



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년06월17일

(11) 등록번호 10-2410696

(24) 등록일자 2022년06월15일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 31/517 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 A61K 31/517 (2013.01)
 A61K 39/395 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-7030676</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2015년03월09일
 심사청구일자 2020년03월05일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2016년11월02일</p> <p>(65) 공개번호 10-2016-0133005</p> <p>(43) 공개일자 2016년11월21일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2015/000525</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2015/149909
 국제공개일자 2015년10월08일</p> <p>(30) 우선권주장
 61/974,765 2014년04월03일 미국(US)</p> <p>(56) 선행기술조사문헌
 Celina Garcia-Carcia, et al., Clinical Cancer
 Reserach, 2012, 18(9), 2603-2612.
 (2012.03.08.)*
 공개특허공보 제10-2013-0130753호
 (2013.12.02.)*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌</p> | <p>(73) 특허권자
 메르크 파텐트 게엠베하
 독일 64293 다름스타트 프랑크푸르터 스트라세
 250</p> <p>(72) 발명자
 허크 베이어드 알
 미국 01776 매사추세츠주 서드베리 우드미어 درا
 이브 50
 윌커 에릭
 미국 02420 매사추세츠주 렉싱턴 하딩 로드 64
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 특허법인코리아나</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 9 항

심사관 : 나영국

(54) 발명의 명칭 **암 치료법의 조합**

(57) 요약

본 발명은 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염 및 용매화물, 및 Her2 의 억제제의 조합, 및 암의 치료를 위한 이러한 조합의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 39/3955 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

마홀 안드레아스

미국 02138 매사추세츠주 캠브리지 트라우브릿지
스트리트 15

칼레타 레미지우시

미국 01450 매사추세츠주 그로턴 윌리 로드 228

명세서

청구범위

청구항 1

4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드, 또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염, 및 Her2 의 억제제, 또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 유방암의 예방 또는 치료용 조성물로서, Her2 억제제가 트라스투주맙 또는 라파티닙인, 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1 항에 따른 조성물 및, 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 유방암의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 4

(a) 유효량의 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드 또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염 및

(b) 유효량의 Her2 억제제, 또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염

의 개별 팩으로 이루어지는 유방암의 예방 또는 치료용 키트로서,

Her2 억제제가 트라스투주맙 또는 라파티닙인, 키트.

청구항 5

4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드, 또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염을 포함하는 유방암의 예방 또는 치료용 조성물로서, 조성물이 Her2 억제제와 조합으로 사용되고, Her2 억제제가 트라스투주맙 또는 라파티닙인, 조성물.

청구항 6

제 5 항에 있어서, 유방암이 인간 유방암인 조성물.

청구항 7

제 5 항 또는 제 6 항에 있어서, 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드 및 Her2 억제제를 포함하는 조성물이 동시에 투여되는 조성물.

청구항 8

제 5 항 또는 제 6 항에 있어서, 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드 및 Her2 억제제를 포함하는 조성물이 연속으로 투여되는 조성물.

청구항 9

제 8 항에 있어서, Her2 억제제가 처음으로 투여되는 조성물.

청구항 10

Her2 억제제를 포함하는 유방암의 예방 또는 치료용 조성물로서, 조성물이 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카르복실산 아미드, 또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염과 조합으로 사용되고, Her2 억제제가 트라스투주맙 또는 라파티닙인, 조성물.

발명의 설명

기술분야

- [0001] 본 발명은 4-[(S)-2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸아미노]-퀴나졸린-8-카르복실산 아마이드 (이하 본원에서 화합물 A 로서 언급됨) 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염 및 용매화물, 및 또한 HER2 (인간 표피 성장 인자 수용체 2) 로서 공지된 수용체 티로신-단백질 키나아제 erbB-2 의 억제제의 조합, 및 암의 치료를 위한 이러한 조합의 용도에 관한 것이다.

배경기술

- [0002] 화합물 A, 이의 제조 방법 및 암 치료를 위한 이의 용도는 WO 2012/069146 에 기재되어 있다. 상기 화합물은 다양한 세포-기반 어세이에서 입증된 바와 같은, p70S6K 및 Akt 의 신규한 선택적인, 고도로 잠재적인 이중 억제제이다. 화합물 A 는 광범위한 암 세포 주에 대하여 강력한 항-종양 활성을 나타내는 것으로 제시되었다. 유방 암 세포, 교아종 세포, 자궁내막 암 세포 및 난소 암종 세포는 화합물 A 에 특히 민감하다.
- [0003] 단백질 키나아제는 세포 내에 매우 다양한 신호 전달 과정의 통제를 담당하는 많은 계열의 구조적으로 관련된 효소를 구성한다 (Hardie, G. and Hanks, S. (1995) The Protein Kinase Facts Book. I and II, Academic Press, San Diego, CA). 키나아제는 그들이 인산화시키는 기질에 의해 계열로 분류될 수 있다 (예를 들어, 단백질-티로신, 단백질-세린/트레오닌, 지질 등). 서열 모티프는 일반적으로 상기 키나아제 계열 각각에 상응하는 것으로 확인되었다 (예를 들어, Hanks, S.K., Hunter, T., FASEB J., 9:576-596 (1995); Knighton, et al., Science, 253:407-414 (1991); Hiles, et al., Cell, 70:419-429 (1992); Kunz, et al., Cell, 73:585-596 (1993); Garcia-Bustos, et al., EMBO J., 13:2352-2361 (1994)).
- [0004] 단백질 키나아제는 이들의 조절 메커니즘에 의해 특징화될 수 있다. 이들 메커니즘에는 예를 들어, 자가인산화, 다른 키나아제에 의한 전달인산화 (transphosphorylation), 단백질-단백질 상호작용, 단백질-지질 상호작용, 및 단백질-폴리뉴클레오티드 상호작용이 포함된다. 개별 단백질 키나아제는 1 개 초과 메커니즘에 의해 조절될 수 있다.
- [0005] 키나아제는 표적 단백질에 포스포이트 기를 첨가함으로써, 증식, 분화, 세포자멸사, 운동성, 전사, 번역 및 기타 신호 과정을 포함하나 이에 제한되지 않는 많은 상이한 세포 과정을 조절한다. 상기 인산화 사건은 표적 단백질 생물학적 작용을 조정 또는 조절할 수 있는 분자 온/오프 (on/off) 스위치로서 작용한다. 표적 단백질의 인산화는 다양한 세포의 신호 (호르몬, 신경전달물질, 성장 및 분화 인자, 등), 세포 사이클 사건, 환경 또는 영양 스트레스 등에 대한 반응으로 발생한다. 적합한 단백질 키나아제는 예를 들어, 대사 효소, 조절 단백질, 수용체, 세포골격 단백질, 이온 채널 또는 펌프, 또는 전사 인자를 (직접적으로 또는 간접적으로) 활성화시키거나 비활성화시키기 위한 신호화 경로에서 기능한다. 단백질 인산화의 결합이 있는 통제로 인한 비통제된 신호는 예를 들어, 염증, 암, 알레르기/천식, 면역계의 질환 및 상태, 중추신경계의 질환 및 상태, 및 혈관형성을 포함하는 다수의 질환에 연루되어 있다.
- [0006] 단백질 키나아제 70S6K 는 70 kDa 리보솜 단백질 키나아제 p70S6K (또한 SK6, p70/p85 S6 키나아제, p70/p85 리보솜 S6 키나아제 및 pp70S6K 로서 공지됨) 로, 단백질 키나아제의 AGC 서브계열의 일원이다. p70S6K 는 포스포타이로실 3 키나아제 (PI3K)/AKT 경로의 구성성분인 세린-트레오닌 키나아제이다. p70S6K 는 PI3K 의 다운스트림이고, 활성화는 다수의 미토겐, 호르몬 및 성장 인자에 반응하여 다수의 부위에서 인산화를 통해 발생한다. p70S6K 활성화는 또한 라파마이신이 p70S6K 활성을 억제하기 위해 작용하므로, mTOR-함유 복합체 (TORC1) 의 통제 하에 있다. p70S6K 는 PI3K 다운스트림 표적 Akt 및 PKC ζ 에 의해 조절된다. Akt 는 TSC2 를 직접적으로 인산화 및 비활성화시켜, mTOR 을 활성화시킨다. 부가적으로, Wortmannin 에 의해 억제되나, 라파마이신에 의해서는 억제되지 않는 p70S6K 의 돌연변이체 대립유전자로 연구는 PI3K 경로가 mTOR 활성화의 조절과는 독립적으로 p70S6K 에 대한 영향을 나타낼 수 있다는 것을 암시한다.
- [0007] 효소 p70S6K 는 S6 리보솜 단백질의 인산화에 의해 단백질 합성을 조정한다. S6 인산화는 그의 증가된 발현이 세포 성장 및 증식에 필수적인, 리보솜 단백질 및 번역 신장 인자를 포함하는 번역 장치의 구성성분을 엔코딩하는 mRNA 의 증가된 번역과 연관된다. 상기 mRNA 는 이들의 5' 전사 시작에 올리고피리미딘 트랙 (5'TOP 로 불림) 을 함유하는데, 이것은 번역 수준에서의 이들의 조절에 필수적인 것으로 제시되었다.
- [0008] 번역에의 이의 관여에 더해, p70S6K 활성화는 또한 세포 사이클 조절, 뉴런 세포 분화, 종양 전이에 중요한 세포 운동성 및 세포 반응의 조절, 면역 반응 및 조직 복구에 연루되어 있다. p70S6K 에 대한 항체는 S 상 내로의 래트 섬유모세포의 미토겐 반응 유발된 진입을 소멸시켜, p70S6K 기능이 세포 사이클에서 G1 로부터 S 상

