



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0159639  
(43) 공개일자 2024년11월05일

- |   |  |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)<br/>A61P 35/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>A61K 9/2027 (2013.01)<br/>A61K 31/506 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7035735(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2015년01월09일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2022-7031505<br/>원출원일자(국제) 2015년01월09일<br/>심사청구일자 2022년10월13일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년10월25일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2015/010810</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2015/106096<br/>국제공개일자 2015년07월16일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>61/925,467 2014년01월09일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/>베라스텍, 인코포레이티드<br/>미국 02494 메사추세츠 니담 수트 500 켄드릭 스트리트 117<br/>화이자 인코포레이티드<br/>미국 뉴욕주 10001-2192 뉴욕 허드슨 블러바드 이스트 66</p> <p>(72) 발명자<br/>파드발, 마헤쉬<br/>미국 02494 메사추세츠주 니담 스위트 500 켄드릭 스트리트 117<br/>칸사, 폴, 오콰비<br/>미국 06340 코네티컷주 그로턴 크로포드 레인 27</p> <p>(74) 대리인<br/>양영준, 김영</p> |
|---|--|

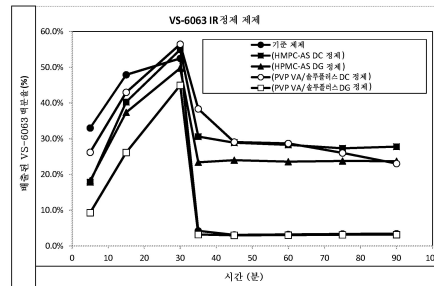
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 비정상적 세포 성장의 치료를 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

본 발명은 포유동물, 특히 인간에서 비정상적 세포 성장, 예컨대 암의 치료에 유용한 경구 투여 형태 및 방법에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

*A61K 9/2018* (2013.01)

*A61K 9/2031* (2013.01)

*A61K 9/2054* (2013.01)

*A61K 9/2059* (2013.01)

*A61P 35/00* (2018.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

부형제 (예를 들면 결합제, 예를 들면 중합체, 예를 들면 침전 억제제, 예를 들면 HPMC, 예를 들면 HPMCAS, 예를 들면 HPMCAS-HF; 결합제 (예를 들면 폴리비닐피롤리돈 (예를 들면 폴리비닐피롤리돈 비닐 아세테이트 공중합체 (PVP/VA), 코포비돈), 기타 공중합체 (예를 들면 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐카프롤락탐 및 폴리비닐아세테이트 포함 (예를 들면 솔루플러스)))와 혼합된 VS-6063 (예를 들면 VS-6063 유리 염기) 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들면 VS-6063 염산염)을 포함하는 제약 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 부형제가 중합체인 제약 조성물.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 중합체가 침전 억제제인 제약 조성물.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 침전 억제제가 HPMCAS인 제약 조성물.

#### 청구항 5

제3항에 있어서, 침전 억제제가 HPMCAS-HF인 제약 조성물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 부형제가 경구 투여시 (예를 들면 용액 중의, 예를 들면 생체내 VS-6063의) 침전을 감소시키는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 부형제가 경구 투여시 VS-6063 (예를 들면 VS-6063 유리 염기) 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들면 VS-6063 염산염)의 생체이용률을 향상시키는 (예를 들면 흡수를 개선시키는) 것인 제약 조성물.

#### 청구항 8

제2항에 있어서, VS-6063 (예를 들면 VS-6063 유리 염기) 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들면 VS-6063 염산염) 대 중합체의 중량비 (예를 들면 상대량)가 약 1 대 1, 1 대 2, 1 대 3 또는 1 대 4인 제약 조성물.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 중합체가 침전 억제제 (예를 들면 HPMC, 예를 들면 HPMCAS, 예를 들면 HPMCAS-HF)인 제약 조성물.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, VS-6063 (예를 들면 VS-6063 유리 염기) 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들면 VS-6063 염산염)이, 제공된 중합체, 예를 들면 침전 억제제의 양에 대하여 약 25, 30, 31, 32, 32.5, 33, 34, 35, 40, 45, 50% w/w 이상인 양으로 조성물 중에 존재하는 것인 제약 조성물.

## 발명의 설명

## 기술 분야

우선권 주장

[0001]

[0002] 본원은 2014년 1월 9일자로 출원된 미국 가출원 61/925,467을 우선권 주장하며, 이 출원은 본원에 그 전문이 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 포유동물, 특히 인간에서 비정상적 세포 성장, 예컨대 암의 치료에 유용한 조성물, 예를 들면 경구 투여 형태 및 방법에 관한 것이다.

## 배경 기술

[0005] 확실한 증거는 국소 부착 키나제 (FAK), 즉 세포질성 비-수용체 티로신 키나제가 세포-기질 신호 전달 경로에서 필수적 역할을 하며 (Clark and Brugge 1995, *Science* 268: 233-239), 그의 이상 활성화는 종양의 전이 가능성에서의 증가와 연관되어 있다는 것 (Owens et al., 1995, *Cancer Research* 55: 2752-2755)을 시사한다. FAK는 원래 v-Src에 의하여 변환된 세포에서 고도로 티로신-인산화된 125 kDa 단백질로서 확인되었다. 그 후, FAK는 배양 세포와 그의 아래 기층 사이의 접촉점이며 강한 티로신 인산화의 부위인 국소 부착부(focal adhesion)에 국재화하는 티로신 키나제인 것으로 밝혀졌다. FAK는 인산화되며, 그리하여 인테그린으로의 세포의 기질 (ECM)-결합에 반응하여 활성화된다. 최근, 실험에 의하면 종양의 침습성 변환에 수반된 FAK mRNA 수준에서의 증가 및 (안티센스 올리고뉴클레오타이드의 사용을 통한) FAK의 발현의 약화가 종양 세포에서의 아포토시스를 유발하는 것으로 입증되었다 (Xu et al., 1996, *Cell Growth and Diff.* 7: 413-418). 대부분의 조직 유형에서 발현되는 것 이외에, FAK는 대부분의 인간 암에서, 예를 들면 고 침습성 전이에서 증가된 수준으로 발견된다.

[0006] 따라서, 비정상적 세포 성장의 치료에 사용하기 위한 화합물 (예를 들면 억제제), 조성물 (예를 들면 제제, 예를 들면 경구 제제 (예를 들면 경구 투여 형태)) 및 비-수용체 티로신 키나제, FAK의 억제제의 사용 방법에 대한 수요가 존재한다. 미국 특허 제8,247,411호는 키나제 억제제, 보다 구체적으로 FAK의 억제제인 넓은 유형의 신규한 피리미딘 유도체에 관한 것이다. 상기와 같은 화합물은 비정상적 세포 성장의 치료에 유용할 수 있다.

## 발명의 내용

[0007] 발명의 개요

[0008] 한 측면에서, 본 발명은 조성물, 예를 들면 부형제 (예를 들면 결합제, 예를 들면 중합체, 예를 들면 침전 억제제, 예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 또는 하이프로멜로스 (예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMC-AS) 또는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 예를 들면 HPMCAS-H, HPMCAS-M, HPMCAS-HF); 예를 들면 폴리올 (예를 들면 만니톨-전분 (예를 들면 펄리톨 플래쉬(Pearlitol Flash)), 만니톨, 소르비톨))과 혼합된 VS-6063 (예를 들면 VS-6063 유리 염기) 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들면 VS-6063 염산염)을 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 부형제는 결합제이다. 일부 실시양태에서, 부형제는 중합체이다. 일부 실시양태에서, 중합체는 침전 억제제이다. 일부 실시양태에서, 침전 억제제는 HPMCAS이다. 일부 실시양태에서, 침전 억제제는 HPMCAS-HF이다. 일부 실시양태에서, 부형제는 경구 투여시 (예를 들면 용액 중, 예를 들면 생체내의 VS-6063의) 침전을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 부형제는 경구 투여시 VS-6063 (예를 들면 VS-6063 유리 염기) 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들면 VS-6063 염산염)의 생체이용률을 향상시킨다 (예를 들면 흡수를 개선시킨다). 일부 실시양태에서, VS-6063 (예를 들면 VS-6063 유리 염기) 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들면 VS-6063 염산염) 대 중합체의 중량비 (예를 들면 상대량)는 약 1 대 1, 1 대 2, 1 대 3, 1 대 4, 1 대 5, 1 대 6, 1 대 7, 1 대 8 또는 1 대 9이다. 일부 실시양태에서, 중합체는 침전 억제제, 예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 또는 하이프로멜로스 (예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMC-AS) 또는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 예를 들면 HPMCAS-H, HPMCAS-M, HPMCAS-HF)이다. 일부 실시양태에서, VS-6063 (예를 들면 VS-6063 유리 염기) 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들면 VS-6063 염산염)은 제공된 중합체, 예를 들면 침전 억제제의 양에 대하여 약 10, 25, 30, 31, 32, 32.5, 33, 34, 35, 40, 45, 50% 중량/중량 (w/w) 이상의 양으로 조성물 중에 존재한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 조성물의 중량당 5 내지 50 중량%, 5 내지 30 중량%, 10 내지 30 중량%, 10 내지 20 중량%, 12 내지 15 중량% 또는 13 중량%의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염과 혼합된다. 일부 실시양태에서, 중합체는 경구 투여 형태의 중량당 25 내지 55 중량%, 35 내지 45 중량%, 38 내지 43 중량% 또는 40 중량%의 중합체로 존재한다. 일부 실시양태에서, 중합체는 침전 억제제, 예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 또는 하이프로멜로스 (예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMC-AS) 또는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 예를 들면 HPMCAS-H, HPMCAS-M, HPMCAS-HF)이다. 일부 실시양태에서, 침전 억제제는 HPMCAS이다. 일부 실시양태에서, 침전 억제제는 HPMCAS-

HF이다.

- [0009] 일부 실시양태에서, 조성물은 경구 투여 형태로 설정된다. 일부 실시양태에서, 경구 투여 형태는 경구 투여 형태의 중량당 5 내지 50 중량%, 5 내지 30 중량%, 10 내지 30 중량%, 10 내지 20 중량%, 12 내지 15 중량% 또는 13 중량%의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, VS-6063 (예를 들면 VS-6063 유리 염기) 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들면 VS-6063 염산염)은 경구 투여 형태의 중량당 13 중량%의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 존재한다.
- [0010] 일부 실시양태에서, 경구 투여 형태는 정제이다. 일부 실시양태에서, 정제는 물리적 블렌드 또는 혼합물의 직접 압축에 의하여 제공된다. 일부 실시양태에서, 물리적 블렌드 또는 혼합물은 건식 과립화 프로세스에 의하여 제공된다.
- [0011] 일부 실시양태에서, 정제는 약 5 내지 20 kP, 7 내지 17 kP, 5 내지 15 kP 또는 10 내지 15 kP의 정제 경도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 정제는 약 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 kP 이상의 정제 경도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 정제는 약 1 내지 20 분, 3 내지 17 분, 5 내지 15 분 또는 9 내지 15 분의 봉해 시간을 갖는다. 일부 실시양태에서, 정제는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 분 이상의 봉해 시간을 갖는다.
- [0012] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 1종 이상의 충전제 (예를 들면 미정질 셀룰로스 (예를 들면 미정질 셀룰로스 PH 102, 예를 들면 아비셀(Avicel) PH 102); 락토스 (예를 들면 락토스 일수화물 (예를 들면 패스트플로(FastFlo) 316))를 더 포함한다. 일부 실시양태에서, 충전제는 경구 투여 형태의 중량당 5 내지 80 중량%, 10 내지 70 중량%, 20 내지 60 중량%, 30 내지 60 중량%, 30 내지 50 중량% 또는 42 중량%의 충전제로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제는 2종의 충전제의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 1종의 충전제는 미정질 셀룰로스, 미정질 셀룰로스 PH 102 (예를 들면 아비셀 PH 102)이다. 일부 실시양태에서, 1종의 충전제는 락토스 일수화물 (예를 들면 패스트플로 316)이다. 일부 실시양태에서, 충전제는 경구 투여 형태의 중량당 10 내지 30 중량%, 15 내지 25 중량% 또는 20 중량%의 충전제로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제는 서로에 대하여 1:1 w/w 비로 존재한다.
- [0013] 일부 실시양태에서, 경구 투여 형태는 봉해제 (예를 들면 중합체, 예를 들면 가교된 중합체, 예를 들면 가교된 폴리비닐피롤리돈 또는 크로스포비돈, 카복시메틸 셀룰로스 또는 크로스카르멜로스 소듐; 전분, 예를 들면 변성 전분, 예를 들면 소듐 스타치 글리콜레이트)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 봉해제는 소듐 스타치 글리콜레이트이다. 일부 실시양태에서, 봉해제는 경구 투여 형태의 중량당 0 내지 5 중량%, 1 내지 5 중량%, 2.5 내지 5 중량% 또는 3 중량%의 봉해제로 존재한다.
- [0014] 일부 실시양태에서, 경구 투여 형태는 윤활제 (예를 들면 탈크, 실리카, 지방, 예를 들면 스테아르산마그네슘)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘이다. 일부 실시양태에서, 윤활제는 경구 투여 형태의 중량당 0.1 내지 2 중량% 또는 0.2 내지 1.5 중량%의 윤활제로 존재한다. 일부 실시양태에서, 윤활제는 1% w/w로 존재한다. 일부 실시양태에서, 윤활제는 0.5% w/w로 존재한다.
- [0015] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 투여 형태는 기준 경구 투여 형태, 예를 들면 혼합물 중에 부형제 (예를 들면 셀룰로스 중합체 및 그의 유도체, 예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 또는 하이프로멜로스 (예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMC-AS) 또는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 예를 들면 HPMCAS-H, HPMCAS-M, HPMCAS-HF))를 포함하지 않는 투여 형태보다 더 큰  $C_{max}$  값을 갖는다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 투여 형태의  $C_{max}$  값은 동일한 투여량의 기준 투여 형태 (예를 들면 또한 100 mg의 VS-6063을 갖는 기준 투여 형태에 대하여 100 mg의 VS-6063을 갖는 투여 형태)보다 1.1 배 이상 (예를 들면 1.25 배 이상, 1.5 배 이상, 2 배 이상, 3 배 이상, 5 배 이상)이다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 투여 형태의  $C_{max}$  값은 동일한 투여량의 기준 투여 형태보다 1.6 배 이상, 1.7 배 이상, 1.8 배 이상, 1.9 배 이상, 2 배 이상, 3 배 이상 또는 4 배 이상 더 크다.
- [0016] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 투여 형태는 기준 경구 투여 형태, 예를 들면 혼합물 중에 부형제 (예를 들면 셀룰로스 중합체 및 그의 유도체, 예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 또는 하이프로멜로스 (예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMC-AS) 또는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 예를 들면 HPMCAS-H, HPMCAS-M, HPMCAS-HF))를 포함하지 않는 투여 형태에 대하여 감소된 음식물 영향을 갖는다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 투여 형태를 투여한 대상체에 대한 급식 및 급식 상태의

$T_{max}$  값 사이의 차이는 동일한 투여량의 기준 경구 투여 형태, 예를 들면 혼합물 중에 부형제 (예를 들면 셀룰로스 중합체 및 그의 유도체, 예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 또는 하이프로멜로스 (예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMC-AS) 또는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 예를 들면 HPMCAS-H, HPMCAS-M, HPMCAS-HF))를 포함하지 않는 투여 형태를 투여한 대상체에 대한 급식 및 급식 상태의  $T_{max}$  값 사이의 차이보다 작다.

[0017] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 투여 형태는 대상체에 투여시 일정한 노출을 갖는다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 투여 형태는 대상체에 투여시 동일한 투여량의 기준 경구 투여 형태의 노출과 연관된 변동성(variability)과 비교하여 노출과 연관된 변동성의 50% 미만의 복수의 대상체에 걸친 노출을 제공한다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 투여 형태는 대상체에 투여시 동일한 투여량의 기준 경구 투여 형태의 노출과 연관된 변동성과 비교하여 노출과 연관된 변동성의 40%, 30%, 20% 또는 10% 미만의 복수의 대상체에 걸친 노출을 제공한다.

[0018] 한 측면에서, 본 발명은 VS-6063 (예를 들면 VS-6063 유리 염기) 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들면 VS-6063 염산염)을 건조 중량 기준으로 약 5 내지 50 중량%의 양으로, 제약상 허용되는 부형제 (예를 들면 결합제, 예를 들면 중합체, 예를 들면 침전 억제제, 예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 또는 하이프로멜로스 (예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMC-AS) 또는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 예를 들면 HPMCAS-H, HPMCAS-M, HPMCAS-HF))를 건조 중량 기준으로 약 25 내지 55 중량%의 양으로, 제약상 허용되는 충전제 (예를 들면 미정질 셀룰로스, 예를 들면 미정질 셀룰로스 PH 102, 예를 들면 아비셀 PH102)를 건조 중량 기준으로 약 10 내지 30 중량%의 양으로, 제2의 제약상 허용되는 충전제 (예를 들면 락토스, 예를 들면 락토스 일수화물, 예를 들면 패스트폴로 316)를 건조 중량 기준으로 약 10 내지 30 중량%의 양으로, 제약상 허용되는 붕해제 (예를 들면 전분, 예를 들면 변성 전분, 예를 들면 소듐 스타치 글리콜레이트)를 건조 중량 기준으로 약 0 내지 5 중량%의 양으로 및 제약상 허용되는 윤활제 (예를 들면 스테아르산마그네슘)를 건조 중량 기준으로 약 0.1 내지 2 중량%의 양으로 포함하는 경구 투여 형태를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 VS-6063 (예를 들면 VS-6063 유리 염기) 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들면 VS-6063 염산염)을 건조 중량 기준으로 약 10 내지 15 중량%의 양으로, 제약상 허용되는 부형제 (예를 들면 결합제, 예를 들면 중합체, 예를 들면 침전 억제제, 예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 또는 하이프로멜로스 (예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMC-AS) 또는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 예를 들면 HPMCAS-H, HPMCAS-M, HPMCAS-HF))를 건조 중량 기준으로 약 35 내지 55 중량%의 양으로, 제약상 허용되는 충전제 (예를 들면 미정질 셀룰로스, 예를 들면 미정질 셀룰로스 PH 102, 예를 들면 아비셀 PH102)를 건조 중량 기준으로 약 15 내지 25 중량%의 양으로, 제2의 제약상 허용되는 충전제 (예를 들면 락토스, 예를 들면 락토스 일수화물, 예를 들면 패스트폴로 316)를 건조 중량 기준으로 약 15 내지 25 중량%의 양으로, 제약상 허용되는 붕해제 (예를 들면 전분, 예를 들면 변성 전분, 예를 들면 소듐 스타치 글리콜레이트)를 건조 중량 기준으로 약 2.5 내지 3.5 중량%의 양으로 및 제약상 허용되는 윤활제 (예를 들면 스테아르산마그네슘)를 건조 중량 기준으로 약 0.2 내지 1.5 중량%의 양으로 포함하는 경구 투여 형태를 포함한다. 일부 실시양태에서, 경구 투여 형태는 압축된 제약 정제 또는 직접 압축된 제약 정제이다.

[0019] 일부 실시양태에서, 부형제는 1종 이상의 결합제 (예를 들면 폴리비닐피롤리돈 (예를 들면 폴리비닐피롤리돈 비닐 아세테이트 공중합체 (PVP/VA), 코포비돈), 기타 공중합체 (예를 들면 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐카프롤락탐 및 폴리비닐아세테이트 포함 (예를 들면 솔루플러스(Soluplus)))이다. 일부 실시양태에서, 결합제는 중합체, 예를 들면 침전 억제제이다. 일부 실시양태에서, 결합제는 2종의 결합제 (예를 들면 폴리비닐피롤리돈 (예를 들면 폴리비닐피롤리돈 비닐 아세테이트 공중합체 (PVP/VA), 코포비돈), 기타 공중합체 (예를 들면 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐카프롤락탐 및 폴리비닐아세테이트 포함 (예를 들면 솔루플러스)))를 포함한다. 일부 실시양태에서, 결합제는 중합체, 예를 들면 침전 억제제이다. 일부 실시양태에서, 결합제는 경구 투여 형태의 중량당 약 37.5 중량%의 결합제로 존재한다. 일부 실시양태에서, 결합제는 경구 투여 형태의 중량당 약 25 중량%의 결합제로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제는 폴리올 (예를 들면 만니톨-전분 (예를 들면 펄리톨 플래쉬), 만니톨, 소르비톨)이다.

[0020] 일부 실시양태에서, 붕해제는 폴리비닐피롤리돈 (예를 들면 크로스포비돈)이다. 일부 실시양태에서, 붕해제는 경구 투여 형태의 중량당 0 내지 30 중량%, 5 내지 25 중량%, 5 내지 20 중량%, 5 내지 15 중량% 또는 10 중량%의 붕해제로 존재한다.

[0021] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 투여 형태는 기준 경구 투여 형태, 예를 들면 혼합물 중에 부형제 (예를



들면 셀룰로스 중합체 및 그의 유도체, 예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 또는 하이프로멜로스 (예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMC-AS) 또는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 예를 들면 HPMCAS-H, HPMCAS-M, HPMCAS-HF))를 포함하지 않는 투여 형태보다 더 큰  $C_{max}$  값을 갖는다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 투여 형태의  $C_{max}$  값은 동일한 투여량의 기준 투여 형태 (예를 들면 또한 100 mg의 VS-6063을 갖는 기준 투여 형태에 비하여 100 mg의 VS-6063을 갖는 투여 형태)보다 1.1 배 이상 (예를 들면 1.25 배 이상, 1.5 배 이상, 2 배 이상, 3 배 이상, 5 배 이상) 더 크다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 투여 형태의  $C_{max}$  값은 동일한 투여량의 기준 투여 형태보다 1.6 배 이상, 1.7 배 이상, 1.8 배 이상, 1.9 배 이상, 2 배 이상, 3 배 이상 또는 4 배 이상 더 크다.

[0022] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 투여 형태는 기준 경구 투여 형태, 예를 들면 혼합물 중에 부형제 (예를 들면 셀룰로스 중합체 및 그의 유도체, 예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 또는 하이프로멜로스 (예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMC-AS) 또는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 예를 들면 HPMCAS-H, HPMCAS-M, HPMCAS-HF))를 포함하지 않는 투여 형태에 비하여 감소된 음식물 영향을 갖는다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 투여 형태를 투여한 대상체에 대한 급식 및 급식 상태의  $T_{max}$  값 사이의 차이는 동일한 투여량의 기준 경구 투여 형태, 예를 들면 혼합물 중에 부형제 (예를 들면 셀룰로스 중합체 및 그의 유도체, 예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 또는 하이프로멜로스 (예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMC-AS) 또는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 예를 들면 HPMCAS-H, HPMCAS-M, HPMCAS-HF))를 포함하지 않는 투여 형태를 투여한 대상체에 대한 급식 및 급식 상태의  $T_{max}$  값 사이의 차이보다 적다.

[0023] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 투여 형태는 대상체에 투여시 일정한 노출을 갖는다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 투여 형태는 대상체에 투여시 동일한 투여량의 기준 경구 투여 형태의 노출과 연관된 변동성과 비교하여 노출과 연관된 변동성의 50% 미만의 복수의 대상체에 걸친 노출을 제공한다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 투여 형태는 대상체에 투여시 동일한 투여량의 기준 경구 투여 형태의 노출과 연관된 변동성과 비교하여 노출과 연관된 변동성의 40%, 30%, 20% 또는 10% 미만의 복수의 대상체에 걸친 노출을 제공한다.

