



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년05월22일
(11) 등록번호 10-2811519
(24) 등록일자 2025년05월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/506 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 31/47 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7022999
- (22) 출원일자(국제) 2019년01월09일
심사청구일자 2022년01월07일
- (85) 번역문제출일자 2020년08월10일
- (65) 공개번호 10-2020-0121302
- (43) 공개일자 2020년10월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/012886
- (87) 국제공개번호 WO 2019/139977
국제공개일자 2019년07월18일
- (30) 우선권주장
62/615,848 2018년01월10일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
WO2017196854 A1
US20160089365 A1

- (73) 특허권자
에자이 알앤디 매니지먼트 가부시킴가이사
일본국 도쿄도 분쿄구 코이시가와 4초메 6반 10고
- (72) 발명자
셀바라즈, 아난드
미국 02139 매사추세츠주 캄브리지 크로포드 스트리트 4 아파트먼트 10
스미스, 피터
미국 02474 매사추세츠주 알링턴 프랭클린 스트리트 173에이
- (74) 대리인
장수길, 이유리, 이석재

전체 청구항 수 : 총 9 항

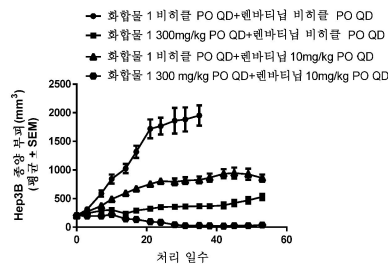
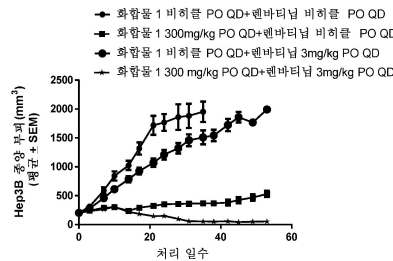
심사관 : 고일영

(54) 발명의 명칭 간세포성 암종의 치료를 위한 조합 요법

(57) 요약

간세포성 암종 치료에 유용한 조합 요법이 본원에 제공된다. 조합물은 FGFR4 억제제 및 렌바티닙을 포함한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

명세서

청구범위

청구항 1

4-[3-클로로-4-(N'-시클로프로필우레이도)페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합한, N-(2-((6-(3-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸우레이도)피리미딘-4-일)아미노)-5-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)아크릴아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 간세포성 암종의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하기 위한 제약 조성물이며,

여기서 상기 조합은, N-(2-((6-(3-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸우레이도)피리미딘-4-일)아미노)-5-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)아크릴아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 단독, 또는 4-[3-클로로-4-(N'-시클로프로필우레이도)페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 단독의 투여로부터 관찰되는 치료 효과와 비교할 때, 간세포성 암종을 치료하는 데 상승작용적 효과를 제공하는 유효량의 N-(2-((6-(3-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸우레이도)피리미딘-4-일)아미노)-5-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)아크릴아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 4-[3-클로로-4-(N'-시클로프로필우레이도)페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유하는 것인 제약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, N-(2-((6-(3-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸우레이도)피리미딘-4-일)아미노)-5-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)아크릴아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 4-[3-클로로-4-(N'-시클로프로필우레이도)페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 개별 제제로서 제약 조성물에 존재하는 것인 제약 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, N-(2-((6-(3-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸우레이도)피리미딘-4-일)아미노)-5-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)아크릴아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 4-[3-클로로-4-(N'-시클로프로필우레이도)페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이 단일 제제로서 제약 조성물에 존재하는 것인 제약 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, N-(2-((6-(3-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸우레이도)피리미딘-4-일)아미노)-5-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)아크릴아미드가 유리 염기 형태인 제약 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, N-(2-((6-(3-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸우레이도)피리미딘-4-일)아미노)-5-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)아크릴아미드의 제약상 허용되는 염이 N-(2-((6-(3-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸우레이도)피리미딘-4-일)아미노)-5-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)아크릴아미드의 히드로클로라이드 염인 제약 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 4-[3-클로로-4-(N'-시클로프로필우레이도)페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카르복스아미드의 제약상 허용되는 염이 4-[3-클로로-4-(N'-시클로프로필우레이도)페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카르복스아미드의 메실레이트 염인 제약 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, N-(2-((6-(3-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸우레이도)피리미딘-4-일)아미노)-5-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)아크릴아미드가 유리 염기 형태이고, 4-[3-클로로-4-(N'-시클로프로필우레이도)페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카르복스아미드의 제약상 허용되는 염이 4-[3-클로로-4-(N'-시클로

프로필우레이도)페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카르복스아미드의 메실레이트 염인 제약 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, N-(2-((6-(3-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸우레이도)피리미딘-4-일)아미노)-5-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)아크릴아미드의 제약상 허용되는 염이 N-(2-((6-(3-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸우레이도)피리미딘-4-일)아미노)-5-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)아크릴아미드의 히드로클로라이드 염이고, 4-[3-클로로-4-(N'-시클로프로필우레이도)페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카르복스아미드의 제약상 허용되는 염이 4-[3-클로로-4-(N'-시클로프로필우레이도)페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카르복스아미드의 메실레이트 염인 제약 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 제약상 허용되는 담체를 더 포함하는 제약 조성물.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본 출원은 2018년 1월 10일 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/615,848의 이익을 청구한다. 상기 가출원은 마치 본원에 완전히 다시 쓰여진 것처럼 참조로 포함된다.

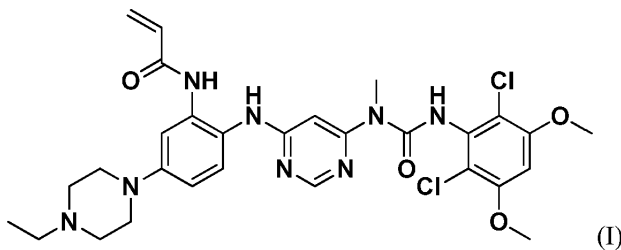
배경 기술

[0003]

간암은 임의의 유형의 암으로부터의 사망률의 두 번째로 큰 원인이며, 전 세계에서 사망의 16 번째로 가장 흔한 원인이다 (Llovet JM, et al., 2015 "Advances in targeted therapies for hepatocellular carcinoma in the genomic era." Nat. Rev. Clin Oncology 12, 408-424). 간세포성 암종 (HCC)은 모든 원발성 간암의 90%까지 차지한다 (Llovet JM et al. 2015).

[0004]

화합물 1은 화학식 I에 제시된 구조, 및 화학 명칭 N-(2-((6-(3-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸우레이도)피리미딘-4-일)아미노)-5-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)아크릴아미드를 갖는, 선택적이고 경구로 생체이용가능한 소분자 FGFR4 억제제이다:



[0005]

[0006]

화합물 1 및 그의 합성은 2015년 4월 23일에 공개된 PCT 국제 출원 공개 번호 W02015/057938에 보고되어 있다. 상기 문헌은 본원에 참조로 포함된다.

[0007]

렌바티닙 (4-[3-클로로-4-(N'-시클로프로필우레이도)페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카르복사미드)은 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 수용체 VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR), 및 VEGFR3 (FLT4)의 키나제 활성을 억제하는 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제이다. 렌바티닙은 섬유모세포 성장 인자 (FGF) 수용체 FGFR1, 2, 3 및 4; 혈소판 유래 성장 인자 수용체 알파 (PDGFR α), KIT, 및 RET를 포함한, RTK의 정상적인 세포 기능 이외에도 병원성 혈관 신생, 종양 성장 및 암 진행에 연루되어 있는 다른 RTK를 또한 억제한다. 렌바티닙은 미국 특허 번호 7,253,286; 7,612,208; 및 9,006,256에 보고되고; 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다.

[0008]

HCC의 치료에서의 진전에도 불구하고, HCC가 현행 치료 요법에 대해 저항성이거나, 그에 대해 불량하게 반응하거나, 또는 그에 대해 완전히 반응하지 않을 수 있는 환자에 대한 치료를 비롯하여 HCC의 대안적인 치료를 제공하는 것이 유용할 것이다.

발명의 내용

[0009]

실시양태는 조합 요법을 제공하는 것으로서, 간세포성 암종 (HCC)에 대한 치료를 필요로 하는 환자에서 소정량의 화합물 1 및 소정량의 렌바티닙을 유효량으로 포함한다. 본원에 제공된 조합 요법은 HCC 세포의 생존력의 상승작용적 감소를 유도할 수 있으며, 치료를 필요로 하는 환자에서 HCC의 종양 성장 억제를 유도할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0010]

도 1은 간세포성 암종의 Hep3B 이종이식편 모델에서 화합물 1 및 렌바티닙의 항종양 효과를 나타낸다. 화합물 1 및 렌바티닙 둘 다는 53일 동안 경구로 (PO) 1일 1회 (QD) 제공되었다. 데이터는 종양 부피에 대한 평균 ± SEM을 나타낸다.

