



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년08월25일
(11) 등록번호 10-1434009
(24) 등록일자 2014년08월19일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 31/517</i> (2006.01) <i>A61K 31/7068</i> (2006.01)
 <i>A61K 45/06</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2011-7002628</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2009년08월04일
 심사청구일자 2011년02월01일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2011년02월01일</p> <p>(65) 공개번호 10-2011-0036604</p> <p>(43) 공개일자 2011년04월07일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2009/052644</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2010/017163
 국제공개일자 2010년02월11일</p> <p>(30) 우선권주장
 61/085,913 2008년08월04일 미국(US)
 61/172,466 2009년04월24일 미국(US)</p> <p>(56) 선행기술조사문헌
 W02007056118 A1*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌</p> | <p>(73) 특허권자
 와이어쓰 엘엘씨
 미국 10017 뉴욕주 뉴욕 이스트 42엔드 스트리트 235</p> <p>(72) 발명자
 왕 케네스
 미국 메사츄세츠주 02453 월탐 유닛 1 애쉬 스트리트 165
 자카르척 찰스
 미국 메사츄세츠주 01886 웨스트포드 애비 로드 5
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 제일특허법인</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 17 항

심사관 : 정다원

(54) 발명의 명칭 4-아닐리노-3-사이아노퀴놀린과 카페시타빈의 항신생물성 조합물

(57) 요약

신생물 치료에서 4-아닐리노-3-사이아노퀴놀린 화합물(예컨대, HKI-272, SKI-606, EKB-569)과 카페시타빈 화합물의 조합물이 제공된다. 또한, 이러한 조합물, 선택적으로 다른 항신생물제 또는 면역 조절제와 함께 사용하는 전이성 유방암을 비롯한 유방암, 및 폐암을 포함한 신생물의 치료를 위한 섭생법, 키트 및 방법이 제공된다.

(72) 발명자

빈리히 플로렌스

프랑스 에프-92410 빌레 디아브레이 애비뉴 티어리
35

권 수잔

미국 메사츄세츠주 02062 노우드 게이 스트리트
133

특허청구의 범위

청구항 1

- (a) 카페시타빈 및 약학적으로 허용가능한 담체;
 - (b) 네라티닙 및 약학적으로 허용가능한 담체; 및
 - (c) 상기 (a) 및 (b)를 함유하는 용기
- 로 구성된, 유방암의 치료를 위한 약학 키트.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1 항에 있어서,

유방암이 적혈모구 백혈병 바이러스 종양유전자 동종체 2(Erb-2) 양성 전이성 유방암 및 국소성 진행 유방암으로 이루어진 군 중에서 선택되는 약학 키트.

청구항 4

삭제

청구항 5

제 1 항에 있어서,

네라티닙이 매일 20 내지 240mg의 양의 투여를 위해 제공되고, 카페시타빈이 매일 1250 내지 3000mg의 양의 투여를 위해 제공되는 약학 키트.

청구항 6

제 1 항, 제 3 항 및 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

네라티닙 및 카페시타빈이 경구 투여를 위해 제공되는 약학 키트.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

네라티닙 및 카페시타빈이 공동, 순차 또는 동시 투여를 위해 제공되는 약학 키트.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

제 1 항에 있어서,

카페시타빈이 매일 1250 내지 3000mg의 양의 투여를 위해 제공되는 약학 키트.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

카페시타빈이 21일의 기간에 걸쳐 1일 이상 투여를 위해 제공되는 약학 키트.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

카페시타빈이 3 내지 6 주기 동안의 투여를 위해 제공되되, 1 주기가 21일을 포함하는 약학 키트.

청구항 13

제 1 항에 있어서,

네라티닙이 매일 20 내지 240mg의 양으로 투여되는 약학 키트.

청구항 14

제 1 항에 있어서,

네라티닙이 매일 120 내지 240mg의 양의 투여를 위해 제공되는 약학 키트.

청구항 15

제 14 항에 있어서,

네라티닙이 매일 240mg의 양의 투여를 위해 제공되는 약학 키트.

청구항 16

제 1 항에 있어서,

네라티닙이 매일 투여를 위해 제공되는 약학 키트.

청구항 17

제 1 항에 있어서,

네라티닙이 매일 1회, 2회, 3회 또는 4회 투여를 위해 제공되는 약학 키트.

청구항 18

제 1 항에 있어서,

네라티닙이 21일의 기간에 걸쳐 14일 동안 매일 투여를 위해 제공되는 약학 키트.

청구항 19

제 1 항에 있어서,

네라티닙 및 카페시타빈이 시차를 갖는 방식(staggered plan)의 투여를 위해 제공되는 약학 키트.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

제 1 항에 있어서,

카페시타빈이 24주 이하의 투여를 위해 제공되는 약학 키트.

청구항 23

제 1 항에 있어서,

네라티닙이 21일의 기간에 걸쳐 매일 투여를 위해 제공되고, 카페시타빈이 상기 21일의 기간의 1 내지 14일째에 투여를 위해 제공되는 약학 키트.

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

명세서

배경 기술

- [0001] 유방암은 여성에게 가장 흔하게 진단되는 악성종양이며, 세계적으로 여성의 암-관련 사망의 상위 2가지 원인 중 하나이다(문헌[Parkin DM, Fernandez LM. Use of statistics to assess the global burden of breast cancer. Breast Journal. Jan-Feb 2006;12 Suppl 1:S70-80]). 여성의 유방암의 발병률은 향후 10년 이내에 5백만명에 이를 것으로 추정된다.
- [0002] 1기 유방암을 갖는 여성 중에서, 40 내지 50%는 전이성 질병으로 발전할 것이며, 이는 활성 세포독성 화학요법 및 보다 새로운 생물학적 제제에도 불구하고 치료 불가능하게 된다(문헌[Smith I. Goals of treatment for patients with metastatic breast cancer. Seminars in Oncology. Feb 2006; 33(1 Suppl 2):S2-5]). 결과적으로, 치료는 완화 및 개선된 삶의 품질, 질병 진행의 억제 및 생존 시간의 향상을 목표로 한다.
- [0003] 티로신 키나아제 억제제(TKI)의 적혈모구 백혈병 바이러스 종양유전자 동종체(erb) 계열은 4개의 구성원으로 이루어진다: erbB-1(EGFR, 표피 성장 인자 수용체), erbB-2(HER2, neu), erbB-3(HER3) 및 erbB-4(HER4). 수용체의 erbB 계열은 세포 증식, 종양형성 및 전이에 관여하고, 다중 종양 유형으로 비정상적으로 발현된다. erbB-2의 종양유전학적 역할은 유방암에서 가장 광범위하게 증명되었고, 유방암 중 25 내지 30%에서 유전자 증폭(파지티브 형광 동일계 하이브리드화(FISH)에 의해 측정됨) 또는 과발현(면역조직화학[IHC] 3+에 의해 측정됨)이 나타난다. erbB-2 과발현 유방암을 갖는 대상은 erbB-2를 과발현하지 않는 종양을 갖는 대상보다 더 침습적인 질병 및 보다 안 좋은 예후로 연관되어 왔다(문헌[Pegram MD, et al., The molecular and cellular biology of HER2/neu gene amplification/overexpression and the clinical development of herceptin (trastuzumab) therapy for breast cancer. Cancer Treatment & Research. 2000;103:57-75]).
- [0004] 다양한 세포독성제가 현재 전이성 유방암(MBC)의 치료를 위해 이용가능하며, 여러 인자가 치료법의 선택을 결정한다. 이들은 사전 보조 치료, 종양 특성, 대상 특성 및 대상 선호도를 포함한다. 안트라사이클린 및 타산은 유방암에서 가장 활성인 세포독성제이므로, 안트라사이클린/타산-함유 접생법이 보조 치료의 근간이 된다.
- [0005] 1998년 이후로 카페시타빈이 시판되었고, 이 당시 이 물질은 전이성 유방암의 치료를 위해 FDA에 의해 승인된 첫번째 경구 화학요법이었다(젤로다(Xeloda, 등록상표명)(카페시타빈)에 대한 FDA 처방 정보, 2006년 미국). 카페시타빈(5'-데옥시-5-플루오로-N[(펜틸옥시)카보일]-사이티딘)은 항종양 활성을 갖는 플루오로피리딘 카바메이트 유사체이다. 카페시타빈은 단독요법으로 사용되거나, 직장결장암 및 유방암을 비롯한 여러 형태의 암의 치료 및 완화 관리를 위한 치료 접생법과 병용하여 사용된다. 이것의 임상적 유용성이 증명되었음에도 불구하고, 카페시타빈의 사용과 관련하여 다수의 문제점이 있는데 이는 투여량-제한적일 수 있으며 카페시타빈을 사용한 치료에 내성이 생겨 환자가 사용할 수 없게 된다는 것이다. 설사, 구내염, 구역 및 구토, 수족 증후군, 빈혈, 고빌리루빈혈증, 피부염 및 탈모증을 비롯한 역반응이 카페시타빈을 사용하는 전신 요법 동안 통상적으로 관찰된다. 카페시타빈의 전신 투여와 관련된 다른 역효과는 변비, 복통, 부종, 감소된 식욕, 호흡곤란, 요통, 호중구감소증, 손톱 장애, 발열, 무력증, 피로감, 허약, 두통 현기증, 식욕부진, 관절통, 근육통, 호중구감소증 발열, 기침, 인후통, 백혈구감소증 및 저혈소판증을 포함한다.
- [0006] 유방암 치료를 위한 항체 트라스투주맙의 사용이 기재되어 왔다. 그러나, 유방암 세포는 더 이상 항체를 인식할 수 없는 세포외 도메인(ECD) 끝이 잘린 erbB-2-수용체를 기초로 하거나(문헌[Xia, W. Truncated ErbB2 receptor (p95ErbB2) is regulated by heregulin through heterodimer formation with ErbB3 yet remains sensitive to the dual EGFR/ErbB2 kinase inhibitor GW572016. Oncogene 2004, 23:646-653]), 또는 erbB-1 신호화의 공동활성화에 기인하여(문헌[Rampaul, RS, et al, Clinical value of epidermal growth factor

receptor expression in primary breast cancer. Adv Anat Pathol 2005, 12:271-273; Zaczek, A, et al., The diverse signaling network of EGFR, HER2, HER3 and HER4 tyrosine kinase receptors and the consequences for therapeutic approaches. Histol Histopathol 2005, 20:1005-1015]) 트라스투주맙에 대해 저항하게 될 수 있다.

[0007] 고형 종양 및/또는 유방암에 대한 추가의 효과적인 요법이 요구된다.

발명의 내용

[0008] 제 1 양태에서, Erb-1 과발현(증폭됨) 및/또는 Erb-2 과발현(증폭됨) 신생물에 대한 병용 요법이 제공된다. 이러한 병용 요법은 2개의 항신생물제 HKI-272(네라티닙) 및 카페시타빈을 포함한 섭생법을 포함한다.

[0009] 다른 양태에서, HKI-272의 투여 단계 및 카페시타빈의 투여 단계를 포함하는, 대상의 고형 종양 신생물의 치료를 위한 병용 요법이 제공된다.

[0010] 또 다른 양태에서, 병용 요법은 유방암 치료에 유용하다.

[0011] 또 다른 양태에서, 제공되는 병용 요법은 ErbB-2 양성 전이성 또는 국소성 진행 유방암의 치료에 사용된다. 이러한 병용 요법은 HKI-272와 카페시타빈의 조합물을 전달하는 단계를 포함한다.

[0012] 또 다른 양태에서, 하나의 포유류 개체의 신생물 치료를 위한 약학 팩이 제공되며, 이는 (a) 하나 이상의 카페시타빈 단위 투여량, 및 (b) 하나 이상의 HKI-272 단위 투여량을 포함한다.

[0013] 다른 양태에서, 약학 조성물이 기재되며, 이는 카페시타빈, HKI-272 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체를 함유한다.