[0024] 한 측면에서, 본 발명은 VS-6063 (예를 들면 VS-6063 유리 염기) 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들면 VS-6063 염산염)을 건조 중량 기준으로 약 10 내지 15 중량%의 양으로, 제약상 허용되는 부형제 (예를 들면 결합제 (예를 들면 폴리비닐 피롤리돈 (예를 들면 폴리비닐 피롤리돈 비닐 아세테이트 공중합체 (PVP/VA), 코포비돈)))를 건조 중량 기준으로 약 15 내지 25 중량%의 양으로, 제2의 제약상 허용되는 부형제 (예를 들면 결합제 (예를 들면 폴리비닐아세테이트 (예를 들면 솔루플러스)))를 건조 중량 기준으로 약 15 내지 25 중량%의 양으로, 제약상 허용되는 충전제 (예를 들면 폴리아크릴 (예를 들면 만니톨-전분 (예를 들면 펄리톨 플레쉬)))를 건조 중량 기준으로 약 30 내지 40 중량%의 양으로, 제약상 허용되는 붕해제 (예를 들면 크로스포비돈)를 건조 중량 기준으로 약 5 내지 15 중량%의 양으로 및 제약상 허용되는 윤활제 (예를 들면 스테아르산마그네슘)를 건조 중량 기준으로 약 0.2 내지 1.5 중량%의 양으로 포함하는 경구 투여 형태를 포함한다.

[0025] 일부 실시양태에서, VS-6063 (예를 들면 VS-6063 유리 염기) 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들면 VS-6063 염산염)은 경구 투여 형태의 중량당 10 중량%의 VS-6063 (예를 들면 VS-6063 유리 염기) 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들면 VS-6063 염산염)으로 존재한다. 일부 실시양태에서, VS-6063 (예를 들면 VS-6063 유리 염기) 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들면 VS-6063 염산염)은 경구 투여 형태의 중량당 25 중량%의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 존재한다. 일부 실시양태에서, VS-6063 (예를 들면 VS-6063 유리 염기) 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들면 VS-6063 염산염)은 경구 투여 형태의 중량당 50 중량%의 VS-6063 (예를 들면 VS-6063 유리 염기) 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들면 VS-6063 염산염)으로 존재한다.

[0026] 일부 실시양태에서, 물리적 블렌드 또는 혼합물은 분무 건조 분산 프로세스에 의하여 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 프로세스는 10 중량% 이상 (예를 들면 10, 20, 25, 40, 50% 이상)의 VS-6063 (예를 들면 VS-6063 유리 염기) 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들면 VS-6063 염산염)을 포함하는 고체 분산물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 프로세스는 10 중량%의 VS-6063 (예를 들면 VS-6063 유리 염기) 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들면 VS-6063 염산염)을 포함하는 고체 분산물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 프로세스는 25 중량%의 VS-6063 (예를 들면 VS-6063 유리 염기) 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들면 VS-6063 염산염)을 포함하는 고체 분산물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 분산물은 중합체, 예를 들면 중합체 매트릭스 (예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMACS) 또는 하이프로멜로스 아세테이트 숙

시네이트, 예를 들면 HPMCAS-H, HPMCAS-M; 히드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트 (HPMCP) 또는 하이프로멜로스 프탈레이트, 예를 들면 HPMCP-HP55, HPMCP-HP55S, 메토콜(Methocol) E3LV, PVP-VA, 솔루플러스, PVAP, 폴리메타크릴산 (예를 들면 유드라짓(Eudragit), 예를 들면 유드라짓 L100-55), 솔루플러스:PVP-VA 혼합물, 솔루플러스, HPMCAS (예를 들면 HPMCAS-H) 혼합물)를 더 포함한다. 일부 실시양태에서, 분산물은 중합체 매트릭스 (예를 들면 폴리메타크릴산 (예를 들면 유드라짓, 예를 들면 유드라짓 L100-55))를 더 포함한다.

[0027] 한 측면에서, 본 발명은 암 장애 (예를 들면 중피종 (예를 들면 악성 흉막 중피종, 예를 들면 수술 절제 가능한 악성 흉막 중피종), 유방암 (예를 들면 삼중 음성 유방암), 난소암 (예를 들면 진행 난소암), 폐암 (예를 들면 비-소세포 폐암 (NSCLC), 예를 들면 KRAS 돌연변이 NSCLC)) 또는 비-혈액암으로 확인된 대상체를 치료하는데 사용하기 위한 VS-6063 (예를 들면 VS-6063 유리 염기) 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들면 VS-6063 염산염)을 포함하는 경구 투여 형태를 포함한다.

[0028] 한 측면에서, 본 발명은 10 내지 500 mg의 VS-6063 (예를 들면 VS-6063 유리 염기) 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들면 VS-6063 염산염)을 포함하는 경구 투여 형태를 투여하여 장애를 치료하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자에서의 장애의 치료 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 장애는 암 장애 (예를 들면 중피종 (예를 들면 수술 절제 가능한 악성 흉막 중피종), 유방암 (예를 들면 삼중 음성 유방암, 난소암 (예를 들면 진행 난소암)), 폐암 (예를 들면 비-소세포 폐암 (NSCLC), 예를 들면 KRAS 돌연변이 NSCLC)) 또는 비-혈액암이다.

[0029] 일부 실시양태에서, 투여는 추가의 약물 (예를 들면 항암제 또는 항종양제, 예를 들면 탁산, 예를 들면 팍클리탁셀)의 투여와 조합하여 실시된다.

[0030] 한 측면에서, 본 발명은 (a) 건조 중량 기준으로 중량%로서 (i) 건조 중량 기준으로 5 내지 50 중량%의 VS-6063; (ii) 제약상 허용되는 부형제 (예를 들면 결합제, 예를 들면 중합체, 예를 들면 침전 억제제, 예를 들면 HPMC, 예를 들면 HPMC-AS, 예를 들면 HPMCAS-H, HPMCAS-M, HPMCAS-HF); 및 (iii) 제약상 허용되는 충전제, 제약상 허용되는 봉해제 및 제약상 허용되는 윤활제로부터 선택된 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 혼합 (예를 들면 블렌딩)하여 정제로 직접 압축 가능한 정제화 분말 형태의 VS-6063 제제를 형성하며; (b) 단계 (a) 중에 생성된 제제를 압축시켜 단위 투여 형태로 압축된 VS-6063 정제를 형성하는 것을 포함하는, 단위 투여 형태로 직접 압축된 정제를 생성하는 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 충전제는 건조 중량 기준으로 30 내지 60 중량%로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 봉해제는 건조 중량 기준으로 2.5 내지 5 중량%로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 윤활제는 건조 중량 기준으로 0.5 내지 2 중량%로 존재한다.

[0031] 한 측면에서, 본 발명은 유효량의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 중피종, 예를 들면 악성 흉막 중피종, 예를 들면 수술 절제 가능한 악성 흉막 중피종 (예를 들면 비-전이, 절제 불가함)을 갖는 대상체에게 제공하여 상기 대상체를 치료하는 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 유효 과정의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 상기 대상체에게 제공하는 것을 포함한다.

[0032] 일부 실시양태에서, 상기 대상체는 종양 억제 유전자에서의 돌연변이를 지닌다. 일부 실시양태에서, 상기 대상체는 뉴로피브로민 2 (NF2)에서의 돌연변이를 지닌다. NF2는 종양 억제 유전자이며, 세포 증식을 제한하며, 아포토시스를 촉진하는 기능을 할 수 있는 단백질 멀린(Merlin)을 코딩한다. 적어도 부분적으로 멀린은 FAK가 특정한 결합 파트너와 상호작용하는 능력을 파괴하는 FAK 인산화의 약화를 통하여 FAK를 조절하며; FAK 매개 신호 경로의 억제를 초래한다. 그래서, 멀린의 감소된 발현 및/또는 활성 또는 NF2 돌연변이의 부재하에서 감소된 멀린 발현 및/또는 활성을 초래하는 NF2 유전자에서의 돌연변이는 FAK 억제제에 대한 증가된 감수성을 초래할 수 있다. 그러므로, NF2 유전자에서의 하나 이상의 변경 또는 멀린 발현 및/또는 활성의 수준에서의 변경, 예를 들면 멀린 발현의 감소된 수준을 갖는 암 환자는 FAK 억제제에 대한 증가된 감수성을 특징으로 하는 암을 가질 수 있어서 본원에 기재된 바와 같은 화합물 (예를 들면 VS-6063, 예를 들면 VS-6063 유리 염기 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들면 VS-6063 염산염))을 사용한 치료로부터 잇점을 얻을 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 대상체는 예를 들면 기준 표준, 예를 들면 종양 억제 유전자에서의 돌연변이를 갖지 않는 대상체, NF2에서의 돌연변이를 갖지 않는 대상체 또는 암을 갖지 않는 대상체에 비해 이상 수준의 NF2 및 또는 멀린을 갖는다. 일부 실시양태에서, 상기 대상체는 이상 수준 (예를 들면 낮은 수준 또는 기능장애 수준)의 멀린 단백질을 갖는다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체의 NF2 및 또는 멀린 (즉, 멀린 단백질) 상태에 대한 정보를 획득, 예를 들면 직접 획득 또는 간접 획득하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, NF2 및 또는



멸린 상태는 면역조직화학에 의하여 결정된다. 일부 실시양태에서, NF2 및 또는 멸린 상태는 DNA 서열 분석에 의하여 결정된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체의 NF2 및 또는 멸린 상태에 대하여 상기 대상체를 시험하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 NF2 및 또는 멸린 상태, 예를 들면 돌연변이 NF2에 반응하여 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0033] 일부 실시양태에서, 멸린 발현의 수준은 낮거나, 감소되거나 또는 존재하지 않는다. 일부 실시양태에서, 멸린 발현의 수준은 기준 표준과 비교된다. 일부 실시양태에서, 멸린 발현의 수준은 기준 표준에 비하여 낮거나, 감소되거나 또는 존재하지 않는다. 일부 실시양태에서, 멸린 발현의 수준은 멸린 RNA 발현의 수준에 의하여 평가된다. 일부 실시양태에서, 멸린 발현의 수준은 멸린을 코딩하는 RNA의 수준의 평가에 의하여 측정된다. 일부 실시양태에서, 멸린 발현의 수준은 멸린 단백질 발현의 수준에 의하여 평가된다. 일부 실시양태에서, 멸린 단백질 발현의 수준은 면역조직화학 또는 웨스턴 블롯에 의하여 검정된다. 면역조직화학 또는 IHC는 생물학적 조직에서의 항원에 특이적으로 결합되는 항체의 원리를 활용하는 조직 절편의 세포에서 항원 (예를 들면 단백질)을 국재화시키는 프로세스를 지칭한다. 바람직한 실시양태에서, 멸린 단백질 발현의 수준은 면역조직화학에 의하여 검정된다.

[0034] 일부 실시양태에서, 환자는 NF2 유전자에서 하나 이상의 변형을 갖는다.

[0035] 일부 실시양태에서, NF2 유전자에서의 변형은 NF2 유전자 또는 NF2 프로모터에 대한 돌연변이, 염색체 결실 또는 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, NF2 프로모터에 대한 변형은 메틸화, 예를 들면 과메틸화에서의 변화를 포함한다. 일부 실시양태에서, 평가는 환자의 NF2 유전자형에 관한 정보를 획득하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 환자의 NF2 유전자형을 기준 표준과 비교한다.

[0036] 일부 실시양태에서, NF2 유전자에서의 변형은 NF2 유전자에 대한 돌연변이, 염색체 결실 또는 변형을 포함한다. NF2 유전자는 임의의 조절 서열, 예를 들면 프로모터 및 인핸서 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, NF2 유전자에서의 변형은 NF2 유전자에 대한 돌연변이, 염색체 결실 또는 변형을 포함한다. NF2 유전자는 임의의 조절 서열, 예를 들면 프로모터 및 인핸서 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, NF2 유전자에서의 변형은 하나 이상의 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, 변형은 단일 뉴클레오타이드 다형체이다. 특정 실시양태에서, 변형은 점 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, 변형은 불활성화 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, NF2 유전자에서의 변형은 염색체 결실이다. 특정 실시양태에서, 변형은 불활성화 염색체 결실이다. 특정 실시양태에서, NF2 유전자에서의 변형은 유전자의 프로모터 영역의 과메틸화이다.

[0037] NF2 유전자에서의 하나 이상의 변형 또는 멸린 발현의 수준 및/또는 활성에서의 변형, 예를 들면 감소된 수준의 멸린 발현을 갖는 암 환자는 FAK 억제제에 대한 감수성 또는 반응성을 특징으로 하는 암을 가질 수 있으며, 그리하여 FAK 억제제를 사용한 치료로부터 이점을 얻을 수 있다.

[0038] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 제2의 요법, 예를 들면 제2의 항종양 또는 항암 요법, 예를 들면 1종 이상의 항종양제 또는 항암제의 과정을 동시-투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 요법의 과정은 종피종의 진단 후 제공된다. 일부 실시양태에서, 제2의 요법의 과정은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 과정의 제공의 개시전 종료된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 제2의 요법의 제1의 과정을 제공하며; VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 투여하며; 상기 제2의 요법의 제2의 과정을 제공하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1의 과정은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 투여전 개시된다. 일부 실시양태에서, 제2의 과정은 제1의 과정을 대체하며, VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 초기 투여의 이전에, 동시에 또는 이후에 개시된다. 일부 실시양태에서, 투여에 전달된 제2의 치료제의 투여 횟수, 투여 빈도 및 그의 양 또는 대상체, 예를 들면 환자의 혈액에서의 제2의 치료제의 수준은 제1의 과정에 비하여 제2의 과정에서 감소된다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 약물은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 초기 투여후 상기 대상체에게 투여되지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 약물은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들

면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 과정 중에 상기 대상체에게 투여되지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 약물은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 사이클 중에 상기 대상체에게 투여되지 않는다.

[0039]

일부 실시양태에서, 상기 대상체는 제2의 요법, 예를 들면 제2의 항암 또는 항종양 요법, 예를 들면 1종 이상의 항암제 또는 항종양제의 과정을 이미 수용하였다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 요법의 과정은 중피종의 진단 후 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 요법의 과정은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 초기 투여 이전에, 동시에 또는 이후에 종료된다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 요법은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 제1의 투여 후 투여되지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 제2의 요법의 제2의 과정을 제공하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2의 과정은 제1의 과정을 대체하며, VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 초기 투여 이전에, 동시에 또는 이후에 개시된다. 일부 실시양태에서, 제2의 과정은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 초기 투여의 이전에, 동시에 또는 이후에 개시된다. 일부 실시양태에서, 투여에 전달된 제2의 치료제의 투여 횟수, 투여 빈도 및 그의 양 또는 대상체, 예를 들면 환자의 혈액에서 제2의 치료제의 수준은 제1의 과정에 비하여 제2의 과정에서 감소된다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 약물은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 초기 투여 후 상기 대상체에게 투여되지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 약물은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 과정 중에 상기 대상체에게 투여되지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 약물은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 사이클 중에 상기 대상체에게 투여되지 않는다.

[0040]

일부 실시양태에서, 상기 제2의 요법은 치료제, 예를 들면 항종양제 또는 항암제의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 요법은 추가의 약물, 예를 들면 항암제 또는 항종양제, 예를 들면 유사분열 억제제, 알킬화제, 항대사물, 삼입 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소, 토포이소머라제 억제제, 생물학적 반응 조절제, 항체, 세포독성제, 항-호르몬제 및 항-안드로겐제를 포함하는 군으로부터 선택된 항암제 또는 항종양제의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 치료제는 플래티늄 약물, 예를 들면 시스플라틴 또는 카르보플라틴을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 치료제는 플래티늄 약물을 제외한 약물을 포함하며, 예를 들면 이는 타산, 예를 들면 도세탁셀, 팍클리탁셀; 식물 유래 항종양 물질, 예를 들면 알칼로이드, 예를 들면 비노렐빈; 항대사물, 예를 들면 겐시타빈; 또는 세포독성 토포이소머라제 억제 약물, 예를 들면 이리노테칸을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 요법은 제1의 및 제2의 치료제의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 제1의 및 제2의 치료제는 각각 추가의 치료제의 군으로부터 선택되며, 예를 들면 항종양제 또는 항암제, 예를 들면 유사분열 억제제, 알킬화제, 항대사물, 삼입 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소, 토포이소머라제 억제제, 생물학적 반응 조절제, 항체, 세포독성제, 항-호르몬제 및 항-안드로겐제로 이루어진 군으로부터 선택된 항종양제 또는 항암제이다. 일부 실시양태에서, 상기 치료제는 플래티늄 약물, 예를 들면 시스플라틴 또는 카르보플라틴을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 치료제는 플래티늄 약물을 제외한 약물을 포함하며, 예를 들면 이는 타산, 예를 들면 도세탁셀, 팍클리탁셀; 식물 유래 항암 또는 항종양 물질, 예를 들면 알칼로이드, 예를 들면 비노렐빈; 항대사물, 예를 들면 겐시타빈; 또는 세포독성 토포이소머라제 억제 약물, 예를 들면 이리노테칸을 포함한다.

[0041]

한 측면에서, 본 발명은 유효량의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 상기 대상체에게 제공하여 암, 예를 들면 폐암, 예를 들면 비-소세포 폐암 (NSCLC), 예를 들면 KRAS 돌연변이 NSCLC를 갖는 대상체를 치료하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 치료 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 유효 과정의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 상기 대상체에게 제공하는 것을 포함한다. 일

부 실시양태에서, 상기 암은 전이성이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 국소 재발 질환을 갖는다.

[0042]

한 측면에서, 본 발명은 비-소세포 폐암 (NSCLC)에서의 유전자 돌연변이 상태를 획득, 예를 들면 직접 또는 간접 획득하여 상기 대상체를 평가하는 것을 포함하는, VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 사용한 치료를 위한 암, 예를 들면 폐암, 예를 들면 NSCLC를 갖는 대상체의 평가 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유전자는 KRAS, INK4a/Arf 및 p53를 포함하는 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 NSCLC에서 KRAS의 돌연변이 상태를 획득하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 NSCLC에서 KRAS 및 INK4a/Arf의 돌연변이 상태를 획득하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 NSCLC에서 KRAS 및 p53의 돌연변이 상태를 획득하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 NSCLC에서 KRAS, INK4a/Arf 및 p53의 돌연변이 상태를 획득하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 돌연변이 상태에 반응하여 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 사용한 치료에 대하여 상기 대상체를 선택하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 NSCLC가 KRAS 돌연변이를 포함하는지의 결정에 반응하여 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 사용한 치료를 위하여 상기 대상체를 선택하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 NSCLC가 KRAS 돌연변이 및 INK4a/Arf 돌연변이를 포함하는지의 결정에 반응하여 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 사용한 치료에 대하여 상기 대상체를 선택하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 NSCLC가 KRAS 돌연변이, INK4a/Arf 돌연변이 및 p53 돌연변이를 포함하는지의 결정에 반응하여 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 사용한 치료에 대하여 상기 대상체를 선택하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 NSCLC에서 유전자에서의 돌연변이에 대하여 대상체를 시험하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 NSCLC에서 KRAS, INK4a/Arf 및 p53을 포함하는 군으로부터의 유전자에서의 돌연변이에 대하여 대상체를 시험하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 NSCLC에서 KRAS의 돌연변이에 대하여 대상체를 시험하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 NSCLC에서 KRAS 및 INK4a/Arf의 돌연변이에 대하여 대상체를 시험하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 NSCLC에서 KRAS 및 p53의 돌연변이에 대하여 대상체를 시험하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 NSCLC에서 KRAS, INK4a/Arf 및 p53의 돌연변이에 대하여 대상체를 시험하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 대상체 (예를 들면 NSCLC를 갖는 대상체)의 세포는 KRAS 돌연변이; KRAS 돌연변이 및 INK4a/Arf 돌연변이; 또는 KRAS 돌연변이, INK4a/Arf 돌연변이 및 p53 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 암은 전이성이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 국소 재발성 질환을 갖는다.

[0043]

일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 대상체의 NSCLC에서 유전자의 돌연변이 상태를 획득하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유전자는 KRAS, INK4a/Arf 및 p53을 포함하는 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 대상체의 NSCLC에서 KRAS의 돌연변이 상태를 획득하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 대상체의 NSCLC에서 KRAS 및 INK4a/Arf의 돌연변이 상태를 획득하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 대상체의 NSCLC에서 대상체의 KRAS 및 p53의 돌연변이 상태를 획득하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 NSCLC에서 KRAS, INK4a/Arf 및 p53의 돌연변이 상태를 획득하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 돌연변이 상태에 반응하여 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 사용한 치료에 대하여 상기 대상체를 선택하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 NSCLC가 KRAS 돌연변이를 포함하는지의 결정에 반응하여 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 사용한 치료에 대하여 상기 대상체를 선택하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 NSCLC가 KRAS 돌연변이 및 INK4a/Arf 돌연변이를 포함하는지의 결정에 반응하여 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 사용한 치료에 대하여 상기 대상체를 선택하는 것을 포함한다. 일부



실시양태에서, 상기 방법은 NSCLC가 KRAS 돌연변이 및 p53 돌연변이를 포함하는지의 결정에 반응하여 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 사용한 치료에 대하여 상기 대상체를 선택하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 NSCLC가 KRAS 돌연변이, INK4a/Arf 돌연변이 및 p53 돌연변이를 포함하는지의 결정에 반응하여 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 사용한 치료에 대하여 상기 대상체를 선택하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 NSCLC에서 유전자에서의 돌연변이에 대하여 대상체를 시험하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 NSCLC에서 KRAS의 돌연변이에 대하여 대상체를 직접 시험하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 NSCLC에서 KRAS 및 INK4a/Arf의 돌연변이에 대하여 대상체를 시험하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 NSCLC에서 KRAS 및 p53의 돌연변이에 대하여 대상체를 시험하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 NSCLC에서 KRAS, INK4a/Arf 및 p53의 돌연변이에 대하여 대상체를 시험하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체 (예를 들면 폐암, 예를 들면 NSCLC를 갖는 대상체)에서의 세포는 KRAS 돌연변이; KRAS 돌연변이 및 INK4a/Arf 돌연변이; 또는 KRAS 돌연변이, INK4a/Arf 돌연변이 및 p53 돌연변이를 포함한다.

[0044] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 제2의 요법, 예를 들면 제2의 항종양 또는 항암 요법, 예를 들면 1종 이상의 항종양제 또는 항암제의 과정을 동시-투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 요법의 과정은 NSCLC의 진단후 제공된다. 일부 실시양태에서, 제2의 요법의 과정은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 과정의 제공 개시전 종료된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 제2의 요법의 제1의 과정을 제공하며; VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 투여하며; 상기 제2의 요법의 제2의 과정을 제공하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1의 과정은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 투여전 개시된다. 일부 실시양태에서, 제2의 과정은 제1의 과정을 대체하며, VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 초기 투여의 이전에, 동시에 또는 이후에 개시된다. 일부 실시양태에서, 투여에 전달된 제2의 치료제의 투여 횟수, 투여 빈도 및 그의 양 또는 대상체, 예를 들면 환자의 혈액에서 제2의 치료제의 수준은 제1의 과정에 비하여 제2의 과정에서 감소된다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 약물은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 초기 투여 후 상기 대상체에게 투여되지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 약물은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 과정 중에 상기 대상체에게 투여되지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 약물은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 사이클 중에 상기 대상체에게 투여되지 않는다.

