



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0142810
(43) 공개일자 2023년10월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/08 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/08 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7032620(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2019년06월04일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2020-7037914
원출원일자(국제) 2019년06월04일
심사청구일자 2020년12월30일
- (85) 번역문제출일자 2023년09월22일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2019/054643
- (87) 국제공개번호 WO 2019/234632
국제공개일자 2019년12월12일
- (30) 우선권주장
62/681,722 2018년06월07일 미국(US)
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인
화이자 인코포레이티드
미국 뉴욕주 10001-2192 뉴욕 허드슨 블러바드 이스트 66
- (72) 발명자
햇세, 제임스 조제프
영국 씨티13 9엔제이 샌드위치 켄트 램즈게이트 로드 화이자 리미티드 내
브라이트, 앤드루 길버트
영국 씨티13 9엔제이 샌드위치 켄트 램즈게이트 로드 화이자 리미티드 내
- (74) 대리인
양영준, 김영

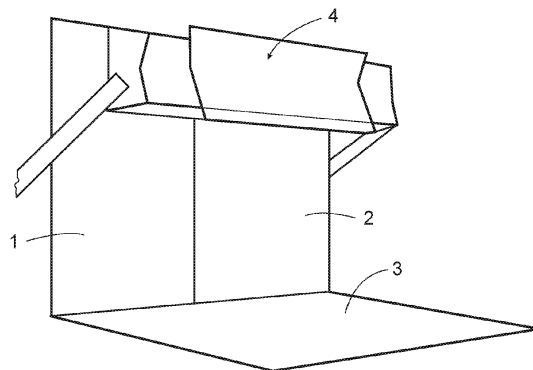
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 1-(4- {[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아를 포함하는 수성 제제

(57) 요약

본 발명은, 1-(4- {[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 제약상 허용되는 유기 또는 무기 산 염, 제약상 허용되는 유기 또는 무기 산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로헥스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 투명한 용액이고, 단, 유기 또는 무기 산 (그의 염 포함)은 술폰산이 아닌 것인 제약 수성 제제에 관한 것이다. 이러한 제제는 환자에게 정맥내 또는 비경구 투여하기에 특히 적합하다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 47/02 (2013.01)
A61K 47/12 (2013.01)
A61K 47/40 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 9/19 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)

(30) 우선권주장

62/754,651	2018년11월02일	미국(US)
62/796,133	2019년01월24일	미국(US)
62/841,882	2019년05월02일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

본 명세서에 기재된 바와 같은 제약 수성 제제의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 제약상 허용되는 유기 또는 무기 산 염을 포함하는 제약 제제에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 제약상 허용되는 유기 또는 무기 산 염을 포함하며 투명한 용액인 제약 수성 제제에 관한 것이다. 이러한 제제는 환자에게 정맥내 또는 비경구 투여하기에 특히 적합하다.

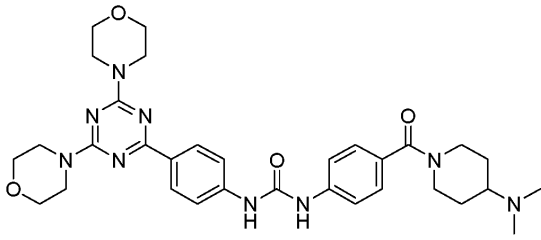
배경 기술

[0002] 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 및 그의 제제는 W02009/143313에 개시되어 있다. 상기 화합물은 암 치료에 유용한 mTOR 및 PI3 키나제의 억제제이다.

[0003] 결정질 형태의 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 및 그의 제조 방법은 W02010/096619에 개시되어 있다.

[0004] W02016/097949에는, (i) 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 락테이트 염, 락트산 및 물을 포함하며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 6 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 락트산이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인, 정맥내 투여에 적합한 제약 수용액 제제; 또는 (ii) 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 포스페이트 염, 오르토인산 및 물을 포함하며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 4 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 오르토인산이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인, 정맥내 투여에 적합한 제약 수용액 제제가 기재되어 있다. 이러한 제제들의 동결건조가 또한 기재되어 있다. 시험된 많은 산들 (즉, 시트르산, 숙신산, 아세트산, 글리신, 타르타르산, 말레산, 말산, 염산, 락트산 및 오르토인산) 중, 락트산 및 오르토인산만이 3 mg/ml 이상의 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아의 농도와 함께 투명한 용액을 달성할 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[0005] 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 (게다톨리시브(gedatolisib)이라고도 공지됨)는 하기 화학 구조를 갖는다:



1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아

[0006]

[0007]

1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 결정질 형태로 제조될 수 있으며, 이 형태로 25°C 및 60% 상대 습도 (RH)에서 최대 3년 동안 화학적으로 및 물리적으로 안정하다. 그러나, 이 자유 염기(free base)는, 요구되는 치료 투여량 수준의 정맥내 또는 비경구 투여에 적합한 수용액 제제의 제조를 허용하기에는 불충분하게 수용성이다.

[0008]

바람직하게는 (a) 저장 시 (예를 들어, 25°C 및 60% RH에서) 화학적으로 안정하고, (b) 포유동물 (인간 포함)에게 약물의 효과적인 정맥내 (또는 비경구) 투여를 용이하게 할 것이며, (c) 바람직하게는, 적어도 6 mg/ml인 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아의 용액 농도를 달성하는, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아의 제약상 허용되는 수용액 제제를 개발할 필요가 있다.

발명의 내용

[0009]

<개요>

[0010]

적어도 6 mg/ml인 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아의 용액 농도는 시판 약물 제품의 단일 바이알 제공을 사용하여 대상체에게 용량 투여를 가능케 하기에 바람직하다. 6 mg/ml 미만의 약물 제품 용액을 함유하는 동결건조된 약물 제품 (재구성을 위해)은, 요구되는 치료 용량을 전달하기 위해 다수의 바이알이 필요할 것이다. 이들 제품 유형에 대한 현재 규제 기대치들에 미뤄볼 때 용량 전달에 대한 다중 바이알 접근법은 바람직하지 못하다.

[0011]

바람직하게는, 제제는 이와 같은 약물의 특정 약동학적 특징 및 생체이용률 특징에 비추어 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아의 정맥내 또는 비경구 투여에 적합하다.

[0012]

임의의 약물의 정맥내 제제는 환자에게 안전하고 효과적인 투여를 용이하게하도록 용액인 것이 필수적이다. 그것은 입자가 없어야 하며, 겔 또는 현탁액을 형성하지 않아야 한다. 투명한 수용액이 바람직하다.

[0013]

"투명한 용액"은 본원에서, 시각적 점검 시 관찰될 수 있는 어떠한 가시적 미립자도 본질적으로 없으며 용액 유백광(opalescence)을 보유할 수 있는 시각적으로 투명한 용액으로 정의된다. 일반적으로, 임의의 미립자 물질이 관찰되는 경우, 제제는 정맥내 투여에 적합하지 않으며, 혈관의 폐색이 발생할 수 있으므로 사용해서는 안된다. 따라서, 시각적 시험의 정성적 성질에 비추어, 용어 "어떠한 가시적 미립자도 본질적으로 없는"은 통상, 가시적 미립자 물질이 관찰되지 않는 경우 적용된다.

[0014]

미립자 물질은 다음과 같이 정의될 수 있다:

[0015]

- 스펙(speck) - 확대 없이 형상을 결정할 수 없는 별개의 입자,

[0016]

- 스모크(smoke) 또는 스윙(swirl) - 스모크 또는 토네이도(tornado)처럼 보이며, 통상 샘플 바이알 바닥에서 유래하고, 바이알이 스윙링(swirling)될 때 위쪽으로 트위스트하는 미세 입자들,

[0017]

- 응결 재료 - 느슨하게 응집된 입자들 또는 연질(soft) 플레이크들,

[0018]

- 한정된 형상 또는 특징을 갖는 미립자들은 유리-유사, 금속-루킹(looking) 등으로 기재될 수 있다.

[0019]

시각적 점검은 "Particulate contamination: visible particles(미립자 오염: 가시적 입자들)"이라는 제목의 유럽 약전 방법 2.9.20에 정의된 방법에 따라 수행될 수 있다 (도 1 참조). 이 방법은, 용액 중에 존재할 수

있는 기체 버블 이외의 이물 이동 비용해 입자들에 의한 주사 및 주입의 미립자 오염을 결정한다. 시험은, 가시적 입자의 경우 비경구 용액의 품질에 대한 시각적 평가를 위한 간단한 절차를 제공하도록 의도된다.

