



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년11월06일
(11) 등록번호 10-2040479
(24) 등록일자 2019년10월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/107 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/107 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7025131(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2011년05월20일
심사청구일자 2018년09월28일
- (85) 번역문제출일자 2018년08월30일
- (65) 공개번호 10-2018-0101617
- (43) 공개일자 2018년09월12일
- (62) 원출원 특허 10-2012-7033308
원출원일자(국제) 2011년05월20일
심사청구일자 2016년05월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2011/037291
- (87) 국제공개번호 WO 2011/146808
국제공개일자 2011년11월24일
- (30) 우선권주장
61/347,132 2010년05월21일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
KR1020100049010 A*
KR1020100049008 A
WO2009158687 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
인사이트 홀딩스 코포레이션
미국 델라웨어주 19803 윌밍턴 어거스틴 컷-오프 1801
- (72) 발명자
파리크 바브니쉬
미국 펜실베이니아주 19311 애본데일 포트마놀 드 라이브 120
샤 바베쉬
미국 텍사스주 78258 샌안토니오 플라잉 애로우 24907
엘레스와람 크리슈나스와미
미국 펜실베이니아주 19350 랜던버그 해러게이트 드라이브 136
- (74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 66 항

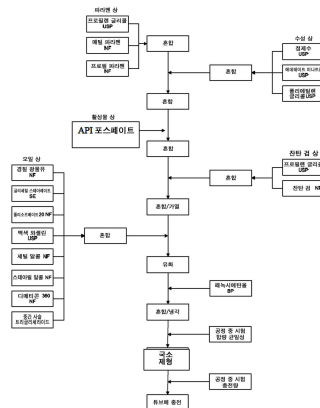
심사관 : 최원철

(54) 발명의 명칭 J A K 저해제에 대한 국소 제형

(57) 요약

본 발명은 (R)-3-시클로펜틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 국소 피부 도포를 위한 약제학적 제형, 및 피부 질환의 치료에서의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/0014 (2013.01)

A61P 17/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

국소 피부 적용 및 피부 질환을 치료하는데 사용하기 위한 약제학적 제형으로서

수분, 오일 성분, 유화제 성분, 용매 성분 및

치료제인 (R)-3-시클로펜틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염

을 포함하는 수중유적형 에멀전을 포함하며,

상기 수중유적형 에멀전은 크림을 형성하고,

상기 치료제는 유리 염기를 기준으로 제형의 중량으로 0.5% 내지 1.5%의 양으로 존재하고,

상기 용매 성분은 (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로펜틸프로판니트릴을 용해할 수 있는 액체 물질 또는 액체 물질의 혼합물이고,

상기 약제학적 제형은 하나 이상의 추가적 약제와 함께 투여되는, 약제학적 제형.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 오일 성분은 제형의 중량으로 10% 내지 40%의 양으로 존재하는 약제학적 제형.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 오일 성분은 제형의 중량으로 17% 내지 27%의 양으로 존재하는 약제학적 제형.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 오일 성분은 제형의 중량으로 20% 내지 27%의 양으로 존재하는 약제학적 제형.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 오일 성분은 와셀린(petrolatum), 지방 알콜, 광물유, 트리글리세라이드, 및 실리콘 오일로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 오일 성분은 백색 와셀린, 세틸 알콜, 스테아릴 알콜, 경질 광물유, 중간 사슬 트리글리세라이드, 및 디메티콘으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 오일 성분은 밀폐제 성분을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 밀폐제 성분은 제형의 중량으로 2% 내지 15%의 양으로 존재하는 약제학적 제형.

청구항 9

제7항에 있어서, 상기 밀폐제 성분은 제형의 중량으로 5% 내지 10%의 양으로 존재하는 약제학적 제형.

청구항 10

제7항에 있어서, 상기 밀폐제 성분은 와셀린을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 11

제7항에 있어서, 상기 밀폐제 성분은 백색 와셀린을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 오일 성분은 경화제 성분을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 경화제 성분은 상기 제형의 중량으로 2% 내지 8%의 양으로 존재하는 약제학적 제형.

청구항 14

제12항에 있어서, 상기 경화제 성분은 상기 제형의 중량으로 3% 내지 6%의 양으로 존재하는 약제학적 제형.

청구항 15

제12항에 있어서, 상기 경화제 성분은 상기 제형의 중량으로 4% 내지 7%의 양으로 존재하는 약제학적 제형.

청구항 16

제12항에 있어서, 상기 경화제 성분은 지방 알콜들로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 17

제12항에 있어서, 상기 경화제 성분은 C₁₂₋₂₀ 지방 알콜로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 18

제12항에 있어서, 상기 경화제 성분은 C₁₆₋₁₈ 지방 알콜로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 19

제12항에 있어서, 상기 경화제 성분은 세틸 알콜 및 스테아릴 알콜로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 20

제1항에 있어서, 상기 오일 성분은 완화제 성분을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 완화제 성분은 제형의 중량으로 5% 내지 15%의 양으로 존재하는 약제학적 제형.

청구항 22

제20항에 있어서, 상기 완화제 성분은 제형의 중량으로 7% 내지 13%의 양으로 존재하는 약제학적 제형.

청구항 23

제20항에 있어서, 상기 완화제 성분은 광물유 및 트리글리세라이드로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 24

제20항에 있어서, 상기 완화제 성분은 경질 광물유 및 중간 사슬 트리글리세라이드로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 25

제20항에 있어서, 상기 완화제 성분은 경질 광물유, 중간 사슬 트리글리세라이드, 및 디메티콘으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 26

제1항에 있어서, 상기 수분은 제형의 중량으로 35% 내지 65%의 양으로 존재하는 약제학적 제형.

청구항 27

제1항에 있어서, 상기 수분은 제형의 중량으로 40% 내지 60%의 양으로 존재하는 약제학적 제형.

청구항 28

제1항에 있어서, 상기 수분은 제형의 중량으로 45% 내지 55%의 양으로 존재하는 약제학적 제형.

청구항 29

제1항에 있어서, 상기 유화제 성분은 제형의 중량으로 1% 내지 9%의 양으로 존재하는 약제학적 제형.

청구항 30

제1항에 있어서, 상기 유화제 성분은 제형의 중량으로 2% 내지 6%의 양으로 존재하는 약제학적 제형.

청구항 31

제1항에 있어서, 상기 유화제 성분은 제형의 중량으로 3% 내지 5%의 양으로 존재하는 약제학적 제형.

청구항 32

제1항에 있어서, 상기 유화제 성분은 제형의 중량으로 4% 내지 7%의 양으로 존재하는 약제학적 제형.

청구항 33

제1항에 있어서, 상기 약제학적 제형은 유화제 성분 및 경화제 성분을 포함하고, 여기서 유화제 성분 및 경화제 성분의 조합된 양은 제형의 중량으로 8% 내지 17%인 약제학적 제형.

청구항 34

제1항에 있어서, 상기 유화제 성분은 글리세릴 지방 에스테르 및 소르비탄 지방 에스테르로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 35

제1항에 있어서, 상기 유화제 성분은 글리세릴 스테아레이트 및 폴리소르베이트 20으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 36

제1항에 있어서, 상기 약제학적 제형은 안정화제 성분을 더 포함하는 약제학적 제형.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 안정화제 성분은 제형의 중량으로 0.05% 내지 5%의 양으로 존재하는 약제학적 제형.

청구항 38

제36항에 있어서, 상기 안정화제 성분은 제형의 중량으로 0.1% 내지 2%의 양으로 존재하는 약제학적 제형.

청구항 39

제36항에 있어서, 상기 안정화제 성분은 제형의 중량으로 0.3 내지 0.5%의 양으로 존재하는 약제학적 제형.

청구항 40

제36항에 있어서, 상기 안정화제 성분은 다당류들로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 41

제36항에 있어서, 상기 안정화제 성분은 잔탄 검(xanthan gum)을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 42

제1항에 있어서, 상기 용매 성분은 제형의 중량으로 10% 내지 35%의 양으로 존재하는 약제학적 제형.

청구항 43

제1항에 있어서, 상기 용매 성분은 제형의 중량으로 15% 내지 30%의 양으로 존재하는 약제학적 제형.

청구항 44

제1항에 있어서, 상기 용매 성분은 제형의 중량으로 20% 내지 25%의 양으로 존재하는 약제학적 제형.

청구항 45

제1항에 있어서, 상기 용매 성분은 알킬렌 글리콜 및 폴리알킬렌 글리콜로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 46

제1항에 있어서, 상기 용매 성분은 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 47

제1항에 있어서, 상기 치료제는 유리 염기를 기준으로 제형의 중량으로 0.5%의 양으로 존재하는 약제학적 제형.

청구항 48

제1항에 있어서, 상기 치료제는 유리 염기를 기준으로 제형의 중량으로 1%의 양으로 존재하는 약제학적 제형.

청구항 49

제1항에 있어서, 상기 치료제는 유리 염기를 기준으로 제형의 중량으로 1.5%의 양으로 존재하는 약제학적 제형.

청구항 50

제1항에 있어서, 상기 치료제는 (R)-3-시클로펜틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 인산염인 약제학적 제형.

청구항 51

제1항에 있어서, 항균성 보존제 성분을 추가로 포함하는 약제학적 제형.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 항균성 보존제 성분은 제형의 중량으로 0.05% 내지 3%의 양으로 존재하는 약제학적 제형.

청구항 53

제51항에 있어서, 상기 항균성 보존제 성분은 제형의 중량으로 0.1% 내지 1%의 양으로 존재하는 약제학적 제형.

청구항 54

제51항에 있어서, 상기 항균성 보존제 성분은 알킬 파라벤 및 페녹시에탄올로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 55

제51항에 있어서, 상기 항균성 보존제 성분은 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 및 페녹시에탄올로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 56

제1항에 있어서, 착화제(chelating agent) 성분을 더 포함하는 약제학적 제형.

청구항 57

제56항에 있어서, 상기 착화제 성분은 에데데이트 이나트륨을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 58

제1항에 있어서, 상기 추가적 약제가 화학치료제, 항-염증제, 스테로이드, 면역억제제 및 키나아제 저해제로부터 선택되는, 약제학적 제형.

청구항 59

제1항에 있어서, 상기 추가적 약제가 스테로이드인, 약제학적 제형.

청구항 60

제1항에 있어서, 상기 추가적 약제가 코르티코스테로이드인, 약제학적 제형.

청구항 61

제1항에 있어서, 상기 추가적 약제가 텍사메타손 또는 프레드니손인, 약제학적 제형.

청구항 62

제1항에 있어서, 상기 피부 질환이 아토피성 피부염 또는 건선인, 약제학적 제형.

청구항 63

제1항에 있어서, 상기 피부 질환이 건선인, 약제학적 제형.

청구항 64

제1항에 있어서, 상기 피부 질환이 피부 감각, 피부 자극, 피부 발진, 접촉 피부염 또는 알레르기성 접촉 감각인, 약제학적 제형.

청구항 65

제1항에 있어서, 상기 피부 질환이 수포성 피부 질환인, 약제학적 제형.

청구항 66

제65항에 있어서, 상기 수포성 피부 질환은 심상성 천포창 (Pemphigus Vulgaris: PV) 또는 수포성 유천포창 (Bullous Pemphigoid: BP)인, 약제학적 제형.

발명의 설명

기술 분야

본 출원은 2010년 5월 21일에 출원된 미국 가출원 제61/347,132호의 우선권의 이익을 주장하며, 상기 문헌은 그 전체가 참고로서 본 명세서에 포함된다.

[0001]

[0002] 기술 분야

[0003] 본 발명은 (R)-3-시클로펜틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 국소 피부 적용을 위한 약제학적 제형, 및 피부 질환의 치료에서의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 단백질 키나아제 (PK)는 특히 세포 성장, 생존, 분화, 기관 형성, 형태형성, 신혈관형성, 조직 보수, 및 재생을 비롯한 다양한 생물학적 과정을 조절한다. 단백질 키나아제는 또한 암을 포함하는 인간 질병의 숙주에서 전문화된 역할을 한다. 사이토카인, 저-분자량 폴리펩티드 또는 당단백질은 상기 숙주 내에서 패혈증에 대한 염증성 반응을 포함하는 많은 경로들을 조절한다. 사이토카인은 세포 분화, 증식 및 활성화에 영향을 미치고, 숙주가 병원균에 적절하게 반응할 수 있도록 염증유발성 및 항-염증성 반응 모두 조절할 수 있다. 사이토카인의 광범위한 신호전달은 단백질 티로신 키나아제의 야누스 키나아제 패밀리(Janus kinase family, JAKs) 및 신호 변환 및 전사의 활성화 인자 (Signal Transducers and Activators of Transcription, STATs)를 포함한다. 다음의 네 가지의 공지된 포유류 JAK가 있다: JAK1 (야누스 키나아제-1), JAK2, JAK3 (야누스 키나아제, 백혈구; JAKL; 및 L-JAK로도 알려짐), 및 TYK2 (단백질-티로신 키나아제 2).

[0005] 사이토카인-유도 면역 및 염증성 반응은 질병의 발병의 원인이 된다: 중증 복합형 면역 부전증(severe combined immunodeficiency, SCID)과 같은 병리는 면역계의 억제에서 발생하는 반면, 활동과잉이거나 부적절한 면역/염증성 반응은 자가면역 질환(예컨대, 천식, 전신 홍반성 루프스, 갑상선염, 심근염), 및 경피증 및 골관절염과 같은 질병의 병리의 원인이 된다 (Ortmann, R. A., T. Cheng, *et al.* (2000) *Arthritis Res* 2(1): 16-32).

[0006] JAK의 발현에서의 결손은 많은 질병 상태와 관련된다. 예를 들면, Jak1-/- 마우스는 태어날 때 왜소하고, 간호가 어려워, 출산전후에 사망한다 (Rodig, S. J., M. A. Meraz, *et al.* (1998) *Cell* 93(3): 373-83). Jak2-/- 마우스 배아는 빈혈성이고 최종적인 적혈구생성의 부재로 인해 교미후 대략 12.5일에 사망한다.

[0007] JAK/STAT 경로, 및 특히 네가지 JAK들 모두 천식 반응, 만성 폐쇄성 폐질환, 기관지염, 및 하기도(lower respiratory tract)의 다른 관련 염증성 질환의 발병의 역할을 하는 것으로 생각된다. JAK들을 통해 신호전달하는 다수의 사이토카인은, 고전적으로 알레르기성 반응이든지 아니든지 코 및 부비강에 영향을 미치는 질환 (예컨대, 비염 및 축농증)과 같은 상기도(upper respiratory tract)의 염증성 질환/병태와 연관되어 있다. 상기 JAK/STAT 경로는 또한 눈 및 만성 알레르기성 반응의 염증성 질환/병태에 연루되어 있다.

[0008] 암에서의 JAK/STAT의 활성화는 사이토카인 자극 (예컨대 IL-6 또는 GM-CSF)에 의해 또는 JAK 신호전달의 내인성 억제제 가령 SOCS (억제제 또는 사이토카인 신호전달) 또는 PIAS (활성화 STAT의 단백질 저해제)의 감소에 의해 발생할 수 있다 (Boudny, V., 및 Kovarik, J., *Neoplasia*. 49:349-355, 2002). STAT 신호전달의 활성화, 뿐만 아니라 JAK들의 다른 경로 하류 (예컨대, Akt)는 많은 암 유형에서 나쁜 예후와 관련되어 있다 (Bowman, T., *et al.* *Oncogene* 19:2474-2488, 2000). JAK/STAT를 통해 신호전달하는 순환 사이토카인의 상승된 수준은 악액질 및/또는 만성 피로에서의 원인의 역할을 한다. 이와 같이, JAK 저해는 잠재적인 항-종양 활성 너머까지 미치는 이유들로 인해 암 환자에게 유익할 수 있다.

[0009] JAK 키나아제의 저해 또한 피부 면역 질환 가령 건선, 및 피부 감각을 겪는 환자 내에 치료적 이익을 가질 것으로 생각된다. 건선의 가장 일반적인 형태인 심상성 건선에서, 활성화 T 임파구가 상기 질환 및 이의 관련 판상형 건선의 유지에 중요함이 일반적으로 수용되어 왔다 (Gottlieb, A.B., *et al.*, *Nat Rev Drug Disc.*, 4:19-34). 판상형 건선은 백혈구 및 단핵 백혈구를 비롯하여 상당한 면역 침윤, 뿐만 아니라 증가된 케라티노사이트 증식을 갖는 다수의 상피 층을 함유한다. 건선에서 면역 세포의 초기 활성화는 불분명한 메카니즘에 의해 발생하는 반면, 유지는 많은 염증성 사이토카인, 이외에도 다양한 케모카인 및 성장 인자에 의존하는 것으로 생각된다 (JCI, 113:1664-1675). 인터류킨 -2, -4, -6, -7, -12, -15, -18, 및 -23 뿐만 아니라 GM-CSF 및 IFN γ 를 포함하는 이들 중 대부분은 야누스 (JAK) 키나아제를 통해 신호전달한다 (*Adv Pharmacol.* 2000;47:113-74). 이와 같이, JAK 키나아제의 수준에서의 신호 전달을 차단하는 것은 건선 또는 피부의 다른 면역 질환을 겪는 환자 내에 치료적 이익을 도출할 수 있다.