[0045] 일부 실시양태에서, 상기 대상체는 제2의 요법, 예를 들면 제2의 항종양 또는 항암 요법, 예를 들면 1종 이상의 항종양제 또는 항암제의 과정을 이미 수용하였다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 요법의 과정은 NSCLC의 진단 후 투여되었다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 요법의 과정은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 초기 투여의 이전에, 동시에 또는 이후에 종료한다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 요법은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 제1의 투여후 투여되지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 제2의 요법의 제2의 과정을 제공하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2의 과정은 제1의 과정을 대체하며, VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 초기 투여의 이전에, 동시에 또는 이후에 개시된다. 일부 실시양태에서, 제2의 과정은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 초기 투여의 이전에, 동시에 또는 이후에 개시된다. 일부 실시양태에서, 투여에 전달된 제2의 치료제

의 투여 횟수, 투여 빈도 및 그의 양 또는 대상체, 예를 들면 환자의 혈액에서 제2의 치료제의 수준은 제1의 과정에 비하여 제2의 과정에서 감소된다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 약물은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 초기 투여 후 상기 대상체에게 투여되지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 약물은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 과정 중에 상기 대상체에게 투여되지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 약물은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 사이클 중에 상기 대상체에게 투여되지 않는다.

[0046]

일부 실시양태에서, 상기 제2의 요법은 치료제, 예를 들면 항종양제 또는 항암제의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 요법은 추가의 약물, 예를 들면 항종양제 또는 항암제, 예를 들면 유사분열 억제제, 알킬화제, 항대사물, 삼입 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소, 토포이소머라제 억제제, 생물학적 반응 조절제, 항체, 세포독성제, 항-호르몬제 및 항-안드로겐제로 이루어진 군으로부터 선택된 항종양제 또는 항암제의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 치료제는 플라틴 약물, 예를 들면 시스플라틴 또는 카르보플라틴을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 치료제는 플라틴 약물을 제외한 약물을 포함하며, 예를 들면 타산, 예를 들면 도세탁셀, 팍클리탁셀; 식물 유래 항종양 물질, 예를 들면 알칼로이드, 예를 들면 비노렐빈; 항대사물, 예를 들면 겐시타빈; 또는 세포독성 토포이소머라제 억제 약물, 예를 들면 이리노테칸을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 요법은 제1의 및 제2의 치료제의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 제1의 및 제2의 치료제는 각각 추가의 치료제의 군으로부터 선택되며, 예를 들면 항종양제 또는 항암제, 예를 들면 유사분열 억제제, 알킬화제, 항대사물, 삼입 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소, 토포이소머라제 억제제, 생물학적 반응 조절제, 항체, 세포독성제, 항-호르몬제 및 항-안드로겐제로 이루어진 군으로부터 선택된 항종양제 또는 항암제이다. 일부 실시양태에서, 상기 치료제는 플라틴 약물, 예를 들면 시스플라틴 또는 카르보플라틴을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 치료제는 플라틴 약물을 제외한 약물을 포함하며, 예를 들면 타산, 예를 들면 도세탁셀, 팍클리탁셀; 식물 유래 항종양 또는 항암 물질, 예를 들면 알칼로이드, 예를 들면 비노렐빈; 항대사물, 예를 들면 겐시타빈; 또는 세포독성 토포이소머라제 억제 약물, 예를 들면 이리노테칸을 포함한다.

[0047]

일부 실시양태에서, VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)은 적어도 5, 10, 15, 20, 25, 30 또는 35 일 동안의 주기 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)은 5 내지 40, 10 내지 40, 10 내지 30 또는 10 내지 25 일의 주기 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)은 15 내지 40, 15 내지 30 또는 15 내지 25 일의 주기 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)은 21+/-5, 21+/-4, 21+/-3, 21+/-2 또는 21+/-1 일의 주기 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)은 21 일의 주기 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)은 1일당 1, 2, 3 또는 4 회 투여된다. 일부 실시양태에서, VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)은 1일당 2 회 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)은 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, 50 내지 800, 50 내지 600, 50 내지 500, 50 내지 400, 50 내지 300 또는 50 내지 200 mg/일의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)이 투여된다. 일부 실시양태에서, 100 내지 800, 100 내지 600, 100 내지 500, 100 내지 400, 100 내지 300 또는 100 내지 200 mg/일의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)이 투여된다. 일부 실시양태에서, 200 내지 800, 200 내지 600, 200 내지 500, 200 내지 400 또는 200 내지 300 mg/일의 VS-6063 또





의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 단위 투여 제제를 투여한다. 일부 실시양태에서, 400+/-50, 400+/-25, 400+/-10 또는 400+/-5 mg/일의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 투여한다. 일부 실시양태에서, 400+/-20, 400+/-10 또는 400+/-5 mg의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 단위 투여 제제를 투여한다. 일부 실시양태에서, 400 mg의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 단위 투여 제제를 투여한다.

[0050]

한 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 투여 형태는 기준 경구 투여 형태, 예를 들면 혼합물 중에 부형제 (예를 들면 셀룰로스 중합체 및 그의 유도체, 예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 또는 하이프로멜로스 (예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMC-AS) 또는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 예를 들면 HPMCAS-H, HPMCAS-M, HPMCAS-HF))를 포함하지 않는 투여 형태보다 더 큰  $C_{max}$  값을 갖는다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 투여 형태의  $C_{max}$  값은 동일한 투여량의 기준 투여 형태 (예를 들면 또한 100 mg의 VS-6063을 갖는 기준 투여 형태에 비하여 100 mg의 VS-6063을 갖는 투여 형태)보다 1.1 배 이상 (예를 들면 1.25 배 이상, 1.5 배 이상, 2 배 이상, 3 배 이상, 5 배 이상) 더 크다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 투여 형태의  $C_{max}$  값은 동일한 투여량의 기준 투여 형태보다 1.6 배 이상, 1.7 배 이상, 1.8 배 이상, 1.9 배 이상, 2 배 이상, 3 배 이상 또는 4 배 이상 더 크다.

[0051]

한 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 투여 형태는 기준 경구 투여 형태, 예를 들면 혼합물 중에 부형제 (예를 들면 셀룰로스 중합체 및 그의 유도체, 예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 또는 하이프로멜로스 (예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMC-AS) 또는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 예를 들면 HPMCAS-H, HPMCAS-M, HPMCAS-HF))를 포함하지 않는 투여 형태에 비하여 감소된 음식물 영향을 갖는다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 투여 형태를 투여한 대상체에 대한 급식 및 급식 상태의  $T_{max}$  값 사이의 차이는 동일한 투여량의 기준 경구 투여 형태, 예를 들면 혼합물 중에 부형제 (예를 들면 셀룰로스 중합체 및 그의 유도체, 예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 또는 하이프로멜로스 (예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMC-AS) 또는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 예를 들면 HPMCAS-H, HPMCAS-M, HPMCAS-HF))를 포함하지 않는 투여 형태를 투여한 대상체에 대한 급식 및 급식 상태의  $T_{max}$  값 사이의 차이보다 작다.

[0052]

한 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 투여 형태는 대상체에 투여시 일정한 노출을 갖는다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 투여 형태는 대상체에 투여시 동일한 투여량의 기준 경구 투여 형태의 노출과 연관된 변동성과 비교하여 노출과 연관된 변동성의 50% 미만의 복수의 대상체에 걸친 노출을 제공한다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 투여 형태는 대상체에 투여시 동일한 투여량의 기준 경구 투여 형태의 노출과 연관된 변동성과 비교하여 노출과 연관된 변동성의 40%, 30%, 20% 또는 10% 미만의 복수의 대상체에 걸친 노출을 제공한다.

[0053]

한 측면에서, 본 발명은 50 내지 800 mg의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 갖는 단위 투여 형태를 포함한다. 일부 실시양태에서, 단위 투여 형태는 50+/-25 mg의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 단위 투여 형태는 50+/-10 mg의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 단위 투여 형태는 50 mg의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 100 내지 800 mg의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 갖는 단위 투여 형태를 포함한다. 일부 실시양태에서, 단위 투여 형태는 100+/-50 mg의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 단위 투여 형태는 100+/-10 mg의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 단위 투여 형태는 100 mg의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를

들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 단위 투여 형태는  $200+/-50$  mg의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 단위 투여 형태는  $200+/-10$  mg의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 단위 투여 형태는  $200$  mg의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 단위 투여 형태는  $400+/-50$  mg의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 단위 투여 형태는  $400+/-10$  mg의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 단위 투여 형태는  $400$  mg의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 갖는다.

[0054] 한 측면에서, 본 발명은 유효량의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 난소암, 예를 들면 진행 또는 전이 난소암을 갖는 대상체에게 제공하고, 임의로 유효량의 제2의 치료제, 예를 들면 항암제 또는 항종양제, 예를 들면 유사분열 억제제, 예를 들면 탁산, 예를 들면 팍클리탁셀을 상기 대상체에게, 상기 대상체를 치료하는데 유용한 상기 양을 단독으로 또는 조합하여 제공하여 상기 대상체를 치료하는 것을 포함하며, 여기서 상기 대상체는  $100$  또는  $250$  mg/일 초과인 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 1일 이상 동안, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 전체 주기 또는 과정 동안 수용하며; 상기 대상체는 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 5, 10 또는 15 일 이상 동안 수용하며; 상기 제2의 치료제는 예를 들면 상이한 과정 요법으로 수용되며, 예를 들면 상기 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)과 항상 동일한 일차에 수용되지는 않는, 상기 대상체의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 과정을 상기 대상체에게 제공하며, 임의로 제2의 치료제, 예를 들면 항암제 또는 항종양제, 예를 들면 유사분열 억제제, 예를 들면 탁산, 예를 들면 팍클리탁셀의 과정을 상기 대상체에게 제공하는 것을 포함하며, 상기 과정은 단독으로 또는 조합하여 상기 대상체를 치료하는데 효과적이다.

[0055] 한 측면에서, 본 발명은 난소암에서 유전자의 돌연변이 상태를 획득, 예를 들면 직접 획득 또는 간접 획득하여 난소암을 갖는 대상체를 평가하는 것을 포함하는, VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 사용한 치료를 위하여 상기 대상체를 평가하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 돌연변이 상태에 반응하여 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 사용한 치료에 대하여 상기 대상체를 선택하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 난소암에서의 유전자 돌연변이에 대하여 대상체를 시험하는 것을 포함한다.

[0056] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 대상체의 난소암에서 유전자의 돌연변이 상태를 획득하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 돌연변이 상태에 반응하여 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 사용한 치료에 대하여 상기 대상체를 선택하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 대상체의 난소암에서 유전자에서의 돌연변이에 대하여 대상체를 시험하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 암은 전이성이다. 일부 실시양태에서, 상기 암은 국소 재발성이다. 일부 실시양태에서, 상기 암은 진행성이다.

[0057] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 제2의 요법, 예를 들면 제2의 항암 또는 항종양 요법, 예를 들면 1종 이상의



항암제 또는 항종양제의 과정을 동시-투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 과정 및 제2의 요법의 과정, 예를 들면 항암제 또는 항종양제, 예를 들면 유사분열 억제제, 예를 들면 탁산, 예를 들면 파클리탁셀의 투여를 동시-투여한다. 일부 실시양태에서, VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 과정 및 제2의 요법의 과정, 예를 들면 항암제 또는 항종양제, 예를 들면 유사분열 억제제, 예를 들면 탁산, 예를 들면 파클리탁셀의 투여는 중복된다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 요법은 파클리탁셀의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 파클리탁셀은 과정에서, 예를 들면  $7+/-3$ ,  $7+/-2$ ,  $7+/-1$  또는 7 일마다 2회 이상 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 파클리탁셀은  $80+/-50$ ,  $80+/-40$ ,  $180+/-30$ ,  $80+/-20$ ,  $80+/-10$  또는 80 mg/m<sup>2</sup>으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 요법의 과정은 난소암의 진단후 제공된다. 일부 실시양태에서, 제2의 요법의 과정은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물), 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 과정의 제공 개시전 종료된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 제2의 요법의 제1의 과정을 제공하며; VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 투여하며; 상기 제2의 요법의 제2의 과정을 제공하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1의 과정은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 투여전 개시된다. 일부 실시양태에서, 제2의 과정은 제1의 과정을 대체하며, VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 초기 투여의 이전에, 동시에 또는 이후에 개시된다. 일부 실시양태에서, 투여에 전달된 제2의 치료제의 투여 횟수, 투여 빈도 및 그의 양 또는 대상체, 예를 들면 환자의 혈액에서 제2의 치료제의 수준은 제1의 과정에 비하여 제2의 과정에서 감소된다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 약물은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 초기 투여 후 상기 대상체에게 투여되지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 약물은 상기 대상체에게 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 투여 중에, 투여의 과정 중에 투여되지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 약물은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 사이클 중에 상기 대상체에게 투여되지 않는다.

[0058] 일부 실시양태에서, 상기 대상체는 제2의 요법의 과정, 예를 들면 제2의 항암 또는 항종양 요법, 예를 들면 1종 이상의 항암제 또는 항종양제를 이미 수용하였다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 요법의 과정은 난소암의 진단후 투여한다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 요법의 과정은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 초기 투여의 이전에, 동시에 또는 이후에 종료된다.

[0059] 일부 실시양태에서, 상기 제2의 요법은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 제1의 투여 후 투여되지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 제2의 요법의 제2의 과정을 제공하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2의 과정은 제1의 과정을 대체하며, VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 초기 투여의 이전에, 동시에 또는 이후에 개시된다. 일부 실시양태에서, 제2의 과정은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 초기 투여의 이전에, 동시에 또는 이후에 개시된다. 일부 실시양태에서, 투여에 전달된 제2의 치료제의 투여 횟수, 투여 빈도 및 그의 양 또는 대상체, 예를 들면 환자의 혈액에서 제2의 치료제의 수준은 제1의 과정에 비하여 제2의 과정에서 감소된다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 약물은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 초기 투여 후 상기 대상체에게 투여되지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 약물은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의

과정 중에 상기 대상체에게 투여되지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 약물은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 사이클 중에 상기 대상체에게 투여되지 않는다.

[0060]

일부 실시양태에서, 상기 제2의 요법은 치료제, 예를 들면 항암제 또는 항종양제의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 치료제는 예를 들면 유사분열 억제제, 예를 들면 타산, 예를 들면 파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 요법은 제1의 및 제2의 치료제의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 제2의 요법은 추가의 약물, 예를 들면 항암제 또는 항종양제, 예를 들면 유사분열 억제제, 알킬화제, 항대사물, 삽입 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소, 토포이소머라제 억제제, 생물학적 반응 조절제, 항체, 세포독성제, 항-호르몬제 및 항-안드로겐제로 이루어진 군으로부터 선택된 항암제 또는 항종양제의 투여를 포함한다.

[0061]

일부 실시양태에서, VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)은 5, 10, 15, 20, 21, 25, 28, 30, 35, 40, 45 또는 50 일 이상의 주기 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)은 5 내지 40, 10 내지 40, 10 내지 30 또는 10 내지 25 일의 주기 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)은 15 내지 40, 15 내지 30 또는 15 내지 25 일의 주기 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)은 21+/-5, 21+/-4, 21+/-3, 21+/-2 또는 21+/-1 일의 주기 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)은 21 일의 주기 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)은 28+/-5, 28+/-4, 28+/-3, 28+/-2 또는 28+/-1 일의 주기 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)은 28 일의 주기 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)은 1일당 1, 2, 3 또는 4 회 투여된다. 일부 실시양태에서, VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)은 1일당 2 회 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)은 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, 50 내지 800, 50 내지 600, 50 내지 500, 50 내지 400, 50 내지 300 또는 50 내지 200 mg/일의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)이 투여된다. 일부 실시양태에서, 100 내지 800, 100 내지 600, 100 내지 500, 100 내지 400, 100 내지 300 또는 100 내지 200 mg/일의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)이 투여된다. 일부 실시양태에서, 200 내지 800, 200 내지 600, 200 내지 500, 200 내지 400 또는 200 내지 300 mg/일의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)이 투여된다. 일부 실시양태에서, 250 내지 800, 250 내지 600, 250 내지 500, 250 내지 400 또는 250 내지 300 mg/일의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)이 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 범위 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 범위)는 하나의 또는 둘다의 중점을 포함하지 않으며, 예를 들면 상기 범위는 하위 중점을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 50+/-25, 100+/-50, 150+/-50, 200+/-50, 250+/-50, 300+/-50, 400+/-50, 500+/-50, 550+/-50 또는 600+/-50 mg/일의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)이 투여된다. 일부 실시양태에서, 50 mg/일의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)이 투여된다. 일부 실시양태에서, 100+/-50, 100+/-25, 100+/-10 또는 100+/-5 mg/일의 VS-6063 또는 그





단위 투여 제제를 투여한다. 일부 실시양태에서, 50+/-20, 50+/-10 또는 50+/-5 mg의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 단위 투여 제제를 투여한다. 일부 실시양태에서, 50 mg의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)의 단위 투여 제제를 투여한다.

[0064] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 투여 형태는 기준 경구 투여 형태, 예를 들면 혼합물 중에 부형제 (예를 들면 셀룰로스 중합체 및 그의 유도체, 예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 또는 하이프로멜로스 (예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMC-AS) 또는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 예를 들면 HPMCAS-H, HPMCAS-M, HPMCAS-HF))를 포함하지 않는 투여 형태보다 더 큰  $C_{max}$  값을 갖는다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 투여 형태의  $C_{max}$  값은 동일한 투여량의 기준 투여 형태보다 1.1 배 이상 (예를 들면 1.25 배 이상, 1.5 배 이상, 2 배 이상, 3 배 이상, 5 배 이상) 더 크다 (예를 들면 또한 100 mg의 VS-6063을 갖는 기준 투여 형태에 대한 100 mg의 VS-6063의 투여 형태). 한 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 투여 형태의  $C_{max}$  값은 동일한 투여량의 기준 투여 형태보다 1.6 배 이상, 1.7 배 이상, 1.8 배 이상, 1.9 배 이상, 2 배 이상, 3배 이상, 4 배 이상 더 크다.

[0065] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 투여 형태는 기준 경구 투여 형태, 예를 들면 혼합물 중에 부형제 (예를 들면 셀룰로스 중합체 및 그의 유도체, 예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 또는 하이프로멜로스 (예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMC-AS) 또는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 예를 들면 HPMCAS-H, HPMCAS-M, HPMCAS-HF))를 포함하지 않는 투여 형태에 비하여 감소된 음식물 영향을 갖는다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 투여 형태를 투여한 대상체에 대한 급식 및 급식 상태의  $T_{max}$  값 사이의 차이는 동일한 투여량의 기준 경구 투여 형태, 예를 들면 혼합물 중에 부형제 (예를 들면 셀룰로스 중합체 및 그의 유도체, 예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 또는 하이프로멜로스 (예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMC-AS) 또는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 예를 들면 HPMCAS-H, HPMCAS-M, HPMCAS-HF))를 포함하지 않는 투여 형태를 투여한 대상체에 대한 급식 및 급식 상태의  $T_{max}$  값 사이의 차이보다 작다.

[0066] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 투여 형태는 대상체에 투여시 일정한 노출을 갖는다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 투여 형태는 대상체에 투여시 동일한 투여량의 기준 경구 투여 형태의 노출과 연관된 변동성과 비교하여 노출과 연관된 변동성의 50% 미만의 복수의 대상체에 걸친 노출을 제공한다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 투여 형태는 대상체에 투여시 동일한 투여량의 기준 경구 투여 형태의 노출과 연관된 변동성과 비교하여 노출과 연관된 변동성의 40%, 30%, 20% 또는 10% 미만의 복수의 대상체에 걸친 노출을 제공한다.

[0067] 한 측면에서, 본 발명은 50 내지 800 mg의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 갖는 단위 투여 형태를 포함한다. 일부 실시양태에서, 단위 투여 형태는 100+/-50 mg의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 단위 투여 형태는 100+/-10 mg의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 단위 투여 형태는 100 mg의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 단위 투여 형태는 200+/-50 mg의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 단위 투여 형태는 200+/-10 mg의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 단위 투여 형태는 200 mg의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 단위 투여 형태는 400+/-50 mg의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 단위 투여 형태는 400+/-10 mg의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 갖는다.

갖는다. 일부 실시양태에서, 단위 투여 형태는 400 mg의 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물)을 갖는다.

[0068] 발명의 상세한 설명

[0069] 본 개시내용은 그의 적용에서 조성물, 예를 들면 제제, 예를 들면 경구 투여 형태 또는 조성물, 예를 들면 제제, 예를 들면 경구 투여 형태의 제조 또는 투여의 특정한 순서의 세부사항으로 제한되지 않는다. 본원에 기재된 조성물, 예를 들면 투여 형태는 기타 기법을 사용하여 적절하게 제조 및/또는 다양한 방식으로 투여될 수 있다. 또한, 본원에 사용된 어법 및 용어는 설명을 위한 것이며, 제한으로서 간주되지 않아야 한다.

[0070] 정의

[0071] 본원에 사용된 바와 같이, 관사 ("하나의"("a" 및 "an"))는 관사의 문법적 목적어의 1개 또는 1개 초과 (예를 들면 적어도 1개)를 지칭한다.

[0072] "약" 및 "대략"은 일반적으로 주어진 측정의 성질 또는 정확도에서 측정된 양에 대한 오차의 허용 가능한 정도를 의미한다. 오차의 예시의 정도는 제시된 값 또는 값의 범위의 20 퍼센트 (%) 이내, 통상적으로 10% 이내, 보다 통상적으로 5% 이내이다.

[0073] 본원에서 사용된 바와 같이, 장애 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 장애)를 치료하는데 효과적인 화합물의 양, "유효량" 또는 "유효 과정"은 대상체에게 단일 또는 복수 용량 투여(들)시 대상체의 치료에서 또는 처치 없이 (예를 들면 플라시보 처치) 예상되는 것을 넘어서 장애 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 장애)를 갖는 대상체를 치유(cure), 완화, 경감 또는 개선하는데 있어서 효과적인 화합물의 양을 지칭한다.

[0074] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "제약상 허용되는"은 본원에 기재된 화합물 (예를 들면 VS-6063, VS-6063 유리 염기, VS-6063 염산염)과 함께 대상체에게 투여될 수 있으며, 그의 약리학적 활성을 파괴하지 않으며, 치료량의 화합물을 전달하기에 충분한 용량으로 투여시 비독성인 화합물 또는 담체 (예를 들면 부형제)를 지칭한다.

[0075] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "제약상 허용되는 염"은 존재하는 산 또는 염기 모이어티를 그의 염 형태 (예를 들면 VS-6063 염산염)로 전환시켜 화합물을 변성시킨 본원에 기재된 화합물 (예를 들면 VS-6063, 예를 들면 VS-6063 유리 염기)의 유도체를 지칭한다. 제약상 허용되는 염의 예는 염기성 잔기, 예컨대 아민의 미네랄 또는 유기 산 염; 산성 잔기, 예컨대 카복실산의 알칼리 또는 유기 염; 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 개시내용의 제약상 허용되는 염은 예를 들면 비-독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 본원에 기재된 화합물 (예를 들면 VS-6063)의 통상의 비-독성 염을 포함한다. 본 개시내용의 제약상 허용되는 염은 통상의 화학적 방법에 의하여 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 본원에 기재된 화합물 (예를 들면 VS-6063, VS-6063 유리 염기)로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 상기 염은 물 중에서 또는 유기 용매 중에서 또는 이들 둘다의 혼합물 중에서 상기 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시켜 생성될 수 있으며, 일반적으로 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매체가 바람직하다. 적절한 염의 리스트는 (*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418) 및 (*Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977))에서 찾아볼 수 있으며, 이 문헌 각각은 본원에 참조로 전문이 포함된다.