[0020] 방법에는, "용기에서 임의의 부착 라벨을 제거하고, 바깥쪽을 세척하고 건조시킨다. 용기를 온화하게 스웰링하거나 뒤집어서 기포가 도입되지 않도록 하고, 화이트 패널 전방에서 약 5초 동안 관찰한다. 절차를 블랙 패널 전방에서 반복한다. 임의의 입자들의 존재를 기록한다"라고 적시되어 있다.

[0021] 본 발명에 사용된 유럽 약전 방법 2.9.20에 따른 적합한 방법은 실시예 1(i)에 기재되어 있다.

[0022] 어떠한 가시적 미립자들이 존재하는지를 결정하기 위해 기타 검증된 방법들이 또한 사용될 수 있다. 이러한 방법들은 광학 편광 현미경 ("OPM")을 포함한다. 본 발명에 사용된 적합한 OPM 방법은 실시예 1(ii)에 기재되어 있다.

[0023] 이론에 얽매하고자 하는 의도는 없지만, 임의의 유백 색조는 크로모닉(chromonic) 액정 형성에 의해 야기될 수 있다. 크로모닉 액정은, 분자들의 이량체, 삼량체 및 저분자량 올리고머의 스택들처럼 칼럼을 형성하는 분자의 파이-파이 스택킹된(pi-pi stacked) 방향족 구획들의 형성에 의해 형성된다. 형성되는 스택은 OPM을 통해, 크로모닉 액정과 연관된 비결정질 마이크로구조물인 것으로 나타낼 수 있다. 비결정질 마이크로구조물은 영구적이지 않은 상호작용을 보이며, 시스템을 자유 에너지 평형상태로 유지하기 위한 움직임이 존재한다. 용액의 유백광은, 이들 스택의 형성으로 인한 용액의 굴절률의 변화에서 비롯된다. 용액의 OPM 현미경 사진으로부터, 결정질 재료가 존재하지 않는 대신에 크로모닉 액정 상이 존재함이 밝혀질 것이다. 액정 상의 존재는, 형성된 용액 내에서의 굴절률의 차이로 인해 불투명도 및/또는 유백광을 갖는 용액을 초래한다. 액정 형성에 대한 논의에 대해서는 문헌["Optical Properties of Condensed Matter and Applications", Jai Singh (Editor), ISBN: 978-0-470-02193-4, Wiley, October 2006]을 참조하기 바란다.

[0024] 이하, 본 발명자들은 예기치 않게, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린의 사용에 의해, 제약 수성 제제가 (a) 6 mg/ml를 상당히 초과하는 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아의 용액 농도 및 (b) 광범위한 제약상 허용되는 유기 또는 무기 산들 중 1종을 포함하는 투명한 용액으로서 제조될 수 있음을 발견하였다.

도면의 간단한 설명

[0025] 도 1에는, 간행물["European Pharmacopoeia Method 2.9.20"]의 도 2.9.20.-1이 재현되어 있고, 다음을 포함하는 뷰잉(viewing) 스테이션으로 이루어진 장치가 기재되어 있다: 수직 위치로 고정된 적절한 크기의 무광택(matt) 블랙 패널 (1); 블랙 패널 다음에 수직 위치로 고정된 적절한 크기의 눈부심방지(non-glare) 화이트 패널 (2); 수직 패널들의 기부(base)에 수평 위치로 고정된 적절한 크기의 눈부심방지 화이트 패널 (3); 및 적합한 음영의 화이트-광원 및 적합한 광 확산기 (길이 각각 525 mm인 13 와트 형광등 2개를 함유하는 뷰잉 조명기가 적합함)가 장착된 조절가능 램프홀더 (4). 뷰잉 지점에서의 조명의 세기는 2000 럭스 내지 3750 럭스로 유지되지만, 유색 유리 및 플라스틱 용기들의 경우 더 높은 값들이 바람직하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 따라서, 본 발명은, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 제약상 허용되는 유기 또는 무기 산 염, 제약상 허용되는 유기 또는 무기 산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하며 투명한 용액인 제약 수성 제제이고, 단, 유기 또는 무기 산 (그의 염 포함)은 술폰산이 아닌 것인 제약 수성 제제 (이하 "본 발명의 제제")에 관한 것이다.

[0027] 보다 구체적으로, 본 발명은, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 제약상 허용되는 유기 또는 무기 산 염, 제약상 허용되는 유기 또는 무기 산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 충분한 제약상 허용되는 유기 또는 무기 산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하고, 단, 유기 또는 무기 산 (그의 염 포함)은 술폰산이 아닌 것인 제약 수성 제제에 관한 것이다.

[0028] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아, 제약상 허용되는 유기 또는 무기 산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클

로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 충분한 제약상 허용되는 유기 또는 무기 산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하고, 단, 유기 또는 무기 산 (그의 염 포함)은 술폰산이 아닌 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

- [0029] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아의 제약상 허용되는 유기 또는 무기 산 염, 제약상 허용되는 유기 또는 무기 산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 충분한 제약상 허용되는 유기 또는 무기 산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하고, 단, 유기 또는 무기 산 (그의 염 포함)은 술폰산이 아닌 것인 제약 수성 제제가 제공된다.
- [0030] 이러한 실시양태에서, 적용가능한 경우, 제약상 허용되는 유기 또는 무기 산 염을 형성하는 산, 및 제약상 허용되는 유기 또는 무기 산은 바람직하게는 동일하다.
- [0031] 바람직하게는, 사용된 제약상 허용되는 유기 산 (그의 염 포함)은 락트산, 타르타르산, 말산, 시트르산, 숙신산, 아세트산 또는 말레산이다. 산은, 적용가능한 경우, 그의 라세미체 형태로 사용될 수 있거나 또는 단일 입체이성질체 형태 (또는 이들의 혼합물)로서 사용될 수 있다.
- [0032] 바람직하게는, 사용된 제약상 허용되는 무기 산 (그의 염 포함)은 염산 또는 오르토인산이다.
- [0033] 제약상 허용되는 베타-시클로텍스트린의 예는 2-히드록시프로필-베타-시클로텍스트린 및 술포부틸에테르-β-시클로텍스트린 (SBECD)이다. 이러한 제약상 허용되는 감마-시클로텍스트린의 예는 감마-시클로텍스트린 및 2-히드록시프로필-감마-시클로텍스트린이다. 바람직하게는, 히드록시프로필-베타-시클로텍스트린이 본 발명의 제제에서 사용된다. 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린의 사용에 의해, 시클로텍스트린 성분의 부재하에 수득가능한 것보다 더 높은 농도의 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아를 함유하고/거나 유백광 없이 투명한 용액이 달성될 수 있는 것으로 밝혀졌다.
- [0034] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 제약상 허용되는 유기 또는 무기 산 염, 제약상 허용되는 유기 또는 무기 산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 적어도 6 mg/ml의 용액 농도로 존재하고, 충분한 제약상 허용되는 유기 또는 무기 산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하고, 단, 유기 또는 무기 산 (그의 염 포함)은 술폰산이 아닌 것인 제약 수성 제제가 제공된다.
- [0035] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아, 제약상 허용되는 유기 또는 무기 산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 적어도 6 mg/ml의 용액 농도로 존재하고, 충분한 제약상 허용되는 유기 또는 무기 산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하고, 단, 유기 또는 무기 산 (그의 염 포함)은 술폰산이 아닌 것인 제약 수성 제제가 제공된다.
- [0036] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아의 제약상 허용되는 유기 또는 무기 산 염, 제약상 허용되는 유기 또는 무기 산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 적어도 6 mg/ml의 용액 농도로 존재하고, 충분한 제약상 허용되는 유기 또는 무기 산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하고, 단, 유기 또는 무기 산 (그의 염 포함)은 술폰산이 아닌 것인 제약 수성 제제가 제공된다.
- [0037] 락트산 제제
- [0038] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 락테이트 염, 락트산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 6 내지 30 mg/ml 또는 6 내지 35 mg/ml 미만의

