



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0026415
(43) 공개일자 2023년02월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/437 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/437 (2013.01)
A61K 9/1617 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7001652
(22) 출원일자(국제) 2021년06월18일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년01월13일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2021/100806
(87) 국제공개번호 WO 2021/254471
국제공개일자 2021년12월23일
(30) 우선권주장
PCT/CN2020/097036 2020년06월19일 중국(CN)

(71) 출원인
인벤티스바이오 컴퍼니 리미티드
중국 201203 상하이, 푸둥, 빌딩 63, 장형 로드 1000
(72) 발명자
다이, 성
중국 201203 상하이, 푸둥, 빌딩 #63, 장형 로드 1000
왕, 샤오메이
중국 201203 상하이, 푸둥, 빌딩 #63, 장형 로드 1000
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
안소영

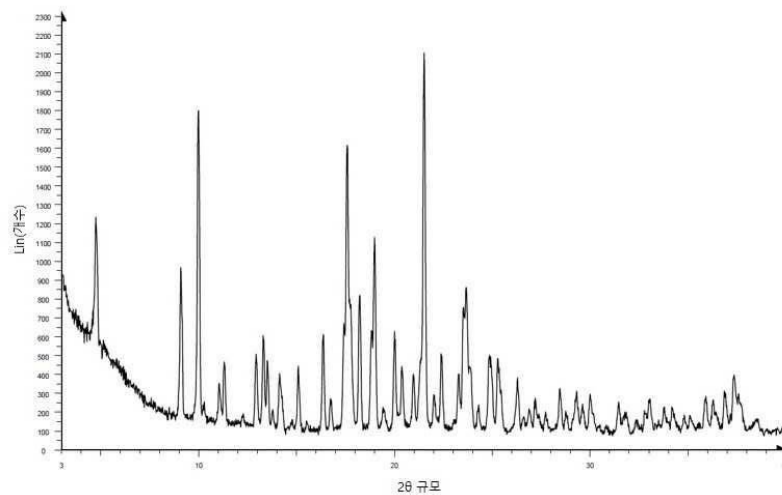
전체 청구항 수 : 총 75 항

(54) 발명의 명칭 경구 제제 및 이의 용도

(57) 요약

본원은 선택적 에스트로겐 수용체 분해제와 관련된 화합물, 염, 결정형, 약학적 조성물, 및 이의 제조 방법을 제공한다. 본원은 또한 화합물, 염, 결정형 및 약학적 조성물을 사용하여 유방암과 같은 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 9/1623 (2013.01)
A61K 9/1635 (2013.01)
A61K 9/1652 (2013.01)
A61K 9/1694 (2013.01)
A61K 9/2013 (2013.01)
A61K 9/2018 (2013.01)
A61K 9/2027 (2013.01)
A61K 9/2054 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

리우, 안친

중국 201203 상하이, 푸둥, 빌딩 #63, 장형 로드
1000

지양, 웨형

중국 201203 상하이, 푸둥, 빌딩 #63, 장형 로드
1000

왕, 야오린

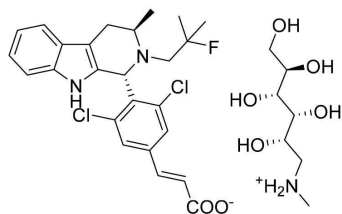
중국 201203 상하이, 푸둥, 빌딩 #63, 장형 로드
1000

명세서

청구범위

청구항 1

하기의 구조로 표시되는 화합물 FA의 메글루민염을 포함하는 약학적 조성물로서:



화합물 FA의 메글루민염은 화합물 FA의 약 5 mg 내지 약 1.2 그램, 예를 들어, 약 10 mg 내지 약 800 mg에 등가인 양인, 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

화합물 FA의 메글루민염은 화합물 FA의 약 10 mg 내지 약 500 mg, 예를 들어, 약 10 mg 내지 약 300 mg에 등가인 양인, 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

화합물 FA의 메글루민염은 화합물 FA의 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 또는 약 500 mg에 등가인 양인, 약학적 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 결정형 I인 화합물 FA의 메글루민염을 포함하며, (1) 1개 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개)의 4.7, 9.1, 10.0, 17.6, 18.2, 19.0, 21.5 및 23.7도 2 θ , $\pm 0.2^\circ$ 의 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴; (2) 1개 이상(예를 들어, 8개 이상, 12개 이상, 16개 이상 또는 20개 이상)의 4.7, 9.1, 10.0, 11.3, 13.0, 13.3, 13.5, 15.1, 16.4, 17.6, 18.2, 18.8, 19.0, 20.0, 20.4, 21.5, 22.4, 23.7, 23.9, 24.9 및 25.3도 2 θ , $\pm 0.2^\circ$ 의 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴; (3) 도 1a에 도시된 바와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴; (4) 도 1b에 도시된 바와 실질적으로 동일한 시차 주사 열량계(DSC) 패턴; 또는 이들의 임의의 조합(예를 들어, (1)과 (4), (2)와 (4), 또는 (3)과 (4))을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

유리산 형태의 화합물 FA를 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않는, 약학적 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

메글루민염 이외의 염 형태인 화합물 FA를 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않는, 약학적 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

결정형 I 이외의 결정형인 화합물 FA의 메글루민염을 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않는, 약학적 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,
결정형 I, 무정형 형태 또는 이의 조합인 화합물 FA의 메글루민염을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,
단위 제형으로 되어 있는, 약학적 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,
속방형 제제인, 약학적 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,
계면활성제, 예를 들어, 라우릴 황산 나트륨을 추가로 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,
희석제, 예를 들어, 미정질 셀룰로오스를 추가로 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,
만니톨을 추가로 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,
결합제, 예를 들어, 포비돈, 예를 들어, 포비돈 K30을 추가로 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,
붕해제, 예를 들어, 크로스포비돈, 예를 들어, 크로스포비돈 XL-10을 추가로 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,
유효제를 추가로 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,
정제 또는 캡슐인, 약학적 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

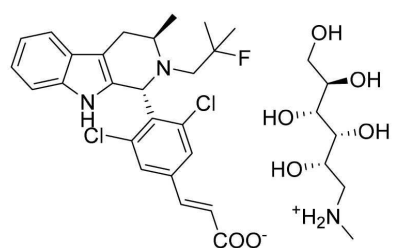
코팅된 정제인, 약학적 조성물.

청구항 19

정제로서:

- a) 약 10 중량% 내지 약 80 중량%의 화합물 FA의 메글루민염;
- b) 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 계면활성제;
- c) 약 15 중량% 내지 약 70 중량%의 희석제;
- d) 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 결합제;
- e) 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 붕해제; 및
- f) 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%의 윤활제를 포함하고,

여기서 화합물 FA의 메글루민은 하기의 구조로 표시되는, 정제:



청구항 20

제19항에 있어서,

결정형 I인 화합물 FA의 메글루민염을 포함하며, (1) 1개 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개)의 4.7, 9.1, 10.0, 17.6, 18.2, 19.0, 21.5 및 23.7도 2 θ , $\pm 0.2^\circ$ 의 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴; (2) 1개 이상(예를 들어, 8개 이상, 12개 이상, 16개 이상 또는 20개 이상)의 4.7, 9.1, 10.0, 11.3, 13.0, 13.3, 13.5, 15.1, 16.4, 17.6, 18.2, 18.8, 19.0, 20.0, 20.4, 21.5, 22.4, 23.7, 23.9, 24.9 및 25.3도 2 θ , $\pm 0.2^\circ$ 의 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴; (3) 도 1a에 도시된 바와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴; (4) 도 1b에 도시된 바와 실질적으로 동일한 시차 주사 열량계(DSC) 패턴; 또는 이들의 임의의 조합(예를 들어, (1)과 (4), (2)와 (4), 또는 (3)과 (4))을 특징으로 하는, 정제.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서,

유리산 형태의 화합물 FA를 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않는, 정제.

청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

메글루민염 이외의 염 형태인 화합물 FA를 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않는, 정제.

청구항 23

제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

결정형 I 이외의 결정형인 화합물 FA의 메글루민염을 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않는, 정제.

청구항 24

제19항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

결정형 I, 무정형 형태 또는 이의 조합인 화합물 FA의 메글루민염을 포함하는, 정제.

청구항 25

제19항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,
단위 제형으로 되어 있는, 정제.

청구항 26

제19항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,
화합물 FA의 메글루민염을 화합물 FA의 5 mg 내지 약 1.2 그램, 예를 들면, 약 10 mg 내지 약 800 mg에 등가인 양으로 포함하는, 정제.

청구항 27

제19항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,
화합물 FA의 메글루민염을 화합물 FA의 약 10 mg 내지 약 500 mg, 예를 들어, 약 10 mg 내지 약 300 mg에 등가인 양으로 포함하는, 정제.

청구항 28

제19항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,
화합물 FA의 메글루민염을 화합물 FA의 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 또는 약 500 mg에 등가인 양으로 포함하는, 정제.

청구항 29

제19항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,
계면활성제는 라우릴 황산 나트륨을 포함하는, 정제.

청구항 30

제19항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,
희석제는 미정질 셀룰로오스를 포함하는, 정제.

청구항 31

제19항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,
희석제는 만니톨을 포함하는, 정제.

청구항 32

제19항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서,
결합제는 포비돈, 예를 들어, 포비돈 K30을 포함하는, 정제.

청구항 33

제19항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,
붕해제는 크로스포비돈, 예를 들어, 크로스포비돈 XL-10을 포함하는, 정제.

청구항 34

제19항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서,
과립을 압축하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되며, 여기서 과립은 화합물 FA의 메글루민염, 계면활성제, 희석제, 결합제 및 붕해제를 포함하는, 정제.

청구항 35

제19항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서,

과립을 압축하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되며, 여기서 과립은 화합물 FA의 메글루민염, 라우릴 황산 나트륨, 미정질 셀룰로오스, 만니톨, 포비돈 및/또는 크로스포비돈을 포함하는, 정제.

청구항 36

제19항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서,

코팅을 추가로 포함하는, 정제.

청구항 37

제36항에 있어서,

코팅은 폴리비닐 알코올을 포함하는, 정제.

청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서,

코팅은 안료를 포함하는, 정제.

청구항 39

제36항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,

코팅 중량 증가는 약 1% 내지 약 5%인, 정제.

청구항 40

과립으로서:

a) 약 10 중량% 내지 약 80 중량%의 화합물 FA의 메글루민염;

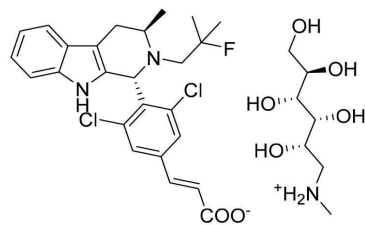
b) 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 계면활성제;

c) 약 15 중량% 내지 약 70 중량%의 희석제;

d) 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 결합제; 및

e) 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 붕해제를 포함하고,

여기서 화합물 FA의 메글루민은 하기의 구조로 표시되는, 과립:



청구항 41

제40항에 있어서,

결정형 I인 화합물 FA의 메글루민염을 포함하며, (1) 1개 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개)의 4.7, 9.1, 10.0, 17.6, 18.2, 19.0, 21.5 및 23.7도 2 θ , $\pm 0.2^\circ$ 의 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴; (2) 1개 이상(예를 들어, 8개 이상, 12개 이상, 16개 이상 또는 20개 이상)의 4.7, 9.1, 10.0, 11.3, 13.0, 13.3, 13.5, 15.1, 16.4, 17.6, 18.2, 18.8, 19.0, 20.0, 20.4, 21.5, 22.4, 23.7, 23.9, 24.9 및 25.3도 2 θ , $\pm 0.2^\circ$ 의 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴; (3) 도 1a에 도시된 바와 실질적으로 동일한 XRPD

패턴; (4) 도 1b에 도시된 바와 실질적으로 동일한 시차 주사 열량계(DSC) 패턴; 또는 이들의 임의의 조합(예를 들어, (1)과 (4), (2)와 (4), 또는 (3)과 (4))을 특징으로 하는, 과립.

청구항 42

제40항 또는 제41항에 있어서,

유리산 형태의 화합물 FA를 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않는, 과립.

청구항 43

제40항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서,

메글루민염 이외의 염 형태인 화합물 FA를 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않는, 과립.

청구항 44

제40항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서,

결정형 I 이외의 결정형인 화합물 FA의 메글루민염을 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않는, 과립.

청구항 45

제40항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서,

결정형 I, 무정형 형태 또는 이의 조합인 화합물 FA의 메글루민염을 포함하는, 과립.

청구항 46

제40항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서,

계면활성제는 라우릴 황산 나트륨을 포함하는, 과립.

청구항 47

제40항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

희석제는 미정질 셀룰로오스를 포함하는, 과립.

청구항 48

제40항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서,

희석제는 만니톨을 포함하는, 과립.

청구항 49

제40항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서,

결합제는 포비돈, 예를 들면, 포비돈 K30을 포함하는, 과립.

청구항 50

제40항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서,

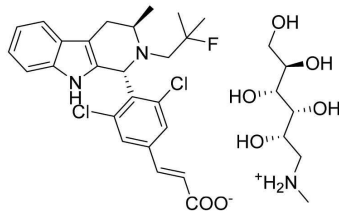
붕해제는 크로스포비돈, 예를 들어, 크로스포비돈 XL-10을 포함하는, 과립.

청구항 51

방법으로서:

- a) 화합물 FA의 메글루민염, 계면활성제, 희석제, 결합제 및 붕해제의 혼합물을 습식 과립화하여 습식 과립을 형성하는 단계;
- b) 임의적으로 습식 과립을 건조하여, 예를 들면, 유동층을 수분 함량이 3% 이하가 되도록 건조한 건조 과립을 형성하는 단계; 및

c) 임의적으로 건조 과립을 건식 밀링하여 건식 밀링된 과립을 형성하는 단계를 포함하고,
여기서 화합물 FA의 메글루민은 하기의 구조로 표시되는, 방법:



청구항 52

제51항에 있어서,

건식 밀링된 과립을 과립의 봉해제 및 윤활제와 블렌딩하여 윤활된 과립을 형성하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 53

제52항에 있어서,

윤활된 과립을 정제 코어(core)로 압축하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 54

제53항에 있어서,

정제 코어를 필름 코팅하여 코팅된 정제를 형성하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 55

제51항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서,

혼합물은 결정형 I인 화합물 FA의 메글루민염을 포함하며, (1) 1개 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개)의 4.7, 9.1, 10.0, 17.6, 18.2, 19.0, 21.5 및 23.7도 2 θ , $\pm 0.2^\circ$ 의 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴; (2) 1개 이상(예를 들어, 8개 이상, 12개 이상, 16개 이상 또는 20개 이상)의 4.7, 9.1, 10.0, 11.3, 13.0, 13.3, 13.5, 15.1, 16.4, 17.6, 18.2, 18.8, 19.0, 20.0, 20.4, 21.5, 22.4, 23.7, 23.9, 24.9 및 25.3도 2 θ , $\pm 0.2^\circ$ 의 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴; (3) 도 1a에 도시된 바와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴; (4) 도 1b에 도시된 바와 실질적으로 동일한 시차 주사 열량계(DSC) 패턴; 또는 이들의 임의의 조합(예를 들어, (1)과 (4), (2)와 (4), 또는 (3)과 (4))을 특징으로 하는, 방법.

청구항 56

제55항에 있어서,

혼합물 내 화합물 FA의 메글루민은 미분화되고 500 μm 미만, 예를 들면, 200 μm 미만 또는 20 μm 미만의 D90을 가지는, 방법.

청구항 57

제51항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서,

혼합물은 유리산 형태의 화합물 FA를 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않는, 방법.

청구항 58

제51항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서,

혼합물은 메글루민염 이외의 염 형태인 화합물 FA를 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않는, 방법.

청구항 59

제51항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서,

혼합물은 결정형 I 이외의 결정형인 화합물 FA의 메글루민염을 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않는, 방법.

청구항 60

제51항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서,

혼합물은 결정형 I, 무정형 형태 또는 이의 조합인 화합물 FA의 메글루민염을 포함하는, 방법.

청구항 61

제51항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서,

계면활성제는 라우릴 황산 나트륨을 포함하는, 방법.

청구항 62

제51항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서,

희석제는 미정질 셀룰로오스를 포함하는, 방법.

청구항 63

제51항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서,

희석제는 만니톨을 포함하는, 방법.

청구항 64

제51항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서,

결합제는 포비돈, 예를 들어, 포비돈 K30을 포함하는, 방법.

청구항 65

제51항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서,

붕해제는 크로스포비돈, 예를 들어, 크로스포비돈 XL-10을 포함하는, 방법.

청구항 66

제51항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서,

혼합물은: 약 10 중량% 내지 약 80 중량%의 화합물 FA의 메글루민염; 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 계면활성제; 약 15 중량% 내지 약 70 중량%의 희석제; 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 결합제; 및 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 붕해제를 포함하는, 방법.

청구항 67

제51항 내지 제66항 중 어느 한 항에 의해 제조되는, 제품.

청구항 68

제40항 내지 제50항 중 어느 한 항에 따른 과립을 캡슐화하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되는, 제품.

청구항 69

제40항 내지 제50항 중 어느 한 항에 따른 과립을 압축하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되는, 제품.

청구항 70

증식성 질환을 치료하는 방법으로서,

필요한 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물, 제19항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 정제, 제40항 내지 제50항 중 어느 한 항에 따른 과립, 또는 제67항 내지 제69항 중 어느 한 항에 따른 제품을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 71

제70항에 있어서,

상기 증식성 질환은 암인, 방법.

청구항 72

유방암 및/또는 부인과 질환 또는 암을 치료하는 방법으로서,

필요한 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물, 제19항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 정제, 제40항 내지 제50항 중 어느 한 항에 따른 과립, 또는 제67항 내지 제69항 중 어느 한 항에 따른 제품을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 73

ER+ 유방암 및/또는 ER과 관련된 부인과 질환 또는 암을 치료하는 방법으로서,

필요한 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물, 제19항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 정제, 제40항 내지 제50항 중 어느 한 항에 따른 과립, 또는 제67항 내지 제69항 중 어느 한 항에 따른 제품을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 74

제70항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서,

대상체에게 유효량의 추가적인 항증식제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 75

제73항 또는 제74항에 있어서, ER+ 유방암을 치료하기 위한 것인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 다양한 구현예에서, 본 개시는 선택적 에스트로겐 수용체 분해제(selective estrogen receptor degrader: SERD)의 신규 염, 이를 포함하는 약학적 조성물 및 이의 제조 방법 및 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 유방암은 전 세계적으로 여성의 가장 흔한 사망 원인이다. 대부분의 유방암(약 80%)의 성장은 에스트로겐 수용체(estrogen receptor: ER)에 의해 매개되는 신호 전달 경로에 달려 있다. 따라서, ER 또는 이의 신호 전달 경로의 표적화는 여전히 유방암을 치료하기 위한 약물의 개발에 핵심이 된다. 에스트로겐 수용체(ER α 및 ER β 를 포함)는 호르몬인 에스트로겐(17 β -에스트라디올)에 의해 활성화되는 수용체 군이다. ER 양성(ER+) 유방암에 대한 현재의 요법에 포함되는 제제는 수용체의 리간드 결합 도메인에 직접 결합하여 ER의 활성을 억제하는 제제(예를 들어 타목시펜(tamoxifen)); 에스트로겐의 합성을 차단하는 제제(예를 들어 아나스트로졸(anastrozole) 및 레트로졸(letrozole)과 같은 아로마타제(aromatase) 억제제); 또는 ER의 분해를 유도하는 제제(예를 들어 풀베스트란트(fulvestrant))가 있다.

[0003] 에스트로겐 수용체를 억제하거나 에스트로겐의 생성을 차단하는 약물은 일반적으로 ER+ 유방암 및 기타 호르몬 의존성 암의 치료 및 관리에 사용되고 있다. 하지만, 약물 내성은 유방암 치료, 특히 진행 단계의 암 치료에 있어서 여전히 어려운 과제로 남아 있다.

발명의 내용

[0004] 선택적 에스트로겐 수용체 분해제(SERD)는 에스트로겐 수용체에 결합하여 에스트로겐 수용체의 분해를 초래하는

소분자(small molecule) 부류이다. 연구에 의하면, SERD는 기타 약물(예를 들어 타목시펜 및/또는 아로마타제 억제제)에 대해 약물 내성이 있는 암을 치료함에 있어서 특히 유용하다(McDonnell et al., J. Med. Chem. 2015, 58, 4883-4887). 폴베스트란트는 ER+ 유방암의 치료용으로 승인된 SERD이다. 하지만, 폴베스트란트는 빠르게 대사되고, 매월 근육 내 주사에 의해 투여되며, 이는 시험관내(*in vitro*) 연구에서 관측된 ER의 완전 분해와 비교하여 ER의 효과적인 분해를 제한한다(임상 샘플에서 ~50%의 ER 분해). 최근, 아로마타제 억제제의 치료에 대해 약물 내성을 나타냈던 유방암 환자들의 생검 샘플에서 ER 돌연변이가 검출되었다. 이들 돌연변이는 주로 ER의 리간드 결합 도메인 내의 537번 및 538번 아미노산에서 가장 빈번하게 발생하고 있다. 흥미롭게도, 이들 돌연변이된 ER은 여전히 타목시펜 및 폴베스트란트 둘 모두에 결합하여 이들에 의해 어느 정도 억제된다(Li et al., 2013 Cell Reports 4, 1116-1130; Toy et al., 2013, 45, 1439-1445; Robinson et al., Nature Genetics 2013, 45, 1446-1451). 또한, 폴베스트란트는 여전히 돌연변이된 Try537Ser ER 단백질을 효과적으로 분해할 수 있는 것으로 나타나 있다. 폴베스트란트와 유사한 ER 분해를 표적화하는 화합물도 돌연변이된 ER 단백질을 효과적으로 분해할 수 있으며, 아로마타제 억제제에 대해 약물 내성을 나타냈던 유방암 환자들을 치료하는데 유용하다.

[0005] WO2017/136688에는 유방암, 특히 ER+ 유방암 및/또는 기타 ER 관련 질환과 같은 다양한 질환 또는 장애의 치료에 유용한 다양한 SERD가 기재되어 있다. 다양한 구현예에서, 본 개시는, 예를 들어, 결정형 및/또는 실질적으로 순수한 분리된 염으로서 SERD의 특정 염, 이를 포함하는 약학적 조성물, 이의 제조 방법 및 이의 사용 방법에 관한 것이다.

[0006] 본 개시의 특정한 구체적인 구현예는 (E)-3-(3,5-디클로로-4-((1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)페닐)아크릴산("화합물 FA")의 아민염에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 아민염은 메글루민염, 트리알킬아민염, 라이신염, 아르기닌염, 트로메타민염, 콜린염 또는 암모늄염이다. 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 FA의 메글루민염을 제공한다. 일부 구현예에서, 화합물 FA의 메글루민염은 본원에 정의된 바와 같은 결정형 I, II 또는 III일 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 FA의 라이신염을 제공한다. 일부 구현예에서, 화합물 FA의 라이신염은 L-라이신염(1:1 몰비)이다. 일부 구현예에서, L-라이신염은 본원에 정의된 바와 같은 결정형 A의 형태일 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 FA의 트리알킬아민염, 예를 들어 디이소프로필에틸아민염을 제공한다. 일부 구현예에서, 트리알킬아민염은 결정형이다. 일부 구현예에서, 본 개시는 또한 화합물 FA의 아민염을 제조하는 방법을 제공한다. 전형적으로, 방법은 화합물 FA를 적합한 용매에 용해시켜 화합물 FA의 용액을 형성한 다음, 적절한 아민을 용액에 첨가하는 단계를 포함한다.

[0007] 본 개시의 염, 예를 들어 본원의 아민염(예를 들어 본원에 기재된 임의의 결정형)은 약학적 조성물, 예를 들어 증식성 질환 또는 장애, 예를 들어 유방암, 특히 ER+ 유방암, 및/또는 ER과 관련된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 약학적 조성물에 포함될 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 치료적 유효량의 본 개시의 염 중 어느 하나 이상을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 구체적인 구현예에서, 약학적 조성물 중의 활성 성분은 결정형 I인 화합물 FA의 메글루민염을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성될 수 있다. 일부 구체적인 구현예에서, 약학적 조성물 중의 활성 성분은 결정형 II인 화합물 FA의 메글루민염을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성될 수 있다. 일부 구체적인 구현예에서, 약학적 조성물 중의 활성 성분은 결정형 III인 화합물 FA의 메글루민염을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성될 수 있다. 일부 구체적인 구현예에서, 약학적 조성물 중의 활성 성분은 결정형 I, 무정형 형태, 또는 이들의 혼합물인 화합물 FA의 메글루민염을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성될 수 있다. 본원의 염, 예를 들어 본원의 아민염(예를 들어 본원에 기재된 임의의 결정형)은 단독으로, 서로 조합하여, 또는 예를 들어 본원에 기재된 추가의 약제와 함께 사용할 수 있다.

[0008] 화합물 FA는 실질적으로 물에 녹지 않는다. 이는 수성 매질(위장관액을 포함)에서 화합물 FA의 낮은 용해율을 발생시켜, 경구 섭취 후 부적절한 생체이용률을 가져온다. 일부 구현예에서, 본원의 아민 염은 화합물 FA보다 더 양호한 수용해도를 가질 수 있다. 추가로, 일부 구현예에서, 본원의 약학적 조성물은 화합물 FA의 미분화된 아민 염뿐만 아니라 계면활성제를 포함하며, 이는 더 빠른 용해 및 더 양호한 전체 경구 약동학적 프로파일을 발생시킨다.

[0009] 본원에 기재된 약학적 조성물은 임의의 적합한 투여 경로에 맞춰 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 경구 투여용으로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 정제 또는 캡슐일 수 있다.

