



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

(11) 공개번호 10-2013-0088908  
 (43) 공개일자 2013년08월08일

- |  |   |
|--|---|
| (51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br><i>A61K 31/437</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)<br>(21) 출원번호 10-2013-7020095( <b>분할</b> )<br>(22) 출원일자(국제) 2009년06월17일<br>심사청구일자 <b>없음</b><br>(62) 원출원 <b>특허</b> 10-2010-7028348<br>원출원일자(국제) 2009년06월17일<br>심사청구일자 2010년12월16일<br>(85) 번역문제출일자 2013년07월29일<br>(86) 국제출원번호 PCT/US2009/047643<br>(87) 국제공개번호 <b>WO 2010/008744</b><br>국제공개일자 2010년01월21일<br>(30) 우선권주장<br>61/073,330 2008년06월17일 미국(US) | (71) 출원인<br><b>와이어쓰 엘엘씨</b><br>미합중국 뉴저지 매디슨 파이프 지랄다-팜즈 (우<br>편번호 07940-0874)<br>(72) 발명자<br><b>자카르축, 찰스</b><br>미국 01886 매사추세츠주 웨스트포드 애비 로드 5<br>(74) 대리인<br><b>양영준, 양영환</b> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 **HK I-272 및 비노렐빈을 함유하는 항신생물성 조합물**

**(57) 요약**

신생물 치료에서의 HKI-272 화합물 및 비노렐빈 화합물의 조합물을 제공한다. 임의로는 기타 다른 항-신생물제, 또는 면역조절제와 함께 조합하여 상기 조합물을 사용함으로써 전이성 유방암을 포함하는 유방암과 폐암을 비롯한 신생물을 치료하기 위한 요법, 키트 및 방법 또한 기술한다.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

비노렐빈 화합물을 투여하는 단계; 및  
HKI-272 화합물을 투여하는 단계  
를 포함하는, 대상체에서 신생물을 치료하는 요법.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 투여 단계가 공동으로, 순차적으로, 동시에, 특정 순서대로, 또는 특정 시간적 관계에 따라 진행되는 것인 요법.

### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 비노렐빈 화합물이 단위 용량으로 투여되는 요법.

### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 HKI-272 화합물이 단위 용량으로 투여되는 요법.

### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 비노렐빈 화합물이 비노렐빈인 요법.

### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 HKI-272 화합물이 HKI-272인 요법.

### 청구항 7

제1항에 있어서, 상기 비노렐빈 화합물 및 상기 HKI-272 화합물 중 하나 또는 둘 다가 상기 대상체에게 정맥내로 전달되는 요법.

### 청구항 8

제1항에 있어서, 상기 비노렐빈 화합물 및 상기 HKI-272 화합물 중 하나 또는 둘 다가 상기 대상체에게 경구적으로 전달되는 요법.

### 청구항 9

제1항에 있어서, 상기 신생물이 HER-2의 과다발현 또는 증폭과 연관이 있는 것인 요법.

### 청구항 10

제1항에 있어서, 상기 신생물이 전이성인 것인 요법.

### 청구항 11

제1항에 있어서, 상기 신생물이 폐암, 유방암, 골수종, 전립선암, 두경부암, 이행 세포 암종, 자궁경부의 소세포 신경내분비 암종, 및 자궁경부의 대세포 신경내분비 암종으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 요법.

### 청구항 12

제11항에 있어서, 상기 신생물이 유방암인 요법.

### 청구항 13

제12항에 있어서, 상기 유방암이 전이성 HER-2-양성 유방암인 요법.

### 청구항 14

제1항에 있어서, 상기 신생물이 진행성 고형 종양인 요법.

**청구항 15**

제1항에 있어서, 상기 비노렐빈 화합물이 적어도 약 20 mg/L의 양으로 투여되는 요법.

**청구항 16**

제15항에 있어서, 상기 비노렐빈 화합물이 약 20 내지 약 25 mg/L의 양으로 투여되는 요법.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 상기 비노렐빈 화합물이 약 25 mg/L의 양으로 투여되는 요법.

**청구항 18**

제1항에 있어서, 상기 HKI-272 화합물이 적어도 약 120 mg의 양으로 투여되는 요법.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 상기 HKI-272 화합물이 적어도 약 160 mg의 양으로 투여되는 요법.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 상기 HKI-272 화합물이 적어도 약 240 mg의 양으로 투여되는 요법.

**청구항 21**

제4항에 있어서, 상기 단위 용량이 정제인 것인 요법.

**청구항 22**

제1항에 있어서, 상기 HKI-272 화합물이 매일 투여되는 요법.

**청구항 23**

제1항에 있어서, 상기 HKI-272 화합물이 적어도 1일 1회 투여되는 요법.

**청구항 24**

제1항에 있어서, 상기 HKI-272 화합물이 상기 요법의 1일째에 투여되는 요법.

**청구항 25**

제10항에 있어서, 상기 HKI-272 화합물이 상기 요법의 2일째에 투여되는 요법.

**청구항 26**

제1항에 있어서, 상기 HKI-272 화합물이 적어도 2주 연속하여 투여되는 요법.

**청구항 27**

제1항에 있어서, 적어도 하나의 제약학상 허용되는 담체를 추가로 포함하는 제약 조성물.

**청구항 28**

제1항에 있어서, 방사선 치료를 추가로 포함하는 요법.

**명세서**

**배경기술**

[0001] 유방암은 여성들이 가장 빈번하게 진단받게 되는 암성 종양으로서, 이는 전세계 여성의 암 관련 사망의 양대 원 인 중 하나이다. 전세계에서 유방암의 발병율은 증가하고 있으며, 향후 10년 후에는 500만명의 여성이 상기 질

환을 앓게 될 것으로 예측된다. 치료를 통해 증상을 제어하고, 생존 기간을 연장시킬 수 있으며, 삶의 질을 유지시킬 수 있다. 그러나, 치유 목적으로 치료를 받는 모든 환자 중 약 40% 내지 50%에서 불치의 전이성 질환이 발병하게 될 것이다. 전이성 유방암에 대한 치료법은 없기 때문에 현 치료학적 목적은 완화시키는 것이다.

- [0002] 수개의 암 유형에서는 탈조절된 성장 인자 신호 전달이 관찰되는데, 이는 ErbB 수용체의 과활성화와 연관되어 있다. ErbB 수용체 패밀리는 ErbB-1 (HER-1, 표피 성장 인자 수용체 (EGFR)로도 알려져 있다), ErbB-2 (*neu* 또는 HER-2로도 알려져 있다), HER-3 (ErbB-3으로도 알려져 있다), 및 HER-4 (ErbB-4로도 알려져 있다)를 포함한다. ErbB-1의 과다발현은 비소세포 폐암 (NSCLC) (40%-80%), 유방암 (14%-91%), 및 췌장암 (30%-89%)에서 관찰된다. NSCLC에서는 또한 환자 중 10% 내지 30%에서 ErbB-1의 증폭의 돌연변이에 의한 활성화가 일어난다.
- [0003] 보통은 *erbB-2* 유전자 증폭으로부터 일어나는 ErbB-2의 과다발현은 전이성 유방암 (MBC)을 앓는 환자 중 25% 내지 30%의 환자의 종양 조직에서 관찰되는데, 이는 악성 전환과 연관되어 있다. ErbB-2 과다발현은 보통 암 발생의 모든 단계에서 종양 표현형이 더욱 침습적이고, 총체적 예후가 더욱 열악하며, 재발 시간이 더욱 빠른 것과 연관이 있다. MBC를 앓는 여성에서 상기와 같은 과다발현은 안트라사이클린/알킬레이터(alkylator) 또는 탁산에 근간을 둔 화학요법을 사용한 치료법에 대하여 상대적인 내성을 부여한다. 종양발생에서의 ErbB-2 과다발현은 주로 유방암에서 연구되기는 했지만, 기타 다른 암에서도 역시 관찰되기도 한다.
- [0004] 현재의 암 치료제들 중 특히 ErbB-2의 과다발현을 특징으로 하는 것은 비노렐빈, 트라스투주맙 및 HKI-272이다. 광범위한 항종양 활성을 갖는 반합성 빈카 알칼로이드인 비노렐빈은 미세관 파괴를 통해 작용을 한다. 비노렐빈은 빈크리스틴 또는 빈블라스틴보다 더 낮은 신경독성 프로필을 나타낸다. 비노렐빈은 치료학적 농도에서 축삭 미세관에 대하여 빈크리스틴 또는 빈블라스틴보다 더 낮은 독성을 나타내었다. 진행성 유방암을 앓는 대상체에서 수행된 연구에서, 단일 제제로서 비노렐빈을 사용한 치료법은 적어도 기타 다른 화학요법만큼 효능이 있기는 하였지만, 독성 위험은 더 낮았다. 그러나, 다수의 기존 항암 치료법과 함께 병용할 경우 독성 위험은 증가하게 된다.
- [0005] 트라스투주맙 (헤르셉틴(HERCEPTIN)® 약물)은 ErbB-2의 세포외 도메인에 대해 특이적인 인간화된 모노클로날 항체이다. 상기 약물은 제1선 치료 중인 전이성 유방암에서, 또는 화학요법 이후 종양이 진행되고 있는 환자에서 단독으로 또는 탁산과 조합하여 사용될 때 유의적인 임상적 이익과 유의적인 항종양 활성을 나타낸다. 생존이 개선되었기 때문에 트라스투주맙에 근간을 둔 요법이 ErbB-2-양성 MBC를 앓는 여성에 대한 치료의 기준이 되어왔다. 진행성 또는 전이성 질환을 앓는 여성의 경우, 트라스투주맙 치료에도 불구하고 유방암은 결국 재발하게 된다. 트라스투주맙에 근간을 둔 요법은 또한 잠재적인 심장 독성과도 연관이 있다. 특정 유방암 세포는 예로서, 세포외 도메인 ErbB-2 수용체의 절단과 같은 2차적인 ErbB-2 돌연변이 발생으로 인해 트라스투주맙에 대하여 내성을 띠게 된다. 상기와 같은 돌연변이를 통해 상기 항체가 인식하지 못하는 암 세포가 생성될 수 있다.
- [0006] 최근 연구에서는 비노렐빈 또는 탁산 (카르보플라틴을 포함하거나, 포함하지 않는 파클리탁셀, 또는 도세탁셀)과 함께 조합된 트라스투주맙을 사용하여 ErbB-2를 과다발현하는 MBC를 앓는 대상체를 치료하였다. 예상대로, 트라스투주맙 및 비노렐빈의 조합물을 사용하였을 때 관찰된 것으로서 가장 빈번한 등급의 독성은 호중구감소증이었다.
- [0007] HKI-272는 표피 성장 인자 수용체 (ErbB-1 또는 EGFR), ErbB-2 (HER-2), 및 ErbB-4 (HER-4)에 대해 특이적인 비가역적 pan-ErbB 수용체 저해제인 소분자이다. HKI-272는 수용체의 세포내 아데노신 트리포스페이트 (ATP) 결합 부위와의 결합을 통해 수용체의 키나제 활성을 차단한다. HKI-272는 세포 증식을 저해하는 것에 부합되는 투여량에서 세포의 ErbB 수용체 자가인산화를 차단한다. 시험관내에서 HKI-272는 단독으로 ErbB-1, ErbB-2, 및 HER-4의 키나제 활성을 저해시키고, 유방 및 폐 종양 세포주를 포함하는 종양 세포의 성장을 저해시키며, 제피티닙 또는 엘로티닙에 대하여 내성을 띠는 폐암 세포의 성장을 잠재적으로 저해시킨다. 생체내에서 HKI-272는 이종이식 동물 모델에서 종양 성장을 차단한다. 전반적으로, HKI-272는 시험관내에서는 2개의 키나제에 대하여 등가인 활성을 나타내기는 하지만, 생체내에서는 ErbB-2-의존성 종양보다는 ErbB-1-의존성 종양에 대하여 더 낮은 잠재능을 나타낸다.
- [0008] 당업계에서는 전이성 유방암 및 고형 종양 치료에 유용한 치료 방법, 요법, 조성물 및 키트에 대해서 여전히 요구되고 있다.