[0076] 본원에 사용된 바와 같이 어구 "제약상 허용되는 유도체 또는 전구약물"은 수용체에 투여시 치료제를 (직접적으로 또는 간접적으로) 제공할 수 있는, 화합물, VS-6063의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 에스테르의 염 또는 기타 유도체를 지칭한다. 특히 바람직한 유도체 및 전구약물은 상기 화합물을 포유동물에게 투여시 (예를 들면 경구 투여된 화합물이 혈류로 더 쉽게 흡수되도록 하여) 본원에 기재된 화합물 (예를 들면 VS-6063, VS-6063 유리 염기, VS-6063 염산염)의 생체이용률을 증가시키거나 또는 예를 들면 본원에 기재된 화합물 (예를 들면 VS-6063, VS-6063 유리 염기, VS-6063 염산염)에 대하여 본원에 기재된 화합물 (예를 들면 VS-6063, VS-6063 유리 염기, VS-6063 염산염)을 생물학적 구획으로의 전달을 향상시키는 것이다. 바람직한 전구약물은 수용해도 또는 소화관 막을 통한 활성 수송을 향상시키는 기가 본원에 기재된 화학식의 구조에 부착된 유도체를 포함한다.

[0077] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "경구 투여 형태"는 약물, 예를 들면 VS-6063을 대상체에게 투여하는데 사용된 조성물 또는 매체를 지칭한다. 통상적으로, 경구 투여 형태는 입을 통하여 투여되지만, "경구 투여 형태"는 대상체에게 투여되어 막, 예를 들면 입, 식도, 위, 소장, 대장 및 결장을 비롯한 위장관의 점막을 통하여 흡수

되는 임의의 물질을 포함시키고자 한다. 예를 들면 "경구 투여 형태"는 급식관을 통하여 위로 투여되는 용액을 포함한다.

[0078] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 대상체, 예를 들면 장애 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 장애), 장애의 증상 또는 장애에 대한 소인을 갖는 대상체에게 장애를 치유(cure), 치유(heal), 완화, 경감, 변경, 구제(remedy), 개선(ameliorate), 개선 또는 영향을 미치기 위하여 화합물 단독으로 또는 추가의 약물과 조합하여 적용 또는 투여하는 것을 지칭한다.

[0079] 요법의 투여의 문맥에서 본원에서 사용된 바와 같이 동시-투여, 동시-투여하는 또는 동시-제공하는은 동시에 투여, 제2의 요법의 투여 전 (예를 들면 직전에, 5, 10, 15, 30, 45, 60 분 미만; 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 48, 72 또는 그 이상의 시간 전) 한 요법의 투여를 지칭한다.

[0080] 본원에서 지칭되는 바와 같이 요법의 과정은 치료제의 하나 이상의 별도의 투여를 포함한다. 요법의 과정은 치료제의 1회 이상의 주기를 포함할 수 있다.

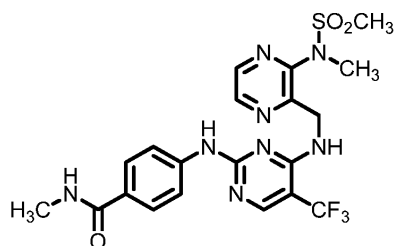
[0081] 약물 투여 주기의 문맥에서 본원에서 사용된 바와 같은 주기는 약물을 환자에게 투여하는 시간의 기간을 지칭한다. 예를 들면 약물을 21 일의 주기 동안 투여할 경우, 기간적 투여, 예를 들면 매일 또는 1일 2회를 21 일 동안 제공한다. 약물은 1회 초과와 주기 동안 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1의 및 제2의 또는 후속 주기는 기간 또는 주기적 투여 중 하나 또는 둘다에 관하여 동일하다. 실시양태에서, 제1의 및 제2의 또는 후속 주기는 기간 및 주기적 투여 중 하나 또는 둘다에 관하여 상이하다. 휴지기가 주기 사이에 존재할 수 있다. 휴지 주기는 그 길이가 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 시간, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 일 또는 1, 2, 3, 4 또는 이상의 주일 수 있다.

[0082] 다양한 범위, 예를 들면 1일당 투여되는 약물의 양에 대한 범위가 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 범위는 종점 모두를 포함한다. 기타 실시양태에서, 상기 범위는 1개 또는 두 종점을 배제한다. 예를 들면, 상기 범위는 하위 종점을 배제할 수 있다. 그래서, 상기 실시양태에서, 하위 종점을 배제한 250 내지 400 mg/일의 범위는 250 초과 400 mg/일 이하인 양을 포함한다.

[0083] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는 인간 및 비-인간 동물을 포함하고자 한다. 예시의 인간 대상체는 장애, 예를 들면 본원에 기재된 장애를 갖는 인간 대상체를 포함한다. 본 발명의 용어 "비-인간 동물"은 모든 척추동물, 예를 들면 비-포유동물 (예컨대 닭, 양서류, 파충류) 및 포유동물, 예컨대 비-인간 유인원, 가축 및/또는 농사에 유용한 동물, 예를 들면 양, 개, 고양이, 소, 돼지 등을 포함한다.

[0084] 화합물 VS-6063

[0085] 활성제 (예를 들면 활성 성분)는 미국 특허 제7,928,109호에 개시된 바와 같은 하기의 화합물 VS-6063 (예를 들면 VS-6063 유리 염기):



[0086]

[0087] 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들면 VS-6063 염산염)이다. VS-6063은 또한 테팍티닙 또는 PF-04554878로서 공지되어 있다.

[0088] VS-6063은 FAK 단백질 티로신 키나제의 유효한 억제제이며, 포유동물, 특히 인간에서 항증식제 (예를 들면 항암제), 항종양제 (예를 들면 고형 종양에 효과적임), 항혈관생성제 (예를 들면 혈관의 증식을 중지 또는 예방함)로서 치료적 용도로 조정될 수 있다. VS-6063은 비-혈액암의 예방 및 치료에 유용할 수 있다. 게다가, VS-6063은 각종 인간 과증식성 장애, 예컨대 간, 신장, 방광, 유방, 위, 난소, 직결장, 전립선, 췌장, 폐, 음문, 갑상선의 악성 및 양성 종양, 간 암종, 육종, 교모세포종, 두경부 및 기타 과다형성 병태, 예컨대 피부의 양성 과다형성 (예를 들면 건선) 및 전립선의 양성 과다형성 (예를 들면 BPH)의 예방 및 치료에 유용할 수 있다. VS-6063은 또한 장애, 예컨대 중피종의 예방 및 치료에 유용할 수 있다.



- [0089] 일부 실시양태에서, VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염은 조성물 중에 5, 10, 11, 12, 12.5, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60% w/w 이상의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염은 조성물 중에 약 10 내지 50% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염은 조성물 중에 약 10% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염은 조성물 중에 10% w/w 초과로 존재한다. 일부 실시양태에서, VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염은 조성물 중에 약 13% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염은 조성물 중에 약 25% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염은 조성물 중에 약 50% w/w의 양으로 존재한다.
- [0090] 제약 조성물 및 경구 투여 형태
- [0091] 예를 들면 경구 투여에 적절한 형태, 예컨대 정제, 캡슐, 환제, 분말, 지속 방출 제제, 액제 및 현탁액제일 수 있는 제약 조성물이 제공된다. 제약 조성물은 정확한 용량의 단일 투여에 적절한 단위 투여 형태로 존재할 수 있다. 제약 조성물은 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염 이외에 제약상 허용되는 담체를 포함할 수 있으며, 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제, 예컨대 안정화제 (예를 들면 결합제, 예를 들면 중합체, 예를 들면 침전 억제제, 예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 또는 하이프로멜로스 (예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMC-AS) 또는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 예를 들면 HPMCAS-H, HPMCAS-M)), 희석제, 결합제 및 윤활제를 임의로 더 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 정제로 직접 압축 가능한 자유 유동, 응집성 정제 분말을 제공한다. 게다가, 정제는 기타 의약 또는 제약 물질, 담체 및 또는 아주반트를 포함할 수 있다. 예시의 제약 조성물은 예를 들면 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 압축된 정제 (예를 들면 직접 압축된 정제)를 포함한다.
- [0092] 활성 또는 치료적 성분 (예를 들면 본원에 기재된 화합물, 예를 들면 VS-6063 (예를 들면 VS-6063 유리 염기) 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들면 VS-6063 염산염))을 포함하는 정제도 또한 제공된다. 활성 또는 치료적 성분 이외에, 정제는 다수의 불활성 물질, 예컨대 담체를 함유할 수 있다. 제약상 허용되는 담체는 무균 액체, 예컨대 석유계, 동물성, 식물성 또는 합성 기원의 것, 예컨대 땅콩유, 참기름 등을 비롯한 물 및 오일일 수 있다. 염수액 및 수성 텍스트로소도 또한 액체 담체로서 사용될 수 있다. 그래서, 본 발명에 의하여 사용하기 위한 경구 투여 형태는 정제의 활성 성분의 가공을 촉진하여 제약상 사용 가능할 수 있는 부형제 및 보조제를 포함한 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 사용하여 통상의 방식으로 정제화시킬 수 있다.
- [0093] 부형제는 압축되는 물질에 우수한 분말 유동 및 압축 특성을 부여할 수 있다. 부형제의 바람직한 특징은 강한 정제가 낮은 압축력에서 생성되도록 하는 것에 관한 고-압축성; 조성물 중의 기타 부형제의 분말 유동을 개선시킬 수 있는 우수한 분말 유동 성질; 예를 들면 가공, 선적 및 취급 중에 정제가 방해되는 것을 방지하기 위한 응집성을 포함할 수 있다. 상기 성질은 제약 조성물의 전처리 단계, 예컨대 건식 과립화 (예를 들면 롤러 압착, 슬러깅), 습식 과립화, 분무 건조 회전타원체화 (예를 들면 분무 건조 분산, 고체 나노분산) 또는 결정화 (예를 들면 염 형태)를 통하여 이들 부형제에 부여된다. 이들은 최종 정제에서 발휘되는 역할에 따라 분류될 수 있다. 일부 부형제는 복수의 기능을 수행할 수 있다. 예를 들면 충전제는 결합제일 수 있으며, 침전 억제제로서 작용할 수 있다. 마무리된 정제의 물리적 특징을 제공하는 기타 부형제는 착색 및 풍미제 (예를 들면 chewable 정제의 경우)이다. 부형제의 예는 예를 들면 (*Handbook of Pharmaceutical Excipients* (5<sup>th</sup> edition), Edited by Raymond C Rowe, Paul J. Sheskey 및 Sian C. Owen; Publisher: Pharmaceutical Press)에 기재되어 있다.
- [0094] 경구 투여의 경우, 활성 성분, 예를 들면 본원에 기재된 화합물 (예를 들면 VS-6063, 예를 들면 VS-6063 유리 염기 또는 VS-6063 염산염)은 관련 기술분야에 공지된 제약상 허용되는 담체와 활성 성분을 조합하여 쉽게 정제화될 수 있다. 상기 담체는 본 발명의 활성 성분이 대상체에 의한 경구 섭취를 위하여 정제, 환제, 캡슐, 액체, 겔, 시럽, 슬러리, 분말 또는 과립, 물 또는 비-수성 매체 중의 현탁액 또는 액체 등으로 정제화시킬 수 있다. 경구용 약리학적 제제는 고체 부형제를 사용하며, 임의로 생성된 혼합물을 분쇄하고, 과립의 혼합물을 가공하고, 필요할 경우 적절한 보조제를 첨가한 후 예를 들면 정제를 얻도록 할 수 있다. 적절한 부형제, 예컨대 희석제, 결합제 또는 붕해제가 바람직할 수 있다.
- [0095] 정제는 통상적으로 예를 들면 블렌드의 벌크 중량을 압축을 위한 실제의 크기로 증가시키기 위하여 첨가되는 희석제 또는 충전제를 함유한다. 사용할 수 있는 희석제 또는 충전제는 칼슘 염, 예컨대 인산칼슘 2염기성 및 당, 예컨대 락토스, 수크로스, 텍스트로스, 미정질 셀룰로스, 만니톨 및 말토덱스트린 중 1종 이상을 포함한다. 제약상 허용되는 충전제 및 제약상 허용되는 희석제의 예는 정제 설탕, 압축성 당, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍



스트로스, 락토스, 만니톨, 미정질 셀룰로스, 분말 셀룰로스, 소르비톨, 수크로스 및 탈크를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 희석제 또는 충전제는 알파-셀룰로스의 조절된 가수분해에 의하여 제조될 수 있는 미정질 셀룰로소이다. 적절한 미정질 셀룰로소는 약 20 nm 내지 약 200 nm의 평균 입자 크기를 가질 것이다. 적절한 미정질 셀룰로소는 예를 들면 에프엠씨 코퍼레이션(FMC Corporation)이 제조한 아비셀 PH 101, 아비셀 PH 102, 아비셀 PH 103, 아비셀 PH 105 및 아비셀 PH 200을 포함한다. 일부 실시양태에서, 희석제 또는 충전제는 락토스이다. 일부 실시양태에서, 락토스는 제제화전 약 50  $\mu\text{m}$  및 약 500  $\mu\text{m}$  사이의 평균 입자 크기를 갖는다.

[0096] 제약 조성물은 일반적으로 또한 윤활제를 포함할 것이다. 통상적으로 정제화 물질이 펀치에 달라붙는 것을 방지하고, 정제 압축 중에 마찰을 최소화 하기 위하여 및 압축된 정제를 다이로부터 제거하도록 하기 위하여 윤활제가 첨가된다. 상기 윤활제는 통상적으로 최종 정제 믹스에 일반적으로 조성물 중량당 1 중량% 미만의 양으로 포함된다. 윤활제의 예는 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 탈크, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 글리세릴베합테이트, 폴리에틸렌 글리콜, 에틸렌 옥시드 중합체 (예를 들면 카르보왁스(Carbowax)), 소듐 라우릴 술페이트, 스테아르산마그네슘, 스테아르산알루미늄, 스테아르산칼슘, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 스테아르산, 마그네슘 라우릴 스테아레이트 및 스테아르산마그네슘과 소듐 라우릴 술페이트의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 바람직한 윤활제는 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘 및 소듐 스테아릴 푸마레이트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘이다. 일부 실시양태에서, 사용된 윤활제의 양은 약 0.1 내지 약 2.0%, 바람직하게는 약 0.5 내지 1.5% w/w이다.

[0097] 활택제는 그의 유동성을 개선시킬 수 있는 분말에 첨가되는 물질이다. 활택제의 예는 스테아르산마그네슘, 콜로이드성 이산화규소 (예컨대 에어로실(Aerosil)로서 판매되는 등급), 전분 및 탈크를 포함한다. 활택제는 제약 조성물 중에서 0 내지 약 5% w/w의 수준으로 존재할 수 있다. 다시, 부형제는 복수의 기능을 수행할 수 있다는 점에 유의하여야 한다. 윤활제, 예를 들면 스테아르산마그네슘도 또한 활택제로서 작용할 수 있다.

[0098] 희석제(들)/충전제(들) 및 윤활제(들) 이외에, 기타 통상의 부형제는 또한 본 발명의 제약 조성물 중에 존재할 수 있다. 상기 추가의 부형제는 봉해제, 결합제, 풍미제, 착색제 및 활택제를 포함한다. 일부 부형제는 예를 들면 결합제 및 정제 봉해제 둘다로서 복수의 작용을 수행할 수 있다.

[0099] 정제 봉해제는 용해를 가속시키는데 (예를 들면 정제 봉해 속도를 증가시키는데) 필요한 양으로 존재할 수 있다. 봉해제는 투여 형태가 수성 환경에 있을 때 정제 또는 캡슐에서 결합되는 입자의 물리적 힘에 대항할 수 있는 부형제이다. 봉해제는 카르복시메틸셀룰로스의 염 및 전분 유도체를 포함한다. 제약상 허용되는 봉해제의 예는 전분, 예를 들면 소듐 스타치 글리콜레이트, 예비젤라틴화 전분; 점토; 셀룰로스; 알기네이트; 껌; 가교된 중합체, 예를 들면 가교된 폴리비닐 피롤리돈 (예를 들면 폴리비닐 폴리피롤리돈, PVPP, 크로스포비돈, 크로스폴리비돈), 가교된 칼슘 카르복시메틸셀룰로스 및 가교된 소듐 카르복시메틸셀룰로스 (소듐 크로스카르멜로스); 및 대두 다당류를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 조성물 중에 사용된 봉해제는 소듐 스타치 글리콜레이트이다. 일반적으로 봉해제의 양은 조성물의 0 내지 약 25% w/w, 보다 통상적으로 약 1% 내지 약 15% w/w 및 일반적으로 15% 미만, 10% 미만 또는 5% w/w 미만일 수 있다. 일부 실시양태에서, 봉해제의 양은 조성물의 약 10% w/w이다. 일부 실시양태에서, 봉해제의 양은 조성물의 약 3% w/w 이다.

[0100] 결합제는 고체 제제 중에 입자 집착에 기여하는 부형제이다. 결합제의 예는 중합체, 예를 들면 전분 (예를 들면 만니톨-전분, 예를 들면 펄리톨 플래쉬); 옥수수 시럽; 다당류; 젤라틴; 셀룰로스 및 그의 유도체, 예를 들면 미정질 셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 또는 하이프로멜로스 (예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMC-AS) 또는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 예를 들면 HPMCAS-H, HPMCAS-M, HPMCAS-HF), HPMC 프탈레이트 (HPMCP), HPMCP-HP55, HPMCP-HP55S), 메토셀 (Methocel) (예를 들면 메토셀 E3LV)), 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 미정질 셀룰로스; 및 당, 예컨대 락토스, 수크로스, 텍스트로스, 글루코스, 말토덱스트린, 만니톨, 자일리톨; 폴리메타크릴레이트 (예를 들면 유드라짓, 예를 들면 유드라짓 L100-55), 폴리비닐 피롤리돈 (예를 들면 폴리비닐 피롤리돈 비닐 아세테이트 공중합체 (PVP/VA), 코포비돈), 기타 공중합체 (예를 들면 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 카프롤락탐 포함) 및 폴리비닐아세테이트 (예를 들면 폴리비닐 프탈레이트 (PVAP); 폴리비닐 카프롤락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그래프트 공중합체, 솔루플러스) 포함), 소르비톨, 예비젤라틴화 전분, 알긴산 및 그의 염, 예컨대 알긴산나트륨, 규산알루미늄마그네슘, 폴리에틸렌 글리콜 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일반적으로, 결합제의 양은 넓게 변동될 수 있으며, 예를 들면 조성물의 0% 내지 95% w/w 이다. 상기에서 언급한 바와 같이, 부형제는 복수의 기능을 수행할 수 있다. 예를 들면, 정제화 희석제는 또한 결합제로서 작용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 결합제는 침전 억제제이다. 침전 억제제는 일반적으로 과포화 안

정화 (예를 들면 과포화된 용액의 안정화)를 매개하며 및 또는 예를 들면 용액 중에서 또는 GI 관에서 (신속한) 침전을 서행 및 또는 억제 (예 방지)하는 부형제이다. 일부 실시양태에서, 결합제는 전분 (예를 들면 만니톨-전분, 예를 들면 필리톨 플래쉬); 셀룰로스 및 그의 유도체, 예를 들면 미정질 셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) (예를 들면 HPMC 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), (예를 들면 HPMCAS-H, HPMCAS-M), HPMC 프탈레이트 (HPMCP), (예를 들면 HPMCP-HP55, HPMCP-HP55S), 메토셀 메토셀 E3LV)), 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 미정질 셀룰로스; 및 당, 예컨대 락토스, 수크로스, 텍스트로스, 글루코스, 말토덱스트린, 만니톨, 자일리톨; 폴리메타크릴레이트 (예를 들면 유드라짓, 예를 들면 유드라짓 L100-55), 폴리비닐 피롤리돈 (예를 들면 폴리비닐 피롤리돈 비닐 아세테이트 공중합체 (PVP/VA), 코포비돈), 기타 공중합체 (예를 들면 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐카프롤락탐 및 폴리비닐아세테이트 포함 (예를 들면 솔루플러스))로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 결합제는 폴리비닐피롤리돈 (예를 들면 폴리비닐피롤리돈 비닐 아세테이트 공중합체 (PVP/VA), 코포비돈)이다. 일부 실시양태에서, 결합제는 만니톨-전분, 예를 들면 필리톨 플래쉬이다. 일부 실시양태에서, 결합제는 공중합체 (예를 들면 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐카프롤락탐 및 폴리비닐아세테이트를 포함하는 공중합체 (예를 들면 솔루플러스)이다. 일부 실시양태에서, 결합제는 중합체이다. 일부 실시양태에서, 중합체는 침전 억제제이다. 일부 실시양태에서, 침전 억제제는 HPMC (예를 들면 HPMCAS, 예를 들면 HPMCAS-H, HPMCAS-M 또는 HPMCAS-HF)이다.

[0101] 일부 실시양태에서, 1종 초과 결합제가 조성물에 사용된다. 일부 실시양태에서, 결합제의 양은 조성물의 약 0 내지 60% w/w이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중에 존재하는 결합제의 양은 조성물 중량당 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 중량% 이상이다. 일부 실시양태에서, 결합제의 양은 조성물의 약 20 내지 약 80% w/w이다. 일부 실시양태에서, 결합제의 양은 조성물의 약 50% w/w이다. 일부 실시양태에서, 결합제의 양은 조성물의 약 80% w/w이다.

[0102] 용량은 사용된 투여 형태 및 이용되는 투여 경로에 의존하여 변경될 수 있다. 정확한 제제, 투여 경로 및 용량은 환자의 병태에 관하여 개개의 주치의에 의하여 선택될 수 있다. (예를 들면 Fingl, et al., 1975, in "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 참조). 상기 명시된 것보다 적거나 또는 더 많은 용량이 요구될 수 있다. 임의의 특정한 대상체에 대한 구체적인 용량 및 처치 요법은 사용된 구체적인 화합물, 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별, 식이 및 투여 시간, 분비율, 약물 조합, 질환, 병태 또는 증상의 경중도 및 과정, 질환, 병태 또는 증상에 대한 대상체의 소인 및 치료 주치의의 판단을 비롯한 다양한 요인에 의존할 것이다.

[0103] 정제는 플레인, 필름 또는 당 코팅된 이등분, 엠보싱, 층상 또는 지속 방출일 수 있다. 이들은 다양한 크기, 형상 또는 색상으로 생성될 수 있다. 정제는 삼키거나, 씹거나 또는 협측강에서 또는 혀 아래에서 녹일 수 있다.

[0104] 일반적으로 압축 정제를 생성하는데 습식 과립화, 직접 압축 및 건식 과립화인 3종의 프로세스가 사용된다. 부형제의 제조 방법 및 유형은 정제의 신속한 압축을 가능케 하는 원하는 물리적 특징을 정제 제제에 부여하도록 선택된다. 압축후, 정제는 다수의 추가의 속성, 예컨대 외관, 경도, 봉해력 및 허용되는 용해 프로파일을 지니야만 한다. 충전제 및 기타 부형제의 선택은 약물의 화학적 및 물리적 성질, 가공 중 혼합물의 양상 및 최종 정제의 성질에 의존할 것이다. 사전제제화는 활성 성분과 제안된 부형제의 화학적 및 물리적 적합성을 결정하도록 실시된다.