- [0010] 본 개시의 일부 구체적인 구현에는 화합물 FA의 메글루민염을 화합물 FA의 약 5 mg 내지 약 1.2 그램, 예를 들어 약 10 mg 내지 약 800 mg에 등가인 양으로 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정형 I의 화합물 FA의 메글루민염을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 무정형 형태의 화합물 FA의 메글루민염을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 라우릴 황산 나트륨과 같은 계면활성제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 희석제, 예를 들어 미정질 셀룰로오스 및/또는 만니톨을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결합제, 예를 들어 포비돈, 예를 들어 포비돈 K30을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 붕해제, 예를 들어 크로스포비돈, 예를 들어 크로스 포비돈 XL-10을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 윤활제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 단위 제형으로 되어 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 속방형 제제이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 정제 또는 캡슐, 예를 들어 코팅된 정제이다.
- [0011] 본 개시의 일부 구체적인 구현에는 화합물 FA의 메글루민염을 포함하는 정제에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 정제는: a) 약 10 중량% 내지 약 80 중량%의 화합물 FA의 메글루민염; b) 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 계면활성제; c) 약 15 중량% 내지 약 70 중량%의 희석제; d) 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 결합제; e) 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 붕해제 및 f) 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%의 윤활제를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정형 I의 화합물 FA의 메글루민염을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 무정형 형태의 화합물 FA의 메글루민염을 추가로 포함한다. 본원의 정제에 대한 화합물 FA의 메글루민염의 적합한 양, 계면활성제, 희석제, 결합제, 붕해제 및 윤활제의 유형 및 양은 임의의 조합으로 본원에 기재된 임의의 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 정제는 단위 제형으로 되어 있다. 일부 구현예에서, 정제는 속방형 제제이다. 일부 구현예에서, 정제는, 예를 들어, 약 1% 내지 약 5%의 코팅 중량이 증가된 코팅을 추가로 포함한다.
- [0012] 본 개시의 일부 구체적인 구현에는 화합물 FA의 메글루민염을 포함하는 과립에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 과립은: a) 약 10 중량% 내지 약 80 중량%의 화합물 FA의 메글루민염; b) 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 계면활성제; c) 약 15 중량% 내지 약 70 중량%의 희석제; d) 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 결합제; 및 e) 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 붕해제를 포함한다. 일부 구현예에서, 과립은 결정형 I의 화합물 FA의 메글루민염을 포함한다. 일부 구현예에서, 과립은 무정형 형태의 화합물 FA의 메글루민염을 추가로 포함한다. 본원의 과립에 대한 화합물 FA의 메글루민염의 적합한 양, 계면활성제, 희석제, 결합제 및 붕해제의 유형 및 양은 임의의 조합으로 본원에 기재된 임의의 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 과립은 본원에서 정제를 제조하기 위해 사용할 수 있다. 일부 구현예에서, 과립은 캡슐 제제를 제조하기 위해 사용할 수 있다.
- [0013] 일부 구체적인 구현에는 또한 본원의 약학적 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 방법은 화합물 FA의 메글루민염, 계면활성제, 희석제, 결합제 및 붕해제의 혼합물을 습식 과립화하여 습식 과립을 형성하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 또한 캡슐화 또는 압축 전에 화합물 FA의 메글루민염을 하나 이상의 부형제와 직접 블렌딩하거나 건식 과립화함으로써 제조할 수 있다. 일부 구현예에서, 방법은 습식 과립을 건조하여, 예를 들어, 유동층을 수분 함량이 3% 이하가 되도록 건조한 건조 과립을 형성하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 건조 과립을 건식 밀링(milling)하여 건식 밀링된 과립을 형성하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 건식 밀링된 과립을 과립의 결합제 및 윤활제와 블렌딩하여 윤활된 과립을 형성하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 윤활된 과립을 정제 코어(core) 내로 압축하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 정제 코어를 필름 코팅하여 코팅된 정제를 형성하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 습식 과립화에 사용되는 혼합물은 결정형 I의 화합물 FA의 메글루민염을 포함한다. 일부 구현예에서, 습식 과립화에 사용되는 혼합물은 무정형 형태의 화합물 FA의 메글루민염을 추가로 포함한다. 본원의 방법에 대한 화합물 FA의 메글루민염의 적합한 양, 계면활성제, 희석제, 결합제, 붕해제 및 윤활제의 유형 및 양은 임의의 조합으로 본원에 기재된 임의의 것을 포함한다.
- [0014] 일부 구현예에서, 본 개시는, 예를 들어, 500 μm 미만의 D_{90} 을 가질 수 있는 화합물 FA(예를 들어 본원에 기재된 것)의 미분화된 메글루민염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 다른 적합한 성분은 임의의 조합으로 적합한 것으로 본원에 기재된 임의의 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 FA의 메글루민염(예를 들어 본원에 기재됨) 및 계면활성제(예를 들어 본원에 기재됨), 예를 들어, 라우릴 황산 나트륨을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 화합물 FA의 미분화된 메글루민염(예를 들어 본원에 기재됨) 및 계면활성제(예를 들어 본원에 기재됨), 예를 들어, 라우릴 황산 나트륨을 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물 FA의 미분화된 메글루민염은 500 μm 미만의 D_{90} 을 가질 수 있다. 다른 적합한 성분은 임의의 조합으로 적합한 것으로 본원에 기재된 임의의 것을 포함한다.

[0015] 본 개시의 특정 구현예는 본 개시의 염, 예를 들어 본원의 아민염(예를 들어 본원에 기재된 임의의 결정형) 및/또는 본원의 약학적 조성물(예를 들어 본원에 기재된 임의의 정제 또는 과립)을 사용하여 ER과 관련된 질환 또는 장애, 예를 들어 ER 양성 유방암 또는 ER과 관련된 부인과 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본원에 기재된 방법은 임의의 구체적인 투여 경로에 제한되지 않는다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 투여는 경구 투여일 수 있다. 일부 구현예에서, 본원의 방법은 필요한 대상체에게 추가의 약제(예를 들어 본원에 기재됨)를 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 추가의 약제는 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1a는 화합물 FA의 메글루민염의 결정형 I에 대한 대표적 X선 분말 회절(X-ray powder diffraction: XRPD) 스펙트럼을 도시한다. 도 1b는 화합물 FA의 메글루민염의 결정형 I에 대한 대표적 열중량 분석(thermogravimetric analysis: TGA) 및 시차 주사 열량측정법(differential scanning calorimetry: DSC) 분석을 도시한다. 도 1c는 XRPD 스펙트럼을 보여주며, 이에 의하면 25°C/92.5%RH의 조건하에서 10일 동안 보관 후, 결정형 I은 변화가 없었다.

도 2a는 화합물 FA의 메글루민염의 결정형 II에 대한 대표적 XRPD 스펙트럼을 도시한다. 도 2b는 화합물 FA의 메글루민염의 결정형 II에 대한 대표적 TGA 및 DSC 분석을 도시한다.

도 3a는 화합물 FA의 메글루민염의 결정형 III(이수화물)에 대한 대표적 XRPD 스펙트럼을 도시한다. 도 3b는 화합물 FA의 메글루민염의 결정형 III에 대한 대표적 TGA 및 DSC 분석을 도시한다.

도 4a는 화합물 FA의 L-라이신염(1:1 몰비)의 결정형A에 대한 대표적 XRPD 스펙트럼을 도시한다. 도 4b는 결정형 A에 대한 대표적 DSC 분석을 도시한다.

도 5a는 동적 수분 흡착(dynamic moisture sorption: DVS) 분석 연구 이전(하부 추적선) 및 이후(상부 추적선)의 유리산 화합물 FA의 고체 형태에 대한 대표적 XRPD 스펙트럼을 도시한다. 도 5a는 DVS 연구 이전 및 이후 유리산의 고체 형태는 이들의 XRPD 스펙트럼에 의해 입증된 바와 같이 변하지 않았음을 도시한다. 도 5b는 유리산 화합물 FA의 고체 형태에 대한 대표적 DSC 스펙트럼을 도시한다.

도 6a는 실시예 2에서 제조된 화합물 FA의 디이소프로필에틸아민염의 결정형(1:1 몰비)에 대한 대표적 XRPD 스펙트럼을 도시한다. 도 6b는 결정형에 대한 대표적 DSC 분석을 도시한다.

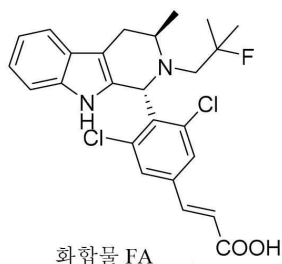
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 다양한 구현예에서, 본 개시는 SERD의 신규한 염 및 염을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 그 전체가 본원에 참조로서 포함되는 2018년 12월 24일에 출원한 PCT/CN2018/123031 및 2020년 2월 20일에 출원한 미국 출원 제16/796,448호는 화합물 FA, (E)-3-(3,5-디클로로-4-((1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)페닐)아크릴산은 시험된 다양한 산, 예를 들어 HCl가 아닌 일부 염기, 예를 들면 알칼리/알칼리성 염기 및 아민 염기와 염을 형성할 수 있음을 기재한다. 염의 일부, 예를 들면 아민염은 또한 고체 형태로 존재할 수 있으며, 이는 결정형, 용매화물, 수화물 또는 무정형 형태일 수 있다. 이러한 염은 화합물 FA를 제조, 제형화 및 사용하는 대안적인 방법을 제공한다. 실시예 부분에서 예시된 바와 같이, 화합물 FA의 L-라이신 및 메글루민을 갖는 일부 대표적 염 형태는 다양한 결정형으로 존재할 수 있으며, 이는 화합물 FA(즉, 유리산 형태) 자체와 비교하여 pH 1.2 및 6.8 둘 모두에서 물에서의 용해도 및 안정성이 향상되었다. 일부 구현예에서, 유리산 형태와 비교하여 본원의 염 형태는 다양한 약물의 용도에 더 적합하다.

[0018] 본 개시는 화합물 FA 및 이의 염, 예를 들어 본원에 기재된 아민염을 포함하는 다양한 약학적 조성물, 특히 경구 제제(예를 들어 정제 또는 캡슐)를 추가로 제공한다. 일부 구체적인 구현예에서, 본 개시는 화합물 FA의 메글루민염을 포함하는 약학적 조성물, 더 구체적으로 화합물 FA의 메글루민염을 포함하는 정제, 화합물 FA의 메글루민염을 포함하는 과립뿐만 아니라 이의 제조 방법 및 사용 방법을 제공한다.

[0019] 아민염

[0020] 다양한 구현예에서, 본 개시는 (E)-3-(3,5-디클로로-4-((1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)페닐)아크릴산("화합물 FA")의 아민염(예를 들어, 약학적으로 허용 가능한 아민염)에 관한 것이다.



[0021]

[0022]

화합물 FA는, 이론적으로는 화합물 FA 중의 카르복실산 작용기의 내부 이온화가 가능하더라도, 외부 산 또는 염기와 함께 형성된 염과 구별하기 위해, 본원에서는 이의 유리산의 형태로 언급될 수 있다.

[0023]

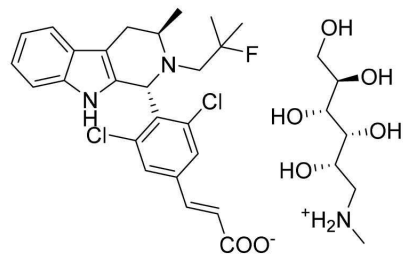
다양한 아민염이 본 개시에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 아민염은 메글루민염, 트리알킬아민염, 라이신염, 아르기닌염, 트로메타민염, 콜린염 또는 암모늄염일 수 있다. 전형적으로, 본원의 아민염은 고체 형태, 예를 들어 결정형 또는 무정형 형태, 또는 이들의 혼합물로 존재할 수 있다.

[0024]

일부 구현예에서, 아민염은 실질적으로 순수할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 화합물 FA의 아민염(예를 들어 L-라이신염 또는 메글루민염)은 중량 및/또는 HPLC 면적에 의한 순도가 적어도 70%(예를 들어 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97% 또는 적어도 99%)인 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 FA의 아민염(예를 들어 L-라이신염 또는 메글루민염)은 중량 및/또는 HPLC 면적에 의한 순도가 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 97%, 약 99%, 또는 지정된 값 사이의 임의의 범위인 것을 특징으로 한다. 문맥상 달리 명백하지 않는 한, 실질적으로 순수한 염 중의 염의 중량백분율을 계산하기 위한 목적으로, 염 또는 이의 용매화물 또는 수화물 형태 이외의 임의의 물질은 불순물(예를 들어, 잔류 용매, 수분 물질 등을 포함)로 간주한다. 의심의 여지가 없도록, 본원의 실질적으로 순수한 염 및 하나 이상의 기타 성분을 포함하는 조성물은 본원의 실질적으로 순수한 염 및 하나 이상의 기타 성분의 혼합물로 이해해야 한다. 예를 들어, 이러한 조성물은 본원의 실질적으로 순수한 염을 하나 이상의 기타 성분, 예를 들어 물, 약학적으로 허용 가능한 부형제 등과 혼합하는 것을 통해 직접 또는 간접적으로 수득할 수 있다.

[0025]

일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 FA의 메글루민염을 제공한다. 달리 명시되지 않는 한, 본원의 메글루민염은 화합물 FA 및 메글루민의 1:1 몰비의 염을 의미한다. 본원의 임의의 구현예에서, 화합물 FA의 메글루민염은 하기의 식으로 나타낼 수 있다:



[0026]

[0027]

화합물 FA의 메글루민염은 다양한 결정형으로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 메글루민염은 결정형 I로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 메글루민염은 결정형 II로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 메글루민염은 결정형 III으로 존재할 수 있으며, 이는 이수화물 형태로 결정된다. 본원에서 사용된 바와 같이, 염이 특정한 결정형으로 존재하거나 그러한 상태인 것으로 설명되는 경우, 일부 구현예에서, 염은 실질적으로 그러한 특정 형태로 존재할 수 있는 것으로 이해해야 한다. 하지만, 일부 구현예에서, 염은 또한 무정형 형태를 포함하여 하나 이상의 기타 고체 형태와의 혼합물에서 특정 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 메글루민염은 실질적으로, 예를 들어, 80 중량% 초과, 90 중량% 초과 또는 95 중량% 초과인 결정형 I로 존재할 수 있으며, 일부 구현예에서, 예를 들어, XRPD에 의해 다른 고체 형태가 확인될 수 없다. 일부 구현예에서, 메글루민염은 결정형 II, III 및 무정형 형태로부터 선택된 1종 이상의 고체 형태와의 혼합물에서 결정형 I로 존재할 수 있다.

[0028]

본 개시의 일부 구현예는 화합물 FA의 메글루민염의 결정형 I에 관한 것이다. 실시예 부분에서 상세하게 설명된 바와 같이, 화합물 FA는 고체 형태로 존재할 수 있고, 이러한 고체 형태는 낮은 결정도를 갖는 것을 특징으로 한다. 화합물 FA 자체와 비교하여, 메글루민염의 결정형 I은 더 바람직한 안정성, 용해도 및 기타 이화학적 프로파일을 나타내며, 그 중 일부는 실시예 부분에서 예시된다. 예를 들어, 화합물 FA와 비교하여, 메글루민염의

결정형 I은 pH 1.2 및 6.8 둘 모두에서 더 높은 수용해도를 가진다. 추가로, 결정형 I은 양호한 보관 안정성을 가지는 것으로 밝혀졌다. 예를 들어, 25°C/92.5%RH의 조건하에서 10일 동안 보관된 후, 결정형 I은 변화가 없었다. 또한, 실시예 부분에서 상세하게 나타낸 바와 같이, 결정형 I은 성공적으로 확장되므로, 대규모로 제조될 수 있다. 예를 들어, 실시예 2를 참조한다. 따라서, 메글루민염의 결정형 I은 다양한 약학적 응용에 더 적합하다.

[0029] 본원에서 사용된 바와 같이, 결정형 I은 화합물 FA의 메글루민염의 한 가지 결정형을 의미하며, 이는 (1) 도 1a와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴; (2) 도 1a의 주피크(예를 들어 상대적 강도가 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 또는 90% 이상인 피크), 각도 2θ , $\pm 0.2^\circ$ 를 갖는 XRPD 스펙트럼; (3) 1개 이상(예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7개, 또는 전부)의 4.7, 9.1, 10.0, 17.6, 18.2, 19.0, 21.5 및 23.7도 2θ , $\pm 0.2^\circ$ 의 피크를 갖는 XRPD 패턴; (4) 1개 이상(예를 들어 8개 이상, 12개 이상, 16개 이상, 또는 20개 이상)의 4.7, 9.1, 10.0, 11.3, 13.0, 13.3, 13.5, 15.1, 16.4, 17.6, 18.2, 18.8, 19.0, 20.0, 20.4, 21.5, 22.4, 23.7, 23.9, 24.9 및 25.3도 2θ , $\pm 0.2^\circ$ 의 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴; (5) 개시 온도가 약 224.8°C, 및/또는 피크 온도가 약 226.5°C인 흡열 피크를 갖는 DSC 패턴; (6) 도 1b에 도시된 바와 실질적으로 동일한 DSC 프로파일; 또는 이들의 임의의 조합(예를 들어 (1)과 (5), (1)과 (6), (2)와 (5), (2)와 (6), (3)과 (5), (3)과 (6), (4)와 (5), 또는 (4)와 (6))을 통해 특성화할 수 있다. 본원에서 사용되는 XRPD 스펙트럼의 주피크는 4-30도(2θ)의 회절 각도 및 10% 이상의 상대적 강도를 갖는 피크를 의미한다. 일부 구현예에서, XRPD 스펙트럼의 주피크는 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 또는 90% 이상의 상대적 강도를 갖는 피크를 의미할 수 있다. 일부 구현예에서, 결정형 I은 4개 이상(예를 들어 4, 5, 6, 7개 또는 전부)의 4.7, 9.1, 10.0, 17.6, 18.2, 19.0, 21.5 및 23.7도 2θ , $\pm 0.2^\circ$ 의 피크를 갖는 XRPD 패턴에 의해 특성화할 수 있다. 일부 구현예에서, 결정형 I은 4.7, 9.1, 10.0, 17.6, 18.2, 19.0, 21.5 및 23.7도 2θ , $\pm 0.2^\circ$ 의 모든 피크를 갖는 XRPD 패턴에 의해 특성화할 수 있다.

[0030] 본원은 결정형 I의 메글루민염을 제조하는 예시적 방법을 설명하였다. 전형적으로, 방법은 화합물 FA를 용매(예를 들어, 메탄올 또는 이소프로판올)에 용해시켜 용액을 형성하는 단계; 용액에 약 1당량의 메글루민염(예를 들어, 메탄올 용액에서)을 첨가하여 메글루민염을 형성하는 단계를 포함할 수 있으며, 여기서 메글루민염은 침전될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물 FA를 용매(예를 들어, 메탄올 또는 이소프로판올)에 현탁 또는 부분 용해시켜 현탁액 또는 부분 용액을 형성할 수 있고; 방법은 현탁액 또는 부분 용액에 약 1당량의 메글루민염(예를 들어, 메탄올 용액에서)을 첨가하여 메글루민염을 형성할 수 있으며, 여기서 메글루민염은 침전될 수 있다. 본원은 결정형 I의 제조예를 제공하였다. 일부 구현예에서, 결정형 I은 또한 메글루민염의 기타 결정형으로부터 제조할 수 있다. 실시예 3D에 나타낸 바와 같이, 실온에서 이소프로판올에서 교반할 경우, 결정형 I, II 및 이수화물(결정형 III)의 고체 혼합물은 최종 주요 고체 형태로서 결정형 I로 전환될 수 있다. 유사하게, 물 속에서 60°C에서 가열할 경우, 결정형 I 및 이수화물 결정형 III의 혼합물은 또한 최종 주요 고체 형태로서 결정형 I로 전환될 수 있다.

[0031] 일부 구현예에서, 결정형 I은 적합한 조건하에서 다양한 용매를 사용하거나 또는 조합하여 재결정시킬 수 있다. 재결정에 사용되는 적합한 용매는 테트라하이드로퓨란(THF), 톨루엔, 메탄올(MeOH), 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, 이소부탄올, 메틸 tert-부틸 에테르, 에테르, 이소아밀올, 부틸아세테이트, 에틸포메이트, 1,4-디옥산, n-부탄올, tert-부탄올, n-헵탄, 시클로헥산, 메틸이소부틸케톤, 디메틸벤젠, 이소부틸아세테이트, 2-부타논, 아세토니트릴, 아세톤, 에틸아세테이트, 이소프로필아세테이트 및 물을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 용매는 단독으로 사용하거나 또는 여러 가지를 조합하여 사용할 수 있다. 재결정 기술은 당해 분야에 일반적으로 공지되어 있다. 예를 들어, 실온 또는 가열 조건하에서 하나 이상의 용매에서 화합물 FA의 메글루민염을 슬러리화할 수 있으며; 하나 이상의 용매에서 화합물 FA의 메글루민염을 가열한 후, 냉각시킬 수 있으며; 화합물 FA의 메글루민염을 용매에 용해시킨 후, 반응매를 첨가할 수 있으며; 기타 기술, 예를 들어 고체/액체 확산 또는 액체/액체 확산을 이용할 수도 있다.

[0032] 본 개시의 일부 구현예는 화합물 FA의 메글루민염의 결정형 II에 관한 것이다. 결정형 II는, 예를 들어 화합물 FA의 메글루민염의 이수화물 형태(결정형 III)를 건조시켜 제조할 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 결정형 II는 화합물 FA의 메글루민염의 한 가지 결정형을 의미하며, 이는 (1) 도 2a와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴; (2) 도 2a의 주피크(예를 들어, 상대적 강도가 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 또는 90% 이상인 피크), 각도 2θ , $\pm 0.2^\circ$ 를 갖는 XRPD 스펙트럼; (3) 1개 이상(예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개)의 8.0, 12.0, 12.4, 16.1, 17.2, 19.7, 22.1, 22.5 및 23.9도 2θ , $\pm 0.2^\circ$ 의 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴; (4) 1개 이상(예를 들어 8개 이상, 12개 이상 또는 16개 이상)의 4.0,

8.0, 10.3, 12.0, 12.4, 14.7, 14.9, 15.5, 16.1, 17.2, 19.7, 20.8, 22.1, 22.5, 23.9, 24.5, 24.8 및 26.3도 2θ , $\pm 0.2^\circ$ 의 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴; (5) 개시 온도가 약 174.1°C 및/또는 피크 온도가 약 178.0°C인 흡열 피크를 갖는 DSC 패턴; (6) 도 2b에 도시된 바와 실질적으로 동일한 DSC 프로파일; 또는 이들의 조합(예를 들어 (1)과 (5), (1)과 (6), (2)와 (5), (2)와 (6), (3)과 (5), (3)과 (6), (4)와 (5) 또는 (4)와 (6))을 통해 특성화할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 결정형 II는 4개 이상의 8.0, 12.0, 12.4, 16.1, 17.2, 19.7, 22.1, 22.5 및 23.9도 2θ , $\pm 0.2^\circ$ 의 피크를 갖는 XRPD 스펙트럼에 의해 특성화된다. 일부 구현예에서, 결정형 II는 8.0, 12.0, 12.4, 16.1, 17.2, 19.7, 22.1, 22.5 및 23.9도 2θ , $\pm 0.2^\circ$ 의 모든 피크를 갖는 XRPD 스펙트럼에 의해 특성화된다.

[0033] 메글루민염의 결정형 III은 수화물 형태로 결정되고, 더 상세하게는 이수화물 형태로 결정된다. 이수화물 결정형 III은 안정적인 고체 형태일 수 있다. 예를 들어, 상호 전환 실험에서 나타난 바와 같이, 결정형 I, II 및 III의 혼합물을 실온에서 물에서 교반하면 최종 주요 고체 형태로서 이수화물 결정형 III이 생성될 수 있다. 실시예 부분에서 이수화물 형태를 제조하는 예시적 방법을 설명하였다. 본원에서 사용된 바와 같이, 결정형 III은 화합물 FA의 메글루민염의 한 가지 결정형을 의미하며, 이는 (1) 도 3a와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴; (2) 도 3a의 주피크(예를 들어, 상대적 강도가 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 또는 90% 이상인 피크), 각도 2θ , $\pm 0.2^\circ$ 를 갖는 XRPD 스펙트럼; (3) 1개 이상(예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 또는 17개)의 7.5, 10.2, 12.0, 14.5, 15.6, 17.0, 17.4, 19.2, 19.7, 20.6, 21.5, 22.0, 22.5, 23.8, 24.6, 24.9 및 28.1도 2θ , $\pm 0.2^\circ$ 의 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴; (4) 1개 이상(예를 들어 8개 이상, 12개 이상, 16개 이상, 20개 이상 또는 24개 이상)의 3.7, 6.4, 7.5, 10.2, 11.2, 12.0, 14.5, 15.6, 17.0, 17.4, 17.8, 19.2, 19.7, 20.3, 20.6, 21.5, 22.0, 22.5, 22.8, 23.8, 24.6, 24.9, 25.5, 25.9, 26.5, 28.1, 30.9 및 31.4도 2θ , $\pm 0.2^\circ$ 의 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴; (5) 개시 온도가 각각 약 63.4°C 및 176.4°C이고/이거나 피크 온도가 각각 약 92.5°C 및 178.7°C인 2개의 흡열 피크를 갖는 DSC 패턴; (6) 도 3b에 도시된 바와 실질적으로 동일한 DSC 프로파일; 또는 이들의 조합(예를 들어 (1)과 (5), (1)과 (6), (2)와 (5), (2)와 (6), (3)과 (5), (3)과 (6), (4)와 (5) 또는 (4)와 (6))을 통해 특성화할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 결정형 III은 4개 이상의 7.5, 10.2, 12.0, 14.5, 15.6, 17.0, 17.4, 19.2, 19.7, 20.6, 21.5, 22.0, 22.5, 23.8, 24.6, 24.9 및 28.1도 2θ , $\pm 0.2^\circ$ 의 피크를 갖는 XRPD 스펙트럼에 의해 특성화된다. 일부 구현예에서, 결정형 III은 8개 이상의 7.5, 10.2, 12.0, 15.6, 17.0, 17.4, 19.2, 19.7, 20.6, 21.5, 22.0, 22.5, 23.8, 24.9, 및 28.1도 2θ , $\pm 0.2^\circ$ 의 피크를 갖는 XRPD 스펙트럼에 의해 특성화된다. 일부 구현예에서, 결정형 III은 12개 이상의 7.5, 10.2, 12.0, 14.5, 15.6, 17.0, 17.4, 19.2, 19.7, 20.6, 21.5, 22.0, 22.5, 23.8, 24.6, 24.9 및 28.1도 2θ , $\pm 0.2^\circ$ 의 피크를 갖는 XRPD 스펙트럼에 의해 특성화된다. 일부 구현예에서, 결정형 III은 7.5, 10.2, 12.0, 14.5, 15.6, 17.0, 17.4, 19.2, 19.7, 20.6, 21.5, 22.0, 22.5, 23.8, 24.6, 24.9 및 28.1도 2θ , $\pm 0.2^\circ$ 의 모든 피크를 갖는 XRPD 스펙트럼에 의해 특성화된다.

[0034] 일부 구현예에서, 본 개시는 또한 하기의 공정 1~4 중 어느 하나에 의해 생성되는 메글루민염을 제공한다.

[0035] 공정 1: 23.45 mg의 화합물 FA를 500 μL 의 0.1 M 메글루민/(메탄올-물) 용액에 용해시킨다. 맑은 용액을 1시간 동안 교반한다. 침전이 나타날 때까지 농축시킨다. 200 μL 의 이소프로필아세테이트를 첨가하면, 용액이 맑아진다. 약 10분 동안 교반하면, 고체가 나타난다. 600 μL 의 이소프로필아세테이트를 더 첨가하고, 20분 동안 계속 교반한다. 여과하여 고체 샘플을 수집한다. 샘플을 진공에서 40°C에서 밤새 건조시킨다.

[0036] 공정 2: 24.02 mg의 화합물 FA를 1 mL의 0.05 M 메글루민/물 용액에 용해시킨다. 맑은 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 약 50 μL 로 농축시키고, 400 μL 의 이소프로필아세테이트를 첨가한다. 약 10분 동안 교반하면, 고체가 나타난다. 200 μL 의 이소프로필아세테이트를 더 첨가하고, 1시간 동안 계속 교반한다. 여과하여 고체 샘플을 수집한다.

[0037] 공정 3: 24.01 mg의 화합물 FA를 500 μL 의 0.1 M 메글루민/(메탄올-물) 용액에 용해시킨다. 맑은 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 고체 샘플이 나타날 때까지 농축시키고, 400 μL 의 물을 첨가한다. 30분 동안 교반하고, 여과하여 생성물을 수득한다. 40°C에서 밤새 진공 건조시켜, 샘플을 특성화한다.

[0038] 공정 4: 실온에서 교반하면서, 23.13 mg의 화합물 FA를 500 μL 의 이소프로판올(IPA)에 용해시킨다. 1 mL의 0.05 M 메글루민/메탄올 용액을 첨가한다. 맑은 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 고체 샘플이 나타날 때까지 농축시키고, 200 μL 의 IPA를 첨가한다. 실온에서 30분 동안 교반하고, 여과하여 생성물을 수득한다.