**발명의 내용**

- [0009] **본 발명의 요약**
- [0010] 본 발명은 암, 예로서, 고형 종양 및 전이성 유방암의 치료를 위해 HKI-272 화합물 및 비노렐빈 화합물을 사용하는 요법, 조성물 및 방법을 제공함으로써 당업계의 상기와 같은 요구를 처리한다.
- [0011] 하나의 국면에서, 대상체에서 신생물을 치료하는 요법을 제공하며, 이러한 요법은 비노렐빈 화합물을 투여하는 단계, 및 HKI-272 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 바람직하게, 비노렐빈 화합물은 비노렐빈이고, HKI-272 화합물은 HKI-272이다. 하나의 실시양태에서, 신생물은 유방암이다.
- [0012] 또다른 국면에서, 대상체에서 HER-2의 과다발현 또는 증폭과 연관이 있는 고형 종양을 치료하는 방법을 제공하되, 여기서, 상기 요법의 1주기는 21일을 포함한다. 상기 요법은 주기 1일째를 시작으로 하여 적어도 하나의 단위 용량의 HKI-272를 경구적으로 투여하고, 주기 1일째 및 8일째 적어도 하나의 단위 용량의 비노렐빈을 정맥내로 투여하는 것을 포함한다.
- [0013] 추가의 국면에서, 대상체에서 HER-2의 과다발현 또는 증폭과 연관이 있는 전이성 암을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 요법의 1주기는 21일을 포함하고, 상기 요법은 주기 2일째를 시작으로 하여 적어도 하나의 단위 용량의 HKI-272를 경구적으로 투여하고, 주기 1일째 및 8일째 적어도 하나의 단위 용량의 비노렐빈을 정맥내로 투여하는 것을 포함한다.
- [0014] 추가의 또다른 국면에서, 포유동물에서의 신생물 치료에서 동시에, 별개로 또는 순차적으로 사용하기 위한 조합된 제제로서 비노렐빈 화합물 및 HKI-272 화합물을 포함하는 제품을 제공한다.
- [0015] 다른 추가의 국면에서, 한 개체의 포유동물에서 신생물을 치료하기 위한 제약학적 팩을 제공하며, 이는 (a) 적어도 하나의 단위 용량의 비노렐빈; 및 (b) 적어도 하나의 단위 용량의 HKI-272를 포함한다.
- [0016] 또다른 국면에서, 제약 조성물을 기술하며, 이는 비노렐빈, HKI-272, 및 적어도 하나의 제약학적 허용되는 담체를 포함한다.
- [0017] 추가의 또다른 국면에서, 그를 필요로 하는 포유동물에서 HER-2의 과다발현 또는 증폭과 연관이 있는 신생물을 치료하는 방법을 제공하며, 이는 단위 용량의 비노렐빈 화합물을 투여하고, 단위 용량의 HKI-272 화합물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0018] 본 발명의 기타 다른 국면과 이점은 하기 제시하는 본 발명의 상세한 설명으로부터 쉽게 자명해질 것이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0019] **본 발명의 설명**
- [0020] 본 발명은 암 치료를 위해 HKI-272 화합물 및 비노렐빈 화합물의 조합물을 사용하는 조성물, 방법, 및 요법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 본 발명은 신생물 치료용의, HKI-272 및 비노렐빈을 포함하는 조성물을 제공한다. 포유동물에서의 신생물 치료에서 동시에, 별개로 또는 순차적으로 사용하기 위한 것으로 제조된, HKI-272 및 비노렐빈을 함유하는 제품 또한 제공한다. 본 발명은 또한 유방암의 초기 단계에 대한 애주번트 및/또는 신생애주번트(neoadjuvant) 요법으로서 유용하다. 또다른 실시양태에서, 본 발명은 HKI-272 화합물 및 비노렐빈 화합물의 병용 사용 또는 병용 투여를 위한 방법을 제공한다.
- [0021] **치료학적 요법 및 그의 성분**
- [0022] 이론에 제한되는 것을 원치 않으면서, 본 발명자들은 HKI-272가 세포외 도메인보다는 세포내 ErbB-2 키나제를 표적하기 때문에 신생물 치료를 위해서는 HKI-272 및 비노렐빈의 조합물이 바람직할 수 있다고 가정하였다. 따라서, 이러한 조합물은 트라스투주맙 및 비노렐빈의 치료학적 조합물과는 상이한 감소 및 내성 기전을 나타내며, 이로써 그보다는 우수한 이점을 나타낸다. 추가로, 수용체의 ATP 결합 포켓 중 표적화된 시스테인 잔기에의 비가역적 결합을 통한 HKI-272의 티로신 키나제 저해 활성으로 인해 HKI-272 및 비노렐빈의 조합물이 기타 다른 pan-ErbB 저해제와 비노렐빈의 조합물보다 더욱 유효할 것으로 예측된다.
- [0023] 이러한 방법, 조합물 및 제품은 각종 신생물, 특히, HER-2의 과다발현 또는 증폭과 연관이 있는 신생물의 치료에 유용하다. 하나의 실시양태에서, 신생물은 고형 종양 또는 진행성 고형 종양이다. 추가의 실시양태에서, 신생물은 전이성이다. 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 바와 같이 치료될 수 있는 신생물로는 예로서, 폐암 (예로서, 기관지폐포암종 및 비소세포 폐암), 유방암 (예로서, 전이성 유방암 및 HER-2-양성 유방암), 전립선암, 골수종, 두경부암, 이행 세포 암종, 자궁경부의 소세포 및 대세포 신경내분비 암종을 포함한다. 추가의

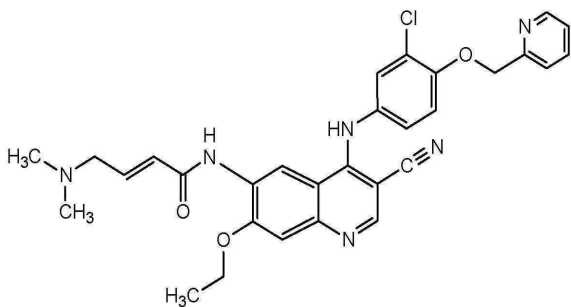
또다른 실시양태에서, 신생물은 트라스투주맵에 대하여 내성을 띤다.

[0024] 본원에 기술된 요법, 방법, 및 조성물은 성분, 즉, HKI-272 화합물 및 비노렐빈 화합물을 공동으로, 동시에, 순차적으로 또는 별개로 투여하는 것을 포함한다. 본원에서 사용되는 바, "조성물"이라는 용어는 2개 이상의 성분이 혼합되어 있는 제약 조성물, 성분이 공동으로, 동시에, 순차적으로 또는 별개로 투여될 수 있도록 개별적으로 패키징되어 있는 물질의 조성물, 예로서, 제약학적 키트 및 팩, 둘 다를 포함하는 것으로 한다. 본 발명의 하나의 국면에서, "조합물"은 HKI-272 및 비노렐빈 화합물을 동시에 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 추가의 국면에서, "조합물"은 HKI-272 및 비노렐빈 화합물을 순차적으로 투여하는 것을 포함한다. 하나의 실시양태에서, HKI-272는 비노렐빈 화합물 이전에 투여한다. 또다른 실시양태에서, 비노렐빈 화합물은 HKI-272 화합물 이전에 투여한다. 또다른 국면에서, "조합물"은 본 조합물의 두 성분을 서로에 대한 특정 시간에 특정량으로 투여하는 것인 특정 치료 요법에서 HKI-272 및 비노렐빈 화합물을 별개로 투여하는 것을 포함한다. 하나의 실시양태에서, HKI-272 및 비노렐빈 화합물의 조합물은 HKI-272 화합물을 단독으로, 또는 비노렐빈 화합물을 단독으로 투여하였을 때 달성할 수 있는 것보다 더욱더 유익한 치료학적 효과를 가져온다. 상기 제제를 순차적으로 또는 별개로 투여하는 경우, 2차 성분을 투여할 때의 지연으로 인해 예로서는, 병용 요법이 제공하는 이점이 손실되지 않아야 한다.

[0025] 하나의 실시양태에서, HKI-272 및 비노렐빈 화합물의 조합물이 특히 전이성 유방암 치료에 매우 적당하다. 또다른 실시양태에서, HKI-272 및 비노렐빈 화합물의 조합물이 유방암, 신장암, 방광암, 구강암, 후두암, 식도암, 위암, 결장암, 난소암, 및 폐암, 및 다낭성 신장 질환의 치료에 매우 적당하다.

[0026] 특별히 언급되는 경우를 제외하면, 본원에서 사용되는 "개체," "대상체" 및 "환자"라는 용어는 상호교환적으로 사용되며, 이는 포유동물, 바람직하게는, 마우스, 래트, 기타 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 인간을 제외한 영장류, 및 인간을 비롯한, 임의의 동물을 지칭한다. 바람직하게, "개체," "대상체" 또는 "환자"라는 용어는 인간을 지칭한다. 특정 환경하에서, 상기 용어는 실험용 동물, 예로서, 토끼, 래트, 및 마우스, 및 기타 다른 동물을 지칭한다. 대부분의 실시양태에서, 대상체 또는 환자는 치료학적인 치료를 필요로 한다. 따라서, 본원에서 사용되는 "대상체" 또는 "환자"라는 용어는 HKI-272 및 비노렐빈 화합물을 투여받을 수 있는 임의의 포유동물 환자 또는 대상체를 의미한다. 하나의 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따른 치료법에 대하여 대상 환자를 확인하기 위해서 승인받은 스크리닝 방법을 사용하여 표적화되거나 의심이 되는 질환 또는 병태와 연관된 위험 인자를 측정하거나, 대상체에서의 현 질환 또는 병태의 상태를 측정할 수 있다. 이러한 스크리닝 방법으로는 예를 들면, 표적화되거나 의심이 되는 질환 또는 병태와 연관된 위험 인자를 측정하는 종래의 후처리 작업을 포함한다. 이들 및 기타 다른 통상의 방법을 통해 의사들은 본 발명의 방법 및 제제를 사용하는 요법을 필요로 하는 환자를 선택할 수 있다. 하나의 실시양태에서, "개체," "대상체" 또는 "환자"는 이전에 화학요법적 치료를 받은 적이 없을 수도 있다. 또다른 실시양태에서, "개체," "대상체" 또는 "환자"는 이전에 화학요법적 치료를 받은 적이 있을 수도 있다. 또다른 실시양태에서, "개체," "대상체" 또는 "환자"는 이전에 아닐로퀴나졸린 부류의 저해제를 투여받은 적이 있을 수도 있다. 추가의 실시양태에서, "개체," "대상체" 또는 "환자"는 아닐로퀴나졸린 부류의 저해제로서 라파티닙 또는 게프티닙을 투여받은 적이 있을 수도 있다. 기술된 조합물을 사용한 치료법을 수행하기 이전에 환자가 갖는 혈구 개수는 본원에 기술된 조합물의 투여를 허용할 정도로 충분히 안정적인 것이 바람직하다. 하나의 실시양태에서, 비노렐빈 및 HKI-272 화합물의 투여 이전에 환자가 갖는 호중구 계수는 적어도 1500개이다. 또다른 실시양태에서, 비노렐빈 및 HKI-272 화합물의 투여 이전에 환자가 갖는 혈소판 계수는 적어도 100,000/L이다.

[0027] 하나의 실시양태에서, 본원에서 사용되는 바, "HKI-272 화합물"은 하기의 중심 구조식을 갖는 화합물, 또는 그의 유도체 또는 제약학적 허용되는 염을 지칭한다:

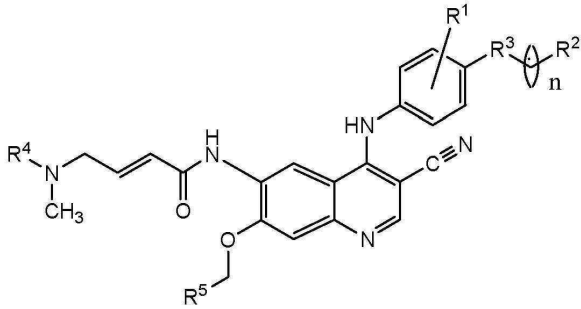


[0028] 적합한 유도체로는 예로서, 에스테르, 에테르, 또는 카르바메이트를 포함할 수 있다. 상기 나타낸 중심 구조식

[0029]

은 특히 HKI-272 화합물로서, 이는 HKI-272로 명명되며, 화학명 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(디메틸아미노)-2-부텐아미드를 갖는다. 하나의 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물 및 방법에서 유용한 HKI-272 화합물은 HKI-272이다.

[0030] 또다른 실시양태에서, HKI-272 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



[0031]

[0032] 상기 식에서,

[0033] R<sup>1</sup>은 할로젠이고;

[0034] R<sup>2</sup>는 피리디닐, 티오페닐, 피리미디닐, 티아졸릴, 또는 페닐이되, 여기서, R<sup>2</sup>는 3개 이하의 치환체로 임의로 치환되며;

[0035] R<sup>3</sup>은 O 또는 S이고;

[0036] R<sup>4</sup>는 CH<sub>3</sub> 또는 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>이며;

[0037] R<sup>5</sup>는 CH<sub>3</sub> 또는 CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이고;

[0038] n은 0 또는 1이다.

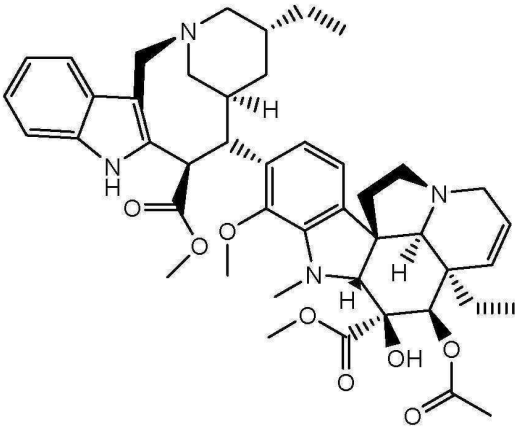
[0039] 본원에서 사용되는 바, "할로젠"이라는 용어는 Cl, Br, I, 및 F를 지칭한다.