[0014] 또 다른 양태에서, 치료를 필요로 하는 포유류의 Erb-1 및/또는 Erb-2의 과발현 또는 증폭과 관련된 신생물의 치료 방법이 제공되며, 이는 카페시타빈 화합물 단위 투여량을 투여하는 단계 및 HKI-272 화합물 단위 투여량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0015] 별도의 양태에서, Erb-1 과발현(증폭됨) 및/또는 Erb-2 과발현(증폭됨) 신생물에 대한 병용 요법이 제공된다. 이러한 병용 요법은 2개의 항신생물제 SKI-606(보수티닙) 및 카페시타빈을 포함한 섭생법을 포함한다.

[0016] 다른 양태에서, SKI-606(보수티닙)을 투여하는 단계 및 카페시타빈을 투여하는 단계를 포함하는, 대상의 고형 종양 신생물의 치료를 위한 병용 요법이 제공된다.

[0017] 또 다른 양태에서, 병용 요법은 유방암의 치료에 유용하다.

[0018] 또 다른 양태에서, 제공되는 병용 요법은 ErbB-2 양성 전이성 또는 국소성 진행 유방암의 치료에 사용된다. 이러한 병용 요법은 SKI-606과 카페시타빈의 조합물을 전달하는 단계를 포함한다.

[0019] 또 다른 양태에서, 하나의 포유류 개체의 신생물 치료를 위한 약학 팩이 제공되며, 이는 (a) 하나 이상의 카페시타빈 단위 투여량, 및 (b) 하나 이상의 SKI-606 단위 투여량을 포함한다.

[0020] 다른 양태에서, 약학 조성물이 기재되며, 이는 카페시타빈, SKI-606 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체를 함유한다.

[0021] 또 다른 양태에서, 치료를 필요로 하는 포유류의 Erb-1 및/또는 Erb-2의 과발현 또는 증폭과 관련된 신생물의 치료 방법이 제공되며, 이는 카페시타빈 화합물 단위 투여량을 투여하는 단계 및 SKI-606 화합물 단위 투여량을 투여하는 단계를 포함한다.

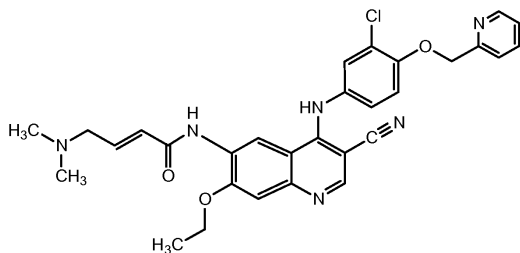
[0022] 본 발명의 다른 양태 및 이점은 본 발명의 하기 상세한 설명으로부터 즉시 명확해질 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 2개의 활성 성분, 즉 네라티닙(HKI-272) 및 카페시타빈을 사용하는 항신생물성 섭생법이 기재된다. 이러한 섭생법은 Erb-2(HER-2)-관련 신생물의 치료에 특히 적합하다. 또 다른 실시양태에서, 이러한 섭생법은 Erb-1-관련 신생물의 치료에 사용된다. 하나의 실시양태에서, 이러한 2개의 성분은 상기 섭생법에서 단독 항신생물성

성분이다. 다른 실시양태에서, 상기 접생법은 추가로 다른 활성제의 전달을 포함하며, 이는 항신생물성이 아니다.

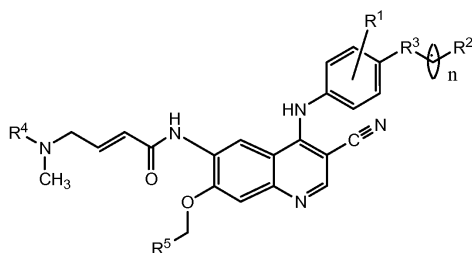
[0024] 본원에 사용되는 용어 "HKI-272 화합물"은, 하나의 실시양태에서 하기 코어 구조를 갖는 화합물 또는 이들의 유도체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 지칭한다:



[0025]

[0026] 적합한 유도체는, 예컨대 에스터, 에터 또는 카바메이트를 들 수 있다. 상기 나타낸 코어 구조는 특히 HKI-272 화합물이며 이른바 HKI-272 또는 네라티닙으로 불리고, 이는 화학명 [(2E)-N-[4-[[3-클로로-4-[(피리딘-2-일)메톡시]페닐]아미노]-3-사이아노-7-에톡시퀴놀린-6-일]-4-(다이메틸아미노)뷰트-2-엔아마이드]를 갖는다. 하나의 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 및 방법에 유용한 HKI-272 화합물은 HKI-272이다.

[0027] 다른 실시양태에서, HKI-272 화합물은 다음과 같은 구조를 갖는다:



[0028]

[0029] 상기 식에서,

[0030] R^1 은 할로겐이고,

[0031] R^2 는 피리딘일, 티오펜일, 피리미딘일, 티아졸릴 또는 페닐이고, 이때 R^2 는 3개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고,

[0032] R^3 은 O 또는 S이고,

[0033] R^4 는 CH_3 또는 $CH_2CH_2OCH_3$ 이고,

[0034] R^5 는 CH_3 또는 CH_2CH_3 이고,

[0035] n은 0 또는 1이다.

[0036] 본원에서 사용되는 용어 "할로겐"은 Cl, Br, I 및 F를 지칭한다.

[0037] 이러한 HKI-272 화합물(그의 종은 HKI-272임)은 강력한 HER-2 억제제로서 작용하는 능력을 특징으로 한다. 예를 들면, 본원에서 참고로서 인용되는 미국 특허 제 6,288,082 호 및 제 6,297,258 호 및 미국 특허 출원 공개 제 2007/0104721 호를 참고한다. 이러한 화합물 및 그의 제조법이 본원에서 참고로서 인용되는 미국 특허 출원 공개 제 2005/0059678 호에 상세하게 기재되어 있다. 편의상 "HKI-272 화합물"이 본 명세서 전체에서 사용된다. 그러나, 다른 실시양태에서, 상기 제공된 구조를 갖는 다른 화합물이 하기 상세하게 기재되는 하나 이상의 조합물에서 HKI-272를 대신한다.

[0038] HKI-272, 다른 HKI-272 화합물 및 이를 제조하고 제형화하는 방법은 기재되어 있다. 예를 들면, 미국 특허 출원 공개 제 2005/0059678 호 및 미국 특허 제 6,002,008 호를 참고한다. 또한, 이러한 문헌에 기재된 방법은 본원에서 사용되는 치환된 3-퀴놀린 화합물을 제조하는데 사용될 수 있다. 이러한 문헌에 기재된 방법 외에도, 국제 특허 출원 공개 제 WO 96/33978 호 및 제 WO 96/33980 호는 이들 HKI-272 화합물의 제조에 유용한 방법을

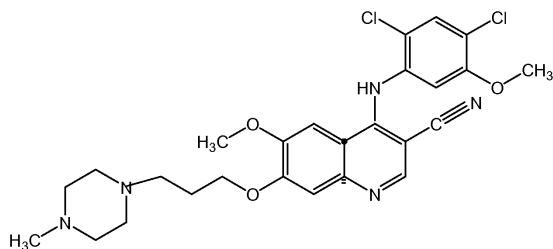
기재한다. 비록 이들 방법이 특정한 퀴나졸린의 제조를 기재하지만, 이들은 또한 유사하게 치환된 3-사이아노 퀴놀린의 제조에도 적용될 수 있다.

[0039] 카페시타빈의 화학명은 5'-데옥시-5-플루오로-N-[(펜틸옥시)-카보닐]-사이티딘이다. 카페시타빈은 미국 특허 제 4,966,891 호 및 제 5,472,949 호를 비롯한 미국 특허에 포함된다. 카페시타빈은 현재 젤로다(등록상표명)(로슈, ROCHE)로서 시판된다. 카페시타빈의 제조 방법은 미국 특허 제 5,453,497 호 및 제 5,476,932 호에 개시되어 있다. 상기 특허 및 특허 출원 중 어느 하나 및 전부는 필요한 정도로 개시된 본 발명에 따라 사용된다.

[0040] HKI-272 및 카페시타빈 화합물 및 상응하는 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스터는 개별적으로 또는 혼합물로서 이성질체, 예컨대 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 위치 이성질체를 포함한다.

[0041] 2개의 활성 성분, 즉 보수티닙(SKI-606) 및 카페시타빈을 이용하는 항신생물성 섭생법이 기재된다. 이러한 섭생법은 Erb-2(HER-2)-관련 신생물의 치료에 특히 적합하다. 또 다른 실시양태에서, 이러한 섭생법은 Erb-1-관련 신생물의 치료에 사용된다. 하나의 실시양태에서, 이러한 2개의 성분은 상기 섭생법에서 단독 항신생물성 성분이다. 다른 실시양태에서, 상기 섭생법은 추가로 다른 활성제의 전달을 포함하며, 이는 항신생물성이 아니다.

[0042] 본원에 사용되는 용어 "SKI-606"은, 하나의 실시양태에서 하기 코어 구조를 갖는 Src 억제제, 또는 이들의 유도체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 지칭한다:



[0043] 적합한 유도체는, 예컨대 에스터, 에터 또는 카바메이트를 들 수 있다. 상기 나타낸 코어 구조는 SKI-606 또는 보수티닙으로 불리고, 이는 화학명 4-(2,4-다이클로로-5-메톡시-페닐아미노)-6-메톡시-7-[3-(4-메틸-피페리딘-1-일)-프로폭시]-퀴놀린-3-카보나이트릴을 갖는다. 다른 4-아닐리노-3-사이아노퀴놀린이 미국 특허 제 6,002,008 호, 제 6,288,082 호, 제 6,297,258 호, 제 6,780,996 호, 제 7,297,795 호 및 제 7,399,865 호에 기재되어 있다.

[0045] SKI-606 및 카페시타빈 화합물 및 상응하는 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스터는 개별적으로 또는 혼합물로서 이성질체, 예컨대 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 위치 이성질체를 포함한다.

[0046] "약학적으로 허용가능한 염 및 에스터"는 약학적으로 허용가능한 염 및 에스터를 지칭하고, 목적하는 약리학적 특성을 갖는다. 이러한 염은, 예컨대 화합물에 존재하는 산성 양성자가 무기 또는 유기 염기와 반응할 수 있는 경우 형성될 수 있는 염을 포함한다. 적합한 무기 염은, 예를 들면 알칼리 금속 또는 알칼리 토 금속, 예컨대 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 알루미늄과 함께 형성된 것들을 포함한다. 또한, 적합한 유기 염은, 예를 들면 유기 염기, 예컨대 아민 염기, 예컨대 에탄올아민, 다이에탄올아민, 트라이에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민 등과 함께 형성된 것들, 및 N-테트라알킬암모늄 염, 예컨대 N-테트라부틸암모늄 염을 형성할 수 있는 것들을 포함한다. 또한, 약학적으로 허용가능한 염은 모 화합물에서 염기성 잔기, 예컨대 아민과 무기 산(예컨대, 염산 및 브롬화수소산) 및 유기 산(예컨대, 아세트산, 시트르산, 말레산, 프로피온산, 락트산, 타르타르산, 석신산, 푸마르산, 말레산, 말론산, 만델산, 말산, 프탈산, 염산, 브롬화수소산, 인산, 질산, 황산, 및 알케인- 및 아렌-설폰산, 예컨대 메테인설폰산 및 벤젠설폰산, 나프탈렌설폰산, 톨루엔설폰산, 캄포르설폰산)의 반응으로부터 형성된 산 부가 염을 포함할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염의 적합한 다른 예는 설페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 나이트레이트, 바이설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 아이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올리에이트, 탄네이트, 판토테네이트, 바이타르트레이트, 아스코르베이트, 석시네이트, 말리에이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메테인설폰네이트, 에테인설폰네이트, 벤젠설폰네이트, p-톨루엔설폰네이트, 파모에이트(즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)), 및 지방산의 염, 예컨대 카프로에이트, 라우레이트, 미리스테이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 올리

