

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0064993

(43) 공개일자 2020년06월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/58 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/2018 (2013.01)

A61K 31/58 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7008684

(22) 출원일자(국제) 2018년09월20일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2020년03월25일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/051914

(87) 국제공개번호 WO 2019/060525

국제공개일자 2019년03월28일

(30) 우선권주장

62/562,081 2017년09월22일 미국(US)

(71) 출원인

디스퍼솔 테크놀로지스, 엘엘씨

미국, 텍사스 78626, 조지타운, 스위트 300, 빌딩 3, 111 코퍼레이티브 웨이

(72) 발명자

밀러 데이브

미국, 텍사스 78681, 라운드 록, 3749 파인 니들 서클

가라 우르비

미국, 텍사스 78717, 오스틴, 12116 위크라인 웨이

(74) 대리인

특허법인한얼

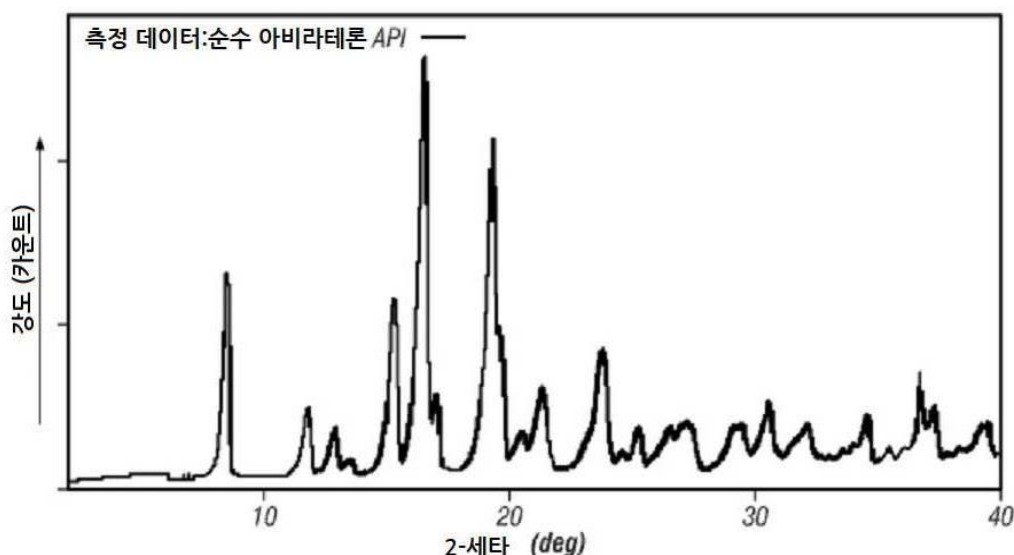
전체 청구항 수 : 총 115 항

(54) 발명의 명칭 아비라테론-사이클릭 올리고머 약제학적 제형 및 이의 형성 및 투여 방법

(57) 요약

본 개시내용은 아비라테론 및 사이클릭 올리고머를 포함하는 약제학적 제형, 및 이러한 약제학적 제형을 포함하는 정제, 이러한 약제학적 제형을 형성하는 방법, 및 이러한 약제학적 제형 또는 정제를 투여하는 방법에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 9/205 (2013.01)

A61K 9/2054 (2013.01)

A61K 9/209 (2013.01)

A61K 9/2095 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

아비라테론(abiraterone); 및

사이클릭 올리고머 부형제를 포함하는 약제학적 제형.

청구항 2

제1항에 있어서, 아비라테론 및 사이클릭 올리고머 부형제가 비정질 고체 분산액으로 존재하는 약제학적 제형.

청구항 3

제2항에 있어서, 비정질 고체 분산액이 5% 미만의 결정질 물질을 함유하는 약제학적 제형.

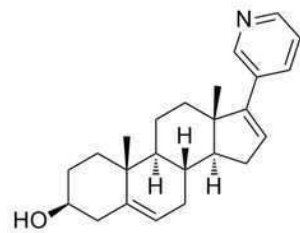
청구항 4

제1항에 있어서, 아비라테론이 적어도 99% 아비라테론을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 5

제1항에 있어서, 아비라테론이 화학식 I을 갖는 적어도 99% 아비라테론을 포함하는 약제학적 제형:

화학식 I



청구항 6

제1항에 있어서, 아비라테론이 적어도 99% 아비라테론 염을 포함하는 약제학적 제형.

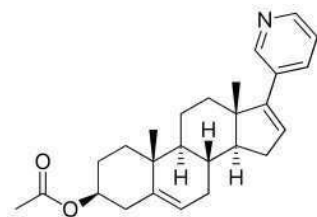
청구항 7

제1항에 있어서, 아비라테론이 적어도 99% 아비라테론 에스테르를 포함하는 약제학적 제형.

청구항 8

제7항에 있어서, 아비라테론 에스테르가 화학식 II를 갖는 아비라테론 아세테이트를 포함하는 약제학적 제형:

화학식 II



청구항 9

제1항에 있어서, 아비라테론이 적어도 99% 아비라테론 용매화물을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 10

제1항에 있어서, 아비라테론이 적어도 99% 아비라테론 수화물을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 11

제1항에 있어서, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 70 mg, 75 mg, 100 mg, 또는 125 mg의 비정질 아비라테론을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 12

제1항에 있어서, 공복시에 섭취될 때 환자에서 250 mg, 500 mg 또는 1000 mg의 결정질 아비라테론 또는 결정질 아비라테론 아세테이트와 동일하거나 이보다 큰 치료 효과, 생체이용률, C_{min} , C_{max} 또는 T_{max} 를 달성하기에 충분한 양의 비정질 아비라테론을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 13

제1항에 있어서, 50 mg의 비정질 아비라테론을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 14

제1항에 있어서, 공복시에 섭취될 때 환자에서 500 mg의 결정질 아비라테론 또는 결정질 아비라테론 아세테이트와 동일하거나 이보다 큰 치료 효과, 생체이용률, C_{min} , C_{max} 또는 T_{max} 를 달성하기에 충분한 양의 비정질 아비라테론을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 15

제1항에 있어서, 50 mg 또는 70 mg의 비정질 아비라테론을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 16

제1항에 있어서, 공복시에 섭취될 때 환자에서 500 mg 또는 1,000 mg의 결정질 아비라테론 또는 결정질 아비라테론 아세테이트와 동일하거나 이보다 큰 치료 효과, 생체이용률, C_{min} , C_{max} 또는 T_{max} 를 달성하기에 충분한 양의 비정질 아비라테론을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 17

제1항에 있어서, 아비라테론 및 사이클릭 올리고머가 1:0.25 내지 1:25의 몰 비로 존재하는 약제학적 제형.

청구항 18

제1항에 있어서, 아비라테론 및 사이클릭 올리고머가 적어도 1:2의 몰 비로 존재하는 약제학적 제형.

청구항 19

제1항에 있어서, 비정질 고체 분산액이 1중량% 내지 50중량% 아비라테론을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 20

제1항에 있어서, 비정질 고체 분산액이 적어도 10중량% 아비라테론을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 21

제1항에 있어서, 사이클릭 올리고머 부형제가 사이클릭 올리고당 또는 사이클릭 올리고당 유도체를 포함하는 약제학적 제형.

청구항 22

제21항에 있어서, 사이클릭 올리고당 또는 사이클릭 올리고당 유도체가 사이클로텍스트린 또는 사이클로텍스트

린 유도체를 포함하는 약제학적 제형.

청구항 23

제22항에 있어서, 사이클로텍스트린 유도체가 하이드록시 프로필 β 사이클로텍스트린을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 24

제22항에 있어서, 사이클로텍스트린 유도체가 나트륨 (Na) 설포-부틸 에테르 β 사이클로텍스트린을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 25

제22항에 있어서, 사이클로텍스트린 유도체가 설포부틸에테르 작용 그룹(functional group)을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 26

제22항에 있어서, 사이클로텍스트린 유도체가 메틸 그룹을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 27

제1항에 있어서, 비정질 고체 분산액이 50중량% 내지 99중량% 사이클릭 올리고머 부형제를 포함하는 약제학적 제형.

청구항 28

제1항에 있어서, 비정질 고체 분산액이 적어도 60중량% 사이클릭 올리고머 부형제를 포함하는 약제학적 제형.

청구항 29

제1항에 있어서, 비정질 고체 분산액이 추가의 부형제를 포함하는 약제학적 제형.

청구항 30

제29항에 있어서, 사이클릭 올리고머 부형제가 일차 부형제인 약제학적 제형.

청구항 31

제29항에 있어서, 추가의 부형제가 일차 부형제인 약제학적 제형.

청구항 32

제30항에 있어서, 추가의 부형제가 이차 부형제인 약제학적 제형.

청구항 33

제29항에 있어서, 추가의 부형제가 중합체 부형제인 약제학적 제형.

청구항 34

제33항에 있어서, 중합체 부형제가 수용성인 약제학적 제형.

청구항 35

제33항에 있어서, 중합체 부형제가 비이온성 중합체를 포함하는 약제학적 제형.

청구항 36

제33항에 있어서, 중합체 부형제가 이온성 중합체를 포함하는 약제학적 제형.

청구항 37

제33항에 있어서, 중합체 부형제가 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트를 포함하는 약제학적 제형.

청구항 38

제37항에 있어서, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트가 5-14% 아세테이트 치환 및 4-18% 석시네이트 치환을 갖는 약제학적 제형.

청구항 39

제38항에 있어서, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트가 10-14% 아세테이트 치환 및 4-8% 석시네이트 치환을 갖는 약제학적 제형.

청구항 40

제39항에 있어서, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트가 12% 아세테이트 치환 및 6% 석시네이트 치환을 갖는 약제학적 제형.

청구항 41

제29항에 있어서, 비정질 고체 분산액이 1중량% 내지 49중량%의 추가 부형제를 포함하는 약제학적 제형.

청구항 42

제29항에 있어서, 비정질 고체 분산액이 10중량% 이하의 추가 부형제를 포함하는 약제학적 제형.

청구항 43

제1항에 있어서, 글루코코르티코이드 대체 API를 추가로 포함하는 약제학적 제형.

청구항 44

제43항에 있어서, 글루코코르티코이드 대체 API가 프레드니손, 메틸프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 또는 이들의 조합을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중의 어느 한 항의 약제학적 제형을 포함하는, 경구 투여용 정제.

청구항 46

제45항에 있어서, 코팅을 추가로 포함하는 정제.

청구항 47

제46항에 있어서, 코팅이 글루코코르티코이드 대체 API를 포함하는 정제.

청구항 48

제47항에 있어서, 글루코코르티코이드 대체 API가 프레드니손, 메틸프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 또는 이들의 조합을 포함하는 정제.

청구항 49

제45항에 있어서, 추가량의 사이클릭 올리고머 부형제를 포함하는 외부 상(external phase)을 포함하는 정제.

청구항 50

제45항에 있어서, 적어도 하나의 추가 부형제를 포함하는 외부 상을 포함하는 정제.

청구항 51

제45항에 있어서, 농도 증진 중합체(concentration enhancing polymer)를 포함하는 정제.

청구항 52

제51항에 있어서, 농도 증진 중합체가 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트를 포함하는 정제.

청구항 53

제45항에 있어서, 적어도 하나의 추가의 약물 방출 변형 부형제를 포함하는 외부 상(external phase)을 포함하는 정제.

청구항 54

제45항에 있어서, 하나 이상의 하이드로겔 형성 부형제로 구성된 외부 상을 포함하는 정제.

청구항 55

제54항에 있어서, 폴리에틸렌 옥사이드와 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스의 조합으로 구성된 외부 상을 포함하는 정제.

청구항 56

결정질 아비라테론 및 사이클릭 올리고머 부형제를 열역학적 혼합기 중에서 200℃ 이하의 온도에서 300초 미만 동안 배합하여 아비라테론과 사이클릭 올리고머 부형제의 비정질 고체 분산액을 형성시키는 단계를 포함하여, 약제학적 제형을 형성하는 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 약제학적 제형이 제1항 내지 제44항 중의 어느 한 항의 약제학적 제형인 방법.

청구항 58

제56항에 있어서, 적어도 하나의 추가 부형제를 결정질 아비라테론 및 사이클릭 올리고머 부형제와 배합(compounding)하여 고체 비정질 분산액을 형성시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 59

제56항에 있어서, 열역학적 혼합기에서의 배합이 아비라테론의 상당한 열 분해를 유발하지 않는 방법.

청구항 60

제56항에 있어서, 열역학적 혼합기에서의 배합이 사이클릭 올리고머 부형제의 상당한 열 분해를 유발하지 않는 방법.

청구항 61

제58항에 있어서, 열역학적 혼합기에서의 배합이 추가의 부형제의 상당한 열 분해를 유발하지 않는 방법.

청구항 62

결정질 아비라테론과 사이클릭 올리고머 부형제를 용융 가공하여 아비라테론이 상당히 열 분해되지 않는 아비라테론과 사이클릭 올리고머 부형제의 비정질 고체 분산액을 형성시키는 단계를 포함하여, 약제학적 제형을 형성하는 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 약제학적 제형이 제1항 내지 제44항 중의 어느 한 항의 약제학적 제형인 방법.

청구항 64

제62항에 있어서, 적어도 하나의 추가 부형제를 결정질 아비라테론 및 사이클릭 올리고머 부형제로 가공하여 고체 비정질 분산액을 형성시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 65

제62항에 있어서, 용융 가공이 사이클릭 올리고머 부형제의 상당한 열 분해를 유발하지 않는 방법.

청구항 66

제64항에 있어서, 용융 가공이 추가의 부형제의 상당한 열 분해를 유발하지 않는 방법.

청구항 67

결정질 아비라테론과 사이클릭 올리고머 부형제를 공통 유기 용매에 용해시켜 용해된 혼합물을 형성하는 단계 및 용해된 혼합물을 분무 건조시켜 아비라테론과 사이클릭 올리고머 부형제의 비정질 고체 분산액을 형성하는 단계를 포함하여, 약제학적 제형을 형성하는 방법.

청구항 68

제67항에 있어서, 약제학적 제형이 제1항 내지 제44항 중의 어느 한 항의 약제학적 제형인 방법.

청구항 69

제67항에 있어서, 적어도 하나의 추가 부형제를 결정질 아비라테론 및 사이클릭 올리고머 부형제와 함께 용해시키고 분무 건조시켜 고체 비정질 분산액을 형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 70

제67항에 있어서, 분무 건조가 아비라테론의 상당한 열 분해를 유발하지 않는 방법.

청구항 71

제67항에 있어서, 분무 건조가 사이클릭 올리고머 부형제의 상당한 열 분해를 유발하지 않는 방법.

청구항 72

제69항에 있어서, 분무 건조가 추가의 부형제의 상당한 열 분해를 유발하지 않는 방법.

청구항 73

제1항 내지 제44항 중의 어느 한 항의 약제학적 제형 또는 제45항 내지 제55항 중의 어느 한 항의 정제를 전립선암을 갖는 환자에게 투여함을 포함하여, 환자에서 전립선암을 치료하는 방법.