용액 농도로 존재하고, 충분한 락트산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

- [0039] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아, 락트산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 6 내지 30 mg/ml 또는 6 내지 35 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 락트산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.
- [0040] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아의 락테이트 염, 락트산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 6 내지 30 mg/ml 또는 6 내지 35 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 락트산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.
- [0041] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 락테이트 염, 락트산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 6 내지 25 mg/ml, 6 내지 20 mg/ml, 6 내지 15 mg/ml, 10 내지 30 mg/ml, 10 내지 25 mg/ml, 또는 10 내지 20 mg/ml의 용액 농도로 존재하고, 충분한 락트산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.
- [0042] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아, 락트산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 6 내지 25 mg/ml, 6 내지 20 mg/ml, 6 내지 15 mg/ml, 10 내지 30 mg/ml, 10 내지 25 mg/ml, 또는 10 내지 20 mg/ml의 용액 농도로 존재하고, 충분한 락트산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.
- [0043] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아의 락테이트 염, 락트산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 6 내지 25 mg/ml, 6 내지 20 mg/ml, 6 내지 15 mg/ml, 10 내지 30 mg/ml, 10 내지 25 mg/ml, 또는 10 내지 20 mg/ml의 용액 농도로 존재하고, 충분한 락트산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.
- [0044] 바람직하게는, 락트산을 함유하는 본 발명의 상기 실시양태들에 있어서, 사용된 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린은 2-히드록시프로필-베타-시클로텍스트린, 술포부틸에테르-β-시클로텍스트린 (SBECD) 또는 감마-시클로텍스트린이다. 보다 바람직하게는, 사용된 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린은 2-히드록시프로필-베타-시클로텍스트린 또는 감마-시클로텍스트린이다.
- [0045] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 락테이트 염, 락트산, 술포부틸에테르-β-시클로텍스트린 (SBECD) 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 6 내지 25 mg/ml 또는 6 내지 30 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 락트산 및 술포부틸에테르-β-시클로텍스트린 (SBECD)이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.
- [0046] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 락테이트 염, 락트산, 2-히드록시프로필-베타-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-

(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 6 내지 30 mg/ml 또는 6 내지 35 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 락트산 및 2-히드록시프로필-베타-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0047] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 락테이트 염, 락트산, 2-히드록시프로필-베타-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 6 내지 30 mg/ml, 6 내지 25 mg/ml, 6 내지 20 mg/ml, 6 내지 15 mg/ml, 10 내지 30 mg/ml, 10 내지 25 mg/ml, 또는 10 내지 20 mg/ml의 용액 농도로 존재하고, 충분한 락트산 및 2-히드록시프로필-베타-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0048] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 락테이트 염, 락트산, 2-히드록시프로필-베타-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 6 내지 30 mg/ml, 6 내지 25 mg/ml, 6 내지 20 mg/ml, 6 내지 15 mg/ml, 10 내지 30 mg/ml, 10 내지 25 mg/ml, 또는 10 내지 20 mg/ml의 용액 농도로 존재하고, 락트산 농도는 10 내지 100 mM, 15 내지 100 mM, 또는 30 내지 100 mM이고, 2-히드록시프로필-베타-시클로텍스트린 농도는 15 내지 120 mg/ml, 20 내지 120 mg/ml, 또는 35 내지 120 mg/ml이어서 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0049] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아, 락트산, 2-히드록시프로필-베타-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 10 내지 30 mg/ml 또는 10 내지 20 mg/ml의 용액 농도로 존재하고, 락트산 농도는 20 내지 100 mM 또는 30 내지 100 mM이고, 2-히드록시프로필-베타-시클로텍스트린 농도는 35 내지 120 mg/ml이어서 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0050] 이러한 락트산 제제에서, DL-락트산, D-락트산 또는 L-락트산, 또는 이들의 임의의 조합이 사용될 수 있다. 바람직하게는, DL-락트산이 사용된다.

[0051] 아세트산 제제

[0052] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 아세테이트 염, 아세트산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 3 내지 15 mg/ml 또는 3 내지 20 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 아세트산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0053] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아, 아세트산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 3 내지 15 mg/ml 또는 3 내지 20 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 아세트산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0054] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아의 아세테이트 염, 아세트산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 3 내지 15 mg/ml 또는 3 내지 20 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 아세트산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0055] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 아세테이트 염, 아세트산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클

로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 6 내지 15 mg/ml, 8 내지 15 mg/ml, 또는 10 내지 15 mg/ml의 용액 농도로 존재하고, 충분한 아세트산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0056] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아, 아세트산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 6 내지 15 mg/ml, 8 내지 15 mg/ml, 또는 10 내지 15 mg/ml의 용액 농도로 존재하고, 충분한 아세트산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0057] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아의 아세테이트 염, 아세트산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 6 내지 15 mg/ml, 8 내지 15 mg/ml, 또는 10 내지 15 mg/ml의 용액 농도로 존재하고, 충분한 아세트산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0058] 바람직하게는, 아세트산을 함유하는 본 발명의 상기 실시양태들에 있어서, 사용된 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린은 2-히드록시프로필-베타-시클로텍스트린, 술포부틸에테르-β-시클로텍스트린 (SBECD) 또는 감마-시클로텍스트린이다. 보다 바람직하게는, 사용된 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린은 2-히드록시프로필-베타-시클로텍스트린 또는 술포부틸에테르-β-시클로텍스트린 (SBECD)이다.

[0059] 말레산 제제

[0060] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 말레에이트 염, 말레산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 3 내지 30 mg/ml 또는 3 내지 35 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 말레산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0061] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아, 말레산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 3 내지 30 mg/ml 또는 3 내지 35 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 말레산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0062] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아의 말레에이트 염, 말레산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 3 내지 30 mg/ml 또는 3 내지 35 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 말레산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0063] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 말레에이트 염, 말레산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 4 내지 25 mg/ml, 4 내지 20 mg/ml, 4 내지 15 mg/ml, 6 내지 25 mg/ml, 6 내지 20 mg/ml, 6 내지 15 mg/ml, 10 내지 30 mg/ml, 10 내지 25 mg/ml, 또는 10 내지 20 mg/ml의 용액 농도로 존재하고, 충분한 말레산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0064] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-

1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아, 말레산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 4 내지 25 mg/ml, 4 내지 20 mg/ml, 4 내지 15 mg/ml, 6 내지 25 mg/ml, 6 내지 20 mg/ml, 6 내지 15 mg/ml, 10 내지 30 mg/ml, 10 내지 25 mg/ml, 또는 10 내지 20 mg/ml의 용액 농도로 존재하고, 충분한 말레산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0065] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아의 말레에이트 염, 말레산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 4 내지 25 mg/ml, 4 내지 20 mg/ml, 4 내지 15 mg/ml, 6 내지 25 mg/ml, 6 내지 20 mg/ml, 6 내지 15 mg/ml, 10 내지 30 mg/ml, 10 내지 25 mg/ml, 또는 10 내지 20 mg/ml의 용액 농도로 존재하고, 충분한 말레산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0066] 바람직하게는, 말레산을 함유하는 본 발명의 상기 실시양태들에 있어서, 사용된 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린은 2-히드록시프로필-베타-시클로텍스트린, 술포부틸에테르-β-시클로텍스트린 (SBECD) 또는 감마-시클로텍스트린이다. 보다 바람직하게는, 사용된 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린은 2-히드록시프로필-베타-시클로텍스트린 또는 감마-시클로텍스트린이다.

[0067] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 말레에이트 염, 말레산, 히드록시프로필-베타-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 3 내지 20 mg/ml 또는 3 내지 25 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 말레산 및 히드록시프로필-베타-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0068] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 말레에이트 염, 말레산, 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 3 내지 15 mg/ml 또는 3 내지 20 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 말레산 및 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0069] 숙신산 제제

[0070] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 숙시네이트 염, 숙신산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 3 내지 65 mg/ml 또는 3 내지 70 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 숙신산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0071] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아, 숙신산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 3 내지 65 mg/ml 또는 3 내지 70 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 숙신산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0072] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아의 숙시네이트 염, 숙신산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 3 내지 65 mg/ml 또는 3 내지 70 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 숙신산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

- [0073] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 숙시네이트 염, 숙신산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 4 내지 25 mg/ml, 4 내지 20 mg/ml, 4 내지 15 mg/ml, 6 내지 25 mg/ml, 6 내지 20 mg/ml, 6 내지 15 mg/ml, 10 내지 30 mg/ml, 10 내지 25 mg/ml, 또는 10 내지 20 mg/ml의 용액 농도로 존재하고, 충분한 숙신산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.
- [0074] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아, 숙신산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 4 내지 25 mg/ml, 4 내지 20 mg/ml, 4 내지 15 mg/ml, 6 내지 25 mg/ml, 6 내지 20 mg/ml, 6 내지 15 mg/ml, 10 내지 30 mg/ml, 10 내지 25 mg/ml, 또는 10 내지 20 mg/ml의 용액 농도로 존재하고, 충분한 숙신산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.
- [0075] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아의 숙시네이트 염, 숙신산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 4 내지 25 mg/ml, 4 내지 20 mg/ml, 4 내지 15 mg/ml, 6 내지 25 mg/ml, 6 내지 20 mg/ml, 6 내지 15 mg/ml, 10 내지 30 mg/ml, 10 내지 25 mg/ml, 또는 10 내지 20 mg/ml의 용액 농도로 존재하고, 충분한 숙신산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.
- [0076] 바람직하게는, 숙신산을 함유하는 본 발명의 상기 실시양태들에 있어서, 사용된 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린은 2-히드록시프로필-베타-시클로텍스트린, 술포부틸에테르-β-시클로텍스트린 (SBECD) 또는 감마-시클로텍스트린이다. 보다 바람직하게는, 사용된 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린은 2-히드록시프로필-베타-시클로텍스트린 또는 감마-시클로텍스트린이다.
- [0077] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 숙시네이트 염, 숙신산, 히드록시프로필-베타-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 3 내지 25 mg/ml 또는 3 내지 30 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 숙신산 및 히드록시프로필-베타-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.
- [0078] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 숙시네이트 염, 숙신산, 술포부틸에테르-β-시클로텍스트린 (SBECD) 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 3 내지 20 mg/ml 또는 3 내지 25 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 숙신산 및 술포부틸에테르-β-시클로텍스트린 (SBECD)이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.
- [0079] 시트르산 제제
- [0080] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 시트레이트 염, 시트르산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 3 내지 55 mg/ml 또는 3 내지 60 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 시트르산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.
- [0081] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아, 시트르산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-

