(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년10월07일
(11) 등록번호 10-2162036
(24) 등록일자 2020년09월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/28 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01) *A61K 9/20* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/28 (2013.01)
A61K 31/44 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7008402
(22) 출원일자(국제) 2013년09월05일
심사청구일자 2018년09월04일
(85) 번역문제출일자 2015년04월01일
(65) 공개번호 10-2015-0048872
(43) 공개일자 2015년05월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/058257
(87) 국제공개번호 WO 2014/039677
국제공개일자 2014년03월13일
(30) 우선권주장
12183331.3 2012년09월06일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
WO2006026500 A1
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 29 항

(73) 특허권자
바이엘 헬스케어 엘엘씨
미국 뉴저지주 07981 웹패니 피오 박스 915 바이엘 불러바드 100
(72) 발명자
스크랍스, 수잔 박사
독일 13189 베를린 에쉔그라벤 139
푼케, 아드리안 박사
독일 14055 베를린 인슈터부르갈레에 33아
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상영

심사관 : 곽희찬

(54) 발명의 명칭 **레고라페닙을 함유하는 코팅된 제약 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 레고라페닙, 그의 수화물, 용매화물, 대사물 또는 제약상 허용되는 염 또는 그의 다형체를 함유하는 코팅된 제약 조성물 및 그의 제조 방법 및 장애를 치료하기 위한 그의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/4412 (2013.01)
A61K 9/2027 (2013.01)
A61K 9/2866 (2013.01)
A61K 9/2893 (2013.01)
(72) 발명자
크레쎄, 마이크 박사
독일 14195 베를린 도넨슈티에크 4
오베르디에크, 울리히 박사
독일 14165 베를린 마크노베어 슈트라쎄 79

(56) 선행기술조사문헌
WO2007068381 A1
JP2008511685 A
STIVARGA (regorafenib) tablets, oral Label, 2012년 9월 27일, pp. 1-18
KR1020070067104 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명 세 서

청구범위

청구항 1

레고라페닙 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하며,

가수분해된 폴리비닐 알콜 중합체, 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 알콜 중합체, 에스테르화 폴리비닐 알콜 중합체, 폴리에틸렌 글리콜과의 이들의 공중합체 또는 이들의 혼합물인 폴리비닐 알콜 기재 중합체 및 임의로 1종 이상의 추가의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 코팅물에 의해 코팅되는 제약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 정제인 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 즉시 방출 정제인 조성물.

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 폴리비닐 알콜 기재 중합체가 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 알콜 중합체인 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 폴리비닐 알콜 기재 중합체가 총 코팅물의 30 내지 70 중량%의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 코팅물이 가소제로서 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 소르비톨, 글리세롤, 말티톨, 크실리톨, 만니톨, 에리트리톨, 글리세롤 트리올레에이트, 트리부틸 시트레이트, 트리에틸 시트레이트, 아세틸 트리에틸 시트레이트, 글리세릴 트리아세테이트, 스테아르산, 중쇄 트리글리세리드 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것인 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 가소제가 폴리에틸렌 글리콜인 조성물.

청구항 9

제7항에 있어서, 가소제가 총 코팅물의 5 내지 30 중량%의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 레고라페닙을 포함하는 고체 분산물을 포함하는 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 무정형 상태의 레고라페닙 및 제약상 허용되는 매트릭스를 포함하며, 여기서 매트릭스는 폴리비닐피롤리돈, 비닐피롤리돈/비닐아세테이트 공중합체, 폴리알킬렌 글리콜, 히드록시알킬, 히드록시알킬 메틸 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 폴리메타크릴레이트, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 아세테이트, 비닐 알콜/비닐 아세테이트 공중합체, 폴리글리콜화 글리세리드, 크산탄 검, 카라기난, 키토산, 키틴, 폴리덱스트린, 덱스트린, 전분, 단백질, 수크로스, 락토스, 프룩토스, 말토스, 라피노스, 소르비톨, 락티톨, 만니톨, 말티톨, 에리트리톨, 이노시톨, 트레할로스, 이소말트, 이눌린, 말토덱스트린, β-

시클로덱스트린, 히드록시프로필-β-시클로덱스트린 또는 술포부틸 에테르 시클로덱스트린 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것인 조성물.

청구항 12

제10항에 있어서, 레고라페닙 및 매트릭스 작용제를 1:0.5 내지 1:20의 중량비로 포함하는 조성물.

청구항 13

제10항에 있어서, 레고라페닙 및, 폴리비닐피롤리돈, 크로스카르멜로스 소듐, 및 미세결정질 셀룰로스 중 하나 이상을 포함하는 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 레고라페닙 및, 크로스카르멜로스 및 미세결정질 셀룰로스 중 하나 이상의 합계를 1:0.5 내지 1:20의 중량비로 포함하는 조성물.

청구항 15

레고라페닙을 포함하며, 4-(4-아미노-3-플루오로페녹시)피리딘-2-카르복실산 메틸아미드의 양이 레고라페닙의 양을 기준으로 하여 0.100 중량% 이하이고,

가수분해된 폴리비닐 알콜 중합체, 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 알콜 중합체, 에스테르화 폴리비닐 알콜 중합체, 폴리에틸렌 글리콜과의 이들의 공중합체 또는 이들의 혼합물인 폴리비닐 알콜 기재 중합체를 포함하는 코팅물에 의해 필름-코팅된 제약 조성물.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

제3항에 있어서, 폴리비닐 알콜 기재 중합체가 총 코팅물의 30 내지 70 중량%의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 21

삭제

청구항 22

제5항에 있어서, 폴리비닐 알콜 기재 중합체가 총 코팅물의 30 내지 70 중량%의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 23

제3항에 있어서, 코팅물이 가소제로서 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 소르비톨, 글리세롤, 말티톨, 크실리톨, 만니톨, 에리트리톨, 글리세롤 트리올레에이트, 트리부틸 시트레이트, 트리에틸 시트레이트, 아세틸 트리에틸 시트레이트, 글리세릴 트리아세테이트, 스테아르산, 중쇄 트리글리세리드 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것인 조성물.

청구항 24

삭제

청구항 25

제5항에 있어서, 코팅물이 가소제로서 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 소르비톨, 글리세롤, 말티톨, 크실리톨, 만니톨, 에리트리톨, 글리세롤 트리올레에이트, 트리부틸 시트레이트, 트리에틸 시트레이트, 아세틸 트리에틸 시트레이트, 글리세릴 트리아세테이트, 스테아르산, 중쇄 트리글리세리드 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것인 조성물.

청구항 26

제6항에 있어서, 코팅물이 가소제로서 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 소르비톨, 글리세롤, 말티톨, 크실리톨, 만니톨, 에리트리톨, 글리세롤 트리올레에이트, 트리부틸 시트레이트, 트리에틸 시트레이트, 아세틸 트리에틸 시트레이트, 글리세릴 트리아세테이트, 스테아르산, 중쇄 트리글리세리드 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것인 조성물.

청구항 27

제8항에 있어서, 가소제가 총 코팅물의 5 내지 30 중량%의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 28

제3항에 있어서, 레고라페닙을 포함하는 고체 분산물을 포함하는 조성물.

청구항 29

삭제

청구항 30

제5항에 있어서, 레고라페닙을 포함하는 고체 분산물을 포함하는 조성물.

청구항 31

제6항에 있어서, 레고라페닙을 포함하는 고체 분산물을 포함하는 조성물.

청구항 32

제7항에 있어서, 레고라페닙을 포함하는 고체 분산물을 포함하는 조성물.

청구항 33

제8항에 있어서, 레고라페닙을 포함하는 고체 분산물을 포함하는 조성물.

청구항 34

제9항에 있어서, 레고라페닙을 포함하는 고체 분산물을 포함하는 조성물.

청구항 35

제11항에 있어서, 레고라페닙 및 매트릭스 작용제를 1:0.5 내지 1:20의 중량비로 포함하는 조성물.

청구항 36

제11항에 있어서, 레고라페닙 및, 폴리비닐피롤리돈, 크로스카르멜로스 소듐, 및 미세결정질 셀룰로스 중 하나 이상을 포함하는 조성물.

청구항 37

제12항에 있어서, 레고라페닙 및, 폴리비닐피롤리돈, 크로스카르멜로스 소듐, 및 미세결정질 셀룰로스 중 하나 이상을 포함하는 조성물.

