



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0093046
(43) 공개일자 2010년08월24일

(51) Int. Cl.

C07D 235/18 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7010696

(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년10월16일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년05월14일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/080221

(87) 국제공개번호 WO 2009/052323
국제공개일자 2009년04월23일

(30) 우선권주장

60/980,386 2007년10월16일 미국(US)

(71) 출원인

파마시클릭스, 인코포레이티드

미국 94086 캘리포니아 서니베일 이스트 아퀴스
에브뉴995

(72) 발명자

로우리 테이비드

미국 95129 캘리포니아주 새너제이 갈리 드라이브
7130

퍼로 노버트

미국 95032 캘리포니아주 로스 가토스 코린 드라
이브 15460

(74) 대리인

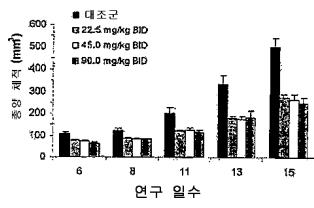
김진희, 강승옥

전체 청구항 수 : 총 176 항

(54) 응고 인자 VIIa 조절물질의 제조, 조성물 및 용도

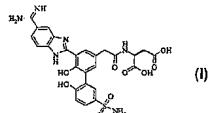
(57) 요 약

본 발명은 인자 VIIa의 억제제를 사용하는 암 및 혈전색전증 질환의 치료에 본원에 개시된 화학식 I의 화합물을 사용하는 것이다.

대 표 도

도 3

C57BL 마우스에서 뮤이스 폐암 종양 성장 억제제로서의 화학식 I의 화합물

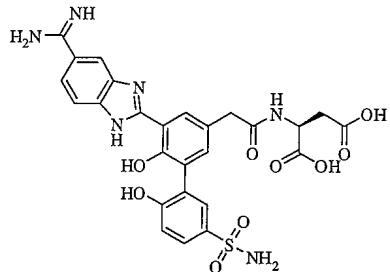


특허청구의 범위

청구항 1

약 8.0~약 9.5의 pH를 갖는, 수중 용해된 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 조성물:

[화학식 I]



청구항 2

제1항에 있어서, 100 cps 미만의 점도를 갖는 용액, 젤 또는 100 cps 초과의 점도를 갖는 용액의 형태로 존재하는 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 조성물은 용액의 형태로 존재하는 것인 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, 염기, 이의 염 또는 이들의 조합물을 추가로 포함하는 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 염기는 수산화나트륨인 것인 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 완충제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 완충제는 알칼리 인산염, 유기산 염, 무기산 염, 아미노산 염 또는 이들의 조합물 중에서 선택되는 것인 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서, 완충제는 시트르산염, 탄산염, 아세트산염, 인산염, 트리에탄올아민, 트로메타민, 글루탐산염 또는 이들의 조합물 중에서 선택되는 것인 조성물.

청구항 9

제6항에 있어서, 완충제는 트로메타민인 것인 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 있어서, 약 8.1~약 9.4의 pH를 갖는 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, pH는 약 8.2~9.3인 것인 조성물.

청구항 12

제10항에 있어서, pH는 약 8.4~9.1인 것인 조성물.

청구항 13

제10항에 있어서, pH는 약 8.5~9.0인 것인 조성물.

청구항 14

제10항에 있어서, pH는 약 8.6~8.9인 것인 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 30 mg/ml 초과인 것인 조성물

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 60 mg/ml 초과인 것인 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제14항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 90 mg/ml 초과인 것인 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제14항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 120 mg/ml인 것인 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 하나의 항에 있어서, 조성물은 약 2°C~약 8°C에서 점증된 용액(thickened solution)을 형성하는 것인 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 하나의 항에 있어서, 조성물은 약 3°C~8°C를 초과하는 온도로 가운하는 경우 비점증된 용액으로 되돌아가는 것인 조성물.

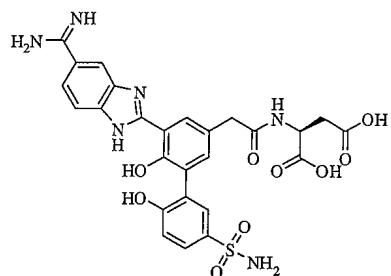
청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 하나의 항에 있어서, 점증된 용액은 비점증된 용액과 비교시 보다 내분해성을 갖는 것인 조성물.

청구항 22

약 8.0~약 9.5의 pH를 갖는, 염기 또는 이의 염, 및 수중 용해된 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 조성물:

[화학식 I]

**청구항 23**

제22항에 있어서, 염기는 수산화나트륨인 것인 조성물.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, 100 cps 미만의 점도를 갖는 용액, 젤 또는 100 cps 초과의 점도를 갖는 용액의 형태로 존재하는 조성물.

청구항 25

제22항 내지 제24항 중 어느 하나의 항에 있어서, 완충제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 완충제는 알칼리 인산염, 또는 유기산 염, 무기산 염 또는 아미노산 염인 것인 조성물.

청구항 27

제25항에 있어서, 완충제는 시트르산염, 탄산염, 아세트산염, 인산염, 트리에탄올아민, 트로메타민 및 글루탐산 염인 것인 조성물.

청구항 28

제25항에 있어서, 완충제는 트로메타민인 것인 조성물.

청구항 29

제22항 내지 제28항 중 어느 하나의 항에 있어서, pH는 약 8.2~9.3인 것인 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서, pH는 약 8.4~9.1인 것인 조성물.

청구항 31

제29항에 있어서, pH는 약 8.5~9.0인 것인 조성물.

청구항 32

제29항에 있어서, pH는 약 8.6~8.9인 것인 조성물.

청구항 33

제22항 내지 제32항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 30 mg/ml 초과인 것인 조성물.

청구항 34

제22항 내지 제32항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 60 mg/ml 초과인 것인 조성물.

청구항 35

제22항 내지 제32항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 90 mg/ml 초과인 것인 조성물.

청구항 36

제22항 내지 제32항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 120 mg/ml인 것인 조성물.

청구항 37

제22항 내지 제36항 중 어느 하나의 항에 있어서, 용액은 수용액인 것인 조성물.

청구항 38

제22항 내지 제37항 중 어느 하나의 항에 있어서, 조성물은 약 2°C~약 8°C에서 점증된 용액을 형성하는 것인 조성물.

청구항 39

제22항 내지 제38항 중 어느 하나의 항에 있어서, 조성물은 약 3°C~8°C를 초과하는 온도로 가온하는 경우 비점증된 용액으로 되돌아가는 것인 조성물.

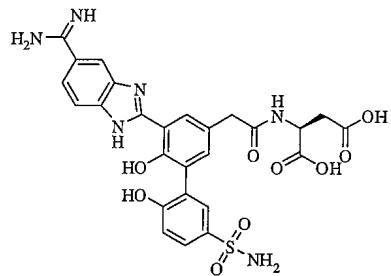
청구항 40

제22항 내지 제39항 중 어느 하나의 항에 있어서, 점증된 용액은 비점증된 용액과 비교시 보다 내분해성을 갖는 것인 조성물.

청구항 41

약 8.0~약 9.5의 pH를 갖는, 완충제 및 수중 용해된 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물:

[화학식 I]



청구항 42

제40항에 있어서, 완충제는 알칼리 인산염, 또는 유기산 염, 무기산 염 또는 아미노산 염인 것인 조성물.

청구항 43

제40항에 있어서, 완충제는 시트르산염, 탄산염, 아세트산염, 인산염, 트리에탄올아민, 트로메타민 및 글루탐산 염인 것인 조성물.

청구항 44

제40항에 있어서, 완충제는 트로메타민인 것인 조성물.

청구항 45

제40항 내지 제44항 중 어느 하나의 항에 있어서, 100 cps 미만의 점도를 갖는 용액, 겔 또는 100 cps 초과의 점도를 갖는 용액의 형태로 존재하는 조성물.

청구항 46

제40항 내지 제45항 중 어느 하나의 항에 있어서, 염기, 이의 염 또는 이들의 조합물을 추가로 포함하는 조성물.

청구항 47

제46항에 있어서, 염기는 수산화나트륨인 것인 조성물.

청구항 48

제40항 내지 제47항 중 어느 하나의 항에 있어서, pH는 약 8.2~9.3인 것인 조성물.

청구항 49

제40항 내지 제47항 중 어느 하나의 항에 있어서, pH는 약 8.4~9.1인 것인 조성물.

청구항 50

제40항 내지 제47항 중 어느 하나의 항에 있어서, pH는 약 8.5~9.0인 것인 조성물.

청구항 51

제40항 내지 제47항 중 어느 하나의 항에 있어서, pH는 약 8.6~8.9인 것인 조성물.

청구항 52

제40항 내지 제51항 중 어느 하나의 항에 있어서, 염기, 이의 염 또는 이들의 조합물을 추가로 포함하는 조성물.

청구항 53

제52항에 있어서, 염기는 수산화나트륨인 것인 조성물.

청구항 54

제40항 내지 제53항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 30 mg/ml 초과인 것인 조성물.

청구항 55

제40항 내지 제53항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 60 mg/ml 초과인 것인 조성물.

청구항 56

제40항 내지 제53항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 90 mg/ml 초과인 것인 조성물.

청구항 57

제40항 내지 제53항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 120 mg/ml인 것인 조성물.

청구항 58

제40항 내지 제57항 중 어느 하나의 항에 있어서, 용액은 수용액인 것인 조성물.

청구항 59

제40항 내지 제58항 중 어느 하나의 항에 있어서, 조성물은 약 2°C~약 8°C에서 점증된 용액을 형성하는 것인 조성물.

청구항 60

제40항 내지 제59항 중 어느 하나의 항에 있어서, 조성물은 약 3°C~8°C를 초과하는 온도로 가온하는 경우 비점증된 용액으로 되돌아가는 것인 조성물.

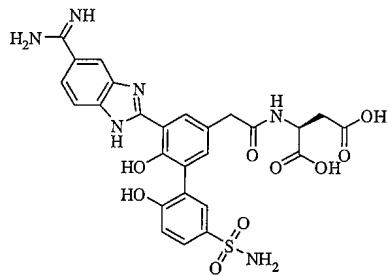
청구항 61

제40항 내지 제60항 중 어느 하나의 항에 있어서, 점증된 용액은 비점증된 용액과 비교시 보다 내분해성을 갖는 것인 조성물.

청구항 62

옹고 캐스케이드를 조절하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 포유동물에게 약 8.0~약 9.5의 pH를 갖는, 수중 용해된 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법:

[화학식 I]



청구항 63

제62항에 있어서, 조성물은 100 cps 미만의 점도를 갖는 용액, 겔 또는 100 cps 초과의 점도를 갖는 용액의 형태로 존재하는 것인 방법.

청구항 64

제62항 또는 제63항에 있어서, 조성물은 염기, 이의 염 또는 이들의 조합물을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 염기는 수산화나트륨인 것인 방법.

청구항 66

제62항 내지 제65항 중 어느 하나의 항에 있어서, 조성물은 완충제를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 67

제66항에 있어서, 완충제는 알칼리 인산염, 또는 유기산 염, 무기산 염 또는 아미노산 염인 것인 방법.

청구항 68

제66항에 있어서, 완충제는 시트르산염, 탄산염, 아세트산염, 인산염, 트리에탄올아민, 트로메타민 및 글루탐산 염인 것인 방법.

청구항 69

제66항에 있어서, 완충제는 트로메타민인 것인 방법.

청구항 70

제62항 내지 제69항 중 어느 하나의 항에 있어서, pH는 약 8.2~9.3인 것인 방법.

청구항 71

제62항 내지 제69항 중 어느 하나의 항에 있어서, pH는 약 8.4~9.1인 것인 방법.

청구항 72

제62항 내지 제69항 중 어느 하나의 항에 있어서, pH는 약 8.5~9.0인 것인 방법.

청구항 73

제62항 내지 제69항 중 어느 하나의 항에 있어서, pH는 약 8.6~8.9인 것인 방법.

청구항 74

제62항 내지 제73항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 30 mg/ml 초과인 것인 방법.

청구항 75

제62항 내지 제74항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 60 mg/ml 초과인 것인 방법.

청구항 76

제62항 내지 제74항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 90 mg/ml 초과인 것인 방법.

청구항 77

제62항 내지 제74항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 120 mg/ml인 것인 방법.

청구항 78

제62항 내지 제77항 중 어느 하나의 항에 있어서, 용액은 수용액인 것인 방법.

청구항 79

제62항 내지 제78항 중 어느 하나의 항에 있어서, 조성물은 약 2°C~약 8°C에서 점증된 용액을 형성하는 것인 방법.

청구항 80

제62항 내지 제79항 중 어느 하나의 항에 있어서, 조성물은 약 3°C~8°C를 초과하는 온도로 가온하는 경우 비점증된 용액으로 되돌아가는 것인 방법.

청구항 81

제62항 내지 제80항 중 어느 하나의 항에 있어서, 점증된 용액은 비점증된 용액과 비교시 보다 내분해성을 갖는 것인 방법.

청구항 82

제62항 내지 제81항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물을 피하 투여하는 것인 방법.

청구항 83

제82항에 있어서, 피하 투여는 주사기에 의해 달성하는 것인 방법.

청구항 84

제83항에 있어서, 주사기 상의 바늘의 게이지는 약 20~약 30인 것인 방법.

청구항 85

제62항 내지 제84항 중 어느 하나의 항에 있어서, 포유동물에게 방사선 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 86

제62항 내지 제85항 중 어느 하나의 항에 있어서, 포유동물에게 추가의 화학요법제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 87

제62항 내지 제86항 중 어느 하나의 항에 있어서, 포유동물은 인간인 것인 방법.

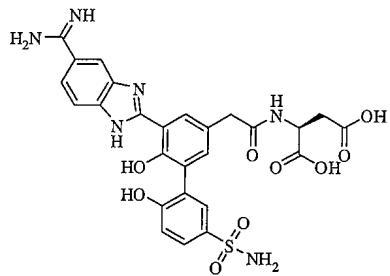
청구항 88

제62항 내지 제87항 중 어느 하나의 항에 있어서, 포유동물은 인간이 아닌 것인 방법.

청구항 89

암 및/또는 혈전색전증 질환을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 포유동물에게 약 8.0~약 9.5의 pH를 갖는, 수중 용해된 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법:

[화학식 I]



청구항 90

제89항에 있어서, 조성물은 100 cps 미만의 점도를 갖는 용액, 겔 또는 100 cps 초과의 점도를 갖는 용액의 형태로 존재하는 것인 방법.

청구항 91

제89항 또는 제90항에 있어서, 조성물은 염기, 이의 염 또는 이들의 조합물을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 92

제91항에 있어서, 염기는 수산화나트륨인 것인 방법.

청구항 93

제89항 내지 제92항 중 어느 하나의 항에 있어서, 조성물은 완충제를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 94

제93항에 있어서, 완충제는 알칼리 인산염, 또는 유기산 염, 무기산 염 또는 아미노산 염인 것인 방법.

청구항 95

제93항에 있어서, 완충제는 시트르산염, 탄산염, 아세트산염, 인산염, 트리에탄올아민, 트로메타민 및 글루탐산 염인 것인 방법.

청구항 96

제93항에 있어서, 완충제는 트로메타민인 것인 방법.

청구항 97

제89항 내지 제96항 중 어느 하나의 항에 있어서, pH는 약 8.2~9.3인 것인 방법.

청구항 98

제89항 내지 제96항 중 어느 하나의 항에 있어서, pH는 약 8.4~9.1인 것인 방법.

청구항 99

제89항 내지 제96항 중 어느 하나의 항에 있어서, pH는 약 8.5~9.0인 것인 방법.

청구항 100

제89항 내지 제96항 중 어느 하나의 항에 있어서, pH는 약 8.6~8.9인 것인 방법.

청구항 101

제89항 내지 제100항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 30 mg/ml 초과인 것인 방법.

청구항 102

제89항 내지 제100항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 60 mg/ml 초과인 것인 방법.

청구항 103

제89항 내지 제100항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 90 mg/ml 초과인 것인 방법.

청구항 104

제89항 내지 제100항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 120 mg/ml인 것인 방법.

청구항 105

제89항 내지 제104항 중 어느 하나의 항에 있어서, 용액은 수용액인 것인 방법.

청구항 106

제89항 내지 제105항 중 어느 하나의 항에 있어서, 조성물은 약 2°C~약 8°C에서 점증된 용액을 형성하는 것인 방법.

청구항 107

제89항 내지 제106항 중 어느 하나의 항에 있어서, 조성물은 약 3°C~8°C를 초과하는 온도로 가온하는 경우 비 점증된 용액으로 되돌아가는 것인 방법.

청구항 108

제89항 내지 제107항 중 어느 하나의 항에 있어서, 점증된 용액은 비교시 보다 내분해성을 갖는 것인 방법.

청구항 109

제89항 내지 제108항 중 어느 하나의 항에 있어서, 암은 전립선암, 췌장암, 유방암, 결장직장암, 폐암 및 흑색 종 중에서 선택하는 것인 방법.

청구항 110

제89항 내지 제109항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물은 피하 투여하는 것인 방법.

청구항 111

제110항에 있어서, 피하 투여는 주사기에 의해 달성하는 것인 방법.

청구항 112

제111항에 있어서, 주사기 상의 바늘의 게이지는 약 20~약 30인 것인 방법.

청구항 113

제89항 내지 제112항 중 어느 하나의 항에 있어서, 포유동물에게 방사선 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 114

제89항 내지 제113항 중 어느 하나의 항에 있어서, 포유동물에게 화학요법제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 115

제89항 내지 제114항 중 어느 하나의 항에 있어서, 포유동물은 인간인 것인 방법.

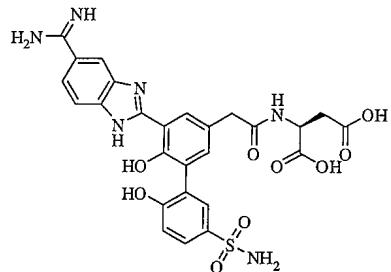
청구항 116

제89항 내지 제115항 중 어느 하나의 항에 있어서, 포유동물은 인간이 아닌 것인 방법.

청구항 117

종양 혈관형성을 조절하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 포유동물에게 약 8.0~약 9.5의 pH를 갖는, 수중 용해된 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법:

[화학식 I]

**청구항 118**

제117항에 있어서, 조성물은 100 cps 미만의 점도를 갖는 용액, 겔 또는 100 cps 초과의 점도를 갖는 용액의 형태로 존재하는 것인 방법.

청구항 119

제117항 또는 제118항에 있어서, 조성물은 종양 부위에 투여하는 것인 방법.

청구항 120

제117항 내지 제119항 중 어느 하나의 항에 있어서, 조성물은 염기, 이의 염 또는 이들의 조합물을 추가로 포함하는 방법.

청구항 121

제120항에 있어서, 염기는 수산화나트륨인 것인 방법.

청구항 122

제117항 내지 제121항 중 어느 하나의 항에 있어서, 조성물은 완충제를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 123

제122항에 있어서, 완충제는 알칼리 인산염, 또는 유기산 염, 무기산 염 또는 아미노산 염인 것인 방법.

청구항 124

제122항에 있어서, 완충제는 시트르산염, 탄산염, 아세트산염, 인산염, 트리에탄올아민, 트로메타민 및 글루탐산염인 것인 방법.

청구항 125

제122항에 있어서, 완충제는 트로메타민인 것인 방법.

청구항 126

제117항 내지 제125항 중 어느 하나의 항에 있어서, pH는 약 8.2~9.3인 것인 방법.

청구항 127

제117항 내지 제125항 중 어느 하나의 항에 있어서, pH는 약 8.4~9.1인 것인 방법.

청구항 128

제117항 내지 제125항 중 어느 하나의 항에 있어서, pH는 약 8.5~9.0인 것인 방법.

청구항 129

제117항 내지 제125항 중 어느 하나의 항에 있어서, pH는 약 8.6~8.9인 것인 방법.

청구항 130

제117항 내지 제129항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 30 mg/ml 초과인 것인 방법.

청구항 131

제117항 내지 제129항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 60 mg/ml 초과인 것인 방법.

청구항 132

제117항 내지 제129항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 90 mg/ml 초과인 것인 방법.

청구항 133

제117항 내지 제129항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 120 mg/ml인 것인 방법.

청구항 134

제117항 내지 제133항 중 어느 하나의 항에 있어서, 용액은 수용액인 것인 방법.

청구항 135

제117항 내지 제134항 중 어느 하나의 항에 있어서, 조성물은 약 2°C~약 8°C에서 점증된 용액을 형성하는 것인 방법.

청구항 136

제117항 내지 제135항 중 어느 하나의 항에 있어서, 조성물은 약 3°C~8°C를 초과하는 온도로 가온하는 경우 비점증된 용액으로 되돌아가는 것인 방법.

청구항 137

제117항 내지 제136항 중 어느 하나의 항에 있어서, 점증된 용액은 비점증된 용액과 비교시 보다 내분해성을 갖는 것인 방법.

청구항 138

제117항 내지 제137항 중 어느 하나의 항에 있어서, 조성물은 피하 투여하는 것인 방법.

청구항 139

제138항에 있어서, 피하 투여는 주사기에 의해 달성하는 것인 방법.

청구항 140

제139항에 있어서, 주사기 상의 바늘의 게이지는 약 20~약 30인 것인 방법.

청구항 141

제117항 내지 제140항 중 어느 하나의 항에 있어서, 포유동물에게 방사선 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 142

제117항 내지 제141항 중 어느 하나의 항에 있어서, 포유동물에게 화학요법제를 투여하는 단계를 추가로 포함하-

는 방법.

청구항 143

제117항 내지 제142항 중 어느 하나의 항에 있어서, 포유동물은 인간인 것인 방법.

청구항 144

제117항 내지 제143항 중 어느 하나의 항에 있어서, 포유동물은 인간이 아닌 것인 방법.

청구항 145

응고 캐스케이드를 조절하는 방법으로서, 포유동물에게 인자 VIIa의 조절물질을 투여하는 단계를 포함하고, 인자 VIIa의 조절물질의 경우 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 표시되는 C_{\max} 대 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 표시되는 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 비는 약 1:15 미만인 것인 방법.

청구항 146

제145항에 있어서, 인자 VIIa의 조절물질은 용액의 형태로 투여하는 것인 방법.

청구항 147

제146항에 있어서, 용액은 수용액인 것인 방법.

청구항 148

제145항 내지 제147항 중 어느 하나의 항에 있어서, 인자 VIIa의 조절물질은 피하 투여하는 것인 방법.

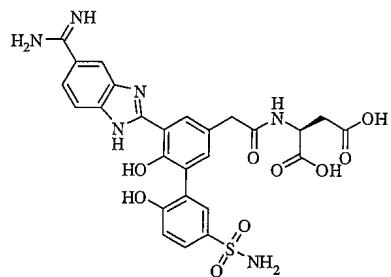
청구항 149

제145항 내지 제148항 중 어느 하나의 항에 있어서, 인자 VIIa의 조절물질은 1000 amu 미만의 분자량을 갖는 것인 방법.

청구항 150

제145항 내지 제149항 중 어느 하나의 항에 있어서, 인자 VIIa의 조절물질은 하기 화학식 I의 구조를 갖는 것인 방법:

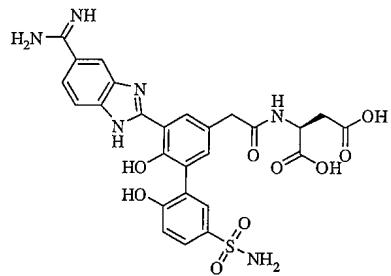
[화학식 I]



청구항 151

화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 조제하는 방법으로서, 화학식 I의 화합물의 수용액과 완충제 및 하나 이상의 pH 조절제를 혼합시키는 단계 및 조성물의 pH가 약 8.0~약 9.5에 도달할 때까지 조성물의 pH를 조절하는 단계를 포함하는 것인 방법:

[화학식 I]



청구항 152

제151항에 있어서, 완충제는 알칼리 인산염, 또는 유기산 염, 무기산 염 또는 아미노산 염인 것인 방법.

청구항 153

제151항에 있어서, 완충제는 시트르산염, 탄산염, 아세트산염, 인산염, 트리에탄올아민, 트로메타민 및 글루탐 산염인 것인 방법.

청구항 154

제151항에 있어서, 완충제는 트로메타민인 것인 방법.

청구항 155

제151항 내지 제154항 중 어느 하나의 항에 있어서, pH 조절제는 염기, 산 또는 이들의 조합물인 것인 방법.

청구항 156

제155항에 있어서, 염기는 수산화나트륨인 것인 방법.

청구항 157

제156항에 있어서, 수산화나트륨의 노르말 농도는 약 2 N인 것인 방법.

청구항 158

제155항에 있어서, 산은 염산 용액인 것인 방법.

청구항 159

제158항에 있어서, 염산의 노르말 농도는 약 1 N인 것인 방법.

청구항 160

제151항 내지 제159항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 30 mg/ml 초과인 것인 방법.

청구항 161

제151항 내지 제159항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 60 mg/ml 초과인 것인 방법.

청구항 162

제151항 내지 제159항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 90 mg/ml 초과인 것인 방법.

청구항 163

제151항 내지 제159항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 120 mg/ml인 것인 방법.

청구항 164

제151항 내지 제163항 중 어느 하나의 항에 있어서, pH는 약 8.2~9.3인 것인 방법.

청구항 165

제151항 내지 제163항 중 어느 하나의 항에 있어서, pH는 약 8.4~9.1인 것인 방법.

청구항 166

제151항 내지 제163항 중 어느 하나의 항에 있어서, pH는 약 8.5~9.0인 것인 방법.

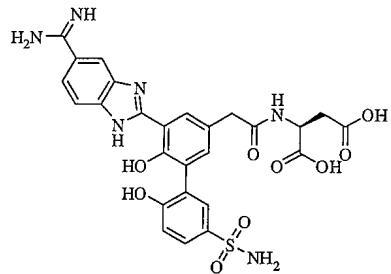
청구항 167

제151항 내지 제163항 중 어느 하나의 항에 있어서, pH는 약 8.6~8.9인 것인 방법.

청구항 168

약 8.0~약 9.5의 pH를 갖는, 수중 용해된 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 투여하기 위한, 주사기를 포함하는 장치:

[화학식 I]

**청구항 169**

제168항에 있어서, 주사기 상의 바늘의 게이지는 약 20~약 30인 것인 장치.

청구항 170

제168항에 있어서, pH는 약 8.2~9.3인 것인 장치.

청구항 171

제168항에 있어서, pH는 약 8.4~9.1인 것인 장치.

청구항 172

제168항에 있어서, pH는 약 8.5~9.0인 것인 장치.

청구항 173

제168항 내지 제172항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 30 mg/ml 초과인 것인 장치.

청구항 174

제168항 내지 제172항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 60 mg/ml 초과인 것인 장치.

청구항 175

제168항 내지 제172항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 90 mg/ml 초과인 것인 장치.

청구항 176

제168항 내지 제172항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 120 mg/ml인 것인 장치.

명세서

기술분야

[0001] 관련 출원

본 출원은 미국 가출원 번호 제60/980,386호(2007년 10월 16일 출원)를 우선권으로 주장하며, 이는 본원에 참고 인용된다.

[0003] 발명의 분야

본원에 기술되는 것은 응고 인자 VIIa 및/또는 TF: 인자 VIIa 복합체를 억제함으로써 암을 비롯한 종식성 질환 및 혈전색전증 질환을 치료하기 위한 조성물 및 방법이다.

배경기술

[0005] 인자 VII(FVII)의 주요 역할은 조직 인자(TF)와 함께 응고 과정을 개시하는 것이다. 일단 TF와 결합하면, FVII는 FVIIa로 활성된다.

[0006] 암에 있어서, TF-FVIIa 복합체는 체장암, 위암, 유방암, 폐암, 전립선암, 난소암 및 결장암에서 엄청나게 발견되며 혈관형성, 종양의 성장 및 침윤을 용이하게 하는 일련의 생리적 과정을 촉발시킨다. 동물 모델에서 확인된 바와 같이, 인자 VIIa의 억제제는 종양의 성장 및 전이를 차단한다.