4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 3 내지 55 mg/ml 또는 3 내지 60 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 시트르산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0082] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아의 시트레이트 염, 시트르산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 3 내지 55 mg/ml 또는 3 내지 60 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 시트르산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0083] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 시트레이트 염, 시트르산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 4 내지 25 mg/ml, 4 내지 20 mg/ml, 4 내지 15 mg/ml, 6 내지 25 mg/ml, 6 내지 20 mg/ml, 6 내지 15 mg/ml, 4 내지 30 mg/ml, 6 내지 30 mg/ml, 10 내지 30 mg/ml, 10 내지 25 mg/ml, 또는 10 내지 20 mg/ml의 용액 농도로 존재하고, 충분한 시트르산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0084] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아, 시트르산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 4 내지 25 mg/ml, 4 내지 20 mg/ml, 4 내지 15 mg/ml, 6 내지 25 mg/ml, 6 내지 20 mg/ml, 6 내지 15 mg/ml, 4 내지 30 mg/ml, 6 내지 30 mg/ml, 10 내지 30 mg/ml, 10 내지 25 mg/ml, 또는 10 내지 20 mg/ml의 용액 농도로 존재하고, 충분한 시트르산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0085] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아의 시트레이트 염, 시트르산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 4 내지 25 mg/ml, 4 내지 20 mg/ml, 4 내지 15 mg/ml, 6 내지 25 mg/ml, 6 내지 20 mg/ml, 6 내지 15 mg/ml, 4 내지 30 mg/ml, 6 내지 30 mg/ml, 10 내지 30 mg/ml, 10 내지 25 mg/ml, 또는 10 내지 20 mg/ml의 용액 농도로 존재하고, 충분한 시트르산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0086] 바람직하게는, 시트르산을 함유하는 본 발명의 상기 실시양태들에 있어서, 사용된 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린은 2-히드록시프로필-베타-시클로텍스트린, 술포부틸에테르-β-시클로텍스트린 (SBECD) 또는 감마-시클로텍스트린이다. 보다 바람직하게는, 사용된 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린은 2-히드록시프로필-베타-시클로텍스트린 또는 감마-시클로텍스트린이다.

[0087] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 시트레이트 염, 시트르산, 히드록시프로필-베타-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 3 내지 25 mg/ml 또는 3 내지 30 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 시트르산 및 히드록시프로필-베타-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0088] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 시트레이트 염, 시트르산, 술포부틸에테르-β-시클로텍스트린 (SBECD) 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 3 내지 20 mg/ml 또는 3 내지 25 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 시트르산 및 술포부틸에테르-β-시클로텍스트린 (SBECD)이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

- [0089] 말산 제제
- [0090] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 말레이트 염, 말산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 3 내지 65 mg/ml 또는 3 내지 70 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 말산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.
- [0091] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아, 말산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 3 내지 65 mg/ml 또는 3 내지 70 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 말산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.
- [0092] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아의 말레이트 염, 말산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 3 내지 65 mg/ml 또는 3 내지 70 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 말산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.
- [0093] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 말레이트 염, 말산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 4 내지 25 mg/ml, 4 내지 20 mg/ml, 4 내지 15 mg/ml, 6 내지 25 mg/ml, 6 내지 20 mg/ml, 6 내지 15 mg/ml, 4 내지 30 mg/ml, 6 내지 30 mg/ml, 10 내지 30 mg/ml, 10 내지 25 mg/ml, 또는 10 내지 20 mg/ml의 용액 농도로 존재하고, 충분한 말산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.
- [0094] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아, 말산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 4 내지 25 mg/ml, 4 내지 20 mg/ml, 4 내지 15 mg/ml, 6 내지 25 mg/ml, 6 내지 20 mg/ml, 6 내지 15 mg/ml, 4 내지 30 mg/ml, 6 내지 30 mg/ml, 10 내지 30 mg/ml, 10 내지 25 mg/ml, 또는 10 내지 20 mg/ml의 용액 농도로 존재하고, 충분한 말산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.
- [0095] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아의 말레이트 염, 말산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 4 내지 25 mg/ml, 4 내지 20 mg/ml, 4 내지 15 mg/ml, 6 내지 25 mg/ml, 6 내지 20 mg/ml, 6 내지 15 mg/ml, 4 내지 30 mg/ml, 6 내지 30 mg/ml, 10 내지 30 mg/ml, 10 내지 25 mg/ml, 또는 10 내지 20 mg/ml의 용액 농도로 존재하고, 충분한 말산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.
- [0096] 바람직하게는, 말산을 함유하는 본 발명의 상기 실시양태들에 있어서, 사용된 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린은 2-히드록시프로필-베타-시클로텍스트린, 술포부틸에테르-β-시클로텍스트린 (SBECD) 또는 감마-시클로텍스트린이다. 보다 바람직하게는, 사용된 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린은 2-히드록시프로필-베타-시클로텍스트린 또는 감마-시클로텍스트린이다.
- [0097] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 말레이트 염, 말산, 히드록시프로필-베타-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르

폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 3 내지 30 mg/ml 또는 3 내지 35 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 말산 및 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0098] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 말레이트 염, 말산, 술포부틸에테르-β-시클로덱스트린 (SBECD) 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 3 내지 25 mg/ml 또는 3 내지 30 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 말산 및 술포부틸에테르-β-시클로덱스트린 (SBECD)이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0099] 타르타르산 제제

[0100] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 타르트레이트 염, 타르타르산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로덱스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 3 내지 65 mg/ml 또는 3 내지 70 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 타르타르산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로덱스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0101] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아, 타르타르산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로덱스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 3 내지 65 mg/ml 또는 3 내지 70 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 타르타르산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로덱스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0102] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아의 타르트레이트 염, 타르타르산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로덱스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 3 내지 65 mg/ml 또는 3 내지 70 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 타르타르산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로덱스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0103] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 타르트레이트 염, 타르타르산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로덱스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 4 내지 25 mg/ml, 4 내지 20 mg/ml, 4 내지 15 mg/ml, 6 내지 25 mg/ml, 6 내지 20 mg/ml, 6 내지 15 mg/ml, 4 내지 30 mg/ml, 6 내지 30 mg/ml, 10 내지 30 mg/ml, 10 내지 25 mg/ml, 또는 10 내지 20 mg/ml의 용액 농도로 존재하고, 충분한 타르타르산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로덱스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0104] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아, 타르타르산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로덱스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 4 내지 25 mg/ml, 4 내지 20 mg/ml, 4 내지 15 mg/ml, 6 내지 25 mg/ml, 6 내지 20 mg/ml, 6 내지 15 mg/ml, 4 내지 30 mg/ml, 6 내지 30 mg/ml, 10 내지 30 mg/ml, 10 내지 25 mg/ml, 또는 10 내지 20 mg/ml의 용액 농도로 존재하고, 충분한 타르타르산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로덱스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0105] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아의 타르트레이트 염, 타르타르산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로덱스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-

3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 4 내지 25 mg/ml, 4 내지 20 mg/ml, 4 내지 15 mg/ml, 6 내지 25 mg/ml, 6 내지 20 mg/ml, 6 내지 15 mg/ml, 4 내지 30 mg/ml, 6 내지 30 mg/ml, 10 내지 30 mg/ml, 10 내지 25 mg/ml, 또는 10 내지 20 mg/ml의 용액 농도로 존재하고, 충분한 타르타르산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0106] 바람직하게는, 타르타르산을 함유하는 본 발명의 상기 실시양태들에 있어서, 사용된 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린은 2-히드록시프로필-베타-시클로텍스트린, 술포부틸에테르-β-시클로텍스트린 (SBECD) 또는 감마-시클로텍스트린이다. 보다 바람직하게는, 사용된 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린은 2-히드록시프로필-베타-시클로텍스트린 또는 감마-시클로텍스트린이다.

