



등록특허 10-2534457



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년05월18일

(11) 등록번호 10-2534457

(24) 등록일자 2023년05월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/52 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/52 (2013.01)

A61K 31/437 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-7029012

(22) 출원일자(국제) 2020년02월11일

심사청구일자 2022년07월05일

(85) 번역문제출일자 2021년09월09일

(65) 공개번호 10-2021-0126665

(43) 공개일자 2021년10월20일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2020/051073

(87) 국제공개번호 WO 2020/165755

국제공개일자 2020년08월20일

(30) 우선권주장

62/804,235 2019년02월12일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016 Jun
1;95(2):632-46.

US20170100345 A1*

US20180369247 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

루트리스 파마 엘티디.

이스라엘 텔 아비브 6971039 27 하바젤 스트리트 빌
딩 에이

(72) 발명자

헬라슈 노아

이스라엘 텔 아비브 21 메리도르 스트리트

로웬턴-스파이어 노아

이스라엘 텔 아비브 1 베이커 스트리트

(74) 대리인

황의만, 황성필

전체 청구항 수 : 총 17 항

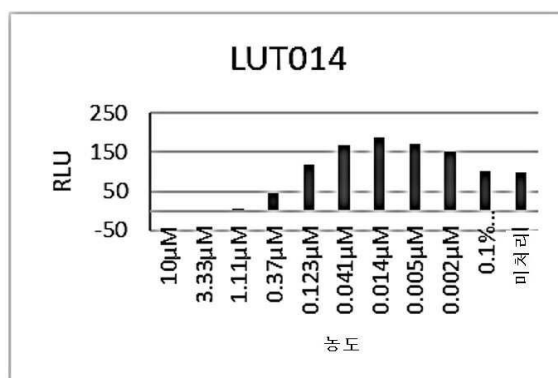
심사관 : 곽희찬

(54) 발명의 명칭 방사선 피부염의 치료를 위한 국소 BRAf 억제제 조성물의 용도

(57) 요약

본 발명은, 본 발명의 치료 또는 예방 유효량의 적어도 하나의 BRAf 억제제를 포함하는 국소 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하여 방사선 피부염의 영향을 치료, 예방 및/또는 개선시킴으로써, 방사선 요법에 의해서 유발된 방사선 피부염의 치료, 예방 및/또는 개선시키는 방법을 개시한다.

대표도 - 도5



(52) CPC특허분류

A61K 31/506 (2013.01)

A61K 31/517 (2013.01)

A61K 9/0014 (2013.01)

A61P 17/16 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

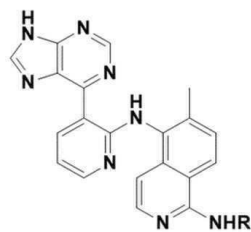
암 치료용 방사선 요법에 의해 유발된 방사선 피부염의 치료, 예방 또는 완화용 약제학적 조성물로서,
상기 조성물은, 치료 또는 예방 유효 투여량의 적어도 하나의 BRAf 억제제 또는 이들의 조합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하고,

상기 조성물은 국소 투여되고,

상기 조성물은, 상기 방사선 피부염의 중증도를 감소시키거나 이의 단계적 상승을 예방하며,

상기 BRAf 억제제는,

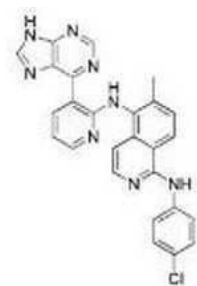
하기 화학식(I)의 화합물로서,



(I),

상기 화학식(I)에서, R은 3-에티닐페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 2-플루오로-4-아이오도페닐, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐, 3-(1,1-디메틸에틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일, 3-(트리플루오로메톡시)페닐, 3,5-디하이드록시페닐 및 페닐-3-설폰아미드로 이루어지는 그룹, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 상기 화학식(I)의 화합물; 및

하기 C-1의 화합물



(C1)

로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 적어도 하나의 BRAf 억제제가 화학식(I)의 화합물이고, R이 3-(트리플루오로메톡시)페닐인, 약제학적 조성물.

청구항 3

청구항 1에 있어서,

상기 조성물은 BRaf의 활성을 억제하고 세포 증식을 증가시키는 상기 적어도 하나의 BRaf 억제제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 4

청구항 1에 있어서,

상기 조성물이 겔, 하이드로겔, 연고, 크림, 페이스트, 포말, 스프레이, 로션, 액체 또는 피부 패치의 형태인, 약제학적 조성물.

청구항 5

청구항 1에 있어서,

상기 조성물은 상기 조성물의 전체 중량의 1% w/w 내지 5% w/w의 농도로 존재하는 상기 적어도 하나의 BRaf 억제제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 6

청구항 1에 있어서,

상기 조성물은 상기 조성물의 전체 중량의 0.1% w/w 내지 10% w/w의 농도로 존재하는 상기 적어도 하나의 BRaf 억제제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 7

청구항 1에 있어서,

상기 조성물은, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events(NCI-CTCAE) version 5.0에 의해서 또는 Radiation Therapy Oncology Group(RTOG) 등급 척도에 따라서 정의된 바와 같은 등급 4로부터 등급 3, 2, 1, 또는 0까지 방사선 피부염의 중증도를 저하시키는, 약제학적 조성물.

청구항 8

청구항 1에 있어서,

상기 조성물은, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events(NCI-CTCAE) version 5.0 또는 상응하는 RTOG 등급들에 의해서 정의된 바와 같은 등급 3으로부터 등급 2, 1, 또는 0까지 방사선 피부염의 중증도를 저하시키는, 약제학적 조성물.

청구항 9

청구항 1에 있어서,

상기 조성물은, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events(NCI-CTCAE) version 5.0 또는 상응하는 RTOG 등급들에 의해서 정의된 바와 같은 등급 2로부터 등급 1 또는 0까지 방사선 피부염의 중증도를 저하시키는, 약제학적 조성물.

청구항 10

청구항 1에 있어서,

상기 조성물은, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events(NCI-CTCAE) version 5.0 또는 상응하는 RTOG 등급들에 의해서 정의된 바와 같은 등급 1로부터 등급 0까지 상기 방사선 피부염의 중증도를 저하시키는, 약제학적 조성물.

청구항 11

청구항 1에 있어서,

상기 조성물은, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events(NCI-CTCAE) version 5.0 또는 상응하는 RTOG 등급들에 의해서 정의된 바와 같은 등급 0로부터 등급 1, 2, 3, 또는 4까지의 상기 방사선 피부염의 단계적 상승을 예방하는, 약제학적 조성물.

청구항 12

청구항 1에 있어서,

상기 조성물은, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events(NCI-CTCAE) version 5.0 또는 상응하는 RTOG 등급들에 의해서 정의된 바와 같은 등급 1로부터 등급 2, 3, 또는 4까지의 상기 방사선 피부염의 단계적 상승을 예방하는, 약제학적 조성물.

청구항 13

청구항 1에 있어서,

상기 조성물은, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events(NCI-CTCAE) version 5.0 또는 상응하는 RTOG 등급들에 의해서 정의된 바와 같은 등급 2로부터 등급 3 또는 4까지의 상기 방사선 피부염의 단계적 상승을 예방하는, 약제학적 조성물.

청구항 14

청구항 1에 있어서,

상기 조성물은, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events(NCI-CTCAE) version 5.0 또는 상응하는 RTOG 등급들에 의해서 정의된 바와 같은 등급 3으로부터 등급 4까지의 상기 방사선 피부염의 단계적 상승을 예방하는, 약제학적 조성물.

