



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년02월23일
(11) 등록번호 10-0885129
(24) 등록일자 2009년02월17일

(51) Int. Cl.

A61K 31/506 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2003-7003903

(22) 출원일자 2003년03월18일

심사청구일자 2006년10월25일

번역문제출일자 2003년03월18일

(65) 공개번호 10-2003-0051656

(43) 공개일자 2003년06월25일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2001/012442

국제출원일자 2001년10월26일

(87) 국제공개번호 WO 2002/34727

국제공개일자 2002년05월02일

(30) 우선권주장

60/243,810 2000년10월27일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W0199903854 A1

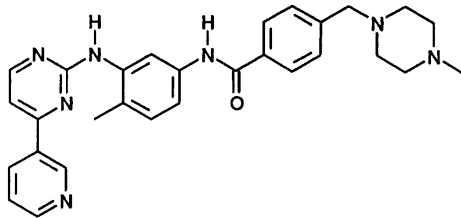
전체 청구항 수 : 총 4 항

심사관 : 이동욱

(54) 위장관의 기질 종양의 치료

(57) 요약

하기 화학식 (I)의 4-(4-메틸피페라진-1-일메틸)-N-[4-메틸-3-(4-피리딘-3-일)피리미딘-2-일-아미노]페닐]-벤즈아미드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 위장관의 기질 종양의 치료에 사용할 수 있다:



(I)

(72) 발명자

데메트리 조지 다니엘

미국 메사추세츠주 02445 브록클린 살리스베리 로드 118

디미트리제빅 사사

프랑스 F-68440 하브사임 뒤 알버트 쉬바이처 4

드루커 브라이언 제이

미국 오리건주 97239 포트랜드 에스더블유 도쉬 로드 4100

플레처 조나단 에이.

미국 메사추세츠주 02446 브록클린 플레즌트 스트리트 122

조엔수 헤익키

핀란드 FIN-00029 헬싱키 피.오. 박스 180 하트마넌카투 4헬 싱키 대학 센트랄 병원 중앙학과

실버만 산드라 레타

미국 뉴저지주 07869 랜돌프 헤더 레인 10

투베손 데이비드

미국 펜실베이니아주 19312 베린 뤼펠드 코트 608

하인리히 마이클 씨.

미국 오리건주 97035 레이크 오스웨고 윈트로프 코트 4649

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 안티구와바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 벨리즈, 캐나다, 스위스, 중국, 콜롬비아, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카, 알제리, 에쿠아도르, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 모잠비크, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터어키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨, 헝가리, 필리핀, 미국

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 모잠비크, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 터어키

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 적도 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고

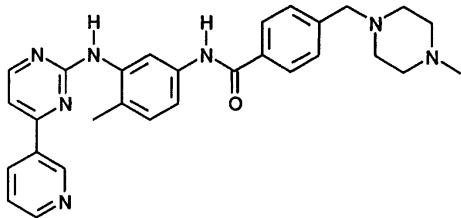
특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

하기 화학식 (I)의 4-(4-메틸피페라진-1-일메틸)-N-[4-메틸-3-(4-피리딘-3-일)피리미딘-2-일-아미노]페닐]-벤즈아미드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 위장관의 기질 종양 치료용 약제학적 조성물:



(I)

청구항 3

삭제

청구항 4

제2항에 있어서, 화학식 (I)의 4-(4-메틸피페라진-1-일메틸)-N-[4-메틸-3-(4-피리딘-3-일)피리미딘-2-일-아미노]페닐]-벤즈아미드가 약제학적으로 허용되는 산 부가염의 형태인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 5

제2항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 염이 화학식 (I)의 4-(4-메틸피페라진-1-일메틸)-N-[4-메틸-3-(4-피리딘-3-일)피리미딘-2-일-아미노]페닐]-벤즈아미드의 메탄설포산염인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 6