[0107] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 타르트레이트 염, 타르타르산, 히드록시프로필-베타-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 3 내지 30 mg/ml 또는 3 내지 35 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 타르타르산 및 히드록시프로필-베타-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0108] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 타르트레이트 염, 타르타르산, 술포부틸에테르-β-시클로텍스트린 (SBECD) 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 3 내지 25 mg/ml 또는 3 내지 30 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 타르타르산 및 술포부틸에테르-β-시클로텍스트린 (SBECD)이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0109] 염산 제제

[0110] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 히드로클로라이드 염, 염산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 3 내지 60 mg/ml 또는 3 내지 65 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 염산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0111] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아, 염산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 3 내지 60 mg/ml 또는 3 내지 65 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 염산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0112] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아의 히드로클로라이드 염, 염산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 3 내지 60 mg/ml 또는 3 내지 65 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 염산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0113] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 히드로클로라이드 염, 염산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 4 내지 25 mg/ml, 4 내지 20 mg/ml, 4 내지 15 mg/ml, 6 내지 25 mg/ml, 6 내지 20 mg/ml, 6 내지 15 mg/ml, 4 내지 30 mg/ml, 6 내지 30 mg/ml, 10 내지 30 mg/ml, 10 내지 35 mg/ml, 10 내지 25 mg/ml, 또는 10 내지 20 mg/ml의 용액 농도로 존재하고, 충분한 염산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

- [0114] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아, 염산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 4 내지 25 mg/ml, 4 내지 20 mg/ml, 4 내지 15 mg/ml, 6 내지 25 mg/ml, 6 내지 20 mg/ml, 6 내지 15 mg/ml, 4 내지 30 mg/ml, 6 내지 30 mg/ml, 10 내지 30 mg/ml, 10 내지 35 mg/ml, 10 내지 25 mg/ml, 또는 10 내지 20 mg/ml의 용액 농도로 존재하고, 충분한 염산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.
- [0115] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아의 히드로클로라이드 염, 염산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 4 내지 25 mg/ml, 4 내지 20 mg/ml, 4 내지 15 mg/ml, 6 내지 25 mg/ml, 6 내지 20 mg/ml, 6 내지 15 mg/ml, 4 내지 30 mg/ml, 6 내지 30 mg/ml, 10 내지 30 mg/ml, 10 내지 35 mg/ml, 10 내지 25 mg/ml, 또는 10 내지 20 mg/ml의 용액 농도로 존재하고, 충분한 염산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.
- [0116] 바람직하게는, 염산을 함유하는 본 발명의 상기 실시양태들에 있어서, 사용된 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린은 2-히드록시프로필-베타-시클로텍스트린, 술포부틸에테르-β-시클로텍스트린 (SBECD) 또는 감마-시클로텍스트린이다. 보다 바람직하게는, 사용된 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린은 2-히드록시프로필-베타-시클로텍스트린 또는 감마-시클로텍스트린이다.
- [0117] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 히드로클로라이드 염, 염산, 히드록시프로필-베타-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 3 내지 35 mg/ml 또는 3 내지 40 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 염산 및 히드록시프로필-베타-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.
- [0118] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 히드로클로라이드 염, 염산, 술포부틸에테르-β-시클로텍스트린 (SBECD) 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 3 내지 30 mg/ml 또는 3 내지 35 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 염산 및 술포부틸에테르-β-시클로텍스트린 (SBECD)이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.
- [0119] 오르토인산 제제
- [0120] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 포스페이트 염, 오르토인산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 4 내지 50 mg/ml 또는 4 내지 55 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 오르토인산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.
- [0121] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아, 오르토인산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 4 내지 50 mg/ml 또는 4 내지 55 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 오르토인산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.
- [0122] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아의 포스페이트 염, 오르토인산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-

[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 4 내지 50 mg/ml 또는 4 내지 55 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 오르토인산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0123] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 포스페이트 염, 오르토인산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 4 내지 25 mg/ml, 4 내지 20 mg/ml, 4 내지 15 mg/ml, 6 내지 25 mg/ml, 6 내지 20 mg/ml, 6 내지 15 mg/ml, 4 내지 30 mg/ml, 6 내지 30 mg/ml, 10 내지 30 mg/ml, 10 내지 35 mg/ml, 10 내지 25 mg/ml, 또는 10 내지 20 mg/ml의 용액 농도로 존재하고, 충분한 오르토인산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0124] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아, 오르토인산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 4 내지 25 mg/ml, 4 내지 20 mg/ml, 4 내지 15 mg/ml, 6 내지 25 mg/ml, 6 내지 20 mg/ml, 6 내지 15 mg/ml, 4 내지 30 mg/ml, 6 내지 30 mg/ml, 10 내지 30 mg/ml, 10 내지 35 mg/ml, 10 내지 25 mg/ml, 또는 10 내지 20 mg/ml의 용액 농도로 존재하고, 충분한 오르토인산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0125] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아의 포스페이트 염, 오르토인산, 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 4 내지 25 mg/ml, 4 내지 20 mg/ml, 4 내지 15 mg/ml, 6 내지 25 mg/ml, 6 내지 20 mg/ml, 6 내지 15 mg/ml, 4 내지 30 mg/ml, 6 내지 30 mg/ml, 10 내지 30 mg/ml, 10 내지 35 mg/ml, 10 내지 25 mg/ml, 또는 10 내지 20 mg/ml의 용액 농도로 존재하고, 충분한 오르토인산 및 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0126] 바람직하게는, 오르토인산을 함유하는 본 발명의 상기 실시양태들에 있어서, 사용된 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린은 2-히드록시프로필-베타-시클로텍스트린, 술포부틸에테르-β-시클로텍스트린 (SBECD) 또는 감마-시클로텍스트린이다. 보다 바람직하게는, 사용된 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린은 2-히드록시프로필-베타-시클로텍스트린 또는 감마-시클로텍스트린이다.

[0127] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 포스페이트 염, 오르토인산, 히드록시프로필-베타-시클로텍스트린 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 4 내지 35 mg/ml 또는 4 내지 40 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 오르토인산 및 히드록시프로필-베타-시클로텍스트린이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0128] 본 발명의 실시양태에서, 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 또는 그의 포스페이트 염, 오르토인산, 술포부틸에테르-β-시클로텍스트린 (SBECD) 및 물을 포함하는 제약 수성 제제이며, 여기서 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아는 4 내지 30 mg/ml 또는 4 내지 35 mg/ml 미만의 용액 농도로 존재하고, 충분한 오르토인산 및 술포부틸에테르-β-시클로텍스트린 (SBECD)이 존재하여 투명한 용액을 제공하는 것인 제약 수성 제제가 제공된다.

[0129] 본원에서 언급된 "용액 농도" 값들은 본 발명의 제제 중의 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아의 자유 염기의 농도에 관한 것이다.

[0130] 본 발명의 제제는, 바람직하게는 장성 개질제의 첨가와 함께 정맥내 또는 비경구로, 환자에게 직접 (분해 발생을 피하기 위해) 투여될 수 있다. 대안적으로, 후일에 환자에게 투여를 위해, 벌크화제 및/또는 장성 개질제를 임의로 함유하는 그러한 제제를 먼저 동결 건조시켜, 저장 (바람직하게는 적어도 2년) 시에 화학적으로 안정한

동결건조된 고체 조성물을 제조할 수 있고, 동결건조된 고체 조성물은 이어서, 정맥내 (또는 비경구) 경로로 환자에게 투여 직전에, 필요에 따라, 바람직하게는 장성 개질제의 첨가와 함께, 투명한 수용액을 제공하도록 구성 또는 재구성될 수 있다. 재구성 또는 구성된 용액은 환자에게 투여하기 전 주입 백(bag)에 첨가될 수 있다.

[0131] 본 발명의 제제에서 사용되는 제약상 허용되는 유기 또는 무기 산의 바람직한 농도는 10 내지 200 mM 또는 50 내지 200 mM이고, 바람직하게는 약 50 mM, 약 100 mM 또는 약 150 mM이다. 바람직하게는, 제약상 허용되는 유기 또는 무기 산의 농도는 약 100 mM이다.

[0132] 본 발명의 제제에서 사용되는 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린의 바람직한 양은 2 내지 30% w/v, 5 내지 20% w/v, 또는 15 내지 30% w/v이고, 바람직하게는 약 20% w/v 또는 약 25% w/v이다. 바람직하게는, 본 발명의 제제에서 사용되는 제약상 허용되는 베타- 또는 감마-시클로텍스트린의 양은 약 20% w/v이다.