청구항 15

청구항 2에 있어서,

상기 조성물은 상기 화학식(I)의 화합물을 포함하고,

R은 BRaf의 활성을 억제하고, 세포 증식을 증가시키는 3-(트리플루오로메톡시)페닐인, 약제학적 조성물.

청구항 16

청구항 2에 있어서,

상기 조성물은 R이 3-(트리플루오로메톡시)페닐인 상기 화학식(I)의 화합물을 상기 조성물의 전체 중량의 1% w/w 내지 5% w/w 농도로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 17

청구항 2에 있어서,

상기 조성물은 R이 3-(트리플루오로메톡시)페닐인 상기 화학식(I)의 화합물을 상기 조성물의 전체 중량의 0.1% w/w 내지 10% w/w 농도로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2019년 2월 12일자 출원된 미국 가특허 출원 제62/804,235호의 우선권을 주장하며, 이의 전체 내용이 본원에서 그 전체로 참고로 통합된다.

[0002] 본 발명은, 방사선 피부염의 치료를 필요로 하는 대상체에 치료 및/또는 예방 유효량의 적어도 하나의 BRAF 억제제 또는 이들의 조합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물을 투여하여, 방사선 피부염을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 방사선 요법(radiation therapy: RT)은 암 치료의 필수 구성요소로 유지되고 있으며, 거의 50%의 암 환자가 그들의 병의 진행 동안에 어느 시점에서 RT를 받는다. RT를 받은 환자 중에, 95% 만큼 많은 환자가 방사선 피부염 또는 방사선-유도된 피부 손상의 어떠한 형태를 경험할 수 있다. 방사선 피부염은 급성 홍반 및 표피탈락으로, 또는 피부 위축(skin atrophy), 모세혈관확장(telangiectasia) 및 섬유증을 포함한 만성 영향으로 나타날 수 있다. 이들 피부 변화는 RT 특징과 고유한 환자 위험 요인의 조합으로부터 초래된다. 감소된 전체 방사선량 및 진보된 방사선 전달 방식의 이용이 피부에 대한 방사선 영향의 중증도를 완화시키는데 도움이 될 수 있는 반면에, 방사선 피부염은 RT의 가장 일반적인 부작용 중 하나이다. 이러한 병태는 치료 동안 및 그 후 모두에서 환자의 삶의 질에 영향을 줄 수 있다. 심각하다면, 그것은 방사선량을 제한하거나 치료 일정을 중단할 위험을 수반하고, 이는 치료 효율에 부정적으로 영향을 줄 수 있다. 결과적으로, 치료 동안 및 그 후의 방사선-유도된 피부 손상을 관리하는 것은 암 치료의 중요한 양태이다. 방사선 전달에서의 기술적 진보 및 피부 반응을 관리하는데 있어서의 증가된 관심에도 불구하고, 방사선 피부염의 관리에서의 황금 표준(gold standard)이 없다.

[0004] 방사선 피부염은, 일부 양성 병태의 경우에, 방사선 요법의 부작용일 수 있다.

[0005] 치료 과정 동안에 그리고 방사선이 종료된 후에 방사선에 의해서 유발된 방사선 피부염을 완화시키는 것을 돕기 위한, 신규한 예방 및 치료 방법의 개발에 대한 본 기술분야에서의 충족되지 않은 요구가 있다.

[0006] BRAF는 미토겐 활성화된 단백질 키나아제(mitogen activated protein kinase: MAPK) 신호전달 경로 및 세포 증식의 조절에 관여하는 단백질 키나아제이다. BRAF에서의 돌연변이는 MAPK 경로를 통한 구성적 신호전달을 유도

할 수 있고, 이는 비제어된 세포 증식 및 악성종양을 초래할 수 있다.

[0007] BRAf 억제제의 사용은, BRAf의 하류 이펙터(downstream effector)인 포스포릴화된 ERK의 수준의 억제 또는 감소에 의해서 결정될 수 있는 바와 같이, MAPK 신호전달의 억제와 연관되는 것으로 입증되었다. 그렇지만, 역설적으로, BRAf 억제제는 BRAF 야생형 세포에서 MAPK 신호전달의 활성화의 반대 효과를 유도하고 세포 증식을 유도할 수 있다는 것이 추가로 관찰되었다(N. Shelach의 미국특허출원 제20180369247호).

발명의 내용

[0008] 본 개시내용은, 방사선 피부염의 치료를 필요로 하는 대상체에 국소 예방 및/또는 치료 유효량의 본원에서 정의된 바와 같은 그룹 A-D 중의 적어도 하나의 BRAf 억제제를 포함하는 조성물을 투여하여, 방사선 피부염을 치료하는 방법을 제공한다. 본 개시내용은 또한 그룹 A-D 중의 BRAf 억제제를 포함하는 조성물, 및 본 개시내용의 국소 BRAf 억제제 및 조성물을 사용하여 방사선 요법에 의해서 유도된 피부과 부작용을 치료하는 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0009] 도 1은 MIA PaCa 세포의 증식에 대한 화합물 C-1의 효과를 도시하고 있다.
 도 2는 MIA PaCa 세포의 증식에 대한 화합물 베무라페닙(Vemurafenib)의 효과를 도시하고 있다.
 도 3은 MIA PaCa 세포의 증식에 대한 화합물 LUT-012의 효과를 도시하고 있다.
 도 4는 MIA PaCa 세포의 증식에 대한 화합물 LUT-013의 효과를 도시하고 있다.
 도 5는 MIA PaCa 세포의 증식에 대한 화합물 LUT-014의 효과를 도시하고 있다.
 도 6은 MIA PaCa 세포의 증식에 대한 화합물 LUT-015의 효과를 도시하고 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] 본원에서는, 본 개시내용의 국소 BRAf 억제제 및 조성물을 사용하여 방사선 피부염을 치료하는 방법이 제공된다.

[0011] 방사선피부염(radiodermatitis), X-선 피부염, 방사선 피부 손상 또는 방사선 화상으로도 공지된 방사선 피부염은 암 치료를 위해서 대부분이 이용되는 방사선 요법의 부작용이다. 이의 증상은 붉음(redness), 가려움(itching), 플레이킹(flaking), 필링(peeling), 동통(soreness), 수포(blistering), 섬유증, 흉터형성(scarring) 및 피부 궤양(skin ulcer)을 포함한다. 이들은 치료를 계속하고자 하는 환자의 의지 및 그/그녀의 삶의 질에 부정적으로 영향을 줄 수 있는 심각한 증상이다.

[0012] 방사선 피부염은 방사선 요법의 과정이 완료된 후에 지속되며, 그에 따라서, 치료가 그 후에 계속될 필요가 있다.

[0013] 방사선 피부염의 치료를 위한 몇 가지 공지된 방법이 있다: 피부 연화제(skin emollient), 코르티코스테로이드(corticosteroid), 물-기반 드레싱(water-based dressing), 주사 가능한 아미포스틴(injectable amifostine) 및 은-기반 드레싱/연고(silver-based dressings/ointments) 및 이차 피부 감염증에 대한 항생제. 상기 공지된 치료 방법 중에, 아미포스틴이 아마도 가장 효과적이지만, 주사 가능한 투여 방법이 단점이다.

[0014] 본 발명의 발명자들은, 국소 BRAf 억제제가, 잘 공지된 역설적 효과의 기전적 주장(mechanistic argument)을 기반으로 하여, 방사선 피부염의 치료에 사용될 수 있음을 발견하였다.

