



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년07월28일

(11) 등록번호 10-1762285

(24) 등록일자 2017년07월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/55 (2006.01) A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/10 (2017.01) A61K 47/14 (2017.01)

A61K 47/20 (2017.01) A61K 47/26 (2017.01)

A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/08 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-7004651

(22) 출원일자(국제) 2010년07월28일

심사청구일자 2015년07월28일

(85) 번역문제출일자 2012년02월22일

(65) 공개번호 10-2012-0053008

(43) 공개일자 2012년05월24일

(86) 국제출원번호 PCT/US2010/002109

(87) 국제공개번호 WO 2011/014248

국제공개일자 2011년02월03일

(30) 우선권주장

61/230,212 2009년07월31일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO2008063525 A1\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

밀레니엄 퍼머슈티컬스 인코퍼레이티드

미합중국 매사추세츠 02139 캠브리지 랜즈다운 스트리트 40

(72) 발명자

라마난, 비자야라크쉬미

미국 02067 매사추세츠 샤론 아발론 드라이브 3324

토비아스, 아이린 소피

미국 02142 매사추세츠 캠브리지 비니 스트리트 195

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 남엔드남

전체 청구항 수 : 총 25 항

심사관 : 송호선

(54) 발명의 명칭 암 및 다른 질환 또는 장애의 치료용 약제학적 조성물

### (57) 요 약

본 발명은 경구용 약제학적 투여 형태의 대량 생산에 적합한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 신규한 약제학적 조성물; 상기 경구용 약제학적 투여 형태의 제조 방법; 및 만성염증 증식 장애, 증식 성 시각 장애, 양성 증식성 장애, 및 암을 포함하는, 세포 생존, 증식 및 이동에 관련된 질환, 장애, 또는 상태에 있는 대상체 또는 이로 인해 고통받는 환자의 치료를 위한 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

(72) 발명자

베르위스, 다운텔 스펙트

미국 01701 매사추세츠 프레이밍햄 카터 드라이브  
4

스크비에르진스키, 레이몬드 디.

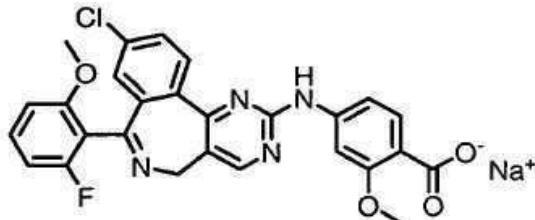
미국 01810 매사추세츠 앤도버 살렘 스트리트 122

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

화학식 (II)의 화합물 또는 이의 결정형을 포함하는 암을 치료하기 위한 액상 약제학적 조성물로서:



(II)

상기 약제학적 조성물은 0.10% 내지 2% w/w의 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 결정형; 0.20% 내지 3% w/w의 탄산수소나트륨; 및 프로필렌 글리콜, 정제수 및 PEG400을 포함하는 용매 혼합물 50% 내지 99.2% w/w를 포함하고; 여기서 상기 조성물은 15% 내지 30% w/w 프로필렌 글리콜 및 15% 내지 30% w/w PEG400을 함유하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 용매 혼합물이 글리세린을 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 정제수가 9.11% 내지 38.41% w/w의 양으로 존재하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화학식 (II)의 화합물이 0.40% w/w 내지 0.50% w/w의 양으로 존재하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 용매가 97%, 98% 또는 99% w/w의 양으로 존재하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 용매가 68%, 69% 또는 70% w/w의 양으로 존재하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 용매가 프로필렌 글리콜, 글리세린, PEG400, 및 정제수의 혼합물인 약제학적 조성물.

#### 청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 용매가 PEG400, 프로필렌 글리콜 및 정제수의 혼합물인 약제학적 조성물.

#### 청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 탄산수소나트륨이 0.42% w/w의 양으로 존재하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 1% w/w 이하의 양으로 존재하는 방부제를 추가로 포함하고, 상기 방부제가 메틸파라벤, 프로필파라벤, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 약제학적 조성물.

**청구항 11**

제10항에 있어서, 방부제가 0.2% w/w의 양으로 존재하는 약제학적 조성물.

**청구항 12**

제1항 또는 제2항에 있어서, 1% w/w 이하의 양으로 존재하는 계면활성제를 추가로 포함하고, 상기 계면활성제가 라우릴황산나트륨인 약제학적 조성물.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 계면활성제가 0.5% w/w의 양으로 존재하는 약제학적 조성물.

**청구항 14**

제1항 또는 제2항에 있어서, 맷-차페 물질을 추가로 포함하고, 상기 맷-차페 물질이 소르비톨, 말티톨, 수크로오스, 아세설팜 칼륨 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 약제학적 조성물.

**청구항 15**

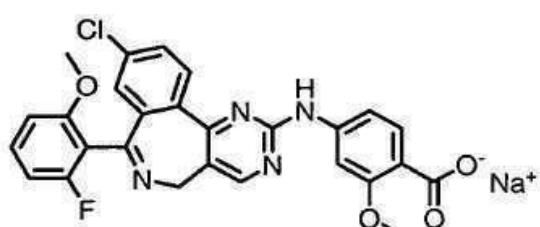
제14항에 있어서, 상기 맷-차페 물질이 소르비톨인 약제학적 조성물.

**청구항 16**

제14항에 있어서, 상기 맷-차페 물질이 아세설팜 칼륨인 약제학적 조성물.

**청구항 17**

화학식 (II)의 화합물 또는 이의 결정형을 포함하는 암을 치료하기 위한 액상 약제학적 조성물로서:



(II)

상기 약제학적 조성물은 0.40% 내지 0.50% w/w의 양으로 화학식 (II)의 화합물, 0.42% w/w의 양으로 탄산수소나트륨, 및 프로필렌 글리콜, 정제수 및 PEG400을 포함하는 용매 혼합물 50% 내지 99.2% w/w를 포함하고; 여기서 상기 조성물은 15% 내지 30% w/w 프로필렌 글리콜 및 15% 내지 30% w/w PEG400을 함유하는, 액상 약제학적 조성물.

**청구항 18**

제17항에 있어서, 상기 용매 혼합물이 글리세린을 추가로 포함하는 액상 약제학적 조성물.

**청구항 19**

제17항 또는 제18항에 있어서, 상기 정제수가 9.11% 내지 38.41% w/w의 양으로 존재하는 액상 약제학적 조성물.

**청구항 20**

제17항 또는 제18항에 있어서, 소르비톨, 말티톨, 수크로오스, 아세설팜 칼륨 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 맷-차페 물질을 추가로 포함하는 액상 약제학적 조성물.

## 청구항 21

화학식 (II)의 화합물 또는 이의 결정형을 포함하는 암을 치료하기 위한 액상 약제학적 조성물로서:



(II)

상기 약제학적 조성물은 0.40% 내지 0.50% w/w의 양으로 화학식 (II)의 화합물; 0.42% w/w의 양으로 탄산수소나트륨; 아세설팜 칼륨; 풍미를 주는 천연 또는 인공 화합물을 포함하는 향료; 및 용매를 포함하고, 여기서 상기 용매는 97%, 98% 또는 99% w/w의 양으로 존재하고, 상기 용매는 프로필렌 글리콜, 글리세린, PEG400, 및 정제수의 혼합물이고, 상기 조성물은 15% 내지 30% w/w 프로필렌 글리콜 및 15% 내지 30% w/w PEG400을 함유하는, 약제학적 조성물.

## 청구항 22

제21항에 있어서, 상기 정제수가 9.11% 내지 38.41% w/w의 양으로 존재하는 약제학적 조성물.

## 청구항 23

화학식 (II)의 화합물 또는 이의 결정형을 포함하는 암을 치료하기 위한 액상 약제학적 조성물로서:



(II)

상기 약제학적 조성물은 0.40% 내지 0.50% w/w의 양으로 화학식 (II)의 화합물; 0.42% w/w의 양으로 탄산수소나트륨; 소르비톨; 및 용매를 포함하고, 여기서 상기 용매는 68%, 69% 또는 70% w/w의 양으로 존재하고, 상기 용매는 프로필렌 글리콜, PEG400 및 정제수의 혼합물이고, 상기 조성물은 15% 내지 30% w/w 프로필렌 글리콜 및 15% 내지 30% w/w PEG400을 함유하는, 약제학적 조성물.

## 청구항 24

제23항에 있어서, 상기 정제수가 9.11% 내지 38.41% w/w의 양으로 존재하는 약제학적 조성물.