[0133] 동결건조된 고체 조성물을 제공하기 위해 본 발명의 제제가 동결 건조되는 경우, 동결 건조 공정이 시작되기 전 제제에 벌크화제를 첨가할 수 있다. 벌크화제의 주요 기능은, 동결 건조된 고체에 붕괴불가능한 구조적 완전성(integrity)을 제공하는 것이며, 이는 투여 전 수성 제제의 빠른 재구성 또는 구성을 허용할 것이고, 또한 효율적인 동결건조를 용이하게 해야한다. 벌크화제는 전형적으로, 제제 중의 용질의 총 질량이 2 g/100 ml 미만일 때 사용된다. 벌크화제는 또한, 혈액과 등장성(isotonicity)을 달성하기 위해 첨가될 수도 있다. 벌크화제는 사카라이드, 당 알콜, 아미노산 또는 중합체로부터 선택될 수 있거나, 또는 이들 중 임의의 2종 이상의 혼합물일 수 있다. 바람직하게는, 벌크화제는 당 또는 당 알콜, 또는 이들의 혼합물이다. 바람직하게는 당은 수크로스이다. 바람직하게는, 당 알콜은 만니톨이다.

[0134] 바람직하게는, 존재하는 경우 5 내지 10% w/v의 벌크화제가 사용된다.

[0135] 동결건조된 고체 조성물의 재구성은, 투명한 용액이 수득되도록 동결건조 전 존재했던 물의 필요량의 첨가에 의해 달성될 수 있다. 이어서, 장성 개질제를 사용 전 첨가할 수 있다.

[0136] 동결건조된 고체 조성물의 구성은, 투명한 용액이 수득되도록 하기 위해 적합한 장성 개질제의 수용액 및/또는 물의 적절량을 사용하여 달성될 수 있다.

[0137] 장성 개질제는, 환자에게 통증 및 불편감을 경감시키거나 방지하기 위해, 그리고 적혈구의 크리네이션(crenation) 또는 용혈을 피하기 위해 환자에게 주사로 제제의 정맥내 또는 비경구 투여 전 존재할 수 있다. 이로써, 환자에게 투여되는 제제는 환자의 혈액과 대략 동일한 유효 삼투압을 가져야 한다.

[0138] 적합한 장성 개질제는 비이온성 장성 개질제, 예컨대 글리세롤, 소르비톨, 만니톨, 수크로스, 프로필렌 글리콜 또는 텍스트로스, 또는 이들 중 임의의 2종 이상의 혼합물이다. 바람직하게는 비이온성 장성 개질제는 텍스트로스, 수크로스 또는 만니톨, 또는 이들 중 임의의 2종 이상의 혼합물이다.

[0139] 바람직하게는, 1 내지 5% w/v의 장성 개질제가 사용된다.

[0140] 정맥내 투여에 적합한 본 발명의 수성 제약 제제는 일반적으로 3 내지 9의 pH를 갖는다. 그러나, 특정 셋팅에서는 더 낮은 pH 값이 용인된다. 바람직하게는, pH는 3 내지 8 또는 4 내지 8이다.

[0141] 본 발명의 제제는 포유동물 (인간 포함)에서의 암의 치료, 완화 또는 예방 치료에 사용될 수 있다. 치료되는 암은 백혈병, 피부암, 방광암, 유방암, 자궁암, 난소암, 전립선암, 폐암, 결장암, 췌장암, 신장암, 위암 및 뇌암으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0142] 본원에 개시된 제제들을 사용하는 암의 치료에 있어서 정맥내 경로에 의해 투여되는 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아의 매주 용량은 바람직하게는 1주 당 100 내지 400 mg의 범위이다.

[0143] 하기 실시예에는 본 발명의 제제의 제법이 기재되어 있다.

[0144] **실시예 1**

[0145] **35 mg/ml의 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아, 20% w/v의 2-히드록시프로필-베타-시클로텍스트린 및 염산을 포함하는 제약 수용액 제제의 제조**

[0146] 염산 (1 M 수용액) (10 ml, 100 mM)을 관개용수 (80 ml)로 희석하였다. 2-히드록시프로필-베타-시클로텍스트린 (93% w/w 조절된 역가) (21.57 g, 147.2 mM)을 첨가하고, 용액을 입자-무함유 용액이 달성될 때까지

교반하였다. 용액에 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 (3500 mg, 56.9 mM)를 첨가하고, 입자-무함유 용액이 달성될 때까지 교반하였다. 100 ml의 목표 부피를 달성하도록 교반과 함께 관개용수를 첨가하였다.

[0147] (i) 시각적 분석

[0148] 제제의 샘플을 결정자 또는 입자가 존재하는지 결정하기 위해 유럽 약전 방법 2.9.20 (무광택 블랙 패널 및 화이트 패널에 대한 3250 렉스의 광 계측기 판독치 및 베리바이드(Verivide) (상표) 광 캐비닛을 사용함)에 정의된 시각적 방법에 따라 분석하였다. 용액이 처음 구성되었을 때 및 이어서 24시간 이후 둘 모두에 이 방법에 의해 샘플을 시험하였다.

[0149] (ii) OPM 분석

[0150] 제제의 샘플을 깨끗한 유리 현미경 슬라이드 상에 놓고, 유리 커버 슬립(slip)으로 덮었다. 이어서, 이를 결정자 또는 입자가 존재하는지 결정하기 위해 10x 확대 렌즈 및 10x 확대 접안 렌즈가 있는 니콘(Nikon) LV 100POL (상표) 현미경으로 비-편광 및 교차-편광 광 둘 모두를 사용하여 OPM에 의해 분석하였다. DFK 23UP031 TIS USB 3.0 CMOS (상표) 컬러 산업용 카메라 5MP 1/2,5" 및 이미지 캡처 소프트웨어를 사용하여 이미지를 기록하였다. 유리 모세관 튜브에서 제제의 샘플을 사용하여 절차를 또한 반복하였다. 용액이 처음 구성되었을 때 및 이어서 4시간 및 24시간 이후에 이 방법에 의해 샘플을 시험하였다.

[0151] **실시예 2**

[0152] **30 mg/ml의 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아, 20% w/v의 술포부틸에테르-베타-시클로텍스트린 (SBECD) 및 타르타르산을 포함하는 제약 수용액 제제의 제조**

[0153] 타르타르산 (라세미체) (99% w/w 역가) (1.5 g, 100 mM)을 관개용수 (80 ml)로 희석하였다. 술포부틸에테르-베타-시클로텍스트린 (90% w/w 조절된 역가) (22.18 g, 195 mM)을 첨가하고, 용액을 입자-무함유 용액이 달성될 때까지 교반하였다. 용액에 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 (3000 mg, 48.7 mM)를 첨가하고, 입자-무함유 용액이 달성될 때까지 교반하였다. 100 ml의 목표 부피를 달성하도록 교반과 함께 관개용수를 첨가하였다.

[0154] 제제의 샘플들을 실시예 1의 방법에 따라 분석하였다.

[0155] **실시예 3**

[0156] **45 mg/ml의 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아, 20% w/v의 감마-시클로텍스트린 및 오르토인산을 포함하는 제약 수용액 제제의 제조**

[0157] 오르토인산 (99% w/w 추정된 역가) (979 mg, 100 mM)을 관개용수 (80 ml)로 희석하였다. 감마-시클로텍스트린 (추정된 100% 역가) (20 g, 154 mM)을 첨가하고, 용액을 입자-무함유 용액이 달성될 때까지 교반하였다. 용액에 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 (4500 mg, 73.1 mM)를 첨가하고, 입자-무함유 용액이 달성될 때까지 교반하였다. 100 ml의 목표 부피를 달성하도록 교반과 함께 관개용수를 첨가하였다.

[0158] 제제의 샘플들을 실시예 1의 방법에 따라 분석하였다.

[0159] **실시예 4**

[0160] **본 발명의 제약 수용액 제제의 동결건조된 조성물의 제조**

[0161] 본 발명의 제약 수용액 제제 (예를 들어, 실시예 1-3 중 어느 하나에 따라 제조됨)을 10 mL 바이알 내로 3 ml의 목표 부피까지 충전한다. 바이알을 20 mm 그레이 료(Gray Lyo) D777-1 V10-F597W 플루로텍 실리코화(FluroTec Siliconised) (상표) 마개로 일부 막는다 (밀봉이 아님). 바이알을 스테인리스강 트레이에 넣고, LSL1000 (상표) 동결 건조기 내로 삽입한다. 선반 온도는 5°C로 설정되었다. 그런 다음, 통상의 절차에 따라 동결 건조 사이클을 가동한다.

[0162] 동결 건조 사이클의 완료 시 동결 건조기에, 멸균 여과된 질소를 500 Torr (약 666 mbar 또는 66,600 파스칼)의 설정점까지 다시 충전하고, 마개를 사용하여 바이알을 완전히 폐쇄한다. 이어서, 멸균 여과된 공기를 사용하여 동결 건조기를 대기압으로 배기시키고, 동결 건조기에서 바이알을 꺼낸다.