제2항에 있어서, 화학식 (I)의 4-(4-메틸피페라진-1-일메틸)-N-[4-메틸-3-(4-피리딘-3-일)피리미딘-2-일-아미노]페닐]-벤즈아미드의 모노메탄설포산염의 하루 용량이 200 내지 600 mg인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 4-(4-메틸피페라진-1-일메틸)-N-[4-메틸-3-(4-피리딘-3-일)피리미딘-2-일-아미노]페닐]-벤즈아미드 (이하, "화합물 I"이라 함) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 위장관의 기질 종양(gastrointestinal stromal tumor: GIST)의 치료에 사용하기 위한 약제학적 조성물을 제조하기 위한 용도, 화합물 I 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 GIST의 치료용 용도, 및 화합물 I 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 유효 용량을 치료에 필요한 동물에게 투여함으로써 GIST로 고생하는 인간을 포함하는 온혈동물의 치료방법에 관한 것이다.

배경 기술

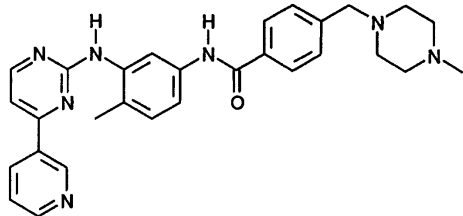
<2> 위장관의 기질 종양 (GIST)은 위장관, 대부분의 경우 위장(모든 GIST의 60~70%)에서 기원하는, 중간엽 종양으로 최근에 특징화된 종류이다. 과거에는 상기 종양을 평활근종, 평활근모세포종 또는 평활근육종으로 대별하였다. 그러나, 이제 GIST가 그의 독특한 분자 병인론 및 임상적 특징에 기초하여 독특한 임상병리적 현상을 나타냄이 명백해졌다. GIST는 일반적으로 중년 또는 50 내지 60살 중반의 장년에서 발생하고, 빈도에 있어서 성적인 차이를 나타내지 않는다. 적어도 10-30% 의 GIST가 악성이고, 일반적으로 간 및 복막 시딩(seeding)에서 발견되는 내부-복부의 전개 및 전이를 일으킨다고 평가된다. 악성 GIST는 100,000당 약 0.3의 새로운 케이스의 빈도로 연간 발생한다. 매우 일반적으로 나타나는 증상은 막연한 상부 복부의 통증이다. 많은 경우(30%) 자각증상이 없고, GIST는 종양에 관련된 위장관 출혈의 결과로 발생하는 빈형의 측정동안에 진단될 수 있다.

<3> GIST가 암 화학치료법에 반응하지 않는다고 알려졌기 때문에, 전이성 및 수술 불가능한 GIST의 처치가 가장 큰 문제이다. 예컨대, 최근 상(phase) II 시리즈에서, 진행성 평활근육종을 갖는 18명중 12명(67%)의 환자가 다카바진(dacarbazine), 미토마이신(mitomycin), 독소루비신(doxorubicin), 시사플라틴(cisplatin), 및 사르그라마스틴(sargramostim)으로 구성된 요법에 반응한 반면, 21명의 GIST 중 오직 1명(5%)이 반응하였다(J. Edmonson, R. Marks, J. Buckner, M. Mahoney, Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1999; 18 : 541a "Contrast of response to D-MAP + sargramostin between patients with advanced malignant gastrointestinal stromal tumors and patients with other advanced leiomyosarcomas"). 치료 결과 다른 화학요법에서도 유사한 결과는 나타내었다. 임상적 화학내성(chemoresistance)의 면에서, P-당단백질 및 다중약물내성(MDR)에 연관된 다중약물 내성 단백질 MRP1의 발현이 평활근육종에 비해서 악성 GIST에서 보다 우세하다.

발명의 상세한 설명

<4> 화합물 I 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염으로 GIST를 성공적으로 치료할 수 있다는 것이 본 발명에서 놀라게도 증명되었다.

<5> 화합물 I은 하기 화학식 (I)을 갖는 4-(4-메틸피페라진-1-일메틸)-N-[4-메틸-3-(4-피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노]페닐-벤즈아미드이다.



