



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년02월02일

(11) 등록번호 10-2210575

(24) 등록일자 2021년01월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/44 (2006.01) **A61K 31/4412** (2006.01)
A61K 31/616 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/44 (2013.01)
A61K 31/4412 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7010519
- (22) 출원일자(국제) 2013년09월23일
 심사청구일자 2018년09월21일
- (85) 번역문제출일자 2015년04월23일
- (65) 공개번호 10-2015-0060869
- (43) 공개일자 2015년06월03일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2013/069735
- (87) 국제공개번호 WO 2014/048881
 국제공개일자 2014년04월03일
- (30) 우선권주장
 12185852.6 2012년09월25일
 유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌
 International Journal of Cancer, 129
 p245-255, 2011.*
 Lancet, 378, p2081-87, 2011.*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
바이엘 파마 악티엔게젤샤프트
 독일 베를린 물레르스트라쎄 178 (우편번호 :
 데-13353)
바이엘 에이취
 독일, 디 51368 레벨쿠센
- (72) 발명자
베버, 올라프
 독일 42489 뵐프라스 플레헨베르크 28
지겔보이어, 카를
 독일 42781 한 뒤펠슈트라쎄 2아
- (74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 6 항

심사관 : 최연정

(54) 발명의 명칭 암 치료를 위한 레고라페닙과 아세틸살리실산의 조합물

(57) 요약

본 발명은 사람과 다른 포유동물에서 암 등의 과증식성 장애를 포함하는 질환 및 상태를 치료, 예방 또는 관리하기 위한, 레고라페닙(regorafenib)과 아세틸살리실산, 또는 그의 수화물, 용매화물, 대사산물(metabolite) 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 다형체를 포함하는 약학 조성물과 조합물에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/616 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

레고라페닙(regorafenib)과, 아세틸살리실산, 또는 그의 수화물, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 대장암 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 조성물이 레고라페닙과 아세틸살리실산의 조성물인, 대장암 치료용 약학 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 조성물이 레고라페닙을 10 내지 1000 mg 의 양으로, 아세틸살리실산을 50 내지 1000 mg의 양으로 함유하는, 대장암 치료용 약학 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서, 조성물이 레고라페닙을 10 내지 200 mg 의 양으로, 아세틸살리실산을 60 내지 500 mg의 양으로 함유하는, 대장암 치료용 약학 조성물.

청구항 5

제2항에 있어서, 조성물이 레고라페닙을 10 내지 100 mg 의 양으로, 아세틸살리실산을 70 내지 350 mg의 양으로 함유하는, 대장암 치료용 약학 조성물.

청구항 6

삭제

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 성분들이 동시에 또는 순차적으로 투여되는, 대장암 치료용 약학 조성물.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

발명의 설명

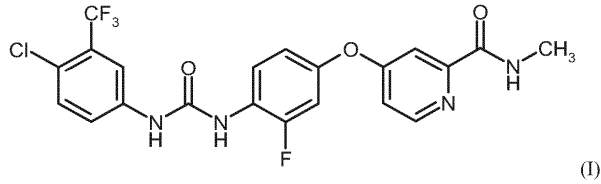
기술분야

[0001] 본 발명은 사람과 다른 포유동물에서 암 등의 과증식성(hyperproliferative) 장애를 포함하는 질환 및 상태를 치료, 예방 또는 관리하기 위한, 레고라페닙(regorafenib)과 아세틸살리실산, 또는 그의 수화물, 용매화물, 대사산물(metabolite) 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 다형체를 포함하는 약학 조성물과 조합물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 다음 화학식 (I)의 화합물,

레고라페닙(4-{4-[3-(4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐)-우레이도]-3-플루오로페녹시}-피리딘-2-카복실산 메틸아미드)은 VEGFR, PDGFR, raf, p38, 및/또는 flt-3 키나제 시그널링 분자에 대한 저해활성을 포함한 다양한 활성을 갖는 강력한 항암 및 항혈관형성(anti-angiogenic) 약물이며, WO 2005/009961에 기술된 바와 같이 암, 종양, 림프종, 육종(sarcomas) 및 백혈병 등의 과증식성 장애 같은 다양한 질환과 상태를 치료하는데 사용될 수 있다. 이것은 현재 대장암과 위장관 기질 종양의 치료를 위해 개발되고 있다:



또한, 화학식 (I) 화합물의 염, 예컨대 그의 염산염, 메실레이트 및 페닐설폰에이트는 WO 2005/009961에서 언급되었다. 화학식 (I) 화합물의 일수화물은 WO 2008/043446에서 언급되었다. WO 2011/128261에서는 고순도의 레고라페닙을 제조하는 개선된 방법을 기술하였다.

아세틸살리실산은 잘 알려진 약물로, 통증을 치료하거나 심혈관 증상 또는 질환이 발생하는 위험을 줄이기 위해 사용할 수 있을 뿐만 아니라 암 질환 발병의 위험을 줄이는 것에 대한 언급도 있다(Rothwell PM et al (2012) 암 발생률, 사망률 및 비혈관 사망에 대한 일일(daily) 아세틸살리실산의 단기 효과: 51의 무작위 컨트롤 시험에서 위험과 이점의 시간 경과에 따른 분석. Lancet. 379: 1602-1612).