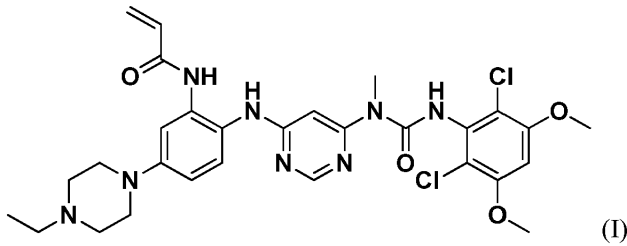
도 2는 실시예 2에 보고된 PDX 이종이식편 생체내 연구의 결과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] 간세포성 암종 (HCC)를 치료하는데 유용한 조합 요법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 조합 요법은 렌바티닙과 조합한 화합물 1의 투여를 포함한다.

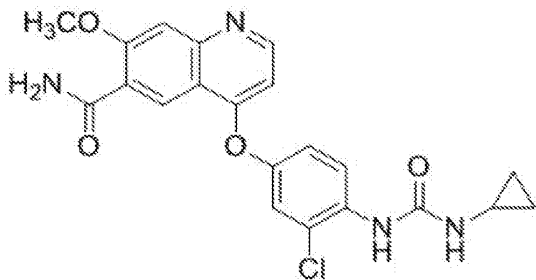
[0012] 간세포성 암종을 치료하기 위한 치료 작용제의 조합물 및 작용제의 조합물을 투여하는 방법이 본원에 제공된다. 본원에 사용된 "치료 작용제의 조합물" 및 유사한 용어는 하기 2종 유형의 치료 작용제의 조합물을 지칭한다: (1) 화합물 1 및/또는 화합물 1의 약리적 활성 대사물, 염, 용매화물 및 라세미체 및 (2) 렌바티닙 및/또는 렌바티닙의 약리적 활성 대사물, 염, 용매화물 및 라세미체. 약리적 활성 대사물은 불활성이지만 투여 후에 신체 내에서 약리적 활성 형태로 전환되는 것을 포함한다.

[0013] 화합물 1은 화학식 I에 제시된 구조를 갖는, 선택적이고 경구로 생체이용가능한 소분자 FGFR4 억제제이다:

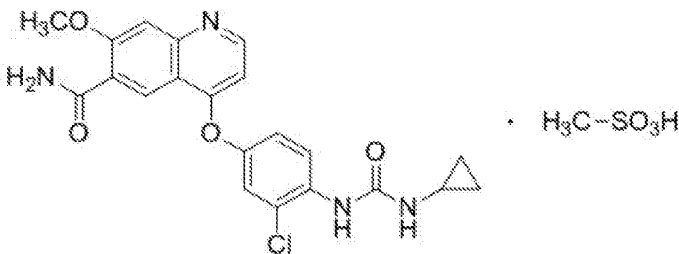


[0014] 화합물 1 및 그의 합성은 2015년 4월 23일에 공개된 PCT 국제 출원 공개 번호 W02015/057938에 보고되어 있다. 상기 문헌은 본원에 참조로 포함된다.

[0016] 렌바티닙 (4-[3-클로로-4-(N'-시클로프로필우레이도)페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카르복스아미드)은 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 수용체 VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR), 및 VEGFR3 (FLT4)의 키나제 활성을 억제하는 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제이다. 렌바티닙은 섬유모세포 성장 인자 (FGF) 수용체 FGFR1, 2, 3 및 4; 혈소판 유래 성장 인자 수용체 알파 (PDGFR α), KIT, 및 RET를 포함한, RTK의 정상적인 세포 기능 이외에도 병원성 혈관 신생, 종양 성장 및 암 진행에 연루되어 있는 다른 RTK를 또한 억제한다. 렌바티닙은 하기 구조를 갖는다:



[0017] 에자이, 인크.(Eisai, Inc.)로부터의 렌비마(LENVIMA)®로 공지된 렌바티닙의 메실레이트 염인 4-[3-클로로-4-(N'-시클로프로필우레이도)페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카르복스아미드 메탄술포네이트는 하기 구조를 갖는다:



[0019] 렌바티닙은 미국 특허 번호 7,253,286; 7,612,208; 및 9,006,256에 보고되고; 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다.

[0021] 치료 작용제의 조합물의 투여는 단일 제제 또는 단위 투여 형태로 개별 치료 작용제를 조합하여 투여하는 것, 공동으로 그러나 개별적으로 조합물의 개별 치료 작용제를 투여하는 것, 또는 임의의 적합한 경로에 의해 순차적으로 조합물의 개별 작용제를 투여하는 것을 포함한다. 조합물의 개별 치료 작용제의 투여는 작용제 중 하나를 조합물 중 다른 하나의 작용제와 비교하여 더 빈번히 투여할 것을 필요로 할 수 있다. 따라서, 적절한 투여

를 허용하기 위해, 포장된 제약 제품은 작용제의 조합물을 함유하는 하나 이상의 투여 형태, 및 작용제의 조합물 중 하나를 함유하나 조합물 중 다른 하나의 작용제(들)를 함유하지 않는 하나 이상의 투여 형태를 함유할 수 있다.

[0022] 치료 작용제는 하나 이상의 비대칭 원소, 예컨대 입체생성 중심 또는 입체생성 축, 예를 들어 비대칭 탄소 원자를 함유할 수 있고, 따라서 화합물이 상이한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 이들 화합물은, 예를 들어 라세미체 또는 광학 활성 형태일 수 있다. 2개 이상의 비대칭 원소를 갖는 화합물의 경우, 이들 화합물은 추가로 부분입체이성질체의 혼합물일 수 있다. 비대칭 중심을 갖는 화합물의 경우, 모든 광학 이성질체 및 그의 혼합물이 포함된다는 것을 이해하여야 한다. 또한, 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 화합물은 Z- 및 E-형태로 발생할 수 있고; 화합물의 모든 이성질체 형태는 본 발명에 포함된다. 이들 상황에서, 단일 거울상이성질체 (광학 활성 형태)는 광학적으로 순수한 전구체로부터의 합성인 비대칭 합성에 의해, 또는 라세미체의 분해에 의해 수득될 수 있다. 라세미체의 분해는 또한, 예를 들어 통상적인 방법 예컨대 분해제의 존재 하의 결정화, 또는 예를 들어 키랄 HPLC 칼럼을 사용한 크로마토그래피에 의해 달성될 수 있다.

[0023] 본원에 보고된 바와 같은 조합물은 화합물 1 및 렌바티닙 중 하나 이상이 제약상 허용되는 염으로서 또는 유리 염기로서 투여되는 것인 실시양태를 포함할 수 있다. 화합물 둘 다가 동일한 제약상 허용되는 염으로서 투여될 필요는 없으나, 이들이 투여되어도 무방하다. 특정한 실시양태에서 화합물 1은 히드로클로라이드 염으로서 투여되고, 렌바티닙은 메실레이트 염으로서 투여된다.

[0024] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 염"은 본 개시내용에서 화합물의 산 부가 염 또는 염기 부가 염을 지칭한다. 제약상 허용되는 염은, 투여받는 대상체에 대해 그리고 투여하는 상황에서 임의의 과도하게 해롭거나 바람직하지 않은 효과를 부여하지 않는 모 화합물의 활성을 유지하는 임의의 염이다. 제약상 허용되는 염은 무기 산 및 카르복실산 둘 다의 금속 착물 및 염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 제약상 허용되는 염은 또한 금속 염, 예컨대 알루미늄, 칼슘, 철, 마그네슘, 망가니즈 및 착물 염을 포함한다. 게다가, 제약상 허용되는 염은 산 염, 예컨대 아세트산, 아스파르트산, 알킬술폰산, 아릴술폰산, 악세틸, 벤젠술폰산, 벤조산, 이탄산, 이황산, 이타르타르산, 부티르산, 에데트산칼슘, 캄실산, 탄산, 클로로벤조산, 시트르산, 에데트산, 에디실산, 에스톨산, 에실, 에실산, 포름산, 푸마르산, 글루셉트산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 글리콜릴아르사닐산, 핵삼산, 핵실레조르신산, 히드라밤산, 브로민화수소산, 염산, 아이오딘화수소산, 히드록시나프토산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄술폰산, 메틸질산, 메틸황산, 뮤신산, 뮤콘산, 나프실산, 질산, 옥살산, p-니트로메탄술폰산, 파모산, 판토텐산, 인산, 모노히드로겐 인산, 디히드로겐 인산, 프탈산, 폴리갈락투론산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 술폰산, 술파닐산, 술폰산, 황산, 탄닌산, 타르타르산, 테오클산, 툴루엔술폰산의 염 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0025] 실시양태는 화합물 1의 히드로클로라이드 염을 포함할 수 있다. 제약상 허용되는 염은 시스테인을 포함하나 이에 제한되지는 않는 아미노산으로부터 유래될 수 있다. 염으로서의 화합물을 제조하는 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Wiley-VCH; Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002; Berge et al., J. Pharm. Sci. 66: 1, 1977] 참조).

[0026] "유효량"의 치료 작용제 (예를 들어, 화합물 1 및 렌바티닙)의 조합물은 기준선 HCC와 비교하여 관찰가능한 치료 효과를 제공하기에 충분한 양이다.