(I)

<6> <7> 화합물 I의 제조 및 그의 사용, 특히 항암제로서의 사용은 1993년 10월 6일에 공개된 유럽 특허 출원 EP-A-0 564 409의 실시예 21에 기술되어 있고, 이에 동등한 출원 및 특허, 예컨대, 미국 특허 5,521,184호 및 일본 특허 2706682호 등 다수의 다른 나라에서 개시되었다.

<8> 화합물 I의 약제학적으로 허용되는 염은 약제학적으로 허용되는 산 부가염, 예컨대, 염산, 황산 또는 인산과 같은 무기산 또는 적합한 유기 카복실산 또는 설폰산, 예컨대, 지방족 모노- 또는 디-카복실산, 예컨대, 트리플루오로아세트산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 하이드록시말레산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 또는 옥살산, 또는 아미노산, 예컨대, 아르기닌 또는 리신, 방향족 카복실산, 예컨대, 벤조산, 2-페녹시-벤조산, 2-아세톡시-벤조산 ; 살리실산, 4-아미노살리실산, 방향족-지방족 카복실산, 예컨대, 말델산 또는 신남산, 헤테로방향족 카복실산, 예컨대, 니코틴산, 또는 이소니코틴산, 지방족 설폰산, 예컨대, 메탄-, 에탄- 또는 2-하이드록시에탄-설폰산, 또는 방향족 설폰산, 예컨대, 벤젠-, p-톨루엔- 또는 나프탈렌-2-설폰산을 포함한다. .

<9> 화합물 I의 모노메탄설폰산 부가염 (이하, "염 I"라 함) 및 이의 바람직한 결정 형태는 1999년 1월 28일에 공개된 PCT 특허 출원 W099/03854호에 개시되어 있다.

<10> 이하에는 조직을 절제할 수 없는 전이성 GIST를 갖는 제1 고체 종양(first solid tumour) 환자를 염 I로 치료한 치료 결과는 기술한다. 상기 환자는 화학치료법에 저항성을 갖고, 임상적 시도에서 다른 치료적 선택이 없는 빨리 진행되는 전이성 GIST를 갖는다. 환자는 다수 부위에서 화학치료에 저항성 GIST의 빠른 진행을 보였다. 염 I

은 하루 400 mg 용량으로 구강으로 투여된다. 치료 효과는 이미지 조사로 장기적으로(longitudinally) 평가한다 [진단적 핵자기 이미징(MRI) 및 트레이서로 ^{18}F -플루오로데옥시-글루코스를 사용하는 양전자 방출 단층촬영(positron emission tomography: PET) 포함]; 추가로 간으로부터 전이성 종양의 일련의 생검으로 염 I의 조직 병리적 효과를 평가하였다.

