(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0132451
(43) 공개일자 2024년09월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*A61K 31/4709* (2006.01) *A61K 9/28* (2006.01)
*A61P 1/12* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*A61K 31/4709* (2013.01)
*A61K 9/28* (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7021853
(22) 출원일자(국제) 2023년01월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년06월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/010493
(87) 국제공개번호 WO 2023/137018
국제공개일자 2023년07월20일
(30) 우선권주장
63/298,551 2022년01월11일 미국(US)

(71) 출원인
**크리네틱스 파마슈티칼스, 인크.**
미국 캘리포니아 샌디에이고 러스크 불러바드 6055 (우편번호 92121)
(72) 발명자
**라가스트 얄마르**
미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 러스크 불러바드 6055
**크라스너 앨런 에스**
미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 러스크 불러바드 6055
**우시스킨 키스 에스**
미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 러스크 불러바드 6055
(74) 대리인
**김진희, 김태홍**

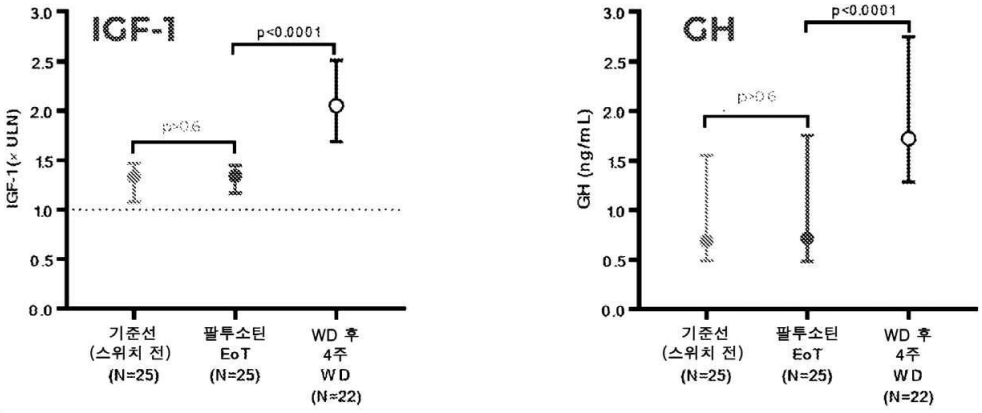
전체 청구항 수 : 총 67 항

(54) 발명의 명칭 **카르시노이드 증후군의 치료를 위한 소마토스타틴 조절제의 용도**

## (57) 요 약

카르시노이드 증후군의 치료에서 소마토스타틴 조절제 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도가 본원에 기재되어 있다.

*대 표 도* - 도3



(52) CPC특허분류
*A61P 1/12* (2018.01)

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

인간의 카르시노이드 증후군을 치료하는 방법으로서, 카르시노이드 증후군이 있는 인간에게 약 40 mg/일 내지 약 160 mg/일의 화합물 A-일염산염과 등가인 1일 용량의 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 (화합물 A), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 경구 투여하는 것을 포함하는 방법.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 1일 용량이 약 40 mg/일, 약 50 mg/일, 약 60 mg/일, 약 70 mg/일, 약 80 mg/일, 약 90 mg/일, 약 100 mg/일, 약 110 mg/일, 또는 약 120 mg/일의 화합물 A-일염산염과 등가인 양을 포함하는 방법.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 치료는 약 40 mg/일 또는 80 mg/일의 화합물 A-일염산염과 등가인 1일 용량으로 시작되는 방법.

### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 인간에서 카르시노이드 증후군을 치료하는 것이 카르시노이드 증후군의 증상을 관리하는 것을 포함하는 방법.

### 청구항 5

제4항에 있어서, 상기 카르시노이드 증후군의 증상은 설사의 중증도, 홍조 에피소드의 빈도 및 강도, 또는 이들의 조합을 포함하는 방법.

### 청구항 6

제5항에 있어서, 상기 설사의 중증도가 일일 배변 횟수, 브리스톨 대변 척도로 측정한 묽은 변의 횟수, 또는 둘 다를 포함하는 방법.

### 청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 인간에서 카르시노이드 증후군을 치료하는 것이 카르시노이드 증후군 돌발 증상의 빈도를 감소시키는 것을 포함하는 방법.

### 청구항 8

제7항에 있어서, 상기 돌발 증상이 연속 2일 동안 ≥4 배변 (BM)/일 또는 적어도 1일 동안 홍조 빈도 ≥3 홍조 에피소드/일을 포함하는 방법.

### 청구항 9

3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 (화합물 A), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 카르시노이드 증후군을 앓고 있는 인간에게 경구 투여하는 것을 포함하는 카르시노이드 증후군을 앓고 있는 인간에서 카르시노이드 증후군을 치료하는 방법으로서;

카르시노이드 증후군을 앓고 있는 인간은 치료 경험이 없거나; 또는

카르시노이드 증후군이 있는 인간은 이전에 소마토스테이션 유사체로 치료를 받았고 소마토스타틴 유사체를 사용한 치료는 종료되고 소마토스타틴 유사체가 인간에서 씻겨나갈 수 있을 만큼 충분한 시간이 경과하고; 그리고

여기서 치료는 적어도 약 40 mg/일의 화합물 A-일염산염과 등가인 1일 용량으로 시작되는 방법.

**청구항 10**

제9항에 있어서, 상기 카르시노이드 증후군이 있는 인간이 소마토스타틴 유사체 요법에 대한 치료 경험이 없고 활성 증상을 나타내는 방법.

**청구항 11**

제10항에 있어서, 상기 활성 증상은 2주에 걸쳐 적어도 2일 동안 평균 ≥4 배변 (BM)/일 또는 >2 홍조 에피소드를 포함하는 방법.

**청구항 12**

제9항에 있어서, 이전에 소마토스테이션 유사체로 치료받은 인간의 카르시노이드 증후군이 소마토스테이션 유사체를 사용하여 증상적으로 조절되는 방법.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 증상적으로 조절되는 것은 임의의 하루 ≤5 BM인 평균 < 4 배변 (BM)/일 및 2주 기간에 걸쳐 평균 ≤2 홍조 에피소드/일을 포함하는 방법.

**청구항 14**

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 소마토스테이션 유사체가 옥트레오티드, 란레오티드, 또는 파시레오티드인 방법.

**청구항 15**

제9항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 약 40 mg/일 또는 80 mg/일의 화합물 A-일염산염과 등가인 1일 용량으로 시작되는 방법.

**청구항 16**

제15항에 있어서, 상기 1일 용량은 돌발 증상이 관찰되는 경우 약 40 mg/일 화합물 A-일염산염과 등가인 1일 용량만큼 증가시키는 방법.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 상기 돌발 증상은 연속 2일 동안 ≥4 배변 (BM)/일 또는 적어도 1일 동안 홍조 빈도 ≥3 홍조 에피소드/일을 포함하는 방법.

**청구항 18**

카르시노이드 증후군이 있는 인간에서 카르시노이드 증후군을 치료하는 방법으로서, 약 40 mg/일 내지 약 80 mg/일의 화합물 A-일염산염과 등가인, 1일 용량의 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 (화합물 A), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 카르시노이드 증후군이 있는 인간에서 경구 투여하는 것을 포함하며, 여기서 카르시노이드 증후군을 치료하는 것은 카르시노이드 증후군의 증상을 관리하는 것을 포함하는 방법.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 카르시노이드 증후군의 증상을 관리하는 것이 일일 배변, 설사 에피소드, 변실금 에피소드, 피부 홍조 또는 이들의 조합의 빈도를 감소시키는 것을 포함하는 방법.

**청구항 20**

제18항 또는 제19항에 있어서, 카르시노이드 증후군의 증상을 관리하는 것이 인간의 설사, 홍조 에피소드, 또는 둘 다를 치료하는 것을 포함하는 방법.

**청구항 21**

제19항 또는 제20항에 있어서, 상기 설사는 중증 설사인 방법.

**청구항 22**

제18항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 카르시노이드 증후군의 증상을 관리하는 것이 연속 2일 동안 배변(BM) 횟수를 4 BM/일 미만으로 감소시키는 것, 홍조 빈도를 적어도 1일 동안 3 홍조 에피소드/일 미만으로 감소시키는 것, 또는 둘 다를 포함하는 방법.

**청구항 23**

제18항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 1일 용량은 약 40 mg 또는 약 80 mg의 화합물 A-일염산염과 등가인 방법.

**청구항 24**

제23항에 있어서, 설사, 홍조 에피소드 또는 둘 다의 중증도가 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 1일 용량으로 치료하는 동안 중증도가 감소하지 않는 경우, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 1일 용량은 약 10 mg/일, 약 20 mg/일, 약 30 mg/일, 또는 약 40 mg/일과 등가인 증분 1일 용량만큼 증가되는 방법.

**청구항 25**

제23항에 있어서, 상기 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 1일 용량, 약 40 mg/일과 등가인 증분 1일 용량만큼 증가되는 방법.

**청구항 26**

제23항에 있어서, 상기 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 1일 용량은 약 40 mg/일과 등가인 증분 1일 용량만큼 증가되고 치료를 약 80 mg 또는 약 120 mg의 화합물 A-일염산염과 등가인, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 1일 양으로 지속하는 방법.

**청구항 27**

3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 (화합물 A), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 초기 1일 용량을 이를 필요로 하는 인간에게 경구 투여하는 것을 포함하는 카르시노이드 증후군이 있는 인간의 중증 설사, 홍조 에피소드 또는 둘 다를 치료하는 방법.

**청구항 28**

제27항에 있어서, 상기 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 초기 1일 용량은 약 40 mg 또는 약 80 mg의 화합물 A-일염산염과 등가인 방법.

**청구항 29**

제27항 또는 제28항에 있어서, 중증 설사, 홍조 에피소드 또는 둘 다의 중증도가 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 초기 1일 용량으로 치료하는 동안 중증도가 감소하지 않는 경우 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 초기 1일 용량은 약 10 mg/일, 약 20 mg/일, 약 30 mg/일, 또는 약 40 mg/일과 등가인 증분 1일 용량만큼 증가되는 방법.

**청구항 30**

제27항 또는 제28항에 있어서, 상기 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 초기 1일 용량이 약 40 mg/일과 등가인 증분 1일 용량만큼 증가되는 방법.

**청구항 31**

제27항 또는 제28항에 있어서, 상기 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 1일 용량은 약 40 mg/일과 등가인 증분 1일 용량만큼 증가되고 치료는 약 80 mg 또는 약 120 mg의 화합물 A-일염산염과 등가인 화합물

A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일일 양으로 지속되는 방법.

**청구항 32**

제27항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중증 설사의 중증도가 1일 배변 횟수, 브리스톨 대변 척도로 측정한 묽은 변 횟수, 또는 둘 다에 의해 측정되는 방법.

**청구항 33**

제27항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 홍조 에피소드의 중증도가 소변 5-히드록시인돌 아세트산 (5-HIAA) 수준, 혈장 세로토닌 수준, 또는 둘 다 측정함으로써 평가되는 방법.

**청구항 34**

카르시노이드 증후군이 있는 인간에서 카르시노이드 증후군을 치료하는 방법으로서, 카르시노이드 증후군이 있는 인간에게 1일 용량의 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 (화합물 A), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 경구 투여하는 것을 포함하며, 상기 카르시노이드 증후군을 앓고 있는 인간은 이전에 소마토스테이션 유사체로 치료를 받았고; 그리고

치료는 약 40 mg/일의 화합물 A-일염산염과 등가인 1일 용량으로 시작되는 방법.

**청구항 35**

카르시노이드 증후군이 있는 인간에서 카르시노이드 증후군을 치료하는 방법으로서, 카르시노이드 증후군이 있는 인간에게 1일 용량의 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 (화합물 A), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 경구 투여하는 것을 포함하며, 상기 카르시노이드 증후군을 앓고 있는 인간은 이전에 소마토스테이션 유사체로 치료를 받았고; 그리고

치료는 약 80 mg/일의 화합물 A-일염산염과 등가인 1일 용량으로 시작되는 방법.

**청구항 36**

제34항 또는 제35항에 있어서, 상기 카르시노이드 증후군을 앓는 인간이 소마토스테이션 유사체를 사용하는 치료에 반응하고 용인하는 방법.

**청구항 37**

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 카르시노이드 증후군 증상은 이전에 옥트레오티드 또는 란레오티드 요법으로 조절되었던 방법.

**청구항 38**

제34항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 카르시노이드 증후군을 앓는 인간이 소마토스테이션 유사체 치료에 불응성이고, 상기 소마토스테이션 유사체는 옥트레오티드, 란레오티드, 또는 파시레오티드인 방법.

**청구항 39**

제34항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 카르시노이드 증후군을 치료하는 것이 카르시노이드 증후군의 증상을 관리하는 것을 포함하는 방법.

**청구항 40**

제39항에 있어서, 카르시노이드 증후군의 증상을 관리하는 것이 일일 배변, 설사 에피소드, 변실금 에피소드, 피부 홍조 또는 이들의 조합의 빈도를 감소시키는 것을 포함하는 방법.

**청구항 41**

제39항 또는 제40항에 있어서, 카르시노이드 증후군의 증상을 관리하는 것이 인간의 설사, 홍조 에피소드, 또는 둘 다를 치료하는 것을 포함하는 방법,

**청구항 42**

제41항에 있어서, 상기 설사가 중증 설사인 방법.

**청구항 43**

제42항에 있어서, 상기 설사의 중증도가 일일 배변 횟수, 브리스톨 대변 척도로 측정한 묽은 변의 횟수, 또는 둘 다를 포함하는 방법.

**청구항 44**

제39항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 카르시노이드 증후군의 증상을 관리하는 것이 연속 2일 동안 배변(BM) 횟수를 4 BM/일 미만으로 감소시키는 것, 적어도 1일 동안 홍조 빈도를 3 홍조 에피소드/일 미만으로 감소시키는 것, 또는 둘 다를 포함하는 방법.

**청구항 45**

제34항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 설사, 홍조 에피소드 또는 둘 모두의 중증도가 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 1일 용량으로 치료하는 동안 중증도가 감소하지 않는 경우 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 1일 용량은 약 10 mg/일, 약 20 mg/일, 약 30 mg/일, 또는 약 40 mg/일과 등가인 증분 1일 용량만큼 증가되는 방법.

**청구항 46**

제34항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 1일 용량은 약 40 mg/일과 등가인 증분 1일 용량만큼 증가되는 방법.

**청구항 47**

제34항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 1일 용량은 약 40 mg/일과 등가인 증분 1일 용량만큼 증가되고 치료는 약 80 mg 또는 약 120 mg의 화합물 A-일염산염과 등가인 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 1일 양으로 지속되는 방법.

**청구항 48**

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 A로 치료하기 전 인간의 혈청 5-히드록시-인돌아세트산 (5-HIAA) 농도가 약 > 280 μmol/L 초과인 방법.

**청구항 49**

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 인간이 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 용인하지 못하는 경우 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 사용한 치료를 중단하는 방법.

**청구항 50**

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 인간이 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 용인하지 못하는 경우 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 1일 용량을 감소시키는 방법.

**청구항 51**

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 인간이 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 용인하지 못하는 경우 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 1일 용량을 약 40 mg의 화합물 A-일염산염과 등가인 양으로 감소시키는 방법.

**청구항 52**

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서,

화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 이의 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 일염산염의 분무 건조 고체 분산체;

하나 이상의 추가적인 약학적으로 허용 가능한 성분; 및

선택적으로 하나 이상의 필름 코팅제를 포함하는 하나 이상의 정제 형태로 투여되는 방법.

**청구항 53**

제52항에 있어서, 상기 분무 건조 고체 분산체는

(a) 이의 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 일염산염; 및

(b) 약학적으로 허용 가능한 중합체를 포함하고;

여기서 이의 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 일염산염은 약학적으로 허용 가능한 중합체로부터 형성된 중합체 매트릭스에 분산되는 방법.

**청구항 54**

제52항 또는 제53항에 있어서, 상기 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 성분은 하나 이상의 희석제, 하나 이상의 붕해제, 하나 이상의 윤활제, 하나 이상의 활택제로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

**청구항 55**

제52항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 성분은 미결정 셀룰로오스, 만니톨, 전젤라틴화 전분 크로스카멜로스 나트륨 크로스포비돈, 염화나트륨, 1:1 염화나트륨: 염화칼륨, 콜로이드성 이산화규소, 및 스테아르산 마그네슘을 포함하는 방법.

**청구항 56**

제52항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 정제가 약 2 중량% 내지 약 20 중량%의 이의 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 일염산염을 포함하는 방법.

**청구항 57**

제52항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 정제가 약 10 mg, 약 20 mg, 약 40 mg, 약 60 mg 또는 약 80 mg의 이의 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 일염산염을 포함하는 방법.

**청구항 58**

제52항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 정제가 약 10 mg의 이의 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 일염산염을 포함하는 방법.

**청구항 59**

제52항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 정제가 약 20 mg의 이의 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 일염산염을 포함하는 방법.

**청구항 60**

제52항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 정제가 식사 전 적어도 30분에 투여되는 방법.

**청구항 61**

제52항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 정제가 식사 전 적어도 60분에 투여되는 방법.

**청구항 62**

제52항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 정제가 식사 전 적어도 30분 공복에 물 한 컵과 함께 투여되는 방법.

**청구항 63**

제52항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 이의 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴

놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 일염산염의 생체이용률이 양성자 펌프 억제제, 히스타민 H2-수용체 길항제, 또는 제산제의 병용 투여에 의해 실질적으로 영향을 받지 않는 방법.

**청구항 64**

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 상부 위장관(GI)의 pH를 변경하는 약물과 공동 투여되지 않는 방법.

**청구항 65**

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 상부 위장관(GI)의 pH를 변경하는 약물과 공동 투여되는 경우, 투여되는 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 1일 용량이 증가되는 방법.

**청구항 66**

제65항에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 1일 용량이 약 10 mg/일, 약 20 mg/일, 약 30 mg/일, 또는 약 40 mg/일의 화합물 A-일염산염과 등가인 양만큼 증가되는 방법.

**청구항 67**

제64항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상부 위장관 (GI)의 pH를 변경시키는 약물은 양성자 펌프 억제제, 히스타민 H2-수용체 길항제, 또는 제산제를 포함하는 방법.

## *발명의 설명*

### *기 술 분 야*

[0001] **상호 참조**

[0002] 본 출원은 2022년 1월 11일에 출원된, 미국 가특허 출원 번호 63/298,551의 이익을 주장하며, 그 전체 내용이 참조로 본원에 포함된다.

[0003] **발명의 분야**

[0004] 카르시노이드 증후군의 치료에 사용하기 위한 소마토스타틴 조절제를 포함하는 약학 조성물 및 약제가 본원에 기재되어 있다.

### *배 경 기 술*

[0005] 소마토스타틴은 내분비 시스템을 조절하고 G-단백질 결합 소마토스타틴 수용체와의 상호 작용 및 수많은 2차 호르몬의 방출 억제를 통해 신경 전달 및 세포 증식에 영향을 미치는 펩티드 호르몬이다. 6개의 하위 유형 소마토스타틴 수용체 단백질이 확인되었으며 (SSTR1, SSTR2a, SSTR2b, SSTR3, SSTR4, SSTR5) 5개의 서로 다른 소마토스타틴 수용체 유전자에 의해 암호화된다. 특정 하위 유형 소마토스타틴 수용체 또는 이들의 조합의 조절은 소마토스타틴 활성 조절로부터 이익을 얻을 수 있는 병태, 질환 또는 장애의 치료에 매력적이다. 카르시노이드 증후군은 일반적으로 잘 분화된 NET에 의해 발생하며, 그 중 거의 90%가 소마토스타틴 수용체 (SSTR)를 발현한다.

### *발명의 내용*

[0006] 한 양태에서, 인간의 카르시노이드 증후군 치료에서 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 (화합물 A), 또는 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어, 화합물 A-일염산염), 또는 이의 용매화물의 용도가 본원에 기재되어 있다. 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어, 화합물 A-일염산염), 또는 이의 용매화물은 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어, 화합물 A-일염산염), 또는 이의 용매화물은 인간에서 카르시노이드 증후군의 증상을 치료한다.

[0007] 한 양태에서, 카르시노이드 증후군을 앓고 있는 인간에게 적어도 약 20 ng/mL, 적어도 약 25 ng/mL, 적어도 약 30 ng/mL, 적어도 약 35 ng/mL, 적어도 약 40 ng/mL, 적어도 약 45 ng/mL, 적어도 약 50 ng/mL, 적어도 약 55 ng/mL, 또는 적어도 약 60 ng/mL의 화합물 A의 최저 혈장 농도를 달성하기에 충분한 1일 용량의 3-[4-(4-아미노

-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 (화합물 A), 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물을 경구 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 카르시노이드 증후군을 치료하는 방법이 본원에 기재되어 있다. 제1항의 방법에 있어서, 상기 화합물 A의 최저 혈장 농도가 적어도 20 ng/mL, 적어도 21 ng/mL, 적어도 22 ng/mL, 적어도 23 ng/mL, 적어도 24 ng/mL, 적어도 25 ng/mL, 적어도 26 ng/mL, 적어도 27 ng/mL, 적어도 28 ng/mL, 적어도 29 ng/mL, 적어도 30 ng/mL, 적어도 31 ng/mL, 적어도 32 ng/mL, 적어도 33 ng/mL, 적어도 34 ng/mL, 적어도 35 ng/mL, 적어도 36 ng/mL, 적어도 37 ng/mL, 적어도 38 ng/mL, 적어도 39 ng/mL, 적어도 40 ng/mL, 적어도 41 ng/mL, 적어도 42 ng/mL, 적어도 43 ng/mL, 적어도 44 ng/mL, 적어도 45 ng/mL, 적어도 46 ng/mL, 적어도 47 ng/mL, 적어도 48 ng/mL, 적어도 49 ng/mL, 적어도 50 ng/mL, 적어도 51 ng/mL, 적어도 52 ng/mL, 적어도 53 ng/mL, 적어도 54 ng/mL, 적어도 55 ng/mL, 적어도 56 ng/mL, 적어도 57 ng/mL, 적어도 58 ng/mL, 적어도 59 ng/mL, 또는 적어도 60 ng/mL이다. 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 1일 용량은 약 40 mg/일, 약 50 mg/일, 약 60 mg/일, 약 70 mg/일, 약 80 mg/일, 약 90 mg/일, 약 100 mg/일, 약 110 mg/일, 또는 약 120 mg/일의 화합물 A-일염산염과 등가이다. 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 1일 용량은 약 40 mg/일, 약 80 mg/일, 또는 약 120 mg/일의 화합물 A-일염산염과 등가이다.

[0008] 또 다른 양태에서, 다음 단계를 포함하는 카르시노이드 증후군을 앓고 있는 인간에서 카르시노이드 증후군을 치료하는 방법이 본원에 기재되어 있다: 카르시노이드 증후군이 있는 인간에게 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 (화합물 A), 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 초기 1일 용량을 경구 투여하는 단계; 인간에서 화합물 A의 혈장 최저 농도를 결정하는 단계; 및 인간이 화합물 A의 적어도 역치 최저 혈장 농도를 갖지 않는 경우 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 1일 용량을 증가시키는 단계. 일부 구현예에서, 화합물 A의 역치 최저 혈장 농도는 적어도 20 ng/mL, 적어도 21 ng/mL, 적어도 22 ng/mL, 적어도 23 ng/mL, 적어도 24 ng/mL, 적어도 25 ng/mL, 적어도 26 ng/mL, 적어도 27 ng/mL, 적어도 28 ng/mL, 적어도 29 ng/mL, 적어도 30 ng/mL, 적어도 31 ng/mL, 적어도 32 ng/mL, 적어도 33 ng/mL, 적어도 34 ng/mL, 적어도 35 ng/mL, 적어도 36 ng/mL, 적어도 37 ng/mL, 적어도 38 ng/mL, 적어도 39 ng/mL, 적어도 40 ng/mL, 적어도 41 ng/mL, 적어도 42 ng/mL, 적어도 43 ng/mL, 적어도 44 ng/mL, 적어도 45 ng/mL, 적어도 46 ng/mL, 적어도 47 ng/mL, 적어도 48 ng/mL, 적어도 49 ng/mL, 적어도 50 ng/mL, 적어도 51 ng/mL, 적어도 52 ng/mL, 적어도 53 ng/mL, 적어도 54 ng/mL, 적어도 55 ng/mL, 적어도 56 ng/mL, 적어도 57 ng/mL, 적어도 58 ng/mL, 적어도 59 ng/mL, 또는 적어도 60 ng/mL이다. 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 초기 1일 용량은 약 40 mg/일, 약 50 mg/일, 약 60 mg/일, 약 70 mg/일, 약 80 mg/일, 약 90 mg/일, 약 100 mg/일, 약 110 mg/일, 또는 약 120 mg/일의 화합물 A-일염산염과 등가인 양을 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 1일 용량을 증가시키는 것은 약 10 mg/일, 약 20 mg/일, 약 30 mg/일, 약 40 mg/일, 약 50 mg/일, 약 60 mg/일, 약 70 mg/일, 또는 약 80 mg/일의 화합물 A-일염산염과 등가인 양만큼 1일 용량을 증가시키는 것을 포함한다.

[0009] 또 다른 양태에서, 다음 단계를 포함하는 카르시노이드 증후군을 앓고 있는 인간에서 카르시노이드 증후군을 치료하는 방법이 본원에 기재되어 있다: 카르시노이드 증후군이 있는 인간에게 초기 기간 동안 약 40 mg 또는 약 80 mg의 화합물 A-일염산염과 등가인 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 (화합물 A), 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 초기 1일 용량을 경구 투여하는 단계; 카르시노이드 증후군의 증상이 초기 기간 동안 빈도가 감소했는지 결정하는 단계; 카르시노이드 증후군의 증상이 초기 기간 동안 빈도가 감소한 경우 초기 기간 동안 투여된 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 일일 양은 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 동일한 일일 양으로 계속되거나; 또는 카르시노이드 증후군의 증상이 초기 기간 동안 빈도가 감소하지 않은 경우 초기 기간 동안 투여된 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 일일 양은 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 일일 증분량만큼 증가시키고; 그 후 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 증가된 일일 양을 인간에게 투여한다.

[0010] 일부 구현예에서, 카르시노이드 증후군의 증상은 설사의 중증도, 홍조 에피소드의 빈도 및 강도, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 설사의 중증도는 일일 배변 횟수, 브리스톨 대변 척도로 측정한 묽은 변 횟수, 또는 둘 다를 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 초기 1일 용량은 약 10 mg/일, 약 20 mg/일, 약 30 mg/일, 또는 약 40 mg/일과 등가인 일일 증분량만큼 증가시킨다. 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 초기 1일 용량은 약 40 mg/일과 등가인 일일 증분량만큼 증가시킨다. 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한

염, 또는 이의 용매화물의 증가된 1일 양은 약 80 mg 또는 약 120 mg의 화합물 A-일염산염과 등가이다.

[0011] 또 다른 양태에서, 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 (화합물 A), 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물을 포함하는 약학 조성물을 카르시노이드 증후군을 앓고 있는 인간에게 경구 투여하는 것을 포함하는, 카르시노이드 증후군을 앓고 있는 인간에서 카르시노이드 증후군을 치료하는 방법이 본원에 기재되어 있으며; 카르시노이드 증후군을 앓고 있는 인간은 치료 경험이 없거나; 또는 카르시노이드 증후군이 있는 인간은 이전에 소마토스테이션 유사체로 치료를 받았고 소마토스타틴 유사체를 사용한 치료는 종료되고 소마토스타틴 유사체가 인간에서 씻겨나갈 수 있을 만큼 충분한 시간이 경과하였고; 치료는 적어도 약 40 mg/일의 화합물 A-일염산염과 등가인 1일 용량으로 시작된다.

[0012] 일부 구현예에서, 카르시노이드 증후군이 있는 인간은 소마토스타틴 유사체 요법에 대한 치료 경험이 없으며 활성 증상이 있다. 일부 구현예에서, 활동성 증상은 2주에 걸쳐 적어도 2일 동안 평균 ≥4 배변 (BM)/일 또는 >2 홍조 에피소드를 포함한다. 일부 구현예에서, 이전에 소마토스타틴 유사체로 치료받은 인간의 카르시노이드 증후군은 소마토스타틴 유사체를 사용하여 증상적으로 조절되었다. 일부 구현예에서, 증상 조절은 2주 기간에 걸쳐 임의의 하루에 ≤5 BM인 평균 < 4 배변 (BM)/일 및 평균 ≤2 홍조 에피소드/일을 포함한다. 일부 구현예에서, 소마토스테이션 유사체는 옥트레오티드, 란레오티드, 또는 파시레오티드이다. 일부 구현예에서, 치료는 약 40 mg/일 또는 80 mg/일의 화합물 A-일염산염과 등가인 1일 용량으로 시작되었다. 일부 구현예에서, 돌발 증상이 관찰되는 경우 1일 용량은 약 40 mg/일 화합물 A-일염산염에 해당하는 1일 용량만큼 증가된다. 일부 구현예에서, 돌발 증상은 연속 2일 동안 ≥4 배변 (BM)/일 또는 적어도 1일 동안 홍조 빈도 ≥3 홍조 에피소드/일을 포함한다.

[0013] 또 다른 양태에서, 카르시노이드 증후군을 앓고 있는 인간에게 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 (화합물 A), 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 1일 용량을 경구 투여하는 것을 포함하는 카르시노이드 증후군을 앓고 있는 인간에서 카르시노이드 증후군을 치료하는 방법이 본원에 기재되어 있으며, 여기서 카르시노이드 증후군의 치료는 카르시노이드 증후군의 증상을 관리하는 것을 포함한다.

[0014] 일부 구현예에서, 카르시노이드 증후군의 증상을 관리하는 것은 다음의 빈도를 감소시키는 것을 포함한다: 일일 배변, 설사 에피소드, 변실금 에피소드, 피부 홍조, 또는 이들의 조합. 일부 구현예에서, 카르시노이드 증후군의 증상을 관리하는 것은 인간에서 설사, 홍조 에피소드, 또는 둘 다를 치료하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 설사는 중증 설사이다. 일부 구현예에서, 카르시노이드 증후군의 증상을 관리하는 것은 배변 (BM) 수를 연속 2일 동안 4 BM/일 미만으로 감소시키고, 홍조 빈도를 적어도 1일 동안 1일 3회 미만의 홍조 에피소드로 감소시키는 것, 또는 둘 다를 포함한다.

[0015] 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 1일 용량은 약 40 mg 또는 약 80 mg의 화합물 A-일염산염과 등가이다. 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 1일 용량은 설사, 홍조 에피소드 또는 둘 다의 중증도가 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 1일 용량으로 치료하는 동안 중증도가 감소하지 않는 경우 약 10 mg/일, 약 20 mg/일, 약 30 mg/일, 또는 약 40 mg/일과 등가인 증분 1일 용량만큼 증가된다. 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 1일 용량은 약 40 mg/일과 등가인 증분 1일 용량만큼 증가된다. 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 1일 용량은 약 40 mg/일과 등가인 증분 1일 용량만큼 증가되고 치료는 약 80 mg 또는 약 120 mg의 화합물 A-일염산염과 등가인 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 일일 양으로 지속된다.

[0016] 또 다른 양태에서, 이를 필요로 하는 인간에게 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 (화합물 A), 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 초기 1일 용량을 경구 투여하는 것을 포함하는 카르시노이드 증후군을 앓는 인간에서 중증 설사, 홍조 에피소드 또는 둘 다를 치료하는 방법이 본원에 기재되어 있다. 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 초기 1일 용량은 약 40 mg 또는 약 80 mg의 화합물 A-일염산염과 등가이다. 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 초기 1일 용량은 중증 설사, 홍조 에피소드 또는 둘 다의 중증도가 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 초기 1일 용량으로 치료하는 동안 중증도가 감소하지 않는 경우 약 10 mg/일, 약 20 mg/일, 약 30 mg/일, 또는 약 40 mg/일과 등가인 증분 1일 용량만큼 증가한다. 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 초기 1일 용량은 약 40 mg/일과 등가인 증분 1일 용량만큼 증가한다. 일부 구현예에서, 화합물 A,

또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 1일 용량은 약 40 mg/일과 등가인 증분 1일 용량만큼 증가하고 치료는 약 80 mg 또는 약 120 mg의 화합물 A-일염산염과 등가인 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 일일 량으로 지속된다.

[0017] 일부 구현예에서, 중증 설사의 중증도는 일일 배변 횟수, 브리스톨 대변 척도로 측정한 묽은 변 횟수, 또는 둘 다에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, 홍조 에피소드의 중증도는 소변 5-히드록시인돌 아세트산 (5-HIAA) 수준, 혈장 세로토닌 수준, 또는 둘 다를 측정함으로써 평가된다.

[0018] 또 다른 양태에서, 카르시노이드 증후군을 앓고 있는 인간에게 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 (화합물 A), 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 1일 용량을 경구 투여하는 것을 포함하는 카르시노이드 증후군을 앓고 있는 인간에서 카르시노이드 증후군을 치료하는 방법이 본원에 기재되어 있으며, 카르시노이드 증후군을 앓고 있는 인간은 이전에 소마토스테이션 유사체로 치료받았고; 그리고 여기서 치료는 약 40 mg/일의 화합물 A-일염산염과 등가인 1일 용량으로 시작된다.

[0019] 또 다른 양태에서, 카르시노이드 증후군을 앓고 있는 인간에게 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 (화합물 A), 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 1일 용량을 경구 투여하는 것을 포함하는 카르시노이드 증후군을 앓고 있는 인간에서 카르시노이드 증후군을 치료하는 방법이 본원에 기재되어 있으며, 카르시노이드 증후군을 앓고 있는 인간은 이전에 소마토스테이션 유사체로 치료받았고; 그리고 여기서 치료는 약 80 mg/일의 화합물 A-일염산염과 등가인 1일 용량으로 시작된다.

[0020] 일부 구현예에서, 카르시노이드 증후군을 앓는 인간은 소마토스테이션 유사체를 사용한 치료에 반응하고 이를 견뎌냈다. 일부 구현예에서, 카르시노이드 증후군 증상은 옥트레오티드 또는 란레오티드 데포 단독요법으로 조절되었다. 일부 구현예에서, 카르시노이드 증후군이 있는 인간은 소마토스테이션 유사체를 사용한 치료에 불응성이다. 일부 구현예에서, 소마토스테이션 유사체는 옥트레오티드, 란레오티드, 또는 파시레오티드이다.

