

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
A61K 31/517
A61K 45/00

(11) 공개번호 10-2005-0059060
(43) 공개일자 2005년06월17일

(21) 출원번호 10-2005-7002187

(22) 출원일자 2005년02월05일

번역문 제출일자 2005년02월05일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2003/003390

(87) 국제공개번호 WO 2004/014426

국제출원일자 2003년08월05일

국제공개일자 2004년02월19일

(30) 우선권주장 0218526.2 2002년08월09일 영국(GB)

(71) 출원인 아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제

(72) 발명자 웨지 스티븐 로버트
영국 체셔 에스케이10 4티지 맥클레스필드 엘덜리 파크 아스트라제네
카 알 앤드 디 엘덜리

(74) 대리인 김성기
김진희

심사청구 : 없음

(54) 암 치료용 VEGF 수용체 티로신 키나제 억제제의 조합물

명세서

기술분야

본 발명은, 임의로 이온화 방사 치료를 받을 온혈동물, 예컨대 사람에서 ZD1839와 함께 ZD6474를 투약하는 것을 포함하는 항혈관형성 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 발현시키는 방법, 특히 암, 특히 고형 종양을 비롯한 암의 치료 방법, ZD6474 및 ZD1839를 포함하는 약학 조성물, 요법에 의한 사람 또는 동물 신체의 치료 방법에 사용하기 위한 ZD6474 및 ZD1839 포함의 조합 생성물, ZD6474 및 ZD1839를 포함하는 키트, 임의로 이온화 방사 치료를 받을 온혈동물, 예컨대 사람에서 항혈관형성 및/또는 혈관 투과성 감소 효과의 발현에 사용하는 약제의 제조에서 ZD6474 및 ZD1839의 용도에 관한 것이다.

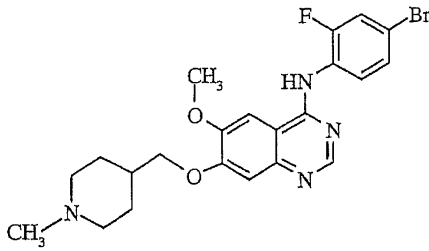
배경기술

정상적인 혈관형성은 배형성 발달, 상처 치유 및 여성의 생식 기능의 여러 성분에서의 각종 단계에서 중요한 역할을 하고 있다. 바람직하지 않거나 또는 병리학적인 혈관형성은 당뇨병성 망막증, 건선, 암, 류마티스성 관절염, 아테롬, 카포시 육종 및 혈관종을 비롯한 질환 상태와 관련되어 있다 [Fan et al, 1995, *Trends Pharmacol. Sci.* 16: 57-66; Folkman, 1995, *Nature Medicine* 1: 27-31]. 혈관 투과성의 변형은 정상 및 병리학적 생리학적 단계 모두에서 역할을 하는 것으로 판명되었다 [Cullinan-Bove et al, 1993, *Endocrinology* 133: 829-837; Senger et al, 1993, *Cancer and Metastasis Reviews*, 12: 303-324]. 산성 및 염기성 섬유아세포 성장 요소 (aFGF 및 bFGF) 및 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)를 비롯한 시험관내 내피 세포 성장 촉진 활성을 갖는 수개의 폴리펩티드가 규명되었다. 수용체의 제한된 형질발현에 의하여, FGF와 달리, VEGF의 성장 요소 활성은 내피 세포에 대해 상대적인 특이성을 갖는다. 최근의 증거에 의하면, VEGF가 정상 및 병리학적 혈관형성 [Jakeman et al, 1993, *Endocrinology*, 133: 848-859; Kolch et al, 1995, *Breast Cancer Research and Treatment*, 36:139-155] 및 혈관 투과성 [Connolly et al, 1989, *J. Biol. Chem.* 264: 20017-20024] 모두에서의 중요한 자극물질이 되는 것으로 나타났다. 항체를 사용한 VEGF의 울혈에 의해 VEGF 작용의 길항작용으로 인해서 종양 성장을 억제할 수 있다 [Kim et al, 1993, *Nature* 362: 841-844].

수용체 티로신 키나제(RTK)는 세포의 세포질막을 통한 생화학적 시그날의 전달에 있어서 중요하다. 이러한 경막 분자는 세포질막내의 분절을 통해 세포내 티로신 키나제 영역에 연결되는 세포외 리간드-결합 영역으로 이루어지는 것을 특징으로 한다. 수용체로의 리간드 결합에 의해서 수용체 결합된 티로신 키나제 활성이 자극되는데, 이 활성으로 인해서 수용체와 기타의 세포내 분자 모두에서의 티로신 잔기의 인산화 반응이 야기된다. 이러한 티로신 인산화 반응에서의 변화는 각종의 세포 반응을 야기하는 시그날 다단계를 개시하게 된다. 오늘날까지, 아미노산 서열 상동성에 의해 정의되는 19 개 이상

의 독특한 RTK 하위군이 판별되었다. 이들 하위군 중 하나는 현재 fms-유사 티로신 키나제 수용체, Flt 또는 Flt1, 키나제 삽입 영역 함유 수용체, KDR (또한, 이를 Flk-1로 칭함) 및 기타의 fms-유사 티로신 키나제 수용체, Flt4로 이루어진다. 이들 관련 RTK, Flt와 KDR중 2개는 친화력이 큰 VEGF를 결합시키는 것으로 나타났다 [문헌: De Vries et al, 1992, *Science* 255: 989-991, Terman et al, 1992, *Biochem Biophys Res. Comm.* 1992, 187, 1579-1586]. 이형 세포에서 형질발현되는 이들 수용체에 VEGF가 결합되는 것은 세포 단백질과 칼슘 플럭스의 티로신 인산화 반응 상태의 변화와 관련되어 있다.

VEGF 수용체 티로신 키나제의 억제제인 퀴나졸린 유도체는 국제 특허 출원 공개공보 제WO 98/13354호 및 제WO 01/32651호에 개시되어 있다. 제WO 98/13354호 및 제WO 01/32651호에는 VEGF 수용체 티로신 키나제(VEGF RTK)에 대한 활성을 가지면서 상피 성장 인자(EGF) 수용체 티로신 키나제(EGF RTK)에 대한 약간의 활성을 갖는 화합물이 개시되어 있다. 하기 화학식으로 표시되는 ZD6474는 4-(4-브로모-2-플루오로아닐린)-6-메톡시-7-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린이다:



ZD6474

ZD6474는 제WO 98/13354호의 광범위한 일반적 개시내에 포함되며 제WO 01/32651호에 예시되어 있다. ZD6474는 VEGF RTK의 강력한 억제제이며, 또한 EGF RTK에 대한 약간의 활성을 가진다. ZD6474는 1일 1회 경구 투여를 따르는 일련의 모델에서 광범위한 항암 활성을 유도하는 것으로 나타났다(Wedge S.R., Ogilvie D.J., Dukes M. 등, *Proc. Am. Assoc. Canc. Res.* 2001; 42: abstract 3126).