으로의 진행에 필수적임을 나타낸다. 게다가, 라파마이신에 의한 세포 사이클의 G1 에서 S 상으로의 세포 사이클 증식의 억제가 p70S6K 의 과인산화된, 활성화된 형태의 생성 억제에 결과로서 확인되었다.

[0009] 종양 세포 증식 및 세포자멸사로부터의 세포의 보호에서의 p70S6K 에 대한 역할은 종양 조직에서의 성장 인자 수용체 신호 변환, 과발현 및 활성화에서의 이의 참여에 기반하여 지지된다. 예를 들어, 노던 (Northern) 및 웨스턴 (Western) 분석은 PS6K 유전자의 증폭이 mRNA 및 단백질 발현, 각각에서의 상응하는 증가를 동반하였다는 것을 밝혔다 (Cancer Res. (1999) 59: 1408-11-Localization of PS6K to Chromosomal Region 17q23 and Determination of Its Amplification in Breast Cancer).

[0010] 염색체 17q23 은 일차 유방 종양의 20% 이하, BRCA2 돌연변이를 함유하는 유방 종양의 87% 및 BRCA1 돌연변이를 함유하는 종양의 50%, 뿐 아니라 다른 암 유형 예컨대 췌장, 방광 및 신경모세포종에서 증폭된다 (참고, M. Barlund, O. Monni, J. Kononen, R. Cornelison, J. Torhorst, G. Sauter, O.-P. Kallioniemi and Kallioniemi A., Cancer Res., 2000, 60:5340-5346). 유방암에서의 17q23 증폭이 PAT1, RAD51C, PS6K, 및 SIGMA1B 유전자와 관련되어 있음이 제시되었다 (Cancer Res. (2000): 60, pp. 5371-5375). p70S6K 유전자는 상기 영역 내의 증폭 및 과발현의 표적으로서 확인되었고, 증폭과 열악한 예후 사이에 통계적으로 상당한 연관성이 관찰되었다.

[0011] p70S6K 활성화의 임상적 억제가 업스트림 키나아제 mTOR 의 억제제인 CCI-779 (라파마이신 에스테르) 로 치료된 신장 암종 환자에서 관찰되었다. 질환 진행과 p70S6K 활성화의 억제 사이에 상당한 선형 연관성이 보고되었다.

[0012] 에너지 스트레스에 반응하여, 종양 억제자 LKB1 은 TSC1/2 복합체를 인산화시키고 그것이 mTOR/p70S6K 경로를 비활성화 시키도록 하는 AMPK 를 활성화시킨다. LKB1 중의 돌연변이는 포이즈-제거스 증후군 (Peutz-Jeghers syndrome (PJS)) 을 야기하고, PJS 를 가진 환자는 일반적인 집단보다 15 배 더욱 암을 발달시킬 가능성이 있다. 게다가, 폐 선암종의 1/3 이 비활성화 LKB1 돌연변이를 가지고 있다.

[0013] p70S6K 는 대사성 질환 및 장애에 연루되어 있다. p70S6K 의 부재가 인슐린 민감성을 향상시키면서, 연령-및 식이-유도 비만에 대항해 보호한다는 것이 보고되어 있다. 대사성 질환 및 장애, 예컨대 비만, 당뇨, 대사성 증후군, 인슐린 저항성, 과혈당증, 아미노산과잉증, 및 과지질혈증에서의 p70S6K 에 대한 역할은 발견에 기반하여 지지된다.

[0014] p70S6K 억제에 적합한 것으로 기재된 화합물은 WO 03/064397, WO 04/092154, WO 05/054237, WO 05/056014, WO 05/033086, WO 05/117909, WO 05/039506, WO 06/120573, WO 06/136821, WO 06/071819, WO 06/131835, WO 08/140947, WO 10/093419, WO 12/013282 및 WO 12/069146 에 기재되어 있다.

[0015] p70S6K 를 억제할 뿐 아니라 키나아제 Akt (PI3K 경로 중 p70S6K 의 업스트림) 를 억제하는 화합물 A 가 더욱 유효한 PI3K 경로 섀다운 (Choo AY, Yoon SO, Kim SG, Roux PP, Blenis J. Proc. Natl Acad Sci U S A. 2008 Nov 11;105(45):17414-9.) 을 제공하고, 임의의 Akt 피드백 루프 활성화의 포획을 가능하게 한다는 (Tamburini et al. Blood 2008;111:379-82) 것이 제시되었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0016] 본 발명은 화합물 A 에 대한 약학적 유용성을 추가로 향상시키기 위한 방법을 발견하려는 목적을 가졌다. 본 문맥에서, 화합물 A 와 HER2 의 억제제와의 조합을 시험관 내 및 생체 내에서 연구하였다.

과제의 해결 수단

[0017] CD340 (분화 340 의 클러스터) 또는 원-종양유전자 Neu 로도 공지된 수용체 티로신-단백질 키나아제 erbB-2 는 ERBB2 유전자에 의해 인간에서 엔코딩되는 단백질이다. ERBB2 유전자는 또한 흔히 HER2 (인간 표피 성장 인자 수용체) 로 불린다.

[0018] HER2 는 표피 성장 인자 수용체 (EGFR/ERBB) 계열의 일원이다. 상기 종양유전자의 증폭 또는 과발현은 특정한 공격적인 유형의 유방암의 발달 및 진행에 중요한 역할을 하는 것으로 제시되었다. 최근에 상기 단백질은 유방암 환자의 대략 30% 에 대해서 요법의 중요한 바이오마커 및 표적이 되었다.