청구항 74

제73항에 있어서, 환자가 거세-저항성 전립선 암(castration-resistant prostate cancer), 전이성 거세-저항성 전립선 암(metastatic castration-resistant prostate cancer), 전이성 전립선 암(metastatic prostate cancer), 국소 진행성 전립선 암(locally advanced prostate cancer), 재발된 전립선 암(relapsed prostate cancer), 또는 기타 고위험 전립선 암(other high-risk prostate cancer)을 갖는 방법.

청구항 75

제73항에 있어서, 환자가 이전에 화학요법으로 치료를 받은 방법.

청구항 76

제75항에 있어서, 화학요법이 도세탁셀을 포함하는 방법.

청구항 77

제73항에 있어서, 환자가 이전에 엔잘루타미드(enzalutamide)로 치료를 받은 방법.

청구항 78

제73항에 있어서, 환자가 이전에 결정질 아비라테론 아세테이트에 대해 준최적 반응을 경험한 방법.

청구항 79

제73항에 있어서, 약제학적 제형 또는 정제가 안드로겐-결핍 요법(androgen-deprivation therapy)과 병용하여 환자에게 투여되는 방법.

청구항 80

제73항에 있어서, 약제학적 제형 또는 정제가 글루코코르티코이드 대체 API와 병용하여 환자에게 투여되는 방법.

청구항 81

제73항에 있어서, 약제학적 제형 또는 정제가 1일 1회 투여되는 방법.

청구항 82

제73항에 있어서, 약제학적 제형 또는 정제가 1일 2회 투여되는 방법.

청구항 83

제73항에 있어서, 약제학적 제형 또는 정제가 비정질 아비라테론을 포함하고, 동등한 치료 효과, 생체이용률, C_{min} , C_{max} 또는 T_{max} 를 달성하기에 충분한 아비라테론 아세테이트의 중량 용량과 비교하여 아비라테론의 중량이 더 낮은 용량으로 투여되는 방법.

청구항 84

제1항 내지 제44항 중의 어느 한 항의 약제학적 제형 또는 제45항 내지 제55항 중의 어느 한 항의 정제를 유방암을 갖는 환자에게 투여함을 포함하여, 환자에서 유방암을 치료하는 방법.

청구항 85

제84항에 있어서, 환자가 분자 아포크린 유방암(molecular apocrine breast cancer)을 갖는 방법.

청구항 86

제84항에 있어서, 환자가 이전에 화학요법으로 치료를 받은 방법.

청구항 87

제86항에 있어서, 화학요법이 도세탁셀을 포함하는 방법.

청구항 88

제84항에 있어서, 환자가 이전에 엔잘루타미드로 치료를 받은 방법.

청구항 89

제84항에 있어서, 환자가 이전에 결정질 아비라테론 아세테이트에 대해 준최적 반응을 경험한 방법.

청구항 90

제84항에 있어서, 약제학적 제형 또는 정제가 안드로겐-결핍 요법과 병용하여 환자에게 투여되는 방법.

청구항 91

제84항에 있어서, 약제학적 제형 또는 정제가 글루코코르티코이드 대체 API와 병용하여 환자에게 투여되는 방법.

청구항 92

제84항에 있어서, 약제학적 제형 또는 정제가 1일 1회 투여되는 방법.

청구항 93

제84항에 있어서, 약제학적 제형 또는 정제가 1일 2회 투여되는 방법.

청구항 94

제84항에 있어서, 약제학적 제형 또는 정제가 비정질 아비라테론을 포함하고, 동등한 치료 효과, 생체이용률, C_{min} , C_{max} 또는 T_{max} 를 달성하기에 충분한 아비라테론 아세테이트의 중량 용량과 비교하여 아비라테론의 중량이 더 낮은 용량으로 투여되는 방법.

청구항 95

제1항 내지 제44항 중의 어느 한 항의 약제학적 제형 또는 제45항 내지 제55항 중의 어느 한 항의 정제를 침샘암(salivary gland cancer)을 갖는 환자에게 투여함을 포함하여, 환자에서 침샘암을 치료하는 방법.

청구항 96

제95항에 있어서, 환자가 재발된 및/또는 전이성 침샘암을 갖는 방법.

청구항 97

제95항에 있어서, 환자가 이전에 화학요법으로 치료를 받은 방법.

청구항 98

제97항에 있어서, 화학요법이 도세탁셀을 포함하는 방법.

청구항 99

제97항에 있어서, 환자가 이전에 엔잘루타미드로 치료를 받은 방법.

청구항 100

제97항에 있어서, 환자가 이전에 결정질 아비라테론 아세테이트에 대해 준최적 반응을 경험한 방법.

청구항 101

제97항에 있어서, 약제학적 제형 또는 정제가 안드로겐-결핍 요법과 병용하여 환자에게 투여되는 방법.

청구항 102

제97항에 있어서, 약제학적 제형 또는 정제가 글루코코르티코이드 대체 API와 병용하여 환자에게 투여되는 방법.

청구항 103

제97항에 있어서, 약제학적 제형 또는 정제가 1일 1회 투여되는 방법.

청구항 104

제97항에 있어서, 약제학적 제형 또는 정제가 1일 2회 투여되는 방법.

청구항 105

제97항에 있어서, 약제학적 제형 또는 정제가 비정질 아비라테론을 포함하고, 동등한 치료 효과, 생체이용률, C_{min} , C_{max} 또는 T_{max} 를 달성하기에 충분한 아비라테론 아세테이트의 중량 용량과 비교하여 아비라테론의 중량이 더 낮은 용량으로 투여되는 방법.

청구항 106

제1항 내지 제44항 중의 어느 한 항의 약제학적 제형 또는 제45항 내지 제55항 중의 어느 한 항의 정제를 안드로겐 민감성 암을 갖는 환자에게 투여함을 포함하여, 환자에서 암을 치료하는 방법.

청구항 107

제106항에 있어서, 환자가 이전에 화학요법으로 치료를 받은 방법.

청구항 108

제107항에 있어서, 화학요법이 도세탁셀을 포함하는 방법.

청구항 109

제107항에 있어서, 환자가 이전에 엔잘루타미드로 치료를 받은 방법.

청구항 110

제107항에 있어서, 환자가 이전에 결정질 아비라테론 아세테이트에 대해 준최적 반응을 경험한 방법.

청구항 111

제107항에 있어서, 약제학적 제형 또는 정제가 안드로겐-결핍 요법과 병용하여 환자에게 투여되는 방법.

청구항 112

제107항에 있어서, 약제학적 제형 또는 정제가 글루코코르티코이드 대체 API와 병용하여 환자에게 투여되는 방법.

청구항 113

제107항에 있어서, 약제학적 제형 또는 정제가 1일 1회 투여되는 방법.

청구항 114

제107항에 있어서, 약제학적 제형 또는 정제가 1일 2회 투여되는 방법.

청구항 115

제107항에 있어서, 약제학적 제형 또는 정제가 비정질 아비라테론을 포함하고, 동등한 치료 효과, 생체이용률, C_{min} , C_{max} 또는 T_{max} 를 달성하기에 충분한 아비라테론 아세테이트의 중량 용량과 비교하여 아비라테론의 중량이 더 낮은 용량으로 투여되는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

우선권 주장

[0002]

본 출원은 2017년 9월 22일자로 출원된 미국 가출원 제62/562,081호에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 이의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0003]

기술 분야

[0004]

본 개시내용은 아비라테론 약제학적 제형 및 이러한 약제학적 제형을 형성 및 투여하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005]

특정 유형의 진행성 전립선 암은, 암 세포 성장이 안드로겐에 의해 유발되기 때문에, 종종 치료하기가 어렵다. 안드로겐은 주로 성인 남성의 고환에 의해 만들어지지만, 부신에 의해서도 생성되며, 일부 전립선 암의 경우에는 암 세포 자체에 의해 생성된다. 그 결과, 일부 진행성 전립선 암은 환자의 거세 후에도 안드로겐-유도된 성장을 계속 나타낸다. 아비라테론은 고환, 부신, 및 암 세포 자체에서 안드로겐 생산, 및 특히 테스토스테론 생산을 차단한다. 따라서, 경구 투여된 아비라테론 아세테이트가 전이성 거세-저항성 전립선 암 (mCRPC)을 가진 환자에게 사용하기 위해 승인되었다. 또한, 아비라테론은 다른 안드로겐 민감성 암, 예를 들어, 유방암의 치료에서 잠재적 효능을 보였다.

[0006] 아비라테론은 시토크롬 P450 17A1 (CYP17A1)을 억제함으로써 안드로겐 생합성을 차단한다. 그 결과, 아비라테론을 복용하는 환자는 낮은 혈청 코르티솔 및 부신피질자극 호르몬의 보상 증가와 같은 불충분한 글루코코르티코이드 수준의 일반적인 부정적 영향을 경험할 수 있다. 따라서, 아비라테론을 복용하는 환자에게는 전형적으로 글루코코르티코이드 대체 요법이 제공된다.

[0007] 아비라테론은 매우 친유성이고 위장관에서 낮은 수용성을 가지며, 따라서 약물의 경구 생체이용률을 심각하게 제한한다. 주요 상품인 자이티가(Zytiga)는 보다 가용성인 에스테르 프로드럭, 아비라테론 아세테이트의 사용에 의해 이러한 불용성 문제를 완화시킨다. 그러나, 라벨에 인용된 식효 (food effect) 및 약동학적 변동성에 의해 입증되는 바와 같이, 생체이용률 개선에 대한 프로드럭의 유효성은 제한적이다. 구체적으로, 자이티가가 고지방식과 함께 투여될 때 AUC의 10배 증가는, 자이티가가 라벨에 따라 (공복) 투여될 때 아비라테론의 절대 생체이용률이 최대 10%임을 시사한다. 또한, 자이티가 용량이 1,000에서 2,000 mg으로 두 배가 되었을 때 노출은 크게 증가되지 않았다 (평균 AUC의 8% 증가). 이 연구의 결과는 자이티가가 흡수 한계 근처로 투여됨을 의미한다.

[0008] 아비라테론으로의 전이성 거세 저항성 전립선 암의 치료에서, 전립선 특이 항원 (PSA)의 감소는 개선된 임상 결과를 예측한다. 잘 제어된 시험에서, 매일 1,000 mg의 아비라테론 아세테이트를 투여해야만 치료된 환자의 최대 60%에서 목표 PSA 감소가 달성된다. 따라서, 아비라테론은 최적으로 투여하기 어려운 약물로 남아 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 또한, 최근의 발견은 전이성 거세-저항성 전립선 암을 가진 환자의 아비라테론 반응이 정상 상태 최저 수준 (Cmin)과 상관성이 있음을 시사하였다 (Xu *et al.*, *Clin. Pharmacokinet.* 56: 55-63, 2017). 구체적으로, 약 30 ng/mL보다 큰 Cmin 값은 더 큰 PSA 감쇠율과 상관성이 있으며, 이것은 개선된 아비라테론 생체이용률 및 약동학적 프로파일의 최적화가 더 나은 치료 효능, 즉 항-종양 반응으로 이어질 수 있음을 시사한다. 이러한 발견은 자이티가의 치료 이점이 준최적 아비라테론 전달에 의해 제한되고 개선된 아비라테론 조성물, 특히 전신 아비라테론 노출 및 최저 수준을 증가시킬 수 있는 것들에 대한 중요한 요구를 강조한다는 것을 나타낸다.

과제의 해결 수단

[0010] 본 개시내용은 아비라테론 및 사이클릭 올리고머 부형제를 포함하는 약제학적 제형을 제공한다.

[0011] 명백히 상호 배타적이지 않은 한, 모두 서로 조합될 수 있는 약제학적 제형의 다양한 추가의 실시양태에 따르면:

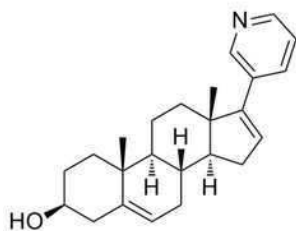
[0012] i) 아비라테론 및 사이클릭 올리고머 부형제는 비정질 고체 분산액으로 존재할 수 있고;

[0013] i-a) 비정질 고체 분산액은 5% 미만의 결정질 물질을 함유하거나, 1% 미만의 결정질 물질을 함유하거나, 결정질 물질을 함유하지 않을 수 있고;

[0014] ii) 아비라테론은 적어도 99% 아비라테론을 포함할 수 있고;

[0015] iii) 아비라테론은 화학식 I을 갖는 적어도 99% 아비라테론을 포함할 수 있고:

[0016] [화학식 I]



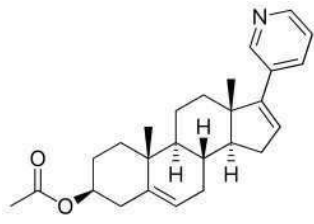
[0017] ;

[0018] iv) 아비라테론은 적어도 99% 아비라테론 염을 포함할 수 있고;

[0019] v) 아비라테론은 적어도 99% 아비라테론 에스테르를 포함할 수 있고;

[0020] v-a) 아비라테론 에스테르는 화학식 II를 갖는 아비라테론 아세테이트를 포함할 수 있고;

[0021] [화학식 II]



[0022] ;

[0023] vi) 아비라테론은 적어도 99% 아비라테론 용매화물을 포함할 수 있고;

[0024] vii) 아비라테론은 적어도 99% 아비라테론 수화물을 포함할 수 있고;

[0025] viii) 약제학적 제형은 10 mg, 25 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 또는 250 mg의 비정질 아비라테론을 포함할 수 있고;

[0026] ix) 약제학적 제형은 공복시에 섭취될 때 환자에서 50 mg, 70 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg 또는 1000 mg의 결정질 아비라테론 또는 결정질 아비라테론 아세테이트와 동일하거나 이보다 큰 치료 효과, 생체이용률, C_{min} , C_{max} 또는 T_{max} 를 달성하기에 충분한 양의 비정질 아비라테론을 포함할 수 있고;

[0027] x) 약제학적 제형은 10 mg, 25 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 250 mg 또는 500 mg의 비정질 아비라테론을 포함할 수 있고;

[0028] xi) 약제학적 제형은 공복시에 섭취될 때 환자에서 10 mg, 25 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg 또는 1000 mg의 결정질 아비라테론 또는 결정질 아비라테론 아세테이트와 동일하거나 이보다 큰 치료 효과, 생체이용률, C_{min} , C_{max} 또는 T_{max} 를 달성하기에 충분한 양의 비정질 아비라테론을 포함할 수 있고;

[0029] xii) 약제학적 제형은 1,000 mg의 비정질 아비라테론을 포함할 수 있고;

[0030] xiii) 약제학적 제형은 공복시에 섭취될 때 환자에서 1,000 mg의 결정질 아비라테론 또는 결정질 아비라테론 아세테이트와 동일하거나 이보다 큰 치료 효과, 생체이용률, C_{min} , C_{max} 또는 T_{max} 를 달성하기에 충분한 양의 비정질 아비라테론을 포함할 수 있고;

[0031] xiv) 아비라테론 및 사이클릭 올리고머는 1:0.25 내지 1:25의 몰 비로 존재할 수 있고;