발명의 내용

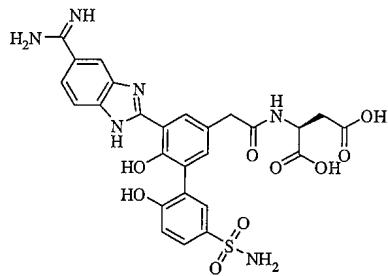
[0007] 발명의 개요

본원에 기술되는 것은 수중(다른 약학적으로 허용되는 유기 용매는 선택성임)에 용해된 화학식 I의 화합물의 조성물이며, 이 조성물은 약 8.0~9.5의 pH를 갖는다. pH는 염기 및/또는 완충제의 첨가에 의해 임의로 얻어진다. 조성물 내 추가의 임의 성분은 결정화 방지제이다. 이러한 조성물은 10°C의 실온, 5°C의 실온 이내를 비롯한 15°C의 주위 온도 (또는 실온) 이내에서 비점성 수용액의 형태로 존재한다. 따라서, 실온에서 또는 대량 실온에서, 이러한 조성물은, 예를 들어 좁은 내경 바늘(narrow bore needle)을 통하여 인간 환자에게 피하로 용이하게 투여 가능하다. 따라서, 조성물의 점도 및 pH는 자극 또는 다른 바람직하지 않은 부작용을 유발하는 일 없이 인간 환자에게 피하 투여하는데 적당하도록 존재한다. 일부 구체예에서, 조성물의 점도는 그 온도가 실온에서 감소함에 따라 증가한다. 게다가, 냉동처리시(조성물을 냉각시키는 임의의 수단을 포함하는 것으로서 광범위하게 기술됨), 이러한 조성물은 겔 조성물(즉, 1000 cps 이상; 일부 구체예에서, 2500 cps 이상; 일부 구체예에서, 5000 cps 이상; 및 일부 구체예에서, 10,000 cps 이상의 점도)을 포함하는 점증된(thickened) 조성물을 형성한다. 이러한 점증 형태에서, 조성물은 비점증 형태에서보다 분해에 대해 더욱 안정하고, 화학식 I의 화합물은 용해된 채로 남게 된다(즉, 용액으로부터 침전 또는 결정화되지 않음). 게다가, 냉동처리로부터 조성물을 제거시, 조성물은 비점증된 용액을 재형성하고 화학식 I의 화합물은 용해된 채로 남게 된다(즉, 좁은 내경 바늘을 통한 피하 투여에 적당함). 일부 구체예에서는, 진탕 또는 다른 형태의 교반을 사용하여 이러한 상 전이를 가속시킨다. 게다가, 이러한 조성물은 경우에 따라 조성물의 온도를 조절함으로써 필요에 따라 가역적으로 점증된 제제 및 비점증된 용액을 형성한다. 따라서, 화학식 I의 화합물의 이러한 조성물은 (비침전된 점성이 있는 용액/겔의 형태로) 냉동처리시 장기간 보관되고 안정성을 지니면서 실온에서 또는 실온 정도에서 피하 투여되는 제제로서 이의 용도를 그대로 유지한다.

[0009] 본원에 개시되는 것은, 일부 구체예에서, 약 8.0~약 9.5의 pH를 갖는, 수중 용해된 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 조성물이다:

[0010]

[화학식 I]



[0011]

[0012]

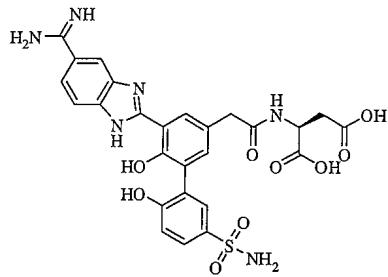
일부 구체예에서, 용액은 100 cps 미만의 점도를 갖고, 젤, 또는 100 cps 초과의 점도를 갖는다. 일부 구체예에서, 조성물은 염기, 이의 염 또는 이들의 조합물을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 염기는 수산화나트륨이고, 일부 구체예에서, 조성물은 완충제를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 완충제는 알칼리 인산염, 또는 유기산 염, 무기산 염 또는 아미노산 염이다. 일부 구체예에서, 완충제는 시트르산염, 탄산염, 아세트산염, 인산염, 트리에탄올아민, 테오메타민 및 글루탐산염이다. 일부 구체예에서, 완충제는 트로메타민이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.0~약 9.5이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.2~9.3이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.4~9.1이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.5~9.0이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.6~8.9이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 30 mg/ml 초과이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 60 mg/ml 초과이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 90 mg/ml 초과이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 120 mg/ml이다. 일부 구체예에서, 조성물은 용액의 형태로 존재한다. 일부 구체예에서, 용액은 수용액이다. 일부 구체예에서, 조성물은 형성한다. 일부 구체예에서, 용액은 약 2°C~약 8°C에서 100 cps 미만의 점도를 갖고, 젤, 또는 100 cps 초과의 점도를 갖는다. 일부 구체예에서, 조성물은 약 3°C~8°C를 초과하는 온도로 가온하는 경우 비점증된 용액으로 되돌아간다. 일부 구체예에서, 점증된 용액은 비점증된 용액과 비교시 보다 내분해성을 갖는다.

[0013]

본원에 개시된 것은, 일부 구체예에서, 염기 또는 이의 염, 및 수중 용해된 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 조성물이고, 이 조성물은 약 8.0~약 9.5의 pH를 갖는 용액의 형태로 존재한다:

[0014]

[화학식 I]



[0015]

[0016]

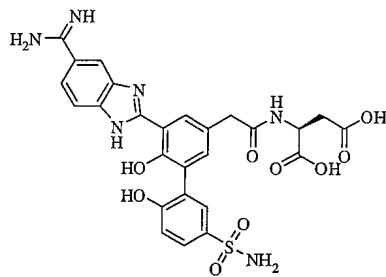
일부 구체예에서, 용액은 100 cps 미만의 점도를 갖고, 젤, 또는 100 cps 초과의 점도를 갖는다. 일부 구체예에서, 염기는 수산화나트륨이다. 일부 구체예에서, 조성물은 완충제를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 약학적으로 허용되는 완충제는 알칼리 인산염, 또는 유기산 염, 무기산 염 또는 아미노산 염이다. 일부 구체예에서, 약학적으로 허용되는 완충제는 시트르산염, 탄산염, 아세트산염, 인산염, 트리에탄올아민, 트로메타민 및 글루탐산염이다. 일부 구체예에서, 완충제는 트로메타민이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.0~약 9.5이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.2~9.3이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.4~9.1이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.5~9.0이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.6~8.9이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 30 mg/ml 초과이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 60 mg/ml 초과이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 90 mg/ml 초과이다. 일부 구체예에서, 조성물은 용액의 형태로 존재한다. 일부 구체예에서, 용액은 수용액이다. 일부 구체예에서, 조성물은 형성한다. 일부 구체예에서, 용액은 약 2°C~약 8°C에서 100 cps 미만의 점도를 갖고, 젤, 또는 100 cps 초과의 점도를 갖는다. 일부 구체예에서, 조성물은 약 3°C~8°C를 초과하는 온도로 가온하는 경우 비점증된 용액으로 되돌아간다. 일부 구체예에서, 점증된 용액은 비점증된 용액과 비교시 보다 내분해성을 갖는다.

[0017]

본원에 개시된 것은, 일부 구체예에서, 수중 용해된 화학식 I의 화합물 및 약학적으로 허용되는 완충제를 포함

하는 조성물이고, 이 조성물은 약 8.0~약 9.5의 pH 완충제를 갖는 용액의 형태로 존재한다:

[0018] [화학식 I]



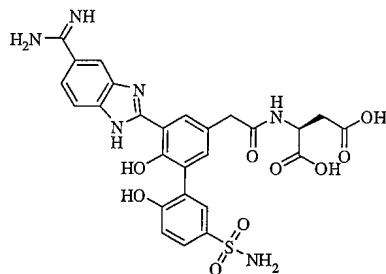
[0019]

일부 구체예에서, 용액은 100 cps 미만의 점도를 갖고, 겔, 또는 100 cps 초과의 점도를 갖는다. 일부 구체예에서, 약학적으로 허용되는 완충제는 알칼리 인산염, 또는 유기산 염, 무기산 염 또는 아미노산 염이다. 일부 구체예에서, 완충제는 시트르산염, 탄산염, 아세트산염, 인산염, 트리에탄올아민, 트로메타민 및 글루탐산염이다. 일부 구체예에서, 완충제는 트로메타민이다. 일부 구체예에서, 조성물은 염기, 이의 염 또는 이들의 조합물을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 염기는 수산화나트륨이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.0~약 9.5이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.2~9.3이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.4~9.1이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.5~9.0이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.6~8.9이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 30 mg/ml 초과이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 60 mg/ml 초과이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 90 mg/ml 초과이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 120 mg/ml이다. 일부 구체예에서, 조성물은 용액의 형태로 존재한다. 일부 구체예에서, 용액은 수용액이다. 일부 구체예에서, 조성물은 형성한다. 일부 구체예에서, 용액은 약 2°C~약 8°C에서 100 cps 미만의 점도를 갖고, 겔, 또는 100 cps 초과의 점도를 갖는다. 일부 구체예에서, 조성물은 약 3°C~8°C를 초과하는 온도로 가온하는 경우 비점증된 용액으로 되돌아간다. 일부 구체예에서, 점증된 용액은 비점증된 용액과 비교시 보다 내분해성을 갖는다.

[0021]

본원에 개시된 것은, 일부 구체예에서, 응고 캐스케이드를 조절하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 포유동물에게 약 8.0~약 9.5의 pH를 갖는, 수중 용해된 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이다:

[0022] [화학식 I]



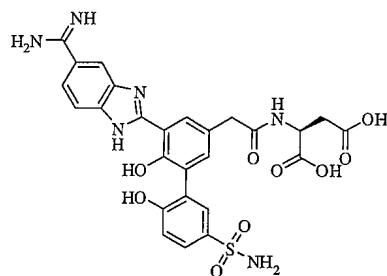
[0023]

일부 구체예에서, 용액은 100 cps 미만의 점도를 갖고, 겔, 또는 100 cps 초과의 점도를 갖는다. 일부 구체예에서, 조성물은 염기, 이의 염 또는 이들의 조합물을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 염기는 수산화나트륨이다. 일부 구체예에서, 조성물은 완충제를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 완충제는 알칼리 인산염, 또는 유기산, 무기산 또는 아미노산 염이다. 일부 구체예에서, 완충제는 시트르산염, 탄산염, 아세트산염, 인산염, 트리에탄올아민, 트로메타민 및 글루탐산염이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.0~약 9.5이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.2~9.3이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.4~9.1이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.5~9.0이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.6~8.9이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 30 mg/ml 초과이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 60 mg/ml 초과이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 90 mg/ml 초과이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 120 mg/ml이다. 일부 구체예에서, 조성물은 용액의 형태로 존재한다. 일부 구체예에서, 용액은 수용액이다. 일부 구체예에서, 조성물은 형성한다. 일부 구체예에서, 용액은 약 2°C~약 8°C에서 100 cps 미만의 점도를 갖고, 겔, 또는 100 cps 초과의 점도를 갖는다. 일부 구체예에서, 조성물은 약 3°C~8°C를 초과하는 온도로 가온하는 경우 비점증된 용액으로 되돌아간다. 일부 구체예에서, 점증된 용액은 비점증된 용액과 비교시 보다 내분해성을 갖는다. 일부 구체예에서, 화학

식 I의 화합물은 피하 투여한다. 일부 구체예에서, 피하 투여는 주사기에 의해 달성한다. 일부 구체예에서, 주사기 상의 바늘의 게이지는 약 20~약 30이다. 일부 구체예에서, 방법은 포유동물에게 방사선 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 방법은 포유동물에게 추가의 화학요법제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 포유동물은 인간이다. 일부 구체예에서, 포유동물은 인간이 아니다.

[0025] 본원에 개시된 것은, 일부 구체예에서, 암 및/또는 혈전색전증 질환을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 포유동물에게 약 8.0~약 9.5의 pH를 갖는, 수중 용해된 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이다:

[0026] [화학식 I]

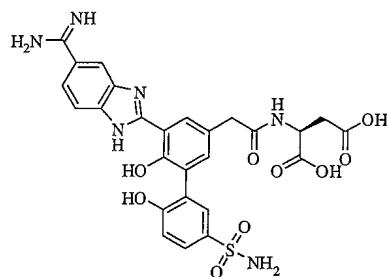


[0027]

[0028] 일부 구체예에서, 용액은 100 cps 미만의 점도를 갖고, 젤, 또는 100 cps 초과의 점도를 갖는다. 일부 구체예에서, 조성물은 염기, 이의 염 또는 이들의 조합물을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 염기는 수산화나트륨이다. 일부 구체예에서, 조성물은 완충제를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 완충제는 알칼리 인산염, 또는 유기산 염, 무기산 염 또는 아미노산 염이다. 일부 구체예에서, 완충제는 시트르산염, 탄산염, 아세트산염, 인산염, 트리에탄올아민, 트로메타민 및 글루탐산염이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.0~약 9.5이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.2~9.3이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.4~9.1이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.5~9.0이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.6~8.9이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 30 mg/ml 초과이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 60 mg/ml 초과이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 90 mg/ml 초과이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 120 mg/ml이다. 일부 구체예에서, 조성물은 용액의 형태로 존재한다. 일부 구체예에서, 용액은 수용액이다. 일부 구체예에서, 조성물은 형성한다. 일부 구체예에서, 용액은 약 2°C~약 8°C에서 100 cps 미만의 점도를 갖고, 젤, 또는 100 cps 초과의 점도를 갖는다. 일부 구체예에서, 조성물은 약 3°C~8°C를 초과하는 온도로 가온하는 경우 비점증된 용액으로 되돌아간다. 일부 구체예에서, 점증된 용액은 비점증된 용액과 비교시 보다 내분해성을 갖는다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 피하 투여한다. 일부 구체예에서, 피하 투여는 주사기에 의해 달성한다. 일부 구체예에서, 주사기 상의 바늘의 게이지는 약 20~약 30이다. 일부 구체예에서, 방법은 포유동물에게 방사선 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 방법은 포유동물에게 추가의 화학요법제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 포유동물은 인간이다. 일부 구체예에서, 포유동물은 인간이 아니다.

[0029] 본원에 개시된 것은, 일부 구체예에서, 종양 혈관형성을 조절하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 포유동물에게 약 8.0~약 9.5의 pH를 갖는, 수중 용해된 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이다:

[0030] [화학식 I]



[0031]

[0032] 일부 구체예에서, 용액은 100 cps 미만의 점도를 갖고, 젤, 또는 100 cps 초과의 점도를 갖는다. 일부 구체예에서, 조성물은 종양 부위에 투여한다. 일부 구체예에서, 조성물은 염기, 이의 염 또는 이들의 조합물을 추가로

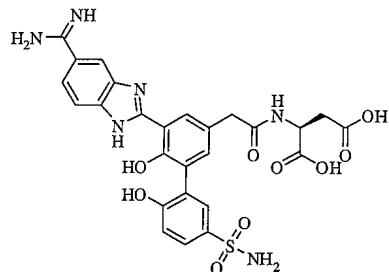
포함한다. 일부 구체예에서, 염기는 수산화나트륨이다. 일부 구체예에서, 조성물은 완충제를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 완충제는 알칼리 인산염, 또는 유기산 염, 무기산 염 또는 아미노산 염이다. 일부 구체예에서, 완충제는 시트르산염, 탄산염, 아세트산염, 인산염, 트리에탄올아민, 트로메타민 및 글루탐산염이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.0~약 9.5이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.2~9.3이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.4~9.1이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.5~9.0이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.6~8.9이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 30 mg/ml 초과이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 60 mg/ml 초과이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 90 mg/ml 초과이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 120 mg/ml이다. 일부 구체예에서, 조성물은 용액의 형태로 존재한다. 일부 구체예에서, 용액은 수용액이다. 일부 구체예에서, 조성물은 형성한다. 일부 구체예에서, 용액은 약 2°C~약 8°C에서 100 cps 미만의 점도를 갖고, 젤, 또는 100 cps 초과의 점도를 갖는다. 일부 구체예에서, 조성물은 약 3°C~8°C를 초과하는 온도로 가온하는 경우 비점증된 용액으로 되돌아간다. 일부 구체예에서, 점증된 용액은 비점증된 용액과 비교시 보다 내분해성을 갖는다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 피하 투여한다. 일부 구체예에서, 피하 투여는 주사기에 의해 달성한다. 일부 구체예에서, 주사기 상의 바늘의 게이지는 약 20~약 30이다. 일부 구체예에서, 방법은 포유동물에게 방사선 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 방법은 포유동물에게 추가의 화학요법제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 포유동물은 인간이다. 일부 구체예에서, 포유동물은 인간이 아니다.

[0033]

본원에 개시된 것은, 일부 구체예에서, 응고 캐스케이드를 조절하는 방법으로서, 포유동물에게 인자 VIIa의 조절물질을 투여하는 단계를 포함하고, 인자 VIIa의 조절물질의 경우 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 표시되는 C_{\max} 대 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 표시되는 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 비는 약 1:15 미만인 것인 방법이다. 일부 구체예에서, 인자 VIIa의 조절물질은 용액의 형태로 투여한다. 일부 구체예에서, 용액은 수용액이다. 일부 구체예에서, 인자 VIIa의 조절물질은 피하 투여한다. 일부 구체예에서, 인자 VIIa의 조절물질은 1000 amu 미만의 분자량을 갖는다. 일부 구체예에서, 인자 VIIa의 조절물질은 하기 화학식 I의 구조를 갖는다:

[0034]

[화학식 I]

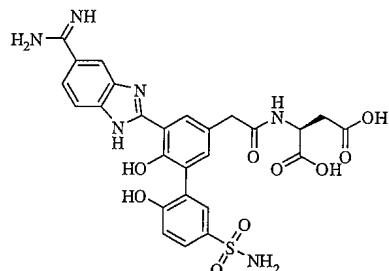


[0035]

본원에 개시된 것은, 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 조제하는 방법으로서, 하기 화학식 I의 화합물의 수용액과 완충제 및 하나 이상의 pH 조절제를 혼합하는 단계 및 조성물의 pH가 약 8.0~9.5가 될 때까지 조성물의 pH를 조절하는 단계를 포함하는 방법이다:

[0037]

[화학식 I]



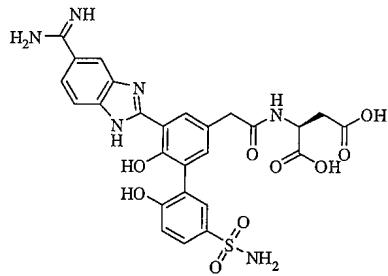
[0038]

일부 구체예에서, 완충제는 알칼리 인산염, 또는 유기산 염, 무기산 염 또는 아미노산 염이다. 일부 구체예에서, 완충제는 시트르산염, 탄산염, 아세트산염, 인산염, 트리에탄올아민, 트로메타민 및 글루탐산염이다. 일부 구체예에서, 완충제는 트로메타민이다. 일부 구체예에서, pH 조절제는 염기, 산 또는 이들의 조합물이다. 일부 구체예에서, 염기는 수산화나트륨의 용액이다. 일부 구체예에서, 수산화나트륨의 노르말 농도는 약 2

N이다. 일부 구체예에서, 산은 염산 용액이다. 일부 구체예에서, 염산의 노르말 농도는 약 1 N이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 30 mg/ml 초과이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 60 mg/ml 초과이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 90 mg/ml 초과이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 120 mg/ml이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.2~9.3이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.4~9.1이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.5~9.0이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.6~8.9이다.

[0040] 본원에 개시된 것은, 일부 구체예에서, 약 8.0~약 9.5의 pH를 갖는, 수중 용해된 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 투여하기 위한 장치로서, 이 장치는 주사기를 포함한다:

[0041] [화학식 I]



[0042]

일부 구체예에서, 주사기 상의 바늘의 게이지는 약 20~약 30이다. 본원에 개시된 것은, 일부 구체예에서, 약 8.0~약 9.5의 pH를 갖는 조성물이다. 본원에 개시된 것은, 일부 구체예에서, 약 8.2~9.3의 pH이다. 본원에 개시된 것은, 일부 구체예에서, 약 8.4~9.1의 pH이다. 본원에 개시된 것은, 일부 구체예에서, 약 8.5~9.0의 pH이다. 본원에 개시된 것은, 일부 구체예에서, 약 30 mg/ml 초과의 화학식 I의 화합물의 농도이다. 본원에 개시된 것은, 일부 구체예에서, 약 60 mg/ml 초과의 화학식 I의 화합물의 농도이다. 본원에 개시된 것은, 일부 구체예에서, 약 90 mg/ml 초과의 화학식 I의 화합물의 농도이다. 본원에 개시된 것은, 일부 구체예에서, 약 120 mg/ml의 화학식 I의 화합물의 농도이다.

[0044] 도면의 간단한 설명

[0045] 본 발명의 개시 내용의 특징은 첨부된 청구범위에 구체적으로 제시한다. 본 발명의 개시 내용의 특징 및 이점의 보다 나은 이해는 예시적 구체예가 제시되고 본원에 기술된 원리가 이용되는 하기 상세한 설명 및 첨부된 도면을 참고하여 얻게 될 것이다:

[0046] 도 1은 마우스에서 B16F10 흑색종 세포에 의한 폐 콜로니화에서 화학식 I의 화합물의 예시적 용도를 도시한 것이다.

[0047] 도 2는 C57BL 마우스에서 루이스 폐암 종양의 성장의 조절물질로서의 화학식 I의 화합물의 예시적 용도를 도시한 것이다.

[0048] 도 3은 C57BL 마우스에서 루이스 폐암 종양의 성장의 조절물질로서의 화학식 I의 화합물의 예시적 용도를 도시한 것이다.

[0049] 도 4는 MDA-MB-231 인간 유방암 세포와 반응하는 화학식 I의 화합물 및 이의 FVIIa 유도된 IL-8의 예시적 용도를 도시한 것이다.

[0050] 도 5는 시아노몰구스 원숭이에서 화학식 I의 화합물의 피하 생체이용효율의 예시예를 도시한 것이다.

[0051] 도 6은 토끼에서 데포 조성물 및 겔 조성물의 평균 혈장 농도의 예시 그래프를 도시한 것이다.

[0052] 도 7은 C57BL/6 마우스에서 화학식 I의 화합물의 혈장 농도 및 프로트롬빈 시간 변화의 예시 연구를 도시한 것이다.

[0053] 도 8은 종양에서 조직 인자 과발현에 대한 예시 IHC 데이터를 도시한 것이다.

[0054] 도 9는 원발성 췌장암에서 검출된 발현 TF와의 복합체로서 인자 VIIa의 예시예를 도시한 것이다.

[0055] 도 10은 조직 인자-FVIIa 매개된 세포 신호전달의 예시 모델을 도시한 것이다.

[0056] 도 11은 인간에서 실현된 약력학적 용량-반응의 예시 그래프를 도시한 것이다.

[0057] 발명의 상세한 설명

[0058] 특정 정의

[0059] 특정 예에서, 인자 VII(이하, "인자 VII")는 효소원(zymogen)(즉, 비활성 효소 전구체)이다. 특정 예에서, FVII는 활성 효소(예, 인자 VIIa)로 전환된다.

[0060] 특정 예에서, 혈장 응고 인자 VIIa(이하, "FVIIa")는 생체내 지혈의 조절에 참여하는 50 킬로달톤(kDa)의 혈장 세린 프로테아제이다. 특정 예에서, FVIIa는 하나 이상의 웨티드 결합의 단백질 가수분해에 의해 FVII로부터 생성된다.

[0061] 특정 예에서, 조직 인자(또한, 트롬보플라스틴으로 지칭됨, 인자 III 또는 CD 142; 이하, "TF")는 응고 캐스케이드에 참여하는 단백질이다. 특정 예에서, TF는 수용체이다. 특정 예에서, TF는 3개의 도메인을 포함한다. 특정 예에서, TF는 (a) 인자 VIIa와 결합하는 도메인(즉, 세포외 도메인); (b) 소수성 막을 횡단하는 도메인(즉, 막관통 도메인); 및 (c) TF의 신호전달 기능이 수반된 세포내 21개의 아미노산 길이의 도메인(즉, 세포질 도메인)을 포함한다. 특정 예에서, TF는 FVIIa와의 복합체를 형성한다.

[0062] 조성물과 관련하여 본원에 사용된 용어 "허용되는" 조성물 또는 성분은 치료를 받는 개체의 일반적인 건강에 대해 지속적인 불리한 효과가 없다는 것을 의미한다. 본원에 사용된 "약학적으로 허용되는" 것은 화합물의 생물학적 활성 또는 성질을 폐기시키지 않고 비교적 비독성인 담체 또는 희석제와 같은 물질을 지칭하며, 즉 이 물질은 바람직하지 않은 생물학적 효과를 야기하는 일 없이 또는 유해한 방식으로 함유된 조성물의 임의의 성분과 상호작용하는 일 없이 개체에게 투여된다.

[0063] 본원에 사용된 바와 같이, 특정한 화합물 또는 약학 조성물의 투여에 의한 특정한 질병, 질환 또는 병태의 증상의 개선은, 화합물 또는 조성물의 투여에서 기인할 수 있거나 이와 연관될 수 있는 영구적 또는 임시적, 지속적 또는 일시적인 증중도의 완화, 개시의 자연, 진행의 서행 또는 기간의 단축을 지칭한다.

[0064] "산화방지제"는, 예를 들어 부틸화된 히드록시톨루엔(BHT), 나트륨 아스코르베이트, 아스코르브산, 나트륨 메타바이설파이트 및 토코페롤을 포함한다. 특정 구체예에서, 산화방지제는 필요한 경우 화학적 안정성을 향상시킨다.

[0065] "생체이용효율"은 연구되는 동물 또는 인간의 전신 순환에 이용가능하게 되는, 본원에 개시된 화합물의 투여 용량의 백분율을 지칭한다. 정맥 투여시 약물의 총 노출량 ($AUC_{(0-\infty)}$)은 통상 100% 생체이용효율(F%)로서 규정된다. "경구 생체이용효율"은 본원에 개시된 화합물이 정맥 주사와 비교하여 약학 조성물을 경구 섭취하였을 때 일반적인 순환으로 흡수되는 정도를 나타낸다.

[0066] "혈장 농도"는 개체의 혈액의 혈장 성분 내 본원에 제공된 화합물의 농도를 나타낸다. 본원에 제공된 화합물의 혈장 농도는 대사작용과 관련된 다양성 및/또는 다른 치료제와의 가능한 상호작용으로 인해 개체마다 유의적으로 다양할 수 있음을 이해할 것이다. 본원에 개시된 일 구체예에 따라, 본원에 제공된 화합물의 혈장 농도는 개체마다 다양하다. 마찬가지로, 최대 혈장 농도(C_{max}) 또는 최대 혈장 농도에 도달하는 시간(T_{max}), 또는 혈장 농도 시간 곡선 하의 총 면적($AUC_{(0-\infty)}$)과 같은 값은 개체마다 다양할 수 있다. 이러한 다양성으로 인해, 일부 구체예에서, 본원에 제공된 화합물의 "치료적 유효량"을 구성하는데 필요한 양은 개체마다 다양하다.

[0067] "담체 물질"은 약학에서 일반적으로 사용되는 부형제를 포함하고 본원에 개시된 화합물과의 상용성 및 소정의 제형의 방출 프로파일 성질에 대한 기준을 바탕으로 선택되어야 한다. 담체 물질은, 예를 들어 바인더, 혼탁제, 분해제, 충전제, 계면활성제, 가용화제, 안정화제, 윤활제, 습윤제, 희석제 등을 포함한다. "약학적으로 상용성이 있는 담체 물질"은, 비제한적 예로서, 아카시아, 젤라틴, 콜로이드성 이산화규소, 칼슘 글리세로포스페이트, 칼슘 락테이트, 말토덱스트린, 글리세린, 마그네슘 실리케이트, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르, 나트륨 카제이네이트, 소이 레시틴, 타우로콜산, 포스포티딜콜린, 나트륨 클로라이드, 트리칼슘 포스페이트, 디칼륨 포스페이트, 셀룰로즈 및 셀룰로즈 접합체, 당류 나트륨 스테아로일 락틸레이트, 카라기닌, 모노글리세라이드, 디글리셀이드, 호화 전분 등을 포함한다.

[0068] 용어 "희석제"는 전달 전 해당 화합물을 희석시키는데 사용하는 화학적 화합물을 나타낸다.