[0105] 직접 압축은 약물의 물리적 및 화학적 성질을 변경시키지 않고 분말 물질을 직접 압축시키는 비교적 신속한 프로세스이다. 활성 성분(들) (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 예를 들면 VS-6063, 예를 들면 VS-6063 유리 염기 또는 VS-6063 염산염), 직접 압축 부형제 및 기타 보조 물질, 예컨대 활택제 및 윤활제는 정제로 압축시키기 이전에 (예를 들면 트윈 셀 블렌더 또는 유사 저 전단 장치로) 블렌딩된다. 상기 방법은 통상적으로 성분의 블렌딩, 건식 스크리닝, 윤활 및 압축으로 이루어진다.

[0106] 약물 또는 희석제인 성분 중 하나가 정제화되기에 충분한 응집 성질을 갖는 건식 과립화 방법이 사용될 수 있다. 상기 방법은 성분의 블렌딩, 슬러깅 (또는 롤러 압착), 건식 스크리닝, 윤활 및 압축으로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 건식 과립화는 예를 들면 블랜드 (예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들면 VS-6063를 포함하는 조성물)의 가공성, 예를 들면 유동 성질을 개선시키는데 사용된다.

[0107] 습식 과립화 방법은 예를 들면 정제화를 위한 개선된 유동 및 응집 성질을 갖는 과립으로 분말 혼합물을 전환시키는데 사용될 수 있다. 그러한 절차는 분말을 예를 들면 적절한 블렌더에서 혼합한 후, 전단 하에서 과립화 용액을 혼합된 분말에 첨가하여 과립화를 얻는다. 그 후, 축축한 덩어리를 적절한 스크린을 통하여 스크리닝하

고, 트레이 건조 또는 유동상 건조에 의하여 건조시킨다. 대안적으로, 젖은 덩어리를 건조시키고, 제분기에 통과시킬 수 있다. 전체 프로세스는 계량, 건식 분말 블렌딩, 습식 과립화, 건조, 제분, 블렌딩 윤활 및 압축을 포함한다.

[0108] 경구 투여 형태는 필요할 경우 활성 성분을 함유하는 1종 이상의 단위 투여 형태를 함유할 수 있는 팩 또는 디스펜서 장치, 예컨대 FDA 승인된 키트로 제시될 수 있다. 팩은 예를 들면 금속 또는 플라스틱 호일, 예컨대 블리스터 팩을 포함할 수 있다. 팩 또는 디스펜서 장치는 투여를 위한 지시사항을 수반할 수 있다. 팩 또는 디스펜서는 또한 약제의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의하여 규정된 양식으로 용기와 연관된 통지문을 수반할 수 있으며, 그 통지문은 조성물의 형태 또는 인간 또는 수의 투여의 기관 승인을 반영한다. 상기 통지문은 예를 들면 처방 약물에 대한 미국 식약청이 승인한 라벨링 또는 승인된 제품일 수 있다.

#### [0109] 치료 방법 및 투여

[0110] 본 발명은 특히 VS-6063 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 경구 투여 형태를 투여하는 것을 포함하는, 비정상적 세포 성장, 예를 들면 암의 치료 방법에 관한 것이다.

#### [0111] 비정상적 세포 성장

[0112] 비정상적 세포 성장은 본원에서 사용된 바와 같이 및 다른 의미로 나타내지 않는다면 정상의 조절 기전 (예를 들면 접촉 억제, 손실)과는 무관한 세포 성장을 지칭한다. 이는 (1) 예를 들면 변이된 티로신 키나제 또는 수용체 티로신 키나제의 과발현을 발현시켜 증식되는 종양 세포 (종양); (2) 예를 들면 이상 티로신 키나제 활성화가 발생하는 기타 증식성 질환의 양성 및 악성 세포; (3) 예를 들면 수용체 티로신 키나제에 의하여 증식되는 임의의 종양; (4) 예를 들면 이상 세린/트레오닌 키나제 활성화에 의하여 증식되는 임의의 종양 및 (5) 예를 들면 이상 세린/트레오닌 키나제 활성화가 발생하는 기타 증식성 질환의 양성 및 악성 세포의 비정상적 성장을 포함한다. 비정상적 세포 성장은 상피 (예를 들면 암종, 선암종); 중간엽 (예를 들면 육종 (예를 들면 평활근육종, 유잉 육종)); 조혈성 (예를 들면 림프종, 백혈병, 골수이형성증 (예를 들면 전암)); 또는 기타 (예를 들면 흑색종, 중피종 및 미지 기원의 기타 종양) 세포의 세포 성장을 지칭할 수 있다.

[0113] 비정상적 세포 성장은 폐암 (예를 들면 비-소세포 폐암 (NSCLC), KRAS 돌연변이 NSCLC; 전이 암), 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안내 흑색종, 자궁암, 난소암 (예를 들면 진행 또는 전이 난소암), 직장암, 항문 부위의 암, 위암, 결장암, 유방암 (예를 들면 삼중 음성 유방암 (예를 들면 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체 및 Her2/neu에 대한 유전자를 발현시키지 않는 유방암)), 자궁암, 귀인두관의 암종, 자궁내막의 암종, 자궁경부의 암종, 질의 암종, 음문의 암종, 호지킨병, 식도암, 소장암, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직의 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구 림프종, 방광암, 신장 또는 요관의 암, 신장 세포 암종, 신우 암종, 중추신경계 (CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 척추 종양, 뇌간 신경아교종, 하수체 선종, 중피종 (예를 들면 악성 흉막 중피종, 예를 들면 수술 절제 가능한 악성 흉막 중피종) 또는 상기 암 중 하나 이상의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는 암을 지칭할 수 있다. 일부 실시양태에서, 암은 전이성이다. 일부 실시양태에서, 비정상적 세포 성장은 국소 재발성이다 (예를 들면 대상체는 국소 재발성 질환, 예를 들면 암을 갖는다).

[0114] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 포유동물에게 비-혈액암의 치료에 효과적인 본 발명의 경구 투여 형태를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 유방암, 폐암 및 난소암의 치료에 효과적이다. 한 실시양태에서, 유방암은 삼중 음성 유방암 (예를 들면 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체 및 Her2/neu에 대한 유전자를 발현시키지 않는 유방암)이다. 한 실시양태에서, 폐암은 비-소세포 폐암 (NSCLC), 예를 들면 KRAS 돌연변이 NSCLC이다. 한 실시양태에서, 난소암은 진행 난소암 (예를 들면 진행 난소암 또는 전이 난소암)이다.

[0115] 한 실시양태에서, 상기 방법은 포유동물에게 조성물, 예를 들면 중피종 (예를 들면 악성 흉막 중피종, 예를 들면 수술 절제 가능한 악성 흉막 중피종)을 치료하는데 효과적인 본 발명의 경구 투여 형태를 투여하는 것을 포함한다.

[0116] 본 발명의 방법은 치료적 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 조성물의 단일뿐 아니라 복수의 투여를 포함한다. 조성물, 예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물은 대상체의 병태의 성질, 경중도 및 정도에 의존하여 규칙적인 간격으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 단일 투여로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 복수의 투여로 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료적 유효량의 조성물, 예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 조성물은 경구 및 규칙적 간격으로 (예를 들면 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 일마다 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9 주마다 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 개월마다 또는 더 긴 동안 1,

2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 회 이상) 투여될 수 있다.

[0117] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 미리 결정된 간격으로 (예를 들면 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 일마다 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9 주마다 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 개월마다 또는 더 긴 동안 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10회 이상) 투여된다.

[0118] 조합

[0119] 본 발명의 경구 투여 형태 및 방법은 추가의 (예를 들면 제2의, 2차) 약물 (예를 들면 치료제)와 조합하여 투여될 수 있다. 추가의 약물은 항종양제 또는 항암제, 예를 들면 유사분열 억제제, 알킬화제, 항대사물, 삼입 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소, 토포이소머라제 억제제, 생물학적 반응 조절제, 항체, 세포독성제, 항-호르몬제 및 항-안드로겐제로 이루어진 군으로부터 선택된 항종양제를 포함할 수 있다.

[0120] 본 발명의 경구 투여 형태는 단독 요법으로서 적용될 수 있거나 또는 1종 이상의 기타 항종양 물질, 예를 들면 유사분열 억제제, 예를 들면 탁산, 예를 들면 도세탁셀 (탁소테레(Taxotere)), 팍클리탁셀; 알칼로이드, 예를 들면 빈블라스틴; 알킬화제, 예를 들면 백금-배위결합된 알킬화 화합물, 예를 들면 플라틴, 예를 들면 시스-플라틴, 옥살리플라틴 및 카르보플라틴; 및 시클로포스파미드; 항대사물, 예를 들면 겐시타빈, 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 시토신 아라비노시드 및 히드록시우레아, 성장 인자 억제제; 세포 주기 억제제; 삼입 항생제, 예를 들면 아드리아마이신 및 블레오마이신; 효소, 예를 들면 인터페론; 및 항-호르몬제, 예를 들면 항-에스트로겐제, 예컨대 놀바텍스(Nolvadex) (타목시펜) 또는 예를 들면 항-안드로겐제 예컨대 카소덱스(Casodex) (4'-시아노-3-(4-플루오로페닐술포닐)-2-히드록시-2-메틸-3'-(트리플루오로메틸)프로피온아닐리드)로부터 선택된 것을 포함할 수 있다.

[0121] 본 발명의 경구 투여 형태는 단독으로 사용될 수 있거나 또는 각종 항암제 또는 지지 요법 제품 중 하나 이상과 조합하여 사용될 수 있다. 예를 들면 본 발명의 경구 투여 형태는 세포독성제, 예를 들면 캄프토테신, 이리노테칸 HCl (캄프토사르(Camptosar)), 에도테카린, SU-11248, 에피루비신 (엘렌스(Ellence)); 탁산, 예를 들면 도세탁셀 (탁소테레), 팍클리탁셀; 리툭시맙 (리툭산(Rituxan)), 베마시주맙 (아바스틴(Avastin)), 이마티닙 메실레이트 (글리박(Gleevac)), 에르비투스(Erbix), 게피티닙 (이레사(Iressa)) 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상과 함께 사용될 수 있다. 또한, 본 발명은 호르몬 요법, 예를 들면 엑세메스탄 (아로마신(Aromasin)), 루프론(Lupron), 아나스트로졸 (아리미덱스(Arimidex)), 타목시펜 시트레이트 (놀바텍스), 트렐스타르(Trelstar) 및 그의 조합과 함께 본 발명의 경구 투여 형태의 용도에 관한 것이다. 추가로, 본 발명은 본 발명의 경구 투여 형태 단독을 제공하거나 또는 1종 이상의 지지 요법 제품, 예를 들면 필그라스티م(Filgrastim) (뉴포겐(Neupogen)), 온단세트론 (조프란(Zofran)), 프라그민(Fragmin), 프로크릿(Procrit), 알록시(Aloxi), 에멘드(Emend) 또는 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 제품과 조합하여 제공될 수 있다. 상기 합동 처리는 처리의 개개의 성분의 동시, 순차 또는 별도의 투여에 의하여 달성될 수 있다.

[0122] 본 발명의 경구 투여 형태는 본 발명의 경구 투여 형태와 함께 사용될 수 있는 추가의 또는 2차 약물, 예를 들면 항종양제, 항암제의 예의 비제한적 리스트인 하기와 함께 사용될 수 있다.

[0123] · 알킬화제는 니트로젠 머스타드 N-옥시드, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란, 부술판, 미토브로니톨, 카르보쿠온, 티오테파, 라니무스틴, 니무스틴, 테모졸로마이드, AMD-473, 알트레타민, AP-5280, 아파지쿠온, 브로스타리신, 벤다무스틴, 카르무스틴, 에스트라무스틴, 포테무스틴, 글루포스파미드, 이포스파미드, KW-2170, 마포스파미드 및 미토라블; 백금-배위결합된 알킬화 화합물, 예를 들면 플라틴, 예컨대 시스플라틴, 카르보플라틴, 엡타플라틴, 로바플라틴, 네답타틴, 옥살리플라틴 또는 사르트르플라틴을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0124] · 항대사물은 메토평렉세이트, 6-머캅토피린 리보시드, 머캅토피린, 겐시타빈, 5-플루오로우라실 (5-FU) 단독으로 또는, 류코보린, 테가푸르, UFT, 독시플루리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 시타라빈 옥포스페이트, 에노시타빈, S-1, 겐시타빈, 플루다라빈, 5-아자시티딘, 카페시타빈, 클라드리빈, 클로파라빈, 데시타빈, 에플로르니틴, 에티닐시티딘, 시토신 아라비노시드, 히드록시우레아, TS-1, 멜팔란, 넬라라빈, 놀라트렉세드, 옥포스페이트, 디소듐 프레메트렉세드, 펜토스타틴, 펠리트렉솔, 랄티트렉세드, 트리아핀, 트리메트렉세이트, 빈다라빈, 빈크리 스티, 비노렐빈과 조합한 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0125] · 항생제는 아클라루비신, 악티노마이신 D, 암루비신, 아나마이신, 블레오마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 엘사미트루신, 에피루비신, 갈라루비신, 이다루비신, 미토마이신 C, 네모루비신, 네오카르지노스타틴, 펄플로마 이신, 피라루비신, 레베카마이신, 스티말라메르, 스트렙토조신, 발루비신 또는 지노스타틴을 포함하나 이에 제



한되지는 않는다.

- [0126] · 호르몬 요법제, 예를 들면 엑세메스탄 (아로마신), 루프론, 아나스트로졸 (아리미덱스), 독세르칼시페롤, 파드로졸, 포르메스탄, 항-에스트로겐, 예컨대 타목시펜 스트레이트 (놀바텍스) 및 폴베스트란트, 트렐스타르, 토레미펜, 팔록시펜, 라소폭시펜, 레트로졸 (페마라(Femara)) 또는 항-안드로겐, 예컨대 비칼루타미드, 플루타미드, 미페프리스톤, 닐루타미드, 카소덱스(Casodex)® (4'-시아노-3-(4-플루오로페닐술폰닐)-2-히드록시-2-메틸-3'-(트리플루오로메틸)프로피온아닐리드) 및 그의 조합.
- [0127] · 식물 유래 항종양 물질은 예를 들면 유사분열 억제제, 예를 들면 알칼로이드, 예를 들면 빈블라스틴; 탁산, 예를 들면 도세탁셀 (탁스테레), 팍클리탁셀로부터 선택된 것을 포함한다.
- [0128] · 세포독성 토포이소머라제 억제 약물은 아클라루비신, 아모나피드, 벨로테칸, 캄프토테신 및, 10-히드록시캄프토테신, 9-아미노캄프토테신을 포함하나 이에 제한되지는 않는 캄프토테신 유도체, 디플로모테칸, 이리노테칸, 이리노테칸 HCl (캄프토사르), 에도테카린, 에피루비신 (엘렌스), 에토포시드, 엑사테칸, 기마테칸, 루르토테칸, 미톡산트론, 피라루비신, 픽산트론, 루비테칸, 소부족산, SN-38, 타플루포시드 및 토포테칸 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 약물을 포함한다.
- [0129] · 면역제는 인터페론 및 다수의 기타 면역 증강제를 포함한다. 인터페론은 인터페론 알파, 인터페론 알파-2a, 인터페론, 알파-2b, 인터페론 베타, 인터페론 감마-1a 또는 인터페론 감마-n1을 포함한다. 기타 약물은 필그라스티م, 렌티난, 시조필란, 테라시스(TheraCys), 우베니멕스, WF-10, 알데스류킨, 알렘투주맙, BAM-002, 다카르바진, 다클리주맙, 데니류킨, 겐투주맙, 오조가미신, 이브리투모맙, 이미퀴모드, 레노그라스티م, 렌티난, 흑색종 백신 (코리사(Corixa)), 몰그라모스팀, 온코VAX-CL, 사르그라모스팀, 타소네르민, 테클류킨, 티말라신, 토시투모맙, 비룰리진, Z-100, 에프라투주맙, 미토모맙, 오레고보맙, 팸투모마 및 프로벤지(Provenge)를 포함한다.
- [0130] · 생물학적 반응 조절제는 살아있는 유기체의 방어 기전 또는, 생물학적 반응, 예컨대 항종양 활성을 갖도록 하기 위한 조직 세포의 생존, 성장 또는 분화를 변형시키는 약물이다. 상기 약물은 크레스틴, 렌티난, 시조푸란, 피시바닐 또는 우베니멕스를 포함한다.
- [0131] · 기타 항암제는 알리트레티노인, 암플리젠, 아트라센탄, 백사로텐, 보르테조미, 보센탄, 칼시트리올, 엑시술린드, 피나스테리드, 포테무스틴, 이반드론산, 밀테포신, 미톡산트론, 1-아스파라기나제, 프로카르바진, 다카르바진, 히드록시카르바미드, 페가스파르가제, 펜토스타틴, 타자로텐, TLK-286, 벨카드, 타르세바, 트레티노인, CTLA4 억제제 또는 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제를 포함한다.
- [0132] · 기타 항-혈관형성 화합물은 아시트레틴, 펜레티니드, 탈리도마이드, 졸레드론산, 안지오스타틴, 아플리딘, 실렌그타이드, 콤브레스타틴, A-4, 엔도스타틴, 할로푸기논, 레비마스타트, 레모맙, 레블리미드, 스쿠알라민, 우크라인 및 비탁신을 포함한다.
- [0133] · 백금-배위결합된 화합물은 시스플라틴, 카르보플라틴, 네다플라틴 또는 옥살리플라틴을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0134] · 티로신 키나제 억제제는 이레사 또는 SU5416이다.
- [0135] · 항체는 헤르셉틴(Herceptin), 에르비투스, 아바스틴, 리툽시맙 또는 세포독성 림프구 항원 4 (CTLA4)를 포함한다.
- [0136] · 인터페론은 인터페론 알파, 인터페론 알파-2a, 인터페론, 알파-2b, 인터페론 베타, 인터페론 감마-1a 또는 인터페론 감마-n1을 포함한다.

### 도면의 간단한 설명

- [0137] 도 1은 100 mg VS-6063 IR 정제 제제의 예시의 평균 용해 프로파일을 도시한다.
- 도 2는 100 mg VS-6063 IR 정제 제제의 예시의 평균 용해 프로파일을 도시한다.
- 도 3은 100 mg VS-6063 IR 정제 제제의 예시의 평균 용해 프로파일을 도시한다.
- 도 4는 0.1M HCl 중의 100 mg VS-6063 IR 정제 제제의 예시의 평균 용해 프로파일을 도시한다
- 도 5는 비글 도그 수컷에게 10 mg API/kg에서 각종 제제 중의 VS-6063의 경구 위관영양 투여후 혈장 중의 예시의 평균 (n=4) VS-6063 농도를 도시한다-직선 스케일.



도 6은 비글 도그 수컷에게 10 또는 20 mg API/kg에서 각종 제제 중의 VS-6063의 경구 위관영양 투여후 혈장 중의 예시의 평균 (n=4) VS-6063 농도를 도시한다-직선 스케일.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0138] 실시예

[0139] 본 개시내용은 하기 실시예에서 추가로 기재되며, 이는 청구범위의 범주를 제한하지 않는다.

[0140] 실시예 1

[0141] VS-6063 제제의 건식 과립화

[0142] VS-6063 즉시 방출 (IR) 제제는 건식 과립화 접근법을 사용하여 제조하였다. 제제의 조성은 하기 표 1에 제시한다.

[0143] <표 1>

[0144] 100 mg VS-6063 IR 정제 제제의 조성

조성	HPMC-AS 제제			PVP VA/솔루플러스 제제		
	% w/w	mg/정제	g/200g 배치 당	% w/w	mg/정제	g/200g 배치 당
<b>과립내 블렌드</b>						
VS-6063* (유리 염기)	13.529	108.23 (100.00)	27.058	13.529	108.23 (100.00)	27.058
HPMC AS-HF	40.586	324.69	81.172	-	-	-
PVP VA	-	-	-	20.293	162.35	40.586
솔루플러스	-	-	-	20.293	162.35	40.586
아비셀 PH 102	20.943	167.54	41.886	-	-	-
락토스 일수화물 (펙스트플로 316)	20.943	167.54	41.886	-	-	-
펄리톨® 플레쉬	-	-	-	34.885	279.08	69.770
크로스포비돈	-	-	-	10.000	80.00	20.000
소듐 스타치 글리콜레이트	3.000	24.00	6.000	-	-	-
스테아르산마그네슘	0.500	4.00	1.000	0.500	4.00	1.000
<b>소계</b>	<b>99.50</b>	<b>796.00</b>	<b>199.00</b>	<b>99.50</b>	<b>796.01</b>	<b>199.00</b>
<b>과립외 블렌드</b>						
스테아르산마그네슘	0.500	4.00	이용 가능한 과립화물의 수율에 기초한 정제화를 위한 최종 블렌드	0.500	4.00	이용 가능한 과립화물의 수율에 기초한 정제화를 위한 최종 블렌드
<b>총계</b>	<b>100.00</b>	<b>800.00</b>		<b>100.00</b>	<b>800.00</b>	

[0145] 과립내 블렌드는 사용전에 VS-6063 및 모든 부형제를 600  $\mu$ m 체를 통하여 스크리닝하여 제조하였다. 기능성 부형제 및 VS-6063의 필요량을 계량하고, 대형 플라스틱 스패툴라를 사용하여 1 분 동안 예비블렌딩한 후, 터불라 (Turbula) 믹서에서 32 rpm의 설정에서 5 분 동안 혼합하였다. 나머지 스크리닝된 성분 (스테아르산마그네슘 제외)을 예비-블렌드 혼합물에 첨가하고, 1 분 동안 대형 플라스틱 스패툴라를 사용하여 혼합한 후, 터불라 믹서에서 32 rpm의 설정에서 15 분 동안 혼합하였다. 터불라 믹서에서 최종 블렌딩은 스테아르산마그네슘의 첨가 후 32 rpm의 설정에서 3 분 동안 실시하였다. 그 후, 과립내 블렌드를 롤러 압착시켰다. 2개의 IR 정제 제제에 대한 과립 성질을 특정화하고, 동일한 조성의 직접 압축 배치와 비교하고, 하기 표 2에 제시하였다.

[0147] <표 2>

[0148] 100 mg VS-6063 정제 제제에 대한 분말 특징화

시험	HPMC-AS 건식 과립화	HPMC-AS 직접 압축	PVP VA/솔루폴리스 건식 과립화	PVP VA/솔루폴리스 직접 압축
밀크 밀도 (g/mL)	0.522	0.282	0.572	시험하지 않음
탭 밀도 (g/mL)	0.679	0.570	0.748	시험하지 않음
하우스너 비	1.30	2.02	1.31	시험하지 않음
카르 지수 (%)	23.20	50.60	23.49	시험하지 않음
멈춤각 (°)	17.54	38.37	36.49	시험하지 않음

[0149]

[0150] 입자 크기 분석 데이터는 입자 크기 분포의 대략 20%가 >710  $\mu\text{m}$ 이고 입자 크기 분포의 대략 20%가 <75  $\mu\text{m}$ 인 2중-모드 입자 크기 분포를 나타낸다.

[0151] 블렌드의 물리적 성질을 결정하고, 직접 압축 제제 (HPMC-AS 제제 단독)와 비교하였다 (표 2). 시험한 블렌드에 대한 하우스너(Hausner) 비는 >1.3이었으며, 카르(Carr) 지수는 >23%이었고, 이는 블렌드가 불량한 분말 유동, 응집성 및 높은 입자간 마찰을 가질 수 있다는 것을 나타낸다. 그러나, 멈춤각은 통과 가능한 분말 유동을 나타낸다.

