



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년12월26일  
(11) 등록번호 10-1098061  
(24) 등록일자 2011년12월16일

(51) Int. Cl.  
A61K 31/517 (2006.01) A61K 31/7068 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2005-7005960  
(22) 출원일자(국제출원일자) 2003년10월06일  
심사청구일자 2008년09월01일  
(85) 번역문제출일자 2005년04월07일  
(65) 공개번호 10-2005-0055070  
(43) 공개일자 2005년06월10일  
(86) 국제출원번호 PCT/GB2003/004334  
(87) 국제공개번호 WO 2004/032937  
국제공개일자 2004년04월22일  
(30) 우선권주장  
0223380.7 2002년10월09일 영국(GB)  
(56) 선행기술조사문헌  
W0200132651 A1  
PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR  
CANCER RESEARCH ANNUAL, vol. 43, March 2002  
(2002-3), pages 1080-1081

(73) 특허권자  
아스트라제네카 아베  
스웨덴 에스이-151 85 쇠터탈제  
(72) 발명자  
바지 알란  
영국 체셔 에스케이10 4티지 메이클즈필드 알더리  
파크아스트라제네카 알앤디 알더리  
(74) 대리인  
김진희, 김성기

전체 청구항 수 : 총 9 항

심사관 : 조현경

(54) 신생혈관형성 및/또는 증가된 혈관 투과성과 관련된 질병의치료에서 젬시타빈 및 임의로 이온화 방사선과 병용되는퀴나졸린 유도체 Z D6474의 용도

(57) 요약

본 발명은 젬시타빈과 ZD6474의 병용 투여를 포함하는, 임의로 이온화 방사선으로 치료 중인 인간과 같은 온혈동물에서 항혈관형성 효과 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 생성하기 위한 방법, 특히 고형 종양을 포함하는 암을 치료하기 위한 방법; ZD6474 및 젬시타빈을 포함하는 약학 조성물; 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에 사용하기 위한 ZD6474 및 젬시타빈을 포함하는 조합 생성물; ZD6474 및 젬시타빈을 포함하는 키트; 임의로 이온화 방사선으로 치료 중인 인간과 같은 온혈동물에서 항혈관형성 효과 및/또는 혈관 투과성 감소 효과의 생성에 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의 ZD6474 및 젬시타빈의 용도에 관한 것이다.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

약학적 허용 부형제 또는 담체와 함께, ZD6474(4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린) 또는 이의 약학적 허용 염, 및 젬시타빈을 포함하는 암 치료용 약학 조성물.

### 청구항 2

ZD6474(4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린) 또는 이의 약학적 허용 염, 및 젬시타빈을 포함하는 것인 인간과 같은 온혈동물의 암 치료용 키트.

### 청구항 3

ZD6474(4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린) 또는 이의 약학적 허용 염, 및 젬시타빈을 포함하는 것인, 인간과 같은 온혈동물에서 항혈관형성 효과 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 생성하기 위한 약제.

### 청구항 4

ZD6474(4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린) 또는 이의 약학적 허용 염, 및 젬시타빈을 포함하는 것인 인간과 같은 온혈동물의 암 치료용 약제.

### 청구항 5

ZD6474(4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린) 또는 이의 약학적 허용 염, 및 젬시타빈을 포함하는 것인, 이온화 방사선으로 치료 중인 인간과 같은 온혈동물에서 항혈관형성 효과 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 생성하기 위한 약제.

### 청구항 6

ZD6474(4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린) 또는 이의 약학적 허용 염, 및 젬시타빈을 포함하는 것인, 이온화 방사선으로 치료 중인 인간과 같은 온혈동물에서의 암 치료용 약제.

### 청구항 7

제4항 또는 제6항에 있어서, 암이 고형 종양을 포함하는 것인 약제.

### 청구항 8

제4항 또는 제6항에 있어서, 암이 폐암인 것인 약제.

### 청구항 9

제4항 또는 제6항에 있어서, 암이 췌장암인 것인 약제.

### 청구항 10

삭제

### 청구항 11

삭제

### 청구항 12

삭제

### 청구항 13

삭제

## 청구항 14

삭제

## 명세서

### 기술분야

[0001] 본 발명은 켈시타빈과 ZD6474의 병용 투여를 포함하는, 임의로 이온화 방사선으로 치료 중인 인간과 같은 온혈 동물에서 항혈관형성 효과 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 생성하기 위한 방법, 특히 고형 종양을 포함하는 암을 치료하기 위한 방법; ZD6474 및 켈시타빈을 포함하는 약학 조성물; 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에 사용하기 위한 ZD6474 및 켈시타빈을 포함하는 조합 생성물; ZD6474 및 켈시타빈을 포함하는 키트; 임의로 이온화 방사선으로 치료 중인 인간과 같은 온혈동물에서 항혈관형성 효과 및/또는 혈관 투과성 감소 효과의 생성에 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의 ZD6474 및 켈시타빈의 용도에 관한 것이다.

