



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0107030
 (43) 공개일자 2007년11월06일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) Int. Cl.
 <i>C07D 498/18</i>(2006.01) <i>A61K 31/395</i>(2006.01)
 <i>A61P 35/00</i>(2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2007-7018347
 (22) 출원일자 2007년08월09일
 심사청구일자 없음
 번역문제출일자 2007년08월09일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2006/003098
 국제출원일자 2006년01월25일
 (87) 국제공개번호 WO 2006/086172
 국제공개일자 2006년08월17일</p> <p>(30) 우선권주장
 60/651,374 2005년02월09일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 와이어쓰
 미합중국 뉴저지주 07940-0874 매디슨 파이프 지
 랄다 팜즈</p> <p>(72) 발명자
 데시무크 수보드 에스
 미국 10603 뉴욕주 화이트 플레인스 파크뷰 코트
 39</p> <p>(74) 대리인
 특허법인코리아나</p> |
|---|--|

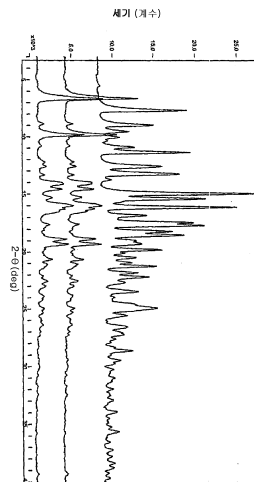
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) CCI-779 다형체 및 그의 용도

(57) 요약

본 발명은 CCI-779 다형체 형태 II 를 제공한다. 본 발명은 또한 CCI-779 다형체 형태 II 의 제조 방법 및 CCI-779 다형체 형태 II 를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

7.6, 9.5, 11.4, 15.0, 16.8, 18.2, 18.5, 및 21.2 의 2θ 값에서 피크가 없는 X-선 회절 피크 양상을 갖는 CCI-779 다형체.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 다형체가 하기 특징을 갖는 형태 II 인 CCI-779 다형체 :

- (a) 약 6.6, 9.8, 14.0, 14.1, 14.5, 및 18.8 의 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 회절 피크 양상 ; 및
- (b) 약 110°C 의 온셋 온도를 갖는 흡열을 갖는 시차주사열량계 온도기록.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 25°C 에서 150°C 로 가열될 때, 1 중량% 미만의 중량 손실의 열중량 분석을 갖는 CCI-779 다형체 형태 II.

청구항 4

비결정질 CCI-779 및 t-부틸 메틸 에테르를 포함하는 현탁액으로부터 CCI-779 다형체 형태 II 를 침전시킴으로써 수득될 수 있는 CCI-779 다형체 형태 II.

청구항 5

하기 단계를 포함하는, CCI-779 다형체 형태 II 의 제조 방법 :

- (a) 초기 용매에서 CCI-779 를 용해시킴 ;
- (b) 단계 (a) 의 상기 초기 용매를 제거하여 고체 발포체를 형성시킴 ;
- (c) 상기 고체 발포체를 t-부틸 메틸 에테르 (t-BME) 와 혼합함 ; 및
- (d) 상기 CCI-779 다형체 형태 II 를 수합함.

청구항 6

제 5 항에 있어서, 상기 초기 용매가 아세톤인 방법.

청구항 7

제 5 항 또는 제 6 항에 있어서, t-BME 가 고체 현탁액을 형성하기에 충분한 양으로 첨가되는 방법.

청구항 8

제 7 항에 있어서, t-BME 로 현탁액을 세척하고, 진공 하에 건조시켜, 건성 결정질 형태 II 고체를 수득하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 9

제 5 항 또는 제 6 항에 있어서, n-헵탄을 고체 발포체와 t-BME 와의 혼합물에 혼합하여, 고체 현탁액을 형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 고체를 수합하고, 상기 고체를 n-헵탄으로 세척하고, 진공 하에 건조시켜, 건성 결정질 형태 II 고체를 수득하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 11

CCI-779 다형체 형태 II 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 12

CCI-779 다형체 형태 II 및 포유류 개체에 투여하기에 적합한 담체를 포함하는 키트.

청구항 13

하기 중 하나 이상을 조합하는 것을 포함하는, CCI-779 다형체 형태 II 를 포함하는 약학적 조성물의 제조 방법 :

- (i) CCI-779 다형체 형태 II ;
- (ii) 금속 킬레이트제 ;
- (iii) pH 조정제 ;
- (iv) 계면활성제 ;
- (v) 하나 이상의 충진제 ;
- (vi) 결합제 ;
- (vii) 분해제 ; 및
- (viii) 윤활제.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 CCI-779 다형체, 그의 제조 방법 및 상기 다형체를 함유하는 약학적 조성물 및 키트에 관한 것이다.

배경기술

<2> 3-히드록시-2-(히드록시메틸)-2-메틸프로피온산이 있는 라파마이신 42-에스테르 (CCI-779) 는 라파마이신의 에스테르이다. 시롤리무스라고도 하는 라파마이신은 스트렙토마이세스 히그로스코피쿠스 (*Streptomyces hygroscopicus*) 에 의해 생성되는 거대고리 트리엔 항생제이다. CCI-779 를 포함하여, 라파마이신의 히드록시에스테르의 제조 및 용도는 미국 특허제 5,362,718 호 및 제 6,277,983 호에 기술되어 있다.

<3> CCI-779 는 많은 종양 세포 유형에 대해 시험관 내 및 생체 내 활성을 가진 것으로 설명되어 왔다. CCI-779 는 종양 진행까지의 시간 또는 종양 재발까지의 시간을 지연시킨다고 가정된다. 이러한 작용 기작은 세포독성제보다 세포증식억제성이 더욱 전형적이고 시롤리무스의 세포증식억제성과 유사하다.

<4> CCI-779 는 효소인 mTOR (FKPB12-라파마이신 관련 단백질 (FRAP) 라고도 알려져 있는 라파마이신의 포유류 표적) 을 억제시키는 세포질 단백질 FKBP 에 결합하여 그것과의 복합체를 형성한다. mTOR 의 키나아제 활성의 억제는 사이토카인-자극 세포 증식, 세포주기에서 G1 기를 조절하는 몇몇 중요 단백질을 위한 mRNA 의 번역, 및 IL-2-유도 전사를 포함한 다양한 신호 전달 경로를 억제시켜서, G1 에서 S 기로 가는 세포주기의 진행을 억제시킨다.

<5> CCI-779 를 포함하여 라파마이신의 히드록시에스테르의 제조 및 용도는 미국 특허 제 5,362,718 호 및 제 6,277,983 호에 기술되어 있다.

발명의 상세한 설명

<6> 발명의 개요

<7> 한 측면에서, 본 발명은 CCI-779 다형체 형태 II 를 제공한다.

<8> 또다른 측면에서, 본 발명은 CCI-779 다형체 형태 II 의 제조 방법을 제공한다.

<9> 추가의 측면에서, 본 발명은 CCI-779 다형체 형태 II 를 함유하는 약학적 조성물을 제공한다.

<10> 더욱 또다른 측면에서, 본 발명은 CCI-779 다형체 형태 II 를 함유하는 키트를 제공한다.

- <11> 더욱 추가의 측면에서, 본 발명은 CCI-779 다형체 형태 II 를 함유하는 약학적 조성물의 제조 방법을 제공한다.
- <12> 본 발명의 기타의 측면 및 이점은 하기 상세한 설명 및 그의 바람직한 구현예에서 추가로 설명된다.

실시예

<104> 실시예 1 - 결정질 형태 II 의 제조

<105> A. 방법 1

<106> CCI-779 (형태 I) 0.032 g 을 5 mL 유리 바이알에 첨가하였다. 아세톤 (2 ml) 을 첨가하고, 22°C 에서 교반하여, 투명한 용액을 수득하였다. 상기 용액을 0.45 μm 주사기 필터를 통해 여과한 다음, 22 ~ 30°C, 100 mm Hg 진공에서 증류시켜, 고체 발포체를 수득하였다. t-부틸 메틸 에테르 (t-BME, 1 mL) 를 상기 발포체에 첨가하여, 고체 현탁액을 수득하였다. 상기 현탁액을 22°C 에서 15 시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 생성 고체를 t-BME (1 mL) 로 세척하고, 진공 하에 22°C 에서 건조시켜, 건성 결정질 형태 II 고체 (0.025 g) 를 수득하였다.