또한, 아세틸살리실산은 종양의 전이를 줄일 수 있어서, 특히 대장암 환자에서 사망률을 저하시켰다(Rothwell PM et al (2012) 암 전이의 위험에 대한 일일 아세틸살리실산의 효과: 무작위 컨트롤 시험 동안 감염 암에 대한 연구. Lancet. 379: 1591-1601).

발명의 내용

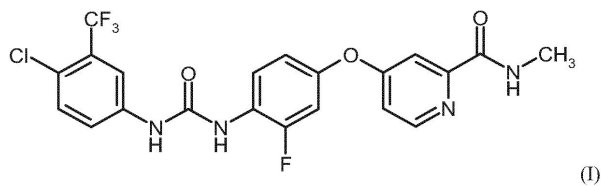
해결하려는 과제

본 발명의 목적은 레고라페닙과 아세틸살리실산을 함께 투여하여 암 치료요법을 개선하는 것이다.

놀라움게도, 레고라페닙과 아세틸살리실산의 조합은 단일요법의 합을 초과하는 상당한 효능 개선을 나타낸다. 또한, 부작용 프로파일(예를 들어, 수족 증후군(hand-foot syndrome), 혈압 상승, 피로, 설사 및 점막 염증)을 개선할 수 있다.

과제의 해결 수단

본 발명은 다음 화학식 (I)의 화합물인 레고라페닙과 아세틸살리실산, 또는 그의 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 다형체를 포함하는 조합물에 관한 것이다:



발명의 효과

놀라움게도, 레고라페닙과 아세틸살리실산의 조합은 단일요법의 합을 초과하는 상당한 효능 개선을 나타낸다. 또한, 부작용 프로파일(예를 들어, 수족 증후군(hand-foot syndrome), 혈압 상승, 피로, 설사 및 점막 염증)을 개선할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

"화학식 (I)의 화합물" 또는 "레고라페닙"은 화학식 (I)로 표시되는 4-{4-[3-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]-3-플루오로페녹시}-N-메틸피리딘-2-카복사미드를 지칭한다.

- [0013] 용매화물은 본 발명의 목적에 있어서 용매 분자가 고체 상태로 화학양론적 복합체를 형성하고, 제한적인 것은 아니나 예를 들어 물, 에탄올 및 메탄올을 포함하는 화합물 또는 그의 염의 형태이다.
- [0014] 수화물은 용매 분자가 물인 특정 형태의 용매화물이다. 본 발명의 화합물 또는 그 염의 수화물은 화합물 또는 염과 물의 화학양론적 조성물, 예컨대 헤미-, 일- 또는 2수화물이다. 레고라페닙의 일수화물이 바람직하다.
- [0015] 염은 본 발명의 목적에 있어서 바람직하게 본 발명에 따른 화합물의 약학적으로 허용가능한 염이다. 적합한 약학적으로 허용가능한 염들은 당업자들에게 잘 알려져 있으며, 예를 들어 무기산 및 유기산, 예컨대 염산, 브롬산, 황산, 인산, 메탄설폰산, 트리플루오로메탄설폰산, 벤젠설폰산, *p*-톨루엔설폰산(토실레이트염), 1-나프탈렌설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말산, 타타르산, 시트르산, 락트산, 옥살산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 벤조산, 살리실산, 페닐아세트산 및 만델산의 염을 포함한다. 또한, 약학적으로 허용가능한 염은 무기 염기의 염, 예컨대 알칼리 금속 양이온(예: Li^+ , Na^+ 또는 K^+), 알칼리 토금속 양이온(예: Mg^{+2} , Ca^{+2} 또는 Ba^{+2}), 암모늄 양이온을 함유하는 염, 및 유기 염기의 산염, 예를 들어 지방족 및 방향족 치환 암모늄, 및 4급 암모늄 양이온, 예컨대 트리에틸아민, *N,N*-디에틸아민, *N,N*-디사이클로헥실아민, 라이신, 피리딘, *N,N*-디메틸아미노피리딘(DMAP), 1,4-디아자비클로[2.2.2]옥탄 (DABCO), 1,5-디아자비사이클로[4.3.0]논-5-엔 (DBN) 및 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU)의 양성자화 또는 퍼알킬화로부터 발생한 것들을 포함한다. 바람직하게, 레고라페닙의 염산, 메실레이트 또는 페닐설포네이트 염이다.
- [0016] 레고라페닙의 대사산물은 본 발명의 목적에 있어서 4-[4-({[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]카바모일}아미노)-3-플루오로페녹시]-*N*-메틸피리딘-2-카복사미드 1-옥사이드, 4-[4-({[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]카바모일}아미노)-3-플루오로페녹시]-*N*-(하이드록시메틸)피리딘-2-카복사미드, 4-[4-({[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]카바모일}아미노)-3-플루오로페녹시]피리딘-2-카복사미드 및 4-[4-({[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]카바모일}아미노)-3-플루오로페녹시]피리딘-2-카복사미드 1-옥사이드를 포함한다.
- [0017] 본 발명의 화합물로서 레고라페닙 및 레고라페닙의 일수화물이 바람직하다.
- [0018] 본 발명의 화합물은 공지된 화학반응과 방법을 사용하여 제조할 수 있다.
- [0019] 치료방법:
- [0020] 본 발명은 또한 포유동물의 과증식성 장애를 치료하기 위한 그의 조합물과 조성물의 사용방법에 관한 것이다. 본 방법은 이것을 필요로 하는 사람을 포함한 포유동물에게 장애를 치료하는데 유효한 조합물의 양을 투여하는 것을 포함한다. 과증식성 장애는 고형 종양, 예컨대 유방, 호흡기, 뇌, 생식기관, 소화기관, 요로, 눈, 간, 피부, 머리와 목, 갑상선, 부갑상선의 암 및 원격 전이를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 이러한 장애들은 또한 림프종, 육종, 및 백혈병을 포함한다.
- [0021] 유방암의 예는 비제한적으로 침윤성 유관 암종, 침윤성 소엽 암종, 유관 상피내암 및 소엽 상피내암(lobular carcinoma in situ)을 포함한다.
- [0022] 호흡기암의 예는 비제한적으로 소세포와 비소세포 폐 암종, 및 기관지 선종과 흉막 및 폐의 모세포종(pleuropulmonary blastoma)을 포함한다.
- [0023] 뇌암의 예는 비제한적으로 뇌간과 시상하부 신경 교종, 소뇌와 대뇌 성상 세포종, 수 모세포종, 뇌실막 세포종 뿐만 아니라 신경외배엽 및 송과체 종양을 포함한다.
- [0024] 남성 생식기관 종양은 비제한적으로 전립선과 고환 암을 포함한다. 여성 생식기관 종양은 비제한적으로 자궁내막, 자궁경부, 난소, 질 및 외음부 암뿐만 아니라 자궁 육종을 포함한다.
- [0025] 소화관 종양은 비제한적으로 항문, 결장, 대장, 식도, 담낭, 위, 췌장, 직장, 소장, 및 침샘 암을 포함한다.
- [0026] 대장암이 바람직하다.
- [0027] 또한, 위장관 기질 종양(GIST)이 바람직하다.
- [0028] 요로 종양은 비제한적으로 방광, 음경, 신장, 신우, 요관, 및 요도 암을 포함한다.
- [0029] 눈의 암은 비제한적으로 안구 흑색종과 망막 모세포종을 포함한다.