[0021] 일부 구현예에서, 카르시노이드 증후군을 치료하는 것은 카르시노이드 증후군의 증상을 관리하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 카르시노이드 증후군의 증상을 관리하는 것은 다음의 빈도를 감소시키는 것을 포함한다: 일일 배변, 설사 에피소드, 변실금 에피소드, 피부 홍조 또는 이들의 조합. 일부 구현예에서, 카르시노이드 증후군의 증상을 관리하는 것은 인간에서 설사, 홍조 에피소드, 또는 둘 다를 치료하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 설사는 중증 설사이다. 일부 구현예에서, 설사의 중증도는 일일 배변 횟수, 브리스톨 대변 척도로 측정한 묽은 변 횟수, 또는 둘 다를 포함한다. 일부 구현예에서, 카르시노이드 증후군의 증상을 관리하는 것은 연속 2일 동안 배변 횟수 (BM)를 4 BM/일 미만으로 감소시키고, 적어도 1일 동안 홍조 빈도를 3 홍조 에피소드/일 미만으로 감소시키는 것, 또는 둘 다를 포함한다.

[0022] 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 1일 용량은 설사, 홍조 에피소드 또는 둘 다의 중증도가 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 1일 용량으로 치료하는 동안 중증도가 감소하지 않는 경우 약 10 mg/일, 약 20 mg/일, 약 30 mg/일, 또는 약 40 mg/일과 등가인 증분 1일 용량만큼 증가된다.

[0023] 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 1일 용량은 약 40 mg/일과 등가인 증분 1일 용량만큼 증가된다. 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 1일 용량은 약 40 mg/일과 등가인 증분 1일 용량만큼 증가되고 치료는 약 80 mg 또는 약 120 mg의 화합물 A-일염산염과 등가인 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 1일 양으로 지속된다.

[0024] 일부 구현예에서, 인간의 신경내분비 종양 (NET)은 1등급 또는 2등급이다. 일부 구현예에서, 인간의 신경내분비 종양 (NET)은 양성 SSTR 종양 상태를 포함한다.

[0025] 일부 구현예에서, 화합물 A로 치료하기 전 인간의 혈청 5-히드록시-인돌아세트산 (5-HIAA) 농도는 약 > 280 μmol/L보다 크다.

[0026] 일부 구현예에서, 인간이 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물을 용인하지 않는 경우, 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물을 사용한 치료는 중단된다.

[0027] 일부 구현예에서, 인간이 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물을 용인하지 않는 경

우 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 1일 용량은 감소된다. 일부 구현예에서, 인간이 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물을 용인하지 않는 경우 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 1일 용량은 약 40 mg의 화합물 A-일염산염과 등가인 양만큼 감소된다.

[0028] 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물은 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 일염산염, 또는 이의 용매화물의 분무 건조된 고체 분산체; 하나 이상의 추가적인 약학적으로 허용 가능한 성분; 및 선택적으로 하나 이상의 필름 코팅제를 포함하는 하나 이상의 정제 형태로 투여된다.

[0029] 일부 구현예에서, 분무 건조 고체 분산체는 다음을 포함한다: (a) 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 일염산염, 또는 이의 용매화물; 및 (b) 약학적으로 허용 가능한 중합체; 여기서 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 일염산염, 또는 이의 용매화물은 약학적으로 허용 가능한 중합체로부터 형성된 중합체 매트릭스 내 분산되어 있다.

[0030] 일부 구현예에서, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 성분은 하나 이상의 희석제, 하나 이상의 붕해제, 하나 이상의 윤활제, 하나 이상의 활택제로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 성분은 미결정 셀룰로오스, 만니톨, 전젤라틴화 전분 크로스카멜로스 나트륨 크로스포비돈, 염화나트륨, 1:1 염화나트륨: 염화칼륨, 콜로이드성 이산화규소, 및 스테아르산 마그네슘을 포함한다.

[0031] 일부 구현예에서, 각각의 정제는 약 2 중량% 내지 약 20 중량%의 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 일염산염, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 각각의 정제는 약 2 중량%, 약 3 중량%, 약 4 중량%, 약 5 중량%, 약 6 중량%, 약 7 중량%, 약 8 중량%, 약 9 중량%, 약 10 중량%, 약 11 중량%, 약 12 중량%, 약 13 중량%, 약 14 중량%, 또는 약 15 중량%의 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 일염산염, 또는 이의 용매화물을 포함한다.

[0032] 일부 구현예에서, 각각의 정제는 약 10 중량% 내지 약 35 중량%의 약학적으로 허용 가능한 중합체로부터 형성된 중합체 매트릭스를 포함한다. 일부 구현예에서, 각각의 정제는 다음을 포함한다: 약학적으로 허용 가능한 중합체로부터 형성된 중합체 매트릭스에 분산된, 약 2 중량% 내지 약 15 중량%의 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 일염산염, 또는 이의 용매화물, 여기서 중합체 매트릭스에 분산된 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 일염산염, 또는 이의 용매화물은 약 20 중량% 내지 약 35 중량%의 정제; 하나 이상의 희석제, 하나 이상의 붕해제, 하나 이상의 윤활제, 하나 이상의 활택제; 및 선택적으로 약 5 중량% 미만의 하나 이상의 필름 코팅제로 구성된 군으로부터 선택된 약 40 중량% 내지 약 80 중량%의 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 성분. 일부 구현예에서, 정제는 다음을 포함한다: 약학적으로 허용 가능한 중합체로부터 형성된 중합체 매트릭스에 분산된, 약 20 중량% 내지 약 40%의 분무 건조 분산체의 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 일염산염, 또는 이의 용매화물; 하나 이상의 희석제, 하나 이상의 붕해제, 하나 이상의 붕해 보조제, 하나 이상의 윤활제, 하나 이상의 활택제; 및 선택적으로 약 5 중량% 미만의 하나 이상의 필름 코팅제로 구성된 군으로부터 선택된 약 60 중량% 내지 약 80 중량%의 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 성분.

[0033] 일부 구현예에서, 분무 건조 분산체는 약 15/85 내지 약 35/65 비율의 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 일염산염, 또는 이의 용매화물 대 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 또는 폴리비닐피롤리돈 폴리비닐 아세테이트 공중합체 (PVP/VA)의 중합체 매트릭스를 포함한다.

[0034] 일부 구현예에서, 각각의 정제는 다음을 포함한다: 약학적으로 허용 가능한 중합체로부터 형성된 중합체 매트릭스에 분산된, 약 20 중량% 내지 약 35 중량%의 분무 건조 분산체의 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 일염산염, 또는 이의 용매화물; 여기서 분무 건조 분산체는 약 15/85 내지 약 35/65 비율의 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 일염산염, 또는 이의 용매화물 대 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 또는 폴리비닐피롤리돈 폴리비닐 아세테이트 공중합체 (PVP/VA)의 중합체 매트릭스; 미결정 셀룰로오스, 만니톨, 전젤라틴화 전분, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 염화나트륨, 1:1 염화나트륨:

염화칼륨, 이산화규소, 및 스테아르산 마그네슘; 선택적으로 5 중량% 미만의 하나 이상의 필름 코팅제로 구성된 군으로부터 선택된 약 60 중량% 내지 약 80 중량%의 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 성분.

[0035] 일부 구현예에서, 각각의 정제는 다음을 포함한다: 약학적으로 허용 가능한 중합체로부터 형성된 중합체 매트릭스에 분산된, 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 27%, 약 28%, 약 29%, 약 30%, 약 31%, 약 32%, 약 33%, 약 34%, 또는 약 35 중량%의 분무 건조 분산체의 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 일염산염, 또는 이의 용매화물; 여기서 분무 건조 분산체는 약 15/85 또는 약 35/65 비율의 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 일염산염, 또는 이의 용매화물 대 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 또는 폴리비닐피롤리돈 폴리비닐 아세테이트 공중합체 (PVP/VA)의 중합체 매트릭스; 하나 이상의 희석제, 하나 이상의 붕해제, 하나 이상의 붕해 보조제, 하나 이상의 윤활제, 하나 이상의 활택제; 및 선택적으로 약 5 중량% 미만의 하나 이상의 필름 코팅제로 구성된 군으로부터 선택되는 약 60 중량% 내지 약 80 중량%의 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 성분.

[0036] 일부 구현예에서, 각각의 정제는 다음을 포함한다: 약학적으로 허용 가능한 중합체로부터 형성된 중합체 매트릭스에 분산된 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 27%, 약 28%, 약 29%, 약 30%, 약 31%, 약 32%, 약 33%, 약 34%, 또는 약 35 중량%의 분무 건조 분산체의 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 일염산염, 또는 이의 용매화물; 여기서 분무 건조 분산체는 약 15/85 또는 약 35/65 비율의 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 일염산염, 또는 이의 용매화물 대 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 또는 폴리비닐피롤리돈 폴리비닐 아세테이트 공중합체 (PVP/VA)의 중합체 매트릭스; 미결정 셀룰로오스, 만니톨, 전젤라틴화 전분, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 염화나트륨, 1:1 염화나트륨: 염화칼륨, 이산화규소, 및 스테아르산 마그네슘; 선택적으로 약 5 중량% 미만의 하나 이상의 필름 코팅제로 구성된 군으로부터 선택되는 약 60 중량% 내지 약 80 중량%의 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 성분.

[0037] 일부 구현예에서, 각각의 정제는 약 10 mg, 약 20 mg, 약 40 mg, 약 60 mg 또는 80 mg의 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 일염산염, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 각각의 정제는 약 10 mg의 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 일염산염, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 각각의 정제는 20 mg의 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 일염산염, 또는 이의 용매화물을 포함한다.

[0038] 일부 구현예에서, 하나 이상의 정제는 식사 전 적어도 30분에 투여된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 정제는 식사 전 적어도 60분에 투여된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 정제를 식사 적어도 30분 전 공복에 물 한 컵과 함께 투여된다.

[0039] 일부 구현예에서, 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 일염산염, 또는 이의 용매화물의 생체이용률은 양성자 펌프 억제제, 히스타민 H2 수용체 길항제, 또는 제산제의 병용으로 인해 실질적으로 영향을 받지 않는다. 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물은 상부 위장관 (GI)의 pH를 변경하는 약물과 공동 투여되지 않는다. 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물이 상부 위장관 (GI)의 pH를 변경하는 약물과 공동 투여되는 경우, 투여되는 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 1일 용량이 증가된다. 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물의 1일 용량이 약 10 mg/일, 약 20 mg/일, 약 30 mg/일, 또는 약 40 mg/일의 화합물 A-일염산염과 등가인 양만큼 증가된다. 일부 구현예에서, 상부 위장관 (GI)의 pH를 변화시키는 약물에는 양성자 펌프 억제제, 히스타민 H2 수용체 길항제 또는 제산제가 포함된다.

[0040] 본원에 기술된 화합물, 방법 및 조성물의 다른 목적, 특징 및 장점은 다음의 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 그러나, 상세한 설명 및 특정 실시예는 특정 구현예를 나타내기는 하지만 단지 예시로서 제공되는 것임이 이해되어야 하는데, 이는 본 개시내용의 사상 및 범위 내에서 다양한 변경 및 수정이 상세한 설명을 통해 해당 기술 분야에 숙련자에게 명백할 것이기 때문이다.

## 도면의 간단한 설명

[0041] **도 1.** 화합물 A-HCl의 HMG 캡슐 제형 또는 SDD 정제 제형을 투여받은 인간에서 관찰된 용량 비례성을 예시한다.

**도 2.** 펜타가스트린 전처리 유무에 관계없이 개에서 HMG 캡슐 제형 및 화합물 A-HCl의 SDD 정제 제형의 성능을 예시한다.

**도 3.** Acrobat Edge 임상 시험의 1차 분석 모집단에서 관찰된 호르몬 수준을 예시한다.

**도 4.** Acrobat Edge 및 Evolve 임상 시험에서 관찰된 용량 반응의 증거를 예시한다.

**도 5.** 치료 효과에 필요한 추정된 최저 혈장 팔투소틴 농도 및 SDD 정제 제형에 대해 예상되는 용량 비례 효과의 예상을 예시한다.

**도 6.** PPI를 복용하지 않는 말단비대증 환자의 예상 최저 혈장 팔투소틴 농도 및 40 mg HMG 캡슐 제형을 복용 중인 말단비대증 환자의 예상 최저 혈장 팔투소틴 농도 (투여 후 2시간 금식)와 비교하여 60 mg SDD 정제를 복용하는 PPI를 복용하는 말단비대증 환자의 예상 최저 혈장 팔투소틴 농도 (투여 후 1시간 금식)를 예시한다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0042] 소마토트로핀 방출 억제 인자 (SRIF)로도 알려진 소마토스타틴 (SST)은 초기에 양의 시상하부에서 14개 아미노산 펩티드로 단리되었다 (Brazeau 등, *Science* 179, 77-79, 1973). 14-아미노산 소마토스타틴과 유사한 생물학적 활성을 갖는 *N*-말단 연장된 28-아미노산 펩티드가 후속적으로 단리되었다 (Pradayrol *et, al.*, *FEBS Letters*, 109, 55-58, 1980; Esch 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 77, 6827-6831, 1980). SST는 다른 신경펩티드, 신경전달물질, 호르몬, 사이토카인 및 성장 인자에 반응하여 여러 세포 유형에서 생성되는 조절 펩티드이다. SST는 내분비 및 측분비 경로를 통해 작용하여 표적 세포에 영향을 미친다. 이러한 효과 중 다수는 다른 호르몬, 특히 성장 호르몬 (GH)의 분비 억제와 관련이 있다. 이들은 중추신경계 (CNS) 및 장의 다양한 세포 유형에 의해 생성되며, 성장 호르몬 (GH), 인슐린, 글루카곤, 뿐만 아니라 증식을 억제하는 다른 많은 호르몬의 분비 조절을 포함한 다양한 기능을 가지고 있다.

[0043] 소마토스타틴의 이러한 다발성 작용은 6개의 소마토스타틴 수용체 단백질 (SSTR1, SSTR2a, SSTR2b, SSTR3, SSTR4, SSTR5)에 의해 매개된다. 6개의 소마토스타틴 수용체 단백질은 5개의 서로 다른 소마토스타틴 수용체 유전자에 의해 암호화된다 (Reisine and Bell, *Endocr Rev.* 16, 427-442, 1995; Patel and Srikant, *Trends Endocrinol Metab* 8, 398-405, 1997). 모든 수용체는 G 단백질 결합 수용체 (GPCR) 수퍼패밀리의 클래스 A 하위 그룹에 속한다. SST2A 수용체는 인간 종양에서 가장 널리 발현되는 하위 유형이며 GH 분비가 억제되는 주요 수용체이다. 달리 명시하지 않는 한, 용어 SSTR2는 SSTR2a를 의미한다.

[0044] 소마토스타틴 수용체 하위 유형 중 어느 하나 또는 이들의 조합을 선택적으로 조절하는 것이 가능하다. 일부 구현예에서, 다른 소마토스타틴 수용체 하위 유형 또는 이들의 조합에 비해 소마토스타틴 수용체 하위 유형 중 어느 하나를 선택적으로 조절하는 것은 다양한 임상 적용에 유용하다. 일부 구현예에서, 다른 소마토스타틴 수용체 하위 유형에 비해 소마토스타틴 수용체 하위 유형 중 어느 하나를 선택적으로 조절하면 다양한 임상 적용에서 원하지 않는 부작용이 감소된다.

[0045] 예를 들어, SSTR2 활성의 조절은 뇌하수체 전엽의 성장 호르몬 (GH) 방출 및 췌장의 글루카곤 방출 억제를 매개한다. SSTR2는 또한 세포 증식, 통각, 염증 및 혈관 신생과 같은 (이에 제한되지는 않음) 많은 다른 생물학적 기능에도 연루되어 있다. 일부 구현예에서, 선택적 SSTR2 조절제는 말단비대증, 장 신경내분비 종양, 통증, 신경병증, 신장병 및 염증뿐만 아니라 비정상적인 혈관 성장으로 인한 망막병증의 치료에 사용된다.

[0046] 일부 구현예에서, SSTR3 작용제는 인슐린 분비를 억제한다. 일부 구현예에서, SSTR4 효능제는 항염증 및 항침해 효과를 나타낸다. 일부 구현예에서, SSTR5 작용제는 인슐린 분비를 억제한다. 또한, SSTR5는 성장 호르몬의 방출을 조절하는 데에도 관여한다.

[0047] 일부 구현예에서, 소마토스타틴 조절제 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 일염산염 (화합물 A)은 광범위한 치료 용도에 걸쳐 유용성을 갖는다. 일부 구현예에서 본원에 기술된 소마토스타틴 수용체 조절제는 예를 들어 말단비대증, 신경내분비 종양, 망막병증 및 기타 안과 장애, 신경병증, 신장병, 호흡기 질환, 암, 통증, 신경퇴행성 질환, 염증성 질환, 정신질환 및 신경퇴행성 장애에 제한되지 않는 다양한 질환 또는 병태의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 소마토스타틴 수

용체 조절제는 포유동물에서 말단비대증, 신경내분비 종양, 또는 둘 다의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 소마토스타틴 수용체 조절제는 포유동물의 말단비대증 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 소마토스타틴 수용체 조절제는 신경내분비 종양의 치료에 사용된다.

[0048] 화합물 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 일염산염 (화합물 A), 또는 이의 용매화물은 소마토스타틴 조절제로 치료가 필요한 포유동물에게 경구 투여할 수 있는 선택적 비펩티드 SST2 편향 작용제이다. 일부 구현예에서, 소마토스타틴 조절제로 치료가 필요한 포유동물은 신경내분비 종양 (NET)으로 진단되었다. 일부 구현예에서, 소마토스타틴 조절제로 치료가 필요한 포유동물은 잘 분화된 NET로 진단되었다. 일부 구현예에서, 소마토스타틴 조절제로 치료가 필요한 포유동물은 카르시노이드 증후군으로 진단되었다.

[0049] 신경내분비 종양 (NET)은 신경계와 호르몬 생산 세포의 특성을 모두 지닌 장 크롬친화세포에서 발생하는 이종 종양 그룹이다. NET은 주로 원래 위치, 등급, 단계 및 기능 상태를 특징으로 한다. 대부분의 NET는 위장관 (GI)에서 발견되지만, NET는 폐를 포함한 다른 부위에서도 발생할 수 있다. GI 관 내에서 가장 흔한 부위는 소장, 직장, 결장이며, 이어서 췌장, 위, 맹장 순이다.

[0050] 잘 분화된 NET는 일반적으로 임상의와 환자가 일반적으로 사용하는 용어인 "카르시노이드 종양"이라고 한다. "카르시노이드 종양"을 인식하지 않는 세계보건기구 (WHO) 분류 시스템은 종양 특성화 및 병기 결정에 대한 다양한 접근 방식을 통합하여 보고 시 전 세계적으로 일관성을 높이기 위해 개발되었다.

[0051] 신경내분비 종양 (NET)의 등급 분류 체계는 유사분열 수를 사용한다; 세포 증식과 관련된 핵 단백질 Ki-67의 수준; 및 괴사의 평가. WHO 및 유럽 신경내분비 종양학회 (ENETS) 모두 위장관췌장 NET (GEP-NET)의 분류를 위해 유사분열 수와 Ki-67 증식을 통합한다.

[0052] 종양은 다음 세 가지 등급 중 하나로 분류된다:

[0053] · G1: 잘 분화된 조직학, 낮은 등급

[0054] · G2: 잘 분화된 조직학, 중간 등급

[0055] · G3: 잘 분화되지 않은 조직학, 높은 등급

[0056] NET의 병기 결정은 미국 암 합동위원회에서 동일한 기원 부위를 가진 보다 일반적인 암의 병기 결정을 채택했지만 다른 병기 결정 시스템도 사용 중이다.

[0057] 신경내분비 종양은 기능적일 수도 있고 비기능적일 수도 있으며, 각각 뚜렷한 임상적 프로필을 가지고 있다. 기능성 NET는 그들이 분비하는 생물학적 활성 화합물로 인해 발생하는 증상이 특징이다. 신경내분비 종양은 특징적인 증상을 담당하는 펩티드와 호르몬을 생성한다. 잘 분화된 NET의 알려진 생성물은 다음을 포함한다: 아민 (예를 들어, 세로토닌, 5-히드록시트립토판 (5-HTP), 노르에피네프린, 도파민, 히스타민), 폴리펩티드 (예를 들어, 칼리크레인, 췌장 폴리펩티드, 브라디키닌, 모틸린, 소마토스타틴, 혈관작동성 장 펩티드, 신경펩티드 K, 물질 P, 뉴로키닌 A 및 B), 및 프로스타글란딘 (예를 들어, 프로스타글란딘 E 및 F).

[0058] 기능성, 비췌장 NET는 과도한 세로토닌 및 기타 호르몬 활성 생성물 (히스타민, 타키키닌, 칼리크레인 및 프로스타글란딘 포함)을 방출하여 집합적으로 카르시노이드 증후군이라고 하는 증상을 유발한다 (Vinik A, Hughes M, Feliberti E, 등 Carcinoid Tumors. Endotext [Internet]. Copyright ⓒ MDText.com, Inc; 2000-2021. 2018). 이러한 증상에는 가장 일반적으로 피부 홍조 (85%에서 나타남)와 재발성 장액성 설사 및 경련 (75%-85%에서 나타남)이 포함된다. 카르시노이드 증후군은 혈청 세로토닌 또는 세로토닌 대사물질 5-히드록시인돌 아세트산 (5-HIAA)의 상승이 기록되어 생화학적으로 확인된다.

[0059] 기능하지 않는 NET는 비정상적인 호르몬 분비와 관련이 없으며 감지하기 어려울 수 있으며 종종 2차 비특이적 증상으로 진행된 단계에 나타난다. 기능하지 않는 소장 NET 환자의 최대 50% 내지 75%가 진단 시 전이성 질환을 나타낸다.

[0060] CS 환자의 대부분은 간 전이가 있는 장내 NET를 가지고 있고, 이로 인해 대부분의 환자에서 수술적 치료가 매우 어렵다.

[0061] CS 설사 환자는 하루에 여러 번 묽은 변을 경험하며 때로는 상당한 긴급성과 관련이 있으며 관리가 매우 어려울 수 있다. CS 외에도 NET 환자는 설사의 다른 원인을 가질 수 있다. 위치에 따라 NET는 과민성 대장 증후군, 크론병, 소화성 궤양 질환, 위염, 기타 소화 장애, 천식 또는 폐렴과 같은 일반적인 질환과 유사한 증상을 유발할

수 있다. 이러한 이유로 NET는 초기에 진행 단계에서 진단되는 경우가 많으며 일반적으로 잘못 진단되었다. 진단은 조직병리학, 영상화, 순환 바이오마커를 기반으로 이루어진다.

[0062] 카르시노이드 증후군 바이오마커는 혈장 5-HIAA 및 판크레스타틴; 혈청 크로모그라닌 A 및 세로토닌을 포함한다. 판크레스타틴은 신경내분비 종양에 대한 질환 상태 바이오마커이며 카르시노이드 증후군 환자에서 팔투소틴의 효과를 탐색적으로 평가하는 데 단독으로 또는 혈장 5 HIAA, 크로모그라닌 A 및 세로토닌 수준과 함께 사용할 수 있다.

[0063] CS의 증상은 종종 비특이적이기 때문에 진단이 지연되는 것이 일반적이다. 조기에 발견된 NET는 종종 수술로 치료될 수 있다; 불행하게도 많은 경우 수술 후 5 내지 10년 이상이 지나면 결국 재발하게 된다. 대부분의 NET는 진행성 전이성 질환으로 진단되지만, 이 시점에서는 수술적 치료가 불가능하고 치료는 증상 관리에 중점을 둔다.

[0064] 배변 빈도 증가, 설사, 변실금 및 피부 홍조는 삶의 질 (QoL) 감소와 관련이 있다. 비 NET 암 인구 및 인구 표준과 비교할 때, NETS 환자는 우울증 및 인지 장애, 전반적인 신체 기능 저하, 수면 장애, 피로 및 불안의 비율이 높다.

[0065] 설사는 신체적, 정서적, 사회적 안녕에 특히 두드러진 악영향을 미친다. 개인의 일상 활동과 생산성을 개선하기 위한 개입은 건강 관련 QoL을 개선하고 NET 환자의 스트레스를 줄일 수 있다.

[0066] 카르시노이드 증후군 설사는 주로 종양에 의한 세로토닌 분비의 결과이다. 건강한 개인의 경우 세로토닌은 주로 위장관에서 발견되며 NET의 세포 공급원인 장 염색친화세포에서 가장 많이 분비된다. 순환 세로토닌은 위장관에서만 추출되며 정상적인 장 기능의 중요한 구성 요소이다. 과도한 세로토닌은 연동 운동을 증가시켜 수분과 전해질의 흡수를 감소시켜 설사를 유발한다. CS 환자는 세로토닌 혈장 수준이 크게 증가하고 결과적으로 수용성 요중 대사산물 5-HIAA 수준이 크게 증가한다. 5-HIAA의 낮은 수준에 반영된 세로토닌 생산의 감소는 CS 설사의 개선과 관련이 있다.

[0067] CS와 관련된 설사는 처음 1 또는 2회 운동 후 묽은 경향이 있으며 배변 빈도는 하루에 2 내지 5회에서 20회 이상일 수 있으며, 이는 극도로 쇠약해지고 QoL에 해로울 수 있다. 피부 안면 홍조 (특히 세로토닌 혈중 수치 상승의 증거와 관련된 경우)와 관련된 수양성 설사와 악성 종양에 대한 방사선학적 증거가 거의 항상 CS 설사의 진단이다.

[0068] 설사는 배변 횟수가 증가하거나 변의 농도가 감소하여 묽고 느슨한 변이 배출되는 것으로 설명된다. 설사의 중증도는 일정 기간 내에 배출되는 대변의 크기와 횟수에 따라 결정된다.

[0069] 중증 설사는 하루 (24시간)에 묽은 변을 10회 이상 보는 것을 의미한다. 중등도 설사는 하루에 몇 번 이상 10회 이하의 설사를 하는 것을 의미한다. 가벼운 설사는 하루에 몇 차례 설사를 하는 것을 의미한다.

[0070] 일부 구현예에서, 임상 증상 개선은 브리스톨 대변 척도에 따른 대변 일관성의 기준선으로부터의 변화로서 측정된다. 브리스톨 대변 척도는 묽은 정도에 따라 대변을 1 내지 7 등급으로 분류하도록 설계된 의료 보조이다.

[0071] 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어, 화합물 A-HCl)은 CS에 걸린 인간의 삶의 질 (QoL)을 개선하기 위해 사용된다. 일부 구현예에서, QoL의 개선은 다음을 포함한다: CS와 관련된 호르몬 과잉 증상을 관리하는 것. 일부 구현예에서, QoL의 개선은 다음을 포함한다: 배변 빈도 감소, 설사 빈도 감소, 변실금 빈도 감소, 피부 홍조 빈도 감소, 또는 이들의 조합.

[0072] CS를 유발하는 잘 분화된 NET의 거의 90%는 소마토스타틴 수용체 (SSTR)를 발현하고 카르시노이드 증후군 환자의 80%는 옥트레오티드에 반응한다. 옥트레오티드의 주요 표적은 소마토스타틴 2형 수용체 (SST2)이다. 따라서, 소마토스타틴 수용체 영상은 CT 또는 MRI로 시각화되지 않은 NET의 위치를 파악하고, 종양 부담에 대한 전신 영상을 제공할 뿐만 아니라 SRL로 치료하기 전에 소마토스타틴 수용체의 종양 발현을 문서화하는 데 유용할 수 있다. 현재, CT와 조합된 SSTR 영상화를 위한 양전자 방출 단층촬영 (PET) 추적자 (예를 들어 $^{68}$Ga-Dotatate 및 $^{68}$Ga-Dotatoc, 및 $^{64}$Cu-Dotatate)는 작은 종양의 검출을 위한 증가된 공간 분해능 및 감도로 인해 $^{111}$In-펜테트레오티드 이미징에 비해 선호된다.

[0073] 장기 작용 소마토스타틴 수용체 리간드 (SRL) 치료법은 카르시노이드 증후군의 주요 치료법이지만, 표시된 용량으로 카르시노이드 증후군 증상을 완화하는 것은 많은 환자에게 부적절하다. 장기 작용 SRL 치료법은 또한 비기능성, 전이성, 양호 또는 중등도로 분화된 장췌장 NET 환자의 무진행 생존 기간을 연장하는 데 효능이 있음을

입증했다. 장기 작용 SRL 치료법은 주사 기술과 관련된 상당한 용량 대 용량 노출 변동성과 연관될 수 있다. 예를 들어, MD 앤더슨 암센터의 간호사들은 컴퓨터 단층촬영으로 평가했을 때 328개의 옥트레오티드 장기간 지속형 반복 (LAR) 데포 주사 중 52%만 근육 내 공간에 성공적으로 전달했다 (Boyd AE, DeFord LL, Mares JE, 등 Improving the success rate of gluteal intramuscular injections. Pancreas. 2013;42(5):878-882). 장기 작용 SRL 치료법, 특히 옥트레오티드 LAR의 만성 주사에 대한 부정적인 경험도 주사 부위 통증 또는 동통을 포함한 카르시노이드 증후군 환자에게서 확인되었다 (Adams JR, Ray D, Willmon R, Pulgar S, Dasari A. Living With Neuroendocrine Tumors: Assessment of Quality of Life Through a Mobile Application. JCO Clin Cancer Inform. 2019;3:1-10).

[0074] 선택적 소마토스타틴 유사체 (SSA)로 치료를 시작한 후 계속되는 설사는 흔히 발생하며 가장 흔히 불완전하게 조절된 CS로 인해 발생한다. 이러한 상황에서 설사는 치료 시작 전 설사의 특징을 유지하지만 빈도는 더 낮다.

[0075] CS 관리 및 제어를 위해 미국 식품의약국 (FDA)에서 승인한 SSA를 사용하면 설사가 악화될 수 있다. SSA의 만성 사용으로 인한 가장 흔한 이상반응 중 하나는 지방변으로, 빈도는 란레오티드 (용량 관련)의 경우 26% 내지 65%, 및 옥트레오티드의 경우 36% 내지 61%이다. SSA와 관련된 지방변은 췌장에서 식사 자극 소화 효소가 억제되어 발생한다.

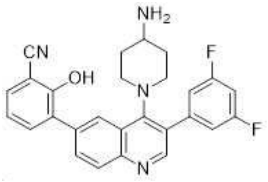
[0076] SSA 사용에도 불구하고 환자는 치료에 불응하고 증상 진행을 경험할 수 있다. 불응성 CS에 대한 임상 실습에 사용되는 치료 옵션에는 SSA 용량 증량, 인터페론, 수술, 색전 및 방사선 요법이 포함된다. 이러한 치료 전략에도 불구하고, 환자는 계속해서 CS 설사 증상의 진행을 경험하고 매일 4회 이상의 배변을 계속할 가능성이 있다. 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 CS에 걸린 인간에서 CS의 치료에 사용되며, 여기서 CS에 걸린 인간은 소마토스타틴 유사체 (SSA)를 사용한 치료에 불응성이다.

[0077] 화합물 A 와 같은 매일 경구 치료는 카르시노이드 증후군 증상을 유발하는 혈관 활성 매개물질의 가장 일반적인 공급원 간에서 더 높은 약물 농도를 달성할 수 있다. 경구 투여되는 비펩티드 소마토스타틴 2형 수용체 (SST2) 작용제인 화합물 A는 고통스러운 주사를 없애면서 증상 조절을 달성하여 치료 결과를 개선할 수 있는 잠재력을 가지고 있다.

[0078] 화합물 A는 본원에 기술된 치료 방법에 유용한 소마토스타틴 조절제이다.

[0079] **화합물 A**

[0080] 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 A는 3-(4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일)-2-히드록시-벤조니트릴을 지칭하며, 이는 아래 나타낸 화학 구조를 가지고 있다.

[0081] 


[0082] 화합물 A는 "팔투소틴"으로도 알려졌다. 화합물 A에 다른 이름이 알려졌거나 주어질 수 있다.

[0083] 화합물 A는 선택적 비펩티드 SST2 편향 작용제이다. 임상 연구에서, 화합물 A는 추정 생체 이용률은 약 70%이고 관찰된 반감기는 약 42 내지 약 50시간인 것으로 나타났다. 일부 구현예에서, 화합물 A는 말단비대증, 신경내분비 종양, 또는 둘 다를 치료하는 데 사용된다. 일부 구현예에서, 화합물 A는 말단비대증을 치료하는 데 사용된다. 일부 구현예에서, 화합물 A는 신경내분비 종양을 치료하는 데 사용된다.

[0084] 일부 구현예에서, 화합물 A의 유리 염기 형태는 본원에 기술된 제형에 혼입된다. 일부 구현예에서, 화합물 A는 약학적으로 허용 가능한 염으로서 본원에 기재된 제형에 혼입된다. 일부 구현예에서, 화합물 A는 약학적으로 허용 가능한 용매화물로서 본원에 기재된 제형에 혼입된다.

[0085] 본원에 사용된 바와 같이, "약학적으로 허용 가능한"은 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 저해하지 않고 비교적 독성이 없는 담체 또는 희석제와 같은 물질을 지칭하고, 즉, 물질은 바람직하지 않은 생물학적 효과를 일으키거나 그것이 함유된 조성물의 구성 요소와 유해한 방식으로 상호작용하지 않고 개체에게 투여된다.

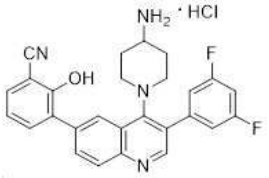
[0086] 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 적합한 음이온과 조합된 치료 활성제의 양이온 형태로 구성된 치료 활성제의 형태, 또는 대안적인 구현예에서 적합한 양이온과 조합된 치료 활성제의 음이온 형태를 지칭한다. Handbook

of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zurich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. 제약 염은 전형적으로 비이온성 종보다 위와 장액에 더 잘 녹고 더 빨리 녹기 때문에 고형 투여 형태에 유용하다. 더욱이, 이들의 용해도는 종종 pH의 함수이기 때문에 소화관의 한 부분 또는 다른 부분에서 선택적 용해가 가능하며 이 능력은 지연 및 지속 방출 거동의 한 측면으로 조작될 수 있다. 또한, 염을 형성하는 분자가 중성 형태와 평형을 이룰 수 있기 때문에 생체막 통과를 조절할 수 있다.