<107> B. 방법 2

<108> CCI-779 (형태 I) 0.75 g 을 윗부분을 교반하면서 50 mL 유리 반응기에 첨가하였다. 아세톤 (20 ml) 을 첨가하고, 혼합물을 22°C 에서 교반하여, 투명한 용액을 수득하였다. 상기 용액을 0.45 μm 주사기 필터를 통해 여과한 다음, 22 ~ 30°C, 100 mm Hg 진공에서 증류시켜, 고체 발포체를 수득하였다. t-부틸 메틸 에테르 (t-BME, 30 ml) 를 발포체에 첨가하여, 불투명한 용액을 수득하였다. n-헵탄 (20 ml) 을 t-BME 용액에 40 mL/시간의 속도로 첨가하였다. n-헵탄 첨가가 계속되기 때문에, 고체 침전물이 관찰되었다. 생성 현탁액 (고체 침전물이 용매 중에 현탁된 것) 을 22°C 에서 15 시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 습식 고체를 n-헵탄 (5 mL) 으로 세척하고, 22°C 에서 진공 하에 건조시켜, 건성 결정질 형태 II 고체 (0.66 g) 를 수득하였다.

<109> 안정한 형태 II 는 기술된 바와 같이 제조될 수 있으며, 형태 I 로 전환되는 것 없이 3 개월 초과 동안 실온 및 압력 하에 저장될 수 있다.

<110> 실시예 2 - CCI-779 다형체 형태 II 의 특징화

<111> A. 형태 I 및 형태 II 의 분말 XRD 양상

<112> 분말 X-선 회절 양상을 본질적으로는 제조업자의 지시에 따라 조작되는 Rigaku Miniflex 회절 시스템 (Rigaku MSC Inc.) 상에서 수득하였다. 분말 샘플을 제로-배경 폴리쉬드 규소 샘플 홀도 상에 침착시켰다. 3.00 내지 40.00° 2θ 로 0.25° /분에서 Ni Kβ 필터 스캐닝을 갖춘 0.45 kW 에서의 정상 포커스 구리 X-선 튜브를 X-선 공급원으로서 사용하였다. 데이터는 Jade 6.0 소프트웨어를 사용하여 처리하였다.

<113> 결과를 도 1 에 나타내었다.

<114> B. X-선 회절 양상

<115> 형태 II 에 대한 대표적인 XRD 양상은 6.6° , 9.8° , 14.0° , 14.1° , 14.5° , 및 18.8° 의 2θ 값에서 특징적인 선을 나타내었다. 상기 결과를 도 2 에 나타내었다.

<116> C. 시차주사열량계 (DSC)

<117> 제조업자의 지시에 따라 조작되는 Q1000 DSC (TA 장비) 를 사용하여 DSC 데이터를 수합하였다. 샘플을 10°C /분의 램프 속도에서 25 ~ 200°C 로 가열하였다.

<118> DSC 데이터는 105 ~ 115°C 의 특징적인 온셋 온도와 함께 광범위한 용융을 보여주며, 이는 형태 I 에 대한 DSC 프로파일과 쉽게 구별된다. 상기 결과를 도 3A 및 3B 에 나타내었다.

<119> D. 열중량 분석 (TGA)

<120> TGA 데이터를 제조업자의 지시에 따라 조작되는 Q500 열중량 분석기 (TA 장비) 를 사용하여 수합하였다. 샘플을 10°C /분에서 25 - 300°C 로 가열하였다.

<121> TGA 데이터는 25 ~ 150°C 로 가열할 때, 약 1 중량% 의 점차적인 중량 손실을 보여주었다. 상기 결과를 도 4 에 나타내었다.

<12> 본 명세서에서 언급된 모든 공개물은 참조로써 본원에 삽입되어 있다. 발명이 특히 바람직한 구현예와 함께 기술되었던 한편, 본 발명의 범주를 벗어나지 않으면서 변형을 할 수 있음을 알 것이다. 그러한 변형은 첨부된 청구항의 범주 내에 속한다.

도면의 간단한 설명

<13> 도 1 은 CCI-779 형태 I (피크의 상부 세트) 및 형태 II (피크의 바닥 세트) 의 분말 X-선 회절 (XRD) 양상이다. 분말 XRD 회절 양상은 Rigaku Miniflex 회절 시스템 (Rigaku MSC Inc.) 상에서 취득되었다. 분말 샘플을 제로-배경 폴리시드 (polished) 규소 샘플 홀더 상에 침착시켰다. 3.00 내지 40.00° 2θ 에서 0.25° /분에서 Ni Kβ 필터 스캐닝을 갖춘 0.45 kW 에서의 정상 포커스 구리 X-선 튜브를 X-선 공급원으로서 사용하였다. 데이터는 Jade 6.0 소프트웨어를 사용하여 처리하였다.

<14> 도 2 는 CCI-779 형태 II 에 대한 대표적인 XRD 양상으로서, 6.6° , 9.8° , 14.0° , 14.1° , 14.5° 및 18.8° 의 2θ 값에서 특징적인 선을 나타낸다.

<15> 도 3A 및 도 3B 는 형태 II 에 대한 대표적인 시차주사열량계 (DSC) 이다. 도 3A 는 t-BME 슬러리로 부터 취득된 형태 II 샘플이다. 도 3B 는 t-BME/n-헵탄 슬러리로 부터 취득된 형태 II 샘플이다. 이러한 도면은 105 ~ 115°C 의 특징적인 온셋 온도를 가진 광범위한 용융을 보여주는데, 이는 형태 I 에 대한 DSC 프로파일과 쉽게 구별된다. DSC 데이터는 Q1000 DSC (TA 장비) 를 사용하여 수합되었다. 샘플은 10°C/분의 램프 속도에서 25 ~ 200°C 의 질소 흐름 하에 가열되었다.

<16> 도 4 는 CCI-779 형태 II 의 열영상 분석 (TGA) 이고, 25 ~ 150°C 의 가열 시 약 1 중량% 의 점차적인 중량 손실을 보여준다. TGA 데이터는 Q500 열중량 분석기 (TA 장비) 를 사용하여 수합되었다. 샘플은 10°C/분에서 25 ~ 300°C 의 질소 흐름 하에 가열되었다.

<17> 발명의 상세한 설명

<18> 본 발명은 CCI-779 다형체 형태 II 를 제공한다. CCI-779 다형체 형태 II 를 단리하고, X-선 회절 (XRD), 시차주사열량계 (DSC), 및 열중량 분석 (TGA) 에 의해 특징화하였다.

<19> CCI-779 가 형태 I (바늘형) 보다 더 양호한 분말 흐름 특징을 가진다는 것은 벤치 규모에서의 CCI-779 형태 II (판형) 에 대한 형태학으로부터 관찰되었다. 기타 예비 데이터에서, 일부 증거는 형태 II 가 형태 I 보다 열역학적으로 더 안정하다는 것을 보여준다.

<20> I. 정의

<21> 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "CCI-779" 또는 "CCI-779 형태" 는 당업자가 현재 이용가능한 CCI-779 형태를 말하며, 이는 특징적이면서 쉽게 이용가능하거나 또는 수득가능한 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 체류 시간, X-선 결정 구조, 분말 XRD 양상, 및 DSC 온도기록에 의해 규명된다. CCI-779 의 분말 XRD 양상은 당업자에 의해 쉽게 이용가능하고, 약 7.6° , 9.5° , 11.4° , 15.0° , 16.8° , 18.2° , 18.5° 및 21.2° 의 2θ 에서 세기를 달리하는 몇몇 특징적인 피크를 함유한다. 시차주사열량계 (DSC) 온도기록은 160 - 166°C 의 온셋 온도를 가진 단일 용융 흡열을 특징으로 한다.

<22> 본원에 사용된 바와 같이, "다형체" 는 고체로서 존재할 때, 상이한 형태로서 존재하는 화합물 (예를 들어, CCI-779) 을 말한다. 바람직하게는, CCI-779 다형체는 다른 것들 중에서도, 결정, 미세결정, 발포체, 및 분말과 같은 고체 형태의 화합물을 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 CCI-779 다형체는 결정질이다. 다형체는 전형적으로 다형체 격자 내 분자의 순서로 인해 그의 물리적 특성이 상이할 수 있다. 또한, 다형체의 물리적 특성은 다형체 격자 내로 혼입되는 용매화물 또는 다른 분자의 존재로 인해 상이할 수 있다. 전형적으로, 다형체는 용융점, 해리속도, 적외선 (IR) 및 라만 스펙트럼, 및 결정 및 분말 기술과 같은 X-선 회절과 같은 기술을 사용하여 쉽게 구별된다.

<23> 본원에 사용된 용어 "비결정질" 은 한정된 결정 구조 또는 형태를 갖지 않는 화합물을 말한다. 본 출원에서, 용어 비결정질은 고체로서 또는 용액 내에서 비결정질 형태로 존재할 수 있는 비결정질 CCI-779 를 말한다.

<24> 용어 "침전" 또는 "침전하는" 은 고체 형태의 화합물이, 용해된 화합물을 함유하는 용액으로부터 침전되는 과정을 기술하는 것을 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, 침전은 바람직하게는, t-부틸 메틸 에테르 중의 CCI-779 의 용액으로부터 CCI-779 다형체 형태 II 를 침전시키는 것을 기술하는 것으로 이해된다.

