



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0079822
(43) 공개일자 2016년07월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/551 (2006.01) A61K 31/436 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/551 (2013.01)
A61K 31/436 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7013579
(22) 출원일자(국제) 2014년11월26일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2016년05월23일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2014/075707
(87) 국제공개번호 WO 2015/078928
국제공개일자 2015년06월04일
- (30) 우선권주장
61/909,599 2013년11월27일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인
은코에틱스 게엠베하
스위스 6006 루체른 바이스트라체 20
- (72) 발명자
리베이로 마리아 이
프랑스 에프-92110 클리시 루에 앙리 바르뷔스 97
레이몬드 에릭
프랑스 에프-94880 노이소 루에 모이스 라벨 6
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

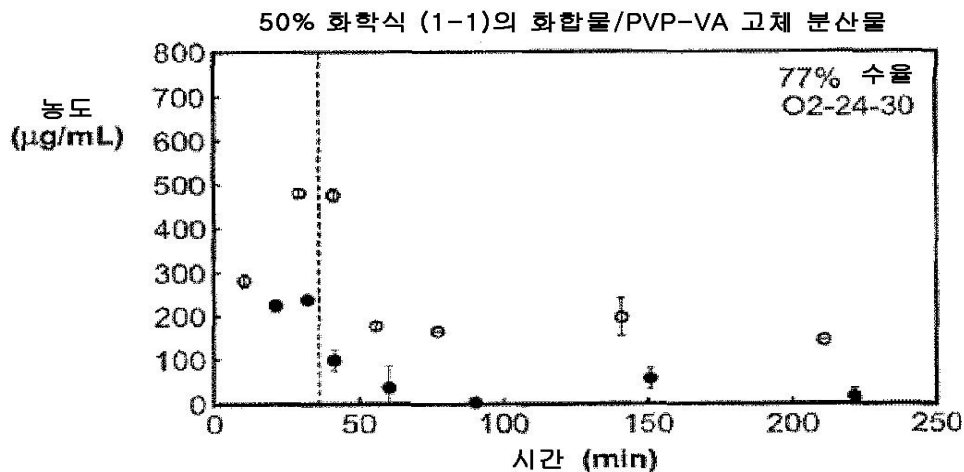
전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 함유하는 제약 제제를 사용하여 비소세포성 폐암을 치료하는 방법

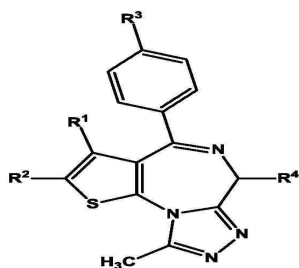
(57) 요약

본 발명은 환자에게 제약상 허용되는 양의, 하기 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 또는 그의 제 (뒷면에 계속)

대표도



약상 허용되는 염 또는 그의 수화물 또는 용매화물인 화합물을 투여함으로써 포유 동물에서 비소세포성 폐암을 치료하는 방법에 관한 것이다:



(1)

상기 식에서, R^1 은 탄소수가 1-4인 알킬이고, R^2 는 수소 원자; 할로젠 원자; 또는 임의로 할로젠 원자 또는 히드록실 기에 의해 치환된 탄소수가 1-4인 알킬이고, R^3 은 할로젠 원자; 임의로 할로젠 원자, 탄소수가 1-4인 알킬, 탄소수가 1-4인 알콕시 또는 시아노에 의해 치환된 페닐; $-NR^5-(CH_2)_m-R^6$ (여기서, R^5 는 수소 원자 또는 탄소수가 1-4인 알킬이고, m 은 0-4의 정수이고, R^6 은 임의로 할로젠 원자에 의해 치환된 페닐 또는 피리딜임); 또는 $-NR^7-CO-(CH_2)_n-R^8$ (여기서, R^7 은 수소 원자 또는 탄소수가 1-4인 알킬이고, n 은 0-2의 정수이고, R^8 은 임의로 할로젠 원자에 의해 치환된 페닐 또는 피리딜임)이고, R^4 는 $-(CH_2)_a-CO-NH-R^9$ (여기서, a 는 1-4의 정수이고, R^9 는 탄소수가 1-4인 알킬임); 탄소수가 1-4인 히드록시알킬; 탄소수가 1-4인 알콕시; 또는 임의로 탄소수가 1-4인 알킬, 탄소수가 1-4인 알콕시, 아미노 또는 히드록실 기 또는 $-(CH_2)_b-COOR^{10}$ (여기서, b 는 1-4의 정수이고, R^{10} 은 탄소수가 1-4인 알킬임)에 의해 치환된 페닐 또는 피리딜이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4545 (2013.01)
A61K 47/02 (2013.01)
A61K 47/32 (2013.01)
A61K 47/38 (2013.01)
A61K 9/10 (2013.01)
A61K 9/146 (2013.01)
A61K 9/1652 (2013.01)
A61K 9/4858 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(30) 우선권주장

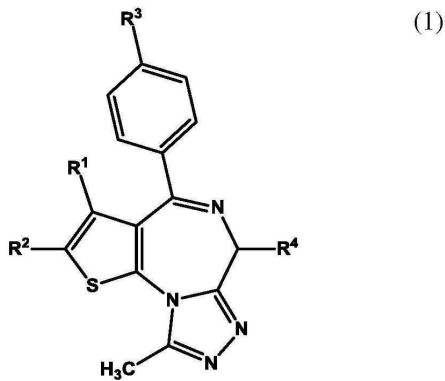
62/012,042 2014년06월13일 미국(US)
 62/080,779 2014년11월17일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

환자에게 제약상 허용되는 양의, 하기 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 수화물 또는 용매화물인 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 포유 동물에서 비소세포성 폐암을 치료하는 방법:



상기 식에서, R^1 은 탄소수가 1-4인 알킬이고, R^2 는 수소 원자; 할로겐 원자; 또는 임의로 할로겐 원자 또는 히드록실 기에 의해 치환된 탄소수가 1-4인 알킬이고, R^3 은 할로겐 원자; 임의로 할로겐 원자, 탄소수가 1-4인 알킬, 탄소수가 1-4인 알콕시 또는 시아노에 의해 치환된 페닐; $-NR^5-(CH_2)_m-R^6$ (여기서, R^5 는 수소 원자 또는 탄소수가 1-4인 알킬이고, m 은 0-4의 정수이고, R^6 은 임의로 할로겐 원자에 의해 치환된 페닐 또는 피리딜임); 또는 $-NR^7-CO-(CH_2)_n-R^8$ (여기서, R^7 은 수소 원자 또는 탄소수가 1-4인 알킬이고, n 은 0-2의 정수이고, R^8 은 임의로 할로겐 원자에 의해 치환된 페닐 또는 피리딜임)이고, R^4 는 $-(CH_2)_a-CO-NH-R^9$ (여기서, a 는 1-4의 정수이고, R^9 는 탄소수가 1-4인 알킬임); 탄소수가 1-4인 히드록시알킬; 탄소수가 1-4인 알콕시; 또는 임의로 탄소수가 1-4인 알킬, 탄소수가 1-4인 알콕시, 아미노 또는 히드록실 기 또는 $-(CH_2)_b-COOR^{10}$ (여기서, b 는 1-4의 정수이고, R^{10} 은 탄소수가 1-4인 알킬임)에 의해 치환된 페닐 또는 피리딜이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 (1)로 표시되는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물이

(i) (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드 또는 그의 이수화물, (ii) 메틸 (S)-{4-(3'-시아노비페닐-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트, (iii) 메틸 (S)-{2,3,9-트리메틸-4-(4-페닐아미노페닐)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트; 및 (iv) 메틸 (S)-{2,3,9-트리메틸-4-[4-(3-페닐프로피오닐아미노)페닐]-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트

로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 치료 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 (1)로 표시되는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물이 (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드 이수화물인 것인 치료 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 (1)로 표시되는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물이 (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드인 것인 치료 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물이 고체 분산물로서 형성된 것인 치료 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 고체 분산물이 화학식 (1)의 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 수화물; 및 제약상 허용되는 중합체를 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서, 고체 분산물이 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타내는 것인 치료 방법.

청구항 8

제5항 또는 제6항에 있어서, 고체 분산물이 (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드 이수화물인 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타내는 것인 치료 방법.

청구항 9

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 제약상 허용되는 중합체가 1:3 내지 1:1의 중량비의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)를 갖는 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트인 것인 치료 방법.

청구항 10

제5항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 분산물이 약 130℃ 내지 약 140℃ 범위의 단일 유리 전이 온도(Tg) 변곡점을 나타내는 것인 치료 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 mTOR 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, mTOR 억제제가 에베로리무스인 것인 치료 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 ALK 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, ALK 억제제가 크리조티닙인 것인 치료 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 비소세포성 폐암이 EML4-ALK 양성인 것인 치료 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 비소세포성 폐암이 치료 후 N-MYC mRNA 수준의 하향 조절을 보인 것인 치료 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 비소세포성 폐암이 BRD4/3/2, c-MYC, BCL-2, p21 및 사이클린D1을 발현한 것인 치료 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 24시간 내지 최대 72시간의 노출 후 STAT3의 일시적인 상향 조절을 유도한 후, 이어서, 하향 조절을 유도하는 것인 치료 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 비소세포성 폐암이 EML4-ALK 음성인 것인 치료 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 비소세포성 폐암이 BRD4/3/2, c-MYC, BCL-2, p21 및 사이클린D1을 발현한 것인 치료 방법.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서, 치료가 24시간 내지 최대 72시간의 노출 후 STAT3의 일시적인 상향 조절을 유도한 후, 이어서, 하향 조절을 유도하는 것인 치료 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 비소세포성 폐암이 KRAS 유전자에 돌연변이를 갖는 것인 치료 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 비소세포성 폐암이 LKB1 유전자에 돌연변이를 갖는 것인 치료 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, NMYC가 하향 조절되는 것인 치료 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, HEXIM이 상향 조절되는 것인 치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2013년 11월 27일자로 출원된 미국 가출원 시리얼 번호 제61/909,599호, 2014년 6월 13일자로 출원된 미국 가출원 시리얼 번호 제62/012,042호, 및 2014년 11월 17일자로 미국 가출원 시리얼 번호 제62/080,779호의 이점을 주장하고, 상기 가출원은 각각 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다.

[0003] 본 발명의 분야

[0004] 본 개시내용은 고체 분산물(dispersion) 형태로 제공될 수 있는, 용해도 및 생체이용률이 개선된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 사용하여 비소세포성 폐암을 치료하는 방법을 기술한다.

배경 기술

[0005] 본원 하기에 기술된 화학식 (1)의 화합물은 BRD2, BRD3 및 BRD4를 비롯한, BET(브로모도메인 및 엑스트라터미널

(bromodomains and extraterminal)) 단백질로서 공지된 전사 조절인자의 탠덤 브로모도메인(BRD: bromodomain) 함유 패밀리에의 아세틸화된 히스톤 H4의 결합을 억제시키는 것으로 나타났다. 미국 특허 출원 공개 번호 2010/0286127 A1(상기 출원은 그 전문이 본원에서 참조로 포함됨)을 참조할 수 있다. BET 단백질은 증식 및 분화의 주요 후생유전학적 조절인자로서 출현하였고, 이는 또한 문헌 [Denis, G.V. "Bromodomain coactivators in cancer, obesity, type 2 diabetes, and inflammation," *Discov Med* 2010; 10:489-499](상기 문헌은 그 전문이 본원에서 참조로 포함됨)에 보고된 바와 같이, 이상지질혈증에 걸릴 소질 또는 지질 생성의 부적절한 조절, 염증성 프로파일 증가 및 심혈관 질환 및 2형 당뇨병에 대한 위험성, 및 자가면역 질환, 예컨대, 류마티스성 관절염 및 전신성 홍반성 루프스에 대한 감수성 증가와 관련이 있는 것으로 생각되어 왔다. 따라서, 화학식 (II)의 화합물은 각종 암, 심혈관 질환, 2형 당뇨병, 및 자가면역 질환, 예컨대, 류마티스성 관절염 및 전신성 홍반성 루프스 치료에 유용할 수 있다.

[0006] 본원 하기에 기술된 화학식 (1)의 화합물은 BRD2, BRD3 및 BRD4를 비롯한, BET(브로모도메인 및 엑스트라터미널) 단백질로서 공지된 전사 조절인자의 탠덤 브로모도메인(BRD) 함유 패밀리에의 아세틸화된 히스톤 H4의 결합을 억제시키는 것으로 나타났다. 미국 특허 출원 공개 번호 2010/0286127 A1(상기 출원은 그 전문이 본원에서 참조로 포함됨)을 참조할 수 있다. BET 단백질은 증식 및 분화의 주요 후생유전학적 조절인자로서 출현하였고, 이는 또한 문헌 [Denis, G.V. "Bromodomain coactivators in cancer, obesity, type 2 diabetes, and inflammation," *Discov Med* 2010; 10:489-499](상기 문헌은 그 전문이 본원에서 참조로 포함됨)에 보고된 바와 같이, 이상지질혈증에 걸릴 소질 또는 지질 생성의 부적절한 조절, 염증성 프로파일 증가 및 심혈관 질환 및 2형 당뇨병에 대한 위험성, 및 자가면역 질환, 예컨대, 류마티스성 관절염 및 전신성 홍반성 루프스에 대한 감수성 증가와 관련이 있는 것으로 생각되어 왔다. 따라서, 화학식 (II)의 화합물은 각종 암, 심혈관 질환, 2형 당뇨병, 및 자가면역 질환, 예컨대, 류마티스성 관절염 및 전신성 홍반성 루프스 치료에 유용할 수 있다.

[0007] 본원 하기에 기술된 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 은 약물 생체이용률 및 환자내 용량 반응에서의 가변성인 특정한 문제점을 비롯한, 특히 생약 조성물의 제조 및 일반적으로 투여와 관련하여 매우 특이적인 어려움을 나타내며, 이는 티에노트리아졸로디아제핀의 실제로 수불용성인 특성과 관련된 비통상적인 투여 형태의 개발을 필요로 한다.

[0008] 앞서, 미국 특허 출원 공개 번호 20090012064 A1(상기 특허는 그 전문이 본원에서 참조로 포함됨)에서 보고된 바와 같이, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 담체 에틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드 공중합체(유드라짓(Eudragit) RS, 롬(Rohm) 제조)와 함께 제제화되어 염증성 장 질환, 예컨대, 궤양성 대장염 및 크론병 치료를 위하여 장 하부에서 제약 성분을 우선적으로 방출시키는 경구용 제제를 제공하는 것으로 밝혀졌다. 동물 시험을 비롯한 다양한 실험을 통하여, 염증성 장 질환의 경우, 병변에서의 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 방출 및 염증성 병변에서의 그의 직접적인 작용이 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 위장관으로부터 순환으로의 흡수보다 더 중요한 것으로 밝혀졌다. 그러나, 다수의 다른 질환 상태의 경우, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 위장관으로부터 순환으로의 높은 흡수가 요구된다. 따라서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 위장관으로부터 순환으로의 높은 흡수를 제공할 수 있는 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 제제가 요구되고 있다.

[0009] 최근 BET 단백질의 활성을 표적화하는 다양한 억제제가 개발되었고, 이는 비소세포성 폐암("NSCLC": non-small cell lung cancer)을 비롯한 여러 종양에서 강력한 항증식성 효과를 발휘하는 것으로 밝혀졌다. 극피동물 미세소관 결합 단백질 유사 4(EML4: echinoderm microtubule-associated protein-like 4)와 역형성 림프종 키나제(ALK: anaplastic lymphoma kinase) 유전자의 융합으로 키메라 온코진 EML4-ALK가 생성되며, 이를 통해 ALK 억제제에 대하여 높은 비율의 치료학적 활성을 보이는 상이한 NSCLC 엔티티가 확인되었지만, 대부분의 환자들은 변함없이 몇개월 이내에 저항성을 획득하게 된다. 여기서, 본 발명자들은 일부가 융합 단백질 EML4-ALK를 보유하는 것인 NSCLC 세포주 패널에서 신규한 경구용 범(pan)-BET-BRD 억제제인 OTX015로 획득된 임상전 관찰결과를 보고하였다.

발명의 내용

[0010] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 기술된 조성물을 사용하여 NSCLC를 치료하는 방법을 제공한다.

[0011] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 비소세포성 폐암 치료를 필요로 하는 환자에게 제약상 허용되는 양의, 섹션 III, IV, V, VI 및 VII에 기술된 조성물에 따른, 고체 분산물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는,

포유 동물에서 비소세포성 폐암을 치료하는 방법을 제공한다.

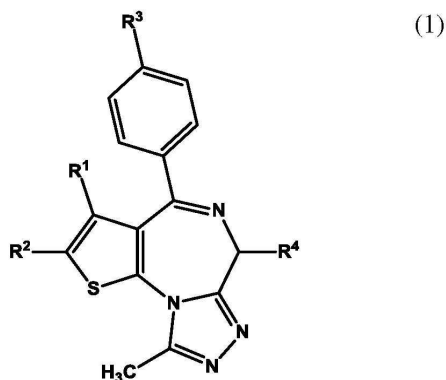
[0012] 일부 실시양태에서, 본 방법은 환자에게 mTOR 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 상기 실시양태에서, mTOR 억제제는 라파마이신, 템시롤리무스, 리다포로리무스 및 에베로리무스로 이루어진 군으로부터 선택된다. 상기 실시양태에서, mTOR 억제제는 에베로리무스이다. 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 mTOR 억제제는 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 mTOR 억제제의 상기와 같은 조합은 상승 작용 효과를 낳는다.

[0013] 일부 실시양태에서, 본 방법은 환자에게 ALK 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 상기 실시양태에서, ALK 억제제는 세리티닙 및 크리조티닙으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 상기 실시양태에서, ALK 억제제는 크리조티닙이다. 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 ALK 억제제는 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 ALK 억제제의 상기와 같은 조합은 상승 작용 효과를 낳는다.

[0014] 한 실시양태에서, 비소세포성 폐암은 EML4-ALK 양성인 것이다. 상기 실시양태에서, 비소세포성 폐암은 치료 후 N-MYC mRNA 수준의 하향 조절을 나타냈다. 상기와 같은 또 다른 실시양태에서, 비소세포성 폐암은 BRD4/3/2, c-MYC, BCL-2, p21 및 사이클린D1을 발현하였다. 추가의 또 다른 실시양태에서, 치료는 24시간 내지 최대 72시간의 노출 후 STAT3의 일시적인 상향 조절을 유도한 후, 이어서, 하향 조절을 유도하였다.

[0015] 추가의 또 다른 실시양태에서, 비소세포성 폐암은 EML4-ALK 음성인 것이다. 상기 실시양태에서, 비소세포성 폐암은 BRD4/3/2, c-MYC, BCL-2, p21 및 사이클린D1을 발현하였다. 상기와 같은 또 다른 실시양태에서, 치료는 24시간 내지 최대 72시간의 노출 후 STAT3의 일시적인 상향 조절을 유도한 후, 이어서, 하향 조절을 유도하였다.

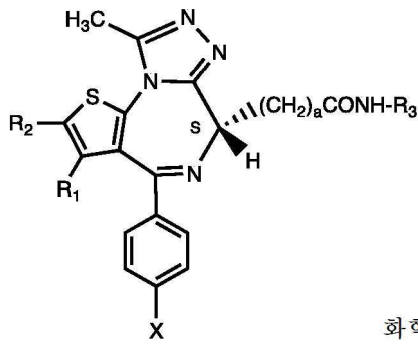
[0016] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 임의 염, 이성질체, 거울상이성질체, 라세메이트, 수화물, 용매화물, 대사산물, 및 다형체를 비롯한 상기 화학식 (1)의 화합물을 사용하여 NSCLC를 치료하는 방법을 제공한다:



[0017]

[0018] 상기 식에서, R^1 은 탄소수가 1-4인 알킬이고, R^2 는 수소 원자; 할로젠 원자; 또는 임의로 할로젠 원자 또는 히드록실 기에 의해 치환된 탄소수가 1-4인 알킬이고, R^3 은 할로젠 원자; 임의로 할로젠 원자, 탄소수가 1-4인 알킬, 탄소수가 1-4인 알콕시 또는 시아노에 의해 치환된 페닐; $-NR^5-(CH_2)_m-R^6$ (여기서, R^5 는 수소 원자 또는 탄소수가 1-4인 알킬이고, m 은 0-4의 정수이고, R^6 은 임의로 할로젠 원자에 의해 치환된 페닐 또는 피리딜임); 또는 $-NR^7-CO-(CH_2)_n-R^8$ (여기서, R^7 는 수소 원자 또는 탄소수가 1-4인 알킬이고, n 은 0-2의 정수이고, R^8 은 임의로 할로젠 원자에 의해 치환된 페닐 또는 피리딜임)이고, R^4 는 $-(CH_2)_a-CO-NH-R^9$ (여기서, a 는 1-4의 정수이고, R^9 는 탄소수가 1-4인 알킬임); 탄소수가 1-4인 히드록시알킬; 탄소수가 1-4인 알콕시; 또는 임의로 탄소수가 1-4인 알킬, 탄소수가 1-4인 알콕시, 아미노 또는 히드록실 기 또는 $-(CH_2)_b-COOR^{10}$ (여기서, b 는 1-4의 정수이고, R^{10} 은 탄소수가 1-4인 알킬임)에 의해 치환된 페닐 또는 피리딜이다.

[0019] 일부 실시양태에서, 화학식 (1)은 하기 화학식 (1A), 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 수화물; 및 제약상 허용되는 중합체로부터 선택된다:



[0020]

[0021]

상기 식에서, X는 할로젠이고, R¹은 C₁-C₄ 알킬이고, R²는 C₁-C₄ 알킬이고, a는 1-4의 정수이고, R³은 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 히드록시알킬, C₁-C₄ 알콕시, 임의로 치환기(들)를 갖는 페닐, 또는 임의로 치환기(들)를 갖는 헤테로아릴이다. 상기의 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 포함하는 고체 분산물로서 제제화된다.

[0022]

한 실시양태에서, 화학식 (1A)는 (i) (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드 또는 그의 이수화물, (ii) 메틸 (S)-{4-(3'-시아노비페닐-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세트레이트, (iii) 메틸 (S)-{2,3,9-트리메틸-4-(4-페닐아미노페닐)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세트레이트; 및 (iv) 메틸 (S)-{2,3,9-트리메틸-4-[4-(3-페닐프로피오닐아미노)페닐]-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세트레이트로 이루어진 군으로부터 선택된다. 상기의 한 실시양태에서, 화학식 (1)은 (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드이다.

[0023]

일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 중합체는 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세트레이트 숙시네이트이다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 고체 분산물은 1:3 내지 1:1의 중량비의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세트레이트 숙시네이트(HPMCAS)를 가진다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 고체 분산물은 약 130℃ 내지 약 140℃ 범위의 단일 유리 전이 온도(Tg) 변곡점을 나타낸다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 1개월 이상 동안 40℃에서 75%의 상대 습도에서의 노출 이후의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도는 상기 노출 이전의 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 농도의 90% 이상이다.