- [0030] 간암의 예는 비제한적으로 간세포 암종 (섬유층판성(fibrolamellar) 변이체가 있거나 없는 간세포 암종), 담관 암 (간내 담관 암종), 및 혼합 간세포 담관암을 포함한다.
- [0031] 간 세포 암이 바람직하다.
- [0032] 피부암은 비제한적으로 편평세포암종, 카포시(Kaposi) 육종, 악성 흑색종, 메르켈(Merkel) 세포 피부암, 및 비 흑색종 피부암을 포함한다.
- [0033] 두경암은 비제한적으로 후두 / 하인두 / 비인두 / 구강인두 암, 및 입술과 구강 암을 포함한다.
- [0034] 림프종은 비제한적으로 AIDS 관련 림프종, 비호지킨 림프종, 피부 T-세포 림프종, 호지킨 질환 및 중추신경계 림프종을 포함한다.
- [0035] 육종(Sarcoma)은 비제한적으로 연부조직의 육종, 골육종, 악성 섬유 조직구종, 림프 육종 및 횡문근 육종을 포함한다.
- [0036] 백혈병은 비제한적으로 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 및 모양(hairy) 세포성 백혈병을 포함한다.
- [0037] 이러한 장애는 사람에게 있어서 잘 특성화되었을 뿐만 아니라 다른 포유동물에서 비슷한 병인으로 존재하고, 본 발명의 약학 조성물을 투여함으로써 치료될 수 있다.
- [0038] 과증식성 장애의 치료에 유용한 화합물을 평가하기 위해 알려진 표준 실험실 방법에 기초하여, 포유동물에서 상 기한 상태의 치료 결정을 위한 표준 독성 시험과 표준 약리학적 분석 및, 그 결과와 이러한 상태를 치료하는데 사용된 공지된 약물의 결과의 비교에 의해 본 발명 화합물의 효과적인 투여량을 각각의 원하는 증상의 치료를 위해 용이하게 결정할 수 있다. 이 상태들 중 하나의 치료에서 투여될 활성성분의 양은 특정 화합물과 적용된 용량 단위, 투여방법, 치료 기간, 치료 환자의 연령과 성별 및 치료 상태의 성질과 범위 등의 사항에 따라 광범 위하게 변화가능하다.
- [0039] 본 발명은 또한 상기한 장애의 치료용 약학 조성물의 제조를 위한 본 발명 화합물의 용도를 제공한다.
- [0040] 투여
- [0041] 본 발명의 조합물은 임의의 형태로 다음과 같은 유효한 경로로 투여될 수 있다: 예를 들어, 경구, 비경구, 장관, 정맥 내, 복강 내, 국소, 경피(예: 표준 패치 사용), 안과, 비강, 국부(local), 비구강, 예컨대 에어로졸, 흡입, 피하, 근육 내, 구강, 설하, 직장, 질 내, 동맥, 및 척추강 내 등. 본 발명의 조합물은 단독으 로, 또는 임의의 활성 또는 비활성 성분들과 함께 투여할 수 있다.
- [0042] 바람직하게는 경구 투여이다.
- [0043] 경우에 따라, 아세틸살리실산은 정맥 내 투여할 수 있다.
- [0044] 본 발명의 조합물은 공지된 방식으로 일반적인 제제로 전환될 수 있으며, 액체 또는 고체 제제, 예를 들어 비제 한적으로 일반 및 장용 코팅정, 캡슐, 환제, 분말, 과립, 엘릭서, 팅크(tincture), 용액, 현탁액, 시럽, 고체 및 액체 에어로졸 및 에멀전일 수 있다.
- [0045] 경구 투여를 위한 고체 제제의 예는 미국 가특허출원 제60/605,752호에 기술되어 있다.
- [0046] 일반적으로, 앞서 언급한 본 발명의 조합물의 사용은 다음과 같은 작용을 한다:
- [0047] (1) 각 약물의 단독 투여와 비교하여 종양 성장의 저감 또는 나아가 종양을 제거하는데 있어서 더 양호한 효능 수득,
- [0048] (2) 투여된 화학치료제의 훨씬 적은 양의 투여 제공,
- [0049] (3) 단일 약물 화학요법과 특정한 다른 조합 요법으로 관찰된 것보다 훨씬 적은 유해한 약리학적 합병증으로 환 자에서 잘 허용되는 화학요법 치료 제공,
- [0050] (4) 포유동물, 특히 사람에서 광범위한 스펙트럼의 상이한 암 종류의 치료를 제공,
- [0051] (5) 치료된 환자들 중에서 높은 반응률 제공,