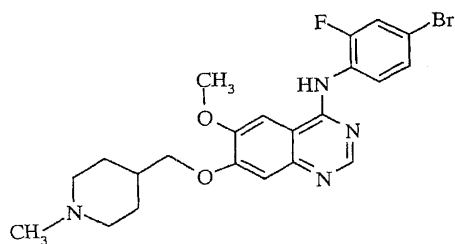
### 배경기술

[0002] 정상적인 신생혈관형성은 배아 발달, 상처 치료 및 여성 생식 기능의 여러 요소를 비롯한 다양한 과정에서 중요한 역할을 한다. 바람직하지 않거나 병리학적인 신생혈관형성은 당뇨병성 망막병증, 건선, 암, 류마티스성 관절염, 죽종, 카포시 육종 및 혈관종을 포함하는 질병 상태와 관련이 있다(Fan et al, 1995, Trends Pharmacol. Sci. 16: 57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27-31). 혈관 투과성의 변경은 정상적인 생리학적 과정과 병리학적인 생리학적 과정 모두에 중요한 역할을 하는 것으로 간주된다(Cullinan-Bove et al, 1993, Endocrinology 133: 829-837; Senger et al, 1993, Cancer and Metastasis Reviews, 12: 303-324). 산성 및 염기성 섬유아세포 성장인자(aFGF & bFGF) 및 혈관내피 성장인자(VEGF)를 포함하여, 시험관 내 혈관내피 세포 성장 촉진 활성을 갖는 여러 폴리펩티드가 확인되었다. FGF와 대조적으로, VEGF의 성장 인자 활성은 제한된 수용체 발현으로 인해 내피 세포에 대해 상대적으로 특이성이 있다. 최근 VEGF가 정상적인 신생혈관형성과 병리학적인 신생혈관형성(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)의 중요한 자극제라는 증거가 나타났다. 항체에 의한 VEGF 격리에 의한 VEGF의 길항작용은 종양 성장을 억제할 수 있다(Kim et al, 1993, Nature 362: 841-844).

[0003] 수용체 티로신 키나제(RTK)는 세포 원형질막을 통해 생화학적 신호를 전달하는 데 중요하다. 이러한 막횡단 분자는 특징적으로 원형질막내 분절을 통해 세포내 키로신 키나제 도메인에 연결된 세포외 리간드-결합 도메인으로 구성된다. 수용체에 대한 리간드의 결합은 수용체와 다른 세포내 분자 상의 티로신 잔기를 인산화하는 수용체 연관 티로신 키나제 활성을 자극한다. 이러한 티로신 인산화의 변화는 다양한 세포 반응을 유도하는 신호전달 연쇄반응을 개시한다. 최근까지, 아미노산 서열 상동성으로 정의된 19개 이상의 상이한 RTK 아파가 확인되었다. 이들 아파 중 하나는 fms-유사 티로신 키나제 수용체, Flt-1, 키나제 삽입 도메인 함유 수용체, KDR(Flk-1로도 언급됨), 및 다른 fms-유사 티로신 키나제 수용체, Flt-4를 포함한다. 이러한 관련된 RTK, Flt-1 및 KDR 중 둘은 고친화성으로 VEGF에 결합하는 것으로 나타났다(De Vries et al, 1992, Science 255: 989-991; Terman et al, 1992, Biochem Biophys. Res. Comm. 1992, 187: 1579-1586). 이중 세포 내에서 발현된 상기 수용체에 대한 VEGF의 결합은 세포 단백질의 티로신 인산화 상태 및 칼슘 흐름의 변화와 관련있다.

[0004] VEGF 수용체 티로신 키나제의 억제제인 퀴나졸린 유도체는 국제 특허 출원 공보 WO 98/13354 및 WO 01/32651에 개시되어 있다. WO 98/13354 및 WO 01/32651에서는, VEGF 수용체 티로신 키나제(VEGF RTK)에 대해 활성을 가지고, 상피세포 성장 인자(EGF) 수용체 티로신 키나제(EGF RTK)에 대해 약간의 활성을 가지는 화합물을 개시한다. ZD6474는 하기 화학식 1의 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린이다:

## 화학식 1



ZD6474

[0005]

[0006]

ZD6474는 WO 98/13354의 명세서 전체에 포함되고 WO 01/32651에서 예시된다. ZD6474는 VEGF RTK의 효과적인 억제제이며 또한 EGF RTK에 대해 약간의 활성을 가진다. ZD6474는 1일 1회 경구 투여 후에 일군의 모델에서 광대역 항종양 활성을 유도하는 것으로 나타났다(Wedge S.R., Ogilvie D.J., Dukes M. et al, Proc. Am. Assoc. Canc. Res. 2001; 42: abstract 3126).

[0007]

WO 98/13354 및 WO 01/32651에서, 이들 발명의 화합물은 "단독 요법으로 적용할 수 있거나 본 발명의 화합물 이외에 하나 이상의 다른 성분 및/또는 치료제를 포함할 수 있다"고 진술한다. 상기 공동 치료는 치료제의 각 성분을 동시에, 순차적으로 또는 독립적으로 투여하는 방법으로 실시할 수 있다.

[0008]

이어서 WO 98/13354 및 WO 01/32651은 수술, 방사선요법 및 성장 인자 기능 억제제를 비롯한 다양한 형태의 화합요법제를 포함하는 상기 공동 치료의 예를 계속 설명한다.

[0009]

WO 98/13354 및 WO 01/32651의 어느 부분에서도 암을 비롯한 임의의 질병 상태의 치료를 위한 본 발명의 화합물과 젬시타빈의 조합을 제안하지 않는다.