발명의 설명

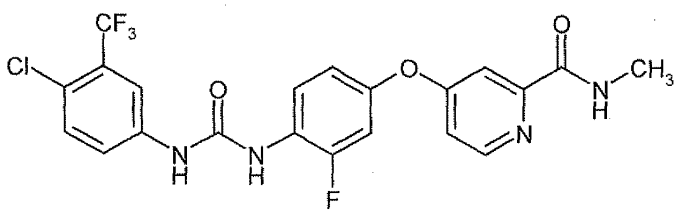
기 술 분 야

[0001] 본 발명은 레고라페닙, 그의 수화물, 용매화물, 대사물 또는 제약상 허용되는 염 또는 그의 다형체를 함유하는 코팅된 제약 조성물 및 그의 제조 방법 및 장애를 치료하기 위한 그의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 하기 화학식 I의 화합물 4-{4-[3-(4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐)-우레이도]-3-플루오로페녹시}피리딘-2-카르복실산 메틸아미드인 레고라페닙은 WO 2005/009961에 기재된 바와 같이, VEGFR, PDGFR, raf, p38 및/또는 flt-3 키나제 신호전달 분자에 대한 억제 활성을 포함한 다양한 활성을 지닌 강력한 항암 및 항혈관신생제이고, 이는 과증식성 장애, 예컨대 암, 종양, 림프종, 육종 및 백혈병과 같은 다양한 질환 및 병태를 치료하는데 사용될 수 있다:

[0003] <화학식 I>



[0004]

[0005] 더욱이 화학식 I의 화합물의 염, 예컨대 그의 히드로클로라이드, 메실레이트 및 페닐술포네이트는 WO 2005/009961에 언급되어 있다. 화학식 I의 화합물의 1수화물은 WO 2008/043446에 언급되어 있다. 고 순도로 레고라페닙을 제조하는 개선된 방법은 WO 2011/128261에 기재되어 있다. 레고라페닙 1수화물의 제한된 용해도(표 1 참조)로 인해, 레고라페닙을 함유하는 적용가능한 제약 조성물은 WO 2006/026500에 기재된 바와 같이 고체 분산물의 형태이다.

표 1

상이한 용매 중의 레고라페닙 1수화물의 열역학적 용해도

용매	용해도 (mg/ml)
물	< 0.1
경질 액상 파라핀	< 0.1
에탄올	6.4
폴리에틸렌글리콜 (PEG) 400	67.3
HPß-시클로덱스트린/물 (10:90)	< 0.1
PEG 400/물 (30:70)	0.27
올레오일폴리에틸렌글리콜 글리세리드	3.6

[0006]

[0007] 약물 투여의 바람직한 경로는 구강을 통해서이다. 이러한 경로는 투여의 최대의 편안함과 편의를 제공한다. 정제는 경구 투여를 위한 제약 조성물의 바람직한 형태이다. 고체 제제를 투여하기 위해 편리하게는 코팅물이 종종 필요하다. 코팅물의 목표는 균질한 외관을 제공하고, 저장 동안 변색을 차폐하고, 제품 식별을 위한 색상을 첨가하고, 좋지 못한 맛을 차폐하고, 취급 동안 더스팅(dusting)을 예방하고, 정제의 마모 또는 마찰을 예방하고, 기계적 안정성을 증가시키고, 정제를 삼킬 때, 특히 치수가 클 때 더 편리한 느낌을 제공하면서 용이하게 하고, 약물에 대해 광 보호를 제공하거나 습도에 대해 약물을 보호하는 것일 수 있다. 전형적인 정제 코팅제는 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 수크로스,

액상 글루코스, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 및 쉘락이다. 코팅제를 추가의 적용가능한 코팅 부형제와 혼합할 수 있거나 시판되는 즉시 사용가능한 코팅 혼합물, 예컨대 오파드라이(Opadry)™ II 85G35294 핑크, 오파드라이™ II 85G25457 레드, 오파드라이™ II 85G23665 오렌지를 사용할 수 있다. 코팅 온도는 대개 사용된 코팅제 및 용매의 유형에 따라 달라진다. 폴리비닐 알콜 기재 코팅물은 전형적으로 45-48℃의 베드 온도 (유입구 공기 온도 60-65℃)에서 가공된다. 다른 코팅 물질에 종종 훨씬 더 높은 온도가 사용된다. 코팅 절차에서 수성 용매를 사용하는 경우 (예를 들어 유출구 공기 온도) 코팅은 대개 더 높은 온도에서 수행된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

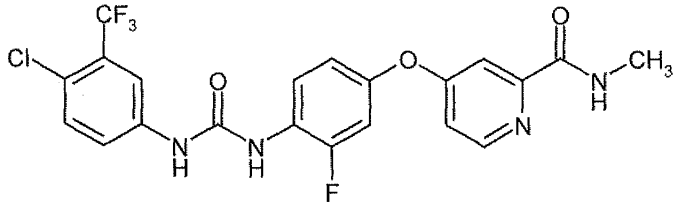
[0008] 본 발명이 해결하려는 과제는, 특히 코팅 직후 및/또는 저장 직후, 고 순도로 레고라페닙을 함유하는 코팅된 제약 조성물을 제공하는 것이다.

[0009] 놀랍게도 본 발명에 따른 제약 조성물은 활성제의 감소된 분해를 나타낸다.

과제의 해결 수단

[0010] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물인 레고라페닙, 레고라페닙의 수화물, 용매화물, 대사물 또는 제약상 허용되는 염, 또는 그의 다형체 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하며, 폴리비닐 알콜 기재 중합체 및 임의로 1종 이상의 추가의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 코팅물에 의해 코팅되는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0011] <화학식 I>



[0012]

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 본 발명에 따른 제약 조성물을 이용하여 목적하는 약리학적 효과를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 상기 효과를 달성할 수 있다. 본 발명의 목적상, 환자는 특정 병태 또는 질환의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 포유동물이다. 따라서, 본 발명은 제약상 허용되는 부형제 및 제약상 유효량의 본 발명의 화합물로 이루어진 제약 조성물을 포함한다. 제약상 허용되는 부형제는 비교적 비독성이고 활성 성분의 유효 활성에 부합하는 농도에서 환자에 무해하여 담체에 기인할 수 있는 어떤 부작용도 활성 성분의 유익한 효과를 손상시키지 않는 임의의 부형제이다. 화합물의 제약상 유효량은 치료되는 특정 병태에 대해 영향을 끼치거나 결과를 초래하는 양이다.

[0014] 용어 "화학식 I의 화합물" 또는 "레고라페닙"은 화학식 I로 나타낸 바와 같은 4-{4-[({[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}카르보닐)아미노]-3-플루오로페녹시}-*N*-메틸피리딘-2-카르복스아미드를 지칭한다.

[0015] 용어 "본 발명의 화합물" 또는 "활성제" 또는 "활성 성분"은 레고라페닙, 레고라페닙의 수화물, 용매화물, 대사물 또는 제약상 허용되는 염, 또는 그의 다형체를 지칭한다.

[0016] 본 발명의 목적상 용매화물은 용매 분자가 고체 상태로 화학양론적 복합체를 형성하고, 예를 들어 물, 에탄올 및 메탄올을 포함하지만 이에 제한되지 않는 것인 화합물 또는 그의 염의 형태이다.

[0017] 수화물은 용매 분자가 물인 용매화물의 특정 형태이다. 본 발명의 화합물 또는 그의 염의 수화물은 화합물 또는 염과 물의 화학양론적 조성물, 예를 들어, 반수화물, 1수화물 또는 2수화물 등이다. 레고라페닙의 1수화물이 바람직하다.

[0018] 본 발명의 목적상 염은 바람직하게는 본 발명에 따른 화합물의 제약상 허용되는 염이다. 적합한 제약상 허용되

는 염은 통상의 기술자에게 주지되어 있으며, 무기 및 유기산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 인산, 메탄술폰산, 트리플루오로메탄술폰산, 벤젠술폰산, *p*-톨루엔술폰산 (토실레이트 염), 1-나프탈렌술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 락트산, 옥살산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 벤조산, 살리실산, 페닐아세트산 및 만델산의 염을 포함한다. 또한, 제약상 허용되는 염은 무기 염기의 염, 예컨대 알칼리 양이온 (예를 들어, Li^{+}, Na^{+} 또는 K^{+}), 알칼리 토류 양이온 (예를 들어, Mg^{+2}, Ca^{+2} 또는 Ba^{+2}), 암모늄 양이온을 함유하는 염뿐만 아니라 지방족 및 방향족 치환된 암모늄 및 4급 암모늄 양이온을 포함한 유기 염기의 산 염, 예컨대 트리에틸아민, *N*,*N*-디에틸아민, *N*,*N*-디시클로헥실아민, 리신, 피리딘, *N*,*N*-디메틸아미노피리딘 (DMAP), 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄 (DABCO), 1,5-디아자비시클로[4.3.0]-논-5-엔 (DBN) 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 (DBU)의 프로톤화 또는 과알킬화에 의한 것의 산 염을 포함한다. 레고라페닙의 히드로클로라이드, 메실레이트 또는 페닐술포네이트 염이 바람직하다.