[0019] ErbB 계열은 4 개의 원형질 막-결합된 수용체 티로신 키나아제로 구성된다. 모든 4 개는 세포외 리간드 결

합 도메인, 막통과 도메인, 및 다수의 신호 분자와 상호작용할 수 있고 리간드-의존적 및 리간드-독립적 활성 모두를 나타내는 세포내 도메인을 함유한다. HER2 는 다른 3 개의 수용체 중 임의의 것과 헤테로이량체를 형성할 수 있으며, 다른 ErbB 수용체의 바람직한 이량체화 파트너인 것으로 간주된다. 이량체화는 수용체의 세포질 도메인 내의 티로신 잔기의 자가인산화를 산출하며 다양한 신호 경로를 개시한다. 계열의 다른 일원은 표피 성장 인자 수용체, erbB-3 (뉴레굴린-결합; 키나아제 도메인이 결여), 및 erbB-4 이다.

[0020] HER2 에 의해 활성화되는 신호 경로에는 미토젠-활성화된 단백질 키나아제 (MAPK) 및 포스포이노시티드 3-키나아제 (PI3K/Akt) 가 포함된다.

[0021] 요약하면, 수용체의 ErbB 계열을 통한 신호는 세포 증식을 촉진하고 세포자멸사에 반대하여, 따라서 비통제된 세포 성장이 발생하는 것을 방지하도록 밀접하게 조절되어야만 한다.

[0022] ERBB2 유전자의 증폭 또는 과-발현은 유방암의 대략 15-30% 에서 일어난다. 이것은 질환 재발 증가 및 열악한 예후와 강하게 연관되어 있다. 과-발현은 또한 난소, 위, 및 공격적인 형태의 자궁 암, 예컨대 자궁 장액성 자궁내막 암종에서 발생하는 것으로 알려져 있다.

[0023] 게다가, 다양한 구조적 변형이 상기 수용체의 리간드-독립적 발포를 야기하고, 그렇게 함으로써 수용체 과-발현의 부재를 야기한다는 것으로 확인되었다. HER2 는 다양한 종양에서 발견되고 상기 종양 중 일부는 HER2 의 막통과 도메인을 명시하는 서열 중에 지점 돌연변이를 보유한다. 막통과 도메인 내의 글루탐산에 대한 발린의 치환이 리간드의 부재 시 상기 단백질의 구성적 이량체화를 야기할 수 있다.

[0024] 놀랍게도, 화합물 A 가 Her2 억제제와 조합되는 경우, 시너지적인 방식으로 작용한다는 것이 본 특허 출원의 발명자에 의해 발견되었다.

[0025] HER2 의 억제제의 예는 모노클로날 항체 트라스투주맵 (Herceptin 으로서 시판됨) 이다. 트라스투주맵은 HER2 수용체의 세포의 도메인에 높은 친화성 및 특이성으로 결합하는 고도로 정제된 재조합 DNA-유래된 인간화된 모노클로날 IgG1 카파 항체이다. 이것은 HER2 가 과-발현되는 암의 치료에 대해 승인되었다.

[0026] HER2 의 소형 분자 억제제의 예는 라파티닙 (Tyverb 로서 시판됨) 이다.

도면의 간단한 설명

[0027] 도 1: 여러가지 암 세포 세포주에서 화합물 A 와 라파티닙을 조합하는 효과의 평가.

도 2: 유방암의 환자 유래된 이중이식 모델에서 화합물 A 와 트라스투주맵을 조합하는 효과의 평가.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 본 발명은 화합물 A 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염 및 용매화물, 및 Her2 의 하나 이상의 억제제를 대상에게 투여하는 것을 포함하는, HER2 가 과-발현된 암 (Her2+ 암) 의 예방 및/또는 치료 방법에 관한 것이다.

[0029] 화합물 A 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염 및 용매화물, 및 Her2 억제제는 동시에 또는 연속으로 투여될 수 있다. 동시에 투여되는 경우, 화합물 A 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염 및 용매화물, 및 Her2 억제제는 하나의 약학 조성물 중의 화합물 혼합물로서 또는 분리된 약학 조성물로서 투여될 수 있다.

[0030] 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 방법은 연속으로 투여되는, 화합물 A 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염 및 용매화물, 및 하나의 Her2 억제제의 용도를 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, Her2 억제제기 처음 투여된다.

[0031] 본 발명은 특히, HER2+ 유방암, 위 또는 위식도 접합부 선암으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 종양의 예방 및/또는 치료 방법에 관한 것이다. 그러나, 치료 방법은 또한 트라스투주맵에 대한 반응이 존재하는 기타 HER2+ 종양 유형 예컨대 방광 암, 폐 암, 난소 암, 자궁내막 암, 식도 암, 침샘 암 등, 또는 분자 프로파일에 근거하여 트라스투주맵으로의 치료에 반응하는 기타 종양에 관한 것이다.

[0032] 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 방법은 암 및, 특히, 본원의 상기 및 하기에 기재되는 종양의 치료에 관한 것이다.

[0033] 게다가, 본 발명은 활성 약학 성분 (API'의) 화합물 A, 및 이의 생리학적으로 허용가능한 염 및 용매화물, 및 하나의 Her2 억제제의 화합물 혼합물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. Her2 억제제가 소형 화학적

분자, 예컨대 라파티닙 (생물학적 분자, 예컨대 항체, 항체 단편 또는 항체 접합체와는 대조적으로) 인 경우, 약학 조성물 중의 화합물 혼합물은 또한 상기 소형 분자 Her2 억제제의 생리학적으로 허용가능한 염 및 용매화물을 포함할 수 있다.