에이트, 리놀리에이트, 및 리놀리네이트 염을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

- [0047] 약학적으로 허용가능한 에스터는 본 발명의 화합물에 존재하는 카복시, 설폰일옥시 및 포스포옥시 기로부터 형성된 에스터, 예컨대 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 알킬 에스터, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 알킬 기, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 뷰틸, 2-메틸 프로필 및 1,1-다이메틸에틸 에스터, 사이클로알킬 에스터, 알킬아릴 에스터, 벤질 에스터 등을 포함한다. 2개의 산성 기가 존재하는 경우, 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스터는 모노-산-모노-염기 또는 에스터 또는 다이-염 또는 에스터일 수 있고, 유사하게 2개 초과 의 산성 기가 존재하는 경우, 이들 기의 일부 또는 전부는 염화되거나 에스터화될 수 있다. 본원에서 사용되는 화합물은 비염화된 형태 또는 비에스터화된 형태, 또는 염화 및/또는 에스터화된 형태로 존재할 수 있고, 이러한 화합물의 명칭은 원래의 화합물(비염화 및 비에스터화) 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 에스터 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 또한, 본원에서 사용되는 하나 이상의 화합물은 하나보다 많은 입체이성질체 형태로 존재할 수 있고, 이들 화합물의 명칭은 모든 단일 입체이성질체 및 이들 입체이성질체의 모든 혼합물(라세미체 또는 기타)을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0048] 하나의 실시양태에 따라, 신생물의 치료를 위한 HKI-272와 카페시타빈 화합물의 조합물의 사용이 제공된다. 하나의 실시양태에서, 신생물은 Erb-2 관련 또는 과발현 신생물이다. 하나의 실시양태에서, 신생물은 유방암이다. 예를 들면, 유방암은 Erb-2 양성 전이성 유방암 또는 국소성 진행 유방암일 수 있다. 다른 실시양태에서, 신생물은 Erb-2 양성 고형 종양이다.
- [0049] 별도의 실시양태에 따라, 신생물의 치료를 위한 SKI-606과 카페시타빈 화합물의 조합물의 용도가 제공된다. 하나의 실시양태에서, 신생물은 Erb-2 관련 또는 과발현 신생물이다. 하나의 실시양태에서, 신생물은 유방암이다. 예를 들면, 유방암은 Erb-2 양성 전이성 유방암 또는 국소성 진행 유방암일 수 있다. 다른 실시양태에서, 신생물은 Erb-2 양성 고형 종양이다.
- [0050] 본원에서 사용되는 용어 "효과량" 또는 "약학적으로 효과적인 양"은 신생물 치료를 위해 대상에 투여될 경우 대상에서 병변 또는 종양 성장을 억제, 지연, 감소 또는 제거하기에 충분하고, 질병의 진행을 억제, 지연 또는 감소하기에 충분하고/하거나, 대상의 무진행성 생존율을 증가시키기에 충분하다.
- [0051] 하나의 실시양태에 따라, 또한, HKI 화합물 및/또는 카페시타빈 화합물이 준치료적으로 효과적인 투여량으로 사용되는 조합물의 용도를 위한 HKI-272 화합물과 카페시타빈 화합물의 조합물의 용도가 제공된다. 준치료적으로 효과적인 투여량은 약물이 단독으로 전달되는 경우(단독요법)에 효과적인 양보다 더 낮은 투여량을 지칭한다. 덜 바람직할지라도, 활성 제제 중 하나가 준치료량, 즉 단독으로 사용되는 경우보다 병용시에 보다 더 높은 투여량으로 사용될 수 있다. 이러한 실시양태에서, 다른 활성 제제는 치료적 또는 준치료적인 양으로 사용될 수 있다.
- [0052] 별도의 실시양태에 따라, 또한, Src 억제제 화합물 및/또는 카페시타빈 화합물이 준치료적으로 효과적인 투여량으로 사용되는 조합물의 용도를 위한 SKI-606 화합물과 카페시타빈 화합물의 조합물의 용도가 제공된다. 준치료적으로 효과적인 투여량은 약물이 단독으로 전달되는 경우(단독요법)에 효과적인 양보다 더 낮은 투여량을 지칭한다. 덜 바람직할지라도, 활성 제제 중 하나가 준치료량, 즉 단독으로 사용되는 경우보다 병용시에 보다 더 높은 투여량으로 사용될 수 있다. 이러한 실시양태에서, 다른 활성 제제는 치료적 또는 준치료적인 양으로 사용될 수 있다.
- [0053] 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 4-아닐리노-3-사이아노퀴놀린 화합물(예컨대, HKI-272, SKI-606, EKB-569) 및 카페시타빈 화합물을 대상에게 투여하여 신생물과 관련된 증상 또는 상태의 발병을 예방하거나 지연시키거나, 완화시키거나, 저지하거나 억제하는 것을 지칭한다.
- [0054] 본원에서 사용되는 erB-2(Her-2 및 neu와 호환적으로 사용됨)를 증폭/과발현하는 신생물은 특정 유방암을 포함한다. erb-2가 증폭되거나 과발현되는 다른 신생물은 난소암, 방광암, 위암, 췌장암, 직장결장암, 전립선암 및 비소세포 폐암을 비롯한 폐암을 들 수 있다.
- [0055] ErbB1이 발현되거나 과발현되는 신생물은 비소세포 폐암(NSCL), 전립선암, 유방암, 직장결장암 및 난소암을 비롯한 여러 가지 고형 인간 종양을 포함한다. 신생물이 erb-1 및/또는 erB-2/Her-2를 과발현하는지 결정하기 위한 샘플의 선별 방법은 당해 분야의 숙련자에게 공지되어 있다.
- [0056] 4-아닐리노-3-사이아노퀴놀린 화합물(예컨대, HKI-272, SKI-606, EKB-569) 및 카페시타빈 화합물을 제공하는 것과 관련하여 본원에서 사용되는 용어 "제공하는"은 상기 화합물 및 카페시타빈 화합물의 직접 투여, 또는 신체 내에서 효과량의 상기 화합물 및/또는 카페시타빈 화합물을 형성하는 전구약물, 유도체 또는 유사체의 투여를

의미한다.

[0057] 본원에서 사용되는 경우 명시한 경우를 제외하고, 용어 "개체", "대상" 및 "환자"는 호환적으로 사용되고, 포유류, 바람직하게는 마우스, 래트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 비인간 영장류 및 인간을 비롯한 임의의 동물을 지칭한다. 바람직하게는, 용어 "개체", "대상" 또는 "환자"는 인간을 지칭한다. 대부분의 실시양태에서, 대상 또는 환자는 치료학적 처치를 필요로 한다. 따라서, 본원에서 사용되는 용어 "대상" 또는 "환자"는 4-아닐리노-3-사이아노퀴놀린 화합물(예컨대, HKI-272, SKI-606, EKB-569) 및 카페시타빈 화합물이 투여될 수 있는 임의의 포유류 환자 또는 대상을 의미한다.

[0058] HKI-272 화합물 및 카페시타빈 화합물을 사용하는 섭생법

[0059] 본원에서 사용되는 치료학적 병용 섭생법의 성분, 즉 HKI-272 화합물 및 카페시타빈 화합물은 동시에 투여될 수 있다. 다르게는, 2개의 성분은 시차 섭생법으로 투여될 수 있다, 즉 HKI-272 화합물은 주기 동안 카페시타빈 화합물과 상이한 시간에 제공된다. 이러한 시간 차이는 적어도 두 개의 제제의 투여 사이에 수분, 수시간, 수일, 수주 또는 더 긴 시간에 이를 수 있다. 따라서, 용어 "병용"(또는 병용함)은 반드시 하나의 투약 또는 단일 조성물로서 또는 동시에 투여되는 것을 의미하지 않고, 각각의 성분이 목적하는 치료 기간 중에 투여됨을 의미한다. 또한, 제제는 상이한 경로로 투여될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 1 "주기"는 21일(3주)을 포함한다.

[0060] 이러한 섭생법 또는 주기는 반복되거나, 필요한 경우 교대로 할 수 있다. 다른 투약 섭생법 및 변형을 예측할 수 있고, 이는 주치의의 지시를 통해 결정된다.

[0061] 하나의 실시양태에서, 카페시타빈은 21일에 걸쳐 1회 이상 투여된다. 보다 바람직하게는, 카페시타빈은 21일에 걸쳐 14일 동안 매일 투여된다. 전형적으로, 섭생법은 3 내지 6 주기 동안 상기 투약을 반복한다.

[0062] 하나의 실시양태에서, 카페시타빈 및/또는 HKI-272 화합물은 치료시 단지 1회 투여된다. 다른 실시양태에서, 카페시타빈 및/또는 HKI-272 화합물은 21일에 걸쳐 1회 이상 투여된다. 추가의 실시양태에서, 카페시타빈 및/또는 HKI-272 화합물은 21일에 걸쳐 2회 이상 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 카페시타빈 및/또는 HKI-272 화합물은 주기의 1일째, 2일째, 3일째, 4일째, 5일째, 6일째, 7일째, 8일째, 9일째, 10일째, 11일째, 12일째, 13일째, 14일째, 15일째, 16일째, 17일째, 18일째, 19일째, 20일째 및/또는 21일째에 투여된다.

[0063] 또 다른 추가의 실시양태에서, 카페시타빈 및/또는 HKI-272 화합물은 매일 1회 이상 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 카페시타빈 및/또는 HKI-272 화합물은 1일째에 투여된다. 또 다른 추가의 실시양태에서, HKI-272 화합물은 하루에 1회 이상 경구 투여된다. 다른 실시양태에서, HKI-272 화합물은 하루에 1, 2, 3 또는 4회 이상 투여된다. 추가의 실시양태에서, 카페시타빈 화합물은 하루에 1, 2, 3 또는 4회 투여된다.

[0064] 하나의 실시양태에서, 카페시타빈 화합물 및/또는 HKI-272 화합물의 단일 부하량이 투여된다. 카페시타빈 화합물 및/또는 HKI-272 화합물의 단일 부하량은 후속 투여량과 동일한 양일 수 있거나, 단일 부하량은 나머지 치료를 통해 환자에게 투여될 양보다 더 많을 수 있다. 추가의 실시양태에서, 카페시타빈 화합물 및/또는 HKI-272 화합물은 1 주기 당 단지 1회, 즉 1 주기 당 1일 보다 많은 투여량으로 투여될 수 있다.

[0065] HKI-272 및/또는 카페시타빈의 단일 투여량 및 다중 투여량이 고려된다. 이들 화합물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 및 부형제와 함께 별도로 제형화될 수 있다.

[0066] SKI-606 및 카페시타빈을 사용하는 섭생법

[0067] 본원에서 사용되는 치료학적 병용 섭생법의 성분, 즉 SKI-606 화합물 및 카페시타빈 화합물은 동시에 투여될 수 있다. 다르게는, 2개의 성분은 시차 섭생법으로 투여될 수 있다, 즉 SKI-606 화합물은 주기 동안 카페시타빈 화합물과 상이한 시간에 제공된다. 이러한 시간 차이는 적어도 두 개의 제제의 투여 사이에 수분, 수시간, 수일, 수주 또는 더 긴 시간에 이를 수 있다. 따라서, 용어 "병용"(또는 병용함)은 반드시 하나의 투약 또는 단일 조성물로서 또는 동시에 투여되는 것을 의미하지 않고, 각각의 성분이 목적하는 치료 기간 중에 투여됨을 의미한다. 또한, 제제는 상이한 경로로 투여될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 1 "주기"는 21일(3주)을 포함한다.

[0068] 이러한 섭생법 또는 주기는 반복되거나, 필요한 경우 교대로 할 수 있다. 다른 투약 섭생법 및 변형을 예측할 수 있고, 이는 주치의의 지시를 통해 결정된다.

[0069] 하나의 실시양태에서, 카페시타빈은 21일에 걸쳐 1회 이상 투여된다. 보다 바람직하게는, 카페시타빈은 21일에

걸쳐 14일 동안 매일 투여된다. 전형적으로, 섭생법은 3 내지 6 주기 동안 상기 투약을 반복한다.