[0152] 직접 압축 접근법과 비교하여, 건식 과립화된 블렌드에 원하는 정제 경도를 달성하는데는 더 높은 압축력이 필요할 수 있다.

[0153] <표 3>

[0154] 100 mg VS-6063 정제 제제에 대한 정제 압축 데이터

시험	HPMC-AS 건식 과립화	HPMC-AS 직접 압축	PVP VA/솔루폴리스 건식 과립화	PVP VA/솔루폴리스 직접 압축
평균 경도 (kP)	12.7 %RSD 8.7 Min 11.9 Max 14.0	13.3 %RSD 3.8 Min 12.8 Max 14.1	11.7 %RSD 8.8 Min 10.4 Max 12.7	11.2
평균 정제 중량 (mg)	805.4 %RSD 0.9 Min 797.8 Max 821.6	804.7 %RSD 0.7 Min 796.7 Max 814.4	793.0 %RSD 2.1 Min 763.9 Max 810.2	797.1 %RSD 0.5 Min 791.2 Max 803.2
평균 정제 두께 (mm)	5.6 %RSD 0.3 Min 5.5 Max 5.6	6.2 %RSD 0.6 Min 6.2 Max 6.3	5.4 %RSD 1.7 Min 5.2 Max 5.5	5.6 %RSD 0.4 Min 5.6 Max 5.6
압축력 (lbs)	1800	800	10000	3500
붕해 시간 (분)	10.5	8*	20	8

[0155]

[0156] 도 1은 HPMC-AS 제제의 경우 건식 과립화가 직접 압축 접근법을 사용하여 생성된 정제의 용해와 비교하여 pH 전환(예를 들면 위 pH에서 장 pH로) 후 용해를 지연시킬 수 있다는 것을 나타낸다.

[0157] PVP VA/솔루폴리스 제제의 경우, 건식 과립화 접근법에 의하여 생성된 정제에 대한 용해 프로파일은 직접 압축 접근법을 사용하여 생성된 정제에 비하여 더 느릴 수 있다. 생성된 용해 프로파일은 VS-6063 기준 생성물 (예를 들면 비제제화된 생성물)과 매우 유사하였다.

[0158] 실시예 2

[0159] VS-6063 즉시 방출 제제의 건식 과립화

[0160] VS-6063 IR 제제의 1개의 배치를 건식 과립화 접근법을 사용하여 제조하였다 (표 4).

[0161] <표 4>

[0162] 100 mg VS-6063 정제 제제의 조성

조성	PVP VA/솔루플러스		
	% w/w	mg/정제	g/200g 배치 당
과립내 블렌드			
VS-6063* (유리 염기)	13.529	108.23 (100.00)	27.058
PVP VA	20.293	162.35	40.586
솔루플러스	20.293	162.35	40.586
펄리톨® 플레쉬	34.885	279.08	69.770
크로스포비돈	10.000	80.00	20.000
스테아르산마그네슘	0.500	4.00	1.000
소계	99.50	796.01	199.00
과립외 블렌드			
스테아르산마그네슘	0.500	4.00	이용 가능한 과립화물의 수율에 기초한 정제화를 위한 최종 블렌드
총계	100.00	800.00	

[0163]

[0164] 과립내 블렌드는 사용전에 VS-6063 및 모든 부형제를 600  $\mu$ m 체를 통하여 스크리닝하여 제조하였다. 기능성 부형제 및 VS-6063의 필요량을 계량하고, 대형 플라스틱 스페큘라를 사용하여 1 분 동안 예비블렌딩한 후, 터볼라 믹서에서 32 rpm의 설정에서 5 분 동안 혼합하였다. 나머지 스크리닝된 성분 (스테아르산마그네슘 제외)을 예비-블렌드에 첨가하고, 1 분 동안 대형 플라스틱 스페큘라를 사용하여 혼합한 후, 터볼라 믹서에서 32 rpm의 설정에서 15 분 동안 혼합하였다. 터볼라 믹서에서 최종 블렌딩은 스테아르산마그네슘의 첨가 후 32 rpm의 설정에서 3 분 동안 실시하였다. 그 후, 과립내 블렌드를 롤러 압착시켰다.

[0165] 건식 과립화 프로세스의 완료 후, 압착된 리본을 1.4 mm, 1.18 mm 및 850  $\mu$ m 체에 통과시켰다. 그 후, 터볼라 혼합기를 사용하여 32 rpm에서 3 분 동안 과립을 스테아르산마그네슘과 혼합하여 정제 블렌드를 생성하였다.

[0166] <표 5>

[0167] 100 mg VS-6063 정제 제제에 대한 분말 특징화

시험	PVP VA/솔루플러스 건식 과립화전	PVP VA/솔루플러스 건식 과립화 소프트 리본	PVP VA/솔루플러스 건식 과립화 하더 리본
벌크 밀도 (g/mL)	0.431	0.529	0.572
탭 밀도 (g/mL)	0.610	0.761	0.748
하우스너 비	1.41	1.44	1.31
카르 지수 (%)	29.29	30.49	23.49
멈춤각 (°)	22.39	35.83	36.49

[0168]

[0169] 입자 크기 분석 데이터는 블렌드의 더 큰 부분이, 롤러 압착된 PVP VA/솔루플러스 제제 (대략 35% <150  $\mu$ m)에 비하여, 미분 (대략 45% <150  $\mu$ m)으로 이루어졌다는 것을 나타냈고, 이는 하더(harder) 리본을 생성하였다.

[0170] 블렌드 롤러 압착 전후의 물리적 성질을 또한 측정하였으며, 이는 건식 과립화 접근법을 사용하면 유동성이 유의하게 개선되지 않을 수 있다는 것을 나타냈다 (표 5). 데이터는 또한 소프트(soft) 리본의 형성에 의해 분말 유동 성질이 하더 리본으로부터 형성된 과립에 비하여 개선되지 않을 수 있다는 것을 나타냈다 (표 5).

[0171] 직접 압축 접근법에 비하여, 건식 과립화 제제의 경우 원하는 정제 경도를 달성하는데 8,000 lbs의 더 큰 압축력이 필요할 수 있다. 그러나, 이는 하더 리본으로부터 생성된 과립으로부터 정제의 제조에 필요할 수 있는 10,000 lbs 압축력에 비하여 더 낮을 수 있다.

[0172] <표 6>

[0173] 100 mg VS-6063 정제 제제에 대한 정제 압축 데이터

시험	PVP VA/솔루플러스 건식 과립화 소프트 리본	PVP VA/솔루플러스 건식 과립화 하더 리본	PVP VA/솔루플러스 직접 압축
평균 경도 (kP)	10.6 %RSD 2.7 Min 10.4 Max 10.8	11.7 %RSD 8.8 Min 10.4 Max 12.7	11.2
평균 정제 중량 (mg)	799.8 %RSD 1.2 Min 779.1 Max 811.0	793.0 %RSD 2.1 Min 763.9 Max 810.2	797.1 %RSD 0.5 Min 791.2 Max 803.2
평균 정제 두께 (mm)	5.4 %RSD 0.2 Min 5.4 Max 5.4	5.4 %RSD 1.7 Min 5.2 Max 5.5	5.6 %RSD 0.4 Min 5.6 Max 5.6
압축력 (lbs)	8000	10000	3500
붕해 시간 (분)	13	20	8

[0174]

[0175] 제제에 추가의 크로스포비돈을 첨가하는 것이 붕해 시간을 개선시키는지를 결정하기 위하여, 크로스포비돈 함유량을 13%의 총 붕해제 함유량으로 추가로 증가시켰으며, 여기서 3%를 과립의 블렌드에 첨가하였다. 정제는 카버(Carver) 정제 프레스에서 18.97×10.41 mm 타원형 공구 정제 틀링을 사용하여 압축시켰다. 10-14 kP의 정제 경도를 달성하도록 압축력을 조절하였다. 정제 압축 데이터를 하기 표 6에 제시한다.

[0176] <표 7>

[0177] 100 mg VS-6063 정제 제제에 대한 정제 압축 데이터

시험	임시 수용 기준	3% 붕해제의 첨가와 함께 PVP VA/솔루플러스 건식 과립화
평균 경도 (kP)	10-14kP	11.6 %RSD 6.9 Min 10.8 Max 12.5
평균 정제 중량 (mg)	표적 ± 5.0%, RSD ≤2%	800.2 %RSD 2.2 Min 779.2 Max 835.4
평균 정제 두께 (mm)	실행 및 기록	5.5 %RSD 2.0 Min 5.4 Max 5.7
압축력 (lbs)	마무리된 생성물 요건의 일부가 아닌 공정중 제어	8000
붕해 시간 (분)	실행 및 기록	10.5

[0178]

[0179] 직접 압축과 비교하여, 건식 과립화에 의하여 생성된 과립은 압축성 또는 분말 유동을 개선시키지 않을 수 있다. 소프트 리본을 사용하는 것은 생성된 정제에 대한 붕해 시간을 개선시킬 수 있는 한편, 용해 프로파일은 기준 생성물에 비하여 개선될 수 없는데 (도 2), 이는 PVP VA/솔루플러스 제제에서의 침전 억제제의 작용이 건식 과립화 중에 소실될 수 있다는 것을 나타낸다.

[0180] 실시예 3

[0181] VS-6063 제제의 건식 과립화

[0182] VS-6063 IR 제제의 1개의 배치를 건식 과립화 접근법을 사용하여 생성하였다 (표 8).



<표 8>

100 mg VS-6063 IR 정제 제제의 조성

조성	% w/w	mg/정제	g/300g 배치 당
과립내 블렌드			
VS-6063* (유리 염기)	13.529	108.23 (100.00)	40.587
HPMC AS-HF	40.586	324.69	121.758
아미셀 PH 102	20.943	167.54	62.829
락토스 일수화물 (팩스트폴로 316)	20.943	167.54	62.829
소듐 스타치 글리콜레이트	3.000	24.00	9.000
스테아르산마그네슘	0.500	4.00	1.500
소계	99.501	796.00	298.503
과립외 블렌드			
스테아르산마그네슘	0.500	4.00	이용 가능한 과립화물의 수율에 기초한 정제화를 위한 최종 블렌드
총계	100.00	800.00	

과립내 블렌드 제조는 사용전에 VS-6063 및 모든 부형제를 600  $\mu$ m 체를 통하여 스크리닝하여 수행하였다. 기능성 부형제 및 API (예를 들면 VS-6063)의 필요량을 계량하고, 대형 플라스틱 스페툴라를 사용하여 1 분 동안 예비블렌딩한 후, 터불라(Turbula) 믹서에서 32 rpm의 설정에서 5 분 동안 혼합하였다. 나머지 스크리닝된 성분 (스테아르산마그네슘 제외)을 예비-블렌드에 첨가하고, 1 분 동안 대형 플라스틱 스페툴라를 사용하여 혼합한 후, 터불라 믹서에서 32 rpm의 설정에서 15 분 동안 혼합하였다. 터불라 믹서에서 최종 블렌딩은 스테아르산마그네슘의 첨가 후 32 rpm의 설정에서 3 분 동안 실시하였다. 그 후, 과립내 블렌드를 롤러 압착시켰다.

IR 정제 제제에 대한 과립 성질은 하기 표 9에 제시하고, 동일한 조성의 직접 압축 배치와 비교하였다.

<표 9>

100 mg VS-6063 정제 제제에 대한 분말 특징화

시험	HPMC-AS 건식 과립화 배치 1	HPMC-AS 건식 과립화 배치 2	HPMC-AS 건식 과립화 배치 3	HPMC-AS 직접 압축
벌크 밀도 (g/mL)	시험하지 않음	0.470	0.522	0.282
탭 밀도 (g/mL)	시험하지 않음	0.640	0.679	0.570
하우스너 비	시험하지 않음	1.36	1.30	2.02
카르 지수 (%)	시험하지 않음	26.56	23.20	50.60
멈춤각 (°)	시험하지 않음	29.87	17.54	38.37

입자 크기 분석 데이터는 배치 둘 다에 대해 2중-모드 입자 크기 분포를 나타낸다.

블렌드의 물리적 성질을 측정하고, 직접 압축 제제 (HPMC-AS 제제 단독)와 비교하였다. 데이터는 건식 과립화 접근법을 사용하면 유동성이 개선될 수 있다는 것을 나타낸다 (표 9). 그러나, 이들 실험에 대한 하우스너 비는 >1.3이며, 카르 지수는 >23%이었으며, 이는 가능하게는 불량한 분말 유동, 응집성 및 높은 입자간 마찰을 나타낸다. 여전히 멈춤각에 대한 데이터는 통과 가능한 분말 유동을 나타낸다.

[0193] 직접 압축 접근법과 비교한 건식 과립화 제제 둘 다의 경우 원하는 정제 정도를 달성하는데 더 높은 압축력이 요구될 수 있다.

[0194] <표 10>

[0195] 100 mg VS-6063 정제 제제에 대한 정제 압축 데이터

시험	HPMC-AS 건식 과립화 배치 1	HPMC-AS 건식 과립화 배치 2	HPMC-AS 건식 과립화 배치 3	HPMC-AS 직접 압축
평균 경도 (kP)	12.0 %RSD 7.0 Min 10.6 Max 13.6	12.3 %RSD 3.3 Min 11.9 Max 12.8	12.7 %RSD 8.7 Min 11.9 Max 14.0	13.3 %RSD 3.8 Min 12.8 Max 14.1
평균 정제 중량 (mg)	799.9 %RSD 0.8 Min 780.4 Max 812.2	802.4 %RSD 0.6 Min 787.6 Max 812.9	805.4 %RSD 0.9 Min 797.8 Max 821.6	804.7 %RSD 0.7 Min 796.7 Max 814.4
평균 정제 두께 (mm)	5.9 %RSD 0.9 Min 5.7 Max 6.0	5.7 %RSD 0.7 Min 5.6 Max 5.8	5.6 %RSD 0.3 Min 5.5 Max 5.6	6.2 %RSD 0.6 Min 6.2 Max 6.3
압축력 (lbs)	1300	1500	1800	800
붕해 시간 (분)	측정하지 않음	측정하지 않음	10.5	8*

[0196]

[0197] 도 3의 데이터는 HPMC-AS 제제의 경우 건식 과립화 접근법을 도입함으로써 pH 전환 후 모든 배치의 용해 프로파일은 직접 압축 접근법을 사용하여 생성된 정제에 필적한다는 것을 시사한다.

[0198] 실시예 4

[0199] 각종 제제에서 VS-6063의 약물동력학의 생체내 평가

[0200] 사용된 약어:

[0201] 상대적 생체이용률=  $AUC_{inf}$  시험 제제/ $AUC_{inf}$  기준 제제

[0202]  $C_{max}$  관찰된 최대 농도

[0203]  $T_{max}$  최대 농도의 시간

[0204]  $t_{1/2}$  말단 반감기

[0205]  $AUC_{inf}$  시간 0으로부터 무한으로 외삽한 농도-시간 곡선 아래의 면적

[0206]  $AUC_{last}$  시간 0으로부터 최종 정량 가능한 농도까지의 농도-시간 곡선 아래의 면적

[0207] 실험 설계

[0208] 군당 비글 도그 수컷 1마리인 4개의 군에게 4-세션 교차 설계에서 투여 세션 사이에 최소 3일의 휴약기를 두고 각종 제제에서 VS-6063의 경구 위관영양 투여를 수용하였다. 각각의 세션에서, VS-6063, 솔루플러스/PVP-A 중의 VS-6063-25% SDD, 솔루플러스/PVP-A와의 VS-6063-25% 물리적 혼합물 및 유드라짓 L100-55 중의 VS-6063-10% SDD를 10 mg API/kg의 표적 용량 수준에서 투여하였다. 혈액 샘플 (항응고제:  $K_2EDTA$ )을 각각의 투여 세션에서 투여전 및 투여후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 및 24 시간에서 각각의 동물로부터 수집을 위한 스케줄을 잡았다. 혈액 샘플을 혈장에 대하여 가공하고, 혈장을 LC-MS/MS에 의하여 VS-6063에 대하여 분석하였다. 각각의 동물에 대하여 혈장 농도-시간 데이터를 분석하여 VS-6063의 약물동력학 프로파일을 결정하였다.

[0209] 군당 비글 도그 수컷 1마리인 4개의 군에게 4-세션 교차 설계에서 투여 세션 사이에 최소 3일의 휴약기를 두고 각종 제제에서 VS-6063의 경구 위관영양 투여를 수용하였다. 각각의 세션에서, 솔루플러스/PVP-A와의 VS-6063-25% 물리적 혼합물 및 솔루플러스/PVP-A 중의 VS-6063-25% SDD를 20 mg API/kg의 표적 용량 수준에서 투여하고, 솔루플러스/PVP-A와의 VS-6063-50% 물리적 혼합물을 10 및 20 mg API/kg의 표적 용량 수준에서 투여하였다. 혈

액 샘플 (항응고제:  $K_2EDTA$ )을 각각의 투여 세션에서 투여전 및 투여후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 및 24 시간에서 각각의 동물로부터 수집을 위한 스케줄을 잡았다. 혈액 샘플을 혈장에 대하여 가공하고, 혈장을 LC-MS/MS에 의하여 VS-6063에 대하여 분석하였다. 각각의 동물에 대하여 혈장 농도-시간 데이터를 분석하여 VS-6063의 약물동력학 프로파일을 결정하였다.

[0210] 투여 제제

[0211] VS-6063을 0.1% (v/v) 트윈(Tween) 80과 함께 물 중의 0.5% (w/v) 메토셀 A4M 중에서 10 mg API/ml의 표적 농도에서 제제화하였다 (0.934 보정 계수). 솔루플러스/PVP-A 중의 VS-6063-25% SDD는 0.5% (w/v) 메토셀 A4M 중의 10 mg API/ml의 표적 농도에서 제제화하였다 (0.25 보정 계수). 솔루플러스/PVP-A와의 VS-6063-25% 물리적 혼합물은 물 중의 0.5% (w/v) 메토셀 A4M 중의 10 mg API/ml의 표적 농도에서 제제화하였다 (0.25 보정 계수). 유드라짓 L100-55 중의 VS-6063-10% SDD는 물 중의 0.5% (w/v) 메토셀 A4M 중의 10 mg API/ml의 표적 농도에서 제제화하였다 (0.10 보정 계수).

[0212] 솔루플러스/PVP-A와의 VS-6063-25% 물리적 혼합물 및 솔루플러스/PVP-A 중의 VS-6063-25% SDD는 물 중의 0.5% (w/v) 메토셀 A4M 중의 10 mg API/ml의 표적 농도에서 제제화하였다 (0.25 보정 계수). 솔루플러스/PVP-A와의 VS-6063-50% 물리적 혼합물은 물 중의 0.5% (w/v) 메토셀 A4M 중의 5 mg API/ml 및 10 mg API/ml의 표적 농도에서 제제화하였다 (0.50 보정 계수).

[0213] 용량 투여

[0214] 군당 비글 도그 수컷 1마리인 4개의 군에게 4-세션 교차 설계에서 투여 세션 사이에 최소 3일의 휴약기를 두고 각종 제제에서 VS-6063의 경구 위관영양 투여를 수용하였다. 각각의 세션에서, VS-6063, 솔루플러스/PVP-A 중의 VS-6063-25% SDD, 솔루플러스/PVP-A와의 VS-6063-25% 물리적 혼합물 및 유드라짓 L100-55 중의 VS-6063-10% SDD를 10 mg API/kg의 표적 용량 수준에서 투여하였다. 용량 투여전 동물에게 밤새 금식시키고, 물을 주지 않았다. 투여 4 시간 후에 음식을 주었다.

[0215] 투여전, 각각의 동물의 체중을 기록하였다. 용량 (가장 가까운 0.01 ml로 반올림함)은 처치전 체중 (kg) 및 1 ml/kg의 용량 부피를 기준으로 하여 계산하였다. 경구 위관영양 투여 후, 위관영양 튜브를 튜브의 제거 전에 10 내지 20 ml의 물로 플러쉬하였다. 투여 주사기를 각각의 동물 투여 직전 및 직후 계량하고, 각각의 동물에게 투여된 제제의 양을 주사기 중량에서의 차이로부터 결정하였다.

[0216] 군당 비글 도그 수컷 1마리인 4개의 군에게 4-세션 교차 설계에서 투여 세션 사이에 최소 3일의 휴약기를 두고 각종 제제에서 VS-6063의 경구 위관영양 투여를 수용하였다. 각각의 세션에서, 솔루플러스/PVP-A와의 VS-6063-25% 물리적 혼합물 및 솔루플러스/PVP-A 중의 VS-6063-25% SDD를 20 mg API/kg의 표적 용량 수준에서 투여하고, 솔루플러스/PVP-A와의 VS-6063-50% 물리적 혼합물을 10 및 20 mg API/kg의 표적 용량 수준에서 투여하였다. 용량 투여전 동물에게 밤새 금식시키고, 물을 주지 않았다. 투여 4 시간 후에 음식을 주었다.

[0217] 투여전, 각각의 동물의 체중을 기록하였다. 용량 (가장 가까운 0.01 ml로 반올림함)은 처치전 체중 (kg) 및 2 ml/kg의 용량 부피를 기준으로 하여 계산하였다. 경구 위관영양 투여 후, 위관영양 튜브를 튜브의 제거전 10 내지 20 ml의 물로 플러쉬하였다. 투여 주사기를 각각의 동물 투여 직전 및 직후 계량하고, 각각의 동물에게 투여된 제제의 양을 주사기 중량에서의 차이로부터 결정하였다.

[0218] 혈장 중 VS-6063 농도

[0219] 평균 (n=4) 혈장 농도-시간 프로파일을 도 5에 도시하였다 (직선 스케일).

[0220] 4 세션에 걸쳐 10 mg/kg의 표적 용량에서 VS-6063의 단일 경구 투여후, 혈장 농도는 꽤 빠른 속도로 상승하였으며, 각각의 동물에 대한 최대 농도는 투여후 2 내지 4 시간 이내에 (평균 2.50 시간) 도달하였다. 그 후, 평균 농도는 겔보기 1차 방식으로 감소하였다. VS-6063의 농도는 투여후 24 시간에 걸쳐 (최종 시점) 모든 동물에게서 정량화 가능하였다.

[0221] 4 세션에 걸쳐 10 mg API/kg의 표적 용량에서 솔루플러스/PVP-A 중의 VS-6063-25% SDD, 솔루플러스/PVP-A와의 VS-6063-25% 물리적 혼합물 및 유드라짓 L100-55 중의 VS-6063-10% SDD의 단일 경구 투여 후, 혈장 농도는 꽤 빠른 속도로 상승하였으며, 각각의 동물에 대한 최대 농도는 투여후 0.5 내지 4 시간 이내에 (1.75 내지 1.88 시간의 평균 범위) 도달되었다. 그 후, 평균 농도는 겔보기 1차 방식으로 감소하였다. VS-6063의 농도는 투여후 24 시간에 걸쳐 (최종 시점) 모든 동물에게서 정량화 가능하였다.