[0040] 그 중 HKI-272가 하나의 종인 이들 HKI-272 화합물은 잠재적인 HER-2 저해제로서 작용할 수 있는 능력을 특징으로 한다. 예를 들면, 미국 특허 번호 제6,288,082호 및 제6,297,258호, 및 미국 특허 출원 공개 번호 제2007/0104721호 (이들은 본원에 참고로 포함된다)를 참조할 수 있다. 이들 화합물 및 그의 제조 방법은 미국 특허 출원 공개 번호 제2005/0059678호 (상기 문헌은 본원에 참고로 포함된다)에 상세히 기재되어 있다. 편의상, 본 명세서 전역에서 "HKI-272 화합물"이 사용된다. 그러나, 상기 제공된 구조식(들)을 갖는 임의의 화합물은 하기 상세히 기술되는 조합물 중의 HKI-272로 치환될 수 있다.

[0041] HKI-272, 기타 다른 HKI-272 화합물, 및 상기 화합물의 제조 방법 및 제법이 기술되어 있다. 예를 들면, 미국 특허 출원 공개 번호 제2005/0059678호 및 미국 특허 번호 제6,002,008호 (이들은 본원에 참고로 포함된다)를 참조할 수 있다. 상기 문헌에 기재된 방법 또한 본원에서 사용되는 치환된 3-퀴놀린 화합물을 제조하는 데 사용될 수 있으며, 이는 본원에 참고로 포함된다. 상기 문헌에 기술된 방법 이외에도, 국제 특허 공개 번호 WO-96/33978 및 WO-96/33980 (이들은 본원에 참고로 포함된다)에는 상기 HKI-272 화합물을 제조하는 데 유용한 방법이 기재되어 있다. 이들 방법이 특정 퀴나졸린의 제조 방법을 기술하고는 있지만, 이는 또한 상응하는 치환된 3-시아노퀴놀린의 제조에 적용될 수 있으며, 이는 본원에 참고로 포함된다.

[0042] 본원에서 사용되는 바, "비노렐빈 화합물"이라는 용어는 광범위한 항종양 활성을 갖고, 미세관 파괴를 통해 작용을 하는 비노렐빈 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 의미한다. 문헌 ([Widakowich et al., Anticancer Agents Med. Chem., 8(5):488-496 (2008 6월 공개)] 및 [Wissner et al., Arch. Pharm. (Weinheim), (전자 공개 2008년 5월 20일)])을 참조할 수 있다. 상기 용어는 중성 비노렐빈 화합물, 즉, 4-(아세틸옥시)-6,7-디데히드로-15-((2R,6R,8S)-4-에틸-1,3,6,7,8,9-헥소히드로-8-(메톡시카르보닐)-2,6-메타노-2H-아제시노(4,3-b)인돌-8-일)-3-히드록시-16-메톡시-1-메틸, 메틸 에스테르, (2β, 3β, 4β, 5α, 12R, 19α)-아스피도스퍼미딘-3-카르복실산 (비노렐빈; 상표명: 나벨빈)을 포함한다. 비노렐빈 및 그의 제약학상 허용되는 염은 애드벤트렉스 (Adventrx)/SD 파마슈티컬스(SD Pharmaceuticals) (SDP-012® 약물), 하나(Hana) (알로크레스트(ALOCREST)®

약물), 및 아이넥스 파마슈티컬스 코포레이션(Inex Pharmaceuticals Corp.) (INX-0125™ 약물)을 비롯한 상업적 업체, 및 미국 특허 번호 제7,235,564호 (이는 본원에 참고로 포함된다)에서 논의된 바 있는 화합물을 비롯한 기타 다른 비노렐빈 화합물로부터 이용가능하다. 하나의 실시양태에서, 비노렐빈 화합물은 하기 비노렐빈 화합물 구조와 구조적으로 유사한 화합물, 예로서, 치료학적 이점을 증진시키기 위하여 변형이 된, 유사한 알칼로이드 구조를 갖는 화합물을 포함한다.



- [0043]
- [0044] 비노렐빈 화합물의 제조 방법은 문헌 ([Langlois et al., in J. Am. Chem. Soc. 98:7017-7024 (1976)]; 및 [Mangeny et al., in Tetrahedron, 35:2175-2179 (1979)])에 기재되어 있다.
- [0045] HKI-272 및 비노렐빈 화합물 및 그의 상응하는 제약학상 허용되는 염 또는 에스테르는 개별적으로 또는 혼합물로서, 예를 들면, 광학이성질체, 부분 입체이성질체, 및 위치 이성질체를 포함한다.
- [0046] "제약학상 허용되는 염 및 에스테르"는 제약학적으로 허용되며, 원하는 약물학적 특성을 갖는 염 및 에스테르를 지칭한다. 그러한 염으로는 예를 들면, 화합물 중에 존재하는 산성 양성자가 무기 또는 유기 염기와 반응할 수 있는 경우에 형성될 수 있는 염을 포함한다. 적합한 무기 염으로는 예를 들면, 알칼리 금속 또는 알칼리토 금속, 예로서, 나트륨 및 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 및 알루미늄과 함께 형성된 염을 포함한다. 적합한 염기 염으로는 예를 들면, 유기 염기, 예로서, 아민 염기, 예로서, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민 등과 함께 형성된 염을 포함한다. 제약학상 허용되는 염은 모체 화합물 중의 염기성 부분, 예로서, 아민과, 무기산 (예로서, 염산 및 브롬화수소산) 및 유기산 (예로서, 아세트산, 시트르산, 말레산, 및 알칸- 및 아렌-설폰산, 예로서, 메탄설폰산 및 벤젠설폰산)의 반응으로부터 형성되는 산 부가염을 포함할 수 있다.
- [0047] 제약학상 허용되는 에스테르로는 본 발명의 화합물에 존재하는 카르복시기, 설포닐옥시기, 및 포스폰옥시기로부터 형성되는 에스테르, 예로서, C<sub>1-6</sub> 알킬 에스테르기를 포함한다. 2개의 산성기가 존재할 경우, 제약학상 허용되는 염 또는 에스테르는 모노-산-모노-염 또는 에스테르 또는 디-염 또는 에스테르일 수 있고; 유사하게, 2개 초과 산성기가 존재할 경우, 상기 기들 중 일부 또는 그 모두가 염화되거나 에스테르화될 수 있다. 본원에서 사용되는 화합물은 비염화된 형태 또는 비에스테르화된 형태로 존재할 수 있거나, 또는 염화된 형태 및/또는 에스테르화된 형태로 존재할 수 있고, 상기 화합물을 제시하는 것은 그 원래의 (비염화된 형태 및 비에스테르화된 형태의) 화합물, 및 그의 제약학상 허용되는 염 및 에스테르, 둘 다를 포함하는 것으로 한다. 또한, 본원에서 사용되는 하나 이상의 화합물은 하나 초과 입체이성질체 형태로 존재할 수 있고, 상기 화합물을 제시하는 것은 모든 단일의 입체이성질체 및 상기 입체이성질체의 모든 화합물 (라세미 화합물 등)을 포함하는 것으로 한다.
- [0048] 산성 부분과의 HKI-272 및 비노렐빈 화합물의 제약학상 허용되는 염은 예로서, 알칼리 금속 또는 알칼리토 금속, 예로서, 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘, 또는 마그네슘과의 염을 비롯한 유기 염기 및 무기 염기로부터 또는 유기 염기 및 N-테트라알킬암모늄 염, 예로서, N-테트라부틸암모늄 염으로부터 형성될 수 있다.
- [0049] 유사하게, 본원에서 사용되는 하나 이상의 화합물이 염기성 부분을 함유하는 경우, 염은 유기산 및 무기산으로부터 형성될 수 있다. 예를 들면, 염은 산, 예로서, 아세트산, 프로피온산, 락트산, 시트르산, 타르타르산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 말론산, 만델산, 말산, 프탈산, 염산, 브롬화수소산, 인산, 질산, 황산, 메탄설폰산, 나프탈렌설폰산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산, 캄포르설폰산, 및 본 발명의 화합물이 염기성 작용기를 함유할 때



에는 유사하게 공지된 허용가능한 산으로부터 형성될 수 있다. 제약학상 허용되는 염의 기타 다른 적합한 예로는 설페이트; 시트레이트; 아세테이트; 옥살레이트; 클로라이드; 브로마이드; 요오다이드; 니트레이트; 비설페이트; 포스페이트; 산 포스페이트; 이소니코티네이트; 락테이트; 살리실레이트; 산 시트레이트; 타르트레이트; 올레에이트; 탄네이트; 판토테네이트; 비타르트레이트; 아스코르베이트; 숙시네이트; 말레에이트; 겐티시네이트; 푸마레이트; 글루코네이트; 글루카로네이트; 사카레이트; 포르메이트; 벤조에이트; 글루타메이트; 메탄설포네이트; 에탄설포네이트; 벤젠설포네이트; p-톨루엔설포네이트; 과모에이트 {즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프토에이트)}; 및 지방산의 염, 예로서, 카프로에이트, 라우레이트, 미리스테이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 올레에이트, 리놀레에이트, 및 리놀레네이트 염을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 하나의 실시양태에서, 비노렐빈 화합물은 비노렐빈 타르트레이트이다.

[0050] 화합물은 또한 에스테르 형태, 카르바메이트 형태 및 기타 다른 종래의 에스테르 형태 (이는 또한 본원에서 프로드럭으로서 지칭된다)로 사용될 수 있으며, 이들은 상기와 같은 형태로 투여되는 경우, 생체내에서 활성 부분으로 전환된다. 본 발명의 화합물의 에스테르 형태의 일례로는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 2-메틸프로필 및 1,1-디메틸에틸 에스테르, 시클로알킬 에스테르, 알킬아릴 에스테르, 벤질 에스테르 등을 비롯한, 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 알킬 에스테르, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 분지쇄 알킬기를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0051] 따라서, 제약 조성물을 제공하며, 상기 제약 조성물은 하나 이상의 제약학상 허용되는 담체와 함께 조합되거나 결합된 유효량의 HKI-272 및 비노렐빈 화합물을 함유한다. 본원에서 사용되는 제약학적 담체에 대한 적합한 예로는 부형제, 희석제, 충전제, 봉해제, 활택제 및 담체로서 작용할 수 있는 기타 다른 제제를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. "제약학상 허용되는 부형제"라는 용어는 제약 조성물을 제조할 때 유용한 것으로서, 일반적으로는 안전하고, 비독성이며, 바람직한 부형제를 의미하고, 수의학적 용도 뿐만 아니라, 인간에 대하여 제약학적 용도로도 허용가능한 부형제를 포함한다. 상기와 같은 부형제는 고체, 액체, 반고체일 수 있거나, 에어로졸 조성물인 경우에는, 기체일 수 있다. 제약 조성물은 허용가능한 제약학적 방법, 예로서, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985)]에 기재되어 있는 방법에 따라 제조된다. 제약학상 허용되는 담체는 제제 중의 기타 다른 성분과 상용성을 가지며, 생물학적으로 허용가능한 담체이다. 정제 또는 카플렛 제제에 적합한 제약학상 허용되는 부형제 또는 담체로는 예를 들면, 불활성 부형제, 예로서, 락토스, 탄산나트륨, 인산칼슘 또는 탄산칼슘, 과립화제 및 봉해제, 예로서, 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예로서, 젤라틴 또는 전분; 윤활제, 예로서, 마그네슘 스테아레이트, 스테아린산 또는 탈크; 방부제, 예로서, 에틸 또는 프로필 4-히드록시벤조에이트, 및 향산화제, 예로서, 아스코르브산을 포함한다. 정제 또는 카플렛 제제는 위장관 내에서의 그의 봉해와, 이후 활성 성분의 흡수를 변형시키기 위해서, 또는 그의 안정성 및/또는 외관을 개선시키기 위해서 코팅되지 않거나, 종래의 코팅제 및 당업계에 주지되어 있는 코팅 방법을 사용하여 코팅될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 정제의 질량은 적어도 약 20, 30, 40, 50, 60, 또는 70 mg이다.