- [0070] 하나의 실시양태에서, 카페시타빈 및/또는 SKI-606 화합물은 치료시 단지 1회 투여된다. 다른 실시양태에서, 카페시타빈 및/또는 SKI-606 화합물은 21일에 걸쳐 1회 이상 투여된다. 추가의 실시양태에서, 카페시타빈 및/또는 SKI-606 화합물은 21일에 걸쳐 2회 이상 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 카페시타빈 및/또는 SKI-606 화합물은 주기의 1일째, 2일째, 3일째, 4일째, 5일째, 6일째, 7일째, 8일째, 9일째, 10일째, 11일째, 12일째, 13일째, 14일째, 15일째, 16일째, 17일째, 18일째, 19일째, 20일째 및/또는 21일째에 투여된다.
- [0071] 또 다른 추가의 실시양태에서, 카페시타빈 및/또는 SKI-606 화합물은 매일 1회 이상 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 카페시타빈 및/또는 SKI-606 화합물은 1일째에 투여된다. 또 다른 추가의 실시양태에서, SKI-606 화합물은 하루에 1회 이상 경구 투여된다. 다른 실시양태에서, SKI-606 화합물은 하루에 1, 2, 3 또는 4회 이상 투여된다. 추가의 실시양태에서, 카페시타빈 화합물은 하루에 1, 2, 3 또는 4회 투여된다.
- [0072] 하나의 실시양태에서, 카페시타빈 화합물 및/또는 SKI-606 화합물의 단일 부하량이 투여된다. 카페시타빈 화합물 및/또는 SKI-606 화합물의 단일 부하량은 후속 투여량과 동일한 양일 수 있거나, 단일 부하량은 나머지 치료를 통해 환자에게 투여될 양보다 더 많을 수 있다. 추가의 실시양태에서, 카페시타빈 화합물 및/또는 SKI-606 화합물은 1 주기 당 단지 1회, 즉 1 주기 당 1일 보다 많은 투여량으로 투여될 수 있다.
- [0073] SKI-606 및/또는 카페시타빈의 단일 투여량 및 다중 투여량이 고려된다. 이들 화합물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 및 부형제와 함께 별도로 제형화될 수 있다.
- [0074] 하나의 실시양태에서, 본원에서 사용되는 적합한 약학적 담체의 예는 부형제, 희석제, 충전제, 붕해제, 윤활제 및 담체로서 작용할 수 있는 다른 제제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 용어 "약학적으로 허용가능한 부형제"는 일반적으로 안전하고, 무독성이며 바람직한 약학 조성물의 제조에 유용한 부형제를 의미하고, 인간 약학 용도 뿐만 아니라 수의학 용도에 허용가능한 부형제를 포함한다. 이러한 부형제는 고체, 액체, 반고체, 또는 에어로졸 조성물의 경우, 기체일 수 있다. 약학 조성물은 허용가능한 약학 절차에 따라 제조된다(예컨대, 문헌[Remingtons Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985)]에 기재됨). 약학적으로 허용가능한 담체는 제형에서 다른 성분과 융화되고 생물학적으로 허용가능한 것들이다. 정제 또는 캐플릿 제형에 적합한 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체는, 예를 들면 불활성 부형제, 예컨대 락토스, 탄산나트륨, 인산칼슘 또는 탄산칼슘, 과립화제 및 붕해제, 예컨대 옥수수 전분 또는 알긴산, 결합제, 예컨대 젤라틴 또는 전분, 윤활제, 예컨대 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 또는 활석, 보존제, 예컨대 에틸 또는 프로필 4-하이드록시벤조에이트, 및 향산화제, 예컨대 아스코르브산을 포함한다. 정제 또는 캐플릿 제형은 비코팅되거나 코팅되어 위장관 내에서 활성 성분의 붕해 및 후속 흡수를 변형시키거나, 당해 분야에 공지된 통상적인 코팅제 및 절차를 사용하여 그의 안정성 및/또는 외관을 향상시킬 수 있다.
- [0075] 하나의 실시양태에서 따라, HKI-272 화합물은, 예컨대 약 0.01 내지 100mg/kg의 투여량 범위에서 경구로 투여될 수 있다. 하나의 실시양태에서, HKI-272 화합물은 약 0.1 내지 약 90mg/kg의 투여량 범위에서 투여된다. 다른 실시양태에서, HKI-272 화합물은 약 1 내지 약 80mg/kg의 투여량 범위에서 투여된다. 추가의 실시양태에서, HKI-272 화합물은 약 10 내지 약 70mg/kg의 투여량 범위에서 투여된다. 또 다른 실시양태에서, HKI-272 화합물은 약 15 내지 약 60mg/kg의 투여량 범위에서 투여된다. 또 다른 추가의 실시양태에서, HKI-272 화합물은 매일 약 20 내지 약 240mg의 투여량 범위에서, 투여되는 주기의 당일에 약 40mg 이상, 약 120mg 이상, 또는 약 160mg 이상 투여된다. 당해 분야의 숙련자는 관련적인 실험 활성 시험을 수행하여 생물학적 분석에서 화합물의 생활 성도를 결정할 수 있고, 따라서 화합물이 다른 경로로 전달되는 경우 투여될 투여량을 결정할 수 있다.
- [0076] 하나의 실시양태에서, HKI-272 화합물의 경구 투여량은 약 700mg/주 이상이다. 다른 실시양태에서, HKI-272 화합물의 경구 투여량은 약 800mg/주 내지 약 1700mg/주 이상이다. 다른 실시양태에서, HKI-272 화합물의 경구 투여량은 약 840mg/주 내지 약 1680mg/주이다. 또 다른 실시양태에서, HKI-272 화합물의 경구 투여량은 약 900mg/주 내지 약 1600mg/주이다. 추가의 실시양태에서, HKI-272 화합물의 경구 투여량은 약 1000mg/주 내지 약 1500mg/주이다. 또 다른 실시양태에서, HKI-272 화합물의 경구 투여량은 약 1100mg/주 내지 약 1400mg/주이다. 또 다른 추가의 실시양태에서, HKI-272 화합물의 경구 투여량은 약 1200mg/주 내지 약 1300mg/주이다. 정확한 투여량은 치료될 개체의 대상에 대한 경험에 의존하는 투약 주치의에 의해 결정된다. 다른 투약 섭생법 및 변형이 예측가능하고, 주치의의 지시를 통해 결정된다.
- [0077] 카페시타빈은 결장암 또는 유방암의 단독요법을 위해 현재 승인되고/추천되는 카페시타빈의 투여량에 따라 사용

될 수 있다, 즉 14일 동안 매일 2회 경구로 투여된 $1250\text{mg}/\text{m}^2$ 와 동일한 양(총 일일 투여량 $2500\text{mg}/\text{m}^2$ 과 동일함)으로서, 그 후 3주 주기로서 필요한 경우 7일 휴지기가 제공된다. 전형적으로 치료 평균 기간은 3 내지 6 3주 주기이다. 현재 승인된 단위 투여량 형태는 카페시타빈 150mg 을 함유하는 밝은 복숭아빛 필름 코팅된 정제 및 카페시타빈 500mg 을 함유하는 복숭아빛 필름 코팅된 정제이다. 다른 실시양태에서, 카페시타빈의 투여량은 본 발명의 병용 요법에 사용하기 위해 감소될 수 있다. 다르게는, 높은 투여량의 카페시타빈이 1일 내지 여러 날 동안 사용될 수 있고, 주기 내에 특정 날에 감소된 투여량이 전달된다. 예를 들면, 일일 출발 경구 투여량은, 예컨대 투여되는 주기의 당일에 매일 1250mg 내지 3000mg , 1500mg 내지 4000mg , 1500mg 내지 2000mg , 2000mg 내지 약 3600mg , 또는 약 2400mg 내지 약 3600mg 의 범위일 수 있다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 조합물은 사용되는 카페시타빈의 보다 낮은 일일 투여량(준치료적)을 허용하고, 따라서 투여량-제한 부작용 위험을 최소화한다. 하나의 실시양태에서, 카페시타빈의 일일 투여량은 $750\text{mg}/\text{일}$ 내지 $2000\text{mg}/\text{일}$, $900\text{mg}/\text{일}$ 내지 $1800\text{mg}/\text{일}$, 또는 약 $1250\text{mg}/\text{일}$ 내지 $1450\text{mg}/\text{일}$ 이다.

[0078] 정확한 투여량은 치료될 개체의 대상에 대한 경험에 의존하는 투약 주치의에 의해 결정된다. 다른 투약 섭생법 및 변형이 예측가능하고, 주치의의 지시를 통해 결정된다. 하나의 실시양태에서, 카페시타빈 화합물은 정맥내 주입되거나 경구로, 바람직하게는 정제 또는 캡슐의 형태로 투여된다.

[0079] 본원에 기재된 준치료적으로 효과적인 양의 HKI-272 화합물 및 카페시타빈 화합물은 병용 투여될 경우 치료 효과를 달성하기 위해 사용될 수 있다. 하나의 실시양태에서, HKI-272 화합물은 카페시타빈 화합물에 따라 제공되는 경우 5 내지 50% 더 낮은 투여량으로 제공된다. 다른 실시양태에서, HKI-272 화합물은 카페시타빈 화합물에 따라 제공되는 경우 10 내지 25% 더 낮은 투여량으로 제공된다. 추가의 실시양태에서, HKI-272 화합물은 카페시타빈 화합물에 따라 제공되는 경우 15 내지 20% 더 낮은 투여량으로 제공된다. 하나의 실시양태에서, 생성된 HKI-272 화합물 투여량은 약 8 내지 40mg 이다. 다른 실시양태에서, 생성된 HKI-272 화합물 투여량은 약 8 내지 30mg 이다. 추가의 실시양태에서, 생성된 HKI-272 화합물 투여량은 약 8 내지 25mg 이다. 준치료적으로 효과적인 양의 HKI-272 화합물 및 카페시타빈 화합물은 치료 부작용을 감소시키는 것으로 예상된다.

[0080] SKI-606 화합물은 약 0.01 내지 $600\text{mg}/\text{kg}$ 의 투여량 범위에서, 예컨대 경구로 투여될 수 있다. 하나의 실시양태에서, SKI-606 화합물은 약 0.1 내지 약 $600\text{mg}/\text{kg}$ 의 투여량 범위에서 투여된다. 다른 실시양태에서, SKI-606 화합물은 약 1 내지 약 $500\text{mg}/\text{kg}$ 의 투여량 범위에서 투여된다. 추가의 실시양태에서, SKI-606 화합물은 약 10 내지 약 $500\text{mg}/\text{kg}$ 의 투여량 범위에서 투여된다. 또 다른 실시양태에서, SKI-606 화합물은 약 100 내지 약 $600\text{mg}/\text{kg}$ 의 투여량 범위에서 투여된다. 또 다른 추가의 실시양태에서, SKI-606 화합물은 매일 약 200 내지 약 400mg 의 투여량 범위에서, 투여되는 주기의 당일에 약 40mg 이상, 약 120mg 이상, 또는 약 160mg 이상 투여된다. 당해 분야의 숙련자는 관계적인 실험 활성 시험을 수행하여 생물학적 분석에서 화합물의 생물학성을 결정할 수 있고, 따라서 화합물이 다른 경로로 전달되는 경우 투여될 투여량을 결정할 수 있다.

[0081] 하나의 실시양태에서, SKI-606 화합물의 경구 투여량은 약 $1000\text{mg}/\text{주}$ 이상이다. 다른 실시양태에서, SKI-606 화합물의 경구 투여량은 약 $1000\text{mg}/\text{주}$ 내지 약 $3000\text{mg}/\text{주}$ 이상이다. 다른 실시양태에서, SKI-606 화합물의 경구 투여량은 약 $800\text{mg}/\text{주}$ 내지 약 $2800\text{mg}/\text{주}$ 이다. 또 다른 실시양태에서, SKI-606 화합물의 경구 투여량은 약 $800\text{mg}/\text{주}$ 내지 약 $2100\text{mg}/\text{주}$ 이다. 추가의 실시양태에서, SKI-606 화합물의 경구 투여량은 약 $1000\text{mg}/\text{주}$ 내지 약 $2500\text{mg}/\text{주}$ 이다. 또 다른 실시양태에서, SKI-606 화합물의 경구 투여량은 약 $1100\text{mg}/\text{주}$ 내지 약 $2400\text{mg}/\text{주}$ 이다. 또 다른 추가의 실시양태에서, SKI-606 화합물의 경구 투여량은 약 $1200\text{mg}/\text{주}$ 내지 약 $2800\text{mg}/\text{주}$ 이다. 정확한 투여량은 치료될 개체의 대상에 대한 경험에 의존하는 투약 주치의에 의해 결정된다. 다른 투약 섭생법 및 변형이 예측가능하고, 주치의의 지시를 통해 결정된다.