[0027] 본원에 보고된 바와 같은 활성 작용제는 제약상 허용되는 담체와 조합되어 그의 제약 제제를 제공할 수 있다. 담체 및 제제의 특정한 선택은 조성물이 의도되는 특정한 투여 경로에 따라 달라질 것이다.

[0028] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 담체"는 함께 제제화되는 화합물의 약리학적 활성을 파괴하지 않는 비독성 담체, 아주반트 또는 비히클을 지칭한다. 본 발명의 조성물에서 사용될 수 있는 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클은 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0029] 본 발명의 조성물은 비경구, 경구, 흡입 스프레이, 국소, 직장, 비강, 협측, 질 또는 이식 저장소 투여 등에 적합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제제는 천연 또는 비-천연 공급원으로부터의 성분을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제제 또는 담체는 멸균 형태로 제공될 수 있다. 멸균 담체의 비제한적 예는 내독소-무함유 물 또는

발열원-무함유 물을 포함한다.

- [0030] 본원에 사용된 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활막내, 흉골내, 척수강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 화합물은 정맥내로, 경구로, 피하로, 또는 근육내 투여를 통해 투여된다. 본 발명의 조성물의 멸균 주사가 가능한 형태는 수성 또는 유질 현탁액일 수 있다. 이들 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 관련 기술분야에 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가 가능한 제제는 또한 비독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가 가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는, 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 게다가, 멸균 고정 오일은 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다.
- [0031] 이러한 목적으로, 합성 모노- 또는 디-글리세리드를 포함한 임의의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있다. 지방산 및 그의 글리세리드 유도체가 주사제의 제조에 유용하고, 특히 그의 폴리옥시에틸화 버전에서 천연 제약상 허용되는 오일, 예컨대 올리브 오일 또는 피마자 오일도 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한, 장쇄 알코올의 희석제 또는 분산제, 예컨대 카르복시메틸 셀룰로스, 또는 에멀전 및 현탁액을 포함한 제약상 허용되는 투여 형태의 제제화에서 통상적으로 사용되는 유사한 분산제를 함유할 수 있다. 다른 통상적으로 사용되는 계면활성제, 예컨대 제약상 허용되는 고체, 액체, 또는 다른 투여 형태의 제조에서 통상적으로 사용되는 트윈(Tween), 스펀(Span) 및 다른 유화제가 또한 제제화의 목적에 사용될 수 있다.
- [0032] 경구 투여를 위해, 화합물 또는 염은 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하나 이에 제한되지는 않는 허용되는 경구 투여 형태로 제공될 수 있다. 경구 사용을 위한 정제의 경우에, 통상적으로 사용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함한다. 운활제, 예컨대 스테아르산마그네슘이 또한 첨가될 수 있다. 캡슐 형태로 경구 투여를 위해, 유용한 희석제는 락토스 및 건조된 옥수수 전분을 포함한다. 경구 사용을 위해 수성 현탁액이 필요한 경우에, 활성 성분은 유화제 및 현탁화제와 조합될 수 있다. 원하는 경우에, 특정 감미제, 향미제 또는 착색제가 또한 첨가될 수 있다. 게다가 보존제가 또한 첨가될 수 있다. 제약상 허용되는 보존제의 적합한 예는 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예컨대 용매, 예를 들어 에탄올, 프로필렌 글리콜, 벤질 알코올, 클로로부탄올, 4급 암모늄 염, 및 파라벤 (예컨대 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤 등)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0033] "즉시-방출"은 투여 직후에 약물의 방출이 시작되는 통상적인 방출을 포함하는 것을 의미한다. 본원에 사용된 용어 "즉시 방출"은 약물의 용출 또는 흡수를 지연시키거나 연장시킬 의도 없이, 약물을 위장 내용물에서 용출시키는 투여 형태를 포함한다. 목적은 투여 후 약물이 급속히 방출되도록 하는 것, 예를 들어 용출 시험에서 용출 시작 후 대략 30분 이내에 약물의 적어도 80%를 방출할 수 있도록 하는 것이다.
- [0034] "지속-방출" 또는 "연장-방출"은 시간 경과 및/또는 위치의 약물-방출 특성이 통상적인 투여 형태 예컨대 용액 또는 즉시 방출 투여 형태에 의해 제공되지 않는 치료 또는 편의 목적을 달성하도록 선택되는 투여 형태를 포함한다.
- [0035] 용어 "정상-상태"는 주어진 활성 작용제 또는 활성 작용제들의 조합물에 대한 혈장 수준이 달성되어 있고, 이것이 활성 작용제(들)의 후속 용량에 의해, 주어진 활성 작용제(들)에 대한 최소 유효 치료 수준 이상이며 최소 독성 혈장 수준 미만인 수준으로 유지되는 것을 의미한다.
- [0036] 본원에 사용된 용어 "단일 제제"는 환자에게 유효량의 치료 작용제 둘 다를 전달하도록 제제화된 단일 담체 또는 비히클을 지칭한다. 단일 비히클은 임의의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제와 함께 유효량의 각각의 작용제를 전달하도록 설계된다. 일부 실시양태에서, 비히클은 정제, 캡슐, 환제 또는 패치이다.
- [0037] 용어 "단위 용량"은 치료받고 있는 환자에게 하나의 투여 형태로, 작용제 둘 다를 함께 동시에 투여하는 것을 의미하도록 본원에서 사용된다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 단일 제제이다. 특정 실시양태에서, 단위 용량은 각각의 비히클이 제약상 허용되는 담체 및 부형제와 함께 작용제 (렌바티닙 또는 화합물 1) 중 적어도 하나의 유효량을 포함하도록 하나 이상의 비히클을 포함한다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 동시에 환자에게 투여되는 하나 이상의 정제, 캡슐, 환제, 또는 패치이다.
- [0038] 본원에 사용된 용어 "용량 범위"는 특정된 작용제의 양의 허용되는 변동의 상한 및 하한을 지칭한다. 전형적으로, 특정된 범위 이내의 임의의 양의 작용제의 용량이 치료를 받는 환자에게 투여될 수 있다.
- [0039] 용어 "치료하다"는 대상체에서 질환의 적어도 하나의 증상을 경감, 감소 또는 완화시키는 것을 의미하도록 본원에서 사용된다. 예를 들어, HCC와 관련하여, 용어 "치료하다"는 발병을 저지시키는 것, 지연시키는 것 (즉, 질환 또는 질환의 증상의 임상적 징후 이전의 기간) 및/또는 질환의 증상의 진행 또는 악화의 위험을 감소시키는

것을 의미할 수 있다. 용어 "보호하다"는 대상체에서 질환의 증상의, 적절하게는, 진행 또는 지속 또는 악화를 예방하거나 지연시키거나 치료하는 것, 또는 이 모두를 의미하도록 본원에서 사용된다.