[0052] **요법을 구성하는 임의의 성분**

[0053] 본원에 기술된 요법은 기타 다른 제제를 투여하는 것 또한 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 본 요법은 추가로 탁산, 예를 들면, 도세탁셀 및 파클리탁셀 [예를 들면, 알부민 나노입자에 결합되어 있는 파클리탁셀 현탁액, 이는 아브락산(ABRAXANE)® 시약으로서 이용가능하다]을 투여하는 것을 포함한다. 파클리탁셀은 또한 주간 스케줄에 따라 60-100 mg/m<sup>2</sup>의 투여량으로 1시간에 걸쳐, 매주, 또는 주당 2-3회로 투여한 후, 이어서 나머지 한 주가 이어지는 식으로 투여될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 파클리탁셀이 175 mg/m<sup>2</sup>의 투여량으로 3시간에 걸쳐 정맥내로 투여되고, 임의로는 그 이후 시스플라틴이 75 mg/m<sup>2</sup>의 투여량으로 투여되거나; 파클리탁셀이 135 mg/m<sup>2</sup>의 투여량으로 24시간에 걸쳐 정맥내로 투여되고, 임의로는 그 이후 시스플라틴이 75 mg/m<sup>2</sup>의 투여량으로 투여된다. 암종에 대한 요법으로 앞서 치료를 받은 환자에서는 파클리탁셀이 수회 용량과 스케줄로 주사될 수 있다. 그러나, 최적의 요법은 명확하지 않다. 권고되는 요법은 매 3주마다 3시간에 걸쳐서 135 mg/m<sup>2</sup> 또는 175 mg/m<sup>2</sup>의 파클리탁셀을 정맥내로 투여하는 것이다. 이러한 투여량은 필요에 따라 또는 원하는 대로 변경될 수 있다.

[0054] 또다른 실시양태에서, 기타 다른 활성제가 HKI-272 화합물 및 비노렐빈 화합물을 포함하는 조합물 중에 포함될 수 있으며, 그러한 제제로는 예를 들면, 화학요법제, 예로서, 알킬화제 또는 mTOR 저해제 (라파마이신 및 그의 유도체); 호르몬 제제 (즉, 에스트라무스틴, 타목시펜, 토레미펜, 아나스트로졸, 또는 레트로졸); 항생제 (즉, 플리카마이신, 블레오마이신, 미톡산트론, 이다루비신, 닥티노마이신, 미토마이신, 또는 다우노루비신); 기타 다른 유사분열 억제제 (즉, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 테니포시드); 토포이소머라제 저해제 (즉, 토포테칸, 이리

노테칸, 에토포시드, 또는 독소루비신, 예를 들면, 케릭스(CAELYX)<sup>TM</sup> 또는 독실(DOXIL)<sup>®</sup> 물질, 폐결화된 리포솜 독소루비신 히드로클로라이드; 및 기타 다른 제제 (즉, 히드록시우레아, 알트레타딘, 리톡시맙, 파클리탁셀, 도세탁셀, L-아스파라기나제, 또는 겐투주맙 오조가미신); 생화학 조절제, 이마티닙, 예로서, EKB-569와 같은 EGFR 저해제 또는 기타 다른 다중-키나제 저해제, 예를 들어, 중앙 세포 및 중앙 맥관구조 둘 다에서의 세린/트레오닌 및 수용체 티로신 키나제를 표적으로 하는 것, 또는 면역조절제 (즉, 인터페론, IL-2 또는 BCG)을 포함한다. 적합한 인터페론의 예로는 인터페론  $\alpha$ , 인터페론  $\beta$ , 인터페론  $\gamma$ , 및 그의 혼합물을 포함한다.

[0055] 바람직하게, HKI-272 화합물 및 비노렐빈 화합물의 조합물은 추가로 미국 특허 출원 공개 번호 제2002-0198137호 (이는 본원에 참고로 포함된다)에 기재되어 있는 것과 같은 항신생물성 알킬화제와 조합될 수 있다. 항신생물성 알킬화제는 그 구조 또는 반응 부분에 따라 대략적으로 여러 카테고리로 분류되며, 이는 질소 머스타드, 예로서, 무스타젠(MUSTARGEN)<sup>®</sup> 약물 (메클로레타민), 시클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란, 및 클로람부실; 아지딘 및 에폭시드, 예로서, 티오테파, 미토마이신 C, 디안히드로갈락티톨, 및 디브로모돌시톨; 알킬설피네이트, 예로서, 부설피안; 니트로소우레아, 예로서, 비스클로로에틸니트로소우레아 (BCNU), 시클로헥실-클로로에틸니트로소우레아 (CCNU), 및 메틸시클로헥실클로로에틸니트로소우레아 (MeCCNU); 히드라진 및 트리아진 유도체, 예로서, 프로카르바진, 다카르바진 및 테모졸로미드; 스트렙타조인, 멜팔란, 클로람부실, 카르무스틴, 메트클로레타민, 로무스틴 및 백금 화합물을 포함한다. 백금 화합물은 구아닌 및 아데닌 잔기의 N7 위치에 우선적으로 반응하여 다양한 단일관능성 및 이관능성 부가생성물을 형성하는 백금 함유 작용제이다 (문헌 [Johnson S W, Stevenson J P, O'Dwyer P J. Cisplatin and Its Analogues. In Cancer Principles & Practice of Oncology 6<sup>th</sup> Edition, ed. DeVita V T, Hellman S, Rosenberg S A. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2001. p. 378.]). 이들 화합물은 시스플라틴, 카르보플라틴, 백금 IV 화합물, 및 다중핵 백금 복합체를 포함한다. 알킬화제의 대표적인 예로는 메클로레타민 (주사용 무스타젠(MUSTARGEN)<sup>®</sup> 약물), 시클로포스파미드 (주사용 시클로포스파미드, 동결건조된 사이톡산(CYTOXAN)<sup>®</sup> 약물, 또는 네오사르(NEOSAR)<sup>®</sup> 약물; 경구용 정제 시클로포스파미드 또는 사이톡산<sup>®</sup> 약물), 이포스파미드 (주사용 이펙스(IFEX)), 멜팔란 (주사용 알케란(ALKERAN)<sup>®</sup> 약물; 및 경구용 정제, 알케란<sup>®</sup> 약물), 클로람부실 (경구용 정제, 류케란(LEUKERAN)<sup>®</sup> 약물), 티오테파 (주사용 티오테파 또는 티오플렉스(THIOPLEX)<sup>®</sup> 약물), 미토마이신 (주사용 미토마이신 또는 무타마이신(MUTAMYCIN)<sup>®</sup> 약물), 부설피안 (주사용 부설피엑스(BUSULFEX)<sup>®</sup> 약물; 경구용 정제, MYLERAN<sup>®</sup> 약물), 로무스틴 (경구용 캡슐제; CEENU), 카르무스틴 (두개내용 임플란트, 글리아델(GLIADEL)); 주사용 (BICNU), 프로카르바진 (경구용 캡슐제, 마툴란(MATULANE)<sup>®</sup> 약물), 테모졸로미드 (경구용 캡슐제, 테모다르(TEMODAR)<sup>®</sup> 약물), 시스플라틴 (주사용 시스플라틴, 플라티놀(PLATINOL)<sup>®</sup> 약물, 또는 플라티놀<sup>®</sup>-AQ), 카르보플라틴 (주사용 파라플라틴(PARAPLATIN)<sup>®</sup> 약물), 및 옥살리플라틴 (엘록사틴(ELOXATIN)<sup>®</sup> 약물)을 포함한다.

[0056] 또다른 실시양태에서, 본원에서 기술된 조합물은 추가로 미국 특허 출원 공개 번호 제2005/0187184호 또는 제 2002/0183239호 (이들은 본원에 참고로 포함된다)에 기재되어 있는 것과 같은 항신생물성 항대사제를 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 바에 따라, "항대사제"라는 용어는 DNA 또는 RNA 합성을 야기하는 생화학 경로에서 중요한 천연 중간체 (대사산물)와 구조적으로 유사하고, 상기 경로에서 숙주에 의해 사용되지만 그 경로 (즉, DNA 또는 RNA의 합성)의 완료를 저해하는 작용을 하는 물질을 의미한다. 더욱 특히, 항대사제는 전형적으로 (1) DNA 또는 RNA 합성에서 핵심 효소의 촉매 또는 조절 부위에 대하여 대사산물과 경쟁함으로써, 또는 (2) DNA 또는 RNA에 정상적으로 혼입되는 대사산물을 대체하여 복제를 지탱할 수 없는 DNA 또는 RNA를 생산함으로써 기능을 한다. 항대사제의 주요 카테고리로는 (1) 디히드로플레이트 리덕타아제 (DHFR)의 저해제인 엽산 유사체; (2) 천연 푸린 (아데닌 또는 구아닌)을 모방하지만, 구조적으로 달라서 이들이 경쟁적으로 또는 비가역적으로 DNA 또는 RNA의 핵 프로세싱을 저해하는 것인 푸린 유사체; 및 (3) 천연 피리미딘 (시토신, 티미딘, 및 우라실)을 모방하지만, 구조적으로 달라서 이들이 경쟁적으로 또는 비가역적으로 DNA 또는 RNA의 핵 프로세싱을 저해하는 것인 피리미딘 유사체를 포함한다. 항대사제의 대표적인 예로는, 제한없이, 5-플루오로우라실 (5-FU; 5-플루오로-2,4(1H,3H)-피리미딘디온; 국소용 크림, 플루오로플렉스(FLUOROPLEX)<sup>®</sup> 또는 에퓨텍스(EFUDEX)<sup>®</sup> 약물; 국소용 액제, 플루오로플렉스<sup>®</sup> 또는 에퓨텍스<sup>®</sup> 약물; 주사용 아드루실(ADRUCIL)<sup>®</sup> 약물 또는 플루오로우라실, 플록스우라딘 (2'-데옥시-5-플루오로우리딘; 주사용 FUDR 또는 플록스우라딘), 티오구아닌 (2-아미노-1,7-디히드로-6H-푸린-6-티온 (경구용 정제, 티오구아닌), 시타라빈 (4-아미노-1-( $\beta$ )-D-아라비노푸라노실-2(1H)-피리미딘; 리포솜성 주사용 데포사이트(DEPOCYT)<sup>®</sup> 물질; 주사용 액제 시타라빈 또는 사이토사르(CYTOSAR)-U<sup>®</sup> 약물), 플루다라빈 (9-H-푸린-6-아민,2-플루오로-9-(5-O-포스포노-( $\beta$ )-D-a-라비노푸라노실; 주사용 액제 플루다라(FLUDARA)), 6-머캅토프린 (1,7-디히드로-6H-푸린-6-티온; 경구용 정제, 푸린톨(PURINETHOL)), 메토티렉세이트 (MTX; N-[4-[[[2,4-디아미노-6-프테리딘]]메틸]메틸아미노]벤조일]-L-글루탐

산; 주사용 액제 메토티렉세이트 나트륨 또는 폴렉스(FOLEX); 경구용 정제, 메토티렉세이트 나트륨), 겐시타빈 (2'-데옥시-2', 2'-디플루오로시티딘 모노히드로클로라이드 ((β)-이성질체); 주사용 액제 겐자(GEMZAR)), 카페 시타빈 (5'-데옥시-5-플루오로-N-[(펜틸옥시)카르보닐]-시티딘; 경구용 정제, 젤로다(XELODA)), 펜토스타틴 ((R)-3-(2-데옥시-(베타)-D-에리트르-펜토폴라노실)-3,6,7,8-테트라히드로이미다조[4,5-d][1,3]디아제핀-8-올; 주사용 액제 니펜트(NIPENT)), 트리메트렉세이트 (2,4-디아미노-5-메틸-6-[(3,4,5-트리메톡시아닐리노)메틸]퀴 나졸린 모노-D-글루쿠로네이트; 주사용 액제 뉴트렉신(NEUTREXIN)), 클라드리빈 (2-클로로-6-아미노-9-(2-데옥 시-(β)-D-에리트르펜토-푸라노실) 푸린; 주사용 액제 류스타틴(LEUSTATIN))을 포함한다.

[0057] "생화학 조절제"라는 용어는 활성제, 예를 들어, 항대사제의 부작용에 대항하면서 그 항신생물성 활성을 강화시 키는 역할을 하는, 항암 요법에 대한 보조제로서 제공되는 작용제로서 당업계에 잘 알려지고 이해되어 있다. 류코보린 및 레보폴리네이트가 메토티렉세이트 및 5-FU 요법을 위한 생화학 조절제로서 전형적으로 사용된다. 류코보린 (5-포르밀-5,6,7,8-테트라히드로폴산)은 주사용 액제 (류코보린 칼슘 또는 웰코보린(WELLCOVORIN))으 로서, 및 경구용 정제 (류코보린 칼슘)으로서 상업적으로 이용가능하다. 레보폴리네이트 (5-포르밀테트라히드 로폴산의 약물학적으로 활성인 이성질체)는 이를 함유하는 주사용제 (이소보린(ISOVORIN))으로서, 또는 경구용 정제 (이소보린)로서 상업적으로 이용가능하다.

[0058] 추가의 또다른 실시양태에서, 조합물은 추가로 키나제 저해제를 포함한다. 특히 바람직한 키나제 저해제는 종 양 세포 및 종양 맥관구조 둘 다에서 세린/트레오닌 및 수용체 티로신 키나제를 표적하는 다중-키나제 저해제를 포함한다. 적합한 키나제 저해제의 예로는 제한없이, 전이성 신장 세포암을 위하여 FDA에 의해 패스트 트랙 (Fast Track) 상태를 허여받은 소라페닙 (BAY 43-9006, 넥사바(NEXAVAR)로서 상업적으로 이용가능), 자르네스트 라 (R115777, 티피파르닙), 선티닙 (수텐트(SUTENT)), 및 예를 들면, 아바스틴, ISIS 5132, 및 MEK 저해제, 예 로서, CI-1040 또는 PD 0325901을 비롯한, Ras/Raf/MEK 및/또는 MAP 키나제를 표적하는 기타 다른 화합물을 포 함한다. 별법으로, 키나제 저해제는 비노렐빈 화합물 및/또는 HKI-272 화합물을 사용한 치료 이전에 또는 그 이후에 환자에게 투여될 수 있다.