[0082] 카페시타빈은 결장암 또는 유방암의 단독요법을 위해 현재 승인되고/추천되는 카페시타빈의 투여량에 따라 사용될 수 있다, 즉 14일 동안 매일 2회 경구로 투여된 250 내지 $500\text{mg}/\text{m}^2$ 와 동일한 양(총 일일 투여량 500 내지 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ 과 동일함)으로서, 그 후 3주 주기로서 필요한 경우 7일 휴지기가 제공된다. 전형적으로 치료 평균 기간은 3 내지 6 3주 주기이다. 현재 승인된 단위 투여량 형태는 카페시타빈 150mg 을 함유하는 밝은 복숭아빛 필름 코팅된 정제 및 카페시타빈 500mg 을 함유하는 복숭아빛 필름 코팅된 정제이다. 다른 실시양태에서, 카페시타빈의 투여량은 본 발명의 병용 요법에 사용하기 위해 감소될 수 있다. 다르게는, 높은 투여량의 카페시타빈이 1일 내지 여러 날 동안 사용될 수 있고, 주기 내에 특정 날에 감소된 투여량이 전달된다. 예를 들면, 일일 출발 경구 투여량은, 예컨대 투여되는 주기의 당일에 매일 100mg 내지 150mg , 250mg 내지 1500mg , 500mg 내지 1000mg , 500mg 내지 약 2000mg , 또는 약 500mg 내지 약 3600mg 의 범위일 수 있다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 조합물은 사용되는 카페시타빈의 보다 낮은 일일 투여량(준치료적)을 허용하고, 따라서 투여량-제한

부작용 위험을 최소화한다. 하나의 실시양태에서, 카페시타빈의 일일 투여량은 500mg/일 내지 1000mg/일, 250mg/일 내지 1500mg/일, 또는 약 100mg/일 내지 2000mg/일이다.

[0083] 다르게는, 본원에 기재된 병용시에 하나 이상의 활성 제제는 초과치료적 양, 즉 단독으로 사용되는 경우보다 병용시에 보다 더 높은 투여량으로 사용된다. 이러한 실시양태에서, 다른 활성 제제는 치료적 또는 준치료적인 양으로 사용된다.

[0084] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공되는 섭생법은 erB-2(HER-2) 과발현 신생물을 특징으로 하는 신생물 치료에 사용된다. 다른 실시양태에서, 본원에 제공되는 섭생법은 erB-1 과발현 신생물의 과발현을 특징으로 하는 신생물 치료에 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 섭생법은 유방암 치료에 사용된다. 특정 실시양태에서, 유방암은 erB-2 과발현 전이성 또는 국소성 진행 유방암일 수 있다.

[0085] 또한, 카페시타빈 화합물 및/또는 4-아닐리노-3-사이아노퀴놀린 화합물(예컨대, HKI-272, SKI-606, EKB-569)은 또한 관리 요법으로서 화학요법의 완료 후에 투여될 수 있다.

[0086] **섭생법의 선택적 성분**

[0087] 본원에 기재된 섭생법은 또한 항신생물제가 아니며, 신생물 질병의 증상을 완화시키고/거나 치료하는 다른 활성 제제의 투여를 포함할 수 있다.

[0088] 또 다른 추가의 실시양태에서, 조합물은 지사제를 포함할 수 있다. 당해 분야의 숙련자는 비제한적으로 로페라미드 또는 다이페녹실레이트 하이드로클로라이드 및 아트로핀 설레이트를 비롯한 본원에서 사용하기에 적합한 지사제를 용이하게 선택할 수 있다. 다르게는, 카페시타빈 화합물 및/또는 4-아닐리노-3-사이아노퀴놀린 화합물(예컨대, HKI-272, SKI-606, EKB-569)에 의한 치료 전 또는 치료 후에 지사제를 환자에게 투여할 수 있다.

[0089] 추가의 실시양태에서, 조합물은 추가로 구토방지제를 함유한다. 구토방지제의 예는 특히 메토클로프라미드, 도라세트론, 그라니세트론, 온단세트론, 트로피세트론 및 파로노세트론을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 다르게는, 카페시타빈 화합물 및/또는 4-아닐리노-3-사이아노퀴놀린 화합물(예컨대, HKI-272, SKI-606, EKB-569)에 의한 치료 전 또는 치료 후에 구토방지제를 환자에게 투여할 수 있다.

[0090] 또 다른 추가의 실시양태에서, 조합물은 또한 항히스타민제를 함유한다. 항히스타민제의 예는 특히 사이클리진, 다이펜하이드라민, 다이멘하이드리네이트(그라볼(Gravol)), 메클리진, 프로메타진(펜타진, 페네르간, 프로마코트) 또는 하이드록시진을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 다르게는, 카페시타빈 화합물 및/또는 HKI-272 화합물에 의한 치료 전 또는 치료 후에 항히스타민제를 환자에게 투여할 수 있다.

[0091] 또 다른 실시양태에서, 조합물은 호중구감소증을 예방 및/또는 치료하기 위한 성장 인자를 포함할 수 있다. 이러한 성장 인자는 미국 임상 종양 학회(ASCO; 2006)로부터의 실행 지침서에 따라 당해 분야의 숙련자에 의해 용이하게 선택될 수 있다. 다르게는, 카페시타빈 화합물 및/또는 4-아닐리노-3-사이아노퀴놀린 화합물(예컨대, HKI-272, SKI-606, EKB-569)에 의한 치료 전 또는 치료 후에 성장 인자를 환자에게 투여할 수 있다.

[0092] 또 다른 실시양태에서, 섭생법은 다른 항신생물제와 함께 사용될 수 있다.

[0093] 종양학 치료에 전형적이기 때문에, 투약 섭생법은 질병의 중증도, 질병에 대한 반응, 임의의 치료 관련된 독성, 환자의 연령 및 건강을 포함한 여러 인자를 기준으로 치료 주치의에 의해 면밀하게 모니터링된다. 투약 섭생법은 투여 경로에 따라 다양한 것으로 예상된다.

[0094] 본원에 기재된 투여량 및 스케줄은 환자의 특정 질병 상태 및 전체적인 상태에 따라 달라질 수 있다. 예를 들면, 독성을 감소시키기 위하여 병용 치료의 성분의 상기 언급한 투여량을 감소시키는 것이 필요하거나 바람직할 수 있다. 또한, 투여량 및 스케줄은 4-아닐리노-3-사이아노퀴놀린 화합물(예컨대, HKI-272, SKI-606, EKB-569)과 카페시타빈의 조합물 외에도, 하나 이상의 추가적인 화학치료제가 사용되는 경우 다양할 수 있다. 스케줄은 전문적인 기술 및 지식을 사용하여 임의의 특정 환자를 치료하는 전문의에 의해 결정될 수 있다.

[0095] **약학 팩 및 키트**

[0096] 또한, 단위 투여량 형태로 1, 1 내지 4 또는 그 이상의 단위의 HKI-272 화합물, 및 선택적으로 1, 1 내지 4 또는 그 이상의 단위의 HKI-272 및 카페시타빈 화합물, 및 선택적으로 다른 활성제를 갖는 하나 이상의 용기를 포함하는 하나의 포유류 개체에 대한 항신생물성 치료 과정을 함유하는 제품 또는 약학 팩이 포함된다. 조합물은 부품들의 키트 형태일 수 있다.

- [0097] HKI-272 화합물 및/또는 카페시타빈 화합물에 대해서, 화합물들의 조합물의 각 화합물들이 단위 투여량 형태인 것이 바람직하다. 본원에서 사용되는 용어 "단위 투여량" 또는 "단위 투여량 형태"는 비제한적으로 상기 기재된 바와 같은 정제, 캡슐, 캡슐, 샷 또는 바이알 중 분말, 염수 주입 봉지를 비롯한 단일 투여량 형태를 말한다.
- [0098] 단위 투여량 형태는 약 0.1 내지 약 300mg의 HKI-272 화합물을 함유한다. 다른 실시양태에서, 단위 투여량 형태는 약 5 내지 약 300mg의 HKI-272 화합물을 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 단위 투여량 형태는 약 50 내지 약 300mg의 HKI-272 화합물을 함유한다. 추가의 실시양태에서, 단위 투여량 형태는 약 75 내지 약 300mg의 HKI-272 화합물을 함유한다. 또 다른 추가의 실시양태에서, 단위 투여량 형태는 약 100 내지 약 300mg의 HKI-272 화합물을 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 단위 투여량 형태는 약 120 내지 약 300mg의 HKI-272 화합물을 함유한다. 또 다른 추가의 실시양태에서, 단위 투여량 형태는 약 160 내지 약 300mg의 HKI-272 화합물을 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 단위 투여량 형태는 약 200 내지 약 300mg의 HKI-272 화합물을 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 단위 투여량 형태는 약 240 내지 약 300mg의 HKI-272 화합물을 함유한다. 추가의 실시양태에서, 단위 투여량 형태는 약 120mg 이상을 함유한다. 또 다른 추가의 실시양태에서, 단위 투여량 형태는 약 160mg 이상을 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 단위 투여량 형태는 약 240mg 이상을 함유한다.
- [0099] 현재, 카페시타빈의 단위 투여량은 상표명 젤로다(등록상표명)로 150mg 또는 500mg 정제로서 시판된다. 그러나, 다른 적합한 단위 투여량이 바람직하거나 필요한 경우 제조될 수 있다.
- [0100] 그러므로, 본 발명은 신생물의 치료를 위해 대상에게 HKI-272 화합물 및 카페시타빈 화합물을 투여함을 포함한다. 하나의 실시양태에서, HKI-272 화합물은 카페시타빈 화합물과 별도로 투여된다. 추가의 실시양태에서, HKI-272 화합물은 카페시타빈 화합물 보다 사전에 투여된다. 다른 실시양태에서, HKI-272 화합물은 카페시타빈 화합물에 이어서 투여된다. 또 다른 실시양태에서, HKI-272 화합물 및 카페시타빈 화합물은 동시에 그러나 별도로 투여된다. 하나의 실시양태에서, HKI-272 화합물 및 카페시타빈 화합물은 합쳐진 제제로서 함께 투여된다.
- [0101] 하나의 실시양태에서, 제품은 치료가 필요한 포유류의 신생물의 치료시에 동시, 별도 또는 순차적 사용을 위한 합쳐진 제제로서 HKI-272 화합물 및 카페시타빈 화합물을 함유한다. 하나의 실시양태에서, HKI-272 화합물은 카페시타빈 화합물과 별도로 제형화된다.
- [0102] 하나의 실시양태에서, 약학 팩은 하나의 포유류 개체에 대한 신생물의 치료 과정을 함유하며, 이때 상기 팩은 단위 투여량 형태의 HKI-272 화합물 단위 및 단위 투여량 형태의 카페시타빈 화합물 단위를 함유한다. 다른 실시양태에서, 약학 팩은 하나의 포유류 개체에 대한 신생물의 치료 과정을 함유하며, 이때 상기 팩은 단위 투여량 형태의 HKI-272 화합물 단위 및 단위 투여량 형태의 카페시타빈 화합물 단위를 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 약학 팩은 하나의 포유류 개체에 대한 전이성 유방암 치료 과정을 함유한다.
- [0103] 또한, 단위 투여량 형태로 1, 1 내지 4 또는 그 이상의 단위의 SKI-606 화합물, 및 선택적으로 1, 1 내지 4 또는 그 이상의 단위의 SKI-606 및 카페시타빈 화합물, 및 선택적으로 다른 활성제를 갖는 하나 이상의 용기를 포함하는 하나의 포유류 개체에 대한 항신생물성 치료 과정을 함유하는 제품 또는 약학 팩이 포함된다. 조합물은 부품들의 키트 형태일 수 있다.
- [0104] SKI-606 화합물 및/또는 카페시타빈 화합물에 대해서, 화합물들의 조합물의 각 화합물들이 단위 투여량 형태인 것이 바람직하다. 본원에서 사용되는 용어 "단위 투여량" 또는 "단위 투여량 형태"는 비제한적으로 상기 기재된 바와 같은 정제, 캡슐, 캡슐, 샷 또는 바이알 중 분말, 염수 주입 봉지를 비롯한 단일 투여량 형태를 말한다.
- [0105] 단위 투여량 형태는 약 0.1 내지 약 600mg의 SKI-606 화합물을 함유한다. 다른 실시양태에서, 단위 투여량 형태는 약 5 내지 약 600mg의 SKI-606 화합물을 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 단위 투여량 형태는 약 50 내지 약 500mg의 SKI-606 화합물을 함유한다. 추가의 실시양태에서, 단위 투여량 형태는 약 100 내지 약 500mg의 SKI-606 화합물을 함유한다. 또 다른 추가의 실시양태에서, 단위 투여량 형태는 약 150 내지 약 500mg의 SKI-606 화합물을 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 단위 투여량 형태는 약 200 내지 약 400mg의 SKI-606 화합물을 함유한다. 추가의 실시양태에서, 단위 투여량 형태는 약 120mg 이상을 함유한다. 또 다른 추가의 실시양태에서, 단위 투여량 형태는 약 160mg 이상을 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 단위 투여량 형태는 약 200mg 이상을 함유한다.
- [0106] 현재, 카페시타빈의 단위 투여량은 상표명 젤로다(등록상표명)로 150mg 또는 500mg 정제로서 시판된다.