[0024]

다른 실시양태에서, 제약상 허용되는 중합체는 PVP이다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 고체 분산물은 1:3 내지 1:1의 중량비의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 PVP를 가진다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 고체 분산물은 약 175℃ 내지 약 185℃ 범위의 단일 유리 전이 온도(Tg) 변곡점을 나타낸다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 1개월 이상 동안 40℃에서 75%의 상대 습도에서의 노출 이후의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도는 상기 노출 이전의 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 농도의 90% 이상이다.

[0025]

또 다른 실시양태에서, 고체 분산물은 분무 건조에 의해 수득된다.

[0026]

또 다른 실시양태에서, 고체 분산물은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

[0027]

추가로 또 다른 실시양태에서, 고체 분산물은 정맥내로 투여된 대조군 조성물에 의해 제공되는 상응하는 곡선하면적(AUC: area under the curve) 값의 0.5배 이상인 AUC 값을 제공하고, 여기서, 대조군 조성물은 등가량의 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 포함한다.

[0028]

추가로 또 다른 실시양태에서, 고체 분산물은 pH 5.0 내지 7.0의 수성 시험관내 시험 매질 중에서, pH 5.0 내지 7.0 시험 매질의 대조군 시험관내 시험 매질 중의 중합체를 포함하지 않는 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도의 5배 이상 더 큰 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도를 제공한다.

[0029]

추가로 또 다른 실시양태에서, pH가 1.0 내지 2.0인 수성 시험관내 시험 매질 중의 고체 분산물로부터의 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도는 pH 5.0 내지 7.0인 시험관내 시험 매질 중의 중합체를 포함하지 않는 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도보다 50% 이상 더 높다.

[0030] 한 실시양태에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 및 히프로멜로스 프탈레이트 및 에틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 제약상 허용되는 중합체로 이루어진 고체 분산물(여기서, 각 고체 분산물은 pH가 1.0 내지 2.0인 수성 시험관내 시험 매질 중에 배치된 것임)로부터의 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도는 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도와 비교하여 50% 이상 더 높다.

[0031] 한 실시양태에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 및 히프로멜로스 프탈레이트 및 에틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 제약상 허용되는 중합체로 이루어진 고체 분산물(여기서, 각 고체 분산물은 pH가 1.0 내지 2.0인 수성 시험관내 시험 매질 중에 배치된 것임)로부터의 화학식 (1)의 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도는 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도와 비교하여 50% 이상 더 높다.

[0032] 본 개시내용은 본원에 기술된 바와 같은 분무 건조된 고체 분산물, 및 락토스 일수화물; 미세결정질 셀룰로스; 크로스카멜로스 소듐; 콜로이드성 이산화규소; 스테아르산 마그네슘; 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 제제를 추가로 제공한다. 일부 실시양태에서, 제약 제제의 벌크 밀도는 0.55 g/cc 내지 0.60 g/cc 범위이다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 제약 캡슐제일 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 제약 정제일 수 있다.

[0033] 본 개시내용은 10-15 wt.%의, 본원에 기술된 바와 같은 분무 건조된 고체 분산물의 다양한 실시양태에 따른 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 및 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)를 포함하는 제약 제제로서, 여기서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 분산물 중 비정질이며, 1:3 내지 1:1의 중량비의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS); 45-50 wt.%의 락토스 일수화물; 35-40 wt.%의 미세결정질 셀룰로스; 4-6 wt.%의 크로스카멜로스 소듐; 0.8-1.5 wt.%의 콜로이드성 이산화규소; 및 0.8-1.5 wt.%의 스테아르산 마그네슘을 갖는 것인, 제약 제제를 추가로 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0034] 본 발명의 티에노트리아졸로디아제핀 제제를 포함하는 제약 조성물 및 방법의 실시양태에 관한 상기 요약 뿐만 아니라, 하기의 상세한 설명은 예시적인 실시양태의 첨부된 도면과 함께 숙독할 때 더 잘 이해될 것이다. 그러나, 본 발명은 제시된 정확한 방식 및 수단으로 한정되지 않는다는 것을 이해하여야 한다.

도면에서,

OTX015라는 용어는 본 설명 및 도면 전역에 걸쳐 화합물 (1-1)과 같은 것을 의미한다.

도 1a는 25% 화합물 (1-1) 및 유드라짓 L100-55를 포함하는 고체 분산물을 포함하는 비교 제제의 용해 프로파일을 도시한 것이다.

도 1b는 50% 화합물 (1-1) 및 유드라짓 L100-55를 포함하는 고체 분산물을 포함하는 비교 제제의 용해 프로파일을 도시한 것이다.

도 1c는 25% 화합물 (1-1) 및 폴리비닐피롤리돈(PVP)을 포함하는 고체 분산물을 포함하는 예시적인 제제의 용해 프로파일을 도시한 것이다.

도 1d는 50% 화합물 (1-1) 및 PVP를 포함하는 고체 분산물을 포함하는 예시적인 제제의 용해 프로파일을 도시한 것이다.

도 1e는 25% 화합물 (1-1) 및 PVP-비닐 아세테이트(PVP-VA)를 포함하는 고체 분산물을 포함하는 예시적인 제제의 용해 프로파일을 도시한 것이다.

도 1f는 50% 화합물 (1-1) 및 PVP-VA를 포함하는 고체 분산물을 포함하는 예시적인 제제의 용해 프로파일을 도시한 것이다.

도 1g는 25% 화합물 (1-1) 및 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS-M)를 포함하는 고체 분산물을 포함하는 예시적인 제제의 용해 프로파일을 도시한 것이다.

도 1h는 50% 화합물 (1-1) 및 HPMCAS-M을 포함하는 고체 분산물을 포함하는 예시적인 제제의 용해 프로파일을 도시한 것이다.

도 1i는 25% 화합물 (1-1) 및 히프로멜로스 프탈레이트(HPMCP-HP55)를 포함하는 고체 분산물을 포함하는 예시적인 제제의 용해 프로파일을 도시한 것이다.

도 1j는 50% 화합물 (1-1) 및 HMCP-HP55를 포함하는 고체 분산물을 포함하는 예시적인 제제의 용해 프로파일을 도시한 것이다.

도 2a는 25% 화합물 (1-1) 및 PVP의 고체 분산물을 포함하는 예시적인 제제의 생체내 스크리닝 결과를 도시한 것이다.

도 2b는 25% 화합물 (1-1) 및 HPMCAS-M의 고체 분산물을 포함하는 예시적인 제제의 생체내 스크리닝 결과를 도시한 것이다.

도 2c는 50% 화합물 (1-1) 및 HPMCAS-M의 고체 분산물을 포함하는 예시적인 제제의 생체내 스크리닝 결과를 도시한 것이다.

도 3은 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 분말 X선 회절 프로파일을 도시한 것이다.

도 4a는 주변 조건하에서 평형화된 25% 화합물 (1-1) 및 PVP의 고체 분산물에 대한 변형된 시차 주사 열량 측정 트레이스를 도시한 것이다.

도 4b는 주변 조건하에서 평형화된 25% 화합물 (1-1) 및 HPMCAS-M의 고체 분산물에 대한 변형된 시차 주사 열량 측정 트레이스를 도시한 것이다.

도 4c는 주변 조건하에서 평형화된 50% 화합물 (1-1) 및 HPMCAS-M의 고체 분산물에 대한 변형된 시차 주사 열량 측정 트레이스를 도시한 것이다.

도 5는 25% 화합물 (1-1) 및 PVP 또는 HPMCAS-M, 및 50% 화합물 (1-1) 및 HPMCAS-MG의 고체 분산물에 대한 유리 전이 온도(Tg) 대 상대 습도(RH: relative humidity)의 플롯을 도시한 것이다.

도 6은 75% 상대 습도하에서 평형화된 25% 화합물 (1-1) 및 PVP의 고체 분산물에 대한 변형된 시차 주사 열량 측정 트레이스를 도시한 것이다.

도 7a 및 7b는 25% 화합물 (1-1):PVP (흰색(open) 동그라미 표시), 25% 화합물 (1-1):HPMCAS-MG (흰색 삼각형 표시), 및 50% 화합물 (1-1):HPMCAS-MG (흰색 역삼각형 표시)로서 1 mg/kg 정맥내 투약(검은색(solid) 사각형 표시) 및 3 mg/kg 경구 투약 후의 화합물 (1-1)에 대한 혈장 농도 대 시간 곡선을 도시한 것이다. 삽입 도면은 반로그 스케일로 플롯팅된 동일한 데이터를 도시한 것이다.

도 8a 및 8b는 25% 화합물 (1-1):PVP (흰색 동그라미 표시), 25% 화합물 (1-1):HPMCAS-MG (흰색 삼각형 표시), 및 50% 화합물 (1-1):HPMCAS-MG (흰색 역삼각형 표시)로서 3 mg/kg 경구 투약 후의 화합물 (1-1)에 대한 혈장 농도 대 시간 곡선을 도시한 것이다. 삽입 도면은 반로그 스케일로 플롯팅된 동일한 데이터를 도시한 것이다.

도 9는 안정성 시험의 시점 0에서 HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 분말 X선 회절 프로파일을 도시한 것이다.

도 10은 40℃ 및 75% 상대 습도에서 1개월 후 HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 분말 X선 회절 프로파일을 도시한 것이다.

도 11은 40℃ 및 75% 상대 습도에서 2개월 후 HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 분말 X선 회절 프로파일을 도시한 것이다.

도 12는 40℃ 및 75% 상대 습도에서 3개월 후 HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 분말 X선 회절 프로파일을 도시한 것이다.

도 13은 72h 후의 화합물 (1-1) 항증식성 효과, 및 NSCLC 세포에서 발견된 공통 돌연변이에 관한 특징 규명을 도시한 것이다.

도 14는 24 h 간의 화합물 (1-1)에의 노출 후 S 기 세포 분획의 감소를 도시한 것이다.

도 15a는 화합물 (1-1) 감도(GI₅₀ 값) 순으로 분류된, NSCLC 세포에서의 BRD, C-MYC, N-MYC, BCL2 및 P21 mRNA 수준을 도시한 것이다.

도 15b는 NSCLC 세포에서의 BRD2, BRD3, C-MYC, N-MYC, P21, BCL2 및 사이클린 D1의 기저 단백질 발현을 도시

한 것이다.

도 16a는 500 nM의 화합물 (1-1)에의 노출 이후의 HOP62, HOP92, H2228, H3122, 및 A549 세포 중의 C-MYC mRNA 수준을 도시한 것이다.

도 16b는 500 nM의 화합물 (1-1)에의 노출 이후의 HOP62, HOP92, H2228, H3122, 및 A549 세포 중의 N-MYC mRNA 수준을 도시한 것이다.

도 16c는 500 nM의 화합물 (1-1)에의 노출 이후의 HOP62, HOP92, H2228, H3122, 및 A549 세포 중의 C-MYC 단백질 및 N-MYC 단백질의 조절을 도시한 것이다.

도 17은 NSCLC 세포주에서의 에베로리무스 또는 크리조티닙과 공동으로 조합된 화합물 (1-1)의 효과를 도시한 것이다.

도 18a는 화합물 (1-1)이 비히클 대조군 처리된 마우스, 크리조티닙과 비교하여 H3122 종양을 보유하는 마우스에서 종양 진행을 저속화시켰다는 것을 도시한 것이다.

도 18b는 3주 간의 화합물 (1-1) 처리 동안 체중 손실은 전혀 관찰되지 않았다는 것을 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0035] 본 발명의 상세한 설명

[0036] 본 발명의 주제는 대표적인 실시양태를 제시하는 첨부된 도면 및 실시예를 참조하여 하기에서 더욱 상세하게 기술될 것이다. 그러나, 본 발명의 주제는 상이한 형태로 구현화될 수 있으며, 본원에 기재된 실시양태로 한정하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 오히려 이들 실시양태는 당업계의 기술들 중 하나를 기술하고, 그를 가능하게 하기 위하여 제공한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 주제가 관련되어 있는 당업계의 숙련자가 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 본원에서 언급된 모든 공개 문헌, 특허 출원, 특허 및 다른 참고 문헌은 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다.

[0037] I. 정의:

[0038] 본원에서 사용되는 바, "알킬 기"라는 용어는 포화된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다.

[0039] "치환된 알킬 기"라는 용어는 탄화수소 골격의 수소 또는 하나 이상의 탄소를 대체하는 하나 이상의 치환기를 갖는 알킬 모이어티를 의미한다.

[0040] 단독으로, 또는 예를 들어, "C₁₋₄알케닐(아릴)"과 같은 치환기인 기의 일부로서 사용될 때 "알케닐 기"라는 용어는, 이중 결합이 모체 알킬 분자의 인접한 두 탄소 원자 각각의 것로부터 한 수소 원자가 제거됨으로써 유도되고, 라디칼은 단일 탄소 원자로부터 수소 원자 하나의 제거에 의해 유도된 것인, 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 부분적으로 불포화된 분지쇄 또는 직쇄 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 원자는 시스(Z) 또는 트랜스(E) 입체구조로 이중 결합에 대하여 배향될 수 있다. 전형적인 알케닐 라디칼은 에테닐, 프로페닐, 알릴(2-프로페닐), 부테닐 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 예로는 C₂₋₈알케닐 또는 C₂₋₄ 알케닐 기를 포함한다.

[0041] "C_(j-k)"(여기서, j 및 k는 지정된 탄소 원자수를 나타내는 정수임)라는 용어는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시 또는 사이클로알킬 라디칼을 의미하거나, 또는 알킬이 j 내지 k개의 탄소 원자를 포함하는 접두사 어근으로서 제시된 라디칼의 알킬 부분을 의미한다. 예를 들어, C₍₁₋₄₎는 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자를 함유하는 라디칼을 나타낸다.

[0042] 본원에서 사용되는 바, "할로" 또는 "할로젠"이라는 용어는 F, Cl, Br, 또는 I를 의미한다.

[0043] "제약상 허용되는 염"이라는 용어는 당업계에서 인정받은 것으로서, 예를 들어, 본 발명의 조성물 내에 함유된 것을 비롯한, 비교적 비독성인, 화합물의 무기 및 유기 산 부가염, 또는 무기 또는 유기 염기 부가염을 의미한다.

[0044] 본원에서 사용되는 바, "고체 분산물"이라는 용어는 2 이상의 상이한 성분, 일반적으로 친수성 담체 및 소수성 약물(활성 성분)로 이루어진 고체 생성물 군을 의미한다.

[0045] "키랄"이라는 용어는 당업계에서 인정받은 것으로서, 거울상 파트너의 포개지지 않는 비중첩가능성인 특성을 갖는 분자를 의미하며, 한편 "아키랄(achiral)"이라는 용어는 그의 거울상 파트너 상에 포개질 수 있는 중첩가능

한 분자를 의미한다. "프로키랄(prochiral) 분자"는 특정 공정에서 키랄 분자로 전환될 수 있는 잠재능을 가진 분자이다.

[0046] 기호 "-----"는 단일, 이중 또는 삼중 결합일 수 있는 결합을 나타내기 위하여 사용된다.

[0047] 본원에서 사용되는 바, "거울상이성질체"라는 용어, 및 거울상이성질체를 도시한 구조식은 그의 광학 이성질체가 없는 "순수한" 거울상이성질체 뿐만 아니라, 거울상이성질체가 거울상이성질체 과잉물로, 예컨대, 10%, 25%, 50%, 75%, 90%, 95%, 98%, 또는 99% 이상의 거울상이성질체 과잉물로 존재하는, 거울상이성질체 및 그의 광학 이성질체의 혼합물을 포함하는 것을 의미한다.

[0048] 본원에서 사용될 때, "입체이성질체"라는 용어는 모든 기하 이성질체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로 이루어진다. 본 발명은 이들 화합물의 다양한 입체이성질체 및 그의 혼합물을 포함한다. 개시된 화합물의 형태 이성질체 및 회전이성질체 또한 고려된다.

[0049] 본원에서 사용되는 바, "입체선택성 합성"이라는 용어는 단일 반응물이 새로운 입체중심이 생성되는 동안, 또는 기존 것이 변환되는 동안에 입체이성질체의 부등의 혼합물을 형성하는 화학적 또는 효소 반응을 나타내며, 이는 당업계에 널리 공지되어 있다. 입체선택성 합성은 거울상선택성 및 부분입체선택성 변환, 둘 모두를 포함한다. 예를 들면, 문헌 [Carreira, E. M. and Kvaerno, L., *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009]를 참조할 수 있다.

[0050] "분무 건조"라는 용어는 공급 현탁액 또는 용액을 작은 액적으로 분무화시키고, 증발을 위한 강력한 구동력 (즉, 고온 건조 기체 또는 부분 진공 또는 그의 조합)이 존재하는 프로세서 챔버 내의 혼합물로부터 용매를 신속하게 제거하는 것을 포함하는 과정을 지칭한다.

[0051] 본원에서 사용되는 바, "치료학상 유효량"이라는 용어는 이러한 양의 티에노트리아졸로디아제핀 또는 다른 약학 적으로 활성인 작용제를 받지 않은 상응하는 환자와 비교하였을 때, 질환, 장애, 또는 부작용의 치료, 치유, 예방, 또는 호전을 개선시키거나, 또는 질환 또는 장애의 진행 속도를 저속화시키는 본 발명의 티에노트리아졸로디아제핀 또는 임의의 다른 약학적으로 활성인 작용제의 임의의 양을 의미한다.

[0052] "약"이라는 용어는 +/- 10%를 의미한다.

[0053] 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 본 출원 전역에 걸쳐 및 하기 청구범위에서 "포함한다(comprise)"라는 단어, 또는 예컨대, "포함한다(comprises)" 또는 "포함하는"과 같은 파생어는 임의의 다른 정수 또는 단계, 또는 정수 또는 단계의 군을 배제하는 것이 아니라, 언급된 정수 단계 또는 정수 또는 단계의 군을 포함한다는 것을 의미하는 것으로 이해하여야 한다.

[0054] 현재 본원 하기에 기술되어 있는 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 위장관으로부터 순환으로의 제약 성분의 높은 흡수를 제공하는 경구용 제제를 제공하기 위해 제약상 허용되는 중합체와 함께 고체 분산물로서 제제화될 수 있다는 것이 밝혀져 있다. 한 실시양태에서, 제약상 허용되는 중합체는 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트(이는 또한 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 또는 HPMCAS로도 지칭됨)이다. 한 실시양태에서, 제약상 허용되는 중합체는 폴리비닐피롤리돈(PVP)이다.

[0055] 일부 실시양태에서, 히드록시프로필메틸 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)는 9% 아세틸/11% 숙시노일을 갖는 M 등급(예컨대, 평균 입자 크기가 5 μm 인 HPMCAS(즉, HPMCAS-MF, 미세 분말 등급) 또는 평균 입자 크기가 1 mm인 HPMCAS(즉, HPMCAS-MG, 과립 등급), 12% 아세틸/6% 숙시노일을 갖는 H 등급(예컨대, 평균 입자 크기가 5 μm 인 HPMCAS(즉, HPMCAS-HF, 미세 분말 등급) 또는 평균 입자 크기가 1 mm인 HPMCAS(즉, HPMCAS-HG, 과립 등급), 및 8% 아세틸/15% 숙시노일을 갖는 L 등급(예컨대, 평균 입자 크기가 5 μm 인 HPMCAS(즉, HPMCAS-LF, 미세 분말 등급) 또는 평균 입자 크기가 1 mm인 HPMCAS(즉, HPMCAS-LG, 과립 등급)을 포함할 수 있다.

[0056] 일부 실시양태에서, 폴리비닐 피롤리돈의 분자량은 약 2,500(콜리돈(Kollidon)® 12 PF, 중량 평균 분자량 2,000 내지 3,000), 약 9,000(콜리돈® 17 PF, 중량 평균 분자량 7,000 내지 11,000), 약 25,000(콜리돈® 25, 중량 평균 분자량 28,000 내지 34,000), 약 50,000(콜리돈® 30, 중량 평균 분자량 44,000 내지 54,000), 및 약 1,250,000(콜리돈® 90 또는 콜리돈® 90F, 중량 평균 분자량 1,000,000 내지 1,500,000)일 수 있다.

[0057] II. 치료 방법

[0058] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 비소세포성 폐암 치료를 필요로 하는 환자에게 제약상 허용되는 양의, 섹션 III, IV, V, VI 및 VII에 기술된 조성물에 따른, 고체 분산물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는,

포유 동물에서 비소세포성 폐암을 치료하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 비소세포성 폐암은 EML4-ALK 양성인 것이다. 상기 실시양태에서, 비소세포성 폐암은 치료 후 N-MYC mRNA 수준의 하향 조절을 나타냈다. 상기과 같은 또 다른 실시양태에서, 비소세포성 폐암은 BRD4/3/2, c-MYC, BCL-2, p21 및 사이클린D1을 발현하였다. 추가의 또 다른 실시양태에서, 치료는 24시간 내지 최대 72시간의 노출 후 STAT3의 일시적인 상향 조절을 유도한 후, 이어서, 하향 조절을 유도하였다.

[0059] 일부 실시양태에서, 본 방법은 환자에게 mTOR 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 상기 실시양태에서, mTOR 억제제는 라파마이신, 템시롤리무스, 리다포로리무스 및 에베로리무스로 이루어진 군으로부터 선택된다. 상기 실시양태에서, mTOR 억제제는 에베로리무스이다. 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 mTOR 억제제는 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 mTOR 억제제의 상기와 같은 조합은 상승 작용 효과를 낳는다.

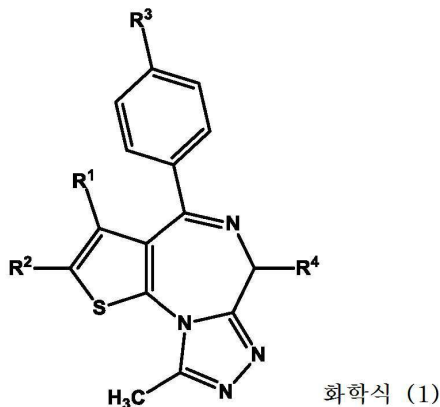
[0060] 일부 실시양태에서, 본 방법은 환자에게 ALK 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 상기 실시양태에서, ALK 억제제는 세리티닙 및 크리조티닙으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 상기 실시양태에서, ALK 억제제는 크리조티닙이다. 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 ALK 억제제는 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 ALK 억제제의 상기와 같은 조합은 상승 작용 효과를 낳는다.

[0061] 추가의 또 다른 실시양태에서, 비소세포성 폐암은 EML4-ALK 음성인 것이다. 상기 실시양태에서, 비소세포성 폐암은 BRD4/3/2, c-MYC, BCL-2, p21 및 사이클린D1을 발현하였다. 상기과 같은 또 다른 실시양태에서, 치료는 24시간 내지 최대 72시간의 노출 후 STAT3의 일시적인 상향 조절을 유도한 후, 이어서, 하향 조절을 유도하였다.