- <25> 따라서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, CCI-779 다형체 형태 II 의 제조 방법을 제공한다 :
- <26> (a) CCI-779 를 아세톤과 같은 초기 용매에서 용해시킴 ;
- <27> (b) 단계 (a) 의 상기 초기 용매를 제거하여 고체 발포체를 형성함 ;
- <28> (c) 고체 발포체를 t-부틸 메틸 에테르 (t-BME) 와 혼합시킴 ; 및
- <29> (d) 상기 CCI-779 다형체 형태 II 를 수합함.
- <30> 단계 c) 에서, t-BME 는 고체 현탁액을 형성하기에 충분한 양으로 첨가될 수 있다. 현탁액을 t-BME 로 세척하여, 진공 하에 건조시켜, 건성 결정질 형태 II 고체를 수득할 수 있다.
- <31> 단계 c) 로부터 생성되는 고체 발포체와 t-BME 와의 혼합물을 n-헵탄과 혼합하여, 고체 현탁액을 형성할 수 있다. 추가의 단계에서, 고체를 수합하고, n-헵탄으로 세척하고, 진공 하에 건조시켜, 건성 결정질 형태 II 고체를 수득할 수 있다.
- <32> 용어 "실온" 은 약 23 내지 약 25°C 의 온도를 기술하는 것으로 의도된다. 그러나, 당업자는 구체적인 실온이 CCI-779 다형체 형태 II 의 제형 동안에 유용한 조건 및 환경 조건에 따라 다를 수 있음을 쉽게 이해할 것이다.
- <33> II. CCI-779 다형체 형태 II 의 특징화
- <34> CCI-779 다형체 형태 II 의 특징화 및 CCI-779 로부터의 동일물의 구별은 당업자에게 공지된 기술을 사용하여 수행된다. 구체적으로는, CCI-779 다형체 형태 II 가 침전 후에 존재한다는 것을, 용융점, 적외선 분광법 (IR), 핵 자기 공명 분광법 (NMR), 질량 분광 분석 (MS), 연소 분석, 라만 분광법, 원소 분석, 및 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 를 포함한 크로마토그래피를 포함한 기술을 사용하여 증명할 수 있다. 시차주사열량계 (DSC) 및 X-선 회절 (XRD) 을 포함한 기타 기술은 또한 다형체, 및 구체적으로, CCI-779 다형체 형태 II 로부터 CCI-779 다형체 형태 I 을 구별하는데 유용하다.
- <35> (A) 분광법을 사용한 규명
- <36> HPLC 는 상기 언급된 바와 같이 수득된 생성물이 CCI-779 다형체 형태 II 임을 증명하는데 유용할 수 있다. 바람직하게는, CCI-779 형태 II 다형체는 본원에서 참조로써 삽입된 [French 등, Clinical Chemistry, 47(7): 1316 (2001)] 및 [Holt 등, Clinical Chemistry, 46(8): 1179 (2000)] 에서 언급된 기술을 사용한 HPLC-자외선 (UV) 또는 HPLC-질량 분광 (MS) 분광법을 사용하여 분석된다.
- <37> 바람직하게는, CCI-779 다형체 형태 II 의 HPLC 크로마토그래프는 상기 French 및 Holt 에서 기술된 조건을 사용한 CCI-779 의 HPLC 크로마토그래프와 일치한다. CCI-779 다형체 형태 II 의 HPLC 크로마토그래프는 당업자에 의해 쉽게 식별될 수 있는 불순물에 상응하는 추가의 피크를 함유할 수 있다. 그러나, 당업자는 상기 불순물의 존재가 CCI-779 다형체 형태 II 의 규명 및 특징화를 방해하지 않는다는 것을 쉽게 이해할 것이다.
- <38> HPLC 크로마토그래프를 수득하는데 유용한 다양한 HPLC 조건은 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있고, 본 발명에 제한인 것으로 생각되어서는 안된다. 상기 HPLC 조건은 다른 것들 중에서도, 칼럼 온도, 유속, 검출 파장, 칼럼 유형, 칼럼 크기, 및 이동상에서의 변화를 포함한다. 한 구현예에서, HPLC-MS 조건은 상기 언급된 Holt 에서 나타낸 조건을 포함한다. 예를 들어, 상기 조건은 5 마이크로 (μ) ODS 입자를 함유하는 15 센티미터 (cm) x 4.6 mm Supelcosil™ LC-18-DB 칼럼, 약 50°C 의 온도, 및 약 1.0 밀리리터 (mL)/분의 유속을 포함한다. 다양한 이동상은 CCI-779 다형체 형태 II 의 HPLC-UV 크로마토그래프를 수득하는데 사용될 수 있다. 한 구현예에서, 이동상은 다른 것들 중에서도, 암모늄 아세테이트 용액 또는 아세트오니트릴 및/또는 디옥산과 같은 다른 용매가 임의로 보충된 메탄올 : 물 (예를 들어, 부피로 80 : 20) 용액이다.
- <39> 상기 언급된 HPLC-MS 조건을 사용하여, CCI-779 다형체 형태 II 에 대한 HPLC 크로마토그래프는 CCI-779 다형체 형태 I 과 동일한 체류 시간을 갖는다. 다음, CCI-779 다형체 형태 II 의 HPLC-MS 크로마토그래프를 동일한 HPLC-MS 조건을 사용하여 CCI-779 의 HPLC-MS 와 비교할 수 있다. 본 발명에서, CCI-779 다형체 형태 II 에 대한 체류 시간은 CCI-779 형태 I 에 대한 체류 시간과 동일해야 할 것이다.
- <40> 전형적으로, XRD 및 DSC 기술은 CCI-779 다형체 형태 II 가 존재하는 것을 입증하기 위한 추가의 증거로서 유용하다.
- <41> (B) X-선 회절을 사용한 규명