[0069] "분산제" 및/또는 "첨도 조절제"는 액체 배지를 통해 약물의 확산 및 균일성을 제어하는 물질을 포함한다. 확산 촉진제/분산제는, 예를 들어 친수성 중합체, 전해질, Tween[®]

60 또는 80, PEG, 폴리비닐피롤리돈(PVP; Plasdone[®]

으로 시중에 공지됨), 및 탄수화물계 분산제, 예컨대 히드록시프로필 셀룰로즈(예, HPC, HPC-SL 및 HPC-L), 히드록시프로필 메틸셀룰로즈(예, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M 및 HPMC K100M), 카르복시메틸셀룰로즈 나트륨, 메틸셀룰로즈, 히드록시에틸셀룰로즈, 히드록시프로필셀룰로즈, 히드록시프로필메틸셀룰로즈 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로즈 아세테이트 스테아레이트(HPMCAS), 비결정질 셀룰로즈, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 트리에탄올아민, 폴리비닐 알콜(PVA), 비닐 피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S630), 산화에틸렌 및 포름알데히드와의 4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)-페놀 중합체(또한 틸록사폴로서 공지됨), 폴록사머(예, 산화에틸렌과 산화프로필렌의 블록 공중합체인 Pluronics F68[®]

, F88[®]

및 F108[®]

); 및 폴록사민(예, 산화프로필렌 및 산화에틸렌을 에틸렌디아민에 순차적으로 첨가함으로써 유도되는 사작용성 블록 공중합체인 Poloxamine 908[®]

으로 공지된 Tetronic 908[®]

(미국 뉴저지주 파시페니 소재의 BASF Corporation)), 폴리비닐피롤리돈 K12, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐 피롤리돈 K25 또는 폴리비닐피롤리돈 K30, 폴리비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S-630), 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜은 약 300~약 6000, 또는 약 3350~약 4000, 또는 약 7000~ 약 5400의 분자량을 가짐), 나트륨 카르복시메틸셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 폴리소르베이트-80, 나트륨 알기네이트, 검, 예컨대 검 트래거캔스 및 검 아카시아, 구아검, 크산탄검을 비롯한 크산탄, 당류, 셀룰로즈 화합물, 예컨대 나트륨 카르복시메틸셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카르복시메틸셀룰로즈, 폴리소르베이트-80, 나트륨 알기네이트, 폴리에톡시화된 소르비탄 모노라우레이트, 폴리에톡시화된 소르비탄 모노라우레이트, 포비돈, 카르보머, 폴리비닐 알콜(PVA), 알기네이트, 키토산 및 이들의 조합물 등을 포함한다. 가소제, 예컨대 셀룰로즈 또는 트리에틸셀룰로즈는 또한 분산제로서 사용된다. 리포좀 분산 및 자가-유화성 분산에 유용한 분산제는 디미리스토일 포스파티딜 콜린, 달걀로부터의 천연 포스파티딜 콜린, 달걀로부터의 천연 포스파티딜 글리세롤, 콜레스테롤 및 이소프로필 미리스테이트이다.

[0070]

"약물 흡수" 또는 "흡수"는 통상 약물이 투여된 부위로부터 차단벽을 가로질러 혈관 또는 작용 부위로의 약물의 이동 과정, 예를 들어 위장관으로부터 문맥 또는 림프계로의 약물의 이동 과정을 나타낸다. 본원에 사용된 용어 "동시 투여" 등은 선택된 치료제를 단일 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 것을 의미하고 약제가 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 또는 동일하거나 상이한 시간에 투여되는 치료 처방을 포함하는 것으로 의도된다.

[0071]

본원에 사용된 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 치료되는 질병 또는 병태의 증상 중 하나 이상을 일정한 정도로 완화시키도록 투여되는 약제 또는 화합물의 충분한 양을 나타낸다. 예를 들어, 그 결과는 징후, 증상 또는 질병의 원인, 또는 생물학적 시스템의 임의의 다른 소정의 변경의 감소 및/또는 완화이다. 예를 들어, 치료 용도를 위한 "유효량"은 과도한 부작용 없이 질병 증상에 대해 임상적으로 유의적인 감소를 제공하는데 요구되는 본원에 개시된 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 또다른 예에서, "치료적 유효량"은 표준 응고 테스트, 예컨대 프로트롬빈 시간에 의해 측정된 인자 VIIa의 억제에서 통계적으로 유의적인 증가를 생성하는데 충분한 화학식 I의 화합물의 양이다. 일 구체예에서, 임의의 개체의 경우에 적절한 "유효량"은 선량 증가 실험(dose escalation study)과 같은 기술을 이용하여 측정되며. 용어 "치료적 유효량"은, 예를 들어 예방적으로 유효량을 포함한다. 본원에 개시된 화합물의 "유효량"은 과도한 부작용 없이 소정의 약리학적 효과 또는 치료적 향상을 실현하는데 효과적인 양이다. "유효량" 또는 "치료적 유효량"은, 일부 구체예에서, 개체마다 투여되는 화합물의 대사의 변형, 연령, 체중, 개체의 일반적인 병태, 치료되는 병태, 치료되는 병태의 중증도 및 처방 의사의 판단에 따라 다양하다는 것을 이해할 것이다.

[0072]

용어 "향상하다" 또는 "향상하는"은 효능 또는 기간에 있어 소정의 효과를 증가 또는 연장하는 것을 의미한다. 따라서, 치료제의 효과를 향상시키는 것과 관련하여, 용어 "향상하는"은 효능 또는 기간에 있어 시스템 상의 다른 치료제의 효과를 증가 또는 연장시키는 능력을 나타낸다. 본원에 사용된 "향상된 유효량"은 소정의 시스템에서 또다른 치료제의 효과를 향상시키는데 충분한 양을 나타낸다. 환자에게 사용되는 경우, 이러한 용도에 효과적인 양은 질병의 중증도 및 경과, 질환 또는 병태, 종래의 치료, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및

처방 의사의 판단에 따라 달라질 것이다.

- [0073] 용어 "억제하는"은 암을 앓는 환자에서 종양의 성장, 악성화 또는 전이를 방지, 서행 또는 역행시키는 것을 포함한다.
- [0074] 용어 "키트" 및 "제조품"은 동의어로서 사용된다.
- [0075] "측정가능한 혈청 농도" 또는 "측정가능한 혈장 농도"는 투여 후 혈류에 존재하는 혈청 1 mL, 1 dL 또는 1 L 당 치료제 1 mg, 1 µg 또는 1 ng으로 통상 측정되는 혈청 또는 혈장 농도를 기술한다. 본원에 사용된 바와 같이, 측정가능한 혈장 농도는 통상 ng/mL 또는 µg/mL에서 측정된다.
- [0076] 본 발명에 사용된 용어 "조절하다"는, 예를 들어 표적의 활성의 향상, 표적의 활성의 억제, 표적의 활성의 한정 또는 표적의 활성의 연장 등을 포함하는 표적의 활성이 변화하도록 직접적으로 또는 간접적으로 표적과 상호작용하는 것을 의미한다.
- [0077] 본원에 사용된 용어 "조절물질"은 분자의 활성을 변화시키는 화합물을 나타낸다. 예를 들어, 조절물질은 조절물질의 부재 하에서의 활성 정도와 비교시 분자의 특정한 활성의 정도를 증가 또는 감소시킨다. 특정 구체예에서, 조절물질은 분자의 하나 이상의 활성의 정도를 감소시키는 조절물질이다. 특정 구체예에서, 조절물질은 분자의 하나 이상의 활성을 완전하게 방지한다. 특정 구체예에서, 조절물질은 분자의 하나 이상의 활성의 정도를 증가시키는 활성화제이다. 특정 구체예에서, 조절물질의 존재는 조절물질의 부재 하에서는 일어나지 않는 활성을 유도한다.
- [0078] "약력학적 물질"은 작용 부위에서 약물의 농도에 대하여 관찰되는 생물학적 반응을 결정하는 인자를 나타낸다.
- [0079] "약동학적 물질"은 작용 부위에서 약물의 적절한 농도의 달성을 및 유지를 결정하는 인자를 나타낸다.
- [0080] 예방적 적용에서, 본원에 기술된 화합물을 함유하는 조성물은 특정 질병, 질환 또는 병태에 대해 감수성이거나 그렇지 않은 경우 특정 질병, 질환 또는 병태의 위험이 있는 환자에게 투여된다. 그러한 양은 "예방적 유효량 또는 투여량"이 되는 것으로 결정된다. 이러한 사용에서, 정확한 양은 또한 환자의 건강 상태, 체중 등에 따라 달라진다.
- [0081] "프로드러그"는 생체내 모체 약물로 전환시키는 약제를 나타낸다. 프로드러그는 종종 유용한데, 그 이유는 일부 상황에서 이들이 모체 약물보다 투여하기에 더 용이하기 때문이다. 이들은, 일부 구체예에서, 경구 투여에 의해 생체이용효율이 있는 반면 모체 약물은 그렇지 않다. 프로드러그는, 일부 구체예에서, 모체 약물에 비해 약학 조성물에 대해 향상된 용해성을 갖는다. 프로드러그의 비제한적 예는, 일단 물 용해도가 유리한 세포 내부에서 물 용해도가 이동도에 불리하여 카르복실산, 활성 실재로 대사적으로 가수분해되는 세포막을 가로질러 전달이 용이한 에스테르("프로드러그")로서 투여되는, 본원에 기술된 화합물이 될 것이다. 프로드러그의 추가예는 산기애 결합된 짧은 펩티드(폴리아미노산)가 될 수 있는데, 여기서 펩티드는 활성 부분을 드러내도록 대사작용된다. 특정 구체예에서, 생체내 투여시, 프로드러그는 생물학적, 약학적 또는 치료적으로 더욱 활성인 화합물 형태로 화학적으로 전환된다. 특정 구체예에서, 프로드러그는 생물학적, 약학적 또는 치료적으로 활성인 화합물 형태로 하나 이상의 단계 또는 공정에 의해 효소적 대사작용된다. 프로드러그를 제조하기 위해, 약학적으로 활성인 화합물은 활성 화합물이 생체내 투여시 재생되도록 변형된다. 일부 구체예에서, 프로드러그는 약물의 대사적 안정화 또는 수송 특성을 변화시키거나, 부작용 또는 독성을 차폐하거나, 약물의 향미를 향상시키거나 또는 약물의 다른 특성 또는 성질을 변화시키도록 고안된다. 본원에 제공된 화합물은, 일부 구체예에서, 적당한 프로드러그로 유도체화된다. 생체내 투여시, 본원에 제공된 알킬카르bam산의 에스테르의 프로드러그, 예컨대 화학식 I의 화합물의 프로드러그 등은 알킬카르bam산 화합물의 모체 에스테르를 제공하도록 대사되는데, 즉 화학식 I의 화합물은 본원에 제공된 프로드러그의 생체내 대사시 형성될 것이다.
- [0082] "가용화제"는 트리아세틴, 트리에틸시트레이트, 에틸 올레이트, 에틸 카프릴레이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 도쿠세이트, 비타민 E TPGS, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, N-히드록시에틸피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필메틸셀룰로즈, 히드록시프로필 시클로덱스트린, 에탄올, n-부탄올 이소프로필 알콜, 콜레스테롤, 담즙산염, 폴리에틸렌 글리콜 200-600, 글리코푸를, 트랜스쿠톨, 프로필렌 글리콜, 및 디메틸 이소소르바이드 등과 같은 화합물을 포함한다.
- [0083] "안정화제"는 임의의 산화방지제, 완충제, 산, 보존제 등과 같은 화합물을 포함한다. 일부 구체예에서, FVIIa 조절물질 조성물은 안정화제를 포함한다. 안정화제는, 비제한적 예로서, (1) 용기, 또는 주사기 또는 유리병을 비롯한 전달 시스템에서 부형제의 상용성을 향상시키거나, (2) 화학식 I의 화합물의 안정성을 향상시키거나(예,

분해를 방지함) 또는 (3) 조성물의 안정성을 향상시키는 약제를 포함한다.

[0084] 본원에 사용된 "정상 상태"는 투여된 약물 양이 1회 복용 간격 내에 제거되는 약물의 양과 동일하여 혈장의 약물 노출이 평탄하거나 일정한 경우이다.

[0085] 본원에 사용된 용어 "개체"는 인간 포유동물 및 비인간 포유동물을 포함하는 포유동물을 의미하는데 사용된다. 용어 환자, 피험체 및 개체는 상호 혼용되어 사용된다.

[0086] "계면활성제"는 나트륨 라우릴 살레이트, 나트륨 도쿠세이트, Tween 60 또는 80, 트리아세틴, 비타민 E TPGS, 소르비탄 모노올레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트, 폴리소르베이트, 폴락소며, 담즙산염, 글리세릴 모노스테아레이트, 산화에틸렌과 산화프로필렌의 공중합체, 예컨대 Pluronic®

(BASF) 등과 같은 화합물을 포함한다. 일부 다른 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드 및 석물유, 예컨대 폴리옥시에틸렌 (60) 경화 피마자유, 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예컨대 옥톡시놀 10, 옥톡시놀 40을 포함한다. 일부 구체예에서, 계면활성제는 물리적 안정성을 향상시키기 위해 또는 기타 목적을 위해 포함된다.

[0087] 본원에 사용된 용어 "표적 활성"은 선택적 조절물질에 의해 조절될 수 있는 생물학적 활성을 나타낸다. 일정한 예시적 표적 활성은, 비제한적 예로서, 결합 친화성, 신호 전달, 효소 활성, 종양의 성장, 및 질병 또는 병태와 관련된 하나 이상의 증상의 개선을 포함한다.

[0088] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질병 또는 병태 증상을 완화, 감소, 개선시키는 것, 추가의 증상을 방지하는 것, 증상의 근원적인 대사적 원인을 개선 또는 방지하는 것, 질병 또는 병태를 억제하는 것, 예를 들어 질병 또는 병태의 발달을 저지하는 것, 질병 또는 병태를 완화시키는 것, 질병 또는 병태를 퇴화시키는 것, 질병 또는 병태에 의해 유발된 병태를 완화시키는 것, 또는 질병 또는 병태의 증상을 예방적 및 /또는 치료적으로 정지시키는 것을 포함한다.

[0089] 본원에 기술된 조성물 및 방법의 기타 목적, 특징 및 이점은 하기 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 하지만, 특정한 구체예를 제시하는 동안의 상세한 설명 및 구체적 실시예는 예시의 목적으로서만 제시되는 것임을 이해하여야 한다.

응고 캐스케이드

[0091] 응고는 응혈이 형성되는 과정 중 하나이다. 특정 예에서, 응고는 혈관에 대한 손상에 의해 개시된다. 특정 예에서, 혈소판이 손상 부위를 밀봉하기 위해 결집되고/되거나 이 부위를 보강한다(즉, 1차 지혈). 특정 예에서, 응고 인자는 혈소판의 응집을 강화시키는 섬유소 가닥을 형성한다(즉, 2차 지혈).

[0092] 특정 예에서, 혈관에 대한 손상은 조직 인자(TF) 유전자의 발현을 유도한다. 특정 예에서, TF는 FVII와의 복합체를 형성한다. 특정 예에서, TF와 FVII의 결합은 FVII의 활성화를 유도한다. 활성 FVII는 FVIIa로 지칭한다. 특정 예에서, TF/FVIIa 복합체는 비활성 효소원 인자 X의 활성 프로테아제, 인자 Xa로의 전환을 촉진한다. 특정 예에서, TF/FVIIa 복합체는 비활성 효소원 인자 IX의 활성 프로테아제, 인자 IXa로의 전환을 촉진한다. 특정 예에서, 인자 Xa는 인자 Va에 결합한다. 특정 예에서, 인자 IXa/인자 Va 복합체는 프로트롬빈을 이의 활성 형태인 트롬빈으로 전환시킨다. 특정 예에서, 트롬빈은 섬유소원을 섬유소로 전환시킨다.

[0093] 혈전증은 혈관 내 응혈 (또는 혈전)이 형성되는 것이다. 특정 예에서, 혈전의 형성은 순환계를 통한 혈액의 유동을 방해한다. 특정 예에서, 혈전증의 임상 징후(즉, 혈관 내 응혈의 형성)는 급성 심근 경색(AMI 또는 심장마비); 불안정형 협심증(UA); 및 심정맥 혈전증(즉, 하지 내 응혈의 형성; 이하, "DVT")을 포함한다. 특정 예에서, DVT의 형성은 폐색전증(PE)을 발달시킨다. 특정 예에서, PE의 발달은 치명적이다.

[0094] 특정 예에서, 혈전증은 전신에서 일어난다(즉, 혈관계 전반에 걸쳐 미세응혈이 형성됨). 전신성 혈전증은 파종된 혈관내 응고(DIC; disseminated intravascular coagulation)로서 공지된다. 특정 예에서, DIC는 바이러스 감염(예, 에볼라 바이러스에 의함), 폐혈증, 및/또는 류마티스 관절염에서 발생된다. 특정 예에서, DIC는 순환성 응고 인자를 감소시킨다. 특정 예에서, 순환성 응고 인자의 수의 감소는 다기관 부전증, 출혈, 및/또는 사망을 초래한다.

[0095] 특정 예에서, 뇌혈관 내 응혈의 형성 또는 색전폐색(embolization)은 뇌허혈 발작을 초래한다. 특정 예에서, 발작을 유발하는 인자를 촉발시키면 심장의 심방 세동 또는 심방의 비정상 박동과 아데롭성동맥경화증이 일어난 후 주요 동맥에서 혈전증이 일어나서 심장에서 뇌까지(경동맥) 초래된다.

[0096] 특정 예에서, 응고 캐스케이드는 암을 앓는 개체에서 비정상적으로 활성된다. 특정 예에서, 정맥 혈전증은 그렇지 않은 경우 건강한 개체에서 악성화의 제1 징조이다. 특정 예에서, DIC는 전립선암, 위암, 결장암, 유방암, 난소암, 폐암, 담낭암을 앓는 환자 및 흑색종을 앓는 환자에서 발달한다. 특정 예에서, 종양 세포는 TF를 갖는 막 단편을 분리시킨다. 특정 예에서, 종양 세포는 숙주 세포(예, 내피세포 및 단핵세포) 상에 TF 발현을 유도하는 가용성 물질을 생성한다.

[0097] 특정 예에서, TF는 종양 세포(예, 폐암 세포, 결장직장암 세포, 유방암 세포, 악성 흑색종 세포, 신경교종 세포, 전립선암 세포, 위암 세포 및/또는 난소암 세포) 상에 비정상적으로 발현된다. 특정 예에서, TF의 비정상 발현은 (일부 또는 전부) 신생혈관 신호전달의 개시를 유발한다. 특정 예에서, (예, 결장직장암 및 유방암에서의) 종양 세포의 악성화는 세포에서 발현되는 TF의 농도에 비례한다.

[0098] 특정 예에서, TF의 비정상 발현은 전이를 조장한다. 특정 예에서, 전이는 원발성 종양으로부터 종양 세포의 혈관이동(intravasation), 순환 동안의 생존, 미세순환 동안의 정지, 일혈(extravasation) 및 2차 부위에서의 종양의 성장을 수반한다. 특정 예에서, TF/FVIIa는 종양의 성장, 혈관형성 및 종양 전이에 요구되는 다중 종양형성 과정에 수반된다.

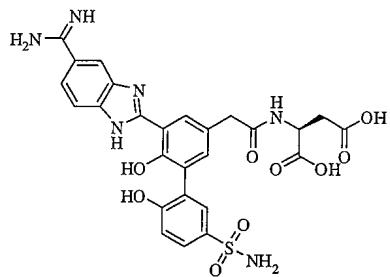
[0099] 특정 예에서, 마우스 섬유육종 세포에서 TF의 과발현은 혈관 내피세포 성장 인자(VEGF) 유전자의 상향조절 및 트롬보스폰딘 유전자의 하향조절을 유발한다. 특정 예에서, VEGF 유전자의 상향조절 및 트롬보스폰딘 유전자의 하향조절은 종양의 혈관형성을 증가시킨다. 특정 예에서, 트롬빈은 내피세포 및/또는 내피밀세포 기질 상에서 세포-세포 부착 분자 1을 상향조절함으로써 종양 세포와 혈관벽과의 상호작용을 강화시킨다. 특정 예에서, 트롬빈 생성은 내피세포 투과성을 변화시키고/시키거나 기질 분해를 상향조절함으로써 전이를 조장한다.

[0100] 특정 예에서, TF의 siRNA-매개된 놀다운(knock-down)은 시험관내 종양 세포 증식 및 회전타원체 형성에 효과가 거의 없거나 없다.

I. 화학식 I의 화합물

[0102] 본원에 기술된 것은 증식성 질환 (예, 암) 및/또는 혈전색전증 질환의 치료를 위한 인자 VIIa의 소분자 선택적 조절물질이다. 인자 VIIa의 소분자 조절물질의 구조는 다음과 같다(또한 화학식 I로서 본원에 지칭됨):

[0103] [화학식 I]



[0104] 예를 들어, 도 1에 도시된 바와 같이, 화학식 I의 화합물은 마우스에서 B16F10 흑색종 세포에 의해 폐 콜로니화를 방지한다. 이러한 실험에서, 화학식 I의 화합물은 종양 세포 접종 1.5시간 전, 그리고나서 종양 세포 접종 4.5시간 및 24시간 후에 피하 투여된다. 화학식 I의 화합물의 부재 하에(즉, 단독 매개체), 콜로니의 상당수는 대부분 접종된 마우스에서 형성되었다. 하지만, 화학식 I의 화합물의 50 mg/kg의 3x 투여 후에는, 실질적으로 더 적은 콜로니가 마우스에서 형성되었다. 3x 100 mg/kg의 더 높은 용량에서는, 콜로니의 갯수가 더욱 감소하였다. 그 결과, 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 종양 세포의 전이를 억제한다.

[0105] 또 다른 예에서, 도 2에 도시된 바와 같이, 화학식 I의 화합물은 C57BL 마우스에서 루이스 폐암 종양의 성장을 억제한다. 이 예에서, 화학식 I의 화합물은 마우스에서 종양 세포의 주입 4일 후에 피하 투여를 시작하였다(2가지 상이한 투여 스케줄을 도 2에 도시함). 도 2에서 확인할 수 있는 바와 같이, 이용된 투여 스케줄에 따라 종양 체적에서는 50% 이상이 감소($p<0.01$)하였다. 그 결과에 따르면, 화학식 I의 화합물은 종양 세포의 성장을 억제한다.

[0106] 후속 종양 억제 연구에서, 화학식 I의 화합물은 피하 투여 22.5, 45 및 90 mg/kg에서 1일 2회 투여시 C57BL 마우스에서 루이스 폐암 종양의 성장을 대략 50% 감소시켰다(도 3).

[0107] 또다른 예에서, 도 4에 도시된 바와 같이, MDA-MB-231 인간 유방암 세포를 시험관내 FVIIa의 존재 하에 항온처

리하였다. 케모카인 IL-8의 분비는 기선의 3배 이상으로 증가하였다. 1 μM 농도의 화학식 I의 화합물을 배지에 첨가시키면 FVIIa 유도된 IL-8 반응이 완전하게 폐지된다.

[0109] 또 다른 예에서, 도 5에 도시된 바와 같이, 시아노몰구스 원숭이에서 화학식 I의 화합물을 이용한 연구를 수행하였다. 이의 피하 생체이용효율을 측정하기 위해 정맥 및 피하 투여를 실시하였다. 단일 10.7 mg/kg 투여 후 테스트 화합물의 피하 생체이용효율은 138 ± 33%가 될 것으로 추정되었다. 피하 투여 후 전신 노출(AUC)에 대한 상대 표준 편차는 20.9% (n=3)였다.

[0110] 본원에 기술된 측면 중 하나는 암 치료를 위한 인자 VIIa의 소분자 조절물질, 구체적으로는 화학식 I의 화합물의 용도이다. 이러한 측면에서, 암을 앓는 인간 환자에게 화학식 I의 화합물을 함유하는 약학적으로 허용되는 조성물을 투여한다. 관련 원발성 암은 부신피질암, 항문암, 담관암, 방광암, 골암, 성인 CNS 뇌종양(신경교종, 별아교세포종, 교아세포종, 텁지교종 및 수막신경교종을 포함), 뇌전이, 유방암, 자궁경부암, 소아 비호지킨 림프종, 결장 및 직장 암, 자궁내막암, 식도암, 종양의 유임 패밀리, 안구암, 담낭암, 위장관계 유암종, 위장관계 기질 종양, 임신영양모세포병, 혈액 종양, 호지킨병, 카포시 육종, 신장암, 후두 및 하인두 암, 급성 림프성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 소아 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 간암, 폐암, 폐 유암종, 비호지킨 림프종, 남성 유방암, 악성 중피종, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 비강 및 부비동 암, 비강인두암, 신경아세포종, 구강 및 구강인두 암, 골육종, 난소암, 혀암, 부갑상선암, 음경암, 뇌하수체 종양, 전립선암, 망막아종, 횡문근육종, 침샘암, 육종(골육종 및 횡문근육종), 흑색종 피부암, 비흑색종 피부암, 위암, 고환암, 흉선암, 갑상선암, 자궁육종, 질암, 외음부암 및 발렌슈트롬 거대글로불린혈증을 포함한다. 관련 전이성 종양은 골전이, 뇌전이, 간전이, 폐전이 및 연조직 전이를 포함한다. 일 구체예에서, 암은 폐암, 결장직장암, 유방암, 악성 흑색종, 난소암 및 혀암 중에서 선택된다.

[0111] 암의 치료는 종양의 크기 성장을 억제하는 것, 종양과 관련된 혈관형성을 억제하는 것, 및/또는 전이를 억제하는 것을 포함한다.

[0112] 또한, 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 인자 VIIa의 활성이 질병 또는 병태의 증후학 또는 중증도에서 기인하는 환자를 치료하는데 사용된다. 또한, 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 TF-FVIIa 복합체의 형성이 질병 또는 병태의 증후학 또는 중증도에서 기인하는 환자를 치료하는데 사용된다. 치료 방법은 인자 VIIa의 활성의 조절물질로서 작용하는 화학식 I의 화합물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0113] 본원에 기술된 화합물을 함유하는 조성물은 예방적 및/또는 처치적 치료를 위해 투여된다. 처치 적용에서, 조성물은 질병, 질환 또는 병태의 증상을 치료하거나 또는 적어도 부분적으로 정지시키는데 충분한 양으로 질병, 병태 또는 질환으로 이미 고통받는 환자에게 투여된다. 이러한 용도에 효과적인 양은 중증도 및 질병, 질환 또는 병태의 경과, 종래의 치료, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 처방 의사의 판단에 따라 달라질 것이다.

[0114] 일부 구체예에서, 환자의 병태가 개선되지 않는 경우에, 환자의 질병 또는 병태의 증상을 개선 또는 그렇지않은 경우 제어 또는 제한하기 위해, 의사의 재량 하에 화합물 투약을 환자의 수명 동안 전반에 걸치는 것을 포함하여 만성적으로, 즉 연장된 시간 동안 투여한다.

[0115] 다른 구체예에서, 환자의 상태가 개선되는 경우에, 의사의 재량 하에 화합물을 연속적으로 투여한다. 추가의 구체예에서, 투여되는 약물의 용량을 특정 시간 동안 일시적으로 감소시키거나 일시적으로 중지한다(즉, "약물 휴식기"(drug holiday)). 약물 휴식기의 기간은, 예를 들어 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 35일, 50일, 70일, 100일, 120일, 150일, 180일, 200일, 250일, 280일, 300일, 320일, 350일 및 365일을 포함하여 2일 내지 1년으로 다양하다. 다른 구체예에서, 약물 휴식기 동안의 투여량 감소는, 예를 들어 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 및 약 100%를 포함하여 약 10%~약 100%이다.

[0116] 일단 환자의 병태가 개선되면, 필요하다면 유지 용량을 투여한다. 결과적으로, 투여 용량 또는 빈도, 또는 둘다를, 증상의 작용으로서, 개선된 질병, 질환 또는 병태를 유지시키는 수준으로 감소시킬 수 있다. 하지만, 환자는 임의의 증상 재발을 기초로 장기간의 간헐적 치료를 요청할 수 있다.