[0039] 일부 구현예에서, 본 개시는 또한 화합물 FA의 라이신염을 제공한다. 일부 구현예에서, 라이신염은 라이신과 화

합물 FA의 몰비가 약 1:1인 L-라이신염이다. 일부 구현예에서, 화합물 FA의 L-라이신염은 결정형 또는 무정형 형태, 또는 이들의 혼합물이다. 일부 구현예에서, L-라이신염은 결정형 A이다. 본원에서 사용되는 결정형 A는 화합물 FA의 L-라이신염의 한 가지 결정형(1:1 몰비)을 의미하며, 이는 (1) 도 4a와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴; (2) 도 4a의 주피크(예를 들어, 상대적 강도가 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 또는 90% 이상인 피크), 각도 2θ , $\pm 0.2^\circ$ 를 갖는 XRPD 스펙트럼; (3) 1개 이상(예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개)의 10.2, 13.0, 19.4, 20.9, 22.2, 22.4 및 22.9도 2θ , $\pm 0.2^\circ$ 의 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴; (4) 1개 이상(예를 들어 4개 이상, 8개 이상, 10개 이상, 또는 전부)의 4.2, 10.2, 11.1, 13.0, 13.3, 19.4, 20.9, 22.2, 22.4, 22.9, 24.6 및 31.7도 2θ , $\pm 0.2^\circ$ 의 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴; (5) 개시 온도가 약 244.1°C 및/또는 피크 온도가 약 249.1°C인 흡열 피크를 갖는 DSC 패턴; (6) 도 4b에 도시된 바와 실질적으로 동일한 DSC 프로파일; 또는 이들의 조합(예를 들어 (1)과 (5), (1)과 (6), (2)와 (5), (2)와 (6), (3)과 (5), (3)과 (6), (4)와 (5), 또는 (4)와 (6))을 통해 특성화할 수 있다. 일부 구현예에서, 결정형 A는 4개 이상의 10.2, 13.0, 19.4, 20.9, 22.2, 22.4 및 22.9도 2θ , $\pm 0.2^\circ$ 의 피크를 갖는 XRPD 스펙트럼에 의해 특성화된다. 일부 구현예에서, 결정형 A는 10.2, 13.0, 19.4, 20.9, 22.2, 22.4 및 22.9도 2θ , $\pm 0.2^\circ$ 의 모든 피크를 갖는 XRPD 스펙트럼에 의해 특성화된다.

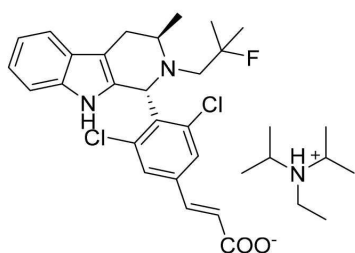
[0040] 일부 구현예에서, 본 개시는 또한 하기의 공정 A-C 중 어느 하나에 의해 생성되는 라이신염을 제공한다.

[0041] 공정 A: 50°C에서 교반하면서, 23.93 mg의 화합물 FA를 400 μ L의 이소부탄올에 용해시킨다. 25 μ L의 1 M L-라이신/수용액(0.5 당량)을 첨가하고, 50°C에서 반응시킨다. 대략 5분이면 침전이 나타난다. 다시 20분 동안 반응시키고, 반응 용액을 천천히 실온으로 냉각시킨다. 여과하여 샘플을 수집한다.

[0042] 공정 B: 50°C에서 교반하면서, 24.00 mg의 화합물 FA를 400 μ L의 이소부탄올에 용해시킨다. 50 μ L의 1 M L-라이신/수용액(1 당량)을 첨가하고, 50°C에서 반응시킨다. 대략 13분 후 침전이 나타난다. 다시 15분 동안 반응시키고, 반응 용액을 천천히 실온으로 냉각시킨다. 여과하여 샘플을 수집한다.

[0043] 공정 C: 478 μ L의 메탄올에 14.82 mg의 라이신을 첨가한다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 고체 샘플은 용해되지 않는다. 43.88 mg의 화합물 FA를 첨가하여도, 용액은 여전히 혼탁하다. 실온에서 밤새 교반하고, 여과하여 고체 샘플을 수득한다.

[0044] 본 개시의 일부 구현예는 또한 기타 아민염에 관한 것이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 화합물 FA의 트리알킬아민염을 제공한다. 이러한 트리알킬아민염은 약학적 조성물에 직접 사용되거나, 화합물 FA 또는 이의 염의 제조를 촉진할 수 있다. 예를 들어, 실시예 2를 참조한다. 일부 구현예에서, 트리알킬아민염은 디이소프로필에틸아민염이다. 일부 구현예에서, 트리알킬아민염은 하기의 구조로 표시되는 화합물 FA의 디이소프로필에틸아민염이다:



[0045]

[0046] 일부 구현예에서, 디이소프로필에틸아민염은 결정형이다. 일부 구현예에서, 디이소프로필에틸아민염은 (1) 도 6a와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴; (2) 도 6a의 주피크(예를 들어, 상대적 강도가 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 또는 90% 이상인 피크), 각도 2θ , $\pm 0.2^\circ$ 를 갖는 XRPD 스펙트럼; (3) 도 6b에 도시된 바와 실질적으로 동일한 DSC 프로파일; 또는 이들의 조합에 의해 특성화되는 고체 형태일 수 있다.

[0047] 약학적 조성물

[0048] 다양한 구현예에서, 본 개시는 또한 본 개시의 염, 예를 들어 본원에 기재된 아민염, 및 임의적으로 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 약학적 조성물은 본 개시의 염, 예를 들어 본원에 기재된 아민염, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 본원에 기재된 약학적 조성물은 증식성 질환(예를 들어 ER+ 유방암) 또는 ER과 관련된 질환의 치료 및/또는 예방에 사용할 수

있다.

[0049] 일부 구현예에서, 본 개시는 하나 이상의 본 개시의 염(예를 들어 화합물 FA의 아민염, 예를 들어 결정형 I, II 또는 III인 화합물 FA의 메글루민염, 또는 결정형 A인 화합물 FA의 라이신염)을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 전형적으로, 약학적 조성물은 치료적 유효량의 하나 이상의 본 개시의 염(예를 들어 결정형 I, II 또는 III인 화합물 FA의 메글루민염 또는 결정형 A인 화합물 FA의 라이신염) 및 임의적으로 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1 mg 내지 약 2,000 mg(예를 들어 약 10 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 500 mg, 약 800 mg, 약 1000 mg, 약 1500 mg, 약 2000 mg, 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위, 예를 들어 약 10~1000 mg, 약 50~500 mg 등)의 하나 이상의 본 개시의 염(예를 들어 결정형 I, II 또는 III인 화합물 FA의 메글루민염 또는 결정형 A인 화합물 FA의 라이신염) 및 임의적으로 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 본원에 기재된 실질적으로 순수한 아민염을, 예를 들어, 본원에 기재된 양으로 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정형 I, II, III인 화합물 FA의 메글루민염 또는 결정형 A인 화합물 FA의 라이신염으로부터 선택되는 하나 이상의 결정형을 포함한다.

[0050] 일부 구체적인 구현예에서, 약학적 조성물은 결정형 I인 화합물 FA의 메글루민염을 포함한다. 일부 구체적인 구현예에서, 약학적 조성물 중의 활성 성분은 결정형 I로 화합물 FA의 메글루민염을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물 FA는 필수적으로 결정형 I로 약학적 조성물에 존재하며, 예를 들어 적어도 80%(예를 들어, 전체 화합물 FA의 중량을 기준으로 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%)의 화합물 FA가 결정형 I로 약학적 조성물에 존재한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 실질적으로 임의의 다른 고체 형태의 화합물 FA, 예를 들어 다른 염 또는 다른 결정형도 포함하지 않는다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 이의 유리산 형태의 화합물 FA를 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않으며, 예를 들어, 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 전체 화합물 FA의 중량을 기준으로 10% 미만, 5% 미만, 2% 미만, 1% 미만, 또는 검출 불가능한 양의 유리산 형태의 화합물 FA를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 화합물 FA의 메글루민염(1:1 몰비) 이외의 염 형태인 화합물 FA를 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않으며, 예를 들어, 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 전체 화합물 FA의 중량을 기준으로 10% 미만, 5% 미만, 2% 미만, 1% 미만 또는 검출 불가능한 양의 화합물 FA의 메글루민염(1:1 몰비) 이외의 염 형태의 화합물 FA를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정형 I인 화합물 FA의 메글루민염(1:1 몰비) 이외의 결정형의 화합물 FA를 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않으며, 예를 들어, 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 전체 화합물 FA의 중량을 기준으로 10% 미만, 5% 미만, 2% 미만, 1% 미만 또는 검출 불가능한 양의 결정형 I 이외의 결정형의 화합물 FA를 포함할 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 약학적 조성물에서 전체 화합물 FA의 중량은 모든 형태의 화합물 FA를 종합한 중량을 의미하며, 예를 들어 유리산 형태, 염, 결정형, 무정형 형태, 수화물, 용매화물 등을 포함하여, 유리산의 화합물 FA의 당량 중량으로 나타낸다. 주어진 약학적 조성물 중 각종 서로 다른 형태의 중량백분율을 계산하기 위하여, 본 분야의 기술자는 각종 서로 다른 형태의 중량은 먼저 각자의 유리산 화합물 FA의 당량 중량으로 전환되고, 이후 본원에서 정의한 전체 화합물 FA의 중량으로 나눈다는 것을 알아야 한다.

[0051] 일부 구체적인 구현예에서, 약학적 조성물 중의 활성 성분은 결정형 I, 무정형 형태인 화합물 FA의 메글루민염 또는 이들의 혼합물을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물 FA는 결정형 I 및 무정형 형태인 화합물 FA의 메글루민염의 혼합물로서 약학적 조성물에 존재할 수 있으며, 예를 들어 적어도 80%(예를 들어, 전체 화합물 FA의 중량을 기준으로 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%)의 화합물 FA가 결정형 I 또는 무정형 형태로서 약학적 조성물에 존재할 수 있다.

[0052] 일부 구체적인 구현예에서, 약학적 조성물은 결정형 II인 화합물 FA의 메글루민염을 포함한다. 일부 구체적인 구현예에서, 약학적 조성물 중의 활성 성분은 결정형 II인 화합물 FA의 메글루민염을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물 FA는 필수적으로 결정형 II로 약학적 조성물에 존재하며, 예를 들어 적어도 80%(예를 들어, 전체 화합물 FA의 중량을 기준으로 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%)의 화합물 FA가 결정형 II로 약학적 조성물에 존재한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 실질적으로 임의의 다른 고체 형태, 예를 들어 다른 염 또는 다른 결정형의 화합물 FA를 포함하지 않는다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 이의 유리산 형태의 화합물 FA를 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않으며, 예를 들어, 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 전체 화합물 FA의 중량을 기준으로 10% 미만, 5% 미만, 2% 미만, 1% 미만, 또는 검출 불가능한 양의 유리산 형태의 화합물 FA를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 화합물 FA의 메글루민염(1:1 몰비) 이외의 염 형태인 화합물 FA를 포함하지 않거나 실질적으로

포함하지 않으며, 예를 들어, 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 전체 화합물 FA의 중량을 기준으로 10% 미만, 5% 미만, 2% 미만, 1% 미만 또는 검출 불가능한 양의 화합물 FA의 메글루민염(1:1 몰비) 이외의 염 형태의 화합물 FA를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정형 II인 화합물 FA의 메글루민염(1:1 몰비) 이외의 결정형의 화합물 FA를 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않으며, 예를 들어, 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 전체 화합물 FA의 중량을 기준으로 10% 미만, 5% 미만, 2% 미만, 1% 미만 또는 검출 불가능한 양의 결정형 II 이외의 결정형의 화합물 FA를 포함할 수 있다. 일부 구체적인 구현예에서, 약학적 조성물 중의 활성 성분은 결정형 II, 무정형 형태, 또는 이들의 혼합물인 화합물 FA의 메글루민염을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물 FA는 결정형 II 및 무정형 형태인 화합물 FA의 메글루민염의 혼합물로서 약학적 조성물에 존재할 수 있으며, 예를 들어 적어도 80%(예를 들어, 전체 화합물 FA의 중량을 기준으로 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%)의 화합물 FA가 결정형 II 또는 무정형 형태로 약학적 조성물에 존재할 수 있다.

[0053] 일부 구체적인 구현예에서, 약학적 조성물은 결정형 III인 화합물 FA의 메글루민염을 포함한다. 일부 구체적인 구현예에서, 약학적 조성물 중의 활성 성분은 결정형 III인 화합물 FA의 메글루민염을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물 FA는 필수적으로 결정형 III으로 약학적 조성물에 존재하며, 예를 들어 적어도 80%(예를 들어, 전체 화합물 FA의 중량을 기준으로 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%)의 화합물 FA가 결정형 III으로 약학적 조성물에 존재한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 실질적으로 임의의 다른 고체 형태, 예를 들어 다른 염 또는 다른 결정형의 화합물 FA를 포함하지 않는다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 이의 유리산 형태의 화합물 FA를 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않으며, 예를 들어, 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 전체 화합물 FA의 중량을 기준으로 10% 미만, 5% 미만, 2% 미만, 1% 미만, 또는 검출 불가능한 양의 유리산 형태의 화합물 FA를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 화합물 FA의 메글루민염(1:1 몰비) 이외의 염 형태인 화합물 FA를 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않으며, 예를 들어, 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 전체 화합물 FA의 중량을 기준으로 10% 미만, 5% 미만, 2% 미만, 1% 미만 또는 검출 불가능한 양의 화합물 FA의 메글루민염(1:1 몰비) 이외의 염 형태의 화합물 FA를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정형 III인 화합물 FA의 메글루민염(1:1 몰비) 이외의 결정형의 화합물 FA를 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않으며, 예를 들어, 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 전체 화합물 FA의 중량을 기준으로 10% 미만, 5% 미만, 2% 미만, 1% 미만 또는 검출 불가능한 양의 결정형 III 이외의 결정형의 화합물 FA를 포함할 수 있다. 일부 구체적인 구현예에서, 약학적 조성물 중의 활성 성분은 결정형 III, 무정형 형태, 또는 이들의 혼합물인 화합물 FA의 메글루민염을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물 FA는 결정형 III 및 무정형 형태인 화합물 FA의 메글루민염의 혼합물로서 약학적 조성물에 존재할 수 있으며, 예를 들어 적어도 80%(예를 들어, 전체 화합물 FA의 중량을 기준으로 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%)의 화합물 FA가 결정형 III 또는 무정형 형태로 약학적 조성물에 존재할 수 있다.

[0054] 전형적으로, 화합물 FA의 메글루민염(예를 들어 결정형 I, II, III 및/또는 무정형 형태)을 포함하는 약학적 조성물은 유리산으로서 유의적 양의 화합물 FA를 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 약학적 조성물은 또한 메글루민염 및 유리산 형태의 혼합물(평형을 통해 존재할 수 있는 임의의 양 이외에 및 이에 더하여)을 포함할 수 있다.

[0055] 기타 염, 예를 들어, 본원에 기재된 화합물 FA의 임의의 하나 이상의 기타 아민염, 예를 들어 화합물 FA의 L-라이신염(1:1 몰비)은 화합물 FA의 메글루민염, 예를 들어 결정형 I에 대하여 본원에 기재된 바와 유사하게 제조할 수 있다.

[0056] 예를 들어, 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정형 A인 화합물 FA의 L-라이신염을 포함할 수 있다. 일부 구체적인 구현예에서, 약학적 조성물 중의 활성 성분은 결정형 A인 화합물 FA의 L-라이신염을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물 FA는 필수적으로 결정형 A로 약학적 조성물에 존재하며, 예를 들어 적어도 80%(예를 들어, 전체 화합물 FA의 중량을 기준으로 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%)의 화합물 FA가 결정형 A로 약학적 조성물에 존재한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 실질적으로 임의의 다른 고체 형태, 예를 들어 다른 염 또는 다른 결정형의 화합물 FA를 포함하지 않는다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 이의 유리산 형태의 화합물 FA를 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않으며, 예를 들어, 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 전체 화합물 FA의 중량을 기준으로 10% 미만, 5% 미만, 2% 미만, 1% 미만, 또는 검출 불가능한 양의 유리산 형태의 화합물 FA를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 화합물 FA의 L-라이신염(1:1 몰비) 이외의 염 형태인 화합물 FA를 포함하지 않거나 실질적으로

포함하지 않으며, 예를 들어, 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 전체 화합물 FA의 중량을 기준으로 10% 미만, 5% 미만, 2% 미만, 1% 미만, 또는 검출 불가능한 양의 화합물 FA의 L-라이신염(1:1 몰비) 이외의 염 형태인 화합물 FA를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정형 A인 화합물 FA의 L-라이신염(1:1 몰비) 이외의 결정형인 화합물 FA를 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않으며, 예를 들어, 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 전체 화합물 FA의 중량을 기준으로 10% 미만, 5% 미만, 2% 미만, 1% 미만, 또는 검출 불가능한 양의 결정형 A 이외의 결정형인 화합물 FA를 포함할 수 있다. 하지만, 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 또한 무정형 형태인 화합물 FA의 L-라이신염(1:1 몰비)을 포함할 수 있다.

[0057] 기타 염, 예를 들어 트로메타민염, 콜린염 등을 유사하게 제조할 수 있다.

[0058] 전형적으로, 약학적 조성물에는 본 개시의 염(예를 들어, 화합물 FA의 아민염, 예를 들어 결정형 I, II 또는 III인 화합물 FA의 메글루민염 또는 결정형 A인 화합물 FA의 라이신염)이 유효량으로 제공된다. 특정 구현예에서, 유효량은 치료적 유효량(예를 들어, 치료가 필요한 대상체의 증식성 질환을 치료하는데 효과적인 양)이다. 특정 구현예에서, 증식성 질환은 암, 예를 들어 ER+ 유방암이다. 특정 구현예에서, 유효량은 예방적 유효량(예를 들어, 예방이 필요한 대상체에서 증식성 질환을 예방하고/거나 예방이 필요한 대상체에서 증식성 질환을 완화하는데 효과적인 양)이다.

[0059] 약리학 분야에서 공지된 임의의 방법을 통해 본원에 기재된 약학적 조성물을 제조할 수 있다. 일반적으로, 이러한 제조 방법은 활성 성분, 예를 들어, 본 개시의 염을 담체 또는 부형제 및/또는 하나 이상의 기타 보조 성분과 조합하는 단계, 이후에 필요 및/또는 희망하면, 바람직한 단일 용량 또는 다중 용량 단위로 제품을 성형 및/또는 포장하는 단계를 포함한다.

[0060] 약학적 조성물은 단일 단위 용량 및/또는 복수의 단위 단위 용량으로 제조, 포장 및/또는 대량 판매할 수 있다. "단위 용량"은 소정 양의 활성 성분을 포함하는 약학적 조성물의 분리량이다. 활성 성분의 양은 일반적으로 대상체에게 투여되는 활성 성분의 투여량 및/또는 해당 투여량의 편리한 분량과 같으며, 예를 들면, 해당 투여량의 1/2 또는 1/3이다.

[0061] 본원에 기재된 약학적 조성물 중의 활성 성분, 약학적으로 허용 가능한 부형제 및/또는 임의의 추가적인 성분의 상대적 양은 치료 대상체의 정체성, 크기 및/또는 병태에 따라 가변되며, 추가적으로 조성물이 투여되는 경로에 따라 가변된다. 조성물은 0.1% 내지 100%(w/w)의 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0062] 본원의 약학적 조성물의 제조에 사용될 수 있는 약학적으로 허용 가능한 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 분산제 및/또는 과립화제, 표면활성제, 예를 들어 계면활성제 및/또는 유화제, 붕해제, 결합제, 방부제, 완충제, 윤활제 및/또는 오일을 포함한다. 코코아 버터 및 좌제 왁스와 같은 부형제, 착색제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 방향제가 또한 조성물 내에 존재할 수 있다.

[0063] 약학적 조성물을 임의의 투여 경로, 예를 들어 경구 투여를 위해 제형화할 수 있다. 전형적으로, 약학적 조성물은 고체 제형이다. 하지만, 일부 구현예에서, 기타 제형, 예를 들어 액체, 현탁액, 시럽 또는 반고체 제형을 또한 사용할 수 있다.

[0064] 경구 투여용 고체 제형은, 예를 들어 캡슐, 정제, 분산가능한 정제, 펠렛, 구슬, 알약, 분말 및 과립제를 포함한다. 이러한 고체 제형에서, 활성 성분은 적어도 하나의 불활성, 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체와 혼합된다: (a) 충전제 또는 증량제, 예를 들어 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 탄산칼슘, 이염기성 인산칼슘, 삼염기성 인산칼슘, 황산칼슘, 미세결정질 셀룰로오스, 규화 미세결정질 셀룰로오스, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 소르비톨, 전호화 전분 또는 이의 혼합물; (b) 결합제, 예를 들어 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스, 전호화 전분, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 히드록시 프로필 셀룰로오스, 아카시아 및 이의 조합; (c) 글리세롤과 같은 습윤제; (d) 붕해제, 예를 들어 가교 폴리비닐피롤리돈, 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스카멜로스 나트륨, 저치환도 히드록시프로필 셀룰로오스, 감자 또는 타피오카 전분, 및 이의 조합; (f) 4급 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제; (g) 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제; (h) 카올린 및 벤토나이트 점토와 같은 흡수제, 및 (i) 윤활제, 예를 들어 탈크, 스테아르산 칼슘, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산, 경화 피마자유, 푸마르산 스테아릴 나트륨, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴 황산 나트륨, 및 이의 혼합물. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 제형은 완충제를 포함할 수 있다.

[0065] 락토오스 또는 유당과 같은 부형제 및 고분자량 폴리에틸렌글리콜 등을 이용하여 유사한 유형의 고체 조성물을 결정 충전 젤라틴 캡슐 중의 충전제로서 사용할 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 알약 및 과립의 고체 제형은 장

용 코팅 및 약학 분야에서 일반적으로 공지된 다른 코팅과 같은 코팅 및 외피로 제조할 수 있다. 이들은 임의적으로 불투명화제를 포함할 수 있고 활성 성분(들)만을 방출하거나 바람직하게는 장관의 특정 부분에서 임의적으로 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 캡슐화 조성물의 예는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다. 락토오스 또는 유당과 같은 부형제 및 고분자량 폴리에틸렌글리콜 등을 이용하여 유사한 유형의 고체 조성물을 경질 충전 젤라틴 캡슐 중의 충전제로서 사용할 수 있다.

[0066] 활성 성분(예를 들어, 본 개시의 염)은 상술한 바와 같은 하나 이상의 부형제로 마이크로 캡슐화한 형태일 수 있다. 코팅제 및 셸, 예를 들어 장용 코팅제, 방출 제어 코팅제 및 약학적 제형 분야에서 일반적으로 공지된 기타 코팅제를 이용하여 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립제의 고체 제형을 제조할 수 있다. 이러한 고체 제형에서, 활성 성분은 적어도 하나의 불활성 희석제, 예를 들어 수크로오스, 락토오스 또는 전분과 혼합될 수 있다. 이러한 제형은 일반적인 관례에 따라 불활성 희석제 이외의 추가 물질, 예를 들어 타정 윤활제 및 기타 타정 보조제, 예를 들어 스테아르산 마그네슘 및 미정질 셀룰로오스를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 제형은 완충제를 포함할 수 있다. 이들은 임의적으로 불투명화제를 포함할 수 있고 활성 성분(들)만을 방출하거나 바람직하게는 장관의 특정 부분에서 임의적으로 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용 가능한 캡슐화제의 예는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다.

[0067] 본원에서 제공된 약학적 조성물에 대한 설명이 주로 인간에 투여하기에 적합한 약학적 조성물에 관한 것일지라도, 이 같은 조성물은 일반적으로 각종 동물에 투여하기에 적합하다. 조성물을 다양한 동물에 투여하기에 적합하게 만들기 위한, 인간에 투여하기에 적합한 약학적 조성물의 개질은 일반적으로 공지되어 있으며, 통상의 지식을 가진 수의학 약리학자라면 통상의 실험에 의해 이 같은 개질을 설계 및/또는 실시할 수 있다.

[0068] 본 개시의 염은 투여가 용이하고 투여량이 균일하도록 전형적으로 투여량 단위 형태로 제형화된다. 하지만, 본원에 기재된 조성물의 매일 총사용량은 합리적인 의학적 판단 범위 내에서 의사에 의해 결정됨을 이해해야 한다. 임의의 특정 대상체 또는 생물체에 대한 특정한 치료적 유효량의 수준은 치료하고자 하는 질환 및 장애의 중증도; 사용되는 특정 활성 성분의 활성; 사용되는 구체적 조성; 대상체의 연령, 체중, 전체적인 건강 상태, 성별 및 음식; 사용되는 특정 활성 성분의 투여 시간, 투여 경로 및 배설 속도; 치료 지속 시간; 사용되는 특정 활성 성분과 병용 또는 동시 사용되는 약물; 및 의학 분야에서 일반적으로 공지된 인자를 포함하는 다양한 인자에 의해 결정된다.

[0069] 본 개시는 또한 키트(예를 들어 약물 팩)를 포함한다. 제공된 키트는 본원에 기재된 약학적 조성물 또는 염 및 용기(예를 들어 바이알(vial), 앰플(ampule), 병, 주사기 및/또는 디스펜서 패키지(dispenser package), 또는 기타 적합한 용기)를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 제공된 키트는 임의적으로 본원의 약학적 조성물 또는 본 개시의 염의 희석 또는 현탁을 위한 약학적 부형제를 포함하는 제2 용기를 더 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 제1 용기 및 제2 용기에 제공되는 본 개시의 약학적 조성물 또는 염이 조합되어 하나의 단위 제형을 형성한다.

[0070] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 키트는 본 개시의 염 또는 본원에 기재된 약학적 조성물을 포함하는 제1 용기를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 키트는 필요한 대상체의 증식성 질환(예를 들어 ER+ 유방암)을 치료하고/하거나 필요한 대상체의 증식성 질환을 예방하는데 사용할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 SERD는 스테로이드 호르몬, 예를 들어 에스트로겐과 관련된 질환 및/또는 장애를 치료하는데 사용할 수 있다.