## 청구항 25

제1항, 제2항, 제17항, 제18항 및 제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 결장직장암, 난소암, 유방암, 위암, 전립선암, 췌장암, 신경아세포종 및 급성 림프모구성 백혈병으로 구성된 군에서 선택되는 약제학적 조성물.

## 청구항 26

삭제

## 청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001]

#### 우선권주장

[0002]

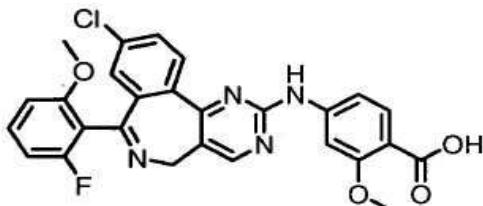
본 출원은 본원에 전문이 참조로 포함되는 2009년 7월 31일에 출원된 미국 가특허 출원 일련번호 제61/230,212 호를 우선권으로 주장한다.

[0003]

#### 발명의 배경

[0004]

본 발명은 화학식 (I)의 4-{[9-클로로-7-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-5H-페리미도[5,4-d][2]벤즈아제핀-2-일]아미노}-2-메톡시벤조산의 약제학적 조성물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:



(I)

[0005]

화학식 (I)의 화합물은 *in vitro* 및 *in vivo* 오로라 A 키나아제 활성을 억제하는데 유용하며, 다양한 세포 증식성 질환에 특히 유용하다.

[0007]

화학식 (I)의 약제학적으로 허용되는 염의 일예는 화학식 (II)의 나트륨 4-{9-클로로-7-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-5H-페리미도[5,4-d][2]벤즈아제핀-2-일]아미노}-2-메톡시벤조에이트, 또는 이의 결정형이다:



(II)

[0008]

[0009] 미국 암 협회에 따르면, 2009년에 약 148만 명의 미국인이 암으로 신규 진단되었고, 약 562,000명이 암으로 사망하였다. 의학의 진보는 암 생존율을 향상시켰지만, 새롭고 더욱 효과적인 치료제에 대한 계속적인 요구가 있다.

[0010]

암은 조절되지 않는 세포 증식을 특징으로 한다. 유사분열은 세포 주기의 한 시기이며, 이러한 시기 동안 일련의 복잡한 사건이 2개 딸세포로의 염색체 분리의 충실도를 보장한다. 탁산(taxanes) 및 빈카 알칼로이드(vinca alkaloids)를 포함하는 현재의 여러 암 치료제는 유사분열 과정을 억제하는 작용을 한다. 유사분열 진행은 주로 단백 가수분해에 의해서 및 유사분열 키나아제에 의해 매개되는 인산화 과정에 의해서 조절된다. 오로라 키나아제 패밀리 구성원들(예를 들어, 오로라 A, 오로라 B, 오로라 C)은 중심체 분리, 방추사 동태(spindle dynamics), 방추사 조립 확인점(spindle assembly checkpoint), 염색체 정렬 및 세포질 분열의 조절을 통해 유사분열을 조절한다(Dutertre *et al.*, *Oncogene*, 21: 6175 (2002); Berdnik *et al.*, *Curr. Biol.*, 12: 640 (2002)). 오로라 키나아제의 과발현 및/또는 증폭은 결장과 유방의 종양을 포함하는 여러 종양 유형에서 종양발생과 연관되어 왔다(Warner *et al.*, *Mol. Cancer Ther.*, 2: 589 (2003); Bischoff *et al.*, *EMBO*, 17: 3062 (1998); Sen *et al.*, *Cancer Res.*, 94: 1320 (2002)). 게다가, 종양 세포에서 오로라 키나아제 억제는 유사분열 정지 및 어댑토시스를 초래하는데, 이는 이러한 키나아제가 암 치료를 위한 중요한 표적임을 시사한다(Ditchfield, *J. Cell Biol.*, 161: 267 (2003); Harriton *et al.*, *Nature Med.*, 1 (2004)). 실질적으로 모든 악성종양의 진행에서 유사분열의 중추적 역할을 고려할 때, 오로라 키나아제의 억제제는 광범위한 인간 종양에 대해 적용될 것으로 기대된다.

[0011]

전문이 참조로 본원에 포함되는 미국 특허 제 7,572,784호, US 2008/0045501, US 2008/0167292, 및 2010년 2월 19일에 출원된 미국 출원 제 61/306,047호는 오로라 키나아제 효소를 억제하는 화합물을 개시한다. 이들 출원은 추가적으로 이들 화합물의 제조 방법, 이들 화합물을 함유하는 약제학적 조성물, 그리고 암과 같은 세포 증식성 장애를 포함하지만 이에 한정되지는 않는 오로라 키나아제의 과발현 및/또는 증폭과 관련된 질환, 장애, 또는 상태의 예방과 치료를 위한 방법을 개시한다.

[0012]

나트륨 4-{9-클로로-7-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-5H-페리미도[5,4-d][2]벤즈아제핀-2-일}아미노}-2-메톡시벤조에이트 (II)는 전문이 참조로 본원에 포함되는 WO 08/063525 및 US 2008/0167292에서 설명된다.

[0013]

화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의, 특히 소아과용도로 투여하기 편리한, 안정된 약제학적 제형을 개발할 필요가 있다.

[0014]

#### 발명에 대한 설명

[0015]

본 발명은 일 측면에서 경구용 약제 형태의 대량 생산에 적합한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0016]

다른 측면에서, 본 발명은 액상 경구용 약제 형태의 대량 생산에 적합한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0017]

다른 측면에서 본 발명은, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 적어도 하나의 용매; 적어도 하나의 완충제(buffer); 및 임의로, 방부제 및 계면 활성제로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0018]

다른 측면에서 본 발명은, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 경구용 약제 형태의 대량 생산을 위한 공정을 제공한다.

[0019]

다른 측면에서 본 발명은, 건선과 류마티스성 관절염 같은 만성 염증 증식성 장애; 당뇨병성 망막증 같은 증식

성 시각 장애; 혈관종 같은 양성 증식성 장애; 및 암을 포함하는 증식성 장애에 관련된 질환, 장애, 또는 상태의 대상체 또는 이로 인해 고통받는 환자의 치료를 위해, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 약제학적 조성물의 사용을 위한 방법을 제공한다.

[0020] 본원에서 언급된 특허 및/또는 과학적 문헌은 본 분야의 기술을 가진 이들에게 유용한 지식을 수립한다. 달리 정의되지 않는다면, 본원에 사용된 모든 기술적, 과학적 용어는 본 발명이 관련된 분야에서 통상적인 기술을 가진 이들에게 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 지닌다. 비록 본원에 서술된 것들에 유사하거나 근접한 방법과 물질들이 본 발명의 실행이나 검증에 사용될 수 있을지라도, 바람직한 방법과 물질이 본원에 서술된다. 본원에 인용된 쟁점이 된 특허, 출원, 및 참조문헌들은, 각각이 참조로서 포함된 것으로 구체적이고 개별적으로 지시된 것과 동일한 정도로 본원에 참조로서 포함된다. 불일치되는 경우, 정의를 포함하여 본 명세서에서 조정할 것이다. 더불어, 물질, 방법, 및 실시예들은 단지 구체적인 예를 보여주는 것이고, 발명을 이에 제한하려는 의도가 아니다.

#### [0021] 정의:

[0022] 용어 "약"은 본원에서 거의, 정도, 대략, 또는 쯤을 의미하도록 사용된다. 용어 "약"이 수치 범위와 결합하여 사용될 때, 수치 값의 상하 경계를 확장한 범위를 제시하는 것을 의미한다. 일반적으로, 용어 "약"은 본원에서 수치 값을 지시된 수치의 상하로 10 %의 변동된 값으로 조정하기 위해 사용된다.

[0023] 본원에 사용된, 용어 "포함하다"는 "포함하지만, 이에 한정되는 것은 아님"을 의미한다.

[0024] 본원에 사용된, "대상체"는 바람직하게는 새 또는, 인간과 같은 포유동물이지만, 수의학적 치료가 필요한 동물, 예를 들어 애완 동물(예를 들어 개, 고양이, 기타 등등), 가축(예를 들어, 소, 양, 가금류, 돼지, 말, 기타 등등) 및 실험용 동물(예를 들어, 쥐, 생쥐, 기니 피그, 기타 등등)도 될 수 있다.