[0010]

WO 98/13354 및 WO 01/32651의 어느 부분에서도 ZD6474 및 젬시타빈의 특수한 조합을 제안하지 않는다.

[0011]

WO 98/13354 및 WO 01/32651의 어느 부분에서도 상기 발명의 임의의 화합물을 다른 치료제와 함께 사용하는 것이 놀라운 정도의 이로운 효능을 보일 것이라고 언급하지 않는다.

[0012]

VEGF RTK 억제제(PTK 787), EGF RTK 억제제(PKI 166) 및 젬시타빈의 삼중 조합은 문헌 [Baker et al, Cancer Research 62, 1996 2003, April 1, 2002]에 개시되어 있다. 저자는 젬시타빈과 PTK 787 또는 젬시타빈과 PKI 166의 조합은 이롭지만 삼중 조합은 추가 치료 효능을 보이지 않는다고 결론지었다.

[0013]

DC101, VEGF 수용체-2 항체(항-KDR 항체)와 젬시타빈의 조합은 문헌 [Bruns et al, International Journal of Cancer vol 102, issue 2, 2002 pages 101-108]에 개시되어 있다.

[0014]

예상외로 놀랍게도 본 발명자들은 WO 98/13354 및 WO 01/32651에 열거된 조합 치료제의 광범위한 설명으로부터 특정 선택, 즉 젬시타빈과의 조합으로 사용된 특정 화합물 ZD6474가 ZD6474 및 젬시타빈 중 어느 하나를 단독으로 사용하는 것보다 훨씬 더 우수한 효과를 산출한다는 것을 발견하였다. 특히, 젬시타빈과의 조합으로 사용된 ZD6474는 ZD6474 및 젬시타빈 중 어느 하나를 단독으로 사용하는 것보다 고형 종양에 훨씬 더 우수한 효과를 나타내었다.

## 발명의 상세한 설명

[0015]

젬시타빈은 (INN) 2'-테옥시-2',2'-디플루오로시티딘 모노히드로클로라이드 ( $\beta$ -이성체)이다.

[0016]

젬시타빈은 또한 Gemzar<sup>TM</sup> (릴리(Lilly)의 상표)로서 알려져 있으며 세포독성제이다. 이는 DNA 합성을 억제하는 대사길항물질이다.

[0017]

본 발명의 치료 방법의 항암 효과는 항종양 효과, 반응 속도, 질병 진행까지의 시간 및 생존율을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 치료 방법의 항종양 효과는 종양 성장 억제, 종양 성장 지연, 종양 퇴화, 종양 수축, 치료 중지시 종양이 재성장되기까지의 시간 증가, 질병 진행의 완화를 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 고형 종양이 있거나 없는 암에 대한 치료를 필요로 하는 인간과 같은 온혈동물에서 본 발명의 치료 방법을 실시하는 경우, 상기 치료 방법은, 예를 들어 항종양 효과의 범위, 반응 속도, 질병 진행까지의

시간 및 생존율 중 하나 이상으로 측정했을 때 효과를 보일 것이라 예상된다.