- <11> 네가티브 PET 이미징을 갖는 종양에서 완전한 대사성 반응이 염 I를 사용한 치료의 시작으로부터 1개월 동안 달성되고, 종양 부피가 핵자기이미징(MRI)에서 52% 감소하였다. 즉, 간 전이의 전체 부피의 52% 감소가 MRI에 기초한 염 I의 치료 시작부터 1개월내에 달성되었다.
- <12> 많은 간 전이는 포낭성(cystic)이 되고, 동적(dynamic) MRI는 암 증대의 현저한 감소를 나타내고, 암의 생육의 감소를 제시한다. 또한 종양의 일련의 생검에 의해 얻어지는 조직 병리적 평가는 상기 치료의 항종양 활성을 확인하였다.
- <13> PET 스캔에서 종양에 의한 ^{18}F -플루오로데옥시글루코스 (FDG)의 높은 흡수가 염 I를 사용한 치료의 1개월 내에 음성적으로 나타났다. 동적 MRI에 의한 종양의 대비의 증가의 패턴은 염 I 치료 시작후 2주 내에 크게 감소하였고, 많은 전이성 병변이 조사기간동안 포낭성이 되었다. 악성 GIST 조직은 일련의 바늘 생검에서 섬유 형성 및 괴사로 대체되었다. 계속된 치료에서, 간 경변의 크기의 점진적인 위축이 발생하고, PET에서 대사저하성 부분이 대사항진성 간 전이를 대신하는 것으로 나타났다. 이같은 발견은 MRI 스캔상에서 볼 수 있는 존속하는 나머지의 간 병변이 진행가능한 질병을 약간 포함하거나 전혀 포함하지 않음을 암시한다. 이러한 유리한 임상적 및 이미징 반응은 치료 7개월동안 증명되었다.
- <14> 중요한 점은 경구적 염 I 치료의 임상적 독성의 프로파일은 매우 양호하며, 주로 가벼운 혈구감소증 및 약한 내장의 움직임의 빈도의 증가로 나타난다.
- <15> 종(species), 연령, 객체의 조건, 투여 경로 및 당해 임상적 증상에 의존하여, 유효 용량, 예컨대, 하루 용량으로 약 100-1000 mg, 바람직하게는 200-600 mg, 특히 400 mg을 약 70 kg 체중의 온혈동물에 투여한다. 조직을 절제할 수 없고/또는 전이성 악성 GIST를 갖는 성인 환자에 대해서, 하루 400 mg의 초기 용량이 권장될 수 있다. 하루 400 mg의 치료에 반응을 평가한 후에, 미온적 반응을 갖는 환자에 대해서는, 용량의 증가를 안전하게 고려할 수 있고, 환자는 치료가 안전하고, 제한되는 독성이 없는 한 치료될 수 있다.
- <16> 본 발명은 또한 화합물 I 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 약제학적 유효량을 3개월을 초과하는 기간동안 인간 환자에게 하루 한번 투여하는 것을 포함하는, 화합물 I 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 GIST를 갖는 인간 환자에 투여하는 방법에 관한 것이다.

실시예

<17> 실시예 1:

<18> A) 케이스 렉

- <19> 약한 복부 불편을 갖고, 1996년 10월에 상부 복부에 큰 종양을 갖는 50살의 이전에 건강한 코카시안 여성. 직경 6.5 및 10 cm의 2개의 종양을 인접하는 위장 절제(proximal gastric resection)를 사용하여 제거하고, 대망(greater omentum) 및 결장간막을 1 내지 2 mm 크기의 다중 전이성 노들로 제거하였다. 종양 조직학은 10배 고배율당 20 유사분열을 갖는 악성 GIST에 상당하였다. 좌측 상부 복부에서 재발하는 종양, 2개의 간 전이 및 다중의 작은 복부내 전이를 1998년 2월에 절제하고, 1998 9월에 다른 간 전이 및 난소 전이를 제거하였다. IADIC (이포스파미드(ifosfamide), 독소리비신 및 다카바진(dacarbazine))의 7번의 사이클을 다중 간 전이를 위해 1998년 11월 부터 1999년 3월까지 수행하였다.
- <20> IADIC에 대해 반응이 없었고, 대장을 차단하는 전이 및 45개의 작은 전이를 1999년 3월에 개복술에 의해 제거하였다. 상기 여성을 존속하는 간 질병을 조절하기 위해 1999년 4월 및 2000년 2월사이에 하루 한번의 탈리도미드 400 mg 및 인터페론 알파 0.9 MU T. I. D. s. c.로 구성된 실험적 요법에 의해 계속하여 치료하였다. 6개월의 질병의 안정화후에, 간 전이가 빠르게 진행하고 다수의 새로운 전이가 나타났고, 2000년 2월 MRI에서 문맥 및 간정맥의 압박을 일으키는 28개의 간 전이 및 적어도 2개의 상부 복부에서의 전이를 발견하였다.
- <21> 하루 한번 구강으로 400 mg의 용량의 염 I(실시예 2에서 기술한 4개의 캡슐)의 치료를 2000년 3월에 시작하였다.