[0087] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 본원에 개시된 화합물을 산과 반응시킴으로써 획득된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물 (즉, 유리 염기 형태)은 염기성이며 유기산 또는 무기산과 반응한다. 무기산은 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산 및 메타인산을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 유기산은 1-히드록시-2-나프토산; 2,2- 디클로로아세트산; 2-히드록시에탄술폰산; 2-옥소글루타르산; 4-아세트아미도벤조산; 4-아미노살리실산; 아세트산; 아디프산; 아스코르브산 (L); 아스파르트산 (L); 벤젠술폰산; 벤조산; 캄포르산 (+); 캄포르-10-술폰산 (+); 카프르산 (데칸산); 카프로산 (헥산산); 카프릴산 (옥탄산); 탄산; 신남산; 시트르산; 시클라민산; 도데실황산; 에탄-1,2-디설폰산; 에탄술폰산; 포름산; 푸마르산; 갈락타르산; 겐티신산; 글루코헵톤산 (D); 글루콘산 (D); 글루쿠론산 (D); 글루탐산; 글루타르산; 글리세로인산; 글리콜산; 히푸르산; 이소부티르산; 젖산 (DL); 락토비온산; 라우르산; 말레산; 말산 (- L); 말론산; 만델산 (DL); 메탄술폰산; 나프탈렌-1,5-디술폰산; 나프탈렌-2-술폰산; 니코틴산; 올레산; 옥살산; 팔미트산; 파모산; 인산; 프로피온산; 피로글루탐산 (- L); 살리실산; 세바신산; 스테아르산; 숙신산; 황산; 타르타르산 (+ L); 티오시안산; 톨루엔술폰산 (*p*); 및 운데실렌산을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0088] 일부 구현예에서, 화합물 A는 화합물 A 염산염 및 화합물 A 메탄술폰산으로부터 선택되는 약학적으로 허용 가능한 염 형태로서 본원에 기술된 제형에 혼입된다. 일부 구현예에서, 화합물 A 염 형태는 화합물 A 일염산염이다. 일부 구현예에서, 화합물 A 염 형태는 화합물 A 이염산염이다. 일부 구현예에서, 화합물 A 염 형태는 화합물 A 모노메탄술폰산이다. 일부 구현예에서, 화합물 A 염 형태는 화합물 A 디메탄술폰산이다.

[0089] 한 양태에서, 화합물 A 일염산염 (화합물 A-HCl)은 본원에 기술된 약학 조성물에 혼입된다. 3-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-(3,5-디플루오로-페닐)-퀴놀린-6-일]-2-히드록시-벤조니트릴 일염산염 및 팔투소틴 일염산염으로도 알려진 화합물 A 일염산염 (화합물 A-HCl)은 다음 구조를 갖는다:

[0090] 


[0091] 일부 구현예에서, 화합물 A 염 형태는 무정형이다. 일부 구현예에서, 화합물 A 일염산염은 무정형이다.

[0092] 일부 구현예에서, 화합물 A 염 형태는 결정질이다. 일부 구현예에서, 화합물 A 일염산염은 결정질이다.

[0093] 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 언급에는 용매 첨가 형태가 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 일부 구현예에서, 용매화물은 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 용매를 함유하고, 물, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용 가능한 용매를 사용한 결정화 과정 중에 형성된다. 용매가 물이면 수화물이 형성되고, 용매가 알코올이면 알코올화물이 형성된다. 본원에 기술된 화합물의 용매화물은 본원에 기술된 공정 동안 편리하게 제조되거나 형성된다. 또한, 본원에 제공된 화합물은 임의로 비용매화된 형태뿐만 아니라 용매화된 형태로도 존재한다.

[0094] 인간과 같은 포유동물에 투여할 수 있는 치료제는 다음 규제 지침에 따라 제조되어야 한다. 이러한 정부 규제 지침을 우수의약품제조관리기준 (GMP)이라 지칭한다. GMP 지침은 예를 들어 최종 제품의 잔류 용매 양과 같은 활성 치료제의 허용 가능한 오염 수준을 설명한다. 바람직한 용매는 GMP 시설에서 사용하기에 적합하고 산업 안전 문제와 일치하는 용매이다. 예를 들어, 용매 카테고리는 인간 사용을 위한 의약품 등록을 위한 기술 요구사항 조화에 관한 국제 회의 (ICH), "Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (2005년 11월)에 정의되어 있다.

[0095] 용매는 세 가지 클래스로 분류된다. 클래스 1 용매는 독성이 있으므로 피해야 한다. 클래스 2 용매는 치료제 제조 과정에서 사용이 제한되는 용매이다. 클래스 3 용매는 독성 가능성이 낮고 인체 건강에 대한 위험이 낮은 용매이다. 클래스 3 용매에 대한 데이터는 급성 또는 단기 연구에서는 독성이 덜하고 유전독성 연구에서는 음성임

을 나타낸다.

[0096] 피해야 할 클래스 1 용매는 다음을 포함한다: 벤젠; 사염화탄소; 1,2-디클로로에탄; 1,1-디클로로에텐; 및 1,1,1-트리클로로에탄.

[0097] 클래스 2 용매의 예는 다음과 같다: 아세토니트릴, 클로로벤젠, 클로로포름, 시클로헥산, 1,2-디클로로에텐, 디클로로메탄, 1,2-디메톡시에탄, N,N-디메틸아세트아미드, N,N-디메틸포름아미드, 1,4-디옥산, 2-에톡시에탄올, 에틸렌글리콜, 포름아미드, 헥산, 메탄올, 2-메톡시에탄올, 메틸부틸 케톤, 메틸시클로헥산, N-메틸피롤리딘, 니트로메탄, 피리딘, 술포란, 테트랄린, 톨루엔, 1,1,2-트리클로로에텐 및 자일렌.

[0098] 독성이 낮은 클래스 3 용매는 다음을 포함한다: 아세트산, 아세톤, 아니솔, 1-부탄올, 2-부탄올, 부틸 아세테이트, *tert*-부틸메틸 에테르 (MTBE), 쿠멘, 디메틸 설폭시드, 에탄올, 에틸 아세테이트, 에틸 에테르, 에틸 포르메이트, 포름산, 헵탄, 이소부틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 메틸 아세테이트, 3-메틸-1-부탄올, 메틸에틸 케톤, 메틸이소부틸 케톤, 2-메틸-1-프로판올, 펜탄, 1-펜탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 프로필 아세테이트, 및 테트라히드로푸란.

[0099] 활성 의약품 성분 (API)의 잔류 용매는 API 제조 시 발생한다. 대부분의 경우, 실제 제조 기술로는 용매가 완전히 제거되지 않는다. API 합성을 위한 용매의 적절한 선택은 수율을 향상시키거나 결정 형태, 순도 및 용해도와 같은 특성을 결정할 수 있다. 따라서 용매는 합성 공정에서 중요한 매개변수이다.

[0100] 일부 구현예에서, 화합물 A-HCl을 포함하는 조성물은 잔류량의 유기 용매(들)를 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물 A-HCl을 포함하는 조성물은 잔류량의 클래스 2 또는 클래스 3 용매를 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물 A-HCl을 포함하는 조성물은 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, *tert*-부틸메틸에테르, 헵탄, 이소프로판올, 메탄올, 아세톤, 디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 2-메틸테트라히드로푸란, 톨루엔 및 에탄올로부터 선택된 잔류량의 용매를 포함한다.

[0101] 달리 명시하지 않는 한, 본 출원에서 사용되는 다음 용어는 다음과 같은 정의를 갖는다. 용어 " 포함하다" 뿐만 아니라 다른 형태, 예를 들어 "포함하다", "포함하다," 및 "포함되는"의 사용은 제한되지 않는다. 여기에 사용된 섹션 제목은 구성 목적으로만 사용되며 설명된 주제를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0102] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "조절하다"는 표적의 활성을 변경하기 위해 표적과 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용하는 것을 의미하며, 예를 들어 표적의 활성을 향상시키고 표적의 활성을 억제하는 것, 표적의 활동을 제한하거나 표적의 활동을 확장하는 것을 포함한다.

[0103] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "조절자"는 표적과 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용하는 분자를 지칭한다. 상호작용은 작용제, 부분 작용제, 역작용제, 길항제, 분해제, 또는 이들의 조합의 상호작용을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 일부 구현예에서, 조절제는 작용제이다.

[0104] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "투여하다," "투여하는", "투여" 등은 화합물 또는 조성물을 원하는 생물학적 작용 부위로 전달하는 데 사용될 수 있는 방법을 지칭한다. 이러한 방법은 경구 투여 경로를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 당업자는 본원에 기술된 화합물 및 방법과 함께 사용될 수 있는 투여 기술에 익숙하다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물 및 조성물은 경구로 투여된다.

[0105] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "공동투여" 등은 선택된 치료제를 단일 환자에게 투여하는 것을 포함하는 의미이며, 제제가 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 또는 동시에 또는 다른 시간에 의해 투여되는 치료 요법을 포함하도록 의도된다.

[0106] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 치료되는 질환 또는 병태의 증상 중 하나 이상을 어느 정도 완화시킬 수 있는 투여되는 제제 또는 화합물의 충분한 양을 지칭한다. 결과는 질환의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화, 또는 생물학적 시스템의 기타 원하는 변경이 포함된다. 예를 들어, 치료 용도를 위한 "유효량"은 질환 증상의 임상적으로 유의한 감소를 제공하는 데 필요한 본원에 개시된 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 개별 사례에서 적절한 "유효" 량은 용량 증량 연구와 같은 기술을 사용하여 선택적으로 결정된다.

[0107] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "향상하다" 또는 "향상하는"은 원하는 효과의 효능 또는 지속 기간을 증가시키거나 연장시키는 것을 의미한다. 따라서, 치료제의 효과를 향상시키는 것과 관련하여, 용어 "향상하는"은 효능 또는 기간에 있어서 시스템에 대한 다른 치료제의 효과를 증가시키거나 연장시키는 능력을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, "향상 유효량"은 원하는 시스템에서 또 다른 치료제의 효과를 향상시키는 데 적절한 양을 지칭

한다.

[0108] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적 조합"은 하나 이상의 활성 성분을 혼합 또는 조합하여 생성된 제품을 의미하며 활성 성분의 고정 및 비고정 조합을 모두 포함한다. 용어 "고정 조합"은 활성 성분, 예를 들어 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 보조제, 둘 다 단일 실체 또는 투여량의 형태로 환자에게 동시에 투여된다는 것을 의미한다. 용어 "비고정 조합"은 활성 성분, 예를 들어 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 보조제가 특정 중간 시간 제한 없이 동시에, 동시에 또는 순차적으로 별도의 실체로서 환자에게 투여된다는 것을 의미하고, 여기서 이러한 투여는 환자의 신체에 두 화합물의 효과적인 수준을 제공한다. 후자는 예를 들어 세 가지 이상의 활성 성분을 투여하는 칵테일 요법에도 적용된다.

[0109] 용어 "제조품" 및 "키트"는 동의어로 사용된다.

[0110] 용어 "대상체" 또는 "환자"는 포유동물을 포함한다. 포유동물의 예는 포유동물 강에 속하는 임의의 구성원을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다: 인간, 침팬지와 같은 비인간 영장류, 및 기타 유인원 및 원숭이 종; 소, 말, 양, 염소, 돼지와 같은 농장 동물; 토끼, 개, 고양이 등의 가축; 랫트, 마우스, 기니피그와 같은 설치류를 포함한 실험동물 등. 한 양태에서, 포유동물은 인간이다.

[0111] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료하다," "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 병태의 적어도 하나의 증상을 경감시키거나 완화시키거나 호전시키는 것, 추가 증상을 예방하는 것, 질환 또는 병태를 억제하는 것, 예를 들어 질환의 발병을 저지하는 것, 질환 또는 병태, 질병 또는 병태의 완화, 질환 또는 병태의 퇴행 유발, 질환 또는 병태로 인한 상태의 완화, 또는 예방적 및/또는 치료학적으로 질환 또는 병태의 증상의 중단을 포함한다.

[0112] **약학 조성물**

[0113] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 약학 조성물로 제형화된다. 약학 조성물은 활성 화합물을 약제학적으로 사용되는 제형으로 가공하는 것을 촉진하는 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 비활성 성분을 사용하여 통상적인 방식으로 제형화된다. 적절한 제형은 선택한 투여 경로에 따라 달라진다. 본원에 기술된 약학 조성물의 요약은 예를 들어, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 및 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins1999)에서 찾을 수 있고, 이러한 개시 내용은 참조로 본원에 포함된다.

[0114] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 단독으로 또는 약학 조성물 중에 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 조합하여 투여된다. 본원에 기술된 화합물 및 조성물의 투여는 작용 부위로 화합물의 전달을 가능하게 하는 임의의 방법에 의해 수행될 수 있다. 가장 적합한 경로는 예를 들어 수용자의 상태 및 장애에 따라 달라질 수 있지만, 이러한 방법에는 장 경로 (경구 포함)를 통한 전달이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0115] 일부 구현예에서, 경구 투여에 적합한 약학 조성물은 각각 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 캡슐 또는 정제, 또는 분말이나 과립과 같은 개별 단위로 제공된다.

[0116] 경구적으로 사용될 수 있는 약학 조성물은 정제, 젤라틴으로 만들어진 푸시-핏 캡슐뿐만 아니라 젤라틴과 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소제로 만들어진 연질의 밀봉 캡슐을 포함한다. 정제는 선택적으로 하나 이상의 보조 성분을 사용하여 압축 또는 성형하여 제조할 수 있다. 압축 정제는 선택적으로 결합제, 불활성 희석제 또는 윤활제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합된 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태의 활성 성분을 적합한 기계에서 압축하여 제조할 수 있다. 성형 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형하여 제조할 수 있다. 일부 구현예에서, 정제는 코팅되거나 스코어링되고, 그 안에 있는 활성 성분의 서방성 또는 조절된 방출을 제공하도록 제형화된다. 경구 투여를 위한 모든 제형은 그러한 투여에 적합한 용량이어야 한다. 푸시-핏 캡슐은 유당과 같은 충전제, 전분과 같은 결합제 및/또는 활석이나 스테아르산 마그네슘과 같은 윤활제 및 선택적으로 안정제와 혼합된 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서 활성 화합물은 지방유, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 액체에 용해되거나 현탁될 수 있다. 일부 구현예에서, 안정제가 추가된다. 당의정 코어에는 적합한 코팅이 제공된다. 이러한 목적을 위해, 아라비아 검, 활석, 폴리비닐 피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티타늄, 래커 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 선택적으로 함유할 수 있는 농축된 설탕 용액이 사용될 수 있다. 식별을 위해 또는 활성 화합물 용량의 다양한 조합을 특성화하기 위해 염료 또는 색소를 정제에 첨가할 수 있다.

[0117] 고체 경구 투여 형태를 제조하기 위한 전통적인 기술은 다음을 방법 중 하나 또는 조합을 포함하지만, 이에 제

한되지 않는다: (1) 건식 혼합, (2) 직접 압축, (3) 밀링, (4) 건식 또는 비수성 과립화, 또는 (5) 습식 과립화. 예를 들어, Lachman 등, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986) 참조. 다른 방법은 예를 들어, 분무 건조, 팬 코팅, 용융 과립화, 과립화, 유동층 분무 건조 또는 코팅 (예를 들어, 워스터 코팅), 접선 코팅, 상부 분무, 정제화 , 압출 등을 포함한다.

[0118] 상기 특별히 언급된 성분 이외에, 본원에 기술된 화합물 및 조성물은 문제의 제형 유형을 고려하여 당업계에 통상적인 다른 제형을 포함할 수 있으며, 예를 들어 경구 투여에 적합한 제형에는 향미제가 포함될 수 있음이 이해되어야 한다.

[0119] 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 정제가 본원에서 제공된다. 일부 구현예에서, 정제는 다음을 포함한다: 약학적으로 허용 가능한 중합체로부터 형성된 중합체 매트릭스에 분산된 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물; 하나 이상의 희석제, 하나 이상의 붕해제, 하나 이상의 윤활제, 하나 이상의 활택제; 및 선택적으로 하나 이상의 필름 코팅제로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 성분.

[0120] 일부 구현예에서, (a) 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물; 및 (b) 약학적으로 허용 가능한 중합체를 포함하는 분무 건조 고체 분산체가 본원에 기술되며; 여기서 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물은 약학적으로 허용 가능한 중합체로부터 형성된 중합체 매트릭스에 분산된다.

[0121] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 분무 건조 고체 분산체로 제조된 정제가 본원에 기술되어 있다.

[0122] **분무-건조 고체 분산체 (SDD)**

[0123] 대부분의 소분자 약물의 무정형 상태는 열역학적으로 불안정하며, 유리 전이 온도 (Tg)가 충분히 높지 않으면, 역학적으로도 불안정하다. 그러나 무정형 상태는 부형제 매트릭스에서 약물을 희석함으로써 안정화될 수 있다. 무정형 분자가 높은 Tg 매트릭스에 분산되면, 낮은 분자 이동성은 저장 시 상 분리에 필요한 분자 이동성을 억제하는 확산 장벽을 제공한다. 약물이 풍부한 도메인으로의 상 분리는 결정 핵을 형성하고 궁극적으로 결정화가 널리 퍼져 용해도 이점이 상실되는 전조이다. 일부 구현예에서, 분무 건조 고체 분산체를 제조하는 데 사용하기 위한 약학적으로 허용 가능한 중합체는 Tg가 높은 중합체이다. 활성 약제학적 성분 (API)과 부형제가 고체 상태에서 서로 열역학적으로 혼합되지 않는 경우, 분무 건조 분산체 (SDD)는 흡수된 물을 포함하여 혼합물의 결과 Tg가 일반적인 보관 조건보다 적어도 10℃ 내지 20℃ 높도록 제형화된다. 또한, 흡수된 물이 분산액을 가소화하고 Tg를 낮추기 때문에 비흡습성 중합체 선택이나 포장 구성을 통해 저장 중 수분 흡수에 대해 고려해야 한다.

[0124] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 분무 건조된 고체 분산체의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물은 실질적으로 무정형이다.

[0125] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 중합체는 다음의 중합체를 포함한다: 알킬 에테르, 알킬 에스테르, 프탈레이트 에스테르의 임의의 조합으로 임의로 관능화된 셀룰로오스; 비닐 알코올; 비닐 아세테이트; 프로필렌 글리콜; 피롤리돈; 비닐피롤리돈, 옥시에틸렌; 옥시프로필렌; 메타크릴산; 메틸 메타크릴레이트; 에틸렌 글리콜; 에틸렌 글리콜 글리세리드; 에틸렌 옥사이드; 프로필렌 옥사이드; 2-에틸-2-옥사졸린; 말레산; 메틸 비닐 에테르; 비닐 카프로락탐; 또는 이들의 조합.

[0126] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 중합체는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC), 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC), 메틸 셀룰로오스, 히드록시에틸 메틸 셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스 아세테이트, 히드록시에틸 에틸 셀룰로오스, 폴리비닐 알코올 폴리비닐 아세테이트 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 폴리프롤필렌 글리콜 공중합체, 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 폴리비닐피롤리돈 폴리비닐 아세테이트 공중합체 (PVP/VA), 폴리에틸렌 폴리비닐 알코올 공중합체, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 (CAP), 히드록시프로필 메틸-셀룰로오스 프탈레이트 (HPMCP), 메타클릴산과 메틸 메타크릴레이트의 공중합체, 모노-, 디- 및 트리글리세리드로 구성된 폴리에틸렌 글리콜 글리세리드 및 폴리에틸렌 글리콜의 모노- 및 디에스테르, 히드록시프로필셀룰로오스, 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드 블록의 공중합체, 폴리(2-에틸- 2-옥사졸린), 폴리(말레산/메틸 비닐 에테르), 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그래프트 공중합체, 에틸렌 옥사이드/프로필렌 옥사이드 4관능성 블록 공중합체, d-알파 토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트, 또는 이들의 조합이다.

[0127] 일부 구현예에서, 분무 건조 분산체는 분산 중합체를 추가로 포함한다. 분산 중합체는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC), 히프로멜로오스 아세테이트 숙시네이트 (히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트; HPMCAS, 예를 들어 HPMCAS-H, HPMCAS-L, 또는 HPMCAS-M), 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC), 메틸 셀룰로

오스, 히드록시에틸 메틸 셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스 아세테이트, 히드록시에틸 에틸 셀룰로오스, 폴리비닐 알코올 폴리비닐 아세테이트 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 폴리프롤필렌 글리콜 공중합체, 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 폴리비닐피롤리돈 폴리비닐 아세테이트 공중합체 (PVP/VA), 폴리에틸렌 폴리비닐 알코올 공중합체, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0128] HPMCAS는 히드록실에 반무작위로 치환된 4가지 유형의 치환체를 갖는 셀룰로오스 중합체이다: 메톡시, 히드록시프로필옥시, 아세테이트 및 숙시네이트. 중합체는 세 가지 등급으로 제공된다: L, M 및 H, HPMCAS 분자의 아세틸 및 숙시노일기 함량 (wt%) 기준. L 등급: 5-9 중량% 아세테이트, 14-18 중량% 숙시네이트, 20-24 중량% 메톡시, 5-9 중량% 히드록시프로필 옥시. M 등급: 7-11 중량% 아세테이트, 10-14 중량% 숙시네이트, 21-25 중량% 메톡시, 5-9 중량% 히드록시프로필 옥시. H 등급: 10-14 중량% 아세테이트, 4-8 중량% 숙시네이트, 22-26 중량% 메톡시, 6-10 중량% 히드록시프로필옥시.

[0129] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 중합체는 PVP/VA 64, PVP 30, HPMCAS-L, HPMCAS-M, HPMCAS-H, Eudragit L100-55, 폴리(메타크릴산-코-메틸 메타크릴레이트)(PMMAMA, 또는 상품명 Eudragit L100), Eudragit EPO, HPMC E15, HPMC E3, HPMC E5, HPMCP-HP55, 및 Soluplus로부터 선택된다.

[0130] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 중합체는 PVP/VA 64 및 HPMCAS-M으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 중합체는 PVP/VA 64이다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 중합체는 HPMCAS-M이다.

[0131] 일부 구현예에서, 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물 대 분산 중합체의 중량비는 약 1:10 내지 약 10:1이다. 일부 구현예에서, 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물 대 분산 중합체의 중량비는 약 1:1 내지 약 1:10이다. 일부 구현예에서, 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물 대 분산 중합체의 중량비는 약 1:3 내지 약 1:8이다. 일부 구현예에서, 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물 대 분산 중합체의 중량비는 약 1:4 내지 약 1:7이다. 일부 구현예에서, 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물 대 분산 중합체의 중량비는 약 1:4 내지 약 1:6이다. 일부 구현예에서, 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물 대 분산 중합체의 중량비는 약 1:5 내지 약 1:6이다. 일부 구현예에서 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물 대 분산 중합체의 중량비는 약 1:10이다. 일부 구현예에서, 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물 대 분산 중합체의 중량비는 약 1:9이다. 일부 구현예에서, 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물 대 분산 중합체의 중량비는 약 1:8이다. 일부 구현예에서, 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물 대 분산 중합체의 중량비는 약 1:7이다. 일부 구현예에서, 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물 대 분산 중합체의 중량비는 약 1:6이다. 일부 구현예에서, 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물 대 분산 중합체의 중량비는 약 1:5이다. 일부 구현예에서, 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물 대 분산 중합체의 중량비는 약 1:4이다. 일부 구현예에서, 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물 대 분산 중합체의 중량비는 약 1:3이다. 일부 구현예에서, 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물 대 분산 중합체의 중량비는 약 1:2이다. 일부 구현예에서, 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물 대 분산 중합체의 중량비는 약 1:1이다.

[0132] 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 적어도 5 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 적어도 10 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 적어도 15 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 적어도 20 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 적어도 25 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. % 양은 유리 염기, 즉 화합물 A를 기준으로 계산된다.

[0133] 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24%, 또는 약 25 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 27%, 약 28%, 약 29%, 약 30%, 약 31%, 약 32%, 약 33%, 약 34%, 또는 약 35 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 15%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 35%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. % 양은 유리 염기, 즉 화합물 A를 기준으로 계산된다.

[0134] 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 5 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 6 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부

구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 7 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 8 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 9 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 10 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 11 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 12 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 13 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 14 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 15 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 16 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 17 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 18 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 19 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 20 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 21 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 22 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 23 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 24 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 25 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 26 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 27 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 28 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 29 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 30 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 31 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 32 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 33 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 34 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 약 35 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. % 양은 유리 염기, 즉 화합물 A를 기준으로 계산된다.

[0135] 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 추가로 비수성 용매를 포함한다. 일부 구현예에서, 비수성 용매는 검출 가능한 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 비수성 용매가 없다.

[0136] 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 추가로 tert-부탄올, n-프로판올, n-부탄올, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, 아세톤, 에틸 아세테이트, 아세토니트릴, 메틸 에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤, 메틸 아세테이트, 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 비수성 용매를 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 추가로 메탄올, 아세톤 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 비수성 용매를 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체는 추가로 메탄올을 포함한다.

[0137] **정제**

[0138] 한 양태에서, 본원에 다음을 포함하는 정제가 기술되어 있다: 약학적으로 허용 가능한 중합체로부터 형성된 중합체 매트릭스에 분산된, 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물; 하나 이상의 희석제, 하나 이상의 붕해제, 하나 이상의 윤활제, 하나 이상의 활택제로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 성분; 및 선택적으로 하나 이상의 필름 코팅제.

[0139] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 중합체로부터 형성된 중합체 매트릭스에 분산된, 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물은 본원에 기술된 분무 건조된 고체 분산체이다.

[0140] 일부 구현예에서, 정제는 약 2 중량% 내지 약 20 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 정제는 약 2 중량% 내지 약 15 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다.

[0141] 일부 구현예에서, 정제는 약학적으로 허용 가능한 중합체로부터 형성된 중합체 매트릭스의 약 10 중량% 내지 약 30 중량%를 포함한다. 일부 구현예에서, 정제는 약학적으로 허용 가능한 중합체로부터 형성된 중합체 매트릭스

의 약 20 중량% 내지 약 35 중량%를 포함한다.

[0142] 일부 구현예에서, 정제는 약학적으로 허용 가능한 중합체로부터 형성된 중합체 매트릭스의 약 10 중량% 내지 약 30 중량%에 분산된, 약 2 중량% 내지 약 10 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물을 포함한다.

[0143] 일부 구현예에서, 정제는 약 10 중량% 내지 약 30 중량%의 약학적으로 허용 가능한 중합체로부터 형성된 중합체 매트릭스에 분산된, 약 2 중량% 내지 약 10 중량%의 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물; 약 40 중량% 내지 약 80 중량%의 하나 이상의 희석제, 하나 이상의 붕해제, 하나 이상의 윤활제, 하나 이상의 활택제로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 성분; 및 선택적으로 약 5 중량% 미만의 하나 이상의 필름 코팅제를 포함한다.

[0144] 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체 이외에, 정제 내 추가 부형제는 하나 이상의 희석제, 하나 이상의 붕해제, 하나 이상의 윤활제, 하나 이상의 활택제, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 분무 건조된 고체 분산체 이외에, 정제 내 추가 부형제는 미결정 셀룰로오스, 만니톨, 크로스포비돈, 콜로이드성 이산화규소, 및 스테아르산 마그네슘을 포함한다.

[0145] 일부 구현예에서, 정제는 하나 이상의 충전제/결합제/희석제를 포함한다. 충전제/결합제/희석제는 셀룰로오스 (예를 들어 미결정 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 메틸 셀룰로오스), 전분, 젤라틴, 당 (예를 들어 수크로스, 글루코스, 덱스트로스, 만니톨, 및 락토스), 천연 및 합성 검 (예를 들어 아카시아, 알긴산나트륨, 판워 검 및 가티 검), 폴리비닐피롤리디논, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 정제는 미결정 셀룰로오스, 및 만니톨을 포함한다.

[0146] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 정제 내의 하나 이상의 충전제/결합제/희석제는 전체 정제 중량의 20% 내지 약 80 중량%를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 정제 내의 하나 이상의 충전제/결합제/희석제는 전체 정제 중량의 약 40% 내지 약 65 중량%를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 정제 내의 하나 이상의 충전제/결합제/희석제는 전체 정제 중량의 약 50% 내지 약 65 중량%를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 정제 내의 하나 이상의 충전제/결합제/희석제는 전체 정제 중량의 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 또는 약 70 중량%를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 정제 내의 하나 이상의 충전제/결합제/희석제는 전체 정제 중량의 약 58 중량%를 포함한다. 일부 구현예에서, 전체 정제 중량의 70 중량% 미만, 65 중량% 미만, 60 중량% 미만, 55 중량% 미만, 또는 50 중량% 미만은 하나 이상의 충전제/결합제/희석제를 포함한다. 일부 구현예에서, 전체 정제 중량의 60 중량% 미만은 하나 이상의 충전제/결합제/희석제를 포함한다.

[0147] 일부 구현예에서, 정제는 하나 이상의 붕해제를 포함한다. 붕해제는 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 나트륨 전분 글리콜레이트, 비검 HV, 메틸셀룰로오스, 한천, 벤토나이트, 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 정제는 크로스포비돈을 포함한다.

[0148] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 정제 내의 하나 이상의 붕해제 전체 정제 중량의 약 2% 내지 약 30 중량%를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 정제 내의 하나 이상의 붕해제는 전체 정제 중량의 약 5% 내지 약 20 중량%를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 정제 내의 하나 이상의 붕해제는 전체 정제 중량의 약 10% 내지 약 20 중량%를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 정제 내의 하나 이상의 붕해제는 전체 정제 중량의 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 또는 약 20 중량%를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 정제 내의 하나 이상의 붕해제는 전체 정제 중량의 약 15 중량%를 포함한다. 일부 구현예에서, 전체 정제 중량의 20 중량% 미만은 하나 이상의 붕해제를 포함한다.

[0149] 일부 구현예에서, 정제는 하나 이상의 윤활제를 포함한다. 윤활제는 활석, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 스테아르산, 스테아릴 푸마르산 나트륨, 글리세릴 베헤네이트, 경화 식물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 정제는 스테아르산 마그네슘을 포함한다.

[0150] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 정제 내의 하나 이상의 윤활제는 전체 정제 중량의 약 0.1 % 내지 약 5 중량%를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 정제 내의 하나 이상의 윤활제 전체 정제 중량의 약 0.1% 내지 약 2 중량%를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 정제 내의 하나 이상의 윤활제 전체 정제 중량의 약 0.1% 내지 약 1 중량%를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 정제 내의 하나 이상의 윤활제는 전체 정제 중량의 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 또는 약 1 중량%를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 정제 내의 하나 이상의 윤활제는 전체 정제 중량의 약 0.5 중량%를 포함한다. 일부 구현예에서, 전체 정제 중량의 2 중량% 미만은 하나 이상의 윤활제를 포함한다. 일부 구현예

에서, 전체 정제 중량의 1 중량% 미만은 하나 이상의 윤활제를 포함한다.

[0151] 일부 구현예에서, 정제는 하나 이상의 활택제를 포함한다. 활택제는 유동성을 향상시키기 위해 분말에 첨가되는 물질이다. 활택제의 예는 스테아르산 마그네슘, 콜로이드성 이산화규소, 전분 및 활석을 포함한다. 일부 구현예에서, 정제는 콜로이드성 이산화규소를 포함한다.

[0152] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 정제 내의 하나 이상의 윤활제는 전체 정제 중량의 약 0.1 % 내지 약 5 중량%를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 정제 내의 하나 이상의 윤활제는 전체 정제 중량의 약 0.1% 내지 약 2 중량%를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 정제 내의 하나 이상의 윤활제는 전체 정제 중량의 약 0.5% 내지 약 1.5 중량%를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 정제 내의 하나 이상의 윤활제는 전체 정제 중량의 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 1.1%, 약 1.2%, 약 1.3%, 약 1.4%, 약 1.5%, 약 1.6%, 약 1.7%, 약 1.8%, 약 1.9%, 또는 2 중량%를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 정제 내의 하나 이상의 윤활제는 전체 정제 중량의 약 1 중량%를 포함한다. 일부 구현예에서, 전체 정제 중량의 2 중량% 미만은 하나 이상의 윤활제를 포함한다. 일부 구현예에서, 전체 정제 중량의 1.5 중량% 미만은 하나 이상의 윤활제를 포함한다.

[0153] **추가 부형제**

[0154] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 정제는 완충제, 활택제, 보존제 및 착색제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 추가 부형제를 포함한다. 증량제, 긴장제 및 킬레이트제와 같은 추가적인 부형제는 구현예의 범위 내에 있다.

[0155] 완충제의 비제한적인 예는 중탄산나트륨, 중탄산칼륨, 수산화마그네슘, 젖산마그네슘, 글루코산마그네슘, 수산화알루미늄, 수산화알루미늄/중탄산나트륨 공침전물, 아미노산과 완충제의 혼합물, 알루미늄글리시네이트와 완충제의 혼합물, 아미노산의 산염과 완충제의 혼합물, 및 아미노산의 알칼리염과 완충제의 혼합물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 추가 완충제는 시트르산나트륨, 타르타르산 나트륨, 아세트산나트륨, 탄산나트륨, 폴리인산나트륨, 폴리인산칼륨, 피로인산나트륨, 피로인산칼륨, 인산수소이나트륨, 인산수소이칼륨, 인산삼나트륨, 인산삼칼륨, 아세트산나트륨, 메타인산칼륨, 산화마그네슘, 수산화마그네슘, 탄산마그네슘, 규산마그네슘, 아세트산칼슘, 글리세로인산칼슘, 염화칼슘, 수산화칼슘, 젖산칼슘, 탄산칼슘, 중탄산칼슘, 및 기타 칼슘염을 포함한다.

[0156] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 정제는 보존제를 포함한다. 보존제는 항균제, 항산화제, 불임 증진제 등이 포함된다. 예시적인 보존제는 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, BHA, BHT, 시트르산, 에리소르빈산, 푸마르산, 말산, 프로필 갈레이트, 아스코르브산나트륨, 중황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨, 파라벤(메틸-, 에틸-, 부틸-), 벤조산, 소르빈산칼륨, 바닐린 등을 포함한다.