[0019] 본 발명의 목적상 레고라페닙의 대사물은 4-[4-({[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]카르바모일}아미노)-3-플루오로페녹시]-N-메틸피리딘-2-카르복스아미드 1-옥시드, 4-[4-({[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]카르바모일}아미노)-3-플루오로페녹시]-N-(히드록시메틸)피리딘-2-카르복스아미드, 4-[4-({[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]카르바모일}아미노)-3-플루오로페녹시]피리딘-2-카르복스아미드 및 4-[4-({[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]카르바모일}아미노)-3-플루오로페녹시]피리딘-2-카르복스아미드 1-옥시드를 포함한다.

[0020] 본 발명의 화합물로서 레고라페닙 및 레고라페닙의 1수화물이 바람직하다.

[0021] 본 발명의 제약 조성물을 사용하여 바람직하게는 경구 경로를 통해 투여되는 활성 성분 (본 발명의 화합물)의 총량은 일반적으로 1일당 약 0.1 ㎎/체중㎏ 내지 약 50 ㎎/체중㎏ 범위일 것이다. 과증식성 장애의 치료에 유용한 화합물을 평가하는 것으로 공지된 표준 실험실 기법에 근거하여, 포유동물에서 상기 밝힌 병태의 치료법을 결정하기 위한 표준 약리학적 검정에 의해 및 표준 독성 시험에 의해, 및 이들 결과와 이들 병태를 치료하는데 사용되는 공지된 의약의 결과와의 비교에 의해, 통상의 기술자에 의해 본 발명의 제약 조성물의 유효 투여량은 용이하게 결정될 수 있다. 투여되는 활성 성분의 양은 사용되는 특정 화합물 및 투여 단위, 투여 방식 및 시간, 치료 기간, 치료되는 환자의 연령, 성별 및 일반적인 병태, 치료되는 병태의 본질 및 정도, 약물 대사율 및 배출률, 가능한 약물 조합물 및 약물-약물 상호작용 등과 같은 고려사항에 따라 광범위하게 변할 수 있다.

[0022] 제약 조성물 중 4 내지 400 ㎎, 바람직하게는 10 내지 200 ㎎, 더욱 바람직하게는 10 내지 100 ㎎의 본 발명의 화합물의 양이 바람직하다.

[0023] 특정 관심의 본 발명의 측면은 4 내지 400 ㎎, 바람직하게는 10 내지 200 ㎎, 더욱 바람직하게는 10 내지 100 ㎎의 양으로 레고라페닙을 포함하는 제약 조성물이다.

[0024] 본 발명의 화합물, 특히 레고라페닙의 1일 용량은, 10 내지 1000 ㎎, 바람직하게는 40 내지 500 ㎎, 더욱 바람직하게는 80 내지 320 ㎎, 예를 들어 160 ㎎이다.

[0025] 본 발명에 따른 제약 조성물은 하루에 1회 이상, 바람직하게는 3회 이하, 더욱 바람직하게는 2회 이하로 투여된다. 경구 경로를 통해 투여하는 것이 바람직하다.

[0026] 그럼에도 불구하고, 일부 경우에는 체중, 활성 성분에 대한 개인 거동, 제제의 유형 및 투여가 실시되는 시간 또는 간격에 따라, 명시된 양을 벗어나는 것이 유리할 수 있다. 예를 들어, 일부 경우에는 상기 언급된 최소량보다 적은 양이 충분할 수 있으며, 한편 다른 경우에는 명시된 상한치를 초과해야 한다. 비교적 많은 양을 투여하는 경우에, 이를 하루에 걸쳐 수회 개별 용량으로 나누는 것이 권장될 수 있다.

[0027] 이 제약 조성물은 목적하는 약리학적 효과를 필요로 하는 환자에게 바람직하게는 경구 투여에 의해 상기 효과를 달성하도록 이용될 것이고, 포유동물에서 약물 방출, 생체이용률 및/또는 순응도의 면에서 유리한 특성을 가질 것이다. 본 발명의 목적상, 환자는 특정 병태 또는 질환의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 포유동물이다.

[0028] 즉시 방출 정제인 제약 조성물이 바람직하다.

[0029] 본 발명에 따른 제약 조성물은 바람직하게는 고체 제약 조성물이고 경구 또는 직장내, 바람직하게는 경구 투여된다.

[0030] 본 발명의 제약 조성물은 코팅에 적용가능한 임의의 고체 제제를 포함한다.

[0031] 본 발명에 따른 제약 조성물은 과립, 펠릿, 정제, 당의정, 환제, 용융물 또는 고체 분산물을 포함하지만 이에 제한되지 않으며 제약 조성물의 제조 관련 기술분야에 공지되어 있는 방법에 따라 제조될 수 있다. 정제, 고체

분산물, 펠릿 및 과립이 바람직하다. 가장 바람직하게는 본 발명에 따른 제약 조성물은 정제이다.

[0032] 특정 관심의 본 발명의 측면은 고체 분산물 형태의 제약 조성물 또는 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물이다. 고체 분산물은 고체 용액, 유리(glass) 용액, 유리 현탁액, 결정질 담체내의 무정형 침전물, 공융물(eutectic) 또는 편정(monotectic), 화합물 또는 착물 형성물 또는 이들의 조합물일 수 있다.

[0033] 본 발명에 따른 고체 분산물은 적어도 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 매트릭스를 포함한다.

[0034] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "매트릭스" 또는 "매트릭스 작용제"는 본 발명의 화합물을 용해 또는 분산시킬 수 있는, 중합체성 부형제, 비중합체성 부형제 둘 다 및 이들의 조합물을 지칭한다.

[0035] 특정 관심의 본 발명의 측면은, 고체 분산물을 포함하며, 매트릭스가 제약상 허용되는 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈, 비닐피롤리돈/비닐아세테이트 공중합체, 폴리알킬렌 글리콜 (즉 폴리에틸렌 글리콜), 히드록시알킬 셀룰로스 (즉 히드록시프로필 셀룰로스), 히드록시알킬 메틸 셀룰로스 (즉 히드록시프로필 메틸 셀룰로스), 카르복시메틸 셀룰로스, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 폴리메타크릴레이트, 폴리비닐알콜, 폴리비닐 아세테이트, 비닐 알콜/비닐 아세테이트 공중합체, 폴리글리콜화 글리세리드, 크산탄 검, 카라기난, 키토산, 키틴, 폴리덱스트린, 덱스트린, 전분, 단백질 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것인 제약 조성물이다.

[0036] 본 발명의 또 다른 측면은, 고체 분산물을 포함하며, 매트릭스가 당 및/또는 당알콜 및/또는 시클로덱스트린, 예를 들어 수크로스, 락토스, 프룩토스, 말토스, 라피노스, 소르비톨, 락티톨, 만니톨, 말티톨, 에리트리톨, 이노시톨, 트레할로스, 이소말트, 이눌린, 말토덱스트린, β-시클로덱스트린, 히드록시프로필-β-시클로덱스트린 또는 술포부틸 에테르 시클로덱스트린 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것인 제약 조성물이다.

[0037] 바람직한 실시양태에서 폴리비닐피롤리돈, 코포비돈, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리에틸렌 옥시드로 이루어진 군으로부터의 1종 이상을 고체 분산물 중 매트릭스 작용제로서 사용한다. 더욱 바람직하게는 폴리비닐피롤리돈 및/또는 히드록시프로필 셀룰로스를 매트릭스 작용제로서 사용한다. 가장 바람직하게는 폴리비닐피롤리돈을 매트릭스 작용제로서 사용한다.

[0038] 특정 관심의 실시양태에서, 고체 분산물은 본 발명의 화합물 (화학식 I의 화합물인 용매-무함유 레고라페닙 염기로서 계산됨) 및 매트릭스 작용제를 1:0.5 내지 1:20, 바람직하게는 1:1 내지 1:10, 가장 바람직하게는 1:1 내지 1:5의 중량비로 포함한다.