- [0034] 적합한 산-부가 염은 모든 생리학적으로 또는 약물학적으로 허용가능한 산의 무기 또는 유기 염, 예를 들어 할라이드, 특히 히드로클로라이드 또는 히드로브로마이드, 락테이트, 술페이트, 시트레이트, 타르트레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 옥살레이트, 아세테이트, 포스페이트, 메틸술포네이트, 벤조에이트 또는 p-톨루엔술포네이트이다.
- [0035] 화합물 A 및 소형 분자 Her2 억제제의 용매화물은 그들의 상호 흡인력 때문에 형성되는 비활성 용매 분자의 화합물 A 상으로의 부가 (adduction) 를 의미하는 것으로 여겨진다. 용매화물은 예를 들어, 히드레이트, 예컨대 모노히드레이트 또는 디히드레이트, 또는 알코올레이트, 즉, 알코올, 예컨대, 예를 들어, 메탄올 또는 에탄올과의 부가 화합물이다.
- [0036] 화합물 A 의 바람직한 염 형태는 이의 유리 염기이다. 또한 바람직한 것은 이의 히드로클로라이드, 디히드로클로라이드, 메실레이트, 숙시네이트 또는 말로네이트 염이다.
- [0037] 표현 "유효량" 은 조직, 시스템, 동물 또는 인간에서, 예를 들어, 연구원 또는 의사에 의해, 탐구되고 요망되는 생물학적 또는 의학적 반응을 야기하는 의약 또는 약학적 유효 성분의 양을 말한다.
- [0038] 또한, 표현 "치료학적 유효량" 은 상기 양을 받지 않은 상응하는 대상과 비교하여, 다음과 같은 결과: 질환, 증후군, 상태, 합병증, 장애의 개선된 치료, 치유, 예방 또는 제거, 또는 부작용의 예방 또는 또한 질환, 상태 또는 장애의 진행에 있어서의 감소를 갖는, 양을 나타낸다. 용어 "치료학적 유효량" 은 또한 정상의 생리학적 기능을 증가시키는데 유효한 양을 포함한다.
- [0039] 본 발명에 따른 약학 조성물은 2 가지 API 의, 예를 들어 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 또는 1:1000 의 비율로의 혼합물을 포함한다.
- [0040] 약학 조성물은 게다가 적어도 하나의 고체, 액체 및/또는 반-액체 부형제 또는 보조제를 포함한다. 그러므로, 본 발명은 또한 본 발명에 따른 상기 API 혼합물 및 상기 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0041] 게다가, 본 발명은 암 치료용 의약의 제조를 위한 상기 약학 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0042] 본 발명은 또한 하기
- [0043] (a) 유효량의 화합물 A 를 포함하는 약학 조성물,
- [0044] (b) 유효량의 Her2 억제제를 포함하는 약학 조성물 및, 임의로,
- [0045] (c) 유효량의 제 3 암 요법제를 포함하는 약학 조성물
- [0046] 의 개별 팩으로 이루어지는 세트 (키트) 에 관한 것이다.
- [0047] 상기 세트는 적합한 용기, 예컨대 박스, 개별 병, 팩 또는 앰플을 포함한다. 상기 세트는 예를 들어, 각각 유효량의 화합물 A 및/또는 이의 약학적으로 이용가능한 염을 포함하는 약학 조성물, 유효량의 Her2 억제제 및/또는 이의 약학적으로 이용가능한 염을 포함하는 약학 조성물 및, 임의로, 용해된 또는 동결건조된 형태로의 유효량의 또다른 암 요법제를 포함하는 약학 조성물을 함유하는, 개별 앰플을 포함할 수 있다.
- [0048] 본 발명에 따른, 화합물 A 및 Her2 억제제와 조합될 수 있는 암 요법제에는, 하나 이상의, 그러나 바람직하게는 하나의, 하기 작용제가 포함될 수 있다:
- [0049] - 알킬화제, 예컨대 알트레타민, 벤다무스틴, 부술판, 카르무스틴, 클로람부실, 클로르메틴, 시클로포스파미드, 다카르바진, 이포스파미드, 임프로술판 토실레이트, 로무스틴, 멜팔란, 미토브로니톨, 미토라톨, 니무스틴, 라니무스틴, 테모조로미드, 티오테파, 트레오술판, 메클로레타민, 카르보퀸, 아파지퀸, 포테무스틴, 글루포스파미드, 팔리포스파미드, 피포브로만, 트로포스파미드, 우라무스틴;
- [0050] - 백금 화합물, 예컨대 카르보플라틴, 시스플라틴, 엡타플라틴, 미리플라틴 히드레이트, 옥살리플라틴, 로바플라틴, 네다플라틴, 피코플라틴, 사트라플라틴;
- [0051] - DNA 변형제, 예컨대 암루비신, 비산트렌, 데시타빈, 미톡산트론, 프로카르바진, 트라벡테딘, 클로파라빈, 암

사크린, 브로스타리신, 픽산트론, 라로무스틴;

- [0052] - 토포이소머라아제 억제제, 예컨대 에토포시드, 이리노테칸, 라족산, 소부족산, 테니포시드, 토포테칸, 아모나피드, 벨로테칸, 엘립티늄 아세테이트, 보렐록신;
- [0053] - 미소관 개질제, 예컨대 카바지탁셀, 도세탁셀, 에리블린, 익사베필론, 파클리탁셀, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 빈데신, 빈플루딘, 포스브레타불린, 테세탁셀;
- [0054] - 항대사성제, 예컨대 아스파라기나아제, 아자시티딘, 칼슘 레보폴리네이트, 카페시타빈, 클라드리빈, 시타라빈, 에노시타빈, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오로우라실, 겐시타빈, 메르캅토피린, 메토티렉세이트, 넬라라빈, 페메트렉세드, 프랄라트렉세이트, 아자티오프린, 티오구아닌, 카르모푸르, 독시플루리딘, 엘라시타라빈, 랄티트렉세드, 사파시타빈, 테가푸르, 트리메트렉세이트;
- [0055] - 항암 항생제, 예컨대 블레오마이신, 닥티노마이신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 레바미솔, 밀테포신, 미토마이신 C, 로미텍신, 스트렙토조신, 발루비신, 지노스타틴, 조루비신, 다우누로비신, 플리카마이신, 아클라루비신, 펄로마이신, 피라루비신;
- [0056] - 호르몬/길항제, 예컨대 아바렐릭스, 아비레테론, 비칼루타미드, 부세렐린, 칼루스테론, 클로로트리아니센, 데가렐릭스, 텍사메타손, 에스트라디올, 플루오코르톨론, 플루옥시메스테론, 플루타미드, 폴베스트란트, 고세렐린, 히스트렐린, 류프로렐린, 메게스트롤, 미토탄, 나파렐린, 난드롤론, 닐루타미드, 옥트레오티드, 프레드니솔론, 탈록시펜, 타목시펜, 티로트로핀 알파, 토레미펜, 트릴로스탄, 트립토렐린, 디에틸stil베스트롤, 아콜비펜, 다나졸, 데스로렐린, 에피티오스타놀, 오르테로넬, 엔잘루타미드;
- [0057] - 아로마타아제 억제제, 예컨대 아미노글루테티미드, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 파드로졸, 레트로졸, 테스토락톤, 포르메스탄;
- [0058] - 소형 분자 키나아제 억제제, 예컨대 크리조티닙, 다사티닙, 에를로티닙, 이마티닙, 라파티닙, 니롤티닙, 파조파닙, 레고라페닙, 록솔리티닙, 소라페닙, 수니티닙, 만데타닙, 베무라페닙, 보수티닙, 게피티닙, 악시티닙, 아파티닙, 알리세르티브, 다브라페닙, 다코미티닙, 디나시클립, 도비티닙, 엔자스타우린, 닌테다닙, 렌마티닙, 리니파닙, 린시티닙, 마시티닙, 미도스타우린, 메토사닙, 네라티닙, 오란티닙, 페리포신, 포나티닙, 로다티닙, 리고세르티브, 티피파르닙, 티반티닙, 티보자닙, 트라메티닙, 피마세르티브, 브리바닙 알라니네이트, 세디라닙, 아파티닙, 카보잔티닙 S-말레에이트, 카르필조립, 이브루티닙, 이코티닙;
- [0059] - 감광제, 예컨대 메톡스살렌, 포르피머 나트륨, 탈라포르핀, 테모포르핀;
- [0060] - 항체, 예컨대 알렘투주맙, 베실레소맙, 브렌텍시맙 베도틴, 세톡시맙, 데노수맙, 이필리무맙, 오파투무맙, 파니투무맙, 리톡시맙, 토시투모맙, 트라스투주맙, 베바시주맙, 카툼악소맙, 엘로투주맙, 에프라투주맙, 파블레투주맙, 모가물리주맙, 네시투무맙, 니모투주맙, 오비누투주맙, 오카라투주맙, 오레고보맙, 라무시루맙, 텔로투무맙, 실톡시맙, 토실리주맙, 잘루투무맙, 자놀리무맙, 마투주맙, 달로투주맙, 오나르투주맙, 페르투주맙, 라코투모맙, 타발루맙;
- [0061] - 사이토카인, 예컨대 알데슬레우킨, 인터페론 알파, 인터페론 알파2a, 인터페론 알파2b, 타소네르민, 테세류킨, 오프렐베킨;
- [0062] - 약물 접합체, 예컨대 테니류킨 디프티톡스, 이브리투모맙 티우세탄, 이오벤구안 I123, 프레드니무스틴, 트라스투주맙 엠탄신, 에스트라무스틴, 겐투주맙 오조가미신, 아플리베르셉트, 신트레데킨 베수도톡스, 에도트레오티드, 이노투주맙 오조가미신, 납투모맙 에스타페나톡스, 오포르투주맙 모나톡스, 테크네튬 (99mTc) 아르시투모맙, 빈타폴리드;
- [0063] - 백신, 예컨대 시폴류셀, 비테스펜, 에메페피무트-S, oncoVAX, 린도페피무트, troVax, 스티무박스;
- [0064] - 기타 작용제, 예컨대 알리드레티노인, 백사로텐, 보르테조밐, 에베롤리무스, 이반드론산, 이미퀴모드, 레날리도미드, 렌티난, 메티로신, 미파무르티드, 파미드론산, 페가스파르가세, 펜토스타틴, 시폴류셀, 시조피란, 타미바로텐, 템시롤리무스, 탈리도미드, 트레티노인, 비스모데깅, 졸레드론산, 탈리도미드, 보리노스타트, 셀레콕시브, 실렌기티드, 엔티노스타트, 에타니다졸, 가네테스윙, 이드로녹실, 이니파립, 익사조밐, 론니다민, 니모라졸, 파노비노스타트, 페레티노인, 플리티렙신, 포말리도미드, 프로코다졸, 리다포롤리무스, 타스퀴노모드, 텔로트리스타트, 티말파신, 티라파자민, 토세도스타트, 트라베데르센, 우베니맥스, 발스포다르, 젠디신, 피시바닐, 레오라이신, 레타스피마이신 히드로클로라이드, 트레바나닙, 비물리진.