제WO 98/13354호 및 제WO 01/32651호에서, 본 발명 화합물은 "유일한 치료로서 적용되거나 또는 본 발명 화합물에 더하여 1 이상의 다른 물질 및/또는 치료를 수반할 수 있다. 이러한 병용 요법은 개별적 치료 성분의 동시적, 순차적 또는 별도의 투여에 의하여 실시될 수 있다."고 개시되어 있다

계속해서 제WO 98/13354호 및 제WO 01/32651호는 수술, 방사선 치료 및 성장 인자 작용의 억제제를 비롯한 여러 유형의 화학요법제를 포함하는 병용 요법의 예를 개시한다.

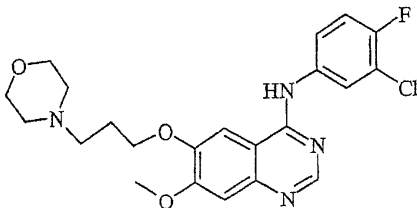
제WO 98/13354호 및 제WO 01/32651호에는 암을 비롯한 임의의 질병 상태의 치료를 위한 본 발명 화합물 및 상피 성장 인자 수용체 티로신 키나제 억제제의 조합물이 전혀 제시되어 있지 않다.

제WO 98/13354호 및 제WO 01/32651호에는 ZD6474 및 ZD1839의 특정 조합물이 전혀 제시되어 있지 않다.

제WO 98/13354호 및 제WO 01/32651호에는 본 발명의 임의의 화합물을 다른 치료와 병용하면 놀랍게도 이로온 효과가 발현될 것이라고 개시되어 있지 않다.

예기치 않게 그리고 놀랍게도, 우리는 제WO 98/13354호 및 제WO 01/32651호에 열거된 병행 요법의 광범위한 개시 내용으로부터 특별히 선택된 것, 즉 ZD1839와 함께 사용되는 특정 화합물 화합물 ZD6474가, 단독으로 사용되는 ZD6474 및 ZD1839 중 어느 것보다 유의적으로 양호한 효과를 얻을 발견하였다. 특히 ZD1839와 함께 사용되는 ZD6474는 ZD6474 및 ZD1839 중 어느 하나를 단독으로 사용하는 것보다 고품 종양에 대한 효과가 현저하게 양호하다.

하기 화학식으로 표시되는 ZD1839는 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-아민이다:



ZD1839

ZD1839는 또한 제피티닙으로도, Iressa(등록상표)(AstraZeneca UK Limited의 등록상표)로도 공지되어 있으며, 상피 성장 인자 수용체(EGFR) 티로신 키나제 억제제(TKI)이다. ZD1839는 국제 특허 출원 공개공보 제WO 96/33980호에 개시되어 있다.

최근, 어떤 성장 인자 티로신 키나제 효소가 세포 복제를 개시하는 생화학 시그널의 전달에 있어 중요하다는 것이 발견되었다. 이들은 세포막에 걸쳐있고 예를 들어 상피 성장 인자(EGF)에 결합하는 상피 성장 인자 수용체(EGFR)와 같은 성장 인자에 대한 세포의 결합 도메인 및 단백질내 포스포릴레이트 티로신에 대하여 키나제로서 작용하여 세포 증식에 영향을 주는 세포내 부분을 가진다.

EGFR은 EGFR, erbB2, erbB3 및 erbB4를 포함하는 수용체 티로신 키나제의 erbB족의 구성원이며, 이들 수용체 티로신 키나제는 종양 세포의 증식 및 생존을 추진하는데 빈번하게 관여한다고 공지되어 있다(Olayioye 등 고찰, EMBO J., 2000, 19, 3159). 실시할 수 있는 한 기전은 일반적으로 유전자 증폭의 결과로서 단백질 레벨로 수용체를 과다발현시키기에 의한 것이다. 이것은 사람의 다수의 보통암(Klapper 등 고찰, Adv. Cancer Res., 2000, 77, 25), 예를 들어, 유방암(Sainsbury 등, Brit. J. Cancer, 1988, 58, 458; Guerin 등, Oncogene Res., 1988, 3, 21; Slamon 등, Science, 1989, 244, 707; Klijn 등, Breast Cancer Res. Treat., 1994, 29, 73 및 Salomon 등 고찰, Crit. Rev. Oncol. Hematol., 1995, 19, 183), 선암을 비롯한 비-소세포 폐암(NSCLCs) (Cerny 등, Brit. J. Cancer, 1986, 54, 265; Reubi 등, Int. J. Cancer, 1990, 45, 269; Rusch 등, Cancer Research, 1993, 53, 2379; Brabender 등, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850) 및 기타 폐암 (Hendler 등, Cancer Cells, 1989, 7, 347; Ohsaki 등, Oncol. Rep., 2000, 7, 603), 방광암 (Neal 등, Lancet, 1985, 366; Chow 등, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1957; Zhou 등, Mol. Carcinog., 3, 254), 식도암 (Mukaida 등, Cancer, 1991, 68, 142), 결장, 직장 또는 위암과 같은 내장암 (Bolen 등, Oncogene Res., 1987, 1, 149; Kapitanovic 등, Gastroenterology, 2000, 112, 1103; Ross 등, Cancer Invest., 2001, 19, 554), 전립선암 (Visakorpi 등, Histochem. J., 1992, 24, 481; Kumar 등, 2000, 32, 73; Scher 등, J. Natl. Cancer Inst., 2000, 92, 1866), 백혈병 (Konaka 등, Cell, 1984, 37, 1035, Martin-Subero 등, Cancer Genet Cytogenet., 2001, 127, 174), 난소암 (Hellstrom 등, Cancer Res., 2001, 61, 2420), 두부 및 경부암 (Shiga 등, Head Neck, 2000, 22, 599) 및 체장암 (Ovotny 등, Neoplasma, 2001, 48, 188)에서 관찰되었다.

1 이상의 이들 수용체의 조절 이상의 결과 다수의 종양이 임상적으로 더 활동적이 되는데, 이것은 환자의 더 양호하지 않은 예후와 관계가 있다(Brabender 등, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850; Ross 등, Cancer Investigation, 2001, 19, 554, Yu 등, Bioessays, 2000, 22, 7, 673). 이러한 임상적 발견 외에, 많은 임상전 정보가 수용체 티로신 키나제의 erbB족이 세포 변형에 관여함을 시사한다. 이것은 다수의 종양 세포주가 1 이상의 erbB 수용체를 과다발현시키고 EGFR 또는 erbB2는 비종양 세포로 트랜스펙션될 때 이들 세포의 변형능을 가진다는 관찰을 포함한다. 이 외에, 다수의 임상전 연구에 의하여 소분자, 주요 무력화제(dominant negatives) 또는 억제 항체에 의하여 1 이상의 erbB에 타격을 가함으로써 증식 억제 효과를 유도할 수 있음이 입증되었다(Mendelsohn 등이 고찰, Oncogene, 2000, 19, 6550). 따라서, 이들 수용체 티로신 키나제의 억제제는 포유동물의 암세포 증식의 선택적 억제제로서 가치가 있다고 인식되어 왔다(Yaish 등, Science, 1988, 242, 933, Kolibaba 등, Biochimica et Biophysica Acta, 1997, 133, F217-F248; Al-Obeidi 등, 2000, Oncogene, 19, 5690-5701; Mendelsohn 등, 2000, Oncogene, 19, 6550-6565). 이러한 임상전 데이터 외에, EGFR 및 erbB2에 대한 억제 항체[각각 c-225 및 트라스투주마프(trastuzumab)]의 사용이 선택된 고형 종양의 치료에 임상적으로 이로온 것으로 입증되었다(Mendelsohn 등이 고찰, 2000, Oncogene, 19, 6550-6565).