[0039] 고체 분산물의 매트릭스의 형성에서 유용한 추가의 적합한 부형제는 알콜, 유기 산, 유기 염기, 아미노산, 인지질, 왁스, 염, 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르 및 우레아를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0040] 고체 분산물은 특정 추가의 제약상 허용되는 성분, 예컨대 계면활성제, 충전제, 붕해제, 재결정화 억제제, 가소제, 탈포제, 항산화제, 탈점착제, pH-개질제, 활택제 및 윤활제를 함유할 수 있다.

[0041] 특정 관심의 본 발명의 또 다른 측면은 담체 또는 붕해제로서 크로스카르멜로스 소듐, 소듐 전분 글리콜레이트, 크로스포비돈, 저치환 히드록시프로필 셀룰로스 (L-HPC), 전분, 미세결정질 셀룰로스 또는 이들의 조합물을 함유하는 고체 분산물이다. 바람직하게는 고체 분산물은 미세결정질 셀룰로스 및/또는 크로스카르멜로스 소듐을 포함한다.

[0042] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 고체 분산물은 폴리비닐피롤리돈, 크로스카르멜로스 소듐 및 임의로 미세결정질 셀룰로스를 포함한다.

[0043] 특정 관심의 실시양태에서, 고체 분산물은 본 발명의 화합물 (화학식 I의 화합물인 용매-무함유 레고라페닙 염기로서 계산됨) 및 담체와 붕해제의 합계를 1:0.5 내지 1:20, 바람직하게는 1:1 내지 1:10, 가장 바람직하게는 1:1 내지 1:6의 중량비로 포함한다.

[0044] 본 발명의 고체 분산물은 고체 분산물의 제조 관련 기술분야에 공지되어 있는 방법, 예를 들어 WO 2006/026500에 기재되어 있는, 예컨대 융합/용융 기법, 고온 용융 압출, 용매 증발 (즉 동결 건조, 분무 건조, 또는 분말 또는 과립의 적층), 공침전, 초임계 유체 기법 및 정전기 방사 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0045] 고온 용융 압출 또는 용매 증발 기법이 본 발명의 고체 분산물 제제를 제조하기에 바람직한 방법이다.

[0046] 용매 증발 공정, 예컨대 분무 건조, 적층 또는 유동층 과립화에 의해 고체 분산물을 제조하기에 적합한 용매는, 본 발명의 화합물이 용해될 수 있는 임의의 화합물일 수 있다. 바람직한 용매는 알콜 (예를 들어 메탄올, 에탄

올, n-프로판올, 이소프로핀올 및 부탄올), 케톤 (예를 들어 아세톤, 메틸 에틸 케톤 및 메틸 이소부틸 케톤), 에스테르 (예를 들어 에틸 아세테이트 및 프로필 아세테이트) 및 다양한 다른 용매, 예컨대 아세토니트릴, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 헥산, 톨루엔, 테트라히드로푸란, 시클릭 에테르 및 1,1,1-트리클로로에탄을 포함한다. 더 낮은 휘발성 용매, 예컨대 디메틸 아세트아미드 또는 디메틸술폭시드를 또한 사용할 수 있다. 20% 에탄올 및 80% 아세톤과 같은 용매 혼합물을 또한 사용할 수 있고, 약물 및 필요하다면 매트릭스 작용제가 공정을 실시할 수 있게 하도록 충분히 가용성인 한, 물과의 혼합물도 사용할 수 있다.

[0047] 바람직한 실시양태에서 고체 분산물의 제조에 사용되는 용매는 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, 아세톤 또는 이들의 혼합물이다. 더욱 바람직하게는 에탄올과 아세톤의 혼합물이 용매로서 사용된다.

[0048] 특정 관심의 본 발명의 측면은 고체 분산물이 실질적으로 균질한 조성물이다.

[0049] 특정 관심의 본 발명의 측면은 본 발명의 화합물이 실질적으로 무정형인 제약 조성물이다.

[0050] 본 발명의 제약 조성물의 코팅물은 필름-형성제로서 폴리비닐 알콜 기재 중합체를 포함한다. 본 발명에 따른 폴리비닐 알콜 기재 중합체는 완전 가수분해된 폴리비닐 알콜 중합체, 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 알콜 중합체 (유리 알콜 기 및 에스테르화 알콜기 (즉, 아세테이트로서)를 함유), 에스테르화 폴리비닐 알콜 중합체, 예를 들어 폴리비닐 아세테이트 중합체, 폴리에틸렌 글리콜과 상기 언급된 것의 공중합체, 예를 들어 폴리비닐 알콜-폴리에틸렌 글리콜 공중합체 또는 상기 언급된 것의 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 알콜 중합체가 바람직하다.

[0051] 코팅물 중의 폴리비닐 알콜 기재 중합체는 총 코팅물의 30 내지 70 중량%, 바람직하게는 35 내지 60 중량%, 바람직하게는 35 내지 50 중량%의 양으로 존재한다.

[0052] 더욱이 본 발명의 제약 조성물의 코팅물은 임의로 1종 이상의 추가의 제약상 허용되는 부형제, 예컨대 가소제, 착색제, 불투명화제, 점착방지제, 분산제 및 현탁화제를 포함한다.

[0053] 코팅물 중에 사용될 수 있는 가소제는 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 소르비톨, 글리세롤, 말티톨, 크실리톨, 만니톨, 에리트리톨, 글리세롤 트리올레에이트, 트리부틸 시트레이트, 트리에틸 시트레이트, 아세틸 트리에틸 시트레이트, 글리세릴 트리아세테이트, 스테아르산, 중쇄 트리글리세리드 또는 이들의 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 폴리에틸렌 글리콜, 중쇄 트리글리세리드 및/또는 스테아르산이 바람직하다.

[0054] 코팅물 중 가소제는 총 코팅물의 5 내지 30 중량%, 바람직하게는 8 내지 25 중량%, 더욱 바람직하게는 10 내지 20 중량%의 양으로 존재할 수 있다.

[0055] 코팅물 중에 사용될 수 있는 착색제는 산화제2철 레드, 산화제2철 옐로우, 산화제2철 블랙, 이산화티타늄, 인디고틴, 선셋 옐로우(sunset yellow) FCF, 타르트라진, 에리트로신, 퀴놀린 옐로우, 카본 블랙, 안토시아닌, 리보플라빈, 카르민, 쿠르쿠민, 클로로필, 카로틴 또는 이들의 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 산화제2철 및 이산화티타늄이 바람직하다.

[0056] 코팅물 중 합계로 착색제는 총 코팅물의 5 내지 40 중량%, 바람직하게는 8 내지 30 중량%, 더욱 바람직하게는 10 내지 20 중량%의 양으로 존재한다.

[0057] 코팅물 중에 사용될 수 있는 점착방지제는 활석, 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 레시틴, 대두 레시틴, 광유, 카르나우바 왁스, 아세틸화 모노글리세리드, 폴리소르베이트 또는 이들의 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 활석, 레시틴, 대두 레시틴, 및 폴리소르베이트가 바람직하다.

[0058] 코팅물 중 합계로 점착방지제는 총 코팅물의 3 내지 30 중량%, 바람직하게는 5 내지 25 중량%, 더욱 바람직하게는 10 내지 20 중량%의 양으로 존재한다.

[0059] 코팅물 중에 사용될 수 있는 불투명화제는 활석 및 이산화티타늄을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 코팅물 중 합계로 불투명화제는 총 코팅물의 10 내지 45 중량%, 바람직하게는 15 내지 35 중량%, 더욱 바람직하게는 15 내지 25 중량%의 양으로 존재한다.

[0060] 코팅 물질은 앞서 언급된 바와 같은 개별 성분으로부터 제조될 수 있다. 대안적으로 예를 들어 오파드라이™ II 85G35294 핑크, 오파드라이™ II 85G25457 레드, 오파드라이™ II 85G23665 오렌지 (컬러콘(Colorcon)에 의해 제공됨), 콜리코트(Kollicoat)™ IR 화이트 (바스프(BASF)에 의해 제공됨), 세피필름(Sepifilm)™ IR (세픽(SEPPIC)에 의해 제공됨)을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 즉시 사용가능한 혼합물을 사용할 수 있다. 오파드라이™ II 85G35294 핑크, 오파드라이™ II 85G25457 레드, 오파드라이™ II 85G23665 오렌지가 바람직하다.

