



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년10월23일

(11) 등록번호 10-1911109

(24) 등록일자 2018년10월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**A61K 9/20** (2006.01) **A61K 31/519** (2006.01)  
**A61K 9/28** (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2013-7019029  
(22) 출원일자(국제) 2011년12월20일  
심사청구일자 2016년12월20일  
(85) 번역문제출일자 2013년07월19일  
(65) 공개번호 10-2013-0130028  
(43) 공개일자 2013년11월29일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/066021  
(87) 국제공개번호 WO 2012/088033  
국제공개일자 2012년06월28일  
(30) 우선권주장  
61/424,967 2010년12월20일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
KR1020070034581 A\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
**노파르티스 아게**  
스위스 4002 바젤  
(72) 발명자  
**드마리니, 더글라스, 제이.**  
미국 19426 펜실바니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지  
빌 로드 1250  
**러, 닉디에프, 티.**  
미국 19426 펜실바니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지  
빌 로드 1250  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
**양영준, 심미성**

전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 김강필

(54) 발명의 명칭 **신규 제약 조성물**

**(57) 요약**

N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폭시드 용매화물을 함유하는 신규 제약 조성물, 상기 조성물을 치료에 사용하는 방법 및 상기 조성물의 제조 방법이 기재되어 있다.

(72) 발명자

**엔리케스, 프란시스코**

미국 19426 펜실바니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지  
빌 로드 1250

**왕, 리홍**

미국 19426 펜실바니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지  
빌 로드 1250

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

- a) N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폭시드 용매화물인 약물을 0.5635 mg, 1.127 mg 및 2.254 mg으로부터 선택된 양으로 포함하고;
- b) 5 중량% 이하의 물을 함유하는 1종 이상의 부형제 25 중량% 내지 89 중량%를 함유하며;
- c) 비용매화 약물의 양이 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폭시드 용매화물의 양의 20%를 초과하지 않고;
- d) 약물 입자가 마이크로화된 것인 제약 정제.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 비용매화 약물의 양이 15%를 초과하지 않는 것인 제약 정제.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 비용매화 약물의 양이 10%를 초과하지 않는 것인 제약 정제.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 비용매화 약물의 양이 5%를 초과하지 않는 것인 제약 정제.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 비용매화 약물의 양이 2%를 초과하지 않는 것인 제약 정제.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 50% 이상의 약물 입자가 30 마이크로미터 이하의 입자 크기를 갖는 것인 제약 정제.

#### 청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 50% 이상의 약물 입자가 5 마이크로미터 이하의 입자 크기를 갖는 것인 제약 정제.

#### 청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 미세결정질 셀룰로스, 분말화 셀룰로스, 예비젤라틴화 전분, 전분, 락토스, 인산이칼슘, 락티톨, 만니톨, 소르비톨 및 말토덱스트린으로부터 선택된 1종 이상의 부형제 25 중량% 내지 89 중량%를 함유하고, 상기 부형제는 5 중량% 이하의 물을 함유하는 것인 제약 정제.

#### 청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 50,000개 이상의 정제를 제조하기에 적합한 규모로 제조되는 제약 정제.

#### 청구항 10

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 필름 코팅된 제약 정제.

#### 청구항 11

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 필름 코팅되고, 이때 필름 코팅은 착색제를 함유하는 것인 제약 정

제.

## 청구항 12

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 필름 코팅되고, 이때 필름 코팅은 산화철을 함유하는 착색제를 함유하는 것인 제약 정제.

## 청구항 13

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 암의 치료를 필요로 하는 인간에서 암을 치료하기 위한 제약 정제.

## 청구항 14

N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폭시드 용매화물,

5 중량% 이하의 물을 함유하는 1종 이상의 부형제, 및

추가 부형제

를 혼합하여 혼합물을 형성하는 단계; 및

상기 혼합물을 정제로 압축하는 단계

를 포함하되, 단

각각의 정제가 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폭시드 용매화물을 0.5635 mg, 1.127 mg 및 2.254 mg으로부터 선택된 양으로 함유하고;

각각의 정제가 5 중량% 이하의 물을 함유하는 1종 이상의 부형제 25 중량% 내지 89 중량%를 함유하며;

비용매화 약물의 양이 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폭시드 용매화물의 양의 20%를 초과하지 않고;

약물 입자가 마이크로화된 것인,

N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폭시드 용매화물인 약물을 0.5635 mg, 1.127 mg 및 2.254 mg으로부터 선택된 양으로 함유하는 제약 정제의 제조 방법.

## 청구항 15

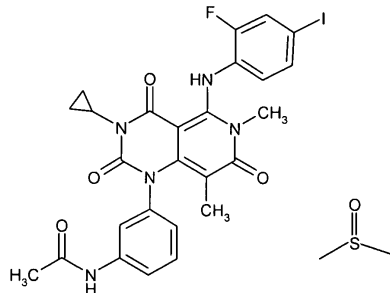
삭제

## 발명의 설명

## 기술 분야

본 발명은 하기 화학식 I로 표시되며, 이하에서 화합물 A라 하는 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폭시드 용매화물을 포함하는 고체 경구 제약 투여 형태, 적합하게는 정제, 적합하게는 캡슐제에 관한 것이다.

[0001]



(화합물 A)

## 배경 기술

비용매화 화합물로서, N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 (이하, 화합물 B)는 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물과 함께, 국제 출원 번호 PCT/JP2005/011082 (국제 출원일: 2005년 6월 10일; 국제 공개 번호: WO 2005/121142; 및 국제 공개일: 2005년 12월 22일; 그의 전문이 본원에 참고로 포함됨)를 통해, MEK 활성 억제제로서, 특히 암의 치료에서 유용한 것으로 개시 및 청구된 화합물이다. 화합물 B는 실시예 4-1의 화합물이다. 화합물 B는 국제 출원 번호 PCT/JP2005/011082에 개시된 바와 같이 제조할 수 있다. 화합물 B는 미국 특허 공보 번호 US 2006/0014768 (공개일: 2006년 1월 19일; 그의 전문이 본원에 참고로 포함됨)에 개시된 바와 같이 제조할 수 있다. 화합물 B는 실시예 4-1의 화합물이다.

적합하게는, 화합물 B는 디메틸 술폭시드 용매화물, 또는 본원에서 한정된 화합물 A의 형태이다. 적합하게는, 화합물 B는 다음으로부터 선택된 용매화물 형태이다: 수화물, 아세트산, 에탄올, 니트로메탄, 클로로벤젠, 1-펜탄올, 이소프로필 알콜, 에틸렌 글리콜 및 3-메틸-1-부탄올. 용매화물 및 염 형태는 당업자라면, 예를 들어 국제 출원 번호 PCT/JP2005/011082 또는 미국 특허 공보 번호 US 2006/0014768의 개시내용으로부터 제조할 수 있다. 화합물 A는 미국 특허 공보 번호 US 2006/0014768의 실시예 4-149에서 제조되었다.

고체 경구 제약 투여 형태는 제약 활성 화합물을 분배하기 위한 일반적이고 유용한 의약 형태이다. 정제, 캡슐제, 펠렛제, 로젠지제(lozenge) 및 분말제를 비롯한 다양한 형태가 공지되어 있다.

그러나, 상업적 규모에서의 허용되는 고체 경구 제약 투여 형태의 제제화는 간단하지 않다. 생체내 투여될 경우에, 각각의 제약 화합물은 치료 약물 수준과 관련하여 특이하게 작용한다. 추가로, 제약 활성 화합물, 특히 항신생물성 화합물은 종종 원치않는 부작용, 예컨대 독성 (예를 들어, 유전독성, 최기성) 및 원치않는 물리적 또는 심리학적 징후와 관련이 있다. 약물의 특이한 화학적 특성과 부형제의 화학적 특성이 균형을 이루는 것 이외에도, 약물은 목적하는 치료 약물 수준을 제공하기에 충분하지만 허용되지 않는 부작용 프로파일을 나타내는 양보다 적은, 또는 상기 특정 약물의 치료창 내에 있는 특정량으로 투여되어야 한다. 게다가, 제제화 및 제조 방법은 사용될 때까지 그의 온전성을 유지하는 완전한 고체 투여 형태를 제공해야 한다. 고체 투여 형태는 또한 사용 중에 목적하는 프로파일을 제공하도록 허용되는 용해 및 붕해 특성을 가져야 한다. 낮은 용해도를 갖고/거나 용매화물 형태인 제약 활성 화합물은 고급 고체 투여 형태의 제조에서 특별한 과제를 제시할 수 있다. 그러한 과제로는 생체내 투여 및 탈용매화시에, 불량한 약력학적 특성을 나타낼 수 있는 비용매화 화합물을 방출하는 불충분하고 일정하지 않은 노출이 있다.

화합물 A를 상업적 규모에서 목적하는 약력학 프로파일을 갖는 고체 경구 제약 투여 형태로 제공하는 것이 바람직할 것이다.

## 발명의 내용

본 발명은 치료 유효량의 화합물 A를 포함하는 고체 경구 제약 투여 형태, 적합하게는 정제, 적합하게는 캡슐제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 화합물 A를 포함하는 고체 경구 제약 투여 형태, 적합하게는 정제, 적합하게는 캡슐제의 제조 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 측면은 본원 및 특허청구범위에서 사용된 바와 같이 비무수성 부형제의 무수성 형태를 포함하는, 물이 실질적으로 함유되지 않은 부형제, 적합하게는 희석제 성분을 사용하여 제제화된, 화합물 A를 포함하는 고체 경구 제약 투여 형태, 적합하게는 정제, 적합하게는 캡슐제에 관한 것이다. 이러한 고체 경구 제약 투여 형태는 향상된 특성을 나타낸다. 이러한 향상된 특성은 안전하고 효과적인 치료 보장에 도움이 된다.

- [0010] 본 발명의 또 다른 측면은 치료 유효량의 화합물 A를 포함하는 제약 정제에 관한 것이고, 여기서 정제는 건조 블렌드의 압축에 의해, 적합하게는 직접 압축 또는 건식 과립화에 의해 제조된다. 이러한 제약 정제는 향상된 특성을 나타낸다. 이러한 향상된 특성은 안전하고 효과적인 치료 보장에 도움이 된다. 본 발명은 또한 화합물 A를 포함하는 제약 정제의 직접 압축 및 건식 과립화 제조 방법에 관한 것이다.
- [0011] 본 발명의 또 다른 측면은 화합물 A를 포함하는, 필름 코팅된 경구 제약 정제에 관한 것이고, 적합하게는 필름 코팅은 필름-형성 중합체 및 비히클로서의 물을 포함하고, 적합하게는 안료 또는 착색제, 적합하게는 산화철 함유 안료 또는 착색제를 함유하는 수성 필름 코팅 조성물이다. 이러한 정제는 향상된 특성을 나타낸다. 이러한 향상된 특성은 안전하고 효과적인 치료 보장에 도움이 된다.
- [0012] 본 발명의 또 다른 측면은 다음으로부터 선택된 양으로 화합물 A를 포함하는 고체 경구 제약 투여 형태, 적합하게는 정제, 적합하게는 캡슐제에 관한 것이다: 화합물 B의 중량을 기준으로 0.5, 1 및 2 mg. 이러한 고체 경구 제약 투여 형태는 향상된 특성을 나타낸다. 이러한 향상된 특성은 안전하고 효과적인 치료 보장에 도움이 된다.
- [0013] 본 발명의 또 다른 측면은 화합물 A를 함유하는 고체 경구 제약 투여 형태, 적합하게는 정제, 적합하게는 캡슐제에 관한 것이고, 여기서 화합물 A는 마이크로화된 형태이다. 이러한 고체 경구 제약 투여 형태는 향상된 특성을 나타낸다. 이러한 향상된 특성은 안전하고 효과적인 치료 보장에 도움이 된다.
- [0014] 본 발명의 또 다른 측면은 화합물 A를 함유하는 고체 경구 제약 투여 형태, 적합하게는 정제, 적합하게는 캡슐제에 관한 것이고, 여기서 50% 이상의 화합물 A 입자가 30 마이크로미터 이하의 입자 크기를 가지며, 적합하게는 50% 이상의 화합물 A 입자가 10 마이크로미터 이하의 입자 크기를 가지며, 적합하게는 50% 이상의 화합물 A 입자가 5 마이크로미터 이하의 입자 크기를 갖는다. 이러한 고체 경구 제약 투여 형태는 향상된 특성을 나타낸다. 이러한 향상된 특성은 안전하고 효과적인 치료 보장에 도움이 된다.
- [0015] 본 발명의 또 다른 측면은 화합물 A를 함유하는 고체 경구 제약 투여 형태, 적합하게는 정제, 적합하게는 캡슐제에 관한 것이고, 여기서 비용매화 화합물 (또는 본원에서 사용된 화합물 B)의 양은 약 20%를 초과하지 않고, 적합하게는 비용매화 화합물의 양은 약 15%를 초과하지 않고, 적합하게는 비용매화 화합물의 양은 약 10%를 초과하지 않고, 적합하게는 비용매화 화합물의 양은 약 5%를 초과하지 않고, 적합하게는 비용매화 화합물의 양은 약 2%를 초과하지 않는다. 이러한 고체 경구 제약 투여 형태는 향상된 특성을 나타낸다. 이러한 향상된 특성은 안전하고 효과적인 치료 보장에 도움이 된다.
- [0016] 본 발명의 또 다른 측면은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에 다음으로부터 선택된 화합물 A의 양을 함유하는 본 발명의 고체 경구 제약 투여 형태, 적합하게는 정제, 적합하게는 캡슐제를 투여하는 것을 포함하는, 인간을 비롯한 포유동물에서의 암 치료 방법에 관한 것이다: 화합물 B의 중량을 기준으로 0.5, 1 및 2 mg.
- [0017] 본 발명의 또 다른 측면은 MEK의 역제를 필요로 하는 대상체에 다음으로부터 선택된 화합물 A의 양을 함유하는 본 발명의 고체 경구 제약 투여 형태, 적합하게는 정제, 적합하게는 캡슐제를 투여하는 것을 포함하는, 인간에서의 MEK 역제 방법에 관한 것이다: 화합물 B의 중량을 기준으로 0.5, 1 및 2 mg.
- [0018] 본 발명의 고체 경구 제약 투여 형태를 추가 활성 성분과 함께 공동-투여하는 방법 또한 본 발명에 포함되고, 적합하게는 추가 활성 성분은 항신생물제이다.

### 도면의 간단한 설명

- [0019] 도 - 1 도 1은 래트 모델의 임상전 연구에서의 화합물 A의 노출 (AUC) 데이터를 도시한다.
- 도 - 2 도 2는 4개의 상이한 저장 조건에 노출된 화합물 A를 함유하는 1 mg 정제의 안정성 데이터를 도시한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0020] 화합물 A는, 특히 상업적 규모에서 상기 화합물을, 화합물 A의 치료창 내에서 적합한 고체 경구 제약 투여 형태, 적합하게는 정제, 적합하게는 캡슐제로 제제화하고자 할 때 제제화자에게 흔치않은 문제를 제기한다. 그러한 문제에는, 제제화 공정 중 수분에 노출될 경우에 화합물이 불용성 탈용매화 형태로 복귀하려는 경향, 고체 투여 형태로부터 화합물의 느린 용해, 및 화합물 A가 광에 불안정할 수 있다는 것이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

- [0021] 이러한 문제가 실현되는 것 중에, 화합물 A의 생체내 투여시에 역효과가 초래될 것이라는 점이 중요하다.
- [0022] 정제는 투여량의 정확성 증가, 편리한 투여, 저장 중의 내구성 및 안정성 증가, 제조 시간 단축, 및 저장, 포장 및 운송에서의 경제성 및 효율을 제공하는 경향이 있으므로, 상업적 규모에서 화합물 A를 정제 형태로 제공하는 것이 바람직할 것이다. 불행히도, 화합물 A의 광-불안정성은 정제 형태일 경우에 잠재적인 문제가 된다.
- [0023] 한 실시양태에서, 본 발명은 화합물 A를 함유하는 고체 경구 제약 투여 형태에 관한 것이고, 적합하게는 고체 투여 형태는 정제이고, 적합하게는 고체 투여 형태는 캡슐제이고, 적합하게는 이들 고체 투여 형태는 상업적 규모로 제조된다.
- [0024] 화합물 A가 광에 불안정할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 광-축매화 분해 산물이 잠재적으로 독성일 수 있기 때문에, 허용되지 않는 수준의 광-분해 가능성은 특히 중요하다.
- [0025] 본 발명에 이르러, 수성 착색 필름 코팅, 적합하게는 산화철 함유 착색 필름 코팅, 예를 들어 오파드리(Opadry)<sup>®</sup> 옐로우 또는 핑크로 코팅된 화합물 A 정제가 향상된 광-안정성을 나타낸다는 것이 발견되었다. 이러한 향상된 안정성은 광 노출시에 형성되는 광-축매화 분해 산물의 수준 감소를 유도한다. 이러한 향상된 안정성은 안전하고 효과적인 치료 보장에 도움이 된다.
- [0026] 한 실시양태에서, 본 발명은 수성 착색 필름 코팅으로 코팅된, 화합물 A를 함유하는 정제에 관한 것이다. 적합하게는, 이러한 정제 형태는 상업적 규모로 제조된다. 이러한 정제 형태는 안전하고 효과적인 치료 제공에 도움이 된다.
- [0027] 화합물 A가 고용량으로 투여될 경우에 독성 효과를 초래할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 화합물 A는, 화합물 B의 양을 기준으로 약 0.5 mg, 1 mg 및 2 mg으로부터 선택된 양으로 투여될 경우에, 목적하는 치료 약물 수준을 제공하기에 충분하지만 허용되지 않는 부작용 프로파일을 나타내는 양보다 적거나, 화합물 A의 치료창 내에 있다는 것이 발견되었다.
- [0028] 한 실시양태에서, 본 발명은 화합물 A를, 화합물 B의 양을 기준으로 약 0.5 mg, 1 mg 및 2 mg으로부터 선택된 양으로 함유하는 정제에 관한 것이다. 이러한 정제의 농도는 안전하고 효과적인 치료 제공에 도움이 된다.
- [0029] 화합물 A가 관리 및 제제화 중에 탈용매화될 수 있고, 그 결과 비용매화 화합물 B가 형성된다는 것이 밝혀졌다. 화합물 B는 화합물 A보다 용해도가 훨씬 낮고, 이는 제약 조성물로부터 방출될 때 그의 약력학에 불리하게 영향을 준다. 탈용매화 화합물 B의 양이 화합물 A에 비해 20%를 초과하지 않는, 적합하게는 15%를 초과하지 않는, 적합하게는 10%를 초과하지 않는, 적합하게는 5%를 초과하지 않는, 적합하게는 2%를 초과하지 않는 제약 제제, 적합하게는 정제, 적합하게는 캡슐제가 허용되는 방출/약력학 프로파일을 제공한다는 것이 밝혀졌다.
- [0030] 한 실시양태에서, 본 발명은 화합물 B를, 화합물 A 양의 약 20%, 적합하게는 약 15%, 적합하게는 약 10%, 적합하게는 약 5%, 적합하게는 약 2%를 초과하지 않는 양으로 함유하는 정제에 관한 것이다. 이러한 정제는 안전하고 효과적인 치료 제공에 도움이 된다.
- [0031] 화합물 A가 생체내 투여시에 불량한 노출 및 흡수를 나타낼 수 있다는 것이 밝혀졌다. 화합물 A가 마이크로화된, 적합하게는 50% 이상의 화합물 A 입자가 30 마이크로미터 이하인, 적합하게는 50% 이상의 화합물 A 입자가 10 마이크로미터 이하인, 적합하게는 50% 이상의 화합물 A 입자가 5 마이크로미터 이하인 제약 제제, 적합하게는 정제, 적합하게는 캡슐제가 허용되는 노출/흡수 프로파일을 제공한다는 것이 밝혀졌다.
- [0032] 한 실시양태에서, 본 발명은 화합물 A를 마이크로화된 형태로 함유하는, 적합하게는 50% 이상의 화합물 A 입자가 30 마이크로미터 이하인, 적합하게는 50% 이상의 화합물 A 입자가 10 마이크로미터 이하인, 적합하게는 50% 이상의 화합물 A 입자가 5 마이크로미터 이하인 정제에 관한 것이다. 이러한 정제는 안전하고 효과적인 치료 제공에 도움이 된다.
- [0033] 본원에서 사용된 용어 "향상된 특성" 및 그의 파생어는 본 발명의 측면을 이용한 제제, 적합하게는 고체 경구 제약 투여 형태, 적합하게는 캡슐제, 적합하게는 정제로부터의 화합물 A의 생체내 방출의 약동학 프로파일에 대하여 본 발명의 측면을 이용하지 않은 제제에 비해 다수의 장점을 의도하는 것이며, 적합하게는 제제는 상업적 규모로 제조된다. 향상된 특성의 예에는 경구 생체이용성의 증가, 물리적 및 화학적 안정성의 향상, 광-안정성의 향상, 일정한 약동학 프로파일, 약동학 프로파일의 향상 및 일정한 용해 속도가 포함된다.
- [0034] 본원에서 사용된 용어 "약물" 또는 "활성 성분" 및 이들의 파생어는, 달리 한정하지 않는 한, 화합물 A 또는 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-