[0015] N. Shelach는, 발명의 명칭 "Use of BRAf Inhibitors for Treating Cutaneous Reactions"의 공동-계류중인 특허 출원 PCT/IL2017/050301호에서, MAPK의 이러한 역설적인 활성화가 EGFR 또는 PI3K 억제제에 의한 치료에 의해서 유도된 피부 부작용을 치료하기 위해서 이용될 수 있음을 밝혔다.

[0016] 이론으로 한정하고자 하는 것은 아니지만, 본 발명의 발명자들은 동일한 기전의 상이한 양태가 국소 BRAf 억제제에 의한 방사선 피부염의 치료에 도움이 될 수 있다는 이론을 제시한다. 이는 아마도 세포 증식에 대한 BRAf 억제제의 긍정적인 영향에 기인한다(실시예 1 참조).

[0017] BRAf 돌연변이된 세포에서의 BRAf 억제제의 사용은 세포 증식의 억제와 연관되는 것으로 입증되었고, 이는 BRAf

및 MAPK의 하류 이펙터(downstream effector)이다.

[0018] 그럼에도, BRAf 억제제는 역설적으로 BRAf 야생형 세포에서 MAPK 신호전달을 활성화하고 세포 증식을 유도하는 반대 효과를 유도할 수 있다는 것이 관찰되었다. 역설적 MAPK 활성화의 근본적인 기전은 후속 MAPK 경로 활성화 및 세포 증식을 유도하는 야생형 BRAf 및 c-Raf의 이량체화(dimerization) 및 비-억제된 Raf 단백질의 전사활성화(transactivation)에 기인되었다.

[0019] Carnahan J. 등(Mol. Cancer Ther. 9(8) August 2010)은 선택적이고 효능적인 Raf 억제제가 정상 세포 증식을 역설적으로 자극할 수 있음을 입증하였다. 문헌[Smith A.L. et al., J. Med. Chem. 2009, 52, 6189-6192]에 의해서 개시된 일련의 경구 생체 이용 가능한 키나아제 억제제는 효능적인 생화학적 활성을 나타냈다. 예를 들어, 시리즈(C-1) 중의 화합물 1이 유의한 효능을 나타냈다(^{WT} B-Raf Ki = 1 nmol/L, V600EB-Raf Ki = 1 nmol/L, 및 C-Raf Ki = 0.3 nmol/L).

[0020] Carnahan 등은, 야생형 B-Raf 및 돌연변이된 K-ras를 갖는 세포에서, Raf 억제제에 대한 노출이 미토겐-활성화된 단백질 키나아제(MAPK) 신호전달의 투여량-의존적 및 지속된 역설적 활성화를 생성시켰음을 발견하였다. BRAf 억제는 세포 주기로의 진입을 유도하였고 증식을 향상시켰다.

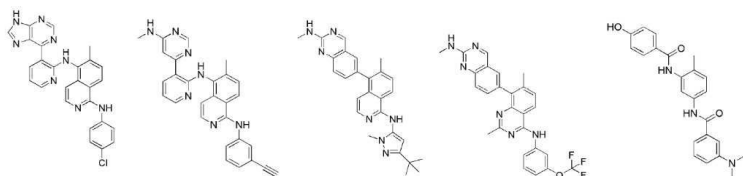
[0021] 일부 구체예에서, 방사선 피부염의 치료, 예방 또는 완화를 필요로 하는 대상체에 치료 및/또는 예방 유효량의 적어도 하나의 BRAf 억제제 또는 이들의 조합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 국소 조성물을 투여하여, 방사선 피부염을 치료, 예방 또는 완화시키는 방법이 제공된다.

[0022] 본 발명의 조성물에 사용되는 적어도 하나의 BRAf 억제제(들)는 몇 가지 구조적 및 기능적 그룹 A-D 또는 이들의 조합물에 속한다.

[0023] A. BAY43-9006(소라페닙: Sorafenib), LGX818(엔코라페닙: encorafenib), PLX4032(베무라페닙: vemurafenib), GSK2118436(다브라페닙: dabrafenib), ARQ736, ARQ680, AZ628, C-1, C-15, C-19, C-A, CEP-32496, GDC-0879, NMS-P186, NMS-P349, NMS-P383, NMS-P396, NMS-P730, PLX3603(R05212054), PLX4720(디플루오로페닐-설폰아민), PF-04880594, PLX4734, RAF265, R04987655, SB590885, ZM336372, BMS908662, WYE-130600, TAK632, MLN 2480, XL281로부터 선택된 상업적으로 이용 가능한 BRAf 억제제.

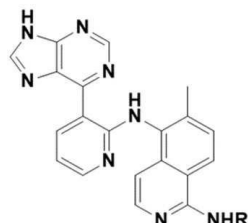
[0024] C-1, C-15, C-19, C-A, C-A 및 ZM336372는, 예를 들어, 문헌[Carnahan et.al. (Mol. Cancer Ther. 2010 Aug;9(8):2399-410) and Smith et.al. (J. Med. Chem., 2009, 52 (20), pp 6189-619)]에 개시되어 있으며, 이하 분자 구조체를 포함한다:

C-1 C-15 C-19 C-A ZM336372 (ZM)



[0025]

[0026] B. 화학식(I)의 BRAf 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:

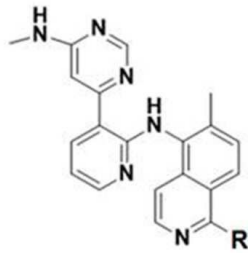


(I),

[0027]

[0028] 상기 식에서, R은 p-클로로페닐, 3-에틸닐페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 2-플루오로-4-아이오도페닐, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐, 3-(1,1-디메틸에틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일, 3-(트리플루오로메톡시)페닐, 3,5-디하이드록시페닐, 페닐-3-설폰아미드 또는 3-(트리플루오로메틸)페닐로 이루어진 군으로부터 선택됨;

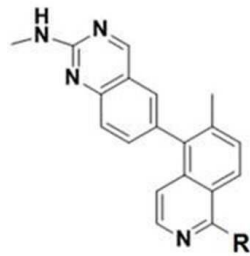
[0029] C. 화학식(II)의 BRAf 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:



(II),

상기 식에서, R은 NHR₁이고, 여기에서, R₁ is 2-플루오로-4-아이오도페닐임;

D. 화학식(III)의 BRaf 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:



(III),

상기 식에서, R은 NHR₁이고, 여기에서, R₁은 3-에틸닐페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 2-플루오로-4-아이오도페닐, 또는 4-클로로-3-(트리플루오로메틸) 페닐임; 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제.

뛰어난 BRaf 억제제는 R이 3-(트리플루오로메톡시)페닐인 화학식(I)의 화합물이다.

화학식(I), (II) 및 (III)의 화합물들은 Shelach N.의 국제공보 W02019/026065호에 개시되어 있다.

일부 구체예에서, 본 개시내용의 화합물은 세포 증식을 증가시킨다.