[0157] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 정제는 생성된 액체 형태의 정체성 및/또는 미적 목적을 위한 착색제를 포함한다. 적합한 착색제는 예시적으로 FD&C 레드 3번, FD&C 레드 20번, FD&C 레드 40번, FD&C 옐로우 6번, FD&C 블루 2번, D&C 그린 5번, D&C 오렌지 5번, 카라멜, 산화철 및 그 혼합물을 포함한다.

[0158] 추가의 부형제가 정제 구현예에서 고려된다. 이들 추가 부형제는 본원에 기술된 정제 조성물과의 기능 및 상용성을 기준으로 선택되며 예를 들어 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy,* Nineteenth Ed (Easton, PA: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences,* (Easton, PA: Mack Publishing Co 1975); Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms* (New York, NY: Marcel Decker 1980); 및 *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,* Seventh Ed (Lippincott Williams & Wilkins 1999)에서 찾을 수 있고, 본원에 그 전체 내용이 참조로 포함된다.

[0159] 추가 구현예에서, 본원에 기술된 정제는 장용 코팅 정제, 당 코팅 정제, 또는 필름 코팅 정제와 같은 코팅 정제이다.

[0160] 한 구현예에서, 개별 단위 용량은 또한 경구 섭취 시 또는 희석제와 접촉시 분해되는 필름 코팅을 포함한다. 한 구현예에서, 이들 제형은 통상적인 기술에 의해 제조된다.

[0161] 압축 정제는 상기 기술된 벌크 블렌드 제형을 압축하여 제조된 고체 투여 형태이다. 다양한 구현예에서, 입안에서 용해되도록 고안된 압축 정제는 하나 이상의 향미제를 포함할 것이다. 다른 구현예에서, 압축 정제는 최종 압축 정제를 둘러싸는 필름을 포함할 것이다. 일부 구현예에서, 필름 코팅은 환자 순응도를 돕는다 (예를 들어, Opadry® 코팅 또는 당 코팅). Opadry®를 포함하는 필름 코팅은 정제 중량의 약 1% 내지 5% 범위이다. 다른 구

현예에서, 압축 정제는 하나 이상의 부형제를 포함한다.

[0162] 활성 성분 (예를 들어 화합물 A-HCl)과 하나 이상의 정제 부형제의 조합을 포함하여 정제 코어를 형성하고 후속적으로 코어를 코팅하는 필름 코팅 정제 형태가 본원에서 제공된다. 정제 코어는 기존의 정제화 공정과 후속 압축 및 코팅을 통해 생산된다.

[0163] 장용 코팅은 위산의 작용에 저항하지만 장에서 용해되거나 분해되는 코팅이다.

[0164] 한 양태에서, 본원에 개시된 경구용 고형 투여 형태는 장용 코팅(들)을 포함한다. 장용 코팅에는 다음 중 하나 이상이 포함된다: 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트; 메틸 아크릴레이트-메타클릴산 공중합체; 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트; 히드록시 프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트; 히드록시 프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 (히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트); 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 (PVAP); 메틸 메타크릴레이트-메타클릴산 공중합체; 메타클릴산 공중합체, 셀룰로오스 아세테이트 (및 그의 숙시네이트 및 프탈레이트 버전); 스티롤 말레산 공중합체; 폴리메타크릴산/아크릴산 공중합체; 히드록시에틸 에틸 셀룰로오스 프탈레이트; 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트; 셀룰로오스 아세테이트 테트라하이드로프탈레이트; 아크릴 수지; 쉘락.

[0165] 장용 코팅은 정제, 환제, 캡슐제, 펠릿제, 비드제, 과립제, 입자제 등의 제제에 소장에 도달할 때까지 녹지 않도록 코팅하는 것이다.

[0166] 당의정은 당의 코팅으로 둘러싸인 압축정으로서, 불쾌한 맛이나 냄새를 가리고 정제의 산화를 방지하는 데 도움이 될 수 있다.

[0167] 필름 코팅정은 수용성 물질의 얇은 층 또는 필름으로 코팅된 압축된 정제이다. 필름 코팅은 히드록시에틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜 4000, 및 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 필름 코팅은 당 코팅과 동일한 일반적인 특성을 부여한다. 다중압축정은 층상정, 유핵 코팅정 또는 건식 코팅정을 포함하여 1회 이상의 압축주기로 제조된 압축정이다. 일부 구현예에서, 정제는 신속하고 활성 방출을 위해 즉각적인 붕해를 허용하는 수용성 pH 독립적 필름 코팅으로 코팅된다 (예를 들어 오파드라이 제품).

[0168] **정제의 용량**

[0169] 일부 구현예에서, 정제 내 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물의 양은 약 5 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 구현예에서, 정제 내 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물의 양은 약 5 mg 내지 약 80 mg이다. 일부 구현예에서, 정제 내 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물의 양은 약 5 mg 내지 약 60 mg이다. 일부 구현예에서, 정제 내 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물의 양은 약 10 mg 내지 약 40 mg이다.

[0170] 일부 구현예에서, 정제 내 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물의 양은 약 10 mg이다. 일부 구현예에서, 정제 내 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물의 양은 약 20 mg이다. 일부 구현예에서, 정제 내 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물의 양은 약 30 mg이다. 일부 구현예에서, 정제 내 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물의 양은 약 40 mg이다. 일부 구현예에서, 정제 내 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물의 양은 약 50 mg이다. 일부 구현예에서, 정제 내 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물의 양은 약 60 mg이다. 일부 구현예에서, 정제 내 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물의 양은 약 70 mg이다. 일부 구현예에서, 정제 내 화합물 A-HCl, 또는 이의 용매화물의 양은 약 80 mg이다.

[0171] **투여 방법 및 치료 요법**

[0172] 한 구현예에서, 본원에 개시된 약학 조성물은 포유동물에서 카르시노이드 증후군을 치료하기 위한 약제로 사용된다. 포유동물에서 카르시노이드 증후군을 치료하는 방법은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 치료 유효량으로 포함하는 약학 조성물을 상기 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다.

[0173] 장기 작용 소마토스타틴 수용체 리그드 (LA-SRL)는 말단비대증 및 카르시오노이드 증후군 (CS)을 포함하는 신경내분비 종양 (NET) 증후군에 대한 1차 치료법이다. 말단비대증 치료에서, 두 건의 2상 연구에서 SRL로 치료받은 환자가 화합물 A를 1일 1회 투여로 전환할 수 있다고 제안했다 (Acrombat EDGE (NCT 03789656 및 Acrobat EVOLVE (NCT 03792555) 참조). EDGE, Evolve 및 건강한 지원자를 대상으로 한 1상 연구의 용량 및 노출 반응 데이터는 1일 1회 40 mg 내지 60 mg의 용량 범위에서 IGF-1 억제가 일관되게 나타나는 것으로 나타났다.

[0174] 말단비대증 환자에 대한 화합물 A의 효과적인 용량과 대조적으로, CS 환자는 CS와 관련된 흡수 장애, 그리고 CS

와 말단비대증 환자 사이의 화합물 A 소실율 및 분포 용적의 잠재적인 차이로 인해 더 높은 용량을 요구할 수 있다. 또한, 화합물 A의 약동학 (소실율 및 분포 부피)은 대사 활성에 영향을 미치는 간 및 신체 구성의 차이로 인해 말단비대증에 비해 카르시노이드 증후군 대상체에서 다를 수 있다.

[0175] 카르시노이드 증후군에 대해 승인된 장기 작용 SRL 치료법의 시작 용량은 말단비대증의 시작 용량과 동일하거나 그 이상이다 (산도스타틴 LAR 처방 정보, 2021; 소마툴린 처방 정보, 2018). 40 mg의 화합물 A-모노-HCl과 동등한 시작 용량은 카르시노이우드 증후군 대상체에게 내약성이 좋은 시작 용량이 될 것으로 예상되는데, 그 이유는 이 용량이 말단비대증 환자에 대한 연구에서 잘 내약되었기 때문이다.

[0176] 일반적으로, 성인 인간의 CS 치료에 사용되는 용량은 전형적으로 화합물 A 1일당 약 40 mg 내지 약 120 mg 범위이다. 한 구현예에서, 바람직한 용량은 단일 용량으로 또는 동시에 또는 적절한 간격으로 투여되는 분할 용량, 예를 들어 1일 2회, 3회, 4회 이상의 하위 용량으로 편리하게 제시된다.

[0177] 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)은 1일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)은 1일 2회 투여된다.

[0178] 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)은 연속 투여 일정에 따라 인간에게 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)은 지속적인 일일 투여 일정으로 인간에게 투여된다.

[0179] 용어 "연속 투여 일정"은 특정 치료제를 규칙적인 간격으로 투여하는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, 연속 투여 일정은 특정 치료제로부터의 휴약기 없이 일정한 간격으로 특정 치료제를 투여하는 것을 지칭한다. 일부 다른 구현예에서, 연속 투여 일정은 특정 치료제를 주기적으로 투여하는 것을 지칭한다. 일부 다른 구현예에서, 연속 투여 일정은 약물 투여 주기에 이어 특정 치료제로부터 약물 휴약기 (예를 들어, 휴약기 또는 약물이 투여되지 않는 기타 기간)의 주기로 특정 치료제를 투여하는 것을 지칭한다. 예를 들어, 일부 구현예에서 치료제는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1주에 1회, 1주에 2회, 1주에 3회, 1주에 4회, 1주에 5회, 1주에 6회, 1주에 7회, 격일, 3일마다, 4일마다, 일주일 동안 매일 치료 후 일주일 동안 치료제를 투여하지 않고, 2주 동안 매일 투여한 후 1 또는 2주 동안 치료제를 투여하지 않고, 매일 3주 동안 투여한 후 1, 2 또는 3주 동안 치료제를 투여하지 않고, 매일 4주 동안 투여한 후 1, 2, 3 또는 4주 동안 치료제를 투여하지 않고, 매주 치료제를 투여한 후 일주일간 치료제를 투여하지 않거나, 또는 격주로 치료제를 투여한 후 2주 동안 치료제를 투여하지 않는다. 일부 구현예에서, 일일 투여는 1일 1회이다. 일부 구현예에서, 일일 투여는 1일 2회이다. 일부 구현예에서, 일일 투여는 1일 3회이다.

[0180] 용어 "지속적인 일일 투여 일정"은 매일 대략 동일한 시간에 특정 치료제를 투여하는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, 일일 투여는 1일 1회이다.

[0181] 인간의 질환 또는 병태 상태의 개선이 관찰되지 않는 특정 구현예에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)의 1일 용량이 증가된다. 일부 구현예에서, 보다 정기적으로 반복적으로 높은 $C_{max}$ 수준을 제공하기 위해 투여 빈도가 증가된다 (예를 들어 1일 1회 투여 일정이 1일 2회 투여 일정으로 변경됨). 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)에 대한 유지된 또는 보다 규칙적인 노출을 제공하기 위해 투여 빈도가 증가된다. 일부 구현예에서, 보다 정기적으로 반복적으로 높은 $C_{max}$ 수준을 제공하고 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)에 대한 유지된 또는 보다 규칙적인 노출을 제공하기 위해 투여 빈도가 증가된다.

[0182] 일반적으로, CS가 있는 인간에게 투여하기 위한 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)의 적합한 용량은 약 20 mg/일 내지 약 160 mg/일; 또는 약 40 mg/일 내지 약 1200 mg/일 범위일 것이다. 다른 구현예에서, 인간에게 투여하기 위한 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)의 적합한 용량은 약 20 mg/일, 약 30 mg/일, 약 40 mg/일, 약 50 mg/일, 약 60 mg/일, 약 70 mg/일, 약 80 mg/일, 약 90 mg/일, 약 100 mg/일, 약 110 mg/일, 약 120 mg/일, 약 130 mg/일, 약 140 mg/일, 약 150 mg/일, 또는 약 160 mg/일이다. 다른 구현예에서, 인간에게 투여하기 위한 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)의 적합한 용량은 약 40 mg/일일 것이다. 다른 구현예에서, 인간에게 투여하기 위한 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)의 적합한 용량은 약 50 mg/일일 것이다. 다른 구현예에서, 인간에게 투여하기 위한 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)의 적합한 용량은 약 60 mg/일일 것이다. 다른

구현예에서, 인간에게 투여하기 위한 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)의 적합한 용량은 약 70 mg/일일 것이다. 다른 구현예에서, 인간에게 투여하기 위한 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)의 적합한 용량은 약 80 mg/일일 것이다. 일부 구현예에서, 투여량은 1일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 인간에게 투여하기 위한 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)의 적합한 용량은 약 90 mg/일일 것이다. 일부 구현예에서, 인간에게 투여하기 위한 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)의 적합한 용량은 약 100 mg/일일 것이다. 일부 구현예에서, 인간에게 투여하기 위한 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)의 적합한 용량은 약 110 mg/일일 것이다. 일부 구현예에서, 인간에게 투여하기 위한 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)의 적합한 용량은 약 120 mg/일일 것이다. 일부 구현예에서, 위에 언급된 양은 화합물 A-일염산염의 양을 지칭한다.

[0183] 일부 구현예에서, 투여 형태 중 1일 투여량 또는 활성제의 양은 개별 치료 요법에 관한 다수의 변수에 기초하여 본원에 표시된 범위보다 낮거나 높다. 다양한 구현예에서, 일일 및 단위 투여량은 치료할 질환 또는 병태, 투여 방식, 개별 대상체의 요구사항, 치료될 질환 또는 병태의 중증도, 인간의 신원 (예를 들어, 체중), 및 투여되는 특정 추가 치료제 (해당하는 경우), 및 의사의 판단을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 다수의 변수에 따라 변경된다.

[0184] ***카르시노이드 증후군 증상에 따른 치료***

[0185] 임상 실무에서 CS 치료의 주요 치료 목표는 배변 빈도, 설사, 변실금 및 피부 홍조와 같은 호르몬 과잉 증상을 관리하는 것이다. 일부 구현예에서, 치료 목표는 일일 배변, 설사 에피소드, 변실금 에피소드, 피부 홍조 또는 이들의 조합의 빈도를 감소시키는 것이다.

[0186] 소마토스타틴은 호르몬 분비와 NET의 성장을 억제한다. 결과적으로, 대사적으로 안정적인 SSA는 여러 호르몬의 분비를 억제하고 질환 진행 속도를 감소시키기 때문에 NET 환자 치료의 초석이다. 가이드라인에서는 다음과 같은 CS 환자의 초기 1차 치료법으로 SSA (옥트레오티드 또는 란레오티드)를 사용할 것을 권장하며. 장기간 작용하는 SSA와 단기 작용하는 SSA 모두 증상을 효과적으로 조절한다는 증거가 있다. 증상이 심한 환자의 경우, 장기 작용 제제의 효과가 완전히 나타날 때까지 단기 작용 옥트레오티드의 초기 병용이 필요할 수 있다.

[0187] 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)은 적정 일정을 통해 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)의 투여와 관련된 부작용을 최소화하기 위해 적정 일정을 통해 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 A, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)을 사용한 적정은 다음을 가능하게 한다: 대상체가 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)을 용인하는 것; 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)의 투여와 관련된 부작용을 최소화; 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)의 최적화된 용량이 대상체에게 투여되고 용인될 가능성을 최대화; 또는 이들의 조합. 일부 구현예에서, 적정은 상향 적정을 포함한다. 일부 구현예에서, CS의 하나 이상의 증상을 관리하기 위해 상향 적정이 필요하다.

[0188] 화합물 A의 상향 적정 가능성은 다중 센터 후향적 차트 검토를 기반으로 하며, 옥트레오티드 LAR 데포의 가장 일반적인 초기 용량 (4주마다 40 mg 내지 60 mg)이 이후 4주마다 최대 160mg까지 증가되었다 (Strosberg JR 등, Clinical benefits of above-standard dose of octreotide LAR in pateitns with neuroendocrine tumors for control of carcinoid syndrome symptoms: a multicenter retrospective chart study. *The Oncologist*. 2014; 19:930-936).

[0189] 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)을 사용한 치료가 필요하지 않다.

[0190] 본원에 사용된 바와 같이, 대상체에 대한 해당 용량의 투여가 허용할 수 없는 부작용 또는 허용할 수 없는 부작용의 조합을 초래하지 않는 경우, 대상체는 해당 용량의 화합물을 "용인한다"고 말한다. 당업자는 내약성이 주관적인 척도이며 한 환자에게 용인될 수 있는 것이 다른 환자에게는 용인되지 않을 수 있다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, 한 대상체는 두통을 참을 수 없는 반면, 두 번째 대상체는 가벼운 두통은 견딜 수 있지만 중등도 두통은 견딜 수 없는 반면, 세 번째 대상체는 중등도 두통은 견딜 수 있지만 심한 두통은 견딜 수 없다. 일부 구현예에서, 환자는 주사 부위 거부로 인해 주사 가능한 소마토스타틴 유사체를 사용한 치료를 견딜 수

없다.

[0191] 본원에 사용된 바와 같이, "부작용"은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 사용한 치료와 관련된 바람직하지 않은 의학적 사건이다. 일부 구현예에서, 부작용은 두통, 피로, 설사, 통증 또는 이들의 조합이다.

[0192] 본원에 사용된 바와 같이, "최적 용량"은 대상체의 필요에 최적화된 치료 용량을 지칭하고 화합물 A의 필요 용량과 동등한 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)의 최고 용량이며, 이는 대상체에게서 찾고자 하는 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어내고 대상체가 견딜 수 있는 화합물 A의 필요한 용량과 동등하며, 선택적으로 대상체의 의료인과의 상담을 통해 대상체가 결정한 것이다.

[0193] 본원에 사용된 바와 같이, 화합물의 "상향 적정"은 대상체가 증가된 양을 견딜 수 없을 때까지 화합물의 양을 증가시키는 것을 지칭한다. 상향 적정은 동일하거나 다를 수 있는 하나 이상의 용량 증분으로 달성될 수 있다. 일부 구현예에서, 방법은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)을 초기 용량으로 초기 기간 동안 1일 1회 투여한 후 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)의 더 높은 용량으로 상향 적정하는 것을 포함하고, 그 후 1일 1회 투여한다. 일부 구현예에서, 초기 기간은 1일, 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 5주, 약 6주, 약 7주, 약 8주, 약 9주, 약 10주, 약 11주, 약 12주를 포함한다. 일부 구현예에서, 이 주기는 최적화된 용량이 달성될 때까지 반복된다.

[0194] 일부 구현예에서, 적정 방법은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)을 초기 용량으로 1일 1회 약 1주, 약 2주, 약 3주 또는 약 4주 동안 투여한 후, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)의 더 높은 용량으로 상향 적정하는 것을 포함하고, 그 후 1일 1회 투여한다. 일부 구현예에서, 이 주기는 최적화된 용량이 달성될 때까지 반복된다. 일부 구현예에서, 용량 조정은 매주, 2주마다, 3주마다 또는 4주마다 이루어진다. 일부 구현예에서, CS 증상의 일관된 관리를 달성하기 위해 용량 조정이 이루어지고/되거나 반복된다.

[0195] 일부 구현예에서, 적정 방법은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)을 초기 용량으로 1일 1회 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 5주, 약 6주, 약 7주, 또는 약 8주 후 동안 투여하고, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염) 의 더 높은 용량으로 상향 적정하는 것을 포함하고, 그 후 1일 1회 투여한다. 일부 구현예에서, 이 주기는 최적화된 용량이 달성될 때까지 반복된다. 일부 구현예에서, 방법은 40 mg의 화합물 A-일염산염을 일정 기간 동안 1일 1회 투여한 후, 약 80 mg의 화합물 A-일염산염으로 1일 1회 상향 적정하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 40 mg의 화합물 A-일염산염을 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 5주, 약 6주, 약 7주, 또는 약 8주 동안 1일 1회 투여한 후, 약 80 mg의 화합물 A-일염산염으로 1일 1회 상향 적정하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 80 mg의 화합물 A-일염산염을 일정 기간 동안 1일 1회 투여한 후, 약 120 mg의 화합물 A-일염산염으로 1일 1회 상향 적정하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 80 mg의 화합물 A-일염산염을 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 5주, 약 6주, 약 7주, 또는 약 8주 동안 1일 1회 투여한 후, 약 120 mg의 화합물 A-일염산염으로 1일 1회 상향 적정하는 것을 포함한다.

[0196] 일부 구현예에서, 적정 방법은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)의 상향 적정 또는 하향 적정에 이어 선택적 재적정을 포함한다.

[0197] 일부 구현예에서, 적정 일정은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)을 초기 용량으로 약 1주, 2주, 3주 또는 4주 동안 투여하는 것을 포함하며, 환자가 초기 용량에 내약성이 있는 경우 증분 값만큼 용량을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 1일 용량을 증가시키기 위한 증분 값은 약 40 mg의 화합물 A-일염산염과 등가이다.

[0198] 일부 구현예에서, 초기 용량은 약 40 mg 또는 80 mg의 화합물 A-일염산염과 등가이다. 일부 구현예에서, 초기 용량은 약 40 mg의 화합물 A-일염산염과 등가이다. 일부 구현예에서, 초기 용량은 약 80 mg의 화합물 A-일염산염과 등가이다. 일부 구현예에서, CS 증상이 초기 1일 용량에서 부적절하게 관리되는 경우 화합물 A-일염산염의 1일 용량은 40 mg씩 증가된다.

[0199] 일부 구현예에서, 적정 일정은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 증가된 용량으로 약 1주, 2주, 3주 또는 4주 동안 투여하는 것을 추가로 포함하고 환자가 증가된 용량을 견딜 수 있다면 증분 값만큼 용량을 추가로 증가시킨다. 일부 구현예에서, 1일 용량을 증가시키기 위한 증분 값은 약 40 mg/일의 화합물 A-일염산염과 등가이다.

[0200] 일부 구현예에서, 적정 일정은 최적화된 용량이 얻어질 때까지 반복된다. 최적화된 용량은 화합물 A 치료로 부

작용을 최소화하면서 치료 효능을 제공한다.

[0201] 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)을 사용한 치료는 적정이 필요하지 않다. 일부 구현예에서, 최적화된 용량은 적정 없이 투여된다.

[0202] 일부 구현예에서, 최적화된 용량은 약 40 mg/일 내지 약 160 mg/일의 화합물 A-일염산염과 등가이다. 일부 구현예에서, 최적화된 용량은 약 40 mg/일, 약 60 mg/일, 약 80 mg/일, 약 100 mg/일, 약 120 mg/일, 약 140 mg/일, 또는 약 160 mg/일의 화합물 A-일염산염과 등가이다. 일부 구현예에서, 최적화된 용량은 약 40 mg/일, 약 80 mg/일, 약 120 mg/일, 또는 약 160 mg/일의 화합물 A-일염산염과 등가이다. 일부 구현예에서, 최적화된 용량은 약 40 mg/일의 화합물 A-일염산염과 등가이다. 일부 구현예에서, 최적화된 용량은 약 80 mg/일의 화합물 A-일염산염과 등가이다. 일부 구현예에서, 최적화된 용량은 약 120 mg/일의 화합물 A-일염산염과 등가이다. 일부 구현예에서, 최적화된 용량은 약 160 mg/일의 화합물 A-일염산염과 등가이다.

[0203] LA-SRL로 치료받은 말단비대증 환자를 대상으로 한 2상 임상 시험에서, 화합물 A-일염산염 용량에 따른 정상 상태 IGF-1 변화를 평가한 결과 일당 10 및 20 mg은 기준선 초과 IGF-1 수준이 유발되고, 여기서 기준선은 마지막 LA-SRL 주사 시 측정된 IGF-1이었다. 마지막 LA-SRL 주사 후 4주 후에 화합물 A-일염산염으로의 전환이 발생했다. 30/일 및 40 mg/일 용량은 기준선에서 거의 0에 가까운 변화를 가져왔으며, 30/일 및 40 mg/일 용량은 주사된 LA-SRL을 사용한 이전 단일 요법과 마찬가지로 IGF-1 억제에 동일하게 효과적임을 나타낸다.

[0204] 이들 말단비대증 연구에서 화합물 A 휴약 동안 IGF-1 상승의 규모를 평가할 때 용량-반응 관계가 관찰되었다. 노출-반응 모델링은 최대 약리학적 반응의 80% (EC80)가 달성되는 화합물 A 농도를 추정했다. 일부 구현예에서, 약 30 mg/일 내지 약 60 mg/일의 화합물 A-일염산염의 양으로 본원에 기재된 SDD 정제의 투여가 EC80을 초과하는 일일 최저 농도를 제공하고 말단비대증 환자의 IGF-1 억제를 지속적으로 유지한다.

[0205] 일부 구현예에서, CS 환자에서 장기간 작용하는 SRL의 치료 효과에 필적하는 치료 효과를 제공하는 데 필요한 화합물 A의 최저 농도는 약 20 ng/mL 내지 약 150 ng/mL이다. 일부 구현예에서, CS 환자에서 장기간 작용하는 SRL의 치료 효과에 필적하는 치료 효과를 제공하는 데 필요한 화합물 A의 최저 혈장 수준은 약 25 ng/mL 내지 약 80 ng/mL이다. 일부 구현예에서, CS 환자에서 장기간 작용하는 SRL의 치료 효과에 필적하는 치료 효과를 제공하는 데 필요한 화합물 A의 최저 혈장 수준은 약 30 ng/mL 내지 약 80 ng/mL이다. 일부 구현예에서, CS 환자에서 장기간 작용하는 SRL의 치료 효과에 필적하는 치료 효과를 제공하는 데 필요한 화합물 A의 최저 혈장 수준은 약 30 ng/mL 내지 약 60 ng/mL이다.

[0206] 일부 구현예에서, CS 환자에서 장기간 작용하는 SRL의 치료 효과에 필적하는 치료 효과를 제공하는 데 필요한 화합물 A의 최저 농도는 적어도 약 20 ng/mL, 적어도 약 25 ng/mL, 적어도 약 30 ng/mL, 적어도 약 35 ng/mL, 적어도 약 40 ng/mL, 또는 적어도 약 50 ng/mL이다. 일부 구현예에서, 팔투소틴은 적어도 약 20 ng/mL, 적어도 약 21 ng/mL, 적어도 약 22 ng/mL, 적어도 약 23 ng/mL, 적어도 약 24 ng/mL, 적어도 약 25 ng/mL, 적어도 약 26 ng/mL, 적어도 약 27 ng/mL, 적어도 약 28 ng/mL, 적어도 약 29 ng/mL, 적어도 약 30 ng/mL, 적어도 약 31 ng/mL, 적어도 약 32 ng/mL, 적어도 약 33 ng/mL, 적어도 약 34 ng/mL, 적어도 약 35 ng/mL, 적어도 약 36 ng/mL, 적어도 약 37 ng/mL, 적어도 약 38 ng/mL, 적어도 약 39 ng/mL, 적어도 약 40 ng/mL, 적어도 약 41 ng/mL, 적어도 약 42 ng/mL, 적어도 약 43 ng/mL, 적어도 약 44 ng/mL, 적어도 약 45 ng/mL, 적어도 약 46 ng/mL, 적어도 약 47 ng/mL, 적어도 약 48 ng/mL, 적어도 약 49 ng/mL, 적어도 약 50 ng/mL, 적어도 약 51 ng/mL, 적어도 약 52 ng/mL, 적어도 약 53 ng/mL, 적어도 약 54 ng/mL, 적어도 약 55 ng/mL, 적어도 약 56 ng/mL, 적어도 약 57 ng/mL, 적어도 약 58 ng/mL, 적어도 약 59 ng/mL, 적어도 약 60 ng/mL, 적어도 약 61 ng/mL, 적어도 약 62 ng/mL, 적어도 약 63 ng/mL, 적어도 약 64 ng/mL, 적어도 약 65 ng/mL, 적어도 약 66 ng/mL, 적어도 약 67 ng/mL, 적어도 약 68 ng/mL, 적어도 약 69 ng/mL, 적어도 약 70 ng/mL, 적어도 약 71 ng/mL, 적어도 약 72 ng/mL, 적어도 약 73 ng/mL, 적어도 약 74 ng/mL, 적어도 약 75 ng/mL, 적어도 약 76 ng/mL, 적어도 약 77 ng/mL, 적어도 약 78 ng/mL, 적어도 약 79 ng/mL, 적어도 약 80 ng/mL, 적어도 약 81 ng/mL, 적어도 약 82 ng/mL, 적어도 약 83 ng/mL, 적어도 약 84 ng/mL, 적어도 약 85 ng/mL, 적어도 약 86 ng/mL, 적어도 약 87 ng/mL, 적어도 약 88 ng/mL, 적어도 약 89 ng/mL, 적어도 약 90 ng/mL, 적어도 약 91 ng/mL, 적어도 약 92 ng/mL, 적어도 약 93 ng/mL, 적어도 약 94 ng/mL, 적어도 약 95 ng/mL, 적어도 약 96 ng/mL, 적어도 약 97 ng/mL, 적어도 약 98 ng/mL, 적어도 약 99 ng/mL, 또는 적어도 약 100 ng/mL의 팔투소틴 최저 농도를 제공하기에 충분한 용량으로 투여된다.

[0207] 일부 구현예에서, CS 환자에서 치료 효과를 제공하는 데 필요한 화합물 A의 최저 농도는 20 ng/mL 초과, 25 ng/mL 초과, 30 ng/mL 초과, 35 ng/mL 초과, 또는 40 ng/mL 초과이다. 일부 구현예에서, CS 환자에서 치료 효

과를 제공하는 데 필요한 화합물 A의 최저 농도는 적어도 약 20 ng/mL, 적어도 약 25 ng/mL, 적어도 약 30 ng/mL, 적어도 약 35 ng/mL, 적어도 약 40 ng/mL, 또는 적어도 약 50 ng/mL이다. 일부 구현예에서, 팔투소틴은 적어도 약 20 ng/mL, 적어도 약 21 ng/mL, 적어도 약 22 ng/mL, 적어도 약 23 ng/mL, 적어도 약 24 ng/mL, 적어도 약 25 ng/mL, 적어도 약 26 ng/mL, 적어도 약 27 ng/mL, 적어도 약 28 ng/mL, 적어도 약 29 ng/mL, 적어도 약 30 ng/mL, 적어도 약 31 ng/mL, 적어도 약 32 ng/mL, 적어도 약 33 ng/mL, 적어도 약 34 ng/mL, 적어도 약 35 ng/mL, 적어도 약 36 ng/mL, 적어도 약 37 ng/mL, 적어도 약 38 ng/mL, 적어도 약 39 ng/mL, 또는 적어도 약 40 ng/mL의 팔투소틴 최저 농도를 제공하기에 충분한 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 팔투소틴은 적어도 약 32 ng/mL인 팔투소틴의 최저 농도를 제공하기에 충분한 용량으로 투여된다.

[0208] 일부 구현예에서, CS의 치료는 약 20 ng/mL 내지 약 150 ng/mL인 CS 환자에서 화합물 A의 최저 혈장 수준을 얻기에 충분한 양의 화합물 A를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, CS의 치료는 약 25 ng/mL 내지 약 80 ng/mL인 CS 환자에서 화합물 A의 최저 혈장 수준을 얻기에 충분한 양의 화합물 A를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, CS의 치료는 약 30 ng/mL 내지 약 80 ng/mL인 CS 환자에서 화합물 A의 최저 혈장 수준을 얻기에 충분한 양의 화합물 A를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, CS의 치료는 약 30 ng/mL 내지 약 60 ng/mL인 CS 환자에서 화합물 A의 최저 혈장 수준을 얻기에 충분한 양의 화합물 A를 투여하는 것을 포함한다.

[0209] 일부 구현예에서, CS의 치료는 10 ng/mL 초과, 15 ng/mL 초과, 20 ng/mL 초과, 25 ng/mL 초과, 30 ng/mL 초과, 35 ng/mL 초과, 40 ng/mL 초과, 45 ng/mL 초과, 50 ng/mL 초과, 55 ng/mL 초과, 60 ng/mL 초과, 65 ng/mL 초과, 70 ng/mL 초과, 75 ng/mL 초과, 또는 80 ng/mL 초과인 CS 환자에서 화합물 A의 최저 혈장 수준을 얻기에 충분한 양의 화합물 A를 투여하는 것을 포함한다.

[0210] 일부 구현예에서, CS의 치료는 적어도 약 10 ng/mL, 적어도 약 15 ng/mL, 적어도 약 20 ng/mL, 적어도 약 25 ng/mL, 적어도 약 30 ng/mL, 적어도 약 35 ng/mL, 적어도 약 40 ng/mL, 적어도 약 45 ng/mL, 적어도 약 50 ng/mL, 적어도 약 55 ng/mL, 적어도 약 60 ng/mL, 적어도 약 65 ng/mL, 적어도 약 70 ng/mL, 적어도 약 75 ng/mL, 또는 적어도 약 80 ng/mL, 적어도 약 85 ng/mL, 적어도 약 90 ng/mL, 적어도 약 95 ng/mL, 적어도 약 100 ng/mL, 적어도 약 115 ng/mL, 적어도 약 120 ng/mL, 적어도 약 125 ng/mL, 적어도 약 130 ng/mL, 적어도 약 135 ng/mL, 적어도 약 140 ng/mL, 적어도 약 145 ng/mL, 적어도 약 150 ng/mL, 또는 적어도 약 150 ng/mL인 CS 환자에서 화합물 A의 최저 혈장 수준을 얻기에 충분한 양의 화합물 A를 투여하는 것을 포함한다.