[0025] 용어 "약제학적으로 허용되는 부형제"는 본원에서 수용 대상체, 바람직하게는 포유동물, 더욱 바람직하게는 인간에게 사용하기에 적합하고, 활성 물질의 활성을 종료시키지 않으며 표적부위에 활성 물질을 전달하기에 적합한 물질을 의미하도록 사용된다. 부형제와 관련된 독성 또는 유해 효과는 이것이 존재하는 경우, 바람직하게는 활성 물질의 의도된 용도에 대한 합리적 위험/이익 비에 비례한다. 약제학적으로 허용되는 부형제의 계열은, 비제한적으로 계면활성제, 결합제, 봉괴제, 윤활유, 윤활제, 충전제, 완충제, 용매, 보존제 및 맛-차폐 물질을 포함한다. 소아과 경구용 제형의 검토를 위해서는 Strickley RG et al., J. Pharm. Sci., 97(5): 1731-1774 (2007)을 참조한다.

[0026] 용어 "맛-차폐 물질"은 본원에서, 원치 않는 맛이나 냄새를 감춤으로써 약제학적 조성물의 기호성을 향상시키는 물질을 설명하기 위해 사용된다. 맛-차폐 물질은, 비제한적으로 감미 물질, 향료, 향-쓴맛 차폐 성분, 점도 증진제, 색소 및 착향 부형제(예를 들어 멘톨, 황색-자두-레몬 향)를 포함한다. 감미 물질의 예는 비제한적으로, 수크로오스, 엑스트로오스, 과당, 고과당 옥수수 시럽, 말톨, 전화당, 소르비톨, 사카린, 말티톨, 자일리톨, 사카린 나트륨, 수크랄로스, 아스파탐, 아세설팜 칼륨, 및 시클라메이트와 같은 천연 및 인공 감미료를 포함한다. 향료는 비제한적으로, 포도, 체리, 베리, 감귤류, 다른 과일들, 박하, 바닐라, 초콜릿, 풍선껌, 및 계피를 포함하여 당업자들에게 풍미를 주는 것으로 알려진 천연 또는 인공 화합물을 포함한다. 예를 들어 CRC Press, George A. Burdock 박사저 Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients, 5판을 참조한다.

[0027] 본원에 사용된, 단일 약제학적 제형의 총 중량은 약제학적 제형에서 성분들의 중량을 모두 더하여 결정된다. 단일 약제학적 제형의 총 중량은 약제학적 제형을 조성하는 각 성분들의 중량 백분율을 계산하기 위한 기초로 사용된다.

[0028] 본원에 사용된, "% w/w"는 총 중량의 백분율로써 중량을 의미하기 위해 사용된다.

[0029] 본원에 사용된, "처치" 또는 "치료"는 질환, 장애, 또는 상태의 예방, 부분적 완화, 또는 치유를 의미한다. 본 발명의 화합물과 조성물은 오로라 키나아제-매개성 장애에 관련된 치료적 적용에서 유용하다. 본원에 사용된 용어 "오로라 키나아제-매개성 장애"는 오로라 키나아제 발현 또는 활성의 증가에 의해 야기되거나 이를 특징으로하거나, 오로라 키나아제 활성을 필요로 하는 임의의 장애, 질환 또는 상태를 포함한다. 용어 "오로라 키나아제-매개성 장애"는 또한 오로라 키나아제 활성의 억제가 유리한 임의의 질환, 장애, 또는 상태를 포함한다. 오로라 키나아제-매개성 장애는 중식성 장애를 포함한다. 중식성 장애의 비제한적인 예는, 건선과 류마티스성 관절염 같은 만성 염증 증식성 장애; 당뇨병성 망막증 같은 증식성 시각 장애; 혈관종 같은 양성 증식성 장애; 및 암을 포함한다.

[0030] 본원에 사용된 용어 "오로라 키나아제"는 유사분열 진행에 관련된 세린/트레오닌 키나아제 부류 중 어느 하나의 것을 지칭한다. 세포 분열에서 일정 역할을 담당하는 다양한 세포 단백질은 히스톤 H3, p 53, CENP-A, 미오신 II 조절성 경쇄, 단백질 포스파타아제-1, TPX-2, INCENP, 서비빈, 토포이소머라아제 II 알파, 비멘틴, MBD-3, MgcRacGAP, 테스민, 아주바, XIEg5 (*Xenopus*에 있음), Ndc10p (발아하는 효모에 있음), 및 D-TACC (초파리에 있음)를 포함하나 이들에 한정되지 않는, 오로라 키나아제 효소의 인산화를 위한 기질이다. 오로라 키나아제 효소는 또한 그 자체로, 예를 들어 Thr288에서의 자기인산화를 위한 기질이다. 문맥에서 달리 지시되지 않는다면, 용어 "오로라 키나아제"는 오로라 A, 오로라 B 및 오로라 C, 바람직하게는 오로라 A 또는 B를 포함하나 이들에 한정되지 않는 임의의 종으로부터의 임의의 오로라 키나아제 단백질을 지칭한다. 바람직하게는 오로라 키나아제는 인간 오로라 키나아제이다.

[0031] 용어 "오로라 키나아제 억제제" 또는 "오로라 키나아제의 억제제"는 본원에서 정의된 구조를 가지는 화합물을 나타내는데 사용되며, 이는 오로라 키나아제와 상호작용할 수 있고 그것의 효소 활성을 억제할 수 있다. 오로라 키나아제 효소 활성의 억제는 기질 웹티드 또는 단백질을 인산화하기 위한 오로라 키나아제의 능력을 감소시키는 것을 의미한다. 다양한 구현 예에서, 오로라 키나아제 활성의 그러한 감소는 적어도 약 50%, 적어도 약 75%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 99%이다. 다양한 구현 예에서, 오로라 키나아제의 효소 활성을 감소시키는데 요구되는 오로라 키나아제 억제제의 농도는 약  $1\text{ }\mu\text{M}$  미만, 약  $500\text{ nM}$  미만, 약  $100\text{ nM}$  미만, 약  $50\text{ nM}$  미만이다.

[0032] 본원에 사용된 "치료적 유효량"은 목적하는 치료 효과를 발현하는 효과가 화합물, 조성물, 약제 또는 다른 유효 성분의 양을 지칭한다.

### 발명의 상세한 설명

[0034] 한 구현 예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 적어도 하나의 용매; 적어도 하나의 완충제; 및 임의로, 방부제 및 계면 활성제로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함한다.

[0035] 또 다른 구현 예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 맷-차페 물질을 더 포함한다.

[0036] 또 다른 구현 예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 약제학적 조성물은 액상 경구용 약제학적 제형의 대량 생산에 적합하다. 액상 경구용 약제학적 제형의 예는 용액, 혼탁액, 콜로이드를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0037] 하나의 구현 예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은, 약 0.05 % w/w 내지 약 5 % w/w의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 약 50 % w/w 내지 약 99.2 % w/w의 용매, 약 0.01 % w/w 내지 약 30 % w/w의 완충제, 약 5 % w/w 이하의 방부제, 및 약 5 % w/w 이하의 계면 활성제를 포함한다. 또 다른 구현 예에서, 본 약제학적 조성물은 약 0.05 % w/w 내지 약 5 % w/w의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 약 50 % w/w 내지 약 99 % w/w의 용매, 약 0.01 % w/w 내지 약 30 % w/w의 완충제, 약 60 % w/w 이하의 맷-차페 물질, 약 5 % w/w 이하의 방부제, 및 약 5 % w/w 이하의 계면 활성제를 포함한다. 또 다른 구현 예에서, 본 약제학적 조성물은 약 0.10 % w/w 내지 약 2 % w/w의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 약 65 % w/w 내지 약 99 % w/w의 용매, 약 0.20 % w/w 내지 약 3 % w/w의 완충제, 및 약 15 % w/w 내지 약 50 % w/w의 맷-차페 물질을 포함한다.

[0038] 다른 구현 예에서, 본 약제학적 조성물은 약 0.44 % w/w의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 약 99.14 % w/w의 용매, 및 약 0.42 % w/w의 완충제를 포함한다.

[0039] 다른 구현 예에서, 본 약제학적 조성물은 약 0.47 % w/w의 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 결정형, 약 77.36 % w/w의 용매, 약 21.75 % w/w의 맷-차페 물질, 및 약 0.42 % w/w의 완충제를 포함한다.

[0040] 다른 구현 예에서, 본 약제학적 조성물은 약 0.47 % w/w의 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 결정형, 약 98.41 % w/w의 용매, 약 0.7 % w/w의 맷-차페 물질, 및 약 0.42 % w/w의 완충제를 포함한다.

[0041] 다른 구현 예에서, 약제학적 조성물은 약 0.47 % w/w의 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 결정형, 약 78.11 % w/w의 용매, 약 21 % w/w의 맷-차페 물질, 및 약 0.42 % w/w의 완충제를 포함한다.