- [0040] 용어 "대상체"는 HCC를 앓고 있거나 이것으로 고통받을 수 있는, 동물을 포함하는 것으로 의도된다. 대상체의 예는 포유동물, 예를 들어, 인간, 개, 소, 말, 돼지, 양, 염소, 고양이, 마우스, 토끼, 래트, 및 트랜스제닉 비-인간 동물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간, 예를 들어 HCC를 앓고 있거나, 이것을 앓을 위험이 있거나, 이것을 잠재적으로 앓을 수 있는 인간이다.
- [0041] 용어 "약" 또는 "대략"은 통상 주어진 값 또는 범위의 20% 이내, 보다 바람직하게는 10% 이내, 가장 바람직하게는 5% 이내를 의미한다. 대안적으로, 특히 생물학적 시스템에서, 용어 "약"은 주어진 값의 대략 로그 (즉, 한 자릿수) 이내, 바람직하게는 2배 이내를 의미한다.
- [0042] 본 발명을 기재하는 맥락에서 (특히 이하의 청구범위의 맥락에서) 단수 용어 및 유사한 지시대상의 사용은 본원에 달리 명시되어 있지 않거나 맥락에 의해 명백하게 모순되지 않는 한 단수형 및 복수형 둘 다를 포괄하는 것으로 해석되어야 한다. 용어 "포함하는", "갖는", "포함한", 및 "함유하는"은 달리 언급되지 않는 한 개방형 용어 (즉, "포함하나 이에 제한되지는 않는"을 의미함)로서 해석되어야 한다. 본원에서 값의 범위의 나열은 단지, 본원에 달리 명시되지 않는 한, 범위 내에 속하는 각각의 별개 값을 개별적으로 지칭하는 약칭 방법으로서의 역할을 하도록 의도되며, 각각의 개별 값은 본원에서 개별적으로 나열된 것처럼 명세서에 포함된다.
- [0043] 본원에 사용된 용어 "상승작용적 효과"는 예를 들어 HCC의 진행을 늦추는 등의 효과를 생성하고, 이는 그 자체로 투여된 각각의 약물의 효과의 단순 부가보다 더 큰, 2종의 작용제 예컨대 예를 들어 화합물 1 및 렌바티닙의 작용을 지칭한다. 상승작용적 효과는 예를 들어 적합한 방법 예컨대 S상-Emax 방정식 (Holford, N. H. G. and Scheiner, L. B., Clin. Pharmacokinetics. 6: 429-453 (1981)), 로에베 상가작용의 방정식 (Loewe, S. and Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326 (1926)) 및 중양-효과 방정식 (Chou, T. C. and Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984))을 사용하여 계산될 수 있다. 상기 언급된 각각의 방정식을 실험 데이터에 적용하여 상응하는 그래프를 생성함으로써 약물 조합의 효과를 평가하는데 보조할 수 있다. 상기 언급된 방정식과 연관된 상응하는 그래프는 각각 농도-효과 곡선, 이소볼로그래프 곡선 및 조합 지수 곡선이다.
- [0044] 일부 실시양태에서, 치료는 변경된 FGFR4 및/또는 FGF19 (섬유모세포 성장 인자 19) 상태를 갖는 간세포성 암종을 갖는 대상체에게 제공된다.
- [0045] 일부 실시양태에서, 치료는 상기 간세포성 암종의 세포를 함유하는 생물학적 샘플에서 FGFR4 및/또는 FGF19 상태를 분석하는 것, 그리고 상기 간세포성 암종이 FGFR4 및/또는 FGF19 변경을 나타내는 경우, 대상체를 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 치료 조합물로 치료하는 것을 포함하거나 그와 함께 수행될 수 있다.
- [0046] 본원에 기재된 실시양태가 보다 완전하게 이해될 수 있도록, 하기 실시예를 제시한다. 이들 실시예는 단지 예시적 목적을 위한 것이고 제한하는 것으로 해석되어서는 안되는 것으로 이해되어야 한다.
- [0047] 치료 방법
- [0048] HCC의 치료에 유용한 조합 요법이 본원에 제공된다. 하기에 논의되는 바와 같이, 본원에 제공된 조합물은 다수의 이점을 가질 수 있다.
- [0049] 본원에 개시된 조합물의 한 이점은 종양 성장 억제제의 치료 및 HCC의 치료에 대한 화합물 1 및 렌바티닙의 조합물의 예기치 않은 상승작용적 효과이다.
- [0050] 일부 실시양태에서, 화합물 1 및 렌바티닙의 조합물을 함유하는 단일 제약 제제가 본원에 제공된다. 본원에서 제공되는 이점은 어느 한 약물의 단일 용량으로 치료한 것과 비교하여 HCC의 치료를 생성하는 상승작용적 효과이다. 약물이 단일 단위 용량 또는 단일 제제로 제공되는 경우, HCC를 앓고 있는 환자의 "복용 부담"이 증가되지 않는다.
- [0051] 상기에 특정된 바와 같이, 한 측면에서, 포유동물에게 유효량의 화합물 1 및 렌바티닙을 함께 유효량으로 포함하는 조합 요법을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 HCC 발병의 치료, 예방, 저지, 지연 및/또는 HCC의 발생 위험의 감소, 또는 HCC의 역전에 유용한 약물 조합이 본원에 제공된다.
- [0052] 일부 실시양태에서, 치료될 대상체 (예를 들어, 환자)는 하나 이상의 HCC 요법, 예를 들어 화합물 1에 대해 비-반응성 또는 저항성인 것으로 결정된다. 다른 실시양태에서, 치료될 개체는 화합물 1 요법에 반응하나, 렌바티

닙의 투여로 요법이 개선된다. 예를 들어, 환자는 화합물 1 (예를 들어, 1일에 50 mg 내지 600 mg, 1일에 200 mg 내지 400 mg, 또는 1일에 300 mg)을 일정 기간 동안, 예를 들어, 1일 초과, 2일 초과, 3일 초과, 1주 초과, 1개월 초과 등 동안 투여받는다. 그 시간 후에, 렌바티닙은 그 환자에게 화합물 1과 조합하여 투여될 수 있다.

[0053] 렌바티닙의 양은 다양할 수 있다. 예를 들어, 렌바티닙은 8 mg/일 또는 12 mg/일의 양으로 투여될 수 있다. 1일 투여량은 14 내지 21일 또는 그 초과를 지속하는 주기 요법의 일부일 수 있다. 1일 투여량은 단일 투여량으로서 또는 다중 투여량으로서 투여될 수 있다.

[0054] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 활성 약물의 유효 용량이 투여된 실제 양보다 더 적을 수 있음을 알고 있다. 따라서, 치료 용량을 달성하기 위해 필요한 용량이 본원에 제공된다.

[0055] 다양한 실시양태에서, HCC를 갖는 개체에게 유효량의 화합물 1 및 렌바티닙을 투여함으로써 HCC를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 작용제의 조합물의 양은 HCC를 치료하는데 효과적이다. 한 실시양태에서, 작용제의 조합물은 상승작용적 효과를 갖는다. 한 실시양태에서, 특정한 투여량으로 단독으로 투여되는 작용제 중 하나 이상이 효과적일 수 있지만, 각각의 작용제의 동일한 투여량으로 조합하여 투여시, 치료가 보다 효과적이다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 화합물 1 및 렌바티닙의 조합물이 어느 하나의 작용제 단독의 투여보다 더 효과적이다.

[0056] 투여량

[0057] HCC의 치료를 위한 작용제의 조합물의 최적 용량은 공지된 방법을 사용하여 각각의 개체에 대해 경험적으로 결정될 수 있으며, 작용제의 활성; 개체의 연령, 체중, 일반 건강, 성별 및 식이; 투여의 시간 및 경로; 및 개체가 복용하고 있는 다른 의약을 포함한 각종 인자에 의존할 것이다. 최적의 투여량은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있는 일상적인 시험 및 절차를 사용하여 확립될 수 있다.

[0058] 본 발명의 조합 요법의 경우, 화합물 1의 1일 용량은 50 mg 내지 600 mg의 범위이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 1일 용량은 600 mg 이하이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1의 1일 용량은 400 mg 이하이다. 다양한 실시양태에서, 화합물 1의 1일 용량은 300 mg 이하이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1의 1일 용량은 200 mg 내지 400 mg이다. 한 실시양태에서, 1일 용량은 300 mg이다.

[0059] 특정 실시양태에서, 렌바티닙의 1일 용량은 8 mg이다. 특정 실시양태에서, 렌바티닙의 1일 용량은 12 mg이다. 특정 실시양태에서, 렌바티닙의 1일 용량은 7 mg 내지 13 mg이다. 특정 실시양태에서, 렌바티닙의 1일 용량은 8 mg 내지 12 mg이다.

[0060] 투여 시간은 약물 둘 다가 아침이나 밤에, 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여되도록 선택될 수 있다. 대안적으로, 하나의 약물은 아침에 그리고 나머지 약물은 밤에 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 약물 둘 다는 아침이나 밤에, 1일 1회, 단일 정제, 캡슐, 환제, 패치 또는 젤리 제제로서 투여될 수 있다.

[0061] 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 작용제의 조합물의 양은 치료되는 개체 및 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 일부 실시양태에서 본원에 기재된 바와 같은 작용제의 조합물을 함유하는 단위 투여 형태는 작용제를 단독으로 투여할 때 전형적으로 투여되는 조합물의 각각의 작용제의 양을 함유할 것이다.

[0062] 제약 제제 및 투여 경로

[0063] HCC의 치료를 위한 작용제의 조합물을 포함하는 제약 제제가 본원에 제공된다. 제약 제제는 담체 또는 부형제, 안정화제, 향미제, 및/또는 착색제를 추가로 포함할 수 있다.

[0064] 작용제의 조합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 각종 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 투여 경로는 경구 투여를 포함한다. 특정 실시양태에서, 작용제의 조합물을 포함하는 제약 제제는 액체, 시럽, 정제, 캡슐, 분말, 스프링클, 츄어블 정제, 또는 용해성 디스크의 형태로 경구로 복용될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 제약 제제는 정맥내 또는 경피 투여될 수 있다. 추가적 투여 경로는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro A. R., Ed., 20.sup.th Edition, Mack Publishing Co., Easton, Pa.] 참조).

[0065] 일부 실시양태에서, 화합물 1 및 렌바티닙은 페이스트, 젤리 또는 현탁액으로서 제제화된다. 예를 들어, 약물은 젤라틴 용액 또는 반고체의 약물-중합체 입자, 마이크로캡슐화된 입자, 또는 약물 입자의 형태로 용해, 포획 또는 현탁된다. 경구 젤리 제제의 이점은 정제, 캡슐 또는 환제를 삼키는데 곤란함을 겪는 환자에게 약물을 투

여하는 것이 보다 용이하다는 점이다. 특정 실시양태에서, 작용제 둘 다는 완전히 혼합되고 적절한 매질에 현탁되어 페이스트 또는 겔을 형성한다. 추가적 작용제를 임의로 혼합시켜 경구 투여 동안에 향미를 제공할 수 있다. 감미제 및 라즈베리 향미가 나는, 땅콩 버터 또는 알기네이트는 많은 적합한 맛 차단 작용제의 예이다. 다양한 실시양태에서, 페이스트 또는 젤리는 또한 국소 투여를 위한 관련 기술분야에 공지된 적합한 결합제 또는 부형제와 함께 제제화될 수 있다.