- [0052] (6) 표준 화학요법 치료와 비교하여 치료 환자들 중에서 오랜 생존기간 제공,
- [0053] (7) 종양 진행에 대해 장시간을 제공, 및/또는
- [0054] (8) 다른 암 제제 조합이 길항효과를 생성하는 것으로 알려진 예들과 비교하여, 적어도 단독 사용된 제제만큼 양호한 효능과 내약성 결과를 제공.
- [0055] "조합물(Combination)"이란 본 발명의 목적에 있어서 성분들을 모두 함유하는 제형(이른바 고정 조합물(fixed combination))과 서로 별개인 성분들을 함유하는 조합물 팩(pack)뿐만 아니라, 성분들이 동일한 질환의 예방 또는 치료에 사용되는 한 동시에 또는 순차적으로 투여된 성분들을 의미한다.
- [0056] 투여된 활성성분의 양은 고려사항, 예를 들어 사용된 특정 화합물과 용량 단위, 투여 방법과 시간, 치료 기간, 치료 환자의 연령, 성별 및 일반적 상태, 치료 상태의 성격과 범위, 약물 대사 및 배출 속도, 잠재적 약물 조합과 약물-약물 상호작용 등에 따라 다양하게 변화할 수 있다.
- [0057] 특히 주목하는 본 발명의 측면은 레고라페닙을 4 내지 400 mg, 바람직하게 10 내지 200 mg, 더욱 바람직하게 10 내지 100 mg의 양으로 포함하는 조합물이다.
- [0058] 특히 주목하는 본 발명의 다른 측면은 아세틸살리실산을 50 내지 100 mg, 바람직하게 60 내지 500 mg, 더욱 바람직하게 70 내지 350 mg의 양으로 포함하는 조합물이다. 아세틸살리실산의 전형적인 투여량은 78 mg, 81 mg, 100 mg, 325 mg, 500 mg 및 1000 mg이다.
- [0059] 레고라페닙의 일일 투여량은 10 내지 1000 mg, 바람직하게 40 내지 500 mg, 더욱 바람직하게 80 내지 320 mg, 예를 들어 160 mg이다.
- [0060] 아세틸살리실산의 일일 투여량은 50 내지 1000 mg, 바람직하게 60 내지 500 mg, 더욱 바람직하게 70 내지 350 mg이다. 아세틸살리실산의 전형적인 일일 투여량은 78 mg, 81 mg, 100 mg, 325 mg, 500 mg 및 1000 mg이다.
- [0061] 본 발명에 따른 약학 조성물은 일일 1회 이상, 바람직하게 최대 3회, 더욱 바람직하게 최대 2회 투여된다. 투여는 경구 경로가 바람직하다. 각 투여마다 동시에 취하는 정제 또는 캡슐의 수는 2개를 넘지 않아야 한다.
- [0062] 그럼에도 불구하고, 어떤 경우에는 체중, 활성성분에 대한 개별 양태, 제제의 종류, 및 투여가 영향을 받는 시간 또는 간격에 따라 지정된 양에서 벗어나는 것이 유리할 수 있다. 예를 들어, 일부 경우에는는 상기한 최소량 미만이 충분할 수 있지만, 다른 경우에는는 특정된 상한을 초과하여야 한다. 상대적으로 많은 양을 투여하는 경우, 이것을 하루에 여러 번의 개별 투약으로 분할하는 것이 바람직할 수 있다.
- [0063] 투여 계획의 예는 다음과 같다: 제1 주기에서, 일일 투여량으로 160 mg의 레고라페닙과 81 mg의 아세틸살리실산을 3주 동안 투여한다. 4주 차에 81 mg의 아세틸살리실산만을 투여한다. 이후, 이 사이클을 반복할 수 있다. 경우에 따라, 아세틸살리실산의 일일 투여량은 325 mg 이하(예를 들어, 100 mg)이거나, 325 mg 초과(예를 들어, 500 mg)일 수 있다.
- [0064] 조합물은 화학식 I의 화합물과 아세틸살리실산의 유효량을 포함할 수 있고, 이것은 어느 하나의 화합물을 단독으로 사용한 경우보다 더 큰 치료효능을 얻는다.
- [0065] 조합물에서 각 화합물의 상대적 비율은 또한 그의 활성 및 질병 생물학의 개별 메커니즘에 따라 선택할 수 있다. 각 화합물의 상대적 비율은 광범위하게 변화할 수 있다.
- [0066] 조합물 중 하나 이상의 약물의 방출은 또한 필요하다면 단일 제형, 조합물 팩, 키트에서, 또는 개별적인 독립 제형에서 바람직한 치료활성을 제공하도록 조절할 수 있다.
- [0067] 본 발명은 약학적으로 허용가능한 담체와 본 발명 화합물의 약학적 유효량으로 구성된 약학 조성물을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 담체는 활성성분의 유효 활성과 일치하는 농도의 환자에 대해 비교적 무독성이고 무해한 임의의 담체이며, 담체로 인한 어떤 부작용이 활성성분의 유리한 효능을 손상하지 않는다. 화합물의 약학적 유효량은 치료하는 특정 상태에 대해 결과를 생성하거나 영향을 나타내는 양이다.
- [0068] 경구 투여를 위해, 화합물은 고체 또는 액체 제제, 예컨대 고체 분산체, 캡슐, 환제, 정제, 트로키, 로젠지(lozenge), 멜츠(melts), 분말, 용액, 현탁액, 또는 에멀전으로 제형화될 수 있고, 약학적 조성물의 제조에서 당분야에 공지된 방법으로 제조할 수 있다. 고체 단위 제형은, 예를 들어 계면활성제, 윤활제, 및 불활성 충전제, 예컨대 락토스, 슈크로스, 인산칼슘, 및 옥수수 전분을 함유하는 통상적인 경질 또는 연질 외피 젤라틴 형태를 갖는 캡슐일 수 있다.