[0059] 추가의 다른 실시양태에서, 조합물은 지사제를 포함할 수 있다. 당업자는 본원에서 사용하기에 적합한 지사제 를 용이하게 선택할 수 있으며, 그 예로는 제한없이, 로페라미드 또는 디페녹실레이트 히드로클로라이드 및 아 트로핀 설페이트를 포함한다. 별법으로, 지사제는 비노렐빈 화합물 및/또는 HKI-272 화합물을 사용한 치료 이 전에 또는 그 이후에 환자에게 투여될 수 있다.

[0060] 추가의 실시양태에서, 조합물은 추가로 항구토제를 함유한다. 항구토제의 예로는 제한없이, 그 중에서도 메토 클로프라미드, 돌라세트론, 그라니세트론, 온단세트론, 트로피세트론, 및 팔로노세트론을 포함한다. 별법으로, 항구토제는 비노렐빈 화합물 및/또는 HKI-272 화합물을 사용한 치료 이전에 또는 그 이후에 환자에게 투여될 수 있다.

[0061] 추가의 다른 실시양태에서, 조합물은 또한 항히스타민제를 함유한다. 항히스타민제의 예로는 제한없이, 그 중 에서도 사이클리진, 디펜히드라민, 멘히드리네이트 (그라볼(Gravol)), 메클리진, 프로메타진 (벤타진, 페네르간, 프로마코트), 또는 히드록시진을 포함한다. 별법으로, 항히스타민제는 비노렐빈 화합물 및/또는 HKI-272 화합물을 사용한 치료 이전에 또는 그 이후에 환자에게 투여될 수 있다.

[0062] 추가의 또다른 실시양태에서, 조합물은 호중성구감소증을 예방 및/또는 치료하기 위하여 성장 인자를 포함할 수 있다. 그러한 성장 인자는 미국 임상 종양 학회(American Society of Clinical Oncology (ASCO; 2006))로부터 얻은 가이드라인을 실행함에 따라서 당업자는 쉽게 선택할 수 있다. 별법으로, 성장 인자는 비노렐빈 화합물 및/또는 HKI-272 화합물을 사용한 치료 이전에 또는 그 이후에 환자에게 투여될 수 있다.

[0063] **조성물/조합물의 투여**

[0064] 본원에서 사용되는 바, "유효량" 또는 "제약학적 유효량"이라는 용어는 하기: (1) 질환을 예방하는 것; 예를 들 면, 질환, 병태 또는 질병에 걸리기는 쉽지만, 아직 상기 질환에 대한 병적 상태 또는 상기 질환에 대한 동반 증상은 경험하지 않았거나 그를 보이지 않는 개체에서 질환, 병태 또는 질병을 예방하는 것; (2) 질환을 저해하 는 것; 예를 들면, 질환, 병태 또는 질병의 병적 상태 또는 동반 증상을 경험하거나 그를 보이는 개체에서 질환, 병태 또는 질병을 저해하는 것 (즉, 병적 상태 및/또는 동반 증상의 추가 발생을 정지시키거나 저속화시 키는 것); 및 (3) 질환을 호전시키는 것; 예를 들면, 질환, 병태 또는 질병의 병적 상태 또는 동반 증상을 경험 하고 있거나 그를 보이는 개체에서 질환, 병태 또는 질병을 호전시키는 것 (즉, 병적 상태 또는 동반 증상을 역 전시키는 것) 중 하나 이상을 포함하는, 연구원, 수의사, 의사 또는 기타 다른 임상외과가 추구하고 있는, 조직,

시스템, 동물, 개체 또는 인간에서의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 활성 화합물 또는 제약학적 제제의 양을 지칭한다. 예를 들면, 암 치료를 위해 대상체에게 투여되는 경우, "유효량"은 암을 앓는 대상체에서 종양 성장을 저해하거나, 저속화시키거나, 감소시키거나, 제거하는데 충분하다.

[0065] HKI-272 화합물 및 비노렐빈 화합물의 조합물을 사용함으로써 하나 또는 두 제제 모두가 치료적 유효량 이하 (subtherapeutically effective dosage)로 사용되는 상기 각 제제의 조합물을 사용할 수 있게 된다. 치료적 유효량 이하에 대해서 당업자는 본원의 교시를 고려함으로써 쉽게 결정할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 치료적 유효량 이하는 단독으로 사용될 때 유효성을 나타내는 투여량과 비교하여 본원에 기술된 병용 요법으로 사용될 때 더 낮은 투여량에서 유효성을 나타내는 투여량이다. 또한 치료량 이상의 양으로, 즉, 단독으로 사용될 때보다 조합물 중에서 더 높은 투여량으로 사용되는 본원의 조합물 중 하나 이상의 활성제를 제공한다. 상기 실시양태에서, 나머지 다른 하나의 활성제(들)는 치료량 또는 치료량 이하의 양으로 사용된다.

[0066] "치료하는" 또는 "치료"라는 용어는 예로서, 증상의 경감; 완화; 감소, 또는 상해, 병적 상태, 또는 병태를 환자에게 더욱 허용될 수 있는 상태로 만드는 것; 또는 퇴행 또는 감퇴 속도를 저속화시키는 것; 퇴행의 최종점 상태를 덜 쇠약한 상태로 만드는 것; 또는 대상체의 신체 또는 정신적 행복감을 향상시켜 주는 것과 같은 임의의 객관적 또는 주관적 파라미터를 비롯한, 상해, 병적 상태, 또는 병태의 호전에서의 성공 지수를 지칭한다. 증상의 치료 또는 호전은 신체 검사, 신경학적 검사, 및/또는 정신 감정의 결과를 비롯한, 객관적 또는 주관적 파라미터를 기준으로 할 수 있다. 따라서, "치료하는"이라는 용어는 HKI-272 및 비노렐빈 화합물을 대상체에게 투여하여 암과 연관된 종양 성장을 비롯한, 암과 관련된 증상 또는 병태의 발생을 방해 또는 지연시키거나, 경감시키거나, 또는 중지 또는 저해하는 것을 포함한다. 숙련된 개업의는 환자를 진찰하여 환자가 암을 앓고 있는지를 결정함으로써 환자가 암과 연관된 질환을 앓고 있는지를 결정할 수 있는 표준 방법에 대한 사용법을 알고 있을 것이다.

[0067] 본원에서 사용되는 바, HKI-272 화합물 및 비노렐빈 화합물을 제공하는 것과 관련하여 "제공하는"이라는 용어는 직접 HKI-272 화합물 및 비노렐빈 화합물을 투여하는 것, 또는 체내에서 유효량의 HKI-272 화합물 및/또는 비노렐빈 화합물을 형성할 수 있는 프로드럭, 유도체, 또는 유사체를 투여하는 것을 의미한다.

[0068] 그러므로, 본 발명은 환자에서의 신생물 치료를 위해 환자에게 HKI-272 화합물 및 비노렐빈 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 하나의 실시양태에서, HKI-272 화합물은 비노렐빈 화합물과는 별개로 투여된다. 추가의 실시양태에서, HKI-272 화합물은 비노렐빈 화합물 이전에 투여된다. 또다른 실시양태에서, HKI-272 화합물은 비노렐빈 화합물 이후에 투여된다. 추가의 또다른 실시양태에서, HKI-272 화합물 및 비노렐빈 화합물은 동시에, 그러나, 별개로 투여된다. 하나의 실시양태에서, HKI-272 화합물 및 비노렐빈 화합물은 조합된 제제로서 함께 투여된다.

[0069] 하나의 실시양태에서, 제품은 그를 필요로 하는 포유동물에서의 신생물 치료에서 동시에, 별개로 또는 순차적으로 사용하기 위한 조합된 제제로서 HKI-272 화합물 및 비노렐빈 화합물을 함유한다. 하나의 실시양태에서, HKI-272 화합물은 비노렐빈 화합물과는 별개로 제조된다. 또다른 실시양태에서, 제품은 그를 필요로 하는 포유동물에서의 신생물 치료에서 동시에, 별개로 또는 순차적으로 사용하기 위한 조합된 제제로서 HKI-272 화합물 및 비노렐빈 화합물을 함유한다.

[0070] 하나의 실시양태에서, 제약학적 팩은 단위 투여 형태 단위의 HKI-272 화합물, 및 단위 투여 형태 단위의 비노렐빈 화합물을 함유하는, 한 개체의 포유동물을 위한 1과정의 신생물 치료를 포함한다. 또다른 실시양태에서, 제약학적 팩은 단위 투여 형태 단위의 HKI-272 화합물, 및 단위 투여 형태 단위의 비노렐빈 화합물을 함유하는, 한 개체의 포유동물을 위한 1과정의 신생물 치료를 포함한다. 추가의 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 제약학적 팩은 한 개체의 포유동물을 위한 1과정의 전이성 유방암 치료를 포함한다.

[0071] 개체 성분, 또는 2개 이상의 개체 성분을 함유하는 조성물을 투여하는 것은 임의의 적합한 경로를 사용할 수 있다. 그러한 경로는 예를 들면, 경구, 정맥내정맥내 (i.v.), 호흡계 (예로서, 코로 또는 기관지내), 주입, 비경구적 (i.v.를 제외한 것, 예로서, 병변내, 복강내 및 피하 주사), 복강내, 경피 (체표면, 및 상처 및 점막 조직을 비롯한, 체내 통로의 내부 내층을 가로질러 통과하는 모든 투여를 포함), 및 질내 (자궁내 투여)로부터 선택될 수 있다. 기타 다른 투여 경로 또한 실현가능하며, 이는 제한없이, 리포솜-매개 전달을 통해, 국소적으로, 코로, 설하로, 요도로, 경막내로, 눈 또는 귀로의 전달을 통해, 임플란트, 직장으로, 또는 비강내로의 투여를 포함한다.

[0072] 성분들이 동일한 경로를 통해 전달될 수 있지만, 본원에 기술된 제품 또는 팩은 HKI-272 화합물 것과는 다른 경

로에 의하여 전달되기 위한 비노렐빈 화합물을 함유할 수 있고, 예를 들면, 하나 이상의 성분은 경구로 전달될 수 있고, 다른 하나 이상의 것은 정맥내로 투여된다. 하나의 실시양태에서, HKI-272 화합물은 경구 전달용으로 제조되고, 비노렐빈 화합물은 정맥내 전달용으로 제조된다. 또다른 실시양태에서, HKI-272 및 비노렐빈 화합물 둘 다는 정맥내 전달용으로 제조된다. 추가의 또다른 실시양태에서, HKI-272 및 비노렐빈 화합물 둘 다는 경구 전달용으로 제조된다. 임의로, 기타 다른 활성 성분이 HKI-272 및/또는 비노렐빈 화합물과 동일하거나 다른 경로에 의해 전달될 수 있다. 기타 다른 변형은 당업자에게 자명할 것이다.

[0073] 추가의 또다른 실시양태에서, 치료 요법의 화합물 또는 성분들은 주당 1회로 투여된다. 특정 상황하에서는 HKI-272 화합물을 투여하는 것이 치료 과정 중 단기간 동안 (예로서, 1, 2, 또는 3주) 지연되거나 중단될 수 있다. 그러한 지연 또는 중단은 치료 과정 중 1회 이상 있을 수 있다. 유효량은 당업자에게 공지되어 있고; 이는 또한 HKI-272 화합물의 형태에 따라 달라질 것이다. 당업자는 생물학적 분석법으로 HKI-272 화합물의 생체 활성을 측정하여 적합한 투여량을 결정하기 위한 실험상의 활성 시험을 통상적으로 수행할 수 있다.

[0074] HKI-272 및 비노렐빈 화합물, 또는 본원에 기술된 조합물 및 제품에 사용되는 기타 다른 임의의 화합물은 임의의 적합한 방식으로 제조될 수 있다. 그러나, 단위 용량 중 각 화합물의 양은 조성물 유형, 요법, 단위 투여량 크기, 부형제 종류, 및 당업계의 숙련인에게 주지되어 있는 기타 다른 요소에 따라 광범위하게 달라질 수 있다. 하나의 실시양태에서, 단위 용량은 어느 화합물이든 예를 들면, 0.000001 중량% (% w) 내지 10% w를 함유할 수 있다. 또다른 실시양태에서, 단위 용량은 약 0.00001% w 내지 1% w를 함유할 수 있으며, 그 나머지는 부형제(들)이다.