조성물

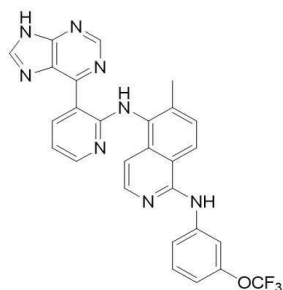
일부 구체예에서, 본원에서는 상기 그룹 A-D 중 적어도 하나의 BRaf 억제제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

일부 다른 구체예에서, 상기 약제학적 조성물은, 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여, 약 0.1% w/w 내지 약 1% w/w의 그룹 A-D 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 이들의 조합물 중의 적어도 하나의 BRaf 억제제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 약제학적 조성물은 조성물의 전체 중량의 약 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9% 또는 1% w/w, 또는 이들 사이의 값 또는 범위의 본원에 개시된 그룹 A-D 중의 BRaf 억제제들 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.

일부 구체예에서, 약제학적 조성물은, 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여, 약 0.1% 내지 약 0.2%, 약 0.1% 내지 약 0.3%, 약 0.1% 내지 약 0.4%, 약 0.1% 내지 약 0.5%, 약 0.1% 내지 약 0.6%, 약 0.1% 내지 약 0.7%, 약 0.1% 내지 약 0.8%, 약 0.2% 내지 약 0.9%, 약 0.2% 내지 약 1%, 약 0.25% 내지 약 0.5%, 약 0.25% 내지 약 0.7%, 약 0.25% 내지 약 0.8%, 약 0.5% 내지 약 0.75% 또는 약 0.5% 내지 약 1% w/w, 또는 이들 사이의 값 또는 범위의 본원에 개시된 BRaf 억제제들 중 어느 억제제를 포함할 수 있다.

일부 다른 구체예에서, 상기 약제학적 조성물은, 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여, 약 1% w/w 내지 약 5% w/w의 그룹 A-D 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 이들의 조합물 중의 적어도 하나의 BRaf 억제제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 약제학적 조성물은 약 1%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 1.6%, 1.7%, 1.8%, 1.9%, 2.0%, 2.1%, 2.2%, 2.3%, 2.4%, 2.5%, 2.6%, 2.7%, 2.8%, 2.9%, 3.0%, 3.1%, 3.2%, 3.3%, 3.4%, 3.5%, 3.6%, 3.7%, 3.8%, 3.9%, 4%, 4.1%, 4.2%, 4.3%, 4.4%, 4.5%, 4.6%, 4.7%, 4.8%, 4.9%, 또는 5% w/w, 또는 이들 사이의 값 또는 범위의 본원에 개시된 그룹 A-D 중의 BRaf 억제제 중 어느 억제제를 포함할 수 있다.

- [0043] 일부 구체예에서, 약제학적 조성물은, 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여, 약 1% 내지 약 3%, 약 1% 내지 약 4%, 약 1.5% 내지 약 5%, 약 1.5% 내지 약 4.5%, 약 1.5% to 3.5%, 약 1.5% 내지 약 3%, 약 2% 내지 약 5%, 약 2% 내지 약 4.5%, 약 2% 내지 약 4%, 약 2.5% 내지 약 5%, 약 2.5% 내지 약 4.5%, 약 2.5% 내지 약 4%, 약 3% 내지 약 5%, 약 3.5% 내지 약 5% w/w, 또는 이들 사이의 값 또는 범위의 본원에 개시된 BRaf 억제제들 중 어느 억제제를 포함할 수 있다.
- [0044] 일부 다른 구체예에서, 약제학적 조성물은, 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여, 약 5% w/w 내지 약 10% w/w의 그룹 A-D 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 이들의 조합물 중의 BRaf 억제제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 약제학적 조성물은 약 5%, 5.1%, 5.2%, 5.3%, 5.4%, 5.5%, 5.6%, 5.7%, 5.8%, 5.9%, 6%, 6.1%, 6.2%, 6.3%, 6.4%, 6.5%, 6.6%, 6.7%, 6.8%, 6.9%, 7%, 7.1%, 7.2%, 7.3%, 7.4%, 7.5%, 7.6%, 7.7%, 7.8%, 7.9%, 8%, 8.1%, 8.2%, 8.3%, 8.4%, 8.5%, 8.6%, 8.7%, 8.8%, 8.9%, 9%, 9.1%, 9.2%, 9.3%, 9.4%, 9.5%, 9.6%, 9.7%, 9.8%, 9.9%, 또는 10% w/w, 또는 이들 사이의 값 및 범위의 본원에 개시된 그룹 A-D 중의 BRaf 억제제 중 어느 억제제를 포함할 수 있다.
- [0045] 일부 다른 구체예에서, 약제학적 조성물은 조성물의 전체 중량의 약 5% 내지 약 9%, 약 5% 내지 약 8.5%, 약 5% 내지 약 8%, 약 5% 내지 약 7.5%, 약 5% 내지 약 7%, 약 6% 내지 약 10%, 약 6% 내지 약 9%, 약 6% 내지 약 8.5%, 약 6% 내지 약 8%, 약 7% 내지 약 10%, 약 7% 내지 약 9.5%, 약 7% 내지 약 8.5%, 약 7.5% 내지 약 10%, 약 8% 내지 약 10% w/w, 또는 이들 사이의 값 또는 범위의 본원에 개시된 BRaf 억제제들 중 어느 억제제를 포함할 수 있다.
- [0046] 일부 다른 구체예에서, 약제학적 조성물은 조성물의 전체 중량의 약 1% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 8%, 약 1% 내지 약 7%, 약 2% 내지 약 8%, 약 2% 내지 약 7%, 약 2% 내지 약 6%, 약 2.5% 내지 약 7.5%, 약 2.5% 내지 약 5.5%, 약 3% 내지 약 8%, 약 3% 내지 약 7%, 약 4% 내지 약 8%, 약 4% 내지 약 7%, 약 4.5% 내지 약 7.5%, 약 4.5% 내지 약 7%, 또는 약 4.5% 내지 약 6.5% w/w, 또는 이들 사이의 값 또는 범위의 본원에 개시된 BRaf 억제제들 중 어느 억제제를 포함할 수 있다.
- [0047] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 화합물들 중 어느 한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 국소 투여를 위해서 제형화될 수 있다. 국소 투여는 방사선 피부염으로 영향을 받았거나 방사선 요법으로 치료하고자 하는 대상체의 피부 영역에의 조성물의 국소 적용을 포함한다.
- [0048] 일부 구체예에서, 본원에서는, 그룹 A-D 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 이들의 조합물 중의 적어도 하나의 BRaf 억제제, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 국소 약제학적 조성물이 제공된다. 국소 투여를 위한 조성물(국소 조성물)은 겔(gel), 하이드로겔(hydrogel), 연고, 크림(cream), 페이스트(paste), 포말(foam), 스프레이(spray), 로션(lotion), 액체, 또는 피부 패치(dermal patch)의 형태일 수 있고, 본원에서 기재된 양들 중 어느 양으로 개시된 화합물(들) 중 어느 화합물을 포함할 수 있다.
- [0049] 일부 구체예에서, 국소 약제학적 조성물은 본원에 개시된 양들 중 어느 양으로의 하기 화학식의 BRaf 억제제(코드명 LUT014) 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함한다:



[0050] LUT014

[0051] 일부 구체예에서, 본원에서는, 본원에 개시된 w/w% 양들 중 어느 양으로 LUT014 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 국소 약제학적 조성물이 제공된다. LUT014를 포함하는 국소 조성물은 연고, 크림, 페이스트, 겔, 하이드로겔, 포말, 스프레이, 로션, 액체 및 피부 패치로부터 선택되는 투여형(dosage form)으로 제형화될 수 있다.