- <42> XRD 기술은 CCI-779 로부터 CCI-779 다형체 형태 II 를 구별하는데 사용된다. 당업자는 CCI-779 다형체 형태 II 의 XRD 양상을 획득하는데 필요한 조건을 쉽게 결정할 수 있을 것이다. 다양한 XRD 장비가 유용하며, 다른 것들 중에서도 회절 관리 소프트웨어 NT 프로그램을 사용하는 Scintag™ X-2 Advanced 회절 시스템을 포함한다.
- <43> 따라서, 본원에 기술된 CCI-779 다형체 형태 II 의 분말 XRD 양상은 당업자에게 공지된 X-선 결정형태학 기술을 사용하여 획득되었다. 한 구현예에서, CCI-779 다형체 형태 II 의 XRD 양상은 CCI-779 형태 I 에 대해 획득된 XRD 피크와 상이한 다수의 피크를 포함한다. 또다른 구현예에서, CCI-779 다형체 형태 II 의 XRD 양상은 하나의 큰 피크와 여러 개의 더 작은 피크를 함유한다. 추가의 구현예에서, CCI-779 다형체 형태 II 의 XRD 양상은 약 6.6° , 9.8° , 14.0° , 14.1° , 14.5° 및 18.8° 의 2 θ 에서 대표적인 피크를 함유한다.
- <44> 다른 피크가 또한 CCI-779 다형체 형태 II 의 XRD 양상에 존재할 수 있고, 샘플에서 불순물에 해당할 수 있다. 나머지 다른 피크들은 전형적으로 CCI-779 다형체 형태 II 의 매트릭스에 혼입되지 않은 최소량의 CCI-779 및/또는 자유 t-부틸 메틸 에테르에 해당한다.
- <45> CCI-779 다형체 형태 II 를 특징화하는 것 외에도, XRD 는 CCI-779 다형체 형태 II 의 형성을 모니터링하는데 사용될 수 있다. 전형적으로, 샘플은 일정 중량 및 그로부터 획득되는 XRD 양상에 의해 결정되는 바와 같이, 예를 들어 사용되는 용매계 내의 슬러리로서, 용매-습식 케이크로서, 부분 건조된 (공기 또는 질소 기체 하에) 고체로서, 그리고 건조된 고체로서, 용해화 용매 내에서의 용매 동안, 및 CCI-779 다형체 형태 II 의 침전 동안에 다양한 단계에서 획득된다.
- <46> (C) 시차주사열량계를 사용한 규명
- <47> 시차주사열량계 (DSC) 기술은 또한 CCI-779 로부터 CCI-779 다형체 형태 II 를 구별하는데 유용할 수 있다. 당업자는 CCI-779 다형체 형태 II 의 DSC 온도기록을 획득하는데 필요한 조건을 쉽게 결정할 수 있을 것이다. 다양한 시차주사열량계가 당업자에 의해 이용될 수 있고, 다른 장비 및 조건 중에서도, 약 25°C 내지 약 220°C 의 온도를 사용하는 Pyris™ 1 DSC 장비를 포함하며, 온도는 5°C/분, 10°C/분, 및 30°C/분을 포함한 다양한 속도에서 증가한다.
- <48> 본 발명에 따라 제조되는 CCI-779 다형체 형태 II 의 DSC 온도기록은 약 105°C 의 온셋 온도를 가진 흡열을 함유하며, 이는 형태 I 다형체의 DSC 온도기록에는 존재하지 않는다. 도 2 를 참조한다. CCI-779 다형체 형태 II 의 DSC 온도기록은 또한 분해 흡열을 포함할 수 있다.
- <49> (D) 열중량 분석 (TGA) 을 사용한 규명
- <50> TGA 는 또한 CCI-779 다형체 형태 II 의 샘플 내에서 t-BME 분자와 같은 용매화물 분자의 존재를 결정하는데 유용할 수 있다. 본 발명에서, 형태 II 다형체에 대한 TGA 데이터는 25°C 에서 150°C 로 가열될 때, 1 중량% 미만의 점차적인 중량 손실을 보여준다. 당업자는 TGA 동안에 유용한 장비 및 조건을 쉽게 결정할 수 있을 것이다.
- <51> III. CCI-779 다형체 형태 II 를 함유하는 조성물
- <52> CCI-779 다형체 형태 II 를 함유하는 조성물을 또한 본 발명에 따라 제조할 수 있다. 상기 조성물은 CCI-779 다형체 형태 II 및 약학적으로 허용가능한 담체를 조합하여 제조된다.
- <53> 한 구현예에서, 본 발명은 CCI-779 다형체 형태 II 와 하나 이상의 다른 결정질, 다형체, 용매화물, 비결정질, 또는 다른 형태의 CCI-779 와의 조성물 또는 혼합물을 제공한다. 예를 들어, 상기 조성물은 CCI-779 다형체 형태 II 를 CCI-779 및/또는 CCI-779 다형체 형태 I 과 같은 하나 이상의 다른 형태의 CCI-779 와 함께 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 조성물은 CCI-779 다형체 형태 II 또는 CCI-779 다형체 형태 I 을 조성물의 총량을 기준으로 1 중량%, 2 중량%, 5 중량%, 10 중량%, 20 중량%, 30 중량%, 40 중량% 또는 50 중량% 미만으로 포함할 수 있다.
- <54> 투여 전에, 그리고 추가의 구현예에서, CCI-779 다형체 형태 II 는 유효적 투여량의 CCI-779 다형체 형태 II 를 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체(들) 와 조합하여 함유하는 약학적 조성물로서 제형될 수 있다.
- <55> 더욱 추가의 구현예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 특정 % 의 CCI-779 다형체 형태 II (조성물에 존재하는 CCI-779 의 총량, 즉 CCI-779 형태의 총량이 100% 인 것을 기준으로) 를 포함하는 유효적 투여량의 CCI-779 조성물을 포함한다. 즉, 약학적 조성물 내에 존재하는 특정 % 이상의 CCI-779 는 CCI-779 다형체 형태 II 로

서 존재하며, CCI-779 의 나머지는 CCI-779, CCI-779 다형체 형태 I, 또는 임의의 기타 결정질, 다형체, 용매화물 또는 비결정질 형태(들) 를 포함하는 (그러나, 이에 제한되지 않음) 다른 형태로 존재한다. CCI-779 다형체 형태 II 를 함유하는 본원에 기술된 조성물은 약학적 유효량의 CCI-779 다형체 형태 II 를 사용하여 목적하는 전달 경로에 적합한 임의의 형태로 제형될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 경구, 진피, 경피, 기관지내, 비내, 정맥내, 근육내, 피하, 비경구, 복강내, 비내, 질내, 직장내, 허밀, 두개내, 경뇌막외, 기도부내와 같은 경로에 의해, 또는 서방성 형태에 의해 전달될 수 있다. 바람직하게는, 전달은 경구이다.

- <56> 본 발명의 경구 투여량 정제 조성물은 또한, 당업자에게 공지된 에스테르, 카르바메이트, 술페이트, 에테르, 옥심, 카르보네이트 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 CCI-779 다형체 형태 II 의 유도체를 함유하는 경구 투여량 정제를 제조하는데 사용될 수 있다.
- <57> 약학적 유효량의 CCI-779 다형체 형태 II 는 특정 화합물(들), 전달 형태, 치료되는 증상의 심각성, 및 조성물에 사용되는 임의의 기타 활성 성분에 따라 다를 수 있다. 투여 섭생은 또한 최적의 치료 반응을 제공하도록 조정될 수 있다. 예를 들어, 분리된 투여량으로 1 일 2 내지 4 회로, 다수의 분리된 투여량이 매일 전달될 수 있거나, 또는 단일 투여량이 전달될 수 있다. 그러나, 투여량은 치료 상황의 요구가 지시되는 바와 같이 부분적으로 감소되거나 또는 증가될 수 있다. 한 구현예에서, 전달은 매일, 주마다, 또는 달마다를 기본으로 한다. 또다른 구현예에서, 전달은 매일 전달의 형태이다. 그러나, 매일의 투여량은 주기성 전달을 기준으로 저하 또는 증가될 수 있다.
- <58> CCI-779 다형체 형태 II 는 본 발명의 조성물과 용화가능한 고체 및 액체 담체를 포함하나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 조합될 수 있다. 상기 담체에는 보조제, 시럽, 엘릭서, 희석제, 결합제, 계면활성제, 수용성 중합체, 윤활제, 계면활성제, 과립화제, 붕괴제, 연화제, 금속 킬레이트제, pH 조정제, 계면활성제, 충전제, 분해제, 현탁화제 및 안정화제, 및 그의 조합이 포함된다. 한 구현예에서, CCI-779 다형체 형태 II 는 금속 킬레이트제, pH 조정제, 계면활성제, 충전제, 분해제, 윤활제, 및 결합제와 조합된다.
- <59> 보조제에는, 풍미제, 착색제, 방부제, 및 보충 항산화제가 포함될 수 있으나, 이에 제한되지 않으며, 이는 비타민 E, 시트르산, 아스코르브산, 부틸화된 히드록시톨루엔 (BHT), 부틸화된 히드록시아니솔 (BHA), d,l- α -토코페롤, 모노티오글리세롤, 및 프로필 갈레이트를 포함할 수 있다. 본 발명에서 사용되는 경구 제제에 유용한 항산화제의 전형적인 농도는 0.0005 내지 0.5% w/v 의 범위의 농도로 사용될 수 있다.
- <60> 윤활제에는 다른 것들 중에서도, 마그네슘 스테아레이트, 경 무수 실리산, 탈크, 스테아르산, 소듐 라우릴 술페이트, 및 소듐 스테아릴 푸라메이트가 포함될 수 있다. 한 구현예에서, 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 또는 소듐 스테아릴 푸라메이트이다. 또다른 구현예에서, 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이다.
- <61> 과립화제에는, 다른 것들 중에서도, 제한 없이, 이산화규소, 미세결정질 셀룰로스, 전분, 탄산칼슘, 펙틴, 및 크로스포비돈, 폴리플라스돈이 포함될 수 있다.
- <62> 결합제, 충전제, 및 분해제는 전분, 만니콜, 인산칼슘, 수크로스, 카올린, 락토스 및 텍스트로스 와 같은 당, 크로스카멜로스 소듐, 마그네슘 스테아레이트, 검 아카시아 및 아라빅, 콜레스테롤, 트라가칸트, 스테아르산, 젤라틴, 카세인, 레시틴 (포스파티드), 카르복시메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘, 카르복시메틸셀룰로스 소듐, 메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 비결정질 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 세토스테아릴 알콜, 세틸 알콜, 세틸 에스테르 왁스, 텍스트레이트, 텍스트린, 글리세릴 모노올레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 폴리비닐 알콜, 치환 중탄산나트륨, 칼슘 시트레이트, 소듐 전분 글리콜레이트, 예비젤라틴화 전분, 크로스포비돈, 폴리프로필피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈 (포비돈, PVP), 콜레스테롤, 스테아르산, 젤라틴, 카세인, 레시틴 (포스파티드) 등을 포함할 수 있으며, 또한 경구 제제에 혼입될 수 있다.
- <63> 연화제에는, 제한 없이, 스테아릴 알콜, 밍크유, 세틸 알콜, 올레일 알콜, 이소프로필 라우레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브유, 바셀린, 팔미트산, 올레산, 및 미리스틸 미리스테이트가 포함될 수 있다.
- <64> 계면활성제는 폴리소르베이트 20 및 80 과 같은 폴리소르베이트, 소르비탄 에스테르, 폴록사머 188 과 같은 폴록사머, 소듐 라우릴 술페이트, 소듐 도데실 술페이트, 벤즈알코늄 클로라이드, 칼슘 스테아레이트, 세토스테아릴 알콜, 세토마크로콜 에멀전화 왁스, 콜로이드성 이산화규소, 인산, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 트리에탄

올아민, 또는 레시틴과 조합될 수 있는 담즙산염 (타우로콜레이트, 글리코콜레이트, 콜레이트, 데옥시콜레이트 등) 을 포함하여, 비이온성 및 음이온성 제제를 포함할 수 있다. 계면활성제는 또한 Cremophor EL 또는 PEG 화 피마자유 (예를 들어, BASF 에서 상표명 Cremophor EL 하에 판매되는 PEG-35 피마자유) 와 같은 에톡시화 식물유, 비타민 E 토크페롤 프로필렌 글리콜 숙시네이트 (비타민 E TGPS), 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌블록 공중합체, 및 폴록사머를 포함할 수 있다. 계면활성제는 조성물을 0.5 내지 100% w/v, 0.5 내지 10% w/v, 5 내지 80% w/v, 10 내지 75% w/v, 15 내지 60 % w/v 로, 및 바람직하게는, 조성물을 5% w/v 이상 또는 10% w/v 이상 포함할 수 있다.