- [0018] 본 발명에 따라, 인간과 같은 온혈동물에서 항혈관형성 효과 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 생성하기 위한 방법으로서, 상기 동물에 젤시타빈의 유효량을 투여하기 전, 후 또는 동시에 ZD6474 또는 이의 약학적 허용 염의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0019] 본 발명의 다른 측면에 따라, 인간과 같은 온혈동물의 암을 치료하기 위한 방법으로서, 상기 동물에 젤시타빈의 유효량을 투여하기 전, 후 또는 동시에 ZD6474 또는 이의 약학적 허용 염을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0020] 본 발명의 다른 측면에 따라, 인간과 같은 온혈동물에서 고형 종양을 포함하는 암을 치료하기 위한 방법으로서, 상기 동물에 젤시타빈의 유효량을 투여하기 전, 후 또는 동시에 ZD6474 또는 이의 약학적 허용 염을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0021] 본 발명의 다른 측면에 따라, 인간과 같은 온혈동물에서 항혈관형성 효과 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 생성하기 위한 방법으로서, 상기 동물에 젤시타빈의 유효량을 투여하기 전, 후 또는 동시에 ZD6474 또는 이의 약학적 허용 염의 유효량을 투여하는 것을 포함하며; ZD6474 및 젤시타빈은 각각 임의로 약학적 허용 부형제 또는 담체와 함께 투여될 수 있는 방법을 제공한다.
- [0022] 본 발명의 다른 측면에 따라, 인간과 같은 온혈동물의 암을 치료하기 위한 방법으로서, 상기 동물에 젤시타빈의 유효량을 투여하기 전, 후 또는 동시에 ZD6474 또는 이의 약학적 허용 염의 유효량을 투여하는 것을 포함하며; ZD6474 및 젤시타빈은 각각 임의로 약학적 허용 부형제 또는 담체와 함께 투여될 수 있는 방법을 제공한다.
- [0023] 본 발명의 다른 측면에 따라, 인간과 같은 온혈동물에서 고형 종양을 포함하는 암을 치료하기 위한 방법으로서, 상기 동물에 젤시타빈의 유효량을 투여하기 전, 후 또는 동시에 ZD6474 또는 이의 약학적 허용 염의 유효량을 투여하는 것을 포함하며; ZD6474 및 젤시타빈은 각각 임의로 약학적 허용 부형제 또는 담체와 함께 투여될 수 있는 방법을 제공한다.
- [0024] 본 발명의 다른 측면에 따라, 약학적 허용 부형제 또는 담체와 함께, ZD6474 또는 이의 약학적 허용 염, 및 젤시타빈을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0025] 본 발명의 다른 측면에 따라, 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에 사용하기 위한, ZD6474 또는 이의 약학적 허용 염 및 젤시타빈을 포함하는 조합 생성물을 제공한다.
- [0026] 본 발명의 다른 측면에 따라, ZD6474 또는 이의 약학적 허용 염, 및 젤시타빈을 포함하는 키트를 제공한다.
- [0027] 본 발명의 다른 측면에 따라,
- [0028] a) 제1 단위 제형으로 ZD6474 또는 이의 약학적 허용 염;
- [0029] b) 제2 단위 제형으로 젤시타빈; 및
- [0030] c) 상기 제1 제형 및 제2 제형을 함유하기 위한 용기 수단
- [0031] 을 포함하는 키트를 제공한다.
- [0032] 본 발명의 다른 측면에 따라,
- [0033] a) 제1 단위 제형으로 약학적 허용 부형제 또는 담체와 함께 ZD6474 또는 이의 약학적 허용 염;
- [0034] b) 제2 단위 제형으로 약학적 허용 부형제 또는 담체와 함께 젤시타빈; 및
- [0035] c) 상기 제1 제형 및 제2 제형을 함유하기 위한 용기 수단
- [0036] 을 포함하는 키트를 제공한다.
- [0037] 본 발명의 다른 측면에 따라, 인간과 같은 온혈동물에서 항혈관형성 효과 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 생성하는 데 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의 ZD6474 또는 이의 약학적 허용 염 및 젤시타빈의 용도를 제공한다.
- [0038] 본 발명의 다른 측면에 따라, 인간과 같은 온혈동물에서 항암 효과의 생성에 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의 ZD6474 또는 이의 약학적 허용 염 및 젤시타빈의 용도를 제공한다.
- [0039] 본 발명의 다른 측면에 따라, 인간과 같은 온혈동물에서 항종양 효과를 생성하는 데 사용하기 위한 약제의 제조

에 있어서의 ZD6474 또는 이의 약학적 허용 염 및 젬시타빈의 용도를 제공한다.