[0071] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 키트는 키트 내에 포함된 화합물 또는 약학적 조성물을 사용하기 위한 설명서를 더 포함한다. 본원에 기재된 키트는 또한 미국 식품의약국(FDA)과 같은 규제 기관이 요구하는 바와 같은 정보를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 키트에 포함된 정보는 처방 정보이다. 특정 구현예에서, 키트 및 설명서는 필요한 대상체의 증식성 질환을 치료하고/하거나 필요한 대상체의 증식성 질환을 예방하기 위해 제공된다. 본원에 기재된 키트는 하나 이상의 본원에 기재된 추가의 약제를 별개의 조성물로서 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가의 약제는 하나 이상의 추가의 항증식제일 수 있으며, 본원의 염과 함께 동일하거나 또는 별개의 조성물에 포함될 수 있다. 일부 구현예에서, 항증식제는 CDK4/CDK6 억제제, 예를 들어 셀리시클립(seliciclib), UCN-01, P1446A-05, 팔보시클립(palbociclib, PD-0332991), 아베마시클립(abemaciclib), 디나시클립(dinaciclib), P27-00, AT-7519, RGB286638, 및 SCH727965 등일 수 있다. 일부 구현예에서, 항증식제는 유사분열 억제제, 알킬화제, 항대사물질, 삼입 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소, 토포이소머라제 억제제, 생물학적 반응 조절제, 항호르몬, 혈관신생 억제제 및 항안드로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학요법제일 수 있다. 일부 구현예에서, 항증식제는 EGFR 억제제, MEK 억제제, PI3K 억제제, AKT 억제제, TOR 억제제, Mcl-1 억제제, BCL-2 억제제, SHP2 억제제, 프로테아좀 억제제, 및 면역 요법, 예를 들어 단일클론

항체, 면역조절 이미드(IMiD), 항 PD-1, 항 PDL-1, 항 CTLA4, 항 LAG1 및 항 OX40 제제, G1TR 작용제, CAR-T 세포 및 BiTE로부터 선택되는 하나 이상의 제제일 수 있다. 바람직한 경우, 본원의 염 및 약학적 조성물은 또한 일반적으로 처방되는 항암제, 예를 들어 허셉틴(Herceptin)®, 아바스틴(Avastin)®, 엘비룩스(Erbix)®, 리투산(Rituxan)®, 탁솔(Taxol)®, 아리미덱스(Arimidex)®, 탁소테레(Taxotere)®, ABVD, AVICINE, 아바고보맙(Abagovomab), 아크리딘(Acridine) 카르복시아미드, 아데카투무맙(Adecatumumab), 17-N-알릴아미노-17-테메톡시젤다나마이신, 알파라딘(Alpharadin), 알보시딕(Alvocidib), 3-아미노피리딘-2-카르복시알데히드 티오세미카르바존, 아모나피드(Amonafide), 안트라센디온(Anthracenedione), 항 CD22 면역독소, 항종양제, 항종양 약초, 아파지쿠온(Apaziquone), 아티프리모드(Atiprimod), 아자티오프린(Azathioprine), 벨로테칸(Belotecan), 벤다무스틴(Bendamustine), BIBW 2992, 비리코다(Biricodar), 브로스타리신(Brostallicin), 브리오스타틴(Bryostatine), 부티오닌 설포시딘, CBV(화학요법), 칼리쿨린(Calyculin), 세포주기 비특이적 항종양제, 디클로로아세트산, 디스코더몰라이드(Discodermolide), 엘사미트루신(Elsamitrucin), 에노시타빈(Enocitabine), 에포틸론(Epothilone), 에리불린(Eribulin), 에베로리무스(Everolimus), 엑사테칸(Exatecan), 엑시술린드(Exisulind), 페루지놀(Ferruginol), 포로데신(Forodesine), 포스페스트롤(Fosfestrol), ICE 화학 요법, IT-101, 이멕슨(Imexon), 이미퀴모드(Imiquimod), 인돌로카르바졸(Indolocarbazole), 이로풀벤(Irofulven), 라니퀴다르(Laniquidar), 라로탁셀(Larotaxel), 레날리도마이드(Lenalidomide), 루칸톤(Lucanthone), 루토테칸(Lurtotecan), 마포스파마이드(Mafosfamide), 미토줄로마이드(Mitozolomide), 나폭시딘(Nafloxidine), 네다플라틴(Nedaplatin), 올라파립(Olaparib), 오르타탁셀(Ortaxel), PAC-1, 포포(Pawpaw), 픽산트론(Pixantrone), 프로테아좀 억제제, 레베카마이신(Rebeccamycin), 레시퀴모드(Resiquimod), 루비테칸(Rubitecan), SN-38, 살리노스포라미드(Salinosporamide) A, 사파시타빈(Sapacitabine), 스탠포드 V, 스웨인소닌(Swainsonine), 탈라포르핀(Talaporphin), 타리퀴다르(Tariquidar), 테가푸르 우라실(Tegafur-uracil), 테모다르(Temodar), 테세탁셀(Tesetaxel), 트리플라틴 테트라니트레이트(Triplatin tetranitrate), 트리스(2-클로로에틸)아민, 트록사시타빈(Troxacitabine), 우라무스틴(Uramustine), 바디메잔(Vadimezan), 빈플루닌(Vinflunine), ZD6126 또는 조수퀴다르(Zosuquidar)와 병용으로 사용할 수 있다.

[0072] 예시적인 약학적 조성물 및 제조 방법

[0073] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 FA 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염(예를 들어 본원에 기재된 것)을 포함하는 특정 약학적 조성물을 제공한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 화합물 FA 또는 화합물 FA의 아민염(예를 들어 본원에 기재됨)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 유리산 화합물 FA의 당량으로 표시되는 약학적 조성물 중 총 화합물 FA는 화합물 FA의 약 5 mg 내지 약 1.2 그램(예를 들어 약 10 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 500 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 1000 mg, 약 1200 mg, 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위, 예를 들어 약 10~1000 mg, 약 10~800 mg, 약 10~500 mg, 약 10~300 mg, 약 50~800 mg, 약 50~500 mg 등)의 범위일 수 있다. 약학적 조성물은 전형적으로 정제, 알약, 캡슐, 과립 등과 같은 경구 제형이다.

[0074] 일부 구체적인 구현예에서, 본 개시는 화합물 FA의 메글루민염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 약학적 조성물은 전형적으로 정제, 알약, 캡슐, 과립 등과 같은 경구 제형이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 정제 또는 캡슐이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 코팅된 정제, 예를 들어 비장용성 코팅된 정제이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 단위 제형으로 되어 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 단일 정제 또는 캡슐은 화합물 FA 또는 화합물 FA의 아민 염(예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 메글루민염)을 본원에 기재된 양, 예를 들어 화합물 FA의 약 5 mg 내지 약 1.2 g에 등가인 양으로 포함할 수 있다.

[0075] 약학적 조성물은 전형적으로 화합물 FA의 메글루민염을 화합물 FA의 약 5 mg 내지 약 1.2 그램(예를 들어 약 10 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 500 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 1000 mg, 약 1200 mg, 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위, 예를 들어 약 10~1000 mg, 약 10~800 mg, 약 10~500 mg, 약 10~300 mg, 약 50~800 mg, 약 50~500 mg 등)에 등가인 양으로 포함한다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 화합물 FA의 메글루민염 대 화합물 FA의 중량 전환비는 약 1.4107:1이고, 따라서 100 mg 유리산(화합물 FA)은 메글루민염 약 141.07 mg과 동일하다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 화합물 FA의 메글루민염을 화합물 FA의 약 10 mg 내지 약 800 mg(예를 들어 약 10 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위)에 등가인 양으로 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 화합물 FA의 메글루민염을 화합물 FA의 약 10 mg 내지 약 500 mg(예를 들어 약 10 mg, 약 20 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위)에 등가인 양으로 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 화합물

FA의 메글루민염을 화합물 FA의 약 10 mg 내지 약 300 mg(예를 들어 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 120 mg, 약 140 mg, 약 160 mg, 약 180 mg, 약 200 mg, 약 220 mg, 약 240 mg, 약 260 mg, 약 280 mg, 약 300 mg, 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위)에 등가인 양으로 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 화합물 FA의 메글루민염을 화합물 FA의 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 또는 약 500 mg, 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위에 등가인 양으로 포함한다.

[0076] 약학적 조성물은 결정형 I인 화합물 FA의 메글루민염을 전형적으로 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 유리산 형태의 화합물 FA를 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않는다. 하지만, 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 또한 유리산 형태의(평형을 통해 존재할 수 있는 임의의 양 이외에 및 이에 더하여) 화합물 FA를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 메글루민염 이외의 염 형태인 화합물 FA를 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정형 I가 아닌 결정형인 화합물 FA의 메글루민염을 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 무정형 형태인 화합물 FA의 메글루민염을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정형 I, 무정형 형태 또는 이의 조합인 화합물 FA의 메글루민염을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 또한 결정형 I, II, III, 무정형 형태 또는 이의 임의의 조합인 화합물 FA의 메글루민염을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 임의의 구현예에서, 문맥상 반대되지 않는 한, 약학적 조성물은, 예를 들어 500 μm 미만, 예를 들어 200 μm 미만 또는 20 μm 미만의 D_{90} 을 가질 수 있는 화합물 FA(예를 들어 본원에 기재됨)의 미분화된 메글루민염을 포함하거나 이로부터 제조될 수 있다.

[0077] 약학적 조성물은 또한 전형적으로 계면활성제, 결합제, 희석제, 붕해제, 윤활제 등과 같은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 라우릴 황산 나트륨과 같은 계면활성제를 포함한다. 본원에 기재된 임의의 구현예에서, 문맥상 반대되지 않는 한, 약학적 조성물은 화합물 FA의 메글루민염(예를 들어 본원에 기재됨) 및 계면활성제(예를 들어 본원에 기재됨), 예를 들어 라우릴 황산 나트륨을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 화합물 FA의 미분화된 메글루민염(예를 들어 본원에 기재됨) 및 계면활성제(예를 들어 본원에 기재됨), 예를 들어 라우릴 황산 나트륨을 포함한다(또는 이로부터 제조된다). 일부 구현예에서, 화합물 FA의 미분화된 메글루민염은 500 μm 미만, 예를 들어 200 μm 미만 또는 20 μm 미만의 D_{90} 을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 미정질 셀룰로오스 및/또는 만니톨과 같은 희석제를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 미정질 셀룰로오스 및 만니톨을, 예를 들어, 약 1:5 내지 약 5:1의 미정질 셀룰로오스 대 만니톨의 중량비로 포함하고, 바람직하게는 만니톨이 더 많은 양이며, 예를 들어 미정질 셀룰로오스 대 만니톨의 중량비는 약 1:1, 약 1:2, 약 1:3, 약 1:4, 약 1:5, 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 붕해제, 예를 들어 크로스포비돈, 예를 들어 크로스포비돈 XL-10 또는 크로스카펠로스 나트륨 등을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결합제, 예를 들어 포비돈, 예를 들어 포비돈 K30을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 윤활제, 예를 들어 푸마르산 스테아릴 나트륨 또는 스테아르산 마그네슘을 포함한다. 부형제의 적합한 양은 특별히 제한되지 않는다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 약학적 조성물은: a) 약 10 중량% 내지 약 80 중량%(예를 들어 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위, 예를 들어 약 10~70%, 약 10~60%, 약 20~50% 등)의 화합물 FA의 메글루민염; b) 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%(예를 들어 약 0.5%, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 10%, 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위, 예를 들어 약 1~8%, 약 2~7% 등)의 계면활성제(예를 들어 본원에 기재됨); c) 약 15 중량% 내지 약 70 중량%(예를 들어 약 15%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위, 예를 들어 약 20~50%, 약 30~70% 등)의 희석제(예를 들어 본원에 기재됨); d) 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%(예를 들어 약 0.5%, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 10%, 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위, 예를 들어 약 1~8%, 약 2~6% 등)의 결합제(예를 들어 본원에 기재됨); e) 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%(예를 들어 약 0.5%, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 10%, 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위, 예를 들어 약 1~8%, 약 3~8% 등)의 붕해제(예를 들어 본원에 기재됨); 및 f) 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%(예를 들어 약 0.1%, 약 0.3%, 약 0.5%, 약 0.7%, 약 1%, 약 1.5%, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%, 약 3.5%, 약 4%, 약 4.5%, 약 5%, 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위, 예를 들어 약 0.5~1.5%, 약 0.5~2.5% 등)의 윤활제(예를 들어 본원에 기재됨)를 포함할 수 있다.

[0078] 약학적 조성물은 전형적으로 속방형 제제로서 제형화된다. 예를 들어, 전형적인 구현예에서, 약학적 조성물은 패들(paddle) 방법(중국 약전 <0931>, 방법 2, 패들)을 50 rpm, 900 ml 배지(물 중의 0.5% 도데실 황산 나트륨(또는 라우릴 황산 나트륨, SDS))를 사용한 용해 시험에서 검사할 때 약 60분 내에 화합물 FA의 메글루민염을

실질적으로 전부 방출할 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 패들 방법(중국 약전 <0931>, 방법 2, 패들)을 50 rpm, 900 ml 배지(물 중의 0.5% SDS)를 사용한 용해 시험에서 검사할 때 약 45분 내에 화합물 FA의 메글루민염을 80% 이상 방출할 수 있다.

[0079] 정제

[0080] 본 개시의 일부 구현예는 화합물 FA 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 정제에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 정제는 화합물 FA의 아민염을 포함한다.

[0081] 일부 구체적인 구현예에서, 정제는 화합물 FA의 메글루민염을 포함한다. 일부 구현예에서, 정제는 코팅될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 정제는 폴리비닐 알코올을 포함하는 코팅으로 코팅될 수 있다. 일부 구현예에서, 코팅은 산화철(황색)과 같은 안료를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 코팅은 폴리비닐 알코올, 이산화티타늄, 폴리에틸렌 글리콜, 활석 분말 및 황색 산화철을 포함한다. 코팅 중량 증가는 전형적으로 정제(코어)의 약 1% 내지 약 5%, 예를 들어 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 3.5%, 약 4%, 또는 약 5%이다. 코팅이 정제의 용해 프로파일에 영향을 미칠 수 있기 때문에, 일반적으로 코팅 중량의 증가가 5%를 초과하는 경우 코팅을 포함하지 않는 것이 바람직하지만, 일부 구현예에서, 코팅 중량 증가는 또한 5% 초과일 수 있다.

[0082] 전형적으로, 본원의 정제는 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제, 예를 들어 계면활성제, 결합제, 희석제, 붕해제, 윤활제 등을 포함한다. 일부 구현예에서, 정제는: a) 약 10 중량% 내지 약 80 중량%(예를 들어 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위, 예를 들어 약 10~70%, 약 10~60%, 약 20~50% 등)의 화합물 FA의 메글루민염; b) 약 0.1 중량% 내지 약 10중량%(예를 들어 약 0.5%, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 10%, 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위, 예를 들어 약 1~8%, 약 2~7% 등)의 계면활성제(예를 들어 본원에 기재됨); c) 약 15 중량% 내지 약 70 중량%(예를 들어 약 15%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위, 예를 들어 약 20~50%, 약 30~70% 등)의 희석제(예를 들어 본원에 기재됨); d) 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%(예를 들어 약 0.5%, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 10%, 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위, 예를 들어 약 1~8%, 약 2~6% 등)의 결합제(예를 들어 본원에 기재됨); e) 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%(예를 들어 약 0.5%, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 10%, 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위, 예를 들어 약 1~8%, 약 3~8% 등)의 붕해제(예를 들어 본원에 기재됨); 및 f) 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%(예를 들어 약 0.1%, 약 0.3%, 약 0.5%, 약 0.7%, 약 1%, 약 1.5%, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%, 약 3.5%, 약 4%, 약 4.5%, 약 5%, 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위, 예를 들어 약 0.5~1.5%, 약 0.5~2.5% 등)의 윤활제(예를 들어 본원에 기재됨)를 포함할 수 있다.

[0083] 정제는 결정형 I인 화합물 FA의 메글루민염을 포함한다. 일부 구현예에서, 정제는 유리산 형태의 화합물 FA를 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않는다. 하지만, 일부 구현예에서, 정제는 또한 유리산 형태의(평형을 통해 존재할 수 있는 임의의 양 이외에 및 이에 더하여) 화합물 FA를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 정제는 메글루민염 이외의 염 형태인 화합물 FA를 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 정제는 결정형 I가 아닌 결정형인 화합물 FA의 메글루민염을 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 정제는 무정형 형태인 화합물 FA의 메글루민염을 포함한다. 일부 구현예에서, 정제는 결정형 I, 무정형 형태 또는 이의 조합인 화합물 FA의 메글루민 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 정제는 또한 결정형 I, II, III, 무정형 형태 또는 이의 임의의 조합인 화합물 FA의 메글루민염을 포함할 수 있다.

[0084] 정제는 전형적으로 화합물 FA의 메글루민염을 화합물 A의 약 5 mg 내지 약 1.2 그램(예를 들어 약 10 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 500 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 1000 mg, 약 1200 mg, 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위, 예를 들어 약 10~1000 mg, 약 10~800 mg, 약 10~500 mg, 약 10~300 mg, 약 50~800 mg, 약 50~500 mg 등)과 등가인 양으로 포함한다. 정제는 전형적으로 단위 제형으로 제조된다. 각 정제는 전형적으로 특정 투약 강도를 갖도록, 즉 특정 양의 활성 성분을 함유하도록 제형화된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 단일 정제는 화합물 FA의 메글루민염을, 예를 들어 본원에 예시된 화합물 FA의 약 5 mg 내지 약 1.2 그램, 예를 들어 약 10 mg 내지 약 500 mg과 등가인 양으로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 단일 정제는 화합물 FA의 메글루민염을 화합물 FA의 약 10 mg 내지 약 800 mg(예를 들어 약 10 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위)에 등가인 양으로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 단일 정제는 화합물 FA의 메글루민염을 화합물 FA의 약 10 mg 내지 약 500 mg(예를 들어 약 10 mg, 약 20 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위)에 등가인 양으로 포함할 수 있다. 일부 구

현예에서, 단일 정제는 화합물 FA의 메글루민염을 화합물 FA의 약 10 mg 내지 약 300 mg(예를 들어 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 120 mg, 약 140 mg, 약 160 mg, 약 180 mg, 약 200 mg, 약 220 mg, 약 240 mg, 약 260 mg, 약 280 mg, 약 300 mg, 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위)에 등가인 양으로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 단일 정제는 화합물 FA의 메글루민염을 화합물 FA의 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 또는 약 500 mg, 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위에 등가인 양으로 포함할 수 있다. 전형적으로, 바람직한 치료적 유효량을 달성하기 위해, 하나 이상의 정제를 사용할 수 있다.

[0085] 다양한 계면활성제가 본원의 정제에 포함되기에 적합하다. 일부 구현예에서, 계면활성제는 비이온성 계면활성제, 예를 들어 에틸렌옥사이드/프로필렌옥사이드 공중합체 또는 폴록사머, 예를 들어 폴록사머 124, 폴록사머 188, 폴록사머 237, 폴록사머 338 또는 폴록사머 407, 폴리에톡실화된 피마자유, 예를 들어 상표명 크레모포어(Cremophor)®RH40으로 판매되는 것, 에톡실화된 폴리소르베이트, 예를 들어 각각 상표명 트윈(Tween)® 20, 트윈® 40, 트윈® 60 및 트윈® 80으로 판매되는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60 및 폴리소르베이트 80, 또는 대안적으로 폴리에틸렌 하이드록시스테아레이트, 예를 들어 상표명 솔루톨(Solutol)®H515로 판매되는 폴리에틸렌 하이드록시스테아레이트 660을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 계면활성제는 이온성 계면활성제, 예를 들어 양이온성 계면활성제 또는 음이온성 계면활성제, 예를 들어 라우릴 황산 나트륨을 포함할 수 있다. 다른 적합한 계면활성제는 본원에 기재된 것 중 임의의 것을 포함한다. 본원에 기재된 임의의 구현예에서, 달리 명시되거나 문맥상 반대되지 않는 한, 계면활성제는 라우릴 황산 나트륨을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성될 수 있다.

[0086] 다양한 희석제가 본원의 정제에 포함되기에 적합하다. 비제한적인 유용한 희석제는, 예를 들어, 다양한 당류, 예를 들어 수크로스, 락토오스, 전분과 같은 다당류, 예를 들어 전호화 전분, 셀룰로오스(예를 들어 미정질 셀룰로오스), 셀룰로오스 에테르, 당 알코올, 예를 들어 자일리톨, 소르비톨 또는 만니톨, 단백질, 예를 들어 젤라틴, 탈크 등을 포함한다. 일부 구체적인 구현예에서, 정제는 미정질 셀룰로오스 및/또는 만니톨을 포함한다. 일부 구현예에서, 정제는 미정질 셀룰로오스 및 만니톨을, 예를 들어, 약 1:5 내지 약 5:1의 미정질 셀룰로오스 대 만니톨의 중량비로 포함하고, 바람직하게는 만니톨이 더 많은 양이며, 예를 들어, 미정질 셀룰로오스 대 만니톨의 중량비는 약 1:1, 약 1:2, 약 1:3, 약 1:4, 약 1:5, 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위이다. 다른 적합한 희석제는 본원에 기재된 것 중 임의의 것을 포함한다. 본원에 기재된 임의의 구현예에서, 달리 명시되거나 문맥상 반대되지 않는 한, 희석제는 미정질 셀룰로오스 및/또는 만니톨을, 예를 들어, 본원에 기재된 비율로 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성될 수 있다.

[0087] 본원에서 정제에 적합한 결합제는 특별히 제한되지 않는다. 비제한적인 유용한 결합제는 다양한 당류, 예를 들어 수크로오스, 락토오스, 다당류, 예를 들어 알긴산/알긴산염, 왁스, 전분, 예를 들어 옥수수 전분, 감자 전분 등, 셀룰로오스, 셀룰로오스 에테르, 당 알코올, 예를 들어 자일리톨, 소르비톨 또는 만니톨, 단백질, 예를 들어 젤라틴 및 기타 중합체, 예를 들어 폴리비닐피롤리돈(포비돈), 코포비돈, 폴리에틸렌 글리콜 등을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 결합제는 포비돈, 예를 들어 포비돈 K30을 포함할 수 있다. 다른 적합한 결합제는 본원에 기재된 것 중 임의의 것을 포함한다. 본원에 기재된 임의의 구현예에서, 달리 명시되거나 문맥상 반대되지 않는 한, 결합제는 포비돈, 예를 들어 포비돈 K30을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성될 수 있다.

[0088] 본원에서 정제에 적합한 봉해제 또한 특별히 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 정제는 크로스포비돈, 예를 들어 크로스포비돈 XL-10을 포함한다. 일부 구현예에서, 정제는 크로스카멜로스 나트륨을 포함한다. 다른 적합한 봉해제(봉해 제제)는 본원에 기재된 것 중 임의의 것을 포함한다. 본원에 기재된 임의의 구현예에서, 달리 명시되거나 문맥상 반대되지 않는 한, 봉해제는 크로스포비돈, 예를 들어 크로스포비돈 XL-10 또는 크로스카멜로스 나트륨을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성될 수 있다.

[0089] 다양한 윤활제가 또한 본원의 정제에 사용하기에 적합하다. 일부 구현예에서, 윤활제는 스테아르산 또는 이의 염일 수 있다. 일부 구현예에서, 정제는 스테아르산 마그네슘을 포함한다. 일부 구현예에서, 정제는 푸마르산 스테아릴 나트륨을 포함한다. 다른 적합한 윤활제는 본원에 기재된 것 중 임의의 것을 포함한다. 본원에 기재된 임의의 구현예에서, 달리 명시되거나 문맥상 반대되지 않는 한, 윤활제는 스테아르산 마그네슘 또는 푸마르산 스테아릴 나트륨을 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성될 수 있다.

[0090] 명확히 하기 위해, 일부 부형제는 하나 이상의 기능을 가질 수 있다. 중량 백분율의 계산을 명확하게 하기

위해, 본원에서 사용되는 바와 같이, 이중(또는 다중) 작용제가 본원의 정제 또는 과립과 같은 약학적 조성물에 포함될 때, 이러한 작용제의 양은, 문맥상 달리 명백하지 않은 한, 이의 기능 중 하나에 따라 지정된 중량 제한 중 하나에 맞을 수 있으면 적절하다.

- [0091] 정제는 또한 착향료, 착색제, 방부제, 감미료, 항산화제 등과 같은 일반적으로 사용되는 다른 부형제를 포함할 수 있다. 이러한 부형제는 당업자의 지식 범위 내에 있으며, 예를 들어, 약학적 부형제 안내서(Handbook of Pharmaceutical Excipients, 제7판, 2012)에서 찾을 수 있다.
- [0092] 본원에 기재된 임의의 구현예에서, 달리 명시되거나 문맥상 반대되지 않는 한, 약학적 조성물/정제는 본원의 표 8A, 표 8C 또는 표 8D에 제시된 성분을 실질적으로 동일한 양 또는 실질적으로 동일한 백분율, 예를 들어, 이에 제시된 각각의 값의 20% 이내 또는 10% 이내로 갖는 임의의 것, 또는 실시예 부분에 기재된 방법에 의해 생성된 임의의 것일 수 있다.
- [0093] 본원의 정제는 임의의 적합한 방법, 예를 들어 직접 압축, 건식 과립화 또는 습식 과립화에 의해 제조될 수 있으며, 이러한 방법은 전형적으로 계량, 밀링, 혼합, 과립화, 건조, 압축, 임의적으로 코팅 및 포장을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 정제는 습식 과립화를 포함하는 방법에 의해 제조된다. 일부 구현예에서, 정제는 과립을 압축하여 정제를 형성하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된다. 과립은 전형적으로, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 화합물 FA의 메글루민염, 계면활성제, 희석제, 결합제 및 붕해제를 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 정제는 정제 형성을 위해 과립을 압축하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되며, 여기서 과립은 이의 양이 본원에 기재된 임의의 것일 수 있는 화합물 FA의 메글루민염, 라우릴 황산 나트륨, 미정질 셀룰로오스, 만니톨, 포비돈 및/또는 크로스포비돈을 임의의 조합으로 포함한다. 일부 구현예에서, 과립은 정제로 압축되기 전에 윤활제와 추가로 혼합될 수 있다.
- [0094] 본원에서 정제는 허용 가능한 물리적 특성 및 용해 프로파일로 전형적으로 제조된다. 예를 들어, 본원의 정제는 전형적으로 약 30~200 N, 예를 들어 약 80 N 내지 약 140 N의 경도를 가진다. 본원의 정제는 또한 전형적으로 1% 미만, 예를 들어 0.5% 미만(4분, 100 회전)의 파쇄도를 가진다. 정제의 두께는, 예를 들어, 약 3~10 mm, 예를 들어 약 5~6 mm로 조정할 수 있다.
- [0095] 본원의 정제는 전형적으로 속방형 프로파일을 가진다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 정제는 패들 방법(중국 약전 <0931>, 방법 2, 패들)을 50 rpm, 900 ml 배지(물 중의 0.5% 도데실 황산 나트륨(또는 라우릴 황산 나트륨, SDS))를 사용한 용해 시험에서 검사할 때 약 60분 내에 화합물 FA의 메글루민염을 실질적으로 전부 방출할 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 패들 방법(중국 약전 <0931>, 방법 2, 패들)을 50 rpm, 900 ml 배지(물 중의 0.5% SDS)를 사용한 용해 시험에서 검사할 때 약 45분 내에 화합물 FA의 메글루민염을 80% 이상 방출할 수 있다.
- [0096] 본원에서 정제는 전형적으로 적어도 1개월, 예를 들어 1, 3, 6, 12개월 또는 그 이상 동안 저장에 안정적이다. 예를 들어, (1) 60°C; (2) 25°C/92.5% RH; (3) 40°C/75% RH; 또는 (4) 조명(1.2×10^6 Lux · hr/200 w · hr/m²)의 조건하에서 보관할 때, 본원의 정제(직접 노출되거나 본원에 기재된 바와 같은 PP 캡이 있는 HDPE 병과 같은 포장 용기 내에 있음)는 초기와 비교할 때, 예를 들어 외관, 약물 함량 및 관련 물질의 유의적인 변화 없이 적어도 1개월 동안 안정적일 수 있다.
- [0097] 과립
- [0098] 일부 구현예에서, 본 개시는 또한, 예를 들어, 본원의 정제 또는 캡슐 제제를 제조하는 데 유용할 수 있는 과립을 제공한다. 과립은 습식 또는 건조식일 수 있다(예를 들어 수분 함량이 5 중량% 미만, 예를 들어 3% 미만임). 과립은 전형적으로 화합물 FA 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 과립은 화합물 FA의 아민염을 포함한다.
- [0099] 일부 구체적인 구현예에서, 과립은 화합물 FA의 메글루민염을 포함한다. 전형적으로, 과립은 또한 계면활성제, 결합제, 희석제, 붕해제, 윤활제 등과 같은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 과립은: a) 약 10 중량% 내지 약 80 중량%(예를 들어 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위, 예를 들어 약 10~70%, 약 10~60%, 약 20~50% 등)의 화합물 FA의 메글루민염; b) 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%(예를 들어 약 0.5%, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 10%, 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위, 예를 들어 약 1~8%, 약 2~7% 등)의 계면활성제(예를 들어 본원에 기재됨); c) 약 15 중량% 내지 약 70 중량%(예를 들어 약 15%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위, 예를 들어 약 20~50%, 약 30~70% 등)의

희석제(예를 들어 본원에 기재됨); d) 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%(예를 들어 약 0.5%, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 10%, 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위, 예를 들어 약 1~8%, 약 2~6% 등)의 결합제(예를 들어 본원에 기재됨); 및 e) 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%(예를 들어 약 0.5%, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 10%, 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위, 예를 들어 약 1~8%, 약 3~8% 등)의 봉해제(예를 들어 본원에 기재됨)를 포함할 수 있다.