[0075] 본원에 기술된 조성물은 경구 투여용으로 적합한 제형, 예를 들면, 정제, 카플렛, 캡슐제, 흡착용 제형, 트로키, 로젠지 및 경구용 액제, 현탁제 또는 액제; 비경구용 주사제 (정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 또는 주입), 예를 들면, 멸균 액제, 현탁제 또는 에멀전으로서; 국소 투여용, 예를 들면, 연고 또는 크림; 직장 투여용, 예를 들면, 좌제일 수 있거나; 투여 경로는 종양 내로의 직접적인 주사에 의해, 또는 국소 전달에 의해 또는 국부 전달에 의한 것일 수 있다. 기타 다른 실시양태에서, 병용 치료법의 하나 또는 양자 성분 모두 내시경으로, 기관내로, 병변내로, 경피적으로, 정맥내로, 피하로, 복강내로 또는 종양내로 전달될 수 있다. 일반적으로, 본원에 기술된 조성물은 당업계에 주지되어 있는 종래의 부형제 또는 담체를 사용하여 종래의 방식으로 제조될 수 있다. 경구용 제약 조성물은 또한 활성 성분이 불활성 고체 부형제, 예를 들면, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합되어 있는 경질 젤라틴 캡슐제의 형태일 수 있거나, 활성 성분이 물 또는 오일, 예로서, 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합되어 있는 연질 젤라틴 캡슐제로서의 것일 수 있다. 하나의 실시양태에서, 상기 비노렐빈 화합물 및 상기 HKI-272 화합물 중 하나 또는 둘 다 상기 대상체에게 경구적으로 전달된다.

[0076] 캡슐제는 불활성 충전제 및/또는 희석제, 예를 들면, 제약학상 허용되는 전분 (예로서, 옥수수, 감자 또는 타피오카 전분), 당, 인공 감미료, 분말형 셀룰로스, 예로서, 결정질 및 미세결정질 셀룰로스, 소맥분, 젤라틴, 검 등과 함께 활성 화합물(들)의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0077] 유용한 정제 또는 카플렛 제제는 종래의 압착, 습식 과립화 또는 건식 과립화 방법에 의해 제조될 수 있고, 스테아린산 마그네슘, 스테아린산, 탈크, 라우릴 황산나트륨, 미세결정질 셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 알긴산, 아카시아 검, 크산탄 검, 시트르산 나트륨, 복합 실리케이트, 탄산칼슘, 글리신, 텍스트린, 수크로스, 소르비톨, 이인산칼슘, 황산칼슘, 락토스, 카올린, 만닛톨, 염화나트륨, 탈크, 건조 전분 및 분말형 당을 포함하나, 이에 한정되지 않는 제약학상 허용되는 희석제, 결합제, 활택제, 붕해제, 표면 조절제 (계면활성제 포함), 현탁화제 또는 안정화제가 사용될 수 있다. 바람직한 표면 조절제는 비이온성 및 음이온성 표면 조절제를 포함한다. 표면 조절제의 대표적인 예로는 폴록사머 188, 벤즈알코늄 클로라이드, 스테아린산 칼슘, 세토스테아릴 알코올, 세토마크로폴 유화 왁스, 소르비탄 에스테르, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드, 포스페이트, 나트륨 도데실설페이트, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 및 트리에탄올아민을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0078] 본원의 경구용 제제, 예를 들면, 상기 기술된 예를 들면, 정제, 카플렛 또는 캡슐제는 표준 지연 또는 지속 방출형 제제를 사용하여 활성 화합물(들)의 흡수를 변경시킬 수 있다. 경구용 제제는 또한 필요에 따라 적절한 가용화제 또는 유화제를 포함하면서, 물 또는 과즙 중의 활성 성분을 투여하는 것으로 이루어질 수 있다.

[0079] 몇몇 경우에서 에어로졸의 형태로 기도로 직접적으로 화합물을 투여하는 것이 바람직할 수 있다.

[0080] 주사용으로 적합한 제약학적 형태는 무균 수용액 또는 분산액, 및 무균 주사액 또는 분산액을 즉석에서 제조하

기 위한 무균 분말을 포함한다. 모든 경우에서, 상기와 같은 형태는 무균성이어야 하고, 용이하게 주사기로 빨아들일 수 있을 정도로 유체이어야 한다. 이는 제조 및 저장 조건 하에서 안정하여야 하고, 미생물, 예로서, 세균 및 진균의 오염 작용에 대하여 보존되어야 한다. 담체는 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 그의 적합한 혼합물, 및 식물유를 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 비노렐빈을 함유하는 바람직한 주사용 제제는 당업계에 기술되어 있다. 하나의 실시양태에서, 화합물은 비경구적으로 또는 복강내로 투여될 수 있다. 유리 염기 또는 약물학적으로 허용가능한 염으로서 이러한 활성 화합물의 액체 또는 현탁제는 히드록시-프로필셀룰로오스와 같은 계면활성제와 적당하게 혼합된 물 중에서 제조될 수 있다. 분산액은 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 오일 중 그의 혼합물 중에서 제조될 수 있다. 통상적인 저장 및 사용의 조건하에서 이들 제제는 보존제를 함유함으로써 미생물의 성장을 방해할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 비노렐빈 및 HKI-272 화합물 중 하나 또는 둘 다 정맥내로 전달된다.

[0081] 본원에서의 사용을 위하여 경피적 투여는 체표면, 및 상피 및 점막 조직을 비롯한, 체내 통로의 내부 내층을 가로질러 통과하는 모든 투여를 포함한다. 이러한 투여는 로션, 크림, 폼, 패취; 현탁제, 액체, 및 좌제 (항문용 및 질용)로 본 화합물 또는 그의 제약학적 허용되는 염을 사용하여 수행될 수 있다. 경피적 투여는 활성 화합물에 대해 불활성이고, 피부에 독성이 없으며, 피부를 통하여 혈류 내로의 전신 흡수를 위해 상기 제제를 전달할 수 있는 담체와 활성 화합물을 함유하는 경피용 패취를 사용함으로써 달성될 수 있다. 담체는 예로서, 크림 및 연고, 페이스트, 젤, 및 폐색 장치와 같은 임의의 형태를 취할 수 있다. 크림 및 연고는 점성이 있는 액체 또는 수중유 또는 유중수 타입의 반고형 에멀전일 수 있다. 활성 성분을 함유하는 페트롤롤 또는 친수성 페트롤롤에 분산된 흡수성 분말을 포함하는 페이스트 또한 적합할 수 있다. 활성 성분을 함유하는 매트릭스, 또는 담체를 포함하거나 포함하지 않는 활성 성분을 함유하는 저장소를 덮는 반투과성 막과 같은 다양한 폐색 장치가 혈류 내로 활성 성분을 방출하는데 사용될 수 있다. 기타 다른 폐색 장치가 문헌에 알려져 있다.

[0082] 좌제는 코코아 버터, 좌제의 용점을 변경하기 위한 왁스 (이는 첨가될 수 있거나, 첨가되지 않을 수도 있다), 및 글리세린을 포함하는 종래의 물질로부터 제조될 수 있다. 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜과 같은 수용성 좌제 베이스 또한 사용될 수 있다.

[0083] 또다른 실시양태에서, HKI-272 및 비노렐빈 화합물 중 하나 또는 둘 다 세포성 막과 융합하거나, 또는 세포내 이입되는 리포솜을 사용하여, 즉, 세포내 이입을 일으키는 세포의 표면 막 단백질 수용체에 결합하는, 리포솜에 부착된 리간드를 사용하거나, 올리고뉴클레오타이드에 직접된 리간드를 사용함으로써 전달될 수 있다. 특히, 리포솜 표면이 표적 세포에 특이적인 리간드를 운반하거나, 또는 다르게는 특정 기관에 대해 우선적으로 향하는 리포솜을 사용함으로써 생체내에서 하나 이상의 화합물을 집중적으로 표적 세포로 전달할 수 있다. (예를 들면, 문헌 ([Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996]; [Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995]; [Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989]) 참조). 다른 경우, 하나 이상의 성분들의 바람직한 제제는 동결건조된 분제일 수 있다.

[0084] 또한, 캡슐화 물질은 하나 이상의 화합물과 함께 사용될 수 있고, "조성물"이라는 용어는 기타 다른 담체를 포함하거나 포함하지 않으면서, 제제로서 캡슐화 물질을 포함하는 조합물 중 활성 성분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 화합물은 또한 신체에서의 느린 방출을 위해 미세구로서 전달될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 미세구는 약물을 함유하는 미세구의 진피내 주입을 통해 투여될 수 있으며, 이는 피하적으로 (문헌 [Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645, 1995] 참조); 생체분해성의 주사용 겔 제제로서 (예를 들면, 문헌 [Gao, Pharm. Res. 12:857-863, 1995] 참조); 또는 경구 투여용 미세구로서 (예를 들면, 문헌 [Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997]) 느리게 방출한다. 경피 및 진피내 경로 둘 다 몇 주 또는 몇 개월 동안 일정하게 전달할 수 있다. 카세제(cachet) 또한 예를 들면, 항-죽상경화성 약제와 같이 본 발명의 화합물 전달에 사용될 수 있다.

[0085] **HKI-272 화합물 및 비노렐빈 화합물의 투여량**

[0086] 중앙 치료에서 전형적인 바, 투여량 요법은 질환의 중증도, 질환에 대한 반응, 임의의 치료와 관련된 독성, 환자의 연령, 및 건강 상태를 비롯한 다수의 인자에 기초하여 치료하는 의사에 의해 면밀히 모니터링된다. 투여량 요법은 투여 경로에 따라 달라질 것으로 예측된다.

[0087] 본원 상기에서 기술된 바와 같이 투여량 및 스케줄은 특정 질환 상태 및 환자의 전반적인 상태에 따라 달라질 수 있다. 예를 들면, 독성을 감소시키기 위하여 병용 치료를 구성하는 성분의 상기 언급된 투여량을 감소시키는 것이 필요하거나 바람직할 수 있다. 투여량 및 스케줄은 또한 HKI-272 화합물 및 비노렐빈의 조합물 이외에도 하나 이상의 추가의 화학요법제가 사용될 경우에는 달라질 수 있다. 임의의 특정 환자를 치료하는 전문의는

그의 전문적인 기술과 지식을 사용하여 스케줄을 조정하고 결정할 수 있다.