[0062] 한 실시양태에서, 비소세포성 폐암은 KRAS 유전자 중 돌연변이를 가진다. 한 실시양태에서, 비소세포성 폐암은 LKB1 유전자 중 돌연변이를 가진다. 일부 실시양태에서, 비소세포성 폐암은 KRAS 및 LKB1 유전자, 둘 모두에서 돌연변이를 가진다.

[0063] 한 실시양태에서, NMYC는 하향 조절된다. 한 실시양태에서, HEXIM은 상향 조절된다.

[0064] 일부 실시양태에서, 본 방법은 하기 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 임의 염, 이성질체, 거울상이성질체, 라세메이트, 수화물, 용매화물, 대사산물, 및 다형체를 비롯한 상기 화학식 (1)의 화합물을 사용한다:



[0065]

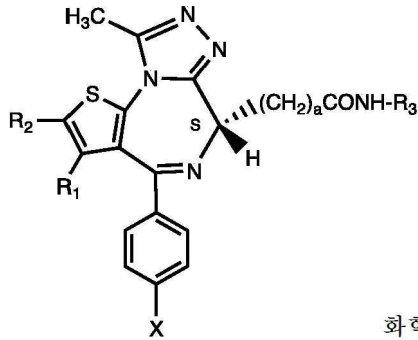
[0066] 상기 식에서,

[0067] R^1 은 탄소수가 1-4인 알킬이고, R^2 는 수소 원자; 할로겐 원자; 또는 임의로 할로겐 원자 또는 히드록실 기에 의해 치환된 탄소수가 1-4인 알킬이고, R^3 은 할로겐 원자; 임의로 할로겐 원자, 탄소수가 1-4인 알킬, 탄소수가 1-4인 알콕시 또는 시아노에 의해 치환된 페닐; $-NR^5-(CH_2)_m-R^6$ (여기서, R^5 는 수소 원자 또는 탄소수가 1-4인 알킬이고, m 은 0-4의 정수이고, R^6 은 임의로 할로겐 원자에 의해 치환된 페닐 또는 피리딜임); 또는 $-NR^7-CO-(CH_2)_n-R^8$ (여기서, R^7 은 수소 원자 또는 탄소수가 1-4인 알킬이고, n 은 0-2의 정수이고, R^8 은 임의로 할로겐 원자

에 의해 치환된 페닐 또는 피리딜임)이고, R^4 는 $-(CH_2)_a-CO-NH-R^9$ (여기서, a 는 1-4의 정수이고, R^9 는 탄소수가 1-4인 알킬임); 탄소수가 1-4인 히드록시알킬; 탄소수가 1-4인 알콕시; 또는 임의로 탄소수가 1-4인 알킬, 탄소수가 1-4인 알콕시, 아미노 또는 히드록실 기 또는 $-(CH_2)_b-COOR^{10}$ (여기서, b 는 1-4의 정수이고, R^{10} 은 탄소수가 1-4인 알킬임)에 의해 치환된 페닐 또는 피리딜이다.

[0068]

일부 실시양태에서, 화학식 (1)은 하기 화학식 (1A), 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 수화물; 및 제약상 허용되는 중합체로부터 선택된다:



[0069]

[0070]

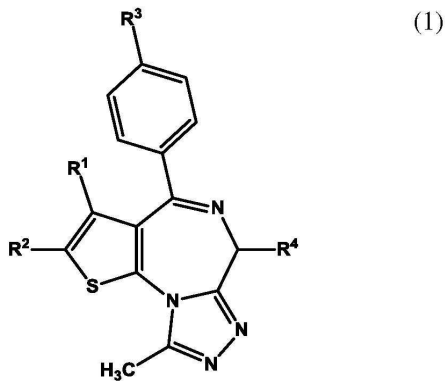
상기 식에서, X 는 할로젠이고, R^1 은 C_1-C_4 알킬이고, R^2 는 C_1-C_4 알킬이고, a 는 1-4의 정수이고, R^3 은 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 히드록시알킬, C_1-C_4 알콕시, 임의로 치환기(들)를 갖는 페닐, 또는 임의로 치환기(들)를 갖는 헤테로아릴이다. 상기 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 포함하는 고체 분산물로서 제제화된다.

[0071]

III. 티에노트리아졸로디아제핀 화합물:

[0072]

한 실시양태에서, 본 발명의 제제에 사용되는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 임의 염, 이성질체, 거울상이성질체, 라세메이트, 수화물, 용매화물, 대사산물, 및 다형체를 비롯한 상기 화학식 (1)의 화합물은 하기 화학식 (1)에 의해 표시된다:



[0073]

[0074]

상기 식에서,

[0075]

R^1 은 탄소수가 1-4인 알킬이고, R^2 는 수소 원자; 할로젠 원자; 또는 임의로 할로젠 원자 또는 히드록실 기에 의해 치환된 탄소수가 1-4인 알킬이고, R^3 은 할로젠 원자; 임의로 할로젠 원자, 탄소수가 1-4인 알킬, 탄소수가 1-4인 알콕시 또는 시아노에 의해 치환된 페닐; $-NR^5-(CH_2)_m-R^6$ (여기서, R^5 는 수소 원자 또는 탄소수가 1-4인 알킬이고, m 은 0-4의 정수이고, R^6 은 임의로 할로젠 원자에 의해 치환된 페닐 또는 피리딜임); 또는 $-NR^7-CO-(CH_2)_n-R^8$ (여기서, R^7 는 수소 원자 또는 탄소수가 1-4인 알킬이고, n 은 0-2의 정수이고, R^8 은 임의로 할로젠 원자에 의해 치환된 페닐 또는 피리딜임)이고, R^4 는 $-(CH_2)_a-CO-NH-R^9$ (여기서, a 는 1-4의 정수이고, R^9 는 탄소수가

1-4인 알킬임); 탄소수가 1-4인 히드록시알킬; 탄소수가 1-4인 알콕시; 또는 임의로 탄소수가 1-4인 알킬, 탄소수가 1-4인 알콕시, 아미노 또는 히드록실 기 또는 $-(CH_2)_b-COOR^{10}$ (여기서, b는 1-4의 정수이고, R^{10} 은 탄소수가 1-4인 알킬임)에 의해 치환된 페닐 또는 피리딜이다.

[0076] 한 실시양태에서, 적합한 알킬 기로는 1개의 탄소 원자 내지 최대 4개의 탄소 원자를 포함한 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 포함한다. 한 실시양태에서, 적합한 알킬 기로는 1개의 탄소 원자 내지 최대 3개의 탄소 원자를 포함한 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 포함한다. 한 실시양태에서, 적합한 알킬 기로는 1개의 탄소 원자 내지 최대 2개의 탄소 원자를 포함한 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 포함한다. 한 실시양태에서, 예시적인 알킬 라디칼로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, iso부틸, sec-부틸, tert-부틸을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 한 실시양태에서, 예시적인 알킬 기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 2-메틸-1-프로필, 및 2-메틸-2-프로필을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0077] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기술된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 화합물의 제약상 허용되는 염, 수화물을 비롯한 용매화물 및 동위원소로 표지된 형태를 제공한다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 제약상 허용되는 염으로는 무기 산으로 형성된 산 부가 염을 포함한다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀의 제약상 허용되는 무기 산 부가 염으로는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 인산, 메타인산, 질산 및 황산의 염을 포함한다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 제약상 허용되는 염으로는 유기 산으로 형성된 산 부가 염을 포함한다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀의 제약상 허용되는 유기 산 부가 염으로는 타르타르산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 말산, 락트산, 푸마르산, 벤조산, 포름산, 프로피온산, 글리콜산, 글루콘산, 말레산, 숙신산, 캄포르황산, 이소티온산, 점액산, 젠티스산, 이소니코틴산, 당산(saccharic acid), 글루쿠론산, 푸로산, 글루탐산, 아스코르브산, 안트라닐산, 살리실산, 페닐아세트산, 만델산, 엠본산(팜산), 메탄술폰산, 에탄술폰산, 판토텐산, 스테아르산, 술피산, 알긴산, 갈락투론산 및 아릴술폰산, 예를 들어, 벤젠술폰산 및 4-메틸 벤젠술폰산의 염을 포함한다.

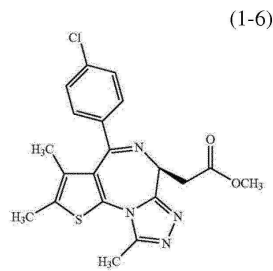
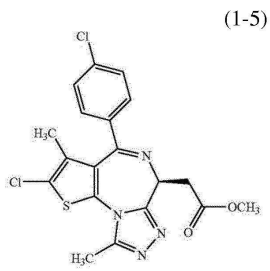
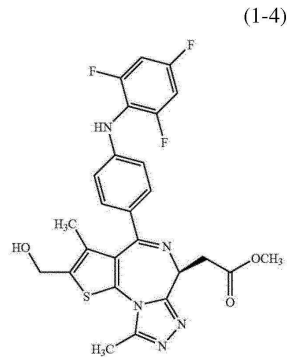
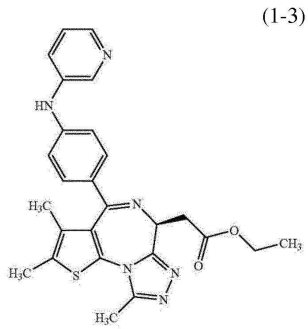
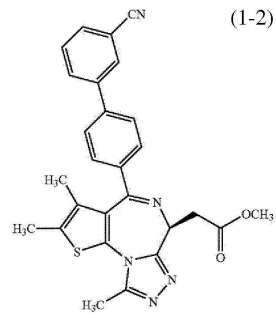
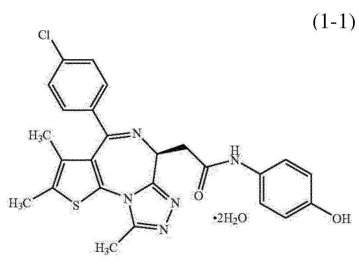
[0078] 화학식 (1)의 대표적인 티에노트리아졸로디아제핀 화합물로는 하기 표 A에 열거되어 있는, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1) 내지 (1-18)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0079] 표 A의 화합물 (1-1)은 또한 본원에서 OTX-015, OTX015 또는 Y803으로도 지칭될 수 있다.

[0080]

<표 A>

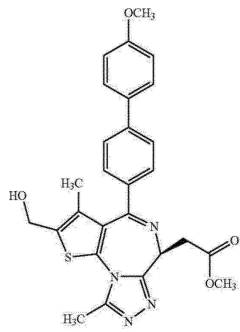
표 A: 본 발명의 예시적인 화합물:



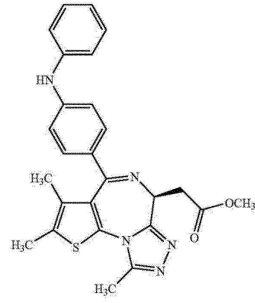
[0081]

(1-7)

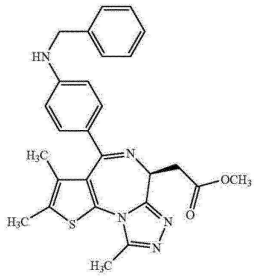
(1-8)



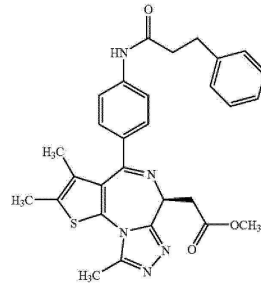
(1-9)



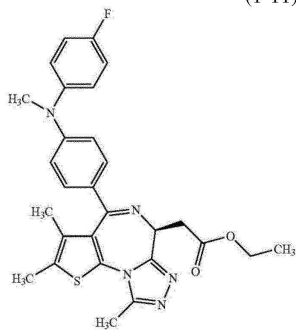
(1-10)



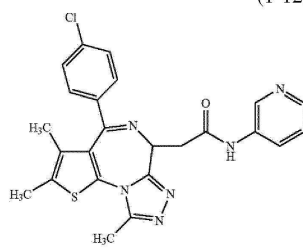
(1-11)



(1-12)

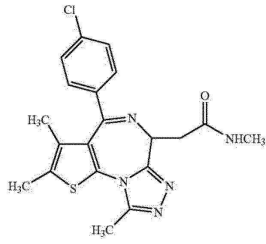


(1-13)

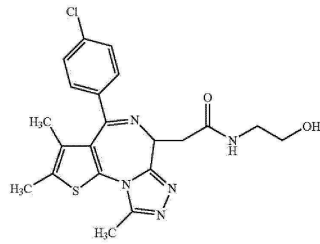


(1-14)

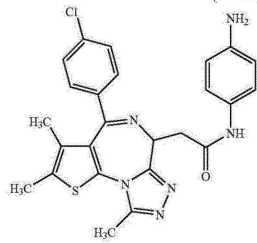
[0082]



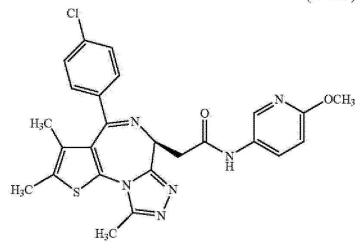
(1-15)



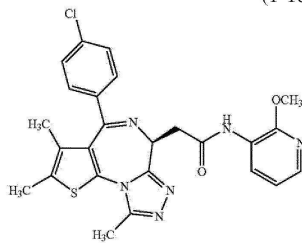
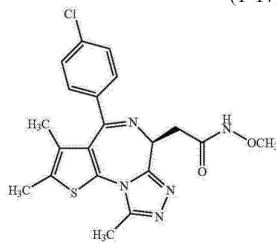
(1-16)



(1-17)



(1-18)



[0083]

[0084]

일부 실시양태에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물로는 (i) (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로- [4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드 또는 그의 이수화물, (ii) 메틸 (S)-{4-(3'-시아노비페닐-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로 [4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트, (iii) 메틸 (S)-{2,3,9-트리메틸-4-(4-페닐아미노페닐)-6H-티에노 [3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트; 및 (iv) 메틸 (S)-{2,3,9-트리메틸-4-[4-(3-페닐프로피오닐아미노)페닐]-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트를 포함한다.

[0085]

일부 실시양태에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물로는 (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드 이수화물을 포함한다.

[0086]

일부 실시양태에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물로는 (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드를 포함한다.

[0087]

IV. 제제:

[0088]

화학식 (1)의 화합물은 약물 생체이용률 및 환자간 및 환자내 용량 반응에서의 가변성인 특정한 문제점을 비롯한, 특히 생약 조성물의 제조 및 일반적으로 투여와 관련하여 매우 특이적인 어려움을 나타내며, 이는 화합물의 실제로 수불용성인 특성과 관련된 비정상적인 투여 형태의 개발을 필요로 한다.

[0089]

앞서, 화학식 (1)의 화합물은 담체 에틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드 공중합체(유드라짓 RS, 롬 제조)와 함께 고체 분산물로서 제제화되어 염증성 장 질환, 예컨대, 궤양성 대장염 및 크론병 치료를 위하여 장 하부에서 제약 성분을 우선적으로 방출시키는 경구용 제제를 제공하는 것으로 밝혀졌다(2009년 1월 8일 공개된, 미국 특허 출원 20090012064 A1). 동물 시험을 비롯한 다양한 실험을 통하여, 염증성 장 질환의 경우, 병변에서의 약물 방출 및 염증성 병변에서의 그의 직접적인 작용이 약물의 위장관으로부터 순환으로의 흡수보다 더 중요한 것으로 밝혀졌다.

[0090]

현재 예상 밖으로 화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 그의 제약상 허용되는 염, 이수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체 이성질체, 및 동위원소로 표지된 형태가 제약상 허용되는 중합체와

함께 고체 분산물로 제제화되어 염증성 장 질환 이외의 다른 질환의 치료를 위해 위장관으로부터의 순환으로 제약 성분의 높은 흡수를 제공하는 경구용 제제를 제공할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 개 및 인간, 둘 모두에서의 연구를 통해, 앞서 염증성 장 질환의 치료를 위해 개발된 유드라짓 고체 분산물 제제에 비하여 본 고체 분산물의 경구 생체이용률이 높다는 것을 확인할 수 있었다.

[0091] 고체 분산물은 수 난용성 약물의 경구 생체이용률을 개선시키기 위한 전략이다.

[0092] 본원에서 사용되는 바, "고체 분산물"이라는 용어는 2종 이상의 상이한 성분, 일반적으로 친수성 담체 및 소수성 약물인 화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 포함하는 고체 생성물 군을 지칭한다. 분산물 내의 약물의 분자 배열에 기초하여, 6개의 상이한 유형의 고체 분산물로 구별될 수 있다. 보편적으로, 고체 분산물은 단순 공용 혼합물, 고체 용액, 유리 용액 및 현탁액, 및 결정질 담체 중의 비정질 침전물로 분류된다. 또한, 예를 들어, 동일한 샘플 중에서 일부 분자는 클러스터 중에 존재할 수 있는 반면, 일부는 분자적으로 분산되어 있는 것과 같은 특정 조합이 발생할 수 있다.

[0093] 한 실시양태에서, 화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 비정질 입자(클러스터) 내에서 분자적으로 분산될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 결정질 입자로서 분산될 수 있다. 한 실시양태에서, 담체는 결정질일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 담체는 비정질일 수 있다.

[0094] 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표지된 형태; 및 제약상 허용되는 중합체로 이루어진 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 제약상 허용되는 중합체는 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트(이는 또한 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 또는 HPMCAS로도 명명됨)이다. 한 실시양태에서, 분산물은 1:3 내지 1:1의 중량비의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)를 가진다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부분은 고체 분산물 전역에 걸쳐 균질하게 분산되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전역에 걸쳐 균질하게 분산되어 있다. 일부 실시양태에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대하여 단일 변곡점을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는 130°C 내지 140°C에서 발생한다. 상기와 같은 다른 실시양태에서, 단일 Tg는 약 135°C에서 발생한다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 고체 분산물을 1개월 이상 동안 40°C에서 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 일부 실시양태에서, 고체 분산물은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본 출원의 목적을 위하여, "실질적으로 없는"이라는 것은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 약 21° 2-세타에서 비정질 할로 상의 회절선의 부재를 의미하여야 한다. 일부 실시양태에서, 히드록시프로필메틸 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)는 9% 아세틸/11% 숙시노일을 갖는 M 등급(예컨대, 평균 입자 크기가 5 µm인 HPMCAS(즉, HPMCAS-MF, 미세 분말 등급) 또는 평균 입자 크기가 1 mm인 HPMCAS(즉, HPMCAS-MG, 과립 등급), 12% 아세틸/6% 숙시노일을 갖는 H 등급(예컨대, 평균 입자 크기가 5 µm인 HPMCAS(즉, HPMCAS-HF, 미세 분말 등급) 또는 평균 입자 크기가 1 mm인 HPMCAS(즉, HPMCAS-HG, 과립 등급), 및 8% 아세틸/15% 숙시노일을 갖는 L 등급(예컨대, 평균 입자 크기가 5 µm인 HPMCAS(즉, HPMCAS-LF, 미세 분말 등급) 또는 평균 입자 크기가 1 mm인 HPMCAS(즉, HPMCAS-LG, 과립 등급)을 포함할 수 있다.

[0095] 한 실시양태에서, 본 발명은 제약상 허용되는 중합체 중의 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표지된 형태로 이루어진 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 제약상 허용되는 중합체는 폴리비닐피롤리돈(이는 또한 포비돈 또는 PVP로도 명명됨). 한 실시양태에서, 분산물은 1:3 내지 1:1의 중량비의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 PVP를 가진다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부분은 고체 분산물 전역에 걸쳐 균질하게 분산되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전역에 걸쳐 균질하게 분산되어 있다. 일부 실시양태에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대하여 단일 변곡점을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는 175°C 내지 약 185°C에서 발생한다. 상기와 같은 다른 실시양태에서, 단일 Tg는 약 179°C에서 발생한다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 고체 분산물을 1개월 이상 동안 40°C에서 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 일부 실시양태에서, 고체 분산물은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본 출원의 목적을 위하여, "실질적으로 없는"이라는 것은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 약 21° 2-세타에서 비정질 할로 상의 회절선의 부재를 의미하여야 한다. 일부

실시양태에서, 폴리비닐 피롤리돈의 분자량은 약 2,500(콜리돈®12 PF, 중량 평균 분자량 2,000 내지 3,000), 약 9,000(콜리돈® 17 PF, 중량 평균 분자량 7,000 내지 11,000), 약 25,000(콜리돈® 25, 중량 평균 분자량 28,000 내지 34,000), 약 50,000(콜리돈® 30, 중량 평균 분자량 44,000 내지 54,000), 및 약 1,250,000(콜리돈® 90 또는 콜리돈® 90F, 중량 평균 분자량 1,000,000 내지 1,500,000)일 수 있다.

[0096] 한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 화학식 (1)의 비정질 형태의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표시된 형태 및 제약상 허용되는 중합체로 이루어진 고체 분산물을 포함한다. 한 실시양태에서, 제약상 허용되는 중합체는 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트이다. 한 실시양태에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부분은 고체 분산물 전역에 걸쳐 균질하게 분산되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전역에 걸쳐 균질하게 분산되어 있다. 일부 실시양태에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대하여 단일 변곡점을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는 130℃ 내지 140℃에서 발생한다. 상기와 같은 다른 실시양태에서, 단일 Tg는 약 135℃에서 발생한다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 고체 분산물을 1개월 이상 동안 40℃에서 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 일부 실시양태에서, 고체 분산물은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본 출원의 목적을 위하여, "실질적으로 없는"이라는 것은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 약 21° 2-세타에서 비정질 할로 상의 회절선의 부재를 의미하여야 한다.

[0097] 한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 화학식 (1)의 비정질 형태의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표시된 형태 및 제약상 허용되는 중합체로 이루어진 고체 분산물을 포함한다. 한 실시양태에서, 제약상 허용되는 중합체는 폴리비닐피롤리돈이다. 한 실시양태에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 폴리비닐피롤리돈의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부분은 고체 분산물 전역에 걸쳐 균질하게 분산되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전역에 걸쳐 균질하게 분산되어 있다. 일부 실시양태에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대하여 단일 변곡점을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는 175℃ 내지 약 185℃에서 발생한다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 고체 분산물을 1개월 이상 동안 40℃에서 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 상기와 같은 다른 실시양태에서, 단일 Tg는 약 179℃에서 발생한다. 일부 실시양태에서, 고체 분산물은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본 출원의 목적을 위하여, "실질적으로 없는"이라는 것은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 약 21° 2-세타에서 비정질 할로 상의 회절선의 부재를 의미하여야 한다.

[0098] 한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 화학식 (1)의 결정질 형태의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표시된 형태 및 제약상 허용되는 중합체로 이루어진 고체 분산물을 포함한다. 한 실시양태에서, 제약상 허용되는 중합체는 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트이다. 한 실시양태에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다.