[0032] xv) 아비라테론 및 사이클릭 올리고머는 적어도 1:2의 몰 비로 존재할 수 있고;

[0033] xvi) 비정질 고체 분산액은 1중량% 내지 50중량% 아비라테론을 포함할 수 있고;

[0034] xvii) 비정질 고체 분산액은 적어도 10중량% 아비라테론을 포함할 수 있고;

[0035] xviii) 사이클릭 올리고머 부형제는 사이클릭 올리고당 또는 사이클릭 올리고당 유도체를 포함할 수 있고;

[0036] xvii-a) 사이클릭 올리고당 또는 사이클릭 올리고당 유도체는 사이클로덱스트린 또는 사이클로덱스트린 유도체를 포함할 수 있고;

[0037] xvii-a-a) 사이클로덱스트린 유도체는 하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린을 포함할 수 있고;

[0038] xvii-a-b) 사이클로덱스트린 유도체는 나트륨 (Na) 설포-부틸 에테르 β 사이클로덱스트린을 포함할 수 있고;

[0039] xvii-a-c) 사이클로덱스트린 유도체는 하이드록시프로필 그룹을 포함할 수 있고;

[0040] xvii-a-d) 사이클로덱스트린 유도체는 설포-부틸 에테르 작용 그룹을 포함할 수 있고;;

[0041] xvii-a-e) 사이클로덱스트린 유도체는 메틸 그룹을 포함할 수 있고;

[0042] xvii-a-f) 사이클로덱스트린 유도체는 카복시메틸 그룹을 포함할 수 있고;

[0043] xix) 비정질 고체 분산액은 50중량% 내지 99중량% 사이클릭 올리고머 부형제를 포함할 수 있고;

- [0044] xx) 비정질 고체 분산액은 적어도 90중량% 사이클릭 올리고머 부형제를 포함할 수 있고;
- [0045] xxi) 비정질 고체 분산액은 추가의 부형제를 포함할 수 있고;
- [0046] xxi-a) 사이클릭 올리고머 부형제는 일차 부형제일 수 있고;
- [0047] xxi-b) 추가의 부형제는 일차 부형제일 수 있고;
- [0048] xxi-b-a) 추가의 부형제는 이차 부형제일 수 있고;
- [0049] xxi-c) 추가의 부형제는 중합체 부형제일 수 있고;
- [0050] xxi-c-a) 중합체 부형제는 수용성일 수 있고;
- [0051] xxi-c-b) 중합체 부형제는 비이온성 중합체를 포함할 수 있고;
- [0052] xxi-c-c) 중합체 부형제는 이온성 중합체를 포함할 수 있고;
- [0053] xxi-c-d) 중합체 부형제는 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트를 포함할 수 있고;
- [0054] xxi-c-d-a) 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트는 5-14% 아세테이트 치환 및 4-18% 석시네이트 치환을 가질 수 있고;
- [0055] xxi-c-d-a-a) 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트는 10-14% 아세테이트 치환 및 4-8% 석시네이트 치환을 가질 수 있고;
- [0056] xxi-c-d-a-a-a) 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트는 12% 아세테이트 치환 및 6% 석시네이트 치환을 가질 수 있고;
- [0057] xxi-d) 비정질 고체 분산액은 1중량% 내지 49중량%의 추가의 부형제를 포함할 수 있고;
- [0058] xxi-e) 비정질 고체 분산액은 10중량% 이하의 추가의 부형제를 포함할 수 있고;
- [0059] xxii) 약제학적 제형은 글루코코르티코이드 대체 API를 포함할 수 있고;
- [0060] xxii-a) 글루코코르티코이드 대체 API는 프레드니손, 메틸프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.
- [0061] 본 개시내용은 상기 또는 본원에 달리 기술된 임의의 약제학적 제형을 포함할 수 있는 경구 투여용 정제를 추가로 제공한다.
- [0062] 명백히 상호 배타적이지 않은 한, 모두 서로 조합될 수 있는 정제의 다양한 추가의 실시양태에 따르면:
- [0063] i) 정제는 코팅을 포함할 수 있고;
- [0064] i-a) 코팅은 글루코코르티코이드 대체 API를 포함할 수 있고;
- [0065] i-a-a) 글루코코르티코이드 대체 API는 프레드니손, 메틸프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있고;
- [0066] ii) 정제는 추가량의 사이클릭 올리고머 부형제를 포함하는 외부 상(external phase)을 포함할 수 있고;
- [0067] iii) 정제는 적어도 하나의 추가 부형제를 포함하는 외부 상을 포함할 수 있고;
- [0068] iv) 정제는 농도 증진 중합체(concentration enhancing polymer)를 포함할 수 있고;
- [0069] iv-a) 농도 증진 중합체는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트를 포함할 수 있고;
- [0070] v) 정제는 하나 이상의 수 팽윤성 중합체를 포함하는 외부 상을 포함할 수 있고;
- [0071] v-a) 수 팽윤성 중합체는 폴리에틸렌 옥사이드, 하이드록시메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 및 카복시메틸 셀룰로스를 포함할 수 있고;
- [0072] v-b) 정제는 수 팽윤성 중합체가 수화될 때 정제의 크기 및 형상이 위의 유문을 통한 정제의 통과를 방지하도록 하는 기하구조일 수 있고;
- [0073] v-c) 정제는 즉시 방출, 또는 서방출 또는 제어 방출일 수 있는 연장 방출, 또는 박동 방출 또는 지연 방출과

같은 변형 방출과 같은 약물 방출 프로파일을 가질 수 있다.

- [0074] 정제는 적어도 하나의 추가 약물 방출 변형 부형제를 포함하는 외부 상을 포함할 수 있거나, 하나 이상의 하이드로겔 형성 부형제를 포함하는 외부 상을 포함할 수 있거나, 폴리에틸렌 옥사이드와 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스의 조합물을 포함하는 외부 상을 포함할 수 있다.
- [0075] 본 개시내용은 또한 결정질 아비라테론 및 사이클릭 올리고머 부형제를 열역학적 혼합기 중에서 200℃ 이하의 온도에서 300초 미만 동안 배합하여 아비라테론과 사이클릭 올리고머 부형제의 비정질 고체 분산액을 형성함으로써 약제학적 제형을 형성하는 방법을 제공한다.
- [0076] 명백히 상호 배타적이지 않은 한, 모두 서로 조합될 수 있는 방법의 다양한 추가의 실시양태에 따르면:
- [0077] i) 약제학적 제형은 상기 또는 본원에 달리 기술된 임의의 약제학적 제형일 수 있고;
- [0078] ii) 방법은 또한 적어도 하나의 추가 부형제를 결정질 아비라테론 및 사이클릭 올리고머 부형제와 배합하여 고체 비정질 분산액을 형성시키는 단계를 포함할 수 있고;
- [0079] iii) 열역학적 혼합기에서의 배합이 아비라테론의 상당한 열 분해를 유발하지 않을 수 있고;
- [0080] iv) 열역학적 혼합기에서의 배합이 사이클릭 올리고머 부형제의 상당한 열 분해를 유발하지 않을 수 있고;
- [0081] v) 열역학적 혼합기에서의 배합이 추가의 부형제의 상당한 열 분해를 유발하지 않을 수 있다.
- [0082] 본 개시내용은 또한 결정질 아비라테론과 사이클릭 올리고머 부형제를 용융 가공하여 아비라테론이 상당히 열 분해되지 않는 아비라테론과 사이클릭 올리고머 부형제의 비정질 고체 분산액을 형성함으로써 약제학적 제형을 형성하는 방법을 제공한다.
- [0083] 명백히 상호 배타적이지 않은 한, 모두 서로 조합될 수 있는 방법의 다양한 추가의 실시양태에 따르면:
- [0084] i) 약제학적 제형은 상기 또는 본원에 달리 기술된 임의의 약제학적 제형일 수 있고;
- [0085] ii) 방법은 또한 적어도 하나의 추가 부형제를 결정질 아비라테론 및 사이클릭 올리고머 부형제로 가공하여 고체 비정질 분산액을 형성시키는 단계를 포함할 수 있고;
- [0086] iii) 용융 가공은 사이클릭 올리고머 부형제의 상당한 열 분해를 유발하지 않을 수 있고;
- [0087] iv) 용융 가공은 추가의 부형제의 상당한 열 분해를 유발하지 않을 수 있다.
- [0088] 본 개시내용은 결정질 아비라테론과 사이클릭 올리고머 부형제를 공통 유기 용매에 용해시켜 용해된 혼합물을 형성하는 단계 및 용해된 혼합물을 분무 건조시켜 아비라테론과 사이클릭 올리고머 부형제의 비정질 고체 분산액을 형성하는 단계를 포함함으로써 약제학적 제형을 형성하는 방법을 추가로 제공한다.
- [0089] 명백히 상호 배타적이지 않은 한, 모두 서로 조합될 수 있는 방법의 다양한 추가의 실시양태에 따르면:
- [0090] i) 약제학적 제형은 상기 또는 본원에 달리 기술된 임의의 약제학적 제형일 수 있고;
- [0091] ii) 방법은 적어도 하나의 추가 부형제를 결정질 아비라테론 및 사이클릭 올리고머 부형제와 함께 용해시키고 분무 건조시켜 고체 비정질 분산액을 형성시키는 단계를 추가로 포함할 수 있고;
- [0092] iii) 분무 건조가 아비라테론의 상당한 열 분해를 유발하지 않을 수 있고;
- [0093] iv) 분무 건조가 사이클릭 올리고머 부형제의 상당한 열 분해를 유발하지 않을 수 있고;
- [0094] v) 분무 건조가 추가의 부형제의 상당한 열 분해를 유발하지 않을 수 있다.
- [0095] 본 개시내용은 또한 상기 또는 달리 본원에 기술된 약제학적 제형의 임의의 다른 특징들을 또한 가질 수 있는 상기 방법들 중의 어느 것에 따라 제조된 임의의 약제학적 제형을 포함한다.
- [0096] 본 개시내용은 또한 상기 또는 달리 본원에 기술된 약제학적 제형 또는 정제의 임의의 다른 특징들을 또한 가질 수 있는 상기 방법들 중의 어느 것에 따라 제조된 임의의 약제학적 제형을 함유하는 정제를 포함한다.
- [0097] 본 개시내용은 또한 상기 또는 달리 본원에 기술된 임의의 약제학적 제형 또는 상기 또는 달리 본원에 기술된 임의의 정제를 전립선 암을 갖는 환자에게 투여함으로써 환자에서 전립선 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0098] 명백히 상호 배타적이지 않은 한, 모두 서로 조합될 수 있는 방법의 다양한 추가의 실시양태에 따르면:

- [0099] i) 환자는 거세-저항성 전립선 암(castration-resistant prostate cancer), 전이성 거세-저항성 전립선 암(metastatic castration-resistant prostate cancer), 전이성 전립선 암(metastatic prostate cancer), 국소 진행성 전립선 암(locally advanced prostate cancer), 재발된 전립선 암(relapsed prostate cancer), 또는 기타 고위험 전립선 암(other high-risk prostate cancer)을 가질 수 있고;
- [0100] ii) 환자는 이전에 화학요법으로 치료를 받았을 수 있고;
- [0101] ii-a) 화학요법은 도세탁셀(docetaxel)을 포함할 수 있고;
- [0102] iii) 환자는 이전에 엔잘루타미드(enzalutamide)로 치료를 받았을 수 있고;
- [0103] iv) 환자는 이전에 결정질 아비라테론 아세테이트에 대해 준최적 반응을 경험했을 수 있고;
- [0104] v) 약제학적 제형 또는 정제는 안드로겐-결핍 요법(androgen-deprivation therapy)과 병용하여 환자에게 투여될 수 있고;
- [0105] vi) 약제학적 제형 또는 정제는 글루코코르티코이드 대체 API와 병용하여 환자에게 투여될 수 있고;
- [0106] vii) 약제학적 제형 또는 정제는 1일 1회 투여될 수 있고;
- [0107] viii) 약제학적 제형 또는 정제는 1일 2회 투여될 수 있고;
- [0108] ix) 약제학적 제형 또는 정제는 비정질 아비라테론을 포함할 수 있고, 동등하거나 더 높은 치료 효과, 생체이용률, C_{min} , C_{max} 또는 T_{max} 를 달성하기에 충분한 아비라테론 아세테이트의 중량 용량과 비교하여 아비라테론의 중량이 더 낮은 용량으로 투여될 수 있다.
- [0109] 본 개시내용은 또한 상기 또는 달리 본원에 기술된 임의의 약제학적 제형 또는 상기 또는 달리 본원에 기술된 임의의 정제를 안드로겐 민감성 암을 갖는 환자에게 투여함으로써 다양한 안드로겐 민감성 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0110] 명백히 상호 배타적이지 않은 한, 모두 서로 조합될 수 있는 방법의 다양한 추가의 실시양태에 따르면:
- [0111] i. 환자는 유방암(breast cancer) 또는 삼중-음성 안드로겐 수용체 양성 국소 진행성/전이성 유방암(triple-negative androgen receptor positive locally advanced/metastatic breast cancer) 또는 ER-양성 HER2-음성 유방암(ER-positive HER2-negative breast cancer) 또는 ER 양성 전이성 유방암(ER positive metastatic breast cancer) 또는 아포크린 유방암(apocrine breast cancer)을 가질 수 있고;
- [0112] ii. 환자는 쿠싱 증후군(Cushing's syndrome)과 부신피질 암종(adrenocortical carcinoma)을 가질 수 있고;
- [0113] iii. 환자는 요로상피세포 암종(urothelial carcinoma) 또는 방광암(bladder cancer) 또는 방광 신생물(urinary bladder neoplasms)을 가질 수 있고;
- [0114] iv. 환자는 안드로겐 수용체 발현, 재발/전이성, 침샘암 또는 재발성 및/또는 전이성 침샘암 또는 침샘 종양 또는 침샘관 암종을 가질 수 있고;
- [0115] v. 환자는 이전에 화학요법으로 치료를 받았을 수 있고;
- [0116] iv-a) 화학요법은 도세탁셀을 포함할 수 있고;
- [0117] vi. 환자는 이전에 유방암, 부신 암종 및 침샘암에 사용되는 약물로 치료를 받았을 수 있고;
- [0118] vii. 환자는 이전에 결정질 아비라테론 아세테이트에 대해 준최적 반응을 경험했을 수 있고;
- [0119] viii. 약제학적 제형 또는 정제는 안드로겐-결핍 요법과 병용하여 환자에게 투여될 수 있고;
- [0120] ix. 약제학적 제형 또는 정제는 글루코코르티코이드 대체 API와 병용하여 환자에게 투여될 수 있고;
- [0121] x. 약제학적 제형 또는 정제는 1일 1회 투여될 수 있고;
- [0122] xi. 약제학적 제형 또는 정제는 1일 2회 투여될 수 있고;
- [0123] xii. 약제학적 제형 또는 정제는 비정질 아비라테론을 포함할 수 있고, 동등하거나 더 높은 치료 효과, 생체이용률, C_{min} , C_{max} 또는 T_{max} 를 달성하기에 충분한 아비라테론 아세테이트의 중량 용량과 비교하여 아비라테론의 중량이 더 낮은 용량으로 투여될 수 있다.