- [0065] 화합물 A 및 Her2 억제제의 특히 바람직한 조합 파트너는 Her3 억제제, 예컨대 MM-121 (HRG1- (뉴레글린-1 유형 I 폴리펩티드) 의 Her3 에 대한 결합을 특이적으로 차단하는 완전히 인간화된 항-Her3 항체, MM-111 (2 가지 상이한 표적 단백질, ErbB2 및 ErbB3 에 결합하는, 이특이적 항체), 또는 U3-1287 (AMG888, 첫번째 완전히 인간화된 Her3 모노클로날 항체), 또는 WO 2011/144749 에 기재된 바와 같은 Her3 나노바디이다.
- [0066] 본 발명에 따른 화합물 및 화합물 혼합물은 임의의 원하는 적합한 방법을 통한, 예를 들어 경구 (구강 또는 설하를 포함), 직장, 비강, 국소 (구강, 설하 또는 경피를 포함), 질 또는 비경구 (피하, 근육내, 정맥내 또는 피내를 포함) 방법에 의한 투여에 적용될 수 있다. 이러한 의약품은 예를 들어, 유효 성분을 부형제(들) 또는 보조제(들) 과 조합함으로써, 약학 업계에 공지된 모든 공정을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0067] 경구 투여에 적용된 화합물 및 화합물 혼합물은 개별 단위, 예컨대, 예를 들어, 캡슐 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 또는 비-수성 액체 중의 용액 또는 현탁액; 식용 거품 또는 거품형 식품; 또는 수중유 액체 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전으로서 투여될 수 있다.
- [0068] 그러므로, 예를 들어, 정제 또는 캡슐의 형태로의 경구 투여의 경우에, 화합물 또는 화합물 혼합물은 경구용, 무-독성 및 약학적으로 허용가능한 비활성 부형제, 예컨대, 예를 들어, 에탄올, 글리세롤, 물 등과 조합될 수 있다. 분말은 화합물을 적합한 미세 크기로 분쇄하고 이것을 유사한 방식으로 분쇄된 약학적 부형제, 예컨대, 예를 들어, 식용 탄수화물, 예컨대, 예를 들어, 전분 또는 만니톨과 혼합함으로써 제조된다. 풍미제, 보존제, 분산제 및 염료도 마찬가지로 존재할 수 있다.
- [0069] 캡슐을 상기 기재된 바와 같은 분말 혼합물을 제조하고, 그것으로 형성화된 젤라틴 쉼을 충전함으로써 제조한다. 활택제 및 윤활제, 예컨대, 예를 들어, 고체 형태로의 고도의 분산 규산, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 또는 폴리에틸렌 글리콜을, 분말 혼합물에 충전 작업 전에 첨가할 수 있다. 붕괴제 또는 가용화제, 예컨대, 예를 들어, 아가-아가, 칼슘 카보네이트 또는 나트륨 카보네이트는 마찬가지로, 캡슐이 섭취된 후 화합물 또는 화합물 혼합물의 유용성을 개선하기 위해 첨가될 수 있다.
- [0070] 부가적으로, 원하거나 또는 필요한 경우, 적합한 결합제, 윤활제 및 붕괴제 뿐 아니라 염료가 마찬가지로 혼합물 내에 도입될 수 있다. 적합한 결합제에는, 전분, 젤라틴, 천연 당, 예컨대, 예를 들어, 글루코오스 또는 베타-락토오스, 옥수수로 만들어진 감미료, 천연 및 합성 고무, 예컨대, 예를 들어, 아카시아, 트라가칸스 또는 나트륨 알기네이트, 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등이 포함된다. 상기 투약 형태에 사용되는 윤활제에는 나트륨 올레에이트, 나트륨 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 나트륨 클로라이드 등이 포함된다. 붕괴제에는 제한 없이, 전분, 메틸셀룰로오스, 아가, 벤토나이트, 잔탄 겔 등이 포함된다. 정제는 예를 들어, 분말 혼합물을 제조하고, 혼합물을 과립화 또는 건조-가압하고, 윤활제 및 붕괴제를 첨가하고, 전체 혼합물을 가압하여 정제를 산출함으로써 제형화된다. 분말 혼합물을 상기 기재된 바와 같이, 희석제 또는 염기와, 및 임의로 결합제, 예컨대, 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴 또는 폴리비닐피롤리돈, 용해 지연제, 예컨대, 예를 들어, 파라핀, 흡수 가속화제, 예컨대, 예를 들어, 4 차 염, 및/또는 흡수제, 예컨대, 예를 들어, 벤토나이트, 카올린 또는 디칼슘 포스페이트와 적합한 방식으로 분쇄된 화합물을 혼합함으로써 제조한다. 분말 혼합물은 이것을 결합제, 예컨대, 예를 들어, 시럽, 전분 페이스트, 아카디아 점액 또는 셀룰로오스 또는 중합체 재료의 용액으로 적시고, 이것을 체를 통해 가압함으로써 과립화될 수 있다. 과립화에 대한 대안으로서, 분말 혼합물은 정제화 기계를 통과시켜, 불-균일한 형상의 덩어리를 산출하고 이것을 깨뜨려 과립을 형성할 수 있다. 과립은 정제 주조 몰드에 대한 끈적임을 방지하기 위해 스테아르산, 스테아레이트 염, 탈크 또는 광유를 첨가함으로써 윤활될 수 있다. 윤활된 혼합물을 이후 가압하여 정제를 산출한다. 본 발명에 따른 화합물 및 화합물 혼합물은 또한 자유-유동 비활성 부형제와 조합된 다음 직접 가압하여 과립화 또는 건조-가압 단계를 실시하지 않으면서 정제를 산출할 수 있다. 셀락 밀봉 층, 당 또는 중합체 재료의 층 및 왁스의 광택나는 층으로 이루어지는 투명 또는 불투명 보호층이 존재할 수 있다. 상이한 투약 단위 사이를 구별할 수 있도록 하기 위해 염료를 상기 코팅에 첨가할 수 있다.
- [0071] 경구 액체, 예컨대, 예를 들어, 용액, 시럽 및 엘릭시르를, 투약 단위의 형태로 제조하여 제시된 양이 미리 명시된 양의 화합물을 포함하도록 제조할 수 있다. 시럽은 화합물 및 화합물 혼합물을 적합한 풍미제와 함께 수용액 중에 용해함으로써 제조할 수 있는 반면, 엘릭시르는 무-독성 알코올성 비히클을 사용하여 제조된다. 현탁액은 무-독성 비히클 중의 화합물의 분산에 의해 제형화될 수 있다. 가용화제 및 유화제, 예컨대, 예를 들어, 에톡실화된 이소스테아릴 알코올 및 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에테르, 방부제, 풍미 첨가제, 예컨대, 예를 들어, 페퍼민트 오일, 또는 천연 감미제 또는 사카린 또는 기타 인공 감미제 등이 마찬가지로 첨가될 수

있다.