- [0052] 또 다른 국소 투여형은 페이스트이다. 페이스트는 높은 비율의 미세하게 분쇄된 고체, 예컨대, 전분, 산화아연, 탄산칼슘 및 탈크(talc)를 함유하는 백백한 반-고체 국소 투여형이다. 페이스트의 또 다른 성분은 탄화수소, 흡수 성분(absorption ingredient), 물-혼화성 성분(water-miscible ingredient) 또는 수용성 성분일 수 있는 베이스(base)이다. 페이스트는 연고보다 덜 기름지다.
- [0053] 본 개시내용에서 유용한 국소 조성물은 용액으로서 제형화될 수 있다. 그러한 조성물은 바람직하게는 약 1% 내지 약 50%의 유연제(들)를 함유하는 유연제를 포함할 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "유연제"는 건조함을 방지 또는 완화시킬 뿐만 아니라 피부를 보호하기 위해서 사용되는 재료를 나타낸다. 많은 적합한 유연제가 공지되어 있고, 본 개시내용 내에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2nd Edition, Vol. 1, pp. 32-43 (1972) and the International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, eds. Wenninger and McEwen, pp. 1656-61, 1626, and 1654-55 (The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Assoc., Washington, D.C., 7th Edition, 1997) (이하, "ICI Handbook")]은 적합한 재료의 많은 예를 함유하고 있다.
- [0054] 로션은 그러한 용액으로부터 제조될 수 있다. 로션은 전형적으로는 약 1% 내지 약 20%(예, 약 5% 내지 약 10%)의 유연제(들) 및 약 50% 내지 약 90%(예, 약 60% 내지 약 80%)의 물을 포함한다.
- [0055] 용액으로부터 제형화될 수 있는 또 다른 유형의 제품은 크림이다. 크림은 전형적으로는 약 5% 내지 약 50%(예, 약 10% 내지 약 20%)의 유연제(들) 및 약 45% 내지 약 85%(예, 약 50% 내지 약 75%)의 물을 포함한다.
- [0056] 용액으로부터 제형화될 수 있는 또 다른 유형의 제품은 연고이다. 연고는 동물성 또는 식물성 오일 또는 반-고체 탄화수소의 간단한 베이스를 포함할 수 있다. 연고는 약 2% 내지 약 10%의 유연제(들)과 약 0.1% 내지 약 2%의 농조화제(들)을 포함할 수 있다. 본원에서 유용한 농조화제(thickening agent) 또는 점도 증가제에 대한 더욱 완전한 개시내용은 문헌[Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2nd Edition, Vol. 1, pp. 72-73 (1972) and the ICI Handbook pp. 1693-1697]에서 찾아볼 수 있다.
- [0057] 본 개시내용에서 유용한 국소 조성물은 에멀션(emulsion)으로서 제형화될 수 있다. 국소 조성물에 대한 전달체가 에멀션인 경우에, 전달체의 약 1% 내지 약 10% (예, 약 2% 내지 약 5%)는 유화제(들)을 포함한다. 유화제는 비이온성, 음이온성, 또는 양이온성일 수 있다. 적합한 유화제는, 예를 들어, 문헌[McCutcheon's Detergents and Emulsifiers, North American Edition, pp. 317-324 (1986), and the ICI Handbook, pp.1673-1686]에 개시되어 있다.
- [0058] 로션 및 크림이 에멀션으로서 제형화될 수 있다. 그러한 로션 및 크림은 0.5% 내지 약 5%의 유화제(들)을 포함할 수 있다. 크림은 약 1% 내지 약 20%(예, 약 5% 내지 약 10%)의 유연제(들); 약 20% 내지 약 80%(예, 30% 내지 약 70%)의 물; 및 약 1% 내지 약 10%(예, 약 2% 내지 약 5%)의 유화제(들)을 포함할 수 있다.
- [0059] 본 개시내용의 국소 조성물은 또한 겔(예, 적합한 겔화제(들)을 사용한 수성, 알코올, 알코올/물, 또는 오일 겔)로서 제형화될 수 있다. 수성 겔을 위한 적합한 겔화제는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 천연 검(natural gum), 아크릴산 및 아크릴레이트 중합체 및 공중합체, 및 셀룰로오스 유도체(예, 하이드록시메틸 셀룰로오스 및 하이드록시프로필 셀룰로오스)를 포함한다. 오일을 위한 적합한 겔화제는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 수소화된 부틸렌/에틸렌/스티렌 공중합체 및 수소화된 에틸렌/프로필렌/스티렌 공중합체를 포함한다. 겔 조성물은 약 0.1 중량% 내지 5 중량%의 그러한 겔화제를 포함할 수 있다.
- [0060] 상기 담체 및 부형제에 추가로, 다른 유연제 및 표면활성제가 국소 조성물에 통합될 수 있으며, 유연제 및 표면활성제는 글리세롤 트리올리에이트, 아세틸화된 수크로오스 디스테아레이트, 소르비탄 트리올리에이트, 폴리옥시에틸렌 (1) 모노스테아레이트, 글리세롤 모노올리에이트, 수크로오스 디스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (50) 모노스테아레이트, 옥틸페녹시폴리(에틸렌옥시) 에탄올, 데카글리세린 펜타-이소스테아레이트, 소르비탄 세스퀴올리에이트, 하이드록실화된 라놀린, 라놀린, 트리글리세릴 디이소스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 (2) 올레일 에테르, 칼슘 스테아로일-2-락틸레이트, 메틸 글루코시드 세스퀴스테아레이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 메톡시 폴리에틸렌 글리콜-22/도데실 글리콜 공중합체(Elfacos E200), 폴리에틸렌 글리콜-45/도데실 글리콜 공중합체(Elfacos ST9), 폴리에틸렌 글리콜 400 디스테아레이트, 및 라놀린 유래된 스테롤 추출물, 글리콜 스테아레이트 및 글리세롤 스테아레이트; 알코올, 예컨대, 세틸 알코올 및 라놀린 알코올; 미리스테이트, 예컨대, 이소프로필 미리스테이트; 세틸 팔미테이트; 콜레스테롤; 스테아르산; 프로필렌 글리콜; 글리세린, 및 소르비톨 등을 포함한다.
- [0061] 방법

[0062] 본원에서는, 방사선 피부염으로 공지된 방사선 요법의 부작용을 치료, 예방 및/또는 개선시키는 방법이 제공된다.

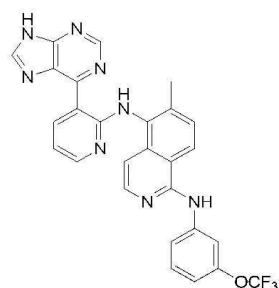
[0063] 일부 구체예에서, 방사선 피부염은 방사선 요법에 의해서 유도된 피부과 또는 피부 부작용이다.