- [0124] 본원에 기술된 임의의 방법 또는 조성물은 본원에 기술된 임의의 다른 방법 또는 조성물과 관련하여 구현될 수 있는 것으로 고려된다.
- [0125] 본 명세서에서 논의된 임의의 실시양태는 본 발명의 임의의 방법 또는 조성물과 관련하여 구현될 수 있으며, 그 역도 고려된다. 또한, 본 발명의 조성물 및 키트는 본 발명의 방법을 달성하는데 사용될 수 있다.
- [0126] 본 출원 전반에 걸쳐, 용어 "약"은 값이 값을 결정하기 위해 사용되는 장치, 방법에 대한 고유 오차 변동, 또는 연구 대상체들 사이에 존재하는 변동을 포함함을 나타내는데 사용된다.
- [0127] 단일 개체가 의도되는 것이 명백하지 않은 한, "a", "an" 및 "the"와 같은 용어는 단수 개체만을 지칭하는 것이 아니며 특정 예가 예시를 위해 기술되어 있는 일반 종류를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0128] 또한, 정확한 값이 의도되는 것이 명백하지 않은 한, 본원에 인용된 숫자는 그 숫자와 실질적으로 동일한 결과를 달성할 수 있는 그 숫자 위 및 아래의 변동, 또는 "약" 동일 숫자인 변동을 포함하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0129] 마지막으로, 본 개시내용의 유도체는 모 분자의 화학적 모이어티의 첨가, 제거 또는 치환을 갖는 화학적으로 변형된 분자를 포함할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0130] 특허 또는 출원 파일에는 컬러로 작성된 적어도 하나의 도면이 담겨 있다. 컬러 도면(들)과 함께 이 특허 또는 특허 출원 공보의 사본은 요청시 필요한 요금을 지불하면 특허청에 의해 제공될 것이다.
- 본 개시내용은 첨부된 도면을 참조하여 다음의 상세한 설명과 함께 더 이해될 수 있다.
- 도 1은 순수 결정질 아비라테론의 X선 회절도이다.
- 도 2는 다양한 중합체 부형제를 갖는 아비라테론 고체 분산액의 일련의 X선 회절도이다. 부형제 유형 (셀룰로스-기반, 폴리비닐-기반, 또는 아크릴레이트-기반)이 나타내어져 있다.
- 도 3은 아비라테론 및 하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린의 비정질 고체 분산액의 X선 회절도이다.
- 도 4는 순수 결정질 아비라테론 또는 아비라테론과 중합체 부형제 또는 하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린 부형제의 다양한 고체 분산액에 대한 용해된 아비라테론의 농도 대 시간 (용해 프로파일)의 그래프이다.
- 도 5는 다양한 중합체 이차 부형제의 존재하에서 아비라테론과 하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린 일차 부형제의 비정질 고체 분산액에 대한 용해된 아비라테론의 농도 대 시간 (용해 프로파일)의 그래프이다. 중성 상용해 프로파일 만이 도시된다.
- 도 6은 아비라테론과 다양한 양의 하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린 일차 부형제, 및 이차 부형제로서의 10-14% 아세테이트 치환 및 4-8% 석시네이트 치환을 갖는 다양한 양의 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트의 비정질 고체 분산액의 일련의 X선 회절도이다.
- 도 7은 아비라테론과 다양한 양의 하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린 일차 부형제, 및 이차 부형제로서의 10-14% 아세테이트 치환 및 4-8% 석시네이트 치환을 갖는 다양한 양의 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트의 비정질 고체 분산액에 대한 용해된 아비라테론의 농도 대 시간 (용해 프로파일)의 일련의 그래프이다. 상단 패널 (A)은 산성 상에서의 용해 프로파일을 제공하는 반면 하단 패널 (B)은 중성 상에서의 용해 프로파일을 제공한다.
- 도 8은 아비라테론과 중합체 부형제 또는 하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린 일차 부형제 및 이차 부형제로서의 10-14% 아세테이트 치환 및 4-8% 석시네이트 치환을 갖는 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트의 비정질 고체 분산액에 대한 용해 용기에 부하된 약물의 양 (고유 용해도의 25 내지 200배)의 함수로서의 용해된 아비라테론의 농도 대 시간 (용해 프로파일)의 그래프이다.
- 도 9는 열역학적 가공에 의해 형성된 1:4 (실시예 7.1) 및 3:7 (실시예 7.2) 중량비의 아비라테론과 하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린의 비정질 고체 분산액의 X선 회절도이다.
- 도 10은 열역학적 배합에 의해 형성된 1:9 (실시예 2.4), 1:4 (실시예 7.1), 및 3:7 (실시예 7.2) 중량비의 아비라테론과 하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린의 고체 분산액에 대한 용해된 아비라테론의 농도 대 시간

(용해 프로파일)의 그래프이다.

도 11. 순수 결정질 아비라테론 아세테이트의 X선 회절도.

도 12는 다양한 중합체 부형제를 갖는 아비라테론 아세테이트 고체 분산액의 일련의 X선 회절도이다. 부형제 유형 (셀룰로스-기반, 폴리비닐-기반, 또는 아크릴레이트-기반)이 나타내어져 있다.

도 13은 순수 결정질 아비라테론 아세테이트 또는 중합체 부형제를 갖는 아비라테론 아세테이트의 다양한 고체 분산액에 대한 용해된 아비라테론 아세테이트의 농도 대 시간 (용해 프로파일)의 그래프이다.

도 14는 아비라테론 아세테이트와 하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린의 비정질 고체 분산액의 X선 회절도이다.

도 15는 순수 결정질 아비라테론 아세테이트 및 아비라테론 아세테이트와 하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린의 비정질 고체 분산액에 대한 용해된 아비라테론 아세테이트의 농도 대 시간 (용해 프로파일)의 그래프이다.

도 16은 열역학적 가공에 의해 형성된 1:4 (실시예 10.1) 중량비의 아비라테론 아세테이트와 하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린의 비정질 고체 분산액의 X선 회절도이다.

도 17은 1:9 (실시예 9.1) 및 1:4 (실시예 10.1) 중량비의 아비라테론 아세테이트와 하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린의 고체 분산액에 대한 용해된 아비라테론 아세테이트의 농도 대 시간 (용해 프로파일)의 그래프이다.

도 18은 아비라테론 아세테이트-하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린 (1:9 w/w) ASD의 형태로 용해 용기에 부하된 약물의 양 (고유 용해도의 100 내지 400배)의 함수로서의 용해된 아비라테론 아세테이트의 농도 대 시간 (용해 프로파일)의 그래프이다.

도 19. 900 ml의 0.01 N HCl에서 실시예 10에 따라 제조된 50 mg 정제의 용해 시험으로부터의 아비라테론 농도 대 시간의 그래프.

도 20. 기준물, 자이티가 (250 mg 아비라테론 아세테이트)에 비해, 각각 실시예 11.1 및 11.2에 따라 제조된 아비라테론 IR 및 XR 정제 (50 mg 아비라테론)를 수컷 비글 개에게 경구 투여한 후의 아비라테론 혈장 농도 대 시간 프로파일.

도 21. 아비라테론 아세테이트에 비해 실시예 2.4에 따라 제조된 조성물을 비교하여 SCID 마우스에서 상승 용량 PK 연구로부터의 총 경구 아비라테론 노출 (AUC) 대 용량 곡선.

도 22. 아비라테론 아세테이트 또는 실시예 2.4로부터의 조성물을 2회 용량 수준으로 22RV1 이종이식 마우스에게 1일 1회 투여한 후의 중앙 성장 곡선.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

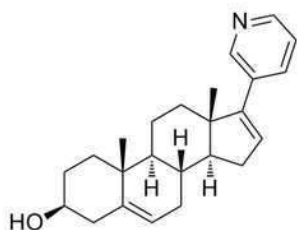
[0131] 본 개시내용은 아비라테론 약제학적 제형 및 이러한 약제학적 제형을 형성 및 투여하는 방법에 관한 것이다.

[0132] A. 약제학적 제형

[0133] 본 개시내용의 약제학적 제형은 활성 약제학적 성분 (API)으로서 아비라테론을 포함할 수 있다. 아비라테론은, 본원에 달리 명시하지 않는 한, 비정질 또는 결정질 상태의 아비라테론의 활성 형태 및 이의 변형된 형태 둘 다를 포함한다. 아비라테론의 변형된 형태는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 유도체, 유사체, 프로드럭, 수화물, 또는 용매화물을 포함한다.

[0134] 아비라테론은 (3 β)-17-(3-피리디닐)안드로스타-5,16-디엔-3-올이며 화학식 I을 갖는다:

[0135] 화학식 I



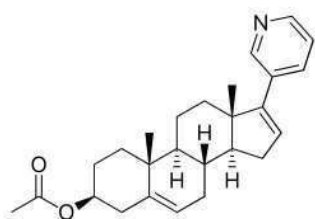
[0136]

[0137]

아비라테론 아세테이트, 예를 들어 ZYTIGA®는 아비라테론의 에스테르, (3β)-17-(3-피리디닐)안드로스타-5,16-디엔-3-올 아세테이트이며, 화학식 II를 갖는다:

[0138]

화학식 II



[0139]

[0140]

약제학적 제형은, 본 개시내용 이전에, 충분한 생체이용률 또는 치료 효과를 갖는 약제학적 제형에 내성이 있는 것으로 입증된 아비라테론을 포함할 수 있다. 특히, 본 개시내용의 약제학적 제형이 아비라테론, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 유도체, 유사체, 프로드럭, 수화물, 또는 용매화물과 같은 변형된 형태 둘 다를 포함하는 정도까지, 약제학적 제형은 분자 백분율에 의해, 중량에 의해 또는 용적에 의해 총 아비라테론 및 변형된 아비라테론과 비교하여 적어도 80%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 적어도 99% 아비라테론을 포함할 수 있다.

[0141]

본 개시내용의 약제학적 제형 중의 아비라테론은 상당한 불순물이 없을 수 있다. 예를 들면, 아비라테론은 독성학 연구에 의해 검증된 역치를 증가하거나 본원에 참고로 인용된 신규 의약품의 Q3B(R2) 불순물에 대한 산업 지침 (2006년 7월 미국 보건 사회 복지부, 식품의약국, 약물 평가 및 연구 센터(CDER), 생물체제 평가 및 연구 센터에 의해 발행, 국제 조화 위원회)에 의해 확립된 바와 같이 미지의 불순물에 대한 허용 역치를 증가하는 수준으로 불순물이 없을 수 있다. 대안적으로, 본 개시내용의 약제학적 제형 중의 아비라테론은 mg/mL 단위의 알려진 농도의 표준에 비해 아비라테론 및 불순물의 총 중량과 비교하여 1.0중량%, 0.75중량%, 0.5중량%, 0.1중량%, 0.05중량% 또는 0.01중량% 미만의 불순물을 가질 수 있다. 또 다른 대안으로서, 본 개시내용의 약제학적 제형 중의 아비라테론은 HPLC로 측정하여, 비배합된 아비라테론에 비해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 99.9% 약물 활성 또는 효능을 보유할 수 있다. 불순물은 열분해 생성물과 같은 아비라테론 분해 생성물을 포함할 수 있다. 특정 예에서, 아비라테론을 포함하는 본 개시내용의 약제학적 제형은 글루코코르티코이드 대체 API를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 글루코코르티코이드 대체 API는 18 내지 36시간과 같은 중간 생물학적 반감기, 또는 36 내지 54시간과 같은 긴 생물학적 반감기를 가질 수 있다. 적합한 글루코코르티코이드 API는 텍사메타손, 프레드니손 또는 프레드니솔론 또는 알킬화된 형태, 예를 들어 메틸 프레드니손 및 메틸 프레드니솔론, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다. 기타 글루코코르티코이드 대체 API가 또한 사용될 수 있다.

[0142]

본 개시내용의 약제학적 제형 중의 글루코코르티코이드 대체 API는 또한 상당한 수준의 불순물을 함유하지 않을 수 있다. 예를 들면, 글루코코르티코이드 대체물은 독성학 연구에 의해 검증된 역치를 증가하거나 본원에 참고로 인용된 신규 의약품의 Q3B(R2) 불순물에 대한 산업 지침 (2006년 7월 미국 보건 사회 복지부, 식품의약국, 약물 평가 및 연구 센터(CDER), 생물체제 평가 및 연구 센터에 의해 발행, 국제 조화 위원회)에 의해 확립된 바와 같이 미지의 불순물에 대한 허용 역치를 증가하는 수준으로 불순물을 갖지 않을 수 있다. 대안적으로, 본 개시내용의 약제학적 제형 중의 글루코코르티코이드 대체 API는 mg/mL 단위의 알려진 농도의 표준에 비해 글루코코르티코이드 대체 API 및 불순물의 총 중량과 비교하여 1.0중량%, 0.75중량%, 0.5중량%, 0.1중량%, 0.05중량%, 또는 0.01중량% 미만의 불순물을 가질 수 있다. 또 다른 대안으로서, 본 개시내용의 약제학적 제형 중의 글루코코르티코이드 대체 API는 HPLC로 측정하여 비배합된 글루코코르티코이드 대체 API에 비해 적어도 90%, 91%,

92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 99.9% 약물 활성 또는 효능을 보유할 수 있다. 불순물은 글루코코르티코이드 대체 API 분해 생성물, 예를 들어 열분해 생성물을 포함할 수 있다.