[0099] 한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 화학식 (1)의 결정질 형태의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표시된 형태 및 제약상 허용되는 중합체로 이루어진 고체 분산물을 포함한다. 한 실시양태에서, 제약상 허용되는 중합체는 폴리비닐피롤리돈이다. 한 실시양태에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 폴리비닐피롤리돈의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다.

[0100] 일부 실시양태에서, 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물은 분무 건조에 의해 제조된다.

[0101] 한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표시된 형태, 및 제약상 허용되는 중합체로 이루어진 분무 건조된 고체 분산물을 포함한다. 한 실시양태에서, 제약상 허용되는 중합체는 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트이다. 한 실시양태에서, 화합물 (1) 대 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부분은 고체 분산물 전역에 걸쳐 균질하게 분산되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전역에 걸쳐 균질하게 분산되어 있다.

아제핀 화합물은 고체 분산물 전역에 걸쳐 균질하게 분산되어 있다. 일부 실시양태에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대하여 단일 변곡점을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는 130℃ 내지 140℃에서 발생한다. 상기와 같은 실시양태에서, 단일 Tg는 약 135℃에서 발생한다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 고체 분산물을 1개월 이상 동안 40℃에서 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 일부 실시양태에서, 고체 분산물은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본 출원의 목적을 위하여, "실질적으로 없는"이라는 것은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 약 21° 2-세타에서 비정질 할로 상의 회절선의 부재를 의미하여야 한다.

[0102] 한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표지된 형태, 및 제약상 허용되는 중합체로 이루어진 분무 건조된 고체 분산물을 포함한다. 한 실시양태에서, 제약상 허용되는 중합체는 폴리비닐피롤리돈이다. 한 실시양태에서, 화합물 (1) 대 폴리비닐피롤리돈의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부분은 고체 분산물 전역에 걸쳐 균질하게 분산되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전역에 걸쳐 균질하게 분산되어 있다. 일부 실시양태에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대하여 단일 변곡점을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는 175℃ 내지 185℃에서 발생한다. 상기와 같은 다른 실시양태에서, 단일 Tg는 약 179℃에서 발생한다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 고체 분산물을 1개월 이상 동안 40℃에서 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 일부 실시양태에서, 고체 분산물은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본 출원의 목적을 위하여, "실질적으로 없는"이라는 것은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 약 21° 2-세타에서 비정질 할로 상의 회절선의 부재를 의미하여야 한다.

[0103] 한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 화학식 (1)의 비정질 형태의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표지된 형태, 및 제약상 허용되는 중합체로 이루어진 분무 건조된 고체 분산물을 포함한다. 한 실시양태에서, 제약상 허용되는 중합체는 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트이다. 한 실시양태에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부분은 고체 분산물 전역에 걸쳐 균질하게 분산되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전역에 걸쳐 균질하게 분산되어 있다. 일부 실시양태에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대하여 단일 변곡점을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는 130℃ 내지 140℃에서 발생한다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 고체 분산물을 1개월 이상 동안 40℃에서 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 상기와 같은 실시양태에서, 단일 Tg는 약 135℃에서 발생한다. 일부 실시양태에서, 고체 분산물은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본 출원의 목적을 위하여, "실질적으로 없는"이라는 것은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 약 21° 2-세타에서 비정질 할로 상의 회절선의 부재를 의미하여야 한다.

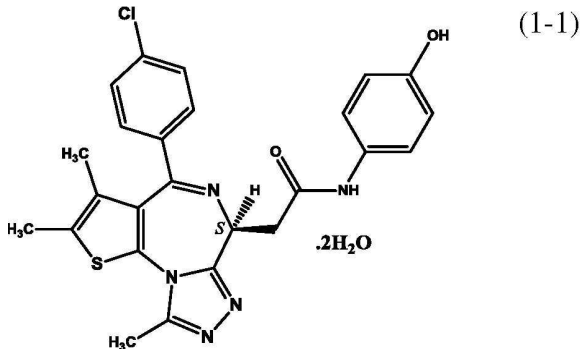
[0104] 한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 화학식 (1)의 비정질 형태의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표지된 형태, 및 제약상 허용되는 중합체로 이루어진 분무 건조된 고체 분산물을 포함한다. 한 실시양태에서, 제약상 허용되는 중합체는 폴리비닐피롤리돈이다. 한 실시양태에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 폴리비닐피롤리돈의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부분은 고체 분산물 전역에 걸쳐 균질하게 분산되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전역에 걸쳐 균질하게 분산되어 있다. 일부 실시양태에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대하여 단일 변곡점을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는 175℃ 내지 185℃에서 발생한다. 상기와 같은 다른 실시양태에서, 단일 Tg는 약 179℃에서 발생한다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 고체 분산물을 1개월 이상 동안 40℃에서 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 일부 실시양태에서, 고체 분산물은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본 출원의 목적을 위하여, "실질적으로 없는"이라는 것은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 약 21° 2-세타에서 비정질 할로 상의 회절선의 부재를 의미하여야 한다.

[0105] 한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 화학식 (1)의 결정질 형태의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원

소로 표시된 형태, 및 제약상 허용되는 중합체로 이루어진 분무 건조된 고체 분산물을 포함한다. 한 실시양태에서, 제약상 허용되는 중합체는 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트이다. 한 실시양태에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다.

[0106] 한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 화학식 (1)의 결정질 형태의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표시된 형태, 및 제약상 허용되는 중합체로 이루어진 분무 건조된 고체 분산물을 포함한다. 한 실시양태에서, 제약상 허용되는 중합체는 폴리비닐피롤리돈이다. 한 실시양태에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 폴리비닐피롤리돈의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다.

[0107] 한 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 2-[(6S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드 이수화물, 화합물 (1-1):



[0108]

[0109] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표시된 형태, 및 제약상 허용되는 중합체로 이루어진 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 제약상 허용되는 중합체는 HPMCAS이다. 한 실시양태에서, 분산물은 1:3 내지 1:1의 중량비의 화합물 (1-1) 대 HPMCAS를 가진다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부분은 고체 분산물 전역에 걸쳐 균질하게 분산되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전역에 걸쳐 균질하게 분산되어 있다. 한 실시양태에서, 고체 분산물은 분무 건조된 것이다. 일부 실시양태에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대하여 단일 변곡점을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는 130℃ 내지 140℃에서 발생한다. 상기와 같은 실시양태에서, 단일 Tg는 약 135℃에서 발생한다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 고체 분산물을 1개월 이상 동안 40℃에서 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 일부 실시양태에서, 고체 분산물은 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)과 연관된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본 출원의 목적을 위하여, "실질적으로 없는"이라는 것은 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)과 연관된 약 21° 2-세타에서 비정질 할로 상의 회절선의 부재를 의미하여야 한다.

[0110] 또 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 화합물 (1-1) 또는 제약상 허용되는 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표시된 형태; 및 제약상 허용되는 중합체로 이루어진 고체 분산물을 포함한다. 한 실시양태에서, 제약상 허용되는 중합체는 PVP이다. 한 실시양태에서, 분산물은 1:3 내지 1:1의 중량비의 화합물 (1-1) 대 PVP를 가진다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부분은 고체 분산물 전역에 걸쳐 균질하게 분산되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전역에 걸쳐 균질하게 분산되어 있다. 한 실시양태에서, 고체 분산물은 분무 건조된 것이다. 일부 실시양태에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대하여 단일 변곡점을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는 175℃ 내지 185℃에서 발생한다. 상기와 같은 다른 실시양태에서, 단일 Tg는 약 179℃에서 발생한다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 고체 분산물을 1개월 이상 동안 40℃에서 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 일부 실시양태에서, 고체 분산물은 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)과 연관된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본 출원의 목적을 위하여, "실질적으로 없는"이라는 것은 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)과 연관된 약 21° 2-세타에서 비정질 할로 상의 회절선의 부재를 의미하여야 한다.

[0111] 한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 비정질 형태의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1), 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표시된 형태; 및 제약상 허용되는 중합체로 이루어진 고체 분산물을 포함한다. 한 실시양태에서, 제약상 허용되는

중합체는 HPMCAS이다. 한 실시양태에서, 분산물은 1:3 내지 1:1의 중량비의 화합물 (1-1) 대 HPMCAS를 가진다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부분은 고체 분산물 전역에 걸쳐 균질하게 분산되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전역에 걸쳐 균질하게 분산되어 있다. 한 실시양태에서, 고체 분산물은 분무 건조된 것이다. 일부 실시양태에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대하여 단일 변곡점을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는 130℃ 내지 140℃에서 발생한다. 상기와 같은 실시양태에서, 단일 Tg는 약 135℃에서 발생한다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 고체 분산물을 1개월 이상 동안 40℃에서 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 일부 실시양태에서, 고체 분산물은 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)과 연관된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본 출원의 목적을 위하여, "실질적으로 없는"이라는 것은 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)과 연관된 약 21° 2-썸타에서 비정질 할로 상의 회절선의 부재를 의미하여야 한다.

[0112] 한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 비정질 형태의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1), 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표지된 형태; 및 제약상 허용되는 중합체로 이루어진 고체 분산물을 포함한다. 한 실시양태에서, 제약상 허용되는 중합체는 PVP이다. 한 실시양태에서, 분산물은 1:3 내지 1:1의 중량비의 화합물 (1-1) 대 PVP를 가진다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부분은 고체 분산물 전역에 걸쳐 균질하게 분산되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전역에 걸쳐 균질하게 분산되어 있다. 한 실시양태에서, 고체 분산물은 분무 건조된 것이다. 일부 실시양태에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대하여 단일 변곡점을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는 175℃ 내지 185℃에서 발생한다. 상기와 같은 다른 실시양태에서, 단일 Tg는 약 189℃에서 발생한다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 고체 분산물을 1개월 이상 동안 40℃에서 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 일부 실시양태에서, 고체 분산물은 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)과 연관된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본 출원의 목적을 위하여, "실질적으로 없는"이라는 것은 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)과 연관된 약 21° 2-썸타에서 비정질 할로 상의 회절선의 부재를 의미하여야 한다.

[0113] 한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 결정질 형태의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1), 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표지된 형태; 및 제약상 허용되는 중합체로 이루어진 고체 분산물을 포함한다. 한 실시양태에서, 제약상 허용되는 중합체는 HPMCAS이다. 한 실시양태에서, 분산물은 1:3 내지 1:1의 중량비의 화합물 (1-1) 대 HPMCAS를 가진다. 한 실시양태에서, 고체 분산물은 분무 건조된 것이다.

[0114] 한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 결정질 형태의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1), 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표지된 형태; 및 제약상 허용되는 중합체로 이루어진 고체 분산물을 포함한다. 한 실시양태에서, 제약상 허용되는 중합체는 PVP이다. 한 실시양태에서, 분산물은 1:3 내지 1:1의 중량비의 화합물 (1-1) 대 PVP를 가진다. 한 실시양태에서, 고체 분산물은 분무 건조된 것이다.

[0115] 본원에 기술된 본 발명의 고체 분산물은 경구 투여시 특히 이로운 특성을 나타낸다. 고체 분산물의 이로운 특성의 예로는 동물 또는 인간에서의 표준 생체이용률 시험에서의 투여시 일정하고 높은 수준의 생체이용률을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 고체 분산물은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 중합체 및 첨가제를 포함하는 고체 분산물을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 약물은 물 및 대부분의 수성 매질 중에서 무시해도 될 정도의 용해도를 가지기 때문에, 고체 분산물은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 첨가제와 단순 혼합해서는 얻을 수 없는 혈류 내로의 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 흡수를 달성할 수 있다. 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 또는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 생체이용률은 다양한 시험관내 및/또는 생체내 연구를 사용하여 측정될 수 있다. 생체내 연구는 예를 들어, 래트, 개 또는 인간을 사용하여 수행될 수 있다.

[0116] 생체이용률은 가로축(X축)을 따른 시간에 대한 세로축(Y축)을 따른 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 혈청 또는 혈장 농도를 플롯팅하여 얻은 곡선하 면적(AUC) 값에 의하여 측정될 수 있다. 이어서, 고체 분산물로부터 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 AUC 값을 중합체가 없는, 등가 농도의 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 AUC 값과 비교한다. 일부 실시양태에서, 고체 분산물은 개에게 경구 투여시, 개에게 정맥내로 투여된 대조군 조성물에 의해 제공되는 상응하는 곡선하 면적(AUC) 값의 0.4배, 0.5배, 0.6배, 0.8배, 1.0배 이상인 값으로부터 선택되는 AUC 값을 제공

하며, 여기서, 대조군 조성물은 등가량의 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 포함하는 것이다.

[0117] 생체이용률은 위 환경 및 장 환경의 pH 값을 모의하는 시험관내 시험에 의하여 측정될 수 있다. 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 고체 분산물을 pH가 1.0 내지 2.0인 수성 시험관내 시험 매질 중에 현탁시킴으로써 측정될 수 있고, 이어서, 대조군 시험관내 시험 매질 중에서 pH를 pH 5.0 내지 7.0으로 조정한다. 화학식 (1)의 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 농도는 pH 조정 후 처음 2시간 동안 어느 때나 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 고체 분산물은 pH가 5.0 내지 7.0인 수성 시험관내 시험 매질 중에서, 중합체가 없는 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 농도와 비교하여 5배 이상 더 큰, 6이상 더 큰, 7이상 더 큰, 8이상 더 큰, 9이상 더 큰, 또는 10이상 더 큰 농도로부터 선택되는, 화학식 (1)의 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 농도를 제공한다.

[0118] 다른 실시양태에서, pH가 1.0 내지 2.0인 수성 시험관내 시험 매질 중에 배치된 고체 분산물로부터의 화학식 (1)의 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 농도는 중합체가 없는 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도보다 40% 이상, 50% 이상 더 높거나, 60% 이상, 70% 이상; 80% 이상이다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 고체 분산물의 중합체는 HPMCAS이다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 고체 분산물의 중합체는 PVP이다.

[0119] 다른 실시양태에서, 고체 분산물로부터의 화학식 (1)의 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 농도는 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 및 히프로멜로스 프탈레이트 및 에틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 제약상 허용되는 중합체로 이루어진 고체 분산물로부터 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도와 비교하여 40% 이상, 50% 이상 더 높거나, 60% 이상, 70% 이상; 80% 이상이고, 여기서, 각 고체 분산물은 pH가 1.0 내지 2.0인 수성 시험관내 시험 매질 중에 배치된 것이다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 고체 분산물의 중합체는 HPMCAS이다. 상기와 같은 일부 실시양태에서, 고체 분산물의 중합체는 PVP이다.

[0120] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 고체 분산물은 시간 경과에 따른 습도 및 온도에서의 노출시 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 재결정화에 대하여 안정성을 나타낸다. 한 실시양태에서, 비정질 상태를 유지하는 화학식 (1)의 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 농도는 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 및 99% 이상인 것으로부터 선택된다.

[0121] V. 투여 형태

[0122] 본 발명의 고체 분산물과 함께 사용될 수 있는 적합한 투여 형태로는 캡슐제, 정제, 미니 정제, 비드, 비드렛, 펠릿, 과립제, 과립화물 및 분제를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 투여 형태는 예를 들어, 장용 코팅제를 사용하여 코팅될 수 있다. 적합한 코팅제로는 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 폴리메틸아크릴산 공중합체, 또는 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)를 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 예를 들어, 동일한 샘플 중에서 본 발명의 티에노트리아졸로디아제핀의 일부 분자는 클러스터 중에 존재할 수 있는 반면, 일부는 담체와 함께 분자적으로 분산되어 있는 것과 같은 특정 조합이 발생할 수 있다.

[0123] 일부 실시양태에서, 본 발명의 고체 분산물은 정제, 캐플릿 또는 캡슐제로서 제제화될 수 있다. 하나의 일부 실시양태에서, 본 발명의 고체 분산물은 미니 정제 또는 입 안으로 주입하는 과립제 또는 구성용의 경구용 분제로서 제제화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 고체 분산물은 다른 부형제(예컨대, 재결정화/침전 억제 중합체, 미각 차폐 성분 등)와 함께 조합된 적절한 희석제 중에 분산되어 즉석 현탁제 제제를 생성한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 고체 분산물은 소아과 치료용으로 제제화될 수 있다.

[0124] 한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 경구 투여용으로 제제화된다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물을 비롯한 용매화물, 라세메이트, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표지된 형태; 및 중합체 담체를 포함하는, 본원에 기술된 다양한 실시양태에 따른 고체 분산물을 포함한다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 하나 이상의 첨가제, 예컨대,

붕해제, 윤활제, 활택제, 결합제, 및 충전제를 추가로 포함한다.

- [0125] 제약 조성물과 함께 사용하는 데 적합한 제약상 허용되는 윤활제 및 제약상 허용되는 활택제의 예로는 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 전분, 탈크, 제3 인산칼슘, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 알루미늄, 스테아르산 칼슘, 탄산마그네슘, 산화 마그네슘, 폴리에틸렌 글리콜, 분말 셀룰로스, 글리세릴 베헤네이트, 스테아르산, 경화 피마자유, 글리세릴 모노스테아레이트, 및 소듐 스테아릴 푸마레이트를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0126] 제약 조성물과 함께 사용하는 데 적합한 제약상 허용되는 결합제의 예로는 전분; 셀룰로스 및 그의 유도체, 예컨대, 미세결정질 셀룰로스(예컨대, FMC로부터의 아비셀 PH(AVICEL PH)), 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 및 히드록실프로필메틸셀룰로스(HPMC, 예컨대, 다우 케미칼(Dow Chemical)로부터의 메토셀(METHOCEL)); 수크로스, 텍스트로스, 옥수수 시럽; 다당류; 및 젤라틴을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0127] 제약 조성물과 함께 사용하는 데 적합한 제약상 허용되는 충전제 및 제약상 허용되는 희석제의 예로는 가루 백당, 압축 백당, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 락토스, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스(MCC), 분말 셀룰로스, 소르비톨, 수크로스 및 탈크를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0128] 일부 실시양태에서, 부형제는 제약 조성물 중에서 1 초과의 기능을 수행할 수 있다. 예를 들어, 충전제 또는 결합제는 또한 붕해제, 활택제, 부착방지제, 윤활제, 감미제 등일 수 있다.
- [0129] 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 예컨대, 향산화제(예컨대, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화된 히드록시아니솔(BHA), 부틸화된 히드록시톨루엔(BHT), α -토코페롤, 프로필 갈레이트 및 푸마르산), 향미생물제, 효소 억제제, 안정제(예컨대, 말론산) 및/또는 보존제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0130] 일반적으로, 본 발명의 제약 조성물은 임의의 적합한 고체 투여 형태로 제제화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 고체 분산물은 투여용의 단위 투여 형태로, 예컨대, 캡슐제, 또는 정제, 또는 다중 미립자 시스템, 예컨대, 과립제, 또는 과립화물, 또는 분제로서 배합된다.
- [0131] 한 실시양태에서, 제약 조성물은 본원에 기술된 고체 분산물의 다양한 실시양태에 따른 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 및 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)로 이루어진 고체 분산물을 포함하고, 여기서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 중 비정질이며, 1:3 내지 1:1의 중량비의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS); 45-50 wt.%의 락토스 일수화물; 35-40 wt.%의 미세결정질 셀룰로스; 4-6 wt.%의 크로스카멜로스 소듐; 0.8-1.5 wt.%의 콜로이드성 이산화규소; 및 0.8-1.5 wt.%의 스테아르산 마그네슘을 가진다.
- [0132] **VI. 투여:**
- [0133] 한 실시양태에서, 본 발명은 임의의 적합한 고체 투여 형태로 제제화될 수 있는 제약 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 제약 조성물은 본원에 기술된 다양한 실시양태의 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 중 하나 이상의 것을 약 10 mg 내지 약 100 mg 범위의 투여량으로 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 본원에 기술된 다양한 실시양태의 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 중 하나 이상의 것을 약 10 mg 내지 약 100 mg, 약 10 mg 내지 약 90 mg, 약 10 mg 내지 약 80 mg, 약 10 mg 내지 약 70 mg, 약 10 mg 내지 약 60 mg, 약 10 mg 내지 약 50 mg, 약 10 mg 내지 약 40 mg, 약 10 mg 내지 약 30 mg, 및 약 10 mg 내지 약 20 mg으로 이루어진 군으로부터 선택되는 투여량으로 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 본원에 기술된 다양한 실시양태의 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 중 하나 이상의 것을 약 10 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg으로 이루어진 군으로부터 선택되는 투여량으로 포함한다.
- [0134] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 그를 필요로 하는 피험체에게 본원에 기술된 다양한 실시양태의 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 중 하나 이상의 것을 약 1 mg, 약 2 mg, 약 2.5 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 7.5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 및 약 150 mg으로 이루어진 군으로부터 선택되는 투여량으로, 및 주 1회, 매 6일마다 한번씩 1일 1회, 매 5일마다 한번씩 1일 1회, 매 4일마다 한번씩 1일 1회, 매 3일마다 한번씩 1일 1회, 매 2일마다 한번씩 1일 1회, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회 및 1일 5회로 이루어진 군으로부터 선택되는 투여 형태로 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 상기 투여량 또는 투여 형태 중 임의의 것은 주기적으로 감소되거나, 또는 주기적으로 증가된다.