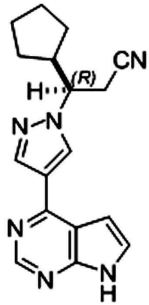
[0010] 피부 질환의 치료에서의 JAK 저해제의 유용성을 고려하면, JAK 저해제의 향상된 국소 제형에 대한 필요성이 존재한다. 특히, 양호한 피부 침투 특성을 갖는 JAK 저해제에 대한 안정하고, 쉽게 적용되는 제형에 대한 필요성이 존재한다. 본 발명의 제형은, 뿐만 아니라 명세서에서 기술된 방법은 이러한 필요성 및 다른 목적들에 대한

것이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 강력한 JAK1/JAK2 저해제, (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로펜틸프로판니트릴, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 이전에 미국 특허 제7,598,257호, 미국 특허 공개 제2009/0181959호, 및 미국 특허 공개 제2008/0312259호에 개시되어 있고, 이들 각각은 그 전체가 참고로서 본 명세서에 포함된다. 본 발명은 국소 투여 및 피부 질환의 치료를 위해 적절한 (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로펜틸프로판니트릴의 수중유적형 제형을 기술한다.



[0012]

과제의 해결 수단

[0013] 따라서, 본 발명은 그 중에서도, 다음을 포함하는 국소 피부 적용을 위한 약제학적 제형을 제공한다:

[0014] 수중유적형 에멀전; 및

[0015] 치료적 유효량의 (R)-3-시클로펜틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인 치료제.

[0016] 본 발명은 또한 환자의 피부 영역에 본 명세서에 기술된 약제학적 제형을 도포하는 단계를 포함하는 피부 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0017] 본 발명은 또한 이를 필요로 하는 환자 내 피부질환의 치료에서의 사용을 위한 본 명세서에 기술된 약제학적 제형을 제공한다.

[0018] 본 발명은 또한 이를 필요로 하는 환자 내 피부질환의 치료에서의 사용을 위한 약제의 제조를 위한 본 명세서에 기술된 약제학적 제형을 제공한다.

[0019] 본 발명의 하나 이상의 구체예의 상세한 설명이 도면 및 이하의 설명을 동반하여 제시된다. 본 발명의 다른 특징, 목적 및 이점들은 명세서 및 도면, 그리고 청구항으로부터 명백할 것이다.

발명의 효과

[0020] 본 발명은 수중유적형 에멀전 및 (R)-3-시클로펜틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 국소 피부 적용을 위한 약제학적 제형을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0021] **도 1**은 (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로펜틸프로판니트릴 인산염의 수중유적형 제형을 위한 제조 공정을 기술하는 순서도를 도시한다.

도 2는 12-주 기간에 걸쳐 위약으로의 처리와 비교할 때 (점선은 기준선임), (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로펜틸프로판니트릴 인산염의 수중유적형 제형의 0.5 %, 1.0%, 및 1.5% w/w (유리 염기를 기준으로)로 처리된 만성 판상형 건선증(Chronic Plaque psoriasis)을 가진 개체에 대한 병변 점수의 변화를 도시한다.

도 3은 (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로펜틸프로판니트릴 인산염의 수중유적형 제형의 1.0% w/w (유리 염기를 기준으로)로 처리시 84일 전 (도 3(a)) 및 후 (도 3(b)) 만성 판상형 건선 증을 가진 개체의 사진을 나타낸다.

도 4는 (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로펜틸프로판니트릴 인산염의 수중유적형 제형의 1.0% w/w (유리 염기를 기준으로)로 처리시 84일 전 (도 4(a)) 및 후 (도 4(b)) 만성 판상형 건선 증을 가진 개체의 사진을 나타낸다.

도 5는 (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로펜틸프로판니트릴 인산염의 수중유적형 제형의 1.5% w/w (유리 염기를 기준으로)로 처리시 84일 전 (도 5(a)) 및 후 (도 5(b)) 만성 판상형 건선 증을 가진 개체의 사진을 나타낸다.

도 6은 (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로펜틸프로판니트릴 인산염의 수중유적형 제형의 0.5% w/w (유리 염기를 기준으로)로 처리시 84일 전 (도 6(a)) 및 후 (도 6(b)) 만성 판상형 건선 증을 가진 개체의 사진을 나타낸다.

도 7은 (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로펜틸프로판니트릴 인산염의 수중유적형 제형의 1.0% w/w (유리 염기를 기준으로)로 처리시 84일 전 (도 7(a)) 및 후 (도 7(b)) 만성 판상형 건선 증을 가진 개체의 사진을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0022] 따라서, 본 발명은 그 중에서도, 치료적 유효량의 (R)-3-시클로펜틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 국소 피부 적용을 위한 약제학적 제형을 제공한다.
- [0023] 어떤 구체예에 있어서, 상기 약제학적 제형은 다음을 포함한다:
- [0024] 수중유적형 에멀전; 및
- [0025] 치료적 유효량의 (R)-3-시클로펜틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인 치료제.
- [0026] 어떤 구체예에 있어서, 상기 에멀전은 수분, 오일 성분, 유화제 성분을 포함한다.
- [0027] 본 명세서에 사용된, 용어 "유화제 성분"은, 일 양태에 있어서, 유체 매체 내의 현탁액 내 요소 또는 입자를 유지하는 물질, 또는 물질의 혼합물을 말한다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 유화제 성분은 오일 상이 물과 조합되는 경우 에멀전을 형성할 수 있도록 한다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 유화제 성분은 하나 이상의 비-이온성 계면활성제를 말한다.
- [0028] 수중유적형 제형은 다른 제형들에 비해 더 우수한 외관, 퍼짐성 및 안정성을 갖는 것으로 나타났다. 상기 제형은 피부 상에 상기 제형의 우수한 퍼짐성을 허용하는 결쪽하고, 크림 같은 외관을 갖는다. 이러한 우수한 퍼짐성은 유사한 무수 제형보다 더 우수한 피부 침투로 이끈다. 예를 들면, 상기 수중유적형 제형은 24 시간에 걸쳐 사람 시신(cadaver) 피부를 통과하는 전달 연구에서 무수 연고와 비교시 더 높은 누적량을 나타냈다. 어떠한 특정 이론에 의해 얽매이는 것을 원치 않으나, 상기 더 높은 누적량은 무수 연고에 비해 수중유적형 제형의 더 우수한 퍼짐성으로 인해, 전달에 대한 증가한 표면 면적을 야기하기 때문인 것으로 생각되었다. 더 높은 점성 크림 제형이 더 낮은 점성의 수중유적형 로션에 비해 사람 시신 피부를 통과하는 더 우수한 전달을 가졌기 때문에 수중유적형 제형의 더 높은 점성 또한 피부 침투에 대하여 바람직한 것으로 보였다.
- [0029] 본 명세서에서 기술된 상기 수중유적형 제형은 알루미늄 관 내에서 25 °C/60% RH 및 40 °C/75% RH에서 저장시 3-개월 기간에 걸쳐 우수한 안정성을 가지고 시간이 지나도 합리적인 점성을 유지하는 것으로 나타났다. 이에 비해, 유중수적형 제형은 40 °C에서 저장시 시네레시스(syneresis)를 나타냈다(시네레시스는 에멀전으로부터 액체의 분리를 의미함).
- [0030] 유중수적형 제형은 또한 본 발명의 제형보다 덜 바람직하였는데, 이는 시험관 내(in vitro) 연구에서 시간이 지남에 따라 API가 베이스(염기)에 용해되어, 매우 다양한 피부 침투를 야기할 뿐만 아니라, 제형의 증가하는 강도에 의해 침투성에서의 증가가 결핍되기 때문이다.
- [0031] 갓 절단된 마우스 피부의 전달 연구에서, 상기 수중유적형 제형은 또한 가용성 크림의 강도가 0.5% w/w에서

1.5% w/w로 증가한 경우 일반적으로 증가하는 침투성의 경향을 나타내나, 유중수적형 제형에는 그러한 경향이 나타나지 않았다. 따라서, 유중수적형 에멀전은 증가하는 강도로 인해 향상된 침투를 제공하는 측면에서는 어떠한 이점도 갖지 않을 것으로 보인다.

- [0032] 나아가, 본 명세서에서 기술된 제형은 제형의 반복가능한 공정으로 제조가 상대적으로 간단하다. 생성되는 제품은 용이하게 포장된다. 상기 제형은 우수한 안정성 및 상대적으로 일정한 침투 프로파일을 가지는 것으로 보인다.
- [0033] 어떤 구체예에 있어서, 상기 오일 성분은 제형의 중량으로 약 10 % 내지 약 40 %의 양으로 존재한다.
- [0034] 어떤 구체예에 있어서, 상기 오일 성분은 제형의 중량으로 약 17 % 내지 약 27 %의 양으로 존재한다.
- [0035] 어떤 구체예에 있어서, 상기 오일 성분은 제형의 중량으로 약 20 % 내지 약 27 %의 양으로 존재한다.
- [0036] 어떤 구체예에 있어서, 상기 오일 성분은 와셀린(petrolatum), 지방 알콜, 광물유, 트리글리세라이드, 및 실리콘 오일로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함한다.
- [0037] 어떤 구체예에 있어서, 상기 오일 성분은 백색 와셀린, 세틸 알콜, 스테아릴 알콜, 경질 광물유, 중간 사슬 트리글리세라이드, 및 디메티콘으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함한다.
- [0038] 어떤 구체예에 있어서, 상기 오일 성분은 밀폐제 성분을 포함한다.
- [0039] 어떤 구체예에 있어서, 상기 밀폐제 성분은 제형의 중량으로 약 2 % 내지 약 15 %의 양으로 존재한다.
- [0040] 어떤 구체예에 있어서, 상기 밀폐제 성분은 제형의 중량으로 약 5 % 내지 약 10 %의 양으로 존재한다.
- [0041] 본 명세서에 사용된, 용어 "밀폐제 성분"은 각질 층으로부터 수분의 증발을 방지함으로써 경피 수분 손실 (transepidermal water loss, TEWL)을 감소시키는 피부 상에 차폐막을 형성하는 소수성 물질 또는 소수성 물질의 혼합물을 말한다.
- [0042] 어떤 구체예에 있어서, 상기 밀폐제 성분은 지방산 (예컨대, 라놀린산), 지방 알콜 (예컨대, 라놀린 알콜), 탄화수소 오일 및 왁스 (예컨대, 와셀린), 다가 알콜 (예컨대, 프로필렌 글리콜), 실리콘 (예컨대, 디메티콘), 스테롤 (예컨대, 콜레스테롤). 식물성 또는 동물성 지방 (예컨대, 코코아 버터), 식물성 왁스 (예컨대, 카르나우바 왁스), 및 왁스 에스테르 (예컨대, 밀랍)로부터 선택되는 하나 이상의 물질을 포함한다.
- [0043] 어떤 구체예에 있어서, 상기 밀폐제 성분은 라놀린산 지방 알콜, 라놀린 알콜, 와셀린, 프로필렌 글리콜, 디메티콘, 콜레스테롤, 코코아 버터, 카르나우바 왁스, 및 밀랍으로부터 선택되는 하나 이상의 물질을 포함한다.
- [0044] 어떤 구체예에 있어서, 상기 밀폐제 성분은 와셀린을 포함한다.
- [0045] 어떤 구체예에 있어서, 상기 밀폐제 성분은 백색 와셀린을 포함한다.
- [0046] 어떤 구체예에 있어서, 상기 오일 성분은 경화제 성분을 포함한다.
- [0047] 어떤 구체예에 있어서, 상기 경화제 성분은 제형의 중량으로 약 2 % 내지 약 8 %의 양으로 존재한다.
- [0048] 어떤 구체예에 있어서, 상기 경화제 성분은 제형의 중량으로 약 3 % 내지 약 6 %의 양으로 존재한다.
- [0049] 어떤 구체예에 있어서, 상기 경화제 성분은 제형의 중량으로 약 4 % 내지 약 7 %의 양으로 존재한다.
- [0050] 본 명세서에 사용된, 용어 "경화제 성분"은 상기 제형의 점성 및/또는 농도를 증가시키거나 상기 제형의 유동성을 향상시키는 물질 또는 물질의 혼합물을 말한다.
- [0051] 어떤 구체예에 있어서, 상기 경화제 성분은 지방 알콜로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함한다.
- [0052] 어떤 구체예에 있어서, 상기 경화제 성분은 C₁₂₋₂₀ 지방 알콜로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함한다.
- [0053] 어떤 구체예에 있어서, 상기 경화제 성분은 C₁₆₋₁₈ 지방 알콜로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함한다.
- [0054] 어떤 구체예에 있어서, 상기 경화제 성분은 세틸 알콜 및 스테아릴 알콜로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상

의 물질을 포함한다.

- [0055] 어떤 구체예에 있어서, 상기 오일 성분은 완화제 성분을 포함한다.
- [0056] 어떤 구체예에 있어서, 상기 완화제 성분은 제형의 중량으로 약 5 % 내지 약 15 %의 양으로 존재한다.
- [0057] 어떤 구체예에 있어서, 상기 완화제 성분은 제형의 중량으로 약 7 % 내지 약 13 %의 양으로 존재한다.
- [0058] 본 명세서에 사용된, 용어 "완화제 성분"은 상기 피부를 부드럽게 하거나 진정시키거나 자극된 내부 표면을 진정시키는 물질을 말한다.
- [0059] 어떤 구체예에 있어서, 상기 완화제 성분은 광물유 및 트리글리세라이드로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함한다.
- [0060] 어떤 구체예에 있어서, 상기 완화제 성분은 경질 광물유 및 중간 사슬 트리글리세라이드로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함한다.
- [0061] 어떤 구체예에 있어서, 상기 완화제 성분은 경질 광물유, 중간 사슬 트리글리세라이드, 및 디메티콘으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함한다.
- [0062] 어떤 구체예에 있어서, 상기 물은 제형의 중량으로 약 35 % 내지 약 65 %의 양으로 존재한다.
- [0063] 어떤 구체예에 있어서, 상기 물은 제형의 중량으로 약 40 % 내지 약 60 %의 양으로 존재한다.
- [0064] 어떤 구체예에 있어서, 상기 물은 제형의 중량으로 약 45 % 내지 약 55 %의 양으로 존재한다.
- [0065] 어떤 구체예에 있어서, 상기 유화제 성분은 제형의 중량으로 약 1 % 내지 약 9 %의 양으로 존재한다.
- [0066] 어떤 구체예에 있어서, 상기 유화제 성분은 제형의 중량으로 약 2 % 내지 약 6 %의 양으로 존재한다.
- [0067] 어떤 구체예에 있어서, 상기 유화제 성분은 제형의 중량으로 약 3 % 내지 약 5 %의 양으로 존재한다.
- [0068] 어떤 구체예에 있어서, 상기 유화제 성분은 제형의 중량으로 약 4 % 내지 약 7 %의 양으로 존재한다.
- [0069] 어떤 구체예에 있어서, 상기 약제학적 제형은 유화제 성분 및 경화제 성분을 포함하고, 여기서 유화제 성분 및 경화제 성분의 조합된 양은 적어도 약 8중량%의 제형이다.
- [0070] 어떤 구체예에 있어서, 상기 유화제 성분은 글리세릴 지방 에스테르 및 소르비탄 지방 에스테르로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함한다.
- [0071] 어떤 구체예에 있어서, 상기 유화제 성분은 글리세릴 스테아레이트, 및 폴리소르베이트 20으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함한다.
- [0072] 어떤 구체예에 있어서, 상기 약제학적 제형은 안정화제 성분을 더 포함한다.
- [0073] 어떤 구체예에 있어서, 상기 안정화제 성분은 제형의 중량으로 약 0.05 % 내지 약 5 %의 양으로 존재한다.
- [0074] 어떤 구체예에 있어서, 상기 안정화제 성분은 제형의 중량으로 약 0.1 % 내지 약 2 %의 양으로 존재한다.
- [0075] 어떤 구체예에 있어서, 상기 안정화제 성분은 제형의 중량으로 약 0.3 내지 약 0.5 %의 양으로 존재한다.
- [0076] 본 명세서에 사용된, 용어 "안정화제 성분"은 상기 약제학적 제형의 안정성 및/또는 상기 제형 내 성분의 혼화성을 향상시키는 물질 또는 물질의 혼합물을 말한다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 안정화제 성분은 에멀전의 응집을 방지하고 수중유적형 에멀전 내 입자를 안정화시킨다.
- [0077] 어떤 구체예에 있어서, 상기 안정화제 성분 다당류들로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함한다.
- [0078] 어떤 구체예에 있어서, 상기 안정화제 성분은 잔탄 검을 포함한다.
- [0079] 어떤 구체예에 있어서, 상기 약제학적 제형은 용매 성분을 더 포함한다.
- [0080] 어떤 구체예에 있어서, 상기 용매 성분은 제형의 중량으로 약 10 % 내지 약 35 %의 양으로 존재한다.
- [0081] 어떤 구체예에 있어서, 상기 용매 성분은 제형의 중량으로 약 15 % 내지 약 30 %의 양으로 존재한다.
- [0082] 어떤 구체예에 있어서, 상기 용매 성분은 제형의 중량으로 약 20 % 내지 약 25 %의 양으로 존재한다.
- [0083] 본 명세서에 사용된, 용어 "용매 성분"은 상기 제형 내에 (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸

-1-일)-3-시클로펜틸프로판니트릴 또는 다른 물질을 용해할 수 있는 액체 물질 또는 액체 물질의 혼합물이다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 용매 성분은 (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로펜틸프로판니트릴, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 합리적인 용해도를 갖는 액체 물질 또는 액체 물질의 혼합물이다. 예를 들면, (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로펜틸프로판니트릴 (유리 염기) 또는 이의 포스페이트 염의 용해도가 표 21에 보고되어 있다. 어떤 구체예에 있어서, 용매는 실시예 4에 기술된 바와 같이 측정된 경우, (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로펜틸프로판니트릴, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 (어떤 것을 사용하든지)이 적어도 약 10 mg/mL 이상, 적어도 약 15 mg/mL 이상, 또는 적어도 약 20 mg/mL 이상의 용해도를 갖는 물질 또는 이의 혼합물이다.