erbB형 수용체 티로신 키나제족은, 이들의 증폭 및/또는 활성이 건선(Ben-Bassat, Curr. Pharm. Des., 2000, 6, 933; Elder 등, Science, 1989, 243, 811), 양성 전립선 비대증(BPH)(Kumar 등, Int. Urol. Nephrol., 2000, 32, 73), 죽상경화증 및 혈관재협착(Bokemeyer 등, Kidney Int., 2000, 58, 549)에서 검출되었으므로 비-악성 증식 이상에 연관될 수 있다고 사료된다. 따라서, erbB형 수용체 티로신 키나제의 억제제는 이들 및 세포 과다 증식을 동반하는 비-악성 이상의 치료에 유용할 것이다.

국제 특허 출원 공개공보 제WO 96/33980호로부터 ZD1839는 EGF RTK 억제 활성을 가지며(J R Woodburn 등, in Proc. Amer. Assoc. Canc. Res., 1997, 38, 633 and Pharmacol. Ther., 1999, 82, 241-250), 암 조직의 증식의 억제제라고 공지되어 있다.

제WO 96/33980호에는 ZD1839를 포함하는 본 발명 화합물은 다른 암치료와 병행될 수 있다고 개시하고 있다. 상기 문헌에는 "앞서 정의된 항증식 치료는 유일한 치료법으로서 적용될 수 있고, 또는 본 발명의 키나졸린 유도체에 더하여, 예를 들어, 세포독 또는 세포분열 억제 항-종양 물질, 예를 들어, 빈블라스틴, 빈데신 및 비노렐빈과 같은 유사분열 억제제; 탁솔과 같은 튜블린 분해 억제제; 예를 들어, 시스-플라틴, 카르보플라틴 및 시클로포스파미드와 같은 알킬화제; 예를 들어, 5-플루오로우라실, 테가푸르, 메토틱세이트, 시토신 아라비노시드 및 히드록시우레아와 같은 항대사물, 또는 예를 들어, 유럽 특허 출원 제239362호에 개시된 바람직한 항대사물중 하나(예, N-{5-[N-(3,4-디히드로-2-메틸-4-옥소퀴나졸린-6-일메틸)-N-메틸아미노]-2-테노일}-L-글루탐산); 예를 들어, 아드리아마이신, 미토마이신 및 블레오마이신과 같은 삽입 항체; 예를 들어, 아스파라기나제와 같은 효소; 예를 들어, 에토포시드 및 캄토테신과 같은 항체 토포이소머라제 억제제; 예를 들어, 인터페론과 같은 생물학적 반응 조절제; 예를 들어, 항오에스트로겐(예, 타목시펜), 예를 들어, 항안드로겐(예, 4'-시아노-3-(4-플루오로페닐설폰)-2-히드록시-2-메틸-3'-(트리플루오로메톡시)-프로피오아닐리드) 또는, 예를 들어, LHRH 길항제 또는 LHRH 길항제(예, 고세렐린, 류프로렐린 또는 부세렐린)와 같은 항호르몬제 및 호르몬 합성 억제제, 예를 들어, 유럽 특허 출원 제0296749호에 개시된 것과 같은 방향화 억제제, 예를 들어, 2,2'-[5-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일메틸)-1,3-페닐렌]비스(2-메틸프로피오니트릴), 및 예를 들어, 5 α -레дук타제의 억제제(예, 17 β -(N-tert-부틸카바모일)-4-아자-5 α -안드로스트-1-엔-3-온과 같은 1 이상의 다른 항-종양 물질을 포함할 수 있다."라고 개시하고 있다.

제WO 96/33980호는 암을 비롯한 임의의 질병 상태의 치료를 위한 EGF RTK 억제제와 VEGF RTK 억제제의 임의의 조합물을 전혀 제안하고 있지 않다.

국제 특허 출원 공개공보 제WO 02/41882호는 일반적으로 VEGF 활성을 감소시키는 제제 및 EGF 활성을 감소시키는 제제의 조합물을 개시한다. KDR 및 EGFR에 대한 항체의 공투여를 조사하는 연구가 실시되었다(Shaheen, R.M., 등, Brit. J. Cancer, 2001, 85, 584-589).

발명의 상세한 설명

예상치 않게도 그리고 놀랍게도, 우리는 특히 화합물 ZD1839와 조합하여 사용되는 특별한 화합물 ZD6474는 각각 단독으로 사용한 ZD6474 및 ZD1839보다 항종양 효과가 유의적으로 양호함을 발견하였다.

본 발명 치료 방법의 항암 효과는 항종양 효과, 반응속도, 질병 진행 시간 및 생존율을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 본 발명 치료 방법의 항종양 효과는 종양 성장 억제, 종양 성장 지연, 종양의 퇴화, 종양의 수축, 치료 중단시 종양 재성장 시간 증가, 질병 진행의 느려짐을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 본 발명 치료 방법을 고형 종양을 포함하거나 포함하지 않는 암 치료가 필요한 온혈동물, 예컨대 사람에게 적용할 경우, 본 방법은 예를 들어, 항종양 효과, 반응속도, 질병 진행에 걸리는 시간 및 생존율 중 하나 이상에 의하여 측정할 때 효과가 있을 것으로 예상된다.

본 발명은 온혈동물, 예컨대 사람에게 유효량의 ZD1839 또는 이의 약학적 허용량의 전, 후 또는 동시에 유효량의 ZD6474 또는 이의 약학적 허용량을 투여하는 것을 포함하는, 항혈관형성 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 발현시키는 방법을 제공한다.

본 발명의 또다른 양상은 온혈동물, 예컨대 사람에게 유효량의 ZD1839 또는 이의 약학적 허용량의 전, 후 또는 동시에 유효량의 ZD6474 또는 이의 약학적 허용량을 투여하는 것을 포함하는, 암 치료 방법을 제공한다.

본 발명의 또다른 양상은 온혈동물, 예컨대 사람에게 유효량의 ZD1839 또는 이의 약학적 허용량의 전, 후 또는 동시에 유효량의 ZD6474 또는 이의 약학적 허용량을 투여하는 것을 포함하는, 고형 종양을 비롯한 암의 치료 방법을 제공한다.