- [0163] 각각의 바이알은 동결 건조된 (동결건조된) 제제를 고체로서 함유한다.
- [0164] **실시예 5**
- [0165] **본 발명의 동결건조된 고체 조성물로부터의 본 발명의 제약 수용액 제제의 재구성**
- [0166] 실시예 4에서 제조된 동결건조된 고체 조성물의 바이알을 다음과 같이 재구성한다.
- [0167] 실시예 4에서 제조된 동결건조된 조성물을 함유하는 바이알 내로 시린지를 사용하여 관개용수 (3 ml)를 주입한다. 혼합물을 입자-무함유 용액이 수득될 때까지 스윙링한다.
- [0168] **실시예 6**
- [0169] **10 mg/ml의 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아, 5% w/v의 2-히드록시프로필-베타-시클로텍스트린 및 락트산을 포함하는 제약 수용액 제제의 동결건조된 조성물의 제조**
- [0170] DL-락트산 (4.505 g, 30 mM)을 관개용수 (1275 mL)로 희석하였다. 2-히드록시프로필-베타-시클로텍스트린 (92.85% w/w 조절된 역가) (80.775 g, 35.7 mM)을 첨가하고, 용액을 입자-무함유 용액이 달성될 때까지 교반하였다. 용액에 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 (15.00 g, 16.24 mM)를 첨가하고, 입자-무함유 용액이 달성될 때까지 교반하였다. 1500 ml의 목표 부피를 달성하도록 교반과 함께 관개용수를 첨가하였다.
- [0171] 본 발명의 제약 수용액 제제 (상기)을 20 mL 바이알 내로 7 ml의 목표 부피까지 충전한다. 20 mm 그레이 료 D777-1 V10-F597W 플루로텍 실리코화 (상표) 마개로 바이알을 일부 막는다 (밀봉이 아님). 바이알을 스테인리스강 트레이에 넣고, LSL1000 (상표) 동결 건조기 내로 삽입한다. 그런 다음, 통상의 절차에 따라 동결 건조 사이클을 가동한다.
- [0172] 동결 건조 사이클의 완료 시 동결 건조기에, 멸균 여과된 질소를 500 Torr (약 666 mbar 또는 66,600 파스칼)의 설정점까지 다시 충전하고, 마개를 사용하여 바이알을 완전히 폐쇄한다. 이어서, 멸균 여과된 공기를 사용하여 동결 건조기를 대기압으로 배기시키고, 동결 건조기에서 바이알을 꺼낸다.
- [0173] 각각의 바이알은 동결 건조된 (동결건조된) 제제를 고체로서 함유한다.
- [0174] **1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아, 베타- 또는 감마-시클로텍스트린, 및 제약상 허용되는 유기 또는 무기 산을 포함하는 제약 수용액 제제의 제조에 대한 추가 예**
- [0175] 하기에 표로 나타낸 성분 사양을 사용하여 실시예 1-3의 것들과 유사한 방법을 사용하여 하기의 표로 나타낸 실시예들 (틱(tick) 또는 크로스(cross)로 표시됨) (목표 부피 = 100 ml)을 제조하였다.
- [0176] 이들 실시예를 유럽 약전 방법 2.9.20에 정의된 시각적 방법 및 OPM 방법 둘 모두에 의해 실시예 1에 기재된 바와 같이 분석하였다. 결과를 또한 하기에 표로 나타내었다.
- [0177] 이 표에서 "입자-무함유"란, 제제가 시각적으로 투명하고 가시적 결정자 또는 미립자가 없으며, 요구되는 "투명한 용액" 정의를 서두에 기재된 바와 같이 충족함을 의미한다.

API mg/ml / API mM			10/ 16.7	15/ 24.4	20/ 32.5	25/ 40.6	30/ 48.7	35/ 56.8	40/ 65.0	45/ 73.1	50/ 81.2	55/ 89.3	60/ 97.5	65/ 105.6	70/ 113.7	
HCL	100 mM	SBECD (20% w/v)	✓	✓	✓	✓ (1)	✓ (1)	x (2)								
HCL	100 mM	HPBCD (20% w/v)				✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	x (2)	x (2)						
HCL	100 mM	감마-CD (20% w/v)				✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	x (2)	
오르토 인산	100 mM	SBECD (20% w/v)	✓	✓	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	x (2)								
오르토 인산	100 mM	HPBCD (20% w/v)				✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	x (2)	x (2)						
오르토 인산	100 mM	감마-CD (20% w/v)				✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	X (2)				
락트산*	100 mM	HPBCD (20% w/v)	✓	✓	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	x (2)								
락트산*	100 mM	알파 CD (20% w/v)	x (2)	x (2)	x (2)	x (2)	x (2)	x (2)								
락트산*	100 mM	감마-CD (20% w/v)	✓	✓	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	x (2)								
락트산*	100 mM	SBECD (20% w/v)	✓	✓	✓ (1)	✓ (1)	x (2)									

[0178]

API mg/ml / API mM			10/ 16.7	15/ 24.4	20/ 32.5	25/ 40.6	30/ 48.7	35/ 56.8	40/ 65.0	45/ 73.1	50/ 81.2	55/ 89.3	60/ 97.5	65/ 105.6	70/ 113.7	
타르 타르산*	100 mM	SBECD (20%w/v)	✓	✓	✓ (1)	✓ (1)	x (2)									
타르 타르산*	100 mM	HPBCD (20%w/v)			✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	x (2)	x (2)							
타르 타르산*	100 mM	감마- CD (20%w/v)			✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	x (2)
말산*	100 mM	SBECD (20%w/v)	✓	✓	✓ (1)	✓ (1)	x (2)									
말산*	100 mM	HPBCD (20%w/v)			✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	x (2)	x (2)							
말산*	100 mM	감마- CD (20%w/v)			✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	x (2)
시트르산	100 mM	SBECD (20% w/v)	✓	✓ (1)	✓ (1)	x (2)										
시트르산	100 mM	HPBCD (20% w/v)		✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	x (2)	x (2)								
시트르산	100 mM	감마- CD (20% w/v)		✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	x (2)		
숙신산	100 mM	SBECD (20% w/v)	✓	✓ (1)	✓ (1)	x (2)										
숙신산	100 mM	HPBCD (20% w/v)		✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	x (2)	x (2)								
숙신산	100 mM	감마- CD (20% w/v)		✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	x (2)

[0179]

API mg/ml / API mM			10/ 16.7	15/ 24.4	20/ 32.5	25/ 40.6	30/ 48.7	35/ 56.8	40/ 65.0	45/ 73.1	50/ 81.2	55/ 89.3	60/ 97.5	65/ 105.6	70/ 113.7
P-톨루엔- 술폰산	100 mM	HPBCD (20%w/v)	x (2)	x (2)	x (2)	x (2)	x (2)	x (2)	x (2)	x (2)	x (2)	x (2)	x (2)		
P-톨루엔- 술폰산	100 mM	SBECD (20%w/v)	x (2)	x (2)	x (2)	x (2)	x (2)	x (2)	x (2)	x (2)	x (2)	x (2)	x (2)		
아세트산	100 mM	HPBCD (20%w/v)		✓ (1)	x (2)										
아세트산	100 mM	SBECD (20%w/v)		✓ (1)	x (2)										
아세트산	100 mM	감마- CD (20%w/v)		✓ (1)	x (2)										
말레산	100 mM	HPBCD (20%w/v)			✓ (1)	x (2)	x (2)								
말레산	100 mM	SBECD (20%w/v)				✓ (1)	✓ (1)	x (2)							
말레산	100 mM	감마- CD (20%w/v)		✓ (1)	x (2)										

[0180]

[0181] **요점**

[0182] **API**

1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아

[0183] * = 라세미체 형태로 사용된 산

[0184] HPBCD = 2-히드록시프로필-베타-시클로덱스트린

[0185] SBECD = 술폰부틸에테르-β-시클로덱스트린

[0186] 감마CD = 감마-시클로덱스트린

[0187] 알파CD = 알파-시클로덱스트린

[0188] (1) = 입자-무함유 (및 비-유백). 연구된 모든 이들 실시예는 가시적 결정자 또는 미립자 물질이 없으며, 요구되는 "투명한 용액" 정의를 서두에 기재된 바와 같이 충족함.

[0189] (2) = 미립자 현탁액

[0190] **본 발명의 동결건조된 고체 제제의 화학적 안정성**

[0191] 본 발명의 동결건조된 제제의 샘플을 실시예 6에 따라 제조하였다 ("샘플 A").