- [0135] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 그를 필요로 하는 대상체에게 화합물 (1-1), (1-2), (1-3), (1-4), (1-5), (1-6), (1-7), (1-8), (1-9), (1-10), (1-11), (1-12), (1-13), (1-14), (1-15), (1-16), (1-17), 및 (1-18)로 이루어진 군으로부터 선택되는 티에노트리아졸로디아제핀을 약 1 mg, 약 2 mg, 약 2.5 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 7.5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 및 약 150 mg으로 이루어진 군으로부터 선택되는 투여량으로, 및 주 1회, 매 6일마다 한번씩 1일 1회, 매 5일마다 한번씩 1일 1회, 매 4일마다 한번씩 1일 1회, 매 3일마다 한번씩 1일 1회, 매 2일마다 한번씩 1일 1회, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회 및 1일 5회로 이루어진 군으로부터 선택되는 투여 형태로 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 상기 투여량 또는 투여 형태 중 임의의 것은 주기적으로 감소되거나, 또는 주기적으로 증가된다.
- [0136] 상기 단위 투여 형태는 요법의 특정한 목적, 요법의 단계 등에 의존하여 1일 1 내지 5회 투여하는 데 적합하다. 한 실시양태에서, 투여 형태는 그를 필요로 하는 피험체에게 적어도 2일 연속으로 그 기간 동안 1일 1회 이상으로 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 투여 형태는 그를 필요로 하는 피험체에게 격일로 1일 1회 이상 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 투여 형태는 그를 필요로 하는 피험체에게 적어도 매주 동일하거나 및/또는 동일하지 않은 용량으로 분할되어 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 투여 형태는 그를 필요로 하는 피험체에게 매주 투여될 수 있고/거나, 3일마다 교대로 및/또는 주 6회로 제공될 수 있다. 한 실시양태에서, 투여 형태는 그를 필요로 하는 피험체에게 격일로, 매 3일마다, 매 4일마다, 매 5일마다, 매 6일마다 및/또는 매주 분할된 용량으로 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 투여 형태는 그를 필요로 하는 피험체에게 1개월당 2회 이상 동일하거나 또는 동일하지 않은 분할된 용량으로 투여될 수 있다.
- [0137] 사용된 투약 형태, 예컨대, 캡슐제, 정제, 미니 정제, 비드, 비들렛, 펠릿, 과립제, 과립화물, 또는 분제는 예를 들어, 장용 코팅제를 사용하여 코팅될 수 있다. 적합한 코팅제로는 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 폴리메틸아크릴산 공중합체, 또는 히드록실프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)를 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0138] **VII. 제조:**
- [0139] 본원에 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 유리 염기로서 또는 산 부가 염으로서 존재할 수 있고, 미국 특허 출원 공개 번호 2010/0286127(상기 특허는 그 전문이 본원에서 참조로 포함됨)에 기술되어 있거나, 또는 본 출원에 기술되어 있는 방법에 따라 수득될 수 있다. 본 발명의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 개별 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 비대칭 또는 입체 발생 중심을 함유하는 상업상 이용가능한 출발 물질로부터, 또는 라세미 혼합물의 제조에 이어 진행되는 당업계의 숙련가에게 널리 공지된 분할 방법에 의하여 합성적으로 제조될 수 있다.
- [0140] 일부 실시양태에서, 화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀의 제제에 대한 다양한 실시양태 중 하나 이상의 것은 용매 증발 방법에 의해 제조된다. 한 실시양태에서, 용매 증발 방법은 추후에 증발되는 휘발성 용매 중에 화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 담체를 가용화시키는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 휘발성 용매는 하나 이상의 부형제일 수 있다. 한 실시양태에서, 하나 이상의 부형제는 점착 방지제, 불활성 충전제, 계면활성제, 습윤제, pH 조절제 및 첨가제를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 한 실시양태에서, 부형제는 휘발성 용매 중에 용해될 수 있거나, 또는 현탁된 상태 또는 팽윤 상태일 수 있다.
- [0141] 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 고체 분산물의 제조는 휘발성 용매 중에 현탁된 하나 이상의 부형제를 건조시키는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 건조는 진공 건조, 저온에서의 휘발성 용매의 저속 증발, 회전 증발기의 사용, 분무 건조, 분무 과립화, 동결 건조, 또는 초임계 유체의 사용을 포함한다.
- [0142] 한 실시양태에서, 조성물의 현탁액 또는 용액의 작은 액적으로의 분무, 이어서, 제제로부터 용매의 빠른 제거를 포함하는 화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 조성물을 위한 제제의 분무 건조 제조가 사용된다. 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 제제의 제조는 용매 중 조성물의 용액 또는 현탁액이 화학적으로 및/또는 물리적으로 불활성인 적합한 충전제, 예컨대, 락토스 또는 만니톨 상에 분무되는 분무 과립화를 포함한다. 한 실시양태에서, 조성물의 용액 또는 현탁액의 분무 과립화는 2 방향 또는 3 방향 노즐을 통해 달성된다.
- [0143] 일반적으로, 화합물의 반수 최대 억제 농도(IC-50 값)는 생물학적 또는 생화학적 기능을 억제시키는 데 있어 화합물의 효능에 관한 척도이다. 그러므로, IC-50 값은 주어진 생물학적 과정을 절반만큼(50%) 억제시키는 데 얼마만큼의 특정 약물 또는 임의의 화학 물질이 요구되는지를 나타내는 정량적 척도로 간주될 수 있다. 그러나,

때때로, 50%의 성장 억제를 유발하는 농도에 대한 값을 나타내는 데 GI-50이 사용된다. GI-50 사용은 시점 0에서의 세포 계수에 대하여 보정이 이루어졌음을 나타낸다. GI-50 값을 계산하기 위한 공식의 일례는 GI-50을 시험 화합물의 농도로서 정의하며, 여기서, $100 \times (T - T_0)/(C - T_0) = 50$ 이고, 여기서, T는 시험 약물에의 48시간 동안의 노출 후 시험 웰의 광학 밀도이고(T), 예를 들어: T₀은 시점 0에서의 시험 웰의 광학 밀도이다.

[0144] 본 발명은 하기 비제한적인 실시예에서 예시된다.

[0145] VIII. 실시예:

[0146] 본 발명은 하기 비제한적인 실시예에서 예시된다.

[0147] 실시예 1: 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 시험관내 스크리닝.

[0148] 화합물 (1-1), 및 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS-M), 히프로멜로스 프탈레이트(HPMCP-HP55), 폴리비닐피롤리돈(PVP), PVP-비닐 아세테이트(PVP-VA), 및 유드라짓 L100-55를 비롯한 5종의 중합체 중 하나를 각각의 중합체에 대하여 25% 및 50%의 화합물 (1-1) 로딩, 둘 모두에서 사용하여 10종의 고체 분산물을 제조하였다. 분무 건조, 이어서, 저온 대류 오븐에서의 2차 건조를 사용하여 용매 증발 방법에 의해 고체 분산물을 제조하였다. 시간 경과에 따른 약물의 총량 및 용액 중에 존재하는 유리 약물의 양, 둘 모두를 측정하는 비싱크 용해 성능 시험을 통해 각 고체 분산물에 대한 성능을 평가하였다. 비싱크 용해가 가용성이 낮은 화합물에 대한 생체내 상황을 가장 잘 나타내기 때문에 이를 선택하였다. 본 시험은 생체내 조건을 모의하는 것으로, 시험 매질로의 분산물의 도입 후 대략 30 내지 40분째에 위 pH(0.1 N NaCl, pH 1.0)로부터 장 pH(FaSSSIF, pH 6.5)로의 분산물의 "위 전이"를 포함된다. [FaSSSIF는 3 mM 소듐 타우로콜레이트, 0.75 mM 레시틴, 0.174 g NaOH 펠릿, 1.977 g NaH₂PO₄·H₂O, 3.093 g NaCl, 및 500 mL가 되도록 하는 충분한 정제수로 구성된, 공복 상태를 모의한 장액이다]. 용해된 약물의 양은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 방법 및 애질런트(Agilent) 1100 시리즈 HPLC를 사용하여 정량하였다. 제제의 용해 프로파일(도 1a-1j)에서는 동일한 매질 중 제제화되지 않은 화합물과 비교하여 모든 분산물 후보에서 약물 용해도가 크게 증가한 것으로 나타났다. 장 pH에서 방출된 유래 약물의 수준이 더 높다는 관찰 결과에 기초하여 고체 분산물 중, PVP 중 25% 화합물 (1-1), HPMCAS-M 중 25% 화합물 (1-1), 및 HPMCAS-M 중 50% 화합물 (1-1) 분산물이 제제화되지 않은 화합물과 비교하였을 때 증진된 경구 흡수를 위해 가장 유망한 후보 물질이었다.

[0149] 실시예 2: 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 생체내 스크리닝.

[0150] 생체내 연구를 위해 3개의 가장 유망한, 화합물 (1-1)의 고체 분산물, 즉, PVP 중 25% 화합물 (1-1), HPMCAS-MG 중 25% 화합물 (1-1), 및 HPMCAS-M 중 50% 화합물 (1-1) 분산물을 대규모로 제조하였다. 각 제제를 실시예 1에 기술된 시험관내 용해 시험에서 평가하였다. 상기 분산물이 비정질이고, 균질성이라는 둘 모두를 확인하기 위하여, 각각의 분산물을 분말 X선 회절(PXRD) 및 변형된 시차 주사 열량 측정(mDSC: modulated differential scanning calorimetry)에 의하여 평가하였다. 추가로, 각 분산물에 대한 유리 전이 온도(Tg)에 대한 물의 효과를 이해하기 위하여, 우선 설정된 상대 습도(즉, 25%, 50% 및 75% RH)에서 18시간 이상 동안 평형화된 샘플에 대하여 mDSC를 수행하였다. [물은 고체 분산물에 대한 가소화제로서 작용할 수 있으며, 활성 화합물 또는 중합체에 기인하는 시스템의 흡수성은 이들 시스템에 의하여 흡수하는 물의 양에 영향을 줄 수 있다].

[0151] 비-싱크 용해 결과(도 2a-2c)는 실시예 1의 분산물에 대해 관찰된 것과 유사하였다. PXRD 결과(도 3)는 분산물 중 어느 것에서도 결정질 화합물에 대한 증거는 나타나지 않았고, mDSC 결과(도 4a-4c)는 각 분산물에 대한 단일 유리 전이 온도(Tg)를 나타내었으며, 이는 각 분산물이 균질성임을 나타내는 것이었다. x선 회절계는 브루커(Bruker) D-2 페이지(Phaser)였다. 각각에 대하여 Tg 및 상대 습도 사이의 역관계가 관찰되었다(도 5). 특히, 75% RH에서 평형화된 PVP 고체 분산물 중의 25% 화합물 (1-1)의 경우, 2개의 Tg가 존재하는 것으로 나타났는데, 이는 상 분리가 발생하였다는 것을 나타내며, 이러한 분산물은 또한 75% RH에서의 용융 이벤트를 나타내었는데, 이는 RH 평형화 동안 결정화가 발생하였다는 것을 제안하는 것이다(도 6). 이러한 관찰 결과는 PVP 중 25% 화합물 (1-1) 분산물이 HPMCAS-M 분산물보다 덜 안정할 수 있다는 것을 제안한다.

[0152] 3종의 분산물의 생체이용률을 평가하기 위하여, 비글 개 수컷 군(군당 3마리)에게 3 mg/kg 용량의 화합물 (1-1)의 고체 분산물을 경구 급식에 의한 투여에 의해 제공하거나, 또는 1 mg/kg 용량의, 물:에탄올:폴리에틸렌 글리콜(PEG) 400(60:20:20) 중에 용해된 화합물 (1-1)을 정맥내 볼루스로서 두부 정맥에 투여하였다. 혈액 샘플을 각 동물의 경정맥으로부터 정맥 투여 후 0(투약 전), 5, 15 및 30분째 및 1, 2, 4, 8, 12 및 24시간째에, 및 경구 급식 투여 후 0(투약 전), 15 및 30분째 및 1, 2, 4, 8, 12 및 24시간째에 수집하였다. 정량 하한을 0.5 ng/mL로 하여 적격의 LC-MS/MS 방법을 이용하여 각 샘플 중에 존재하는 화합물 (1-1)의 양을 검출하였다. 무한

대로의 말단 제거 단계의 외삽 없이 최종 측정 가능한 농도까지 선형 사다리꼴 법칙을 사용하여 혈장 농도-시간 곡선하 면적 (AUC)을 측정하였다. 제거 반감기($t_{1/2}$)는 로그 농도-시간 곡선의 말단 선형 부분의 최소 자승 회귀 분석에 의하여 계산하였다. 최대 혈장 농도($C_{\text{최대}}$) 및 $C_{\text{최대}}$ 까지의 시간($t_{\text{최대}}$)은 혈장 농도 데이터로부터 직접 유도되었다. 경구 생체이용률(F)은 경구 투여 후의 용량 정규화된 AUC를 정맥내 투여 후의 용량 정규화된 AUC로 나누어 계산하였고, 이를 비율(%)로 기록하였다. 하기 표 1에 요약된 결과는 PVP 중 25% 화합물 (1-1), HPMCAS-M 중 25% 화합물 (1-1) 및 HPMCAS-M 중 50% 화합물 (1-1) 고체 분산물의 평균 경구 생체이용률이 각각 58%, 49% 및 74%라고 제공하였다.

표 1

표 1: 개에게로의 경구(po) 및 정맥내(iv) 투여 후의 화합물 (1-1)의 약동학적 파라미터
(같은 개 3마리로부터 얻은 값의 평균이다)

화합물 (1-1) 제제	용량 & 경로	$C_{\text{최대}}$ (ng/L)	$t_{\text{최대}}$ (hr)	AUC (ng•min/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	F (%)
물:에탄올:PEG400(60:20:20) 중의 용액	1 mg/kg IV	769	0.083	53,312	1.5	----
25% 화합물 (1-1)/PVP 고체 분 산물로 이루어진 수성 현탁액	3 mg/kg PO	487	1.0	93,271	1.6	58
25% 화합물 (1-1)/HPMCAS-M 고 체 분산물로 이루어진 수성 현탁 액	3 mg/kg PO	228	0.5	78,595	2.0	49
50% 화합물 (1-1)/HPMCAS-M 고 체 분산물로 이루어진 수성 현탁 액	3 mg/kg PO	371	1.0	118,174	1.5	74

AUC: 혈장 농도-시간 곡선하 면적; $C_{\text{최대}}$: 최대 혈장 농도; F: 생체이용률; HPMCAS: 히프로멜로스 아세테이트 소듐; IV: 정맥내; PEG: 폴리에틸렌 글리콜; PO: per os, 경구; PVP: 폴리비닐피롤리돈;
 $t_{\text{최대}}$: $C_{\text{최대}}$ 의 시간; $t_{1/2}$: 혈장 제거 반감기

[0153]

[0154] 실시예 3: 화합물 (1-1)의 고체 분산물을 함유하는 캡슐제의 제조 및 임상적 사용

[0155] 10 mg 강도의 젤라틴 캡슐제를 혈액암 환자에서의 초기 임상 연구를 위하여 제조하였다. 실시예 1 및 2에 기술된 바와 같이, 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 시험관내 및 생체내 시험 결과에 기초하여, 캡슐제 개발을 위하여 HPMCAS-M 고체 분산물 중의 50% 화합물 (1-1)을 선택하였다. 캡슐제 개발은 크기 3 경질 젤라틴 캡슐제 내에서 190 mg의 충전 중량을 표적으로 하여 개시하였는데, 이러한 구성은 제약 조성을 유지하면서 더 큰 크기의 캡슐제를 충전시킴으로써 캡슐제 강도를 잠재적으로 증가시키도록 한다. 경험에 기초하여, 상이한 양의 봉해제를 사용하고, 습윤제를 사용하면서, 및 사용하지 않고, 4개의 캡슐제 제제를 디자인하였다. 4개의 제제는 모두 유사한 봉해 시험 및 용해 시험 결과를 보였는 바, 제조를 위하여 (습윤제 없이, 최소의 봉해제를 사용하는) 가장 간단한 제제를 선택하였다. 고체 분산물에 대한 분무 건조 공정 및 건조 후 시간; 블렌딩 파라미터; 대략 0.60 g/cc의 표적 벌크 밀도를 달성하기 위한 블렌드의 롤러 압착 및 분쇄; 및 캡슐제 충전 조건을 확인하기 위하여 제조 공정 개발 및 규모 확대 연구를 수행하였다.

[0156] 결정질 화합물 (1-1) 및 중합체 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS-M)를 아세톤 중에 용해시키고, 분무 건조시켜 50% 화합물 (1-1) 로딩을 함유하는 고체 분산물 중간체(SDI: solid dispersion intermediate) 과립제를 수득하였다. SDI는 PXRD 분석에 의하여 비정질인 것으로 나타났으며, mDSC 분석에 의하여 균질한(즉, 주위 조건하에서 단일 Tg) 것으로 나타났다. HPMCAS-M 고체 분산물(1,000 g), 및 미세결정질 셀룰로스-결합제(4,428 g), 크로스카멜로스 소듐 봉해제(636 g), 콜로이드성 이산화규소 분산제/윤활제(156 g), 스테아르산 마그네슘 분산제/윤활제(156 g) 및 락토스 일수화물 충전제(5,364 g)를 비롯한 부형제 중의 50% 화합물 (1-1)을 V 블렌더 내에서의 단계에서 블렌딩하였다. 이어서, 블렌드를 압착시키고, 과립화하여 대략 0.6 g/mL의 벌크 밀도를 수득하였다. 자동 충전기를 사용하여 블렌드를 크기 3 경질 젤라틴 캡슐제(표적 충전 중량: 190 mg)로 분배하고, 캡슐 연마기를 사용하여 마감 처리된 캡슐을 연마하였다.

[0157] HPMCAS 고체 분산물 중의 50% 화합물 (1-1)을 함유하는 10 mg 캡슐제의 경구 투약 후 약동학적 평가를 수행하고, 결과를 화합물 (1-1)의 유드라짓 고체 분산물을 함유하는 4×10 mg 캡슐제를 건강한 지원자에게 경구 투약한 후 수행된 약동학적 평가와 비교하였다.

[0158] 2종의 제약 조성물의 비교는 하기 표 2A 및 2B에 제시되어 있다. 유드라짓 제제는 이미 2009년 1월 8일자로 공개된 미국 특허 출원 2009/0012064 A1의 실시예 5에 기술되어 있다. 상기 출원은 화학식 (A)의 티에노트리아졸로디아제핀, 및 암모니오 메타크릴레이트 공중합체 타입 B(유드라짓 RS), 메타크릴산 공중합체 타입 C(유드라짓 L100-55), 탈크 및 마그네슘 알루미늄실리케이트를 비롯한 코팅 부형제를 물 및 에탄올의 혼합물 중에 용해 및/또는 분산시켜 유드라짓 고체 분산물 제제를 제조하였다는 점에 유의하였다. 이어서, 원심분리 유동층 과립화기를 사용하여 상기 비균질 혼합물을 미세결정질 셀룰로스 구체(논파레일(Nonpareil) 101, 프로인트(Freund))에 적용하여 크기 2 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 캡슐제로 분배된 과립제를 수득하였다.

[0159] 두 임상 연구 모두에서, 화합물 (1-1)의 혈중 농도는 입증된 LC-MS/MS 방법을 사용하여 측정하고, 캡슐제 투여 후 24시간에 걸쳐 다양한 시점에서 측정된 화합물 (1-1)의 혈장 농도에 기초하여 약동학적으로 분석을 수행하였다. 하기 표 3에 요약한 결과는 HPMCAS-M 고체 분산물 제제가 AUC(924*4/1140, 투여량의 차이에 대하여 조정)를 기준으로 하여 유드라짓 고체 분산물 제제보다 인간에서의 생체이용률이 3배 더 높았다는 것을 나타냈다. 추가로, 관찰된 T_{최대}에 기초하여, HPMCAS 제제는 유드라짓 제제보다 더 신속하게 흡수되었다(T_{최대} 1 h 대 4-6 h). HPMCAS-M 고체 분산물 제제를 사용한 전신 노출에서 현저히 개선되었다는 점은 예상하지 못했던 것이다.

표 2

표 2A: 임상적 사용을 위한 화합물 (1-1)의 고체 분산물 캡슐제

화합물 (1-1)의 50% HPMCAS 고체 분산물을 함유하는 제약 조성물:
10 mg 강도, 크기 3 경질 젤라틴 캡슐제

성분	기능	캡슐제 함량	
		mg	Wt %
화학식 (II)의 화합물	활성제	10.0*	5.56
히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS-M)	고체 분산물을 위한 담체	10.0	5.56
락토스 일수화물	충전제	85.0	47.22
미세결정질 셀룰로스	충전제-결합제	70.0	38.89
크로스카멜로스 소듐	붕해제	10.0	5.56
콜로이드성 이산화규소	분산제/윤활제	2.5	1.39
스테아르산 마그네슘	분산제/윤활제		
총 합계		190.0	100.0

[0160]

표 2B: 화합물 (1-1)의 유드라짓 L100-55 고체 분산물을 함유하는 제약 조성물:

10 mg 강도, 크기 2 경질 젤라틴 캡슐제

성분	기능	캡슐제 함량	
		mg	Wt %
화합물 (1-1)	활성제	10.0*	3.8
코어:			
미세결정질 셀룰로스 구체 (논파레일 101, 프로인트, 인크.)	비히클	100.0	38.5
화합물/충합제 층:			
암모니오 메타크릴레이트 공중합체, 타입 B (NF, PhEur) (유드라짓 RS, 예보닉)	코팅제	10.8	4.2
메타크릴산 공중합체, 타입 C (NF)/ 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체(1:1) 타입 A (PhEur) (유드라짓 L100-55, 예보닉)	코팅제	25.2	9.7
탈크	코팅제	88.2	33.9
마그네슘 알루미늄노메타실리케이트 (뉴슬린(Neuslin), 후지 케미칼(Fuji Chemical))	코팅제	20.0	7.7
트리에틸 시트레이트	가소화제	5.0	1.9
이산화규소	유동화제	0.8	0.3
		260.0	100.0

* 무수물로서의 것

[0161]

표 3

표 3: 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 인간에게로의 경구 투여 이후의 약동학적 파라미터

화합물 (1-1) 제제	# 환자	용량 및 경로	C _{최대} (ng/mL)	T _{최대} (hr)	AUC _{0-24h} (ng•h/mL)
유드라겟 고체 분산물 제제	7	40 mg PO	83	4 to 6	1140
50% HPMCAS-M 고체 분산물 제제	7	10 mg PO	286	1	925

AUC_{0-24h}: 24시간 동안에 걸친 OTX015 혈장 농도 대 시간 곡선하 면적
 C_{최대}: 혈장 중 최대 농도
 hr: 시간
 HPMCAS: 히프로멜로스 아세테이트 속시네이트
 mL: 밀리리터
 ng: 나노그램
 PO: *per os*, 경구
 T_{max}: C_{최대}의 시간

[0162]

[0163]

실시예 4. 래트에서의 경구 노출

[0164]

래트에서 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 3종의 제제의 경구 생체이용률을 측정하였다. 선택된 3종의 분산물은 PVP 중의 화합물 (1-1)의 25% 분산물, HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 25% 분산물 및 HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 50% 분산물이었다. 연구에 사용한 동물은 투르쿠 대학(University of Turku: 핀란드)의 중앙 동물 실험실(Central Animal Laboratory)로부터 입수한 특정 무병원체(SPF: Specific Pathogen Free) Hsd:스프라그 돌리 래트였다. 래트는 원래 네덜란드 할란으로부터 구입되었던 것이다. 래트는 10주령된 암컷이었고, 본 연구에서 12마리의 래트를 사용하였다. 동물을 폴리카보네이트 마크롤론(Makrolon) II 케이지(케이지당 동물 3마리씩)에 하우징시키고, 동물 실내 온도는 21±3℃였고, 동물 실내 상대 습도는 55±15%였고, 동물 실내 조명은 인공 조명으로, 12시간 명기 및 암기(암기는 18:00내지 06:00 사이)로 순환시켰다. 사시나무 침(타프베이 오위(Tapvei Oy: 에스토니아))을 베딩에 사용하였으며, 베딩은 주 1회 이상 교체해주었다. 동물에게 투약하기 전에 음식물과 물을 제공하였지만, 투약 후 처음 2시간 동안은 제거하였다.