2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 디메틸 술폭시드를 의미한다.

- [0035] 본원에서 사용된 용어 "화합물 B" 및 그의 파생어는 유리 화합물 또는 비염화 및 비용매화 화합물인 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐)아미노]-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드를 의미한다. 화합물 B는 또한 화합물 A의 양으로 유리 화합물 또는 비염화 및 비용매화 화합물의 양을 나타낸다.
- [0036] 본원에서 사용된 용어 "상업적 규모" 및 그의 파생어는 직접 압축 혼합물 약 20 kg 초과, 적합하게는 50 kg 초과, 적합하게는 75 kg 초과,의 배치(batch) 규모 또는 약 50,000개 이상의 고체 경구 제약 투여 형태, 적합하게는 정제, 적합하게는 캡슐제, 적합하게는 75,000개 이상의 고체 경구 제약 투여 형태, 적합하게는 정제, 적합하게는 캡슐제를 제조하기에 적합한 배치 크기의 제조를 의미한다.
- [0037] 용어 "유효량" 및 그의 파생어는, 예를 들어 연구원 또는 임상의가 얻고자 하는 조직, 기관계, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 도출할 약물 또는 활성 성분의 양을 의미한다. 추가로, 용어 "치료 유효량"은 그러한 양을 투여받지 않은 상응하는 대상체에 비해, 향상된 치료, 치유, 예방, 또는 질환, 장애 또는 부작용의 완화, 또는 질환 또는 장애의 진행 속도 감소를 초래하는 임의의 양을 의미한다. 상기 용어는 또한 그의 범주 내에 정상적인 생리 기능을 증대시키는 유효량도 포함한다.
- [0038] 본원에서 사용된 용어 "제제" 및 그의 파생어는, 달리 한정하지 않는 한, 화합물 A를 함유하는 본 발명의 고체 경구 제약 투여 형태, 적합하게는 정제, 적합하게는 캡슐제를 말한다.
- [0039] 본원에서 사용된 용어 "공동-투여"는 화합물 A를 함유하는 고체 경구 제약 투여 형태, 및 화학요법 및 방사선 치료를 비롯한 암의 치료에 유용한 것으로 공지된 추가 활성제 또는 활성제들의 동시 투여 또는 임의의 방식의 별도의 순차적인 투여를 의미한다. 본원에서 사용된 용어 추가 활성제 또는 활성제들은 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여될 경우에 유리한 특성이 공지되었거나 입증된 임의의 화합물 또는 치료제를 포함한다. 본원에서 사용된 "추가 활성제 또는 활성제들"은 추가 항신생물제 또는 항신생물제들과 상호교환하여 사용된다. 바람직하게는, 투여가 동시 투여가 아니라면, 화합물들은 서로 매우 근접한 시점에 투여된다. 추가로, 화합물이 동일한 투여 형태로 투여되는지의 여부는 중요하지 않은데, 예를 들어 한 화합물은 주사로 투여될 수 있고, 또 다른 화합물은 경구 투여될 수 있다. 적합하게는, "공동-투여"는 화합물 A를 함유하는 고체 경구 제약 투여 형태 및 추가 활성제를 함유하는 제2 제약 투여 형태로 본질적으로 이루어질 것이다. 적합하게는, "공동-투여"는 화합물 A를 함유하는 고체 경구 제약 투여 형태, 추가 활성제를 함유하는 제2 제약 투여 형태, 및 또 다른 추가 활성제를 함유하는 제3 제약 투여 형태로 본질적으로 이루어질 것이다.
- [0040] 전형적으로, 치료하는 감수성 종양에 대하여 활성을 갖는 임의의 항신생물제가 본 발명의 암의 치료에서 공동-투여될 수 있다. 이러한 작용제의 예는 문헌 [Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T. Devita and S. Hellman (editors), 6<sup>th</sup> edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers]에서 찾아볼 수 있다. 당업자라면 약물 및 관련 암의 특별한 특징을 토대로 하여 작용제의 어떤 조합이 유용할지를 판별할 수 있을 것이다. 본 발명에서 유용한 전형적인 항신생물제에는 미세소관형성 억제제, 예컨대 디테르페노이드 및 빈카 알칼로이드; 백금 배위 착물; 알킬화제, 예컨대 질소 머스타드, 옥사자포스포린, 알킬술포네이트, 니트로소우레아, 및 트리아젠; 항생제, 예컨대 안트라시클린, 악티노마이신 및 블레오마이신; 토포이소머라제 II 억제제, 예컨대 에피도도필로톡신; 대사길항제, 예컨대 퓨린 및 피리미딘 유사체 및 항-염산 화합물; 토포이소머라제 I 억제제, 예컨대 캄프토테신; 호르몬 및 호르몬 유사체; 신호 전달 경로 억제제; 비-수용체 티로신 키나제 혈관신생 억제제; 면역치료제; 아폽토시스 유발 작용제; 세포 주기 신호전달 억제제; 프로테아좀 억제제; 및 암 대사 억제제가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0041] 본 발명의 제약 투여 형태와 함께 사용되거나 그와 공동-투여되는 추가 활성제 또는 활성제들 (항신생물제)의 예에는 화학요법제가 있다.
- [0042] 미세소관형성 억제제 또는 유사분열 억제제는 세포 주기 중 M기 또는 유사분열기 동안에 종양 세포의 미세소관에 대하여 활성인 시기 특이적 작용제이다. 미세소관형성 억제제의 예에는 디테르페노이드 및 빈카 알칼로이드가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0043] 천연 기원으로부터 유래되는 디테르페노이드는 세포 주기 중 G<sub>2</sub>/M기에서 작용하는 시기 특이적 항암제이다. 디테르페노이드는 미세소관의 β-튜불린 서브유닛과 결합함으로써 상기 단백질을 안정화하는 것으로 생각된다.



그 후에, 상기 단백질의 해리가 억제되어, 유사분열이 정지되고 세포 사멸이 이어지는 것으로 보인다. 디테르페노이드의 예에는 파클리탁셀 및 그의 유사체 도세탁셀이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

[0044] 파클리탁셀 (5 $\beta$ , 20-에폭시-1,2 $\alpha$ , 4,7 $\beta$ , 10 $\beta$ , 13 $\alpha$ -헥사-히드록시탁스-11-엔-9-온 4,10-디아세테이트 2-벤조에이트 13-에스테르와 (2R,3S)-N-벤조일-3-페닐이소세린)은 태평양 주목 나무 탁서스 브레비폴리아(*Taxus brevifolia*)로부터 단리된 천연 디테르펜 산물이며, 주사액제 탁솔(TAXOL)®로서 시판되고 있다. 이는 테르펜의 탁산 계열의 구성원이다. 이는 1971년에 화학적 방법 및 X선 결정학 방법으로 그의 구조를 특징규명한 와니(Wani) 등에 의해 최초 단리되었다(문헌 [J. Am. Chem. Soc., 93:2325, 1971]). 그의 한 작용 메카니즘은 튜불린과 결합함으로써 암 세포 성장을 억제하는 파클리탁셀의 능력과 관련이 있다(문헌 [Schiff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:1561-1565 (1980)]; [Schiff et al., Nature, 277:665-667 (1979)]; [Kumar, J. Biol. Chem, 256: 10435-10441 (1981)]). 몇몇 파클리탁셀 유도체의 합성 및 항암 작용의 검토는 문헌 [D. G. I. Kingston et al., Studies in Organic Chemistry vol. 26, entitled "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) pp 219-235]을 참조한다.

[0045] 파클리탁셀은 미국에서 난치성 난소암의 치료(문헌 [Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991]; [McGuire et al., Ann. Intern. Med., 111:273, 1989]) 및 유방암의 치료(문헌 [Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797, 1991.])에서의 임상학적 용도가 승인되었다. 이는 피부 신생물(문헌 [Einzig et. al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46]) 및 두경부 암종(문헌 [Forastire et. al., Sem. Oncol., 20:56, 1990])의 치료를 위한 잠재적 후보자이다. 상기 화합물은 또한 다낭성 신장 질환(문헌 [Woo et. al., Nature, 368:750, 1994]), 폐암 및 말라리아의 치료에서도 잠재력을 보인다. 환자를 파클리탁셀로 치료하면 역치 농도 (50 nM) 이상의 투여 기간과 관련있는(문헌 [Kearns, C.M. et. al., Seminars in Oncology, 3(6) p.16-23, 1995]) 골수 억제(문헌 [multiple cell lineages, Ignoff, R.J. et. al, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998])가 초래된다.

[0046] 도세탁셀 ((2R,3S)-N-카르복시-3-페닐이소세린,N-tert-부틸 에스테르, 13-에스테르와 5 $\beta$ -20-에폭시-1,2 $\alpha$ , 4,7 $\beta$ , 10 $\beta$ , 13 $\alpha$ -헥사히드록시탁스-11-엔-9-온 4-아세테이트 2-벤조에이트 삼수화물)은 탁소티어(TAXOTERE)®라는 주사액제로 시판되고 있다. 도세탁셀은 유방암 치료를 위해 권고된다. 도세탁셀은 유럽 주목 나무의 침엽으로부터 추출된 천연 전구체인 10-데아세틸-바카틴 III를 사용하여 제조된, 파클리탁셀(해당항목 참조)의 반합성 유도체이다. 도세탁셀의 용량 제한 독성은 호중구감소이다.

[0047] 빈카 알칼로이드는 페리윙클(periwinkle) 식물로부터 유래된 시기 특이적 항신생물제이다. 빈카 알칼로이드는 튜불린에 특이적으로 결합함으로써 세포 주기 중 M기(유사분열)에 작용한다. 그 결과, 결합된 튜불린 분자는 미세소관으로 중합될 수 없다. 유사분열이 중지되어 정지되어 세포 사멸이 이어지는 것으로 생각된다. 빈카 알칼로이드의 예에는 빈블라스틴, 빈크리스틴 및 비노렐빈이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

[0048] 빈블라스틴(빈카류코블라스틴 술페이트)은 벨반(VELBAN)®이라는 주사액제로 시판되고 있다. 빈블라스틴은 다양한 고형 종양의 2차 요법으로서 권고될 수 있지만, 주로 고환암, 및 호지킨병(Hodgkin's Disease)을 비롯한 다양한 림프종; 및 림프구성 및 조직구성 림프종의 치료에 권고된다. 골수억제가 빈블라스틴의 용량 제한 부작용이다.

[0049] 빈크리스틴(빈카류코블라스틴, 22-옥소-, 술페이트)은 온코빈(ONCOVIN)®이라는 주사액제로 시판되고 있다. 빈크리스틴은 급성 백혈병의 치료를 위해 권고되며, 또한 호지킨 및 비호지킨 악성 림프종에 대한 치료 계획에서도 그 용도가 발견되었다. 탈모 및 신경학적 영향이 빈크리스틴의 가장 흔한 부작용이고, 보다 미약하긴 하지만 골수억제 및 위장 점막염 영향도 발생한다.

[0050] 비노렐빈 타르트레이트의 주사액제(나벨빈(NAVELBINE)®)로 시판되는 비노렐빈 (3',4'-디데히드로-4'-데옥시-C'-노르빈카류코블라스틴 [R-(R\*,R\*)-2,3-디히드록시부탄디오에이트 (1:2)(염)])은 반합성 빈카 알칼로이드이다. 비노렐빈은 다양한 고형 종양, 특히 비-소세포 폐암, 진행된 유방암 및 호르몬 불응성 전립선암의 치료에서 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제, 예컨대 시스플라틴과 함께 권고된다. 골수억제가 비노렐빈의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.

[0051] 백금 배위 착물은 DNA와 상호작용하는 시기 비특이적 항암제이다. 백금 착물은 종양 세포로 진입하고, 아크오화를 진행하여, DNA와 가닥내 및 가닥간 가교결합을 형성하여, 종양에 대하여 생물학적 역효과를 야기한다. 백금 배위 착물의 예에는 시스플라틴 및 카르보플라틴이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

- [0052] 시스플라틴 (시스-디아민디클로로백금)은 플라티놀(PLATINOL)®이라는 주사액제로 시판되고 있다. 시스플라틴은 전이성 고환암 및 난소암 및 진행된 방광암의 치료에 주로 권고된다. 시스플라틴의 주요 용량 제한 부작용은 신독성 (이는 수화 및 이뇨에 의해 제어될 수 있음) 및 이독성이다.
- [0053] 카르보플라틴 (백금, 디아민 [1,1-시클로부탄-디카르복실레이트(2-)-0,0'])은 파라플라틴(PARAPLATIN)®이라는 주사액제로 시판되고 있다. 카르보플라틴은 진행된 난소 암종의 1차 및 2차 치료에 주로 권고된다. 골수 억제제가 카르보플라틴의 용량 제한 독성이다.
- [0054] 알킬화제는 시기 비특이적 항암제이며, 강한 친전자체이다. 전형적으로, 알킬화제는 DNA 분자의 친핵성 잔기, 예컨대 포스페이트, 아미노, 술프히드릴, 히드록실, 카르복실 및 이미다졸 기를 통해 DNA와의 (알킬화에 의한) 공유 결합을 형성한다. 이러한 알킬화는 핵산 기능을 파괴하여 세포 사멸을 유도한다. 알킬화제의 예에는 질소 머스타드, 예컨대 시클로포스파미드, 멜팔란 및 클로람부실; 알킬 술포네이트, 예컨대 부술판; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴; 및 트리아젠, 예컨대 다카르바진이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0055] 시클로포스파미드 (2-[비스(2-클로로에틸)아미노]테트라히드로-2H-1,3,2-옥사자포스포린 2-옥시드 일수화물)는 시토크산(CYTOXAN)®이라는 주사액제 또는 정제로 시판되고 있다. 시클로포스파미드는 악성 림프종, 다발성 골수종 및 백혈병의 치료에서 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 함께 권고된다. 탈모, 구역, 구토 및 백혈구감소가 시클로포스파미드의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0056] 멜팔란 (4-[비스(2-클로로에틸)아미노]-L-페닐알라닌)은 알케란(ALKERAN)®이라는 주사액제 또는 정제로 시판되고 있다. 멜팔란은 다발성 골수종 및 난소의 비-적출성 상피 암종의 완화 치료를 위해 권고된다. 골수 억제제가 멜팔란의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0057] 클로람부실 (4-[비스(2-클로로에틸)아미노]벤젠부탄산)은 류케란(LEUKERAN)® 정제로 시판되고 있다. 클로람부실은 만성 림프성 백혈병, 및 악성 림프종, 예컨대 림프육종, 거대 여포성 림프종 및 호지킨병의 완화 치료를 위해 권고된다. 골수 억제제가 클로람부실의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0058] 부술판 (1,4-부탄디올 디메탄술포네이트)은 밀레란(MYLERAN)® 정제로 시판되고 있다. 부술판은 만성 골수성 백혈병의 완화 치료를 위해 권고된다. 골수 억제제가 부술판의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0059] 카르무스틴 (1,3-[비스(2-클로로에틸)-1-니트로소우레아]은 BiCNU®라는 동결건조물의 단일 바이알로 시판되고 있다. 카르무스틴은 단일 작용제로서 또는 다른 작용제와 함께 뇌종양, 다발성 골수종, 호지킨병 및 비-호지킨 림프종의 완화 치료를 위해 권고된다. 지연된 골수억제가 카르무스틴의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0060] 다카르바진 (5-(3,3-디메틸-1-트리아제노)-이미다졸-4-카르복사미드)은 DTIC-Dome®이라는 물질의 단일 바이알로 시판되고 있다. 다카르바진은 전이성 악성 흑색종의 치료를 위해, 또한 호지킨병의 2차 치료를 위해 다른 작용제와 함께 권고된다. 구역, 구토 및 식욕부진이 다카르바진의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0061] 항생 항신생물제는 DNA와 결합하거나 그에 삽입되는 시기 비특이적 작용제이다. 전형적으로, 이러한 작용은 안정한 DNA 복합체 또는 가닥 분리를 야기하며, 이는 핵산의 정상 기능을 파괴하여 세포 사멸을 유도한다. 항생 항신생물제의 예에는 악티노마이신, 예컨대 닥티노마이신, 안트로시클린, 예를 들어 다우노루비신 및 독소루비신; 및 블레오마이신이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0062] 닥티노마이신 (악티노마이신 D라고도 함)은 코스메겐(COSMEGEN)®이라는 주사제 형태로 시판되고 있다. 닥티노마이신은 윌름 종양(Wilm's tumor) 및 횡문근육종의 치료를 위해 권고된다. 구역, 구토 및 식욕부진이 닥티노마이신의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0063] 다우노루비신 ((8S, 10S)-10-[(3-아미노-2,3,6-트리데옥시- $\alpha$ -L-리코-헥소피라노실)옥시]-7,8,9,10-테트라히드로-6,8,11-트리히드록시-1-메톡시-5,12 나프타센디온 히드로클로라이드)은 다우녹숨(DAUNOXOME)®이라는 리포솜 주사제 형태로 또는 세루비딘(CERUBIDINE)®이라는 주사제로 시판되고 있다. 다우노루비신은 급성 비-림프구성 백혈병 및 진행된 HIV 관련 카포시 육종의 치료에서의 관해 유도를 위해 권고된다. 골수억제가 다우노루비신의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0064] 독소루비신 ((8S, 10S)-10-[(3-아미노-2,3,6-트리데옥시- $\alpha$ -L-리코-헥소피라노실)옥시]-8-글리콜로일, 7,8,9,10-테트라히드로-6,8,11-트리히드록시-1-메톡시-5,12 나프타센디온 히드로클로라이드)은 루벡스(RUBEX)® 또는 아드리아마이신(ADRIAMYCIN) RDF®라는 주사제 형태로 시판되고 있다. 독소루비신은 급성 림프모구성 백혈병 및 급성 골수모구성 백혈병의 치료를 위해 주로 권고되나, 몇몇 고형 종양 및 림프종의 치료에서도 유용한

성분이다. 골수억제가 독소루비신의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.