- [0072] 경구 투여 용의 투약 단위 제형은 원한다면, 마이크로캡슐 내에 캡슐화될 수 있다. 제형은 또한 방출이 예컨대, 예를 들어, 중합체 중의 미립자 재료, 왁스 등을 코팅 또는 포매시킴으로써, 연장 또는 지체되는 그러한 방식으로 제조될 수 있다.
- [0073] 본 발명에 따른 화합물 및 화합물 혼합물 및 이의 염 및 용매화물은 또한 리포솜 전달 시스템, 예컨대, 예를 들어, 소형 단일박막 소포체, 대형 단일박막 소포체 및 다중박막 소포체의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 다양한 인지질, 예컨대, 예를 들어, 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성될 수 있다.
- [0074] 본 발명에 따른 화합물 및 화합물 혼합물은 또한 화합물 분자가 커플링되는 개별 담체로서 모노클로날 항체를 사용하여 전달될 수 있다. 화합물 및 화합물 혼합물은 또한 표적화된 의약 담체로서 가용성 중합체에 커플링될 수 있다. 이러한 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록시프로필메타크릴아미도페놀, 폴리히드록시에틸아스파르트아미도페놀 또는 폴리에틸렌 옥시드 폴리라이신 (팔미토일 라디칼로 치환됨) 을 포함할 수 있다. 화합물은 게다가 의약의 통제된 방출을 달성하기에 적합한 생분해성 중합체의 계열, 예를 들어 폴리락트산, 폴리-ε실론-카프로락톤, 폴리히드록시부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드록시피란, 폴리스시아노아크릴레이트 및 히드로겔의 가교된 또는 양친매성 블록 공중합체에 커플링될 수 있다.
- [0075] 경피 투여에 적용된 화합물 및 화합물 혼합물은 수령자의 표피와 연장된, 가까운 접촉을 위해 독립적인 일회용 반창고 (independent plaster) 로서 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 유효 성분은 문헌 Pharmaceutical Research, 3(6):318, 1986 에 일반적인 용어로 기재된 바와 같은, 전리요법에 의해 일회용반창고로부터 전달될 수 있다.
- [0076] 국소 투여에 적용된 화합물 및 화합물 혼합물은 연고, 크림, 현탁액, 로션, 분말, 용액, 페이스트, 젤, 스프레이, 에어로졸 또는 오일로서 제형화될 수 있다.
- [0077] 눈 또는 기타 외부 조직, 예를 들어 입 및 피부의 치료를 위해, 제형은 바람직하게는 국소 연고 또는 크림으로서 적용된다. 연고를 제공하기 위한 제형의 경우, 화합물 또는 화합물 혼합물은 과립성 또는 수-혼화성 크림 기재로 사용될 수 있다. 대안적으로, 화합물 또는 화합물 혼합물은 수중유 크림 기재 또는 유중수 기재와 함께 크림을 산출하도록 제형화될 수 있다.
- [0078] 눈에 대한 국소 적용에 적용된 화합물 및 화합물 혼합물에는 유효 성분이 적합한 담체, 특히 수성 용매 중에 용해된 또는 현탁된, 점안액이 포함된다.
- [0079] 입 내 국소 적용에 적용된 화합물 및 화합물 혼합물은 마름모꼴 정제 (lozenge), 캔디형 제제 (pastille) 및 구강세정액을 포함한다.
- [0080] 직장 투여에 적용된 화합물 및 화합물 혼합물은 좌제 또는 관장제의 형태로 투여될 수 있다.
- [0081] 담체 성분이 고체인 비강 투여에 적용된 화합물 및 화합물 혼합물은 예를 들어, 범위 20-500 미크론 내의 입자 크기를 갖는 거친 분말을 포함하며, 이것은 코로 섭취되는, 즉, 코와 가깝게 유지된 분말을 함유하는 용기로부터 비강을 통한 빠른 흡입에 의한, 방식으로 투여된다. 담체 성분으로서의 액체와 함께 비강 스프레이 또는 점비액으로서의 투여에 적합한 제형은 물 또는 오일 중의 유효-성분 용액을 포함한다.
- [0082] 흡입에 의한 투여에 적용된 화합물 및 화합물 혼합물은 미세하게 미립자로 된 분진 또는 박무를 포함하며, 이것은 에어로졸, 분무기 또는 취입기로 다양한 유형의 가압된 분배기에 의해 발생될 수 있다.
- [0083] 질 투여에 적용된 화합물 및 화합물 혼합물은 페서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 거품 또는 분무 제형으로서 투여될 수 있다.
- [0084] 비경구 투여에 적용된 화합물 및 화합물 혼합물에는 항산화제, 완충제, 세균발육 저지제 및 용질을 포함하는 수성 및 비-수성 멸균 주사 용액 (이에 의해 제형을 치료하고자 하는 수령자의 혈액과 등장성이 되게함); 및 수성 및 비-수성 멸균 현탁액 (이것은 현탁액 매질 및 증점제를 포함할 수 있음) 이 포함된다. 제형은 단일-투여량 또는 다중투여량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알로 투여될 수 있고, 냉동-건조된 (동결건조된) 상태로 저장되어, 사용 직전에 단지 멸균 담체 액체, 예를 들어 주사용수의 첨가만이 필요하도록 한다. 처방에 따라 제조되는 주사 용액 및 현탁액은 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.
- [0085] 상기 특히 언급된 구성성분 외에도, 본 발명에 따른 의약이 또한 특정 유형의 약학적 제형에 관해 당업계에서 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있다는 것이 당연하다; 따라서, 예를 들어, 경구 투여에 적합한 화합물 또는

화합물 혼합물은 풍미제를 포함할 수 있다.

[0086] 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물 또는 화합물 혼합물은 예를 들어, 수령자의 연령 및 체중, 치료를 필요로 하는 정확한 상태, 및 그의 경증도, 제형의 특성 및 투여 방법을 포함하는 다수의 인자에 따라 다르고, 치료하는 의사 또는 수의사에 의해 궁극적으로 결정된다. 그러나, 본 발명에 따른 질환의 치료를 위한 유효량의 API 는 일반적으로 0.1 내지 100 mg/kg 수령자 (포유류) 의 체중/일의 범위 내이고, 특히 전형적으로는 1 내지 10 mg/kg 의 체중/일의 범위이다. 그러므로, 70 kg 의 체중의 성체 포유류의 경우 일일 당 실제 양은 통상적으로 70 내지 700 mg 이며, 상기 양은 일일 당 개별 투여량으로 또는 더욱 통상적으로는 일련의 일일 당 부분-투여량 (예컨대, 예를 들어, 2 회, 3 회, 4 회, 5 회 또는 6 회) 으로 투여될 수 있어, 총 일일 투여량이 동일하도록 한다. 염 또는 용매화물 또는 이의 생리학적으로 작용성인 유도체의 유효량은 본 발명에 따른 화합물 및 화합물 혼합물 그 자체의 유효량의 분획으로서 측정될 수 있다.