- [0088] HKI-272 화합물 및/또는 비노렐빈 화합물의 경우, 화합물로 구성된 조합물의 각 화합물은 단위 용량의 형태로 존재한다. 본원에서 사용되는 바, "단위 용량" 또는 "단위 투여 형태"라는 용어는 제한없이, 상기 기술된 바와 같은 정제, 카플렛, 캡슐제, 샷트 또는 바이알 중의 분말, 염수 주입용 백을 비롯한 단일 투여 형태를 기술하는 것이다.
- [0089] 단위 투여 형태는 약 0.1 내지 약 300 mg의 HKI-272 화합물을 함유한다. 또다른 실시양태에서, 단위 투여 형태는 약 5 내지 약 300 mg의 HKI-272 화합물을 함유한다. 또다른 실시양태에서, 단위 투여 형태는 약 50 내지 약 300 mg의 HKI-272 화합물을 함유한다. 추가의 실시양태에서, 단위 투여 형태는 약 75 내지 약 300 mg의 HKI-272 화합물을 함유한다. 추가의 다른 실시양태에서, 단위 투여 형태는 약 100 내지 약 300 mg의 HKI-272 화합물을 함유한다. 추가의 또다른 실시양태에서, 단위 투여 형태는 약 120 내지 약 300 mg의 HKI-272 화합물을 함유한다. 추가의 다른 실시양태에서, 단위 투여 형태는 약 160 내지 약 300 mg의 HKI-272 화합물을 함유한다. 또다른 실시양태에서, 단위 투여 형태는 약 200 내지 약 300 mg의 HKI-272 화합물을 함유한다. 추가의 또다른 실시양태에서, 단위 투여 형태는 약 240 내지 약 300 mg의 HKI-272 화합물을 함유한다. 추가의 실시양태에서, 단위 투여 형태는 약 적어도 약 120 mg을 함유한다. 추가의 다른 실시양태에서, 단위 투여 형태는 적어도 약 160 mg을 함유한다. 또다른 실시양태에서, 단위 투여 형태는 적어도 약 240 mg을 함유한다.
- [0090] HKI-272 화합물은 약 0.01 내지 100 mg/kg의 용량 범위로 예를 들면, 경구적으로 투여될 수 있다. 하나의 실시양태에서, HKI-272 화합물은 약 0.1 내지 약 90 mg/kg의 용량 범위로 투여된다. 또다른 실시양태에서, HKI-272 화합물은 약 1 내지 약 80 mg/kg의 용량 범위로 투여된다. 추가의 실시양태에서, HKI-272 화합물은 약 10 내지 약 70 mg/kg의 용량 범위로 투여된다. 추가의 또다른 실시양태에서, HKI-272 화합물은 약 15 내지 약 60 mg/kg의 용량 범위로 투여된다. 추가의 다른 실시양태에서, HKI-272 화합물은 약 20 내지 약 50 mg/kg의 용량 범위로 투여된다. 또다른 실시양태에서, HKI-272 화합물은 약 30 내지 약 50 mg/kg의 용량 범위로 투여된다. 생물학적 분석법에서 화합물의 생체활성을 측정함으로써 투여 용량을 결정하기 위해서 당업자는 통상적으로 실험상의 활성 시험을 수행할 수 있다.
- [0091] 하나의 실시양태에서, HKI-272 화합물의 경구 투여량은 적어도 약 700 mg/주이다. 또다른 실시양태에서, HKI-272 화합물의 경구 투여량은 약 800 mg/주 내지 적어도 내지 약 1700 mg/주이다. 또다른 실시양태에서, HKI-272 화합물의 경구 투여량은 약 840 mg/주 내지 약 1680 mg/주이다. 또다른 실시양태에서, HKI-272 화합물의 경구 투여량은 약 900 mg/주 내지 약 1600 mg/주이다. 추가의 실시양태에서, HKI-272 화합물의 경구 투여량은 약 1000 mg/주 내지 약 1500 mg/주이다. 추가의 또다른 실시양태에서, HKI-272 화합물의 경구 투여량은 약 1100 mg/주 내지 약 1400 mg/주이다. 추가의 다른 실시양태에서, HKI-272 화합물의 경구 투여량은 약 1200 mg/주 내지 약 1300 mg/주이다. 투여하는 의사는 치료하고자 하는 개체 대상체와 함께 경험을 토대로 하여 정확한 투여량을 결정할 수 있다. 기타 다른 투여 요법 및 그 변형 방법도 예측할 수 있으며, 이는 의사의 지침을 통해 결정될 수 있다.
- [0092] 환자는 약 0.1 내지 약 50 mg/kg의 비노렐빈 화합물을 투여받는 것이 바람직하다. 하나의 실시양태에서, 환자는 약 1 내지 약 30 mg/kg의 비노렐빈 화합물을 투여받는다. 또다른 실시양태에서, 환자는 약 5 내지 약 25 mg/kg의 비노렐빈 화합물을 투여받는다. 추가의 실시양태에서, 환자는 약 10 내지 약 20 mg/kg의 비노렐빈 화합물을 투여받는다. 추가의 다른 실시양태에서, 환자는 약 20 mg/kg의 비노렐빈 화합물을 투여받는다.
- [0093] 단위 투여 형태는 약 0.1 내지 약 100 mg의 비노렐빈 화합물을 함유한다. 또다른 실시양태에서, 단위 투여 형태는 약 1 내지 약 70 mg의 비노렐빈 화합물을 함유한다. 또다른 실시양태에서, 단위 투여 형태는 약 5 내지 약 500 mg의 비노렐빈 화합물을 함유한다. 추가의 실시양태에서, 단위 투여 형태는 약 10 내지 약 250 mg의 비노렐빈 화합물을 함유한다. 추가의 다른 실시양태에서, 단위 투여 형태는 약 15 내지 약 100 mg의 비노렐빈 화합물을 함유한다. 추가의 또다른 실시양태에서, 단위 투여 형태는 약 20 내지 약 75 mg의 비노렐빈 화합물을 함유한다. 추가의 다른 실시양태에서, 단위 투여 형태는 약 25 내지 약 50 mg의 비노렐빈 화합물을 함유한다. 또다른 실시양태에서, 단위 투여 형태는 약 30 내지 약 40 mg의 비노렐빈 화합물을 함유한다. 추가의 또다른 실시양태에서, 단위 투여 형태는 약 240 내지 약 300 mg의 비노렐빈 화합물을 함유한다. 추가의 실시양태에서, 단위 투여 형태는 약 적어도 약 120 mg을 함유한다. 추가의 다른 실시양태에서, 단위 투여 형태는 적어도 약 160 mg을 함유한다. 또다른 실시양태에서, 단위 투여 형태는 적어도 약 240 mg을 함유한다.
- [0094] 하나의 실시양태에서, 비노렐빈 화합물의 i.v. 주입 투여량은 약 5 내지 약 25 mg/L이다. 비노렐빈 화합물의 초기 주입 투여량은 치료하는 의사에 의해 결정되는 투여량 보다 많거나 적을 수 있다. 하나의 실시양태에서,

비노렐빈 화합물의 i.v. 주입 투여량은 약 10 내지 약 20 mg/L이다. 추가의 실시양태에서, 비노렐빈 화합물의 i.v. 주입 투여량은 약 20 내지 약 25 mg/L이다. 추가의 또다른 실시양태에서, 비노렐빈 화합물의 i.v. 주입 투여량은 적어도 약 10 mg/L이다. 또다른 실시양태에서, 비노렐빈 화합물의 i.v. 주입 투여량은 적어도 약 15 mg/L이다. 추가의 또다른 실시양태에서, 비노렐빈 화합물의 i.v. 주입 투여량은 적어도 약 20 mg/L이다. 추가의 또다른 실시양태에서, 비노렐빈 화합물의 i.v. 주입 투여량은 적어도 약 25 mg/L이다. 투여하는 의사는 치료하고자 하는 개체 대상체와 함께 경험을 토대로 하여 정확한 투여량을 결정할 수 있다. 기타 다른 투여 요법 및 그 변형 방법도 예측할 수 있으며, 이는 의사의 지침을 통해 결정될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 비노렐빈 화합물은 i.v. 주입에 의해 또는 경구적으로, 바람직하게는 정제 또는 캡슐제의 형태로 투여된다.

**[0095]** 본원에서 기술된 바와 같이, HKI-272 화합물 및 비노렐빈 화합물은 조합물로 투여되는 경우, 치료학적 효과를 달성하는 데 치료적 유효량 이하의 HKI-272 화합물 및 비노렐빈 화합물이 사용될 수 있다. 하나의 실시양태에서, HKI-272 화합물은 비노렐빈 화합물과 함께 제공될 때 5 내지 50% 더 낮은 투여량으로 제공된다. 또다른 실시양태에서, HKI-272 화합물은 비노렐빈 화합물과 함께 제공될 때 10 내지 25% 더 낮은 투여량으로 제공된다. 추가의 실시양태에서, HKI-272 화합물은 비노렐빈 화합물과 함께 제공될 때 15 내지 20% 더 낮은 투여량으로 제공된다. 하나의 실시양태에서, 생성된 HKI-272 화합물의 투여량은 약 8 내지 40 mg이다. 또다른 실시양태에서, 생성된 HKI-272 화합물의 투여량은 약 8 내지 30 mg이다. 추가의 실시양태에서, 생성된 HKI-272 화합물의 투여량은 약 8 내지 25 mg이다. 치료적 유효량 이하의 HKI-272 화합물 및 비노렐빈 화합물이 치료의 부작용을 감소시킬 것으로 기대된다.

**[0096]** 별법으로, 본원에 기술된 조합물 중 하나 이상의 활성 성분이 치료량 이상의 양으로, 즉, 단독으로 사용될 때보다 조합물 중에서 더 높은 투여량으로 사용된다. 상기 실시양태에서, 나머지 다른 하나의 활성제(들)는 치료량 또는 치료량 이하의 양으로 사용된다.

**[0097] HKI-272 화합물 및 비노렐빈 화합물을 사용하는 요법**

**[0098]** 본원에서 사용되는 바, 치료학적인 "병용" 요법을 구성하는 성분, 즉, HKI-272 화합물 및 비노렐빈 화합물은 동시에 투여될 수 있다. 별법으로, 2개의 성분은 교차 요법으로, 즉, 화학요법이 진행되는 동안 HKI-272 화합물이 비노렐빈 화합물과는 다른 시간에 투여될 수 있다. 적어도 2개의 체제를 투여하는 사이의 이러한 시간차 범위는 수 분, 수 시간, 수 일, 수 주 또는 그 초과일 수 있다. 따라서, 조합물 (또는 병용)이라는 용어가 반드시 동시에, 또는 단위 용량으로 또는 단일 조성물로서 투여되어야 한다는 것을 의미하는 것은 아니되, 상기 성분들 각각은 원하는 치료 기간 동안에 투여된다. 체제는 또한 다른 경로로 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 바, 하나의 실시양태에서, 1 "주기"는 3주를 포함한다.

**[0099]** 이러한 요법 또는 주기는 원하는 대로 반복되거나, 변경될 수 있다. 기타 다른 투여 요법 및 그 변형 방법도 예측할 수 있으며, 이는 의사의 지침을 통해 결정될 수 있다. 본 요법은 스크리닝 기간 및 치료 후 기간을 비롯한 "비-치료" 단계/방문을 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 본 요법은 적어도 약 2주, 적어도 약 6주, 적어도 약 12주, 적어도 약 24주, 적어도 약 33주, 적어도 약 40주, 및 적어도 약 46주 동안 계속 진행된다. 추가의 스크리닝을 실시하는 주 및 최종의 모니터링을 실시하는 주 또한 포함될 수 있다. 예를 들면, 본 요법은 스크리닝을 위한 4주간 및 최종 방문을 위한 6주를 포함할 수 있다.

**[0100]** 단일 용량 및 다중 용량이 주시된다. 하나의 실시양태에서, 비노렐빈 및/또는 HKI-272 화합물은 치료시 단 1회만 투여된다. 또다른 실시양태에서, 비노렐빈 및/또는 HKI-272 화합물은 21일간의 기간에 걸쳐 적어도 1회 투여된다. 추가의 실시양태에서, 비노렐빈 및/또는 HKI-272 화합물은 21일간의 기간에 걸쳐 적어도 2회 투여된다. 추가의 또다른 실시양태에서, 비노렐빈 및/또는 HKI-272 화합물은 주기 중 1일째, 2일째, 3일째, 4일째, 5일째, 6일째, 7일째, 8일째, 9일째, 10일째, 11일째, 12일째, 13일째, 14일째, 15일째, 16일째, 17일째, 18일째, 19일째, 20일째, 및/또는 21일째에 투여된다. 추가의 실시양태에서, 비노렐빈 및/또는 HKI-272 화합물은 주기 중 1일 및 8일째에 투여된다. 추가의 다른 실시양태에서, 비노렐빈 및/또는 HKI-272 화합물은 매일 적어도 1회 투여된다. 추가의 또다른 실시양태에서, 비노렐빈 및/또는 HKI-272 화합물 HKI-272 화합물은 1일째 투여된다. 신생물이 비-전이성이라면, HKI-272 화합물은 1일째 투여되는 것이 바람직하다. 추가의 실시양태에서, 비노렐빈 및/또는 HKI-272 화합물은 상기 요법의 2일째에 투여된다. 신생물이 전이성이라면, HKI-272 화합물은 2일째 투여되는 것이 바람직하다. 추가의 다른 실시양태에서, HKI-272 화합물은 적어도 1일 1회 경구적으로 투여된다. 또다른 실시양태에서, HKI-272 화합물은 적어도 1일 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 또는 6회 투여된다. 추가의 실시양태에서, HKI-272 화합물은 1일 1회 내지 4회 투여된다.

**[0101]** 하나의 실시양태에서, 비노렐빈 화합물 및/또는 HKI-272 화합물은 단일 부하 용량으로 투여된다. 비노렐빈 화



합물 및/또는 HKI-272 화합물의 단일 부하 용량은 추후의 투여량과 동일한 투여량일 수 있거나, 단일 부하 용량은 남은 치료 전체 기간 동안에 환자에게 투여되는 투여량보다 클 수 있다. 추가의 실시양태에서, 비노렐빈 화합물 및/또는 HKI-272 화합물은 1주기당 단지 1회에 걸쳐, 즉, 1주기당 1일에 걸쳐 더 큰 용량으로 투여될 수 있다.

[0102] 특정 대상체가 본 조성물의 성분들, 즉, HKI-272 화합물 또는 비노렐빈 화합물 중 하나 이상에 대하여 내성을 띠지 않는다면, 대상체가 연속된 3주보다 긴 기간 후에도 치료와 관련된 독성으로부터 회복되지 않는다면, 또는 치료와 관련된, 4등급의 임의의 비혈액학적 독성이 발생한다면, 투여량을 감소시킬 수 있다. 하나의 실시양태에서, 환자가 제한하는 것은 아니지만, 당뇨병신경병증, 호중성구감소증, 저혈소판증, 구역, 구토, 혈소판 계수 감소, 및 빌리루빈 계수 증가로 구성된 군으로부터 선택되는 증상 중 하나 이상을 앓는다면, HKI-272 화합물 및 비노렐빈 화합물 중 하나 또는 둘 다를 투여하는 것을 중지한다. 또다른 실시양태에서, 환자의 호중구 계수가 약 1000/L 미만이라면, HKI-272 화합물 및 비노렐빈 화합물 중 하나 또는 둘 다를 투여하는 것을 중지하거나 중단한다. 추가의 실시양태에서, 환자의 혈소판 계수가 75,000/L 미만이라면, HKI-272 화합물 및 비노렐빈 화합물 중 하나 또는 둘 다를 투여하는 것을 중지하거나 중단한다.