- [0065] 블레오마이신 (스트렙토마이세스 베르티실루스(*Streptomyces verticillus*) 균주로부터 단리된 세포독성 글리코 펩티드 항생제의 혼합물)은 블레녹산(BLENOXANE)®으로 시판되고 있다. 블레오마이신은 단일 작용제로서 또는 다른 작용제와 함께 편평 세포 암종, 림프종 및 고환 암종의 완화 치료를 위해 권고된다. 폐 및 피부 독성이 블레오마이신의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0066] 토포이소머라제 II 억제제에는 에피도도필로톡신이 포함되나, 이로 제한되지는 않는다.
- [0067] 에피도도필로톡신은 자귀나무 식물로부터 유래된 시기 특이적 항신생물제이다. 에피도도필로톡신은 전형적으로 토포이소머라제 II 및 DNA와 3원 복합체를 형성하여 DNA 가닥을 분리시킴으로써 세포 주기 중 S 및 G<sub>2</sub> 기에 있는 세포에 영향을 준다. 가닥 분리물이 축적되고, 세포 사멸이 이어진다. 에피도도필로톡신의 예에는 에토포시드 및 테니포시드가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0068] 에토포시드 (4'-데메틸-에피도도필로톡신 9[4,6-O-(R)-에틸리덴-β-D-글루코피라노시드])는 베페시드(VePESID)®라는 주사액제 또는 캡슐제로 시판되며, 통상적으로 VP-16으로도 공지되어 있다. 에토포시드는 고환암 및 비-소세포 폐암의 치료에서 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 함께 권고된다. 골수억제가 에토포시드의 가장 흔한 부작용이다. 백혈구감소의 발생이 저혈소판증보다 더 심한 경향이 있다.
- [0069] 테니포시드 (4'-데메틸-에피도도필로톡신 9[4,6-O-(R)-테닐리덴-β-D-글루코피라노시드])는 부몬(VUMON)®이라는 주사액제로 시판되며, 통상적으로 VM-26으로도 공지되어 있다. 테니포시드는 소아 급성 백혈병의 치료에서 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 함께 권고된다. 골수억제가 테니포시드의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다. 테니포시드는 백혈구감소 및 저혈소판증을 둘다 유도할 수 있다.
- [0070] 대사길항성 항신생물제는 DNA 합성을 억제하거나, 퓨린 또는 피리미딘 염기 합성을 억제하고 이로써 DNA 합성을 제한함으로써 세포 주기 중 S기 (DNA 합성)에 작용하는 시기 특이적 항신생물제이다. 그 결과, S기가 진행되지 않고, 세포 사멸이 이어진다. 대사길항성 항신생물제의 예에는 플루오로우라실, 메토티렉세이트, 시타라빈, 머캅토피린, 티오구아닌 및 겐시타빈이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0071] 5-플루오로우라실 (5-플루오로-2,4-(1H,3H) 피리미딘디온)은 플루오로우라실로서 시판되고 있다. 5-플루오로우라실의 투여는 티미딜레이트 합성 억제를 유도하며, 이는 또한 RNA 및 DNA 둘다로 혼입된다. 그 결과는 전형적으로 세포 사멸이다. 5-플루오로우라실은 유방, 결장, 직장, 위 및 췌장 암종의 치료에서 단독 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 함께 권고된다. 골수억제 및 점막염이 5-플루오로우라실의 용량 제한 부작용이다. 다른 플루오로피리미딘 유사체에는 5-플루오로 데옥시우리딘 (플록스우리딘) 및 5-플루오로데옥시우리딘 모노포스페이트가 포함된다.
- [0072] 시타라빈 (4-아미노-1-β-D-아라비노푸라노실-2(1H)-피리미딘)은 시토사르-유(CYTOSAR-U)®로 시판되며, 통상적으로 Ara-C로 공지되어 있다. 시타라빈은 성장중인 DNA 채로 시타라빈이 말단 혼입되어 DNA 채 연장을 억제함으로써 S기에서 세포 시기 특이성을 나타낸다고 생각된다. 시타라빈은 급성 백혈병의 치료에서 단독 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 함께 권고된다. 다른 시티딘 유사체에는 5-아자시티딘 및 2',2'-디플루오로데옥시시티딘 (겐시타빈)이 포함된다. 시타라빈은 백혈구감소, 저혈소판증 및 점막염을 유도한다.
- [0073] 머캅토피린 (1,7-디히드로-6H-퓨린-6-티온 일수화물)은 퓨린톨(PURINETHOL)®로 시판되고 있다. 머캅토피린은 아직 특정되지 않은 메카니즘에 의해 DNA 합성을 억제함으로써 S기에서 세포 시기 특이성을 나타낸다. 머캅토피린은 급성 백혈병의 치료에서 단독 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 함께 권고된다. 골수억제 및 위장 점막염이 고용량 머캅토피린의 예상 부작용이다. 유용한 머캅토피린 유사체는 아자티오프린이다.
- [0074] 티오구아닌 (2-아미노-1,7-디히드로-6H-퓨린-6-티온)은 타블로이드(TABLOID)®로 시판되고 있다. 티오구아닌은 아직 특정되지 않은 메카니즘에 의해 DNA 합성을 억제함으로써 S기에서 세포 시기 특이성을 나타낸다. 티오구아닌은 급성 백혈병의 치료에서 단독 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 함께 권고된다. 백혈구감소, 저혈소판증 및 빈혈을 비롯한 골수억제가 티오구아닌 투여의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다. 그러나, 위장 부작용이 발생하여, 용량을 제한할 수 있다. 다른 퓨린 유사체에는 펜토스타틴, 에리쓰로히드록시노닐아데닌, 플루다라빈 포스페이트 및 클라드리빈이 포함된다.
- [0075] 겐시타빈 (2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘 모노히드로클로라이드 (β-이성질체))은 겐자르(GEMZAR)®로 시판되고 있다. 겐시타빈은 G1/S 경계를 통한 세포 진행을 차단함으로써 S기에서 세포 시기 특이성을 나타낸다. 겐시타빈은 국소 진행된 비-소세포 폐암의 치료에서 시스플라틴과 함께, 또한 국소 진행된 췌장암의 치료에서

단독으로 권고된다. 백혈구감소, 저혈소판증 및 빈혈을 비롯한 골수억제가 겐시타빈 투여의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.

[0076] 메토티렉세이트 (N-[4[(2,4-디아미노-6-프테리디닐)메틸]메틸아미노] 벤조일]-L-글루탐산)는 메토티렉세이트 나트륨으로 시판되고 있다. 메토티렉세이트는 퓨린 뉴클레오티드 및 티미딜레이트의 합성에 요구되는 디히드로엽산 환원효소의 억제제를 통해 DNA 합성, 복구 및/또는 복제를 억제함으로써 S기에서 세포 시기 특이적으로 효과를 나타낸다. 메토티렉세이트는 용모막암종, 수막 백혈병, 비-호지킨 림프종, 및 유방, 두부, 경부, 난소 및 방광 암종의 치료에서 단독 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 함께 권고된다. 골수억제 (백혈구감소, 저혈소판증 및 빈혈) 및 점막염이 메토티렉세이트 투여의 예상 부작용이다.

[0077] 캄프토테신 및 캄프토테신 유도체를 비롯한 캄프토테신류는 토포이소머라제 I 억제제로서 이용가능하거나 개발 중에 있다. 캄프토테신류 세포독성 활성은 그의 토포이소머라제 I 억제 활성과 관련있는 것으로 생각된다. 캄프토테신의 예에는 이리노테칸, 토포테칸, 및 하기에 기재된 7-(4-메틸피페라지노-메틸렌)-10,11-에틸렌디옥시-20-캄프토테신의 다양한 광학 형태가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

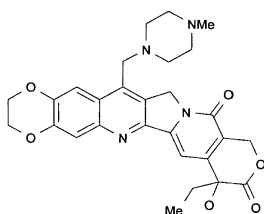
[0078] 이리노테칸 HCl ((4S)-4,11-디에틸-4-히드록시-9-[(4-피페리디노피페리디노) 카르보닐옥시]-1H-피라노[3',4',6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H,12H)-디온 히드로클로라이드)은 주사액제 캄프토사르(CAMPTOSAR)®로 시판되고 있다.

[0079] 이리노테칸은 그의 활성 대사산물 SN-38과 함께 토포이소머라제 I - DNA 복합체에 결합하는 캄프토테신 유도체이다. 세포독성은 토포이소머라제 I:DNA:이리노테칸 또는 SN-38 3원 복합체와 복제 효소의 상호작용으로 유발되는 복구불가능한 이중 가닥 분열의 결과로 발생하는 것으로 생각된다. 이리노테칸은 결장 또는 직장의 전이성 암의 치료를 위해 권고된다. 이리노테칸 HCl의 용량 제한 부작용은 호중구감소를 비롯한 골수억제 및 설사를 비롯한 GI 영향이다.

[0080] 토포테칸 HCl ((S)-10-[(디메틸아미노)메틸]-4-에틸-4,9-디히드록시-1H-피라노[3',4',6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14-(4H,12H)-디온 모노히드로클로라이드)은 주사액제 히캄틴(HYCANTIN)®으로 시판되고 있다. 토포테칸은 토포이소머라제 I - DNA 복합체에 결합하여 DNA 분자의 비틀림 변형(torsional strain)에 대한 반응으로 토포이소머라제 I에 의해 유발된 단일 가닥 분리물의 재연결을 막는 캄프토테신 유도체이다. 토포테칸은 난소의 전이성 암종 및 소세포 폐암의 2차 치료를 위해 권고된다. 토포테칸 HCl의 용량 제한 부작용은 골수억제, 주로는 호중구감소이다.

[0081] 화학명 "7-(4-메틸피페라지노-메틸렌)-10,11-에틸렌디옥시-20(R,S)-캄프토테신" (라세미 혼합물) 또는 "7-(4-메틸피페라지노-메틸렌)-10,11-에틸렌디옥시-20(R)-캄프토테신" (R 거울상이성질체) 또는 "7-(4-메틸피페라지노-메틸렌)-10,11-에틸렌디옥시-20(S)-캄프토테신" (S 거울상이성질체)으로 공지된 하기 화학식 A의 캄프토테신 유도체 (라세미 혼합물 (R,S) 형태 뿐만 아니라, R 및 S 거울상이성질체 포함)도 또한 관심의 대상이다.

[0082] <화학식 A>



[0083]

[0084] 상기 화합물 뿐만 아니라, 관련 화합물이 그의 제조 방법과 함께 미국 특허 번호 6,063,923; 5,342,947; 5,559,235; 5,491,237 및 1997년 11월 24일에 출원되어 계류 중인 미국 특허 출원 번호 08/977,217에 개시되어 있다.

[0085] 호르몬 및 호르몬 유사체는 호르몬(들)과 암의 성장 및/또는 성장 정지 사이에 관계가 있는 암의 치료에 유용한 화합물이다. 암 치료에 유용한 호르몬 및 호르몬 유사체의 예에는 소아 급성 백혈병 및 악성 림프종의 치료에 유용한 아드레노코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니손 및 프레드니솔론; 에스트로겐 수용체를 함유하는 부신 피질 암종 및 호르몬 의존성 유방 암종의 치료에 유용한 아미노글루테티미드 및 다른 아로마타제 억제제, 예컨대 아나스트로졸, 레트라졸, 보라졸 및 엑세메스탄; 호르몬 의존성 유방암 및 자궁내막 암종의 치료에 유용한 프로그에스트린, 예컨대 메게스트롤 아세테이트; 전립선 암종 및 양성 전립선 비대증의 치료에 유용한



에스트로겐, 안드로겐 및 항-안드로겐, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 시프로테론 아세테이트 및 5 $\alpha$ -환원효소, 예컨대 피나스테라이드 및 두타스테라이드; 호르몬 의존성 유방 암종 및 기타 감수성 암의 치료에 유용한 항-에스트로겐, 예컨대 타목시펜, 토레미펜, 랄록시펜, 드롤록시펜, 요오독시펜 뿐만 아니라, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (SERM), 예컨대 미국 특허 번호 5,681,835, 5,877,219 및 6,207,716에 개시된 것들; 및 전립선 암종의 치료를 위한 황체형성 호르몬 (LH) 및/또는 여포 자극 호르몬 (FSH)의 방출을 자극하는 성선자극호르몬-방출 호르몬 (GnRH) 및 그의 유사체, 예를 들어 LHRH 효능제 및 길항제, 예컨대 고세렐린 아세테이트 및 루프롤라이드가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

[0086] 신호 전달 경로 억제제는 세포내 변화를 일으키는 화학적 과정을 차단하거나 억제하는 억제제이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 상기 변화는 세포 증식 또는 분화이다. 본 발명에서 유용한 신호 전달 억제제에는 수용체 티로신 키나제, 비-수용체 티로신 키나제, SH2/SH3 도메인 차단제, 세린/트레오닌 키나제, 포스포티딜 이노시톨-3 키나제, 미오-이노시톨 신호전달 및 Ras 암유전자의 억제제가 포함된다.

[0087] 다수의 단백질 티로신 키나제가 세포 성장 조절에 연관된 다양한 단백질에서의 특정 티로실 잔기의 인산화를 촉매화한다. 그러한 단백질 티로신 키나제는 넓게는 수용체 또는 비-수용체 키나제로서 분류될 수 있다.

[0088] 수용체 티로신 키나제는 세포의 리간드 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 티로신 키나제 도메인을 갖는 막횡단 단백질이다. 수용체 티로신 키나제는 세포 성장의 조절에 연관되며, 일반적으로 성장 인자 수용체라 명명된다. 이들 키나제 중 다수의 부적절한 또는 제어되지 않는 활성화, 즉 이상 키나제 성장 인자 수용체 활성화 (예를 들어, 과발현 또는 돌연변이에 의한)은 제어되지 않는 세포 성장을 초래하는 것으로 나타났다. 따라서, 이러한 키나제의 이상 활성화는 악성 조직 성장과 연관되었다. 결론적으로, 이러한 키나제의 억제제는 암 치료 방법을 제공할 수 있었다. 성장 인자 수용체에는, 예를 들어 상피 성장 인자 수용체 (EGFr), 혈소판 유래 성장 인자 수용체 (PDGFr), erbB2, erbB4, 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFr), 면역글로불린-유사 및 상피 성장 인자 상동성 도메인이 있는 티로신 키나제 (TIE-2), 인슐린 성장 인자-I (IGFI) 수용체, 포식세포 집락 자극 인자 (cfms), BTK, ckit, cmet, 섬유모세포 성장 인자 (FGF) 수용체, Trk 수용체 (TrkA, TrkB 및 TrkC), 에프린 (eph) 수용체 및 RET 원발암유전자가 포함된다. 다수의 성장 수용체 억제제가 개발 중에 있고, 여기에는 리간드 길항제, 항체, 티로신 키나제 억제제 및 안티-센스 올리고뉴클레오타이드가 포함된다. 성장 인자 수용체 및 성장 인자 수용체 기능 억제제는, 예를 들어 문헌 [Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818]; [Shawver et al DDT Vol 2, No. 2 February 1997]; 및 [Lofts, F. J. et al, "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, London]에 개시되어 있다.

[0089] 성장 인자 수용체 키나제가 아닌 티로신 키나제는 비-수용체 티로신 키나제라고 명명된다. 항암 약물의 표적 또는 잠재적 표적인, 본 발명에서 사용하기 위한 비-수용체 티로신 키나제에는 cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (국소 부착 키나제), 브루톤스(Brutons) 티로신 키나제 및 Bcr-Abl이 포함된다. 이러한 비-수용체 키나제 및 비-수용체 티로신 키나제 기능 억제제는 문헌 [Sinh, S. and Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465-80]; 및 [Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404]에 개시되어 있다.