[0100] 과립은 결정형 I인 화합물 FA의 메글루민염을 포함한다. 일부 구현예에서, 과립은 유리산 형태의 화합물 FA를 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 과립은 메글루민염 이외의 염 형태인 화합물 FA를 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 과립은 결정형 I가 아닌 결정형인 화합물 FA의 메글루민염을 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 과립은 무정형 형태인 화합물 FA의 메글루민염을 포함한다. 일부 구현예에서, 과립은 결정형 I, 무정형 형태 또는 이의 조합인 화합물 FA의 메글루민 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 과립은 또한 결정형 I, II, III, 무정형 형태 또는 이의 임의의 조합인 화합물 FA의 메글루민염을 포함할 수 있다.

[0101] 다양한 계면활성제가 본원의 과립에 포함되기에 적합하다. 일부 구현예에서, 과립은 라우릴 황산 나트륨을 포함할 수 있다.

[0102] 다양한 희석제가 본원의 과립에 포함되기에 적합하다. 일부 구체적인 구현예에서, 과립은 미정질 셀룰로오스 및/또는 만니톨을 포함한다. 일부 구현예에서, 과립은 미정질 셀룰로오스 및 만니톨을, 예를 들어, 약 1:5 내지 약 5:1의 미정질 셀룰로오스 대 만니톨의 중량비로 포함하고, 바람직하게는 만니톨이 더 많은 양이며, 예를 들어, 미정질 셀룰로오스 대 만니톨의 중량비는 약 1:1, 약 1:2, 약 1:3, 약 1:4, 약 1:5, 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위이다.

[0103] 본원에서 과립에 적합한 결합제는 특별히 제한되지 않는다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 결합제는 포비돈 K30과 같은 포비돈을 포함할 수 있다.

[0104] 본원에서 과립에 적합한 봉해제 또한 특별히 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 과립은 크로스포비돈, 예를 들어 크로스포비돈 XL-10을 포함한다. 일부 구현예에서, 과립은 크로스카멜로스 나트륨을 포함한다. 본원의 과립은 전형적으로 봉해제를 포함하지만, 일부 구현예에서, 과립은 또한 봉해제를 포함하지 않을 수 있다. 예를 들어, 과립은 과립내 봉해제 없이 제조될 수 있지만, 또한 크로스포비돈, 예를 들어 크로스포비돈 XL-10 또는 크로스카멜로스 나트륨을 포함할 수 있는 과립의 봉해제와 혼합된다.

[0105] 일부 구현예에서, 본원의 과립은 또한 스테아르산 마그네슘 또는 푸마르산 스테아릴 나트륨과 같은 윤활제와 혼합될 수 있다.

[0106] 과립은 다양한 크기를 가질 수 있으며, 이는 이러한 과립으로 제조된 정제의 용해에 유의적 영향을 미치지 않는 것으로 보인다. 전형적으로, 과립은 1 mm 미만의 크기를 가질 수 있다.

[0107] 제조 방법

[0108] 일부 구현예에서, 본 개시는 또한 본원의 정제를 제조하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 방법은 직접 압축, 건식 과립화 또는 습식 과립화를 포함할 수 있다. 일부 구체적인 구현예에서, 정제는 습식 과립화를 포함하는 방법에 의해 제조된다.

[0109] 일부 구현예에서, 방법은 화합물 FA의 메글루민염, 계면활성제, 희석제, 결합제 및 봉해제의 혼합물을 습식 과립화하여 습식 과립을 형성하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 습식 과립을 건조시켜 건식 과립을 형성하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 건조는 유동층 건조로 실시된다. 건조된 과립의 수분 함량은, 예를 들어, 5% 이하 또는 3% 이하의 수분 함량(LOD 기준)으로 제어할 수 있다. 일부 구현예에서, 방법은 건조 과립을 건식 밀링하여 건식 밀링된 과립을 형성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 습식 밀링 단계를 포함하지 않는다.

[0110] 건식 밀링된 과립은 전형적으로 과립의 봉해제(예를 들어 크로스포비돈 XL-10과 같은 크로스포비돈) 및 윤활제(예를 들어 본원에 기재됨)와 혼합되어 윤활된 과립을 형성한다. 일부 구현예에서, 윤활된 과립은 정제 코어로 압축된다. 일부 구현예에서, 방법은 정제 코어를 필름 코팅하여 코팅된 정제를 형성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 코팅 중량 증가는 정제(코어)의 약 1% 내지 약 5%, 예를 들어 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 3.5%, 약 4%, 또는 약 5%이다. 일부 구현예에서, 코팅은 폴리비닐 알코올을 포함한다. 일부 구현예에서, 코팅은 산화철(황색)과 같은 안료를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 코팅은 폴리비닐 알코올, 이산화티

타늄, 폴리에틸렌 글리콜, 활석 분말 및 황색 산화철을 포함한다.

- [0111] 화합물 FA의 메글루민염의 양, 계면활성제, 희석제, 결합제 및 붕해제의 유형 및 양은 임의의 조합으로 본원에 기재된 임의의 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 습식 과립화에 사용된 혼합물은: 약 10 중량% 내지 약 80 중량%의 화합물 FA의 메글루민염; 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 계면활성제; 약 15 중량% 내지 약 70 중량%의 희석제; 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 결합제; 및 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 붕해제를 포함한다.
- [0112] 습식 과립화에 사용된 혼합물은 결정형 I인 화합물 FA의 메글루민염을 포함한다. 일부 구현예에서, 혼합물은 유리산 형태의 화합물 FA를 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 혼합물은 메글루민염 이외의 염 형태인 화합물 FA를 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 혼합물은 결정형 I가 아닌 결정형인 화합물 FA의 메글루민염을 포함하지 않거나 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 혼합물은 무정형 형태인 화합물 FA의 메글루민염을 포함한다. 일부 구현예에서, 혼합물은 결정형 I, 무정형 형태 또는 이의 조합인 화합물 FA의 메글루민염을 포함한다. 일부 구현예에서, 혼합물은 또한 결정형 I, II, III, 무정형 형태 또는 이의 임의의 조합인 화합물 FA의 메글루민염을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 혼합물은 미분화되고 500 μm 미만, 예를 들어 200 μm 미만 또는 20 μm 미만의 D90을 가지는 화합물 FA의 메글루민염을 포함한다. 일부 구현예에서, 혼합물은 미분화되지 않은 화합물 FA의 메글루민염을 포함한다. 일부 구현예에서, 혼합물은 라우릴 황산 나트륨을 포함한다. 일부 구현예에서, 혼합물은 미정질 셀룰로오스를 포함한다. 일부 구현예에서, 혼합물은 포비돈 K30과 같은 포비돈을 포함한다. 일부 구현예에서, 혼합물은 크로스포비돈, 예를 들어 크로스포비돈 XL-10을 포함한다.
- [0113] 본원에 기재된 임의의 방법(실시에 부분에 제시된 것을 포함)에 의해 제조된 과립, 건조 과립, 건식 밀링된 과립, 윤활된 과립, 정제 코어 및 코팅된 정제는 또한 본 개시의 신규 조성물이다.
- [0114] 치료 방법
- [0115] 본 개시의 염 및 본원에 기재된 약학적 조성물은 증식성 질환 및/또는 스테로이드 호르몬, 예를 들어 에스트로겐과 관련된 질환의 치료 및/또는 예방에 유용할 수 있다. WO2017/136688에서 논의된 바와 같이, 그 내용은 그 전체가 본원에 참조로서 포함되며, SERD, 예를 들어 화합물 FA가 ER의 분해를 유도하여 ER+ 유방암 세포의 성장을 억제하고, 동일한 부류의 약물, 예를 들어 풀베스트란트 및 임상시험 중의 약물, 예를 들어 GDC-0810 및 AZD9496보다 더 양호한 인간 간세포 제거율을 나타내었다.
- [0116] 이에 따라, 일부 구현예에서, 본 개시는 또한 치료가 필요한 대상체의 증식성 질환 및/또는 스테로이드 호르몬, 예를 들어 에스트로겐과 관련된 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 이러한 방법은 대상체에게 유효량(예를 들어 치료적 유효량)의 본 개시의 염(예를 들어 화합물 FA의 아민염, 예를 들어 결정형 I, II 또는 III인 화합물 FA의 메글루민염 또는 결정형A인 화합물 FA의 라이신염), 또는 본원에 기재된 약학적 조성물(예를 들어 본원에 기재된 정제)을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0117] 일부 구현예에서, 본 개시는 또한 예방이 필요한 대상체에게 증식성 질환 및/또는 스테로이드 호르몬, 예를 들어 에스트로겐과 관련된 질환을 예방하는 방법을 제공하며, 이러한 방법은 대상체에게 유효량(예를 들어 예방적 유효량)의 본 개시의 염(예를 들어 화합물 FA의 아민염, 예를 들어 결정형 I, II 또는 III인 화합물 FA의 메글루민염 또는 결정형A인 화합물 FA의 라이신염), 또는 본원에 기재된 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0118] 특정 구현예에서, 방법은 암의 치료 및/또는 예방을 위한 것이다. 특정 구현예에서, 암은 유방암이다. 특정 구현예에서, 방법은 부인과 질환 또는 ER과 관련된 암, 예를 들어 난소암, 자궁경부암 또는 자궁내막암 및 유방암, 특히 ER+ 유방암의 치료 및/또는 예방을 위한 것이다. 일부 구현예에서, 암(예를 들어 ER+ 유방암과 같은 유방암)은 에스트로겐 조절제, 예를 들어 타목시펜 및/또는 아로마타제 억제제에 대해 약물 내성이 있다.
- [0119] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 대상체에게 추가의 약제, 예를 들어 추가의 항증식제를 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 구현예에서, 항증식제는 CDK4/CDK6억제제, 예를 들어 팔보시클립일 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 생체 샘플을 추가의 약제와 접촉시키는 단계를 더 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 조직을 추가의 약제와 접촉시키는 단계를 더 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 세포를 추가의 약제와 접촉시키는 단계를 더 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 방사선 요법, 면역 요법 및/또는 이식(예를 들어 골수 이식)을 더 포함한다.
- [0120] 본 개시의 염 및/또는 조성물은 장내(예를 들어 경구), 비경구, 정맥내, 근육내, 동맥내, 골수장내, 경막내, 피

하, 심실내, 경피, 진피내, 직장, 질내, 복강내, 국소(분말, 연고, 크림 및/또는 적제에 의한) 경로를 포함한 임의의 경로로 투여될 수 있다. 구체적으로 고려되는 경로로는 경구 투여, 정맥내 투여(예를 들어 전신성 정맥내 주사), 혈액 및/또는 림프 공급을 통한 국부 투여, 및/또는 변형 부위로의 직접 투여 경로가 있다. 일반적으로, 가장 적합한 투여 경로는 제제의 성질(예를 들어 위장관 환경에서의 이의 안정성) 및/또는 대상체의 병태(예를 들어 대상체가 경구 투여를 견딜 수 있는지 여부)를 포함한 다양한 인자들에 의해 결정된다.

[0121] 본 개시의 염 또는 본원의 약학적 조성물의 치료적 유효량과 같은 유효량은 전형적으로 본원에서 하나 이상의 단위 제형, 예를 들어 상이한 강도의 하나 이상의 정제를 투여함으로써(예를 들어, 각각 화합물 FA의 10~500 mg 또는 10~300 mg 당량과 같은 10~800 mg을 함유함) 치료가 필요한 대상체에게 전형적으로 전달될 수 있다. 일부 구현예에서, 유효량은 바람직한 양의 활성 성분을 갖는 정제와 같은 단일 단위 제형을 대상체에게 투여함으로써 전달될 수 있다. 일부 구현예에서, 유효량은 각각 바람직한 양의 활성 성분, 예를 들어 화합물 FA의 10~800 mg, 예를 들어 10~500 mg 또는 10~300 mg 당량을 갖는 1, 2, 3 또는 4개의 정제와 같이 1개 초과 단위 제형을 대상체에게 투여함으로써 전달될 수 있다. 본원의 방법에 대한 투여량 및 투여 요법은 특별히 제한되지 않는다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 화합물 FA 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 대상체에게 매일 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 FA 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 1일 용량은 단일 용량 또는 2회 또는 3회의 동일하게 더 적은 용량으로 1일 내에 대상체에게 전달될 수 있고, 여기서 각 용량은 본원의 하나 이상의 단위 제형(예를 들어 본원의 하나 이상의 정제)에 의해 충족될 수 있다.

[0122] 본 개시의 염 및/또는 조성물은 증식성 질환을 치료 및/또는 예방하는데 유용한 하나 이상의 추가 약제(예를 들어 치료적 및/또는 예방적 활성제)와 병용으로 투여될 수 있다. 상기 염 또는 조성물은 추가의 약제와 병용으로 투여될 수 있으며, 이러한 추가의 약제는 이의 활성(예를 들어, 이를 필요로 하는 대상체에서 증식성 질환을 치료하고/하거나 이를 필요로 하는 대상체에서 증식성 질환을 예방하는 활성(예를 들어 효능 및/또는 유효성))을 개선하고, 생체 이용률을 개선하고, 안전성을 향상시키고, 약물 내성을 줄이고, 물질대사를 감소 및/또는 변경하고, 배설을 억제하고/하거나 대상체, 생체 샘플, 조직 또는 세포 내 분포를 변경한다. 또한, 사용된 요법은 동일한 장애에 대해 바람직한 효과 및/또는 상이한 효과를 달성할 수 있음을 이해해야 한다. 특정 구현예에서, 본 개시의 염 및 추가의 약제를 포함하는 본원에 기재된 약학적 조성물은 화합물 및 추가의 약제 중 하나를 포함하지만 둘 모두를 포함하지는 않는 약학적 조성물에서는 나타나지 않는 상승효과(synergistic effect)를 나타낸다.

[0123] 본 개시의 염 또는 조성물은 하나 이상의 추가의 약제와 동시에, 그 이전 또는 그 이후에 투여될 수 있으며, 이는, 예를 들어 증식성 질환을 치료 및/또는 예방하는 병용 요법으로서 유용할 수 있다. 약제는 치료학적 활성제를 포함한다. 약제는 또한 예방적 활성제를 포함한다. 약제는 약물 화합물(예를 들어 미국 연방 규정집(CFR)에 규정된 미국 식품의약국에 의해 인간 또는 수의용으로 승인된 화합물), 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당단류, 올리고당, 다당류, 핵단백질, 점액 단백질, 지질 단백질, 합성 폴리펩티드 또는 단백질, 항체, 항체와 같은 단백질에 연결된 소분자, 당단백질, 스테로이드, 핵산, DNA, RNA, 뉴클레오티드, 뉴클레오시드, 올리고뉴클레오티드, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 지질, 호르몬, 비타민 및 세포와 같은 유기 소분자를 포함한다. 특정 구현예에서, 추가의 약제는 증식성 질환의 치료에 유용한 약제이다. 특정 구현예에서, 추가의 약제는 증식성 질환의 예방에 유용한 약제이다. 특정 구현예에서, 추가의 약제는 규제 기관(예를 들어 미국 FDA)에 의해 승인된 증식성 질환을 치료 및/또는 예방하기 위한 약제이다. 각각의 추가의 약제는 이러한 약제에 대해 결정된 용량 및/또는 시간표에 따라 투여될 수 있다. 추가의 약제는 또한 단일 용량으로 서로 함께 및/또는 본 개시의 염 또는 조성물과 함께 투여되거나 상이한 용량으로 투여될 수 있다. 요법에서 특정 조합을 사용함에 있어서 본 개시의 염의 추가 약제(들)과의 적합성 및/또는 달성하고자 하는 바람직한 치료 및/또는 예방 효과를 고려한다. 일반적으로, 병용되는 추가의 약제(들)는 이들이 개별적으로 사용되는 수준을 초과하지 않는 수준으로 사용되는 것으로 기대된다. 일부 구현예에서, 병용으로 사용되는 수준은 개별적으로 사용되는 수준보다 낮게 된다.

[0124] 특정 구현예에서, 추가의 약제는 항증식제(예를 들어 항암제, 예를 들어 면역 종양제(예를 들어 항 PD-1항체) 또는 세포(예를 들어 CAR-T세포))이다. 특정 구현예에서, 추가의 약제는 항혈관신생제(anti-angiogenesis agent), 항염증제, 면역 억제제, 항세균제, 항바이러스제, 심혈관계, 콜레스테롤 저하제, 항당뇨제, 항알레르기제, 통증 완화제 또는 이들의 조합이다. 특정 구현예에서, 본 개시의 염 또는 약학적 조성물은 표적화 요법(예를 들어 mTOR 신호 전달 경로 억제제), 세포 요법, 수술, 방사선 요법, 면역요법 및 화학요법(예를 들어 도세탁셀(docetaxel), 독소루비신(doxorubicin))을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는 항암 요법과 병용으로 투여될 수 있다.

- [0125] 정의
- [0126] 문맥상 달리 명백하지 않은 한, 본원에 기재된 임의의 구현예에서, 본원의 화합물/염은 주로(예를 들면 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 등) 도시된 바와 같은 입체 이성질체(적용 가능한 경우)로 존재할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 본원의 화합물 FA는 거울상 이성질체가 과량으로 85%를 초과(예를 들어 90% ee 초과, 95% ee 초과 또는 99% ee 초과)하는 거울상 이성질체 순도를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 본원의 화합물 FA는 또한 비거울상 이성질체가 과량으로 85%를 초과(예를 들어 90% de 초과, 95% de 초과 또는 99% de 초과)하는 비거울상 이성질체 순도를 가질 수 있으며; 일부 구현예에서, 본원의 화합물 FA는 아크릴산 이중 결합에 대해서도 실질적으로 E 구성을 가질 수 있으며, 예를 들어, 1% 미만 또는 검출 불가능한 Z 구성을 가진다.
- [0127] 본원에서 사용되는 "본 개시의 염(들)"은 본원에 기재된 화합물 FA의 임의의 염, 바람직하게는 본원에 기재된 화합물 FA의 아민염은 고체 형태, 예를 들어 하나 이상의 본원에 기재된 결정형(예를 들어 결정형 I, II 또는 III인 화합물 FA의 메글루민염 또는 결정형인 화합물 FA의 라이신염), 무정형 형태 또는 이의 임의의 혼합물이 고, 이는 무수물, 수화물 또는 용매화물일 수 있다.
- [0128] 본원에 사용된 바와 같이, 단수형 "a", "an" 및 "the"는 명시적으로 언급되지 않는 한 또는 문맥상 그러한 의도가 없다는 것이 명확하지 않은 한 복수 참조를 포함한다.
- [0129] 본원에서 "A 및/또는 B"와 같은 구에서 사용되는 용어 "및/또는"은 A 및 B를 모두; A 또는 B; A(단독); 및 B(단독)을 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, "A, B, 및/또는 C"와 같은 구에서 사용되는 용어 "및/또는"은 다음의 각각의 구현예를 포함하는 것으로 의도된다: A, B 및 C; A, B 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A(단독); B(단독); 및 C(단독).
- [0130] 제목 및 부제목은 편의 및/또는 공식 준수를 위해서만 사용되며, 대상 기술을 제한하지 않으며, 대상 기술 설명의 해석과 관련하여 언급되지 않는다. 본 개시의 하나의 제목 또는 하나의 부제목 하에 설명된 특징은 다양한 구현예에서 다른 제목 또는 부제목 하에 설명된 특징과 결합될 수 있다. 또한 구현예에서 단일 제목 또는 단일 부제목 하의 모든 특징이 반드시 함께 사용되는 것은 아니다.
- [0131] 본원에서 사용된 바와 같이, 본 개시와 관련된 양을 수식하는 용어 "약"은 통상의 시험 및 처리; 이러한 시험 및 처리에서의 부주의한 오류; 본 개시에서 사용되는 성분의 제조, 공급원 또는 순도 상의 차이 등을 통해 발생할 수 있는 수치 변화를 의미한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "약" 특정 값은 특정 값을 포함한다. 예를 들어, 약 10%는 10%를 포함한다. 용어 "약"에 의해 변경되든 아니든 간에 상관없이, 청구 범위는 언급된 양의 증가물을 포함한다. 일 구현예에서, 용어 "약"은 보고된 수치의 20% 이내를 의미한다.
- [0132] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료하는", "치료" 등은 질환 또는 병태 및/또는 이와 관련된 증상을 제거, 완화 또는 개선하는 것을 의미한다. 배제되지는 않지만, 질환 또는 병태를 치료하는 것은 이와 관련된 질환, 상태 또는 증상이 완전히 제거되는 것을 요구하지는 않는다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료하는", "치료" 등은 "예방적 치료"를 포함할 수 있으며, 이는 질환 또는 병태의 재발달 또는 질환 또는 병태의 재발을 갖지는 않지만 그러한 위험이 있거나 이에 걸리기 쉬운 대상체에서 질환 또는 병태가 재발할 확률 또는 이전에 제어되었던 질환 또는 병태가 재발할 확률을 낮추는 것을 의미한다. 용어 "치료하다" 및 동의어는 치료가 필요한 대상체에게 치료적 유효량의 본 개시의 염을 투여하는 것을 포함한다.
- [0133] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은 질환 또는 병태(예를 들어 유방암, 예를 들어 ER+ 유방암)의 하나 이상의 증상을 개선하거나, 질환 또는 병태의 출현 또는 발전을 예방하거나, 질환 또는 병태의 소실 또는 치유를 유도하기에 충분한 치료제(예를 들어 본 개시의 염 중의 어느 하나 이상)의 양을 의미한다.
- [0134] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"(또는 본원에서 "환자"로 지칭됨)는 치료, 관찰 또는 실험의 대상이었던 동물, 바람직하게는 포유 동물, 가장 바람직하게는 인간을 지칭한다. 본원에 기재된 임의의 구현예에서, 대상체는 인간일 수 있다.
- [0135] 실시예
- [0136] 실시예 1. 일반적인 방법
- [0137] **재료:** 시작 재료, 시약, 용매 등은 일반적으로 상업적 경로를 통해 입수 가능하다.
- [0138] ¹H NMR은 자동화 샘플(B-ACS 120)이 장착된 Bruker Advance 300을 사용하여 실시하였다.

[0139] **분말 X선 회절(XRPD):** X선 회절계(Bruker D8 Advance)를 사용하여 고체 샘플을 검사하였다. 시스템은 LynxEye 감지기가 장착되어 있다. X선의 파장은 1.5406 Å이다. 3~40° 2θ에서 샘플을 스캔하고, 단계별 크기는 0.02° 2θ이었다. 관 전압 및 전류는 각각 40 KV 및 40 mA이었다.

[0140] **편광 현미경 분석(PLM):** PLM 분석은 Nikon Instruments Eclipse 80i에서 실시하였다. 이미지는 DS 카메라로 캡처되어 컴퓨터로 전송된다. 사진은 NIS-Elements D3.0 소프트웨어를 사용하여 처리하였다.

[0141] **TGA 분석:** TGA 분석은 TA Instruments TGA Q500에서 실시하였다. 샘플을 개방되어 있는 타르 처리된 알루미늄 팬에 놓고, 자동으로 무게를 측정한 다음, TGA로에 삽입하였다. 샘플을 10°C/분의 속도로 최종 온도까지 가열하였다.

[0142] **DSC 분석:** DSC 분석은 TA Instruments Q200에서 실시하였다. 보정 표준은 인듐이었다. 중량 샘플을 TA DSC팬에 넣고, 중량을 정확하게 기록하였다. 질소(50 ml/분) 분위기에서 샘플을 10°C/분의 속도로 최종 온도까지 가열하였다.

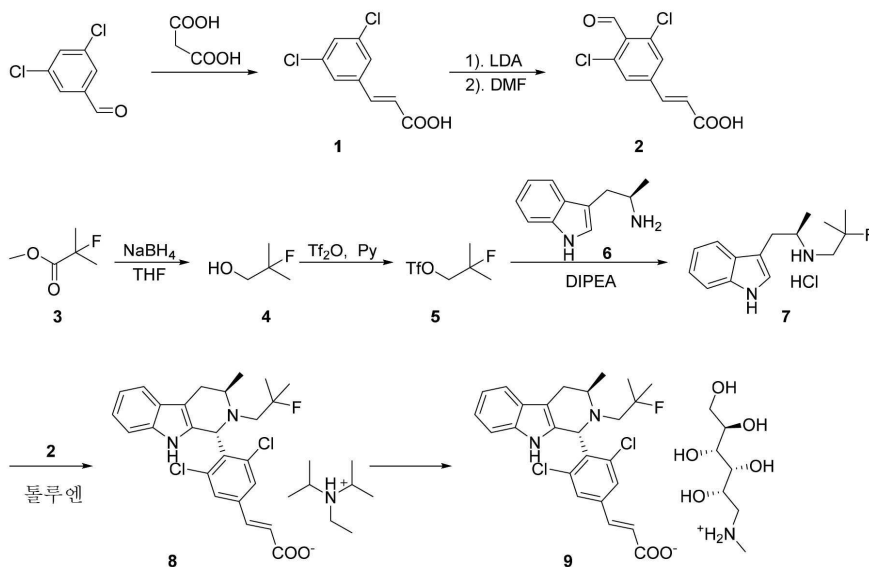
[0143] **동적 수분 흡수 분석(DVS):** DVS는 IGAAsorp(Hiden Isochema, 영국 소재)를 사용하여 결정하였다. 스텝 모드에서, 10~90%의 목표 RH(상대 습도) 전체 주기로 샘플을 시험하였다. 10%RH의 증가량으로 분석을 실시하였다.

[0144] **HPLC 분석:** 이하 대표적인 HPLC방법을 나타냈으며, 이 방법은, 예를 들어, 본원의 염의 순도, 용해도 및 안정성을 분석하는데 사용할 수 있다.

기기	Agilent 1260 시리즈
칼럼	Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6*150 mm
칼럼 온도	40 °C
이동상	A: H ₂ O 중의 0.05% TFA, B: 아세토니트릴 중의 0.05% TFA
구배 조건 (B 의 %)	0~15 분: 15~85%, 15~25 분: 85%
유속	1.0 mL/분
주입 부피	5 μL
UV 파장	220 nm
이후 시간	5 분

[0145]

[0146] 실시예 2. 메글루민 (E)-3-(3,5-디클로로-4-((1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)페닐)아크릴산의 제조



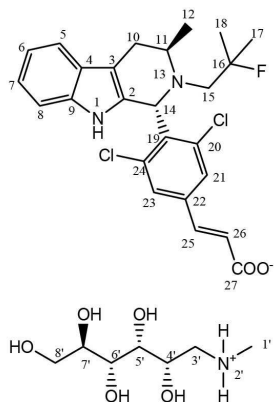
[0147]

[0148] DMF(500 mL) 중의 3,5-디클로로벤즈알데히드(250.0 g, 1.43 mol), 말론산(223.0 g, 2.14 mol) 및 피리딘(250 mL)의 혼합물을 30°C 내지 75°C 범위의 온도에서 반응이 완료될 때까지 가열하였다. 그런 다음, 혼합물을 10 내지 20°C로 냉각시키고, 염산 용액(0.6 N, 5 L)을 첨가하였다. 혼합물은 10 내지 20°C에서 6시간 동안 교반하여 여과하였다. 필터 케이크를 물로 세척하고, 40 내지 60°C에서 진공에서 건조시켜 1(281 g, 90% 수율)을 생성하였다.

였다.