[0211] 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어 화합물 A-일염산염)은 약 20 ng/mL, 약 21 ng/mL, 약 22 ng/mL, 약 23 ng/mL, 약 24 ng/mL, 약 25 ng/mL, 약 26 ng/mL, 약 27 ng/mL, 약 28 ng/mL, 약 29 ng/mL, 약 30 ng/mL, 약 31 ng/mL, 약 32 ng/mL, 약 33 ng/mL, 약 34 ng/mL, 약 35 ng/mL, 약 36 ng/mL, 약 37 ng/mL, 약 38 ng/mL, 약 39 ng/mL, 약 40 ng/mL, 약 41 ng/mL, 약 42 ng/mL, 약 43 ng/mL, 약 44 ng/mL, 약 45 ng/mL, 약 46 ng/mL, 약 47 ng/mL, 약 48 ng/mL, 약 49 ng/mL, 약 50 ng/mL, 약 51 ng/mL, 약 52 ng/mL, 약 53 ng/mL, 약 54 ng/mL, 약 55 ng/mL, 약 56 ng/mL, 약 57 ng/mL, 약 58 ng/mL, 약 59 ng/mL, 약 60 ng/mL, 약 61 ng/mL, 약 62 ng/mL, 약 63 ng/mL, 약 64 ng/mL, 약 65 ng/mL, 약 66 ng/mL, 약 67 ng/mL, 약 68 ng/mL, 약 69 ng/mL, 약 70 ng/mL, 약 71 ng/mL, 약 72 ng/mL, 약 73 ng/mL, 약 74 ng/mL, 약 75 ng/mL, 약 76 ng/mL, 약 77 ng/mL, 약 78 ng/mL, 약 79 ng/mL, 약 80 ng/mL, 약 81 ng/mL, 약 82 ng/mL, 약 83 ng/mL, 약 84 ng/mL, 약 85 ng/mL, 약 86 ng/mL, 약 87 ng/mL, 약 88 ng/mL, 약 89 ng/mL, 약 90 ng/mL, 약 91 ng/mL, 약 92 ng/mL, 약 93 ng/mL, 약 94 ng/mL, 약 95 ng/mL, 약 96 ng/mL, 약 97 ng/mL, 약 98 ng/mL, 약 99 ng/mL, 약 100 ng/mL, 또는 약 100 ng/mL 초과인 화합물 A의 최저 농도를 제공하기에 충분한 용량으로 투여된다.

[0212] 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어, 화합물 A-일염산염)은 약 32 ng/mL인 화합물 A의 최저 농도를 제공하기에 충분한 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어, 화합물 A-일염산염)은 적어도 약 32 ng/mL인 화합물 A의 최저 농도를 제공하기에 충분한 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어, 화합물 A-일염산염)은 약 32 ng/mL 초과인 화합물 A의 최저 농도를 제공하기에 충분한 용량으로 투여된다.

[0213] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 SDD 정제를 CS 환자에게 약 40 mg 내지 약 160 mg의 화합물 A-일염산염의 총 1일 용량으로 1일 1회 투여는 10 ng/mL 초과, 15 ng/mL 초과, 20 ng/mL 초과, 25 ng/mL 초과, 30 ng/mL 초과, 35 ng/mL 초과, 40 ng/mL 초과, 45 ng/mL 초과, 50 ng/mL 초과, 55 ng/mL 초과, 60 ng/mL 초과, 65 ng/mL 초과, 70 ng/mL 초과, 75 ng/mL 초과, 80 ng/mL 초과, 85 ng/mL 초과, 90 ng/mL 초과, 95 ng/mL 초과, 100

ng/mL 초과, 115 ng/mL 초과, 120 ng/mL 초과, 125 ng/mL 초과, 130 ng/mL 초과, 135 ng/mL 초과, 140 ng/mL 초과, 145 ng/mL 초과, 150 ng/mL 초과, 또는 150 ng/mL 초과인 화합물 A의 최저 농도를 제공한다.

[0214] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 SDD 정제를 CS 환자에게 약 40 mg 내지 약 120 mg의 화합물 A-일염산염의 총 1일 용량으로 1일 1회 투여는 약 10 ng/mL 내지 약 150 ng/mL의 화합물 A의 최저 농도를 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 SDD 정제를 CS 환자에게 약 40 mg 내지 약 120 mg의 화합물 A-일염산염의 총 1일 용량으로 1일 1회 투여는 약 20 ng/mL 내지 약 150 ng/mL의 화합물 A의 최저 농도를 제공한다.

[0215] 전술한 임의의 양태에는 화합물이 1일 1회 투여되는 추가 구현예를 포함하여, 화합물의 유효량의 단일 투여를 포함하는 추가 구현예가 있다.

[0216] **실시예**

[0217] 다음 실시예는 단지 설명의 목적으로만 제공되며 여기에 제공된 청구범위를 제한하지 않는다.

[0218] **실시예 1: 경구 캡슐**

[0219] 대표적인 캡슐은 아래 표 1에 기술되어 있다.

[0220] **표 1.**

| 성분명 | 기능 | 단위당 수량 (mg) | % w/w |
|---|---|---|---|
| 화합물 A-HCl[a] | 원료의약품 | 10.00 | 5.00 |
| 미결정 셀룰로오스 | 희석제 | 85.5 | 42.77 |
| 만니톨 | 희석제 | 85.5 | 42.77 |
| 크로스카멜로스 나트륨 | 붕해제 | 7.4 | 3.70 |
| 비타민 E 폴리에틸렌 글리콜 숙시네이트 (TPGS) | 가용화제 | 8.5 | 4.27 |
| 콜로이드성 이산화규소 | 활택제 | 2.0 | 1.00 |
| 나트륨 스테아일 푸마레이트 | 윤활제 | 1.0 | 0.50 |
| 크기 2 젤라틴 캡슐[c] | 캡슐 껍질 | NA | NA |
| 총 | | 200.00[b] | 100.00 |

[a]분석 및 수분, 염화물 및 이소프로필 알코올 함량에 대해 보정된 양; [b]혼합 분석에 따라 조정된 캡슐 충전 중량; [c]적색 산화철, 이산화티타늄 및 젤라틴으로 구성된다.

[0221]

[0222] 핫멜트 과립화 캡슐의 제조 공정에 대한 대표적인 설명은 다음과 같다:

[0223] 단계 1: 고전단 습식 과립화: 비타민 E 폴리에틸렌 글리콜 숙시네이트 (TPGS)를 녹인다. 화합물 A-HCl, 만니톨, 미결정 셀룰로오스, 크로스카멜로스 나트륨 및 이산화규소를 고전단 습식 과립기에 넣고 혼합한다. 녹은 비타민 E TPGS는 과립 구성 요소에 분사된다.

[0224] 단계 2: 밀링: 습식 과립화는 적절한 크기의 스크린을 사용하여 스크리닝 밀을 통해 밀링된다.

[0225] 단계 3: 혼합: 적절한 크기의 스크린을 사용하여 나트륨 스테아릴 푸마르산염을 체질한다. 밀링된 과립을 나트륨 스테아릴 푸마레이트와 함께 확산 혼합기 (텀블)에 넣고 혼합한다.

[0226] 단계 4: 캡슐화: 10 mg 캡슐은 크기 2 젤라틴 캡슐에 자동으로 캡슐화되었다.

[0227] **실시예 2: 분무 건조 고체 분산체**

[0228] 15 중량% 화합물 A-HCl: 15/85 화합물 A-HCl/HPMCAS-M 및 15/85 화합물 A-HCl/PVP VA64 제제를 사용하여 분무 건조된 고체 분산체를 제조했다. 건조 가스 용량이 150 kg/hr인 Bend Lab Dryer, BLD-150을 사용하여 제조를 완료했다. 다양한 매개변수는 노즐 수염 현상을 줄이는 데 도움이 되는 HPMCAS-M SDD 제제에 대한 용액 고형물 로딩과 임상 제조 중에 발생할 수 있는 위험 변동을 줄이기 위한 PVP VA64 SDD에 대한 건조기 출구 온도였다. 원래 공정 매개변수 스크리닝 계획에서는 더 큰 입자를 생성하기 위해 더 큰 오리피스 노즐을 사용하여 감소된 건조기 출구 온도 조건을 제조하도록 지정했지만, 첫 번째 분무 결과에 기초하여 원하는 용액 유속을 달성하는 데 필요한 분무 압력은 더 큰 오리피스로 용액을 완전히 원자화하기에는 너무 낮은 것으로 결정되었다. 건조기 출구 온도는 용액 유속보다 변동성이 더 큰 경향이 있으므로, 매개변수 스크린은 완전히 원자화된 액적을 보장하면서 건조기 출구 온도의 위험을 줄이는 데 초점을 맞추도록 이동되었다. 건조기 출구 온도 변화는 SDD의 잔류 용매 수준에 영향을 미칠 수 있으며, 이는 물리적, 화학적 안정성에 영향을 미칠 수 있다. 모든 분무는 좋은 수

율로 성공적으로 완료되었으며 두 제제 모두에 대한 견고한 처리 공간을 나타낸다.

[0229] **15/85 화합물 A HPMCAS-M SDD 제제 제조 세부사항**

[0230] 15/85 화합물 A-HCl/HPMCAS-M SDD의 3개 하위 배치를 분무하여 제조 처리 공간을 탐색하고 임상 시험 제조를 준비했다. 하위 배치를 먼저 10 wt% 고체로 분무하였고, 용액에서 약 45분 후에 분무 기둥에 영향을 미치는 것으로 보이는 상당한 노즐 수염이 관찰되었다.

[0231] 용액을 8 wt%로 희석하고 수염 발생이 감소되도록 1시간 동안 하위 배치를 제조했다. 용액에서 약 50분 후 이 배치 동안 매우 적은 양의 수염이 관찰되었지만 분무 플룸에 영향을 미치지 않은 것으로 나타났으며 8 wt% 고체 로딩이 선택되었다.

[0232] 2 GPM 및 대략 7℃의 냉각수를 모든 분무 전체에 걸쳐 분무 건조기 뚜껑을 통해 흐르게 하여 뚜껑을 시원하게 유지하고 달라붙음과 갈변을 방지했다. 제조 과정 전반에 걸쳐 눈에 띄게 뚜껑이 쌓이거나 갈변이 발생하지 않았다. 분무 사이에는 세척이 수행되지 않았으며, 배치 2A 및 2C를 제조하기 전에 추가 용매를 추가하여 하나의 용액에서 모든 분무를 완료했다. 3개의 하위 배치 모두에 사용된 제조 매개변수의 요약은 표 2에 나타낸다.

[0233] **표 2. 15/85 화합물 A-HCl/HPMCAS-M SDD에 대한 제조 요약.**

| 매개변수 | 로트 2A | 로트 2B | 로트 2C |
|---|---|---|---|
| 수집된 벌크 SDD (g) | 5316 | 2231 | 624 |
| 용액 내 고체 로딩 (wt%) | 8 | 10 | 8 |
| 용매 | 메탄올 | | |
| 분무기 | 압력 스월: Steinen A75 | | |
| 분무 압력 (psig) | 370 | 301 | 345 |
| 용액 유동 (g/분) | 131 | 132 | 131 |
| 건조 가스 유량 (g/분) | 1848 | 1848 | 1848 |
| 건조기 입구 온도 (℃) | 146 | 145 | 144 |
| 건조기 출구 온도 (℃) | 45 | 45 | 45 |
| 벌크 2 차 트레이 건조 | 40℃/15%RH 에서 16 시간 | 40℃/15%RH 에서 17 시간 | |
| 건조 수율 (%)[1] | 96 | 96 | 93 |
| 분무 시간 (시간) | 8 | 3 | 1 |
| 계산된 건조기 상태 포화도 (%) | 11 | | |
| 계산된 이슬점 (℃) | 3 | | |

[1]건조 수율은 SDD 샘플과 수집된 건조 벌크를 분사된 고형물의 양으로 나누어 계산한다.

[0234]

[0235] **15/85 화합물 A-HCl/PVP VA64 SDD 제제 제조 세부사항**

[0236] 15/85 화합물 A-HCl/PVP VA64 SDD 제제에 대해 공정 매개변수 스크리닝 분무 및 FPN 데모 배치도 완료되었다. 건조기 출구 온도는 임상시험 제조를 준비하기 위해 공정 매개변수 가변성을 위험하지 않도록 변경했다.

[0237] 공정 공간은 최대 건조기 출구 온도, 건조기 출구 온도 및 최소 원하는 용액 유속으로 인해 제한되었다. 최대 입구 온도 160℃는 분무 건조기 뚜껑에 SDD가 달라붙거나 갈변하는 것을 방지하기 위해 지정했으며, 충분한 처리량을 보장하기 위해 최소 유속을 100 g/분으로 설정했다. 최소 및 최대 건조기 출구 온도는 각각 40℃ 및 65℃로 선택되어 적절한 입자 건조를 보장하고 건조기 출구 온도가 습윤 입자 Tg를 초과하지 않도록 설정한다.

[0238] PVP VA64 제제에 대한 공정 매개변수 스크리닝 분무는 건조기 출구 온도를 변화시켜 제조 공간을 탐색했다. 이를 통해 건조기 상대 포화도가 입자 잔류 용매 함량, 형태, 밀도 및 안정성에 미치는 영향을 조사할 수 있다..

[0239] 뚜껑이 쌓이고 갈변되는 것을 방지하기 위해 모든 분무에 냉각수를 2 GPM 및 대략 7℃로 공급했지만 둘 다 언급되지 않았다. 세 가지 제조 모두에서 노즐 수염 현상이 관찰되지 않았다. 모든 분무는 하나의 용액으로 완료되었다. 각 하위 배치의 제조 세부 사항은 표 3에 요약되어 있다.

[0240] **표 3. 15/85 화합물 A-HCl*/PVP VA64 SDD 공정 매개변수**

| 매개변수 | 로트 4A | 로트 4B | 로트 4C |
|---|---|---|---|
| 수집된 벌크 SDD (g) | 5285 | 623 | 624 |
| 용액 내 고체 로딩 (wt%) | 8 | | |
| 용매 | 메탄올 | | |
| 분무기 | 압력 스월: Steinen A75 | | |
| 분무 압력 (psig) | 422 | 449 | 445 |
| 용액 유동 (g/분) | 128 | 133 | 132 |
| 건조 가스 유량 (g/분) | 1845 | 1848 | 1849 |
| 건조기 입구 온도 (℃) | 143 | 153 | 132 |
| 건조기 출구 온도 (℃) | 45 | 49 | 40 |
| 벌크 2차 트레이 건조 | 40℃/15%RH 에서 18 시간 | 40℃/15%RH 에서 26 시간 | |
| 건조 수율 (%)[1] | 92 | 86 | 91 |
| 분무 시간 (시간) | 8 | 1 | 1 |
| 계산된 건조기 상태 포화도 (%) | 11 | 9 | 14 |
| 계산된 이슬점 (℃) | 3 | | |

*화합물 A-HCl, 유리 염기를 기반으로 제조됨.

[1]건조 수율은 SDD 샘플과 수집된 건조 벌크를 분사된 고형물의 양으로 나누어 계산한다.

[0241]

[0242] **SDD 특성화**

[0243] **입자 특성**: 화합물 A-HCl SDD의 각 배치에 대해 입자 크기 분포와 벌크 밀도 및 탭 밀도를 측정했다. HPMCAS-M SDD는 더 큰 입자 크기를 가지며, 이는 HPMCAS-M 용액이 주어진 노즐 구성에 대해 더 큰 액적을 생성하는 PVP VA64 용액보다 점성이 높기 때문에 예상된다. 로트 2B의 용액에 증가된 고형물 부하로 인해 배치 2A 및 2C보다 더 큰 입자가 생성되었으며, 이는 또한 분무 용액의 점도가 더 높기 때문이다. 모든 PVPVA-64 배치의 입자 크기 분포는 예상대로 유사하다.

[0244] 2A 및 2C의 벌크 밀도와 탭 밀도는 비슷한 반면, 배치 2B는 더 큰 입자로 인해 잠재적으로 밀도가 약간 낮다. 모든 PVPVA-64 배치의 벌크 밀도와 탭 밀도는 유사하며 이는 건조기 출구 온도가 분말 특성에 미치는 영향과 관련하여 견고한 공정을 나타낸다.

[0245] **잔류 용매 및 수분 함량**: 6개 SDD의 잔류 메탄올과 물은 각각 GC와 KF를 사용하여 측정되었다. 모든 SDD에는 2차 건조 후 ICH 지침인 0.3 wt% 미만의 잔류 메탄올이 함유되어 있어, 40℃/15%RH에서 적절하게 건조됨을 시사한다.

[0246] **SEM에 의한 형태**: 6개 SDD 모두의 입자 형태는 SEM을 통해 평가되었다. 각 SDD는 시험된 모든 조건에 대해 적절한 원자화를 암시하는 불규칙한 입자의 증거 없이 전형적인 형태를 보여 주었다. HPMCAS-M 입자는 주로 붕괴된 구체인 반면 PVP VA64 SDD는 구형 입자의 더 큰 부분을 함유한다.

[0247] **PXRD에 의한 결정화도**: 6개의 SDD 모두 PXRD를 사용하여 결정화도를 평가했다. 모든 SDD는 날카로운 회절 피크의 부재로 입증되는 것처럼 PXRD에 의해 무정형이었다.

[0248] **DSC에 의한 열 특성**: 6개의 SDD 모두 변조된 DSC에 의해 특성화되었다. 결과는 표 4에 표로 정리되어 있다. 제조된 SDD는 반전 열 신호에서 단일 유리 전이의 존재로 입증되는 것처럼 DSC에 의해 모두 비정질이고 균질했다. 두 제형 모두 Tg 이후에 결정화 징후를 나타내지 않았는데, 이는 두 제형 모두 해당 온도에서 화합물 A의 결정화 경향이 낮음을 시사한다. 더욱이, 두 제제 모두 주변 온도에 비해 높은 Tg를 나타냈는데 이는 건조 조건에서 물리적 안정성 위험이 낮음을 시사한다. PVP VA64 제제에는 습도를 최소화하는 포장이 필요하다.

[0249] **표 4. DSC로 측정한 6개 배치의 열 특성 표.**

| 샘플 | 로트 | Tg (℃) | 표준 편차* | 델타 Cp (J/(g*℃)) | 표준 편차* |
|---|---|---|---|---|---|
| 15/85 화합물 A-HCl/HPMCAS-M SDD | 2A | 135.2 | 0.35 | 0.27 | 0.03 |
| | 2B | 134.7 | 0.36 | 0.25 | 0.02 |
| | 2C* | 134.5 | 0.95 | 0.26 | 0.00 |
| 15/85 화합물 A-HCl /PVP VA64 SDD | 4A* | 125.5 | 0.04 | 0.31 | 0.01 |
| | 4B | 125.6 | 0.26 | 0.30 | 0.01 |
| | 4C | 125.6 | 0.17 | 0.35 | 0.08 |
| *평균은 n=2 반복실험으로 인한 것이다. 결과적으로 표준편차는 실제로 범위/2 로 계산된다. | | | | | |

[0250]

[0251] **요약**

[0252] 물리적 안정성 관찰: PVP VA64 SDD는 3개월에 결정과 함께 보관 시 조해되는 것으로 보였다 (40℃/75%RH 개방). 건조제와 함께 보관하는 것이 좋다. HPMCAS-M SDD는 40℃/75%RH 개방에서 6개월 동안 물리적으로 안정적이었다.

[0253] 화학적 안정성 관찰: 안정성에 대한 HPMCAS-M 제제의 산 촉매 분해 가능성이 있다. PVP VA64 제제에서도 일부 저하가 있었지만, HPMCAS-M SDD만큼 심각하지는 않았다. 물리적 안정성 문제로 인해 PVPVA SDD에는 패키징이 필요하다.

[0254] 15 중량% 화합물 A/PVP VA64를 주요 SDD 제제로 선택했다.

[0255] **12개월 안정성: 15% 화합물 A-HCl/PVP-VA64 SDD**

[0256] 12개월 SDD 샘플은 5℃, 25℃/60% RH, 및 40℃/75% RH에 건조제와 보관되었다. 수질 분석용 샘플 칼 피셔 적정에 의해 준비되고 즉시 분석되었다; 나머지 샘플은 밤새 진공 건조하여 잔류 수분을 제거하고 추가 특성화를 위해 SDD의 물리적 상태를 보존했다. 특성화를 위해 수행된 분석 시험 목록은 다음을 포함했다: 외관, 칼 피셔 적정에 의한 수분 함량, 분말 X선 회절 (PXRD), 주사 전자 현미경 (SEM), 변조 시차 주사 열량계 (mDSC)에 의한 열 특성 분석, 마이크로 원심분리기 (MCT) 시험에 의한 용출 성능, HPLC에 의한 분석 및 관련 물질.

[0257] 12개월 SDD 안정성 샘플에 대한 PXRD 분석의 결론: 각 안정성 조건에서 12개월 동안 보관된 샘플에서는 결정성에 대한 증거가 없었다.

[0258] 12개월 SDD 안정성 샘플에 대한 SEM 분석의 결론: 모든 안정성 조건에서 12개월 동안 입자 융합이 관찰되지 않았다. 각 안정성 조건에서 12개월 동안 보관된 샘플에서는 결정성에 대한 증거가 없었다.

[0259] 12개월 SDD 안정성 샘플에 대한 SEM 분석의 결론: 모든 안정성 조건에서 12개월 동안 입자 융합이 관찰되지 않았다. 각 안정성 조건에서 12개월 동안 보관된 샘플에서는 결정성에 대한 증거가 없었다.

[0260] 12개월 SDD 안정성 샘플에 대한 mDSC 분석의 결론: 5℃에 보관된 12개월 SDD 샘플의 반복 분석은 재현 불가능한 온도 기록이 제공되며, 이 결과의 원인은 현재로서는 알려졌지 않다. 5℃ 샘플은 다른 모든 특성화 기술에 의해 물리적으로 안정적인 것으로 확인되었다. 25℃/60%RH 및 40℃/75%RH에 보관된 12개월 SDD 샘플은 124-125℃에서 재현 가능한 단일 Tg를 나타냈고, 이러한 조건에서 건조제를 사용하여 12 개월 동안 보관한 후에도 SDD가 안정적이라는 결론을 뒷받침한다.

[0261] 12개월 SDD 안정성 샘플에 대한 MCT 용해 분석의 결론: 12개월 안정성 샘플의 비싱크 용해 성능은 -20℃에 저장된 초기 ($t_0$) 샘플과 일치한다.

[0262] **35/65 화합물 A-HCl/PVP VA64 SDD 제제 제조 세부사항**

[0263] 35 중량% 화합물 A-HCl: 35/65 화합물 A-HCl/PVP VA64 제제를 사용하여 분무 건조된 고체 분산체를 제조하였다.

[0264] SD-180 실험실 건조기를 이용하여 SDD의 제조를 완료하였다. 바인더 대류 건조기를 이용하여 2차 건조를 완료하였다. 제조 세부사항은 표 5에 요약되어 있다.

[0265] 좋은 수율로 분무가 성공적으로 완료되었다.

[0266] **표 5. 35/65 화합물 A-HCl*/PVP VA64 SDD 공정 매개변수**

| 매개변수 | 값 |
|---|---|
| 수집된 벌크 SDD (g) | 2796 |
| 용액 내 고체 로딩 (wt%) | 10.8 |
| 용매 | 메탄올 |
| 분무기 | 압력 스월이 있는 SD-90 |
| 분무 압력 (psig) | 320 |
| 용액 유동 (g/분) | 115 |
| 건조 가스 속도 (acfm) | 80 |
| 건조기 입구 온도 (℃) | 100 |
| 건조기 출구 온도 (℃) | 45 |
| 응축수 설정점 (℃) | -20 |
| 벌크 2차 트레이 건조 | 40℃에서 48 시간 / 주위 압력 |

*화합물 A-HCl, 유리 염기를 기반으로 제조됨

[0267]

[0268] **실시예 3: 경구 정제**

[0269] 대표적인 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 및 60 mg 분무 건조 분산 정제가 표 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 및 13에 제시되어 있다.

[0270] 정제를 제조하는 데 사용된 일반적인 부형제는 다음을 포함한다: 미결정 셀룰로오스, 만니톨, 크로스포비돈, 콜로이드성 이산화규소, 스테아르산 마그네슘, 및 오파드라이 화이트 03K184116 (필름 코팅).

[0271] **표 6.** 대표적인 10 mg 분무 건조 분산 정제.

| 성분명 | 기능 | 단위당 수량(mg) | % w/w |
|---|---|---|---|
| **분무 건조 분산체** | | | |
| 화합물 A-HCl | 원료의약품 | 10.00 | 3.20 |
| PVP/VA 64 | 필름 형성제 | 56.67 | 18.15 |
| 메탄올[a] | 용매 | NA | NA |
| **롤러 압축/혼합** | | | |
| 미결정 셀룰로오스 | 희석제 | 130.31 | 41.74 |
| 만니톨 | 희석제 | 53.04 | 16.99 |
| 크로스포비돈 | 붕해제 | 30.29 | 9.71 |
| 콜로이드성 이산화규소 | 활택제 | 1.53 | 0.49 |
| 스테아르산 마그네슘 | 윤활제 | 0.76 | 0.24 |
| **혼합/압축** | | | |
| 크로스포비돈 | 붕해제 | 18.18 | 5.82 |
| 콜로이드성 이산화규소 | 활택제 | 1.52 | 0.49 |
| 스테아르산 마그네슘 | 윤활제 | 0.76 | 0.24 |
| **필름 코팅** | | | |
| Opadry® 화이트 03K18416[b] | 필름 코팅제 | 9.09 | 2.91 |
| 정제수[c] | 용매 | NA | NA |
| 총 | | 312.15 | 100.0 |

[a] 분무 건조 공정 중 건조시 제거된 메탄올.

[b] 히프로멜로오스 2910, 이산화티타늄 및 트리아세틴으로 구성됨.

[c] 필름 코팅 공정 중 건조 시 제거된 정제수.

[0272]

[0273] **표 7.** 대표적인 20 mg 분무 건조 분산 (HPMCAS-M) 정제.

| 제제 번호 | | A1 | A2 | A3 |
|---|---|---|---|---|
| 정제 용량/정제 중량 (mg/mg) | | 20/400 | 20/400 | 20/400 |
| 기능 | 성분 | 혼합의% w/w | | |
| 사전과립 | | | | |
| 활성 | 15/85 화합물 A-HCl/HPMCAS-M | 33.33% | 33.33% | 33.33% |
| 국소 PH 수정자 | 시트르산 | - | - | 5.00% |
| 충전제 | 미결정 셀룰로오스 (Avicel PH-102) | 38.11% | 40.11% | 36.78% |
| 충전제 | 만니톨 (Mannogem EZ 분무 건조) | 19.06% | 20.06% | 18.39% |
| 붕해 보조제 | 염화나트륨 (NaCl 분말) | - | - | - |
| 붕해제 | 나트륨 전분 글리콜레이트 (Explotab) | 5.00% | - | - |
| 붕해제 | 크로스포비돈 (PVP-XL) | - | 5.00% | 3.00% |
| 활택제 | 이산화규소 (Syloid 244 FP) | 0.50% | 0.50% | 0.50% |
| 윤활제 | 스테아르산 마그네슘 | 0.25% | 0.25% | 0.25% |
| 과립외 | | | | |
| 붕해제 | 나트륨 전분 글리콜레이트 (Explotab) | 3.00% | - | - |
| 붕해제 | 크로스포비돈 (PVP-XL) | - | - | 2.00% |
| 활택제 | 이산화규소 (Syloid 244 FP) | 0.50% | 0.50% | 0.50% |
| 윤활제 | 스테아르산 마그네슘 | 0.25% | 0.25% | 0.25% |

[0274]

[0275] **표 8.** 대표적인 20 mg 분무 건조 분산 (PVPVA 64) 정제.

| 제제 번호 | | B1 | B2 | B3 |
|---|---|---|---|---|
| 정제 용량/정제 중량 (mg/mg) | | 20/400 | 20/400 | 20/400 |
| 기능 | 성분 | 혼합의 % w/w | | |
| 사전과립 | | | | |
| 활성 | 15/85 화합물 A-HCl /PVPVA 64 | 33.33% | 33.33% | 33.33% |
| 국소 PH 수정자 | 시트르산 | 5.00% | - | - |
| 충전제 | 미결정 셀룰로오스 (Avicel PH-102) | 43.17% | 33.17% | 33.17% |
| 충전제 | 만니톨 (Mannogem EZ 분무 건조) | - | 20.00% | - |
| 붕해 보조제 | 염화나트륨 (NaCl 분말) | 5.00% | - | 20.00% |
| 붕해제 | 나트륨 전분 글리콜레이트 (Explotab) | 6.00% | - | - |
| 붕해제 | 크로스포비돈 (PVP-XL) | - | 6.00% | 6.00% |
| 활택제 | 이산화규소 (Syloid 244 FP) | 0.50% | 0.50% | 0.50% |
| 윤활제 | 스테아르산 마그네슘 | 0.25% | 0.25% | 0.25% |
| 과립외 | | | | |
| 붕해제 | 나트륨 전분 글리콜레이트 (Explotab) | 6.00% | - | - |
| 붕해제 | 크로스포비돈 (PVP-XL) | - | 6.00% | 6.00% |
| 활택제 | 이산화규소 (Syloid 244 FP) | 0.50% | 0.50% | 0.50% |
| 윤활제 | 스테아르산 마그네슘 | 0.25% | 0.25% | 0.25% |

[0276]

[0277] **표 9.** 추가적인 대표적인 20 mg 분무 건조 분산 정제.

| 제제 번호 | | A4 | B4 | B5 | B6 |
|---|---|---|---|---|---|
| 정제 용량/정제 중량 (mg/mg) | | 20/400 | 20/606.1 | 20/400 | 20/606.1 |
| 기능 | 성분 | 혼합의 % w/w | | | |
| 사전과립 | | | | | |
| 활성 | 15/85 화합물 A-HCl /HPMCAS-M | 33.33% | - | - | - |
| 활성 | 15/85 화합물 A-HCl /PVPVA 64 | - | 22.00% | 33.33% | 22.00% |
| 국소 PH 수정자 | 시트르산 | 5.00% | 5.00% | - | - |
| 충전제 | 미결정 셀룰로오스 (Avicel PH-102) | 35.61% | 40.50% | 33.17% | 43.00% |
| 충전제 | 만니톨 (Mannogem EZ 분무 건조) | 16.56% | 15.00% | 16.00% | 17.50% |
| 붕해제 | 크로스포비돈 (PVP-XL) | 5.00% | 10.00% | 10.00% | 10.00% |
| 활택제 | 이산화규소 (Syloid 244 FP) | 0.50% | 0.50% | 0.50% | 0.50% |
| 윤활제 | 스테아르산 마그네슘 | 0.25% | 0.25% | 0.25% | 0.25% |
| 과립외 | | | | | |
| 붕해제 | 크로스포비돈 (PVP-XL) | 3.00% | 6.00% | 6.00% | 6.00% |
| 활택제 | 이산화규소 (Syloid 244 FP) | 0.50% | 0.50% | 0.50% | 0.50% |
| 윤활제 | 스테아르산 마그네슘 | 0.25% | 0.25% | 0.25% | 0.25% |

[0278]

[0279] **표 10.** 대표적인 30 mg 및 40 mg 분무 건조 분산 (PVPVA 64) 정제.

| 제제 번호 | | D1 | D2 |
|---|---|---|---|
| 정제 용량/정제 중량 (mg/mg) | | 30/909.2 | 40/1212.3 |
| 기능 | 성분 | 혼합의 % w/w | |
| 활성 | 15/85 화합물 A-HCl /PVPVA 64 | 22.00 | 22.00 |
| 충전제 | 미결정 셀룰로오스 (Avicel PH-101) | 43.00 | 43.00 |
| 충전제 | 만니톨 (Parteck M100) | 17.50 | 17.50 |
| 붕해제 | 크로스포비돈 (PVP-XL) | 10.00 | 10.00 |
| 활택제 | 이산화규소 (Syloid 244 FP) | 0.50 | 0.50 |
| 윤활제 | 스테아르산 마그네슘 | 0.25 | 0.25 |
| 붕해제 | 크로스포비돈 (PVP-XL) | 6.00 | 6.00 |
| 활택제 | 이산화규소 (Syloid 244 FP) | 0.50 | 0.50 |
| 윤활제 | 스테아르산 마그네슘 | 0.25 | 0.25 |

[0280]

[0281] **표 11.** 추가적인 대표적인 40 mg 분무 건조 분산 (PVPVA 64) 정제.

| 제제 번호 | | E1 | E2 | E3 |
|---|---|---|---|---|
| 정제 용량/정제 중량 (mg/mg) | | 40/500 | 40/600 | 40/600 |
| 기능 | 성분 | 혼합의 % w/w | | |
| 사전과립 | | | | |
| 활성 | 35/65 화합물 A-HCl /PVPVA 64 | 34.29% | 28.57% | 28.57% |
| 충전제 | 미결정 셀룰로오스 (Avicel PH-101) | 32.14% | 28.18% | 22.18% |
| 충전제 | 만니톨 (Parteck M100) | 16.07% | 14.09% | 11.09% |
| 붕해제 | 크로스카멜로스 나트륨 (Ac-Di-Sol) | 5.00% | 5.00% | 7.81% |
| 붕해제 | 크로스포비돈 (PVP-XL) | 5.00% | 5.00% | 7.81% |
| 활택제 | 이산화규소 (Syloid 244 FP) | 0.50% | 0.50% | 0.50% |
| 윤활제 | 스테아르산 마그네슘 | 0.25% | 0.25% | 0.25% |
| 과립외 | | | | |
| 충전제 | 미결정 셀룰로오스 (Avicel PH-101) | - | 11.67% | 11.67% |
| 붕해제 | 크로스카멜로스 나트륨 (Ac-Di-Sol) | 3.00% | 3.00% | 4.69% |
| 붕해제 | 크로스포비돈 (PVP-XL) | 3.00% | 3.00% | 4.69% |
| 활택제 | 이산화규소 (Syloid 244 FP) | 0.50% | 0.50% | 0.50% |
| 윤활제 | 스테아르산 마그네슘 | 0.25% | 0.25% | 0.25% |

[0282]

[0283] **표 12.** 대표적인 60 mg 분무 건조 분산 (PVPVA 64) 정제.

| 제제 번호 | | C1 | C2 | C3 |
|---|---|---|---|---|
| 정제 용량/정제 중량 (mg/mg) | | 60/500 | 60/600 | 60/600 |
| 기능 | 성분 | 혼합의 % w/w | | |
| 사전과립 | | | | |
| 활성 | 35/65 화합물 A-HCl /PVPVA 64 | 34.29% | 28.57% | 28.57% |
| 충전제 | 미결정 셀룰로오스 (Avicel PH-101) | 32.14% | 28.18% | 22.18% |
| 충전제 | 만니톨 (Parteck M100) | 16.07% | 14.09% | 11.09% |
| 붕해제 | 크로스카멜로스 나트륨 (Ac-Di-Sol) | 5.00% | 5.00% | 7.81% |
| 붕해제 | 크로스포비돈 (PVP-XL) | 5.00% | 5.00% | 7.81% |
| 활택제 | 이산화규소 (Syloid 244 FP) | 0.50% | 0.50% | 0.50% |
| 윤활제 | 스테아르산 마그네슘 | 0.25% | 0.25% | 0.25% |
| 과립외 | | | | |
| 충전제 | 미결정 셀룰로오스 (Avicel PH-101) | - | 11.67% | 11.67% |
| 붕해제 | 크로스카멜로스 나트륨 (Ac-Di-Sol) | 3.00% | 3.00% | 4.69% |
| 붕해제 | 크로스포비돈 (PVP-XL) | 3.00% | 3.00% | 4.69% |
| 활택제 | 이산화규소 (Syloid 244 FP) | 0.50% | 0.50% | 0.50% |
| 윤활제 | 스테아르산 마그네슘 | 0.25% | 0.25% | 0.25% |

[0284]

[0285] **표 13.** 추가적인 대표적인 60 mg 분무 건조 분산 (PVPVA 64) 정제.

| 제제 번호 | | C4 | C5 | C6 |
|---|---|---|---|---|
| 정제 용량/정제 중량 (mg/mg) | | 60/600 | 60/600 | 60/600 |
| 기능 | 성분 | 혼합의 % w/w | | |
| 사전과립 | | | | |
| 활성 | 35/65 화합물 A-HCl /PVPVA 64 | 28.57% | 28.57% | 28.57% |
| 충전제 | 미결정 셀룰로오스 (Avicel PH-101) | 15.08% | 18.41% | 18.41% |
| 충전제 | 만니톨 (Parteck M100) | 7.54% | 9.21% | 9.21% |
| 붕해제 | 전젤라틴화 전분 (전분 1500) | 20.00% | - | - |
| 붕해 보조 | 염화나트륨 (NaCl 분말) | - | 10.00% | - |
| 붕해 보조 | 1:1 염화나트륨:염화칼륨 | - | - | 10.00% |
| 붕해제 | 크로스카멜로스 나트륨 (Ac-Di-Sol) | 5.00% | 5.00% | 5.00% |
| 붕해제 | 크로스포비돈 (PVP-XL) | 5.00% | 5.00% | 5.00% |
| 활택제 | 이산화규소 (Syloid 244 FP) | 0.50% | 0.50% | 0.50% |
| 윤활제 | 스테아르산 마그네슘 | 0.25% | 0.25% | 0.25% |
| 과립외 | | | | |
| 충전제 | 미결정 셀룰로오스 (Avicel PH-101) | 11.31% | 11.31% | 11.31% |
| 붕해제 | 크로스카멜로스 나트륨 (Ac-Di-Sol) | 3.00% | 3.00% | 3.00% |
| 붕해제 | 크로스포비돈 (PVP-XL) | 3.00% | 3.00% | 3.00% |
| 활택제 | 이산화규소 (Syloid 244 FP) | 0.50% | 0.50% | 0.50% |
| 붕해 보조 | 염화나트륨 (NaCl 분말) | - | 5.00% | - |
| 붕해 보조 | 1:1 염화나트륨:염화칼륨 | - | - | 5.00% |
| 윤활제 | 스테아르산 마그네슘 | 0.25% | 0.25% | 0.25% |

[0286]

[0287] **표 14.** 예시적인 분무 건조 분산 정제.

| 기능 | 예시적인 성분 | 정제의 % w/w |
|---|---|---|
| **사전과립** | | |
| 활성 (SDD) | 15/85 화합물 A-HCl/HPMCAS-M, 15/85 화합물 A-HCl /PVPVA 64, 또는 35/65 화합물 A-HCl /PVPVA 64 | 20 내지 35% |
| 충전제(들) | 미결정 셀룰로오스, 만니톨 | 20 내지 60% |
| 붕해제(들) | 전젤라틴화 전분, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈 | 5 내지 30% |
| 붕해 보조(들) | 염화나트륨 (NaCl 분말), 1:1 염화나트륨:염화칼륨 | 0 내지 10% |
| 활택제 | 이산화규소 | 0.25 내지 1% |
| 윤활제 | 스테아르산 마그네슘 | 0.25 내지 1% |
| **총 사전과립** | | **70% 내지 85%** |
| **과립외** | | |
| 충전제(들) | 미결정 셀룰로오스 | 0 내지 20% |
| 붕해제(들) | 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈 | 3 내지 10% |
| 붕해 보조(들) | 염화나트륨 (NaCl 분말), 1:1 염화나트륨:염화칼륨 | 0 내지 5% |
| 활택제 | 이산화규소 | 0.25 내지 1% |
| 윤활제 | 스테아르산 마그네슘 | 0.25 내지 1% |
| **총 과립외** | | **15 내지 30%** |

[0288]

[0289] SDD 정제의 제조 공정에 대한 대표적인 비제한적 설명은 다음과 같다:

[0290] 단계 1: 분무 건조: 화합물 A-HCl 및 코포비돈을 MeOH에 용해시킨다. 용액을 분무 건조했다. 분무 건조 분산체 (화합물 A-HCl SDD)를 수집한다.