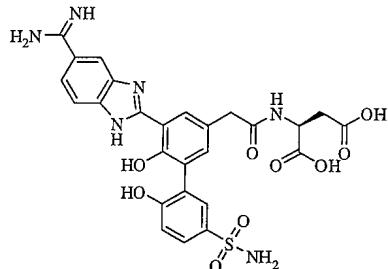
II. 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학 조성물

[0118] 본원에 제공되는 것은 본원에 기술된 화합물, 및 약학적으로 허용되는 희석제(들), 부형제(들) 또는 담체(들)을 포함하는 약학 조성물이다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 조합 치료에서와 같이 본원에 기술된 화합물이 다른 활성 성분과 혼합된 약학 조성물로서 투여된다. 일부 구체예에서, 약학 조성물은 다른 약제 또는

의약제, 담체, 보조제, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용액 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염, 및/또는 완충제를 포함한다. 다른 구체예에서, 약학 조성물은 또한 다른 치료적으로 유용한 물질을 함유한다.

[0119] 본원에 제시되는 것은 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 조성물이다.

[0120] [화학식 I]



[0121]

[0122] 일부 구체예에서, 조성물은 약 1~약 100 mM의 화학식 I의 화합물 농도를 갖는다. 일부 구체예에서, 조성물은 약 10~약 90 mM의 화학식 I의 화합물 농도를 갖는다. 일부 구체예에서, 조성물은 약 20~80 mM의 화학식 I의 화합물 농도를 갖는다. 일부 구체예에서, 조성물은 약 30~70 mM의 화학식 I의 화합물 농도를 갖는다. 일부 구체예에서, 조성물은 약 40~60 mM의 화학식 I의 화합물 농도를 갖는다. 일부 구체예에서, 조성물은 약 50~80 mM의 화학식 I의 화합물 농도를 갖는다. 일부 구체예에서, 조성물은 약 1~5 mM의 화학식 I의 화합물 농도를 갖는다.

[0123] 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 30 mg/ml 초과이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 60 mg/ml 초과이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 90 mg/ml 초과이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 120 mg/ml이다.

[0124] 일부 구체예에서, 조성물은 염기, 이의 염 또는 이들의 조합물을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 염기는 수산화나트륨이다.

[0125] 일부 구체예에서, 조성물은 완충제를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 완충제는 알칼리 인산염, 또는 유기산 염, 무기산 염 또는 아미노산 염이다. 일부 구체예에서, 완충제는 시트르산염, 탄산염, 아세트산염, 인산염, 트리에탄올아민(또한 TEA로서 공지됨), 트로메타민(또한 TRIS로서 공지됨) 및 글루탐산염이다.

[0126] 일부 구체예에서, 완충제는 트로메타민이다. 트로메타민은 화학식 2-아미노-2-히드록시메틸-1,3-프로판디올을 갖는다. 이것은 조성물을 약 7~약 9 범위의 pH로 완충하는데 사용될 수 있는 약한 알칼리성 화학적 화합물이다.

[0127] 일부 구체예에서, 하나 이상의 완충제가 본 발명의 내용의 조성물에 사용되는 경우, 이는 예를 들어 약학적으로 허용되는 매개체와 조합되며 예를 들어 약 0.1%~약 20%, 약 0.5%~약 10% 범위의 양으로 최종 조성물 내에 존재한다. 일 구체예에서, 완충제의 양은 조성물의 pH가 신체의 천연 완충계를 방해하지 않도록 하는 양이다. 일부 구체예에서, 조성물 내 존재하는 완충제의 농도는 약 5 mM~약 200 mM이다. 일부 구체예에서, 조성물 내 존재하는 완충제의 농도는 약 20 mM~약 100 mM이다.

[0128] 일부 구체예에서, 조성물의 pH는 자극 또는 다른 바람직하지 않은 부작용을 유발하는 일 없이 인간 환자에게 피하 투여하는데 적당한 것이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.0~약 9.5이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.2~9.3이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.4~9.1이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.5~9.0이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.6~8.9이다.

[0129] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 약학 조성물은 약 1일 이상, 약 2일 이상, 약 3일 이상, 약 4일 이상, 약 5일 이상, 약 6일 이상, 약 1주 이상, 약 2주 이상, 약 3주 이상, 약 4주 이상, 약 5주 이상, 약 6주 이상, 약 7주 이상, 약 8주 이상, 약 1개월 이상, 약 2개월 이상, 약 3개월 이상, 약 4개월 이상, 약 5개월 이상 또는 약 6개월 이상 중 임의의 기간에 걸쳐 pH 또는 화합물 분해 중 하나 이상에 대하여 안정하다. 다른 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은 약 1주 이상의 임의의 기간에 걸쳐 pH 또는 화합물 분해 중 하나 이상에 대해 안정하다. 또한 본원에 기술되는 것은 약 1개월 이상의 임의의 기간에 걸쳐 pH 또는 화합물 분해 중 하나 이상에 대해 안정한 조성물이다.

[0130] 일부 구체예에서, 조성물은 수용액의 형태로 존재한다. 일부 구체예에서, 조성물의 점도는 인간 환자에게 피하

투여하기에 적당한 것이다. 일부 구체예에서, 조성물은 15°C의 주변 온도(즉, 실온) 내에서 비점성 수용액의 형태로 존재한다. 일부 구체예에서, 조성물은 10°C의 실온 내에서 비점성 수용액의 형태로 존재한다. 일부 구체예에서, 조성물은 5°C의 실온 내에서 비점성 수용액의 형태로 존재한다.

[0131] 일부 구체예에서, 조성물은 투명한 용액이다(예를 들어, 용액 내에는 관찰되는 침전물이 없음). 일부 구체예에서, 조성물의 색조는 호박색이다.

[0132] 일부 구체예에서, 조성물의 점도는 온도가 실온에서부터 감소함에 따라 증가한다. 일부 구체예에서, 조성물의 점도는 조성물의 온도가 약 2°C~약 8°C(예, 냉장고 온도)인 경우 증가한다. 일부 구체예에서, 조성물은 점증된 용액의 형태(예, 젤, 반고체, 페이스트 또는 젤리)로 존재한다. 일부 구체예에서, 조성물은 비점성 수용액과 비교하였을 때 점증된 용액으로 존재하는 경우 내분해성을 갖는다(즉, 안정함). 일부 구체예에서, 비점성 수용액과 비교하였을 때 점증된 용액에는 보다 많은 비율의 화학식 I의 화합물이 용해된 상태로 남는다(즉, 용액으로부터 침전하거나 결정화되지 않음). 일부 구체예에서, 점증된 용액은 장기간 저장할 수 있다. 일부 구체예에서, 점증된 용액은 비점성 수용액과 비교하였을 때 증가된 안정성을 갖는다.

[0133] 일부 구체예에서, 조성물은 젤의 형태로 존재한다. 일부 구체예에서, 조성물의 점도는 1000 cps 이상이다. 일부 구체예에서, 조성물의 점도는 2500 cps 이상이다. 일부 구체예에서, 조성물의 점도는 5000 cps 이상이다. 일부 구체예에서, 조성물의 점도는 10,000 cps 이상이다. 일부 구체예에서, 본원에 제시되는 조성물의 점도는 임의의 적당한 방식으로 측정된다. 예를 들어, 일부 구체예에서, LVDV-II+CP Cone Plate Viscometer 및 Cone Spindle CPE-40이 본원에 기술된 조성물의 점도를 계산하는데 이용된다.

[0134] 일부 구체예에서, 점증된 용액은 불투명 반고체 덩어리이다. 일부 구체예에서, 점증된 용액의 색조는 연황색이다.

[0135] 일부 구체예에서, 약 2°C~약 8°C 이상으로 온도가 증가하면 조성물이 비점성 수용액으로 되돌아가게 된다(즉, 좁은 내경 바늘을 통한 피하 투여에 적당함). 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 비점성 수용액으로 되돌아간 후 용액에 용해된 상태로 남는다. 일부 구체예에서, 온도는 임의의 적당한 방식(예, 마찰, 진탕, 교반, 열 적용)에 의해 증가한다.

[0136] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은 인간 환자에게 피하로 용이하게 투여할 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은 약 20(즉, 공칭 외경이 0.902 mm임) 내지 약 33(즉, 공칭 외경이 0.203 mm임)의 게이지를 갖는 바늘에 의해 인간 환자에게 피하로 용이하게 투여할 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은 약 22(즉, 공칭 외경은 0.711 mm임) 내지 약 31(즉, 공칭 외경은 0.254 mm임)의 게이지를 갖는 바늘에 의해 인간 환자에게 피하로 용이하게 투여할 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은 약 24(즉, 공칭 외경은 0.559 mm임) 내지 약 29(즉, 공칭 외경은 0.330mm임)의 게이지를 갖는 바늘에 의해 인간 환자에게 피하로 용이하게 투여할 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은 약 25 (즉, 공칭 외경은 0.508 mm임) 내지 약 27(즉, 공칭 외경은 0.406 mm임)의 게이지를 갖는 바늘에 의해 인간 환자에게 피하로 용이하게 투여할 수 있다.

기타 부형제

[0138] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은 부형제, 다른 약제 또는 의약제, 담체, 보조제, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용액 촉진제 및 삼투압 조절을 위한 염을 포함한다. 다른 구체예에서, 부형제, 담체, 보조제는 약학적으로 허용되는 점증된 조성물을 형성하는데 유용하다. 추가의 구체예에서, 약학적으로 허용되는 점증된 조성물은 젤 조성물의 형태로 존재한다.

[0139] 일부 구체예에서, 조성물은 안정화제를 포함한다. 일부 구체예에서, 안정화제는, 예를 들어 지방산, 지방 알콜, 알콜, 장쇄 지방산 에스테르, 장쇄 에테르, 지방산의 친수성 유도체, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 알콜, 탄화수소, 소수성 중합체, 수분 흡수성 중합체 및 이들의 조합물 중에서 선택된다. 일부 구체예에서, 안정화제의 아미드 유사체가 또한 사용된다. 추가의 구체예에서, 선택된 안정화제는 조성물의 소수성을 변화(예, 올레산, 왁스)시키거나, 조성물에서 각종 성분의 혼합을 향상(예, 에탄올)시키거나, 제제의 수분 수준을 제어(예, PVP 또는 폴리비닐 피롤리돈)하거나, 상의 이동도를 제어(실온보다 높은 용점을 갖는 물질, 예컨대 장쇄 지방산, 알콜, 에스테르, 에테르, 아미드 등 또는 이들의 혼합물; 왁스)하고/하거나, 제제와 캡슐화제와의 상용성을 향상시킨다(예, 올레산 또는 왁스). 또 다른 구체예에서, 이러한 안정화제의 일부는 용매/공용매(예, 에탄올)로서 사용된다. 추가의 구체예에서, 안정화제는 화학식 I의 화합물의 분해를 억제하는데 충분한 양으로 존재한다. 이러한 안정화제의 예는, 비제한적 예로서, (a) 약 0.5%~약 2% w/v 글리세롤, (b) 약 0.1%~약 1%

w/v 메티오닌, (c) 약 0.1%~약 2% w/v 모노티오글리세롤, (d) 약 1 mM~약 10 mM EDTA, (e) 약 0.01%~약 2% w/v 아스코르브산, (f) 0.003%~약 0.02% w/v 폴리소르베이트 80, (g) 0.001%~약 0.05% w/v. 폴리소르베이트 20, (h) 아르기닌, (i) 헤파린, (j) 텍스트란 설페이트, (k) 시클로텍스트란, (l) 펜토산 폴리설페이트 및 기타 헤파리노이드, (m) 2가 양이온, 예컨대 마그네슘 및 아연; 또는 (n) 이들의 조합물을 포함한다.

[0140] 다른 유용한 조성물은 요구되는 경우 화학적 안정성을 향상시키기 위한 하나 이상의 산화방지제를 포함한다. 적당한 산화방지제는, 비제한적 예로서, 아스코르브산 및 나트륨 메타바이설파이트를 포함한다. 일부 구체예에서, 산화방지제는 금속 킬레이트제, 티올 함유 화합물 및 기타 일반적인 안정화제 중에서 선택된다.

[0141] 또 다른 유용한 조성물은 물리적 안정성을 향상시키기 위해 또는 다른 목적을 위해 하나 이상의 계면활성제를 포함한다. 적당한 비이온성 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드 및 식물유, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 (60) 경화 피마자유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예컨대 옥톡시놀 10, 옥톡시놀 40을 포함한다.

[0142] 일부 구체예에서, 조성물은 겔화제를 포함한다. FVIIa 조절물질 겔 조성물의 제조에 사용하기에 적당한 겔화제는, 비제한적 예로서, 셀룰로즈, 셀룰로즈 유도체, 셀룰로즈 에테르(예, 카르복시메틸셀룰로즈, 에틸셀룰로즈, 히드록시에틸셀룰로즈, 히드록시메틸셀룰로즈, 히드록시프로필메틸셀룰로즈, 히드록시프로필셀룰로즈, 메틸셀룰로즈), 구아검, 크산탄검, 로쿠스트빈검, 알기네이트(예, 알긴산), 실리케이트, 전분, 트래거캔스, 카르복시비닐 중합체, 카라기닌, 파라핀, 광유 및 이들의 임의의 조합물 또는 혼합물을 포함한다. 다른 최근에 시판되는 글리세린계 겔, 글리세린 유도된 화합물, 접합체, 또는 가교 결합된 겔, 매트릭스, 히드로겔, 및 중합체 뿐만 아니라, 젤라틴 및 이의 유도체, 알기네이트, 및 알기네이트계 겔, 및 심지어 다양한 천연 및 합성 히드로겔 및 히드로겔-유도된 화합물은 모두 FVIIa 조절물질 조성물의 조성물에서 유용할 것으로 기대된다. 일부 구체예에서, 겔은, 비제한적 예로서, 알기네이트 히드로겔 SAF-겔(미국 뉴저지주 프린스톤 소재의 Convatec), Duoderm 히드로액티브 겔(Convatec), Nu-겔(미국 텍사스주 알링턴 소재의 Johnson & Johnson Medical); Carrasyn (V) Acemannan 히드로겔(미국 텍사스주 어빙 소재의 Carrington Laboratories, Inc.); 글리세린 겔 Elta 히드로겔(미국 텍사스주 달라스 소재의 Swiss-American Products, Inc.) 및 K-Y Sterile(Johnson & Johnson)을 포함한다. 추가의 구체예에서, 생분해성이 있는 생적합성 겔은 또한 본원에 개시되고 기술된 FVIIa 조절물질 조성물에 존재하는 화합물을 나타낸다.

[0143] 일부 구체예에서, 조성물은 혼탁제를 포함한다. 유용한 혼탁제는, 예를 들어 폴리비닐피롤리돈, 예컨대 폴리비닐피롤리돈 K12, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25 또는 폴리비닐피롤리돈 K30, 비닐 피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S630), 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜은 약 300~약 6000, 또는 약 3350~약 4000, 또는 약 7000~약 5400의 분자량을 가질 수 있음), 나트륨 카르복시메틸셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 히드록시프로필메틸셀룰로즈, 히드록시메틸셀룰로즈 아세테이트 스테아레이트, 폴리소르베이트-80, 히드록시에틸셀룰로즈, 나트륨 알기네이트, 검 트래거캔스 및 검 아카시아, 구아검, 크산탄검을 비롯한 크산탄 등과 같은 검, 당류, 셀룰로즈 화합물, 예컨대 나트륨 카르복시메틸셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카르복시메틸셀룰로즈, 히드록시프로필메틸셀룰로즈, 히드록시에틸셀룰로즈, 폴리소르베이트-80, 나트륨 알기네이트, 폴리에톡시화된 소르비탄 모노라우레이트, 폴리에톡시화된 소르비탄 모노라우레이트, 포비돈 등과 같은 화합물을 포함한다. 일부 구체예에서, 유용한 수성 혼탁액은 또한 혼탁제로서 하나 이상의 중합체를 함유한다. 유용한 중합체는 수용성 중합체, 예컨대 셀룰로즈 중합체, 예를 들어 히드록시프로필 메틸셀룰로즈, 및 수불용성 중합체, 예컨대 가교 결합된 카르복실 함유 중합체를 포함한다.

[0144] 일부 구체예에서, 조성물은 추가의 계면활성제(보조-계면활성제) 및/또는 완충제를 포함한다. 일부 구체예에서, 계면활성제 및/또는 완충제는 a) 천연 및 합성 친유제, 예컨대 인지질, 콜레스테롤, 및 콜레스테롤 지방산 에스테르 및 이들의 유도체; b) 예를 들어 폴리옥시에틸렌 지방 알콜 에스테르, 소르비탄 지방산 에스테르(Spans), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르(예, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레이트(Tween 80), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노스테아레이트(Tween 60), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노라우레이트(Tween 20) 및 다른 Tweens, 소르비탄 에스테르, 글리세롤 에스테르, 예컨대 Myrij 및 글리세롤 트리아세테이트(트리아세틴), 폴리에틸렌 글리콜, 세틸 알콜, 세토스테아릴 알콜, 스테아릴 알콜, 폴리소르베이트 80, 폴록사머, 폴록사민, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체(예, 크레모포®)

RH40, Cremphor A25, Cremphor A20, 크레모포®

EL) 및 다른 크레모포, 설포숙시네이트, 알킬 설페이트(SLS); PEG 글리세릴 지방산 에스테르, 예컨대 PEG-8 글

리세릴 카프릴레이트/카프레이트(Labrasol), PEG-4 글리세릴 카프릴레이트/카프레이트(Labrafac Hydro WL 1219), PEG-32 글리세릴 라우레이트(Gelucire 444/14), PEG-6 글리세릴 모노 올레아이트(Labrafil M 1944 CS), PEG-6 글리세릴 이눌레아이트(Labrafil M 2125 CS); 프로필렌 글리콜 모노- 및 디-지방산 에스테르, 예컨대 프로필렌 글리콜 라우레이트, 프로필렌 글리콜 카프릴레이트/카프레이트; Brij®

700, 아스코르빌-6-팔미테이트, 스테아릴아민, 나트륨 라우릴 설페이트, 폴리옥스에틸렌글리세롤 트리아리시놀레이아이트, 및 이들의 임의의 조합물 또는 혼합물을 포함하는 비이온성 계면활성제; c) 비제한적 예로서, 칼슘 카르복시메틸셀룰로즈, 나트륨 카르복시메틸셀룰로즈, 나트륨 설포숙시네이트, 디옥틸, 나트륨 알기네이트, 알킬 폴리옥시에틸렌 설페이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 트리에탄올아민 스테아레이트, 칼륨 라우레이트, 담즙산 염, 및 이들의 임의의 조합물 또는 혼합물을 포함하는 비이온성 계면활성제; 및 d) 양이온성 계면활성제, 예컨대 4차 암모늄 화합물, 벤즈알코늄 클로라이드, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드 및 라우릴디메틸벤질-암모늄 클로라이드이다.

[0145] 일부 구체예에서, 하나 이상의 보조-계면활성제가 본 발명의 내용의 조성물에 사용되는 경우, 이들은, 예를 들어 약학적으로 허용되는 매개체와 조합되고, 예를 들어 약 0.1%~약 20%, 약 0.5%~약 10% 범위의 양으로 최종 조성물 내에 존재한다.

[0146] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은 희석제를 포함한다. 일부 구체예에서, 희석제는 완충된 용액(예, 포스페이트 완충된 식염 용액) 중에 용해된 염, 락토즈, 전분, 만니톨, 소르비톨, 텍스트로즈, 미정질 셀룰로즈, 예컨대 Avicel®

; 이염기성 칼슘 포스페이트, 디칼슘 포스페이트 이수화물; 트리칼슘 포스페이트, 칼슘 포스페이트; 무수 락토즈, 분무 건조된 락토즈; 호화 전분, 암착가능 당류, 예컨대 Di-Pac®

(Amstar); 만니톨, 히드록시프로필메틸셀룰로즈, 히드록시프로필메틸셀룰로즈 아세테이트 스테아레이트, 수크로즈계 희석제, 당제 설탕; 일염기성 칼슘 설페이트 일수화물, 칼슘 설페이트 이수화물; 칼슘 락테이트 삼수화물, 텍스트레이트; 가수분해된 시리얼 고체, 아밀로즈; 분말 셀룰로즈, 탄산칼슘; 글리신, 카울린; 만니톨, 나트륨 클로라이드; 이노지톨, 벤토나이트 또는 이들의 조합물이다.

[0147] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조성물은 등장성이다. 등장성 조성물은 강장제(tonicity agent)의 첨가에 의해 제공된다. 적당한 강장제는, 비제한적 예로서 임의의 약학적으로 허용되는 당류, 이들의 염 또는 임의의 조합물 또는 혼합물, 예컨대 텍스트로즈 및 나트륨 클로라이드 등을 포함한다. 추가의 구체예에서, 강장제는 약 100 mOsm/kg~약 500 mOsm/kg의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 강장제는 약 200 mOsm/kg~약 400 mOsm/kg, 약 280 mOsm/kg~약 320 mOsm/kg의 양으로 존재한다.

[0148] 유용한 조성물은 또한 조성물의 삼투압농도를 허용되는 범위가 되도록 요구되는 양으로 하나 이상의 염을 포함한다. 그러한 염은 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온 및 클로라이드, 시트레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 포스페이트, 바이카르보네이트, 설페이트, 티오설페이트 또는 바이설파이트 음이온을 갖는 것을 포함하고; 적당한 염은 나트륨 클로라이드, 칼륨 클로라이드, 나트륨 티오설페이트, 나트륨 바이설파이트 및 암모늄 설페이트를 포함한다.

[0149] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조성물은 보존제를 포함한다. 본원에 기술된 조성물에 사용하기에 적당한 보존제는, 비제한적 예로서, 벤조산, 봉산, p-히드록시벤조아이트, 페놀, 염소화된 페놀성 화합물, 알콜, 4차 화합물, 4차 암모늄 화합물(예, 벤즈알코늄 클로라이드, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드 또는 세틸피리디늄 클로라이드), 안정화된 이산화염소, 수은물질(예, 머펜 또는 티오메르살) 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 구체예에서, 보존제는 메틸 파라벤이다. 일부 구체예에서, 메틸 파라벤은 약 0.05%~약 1.0%, 약 0.1%~약 0.2%의 농도에서 존재한다.

[0150] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조성물은 점도 향상제를 포함한다. 점도제, 비제한적인 예로서, 벤토나이트, 카르보머, 세라토니아, 세토스테아릴 알콜, 키토산, 콜로이드성 이산화규소, 시클로메티콘, 하이프로멜로즈, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 말티톨, 말토덱스트린, 중쇄 트리글리세리드, 폴리텍스트로즈, 폴리비닐 알콜, 프로필렌 글리세릴 알기네이트, 나트륨 알기네이트, 트래거캔스 및 이들의 임의의 조합물 또는 혼합물은 본원에 기술된 조성물에 사용하기에 적당하다. 또한, 점성 조영제, 예컨대 요오덕사놀(Visipaque, Amersham Health), 및 수크로즈계 배지, 예컨대 수크로즈 아세테이트 이소부티레이트(SAIB)(미국 테네시주 킹스포트 소재의 Eastman Chemical Company)는 또한 일부 구체예에서 유용한 것으로 고려된다.

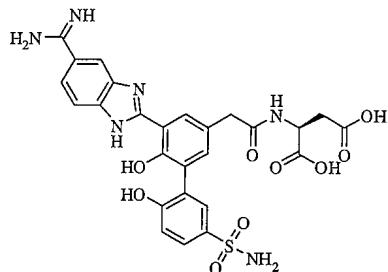
- [0151] 일부 구체예에서, 조성물은 약 100 μg ~약 500 μg 의 화학식 I의 화합물 또는 치료적 등가량의 화학식 I의 화합물, 폴리소르베이트 베이스, 약학적으로 허용되는 점도제 및 주사용수를 포함하는 점증된 조성물로서 조제되며, 물에서 점도의 농도는 약 100~약 50,000 cP의 최종 점도를 갖는 겔 조성물을 제공하기에 충분하다. 특정 구체 예에서, 겔의 점도는 약 100~약 10,000 cP, 약 200 cP~약 1,000 cP, 약 250 cP~약 350 cP, 약 300~약 320 cP의 범위 내에 있다. 다른 구체예에서, 심지어 더욱 점성의 배수가 필요한 경우, 생적합성 겔은 화학식 I의 화합물 약 65 중량% 이상, 약 70 중량% 이상, 약 75 중량% 이상, 또는 심지어 약 80 중량% 이상을 포함한다. 고도로 농축된 샘플에서, 생적합성 점증된 조성물은 FVIIa 조절물질 약 85 중량% 이상, 약 90 중량% 이상 또는 약 95 중량% 이상을 포함한다.
- [0152] 화학식 I의 화합물을 포함하는 점증된 조성물에 사용하기에 적당한 염기는, 비제한적 예로서, 임의의 약학적으로 허용되는 용매를 포함한다. 예를 들어, 적당한 용매는 폴리알킬렌 글리콜, 비제한적 예로서 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및 이들의 임의의 조합물 또는 혼합물 등을 포함한다. 다른 구체예에서, 염기는 약학적으로 허용되는 계면활성제와 용매의 조합물이다.
- [0153] 일부 구체예에서, 다른 염기는 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 디에탄올아민 세틸 설페이트, 이소스테아레이트, 폴리에톡시화된 피마자유, 벤즈알코늄 클로라이드, 노녹실 10, 옥톡시놀 9, 나트륨 라우릴 설페이트, 소르비탄 에스테르(소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노올레아레이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 세스퀴놀레아레이트, 소르비탄 트리올레아레이트, 소르비탄 트리스테아레이트, 소르비탄 라우레이트, 소르비탄 올레아레이트, 소르비탄 팔미테이트, 소르비탄 스테아레이트, 소르비탄 디올레아레이트, 소르비탄 세스퀴-이소스테아레이트, 소르비탄 세스퀴스테아레이트, 소르비탄 트리-이소스테아레이트), 레시틴, 이들의 약학적으로 허용되는 염 및 조합물 또는 혼합물을 포함한다.
- [0154] 추가의 구체예에서, 염기는 폴리에틸렌 글리콜이다. 폴리에틸렌 글리콜은 다양한 분자량을 갖는 많은 상이한 등급이 이용가능하다. 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜은 PEG 200; PEG 300; PEG 400; PEG 540(배합물); PEG 600; PEG 900; PEG 1000; PEG 1450; PEG 1540; PEG 2000; PEG 3000; PEG 3350; PEG 4000; PEG 4600 및 PEG 8000으로서 이용가능하다. 본 발명의 개시 내용의 목적을 위해, 모든 등급의 폴리에틸렌 글리콜은 화학식 I의 화합물의 스톡을 제조하는데 사용되는 것으로 간주된다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 스톡을 제조하는데 사용되는 폴리에틸렌 글리콜은 PEG 300이다.
- [0155] 다른 구체예에서, 염기는 폴리소르베이트이다. 폴리소르베이트는 소르비탄 에스테르의 비이온성 계면활성제이다. 본 발명의 개시 내용에 유용한 폴리소르베이트, 비제한적 예로서, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80(Tween 80) 및 이들의 임의의 조합물 또는 혼합물을 포함한다. 추가의 구체예에서, 폴리소르베이트 80은 약학적으로 허용되는 염기로서 이용된다.
- [0156] 일부 구체예에서, 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학적 전달 매개체의 제조에 사용되는 수용성 글리세린계 점증된 조성물은 수용성 글리세린 화합물 적어도 약 0.1% 또는 그 이상을 함유한다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 비율은 전체 약학적 FVIIa 조절물질 조성물의 중량 또는 체적의 약 1%~약 95%, 약 5%~약 80%, 약 10%~약 60% 이상에서 다양하다. 일부 구체예에서, 각 치료적으로 유용한 조성물에서 겔 화합물(들)의 양은 적당한 투여량은 화합물의 임의 제시된 단위 용량에서 얻어지는 방식으로 제조된다. 용해성, 생체이용효율, 생물학적 반감기, 투여 경로, 제품 유효기간, 뿐만 아니라 다른 약리학적 고려 사항과 같은 인자들은 본원에 고려되며 그러한 약학 조성물의 제법은 본원에 제시된다.
- [0157] 일부 구체예에서, 조성물은 하나 이상의 액체 복합체, 리포솜, 나노캡슐, 마이크로스피어, 또는 FVIIa 조절물질의 약동학을 향상시키거나 용이하게 하는 다른 약제를 추가로 포함한다. 다른 구체예에서, 본 발명의 내용의 조성물은 조제되고 치료법, 구체적으로는 예를 들어 암성 종양을 비롯한 하나 이상의 질병, 질환 또는 기능장애를 앓거나, 앓는 것으로 의심되거나 또는 발달할 위험이 있는 인간, 가축 동물 및 수의사 또는 다른 숙련된 수의학 의사의 관리 하에 있는 동물들을 비롯한 포유동물의 치료법에 사용하는 것으로 간주된다.
- [0158] 일부 구체예에서, 단일 겔 조성물이 사용되면 하나 이상의 FVIIa 조절물질이 존재하는 반면, 다른 구체예에서는, 둘 이상의 별개의 겔 조성물의 혼합물을 포함하는 약학 조성물이 사용되면 하나 이상의 FVIIa 조절물질이 존재하게 된다. 일부 구체예에서, 졸, 겔 및/또는 생적합성 매트릭스의 조합물은 또한 FVIIa 조절물질 조성물의 바람직한 특성을 제공하는데 이용된다. 특정 구체예에서, 겔 조성물은 FVIIa 조절물질의 성질을 변경하거나 향상시키는 하나 이상의 약제에 의해 가교 결합된다.
- [0159] 일 구체예에서, 본 발명의 조성물에는 또한하나 이상의 부식 촉진제와 하나 이상의 확산 촉진제의 조합물이 사

용된다.