- [0040] 본 발명의 다른 측면에 따라, 임의로 약학적 허용 부형제 또는 담체와 함께 ZD6474 또는 이의 약학적 허용 염의 유효량과, 젬시타빈의 유효량을 동시에, 순차적으로 또는 독립적으로, 이러한 치료를 필요로 하는 인간과 같은 온혈동물에 투여하는 것을 포함하는 조합 치료법을 제공하며, 이 때 상기 젬시타빈은 임의로 약학적 허용 부형제 또는 담체와 함께 투여할 수 있다.
- [0041] 상기 치료는 항혈관형성 효과 및/또는 혈관 투과성 감소 효과, 항암 효과 및 항종양 효과를 포함한다.
- [0042] 본원에서 정의된 본 발명의 조합 치료제는 상기 치료제의 각 성분을 동시에, 순차적으로 또는 독립적으로 투여하는 방법으로 투여할 수 있다. 본원에서 정의된 조합 치료제는 단독 치료로 적용할 수 있거나, 수술 또는 방사선 요법 또는 본 발명의 조합 치료제 외에 추가 화학요법제를 포함할 수 있다.
- [0043] 수술은 본원에서 설명한 ZD6474와 조합 치료제의 투여 전, 도중 또는 후에 부분적 종양 절제 또는 완전 종양 절제의 단계를 포함할 수 있다.
- [0044] 본 발명의 조합 치료제와 함께 임의로 사용될 수 있는 다른 화학요법제는 본원에서 참고인용된 WO 01/32651에 개시된 것들을 포함한다. 상기 화학치료는 다음 5개 치료제의 주요 범주를 포함할 수 있다:
- [0045] (i) 혈관 표적화 제제를 비롯한 다른 항혈관형성제;
- [0046] (ii) 세포증식 억제제;
- [0047] (iii) 생물학적 반응 변형제(예를 들어, 인터페론);
- [0048] (iv) 항체(예를 들어, 에드레콜로마브(edrecolomab)); 및
- [0049] (v) 의학 종양학에서 사용되는 것과 같은 항증식제/항신생물제 및 이의 조합.
- [0050] 본 발명의 조합 치료제와 함께 사용하기 위한 화학요법제의 특징에는 시스플라틴과 같은 백금 항암제로; 상기 조합은 폐암 및 방광암의 치료에 특히 유용할 것으로 기대된다.
- [0051] ZD6474, 젬시타빈 및 이온화 방사선의 삼중 조합의 투여는 ZD6474, 젬시타빈 및 이온화 방사선 중 어느 하나를 단독으로 사용하여 얻는 것보다, ZD6474 및 젬시타빈의 조합으로 얻는 것보다, ZD6474 및 이온화 방사선의 조합으로 얻는 것보다, 젬시타빈 및 이온화 방사선의 조합으로 얻는 것보다 훨씬 더 큰 효과(예, 항종양 효과)를 생성할 수 있다.
- [0052] 본 발명에 따라, 인간과 같은 온혈동물에서 항혈관형성 효과 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 생성하기 위한 방법으로서, 상기 동물에 젬시타빈의 유효량을 투여하기 전, 후 또는 동시에, 및 이온화 방사선의 유효량을 조사하기 전, 후 또는 동시에 ZD6474 또는 이의 약학적 허용 염의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0053] 본 발명의 다른 측면에 따라, 인간과 같은 온혈동물의 암을 치료하기 위한 방법으로서, 상기 동물에 젬시타빈의 유효량을 투여하기 전, 후 또는 동시에, 및 이온화 방사선의 유효량을 조사하기 전, 후 또는 동시에 ZD6474 또는 이의 약학적 허용 염의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0054] 본 발명의 다른 측면에 따라, 인간과 같은 온혈동물에서 고형 종양을 포함하는 암을 치료하기 위한 방법으로서, 상기 동물에 젬시타빈의 유효량을 투여하기 전, 후 또는 동시에, 및 이온화 방사선의 유효량을 조사하기 전, 후 또는 동시에 ZD6474 또는 이의 약학적 허용 염의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0055] 본 발명의 다른 측면에 따라 인간과 같은 온혈동물에서 항혈관형성 효과 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 생성하기 위한 방법으로서, 상기 동물에 젬시타빈의 유효량을 투여하기 전, 후 또는 동시에, 및 이온화 방사선의 유효량을 조사하기 전, 후 또는 동시에 ZD6474 또는 이의 약학적 허용 염의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공하며, 상기 ZD6474 및 젬시타빈은 각각 임의로 약학적 허용 부형제 또는 담체와 함께 투여할 수 있다.
- [0056] 본 발명의 다른 측면에 따라, 인간과 같은 온혈동물의 암을 치료하기 위한 방법으로서, 상기 동물에 젬시타빈의 유효량을 투여하기 전, 후 또는 동시에, 및 이온화 방사선의 유효량을 조사하기 전, 후 또는 동시에 ZD6474 또는 이의 약학적 허용 염의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공하며, 상기 ZD6474 및 젬시타빈은 각각 임의로 약학적 허용 부형제 또는 담체와 함께 투여할 수 있다.
- [0057] 본 발명의 다른 측면에 따라, 인간과 같은 온혈동물에서 고형 종양을 포함하는 암을 치료하기 위한 방법으로서,