[0090] SH2/SH3 도메인 차단제는, PI3-K p85 서브유닛, Src 계열 키나제, 어댑터 분자 (Shc, Crk, Nck, Grb2) 및 Ras-GAP를 비롯한 다양한 효소 또는 어댑터 단백질에서의 SH2 또는 SH3 도메인 결합을 파괴하는 작용제이다. 항암 약물의 표적으로서의 SH2/SH3 도메인은 문헌 [Smithgall, T.E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32]에 논의되어 있다.

[0091] 세린/트레오닌 키나제의 억제제에는 Raf 키나제 (rafk), 미토젠 또는 세포의 조절 키나제 (MEK) 및 세포의 조절 키나제 (ERK)의 차단제를 포함하는 MAP 키나제 캐스케이드 차단제; 및 PKC (알파, 베타, 감마, 입실론, 뮤, 람다, 요타, 제타), I $\kappa$ B 키나제 계열 (IKKa, IKKb), PKB 계열 키나제, akt 키나제 계열 구성원, PDK1 및 TGF 베타 수용체 키나제의 차단제를 비롯한 단백질 키나제 C 계열 구성원 차단제가 포함된다. 이러한 세린/트레오닌 키나제 및 그의 억제제는 문헌 [Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803]; [Brodth, P, Samani, A., and Navab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60. 1101-1107]; [Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) Cancer Surveys. 27:41-64]; [Philip, P.A., and Harris, A.L. (1995), Cancer Treatment and Research. 78: 3-27]; [Lackey, K. et al Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000, 223-226]; 미국 특허 번호 6,268,391; 문헌 [Pearce, L.R et al. Nature Reviews Molecular Cell Biology (2010) 11, 9-22.]; 및 [Martinez-Iacaci, L., et al, Int. J. Cancer

(2000), 88(1), 44-52]에 개시되어 있다.

- [0092] 적합하게는, 본 발명의 제약 활성 화합물이 B-Raf 억제제와 함께 사용된다. 국제 출원 번호 PCT/US2009/042682 (국제 출원일: 2009년 5월 4일; 그 전문이 본원에 참고로 포함됨)에 개시 및 청구된 N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 적합하다. N-{3-[5-(2-아미노-4-피리미디닐)-2-(1,1-디메틸에틸)-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드는 국제 출원 번호 PCT/US2009/042682에 개시된 바와 같이 제조할 수 있다.
- [0093] 적합하게는, 본 발명의 제약 활성 화합물이 Akt 억제제와 함께 사용된다. 국제 출원 번호 PCT/US2008/053269 (국제 출원일: 2008년 2월 7일; 국제 공개 번호: WO 2008/098104; 및 국제 공개일: 2008년 8월 14일; 그 전문이 본원에 참고로 포함됨)에 개시 및 청구된 N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복사미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 적합하다. N-((1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복사미드는 국제 출원 번호 PCT/US2008/053269의 실시예 224의 화합물이며, 상기 출원에 개시된 바와 같이 제조할 수 있다.
- [0094] 적합하게는, 본 발명의 제약 활성 화합물이 Akt 억제제와 함께 사용된다. 국제 출원 번호 PCT/US2008/053269 (국제 출원일: 2008년 2월 7일; 국제 공개 번호: WO 2008/098104; 및 국제 공개일: 2008년 8월 14일; 그 전문이 본원에 참고로 포함됨)에 개시 및 청구된 N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 적합하다. N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드는 국제 출원 번호 PCT/US2008/053269의 실시예 96의 화합물이며, 상기 출원에 개시된 바와 같이 제조할 수 있다. 적합하게는, N-((1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸)-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복사미드는 히드로클로라이드 염 형태이다. 상기 염 형태는 당업자라면 국제 출원 번호 PCT/US2010/022323 (국제 출원일: 2010년 1월 28일)의 개시내용으로부터 제조할 수 있다.
- [0095] PI3-키나제, ATM, DNA-PK 및 Ku의 차단제를 비롯한 포스포티딜이노시톨-3 키나제 계열 구성원의 억제제도 또한 본 발명에서 유용할 수 있다. 이러한 키나제는 문헌 [Abraham, R.T. (1996), Current Opinion in Immunology. 8 (3) 412-8]; [Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), Oncogene 17 (25) 3301-3308]; [Jackson, S.P. (1997), International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 29 (7):935-8]; 및 [Zhong, H. et al, Cancer res, (2000) 60(6), 1541-1545]에 논의되어 있다.
- [0096] 포스포리파제 C 차단제 및 미오이노시톨 유사체와 같은 미오-이노시톨 신호전달 억제제도 또한 본 발명의 관심 대상이다. 이러한 신호 억제제는 문헌 [Powis, G., and Kozikowski A., (1994) New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed., Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, London]에 개시되어 있다.
- [0097] 또 다른 군의 신호 전달 경로 억제제는 Ras 암유전자 억제제이다. 이러한 억제제에는 파르네실트랜스퍼라제, 제라닐-제라닐 트랜스퍼라제 및 CAAX 프로테아제의 억제제 뿐만 아니라, 안티-센스 올리고뉴클레오타이드, 리보자임 및 면역억제제가 포함된다. 상기 억제제는 야생형 돌연변이 ras를 함유하는 세포에서 ras 활성화를 차단함으로써 항증식제로서 작용하는 것으로 나타났다. Ras 암유전자 억제는 문헌 [Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), Journal of Biomedical Science. 7(4) 292-8]; [Ashby, M.N. (1998), Current Opinion in Lipidology. 9 (2) 99-102]; 및 [BioChim. Biophys. Acta, (1989) 1423(3):19-30]에 논의되어 있다.
- [0098] 상기에 언급한 바와 같이, 수용체 키나제 리간드 결합에 대한 항체 길항제 또한 신호 전달 억제제로서 작용할 수 있다. 상기 군의 신호 전달 경로 억제제는 수용체 티로신 키나제의 세포의 리간드 결합 도메인에 대한 인간화된 항체의 사용을 포함한다. 예를 들어, 임클론(Imclone) C225 EGFR 특이적 항체 (문헌 [Green, M.C. et al, Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors, Cancer Treat. Rev., (2000), 26(4), 269-286] 참조); 헤르셉틴(Herceptin)® erbB2 항체 (문헌 [Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, Breast cancer Res., 2000, 2(3), 176-183] 참조); 및 2CB VEGFR2 특이적 항체 (문헌 [Brekken, R.A. et al, Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice, Cancer Res. (2000) 60, 5117-5124] 참조)가 있다.
- [0099] 비-수용체 키나제 혈관신생 억제제도 또한 본 발명에서 유용할 수 있다. 혈관신생 관련 VEGFR 및 TIE2의 억제



제는 신호 전달 억제제와 관련하여 상기에서 논의되었다 (두 수용체 모두 수용체 티로신 키나제임). erbB2 및 EGFR 억제제가 혈관신생, 주로는 VEGF 발현을 억제하는 것으로 나타났기 때문에, 혈관신생은 일반적으로 erbB2/EGFR 신호전달과 연관된다. 따라서, 비-수용체 티로신 키나제 억제제는 본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있다. 예를 들어, VEGFR (수용체 티로신 키나제)을 인식하지 않으나 리간드에 결합하는 항-VEGF 항체; 혈관신생을 억제할 인테그린의 소분자 억제제 (알파<sub>v</sub> 베타<sub>3</sub>); 엔도스타틴 및 안지오스타틴 (비-RTK) 또한 기재된 화합물과 함께 유용함이 입증될 수 있다 (문헌 [Bruns CJ et al (2000), Cancer Res., 60: 2926-2935]; [Schreiber AB, Winkler ME, and Derynck R. (1986), Science, 232: 1250-1253]; [Yen L et al. (2000), Oncogene 19: 3460-3469] 참조).

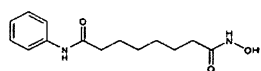
[0100] 면역요법 치료계획에 사용되는 작용제도 또한 화학식 I의 화합물과 함께 유용할 수 있다. 면역 반응을 발생시키는 수많은 면역학적 전략이 존재한다. 이들 전략은 일반적으로 종양 백신화의 영역에 속한다. 상기 면역학적 접근법의 효능은 소분자 억제제를 사용하는 신호전달 경로의 조합된 억제를 통해 크게 증대될 수 있다. erbB2/EGFR에 대한 면역학적/종양 백신 접근법의 논의는 문헌 [Reilly RT et al. (2000), Cancer Res. 60: 3569-3576]; 및 [Chen Y, Hu D, Eling DJ, Robbins J, and Kipps TJ. (1998), Cancer Res. 58: 1965-1971]에서 발견된다.

[0101] 아포토시스 유발 치료계획에 사용되는 작용제 (예를 들어, bcl-2 안티센스 올리고뉴클레오타이드)도 또한 본 발명의 조합에 사용될 수 있다. Bcl-2 계열 단백질의 구성원은 아포토시스를 차단한다. 그러므로, bcl-2의 상향조절은 화학내성과 연관되었다. 상피 성장 인자 (EGF)가 bcl-2 계열의 항-아포토시스 구성원 (즉, mcl-1)을 자극한다는 것이 연구를 통해 확인되었다. 그러므로, 종양에서 bcl-2의 발현을 하향조절하도록 고안된 전략은 임상학적 이점이 입증되어, 현재 II기/III기 시험 중에 있다 (즉, 젠타(Genta)의 G3139 bcl-2 안티센스 올리고뉴클레오타이드). bcl-2에 대한 안티센스 올리고뉴클레오타이드 전략을 이용하는 이러한 아포토시스 유발 전략은 문헌 [Water JS et al. (2000), J. Clin. Oncol. 18: 1812-1823]; 및 [Kitada S et al. (1994), Antisense Res. Dev. 4: 71-79]에 논의되어 있다.

[0102] 세포 주기 신호전달 억제제는 세포 주기의 제어에 관여하는 분자를 억제한다. 시클린 의존성 키나제 (CDK)라 불리는 단백질 키나제 계열 및 그의 시클린이라고 명명되는 단백질 계열과의 상호작용은 진핵 세포 주기의 진행을 제어한다. 상이한 시클린/CDK 복합체의 공조된 활성화 및 불활성화는 세포 주기의 정상적인 진행에 필수적이다. 다수의 세포 주기 신호전달 억제제가 개발 중에 있다. 예를 들어, CDK2, CDK4 및 CDK6를 비롯한 시클린 의존성 키나제의 예 및 이들의 억제제는, 예를 들어 문헌 [Rosania et al, Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(2):215-230]에 개시되어 있다. 추가로, p21WAF1/CIP1이 시클린-의존성 키나제 (Cdk)의 효과적이고 보편적인 억제제로서 개시되었다 (문헌 [Ball et al., Progress in Cell Cycle Res., 3: 125 (1997)]). p21WAF1/CIP1 발현을 유도하는 것으로 공지된 화합물은 세포 증식의 억제와 연관있으며 종양 억제 활성을 갖는 것으로 보이고 (문헌 [Richon et al., Proc. Nat Acad. Sci. U.S.A. 97(18): 10014-10019 (2000)]), 이들은 세포 주기 신호전달 억제제로서 포함된다. 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제는 p21WAF1/CIP1의 전사 활성화와 연관있는 것으로 보이고 (문헌 [Vigushin et al., Anticancer Drugs, 13(1): 1-13 (Jan 2002)]), 본원에서 사용하기에 적합한 세포 주기 신호전달 억제제이다.

[0103] 이러한 HDAC 억제제의 예에는 하기가 포함된다.

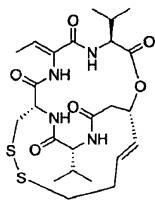
[0104] 1. 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 보리노스타트 (문헌 [Marks et al., Nature Biotechnology 25, 84 to 90 (2007)]; [Stenger, Community Oncology 4, 384-386 (2007)]). 보리노스타트는 하기 화학 구조식 및 화학명을 갖는다.



[0105]

[0106] N-히드록시-N'-페닐-옥탄디아미드

[0107] 2. 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 로미넵신 (문헌 [Vinodhkumar et al., Biomedicine & Pharmacotherapy 62 (2008) 85-93]). 로미넵신은 하기 화학 구조식 및 화학명을 갖는다.



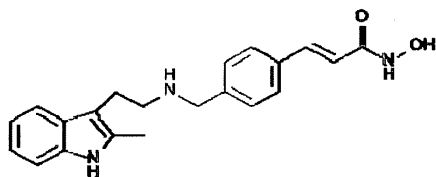
[0108]

[0109]

(1S,4S,7Z,10S,16E,21R)-7-에틸리덴-4,21-디(프로판-2-일)-2-옥사-12,13-디티아-5,8,20,23-테트라자비스클로  
[8.7.6]트리코스-16-엔-3.6.9.19,22-펜톤

[0110]

3. 그의 제약상 허용되는 업을 포함하는 파노비노스타트 (문헌 [Drugs of the Future 32(4): 315-322 (2007)]). 파노비노스타트는 하기 화학 구조식 및 화학명을 갖는다.

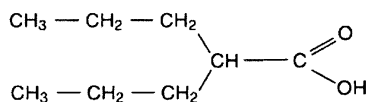
 $[0111]$ 

[0112]

(2E)-N-히드록시-3-[4-( {[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노}메틸)페닐]아크릴아미드

[0113]

4. 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 발프로산 (문헌 [Gottlicher, et al., EMBO J. 20(24): 6969-6978 (2001)]). 발프로산은 하기 화학 구조식 및 화학명을 갖는다.



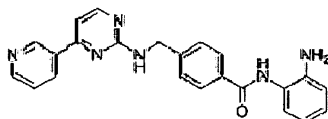
[0114]

[0115]

2-프로필펜탄산

[0116]

5. 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 모세티노스타트 (MGCD0103) (문헌 [Balasubramanian et al., Cancer Letters 280: 211-221 (2009)]). 모세티노스타트는 하기 화학 구조식 및 화학명을 갖는다.



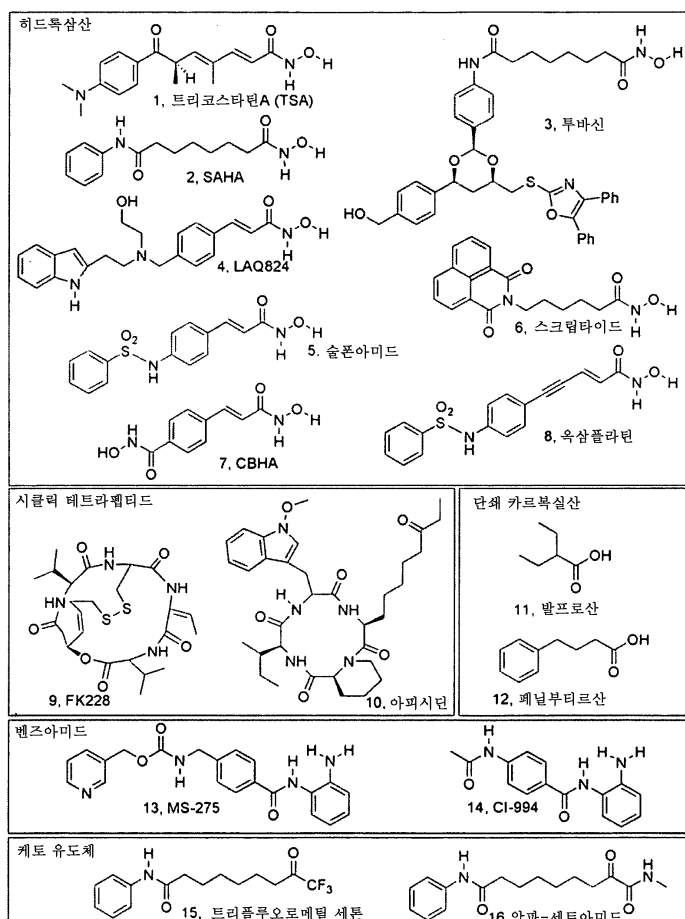
[0117]

[0118]

N-(2-아미노페닐)-4-[[ (4-피리딘-3-일피리미딘-2-일)아미노]메틸] 벤즈아미드

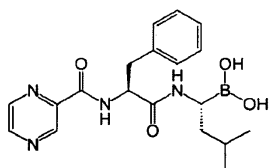
[0119]

이러한 HDAC 억제제의 추가 예가 문헌 [Bertrand European Journal of Medicinal Chemistry 45, (2010) 2095-2116]에 포함되어 있고, 특히 하기에 나타낸 상기 문헌의 표 3의 화합물이 포함된다.



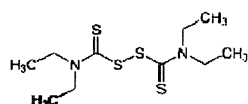
프로테아좀 억제제는 p53 단백질과 같은 단백질을 붕괴시키는 세포 복합체인 프로테아좀의 작용을 차단하는 약물이다. 다수의 프로테아좀 억제제가 판매되고 있거나 암의 치료에 관하여 연구 중이다. 본원에서 사용하기에 적합한 프로테아좀 억제제에는 하기가 포함된다.

1. 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 보르테조미프 (벨케이드(Velcade)®) (문헌 [Adams J, Kauffman M (2004), Cancer Invest **22** (2): 304-11]). 보르테조미프는 하기 화학 구조식 및 화학명을 갖는다.



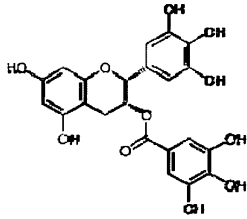
[(1R)-3-메틸-1-((2S)-3-페닐-2-[(피라진-2-일카르보닐)아미노]프로파노일)아미노)부틸]보론산

2. 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 디술피람 (문헌 [Bouma et al. (1998). J. Antimicrob. Chemother. **42** (6): 817-20]). 디술피람은 하기 화학 구조식 및 화학명을 갖는다.



1,1',1'',1'''-[디술판디일비스(카르보노티오일니트릴로)]테트라에탄

3. 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 에피갈로카테킨 갈레이트 (EGCG) (문헌 [Williamson et al., (December 2006), The Journal of Allergy and Clinical Immunology **118** (6): 1369-74]). 에피갈로카테킨 갈레이트는 하기 화학 구조식 및 화학명을 갖는다.



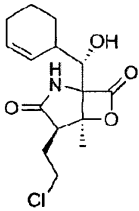
[0129]

[0130]

[(2R,3R)-5,7-디히드록시-2-(3,4,5-트리히드록시페닐)크로만-3-일]3,4,5-트리히드록시벤조에이트

[0131]

4. 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 살리노스포르아미드 A (문헌 [Feling et al., (2003), Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **42** (3): 355-7]). 살리노스포르아미드 A는 하기 화학 구조식 및 화학명을 갖는다.