[0103] 별법으로, 대상체가 본 조성물의 성분들 중 하나 이상, 즉 HKI-272 화합물 또는 비노렐빈 화합물에 대하여 내성을 띠지 않을 경우, 용량을 감소시킬 수 있다. 하나의 실시양태에서, 1회 또는 2회 용량을 감소시킬 수 있다. 단 1회 용량을 감소시키는 것이 더욱 바람직할 수 있다.

[0104] 연속된 3주보다 긴 기간 후에도 비노렐빈 또는 HKI-272와 관련된 독성으로부터 회복되지 않는 대상체를 위해서는, 각각 비노렐빈 또는 HKI-272를 사용하는 치료를 중지할 수 있다. 그러나, 나머지 다른 하나의 제제, 즉, HKI-272 또는 비노렐빈은 계속하여 투여할 수 있다.

[0105] 본 요법은 전형적으로 적어도 약 2주 동안에 걸쳐 계속하여 진행된다. 하나의 실시양태에서, 본 요법은 46주 이하의 기간 동안에 걸쳐 계속하여 진행된다. 또다른 실시양태에서, 본 요법은 약 6주 동안 계속하여 진행된다. 참여 기간은 치료에 대한 대상체의 내성 및 대상체 (그 또는 그녀의) 질환 상태에 따라 달라진다. 그러나, 치료하는 의사가 그보다 단기간의 또는 장기간의 치료를 수행할지를 결정할 수 있다. 예를 들면, 내성이 우수하다면, 신생물이 진행되지 않는다면, 대상체가 임상적으로 안정하다면, 및 대상체에게 전반적으로 이익이 있다면, 대상체는 12주기 초과로 구성된 치료를 받을 수 있다.

[0106] 또한, 비노렐빈 화합물 및/또는 HKI-272 화합물은 또한 유지 요법으로서 화학요법을 완료한 후에도 투여될 수 있다.

[0107] **제약학적 팩 및 키트**

[0108] 단위 투여 형태 중에 HKI-272 화합물 1개, 1 내지 4개, 또는 그 초과와 단위(들), 및 임의로 HKI-272 및 비노렐빈 화합물 1개, 1 내지 4개, 또는 그 초과와 단위(들), 및 임의로 또다른 활성제를 갖는 하나 이상의 용기(들)를 포함하는, 한 개체의 포유동물을 위한 1과정의 항-신생물 치료를 포함하는 제품 또는 제약학적 팩 또한 포함한다. 조합물은 키트 부품의 형태로 존재할 수 있다.

[0109] 하나의 실시양태에서, 키트는 HKI-272 화합물을 함유하는 적합한 조성물이 포함된 제1 용기, 및 비노렐빈 화합물을 함유하는 적합한 조성물이 포함된 제2 용기를 포함한다. 따라서, 암 치료용 또는 예방용의 키트를 제공한다. 본 키트는 a) 제1 단위 투여 형태 중에 제약학상 허용되는 부형제 또는 담체와 함께 HKI-272 화합물; b) 제2 단위 투여 형태 중에 제약학상 허용되는 부형제 또는 담체와 함께 비노렐빈 화합물; 및 c) 상기 제1 및 제2 투여 형태를 포함하는 용기를 포함한다.

[0110] 또다른 실시양태에서, 제약학적 팩은 단위 투여 형태 단위의 HKI-272 화합물을 갖는 용기, 1 단위의 비노렐빈 화합물을 갖는 용기, 및 또다른 활성제를 갖는 용기를 포함하는, 한 개체의 포유동물을 위한 1과정의 항-신생물 치료를 포함한다.

[0111] 몇몇 실시양태에서, 조성물은 즉시 투여가능한 형태의 팩에 존재한다. 다른 실시양태에서, 조성물은 임의로는 투여용의 최종 용액을 제조하는 데 필요한 희석제와 함께, 팩 중에 농축된 형태로 존재한다. 추가의 다른 실시양태에서, 제품은 고체 형태의, 본원에 기술된 화합물과, 임의로는 적합한 용매 또는 담체를 포함하는 별도의 용기를 포함한다.

[0112] 추가의 다른 실시양태에서, 상기 팩/키트는 기타 다른 성분, 예를 들면, 제품의 희석, 혼합 및/또는 투여를 설명하는 설명서, 기타 다른 용기, 시린지, 바늘 등을 포함한다. 기타 다른 상기와 같은 팩/키트의 성분은 당업

자에게는 용이한 자명한 것이다.

**[0113] 공동 치료**

[0114] 상기 기재된 임의의 화학요법제 및 임의의 화합물 이외에도, 본원에 기술된 본 요법 및 방법은 기타 다른 비투약적 방법 이전에, 그와 공동으로, 또는 그 이후에 수행될 수 있다. 하나의 실시양태에서, HKI-272 및 비노렐빈 화합물을 사용한 치료법 이전에, 그와 공동으로, 또는 그 이후에 방사선 치료를 수행할 수 있다.

**[0115] 바람직한 실시양태**

[0116] 하나의 실시양태에서, 대상체에서 HER-2의 과다발현 또는 증폭과 연관이 있는 고형 종양을 치료하는 요법을 제공한다. 본 요법의 1주기는 21일을 포함하고, 본 요법은 주기 1일째를 시작으로 하여 적어도 하나의 단위 용량의 HKI-272를 경구적으로 투여하고, 주기 1일째 및 8일째 적어도 하나의 단위 용량의 비노렐빈을 정맥내로 투여하는 것을 포함한다.

[0117] 또다른 실시양태에서, 대상체에서 HER-2의 과다발현 또는 증폭과 연관이 있는 전이성 암을 치료하는 요법을 제공한다. 본 요법의 1주기는 21일을 포함하고, 본 요법은 주기 2일째를 시작으로 하여 적어도 하나의 단위 용량의 HKI-272를 경구적으로 투여하고, 주기 1일째 및 8일째 적어도 하나의 단위 용량의 비노렐빈을 정맥내로 투여하는 것을 포함한다.

[0118] 추가의 실시양태에서, 비노렐빈 및 HKI-272를 함유하는 제품을 제공한다. 본 제품은 포유동물에서의 신생물 치료에서 동시에, 별개로 또는 순차적으로 사용하기 위한 조합된 제제로서 유용하다.

[0119] 추가의 다른 실시양태에서, 한 개체의 포유동물에서 신생물을 치료하기 위한 제약학적 팩을 제공한다. 제약학적 팩은 적어도 하나의 단위의 비노렐빈 및 적어도 하나의 단위의 HKI-272를 포함한다.

[0120] 또다른 실시양태에서, 제약 조성물을 제공하며, 이는 비노렐빈, HKI-272, 및 적어도 하나의 제약학상 허용되는 담체를 함유한다. 바람직하게, 제약 조성물은 포유동물에서의 신생물을 치료하는데 유용하다.

[0121] 추가의 또다른 실시양태에서, 그를 필요로 하는 포유동물에서 HER-2의 과다발현 또는 증폭과 연관이 있는 신생물을 치료하는 방법을 제공한다. 본 방법은 단위 용량의 비노렐빈 화합물을 투여하고, 단위 용량의 HKI-272 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0122] 하기 실시예는 본 발명의 조합물을 사용하는 것을 예시한다. 당업자에게 공지된 이유에서 예를 들면, 성분의 제조, 전달 경로, 및 투약에 있어서 그에 대해 변경 또는 수정될 수 있다는 것을 쉽게 이해할 수 있을 것이다.

**[0123] 실시예 1: 폐암 세포 증식 분석법에서 HKI-272 및 비노렐빈의 병용 요법**

[0124] 조합물 중 다양하게 희석된 HKI-272 및 비노렐빈의 희석액에 대한 폐 세포주 NCI-H1666, NCI-H1650, 및 NCI-H1975의 반응을 독립적으로 분석하기 위해 표준 세포 증식 분석법을 사용하였다. 간략하면, 세포주들 중 하나를 함유하는 96웰 플레이트의 각 웰에 우태아 혈청 (FBS) RPMI-1640 (메디아(Media))을 첨가하였다. 웰의 각 칼럼은 상이한 농도의 HKI-272 희석액을 함유하였고, HKI-272 희석액에 대하여 다르게 희석된 비노렐빈 용액을 각 웰에 첨가하였다 (H1650 및 H1666 세포주에 대한 HKI-272의 최고 최종 농도는 1  $\mu$ M이고; H1975 세포주에 대한 HKI-272의 최고 최종 농도는 9  $\mu$ M이고; 모든 세포주에 대한 비노렐빈의 최고 최종 농도는 0.1  $\mu$ M였다). 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 72시간 동안 세포 플레이트를 인큐베이션시킨 후, 세포 증식을 평가하였다.

[0125] HKI-272 및 비노렐빈과 함께 인큐베이션시킨 후에는 세포 증식이 감소하였다.

**[0126] 실시예 2: 비전이성 유방암의 치료에서 HKI-272 및 비노렐빈의 병용 요법**

[0127] HKI-272 및 비노렐빈의 요법을 사용하여 비전이성 유방암을 앓는 것으로 진단받은 환자를 치료하였다. 1 또는 2의 용량 수준으로 HKI-272를 환자에게 투여하였다. HKI-272의 투여는 주기 1, 1일째 시작하여 표 3에 제시한 투여량으로 HKI-272를 매일 경구적으로 투여하였다. 각 주기의 나머지 날에는 HKI-272를 경구적으로 복용시켰다. HKI-272 및 비노렐빈을 동일한 날에 투여할 때에는, 즉, 주기 1일째 및 8일째에는 비노렐빈을 주입하기 이전에 HKI-272를 투여하였다.

표 3

[0128]

용량 수준	HKI-272 투여량 (mg)	비노렐빈 투여량 (mg/m <sup>2</sup> )
1	160	25
2	240	

[0129]

단, HKI-272 및 비노렐빈 조합물에 대한 내성이 뛰어나고, 질환 진행에 대한 어떤 증거도 나타나지 않을 경우, 비노렐빈을 각 21일 주기의 1일째 및 8일째에 투여하였다. 비노렐빈은 우선적으로는 중심 정맥 경로를 사용하여 대략 10분에 걸쳐서 자유-유동 IV선을 통해, 이어서는 대략 30분에 걸쳐서 125 mL의 염수 용액에 의해 정맥 내로 투여하였다.

[0130]

치료하는 동안 환자에게 어떤 심각한 부작용이 있을 때에는 HKI-272 및/또는 비노렐빈의 투여량을 조정하였다. 표 4 및 5를 참조한다.

표 4

[0131]

용량 조정	HKI-272 (mg)
-1 <sup>a</sup>	120
1 <sup>b</sup>	160
2	240
<sup>a</sup> 용량 수준 -1은 단지 투여량을 감소시킬 필요가 있을 경우에만 사용하였다.	
<sup>b</sup> 용량 수준 1은 정의된 최대 내약 용량이 240 mg일 경우, 1차 용량 감소 수준으로서 사용하였다.	

표 5

[0132]

용량 조정	비노렐빈 (mg)
-1 <sup>a</sup>	20
1	25
<sup>a</sup> 용량 수준 -1은 단지 투여량을 감소시킬 필요가 있을 경우에만 사용하였다.	

[0133]

종양 성장의 감소가 관찰될 것으로 예측되었다.

[0134]

**실시예 3: 전이성 유방암 치료에서 HKI-272 및 비노렐빈의 병용 요법**

[0135]

HKI-272 및 비노렐빈 요법을 사용하여 전이성 유방암을 앓는 것으로 진단받은 환자를 치료하였다.

[0136]

실시예 2의 표 3 또는 5에 기술된 바와 같은 투여량을 사용하여 비노렐빈을 주기 1일째 및 8일째에 투여하였다. 인라인 필터 및 자동 배출 펌프를 사용하여 30분 동안의 기간에 걸쳐 비노렐빈을 투여하였다. 임의로, 비노렐빈을 주입하기 약 30분 전에 항히스타민제 (디페히드라민, 25 내지 50 mg을 IV로, 또는 등가량)를 투여하였다.

[0137]

HKI-272의 투여는 주기 1, 2일째 시작하여, 실시예 2의 표 3 또는 4에서 제시한 투여량으로 HKI-272를 매일 경구적으로 투여하였다. 각 주기의 나머지 날에는 HKI-272를 경구적으로 복용시켰다. HKI-272 및 비노렐빈을 동일한 날에 투여할 때에는, 즉, 주기 8일째에는 비노렐빈을 주입하기 이전에 HKI-272를 투여하였다. 치료하는 동안 환자에게 어떤 심각한 부작용이 있을 때에는 HKI-272 및/또는 비노렐빈의 투여량을 조정할 수 있도록 하였다.

[0138]

종양 성장의 감소가 관찰될 것으로 예측되었다.

[0139]

본원에서 참고로 하는 모든 특허, 특허 공개문헌, 논문 및 기타 다른 문서가 참고로 인용된다. 본 발명의 범주

로부터 벗어남 없이 본원에 기술된 특정 실시양태로 수정될 수 있다는 것을 당업자는 쉽게 이해할 것이다.