[0042] 한 구현 예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 액상 경구용 약제학적 투여 형태이다. 다른 구현 예에서 약제학

적 조성물의 투여 형태는 소아과 투여를 위한 것이다. 다른 구현 예에서 약제학적 조성물의 투여 형태는 성인에게 투여하기 위한 것이다.

[0043] 일부 구현 예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물의 염, 바람직하게는 화학식 (II)의 나트륨염, 또는 이의 결정형을 포함한다.

[0044] 실시예 9에서 기술된 분석 방법을 사용하여, 시험 샘플에 존재하는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양은, 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 결정형의 참조 표준과 비교하여 측정될 것이다. 화학식 (II)의 화합물에 대한 화학식 (I)의 화합물로의 전환 1:1 몰비에 기초하여, 몰 중량 전환은 실험 샘플에 존재하는 화학식 (I)의 화합물의 양을 제시한다.

[0045] 일부 구현 예에서, 약제학적 조성물에 존재하는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양은, 화학식 (I)의 화합물과 화학식 (II)의 화합물의 상대적인 몰 중량에 기초하여, 화학식 (II)의 화합물의 등가량으로 표현된다. 일부 구현 예에서 예를 들어, 약제학적 조성물은 0.47 % w/w의 화학식 (II) 화합물을 포함하는데, 이는 몰 중량 전환을 고려하면 0.44 % w/w의 화학식 (I) 화합물에 상당한다.

[0046] 일부 구현 예에서, 약제학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (II)의 화합물을 포함하는데, 이는 약 0.05 % w/w 내지 약 5 % w/w의 양으로 존재한다. 다른 일부 구현 예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (II)의 화합물은 약 0.10 % w/w 내지 약 2 % w/w의 양으로 존재한다. 또 다른 일부 구현 예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (II)의 화합물은 약 0.10 % w/w, 또는 약 0.20 % w/w, 또는 약 0.30 % w/w, 또는 약 0.40 % w/w, 또는 약 0.50 % w/w, 또는 약 1.0 % w/w, 또는 약 1.5 % w/w, 또는 약 2.0 % w/w, 또는 약 2.5 % w/w, 또는 약 3.0 % w/w, 또는 약 3.5 % w/w, 또는 약 4.0 % w/w, 또는 약 4.5 % w/w, 또는 약 5.0 % w/w의 양으로 존재한다. 또 다른 일부 구현 예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (II)의 화합물은 약 0.10 % w/w, 또는 약 0.15 % w/w, 또는 약 0.20 % w/w, 또는 약 0.25 % w/w, 또는 약 0.30 % w/w, 또는 약 0.35 % w/w, 또는 약 0.40 % w/w, 또는 약 0.45 % w/w, 또는 약 0.50 % w/w, 또는 약 0.55 % w/w, 또는 약 0.60 % w/w, 또는 약 0.65 % w/w, 또는 약 0.70 % w/w, 또는 약 0.75 % w/w, 또는 약 0.80 % w/w, 또는 약 0.85 % w/w, 또는 약 0.90 % w/w, 또는 약 0.95 % w/w, 또는 약 1.0 % w/w, 또는 약 1.05 % w/w, 또는 약 1.10 % w/w, 또는 약 1.15 % w/w, 또는 약 1.20 % w/w, 또는 약 1.25 % w/w, 또는 약 1.30 % w/w, 또는 약 1.35 % w/w, 또는 약 1.40 % w/w, 또는 약 1.45 % w/w, 또는 약 1.50 % w/w, 또는 약 1.55 % w/w, 또는 약 1.60 % w/w, 또는 약 1.65 % w/w, 또는 약 1.70 % w/w, 또는 약 1.75 % w/w, 또는 약 1.80 % w/w, 또는 약 1.85 % w/w, 또는 약 1.90 % w/w, 또는 약 1.95 % w/w, 또는 약 2.0 % w/w의 양으로 존재한다. 또 다른 일부 구현 예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (II)의 화합물은 약 0.40 % w/w 내지 약 0.50 % w/w의 양으로 존재한다. 또 다른 일부 구현 예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (II)의 화합물은 약 0.21 % w/w, 또는 약 0.22 % w/w, 또는 약 0.23 % w/w, 또는 약 0.24 % w/w, 또는 약 0.25 % w/w, 또는 약 0.26 % w/w, 또는 약 0.27 % w/w, 또는 약 0.28 % w/w, 또는 약 0.29 % w/w, 또는 약 0.30 % w/w, 또는 약 0.31 % w/w, 또는 약 0.32 % w/w, 또는 약 0.33 % w/w, 또는 약 0.34 % w/w, 또는 약 0.35 % w/w, 또는 약 0.36 % w/w, 또는 약 0.37 % w/w, 또는 약 0.38 % w/w, 또는 약 0.39 % w/w, 또는 약 0.40 % w/w, 또는 약 0.41 % w/w, 또는 약 0.42 % w/w, 또는 약 0.43 % w/w, 또는 약 0.44 % w/w, 또는 약 0.45 % w/w, 또는 약 0.46 % w/w, 또는 약 0.47 % w/w, 또는 약 0.48 % w/w, 또는 약 0.49 % w/w의 양으로 존재한다.

[0047] 일부 구현 예에서, 약제학적 조성물은 약 50 % w/w 내지 약 99.2 % w/w의 양으로 존재하는 용매를 포함한다. 다른 일부 구현 예에서, 약제학적 조성물은 약 65 % w/w 내지 약 99 % w/w의 양으로 존재하는 용매를 포함한다. 다른 일부 구현 예에서 약제학적 조성물은 약 65 % w/w, 또는 약 66 % w/w, 또는 약 67 % w/w, 또는 약 68 % w/w, 또는 약 69 % w/w, 또는 약 70 % w/w, 또는 약 71 % w/w, 또는 약 72 % w/w, 또는 약 73 % w/w, 또는 약 74 % w/w, 또는 약 75 % w/w, 또는 약 76 % w/w, 또는 약 77 % w/w, 또는 약 78 % w/w, 또는 약 79 % w/w, 또는 약 80 % w/w, 또는 약 81 % w/w, 또는 약 82 % w/w, 또는 약 83 % w/w, 또는 약 84 % w/w, 또는 약 85 % w/w, 또는 약 86 % w/w, 또는 약 87 % w/w, 또는 약 88 % w/w, 또는 약 89 % w/w, 또는 약 90 % w/w, 또는 약 91 % w/w, 또는 약 92 % w/w, 또는 약 93 % w/w, 또는 약 94 % w/w, 또는 약 95 % w/w, 또는 약 96 % w/w, 또는 약 97 % w/w, 또는 약 98 % w/w, 또는 약 99 % w/w의 양으로 존재하는 용매를 포함한다. 다른 일부 구현 예에서, 약제학적 조성물은 약 99.11 % w/w, 또는 약 99.12 % w/w, 또는 약 99.13 % w/w, 또는 약 99.14 % w/w, 또는 약 99.15 % w/w, 또는 약 99.16 % w/w, 또는 약 99.17 % w/w, 또는 약 99.18 % w/w, 또는 약 99.19 % w/w, 또는 약 99.2 % w/w의 양으로 존재하는 용매를 포함한다. 다른 일부 구현 예에서, 약제학적 조성물은 약 77.65 % w/w, 또는 약 77.66 % w/w, 또는 약 77.67 % w/w, 또는 약 77.68 % w/w, 또는 약 77.69 % w/w, 또는 약 77.70 % w/w, 또는 약 77.71 % w/w, 또는 약 77.72 % w/w, 또는 약 77.73 % w/w, 또는 약 77.74 % w/w, 또

는 약 77.75 % w/w의 양으로 존재하는 용매를 포함한다.

[0048] 적합한 용매는 프로필렌 글리콜, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜(PEG400), 폴리에틸렌 글리콜(PEG3350), 에탄올, 시클로덱스트린(예를 들어 히드록시프로필 베타 시클로덱스트린(HPBCD)), 식물성 기름, 피마자유, 중쇄 트리글리세리드, 정제수 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 한 구현 예에서, 용매는 PEG400, 프로필렌 글리콜, 및 정제수의 혼합물이다.