본 발명의 또다른 양상은 온혈동물, 예컨대 사람에게 유효량의 ZD1839 또는 이의 약학적 허용량의 전, 후 또는 동시에 유효량의 ZD6474 또는 이의 약학적 허용량을 투여하는 것을 포함하는 항혈관형성 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 발현시키는 방법을 제공하는데, 여기서, ZD6474 및 ZD1839는 각각 임의로 약학적 허용 부형제 또는 담체와 함께 투약할 수 있다.

본 발명의 또다른 양상은 온혈동물, 예컨대 사람에게 유효량의 ZD1839 또는 이의 약학적 허용량의 전, 후 또는 동시에 유효량의 ZD6474 또는 이의 약학적 허용량을 투여하는 것을 포함하는 암 치료 방법을 제공하는데, 여기서, ZD6474 및 ZD1839는 각각 임의로 약학적 허용 부형제 또는 담체와 함께 투약할 수 있다.

본 발명의 또다른 양상은 온혈동물, 예컨대 사람에게 유효량의 ZD1839 또는 이의 약학적 허용량의 전, 후 또는 동시에 유효량의 ZD6474 또는 이의 약학적 허용량을 투여하는 것을 포함하는 고형 종양이 포함된 암 치료 방법을 제공하는데, 여기서, ZD6474 및 ZD1839는 각각 임의로 약학적 허용 부형제 또는 담체와 함께 투약할 수 있다.

본 발명의 또다른 양상은 약학적 허용 부형제 또는 담체와 함께 ZD6474 또는 이의 약학적 허용량과 ZD1839 또는 이의 약학적 허용량을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

본 발명의 또다른 양상은 치료에 의하여 사람 또는 동물의 치료 방법에 사용하기 위한 ZD6474 또는 이의 약학적 허용량과 ZD1839 또는 이의 약학적 허용량을 포함하는 조합 생성물을 제공한다.

본 발명의 또다른 양상은 ZD6474 또는 이의 약학적 허용량과 ZD1839 또는 이의 약학적 허용량을 포함하는 키트를 제공한다.

본 발명의 또다른 양상은

- a) 제1 제형 단위로 ZD6474 또는 이의 약학적 허용량;
- b) 제2 제형단위로 ZD1839 또는 이의 약학적 허용량; 및
- c) 제1 및 제2 제형 단위를 포함하는 용기 수단

을 포함하는 키트를 제공한다.

본 발명의 또다른 양상은

- a) 제1 제형 단위로 약학적 허용 부형제 또는 담체와 함께 ZD6474 또는 이의 약학적 허용량;
- b) 제2 제형단위로 약학적 허용 부형제 또는 담체와 함께 ZD1839 또는 이의 약학적 허용량; 및
- c) 제1 및 제2 제형 단위를 포함하는 용기 수단

을 포함하는 키트를 제공한다.

본 발명의 또다른 양상은, 온혈동물, 예컨대 사람에서 항혈관형성 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 얻기 위한 약제의 제조에서의 ZD6474 또는 이의 약학적 허용량과 ZD1839 또는 이의 약학적 허용량의 용도를 제공한다.

본 발명의 또다른 양상은, 온혈동물, 예컨대 사람에서 항암 효과를 얻기 위한 약제의 제조에서의 ZD6474 또는 이의 약학적 허용염과 ZD1839 또는 이의 약학적 허용염의 용도를 제공한다.

본 발명의 또다른 양상은, 온혈동물, 예컨대 사람에서 항종양 효과를 얻기 위한 약제의 제조에서의 ZD6474 또는 이의 약학적 허용염과 ZD1839 또는 이의 약학적 허용염의 용도를 제공한다.

본 발명의 또다른 양상은, 온혈동물, 예컨대 사람에게 약학적 허용 부형제 또는 담체와 함께 유효량의 ZD6474 또는 이의 약학적 허용염의 투약과 임의로 약학적 허용 부형제 또는 담체와 함께 투약될 수 있는 유효량의 ZD1839 또는 이의 약학적 허용염의 동시, 순차 또는 별도 투약을 포함하는 병행 치료 요법을 제공한다.

이러한 치료 요법에는 항혈관형성 및/또는 혈관 투과 효과, 항암 효과 및 항종양 효과가 포함된다.

본원에 정의된 바와 같은 본 발명 병행 치료는 상기 치료의 개별 성분들을 동시, 순차 또는 별도 투약함으로써 실시할 수 있다. 본원에 정의된 바와 같은 병행 치료는 유일한 치료법으로서 적용될 수 있고 또는 본 발명 병행 치료에 더하여 수술 또는 방사선요법 또는 추가의 화학요법제를 수반할 수 있다.

수술은 본원에 개시된 ZD6474를 사용하는 병행 치료의 적용 전, 그 동안 또는 그 후에 부분적 또는 완전한 종양 절제 단계를 포함한다.

본 발명 병행 치료와 함께 임의로 사용되는 기타 화학요법제는 본원에 참고 문헌으로 인용되어 있는 제WO 01/32651호에 개시된 것들을 포함한다. 이러한 화학요법은 하기 5개 주요 치료제 카테고리를 커버할 수 있다:

- (i) 혈관 표적화제를 비롯한 기타 항혈관형성제;
- (ii) 세포분열 억제제;
- (iii) 생물학적 반응 조절제 (예를 들어, 인터페론);
- (iv) 항체 (예를 들어, 에드레콜로마브); 및
- (v) 종약학에서 사용되는 항증식/항종양성 약물 및 이의 조합물.

ZD6474, ZD1839 및 이온화 방사선의 세가지를 조합하여 투여하는 것이 ZD6474, ZD1839 및 이온화 방사선 중 어느 것을 단독으로 사용해서 얻는 것, ZD6474 및 ZD1839의 조합물을 사용해서 얻는 것, ZD6474 및 이온화 방사선을 조합 사용해서 얻는 것, ZD1839 및 이온화 방사선을 조합 사용해서 얻는 것보다 더 큰 효과(예, 항종양 효과)를 얻을 수 있다.

본 발명은 온혈동물, 예컨대 사람에게 유효량의 이온화 방사선의 전, 후 또는 동시에 그리고 유효량의 ZD1839 또는 이의 약학적 허용염의 전, 후 또는 동시에 유효량의 ZD6474 또는 이의 약학적 허용염을 투여하는 것을 포함하는, 항혈관형성 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 발현시키는 방법을 제공한다.

본 발명의 또다른 양상은 온혈동물, 예컨대 사람에게 유효량의 이온화 방사선의 전, 후 또는 동시에 그리고 유효량의 ZD1839 또는 이의 약학적 허용염의 전, 후 또는 동시에 유효량의 ZD6474 또는 이의 약학적 허용염을 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료 방법을 제공한다.