- [0084] 어떤 구체예에 있어서, 상기 용매 성분은 알킬렌 글리콜 및 폴리알킬렌 글리콜로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함한다.
- [0085] 어떤 구체예에 있어서, 상기 용매 성분은 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함한다.
- [0086] 어떤 구체예에 있어서, 상기 치료제는 유리 염기를 기준으로 제형의 중량으로 약 0.5 % 내지 약 1.5 %의 양으로 존재한다.
- [0087] 어떤 구체예에 있어서, 상기 치료제는 유리 염기를 기준으로 제형의 중량으로 약 0.5 %의 양으로 존재한다.
- [0088] 어떤 구체예에 있어서, 상기 치료제는 유리 염기를 기준으로 제형의 중량으로 약 1 %의 양으로 존재한다.
- [0089] 어떤 구체예에 있어서, 상기 치료제는 유리 염기를 기준으로 제형의 중량으로 약 1.5%의 양으로 존재한다.
- [0090] 어떤 구체예에 있어서, 상기 치료제는 (R)-3-시클로펜틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 포스페이트이다.
- [0091] 어떤 구체예에 있어서, 상기 약제학적 제형은:
- [0092] 제형의 중량으로 약 35% 내지 약 65%의 물;
- [0093] 제형의 중량으로 약 10% 내지 약 40%의 오일 성분;
- [0094] 제형의 중량으로 약 1% 내지 약 9%의 유화제 성분;
- [0095] 제형의 중량으로 약 10% 내지 약 35%의 용매 성분;
- [0096] 제형의 중량으로 약 0.05% 내지 약 5%의 안정화제 성분; 및
- [0097] 유리 염기를 기준으로 제형의 중량으로 약 0.5% 내지 약 1.5%의 (R)-3-시클로펜틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0098] 어떤 구체예에 있어서, 상기 약제학적 제형은:
- [0099] 제형의 중량으로 약 40% 내지 약 60%의 물;
- [0100] 제형의 중량으로 약 15% 내지 약 30%의 오일 성분;
- [0101] 제형의 중량으로 약 2% 내지 약 6%의 유화제 성분;
- [0102] 제형의 중량으로 약 15% 내지 약 30%의 용매 성분;
- [0103] 제형의 중량으로 약 0.1% 내지 약 2%의 안정화제 성분; 및
- [0104] 유리 염기를 기준으로 제형의 중량으로 약 0.5% 내지 약 1.5%의 (R)-3-시클로펜틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0105] 어떤 구체예에 있어서, 상기 약제학적 제형은:
- [0106] 제형의 중량으로 약 45% 내지 약 55%의 물;
- [0107] 제형의 중량으로 약 17% 내지 약 27%의 오일 성분;
- [0108] 제형의 중량으로 약 3% 내지 약 5%의 유화제 성분;
- [0109] 제형의 중량으로 약 20% 내지 약 25%의 용매 성분;

- [0110] 제형의 중량으로 약 0.3% 내지 약 0.5%의 안정화제 성분; 및
- [0111] 유리 염기를 기준으로 제형의 중량으로 약 0.5% 내지 약 1.5%의 (R)-3-시클로헥실-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0112] 어떤 구체예에 있어서, 상기 약제학적 제형은:
- [0113] 제형의 중량으로 약 45% 내지 약 55%의 물;
- [0114] 제형의 중량으로 약 17% 내지 약 27%의 오일 성분;
- [0115] 제형의 중량으로 약 4% 내지 약 7%의 유화제;
- [0116] 제형의 중량으로 약 20% 내지 약 25%의 용매 성분;
- [0117] 제형의 중량으로 약 0.3% 내지 약 0.5%의 안정화제 성분; 및
- [0118] 유리 염기를 기준으로 제형의 중량으로 약 0.5% 내지 약 1.5%의 (R)-3-시클로헥실-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0119] 어떤 구체예에 있어서:
- [0120] 상기 오일 성분은 와셀린, 지방 알콜, 광물유, 트리글리세라이드, 및 디메티콘으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하고;
- [0121] 상기 유화제 성분은 글리세릴 지방 에스테르 및 소르비탄 지방 에스테르로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하고;
- [0122] 상기 용매 성분은 알킬렌 글리콜 및 폴리알킬렌 글리콜로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하며;
- [0123] 상기 안정화제 성분은 다당류들로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함한다.
- [0124] 어떤 구체예에 있어서:
- [0125] 상기 오일 성분은 백색 와셀린, 세틸 알콜, 스테아릴 알콜, 경질 광물유, 중간 사슬 트리글리세라이드, 및 디메티콘으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하고;
- [0126] 상기 유화제 성분은 글리세릴 스테아레이트 및 폴리소르베이트 20으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하고;
- [0127] 상기 용매 성분은 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하며;
- [0128] 상기 안정화제 성분은 잔탄 검을 포함한다.
- [0129] 어떤 구체예에 있어서, 상기 약제학적 제형은:
- [0130] 제형의 중량으로 약 35% 내지 약 65%의 물;
- [0131] 제형의 중량으로 약 2% 내지 약 15%의 밀폐제 성분;
- [0132] 제형의 중량으로 약 2% 내지 약 8%의 경화제 성분;
- [0133] 제형의 중량으로 약 5% 내지 약 15%의 완화제 성분;
- [0134] 제형의 중량으로 약 1% 내지 약 9%의 유화제 성분;
- [0135] 제형의 중량으로 약 0.05% 내지 약 5%의 안정화제 성분;
- [0136] 제형의 중량으로 약 10% 내지 약 35%의 용매 성분; 및
- [0137] 유리 염기를 기준으로 제형의 중량으로 약 0.5% 내지 약 1.5%의 (R)-3-시클로헥실-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0138] 어떤 구체예에 있어서, 상기 약제학적 제형은:

- [0139] 제형의 중량으로 약 40% 내지 약 60%의 물;
- [0140] 제형의 중량으로 약 5% 내지 약 10%의 밀폐제 성분;
- [0141] 제형의 중량으로 약 2% 내지 약 8%의 경화제 성분;
- [0142] 제형의 중량으로 약 7% 내지 약 12%의 완화제 성분;
- [0143] 제형의 중량으로 약 2% 내지 약 6%의 유화제 성분;
- [0144] 제형의 중량으로 약 0.1% 내지 약 2%의 안정화제;
- [0145] 제형의 중량으로 약 15% 내지 약 30%의 용매 성분; 및
- [0146] 유리 염기를 기준으로 제형의 중량으로 약 0.5% 내지 약 1.5%의 (R)-3-시클로펜틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0147] 어떤 구체예에 있어서, 상기 약제학적 제형은:
- [0148] 제형의 중량으로 약 45% 내지 약 55%의 물;
- [0149] 제형의 중량으로 약 5% 내지 약 10%의 밀폐제 성분;
- [0150] 제형의 중량으로 약 3% 내지 약 6%의 경화제 성분;
- [0151] 제형의 중량으로 약 7% 내지 약 13%의 완화제 성분;
- [0152] 제형의 중량으로 약 3% 내지 약 5%의 유화제 성분;
- [0153] 제형의 중량으로 약 0.3% 내지 약 0.5%의 안정화제 성분;
- [0154] 제형의 중량으로 약 20% 내지 약 25%의 용매 성분; 및
- [0155] 유리 염기를 기준으로 제형의 중량으로 약 0.5% 내지 약 1.5%의 (R)-3-시클로펜틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0156] 어떤 구체예에 있어서, 상기 약제학적 제형은:
- [0157] 제형의 중량으로 약 45% 내지 약 55%의 물;
- [0158] 제형의 중량으로 약 5% 내지 약 10%의 밀폐제 성분;
- [0159] 제형의 중량으로 약 4% 내지 약 7%의 경화제 성분;
- [0160] 제형의 중량으로 약 7% 내지 약 13%의 완화제 성분;
- [0161] 제형의 중량으로 약 4% 내지 약 7%의 유화제 성분;
- [0162] 제형의 중량으로 약 0.3% 내지 약 0.5%의 안정화제 성분;
- [0163] 제형의 중량으로 약 20% 내지 약 25%의 용매; 및
- [0164] 유리 염기를 기준으로 제형의 중량으로 약 0.5% 내지 약 1.5%의 (R)-3-시클로펜틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0165] 어떤 구체예에 있어서, 상기 약제학적 제형은:
- [0166] 제형의 중량으로 약 45% 내지 약 55%의 물;
- [0167] 제형의 중량으로 약 7%의 밀폐제 성분;
- [0168] 제형의 중량으로 약 4.5% 내지 약 5%의 경화제 성분;
- [0169] 제형의 중량으로 약 10%의 완화제 성분;
- [0170] 제형의 중량으로 약 4% 내지 약 4.5%의 유화제 성분;
- [0171] 제형의 중량으로 약 0.4%의 안정화제 성분;

- [0172] 제형의 중량으로 약 22%의 용매 성분; 및
- [0173] 유리 염기를 기준으로 제형의 중량으로 약 0.5% 내지 약 1.5%의 (R)-3-시클로펜틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0174] 어떤 구체예에 있어서, 상기 경화제 성분 및 상기 유화제 성분의 조합된 양은 제형의 중량으로 적어도 약 8%이다.
- [0175] 어떤 구체예에 있어서:
- [0176] 상기 밀폐제 성분은 와셀린을 포함하고;
- [0177] 상기 경화제 성분은 하나 이상의 지방 알콜로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하고;
- [0178] 상기 완화제 성분은 광물유 및 트리글리세라이드로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하고;
- [0179] 상기 유화제 성분은 글리세릴 지방 에스테르 및 소르비탄 지방 에스테르로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하고;
- [0180] 상기 안정화제 성분은 다당류들로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하며;
- [0181] 상기 용매 성분은 알킬렌 글리콜 및 폴리알킬렌 글리콜로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함한다.
- [0182] 어떤 구체예에 있어서:
- [0183] 상기 밀폐제 성분은 백색 와셀린을 포함하고;
- [0184] 상기 경화제 성분은 세틸 알콜 및 스테아릴 알콜로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하고;
- [0185] 상기 완화제 성분은 경질 광물유, 중간 사슬 트리글리세라이드, 및 디메티콘으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하고;
- [0186] 상기 유화제 성분은 글리세릴 스테아레이트 및 폴리소르베이트 20으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하고;
- [0187] 상기 안정화제 성분은 잔탄 검을 포함하며;
- [0188] 상기 용매 성분은 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함한다.
- [0189] 어떤 구체예에 있어서, 상기 약제학적 제형은 항균성 보존제 성분을 더 포함한다.
- [0190] 어떤 구체예에 있어서, 상기 항균성 보존제 성분은 제형의 중량으로 약 0.05% 내지 약 3%의 양으로 존재한다.
- [0191] 어떤 구체예에 있어서, 상기 항균성 보존제 성분은 제형의 중량으로 약 0.1% 내지 약 1%의 양으로 존재한다.
- [0192] 본 명세서에 사용된, 구절 "항균성 보존제 성분"은 상기 제형 내에서 세균의 성장을 저해하는 물질 또는 물질의 혼합물이다.
- [0193] 어떤 구체예에 있어서, 상기 항균성 보존제 성분은 알킬 파라벤 및 페녹시에탄올로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함한다.
- [0194] 어떤 구체예에 있어서, 상기 항균성 보존제 성분은 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 및 페녹시에탄올로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 물질을 포함한다.
- [0195] 어떤 구체예에 있어서, 상기 약제학적 제형은 착화제 성분을 더 포함한다.
- [0196] 본 명세서에 사용된, 구절 "착화제 성분"은 금속 이온과 강하게 결합할 수 있는 능력을 갖는 화합물 또는 화합물의 혼합물을 말한다.
- [0197] 어떤 구체예에 있어서, 착화제 성분은 에데테이트 이나트륨을 포함한다.
- [0198] (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로펜틸프로판니트릴은 미국 특허 제 7,598,257호 및 미국 특허 공개 제2009/0181959호에 기술된 바와 같이 제조될 수 있고, 상기 문헌의 각각은 그 전체가 참고로서 본 명세서에 포함된다. (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로

펜틸프로판니트릴의 1:1 포스페이트 염은 미국 특허 공개 제2008/0312259호에 기술된 바와 같이 제조될 수 있고, 상기 문헌은 그 전체가 참고로서 본 명세서에 포함된다.