그러나, 다른 적합한 단위 투여량이 바람직하거나 필요한 경우 제조될 수 있다.

- [0107] 그러므로, 본 발명은 신생물의 치료를 위해 대상에게 SKI-606 화합물 및 카페시타빈 화합물을 투여함을 포함한다. 하나의 실시양태에서, SKI-606 화합물은 카페시타빈 화합물과 별도로 투여된다. 추가의 실시양태에서, SKI-606 화합물은 카페시타빈 화합물 보다 사전에 투여된다. 다른 실시양태에서, SKI-606 화합물은 카페시타빈 화합물에 이어서 투여된다. 또 다른 실시양태에서, SKI-606 화합물 및 카페시타빈 화합물은 동시에 그러나 별도로 투여된다. 하나의 실시양태에서, SKI-606 화합물 및 카페시타빈 화합물은 합쳐진 제제로서 함께 투여된다.
- [0108] 하나의 실시양태에서, 제품은 치료가 필요한 포유류의 신생물의 치료시에 동시, 별도 또는 순차적 사용을 위한 합쳐진 제제로서 SKI-606 화합물 및 카페시타빈 화합물을 함유한다. 하나의 실시양태에서, SKI-606 화합물은 카페시타빈 화합물과 별도로 제형화된다.
- [0109] 하나의 실시양태에서, 약학 팩은 하나의 포유류 개체에 대한 신생물의 치료 과정을 함유하며, 이때 상기 팩은 단위 투여량 형태의 SKI-606 화합물 단위 및 단위 투여량 형태의 카페시타빈 화합물 단위를 함유한다. 다른 실시양태에서, 약학 팩은 하나의 포유류 개체에 대한 신생물의 치료 과정을 함유하며, 이때 상기 팩은 단위 투여량 형태의 SKI-606 화합물 단위 및 단위 투여량 형태의 카페시타빈 화합물 단위를 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 약학 팩은 하나의 포유류 개체에 대한 전이성 유방암 치료 과정을 함유한다.
- [0110] 둘 이상의 개별 성분을 함유하는 조성물 또는 개별 성분의 투여는 임의의 적합한 경로로 사용될 수 있다. 이러한 경로는, 예컨대 경구, 정맥내(i.v.), 호흡성(예컨대, 비강 또는 기관지내), 주입, 비경구(i.v.와 별도로, 예컨대 병변내, 복강내 및 피하 주사), 복강내, 경피(상피 및 점막 조직을 포함한 신체 통과와 내면 및 신체의 표면을 가로지르는 모든 투여 포함) 및 질내(자궁내 투여를 포함)로부터 선택될 수 있다. 다른 투여 경로 또한 가능하고, 비제한적으로 리포솜-매개된 전달, 국소, 비강, 설하, 요도, 수막강내, 안구 또는 귀 전달, 임플란트, 직장 또는 비강내를 포함한다.
- [0111] 성분들은 동일한 경로를 통해 전달될 수 있지만, 본원에 기재된 제품 또는 팩은 4-아닐리노-3-사이아노퀴놀린 화합물(예컨대, HKI-272, SKI-606, EKB-569)의 것과 상이한 경로에 의한 전달로 카페시타빈 화합물을 함유할 수 있다. 예컨대, 하나 이상의 성분들은 경구로 전달될 수 있지만, 다른 성분들은 다른 경로로 투여될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 4-아닐리노-3-사이아노퀴놀린 화합물(예컨대, HKI-272, SKI-606, EKB-569)은 경구 전달용으로 제조되고, 카페시타빈 화합물은 정맥내 전달용으로 제조된다. 선택적으로, 다른 활성 성분은 4-아닐리노-3-사이아노퀴놀린 화합물(예컨대, HKI-272, SKI-606, EKB-569) 및/또는 카페시타빈 화합물과 동일하거나 상이한 경로로 전달될 수 있다. 다른 변형이 당해 분야의 숙련자에게 자명할 것이다.
- [0112] 또 다른 실시양태에서, 치료 섭생법의 화합물 또는 성분은 1주에 1회 투여된다. 특정 상황에서, 4-아닐리노-3-사이아노퀴놀린 화합물(예컨대, HKI-272, SKI-606, EKB-569)에 의한 투여는 치료 과정 중에 짧은 기간 동안(예컨대, 1, 2 또는 3주) 지연되거나 중단될 수 있다. 이러한 지연 또는 중단은 치료 과정 동안 1회 이상 발생할 수 있다. 효과량은 당해 분야의 숙련자에게 공지되어 있고, 또한 4-아닐리노-3-사이아노퀴놀린 화합물(예컨대, HKI-272, SKI-606, EKB-569)의 형태에 따라 좌우될 것이다. 당해 분야의 숙련자는 관례적인 실험 활성 시험을 수행하여 생물학적 분석에서 4-아닐리노-3-사이아노퀴놀린 화합물(예컨대, HKI-272, SKI-606, EKB-569)의 생활 성도를 결정할 수 있고, 따라서 투여자에게 적합한 투여량을 결정할 수 있다.
- [0113] 본원에 기재된 조합물 및 제품에 사용되는 4-아닐리노-3-사이아노퀴놀린 화합물(예컨대, HKI-272, SKI-606, EKB-569) 및 카페시타빈 화합물 또는 다른 선택적 화합물은 임의의 적합한 방식으로 제형화될 수 있다. 그러나, 단위 투여 형태의 각 화합물의 양은 조성물의 유형, 섭생법, 단위 투약의 형태, 부형제의 종류, 및 당해 분야의 숙련자에게 공지된 다른 요인에 따라 매우 달라질 수 있다. 하나의 실시양태에서, 단위 투여량은, 예컨대 화합물 0.000001중량% 내지 10중량%를 함유할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 단위 투여량은 약 0.000001중량% 내지 1중량%를 함유하고, 나머지는 부형제이다.
- [0114] 본원에 기재된 조성물은 경구 투여에 적합한 형태, 예컨대 정제, 캡슐, 캡슐, 협착 형태, 트로키, 로젠지 및 구강액, 현탁액 또는 용액; 비경구(정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 또는 주입) 주사에 적합한 형태, 예컨대 멸균액, 현탁액 또는 유화액; 국소 투여에 적합한 형태, 예컨대 연고 또는 크림; 직장 투여에 적합한 형태, 예컨대 좌약; 또는 종양으로의 직접 주사 또는 지역적 전달 또는 국소 전달에 의한 투여 경로에 적합한 형태일 수 있다. 다른 실시양태에서, 병용 치료의 하나 또는 모든 성분은 내시경으로, 기관내로, 병변내로, 피부경유로, 정맥내로, 피하로, 복강내로 또는 종양내로 전달될 수 있다. 일반적으로, 본원에 기재된 조성물은 당해 분야에 널리 알려진 통상적인 부형제 또는 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제조될 수 있다. 경구용 약학 조성물은

활성 성분이 불활성 고체 부형제, 예컨대 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐의 형태, 또는 활성 성분이 물 또는 오일, 예컨대 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐 형태일 수 있다. 하나의 실시양태에서, 카페시타빈 화합물 및 상기 4-아닐리노-3-사이아노퀴놀린 화합물(예컨대, HKI-272, SKI-606, EKB-569) 중 하나 또는 둘 다는 상기 대상에게 경구로 전달된다.

[0115] 캡슐은 활성 화합물과 불활성 충전제 및/또는 희석제, 예컨대 약학적으로 허용가능한 전분(예컨대, 옥수수, 감자 또는 타피오카 전분), 당, 인공 감미제, 분말 셀룰로오스, 예컨대 결정질 및 미정질 셀룰로오스, 밀가루, 젤라틴, 검 등과의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0116] 유용한 정제 또는 캐플릿 제형은 통상적인 압축, 습윤 과립화 또는 건조 과립화 방법에 의해 제조될 수 있으며, 약학적으로 허용가능한 희석제, 결합제, 윤활제, 붕해제, 표면 개질제(계면활성제 포함), 현탁화제 또는 안정화제를 사용하며, 비제한적으로 스테아르산 마그네슘, 스테아르산, 활석, 나트륨 라우릴 설페이트, 미정질 셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스 칼슘, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 알긴산, 아카시아 검, 잔탄 검, 시트르산 나트륨, 복합 실리케이트, 탄산칼슘, 글리신, 텍스트린, 당, 소비톨, 인산이칼슘, 황산칼슘, 락토스, 카올린, 만니톨, 염화나트륨, 활석, 건조 전분 및 분당을 들 수 있다. 바람직한 표면 개질제는 비이온성 및 이온성 표면 개질제를 포함한다. 표면 개질제의 대표적인 예는 폴록사머 188, 벤즈알코늄 클로라이드, 스테아르산 칼슘, 세토스테아릴 알콜, 세토마크로콜 유화 왁스, 소비탄 에스터, 콜로이드성 이산화규소, 포스페이트, 나트륨 도데실설페이트, 마그네슘 알루미늄 실리케이트 및 트라이에탄올아민을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0117] 본원에서 경구 제형, 예컨대 상기 기재된 정제, 캐플릿 또는 캡슐은 활성 화합물의 흡수를 변경하기 위해 표준 서방성 또는 지속성 제형을 이용할 수 있다. 또한, 경구 제형은 필요한 경우 적절한 가용화제 또는 유화제를 함유하는 물 또는 과일 주스 중 활성 성분을 투여함으로 구성될 수 있다.

[0118] 주사가능한 용도에 적합한 약학 형태는 멸균 주사가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제제용 멸균 수용액 또는 분산액 및 멸균 분말을 포함한다. 모든 경우, 상기 형태는 무균 상태이어야 하고, 용이한 주사 가능성이 존재하는 정도로 유동성이어야 한다. 제조 및 보관 조건하에 안정해야 하며, 박테리아 및 균류와 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는, 예컨대 물, 에탄올, 폴리올(예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜)을 함유하는 용매 또는 분산 매질, 이들의 적합한 혼합물, 및 식물성 오일일 수 있다. 카페시타빈을 함유하는 바람직한 주사가능한 제형은 당해 분야에 기재되어 있다. 하나의 실시양태에서, 화합물은 비경구로 또는 복강내 투여될 수 있다. 유리 염기 또는 약리학적으로 허용가능한 염으로서 이들 활성 화합물의 용액 또는 현탁액은 하이드록시-프로필셀룰로오스와 같은 계면활성제와 적합하게 혼합된 물에서 제조될 수 있다. 또한, 분산액은 오일 중 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물에서 제조될 수 있다. 일반적인 보관 및 사용 조건하에, 이들 제제는 미생물 성장 방지를 위해 보존제를 함유할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 카페시타빈 및 HKI-272 화합물 중 하나 또는 둘 다는 정맥내로 전달된다.