[0143] 본 개시내용의 약제학적 제형은 아비라테론에 더하여 하나 이상의 다른 API를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 추가의 API는 전립선 암, 또는 전립선 암이나 전립선 암 치료의 부작용을 치료하기 위해 승인된 다른 API를 포함한다. 이러한 추가의 API는 이들의 활성 형태일 수 있다. 이들 API는 이전에는 배합할 수 없었던 경우에도 배합 가능하거나, 경구 투여 가능한 약제학적 제형으로 배합 가능하거나, 아비라테론과 배합 가능하거나, 이들의 활성 형태로 배합 가능할 수 있다. 적합한 추가의 API는 안드로겐-결핍 요법에 사용된 것들, 비-스테로이드성 안드로겐 수용체 억제제, 타산, 성선자극호르몬-방출 호르몬 길항제, 성선자극호르몬-방출 호르몬 유사체, 안드로겐 수용체 길항제, 비-스테로이드성 항-안드로겐, 황체형성 호르몬-방출 호르몬의 유사체, 안트라센디온 항생제, 및 방사성 의약품, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다. 이러한 적합한 추가의 API는 아팔루타미드 (apalutamide), 예를 들어 ERLEADA™(Janssen), 비칼루타미드(bicalutamide), 예를 들어 CASODEX® (AstraZenica, North Carolina, US), 카바지탁셀(cabazitaxel), 예를 들어 JEVTANA®(Sanofi-Aventis, France), 데가렐릭스(degarelix), 도세탁셀(docetaxel), 예를 들어 TAXOTERE®(Sanofi-Aventis), 엔잘루타미드(enzalutamide), 예를 들어 XTANDI®(Astellas Pharma, Japan), 플루타미드(flutamide), 고세렐린 아세테이트, 예를 들어 ZOLADEX®(TerSera Therapeutics, Iowa, US), 류프롤리드 아세테이트, 예를 들어 LUPRON®(Abbvie, Illinois, US), LUPRON® DEPOT(Abbvie), LUPRON® DEPOT-PED(Abbvie), 및 VIADUR®(ALZA Corporation, California, US), 미톡산트론 하이드로클로라이드, nil루타미드(nilutamide), 예를 들어 NILANDRON®(Concordia Pharmaceuticals, Barbados), 및 라툼 223 디클로라이드, 예를 들어 XOFIGO®(Bayer Healthcare Pharmaceuticals, New Jersey, US), 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0144] 본 개시내용의 약제학적 제형 중의 임의의 추가 API는 또한 상당한 수준의 불순물을 함유하지 않을 수 있다. 예를 들면, 추가의 API는 독성학 연구에 의해 검증된 역치를 능가하거나 본원에 참고로 인용된 신규 의약품의 Q3B(R2) 불순물에 대한 산업 지침 (2006년 7월 미국 보건 사회 복지부, 식품의약국, 약물 평가 및 연구 센터 (CDER), 생물제제 평가 및 연구 센터에 의해 발행, 국제 조화 위원회)에 의해 확립된 바와 같이 미지의 불순물에 대한 허용 역치를 능가하는 수준으로 불순물을 갖지 않을 수 있다. 대안적으로, 본 개시내용의 약제학적 제형 중의 추가의 API는 mg/mL 단위의 알려진 농도의 표준에 비해 추가의 API 및 불순물의 총 중량과 비교하여 1.0중량%, 0.75중량%, 0.5중량%, 0.1중량%, 0.05중량%, 또는 0.01중량% 미만의 불순물을 가질 수 있다. 또 다른 대안으로서, 본 개시내용의 약제학적 제형 중의 추가의 API는 HPLC로 측정하여 비배합된 추가의 API에 비해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 99.9% 약물 활성 또는 효능을 보유할 수 있다. 불순물은 추가의 API 분해 생성물, 예를 들어 열분해 생성물을 포함할 수 있다.

[0145] 본 개시내용의 약제학적 제형은 적어도 하나의 부형제를 추가로 포함한다. 다중 부형제가 본 개시내용의 약제학적 제형에서 사용되는 경우, 중량 퍼센트로 가장 큰 양으로 존재하는 것을 전형적으로 일차 부형제로 지칭하고, 다른 부형제를 중량 퍼센트로 감소하는 양을 기준으로 하여 이차 부형제, 삼차 부형제 등으로 지칭한다.

[0146] 본 개시내용의 약제학적 제형은 사이클릭 올리고머 부형제, 예를 들어 사이클릭 올리고당 또는 사이클릭 올리고당 유도체 부형제, 사이클릭 펩타이드 올리고머 또는 사이클릭 펩타이드 올리고머 유도체, 또는 사이클릭 폴리카보네이트 올리고머 또는 사이클릭 폴리카보네이트 올리고머 유도체, 및 이들의 임의의 조합을 추가로 포함할 수 있다. 올리고당 부형제는 3 내지 15개의 당류 단량체 단위, 예를 들어 글루코스 단위 및 글루코스 유도체 단위, 프럭토스 단위 및 프럭토스 유도체 단위, 갈락토스 및 갈락토스 유도체 단위, 및 이들의 임의의 조합을 가질 수 있다. 당류 단량체 단위는 작용 그룹, 예를 들면, 설포부틸에테르, 또는 하이드록시프로필 유도체, 또는 카복시메틸 유도체로 또는 메틸화에 의해 유도체화될 수 있다. 예를 들면, 약제학적 제형은 사이클로덱스트린, 예를 들어 6, 7 또는 8개 단량체 단위를 함유하는 사이클로덱스트린, 특히 α 사이클로덱스트린, 예를 들어 CAVAMAX® W6 Pharma (Wacker Chemie AG, Germany), β 사이클로덱스트린, 예를 들어 CAVAMAX® W7 Pharma (Wacker Chemie), 또는 γ 사이클로덱스트린, 예를 들어 CAVAMAX® W8 Pharma (Wacker Chemie)를 포함할 수 있다. 사이클로덱스트린은 친유성 중심 공동 및 친수성 외부 표면을 갖는 비사이클릭 구조를 형성하는 (α -1,4)-결합된 α -D-글루코피라노스의 텍스트로스 단위를 함유한다. 적합한 사이클로덱스트린은 또한 하이드록시프로필 β 사이클로덱스트린, 예를 들어 KLEPTOSE® HBP (Roquette, France) 및 Na 설포-부틸 에테르 β 사이클로덱스트린, 예를 들어 DEXOLVE® 7 (Cyclolab, Ltd., Hungary)을 포함한다.

[0147] 유도체화는 열역학적 배합시 사이클릭 올리고머 부형제의 사용을 촉진시킬 수 있다.

[0148] 특히 열역학적 배합 공정에 사용되는 경우, 사이클릭 올리고머 부형제의 입자 크기가 배합을 촉진시킬 수 있다.

유도체화, 슬러깅 또는 과립화에 의해서와 같은 전처리, 또는 이들 둘 다는 사이클릭 올리고머 부형제의 입자 크기를 최적 범위 내에 있도록 증가 또는 감소시킬 수 있다. 예를 들면, 사이클릭 올리고머 부형제의 평균 입자 크기는 최대 500%, 또는 최대 1,000%까지, 50% 내지 500%까지, 또는 50% 내지 1,000%까지 증가될 수 있다. 사이클릭 올리고머 부형제의 평균 입자 크기는 최대 50%, 또는 최대 90%까지, 또는 5% 내지 50%까지 또는 5% 내지 90%까지 감소될 수 있다.

- [0149] 사이클릭 올리고머 부형제는 단독으로 사용될 수 있거나, 본 개시내용의 약제학적 제형은 사이클릭 올리고머 부형제의 조합을 포함할 수 있다.
- [0150] 본 개시내용의 약제학적 제형은 또한 하나 이상의 추가의 부형제를 포함할 수 있다. 이러한 추가의 부형제는 특히 중합체 부형제 또는 중합체 부형제의 조합을 포함할 수 있다. 적합한 중합체 부형제는 수용성일 수 있다. 적합한 중합체 부형제는 또한 이온성 또는 비-이온성일 수 있다.
- [0151] 적합한 중합체 부형제는 셀룰로스-기반 중합체, 폴리비닐-기반 중합체, 또는 아크릴레이트-기반 중합체를 포함한다. 이들 중합체는 다양한 중합도 또는 작용 그룹을 가질 수 있다.
- [0152] 적합한 셀룰로스-기반 중합체는 알킬셀룰로스, 예를 들어 메틸 셀룰로스, 하이드록시알킬셀룰로스, 또는 하이드록시알킬 알킬셀룰로스를 포함한다. 적합한 셀룰로스-기반 중합체는 보다 특히 하이드록시메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시부틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 예를 들어 METHOCEL™ E3 및 METHOCEL™ E5 (Dow Chemical, Michigan, US); 에틸셀룰로스, 예를 들어 ETHOCEL® (Dow Chemical), 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 하이드록시에틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸-셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트, 예를 들어 AFFINISOL® HPMCAS 126 G (Dow Chemical), 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 예를 들어 AQUATERIC™ (FMC, Pennsylvania, US), 카복시메틸셀룰로스, 예를 들어 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스, 및 결정질 셀룰로스를 포함한다.
- [0153] 적합한 폴리비닐-기반 중합체는 폴리비닐 알콜, 예를 들어 폴리비닐 알콜 4-88, 예를 들어 EMPROVE® (Millipore Sigma, Massachusetts, US) 폴리비닐 피롤리돈, 예를 들어 LUVITEK® (BASF, Germany) 및 KOLLIDON® 30 (BASF), 폴리비닐피롤리돈-코-비닐아세테이트, 폴리(비닐 아세테이트)-코-폴리(비닐피롤리돈) 공중합체, 예를 들어 KOLLIDON® SR (BASF), 폴리(비닐 아세테이트) 프탈레이트, 예를 들어 COATERIC® (Berwind Pharmaceutical Services, Pennsylvania, US) 또는 PHTHALAVIN® (Berwind Pharmaceutical Services), 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그래프트 공중합체, 예를 들어 SOLUPLUS® (BASF), 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그래프트 공중합체, 예를 들어 SOLUPLUS® (BASF), 및 경질 폴리비닐클로라이드를 포함한다.
- [0154] 적합한 아크릴레이트-기반 중합체는 아크릴레이트 및 메타크릴레이트 공중합체, 1:2:0.1 비의 에틸아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 및 4급 암모늄 그룹을 갖는 메타크릴산 에스테르의 타입 A 공중합체, 예를 들어 EUDRAGIT® RS PO (Evonik, Germany), 카복실산 작용 그룹을 갖는 폴리(메트)아크릴레이트, 예를 들어 EUDRAGIT® S100 (Evonik), 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트-메타크릴산 에스테르 공중합체, 에틸아크릴레이트-메틸메타크릴레이트 공중합체, 폴리(메타크릴레이트 에틸아크릴레이트) (1:1) 공중합체, 폴리(메타크릴레이트 메틸메타크릴레이트) (1:1) 공중합체, 폴리(메타크릴레이트 메틸메타크릴레이트) (1:2) 공중합체, 폴리(메타크릴산-코-에틸 아크릴레이트) (1:1), 예를 들어 EUDRAGIT® L-30-D (Evonik), 폴리(메타크릴산-코-에틸 아크릴레이트) (1:1), 예를 들어 EUDRAGIT® L100-55 (Evonik), 폴리(부틸 메타크릴레이트-코-(2-디메틸아미노에틸) 메타크릴레이트-코-메틸 메타크릴레이트 (1:2:1), 예를 들어 EUDRAGIT® EPO (Evonik), 메타크릴산-메타크릴레이트 공중합체, 예를 들어 KOLLICOAT MAE 100-55 (BASF), 폴리아크릴레이트, 및 폴리메타크릴레이트를 포함한다.
- [0155] 특정 중합체 부형제는 단독으로 사용하거나 이차 부형제로서 사이클릭 올리고머 일차 부형제와 병용하여 사용하기에 특히 매우 적합하다. 이차 중합체 부형제는 수용성일 수 있다. 중합체 이차 부형제는 이온성 또는 비-이온성일 수 있다. 적합한 이차 비이온성 중합체 부형제는 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스, 예를 들어 METHOCEL™ E15 (Dow Chemical, Michigan, US) 또는 METHOCEL™ E50 (Dow Chemical), 및 폴리비닐피롤리돈, 예를 들어 KOLLIDON® 90 (BASF, Germany)을 포함한다. 적합한 이차 이온성 중합체 부형제는 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트, 예를 들어 AFFINISOL® HPMCAS 716 G (Dow Chemical), AFFINISOL® HPMCAS 912 G (Dow Chemical), 및 AFFINISOL® HPMCAS 126 G (Dow Chemical), 폴리비닐 아세테이트

프탈레이트, 예를 들어 PHTHALAVIN® (Berwind Pharmaceutical Services), 및 메타크릴산 기반 공중합체, 예를 들어 메타크릴산-에타크릴레이트 공중합체, 예를 들어 EUDRAGIT® L100-55 (Evonik, Germany)를 포함한다.

- [0156] 한 가지 특히 매우 적합한 이차 부형제는 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트를 포함한다. 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트는 5-14%, 보다 특히 10-14%, 및 보다 특히 12% 아세테이트 치환을 가질 수 있다. 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트는 4-18%, 보다 특히 4-8%, 보다 특히 6% 석시네이트 치환을 가질 수 있다.
- [0157] 중합체 부형제는 단지 하나의 중합체를 포함할 수 있거나, 본 개시내용의 약제학적 제형은 중합체 부형제의 조합을 포함할 수 있다.
- [0158] 본 개시내용의 약제학적 제형 중의 임의의 사이클릭 올리고머 부형제 또는 임의의 중합체 부형제를 포함한 임의의 부형제는 또한 상당한 수준의 불순물을 함유하지 않을 수 있다. 예를 들면, 본 개시내용의 약제학적 제형 중의 부형제는 mg/mL 단위의 알려진 농도의 표준에 비해 부형제 및 불순물의 총 중량과 비교하여 1.0중량%, 0.75중량%, 0.5중량%, 0.1중량%, 0.05중량%, 또는 0.01중량% 미만의 불순물을 가질 수 있다. 불순물은 부형제 분해 생성물, 예를 들어 열분해 생성물을 포함할 수 있다.
- [0159] 본 개시내용의 약제학적 제형은 아비라테론과 부형제의 비정질 고체 분산액의 형태일 수 있다. 비정질 고체 분산액은 5% 미만의 결정질 물질을 함유하거나, 1% 미만의 결정질 물질을 함유하거나, 결정질 물질을 함유하지 않을 수 있다. 고체 분산액의 비정질 특성은 X선 회절 (XRD)을 사용하여 확인할 수 있으며, 이것은 주로 결정질 물질의 특징인 강한 피크를 나타내지 않을 수 있다.
- [0160] 본 개시내용의 약제학적 제형은 비정질 고체 분산액을 제조하기 위한 임의의 적합한 방법, 예를 들어 열역학적 배합, 핫-멜트 압출, 또는 분무 건조에 의해 형성될 수 있다. 열역학적 배합은 핫 멜트 압출에서 열화를 경험하거나 분무 건조를 촉진하기 위해 아비라테론과 공통 유기 용매 시스템을 갖지 않는 부형제에 특히 유용할 수 있다.
- [0161] 비정질 아비라테론을 함유하는 본 개시내용의 약제학적 제형은 0.01 N HCl 및 생체관련 배지, 예를 들어: 인공 위액 (SGF), 금식 상태 인공 장액 (FaSSIF), 또는 금식 상태 인공 장액 (FeSSIF) 중 적어도 하나에서의 용해에 의해 입증되는 바와 같이, 순수 결정질 아비라테론을 함유하는 약제학적 제형보다 환자의 위장관에서 더 쉽게 용해될 수 있다.
- [0162] 대안적으로, 약제학적 제형은 아비라테론의 방출을 변경 또는 연장시키는 최종 투여 형태에 혼입될 수 있다. 이것은 연장 방출, 지연 방출 및/또는 박동 방출 프로파일 등을 포함할 수 있다. 약제학적 제형은 위 환경에서 팽윤된 하이드로겔을 형성하는 친수성 매트릭스를 포함하는 정제 투여 형태에 혼입될 수 있다. 하이드로겔의 이러한 형성은 (1) 위에 정제를 유지하고 (2) 약 24시간의 기간에 걸쳐 약물의 지속 방출을 제공하도록 아비라테론의 방출을 지연시키기 위해 의도된다. 보다 구체적으로, 투여 형태는 아비라테론을 환자의 위, 십이지장 및 소장으로 방출하기 위한 연장 방출형 경구 약물 투여 형태일 수 있으며, (i) 금식/금식 모드가 유도된 환자의 위에서 위액 보유를 촉진하기 위해 위액으로부터 물을 흡수하여 입자의 크기를 증가시킴으로써 치수가 무제한으로 팽윤하고; (ii) 몇 시간에 걸쳐 점차적으로 아비라테론이 확산되거나 중합체가 침식되고, 여기서 확산 또는 침식은 위액과 접촉할 때 시작되며; 본원에서 아비라테론 ASD는 확산 또는 침식시 아비라테론의 가용화에 필수적이고; (iii) 기간에 상응하는 속도에서의 확산 또는 중합체 침식의 결과로 환자의 위, 십이지장 및 소장으로 아비라테론을 방출하는, 중합체 또는 중합체 조합 내에 분산된 아비라테론 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭 또는 수화물 또는 용매화물로 구성된 단일 또는 다수의 고체 입자를 포함한다. 예시적인 중합체는 폴리에틸렌 옥사이드, 알킬 치환된 셀룰로스 물질 및 이의 조합, 예를 들면, 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드 및 고 분자량 또는 점도 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 물질을 포함한다. 특히 매우 적합한 중합체 조합은 각각 최종 정제 투여 형태의 ~24% w/w 및 ~18%w/w로 사용되는, 폴리에틸렌 옥사이드 POLYOX™ WSR 301 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 Methocel® E4M의 조합을 포함한다. 이러한 투여 형태는 인간 혈장 농도가 치료 지속기간 동안 치료 범위 내에 있도록 감소된 C_{max} -대- C_{min} 비를 갖는 약동학적 프로파일을 생성하도록 의도된다. 이러한 아비라테론 약동학적 프로파일은 유사하거나 감소된 부작용을 갖는 보다 효과적인 암 치료를 제공할 것으로 예상된다.
- [0163] 상기 예는 용해도 향상된 아비라테론 ASD의 연장 방출을 달성하고 이에 의해 환자에서 C_{max} -대- C_{min} 비를 최소화할 수 있는 하나의 예일 뿐이다. 또 다른 예는 용해도 향상된 아비라테론 ASD를 위에서 즉시 방출하도록 설계된 성분 및 장관의 상이한 영역에 아비라테론의 펄스를 방출하도록 설계된 하나 이상의 추가 성분을 함유하는