[0049] 일부 구현 예에서, 약제학적 조성물은 약 30 % w/w이하의 양으로 존재하는 완충제를 포함한다. 다른 일부 구현 예에서, 약제학적 조성물은 0.20 % w/w 내지 3 % w/w의 양으로 존재하는 완충제를 포함한다. 또 다른 구현 예에서, 약제학적 조성물은 약 1.0 % w/w, 또는 약 1.5 % w/w, 또는 약 2.0 % w/w, 또는 약 2.5 % w/w, 또는 약 3.0 % w/w, 또는 약 3.5 % w/w, 또는 약 4.0 % w/w, 또는 약 4.5 % w/w, 또는 약 5.0 % w/w, 또는 약 5.5 % w/w, 또는 약 6.0 % w/w, 또는 약 6.5 % w/w, 또는 약 7.0 % w/w, 또는 약 7.5 % w/w, 또는 약 8.0 % w/w, 또는 약 8.5 % w/w, 또는 약 9.0 % w/w, 또는 약 9.5 % w/w, 또는 약 10.0 % w/w의 양으로 존재하는 완충제를 포함한다. 또 다른 구현 예에서, 약제학적 조성물은 약 15 % w/w, 또는 약 20 % w/w, 또는 약 25 % w/w, 또는 약 30 % w/w의 양으로 존재하는 완충제를 포함한다. 또 다른 구현 예에서, 약제학적 조성물은 약 0.01 % w/w, 또는 약 0.05 % w/w, 또는 약 0.10 % w/w, 또는 약 0.15 % w/w, 또는 약 0.20 % w/w, 또는 약 0.25 % w/w, 또는 약 0.30 % w/w, 또는 약 0.35 % w/w, 또는 약 0.40 % w/w, 또는 약 0.45 % w/w, 또는 약 0.50 % w/w, 또는 약 0.55 % w/w, 또는 약 0.60 % w/w, 또는 약 0.65 % w/w, 또는 약 0.70 % w/w, 또는 약 0.75 % w/w, 또는 약 0.80 % w/w, 또는 약 0.85 % w/w, 또는 약 0.90 % w/w, 또는 약 0.95 % w/w의 양으로 존재하는 완충제를 포함한다. 또 다른 구현 예에서, 약제학적 조성물은 약 0.41 % w/w, 또는 약 0.42 % w/w, 또는 약 0.43 % w/w, 또는 약 0.44 % w/w의 양으로 존재하는 완충제를 포함한다.

[0050] 적합한 완충제는 탄산수소나트륨, 인산 나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 한 구현 예에서, 완충제는 탄산수소나트륨이다.

[0051] 일부 구현 예에서, 약제학적 조성물은 방부제를 임의로 포함하는데, 이는 약 5 % w/w 이하의 양으로 존재할 수 있다. 다른 일부 구현 예에서, 방부제는 약 2 % w/w 이하의 양으로 존재할 수 있다. 다른 일부 구현 예에서, 방부제는 약 1 % w/w 이하의 양으로 존재할 수 있다. 다른 일부 구현 예에서, 방부제는 약 0.5 % w/w, 또는 약 1.0 % w/w, 또는 약 1.5 % w/w, 또는 약 2.0 % w/w, 또는 약 2.5 % w/w, 또는 약 3.0 % w/w, 또는 약 3.5 % w/w, 또는 약 4.0 % w/w, 또는 약 4.5 % w/w, 또는 약 5.0 % w/w의 양으로 존재할 수 있다. 또 다른 일부 구현 예에서, 약제학적 조성물은 약 0.01 % w/w, 또는 약 0.05 % w/w, 또는 약 0.10 % w/w, 또는 약 0.15 % w/w, 또는 약 0.20 % w/w, 또는 약 0.25 % w/w, 또는 약 0.30 % w/w, 또는 약 0.35 % w/w, 또는 약 0.40 % w/w, 또는 약 0.45 % w/w, 또는 약 0.50 % w/w, 또는 약 0.55 % w/w, 또는 약 0.60 % w/w, 또는 약 0.65 % w/w, 또는 약 0.70 % w/w, 또는 약 0.75 % w/w, 또는 약 0.80 % w/w, 또는 약 0.85 % w/w, 또는 약 0.90 % w/w, 또는 약 0.95 % w/w의 양으로 존재하는 방부제를 포함한다.

[0052] 적합한 방부제는 메틸파라벤, 에틸파라벤, 프로필파라벤, 부틸파라벤, 이소부틸파라벤, 이소프로필파라벤, 벤질파라벤 및 이들의 나트륨염과 같은 파라벤, 부틸 히드록시 아니솔, 부틸 히드록시 툴루엔, EDTA, 포름알데히드-유래 파생물, 벤조산 나트륨, 소르브산 칼륨, 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 한 구현 예에서, 방부제는 메틸파라벤과 프로필파라벤의 혼합물이다.

[0053] 일부 구현 예에서, 약제학적 조성물은 계면 활성제를 임의로 포함하는데, 이는 약 5 % w/w 이하의 양으로 존재할 수 있다. 다른 일부 구현 예에서, 계면 활성제는 약 2 % w/w 이하의 양으로 존재한다. 다른 일부 구현 예에서, 계면 활성제는 약 1 % w/w 이하의 양으로 존재한다. 다른 일부 구현 예에서, 계면 활성제는 약 0.5 % w/w, 또는 약 1.0 % w/w, 또는 약 1.5 % w/w, 또는 약 2.0 % w/w, 또는 약 2.5 % w/w, 또는 약 3.0 % w/w, 또는 약 3.5 % w/w, 또는 약 4.0 % w/w, 또는 약 4.5 % w/w, 또는 약 5.0 % w/w의 양으로 존재할 수 있다. 또 다른 일부 구현 예에서, 약제학적 조성물은 약 0.01 % w/w, 또는 약 0.05 % w/w, 또는 약 0.10 % w/w, 또는 약 0.15 % w/w, 또는 약 0.20 % w/w, 또는 약 0.25 % w/w, 또는 약 0.30 % w/w, 또는 약 0.35 % w/w, 또는 약 0.40 % w/w, 또는 약 0.45 % w/w, 또는 약 0.50 % w/w, 또는 약 0.55 % w/w, 또는 약 0.60 % w/w, 또는 약 0.65 % w/w, 또는 약 0.70 % w/w, 또는 약 0.75 % w/w, 또는 약 0.80 % w/w, 또는 약 0.85 % w/w, 또는 약 0.90 % w/w, 또는 약 0.95 % w/w의 양으로 존재하는 계면 활성제를 포함한다.

[0054] 적합한 계면 활성제는 라우릴황산나트륨, 도데실황산나트륨, 폴리소르베이트(예를 들어 Tween 20 및 Tween 80), 폴록사머(예를 들어 Poloxamer 331 및 Poloxamer 407), 글리세릴 모노올리에이트, 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 한 구현 예에서, 계면 활성제는 라우릴황산나트륨이다.