[0064] 일부 구체예에서, 본원에서는, 그룹 A-D 중의 적어도 하나의 BRaf 억제제 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 치료 및/또는 예방 유효량의 조성물을 투여함을 포함하여, 방사선 요법에 의해서 유발된 방사선 피부염의 치료, 개선 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 그러한 방사선 피부염을 치료, 개선 및/또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0065] 일부 구체예에서, 본원에서는, 그룹 A 중의 적어도 하나의 BRaf 억제제 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 치료 및/또는 예방 유효량의 조성물을 투여함을 포함하여, 방사선 요법에 의해서 유발된 방사선 피부염의 치료, 개선 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 그러한 방사선 피부염을 치료, 개선 및/또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0066] 일부 구체예에서, 본원에서는, 그룹 B 중의 적어도 하나의 BRaf 억제제 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 치료 및/또는 예방 유효량의 조성물을 투여함을 포함하여, 방사선 요법에 의해서 유발된 방사선 피부염의 치료, 개선 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 그러한 방사선 피부염을 치료, 개선 및/또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0067] 일부 구체예에서, 본원에서는, 본원에 개시된 w/w% 양들 중 어느 양으로의 그룹 B(R이 3-(트리플루오로메톡시)페닐인 화학식(I), 코드명 LUT014) 중의 적어도 하나의 BRaf 억제제 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 치료 및/또는 예방 유효량의 조성물을 투여함을 포함하여, 방사선 요법에 의해서 유발된 방사선 피부염의 치료, 개선 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 그러한 방사선 피부염을 치료, 개선 및/또는 예방하는 방법이 제공된다.



LUT014

[0068] .

[0069] 일부 구체예에서, 본원에서는, 그룹 C 중의 적어도 하나의 BRaf 억제제 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 치료 및/또는 예방 유효량의 조성물을 투여함을 포함하여, 방사선 요법에 의해서 유발된 방사선 피부염의 치료, 개선 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 그러한 방사선 피부염을 치료, 개선 및/또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0070] 일부 구체예에서, 본원에서는, 그룹 D 중의 적어도 하나의 BRaf 억제제 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 치료 및/또는 예방 유효량의 조성물을 투여함을 포함하여, 방사선 요법에 의해서 유발된 방사선 피부염의 치료, 개선 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 그러한 방사선 피부염을 치료, 개선 및/또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0071] 일부 구체예에서, 대상체는 포유동물, 예컨대, 인간, 개, 및/또는 고양이이다.

[0072] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 방법은 치료 및/또는 예방 유효량의 본 개시내용의 화합물/조성물의 국소 투여를 포함한다.

[0073] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 방법은 약 0.1 mg/일 내지 약 1 mg/일의 본 개시내용의 하나 이상의 화합물을 국소 투여함을 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 방법은 약 0.1 mg/일, 약 0.2 mg/일, 약 0.3 mg/일, 약 0.4 mg/일, 약 0.5 mg/일, 약 0.6 mg/일, 약 0.7 mg/일, 약 0.8 mg/일, 약 0.9 mg/일, 또는 약 1 mg/일, 또는 이들 사이의 값 또는 범위의 본 개시내용의 하나 이상의 화합물을 국소 투여함을 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 방법은 약 0.1 mg/일 내지 약 0.5 mg/일, 약 0.2 mg/일 내지 약 0.8 mg/일, 약 0.2

mg/일 내지 약 0.5 mg/일, 또는 약 0.5 mg/일 내지 약 1 mg/일, 또는 이들 사이의 값 또는 범위의 본 개시내용의 하나 이상의 화합물을 국소 투여함을 포함한다.

- [0074] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 방법은 약 1 mg/일 내지 약 5 mg/일의 본 개시내용의 하나 이상의 화합물을 국소 투여함을 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 방법은 약 1 mg/일, 1.5 mg/일, 2 mg/일, 2.5 mg/일, 3 mg/일, 3.5 mg/일, 4 mg/일, 4.5 mg/일, 또는 5 mg/일, 또는 이들 사이의 값 또는 범위의 본 개시내용의 하나 이상의 화합물을 국소 투여함을 포함한다.
- [0075] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 방법은 약 5 mg/일 내지 약 10 mg/일의 본 개시내용의 하나 이상의 화합물을 국소 투여함을 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 방법은 약 5 mg/일, 약 5.5 mg/일, 약 6 mg/일, 약 6.5 mg/일, 약 7 mg/일, 약 7.5 mg/일, 약 8 mg/일, 약 8.5 mg/일, 약 9 mg/일, 약 9.5 mg/일, 또는 약 10 mg/일, 또는 이들 사이의 값 또는 범위의 본 개시내용의 하나 이상의 화합물을 국소 투여함을 포함한다.
- [0076] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 방법은 약 1 mg/일 내지 약 10 mg/일, 약 1 mg/일 내지 약 8 mg/일, 약 2 mg/일 내지 약 8 mg/일, 약 2.5 mg/일 내지 약 7.5 mg/일, 약 3 mg/일 내지 약 8 mg/일, 약 3 mg/일 내지 약 6 mg/일, 또는 약 4 mg/일 내지 약 8 mg/일, 또는 이들 사이의 값 또는 범위의 본 개시내용의 하나 이상의 화합물을 국소 투여함을 포함한다.
- [0077] 일부 구체예에서, 투여되는 화합물의 양은 화합물의 특성, 투여 방식, 및/또는 피부 반응의 중증도에 좌우된다. 환자에게 투여되어야 하는 예방 및/또는 치료 유효량은 본 기술분야에서 공지된 투여량-범위설정 임상 연구(dose-ranging clinical studies)에 의해서 결정될 수 있다.
- [0078] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 방법은 방사선 피부염 반응의 중증도를 감소시킨다.
- [0079] 피부 부작용의 중증도를 등급화하기 위한 가장 일반적으로 사용되는 시스템은 이하 나타낸 6 등급으로 인식하는 Radiation Therapy Oncology Group(RTOG) 등급 척도 및 National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE) version 5.0이다.
- [0080] 방사선 피부염: (CTCEA version 5의 72쪽으로부터 복사됨):
- [0081] 등급 0 - 변화 없음
- [0082] 등급 1 - 희미한 홍반 또는 건조 표피탈락
- [0083] 등급 2 - 중증도 내지 활발한 홍반; 군데군데 습성 표피탈락(moist desquamation); 주로 피부 접힌 부분 및 주름(skin folds and creases)으로 국한됨; 중증도 부종.
- [0084] 등급 3 - 피부 접힌 부분 및 주름이 아닌 부위에서의 습성 표피탈락; 약간의 외상 또는 찰과상에 의해서 유도된 출혈.
- [0085] 등급 4 - 생명-위협 결과; 전체 두께 진피의 피부 괴사 또는 궤양화; 관련 부위로부터의 자연적 출혈; 피부 이식이 바람직함.
- [0086] 등급 5 - 사망
- [0087] 방사선 피부염에 대한 RTOG 등급 척도:
- [0088] 등급 0 - 변화 없음
- [0089] 등급 1 - 희미한 홍반; 건조 표피탈락; 탈모; 감소된 발한
- [0090] 등급 2 - 연한 또는 선명한 홍반; 중증도 부종; 군데군데 습성 표피탈락
- [0091] 등급 3 - 피부 접힌 부분이 아닌 부위에서의 습성 표피탈락; 오목 부종(pitting edema)
- [0092] 등급 4 - 궤양화; 출혈; 괴사
- [0093] 등급 5 - 사망
- [0094] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 방법은 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 5.0에 의해서 또는 Radiation Therapy Oncology Group(RTOG) 등급 척도에 따라서 정의된 바와 같은 등급 4로부터 등급 3, 2, 1, 또는 0까지 피부 부작용의 중증도를 저하시킨다.
- [0095] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 방법은 NCI-CTCAE version 5.0에 의해서 또는 Radiation Therapy Oncology

Group(RTOG) 등급 척도에 따라서 정의된 바와 같은 등급 3으로부터 등급 2, 1, 또는 0까지 피부 부작용의 중증도를 저하시킨다.

[0096] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 방법은 NCI-CTCAE version 5.0에 의해서 또는 Radiation Therapy Oncology Group(RTOG) 등급 척도에 따라서 정의된 바와 같은 등급 2로부터 등급 1 또는 0까지 피부 부작용의 중증도를 저하시킨다.