박동 방출 투여 형태이다. 이것은 pH-민감성 코팅을 하나 이상의 아비라테론 ASD-함유 성분에 적용하여 코팅이 환경 pH에 따라 위장관을 따라 상이한 영역에서 활성 성분을 용해 및 방출하도록 설계함으로써 달성될 수 있다. 이러한 기능적으로 코팅된 성분은 또한 미세환경 pH를 감소시켜 아비라테론의 용해도 및 용해를 촉진하기 위해 산성화제를 함유할 수 있다.

[0164] 게다가, 본원에 개시된 용해도 향상된 아비라테론 ASD 조성물로부터 출발할 때 연장된 아비라테론 방출 프로파일을 생성하기 위해 적용될 수 있는 무수한 제어 방출 기술이 있다. 종래의 제어 약물 방출 기술을 결정질 아비라테론 또는 아비라테론 아세테이트에 적용하는 것은 이러한 형태의 화합물의 불량한 용해도로 인해 GI 관을 따라 적절한 약물 방출을 제공하지 못하기 때문에 아비라테론 ASD 조성물이 이러한 접근법을 가능하게 한다는 점에 주목하는 것이 중요하다.

[0165] 본 개시내용의 약제학적 제형에서, 사이클릭 올리고머가 유일한 부형제일 수 있다. 약제학적 제형은 1중량% 내지 50중량%의 비정질 아비라테론, 특히 아비라테론, 및 50중량% 내지 99중량%의 하나 이상의 사이클릭 올리고머 부형제를 포함할 수 있다. 대안적으로, 약제학적 제형은 적어도 5중량%, 적어도 10중량%, 또는 적어도 20중량% 비정질 아비라테론, 특히 아비라테론을 포함할 수 있다. 또한 대안적으로, 약제학적 제형은 적어도 60중량% 또는 적어도 90중량%의 하나 이상의 사이클릭 올리고머 부형제를 포함할 수 있다.

[0166] 본 개시내용의 또 다른 약제학적 제형에서, 사이클릭 올리고머가 일차 부형제일 수 있다. 약제학적 제형은 1중량% 내지 50중량% 비정질 아비라테론, 특히 아비라테론, 및 50중량% 내지 99중량% 사이클릭 올리고머 일차 부형제를 포함할 수 있다. 대안적으로, 약제학적 제형은 적어도 5중량%, 적어도 10중량%, 또는 적어도 20중량% 비정질 아비라테론, 특히 아비라테론을 포함할 수 있다. 또한 대안적으로, 약제학적 제형은 적어도 60중량% 사이클릭 올리고머 부형제를 포함할 수 있다. 약제학적 제형은 적어도 1% 이차 부형제, 특히 중합체 이차 부형제를 추가로 포함할 수 있다.

[0167] 본 개시내용의 또 다른 약제학적 제형에서, 사이클릭 올리고머가 이차 부형제일 수 있고 약제학적 제형이 일차 부형제, 예를 들어 중합체 일차 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 약제학적 제형은 1중량% 내지 50중량% 비정질 아비라테론, 특히 아비라테론, 50중량% 내지 99중량% 일차 부형제, 및 50중량% 내지 99중량% 사이클릭 올리고머 이차 부형제를 포함할 수 있다. 대안적으로, 약제학적 제형은 적어도 5중량%, 적어도 10중량%, 또는 적어도 20중량% 비정질 아비라테론, 특히 아비라테론을 포함할 수 있다.

[0168] 본 개시내용의 약제학적 제형은 1:0.25 내지 1:25, 예를 들어 적어도 1:2의 아비라테론 대 사이클릭 올리고머 부형제의 몰 비로 아비라테론 및 사이클릭 올리고머 부형제, 특히 하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린 부형제를 포함한다.

[0169] 특정 예에서, 본 개시내용의 약제학적 제형은 1중량% 내지 50%, 특히 적어도 10중량% 아비라테론 형태, 80중량% 하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린 일차 부형제, 및 1중량% 내지 49%, 특히 적어도 10중량% 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트 이차 부형제의 비정질 분산액일 수 있다.

[0170] 본 개시내용의 약제학적 제형은 공복시에 섭취할 때 보다 많은 양의 결정질 아비라테론 또는 결정질 아비라테론 아세테이트, 예를 들어 ZYTIGA®와 동일하거나 이보다 큰 치료 효과, 생체이용률, C_{min} , C_{max} 또는 T_{max} 를 달성하기에 충분한 양의 비정질 아비라테론을 포함할 수 있다. 본원에 기술된 바와 같은 약제학적 제형은 아비라테론의 용해도를 실질적으로 개선할 수 있으며, 이것이 치료 효과, 생체이용률, C_{min} , C_{max} 또는 T_{max} 의 개선을 촉진할 수 있다.

[0171] "치료 효과"는 치료 과정, 예를 들어 1개월의 치료 과정에 걸친 환자의 측정 가능한 PSA 수준의 감소에 의해 측정될 수 있다. 다른 과학적으로 허용되는 치료 효과 측정법, 예를 들어 규제 승인, 특히 FDA 승인을 얻는 과정에서 사용되는 것들이 또한 "치료 효과"를 결정하는데 사용될 수 있다.

[0172] "생체이용률"은 본원에서 투여된 단위 투여 형태로부터의 약물 혈장 농도 대 시간 곡선하 면적 (AUC)으로서 측정된다. 절대 생체이용률은 활성 물질의 100%를 전신 순환으로 전달하는 것으로 추정되는 정맥내 기준 물질과 비교한 경구 조성물의 생체이용률이다. 아비라테론의 불용해성은 정맥내 전달을 방해한다; 따라서, 아비라테론의 절대 생체이용률은 알 수 없다. 공복에서 승인된대로 투여될 때 ZYTIGA®의 절대 생체이용률은, 이의 AUC가 고지방식과 함께 투여될 때 10배 증가하기 때문에, 10% 미만이어야 한다. 고지방식과 함께 투여될 때 ZYTIGA®의 생체이용률 증가는 급식 상태에서 아비라테론 아세테이트의 개선된 용해도의 결과인 것으로 추정된다. 비교를 용이하게 하기 위해, 본 개시내용의 생체이용률은 공복에서, 예를 들어 마지막 음식 섭취 후 적어도 2시간

및 다음 음식 섭취 전에 적어도 1시간에 측정될 수 있다.

- [0173] 예를 들면, ZYTIGA® 또는 필적하는 결정질 아비라테론 아세테이트와 비교하여 본 개시내용의 약제학적 제형에 서의 아비라테론의 상대적 생체이용률은 적어도 500% 이상 또는 심지어 적어도 1,000% 이상일 수 있다.
- [0174] 특히, 본 개시내용의 약제학적 제형은 1일 1회 공복시 섭취될 때 환자에서 1000 mg의 결정질 아비라테론 아세테 이트, 예를 들어 ZYTIGA®와 동일한 치료 효과 또는 동일한 생체이용률을 달성하기에 충분한 양의 비정질 아비 라테론을 포함할 수 있다. 이러한 약제학적 제형은 또한 글루코코르티코이드 대체 API, 예를 들어 5 mg의 글루 코코르티코이드 대체 API를 포함할 수 있다.
- [0175] 대안적으로, 본 개시내용의 약제학적 제형은 1일 2회 공복시 섭취될 때 환자에서 500 mg의 결정질 아비라테론 아세테이트, 예를 들어 ZYTIGA®와 동일한 치료 효과 또는 동일한 생체이용률을 달성하기에 충분한 양의 비정질 아비라테론을 포함할 수 있다. 이러한 약제학적 제형은 또한 글루코코르티코이드 대체 API, 예를 들어 5 mg의 글루코코르티코이드 대체 API를 포함할 수 있다.
- [0176] 본 개시내용의 약제학적 제형은 경구 투여용일 수 있으며, 추가 배합의 존재 또는 부재하에, 경구 투여를 용이 하게 하기 위해 추가로 가공될 수 있다.
- [0177] 본 개시내용의 약제학적 제형은 경구 투여에 적합한 고체 투여 형태, 예를 들어 정제 또는 캡슐제로 추가로 가 공될 수 있다.
- [0178] 아비라테론의 치료 효과, 생체이용률, C_{min} , 또는 C_{max} 를 더욱 증가시키기 위해, 본 개시내용의 약제학적 제형은 추가량의 일차 부형제, 이차 (또는 삼차 등의) 부형제, 예를 들어 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 이차 부형제, 또는 약제학적 제형의 일부가 아닌 다른 적합한 농도 증진 중합체와 조합되어 고체 투여 형태를 생성할 수 있다.
- [0179] 고체 투여 형태에서 사용하기에 적합한 농도 증진 중합체는 불리한 방식으로 아비라테론과 상호작용하지 않는 조성물을 포함할 수 있다. 농도 증진 중합체는 중성이거나 이온화 가능할 수 있다. 농도 증진 중합체는 pH 범 위 1-8의 적어도 일부 또는 전부; 특히 pH 범위 1-7의 적어도 일부 또는 전부 또는 pH 범위 7-8의 적어도 일부 또는 전부에 걸쳐 적어도 0.1 mg/mL의 수 용해도를 가질 수 있다. 고체 투여 형태가 0.01 N HCl 및 생체관련 배지, 예를 들어: 인공 위액 (SGF), 금식 상태 인공 장액 (FaSSIF), 또는 금식 상태 인공 장액 (FeSSIF)에 용해 되는 경우, 농도-증진 중합체는, 농도 증진 중합체가 없는 동일 고체 투여 형태와 비교하여, 생체관련 배지에 용해된 최대 아비라테론 농도를 적어도 1.25배, 적어도 2배, 또는 적어도 3배까지 증가시킬 수 있다. 생체관련 배지 중의 최대 아비라테론 농도의 유사한 증가는 약제학적 제형에 존재하지 않는 추가의 일차 또는 이차 (또는 삼차 등) 부형제가 투여 형태에 첨가될 때 관찰될 수 있다.
- [0180] **B. 약제학적 제형을 제형화하는 방법**
- [0181] 본 개시내용의 약제학적 제형은 용융-블렌딩될 때까지 성분을 배합하는 방법인 열역학적 배합을 사용하여 제조 될 수 있다. 열역학적 배합은 열-민감성 또는 열불안정성 성분을 배합하는데 특히 유용할 수 있다. 열역학적 배합은 짧은 가공 시간, 낮은 가공 온도, 높은 전단 속도, 및 열적으로 비상용성인 물질을 배합하는 능력을 제 공할 수 있다.
- [0182] 열역학적 배합은 본 개시내용의 약제학적 제형을 형성하기 위해 성분들의 배치에서 단일의 배합 작업 동안 하나 또는 다수의 속도를 사용하여 열역학적 챔버에서 수행될 수 있다.
- [0183] 열역학적 챔버는 내부 표면을 갖는 챔버 및 챔버 내로 또는 챔버를 통해 연장되는 샤프트를 포함한다. 연장부 는 샤프트로부터 챔버로 연장되고 챔버의 내부 표면 근처로 연장될 수 있다. 연장부는 종종 단면이 직사각형, 예를 들어 칼날 형상이며, 안면부를 갖는다. 열역학적 배합 동안, 샤프트는 회전되어 배합되는 성분, 예를 들 어 배합되는 성분의 입자들이 챔버의 내부 표면 및 연장부의 안면부에 충돌하게 한다. 이러한 충돌의 전단은 성분의 분쇄, 마찰 가열 또는 둘 다를 야기하고 회전 샤프트 에너지를 가열 에너지로 변환한다. 열역학적 배합 동안 생성된 임의의 가열 에너지는 기계적 에너지 입력으로부터 방출된다. 열역학적 배합은 외부 열 공급원 없 이 수행된다. 열역학적 챔버 및 배합될 성분은 열역학적 배합의 개시 전에 예열되지 않는다.
- [0184] 열역학적 챔버는 열역학적 챔버 내의 성분의 온도 또는 그외를 측정하기 위한 온도 센서를 포함할 수 있다.
- [0185] 열역학적 배합 동안, 열역학적 챔버의 평균 온도는 아비라테론과 부형제, 및 본 개시내용의 약제학적 제형의 임 의의 다른 성분, 예를 들어 추가의 API, 예를 들면 글루코코르티코이드 대체 API, 추가의 부형제, 또는 둘 다의

열역학적 배합을 달성하기 위해 열역학적 배합의 지속시간에 걸쳐 미리-정의된 최종 온도로 증가할 수 있다. 미리-정의된 최종 온도는 아비라테론, 부형제, 또는 다른 성분의 분해를 피하거나 최소화하도록 하는 온도일 수 있다. 유사하게, 열역학적 배합 동안 하나 또는 다수의 사용 속도는 아비라테론, 부형제, 또는 다른 성분의 열 분해를 피하거나 최소화하도록 하는 속도일 수 있다. 그 결과, 고체 비정질 분산액의 아비라테론, 부형제, 또는 다른 성분은 상당한 불순물이 없을 수 있다.