- [0055] 일부 구현 예에서, 약제학적 조성물은 맷-차페 물질을 임의로 포함하는데, 이는 약 60 % w/w 이하의 양으로 존재할 수 있다. 다른 일부 구현 예에서, 맷-차페 물질은 약 15 % w/w 내지 약 50 % w/w의 양으로 존재한다. 다른 일부 구현 예에서, 맷-차페 물질은 약 0.05 % w/w, 또는 약 0.10 % w/w, 또는 약 0.15 % w/w, 또는 약 0.20 % w/w, 또는 약 0.25 % w/w, 또는 약 0.50 % w/w, 또는 약 0.60 % w/w, 또는 약 0.70 % w/w, 또는 약 0.80 % w/w, 또는 약 0.90 % w/w, 또는 약 1 % w/w, 또는 약 2 % w/w, 또는 약 3 % w/w, 또는 약 4 % w/w, 또는 약 5 % w/w, 또는 약 10 % w/w, 또는 약 15 % w/w, 또는 약 20 % w/w, 또는 약 25 % w/w, 또는 약 30 % w/w, 또는 약 35 % w/w, 또는 약 40 % w/w, 또는 약 45 % w/w, 또는 약 50 % w/w, 또는 약 55 % w/w, 또는 약 60 % w/w의 양으로 존재한다. 또 다른 구현 예에서, 약제학적 조성물은 약 21 % w/w, 또는 약 22 % w/w, 또는 약 23 % w/w, 또는 약 24 % w/w, 또는 약 25 % w/w, 또는 약 26 % w/w, 또는 약 27 % w/w, 또는 약 28 % w/w, 또는 약 29 % w/w, 또는 약 30 % w/w, 또는 약 31 % w/w, 또는 약 32 % w/w, 또는 약 33 % w/w, 또는 약 34 % w/w, 또는 약 35 % w/w, 또는 약 36 % w/w, 또는 약 37 % w/w, 또는 약 38 % w/w, 또는 약 39 % w/w의 양으로 존재하는 맷-차페 물질을 임의로 포함한다.
- [0056] 일부 구현 예에서, 맷-차페 물질은 감미료를 포함한다. 적합한 감미료는 수크로오스, 텍스트로오스, 과당, 고과당 옥수수 시럽, 말톨, 전화당, 소르비톨, 사카린, 말티톨, 자일리톨, 사카린 나트륨, 수크랄로스, 아스파탐, 아세설팜 칼륨, 시클라메이트 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 감미료는 수용액의 형태로 제형에 첨가될 수 있는데, 예를 들어 물에 소르비톨의 70 % 용액, 또는 Lycasin® 같은 시럽이다. 다른 구현 예에서 감미료는 아세설팜 칼륨이다. 또 다른 구현 예에서, 감미료는 소르비톨과 아세설팜 칼륨의 혼합물이다.
- [0057] 일부 구현 예에서, 맷-차페 물질은 향료를 포함한다. 적합한 향료는 딸기, 오렌지, 혼합 베리 또는 풍선껌 (Ungerer & Co., Lincoln Park, NJ) 같은 인공 감미 계통을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0058] 일부 구현 예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 소포제를 포함한다. 적합한 소포제는 시메치콘(simethicone), 디메치콘(dimethicone) 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0059] 한 구현 예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 프로필렌 글리콜, 탄산수소나트륨, 및 정제수를 포함한다.
- [0060] 다른 구현 예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 프로필렌 글리콜, PEG400, 탄산수소나트륨 및 정제수를 포함한다.
- [0061] 또 다른 구현 예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 프로필렌 글리콜, 탄산수소나트륨, 라우릴황산나트륨 및 정제수를 포함한다.
- [0062] 또 다른 구현 예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 프로필렌 글리콜, 탄산수소나트륨, 라우릴황산나트륨, 메틸파라벤, 프로필파라벤 및 정제수를 포함한다.
- [0063] 또 다른 구현 예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 프로필렌 글리콜, 탄산수소나트륨, 글리세린, 메틸파라벤, 프로필파라벤 및 정제수를 포함한다.
- [0064] 또 다른 구현 예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 프로필렌 글리콜, PEG400, 탄산수소나트륨, 글리세린 및 정제수를 포함한다.
- [0065] 또 다른 구현 예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 프로필렌 글리콜, 탄산수소나트륨, 맷-차페 물질 및 정제수를 포함한다.
- [0066] 다른 구현 예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 프로필렌 글리콜, PEG400, 탄산수소나트륨, 맷-차페 물질 및 정제수를 포함한다.
- [0067] 또 다른 구현 예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 프로필렌 글리콜, 탄산수소나트륨, 라우릴황산나트륨, 맷-차페 물질 및 정제수를 포함한다.
- [0068] 또 다른 구현 예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 프로필렌 글리콜, 탄산수소나트륨, 라우릴황산나트륨, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 맷-차페 물질 및 정제수를 포함한다.
- [0069] 또 다른 구현 예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 프로필렌 글리콜, 탄산수소나트륨, 글리세린, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 맷-차페 물질 및 정제수를 포함한다.
- [0070] 또 다른 구현 예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 프로필렌 글리콜, PEG400, 탄산수소

나트륨, 글리세린, 맷-차페 물질 및 정제수를 포함한다.

[0071] 본 발명의 한 구현 예는 약 0.05 mg/ml 내지 약 25 mg/ml의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 단위 용량 약제학적 조성물에 관한 것이다. 다른 구현 예에서, 상기 단위 용량 약제학적 조성물은 약 0.1 mg/ml 내지 약 3 mg/ml의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0072] 일부 구현 예에서, 본 발명은 다음의 단계를 포함하는, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 경구용 액상 약제학적 투여 형태의 대량 생산을 위한 방법을 제공한다:

[0073] (a-1) 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을, 적어도 하나의 용매, 적어도 하나의 완충제, 및 임의로 하나 이상의 맷-차페 물질을 포함하는 혼합물에 용해시키는 단계;

[0074] (a-2) 적합한 크기의 필터를 통해 상기 (a-1)에서 생성된 용액을 여과하는 단계; 및

[0075] (a-3) 적합한 용기에 상기 (a-2)에서 여과된 용액을 충진시키는 단계.

[0076] 일부 구현 예에서, 본 발명은 다음의 단계를 포함하는, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 경구용 액상 약제학적 투여 형태의 대량 생산을 위한 방법을 제공한다:

[0077] (a-1) 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을, 적어도 하나의 용매, 적어도 하나의 맷-차페 물질, 및 적어도 하나의 완충제를 포함하는 혼합물에 용해시키는 단계;

[0078] (a-2) 적합한 크기의 필터를 통해 상기 (a-1)에서 생성된 용액을 여과하는 단계; 및

[0079] (a-3) 적합한 용기에 상기 (a-2)에서 여과된 용액을 충진시키는 단계.

[0080] 다른 일부 구현 예에서, 본 발명은 다음의 단계를 포함하는, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 경구용 액상 약제학적 투여 형태의 대량 생산을 위한 방법을 제공한다:

[0081] (a-1) 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을, 프로필렌 글리콜, 정제수, PEG400, 소르비톨, 아세설팜 칼륨, 및 탄산수소나트륨을 포함하는 혼합물에 용해시키는 단계;

[0082] (a-2) 적합한 크기의 필터를 통해 상기 (a-1)에서 생성된 용액을 여과하는 단계; 및

[0083] (a-3) 적합한 용기에 상기 (a-2)에서 여과된 용액을 충진시키는 단계.

[0084] 다른 구현 예에서, (a-1) 단계의 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이다. 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이 본 발명의 조성물을 제조하는데 이용된다면, 그 염은 바람직하게는 염기 부가염이다.

[0085] 적합한 염기 부가염은 비제한적으로 암모늄 염, 나트륨 및 칼륨염 같은 알칼리 금속 염, 칼슘 및 마그네슘염 같은 알칼리 토금속 염, 디시클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, t-부틸아민, 에틸렌 디아민, 에탄올아민 및 콜린 같은 유기 염기와의 염, 아르기닌, 라이신 등과 같은 아미노산과의 염을 포함한다.

[0086] 일부 구현 예에서, (a-1) 단계의 활성 성분은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 나트륨 또는 칼륨 염이다. 일부 구현 예에서, (a-1) 단계의 활성 성분은 화학식 (II)의 나트륨염, 또는 이의 결정형이다.

[0087] 일부 구현 예에서, (a-1) 단계의 활성 성분은 화학식 (I)의 화합물의 결정형이다. 다른 일부 구현 예에서, (a-1) 단계의 활성 성분은 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염의 결정형이다. 화학식 (I)의 화합물 및 이의 결정형의 약제학적으로 허용되는 염의 몇몇 예는, 전문이 참조로 본원에 포함되는 미국 특허 제 7,572,784호, 미국 공보 제 2008/0167292호, 및 2010년 2월 19일에 출원된 미국 출원 제 61/306,047호에서 발견할 수 있다. 일부 구현 예에서, (a-1) 단계의 활성 성분은, 전문이 참조로 본원에 포함되는 WO 08/063525 및 US 2008/0167292에 설명된 바와 같이, 예를 들어 형태 1 또는 형태 2의 화학식 (II)의 나트륨염 다형이다.