[0160] 제조 방법

본원에 개시된 것은, 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물의 조제 방법으로서, 화학식 I의 화합물의 수용액과 완충제 및 하나 이상의 pH 조절제를 혼합하는 단계 및 조성물의 pH가 약 8.0~9.5에 이를 때 까지 조성물의 pH를 조절하는 단계를 포함하는 방법이다:

[0162] [화학식 I]



[0163]

일부 구체예에서, 완충제는 알칼리 인산염, 또는 유기산 염, 무기산 염 또는 아미노산 염이다. 일부 구체예에서, 완충제는 시트르산염, 탄산염, 아세트산염, 인산염, 트리에탄올아민, 트리에탄올아민 및 글루탐산 염이다. 일부 구체예에서, 완충제는 트로메타민이다.

일부 구체예에서, pH 조절제는 염기, 산 또는 이들의 조합물이다. 일부 구체예에서, 염기는 수산화나트륨의 용액이다. pH 적정을 위한 수산화나트륨 용액은 적절한 양의 수산화나트륨, 주사용 멸균수 중의 NF, USP를 용해시켜 2 N 용액을 실현함으로써 제조되었다. 일부 구체예에서, 산은 염산 용액이다. pH 적정을 위한 염산 용액은 염산, 주사용 멸균수와 NF, USP를 혼합하여 1 N 용액을 실현함으로써 제조되었다.

일부 구체예에서, 조성물은 수산화나트륨, NF 및 트로메타민, 주사용 멸균수 중의 USP, USP를 용해시킴으로써 제조된다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 응집을 피하기 위해 수산화나트륨 및 트로메타민 용액에 부분적으로 첨가된다. 일부 구체예에서, pH는 약물 물질의 각 부분에 2 N 수산화나트륨 용액을 적가한 후 조정된다.

일부 구체예에서, 최종 조성물의 pH는 측정하여 약 8.2~약 9.3 내의 pH가 되도록 수산화나트륨 또는 염산 용액으로 조정한다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.4~9.1로 조정한다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.5~9.0로 조정한다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.6~8.9로 조정한다. 일부 구체예에서, 조성물은 주사용 멸균수, USP로 최종 중량이 되도록 한다.

일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 30 mg/ml 초과이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 60 mg/ml 초과이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 90 mg/ml 초과이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 120 mg/ml이다.

[0169] 투여 경로

본원에 기술된 조성물은, 비제한적 예로서 피하, 다른 비경구 경로(예, 정맥 또는 근육), 또는 경피성 투여 경로를 비롯한 임의의 통상적인 수단을 통해 개체로 투여하기 위해 조제된다.

일부 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은 피하 투여하도록 조제된다.

일부 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은 생리적으로 허용되는 멸균 수용액 또는 비수용액, 분산액, 혼탁액 또는 유화액, 및 멸균 주사가능 용액 또는 분산액으로 재구성하기 위한 멸균 분말을 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은 물, 에탄올, 폴리올(프로필렌글리콜, 폴리에틸렌-글리콜, 글리세롤, 크레모퍼 등), 이의 적당한 혼합물, 식물유(예, 올리브유) 및 주사가능 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트를 포함한다. 적당한 유동성은, 예를 들어 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의해, 분산액의 경우 요구된 입도의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지할 수 있다.

일부 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은 첨가제, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유한다. 미생물 성장의 방지는 다양한 항균제 및 항진균제, 예컨대 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등에 의해 보장될 수 있다. 추가의 구체예에서, 또한 등장제, 예컨대 당류, 나트륨 클로라이드 등을 포함하는 것이 바람직하다.

주사가능 약학적 형태의 연장된 흡수는 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수 지연제의 사용에 의

해 일어날 수 있다. 피하 또는 근육 주사를 통해 복효형이도록 고안된 FVIIa 조절물질 혼탁액 조성물은 우선 대사작용을 통과하는 것을 피하며 본원에 기술된 화학식 I의 화합물의 보다 낮은 투여량은 혈장 농도 약 50 ng/ml를 유지하는데 필요할 것이다. 이러한 조성물에서, 화학식 I의 화합물 입자의 입도 및 화학식 I의 화합물 입자의 입도의 범위는 지방 또는 근육에서 용해율을 제어함으로써 화학식 I의 화합물의 방출을 제어하는데 사용된다.

[0175] 일 구체예에서, 피하 주사의 경우, 본원에 기술된 화합물은 수용액 중에서, 생리적으로 상용성이 있는 완충제, 예컨대 행크액, 링거액 또는 생리 식염 완충제 중에서 조제된다. 일부 구체예에서, 피하 주사의 경우, 적절한 조성물은 생리적으로 상용성이 있는 완충제 또는 부형제와 수용액 또는 비수용액을 포함한다.

[0176] 다른 구체예에서, 조성물은 제조 및 저장의 조건 하에서 안정하며 미생물, 예컨대 세균류 또는 균류의 오염 작용에 대항하여 보존된다. 추가의 구체예에서, 담체는, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올(예, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 이들의 적당한 혼합물, 및/또는 식물유를 함유하는 용매 또는 분산액 배지이다. 다른 구체예에서, 적절한 유동성은, 예를 들어 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의해, 분산액의 경우 요구된 입도의 유지에 의해 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지된다. 일부 다른 구체예에서, 미생물의 작용의 방지는 각종 항균제 및 항진균제, 예컨대 파라벤, 클로로부탄올, 폐놀, 소르브산, 티메로잘 등에 의해 일어난다. 다른 구체예에서, 조성물은 등장제, 예컨대 당류 또는 나트륨 클로라이드를 포함한다. 추가의 구체예에서, 주사 가능한 조성물의 연장된 흡수는 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수 지연제를 조성물에서 사용함으로써 일어난다.

[0177] 일부 구체예에서, 멸균 수성 배지가 사용된다. 예를 들어, 일 구체예에서, 화학식 I의 화합물을 1 ml의 등장성 NaCl 용액 중에 용해시키고 1000 ml의 경막외강액에 첨가하고 목적하는 주입 부위에 주사한다(예, 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences" 15th Edition, pages 1035-1038 and 1570-1580] 참고). 일부 구체예에서, 투여량에 대한 변형은 치료되는 개체의 병태에 따라 달라진다. 다른 구체예에서, 투여에 반응이 있는 사람은, 어떠한 경우에도, 개인에 따른 적절한 용량이 측정될 것이다. 게다가, 다른 구체예는 제법이 무균성, 발열원성, 및 생물학적제제 표준물의 FDA 사무소에 의해 요구된 일반적인 안전 및 순도 표준을 충족하는 인간 투여를 위한 조성물이다.

[0178] 다른 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은, 예를 들어 주사, 침투, 점적, 이식, 관개 또는 이들의 조합을 통해 소정 부위에 투여된다. 임의의 이러한 방법에 의한 투여는, 예를 들어 적용 장치, 비제한적 예로서 주사기, 튜브, 및/또는 무균 패드(예, 거즈)에 의해 전달 시스템의 사용을 포함한다.

[0179] 일부 구체예에서, 비경구 투여는 블루스 주사 또는 연속 주입을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 주사용 조성물은 첨가된 보존제와 함께 단위 용량 형태, 예를 들어 앰플 또는 다중 용량 용기에 존재한다. 일 구체예에서, 본원에 기술된 약학 조성물은 유성 또는 수성 매개체 중의 멸균 혼탁액, 용액 또는 유화액으로서 비경구 주사에 적당한 형태로 존재하고, 혼탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형제를 함유한다. 일 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 주사 가능한 조성물로 존재한다.

[0180] 비경구 투여를 위한 약학 조성물은 수용성 형태로 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 추가적으로, 다른 구체예에서, 활성 화합물의 혼탁액은 적절한 유성 주사 혼탁액으로서 제조된다. 적당한 친유성 용매 또는 매개체는 지방유, 예컨대 참기름, 또는 합성 지방산 에스테르, 예를 들어 에틸 올레이트 또는 트리글리세리드, 또는 리포솜을 포함한다. 추가의 구체예에서, 수성 주사 혼탁액은 혼탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로즈, 소르비톨 또는 텍스트란을 함유한다. 추가의 구체예에서, 혼탁액은 또한 적당한 안정화제 또는 고도로 농축된 용액을 제조할 수 있는 화합물의 용해성을 증가시키는 제제를 함유한다. 또 다른 구체예에서, 활성 성분은 사용 전에 적당한 매개체, 예컨대 무균 발열원-무함유 물로 구성하기 위한 분말 형태로 존재한다.

[0181] 일 구체예에서, 화합물의 투여는 데포 조제시 또는 서방형 조성물에서 종종 전신 방식보다는 오히려 국소 방식으로, 예를 들어 특정한 근육의 조직 또는 장기에 직접 화합물의 주사를 통해 실시한다. 일부 구체예에서, 이러한 장기적인 활성 조성물은 주입(예, 피하 또는 근육) 또는 근육 주사에 의해 투여된다. 게다가, 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 투여는 표적 약물 전달 시스템, 예컨대 장기 특이적 형체로 코팅된 리포솜에서 실시된다. 일부 다른 구체예에서, 리포솜은 장기를 표적화하고 장기에 의해 선택적으로 흡수된다. 추가의 구체예에서, 약물은 속방형 조성물의 형태, 복효형 조성물의 형태 또는 중간 방출형 조성물의 형태로 제공된다.

[0182] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 경피성 조성물은 각종 경피성 전달 장치를 이용하여 투여된다. 일부 구체예에

서, 본원에 기술된 VIIa 조절물질 조성물과 사용된 경피성 전달 장치는 VIIa 조절물질 조성물의 전달을 용이하게 하기 위해 각질층에 피부 생성 "채널" 또는 "기공"의 미세전극으로의 전력, 무선 주파수 또는 브리프 전류를 포함한다. 다른 구체예에서, 경피성 전달 장치는 VIIa 조절물질 조성물의 전달을 용이하게 하기 위해 각질층을 투파하기 위한 수단, 예컨대 미세랜싱(micro-lancing), 초음파 에너지의 적용 또는 수압 천자를 포함한다. 본 발명의 방법에 의해 기술된 기공은 통상 깊이가 약 20~50 미크론이고 신경분포 또는 혈관형성 부분으로 연장되지 않는 것이다.

[0183] 본원에 기술된 경피성 제형은 특정한 약학적으로 허용되는 부형제가 혼입된다. 일반적으로, 본원에 기술된 경피성 조성물은 3개 이상의 성분: (1) VIIa 조절물질 조성물; (2) 투파 강화제; 및 (3) 수성 보조제를 포함한다. 또한, 일부 구체예에서, 경피성 조성물은 추가 성분, 비제한적 예로서 젤화제, 크림 및 연고 베이스 등을 포함한다. 일부 구체예에서, 경피성 조성물은 흡수를 향상시키기 위한 직포 또는 부직포 후면 재료를 추가로 포함하고 피부로부터 경피성 조성물이 제거되는 것을 방지한다. 다른 구체예에서, 본원에 기술된 경피성 조성물은 피부로의 확산을 촉진하기 위해 포화 또는 과포화된 상태를 유지한다.

[0184] 화학식 I의 구조를 갖는 화합물의 투여에 유용한 또다른 조성물은 경피성 전달 장치("팻치")를 사용한다. 일부 구체예에서, 이러한 경피성 팻치는 제어된 양으로 화학식 I의 화합물의 연속 또는 불연속 주입을 제공하는데 사용된다. 의약제 전달을 위한 경피성 팻치의 구성 및 용도는 본원에 기술된다. 추가의 구체예에서, 이러한 팻치는 의약제의 연속적, 박동적, 또는 요구즉시 전달하도록 구성된다. 추가로, 화학식 I의 화합물의 경피성 전달은 이온영동 팻치 등에 의해 달성된다. 추가의 구체예에서, 경피성 팻치는 화합물의 제어된 전달을 제공한다. 흡수 속도는 속도 제어용 막을 이용하여 또는 중합체 매트릭스 또는 겔 내에서 화합물을 포집함으로써 서행된다. 반대로, 다른 구체예에서, 흡수 강화제는 흡수를 증가시키는데 사용된다. 일부 구체예에서, 경피성 투여에 적당한 조성물은 별도의 팻치로서 존재하고 중합체 또는 접착제 중에 용해되고/되거나 분산된 친유성 유화액 또는 완충된 수용액일 수 있다. 일 구체예에서, 경피성 팻치는 환자의 신체의 상이한 부위 상에 배치된다.

[0185] 일부 구체예에서, 화학식 I의 구조를 갖는 화합물의 경피성 투여에 적당한 조성물은 경피성 전달 장치 및 경피성 전달 팻치를 이용하고 중합체 또는 접착제 중에 용해되고/되거나 분산된 친유성 유화액 또는 완충된 수용액이다. 다른 구체예에서, 이러한 팻치는 의약제의 연속적, 박동적 또는 요구즉시 전달하도록 구성된다. 추가로, 일부 구체예는 이온영동 팻치 등에 의해 달성되는 화학식 I의 화합물의 경피성 전달을 포함한다. 추가로, 일부 다른 구체예에서, 경피성 팻치는 화학식 I의 화합물의 제어된 전달을 제공한다. 추가의 구체예에서, 흡수 속도는 속도 제어용 막을 이용하여 또는 중합체 매트릭스 또는 겔 내에서 화합물을 포집함으로써 서행된다. 반대로, 다른 구체예에서, 흡수 강화제는 흡수를 증가시키는데 사용된다. 일부 구체예에서, 흡수 강화제 또는 담체는 피부를 통해 통과하도록 촉진하는 흡수가능한 약학적으로 허용되는 용매를 포함한다. 예를 들어, 밴디지 형태의 경피성 장치는 후면 구성원, 경우에 따라 담체와 화합물을 함유하는 저장소, 경우에 따라 연장된 기간에 걸친 제어 및 소정 속도에서 화합물의 숙주 피부로의 전달을 위한 속도 제어용 차단벽 및 피부로 장치를 안정시키는 수단을 포함한다.

[0186] 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 외부 신체 층을 통해 통과시키기 위해 흡수가능한 생리학적으로 허용되는 용매 중에 용해된다. 적당한 용매는 2~10개의 탄소 원자를 함유하는 알콜, 예컨대 헥산올, 시클로헥산올, 벤질알콜, 1,2-부탄디올, 글리세롤 및 아밀 알콜; 5~12개의 탄소 원자를 갖는 탄화수소, 예컨대 n-헥산, 시클로헥산 및 에틸 벤젠; 4~10개의 탄소 원자를 갖는 알데히드 및 케톤, 예컨대 햅틸 알데히드, 시클로헥산온 및 벤즈알데히드; 4~10개의 탄소 원자를 갖는 에스테르, 예컨대 아밀 아세테이트 및 벤질 프로페오네이트; 에테릴 오일, 예컨대 유칼립투스 오일, 루타 오일, 쿠민 오일, 리모넨, 티몰 및 1-피넨; 2~8개의 탄소 원자를 갖는 경화 탄화수소, 예컨대 n-헥실 클로라이드, n헥실 브로마이드 및 시클로헥실 클로라이드; 또는 임의의 전술된 용매의 혼합물을 포함한다. 또한, 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물과 함께, 소정의 흡수성을 갖는 화학식 I의 화합물의 생리적으로 허용되는 단순 유도체, 예컨대 프로드러그, 예컨대 에테르, 에스테르, 아미드, 아세탈 등을 제조되어 본 발명의 내용을 실시하는데 사용된다. 물론, 유도체는, 예를 들어 변환을 촉진하는 신체 효소의 작용, pH 등을 통해 신체 내에서 화학식 I의 화합물의 활성 형태로 전환되어야 한다.

[0187] 특정 구체예에서, 약학 화합물을 위한 전달 시스템은, 예를 들어 리포솜 및 유화액 등이 사용된다. 특정 구체예에서, 본원에 제공된 조성물은 또한 예를 들어 카르복시메틸셀룰로즈, 카르보머(아크릴산 중합체), 폴리메틸메타크릴레이트), 폴리아크릴아미드, 폴리카르보필, 아크릴산/부틸 아크릴레이트 공중합체, 나트륨 알기네이트 및 텍스트란 중에서 선택된 점막부착성 중합체를 포함할 수 있다.

[0188] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 국소적으로 투여되고 각종 국소적으로 투여가능한 조성물, 예컨대 용

액, 혼탁액, 로션, 젤, 페이스트, 매개된 스틱, 향유, 크림 또는 연고로 조제될 수 있다. 추가의 구체예에서, 이러한 약학 화합물은 가용화제, 안정화제, 강장 항상제, 완충제 및 보존제를 함유한다.

[0189] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 또한 통상적인 좌제 베이스, 예컨대 코코아 버터 또는 다른 글리세리드를 함유하는 직장용 조성물, 예컨대 관장제, 직장용 젤, 직장용 발포체, 직장용 에어로졸, 좌제, 젤리형 좌제 또는 체류형 관장제, 뿐만 아니라 합성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈, PEG 등으로 제형된다. 조성물의 좌제 형태에서, 저 용점 왁스, 예를 들어, 경우에 따라 코코아 버터와 조합된 지방산 글리세리드의 혼합물이 우선 용융된다.

[0190] 젤은 또한 약물을 국소적으로 또는 신체 공동(예, 비내 통행)으로 투여하는데 사용된다. 다른 유형의 국소적 젤 조성물 이외에, 본원에 제시된 FVIIa 조절물질 조성물은 외과적 부위에 외과수술적으로 투여하고, 이에 따라 조성물은 수술 부위에서 피부 절개 표면 또는 노출된 조직, 근육 또는 종양 부위에 바로 적용된다. 따라서, 일부 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은, 감염의 위험을 감소시키기 위해, 개방 절개부에의 적용에 적합해야 한다(예, 멸균).

[0191] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조성물 및 방법은 조성물에서 유효량의 화학식 I의 화합물로 종양 부위에서 치료하는데 사용된다. 일부 구체예에서, 이 방법은 종양 부위에서 종양을 치료하기 위해 인간 또는 동물에서 외과적 부위로 유효량의 국소적 FVIIa 조절물질 조성물의 외과수술적 투여하는 것을 수반한다.

[0192] 일부 구체예에서, 최근 본원에 기술된 방법에 따른 국소적 FVIIa 조절물질 젤의 단일 용량의 투여는 a) 불연속 좌위로 야기되는 암을 감소 또는 제거하기 위해 종양 부위에서 종양의 형성의 원인이 되는 불연속 국소화된 면적에서 상당히 국소화된 선택적 TF-FVIIa 복합체 억제를 생성하는 것(즉, 암 세포의 생성) 및 b) TF-FVIIa 복합체 형성의 잠재적으로 불리한 결과를 최소화시키는 것을 위해 FVIIa 조절물질의 전신 전달을 최소화하고/하거나 방지한다. 억제 효과는 적어도 약 48~약 120시간, 약 10~약 21일, 약 4~약 5주, 적어도 약 6~약 8주, 적어도 약 16주~약 32주, 적어도 약 52주 또는 그 이상 동안 종양의 성장과 관련된 질병, 병태 및 질환을 경감시키는 것을 제공한다.

III. 치료 방법

[0194] 본원에 개시된 것은, 일부 구체예에서, 응고 캐스케이드를 조절하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 포유동물에게 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이다:

[0195] 일부 구체예에서, 조성물은 추가로 염기, 이의 염 또는 이들의 조합물을 포함한다. 일부 구체예에서, 염기는 수산화나트륨이다. 일부 구체예에서, 조성물은 완충제를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 완충제는 알칼리 인산염, 또는 유기산 염, 무기산 염 또는 아미노산 염이다. 일부 구체예에서, 완충제는 시트르산염, 탄산염, 아세트산염, 인산염, 트리에탄올아민, 트로메타민 및 클루탐산염이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.0~약 9.5이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.2~9.3이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.4~9.1이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.5~9.0이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.6~8.9이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 30 mg/ml 초과이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 60 mg/ml 초과이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 90 mg/ml 초과이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 120 mg/ml이다. 일부 구체예에서, 조성물은 용액의 형태로 존재한다. 일부 구체예에서, 용액은 수용액이다. 일부 구체예에서, 조성물은 약 2°C~약 8°C에서 젤을 형성한다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 피하 투여한다. 일부 구체예에서, 피하 투여는 주사기에 의해 달성한다. 일부 구체예에서, 주사기 상의 바늘의 게이지는 20 게이지 바늘보다 더 좁다. 일부 구체예에서, 주사기 상의 바늘은 28 게이지 바늘이다. 일부 구체예에서, 이 방법은 포유동물에게 방사선 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 이 방법은 포유동물에게 추가의 화학요법제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 포유동물은 인간이다. 일부 구체예에서, 포유동물은 인간이 아니다.

[0196] 본원에 개시된 것은, 일부 구체예에서, 응고 캐스케이드를 조절하는 방법으로서, 포유동물로 인자 VIIa의 조절물질을 투여하는 단계를 포함하는 방법이며, 인자 VIIa의 조절물질의 경우, $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 표시되는 C_{\max} 대 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 표시되는 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 비는 약 1:15 미만이다. 일부 구체예에서, 인자 VIIa의 조절물질은 용액의 형태로 투여한다. 일부 구체예에서, 용액은 수용액이다. 일부 구체예에서, 인자 VIIa의 조절물질은 피하 투여한다. 일부 구체예에서, 인자 VIIa의 조절물질은 1000 amu 미만의 분자량을 갖는다. 일부 구체예에서, 인자 VIIa의 조절물질은 화학식 I의 구조를 갖는다.

- [0197] 본원에 개시된 것은, 일부 구체예에서, 암 및/또는 혈전색전증 질환을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 포유동물에게 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이다.
- [0198] 일부 구체예에서, 조성물은 염기, 이의 염 또는 이들의 조합물을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 조성물은 완충제를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.0~약 9.5이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 120 mg/ml이다. 일부 구체예에서, 조성물은 용액의 형태로 존재한다. 일부 구체예에서, 용액은 수용액이다. 일부 구체예에서, 조성물은 약 2°C~약 8°C에서 겔을 형성한다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 피하 투여한다. 일부 구체예에서, 피하 투여는 주사기에 의해 달성한다. 일부 구체예에서, 주사기 상의 바늘의 게이지는 20 게이지 바늘보다 더 좁다. 일부 구체예에서, 주사기 상의 바늘은 28 게이지 바늘이다. 일부 구체예에서, 이 방법은 포유동물에게 방사선 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 이 방법은 포유동물에게 추가의 화학요법제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 포유동물은 인간이다. 일부 구체예에서, 포유동물은 인간이 아니다.
- [0199] 일부 구체예에서, 암은 부신피질암, 항문암, 담관암, 방광암, 골암, 성인 CNS 뇌종양 (신경교종, 별아교세포종, 교아세포종, 펠지교종 및 수막신경교종을 포함), 뇌전이, 유방암, 자궁경부암, 소아 비호지킨 림프종, 결장 및 직장 암, 자궁내막암, 식도암, 종양의 유잉 패밀리, 암구암, 담낭암, 위장관계 유암종, 위장관계 기질 종양, 임신영양모세포병, 혈액 종양, 호지킨병, 카포시 육종, 신장암, 후두 및 하인두 암, 급성 림프성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 소아 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 간암, 폐암, 폐 유암종, 비호지킨 림프종, 남성 유방암, 악성 중피종, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 비강 및 부비동 암, 비강인두암, 신경 아세포종, 구강 및 구강인두 암, 골육종, 난소암, 췌장암, 부갑상선암, 음경암, 뇌하수체 종양, 전립선암, 망막 아종, 횡문근육종, 침샘암, 육종(골육종 및 횡문근육종), 흑색종 피부암, 비흑색종 피부암, 위암, 고환암, 흉선 암, 갑상선암, 자궁육종, 질암, 외음부암 및 발렌슈트롬 거대글로불린혈증 중에서 선택된다. 관련 전이성 종양은 골전이, 뇌전이, 간전이, 폐전이 및 연조직 전이를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 암은 폐암, 결장직장암, 유방암, 위암, 악성 흑색종, 난소암 및 췌장암 중에서 선택될 수 있다.
- [0200] 일부 구체예에서, 혈전색전증 질환은 정맥 혈전증(예, DVT) 및 폐색전증, 동맥 혈전증(예, 심근 경색, 불안정형 협심증, 혈전증계 발작 및 말초 동맥 혈전증에서), 및 통상 심방 세동 동안의 심방 또는 전총 심근 경색 후 좌심실로부터의 전신성 색전증이거나, 또는 울혈성 심부전; 혈전용해 후 재결찰(즉, 혈전증)의 예방, 경피적 관상 동맥 확장술(PTA) 및 동맥 대체혈관 수술; 미세수술 및 혈관 외과 후의 재혈전증의 예방, 일반적으로 특정 유형의 암, 예컨대 전립선암, 위암, 결장암, 유방암, 난소암, 폐암 또는 악성 흑색종과 관련된 정맥성 혈전색전증의 예방 또는 치료에 의해 야기된다.
- [0201] 본원에 개시된 것은, 일부 구체예에서, 종양 혈관형성을 조절하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 포유동물에게 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이다.
- [0202] 일부 구체예에서, 조성물은 종양 부위에 투여한다. 일부 구체예에서, 조성물은 염기, 이의 염 또는 이들의 조합물을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 염기는 수산화나트륨이다. 일부 구체예에서, 조성물은 완충제를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 완충제는 알칼리 인산염, 또는 유기산 염, 무기산 염 또는 아미노산 염이다. 일부 구체예에서, 완충제는 시트르산염, 탄산염, 아세트산염, 인산염, 트리에탄올아민, 트로메타민 및 글루탐산염이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.0~약 9.5이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.2~9.3이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.4~9.1이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.5~9.0이다. 일부 구체예에서, pH는 약 8.6~8.9이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 30 mg/ml 초과이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 60 mg/ml 초과이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 90 mg/ml 초과이다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 농도는 약 120 mg/ml이다. 일부 구체예에서, 조성물은 용액의 형태로 존재한다. 일부 구체예에서, 용액은 수용액이다. 일부 구체예에서, 조성물은 약 2°C~약 8°C에서 겔을 형성한다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 피하 투여한다. 일부 구체예에서, 피하 투여는 주사기에 의해 달성한다. 일부 구체예에서, 주사기 상의 바늘의 게이지는 20 게이지 바늘보다 더 좁다. 일부 구체예에서, 주사기 상의 바늘은 28 게이지 바늘이다. 일부 구체예에서, 이 방법은 포유동물에게 방사선 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 포유동물은 인간이다. 일부 구체예에서, 포유동물은 인간이 아니다.
- [0203] 추가의 징후는 세균, 다발성 외상, 중독 또는 임의의 다른 메카니즘에 의해 야기된 과종된 혈관내 응고의 처치 및/또는 예방 치료; 혈액이 혈관 이식편, 혈관 스텐트, 혈관 카테터, 기계적 및 생물학적 보철형 밸브 또는 임의의 다른 의료 장치와 같은 신체에서 외부 표면과 접촉하는 경우 항응고 치료; 혈액이 신체의 외부의 의료 장

치와 접촉하는 경우, 예를 들어 심장-폐 기계를 사용하는 심혈관성 수술 동안 또는 혈액투석에서의 항응고 치료; 특발성 및 성인 호흡기 질환 증후군, 방사선 또는 화학요법으로 치료 후의 폐 섬유증, 폐혈성 쇼크, 폐혈증, 비제한적 예로서 부종, 급성 또는 만성 아테롬성동맥경화증을 포함하는 염증 반응, 예컨대 관상 동맥 질환 및 아테롬성동맥경화 플라크의 형성, 대동맥 질병, 뇌경색, 뇌혈전증, 뇌색전증, 말초 동맥 질환, 허혈, 협심증(불안정형 협심증 포함), 재관류 손상, 경피 관상 동맥 확장술(PTA) 및 관상 동맥 대체혈관 수술 후의 재협착의 처치 및/또는 예방적 치료를 포함한다.