[0119] 본원에서 사용하기 위해, 경피 투여는 상처 및 점막 조직을 포함한 신체 통과와 내면 및 신체의 표면을 가로지르는 모든 투여를 포함한다. 이러한 투여는 로션, 크림, 포말, 패치, 현탁액, 용액 및 좌약(직장 및 질) 중 본 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 사용하여 수행될 수 있다. 경피 투여는 활성 화합물 및 활성 화합물에 불활성인 담체를 함유하고, 피부에 무독성이고, 피부를 통해 전신 흡수 제제가 혈류로 전달되는 것을 허용하는 경피 패치의 사용을 통해 달성될 수 있다. 담체는 임의의 다수의 형태, 예컨대 크림 및 연고, 페이스트, 젤 및 펙색 장치를 취할 수 있다. 크림 및 연고는 점성 액체, 또는 수중유 또는 유중수 유형의 반고체 유화액일 수 있다. 활성 성분을 함유하는 석유 또는 친수성 석유에 분산된 흡수성 분말로 구성된 페이스트가 또한 적합할 수 있다. 다양한 펙색 장치는 담체와 함께 또는 담체 없이 활성 성분을 함유하는 저장소, 또는 활성 성분을 함유하는 매트릭스를 포함하는 반투과막과 같은 혈류로 활성 성분을 방출하기 위해 사용될 수 있다. 다른 펙색 장치가 문헌에 공지되어 있다.

[0120] 좌약 제형은 좌약 용점을 변경시키기 위해 왁스가 첨가되거나 첨가되지 않은 코코아 버터, 및 글리세린을 비롯한 전통적인 물질로부터 제조될 수 있다. 수용성 좌약 베이스, 예컨대 다양한 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜이 또한 사용될 수 있다.

[0121] 다른 실시양태에서, 4-아닐리노-3-사이아노퀴놀린 화합물(예컨대, HKI-272, SKI-606, EKB-569) 및 카페시타빈 화합물 중 하나 또는 둘 다는 세포 막과 융합되거나 세포내이입된, 즉 리포솜에 부착되거나 올리고뉴클레오타이드에 직접적으로 부착된 리간드(이는 세포의 표면 막 단백질 수용체에 결합하여 세포내이입을 일으킴)를 사용함으로써 세포내이입된 리포솜을 사용하여 전달될 수 있다. 리포솜을 사용함으로써, 특히 리포솜 표면이 표적 세포에 특이적인 리간드를 갖거나, 다르게는 특정 기관과 우선적으로 관련되는 경우, 생체내 표적 세포로의 하나

이상의 화합물의 전달을 중점적으로 할 수 있다(예컨대, 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]을 참고). 다른 경우, 하나 이상의 성분의 바람직한 제제는 동결건조된 분말일 수 있다.

[0122] 또한, 캡슐화 물질이 하나 이상의 화합물과 함께 사용될 수 있으며, 용어 "조성물"은 제형물로서 캡슐화 물질과 함께 담체의 존재 또는 부재하에 활성 성분을 포함할 수 있다. 예를 들면, 또한 화합물은 신체 내의 느린 방출을 위해 미소구체로서 전달될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 미소구체는 약물-함유 미소구체의 진피내 주입을 통해 투여될 수 있고, 이는 피하로(문헌[Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645, 1995] 참고), 생분해성 및 주사가 가능한 겔 제형물로서(예컨대, 문헌[Gao, Pharm. Res. 12:857-863, 1995]을 참고)), 또는 경구 투여용 미소구체로서(예컨대, 문헌[Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997] 참고) 서서히 방출된다. 경피 및 진피내 경로 둘 다는 수주 또는 수달 동안 일정한 전달을 제공한다. 또한, 교감은 본 발명의 화합물, 예컨대 항-죽상경화증 약제의 전달에 사용될 수 있다.

[0123] 하나의 실시양태에서, 키트는 HKI-272 화합물을 함유하는 적합한 조성물을 갖는 제 1 용기, 및 카페시타빈 화합물을 함유하는 적합한 조성물을 갖는 제 2 용기를 포함한다. 따라서, 암의 치료 또는 예방에 사용되는 키트가 제공된다. 이러한 키트는 (a) 제 1 단위 투여량 형태의 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체 및 HKI-272 화합물, (b) 제 2 단위 투여량 형태의 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체 및 카페시타빈 화합물, 및 (c) 상기 제 1 단위 투여량 및 제 2 단위 투여량 형태를 함유하기 위한 용기를 포함한다.

[0124] 다른 실시양태에서, 약학 팩은 단위 투여량 형태의 HKI-272 화합물 단위를 갖는 용기, 카페시타빈 화합물의 단위를 갖는 용기, 및 선택적으로 다른 활성 제제를 갖는 용기를 포함하는, 하나의 포유류 개체에 대한 항신생물성 치료 과정을 함유한다.

[0125] 별도의 실시양태에서, 키트는 SKI-606 화합물을 함유하는 적합한 조성물을 갖는 제 1 용기, 및 카페시타빈 화합물을 함유하는 적합한 조성물을 갖는 제 2 용기를 포함한다. 따라서, 암의 치료 또는 예방에 사용되는 키트가 제공된다. 이러한 키트는 (a) 제 1 단위 투여량 형태의 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체 및 SKI-606 화합물, (b) 제 2 단위 투여량 형태의 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체 및 카페시타빈 화합물, 및 (c) 상기 제 1 단위 투여량 및 제 2 단위 투여량 형태를 함유하기 위한 용기를 포함한다.

[0126] 몇몇 실시양태에서, 조성물은 즉시 투여 형태의 팩에 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 선택적으로 투여 최종 용액을 만드는데 요구되는 희석제와 함께 팩 중 농축된 형태로 있다. 또 다른 실시양태에서, 제품은 고체 형태의 본원에 기재된 화합물, 및 선택적으로 적합한 용매 또는 담체를 갖는 별도의 용기를 함유한다.

[0127] 또 다른 실시양태에서, 상기 팩/키트는 다른 성분, 예컨대 제품의 희석, 혼합 및/또는 투여를 위한 지침서, 다른 용기, 주사기, 바늘 등을 포함한다. 다른 이러한 팩/키트 성분은 당해 분야의 숙련자에게 자명하다.

[0128] 상기 명시한 선택적 화학요법제 및 선택적 화합물 외에도, 본원에 기재된 섭생법 및 방법은 다른 비의학 절차 전, 동시에, 또는 후속적으로 수행될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 4-아닐리노-3-사이아노퀴놀린 화합물(예컨대, HKI-272, SKI-606, EKB-569) 및 카페시타빈 화합물을 사용한 치료 전, 동시에, 또는 후속적으로 방사선 치료가 수행될 수 있다.

[0129] 추가의 실시양태에서, 카페시타빈 및 4-아닐리노-3-사이아노퀴놀린 화합물(예컨대, HKI-272, SKI-606, EKB-569)을 함유하는 제품이 제공된다. 이러한 제품은 포유류의 신생물 치료에 동시, 별도 또는 순차적 용도를 위한 합쳐진 제제로서 유용하다.

[0130] 또 다른 추가의 실시양태에서, 하나의 포유류 개체의 신생물 치료를 위한 약학 팩이 제공된다. 약학 팩은 하나 이상의 카페시타빈 단위 및 하나 이상의 4-아닐리노-3-사이아노퀴놀린 화합물(예컨대, HKI-272, SKI-606, EKB-569) 단위를 함유한다.

[0131] 다른 실시양태에서, 약학 조성물이 제공되며, 카페시타빈, 4-아닐리노-3-사이아노퀴놀린 화합물(예컨대, HKI-272, SKI-606, EKB-569) 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체를 함유한다. 바람직하게는, 약학 조성물은 포유류의 신생물 치료에 유용하다.

[0132] 또 다른 실시양태에서, 치료가 필요한 포유류의 HER-2의 과발현 또는 증폭과 관련된 신생물의 치료 방법이 제공된다. 이러한 방법은 카페시타빈 화합물 단위 투여량을 투여하는 단계 및 4-아닐리노-3-사이아노퀴놀린 화합물(예컨대, HKI-272, SKI-606, EKB-569) 단위 투여량을 투여하는 단계를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따른 치료에 적합한 대상을 확인하기 위해서, 허용되는 선별 방법을 사용하여 표적 또는 추정 질병

또는 상태와 관련된 위험 인자를 결정하거나, 대상의 존재하는 질병 또는 상태의 위치를 결정한다. 이러한 선별 방법은, 예컨대 표적 또는 추정 질병 또는 상태와 관련된 위험 인자를 결정하기 위한 통상적인 후처리를 포함한다. 이러한 통상적인 방법 및 다른 통상적인 방법은 임상으로 하여금 본 발명의 방법 및 제형을 사용하여 치료가 필요한 환자를 선택하게 한다. 하나의 실시양태에서, "개체", "대상" 또는 "환자"는 사전 화학요법 치료법을 전혀 받지 않았을 수 있다. 다른 실시양태에서, "개체", "대상" 또는 "환자"는 이전에 화학요법 치료제를 경험할 수도 있다. 또 다른 실시양태에서, "개체", "대상" 또는 "환자"는 이전에 아닐로퀴나졸린 부류 억제제를 투여 받았을 수도 있다. 추가의 실시양태에서, "개체", "대상" 또는 "환자"는 이전에 아닐로퀴나졸린 부류 억제제로서 라파티닙 또는 제프티닙을 투여 받았을 수도 있다. 바람직하게는, 기재된 조합물로 치료받기 전에 환자의 혈구 수는 본원에 기재된 조합물의 투여를 허용할 만큼 충분히 안정하다. 하나의 실시양태에서, 카페시타빈 및 4-아닐리노-3-사이아노퀴놀린 화합물(예컨대, HKI-272, SKI-606, EKB-569)의 투여 전에 환자의 중성구 수는 1500 이상이다. 다른 실시양태에서, 카페시타빈 및 4-아닐리노-3-사이아노퀴놀린 화합물(예컨대, HKI-272, SKI-606, EKB-569)의 투여 전 환자의 혈소판 수는 100,000/L 이상이다.

[0133] 하기 실시예는 본 발명의 조합물의 용도를 예시한다. 당해 분야의 숙련자에게 공지된 이유로 예컨대, 성분들의 제형, 전달 경로, 및 투약을 변형 또는 개조할 수 있음이 자명하다.

[0134] 실시예

[0135] 리파티닙 및 카페시타빈의 조합물은 진행성 또는 전이성 유방암을 갖고 그 종양이 erB-2를 과발현하며 안트라사이클린, 타산 및 트라스투주맙을 포함한 사전 치료를 받은 대상의 치료를 위해 FDA에 의해 최근 승인되었기 때문에 이 연구에서 비교 치료로서 선택하였다. 등록된 시험은 두 약물의 조합물에 대해 24%의 ORR 및 27주의 평균 TTP를 가리켰다(독립적인 개괄에 따름).

[0136] 예비 약동학적(PK) 분석은 네라티닙 흡수가 비교적 느리고, 최대 농도($C_{\text{최대}}$)가 일반적으로 3 내지 6시간 이내에 달성된다는 것을 증명하였다. 경구 투여 후, 네라티닙 $C_{\text{최대}}$ 및 농도-대-시간 곡선 아래의 면적(AUC)은 일반적인 투여량-의존 방식으로 증가하였다. 평균 정상 상태 $C_{\text{최대}}$ 및 AUC 값은 180mg 투여량 그룹에 대해 각각 70.1ng/ml 및 975ng·h/ml이고, 240mg 투여량 그룹에 대해 각각 73.5ng/ml 및 939ng·h/ml이고, 320mg 투여량 그룹에 대해 각각 90.4ng/ml 및 1333ng·h/ml이고, 400mg의 최고 투여량 그룹에 대해 각각 105ng/ml 및 1704ng·h/ml이었다. 네라티닙 노출(AUC)은 80 내지 400mg의 네라티닙 투여 후 1일째의 노출에 의한 반복된 일일 투여 후 21일째의 정상 상태 노출과 비교할 경우 1.2배 내지 2.7배(평균 누적값) 증가하였다. 평균 누적비는 240mg 투여량 후 1.2이었으며, 이는 이러한 제시된 시도에 사용되는 투여량에서 반복된 일일 투여량 투여 후 네라티닙의 유의적인 누적이 없음을 가리킨다.