[0066] 정제, 캡슐 또는 환제의 형태로 지속 방출 제제를 제조하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, 지속 방출 제제는 약물의 활성 성분을 중합체, 바람직하게는 수불용성 중합체, 예를 들어, 지속 방출 코팅제, 장용성 코팅제, 또는 위점막 코팅제로서 제약 분야에서 사용되는 수불용성 중합체로 코팅함으로써 제조된다. 수불용성 중합체는, 예를 들어, 에틸 셀룰로스, 정제된 셀락, 백색 셀락, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 RS, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 카르복시메틸에틸-셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 메타크릴산 공중합체 L, 메타크릴산 공중합체 LD, 메타크릴산 공중합체 S, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 E, 또는 폴리비닐 아세탈 디에틸아미노아세테이트를 포함할 수 있다.

[0067] 수불용성 중합체의 유형, 치환도 및 분자량은 물 또는 알콜 중의 활성 성분의 용해도, 목적하는 지속 방출 수준 등에 따라 달라질 수 있다. 수불용성 중합체는 단독으로 또는 조합하여 사용될 수 있다. 코팅 보조제로서 수산화유, 스테아르산, 또는 세타놀, 및 가소제로서 중쇄 트리글리세리드, 트리아세틴, 트리에틸 시트레이트, 또는 세타놀 등이 추가로 혼입될 수 있다.

[0068] 일부 실시양태에서, 지속 방출 제제는 매트릭스형 정제 또는 과립이다. 활성 성분은 최대 3종의 상이한 유형의 중합체로 코팅될 수 있다. 이들 3종의 상이한 유형의 중합체는 1) 수불용성 중합체, 예컨대 에틸셀룰로스; 2) pH 비의존성 겔화 중합체, 예컨대 히드록시프로필 메틸셀룰로스; 및 3) pH 의존성 겔화 중합체, 예컨대 알긴산 나트륨을 포함한다. 이들 3종의 상이한 유형의 중합체를 함께 사용하여 약물의 방출 속도를 약화시킬 수 있다.

[0069] 투여 형태: 방출 특성

[0070] 지속-방출 제제는 일정한 정도의 지속 효과를 달성할 수 있다. 그러나, 활성 성분의 노출 및/또는 생체이용률은 각종 인자, 예컨대 예를 들어, 흡수 창, 제제에 사용된 담체 또는 부형제, 제제의 전달 방식, 및/또는 환자의 위장관을 통한 활성 성분의 통과 시간에 기초하여 달라질 수 있다.

[0071] 조합 요법은 지속-방출 기능을 수행하기 위한 적어도 하나의 지속-방출 부분 및 즉시 방출 기능을 수행하기 위한 하나의 즉시 방출 부분을 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 조합 요법이 단일 투여 형태인 경우, 이는 지속-방출 부분을 구성하는 지속-방출 과립 및 즉시-방출 부분을 구성하는 즉시-방출 과립의 혼합물로 형성된 정제, 지속-방출 과립 및 즉시-방출 과립으로 캡슐을 충전함으로써 수득된 캡슐 제제, 또는 즉시-방출 부분을 구성하는 외층이 지속-방출 부분을 구성하는 내부 코어 상에 형성되어 있는 프레스-코팅된 정제의 형태일 수 있다. 그러나, 상기 실시양태에 어떠한 제한도 없다.

[0072] 게다가, 조성물 또는 즉시-방출 부분 또는 지속-방출 부분에서 각각의 약물의 봉입 상태에 대한 어떠한 특정한 제한도 없으며; 화합물 1은 조성물, 즉시 방출 부분 또는 지속 방출 부분에 균일하게 분산되거나, 조성물의 단지 일부, 즉시-방출 부분 또는 지속-방출 부분에만 함유되거나, 또는 농도 구배가 존재하도록 함유될 수 있다.

[0073] 본 발명에 따른 조성물의 지속-방출 부분은 약물 방출을 제어하기 위한 적어도 1종의 비-pH-의존성 중합체 물질 또는 pH-의존성 중합체 물질을 함유할 수 있다.

[0074] 본원에 사용되는 비-pH-의존성 중합체 물질은 위장관에서 일반적으로 발견되는 pH 조건 하에, 구체적으로 pH 1 내지 pH 8에서 전하 상태가 거의 변화하지 않는 중합체 물질을 포함할 수 있다. 이는, 예를 들어, 아미노기와 같은 염기성 관능기 또는 카르복실산기와 같은 산성 관능기와 같은 pH에 따라 전하 상태가 변화하는 관능기를 갖지 않는 중합체 물질을 의미한다. 비-pH-의존성 중합체 물질은 본 발명에 따른 조성물에 지속-방출 기능을 제공하기 위해 포함될 수 있으나, 또 다른 목적을 위해 포함될 수도 있음을 주목한다. 게다가, 본 발명에서 사용되는 비-pH-의존성 중합체 물질은 수불용성이거나 또는 물에서 팽윤되거나 물에 용해되어 겔을 형성할 수 있다.

[0075] 수불용성 비-pH-의존성 중합체 물질의 예는 셀룰로스 에테르, 셀룰로스 에스테르, 및 메타크릴산-아크릴산 공중합체 (상표명 유드라짓(Eudragit), 롬 게엠베하 운트 코. 카게(Rohm GmbH & Co. KG) (독일 다름슈타트)에 의해 제조됨)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예는, 셀룰로스 알킬 에테르 예컨대 에틸셀룰로스 (상표명 에토셀(Ethocel), 다우 케미칼 컴파니(Dow Chemical Company) (미국)에 의해 제조됨), 에틸 메틸셀룰로스, 에틸 프

로필셀룰로스 또는 이소프로필셀룰로스, 및 부틸셀룰로스, 셀룰로스 아르알킬 에테르 에컨대 벤질 셀룰로스, 셀룰로스 시아노알킬 에테르 에컨대 시아노에틸셀룰로스, 셀룰로스 유기 산 에스테르 에컨대 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 프로피오네이트 또는 셀룰로스 부티레이트, 및 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트, 에틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체 (상표명 유드라짓 NE, 롬 게엠베하 운트 코. 카게 (독일 다름슈타트)에 의해 제조됨), 및 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 RS (상표명 유드라짓 RL, 유드라짓 RS)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 발명에서 사용되는 수불용성 중합체의 평균 입경에 대한 어떠한 특정한 제한도 없으나, 통상 이 평균 입경이 작을수록 성능이 더 양호해지며, 평균 입경은 바람직하게는 0.1 내지 100 μm , 보다 바람직하게는 1 내지 50 μm , 특히 바람직하게는 3 내지 15 μm , 가장 바람직하게는 5 내지 15 μm 이다. 게다가, 수용성 또는 수-팽윤성 비-pH-의존성 중합체 물질의 예는 폴리에틸렌 옥사이드 (상표명 폴리옥스(Polyox), 다우 케미칼 캄파니에 의해 제조됨, 분자량 100,000 내지 7,000,000), 저치환 히드록시프로필 셀룰로스 (상표명 L-HPC, 신-에쓰 케미칼(Shin-Etsu Chemical) (일본)에 의해 제조됨), 히드록시프로필 셀룰로스 (상표명 HPC, 닛폰 소다 가부시카가이샤 (Nippon Soda, Co., Ltd) (일본)에 의해 제조됨), 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (상표명 메토로스(Metolose) 60SH, 65SH, 90SH, 신-에쓰 케미칼 (일본)에 의해 제조됨), 및 메틸셀룰로스 (상표명 메토로스 SM, 신-에쓰 케미칼 (일본)에 의해 제조됨)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0076] 일부 실시양태에서 단일 비-pH-의존성 중합체 물질이 조성물에 함유되거나 또는 복수의 비-pH-의존성 중합체 물질이 함유될 수 있다. 비-pH-의존성 중합체 물질은, 본원에 보고된 실시양태에서 사용되는 경우, 수불용성 중합체 물질, 보다 바람직하게는 에틸셀룰로스, 에틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체 (상표명 유드라짓 NE), 또는 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 RS (상표명 유드라짓 RL, 유드라짓 RS)일 수 있다. 특히 바람직하게는 에틸셀룰로스 및 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 RS 중 적어도 하나이다. 가장 바람직하게는 에틸셀룰로스이다. 조성물에 함유되는 비-pH-의존성 중합체 물질의 양에 대한 어떠한 특정한 제한도 없으며; 이 양은 에컨대 지속적인 약물 방출을 제어하는 목적에 따라 적절하게 조정될 수 있다.

[0077] 본원에서 보고된 실시양태에서 사용될 수 있는 pH-의존성 중합체 물질은 위장관에서 일반적으로 발견되는 pH 조건 하에, 구체적으로 pH 1 내지 pH 8에서 전하 상태가 변화하는 중합체 물질일 수 있다. 이는, 예를 들어, 아미노기와 같은 염기성 관능기 또는 카르복실산기와 같은 산성 관능기와 같은 pH에 따라 전하 상태가 변화하는 관능기를 갖는 중합체 물질을 의미한다. pH-의존성 중합체 물질의 pH-의존성 관능기는 바람직하게는 산성 관능기이며, pH-의존성 중합체 물질은 가장 바람직하게는 카르복실산기를 갖는다.

