 스케쥴로 치료한 12명의 환자(25mg, 6명; 75mg, 6명), LD 스케쥴로 치료한 11명의 환자(10mg, 4명; 30mg, 7명) 및 레트로졸 단독으로 치료한 12명의 환자에 대한 안정성 데이터를 얻을 수 있었다. 가장 빈번하게 발생하는 등급 3-4 CCI 관련된 독성은 HD 스케쥴의 경우 구내염(2/6명, 1/6명) 및 LD 스케쥴의 경우 설사(0명, 1/7명)이었다. 레트로졸 단독으로 치료한 환자의 경우 어떠한 등급 3-4 독성도 보고되지 않았다. 55명의 환자 중 7명이 40+ 주 동안 연구되었다. 예비 종양 반응(RECIST: Preliminary tumor response)이 19명의 환자에게서 나타났다. CCI 환자(n=13)는 1명(HD 스케쥴)이 완전 반응, 3명(HD 스케쥴)이 부분 반응, 9명(SD가 24주 이상인 HD 스케쥴 상의 환자 4명을 포함하여, HD 스케쥴 상의 환자 6명 및 LD 스케쥴 상의 환자 3명)이 안정한 질환을 나타냈다. 레트로졸 단독 환자(n=6)는 2PR 및 4SD (SD가 24주 이상인 환자 1명 포함)를 나타냈다.

레트로졸과 10mg의 CCI(매일 투여) 또는 30mg의 CCI(간헐 투여)와의 배합은 허용성에 대한 유리한 결과를 나타냈다.

실시예 2

각각 레트로졸 2.5mg을 함유하는 정제 및 각각 실시예 1에서 언급한 투여량의 CCI-779를 함유하는 정제를 용기에 포장하여 환자를 위한 치료 과정을 제공하였다.

본원에 언급된 모든 특허, 특허출원, 논문 및 기타 문헌은 본원에 참고로 인용된다. 당해 분야의 숙련가들은 본 발명의 범위로부터 벗어나지 않고 본원에 기재된 특정 양태들을 변형시킬 수 있음을 명백히 알고 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

종양 치료를 필요로 하는 포유동물에게 유효량의, CCI-779 및 아로마타제 억제제를 포함하는 배합물을 제공함을 포함하여, 당해 포유동물의 종양을 치료하는 방법.

청구항 2.

제1항에 있어서, 아로마타제 억제제가 엑세메스탄, 포르메스탄, 아타메스탄, 파드로졸, 레트로졸, 보로졸 및 아나스트로졸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 3.

제2항에 있어서, 아로마타제 억제제가 레트로졸인 방법.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 종양이 신장암으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 5.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 종양이 연조직 육종인 방법.

청구항 6.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 종양이 유방암인 방법.

청구항 7.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 종양이 폐의 신경내분비 종양인 방법.

청구항 8.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 종양이 자궁경부암인 방법.

청구항 9.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 종양이 자궁암인 방법.

청구항 10.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 종양이 두경부암인 방법.

청구항 11.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 종양이 신경아교종인 방법.

청구항 12.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 종양이 비-소세포폐암인 방법.

청구항 13.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 종양이 전립선암인 방법.

청구항 14.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 종양이 췌장암인 방법.

청구항 15.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 종양이 림프종인 방법.

청구항 16.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 종양이 흑색종인 방법.

청구항 17.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 종양이 소세포폐암인 방법.

청구항 18.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 종양이 난소암인 방법.

청구항 19.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 종양이 결장암인 방법.

청구항 20.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 종양이 식도암인 방법.

청구항 21.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 종양이 위암인 방법.

청구항 22.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 종양이 백혈병인 방법.

청구항 23.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 종양이 직장결장암인 방법.

청구항 24.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 종양이 미지의 원발성암(primary cancer)인 방법.

청구항 25.

종양 치료를 필요로 하는 포유동물에게 유효량의, CCI-779 및 아로마타제 억제제를 포함하는 배합물을 제공하고 여기서 CCI-779, 아로마타제 억제제, 또는 이들 둘 다가 치료학적 유효량 미만으로 제공됨을 포함하여, 당해 포유동물의 종양을 치료하는 방법.