- [0199] 본 발명의 화합물은 또한 본 명세서에서 개시된 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 본 명세서에 사용된, 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 본 명세서에서 개시된 화합물에 약제학적으로 허용가능한 산 또는 염기를 부가하여 형성되는 염을 말한다. 본 명세서에 사용된, 구절 "약제학적으로 허용가능한"은 독성학적 (toxicological) 관점으로부터 약제학적 분야에서 사용을 위해 허용가능하고, 활성 성분과 부작용을 일으키지 않는 물질을 말한다. 일가- 및 이가- 염을 포함하는 약제학적으로 허용가능한 염은 가령, 아세트산, 락트산, 시트르산, 신남산, 타르타르산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 말론산, 만델산, 말산, 옥살산, 프로피온산, 염산, 브롬화수소산, 인산, 질산, 황산, 글리콜산, 피루브산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 툴루엔술폰산, 살리실산, 벤조산, 및 유사하게 공지된 허용가능한 산이나 이에 제한되지 않는 유기 및 무기 산으로부터 유도된 것을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 적절한 염의 목록은 Remington의 Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 및 Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)에 나타나며, 이들 각각은 그 전체가 참고로서 본 명세서에 포함된다.
- [0200] 또한 본 명세서에서 기술된 화합물은 용매화, 예를 들면 수화, 뿐만 아니라 비용매화 형태로 존재할 수 있음으로 이해될 것이다. 추가로 본 발명은 상기 화합물의 그러한 용매화 형태를 모두 포함하는 것으로 이해될 것이다.
- [0201] 본 명세서에 사용된, "제형의 중량으로 %"는 중량/중량 기준으로 상기 제형 내의 상기 성분의 백분율 농도를 의미한다. 예를 들면, 1% w/w의 성분 A = [(성분 A의 질량) / (제형의 전체 질량)] x 100이다.
- [0202] 본 명세서에 사용된, "유리 염기를 기준으로 제형의 중량으로 %"의 (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로펜틸프로판니트릴, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염"은 %w/w가 전체 제형 내 (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로펜틸프로판니트릴의 중량을 기준으로 계산됨을 의미한다. 예를 들면, "유리 염기를 기준으로 0.5% w/w"의 (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로펜틸프로판니트릴 포스페이트는 100 그램의 전체 제형에 대하여, 상기 제형 내에 0.66 그램의 (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로펜틸프로판니트릴 포스페이트가 있음 (이는 0.5 그램의 유리 염기, (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로펜틸프로판니트릴과 같음)을 의미한다.
- [0203] 어떤 구체예에 있어서, 상기 성분은 정확하게 명시된 범위 (예컨대, 용어 "약"이 존재하지 않음)로 존재한다. 어떤 구체예에 있어서, "약"은 수치의 플러스 또는 마이너스 10%를 의미한다.
- [0204] 인식될 수 있는 바와 같이, 본 명세서에 기술된 약제학적 제형의 일부 성분은 다중 기능을 포함할 수 있다. 예를 들면, 소정의 물질은 유화제 성분 및 안정화제 둘다로서 작용할 수 있다. 일부 그러한 경우에서, 소정의 성분의 기능은 단수형으로 고려될 수 있으나, 이의 특성은 다중 기능성을 허용할 수 있다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 제형의 각각의 성분은 상이한 물질 또는 물질의 혼합물을 포함한다.
- [0205] 본 명세서에 사용된, 용어 "성분"은 하나의 물질 또는 물질들의 혼합물을 의미할 수 있다.
- [0206] 본 명세서에 사용된, 용어 "지방산"은 포화된 또는 불포화된 지방족 산을 말한다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 지방산은 상이한 지방산의 혼합물로 존재한다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 지방산은 평균 약 여덟 내지 약 삼십개의 탄소를 갖는다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 지방산은 평균 약 12 내지 20개, 14-20개, 또는 16-18개의 탄소를 갖는다. 적절한 지방산은 세틸 산, 스테아르 산, 라우르 산, 미리스트 산, 에루스 산, 팔미트 산, 팔미톨레 산, 카프르 산, 카프릴 산, 올레 산, 리놀레 산, 리놀렌 산, 히드록시스테아르 산, 12-히드록시스테아르 산, 세토스테아르 산, 이소스테아르 산, 세스퀴올레 산, 세스퀴-9-옥타데카노 산, 세스퀴이소옥타데카노 산, 베헨 산, 이소베헨 산, 및 아라키돈 산, 또는 이의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0207] 본 명세서에 사용된, 용어 "지방 알콜"은 포화된 또는 불포화된 지방족 알코올을 말한다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 지방 알콜은 상이한 지방 알코올의 혼합물로 존재한다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 지방 알콜은 평균 약 12 내지 약 20개, 약 14 내지 약 20개, 또는 약 16 내지 약 18개의 탄소를 갖는다. 적절한 지방 알콜은 스테아릴 알콜, 라우릴 알콜, 팔미틸 알콜, 세틸 알콜, 카프릴 알콜, 카프릴알 알콜, 올레일 알콜, 리놀레닐 알콜, 아라키돈 알콜, 베헤닐 알콜, 이소베헤닐 알콜, 셀라칠 알콜, 키밀 알콜, 및 리놀레일 알콜, 또는 이의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0208] 단독 또는 다른 용어와 조합하여 사용되는, 본 명세서에 사용된, 용어 "폴리알킬렌 글리콜"은 옥시알킬렌 단량

체 단위체, 또는 상이한 옥시알킬렌 단위체의 공중합체를 함유하는 중합체를 말하고, 여기서 상기 알킬렌 기는 2 내지 6개, 2 내지 4개, 또는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다. 단독 또는 다른 용어와 조합하여 사용되는, 본 명세서에 사용된, 용어 "옥시알킬렌"은 화학식 -O-알킬렌-의 기를 말한다. 어떤 구체예에 있어서, 폴리알킬렌 글리콜은 폴리에틸렌 글리콜이다.

[0209] 본 명세서에 사용된, 용어, "소르비탄 지방 에스테르"는 소르비탄 또는 소르비톨 및 지방산 및, 선택적으로, 소르비탄 에스테르 및 폴리에톡실화 소르비탄 에스테르를 포함하는 폴리(에틸렌 글리콜) 단위체로부터 유도된 산물을 포함한다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 소르비탄 지방 에스테르는 폴리에톡실화 소르비탄 에스테르이다.

[0210] 본 명세서에 사용된, 용어 "소르비탄 에스테르"는 소르비톨 및 적어도 하나의 지방산의 에스테르화로부터 유도된 화합물, 또는 화합물의 혼합물을 말한다. 상기 소르비탄 에스테르를 유도하는 데에 유용한 지방산은 본 명세서에서 기술된 것들을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 적절한 소르비탄 에스테르는 스펀(Span) 20 (소르비탄 모노라우레이트), 40 (소르비탄 모노팔미테이트), 60 (소르비탄 모노스테아레이트), 65 (소르비탄 트리스테아레이트), 80 (소르비탄 모노올리레이트), 및 85 (소르비탄 트리올리레이트)를 포함하는 스펀(Span)TM 시리즈 (Uniqema에서 시판됨)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 다른 적절한 소르비탄 에스테르는 R. C. Rowe 및 P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed.에 목록화된 것들을 포함하고, 상기 문헌은 그 전체가 참고로서 본 명세서에 포함된다.

[0211] 본 명세서에 사용된, 용어 "폴리에톡실화 소르비탄 에스테르"는 소르비탄 에스테르의 에톡실화로부터 유도된 화합물, 또는 이의 혼합물을 말한다. 상기 화합물의 폴리옥시에틸렌 부분은 상기 지방 에스테르 및 상기 소르비탄 모이어티 사이일 수 있다. 본 명세서에 사용된, 용어 "소르비탄 에스테르"는 소르비톨 및 적어도 하나의 지방산의 에스테르화로부터 유도된 화합물, 또는 화합물의 혼합물을 말한다. 폴리에톡실화 소르비탄 에스테르를 유도하기 위해 유용한 지방산은 본 명세서에서 기술된 것들을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 화합물 또는 혼합물의 폴리옥시에틸렌 부분은 약 2 내지 약 200개의 옥시에틸렌 단위체를 갖는다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 화합물 또는 혼합물의 폴리옥시에틸렌 부분은 약 2 내지 약 100개의 옥시에틸렌 단위체를 갖는다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 화합물 또는 혼합물의 폴리옥시에틸렌 부분은 약 4 내지 약 80개의 옥시에틸렌 단위체를 갖는다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 화합물 또는 혼합물의 폴리옥시에틸렌 부분은 약 4 내지 약 40개의 옥시에틸렌 단위체를 갖는다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 화합물 또는 혼합물의 폴리옥시에틸렌 부분은 약 4 내지 약 20개의 옥시에틸렌 단위체를 갖는다. 적절한 폴리에톡실화 소르비탄 에스테르는 트윈(Tween) 20 (POE(20) 소르비탄 모노라우레이트), 21 (POE(4) 소르비탄 모노라우레이트), 40 (POE(20) 소르비탄 모노팔미테이트), 60 (POE(20) 소르비탄 모노스테아레이트), 60K (POE(20) 소르비탄 모노스테아레이트), 61 (POE(4) 소르비탄 모노스테아레이트), 65 (POE(20) 소르비탄 트리스테아레이트), 80 (POE(20) 소르비탄 모노올리레이트), 80K (POE(20) 소르비탄 모노올리레이트), 81 (POE(5) 소르비탄 모노올리레이트), 및 85 (POE(20) 소르비탄 트리올리레이트)를 포함하는 트윈(Tween)TM 시리즈 (Uniqema에서 시판됨)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 본 명세서에 사용된, 약어 "POE"는 폴리옥시에틸렌을 가리킨다. POE 약어를 뒤따르는 숫자는 상기 화합물 내의 옥시에틸렌 반복 단위체의 수를 가리킨다. 다른 적절한 폴리에톡실화 소르비탄 에스테르는 R. C. Rowe 및 P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed.에 목록화되어 있는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르를 포함하고, 상기 문헌은 그 전체가 참고로서 본 명세서에 포함된다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 폴리에톡실화 소르비탄 에스테르는 폴리소르베이트이다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 폴리에톡실화 소르비탄 에스테르는 폴리소르베이트 20이다.

[0212] 본 명세서에 사용된, 용어 "글리세릴 지방 에스테르"는 지방산의 모노-, 디- 또는 트리글리세라이드를 가리킨다. 상기 글리세릴 지방 에스테르는 술폰 산 기, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로 임의로 치환될 수 있다. 지방산의 글리세라이드를 유도하기 위한 적절한 지방산은 본 명세서에서 기술된 것들을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 글리세릴 지방 에스테르는 12 내지 18개의 탄소 원자를 갖는 지방산의 모노-글리세라이드이다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 글리세릴 지방 에스테르는 글리세릴 스테아레이트이다.

[0213] 본 명세서에 사용된, 용어 "트리글리세라이드"는 지방산의 트리글리세라이드를 가리킨다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 트리글리세라이드는 중간 사슬 트리글리세라이드이다.

[0214] 본 명세서에 사용된, 용어 "알킬렌 글리콜"은 화학식 -O-알킬렌-의 기를 가리키고, 여기서 상기 알킬렌 기는 2 내지 6개, 2 내지 4개, 또는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 알킬렌 글리콜은

프로필렌 글리콜 (1,2-프로판디올)이다.

[0215] 본 명세서에 사용된, 용어 "폴리에틸렌 글리콜"은 화학식 $-O-CH_2-CH_2-$ 의 에틸렌 글리콜 단량체 단위체를 함유하는 중합체를 가리킨다. 적절한 폴리에틸렌 글리콜은 상기 중합체 분자의 각각의 말단에 유리 히드록실기를 가질 수 있거나, 저급 알킬, 예컨대, 메틸기로 에테르화된 하나 이상의 히드록실기를 가질 수 있다. 또한 에스테르화가능한 카복시기를 갖는 폴리에틸렌 글리콜의 유도체가 적절하다. 본 발명에서 유용한 폴리에틸렌 글리콜은 임의의 사슬 길이 또는 분자량의 중합체일 수 있고, 분지를 포함할 수 있다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 폴리에틸렌 글리콜의 평균 분자량은 약 200 내지 약 9000이다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 폴리에틸렌 글리콜의 평균 분자량은 약 200 내지 약 5000이다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 폴리에틸렌 글리콜의 평균 분자량은 약 200 내지 약 900이다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 폴리에틸렌 글리콜의 평균 분자량은 약 400이다. 적절한 폴리에틸렌 글리콜은 폴리에틸렌 글리콜-200, 폴리에틸렌 글리콜-300, 폴리에틸렌 글리콜-400, 폴리에틸렌 글리콜-600, 및 폴리에틸렌 글리콜-900을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 명칭에서 데쉬(-) 뒤의 숫자는 상기 중합체의 평균 분자량을 가리킨다.

[0216] 명확성을 위해 분리된 구체예들의 문맥으로 기술된, 본 발명의 특정한 특징은 또한 단일 구체예에서 조합으로 제공될 수 있음이 추가적으로 인식된다. 역으로, 간결성을 위해 단일 구체예의 문맥으로 기술된 본 발명의 다양한 특징은 또한 개별적으로 또는 임의의 적절한 하위조합으로 제공될 수 있다.

[0217] **방법**

[0218] 본 발명의 약제학적 제형은 피부 질환의 치료에 유용하다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 피부 질환은 수포창(pemphigus vulgaris, PV) 또는 수포성 유천포창(bullous pemphigoid, BP)과 같은 자가면역 수포성 피부 질환이다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 피부 질환은 건선(예를 들면, 심상성 건선), 아토피성 피부염, 피부 발진, 피부 자극, 피부 감각(예컨대, 접촉 피부염 또는 알레르기성 접촉 피부염)이다. 예를 들면, 일부 약제를 포함하는 특정 물질은 국소적으로 적용되는 경우 피부 감각을 유발할 수 있다. 어떤 구체예에 있어서, 원치않는 감각을 유발하는 물질과 함께 본 발명의 국소 제형의 공-투여 또는 순차적인 투여는 그러한 원치않는 감각 또는 피부염의 치료에 도움이 될 수 있다.

[0219] 본 발명은 추가로 본 발명의 화합물의 투여에 의해 다른 약제의 피부과학적인 부작용을 치료하는 방법을 제공한다. 예를 들면, 많은 약제학적 물질은 여드름성 발진 또는 관련 피부염으로 나타날 수 있는 원치않는 알레르기성 반응을 유발한다. 그러한 바람직하지 않은 부작용을 갖는 예시적인 약제학적 물질은 항암 약물 가령 게피티닙, 세특시맙, 에틀로티닙, 등을 포함한다. 본 발명의 제형은 바람직하지 않은 피부과학적인 부작용을 가진 상기 약제학적 물질과 조합하여(예컨대, 동시에 또는 순차적으로) 전신으로 또는 국소적으로(예컨대, 피부염의 부근까지로 국한됨) 투여될 수 있다. 어떤 구체예에 있어서, 본 발명의 제형은 하나 이상의 다른 약제와 함께 국소적으로 투여될 수 있고, 여기서 상기 다른 약제는 본 발명의 제형이 부재시 국소적으로 투여될 경우 접촉 피부염, 알레르기성 접촉 감각, 또는 유사한 피부 질환을 유발한다. 따라서, 본 발명의 제형은 피부염, 피부 질환, 또는 관련된 부작용을 유발할 수 있는 부가적인 약제학적 물질을 더 포함하는 국소 제형을 포함한다.

[0220] 본 명세서에 사용된, 상호교환가능하게 사용되는 용어 "개체" 또는 "환자"는 포유동물, 바람직하게는 마우스, 래트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 또는 영장류, 및 가자 바람직하게는 사람을 포함하는 임의의 동물을 말한다.

[0221] 본 명세서에 사용된, 구절 "치료적 유효량"은 연구원, 의사, 또는 다른 임상외에 의해 조직, 계통, 동물, 개인 또는 사람에서 발견되는 생물학적 또는 약물 반응을 이끌어 내는 활성 화합물 또는 약제학적 물질의 양을 말한다.

[0222] 본 명세서에 사용된, 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 (1) 질환의 예방; 예를 들면, 질환, 병태 또는 장애의 가능성이 있을 수 있으나 상기 질환의 병리학 또는 징후학을 아직 경험하거나 드러내지 않은 개인 내의 질환, 병태 또는 장애를 예방; (2) 질환의 억제; 예를 들면, 질환, 병태 또는 장애의 병리학 또는 징후학을 경험하거나 드러내는 개인 내의 질환, 병태 또는 장애를 억제(즉, 병리학 및/또는 징후학의 추가적인 발달을 막음); 및 (3) 질환의 개선; 예를 들면, 질환의 중증도를 감소시키는 것과 같이 질환, 병태 또는 장애의 병리학 또는 징후학을 경험하거나 드러내는 개인 내의 질환, 병태 또는 장애를 개선(즉, 병리학 및/또는 징후학을 역전시킴) 중 하나 이상을 말한다.