[0078] 본 발명에서 사용되는 pH-의존성 중합체 물질은 수불용성일 수 있거나, 물에 팽윤하거나 물에 용해되어 겔을 형성할 수 있다. 본 발명에서 사용되는 pH-의존성 중합체 물질의 예는 장용성 중합체 물질을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 장용성 중합체 물질의 예는 메타크릴산-메틸 메타크릴레이트 공중합체 (유드라짓 L100, 유드라짓 S100, 롬 게엠베하 운트 코. 카게 (독일 다름슈타트)에 의해 제조됨), 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 (유드라짓 L100-55, 유드라짓 L30D-55, 롬 게엠베하 운트 코. 카게 (독일 다름슈타트)에 의해 제조됨), 히드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트 (HP-55, HP-50, 신-에쓰 케미칼 (일본)에 의해 제조됨), 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (AQOAT, 신-에쓰 케미칼 (일본)에 의해 제조됨), 카르복시메틸 에틸셀룰로스 (CMEC, 프로인트 코퍼레이션(Freund Corporation) (일본)에 의해 제조됨), 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0079] 물에 팽윤하거나 물에 용해되어 겔을 형성하는 pH-의존성 중합체 물질의 예는, 알긴산, 펙틴, 카르복시비닐 중합체, 및 카르복시메틸 셀룰로스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 발명에서, 단일 pH-의존성 중합체 물질이 조성물에 함유될 수 있거나, 복수의 pH-의존성 중합체 물질이 함유될 수 있다. 본 발명에서 사용되는 pH-의존성 중합체 물질은 바람직하게는 장용성 중합체 물질, 보다 바람직하게는 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체, 메타크릴산-메틸 메타크릴레이트 공중합체, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트, 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 특히 바람직하게는 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체이다.

[0080] 본 발명에 따른 조성물의 제조 공정에서 pH-의존성 중합체 물질을 사용하는 경우, pH-의존성 중합체 물질이 미리 용매에 분산되어 있는 분말 유형 또는 과립 유형, 또는 현탁액 유형의 상업적으로 입수가 가능한 제품을 그대로 사용할 수 있거나, 이러한 상업적으로 입수가 가능한 제품을 물 또는 유기 용매에 분산시켜 사용할 수 있다. pH-의존성 중합체 물질의 입경이 작을수록 성능이 더 양호해지며, pH-의존성 중합체 물질은 바람직하게는 분말 유형이다. 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체의 경우에, 예는 유드라짓 L100-55이다. 본 발명에서 사용되는 pH-의존성 중합체 물질의 평균 입경에 대한 어떠한 특정한 제한도 없으나, 평균 입경은 바람직하게는 0.05 내지 100 μm , 보다 바람직하게는 0.05 내지 70 μm , 가장 바람직하게는 0.05 내지 50 μm 이다. 게다가, pH-의존성 중합체 물질의 양에 대한 어떠한 특정한 제한도 없으며, 예를 들어, 장용성 중합체 물질의 경우에, 양은

조성물의 100 중량부를 기준으로 하여, 일반적으로 0.1 내지 90 중량부, 바람직하게는 1 내지 70 중량부, 보다 바람직하게는 5 내지 60 중량부, 특히 바람직하게는 10 내지 50 중량부이다.

[0081] 본원에 보고된 실시양태에 따른 조합 요법은, 필요한 경우, 다양한 첨가제 중 어느 하나, 예컨대 다양한 제약상 허용되는 담체 중 어느 하나, 예컨대 희석제, 운할제, 결합제 및 봉해제, 뿐만 아니라 보존제, 착색제, 감미제, 가소제, 필름 코팅제 등을 추가로 함유할 수 있다. 희석제의 예는, 락토스, 만니톨, 이염기성 인산칼슘, 전분, 예비젤라틴화 전분, 결정질 셀룰로스, 경질 규산 무수물, 합성 규산 알루미늄, 마그네슘 알루미늄 옥사이드 메타실리케이트 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 운할제의 예는 스테아르산마스네슘, 스테아르산칼슘, 활석, 소듐 스테아릴 푸마레이트 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 결합제의 예는, 히드록시프로필 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 봉해제의 예는, 카르복시메틸 셀룰로스, 칼슘 카르복시메틸 셀룰로스, 크로스카르멜로스 소듐, 소듐 카르복시메틸 전분, 저치환 히드록시프로필 셀룰로스 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 보존제의 예는, 파라옥시벤조산 에스테르, 클로로부탄올, 벤질 알콜, 페네틸 알콜, 데히드로아세트산, 소르브산 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 착색제의 예는, 수불용성 레이크 안료, 천연 안료 (예를 들어, 베타-카로틴, 클로로필, 적색 산화제2철), 황색 산화제2철, 적색 산화제2철, 흑색 산화제2철 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 감미제의 바람직한 예는, 소듐 사카린, 디포타슘 글리시리제이트, 아스파르탐, 스테비아 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 가소제의 예는, 글리세롤 지방산 에스테르, 트리에틸 시트레이트, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 필름 코팅제의 예는, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0082] 제조 방법

[0083] 본원에 보고된 바와 같은 실시양태를 제조하기 위해, 단일의 통상적인 방법, 또는 통상적인 방법의 조합이 사용될 수 있다. 예를 들어, 지속-방출 부분 또는 즉시-방출 부분으로서 약물-함유 과립을 제조하는 경우에, 과립화가 주된 조작이나, 이는 다른 조작, 예컨대 혼합, 건조, 체질, 및 분류와 조합될 수 있다. 과립화 방법으로서, 예를 들어, 분말에 결합제 및 용매를 첨가하고 과립화를 수행하는 습식 과립화 방법, 분말을 압축하고 과립화를 수행하는 건식 과립화 방법, 가열시에 용융하는 결합제를 첨가하고 가열 및 과립화를 수행하는 용융 과립화 방법 등을 사용할 수 있다.

[0084] 더욱이, 과립화 방법에 따라, 조작 방법 예컨대 플래너터리 믹서, 스크류 믹서 등을 사용하는 혼합 과립화 방법, 헨셀 믹서, 슈퍼 믹서 등을 사용하는 고속 혼합 과립화 방법, 원통형 과립화기, 회전식 과립화기, 스크류 압출 과립화기, 펠렛 밀 유형 과립화기 등을 사용하는 압출 과립화 방법, 습식 고전단 과립화 방법, 유동층 과립화 방법, 압축 과립화 방법, 분쇄 과립화 방법, 또는 분무 과립화 방법을 사용할 수 있다. 과립화 후에, 건조기, 유동층 등을 사용하는 건조, 균열 및 체질을 수행하여 사용을 위한 과립 또는 미세 과립을 수득할 수 있다. 게다가, 과립화 용매는 본 발명에 따른 조성물을 제조할 때 사용될 수 있다. 이러한 과립화 용매에 대한 어떠한 특정한 제한도 없으며, 이는 물이거나 다양한 유기 용매, 예를 들어, 물, 저급 알콜 예컨대 메탄올 또는 에탄올, 케톤 예컨대 아세톤 또는 메틸 에틸 케톤, 메틸렌 클로라이드 중 어느 하나, 또는 그의 혼합물일 수 있다.

[0085] 실시양태에 함유된 지속-방출 과립의 경우에, 적어도 1종의 약물 및 비-pH-의존성 중합체 물질 및 pH-의존성 중합체 물질로부터 선택된 적어도 1종을 함께 혼합하고, 필요에 따라 희석제 및 결합제를 첨가하고, 과립화를 수행하여 입상물을 수득한다. 수득된 입상물을 트레이 건조기, 유동층 건조기 등을 사용하여 건조시키고, 밀 또는 오실레이터를 사용하여 체질을 수행함으로써, 지속-방출 과립을 수득할 수 있다. 대안적으로, 본 발명에서 지속-방출 과립을 제조하는 방법으로서, 적어도 1종의 약물, 비-pH-의존성 중합체 물질 및 pH-의존성 중합체로부터 선택된 적어도 1종, 및 필요에 따라 희석제 및 결합제를 건식 콤팩터 예컨대 롤러 콤팩터 또는 슬러그 타정기를 사용하여 첨가하고, 혼합하면서 압축-성형한 다음에, 적합한 크기로 분쇄함으로써 과립화를 수행하는 것이 가능하다. 이러한 과립화기를 사용하여 제조된 입상물은 본 발명에 따른 과립 또는 미세 과립으로서 그대로 사용할 수 있거나, 파워 밀, 롤 과립화기, 로터 스피드 밀 등을 사용하여 추가로 분쇄되고, 체질되어 지속-방출 과립을 수득할 수 있다. 즉시-방출 과립은 지속-방출 과립에 대해서도 또한 제조할 수 있음을 주목한다.

[0086] 압축 성형품은 약물-함유 지속-방출 부분 또는 즉시-방출 부분으로서, 또는 단일의 통상적인 방법 또는 통상적인 방법의 조합을 사용하는 본원에 보고된 조성물로서 제조될 수 있다. 예를 들어, 적어도 1종의 약물, 비-pH-의존성 중합체 물질 및 pH-의존성 중합체 물질로부터의 적어도 1종, 희석제 예컨대 만니톨 또는 락토스, 결합제 예컨대 폴리비닐피롤리돈 또는 결정질 셀룰로스, 봉해제 예컨대 카르멜로스 소듐 또는 크로스포비돈, 및 운할제

예컨대 스테아르산마그네슘 또는 활석을 사용하고, 통상의 방법을 사용하여 타정함으로써, 압축 성형품을 수득할 수 있다. 이 경우에, 타정이 압축-성형품의 제조 방법에서의 주된 조작이나, 이는 다른 조작, 예컨대 혼합, 건조, 당 코팅 형성, 및 코팅과 조합될 수 있다.