<65> 금속 킬레이트제는 에데트산, 말산, 푸마르산, 에틸렌 디아민 테트라 아세트산 (EDTA), 또는 CCI-779 다형체 형태 II 의 안정성을 향상시킬 수 있는 글리신과 같은 아미노산을 포함하여 생리학적으로 허용가능한 킬레이트화제를 포함할 수 있다. 한 구현예에서, 금속 킬레이트제는 에데트산이다.

<66> pH 조정제는 또한 CCI-779 를 함유하는 용액의 pH 를 약 4 내지 약 6 으로 조정하는데 유용할 수 있다. 한 구현예에서, CCI-779 를 함유하는 용액의 pH 는 약 4.6 의 pH 로 조정된다. pH 조정제는 시트르산, 아스코르브산, 푸마르산, 말산, 또는 희석 염산, 및 그의 염을 포함하여, 생리학적으로 허용가능한 제제를 포함할 수 있다. 한 구현예에서, pH 조정제는 시트르산이다.

<67> 수용성 중합체에는, 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 히드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC), 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 및 시클로덱스트린 또는 그의 혼합물이 포함되나, 이에 제한되지 않는다. 수용성 중합체는 2.5 내지 60 킬로달톤의 분자량을 갖는 PVP 인 것이 바람직하다. 본 발명에 유용한 임의의 주어진 경구 제제는 각 부류의 요소 중 다수의 성분을 함유할 수 있다. 예를 들어, 항산화제를 함유하는 경구 제제는 항산화 요소로서 하나 이상의 항산화제를 함유할 수 있다.

<68> 현탁제 또는 안정화제에는, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 탈크, 소듐 라우릴 술페이트, 미세결정질 셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 알긴산, 아카시아 검, 잔탄 검, 소듐 시트레이트, 복합 실리카이트, 탄산칼슘, 글리신, 텍스트린, 수크로스, 소르비톨, 인산이칼슘, 칼슘 술페이트, 락토스, 카올린, 만니톨, 염화나트륨, 탈크, 건성 전분 및 분말 당이 포함될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

<69> 희석제는 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜 300, 폴리에틸렌 400, 폴리에틸렌 600, 폴리에틸렌 1000, 또는 상기 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 및 염화나트륨, 락토스, 만니톨, 또는 기타 비경구로 허용가능한 당, 폴리올, 및 전해질과 같은 용액 삼투성을 조정하는 기타 약학적으로 허용가능한 공용매 또는 제제 중 하나 이상을 함유하는 혼합물을 포함한다.

<70> 한 구현예에서, CCI-779 다형체 형태 II 를 함유하는 조성물은 정제, 캡슐 또는 캡슐, 미세캡슐, 분산성 분말, 과립, 현탁액, 시럽, 엘릭서, 및 에어로졸에 의해 경구로 전달된다. 바람직하게는, CCI-779 다형체 형태 II 를 함유하는 조성물이 경구로 전달될 때, 정제 및 경성- 또는 액체-충전 캡슐에 의해 전달된다.

<71> 비-알콜성 용매는 다른 것들 중에서도, 디메틸아세트아미드, 디메틸술폭시드 아세토니트릴, 또는 그의 혼합물을 포함할 수 있다.

<72> 알콜성 용매는 제제의 알콜성 용매 성분으로서 하나 이상의 알콜을 포함할 수 있다.

<73> CCI-779 다형체 형태 II 에 대한 특히 적합한 경구 제제는 CCI-779 를 사용하는 동일한 제제를 포함하고, 본원에서 참조로써 삽입된 미국 특허 공개 제 US-20040077677 호 및 국제 특허 공개 번호 WO 2004/026280 에 기술되어 있다. 그러한 경구 제제는 습식 과립화 방법을 사용하여 제조된 과립을 함유한다. 과립은 CCI-779 다형체 형태 II, 수용성 중합체, pH 개질제, 계면활성제, 및 항산화제를 함유할 수 있다. 한 구현예에서, 상기 제제는 CCI-779 다형체 형태 II 를 0.1 내지 30%, 0.5 내지 25%, 1 내지 20%, 5 내지 15%, 또는 7 내지 12% (wt/wt) 로 함유하고 ; 수용성 중합체를 0.5 내지 50%, 1 내지 40%, 5 내지 35%, 10 내지 25%, 또는 15 내지 20% (wt/wt) 로 함유하고 ; 계면활성제를 0.5 내지 10%, 1 내지 8%, 또는 3 내지 5% (wt/wt) 로 함유하고 ; 항산화제를 0.001 내지 1%, 0.01 내지 1%, 또는 0.1 내지 0.5% (wt/wt) 로 함유한다. 그러나, 기타 구현예에서는 상기 성분을 더 많이, 또는 덜 함유할 수 있다.

<74> 또다른 구현예에서, CCI-779 다형체 형태 II 를 함유하는 조성물을 멸균 주사액, 현탁액, 분산액, 및 용이한 주사기 능력이 존재하는 범위까지 유체성인 분말의 형태로, 정맥내, 근육내, 피하, 비경구, 및 복강내로 전달할 수 있다. 상기 주사가 가능한 조성물은 제조 및 저장 조건 하에 멸균 및 안정하고, 박테리아 및 균류와 같은 미생물의 오염 작용에 의한 영향을 받지 않는다. 통상의 저장 및 사용 조건 하에, 상기 제제는 미생물의 성

장을 방지하는 방부제를 함유한다.