[0291] 단계 2: 롤러 압축: 화합물 A-HCl SDD, 충전제(들), 붕해제(들), 활택제(들), 및 윤활제 (들)로 구성된 과립 혼합물. 일부 구현예에서, 화합물 A-HCl SDD, 만니톨, 미결정 셀룰로오스, 크로스포비돈, 콜로이드성 이산화규소로 구성된 과립 혼합물을 제조하고 혼합한다. 스테아르산 마그네슘의 과립내 부분을 선별하고 과립 혼합물에 첨가한다. 생성된 혼합물을 혼합한다. 과립 혼합물은 롤러 압축 호퍼에 충전되고 리본으로 압축된다. 리본은 인라인 진동 밀을 사용하여 메쉬 스크린을 통과하여 리본을 분해하고 과립으로 밀링한다.

[0292] 일부 구현예에서, 과립 혼합물은 약 20% 내지 약 35% (최종 정제 중량의 w/w) 화합물 A-HCl SDD를 포함한다. 일부 구현예에서, 과립 혼합물은 약 21%, 약 22%, 약 28%, 29%, 약 33%, 약 34% (최종 정제 중량의 w/w) 화합물 A-HCl SDD를 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물 A-HCl SDD 15/85 화합물 A-HCl /HPMCAS-M, 15/85 화합물 A-HCl /PVPVA64, 또는 35/65 화합물 A-HCl /PVPVA 64 SDD를 포함한다.

[0293] 단계 3: 혼합: 과립 내 물질이 과립외 부형제와 혼합된다. 과립외 부형제는 다음으로부터 선택된 하나 이상의 부형제를 포함한다: 충전제, 붕해제, 활택제, 및 윤활제. 과립외 성분은 미결정 셀룰로오스, 크로스포비돈, 콜로이드성 이산화규소를 포함한다. 과립외 윤활제인 스테아르산 마그네슘을 적절한 크기의 스크린을 사용하여 체질한 다음 혼합물에 첨가하고 혼합한다.

[0294] 단계 4: 압축: 최종 혼합물을 정제로 압축한다.

[0295] 단계 5: 팬 코팅: 오파드라이 화이트 03K18416의 필름 코팅 현탁액을 정제수로 제조하고, 천공 코팅 팬에 오파드라이 화이트 03K18416을 코팅하여 정제를 코팅하였다.

[0296] **실시예 4: 개에서의 제제 성능 평가**

[0297] 연구 설계

[0298] 개에서 두 가지 조건*을 평가했다: +Pg 전처리 (인간의 공복 상태 모방, pH 1-2) 및 -Pg 전처리 (PPI 또는 제산제 복용 인간 모방, pH 3-5). (*: 각 조건 사이의 1주간 휴약; Pg= 펜타가스트린.)

[0299] 화합물 A-HCl 용액

[0300] N=4 비-나이브 개. 비히클: 프로필렌 글리콜. 조건: -Pg.

[0301] 화합물 A-HCl HMG 캡슐

[0302] N=4 비-나이브 개. 조건: +Pg, -Pg.

[0303] 화합물 A-HCl 분무 건조 분산정: PVPVA

[0304] 2개 그룹 N=6 비-나이브 수컷 개. 조건: +Pg, -Pg.

[0305] 본 연구의 결과는 표 15 및 16에 제시되어 있다.

[0306] **표 15. 화합물 A-HCl 제제의 개 PK 평가**

| PK 매개변수 | 용액 (-Pg) | 20 mg HMG 캡슐 | | 20 mg PVPVA SDD 정제 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 금식 +Pg | 금식 -Pg | 금식 +Pg | 금식 -Pg |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 191 ± 55.2 | 126 ± 99.6 | 14.2 ± 2.9 | 67.5 ± 41.3 | 125 ± 72.6 |
| $AUC_{0-t}$ (ng*hr/mL) | 1390 ± 559 | 874 ± 623 | 85.2 ± 32.6 | 366 ± 243 | 454 ± 226 |

[0307]

[0308] 표 15 및 도 2에 나타낸 바와 같이, HMG 캡슐 제형는 펜타가스트린으로 전처리되지 않은 개에서 성능이 좋지 않은 반면, 분무 건조 분산 정제는 더 나은 성능을 보였다; HMG 캡슐 제형의 경우, 펜타가스트린이 없는 AUC는 펜타가스트린이 있는 AUC의 11%에 불과했다 (917 ng*hr/mL에 비해 98.2 ng*hr/mL). 이에 비해, 펜타가스트린이 없는 PVPVA SDD 정제 제형의 AUC는 각각 펜타가스트린 조건의 185% 및 124%였다. 이들 데이터는 PVPVA SDD 정제 제형가 높은 위 pH 환경 (예를 들어, PPI 또는 제산제를 복용 중인 대상체에서와 같이)에서 우수하다는 것을 보여준다.

[0309] **표 16. 화합물 A-HCl의 60 mg 35/65 PVP-VA SDD 정제의 개 PK 평가**

| PK 매개변수 | 35% SDD 현탁액 | 60 mg PVPVA SDD 정제 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 정제 C3 | 정제 C4 | 정제 C5 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 437 ± 140 | 377 ± 129 | 329 ± 144 | 357 ± 146 |
| $AUC_{0-t}$ (ng*hr/mL) | 3630 ± 1990 | 3110 ± 1360 | 2540 ± 1120 | 2560 ± 1140 |

[0310]

[0311] **실시예 5: 화합물 A의 두 제제의 상대적 생체이용률, 성능 및 안전성을 평가하기 위한 1상, 다중 코호트, 단일 용량 연구**

[0312] 이 연구는 최대 3개의 코호트에서 수행되었으며, 각 코호트는 특정 기본 목표를 가지고 있다:

[0313] 코호트 1: 화합물 A-HCl 염의 분무 건조 분산 (SDD)에 의해 제조된 10 mg 정제의 성능을 특성화한다.

[0314] 코호트 2: 화합물 A-HCl 고온 용융 과립화 (HMG) 제제, 10 mg 캡슐과 비교하여 10 mg SDD 정제의 상대적 생체이용률을 평가하기 위함. 10 mg SDD 정제의 저용량 약동학에 대한 식품 투여 시기의 영향을 결정한다.

[0315] 코호트 3: SDD 정제의 약동학 및 20mg 초과의 용량에서 용량 비례에 대한 식품 투여 시기의 효과를 결정한다. 짧은 투여 후 공복 기간으로 적절한 전신 노출을 초래하는 최적의 투여 요법을 결정한다.

[0316] 코호트 4: 20 mg 초과의 용량에서 SDD 정제의 약동학에 대한 식품 투여 시기의 효과를 결정한다. 낮은 투여 후 공복 기간으로 높은 전신 노출을 초래하는 팔투소틴의 최적 투여 요법을 결정한다.

[0317] 코호트 5: 60 mg 용량의 SDD 정제의 약동학에 대한 양성자 펌프 억제제 (PPI), 란소프라졸의 효과를 결정한다. 60 mg 용량의 SDD 정제의 약동학에 대한 저지방 식사의 효과를 결정한다.

[0318] **연구 설계:**

[0319] 최대 서른 여섯 (36) 명의 건강한 남성 및 여성 대상체가 등록되었다. 코호트 1-2는 각각 4개의 기간으로 구성되었고, 코호트 3은 3개의 기간으로 구성되었다.

[0320] **코호트 1:**

[0321] SDD 정제를 평가했다. 최대 열두 (12) 명의 건강한 남성 및 여성 대상체가 각 코호트에 등록되었다. 코호트 1은 4개 기간으로 구성되었다: 기간 1에서, 대상체에게 양성자 펌프 억제제 (란소프라졸, 15 mg BID를 3일 동안 (-3일부터), 식사 적어도 30분 전, 아침에 한 번, 저녁에 한 번 경구 복용시켰다). 4일째 (연구 1일차), 금식한 대상체는 20 mg 화합물 A (2x10 mg의 SDD 정제)을 복용하기 60분 전에 마지막 용량의 란소프라졸 (15 mg)을 복용하게 된다. 기간 2에서, 금식한 대상체에게 20 mg 화합물 A (2x10 mg의 SDD 정제)를 투여했다. 기간 3에서, 금식한 대상체에게 고지방, 고칼로리 식사와 함께 20 mg 화합물 A (2x10 mg의 SDD 정제)를 투여했다. 기간 4에서, 금식한 대상체는 최대 80 mg 화합물 A (최대 8x10 mg의 SDD 정제)를 섭취하게 된다. 실제 용량은 기간 2의 약동학 데이터를 기반으로 선택되었다.

[0322] 기간 1의 경우: 투여 전 저녁 (-1일)에, 대상체에게 저녁 용량으로 15 mg 란소프라졸을 투여하고, 란소프라졸 투여 후 적어도 30분 후에 저녁 식사를 제공한 후, -1일에 밤새 금식해야 했다 (≥ 10시간). 1일차에, 이들에게 화합물 A (2x10 mg SDD 정제)를 투여하기 적어도 60분 전에 15 mg 란소프라졸의 아침 용량 (마지막 용량)을 투여했다. 대상체들은 화합물 A 투여 후 2시간 동안 계속해서 금식을 하였고, 그 후 표준 식사를 섭취하도록 허용되었다.

[0323] 기간 2의 경우: 대상체는 7일차에 밤새 금식해야 했다 (≥ 10시간). 8일차에, 20 mg 화합물 A (2x10 mg SDD 정제)를 경구 투여했다. 대상체들은 화합물 A 투여 후 2시간 동안 계속해서 금식을 하였고, 그 후 표준 식사를 섭취하도록 허용되었다.

[0324] 기간 3의 경우: 대상자들은 14일차에 밤새 금식해야 했다 (≥ 10시간). 15일차에, 이들은 30 분 이내에 고지방, 고칼로리 식사를 섭취할 수 있었다. 식사 섭취가 완료되면, 화합물 A (2x10 mg SDD 정제)를 투여했다 (식사 시작 후 30분 이내). 화합물 A 투여 후 적어도 4시간 동안 추가 음식을 제공하지 않았다.

[0325] 대상체는 -1일 3일 전 및 연구 전반에 걸쳐 > 30분/일의 격렬한 운동을 수행하는 것이 허용되지 않았다.

[0326] 부작용 (AE) 모니터링, 임상 실험실 검사, 활력 징후 측정, 12-리드 ECG, 홀터 및 원격 측정 모니터링 (주기 4 단독), 및 신체 검사를 포함한 PK 및 안전성 평가가 연구 전반에 걸쳐 예정된 시간에 수행되었다.

[0327] **코호트 2:**

[0328] 코호트는 4개의 기간으로 구성되었다. 각 기간에서, 20 mg 화합물 A (2x10 mg SDD)의 단일 용량을 경구 투여했다.

[0329] 기간 1의 경우: 대상체는 -1일에 밤새 금식해야 했다 (≥ 10시간). 1일차에, 이들에게 20 mg 화합물 A (2x10 mg HMG 캡슐; 기준 제제)을 투여한 지 2시간 후에 저지방 식사를 제공했다.

[0330] 기간 2의 경우: 대상체는 7일에 밤새 금식해야 했다 (≥ 10시간). 8일차에, 이들에게 20 mg 화합물 A (2x10 mg SDD 정제; 시험 제제)를 투여한 후 2시간 후에 저지방 식사를 제공했다.

[0331] 기간 3의 경우: 대상체는 14일에 밤새 금식해야 했다 (≥ 10시간). 15일차에, 이들에게 20 mg 화합물 A (2x10 mg SDD 정제)를 투여한 후 1시간 후에 저지방 식사를 제공했다.

[0332] 기간 4의 경우: 대상체는 21일에 밤새 금식해야 했다 (≥ 10시간). 22일차에, 이들에게 20 mg 화합물 A (2x10 mg SDD 정제)를 투여한 후 0.5시간 후에 저지방 식사를 제공했다.

[0333] 최종 연구 방문은 29일에 이루어졌다. 대상체는 -1일 3일 전 및 연구 기간 동안 > 30분/일의 격렬한 운동을 수행하는 것이 허용되지 않았다. 부작용 (AE) 모니터링, 임상 실험실 검사, 활력 징후 측정, 12-리드 ECG, 및 신체 검사를 포함한 PK 및 안전성 평가가 연구 전반에 걸쳐 예정된 시간에 수행되었다.

[0334] **코호트 3:**

[0335] 코호트는 3개 기간으로 구성되었다. 각 기간에서, 화합물 A SDD (40, 60, 또는 80 mg)의 단일 용량을 경구 투여했다 (4x10 mg SDD 정제, 6x10 mg SDD 정제, 또는 8x10mg SDD 정제). 화합물 A의 각 투여 사이에는 적어도 10일의 휴약 기간이 있었다.

[0336] 기간 1의 경우: 대상체는 -1일에 밤새 금식해야 했다 (≥ 10시간). 1일차에, 이들에게 40 mg 화합물 A (4x10 mg SDD 정제)를 투여한 지 1시간 후에 표준 식사를 제공했다.

[0337] 기간 2의 경우: 대상체는 10일에 밤새 금식해야 했다 (≥ 10시간). 11일차에, 80 화합물 A (8x10 mg SDD 정제)를 투여한 후 1시간 또는 2시간 후에 표준 식사를 제공했다. 식사 시간 (화합물 A 투여 후 1시간 또는 2시간)은 기간 1에서 결정된 평균 $AUC_{0-24}$에 따라 달라졌다.

[0338] 기간 3의 경우: 대상체는 20일에 밤새 금식해야 했다 (≥ 10시간). 21일차에, 이들에게 60 또는 80 mg 화합물 A (6x10 mg SDD 정제 또는 8x10 mg SDD 정제)를 투여한 후 1시간 또는 4시간 후에 표준 식사를 제공했다. 표준 식사의 용량과 시기는 기간 2에서 결정된 평균 $AUC_{0-24}$에 따라 달라졌다.

[0339] 최종 연구 방문은 29일에 이루어졌다. 대상체는 -1일 3일 전 및 연구 기간 동안 > 30분/일의 격렬한 운동을 수행하는 것이 허용되지 않았다. 부작용 (AE) 모니터링, 임상 실험실 검사, 활력 징후 측정, 12-리드 ECG 및 신체 검사를 포함한 PK 및 안전성 평가가 연구 전반에 걸쳐 예정된 시간에 수행되었다.

[0340] **코호트 4:**

[0341] 코호트 4는 다음과 같이 3개 기간으로 구성되었다:

[0342] 기간 1에서, 금식한 대상체에게 40 mg (4 x 10 mg) 팔투소틴 SDD 정제를 투여한 후 1시간 후에 표준 식사가 제공되었다.

[0343] 기간 2에서, 금식한 대상체에게 80 mg (8 x 10 mg) 팔투소틴 SDD 정제를 투여한 후 1시간 후에 표준 식사가 제공되었다.

[0344] 기간 3에서, 금식한 대상체에게 80 mg (8 x 10 mg) 팔투소틴 SDD 정제를 투여한 후 4시간 후에 표준 식사가 제공되었다.

[0345] **코호트 5:**

[0346] 코호트는 3개 기간으로 구성되었다. 3 x 20 mg SDD 정제로 투여된 60 mg 팔투소틴의 PK는 다음 기준을 사용하여 평가되었다: 팔투소틴의 PK에 대한 저지방 식사의 효과 (기간 1 및 기간 3) 및 팔투소틴의 PK에 대한 PPI 란소프라졸의 효과 (기간 2)는 다음과 같다:

[0347] 기간 1에서, 금식한 대상체에게 60 mg (3 x 20 mg) 팔투소틴 SDD 정제를 투여한 후 1시간 후에 저지방 식사를 제공했다. 저지방 식사: 칼로리의 25%가 지방에서 유래된 400-500 칼로리 (11-14그램).

[0348] 기간 2에서, 대상체에게 란소프라졸 (3일 동안 15 mg BID, 식사 적어도 30분 전에 경구 복용)를 투여했다. 4일째, 금식한 대상체에게 60 mg 팔투소틴 (3 x 20 mg SDD 정제)을 투여하기 60분 전에 마지막 용량의 란소프라졸 (15 mg)을 투여했다. 대상체들은 팔투소틴 투여 후 1시간 동안 금식을 지속하였고, 이후 저지방 식사를 제공하였다. 대상체는 용량 투여 후 4시간까지 금식 상태를 유지했다.

[0349] 기간 3에서, 금식한 대상체들이 30분 이내에 저지방 식사를 섭취했다. 식사 섭취 완료 시 (식사 시작 후 30분 이내), 대상체에게 60 mg 팔투소틴 (3 x 20 mg SDD 정제)을 투여했다. 대상체는 용량 투여 후 4시간까지 금식 상태를 유지했다.

[0350] **연구 집단:**

[0351] 18세 내지 55세 사이의 건강한 남성 또는 여성 대상체 최대 36명이 등록되었다. 코호트 2의 경우에만, 스크리닝 시점에 18세 내지 65세의 남성 및 여성 대상체.

[0352] **포함 기준**

[0353] 각 대상체는 연구에 등록하기 위해 다음의 포함 기준을 모두 충족해야 했다: 스크리닝 당시 18세 내지 55세의 남성 및 여성 대상체. 코호트 2의 경우에만, 스크리닝 시점에 18세 내지 65세의 남성 및 여성 대상체. 18 내지 30 $kg/m^2$의 체질량 지수 (BMI). -1일차 3일 전 및 연구 기간 내내 하루 30분 초과로 정의된 격렬하고 익숙하지 않은 운동 및 스포츠를 기꺼이 자제. 대상체가 이성애자 또는 양성애자 여성인 경우, 그녀는 임신 가능성이 없어야 하거나 매우 효과적이거나 임상적으로 허용되는 두 가지 피임 방법을 사용하는 데 동의해야 한다.

[0354] **배제 기준**

[0355] 다음 기준 중 하나를 충족하는 건강한 대상체는 연구에서 제외되었다: 화합물 A를 사용한 사전 치료. 연구 참여를 불안전하게 만들거나 연구 종점 평가를 방해할 수 있는 통제되지 않거나 활성인 주요 전신 질환. 지난 5년 이내에 적절하게 치료된 피부의 기저 세포 또는 편평 세포 암종을 제외한 악성 종양의 병력 또는 존재. 활성 급성 또는 만성 감염. 연구 약물을 처음 투여하기 전 지난 60일 또는 5번의 반감기 중 더 긴 기간 내에 연구 약물 사용. 입원 전 48시간 동안 담배 및/또는 니코틴 함유 제품, 기분전환용 약물 또는 알코올을 사용하고 연구 기간 동안 사용을 삼가는 데 동의. 스크리닝 전 1년 미만의 병력 또는 현재 알코올 남용 및/또는 기타 약물 중독. 1일차로부터 14일 이내에 처방약 또는 일반의약품 (OTC) 약 또는 대체 의약품 사용. -1일 전 48시간 동안, 그리고 이후의 모든 기간 동안 각 체크인일 48시간 전에 카페인 함유 음료 또는 음식 사용. 연구 평가가 완료될 때까지 스크리닝 전 7일 이내에 양귀비씨가 함유된 식품을 섭취. 중등도 또는 강력한 CYP3A4 억제제 또는 유도제 복용. -1일 3일 전 및 연구 기간 내내 > 30분/일 힘든 운동. 입원 전 3개월 이내에 출혈량이 ≥ 500 mL 또는 헌혈. 아밀라제 및/또는 리파제 수준 >2xULN, 알라닌 아미노전이효소 (ALT) 및/또는 아스파르테이트 아미노전이효소 (AST) >2xULN, 총 빌리루빈 >1.5xULN (알려진 길버트 증후군의 경우 제외), 및/또는 정상 상한 초과 혈청 크레아티닌. 연구 약물의 임의의 부형제에 대한 과민 반응 이력. 인간 면역결핍 바이러스 (HIV), B형 간염 표면항원 (HBsAg), 또는 C형 간염 항체 (HCV-Ab) 스크리닝에서 양성 판정, 또는 양성 결과의 병력이 있는 경우. 혈청 임신 검사 결과가 양성이거나 모유 수유 중인 여성 대상체. 코호트 1의 경우에만, CYP2C19 대사 저하자 또는 초고속 대사자로 분류된 대상체.

[0356] **시험 제품, 용량 및 투여 방식:**

[0357] 10 mg 정제 (SDD). 주어진 기간/코호트에 대해 지정된 용량에 따라 여러 정제를 물과 함께 삼켰다.

[0358] 20 mg 정제 (SDD). 주어진 기간/코호트에 대해 지정된 용량에 따라 여러 정제를 물과 함께 삼켰다.

[0359] **참고 요법, 용량 및 투여 방식:**

[0360] 10 mg HMG 캡슐 제형이 기준 제제로 사용되었다. 주어진 기간/코호트에 대해 지정된 용량에 따라 여러 캡슐을 물과 함께 삼켰다.

[0361] **혈장 약동학적 매개변수:**

[0362] 화합물 A 혈장 농도를 평가하기 위해 혈액 PK 샘플을 수집했다.

[0363] PK 매개변수는 화합물 A에 대해 계산되었으며 다음은 아래 표에 나와 있다: 0 내지 24시간의 혈장 농도 곡선 아래 면적 ($AUC_{0-24}$); 최대 혈장 농도 ($C_{max}$); 최대 혈장 농도에 도달하는 시간 ($T_{max}$);

[0364] **결과**

[0365] 이 임상 시험의 결과에 따르면 양성자 펌프 억제제의 병용 투여는 SDD 정제 투여로 관찰된 약동학에 작은 영향만 미쳤고, SDD 정제를 사용하면 더 짧은 공복 시간이 실현되었으며 SDD 정제는 더 나은 용량 비례 약동학을 제공하는 것으로 나타났다.

[0366] 코호트 1의 결과는 표 17에 제시되어 있다.

[0367] **표 17. 코호트 1 결과**

| | 평균 | SD | CV% |
|---|---|---|---|
| **기간 1 (SDD 20 mg + PPI)** | | | |
| $T_{max}$ (hr) | 2 (1.5-3) | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 92.5 | 21.6 | 23.3 |
| $AUC_{0-24}$ (hr*ng/mL) | 891 | 240 | 26.9 |
| **기간 2 (SDD 20 mg 단독)** | | | |
| $T_{max}$ (hr) | 3 (1.5-6) | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 114 | 40.6 | 35.5 |
| $AUC_{0-24}$ (hr*ng/mL) | 1140 | 337 | 29.5 |
| **기간 3 (SDD 20 mg + 음식)** | | | |
| $T_{max}$ (hr) | 1.8 (1.3-4) | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 16.7 | 6.82 | 40.9 |
| $AUC_{0-24}$ (hr*ng/mL) | 155 | 46.3 | 29.9 |
| **기간 4 (SDD 60 mg)** | | | |
| $T_{max}$ (hr) | 3 (1-6) | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 305 | 139 | 45.4 |
| $AUC_{0-24}$ (hr*ng/mL) | 2900 | 1240 | 42.6 |
| **P4/P2 비율** | | | |
| $C_{max}$ | 3.0 (1.7-3.4) | | |
| $AUC_{0-24}$ | 2.8 (1.6-3.7) | | |

$T_{max}$에 대한 중앙값 및 범위가 보고된다. P4/P2 비율에 대한 평균 및 범위가 보고된다. 모든 용량은 하룻밤 금식 및 투여 후 2 시간 금식으로 투여된다. 음식: 고지방 식이.

[0368]

[0369] 코호트 1 (상이한 조건 하 SDD 10 mg x2): PPI 유무에 관계없이 관찰된 노출은 상당히 유사하다. 코호트 1 (SDD 10 mg x 2 대 10 mg x 6): 노출의 상대적인 용량 비례 증가가 관찰되었다.

[0370] SDD 정제는 최대 80mg의 용량까지 총 전신 노출 (AUC)에서 용량 비례 증가를 나타냈다.

[0371] SDD 정제와 비교하여, HMG 캡슐에서는 노출의 상대적인 용량 비례 증가가 관찰되지 않았다. 도 1 참조. 이전 임상 연구에서 얻은 HMG 캡슐에 대한 용량 비례 데이터가 표 18에 제시되어 있다.

[0372] **표 18. 비교 데이터: 단일 투여 후 (투여 후 4시간 금식) HMG 캡슐 제형에 대해 관찰된 투여 비례.**

| 매개변수 (평균) | 일 | 5 mg (n=5) | 10 mg (n=6) | 20 mg (n=5) | 30 mg (n=5) | 40 mg (n=6) | 60 mg (n=6) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Tmax (hr) | 1 | 1.2 ± 0.11 | 1.8 ± 0.94 | 2.4 ± 0.82 | 1.4 ± 0.91 | 3.4 ± 1.1 | 3.0 ± 1.2 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1 | 16.8 ± 7.22 | 78.7 ± 45.3 | 88.7 ± 43.3 | 78.2 ± 60.7 | 185 ± 118 | 154 ± 77.6 |
| $AUC_{0-24}$ (ng hr/mL) | 1 | 167 ± 73.4 | 661 ± 340 | 811 ± 409 | 578 ± 411 | 1770 ± 888 | 1450 ± 656 |

표시된 데이터는 평균 ± 표준 편차이다

[0373]

[0374] 코호트 2의 결과는 표 19에 제시되어 있다.

[0375] **표 19. 코호트 2 결과**

| | 평균 | SD | CV% |
|---|---|---|---|
| **기간 1 (HMG 2 시간 금식)** | | | |
| $T_{max}$ (hr) | 2 (0.75-3) | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 123 | 54.4 | 44.4 |
| $AUC_{0-24}$ (hr*ng/mL) | 1060 | 462 | 43.6 |
| **기간 2 (SDD 2 시간 금식)** | | | |
| $T_{max}$ (hr) | 2 (1-3) | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 97.2 | 32.8 | 33.7 |
| $AUC_{0-24}$ (hr*ng/mL) | 877 | 320 | 36.5 |
| **기간 3 (SDD 1 시간 금식)** | | | |
| $T_{max}$ (hr) | 1.4 (0.75-4) | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 89.3 | 37.0 | 41.4 |
| $AUC_{0-24}$ (hr*ng/mL) | 721 | 319 | 44.2 |
| **기간 4 (SDD 30 분 금식)** | | | |
| $T_{max}$ (hr) | 1.3 (0.75-4) | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 81.3 | 26.8 | 32.9 |
| $AUC_{0-24}$ (hr*ng/mL) | 630 | 212 | 33.6 |
| **P3/P2 비율 (%)** | | | |
| $C_{max}$ | 92% | | |
| $AUC_{0-24}$ | 82% | | |

모든 용량은 하룻밤 금식으로 투여된다.

[0376]

[0377] 코호트 2 (SDD 10 mg x2 대 HMG 및 다양한 투여 후 금식 기간 하에서): SDD 정제는 HMG 캡슐보다 노출이 더 나은 것으로 나타나지 않았으며 두 제제는 상대적으로 유사했다. SDD 정제의 경우 투여 후 1시간 금식 후 $AUC_{0-24}$ (흡수 정도의 측정)는 투여 후 2시간 금식에서 관찰된 것의 82%로 감소했는데, 이는 노출의 상대적으로 작은 감소이다.

[0378] 투여 후 금식 기간 시나리오 하에서 SDD 정제의 성능과 비교하여, 이전에 완료된 임상 연구에서 HMG 캡슐은 상이한 투여 후 금식 기간 시나리오 하에서 제대로 수행되지 않았다. 12명의 대상체 (N=4 남성, N=8 여성)에게 20 mg 용량 (10 mg HMG x2)을 투여한 후 얻은 약동학 데이터를 **표 20**에 제시한다.

[0379] **표 20. 비교 데이터: 상이한 투여 후 금식 기간 하의 HMG 캡슐 성능**

| 투여 후 금식 기간 | $T_{max}$ (Hr) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0-24}$ (Hr*ng/mL) |
|---|---|---|---|
| **4 시간** | 0.75-6 | 134 (48.9) | 1280 (344) |
| **2 시간** | 0.75-3 | 104 (35.5) | 930 (293) |
| **1 시간** | 0.75-3 | 92.2 (30.6) | 654 (244) |
| **비율 (%): 2 시간/1 시간** | - | 89% | 70% |
| Cmax 및 $AUC_{0-24}$ 데이터는 평균 (표준 편차)을 나타낸다. Tmax 에 대한 범위가 표시된다. | | | |

[0380]

[0381] HMG 캡슐 제형의 경우, 투여 후 1시간 금식과 투여 후 2시간 금식 시 흡수 정도가 대략 30 % 손실된 것으로 나타났다.

[0382] 2시간 금식 HMG 캡슐은 2상 임상 연구에서 평가되었다. 2시간 금식보다 1시간 금식이 더 바람직하다. 2시간 금식에 비해 1시간 금식에서는 $AUC_{(0-24)}$의 18% 손실만이 관찰되었다. SDD 1시간 금식은 3상에 활용될 것이다. 중요한 것은, SDD 정제가 HMG 캡슐보다 용량 비례성이 더 나은 것으로 나타나, 3상 임상 연구에서 3.0x 용량 (즉, 60 mg)을 투여할 수 있다는 것이다.

[0383] 코호트 5의 결과는 표 21에 제시되어 있다.

[0384] **표 21. 코호트 5 (PPI) 결과**

| 기간 | 치료 | N | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0-inf}$ (hr*ng/mL) | $T_{max}$ (hr) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 60 mg | 12 | 250 (47.5%) | 4050 (46.4%) | 2.0 [1.0-4.0] |
| 2 | 60 mg+ PPI | 12 | 153 (48.8%) | 2450 (58.2%) | 2.0 [1.3-6.0] |

[0385] 중앙값 [범위]가 보고되는 $T_{max}$를 제외한 평균 (CV%)

[0386] 화합물 A의 노출 ($C_{max}$ 및 AUC)은 PPI를 투여한 경우 ~40% 감소한 것으로 나타났다.