[0087] 타정 방법의 예는, 적어도 1종의 약물과 약리학상 허용되는 첨가제를 함께 혼합한 다음에, 혼합물을 타정기를 사용하여 정제로 직접 압축-성형하는 직접 압축 성형, 및 필요에 따라 윤활제 또는 봉해제를 첨가한 후 본 발명에 따른 지속-방출 과립 또는 즉시-방출 과립을 압축-성형시키는 건식 과립 압축 또는 습식 과립 압축을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 압축 성형에 사용되는 타정기에 대한 어떠한 특정한 제한도 없으며; 예를 들어 단일-편치 타정기, 회전식 타정기, 또는 프레스-코팅 타정기를 사용할 수 있다.

[0088] 본원에 실시양태에 따른 약물-함유 지속-방출 과립 또는 즉시-방출 과립, 또는 압축-성형품은 조성물로서 과립 또는 정제의 형태로 그대로 사용할 수 있으나, 추가 가공에 또한 적용시켜 조성물을 제조할 수 있다. 예를 들어, 압축 성형품 또는 과립에 필름 기재 물질 예컨대 에틸셀룰로스, 카세인, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 메타크릴산 공중합체 L, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀락 등을 사용하여 필름 코팅이 제공될 수 있거나, 사카로스, 당 알콜, 아라비아 고무 분말, 활석 등을 함유하는 당의액을 사용하여 당의가 제공될 수 있어, 필름-코팅 정제 또는 당의정을 제조한다. 이 코팅 기술에서의 한 용매는 정제수일 수 있으나, 유기 용매 예컨대 알콜, 케톤, 에테르 또는 염소화 탄화수소, 또는 그의 혼합물을 또한 사용할 수 있다. 예를 들어, 에탄올, 아세톤, 메틸렌 클로라이드 등을 유기 용매로서 사용할 수 있다. 게다가, 코팅 장치로서, 의약을 제조하기 위한 코팅 기술에서 통상적으로 사용되는 장치를 사용할 수 있으며, 예는 코팅액 등을 분무함으로써 코팅이 수행되는 분무 코팅 장치, 및 증화용 로터 유동층 과립화기를 포함한다.

[0089] 캡슐 제제를 제조하는 경우에, 캡슐 제제는 자동 캡슐 충전기를 사용하여 경질 젤라틴 캡슐 또는 HPMC 캡슐에 미니-정제, 또는 상기한 바와 같이 지속-방출 과립 또는 즉시-방출 과립을 충전함으로써 제조할 수 있다. 대안적으로, 복용시 물 등과 혼합되어 사용되는 건조 시럽 또는 튜브당 투여를 위한 제제의 경우에, 상기와 같은 지속-방출 과립 또는 즉시-방출 과립을 증점제 또는 분산제와 혼합시켜 이들 과립을 분산시키도록 할 수 있고, 그 다음에 혼합물을 과립 또는 정제로 만든다. 더욱이, 물, 및 분산제, 유화제, 증점제, 보존제, pH 조정제, 감미제, 향미제, 향료 등으로부터 선택된 물질을 사용하여 액체 또는 젤리를 제조할 수 있다. 그러나, 다른 제조 방법에 관해서, 상기에 어떠한 제한도 없다.

[0090] 본원에 기재된 실시양태가 보다 완전하게 이해될 수 있도록, 하기 실시예가 제시된다. 이들 실시예는 단지 예시적인 목적을 위한 것이며 제한하는 것으로서 해석되어서는 안되는 것으로 이해되어야 한다.

[0091] 실시예

[0092] 물질 및 방법

[0093] 화합물 및 약물

[0094] 화합물 1은 H3 바이오메디신(H3 Biomedicine)에 의해 개발되고 있는, 선택적이고 경구로 생체이용가능한 소분자 FGFR4 억제제이다. 렌바티닙은 FDA 승인된 다중-수용체 티로신 억제제이다. 렌바티닙을 메실레이트 염으로서 투여하고, 화합물 1을 유리 염기로서 투여하였다.

[0095] 시험된 세포주

[0096] 사용된 세포주 Hep3B (또한 HEP3B.1-7로도 칭함)는 아메리칸 타입 컬처 콜렉션 (ATCC)으로부터 입수되고, 미코 박테리움 오염이 없는 것으로 확인되고, 9종 마커의 짧은 탠덤 반복부 분석에 의해 동일성이 확인되었다.

[0097] Hep3B 이종이식편 생성

[0098] 인간 간세포성암 세포주 Hep3B 이종이식편의 경우, Hep3B 세포를 37°C에서 5% CO₂ 분위기 하에 10% FBS를 함유한 RPMI1640 배지에서 배양하고, 지수 성장기에서 유지하였다. 수확을 위해, 세포를 PBS로 세척하고, 0.25% 트립신-EDTA와 함께 인큐베이션하고, 10% FBS를 함유한 RPMI1640 배지의 1:1 혼합물에 현탁시켰다. 접종물을 5 x 10⁷ 개의 세포/mL의 최종 농도로 제조하기 위해, 세포를 회전시키고, RPMI1640 및 매트릭셀 (코닝(Corning)) 중 에 재현탁시켰다. 이종이식편을 생성시키기 위해, 접종물 0.1-mL을 체중 18-20 g의 대략 8주령 BALB/c nu/nu 암컷 마우스의 우측 측복부 영역에 피하로 주사하여 5 x 10⁶ 개 세포/마우스의 최종 농도를 제공하였다.