- <75> 본 발명에 유용한 비경구 제제는 단일 용액으로서 제조될 수 있거나, 또는 바람직하게는, 이어서 희석제 용매 및 적합한 계면활성제를 함유하는 희석제와 조합되는, CCI-779 다형체 형태 II, 알콜성 용매, 및 항산화제를 함유하는 공용매 농축물로서 제조될 수 있다.
- <76> 단일 용액 또는 분산액으로서 제조되는 경우, CCI-779 다형체 형태 II 는 희석제와 조합된다. 한 구현예에서, CCI-779 다형체 형태 II 는 임의로 히드록시-프로필셀룰로스와 같은 계면활성제와 혼합되는 물과 조합된다. 희석제는 오일 내에서 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 그의 혼합물에서 제조될 수 있다.
- <77> CCI-779 다형체 형태 II 에 대한 특히 적합한 주사용 제제는 참조로써 본원에 삽입된 국제 특허 공개 번호 WO 2004/011000 및 미국 특허 출원 공개 제 2004-0167152-A1 에 있는 CCI-779 에 유용한 주사용 제제를 포함한다. 본 발명에 유용한 임의의 주어진 제제는 각 부류의 요소 중 다수의 성분을 함유할 수 있다. 한 구현예에서, 비경구로 허용가능한 용매는 비-알콜성 용매, 알콜성 용매, 또는 그의 혼합물을 포함할 수 있다. 상기 제제에 유용한 용매의 예에는, 제한 없이, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 300, 폴리에틸렌 글리콜 400, 폴리에틸렌 글리콜 600, 폴리에틸렌 글리콜 1000, 또는 그의 혼합물이 포함된다. 상기 용매는 특히, 산화 및 락톤 절단을 통한 분해가 상기 공용매에 대해서는 더 낮은 범위로까지 일어나기 때문에, 바람직하다. 추가로, 에탄올 및 프로필렌 글리콜은 덜 발연성인 생성물을 제조하기 위해 조합될 수 있으나, 혼합물 중 더 많은 양의 에탄올은 일반적으로 더 양호한 화학적 안정성을 초래한다. 혼합물 중 에탄올의 농도가 30 내지 100% v/v 인 것이 바람직하다.
- <78> 비경구로 허용가능한 알콜성 공용매 내에서의 CCI-779 다형체 형태 II 의 안정성은 상기 제제에 항산화제를 첨가함으로써 향상될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 본 구현예에 유용한 비경구 제제는 항산화제 성분(들)을 공용매 농축물의 0.001 내지 1% w/v, 또는 0.01 내지 0.5% w/v 의 범위의 농도로 함유할 것이나, 그렇더라도, 더 낮거나 또는 더 높은 농도가 바람직할 수 있다. 항산화제 중에는, d,l- α -토코페롤이 특히 바람직하며, 이는 공용매 농축물의 0.01 내지 0.1% w/v 의 농도로 사용되며, 바람직한 농도는 0.075% w/v 이다.
- <79> 유리하게는, 본 발명에 유용한 비경구 제제의 특정 구현예에서, 수성 주입액 또는 혈액과의 희석 시 CCI-779 다형체 형태 II 의 침전은 희석 용액에 함유된 계면활성제의 사용을 통해 방지된다. 하나의 특히 바람직한 계면활성제는 하기 언급된 바와 같은 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80 이다. 그러나, 당업자는 다른 적합한 계면활성제를 쉽게 선택할 수 있다.
- <80> 사용 전에, 공용매 농축물을 희석제 용매를 포함하는 희석제, 및 계면활성제와 혼합한다. CCI-779 다형체 형태 II 를 본 발명에 따라 공용매 농축물로서 제조할 때, 상기 농축물은 CCI-779 다형체 형태 II 를 0.05 mg/mL 부터, 2.5 mg/mL 부터, 5 mg/mL 부터, 10 mg/mL 부터, 또는 25 mg/mL 부터 대략 50 mg/mL 이하의 농도로 함유할 수 있다. 상기 농축물을 대략 1 부 이하의 농축물 대 1 부 희석제로 희석제와 혼합하여, CCI-779 다형체 형태 II 의 농도가 1 mg/mL 부터, 5 mg/mL 부터, 10 mg/mL 부터, 20 mg/mL 부터, 대략 25 mg/mL 이하인 비경구 제제를 수득할 수 있다. 예를 들어, 비경구 제제 내 CCI-779 다형체 형태 II 의 농도는 약 2.5 내지 10 mg/mL 일 수 있다. 본 발명은 또한 공용매 농축물 내 CCI-779 다형체 형태 II 의 농도가 더 적은 제제, 및 상기 농축물의 1 부가 희석제의 1 부 초과와 혼합되는, 예를 들어, 농축물 : 희석제의 비율이 약 1:1.5, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 또는 1:9 v/v 등이어서 CCI-779 다형체 형태 II 의 농도가 검출의 최하위 수준까지 내려간 CCI-779 다형체 형태 II 비경구 제제의 사용을 포함한다.
- <81> 본 개시물의 목적을 위해, 경피 투여가 체표면 및 외피 및 점막 조직을 포함한 체내 통로의 안쪽 부분을 가로지르는 모든 투여를 포함하는 것으로 이해한다. 상기 투여는 로션, 크림, 발포체, 패치, 현탁액, 용액, 및 좌제 (직장 및 질내) 내에서 CCI-779 다형체 형태 II, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 사용하여 수행될 수 있다.
- <82> 경피 투여는 CCI-779 다형체 형태 II 및 CCI-779 다형체 형태 II 에 불활성이고 피부에 비-독성인 담체를 함유하는 경피 패치의 사용을 통해 이루어질 수 있으며, 피부를 통해 혈류 내로 전신 흡수되는 제제의 전달을 가능하게 한다. 담체는 연고, 페이스트, 젤, 및 폐쇄 장치와 같은 많은 형태를 취할 수 있다. 크림 및 연고는 수-중-유 또는 유-중-수 유형의 점성 액체 또는 반고체 에멀전일 수 있다. CCI-779 다형체 형태 II 를 함유하는 석유 또는 친수성 석유 중에 분산된 흡수성 분말로 이루어진 페이스트가 또한 적합할 수 있다. 다양한 폐쇄 장치는, CCI-779 다형체 형태 II 를 담체와 함께 또는 담체 없이 함유하는 저장소를 포함하는 반-투과성 막과 같이 CCI-779 다형체 형태 II, 또는 CCI-779 다형체 형태 II 를 함유하는 매트릭스를 혈류 내로 방출

시키는데 사용될 수 있다. 기타 폐쇄 장치가 문헌에 공지되어 있다.