상기 동물에 젤시타빈의 유효량을 투여하기 전, 후 또는 동시에, 및 이온화 방사선의 유효량을 조사하기 전, 후 또는 동시에 ZD6474 또는 이의 약학적 허용 범의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공하며, 상기 ZD6474 및 젤시타빈은 각각 임의로 약학적 허용 부형제 또는 담체와 함께 투여할 수 있다.

- [0058] 본 발명의 다른 측면에 따라, 이온화 방사선으로 치료 중인 인간과 같은 온혈동물에서 항혈관형성 효과 및/또는 혈관 투과성 감소 효과를 생성하는 데 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의 ZD6474 또는 이의 약학적 허용 범 및 젤시타빈의 용도를 제공한다.
- [0059] 본 발명의 다른 측면에 따라, 이온화 방사선으로 치료 중인 인간과 같은 온혈동물에서 항암 효과의 생성에 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의 ZD6474 또는 이의 약학적 허용 범 및 젤시타빈의 용도를 제공한다.
- [0060] 본 발명의 다른 측면에 따라, 이온화 방사선으로 치료 중인 인간과 같은 온혈동물에서 항종양 효과를 생성하는 데 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의 ZD6474 또는 이의 약학적 허용 범 및 젤시타빈의 용도를 제공한다.
- [0061] 본 발명의 다른 측면에 따라, 치료를 필요로 하는 인간과 같은 온혈동물에 임의로 약학적 허용 부형제 또는 담체와 함께 ZD6474 또는 이의 약학적 허용 범의 유효량의 투여, 및 임의로 약학적 허용 부형제 또는 담체와 함께 젤시타빈의 유효량을 투여 및 이온화 방사선의 유효량의 조사를 포함하는 조합 치료법을 제공하며, 상기 ZD6474, 젤시타빈 및 이온화 방사선은 동시에, 순차적으로 또는 독립적으로 및 임의의 순서로 투여할 수 있다.
- [0062] 이온화 방사선으로 치료 중인 인간과 같은 온혈동물은 ZD6474 및 젤시타빈을 포함하는 약제 또는 조합 치료제를 투여하기 전, 후 또는 동시에 이온화 방사선으로 치료 중인 인간과 같은 온혈동물을 의미한다. 예를 들어, ZD6474 및 젤시타빈을 포함하는 약제 또는 조합 치료제를 투여하기 1주일 전부터 1주일 후까지의 기간 내에 인간과 같은 상기 온혈동물에 이온화 방사선을 조사할 수 있다. 이는 ZD6474, 젤시타빈 및 이온화 방사선을 임의의 순서로 독립적으로 또는 순차적으로, 또는 동시에 투여할 수 있다는 것을 의미한다. 상기 온혈동물은 ZD6474, 젤시타빈 및 방사선의 각각의 효과를 동시에 겪을 수 있다.
- [0063] 본 발명의 한 측면에 따라, 이온화 방사선은 ZD6474 및 젤시타빈 중 하나를 투여하기 전, 또는 ZD6474 및 젤시타빈 중 하나를 투여한 후에 조사한다.
- [0064] 본 발명의 한 측면에 따라, 이온화 방사선은 ZD6474과 젤시타빈 모두를 투여하기 전, 또는 ZD6474과 젤시타빈 모두를 투여한 후에 조사한다.
- [0065] 본 발명의 한 측면에 따라 동물을 이온화 방사선으로 치료한 후 ZD6474을 온혈동물에 투여한다.
- [0066] 본 발명의 다른 측면에 따라, 본 발명의 치료 방법의 효과는 상기 치료제 각각의 성분을 단독으로, 즉 ZD6474 및 젤시타빈을 각각 단독으로 사용하거나 ZD6474, 젤시타빈 및 이온화 방사선을 각각 단독으로 사용한 효과의 합에 최소한 동등할 것이라 예상된다.
- [0067] 본 발명의 다른 측면에 따라, 본 발명의 치료 방법의 효과는 상기 치료제 각각의 성분을 단독으로, 즉 ZD6474 및 젤시타빈을 단독으로 사용하거나 ZD6474, 젤시타빈 및 이온화 방사선을 단독으로 사용한 효과의 합보다 더 클 것이라 예상된다.
- [0068] 본 발명의 다른 측면에 따라, 본 발명의 치료 방법의 효과는 시너지 효과일 것이라 예상된다.
- [0069] 본 발명에 따라, 예를 들어 반응의 범위, 반응 속도, 질병 진행까지의 시간 또는 생존 기간으로 측정했을 때 조합 치료제 중 하나 또는 그 외의 성분을 통상적인 투여량으로 투여하여 얻을 수 있는 것보다 치료 효과가 우수한 경우, 조합 치료제는 시너지 효과를 제공하는 것으로 정의된다. 예를 들어, ZD6474 또는 젤시타빈 또는 이온화 방사선을 단독으로 사용하여 얻을 수 있는 효과보다 치료 효과가 우수한 경우, 조합 치료제의 효과는 시너지 효과이다. 또한, ZD6474 또는 젤시타빈 또는 이온화 방사선 단독 투여에는 반응하지 않는 (또는 반응 정도가 낮은) 환자군에서 이로온 효과를 얻은 경우, 조합 치료제의 효과는 시너지 효과이다. 또한, 상기 성분 중 하나를 통상적인 투여량으로 투여하고, 다른 성분(들)은 감소된 투여량으로 투여하고, 예를 들어 반응의 범위, 반응 속도, 질병 진행까지의 시간 또는 생존 기간으로 측정했을 때 치료 효과가 조합 치료제 성분의 통상적인 양을 투여하여 얻을 수 있는 것과 동등한 경우, 상기 조합 치료제의 효과는 시너지 효과를 제공하는 것으로 정의된다. 특히, ZD6474 또는 젤시타빈 또는 이온화 방사선의 통상적인 투여량이 반응의 범위, 반응 속도, 질병 진행까지의 시간 또는 생존 데이터 중 하나 이상에 영향을 미치지 않고, 특히 반응 지속 시간에 대한 영향을 미치지 않지만 각 성분의 통상적인 투여량을 사용할 때 발생하는 것보다 문제성 부작용이 거의 일어나지 않도록 감소될 수 있는 경우 시너지 효과가 존재하는 것으로 간주된다.