[0061] 특정 관심의 본 발명의 측면은, 레고라페닙, 레고라페닙의 수화물, 용매화물, 대사물 또는 제약상 허용되는 염, 또는 그의 다형체, 바람직하게는 레고라페닙 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 정제이며, 폴리비닐 알콜 기재 중합체 및 임의로 1종 이상의 추가의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 코팅물에 의해 코팅되는 제약 조성물이다.

[0062] 특정 관심의 본 발명의 측면은, 레고라페닙 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 고체 분산물을 포함하며, 폴리비닐 알콜 기재 중합체 및 임의로 1종 이상의 추가의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 코팅물에 의해 코팅되는 제약 조성물이다.

[0063] 레고라페닙 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 고체 분산물을 포함하는 정제이며, 폴리비닐 알콜 기재 중합체 및 임의로 1종 이상의 추가의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 코팅물에 의해 코팅되는 제약 조성물이 바람직하다.

[0064] 더욱 바람직하게는 본 발명에 따른 제약 조성물은 레고라페닙 및 폴리비닐피롤리돈, 비닐피롤리돈/비닐아세테이트 공중합체, 폴리알킬렌 글리콜, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 히드록시알킬 셀룰로스, 예컨대 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시알킬 메틸 셀룰로스, 예컨대 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 폴리메타크릴레이트, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 아세테이트, 비닐 알콜/비닐 아세테이트 공중합체, 폴리글리콜화 글리세리드, 크산탄 검, 카라기난, 키토산, 키틴, 폴리덱스트린, 덱스트린, 전분, 단백질 또는 이들의 혼합물, 바람직하게는 폴리비닐피롤리돈으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 제약상 허용되는 매트릭스 작용제를 포함하는 고체 분산물을 포함하는 정제이며, 여기서 제약 조성물은 폴리비닐 알콜 기재 중합체 및 임의로 1종 이상의 추가의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 코팅물에 의해 코팅된다.

[0065] 가장 바람직하게는 본 발명에 따른 제약 조성물은 레고라페닙, 제약상 허용되는 매트릭스 작용제로서 폴리비닐피롤리돈 및 추가의 제약상 허용되는 부형제로서 미세결정질 셀룰로스 및/또는 크로스카르멜로스 소듐을 포함하는 고체 분산물을 포함하는 정제이며, 여기서 제약 조성물은 폴리비닐 알콜 기재 중합체, 특히 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 알콜 중합체 및 임의로 1종 이상의 추가의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 코팅물에 의해 코팅된다.

[0066] 이와 관련하여 본 발명에 따른 제약 조성물은 - 방출 시험을 위해 조사되는 경우 - 4-(4-아미노-3-플루오로페녹시)피리딘-2-카르복실산 메틸아미드 (IUPAC: 4-(4-아미노-3-플루오로페녹시)-N-메틸피리딘-2-카르복스아미드) (AFP-PMA)를 화학식 I의 화합물의 양을 기준으로 하여 0.050 중량% 이하 (0.001 중량% 내지 최대 0.050 중량%를 의미함)의 양으로, 바람직하게는 0.025 중량% 이하 (0.001 중량% 내지 최대 0.025 중량%를 의미함)의 양으로, 가장 바람직하게는 0.015 중량% 이하 (0.001 중량% 내지 최대 0.015 중량%를 의미함)의 양으로 함유한다. 제품의 배치의 제조가 완료된 후 부적절한 지연 없이 방출 시험이 수행되는 것으로 통상 이해된다. 또한, 각각의 제품 배치가 시판될 수 있기 전까지 방출 시험이 형식상 요구된다.

[0067] 더욱이, 본 발명에 따른 제약 조성물은 - 제품 저장 수명의 종료시에 조사되는 경우 - 4-(4-아미노-3-플루오로페녹시)피리딘-2-카르복실산 메틸아미드 (IUPAC: 4-(4-아미노-3-플루오로페녹시)-N-메틸피리딘-2-카르복스아미드) (AFP-PMA)를 화학식 I의 화합물의 양을 기준으로 하여 0.10 중량% 이하 (0.001 중량% 내지 최대 0.10 중량%를 의미함)의 양으로, 바람직하게는 0.08 중량% 이하 (0.001 중량% 내지 최대 0.08 중량%를 의미함)의 양으로, 가장 바람직하게는 0.05 중량% 이하 (0.001 중량% 내지 최대 0.05 중량%를 의미함)의 양으로 함유한다.

[0068] 본 발명의 또 다른 측면은 레고라페닙 및 - 방출 시험을 위해 조사되는 경우 - 4-(4-아미노-3-플루오로페녹시)피리딘-2-카르복실산 메틸아미드 (IUPAC: 4-(4-아미노-3-플루오로페녹시)-N-메틸피리딘-2-카르복스아미드) (AFP-PMA)를 레고라페닙의 양을 기준으로 하여 0.050 중량% 이하 (0.001 중량% 내지 최대 0.050 중량%를 의미함)의 양으로, 바람직하게는 0.025 중량% 이하 (0.001 중량% 내지 최대 0.025 중량%를 의미함)의 양으로, 가장 바람직하게는 0.015 중량% 이하 (0.001 중량% 내지 최대 0.015 중량%를 의미함)의 양으로 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는, 필름-코팅된 제약 조성물, 바람직하게는 정제이다.

[0069] 레고라페닙 및 - 방출 시험을 위해 조사되는 경우 - 4-(4-아미노-3-플루오로페녹시)피리딘-2-카르복실산 메틸아미드 (IUPAC: 4-(4-아미노-3-플루오로페녹시)-N-메틸피리딘-2-카르복스아미드) (AFP-PMA)를 레고라페닙의 양을 기준으로 하여 0.050 중량% 이하 (0.001 중량% 내지 최대 0.050 중량%를 의미함)의 양으로, 바람직하게는 0.025 중량% 이하 (0.001 중량% 내지 최대 0.025 중량%를 의미함)의 양으로, 가장 바람직하게는 0.015 중량% 이하 (0.001 중량% 내지 최대 0.015 중량%를 의미함)의 양으로 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 정

제로서, 폴리비닐 알콜 기재 중합체, 특히 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 알콜 중합체 및 임의로 1종 이상의 추가의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 코팅물에 의해 코팅되는 정제가 바람직하다.

[0070] 본 발명의 또 다른 측면은 레고라페닙 및 - 제품 저장 수명의 종료시에 조사되는 경우 - 4-(4-아미노-3-플루오로페녹시)피리딘-2-카르복실산 메틸아미드 (IUPAC: 4-(4-아미노-3-플루오로페녹시)-N-메틸피리딘-2-카르복스아미드) (AFP-PMA)를 레고라페닙의 양을 기준으로 하여 0.10 중량% 이하 (0.001 중량% 내지 최대 0.10 중량%를 의미함)의 양으로, 바람직하게는 0.08 중량% 이하 (0.001 중량% 내지 최대 0.08 중량%를 의미함)의 양으로, 가장 바람직하게는 0.05 중량% 이하 (0.001 중량% 내지 최대 0.05 중량%를 의미함)의 양으로 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 필름-코팅된 제약 조성물, 바람직하게는 정제이다.

[0071] 레고라페닙 및 - 제품 저장 수명의 종료시에 조사되는 경우 - 4-(4-아미노-3-플루오로페녹시)피리딘-2-카르복실산 메틸아미드 (IUPAC: 4-(4-아미노-3-플루오로페녹시)-N-메틸피리딘-2-카르복스아미드) (AFP-PMA)를 레고라페닙의 양을 기준으로 하여 0.10 중량% 이하 (0.001 중량% 내지 최대 0.10 중량%를 의미함)의 양으로, 바람직하게는 0.08 중량% 이하 (0.001 중량% 내지 최대 0.08 중량%를 의미함)의 양으로, 가장 바람직하게는 0.05 중량% 이하 (0.001 중량% 내지 최대 0.05 중량%를 의미함)의 양으로 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 정제로서, 폴리비닐 알콜 기재 중합체, 특히 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 알콜 중합체 및 임의로 1종 이상의 추가의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 코팅물에 의해 코팅되는 정제가 바람직하다.

[0072] 본 발명에 따른 제약 조성물을 분자체와 같은 건조제와 함께 병 또는 용기와 같은 패키징 시스템 내에 충전할 수 있다. 바람직하게는 본 발명에 따른 제약 조성물을 분자체와 함께 병에 충전할 수 있다. 더욱 바람직하게는 폴리비닐 알콜을 포함하는 코팅물로 임의로 코팅된 레고라페닙을 포함하는 정제인 제약 조성물을 분자체와 함께 병에 충전한다. 가장 바람직하게는 폴리비닐 알콜 기재 중합체를 포함하는 코팅물로 코팅된 레고라페닙을 포함하는 고체 분산물을 포함하는 정제인 제약 조성물을 분자체와 함께 병에 충전한다.