[0097] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 방법은 NCI-CTCAE version 5.0에 의해서 또는 Radiation Therapy Oncology Group(RTOG) 등급 척도에 따라서 정의된 바와 같은 등급 1로부터 등급 0까지 피부 부작용의 중증도를 저하시킨다.

[0098] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 방법은 피부 부작용의 발생을 부분적으로 또는 완전히 예방한다.

[0099] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 방법은 NCI-CTCAE version 5.0에 의해서 또는 Radiation Therapy Oncology Group(RTOG) 등급 척도에 따라서 정의된 바와 같은 등급 4, 등급 3, 등급 2 또는 등급 1의 피부 부작용의 발생을 부분적으로 또는 완전히 예방한다.

[0100] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 방법은 피부 부작용의 단계적 상승을 예방한다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 본원에 개시된 방법은 NCI-CTCAE version 5.0에 의해서 또는 Radiation Therapy Oncology Group(RTOG) 등급 척도에 따라서 정의된 바와 같은 등급 0으로부터의 등급 1, 2, 3, 또는 4까지의 피부 부작용의 단계적 상승을 예방한다.

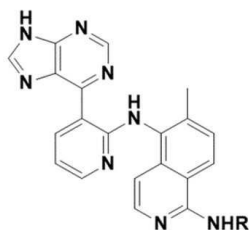
[0101] 또 다른 구체예에서, 본원에 개시된 방법은 NCI-CTCAE version 5.0에 의해서 또는 Radiation Therapy Oncology Group(RTOG) 등급 척도에 따라서 정의된 바와 같은 등급 1로부터의 등급 2, 3, 또는 4까지의 피부 부작용의 단계적 상승을 예방한다.

[0102] 또 다른 구체예에서, 본원에 개시된 방법은 NCI-CTCAE version 5.0에 의해서 또는 Radiation Therapy Oncology Group(RTOG) 등급 척도에 따라서 정의된 바와 같은 등급 2로부터의 등급 3 또는 4까지의 피부 부작용의 단계적 상승을 예방한다.

[0103] 또 다른 구체예에서, 본원에 개시된 방법은 NCI-CTCAE version 5.0에 의해서 또는 Radiation Therapy Oncology Group(RTOG) 등급 척도에 따라서 정의된 바와 같은 등급 3으로부터의 등급 4까지의 피부 부작용의 단계적 상승을 예방한다.

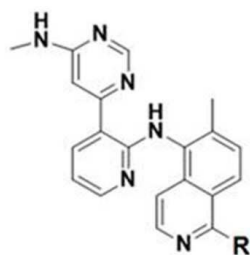
[0104] 일부 구체예에서, 방사선 피부염의 치료, 예방 또는 완화를 필요로 하는 대상체예의 국소 투여에 의한 방사선 피부염의 치료, 예방 또는 완화를 위한 치료 및/또는 예방 유효 투여량의 적어도 하나의 BRAf 억제제 또는 이들의 조합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 국소 조성물의 용도가 제공된다.

[0105] 일부 구체예에서, 상기 용도로서, 상기 조성물이 BAY43-9006(소라페닙), LGX818(엔코라페닙), PLX4032(베무라페닙), GSK2118436(다브라페닙), ARQ736, ARQ680, AZ628, C-1, C-15, C-19, C-A, CEP-32496, GDC-0879, NMS-P186, NMS-P349, NMS-P383, NMS-P396, NMS-P730, PLX3603 (R05212054), PLX4720 (디플루오로페닐-설펜아민), PF-04880594, PLX4734, RAF265, R04987655, SB590885, ZM336372, BMS908662, WYE-130600, TAK632, MLN 2480, XL281, 하기 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 하기 화학식(II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 하기 화학식(III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 이들의 조합물로부터 선택된 치료 및/또는 예방 유효 투여량의 적어도 하나의 BRAf 억제제; 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는, 용도가 제공된다:

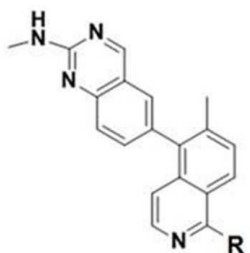


(I),

[0106]



(II),



(III),

상기 화학식(I)에서, R은 p-클로로페닐, 3-에티닐페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 2-플루오로-4-아이오도페닐, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐, 3-(1,1-디메틸에틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일, 3-(트리플루오로메톡시)페닐, 3,5-디하이드록시페닐, 페닐-3-설폰아미드 또는 3-(트리플루오로메틸)페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

상기 화학식(II)에서, R은 NHR₁이고, 여기에서, R₁은 2-플루오로-4-아이오도페닐이고;

상기 화학식(III)에서, R은 NHR₁이고, 여기에서, R₁은 3-에티닐페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 2-플루오로-4-아이오도페닐, 또는 4-클로로-3-(트리플루오로메틸) 페닐이다.

일부 구체예에서, 상기 용도로서, BRaf 억제제가 화학식(I)의 화합물이고, R이 3-(트리플루오로메톡시)페닐인, 용도가 제공된다. 일부 구체예에서, 상기 구체예 중 어느 한 구체예의 용도로서, BRaf 억제제가 BRaf의 활성을 억제하고 세포 증식을 증가시키는, 용도가 제공된다.

일부 구체예에서, 방사선 피부염의 치료, 예방 또는 완화를 필요로 하는 대상체에의 국소 투여에 의한 방사선 피부염의 치료, 예방 또는 완화를 위한 치료 및/또는 예방 유효 투여량의 적어도 하나의 BRaf 억제제 또는 이들의 조합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 본 개시내용의 국소 조성물의 용도로서, 상기 조성물이 국소 투여를 위해서 제형화되는, 용도가 제공된다.

일부 구체예에서, 상기 용도로서, 국소 조성물이 겔, 하이드로겔, 연고, 크림, 페이스트, 포말, 스프레이, 로션, 액체 또는 피부 패치의 형태인, 용도가 제공된다.

일부 구체예에서, 본 개시내용의 조성물들 중 어느 하나의 조성물의 용도로서, 조성물 내의 BRaf 억제제가 조성물의 전체 중량의 1% w/w 내지 5% w/w의 농도로 존재하는, 용도가 제공된다.

일부 구체예에서, 본 개시내용의 조성물들 중 어느 하나의 조성물의 용도로서, 조성물 내의 BRaf 억제제가 조성물의 전체 중량의 0.1% w/w 내지 10% w/w의 농도로 존재하는, 용도가 제공된다.

일부 구체예에서, 본 개시내용의 조성물들 중 어느 하나의 조성물의 용도로서, 용도가 방사선 피부염의 중증도를 감소시키거나 이의 단계적 상승을 예방하는, 용도가 제공된다.

일부 구체예에서, 본 개시내용의 조성물들 중 어느 하나의 조성물의 용도로서, 용도가 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events(NCI-CTCAE) version 5.0에 의해서 또는 Radiation Therapy Oncology Group(RTOG) 등급 척도에 따라서 정의된 바와 같은 등급 4로부터 등급 3, 2, 1, 또는 0까지 피부 부작용의 중증도를 저하시키는, 용도가 제공된다.