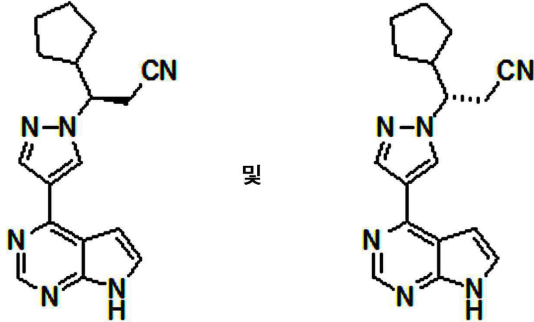
[0223] **병용 치료**

- [0224] JAK-관련 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위해 하나 이상의 부가적인 약제학적 물질 가령, 예를 들면, 화학치료제, 항-염증성 물질, 스테로이드, 면역억제제, 뿐만 아니라 Bcr-Abl, Flt-3, RAF 및 FAK 키나아제 저해제 가령, 예를 들면, WO 2006/056399에 기술된 것들, 또는 다른 물질이 본 발명의 제형과 병용하여 사용될 수 있다. 상기 하나 이상의 부가적인 약제학적 물질은 동시에 또는 순차적으로 환자에게 투여될 수 있다.
- [0225] 예시적인 화학치료제는 프로테오솜 저해제 (예컨대, 보르테오미드), 탈리도미드, 레블리미드, 및 DNA-손상 물질 가령 멜팔란, 독소루비신, 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 에토포시드, 카르무스틴, 등을 포함한다.
- [0226] 예시적인 스테로이드는 코르티코스테로이드 가령 텍사메타손 또는 프레드니손을 포함한다.
- [0227] 예시적인 Bcr-Abl 저해제는 미국 특허 제5,521,184호, WO 04/005281, 및 미국 출원 제60/578,491호에 개시된 속 및 종의 화합물들, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0228] 예시의 적절한 Flt-3 저해제는 WO 03/037347, WO 03/099771, 및 WO 04/046120에 개시된 화합물들, 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0229] 예시의 적절한 RAF 저해제는 WO 00/09495 및 WO 05/028444에 개시된 화합물들, 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0230] 예시의 적절한 FAK 저해제는 WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595, 및 WO 01/014402 에 개시된 화합물들, 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0231] 어떤 구체예에 있어서, 특히 이마티닙 또는 다른 키나아제 저해제에 저항성인 환자를 치료하기 위해 본 발명의 제형은 이마티닙을 포함하는 하나 이상의 다른 키나아제 저해제와 병용하여 사용될 수 있다.
- [0232] 어떤 구체예에 있어서, 코르티코스테로이드 가령 텍사메타손은 텍사메타손이 연속적이지 않는 간헐적으로 투여되는 경우 본 발명의 화합물과 병용하여 환자에게 투여된다.
- [0233] 표지된 화합물 및 분석 방법
- [0234] 본 발명의 또다른 양태는 사람을 포함하는 조직 샘플 내의 JAK를 국부화 및 정량화를 위해, 그리고 표지된 화합물의 결합을 저해함으로써 JAK 리간드를 규명하기 위해 조영 기술 뿐만 아니라 시험관 내 및 생체 내 둘다 분석에 유용할 수 있는 표지된 활성 화합물 (방사성-표지된, 형광-표지된, 등)을 포함하는 제형에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 그러한 표지된 화합물을 함유하는 JAK 분석을 포함한다.
- [0235] 본 발명은 동위원소-표지된 화합물의 제형을 더 포함한다. "동위원소" 또는 "방사성-표지된" 화합물은 전형적으로 자연에서 발견된 (즉, 자연 발생적인) 원자 질량 또는 질량 수와 상이한 원자 질량 또는 질량 수를 가진 원자로 대체 또는 치환된 화합물이다. 본 발명의 화합물에 포함될 수 있는 적절한 방사성핵종은 ^2H (또한 중수소로서 D로 기재됨), ^3H (또한 삼중수소로서 T로 기재됨), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I 및 ^{131}I 를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 본 방사성-표지된 화합물에 포함된 방사성핵종은 그 방사성-표지된 화합물의 특정 용도에 따라 달라질 것이다. 예를 들면, 시험관 내(in vitro) JAK 표지 및 경쟁 분석용으로는, ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S 를 포함하는 화합물이 일반적으로 가장 유용할 것이다. 방사성-조영 용도로는 ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br 또는 ^{77}Br 가 일반적으로 가장 유용할 것이다.
- [0236] "방사성-표지된" 또는 "표지된 화합물"은 적어도 하나의 방사성핵종을 포함하는 화합물인 것으로 이해된다. 어떤 구체예에 있어서 상기 방사성핵종은 ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S 및 ^{82}Br 으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0237] 키트
- [0238] 본 발명은 또한 JAK-관련 질환 또는 장애, 가령 암의 치료 또는 예방에 유용한 약제학적 키트를 포함하고, 상기 키트는 본 발명의 약제학적 제형을 함유하는 하나 이상의 용기를 포함한다. 당해 분야의 숙련가에게 곧 명백해질 수 있는 바와 같이, 그러한 키트는 예를 들면, 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체를 가진 용기, 부가적인 용기, 등과 같은 하나 이상의 다양한 종래 약제학적 키트 성분을 더 포함할 수 있다. 또한, 투여될 성분의 양, 투여에 대한 지침, 및/또는 성분의 혼합에 대한 지침을 지시하는 설명서가 삽입물로서 또는 라벨로서 상기 키트 내에 포함될 수 있다.

[0239] 본 발명은 특정 실시예에 의해 더욱 상세하게 기술될 것이다. 다음의 실시예는 예시적인 설명을 위한 목적으로 제공되고, 본 발명을 어떠한 방식으로든 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 당해 분야의 숙련가는 본질적으로 동일한 결과를 얻기 위해 변하거나 변형될 수 있는 다수의 중요하지 않은 변수를 즉시 인식할 것이다. 어떤 구체예에 있어서, 본 발명은 상기 성분들이 대략 표 2-5 내의 양으로 존재하는 실시예 제형(예컨대, 실시예 3)으로 특정된 성분을 포함하는 약제학적 제형을 제공한다.

[0240] 실시예

[0241] 실시예 1: (3R)- 및 (3S)-3-시클로펜틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴



[0242]

[0243] 단계 1. (2E)- 및 (2Z)-3-시클로펜틸아크릴로니트릴

[0244] THF (235 mL) 내 1.0 M 칼륨 tert-부톡사이드의 용액에 0 °C에서 THF (300 mL) 내 디에틸 시아노메틸포스포네이트 (39.9 mL, 0.246 mol)의 용액을 한방울씩 부가하였다. 냉 수조를 치우고 반응물을 실온까지 가온시키고 이후 0 °C까지 재냉각시키고, 이 시점에서 THF (60 mL) 내 시클로펜탄카르보알데히드 (22.0 g, 0.224 mol)의 용액을 한방울씩 부가하였다. 상기 수조를 치우고 반응물을 주변 온도까지 가온시키고 64 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 디에틸 에테르 및 물 간에 분배시키고, 수성을 3부(portion)의 에테르, 이후 2부의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 추출물을 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하여 24.4 g의 올레핀 이성질체를 함유하는 혼합물을 얻었고, 이는 추가 정제 없이 사용되었다 (89%).

[0245] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.69 (dd, 1H, 트랜스 올레핀), 6.37 (t, 1H, 시스 올레핀), 5.29 (dd, 1H, 트랜스 올레핀), 5.20 (d, 1H, 시스 올레핀), 3.07-2.95 (m, 1H, 시스 생성물), 2.64-2.52 (m, 1H, 트랜스 생성물), 1.98-1.26 (m, 16H).

[0246] 단계 2. (3R)- 및 (3S)-3-시클로펜틸-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[0247] ACN (300 mL) 내 4-(1H-피라졸-4-일)-7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (15.0 g, 0.0476 mol)의 용액에 3-시클로펜틸아크릴로니트릴 (15 g, 0.12 mol) (시스 및 트랜스 이성질체의 혼합물로서), 이후 DBU (15 mL, 0.10 mol)를 부가하였다. 생성되는 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 ACN을 증발시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 용액을 1.0 N HCl로 세척하였다. 수성 층을 3부의 에틸 아세테이트로 역-추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산의 구배)에 의해 정제하여 점성 무색 시럽을 얻었고, 이를 에탄올에 용해시키고 증발하는 것을 여러번 하여 에틸 아세테이트를 증발시켜, 19.4 g의 라세미 부가물 (93%)을 얻었다. 거울상이성질체를 분취-HPLC, (OD-H, 15% 에탄올/헥산)에 의해 분리하고 다음 단계에서 개별적으로 사용하여 이들의 상응하는 최종 생성물을 생성하였다. 각각의 분리된 거울상이성질체로부터 나온 최종 생성물 (단계 3 참조)은 활성 JAK 저해제인 것으로 나타났다; 그러나, 상기 분취-HPLC로부터 용리된 두번째 피크로부터 나온 최종 생성물은 이의 거울상이성질체보다 더 활성이 있었다.

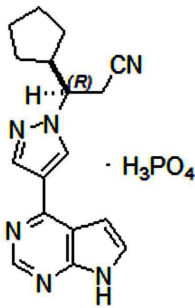
[0248] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (s, 1H), 8.32 (s, 2H), 7.39 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.26 (dt, 1H), 3.54 (t, 2H), 3.14 (dd, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.67-2.50 (m, 1H), 2.03-1.88 (m, 1H), 1.80-1.15 (m, 7H), 0.92 (t, 2H), -0.06 (s, 9H); MS(ES):437 (M+1).

[0249] 단계 3. (3R)- 및 (3S)-3-시클로펜틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴

[0250] DCM (40 mL) 내 3-시클로펜틸-3-[4-(7-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 (6.5 g, 0.015 mol, 상기 분리된 R 또는 S 거울상이성질체)의 용액에 TFA (16 mL)를 부가하고 이를 6 시간 동안 교반하였다. 상기 용매 및 TFA를 진공에서 제거하였다. 잔사를 DC에 용해시켰고, 회전 증발기를 사용하여 2회 추가 농축시켜 가능한 많은 TFA를 제거하였다. 그 후에, 잔사를 메탄올 (30 mL) 내 에틸렌디아민 (4 mL, 0.06 mol)과 함께 밤새 교반하였다. 상기 용매를 진공에서 제거하고, 물을 부가하고, 생성물을 3부의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 추출물을 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 따라내고 농축시켜 미정제 생성물을 얻었고, 이는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/DCM의 구배로 용리함)에 의해 정제하였다. 생성되는 혼합물을 추가로 분취-HPLC/MS (0.15% NH₄OH을 함유하는 ACN/H₂O의 구배로 C18 용리함)에 의해 정제하여 생성물 (2.68 g, 58%)을 얻었다.

[0251] ¹H NMR (400 MHz, D₆-dmsO): δ 12.11 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.53 (dt, 1H), 3.27 (dd, 1H), 3.19 (dd, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.68-1.13 (m, 7H); MS(ES):307(M+1).

[0252] 실시예 2: (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로펜틸프로판니트릴 인산염



[0253]

[0254] 시험 튜브에 (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로펜틸프로판니트릴 (153.5 mg) 및 인산 산 (56.6 mg), 이후 이소프로필 알콜 (IPA) (5.75 mL)을 부가하였다. 생성되는 혼합물을 맑아질 때까지 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 이후 추가 2 시간 동안 교반시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 케이크를 0.6 mL의 차가운 IPA로 세척하였다. 상기 케이크를 진공 하에서 항량까지 건조시켜 최종 염 생성물 (171.7 mg)을 얻었다.

[0255] ¹H NMR에 의해 인산염이 1:1 염인 것으로 나타났고, 결정도는 X-선 분말 회절 (XRPD)에 의해 확인되었다. 시차 주사 열량법 (DSC)은 약 198.66 °C에서 날카로운 용융 피크를 나타내었다. 상기 생성물은 TGA에 의해 200 °C까지 거의 중량 손실이 없음을 나타내었다.

[0256] 실시예 3: (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로펜틸프로판니트릴 인산염의 수중유적형 크림 제형의 제조

[0257] (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로펜틸프로판니트릴 인산염 (실시예 2)에 대하여 수중유적형 크림 제형을 제형의 중량으로 (유리 염기 당량) 0.5, 1.0 및 1.5%에서 제조하였다. 15 그램 튜브에 대한 조성이 하기 표 2에 제공되었다. 세가지 강도에 대한 제형은 활성 성분의 양을 기준으로 정제수 양을 조절하는 것을 제외하고 동일하였다. 상기 제형에 사용된 모든 부형제는 공정서 등급(compendial grade) (즉, USP/NF 또는 BP)이었거나 국소 제품에 사용하기 위해 승인된다.

[0258] 실시예 2에 대한 크림 제형의 0.5, 1.0 및 1.5%에서의 대표적인 400 kg 회분들에 대한 정량적인 식이 각각 표 3, 4, 및 5에 제공된다.

표 2

화학식		기능	전체의 백분율 (% w/w)	그램/듀브
상	성분			
피판벤	프로필렌 글리콜 USP	용매	10.00	1.5
	메틸 파라벤 NF	항균성 보존제	0.10	0.015
	프로필 파라벤 NF	항균성 보존제	0.05	0.0075
잔탄 겐	프로필렌 글리콜 USP	용매	5.00	0.75
	잔탄 겐 NF	현탁제, 안정화제, 증점제	0.40	0.06
인	경질 광물유 NF	안화제, 용매	4.00	0.6
	글리세릴 스테아레이트 SE	유화제	3.00	0.45
	폴리소르베이트 20 NF	유화제/안정화제	1.25	0.1875
	백색 와셀린 USP	틸폐제	7.00	1.05
	세틸 알콜 NF	경화제, 농도 향상제	3.00	0.45
	스테아릴 알콜 NF	경화제	1.75	0.2625
	디메티콘 360 NF	피부 보호제	1.00	0.15
	중간 사슬 트리글리세라이드 NF	안화제, 용매	5.00	0.75
수정 / 활성	정제수 USP	용매	50.24 - 48.92	7.536 - 7.338
	에테데이트 이나트륨 USP	착화제	0.05	0.0075
	폴리에틸렌 글리콜 USP	용매	7.00	1.05
	실시예 2 *	활성물	0.66 - 1.98	0.099 - 0.297
최종	페녹시에탄올 BP	항균성 보존제	0.50	0.075
	합계		100.00%	15

*1.32%의 실시예 2 는 1.0%의 (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로헥실프로판니트릴 유리 염기와 동등함.

[0259]

표 3

성분	킬로그램	백분율 (w/w)
(R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로헥실프로판니트릴 인산염 (실시예 2)	2.64 (포스페이트 염) / 2.0 (유리 염기)	0.66 (포스페이트 염) / 0.5 (유리 염기)
프로필렌 글리콜 USP	40.0	10.00
메틸 파라벤 NF	0.4	0.10
프로필 파라벤 NF	0.2	0.05
프로필렌 글리콜 USP	20.0	5.00
잔탄 겜 NF	1.6	0.40
경질 광물유 NF	16.0	4.00
글리세릴 스테아레이트 SE	12.0	3.00
폴리소르베이트 20 NF	5.0	1.25
백색 와셀린 USP	28.0	7.00
세틸 알콜 NF	12.0	3.00
스테아릴 알콜 NF	7.0	1.75
디메티콘 360 NF	4.0	1.00
중간 사슬 트리글리세라이드 NF	20.0	5.00
경제수 USP (대략)	201	50.25
에테데이트 이나트륨 USP	0.2	0.05
폴리에틸렌 글리콜 USP	28.0	7.00
페녹시에탄올 BP	2.0	0.5
합계 (대략)	400.0	100

[0260]

표 4

성분	킬로그램	백분율 (w/w)
(R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로헥실프로판니트릴 인산염 (실시예 2)	5.28 (포스페이트 염) / 4.0 (유리 염기)	1.32 (포스페이트 염) / 1.00 (유리 염기)
프로필렌 글리콜 USP	40.0	10.00
메틸 파라벤 NF	0.4	0.10
프로필 파라벤 NF	0.2	0.05
프로필렌 글리콜 USP	20.0	5.00
잔탄 겜 NF	1.6	0.40
경질 광물유 NF	16.0	4.00
글리세릴 스테아레이트 SE	12.0	3.00
폴리소르베이트 20 NF	5.0	1.25
백색 와셀린 USP	28.0	7.00
세틸 알콜 NF	12.0	3.00
스테아릴 알콜 NF	7.0	1.75
디메티콘 360 NF	4.0	1.00
중간 사슬 트리글리세라이드 NF	20.0	5.00
경제수 USP (대략)	198.5	49.6
에테데이트 이나트륨 USP	0.2	0.05
폴리에틸렌 글리콜 USP	28.0	7.00
페녹시에탄올 BP	2.0	0.5
합계 (대략)	400.0	100

[0261]

표 5

성분	킬로그램	백분율 (w/w)
(R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로펜틸프로판니트릴 인산염 (실시에 2)	7.92 (포스페이트 염) / 6.0 (유리 염기)	1.98 (포스페이트 염) / 1.5 (유리 염기)
프로필렌 글리콜 USP	40.0	10.00
메틸 파라벤 NF	0.4	0.10
프로필 파라벤 NF	0.2	0.05
프로필렌 글리콜 USP	20.0	5.00
잔탄 검 NF	1.6	0.40
경질 광물유 NF	16.0	4.00
글리세릴 스테아레이트 SE	12.0	3.00
폴리소르베이트 20 NF	5.0	1.25
백색 와셀린 USP	28.0	7.00
세틸 알콜 NF	12.0	3.00
스테아릴 알콜 NF	7.0	1.75
디메티콘 360 NF	4.0	1.00
중간 사슬 트리글리세라이드 NF	20.0	5.00
정제수 USP (대략)	195.5	48.9
에테데이트 이나트륨 USP	0.2	0.05
폴리에틸렌 글리콜 USP	28.0	7.00
페녹시에탄올 BP	2.0	0.5
합계 (대략)	400.0	100

[0262]

[0263]

상기 수증유적형 크림 제형을 3.5 kg 또는 400 kg 규모에서 다음의 절차에 따라 합성하였다 (3.5 kg 회분 규모에서 제조된 경우, 표 3-5의 양을 적당하게 크기조절하였다). 일부 회분들에 혼합 용기 및 믹서의 크기와 같은 규모 상승(scale-up)과 관련된 작은 변화를 수행하였다. 일반적으로, 고 및 저 전단 혼합 블레이드를 갖는 오버헤드 믹서가 상기 공정에 적절하다. 도 1은 상기 수증유적형 제형을 제조하는 공정의 순서도를 나타낸다. 상기 (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로펜틸프로판니트릴은 이 적용 전체에서 "API"로 언급된다.