- [0186] 열역학적 배합 동안 열역학적 챔버의 평균 최대 온도는 아비라테론 또는 존재하는 임의의 다른 API, 하나 또는 모든 부형제, 또는 비정질 고체 분산액의 하나 또는 모든 다른 성분, 또는 성분의 임의의 조합 또는 하위-조합의 유리 전이 온도, 용점, 또는 용융 전이점 미만일 수 있다.
- [0187] 압력, 열역학적 배합의 지속시간, 및 기타 환경 조건, 예를 들어 pH, 습기, 완충액, 혼합되는 성분의 이온 강도, 및 기체, 예를 들어 산소에의 노출은 아비라테론 또는 존재하는 임의의 다른 API, 하나 또는 모든 부형제, 또는 하나 또는 모든 다른 성분의 분해를 피하거나 최소화하도록 이루어질 수 있다.
- [0188] 열역학적 배합은 제품 용적에 따라 배치식 또는 반연속 방식으로 수행될 수 있다. 배치식, 반연속 또는 연속 제조 공정으로 수행되는 경우, 각 열역학적 배합 단계는 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 100, 120, 240, 또는 300초 미만 동안 일어날 수 있다.
- [0189] 열역학적 배합의 변동은 비정질 고체 분산액 및 이의 성분에 따라 사용될 수 있다. 예를 들면, 열역학적 챔버는 제1 속도로 작동하여 제1 공정 파라미터를 달성한 다음 동일한 열역학적 배합 공정에서 제2 속도로 작동하여 최종 공정 파라미터를 달성할 수 있다. 또 다른 예에서, 열역학적 챔버는 둘 이상의 속도로, 또는 단지 두 가지 속도로, 그러나 둘 이상의 시간 간격으로, 예를 들어 제1 속도에 이어 제2 속도, 그후 다시 제1 속도로 작동될 수 있다.
- [0190] 아비라테론 성분은 열역학적 배합 전에 결정질 또는 반-결정질 형태일 수 있다.
- [0191] 또 다른 변동에서, 아비라테론 또는 다른 API 입자 크기는 열역학적 배합 전에 감소된다. 이것은 밀링, 예를 들면 아비라테론 또는 다른 API의 결정질 형태를 열역학적 배합 전에 작은 입자 크기로 건식 밀링, 아비라테론 또는 다른 API의 결정질 형태를 열역학적 배합 전에 입자 크기를 감소시키기 위해 약제학적으로 허용되는 용매와 함께 습식 밀링, 또는 아비라테론 또는 다른 API의 결정질 형태를 열역학적 배합 전에 입자 크기를 감소시키기 위해 아비라테론 또는 다른 API의 결정질 형태와 제한된 혼화성을 갖는 적어도 하나의 부형제와 함께 용융 밀링함으로써 달성될 수 있다.
- [0192] 또 다른 변동은 아비라테론 또는 다른 API 입자가 부형제 입자의 표면에 부착되는 경우, 부형제 입자가 API 입자의 표면에 부착되는 경우, 또는 둘 다의 경우 정렬된 혼합물을 생성하기 위해 부형제의 존재하에서 아비라테론 또는 다른 API의 결정질 형태를 밀링함을 포함한다.
- [0193] 열역학적으로 배합된 비정질 고체 분산액은 실질적으로 완전한 비정질성을 나타낼 수 있다.
- [0194] 본 개시내용의 약제학적 제형은 핫 멜트 압출을 사용하여 제조될 수 있으며, 이에 의해 부형제 블렌드를 용융 상태로 가열한 다음 오리피스스를 통해 밀어 넣으며 여기서 압출된 제품은 냉각시 고화되는 최종 형상으로 형성된다. 블렌드는 전형적으로 스크류 메커니즘에 의해 다양한 가열 구역을 통해 전달된다. 스크류 또는 스크류들은 스크류의 외부 직경과 배럴의 내부 직경 사이에 단지 작은 갭이 존재하는 경우 원통형 배럴 내부의 가변 속도 모터에 의해 회전된다. 이러한 배열에서, 배럴 벽에 및 스크류 파이트(screw fight) 사이에 높은 전단이 생성되어, 이에 의해 분말 블렌드의 다양한 성분들이 잘 혼합되고 탈응집된다.
- [0195] 핫-멜트 압출 장비는 전형적으로 단축 또는 이축 장치이지만 두 개 이상의 스크류 부재로 구성될 수 있다. 전형적인 핫-멜트 압출 장치는 오리피스스까지 연속적으로 혼합/전달 구역, 가열/용융 구역, 및 펌핑 구역을 포함한다. 혼합/전달 구역에서, 분말 블렌드가 혼합되고 스크류 부재와 배럴 사이의 전단력에 의해 응집물이 1차 입자로 감소된다. 가열/용융 구역에서, 온도는 운반 고체가 구역을 통과함에 따라 용융되도록 블렌드 중의 열 결합제 또는 결합제들의 용점 또는 유리 전이 온도 이상이다. 이와 관련하여 열 결합제는 주위 온도에서 고체이지만 고온 또는 고압에 노출될 때 용융 또는 반-액체가 되는 불활성 부형제, 전형적으로 중합체를 기술한다. 열 결합제는 아비라테론 및 다른 API가 분산되는 매트릭스, 또는 연속 복합체가 출구 오리피스스에 형성되도록 이들을 결합시키는 접착제로서 작용한다. 일단 용융 상태에 있으면, 균질화된 블렌드는 블렌드의 용융 상태를 유지하는 다른 가열 구역을 통해 오리피스스로 펌핑된다. 오리피스스에서, 용융 블렌드는 스트랜드, 실린더 또는 필름으로 형성될 수 있다. 그후 빠져나온 압출물은 전형적으로 공기-냉각 공정에 의해 고화된다. 일단

고화되면, 압출물은 그후 펠릿, 구체, 미세 분말, 정제 등을 형성하기 위해 추가로 가공될 수 있다.

- [0196] 핫 멜트 압출로부터 생성된 본원에 개시된 바와 같은 약제학적 제형은 균일한 형상 및 밀도를 가질 수 있고 임의의 부형제의 실질적으로 변경된 용해도 또는 기능성을 나타내지 않을 수 있다. 아비라테론, 부형제, 또는 약제학적 제형의 다른 성분들은 상당한 불순물이 없을 수 있다.
- [0197] 본 개시내용의 약제학적 제형은 분무 건조를 사용하여 제조될 수 있다. 분무-건조 공정에서, 아비라테론, 부형제 및 임의의 다른 API 또는 부형제를 포함하는 성분은 이들 성분을 용해시키는 공통 용매에 용해되어 혼합물을 생성한다. 성분이 용해된 후, 용매는 분무-건조 장치에서 증발에 의해 혼합물로부터 신속하게 제거되어 성분의 고체 비정질 분산액을 형성한다. 신속한 용매 제거는 (1) 분무-건조 장치의 압력을 부분 진공 (예를 들어, 0.01 내지 0.50 atm)으로 유지하거나; (2) 혼합물을 따뜻한 건조 gas와 혼합하거나; 또는 (3) (1)과 (2) 둘 다에 의해 달성된다. 또한, 용매 증발에 필요한 열의 일부 또는 전부는 혼합물을 가열함으로써 제공될 수 있다.
- [0198] 분무-건조에 적합한 용매는 아비라테론 및 일차 부형제 및 임의의 추가 API 또는 부형제가 상호 가용성인 임의의 유기 화합물일 수 있다. 용매는 또한 150°C 이하의 비점을 가질 수 있다. 또한, 용매는 비교적 낮은 독성을 가져야 하며, 본원에 참고로 포함된 국제 조화위원회 (ICH) 지침에 따라 허용되는 수준으로 분산액으로부터 제거되어야 한다. 분무-건조 공정에 이어 추가의 가공 단계, 예를 들어 트레이-건조가 용매를 충분히 낮은 수준으로 제거하기 위해 사용될 수 있다.
- [0199] 적합한 용매는 알콜, 예를 들어 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소-프로판올, 및 부탄올; 케톤, 예를 들어 아세톤, 메틸 에틸 케톤 및 메틸 이소-부틸 케톤; 에스테르, 예를 들어 에틸 아세테이트 및 프로필아세테이트; 및 각종 다른 용매, 예를 들어 아세토니트릴, 메틸렌 클로라이드, 톨루엔, 및 1,1,1-트리클로로에탄을 포함한다. 저 휘발성 용매, 예를 들어 디메틸아세트아미드 또는 디메틸설폭사이드가 또한 사용될 수 있다. 약제학적 제형 중의 아비라테론, 부형제, 및 임의의 다른 API 또는 부형제가 분무-건조가 가능하도록 충분히 가용성인 한 물과의 혼합물일 수 있는 바와 같이, 용매의 혼합물이 또한 사용될 수 있다.
- [0200] 분무-건조로부터 생성된 본원에 개시된 바와 같은 약제학적 제형의 아비라테론, 부형제, 또는 다른 성분들은 상당한 불순물이 없을 수 있다.
- [0201] 본원에 개시된 바와 같은 약제학적 제형의 제형화 후, 주어진 단위 투여 형태를 제공하기에 적절한 양을 추가로 가공하여, 예를 들어 경구 투여 가능한 형태를 생성할 수 있다. 이러한 추가의 가공은 내부 상으로서의 약제학적 제형을 외부 상과, 필요에 따라 정제화 프레스에 의한 정제화 또는 캡슐 내 캡슐화와 함께, 배합함을 포함할 수 있다. 외부 상은, 예를 들면, 치료 효과, 생체이용률, C_{min} , 또는 C_{max} 를 더욱 개선하기 위해 추가량의 부형제 또는 농도 증진 중합체를 포함할 수 있다.
- [0202] 일부 예에서, 약제학적 제형은 정제화된 다음 다른 API, 예를 들어 글루코코르티코이드 대체 API를 함유하는 조성물로 코팅될 수 있다.
- [0203] **C. 약제학적 제형을 투여하는 방법**
- [0204] FDA-승인된 형태의 결정질 아비라테론 아세테이트인 ZYTIGA®는 공복시 전립선 암 환자에게 다중 단위 투여 형태 정제로서 하루에 한 번 총 1,000 mg의 용량으로 투여된다. 이러한 조건에서 ZYTIGA®의 생체이용률은 <10%인 것으로 추정된다.
- [0205] 최근 연구에서는 ZYTIGA®의 낮은 경구 생체이용률이 환자 집단의 상당부에서 좋지 못한 임상 결과의 원인인 것으로 나타났다. 이것은 정상-상태 최소 혈청 농도 (C_{min})를 PSA 수준의 감소와 상관시킴으로써 입증되었다. ZYTIGA®로 mCRPC의 치료시, PSA의 감소는 개선된 임상 결과를 예측한다. 초기 반응, 예를 들어 4주까지 기준선으로부터 PSA 감소 > 30%는 더 긴 전체 생존율과 관련이 있다. 강력한 반응, 예를 들어, 12주에 기준선으로부터 PSA 감소 > 50%는 더 긴 전체 생존율과 관련이 있다. 그러나, ZYTIGA® 환자의 상당부는 강력한 PSA 감소를 달성하지 못한다.
- [0206] 화학요법 나이브 환자 (COU-AA-302)의 3상 연구에서, 대상체의 38% (542명 중 208명)는 전립선암 임상 시험 실무 그룹 (PCWG2) 기준에 따른 PSA 감소 > 50%를 달성하지 못했다. 이전에 도세탁셀로 치료받은 환자 (COU-AA-301)의 3상 연구에서, 환자의 61% (790명 중 632명)는 PCWG2 기준에 따른 PSA 감소 > 50%를 달성하지 못했다. 이전에 도세탁셀로 치료받은 환자 (AFFIRM)에서 엔잘루타미드의 3상 연구에서, 엔잘루타미드를 진행중인 환자에게 후속적으로 ZYTIGA®를 사용한 구체 요법을 제공하였으며: 환자의 8% (37명 중 3명)만이 PSA 감소 > 50%를

달성하였다.

- [0207] ZYTIGA® 치료를 사용한 보다 양호한 PSA 반응은 아비라테론의 C_{min} 이 더 높은 환자와 관련이 있다. COU-AA-301 및 COU-AA-302 3상 연구로부터 모은 데이터를 기반으로 한 중앙-억제 모델에서, 아비라테론의 C_{min} 이 더 높은 환자는 더 긴 전체 생존율을 예측하는 PSA 진행 (PSA 배가 시간)까지 시간이 더 오래 걸렸다. COU-AA-301 시험 데이터의 FDA 규제 검토 분석에서, 아비라테론의 C_{min} 이 더 높은 그룹의 대상체들은 전체 생존율이 더 긴 경향을 보였다. 이러한 결과는 전체 아비라테론 노출을 증가시켜 C_{min} 수준을 증가시키면 아비라테론을 사용한 임상 결과가 개선될 수 있음을 시사한다.
- [0208] 고지방식과 함께 투여되는 경우, 경구 노출이 실질적으로 증가하며, 최대 혈청 농도 (C_{max}) 및 혈장 약물 농도-시간 곡선하 면적 (AUC)이 각각 17배 및 10배 더 높다. 최근 연구에서는 이러한 상당한 식효가 급식 상태의 장액에서의 아비라테론 아세테이트, 예를 들어 ZYTIGA® 및 아비라테론의 증가된 용해도로부터 야기되는 것으로 나타났다. 이러한 식효의 크기와 식사 내용물의 변동으로 인해, ZYTIGA®는 공복에 복용해야 한다.
- [0209] 아비라테론의 아비라테론 아세테이트 프로드럭 형태, 예를 들어 ZYTIGA®는 아비라테론의 용해도 및 생체이용률을 개선하기 위해 개발되었다. 그러나, 라벨에 인용된 식효 및 약동학적 변동성에 의해 입증되는 바와 같이, 생체이용률 개선에 대한 프로드럭의 효과는 제한적이다. 또한, Zytiga 용량이 1,000 mg에서 2,000 mg으로 두 배가 되었을 때 노출은 크게 증가되지 않았다 (평균 AUC의 8% 증가). 이러한 연구의 결과는 자이티가가 흡수 한계 근처로 투여됨을 의미한다. 본 개시내용의 약제학적 제형은 등가량의 결정질 아비라테론 또는 등가량의 결정질 아비라테론 아세테이트와 비교하여 개선된 치료 효과, 생체이용률, C_{min} , 또는 C_{max} 를 나타낼 수 있는 아비라테론의 활성 형태와 같은 비정질 아비라테론을 함유할 수 있다.
- [0210] 본 개시내용의 약제학적 제형은 동일한 빈도로 투여되는 등가량의 결정질 아비라테론 아세테이트, 예를 들어 ZYTIGA®보다 큰 치료 효과, 이와 동일하거나 더 큰 생체이용률, 동일하거나 더 큰 C_{min} , 또는 동일하거나 더 큰 C_{max} 를 달성하기에 충분한 빈도로 이에 충분한 양의 아비라테론을 함유하는 투여 형태, 예를 들어 단위 투여 형태로 투여될 수 있다.
- [0211] 본 개시내용의 약제학적 제형은 공복에 1일 1회 1000 mg로 투여되는 결정질 아비라테론 아세테이트, 예를 들어 ZYTIGA®와 동일하거나 이보다 큰 치료 효과, 생체이용률, C_{min} , 또는 C_{max} 를 달성하기에 충분한 빈도로 이에 충분한 양의 아비라테론을 함유하는 투여 형태, 예를 들어 단위 투여 형태로 투여될 수 있다.
- [0212] 1일 1,000mg로, ZYTIGA®를 수일간 투여한 후, mCRPC를 가진 환자는 C_{max} 에 대해 79%, AUC_{0-24h} 에 대해 64%의 대상체간 변동성을 보였다. 예를 들면 단위 투여 형태의 본 개시내용의 약제학적 제형의 투여는 등가량의 결정질 아비라테론 또는 결정질 아비라테론 아세테이트, 예를 들어 ZYTIGA®의 투여와 비교하여 치료 효과, 생체이용률, C_{min} , 또는 C_{max} 에서 평균 반응의 두 표준 편차 내의 반응을 갖는 환자들 사이의 변동성에 있어서 적어도 10% 감소, 적어도 20% 감소, 적어도 30% 감소, 적어도 40% 감소, 적어도 50% 감소, 적어도 60% 감소, 적어도 70% 감소, 적어도 80% 감소, 또는 적어도 90% 감소를 야기할 수 있다.
- [0213] ZYTIGA®를 고지방식과 함께 투여하면 C_{max} 의 기하 평균이 17배까지, $AUC_{0-\infty}$ 가 10배까지 증가하였다. 예를 들면 단위 투여 형태의 본 개시내용의 약제학적 제형의 투여는 등가량의 결정질 아비라테론 또는 결정질 아비라테론 아세테이트, 예를 들어 ZYTIGA®의 투여와 비교하여 치료 효과, 생체이용률, C_{min} , 또는 C_{max} 에서 공복-상태 대 고지방식 변동성에 있어서 적어도 10% 감소, 적어도 20% 감소, 적어도 30% 감소, 적어도 40% 감소, 적어도 50% 감소, 적어도 60% 감소, 적어도 70% 감소, 적어도 80% 감소, 또는 적어도 90% 감소를 야기할 수 있다.
- [0214] 상기 및 다른 개선은 다른 제형에서 결정질 아비라테론 또는 결정질 아비라테론 아세테이트, 예를 들어 ZYTIGA®의 용해도와 비교하여, 본 개시내용의 약제학적 제형에 존재하는 경우 아비라테론의 개선된 용해도에 적어도 부분적으로 기인할 수 있다.
- [0215] 아비라테론은 전형적으로 글루코코르티코이드 대체 API, 예를 들어 프레드니손, 메틸프레드니손, 또는 프레드니솔론과 공동-투여된다. 예를 들면, 아비라테론 아세테이트, 예를 들어 ZYTIGA®는 전형적으로 1일 2회 용량의 5 mg의 프레드니손, 메틸프레드니손, 또는 프레드니솔론과 공동-투여된다. 메틸프레드니솔론 및 텍사메타손이 또한 적합한 글루코코르티코이드 대체 API일 수 있으며 유사한 용량으로 또는 프레드니손, 메틸프레드니손, 또