[0088] 상기한 공정 단계는 통상적인 장치 또는 기구를 사용한다. 상기한 (a-1) 용해 단계는 임의의 통상적 장치 또는 기구로 실시할 수 있다. 그러한 기구의 예는 OKA® Mixer, LIGHTNIN Stainless Steel Enhanced Classic Line (ECL) 휴대용 믹서 같은 오버헤드 믹서를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0089] 상기한 (a-2) 여과 단계는 임의의 통상적 장치 또는 기구로 실시할 수 있다. 그러한 기구의 예는 10 µM 폴리프로필렌 필터, 및 나일론 필터를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

- [0090] 상기한 (a-3) 충진 단계는 임의의 통상적 장치 또는 기구를 사용하여 수행할 수 있다. 본 분야에서의 기술자는, 약제학적 조성물의 원하는 양을 담고 안정된 저장 상태를 제공하는데 적합한 용기를 선택할 수 있을 것이다. 적합한 용기의 예는 USP Type I 봉규산 유리 용기, USP Type III 소다-석회 유리 용기, 및 폴리에틸렌 폴리프탈레이트 (PETE) 플라스틱 용기를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 전술한 용기들은 적합한 크기의 뚜껑과 맞을 수 있고, 이는 추가로 어린이에게 안전할 수 있다. 적합한 뚜껑의 예는 20-400 또는 24-400 폴리프로필렌 뚜껑을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현 예에서, 전술한 뚜껑은 라이너, 예를 들어 F217 밸포 폴리에틸렌 라이너 또는 TRI-Foil® WP F-217 라이너(Tri-Seal Holdings Inc., Blauvelt, NY)를 가진다. 본 분야에서 기술자는 뚜껑 크기가 용기 크기에 따라 달라질 수 있음을 이해할 것이다.
- [0091] 일부 구현 예에서 본 발명의 약제학적 조성물은, 스푼, 점적기, 계량컵, 원통형 측정 스쿱, 눈금 피펫, 및 오랄 시린지를 포함하되, 이에 한정되지는 않는 용량 전달 기구를 통하여 투여될 수 있으며, 이들은 임의로 본 발명의 약제학적 조성물로 미리 채워질 수 있다.
- [0092] 본 발명의 방법에 따른 약제학적 조성물은 질환을 치료하는데 유효한 임의의 양으로 투여될 수 있다. 정확한 필요량은, 대상체의 종, 연령 및 일반적 상태, 감염의 중증도, 특정 약물, 투여 방식 등에 따라 대상체 별로 달라질 것이다. 약제학적 조성물은 바람직하게는, 투여의 용이성 및 용량의 균일성을 위해 약제학적 용량 형태로 제형화된다. 여기에 사용된 "단위 용량 형태" 표현은, 치료될 대상체에 대해 적절한 물리적으로 구별되는 약물의 개별 단위를 일컫는다. 그러나 본 발명의 약제학적 조성물의 총 1일 투여량은 건전한 의학적 판단의 범위 안에서 담당의사에 의해 결정될 것임이 이해될 것이다. 임의의 특정 환자나 유기체에 대한 구체적인 유효량 수준은 치료될 질환과 질환의 심각성; 채택된 구체적 화합물의 활성; 채택된 구체적 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적 건강, 성별 및 식이; 채택된 구체적 화합물의 투여 시간, 투여 경로, 및 배출율; 치료기간; 채택된 구체적 화합물과 병용되거나 우연히 사용된 약물, 및 의학 분야에서 널리 알려진 기타의 요인들을 포함한 다양한 요인들에 의존할 것이다. 여기에 사용된 용어 "환자"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 더욱 바람직하게는 인간을 의미한다. 특정 구현 예에서 본 발명의 화합물을 원하는 치료 효과를 달성하기 위해, 1일 환자 체중의 약 1.0 mg/kg 내지 7.0 mg/kg, 그리고 바람직하게는 약 1.4 mg/kg 내지 6.2 mg/kg의 총 복용량 수준으로 경구로 투여될 수 있고, 1일 동안 1회 또는 수회 투여될 수 있다.
- [0093] 경구용 약제학적 투여 형태의 물리적 및 화학적 안정성은 통상적 방식으로, 예를 들어 외형, 또는 상이한 기간 동안 상이한 온도에서 보관한 이후 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 검사 또는 분해 산물 검사에 의해 테스트될 수 있다. 약제학적 조성물의 약리적 특성은, 오로라 키나아제, 특히 오로라 A 또는 B에 의해 매개된 질환, 장애 또는 상태에 있는 검체 또는 이로 인해 고통받는 환자의 치료에 사용하기에 적합한 것이다. 오로라 키나아제, 특히 오로라 A 또는 B의 활성을 억제하는 것은, 건선과 류마티스성 관절염 같은 만성 염증 증식성 장애; 당뇨병성 망막증 같은 증식성 시각 장애; 혈관종 같은 양성 증식성 장애; 및 암을 포함하는 세포 생존, 증식 및 이동에 관련된 여러 질환들을 치료하는데 기여할 수 있다.
- [0094] 다른 측면에서 본 발명은, 이를 필요로 하는 대상체에 본 발명의 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다. 일부 구현 예에서 상기 암은 고형 종양이다. 본 발명의 방법으로 치료될 수 있는 고형 종양의 비제한적 예들은 궤장암; 방광암; 결장 직장암; 전이성 유방암을 포함하는 유방암; 안드로겐 의존성 전립선암 및 안드로겐 비의존성 전립선암을 포함하는 전립선암; 예를 들어 전이성 신장 세포 암종을 포함하는 신장암; 간세포암; 예를 들어 비-소세포 폐암(NSCLC), 기관세지세포 암종(BAC) 및 폐의 선암종을 포함하는 폐암; 예를 들어 진행성 상피암 또는 원발성 복막암을 포함하는 난소암; 자궁경부암; 위암; 식도암; 예를 들어 두경부의 편평세포 암종을 포함하는 두경부암; 흑색종; 전이성 신경내분비 종양을 포함하는 신경내분비암; 예를 들어 신경교종(glioma), 악성뇌교종, 성인 다형성 교모세포종 및 성인 역형성 성상세포종을 포함하는 뇌종양; 골암; 및 연질 조직 육종을 포함한다.
- [0095] 다른 일부 구현 예에서, 암은 혈액 악성종양이다. 혈액 악성종양의 비제한적인 예들은 급성 골수성 백혈병 (AML); 가속기 CML 및 급성전환기 CML (CMP-BP)를 포함하는 만성 골수성 백혈병(CML); 급성 림프모구성 백혈병 (ALL); 만성 림프구성 백혈병(CLL); 호지킨병(HD); 여포성 림프종 및 맨틀 세포 림프종을 포함하는 비호지킨 림프종(NHL); B-세포 림프종; T-세포 림프종; 다발성 골수종(MM); 밸렌스트롬 거대글로불린혈증(Waldenstrom's macroglobulinemia); 불응성 빈혈(RA), 불응성 고리철적혈모구성 빈혈(RARS), 과다 모세포 불응성 빈혈(RAEB), 및 전환중인 RAEB(RAEB-T)를 포함하는 골수이형성 증후군(MDS); 및 골수증식 증후군을 포함한다.
- [0096] 또 다른 구현 예에서, 상기 암은 결장직장암, 난소암, 유방암, 위암, 전립선암 및 궤장암으로 구성된 군에서 선택된다. 또 다른 구현 예에서 암은 신경아세포종 또는 ALL로 구성된 군에서 선택된다. 특정 구체화 구현

예에서, 암은 소아 신경아세포종 또는 소아 ALL이다.

[0097] 본 약제학적 조성물은 장애, 질환 또는 증상을 치료하기 위해 단일요법으로 사용될 수 있고, 또한 병용요법으로 사용될 수도 있다. 병용 요법인 경우, 본 발명의 화합물 또는 조성물의 사용은 동일한 및/또는 상이한 유형의 장애, 증상 및 질환을 치료하기 위한 하나 또는 그 이상의 다른 치료제의 사용과 조합된다.

[0098] 병용 요법은 치료제의 동시적 또는 순차적 투여를 포함한다. 택일적으로 치료 약물들은 환자에게 투여되는 한 조성물로 조합될 수 있다.

[0099] 한 구현 예에서 본 발명의 약제학적 조성물은 키나아제, 특히 세린/트레오닌 키나아제의 다른 억제제와 같은 다른 치료제과 조합하여 사용된다. 일부 구현 예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 세포독성제, 방사선요법 및 면역요법제로 구성된 군에서 선택된 치료제와 함께 투여된다. 본 발명의 범위를 벗어나지 않으면서 다른 조합들이 시행될 수 있음이 이해된다.

[0100] 본 발명이 보다 충분히 이해되도록, 하기 제조 실시 예들이 제시된다. 이러한 실시 예는 특정 조성물을 제조하거나 시험하는 방법을 예시하며, 본 발명의 범위를 어떠한 식으로 제한하는 것으로 제시되지 않는다.

#### [0101] 실시예

[0102] 화학식 II의 나트륨 4-{[9-클로로-7-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-5H-파리미도[5,4-d][2]벤즈아제핀-2-일]아미노}-2-메톡시벤조에이트 1형 또는 2형 다형은, 전문이 참조로서 본원에 포함된 WO 08/063525 및 US 08/0167292에 기술된 합성 방법에 따라 제조될 수 있다. 화학식 II의 나트륨 4-{[9-클로로-7-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-5H-파리미도[5,4-d][2]벤즈아제핀-2-일]아미노}-2-메톡시벤조에이트 2형 다형이 본원에 기술된 실시예에서 사용되었지만, 화학식 II의 1형 다형 또는 화학식 II의 임의의 다른 다형이 본 발명의 약제학적 조성물을 제조하기 위해 사용될 수 있음이 이해될 것이다. 화학식 II의 다형의 추가적 예들은, 전문이 참조로서 본원에 포함된, 2010년 2월 19일에 출원된 미국 출원 제 61/306,047호에 기술되어 있다.