본 발명의 또다른 양상은 온혈동물, 예컨대 사람에게 유효량의 이온화 방사선의 전, 후 또는 동시에 그리고 유효량의 ZD1839 또는 이의 약학적 허용염의 전, 후 또는 동시에 유효량의 ZD6474 또는 이의 약학적 허용염을 투여하는 것을 포함하는, 고형 종양을 비롯한 암의 치료 방법을 제공한다.

본 발명의 또다른 양상은 온혈동물, 예컨대 사람에게 유효량의 이온화 방사선의 전, 후 또는 동시에 그리고 유효량의 ZD1839 또는 이의 약학적 허용염의 전, 후 또는 동시에 유효량의 ZD6474 또는 이의 약학적 허용염을 투여하는 것을 포함하는, 항혈관형성 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 발현시키는 방법을 제공하는데, 여기서, ZD6474 및 ZD1839는 각각 임의로 약학적 허용 부형제 또는 담체와 함께 투약할 수 있다.

본 발명의 또다른 양상은 온혈동물, 예컨대 사람에게 유효량의 이온화 방사선의 전, 후 또는 동시에 그리고 유효량의 ZD1839 또는 이의 약학적 허용염의 전, 후 또는 동시에 유효량의 ZD6474 또는 이의 약학적 허용염을 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료 방법을 제공하는데, 여기서, ZD6474 및 ZD1839는 각각 임의로 약학적 허용 부형제 또는 담체와 함께 투약할 수 있다.

본 발명의 또다른 양상은 온혈동물, 예컨대 사람에게 유효량의 이온화 방사선의 전, 후 또는 동시에 그리고 유효량의 ZD1839 또는 이의 약학적 허용염의 전, 후 또는 동시에 유효량의 ZD6474 또는 이의 약학적 허용염을 투여하는 것을 포함하는, 고형 종양을 비롯한 암의 치료 방법을 제공하는데, 여기서, ZD6474 및 ZD1839는 각각 임의로 약학적 허용 부형제 또는 담체와 함께 투약할 수 있다.

본 발명의 또다른 양상은 이온화 방사선 치료를 받을 온혈동물, 예컨대 사람에서 항혈관형성 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 발현시키는 데 사용되는 약제의 제조에서의, ZD6474 또는 이의 약학적 허용염 및 ZD1839 또는 이의 약학적 허용염의 용도를 제공한다.

본 발명의 또다른 양상은 이온화 방사 치료를 받을 온혈동물, 예컨대 사람에서 항암 효과를 발현시키는 데 사용되는 약제의 제조에서의, ZD6474 또는 이의 약학적 허용염 및 ZD1839 또는 이의 약학적 허용염의 용도를 제공한다.

본 발명의 또다른 양상은 이온화 방사 치료를 받을 온혈동물, 예컨대 사람에서 항종양 효과를 발현시키는 데 사용되는 약제의 제조에서의, ZD6474 또는 이의 약학적 허용염 및 ZD1839 또는 이의 약학적 허용염의 용도를 제공한다.

본 발명의 또다른 양상은, 임의로 약학적 허용 부형제 또는 담체와 함께 유효량의 ZD6474 또는 이의 약학적 허용염의 투여, 임의로 약학적 허용 부형제 또는 담체와 함께 유효량의 ZD1839 또는 이의 약학적 허용염의 투여, 및 유효량의 이온화 방사선의 투여를 이러한 치료 요법을 필요로 하는 온혈동물, 예컨대 사람에게 실시하는 조합 치료 요법을 제공하며, 여기서, ZD6474, ZD1839 및 이온화 방사는 임의의 순서로 동시에, 순차적으로 또는 별도로 투여할 수 있다.

이온화 방사 치료를 받는 온혈동물, 예컨대 사람이란 ZD6474 및 ZD1839를 포함하는 병행 치료 또는 약제의 투약의 전, 후 또는 동시에 이온화 방사 치료를 받을 온혈동물, 예컨대 사람을 의미한다. 예를 들어, 상기 이온화 방사는 ZD6474 및 ZD1839를 포함하는 병행 치료 또는 약제의 투약 1주일전부터 병행 치료 또는 약제의 투약 후 1주일까지의 기간에 온혈동물, 예컨대 사람에게 실시될 수 있다. 이것은 ZD6474, ZD1839 및 이온화 방사가 임의의 순서로 동시에, 순차적으로 또는 별도로 투여될 수 있음을 의미한다. 온혈동물은 ZD6474, ZD1839 및 방사선의 각각의 효과를 동시에 체험할 수 있다.

본 발명의 한 양상에서, 이온화 방사는 ZD6474 및 ZD1839 중 하나 전에 또는 ZD6474 및 ZD1839 중 하나 후에 투여한다.

본 발명의 한 양상에서, 이온화 방사는 ZD6474 및 ZD1839 둘다의 전에 또는 ZD6474 및 ZD1839 둘다의 후에 투여한다.

본 발명의 한 양상에서, ZD6474는 온혈동물이 이온화 방사 치료를 받은 다음 상기 동물에 투여한다.

본 발명의 또다른 양상에서, ZD6474 및 ZD1839는 이온화 방사가 주기적으로 투여되는 장기간, 즉 예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5일과 같은 수일동안 연속적으로 매일 투여한다.

본 발명의 또다른 양상에서, 본 발명의 치료 방법의 효과는 적어도 성분 각각이 단독으로 사용되었을 때의 치료 효과의 합계, 즉 단독으로 사용된 ZD6474 및 ZD1839 각각 또는 단독으로 사용된 ZD6474, ZD1839 및 이온화 방사 각각의 효과의 합계에 해당할 것으로 예상된다.

본 발명의 또다른 양상에서, 본 발명의 치료 방법의 효과는 적어도 성분 각각이 단독으로 사용되었을 때의 치료 효과의 합계, 즉 단독으로 사용된 ZD6474 및 ZD1839 각각 또는 단독으로 사용된 ZD6474, ZD1839 및 이온화 방사 각각의 효과의 합계보다 클 것으로 예상된다.

본 발명의 또다른 양상에서, 본 발명 치료 방법의 효과는 상승적 효과가 예상된다.

본 발명 병행 치료는, 예를 들어, 반응, 반응속도, 질병 진행 시간 또는 생존기간의 면에서 측정할 때 병행 치료 성분 중 하나 또는 다른 하나를 종래의 용량으로 투약할 때 얻을 수 있는 것보다 이론적으로 효과가 우수할 경우 상승적 효과를 주는 것으로 정의됨을 이해하여야 한다. 예를 들어, 병행 치료의 효과는 그 효과가 ZD6474 또는 ZD1839 또는 이온화 방사를 단독으로 사용하여 얻을 수 있는 효과보다 우수할 경우 상승적이다. 또한, 병행 치료의 효과는 단독의 ZD6474 또는 ZD1839 또는 이온화 방사에 반응하지 않는(또는 반응이 미약한) 환자군에서 유의한 효과가 얻어질 경우 상승적이다. 또한, 병행 치료의 효과는, 성분중 하나를 종래의 용량으로, 다른 성분(들)을 감소된 용량으로 투약하고, 예를 들어, 반응, 반응속도, 질병 진행 시간 또는 생존기간의 면에서 측정할 때, 병행 치료의 성분들을 종래의 용량으로 투약시 얻을 수 있는 것과 그 효과가 동일할 경우 상승적인 효과를 주는 것으로 정의한다. 특히, 각 성분의 종래 용량을 사용할 경우 발생하는 것보다 부작용이 적거나 거의 없이 반응, 반응속도, 질병 진행 시간 또는 생존기간 중 하나 이상, 특히 반응 기간을 헤치지 않으면서 ZD6474 또는 ZD1839 또는 이온화 방사의 종래 용량을 감소시킬 수 있을 경우 상승성이 존재하는 것으로 간주한다.