- [0222] VS-6063에 대한 혈장 약물동력학
- [0223] VS-6063에 대한 혈장 약물동력학 파라미터는 하기 표 13 및 14에 제시한다.
- [0224] 4 세션에 걸친 10 mg/kg의 표적 용량에서의 VS-6063의 경우, 평균 추정된 반감기는 대략 3.9 시간이었다. 평균  $C_{max}$  및 평균  $T_{max}$ 는 각각 614 ng/ml 및 2.50 시간이었다. 평균  $AUC_{last}$ 는 3,100 ng\*hr/ml이었으며, 평균  $AUC_{inf}$ 는 3,120 ng\*hr/ml이었다. (표 17).
- [0225] 4 세션에 걸친 10 mg API/kg의 표적 용량에서의 솔루플러스/PVP-A 중의 VS-6063-25% SDD의 경우, 평균 추정된 반감기는 대략 3.2 시간이었다. 평균  $C_{max}$  및 평균  $T_{max}$ 는 각각 1,770 ng/ml 및 1.75 시간이었다. 평균  $AUC_{last}$ 는 8,130 ng\*hr/ml이었으며, 평균  $AUC_{inf}$ 는 8,170 ng\*hr/ml이었다. (표 18).
- [0226] 4 세션에 걸친 10 mg API/kg의 표적 용량에서의 솔루플러스/PVP-A와의 VS-6063-25% 물리적 혼합물의 경우, 평균 추정된 반감기는 대략 3.7 시간이었다. 평균  $C_{max}$  및 평균  $T_{max}$ 는 각각 1,460 ng/ml 및 1.75 시간이었다. 평균  $AUC_{last}$ 는 7,320 ng\*hr/ml이었으며, 평균  $AUC_{inf}$ 는 7,410 ng\*hr/ml이었다. (표 19).
- [0227] 4 세션에 걸친 10 mg API/kg의 표적 용량에서의 유드라짓 L100-55 중의 VS-6063-10% SDD의 경우, 평균 추정된 반감기는 대략 2.9 시간이었다. 평균  $C_{max}$  및 평균  $T_{max}$ 는 각각 1,800 ng/ml 및 1.88 시간이었다. 평균  $AUC_{last}$ 는 8,720 ng\*hr/ml이었으며, 평균  $AUC_{inf}$ 는 8,740 ng\*hr/ml이었다. (표 20).
- [0228] 평균 약물동력학 데이터는, 동물에서의 변동성이 유의적이기는 하나, 시험 제제 (VS-6063-25% SDD, VS-6063-25% 물리적 혼합물 및 VS-6063-10% SDD)를 기준 제제 (VS-6063)와 비교할 때 상대적 생체이용률이 증가되었다는 것을 시사한다. 평균 상대적 생체이용률 추정치는 VS-6063-25% 물리적 혼합물의 경우 2.97 (CV 72.7%), VS-6063-10% SDD의 경우 3.21 (CV 43.3%) 및 VS-6063-25% SDD의 경우 3.78 (CV 89.9%)이었다. 교차 데이터를 비교하면, 동물 번호 4001은 기준 제제 (VS-6063)에 대해 최저 노출을 가졌고, 이는 시험 제제 중에서 최고 상대적 생체이용률에 기여할 뿐 아니라, 처치를 수용한 동물에서의 전체 변동성(평균  $AUC_{inf}$ 의 경우 CV 52.8%)에도 기여하였다.
- [0229] VS-6063-25% 물리적 혼합물을 투여한 4마리의 대상체 중 3마리에게서 구토가 관찰되기는 하나, 평균 상대적 생체이용률은 기준 제제와 비교시 기타 시험 제제와 유사하였다.
- [0230] 혈장 중 VS-6063 농도
- [0231] 평균 혈장 농도-시간 프로파일은 도 6에 제시한다 (직선 스케일).
- [0232] 4 세션에 걸쳐 20 mg API/kg의 표적 용량에서 VS-6063-25% 물리적 혼합물의 단일 경구 투여 후, 혈장 농도는 빠른 속도로 상승하였으며, 최대 농도는 투여후 0.25 내지 1 시간 이내에 (평균 0.688 시간) 도달하였다. 그 후, 평균 농도는 겔보기 1차 방식으로 감소하였다. VS-6063의 농도는 투여후 24 시간에 걸쳐 (최종 시점) 모든 동물에게서 정량화 가능하였다.
- [0233] 4 세션에 걸쳐 20 mg API/kg의 표적 용량에서 VS-6063-25% SDD의 단일 경구 투여 후, 혈장 농도는 꽤 빠른 속도로 상승하였으며, 최대 농도는 투여후 0.25 내지 2 시간 이내에 (평균 1.31 시간) 도달되었다. 그 후, 평균 농도는 겔보기 1차 방식으로 감소되었다. VS-6063의 농도는 투여후 24 시간에 걸쳐 (최종 시점) 모든 동물에게서 정량화 가능하였다.
- [0234] 4 세션에 걸쳐 10 mg API/kg and 20 mg API/kg의 표적 용량에서 VS-6063-50% 물리적 혼합물의 단일 경구 투여 후, 혈장 농도는 꽤 빠른 속도로 상승하였으며, 최대 농도는 10 mg API/kg 용량의 경우 0.5 내지 2 시간 이내에 (평균 1.38 시간) 및 20 mg API/kg 용량의 경우 투여후 0.5 내지 4 시간 이내에 (평균 2.13 시간) 도달되었다. 그 후, 평균 농도는 겔보기 1차 방식으로 감소되었다. VS-6063의 농도는 투여후 24 시간에 걸쳐 (최종 시점) 모든 동물에게서 정량화 가능하였다.
- [0235] VS-6063에 대한 혈장 약물동력학
- [0236] VS-6063에 대한 혈장 약물동력학 파라미터는 하기 표 15 및 16에 제시한다.
- [0237] 4 세션에 걸친 20 mg API/kg의 표적 용량에서의 솔루플러스/PVP-A와의 VS-6063-25% 물리적 혼합물의 경우, 평균 추정된 반감기는 대략 3.0 시간이었다. 평균  $C_{max}$  및 평균  $T_{max}$ 는 각각 1,670 ng/ml 및 0.688 시간이었다. 평균



$AUC_{last}$ 는 8,670 ng\*hr/ml이었으며, 평균  $AUC_{inf}$ 는 8,700 ng\*hr/ml이었다. (표 21).

[0238] 4 세션에 걸친 20 mg API/kg의 표적 용량에서의 솔루플러스/PVP-A 중의 VS-6063-25% SDD의 경우, 평균 추정된 반감기는 대략 3.1 시간이었다. 평균  $C_{max}$  및 평균  $T_{max}$ 는 각각 1,300 ng/ml 및 1.31 시간이었다. 평균  $AUC_{last}$ 는 5,920 ng\*hr/ml이었으며, 평균  $AUC_{inf}$ 는 5,940 ng\*hr/ml이었다. (표 22).

[0239] 4 세션에 걸친 10 mg API/kg의 표적 용량에서의 솔루플러스/PVP-A와의 VS-6063-50% 물리적 혼합물의 경우, 평균 추정된 반감기는 대략 3.0 시간이었다. 평균  $C_{max}$  및 평균  $T_{max}$ 는 각각 680 ng/ml 및 1.38 시간이었다. 평균  $AUC_{last}$ 는 3,390 ng\*hr/ml이었으며, 평균  $AUC_{inf}$ 는 3,400 ng\*hr/ml이었다. (표 23).

[0240] 4 세션에 걸친 20 mg API/kg의 표적 용량에서의 솔루플러스/PVP-A와의 VS-6063-50% 물리적 혼합물의 경우, 평균 추정된 반감기는 대략 3.5 시간이었다. 평균  $C_{max}$  및 평균  $T_{max}$ 는 각각 1,160 ng/ml 및 2.13 시간이었다. 평균  $AUC_{last}$ 는 6,900 ng\*hr/ml이었으며, 평균  $AUC_{inf}$ 는 6,930 ng\*hr/ml이었다. (표 24).

[0241] 구토의 관찰은 보다 낮은 노출에 해당하며, 기타 경우에는 상관관계가 없었다.

[0242] 약물동력학 데이터는 10 mg API/kg 및 20 mg API/kg의 표적 용량에서의 VS-6063-50% 물리적 혼합물이 용량 비례이며; 평균 용량-정규화된  $AUC_{inf}$  및  $C_{max}$ 는 유사할 수 있다는 것을 시사한다.

[0243] 두 실험으로부터의 데이터를 비교하면, VS-6063-25% 물리적 혼합물 (20 mg API/kg) 및 VS-6063-25% SDD (20 mg API/kg)는, 하기 표 11에서 요약된 바와 같이 VS-6063-25% 물리적 혼합물 (10 mg API/kg) 및 VS-6063-25% SDD (10 mg API/kg)을 사용한 용량-정규화된 평균  $AUC_{inf}$  및  $C_{max}$ 에 비하여 용량 비례 미만이었다.

[0244] <표 11>

제제	용량 수준 mg API/kg	평균 $C_{max}$ /용량	평균 $AUC_{inf}$ /용량
25% 물리적 혼합물	20	83.5	440
25% 물리적 혼합물	10	146	741
25% SDD	20	65.0	297
25% SDD	10	177	817

[0245]

[0246] 평균 약물동력학 데이터는 10 mg API/kg 및 20 mg API/kg의 표적 용량에서의 시험 제제 VS-6063-50% 물리적 혼합물을 기준 제제 VS-6063 (10 mg/kg)에 대해 비교하는 경우 상대적 생체이용률이 유사하다는 것을 시사한다.

[0247] <표 12>

제제	용량 수준 mg API/kg	평균 $AUC_{inf}$ /용량	상대적 생체이용률
VS-6063 (순수한)	10	312	NA
50% 물리적 혼합물	10	340	1.09
50% 물리적 혼합물	20	347	1.11

[0248]

[0249] 결론

[0250] 평균 약물동력학 데이터는 동물들 간에 변동성이 존재하기는 하나, 솔루플러스 중의 VS-6063-25% SDD(10 mg API/kg), 솔루플러스와의 VS-6063-25% 물리적 혼합물 (10 mg API/kg) 및 유드라짓 L100-55 중의 VS-6063-10%

SDD (10 mg API/kg)를 VS-6063 (10 mg/kg)에 대해 비교하는 경우 상대적 생체이용률이 증가될 수 있다는 것을 시사한다. 평균 상대적 생체이용률 추정치는 VS-6063-25% 물리적 혼합물의 경우 2.97 (CV 72.7%), VS-6063-10% SDD의 경우 3.21 (CV 43.3%) 및 VS-6063-25% SDD의 경우 3.78 (CV 89.9%)이었다.

[0251] 평균 약물동력학 데이터는 10 mg API/kg 및 20 mg API/kg의 표적 용량에서의 솔루플러스/PVP-A와의 VS-6063-50% 물리적 혼합물이 용량 비례성이라는 것을 시사한다. 평균 용량-정규화된 평균  $AUC_{inf}$  및 평균  $C_{max}$ 는 전체적으로 유사할 수 있다.

[0252] 두 실험으로부터 데이터를 비교하면, VS-6063-25% 물리적 혼합물 (20 mg API/kg) 및 VS-6063-25% SDD (20 mg API/kg)는, 용량-정규화된 평균  $AUC_{inf}$  및 평균  $C_{max}$ 를 VS-6063-25% 물리적 혼합물 (10 mg API/kg) 및 VS-6063-25% SDD (10 mg API/kg)와 비교시에 용량 비례 미만이었다. 용량 정규화된 평균 약물동력학 데이터는 10 mg API/kg 및 20 mg API/kg의 표적 용량에서의 VS-6063-50% 물리적 혼합물을 VS-6063 (10 mg/kg)에 대해 비교하는 경우 상대적 생체이용률이 유사할 수 있다는 것을 시사한다.

[0253] <표 13>

[0254] 비글 도그 수컷에게 각종 제제에서의 VS-6063의 경구 (위관영양) 용량 투여

세션 번호	시험 물품 제제	군 번호	동물 번호	동물 체중 (kg)	제제 투여 (g)	Conc <sup>a</sup> (mg/g)	투여된 용량 (mg)	프로토콜 용량 (mg/kg)	용량 변동 (%)
1	VS-6063	1	1001	8.80	7.986	10	79.86	9.075	-9.25
	솔루플러스/PVP-A 중의 VS-6063-25% SDD	2	2001	10.74	10.577	10	105.8	9.848	-1.52
	솔루플러스/PVP-A와의 VS-6063-25% 물리적 혼 합물	3	3001	10.34	10.280	10	102.8	9.942	-0.58
	유드라겟 L100-55 중의 VS-6063-10% SDD	4	4001	9.14	8.688	10	86.88	9.505	-4.95
2	유드라겟 L100-55 중의 VS-6063-10% SDD	1	1001	9.22	8.872	10	88.72	9.623	-3.77
	VS-6063	2	2001	10.46	9.794	10	97.94	9.363	-6.37
	솔루플러스/PVP-A 중의 VS-6063-25% SDD	3	3001	11.10	10.951	10	109.51	9.866	-1.34
	솔루플러스/PVP-A와의 VS-6063-25% 물리적 혼 합물	4	4001	9.62	9.516	10	95.16	9.892	-1.08
3	솔루플러스/PVP-A 와의 VS-6063-25% 물리적 혼 합물	1	1001	8.50	8.459	10	84.59	9.952	-0.48
	유드라겟 L100-55 중의 VS-6063-10% SDD	2	2001	10.58	9.950	10	99.50	9.405	-5.95
	VS-6063	3	3001	10.48	10.462	10	104.6	9.983	-0.17
	솔루플러스/PVP-A 중의 VS-6063-25% SDD	4	4001	9.38	9.280	10	92.80	9.893	-1.07
4	솔루플러스/PVP-A 중의 VS-6063-25% SDD	1	1001	8.820	8.800	10	88.00	9.977	-0.23

[0255]

솔루플러스/PVP-A와의 VS-6063-25% 물리적 혼 합물	2	2001	10.800	10.692	10	106.9	9.900	10	-1.00
유드라겟 L100-55 중의 VS-6063-10% SDD	3	3001	10.580	10.390	10	103.9	9.820	10	-1.80
VS-6063	4	4001	9.380	8.864	10	88.64	9.450	10	-5.50

<sup>a</sup> 1 g/mL의 밀도 추정치

<표 14>

10 mg/kg에서 비글 도그 수컷에게 각종 제제 중의 VS-6063의 경구 위관영양 투여후 VS-6063에 대한 평균 (n = 4) 혈장 약물동력학 파라미터

제제		C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>inf</sub> (hr*ng/ mL)	AUC <sub>last</sub> (hr*ng/ mL)	상대적 생체이용률
VS-6063	평균	614	2.50	3.86	3120	3100	NA
	SD	302	1.00	0.872	1650	1640	NA
	% CV	49.2	40.0	22.6	52.8	53.0	NA
솔루플러스/PVP-A 중의 VS-6063-25% SDD	평균	1770	1.75	3.24	8170	8130	3.78
	SD	791	1.66	0.501	2490	2480	3.40
	% CV	44.8	94.8	15.5	30.5	30.5	89.9
솔루플러스/PVP-A 와의 VS-6063-25% 물리적 혼합물	평균	1460	1.75	3.71	7410	7320	2.97
	SD	520	1.66	0.551	3400	3310	2.16
	% CV	35.7	94.8	14.9	45.8	45.2	72.7
유드라겟 L100-55 중의 VS-6063-10% SDD	평균	1800	1.88	2.93	8740	8720	3.21
	SD	495	1.55	0.351	3560	3540	1.39
	% CV	27.6	82.6	12.0	40.7	40.7	43.3

상대적  
생체이용률 =  $\frac{\text{AUC}_{\text{inf}} \text{ 시험 제제}}{\text{AUC}_{\text{inf}} \text{ 기준 제제}}$

[0261] 비글 도그 수컷에게 각종 제제 중의 VS-6063의 경구 (위관영양) 용량 투여

세션 번호	시험 물품 제제	군 번호	동물 번호	동물	제 제	Conc <sup>a</sup> (mg/g)	프로토콜			용 량 변 동 (%)
				중량 (kg)	투여 (g)		투여된 (mg)	용량 (mg/kg)	용량 (mg/kg)	
1	솔루플러스/PVP-A와 의 VS-6063-25% 물리 적 혼합물	1	1001							-0.44
				9.76	19.44	10	194.35	19.91	20	
	솔루플러스/PVP-A 중 의 VS-6063-25% SDD	2	2001	9.40	18.64	10	186.38	19.83	20	-0.86
	솔루플러스/PVP-A와 의 VS-6063-50% 물리 적 혼합물	3	3001							-1.59
				8.64	17.01	5	85.03	9.84	10	
	솔루플러스/PVP-A와 의 VS-6063-50% 물리 적 혼합물	4	4001							-0.53
				9.68	19.26	10	192.58	19.89	20	
2	솔루플러스/PVP-A와 의 VS-6063-50% 물리 적 혼합물	1	1001							-0.92
				10.08	19.98	10	199.75	19.82	20	
	솔루플러스/PVP-A와 의 VS-6063-25% 물리 적 혼합물	2	2001							0.91
				9.08	18.33	10	183.25	20.18	20	
	솔루플러스/PVP-A 중 의 VS-6063-25% SDD	3	3001							-0.27
				9.00	17.95	10	179.52	19.95	20	
	솔루플러스/PVP-A와 의 VS-6063-50% 물리 적 혼합물	4	4001							-1.58
				9.90	19.49	5	97.44	9.84	10	
3	솔루플러스/PVP-A와 의 VS-6063-50% 물리 적 혼합물	1	1001							-2.18
				9.94	19.45	5	97.24	9.78	10	
	솔루플러스/PVP-A와 의 VS-6063-50% 물리 적 혼합물	2	2001							-1.60
				8.68	17.08	10	170.83	19.68	20	
	솔루플러스/PVP-A와 의 VS-6063-25% 물리 적 혼합물	3	3001							-1.13
				8.40	16.61	10	166.10	19.77	20	
	솔루플러스/PVP-A 중 의 VS-6063-25% SDD	4	4001							-3.26
				9.80	18.96	10	189.62	19.35	20	

[0262]

4	솔루플러스/PVP-A 중 의 VS-6063-25% SDD	1	1001	10.50	20.45	10	204.49	19.48	20		-2.62
	솔루플러스/PVP-A와 의 VS-6063-50% 물리 적 혼합물	2	2001	9.00	17.70	5	88.48	9.83	10		-1.69
	솔루플러스/PVP-A와 의 VS-6063-50% 물리 적 혼합물	3	3001	8.92	17.65	10	176.47	19.78	20		-1.08
	솔루플러스/PVP-A와 의 VS-6063-25% 물리 적 혼합물	4	4001	10.40	20.61	10	206.05	19.81	20		-0.94

<sup>a</sup> 1 g/ml의 밀도 추정치

[0263]

[0264] <표 16>



[0265] 10 또는 20 mg API/kg에서 비글 도그 수컷에게 각종 제제 중의 VS-6063의 경구 위관영양 투여후 VS-6063에 대한 평균 (n = 4) 혈장 약물동력학 파라미터

제제 용량		C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>inf</sub> (hr*ng/ mL)	AUC <sub>last</sub> (hr*ng/ mL)	C <sub>max</sub> /용 량	AUC <sub>inf</sub> / 용량
솔루플러스/PVP-A와의 VS- 6063-25% 물리적 혼합물 20 mg API/kg	평균	1670	0.688	3.01	8700	8670	83.5	440
	SD	580	0.375	0.156	3400	3390	29.0	170
	% CV	34.7	54.5	5.2	39.1	39.1	34.7	39.1
솔루플러스/PVP-A 중의 VS-6063-25% SDD 20 mg API/kg	평균	1300	1.31	3.12	5940	5920	64.9	297
	SD	672	0.851	0.289	1640	1640	33.6	82.1
	% CV	51.8	64.8	9.3	27.6	27.7	51.8	27.6
솔루플러스/PVP-A와의 VS- 6063-50% 물리적 혼합물 10 mg API/kg	평균	680	1.38	3.00	3400	3390	68.0	340
	SD	190	0.750	0.0208	1150	1150	19.0	115
	% CV	28.0	54.5	0.700	33.9	33.8	28.0	33.9
솔루플러스/PVP-A와의 VS- 6063-50% 물리적 혼합물 20 mg API/kg	평균	1160	2.13	3.51	6930	6900	57.9	347
	SD	516	1.44	0.813	3500	3500	25.8	175
	% CV	44.6	67.6	23.1	50.5	50.8	44.6	50.5

[0266]

[0267] <표 17>

[0268] 10 mg API/kg에서 비글 도그 수컷에게 VS-6063의 경구 위관영양 투여후 VS-6063에 대한 혈장 약물동력학 파라미터

세션	동물 번호	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>inf</sub> (hr*ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (hr*ng/mL)
1	1001	537	2	3.49	2830	2820
2	2001	987	4	3.42	5200	5180
3	3001	671	2	3.39	3240	3230
4	4001	260	2	5.17	1200	1180
	평균	614	2.50	3.86	3120	3100
	SD	302	1.00	0.872	1650	1640
	% CV	49.2	40.0	22.6	52.8	53.0

[0269]

[0270] <표 18>

[0271] 10 mg API/kg에서 비글 도그 수컷에게 솔루플러스/PVP-A 중의 VS-6063-25% SDD의 경구 위관영양 투여후 VS-6063에 대한 혈장 약물동력학 파라미터

세션	동물 번호	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>inf</sub> (hr*ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (hr*ng/mL)	상대적 생체이용률
4	1001	2390	0.5	3.58	9880	9840	3.49
1	2001	1280	4	2.58	7460	7450	1.43
2	3001	912	2	3.12	4950	4930	1.53
3	4001	2490	0.5	3.67	10400	10300	8.68
	평균	1770	1.75	3.24	8170	8130	3.78
	SD	791	1.66	0.501	2490	2480	3.40
	% CV	44.8	94.8	15.5	30.5	30.5	89.9

[0272]

[0273]

<표 19>

[0274]

10 mg API/kg에서 비글 도그 수컷에게 솔루플러스/PVP-A와의 VS-6063-25% 물리적 혼합물의 경구 위관영양 투여 후 VS-6063에 대한 혈장 약물동력학 파라미터

세션	동물 번호	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>inf</sub> (hr*ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (hr*ng/mL)	상대적 생체이용률
3	1001 <sup>a</sup>	1810	0.5	3.26	6420	6350	2.27
4	2001	1750	4	4.40	12000	11800	2.31
1	3001	691	2	3.92	3890	3850	1.20
2	4001	1580	0.5	3.27	7320	7300	6.12
	평균	1460	1.75	3.71	7410	7320	2.97
	SD	520	1.66	0.551	3400	3310	2.16
	% CV	35.7	94.8	14.9	45.8	45.2	72.7

<sup>a</sup> 회귀 R 제곱값 <0.9

[0275]

[0276]

<표 20>

[0277]

10 mg API/kg에서 비글 도그 수컷에게 유드라짓 L100-55 중의 VS-6063-10% SDD의 경구 위관영양 투여 후 VS-6063에 대한 혈장 약물동력학 파라미터

세션	동물 번호	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>inf</sub> (hr*ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (hr*ng/mL)	상대적 생체이용률
2	1001	2180	4	2.77	11400	11400	4.03
3	2001	2200	1	3.33	12200	12100	2.35
4	3001	1160	2	3.10	5700	5680	1.76
1	4001	1650	0.5	2.53	5640	5640	4.72
	평균	1800	1.88	2.93	8740	8720	3.21
	SD	495	1.55	0.351	3560	3540	1.39
	% CV	27.6	82.6	12.0	40.7	40.7	43.3

[0278]

[0279]

<표 21>

[0280]