[0165]

0.75 mg/mL 농도의 화합물 (1-1)을 수득하는 데 적절한 양을 사용하여 미리 계산된 양의 주사용 멸균수를 분산물을 보유하는 용기에 첨가하여 PVP 중의 화합물 (1-1)의 25% 분산물, HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 25% 분산물 및 HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 50% 분산물을 함유하는 경구 투약용 용액을 제조하였다. 각 투여 전 20초 동안 경구 투약용 용액을 와류 혼합하였다. 정맥내 투여를 위한 투약용 용액은 0.25 mg/mL의 화합물 (1-1)을 함유하였으며, 5 mg의 화합물 (1-1)을, 평균 분자량이 400 Da인 폴리에틸렌 글리콜(PEG400) 4 mL, 4 mL의 에탄올(96% 순도) 및 12 mL의 주사용 멸균수를 함유하는 혼합물 중에 용해시켜 제조하였다. PVP 중의 화합물 (1-1)의 25% 분산물을 함유하는 투약용 용액을 물 첨가 후 30분 이내에 사용하였다. HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 25% 분산물 및 HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 50% 분산물을 함유하는 투약용 용액을 물 첨가 후 60분 이내에 사용하였다. 정맥내 투여의 경우, 1 mg/kg 및 경구 투여의 경우, 3 mg/kg의 화합물 (1-1)의 용량 수준을 얻기 위하여 4 mL/kg의 투약 부피를 사용하였다. 투약 방식은 하기 표 4에 제시되어 있다.

표 4

표 4. 래트 경구 노출 연구를 위한 투약 방식

래트	체중	용량(mL)	시험 항목	경로
1	236.5	0.95	화합물 (1-1)	정맥내
2	221	0.88	화합물 (1-1)	정맥내
3	237.5	0.95	화합물 (1-1)	정맥내
4	255.5	1.02	PVP 중의 화합물 (1-1)의 25% 분산물	경구
5	224.2	0.90	PVP 중의 화합물 (1-1)의 25% 분산물	경구
6	219.2	0.88	PVP 중의 화합물 (1-1)의 25% 분산물	경구
7	251.6	1.01	HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 25% 분산물	경구
8	240.4	0.96	HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 25% 분산물	경구
9	238	0.95	HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 25% 분산물	경구
10	226.6	0.91	HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 50% 분산물	경구
11	228.4	0.91	HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 50% 분산물	경구
12	228.5	0.91	HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 50% 분산물	경구

[0166]

[0167]

투약 후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 및 24시간인 시점에 5 μ L의 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA) 용액을 함유하는 에펜도르프 시험관으로 대략 50 μ L의 혈액 샘플을 수집하였으며, 여기서, 각 샘플은 규정된 시점으로부터 5분 이내에 수집되었다. 각 샘플로부터, 20 μ L의 혈장을 수득하고, 분석을 위하여 드라이 아이스 온도에서 보관하였다. 화합물 (1-1)의 농도에 대한 각각의 샘플의 분석은 입증된 액체 크로마토그래피 탠덤 질량 분석법(LC-MS/MS) 방법을 사용하여 수행하였으며, 여기서, 정량 하한은 0.5 ng/mL였다.

[0168]

약동학적 파라미터는 피닉스 WinNonlin(Phoenix WinNonlin) 소프트웨어 패키지(버전 6.2.1, 파사이트 코포레이션(Pharsight Corp.: 미국 캘리포니아주))를 이용하여 표준 비구획 방법으로 계산하였다. 제거 단계 반감기($t_{1/2}$)는 로그 농도-시간 곡선의 말단 선형 부분의 최소 자승 회귀 분석에 의해 계산하였다. 혈장 농도-시간 곡선하 면적(AUC)은 최종 측정가능한 농도까지 선형 사다리꼴 법칙을 사용하고, 그후 말단 제거 단계의 무한대로의 외삽에 의하여 측정하였다. 화합물이 구획 또는 계내에 잔존하는 시간의 평균량을 나타내는 평균 체류 시간(MRT: mean residence time)은 약물 농도 프로파일을 무한대로 외삽하여 계산하였다. 최대 혈장 농도($C_{\text{최대}}$) 및 $C_{\text{최대}}$ 까지의 시간($t_{\text{최대}}$)은 혈장 농도 데이터로부터 직접 도출하였다. 시험적 경구 생체이용률(F)은 경구 투여 후 용량으로 정규화된 AUC를 정맥내 투여 후 용량으로 정규화된 AUC로 나누어 계산하였으며, 즉, $F = (\text{AUC}(\text{경구}) / \text{용량}(\text{경구})) / (\text{AUC}(\text{정맥내}) / \text{용량}(\text{정맥내}))$ 였고, 이는 비율(%)로 보고하였다.

[0169]

약동학적 파라미터는 하기 표 5에 제시되어 있으며, 혈장 농도 대 시간 플롯은 도 7 및 8에 제시되어 있다.

표 5

표 5. 경구 및 정맥내 투여 이후의 화합물 (1-1)의 약동학적 파라미터. 값은 3마리의 동물로부터의 평균이다.

화합물	파라미터	1 mg/kg 정맥내	3 mg/kg 경구	F (%)
화합물 (1-1) 물:에탄올:PEG 400 (60:20:20)	AUC (min*ng/ml) C _{최대} (ng/ml) T _{최대} (hr) t _{1/2} (hr) 8.5 Cl/F (ml/min/kg) MRT (hr)	74698 730 0.25 8.5 13.4 7.4		
PVP 중의 화합물 (1-1)의 25% 분산물	AUC (min*ng/ml) C _{최대} (ng/ml) T _{최대} (hr) t _{1/2} (hr) 8.5 Cl/F (ml/min/kg) MRT (hr)		39920 77.9 1 13.8 75.2 18.0	18
HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 25% 분산물	AUC (min*ng/ml) C _{최대} (ng/ml) T _{최대} (hr) t _{1/2} (hr) 8.5 Cl/F (ml/min/kg) MRT (hr)		35306 48.3 0.5 11.0 85.0 17.1	16
HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 50% 분산물	AUC (min*ng/ml) C _{최대} (ng/ml) T _{최대} (hr) t _{1/2} (hr) 8.5 Cl/F (ml/min/kg) MRT (hr)		40238 67.0 2 9.5 74.6 12.8	18

[0170]

[0171]

실시예 5. 분무 건조된 분산물의 제조.

[0172]

5종의 선택된 중합체: HPMCAS-MG(신 에츠 케미칼 컴파니, 리미티드(Shin Etsu Chemical Co., Ltd.)), HPMCP-HP55(신 에츠 케미칼 컴파니, 리미티드), PVP(ISP, 애쉬랜드, 인크.(Ashland, Inc.)의 분사), PVP-VA(바스프 코포레이션(BASF Corp.)), 및 유드라짓 L100-55((에보닉 인더스트리즈 아게(Evonik Industries AG))를 사용하여 화합물 (1-1)의 분무 건조된 분산물을 제조하였다. 각 중합체를 이용하여 25중량% 및 50중량%로 모두 분무 건조된 용액을 제조하였다. 모든 용액은 아세톤 중에서 제조하였고, 단, 예외적으로, PVP 용액의 경우, 이는 에톤을 중에서 제조하였다. 각 용액에 대해, 1.0 g의 고체(중합체 및 화합물 (1-1))를 10 g의 용매 중에서 제조하였다. 1.5 mm 노즐이 장착된 부치(Buechi) B-290, PE-024 분무 건조기 및 부치 B-295, P-002 응축기를 사용하여 용액을 분무 건조시켰다. 분무 건조기 노즐 압력은 80 psi로 설정하였고, 표적 출구 온도는 40℃로 설정하였고, 냉각기 온도는 -20℃로 설정하였고, 펌프 속도는 100%로 설정하였고, 흡인기 설정은 100%였다. 분무 건조 후, 고체 분산물을 수집하고, 저온 대류 오븐에서 밤새도록 건조시켜 잔류 용매를 제거하였다.

[0173]

실시예 6: 습도 및 온도와의 안정성.

표 6

시험	절차	허용 기준	T=0 (초기)	T-1개월 (40°C/75%RH에서 보관)	T-2개월 (40°C/75%RH에서 보관)	T=3개월 (40°C/75%RH에서 보관)
외관	AM-0002	백색 내지 회백색 분말	시험일/Ref: 2012년8월6일 /02-41-2 백색 분말	시험일/Ref: 2012년9월24일/02-41-59 백색 분말	시험일/Ref: 2012년10월24일/02-37-106 백색 분말	시험일/Ref: 2012년12월17일/02-37-119 백색 분말
효능 (HPLC)	AM-0028	45.0 ± 55.0 wt%	시험일/Ref: 2012년7월25일/02-37-21 50.0	시험일/Ref: 2012년9월25일/02-41-64 49.4	시험일/Ref: 2012년10월24일/02-37-105 49.8	시험일/Ref: 2012년11월29일/02-34-107 49.2
개개의 관련 물질 (HPLC)	AM-0029	결과 보고	시험일/Ref: 2012년7월25일/02-34-49 RRT % 면적 보고 가능한 관련 물질 없음	시험일/Ref: 2012년9월26일/02-41-64 RRT % 면적 보고 가능한 관련 물질 없음	시험일/Ref: 2012년10월24일/02-37-105 RRT % 면적 0.88 0.06 0.06	시험일/Ref: 2012년11월29일/02-34-107 RRT % 면적 0.88 0.07 0.09
전체 관련 물질 (HPLC)	AM-0029	결과 보고	시험일/Ref: 2012년7월25일/02-34-49 보고 가능한 관련 물질 없음	시험일/Ref: 2012년9월26일/02-41-64 보고 가능한 관련 물질 없음	시험일/Ref: 2012년10월24일/02-37-105 RRT % 면적 0.12% 0.12% 0.12%	시험일/Ref: 2012년11월29일/02-34-107 RRT % 면적 0.16% 0.16% 0.16%
물 함량 (KF)	AM-0030 USP <921>	결과 보고 (wt%)	시험일/Ref: 2012년8월2일/02-41-1 1.52	시험일/Ref: 2012년9월27일/02-37-99 2.53	시험일/Ref: 2012년10월25일/02-37-110 2.70	시험일/Ref: 2012년11월29일/02-37-116 3.43
X선 분말 회절 (XRPD)	USP <941>	비정질 형태와 일치함	시험일/Ref: 2012년7월24일/02-24-131 비정질 형태와 일치함 도 9 참조	시험일/Ref: 2012년10월1일/02-41-73 비정질 형태와 일치함 도 10 참조	시험일/Ref: 2012년10월24일/02-37-107 비정질 형태와 일치함 도 11 참조	시험일/Ref: 2012년12월17일/02-37-120 비정질 형태와 일치함 도 12 참조
변형된 시차 주사 열량측정 (mDSC)	USP <891> (n = 2 반복)	개개의 및 평균 유리 전이 온도 (T _g , °C) 보고	시험일/Ref: 2012년7월24일/02-24-130 반복 1 = 134.30°C, 반복 2 = 134.23°C, 반복 3 = 135.28°C, 평균 = 134.60°C	시험일/Ref: 2012년9월26일/02-37-98 반복 1 = 134.65°C, 반복 2 = 134.43°C, 평균 = 134.54°C	시험일/Ref: 2012년10월24일/02-37-108 반복 1 = 135.35°C, 반복 2 = 134.93°C, 평균 = 135.14°C	시험일/Ref: 2012년12월17일/02-37-121 반복 1 = 134.36°C, 반복 2 = 137.16°C, 평균 = 135.76°C

[0174]

[0175]

승온에서 수분에 노출시험으로써 HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 분무 건조된 분산물을 안정성에 대하여 평가하였다. 상대 습도에 대한 함수로서 유리 전이 온도(T_g)를 1, 2 및 3개월 동안 75% 상대 습도, 40°C에서 측정하였다. 벌크 제품 패키징을 모의하기 위해 분무 건조된 분산물을 HDPE 병 안 LDPE 백에 보관하였다. 데이터는 표 6에 요약되어 있다. 시점 0에서, T_g는 134°C였고, 1개월째 T_g는 134°C였고, 2개월째 T_g는 135°C였고, 3개월째 T_g는 134°C였고, 각 측정에 대하여 오직 단 하나의 단일 변곡점만이 관찰되었다. 각 샘플에 대하여 X선 회절 패턴 또한 획득하였다. 도 9는 안정성 시험의 시점 0에서 HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 분말 X선 회절 프로파일을 도시한 것이다. 도 10, 11 및 12는 40°C 및 75% 상대 습도에서의 노출 후의, 각각 1개월, 2개월 및 3개월 후 HPMCAS-MG 중의 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 분말 X선 회절 프로파일을 도시한 것이다. 패턴은 화합물 (1-1)과 관련된 어떤 회절선도 나타내지 않았다.

[0176] 실시예 7. NSCLC 세포주의 시험관내 처리

[0177] 5개의 확립된 NSCLC 세포주(즉, H2228, H3122, A549, HOP62 및 HOP92)를, 용량을 증가시켜 가면서 화합물 (1-1)(온코에티스 SA(OncoEthix SA: 스위스))에 노출시켰다. 세포 생존가능성에 미치는 효과를 72 h 노출 후 MTT 검정법에 의해 측정하였다. 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 5.0 소프트웨어에 의해 성장 억제(GI: growth inhibition) 50% 값을 측정하였다. 그리고, 시판용 항체를 사용하여 웨스턴 블롯에 의해 단백질 수준을 분석하였다. 퀴아젠 RNA이지(Qiagen RNAEasy) 키트를 이용하여 RNA를 추출하고, RT-PCR 키트용 슈퍼스크립트 퍼스트-스트랜드 신테시스 시스템(Superscript First-Strand Synthesis System)을 사용하여 제조사의 설명서에 따라 역전사시켰다. 스텝원플러스 리얼-타임 PCR 시스템(StepOnePlus Real-Time PCR System) 상에서 패스트 SYBR 그린 마스터 믹스(Fast SYBR Green Master Mix)를 이용하여 RT-PCR을 수행하였다.

[0178] 화합물 (1-1)은 72 h 노출 후, 두 EML4-ALK-양성 NSCLC 세포 모두에서 항증식성 효과를 보였으며, 여기서, GI50 값은 H2228 및 H3122 세포에서 각각 629 및 627 nM이었다. 흥미롭게도, 화합물 (1-1)은 EML4-ALK-음성 (A49) 세포주에서 활성을 띠었고, 여기서, GI50 값은 432 nM이었다. BRD4/3/2, c-MYC, BCL-2, p21 및 사이클린D1의 발현은 모든 세포주에서 단백질 및 mRNA 수준으로 특징화되었다. 화합물 (1-1) 감수성 세포주 및 저항성 세포주, 둘 모두, 상기 언급된 단백질에 대하여 유사한 기저 발현 수준을 보였다. H3122 및 H2228 세포에서 각각 EML4-ALK 변이체 1 및 3이 확인되었다. 항증식성 활성의 세포 신호전달 경로 평가 결과, 화합물 (1-1)이 24 h 내지 최대 72 h의 노출 후 STAT3의 일시적인 상향 조절을 유도한 후, 이어서, 하향 조절을 유도한 것으로 나타났다. 여기서, 상기 경로는 크리조티닙 저항성 세포주에서 빈번하게 상향 조절되는 ALK의 중요한 하류 이펙터이다. 흥미롭게도, C-MYC 단백질 및 mRNA 수준에 있어서는 화합물 (1-1)에 의해 변경되지 않은 것으로 보였다. EML4-ALK-양성 H3122 세포는 화합물 (1-1) 처리 후, N-MYC mRNA 수준의 하향 조절을 나타냈다.

[0179] 본 결과는, 하류 신호전달 경로의 억제와 함께 항증식성 효과가 명백하게 관찰되는 바, 게놈 ALK가 변경된 NSCLC 세포주가 화합물 (1-1)에 의한 BET-BRD 억제에 대하여 감수성이라는 것을 나타내며, 이는 ALK 양성 NSCLC 환자에서의 항암제로서의 그의 임상적 개발을 제안한다.

[0180] 실시예 8.

[0181] 물질 및 방법. KRAS, LKB1, TP53 및 ALK에 대하여 상이한 온코진 돌연변이를 보여주는 5개의 확립된 NSCLC 세포주, HOP62, HOP92, A549, H2228, 및 H3122(도 19)를, 용량을 증가시켜 가면서 화합물 (1-1)(온코에티스 SA(OncoEthix SA: 스위스))에 72 h 동안 노출시키고, 세포 증식을 MTT 검정법에 의해 평가하였다. 결과는 3중으로 수행된 3회 이상의 독립 실험의 평균 \pm 95% CI이다. 시판용 항체를 사용하여 웨스턴 블롯에 의해 단백질 수준을 분석하였다. 세포 주기 분석을 위해, 세포를 PI로 염색하고, 처리 24 h 후에 FACScan 유세포 분석기를 사용하여 분석하였다. 스텝원플러스 리얼-타임 PCR 시스템 상에서 패스트 SYBR 그린 마스터 믹스를 이용하여 RT-PCR을 수행하였다. 결과는 2회 이상의 독립 실험의 평균 \pm SD이고, 여기서, Anova에 이어서, 던넛트 다중 비교 검정(Dunnett's Multiple Comparison Test)을 이용하였을 때, 대조군 세포(0.1% DMSO)에 대해 $p < 0.05$. 화합물 (1-1) 용량을 증가시켜 가면서 화합물 (1-1) 단독으로, 또는 에베로리무스 또는 크리조티닙과 함께 조합하여 그에 48 h 동안 노출된 세포주에서 공동 화합물 (1-1) 조합 연구를 수행하고, 쉰 & 텔러레이(Chou & Talalay) 방법을 이용하여 평가하였다. CalcuSyn 소프트웨어를 사용하여 중간값 효과 플롯 분석에 의해 조합 지수(CI: Combination Index)를 측정하였다. CI<1인 것은 상승 작용을 나타내고, CI=1인 것은 상가 작용을 나타내며, CI>1인 것은 길항제 효과를 나타낸다. 결과는 3중으로 수행된 3개의 독립 실험의 중간값 및 범위를 나타낸다.

[0182] 생체내 연구: 5.10^6 H3122 세포를 흉선이 없는 수컷 NMRI 누드 마우스의 옆구리에 주사하고, 종양 부피가 100 mm³에 도달하였을 때, 마우스를 3개의 군 (1군당 마우스 8마리): 비히클(PBS, 1일 1회, 경구로 연속), 화합물 (1-1)(50 mg/kg/1일 2회, 급식, 연속), 또는 크리조티닙(25 mg/kg/1일 1회, 급식, 연속)인 것으로 무작위화하였다.

[0183] 결과. 화합물 (1-1)은 5개의 NSCLC 세포주 중 4개에서 세포 증식 억제 효과를 보였는데, 그 중 둘은 융합 단백질 EML4-ALK+를 보여주는 것이었다. A549 세포에서, KRAS 및 LKB1 유전자에 돌연변이가 동시 발생하는 것은 화합물 (1-1) 효과를 무효화시킨다. 본 발명자들의 세포주 패널에서, 화합물 (1-1)에의 72 h 노출 후 GI50 값은 0.1-0.7 μ M 범위였고, 이는 화합물 (1-1)이 NSCLC 세포에서 광범위한 활성을 띤다는 것을 보여주는 것이다(도 13). 또한, 화합물 (1-1) 처리 결과, S 기의 세포 비율은 감소되었다 (도 14). NSCLC 세포주에서, 단백질 및 mRNA 수준에서의 BRD2/3/4, C-MYC, N-MYC, BCL-2 또는 P21 및 사이클린D1의 발현의 특징 규명 결과, 상기 단백질의 기저 수준과 화합물 (1-1) 감수성 사이에는 어떤 상관 관계도 나타나지 않았다(도 15a 및 15b). 즉, NSCLC

세포에서 화합물 (1-1) 감수성은 BRD, C-MYC, N-MYC, BCL2 또는 P21의 기저 수준과는 상관 관계가 없다. 화합물 (1-1) 감수성 세포주에서, 본 발명자들은 4시간 후, HOP92 세포에서는 C-MYC mRNA 및 단백질 수준의 신속한 하향 조절, 및 HOP62 및 H3122 세포에서는 N-MYC mRNA 수준의 신속한 하향 조절을 관찰하였으며, 이는 24시간 후에도 유지되었다(도 16a-16c). ALK+억제제 크리조티닙과 조합된 화합물 (1-1)은 H2228 세포에서 48 h 동안의 동시 노출 후에 상가 효과(CI=0.9)를 보였고, 에베로리무스와 조합된 경우에는 HOP62, HOP92, A549 및 H2228 세포주에서 상가/상승 작용 효과를 보였다(도 17). H3122 종양을 보유하는 마우스에서, 화합물 (1-1)은 EML4-ALK 억제제 억제제인 크리조티닙과 유사한 정도로 종양 성장을 억제시켰다(도 18). 본 발명자들의 데이터는 EML4-ALK 융합 유전자 또는 KRAS 돌연변이를 보유하는 것을 비롯한, SNCLC 세포주가 시험관내 및 생체내 화합물 (1-1) BET 억제에 대해 감수성이라는 것을 나타낸다.

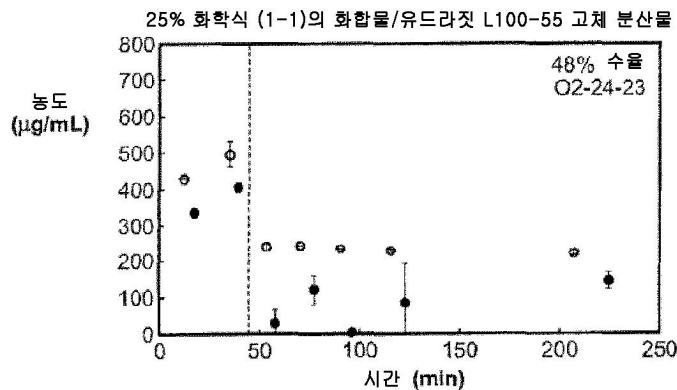
[0184] 당업자는 본 발명의 광의의 개념으로부터 벗어남이 없이 상기 제시되고, 기술된 예시적인 실시양태를 변경시킬 수 있다는 것을 이해할 것이다. 그러므로, 본 발명은 제시되고, 기술된 예시적인 실시양태로 한정되지 않지만, 청구범위에 의하여 정의된 바와 같은 본 발명의 정신 및 범주 내에 변형을 포함시키고자 하는 것을 이해한다. 예를 들어, 예시적인 실시양태의 구체적인 특징은 청구된 발명의 일부가 될 수 있거나, 또는 일부가 될 수 없으며, 개시된 실시양태의 특징은 조합될 수 있다. 본원에서 구체적으로 명시하지 않는 한, "하나"("a," "an") 및 "그"라는 용어는 하나의 요소로 한정되지 않으며, 그 대신 "1개 이상의" 것을 의미하는 것을 해석되어야 한다.

[0185] 본 발명의 도면 및 기술내용 중 적어도 일부는 명확성을 위하여 당업계의 숙련가가 또한 본 발명의 일부를 포함할 수 있는 다른 요소를 제외하면서, 본 발명의 명확한 이해를 위하여 관련되어 있는 요소에 집중하기 위하여 단순화된 것으로 이해하여야 한다. 그러나, 상기 요소는 당업계에 널리 공지되어 있으며, 이들이 본 발명의 더 나은 이해를 반드시 돕는 것은 아니기 때문에, 상기 요소의 기술은 본원에서 제공하지 않는다.