[0387] 코호트 5의 추가 결과는 표 22에 제시되어 있다.

[0388] **표 22. 코호트 5 (저지방 식이) 결과**

| 기간 | 치료 | N | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0-inf}$ (hr*ng/mL) | $T_{max}$ (hr) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 60 mg | 11 | 256 (47.8%) | 4140 (46.8%) | 2.0 [1.0-4.0] |
| 3 | 60 mg+ 저지방 식이 | 11 | 104 (63.9%) | 1650 (55.1%) | 2.0 [1.3-4.0] |

[0389] 중앙값 [범위]가 보고되는 $T_{max}$를 제외한 평균 (CV%).

[0390] 화합물 A의 노출 ($C_{max}$ 및 AUC)은 고지방 식사를 투여한 경우 >80% 감소에 비해 저지방 식사를 투여한 경우 ~60% 감소한 것으로 나타났다.

[0391] **실시예 6: 소마토스타틴 유사체 기반 치료 요법으로 치료받은 말단비대증 환자에서 화합물 A를 평가하기 위한 2상 연구 (ACROBAT Edge)**

[0392] 소마토스타틴 유사체 (SSA) 기반 치료 요법으로 치료받은 말단비대증 대상체에서 화합물 A (팔투소틴으로도 알려짐)의 안전성, 효능 및 약동학을 평가하기 위해 설계된 공개 표지 탐색 연구.

[0393] **연구 설계:**

[0394] 중재 모델: 단일 그룹 할당.

[0395] 마스킹: 없음 (공개 표지).

[0396] 1차 목적: 치료.

[0397] **시험 제품, 용량, 및 투여 방식:**

[0398] 10 mg HMG 캡슐 제형. 주어진 기간/코호트에 대해 지정된 용량에 따라 여러 캡슐을 물과 함께 삼켰다.

[0399] **결과 측정**

[0400] 1차 결과 측정: 인슐린 유사 성장 인자-1 (IGF-1) 수준에서 기준선 (스크리닝 값의 평균)으로부터 변화 [시간 범위: 13주].

[0401] 2차 결과 측정: 1) 마지막 IGF-1 측정값 ≤정상 상한 (ULN)인 대상체의 비율 [시간 범위: 13주]. 2) 마지막 IGF-1 측정값 ≤1.5×ULN인 대상체의 비율 [시간 범위: 13주].

[0402] **자격 기준**

[0403] **포함 기준**

[0404] 18 내지 70세의 남성 및 여성 대상체. 프로토콜에 정의된 소마토스타틴 유사체 요법에 대한 부분 또는 완전 반응으로 말단비대증 진단이 확인되었다. 여성은 임신하지도 않고 수유하지도 않아야 하며, 수술적으로 불임이거나 폐경기 이후이거나 효과적인 산아제한 방법을 사용해야 한다. 서명된 사전 동의를 기꺼이 제공한다.

[0405] **배제 기준**

[0406] 치료 경험이 없는 말단비대증 환자. 팔투소틴으로 사전 치료. 스크리닝 전 6개월 이내에 뇌하수체 수술. 방사선 치료를 받는 대상체는 일부 제한 사항이 적용될 수 있다. 지난 5년 이내에 적절하게 치료된 피부의 기저 세포 및 편평 세포 암종을 제외한 악성 종양의 병력 또는 존재. 지난 30일 또는 5번의 반감기 중 더 긴 기간 내에 연구용 약물 사용. HIV, B형 간염 표면 항원 (HBsAg) 또는 C형 간염 항체 (HCV-Ab)에 대한 스크리닝에서 양성 반응이 나오거나 양성 결과의 병력이 있는 경우. 지난 12개월 동안 알코올 또는 약물 남용 병력. 연구자가 판단할 때 대상체의 본 연구에 대한 적절한 참여를 위태롭게 할 수 있는 모든 조건. QT 연장과 관련된 심혈관 상태 또는 약물 또는 심장 박동 이상을 일으키기 쉬운 약제. 증상이 있는 담석증이 있는 대상체. 스크리닝 기간 동안 임상적으로 유의미한 비정상 소견이 있는 대상체 및 연구자의 의견으로 대상체의 안전이나 연구 완료 능력을 위태롭게 할 수 있는 기타 의학적 상태(들) 또는 실험실 소견이 있는 대상체. 40 mg보다 높은 용량의 옥트레오티드 LAR, 또는 120 mg보다 높은 용량의 란레오티드 데포, 또는 60 mg보다 높은 용량의 파시레오티드 LAR을 복용하는 대상체. 일반적으로 4주마다 보다 덜 자주 (예를 들어 6주 또는 8주마다) 옥트레오티드 LAR 또는 란레오티드 데포를 복용하는 대상체.

[0407] **실시예 7: 말단비대증 치료를 위한 화합물 A의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 2상 연구 (ACROBAT Evolve)**

[0408] 2상 이중 맹검, 위약 대조, 무작위 철회 연구는 옥트레오티드 LAR 또는 란레오티드 데포에 반응하는 말단비대증이 있는 대상체에서 화합물 A의 안전성, 효능 및 약동학을 평가하기 위해 설계되었다.

[0409] **연구 설계:**

[0410] 할당: 무작위.

[0411] 중재 모델: 병렬 할당.

[0412] 마스킹: 삼중 (참가자, 치료 제공자, 조사자).

[0413] 1차 목적: 치료.

[0414] **시험 제품, 용량, 및 투여 방식:**

[0415] 10 mg HMG 캡슐 제형. 주어진 기간/코호트에 대해 지정된 용량에 따라 여러 캡슐을 물과 함께 삼켰다.

[0416] **결과 측정**

[0417] 1차 결과 측정: 반응자 기준을 충족하는 대상체의 비율 (2회 연속 인슐린 유사 성장인자-1 [IGF-1] 측정의 평균 ≤ 정상 상한 [ULN] 기준) (시간 범위: 13주).

[0418] 2차 결과 측정: 1) IGF-1 수준의 변화 [시간 범위: 10주 내지 13주]. 2) 성장 호르몬 (GH) 수준의 변화 [시간 범위: 8주 내지 13주]. 3) 환자가 평가한 말단비대증 증상의 변화 [시간 범위: 10주 내지 13주]. 개별 말단비대증 증상 강도 (두통, 관절통, 발한, 피로, 다리 허약, 부기, 저림 또는 따끔거림)를 각각 더하여 총점을 계산한다.

[0419] **자격 기준**

[0420] **포함 기준**

[0421] 18 내지 70세의 남성 및 여성 대상체. 안정된 용량의 옥트레오티드 LAR 또는 란레오티드 데포로 조절되는 말단비대증의 진단이 확인되었다. 여성은 임신하지도 않고 수유하지도 않아야 하며, 수술적으로 불임이거나 폐경기 이후이거나 효과적인 산아제한 방법을 사용해야 한다. 서명된 사전 동의를 기꺼이 제공한다.

[0422] **배제 기준**

[0423] 치료 경험이 없는 말단비대증 대상체. 화합물 A로 사전 치료. 연구 시작 전 임의의 스크리닝 또는 방사선 요법 전 6개월 이내에 뇌하수체 수술. 최근 보고된 IGF-1 상승이 있는 뇌하수체 방사선 요법 (연구 시작 전 3 내지 4

년 이내 또는 4년 이상)이 적합할 수 있다. 지난 5년 이내에 적절하게 치료된 피부의 기저 세포 및 편평 세포 암종을 제외한 악성 종양의 병력 또는 존재. 지난 30일 또는 5번의 반감기 중 더 긴 기간 내에 시험용 약물 사용. HIV, 형 간염 표면 항원 (HBsAg) 또는 C형 간염 항체 (HCV-Ab) 스크리닝에서 양성 반응이 나오거나 양성 결과의 병력이 있는 경우. 지난 12개월 동안 알코올 또는 약물 남용 병력. 연구자가 판단할 때 대상체의 본 연구에 대한 적절한 참여를 위태롭게 할 수 있는 모든 조건. QT 연장과 관련된 심혈관 질환 또는 약물 또는 심장 박동 이상을 일으키기 쉬운 약물. 증상이 있는 담석증이 있는 대상체. 스크리닝 기간 동안 임상적으로 유의미한 비정상 소견이 있는 대상체 및 연구자의 의견으로 대상체의 안전이나 연구 완료 능력을 위태롭게 할 수 있는 기타 의학적 상태(들) 또는 실험실 소견이 있는 대상체. 이전에 다음 약물을 복용한 대상체: 페그비소만트 (지난 3개월 이내), 도파민 작용제 (지난 3개월 이내) 및 파시레오티드 LAR (지난 6개월 이내). 40 mg보다 높은 용량의 옥트레오티드 LAR 또는 120 mg보다 높은 용량의 란레오티드 데포를 복용하는 대상체. 일반적으로 4주마다 보다 덜 자주 (예를 들어 6주 또는 8주마다) 옥트레오티드 LAR 또는 란레오티드 데포를 복용하는 대상체.

[0424] **2상 임상시험 결과**

[0425] 25명의 환자가 등록되었다: 옥트레오티드 또는 란레오티드로 치료받은 환자 및 기준선 IGF-1 (x ULN): >1 및 <2.5.

[0426] 사전 지정된 1차 분석 집단: 기준선에서 IGF-1이 상승한 SRL (옥트레오티드 또는 란레오티드) 치료를 받은 환자 - 임상 실습에서 대다수의 환자를 대표함. 1차 가설은 그룹이 기준선 대비 13주차에 IGF-1 중앙값에 변화가 없을 것이라는 것이었다.

[0427] **도 3**에 나타낸 바와 같이, 팔투소틴은 주사된 SRL 펩티드 데포에서 전환한 후 IGF-1 및 GH 수준을 유지했다 (제시된 데이터는 중앙값이다 (사분위간 범위 [IQR]: 25번째 백분위수, 75번째 백분위수) EoT = 13주로 정의된 치료 종료 (방문 14) 또는 마지막으로 이월된 치료 값 (LOCF). WD 이후 주는 17주 또는 마지막 투여 후 적어도 22일의 결과로 정의된다. 참고: p-값은 중앙값 변화는 0과 다른 비모수적 윌콕슨 부호 순위 검사에 기초한다). 팔투소틴 치료 13주 후 IGF-1 수준은 이전에 주사된 SRL 데포로 치료를 받은 환자의 치료는 기준선에서 크게 변하지 않았다. 경구 팔투소틴에 대한 치료 활성의 크기를 특징으로 하는 철회 후 (2주 이내) IGF-1의 상승. 팔투소틴 치료 13주 후 GH 수준은 환자가 이전에 주사된 SRL 데포로 치료를 받았을 때 기준선 수준과 크게 변하지 않았다. 경구 팔투소틴의 치료 활성 정도를 특징으로 하는 GH의 상승.

[0428] **도 4**는 Acrobat 및 Evolve 시험에서 관찰된 용량 반응의 증거를 보여준다. 그러나, 사용된 HMG 캡슐 제형는 40 mg 초과에서는 용량 비례 약동학이 부족했다.

[0429] **도 5**에 나타낸 바와 같이, SDD 정제, 40 mg/일 및 60 mg/일의 투여는 치료 범위 내에서 일관되게 최저 농도를 산출할 것으로 예상된다.

[0430] 일부 구현예에서, 말단비대증 환자에서 장기 작용하는 SRL의 치료 효과에 필적하는 치료 효과를 제공하는 데 필요한 팔투소틴의 최저 농도는 20 ng/mL 초과, 25 ng/mL 초과, 30 ng/mL 초과, 35 ng/mL 초과, 또는 40 ng/mL 초과이다. 일부 구현예에서, 말단비대증 환자에서 장기 작용하는 SRL의 치료 효과에 필적하는 치료 효과를 제공하는 데 필요한 팔투소틴의 최저 농도는 적어도 약 20 ng/mL, 적어도 약 25 ng/mL, 적어도 약 30 ng/mL, 적어도 약 35 ng/mL, 적어도 약 40 ng/mL, 또는 적어도 약 50 ng/mL이다. 일부 구현예에서, 팔투소틴은 적어도 약 20 ng/mL, 적어도 약 21 ng/mL, 적어도 약 22 ng/mL, 적어도 약 23 ng/mL, 적어도 약 24 ng/mL, 적어도 약 25 ng/mL, 적어도 약 26 ng/mL, 적어도 약 27 ng/mL, 적어도 약 28 ng/mL, 적어도 약 29 ng/mL, 적어도 약 30 ng/mL, 적어도 약 31 ng/mL, 적어도 약 32 ng/mL, 적어도 약 33 ng/mL, 적어도 약 34 ng/mL, 적어도 약 35 ng/mL, 적어도 약 36 ng/mL, 적어도 약 37 ng/mL, 적어도 약 38 ng/mL, 적어도 약 39 ng/mL, 또는 적어도 약 40 ng/mL인 팔투소틴의 최저 농도를 제공하기에 충분한 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 팔투소틴은 적어도 약 32 ng/mL인 팔투소틴의 최저 농도를 제공하기에 충분한 용량으로 투여된다.

[0431] **도 6**에 나타낸 바와 같이, 60 mg SDD (투여 후 1시간 금식)인 PPI를 복용하는 말단비대증 환자의 "예상된" 정상 상태 최저 농도 중앙값은 40 mg HMG (투여 후 2시간 금식)를 투여한 말단비대증 환자의 정상 상태 최저 농도 중앙값과 유사하다.

[0432] **실시예 8: 카르시노이드 증후군이 있는 대상체에서 팔투소틴 치료의 안전성, 약동학 및 용량 반응을 평가하기 위한 2상, 무작위, 병렬 그룹 연구**

[0433] 이 연구의 목적은 카르시노이드 증후군이 있는 대상체를 대상으로 팔투소틴 치료의 안전성, 약동학 (PK) 및 용

량 반응을 평가하는 것이다.

[0434] **전체 설계**

[0435] 이는 2상, 무작위, 공개 표지, 병렬 그룹, 다기관 연구이다. 본 연구에는 최대 12주의 스크리닝 기간이 포함된다. 스크리닝이 완료된 후, 대상체는 무작위 치료 단계라고 불리는 최대 8주 동안 40 mg QD 대 80 mg QD 공개 표지 용량 그룹에 무작위로 배정된다.

[0436] 무작위 치료 단계를 완료한 대상체는 50주 동안 팔투소틴을 투여받는 연구의 공개 표지 확장 (OLE) 단계에 들어갈 자격이 있을 수 있다. 팔투소틴의 총 치료 기간은 최대 58주 또는 최대 15개월이다.

[0437] **기간 및 중재 군**

[0438] 본 연구는 2단계로 구성된다: 무작위 치료 단계 및 OLE 단계. 두 단계 모두에 참여하는 대상체는 대략 58 내지 70주 또는 14 내지 16개월 안에 연구를 완료하게 된다. 연구는 다음과 같이 구성된다: 스크리닝 기간: 최대 12주; 무작위 치료 단계: 8주; 8주 동안 40 mg 또는 80 mg으로 1:1 무작위화; OLE 단계: 50주.

[0439] **연구 약물**

[0440] 팔투소틴은 20 mg 정제로 제공된다. 무작위 치료 단계 동안, 40 mg으로 배정된 사람들은 매일 20 mg 정제 2개를 복용하고 80 mg으로 배정된 사람들은 매일 20 mg 정제 4개를 복용한다. 120 mg이 필요한 사람들은 매일 20 mg 정제 6개를 복용하면 된다.

[0441] **스크리닝**

[0442] 스크리닝 기간은 대상체가 아래 설명된 무작위화 적격 기준을 언제 충족하는지에 따라 2주 내지 12주까지 다양하다.

[0443] SRL에 대한 경험이 없고 적극적으로 증상이 있는 대상체 (평균 ≥4 배변 (BM)/일 (3일 이상 연속) 또는 2주 동안 적어도 2일 동안 >2 홍조 에피소드) 또는 현재 증상이 조절되는 대상체 (임의의 하루 ≤5 BM인 평균 <4 배변 [BM]/일 및 2주 동안 평균 ≤2 홍조 에피소드/일) 란레오티드, 옥트레오티드 LAR, 또는 단기 작용 옥트레오티드 (즉시 방출 옥트레오티드 주사 또는 경구 옥트레오티드)로 치료하는 동안 약물 치료를 기꺼이 씻어낼 의향이 있는 사람은 스크리닝 대상이 된다.

[0444] 전자 증상 일지 작성은 스크리닝 전체, 및 연구 12주차 (무작위 치료 단계 및 OLE 시작 4주)와 그 후 OLE 단계에서 선택된 기간 동안 매일 계속된다. 브리스톨 척도에 따른 대변 점조도와 NRS에 따른 복통도 전자 증상 일지에 기록된다. 일부 평가변수는 무작위 치료 시작 전 마지막 7일로 정의된 스크리닝 기간에서 정의된 기준선을 사용한다. 그렇지 않은 경우 기준선은 무작위 치료 시작 전 마지막 값으로 정의된다.

[0445] SRL에 무경험인 대상체: SRL에 무경험인 대상체의 경우, 스크리닝 기간에 2회의 스크리닝 방문 (S1 및 S2)이 예정되어 있다. S1에서 초기 적격성 평가를 완료한 후, 치료되지 않은 증상 (BM 및 홍조 에피소드) 빈도에 대한 2주 평가가 시작된다. S 1 방문 시, 혈장 5 HIAA 수준이 평가된다. 혈장 5-HIAA 결과가 ≥2× 정상 상한 (ULN)이고, 2주간의 평가가 완료되면, 대상체가 증상 적격 기준 (평균 ≥4 BM/일 또는 2주 동안 적어도 2일 동안 >2 홍조 에피소드/일)을 충족함을 입증하고, 1일차 무작위 방문을 예약해야 한다.

[0446] *시험전 SRL을 사용하여 증상에 따라 대상체를 제어*

[0447] 란레오티드 또는 옥트레오티드 LAR: 시험 전 란레오티드 또는 옥트레오티드 LAR을 사용하는 대상체의 경우, 스크리닝 기간에 2회의 스크리닝 방문 (S1 및 S2)이 예정된다. 스크리닝 방문 1 (S1)은 란레오티드 또는 옥트레오티드 LAR의 마지막 시험 전 주사와 S2 사이의 간격이 대상체에 대한 일반적인 주사 간격보다 길지 않도록 일정을 잡아야 한다. S2는 마지막 시험 전 란레오티드 또는 옥트레오티드 LAR 주사 후 최대 4주 후에 발생한다. 이러한 대상체는 S1에서 사전 동의가 제공된 후에는 란레오티드 또는 옥트레오티드 LAR을 투여받지 않는다. 전자 증상 일지 작성은 S1 후 1일 이내에 시작되어야 한다.

[0448] S2 방문에서, 시험 전 란레오티드 또는 옥트레오티드 LAR의 증상 조절이 평가된다. S1과 S2 사이 2주 동안 (3일 이상 연속) 증상이 조절되는 (임의의 하루 ≤5 BM인 평균 <4 BM/일 및 평균 ≤2 홍조 에피소드/일) 대상체는 혈장 5HIAA 수준을 평가하고 S2 이후 최대 10주 동안 스크리닝 기간 동안 지속된다. 이 기간 동안, 대상체가 증상 적격 기준 (S1과 S2 사이에 기록된 기간에서 일일 치료 평균 초과 ≥2 BM 증가 또는 7일 기간 중 적어도 1일 일일 평균 홍조 에피소드 증가 ≥3 에피소드)을 충족해야 한다. 대상체가 S2의 10주 이내에 1일차 무작위 방문에

적합하지 않은 경우 대상체는 스크리닝에 실패한다.

[0449] 단기 작용 옥트레오티드: 시험 전 카르시노이드 증후군 증상 예방을 위해 단기 작용 옥트레오티드 (즉시 방출 옥트레오티드 주사 또는 경구옥트레오티드)를 정기적으로 투여하는 대상체의 경우, 스크리닝 기간에 2회의 스크리닝 방문 (S1 및 S2)이 예정된다. S1 후에는, 치료된 증상 (BM 및 홍조 에피소드) 빈도에 대한 2주 평가가 시작된다. 대상체는 이 기간 동안 가장 최근의 시험 전 용량과 투여 빈도로 단기 작용 옥트레오티드의 시험 전 투여를 계속해야 한다. 전자 증상 일기 작성은 S1에서 사전 동의가 제공된 후 1일 이내에 시작되어야 한다. S2는 S1 이후 약 2주 후에 발생한다.

[0450] S2 방문에서, 단기 작용 옥트레오티드에 의한 증상 조절이 평가된다. 임의의 하루 ≤5 BM인 평균 <4 BM/일 및 S1과 S2 사이에 2주 기간에 걸쳐 평균 ≤2 홍조 에피소드/일을 갖는 대상체는 혈장 5-HIAA 샘플을 채취하고 스크리닝 기간에 지속한다. 스크리닝 기간 동안, 대상체는 증상 적격 기준 (S1과 S2 사이 기록된 기간에서 일일 치료 평균보다 ≥2 BM 증가 또는 7일 기간 동안 적어도 1일 ≥3 에피소드인 일일 평균 홍조 에피소드 증가)을 충족하여 단기 작용 옥트레오티드의 적절한 세척을 입증하는 것이 필요할 것이다. S2 이후 10주 이내에 1일차를 예약할 수 없는 경우 대상체는 스크리닝 실패로 간주된다.

[0451] 조사자가 권장하는 대로 스크리닝 동안 지사제를 사용할 수 있다. 스크리닝 기간 동안 대상체에게 경구용 지사제를 추천하는 대표적인 지침은 다음과 같다:

[0452] **표 A: 스크리닝 기간 중 경구용 지사제**

| 요법 | 개시 기준 | 용량 및 빈도 |
|---|---|---|
| 디페녹실레이트 | 증상 조절 개선을 위해 필요에 따라 | 필요에 따라 5 mg ≤4×매일 |
| 로페라미드 | 증상 조절 개선을 위해 필요에 따라 | 4 mg 개시, 필요에 따라 각 느슨한 배변 후에 2 mg; 총 1 일 용량 ≤16 mg |

[0453]

[0454] 구조 요법을 위해 단기 작용 옥트레오티드를 사용하는 경우를 제외하고 연구 기간 중 언제든지 개선된 증상 조절을 위해 필요에 따라 디페녹실레이트 또는 로페라미드를 사용할 수 있다. 무작위화 자격을 갖춘 증상 기준을 충족한 스크리닝 대상체에 대한 1일차 무작위화 방문 일정이 지연되는 경우, 대상체는 단기 작용 옥트레오티드를 시작할 수 있다. 단기 작용 옥트레오티드는 무작위 방문 12시간 전에 중단해야 한다.

[0455] **표 B. 스크리닝 기간 동안 단기 작용 옥트레오티드의 사용.**

| 시험 전 치료 상태 | 단기 작용 옥트레오티드를 시작하는 데 필요* | 단기 작용 옥트레오티드 중단 기준 |
|---|---|---|
| 나이브 | 연속 2 일 동안 ≥4 BM/일 또는 홍조 빈도가 적어도 1 일 동안 ≥3 홍조 에피소드/일인 경우 | 단기 작용 옥트레오티드 시작 후 24 시간 동안 증상 완화 |
| SRL 치료: 옥트레오티드 LAR 단기 작용 옥트레오티드 란레오티드 데포 | S1-S2 사이에 측정된 스크리닝 일일 치료 평균보다 2 일 연속 동안 ≥2 BM/일 초과로 배변 빈도 증가 또는 적어도 1 일 동안 ≥3 홍조 에피소드/일인 경우 | 단기 작용 옥트레오티드 시작 후 24 시간 동안 증상 완화 |

BM = 배변; LAR = 장기 작용 방출; S1 = 스크리닝 방문 1; S2 = 스크리닝 방문 2.
* 치료가 필요한 증상은 심각한 강도의 설사 또는 홍조 증상, 즉 정상적인 일상 활동을 방해하는 증상으로 정의된다.

[0456]

[0457] **무작위 치료 단계**

[0458] 모든 스크리닝 평가가 완료되고 대상체의 적격성이 확인되면, 대상체는 8주 무작위 치료 단계 동안 40 mg QD 대 80 mg QD로 무작위 배정된다. 대상체에게는 1일차에 14일 동안 40 mg QD 또는 80 mg QD에 충분한 팔투소틴

20 mg 정제가 제공되고 14일차에 현장으로 돌아와 PK 평가를 수행하게 된다. 예정된 연구 방문은 28일, 42일, 56일에 이루어진다. 56일째 (SOA에서는 8주라고 함)에 OLE 단계에 잠재적인 등록이 결정된다.

[0459] 무작위 치료 단계 중 획기적인 카르시노이드 증후군 증상의 구조 치료

[0460] 구조 요법을 위해 단기 작용 옥트레오티드를 사용하는 경우를 제외하고 연구 기간 중 언제든지 개선된 증상 조절을 위해 필요에 따라 디페녹실레이트 또는 로페라미드를 사용할 수 있다. 연구 중에 발생하는 카르시노이드 증후군의 돌발 증상에 대해 가능한 치료 요법이 표 C에 설명되어 있다.

[0461] 1일째, 스크리닝 기간 동안 조사자의 지시에 따라 단기 작용 옥트레오티드 200 μg을 하루 최대 3회 사용하는 방법에 대한 지침을 아직 받지 못한 모든 대상체는 기준이 충족되면 구조 요법에 대한 지침을 받게 된다 (표 D). 단기 작용 옥트레오티드는 바이오마커 샘플 수집 전 적어도 12 시간 동안 투여해서는 안 된다.

[0462] **표 C. 무작위 치료 단계 동안 돌발 증상에 대한 대표적인 치료 요법**

| 요법 | 개시 기준 | 용량/빈도 |
|---|---|---|
| 디페녹실레이트 | 증상 조절 개선을 위해 필요에 따라 | 필요에 따라 5 mg ≤4×매일 |
| 로페라미드 | 증상 조절 개선을 위해 필요에 따라 | 4 mg 개시, 필요에 따라 각 느슨한 배변 후에 2 mg; 총 1 일 용량 ≤16 mg |
| 단기 작용 옥트레오티드 | 표 D 구조 기준 | 중단 기준 (표 D)이 충족될 때까지 매일 200 μg 최대 3× |

[0463]

[0464] **표 D. 무작위 치료 단계 동안 단기 작용 옥트레오티드 구조 요법**

| 시험 전 치료 상태 | 단기 작용 옥트레오티드 시작 기준* | 단기 작용 옥트레오티드 중단 기준* |
|---|---|---|
| 나이브 | 연구 약물 또는 새로운 연구 약물 투여 시작 3 일 후, 연속 2 일 동안 ≥4 BM/일 또는 홍조 빈도가 적어도 1 일 동안 ≥3 홍조 에피소드/일인 경우 | 단기 작용 옥트레오티드 시작 후 24 시간 동안 증상 완화 |
| SRL 치료: 옥트레오티드 LAR, 단기 작용 옥트레오티드 란레오티드 | 연구 약물 또는 새로운 연구 약물 투여 시작 3 일 후, S1-S2 사이에 측정된 스크리닝 일일 치료 평균보다 2 일 연속 동안 ≥2 BM/일 초과로 배변 빈도 증가 또는 적어도 1 일 ≥3 홍조 에피소드/일인 경우 | 단기 작용 옥트레오티드 시작 후 24 시간 동안 증상 완화 |

참고: 방문 사이에 두 번째로 구조 요법 기준이 충족되고 대상체가 단기 작용 옥트레오티드의 두 번째 과정을 시작하는 경우, 대상체는 다음 예정된 방문까지 정기적으로 단기 작용 옥트레오티드를 복용해야 한다. BM = 배변; LAR = 장기 작용 방출; S1 = 스크리닝 방문 1; S2 = 스크리닝 방문 2.
*치료가 필요한 증상은 심각한 강도의 설사 또는 홍조 증상, 즉 정상적인 일상 활동을 방해하는 증상으로 정의된다.

[0465]

[0466] 대상체가 단기 작용 옥트레오티드 구조에 대한 프로토콜 기준을 충족하는 카르시노이드 증후군 증상을 경험하는 경우, 각 용량은 증상에 따라 40 mg QD씩 증가하여 처음 28일 동안 최대 용량 80 또는 120 mg QD까지 1회 증가할 수 있다. 28일 이후부터 연구의 병행 그룹 단계의 나머지 4주 동안 용량 증가는 허용되지 않는다. 표 E는 연구의 무작위 병행 그룹 부분 동안 용량 조정을 요약한다.

[0467] **표 E. 무작위 치료 단계 동안 용량 조정**

| 카르시노이드 증상 기준 | 내약성 기준 | 용량 조정 |
|---|---|---|
| 14 일 또는 28 일: 이전 7 일 동안 구조 치료가 시작되거나 필요하지 않다 | 현재 용량의 허용 가능한 내약성 | 용량 변화 없음 |
| 14 일 또는 28 일: 지난 7 일 동안 1 회 이상의 구조 치료가 시작되었거나 필요했다 | 현재 용량의 허용 가능한 내약성 | 40 mg→80 mg 또는 80 mg→120 mg |
| 병행 그룹 연구 중 언제든지 | 80 또는 120 mg 용량의 허용되지 않는 내약성 | 80 mg→40 mg 또는 120 mg→80 mg |

[0468]

[0469] **공개 표지 확장 단계**

[0470] 무작위 치료 단계의 마지막 용량은 8주차 방문 시 연구 현장에서 투여된다. 8주 무작위 치료 단계를 완료한 대상체는 연구자의 의견으로 대상체가 OLE 단계 참여로부터 이익을 얻을 수 있는 경우 연구의 OLE 단계를 시작할 수 있다. 8주 무작위 치료 단계를 완료한 대상체는 연구자의 의견으로 대상체가 OLE 단계 참여로부터 이익을 얻을 수 있는 경우 연구의 OLE 단계를 시작할 수 있다.

[0471] OLE로 전환하는 경우, 초기 OLE 용량은 구조 치료 빈도 및 연구 약물 내약성을 기준으로 연구자가 선택하고 57일에 시작된다 (표 F).

[0472] **표 F. 공개 표지 확장 단계 동안 용량 조정**

| 카르시노이드 증상 기준 | 내약성 기준 | 용량 조정 |
|---|---|---|
| 56 일째: 선행 주에 구조 치료가 시작되거나 필요하지 않았다<br>56 일 후: 예정된 방문 간격 동안 <2 번의 구조 치료가 시작되거나 필요함 | 현재 용량의 허용 가능한 내약성 | 용량 변화 없음 |
| 56 일째: 선행 주에 ≥1 구조 치료가 시작되었거나 필요했다<br>56 일 후: 예정된 방문 간격 동안 ≥2 구조 치료**가 시작되거나 필요함 | 40 mg 의 허용 가능한 내약성<br>80 mg 의 허용 가능한 내약성 | 40 mg→80 mg<br>80 mg→120 mg* |
| 언제든지 | 80 또는 120 mg 용량의 허용되지 않는 내약성 | 80 mg→40 mg 또는<br>120 mg→80 mg |

*40mg 에서 80mg 으로 증량하거나 80mg 에서 120mg 으로 증량한 후 초기 용량은 임상시험 현장에서 투여해야 한다.
** 두 번째 구조 치료는 초기 단기 작용 옥트레오티드 구조에 대한 중단 기준을 충족한 후 발생한다 (표 D).

[0473]

[0474] **돌발 카르시노이드 증후군 증상의 구조 치료**

[0475] 구조 요법을 위해 단기 작용 옥트레오티드를 사용하는 경우를 제외하고 연구 기간 중 언제든지 개선된 증상 조절을 위해 필요에 따라 디페녹실레이트 또는 로페라미드를 사용할 수 있다. 연구 중에 발생하는 카르시노이드 증후군의 돌발 증상에 대해 가능한 치료 요법이 표 C에 설명되어 있다. 단기 작용 옥트레오티드 바이오마커 샘플 수집 전 적어도 12시간 동안 투여해서는 안 된다.

[0476] 대상체가 단기 작용 옥트레오티드 구조에 대한 프로토콜 기준을 충족하는 카르시노이드 증후군 증상을 경험하는 경우, 각 용량은 증상에 따라 40 mg QD씩 증가하여 처음 28일 동안 최대 용량 80 또는 120 mg QD까지 1회 증가할 수 있다. 28일 이후부터 연구의 병행 그룹 단계의 나머지 4주 동안 용량 증가는 허용되지 않는다. 표 E는 연구의 무작위 병행 그룹 부분 동안 용량 조정을 요약한다.

[0477] **연구 완료 및 조기 종료**

[0478] 연구 완료 및 조기 종료 (ET)는 무작위 치료 단계와 OLE 단계에 대해 각각 별도로 정의된다. 연구의 무작위 치

료 단계 및 OLE 단계의 완료는 각 단계 내에서 최종 방문을 완료할 것을 요구한다 (무작위 치료 단계 및 OLE 단계를 위한 연구 종료 [EOS] 방문). 무작위 치료 단계를 완료하지 않은 대상체는 조사자의 요청에 따라 의료 모니터와의 논의 후 OLE 단계에 참여할 자격이 있을 수 있다. 연구의 무작위 치료 단계 또는 OLE 단계에서 조기에 중단한 대상체는 연구자가 권장하는 대로 표준 치료로 치료를 받아야 하며 ET 방문을 받게 된다.

[0479] **무작위 치료 단계 종료 및 치료 종료**

[0480] 무작위 치료 단계에서 마지막 예정된 투여의 완료는 무작위 치료 단계 종료 (EOR)로 정의되고 OLE 단계에서 마지막 예정된 투여 완료는 치료 종료 (EOT)로 정의된다.

[0481] **연구 종료**

[0482] 팔투소틴의 마지막 투여 후 28일 후에 안전성 데이터를 수집하기 위해 EOS 방문 (추적 방문)이 발생한다.

[0483] OLE 단계에 진입하지 않은 환자에 대한 무작위 치료 단계의 마지막 투여 후 28일이 될 것이다. OLE 단계를 완료한 대상체의 경우 EOS 방문은 62주에 이루어진다.