[0204] 추가의 구체예에서, 본원에 열거된 질환, 질병 및/또는 병태의 임의의 조합은 본원에 제공된 화합물로 치료된다.

VI. 조합 치료

[0205] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조성물은 추가의 치료제와 조합하여 투여된다. 일부 구체예에서, 조합 치료의 조성물 및/또는 약제는 질병, 질환 또는 병태의 성질, 환자의 병태 및 사용된 조성물 및/또는 약제의 실질적 선택에 따라 동시에(예, 동시에, 본질적으로 동시에 또는 동일한 치료 프로토콜 내에서) 또는 순차적으로 투여된다.

[0206] 일부 구체예에서, 추가의 치료제는 추가의 항암제, 예컨대 국소 제제, 소양증 방지제, 머스타드 적용, 골수 이식, 줄기세포 이식, 외과수술, 광선요법, 화학요법, 광화학요법, 방사선 요법, 면역요법, 방사선면역요법 또는 전신 요법이다.

[0207] 조합 치료를 위한 그러한 항암제의 예는, 예를 들어 국소적 스테로이드, BCNU(카르무스틴), 질소 머스타드, 광선요법, 국소적 이미퀴모드, EBD, MTX, 독소루비신(Doxil), 켐시티빈, 에토포시드, 웬토스타틴, 시토카인, 인터페론, 5-아자-2'-데옥시시티딘, 모든 트랜스 레틴산, 독소루비신, 빙크리스틴, 에토포시드, 켐시티빈, 이마티닙(Gleevec®

), 17-N-알릴아미노-17-데메톡시겔다나마이신(17-AAG), 플라보피리돌, LY294002, 보르테조립, 트拉斯투주맙, BAY 11-7082, PKC412 또는 PD184352를 임의의 조합물로 포함한다.

[0208] 조합 치료를 위한 항암제의 다른 예는 "파클리타센"로도 지칭되는 Taxol™, 미소관 형성을 향상 및 안정화시킴으로써 작용하는 항암 약제 및 Taxol™의 유사체, 예컨대 Taxotere™을 포함한다. 일반적인 구조 특성으로서 기본 턱산 골격을 갖는 화합물은 또한 안정화된 미소관으로 인해 G2-M 상에서 세포를 정지시키는 능력을 갖는 것으로 확인되었으며, 일부 구체예에서는 본원에 기술된 화합물과의 조합으로 암을 치료하는데 유용하다.

[0209] 조합 치료를 위한 항암제의 기타 예는 아드리아마이신, 다크티노마이신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 시스플라틴, 아시비신; 아클라루비신; 아코다졸 히드로클로라이드; 아크로닌; 아도젤레신; 알데스래우킨; 알트레타민; 암보마이신; 아메坦트론 아세테이트; 아미노글루테트이미드; 암사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아스파라기나제; 아스퍼린; 아자시티딘; 아제테파; 아조토마이신; 바티마스타트; 벤조데파; 바이칼루타미드; 비스안트렌 히드로클로라이드; 비스나피드 디메실레이트; 바이젤레신; 블레오마이신 설레이트; 브레퀴나르나트륨; 브로피리민; 부설판; 카티노마이신; 칼루스테론; 카라세미드; 카르베티머; 카르보플라틴; 카르무스틴; 카루비신 히드로클로라이드; 카르젤레신; 세데핀꼴; 클로람부실; 시롤레마이신; 클라드리빈; 크리스나톨 메실레이트; 시클로포스파미드; 시타라빈; 다카르바진; 다우노루비신 히드로클로라이드; 데시타빈; 텍소르마플라틴; 데자구아닌; 데자구아닌 메실레이트; 디아지퀴논; 독소루비신 히드로클로라이드; 드롤록시펜; 드롤록시펜 시트레이트; 드로모스타놀론 프로피오네이트; 두아조마이신; 에다트렉세이트; 에플로르니틴 히드로클로라이드; 엘사미트루신; 에놀로플라틴; 엔프로메이트; 에피프로피딘; 에피루비신 히드로클로라이드; 에르불로졸; 에소루비신 히드로클로라이드; 에스트라무스틴; 에스트라무스틴 포스페이트 나트륨; 에타니다졸; 에토포시드 포스페이트; 에토프린; 파드로졸 히드로클로라이드; 파자라빈; 펜레티니드; 플록수리딘; 플루다라빈 포스페이트; 피루오로우라실; 플루로시타빈; 포스퀴돈; 호스트리에신 나트륨; 켐시타빈 히드로클로라이드; 히드록시우레아; 이다루비신 히드로클로라이드; 이포스파미드; 이모포신; 인터루킨 II(재조합 인터루킨 II 또는 rIL2 포함), 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n1; 인터페론 알파-n3; 인터페론 베타-1a; 인터페론 감마-1b; 이프로플라틴; 이리노테칸 히드로클로라이드; 란레오티드 아세테이트; 레트로졸; 레오프로리드 아세테이트; 리아로졸 히드로클로라이드; 로메트렉솔 나트륨; 로무스틴; 로족산트론 히드로클로라이드; 마조프로콜; 마이탄신; 메클로레타민 히드로클로라이드; 메게스트롤 아세테이트; 멜렌게스트롤 아세테이트; 멜팔란; 메노가릴; 메르카프토푸린; 메토트렉세이트; 메토트렉세이트 나트륨; 메토프린; 메투레데파; 미틴도미드; 미토카르신; 미토크로민; 미토길

린; 미토말신; 미토마이신; 미토스퍼; 미토탄; 미톡산트론 히드로클로라이드; 미코페놀산; 노코다졸; 노갈라마이신; 오르마플라틴; 옥시수란; 페가스파르가제; 펠리노마이신; 웨타무스틴; 페플로마이신 설페이트; 페르포스파미드; 퍼포브로만; 퍼포설판; 퍼록산트론 히드로클로라이드; 플리카마이신; 프로로메스탄; 포르피며 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카르바진 히드로클로라이드; 푸로마이신; 푸로마이신 히드로클로라이드; 페라조푸린; 리보프린; 로글레티미드; 사핀꼴; 사핀꼴 히드로클로라이드; 세무스틴; 심트라젠; 스파르포세이트나트륨; 스파르소마이신; 스피로게르마늄 히드로클로라이드; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 설플페누르; 탈리소마이신; 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔록산트론 히드로클로라이드; 테모포르핀; 테니포시드; 테록시론; 테스톨락톤; 티아미프린; 티오구아닌; 티오텐파; 티아조푸린; 티라파자민; 토레미펜 시트레이트; 트레스톨론 아세테이트; 트리크리빈 포스페이트; 트리메트렉세이트; 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트리프토렐린; 투불로졸 히드로클로라이드; 우라실 머스타드; 우레데파; 바프레오티드; 베르테포르핀; 빈블라스틴 설페이트; 빈데신; 빈데신 설페이트; 비네피딘 설페이트; 빈글리시네이트 설페이트; 빈레우로신 설페이트; 비노렐빈 타르트레이트; 빈로시딘 설페이트; 빈졸리딘 설페이트; 보로졸; 제니플라틴; 지노스타틴; 조루비신 히드로클로라이드를 포함한다.

[0211]

조합 치료를 위한 항암제의 다른 예는 20-에피-1, 25 디히드록시비타민 D3; 5-에티닐우라실; 아비라테론; 아클라루비신; 아실풀벤; 아데시페놀; 아도젤레신; 알데스레우킨; ALL-TK 길항제; 알트레타민; 암바무스틴; 아미독스; 아미포스틴; 아미놀레불린산; 암루비신; 암사크린; 아나그렐리드; 아나스트로졸; 안드로그라폴리드; 혈관형성 억제제; 길항제 D; 길항제 G; 안타렐릭스; 항-척추형성 단백질-1; 항안드로겐, 전립선암; 항에스트로겐; 항네오플라스톤; 안티센스 올리고뉴클레오티드; 아페디콜린 글리시네이트; 아폽토시스 유전자 조절물질; 아폽토시스 조절제; 아푸린산; 아라-CDP-DL-PTBA; 아르기닌 데아미나제; 아설아크린; 아타메스탄; 아트리무스틴; 악시나스타틴 1; 악시나스타틴 2; 악시나스타틴 3; 아자세트론; 아자톡신; 아자티로신; 바카틴 III 유도체; 발라놀; 바티마스타트; BCR/ABL 길항제; 벤조클로린; 벤조일스타우로스포린; 베타 락탐 유도체; 베타-알레틴; 베타클라마이신 B; 베타룰린산; bFGF 조절물질; 바이칼루타미드; 비스안트렌; 비스아지리디닐스페르민; 비스나피드; 비스트라텐 A; 바이겔레신; 브레플레이트; 브로파리민; 부도티탄; 부티오닌 설풍시민; 칼시포트리올; 칼포스틴 C; 캄프토테신 유도체; 카나리폭스 IL-2; 카페시타빈; 카르복사미드-아미노-트리아졸; 카르복시아미도트리아졸; CaRest M3; CARN 700; 카르틸라제 유도된 조절물질; 카르겔레신; 카제인 키나아제 억제제(ICOS); 카스타노스페르민; 세크로핀 B; 세트로렐릭스; 클로린; 클로로퀴녹살린 설품아미드; 시카프로스트; 시스-포르피린; 클라드린; 클로미펜 유사체; 클로트리마졸; 콜리스마이신 A; 콜리스마이신 B; 콤브레타스타틴 A4; 콤브레타스타틴 유사체; 코나게닌; 크람베시딘 816; 크리스나톨; 크리프토피신 8; 크리프토피신 A 유도체; 쿠라신 A; 시클로펜타안트라퀴논; 시클로플라탐; 사이페마이신; 시타라빈 오크포스페이트; 사이토라이틱 인자; 사이토스타틴; 다클럭시맙; 테시타빈; 테히드로디템닌 B; 테슬로렐린; 텍사메타존; 텍시포스파미드; 텍스라조산; 텍스베라파밀; 디아지퀴논; 디템닌 B; 디독스; 디에틸노르스페르민; 디히드로-5-아자시티딘; 9-디록사마이신; 디페닐스피로무스틴; 도코사놀; 돌라세트론; 독시플루리딘; 드롤록시펜; 드로나비놀; 두오카르마이신 SA; 에브셀렌; 에코무스틴; 에델포신; 에드레콜로맙; 에플로르니틴; 엘레멘; 에미테푸르; 에피루비신; 에프리스테리드; 에스트라무스틴 유사체; 에스트로겐 작용제; 에스트로겐 길항제; 에타ница졸; 에토포시드 포스페이트; 엑세메스탄; 파드로졸; 파자라빈; 펜레티니드; 필그라스팀; 피나스테리드; 플레겔라스틴; 플루아스테론; 플루다라빈; 플루오로다우노루니신 히드로클로라이드; 포르페니멕스; 포르메스탄; 호스트리에신; 포테무스틴; 가돌리늄 텍사피린; 질산갈륨; 갈록시타빈; 가니렐릭스; 젤라티나제 억제제; 쟈시타빈; 글루타티온 억제제; 헤프설팜; 헤레굴린; 헥사메틸렌 비스아세트아미드; 하이페리신; 이반드론산; 이다루비신; 이독시펜; 이드라만톤; 일모포신; 일로마스타트; 이미다조아크리돈; 이미퀴모드; 면역자극제 웹티드; 인슐린형 성장 인자-1 수용체 조절물질; 인터페론 작용제; 인터페론; 인터루킨; 이오벤구안; 요오도독소루비신; 이포메아놀, 4-; 이로플라트; 이르소글라딘; 이소벤가졸; 이소호모할리콘드린 B; 이타세트론; 자스플라키놀리드; 카할라리드 F; 라멜라린-N 트리아세테이트; 란레오티드; 레이나마이신; 레노그라스팀; 레티난 설페이트; 레프톨스타틴; 레트로졸; 백혈병 억제 인자; 백혈구 알파인더페론; 레오프로리드+에스트로겐+프로게스테론; 레우프로렐린; 레바미졸; 리아로졸; 선형 폴리아민 유사체; 친유성 이당류 웹티드; 친유성 플라티늄 화합물; 리소울리나미드 7; 로바플라틴; 롬브리신; 로메트렉솔; 로니다민; 로족산트론; 로바스타틴; 록소리빈; 루르토테칸; 루테튬 텍사피린; 리소필린; 라이티 웹티드; 마이탄신; 마노스타틴 A; 마리마스타트; 마조프로콜; 마스핀; 마트릴리신 억제제; 매트릭스 메탈로프로토린아제 억제제; 메노가릴; 메바론; 메트렐린; 메티오니나제; 메토클로프라미드; MIF 조절물질; 미페프리스톤; 밀테포진; 미리모스팀; 불일치 이중 가닥 RNA; 미토구아존; 미톨락톨; 미토마이신 유사체; 미토나피드; 미토톡신 섬유아세포 성장 인자-사포린; 미톡산트론; 모파로텐; 몰그라모스팀; 단일클론 항체, 인간 응모막 성 생식선 자극 호르몬; 모노포스포릴 지질 A+미오박테리움 세포벽 sk; 모피다몰; 다중 내약성 유전자 조절물질; 다중 종양 억제제

1계 요법; 머스타드 항암제; 미카페록시드 B; 마이코박테리아 세포벽 추출물; 미리아포론; N-아세틸디날린; N-치환된 벤자미드; 나파렐린; 나그레스티프; 날록손+펜타조신; 나파빈; 나프터핀; 나르토그라스팀; 네다플라틴; 네모루비신; 네리드론산; 천연 엔도펩티다제; 닐루타미드; 니사마이신; 산화질소 조절물질; 니트록시드 산화방지제; 니트롤린; 06-벤질구아닌; 옥트레오티드; 옥키세논; 올리고뉴클레오티드; 오나프리스톤; 온단세트론; 온단세트론; 오라신; 경구 시토카인 유도인자; 오르마플라틴; 오사테론; 옥살리플라틴; 옥사우노마이신; 팔라우아민; 팔미토일리족신; 파미드론산; 파낙시트리올; 파노미펜; 파라박틴; 파겔리프틴; 페가스파르가제; 펠데신; 펜토산 폴리설페이트 나트륨; 펜토스타틴; 펜트로졸; 퍼플루보론; 페르포스파미드; 퍼릴릴 알콜; 페나지노마이신; 페닐아세테이트 억제제; 피시바닐; 필로카르핀 히드로클로라이드; 피라루비신; 피리트렉сим; 플라세틴 A; 플라세틴 B; 플라스미노겐 활성화제 조절물질; 플라티늄 복합체; 플라티늄 화합물; 플라티늄-트리아민 복합체; 포르피며 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니존; 프로필 비스-아크리돈; 프로스타글란딘 J2; 프로테아좀 억제제; 단백질 A계 면역 조절물질; 단백질 키나아제 C 조절물질; 단백질 키나아제 C 억제제, 마이크로알칼; 단백질 티로신 포스파타제 억제제; 퓨린 뉴클레오사이드 포스포릴라제 억제제; 퍼푸린; 피라졸로아크리딘; 피리독실화 해모글로빈 폴리옥시에틸렌 접합체; raf 길항제; 랄티트렉세드; 라모세트론; 라스 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제; 라스 억제제; 라스-GAP 조절물질; 데틸리프틴 디메틸레이티드; 레늄 Re 186 에티드로네이트; 리족신; 리보자임; RII 레틴아미드; 로글레티미드; 로히투킨; 로무르티드; 로퀴니맥스; 루비기논 B1; 루복실; 사핀골; 사인토핀; SarCNU; 사르코피톨 A; 사르그라모스팀; Sdi 1 미메틱스; 세무스틴; 노화 유도 조절물질 1; 센스 올리고뉴클레오티드; 신호 전달 억제제; 신호 전달 조절물질; 단쇄 항원 결합 단백질; 시조피란; 소부족산; 나트륨 보로카프테이트; 나트륨 페닐아세테이트; 솔베롤; 소마토메딘 결합 단백질; 소네르민; 스파르포스산; 스피카마이신 D; 스피로무스틴; 스플레노펜틴; 스폰지스타틴 1; 스쿠알라민; 줄기 세포 조절물질; 줄기 세포 분열 억제제; 스티피아미드; 스트로멜리신 억제제; 셀피노신; 초활성 바소활성 장 펩티드 길항제; 수라디스타; 수라민; 스와인소닌; 합성 글리코사미노글리칸; 탈리무스틴; 타목시펜 메티오디드; 타우로무스틴; 타자로텐; 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔루라파릴륨; 텔로머라제 억제제; 테모포르핀; 테모졸로미드; 테니포시드; 테트라클로로데카옥시드; 테트라조민; 탈리블라스틴; 티오코랄린; 트롬보포이에틴; 트롬보포이에틴 모방체; 티말파신; 티모포이에틴 수용체 작용제; 티모르리난; 갑상선 자극 호르몬; 주석 에틸 에티오푸르푸린; 티라파자민; 티타노센 바이클로라이드; 토프센틴; 토레미펜; 전능성 줄기 세포 인자; 번역 억제제; 트레티노인; 트리아세틸우리딘; 트리시리빈; 트리메트렉세이트; 트리프토렐린; 트로피제트론; 투로스테리드; 티로신 키나아제 억제제; 티르포스틴; UBC 억제제; 우베니맥스; 비뇨생식기 공동 유도 성장 억제 인자; 우로키나아제 수용체 길항제; 바프레오티드; 바리올린 B; 백터계, 적혈구 유전자 요법; 벨라레졸; 베라민; 베르딘; 베르테포르핀; 비노렐빈; 빙잘틴; 비탁신; 보로졸; 자노테론; 제니플라틴; 질라스코르브; 및 지노스타틴 스티말라며를 포함한다.

[0212] 조합 치료를 위한 항암제의 다른 예는 알킬화제, 대사길항물질, 천연 생성물, 또는 호르몬, 예컨대 질소 머스타드 (예, 메클로로에타민, 시클로포스파미드, 클로람부실 등), 알킬 설포네이트(예, 부설판), 니트로조우레아(예, 카르무스틴, 로무스틴 등) 또는 트리아젠(데카르바진 등)을 포함한다. 대사길항물질의 예는, 비제한적 예로서, 폴산 유사체(예, 메토트렉세이트) 또는 피리미딘 유사체(예, 시타라빈), 퓨린 유사체 (예, 메르카프토푸린, 티오구아닌, 펜토스타틴)를 포함한다.

[0213] 조합 치료에 항암제로서 유용한 천연 생성물의 예는, 비제한적 예로서, 빈카 알칼로이드(예, 빈블라스틴, 빙크리스틴), 에피포도필로톡신(예, 에토포시드), 항생제(예, 다우노루비신, 독소루비신, 블레오마이신), 효소 (예, L-아스파라기나제) 또는 생물학적 반응 변형제(예, 인터페론 알파)를 포함한다.

[0214] 조합 치료를 위한 알킬화제의 예는, 비제한적 예로서, 질소 머스타드(예, 메클로로에타민, 시클로포스파미드, 클로람부실, 멜팔란 등), 에틸렌이민 및 메틸멜라민(예, 혼사메틸리멜라민, 티오텐파), 알킬 설포네이트(예, 부설판), 니트로조우레아(예, 카르무스틴, 로무스틴, 세무스틴, 스트렙토조신 등) 또는 트리아젠(데카르바진 등)을 포함한다. 대사길항물질의 예는, 비제한적 예로서, 폴산 유사체(예, 메토트렉세이트) 또는 피리미딘 유사체 (예, 플루오로우라실, 플록소우리딘, 시타라빈), 퓨린 유사체(예, 메르카프토푸린, 티오구아닌, 펜토스타틴)를 포함한다.

[0215] 조합 치료에 항암제로서 유용한 호르몬 및 길항제의 예는, 비제한적 예로서, 아드레노코르티코스테로이드(예, 프레드니존), 프로게스틴(예, 히드록시프로게스테론 카프로에이트, 메게스트론 아세테이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트), 에스트로겐(예, 디에틸리스틸베스트론, 에티닐 에스트라디올), 항에스트로겐(예, 타목시펜), 안드로겐(예, 테스토스테론 프로피오네이트, 플루옥시메스테론), 항안드로겐 (예, 플루타미드), 고나도트로핀 방출 호르몬 유사체(예, 레오프로리드)를 포함한다. 선택적 HDAC8 억제제를 함유하는 조성물과 조합하여 사용할 수 있는 항암제의 다른 예는 플라티늄 배위 복합체(예, 시스플라틴, 카르보블라틴), 안트라센디온(예, 미톡산트

론), 치환된 우레아(예, 히드록시우레아), 메틸 히드라진 유도체(예, 프로카르바진), 부신피질 억제제(예, 미토탄, 아미노글루테트이미드)를 포함한다.

[0216]

조합 치료의 경우 안정화된 미소판으로 인해 G2-M 상에서 세포를 정지시킴으로써 작용하는 항암제의 예는, 비제한적인 예로서, 다음의 시판되는 약물 및 개발 중인 약물을 포함한다: 에르볼로졸(또한 R-55104로도 공지됨), 돌라스타틴 10(또한 DLS-10 및 NSC-376128로도 공지됨), 미보불린 이제티오네이트(또한 CI-980으로도 공지됨), 빙크리스틴, NSC-639829, 디스코데르몰리드(또한 NVP-XX-A-296으로도 공지됨), ABT-751(Abbott, 또한 E-7010으로도 공지됨), 알토리르틴(예, 알토르히르틴 A 및 알토르히르틴 C), 스폰지스타틴(예, 스폰지스타틴 1, 스폰지스타틴 2, 스폰지스타틴 3, 스폰지스타틴 4, 스폰지스타틴 5, 스폰지스타틴 6, 스폰지스타틴 7, 스폰지스타틴 8 및 스폰지스타틴 9), 세마도틴 히드로클로라이드(또한 LU-103793 및 NSC-D-669356으로도 공지됨), 에포틸론(예, 에포틸론 A, 에포틸론 B, 에포틸론 C(또한 데속시에포틸론 A 또는 dEpoA로도 공지됨), 에포틸론 D(또한 KOS-862, dEpoB, 및 데속시에포틸론 B로도 공지됨), 에포틸론 E, 에포틸론 F, 에포틸론 B N-옥시드, 에포틸론 A N-옥시드, 16-아자-에포틸론 B, 21-아미노에포틸론 B(또한 BMS-310705로도 공지됨), 21-히드록시에포틸론 D(또한 데속시에포틸론 F 및 dEpoF로도 공지됨), 26-플루오로에포틸론, 오리스타틴 PE(또한 NSC-654663으로도 공지됨), 소블리도틴(또한 TZT-1027로도 공지됨), LS-4559-P(Pharmacia, 또한 LS-4577로도 공지됨), LS-4578(Pharmacia, 또한 LS-477-P로도 공지됨), LS-4477(Pharmacia), LS-4559(Pharmacia), RPR-112378(Aventis), 빙크리스틴 설페이트, DZ-3358(Daiichi), FR-182877(Fujisawa, 또한 WS-9885B로도 공지됨), GS-164(Takeda), GS-198(Takeda), KAR-2(Hungarian Academy of Sciences), BSF-223651(BASF, 또한 ILX-651 및 LU-223651로도 공지됨), SAH-49960(Lilly/Novartis), SDZ-268970(Lilly/Novartis), AM-97(Armad/Kyowa Hakko), AM-132(Armad), AM-138(Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005(Indena), 크리프토페신 52(또한 LY-355703으로도 공지됨), AC-7739(Ajinomoto, 또한 AVE-8063A 및 CS-39.HCI로도 공지됨), AC-7700(Ajinomoto, 또한 AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-1-Ser.HCI 및 RPR-258062A로도 공지됨), 비틸래부아미드, 투불리신 A, 카나덴술, 센타우레이딘(또한 NSC-106969로도 공지됨), T-138067(Tularik, 또한 T-67, TL-138067 및 TI-138067로도 공지됨), COBRA-I(Parker Hughes Institute, 또한 DDE-261 및 WHI-261로도 공지됨), H10(Kansas State University), H16(Kansas State University), 온콕시딘 A1(또한 BTO-956 및 DIME로도 공지됨), DDE-313(Parker Hughes Institute), 피지아놀리드 B, 라울리말리드, SPA-2(Parker Hughes Institute), SPA-1(Parker Hughes Institute, 또한 SPIKET-P로도 공지됨), 3-IAABU(세포골격/Mt. Sinai School of Medicine, 또한 MF-569로도 공지됨), 나르코신(또한 NSC-5366으로도 공지됨), 나스카핀, D-24851(Asta Medica), A-105972(Abbott), 헤미아스테렐린, 3-BAABU(세포골격/Mt. Sinai School of Medicine, 또한 MF-191로도 공지됨), TMPN(Arizona State University), 바나도센 아세틸아세토네이트, T-138026(Tularik), 몬사트롤, 리나노신(또한 NSC-698666으로도 공지됨), 3-1AAE(세포골격/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197(Abbott), T-607 (Tularik, 또한 T-900607로도 공지됨), RPR-115781(Aventis), 엘레우테로빈(예, 데스메틸엘레우테로빈, 테사에틸엘레우테로빈, 이소엘레우테로빈 A 및 Z-엘레우테로빈), 카리바에오시드, 카리바에올린, 할리콘드린 B, D-64131(Asta Medica), D-68144(Asta Medica), 디아조나미드 A, A-293620(Abbott), NPI-2350(Nereus), 탁칼로놀리드 A, TUB-245(Aventis), A-259754(Abbott), 디오조스타틴, (-)-페닐아히스틴(또한 NSCL-96F037로도 공지됨), D-68838(Asta Medica), D-68836(Asta Medica), 미오세베린 B, D-43411(Zentaris, 또한 D-81862로도 공지됨), A-289099(Abbott), A-318315(Abbott), HTI-286(또한 SPA-110, 트리플루오로아세테이트 염으로도 공지됨)(Wyeth), D-82317(Zentaris), D-82318(Zentaris), SC-12983(NCI), 레스베라스타틴 포스페이트 나트륨, BPR-O Y-007(National Health Research Institutes) 및 SSR-250411(Sanofi).

[0217]

일부 구체예에서, 추가의 치료제는 추가의 항응고제이다. 일부 구체예에서, 항응고제는 트롬빈 조절물질, 인자 IXa 조절물질, 인자 Xa 조절물질 또는 이들의 조합물이다. 일부 구체예에서, 트롬빈 조절물질은 Inogatran®, Melagatran® 또는 이들의 프로드러그이다. 일부 구체예에서, 인자 Xa 조절물질은 문헌[*Current Opinion in Therapeutic Patents*, 1993, 1173-1179](본원의 내용에 참고 인용됨)에 기술되며; 4-{4-[4-(5-클로로인돌-2-일설폰일) 피페라진-1-카르보닐]-페닐}-피리딘-1-옥시드; 안티스타틴; 틱 항응고제 텁티드(TAP); SQ-311; SQ-315; SN-292; SN-429; SN116; RPR-208707; XU-817; SF-324; SF-303; YM 60828; FACTOREX; SF-324; DX9065A; 1-(4-카르바미미도일벤질)-4-(6-클로로나프탈렌-2-일설폰일)-피페라진-2-온; M55555; DPC423(1-(3-카르바미미도일페닐)-2-(2'-아미놀설폰일[1,1'-바이페닐]-4-일아미노카르보닐)-4-브로모파롤, 3-(3,5-디플루오로-6-[3-(4,5디히드로-1-메틸이미다졸-2-일)-페녹시]-4-[2,3-디히드록시-프로폭시]-피리딘-2-일옥시)-4-히드록시벤즈아미딘; ZK-807834; 1,4-

디아자-4-(6-클로로나프탈렌-2-일설폰일)-6-(메톡시메틸)-7-옥사-1'-(파리딘-4-일)스페로[바이시클로-[4-3.0]-노난-8,4'-파페리딘]-2-온; (S)-1-(4-아미노퀴나졸린-7-일메틸)-4-[2-(5-클로로티엔-2-일옥시)아세틸]-3-메톡시-메틸파페라진-2-온; 3-(2-[4-(2-아미노설폰일-페닐)벤조일페녹시)-벤즈아미딘; 및 4-(2-[4-(5-클로로인돌-2-일-설폰일)-2-(파롤리딘-1-일카르보닐메틸)파페라진-1-일-카르보닐]-티아졸-5-일)파리딘 N-옥시드이다.