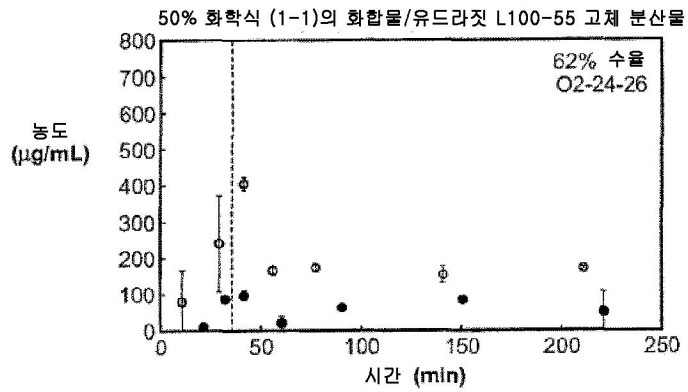
[0186] 추가로, 방법이 본원에 기술된 단계의 특정한 순서에 의존하는 정도로, 단계의 특정한 순서를 청구범위를 한정하는 것으로 해석하지 않아야 한다. 본 발명의 방법에 관한 청구항은 기재된 순서로 그의 단계 수행을 한정하지 않아야 하며, 당업자는 상기 단계가 변경될 수 있으며, 여전히 본 발명의 정신 및 범주에 속한다는 것을 쉽게 이해할 수 있다.