- <22> B) 치료 독성 및 반응의 평가
- <23> 치료 독성을 2주 내지 4주 간격 수행하여 계속하여 평가하고, 혈액 세포를 계수하고, 혈액의 화학을 1 내지 2주 간격으로 분석하였다. 치료 반응을 동적 MRI 스캔으로 평가하였다. ^{18}F -플루오로데옥시글루코스(FDG) 양성자 방출 단층촬영(PET)를 실시하고, 간 전이로부터 절개 바늘 생검을 실시하였다. 동적 MRI를 1.5T Magnetom Vision (Siemens, Erlangen, Germany)으로 수행하였다. 지방-억제성 T1-무게된 호흡정지 구배 에코 트랜스엑슬 이미지 (Fat-suppressed T1-weighted breathhold gradient echo transaxial images)를 정맥내 비교 매질 주사(0.1 mmol/kg 게돌리늄-DOTA ; Dotarem, Guerbet, France) 전 및 주사후에서 얻었다. 증가 패턴을 5분동안 계속되는 이미징을 사용하여 확립하고, 유예된 스캐닝을 10분 후에 수행하였다. FDG PET를 8-환 ECAT 931/08 디바이스 (Siemens-CTI Corp. Knoxville, TN)를 사용하여 수행하였다. FDG 용량을 355 내지 375 MBq으로 변화하여 주었다.
- <24> C) 결과
- <25> MRI에서의 종양의 반응
- <26> 환자의 전체 종양의 크기의 현저한 감소가 염 I의 치료후 1주일내에 달성되었다. 8개의 크고 측정가능한 간 전이의 종양 면적 (2개의 직각을 이루는 파라미터의 합으로 측정됨)이 염 I의 치료시작 하루 전에 수행한 MRI 스캔에서 112.5 cm^2 였다. 그후, 염 I의 치료를 시작한 후 수행한 MRI 스캔에서, 전체 종양의 크기는 염 I의 투여 후 2주에서 66.9 cm^2 로 감소하고(41% 감소), 1달에서 54.3 cm^2 로 감소하고(52% 감소), 2달후에는 41.5 cm^2 로 감소하고(63% 감소), 4달 째는 36.2 cm^2 로 감소하고(68% 감소), 5.5달 째는 32.5 cm^2 로 감소하였다(71 % 감소). 새로운 병변은 나타나지 않았고, 28개중 6개의 간 전이가 사라졌다. 염 I의 투여시작전에 동적 MRI에 의해 상당한 대조의 증가를 나타내는 전이(활성 종양과 일치함)의 가장자리 테가 치료 동안에 실시한 동적 MRI에서 매우 약간 증가하거나 전혀 증가하지 않아, 현저한 감소를 나타냈고, 많은 전이가 포낭성이 되었다. 2000년 9월, 종양은 계속하여 반응하고, 환자는 임상적으로 좋게 유지되었다.
- <27> 양전자 방출 단층촬영(PET 스캐닝)에 의한 이미징
- <28> 종양의 일련의 FDG PET 이미지에서 현저한 변화가 나타났고, 이는 항종양 대사 반응을 암시한다. 다중 간 전이 및 수신증(hydronephrosis)에 상응하는 우측 신장에서의 FDG의 축적이 염 I의 시작 4일 전에 PET 스캔에서 나타났다. 염 I의 시작후 1개월에 반복된 PET에서 간에서 복부 FDG 흡수가 나타나지 않고, 우측 신장은 정상 흡수를 나타내었다. MRI에서 나타난 전이의 포낭성 변화의 유도 및 바늘 생검에서의 괴사에 일치하는, 주위의 간실질보다 FDG를 덜 흡수하여 나타나는 "콜드(cold)" 부분이 염 I의 시작후 2개월에 실시한 PET에서 간 전이 부위에서 나타났다.
- <29> 조직학적 반응
- <30> 염 I 시작후 1개월 및 2개월에 복부에 존재하는 간 전이로부터 행해진 일련의 절개 바늘 생검은 GIST 세포 밀도의 현저한 감소 및 점액성의 퇴화 및 명백한 염증 반응 또는 괴사를 나타내지 않는 상처를 나타냈다.
- <31> 염 I의 치료의 양호성(Tolerability)
- <32> 염 I을 사용한 모든 면에서 양호하였다. 머리털의 빠짐이 관찰되지 않았고, 환자는 오직 약물 캡슐을 삼킬때 관련된, 음식과 함께 약물을 섭취한 후에 증가되는 약 15분동안 지속된 때때로의 구토가 보고되었다. 혈액 세포수는 변화가 크게 없었다. 상기 여성의 혈액 헤모글로빈 수치는 염 I의 치료동안에 118 g/L와 125 g/L의 사이에서 변화하였고(치료전 값: 120 g/L), 백혈구 세포수는 $3.2\text{ 내지 }4.4 \times 10^9/\text{L}$ ($5.5 \times 10^9/\text{L}$)였고, 과립구는 $1.52\text{ 내지 }2.39 \times 10^9/\text{L}$ ($3.2 \times 10^9/\text{L}$)였고, 혈소판 수는 261 내지 $365 \times 10^9/\text{L}$ ($360 \times 10^9/\text{L}$)였다. 약물에 관련된 간,