- [0070] 상기한 바와 같이 본원에서 정의된 본 발명의 조합 치료제는 항혈관형성 효과 및/또는 혈관 투과성 감소 효과 면에서 중요하다. 신생혈관형성 및/또는 혈관 투과성의 증가는 암(백혈병, 다발성 골수종 및 림프종을 포함), 당뇨병, 건선, 류마티스성 관절염, 카포시 육종, 혈관종, 급성 및 만성 신병증, 죽종, 동맥 재협착, 자가면역성 질환, 급성 염증, 림프수종, 자궁내막증, 기능장애성 자궁 출혈 및 노인성 황반변성을 포함하는 망막 혈관 증식을 수반하는 안질환을 비롯한 각종 질병 상태에서 나타난다. 본 발명의 조합 치료제는 암과 카포시 육종과 같은 질병의 예방 및 치료에 특히 유용할 것이라 예상된다. 특히 본 발명의 상기 조합 치료제는 예를 들어 결장, 췌장, 방광, 유방, 전립선, 폐 및 피부의 원발성 및 재발성 고형 종양의 성장을 유리하게 지연시킬 것이라 예상된다. 더 구체적으로 본 발명의 조합 치료제는 췌장암 및 폐암(예, 중피종 및 비소세포성 폐암(NSCLC))의 종양 성장을 유리하게 지연시킬 것이라 예상된다. 더 구체적으로 본 발명의 상기 조합 치료제는 백혈병, 다발성 골수종 및 림프종을 포함하는 VEGF와 관련된 임의의 형태의 암을 저해하고, 또한 예를 들어 VEGF 관련 원발성 및 재발성 고형 종양의 성장을 저해할 것이라 기대되며, 특히 예를 들어 결장, 췌장, 방광, 유방, 전립선, 폐, 외음부 및 피부의 특정 종양, 특히 NSCLC를 포함하는, 종양의 성장 및 전이를 위해 VEGF에 크게 의존하는 종양의 성장을 저해할 것이라 기대된다.
- [0071] 본 발명의 다른 측면에서, 임의로 이온화 방사선과 병용되는 ZD6474 및 젬시타빈은 VEGF와 관련된 원발성 및 재발성 고형 종양, 특히 종양의 성장 및 전이를 위해 VEGF에 크게 의존하는 종양의 성장을 저해할 것이라 기대된다.
- [0072] 본 발명의 다른 측면에서, 임의로 이온화 방사선과 병용되는 ZD6474 및 젬시타빈은 VEGF 및 EGF 모두와 관련된 원발성 및 재발성 고형 종양, 특히 종양의 성장 및 전이를 위해 VEGF 및 EGF에 크게 의존하는 종양의 성장을 저해할 것이라 기대된다.
- [0073] 본원에서 설명한 조성물은 경구 투여용(예, 정제 또는 캡슐), 비강 투여용 또는 흡입 투여용(예, 분말 또는 용액), (정맥, 피하, 근육내, 혈관내 또는 주입을 포함하는) 비경구 주사용(예, 멸균 용액, 현탁액 또는 에멀션), 국소 투여(예, 연고 또는 크림), 직장 투여용(예, 좌약)으로 적절한 형태일 수 있고, 투여 경로는 종양으로의 직접 주입 또는 국소 전달 또는 국부 전달에 의한 투여 경로일 수 있다. 본 발명의 다른 구체예에서, 조합 치료제의 ZD6474는 내시경, 기관내, 병변내, 경피, 정맥내, 피하, 복강내 또는 종양내 전달에 의해 투여될 수 있다. 바람직하게 ZD6474는 경구 투여한다. 일반적으로 본원에서 설명한 조성물은 통상적인 부형제를 사용하여 통상적인 방법으로 제조할 수 있다. 본 발명의 조성물은 편리하게 단위 제형으로 제공된다.
- [0074] ZD6474는 일반적으로 동물 체면적  $1\text{ m}^2$  당  $10\sim500\text{ mg}$ (예를 들어 인간의 경우 약  $0.3\sim15\text{ mg/kg}$ 임) 범위 내의 단위 투여량으로 온혈 동물에 투여할 것이다. 예를 들어  $0.3\sim15\text{ mg/kg}$ , 바람직하게는  $0.5\sim5\text{ mg/kg}$  범위의 단위 투여량이 고려되며, 이는 일반적으로 치료적 유효 투여량이다. 정제 또는 캡슐과 같은 단위 제형은 대개, 예를 들어  $25\sim500\text{ mg}$ 의 활성 성분을 함유할 것이다. 바람직하게  $0.5\sim5\text{ mg/kg}$  범위의 1일 투여량을 사용한다.
- [0075] 젬시타빈은 알려진 임상학적 관습에 따라 투여할 수 있다. 예를 들어 NSCLC에서 젬시타빈의 권장량은 30분간의 정맥 주입에 의해  $1000\text{ mg/m}^2$ 를 투여하는 것이다. 이는 주 1회로 3주간 반복한 후 1주의 휴식기를 두어 실시한다. 이어서 4주 주기를 반복할 수 있다. 환자가 과도한 독성을 겪을 경우 투여량의 감소가 필요할 것이다. 췌장암의 경우 젬시타빈의 권장량은 30분간의 정맥 주입에 의해  $1000\text{ mg/m}^2$ 를 투여하는 것이다. 이는 주 1회로 7주간 반복한 후 1주의 휴식기를 두어 실시할 수 있다. 후속 주기는 매 4주 중 연속 3주 동안 주 1회 주입으로 구성될 수 있다. 환자가 과도한 독성을 겪을 경우 투여량 감소가 필요할 것이다.
- [0076] 투여량과 일정은 환자의 특정 질병 상태 및 전반적인 건강 상태에 따라 달라질 수 있다. 본 발명의 조합 치료제 외에 하나 이상의 추가 화합요법제를 사용하는 경우, 투여량과 일정은 달라질 수 있다. 일정은 임의의 특정 환자를 치료하는 의사가 결정할 수 있다.
- [0077] 방사선요법은 임상 방사선요법에서 알려진 관습에 따라 투여할 수 있다. 이온화 방사선의 조사량은 임상 방사선요법에서의 사용량으로 알려진 용량이 될 수 있다. 사용된 방사선 치료는 예를 들어  $\gamma$ -선, X-선 및/또는 방사선 동위원소로부터의 방사선의 유도 전달의 사용을 포함할 것이다. 마이크로파 및 UV-방사선과 같은 다른 형태의 DNA 손상 인자도 본 발명에 포함된다. 예를 들어 매일  $1.8\sim2.0\text{ Gy}$ 의 선량으로, 5~6주 동안 한 주에 5일 X-선을 투여할 수 있다. 일반적으로 분할 선량의 총량은  $45\sim60\text{ Gy}$  범위에 있을 것이다. 단일 다량 투여, 예를 들어  $5\sim10\text{ Gy}$ 를 방사선요법 과정의 한 부분으로 투여할 수 있다. 단일 투여는 외과수술시 투여할 수 있다. 예를 들어 수일간 시간 당  $0.1\text{ Gy}$ 로, 일정기간 동안 정기적으로 소량의 X-선을 투여하는 다분할 방사선요법을 사용할 수 있다. 방사선 동위원소의 투여량 범위는 광범위하게 달라지고, 동위원소의 반감기, 방출 방사선의 강도 및



유형 및 세포에 의한 흡수에 좌우된다.