[0218] 일부 구체예에서, 치료적으로 유효한 용량은 조성물이 치료 조합에 사용되는 경우에 달라진다. 조합 치료 처방에 사용하기 위한 조성물 및/또는 약제의 치료적으로 유효한 용량을 결정하는 실험 방법은 문현에 기술된다. 예를 들어, 독성 부작용을 최소화시키기 위해 규칙적 용량을 사용, 즉 더욱 자주 적은 용량을 제공하는 것은, 문현에 널리 기술되어 있다. 조합 치료는 다양한 시간에 개시 및 중단하는 주기적인 치료를 추가로 포함하여 환자의 임상 관리를 돋는다.

[0219] 본원에 기술된 조합 치료의 경우, 동시 투여된 조성물 및/또는 약제의 투여량은 물론 사용된 보조 약물의 유형, 사용되는 특정 약물, 치료되는 질병 또는 병태 등에 따라 달라질 것이다. 또한, 일부 구체예에서, 하나 이상의 생물학적 활성제와 동시투여하는 경우, 본원에 제공된 화합물은 생물학적 활성제(들)과 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 순차적으로 투여되는 경우, 주치의는 생물학적 활성제(들)와 조합하여 투여하는 단백질의 적절한 순서를 결정할 것이다.

[0220] 임의의 경우에, 다른 구체예에서, 복수의 조성물 및/또는 약제(이 중 하나는 화학식 I의 화합물임)는 임의의 순서로 또는 심지어 동시에 투여된다. 동시 투여인 경우에는, 복수의 치료제는 단일한 균일한 형태로 또는 복수의 형태로 제공된다. 추가의 구체예에서, 치료제 중 하나는 복수의 용량으로 제공되거나 또는 모두 복수의 용량으로 제공된다. 동시 투여가 아닌 경우에는, 다른 구체예에서, 복수 투여 간 시간설정은 0 주 이상 내지 4 주 이하로 다양하다. 또한, 조합 방법, 조성물 및 조성물을 오직 2개의 약제만을 사용하는 것으로 한정하지 않으며; 복수의 치료 조합의 이용을 또한 제공한다.

[0221] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조합 치료를 이루는 약제는 실질적으로 동시 투여를 의도하는 조합된 제형 또는 개별 제형으로 존재한다. 추가의 구체예에서, 조합 치료를 이루는 약제는 또한 순차적으로 투여되며, 치료제는 2단계 투여로 지칭되는 처방에 의해 투여된다. 추가의 구체예에서, 2단계 투여 처방은 활성제의 순차적 투여 또는 별도의 활성제의 간격을 둔(spaced-apart) 투여를 지칭한다. 일 구체예에서, 복수 투여 단계 사이의 시간은 각 약학적 제제의 성질, 예컨대 약학적 제제의 효능, 용해성, 생체이용효율, 혈장 반감기 및 동력학 프로파일에 따라 수분 내지 수시간의 범위를 갖는다. 추가의 구체예에서, 표적 분자 농도의 일일 변동(circadian variation)은 또한 최적 투여 간격을 결정한다.

[0222] 일부 구체예에서, 조합 치료의 성분은 질병 또는 병태의 발생 이전, 질병 또는 병태의 발생 동안, 또는 질병 또는 병태의 발생 후에 투여되고, 화학식 I의 화합물을 함유하는 조성물의 투여 시간설정은 다양하다. 따라서, 예를 들어 일부 구체예에서, 조성물은 질병 또는 병태의 발생을 방지하기 위해 예방적으로 사용되고 병태 또는 질병을 발달시키는 성향을 갖는 개체에게 연속적으로 투여된다. 또 다른 구체예에서, 조성물은 증상의 개시 중에 또는 가능한 한 직후에 개체에 투여된다. 추가의 구체예에서, 조성물의 투여는 증상 개시의 처음 48시간 내, 증상 개시의 처음 48시간 내, 증상 개시의 처음 6시간 내, 증상 개시의 3시간 내에 개시된다. 추가의 구체예에서, 초기 투여는 임의의 경로, 예를 들어 정맥 주사, 볼루스 주입, 5분 내지 약 5시간에 걸친 주입, 알약, 캡슐, 경피성 팻치, 협측 전달 등 또는 이들의 조합 등을 통해 실시된다. 다른 구체예에서, 조성물은 질병 또는 병태의 개시가 검출 또는 의심된 후 실시하자마자, 질병의 치료에 필요한 시간, 예컨대 약 1개월~3개월 동안 투여된다. 또 다른 구체예에서, 치료 시간은 각 개체마다 다양하며, 그 기간은 공지된 조건을 사용하여 결정된다. 예를 들어, 화합물을 함유하는 조성물은 2주 이상, 약 1개월~약 5년, 및 약 1개월~약 3년 동안 투여된다.

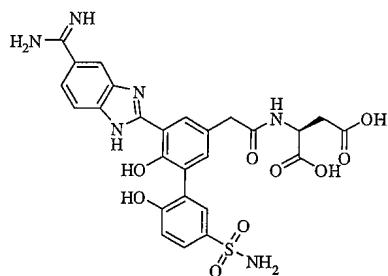
V. 키트/제조품

[0223] 본 발명의 내용은 또한 포유동물에서 질병 또는 질환의 증상을 진단, 예방, 치료 또는 개선하기 위한 키트를 제공한다. 이러한 키트는 일반적으로 본원에 개시된 약학적으로 허용되는 FVIIa 조절물질 조성물 중 하나 이상 및 키트를 사용하기 위한 설명서를 포함할 것이다. 본 발명의 내용은 또한 암성 종양 또는 혈전색전증 질환을 앓는, 암성 종양 또는 혈전색전증 질환을 갖는 것으로 의심되는, 또는 암성 종양 또는 혈전색전증 질환의 발달의 위험이 있는 인간과 같은 포유동물에서 질병, 기능장애 또는 질환의 증상을 치료, 완화, 감소 또는 개선시키는 약제의 제조에서의 조성물 중 하나 이상의 용도를 포함한다.

[0224] 본원에 개시된 것은, 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 투여하기 위한 장치로서, 이 장

치는 주사기를 포함한다:

[화학식 I]



일 구체예에서, 전달 시스템은 주사기이다. 또 다른 구체예에서, 주사기 상의 바늘의 게이지는 20 게이지 바늘보다 더 좋다. 또 다른 구체예에서, 바늘 게이지는 20~33이다. 추가의 구체예에서, 바늘 게이지는 28이다.

또 다른 구체예에서, 바늘은 본원에 개시된 화합물 및 조성물의 즉석 전달에 사용되는 피하 바늘이다. 추가의 구체예에서 피하 바늘은 단독 사용 바늘이다

또 다른 구체예에서, 바늘은 1회용 바늘이다.

일부 구체예에서, 주사기는 본원에 개시된 화합물 및 조성물의 전달에 사용되고 여기서 주사기는 프레스-핏(Luer) 또는 트위스트온(Luer-lock) 잠치를 갖는다.

월 구체에선, 주사기는 피하 주사기이다. 또다른 구체에선, 피하 주사기는 단월 사용 주사기이다.

추가의 구체예에서, 주사기는 단일 사용 주사기이다.

또 다른 구체예에서, 주사기는 플라스틱 또는 유리로 제조된다.

추가의 구체예에서, 유리 주사기는 멸균될 수 있다. 추가의 구체예에서, 오토클레이브를 통해 멸균이 실시된다.

또 다른 구체예에서, 주사기는 원통형 주사기 바디를 포함하고, 본원에 개시된 화합물 및/또는 조성물은 사용 전에 보관된다. 다른 구체예에서, 주사기는 원통형 주사기 바디를 포함하고, 적당한 약학적으로 허용되는 완충제와 혼합시킬 수 있는 본원에 개시된 화합물 및/또는 조성물은 사용 전에 보관된다. 추가의 구체예에서, 주사기는 안정화제를 함유하여 본원에 개시된 화합물 및/또는 조성물을 안정화시킨다. 일부 구체예에서, 주사기는 원통형 주사기 바디를 포함하고, 이 바디는 각 구획이 본원에 개시된 조성물 중 하나 이상의 성분을 보관할 수 있도록 구획된다. 추가의 구체예에서, 구획된 바디를 갖는 주사기는 종양 부위에 주사 전에 성분을 혼합시킬 수 있다.

일 구체예에서는, 전달 시스템이고, 이 시스템은 복수의 주사기를 포함하는 것이다. 다른 구체예에서, 복수의 주사기의 각 주사기는 각 성분이 주사 전에 미리 혼합될 수 있거나 종양 부위에 주사한 후 혼합될 수 있도록 본원에 개시된 조성물 중 하나 이상의 성분을 함유한다. 추가의 구체예에서, 본원에 개시된 주사기는 하나 이상의 저장소를 포함하고, 하나 이상의 저장소는 화학식 I의 화합물 또는 약학적으로 허용되는 완충제, 또는 이들의 조합물을 포함한다.

시판되는 주사 장치는, 바로 사용 가능한 주사기 차단벽을 갖는 플라스틱 주사기, 바늘이 구비된 바늘, 플런저 로드(plunger rod)를 갖는 플런저(plunger) 및 홀딩 플랜지(holding flange)로서 가장 간단한 형태로 사용되고, 이는, 특히 피하 주사가 실시되는 경우, 즉 바늘이 우선 가능한 한 정확하게 규정하고자 하고 조성물을 주사하고자 하는 피부 하에 위치로 삽입되어야 하는 경우에 일반적으로 숙련자가 요구된다. 추가의 구체예에서, 전달 장치는 자가 투여에 적당하다.

다수의 장치는 피부를 찌르거나 이에 구멍을 내기 위한 바늘 또는 다른 장비를 요구하는 일 없이 사람의 피부를 통한 직접 주입 투약이 개발되었다. 이러한 바늘없는 주입 시스템은 직접 피부를 통한 액체 투약을 위해 고압원을 사용한다.

다양한 다른 장치는 개별화된 바늘없는 주입을 제공하려고 한다. 일 구체예에서, 전달 시스템은 바늘의 요구 없이 본원에 개시된 화합물 및/또는 조성물의 전달을 위한 것이다.

본 발명의 내용은 또한 통상 본원에 개시된 화합물 및/또는 조성물 중 하나 이상 및 키트를 사용하기 위한 설명

서, 구체적으로는 처방 또는 양상을 포함하는 치료 및 진단 키트를 제공한다. 마찬가지로, 본 발명의 내용은 치료제의 생물학적 유효량을 필요로 하는 포유동물의 종양 부위에 제공하는 방법에서의 조성물의 용도를 제공한다. 방법은 일반적으로 치료제의 생물학적 유효량을 치료되는 동물의 특정 암 세포, 조직 또는 장기(들)에 제공하기 위한 양에서 그리고 이에 효과적인 시간 동안 적어도 본원에 개시된 화합물 및/또는 조성물을 필요로 하는 포유동물에게 제공하는 단계를 수반한다. 조성물의 투여 방식은, 예를 들어 본원에 기술된 방법을 이용한 전신 투여, 또는 포유동물의 세포, 조직 또는 장기에의 직접, 간접 또는 국소 주사를 포함한다.

[0242] 일부 구체예에서, 키트는 하나 이상의 용기, 예컨대 바이알, 튜브 등을 수득하기 위해 구획되는 담체, 패키지 또는 용기를 포함하고, 각 용기(들)는 본원에 기술된 방법에 사용하고자 하는 별도의 성분들 중 하나를 포함한다. 적당한 용기는, 예를 들어 병, 바이알, 주사기 및 테스트 튜브를 포함한다. 다른 구체예에서, 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 각종 재료로부터 형성된다.

[0243] 본원에 제공된 제조품은 패키징 재료를 함유한다. 약학 생성물을 패키징하는데 사용하기 위한 패키징 재료는 본원에 제시된다. 예를 들어, 미국 특허 번호 제5,323,907호, 제5,052,558호 및 제5,033,252호를 참조한다. 약학 패키징 재료의 예는, 비제한적 예로서, 밸포제 팩, 병, 튜브, 흡입기, 펌프, 백, 바이알, 용기, 주사기, 병 및 선택된 조성물, 투여 및 치료의 의도된 방식에 적당한 임의의 패키징 재료를 포함한다. 응고 캐스케이드, FVIIa, 및/또는 TF-FVIIa 복합체의 조절에 의해 유리해지는 질병, 질환 또는 병태에 대한 각종 치료에 존재하는 바와 같이 본원에 제공된 화합물 및 조성물의 광범위한 배열의 조성물이 포함된다.

[0244] 예를 들어, 용기(들)는, 경우에 따라 조성물에서 또는 본원에 기재된 또다른 약제와 함께 조합하여 본원에 기술된 하나 이상의 화합물을 포함한다. 일 구체예에서, 용기(들)는 경우에 따라 멀균 엑세스 포트(예를 들어, 용기는 피하 주사 바늘로 절터지는 마개를 갖는 정맥 용액 백 또는 바이알임)를 갖는다. 이러한 키트는 경우에 따라 본원에 기술된 방법에서 사용과 관련된 확인 설명 또는 라벨 또는 설명서와 함께 화합물을 포함한다.

[0245] 일부 구체예에서, 키트는 통상 각각 본원에 기술된 화합물의 사용을 위한 상업적 관점 및 사용자적 관점으로부터 바람직한 각종 재료(예, 시약, 경우에 따라 농축된 형태의 시약 및/또는 장치) 중 하나 이상과 함께 하나 이상의 추가의 용기를 포함한다. 이러한 재료의 비제한적 예는, 비제한적 예로서, 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 주사기; 담체, 패키지, 용기, 바이알 및/또는 내용물 및/또는 사용 설명서가 열거된 튜브 라벨, 및 사용 설명서와 패키지 인서트를 포함한다. 통상 한 세트의 설명서가 또한 포함될 것이다.

[0246] 추가의 구체예에서, 라벨은 용기 상에 존재하거나 용기와 결합하여 존재한다. 추가의 구체예에서는, 라벨을 형성하는 문자, 숫자 또는 기타 부호가 용기 자체에 부착, 성형 또는 에칭되는 경우에는 라벨이 용기 상에 존재하는 것이고; 예를 들어 패키지 인서트로서 용기를 보관하는 그릇 또는 담체 내에 존재하는 경우에는 라벨이 용기와 결합된 것이다. 다른 구체예에서, 라벨은 내용물이 특이적 치료 적용에 사용되도록 제시하는데 사용된다. 또 다른 구체예에서, 또한 라벨은 예를 들어 본원에 기술된 방법에서 내용물 사용 지시를 제시한다.

[0247] 또 다른 구체예에서, 수성 혼탁액 조성물은 단일 용량의 재밀폐가 되지 않는 용기에 패키징된다. 추가의 구체예에서, 복수 용량의 재밀폐 가능한 용기는, 통상 조성물 내 보존제를 포함하는 경우에 사용된다.

[0248] 특정 구체예에서, 약학 조성물은 본원에 제공된 화합물을 함유하는 하나 이상의 단위 제형을 함유하는 팩 또는 디스펜서 장치에 존재한다. 또 다른 구체예에서, 팩은, 예를 들어 금속 또는 플라스틱 호일, 예컨대 밸포제 팩을 포함한다. 추가의 구체예에서, 팩 또는 디스펜서 장치는 투여 설명서를 동반한다. 추가의 구체예에서, 팩 또는 디스펜서는 또한 제조, 용도, 또는 약제 판매와 관련된 정부 기관에 의해 규정된 형태의 용기와 관련된 통지서를 동반하며, 이 통지서는 인간 또는 수의학적 투여를 위한 약물 형태의 기관에 의한 승인을 반영한다. 또 다른 구체예에서, 이러한 통지서는, 예를 들어 규정 약물 또는 승인된 제품 인서트를 위한 미 식품의약국에 의해 승인된 라벨링이다. 또 다른 구체예에서, 상용성 약학 담체로 조제된 본원에 제공된 화합물을 함유하는 조성물은 또한 제조되고 적당한 용기에 배치되고, 제시된 조건의 치료를 위해 라벨링된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0249] 본 발명의 내용의 각종 측면 및 이점은 다음의 비제한적 실시예에 의해 예시된다:

실시예 1: 마우스에서 B16F10 흑색종 세포에 의한 폐 콜로니화

[0251] 화학식 I의 화합물($3 \times 50 \text{ mg/kg}$; $3 \times 100 \text{ mg/kg}$) 및 대조군 매개체를, 종양 세포 접종 1.5시간 전 그리고나서 종양 세포 접종 4.5시간 후 및 24시간 후에 피하 투여하였다. 결과에 따르면, 대조군 매개체 실험에서, 실질적으로 여러 개의 B16F10 콜로니가 대부분의 접종된 마우스의 폐에 형성되었음이 확인되었다. $3 \times 50 \text{ mg/kg}$ 의 투

여 후의 결과는 대조군 매개체와 비교시 폐에 형성된 B16F10 콜로니 보다 실질적으로 더 적은 콜로니가 확인되었다. 게다가, 3 x 100 mg/kg의 투여 후에는 또한 대조군 매개체와 비교시 폐에 형성된 B16F10 콜로니보다 실질적으로 더 적은 콜로니가 확인되었다.

[0252] **실시예 2: C57BL 마우스에서 루이스 폐암 종양의 성장의 억제**

화학식 I의 화합물을, 종양 세포 주입을 개시하고 4일 후에 겔 제형으로 투여하였다. 대조군 실험에서 종양 체적은 투여를 시작한지 6일에 약 100 mm³ 내지 13일 후 400 mm³ 이상 및 15일 후 500 mm³ 이상으로 증가시키기를 계속하였다. 100 mg/kg bid x4d 이후 60 mg/kg bid는 투여를 시작한지 6일, 9일, 13일 및 15일 이후 동안 대조군과 비교시 C57BL 마우스(P≤=0.01)에서 루이스 폐암 종양의 종양 체적에서 감소가 확인되었다. 게다가, 150 mg/kg bid x4d, 이후 이어서 90 mg/kg bid는 또한 투여를 시작한지 6일, 9일, 13일 및 15일 이후 동안 대조군과 비교시 C57BL 마우스 (P≤0.01)에서 루이스 폐암 종양의 종양 체적에서 감소가 확인되었다.

[0254] **실시예 3: 텤포 조성물 및 겔 조성물의 토끼로의 SC 전달 후 화학식 I의 화합물의 PK**

하기 표 1에서 확인되는 것은, 텤포 조성물 및 겔 조성물을 위한 VIIa 조절물질의 토끼로의 피하 전달 후 화학식 I의 화합물에 대한 토끼에서의 약동학적 데이터이다.

[0255] 상이한 농도 및 pH에서의 텤포 조성물 및 겔 조성물에 대한 평균 혈장 농도 곡선은 도 6에 도시된다.

표 1

그룹	제제	투여량 (mg/kg)	C _{max} (μ g/mL)	C _{max} /투여량	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (μ g·hr/mL)	AUC _{0-∞} /투여량
1	80 mg/mL 겔	16	4.71	0.29	5.33	84.71	5.29
2	80 mg/mL 텤포	16	9.38	0.59	3.33	98.24	6.14
3	120 mg/mL 겔	24	10.65	0.44	7.33	148.26	6.18
4	120 mg/mL 텤포	24	13.23	0.55	3.33	149.68	6.24
해당없음	Baxter 나노입자	12	2.62	0.22	6	96.9	8.08

[0256]

[0257] **실시예 4: 추가의 생물학적 분석**

화학식 I의 화합물을 갖는 시아노몰구스 원숭이에서 정맥 및 피하 투여 후 이의 약동학 상의 정보를 제공하고 이의 피하 생체이용효율을 측정하는 연구를 수행하였다. 테스트 화합물은 용액(1.76 mg/ml) 조성물을 정맥 투여 그리고 겔 조성물(107 mg/ml)을 피하 투여하였다. 겔 조성물(107 mg/ml)로 피하 투여한 후, 화학식 I의 화합물은 중간 정도의 흡수율을 보였고, 평균적으로 투약하고 3.33시간 후 최대 혈장 농도에 도달하였다(표 1에서 확인됨). 10.7 mg/kg의 피하 투여량 후 관찰된 최대 혈장 농도(C_{max})는 11.6 μ g/ml였고, 이는 1.76 mg/kg의 정맥 투여 후 관찰된 C_{max}의 74%였다. 피하 용량 투여 후 말단 반감기는 7.43시간이었고, 이는 정맥 투여 후 감마상 반감기와 유사하였다. 단일 10.7 mg/kg 투여 후 테스트 화합물의 피하 생체이용효율은 138 ± 33%일 것으로 추정되었다. 피하 투여 후 전신 노출에 대한 상대 표준 편차(AUC)는 20.9%(n=3)였다.

표 2

PK 매개변수	투여 경로	
	정맥 용액 ^a	피하 젤 ^b
C _{max,obs} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	15.7 (± 1.8)	11.6 (± 1.2)
T _{max} (h)	–	3.33 (± 1.15)
CL (mL/h/kg)	83.7 (± 8.3)	–
CL/F (mL/h/kg)	–	64.3 (± 15.0)
V _{ss} (L/kg)	0.430 (± 0.044)	–
MRT (h)	5.15 (± 0.42)	–
AUC ₀₋₄₈ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	21.2 (± 2.07)	171 (± 35)
AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	–	172 (± 36)
t _{1/2α} (h)	0.162 (± 0.030)	–
t _{1/2β} (h)	2.19 (± 0.13)	–
t _{1/2γ} (h)	7.07 (± 0.53)	–
말단 t _{1/2} (h)	–	7.43 (± 0.18)
생체 이용효율 (%)	–	138 (± 33)

^a 용량 = 1.76 mg/kg; n = 4.^b 용량 = 10.7 mg/kg; n = 3.

[0260]

[0261] 실시예 5: C57BL/6 마우스에서 화학식 I의 화합물의 혈장 농도 및 프로트롬빈 시간 변화.

2일 동안 1일 2회 피하 주사에 의해 젤 조성물 중의 화학식 I의 화합물을 C57BL/6 마우스에 투여하였다. 화학식 I의 화합물의 혈장 농도는 용량 3 및 용량 4를 투여 후 선택 시점에서 LC-MS/MS에 의해 측정하였다. 투여 후, 용량 의존 방식으로 혈장 농도를 상승시키고 45 mg/kg/용량에서 용량 3을 투여하고 3시간 후 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 에 도달하였다. 모든 투여 수준에서 약물 혈장 농도는 용량 3을 투여하고 6시간 후에 유의적으로 감소하였으나 용량 4를 투여한 후 용량 의존 방식으로 다시 상승하였다. 최대 약물 혈장 농도는 45 mg/kg/용량에서 용량 4 투여 후 2시간에 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상에 도달하였고 투여하고 4시간 후에 13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 감소하였다. 22.5 mg/kg/용량에서 용량 4를 투여한 후 약물 혈장 농도는 2시간에서 11 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 증가하고 4시간에서 상승이 유지되었다. 모든 투여 수준에 대한 약물 혈장 농도는 용량 4를 투여하고 18시간 후 기선이거나 기선에 근접하였다. 프로트롬빈(PT) 시간은 4 번째 용량 투여하고 0시간(예비투여), 2시간, 4시간 및 18시간 후에 측정하였다. 도 7에서 확인된 바와 같이, PT 시간에서의 변화는 45 mg/kg/용량 후 2시간에서 기선의 1.8배의 PT 시간에서의 최대 변화를 갖는 약물 혈장 농도에서의 변화와 상관관계가 있다.

[0263] 실시예 6: 화학식 I의 화합물의 독성 연구

0(매개체), 3, 12 또는 36 mg/kg/일(각각, HED = 0.96, 3.84, 및 11.5 mg/kg/일)의 전체 1일 투여량에서 28일 또는 29일의 연속 일 동안 피하 주사에 의해 1일 2회 화학식 I의 화합물의 젤 제제를 시아노몰구스 원숭이에게 투여하였다.

36 mg/kg/일 군의 수컷 및 암컷에서 기록된 임상 징후는 낮은 식품 소비; 창백한 바디 또는 얼굴 부분; 및 투여 부위에서의 팽창, 붉어짐 및 띠지가 포함된다.

36 mg/kg/일 군으로 지정된 한 암컷 원숭이는 투여 시작 전에 비정상적으로 높은 활성된 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 값을 가졌고 심각한 외부 출혈로 인해 투여 3일 후에 안락사시켰다.

보다 낮은 적혈구 수, 혜모글로빈, 적혈구용적률, 그리고 평균 혈구 혜모글로빈 농도(MCHC) 및/또는 보다 높은 망상적혈구 수 및/또는 보다 높은 평균 혈구량(MCV)이 14일 및 26일의 연구 일에 12 및 36 mg/kg/일 군의 수컷 그리고 암컷에서 관찰되었다.

36 mg/kg/일 투여 수준에서 적혈구 매개변수의 효과는 14일의 연구일과 비교시 26일의 연구일에 더욱 표명되었다. 대조군의 값과 비교시, 36 mg/kg/일 투여 수준에서의 평균 적혈구 수는 14일의 연구에서 수컷 39% 및 암컷 31% 그리고 26일의 연구일에서 수컷 58% 및 암컷 42%로 감소하였다. 12 mg/kg/일 투여 수준에서의 평균 적혈구 수는, 대조군의 값과 비교하였을 때, 26일의 연구일에 수컷 8% 및 암컷 17%로 감소하였다.