[0087] 본 발명에 따른 약학 제제는 인간 및 동물 의학에서 의약으로서 사용될 수 있다. 적합한 부형제는 장 (enteral) (예를 들어 경구), 비경구 또는 국소 투여에 적합하고 신규 화합물, 예를 들어 물, 식물성 오일, 벤질 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 탄수화물, 예컨대 락토오스 또는 전분, 마그네슘 스테아레이트, 탈크 또는 바셀린과 반응하지 않는 유기 또는 무기 성분이다. 장 투여에 적합한 것은 특히, 정제, 코팅된 정제, 캡슐, 시럽, 주스, 액적 (drops) 또는 좌제이고, 비경구 투여에 적합한 것은 용액, 바람직하게는 오일-기반 또는 수용액, 게다가 현탁액, 에멀전 또는 이식물이고, 국소 적용에 적합한 것은 연고, 크림 또는 분말이다. 화합물 및 화합물 혼합물은 또한 동결건조될 수 있고, 산출된 동결건조물은 예를 들어, 주사 제제의 제조를 위해 사용된다.

[0088] 표시된 제제는 멸균될 수 있고/거나 보조제, 예컨대 윤활제, 보존제, 안정화제 및/또는 습윤제, 유화제, 삼투압 개질을 위한 염, 완충제 성분, 염료, 풍미제 및/또는 향기 성분을 포함한다. 이들은, 원하는 경우 또한 하나 이상의 추가의 유효 성분, 예를 들어 하나 이상의 비타민을 포함한다.

[0089] 실시예

[0090] 하기 실시예는 약학 제제에 관한 것이다:

[0091] 실시예 A1: 주사 바이알

[0092] 3 l 의 이차증류수 (bidistilled water) 중의 100 g 의 본 발명에 따른 화합물 또는 화합물 혼합물 및 5 g 의 디나트륨 수소포스페이트의 용액을 2N 염산을 사용하여 pH 6.5 로 조정하고, 멸균 여과하고, 주사 바이알 내로 옮기고, 멸균 상태 하에서 동결건조 및 밀봉하였다. 각각의 주사 바이알은 5 mg 의 유효 성분을 함유한다.

[0093] 실시예 A2: 좌제

[0094] 20 g 의 본 발명에 따른 화합물 또는 화합물 혼합물을 100 g 의 대두 레시틴 및 1400 g 의 코코아 버터와 함께 용융시키고, 몰드 내에 붓고, 냉각시킨다. 각각의 좌제는 20 mg 의 유효 성분을 함유한다.

[0095] 실시예 A3: 용액

[0096] 용액을 940 ml 의 이차증류수 중의 1 g 의 본 발명에 따른 화합물 또는 화합물 혼합물, 9.38 g 의 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$, 28.48 g 의 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$ 및 0.1 g 의 벤즈알코늄 클로라이드로부터 제조한다. pH 를 6.8 로 조정하고, 용액을 1 l 까지 만들고 조사에 의해 멸균한다. 상기 용액은 점안액의 형태로 사용될 수 있다.

[0097] 실시예 A4: 연고

[0098] 500 mg 의 본 발명에 따른 화합물 또는 화합물 혼합물을 99.5 g 의 바셀린과 무균 상태 하에서 혼합한다.

- [0099] 실시예 A5: 정제
- [0100] 1 kg 의 본 발명에 따른 화합물 또는 화합물 혼합물, 4 kg 의 락토오스, 1.2 kg 의 감자 전분, 0.2 kg 의 탈크 및 0.1 kg 의 마그네슘 스테아레이트를 가압하여 각각의 정제가 10 mg 의 유효 성분을 함유하는 그러한 방식으로 통상의 방식으로 정제를 산출한다.
- [0101] 실시예 A6: 코팅된 정제
- [0102] 정제를 실시예 E 와 유사하게 가압하고, 그 후 수크로오스, 감자 전분, 탈크, 트라가칸스 및 염료의 코팅과 함께 통상의 방식으로 코팅한다.
- [0103] 실시예 A7: 캡슐
- [0104] 2 kg 의 본 발명에 따른 화합물 또는 화합물 혼합물을 경질 젤라틴 캡슐 내에 각각의 캡슐이 20 mg 의 유효 성분을 함유하는 그러한 방식으로 통상의 방식으로 도입한다.
- [0105] 실시예 A8: 앰플
- [0106] 60 l 의 이차증류수 중의 1 kg 의 본 발명에 따른 화합물 또는 화합물 혼합물의 용액을 앰플 내로 옮기고, 무균 상태 하에서 동결건조시키고, 멸균 상태 하에서 밀봉한다. 각각의 앰플은 10 mg 의 유효 성분을 함유한다.
- [0107] 하기 예는 화합물 A 및 Her2 억제제를 사용하는 조합 연구에 관한 것이다.
- [0108] 실시예 B1: 9 개의 인간 유방암 세포주 중의 화합물 A 및 라파티닙의 조합
- [0109] 세포 배양 및 성장 억제 어세이를 위한 실험 절차:
- [0110] 세포주를 10% FCS (PAN, Germany) 가 보충된 100 U/ml 페니실린G 및 100 µg/ml 스트렙토마이신의 존재 하에 공급자에 의해 권고된 배지에서 성장시켰다.
- [0111] 세포 성장 및 처리를 96 웰 마이크로타이터 플레이트에서 수행하였다. 트립신처리에 의해 지수기 배양물로부터 수확한 세포를 190 µl 의 배지 내에 최적 시딩 밀도로 플레이트하였다. 각각의 세포주에 대한 최적 시딩 밀도는 실험 기간 동안 지수 성장을 확보하기 위해 측정하였다. 항암제 없이 성장하는 모든 세포는 시각적 검사에 의해 측정된 바와 같이 치료 종료시 서브-컨플루언트(sub-confluent) 하였다. DMSO 중의 화합물 희석을 96 웰의 단단한 PCR 플레이트에서 수행하였다. 이후 화합물을 RPMI 배지 중에 1:50 으로 희석하였다. 190 µl 의 세포를, 24-시간 전-성장 기간 후, 10 µl 의 화합물-함유 배지 (0.1% 의 최종 DMSO 농도를 산출함) 와 혼합함으로써 처리하였다. 세포를 37°C 에서 72 시간 동안 성장하도록 두었다. 부가적으로, 모든 실험은 24 시간 회수 기간 후 즉시 측정을 위해 가공되었던 세포가 있는 몇몇 플레이트를 함유하였다. 상기 플레이트는 처리 전, 시간 0 에 존재하는 세포 수에 대한 정보를 담고 있었고, 세포독성 및/또는 성장 억제 효과의 계산을 담당하였다. 치료 후, 세포를 10% TCA 의 첨가에 의해 침전시켰다. 고정 전에, 배지를 기재된 바와 같이 흡인시켰다 [Pauwels et al., 2003]. 4°C 에서의 인큐베이션 1 시간 후, 플레이트를 400 µl 의 탈이온수로 2 회 세척하였다. 이후 세포를 100 µl 의 0.08% wt/v SRB 로 염색하였다. 플레이트를 적어도 30 분 동안 방치하였고, 1% 아세트산으로 6 회 세척하여 미결합된 염색약을 제거하였다 [Vichai and Kirtikara, 2006]. 상기 플레이트를 실온에서 건조 상태로 두었고, 결합된 SRB 를 100 µl 의 10 mM Tris 염기로 가용화하였다. 광학 밀도의 측정을 560 nm 에서 Victor 2 플레이트 판독기 (Perkin Elmer, Germany) 상에 수행하였다.
- [0112] 실험 디자인:
- [0113] 시험관 내 조합 연구 전에, 개별 작용제의 활성을 80 개의 세포주 패널을 사용하여 조사하였다. 상기 농도

범위는 특정 세포 주에 대한 농도 범위를 선택하기 위한 지침을 제공하였다. 라파티닙 (농도) 및 화합물 A (농도)의 매트릭스를 조합함으로써 시험하였다.에 첨가하였다.