[0073] 일반적으로, 분자체는 정밀하고 균일한 크기의 작은 세공을 함유하는 물질이다. 분자체 물질의 세공에 진입할 수 있는 분자 종 또는 이온 종의 최대 크기는 채널의 치수, 예를 들어 0.4 nm (= 4 Å, 옹스트롬)에 의해 제어된다. 소 분자는 세공에 진입할 수 있고 흡착되며, 한편 더 큰 분자는 그렇지 않다. 예를 들어, 물 분자는 충분히 작아 침투 물 분자에 대한 포획으로서 작용하는 세공에 강제로 진입되며, 상기 물 분자는 세공 내에 보유된다.

[0074] 광범위하게 사용되는 분자체 물질은 알루미노실리케이트 광물, 예를 들어 제올라이트이다.

[0075] 약물 제품을 위해 0.3 nm (= 3 Å, 옹스트롬) 또는 0.4 nm (= 4 Å, 옹스트롬)의 세공 크기를 갖는 분자체를 사용하는데, 그 이유는 대략 0.28 nm (= 2.8 Å, 옹스트롬)의 크기를 갖는 물 분자가 효과적으로 포획되며, 한편 더 큰 분자는 그렇지 않기 때문이다. 0.4 nm (= 4 Å, 옹스트롬)의 세공 크기를 갖는 분자체가 바람직하다. 심지어 80%의 높은 상대 습도에서도 25℃에서 16% (w/w) 이상의 흡착 성능을 갖는 경우 사용되는 분자체는 매우 효과적이다.

[0076] 분자체는 시판되며, 예컨대 지이트-케미(Sued-Chemie)로부터의 칸 트리-소르브(CAN TRI-SORB)™ 4A이다.

[0077] 본 발명에 따른 제약 조성물은 예를 들어 기후대(climatic zone) 1 내지 2에서, 바람직하게는 기후대 1 내지 4b에서 저장 동안 18개월 초과, 바람직하게는 24개월 초과, 가장 바람직하게는 36개월 초과 동안 화학적으로 안정하다.

[0078] 본 발명에 따른 제약 조성물은 예를 들어 기후대 1 내지 2에서, 바람직하게는 기후대 1 내지 4b에서 저장 동안 18개월 이상, 바람직하게는 24개월 이상, 가장 바람직하게는 36개월 이상 동안 화학적으로 안정하고 4-(4-아미노-3-플루오로페녹시)피리딘-2-카르복실산 메틸아미드 (AFP-PMA)를 조성물 중의 레고라페닙의 양을 기준으로 하여 0.100 중량% 이하 (0.001 중량% 내지 최대 0.100 중량%를 의미함)의 양으로, 바람직하게는 0.08 중량% 이하 (0.001 중량% 내지 최대 0.08 중량%를 의미함)의 양으로, 가장 바람직하게는 0.050 중량% 이하 (0.001 중량% 내지 최대 0.050 중량%를 의미함)의 양으로 포함한다. 기후대는 약제 제품의 저장 수명을 결정하기 위해 장기간 안정성 연구를 위한 저장 조건을 정의하는 주지된 개념이다. 예를 들어, 25℃ 및 60% 상대 습도에서의 저장으로부터 수득된 데이터를 사용하여 기후대 1 내지 2를 위한 저장 수명을 판명하며, 한편 40℃ 및 75% 상대 습도에서의 저장으로부터 수득된 데이터를 사용하여 기후대 1 내지 4b를 위한 저장 수명을 판명한다.

[0079] 25℃/60% 상대 습도에서의 저장 동안 본 발명에 따른 제약 조성물 중의 AFP-PMA의 양의 월별 증가율은 1개월당 조성물 중의 레고라페닙의 양을 기준으로 하여 0.0015 중량% 이하 (0.0001 중량% 내지 최대 0.0015 중량%를 의

미함), 바람직하게는 0.001 중량% 이하 (0.0001 중량% 내지 최대 0.001 중량%를 의미함)이다.

[0080] 30℃/75% 상대 습도에서의 저장 동안 본 발명에 따른 제약 조성물 중의 AFP-PMA의 양의 월별 증가율은 1개월당 조성물 중의 레고라페닙의 양을 기준으로 하여 0.0030 중량% 이하 (0.0001 중량% 내지 최대 0.0030 중량%를 의미함), 바람직하게는 0.0025 중량% 이하 (0.0001 중량% 내지 최대 0.0025 중량%를 의미함)이다.

[0081] 놀랍게도 본 발명에 따른 제약 조성물의 저장 동안 바람직하게는 4-(4-아미노-3-플루오로페녹시)피리딘-2-카르복실산 메틸아미드의 부산물의 생성은 실리카겔과 같은 기타 건조제와 함께 공동-충전되는 것보다 분자체와 함께 공동-충전되는 경우에 덜하다.

[0082] 제조 방법 (코팅)

[0083] 본 발명에 따른 제약 조성물은 과립, 펠릿, 정제, 당의정, 환제, 용융물 또는 고체 분산물, 바람직하게는 정제, 고체 분산물, 펠릿 및 과립, 가장 바람직하게는 정제를 포함하지만 이에 제한되지는 않고, 예를 들어 WO 2006/026500에 기재되어 있는 제약 조성물의 제조를 위한 관련 기술 분야에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0084] 레고라페닙을 포함하는 본 발명에 따른 제약 조성물, 바람직하게는 정제는 팬 또는 천공 드럼 코팅기에서 코팅액을 제약 조성물 상으로 분무하는 것과 같은 관련 기술분야에 공지된 방법에 따라 코팅하되, 단 유출구 공기 온도는 42℃ 이하, 예를 들어 20℃ 내지 42℃, 바람직하게는 40℃ 이하, 예를 들어 30℃ 내지 40℃, 가장 바람직하게는 38℃ 이하, 예를 들어 32℃ 내지 38℃이다.

[0085] 코팅 물질을 용해 또는 분산시키기 위한 코팅 단계에서 사용되는 용매/비히클은 수성 용매/비히클, 바람직하게는 물이다.

[0086] 본 발명의 또 다른 주제는, 레고라페닙, 레고라페닙의 수화물, 용매화물, 대사물 또는 제약상 허용되는 염, 또는 그의 다형체, 바람직하게는 레고라페닙을 포함하고, 코팅 공정에 의해 수득가능하거나 수득되는 코팅물에 의해 코팅되며, 여기서 코팅 공정 중의 유출구 공기 온도는 42℃ 이하, 예를 들어 20℃ 내지 42℃, 바람직하게는 40℃ 이하, 예를 들어 30℃ 내지 40℃, 가장 바람직하게는 38℃ 이하, 예를 들어 32℃ 내지 38℃이고, 코팅 단계에서 사용되는 용매/비히클은 수성 용매/비히클, 바람직하게는 물인 제약 조성물이다.

[0087] 폴리비닐 알콜 기재 중합체를 포함하는 코팅 물질을 사용하는 코팅 단계는 용매/비히클, 예를 들어 물 중에 코팅 물질, 예를 들어 오파드라이™ II 85G35294 핑크, 오파드라이™ II 85G25457 레드, 오파드라이™ II 85G23665 오렌지를 균질하게 용해 또는 분산시킴으로써 수행할 수 있다. 대안적으로 코팅 물질을 개별 성분으로부터 제조할 수 있다. 그 다음, 천공 드럼 코팅기에서 코팅액을 본 발명의 제약 조성물, 예를 들어 정제 상에 분무한다.

[0088] 놀랍게도, 낮은 코팅 온도, 즉 42℃ 이하, 예를 들어 20℃ 내지 42℃, 바람직하게는 40℃ 이하, 예를 들어 30℃ 내지 40℃, 가장 바람직하게는 38℃ 이하, 예를 들어 32℃ 내지 38℃의 유출구 공기 온도에서 양호한 코팅 결과가 수득될 수 있다.

[0089] 놀랍게도, 비코팅된 제약 조성물로부터 본 발명에 따른 최종 코팅된 제약 조성물의 4-(4-아미노-3-플루오로페녹시)피리딘-2-카르복실산 메틸아미드 (IUPAC: 4-(4-아미노-3-플루오로페녹시)-N-메틸피리딘-2-카르복스아미드) (AFP-PMA)의 양은 레고라페닙의 양을 기준으로 하여 단지 0.0005 내지 0.0030 중량%, 바람직하게는 0.0005 내지 0.0020 중량% 증가한다.