[0192] 샘플 A의 별도의 부분들을 각각 20 mL 투명 바이알에 수용하였고, 하나는 25°C/60% 상대 습도 ("RH")에서 6개월 동안 저장하였고, 다른 하나는 40°C/75% RH에서 6개월 동안 저장하였다.

[0193] 상기와 같이 6개월 저장 후, 별도의 샘플들을 각각, 시험 기간 동안 임의의 화학적 분해를 측정하기 위해 하기 방법을 사용하여 초고성능 액체 크로마토그래피(Ultra High Performance Liquid Chromatography; UHPLC)를 사용하여 화학적 순도에 대해 시험하였다.

[0194] **UHPLC 방법**

[0195] 용액, 샘플, 표준 및 UHPLC 방법은 하기와 같다:

[0196] **참조 표준:** 공지된 역가 값을 갖는 1-(4-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐}페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아.

[0197] **희석제:** 아세트니트릴/물/트리플루오로아세트산 (750:250:1 v/v/v).

[0198] **이동상 A:** 아세트니트릴/물/트리플루오로아세트산 (97:3:1 v/v/v).

[0199] **이동상 B:** 아세트니트릴/ 트리플루오로아세트산 (1000:1 v/v).

[0200] (참고: 적절한 비의 성분들을 사용하여 더 큰 또는 더 작은 부피의 용액을 제조할 수 있음)

- [0201] **표준 및 점검 표준 제제:**
- [0202] · 희석제 중의 약 0.2 mg/mL (+/- 10%)의 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 참조 표준의 2개의 용액을 정확히 제조하고, 둘 모두의 농도를 정확히 기록한다. 이들이 표준 및 점검 표준 제제이다.
- [0203] **감도 용액:**
- [0204] · 표준 제제를 희석제를 사용하여 대략 0.1 마이크로그램/ml의 1-(4-([4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐)페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아의 농도로 정확히 희석한다.
- [0205] **샘플 제제:**
- [0206] · 저장 후 샘플 A를, 20 ml 바이알에서 각각에 7.0 ml의 물을 첨가하고, 바이알을 진탕하여 고체를 용해시키고, 버블이 사라지기를 기다림으로써 재구성한다. 1.0 ml의 용액을 50 ml 부피의 플라스크 내로 옮긴다. 설정된 부피까지 희석제로 희석한다.
- [0207] **크로마토그래피 조건:**
- [0208] · 액체 크로마토그래피 시스템 - 380 µl 젯 위버(Jet Weaver)TM와 애질런트(Agilent) 1290 인피니티(Infinity) IITM
- [0209] · 칼럼: 워터스(Waters) BEH C18TM 15 cm x 2.1 mm, 1.7 µm 또는 등가
- [0210] · 칼럼 온도: 20°C
- [0211] · 주입 부피: 2 µL.
- [0212] · 유속: 0.25 mL/분
- [0213] · 흐름 전지: G4212-60008, 10 mm 경로 길이, 1.0 µL
- [0214] · 검출: UV (240 nm/4 nm 슬릿 폭에서)
- [0215] · 가동 시간: 77분
- [0216] · 이동상 A
- [0217] · 이동상 B
- [0218] · 니들 세척 용액: 물/아세트니트릴 (95:5 v/v), 다중 세척 20초
- [0219] · 밀봉 세척 용액: 물/프로판-2-올 (90:10 v/v)
- [0220] **선형 구배 표:**

시간 (분)	% 이동상 A	% 이동상 B
0	95	5
5.0	95	5
31.4	78	22
42.3	78	22
65.0	5	95
67.0	5	95
67.1	95	5
77.0	95	5

- [0221]
- [0222] **설명 참고**
- [0223] UHPLC 시스템을 분석 시작 전에 이동상으로 컨디셔닝한다.
- [0224] 샘플들을 가동하기 전에, 시스템을 상기 크로마토그래피 조건들을 사용하여 블랭크 희석제, 감도 용액 및 표준

제제를 주입함으로써 사용하기에 적합하도록 한다.

[0225] 하기 기준들은 초기 UHPLC 셋업 시에, 또는 시스템에 대한 임의의 유의한 변화 후에 충족되어야 한다. 시스템 적합성을 시험하기 전에 적어도 하나의 컨디셔닝 블랭크를 주입하는 것이 권장된다.

시험	주입 횟수	용액	기준
블랭크	1	희석제	간접 피크가 없음
신호 대 노이즈	1	감도 용액	유럽 약전 (EP)/미국 약전 (USP) 신호 대 노이즈 ≥ 10
반복성	5	표준 제제	상대 표준 편차 $\leq 2.0\%$
체류 시간	1*		38-44분
효율 (플레이트)**			1-(4-[[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐]페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 피크에 대한 플레이트 수 $\geq 10,000$
피크 비대칭 (T)**			1-(4-[[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐]페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 피크에 대해 $0.9 \leq T \leq 2.0$
해상도	1		1-(4-[[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐]페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 피크 및 분해물 2 [[[4-(4,6-디모르폴리노-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]-12-아잔일]](4-(4-(메틸-12-아잔일)피페리딘-1-카르보닐)페닐)-12-아잔일]메탄올 ≥ 1.0] 사이의 해상도

[0226]

[0227] * 모든 시스템 적합성 (반복성) 주입의 평균을 사용함.

[0228] ** 효율 및 피크 비대칭의 경우 미국 약전 (USP) 계산 방정식들을 참조함.

[0229] 점검 표준 제제를 상기 크로마토그래피 조건에 따라 주입한다. 이 점검 표준 제제의 반응 인자(response factor) (표준의 면적, 표준 중량, 희석 인자 및 순도 인자로부터 계산됨)는 표준 제제의 $\pm 2\%$ 이내여야 한다.

[0230] 시스템 적합성이 입증된 후, 상기 크로마토그래피 조건에 따라, 블랭크 용액, 표준 제제 및 준비된 시험 샘플들을 주입한 후 표준 제제를 주입한다. 표준 제제 주입들 사이에 6개 이하의 시험 샘플을 주입하는 것이 권장된다. 각 주입에 대해 (표준 및 샘플), 각 크로마토그램 내의 1-(4-[[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]카르보닐]페닐)-3-[4-(4,6-디모르폴린-4-일-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 피크의 면적 및 체류 시간을 측정한다. 각 샘플 주입에 대해, 블랭크 주입 시 나타나지 않고 샘플 주입 시 존재하는 임의의 피크의 피크 면적 및 체류 시간을 또한 측정한다. 구매 아티팩트(artifact) (존재하는 경우)는 적분하지 않는다. 샘플 내 어떤 피크가 블랭크 및 구매 아티팩트 피크에 관한 것인지 결정하기 위해 블랭크 주입 크로마토그램과 샘플 크로마토그램을 비교한다. % w/w 분해물을 계산하고, 0.05% w/w 또는 그 초과인 개별 분해물 피크들을 기록한다. 미공지 분해물들은 이들의 상대 체류 시간으로 개별적으로 기록되어야 한다. 공지 분해물들은 이름으로 개별적으로 기록되어야 한다.

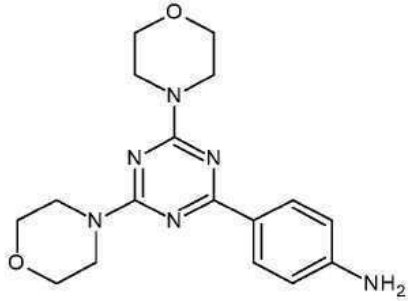
[0231] 결과는 하기 표에 요약되어 있다.

[0232] 요점

[0233] · NMT = 이하.

[0234] · RRT = 상대 체류 시간.

[0235] 분해물 1



[0236] .

[0237] 분해물 2, 3 및 4

[0238] 이들은 각각 이들의 RRT만으로 특징분석하였다.

[0239] 샘플 A 결과

			25°C / 60% RH	40°C / 75% RH
분해물	허용 기준	초기	6개월	6개월
분해물 1 (RRT~0.72)	NMT 0.5%	0.10%	0.12%	0.14%
분해물 2 (RRT~0.98)	NMT 1.1%	NMT0.05%	NMT 0.05%	0.10%
분해물 3 (RRT~1.07)	NMT 0.5%	NMT0.05%	NMT 0.05%	0.13%
분해물 4 (RRT~1.17)	NMT 0.5%	0.06%	NMT 0.05%	NMT0.05%
총 분해물	NMT 3.0%	0.16%	0.12%	0.37%

[0240]

[0241] 결론

[0242] 결과들로부터, 샘플 A는 25°C/60% RH에서 적어도 6개월 동안 및 40°C/75% RH에서 적어도 6개월 동안 화학적으로 안정한 것으로 나타났다.

도면

도면1