청구항 26.

제25항에 있어서, CCI-779가 치료학적 유효량 미만으로 제공되는 방법.

청구항 27.

제25항에 있어서, 아로마타제 억제제가 치료학적 유효량 미만으로 제공되는 방법.

청구항 28.

제25항에 있어서, CCI-779와 아로마타제 억제제 둘 다가 치료학적 유효량 미만으로 제공되는 방법.

청구항 29.

제25항 내지 제28항 중의 어느 한 항에 있어서, 아로마타제 억제제가 레트로졸인 방법.

청구항 30.

항종양 유효량의, CCI-779 및 아로마타제 억제제의 배합물을 포함하는 항종양 배합물.

청구항 31.

종양 치료를 필요로 하는 포유동물에게 유효량의, 42-O-(2-하이드록시)에틸 라파마이신 및 아로마타제 억제제를 포함하는 배합물을 제공함을 포함하여, 당해 포유동물의 종양을 치료하는 방법.

청구항 32.

에스트로겐 수용체 양성 암종 치료를 필요로 하는 포유동물에게 유효량의, CCI-779 및 아로마타제 억제제를 포함하는 배합물을 제공함을 포함하여, 당해 포유동물의 에스트로겐 수용체 양성 암종을 치료하는 방법.

청구항 33.

제32항에 있어서, 아로마타제 억제제가 엑세메스탄, 포르메스탄, 아타메스탄, 파드로졸, 레트로졸, 보로졸 및 아나스트로졸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 34.

제33항에 있어서, 아로마타제 억제제가 레트로졸인 방법.

청구항 35.

제32항 또는 제33항에 있어서, 에스트로겐 수용체 양성 암종이 유방암 또는 난소암인 방법.

청구항 36.

제35항에 있어서, 아로마타제 억제제가 레트로졸인 방법.

청구항 37.

제32항 내지 제36항 중의 어느 한 항에 있어서, CCI-779, 아로마타제 억제제, 또는 이들 둘 다가 치료학적 유효량 미만으로 제공되는 방법.

청구항 38.

에스트로겐 수용체 양성 암종 치료를 필요로 하는 포유동물에게 유효량의, 42-O-(2-하이드록시)에틸 라파마이신 및 아로마타제 억제제를 포함하는 배합물을 제공함을 포함하여, 당해 포유동물의 에스트로겐 수용체 양성 암종을 치료하는 방법.

청구항 39.

종양 치료를 필요로 하는 포유동물의 종양 치료용 약제 제조에 있어서의 CCI-779 및 아로마타제 억제제의 용도.

청구항 40.

제39항에 있어서, 아로마타제 억제제가 엑세메스탄, 포르메스탄, 아타메스탄, 파드로졸, 레트로졸, 보로졸 및 아나스트로졸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 용도.

청구항 41.

제40항에 있어서, 아로마타제 억제제가 레트로졸인 용도.

청구항 42.

제39항에 있어서, 종양이 신장암, 연조직 육종, 유방암, 폐의 신경내분비 종양, 자궁경부암, 자궁암, 두경부암, 신경아교종, 비-소세포폐암, 전립선암, 췌장암, 림프종, 흑색종, 소세포폐암, 난소암, 결장암, 식도암, 위암, 백혈병, 직장결장암 및 미지의 원발성암으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 용도.

청구항 43.

제39항 내지 제42항 중의 어느 한 항에 있어서, CCI-779, 아로마타제 억제제, 또는 이들 둘 다가 치료학적 유효량 미만으로 제공되는 용도.

청구항 44.

종양 치료를 필요로 하는 포유동물의 종양 치료용 약제 제조에 있어서의 42-O-(2-하이드록시)에틸 라파마이신 및 아로마타제 억제제의 용도.

청구항 45.

에스트로겐 수용체 양성 암종 치료를 필요로 하는 포유동물의 에스트로겐 수용체 양성 암종 치료용 약제 제조에 있어서의 CCI-779 및 아로마타제 억제제의 용도.