도면

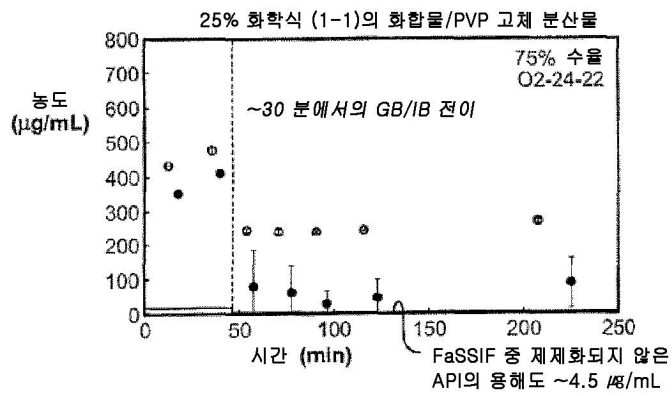
도면1a



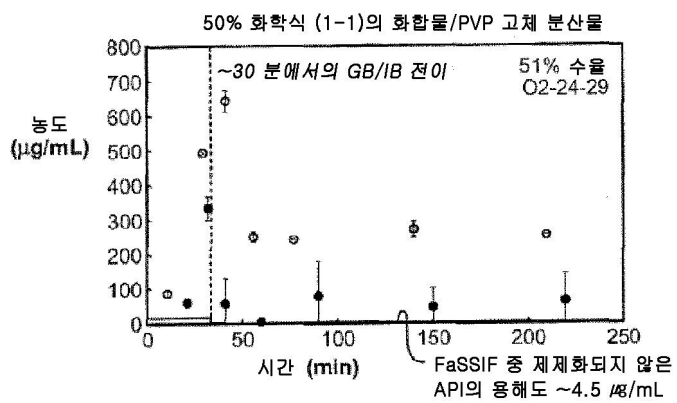
도면1b



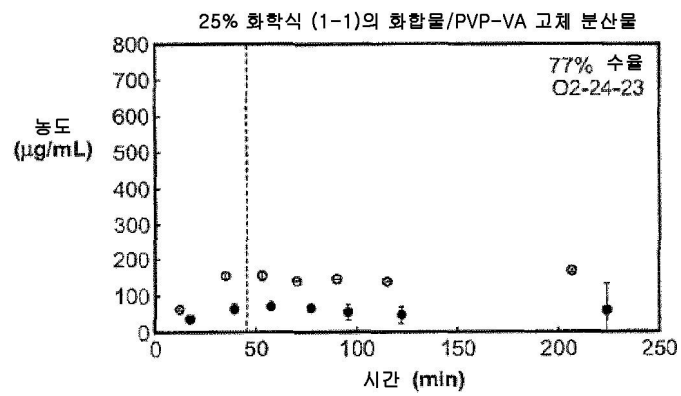
도면1c



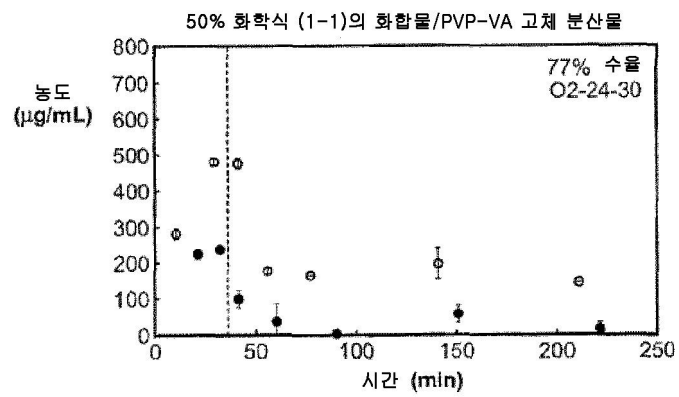
도면1d



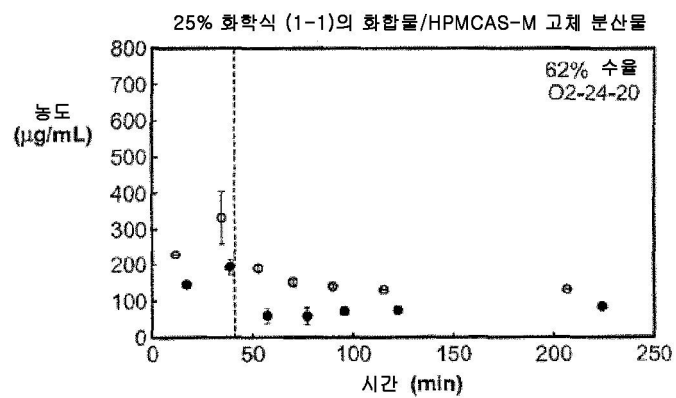
도면1e



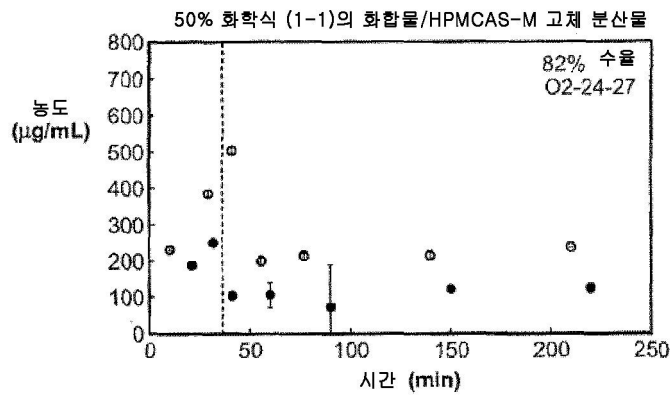
도면1f



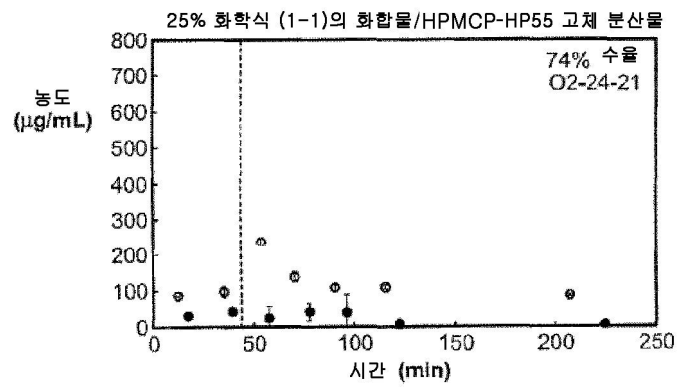
도면1g



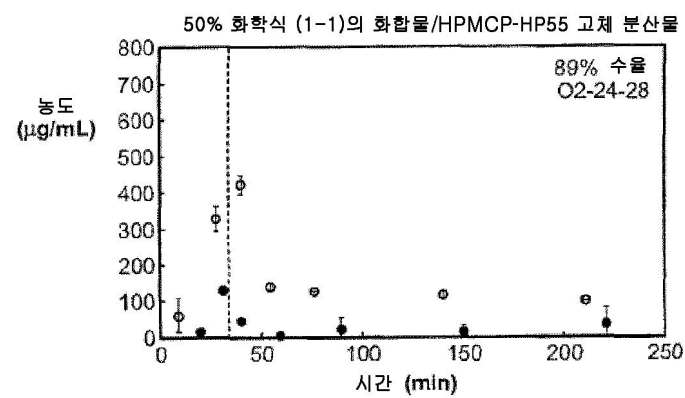
도면1h



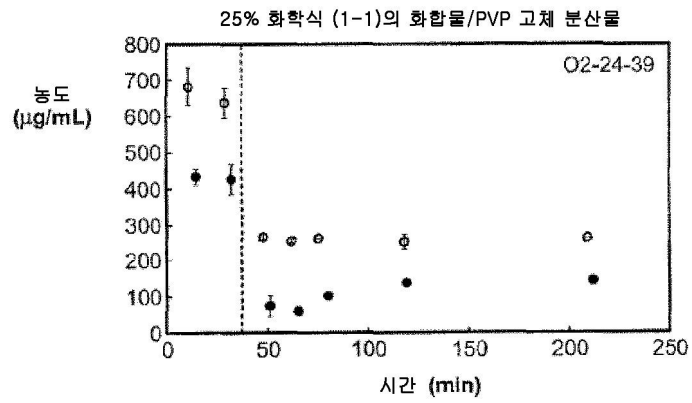
도면1i



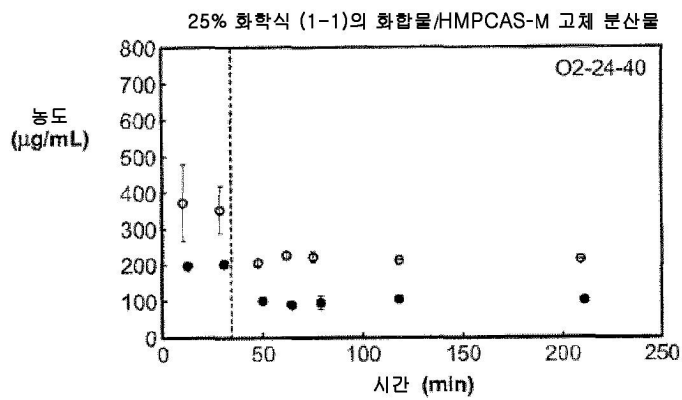
도면1j



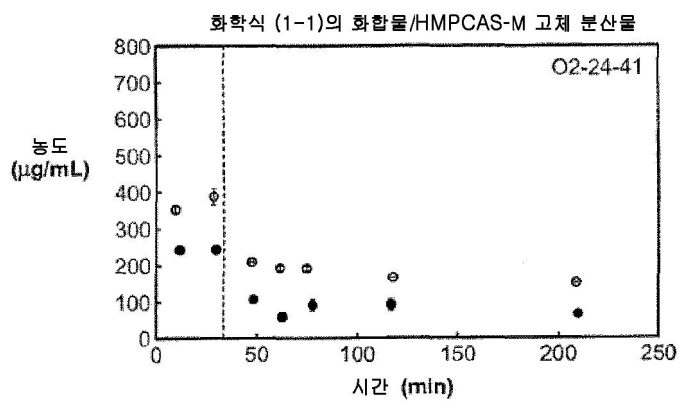
도면2a



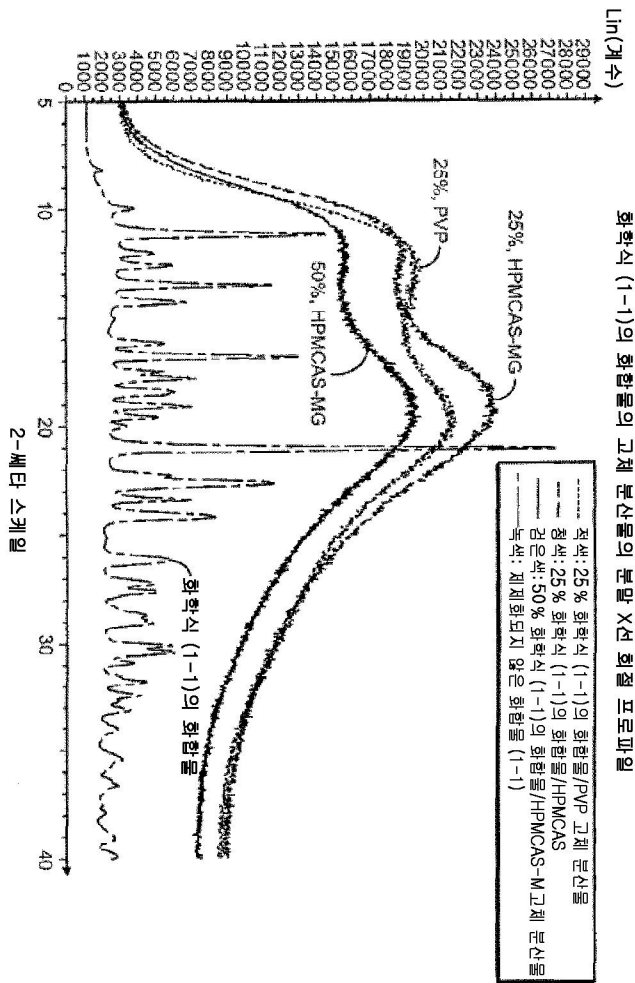
도면2b



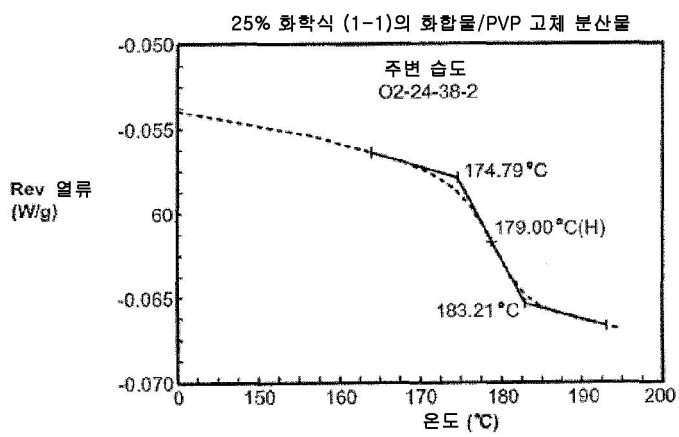
도면2c



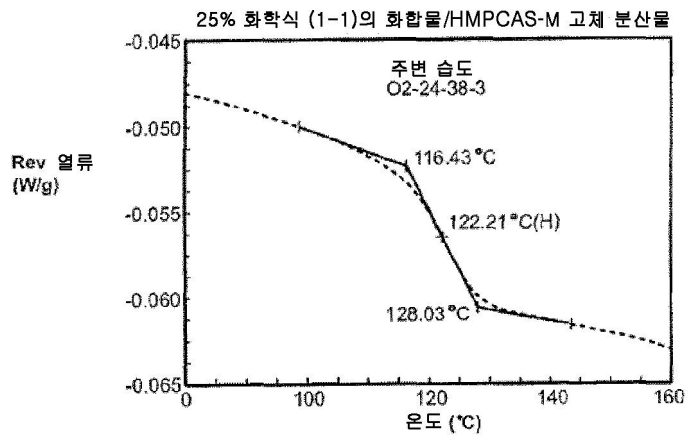
도면3



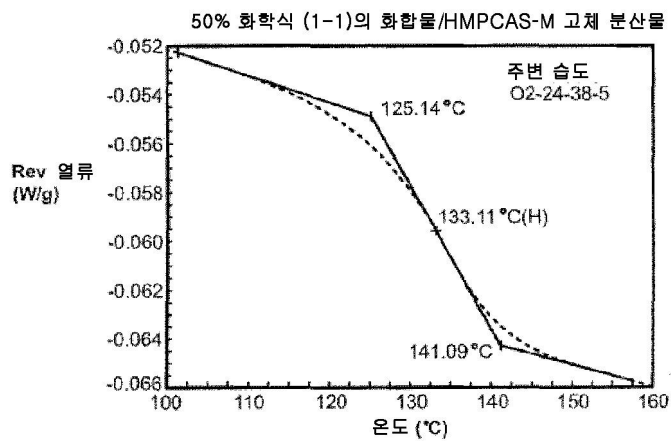
도면4a



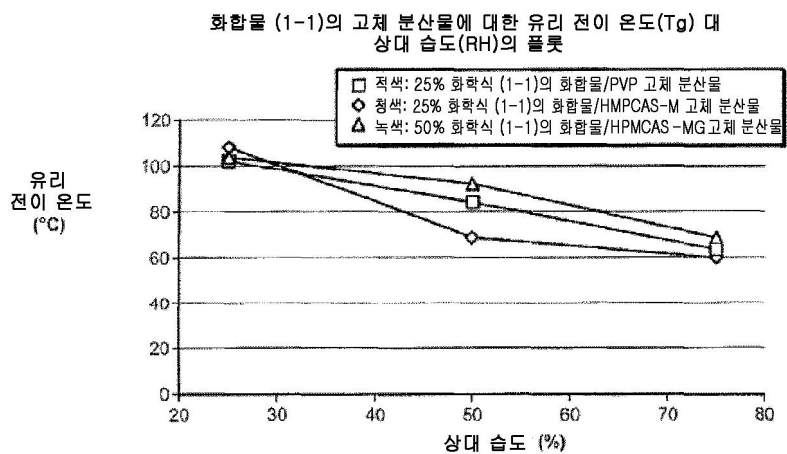
도면4b



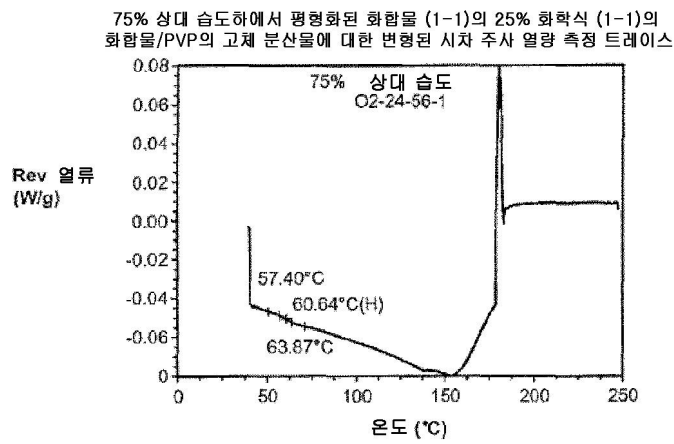
도면4c



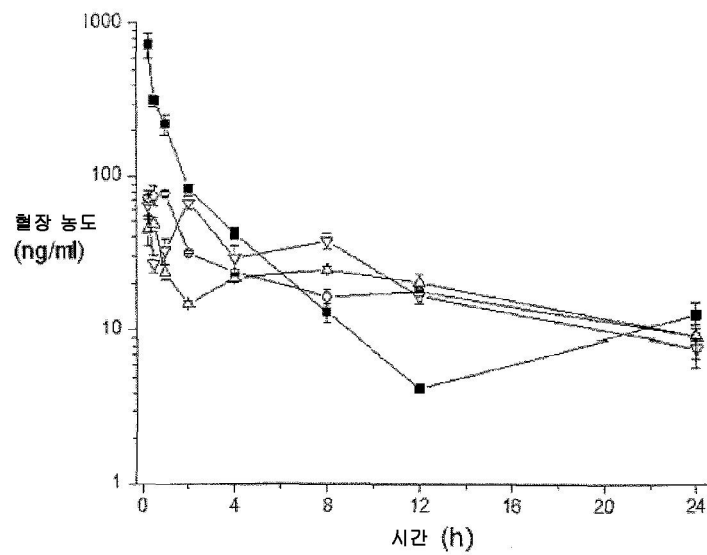
도면5



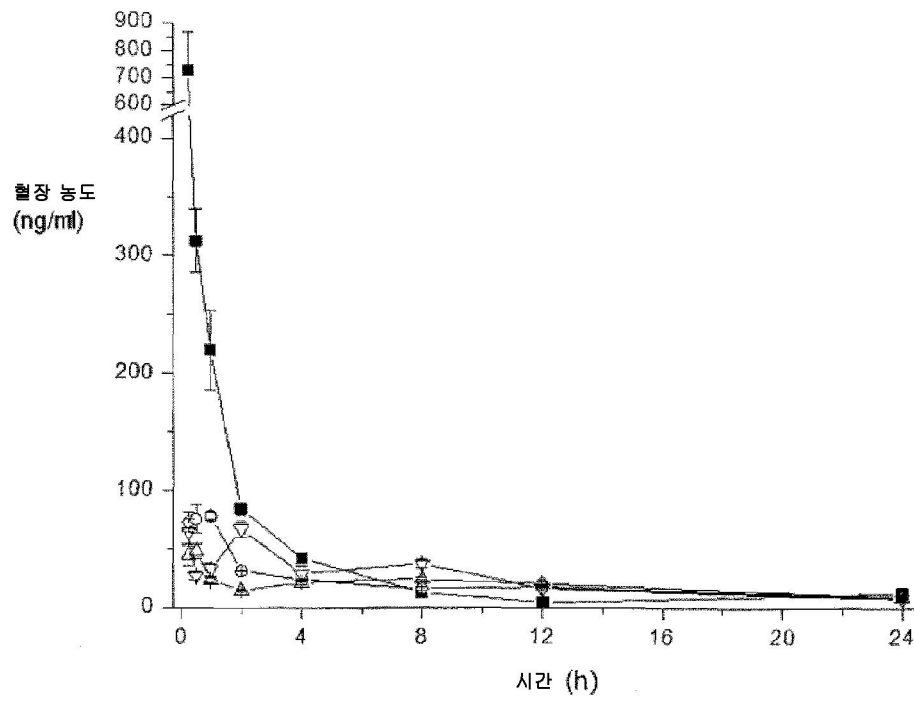
도면6



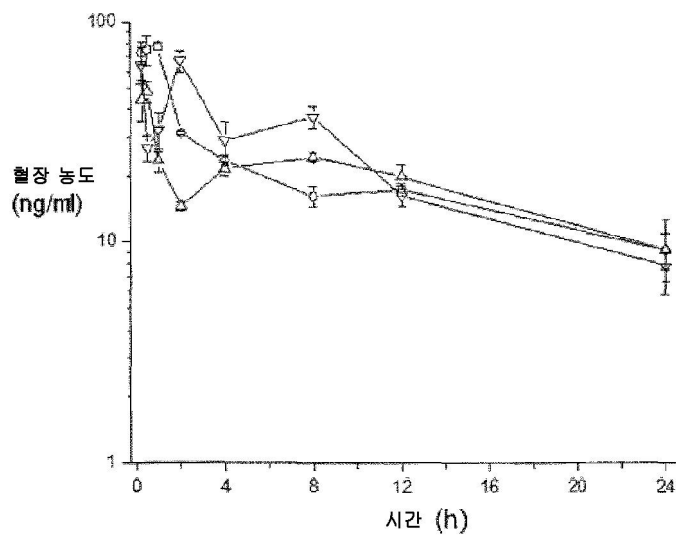
도면7a



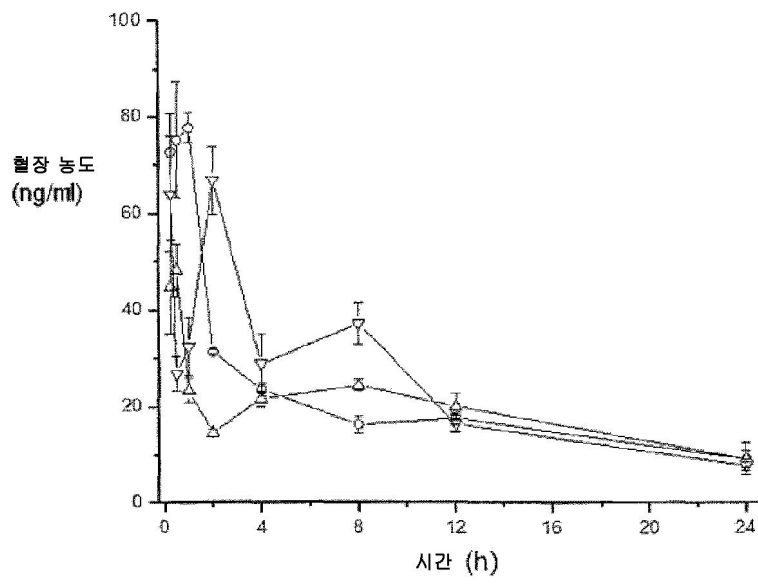
도면7b



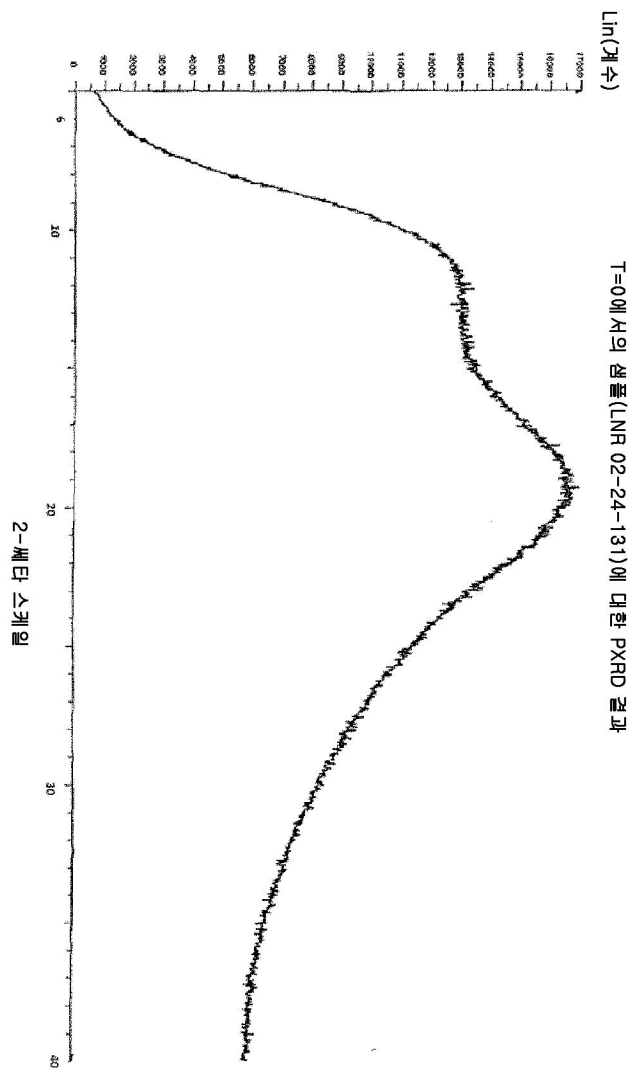
도면8a



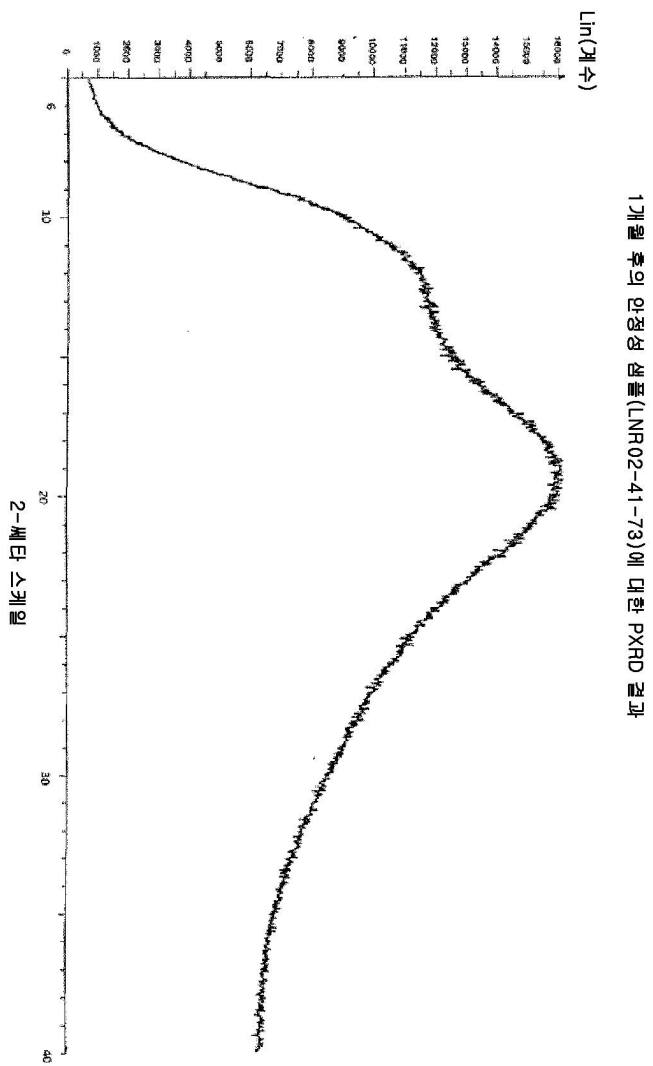
도면8b



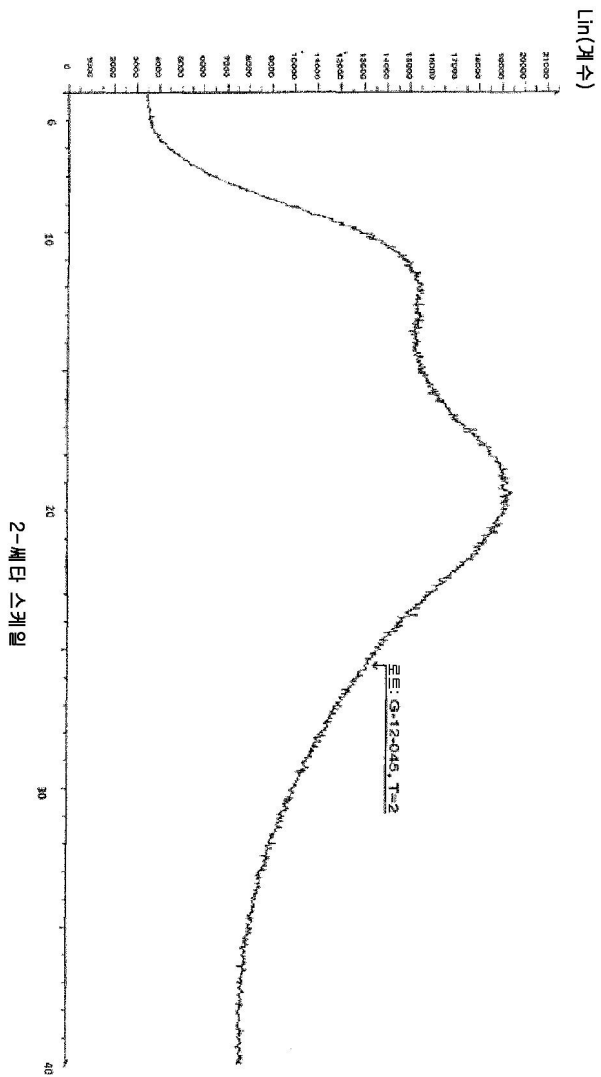
도면9



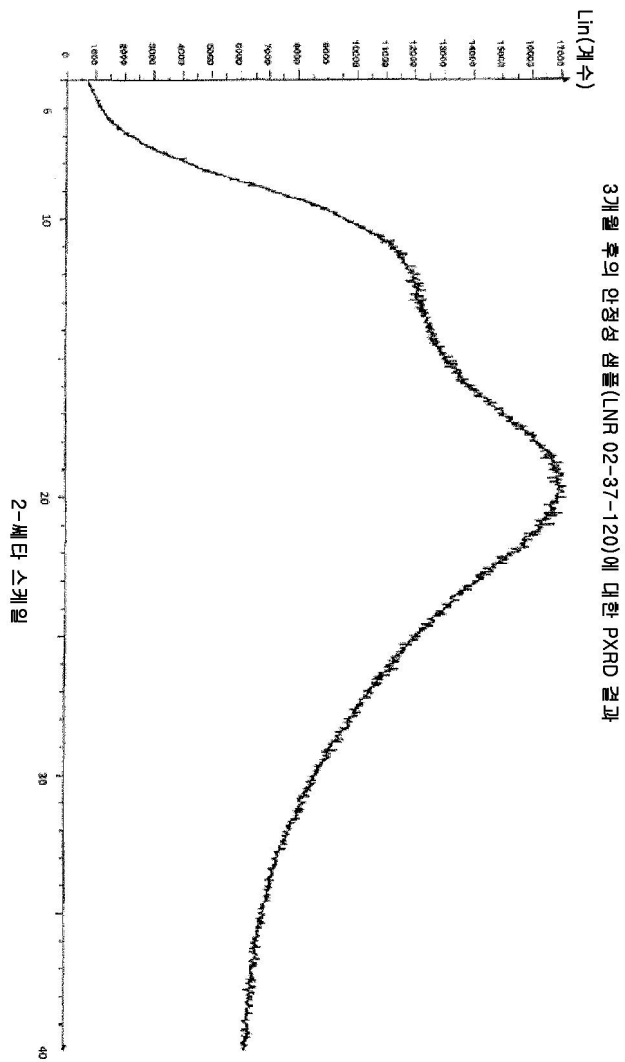
도면10



도면11



도면12

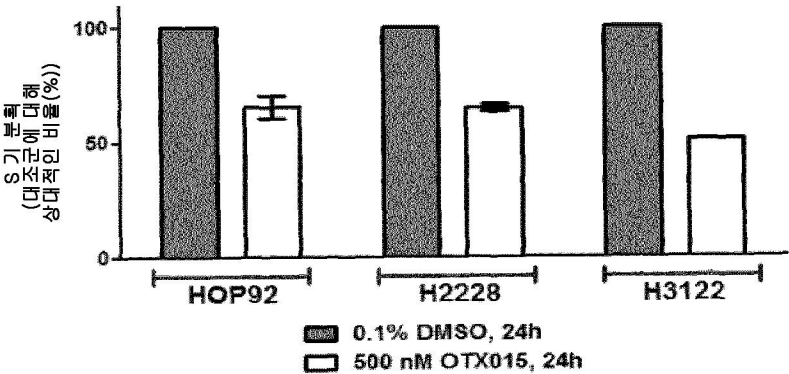


도면13

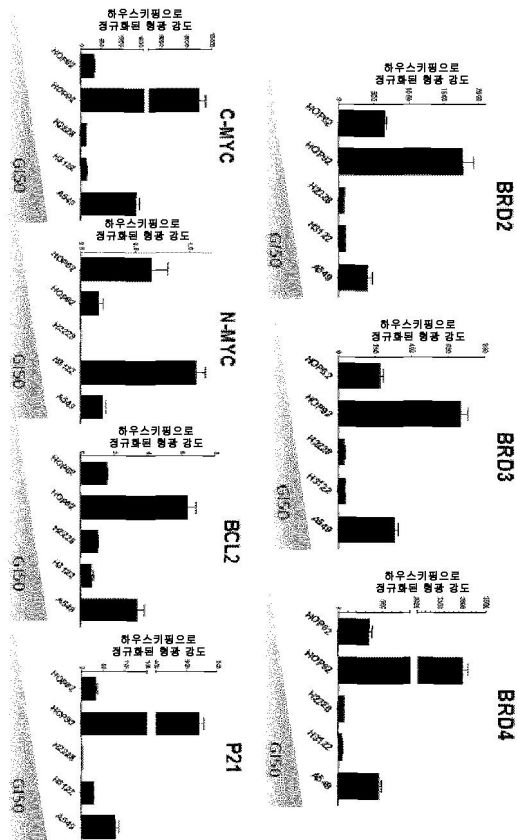
세포주	OTX015		NSCIC 세포주 중의 주요 단백질의 돌연변이 상태에 관한 특징 규명				
	GI ₅₀ [μM] (95%CI) 72h	E 최대 (6 μM에서)	EML4-ALK 융합 단백질	KRAS 엑손 2	NRAS (C)	TP53 (C)	MYC 상태(*)
HOP62	0.11 (0.08-0.17)	54	음성	이형접합성 돌연변이 G349S	WT	이형접합성 돌연변이 G81S-TA>S	No MYC 증폭
HOP92	0.10 (0.06-0.16)	58	음성	WT	WT	이형접합성 돌연변이 C128G>T	MYC 증폭
H2228	0.63 (0.42-0.95)	35	양성 변이체 3	WT	WT	이형접합성 돌연변이 99TOS>T	NE
H3122	0.70 (0.52-0.93)	41	양성 변이체 1	NE	NE	이형접합성 돌연변이 C810S>A	NE
A549	>6	82	음성	이형접합성 돌연변이 C340S>A	이형접합성 돌연변이 C>T	WT	MYC 비증폭

(*) <http://www.sanger.ac.uk/perl/genetics/CGP/cosmic>. NE = 평가되지 않음

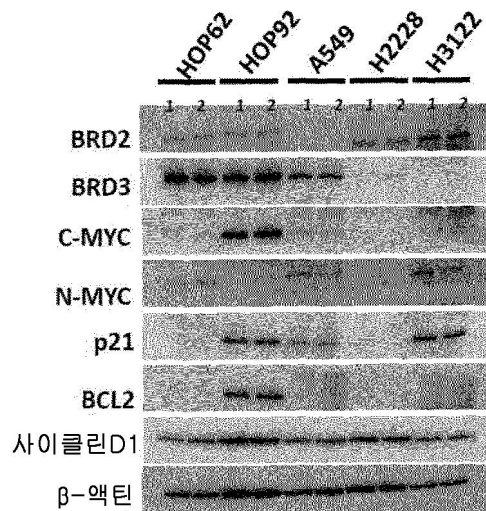
도면14



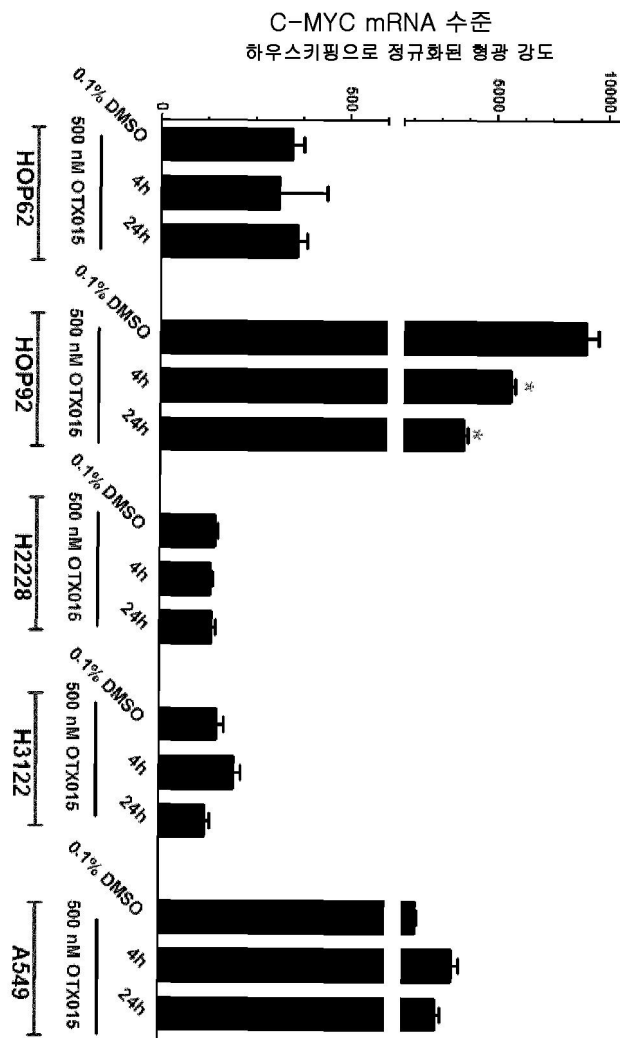
도면15a



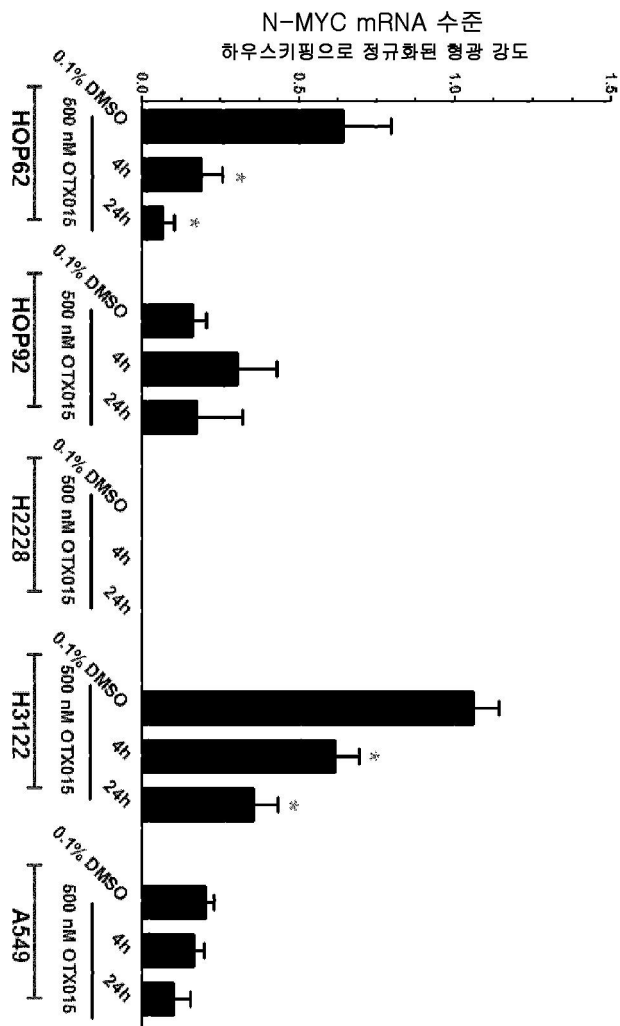
도면15b



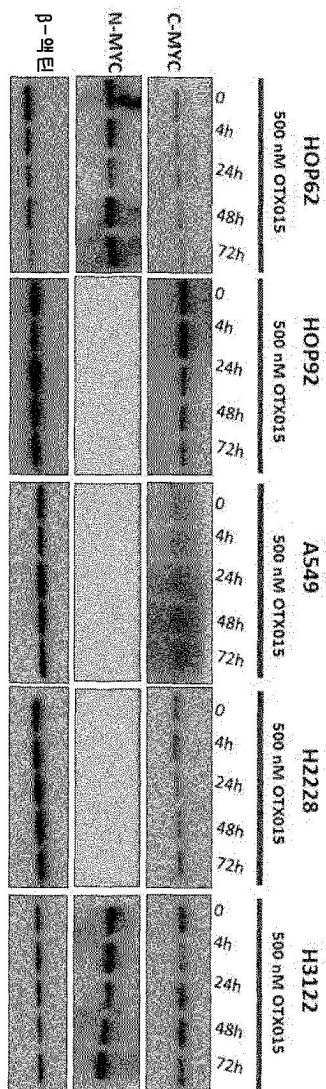
도면16a



도면16b

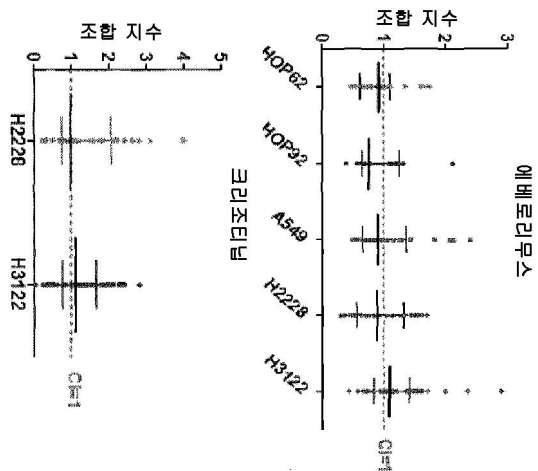


도면16c

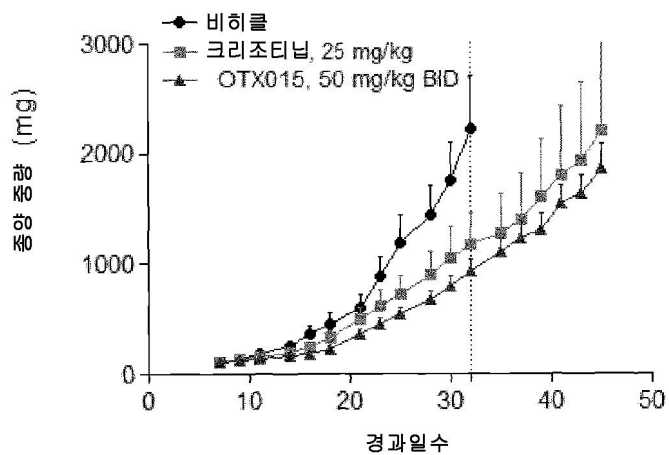


도면17

이 값		에베로리무스	크리조티닙
HOP62	중간값 최소값 최대값	0.9 0.5 1.7	ND
HOP92	중간값 최소값 최대값	0.8 0.4 2.1	ND
A549	중간값 최소값 최대값	0.9 0.5 2.4	ND
H2228	중간값 최소값 최대값	0.9 0.3 1.7	0.9 0.21 4.00
H3122	중간값 최소값 최대값	1.1 0.4 2.9	1.1 0.06 2.80



도면18a



도면18b