- [0149] THF(1 L) 중의 **1**(50.0 g, 0.23 mol)의 용액에 LDA(THF 중의 2.0 M, 290 mL)를 N₂에서 -80 내지 -60℃에서 적가하였다. 혼합물을 이러한 온도 범위에서 0.5시간 동안 교반하고, 이후 DMF(42.0 g, 0.58 mol)를 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -70 내지 -50℃에서 반응이 완료될 때까지 교반하였다. 물(10 mL) 및 염산(2.0 M, 900 mL)을 순차적으로 첨가하였다. 유기층을 분리하고, NaCl 수용액(5%, 250 mL)으로 세척하며, 200 mL로 농축시켰다. 잔류물에 DCM(50 mL)를 첨가하고, 생성된 슬러리를 20 내지 30℃에서 6시간 동안 교반하여 여과하였다. 진공에서 필터 케이크를 30 내지 40℃에서 건조시켜 **2**(36.1 g, 64% 수율)를 생성하였다.
- [0150] THF(120 mL) 중의 NaBH₄(16.5 g, 0.44 mol)의 현탁액에 **3**(40.0 g, 0.33 mol)을 여러 부분으로 나누어 첨가하고, N₂에서 반응 온도를 35 내지 45℃로 유지하였다. 혼합물을 35 내지 45℃에서 반응이 완료될 때까지 교반하였다. KHCO₃ 수용액(20%, 80 L) 및 DCM(400 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 여과하였다. 유기층을 분리하고, NaCl 수용액(20%, 200 mL)으로 세척하며, 4Å 분자체(24 g) 상에서 건조 및 여과하여 DCM 중의 조물질 **4**의 용액을 생성하였다. DCM 중의 **4**의 용액에 피리딘(52.7 g, 0.67 mol)을 첨가한 후, 반응 온도를 -10 내지 0℃로 유지하면서 Tf₂O(98.7 g, 0.35 mol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 0 내지 10℃에서 반응이 완료될 때까지 교반하였다. 물(400 mL)을 첨가하고, 유기층을 분리하며, NaHCO₃ 수용액(6.5%, 400 mL) 및 NaCl 수용액(20%, 200 mL)으로 순차적으로 세척하고, 농축시켜 **5**(57.7 g, 78% 수율)를 생성하였다.
- [0151] MeCN(200 mL) 중의 **6**(20.0 g, 0.115 mol) 및 DIPEA(19.3 g, 0.149 mol)의 용액에 **5**(40.0 g, 0.178 mol)를 첨가하고, N₂에서 혼합물을 65 내지 75℃에서 반응이 완료될 때까지 가열하였다. 진공에서 반응 혼합물을 20 내지 30℃에서 농축시킨 다음, EtOAc(300 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 NaHCO₃ 수용액(6.5%, 200 L), 물(2 x 100 L)로 세척하고, 농축시켰다. 조 잔류물에 MeCN(40 mL) 및 EtOAc(20 mL)를 첨가한 다음, 염화수소 용액(EtOAc 중의 4.0 M 용액, 40 mL)을 -5 내지 5℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -5 내지 5℃에서 8시간 동안 교반하여 여과하였다. 필터 케이크를 EtOAc(65 L)로 세척하고, 진공에서 50 내지 65℃에서 건조시켜 **7**(23.9 g, 73% 수율)을 생성하였다.
- [0152] 톨루엔(250 mL) 중의 **7**(12.8 g, 0.045 mol)의 현탁액에 Na₂CO₃ 수용액(13%, 208 g)을 첨가하고, 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 유기층을 분리하였다. 유기층에 DIPEA(3.64 g) 및 **2**(10 g, 0.041 mol)를 첨가하고, N₂에서 혼합물을 100 내지 120℃에서 반응이 완료될 때까지 가열하였다. 혼합물을 45~55℃로 냉각시킨 다음, **8**의 시드 결정 및 EtOAc(200 mL)를 첨가하였다. 추가적인 양의 EtOAc(2 X 250 mL)를 첨가하여 증류시키는 것을 통해 용매를 톨루엔에서 EtOAc로 전환시켜 슬러리를 제조한 다음, DIPEA(5.2 g)를 첨가하였다. 슬러리를 15 내지 25℃에서 12시간 동안 교반하여 여과하였다. 여과된 케이크를 EtOAc(28 mL) 및 톨루엔(12 mL)의 혼합 용매로 세척하고, 진공에서 35 내지 45℃에서 건조시켜 **8**(18.0 g, 73% 수율)을 생성하였다.
- [0153] EtOAc(315 mL) 중의 **8**(17.5 g, 0.029 mol)의 현탁액에 구연산 수용액(1.5%, 226 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 각 층을 분리하였다. 유기층을 구연산 수용액(0.1%, 262 mL), 물(2 x 175 mL)로 세척하고, 35 mL의 저부피로 농축시켰다. 농축액에 메탄올(210 mL)을 첨가한 다음, 메글루민 수용액(20%, 26.2 g) 및 **9**의 시드 결정을 첨가하였다. 혼합물을 15 내지 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 추가적인 양의 메글루민 수용액(20%, 8.8 g)을 첨가하였다. 그런 다음, 혼합물을 15 내지 25℃에서 16시간 동안 교반하여 여과하였다. 여과된 케이크를 MeOH 및 물의 혼합 용액(6:1, 70 mL)으로 세척하고, 진공에서 46 내지 65℃에서 건조시켜 결정형 I인 **9**(15.2 g, 78% 수율)를 수득하였다. HRMS시스템은 [M + H]⁺의 이온 피크: m/z 475.1348를 나타내었다.

[0154] 하기의 표는 9의 양성자 NMR 및 9의 할당을 나타낸다.



[0155]

화학적 이동(δ) ppm*	다중도†	양성자의 근사적분 #	할당 또는 공명 #
10.38	s	1H	NH-1
7.79	d (J = 1.2 Hz)	1H	H-21/23
7.52	brs	1H	H-23/21
7.39	d (J = 7.2 Hz)	1H	H-5
7.24	d (J = 16.0 Hz)	1H	H-25
7.16	d (J = 8.0 Hz)	1H	H-8
6.97	td (J = 7.2, 1.2 Hz)	1H	H-7
6.92	td (J = 7.2, 1.2 Hz)	1H	H-6
6.59	d (J = 16.0 Hz)	1H	H-26
5.58	s	1H	H-14
3.86	m	1H	H-4'
3.72	t (J = 5.2 Hz)	1H	H-11
3.67	dd (J = 5.2, 1.2 Hz)	1H	H-5'
3.59	dd (J = 10.8, 3.2 Hz)	1H	H-8'a
3.50	m	1H	H-6'
3.43	overlap	1H	H-7'
3.40	t (J = 5.2 Hz)	1H	H-8'b
3.08	brd (J = 14.4 Hz)	1H	H-10a
2.96	overlap	1H	H-15a
2.95	overlap	1H	H-3'a
2.85	dd (J = 12.4, 8.4 Hz)	1H	H-3'b
2.63	d (J = 14.4 Hz)	1H	H-10b
2.47	s	3H	H-1'
2.23	dd (J = 29.2, 14.4 Hz)	1H	H-15b
1.13	d (J = 21.6 Hz)	3H	H-17/18
1.10	d (J = 21.6 Hz)	3H	H-18/17
1.05	d (J = 6.4 Hz)	3H	H-12

* δ = 2.50 ppm의 DMSO- d_6 을 참조

†s: 일중선; d: 이중선; t: 삼중선; m: 다중선; dd: 이중 이중선; td: 삼중 삼중선; brs: 넓은 일중선;

brd: 넓은 이중선

[0156]

[0157]

8의 시드 결정을 제조하는 절차: 톨루엔(2.5 L) 중의 7(128 g, 0.45 mol)의 현탁액에 Na_2CO_3 수용액(13%, 2080 g)을 첨가하고, 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 유기층을 분리하였다. 유기층에 DIPEA(36.4 g) 및 2(100 g, 0.41 mol)를 첨가하고, N_2 에서 혼합물을 100 내지 120°C에서 반응이 완료될 때까지 가열하였다. 상기 혼합물을 45~55°C로 냉각시켰다. 추가적인 양의 EtOAc(2 X 2.5 L)로 톨루엔 증류를 실시하여 슬러리를 제조한 다음, DIPEA(52 g)를 첨가하였다. 슬러리를 15 내지 25°C에서 12시간 이상 교반하여 여과하였다. 여과된 케이크를 EtOAc(280 mL) 및 톨루엔(120 mL)의 혼합물로 세척하고, 진공에서 35 내지 45°C에서 건조시켜 8(180.5 g, 73% 수율)을 생성하여 시드 결정으로 사용하였다. 결정형 8의 대표적 XRPD 및 DSC 스펙트럼은 도 6a 및 도 6b에 나

타내었다.

- [0158] 9의 시드 결정을 제조하는 절차: EtOAc(157 mL) 중의 8(8.7 g, 0.014 mol)의 현탁액에 구연산 수용액(1.5%, 112 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 각 층을 분리하였다. 유기층을 구연산 수용액(0.1%, 130 mL), 물(2 x 87 mL)로 세척하고, 약 17 mL의 저부피로 농축시켰다. 농축물에 메탄올(104 mL)을 첨가한 다음, 메글루민 수용액(20%, 13.0 g)을 첨가하였다. 혼합물을 15 내지 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 추가적인 양의 메글루민 수용액(20%, 4.4 g)을 첨가하였다. 그런 다음, 혼합물을 15 내지 25℃에서 16시간 이상 교반하여 여과하였다. 여과된 케이크를 MeOH 및 물(6:1, 35 mL)의 혼합물로 세척하고, 46 내지 65℃에서 진공 건조시켜 9(7.6 g, 78% 수율)을 생성하여, 시드 결정(결정형 I)으로 사용하였다.
- [0159] 실시예 3. 화합물 FA의 메글루민염의 다형체 및 상호 전환
- [0160] 화합물 FA의 메글루민염을 제조하여 다형체 선별을 위한 초기 물질(결정형 I)로 사용하였다. 용매 결정, 침전, 슬러리, 증발 및 확산 방법과 같은 다양한 결정화 방법을 통해 단일 및 이원 용매 혼합물을 사용하여 선별을 실시하였다. 추가적인 결정형을 탐구하기 위하여 열 처리 및 기계적 처리를 또한 실시하였다.
- [0161] 수득된 고체 샘플을 X선 분말 회절계(XRPD), 시차 주사 열량계(DSC), 열중량 분석계(TGA) 및 편광 현미경(PLM)을 사용하여 특성화하였다.
- [0162] 선별에서 두 가지 결정형(결정형 I, II) 및 이수화물을 감정 및 제조하였다. 상이한 형태 및 이수화물의 상호 전환을 실온 및 60℃에서 물 및 IPA에서 연구하였다. 그 결과, 이수화물은 실온의 물에서 가장 안정되고, 결정형 I은 IPA(실온 및 60℃) 및 60℃의 물에서 가장 안정된 결정형인 것으로 나타났다. 또한, 결정형 I의 결정형은 92.5%RH에서 10일 보관 후에도 여전히 변하지 않았다.
- [0163] 실시예 3A. 메글루민염의 결정형 I
- [0164] **결정형 I의 제조:** 실온에서 교반하면서, 1.08536 g의 메글루민을 50 mL의 메탄올에 첨가하였다. 추가적인 30 mL의 메탄올을 첨가하여 20분 동안 교반하면서 고체 샘플은 거의 용해시켰다. 2.6 g의 화합물 FA를 첨가하면, 용액이 맑아졌다. 25분 후 침전이 나타났다. 1시간 후 현탁액을 농축하여 건조시켰다. 20 mL의 IPA를 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 30 mL의 IPA를 첨가하여 2시간 동안 교반하였다. 샘플을 여과하여 수집하였다. 특성화한 후, 샘플을 다형체 선별의 시작 재료로 사용하였다.
- [0165] **결정형 I의 물리적 처리:** 결정형 I의 메글루민염을 2분 및 5분 동안 연마하였다. 연마 후, 결정도가 낮아졌으나, 결정형은 여전히 결정형 I이었다.
- [0166] **결정형 I의 특성화:** 샘플은 봉상의 결정이었다. TGA 및 DSC 프로파일에 의하면, 분해 전 중량 손실은 약 0.2%이었고, 흡열 피크의 개시 온도는 224.83℃이었다. 샘플은 결정형 I로 명명하였다. 대표적인 XRPD 및 DSC 스펙트럼은 도 1a-도 1b에 도시하였다. XRPD 피크의 표는 하기의 표 1에 나타내었다.

표 1. 결정형 I의 XRPD 피크 표

각도	강도 %	d 값	강도	각도	강도%	d 값	강도
2 θ °	%	옹스트롬	개수	2 θ °	%	옹스트롬	개수
4.705	58.5	18.76671	1235	23.916	20.4	3.7177	431
9.054	45.8	9.7593	966	24.292	11.1	3.66101	235
9.95	85.4	8.88233	1802	24.886	23.6	3.57504	499
10.248	11.9	8.62498	252	25.312	22.8	3.51577	481
11.02	16.5	8.02203	349	26.296	18	3.38644	379
11.288	22	7.83245	464	26.592	8.2	3.34944	172
12.234	8.9	7.22857	187	26.91	10.1	3.31058	214
12.915	23.9	6.84911	505	27.226	12.8	3.27283	271
13.28	28.7	6.66177	605	27.755	9.4	3.21163	198
13.493	22.3	6.55701	471	28.466	15.3	3.13302	323
13.761	9.9	6.43003	209	28.786	9.5	3.09887	201
14.136	19.1	6.2604	402	29.319	14.6	3.04379	308
14.746	7.4	6.00253	157	29.64	11.3	3.01158	239
15.077	20.9	5.87157	441	30.037	13.8	2.9726	291
15.517	6.6	5.70587	140	30.86	6	2.8952	127
16.352	28.9	5.41663	609	31.481	11.8	2.83946	250
16.741	12.7	5.29152	268	31.828	8.9	2.80933	188
17.579	76.7	5.04099	1618	32.39	7.3	2.76183	155
18.22	38.7	4.86526	817	32.861	9	2.72333	189
18.776	27.5	4.72233	581	33.054	12.6	2.70787	265
18.967	53.4	4.67508	1127	33.805	10.6	2.64942	223
19.431	10.5	4.56456	222	34.238	10.4	2.61686	219
20.018	29.7	4.43201	627	34.839	8.6	2.57311	181
20.383	20.9	4.35348	440	35.157	8.4	2.55054	178
20.981	18.9	4.23083	398	35.936	13.3	2.49704	280
21.52	100	4.1259	2110	36.318	12.4	2.47168	261
22.039	13.4	4.0299	283	36.924	14.6	2.43245	309
22.415	23.4	3.96315	494	37.393	18.6	2.40304	393
23.268	18.8	3.81976	397	37.683	11.8	2.38516	248
23.654	40.8	3.75832	860	38.563	7.7	2.33274	162

[0167]

[0168]

실시예 3B. 메글루민염 형태의 결정형 III

[0169]

이수화물의 제조: 60℃에서 교반하면서, 약 60 mg의 메글루민염(결정형 I)을 3 mL의 메탄올에 용해시켰다. 6 mL의 물을 첨가하고, 60℃에서 30분 동안 계속 교반하였다. 맑은 용액을 천천히 실온으로 냉각시키고, 실온에서 밤새 교반하였다. 침전이 발생하지 않았다. 1 mL의 물을 첨가하고 다시 밤새 교반하면, 고체 샘플이 나타나고 여과하여 수집하였다. 40℃에서 4시간 건조시킨 후, XRPD에 의하면 대부분 샘플은 무수(결정형 II)로 변하였다. 물에서 30분 동안 교반하고, 실온에서 건조시켜, 이수화물을 제조하였다.

[0170]

대안적으로, 용매/반용매 침전법을 사용하여 이수화물 형태를 제조할 수 있다. 예를 들어, 60℃에서 교반하면서, 약 20 mg의 메글루민염을 1 mL의 메탄올에 용해시켰다. 2 mL의 물을 첨가하고, 60℃에서 20분 동안 교반하였다. 천천히 실온으로 냉각시켰다. 먼저 용액이 맑아진다. 실온에서 밤새 교반한 후 침전이 발생하였다. 해당 침전으로부터 수득한 결정형은 이수화물이다.

[0171]

샘플을 XRPD, TGA 및 DSC를 통해 시험하였다. 분해 전 중량 손실은 약 6.824%이었다. DSC 프로파일에서, 2개 흡열 피크가 있으며, 개시 온도는 각각 63.4℃ 및 176.4℃이었다.

[0172]

이수화물의 특성화: 대표적인 XRPD 및 DSC 스펙트럼은 도 3a-도 3b에 나타내었다. XRPD 피크의 표는 하기의 표 2에 나타내었다.

표 2. 이수화물 메글루민염의 XRPD 피크 표

각도	강도%	d 값	강도	각도	강도%	d 값	강도
$2\theta^\circ$	%	옹스트롬	개수	$2\theta^\circ$	%	옹스트롬	개수
3.682	46.2	23.9776	549	22.794	21.5	3.8982	255
6.401	23.4	13.79821	278	23.761	37	3.74163	439
7.46	46.4	11.84147	551	24.606	46.5	3.615	552
10.245	68.5	8.62762	814	24.946	32	3.56653	380
11.216	22.7	7.88285	270	25.503	20.7	3.48992	246
11.969	51.3	7.38831	609	25.876	22.3	3.44047	265
14.463	100	6.11939	1188	26.501	21.7	3.36075	258
14.975	14.6	5.91139	173	27.65	14.1	3.2236	168
15.552	37.5	5.69327	446	28.078	30.8	3.17543	366
16.691	16.7	5.3072	198	28.96	14.7	3.08069	175
16.968	31.3	5.22105	372	29.792	13	2.99655	155
17.357	51.5	5.10515	612	30.134	15.2	2.96333	181
17.777	26.8	4.98523	318	30.851	22.4	2.89604	266
18.751	12.6	4.72849	150	31.433	21.4	2.84373	254
19.181	51.7	4.62345	614	32.22	14.1	2.776	168
19.714	39.4	4.49964	468	32.853	15.7	2.724	187
20.294	27.5	4.3723	327	33.07	18.9	2.70662	225
20.559	49.3	4.31661	586	35.162	15.1	2.55018	179
21.084	17.3	4.21037	205	35.587	19.4	2.52074	231
21.542	31.2	4.12184	371	37.364	12	2.40479	143
21.967	97.2	4.04296	1155	38.134	16.8	2.35803	200
22.501	50.3	3.94828	597	39.32	15.9	2.28955	189

[0173]

[0174]

실시예 3C. 메글루민염의 결정형 II

[0175]

결정형 II의 제조: 이상 제조된 이수화물을 60℃에서 5시간 건조시킨 후, 40℃에서 밤새 건조시켰다. 샘플을 즉시 XRPD, TGA 및 DSC를 통해 시험하였다. 건조 샘플의 XRPD 패턴은 결정형 I 및 이수화물(도 2a)과 상이하였다. TGA 및 DSC에 의하면, 분해 전에 중량 손실이 없었고, DSC 프로파일에는 2개의 흡열 피크(도 2b)가 있었다. 샘플의 용융점은 174.13℃이었다. 개시 온도는 43.41℃이고, 엔탈피가 3.999 J/g인 작은 흡열 피크가 탈용매화 피크이어야 한다. DSC 시험 동안 물을 거의 흡수하지 말아야 한다. 용융점이 174.13℃인 샘플은 결정형 II로 명명하였다. 샘플은 상호 전환 연구에 사용하였다.

[0176]

결정형 II의 특성화: 대표적인 XRPD 및 DSC 스펙트럼은 도 2a-도 2b에 나타내었다. XRPD 피크의 표는 하기의 표 3에 나타내었다.

표 3: 결정형 II의 XRPD 피크

각도 2 θ °	강도% %	d 값 옹스트롬	강도 개수	각도 2 θ °	강도% %	d 값 옹스트롬	강도 개수
3.997	34.8	22.08663	577	22.528	100	3.94362	1660
7.569	16.1	11.67003	267	23.235	13.9	3.82509	230
7.983	87.7	11.0666	1456	23.885	33.4	3.72254	554
10.257	24.2	8.61696	402	24.527	19.5	3.62652	324
11.247	13.8	7.86115	229	24.836	20.2	3.58213	336
11.956	83.5	7.39632	1386	25.695	12.5	3.4643	208
12.351	46.3	7.16088	769	26.285	22.3	3.38783	371
13.095	15.1	6.75554	250	27.049	10.8	3.29385	179
14.666	28.2	6.03523	468	28.003	16.3	3.18375	270
14.896	20.7	5.94248	344	29.16	12.7	3.06002	210
15.541	27.2	5.69708	451	29.549	10.7	3.02064	177
16.145	37.3	5.48558	619	30.185	9.9	2.9584	165
17.22	34	5.14533	564	30.707	19	2.90925	316
17.791	9.2	4.98143	153	32.769	18.1	2.73077	301
18.544	12.8	4.78076	213	33.724	10.2	2.6556	170
18.944	15.2	4.68083	253	34.299	9.8	2.61235	163
19.327	17.5	4.58881	290	35.256	12	2.54361	200
19.653	43.4	4.51344	720	35.458	10.5	2.5296	174
19.938	19.4	4.44964	322	37.221	10.9	2.41372	181
20.515	17	4.32574	283	38.178	11.4	2.3554	190
20.831	26.1	4.26092	433	39.46	10.2	2.28177	170
22.072	40.2	4.02395	667				

실시에 3D. 메글루민염의 결정형 상호 전환 연구

상호 전환 연구: IPA 또는 물에서 동일한 양의 서로 다른 형태의 고체를 혼합하는 것을 통해 상호 전환 연구를 각각 실시하였다. 현탁액을 실온 및 60℃에서 몇일 교반하고, 그 동안 현탁액을 여과하여 XRPD를 통해 분석하였다.

상이한 물질을 사용하여, 온도 및 용매의 8가지 조건에서 상호 전환 연구를 실시하였다. 그 결과, 이수화물은 실온의 물에서 가장 안정적인 결정형이고, 결정형 I는 60℃의 물 및 IPA에서 가장 안정적인 결정형인 것으로 나타났다.

표 4는 모든 조건 및 결과를 열거한다.

표 4. 상호 전환 연구 결과

물질	용매	온도	최종 결정형
결정형 I, 이수화물	물	25 °C	이수화물
		60 °C	결정형 I
	IPA	25 °C	결정형 I
		60 °C	결정형 I
결정형 I, 결정형 II, 이수화물	물	25 °C	이수화물
	IPA	25 °C	결정형 I
결정형 I	물	25 °C	이수화물
결정형 I	물	60 °C	결정형 I

실시에 3E. 메글루민염의 결정형 안정성 연구

결정형 I의 92.5%RH에서 10일 동안의 고체 안정성 시험: 약 20 mg의 메글루민염의 결정형 I을 25℃/92.5%RH의 조건에서 10일 동안 방치하였다. 10일째, 샘플을 XRPD를 통해 분석하였다.

그 결과, 메글루민염의 결정형 I은 10일 후 변하지 않는 것으로 나타났다. 대표적인 XRPD 패턴은 도 1c에 나타

내었다.

[0186] **결론.** 화합물 FA의 고체 상태의 메글루민염을 제조하여, 다형체 선별의 초기 재료(결정형 I)로 사용하였다. 선별에서 두 가지 결정형(결정형 I, II) 및 이수화물을 감정 및 제조하였다. 실온 또는 60℃에서 물 및 IPA에서 상이한 형태 및 이수화물의 상호 전환 연구를 실시하였다. 그 결과, 이수화물은 실온의 물에서 가장 안정적이고, 결정형 I은 IPA(실온 및 60℃) 및 60℃의 물에서 가장 안정적인 것으로 나타났다. 또한, 메글루민염의 결정형 I은 92.5%RH에서 10일 보관 후 변하지 않았다.

[0187] 실시예 4. 용해도 및 안정성 시험을 위한 L-라이신염 및 메글루민염의 제조

[0188] **라이신염:** 교반하면서 50℃에서 239.8 mg의 화합물 FA를 4.5 mL의 이소부탄올에 용해시켰다. 0.52 mL의 1 M L-라이신/수용액을 첨가하였다. 대략 15분 후 침전이 나타났다. 50℃에서 약 1시간 동안 교반하여 반응시켰다. 실온으로 냉각시키고, 여과 및 진공에서 60℃에서 밤새 건조시켜 고체 샘플을 수집하였다. 수득한 라이신염은 결정형A이다. 대표적인 XRPD 및 DSC 스펙트럼은 도 4a-도 4b에 나타내었다. XRPD 피크의 표는 하기의 표 5에 나타내었다.

표 5. 결정형 A의 L-라이신염의 XRPD 피크

각도	강도%	d 값	강도	각도	강도%	d 값	강도
2 θ °	%	옹스트롬	개수	2 θ °	%	옹스트롬	개수
4.172	46.4	21.16375	982	23.428	15.3	3.79408	324
8.357	14.4	10.57154	304	24.612	19.8	3.61413	419
10.151	100	8.70741	2117	26.451	11	3.36687	233
11.06	29	7.99305	613	26.757	7.2	3.32907	152
12.525	19.1	7.06178	405	27.422	5.5	3.24985	117
13.007	49.5	6.80083	1047	28.811	10.6	3.09629	225
13.301	20.2	6.65135	428	29.442	7	3.03135	148
14.6	15.8	6.06208	335	29.733	7.7	3.0023	162
15.128	7.7	5.85202	163	30.754	10	2.90496	211
15.963	10.1	5.54746	214	31.72	22.8	2.8186	483
16.33	11.9	5.42356	252	32.203	7.3	2.77742	154
16.688	7.8	5.30809	165	32.598	8.5	2.74471	179
16.964	10.6	5.22235	224	32.731	8.7	2.73387	185
19.111	12	4.64034	255	33.038	10.3	2.70915	219
19.404	48.1	4.57085	1018	33.799	7.7	2.64987	163
20.383	18.2	4.35342	386	35.15	5.4	2.55105	114
20.896	44.6	4.24784	944	35.545	5.4	2.52357	115
22.231	37	3.99555	783	36.475	8.1	2.46133	171
22.427	31.7	3.96111	671	37.212	5.7	2.41431	120
22.948	67.7	3.87243	1434	37.717	5.8	2.38309	123

[0189]

[0190] **메글루민염:** 실온에서 교반하면서 237.92 mg의 화합물 FA를 5 mL의 IPA에 용해시켰다. 그런 다음, 10 mL의 0.05 M 메글루민/메탄올 용액을 첨가하였다. 약 25분 후 침전이 발생하였다. 실온에서 3시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 여과하여 고체 샘플을 수득하고, 60℃에서 밤새 진공하에 건조시켰다. 분석에 의하면 수득한 메글루민염은 결정형 I이다.

[0191] **용해도 시험:** 약 20 mg의 화합물 FA, L-라이신염 및 메글루민염(결정형 I)의 무게를 달아 작은 병에 넣고, 3 mL의 pH 1.2 또는 pH 6.8 완충액을 첨가하여 포화 용액을 제조하였다. 모든 현탁액은 실온에서 200 rpm의 속도로 최대 24시간 동안 진탕하였다. 30분 및 24시간 후, 샘플 용액을 여과하고 HPLC를 통해 분석하여 용해도를 결정하였다. 24시간 후, 잔류 고체를 수집하고 XRPD를 통해 결정하였다.

[0192] **안정성 시험:** 약 20 mg의 화합물 FA, L-라이신염 및 메글루민염(결정형 I)의 무게를 달아 작은 병에 넣고, 40℃/75%RH의 조건에서 8일 동안 방치하였다. 0일째 및 8일째에, 아세토니트릴/물(1/1)을 사용하여 고체 샘플을 용해시켜, 농도가 0.2 mg/mL인 용액을 제조하였다. HPLC를 통해 샘플 용액을 분석하고, XRPD를 통해 고체 샘플을 검사하였다.

[0193] **용해도 시험 결과**

[0194] 30분 및 24시간 후, pH 1.2 및 pH 6.8의 완충 용액에서 화합물 FA, L-라이신염 및 메글루민염의 용해도를 시험

하였다. 잔류 고체 샘플을 24시간 후 XRPD를 통해 분석하였다. HPLC 결과, 시험한 3개 샘플은 pH 1.2 완충 용액에서 불안정한 것으로 나타났다.