신장 또는 심장독성은 관찰되지 않았다. 장운동의 주기의 증가(하루 2 내지 4회), 다리의 때때로의 근육 경련, 매우 일시적인 발목 부종 및 좌측 복부(LV)의 피부절에 발적을 동반한 헤르페스 감염으로 구성된 주된 주관적인 독성은[all Grade 1 (NCI CTC version 2.0)] 염 I의 치료의 기간동안 진단되었다. 세계보건기구(WHO)의 실행 상태는 염 I의 치료동안 1(암에 관련된 증상 존재)에서 0 (정상)으로 개선되었다.

<33> 실시예 2: 4-[(4-메틸-1-피페라진-1-일메틸)-N-[4-메틸-3-[[4-(3-피리디닐)-2-피리미디닐]아미노]페닐]벤즈아미드 메탄설폰산, β-결정 형태를 포함하는 캡슐

<34> 활성 물질로서 100 mg의 화합물 I(유리 염기)에 상응하는 119.5 mg의 표제 화합물(= 염 I)을 포함하는 캡슐을 하기의 조성으로 제조하였다:

<35> 조성

<36> 염 I 119.5 mg

<37> 셀룰로즈 MK GR 92 mg

<38> 크로스포비돈 XL 15 mg

<39> 에어로실 200 2 mg

<40> 마그네슘 스테아레이트 1.5 mg

<41> 230 mg

<42> 구성 요소를 혼합하고, 경질 젤라틴 캡슐, 사이즈 1에 혼합물을 충전하여 상기 캡슐을 제조하였다.

<43> 실시예 3: 4-[(4-메틸-1-피페라진-1-일메틸)-N-[4-메틸-3-[[4-(3-피리디닐)-2-피리미디닐]아미노]페닐]벤즈아미드 메탄설폰산, β-결정 형태를 포함하는 캡슐

<44> 활성 물질로서 100 mg의 표제 화합물(= 염 I)을 포함하는 캡슐을 하기의 조성으로 제조하였다:

<45> 조성

<46> 활성 물질 100 mg

<47> 아비셀 200mg

<48> PVPPXL 15 mg

<49> 에어로실 2 mg

<50> 마그네슘 스테아레이트 1.5 mg

<51> 318.5 mg

<52> 구성 요소를 혼합하고, 경질 젤라틴 캡슐, 사이즈 1에 혼합물을 충전하여 상기 캡슐을 제조하였다.

<53> 실시예 4: 본 출원의 우선일에 더 많은 GIST 환자에 대한 임상적 연구가 실시예 1에 기술한 연구와 유사하게 수행되었다. 상기 연구는 아직도 끝나지 않았지만, 33명의 평가할 수 있는 환자로부터 6명의 환자가 아직 평가되지 않았고, 나머지 27명의 환자중 오직 1명의 환자가 병의 진전을 나타냈고, 18명의 환자는 안정한 질병, 즉, 4-42 %의 감소 및 8명의 환자는 부분적 반응, 즉, 50-66 % 감소를 나타냈다.