[0137] 데이터는 경구 흡수 후 분포의 큰 겹보기 부피(1일째의 V_z/F : 약 3188 내지 6181 L)를 갖는 느린 네라티닙 분포를 가리켰다. 경구 투여후 1일째에 네라티닙이 제거되었고, 약 13 내지 17시간의 평균 겹보기 종말 반감기($t_{1/2}$)를 가졌다. 네라티닙 $t_{1/2}$, $C_{\text{최대}}$, 및 AUC에 대해 중간 내지 큰 변화가 있었고, 분산 계수(CV)는 일반적으로 8% 내지 90%에 이르렀다.

[0138] 진행중인 임상 제 2 상 연구에서, 전이성 또는 국소성 진행 질병 동안 사전 트라스투주맙 요법(6주 이상)에 의해, 또는 erBB-2-표적화 치료에 대한 사전 노출없이, 4회 이하의 사전 세포독성 화학요법 치료 섭생법을 받은, erBB-2 과발현된 진행성 또는 전이성 유방암을 갖는 대상에게 240mg의 일일 경구 투여량으로서 네라티닙을 투여하였다. 예비 결과는 독립적 평가를 기준으로 한 효능에 대해 측정가능한 124명의 대상 및 연구자 평가에 대해 측정가능한 131명의 대상으로부터 얻었다. 전이성 세팅에서 사전 트라스투주맙 함유 요법을 받은 대상의 경우, ORR은 26%(95% CI: 16 내지 39%; 독립적으로 평가됨) 및 35%(95% CI: 23 내지 47%; 연구자 평가됨)이었지만, 트라스투주맙 투약이 없는 대상의 ORR은 51%(95% CI: 38 내지 64%; 독립적으로 평가됨) 및 62%(95% CI: 49 내지 74%; 연구자 평가됨)로 관찰되었다. 독립적(및 연구자) 평가에 대한 평균 무진행 생존기간(PFS)은 23(22)이고, 이는 사전 트라스투주맙을 수용한 대상에서 61%(57%)의 16주 PFS 비율이다. 트라스투주맙 투약이 없는 대상에 대해 독립적(및 연구자) 평가에 따른 PFS는 40(35)이고, 이는 75%(78%)의 16주 PFS 비율이다.

[0139] 주된 AE는 설사였고, 이는 가역적이며 일반적으로 약물, 치료의 일시적 중단, 또는 투여량 감소에 의해 조정가능하다. 네라티닙과 관련하여 고려되는 설사는 대상에서 94% 빈도로 발생된다. 이 중, 3 내지 4등급의 설사는 대상의 25%가 경험하였다. 다른 흔한 AE는 구역(30%의 네라티닙과 관련됨, 대상의 2%는 3 내지 4 등급), 구토(23% 관련됨, 3 내지 4 등급 2%), 피로감(20% 관련됨, 3 내지 4 등급 2% 미만) 및 식욕부진(16% 관련됨, 3 내지 4등급 4%)이었다. 이들 데이터는 네라티닙 240mg의 일일 경구 투여량이 일반적으로 좋은 내약성이고, 네라

티닙이 erbb-2-양성 진행성 유방암 대상에서 유의적인 항종양 활성을 가짐을 보여준다(문헌[Burstein, HJ, Awada A, Badwe R, et al. 2007. Presented at the Poster presented at the SABCS, San Antonio, USA]).

[0140] 실시예 1: 네라티닙(HKI-272)과 카페시타빈 조합물의 항종양 활성

[0141] 고형 종양을 갖는 대상을 네라티닙과 카페시타빈의 조합물의 각 투여 그룹에 등록시켰다. 각각의 대상은 단지 1 투여량 그룹에 참여하였다. 이 연구의 목적을 위해, 주기는 21일로서 한정된다.

[0142] 각각의 대상은 단지 1 투여량 수준으로 참여하였다. 대상은 21일 주기의 1 내지 14일째에 경구 카페시타빈(750 또는 1000mg/m² BID(매일 2회))과 함께 매일 경구 네라티닙 정제(160 또는 240mg)를 복용하였다(15 내지 21일에는 카페시타빈이 투여되지 않음). 비교 목적을 위해, 라파티닙(티케를(TYKERB, 등록상표명))을 제조자의 지침서에 따라 연속적으로 매일 1회 경구 투여하였다.

투여량 수준	네라티닙 투여량(mg) 연속 일일 경구 투여량	카페시타빈 투여량(mg/m ²) BID 매 21일 주기의 1일 내지 14일
1	160	750(매일 총 1500)
2	240	750(매일 총 1500)
3	240	1000(매일 총 2000)
· 투여량 수준 1이 내성이 없는 경우, 파트 2를 2 부분으로 진행한다: A(네라티닙) 및 C(라파티닙 + 카페시타빈).		
· 투여량 수준 1이 내성이 있지만 투여량 수준 2가 내성이 없는 경우, 750mg/m ² BID 카페시타빈과 함께 네라티닙 200mg에서 중간 투여량 수준을 MTD에 대해 조사할 수 있다.		
· 투여량 지연 및 조절이 허용된다. 모든 대상은 최대 연속 3주 투여량 지연을 허용하여 독성을 용해한다.		

[0143]

[0144] 본원에서 사용되는 완료 반응(CR)은 모든 표적 병변의 소멸을 지칭한다. 부분 반응(PR)은 최장 직경(LD)의 합에서 적어도 30% 감소를 지칭하며, 참조로서 기준선 합 LD를 취한다. 지속성 질병은 PR에 부여된 충분한 감소 또는 PD에 부여된 충분한 증가 중 어느 하나도 갖지 않은 것으로서 정의되며, 참조로서 치료 시작 이후의 최소 합 LD를 취한다.

[0145] 실시예 2: erbb-2 양성 유방암에서 HKI-272 + 카페시타빈

[0146] 3회의 21일 주기 동안 HKI-272 및 카페시타빈의 섭생법을 사용하여 진단된 전이성 유방암을 갖는 환자를 치료하였다. 대조군은 제조자의 권고에 따라 경구 HKI-272 단독요법(매일 240mg)을 받은 환자(그룹 1) 또는 라파티닙(티케를, 등록상표명, 매일 경구 1250mg)과 카페시타빈(젤로다, 등록상표명, 매일 경구 2000mg)의 조합물을 받은 환자(그룹 2)를 포함한다.

[0147] 환자는 21일 주기의 1 내지 14일째에 경구 카페시타빈(매일 2회 750mg 또는 1000mg)과 함께 매일 경구 HKI-272 정제(160mg 또는 240mg)를 복용하였다(15일 내지 21일째에는 카페시타빈을 투여하지 않았다). 주기 1에서 HKI-272의 경구 투여가 시작되었고 매 주기의 나머지 날까지 계속되었다.

[0148] 결과는 카페시타빈과 병용되는 HKI-272가 라파티닙과 카페시타빈의 조합물과 비교할 경우 타각 반응 비율 및/또는 카페시타빈 단독요법과 비교할 경우 연장된 대상의 종양 진행 시간(TTP)을 상당히 개선시킬 것으로 예상된다. 더욱이, HKI-272와 카페시타빈의 조합물에 의해 허용되는 보다 낮은 유효 투여량과 관련하여, 라파티닙과 카페시타빈의 조합물과 비교하여 부작용이 최소화될 것으로 예상된다.

[0149] 본 명세서에서 인용된 모든 문헌은 본원에서 참고로서 인용된다. 본 발명은 특정 실시양태를 참고로 하여 기재되었지만, 본 발명의 범주를 벗어나지 않으면서 변형이 이루어질 수 있는 것으로 이해된다. 이러한 변형은 첨부된 청구범위 내에 속하는 것으로 의도된다.

[0150] 실시예 3: 보수티닙(SKI-606)과 카페시타빈 조합물의 항종양 활성

[0151] 고형 종양을 갖는 대상을 보수티닙과 카페시타빈의 조합물의 각 투여 그룹에 등록시켰다. 각각의 대상은 단지 1 투여량 그룹에 참여하였다. 이 연구의 목적을 위해, 주기는 21일로서 한정된다.

[0152] 각각의 대상은 단지 1 투여량 수준으로 참여하였다. 대상은 21일 주기의 1 내지 14일째에 경구 카페시타빈(500 또는 1000mg/m² BID(매일 2회))과 함께 매일 경구 보수티닙 정제(200 또는 400mg)를 복용하였다(15 내지 21일에는 카페시타빈이 투여되지 않음). 비교 목적을 위해, 라파티닙(티케를, 등록상표명)을 제조자의 지침서에 따라 연속적으로 매일 1회 경구 투여하였다.

투여량 수준	보수티닙 투여량(mg) 연속 일일 경구 투여량	카페시타빈 투여량(mg/m ²) BID 매 21일 주기의 1일 내지 14일
1	200	250(매일 총 500)
2	300	300(매일 총 600)
3	240	500(매일 총 1000)
· 투여량 수준 1이 내성이 없는 경우, 파트 2를 2 부분으로 진행한다: A(보수티닙) 및 C(라파티닙 + 카페시타빈).		
· 투여량 수준 1이 내성이 있지만 투여량 수준 2가 내성이 없는 경우, 750mg/m ² BID 카페시타빈과 함께 보수티닙 200mg에서 중간 투여량 수준을 MTD에 대해 조사할 수 있다.		
· 투여량 지연 및 조절이 허용된다. 모든 대상은 최대 연속 3주 투여량 지연을 허용하여 독성을 용해한다.		

[0153]

[0154]

본원에서 사용되는 완료 반응(CR)은 모든 표적 병변의 소멸을 지칭한다. 부분 반응(PR)은 최장 직경(LD)의 합에서 적어도 30% 감소를 지칭하며, 참조로서 기준선 합 LD를 취한다. 지속성 질병은 PR에 부여된 충분한 감소 또는 PD에 부여된 충분한 증가 중 어느 하나도 갖지 않은 것으로서 정의되며, 참조로서 치료 시작 이후의 최소 합 LD를 취한다.

[0155]

실시예 4: erBB-2 양성 유방암에서 SKI-606 + 카페시타빈

[0156]

3회의 21일 주기 동안 SKI-606 및 카페시타빈의 섭생법을 사용하여 진단된 전이성 유방암을 갖는 환자를 치료하였다. 대조군은 제조자의 권고에 따라 경구 SKI-606 단독요법(매일 200 내지 400mg)을 받은 환자(그룹 1) 또는 라파티닙(티케루, 등록상표명, 매일 경구 1250mg)과 카페시타빈(젤로다, 등록상표명, 매일 경구 1000mg)의 조합물을 받은 환자(그룹 2)를 포함한다.

[0157]

환자는 21일 주기의 1 내지 14일째에 경구 카페시타빈(매일 2회 250mg 또는 500mg)과 함께 매일 경구 SKI-606 정제(200mg 또는 400mg)를 복용하였다(15일 내지 21일째에는 카페시타빈을 투여하지 않았다). 주기 1에서 SKI-606의 경구 투여가 시작되었고 매 주기의 나머지 날까지 계속되었다.

[0158]

결과는 카페시타빈과 병용되는 SKI-606이 라파티닙과 카페시타빈의 조합물과 비교할 경우 타각 반응 비율 및/또는 카페시타빈 단독요법과 비교할 경우 연장된 대상의 종양 진행 시간(TTP)을 상당히 개선시킬 것으로 예상된다. 더욱이, SKI-606과 카페시타빈의 조합물에 의해 허용되는 보다 낮은 유효 투여량과 관련하여, 라파티닙과 카페시타빈의 조합물과 비교하여 부작용이 최소화될 것으로 예상된다.

[0159]

본 명세서에서 인용된 모든 문헌은 본원에서 참고로서 인용된다. 본 발명은 특정 실시양태를 참고로 하여 기재되었지만, 본 발명의 범주를 벗어나지 않으면서 변형이 이루어질 수 있는 것으로 이해된다. 이러한 변형은 첨부된 청구범위 내에 속하는 것으로 의도된다.