상기 언급한 바와 같이, 본원에 정의된 바와 같은 본 발명의 병행 치료는 항혈관형성 및/또는 혈관 투과 효과면에서 주목된다. 본 발명 병행 치료는 암, 당뇨병, 건선, 류머티스성 관절염, 카포시 육종, 혈관종, 급성 및 만성 신증, 죽상경화증, 동맥혈관재형성, 자가면역 질환, 급성 염증, 림프부종, 자궁내막증, 기능성 자궁 출혈과, 황반 퇴행을 포함하는 망막 혈관 증식을 포함하는 눈 질환을 포함하는 부적절한 혈관형성이 발생하는 광범위한 질병 상태의 예방 및 치료에 유용할 것으로 예상된다. 특히, 이러한 본 발명의 병행 치료는 예를 들어, 결장, 유방, 전립선, 폐 및 피부의 재발성 고형 종양의 성장을 유리하게 늦출 것으로 예상된다. 더 구체적으로, 본 발명의 병행 치료는 폐암, 특히 비-소세포 폐암(NSCLC)에서 종양의 성장을 유리하게 늦출 것으로 예상된다. 더 특별하게, 이러한 본 발명의 병행 치료는 백혈병, 다발성 골수종 및 림프종을 비롯한 VEGF 관련 암의 형태의 암을 억제하고, 예를 들어, VEGF 관련 원발성 및 재발성 고형 종양, 특히 성장 및 속도에서 VEGF에 유의적으로 의존하는 종양(예를 들어, 결장, 유방, 전립선, 폐, 외음부 및 피부의 특정 종양 포함), 특히 NSCLC의 성장을 억제할 것으로 예상된다.

본 발명의 또다른 양상에서, 임의로 이온화 방사가 병행되는 ZD6474 및 ZD1839,는 EGF 관련 원발성 및 재발성 고형 종양, 특히 성장 및 속도를 EGF에 유의적으로 의존하는 종양의 성장을 억제할 것으로 예상된다.

본 발명의 또다른 양상에서, 임의로 이온화 방사가 병행되는 ZD6474 및 ZD1839,는 VEGF 및 EGF 관련 원발성 및 재발성 고형 종양, 특히 성장 및 속도를 VEGF 및 EGF에 유의적으로 의존하는 종양의 성장을 억제할 것으로 예상된다.

본원에 개시된 조성물은 경구 투여에 적당한 형태(예를 들어, 정제 또는 캡슐), 코내 투여 또는 흡인에 의한 투여에 적당한 형태(예를 들어, 분말 또는 용액), (정맥내, 피하내, 근육내, 혈관내 또는 주입을 포함하는) 비경구 주사에 적당한 형태(예를 들어, 무균 용액, 현탁액 또는 에멀전), 국소 투여에 적당한 형태(예를 들어, 연고 또는 크림), 직장내 투여에 적당한 형태(예를 들어, 좌약)일 수 있고, 또는 투여 경로는 중앙에의 직접 주입 또는 부위 전달 또는 국소 전달에 의할 수 있다. 본 발명의 다른 구체예에서, 병행 치료의 ZD6474는 내시경으로, 기관내로, 병변내로, 경피적으로, 정맥내로, 피하로, 복강내 또는 중앙내로 투여할 수 있다. ZD6474는 경구 투여가 바람직하다. 일반적으로, 본원에 개시된 조성물은 종래의 부형제를 사용하여 종래의 방식으로 제조될 수 있다. 본 발명 조성물은 제형 단위로 제공되는 것이 유리하다.

ZD6474는 동물의 신체 부위 1 m²당 10~500 mg, 예를 들어, 사람에서는 약 0.3~15 mg/kg의 단위 용량으로 온혈동물에 투약되는 것이 통상적일 것이다. 예를 들어, 0.3~15mg/kg, 바람직하게는 0.5~5 mg/kg 범위의 단위 용량이 고려되며, 이것이 통상적으로 치료 유효 용량이다. 정제 또는 캡슐과 같은 단위 제형은 예를 들어, 25~500 mg의 활성 성분을 함유하는 것이 통상적일 것이다. 바람직하게는, 0.5~5 mg/kg 범위의 1일 용량을 사용하는 것이 바람직하다.

ZD1839의 경우, 50 mg, 100 mg, 250 mg 또는 500 mg의 활성 성분을 함유하는 종래의 정제 조제물을 사람의 경구 투여용으로 사용할 수 있다. 편리하게는, ZD1839의 1일 경구 용량은 예를 들어, 25~750 mg, 바람직하게는 50~600 mg, 더 바람직하게는 100~400 mg의 범위이다.

임상 방사선요법에 공지된 프랙티스에 따라 방사선요법을 실시할 수 있다. 이온화 방사선의 용량은 임상 방사선요법에 공지된 사용량일 것이다. 사용되는 방사선요법은 γ -선, X-선 및/또는 방사성 동위원소로부터의 방사선의 직접적 전달을 포함할 것이다. 다른 형태의 마이크로파 및 자외선-조사와 같은 DNA 손상 인자도 본 발명에 포함된다. 예를 들어, X-선의 경우, 5~6주간 일주일에 5일 1일 용량 1.8~2.0 Gy로 투여할 수 있다. 통상적으로, 나뉘어진 용량의 총량은 45~60 Gy 범위이다. 예를 들어, 5~10 Gy와 같은 더 많은 단일 용량을 방사선요법 경로의 일부로서 투여할 수 있다. 단일 용량을 수술 중에 투여할 수 있다. 일정한 시간 동안 규칙적으로 소량의 X-선(예를 들어, 며칠에 걸쳐 시간당 0.1 Gy)을 투여하는 조분획 방사선요법을 사용할 수 있다. 방사선요법의 용량 범위는 크게 변하며 동위원소의 반감기, 방출되는 방사선의 강도 및 유형 및 세포에 의한 흡수에 따라 달라진다.

상기한 바와 같이, 특정 질병 상태의 치료적 또는 예방적 처치에 필요한 각 요법의 용량의 크기는 치료될 숙주, 투여 경로 및 치료될 병의 중증도에 따라 반드시 달라져야 한다. 따라서, 최적 용량은 임의의 특정 환자를 치료하는 임상가가 결정할 수 있다. 예를 들어, 독성을 감소시키기 위하여 상기한 용량의 병행 치료 성분을 감소시키는 것이 필요하거나 바람직할 수 있다.