[0132]

[0133]

(4R,5S)-4-(2-클로로에틸)-1-((1S)-시클로헥스-2-에닐(히드록시)메틸)-5-메틸-6-옥사-2-아자비시클로3.2.0헵탄-3,7-디온

[0134]

암 대사의 억제제 - 다수의 종양 세포는 정상 조직과 현저히 상이한 대사를 보인다. 예를 들어, 글루코스를 피루베이트로 전환시키는 대사 과정인 해당과정의 속도가 증가하고, 생성된 피루베이트는 미토콘드리아에서 트리 카르복실산 (TCA) 사이클을 통해 추가로 산화되기 보다는 락테이트로 환원된다. 이러한 작용은 종종 호기적 조건하에서도 나타나며, 바르부르크 효과(Warburg Effect)로 공지되어 있다.

[0135]

근세포에서 발현되는, 락테이트 탈수소효소의 이소형태인 락테이트 탈수소효소 A (LDH-A)는 종양 세포 대사에서 피루베이트의 락테이트로의 환원을 수행함으로써 중추적인 역할을 하고, 이것은 이어서 세포 밖으로 보내질 수 있다. 상기 효소는 다수의 종양 유형에서 상향조절되는 것으로 나타났다. 바르부르크 효과로 설명되는 글루코스 대사의 변경은 암 세포의 성장 및 증식에 있어서 중요하고, RNA-i를 사용하여 LDH-A를 분열시키는 것은 이중 이식 모델에서 세포 증식 및 종양 성장의 감소를 유도하는 것으로 나타났다.

[0136]

문헌 [D. A. Tennant et. al., Nature Reviews, 2010, 267].

[0137]

문헌 [P. Leder, et. al., Cancer Cell, 2006, **9**, 425].

[0138]

LDH-A 억제제를 비롯한 암 대사 억제제는 본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합하다.

[0139]

본원에서 사용된 용어 "건조 블렌드" 및 그의 파생어는 화합물 A 및/또는 희석제 및/또는 결합제 및/또는 윤활제 및/또는 봉해제를 포함하여, 입자가 고체 경구 제약 투여 형태, 적합하게는 정제, 적합하게는 캡슐제를 제조하는 데에 이용하기에 적합하도록 하고, 또한 건식 블렌딩 또는 건식 과립화에 의해 제조되도록 체계화된 입자를 말한다. 건조 블렌드를 이를 필요로 하는 대상체에 직접 의약으로서 투여하는 것이 가능하다. 그러나, 상기에 나타난 바와 같이, 건조 블렌드가 고체 경구 제약 투여 형태, 적합하게는 정제, 적합하게는 캡슐제의 제조에서 가장 적절하게 이용될 것이라고 기대된다.

[0140]

본원에서 사용된 용어 "고체 경구 제약 투여 형태" 및 "고체 투여 형태" 및 이들의 파생어는, 달리 한정하지 않는 한, 생체내 투여에 적합한 화합물 A를 포함하는 최종 제약 제제, 예컨대 정제, 캡슐제, 펠렛제, 로젠지제, 사체제(sachet) 및 분말제 (상기 제제의 코팅된 형태도 포함), 적합하게는 정제, 적합하게는 캡슐제를 말한다.

[0141]

본원에서 사용되는 부형제에 물이 실질적으로 함유되지 않았다는 것을 나타낼 경우에, 이는 부형제가 미량의, 예를 들어 약 5 중량% 이하, 적합하게는 약 2.5 중량% 이하, 적합하게는 약 1 중량% 이하의 물을 함유할 수 있다는 것을 의도한다. 본 발명의 이러한 측면에서, 매우 미량의 물이 고체 투여 형태, 적합하게는 정제, 적합하게는 캡슐제의 능력에 불리한 영향을 주지 않으면서 부형제 성분 존재할 수 있다고 생각된다.

[0142]

적합하게는, 본 발명의 고체 경구 제약 투여 형태는 화합물 A, 희석제 (충진제 또는 증량제라고도 함), 및 적합하게는 결합제 및/또는 윤활제 및/또는 봉해제 또한 포함한다. 당업자라면 주어진 물질이 보통 1차적 기능을 위해 포함되나, 그러한 물질이 정제 제제에서 하나 이상의 기능을 제공할 수 있다는 것을 알 것이다. 본원 및

특허청구범위에서 제공된 희석제, 결합제, 윤활제 및 봉해제의 백분율은 정제의 중량을 기준으로 한다.

- [0143] 희석제는, 예를 들어 정제를 가공에 실용적인 크기로 만들기 위해서 부피를 제공한다. 희석제는 또한, 예를 들어 향상된 물리적 특성, 예컨대 유동성, 압축성 및 정제 경도를 제공함으로써 가공을 보조할 수 있다. 전형적인 제약 제제 중의 비교적 높은 희석제 백분율 및 희석제와 활성 화합물 사이의 직접적인 접촉량 때문에, 희석제와 활성 화합물의 상호작용이 제제화자에게 특히 문제가 된다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 희석제의 예에는 다음과 같은 물질 또는 이들의 무수성 형태가 포함된다: 수용성 충전제 및 수-불용성 충전제, 예컨대 인산칼슘 (예를 들어, 이염기성 및 삼염기성 수화물 또는 무수물), 황산칼슘, 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 카올린, 물이 실질적으로 함유되지 않은 락토스, 적합하게 분무 건조된 또는 무수성 락토스 (본원에서 사용되는 바와 같이, 집합적으로 락토스), 셀룰로스 (예를 들어, 미세결정질 셀룰로스, 분말화 셀룰로스), 예비젤라틴화 전분, 전분, 락티톨, 만니톨, 소르비톨, 말토덱스트린, 분말화 당, 압축성 당, 수크로스, 텍스트로스 및 이노시톨. 물이 실질적으로 함유되지 않은 희석제가 본 발명의 정제를 위해 적합하다. 본 발명의 한 실시양태에서, 희석제는 만니톨 및 미세결정질 셀룰로스 중 어느 하나 또는 이들 둘 모두로 구성된다.
- [0144] 본 발명의 고체 경구 제약 투여 형태는 전형적으로 1종 이상의 희석제를 약 25% 내지 약 89% 포함한다.
- [0145] 본 발명의 한 측면은 물이 실질적으로 함유되지 않은 희석제 또는 희석제들을 사용하여 제제화된 고체 경구 제약 투여 형태를 포함한다.
- [0146] 본 발명의 한 측면은 물이 실질적으로 함유되지 않은 희석제 또는 희석제들을 사용하여 제제화된 제약 정제를 포함한다.
- [0147] 본 발명의 한 측면은 물이 실질적으로 함유되지 않은 희석제 또는 희석제들을 사용하여 제제화된 제약 캡슐제를 포함한다.
- [0148] 결합제는 분말화된 물질에 응집 특성을 부여한다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 결합제의 예에는 다음과 같은 물질 또는 이들의 무수성 형태가 포함된다: 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 (HPMC), 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 히드록시에틸 셀룰로스 (HEC) 및 에틸 셀룰로스 (EC), 폴리비닐피롤리돈. 물이 실질적으로 함유되지 않은 결합제가 본 발명의 정제를 위해 적합하다. 본 발명의 한 실시양태에서, 결합제는 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 (HPMC) 또는 히프로멜로스(Hypromellose)이다.
- [0149] 본 발명의 고체 경구 제약 투여 형태는 전형적으로 약 2 - 8% 이하의 결합제, 예컨대 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 및 약 8% (w/w)의 결합제를 포함한다. 제제는 적합하게는 약 5% 이하의 결합제를 포함한다.
- [0150] 본 발명의 한 측면은 물이 실질적으로 함유되지 않은 결합제 또는 결합제들을 사용하여 제제화된 고체 경구 제약 투여 형태를 포함한다.
- [0151] 본 발명의 한 측면은 물이 실질적으로 함유되지 않은 결합제 또는 결합제들을 사용하여 제제화된 제약 정제를 포함한다.
- [0152] 본 발명의 한 측면은 물이 실질적으로 함유되지 않은 결합제 또는 결합제들을 사용하여 제제화된 제약 캡슐제를 포함한다.
- [0153] 윤활제는 일반적으로 가공 증진을 위해, 예를 들어 제제 물질의 제조 설비에의 점착 방지, 입자간 마찰의 감소, 제제 유속의 향상, 및/또는 제조 설비로부터 제제의 배출 보조를 위해 사용된다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 윤활제의 예에는 다음과 같은 물질 또는 이들의 무수성 형태가 포함된다: 탈크(talc), 스테아레이트 (예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 팔미토스테아레이트), 스테아르산, 수소화된 식물성 오일, 글리세릴 베타네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 에틸렌 옥사이드 중합체 (예를 들어, 카르보왁스 (CARBOWAX)), 액상 파라핀, 나트륨 라우릴 술포이트, 마그네슘 라우릴 술포이트, 나트륨 올리에이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, DL-류신, 및 실리카 유도체 (예를 들어, 콜로이드성 이산화규소, 콜로이드성 실리카, 발열성 실리카 및 나트륨 실리코알루미네이트). 물이 실질적으로 함유되지 않은 윤활제가 본 발명의 정제를 위해 적합하다. 본 발명의 한 실시양태에서, 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이다.
- [0154] 본 발명의 고체 경구 제약 투여 형태는 전형적으로 약 2% 이하의 윤활제를 포함한다. 제제는 적합하게는 약 1% 이하, 적합하게는 약 0.75% 이하의 윤활제를 포함한다.
- [0155] 본 발명의 한 측면은 물이 실질적으로 함유되지 않은 윤활제 또는 윤활제들을 사용하여 제제화된 고체 경구 제약 투여 형태를 포함한다.

- [0156] 본 발명의 한 측면은 물이 실질적으로 함유되지 않은 윤활제 또는 윤활제들을 사용하여 제제화된 제약 정제를 포함한다.
- [0157] 본 발명의 한 측면은 물이 실질적으로 함유되지 않은 윤활제 또는 윤활제들을 사용하여 제제화된 제약 캡슐제를 포함한다.
- [0158] 봉해제는 투여 후에 제제의 분해 또는 봉해를 촉진하기 위해 사용된다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 봉해제의 예에는 다음과 같은 물질 또는 이들의 무수성 형태가 포함된다: 전분, 셀룰로스, 검(gum), 가교 중합체, 및 발포제, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분, 예비젤라틴화 전분, 변성된 옥수수 전분, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 나트륨 전분 글리콜레이트, 비검(Veegum) HV, 메틸 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스, 콜로이드성 이산화규소, 변성된 셀룰로스 검 (예를 들어, Ac-Di-Sol R), 한천, 벤토나이트, 몬모릴로나이트 점토, 천연 해면, 양이온 교환 수지, 이온 교환 수지 (예를 들어, 폴리아크릴 칼륨), 알긴산 및 알기네이트, 구아 검(guar gum), 감글류 펄프, 카르복시메틸셀룰로스 및 그의 염, 예컨대 나트륨 라우릴 술페이트, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 수화 알루미늄 실리케이트, 산미료, 예컨대 타르타르산 또는 시트르산과 혼합된 중탄산나트륨. 물이 실질적으로 함유되지 않은 봉해제가 본 발명의 정제를 위해 적합하다. 본 발명의 한 실시양태에서, 봉해제는 크로스카멜로스 나트륨, 나트륨 라우릴 술페이트 및 콜로이드성 이산화규소 중 1종 이상으로 구성된다.
- [0159] 본 발명의 고체 경구 제약 투여 형태는 전형적으로 봉해제를 2% 내지 약 5%, 적합하게는 약 2%, 약 3%, 약 4%, 및 약 5% (w/w)의 양으로 포함한다. 제제는 적합하게는 약 3%의 봉해제를 포함한다.
- [0160] 본 발명의 한 측면은 물이 실질적으로 함유되지 않은 봉해제 또는 봉해제들을 사용하여 제제화된 고체 경구 제약 투여 형태를 포함한다.
- [0161] 본 발명의 한 측면은 물이 실질적으로 함유되지 않은 봉해제 또는 봉해제들을 사용하여 제제화된 제약 정제를 포함한다.
- [0162] 본 발명의 한 측면은 물이 실질적으로 함유되지 않은 봉해제 또는 봉해제들을 사용하여 제제화된 제약 캡슐제를 포함한다.
- [0163] 생체내 투여될 경우에, 각각의 제약 화합물은 치료 약물 수준과 관련하여 특이하게 작용한다. 추가로, 제약 활성 화합물은 종종 원치않는 부작용, 예컨대 독성 (예를 들어, 유전독성, 최기성) 및 원치않는 물리적 또는 심리학적인 징후와 관련이 있다. 약물의 화학적 특성과 부형제의 화학적 특성이 균형을 이루는 것 이외에도, 약물은 목적하는 치료 약물 수준을 제공하기에 충분하지만 허용되지 않는 부작용 프로파일을 나타내는 양보다 적은, 또는 상기 특정 약물의 치료창 내에 있는 특정량으로 투여되어야 한다. 본 발명의 한 실시양태는 화합물 A를 목적하는 치료 효과 및 허용되는 부작용 프로파일을 제공하는 충분량으로 투여하는 것에 관한 것이다.
- [0164] **투여 농도**
- [0165] 인간 연구에서 용량 선택 범위를 정하기 위해, 동물 모델에서 N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드를 사용하여 다수의 연구를 수행하였다. 동물 모델은 하기를 포함하였다.
- [0166] 동물에서의 약동학 및 대사
- [0167] N-{3-[3-시클로프로필-5-(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로-2H-피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]페닐}아세트아미드 및 그의 용매화물, 예를 들어 디메틸 술폭시드 용매화물 (동물 모델 또는 인간 임상 시험과 관련하여 사용될 경우에 집합적으로 "화합물"이라 함)의 약동학, 흡수, 분배, 대사 및 제거를, 일련의 시험관내 조사 및 생체내 경구 (위관영양법) 및 IV 연구에서, 비표지 및 [14C]-표지된 화합물을 사용하고, Balb/c 마우스, 스프래그 돌리(Sprague Dawley) 래트 (달리 명시하지 않는 한), 비글(beagle) 개 및 사이노몰구스(cynomolgus) 원숭이를 사용하여 조사하였다. 이러한 연구의 목록이, 후속적으로 얻어진 인간 임상 결과와 함께, 하기 표 1에 포함되었다. 생체내 연구에서, 다양한 제제를 사용하였다. 경구 투여를 위해, 액제 또는 현탁제를 투여하였다. 추가로, 래트 및 개에서의 13주 독성 연구를 비롯하여, 몇몇 약동학 및 독성 연구는 마이크로화 화합물을 이용하였다.



표 1

"화합물"의 약동학 및 산물 대사 연구 목록

| 연구 유형                               | 경로   | 용량 (mg/kg) [mg/m <sup>2</sup> ]      | 형태  | 종                     | 그룹 당 개체수                   |
|-------------------------------------|--|--------------------------------------|---|-----------------------|----------------------------|
| 단일 투여                               | IV 또는 경구<br>IV 또는 경구<br>IV 또는 경구<br>IV 또는 경구 | 0.3 내지 3<br>0.3 내지 10<br>0.3<br>0.3  | A/B/H <sup>SOL</sup><br>A/B/H <sup>SOL</sup><br>A/H <sup>SOL</sup><br>B | 마우스<br>랫트<br>개<br>원숭이 | 3F<br>3M<br>3M<br>3M       |
| 용량 점증                               | 경구   | 3, 10, 30, 100<br>[24, 80, 240, 800] | H <sup>SOL</sup>  | 랫트                    | 3M                         |
| 용량 점증                               | 경구   | 0.013 내지 3 [0.25 내지 60]              | B   | 개                     | 1M/1F                      |
| 반복 투여 독성동태<br>최장 13주                | 경구   | [0.125 내지 24]                        | B   | 랫트                    | 최대 18M/F<br>최대 6M/6F       |
| 최장 13주                              | 경구   | [0.1510]                             | B   | 개                     |                            |
| 분배<br>혈장 단백질 결합<br>혈구 회합            | 시험관내   | 5 µM<br>0.5, 5 µg/mL                 | A   | 비임상 종<br>인간           | NA                         |
| Pgp 기질 및 수동적<br>투과성                 | 시험관내   | 5 µM 이하                              | B/[ <sup>14</sup> C]B   | 인간                    | NA                         |
| Pgp/OATP1B1/1B3의 억제                 | 시험관내   | 50 µM 이하                             | B   | 인간                    | NA                         |
| BCRP 기질; 수동적<br>투과성 및 억제            | 시험관내   | 100 µM 이하                            | [ <sup>14</sup> C]B/B   | 인간                    | NA                         |
| MDCKII-MDR1에서의 투과성<br>QWBA          | 시험관내   | 0.115 내지 11.5 µM                     | B   | 인간                    | NA                         |
| 혈액, 혈장 및 간<br>농도                    | 경구   | 1 [8]                                | [ <sup>14</sup> C]B   | 랫트                    | 7M                         |
| 혈액 및 혈장 농도                          | 경구   | 1 [8]                                | [ <sup>14</sup> C]B   | 랫트                    | 15M/15F                    |
| 대사                                  | 경구   | 0.5 [10]                             | [ <sup>14</sup> C]B   | 개                     | 3M/3F                      |
| 인간 혈액 안정성<br>고유 청소율                 | 시험관내   | 5 µg/mL                              | B   | 인간                    | NA                         |
| 대사 안정성 및 프로파일링                      | 시험관내   | 10 µM 이하                             | A 또는 B  | 비임상 종,<br>인간          | NA                         |
| 산화적 대사                              | 시험관내   | 5 µM                                 | [ <sup>14</sup> C]B   | 인간                    | NA                         |
| 산화적 생체활성화                           | 시험관내   | 10 µM                                | [ <sup>14</sup> C]B   | 인간                    | NA                         |
| 간 대사                                | 시험관내   | 12.5 µM                              | [ <sup>14</sup> C]B   | 비임상 종,<br>인간          | NA                         |
| 간 대사 (IPRL)<br>CYP 억제 (3개 연구<br>수행) | 본래의 환경에서<br>시험관내                             | 30<br>0.01 내지 50 µM                  | [ <sup>14</sup> C]B<br>A 또는 B   | 랫트<br>인간              | 5<br>NA                    |
| PXR 활성화                             | 시험관내   | 0.0002 내지 10 µM                      | B   | 랫트 및 인간               | NA                         |
| CYP 유도                              | 시험관내   | 0.01 내지 10 µM                        | B   | 인간                    | 3                          |
| CYP 유도                              | 경구   | 0.1, 0.3, 1 [0.8, 2.4, 8]            | B   | 랫트                    | 4M                         |
| 배출                                  | 경구   | 1 [8]                                | [ <sup>14</sup> C]B   | 랫트                    | 3M/3F<br>3M (BDC)<br>3M/3F |
| 제거                                  | 경구   | 0.5 [10]                             | [ <sup>14</sup> C]B   | 개                     | 3M/3F                      |

A = 화합물 (모화합물 형태); B = 화합물 (디메틸설폭사이드 용매화물); H = 화합물 (아세트산 용매화물); [<sup>14</sup>C] = [<sup>14</sup>C]-표지된 화합물 (DMSO 용매화물); BCRP = 유방암 내성 단백질; BDC = 담관 캐놀라 삽입; CYP = 시토크롬 P450; HEK = 인간 배아 신장; IV = 정맥내; M = 수컷; F = 암컷; NA = 해당없음; MDCKII-MDR1 = 메이딘-다비(Madin-Darby) 개 신장 유형 II - 다중약물 내성 1; OATP = 유기 음이온 수송 폴리펩티드; Pgp = P-당단백질; PXR = 프레그난(Pregnane) X 수용체; QWBA = 정량적 전신 자가방사선술; SOL = 액체 제제. 각주: 경구 투여는 위관영양법에 의해 투여되었다 (달리 언급하지 않는 한, 현탁제 제제를 사용함).