[0484] **연구의 목적과 종점**

[0485] 40, 80, 및 120 mg QD 용량에서 팔투소틴의 안전성과 내약성을 평가한다. 종점은 심각한 TEAE 및 중단으로 이어지는 TEAE를 포함한 TEAE 발생률; 안전 매개변수의 기준선에서 EOR로 변경: 임상 실험실 검사, 신체 검사 소견, 활력 징후, 12 리드 ECG, 및 24시간 연속 심장 모니터링 (120 mg 용량을 투여한 대상체에만 해당)을 포함한다.

[0486] 40, 80, 및 120 mg 팔투소틴의 PK를 평가한다. 종점은 EOR에서 각 용량의 안정 상태 최저 수준을 포함한다.

[0487] ***무작위 치료 단계에 대한 탐색적 유효성***

[0488] 다양한 용량군에 대한 반응자 비율을 도출한다. 종점은 무작위 치료 단계의 마지막 주 동안 용량별 임상 반응자의 비율을 포함한다:

[0489] · 설사 진입 기준만 충족하는 대상체: 하루 평균 배변 횟수가 4회 미만이고; 기준선에 비해 일일 평균 배변 횟수가 >20% 감소했다.

[0490] · 홍조 진입 기준만 충족하는 대상체: 기준선에 비해 일일 평균 홍조 에피소드 횟수가 >30% 감소했다.

[0491] · 설사 및 홍조 진입 기준을 모두 충족하는 대상체: 하루 평균 배변 횟수가 4회 미만이고; 기준선에 비해 일일 평균 배변 횟수가 >20% 감소했고; 기준선에 비해 일일 평균 홍조 에피소드 횟수가 감소했다.

[0492] 팔투소틴 치료가 BM/일의 빈도에 미치는 영향을 평가한다. 종점은 일일 평균 BM의 변화를 포함한다: 기준선 스크리닝 기간부터 무작위 치료 단계의 마지막 주까지.

[0493] 팔투소틴 치료가 홍조 에피소드/일의 빈도에 미치는 영향을 평가한다. 종점은 일일 평균 홍조 에피소드의 변화를 포함한다: 기준선 스크리닝 기간부터 무작위 치료 단계의 마지막 주까지

[0494] 카르시노이드 증후군의 생화학적 지표에 대한 팔투소틴 치료의 효과를 평가한다. 종점은 다음의 기준선에서 EOR로의 변경을 포함한다: 혈장 5-HIAA; 혈장 판크레스타틴; 혈청 크로모그라닌 A; 혈청 세로토닌. 일부 대상체에서, 혈장 판크레스타틴은 수집 및 분석되지 않는다.

[0495] 단기 작용 옥트레오티드 주사를 통한 프로토콜 정의 구조 사용에 대한 팔투소틴 치료의 효과를 평가한다. 종점은 단기 작용 옥트레오티드 사용 변화: 대상체가 무작위 배정 마지막 주의 단기 작용 옥트레오티드 사용 일수 비율에 대한 등록 기준을 충족한 후 스크리닝 기간의 단기 작용 옥트레오티드 사용 일수 비율 변화; 대상체가 무작위 배정 마지막 주의 단기 작용 옥트레오티드 사용 일수 비율에 대한 등록 기준을 충족한 후 스크리닝 기간의 단기 작용 옥트레오티드 일일 평균 용량의 변화를 포함한다.

[0496] 요실금에 대한 팔투소틴 치료의 효과를 평가한다. 종점은 일일 평균 변실금 에피소드 (고형 변, 액체 변 또는 점액을 포함한 우발적인 배변으로 정의됨)를 포함한다: 기준선 스크리닝 기간부터 무작위 치료 단계의 마지막 주까지.

[0497] 복통 중증도에 대한 팔투소틴 치료의 효과를 평가한다. 종점은 지난 24시간 동안의 최악 복통 점수의 변화 (0 내지 10 NRS 사용)를 포함한다: 기준선 스크리닝 기간부터 무작위 치료 단계의 마지막 주까지; 스크리닝 기간의 기준선 기간 동안 가장 높은 점수 부터 무작위 치료 단계의 마지막 주 동안 가장 높은 점수까지.

[0498] 대변 일관성에 대한 팔투소틴 치료의 효과를 평가한다. 종점은 지난 24시간 동안의 "최악" (가장 높은) 대변 점수의 변화를 포함한다 (브리스톨 척도): 스크리닝의 평균 기준 기간부터 무작위 치료 단계 마지막 주의 평균까지; 스크리닝 기간의 기준선 기간 동안 가장 높은 점수부터 무작위 치료 단계의 마지막 주 동안 가장 높은 점수까지.

[0499] 건강 관련 삶의 질에 대한 팔투소틴 치료의 효과를 평가한다: 다음에서 기준선에서 EOR로 변화: EORTC QLQ-C30; EORTC QLQ-GI.NET21 점수; EQ-5D-5L; FACT-CSI.

[0500] 대상체가 인지한 카르시노이드 증상 중증도 및 변화를 평가한다. 종점은 다음을 포함한다: PGI-S (환자의 전체적 상태 인상) 기준선에서 EOR로 변화; EOR에서 PGI-C (환자 전체 인상 변화).

[0501] 치료 선호도를 평가한다. 종점은 기준선에서 EOR로의 치료 선호도 변화를 포함한다.

[0502] 긴급 배변에 대한 팔투소틴 치료의 효과를 평가한다. 종점은 일일 평균 긴급 에피소드 (대상체가 화장실로 달려가게 만드는 BM으로 정의됨)의 변화를 포함한다: 기준선 스크리닝 기간부터 무작위 치료 단계의 마지막 주까지

[0503] ***공개 표지 확장 (OLE) 단계***

[0504] 팔투소틴의 안전성과 내약성을 평가한다. 종점은 심각한 TEAE 및 중단으로 이어지는 TEAE를 포함하는 TEAE의 발생률; 안전 매개변수의 EOR에서 EOT로 변화: 임상 실험실 검사, 신체 검사 결과, 활력 징후 및 12-리드 ECG를 포함한다.

[0505] 40, 80, 및 120 mg 팔투소틴의 PK를 평가한다. 종점은 EOT에서 각 용량의 안정 상태 최저 수준을 포함한다.

[0506] 종양 진행에 대한 팔투소틴의 효과를 평가한다. 종점은 팔투소틴을 복용하는 동안 6개월 간격 영상 평가를 사용하여 EOT에서 NET 진행 가능성을 포함한다.

[0507] 팔투소틴의 효과 지속성을 평가한다. 종점은 다음을 포함한다: a) OLE 단계의 마지막 주 동안 용량별 임상 반응자의 비율: i) 설사 진입 기준만 충족하는 대상체: 평균 배변 횟수가 4회 미만이고, 기준선에 비해 평균 일일 배변 횟수가 >20% 감소한다. ii) 홍조 진입 기준만 충족하는 대상체: 기준일과 비교하여 일일 평균 홍조 에피소드 횟수가 >30% 감소한다. iii) 설사 및 홍조 진입 기준을 모두 충족하는 대상체: 일일 평균 배변 횟수가 4회 미만이고, 기준선과 비교하여 일일 평균 배변 횟수가 >20% 감소하고 기준선과 비교하여 일일 평균 홍조 에피소드 횟수가 감소한다. b) 일일 BM 빈도의 기준선 이전 마지막 주의 평균에서 OLE 단계에 참여한 마지막 주의 평균으로 변화. c) 일일 홍조 에피소드 빈도에서 기준선 이전 마지막 주의 평균에서 OLE 단계에 참여한 마지막 주의 평균으로의 변화. d) 카르시노이드 증후군의 생화학적 지표에서 기준선에서 EOT로 변화. e) 기준선에서 EOT로 변화: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-GI.NET21 점수, EQ-5D-5L, FACT-CSI.

[0508] 단기 작용 옥트레오티드 주사를 통한 프로토콜 정의 구조 사용에 대한 팔투소틴 치료의 효과를 평가한다. 종점은 단기 작용 옥트레오티드 치료 일수의 변화: EOT 전 1주 대비 기준선 전 마지막 주의 단기 작용 옥트레오티드 치료 일수 비율의 변화; 기준선 전 마지막 주부터 EOT 전 1주까지 옥트레오티드의 일일 평균 용량 변화를 포함한다.

[0509] 요실금에 대한 팔투소틴 치료의 효과를 평가한다. 종점은 일일 평균 대변실금 에피소드 (고형 변, 액체 변 또는 점액을 포함한 우발적인 배변으로 정의됨) 일수의 변화를 포함한다: 기준선 이전 마지막 주부터 EOT 이전 마지막 주까지.

[0510] 복통 중증도에 대한 팔투소틴 치료의 효과를 평가한다. 종점은 지난 24시간 동안 최악의 복통의 변화를 포함한다 (0 내지 10 NRS 포함): 기준선 이전 마지막 주 평균부터 OLE 마지막 주까지; 기준선 이전 마지막 주 동안의 최고 점수부터 OLE 마지막 주까지.

[0511] 긴급 배변에 대한 팔투소틴 치료의 효과를 평가한다. 종점은 평균 일일 긴급 에피소드 변화를 포함한다 (대상체를 화장실로 달려가게 만드는 BM으로 정의됨) : 기준선 이전 마지막 주부터 EOT 이전 마지막 주까지.

[0512] **대상체의 수**

[0513] 대략 30명의 대상체 (15명의 대상체/군)가 연구에 등록된다. 스크리닝에서 양성자 펌프 억제제 (PPI)를 복용하는 대상체는 연구에 등록된 최대 6명의 대상체에 기여할 수 있다.

[0514] **포함 기준**

[0515] 연구 관련 절차에 앞서 서면 동의서를 제공할 의향과 능력이 있다. 1일차 방문 전 2주 동안 전자 증상 일지를 70% 이상 준수하는 것을 포함하여 프로토콜에 명시된 연구 절차를 준수할 의향과 능력이 있다.

[0516] 스크리닝 시점에 18세 이상의 남성 또는 여성 대상체.

[0517] 상승된 바이오마커의 적어도 한 가지 병력을 포함하여 의학적 치료가 필요한 문서화된 카르시노이드 증후군. 적격인 대상체는 다음 범주 중 하나에 속한다:

[0518] · SRL에 대한 경험이 없으며 증상이 적극적으로 나타남 (평균 ≥4 BM/일 또는 2주 동안 적어도 2일 동안 하루에 >2 홍조 에피소드)

[0519] · 현재 증상이 조절되고 있는 (임의의 하루 ≤5 BM인 평균 <4 BM/일 및 2주 동안 평균 ≤2 홍조 에피소드/일) 란레오티드, 옥트레오티드 LAR, 또는 단기 작용 옥트레오티드 (피하 또는 경구)로 현재 치료되고 이들의 약제를 세척하려는 대상체. 대상체는 세척 후 증상이 악화되는 것을 보여야 한다.

[0520] 조직병리학적으로 잘 분화된 NET에 대한 평가 가능한 문서. 종양은 세계보건기구 신경내분비 종양 분류에 따라 1등급 또는 2등급 (Ki-67 ≤20%, 또는 Ki-67 지수를 사용할 수 없는 경우 고출력 필드 10개당 유사분열 수가 ≤ 20 유사분열) (Rindi G, Inzani F. Neuroendocrine neoplasm update: toward universal nomenclature. Endocr Relat Cancer. 2020;27(6):R211-R218). 3등급 종양은 적합하지 않다.

[0521]

| WHO 2017 | 유사분열/10 고전력장 (HPF) | Ki-67 지수 |
|---|---|---|
| 잘 분화된 신경내분비 종양 (NEN) | | |
| 신경내분비 종양 (NET) 1 등급 | < 2 | < 3 |
| 신경내분비 종양 (NET) 2 등급 | 2-20 | 3-20 |
| 신경내분비 종양 (NET) 3 등급 | > 20 | > 20 |

[0522] 연구 약물 투여 개시 전 지난 6개월 이내에 표준 감시에 의해 기록된 연구자의 견해에 따른 종양 진행의 부재.

[0523] PET 또는 소마토스타틴 수용체 신티그래피에 의한 양성 SSTR 종양 상태의 병력 문서.

[0524] SRL을 세척하지 않은 나이브 대상체에 대한 스크리닝 동안 혈장 5-HIAA ≥2 X ULN.

[0525] 이성애 성교에 참여하는 여성은 출산 가능성이 없어야 하거나, 적어도 1년 동안 무월경을 겪은 폐경 후이거나, 스크리닝 시작부터 마지막 연구 방문까지 매우 효과적인 피임 방법을 사용하는 데 동의해야 한다. 이러한 피임 방법 외에도 남성 파트너는 선별 검사 시작부터 마지막 연구 방문까지 콘돔을 사용해야 한다.

[0526] 대상체가 남성인 경우 대상체는 성적으로 활동할 때 콘돔을 사용하거나 금욕을 유지하는 데 동의해야 한다.

[0527] **배제 기준**

[0528] *병력 및 약물:* 카르시노이드 증후군 이외의 다른 질환으로 인한 설사 (지방 흡수 장애, 담즙산 흡수 장애, 단장 증후군, 췌장 외분비 기능 부전, 감염, VIPoma, 졸링거-엘리슨 증후군을 포함하지만 이에 제한되지 않음). 이에 대한 예외는 이전에 담낭절제술이나 소장절제술을 받은 적이 있는 환자로서 설사가 세척 전에 조절되거나 SRL을 투여받은 적이 없는 경우에 한한다. 상당한 체액 수축, 탈수 또는 저혈압과 관련된 조절되지 않는/심각한 설사. 연구자의 의견에 따라 카르시노이드 증후군 증상의 조절을 위해 2차 치료 (예를 들어, 텔로트리스탯) 필요. 스크리닝 전 <4주 또는 간 색전술, 방사선 요법, 펩티드 수용체 방사성 핵종 요법 (PRRT) 및/또는 스크리닝 전 <12주 전 종양 축소 요법을 통한 치료. 카르노프스키 성능 상태 <60%. 스크리닝 전 8주 이내에 대수술. 임상적으로 완치된 것으로 간주되는 적격 NET, 기저 세포 또는 편평 세포 피부 암종 또는 상피 자궁 경부 암종을 제외한 모든 악성 종양. 스크리닝으로부터 기대 수명 <12개월. 연구 진입 전 6주 미만 동안 인슐린으로 치료받은 당뇨병, 또는 스크리닝 전 6주 이내에 총 일일 인슐린 용량의 변화가 >15%인 당뇨병. 헤모글로빈 A1c (HbA1c) ≥8.5% (즉, ≥69.5 mmol/mol)이거나 HbA1c를 평가할 수 없는 경우 (예를 들어, 혈색소병증으로 인해) 프럭토사민을 기준으로 HbA1c를 추정하는 것으로 정의되는 제대로 조절되지 않은 당뇨병. 팔투소틴에 대한 전신 노출을 줄일 수 있기 때문에 스크리닝 전 2주 이내에 시토크롬 P450 3A4 (CYP3A4)의 강력한 유도제인 약물의 현재 사용. 단기 작용 옥트레오티드 (옥트레오티드 아세테이트 주사)를 투여할 수 없다. 시험 물질 또는 관련 화합물에 대한 알려진 알레르기 또는 과민증. 연구자가 판단한 대로 본 연구를 방해할 수 있는 기타 모든 조건.

[0529] *스크리닝 검 사 및 평가:* SARS-CoV-2 PCR 검사 및 임상 증상을 토대로 활성 COVID-19가 확인되거나 의심된다.

프리데리키아 공식을 사용하여 보정된 QT 간격 (QTcF) >480 msec (또는 완전한 다발 가지 차단이 있는 경우 QTcF >500 msec) 또는 대상체가 상당한 자극 (소음, 텔레비전 등) 없이 적어도 10분 동안 누운 자세로 조용히 휴식을 취한 후 약 1분 간격으로 각각 평균 3개의 ECG의 중앙 판독값을 기반으로 하는 PR 간격 >240 msec.

[0530] *기타 기준:* 심혈관 질환, 추정 사구체 여과율 <60 mL/분/1.73 $m^2$, 간경변증, 기준선 AST 및/또는 ALT >2 X ULN, 및/또는 총 빌리루빈>1.5 X ULN을 포함하지만, 이제 제한되지 않는 임상적으로 유의미한 수반 질환. 다른 간담도 장애를 동반하지 않고 총 빌리루빈 <3.5 mg/dL (<51.3 μmol/L) 과 관련된 이전에 길버트 증후군 진단을 받은 대상체는 허용된다.

[0531] **대상체 보고 평가**

[0532] 모든 대상체 보고 평가에 대한 계획된 시점은 SOA에 제공된다. 동일한 방문에서 이러한 평가가 수행되는 경우 순서는 다음과 같다: (1) 전자 증상 일기, (2) 중증도에 대한 환자 전체 인상 (PGI-S), (3) 변화의 환자 전체 인상 (PGI-C), (4) EuroQol 5 차원 5 수준 (EQ-5D-5L), (5) EORTC QLQ - C30 삶의 질 설문지, (6) EORTC QLQ - GI.NET21 삶의 질 설문지, (7) 암 치료법의 기능적 평가 - 카르시노이드 증후군 증상 지수 (FACT - CSI) (Shaunfield S, Webster K A, Kaiser K, 등 (2021) Development of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Carcinoid Syndrome Symptom Index. Neuroendocrinology 111:850-862), 및 (8) 치료 선호 질문.

[0533] **전자 증상 일기**: 대상체는 초기 스크리닝 이후부터 시작하여 스크리닝 전체, 1주차부터 12주차까지 (무작위 치료 단계 전체와 OLE 단계 시작 시) 매일 집에서 전자 증상 일기, 간략한 증상 일기를 작성하도록 요청받게 되고, 그런 다음 나머지 OLE 단계에서는 18주, 24주, 36주, 48주 및 58주 방문 전 2주 동안 매일 완료해야 한다 (또는 단순히 17-18주, 23-24주, 35-36주, 47-48주, 및 57-58주). 이 전자 증상 일기는 대상체의 이해와 순응도를 평가하고 배변 (BM) 및 홍조 빈도, 배변 절박 및 요실금 에피소드, 복통 중증도 및 대변 일관성의 기준 증상 빈도를 측정하는 데 사용된다. 대변 일관성의 기본 증상은 NRS에 따른 브리스톨 척도 및 복통에 따라 평가된다.

[0534] 대상체는 위에 명시된 기간 동안 매일 저녁 거의 같은 시간에 일기를 작성하도록 지시받는다. 현장 직원은 전자 일기 매뉴얼에 설명된 대로 자가 보고 전자 일기 완성에 대한 대상체의 준수 여부를 검토한다.

[0535] 대상체는 일일 전자 증상 일지에 모든 돌발 증상 치료법의 사용을 기록하도록 요청받게 된다.

[0536] **변화 및 중증도에 대한 전체적인 인상**: PGI-S는 4점 언어 평가 척도 (증상 없음, 가벼운 증상, 중간 증상 및 심각한 증상)를 사용하여 전반적인 질환 중증도에 대한 대상체의 인식을 평가한다. PGI-C는 7점 언어 평가 척도 (훨씬 좋아짐, 적당히 좋아짐, 조금 좋아짐, 변화 없음, 조금 나빠짐, 적당히 나빠짐, 훨씬 나빠짐)를 사용하여 질환 중증도 변화에 대한 대상체의 인식을 평가한다.

[0537] **EQ-5D-5L**: 유럽 삶의 질 (EuroQoL)에서 개발한, EQ-5D-5L (5개 중증도 수준 EQ-5D)은 광범위한 건강 상태에 적용 가능한 건강 결과의 척도로 사용하기 위해 대상체가 완료해야 하는 표준화된 도구이다. 이는 건강의 5 가지 차원으로 구성된다: 이동성, 자기 관리 능력, 일상 활동 수행 능력, 통증 및 불편함, 및 불안 및 우울증. EuroQoL 그룹이 실시한 질적 및 양적 연구를 바탕으로, 각 영역에는5가지 옵션 (수준)이 있다: '문제없음', '약간 문제', '보통 문제', '심각한 문제' 및 '불가능/극심한 문제'. 가지 차원 모두에 대한 응답은 값 세트를 사용하여 단일 요약 색인인 유틸리티 (범위: 0 내지 1)로 변환될 수 있다. 지수 값이 높을수록 건강 상태가 더 좋음을 나타낸다.

[0538] **EORTC QLQ - C30 삶의 질 설문지**: EORTC QLQ - C30 삶의 질 설문지는 암 환자의 건강 관련 삶의 질을 평가하는 데 사용된다. 설문지는 건강과 관련된 삶의 질을 평가하기 위한 28개의 질문으로 구성되어 있으며, 각 질문은 1 내지 4 척도로 답변할 수 있다. 점수가 낮을수록 삶의 질이 더 좋다는 것을 의미한다. 2개의 추가 질문이 있고, 1개는 대상체의 '지난 주의 전반적인 건강'을 평가하기 위한 질문이고, 1개는 대상체의 '지난 주의 전반적인 삶의 질'을 평가하기 위한 것이다. 이 2가지 질문 각각은 1부터 7까지의 척도로 답할 수 있다. 점수가 높을수록 삶의 질이 좋다는 것을 의미한다.

[0539] **EORTC QLQ - GI.NET21 삶의 질 설문지**: EORTC QLQ - GI.NET21 삶의 질 설문지는 신경내분비 유암종 대상체의 증상을 추적하는 데 사용된다. 지난 1주 동안'과 '지난 4주 동안'으로 나누어 약 21개의 질문이 있으며, 이는 대상체의 증상을 추적하는 데 사용된다. 각 질문은 1부터 4까지의 척도로 답할 수 있다. 점수가 낮을수록 삶의 질이 더 좋다는 것을 의미한다.

[0540] **FACT - CSI**: FACT-CSI는 질환 관련 신체 증상, 질환 관련 정서적 증상, 치료 부작용 및 기능적 웰빙 영역으로

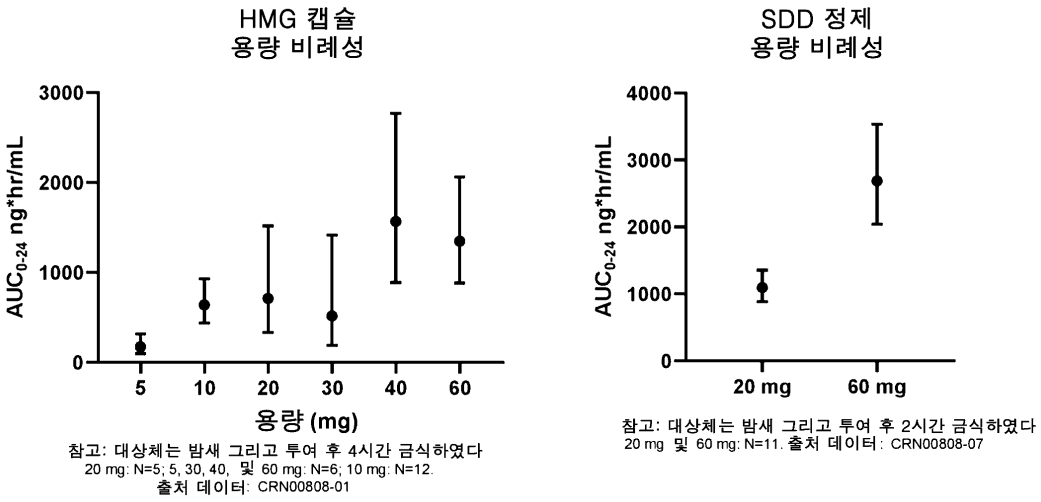
구성된 단일 다차원 증상 지수로 점수를 매길 수 있는 24 개 항목 도구이다. 대상체들은 0 (전혀 그렇지 않는다)부터 4 (매우 그렇다)까지의 5점 리커트 척도에서 각 진술에 대한 응답을 선택한다. 총 점수가 낮을수록 삶의 질이 더 좋다는 것을 의미한다 (Shaunfield S, Webster K A, Kaiser K, 등 (2021) Development of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Carcinoid Syndrome Symptom Index. Neuroendocrinology 111:850-862).

[0541] **치료 선호 질문**: 치료 선호 질문은 대상체가 선호하는 치료 형태, 즉 이전에 사용한 주사제 또는 경구 연구 약물 (또는 선호 없음)에 관한 단일 질문이다.

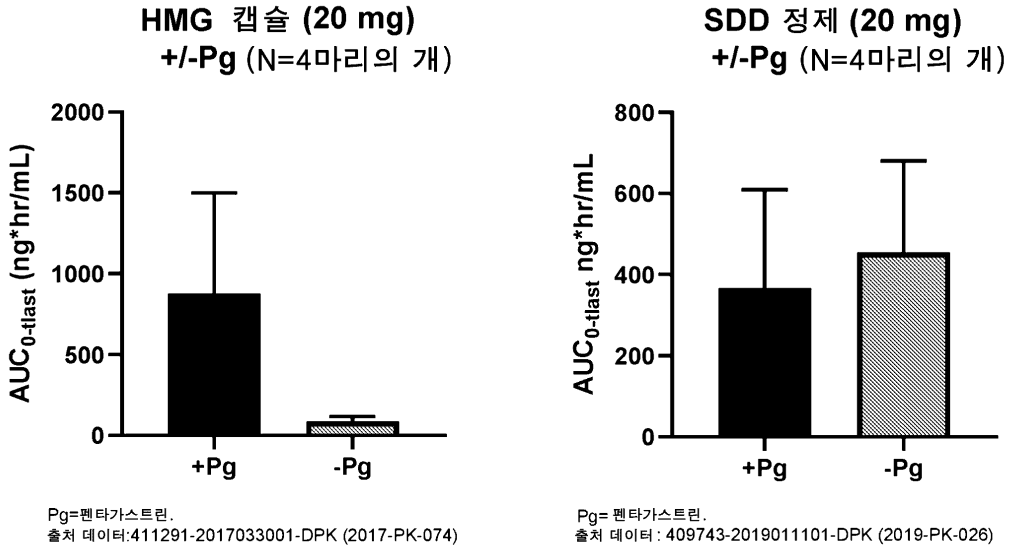
[0542] 본원에 기술된 실시예 및 구현예는 단지 설명을 위한 것이며, 당업자에게 제안된 다양한 수정 또는 변경은 본 출원의 사상 및 범위 및 첨부된 청구범위의 범위 내에 포함되어야 한다.

## 도면

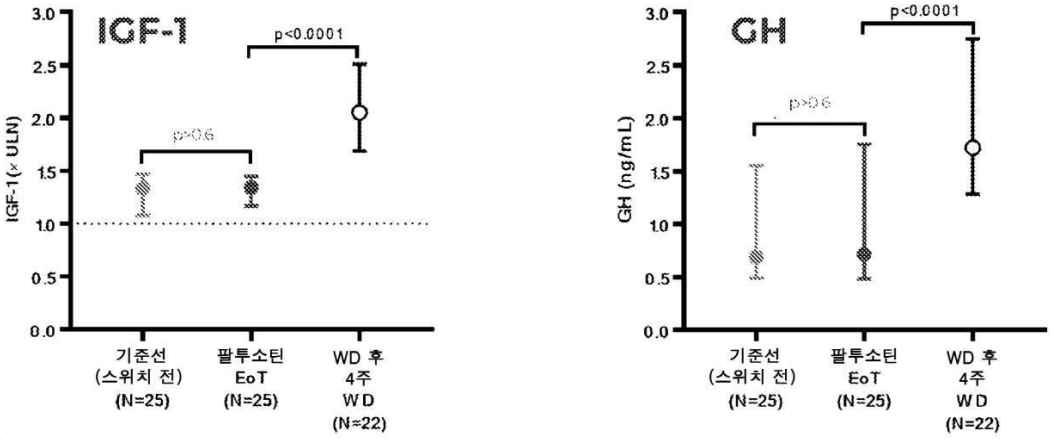
### 도면1



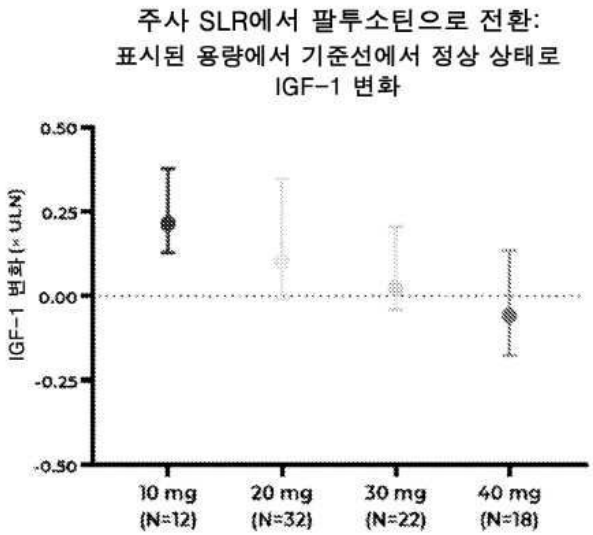

### 도면2

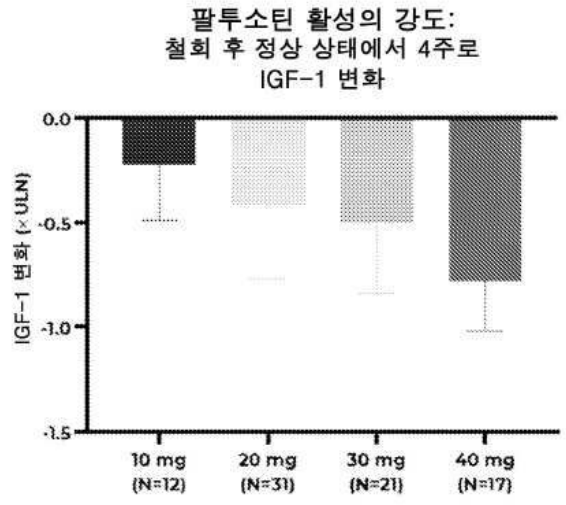


도면3

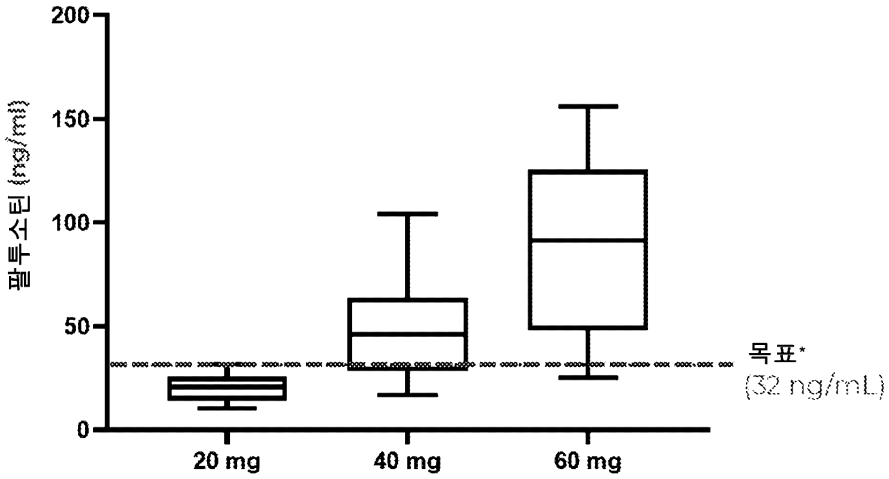

IGF-1
p<0.0001
p>0.6
IGF-1 (× ULN)
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
기준선
(스위치 전)
(N=25)
팔투소틴
EoT
(N=25)
WD 후
4주
WD
(N=22)
GH
p<0.0001
p>0.6
GH (ng/mL)
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
기준선
(스위치 전)
(N=25)
팔투소틴
EoT
(N=25)
WD 후
4주
WD
(N=22)

도면4


주사 SLR에서 팔투소틴으로 전환:
표시된 용량에서 기준선에서 정상 상태로
IGF-1 변화
IGF-1 변화 (× ULN)
0.50
0.25
0.00
-0.25
-0.50
10 mg
(N=12)
20 mg
(N=32)
30 mg
(N=22)
40 mg
(N=18)

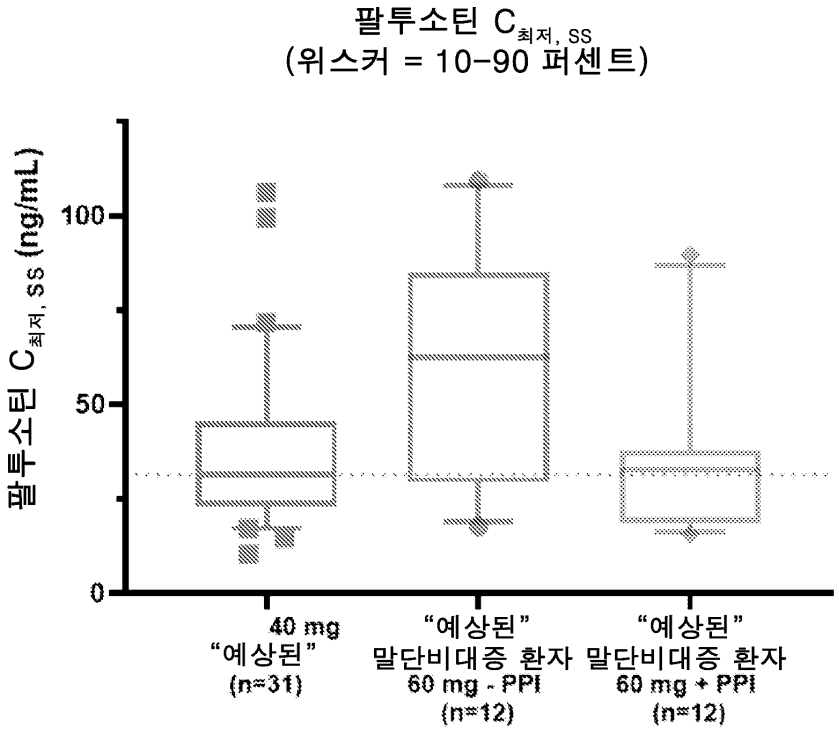

팔투소틴 활성의 강도:
철회 후 정상 상태에서 4주로
IGF-1 변화
IGF-1 변화 (× ULN)
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
10 mg
(N=12)
20 mg
(N=31)
30 mg
(N=21)
40 mg
(N=17)

도면5




*목표=말단비대증 환자의 LA-SRL과 유사한 IGF-1을 억제하는 것으로 관찰된 평균 최저 농도

도면6




....투여 후 2시간 금식한 40mg HMG 캡슐에서 말단비대증 환자의 예상 $C_{최저, SS}$의 중앙값