[0103] 실시예 1 : 25.0 kg 배치(batch)가 하기 공정에 의해 제조되었다.

[0104] 화학식 II의 나트륨 4-{[9-클로로-7-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-5H-파리미도[5,4-d][2]벤즈아제핀-2-일]아미노}-2-메톡시벤조에이트 2형 다형 (0.119kg)을, 스크리닝하고 폴리에틸렌 글리콜 400 (7.5kg) 및 프로필렌 글리콜 (7.5kg)으로 가용화하고, 스테인리스 스틸 마린(marine)-타입 프로펠러를 포함하는 IKA 믹서 모델 RW-20을 사용하여, 혼합물 #1을 수득하였다. 탄산수소나트륨 (0.105kg), 소르비톨 70% 수용액 (7.5kg) 및 정제수 (2.285kg)이 스테인리스 스틸 마린-타입 프로펠러를 가진 IKA 믹서 모델 RW-20을 사용하여 개별적으로 혼합하여 혼합물 #2를 수득하였다. 마지막 혼합 단계에서, 혼합물 #1 및 #2를 스테인리스 스틸 마린-타입 프로펠러를 가진 IKA 믹서 모델 RW-20을 사용하여 함께 혼합하여 균일한 용액을 수득하였다. 이후 용액을 10  $\mu$ M 폴리프로필렌 필터를 통해 여과시키고 벌크(bulk) 저장을 위한 PTFE 라이너를 가진 4 L 앰버 유리병에 저장했다. 이후 벌크 용액을 F217 발포 폴리에틸렌 라이너를 가진 20-400 흰 폴리프로필렌 뚜껑이 있는 20 ml USP TYPE I 봉규산염 앰버 유리병에 넣었다. 상기 배치 조성물을 표 1에 나타내었다.

**표 1**

물질	작용	조성물 (% w/w)
화학식 (II)의 화합물	약물	0.47
폴리에틸렌 글리콜 400	용매	30.0
소르비톨 (70 % 수용액으로 첨가)	맞-차폐 물질	30.0

프로필렌 글리콜	용매	30.0
탄산수소나트륨	완충제	0.42
정제수	용매	9.11

[0106] 실시예 2: 표 2에서 도시된 약제학적 조성물은 실시예 1에 기술된 것과 일반적으로 유사한 공정을 사용하여 제조되었다.

표 2

물질	작용	조성물 (% w/w)
화학식 (Ⅱ)의 화합물	약물	0.47
프로필렌 글리콜	용매	50.0
탄산수소나트륨	완충제	0.42
라우릴황산나트륨	계면활성제	0.50
메틸파라벤	방부제	0.18
프로필파라벤	방부제	0.02
정제수	용매	48.41

[0108] 실시예 3: 표 3에서 도시된 약제학적 조성물은 실시예 1에 기술된 것과 일반적으로 유사한 공정을 사용하여 제조되었다.

표 3

물질	작용	조성물 (% w/w)
화학식 (Ⅱ)의 화합물	약물	0.47
글리세린	용매	30.0

프로필렌 글리콜	용매	30.0
탄산수소나트륨	완충제	0.42
소르비톨 (70% 수용액으로 첨가)	맛-차폐 물질	30.0
메틸파라벤	방부제	0.18
프로필파라벤	방부제	0.02
정제수	용매	8.91

[0110] 실시예 4: 표 4에서 도시된 약제학적 조성물은 실시예 1에 기술된 것과 일반적으로 유사한 공정을 사용하여 제조되었다.

표 4

물질	작용	조성물 (% w/w)
화학식 (Ⅱ)의 화합물	약물	0.47
프로필렌 글리콜	용매	50.0
라우릴황산나트륨	계면활성제	0.50
탄산수소나트륨	완충제	0.42
말티톨	맛-차폐 물질	30.0
메틸파라벤	방부제	0.18
프로필파라벤	방부제	0.02
정제수	용매	18.41

[0112] 실시예 5: 표 5에서 도시된 약제학적 조성물은 실시예 1에 기술된 것과 일반적으로 유사한 공정을 사용하여 제조되었다.

표 5

물질	작용	조성물 (% w/w)
화학식 (II)의 화합물	약물	0.47
프로필렌 글리콜	용매	50.0
라우릴황산나트륨	계면활성제	0.50
탄산수소나트륨	완충제	0.42
자일리톨	맛-차폐 물질	30.0
메틸렌파라벤	방부제	0.18
프로필파라벤	방부제	0.02
정제수	용매	18.41

[0113]

실시예 6: 표 6에서 도시된 약제학적 조성물은 실시예 1에 기술된 것과 일반적으로 유사한 공정을 사용하여 제조되었다.

표 6

물질	작용	조성물 (% w/w)
화학식 (II)의 화합물	약물	0.47
프로필렌 글리콜	용매	15.0
글리세린	용매	30.0
탄산수소나트륨	완충제	0.42
폴리에틸렌 글리콜 400	용매	15.0

아세설팜 칼륨	맛-차폐 물질	0.70
정제수	용매	38.41

[0116] **실시예 7:** 표 7에서 도시된 약제학적 조성물은 실시예 1에 기술된 것과 일반적으로 유사한 공정을 사용하여 제조되었다.

표 7

물질	작용	조성물 (% w/w)
화학식 (II)의 화합물	약물	0.47
프로필렌 글리콜	용매	15.0
글리세린	용매	30.0
탄산수소나트륨	완충제	0.42
폴리에틸렌 글리콜 400	용매	15.0
소르비톨	맛-차폐 물질	20.0
정제수	용매	19.11

[0118] **실시예 8:** 표 8에서 도시된 약제학적 조성물은 실시예 1에 기술된 것과 일반적으로 유사한 공정을 사용하여 제조되었다.

표 8

물질	작용	조성물 (% w/w)
화학식 (II)의 화합물	약물	0.47
프로필렌 글리콜	용매	15.0
글리세린	용매	30.0

탄산수소나트륨	완충제	0.42
폴리에틸렌 글리콜 400	용매	15.0
소르비톨	맛-차폐 물질	21.0
아세설팜 칼륨	맛-차폐 물질	0.40
인공 풍선껌 향료	맛-차폐 물질	0.35
정제수	용매	17.36

[0120] 실시예 9: 분석 방법

[0121] 312 nm에서 자외선(UV) 검출로 주위온도에서 C18 칼럼을 사용하여 역상 HPLC.

[0122] 이동상: 구배는 75% 이동상 A (물에 0.1% 트리플루오로아세트산(trifluoroacetic acid)) 및 25% 이동상 B(아세토니트릴에 0.1% 트리플루오로아세트산)에서 시작하여 42분 후에 15% 이동상 A에서 끝난다.

[0123] 시험 샘플은, 50:50 (v/v) 아세토니트릴:물인 희석액에 약제학적 조성물의 분취량을 용해하여 제조하였다. 시험 샘플에서 화학식 (I)의 화합물의 존재는 참조 표준과 샘플의 잔류 시간(retention time)을 비교하여 확인된다. 적용된 참조 표준은 알려진 순도의 화학식 (II)의 화합물의 공지된 양이다. 상기 참조 표준은 50:50 (v/v) 아세토니트릴:물에 화학식 (II)의 화합물을 용해하여 제조되었다. 샘플에 존재한 화학식 (I)의 화합물의 양은, 이의 피크 아래 면적을 참조 표준의 피크 아래 면적과 물 중량 전환을 포함하는 중량 대 중량으로 비교하여 계산된다. 상기 물 중량 전환은 화학식 (I) 대 화학식 (II)의 물 중량비로 설명된다. 택일적으로, 적용된 참조표준은 알려진 순도의 화학식 (I)의 화합물의 공지된 양일 수 있는데, 이는 화학식 (II)의 화합물의 참조표준과 동일한 조건하에 제조될 수 있다. 상기 방법의 정량 한계는 0.05%이고, 검출의 계산된 한계는 0.02%이다.

[0124] 본 발명의 여러 구현 예들을 상술하였지만, 기초 실시예들은 본 발명의 화합물 및 방법들을 활용하는 다른 구현 예들을 제공하기 위해 변경될 수 있음이 명백하다. 그러므로 본 발명의 범위는, 실시예의 방법으로 표현된 특정 구현 예에 의해서라기보다 후술하는 청구항에 의해 정의되어야 함이 이해될 것이다.