청구항 46.

제45항에 있어서, 아로마타제 억제제가 엑세메스탄, 포르메스탄, 아타메스탄, 파드로졸, 레트로졸, 보로졸 및 아나스트로졸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 용도.

청구항 47.

제45항 또는 제46항에 있어서, 아로마타제 억제제가 레트로졸인 용도.

청구항 48.

제45항 또는 제46항에 있어서, 에스트로겐 수용체 양성 암종이 유방암 또는 난소암인 용도.

청구항 49.

제48항에 있어서, 아로마타제 억제제 레트로졸인 용도.

청구항 50.

제45항 내지 제49항 중의 어느 한 항에 있어서, CCI-779, 아로마타제 억제제, 또는 이들 둘 다가 치료학적 유효량 미만으로 제공되는 용도.

청구항 51.

에스트로겐 수용체 양성 암종 치료를 필요로 하는 포유동물의 에스트로겐 수용체 양성 암종 치료용 약제 제조에 있어서의 42-O-(2-하이드록시)에틸 라파마이신 및 아로마타제 억제제의 용도.

청구항 52.

종양 치료를 필요로 하는 포유동물의 종양 치료시 동시, 별도 또는 연속 사용하기 위한 배합된 제제로서의 (a) CCI-779 또는 42-O-(2-하이드록시)에틸 라파마이신 및 (b) 아로마타제 억제제를 함유하는 제품.

청구항 53.

제52항에 있어서, 아로마타제 억제제가 엑세메스탄, 포르메스탄, 아타메스탄, 파드로졸, 레트로졸, 보로졸 및 아나스트로졸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 제품.

청구항 54.

제53항에 있어서, 아로마타제 억제제가 레트로졸인 제품.

청구항 55.

아로마타제 억제제와 함께, 포유동물의 종양 치료용 약제를 제조하는 데 있어서의 CCI-779 또는 42-O-(2-하이드록시)에틸 라파마이신의 용도.

청구항 56.

CCI-779 또는 42-O-(2-하이드록시)에틸 라파마이신과 함께, 포유동물의 종양 치료용 약제를 제조하는 데 있어서의 아로마타제 억제제의 용도.

청구항 57.

제55항 또는 제56항에 있어서, 아로마타제 억제제가 엑세메스탄, 포르메스탄, 아타메스탄, 파드로졸, 레트로졸, 보로졸 및 아나스트로졸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 용도.

청구항 58.

제57항에 있어서, 아로마타제 억제제가 레트로졸인 용도.

청구항 59.

(a) 단위 투여 형태의 CCI-779 또는 42-O-(2-하이드록시)에틸 라파마이신 단위들 및 (b) 단위 투여 형태의 아로마타제 억제제 단위들을 함유하는, 개개의 포유동물을 위한 종양 치료 과정(course)을 포함하는 약제학적 팩(pack).

청구항 60.

제59항에 있어서, 아로마타제 억제제가 엑세메스탄, 포르메스탄, 아타메스탄, 파드로졸, 레트로졸, 보로졸 및 아나스트로졸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약제학적 팩.

청구항 61.

제59항에 있어서, 아로마타제 억제제가 레트로졸인 약제학적 팩.

청구항 62.

약제학적으로 허용되는 담체와 함께 또는 이와 배합된 (a) CCI-779 또는 42-O-(2-하이드록시)에틸 라파마이신 및 (b) 아로마타제 억제제를 포함하는, 종양 치료를 필요로 하는 포유동물의 종양 치료에 유용한 약제학적 조성물.

청구항 63.

제62항에 있어서, 아로마타제 억제제가 엑세메스탄, 포르메스탄, 아타메스탄, 파드로졸, 레트로졸, 보로졸 및 아나스트로졸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 64.

제63항에 있어서, 아로마타제 억제제가 레트로졸인 약제학적 조성물.

청구항 65.

항종양 유효량의, 42-O-(2-하이드록시)에틸 라파마이신 및 아로마타제 억제제의 배합물을 포함하는 항종양 배합물.