[0168]

[0169]

반복 투여 약동학 및 독성학

[0170]

랫트 및 개의 13주 연구에서의 비교용 전신성 노출 (AUC<sub>0-t</sub> 및 C<sub>max</sub>)이 표 2에 제시되었다. 연구에 앞서, 랫트에서는 1 mg/kg/일 이하의 용량으로 14일간, 또한 개에서는 0.5 mg/kg/일 (또는 10 mg/m<sup>2</sup>/일) 이하의 용량으로 10일간 용량 범위 연구를 수행하였다.

표 2

화합물을 래트, 개 및 인간에게 경구 투여한 후의 평균 전신성 노출의 비교 평가

| 종<br>(기간)   | 용량<br>(mg/m <sup>2</sup> /일) | 성별  | C <sub>max</sub> (ng/mL) |                             | AUC (ng.h/mL)    |                             |
|-------------|------------------------------|-----|--------------------------|-----------------------------|------------------|-----------------------------|
|             |                              |     | 연구 종료                    | 동물 대<br>인간의 비율 <sup>a</sup> | 연구 종료            | 동물 대<br>인간의 비율 <sup>a</sup> |
| 래트<br>(3주)  | 0.125                        | M   | 1.78                     | 0.08                        | 35.0             | 0.10                        |
|             |                              | F   | 3.33                     | 0.14                        | 60.2             | 0.17                        |
|             | 0.25                         | M   | 3.50                     | 0.15                        | 64.2             | 0.18                        |
|             |                              | F   | 6.28                     | 0.27                        | 126              | 0.35                        |
|             | 0.5 (MTD)                    | M   | 7.78                     | 0.33                        | 129              | 0.36                        |
|             |                              | F   | 13.0                     | 0.56                        | 211              | 0.59                        |
|             | 1 (MTD)                      | M   | 13.3                     | 0.57                        | 218              | 0.61                        |
|             |                              | F   | 29.4                     | 1.26                        | 460              | 1.28                        |
| 래트<br>(13주) | 0.125                        | F   | 5.30                     | 0.23                        | 102              | 0.28                        |
|             | 0.25 (MTD)                   | M   | 5.34                     | 0.23                        | 95.4             | 0.27                        |
|             |                              | F   | 8.03                     | 0.34                        | 158              | 0.44                        |
|             | 0.5                          | M   | 15.4 <sup>b</sup>        | 0.66                        | 277 <sup>b</sup> | 0.77                        |
|             |                              | F   | NC                       | NC                          | NC               | NC                          |
|             | 1.0                          | M   | NC                       | NC                          | NC               | NC                          |
|             |                              | F   | NC                       | NC                          | NC               | NC                          |
|             | 1.0                          | M   | NC                       | NC                          | NC               | NC                          |
| 개<br>(3주)   | 0.3                          | F   | 7.19                     | 0.31                        | 120              | 0.33                        |
|             | 0.4 <sup>c</sup>             | F   | 11.6                     | 0.50                        | 211              | 0.59                        |
|             | 0.5 (MTD) <sup>c</sup>       | F   | 12.3                     | 0.53                        | 205              | 0.57                        |
|             |                              | M   | 9.37                     | 0.40                        | 159              | 0.44                        |
|             | 0.75 <sup>c</sup>            | M   | 19.0 <sup>d</sup>        | 0.82                        | 282 <sup>d</sup> | 0.78                        |
|             | 1.5 <sup>c,e</sup>           | M   | NC                       | NC                          | NC               | NC                          |
|             | 0.15                         | M   | 2.32                     | 0.10                        | 45.6             | 0.13                        |
|             |                              | F   | 2.71                     | 0.12                        | 51.8             | 0.14                        |
| 개<br>(13주)  | 0.3                          | M   | 5.15                     | 0.22                        | 95.5             | 0.27                        |
|             |                              | F   | 7.24                     | 0.31                        | 107              | 0.30                        |
|             | 0.45 (NOAEL) <sup>f</sup>    | M   | 8.42                     | 0.36                        | 128              | 0.36                        |
|             |                              | F   | 9.78                     | 0.42                        | 150              | 0.42                        |
|             | 0.15                         | M   | 2.32                     | 0.10                        | 45.6             | 0.13                        |
|             |                              | F   | 2.71                     | 0.12                        | 51.8             | 0.14                        |
|             | 0.3                          | M   | 5.15                     | 0.22                        | 95.5             | 0.27                        |
|             |                              | F   | 7.24                     | 0.31                        | 107              | 0.30                        |
| 인간          | 2 mg                         | M&F | 23.3                     | NA                          | 360              | NA                          |

NA = 해당없음; NC = 계산불가함.

각주: 데이터는 표시된 곳을 제외하고는 평균 (n=3)이다. 볼드체의 값은 지시된 바와 같이 최대 허용 용량 (MTD) 또는 무독성량 (NOAEL; No Observed Adverse Effect Level)이다.

a. 2 mg의 용량을 매일 투여한 15일째의 평균 인간 노출에 대하여 주어진 비율.

b. 2마리의 래트로부터 입수한 데이터.

c. 5마리의 개로부터 입수한 데이터.

d. 4마리의 개로부터 입수한 데이터.

e. 1.5 mg/m<sup>2</sup>/일 제공한 개의 경우에, 투여 마지막날은 7일째였다.

f. 개에게 처음 11 내지 12일간은 0.6 mg/m<sup>2</sup>/일 투여하고, 대략 7일간의 휴약기를 거친 후에, 나머지 연구기간 동안 0.45 mg/m<sup>2</sup>/일 투여하였다.

[0171]

[0172]

생체내 독성학 연구를, 스프래그 돌리 래트 및 비글 개에서 경구 위관영양법에 의해 수행하였다 (표 3). 상기 연구는 1.5% 히드록시프로필메틸셀룰로스, 5% 만니톨, 및 0.2% 나트륨 라우릴 술폰레이트 중의 현탁제로서 제제화된 화합물의 DMSO 용매화물을 사용하여 수행하였다. 모든 독성학 연구에서, 용량은 체표면적을 기준으로 표시되었다 (mg/m<sup>2</sup>). 일반적으로, mg/m<sup>2</sup> 용량을 mg/kg으로 변환시키기 위해, 용량을 래트의 경우에는 8로, 또한 개의 경우에는 20으로 나누었다.

표 3

화합물을 사용하여 수행한 독성학 연구

| 연구 유형   | 경로                   | 용량 [mg/m <sup>2</sup> ]  | 형태               | 종                | 그룹 당 개체수  |
|---|----------------------|--|------------------|------------------|---|
| 단일 투여<br>용량 점증<br>용량 점증                                 | 경구<br>경구             | 24, 80, 240, 800<br>3, 10, 60  | H<br>B           | 랫<br>개           | 3 M<br>1 M/F  |
| 반복 투여<br>3일<br>14일 (4개 연구 수행)<br>3주<br>13주 <sup>a</sup> | 경구<br>경구<br>경구<br>경구 | 2.4, 24, 240<br>0.8 내지 24<br>0.125, 0.25, 0.5, 1<br>M: 0.25, 0.5, 1.0<br>F: 0.125, 0.25, 0.5 | H<br>H<br>B<br>B | 랫<br>랫<br>랫<br>랫 | 5 M<br>최대 4M/4F<br>10 내지 16마리의 M/F<br>12 내지 18마리의 M/F |
| 10일<br>3주<br>13주 <sup>a</sup>                           | 경구<br>경구<br>경구       | 2.5, 5, 10<br>M: 0.5, 0.75, 1.5<br>F: 0.3, 0.4, 0.5<br>0.15, 0.3, 0.6/0.45                   | B<br>B<br>B      | 개<br>개<br>개      | 1 M/F<br>3 내지 5마리의 M/F<br>4 내지 6마리의 M/F               |
| 유전독성<br>에임스(Ames)<br>마우스 림프종<br>소액                      | 시험관내<br>시험관내<br>경구   | 1.5 내지 2500 µg/플레이트<br>5 내지 150 µg/mL<br>7.3, 14.4   | B<br>B<br>B      | NA<br>NA<br>랫    | NA<br>NA<br>7M  |

B = 화합물 (디메틸설폭시드 용매화물); H = 화합물 (아세트산 용매화물); M = 수컷; F = 암컷; NA = 해당없음.  
f. 13주간의 반복 투여 독성 연구 후에, 4주간의 회복 기간.

[0173]

[0174]

동물 모델에서 관찰된 결과를 고려하여, 단일 투여 및 다중 투여 인간 임상 시험을 위한 용량 범위 연구를 수행하였다.

[0175]

인간에서의 약동학, 산물 대사, 및 약력학

[0176]

화합물 정제의 경구 단일- 및 반복-투여 후에 고형 종양을 갖는 대상체에서 예비 PK 데이터를 입수하였다. FTIH (first-time-in-human) 연구의 용량-점증 부분은 하기 3개의 주요 투여 계획 중 하나로 화합물의 투여를 포함하였다.

[0177]

\* 21일간 지정된 용량을 QD 투여한 후에, 약물 없이 7일;

[0178]

\* 1일 및 2일째에, 또는 1일째에만 부하 용량 (LD)을 투여한 후에, 지정된 용량을 지속적으로 QD 투여; 또는

[0179]

\* 부하 용량 없이 지속적으로 QD 용량의 투여

[0180]

단일-투여 약동학

[0181]

화합물의 단일 투여 (1일) 약동학을 진행 중인 FTIH 연구에서 단식 상태에서 화합물 정제의 경구 투여 후에 평가하고 예비 결과를 표 4에 나타냈다. 화합물의 혈장 농도를 24시간의 기간 동안 모든 대상체에서, 특히 0.125-0.50 mg 범위의 저용량을 투여한 대상체에서는 측정할 수 없었다. 일반적으로, AUC (0-24) 및 Cmax 값은 6 mg까지는 용량 비례적이었고, 8 mg 이후에는 용량 비례적인 것보다 낮으며, 10 mg의 용량 이후에는 용량 비례적인 것보다 높았다. 대부분의 대상체는 단일 투여 후 24시간 이내에 샘플을 채취하였고, 반감기 및 AUC(0-inf)는 계산할 수 없었다. Tmax 중앙값은 1.0 내지 3.0시간의 범위였다. 노출에서의 평균 변동성 (CV%)은 모든 투여 계획에서, Cmax의 경우에는 13 내지 68%의 범위였고, AUC(0-24)의 경우에는 12 내지 56%의 범위였다.

표 4

화합물의 단일 용량 투여 (1일) 후의 예비 약동학 파라미터

| 용량 (mg)           | N              | AUC (0-24) (ng*hr/mL)     | Cmax (ng/mL)              | Tmax (hr)          | C24 (ng/mL)                |
|-------------------|----------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|----------------------------|
| 0.125             | 2 <sup>a</sup> | NA                        | 0.62, 0                   | 0.50, NA           | 0, 0                       |
| 0.25              | 1 <sup>a</sup> | NA                        | 0.34                      | 1.03               | 0                          |
| 0.5               | 2              | 2.13, 9.69                | 0.85, 1.21                | 1.5, 1.5           | 0, 0.31                    |
| 1.0               | 2              | 13.5, 12.2                | 1.71, 1.96                | 1.5, 1.5           | 0.38, 0.27                 |
| 2.0               | 3              | 56.2 (33%)<br>(44.2-77.4) | 6.83 (26%)<br>(5.40-8.81) | 1.5<br>(1.5-2.0)   | 1.49 (27%)<br>(1.15-1.93)  |
| 2.5               | 9              | 71.1 (25%)<br>(47.3-95.9) | 9.68 (32%)<br>(6.70-16.2) | 1.5<br>(1.0-2.0)   | 1.81 (34%)<br>(1.25-3.10)  |
| 3.0               | 12             | 81.4 (54%)<br>(27.6-188)  | 11.5 (62%)<br>(2.82-22.9) | 1.25<br>(0.5-3.0)  | 3.35 (101%)<br>(0.75-13.4) |
| 4.0               | 3              | 223 (24%)<br>(167-275)    | 27.1 (35%)<br>(16.3-34.2) | 1.0<br>(1.0-1.0)   | 8.77 (60%)<br>(5.53-14.9)  |
| 6.0 <sup>b</sup>  | 10             | 197 (46%)<br>(96.7-320)   | 23.2 (50%)<br>(6.91-37.2) | 1.5<br>(1.05-8.08) | 6.58 (41%)<br>(3.4-11.1)   |
| 8.0 <sup>b</sup>  | 7              | 161 (56%)<br>(62.9-308)   | 14.9 (68%)<br>(4.28-32.0) | 3.0<br>(1.0-24.0)  | 5.81 (50%)<br>(2.98-12.1)  |
| 10.0 <sup>b</sup> | 4              | 884 (12%)<br>(773-979)    | 78.7 (13%)<br>(65.1-87.8) | 1.5<br>(1.0-2.0)   | 25.5 (15%)<br>(21.0-29.0)  |

약어: BQL = 검정의 정량 한계 미만; NA = 입수 불가함  
각주: 약동학 파라미터는 환자수가 2명 이하이면 개별적으로 나열하였고; 환자수가 2명보다 많으면 평균 (CV%) 및 범위로 나열하였음; Tmax는 중앙값 (범위)로 기록하였음; T<sub>1/2</sub>은 최종 단계를 확인할 수 없었기 때문에 나타내지 않았음.  
g. 저용량 집단의 대상체는 제한된 샘플을 가지며 (3개 이하의 정량화 샘플) AUC는 기록하지 않았음; 한 대상체가 모든 샘플에 대하여 BQL을 가짐.  
h. 1일제에 부하 용량을 투여함.

[0182]

[0183] 다중-투여 약동학

[0184] 화합물의 반복 투여 (15일) 약동학을 FTIH 연구에서 단식 상태에서 화합물 정제의 경구 투여 후에 평가하고, 예비 결과를 표 5에 나타냈다. 화합물은 2 mg QD의 권장 용량으로 6.6의 평균 축적 비율을 갖는 반복적인 매일 투여에 의해 축적되었다. 15일째의 평균 AUC (0-tau) 및 Cmax 값은 일반적으로 용량-비례 방식으로 증가하였다 (즉, 용량의 2배 증가는 노출의 2배 증가를 초래함). 제거 기간이 긴 덕분에, 축적 비율을 토대로 하여 대략 5일의 유효 반감기 (T<sub>1/2, eff</sub>)가 계산되었다. 노출에 있어서 대상체 간의 변동성 (CV%)은 모든 투여 계획에서, Cmax의 경우에는 27 내지 50%의 범위였고, AUC (0-24)의 경우에는 20 내지 41%의 범위였다.

표 5

화합물의 반복 용량 투여 (15일) 후의 예비 약동학 파라미터

| 용량 (mg)          | N              | AUC(0-24) (ng.h/mL)    | Cmax (ng/mL)              | Tmax (h)           | C24 (ng/mL)               | AR                        | T1/2, eff (일)              |
|------------------|----------------|------------------------|---------------------------|--------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| 0.125            | 2              | 17.8, 14.6             | 1.21, 1.58                | 1.0, 1.5           | 0.66, 0.58                | NA                        | NA                         |
| 0.25             | 1              | 31.1                   | 2.08                      | 1.5                | 1.16                      | NA                        | NA                         |
| 0.50             | 2              | 60.1, 98.9             | 3.91, 5.38                | 2.1, 1.0           | 2.21, 4.29                | 28.3, 10.2                | 19.2, 6.7                  |
| 1                | 2              | 243, 95.2              | 15.8, 7.96                | 0.75, 1.5          | 8.44, 19.1                | 18.1, 7.8                 | 12.2, 5.1                  |
| 2 <sup>a</sup>   | 12             | 376 (20%)<br>(255-500) | 23.0 (27%)<br>(14.1-32.9) | 1.75<br>(1.0-3.0)  | 12.3 (19%)<br>(8.26-16.9) | 6.57 (36%)<br>(4.0-11.5)  | 4.20 (39%)<br>(2.43, 7.61) |
| 2.5 <sup>a</sup> | 15             | 448 (41%)<br>(215-865) | 26.7 (50%)<br>(12.4-63.2) | 2.0<br>(1.0-24)    | 17.0 (53%)<br>(6.86-40.5) | 8.14 (42%)<br>(3.23-14.1) | 5.29 (45%)<br>(1.87-9.40)  |
| 3 <sup>a</sup>   | 14             | 575 (36%)<br>(259-968) | 35.8 (39%)<br>(15.6-60.9) | 2.10<br>(0.5-10.0) | 19.5 (42%)<br>(7.77-35.5) | 7.17 (64%)<br>(1.50-17.8) | 4.60 (72%)<br>(0.63-12.0)  |
| 4                | 2 <sup>b</sup> | 549, 946               | 43.8, 62.8                | 1.5, 1.0           | 42.8, 8.01                | 2.42, 3.45                | 1.30, 2.02                 |

약어: AR = 축적 비율; NA = 해당없음; T<sub>1/2, eff</sub> = 유효 반감기  
각주: 약동학 파라미터는 환자수가 2명 이하이면 개별적으로 나열하였고; 환자수가 2명보다 많으면 평균 (CV%) 및 (min-max)로 나열하였음; Tmax는 중앙값 (범위)로 기록하였음.  
i. 부하 투여 및 지속적인 투여 계획 모두의 대상체를 함유함.  
j. 대상체 1210은 약물을 제공하지 않았으므로 분석에서 제외함.