- [0069] 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 결합제, 예컨대 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴, 투여 후 정제의 파괴 및 용해를 보조하도록 의도된 붕해제, 예컨대 감자 전분, 알긴산, 옥수수 전분 및 구아 검, 트라가칸트 검, 아카시아, 정제 과립화의 흐름을 개선시키고 정제 다이(dies) 및 펀치의 표면에 정제 물질의 부착을 막도록 의도된 윤활제, 예를 들어 활석, 스테아르산, 또는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘 또는 스테아르산아연, 정제의 미적 품질을 향상시키고, 환자에게 보다 수용가능하게 하도록 의도된 염료, 착색제 및 향미제, 예컨대 페퍼민트, 윈터그린 오일 또는 체리 향미제와 조합된 통상적인 정제 베이스, 예컨대 락토스, 슈크로스 및 옥수수 전분을 사용하여 정제화될 수 있다. 경구용 액체 제형에 사용하는데 적합한 부형제는 약학적으로 허용가능한 계면활성제, 현탁화제 또는 에멀전화제가 첨가되거나 첨가되지 않은, 인산이칼슘 및 희석제, 예컨대 물과 알코올, 예를 들어 에탄올, 벤질 알코올 및 폴리에틸렌 알코올을 포함한다. 다양한 다른 물질이 코팅으로서 존재할 수 있거나, 또는 다르게는 용량 단위의 물리적 형태를 변형시킬 수 있다. 예를 들어 정제, 환제 또는 캡슐은 셀락, 당, 또는 둘 다로 코팅될 수 있다.
- [0070] 분산성 분말 및 과립은 수성 현탁액의 제조에 적합하다. 이들은 분산제 또는 습윤제, 현탁화제 및 하나 이상의 보존제와의 혼합된 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제는 상기에 이미 언급된 것들에 의해 예시된다. 추가의 부형제, 예를 들어 상기한 감미제, 향미제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.
- [0071] 본 발명의 제약 조성물은 또한 수중유 에멀전의 형태로 존재할 수 있다. 오일상은 식물성 오일, 예컨대 액상 파라핀 또는 식물성 오일 혼합물일 수 있다. 적합한 에멀전화제는 (1) 자연 발생 검, 예컨대 아카시아 검 및 트라가칸트 검, (2) 자연 발생 포스파티드, 예컨대 대두 및 레시틴, (3) 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예를 들어 소르비탄 모노올리에이트, (4) 상기 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트일 수 있다. 에멀전은 또한 감미제 및 향미제를 함유할 수 있다.
- [0072] 유성 현탁액은 활성 성분을 식물성 오일, 예컨대 예를 들어 아라키스(arachis) 오일, 올리브 오일, 참깨 오일 또는 코코넛오일, 또는 미네랄 오일, 예컨대 액상 파라핀 중에 현탁시킴으로써 제제화될 수 있다. 유성 현탁액은 증점제, 예컨대 예를 들어 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 현탁제는 또한 하나 이상의 보존제, 예를 들어, 에틸 또는 *n*-프로필 p-하이드록시벤조에이트; 하나 이상의 착색제; 하나 이상의 향미제; 및 하나 이상의 감미제, 예컨대 슈크로스 또는 사카린을 함유할 수 있다.
- [0073] 시럽 및 엘릭서는 감미제, 예컨대 예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 슈크로스와 함께 제제화될 수 있다. 이러한 제제는 또한 완화제, 및 보존제, 예컨대 메틸 및 프로필 파라벤, 및 향미제 및 착색제를 함유할 수 있다.
- [0074] 본 발명의 화합물은 또한 멸균 액체 또는 액체의 혼합물, 예컨대 물, 염수(saline), 수성 텍스트로스 및 관련 당 용액, 알코올, 예컨대 에탄올, 이소프로판올 또는 헥사데실 알코올, 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤 케탈, 예컨대 2,2-디메틸-1,1-디옥솔란-4-메탄올, 에테르, 예컨대 폴리(에틸렌 글리콜) 400, 오일, 지방산, 지방산 에스테르 또는 지방산 글리세리드 또는 아세틸화 지방산 글리세리드일 수 있는 제약 담체와 함께 생리학적으로 허용가능한 희석제 중의 본 화합물의 주사가가능한 투여량으로, 약학적으로 허용가능한 계면활성제, 예컨대, 비누 또는 세제, 현탁화제, 예컨대 껍틴, 카보머, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 또는 카복시메틸셀룰로스, 또는 에멀전화제 및 다른 약학적 보조제를 첨가하거나 첨가하지 않고 비경구로, 즉 피하로, 정맥내로, 안내로, 활액막내로, 근육내로 또는 복강내로 투여될 수 있다.
- [0075] 본 발명의 비경구 제제에 사용될 수 있는 오일의 예는 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 오일, 예를 들어 땅콩 오일, 대두 오일, 참깨 오일, 목화씨 오일, 옥수수 오일, 올리브 오일, 페트롤라툼(petrolatum) 및 미네랄 오일이다. 적합한 지방산은 올레산, 스테아르산, 이소스테아르산 및 미리스트산을 포함한다. 적합한 지방산 에스테르는, 예를 들어 에틸 올리에이트 및 이소프로필 미리스테이트이다. 적합한 비누는 지방산 알칼리 금속, 암모늄 및 트리에탄올아민 염을 포함하고, 적합한 세제는 양이온성 세제, 예를 들어 디메틸 디알킬 암모늄 할라이드, 알킬 피리디늄 할라이드 및 알킬아민 아세테이트; 음이온성 세제, 예를 들어 알킬, 아릴 및 올레핀 설포네이트, 알킬, 올레핀, 에테르 및 모노글리세리드 설페이트, 및 설포숙시네이트; 비-이온성 세제, 예를 들어 지방아민 옥사이드, 지방산 알칸올아미드, 및 폴리(옥시에틸렌-옥시프로필렌) 또는 에틸렌 옥사이드 또는 프로필렌 옥사이드 공중합체; 및 양쪽성 세제, 예를 들어 알킬-베타-아미노프로피오네이트 및 2-알킬이미다졸린 4급 암모늄 염, 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0076] 본 발명의 비경구 조성물은 전형적으로 용액 중에 약 0.5 중량% 내지 약 25 중량%의 활성성분을 함유할 것이다. 보존제 및 완충제가 또한 유리하게 사용될 수 있다. 주사 부위에서의 자극을 최소화 또는 제거하기 위해서, 이