<54> 실시예 5:

<55> 2상, 공개-라벨, 무작위 다국적 연구를 절제할 수 없거나/또는 전이성 악성 위장관의 기질 종양 (GIST)을 갖는 환자에서 수행하였다. 상기 연구에서 147명의 환자가 등록되고, 무작위로 400 mg 또는 600 mg의 염 I을 경구적으로 하루 한번 24개월 까지 투여하였다. 상기 환자의 연령은 18세부터 83세까지였고, CD 117-양성, 절제할 수

없거나/또는 전이성 악성 GIST으로 병리적 진단을 받았다. 효능의 1차 증거는 객관적 반응 속도 및 반응 시간에 기초하였고, 반응 기간, 치료 실패까지의 시간 및 생존을 또한 평가하였다. 질병의 적어도 하나의 부위에서 측정할 수 있는 종양이 필요하였고, 반응 특성은 Southwestern Oncology Group (SWOG) 기준에 기초하였다. 결과를 상기 연구의 중반 분석으로부터 유도하여 하기 표에 요약하였다.

<56> 최고의 종양 반응

<57>

	400 mg (N=73)	600 mg (N=74)	모든 용량 (N=147)
최고의 반응	n (%)	n (%)	n (%)
완벽한 반응	0	0	0
부분 반응	27 (37.0)	32 (43.2)	59 (40.1)
안정한 질병	33 (45.2)	28 (37.8)	61 (41.5)
진행성 질병	10 (13.7)	8 (10.8)	18 (12.2)
평가할 수 없음	3 (4.1)	4 (5.4)	7 (4.8)
미지	0	2 (2.7)	2 (1.4)

<58> 제한된 환자의 추적 조사 및 실험의 시작후 약 1년에 시행된 중간 분석의 시간에 안정된 질병을 갖는 상당한 수의 환자 때문에 상기 그룹은 더 평가되었다. "안정한 질병(stable disease)"을 갖는 61명의 환자 중에, 종양의 상당한 위축이 47명의 환자에서 나타났고, 부분적 반응이 2차 평가에 의해 아직 확인되지 않거나(28명의 환자), 25% 이상(19명의 환자)에서 그의 종양의 크기가 감소되었다. 따라서, 상기 환자를 더 긴 기간동안 염 I에 노출한 후 부분적 반응을 확인하거나 얻으면 미래에 반응자의 수는 증가할 것이다. 또한 118명의 환자 모두(80%)는 적어도 1차 평가에서 25% 이상의 암의 크기의 감소를 나타냈다. 이들 환자에는 확인되거나(n=59) 확인되지 않은(n=28) 부분적 반응을 갖는 환자, 25% 이상의 감소를 갖는 확인된 안정한 질병(n=19)을 갖는 환자, 및 모든 종양 평가에서 25% 이상의 종양 크기의 감소를 갖는 12명의 다른 환자를 포함한다. 확인된 반응을 갖는 환자에서 병이 도진 환자는 없었다.

<59> 반응을 시작후 중간 시간은 전체 연구 집단에서 12주 였다. 중간 분석의 시간에서 관찰된 반응기간은(간격 검열(interval censoring) 없음) 7 내지 38주 범위였고, 약 14주가 중간이었다. 치료의 실패가 없는 환자의 수는 12주에서 80%로 평가되고, 24주에는 66%로 평가되었다. 간격 검열없이, 상기 평가는 각각 81 % 및 67%였다. 치료 실패의 중간 시간(간격 검열)은 전체 집단(모든 치료된 환자)에서 54주였으나, 상기 평가는 오직 2명의 환자에 기초한 것으로 신뢰할 수 있는 평가는 아니다.

<60> 적은 수의 사망이 관찰되고, 상대적으로 짧은 조사 기간 때문에 모든 생존은 통계적으로 분석되지 않았다.

<61> 용량 그룹사이의 차이는 평가된 모든 효능 파라미터에서 관찰되지는 않았다.