[0264]

절차

[0265]

1. 파라벤 상을 메틸 및 프로필 파라벤을 1부의 프로필렌 글리콜과 혼합하여 제조하였다 (표 2-5 내 % 참조).

[0266]

2. 다음으로, 잔탄 검 상을 잔탄 검을 프로필렌 글리콜과 혼합하여 제조하였다 (표 2-5 내 % 참조).

[0267]

3. 이후 오일 상을 경질 광물유, 글리세릴 스테아레이트, 폴리소르베이트 20, 백색 와셀린, 세틸 알콜, 스테아릴 알콜, 디메티콘 및 중간 사슬 트리글리세라이드를 혼합하여 제조하였다. 상기 상을 70-80 °C까지 가열하여 용융시켜 균일한 혼합물을 형성한다.

[0268]

4. 다음으로 수성 상을 정제수, 폴리에틸렌 글리콜, 및 이나트륨 EDTA를 혼합하여 제조하였다. 상기 상을 70-80 °C까지 가열하였다.

[0269]

5. 단계 4의 수성 상, 단계 1의 파라벤 상, 및 실시예 2 (API의 포스페이트 염)을 조합하여 혼합물을 형성하였다.

[0270]

6. 이후 단계 2의 잔탄 검 상을 단계 5의 혼합물에 추가하였다.

[0271]

7. 이후 단계 3의 오일 상을 고 전단 혼합하에서 단계 6의 혼합물과 조합하여 에멀전을 형성하였다.

[0272]

8. 이후 페녹시에탄올을 단계 7의 에멀전에 추가하였다. 혼합을 계속하였고, 이후 생성물을 저 전단 혼합하에서 냉각시켰다.

[0273]

상기 수성 상에 실시예 2를 점차적으로 추가하고, 이후 다른 상들과 조합함으로써 더 큰 규모에서 (예컨대, 140

kg) 더욱 일정한 회분들이 얻어질 수 있었다. 유사하게, 더 천천히 냉각시킴으로써 (예컨대, 상기 반응기의 재킷 외부에서 더 낮은 온도 물 대신 실온 물을 사용함으로써) 더 일정한 회분들이 얻어질 수 있었다.

[0274] **크림 제형에 대한 분석 결과 및 안정성 연구**

[0275] **A. 방법**

[0276] 상기 크림의 외관을 가지적으로 관찰하였다. 점성을 브룩필드(Brookfield) 점도계를 이용하여 25℃에서 측정하였다. 최종 크림 제형 상에서 pH를 측정하였다. 미생물 한계 시험을 USP에 따라 수행하였다. 관에 상기 크림을 충전하는 동안 충전량이 공정 중 시험 (in-process test)으로서 분석된다.

[0277] 상기 제형 내에서 순도분석, 관련 물질, 동일성 및 함량 균일성을 294 nm에서의 UV 검출과 함께 구배 역상 HPLC에 의해 측정하였다. 4 L의 물 내 2 mL의 TFA (0.05% TFA)의 이동상(Mobile Phase) A, 또는 4 L의 메탄올 내 2 mL의 TFA(0.05% TFA)의 이동상을 이용하여 1.0 mL/분의 유속, 40 °C의 온도에서 Zorbax SB-C18 컬럼 (3.5 μm, 4.6 X 150 mm)을 갖는 워터스(Waters) HPLC가 사용되었다.

[0278] **B. 결과**

[0279] 실시예 2의 0.5%, 1% 및 1.5% 강도에서(유리 염기 기준 (API))의 3.5 kg 회분에 대한 결과가 하기에 나타난다 (표 6).

표 6

시험	허용 기준	강도				
		위약	0.5% w/w	1.0% w/w	1.5% w/w	
외관	부드럽고, 백색 에멀전	일치	일치	일치	일치	
pH	보고 결과	6.5	3.6	3.3	3.1	
점성	보고 결과	96,500	66,500	64,800	72,900	
API 순도분석 (%)	90.0-110.0%	N/A	100.0	102.0	102.0	
API 관련 물질	보고 결과	ND*	ND*	ND*	ND*	
함량 균일성 시험	90-110% RSD:≤ 5%	상부	N/A	100 100	101 101	101 101
		중간	N/A	100 100	101 102	102 103
		하부	N/A	100 100	102 102	103 102
		평균 RSD%	N/A	100 0.0	102 0.5	102 0.8

[0280]

[0281] 15 그램 알루미늄 관에 저장된 0.5, 1.0 및 1.5% w/w 강도의 상기 크림 제형의 회분들로부터의 안정성 데이터가 표 7-10 및 19-20에 제공된다. 추가로, 엠버 유리병 (2 oz. 테플론 마개를 가짐)에 포장된 0.5, 1.0 및 1.5% w/w 강도의 상기 크림 제형의 회분들로부터의 안정성 데이터가 표 13-17에 제공되고, 반면에 16 oz. 엠버 유리병에 포장된 1.0% w/w 제형에 대한 더 긴 안정성 데이터는 표 11-12에 제공된다. 약물 제품에 대한 예비 안정성 데이터는 둘 중 어느 하나의 포장 형태에서 25 °C/60% RH 및 40 °C/75% RH에서 저장 3개월 후에 어떠한 화학적 불안정성도 나타내지 않았다. 엠버 유리병에서 저장된 제형에 대하여 40 °C/75% RH에서 3개월 후에 점성의 변화가 관찰된다. 그러나, 상기 제품의 물리적 관찰은 어떠한 상 분리도 나타나지 않았다.

[0282] 허용 기준이 이하에 나타난다.

시험	허용 기준
외관	부드럽고, 백색 크림
pH	보고 결과
중량 손실	보고 결과
점성 (cps)	보고 결과
API 순도분석 (%)	90.0-110.0 %의 라벨 표시
API 관련 물질 (RRT:면적 %)	보고 결과
전체 관련 물질 (RRT:면적 %)	보고 결과
MLT (바람직하지 않은 생물체)	부재/1g
MLT (녹농균)	부재/1g
MLT (포도상구균)	부재/1g
MLT (전체 호기성 균)	NMT 100 CFU/g
MLT (전체 효모 및 곰팡이)	NMT 10 CFU/g

[0283]

[0284] 표 7: 25 °C/60% RH에서 0.5% w/w 크림에 대한 안정성 데이터 (15 알루미늄 그램 판)

표 7

시험	시간 (개월)			
	0	1	3	6
외관	일치	일치	일치	일치
pH	3.6	3.6	3.6	3.6
중량손실	NA	NA	0.0	0.0
점성 (cps)	23400	29900	25400	24900
API 순도분석 (%)	103.7	107.2	102.5	105.9
API 관련 물질 (RRT:면적 %)	ND	ND	1.09:0.15 1.18:0.19	ND
전체 관련 물질 (RRT:면적 %)	NA	NA	0.34	NA
MLT (바람직하지않은 생물체)	부재/1g	NA	부재/1g	부재/1g
MLT (녹농균)	부재/1g	NA	부재/1g	부재/1g
MLT (포도상구균)	부재/1g	NA	부재/1g	부재/1g
MLT (전체 호기성 균)	<10	NA	<10	<10
MLT (전체 효모 및 곰팡이)	<10	NA	<10	<10

[0285]

시험	시간 (개월)			
	9	12	18	24
외관	일치	일치	일치	일치
pH	3.5	3.5	3.5	3.6
중량손실	0.0	0.0	0.0	0.0
점성 (cps)	26000	23000	20900	22500
API 순도분석 (%)	105.4	105.7	104.4	104.0
API 관련 물질 (RRT:면적 %)	1.10:0.10	1.09:0.14	0.95:0.18 1.09:0.20	0.11:0.24 0.95:0.23 1.11:0.08
전체 관련 물질 (RRT:면적 %)	0.10	0.14	0.38	0.55
MLT (바람직하지않은 생물체)	부재/1g	부재/1g	NA	부재/1g
MLT (녹농균)	부재/1g	부재/1g	NA	부재/1g
MLT (포도상구균)	부재/1g	부재/1g	NA	부재/1g
MLT (전체 호기성 균)	<10	<10	NA	<10
MLT (전체 효모 및 곰팡이)	<10	<10	NA	<10

[0286]

[0287]

표 8: 40 °C/75% RH에서 0.5% w/w 크림에 대한 안정성 데이터 (15 알루미늄 그램 관)

표 8

시험	시간 (개월)			
	0 개월	1 개월	3 개월	6 개월
외관	일치	일치	일치	일치
pH	3.6	3.6	3.6	3.5
중량손실	N/A	N/A	0.0	0.0
점성 (cps)	23400	26300	19800	18600
API 순도분석 (%)	103.7	103.1	105.3	105.0
API 관련 물질 (RRT:면적 %)	N/D	N/D	1.09:0.14	1.32: 0.21 1.39: 0.40
전체 관련 물질 (RRT:면적 %)	N/A	N/A	0.14	0.61
MLT (바람직하지않은 생물체)	부재/1g	N/A	부재/1g	부재/1g
MLT (녹농균)	부재/1g	N/A	부재/1g	부재/1g
MLT (포도상구균)	부재/1g	N/A	부재/1g	부재/1g
MLT (전체 호기성 균)	<10	N/A	<10	<10
MLT (전체 효모 및 곰팡이)	<10	N/A	<10	<10

[0288]

[0289]

표 9: 25 °C/60% RH에서 1.5% w/w 크림에 대한 안정성 데이터 (15 알루미늄 그램 관)

표 9

시험	시간 (개월)			
	0	1	3	6
외관	일치	일치	일치	일치
pH	3.2	3.1	3.2	3.1
중량손실	NA	NA	0.0	0.0
점성 (cps)	29433	35800	27400	26200
API 순도분석 (%)	102.7	104.9	103.9	105.0
API 관련 물질 (RRT:면적 %)	ND	ND	1.09:0.14	ND
전체 관련 물질 (RRT:면적 %)	NA	NA	0.14	ND
MLT (바람직하지않은 생물체)	부재/1g	NA	부재/1g	부재/1g
MLT (녹농균)	부재/1g	NA	부재/1g	부재/1g
MLT (포도상구균)	부재/1g	NA	부재/1g	부재/1g
MLT (전체 호기성 균)	<10	NA	<10	<10
MLT (전체 효모 및 곰팡이)	<10	NA	<10	<10

[0290]

시험	시간 (개월)			
	9	12	18	24
외관	일치	일치	일치	일치
pH	3.4	3.1	3.1	3.1
중량손실	0.0	0.0	0.0	0.0
점성 (cps)	25600	23800	21200	22200
API 순도분석 (%)	103.7	105.0	102.6	103.0
API 관련 물질 (RRT:면적 %)	1.10:0.12	1.09:0.13	1.09:0.21	0.20:0.09 0.95:0.07 1.11:0.10
전체 관련 물질 (RRT:면적 %)	0.12	0.13	0.21	0.26
MLT (바람직하지않은 생물체)	부재/1g	부재/1g	NA	부재/1g
MLT (녹농균)	부재/1g	부재/1g	NA	부재/1g
MLT (포도상구균)	부재/1g	부재/1g	NA	부재/1g
MLT (전체 호기성 균)	<10	<10	NA	<10
MLT (전체 효모 및 곰팡이)	<10	<10	NA	<10

[0291]

[0292]

표 10: 40 °C/75% RH에서 1.5% w/w 크림에 대한 안정성 데이터 (15 알루미늄 그램 관)

표 10

시험	시간 (개월)			
	0 개월	1 개월	3 개월	6 개월
외관	일치	일치	일치	일치
pH	3.2	3.1	3.2	3.1
중량손실(g)	N/A	N/A	0.0	0.0
점성 (cps)	29433	29800	22400	16300
API 순도분석	102.7	104.9	103.0	104.4
API 관련 물질 RRT:면적 %	N/D	N/D	1.09:0.14	1.32:0.20 1.39:0.34
전체 관련 물질	N/A	N/A	0.14	0.54
바람직하지않은 생물체	부재/1g	N/A	부재/1g	부재/1g
녹농균	부재/1g	N/A	부재/1g	부재/1g
포도상구균	부재/1g	N/A	부재/1g	부재/1g
전체 호기성 균	<10	N/A	<10	<10
전체 효모 및 곰팡이	<10	N/A	<10	<10

[0293]

[0294] 표 11: 25 °C/60% RH에서 1.0% w/w 크림에 대한 안정성 데이터 (16 oz. 엠버 유리병)

표 11

시험	시간 (개월)			
	0	3	6	12
외관	일치	일치	일치	일치
pH	3.5	3.3	3.3	3.3
점성 (cps)	35700	25600	21200	21400
API 순도분석	102.5	98.6	101.5	99.2
API 관련 물질 (RRT:면적 %)	0.89:0.08 1.15:0.19	0.11:0.20	ND	0.88:NQ
전체 관련 물질 (RRT:면적 %)	0.27	0.20	NA	0.20
MLT (바람직하지않은 생물체)	부재/1g	부재/1g	부재/1g	부재/1g
MLT (녹농균)	부재/1g	부재/1g	부재/1g	부재/1g
MLT (포도상구균)	부재/1g	부재/1g	부재/1g	부재/1g
MLT (전체 호기성 균)	<10	<10	<10	<10
MLT (전체 효모 및 곰팡이)	<10	<10	<10	<10

NA: 적용할 수 없음 ND: 검출되지 않음 NQ: 정량화될 수 없음

[0295]

[0296] 표 12: 25 °C/60% RH에서 1.0% w/w 크림에 대한 안정성 데이터 (16 oz. 엠버 유리병)

표 12

시험	시간 (개월)	
	0	6
외관	일치	일치
pH	3.5	3.2
API 순도분석	102.5	100.8
API 관련 물질 (RRT:면적 %)	0.89:0.08 1.15:0.19	ND
전체 관련 물질 (RRT:면적 %)	0.27	ND
MLT (바람직하지않은 생물체)	부재/1g	부재/1g
MLT (녹농균)	부재/1g	부재/1g
MLT (포도상구균)	부재/1g	부재/1g
MLT (전체 호기성 균)	<10	<10
MLT (전체 효모 및 곰팡이)	<10	<10

[0297]

[0298] 표 13: 25 °C/60% RH에서 0.5% w/w 크림에 대한 안정성 데이터 (2 oz. 엠버 유리병)

표 13

시험	허용 기준	시간 (개월)			
		0 개월	1 개월	2 개월	3 개월
외관	부드럽고, 백색 크림	일치	일치	일치	일치
pH	보고 결과	3.6	3.5	3.6	3.6
점성 (cps)	보고 결과	66500	71500	66000	56800
API 순도분석 (%)	90.0-110.0%	100.0	101.0	100.0	100.0
관련 물질	보고 결과	ND*	ND*	ND*	ND*

*검출되지 않음

[0299]

[0300] 표 14: 40 °C/75% RH에서 0.5% w/w 크림에 대한 안정성 데이터 (2 oz. 엠버 유리병)

표 14

시험	허용 기준	시간 (개월)			
		0 개월	1 개월	2 개월	3 개월
외관	부드럽고, 백색 크림	일치	일치	일치	일치
pH	보고 결과	3.6	3.6	3.5	3.6
점성 (cps)	보고 결과	66500	63900	51900	39000
API 순도분석 (%)	90.0-110.0%	100.0	99.0	98.0	102.0
관련 물질	보고 결과	ND*	ND*	ND*	ND*

*검출되지 않음

[0301]

[0302] 표 15: 25 °C/60% RH에서 1.0% w/w 크림에 대한 안정성 데이터 (2 oz. 엠버 유리병)