러한 조성물은 약 12 내지 약 17의 친수-친유성 평형(HLB)을 갖는 비-이온성 계면활성제를 함유할 수 있다. 이러한 제제 중 계면활성제의 양은 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 범위이다. 계면활성제는 상기 HLB를 갖는 단일 성분일 수 있거나, 또는 목적하는 HLB를 갖는 2종 이상의 성분의 혼합물일 수 있다.

[0077] 비경구 제제에 사용되는 계면활성제의 예는 폴리에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르 종류, 예를 들어 소르비탄 모노올리에이트 및 에틸렌 옥사이드와 소수성 염기의 고분자량 부가물, 프로필렌 옥사이드와 프로필렌 글리콜의 축합에 의해 형성된 것이다.

[0078] 약학 조성물은 멸균 주사가 가능한 수성 현탁액의 형태일 수 있다. 이러한 현탁액은 공지된 방법에 따라 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제, 예컨대 예를 들어 소듐 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검을 사용하여 제제화될 수 있으며; 상기 분산제 또는 습윤제는 자연 발생 포스파티드, 예컨대 레시틴, 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예를 들어 헵타데카-에틸렌옥시세탄올, 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올리에이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트일 수 있다.

[0079] 멸균 주사가 가능한 제제는 또한 무독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가 가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 희석제 및 용매는, 예를 들어 물, 링거액, 등장성 염화나트륨 용액 및 등장성 글루코스 용액이다. 또한, 멸균 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁화 매질로 사용된다. 상기 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 비롯한 임의의 완하성 지방유를 사용할 수 있다. 또한, 지방산, 예컨대 올레산이 주사제의 제조에 사용될 수 있다.

[0080] 본 발명의 조성물은 또한 약물의 직장 투여용 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 상온에서는 고체이나 직장 온도에서는 액체이고 따라서 직장 내에서 용융되어 약물을 방출하는 적합한 무자극성 부형제와 약물을 혼합하여 제조될 수 있다. 이러한 물질은, 예를 들어 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜이다.