[0090] 따라서 본 발명의 또 다른 측면은, 레고라페닙을 포함하는 코팅된 제약 조성물, 바람직하게는 정제를 제조하는 방법이며, 여기서 비코팅된 제약 조성물로부터 최종 코팅된 제약 조성물의 4-(4-아미노-3-플루오로페녹시)피리딘-2-카르복실산 메틸아미드 (IUPAC: 4-(4-아미노-3-플루오로페녹시)-N-메틸피리딘-2-카르복스아미드) (AFP-PMA)의 양은 레고라페닙의 양을 기준으로 하여 단지 0.0005 내지 0.0030 중량%, 바람직하게는 0.0005 내지 0.0020 중량% 증가하한다.

[0091] 치료 방법

[0092] 본 발명은 또한 포유동물의 과증식성 장애를 치료하기 위한 본 발명의 화합물 및 그의 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 과증식성 장애를 치료하는데 유효한 양의 본 발명의 화합물 또는 그의 조성물을 상기 장애의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다. 과증식성 장애는 고형 종양, 예컨대 유방암, 기도암, 뇌암, 생식기관암, 소화관암, 요로암, 안암, 간암, 피부암, 두경부암, 갑상선암,

부갑상선암 및 그의 원격 전이를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 그러한 장애는 또한 림프종, 육종 및 백혈병을 포함한다.

[0093] 유방암의 예는 침습성 관성 암종, 침습성 소엽성 암종, 관상피내 암종 및 소엽성 암종을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0094] 기도암의 예는 소세포 및 비소세포 폐 암종뿐만 아니라 기관지 선종 및 흉막폐 모세포종도 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0095] 뇌암의 예는 뇌간 및 시상하부 신경교종, 소뇌 및 대뇌 성상세포종, 수모세포종, 상의세포종뿐만 아니라 신경외배엽 및 송과체 종양도 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0096] 남성 생식기관 종양은 전립선암 및 고환암을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 여성 생식기관 종양은 자궁내막암, 자궁경부암, 난소암, 질암 및 외음부암뿐만 아니라 자궁육종도 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0097] 소화관 종양은 항문암, 결장암, 결장직장암, 식도암, 담낭암, 위암, 췌장암, 직장암, 소장암 및 타액선암을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0098] 결장직장암이 바람직하다.

[0099] 또한, 위장관 기질 종양 (GIST)이 바람직하다.

[0100] 요로 종양의 예는 방광암, 음경암, 신장암, 신우암, 요관암 및 요도암을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0101] 안암은 안내 흑색종 및 망막모세포종을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0102] 간암의 예는 간세포성 암종 (섬유층판성 변이가 있거나 없는 간세포 암종), 담관암종 (간내 담관 암종) 및 혼합 간세포성 담관암종을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0103] 간 세포 암이 바람직하다.

[0104] 피부암은 편평세포 암종, 카포시 육종, 악성 흑색종, 메르켈 세포 피부암 및 비-흑색종 피부암을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0105] 두경부암은 후두/하인두/비인두/구인두 암, 및 입술 및 구강 암을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0106] 림프종은 AIDS-관련 림프종, 비-호지킨 림프종, 피부 T세포 림프종, 호지킨병 및 중추신경계 림프종을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0107] 육종은 연부 조직의 육종, 골육종, 악성 섬유성 조직구종, 림프육종 및 횡문근육종을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0108] 백혈병은 급성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병 및 모발상 백혈병을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0109] 이들 장애는 인간에서 잘 특징화되어 있지만, 다른 포유동물에서도 유사한 병인을 가지고 존재하며, 본 발명의 제약 조성물을 투여함으로써 치료될 수 있다.

[0110] 과증식성 장애의 치료에 유용한 화합물을 평가하는 것으로 공지된 표준 실험실 기법에 근거하여, 포유 동물에서 상기 밝힌 병태의 치료법을 결정하기 위한 표준 약리학적 검정에 의해 및 표준 독성 시험에 의해, 및 이들 결과와 이들 병태를 치료하는데 사용되는 공지된 의약의 결과와의 비교에 의해, 각각의 목적하는 적응증의 치료를 위해 본 발명의 화합물의 유효 투여량은 용이하게 결정될 수 있다. 이들 병태 중 하나의 치료에서 투여되는 활성 성분의 양은 사용되는 특정 화합물 및 투여 단위, 투여 방식, 치료 기간, 치료되는 환자의 연령 및 성별, 및 치료되는 병태의 본질 및 정도 등과 같은 고려사항에 따라 광범위하게 변할 수 있다.

[0111] 본 발명은 추가로 상기 언급된 장애의 치료를 위한 제약 조성물의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[0112] 다른 약제와의 조합

[0113] 본 발명의 화합물을 단독 약제로서 또는 조합물이 어떤 허용되지 않는 유해 효과도 야기하지 않는 경우 1종 이상의 다른 약제와 조합하여 투여할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물을 공지된 항-과증식제 또는 다른 적응증 작용제 등과, 뿐만 아니라 이들의 혼합물 및 조합물과도 조합할 수 있다.

[0114] 조성물에 첨가될 수 있는 임의의 항-과증식제는 본원에 참조로 포함되는 문헌 [11th Edition of the *Merck Index*, (1996)]에서 암 화학요법 약물 요법에 관해 열거된 화합물, 예컨대 아스파라기나제, 블레오마이신, 카르보플라틴, 카르무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 콜라스파제, 시클로포스파미드, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신 (아드리아마이신), 에피루비신, 에토포시드, 5-플루오로우라실, 헥사메틸멜라민, 히드록시우레아, 이포스파미드, 이리노테칸, 류코보린, 로무스틴, 메클로르에타민, 6-메르캅토퓨린, 메스나, 메토트렉세이트, 미토마이신 C, 미톡산트론, 프레드니솔론, 프레드니손, 프로카르바진, 랄록시펜, 스트렙토조신, 타목시펜, 티오구아닌, 토포테칸, 빈플라스틴, 빈크리스틴 및 빈데신을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0115] 본 발명의 조성물과 함께 사용하기에 적합한 다른 항-과증식제는 본원에 참조로 포함되는 문헌 [*Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Ninth Edition), editor Molinoff et al., publ. by McGraw-Hill, pages 1225-1287, (1996)]에서 신생물 질환의 치료에 사용되는 것으로 인정된 화합물, 예컨대 아미노글루테트이미드, L-아스파라기나제, 아자티오프린, 5-아자시티딘 클라드리빈, 부술판, 디에틸스틸베스트롤, 2',2'-디플루오로데옥시시티딘, 도세탁셀, 에리트로히드록시노닐아데닌, 에티닐 에스트라디올, 5-플루오로데옥시우리딘, 5-플루오로데옥시우리딘 모노포스페이트, 플루다라빈 포스페이트, 플루옥시메스테론, 플루타미드, 히드록시프로게스테론 카프로에이트, 이다루비신, 인터페론, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 미토탄, 파클리탁셀, 펜토스타틴, N-포스포노아세틸-L-아스파르테이트 (PALA), 플리카마이신, 세무스틴, 테니포시드, 테스토스테론 프로피오네이트, 티오테파, 트리메틸멜라민, 우리딘 및 비노렐빈을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0116] 본 발명의 조성물과 함께 사용하기에 적합한 다른 항-과증식제는 다른 항암제, 예컨대 에포틸론 및 그의 유도체, 이리노테칸, 랄록시펜 및 토포테칸을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0117] 일반적으로, 이전에 언급된 본 발명의 조합물의 사용은,

[0118] (1) 어느 한 작용제를 단독 투여하는 경우에 비하여, 종양의 성장을 감소시키거나 심지어 종양을 제거하는데 있어서 더 양호한 효능을 야기하는 것,

[0119] (2) 투여되는 화학요법제를 더 적은 양으로 투여하는 것,

[0120] (3) 유해한 약리학적 합병증이 단일 작용제 화학요법 및 특정 다른 조합 요법을 사용하여 관찰된 것보다 적으면서 환자가 잘 견디는 화학요법 치료법을 제공하는 것,

[0121] (4) 포유동물, 특히 인간에서 더 넓은 범위의 상이한 암 유형 치료를 제공하는 것,

[0122] (5) 치료된 환자 중에서 더 높은 반응률을 제공하는 것,

[0123] (6) 표준 화학요법 치료법에 비하여 치료된 환자 중에서 더 긴 생존시간을 제공하는 것,

[0124] (7) 종양 진행에 걸리는 시간을 더 늘리는 것, 및/또는

[0125] (8) 다른 항암제 조합물이 길항 효과를 야기하는 공지된 경우에 비하여, 적어도 작용제를 단독 사용한 경우만큼 효능 및 내약성 결과를 초래하는 것에 역할을 할 것이다.