표 15

시험	허용 기준	시간 (개월)			
		0 개월	1 개월	2 개월	3 개월
외관	부드럽고, 백색 크림	일치	일치	일치	일치
pH	보고 결과	3.3	3.2	3.2	3.3
점성 (cps)	보고 결과	64800	69300	61400	50500
API 순도분석 (%)	90.0-110.0%	102.0	102.0	103.0	102.5
관련 물질	보고 결과	ND*	ND*	ND*	ND*

*검출되지 않음

[0303]

[0304] 표 16: 40 °C/75% RH에서 1.0% w/w 크림에 대한 안정성 데이터 (2 oz. 엠버 유리병)

표 16

시험	허용 기준	시간 (개월)			
		0 개월	1 개월	2 개월	3 개월
외관	부드럽고, 백색 크림	일치	일치	일치	일치
pH	보고 결과	3.3	3.2	3.2	3.3
점성 (cps)	보고 결과	64800	57900	55100	33500
API 순도분석 (%)	90.0-110.0%	102.0	102.0	101.0	103.0
관련 물질	보고 결과	ND*	ND*	ND*	ND*

*검출되지 않음

[0305]

[0306] 표 17: 25 °C/60% RH에서 1.5% w/w 크림에 대한 안정성 데이터 (2 oz. 엠버 유리병)

표 17

시험	허용 기준	시간 (개월)			
		0 개월	1 개월	2 개월	3 개월
외관	부드럽고, 백색 크림	일치	일치	일치	일치
pH	보고 결과	3.1	2.9	3.1	3.2
점성 (cps)	보고 결과	72900	66600	62400	60300
API 순도분석 (%)	90.0-110.0%	101.7	101.7	101.7	104.3
관련 물질	보고 결과	ND*	ND*	ND*	ND*

*검출되지 않음

[0307]

[0308] 표 18: 40 °C/75% RH에서 1.5% w/w 크림에 대한 안정성 데이터 (2 oz. 엠버 유리병)

표 18

시험	허용 기준	시간 (개월)			
		0 개월	1 개월	2 개월	3 개월
외관	부드럽고, 백색 크림	일치	일치	일치	일치
pH	보고 결과	3.1	3.1	3.1	3.2
점성 (cps)	보고 결과	72900	62500	53000	43800
순도분석 (%)	90.0-110.0%	101.7	103.0	102.0	104.3
관련 물질	보고 결과	ND*	ND*	ND*	ND*

*검출되지 않음

[0309]

[0310] 표 19: 25 °C/60% RH에서 1.0% w/w 크림에 대한 안정성 데이터 (15 그램 알루미늄 관)

표 19

시험	허용 기준	시간 (개월)	
		0 개월	3 개월
외관	부드럽고, 백색 에멀전	일치	일치
pH	보고 결과	3.3	3.2
순도분석 (%)	90.0-110.0%	102.2	101.7
관련 물질	보고 결과	ND*	ND*

*검출되지 않음

[0311]

[0312] 표 20: 40 °C/75% RH 에서 1.0% w/w 크림에 대한 안정성 데이터 (15 그램 알루미늄 관)

표 20

시험	허용 기준	시간 (개월)			
		0 개월	1 개월	2 개월	3 개월
외관	부드럽고, 백색 에멀전	일치	-	-	일치
pH	보고 결과	3.3	-	-	3.2
API 순도분석 (%)	90.0-110.0%	102.2	103.5	103.8	101.7
관련 물질	보고 결과	ND*	ND*	ND*	ND*

* 검출되지 않음

[0313]

[0314] 실시예 4: 용해도 연구

[0315] (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로헥실프로판니트릴 (유리 염기) 또는 이의 포스페이트 염의 용해도를 측정하기 위하여, 대략 5 mL의 가능성있는 용매를 대략 50 mg의 API 또는 이의 염에 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 현탁시키고 휠(wheel) 상에서 회전시켰다. 혼합물이 맑은 용액이 되면, 고체 물질을 좀더 첨가하였다. 이후 현탁액을 24 시간에 걸쳐 현탁시켰다. 시료를 0.2 마이크론 필터를 통해 여과시켰다. 액체 부분을 수집하여 50/50 물 메탄올/물로 희석하였다. 희석된 시료의 농도를 HPLC에 의해 분석하였다. 유리 염기 또는 염이 상당히 불용성이면, 결과는 오직 근사치이다.

표 21

가능성있는 용매	포스페이트 염의 용해도 (mg/mL)	유리 염기의 용해도 (mg/mL)
물	2.7	2.0
pH 4, 시트르산 완충액, 0.1 M	1.5	1.1
pH 6, 시트르산 완충액, 0.1 M	0.2	0.15
에탄올	7.3	5.5
이소프로판올	0.6	0.45
벤질 알콜	3	2.3
프로필렌 글리콜	24	18.2
PEG 200	23	17.4
PEG 300	14	10.6
글리세린	11	8.3
트란스큐톨	10	7.6
트롤아민	51	38.6
물/PEG 200 (50/50)	23	17.4
물/글리세린 (50/50)	21	15.9
물/글리세린/트롤아민 (40/40/20)	18	13.6
이소프로필 미리스테이트	<0.1	0.08
이소소르비드 디메틸 에테르	0.4	0.3
광물유	<0.1	0.08
올레일 알콜	0.1	0.08
디메티콘	<0.2	0.15
C ₁₂₋₁₅ 알콜 벤조에이트	<0.2	0.15
카프릴 트리글리세라이드	<0.2	0.15

[0316]

[0317] 실시예 5: 다른 국소 제형

[0318] (R)-3-(4-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로헵틸프로판나이트릴의 포스페이트 염을 포함하는 세가지의 상이한 국소 제형을 또한 제조하였다. 1% w/w 분산 크림 (유중수적형 제형), 1% w/w 무수 연고, 및 1% w/w 로션의 조성을 표 22에 요약하였다 (백분율은 유리 염기를 기준으로 함). 1% w/w의 API의 포스페이트 염을 갖는 각각의 제형은 점성에 있어서 위약 (상기 위약에서, 잔부는 물임)에 비해 더 낮았다. 어떤 특정 이론에 의해 얽매이는 것을 원치 않으나, 상기 더 낮은 점성은 상기 포스페이트 염의 전해질 특성 때문인 것으로 생각되었다. 상기 제형 및 위약의 시간에 따른 점도가 표 23에 나타난다. 1% 분산 크림 (유중수적형 제형)은 40 °C에서 2주 및 4주의 에이징 후에 시네레시스를 나타낸 반면, 1% 로션 및 1% 가용성 크림 제형 (수중유적형 제형)은 시네레시스를 나타내지 않았다. 상기 1% 가용성 크림 제형은 일반적으로 1% 로션보다 점성이 더 높았다.

표 22

성분	1% w/w 로션	1% w/w 분산 크림	1% w/w 연고
정제수 USP	52.03	39.48	
폴리에틸렌 글리콜 200 USP	7.00		
실시예 2*	1.32	1.32	1.32
이나트륨 EDTA USP	0.05	0.50	
페녹시에탄올 BP	0.50	0.50	
프로필렌 글리콜 USP	15.00	7.50	
잔탄검 NF	0.20		
메틸파라벤 NF	0.10	0.10	
프로필파라벤 NF	0.05	0.05	
경질 팜물유 NF	4.00	6.00	
글리세릴 스테아레이트 SE FDA IIG	2.00		
폴리소르베이트 20 NF	1.00		
백색 와셀린 USP	7.00	5.00	78.68
세틸 알콜 NF	2.50		
스테아릴 알콜 NF	1.25		
디메티콘 NF	1.00	1.00	
카프릴/카프르 트리글리세라이드 FDA-IIG	5.00	6.00	
염화 나트륨		0.05	
글리세린 99% USP		7.50	
소르비톨 용액 70% USP		5.00	
백색 왁스(White Wax) NF		1.50	
수소화된 캐스터 오일 NF		1.50	
시클로메치콘 NF		12.00	
폴리글리세릴-3-디소스테아레이트 NF/BP		5.00	
시클로메치콘 (D5) NF			15.00
파라핀 NF			5.00
합계			

* 1.32%의 (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로펜틸프로판니트릴 포스페이트 염은 1%의 유리 염기임.

[0319]

표 23

제형의 유형	에이징		첨성		스핀들/rpm	
	시간	온도	1% w/w API	위약	1% w/w API	위약
가용성 크림*	초기		99,400	195,600	T-B/2.0	T-C/2.5
	2 주	RT	67,625	80,125	27/2.0	27/2.0
	4 주	RT	65,875	82,750	27/2.0	27/2.0
	2 주	5 °C	73,125	55,250	27/2.0	27/2.0
	4 주	5 °C	86,000	70,125	27/2.0	27/2.0
	2 주	40 °C	46,375	41,875	27/2.0	27/2.0
	4 주	40 °C	47,500	50,125	27/2.0	27/2.0
	로션*	초기		24,700	70,500	T-A/4.0
2 주	RT	28,875	79,250	27/2.0	27/2.0	
4 주	RT	32,750	73,875	27/2.0	27/2.0	
2 주	5 °C	31,750	70,250	27/2.0	27/2.0	
4 주	5 °C	34,750	75,750	27/2.0	27/2.0	
2 주	40 °C	28,250	44,250	27/2.0	27/2.0	
4 주	40 °C	29,125	53,000	27/2.0	27/2.0	
분산 크림	초기		11,400	255,500	27/5.0	28/1.0
	2 주	RT	8,850	204,500	27/5.0	28/1.0
	4 주	RT	12,200	208,500	27/5.0	28/1.0
	2 주	5 °C	9,550	226,000	27/5.0	28/1.0
	4 주	5 °C	11,200	238,500	27/5.0	28/1.0
	2 주	40 °C	시네레스스	185,500	27/5.0	28/1.0
	4 주	40 °C	시네레스스	185,000	27/5.0	28/1.0

* 시네레스스가 관찰되지 않음

[0320]

[0321]

실시예 6: 피부 침투 연구

[0322]

실시예 5의 세가지의 상이한 국소 제형 (표 20) 및 실시예 3의 크림 제형 (표 4)를 사람 시신 피부를 통과하는 전달에 대하여 평가하였다. 피부 침투 데이터가 표 24에 요약된다. 각각의 제형에 대하여 세가지 복제물 (replicate) 간의 전달에 있어서, 상당한 변동성이 관찰되었다. 전달의 변동성은 부분적으로 피부 시료의 차이 (공여자, 신체 영역, 두께, 등) 때문일 수 있다. 일반적으로, 상기 두가지 크림 제형은 상기 로션 또는 연고에 비해 더 높은 유속(flux)을 나타낸다. 상기 연고 제형에 대하여 전달된 API의 누적량은 다른 세가지 제형에 비해 특히 낮았으며 이는, 적어도 부분적으로, 상기 연고의 빈약한 피침성이 전달을 위한 감소된 표면 면적을 유발하기 때문일 수 있다. 결과적으로, 상기 두가지 크림 제형이 하나는 수중유적형으로서 (상기 실시예 3 참조) 및 다른 하나는 유중수적형 에멀전 염기로서, 후속 개발을 위해 선택되었다. 약물 물질의 용해도를 기준으로, 1.0, 1.5, 및 2.0% w/w를 함유하는 농도의 (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로펜틸프로판니트릴 포스페이트 염기 수중유적형 염기 크림 (가용성 크림)을 위해 개발되었고 1.0, 2.0, 및 3.0% w/w가 상기 유중수적형 염기 크림 (분산 크림)을 위해 개발되었다. 피부 침투 연구에 대한 절차는 하기에 기술된다.

[0323]

사람 시신 피부 전달 연구

[0324]

국소 제형에서 API의 침투성을 사람 시신 피부 시료 및 프란츠(Franz) 분화 세포를 이용하여 연구하였다. 피부 분절된 사람 시신 피부를 조직 은행으로부터 얻었고 반면에 상기 프란츠 분화 세포를 주문 제작하였다. 공여부 및 수용부 사이에 맞도록 크기조절된 상기 사람 시신 피부 시료를 프란츠 분화 세포 상에 배치하였다. 국소 제형을 글라신지(glassine papper) 상에서 칭량하여 (20 mg), 상기 피부를 향한 제형 면에 놓고 그곳에 클램프로 고정시켰다. 투여 챔버를 파라필름으로 덮었다. 저장소 면을 4% 알부민과 함께 염수를 이용하여 채웠다. 상기 저장소를 교반시키고 건조 블록 히터를 이용하여 37 °C에서 유지시켰다 (Aungst B. Fatty Acid Skin

Penetration Enhancers. Pharm. Res. 1989; 6(3):244-247). 4 시간에서, 1 mL 시료를 제거하고 1 mL의 염수 + 4% 알부민으로 대체했다. 24 시간에서, 전체 저장소를 수집하였다. 상기 조직을 구멍 또는 찢어짐에 대하여 육안으로 검사하였다. 저장소 면 시료를 LC/MS 분석에 의해 API의 농도에 대하여 분석하였다.

[0325] *마우스 피부 전달 연구*

[0326] 프란츠 분화 세포에 장착된 갓 절단된 마우스 피부 시료를 사용하여 국소 제형 내 API의 침투성을 연구하였다. Balb/c 마우스를 실험 전에 4일간 왁싱 기술을 이용하여 제모하였다. 실험날 아침 상기 마우스를 안락사시키고 가능한한 넓은 제모된 피부를 벗겨, 세정하고, 사용할 때까지 37 °C 염수로 수분을 유지하였다. 공여부 및 수용부 사이에 맞도록 크기조절된 상기 마우스 피부 시료를 프란츠 분화 세포의 공여부 및 수용부 사이에 배치하였다. 상기 프란츠 세포의 개구는 1 cm²였다. 국소 제형을 글라신지 상에서 칭량하여 (20 mg), 상기 피부를 향한 제형 면에 놓고 그곳에 클램프로 고정시켰다. 투여량 챔버를 파라필름으로 덮었다. 저장소 면을 4% 알부민과 함께 염수를 이용하여 채웠다. 상기 저장소를 교반시키고 건조 블록 히터를 이용하여 37 °C에서 유지시켰다 (Aungst 1989 (상기)). 4 시간에서, 1 mL 시료를 제거하고 1 mL의 염수 + 4% 알부민으로 대체했다. 24 시간에서, 전체 저장소를 수집하였다. 상기 조직을 구멍 또는 찢어짐에 대하여 육안으로 검사하였다. 저장소 면 시료를 LC/MS 분석에 의해 API의 농도에 대하여 분석하였다.

[0327] 표 24: 국소 제형으로부터 (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로헥실프로판니트릴의 사람 시신 피부를 통한 전달

표 24

강도, 제형의 유형	사람 시신 피부 시료	24 시간에 걸친 누적량 (µg)	24 시간에서 평균 누적량 (µg)
1% w/w 분산 크림 (상기 실시예 5, 표 20 참조)	ABS #0510038	0.77	5.16
	Asterand #52214A1	10.8	
	Asterand #46581A1	3.91	
1% w/w 가용성 크림 (상기 실시예 3, 표 4 참조)	ABS #0510038	0.21	3.73
	Asterand #52214A1	10.6	
	Asterand #46581A1	0.39	
1% w/w 연고 (무수) (상기 실시예 5, 표 20 참조)	ABS #0510038	0.06	0.06
	Asterand #52214A1	0.07	
	Asterand #46581A1	0.07	
1% w/w 로션 (상기 실시예 5, 표 20 참조)	ABS #0510038	0.10	0.83
	Asterand #52214A1	1.96	
	Asterand #46581A1	0.42	

[0328]

[0329] (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로헥실프로판니트릴의 사람 시신 피부를 통한 전달에 대하여 가용성 또는 분산 크림 제형의 농도의 영향 또한 검사하였고 데이터는 표 25에 요약된다. 강도에 있어서 1% w/w에서 3% w/w로의 분산 크림 제형 (유중수적형 염기) 및 1% w/w에서 2% w/w로의 가용성 크림 제형 (수중유적형 염기)의 증가는 (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로헥실프로판니트릴의 전달에 어떠한 상당한 변화도 유발시키지 않았고, 이는 (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로헥실프로판니트릴의 유속이 각각의 이들 제형의 방출 속도에 의해 제한되지 않음을 시사한다.