조합을 96 웰 플레이트 중의 상기 작용제를 세포에 동시

[0114] 사용된 화합물의 농도를 하기 표에 나열한다:

화합물의 농도 (Mol) [M]	
라파티닙	화합물 A
0.00E+00	0.000E+00
2.50E-07	1.000E-07
5.00E-07	2.000E-07
1.00E-06	4.000E-07
2.00E-06	8.000E-07
4.00E-06	1.600E-06
8.00E-06	3.200E-06

[0115]

[0116] 화합물 A와 라파티닙과의 쌍방식 조합을 6x6 매트릭스를 사용하여 모든 세포주에서 시험하였다. 스크리닝을 잠재적인 시너지 조합을 측정하기 위해 디자인하였다. 6x6 매트릭스의 모두 및/또는 일부를 연구를 디자인하는데 사용하였다.

[0117] 시너지를 계산하기 위한 방법은 [Berenbaum, 1989]에서 찾을 수 있다. 하기 파라미터를 계산하였다:

$$\delta_i = \text{측정된 값}_i - \text{이론적 값}_i$$

[0118]

[0119] (식 중, $i = [1..n]$ 은 사용된 매트릭스의 값 중 하나이고, 이론적 값 i 는 Bliss Independence 방법에 대해 기재된 바와 같이 계산된다 [Berenbaum, 1989].

[0120] 벡터 합은 하기와 같이 계산하였다:

$$\text{벡터 합} = \sum_{i=1}^n \text{신호}(\text{효과}_i) \text{효과}_i^2$$

[0121]

[0122] 이 용어에서, 벡터 합 (VectorSum)은 다소 스칼라 (scalar)를 나타낸다:

$$\text{벡터 합 평균} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \text{효과}_i = \text{평균}(\text{효과}_i)$$

[0123]

[0124] -0.5 미만의 평균 값은 강한 시너지 효과: (-0.5, -0.02] - 시너지 효과, (-0.02, 0.02) - 0 효과 (가감성: additivism), (0.02, 0.5) - 잠재적 길항작용, 및 0.5 초과 - 강한 길항작용을 나타낸다.

[0125] 참고문헌

M.C. Berenbaum. What is synergy? Pharmacol Reviews, 41:93-141, 1989.
 Bea Pauwels, Annelies E. C. Korst, Christel M. J. de Pooter, Greet G. O. Pattyn, Hilde A. J. Lambrechts, Marc F. D. Baay, Filip Lardon, and Jan B. Vermorken. Comparison of the sulforhodamine b assay and the clonogenic assay for in vitro chemoradiation studies. Cancer chemotherapy and pharmacology, 51:221-226, Mar 2003.
 Vanicha Vichai and Kanyawim Kirtikara. Sulforhodamine b colorimetric assay for cytotoxicity screening. Nature protocols, 1:1112-1116, Aug 2006.

[0126]

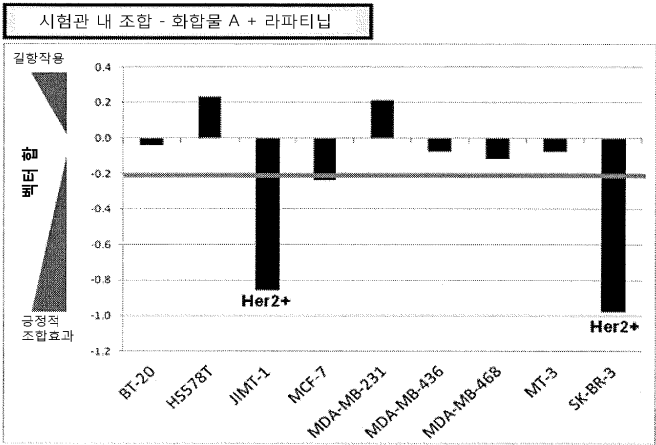
[0127] 실시예 B2: 유방암의 환자 유래된 이중이식 모델 중의 화합물 A 및 트라스투주맙의 조합

[0128] 5-7 주 사이의 암컷 누드 (Harlan; nu/nu) 에, 숙주 동물로부터 수확된 Her2+ 환자-유래된 유방 모델 "CTG-0033" (계대 3, 즉, 모델을 연속으로 계대시키고 / 본래 숙주로부터 3 회 성장시켰다) 으로부터의 종양 절편과 함께 피하 이식하였다. 숙주 종양이 1-1.5 cm³ 에 도달하는 경우, 종양을 효능 연구에 사용하게 되는 동물 내로 재이식하기 위해 수확하였다. CTG-0033 (계대 4) 종양이 대략 190 mm³ 에 달하는 경우; 동물을 종양 부피에 의해 처리 또는 대조 그룹 (n = 10) 으로 랜덤화하고, 제 0 일에 투여를 개시하였다. 처리는 비히클 (식염수: Saline), 화합물 A 30 mg/kg QD (매일) PO (경구 당), Herceptin (30 mg/kg 적재 투여량 및 15 mg/kg 유지 투여량) QW (주 당) IV (정맥내), 및 Herceptin 15 mg/kg QW IV 과의 조합으로의 화합물 A 30 mg/kg QD PO 였다. 종양 부피를 주 당 2 회 기록하였다. 비히클 처리 그룹을 큰 종양으로 인해 제 55 일에 종결시켰다. 다른 처리는 제 75 일에 중지하고, 종양을 아무 처리를 받지 않은 마우스로 2 개월에 걸쳐 다시 자라게 두었다. 본 연구에서 2 마리의 동물이 죽었다. 화합물 A 그룹 중의 한 마리의 동물이 의심되는 위관영양 오류로 인해 제 9 일에 죽었고, 화합물 A + Herceptin 그룹 중의 다른 한 마리는 인간 오류로 인해 죽었다.

[0129] 제 55 일에 화합물 A 30 mg/kg (단일요법 그룹) 로의 처리는 50 % 종양 회귀를 산출하는 반면, 화합물 A + Herceptin 으로의 처리는 78% 회귀를 산출하였다. Herceptin 로의 처리는 제 55 일에 37 의 %T/C 를 산출하였다. 화합물 A + Herceptin 로의 처리는 제 55 일에 단일 작용제 Herceptin 및 화합물 A (P<.05; 2 Way RM-ANOVA Bonferonni Post Hoc Test) 에 비해, 종양 성장을 상당히 억제하였다. 비히클 그룹을 중지한 반면, 동물에게 제 75 일까지 화합물 A, Herceptin, 또는 화합물 A + Herceptin 의 수여를 지속하고, 종양이 다시 자라게 두었다. 제 76 일에, 화합물 A 로의 처리는 -66% 회귀를 야기한 반면, 조합 그룹은 완전히 회귀하였다 (40mm³ 미만의 종양 부피). 처리 중단 후 재성장 기간의 71 일 후, 화합물 A 처리된 종양 중의 6 개가 다시 자랐던 반면, 조합 처리 종양 중 어느 것도 다시 자라지 않았다. 화합물 A 및 Herceptin 과 비교하여 화합물 A 가 처리된 종양의 다시 자라는데 있어서의 상기 차이는 통계적으로 유의하였다 (로그 랭크 합계 시험 p<.05). 조합 그룹 내의 모든 동물은 종양이 다시 자라지 않았으므로 치유된 것으로 고려되었다.

도면

도면1



여러 암 세포 주에서의 화합물 A 와 라파티닙 (Lapatinib) 을 조합한 효과의 평가.

도 1 에 대한 값:

기원	세포 주	벡터 합
유방	BT-20	-0.0401
유방	HS578T	0.2342
유방	JIMT-1	-0.8499
유방	MCF-7	-0.2349
유방	MDA-MB-231	0.2126
유방	MDA-MB-436	-0.0763
유방	MDA-MB-468	-0.1157
유방	MT-3	-0.0745
유방	SK-BR-3	-0.9705