[0081] 비경구 투여를 위한 제어 방출 제제는 당분야에서 공지된 리포솜, 중합체 마이크로구체 및 중합체 겔 제제를 포함한다.

[0082] 본 발명의 약학 조성물은 또한 고체 분산체의 형태일 수 있다. 고체 분산체는 결정성 담체, 공융(eutectic) 또는 편정(monotectic), 화합물 또는 복합체 형태 중의 고체 용액, 글래스(glass) 용액, 글래스 현탁액, 무정형 침전 및 이들의 혼합물일 수 있다.

[0083] 특히 주목되는 본 발명의 측면은 고체 분산체를 포함하는 약학 조성물이고, 여기서 매트릭스는 약학적으로 허용 가능한 폴리머, 예컨대 폴리비닐피롤리돈, 비닐피롤리돈/비닐아세테이트 코폴리머, 폴리알킬렌 글리콜(즉, 폴리에틸렌 글리콜), 하이드록시알킬 셀룰로스(즉, 하이드록시프로필 셀룰로스), 하이드록시알킬 메틸 셀룰로스(즉, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스), 카복시메틸 셀룰로스, 소듐 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 폴리메타크릴레이트, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 아세테이트, 비닐 알코올/비닐 아세테이트 코폴리머, 폴리글리콜화 글리세리드, 잔탄 검, 카라기난, 키토산, 키틴, 폴리텍스트린, 텍스트린, 전분 및 단백질을 포함한다.

[0084] 본 발명의 다른 측면은 고체 분산체를 포함하는 약학 조성물이고, 여기서 매트릭스는 당 및/또는 당 알코올 및/또는 사이클로덱스트린, 예를 들어 슈크로스, 락토스, 프럭토스, 말토스, 라피노스, 소르비톨, 락티톨(lactitol), 만니톨, 말티톨, 에리트리톨, 이노시톨, 트레할로스, 이소말트, 이눌린(inulin), 말토덱스트린, β -사이클로덱스트린, 하이드록시프로필- β -사이클로덱스트린 또는 셀포부틸 에테르 사이클로덱스트린을 포함한다.

[0085] 고체 분산체 매트릭스의 형성에 유용한 적합한 추가 담체로는, 예를 들어 알코올, 유기산, 유기 염기, 아미노산, 인지질, 왁스, 염, 지방산 에스테르, 폴리옥시 에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 및 우레아가 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0086] 매트릭스 내에서 레고라페닙의 고체 분산체는 약학적으로 허용 가능한 특정 추가 성분, 예컨대 계면활성제, 충전제, 봉해제, 재결정화 억제제, 가소제, 소포제, 산화방지제, 비점착제, pH-조절제, 활주제(glidant) 및 윤활제를 함유할 수 있다.

[0087] 본 발명의 고체 분산체는 고체 분산체의 제조 분야에서 알려진 방법, 예컨대 용합/용융 방법, 고온 용융 압출, 용매 증발(즉, 과립 분말의 동결건조, 분무 건조 또는 레이어링), 공침, 초임계 유체 기술 및 정전 방사법에 따

라 제조된다.

- [0088] 본 발명의 조성물은 또한 필요 또는 목적에 따라 일반적으로 담체 또는 희석제로 지칭되는, 다른 통상적인 약학적으로 허용가능한 배합 성분을 함유할 수 있다.
- [0089] 이러한 조성물을 적절한 제형으로 제조하는 일반적인 방법을 사용할 수 있다.
- [0090] 조성물을 그의 의도된 투여 경로를 위해 제제화하는데 적절하게 사용될 수 있는 통상적으로 사용되는 약학 성분은 다음을 포함한다:
- [0091] 산성화제 (예는 아세트산, 시트르산, 푸마르산, 염산, 질산을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0092] 알칼리화제 (예는 암모니아 용액, 탄산암모늄, 디에탄올아민, 모노에탄올아민, 수산화칼륨, 붕산나트륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨, 트리에탄올아민, 트롤아민을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0093] 흡착제 (예는 분말화 셀룰로스 및 활성탄을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0094] 에어로졸 추진제 (예는 이산화탄소, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{CIC-CClF}_2$ 및 CClF_3 를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0095] 공기 대체제 (예는 질소 및 아르곤을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0096] 향진균 보존제 (예는 벤조산, 부틸파라벤, 에틸파라벤, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 벤조산나트륨을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0097] 향미생물 보존제 (예는 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 벤질 알코올, 세틸피리디늄 클로라이드, 클로로부탄올, 페놀, 페닐에틸 알코올, 질산페닐수은 및 티메로살을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0098] 산화방지제 (예는 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔, 부틸화 하이드록시톨루엔, 차아인산, 모노티오글리세롤, 프로필 갈레이트, 아스코르브산나트륨, 중아황산나트륨, 포름알데히드 설폭실산나트륨, 메타중아황산나트륨을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0099] 결합 물질 (예는 블록 폴리머, 천연 및 합성 고무, 폴리아크릴레이트, 폴리우레탄, 실리콘, 폴리실록산 및 스티렌-부타디엔 코폴리머를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0100] 완충제 (예는 메타인산칼륨, 인산이칼륨, 아세트산나트륨, 시트르산나트륨 무수물 및 시트르산나트륨 2수화물을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0101] 운반제 (예는 아카시아 시럽, 방향족 시럽, 방향족 엘릭시르, 체리 시럽, 코코아 시럽, 오렌지 시럽, 시럽, 옥수수 오일, 미네랄 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일, 정박테리아 염화나트륨 주사액 및 정박테리아 주사용수를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0102] 킬레이트화제 (예는 에데트산이나트륨 및 에데트산을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0103] 착색제 (예는 FD&C 레드 3호, FD&C 레드 20호, FD&C 옐로우 6호, FD&C 블루 2호, D&C 그린 5호, D&C 오렌지 5호, D&C 레드 8호, 카라멜 및 산화제2철 레드를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0104] 정화제 (예는 벤토나이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0105] 유화제 (예는 아카시아, 세토마크로골, 세틸 알코올, 글리세릴 모노스테아레이트, 레시틴, 소르비탄 모노올리에이트, 폴리옥시에틸렌 50 모노스테아레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0106] 캡슐화제 (예는 젤라틴 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0107] 향미제 (예는 아니스 오일, 시나몬 오일, 코코아, 멘톨, 오렌지 오일, 페퍼민트 오일 및 바닐린을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0108] 보습제 (예는 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 소르비톨을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0109] 연화제 (예는 미네랄 오일 및 글리세린을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0110] 오일 (예는 아라키스 오일, 미네랄 오일, 올리브 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일 및 식물성 오일을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);