[0185]

[0186] 추가 혈액 샘플을 화합물의 정상 상태 최저 수준을 평가하기 위해 투여전 사이클 1의 15일째에, 또한 파트 2 및 파트 3의 추가 사이클의 1일째에 채취하였다. 최대 10 사이클의 반복 투여 후의 평균 최저 농도는 2.0 mg을 매일 투여한 후에는 10.0 내지 18.9 ng/mL의 범위였고, 또한 2.5 mg을 투여한 후에는 7.8 내지 17.3 ng/mL의 범위였다. 화합물 2.5 mg의 반복 투여 후 15일째에 평균 (CV%) 최저 농도는 16.8 ng/mL (54%)였고, 0.68 내지 49.0 ng/mL의 범위였다.

[0187] 모든 이용가능한 데이터를 검토한 후에, 관용성, 중앙 생검에서의 약력학적 표지에 의한 노출-반응 관계 및 임상학적 활성을 토대로 하여 2 mg의 용량을 1일 1회 투여하는 것이 선택되었다. 저농도 투여를 제공하기 위해서는, 예를 들어 또 다른 항신생물성 화합물과 함께 사용되거나, 독성 때문에 용량 감소가 요구될 경우에는 0.5 mg의 용량이 또한 선택되었다.

[0188] **약제품의 광안정성**

[0189] 화합물 A의 제제 개발 중에, ICH Q1B 광 조건에 직접 노출될 경우에 RRT = 0.81 및 RRT = 0.87에서 관찰되는 2종의 분해 산물의 수준 (HPLC 분석)이 0.5%의 부적격 불순물 ICH 한계를 초과한다는 것이 밝혀졌다.

[0190] 광 노출에 대한 코팅 효과

[0191] 0.5, 1 및 2 mg의 비코팅 정제를 ICH 광안정성 조건에 노출시키고, 비교용으로 기준 불순물 정보를 제공하는 시험을 하였다. 표 6의 데이터는 RRT = 0.81 및 RRT = 0.87에서의 불순물이 코팅 전의 중심정(tablet core)의 경우에 0.5%를 초과한다는 것을 보여준다.

[0192] 연구 코팅의 조성이 표 7에 제공되었다. 조사한 5종의 코팅 제제 중에서, 1 mg의 농도에서 오파드리® 화이트가 최소량의 보호를 제공하였는데, 그 이유는 관찰된 불순물 수준이 비코팅 정제와 유사해 보였기 때문이다. 오파드리® 핑크 및 오파드리® 옐로우의 2종의 상이한 제제를 시험하였고, 이들 모두 광에 대하여 적절한 보호를 제공하였다.

[0193] 1 mg 데이터는 오파드리® 핑크 및 옐로우의 두 제제가 모두 광에 대하여 적절한 보호를 제공하였다는 것을 보여준다. 이러한 보호는 착색제 수준이 4% (w/w)에서 2% (w/w)로 감소할 경우에 변화하지 않았다. 오파드리® 핑크 또는 옐로우의 보호에 의해, 모든 코팅 정제는 직접적인 광 노출하에서도 (페트리 디쉬(Petri dish)에서의 정제) 양호한 광안정성을 입증하였다.

**표 6**

페트리 디쉬에서의 중심정 (비코팅)의 광 노출

| 농도 (mg) | 불순물(% 면적) |          |          |
|---------|-----------|----------|----------|
|         | RRT=0.81  | RRT=0.87 | RRT=0.89 |
| 0.5     | 0.73      | 0.90     | 0.07     |
| 1       | 0.50      | 0.61     | <0.05    |
| 2       | 0.80      | 0.58     | 0.07     |

[0194]

**표 7**

코팅의 조성

| 성분          | 오파드리 제제 (% w/w)     |                        |                     |                         |                      |
|-------------|---------------------|------------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|
|             | 화이트<br>(OY-S-28876) | 핑크 1<br>(YS-1-14762-A) | 핑크 2<br>(03B140009) | 옐로우 1<br>(YS-1-12525-A) | 옐로우 2<br>(03B120006) |
| 히프로멜로스 3cP  | --                  | 29.50                  | --                  | 32.58                   | --                   |
| 히프로멜로스 6cP  | 63.00               | 29.50                  | 63.00               | 32.58                   | 63.00                |
| 이산화티타늄      | 30.00               | 31.04                  | 29.00               | 21.79                   | 28.00                |
| 마크로골/PEG400 | 7.00                | 8.00                   | 7.00                | 8.00                    | 7.00                 |
| 폴리소르베이트 80  | --                  | 1.00                   | --                  | 1.00                    | --                   |
| 산화철 레드      | --                  | 0.96                   | 1.00                | --                      | --                   |
| 산화철 옐로우     | --                  | --                     | --                  | 4.05                    | 2.00                 |

[0195]

표 8

페트리 디쉬에서의 코팅 정제의 광 노출

| 농도 (mg) | 코팅     | 불순물(% 면적) |          |          |
|---------|--------|-----------|----------|----------|
|         |        | RRT=0.81  | RRT=0.87 | RRT=0.89 |
| 0.5     | 화이트    | 2.0       | 0.40     | ND       |
|         | 옐로우 -2 | 0.94      | 0.08     | ND       |
|         | 핑크 -1  | 0.16      | 0.19     | ND       |
|         | 핑크 -2  | 0.14      | 0.16     | <0.05    |
| 1       | 화이트    | 0.58      | 0.44     | <0.05    |
|         | 옐로우 -1 | 0.10      | 0.13     | ND       |
|         | 옐로우 -2 | 0.10      | 0.13     | ND       |
|         | 핑크 -2  | 0.07      | 0.06     | ND       |
| 2       | 핑크 -1  | 0.09      | <0.05    | ND       |

ND = 검출 불가함

[0196]

[0197] 불순물 특징규명

[0198] 광안정성 연구 중에 3종의 불순물이 관찰되나, RRT = 0.81 및 RRT = 0.87에서의 불순물은 상당 수준 존재하고, 반면에 RRT0.89 불순물 수준은 ICH 식별 역치보다 낮다. RRT = 0.81 및 RRT = 0.87의 구조를 규명하여 표 9에 제공하였다. 이들을 본원에서 각각 불순물 I 및 불순물 II라 한다.

표 9

불순물의 구조

| 코드명                  | 구조 화학식      |
|----------------------|-------------|
| 불순물 I<br>(RRT 0.81)  |             |
| 불순물 II<br>(RRT 0.87) |             |
| RRT 0.89             | 구조식 규명되지 않음 |

[0199]

[0200] 표 6, 7 및 8에 서술된 결과를 고려하면, 정제 코팅의 착색이 화합물 A를 광 분해로부터 보호하는 데에 있어서 중요한 역할을 하는 것으로 보인다. 착색 코팅은 손상 파장을 물리적으로 차단함으로써 또는 화학적 보호를 제공함으로써 (산화 라디칼을 스캐벤징(scavenging)함으로써) 광 유도 불순물이 형성되는 것을 방지할 수 있다.

[0201] 핑크 및 옐로우 오파드리® 착색제는 산화철을 함유하고 오파드리® 화이트는 산화철을 함유하지 않으므로; 산화철을 함유하는 착색제를 갖는 필름 코팅이 화합물 A를 함유하는 정제에서 광 유도 불순물을 방지하는 것이라고 기대된다.

[0202] 착색제 (화이트는 아님)를 함유하는 필름 코팅에 대한 대안으로서, 비코팅 정제, 왁스 코팅 정제, 화이트 코팅



정제 등을 보호성 차광 블리스터 팩(blister pack) 또는 차광 병에 넣어, 약물이 광을 피하도록 할 수 있다.

## [0203] 입자 크기

[0204] 노출을 향상시키기 위해 약물 물질을 마이크로화하고 특정 봉해제를 사용하는 것의 이점이 임상전 DMPK 연구에 의해 확인되었다. 0.5% 메틸 셀룰로스에 현탁된 비마이크로화 약물 물질 (하기 표 10에서 "비마이크로화")을 사용하는 임상전 노출 데이터의 변동성은 허용되지 않는 것으로 보였다 (연구 내에서, 또한 연구들 간에). 노출에 있어서의 변동성이 용량의 균일성 및 현탁된 고형분의 표면적의 변동성 때문인지를 시험하기 위해, 비마이크로화 및 마이크로화 약물 물질로; 특정 봉해제의 존재하 및 부재하에 제조된 현탁제의 물리적 안정성을 측정하는 실험을 수행하였다. 상기 실험의 결과는, 현탁제 용량의 적절한 재현성을 보장하기 위해서는 마이크로화 약물 물질을 사용할 필요가 있다는 것을 시사하였다. 적합하게는, 마이크로화 약물 물질을 특정 봉해제 또는 특정 봉해제들과 함께 사용한다. 비마이크로화 약물 물질로부터 특정 봉해제 없이 제조된 현탁제는 급속 침강 및 입자 크기의 증가를 보였다.

[0205] 현탁제 제제를 5% 만니톨, 1.5% 히프로멜로스 및 0.2% 나트륨 라우릴 술페이트로 이루어진 비히클에 현탁된 마이크로화 약물 물질로부터 제조하였다 (하기 표 10에서 "마이크로화"). 2개의 농도로 제조하여 동일한 날에 투여하였다: 26.9 mcg/mL 및 134.4 mcg/mL. 3일째에, 134.4 mcg/mL의 현탁제를 유사한 농도의 새로 제조한 현탁제와 함께 다시 투여하였다. 표 10에 노출 데이터 (AUC)가 요약되어 있고, 도 1은 임상전 연구의 결과를 나타낸다.

표 10

임상전 래트 연구에서의 노출

| 제제                      |     | 곡선 아래 면적 (ng x hr/mL) - 평균 (S.D.) 또는 [범위] |   |               |                  |                    |                  |
|-------------------------|-----|---|---|---------------|------------------|--------------------|------------------|
|                         |     | 용량 (mg/m <sup>2</sup> )                   |   |               |                  |                    |                  |
|                         |     | 1   | 3 | 5             | 10               | 20                 | 30               |
| 비마이크로화 <sup>1</sup>     |     |   |   |               | 102<br>[69-140]  |                    |                  |
| 비마이크로화 <sup>1</sup>     |     |   |   |               | 311<br>[296-333] | 1081<br>[576-1352] | 505<br>[397-628] |
| 마이크로화<br>C <sup>2</sup> | 1 일 | 140<br>(14)                               |   | 1712<br>(158) |                  |                    |                  |
|                         | 3 일 |   |   | 1646<br>(403) |                  |                    |                  |
|                         | 3 일 |   |   | 1888<br>(340) |                  |                    |                  |
|                         | NB  |   |   |               |                  |                    |                  |

NB = 현탁제의 새로운 배치.

1. 0.5% 메틸셀룰로스에 현탁된 비마이크로화 약물 물질

2. 1.5% 히프로멜로스, 0.2% 나트륨 라우릴 술페이트, 5% 만니톨에 현탁된 마이크로화 약물 물질

[0206]

[0207] 도 1 - 임상전 연구에서의 화합물 A의 노출 데이터

[0208] 표 10 및 도 1의 데이터는 평균 노출 및 재현성이 둘다 마이크로화 약물 물질로부터 제조된 마이크로화 현탁제를 사용함으로써 상당히 향상된다는 것을 시사한다. 적합하게는, 마이크로화 약물 물질은 특정 봉해제 또는 특정 봉해제들, 적합하게는 나트륨 라우릴 술페이트, 콜로이드성 이산화규소 및 크로스카멜로스 나트륨 중 1종 이상으로부터 선택된 봉해제가 함유된 제제에 존재한다.

[0209] 본원에서 사용된 용어 마이크로화는 당업계에서의 표준적인 용법에 따라 약물 입자가, 예를 들어 밀링(milling), 배싱(bashing) 및/또는 분쇄에 의해 가공되어, 화학 합성 동안에 자연 발생하는 것보다 입자 크기가 상당히 감소하였다는 것을 의미한다. 해당 입자의 50% 이상이 30 마이크로미터 이하인 것이 본원에서 사용하기에 적합하고, 입자의 50% 이상이 10 마이크로미터 이하인 것이 적합하고, 입자의 50% 이상이 5 마이크로미터 이하인 것이 적합하다.

[0210] 본 발명의 약물 입자의 적합한 입자 크기 분포는 하기와 같다.

[0211] X10 : NLT 0.46  $\mu$ m

[0212] X50 : 1.0 - 4.2  $\mu\text{m}$

[0213] X90 : NMT 10.6  $\mu\text{m}$

[0214] 본 발명의 한 실시양태에서, 상당 농도의 물을 사용하는 습식 과립화 또는 정제화 기술은, 특히 상업적 규모에서 화합물 A의 정제를 제조하기에 부적합하다는 것이 발견되었는데, 그 이유는 화합물 A가 제제화 공정 중에 물과 접촉하면, 용해도가 상당히 낮은 화합물 B로 복귀할 수 있기 때문이다. 제약 투여 형태 중의 탈용매화 화합물 B의 허용되는 수준 및 적절한 제제화 기술을 결정하기 위한 실험을 실시하였다.

[0215] **탈용매화**

[0216] HPLC에 의한 DMSO 함량

[0217] 구매 용리 HPLC 방법을 사용하여, 화합물 A를 함유하는 정제 중의 DMSO 함량을 측정하였다. 전형적인 크로마토그래피 조건을 표 11에 요약하였다.

**표 11**

전형적인 DMSO 함량 HPLC 기구/크로마토그래피 조건

|                                  |  |      |    |
|----------------------------------|--|------|----|
| 분석용 컬럼의 세부사항<br>(유형, 입자 크기 및 치수) | 아틀란티스(Atlantis) T3, 250 x 4.6 mm, 5 μm<br>(또는 검증된 대체물) |      |    |
| 컬럼 온도                            | 40°C   |      |    |
| 이동상 A                            | 100% 물   |      |    |
| 이동상 B                            | 100% 아세트니트릴  |      |    |
| 유량                               | 1.0 mL/min   |      |    |
| 검출기 파장                           | 195 nm에서의 UV   |      |    |
| 함량 및 불순물 검정                      |  |      |    |
| 구매 프로파일                          | 시간 (min)   | %A   | %B |
|                                  | 0.0  | 100  | 0  |
|                                  | 6.0  | 100  | 0  |
|                                  | 7.0  | 20   | 80 |
|                                  | 10.0   | 20   | 80 |
|                                  | 10.1   | 100  | 0  |
|                                  | 30.0   | 100  | 0  |
|                                  | 주입 부피  | 5 μL |    |
| 데이터 수집 시간/기록 시간                  | 10 min   |      |    |
| 전개 시간                            | 30 분   |      |    |

[0218]

[0219] 일반적으로 실시예 2에 따라 제조하였고, 4개의 상이한 저장 조건 (건조제와 함께 HDPE 병에서 30's 카운트)에 노출시킨, 화합물 A를 함유하는 1 mg 정제의 안정성 데이터를 표 12 및 도 2에 제시하였다.

**표 12**

| 저장 조건           | 시간<br>(개월) | 시험            |                          |                         |                               |
|-----------------|------------|---------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------------|
|                 |            | 함량<br>(표시량%)  | DMSO<br>함량<br>(화합물 A의 %) | %<br>탈용매화<br>(계산치)<br>* | 용해<br>(방출율%)<br>평균 (min- max) |
| 명세              |            | 90.0 - 110.0% | 9.0 - 13.5               | NMT 20%                 | USP에 따름<br>30분에 Q = 75%       |
| 초기              | 0          | 99.1          | 11.3                     | 0                       | 95 (92 - 98)                  |
| 25°C/ 60%<br>RH | 3          | 98.8          | 11.0                     | 2.65                    | 97 (93 - 101)                 |
|                 | 6          | 100.6         | 10.8                     | 4.42                    | 92 (90 - 95)                  |
| 30°C/ 75%<br>RH | 3          | 98.5          | 10.9                     | 3.54                    | 91 (85 - 98)                  |
|                 | 6          | 99.9          | 10.6                     | 6.19                    | 95 (91 - 100)                 |
| 40°C/ 75%<br>RH | 1          | 98.7          | 10.8                     | 4.42                    | 94 (91 - 98)                  |
|                 | 3          | 99.3          | 10.2                     | 9.73                    | 94 (89 - 99)                  |
|                 | 6          | 100.6         | 9.2                      | 18.58                   | 93 (90 - 96)                  |
| 50°C<br>(주변)    | 1          | 99.3          | 10.3                     | 8.85                    | 94 (90 - 97)                  |
|                 | 3          | 99.8          | 9.5                      | 15.93                   | 96 (93 - 100)                 |

[0220]

$$\text{탈용매화\%} = \frac{(\text{초기 DMSO 함량} - \text{현재의 DMSO 함량}) \times 100}{\text{초기 DMSO 함량}}$$

[0221]

[0222]

도 2 - 화합물 A를 함유하는 1 mg 정제의 안정성 데이터

[0223]

외삽법에 의해 추정된 결과는 DMSO 함량 하한이 약 20% 탈용매화에 상응한다는 것을 보여준다. 초기 DMSO 함량은 약 0%에 상응하였다. 적합하게는, 초기 DMSO 함량은 약 2% 미만의 탈용매화, 적합하게는 약 4% 미만의 탈용매화, 적합하게는 약 8% 미만의 탈용매화일 것이다. 적합하게는, DMSO 함량은 정제의 품질 유지 기간 동안에 약 5% 탈용매화, 적합하게는 약 10% 탈용매화, 적합하게는 약 15% 탈용매화, 적합하게는 약 20% 탈용매화 이상일 것이다. 결론적으로, 건식 직접 압축 및 건식 과립화가 적절한 제제화 기술인 것으로 밝혀졌다.