[0195] 불순물 및 주피크 면적의 총합을 통해 용해도를 계산하였다. 모든 용해도 결과는 표 6에 열거하였다. 30분 및 24시간 후, 시험한 두 가지 염의 용해도는 모두 화합물 FA보다 훨씬 높았다. XRPD 분석 결과, L-라이신염은 무정형으로 변하고, 화합물 FA 및 메글루민염의 결정도는 낮아지는 것으로 나타났다. ¹H NMR 분석에 의하면, pH 1.2 완충액에서 분해가 발생하였고, pH 6.8 완충액에서 해리가 나타났다.

표 6. 라이신염, 메글루민염 및 화합물 FA의 용해도

샘플	매질	30 분의 용해도 (mg/mL)	24 시간의 용해도 (mg/mL)	24 시간의 XRPD 패턴
화합물 FA	pH 1.2	0.571	0.267	낮은 결정도
	pH 6.8	0.014	0.003	낮은 결정도
메글루민염	pH 1.2	0.296	1.612	변화 없음
	pH 6.8	0.020	0.017	낮은 결정도
L-라이신염	pH 1.2	0.387	1.343	무정형
	pH 6.8	0.017	0.019	무정형

불순물 및 주피크 면적의 총합으로 pH1.2의 용해도를 계산하였다.

[0197] 고체 안정성 시험 결과

[0198] 40℃/75%RH에서 8일 보관 후, HPLC 및 XRPD를 통해 화합물 FA, L-라이신염 및 메글루민염의 고체 안정성을 결정하였다. HPLC의 결과(표 7), 뚜렷한 분해가 발생하지 않고 두 가지 시험된 염의 순도가 더 높은 것으로 나타났다. 40℃/75%RH에서 8일 보관 후, XRPD 패턴은 변하지 않았다. 화합물 FA, L-라이신염 및 메글루민염은 40℃/75%RH에서 물리적 및 화학적으로 모두 8일 동안 안정하였다.

표 7. 라이신염, 메글루민염 및 화합물 FA의 안정성

샘플	0 일의 순도(면적%)	8 일의 순도(면적%)
화합물 FA	98.02	96.31
메글루민염	99.68	99.66
L-라이신염	99.77	99.66

[0200] 결론

[0201] 결정 L-라이신염 및 메글루민염(이수화물 및 무수물)을 성공적으로 제조하고, ¹H NMR, XRPD, DSC, TGA 및 DVS를 통해 특성화하였다. 각종 염의 고체 상태의 특성을 비교함으로써, 용해도/고체 안정성 시험을 통해 L-라이신염(결정형A) 및 무수 메글루민염(결정형 I)을 선택하여 유리산과 함께 추가적으로 평가하였다.

[0202] 용해도 시험에서, 30분 및 24시간 후, 두 가지 염은 화합물 FA보다 훨씬 높은 용해도를 나타내었다. 화합물 FA 및 염은 pH 1.2의 완충액에서 전부 분해되었다. 고체 안정성 평가에서, L-라이신염 및 메글루민염은 40℃/75%RH의 조건에서 물리적 및 화학적으로 모두 8일 동안 안정하였다. 이들의 순도는 화합물 FA보다 높았다.

[0203] 실시예 5A, 10 및 50 mg 강도 정제의 제조

[0204] 본 실시예는 두 가지 상이한 강도 정제(10 mg 및 50 mg)의 제조를 보여준다. 본 실시예를 따라 유사하게 다른 강도의 정제를 제조할 수 있다. 두 정제 모두 속방형을 위해 제형화되었으며 폴리프로필렌(PP) 캡이 있는 고밀도 폴리에틸렌(HDPE) 병과 같은 일반적인 용기 마개 시스템에 포함될 수 있다.

[0205] **화합물 FA의 메글루민염:** 활성 성분(실시예 2, 결정형 I에 따라 제조됨)을 미분화하였다. 활성 성분은 약 0.238 g/ml의 벌크 밀도 및 약 0.359 g/ml의 탭 밀도를 갖는 것으로 밝혀졌다. 메글루민염의 입도 분포는 말번(Malvern) 레이저 입도 분석기로 분석하였다. 검출 방법: SDC(주입, 투과, 제어) 샘플링 시스템이 장착된 마이크로트랙(Microtrac)의 S3500 레이저 입도 분석기를 사용하여 입도 분포를 검출하였다. 습식 시험을 사용하여, 샘플을 이소파(Isopar) G 이소파라핀계 용매에 분산시켰다. 잠재적인 응집을 줄이기 위해 30초 동안 초음파 처

리하였다. 시험한 하나의 배치에서, 본 재료의 D90은 20 μ m 미만인 것으로 밝혀졌다. 하기를 참조한다:

초음파처리 시간	D10 (μ m)	D50 (μ m)	D90 (μ m)
0	2.57	5.35	10.98
30 초	2.52	5.37	11.08

제제 세부사항: 표 8A는 50 mg 정제의 대표적인 성분을 나타낸다. 10 mg 강도의 정제는 10 mg의 활성 성분을 기준으로 한다는 점을 제외하면 성분과 중량 비율이 동일하다.

표 8A. 50 mg 강도 정제의 성분

성분	이론 공식(mg)	단위	함량(w/w%)	기능
화합물 FA의 메글루민염*	70.532		17.633	원료의약품
미세 라우릴 황산 나트륨	20.000		5.000	계면활성제
미정질 셀룰로오스 PH-101	80.000		20.000	희석제
만니톨 50C	189.468		47.367	희석제
포비돈 K30	12.000		3.000	결합제
크로스카멜로스 나트륨	24.000		6.000	붕해제
푸마르산 스테아릴 나트륨	4.00		1.00	윤활제
코어 정제 중량	400.00		100.00	N/A
오파드리 II 85G68918	20.000		5.000**	코팅 물질
총합	420.00		N/A	N/A

* 제품 투여량 강도는 유리산을 기준으로 하며, 환산 계수는 1.4107이다. 50 mg의 유리산은 70.53 mg의 메글루민염과 같다.

** 5.00% 코팅 중량 증가는 코어 정제 중량에 대한 w/w%이다.

제제 방법: 습식 과립화를 사용하여 정제를 제조하여 과립을 제공한 다음, 10 mg 또는 50 mg 강도의 정제로 압축하였다. 원료의약품인 미정질 셀룰로오스 PH101, 만니톨 50C, 라우릴 황산 나트륨, 크로스카멜로스 나트륨(과립내 첨가), 포비돈 K30을 30 메쉬 체에 통과시켰다. 혼합물을 습식 과립기에서 적어도 3분 동안 사전 혼합하였다. 고효율 습식 과립기를 교반속도 450 rpm 및 재단 속도 1500 rpm으로 설정하고, 포비돈 용액의 이론량을 3분 내에 첨가하고, 입자의 상태에 따라 적당량의 물을 첨가하였다. 포비돈 용액을 첨가한 후, 약 1~3분간 과립화 과정을 실시하여 습식 과립을 수득하였다. 50 mg 정제의 용해에 대한 3가지 상이한 과립화 지속 기간(1분, 2분 및 3분)의 효과를 연구하였다. 30분에서의 용해 데이터는 과립화 지속기간이 시험된 50 mg 정제의 용해에 유의적인 영향을 미치지 않으며, 모든 시험된 정제는 30분에서 95% 초과 의 약물 방출을 나타냄을 보여주었다.

수분 함량(LOD)이 3% 이하가 될 때까지 약 40~50°C에서 유동층을 사용한 건조를 위해 습식 과립을 옮겼다. 건조된 과립을 30 메쉬 체에 통과시키고 30 메쉬 체 위의 과립을 분쇄하였다. 그런 다음, 크로스카멜로스 나트륨을 30 메쉬 체를 통해 혼합기 배럴로 통과시키고 건조된 과립과 20 rpm에서 10분 동안 혼합하였다. 이후, 푸마르산 스테아릴 나트륨을 30 메쉬 체를 통해 혼합 탱크로 통과시키고 20 rpm에서 5분 동안 재료와 혼합하였다. 이렇게 형성된 혼합물은 균질한 것으로 밝혀졌다.

이러한 혼합물을 각각 중량 약 80 mg, 직경 약 6 mm 및 두께 약 2.6 mm를 갖는 10 mg 정제, 또는 각각 중량 약 400 mg, 직경 10 mm 및 두께 약 4.8 mm를 갖는 50 mg 정제로 압축하였다. 정제의 경도는 물 중의 0.5% SDS일 수 있는 900 ml 배지, 50 rpm에서 패들 방법을 사용한 용해에 거의 영향을 미치지 않는다. 10 mg 정제의 경우, 경도가 20~40 N 범위인 정제는 유사한 용해도를 가진다. 50 mg 정제의 경우, 경도가 35~80 N 범위인 정제는 유사한 용해도를 가진다.

위에서 제조된 10 mg 정제 또는 50 mg 정제를 오파드리 II 85G68918로 코팅하였다. 이들 정제의 경우, 상이한 코팅 중량 증가는 물 중의 0.5% SDS일 수 있는 900 ml 배지, 50 rpm에서 패들 방법을 사용한 용해(0 내지 3.5%)에 유의적인 영향을 미치지 않았다.

코팅된 정제를 방습 마개가 있는 고밀도 폴리에틸렌 병에 포장한 다음, 알루미늄 호일 백을 2차 포장으로 사용하였다.

용해 시험: 제조된 정제는 물 중의 0.5% SDS일 수 있는 900 ml 배지, 50 rpm에서 패들 방법을 사용한 용해(중국 약전 <0931>, 방법 2, 패들)에 대해 시험할 수 있다. 본 실시예에서 제조된 10 mg 및 50 mg 강도의 정제는 약 45분에 약 80% 이상의 약물이 방출되고 60분에 거의 100% 방출되는 것으로 밝혀졌다.

[0215] **비글 개 PK 연구:** 본 실시예에서 제조된 50 mg 강도 정제의 PK 프로파일을 화합물 FA 경구 현탁액의 PK 프로파일과 비교하기 위해 개 PK 연구를 실시하였다. 표 8B에 나타난 바와 같이, PK 연구에서는 정제에 약 5% SDS를 첨가하면 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간 및 24시간에 경구 현탁액 제제로 화합물 FA의 유사한 혈장 수준을 달성하는 것으로 나타났다. 5% SDS를 갖는 정제는 또한 5% SDS가 없는 정제 제제보다 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간 및 24시간에서 더 높은 혈장 농도를 달성했으며, 이 제제는 5% SDS가 5% 만니톨로 대체된 것을 제외하고 표 8A에 나타난 50 mg의 정제 제제와 동일하다.

표 8B. 비글견 약동학 연구 결과

제제	시점	화합물 FA의 혈장 농도(ng/mL)							
		10 분	30 분	1 시간	2 시간	4 시간	6 시간	8 시간	24 시간
화합물 FA의 경구 현탁액	N	6	6	6	6	6	6	6	6
	평균	3515	9343	12880	16683	18233	16183	14550	5670
	SD	1400	3430	3507	4778	3689	2759	2534	1188
	CV(%)	39.8	36.7	27.2	28.6	20.2	17.1	17.4	20.9
SDS가 없는 50 mg 강도의 정제	N	6	6	6	6	6	6	6	6
	평균	1347	4683	6823	9057	9972	9810	8758	4277
	SD	1104	1982	3541	4753	5403	5067	4744	2025
	CV(%)	82.0	42.3	51.9	52.5	54.2	51.6	54.2	47.4
5% SDS를 갖는 50 mg 강도의 정제	N	6	6	6	6	6	6	6	6
	평균	57.4	2750	8157	13905	16883	16500	15467	8453
	SD	50.8	3094	6580	5318	4442	3114	3028	1614
	CV(%)	88.5	113	80.7	38.2	26.3	18.9	19.6	19.1

[0216]

[0217]

[0218]

실시예 5B. 100 mg 및 200 mg 강도 정제의 제조

본 실시예는 두 가지 상이한 강도의 정제(100 mg 및 200 mg)의 제조를 보여준다. 본 실시예를 따라 유사하게 다른 강도를 갖는 정제를 제조할 수 있다. 100 mg 정제는 코어 중량이 약 400 mg이며 황색 코팅층으로 코팅되어 있다. 200 mg 정제는 코어 중량이 약 600 mg이며, 또한 황색 코팅층으로 코팅되어 있다. 두 정제 모두 속방형을 위해 제형화되었으며 폴리프로필렌(PP) 캡이 있는 고밀도 폴리에틸렌(HDPE) 병과 같은 일반적인 용기 마개 시스템에 포함될 수 있다.

[0219] 제제 세부사항: 표 8C 및 표 8D는 100 mg 및 200 mg 정제의 대표적인 성분을 나타낸다.

표 8C. 100 mg 강도 정제의 성분

성분	이론 단위 공식(mg)	함량(w/w%)	기능
과립내			
화합물 FA 의 메글루민염*	141.07	35.27	원료의약품
미세 라우릴 황산 나트륨	20.00	5.00	계면활성제
미정질 셀룰로오스 PH-101	67.65	16.91	희석제
만니톨 50C	135.28	33.82	희석제
포비돈 K30	8.00	2.00	결합제
크로스포비돈 XL-10	12.00	3.00	붕해제
과립외			
크로스포비돈 XL-10	12.00	3.00	붕해제
스테아르산 마그네슘 5712	4.00	1.00	윤활제
코어 정제 중량	400.00	100.00	N/A
정제수(과립화용)**	95.08	24.76	용매
오파트리 II 85F620077-CN 황색***	12.00	3.00	코팅 물질
정제수(코팅용)	N/A	N/A	용매
총합	412.00	N/A	N/A

* 제품 투여량 강도는 유리산을 기준으로 하며, 환산 계수는 1.4107 이다. 100 mg 의 유리산은 141.07 mg 의 메글루민염과 같다.

** 24.76%는 과립내 부형제에 대한 w/w%이다. 정제수는 건조과정 중에 제거되며, 그 양은 재료 총량에 계산되지 않는다.

*** 3.00% 코팅 중량 증가는 코어 정제 중량에 대한 w/w%이다. 오파트리 구성요소는 하기의 폴리비닐 알코올, 이산화티타늄, 폴리에틸렌 글리콜, 활석 분말 및 황색 산화철이다.

[0220]

표 8D. 200 mg 강도 정제의 성분

성분	이론 단위 공식(mg)	함량(w/w%)	기능
과립내			
화합물 FA 의 메글루민염*	282.14	47.02	원료의약품
미세 라우릴 황산 나트륨	30.00	5.00	계면활성제
미정질 셀룰로오스 PH-101	110.93	18.49	희석제
만니톨 50C	110.93	18.49	희석제
포비돈 K30	24.00	4.00	결합제
크로스포비돈 XL-10	18.00	3.00	붕해제
과립외			
크로스포비돈 XL-10	18.00	3.00	붕해제
스테아르산 마그네슘 5712	6.00	1.00	윤활제
코어 정제 중량	600.00	100.00	N/A
정제수(과립화용)**	134.61	23.37	용매
오파트리 II 85F620077-CN 황색***	18.00	3.00	코팅 물질
정제수(코팅용)	N/A	N/A	용매
총합	618.00	N/A	N/A

* 제품 투여량 강도는 유리산을 기준으로 하며, 환산 계수는 1.4107 이다. 200 mg 의 유리산은 282.14 mg 의 메글루민염과 같다.

** 23.37%는 과립내 부형제에 대한 w/w%이다. 정제수는 건조과정 중에 제거되며, 그 양은 재료 총량에 계산되지 않는다.

*** 3.00% 코팅 중량 증가는 코어 정제 중량에 대한 w/w%이다.

[0221]

[0222]

방법 설명: 30 메쉬 스크린을 사용하여 하기의 물질을 순차적으로 과립 보울에 걸러낸다: 만니톨 50C, 크로스포비돈 XL-10(과립내), 포비돈 K30, 화합물 FA의 메글루민염(결정형 I, 미분화됨), 라우릴 황산 나트륨 및 미정질 셀룰로오스 PH-101. 혼합물을 고전단 과립화기(High Shear Granulator, TMG1/6, Glatt)로 습식 과립화하였으며, 이는 사전 혼합, 분무, 및 습식 과립을 제공하기 위한 과립화를 포함한다. 이어서, 습식 과립을 유동층 건조(GPCG 2, Glatt)를 사용하여 건조시키고, 여기서 전형적으로 건조 과립의 수분 함량이 3% 이하가 되도록 제어되었다. 그런 다음, 건조 과립을 991 m 체를 갖는 코밀(Comil) U5(쿼드로(Quadro))를 사용하여 건식 밀링하였다. 건식 밀링된 과립을 크로스포비돈 XL-10(과립외)과 블렌딩하고 30 메쉬 체를 사용하여 선별하고, 스테아르산 마그네슘 또한 30 메쉬 체를 사용하여 선별하였다. 이 혼합물을 회전식 타정 방법인 XL-100(코르쉬

(Korsch))을 사용하여 정제로 압축함으로써 바람직한 정제를 수득하였다. 100 mg 및 200 mg 강도의 정제를 제조하기 위한 방법에 사용된 성분 및 양은 각각 표 8C 및 표 8D에 상세히 설명되어 있다. 설정에서 타정 매개변수를 조정하여 약 5.50(약 5.30~5.70) mm의 두께; 약 10.00(약 8.00~14.00) KP의 정도; 봉해 시간 ≤ 10분을 달성하였다. 100 mg 강도 정제의 경우, 총 정제 코어 중량은 약 400 mg이다. 200 mg 강도 정제의 경우, 총 정제 코어 중량은 약 600 mg이다. 생성된 정제 코어를 약 3%(예를 들어 약 2.5~3.5%)의 중량 증가를 목표로 오파드리 II 85F620077-CN 황색으로 코팅하였다. 코팅된 정제는 PP 캡이 있는 HDPE 병에 포장할 수 있다.

[0223] **안정성:** 100 mg 강도의 정제(노출정 및 병포장 정제)의 우수한 화학적, 물리적 안정성은 60℃, 25℃/92.5% RH, 40℃/75% RH 및 광(1.2×10^6 Lux · 시간/200w · 시간/m²)의 조건하에서 저장될 때 나타났다. 초기와 비교했을 때, 30일 동안 외관, 검정 및 관련 물질에 유의적 변화가 없었다. 수분 함량의 결과로부터 벌크 정제가 25℃/92.5% RH 및 40℃/75% RH 조건하에서 10일 및 30일 보관 후 병에 포장된 정제에 비해 더 많은 수분을 획득함을 관찰하였다. 유사하게, 200 mg 강도의 정제(노출정 및 병포장 정제)의 우수한 화학적, 물리적 안정성은 60℃, 25℃/92.5% RH, 40℃/75% RH 및 광(1.2×10^6 Lux · 시간/200w · 시간/m²)의 조건하에서 저장될 때 노출 및 포장 정제들 모두에 대해 나타났다. 수분 함량은 25℃/92.5%RH에서 보관 시 어느 정도 증가하였다. 초기와 비교했을 때, 30일 동안 외관, 검정 및 관련 물질에 유의적 변화가 없었다.

[0224] 100 mg 강도 정제의 방법 개발 동안, 미정질 셀룰로오스와 만니톨의 비율이 용해에 영향을 미칠 수 있는 것으로 밝혀졌다(실시에 5A의 용해 시험 세부 사항을 참조). 구체적으로, 봉해제로 크로스카멜로스 나트륨을 사용하는 경우, 미결정 셀룰로오스 대 만니톨의 중량비가 약 1:2인 정제는 해당 비율이 약 2:1인 정제에서 관찰된 것과 비교하여 모든 시험 시점(5분, 15분, 30분, 45분, 60분 및 75분)에서 더 빠른 용해를 보였다. 또한, 100 mg 강도의 정제 제제에서 크로스포비돈의 사용이 유의한 것으로 밝혀졌다. 세 가지 상이한 봉해제인 크로스카멜로스 나트륨, 카르복시메틸 전분 나트륨 및 크로스포비돈을 사용한 정제의 용해율을 비교하였다. 크로스포비돈을 함유한 정제는 카르복시메틸 전분 나트륨(12분) 또는 크로스카멜로스 나트륨(10분)을 함유한 정제에서 관찰된 것과 비교하여 더 빠른 봉해(8분)를 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0225] 방법 개발 중에 습식 과립화 과정 중 물의 양과 과립화 시간이 과립 미세 구조에 영향을 미칠 수 있으며 이의 용해와 같은 정제 특성에 추가로 영향을 미칠 수 있음이 발견되었다. 1 L 보울에서의 습식 과립화의 경우, 25% 물의 양과 1~3분의 과립화 시간이 적합한 공정 매개변수로 간주되었다. 상이한 제조 규모에 대한 물의 양 및 과립의 끝점에 대한 허용 값은 과립 형태 및 질감에 따라 조정될 수 있다.

[0226] 습식 밀링 과정 중에 큰 크기의 과립이 관찰되었다. 따라서, 과도한 과립화의 잠재적 위험을 피하기 위해, 습식 밀링은 정제 제조 공정에 포함되지 않는 것이 바람직하다. 과립 입도 분포(PSD), 정제 특성 또는 고착 문제에 대한 건조 감량(LOD) 값의 유의적인 영향은 없었으며, 당시에 LOD는 3% 이하로 설정되었다. 건식 밀링의 경우, 밀링 스크린 크기 및 속도는 과립 PSD에 유의적인 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 본원에서 사용된 처리를 위해, 991 μm의 스크린 크기 및 더 빠른 밀링 속도 1750 rpm이 선택되었다. 목표 봉해 시간은 10분 이하로 설정되었다. 정제의 정도는 봉해 시간 및 용해와 상관관계가 없는 것으로 밝혀졌다. 마손도 요청 및 기타 사항에 기초하여, 100 mg 및 200 mg 강도의 정제에 대한 본 실시예에 기재된 정도 범위는 약 8~14 KP 또는 약 80 N 내지 약 140 N으로 설정되었다.

[0227] 코팅은 정제 용해에 부정적인 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다. 광안정성 시험에서 관련 물질에 대한 3% 및 5% 코팅 중량 증가의 결과는 200 mg 강도의 코팅 정제가 광 조건(1.2×10^6 Lux · 시간/200w · 시간/m²)에서 안정함을 입증하였다. 코팅 증가 모두에 대해 불순물의 큰 증가는 없었다. 또한, 3% 및 5% 중량이 증가된 코팅정은 불순물의 큰 차이를 나타내지 않았다. 정제 용해 및 광안정성 시험 결과의 균형을 맞추며, 본 실시예에서는 3% 코팅 중량 증가를 선택하였다.

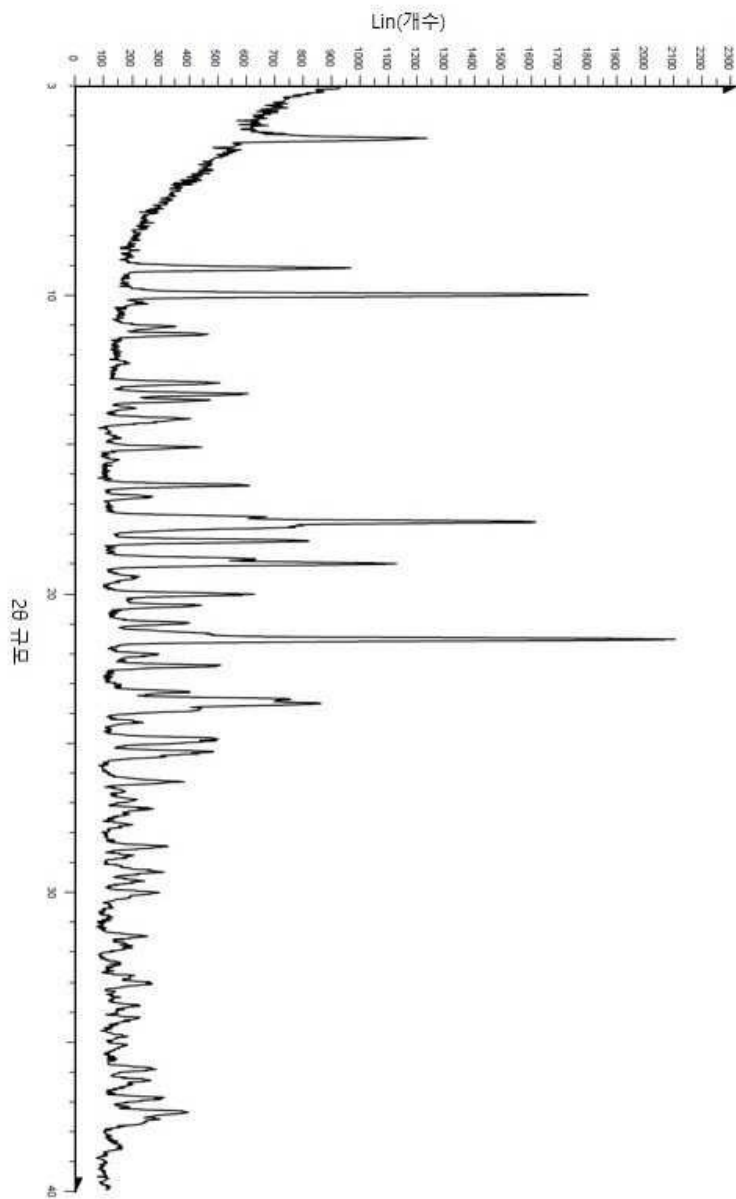
[0228] 발명의 내용 및 요약이 아닌 발명의 상세한 설명은 청구범위를 해석하기 위해 사용되는 것으로 이해해야 한다. 발명의 내용 및 요약은 발명자(들)에 의해 고려된 바와 같이 본 발명의 모든 예시적인 구현예가 아닌 하나 이상의 구현예를 제시할 수 있으며, 따라서 본 발명 및 첨부된 청구범위를 어떤 식으로든 제한하려고 의도하지 않는다.

[0229] 본 발명은 명시된 기능 및 이의 관계의 구현을 예시하는 기능적인 구성 요소와 함께 상기에서 설명하였다. 기능적인 구성 요소의 경계는 설명의 편의를 위해 본원에서 임의로 정의하였다. 명시된 기능과 이의 관계가 적절하게 수행되는 한 대체 가능한 경계를 정의할 수 있다.