- [0111] 연고 베이스 (예는 라놀린, 친수성 연고, 폴리에틸렌 글리콜 연고, 페트롤라툼, 친수성 페트롤라툼, 백색 연고, 황색 연고 및 장미수 연고를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0112] 침투 증진제 (경피 전달) (예는 모노하이드록시 또는 폴리하이드록시 알코올, 1가 또는 다가 알코올, 포화 또는 불포화 지방 알코올, 포화 또는 불포화 지방 에스테르, 포화 또는 불포화 디카복실산, 에센셜 오일, 포스파티딜 유도체, 세팔린, 테르펜, 아마이드, 에테르, 케톤 및 우레아를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0113] 가소제 (예는 디에틸 프탈레이트 및 글리세롤을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0114] 용매 (예는 에탄올, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 글리세롤, 이소프로판올, 미네랄 오일, 올레산, 땅콩 오일, 정제수, 주사용수, 멸균 주사용수 및 관류용 멸균수를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0115] 강화제 (예는 세틸 알코올, 세틸 에스테르 왁스, 미세결정질 왁스, 파라핀, 스테아릴 알코올, 백색 왁스 및 황색 왁스를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0116] 좌제 베이스 (예는 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜 (혼합물)을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0117] 계면활성제 (예는 벤즈알코늄 클로라이드, 노녹시놀 10, 옥스톡시놀 9, 폴리소르베이트 80, 소듐 라우릴 설페이트 및 소르비탄 모노-팔미테이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0118] 현탁화제 (예는 한천, 벤토나이트, 카보머, 카복시메틸셀룰로스 소듐, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 카올린, 메틸셀룰로스, 트라가칸트 및 비검(veegum)을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0119] 감미제 (예는 아스파탐, 텍스트로스, 글리세롤, 만니톨, 프로필렌 글리콜, 사카린 소듐, 소르비톨 및 슈크로스를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0120] 정제 접착방지제 (예는 스테아르산마그네슘 및 활석을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0121] 정제 결합제 (예는 아카시아, 알긴산, 카복시메틸셀룰로스 소듐, 압축성 당, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 액체 글루코스, 메틸셀룰로스, 비-가교된 폴리비닐 피롤리돈 및 예비젤라틴화 전분을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0122] 정제 및 캡슐 희석제 (예는 이염기성 인산칼슘, 카올린, 락토스, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 분말화 셀룰로스, 침전된 탄산칼슘, 탄산나트륨, 인산나트륨, 소르비톨 및 전분을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0123] 정제 코팅제 (예는 액체 글루코스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 및 셀락을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0124] 정제 직접 압축 부형제 (예는 이염기성 인산칼슘을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0125] 정제 봉해제 (예는 알긴산, 카복시메틸셀룰로스 칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 폴라크릴린 칼륨, 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 알긴산나트륨, 소듐 전분 글리콜레이트 및 전분을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0126] 정제 활택제 (예는 콜로이드성 실리카, 옥수수 전분 및 활석을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0127] 정제 윤활제 (예는 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 미네랄 오일, 스테아르산 및 스테아르산아연을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0128] 정제/캡슐 불투명화제 (예는 이산화티타늄을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0129] 정제 연마제 (예는 카르나우바 왁스 및 백색 왁스를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0130] 증점제 (예는 밀랍, 세틸 알코올 및 파라핀을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0131] 등장화제 (예는 텍스트로스 및 염화나트륨을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0132] 점도 증가제 (예는 알긴산, 벤토나이트, 카보머, 카복시메틸셀룰로스 소듐, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 알긴산나트륨 및 트라가칸트를 포함하나, 이에 제한되지는 않음); 및
- [0133] 습윤제 (예는 헵타데카에틸렌 옥시세타놀, 레시틴, 소르비톨 모노올리에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올리에이트 및 폴리옥시에틸렌 스테아레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않음).
- [0134] 당업자라면 상기한 정보를 사용하여 본 발명을 최대 범위로 이용할 수 있는 것으로 생각된다.