20 mg API/kg에서 비글 도그 수컷에게 솔루플러스/PVP-A와의 VS-6063-25% 물리적 혼합물의 경구 위관영양 투여 후 VS-6063에 대한 혈장 약물동력학 파라미터

세션	동물 번호	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>inf</sub> (hr*ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (hr*ng/mL)	C <sub>max</sub> /용량	AUC <sub>inf</sub> /용 량
1	1001	952	1	3.15	4770	4750	47.6	240
2	2001	1570	1	3.13	7200	7180	78.5	360
3	3001	1810	0.5	2.87	10300	10300	90.5	520
4	4001	2350	0.25	2.87	12500	12500	120	630
	평균	1670	0.688	3.01	8700	8670	83.5	440
	SD	580	0.375	0.156	3400	3390	29.0	170
	% CV	34.7	54.5	5.2	39.1	39.1	34.7	39.1

[0281]

[0282]

<표 22>

[0283]

20 mg API/kg에서 비글 도그 수컷에게 솔루플러스/PVP-A 중의 VS-6063-25% SDD의 경구 위관영양 투여후 VS-6063에 대한 혈장 약물동력학 파라미터

세션	동물 번호	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>inf</sub> (hr*ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (hr*ng/mL)	C <sub>max</sub> /용량	AUC <sub>inf</sub> /용 량
4	1001	2240	0.25	2.73	7870	7860	112	394
1	2001	650	2	3.15	3930	3920	32.5	197
2	3001	1200	2	3.43	6380	6350	60.0	319
3	4001	1100	1	3.18	5580	5560	55.0	279
	평균	1300	1.31	3.12	5940	5920	64.9	297
	SD	672	0.851	0.289	1640	1640	33.6	82.1
	% CV	51.8	64.8	9.3	27.6	27.7	51.8	27.6

[0284]

[0285]

<표 23>

[0286]

10 mg API/kg에서 비글 도그 수컷에게 솔루플러스/PVP-A와의 VS-6063-50% 물리적 혼합물의 경구 위관영양 투여 후 VS-6063에 대한 혈장 약물동력학 파라미터

세션	동물 번호	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>inf</sub> (hr*ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (hr*ng/mL)	C <sub>max</sub> /용량	AUC <sub>inf</sub> /용 량
3	1001	809	2	3.03	3970	3960	80.9	397
4	2001	398	0.5	3.01	1820	1810	39.8	181
1	3001	733	2	2.98	3350	3340	73.3	335
2	4001	778	1	3.00	4470	4450	77.8	447
	평균	680	1.38	3.00	3400	3390	68.0	340
	SD	190	0.750	0.0208	1150	1150	19.0	115
	% CV	28.0	54.5	0.700	33.9	33.8	28.0	33.9

[0287]

[0288]

<표 24>

[0289]

20 mg API/kg에서 비글 도그 수컷에게 솔루플러스/PVP-A와의 VS-6063-50% 물리적 혼합물의 경구 위관영양 투여 후 VS-6063에 대한 혈장 약물동력학 파라미터

세션	동물 번호	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>inf</sub> (hr*ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (hr*ng/mL)	C <sub>max</sub> /용량	AUC <sub>inf</sub> /용 량
2	1001	1210	0.5	3.32	6250	6230	60.5	312
3	2001	1710	2	2.88	11000	10900	85.5	549
4	3001	1250	2	3.14	7930	7900	62.5	396
1	4001	462	4	4.70	2570	2530	23.1	129
	평균	1160	2.13	3.51	6930	6900	57.9	347
	SD	516	1.44	0.813	3500	3500	25.8	175
	% CV	44.6	67.600	23.100	50.5	50.8	44.6	50.5

[0290]

[0291]

실시예 5

[0292]

임상 실험 프로토콜: VS-6063의 선택된 제제의 안전성, 생체이용률 및 약물역학의 I상 실험

[0293]

실험 설계

[0294]

I상, 오픈-라벨, 단일 기관, 단일 투여, 부분 무작위 시험에서, VS-6063의 원형 및 기준 제제의 안전성, 생체이용률 및 약물역학을 건강한 남성 대상체에게서 조사하였다. 실험은 4개의 기간으로 이루어지며, 각각은 동일한 실험 설계를 고수하며, 18.0 및 35.0 kg/m<sup>2</sup> 사이의 체질량 지수를 갖는 40 및 65세 사이의 건강한 남성 대상체 24명을 포함하였다. 28일 스크리닝 기간 후, 대상체는 임상 유닛에 투여일 전날 아침 (-1일차)에 입원하고, 1일차 아침에 투여하였다. 요법 A 및 B에서의 대상체에게 약 10 시간의 밤새 금식 후 VS-6063을 투여하고, 요법 C 및 D에서의 대상체에게는 25 분 이내에 소비한 고 지방 조식 시작 30 분 이내에 VS-6063을 투여하였다. 대상체는 투여후 36 시간이 될 때까지 그 현장에서 남아 있었다. 각각의 요법의 투여 사이에는 7 일의 최소 휴약기를 두었다. 대상체가 계속해서 잘 지내는지를 확인하기 위하여 기간 3 및 4에서 최종 투여 후 7 내지 10 일에 추적 전화를 하였다.

[0295]

<표 25>



[0296] 약물동력학 결과의 요약

제제 용량 금식/금식 파라미터	요법 A	요법 B	요법 C	요법 D
	기준 200 mg 금식 N = 24	원형 100 mg 금식 N = 24	원형 100 mg 금식 N = 23	기준 200 mg 금식 N = 9
$T_{lag}^a$ (h)	0.000 (0.00-0.00)	0.042 (0.00-0.50)	0.000 (0.00-0.52)	0.000 (0.00-1.00)
$T_{max}^a$ (h)	1.000 (0.50-3.00)	2.000 (1.00-4.00)	4.000 (2.00-10.02)	4.000 (2.00-6.00)
$C_{max}$ (ng/mL)	212 (72.8%)	446 (32.3%)	262 (43.5%)	427 (66.7%)
$C_{12}$ (ng/mL)	6.1 (78.0%)	15.1 (88.8%)	22.7 (80.6%)	38.5 (174.0%)
$C_{24}$ (ng/mL)	3.30 (59.9%) [n = 23]	3.72 (63.4%)	4.45 (74.2%)	4.52 (93.2%)
$AUC_{last}$ (ng.h/mL)	883 (69.2%)	1910 (36.6%)	1590 (44.6%)	2490 (75.8%)
$AUC_{inf}$ (ng.h/mL)	755 (46.0%) [n = 2]	2350 (29.2%) [n = 11]	1790 (37.0%) [n = 12]	2970 (75.4%) [n = 7]
$AUC_{\%extrap}$ (%)	1.581 (155.7%) [n = 2]	1.028 (41.8%) [n = 11]	1.232 (46.1%) [n = 12]	0.574 (69.3%) [n = 7]
람다-z	0.16125 (214.7) [n = 2]	0.10403 (31.4%) [n = 11]	0.09156 (21.4%) [n = 12]	0.13372 (40.1%) [n = 7]
$\alpha t_{1/2}$ (h) (분포 성분)	1.880 (18.9%)	1.989 (20.1%)	2.082 (21.4%)	2.154 (15.9%)
$t_{1/2}$ (h)	4.299 (214.7%) [n = 2]	6.663 (31.4%) [n = 11]	7.571 (21.4%) [n = 12]	5.183 (40.1%) [n = 7]

<sup>a</sup> 중앙값 (범위)

[0297]

[0298] 약어:  $T_{lag}^a$ : VS-6063을 농도 대 시간 프로파일에서 1차 정량화 가능한 투여 후 경과된 시간;  $C_{max}$ : 관찰된 VS-6063 농도 최대값;  $T_{max}^a$ :  $C_{max}$ 가 존재하는 투여로부터의 시간;  $C_{12}$ : 12 시간에서 관찰된 VS-6063 농도;  $C_{24}$ : 24 시간에서 관찰된 VS-6063 농도;  $AUC_{last}$ : 시간 0으로부터 최종 정량화 가능한 농도의 시간까지의 농도 대 시간 곡선 아래의 면적;  $AUC_{inf}$ : 시간 0으로부터 무한으로 외삽한 농도 대 시간 곡선 아래의 면적;  $AUC_{\%extrap}$ : 외삽에 의하여 확인된  $AUC_{(0-inf)}$ 의 백분율; 람다-z: 농도 대 시간 플롯에서 겹보기 제거 상을 통하여 통과된 회귀 시간의 기울기;  $t_{1/2}$ : 겹보기 제거 반감기;  $\alpha t_{1/2}$ :  $C_{max}$  및 대략 12 h 투여후 사이의 시간 범위에 걸쳐 발생하는 VS-6063의 분포 반감기.

[0299] 통계적 방법

[0300] 정식 통계적 분석은 상대적 생체이용률 및 음식물 영향의 존재를 평가하기 위하여 용량 보정된 약물동력학 (PK) 파라미터  $AUC_{last}$ ,  $AUC_{inf}$  및  $C_{max}$ 에 대하여 실시하였다. PK 파라미터는 자연 로그 변환으로 처리하고, 혼합 모델 기법을 사용하여 분석하였다. 상이한 요법을 비교하기 위해, 보정된 기하 평균 비(GMR) 및 보정된 GMR에 대한 90% 신뢰 구간 (CI)을 계산하였다. CI는 자유도를 계산하기 위한 켄워드-로저(Kenward-Roger) 방법을 사용하여 모델에 의하여 추정된 t-분포 및 분산에 기초하였다.

[0301] 실험 결과

[0302] 금식 및 금식 상태에서 200 mg VS-6063 기준 제제 정제 (VS-6063, 미정질 셀룰로스 PH 102, 패스트플로 316,

소듐 스타치 글리콜레이트 및 스테아르산마그네슘 포함) 또는 100 mg VS-6063 원형 제제 정제 (VS-6063, HPMCAS-HF, 미정질 셀룰로스 PH 102, 패스트플로 316, 소듐 스타치 글리콜레이트 및 스테아르산마그네슘 포함)의 투여 후, 혈장 농도는 투여 직후 최대 수준으로 상승하였다. 그 후, VS-6063이 분포되고, 체순환으로부터 제거되므로, 24 시간 샘플링 기간에 걸쳐 혈장 수준에서의 2상 감소가 발생하였다. 반감기의 실제의 차이는 금식 또는 금식 상태에서 기준 및 원형 제제 사이에 결정되지 않았다.

[0303] 금식 상태에서, 요법 B로 투여된 100 mg 원형 제제는 요법 A에서 200 mg 기준 제제와 비교시 유의하게 더 높은 노출을 초래하였다.  $C_{max}$  및  $AUC_{last}$ 에 기초한 요법 B/요법 A에 대한 보정된 GMR 및 90% CI는 각각 421.33 (348.4%, 509.5%) 및 433.05 (366.8%, 511.3%)이었으며, 이는 제제에서의 변화의 결과로서 노출에서 4배 증가와 동등하다. 생체이용률의 증가 이외에, 대략 70%에서 30%로의, 노출 파라미터와 연관된 원형 제제의 투여시 관찰된 변동성에서의 감소의 증거가 존재하였다.

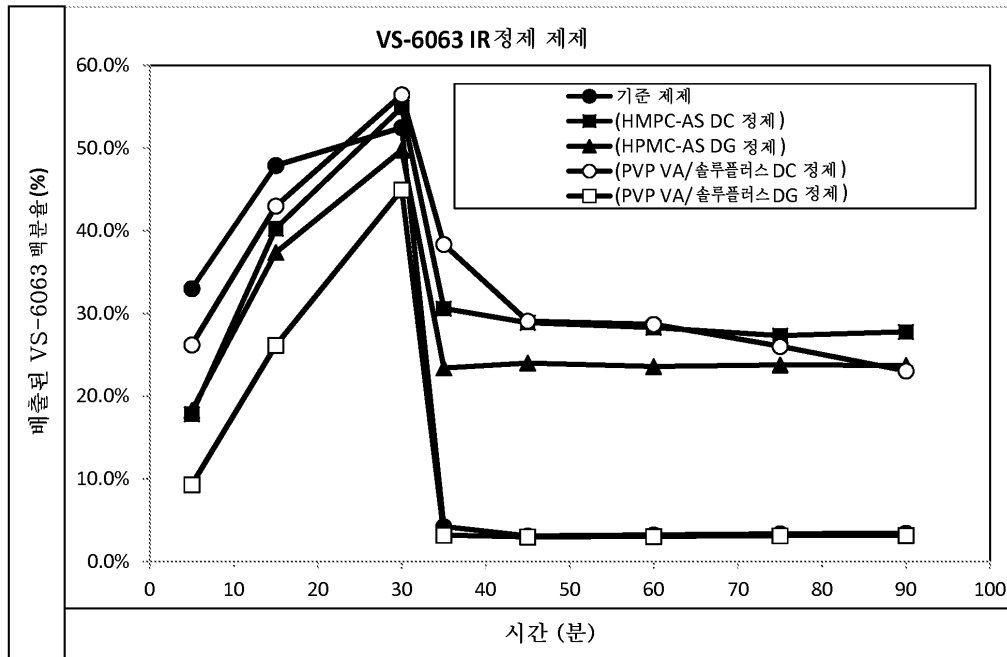
[0304] VS-6063의 최대 혈장 농도에 도달하는데 소요된 시간의 비교는 금식 상태에서보다 금식 상태에서 2 내지 4배 더 길었으며 ( $C_{max}$  및  $AUC_{last}$ 로서 평가하였음), 이는 흡수율에 대한 음식물 영향을 나타낸다. 게다가, 금식 및 금식 상태 모두에서의 200 mg VS-6063 기준 제제의 투여후 노출의 측정은 금식 상태에 대한 금식 상태에서의 노출의 더 높은 수준을 나타내며, 이는 기준 제제에 대한 음식물 영향의 존재를 나타낸다. 이러한 효과에도 불구하고, 금식 상태에서의 기준 제제와 비교하여 원형 제제 투여시 VS-6063 노출에서의 증가가 여전히 관찰되었다.  $C_{max}$  및  $AUC_{last}$ 에 기초한 요법 C/요법 D에 대한 보정된 GMR 및 90% CI는 각각 129.8 및 125.1이었다.

[0305] 종합적으로, 금식 상태에서 투여된 원형 제제로 최대 노출이 달성되었다.  $AUC_{inf}$ 에 관한 등가의 노출도 또한 금식 상태에서 원형 제제로 달성되었다.

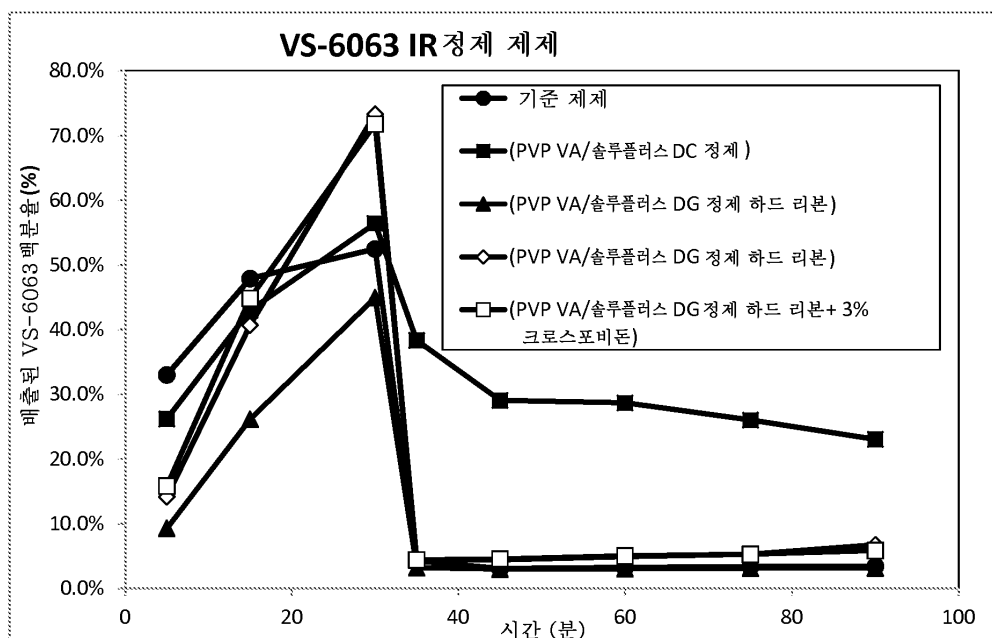
[0306] VS-6063은 기준 및 원형 제제 모두에서 금식 및 금식 상태 모두에서 투여시 잘 용인되었다. 실험 중에 심각한 유해 사례 (AE) 또는 극심한 AE는 보고되지 않았으며, AE의 결과로서 중단시킨 대상체는 없었다. 총 AE의 전체 발생빈도는 낮았으며, 9명의 대상체에 의하여 12가지 AE가 보고되었다. AE의 발생빈도는 요법 A, B 및 D (3명의 대상체, 2명의 대상체 및 1명의 대상체)에 비하여 요법 C (5명의 대상체)에서 최고이었다. 가장 흔한 AE는 두통이었으며, 이는 3명의 대상체에게서 보고되었다. 모든 기타 AE는 1명의 대상체에 의하여 보고되었다. VS-6063과 관련된 AE를 보고한 대상체는 없었으며, 거의 모든 AE는 중증도에서 온화한 정도이었다. 임의의 실험실 평가, 활력 징후의 측정, ECG 또는 신체 검사에서 임상적으로 유의한 발견은 존재하지 않았다.

도면

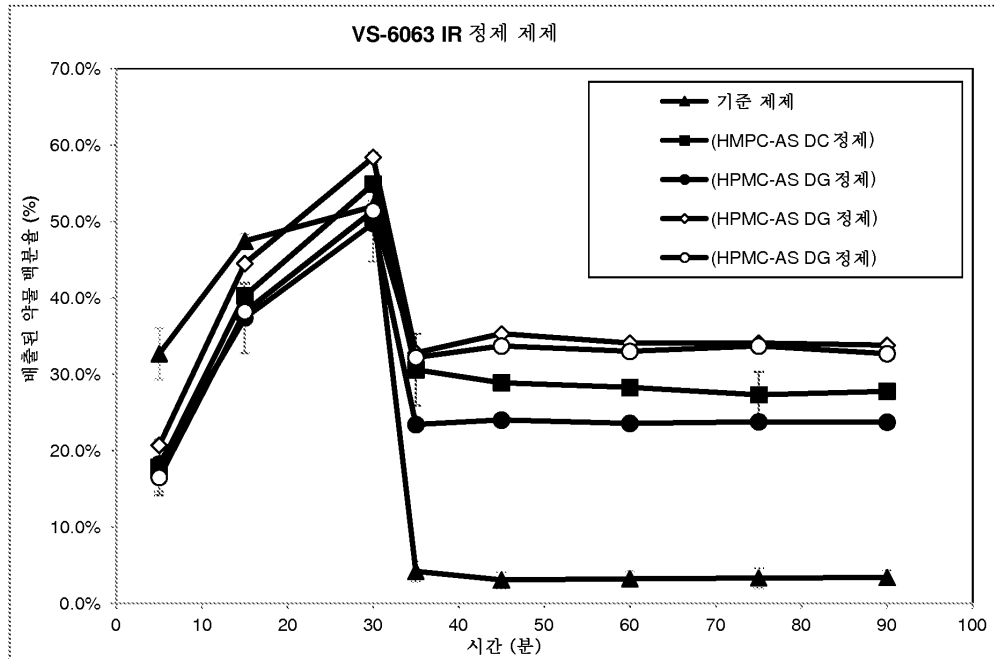
도면1



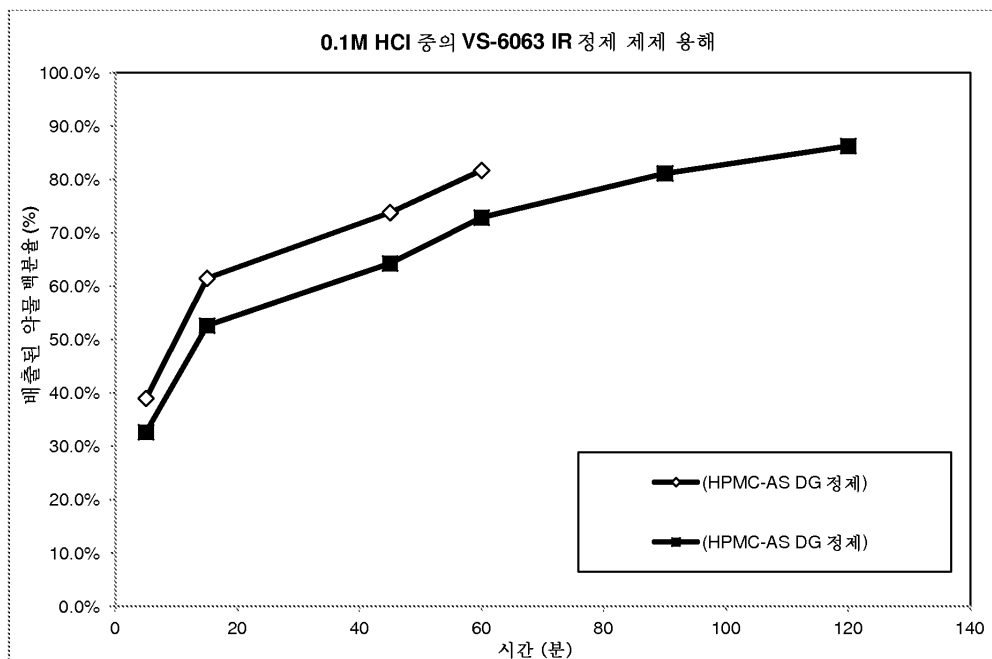
도면2



도면3

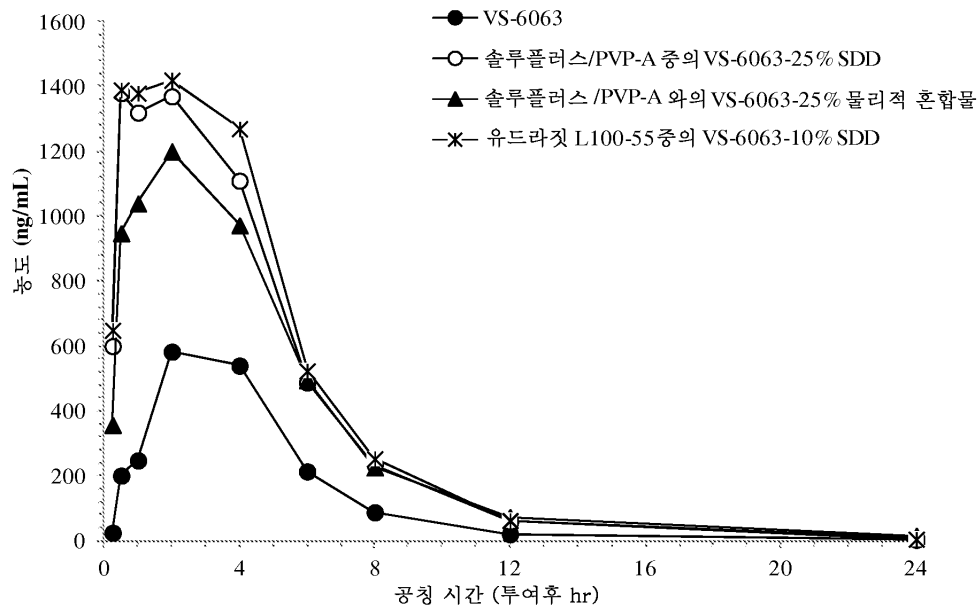


도면4





도면5



도면6