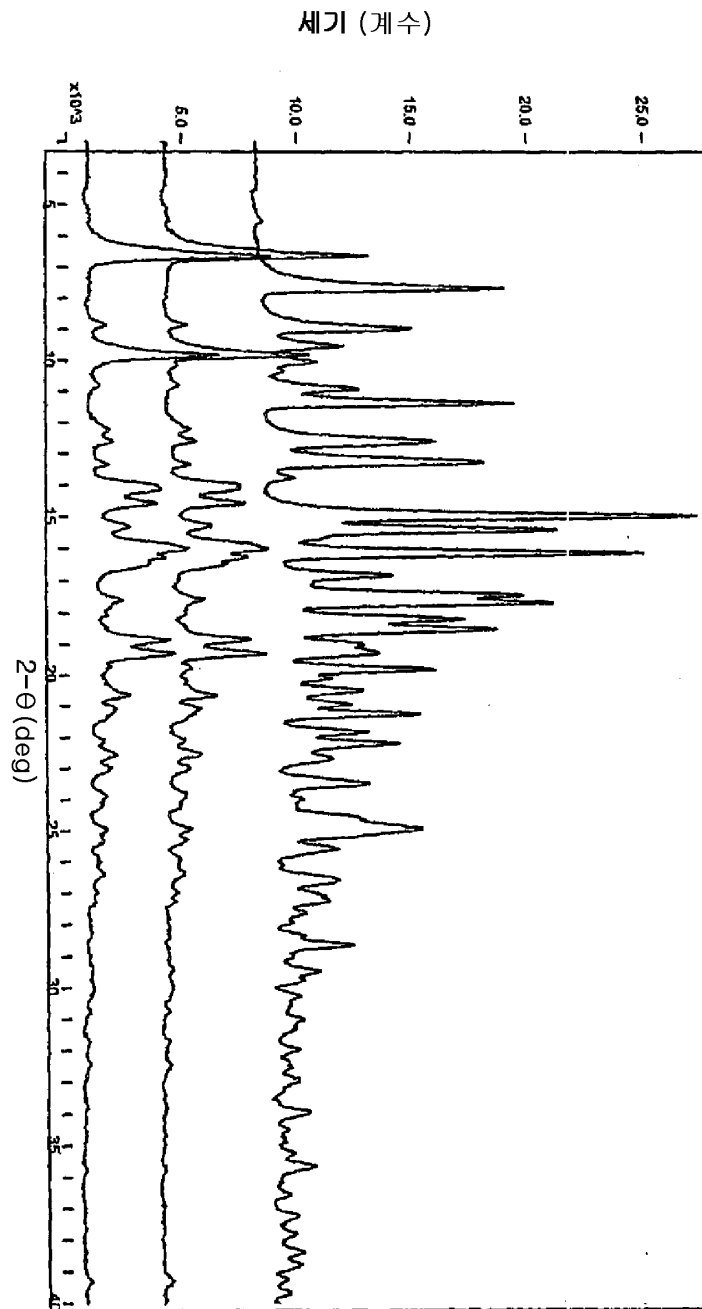
- <83> 추가의 구현예에서, CCI-779 다형체 형태 II 를 함유하는 조성물이 통상의 좌제의 형태로 직장으로 전달될 수 있다. 좌제 제제는 좌제의 용융점을 변경시키는 왁스의 첨가와 함께 또는 없이, 코코아 버터 및 글리세린을 포함한 통상의 물질로부터 제조될 수 있다. 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜과 같은 수용성 좌제 베이스가 또한 사용될 수 있다.
- <84> 또다른 구현예에서, CCI-779 다형체 형태 II 를 함유하는 조성물은 통상의 좌제, 크림, 젤, 고리, 또는 코팅된 자궁내 장치 (IUD) 의 형태로 질내로 전달될 수 있다.
- <85> 더욱 또다른 구현예에서, CCI-779 다형체 형태 II 를 함유하는 조성물은 에어로졸의 형태로 비내 또는 기관지내로 전달될 수 있다.
- <86> CCI-779 다형체 형태 II 를 함유하는 본 발명의 조성물은 또한 항-거부 화학치료제를 포함하여 하나 이상의 제제와 함께 공투여될 수 있다고 여겨진다.
- <87> CCI-779 다형체 형태 II 의 투여량 조건은 나타나는 증후의 심각성, 치료되는 특별한 대상, 및 투여 경로에 따라 다양할 수 있다. 당업자는 필요한 CCI-779 다형체 형태 II 의 양을 쉽게 결정할 수 있을 것이다. 한 구현예에서, 약 2 내지 약 100 mg/일의 CCI-779 다형체 형태 II 가 투여된다. 다른 구현예에서, CCI-779 다형체 형태 II 는 5 mg/일 내지 75 mg/일, 10 mg/일 내지 50 mg/일, 15 mg/일 내지 35 mg/일, 또는 약 20 mg/일 내지 25 mg/일로 투여된다.
- <88> 치료는 목적하는 효과를 얻는데 필요한 투여량보다 더 적은 양 및 일반적으로 CCI-779 다형체 형태 II 의 최적의 투여량보다 더 적은 양의 CCI-779 다형체 형태 II 의 투여량으로 치료를 시작할 수 있다. 그 후, 투여량을 상황 하에 최적의 효과가 도달할 때까지 증가시킬 수 있다. 정확한 투여량은 치료되는 개별 대상과의 경험을 바탕으로 담당 의사가 결정할 것이다. 일반적으로, 본 발명의 조성물은 가장 바람직하게는, 일반적으로 임의의 해롭거나 또는 저하성의 부작용을 야기하지 않으면서 효과적인 결과를 얻을 농도에서 투여된다.
- <89> IV. CCI-779 다형체 형태 II 를 함유하는 투여가능 조성물의 제조 방법
- <90> 한 측면에서, 본 발명은 CCI-779 다형체 형태 II 를 함유하는 약학적 조성물을 제조 방법을 포함한다. 조성물은 상기 언급된 바와 같이 여러 상이한 경로에 의해 포유류 대상에 투여될 수 있으며, 바람직하게는 고체 또는 액체 형태에서 경구로 투여된다.
- <91> CCI-779 다형체 형태 II 를 함유하는 경구 제제는 정제, 캡슐, 구강 형태, 트로키, 론제지 및 현탁액 또는 용액과 같은 경구 액체를 포함하여 임의의 통상적으로 사용되는 경구 형태를 함유할 수 있다. CCI-779 다형체 형태 II 를 함유하는 상기 경구 제제는 CCI-779 다형체 형태 II 를 상기 기술된 하나 이상의 성분과 혼합시켜서 제형될 수 있다. 한 구현예에서, 조성물의 성분은 건식 또는 습식 혼화된다. 또다른 구현예에서, 성분은 건식 과립화된다. 추가의 구현예에서, 성분은 액체 중에 현탁 또는 용해되고, 포유류 대상에 투여하기에 적합한 형태에 첨가된다. 경구 제제는 또한 CCI-779 다형체 형태 II 의 흡수를 변경시키는 표준 지연 또는 서방성 제제를 포함할 수 있다. 경구 제제는 또한 필요하다면 적절한 용해제 또는 에멀전화제를 함유하는, 물 또는 과일 주스 내에 CCI-779 다형체 형태 II 를 투여하는 것으로 이루어질 수 있다.
- <92> 캡슐은 상기 기술된 약학적으로 허용가능한 전분 (예를 들어, 옥수수, 감자 또는 타피오카 전분), 당, 인공 감미료, 결정질 및 미세결정질 셀룰로스 및 같은 분말 셀룰로스, 밀가루, 젤라틴, 검 등과 같은 충전제 및/또는 희석제와 CCI-779 다형체 형태 II 와의 혼합물을 함유할 수 있다.
- <93> 유용한 정제 제제는 통상의 압출, 습식 과립화 또는 건식 과립화 방법에 의해 제조될 수 있고, 약학적으로 허용가능한 희석제, 결합제, 윤활제, 분해제, 표면 개질제 (계면활성제 포함) 를 사용할 수 있다. 물 및 알코올을 포함하는 수알콜성 용매계로 습식 과립화를 수행하는 것이 바람직하며, 에탄올이 바람직한 알콜성 성분이다.
- <94> CCI-779 다형체 형태 II 를 함유하는 액체 형태는 포유류 대상에 투여하기에 적합한 액체 내에 CCI-779 다형체 형태를 용해 또는 현탁시킴으로써 형성될 수 있다.
- <95> 한 구현예에서, CCI-779 다형체 형태 II 를 함유하는 약학적 조성물의 제조 방법은 CCI-779 다형체 형태 II, 금속 킬레이트제, pH 조정제, 계면활성제, 충전제, 결합제, 분해제, 및 윤활제를 조합하는 것을 포함한다.
- <96> 또다른 구현예에서, CCI-779 다형체 형태 II 를 함유하는 약학적 조성물의 제조 방법은 CCI-779 다형체 형태

II, 금속 킬레이트제, pH 조정제, 계면활성제, 하나 이상의 충전제, 결합제, 분해제, 및 운환제를 조합하는 것을 포함한다.

- <97> 본 발명은 또한 본 발명에서 사용되도록 고안된 약학적 조성물의 키트 또는 패키지를 제공한다. 본 발명의 키트는 CCI-779 다형체 형태 II 및 상기 논의된 바와 같이 포유류 개체에 투여하기에 적합한 담체를 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명은 포유류를 치료하는데 사용하기 위한 CCI-779 다형체 형태 II 를 함유하는 제품을 포함한다. 본 발명은 또한 단위 투여량 형태 내에 CCI-779 다형체 형태 II 를 함유하는, 한 개별 포유류의 신생물의 치료 과정을 함유하는 약학적 팩을 포함한다.
- <98> 따라서, 본 발명의 CCI-779 다형체 형태 II 는 포유류의 치료에 사용하기 위한, 약학적 조성물로서 제형될 수 있고, 임의로 키트의 형태로 어셈블리될 수 있다.
- <99> V. CCI-779 다형체 형태 II 의 사용 방법
- <100> CCI-779 다형체 형태 II 는, CCI-779 가 치료 또는 예방하는 것으로 알려진, 당업자에게 공지된 다양한 증상의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다. 따라서, CCI-779 다형체 형태 II 는 면역억제성, 항거부성, 항진균성, 항염증성, 항종양성, 및 항증식 활성을 가질 수 있다.
- <101> 구체적으로는, CCI-779 다형체 형태 II 단독 또는 상기 언급된 바와 같이 제조되는 조성물 또는 키트가 특히, 육종 및 암종을 포함한 고형 종양 ; 더욱 특히 별아교세포종, 전립선암, 유방암, 결장암, 소세포폐암, 및 난소암 ; 및 성인 T-세포 백혈병/림프종에 대한 치료에서, 항신생물제로서 사용될 수 있다. CCI-779 다형체 형태 II 함유 조성물 및 키트는 또한, 신장, 심장, 간, 폐, 골수, 척장 (이자 세포), 각막, 소장, 및 피부 동종이식편, 및 심장 밸브 이종이식편과 같은 이식 거부의 치료 또는 억제 ; 숙주편대질환의 치료 또는 억제 ; 전신 루푸스 홍반을 포함한 루푸스, 류마티스 관절염, 진성 당뇨병, 중증 근무력증, 및 다발성 경화증과 같은 자가면역 질환의 치료 또는 억제 ; 및 건선, 피부염, 습진, 지루증, 염증성 장 질환을 포함한 장 장애, 폐 염증 (천식, 만성 폐색성 폐 질환, 폐기종, 급성 호흡 곤란 증후군, 기관지염 등을 포함), 심장 염증 질환, 및 안 포도막염과 같은 안 염증 질환의 치료 또는 억제 ; 빈혈증의 치료 또는 억제 ; 성인 T-세포 백혈병/림프종의 치료 또는 억제 ; 진균 감염의 치료 또는 억제 ; 악성 암종의 치료 또는 억제 ; 재협착과 같은 과증식 혈관 질환의 치료 또는 억제 ; 이식 혈관 죽상경화증의 치료 또는 억제 ; 및 심혈관 질환, 뇌 혈관 질환, 및 말초 혈관 질환, 예컨대 심장 동맥 질환, 뇌혈관 질환, 동맥경화증, 아테롬성동맥경화증, 비아테롬성 동맥경화증, 면역 매개 혈관 손상을 초래하는 세포성 작용으로 인한 혈관벽 질환, 평활근 세포 증식 및 혈관 손상 후의 혈관내막비후, 및 뇌졸중 또는 다발성경색에 의한 치매의 치료 또는 억제에 유용하다.
- <102> 적절한 투여 섭생은 본원에 제공된 정보를 바탕으로 쉽게 결정될 수 있다.
- <103> 하기 실시예는 본 발명을 예시하고자 제공된 것이며, 그의 범주를 제한하는 것은 아니다. 당업자는 특정 시약 및 조건이 하기 실시예에서 나타나 있더라도, 본 발명의 취지 및 범주에 포함되도록 변형을 할 수 있음을 알 것이다.