[0099] LIX125 환자 유래 이종이식편 (PDX) 생성

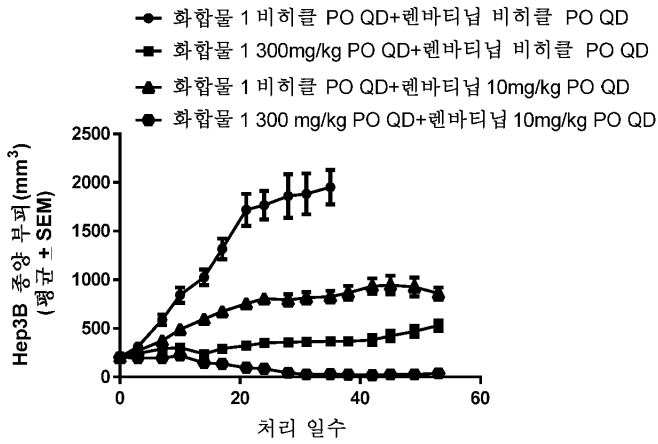
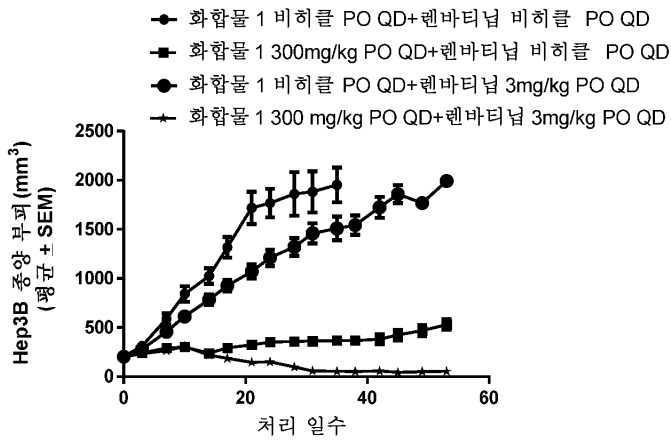
- [0100] 쉐파트너(ChemPartner) (shangpharma.com)로부터의 인간 원발성 간세포성 암종 모델 LIX125를 암컷 중증 복합 면역결핍 (SCID) 마우스에 이식하였다. 종양이 마우스에서 발생했을 때, 마우스를 희생시키고, 절제한 종양을 종양 보존, 조직병리학 진단 및 생체내 효능 연구를 위해 암컷 NU/NU 마우스에 이식하였다. 고행 종양 조직은 피사성 성분을 고갈시키고, 10-15 mg 조각으로 절단하고, 혼합하였다. 3 내지 5개의 조각을 15-30 mL 매트릭셀과 혼합하고 체중 18-20 g의 면역 손상된 6-8 주령 암컷 NU/NU 마우스의 측복부에 이식하였다. 이 연구에서 사용된 원발성 종양 모두는 생체내 3-5 계대를 거쳤고, 각각의 종양 조직학은 연속 이식에 걸쳐 유지되었다.
- [0101] 투여 및 항종양 활성의 측정
- [0102] 평균 종양 부피 (TV)가 대략 170 mm^3 (이식 후 10일)에 도달한 때에, TV를 기준으로 하여 마우스를 선택하고, 군당 8마리의 동물을 갖는 복수의 치료 군으로 분류하였다. 화합물 1 (Hep3B의 경우 300 mg/kg 및 LIX125의 경우 500mg/kg)을 단독으로 또는 렌바티닙 비히클 (대조군) 또는 렌바티닙 (10 mg/kg 또는 3mg/kg)과의 조합으로 경구 (PO) 치료를 1일 1회 (QD) 투여하였다. 렌바티닙 (10 mg/kg 또는 3 mg/kg)을 화합물 1 비히클과 조합한 치료를 추가의 군으로 포함시켰다. (렌바티닙 비히클은 렌바티닙이 투여되지만 어떤 렌바티닙도 없는 비히클을 포함한다. 마찬가지로, 화합물 1 비히클은 화합물 1이 투여되지만 어떤 화합물 1도 없는 비히클을 포함한다).
- [0103] 투여 전의 개별 마우스 체중 (BW)으로부터 투여 부피 (0.1 mL/10 g 체중)를 계산하였다. 체중을 매일 측정하고, 종양 측정을 매주 2회 수행하였다. 제1일 체중에 비해 >20% 체중 감소를 갖거나 또는 최장 직경이 >2,000 mm인 종양을 보유한 마우스를 즉시 안락사시켜 동물에 대해 임의의 통증 또는 고통을 방지하였다.
- [0104] 종양 부피 (TV)(mm^3)를 하기 식에 따라 계산하였다: $\text{TV}=\text{길이} \times \text{폭}^2 \times 0.5$ 길이: 종양의 최대 직경 (mm) 폭: 길이와 수직인 직경 (mm). 종양 성장 억제 % (TGI)를 하기 식에 따라 계산하였다: $\text{TGI}=[(\text{평균 대조군 TV 제X일} - \text{치료 TV 제X일})/(\text{평균 대조군 TV 제X일})] \times 100$, 여기서 제X일은 치료 일수 중 어느 날임. 치료의 항종양 효과, 부분 퇴행 (PR) 및 완전 퇴행 (CR), 안정 질환 (SD), 및 진행성 질환 (PD)을 하기와 같이 정의하였다:
- [0105] PD: 3회 연속 측정치가 시작 부피의 >120% 또는 최선의 반응에서부터 3회 연속 증가하는 측정치; SD: 3회 연속 측정치가 시작 부피의 >50% 및 <120%; PR: 3회 연속 측정치가 시작 부피의 <50%; CR: 3회 연속 측정치가 <30 mm^3 .
- [0106] 통계적 분석
- [0107] 데이터는 종양 부피에 대한 평균 \pm SEM (N=8)을 나타낸다. 군들 사이의 TV의 차는 다중 독립표본 t-검정에 의해 분석하고, 여기서 유의성은 홀름-시닥(Holm-Sidak)법을 사용하여 결정하였다. 통계적 분석은 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 버전 7 (그래프패드 소프트웨어(GraphPad Software)(캘리포니아주 라호야))를 사용하여 수행하였다.
- [0108] 결과
- [0109] 실시예 1: Hep3B 세포 이중이식편 생체내 연구
- [0110] 렌바티닙이 화합물 1에 의해 발휘된 종양 성장 억제 (TGI)를 증진시키는지 결정하기 위해, Hep3B 세포주를 암컷 누드 면역손상 마우스에서 이중이식편으로서 성장시켰다. 종양 보유 마우스를 (a) 단일 작용제로서의 300 mg/kg 화합물 1과 렌바티닙 비히클; (b)(i) 단일 작용제로서의 10mg/kg 렌바티닙과 화합물 1 비히클; (b)(ii) 단일 작용제로서의 3mg/kg 렌바티닙과 화합물 1 비히클; (c)(i) 300mg/kg 화합물 1과 10mg/kg 렌바티닙의 조합; 또는 (c)(ii) 300mg/kg 화합물 1과 3mg/kg 렌바티닙의 조합에 의해 53일 동안 매일 경구로 처리하였다. 결과는 도 1에 도시되어 있다.
- [0111] 300mg/kg의 단일 작용제 화합물 1은 종양 성장을 비히클 대조군에 비해 81%의 TGI로 억제시켰다 ($P < 0.00001$). 10mg/kg의 단일 작용제로서의 렌바티닙은 종양 성장을 비히클 대조군에 비해 58% TGI로 억제하였다 ($P < 0.00005$). 3mg/kg의 단일 작용제로서의 렌바티닙은 이 Hep3B 모델의 종양 성장을 비히클 대조군에 비해 23% TGI로 억제하였다 ($P > 0.05$). 300mg/kg 화합물 1과 10mg/kg 렌바티닙의 조합은 종양 성장 억제를 단일 작용제 군에 비해 98%의 TGI로 증진시켰다. ($P < 0.00001$). 300mg/kg 화합물 1과 3mg/kg 렌바티닙의 조합은 또한 종양 성장 억제를 단일 작용제 군에 비해 97%의 TGI로 증진시켰다. ($P < 0.00001$). 이들 데이터는 렌바티닙이 화합물 1의 항종양 효과를 증진시킬 수 있음을 입증한다.
- [0112] 단일 작용제로서의 화합물 1에 의한 처리는 이 모델에서 2마리/8마리의 SD 및 6마리/8마리의 PD를 유발하였다.

단일 작용제로서의 10mg/kg 렌바티닙에 의한 처리는 이 모델에서 8마리/8마리의 PD를 유발하였다. 단일 작용제로서의 3 mg/kg 렌바티닙의 처리는 이 모델에서 8마리/8마리의 PD를 유발하였다. 렌바티닙 10 mg/kg과 조합한 화합물 1에 의한 처리는 이 모델에서 4마리/8마리의 CR 및 4마리/8마리의 SD를 유발하였다. 렌바티닙 3mg/kg과 조합한 화합물 1에 의한 처리는 이 모델에서 3마리/8마리의 CR 및 5마리/8마리의 SD를 유발하였다.

- [0113] 모든 조합물 투여 군은 체중 측정 및 임상적 임상 관찰을 기반으로 하여 내약성이 양호하였다.
- [0114] 실시예 2: PDX 이종이식편 생체내 연구
- [0115] 세포주 유지
- [0116] 렌바티닙이 PDX 모델에서 화합물 1에 의해 발휘된 종양 성장 억제 (TGI)를 증진시키는지 결정하기 위해, NU/NU 암컷 마우스에게 간세포성 암종 환자 유래 이종이식편 (PDX) 모델인 LIX125의 단편을 우측 측복부에 피하로 접종시켰다. LIX125 종양 부피가 100-300 mm³일 때, 동물을 각각의 군에 8마리의 동물을 갖는 6개의 상이한 군에 무작위화하였다. 종양 보유 마우스를 (a) 단일 작용제로서의 500 mg/kg 화합물 1과 렌바티닙 비히클; (b)(i) 단일 작용제로서의 10mg/kg 렌바티닙과 화합물 1 비히클; (b)(ii) 단일 작용제로서의 3mg/kg 렌바티닙과 화합물 1 비히클; (c)(i) 500mg/kg 화합물 1과 10mg/kg 렌바티닙의 조합; 또는 (c)(ii) 500mg/kg 화합물 1과 3mg/kg 렌바티닙의 조합; d) 화합물 1 비히클 및 렌바티닙 비히클에 의해 32일 동안 매일 경구로 처리하였다. 결과는 도 2에 도시되어 있다.
- [0117] 단일 작용제로서의 렌바티닙은 비히클 대조군에 비해, 10 mg/kg 용량에서는 종양 성장을 유의하게 억제하였으나, 3 mg/kg 용량에서는 그렇지 않았고, 각각 72% 및 44% TGI였다 (각각 $p < 0.0007$ 및 $p > 0.05$). 500 mg/kg의 단일 작용제 화합물 1은 비히클 대조군에 비해, 종양 성장을 유의하게 억제하지 않았고, 60% TGI였다 ($p > 0.05$).
- [0118] 500 mg/kg 화합물 1과 10 mg/kg 렌바티닙의 조합은 화합물 1 500 mg/kg 단독에 비해, 종양 성장 억제를 94%의 TGI로 유의하게 증진시켰다 ($p < 0.005$). 이 조합은 3마리/8마리의 동물에서 SD를, 4마리/8마리의 동물에서 PR를, 그리고 1마리/8마리의 동물에서 PD를 유발하였다. 500 mg/kg 화합물 1과 3 mg/kg 렌바티닙의 조합은 화합물 1 500 mg/kg 단독에 비해, 종양 성장 억제를 78%의 TGI로 유의하게 증진시켰다 ($p > 0.05$). 이 조합물은 2마리/8마리의 동물에서 SD를, 그리고 6마리/8마리의 동물에서 PD를 유발하였다. 일반적으로, 조합물은 내약성이 양호하다.
- [0119] 렌바티닙이 HCC 모델에서 화합물 1 효과를 증진시킬 수 있다는 개념과 일치하여, 많은 HCC 환자 유래 모델에서의 추가의 시험은 4개/6개의 모델에서 증진을 나타내었다. 본원에 언급된 모든 PDX 모델은 FGF19 발현이다.

도면

도면1



도면2