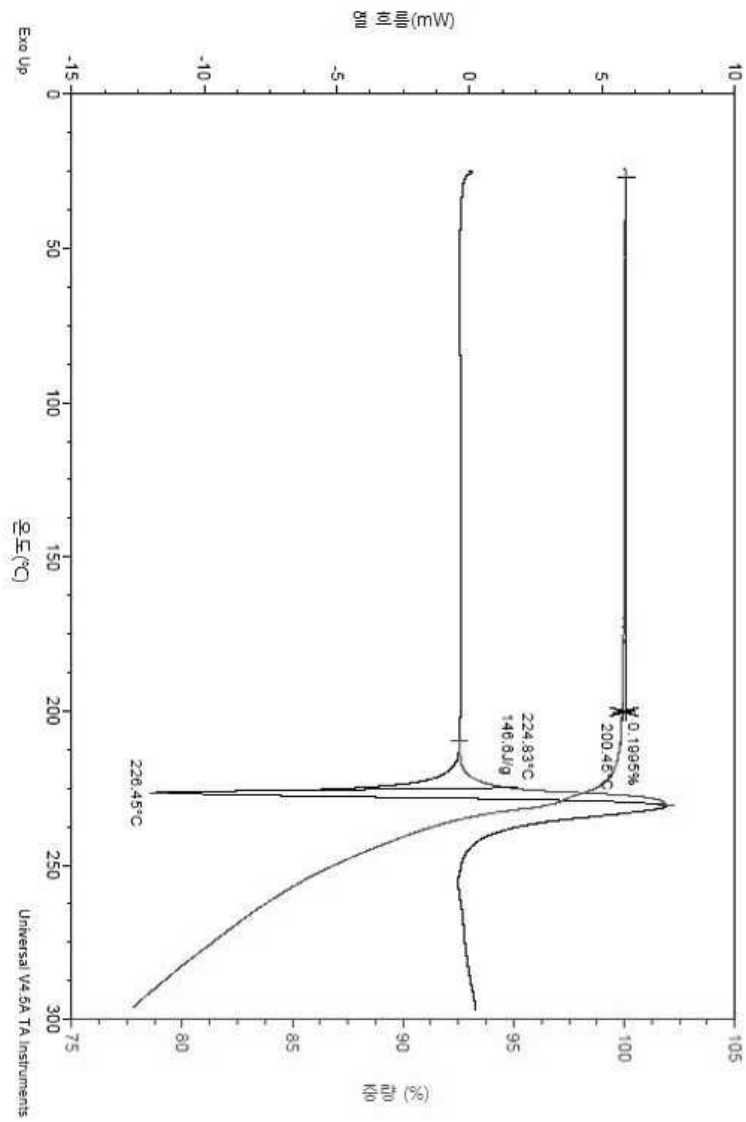
- [0230] 생물의 속으로 기재된 본 발명의 양태와 관련하여, 모든 개별 종은 개별적으로 본 발명의 별개의 양태로서 간주된다. 본 발명의 양태가 특징을 "포함하는" 것으로서 설명되는 경우, 구현에는 해당 특징으로 "구성되거나" 또는 "필수적으로 구성되는" 것으로서 예상할 수도 있다.
- [0231] 특정 구현예에 대한 전술한 설명은, 본 발명의 일반적인 본질을 충분히 드러냄으로써, 다른 당업자들은 본 기술 분야의 지식을 적용하여 본 발명의 일반적인 개념을 벗어나지 않고서도 과도한 실험 없이 그러한 특정 구현예와 같은 다양한 응용들에 대해 용이하게 변경 및/또는 조정할 수 있을 것이다. 따라서, 조정 및 변경은 본원에 제시된 교시 및 지침을 기반으로 개시된 구현예의 등가물의 의미 및 범위 내에서 이루어져야 한다. 본원의 어법 또는 용어는 설명을 위한 것이지 제한을 위한 것이 아니므로, 본 명세서의 용어 또는 어법은 교시 및 지침의 관점에서 당업자에 의해 해석되는 것으로 이해해야 한다.
- [0232] 본 발명의 넓이 및 범위는 전술한 예시적인 구현예 중 어느 것에 의해서도 제한되지 않아야 한다.
- [0233] 본원에서 기재되는 다양한 양태, 구현예, 및 선택은 모두 임의의 및 모든 변형으로 결합될 수 있다.
- [0234] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원들은 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 구체적으로 및 개별적으로 참조로서 포함된 것으로 표시되는 것과 동일한 정도로 본원에서 참조로서 포함된다. 본 문서에서의 용어의 임의의 의미 또는 정의가 참조로서 포함된 문서에서의 동일한 용어의 임의의 의미 또는 정의와 상충하는 경우, 본 문서에서 해당 용어에 부여된 의미 또는 정의가 적용될 것이다.

도면

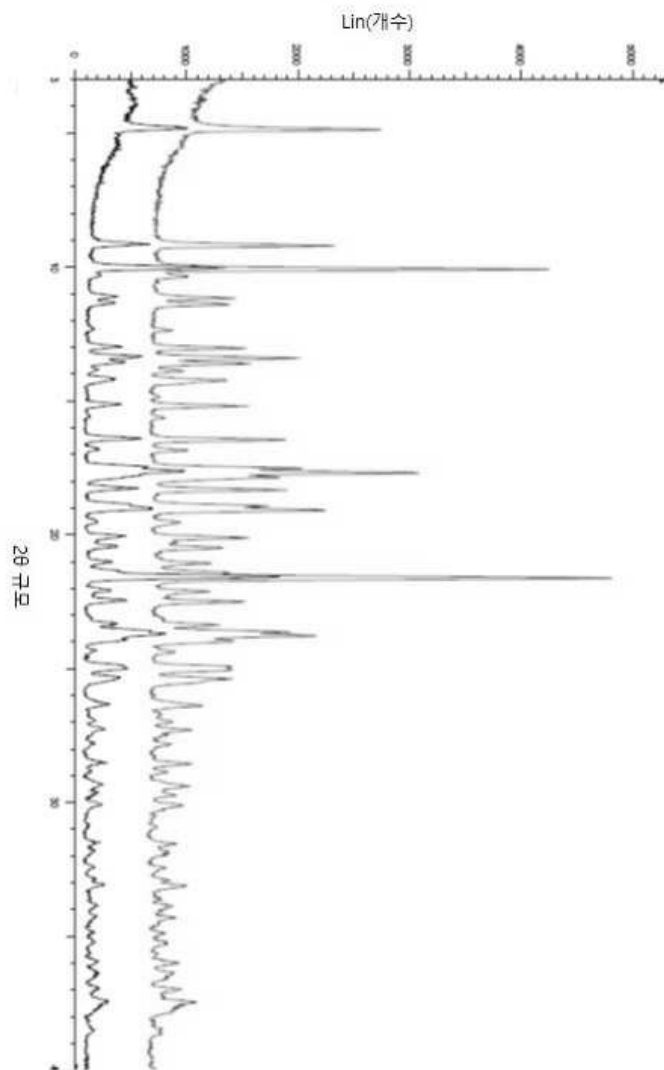
도면1a



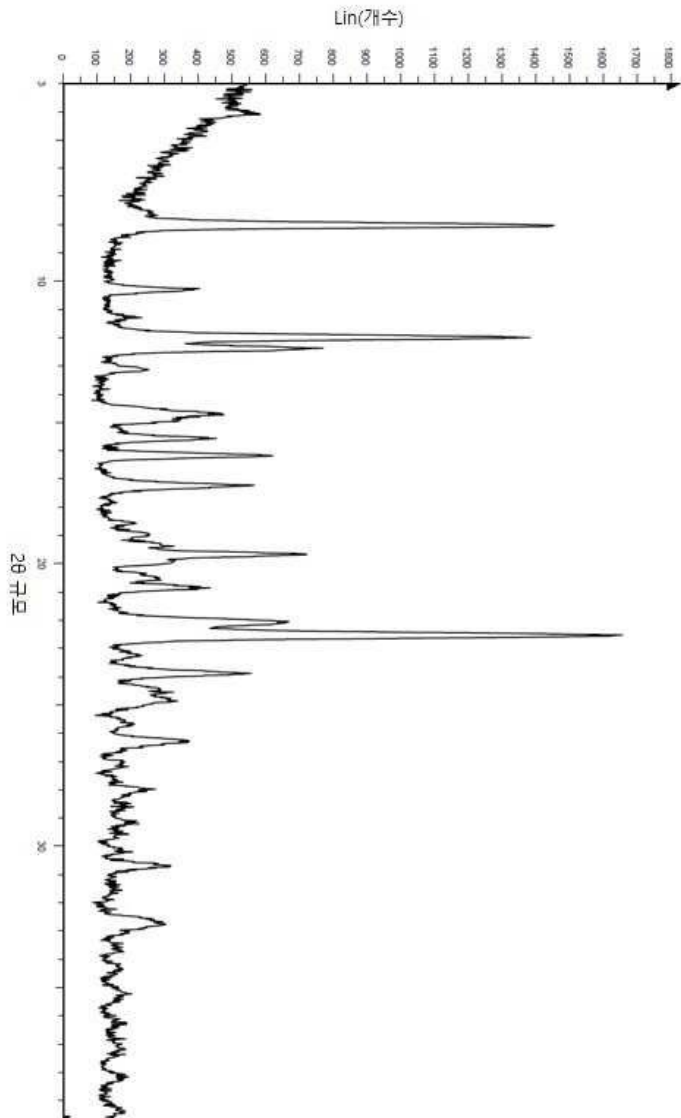
도면1b



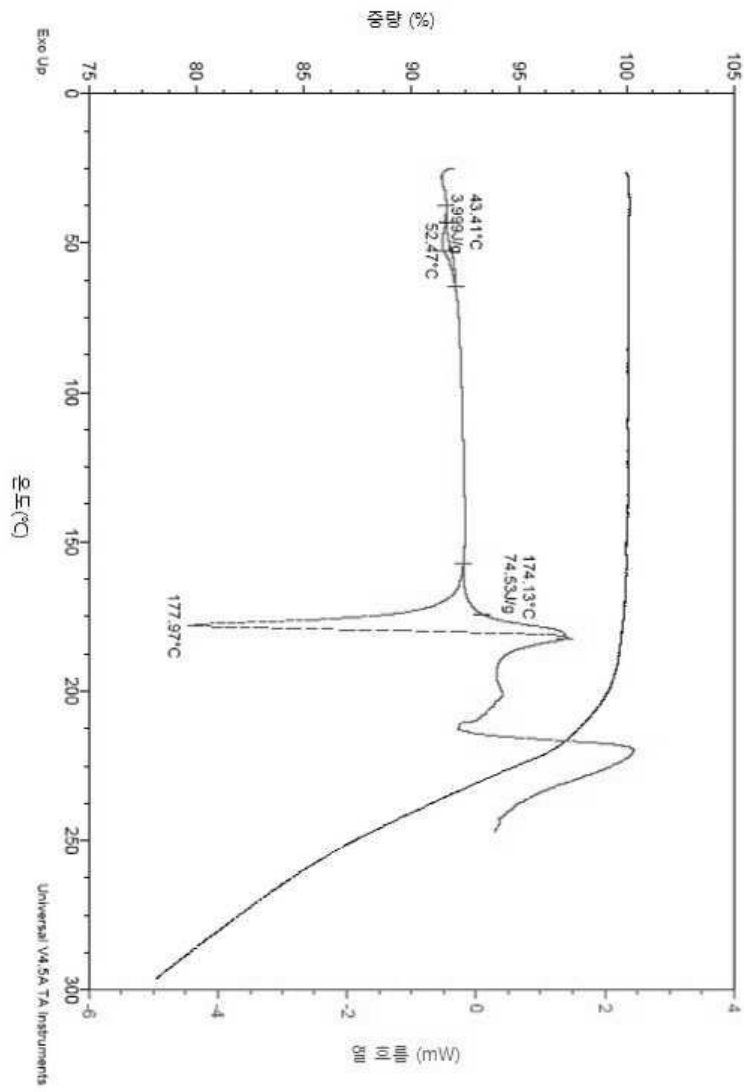
도면1c



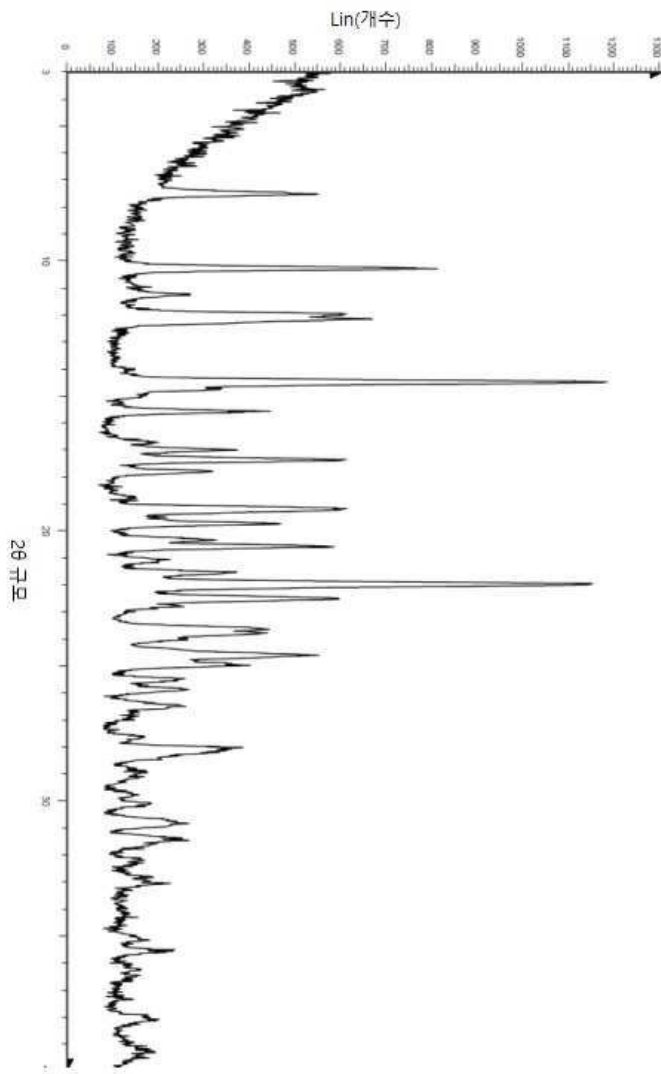
도면2a



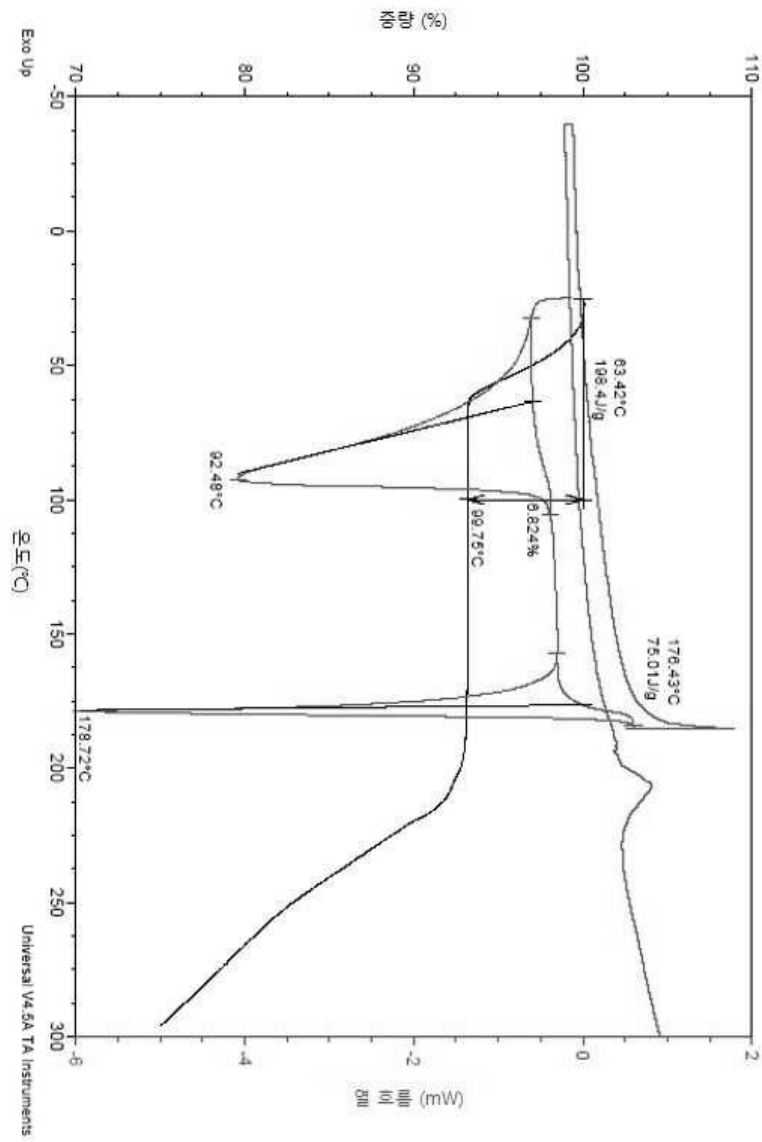
도면2b



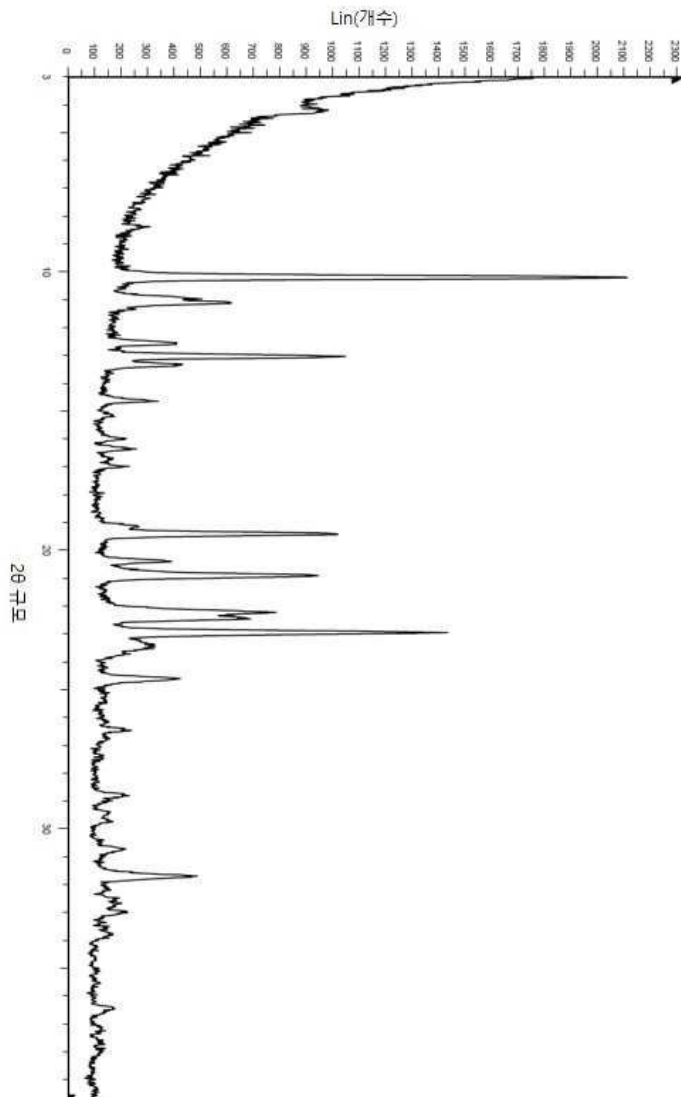
도면3a



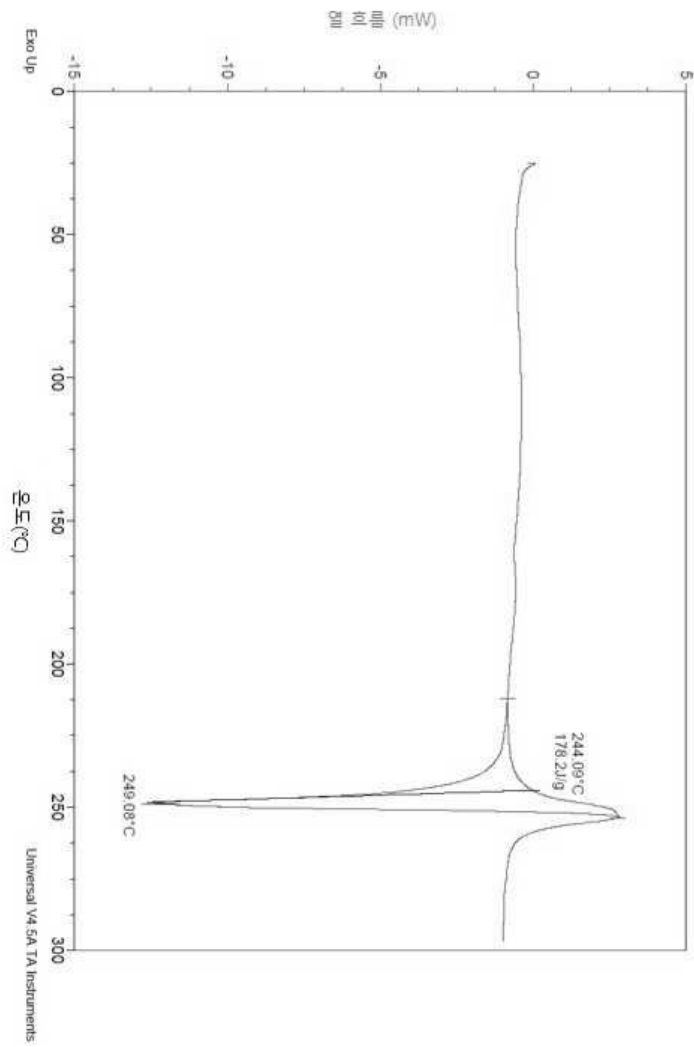
도면3b



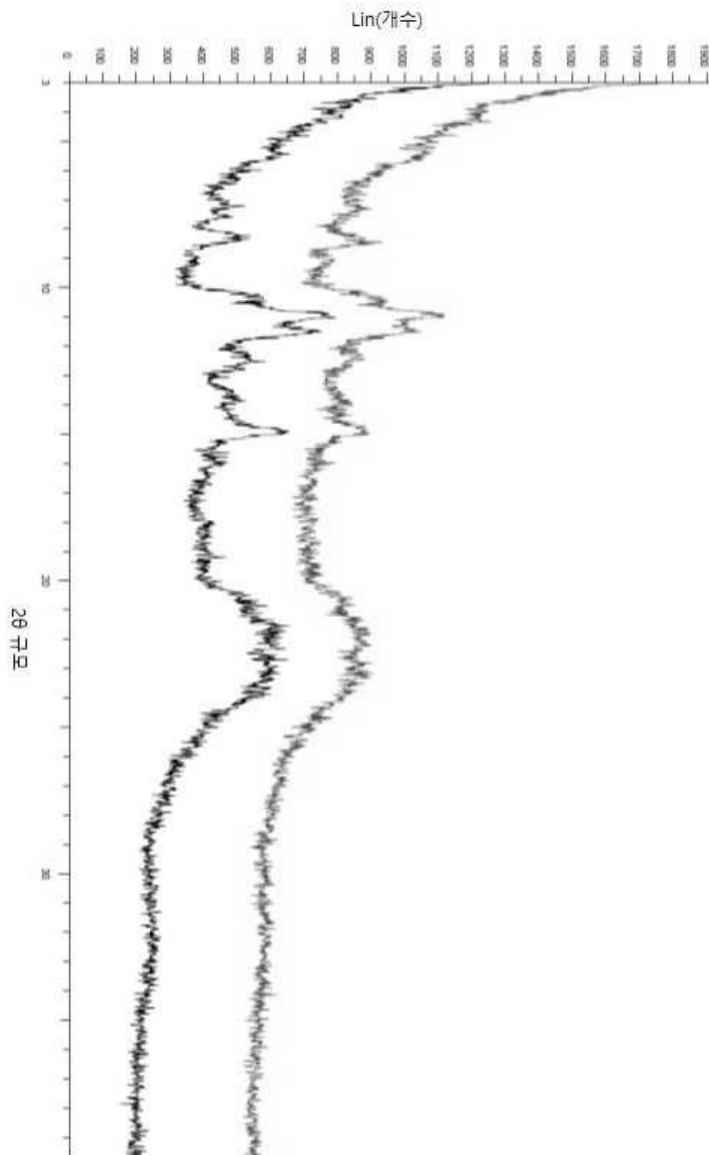
도면4a



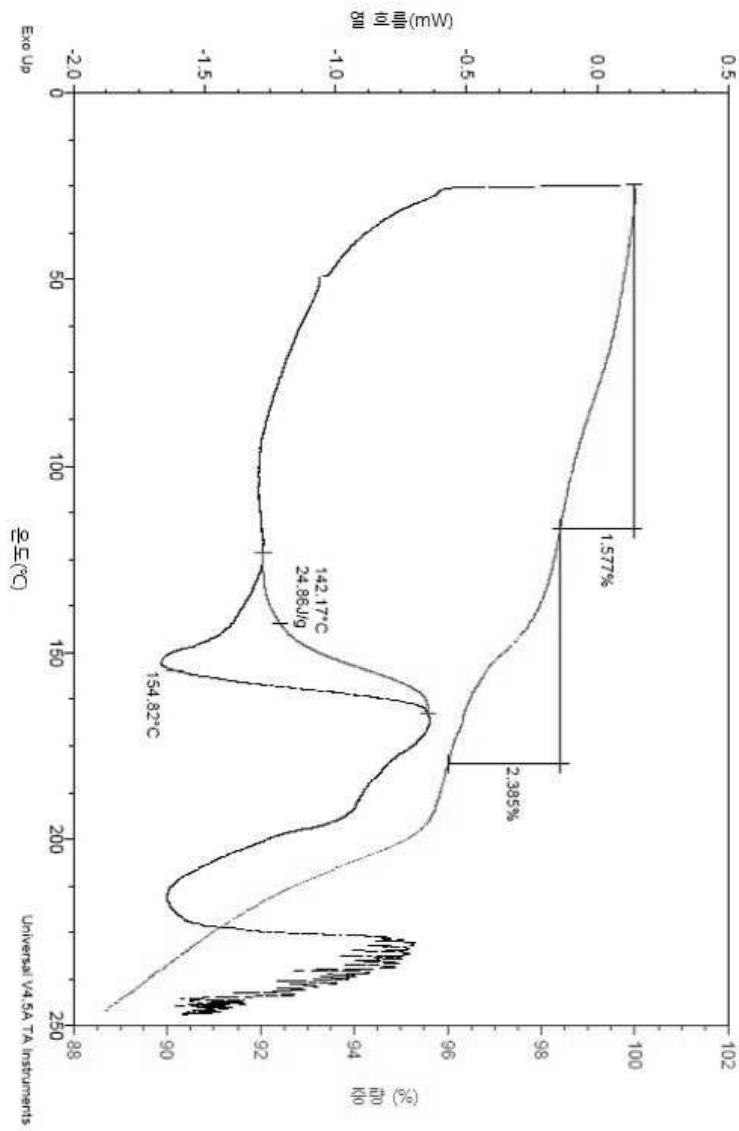
도면4b



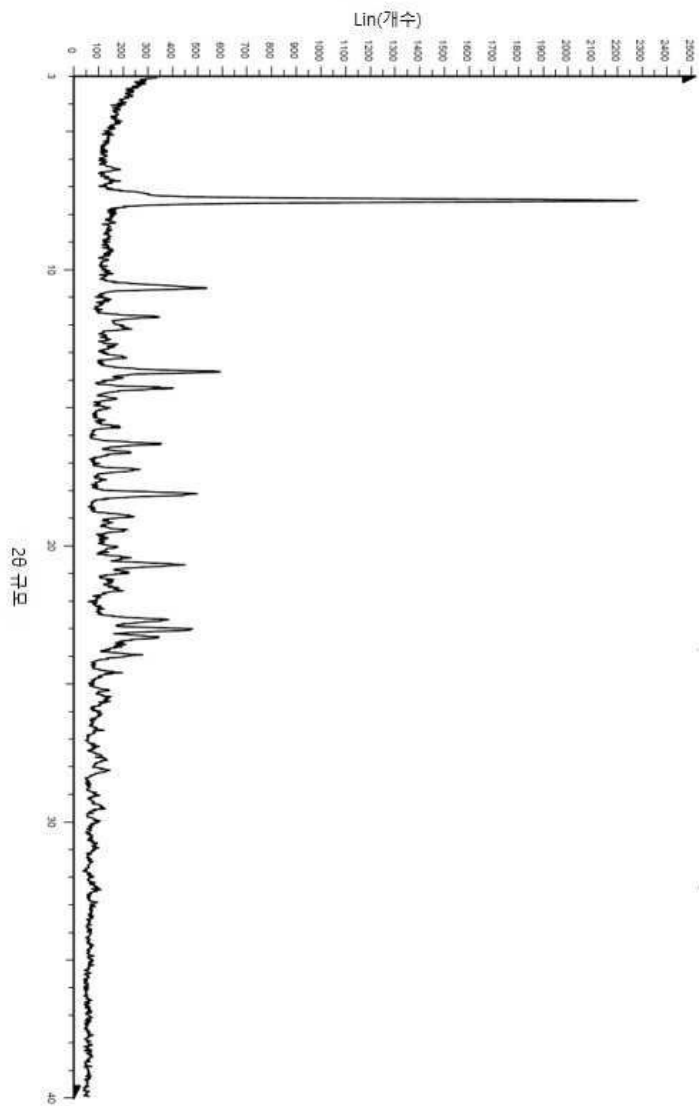
도면5a



도면5b



도면6a



도면6b