본 발명은 ZD1839 또는 이의 염의 ZD6474 또는 ZD6474의 염과의 조합물에 관한 것이다.

약학 조성물에 사용하기 위한 ZD1839의 염은 약학적 허용염일 것이나, 다른 염이 ZD1839 및 이의 약학적 허용염의 제조에 유용할 수 있다. 염은 예를 들어, ZD1839의 산-부가염, 예를 들어, 무기산 또는 유기산(예, 염산, 브롬산, 황산, 인산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 말산, 타르타르산, 푸마르산, 메탄설폰산 또는 4-톨루엔설폰산)을 사용한 모노산 또는 디산 부가염을 포함한다.

약학 조성물에 사용되는 ZD6474의 염은 약학적 허용염일 것이나, 다른 염이 ZD6474 및 이의 약학적 허용염의 제조에 유용할 수 있다. 이러한 염은 약학적 허용 양이온을 생성시키는 무기염기 또는 유기염기로 형성할 수 있다. 무기염기 또는 유기염기를 사용하는 이러한 염기는 예를 들어, 알칼리 금속염(예, 나트륨염 또는 칼륨염), 알칼리 토금속염(칼슘염 또는 마그네슘염), 암모늄염 또는 예를 들어, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 피페리딘, 모르폴린 또는 트리스-(2-히드록시 에틸)아민으로 얻어지는 염을 포함한다.

ZD6474는 ZD6474의 임의의 공지된 제조 방법에 따라 합성할 수 있다. 예를 들어, ZD6474는 제WO 01/32651호에 개시된 임의의 방법, 예를 들어, 제WO 01/32651의 실시예 2(a), 2(b) 및 2(c)에 개시된 방법에 따라 제조할 수 있다.

ZD1839는 ZD1839의 임의의 공지된 제조 방법에 따라 합성할 수 있다. 예를 들어, ZD1839는 제WO 96/33980호에 개시된 방법에 따라 제조할 수 있다(실시예 1, 10 및 24-31 참조).

하기 테스트를, ZD1839와 조합된 ZD6474의 활성을 입증하는 데 사용하였다.

누드 마우스에서 사람 LoVo 결장 중앙 이종이식편

0.1 ml의 무혈청 두벨코 개질 이글스 배지(DMEM)에 10⁷ LoVo 중앙 세포를 각 무흉선(nu/nu 유전형) 마우스의 살 속에 피하(s.c.) 주사하였다. 쌍방 버니어 캘리퍼 측정법으로 중앙 부피를 측정하고 중앙을 가로질러 가장 긴 직경을 길이로서 그리고 해당 직교선을 너비로 취하고 식(길이 x 너비) x (길이 x 너비의) 제곱 루트 x ($\pi/6$)을 사용하여 계산하였다. 중앙의 평균 부피가 약 0.3 cm³가 된 5일 후에, 마우스를 ZD6474 (6 mg/kg/투약), ZD1839 (50 mg/kg/투약), 또는 이의 조합물을 15일(0~14일)동안 매일 경구(p.o.)투약하여 치료하였다. ZD6474, ZD1839 또는 이의 조합물을 1%의 폴리소르베이트 80내 현탁액으로서 체중 10g당 0.1 ml로 투약하였다(즉, 탈이온수내 소르비탄 모노올레이트(20)의 1%(v/v) 용액). 치료 개시로부터 성장 억제를 대조군과 치료군 간에 중앙 부피 차를 비교함으로써 평가하였다. 원-테일드 투-샘플 t-테스트(one-tailed two-sample t-test)를 사용하여 중앙 성장 억제의 유의성을 평가하였다.

표 1.

치료	14일에 중앙 성장의 억제(%)
----	-------------------

ZD6474 (6 mg/kg/일, 0 - 14일, p.o.)	38%
ZD1839 (50 mg/kg/일, 0 - 14일, p.o.)	50%
ZD6474 + ZD1839	71%

ZD6474와 ZD1839의 조합물은 각각 단독의 ZD6474 및 ZD1839보다 종양 성장이 크게 억제되었다.

데이터는 도 1에 그래프로 나타나 있다.

누드 마우스에서 사람 A431 외음부 암종 종양 이종이식편

0.1 ml의 무혈청 두벨코 개질 이글스 배지(DMEM)에 5×10^6 A431 종양 세포를 각 무흉선(nu/nu 유전형) 마우스의 살 속에 피하(s.c.) 주사하였다. 접종 종양을 절제 및 절개한 후 7일째에 0.5~1 mm³의 입방형 암 단편을 생성시켜, 이것을 요법 실험 동안 추가의 누드 마우스에 이식하였다. 쌍방 버니어 캘리퍼 측정법으로 종양 부피를 측정하고 종양을 가로 질러 가장 긴 직경을 길이로서 그리고 해당 직교선을 너비로 취하고 식 (길이 x 너비) x (길이 x 너비의)의 제곱 루트 x ($\pi/6$)을 사용하여 계산하였다. 종양의 평균 부피가 약 0.7 cm³가 되었을 때 이식 후 28일째에, 마우스를 ZD6474 (50 mg/kg/투약), ZD1839 (50 mg/kg/투약), 또는 이의 조합물을 31일(28~59일)동안 매일 경구(p.o.)투약하여 치료하였다. ZD6474, ZD1839 또는 이의 조합물을 1%의 폴리소르베이트 80내 현탁액으로서 체중 10g당 0.1 ml로 투약하였다(즉, 탈 이온수내 소르비탄 모노올레이트(20)의 1%(v/v) 용액). 49일(종양 부담으로 인하여 대조군 동물을 실험으로부터 제외시킨 시점)에 성장 억제를 대조군과 치료군 간에 종양 부피 차를 비교함으로써 평가하였다. 또한, 치료 31일 후에 종양 퇴화수를 확인하였다(종양 퇴화는 59일에서의 종양 부피가 28일에서의 전처리값보다 더 작은 경우 명백함).

표 2.

치료	치료 21일 후 종양 성장 억제 평균(%) (28일부터 49일까지 치료) [투-테일드 t-테스트에 의한 p값]	치료 31일 후 종양 퇴화의 수 (28일부터 59일까지 치료)
ZD6474 (50 mg/kg/일, 28 - 59일, p.o.)	116% (P < 0.001) (즉, 16% 종양 퇴화)	6/9
ZD1839 (50 mg/kg/일, 28 - 59일, p.o.)	93% (P=0.001)	3/9
ZD6474 + ZD1839	157% (P<0.001) (즉, 57% 종양 퇴화)	9/9

59일에 ZD6474와 ZD1839의 조합물은 각각 단독의 ZD6474 및 ZD1839보다 종양 성장이 크게 억제되었다(P<0.001 대 단독의 ZD6474, 및 P<0.009 대 단독의 ZD1839; 윈-테일드 t-테스트). 단독의 ZD6474 또는 ZD1839를 사용한 치료와 대조적으로, ZD6474와 ZD1839의 조합물을 사용하여 모든 A431 외음부 암종 이종이식편에서 퇴화를 유도하였다 (31일의 치료후(59일)의 부피와 전처리 종양 부피(28일)를 비교하여 계산, 실험 말기에 71 ± 3% (평균 ± SE)에 이름).