[0078] 상기한 바와 같이 특정 질병 상태의 치료 또는 예방에 필요한 각 치료의 투여량 정도는 치료 받는 환자, 투여 경로 및 치료 중인 병의 심각성에 따라 당연히 달라질 것이다. 따라서 최적 투여량은 임의의 특정 환자를 치료 중인 의사가 결정할 수 있다. 예를 들어, 독성을 감소시키기 위해 조합 치료제의 성분의 상기한 복용량을 감소시키는 것이 필요하거나 바람직할 수 있다.

[0079] 본 발명은 ZD6474, 또는 ZD6474의 염과 젬시타빈의 조합물에 관한 것이다.

[0080] 약학 조성물에 사용하기 위한 ZD6474의 염은 약학적 허용 염일 것이나, ZD6474 및 이의 약학적 허용 염의 생성에는 다른 염이 사용될 수 있다. 상기 염은 약학적 허용 양이온을 공급하는 무기 염기 또는 유기 염기로 형성할 수 있다. 무기 염기 또는 유기 염기를 가진 상기 염은 예를 들어 알칼리 금속 염(예, 나트륨염 또는 칼륨염), 알칼리 토금속(예, 칼슘염 또는 마그네슘염), 암모늄염 또는 예를 들어 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 피레리딘, 모르폴린 또는 트리스-(2-히드록시에틸)아민을 가진 염을 포함한다.

[0081] ZD6474는 ZD6474를 제조하기 위한 공지된 임의의 방법으로 합성할 수 있다, 예를 들어, ZD6474는 WO 01/32651에 개시된 임의의 방법(예를 들어, WO 01/32651의 실시예 2(a), 2(b) 및 2(c)에 개시된 방법)에 따라 제조할 수 있다.

[0082] 젬시타빈은 시판된다.

[0083] 하기 시험은 젬시타빈과 병용되는 ZD6474의 활성을 입증하기 위해 사용할 수 있다.

### 실시예

[0084] 누드 마우스에서 직접으로 성장하는 원발성 췌장 종양 성장 및 전이에 대한 ZD6474 및 젬시타빈 치료의 효과를 조사하기 위한 모델

[0085] 누드 마우스(그룹 당 10 마리) 췌장에  $1 \times 10^6$  L3.6p1 인간 췌장암 세포를 주입하였다. 상기 마우스에 종양 주입 8 일 후 하기의 치료법 중 하나를 실시하였다:

[0086] 그룹 1 - 매일 식염수를 경구 투여한 대조군;

[0087] 그룹 2 - 하루 한번 ZD6474의 투여(50 mg/kg 경구 위관영양법);

[0088] 그룹 3 - 매주 2번의 젬시타빈(치료하는 주마다 2일째와 5일째)(복강 주사(i.p.)로 100 mg/kg);

[0089] 그룹 4 - 하루 한번 ZD6474의 투여(50 mg/kg 경구 위관영양법) 및 매주 2번의 젬시타빈(치료하는 주마다 2일째와 5일째) (GEM:100 mg/kg i.p.).

[0090] 종양 세포 주입 32일 후 상기 동물은 희생되었다.

[0091] 췌장 종양, 간 전이, 림프절 전이 및 복막 암종의 발생률을 구하였다. 원발성 췌장 종양의 중량을 측정하였다. 현미경으로 확대한 모든 림프절 및 간 결절은 조직병리학으로 확인하였다(H & E 염색).

[0092] 결과는 표 1에 나타나 있다.

### 표 1

치료 그룹	췌장 종양 발 생률	간 전이 발 생률	림프절 전이 발생률	복막 암종 발 생률	종양 중량 평균 +/- std dev	체중 평균 +/- std dev
대조군	10/10	6/10	10/10	3/10	mg 1231 +/- 290	g 21.4 +/- 2.2
ZD6474	10/10	1/10	3/10	1/10	541 +/- 201	19.1 +/- 2.9
젬시타빈	9/9	4/9	9/9	3/9	836 +/- 291	21.7 +/- 2.1
ZD6474 + 젬 시타빈	5/5	0/5	1/5	0/5	308 +/- 129	19.3 +/- 3.4

[0094] 대조군 종양의 평균 중량(1231 mg)과 비교했을 때, 처리된 동물의 종양은 평균 중량이 836 mg(젬시타빈), 541 mg(ZD6474) 및 308 mg(젬시타빈 + ZD6474)에 이르렀다. 간 전이는 대조군에서 6/10 및 젬시타빈으로 처리된 동물에서 4/9였지만, ZD6474 또는 조합 치료제로 처리한 동물에서는 각각 1/10 및 0/5만이 간 전이를 나타냈다. 림프절 전이는 대조군에서 10/10 및 젬시타빈으로 처리된 동물에서는 9/9였지만, ZD6474 또는 조합 치료제로 처리한 동물에서는 각각 3/10 및 1/5만이 림프절 전이를 나타냈다.