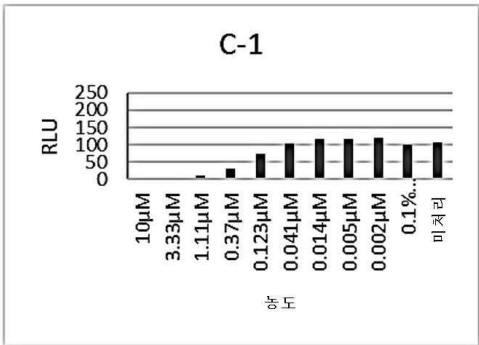
일부 구체예에서, 본 개시내용의 조성물들 중 어느 하나의 조성물의 용도로서, 용도가 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events(NCI-CTCAE) version 5.0 또는 상응하는 RTOG 등급에 의해서 정의된 바와 같은 등급 3으로부터 등급 2, 1, 또는 0까지 피부 부작용의 중증도를 저하시키는, 용

도가 제공된다.

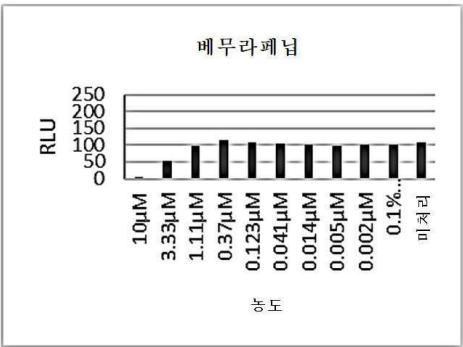
- [0120] 일부 구체예에서, 본 개시내용의 조성물들 중 어느 하나의 조성물의 용도로서, 용도가 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events(NCI-CTCAE) version 5.0 또는 상응하는 RTOG 등급에 의해서 정의된 바와 같은 등급 2로부터 등급 1 또는 0까지 피부 부작용의 중증도를 저하시키는, 용도가 제공된다.
- [0121] 일부 구체예에서, 본 개시내용의 조성물들 중 어느 하나의 조성물의 용도로서, 용도가 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events(NCI-CTCAE) version 5.0 또는 상응하는 RTOG 등급에 의해서 정의된 바와 같은 등급 1로부터 등급 0까지 피부 부작용의 중증도를 저하시키는, 용도가 제공된다.
- [0122] 일부 구체예에서, 본 개시내용의 조성물들 중 어느 하나의 조성물의 용도로서, 용도가 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events(NCI-CTCAE) version 5.0 또는 상응하는 RTOG 등급에 의해서 정의된 바와 같은 등급 0로부터 등급 1, 2, 3, 또는 4까지의 피부 부작용의 단계적 상승을 예방하는, 용도가 제공된다.
- [0123] 일부 구체예에서, 본 개시내용의 조성물들 중 어느 하나의 조성물의 용도로서, 용도가 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events(NCI-CTCAE) version 5.0 또는 상응하는 RTOG 등급에 의해서 정의된 바와 같은 등급 1로부터 등급 2, 3, 또는 4까지의 피부 부작용의 단계적 상승을 예방하는, 용도가 제공된다.
- [0124] 일부 구체예에서, 본 개시내용의 조성물들 중 어느 하나의 조성물의 용도로서, 용도가 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events(NCI-CTCAE) version 5.0 또는 상응하는 RTOG 등급에 의해서 정의된 바와 같은 등급 2로부터 등급 3 또는 4까지의 피부 부작용의 단계적 상승을 예방하는, 용도가 제공된다.
- [0125] 일부 구체예에서, 본 개시내용의 조성물들 중 어느 하나의 조성물의 용도로서, 용도가 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events(NCI-CTCAE) version 5.0 또는 상응하는 RTOG 등급에 의해서 정의된 바와 같은 등급 3으로부터 등급 4까지의 피부 부작용의 단계적 상승을 예방하는, 용도가 제공된다.
- [0126] **실시예**
- [0127] **실시예 1**
- [0128] **MIA PaCa 세포의 증식에 대한 화합물 - LUT012, LUT013, LUT014, LUT015, LUT016, LUT017, LUT-019, LUT020, C-1, 및 베무라페닙의 효과**
- [0129] 본 실시예에서는, MIA PaCa2 K-ras 세포의 증식에 대한 화합물의 효과를 연구하였다. ERK 포스포릴화를 유도하는 화합물이 또한 Mia PaCa 세포의 증식을 유도할 수 있는 것으로 예상되었다.
- [0130] 세포를 37℃, 5% CO₂에서 24 시간 동안 96 웰 플레이트 내에 5000 세포/웰로 기아 배지(starvation medium)에 씨딩(seeding)하였다. 시험 화합물을 0.002 μM 내지 10 μM의 범위의 상이한 농도로 첨가하였다. 대조군은 미처리된 세포 및 0.1% DMSO의 비히클이었다. 세포를 37℃, 5% CO₂에서 72 시간 동안 인큐베이션하였고, 이어서, ATPlite 증식 키트(Perkin-Elmer)를 사용하여 증식을 시험하였다. 각각의 결과는 6개의 웰의 평균을 나타낸다. 결과는 DMSO 대조군에 비한 과증식의 백분율로서 나타내어 진다.
- [0131] 최고의 증식을 제공한 화합물의 농도를 DMSO와 비교하였다. DMSO를 100%로서 계산하였다. 72 시간 후에, C-1에 의해서 유도된 DMSO 대조군에 비한 증식 %는 30%이었고, LUT013은 173%이었고, LUT014은 116%이었고, LUT015는 29%이었고, LUT016은 110%이었고, LUT017은 174%이었고, LUT012는 20%이었고, LUT019은 7%이었고, LUT020는 12%이었다. 베무라페닙은 DMSO에 비해서 12% 증식을 나타냈다(도 1 내지 도 6 참조).

도면

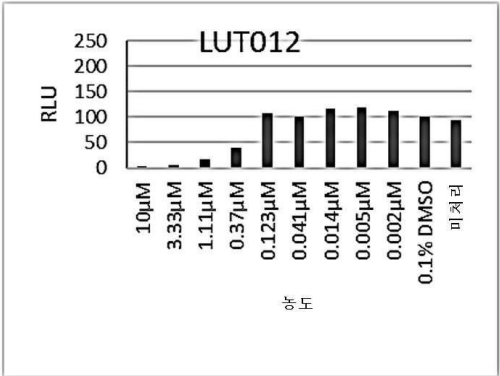
도면1



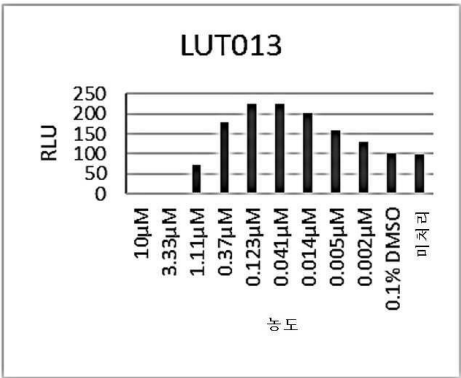
도면2



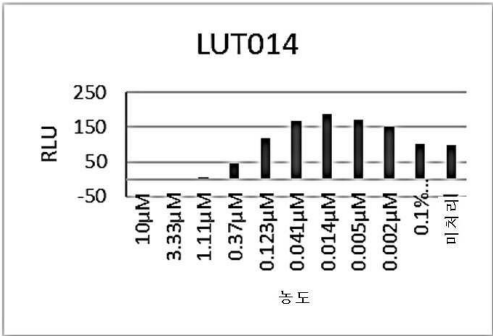
도면3



도면4



도면5



도면6