데이터는 도 2에 그래프로 나타나 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

유효량의 ZD1839 또는 이의 약학적 허용범의 전, 후 또는 동시에 유효량의 ZD6474 또는 이의 약학적 허용범을 온혈동물, 예컨대 사람에게 투약하는 것을 포함하는 상기 동물에서 항혈관형성 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 발현시키기 위한 방법.

청구항 2.

유효량의 ZD1839 또는 이의 약학적 허용범의 전, 후 또는 동시에 그리고 유효량의 이온화 방사선의 전, 후 또는 동시에 유효량의 ZD6474 또는 이의 약학적 허용범을 온혈동물, 예컨대 사람에게 투약하는 것을 포함하는 상기 동물에서 항혈관형성 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 발현시키기 위한 방법.

청구항 3.

유효량의 ZD1839 또는 이의 약학적 허용범의 전, 후 또는 동시에 유효량의 ZD6474 또는 이의 약학적 허용범을 온혈동물, 예컨대 사람에게 투약하는 것을 포함하는 상기 동물에서 암을 치료하는 방법.

청구항 4.

유효량의 ZD1839 또는 이의 약학적 허용염의 전, 후 또는 동시에 그리고 유효량의 이온화 방사의 전, 후 또는 동시에 유효량의 ZD6474 또는 이의 약학적 허용염을 온혈동물, 예컨대 사람에게 투약하는 것을 포함하는 상기 동물에서 암을 치료하는 방법.

청구항 5.

유효량의 ZD1839 또는 이의 약학적 허용염의 전, 후 또는 동시에 유효량의 ZD6474 또는 이의 약학적 허용염을 온혈동물, 예컨대 사람에게 투약하는 것을 포함하는 상기 동물에서 고형 종양을 비롯한 암을 치료하는 방법.

청구항 6.

유효량의 ZD1839 또는 이의 약학적 허용염의 전, 후 또는 동시에 그리고 유효량의 이온화 방사의 전, 후 또는 동시에 유효량의 ZD6474 또는 이의 약학적 허용염을 온혈동물, 예컨대 사람에게 투약하는 것을 포함하는 상기 동물에서 고형 종양을 비롯한 암을 치료하는 방법.

청구항 7.

약학적 허용 부형제 또는 담체와 함께 ZD6474 또는 이의 약학적 허용염 및 ZD1839 또는 이의 약학적 허용염을 포함하는 약학 조성물.

청구항 8.

ZD6474 또는 이의 약학적 허용염 및 ZD1839 또는 이의 약학적 허용염을 포함하는 키트.

청구항 9.

온혈동물, 예컨대 사람에서 항혈관형성 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 발현시키는 데 사용되는 약제의 제조에서의, ZD6474 또는 이의 약학적 허용염 및 ZD1839 또는 이의 약학적 허용염의 용도.

청구항 10.

이온화 방사 치료를 받을 온혈동물, 예컨대 사람에서 항혈관형성 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 발현시키는 데 사용되는 약제의 제조에서의, ZD6474 또는 이의 약학적 허용염 및 ZD1839 또는 이의 약학적 허용염의 용도.

청구항 11.

온혈동물, 예컨대 사람에서 항암 효과를 발현시키는 데 사용되는 약제의 제조에서의, ZD6474 또는 이의 약학적 허용염 및 ZD1839 또는 이의 약학적 허용염의 용도.

청구항 12.

이온화 방사 치료를 받을 온혈동물, 예컨대 사람에서 항암 효과를 발현시키는 데 사용되는 약제의 제조에서의, ZD6474 또는 이의 약학적 허용염 및 ZD1839 또는 이의 약학적 허용염의 용도.

청구항 13.

온혈동물, 예컨대 사람에서 항종양 효과를 발현시키는 데 사용되는 약제의 제조에서의, ZD6474 또는 이의 약학적 허용염 및 ZD1839 또는 이의 약학적 허용염의 용도.

청구항 14.

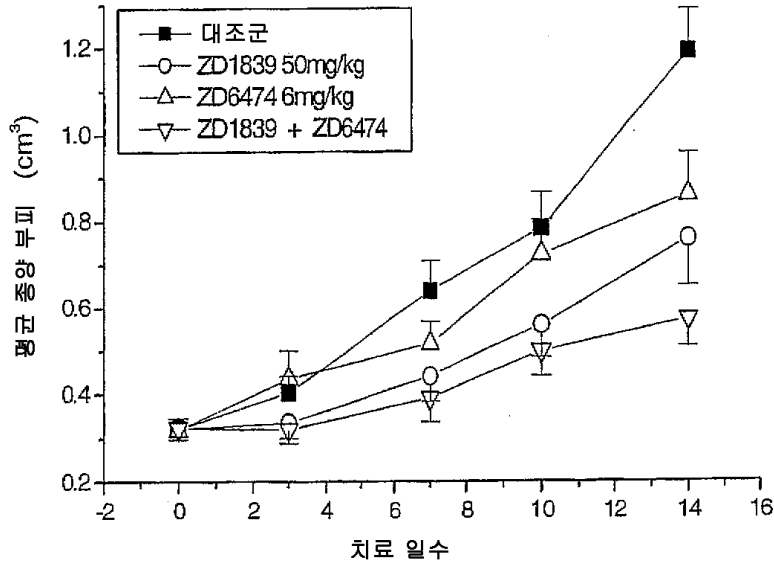
이온화 방사 치료를 받을 온혈동물, 예컨대 사람에서 항종양 효과를 발현시키는 데 사용되는 약제의 제조에서의, ZD6474 또는 이의 약학적 허용염 및 ZD1839 또는 이의 약학적 허용염의 용도.

요약

본 발명은, 임의로 이온화 방사 치료를 받을 온혈동물, 예컨대 사람에서 ZD1839와 함께 ZD6474를 투약하는 것을 포함하는 항혈관형성 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 발현시키는 방법, 특히 암, 특히 고형 종양을 비롯한 암의 치료 방법, ZD6474 및 ZD1839를 포함하는 약학 조성물, 요법에 의한 사람 또는 동물 신체의 치료 방법에 사용하기 위한 ZD6474 및 ZD1839 포함의 조합 생성물, ZD6474 및 ZD1839를 포함하는 키트, 임의로 이온화 방사 치료를 받을 온혈동물, 예컨대 사람에서 항혈관형성 및/또는 혈관 투과성 감소 효과의 발현에 사용하는 약제의 제조에서 ZD6474 및 ZD1839의 용도에 관한 것이다.

도면

도면1



도면2