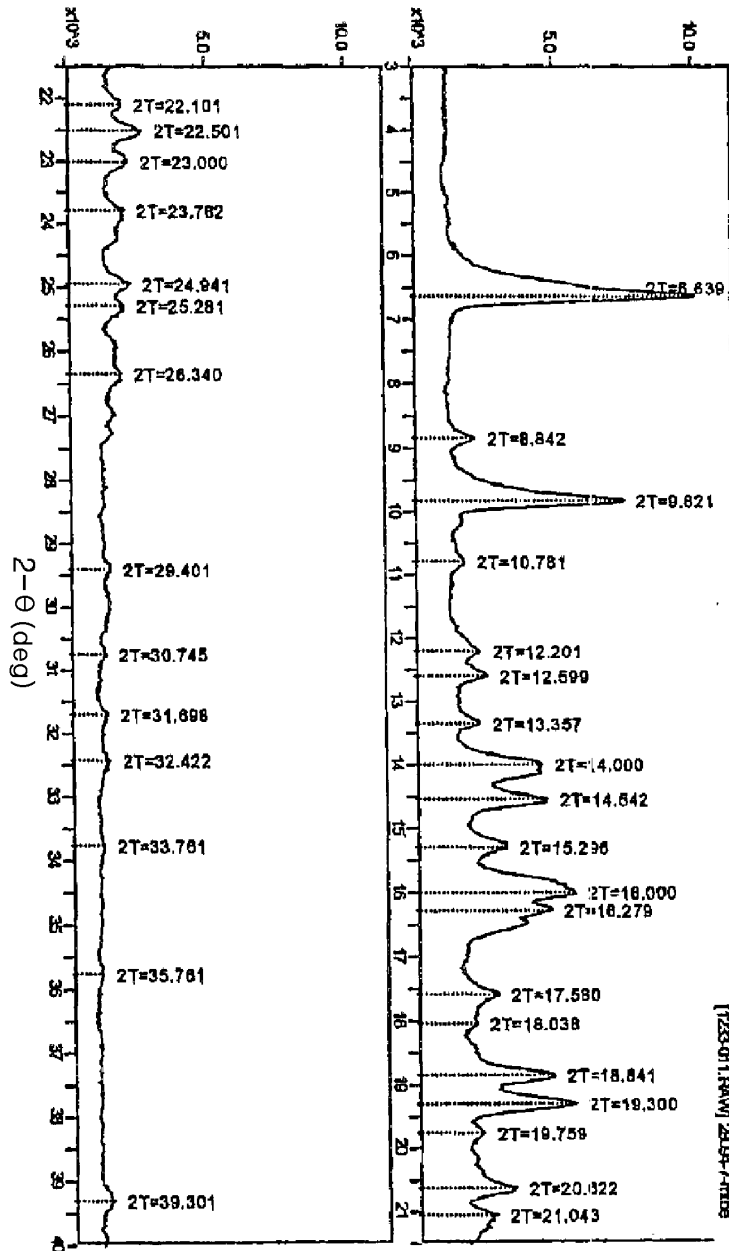
도면

도면1

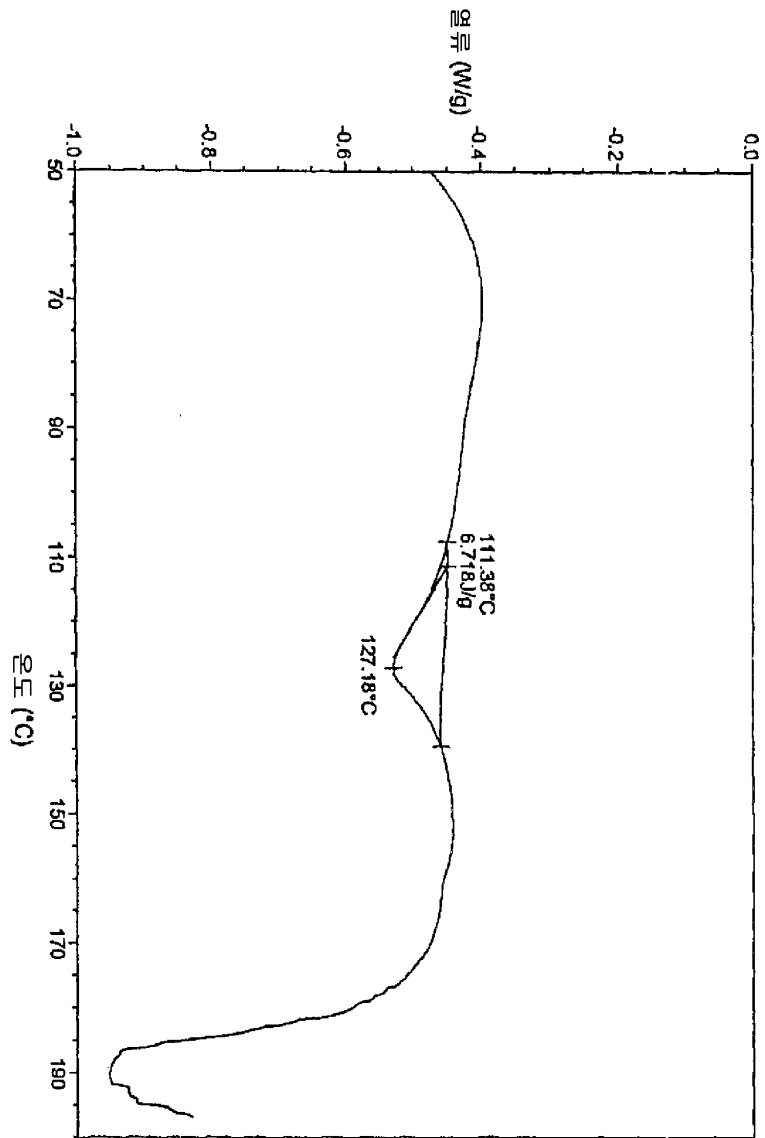


도면2

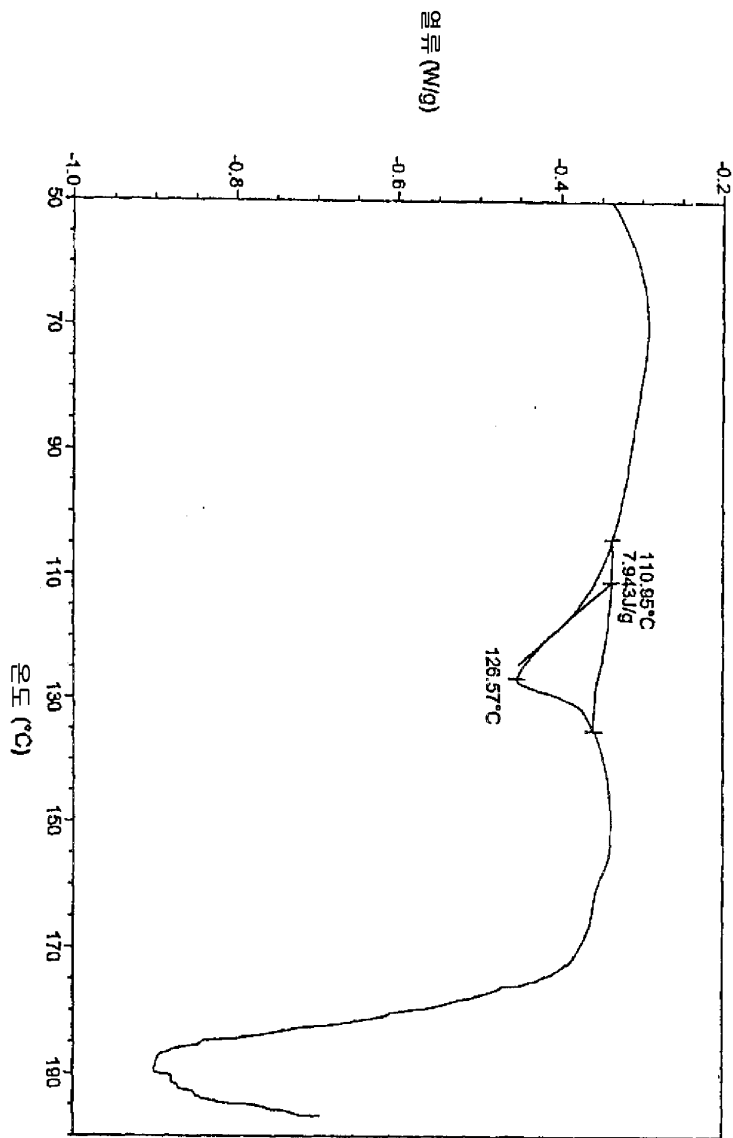
세기 (계수)



도면3A



도면3B



도면4