- [0269] 조직학적으로, 피하 출혈 및 부종을 갖는 주사 부위에는 용량 의존적 방식의 중증도 및 발생을 증가시켰다.
- [0270] 흉골 골수 및 비장에서는 적혈구 조혈의 증가를 가리키는 이동이 확인되었다. 용혈에 대한 임상 증거 및 골수 및 혈액에서 분명한 활발한 적혈구 조혈의 부족은 관찰된 RBC 비정상도가 출혈로 인한 것으로 시사된다.
- [0271] 36 mg/kg/일 투여된 수컷에서, 방사 수질과 함께 간질의 확장을 약하게 최소화시키는 것은 신장 수질에서 말초 칙세관 사이임을 유념한다.
- [0272] 28일 또는 29일의 연속 일 동안 원숭이에게 화학식 I의 화합물을 피하 투여하기 위한 NOAEL은 3 mg/kg/일(HED = 0,96 mg/kg/일)이었다.
- [0273] **실시예 7: 화학식 I의 화합물을 포함하는 용액의 제조**
- [0274] 단계 1. 제조자의 표준 절차에 따라, 조성물 또는 약물 제품의 성분과 접촉하게 될 모든 장비 및 재료를 세정하고, 멸균시키고, 파이로겐 제거(depyrogenate)하였다.
- [0275] 단계 2. 적정 완충제의 제조.
- [0276] a. 멸균되고 파이로겐 제거된 1 L 유리 비커에 400 mL의 주사용 멸균수(SWFI)를 첨가하였다. 40 g의 NaOH NF를 첨가하였다. SWFI를 500 mL의 총 부피로 첨가하였다. 교반 막대를 첨가하고 모든 NaOH가 용해될 때까지 혼합하였다. 라벨링하였다.
- [0277] b. 400 mL의 SWFI를 멸균되고 파이로겐 제거된 1 L 유리 비커에 첨가하였다. 18.23 g의 HCl NF를 첨가하였다. SWFI를 총 부피 500 mL로 첨가하였다. 교반 막대를 첨가하고 균질해질 때까지 혼합하였다. 라벨링하였다.
- [0278] 단계 3. 조성물의 제조.
- [0279] a. 2000 g의 SWFI를 멸균되고 파이로겐 제거된 자석 교반 막대가 구비되고 멸균되고 파이로겐 제거된 새로운 4 L 유리 비커에 첨가하였다.
- [0280] b. 교반을 시작하였다. 약간의 와동이 생성되도록 교반 속도를 설정하였다. 이 과정의 전반에 걸쳐 필요하다면 조정하였다. 용액 온도는 20~25°C로 조절하였다.
- [0281] c. 38.4 g의 NaOH NF를 첨가하고 용해될 때까지 교반하였다.
- [0282] d. 2.91 g의 트로메타민 USP를 첨가하고 용해될 때까지 교반하였다.
- [0283] e. 화학식 I의 화합물의 총량을 계산하여 최종 농도가 120 mg/mL가 되도록 첨가하였다. A의 제조자의 C 마다 물 함량 및 순도를 보정하였다.
- [0284] f. 화학식 I의 화합물의 계산된 양의 50%를 첨가하였다. 잘 혼탁된 모든 미용해된 API를 유지하기 위한 속도에서 교반하였다. 황색의 용액을 얻었다.
- [0285] g. 새로운 제공되고 보정된 pH 프로브를 용액에 삽입하였다.
- [0286] h. 화학식 I의 화합물의 계산된 양의 20%를 첨가하였다. 잘 혼탁된 모든 미용해된 약물 물질을 유지하기 위한 속도에서 교반하였다.
- [0287] i. 30분 동안 교반한 후, 용액을 얻지 못하고 pH가 pH 10.0 이하인 경우, 2 N NaOH를 첨가하여 혼합물의 pH를 pH 11.0으로 상승시켰다.
- [0288] j. 화학식 I의 화합물의 계산된 양의 10%를 첨가하였다. 잘 혼탁된 모든 미용해된 약물 물질을 유지하기 위한 속도에서 교반하였다.
- [0289] k. 30분 동안 교반한 후, 용액을 얻지 못하고 pH가 pH 9.0 이하인 경우, 2 N NaOH를 첨가하여 혼합물의 pH를 pH 10.0으로 상승시켰다.
- [0290] l. 화학식 I의 화합물의 계산된 양의 5%를 첨가하였다. 잘 혼탁된 모든 미용해된 약물 물질을 유지하기 위한 속도에서 교반하였다.
- [0291] m. 30분 동안 교반한 후, 용액을 얻지 못하고 pH가 pH 8.9 이하인 경우, 2 N NaOH를 첨가하여 혼합물의 pH를 8.9에 근접하지만 그 이상은 아닌 pH 8.9로 상승시켰다.
- [0292] n. 화학식 I의 화합물의 계산된 양의 5%를 첨가하였다. 잘 혼탁된 모든 미용해된 약물 물질을 유지하기 위한 속도에서 교반하였다.

도에서 교반하였다.

- [0293] o. 30분 동안 교반한 후, 용액을 얻지 못하고 pH가 pH 8.9 이하인 경우, 2 N NaOH를 첨가하여 혼합물의 pH를 8.9에 균접하지만 그 이상은 아닌 pH 8.9로 상승시켰다.
- [0294] p. 화학식 I의 화합물의 계산된 양의 5%를 첨가하였다. 잘 혼탁된 모든 미용해된 약물 물질을 유지하기 위한 속도에서 교반하였다.
- [0295] q. 30분 동안 교반한 후, 용액을 얻지 못하고 pH가 pH 8.9 이하인 경우, 2 N NaOH를 첨가하여 혼합물의 pH를 8.9에 균접하지만 그 이상은 아닌 pH 8.9로 상승시켰다.
- [0296] r. 화학식 I의 화합물의 계산된 양의 5%를 첨가하였다. 잘 혼탁된 모든 미용해된 약물 물질을 유지하기 위한 속도에서 교반하였다.
- [0297] s. 30분 동안 교반한 후, 용액을 얻지 못하고 pH가 pH 8.9 이하인 경우, 2 N NaOH를 첨가하여 혼합물의 pH를 8.9에 균접하지만 그 이상은 아닌 pH 8.9로 상승시켰다.

[0298] 단계 4: 조성물로의 최종 조정

- [0299] a. 2 N NaOH 또는 1 M HCl을 이용하여 8.6~8.9로 pH를 조정하였다.

- [0300] b. SWFI를 이용하여 용액을 2568 g의 최종 중량(2400 mL)이 되게 하였다.

- [0301] c. 멀균되고 파이로겐 제거된 바이알에 각각 1.2 mL의 약물 제품을 분배하였다. 각 바이알에 마개를 덮었다. 각 바이알을 주름을 잡아 밀봉하였다. 균열된 유리 또는 고르지않게 적용된 밀봉과 같은 주요 결함에 대해 각 캡핑된 바이알을 검열하였다. 입자상 물질에 대해 각 바이알을 검열하였다. 적절한 라벨을 각 바이알에 부착하였다. 바이알을 냉장고에 보관하였다(5 ± 3°C).

실시예 8: 화학식 I의 화합물에 대해 반응하는 중추신경계(CNS)에 대한 동물 실험

화학식 I의 화합물에 대한 잠재적인 중추신경계 (CNS) 약리적 반응을 평가하기 위해, 6마리의 수컷 4개 군에서 쥐에게 실시예 7에 기술된 조성물을 단일 용량 주사하였다. 0(매개체), 30, 90 및 240 mg/kg의 투여 수준에서 피하 주사로 용량을 투여하였다.

[0304] 모든 동물에 대하여, 용량 투여 6일 전에 변형된 기능 관찰용 배터리 및 정량 운동성 활성 데이터를 기록하였다. 또한, 용량 투여하고 대략 30분, 90분, 150분, 300분 및 1440분 후에 변형된 기능 관찰용 배터리 및 정량 운동성 활성 데이터를 기록하였다.

[0305] 임의의 투여 수준에서 치료 관련 독성을 발생하지 않았다.

실시예 9: 화학식 I의 화합물에 대해 반응하는 호흡계에 대한 동물 실험

화학식 I의 화합물의 호흡계에 대한 잠재적인 효과를 평가하기 위해, 8마리 수컷의 4개의 군에서 쥐에게 실시예 7에 기술된 조성물을 단일 용량 주사하였다. 0(매개체), 30, 90 및 240 mg/kg의 투여 수준에서 피하 주사로서 용량을 투여하였다.

[0308] 240 mg/kg 투여 수준에서, 투여 내지 투여 후 60분 후에(최대 16% 이하) 그리고 투여 226~300분 후에(최대 15% 이하) 보다 낮은 상시 호흡량(tidal volume)이 즉시 관찰되었다.

실시예 10: 화학식 I의 화합물에 대해 반응하는 심혈관계에 대한 동물 실험

화학식 I의 화합물의 심혈관계에 대한 잠재적인 효과를 평가하기 위해, 각 시아노몰구스 원숭이에게 실시예 7에 기술된 조성물의 상승 단일 피하 용량을 주사하였다. 용량은 0(매개체), 3, 12 및 36 mg/kg이었다.

[0311] 실시예 7에 기술된 조성물 36 mg/kg을 투여 후, 보다 높은 심장 박동(최대 27% 이상) 및 체온(최대 0.4°C 이상)이 관찰되었다.

실시예 11: 동물 PK 연구

쥐, 개, 원숭이 및 비비원숭이에서, 용액 중 피하 투여된 화학식 I의 화합물의 생체이용효율은 95%~124%의 범위였다.

[0314] 개에서, 화학식 I의 화합물의 피하 주사 후 최대 혈장 농도(T_{max})에 도달하는 시간은 0.5시간이었다.

- [0315] 비비원승이에서, 화학식 I의 화합물의 피하 주사 후 최대 혈장 농도(T_{max})에 도달하는 시간은 2.75시간이었다.
- [0316] 피하 투여 후 화학식 I의 화합물의 말단 반감기($t_{1/2}$)는 쥐에서 2.67시간, 개에서 5.68시간, 원숭이에서 5.40~8.14시간 그리고 비비원승이에서 7.21시간이었다.
- [0317] **실시예 12: I기 임상 실험**
- [0318] **연구 목적**
- [0319] 프로트롬빈 시간이 2배로 증가하는 실시예 7에 기술된 조성물의 용량을 측정하기 위한 것임(프로트롬빈 시간의 국제 정규화 비율(INR) = 2).
- [0320] 조사 약물, 용량, 경로, 처방
- [0321] 실시예 7에 기술된 조성물을 0.20 mg/kg과 같은 단일 용량 처방으로 피하 투여하였음.
- [0322] 결과를 도 11에 기술함.
- [0323] **실시예 13: 임상 실험**
- [0324] 제안: 질병 진행이 인자 VIIa 단백질 가수분해 활성에 따라 달라지는 종양의 성장, 전이 및 암의 혈관형성의 억제.
- [0325] **연구 목적**
- [0326] 1차 목적: 임의의 피험체의 경우에 코호트 평균 피크 INR(프로트롬빈 시간의 국제 정규화 비율[PT]) ≥ 2.0 또는 피크 INR ≥ 3.0 에서 실시예 7에 기술된 조성물의 약리학적 효과, 단일 피하 용량을 측정하기 위함.
- [0327] 2차 목적: 실시예 7에 기술된 조성물의 단일 피하 용량의 안전성 및 내약성을 평가하기 위함, 및 건강한 성인에서 약력학적 및 약동학적 프로파일을 측정하기 위함.
- [0328] **연구 디자인**
- [0329] 건강한 성인에서 단일 용량 처방으로서 피하 투여되는 실시예 7에 기술된 조성물의 최대 5 투여 수준 코호트의 I기, 단일-센터, 개방-라벨, 용량-단계확대의 연구.
- [0330] 1명 내지 4명의 건강한 성인에게 코호트 간 추적 치료(follow-up)한지 3일 이상 후에 각각 순차적 코호트에서 투여하였다.
- [0331] 용량 제한적 독성(DLT)의 부재 하에, 선량 증가는 약리적으로 유효한 용량이 결정되거나(임의의 피험체의 경우 코호트 평균 피크 INR ≥ 2.0 또는 피크 INR ≥ 3.0) 또는 3.0 mg/kg의 최대 계획된 용량이 실현될 때까지 다음의 투여 수준으로 진행한다. 코호트 평균 피크 INR ≥ 1.7 이지만 < 2.0 (또는 ≥ 2.4 이지만 < 3.0 의 개별 피크 INR) 이 DLT 없이 실현되는 경우 다음의 투여 수준으로의 단계 확대는 원래 계획된 용량 증가의 절반만이 진행될 것이다. DLT는 임의의 최소한 이상의 불리한 반응의 발달로서 정의된다(즉, 국립 암 센터의 부작용 평가기준 버전 3.0[CTCAE]에 의해 정의되는 임의의 등급 2 이상의 부작용).
- [0332] 실시예 7에 기술된 조성물의 혈장 농도와 상응하는 항응고 효과를 평가하기 위해, 각 피험체의 PT로부터 계산된 INR은 결과가 최소 2회의 연속 일 동안 정상 범위 내에 있을 때까지 기선, 즉 1일 8회로 매일 모니터링하였다. DLT가 4마리의 피험체 중 하나에서 일어나는 경우, 추가의 피험체의 투여는 사건의 리뷰 후 조사자와 의학 모니터 사이에 상호 동의 하에 진행할 것이다. 추가 1~4마리의 피험체는 동일한 투여 수준에서 투여하였다. 선량 증가는, 1~8마리 이하의 피험체에게 의학 모니터 및 조사자에 의한 안전성 리뷰 후 DLT를 경험시키는 경우에만, 다음의 투여 수준으로 진행할 것이다. 2마리 이상의 피험체가 단일 투여 수준 코호트에서 DLT를 경험하는 경우, 이전의 투여 수준을 최대 내약용량(MTD)으로서 확립할 것이다. 임의의 용량에서도 DLT가 일어나지 않는 경우, 가장 높게 테스트된 용량이 실시예 7에 기술된 조성물의 첫번째 투여 수준되므로, 그 결과 임의의 피험체의 경우 INR ≥ 2.0 또는 피크 INR ≥ 3.0 의 코호트 평균 피크를 유도한다.
- [0333] 인간 독성이 이 약물에 아직 규정되지 않았으며, 이에 따라 약물에 대한 귀속은 문제가 되기 때문에, 모든 독성은 달리 이들이 확실하게 관련되는 것이라면(예, 환경적) 약물 관련으로 간주되어야 한다. CTCAE에 의해 정의된 임상적으로 유의미한 독성 및 이상 반응(AE)의 연구 약물 관련성은 연구의 의학 모니터의 협조 하에 주요 조사자에 의해 측정될 것이다. 연구 동안 임상적으로 상당한 출혈을 보이는 임의의 피험체에게는 적당한 연구 약물

의 세척 기간 후 관련 응고 인자 및 혈소판 기능의 상세한 조사를 실시할 것이다.

[0334] 연구 기간

[0335] 코호트 당 15 ± 2 일

[0336] 연구 집단

[0337] 18세 내지 65세의 대략 20~40명의 건강한 성인 남성 또는 여성(투여 수준 코호트 당 4~8명의 피험체).

[0338] 연구 최종목적:

[0339] 1차 최종목적

[0340] a. 약리적 활성 용량(임의의 피험체의 경우 코호트 평균 피크 INR ≥2.0 또는 피크 ENR ≥3.0이 유도되는 제1 투여 수준으로서 정의됨), 또는 MTD 및 관련 DLT (CTCAE Grade ≥2 독성, 인과관계는 비고려됨)

[0341] 2차 최종목적:

[0342] a. 이상 반응 프로파일

[0343] b. 실시예 7에 기술된 조성물의 혈장 C_{max}, T_{max}, 반감기 및 AUC

[0344] c. 실시예 7에 기술된 조성물의 소변 배출

[0345] 조사 약물, 용량, 경로, 처방

[0346] 인자 VIIa 조절물질, 실시예 7에 기술된 조성물은 0.05 mg/kg, 0.20 mg/kg, 0.80 mg/kg, 2.0 mg/kg 및 3.0 mg/kg으로서 5개의 투여 수준 코호트에서 단일 용량 처방으로 피하 투여되었다.

[0347] 방문 스케줄

[0348] 방문 및 연구 일수 1, 2, 3 및 15 ± 2일로 선별하였다. 추가 일수는 실험갑을 기초로 요구될 수 있다.

[0349] 평가

[0350] 안전성 평가는 이상 반응, 바이탈 징후, 심전도, 실험 평가(혈청 화학 패널, 혈액학적 패널, 응고 패널 및 검뇨를 포함), 및 주사 부위 평가로 이루어진다.

[0351] 혈액 및 소변은 약동학적 평가를 위해 수집될 것이다.

[0352] 포함 기준

[0353] 본 연구에 참여하기에 적절하기 위해서는, 피험체가 다음의 기준 모두를 만족시켜야 한다:

[0354] a. 18세~65세의 건강한 여성 또는 남성, 포함.

[0355] b. 18.5~30.0 kg/m²의 신체 체적 지수, 포함.

[0356] c. 정상 기선 응고 또는 조사자에 의해 임상적으로 중요하지 않은 것으로 간주되는 응고.

[0357] d. PT 11.5~14.5초 및 aPTT 22~37초.

[0358] e. 연구에 대한 이해 능력, 연구 참여를 위한 자발성 및 참여 동의를 통지하는 작성문을 제공하는 능력.

[0359] f. 양호한 건강(즉, 임상적으로 중요한 근원적인 의학적 상태에 대한 증거가 없는 것). 투약하지 않아도 안정적이고 잘 제어된 고혈압은 허용됨.

[0360] g. 여성은 12개월 이상 동안 월경불순이거나 완전히 자궁摘出된 상태이어야 함.

[0361] h. 15 ± 2일 동안 추적 치료 평가가 가능해야 함.

[0362] i. 15 ± 2일 연구 기간 동안 접촉 스포츠 또는 격렬한 활동에 참여하지 않을 것임을 동의해야함.

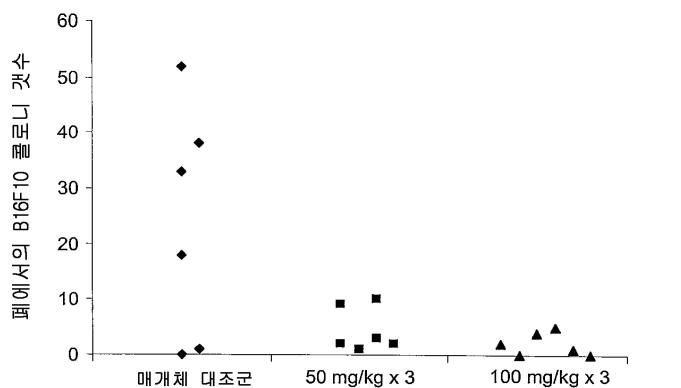
[0363] 제외 기준

[0364] 다음의 기준 중 어느 하나를 만족시키는 피험체는 본 연구에서 제외될 것이다:

- [0365] a. 주요 조사자의 의견에서 "양호한 건강상태가 아님"으로 정의된 임상적으로 중요한 의학적 상태의 히스토리.
 - [0366] b. 실험 기간 동안에 계획된 대기 수술, 치과 치료 또는 부위 마취.
 - [0367] c. (혈액 수혈이 필요한) 수술 또는 분만 후, 또는 (봉합이 요구되는) 발치 후 임상적으로 중요한 출혈이 공지된 히스토리.
 - [0368] d. 임상적으로 중요한 재발성 출혈 애피소드가 공지된 히스토리.
 - [0369] e. 선천성 응고 인자 결핍이 공지된 히스토리.
 - [0370] f. 공지된 후천성 또는 유전적 혈소판 질환.
 - [0371] g. 면역 결핍이 공지된 히스토리.
 - [0372] h. 공지된 혈관의 비정상 농도.
 - [0373] i. 6개월 내 임의의 주요 외상 또는 수술, 또는 연구 기간 내 계획된 생체검사.
 - [0374] j. 항응고제(예, Coumadin) 및 항혈소판제(예, 아스피린)를 포함한 경구용 항혈전제를 이용하거나, 이를 필요로 하는 진행 치료.
 - [0375] k. 연구 전체 기간 동안 충분한 피임 보호를 사용하는 것에 적대적이거나 정자 기증을 삼가는 것에 적대적인 성적으로 활성 상태의 남성.
 - [0376] l. 연구 진입 3일 내에 두통, 비염, 기침, 인후염, 발열, 메스꺼움 및/또는 구토의 임의의 급성 증상 발생.
 - [0377] m. 연구 진입 14일 내에 아스피린 또는 다른 비스테로이드성 항-염증성 제제(NSAID)의 사용, 또는 연구 기간 내에 계획된 사용.
 - [0378] n. 연구 진입 3일 내 알콜, 담배 또는 기타 약물(처방 또는 일반)의 사용, 또는 연구 기간 내에 계획된 사용.
 - [0379] o. 비제한된 고혈압(수축성 > 160 또는 이완성 > 100).
 - [0380] p. 양성 변 잡혈(occult blood) 테스트.
 - [0381] q. 선별시 실험 테스트에 의해 확인된 만성 활성 간염 B 또는 C.
 - [0382] r. 선별시 실험 테스트에 의해 확인된 HIV 감염.
 - [0383] s. 신장 기능부전(BUN 또는 크레아티닌 $>$ 정상 [ULN]의 상한).
 - [0384] t. 간 질환(AST, ALT, 알칼리 포스파타제, 총 빌리루빈 또는 GGT $>$ ULN).
 - [0385] u. 전체 항응고에 대한 금기(contraindication).
 - [0386] v. 빈혈증(Hgb $<$ 12 gm/dL).
 - [0387] w. 혈소판 감소증(혈소판 갯수 $<$ 150,000/ μ L).
 - [0388] x. 혈뇨증(미시적).
 - [0389] y. 등록 30일 이전 내에 임상용 장치, 투약, 생물학적 또는 기타 약제의 임의의 연구에의 참여, 또는 연구 기간 내에 계획된 참여.
 - [0390] z. 본 연구의 이전 코호트에의 참여.
- [0391] 본원에 기술된 실시예 및 구체예는 예시적 목적으로만 제공되며, 다양한 변형 또는 변경은 본 명세서의 사상 및 영역, 및 첨부된 청구범위의 영역 내에 포함된다.

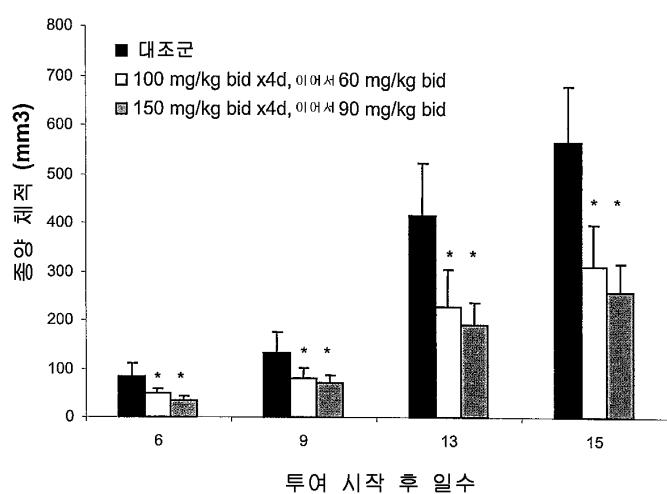
도면

도면1



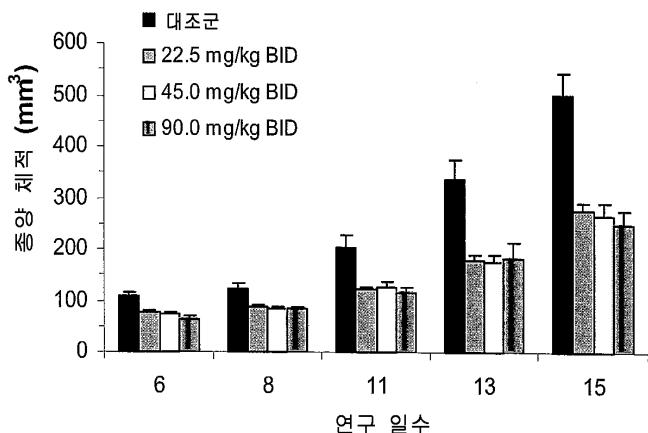
마우스에서의 B16F10 흑색종 세포에 의한 폐 콜로니화에서 화학식 I의 화합물의 용도

도면2



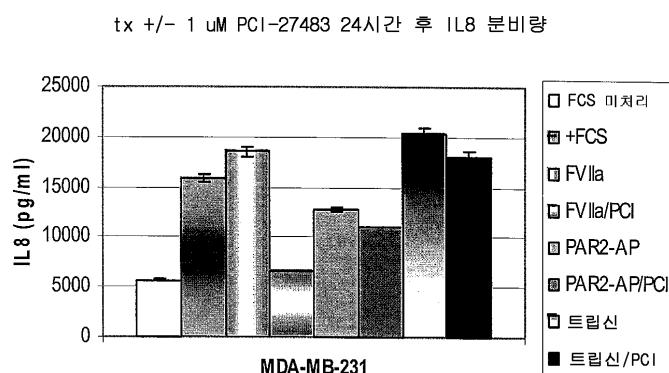
C57BL 마우스에서 루이스 폐암 종양 성장 억제제로서의 화학식 I의 화합물

도면3



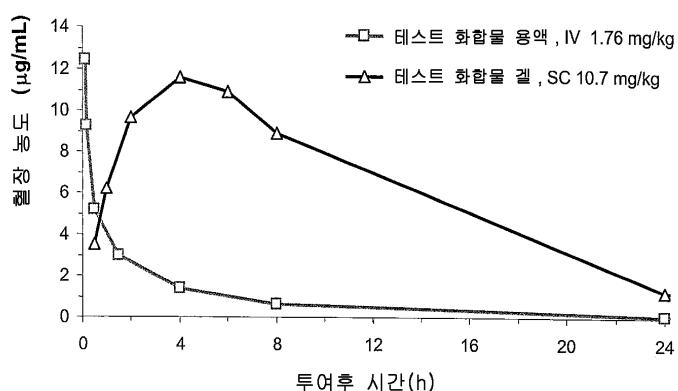
C57BL 마우스에서 루이스 폐암 종양 성장 억제제로서의 화학식 I의 화합물

도면4



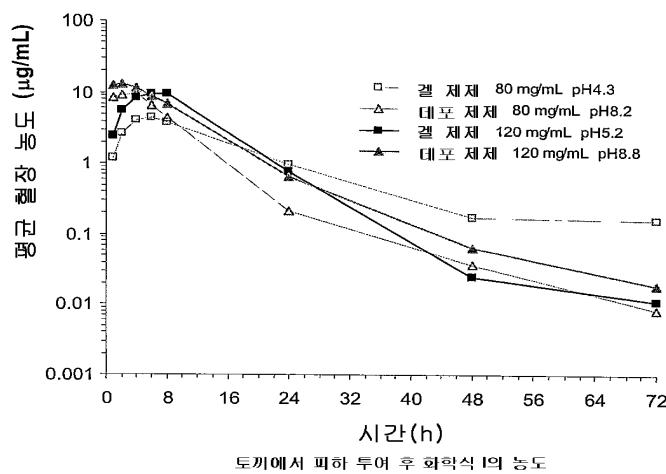
MDA-MB-231 인간 유방암 세포에서 FVIIa 유도된 IL-8 반응을 보여주는 화학식 I의 화합물

도면5

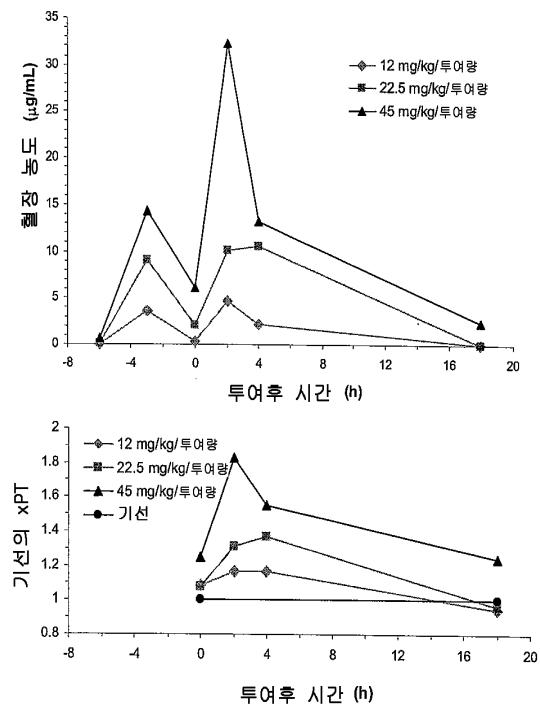


시아노몰구스 원숭이에서 화학식 I의 화합물의 피하 생체이용효율

도면6



도면7



C57BL/6 마우스에서 화학식 I의 화합물의 혈장 농도 및 프로트롬빈 시간 변화

도면8

	부위	NSC	지방조직	성장	R0
부위	부위	NSC	지방조직	성장	R0
1	1	0	0	0	0
1	1	1	2	0	0
1	2	1	0	2	2
0	3	0	2	0	3
0	0	2	0	0	1
0	0	0	0	0	1
0	0	1	1	0	0
0	2	2	3	2	2
1	0	2	4	0	3
2	0	1	4	0	3

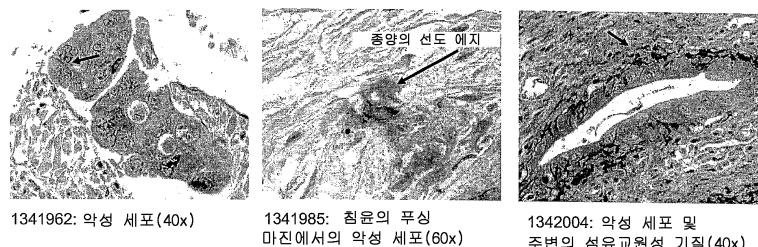
질성	선플	0	0	0	1	0	0
과발현	Δ+1 (증양 비율%)	50	30	70	50	20	80
과발현	Δ+2 (증양 비율%)	10	10	30	30	20	60

N=10

0 1 2 3 4

종양에서 조직 인자 과발현에 대한 IHC 데이터

도면9



원발성 혀장암 종에서 인자 VIIa/인자 VIIla

도면10

fVIIa:TF 매개 세포 신호전달

혈관형성 및 종양 성장