[0224]

본 발명의 고체 경구 제약 투여 형태, 적합하게는 정제, 적합하게는 캡슐제는 전형적으로 1 그램 이하, 적합하게는 약 140 mg 내지 약 175 mg의 크기일 것이다. 이러한 고체 투여 형태는 화합물 A를, 화합물 B의 중량을 기준으로 0.5 mg, 1 mg 및 2 mg으로부터 선택된 양으로 함유할 것이다. 본 발명의 정제 제제는 원형, 변형된 원형, 다이아몬드형, 변형된 캡슐형, 변형된 타원형, 타원형 및 6각형을 비롯한 다양한 형상을 가질 수 있고, 임의로 틸트(tilt)를 가질 수 있다.

[0225]

정제

[0226]

이용되는 부형제의 특정한 유형 및 양, 및 정제화 기술의 선택은 화합물 A 및 부형제의 추가 특성, 예를 들어 압축성, 유동성, 입자 크기, 상용성 및 밀도에 따라 좌우된다. 정제는 건식 직접 압축 및 건식 과립화를 비롯한 당업계에서 공지된 방법에 따라 제조할 수 있고, 사용되는 부형제의 유형은 이용되는 정확한 방법에 따라 달라질 것이다. 건식 직접 압축이 비교적 저농도 (예를 들어, 약 1.5% 미만, 적합하게는 1% 미만)의 화합물 A를 포함하는 고강도 저파손 정제를, 상업적 생산에 적합한 규모로 제공하는 데에 특히 적합한 것으로 밝혀졌다. 본 발명의 적합한 건식 직접 압축 정제는 화합물 A 및 충전제, 결합제 및 붕해제 중 1종 이상을 포함하는 건조 블렌드를 포함하며, 상기 블렌드에는 압축되어 정제를 형성하는 압축 혼합물을 형성하기 위한 추가의 충전제, 결합제, 붕해제 및/또는 윤활제가 혼합된다.

[0227]

본 발명에는, 적합하게는 상업적 규모로 제조된, 화합물 A를 포함하는 정제 형태의 제약 조성물이 포함되며, 여기서 정제는 물이 실질적으로 함유되지 않은 희석제 또는 희석제들을 사용하여 건식 직접 압축 방법에 의해 제조된다. 본 발명에는 또한 필름 코팅을 함유하는 상기 제약 조성물이 포함되며, 여기서 필름 코팅은 착색 안료를 함유한다.

[0228]

또한, 본 발명에는 정제가 적합하게는 상업적 규모에서, 물이 실질적으로 함유되지 않은 희석제 또는 희석제들을 사용하여 건식 직접 압축 방법에 의해 제조되고, 화합물 A 입자가 마이크로화된 것인, 화합물 A를 포함하는 제약 조성물이 포함된다.

[0229]

화합물 A의 마이크로화는 입자 비표면적을 증가시키고, 또한 저농도 고체 투여 형태의 적절한 함량 균일성을 제공함으로써 생물학적 노출을 증대시킨다.

[0230]

추가로, 본원에 기재된 계면활성제의 사용은 마이크로화 화합물 A의 습윤성을 증가시킴으로써 생물학적 노출을 추가로 증대시킨다.

[0231]

본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 정제는

[0232]

(i) 화합물 A 약 0.3% 내지 1.5%;

[0233]

(ii) 희석제 약 25% 내지 약 89%;

[0234]

(iii) 결합제 약 8% 이하, 적합하게는 약 5% 이하;

[0235]

(iv) 윤활제 약 2% 이하, 적합하게는 약 0.75% 이하;

[0236]

(v) 붕해제 2% 내지 약 8%, 적합하게는 3%

[0237]

를 포함한다.

[0238]

상기 실시양태에서, 희석제는 적합하게는 만니톨과 미세결정질 셀룰로스의 조합물이고, 결합제는 적합하게는 HPMC이고, 윤활제는 적합하게는 마그네슘 스테아레이트이며, 붕해제는 적합하게는 나트륨 라우릴 술페이트, 콜

로이드성 이산화규소 및 크로스카멜로스 나트륨의 조합물이다.

- [0239] 본 발명의 한 실시양태에서, 정제는 수성 필름 코팅 조성물로 형성된 필름 코팅으로 코팅된다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 수성 필름 코팅 조성물은 필름-형성 중합체, 비히클로서의 물, 및 임의로 필름 코팅 분야에서 공지된 것과 같은 1종 이상의 보조제를 포함한다. 적합하게는, 필름 코팅은 착색 안료를 함유할 것이다.
- [0240] 적합하게는, 착색 안료는 산화철을 함유한다.
- [0241] 필름-형성 중합체는 성능 요건, 예컨대 의도된 사용 환경에 의해 요구되는 것 (예를 들어, 위장액에서의 용해 프로파일) 및/또는 용법에 의해 요구되는 것 (예를 들어, 용액 점도)을 충족시키기에 적합한 기계적 특성 (예를 들어, 기계적 강도, 가요성)을 갖는 코팅을 형성하도록 선택된다. 적합한 필름-형성 중합체의 예에는 셀룰로스 중합체 (예를 들어, 셀룰로스 에테르, 예컨대 HPMC, HPC, MC, EC, HEC, CAP, 나트륨 에틸 셀룰로스 술페이트, 카르복시메틸 셀룰로스 등); 폴리비닐피롤리돈; 제인; 및 아크릴 중합체 (예를 들어, 메타크릴산/메타크릴산 에스테르 공중합체, 예컨대 메타크릴산/메틸메타크릴레이트 공중합체 등)가 포함된다. 셀룰로스 중합체, 특히 셀룰로스 에테르, 보다 특히 HPMC 및 HPC가 본 발명에서 바람직하다. 중합체는 전형적으로는 수성 또는 유기 용매 기재의 용액 또는 수성 분산액으로 제공된다. 그러나, 중합체는 사용자가 수성 비히클과 혼합함으로써 용액 또는 분산액으로 제조되는, 단독의 건조 형태 또는 다른 성분 (예를 들어, 가소제 및/또는 착색제)과의 분말형 혼합물로 제공될 수도 있다.
- [0242] 수성 필름 코팅 조성물은 다른 성분들이 정제 표면으로 전달되는 것을 용이하게 하기 위해 그들을 위한 비히클로서 물을 추가로 포함한다. 비히클은 임의로 1종 이상의 수용성 용매, 예를 들어 알콜 (예를 들어, 메탄올, 이소프로판올, 프로판올) 및 케톤 (예를 들어, 아세톤)을 추가로 포함할 수 있다. 숙련인이라면 양호한 막 특성을 보장하기 위한 필름-형성 중합체와 비히클 사이의 양호한 상호작용을 제공하기에 적절한 비히클 성분을 선택할 수 있다. 일반적으로, 중합체-비히클 상호작용은 최고 응집 강도 및 이로 인해 최상의 기계적 특성을 갖는 막을 제조하기 위해 최대 중합체 쇄 신장을 초래하도록 고안된다. 상기 성분은 또한 정제 표면 상에 필름-형성 중합체의 양호한 침착을 제공함으로써 합착성 및 부착성이 있는 막이 달성되도록 선택된다.
- [0243] 수성 필름 코팅 조성물은 임의로 당업계에 공지된 1종 이상의 보조제, 예컨대 가소제, 착색제, 점착성 감소제, 2차 필름-형성 중합체, 유동 보조제, 계면활성제 (예를 들어, 확산을 보조하기 위한 것), 말토덱스트린 및 폴리텍스트로스를 포함할 수 있다.
- [0244] 가소제는 막에 가요성을 제공하며, 이는 막의 균열을 감소시키고 정제에 대한 점착성을 향상시킬 수 있다. 적합한 가소제는 일반적으로 필름-형성 중합체와의 높은 상용도, 및 코팅 특성이 일반적으로 안정화되도록 하는 충분한 능력을 가질 것이다. 적합한 가소제의 예에는 글리세린, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, 유니언 카바이드(Union Carbide)의 PEG 400, 4000, 6000, 8000 및 20,000을 비롯한 분자량 200 내지 20,000의 것), 글리세린 트리아세테이트 (아카 트리아세틴), 아세틸화 모노글리세리드, 시트레이트 에스테르 (예를 들어, 트리에틸 시트레이트, 아세틸 트리에틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트, 아세틸 트리부틸 시트레이트), 프탈레이트 에스테르 (예를 들어, 디에틸 프탈레이트), 광유 및 수소화 글루코스 시럽이 포함된다. 본 발명의 한 실시양태에서, 가소제는 폴리에틸렌 글리콜, 트리아세틴, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 및 이들의 혼합물로부터 선택된다.
- [0245] 화합물 A는 광-유도 분해에 민감한 것으로 밝혀졌다. 필름 코팅, 적합하게는 착색 필름 코팅이 안정성을 향상시키는 데에 유리하다.
- [0246] 수성 필름 코팅 조성물은 전형적으로 비히클 중에 약 5% 내지 약 25%, 적합하게는 약 5% 내지 약 20%의 코팅 고형분을 포함할 것이다. 적합한 실시양태에서, 고형분은 전형적으로 필름-형성 중합체 약 25 중량% 내지 약 70 중량%, 적합하게는 약 60 중량% 내지 약 70 중량%, 가소제 약 5 중량% 내지 약 10 중량%, 적합하게는 약 6 중량% 내지 약 8 중량%, 및 안료 및 착색제 약 20 중량% 내지 약 35 중량%를 포함한다. 적합한 실시양태에서, 착색제는 약 0.5 내지 3 중량%를 차지한다.
- [0247] 다수의 적합한 수성 필름 코팅 조성물이 시판되고 있다. 수성 필름 코팅 조성물은 용액 또는 분산액의 형태로 제공될 수 있다. 그렇지 않으면, 조성물은 건조 형태로 제공될 수 있고, 이는 정제를 코팅하기 전에 공급자의 지침에 따라 비히클 성분과 조합될 수 있다. 적합하게는, 수성 필름 코팅 조성물은 미국 펜실베이니아주 웨스트포인트에 소재하는 컬러콘, 인크.(Colorcon, Inc.)로부터 오파드리 및 오파드리 II (비제한적으로 그 예에는 오파드리 핑크 YS-1-14762-A 또는 03B140009, 오파드리 옐로우 YS-1-12525-A 또는 03B120006이 포함됨)라는 상표명으로 시판되는 것들이다. 이들 조성물은 사용 직전에 물로 희석시킬 수 있는 건조 필름 코팅 조성물로서 이

용가능하다.

- [0248] 정제는 또한 반점 없이 균일한 코팅을 제공하도록 적합하게 코팅된다. 정제는 전형적으로 약 2 내지 약 5%, 적합하게는 약 2.5 내지 4%의 건조 정제 중량 증가를 제공하도록 코팅된다.
- [0249] 코팅되지 않은 중심정은 시판되는 설비 (예를 들어, 토마스 악셀라-코타(Thomas Accela-Cota), 벡터 하이-코터 (Vector Hi-Coater), 컴퓨-랩(Compu-Lab) 36)를 사용하여 당업계에 널리 공지된 방법에 의해 수성 필름 코팅 조성물로 코팅된다. 일반적으로, 상기 방법은 보통 정제를 팬(pan)에서 롤링(rolling) 또는 텀블링(tumbling) 시키거나, 정제를 공기 쿠션 (유동층) 상에 부유시키고, 코팅 조성물의 원자화 액적의 미세한 미스트(mist)를 간헐적으로 또는 연속적으로 (바람직하게는 연속적으로) 정제 상에 분무하고, 정제의 표면 상에서 액적을 흡윤화, 확산 및 집합시켜 부착성 및 합착성이 있는 필름 코팅을 형성하는 것을 포함한다. 정제는, 예를 들어 약 85℃ 이하, 적합하게는 약 65 내지 80℃의 온도를 갖는 공기에 의해, 전형적으로 약 40 내지 50℃, 적합하게는 약 45 내지 50℃로 가열된다.
- [0250] 본 발명의 고체 경구 제약 투여 형태는, 예를 들어 상기에 언급된 국제 출원 번호 PCT/JP2005/011082 및 미국 특허 공보 번호 US 2006/0014768에 개시된 바와 같이 질환 상태를 치료하거나 예방하는 치료 유효량으로 투여될 수 있다.
- [0251] 본 발명의 인간에서의 MEK 활성의 억제 방법은 그러한 작용을 필요로 하는 대상체에 치료 유효량의 본 발명의 고체 경구 제약 투여 형태를 투여하는 것을 포함한다.
- [0252] 본 발명은 또한 본 발명의 고체 경구 제약 투여 형태의 제조에 있어서의 화합물 A의 용도를 제공한다.
- [0253] 본 발명은 또한 암의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 고체 경구 제약 투여 형태의 제조에 있어서의 화합물 A의 용도를 제공한다.
- [0254] 본 발명은 또한 MEK의 억제에 사용하기 위한 본 발명의 고체 경구 제약 투여 형태의 제조에 있어서의 화합물 A의 용도를 제공한다.
- [0255] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 A 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, MEK 억제제로서 사용하기 위한 고체 경구 제약 투여 형태를 제공한다.
- [0256] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 A 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 암의 치료에 사용하기 위한 고체 경구 제약 투여 형태를 제공한다.
- [0257] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 A 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, MEK의 억제에 사용하기 위한 고체 경구 제약 투여 형태를 제공한다.
- [0258] 더욱 자세한 설명 없이도, 당업자라면, 상기 기재내용을 사용하여 본 발명을 최대한으로 이용할 수 있다고 생각된다. 따라서, 하기 실시예는 본 발명의 범주를 제한하는 것이 아니라, 단지 설명하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0259] 본원에서 사용되는 모든 부형제는 당업자에게 널리 공지된 수많은 제조사들로부터 입수가 가능한 표준 제약용 부형제이다.
- [0260] **실시예**
- [0261] **실시예 1 내지 3 - 정제 제조**
- [0262] 건식 직접 압축으로, 표 13의 화합물 A 및 성분들을 포함하는 정제를 제조하였다.

표 13

| 성분                        | 농도 (mg, 화합물 B로서) |         |        |
|---------------------------|------------------|---------|--------|
|                           | 0.5              | 1       | 2      |
| 화합물 A, 마이크로화 <sup>1</sup> | 0.5635           | 1.127   | 2.254  |
| 나트륨 라우릴 술페이트              | 0.017            | 0.034   | 0.068  |
| 폴로이드성 이산화규소               | 0.010            | 0.020   | 0.040  |
| 만니톨                       | 95.47            | 101.509 | 106.95 |
| 미세결정질 셀룰로스                | 36.25            | 38.75   | 41.25  |
| 히프로멜로스                    | 7.25             | 7.75    | 8.25   |
| 크로스카멜로스 나트륨               | 4.35             | 4.65    | 4.95   |
| 마그네슘 스테아레이트               | 1.09             | 1.16    | 1.24   |
| 오파드리 핑크 YS-1-14762-A      | NP               | NP      | 4.95   |
| 오파드리 옐로우 YS-1-12525-A     | 4.35             | NP      | NP     |
| 오파드리 화이트 OY-S-28876       | NP               | 4.65    | NP     |
| 정제수 <sup>2</sup>          | -                | -       | -      |
| 총 정제 중량                   | 149.35           | 159.65  | 169.95 |

각주 :  
1. 화합물 B (유리 화합물 또는 비용매화 화합물)의 표시량을 달성하기 위해 필요한 화합물 A의 양은 화합물 B (비용매화) 대 화합물 A (DMSO 용매화물)의 비율에 대하여 0.8873의 분자 전환 계수를 이용하여, 분석 인증서로부터의 순도값을 토대로 하여 계산한 것이다. 만니톨의 양은 그에 따라 조정되었다.  
2. 물은 가공 중에 제거되었다.  
NP = 제제 중에 존재하지 않음

[0263]

[0264] 블렌딩

[0265] 마이크로화 약물 물질, 나트륨 라우릴 술페이트, 이산화규소, 크로스카멜로스 나트륨, 미세결정질 셀룰로스 및 히프로멜로스를, 필요에 따라, 스크리닝(screened)하고, 적합한 빈 블렌더(bin blender)로 옮겨 블렌딩하였다. 마그네슘 스테아레이트를, 필요에 따라, 스크리닝하고, 빈 블렌더로 옮겨 추가 시간 동안 블렌딩하였다.

[0266] 압축

[0267] 윤활 블렌드를 회전식 정제 프레스에서 각각의 농도에 대하여 목표 중량 (145 mg, 155 mg 및 165 mg은 각각 0.5 mg, 1 mg 및 2 mg에 상응함)까지 압축시켰다. 압축된 정제를 개별 중량 변화, 외형, 경도, 두께, 이췌성 및 분해 시간의 공정 중(in-process) 모니터링을 위해 샘플링하였다.

[0268] 코팅

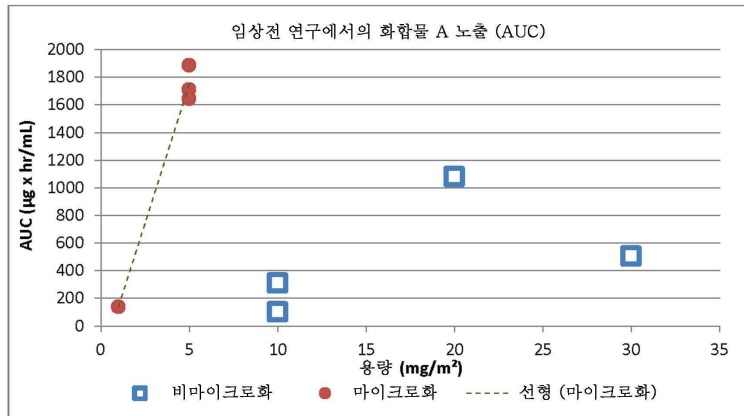
[0269] 중심정에 오파드리® 핑크 YS-1-14762-A (2 mg의 농도에 대하여), 오파드리® 옐로우 YS-1-12525-A (0.5 mg의 농도에 대하여) 또는 오파드리® 화이트 OY-S-28876 (1 mg의 농도에 대하여)의 수성 현탁물을 분무하였다. 대략 3%의 목표 중량 증가가 달성될 때까지 계속해서 코팅하였다. 그 후에, 정제를 건조시키고, 플라스틱 라이너 및 건조제 백이 있는 HDPE 용기로 부피 충전하고, 포장할 때까지 저장하였다.

[0270] 본 발명의 바람직한 실시양태가 상기에서 설명되었지만, 본 발명은 본원에 기재된 지침 그대로 제한되지는 않으며, 또한 하기 특허청구범위의 범주에 포함되는 모든 수정에 대한 권리가 보호된다는 것을 알아야 한다.



도면

도면1



도면2