[0126] "조합물"은, 본 발명의 목적상, 모든 성분을 함유하는 투여 형태 (소위 고정 조합물) 및 서로 분리된 성분을 함유하는 조합 팩을 의미할 뿐만 아니라, 동일 질환의 예방 또는 치료용으로 사용되는 한 동시 또는 순차 투여되는 성분도 의미한다.

[0127] 통상의 기술자라면 본원에 제시된 바와 같은 본 발명의 취지 또는 범주로부터 벗어남이 없이 본 발명을 변화 및 수정할 수 있음을 분명히 알 것이다.

[0128] 상기 인용된 모든 공보, 출원 및 특허는 본원에 참조로 포함된다.

[0129] 달리 언급되지 않는 한, 중량 데이터는 중량%이고 부는 중량부이다.

[0130] **실시예**

[0131] **실시예 1: 레고라페닙을 포함하는 코팅된 정제**

[0132] a) 고체 분산물

[0133] 4.80 kg 아세톤과 1.20 kg 에탄올의 혼합물 중 0.415 kg의 레고라페닙 1수화물 (0.40 kg 레고라페닙에 상응) 및 1.60 kg의 폴리비닐 피롤리돈 (PVP 25)의 용액을 제조하였다. 유동층 진공 과립화기를 사용하여 이 용액을 60 내지 70℃의 온도에서 1.00 kg 크로스카르멜로스 소듐 및 1.00 kg 미세결정질 셀룰로스의 분말 베드 상으로 분무하였다.

[0134] b) 정제화

[0135] 단계 a)의 과립화물을 롤러 압착하고 3.15 ㎜ 및 1.0 ㎜ 체질하였다. 그 다음, 압착된 과립화물을 0.54 kg 크로스카르멜로스 소듐, 0.0240 kg 무수 콜로이드성 실리카 및 0.0360 kg 스테아르산마그네슘과 배합하였다. 이러한 즉시 가압가능한 배합물을 회전식 타정기 상에서 20 ㎎ 및 40 ㎎의 레고라페닙을 함유하는 정제로 압축시켰다.

[0136] c) 필름 코팅

[0137] 20 ㎎ 정제의 코팅을 위해 0.160 kg 오파드라이™ II 85G35294 핑크를 0.640 kg 물에 균질하게 분산시켰다. 40 ㎎ 정제의 코팅을 위해 0.120 kg의 오파드라이™ II 85G35294 핑크를 0.480 kg 물에 균질하게 분산시켰다. 이들 코팅 현탁액을 35℃의 유출구 공기 온도에서 천공 드럼 코팅기에서 단계 b)의 20 ㎎ 및 40 ㎎ 정제 각각 상으로 분무하였다. 코팅 공정으로 평활면을 갖는 균등하게 코팅된 정제가 생성되었다. 코팅 결함은 관찰될 수 없었다.

[0138] 시판되는 오파드라이™ II 85G35294 핑크는 폴리비닐 알콜 (부분적으로 가수분해됨) [총 혼합물의 44 중량%], 폴리에틸렌글리콜 (PEG 3350) [총 혼합물의 12.4 중량%], 레시틴 (대두), 산화제2철, 이산화티타늄 및 활석을 함유한다.

표 2

레고라페닙을 함유하는 정제의 조성

	정제 A (20 mg)	정제 B (40 mg)
	[mg/정제]	[mg/정제]
레고라페닙	20.00	40.00
폴리비닐피롤리돈 (PVP 25)	80.00	160.00
크로스카르멜로스 소듐	77.00	154.00
미세결정질 셀룰로스	50.00	100.00
스테아르산마그네슘	1.80	3.60
무수 콜로이드성 실리카	1.20	2.40
오파드라이 II 85G35294 핑크	8.00	12.00
합계	238.00	472.00
정제 형태	원형	타원형
정제의 치수	직경: 9 mm	길이: 16 mm, 폭: 7 mm

[0139]

[0140] 실시예 1의 제제를 또한 상이한, 즉 더 큰 규모로 제조하였다. 성분의 비 및 장비의 작동 원리는 동일하였다.

[0141] **실시예 A: 비교용으로 레고라페닙을 포함하는 HPMC 기반 코팅된 정제**

[0142] 실시예 1 (a-b)에 기재된 바와 같이 제조된 비코팅된 정제에 상당하는 정제 코어를 60℃의 유출구 공기 온도에서 히드록시프로필메틸 셀룰로스 (HMPC) 기반 코팅 현탁액 (HPMC 15 cP 720 g, PEG 3350 24.0 g, 이산화티타늄 23.3 g, 산화제2철 레드 0.72 g, 물 1480 g)으로 코팅하였다.

[0143] 시험 결과

[0144] *실시예 1과 실시예 A의 비교*

[0145] 분해 생성물 4-(4-아미노-3-플루오로페녹시)피리딘-2-카르복실산 메틸아미드 (IUPAC: 4-(4-아미노-3-플루오로페녹시)-N-메틸피리딘-2-카르복스아미드) (AFP-PMA)를 레고라페닙의 양을 기준으로 하여 0.0042 중량%의 양으로 실시예 1에서의 단계 b) 후 비코팅된 정제에서 검출하였다. 실시예 1에서의 최종 단계 c) 후, AFP-PMA를 레고라페닙의 양을 기준으로 하여 0.0050 중량%의 양으로 실시예 1에 따른 코팅된 정제에서 검출하였다. AFP-PMA의 양은 단지 0.0008% 증가하였다.

[0146] 더 큰 규모로 제조된 실시예 1에 따른 정제 및 코팅된 정제를 조사한 경우 유사한 증가율이 관찰되었다.

[0147] AFP-PMA를 레고라페닙의 양을 기준으로 하여 0.0024 중량%의 양으로 비교 실시예 A에서 사용된 비코팅된 정제에서 검출하였다. 코팅 (HPMC 기재 코팅) 후 AFP-PMA를 레고라페닙의 양을 기준으로 하여 0.0078 중량%의 양으로 실시예 A에 따른 코팅된 정제에서 검출하였다. AFP-PMA의 양은 0.0054% 증가하였다.

[0148] *실시예 1의 저장 안정성*

[0149] 실시예 1에 따른 코팅된 정제를 a) 25℃ 및 60% 상대 습도에서 및 b) 30℃ 및 75% 상대 습도에서 분자체 (칸 트리-소르브™ 4A, 3 g, 지이트-케미)와 함께 HDPE (고 밀도 폴리에틸렌) 병에 충전하였다.

[0150] 유사하게, 실시예 1에 따른 코팅된 정제를 a) 25℃ 및 60% 상대 습도에서 및 b) 30℃ 및 75% 상대 습도에서 실리카겔 (칸 소르브-아이티(CAN SORB-IT)™ 3 g, 지이트-케미)과 함께 HDPE 병에 충전하였다.

[0151] 두 안정성 연구의 결과를 표 3에 나타냈다. AFP-PMA의 양에서의 거의 직선적 증가가 모든 연구에서 밝혀졌다. 따라서, 안정성 결과는 30개월 이하의 기간에 걸쳐 몇몇 배치에 대해 결정된 평균 월별 증가율로서 표기되었다.

[0152] 각각의 배치의 저장 수명의 종료시에 레고라페닙을 함유하는 코팅된 정제에 존재하는 AFP-PMA의 실제량은 방출 시험 때 코팅된 정제에 존재하는 초기 양에 각각의 월별 증가분을 부가함으로써 평가할 수 있다. 마찬가지로, 기후대에서 건조제와 함께 병에 충전된 제품의 저장 수명을 추정할 수 있다.

표 3

레고라페닙을 함유하는 정제의 안정성 결과

[0153]

	분자체와 함께 실시예 1에 따른 정제를 함유하는 HDPE 병	실리카와 함께 실시예 1에 따른 정제를 함유하는 HDPE 병
	월별 증가율 [%/개월]	월별 증가율 [%/개월]
25°C, 60% 상대 습도에서 저장	0.0008	0.0019
30°C, 75% 상대 습도에서 저장	0.0020	0.0034