[0330] 표 25. 증가하는 강도 국소 제형으로부터 (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로

펜틸프로판니트릴의 사람 시신 피부를 통한 전달

표 25

강도, 제형의 유형	사람 시신 피부 시료	24 시간에 걸친 누적량 (µg)	24 시간에서 평균 누적량 (µg)
1% w/w 분산 크림 (유중수적형 염기)	ABS #0510038	1.26	2.29
	Asterand #42996A1	3.31	
2% w/w 분산 크림 (유중수적형 염기)	ABS #0510038	1.79	1.68
	Asterand #42996A1	1.56	
3% w/w 분산 크림 (유중수적형 염기)	ABS #0510038	1.40	1.81
	Asterand #42996A1	2.23	
1% w/w 가용성 크림 (상기 실시예 3 참조)	ABS #0510038	0.17	0.89
	Asterand #42996A1	1.62	
1.5% w/w 가용성 크림 (상기 실시예 3 참조)	ABS #0510038	0.21	0.30
	Asterand #42996A1	0.39	
2% w/w 가용성 크림	ABS #0510038	0.24	0.25
	Asterand #42996A1	0.26	

[0331]

[0332]

(R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로펜틸프로판니트릴의 갓 절단된 마우스 피부를 통한 전달 또한 설치류 약리학 연구에서 사용되었던 제형을 이용하여 평가하였다 (표 26). 가용성 크림의 농도가 0.5에서 1.5%로 증가하면 침투성이 증가하는 일반적인 경향이 있었으나, 분산 제형에는 그러한 경향이 나타나지 않았다. 가용성 크림에 대하여, 24 시간에 걸쳐 마우스 피부를 통해 전달된 (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로펜틸프로판니트릴의 누적량은 시신 피부 연구에서 나타난 것(모든 실험의 누적 평균)보다 약 20 배 더 높았다.

[0333]

(R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로펜틸프로판니트릴 포스페이트의 용해도를 기초로, 상기 수중유적형 (가용성 크림) 제형에 1.5%의 최대 약물 로딩이 가능하였다. 제형화된 두가지 크림 중, 수중유적형 (가용성 크림) 제품이 더 좋은 물리적 안정성을 나타내었다 (상기 표 21 참조). 분산 크림 제형 내 3% 및 가용성 크림 제형 내 2%보다 더 높은 강도는, 상기 약물 물질이 용액 밖으로 결정화되어 나오기 때문에, 제어진 실온에서 저장시 수일 후 물질적으로 안정하지 않았음을 유념해야 한다. 이전 단계 제형에 대하여 얻어진 피부 침투성 결과, 제조가능성 데이터, 및 물리적 및 화학적 특성규명 데이터와 결부된 이러한 발견을 기초로, 수중유적형 에멀전 염기를 갖는 가용성 크림 (1.5% w/w의 최대 강도를 가짐)이 후속 개발을 위해 선택되었다.

[0334]

표 26. (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-시클로펜틸프로판니트릴의 다양한 제형의 갓 절단된 마우스 피부를 통한 전달

표 26

강도, 제형	24 시간에 걸친 누적량 (µg)	24 시간에서 평균 누적량 (µg)
1% w/w 분산 크림 (유중수적형 염기)	37.1	42.0
	46.9	
1% w/w 분산 크림 (유중수적형 염기)	18.0	23.1
	28.2	
3% w/w 분산 크림 (유중수적형 염기)	29.6	29.8
	30.0	
0.5% w/w 가용성 크림 (상기 실시예 3 참조)	26.5	23.5
	20.4	
1% w/w 가용성 크림 (상기 실시예 3 참조)	40.8	32.8
	24.9	
1.5% w/w 가용성 크림 (상기 실시예 3 참조)	44.6	41.8
	38.9	

[0335]

[0336]

실시예 7: 제형을 이용한 건선의 임상적 치료

[0337]

만성 판상형 건선증을 가진 대략 200명의 피험자가 이중-맹검, 위약-대조 연구에 참여하였다. 세가지 활성물 처리 군 및 비히클(vehicle)인 네가지 투여 군이 있었다. 상기 활성물 처리 군은 0.5%, 1.0%, 및 1.5% w/w 수중유적형 제형이 처리되었다 (상기 실시예 3 참조). 대략 50명의 피험자는 각각의 처리 군으로 무작위 배정되었다. 최대 20% 신체 표면적의 판상형 건선증에 하루에 한번 얇은 층의 크림을 도포하였다. 치료는 84일 동안 적용되었고, 전체 병변 점수, 흉반의 양을 잴 치수 크기, 스케일링 및 판상의 두께의 변화에 의해 효능을 측정하였다 (도 2). 1% w/w 또는 1.5% w/w의 API로 무작위 배정된 25%의 환자는 12주에서 병변이 없어졌거나 거의 없어졌으나, 비히클은 6%에 그쳤다.

[0338]

부위의 부분집합에서, 사진에 대하여 고지에 입각한 동의에 서명한 피험자로부터 사진들을 얻었다. 사진들은 기준점 (연구 처리의 첫번째 도포 이전) 및 84일째 (연구 처리를 위한 마지막 도포) (도 3-7 참조)에 얻었다. 이들 사진은 상기 수중유적형 제형으로 처리된 피험자의 부분집합의 대표이다.

[0339]

실시예 8: 젓과 피부 접촉 지연성 과민증 반응 시험

[0340]

본 명세서에서 기술된 제형은 또한 T-세포 유도된 젓과 지연성 과민증 시험 모델에서의 (JAK 표적을 저해하는) 이들의 효능에 대하여 시험될 수 있다. 젓과 피부 접촉 지연성-유형 과민증 (DTH) 반응은 임상적 접촉 피부염, 및 건선과 같은 피부의 다른 T-임파구 매개된 면역 질환의 유효한 모델인 것으로 고려된다 (*Immunol Today*. 1998 Jan;19(1):37-44). 젓과 DTH는 건선과 면역 침윤, 수반하는 염증성 사이토카인, 및 케라티노사이트 과증식의 증가를 비롯한 다수의 특징들을 공유한다. 게다가, 임상에서 건선을 치료하는데 효과적인 많은 부류의 물질들은 또한 마우스 내 DTH 반응의 효과적인 저해제이다 (*Agents Action*. 1993 Jan;38(1-2):116-21).

[0341]

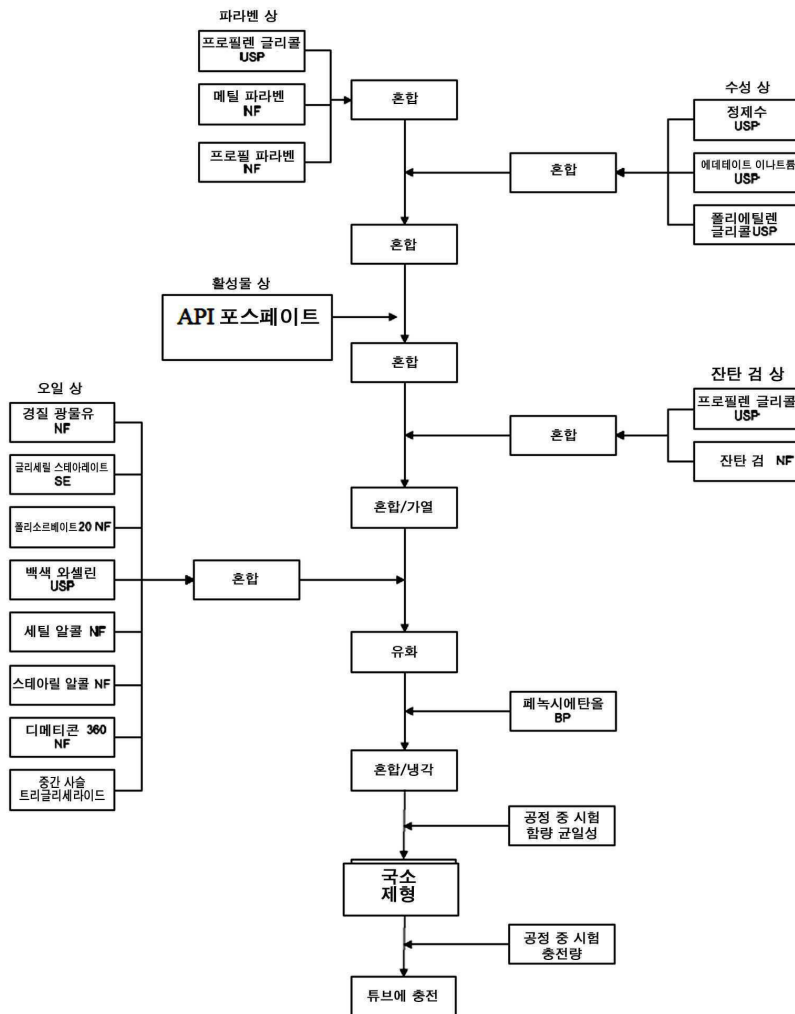
0일 및 1일에, Balb/c 마우스를, 면도된 복부에 항원 2,4,디니트로-플루오로벤젠 (DNFB)으로 국소 도포하여 감작시킨다. 5일째에, 공학용 마이크로미터를 이용하여 귀의 두께를 측정한다. 이 측정값을 기록하고 기준점으로 사용한다. 이후 동물의 두 귀는 총 20 µL (내부 귓바퀴 상에 10 µL 및 외부 귓바퀴 상에 10 µL)의 DNFB를 0.2%의 농도로 국소 도포함으로써 발병하였다. 발병 후 24 내지 72 시간에 귀를 다시 측정하였다. 시험 제형으로 처리는 감작 및 발병 단계에 동안 (-1일째 내지 7일째) 또는 발병 단계 이전 및 동안 (보통 4일째 오후 내지 7일째) 수행된다. 시험 화합물의 처리는 (상이한 농도에서) 국소적으로 투여된다 (귀에 국소 도포의 처리). 시험 제형의 효능은 처리 없는 상황과 비교하여 귀 부음의 감소에 의해 나타난다. 20% 이상의 감소를 야기하는 화합물은 효능있는 것으로 고려된다. 일부 실험에 있어서, 마우스는 발병하나 감작되지는 않는다 (음성 대조군).

[0342] 시험 제형의 (JAK-STAT 경로의 활성화를 저해하는) 저해 효과는 면역조직화학 분석에 의해 확인될 수 있다. JAK-STAT 경로(들)의 활성화는 기능성 전사 인자의 형성 및 전좌를 유발한다. 또한, 면역 세포의 유입 및 케라티노사이트의 증가된 증식은, 관찰되고 정량화될 수 있는, 귀에서의 독특한 발현 프로파일을 제공할 수 있다. 포르말린 고정되고 파라핀 처리된 귀 부분 (DTH 모델에서 발병 단계 이후에 수확됨)은 인산화 STAT3 (클론 58E12, Cell Signaling Technologies)와 특이적으로 반응하는 항체를 이용하여 면역조직화학 분석 처리된다. 마우스 귀는 시험 제형, 비히클, 또는 텍사메타손 (건선에 대한 임상적으로 효과적인 치료제)으로 처리되거나, DTH 모델에서 비교를 위해 어떤 처리도 하지 않는다. 시험 제형 및 텍사메타손은 정성적으로 및 정량적으로 모두 유사한 전사적 변화를 생성할 수 있고, 시험 제형 및 텍사메타손 모두 침윤성 세포의 수를 감소시킬 수 있다. 시험 화합물의 국소 투여는 저해 효과, 즉, 침윤성 세포의 수의 감소 및 전사적 변화의 저해를 생성할 수 있다.

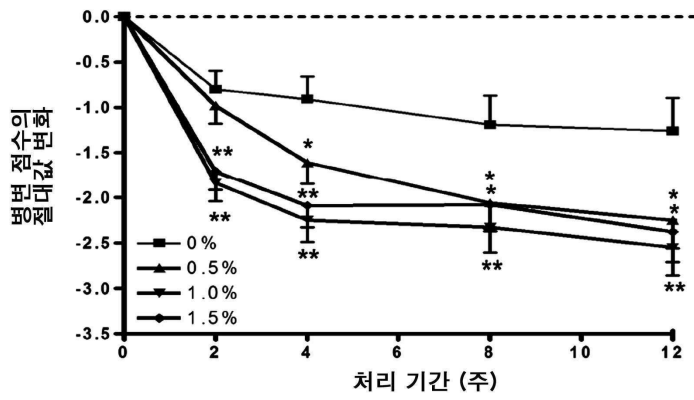
[0343] 본 명세서에서 기술된 것들 이외에도, 전술한 기술로부터 본 발명의 다양한 변형이 당해 분야의 숙련가에게 명백할 것이다. 그러한 변형은 또한 첨부된 청구항의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 본 출원에서 인용된 각각의 참고문헌은 그 전체가 참고로서 본 명세서에 포함된다.

도면

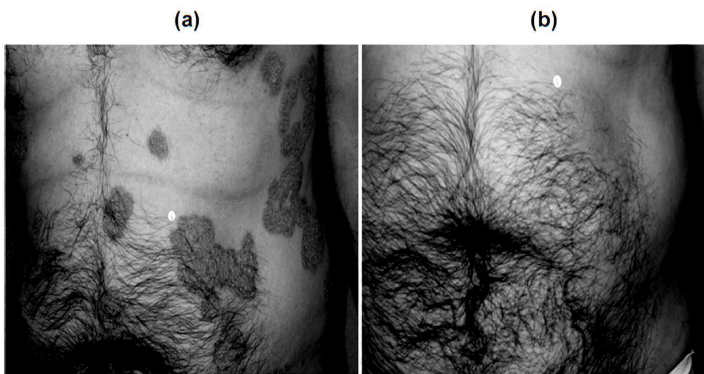
도면1



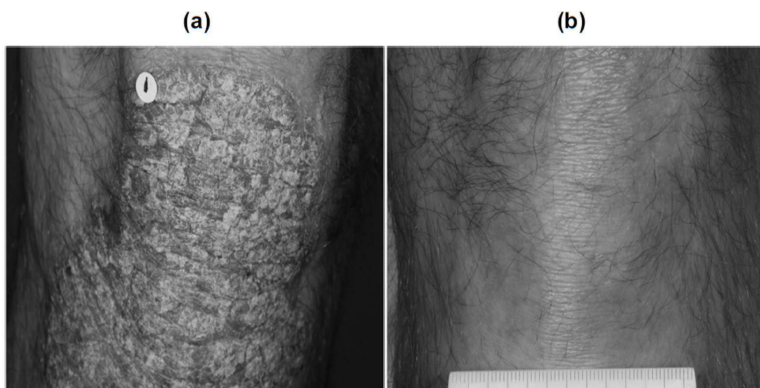
도면2



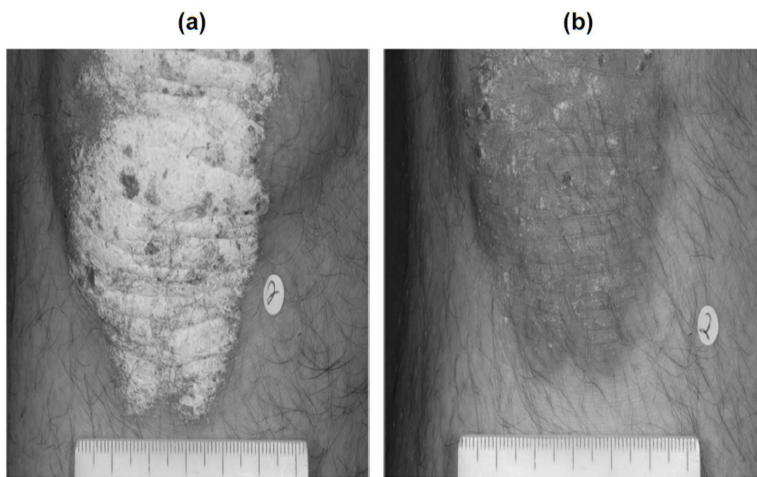
도면3



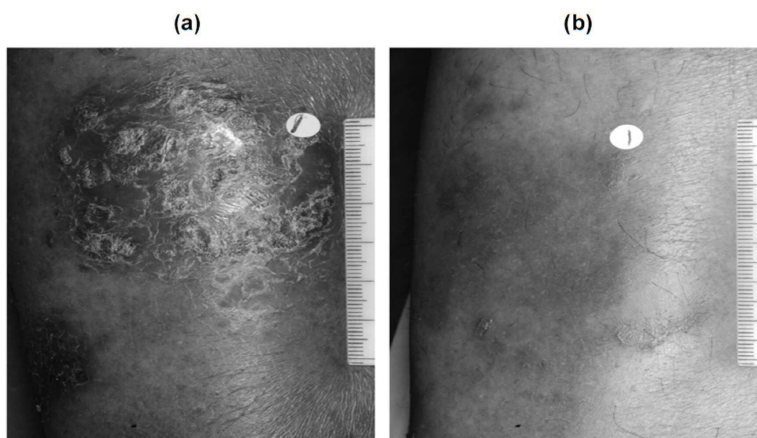
도면4



도면5



도면6



도면7