는 프레드니솔론, 특히 1일 2회 투여의 5 mg의 프레드니손, 메틸프레드니손, 또는 프레드니솔론과 유사한 글루코코르티코이드 대체 효과를 달성하기 위해 계산된 용량으로 투여될 수 있다.

- [0216] 아비라테론은 아비라테론 아세테이트의 활성 대사산물이고 아비라테론 아세테이트, 예를 들어 ZYTIGA®와 동일하거나 유사한 생물학적 효과를 갖는 것으로 예상되며, 따라서 유사한 투여 스케줄로 글루코코르티코이드 대체 API와 함께 투여될 수 있다.
- [0217] 본 개시내용의 약제학적 제형은 아비라테론 및 부형제 또는 부형제들과 함께 글루코코르티코이드 대체 API, 예를 들어 프레드니손, 메틸프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 또는 덱사메타손, 또는 다른 알킬화된 형태를 추가로 포함할 수 있다.
- [0218] 본 개시내용의 약제학적 제형은 1000 mg의 비정질 아비라테론, 또는 공복시에 섭취할 때 1000 mg의 결정질 아비라테론 또는 결정질 아비라테론 아세테이트, 예를 들어 ZYTIGA®와 환자에서 동일하거나 이보다 큰 치료 효과, 생체이용률, C_{min} , 또는 C_{max} 를 달성하기에 충분한 양의 비정질 아비라테론을 포함할 수 있다. 이러한 제형은 1일 1회 투여용으로 설계될 수 있다. 투여는 글루코코르티코이드 대체 API, 예를 들어 프레드니손, 메틸프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 또는 덱사메타손, 예를 들면 1일 2회의 공동-투여와 병용될 수 있다.
- [0219] 본 개시내용의 약제학적 제형은 글루코코르티코이드 대체 API, 예를 들어 프레드니손, 메틸프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 또는 덱사메타손, 예를 들면 5 mg 양과 함께, 1000 mg의 비정질 아비라테론, 또는 공복시에 섭취할 때 1000 mg의 결정질 아비라테론 또는 결정질 아비라테론 아세테이트, 예를 들어 ZYTIGA®와 환자에서 동일하거나 이보다 큰 치료 효과, 생체이용률, C_{min} , 또는 C_{max} 를 달성하기에 충분한 양의 비정질 아비라테론을 포함할 수 있다. 이러한 제형은 글루코코르티코이드 대체 API, 예를 들어 프레드니손, 메틸프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 또는 덱사메타손, 예를 들면, 5 mg 양으로, 추가로 1일 1회의 공동-투여와 병용된 1일 1회 투여용으로 설계될 수 있다.
- [0220] 본 개시내용의 약제학적 제형은 500 mg의 비정질 아비라테론, 또는 공복시에 섭취할 때 500 mg의 결정질 아비라테론 또는 결정질 아비라테론 아세테이트, 예를 들어 ZYTIGA®와 환자에서 동일하거나 이보다 큰 치료 효과, 생체이용률, C_{min} , 또는 C_{max} 를 달성하기에 충분한 양의 비정질 아비라테론을 포함할 수 있다. 이러한 제형은 1일 2회 투여용으로 또는 1일 1회 두 개의 단위 투여 형태의 투여용으로 설계될 수 있다. 투여는 글루코코르티코이드 대체 API, 예를 들어 프레드니손, 메틸프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 또는 덱사메타손, 예를 들면 5 mg 양으로, 예를 들면 1일 2회의 공동-투여와 병용될 수 있다.
- [0221] 본 개시내용의 약제학적 제형은 글루코코르티코이드 대체 API, 예를 들어 프레드니손, 메틸프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 또는 덱사메타손, 예를 들면 2.5 mg 양과 함께, 500 mg의 비정질 아비라테론, 또는 공복시에 섭취할 때 500 mg의 결정질 아비라테론 또는 결정질 아비라테론 아세테이트, 예를 들어 ZYTIGA®와 환자에서 동일하거나 이보다 큰 치료 효과, 생체이용률, C_{min} , 또는 C_{max} 를 달성하기에 충분한 양의 비정질 아비라테론을 포함할 수 있다. 이러한 제형은 1일 2회 투여용으로 설계될 수 있다. 이러한 제형은 글루코코르티코이드 대체 API, 예를 들어 프레드니손, 메틸프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 또는 덱사메타손, 예를 들면 5 mg 양으로, 추가로 1일 1회의 공동-투여와 병용될 수 있다.
- [0222] 본 개시내용의 약제학적 제형은 250 mg의 비정질 아비라테론, 또는 공복시에 섭취할 때 250 mg의 결정질 아비라테론 또는 결정질 아비라테론 아세테이트, 예를 들어 ZYTIGA®와 환자에서 동일하거나 이보다 큰 치료 효과, 생체이용률, C_{min} , 또는 C_{max} 를 달성하기에 충분한 양의 비정질 아비라테론을 포함할 수 있다. 이러한 제형은 1일 2회 두-단위 투여 형태의 투여용으로 또는 1일 1회 네 개의 단위 투여 형태의 투여용으로 설계될 수 있다. 투여는 글루코코르티코이드 대체 API, 예를 들어 프레드니손, 메틸프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 또는 덱사메타손, 예를 들면 5 mg 양으로, 예를 들면, 1일 2회의 공동-투여와 병용될 수 있다.
- [0223] 본 개시내용의 약제학적 제형은 글루코코르티코이드 대체 API, 예를 들어 프레드니손, 메틸프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 또는 덱사메타손, 예를 들면 1.25 mg 양과 함께, 10 mg 내지 70 mg, 25 mg 내지 70 mg, 또는 50 mg 내지 70 mg 범위를 포함하여 250 mg, 200 mg, 150 mg, 100 mg, 70 mg, 50 mg, 25 mg 또는 10 mg의 비정질 아비라테론, 또는 공복시에 섭취할 때 1000 mg, 500 mg, 250 mg, 200 mg, 150 mg, 100 mg, 50 mg 또는 25 mg의 결정질 아비라테론 또는 결정질 아비라테론 아세테이트, 예를 들어 ZYTIGA®와 환자에서 동일하거나 이보다 큰 치료 효과, 생체이용률, C_{min} , 또는 C_{max} 를 달성하기에 충분한 양의 비정질 아비라테론을 포함할 수 있다. 이러한 제형은 1일 2회 투여용으로 설계될 수 있다. 이러한 제형은 1일 2회 투여용으로 설계될 수

있다. 이러한 제형은 글루코코르티코이드 대체 API, 예를 들어 프레드니손, 메틸프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 또는 텍사메타손, 예를 들면, 5 mg 양으로, 추가로 1일 1회의 공동-투여와 병용될 수 있다.

- [0224] 상기 예시적인 제형 및 투여 섭생의 변동이 가능하다. 예를 들면, 약제학적 제형 중의 아비라테론, 글루코코르티코이드 대체 API, 또는 이들 둘 다의 양은 의도된 투여 스케줄에 기반하여 달라질 수 있다.
- [0225] 프레드니손, 메틸프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 또는 텍사메타손 및 이의 알킬화된 형태가 특정 글루코코르티코이드 대체 API로서 언급되어 있지만, 다른 글루코코르티코이드 대체 API가 또한 사용될 수 있다. 공동-투여되는 약제학적 제형을 막론하고, 글루코코르티코이드 API의 조합이 사용될 수 있다.
- [0226] 일반적으로, 본 개시내용의 약제학적 제형은 임의의 스케줄에 따라 일정량의 아비라테론을 환자에게 투여하는데 사용될 수 있다. 또한, 본 개시내용의 임의의 약제학적 제형은, 약제학적 제형을 막론하고, 전립선암, 아비라테론의 부작용, 또는 전립선암의 부작용을 또한 치료하는 임의의 다른 API와 함께 공동-투여될 수 있다. 공동-투여되는 API는 글루코코르티코이드 대체 API 또는 전립선암을 치료하기 위한 다른 API, 예를 들어 안드로겐-결핍 요법에서 사용되는 API, 비-스테로이드성 안드로겐 수용체 억제제, 탁산, 성선자극호르몬-방출 호르몬 길항제, 성선자극호르몬-방출 호르몬 유사체, 안드로겐 수용체 길항제, 비-스테로이드성 항-안드로겐, 황체형성 호르몬-방출 호르몬의 유사체, 안트라센디온 항생제, 및 방사성 의약품, 및 이들의 임의의 조합, 특히 비칼루타미드, 예를 들어 CASODEX®(AstraZenica, North Carolina, US) 카바지탁셀, 예를 들어 JEVTANA®(Sanofi-Aventis, France), 데가렐릭스, 도세탁셀, 예를 들어 TAXOTERE®(Sanofi-Aventis), 엔잘루타미드, 예를 들어 XTANDI®(Astellas Pharma, Japan), 플루타미드, 고세렐린 아세테이트, 예를 들어 ZOLADEX®(TerSera Therapeutics, Iowa, US), 류프롤리드 아세테이트, 예를 들어 LUPRON®(Abbvie, Illinois, US), LUPRON® DEPOT (Abbvie), LUPRON®DEPOT-PED (Abbvie), 및 VIADUR®(ALZA Corporation, California, US), 미토코산트론 하이드로클로라이드, 닐루타미드, 예를 들어 NILANDRON®(Concordia Pharmaceuticals, Barbados), 및 라툼 223 디클로라이드, 예를 들어 XOFIGO®(Bayer Healthcare Pharmaceuticals, New Jersey, US), 및 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.
- [0227] 본 개시내용의 약제학적 제형 중의 비정질 아비라테론은 제형 결정질 아비라테론 아세테이트, 예를 들어 ZYTIGA®를 사용하여 가능한 것보다 더 적거나 더 작은 정제 또는 캡슐제를 사용하여 투여될 수 있으며, 이것이 환자 순응도를 증가시키고 환자 불편을 감소시킬 수 있다.
- [0228] 본 개시내용의 약제학적 제형은 환자가 결정질 아비라테론 아세테이트, 예를 들어 ZYTIGA®를 함유하는 제형에 대해 준최적 반응을 경험한 경우에 특히 유용할 수 있다.
- [0229] 본 개시내용의 약제학적 제형은 전립선 암을 가진 환자, 예를 들어 거세-저항성 전립선 암, 전이성 거세-저항성 전립선 암, 전이성 전립선 암, 국소 진행성 전립선 암, 재발된 전립선 암, 또는 기타 고위험 전립선 암을 가진 환자에게 투여될 수 있다.
- [0230] 본 개시내용의 약제학적 제형은 이전에 화학요법, 예를 들어 도세탁셀로 치료를 받았던 전립선암 환자에게 투여될 수 있다.
- [0231] 본 개시내용의 약제학적 제형은 이전에 엔잘루타미드로 치료를 받았던 전립선암 환자에게 투여될 수 있다.
- [0232] 본 개시내용의 약제학적 제형은 안드로겐-결핍 요법과 병용하여 환자에게 투여될 수 있다.
- [0233] 본 개시내용의 약제학적 제형은 유방암 환자에게 투여될 수 있다.
- [0234] 본 개시내용의 약제학적 제형은 이전에 화학요법, 예를 들어 도세탁셀로 치료를 받았던 유방암 환자에게 투여될 수 있다.
- [0235] 본 개시내용의 약제학적 제형은 이전에 엔잘루타미드로 치료를 받았던 유방암 환자에게 투여될 수 있다.
- [0236] 본 개시내용의 약제학적 제형은 안드로겐-결핍 요법과 병용하여 환자에게 투여될 수 있다.
- [0237] 본 개시내용의 약제학적 제형은 침샘암 환자에게 투여될 수 있다.
- [0238] 본 개시내용의 약제학적 제형은 이전에 화학요법, 예를 들어 도세탁셀로 치료를 받았던 침샘암 환자에게 투여될 수 있다.
- [0239] 본 개시내용의 약제학적 제형은 이전에 엔잘루타미드로 치료를 받았던 침샘암 환자에게 투여될 수 있다.

- [0240] 본 개시내용의 약제학적 제형은 안드로겐-결핍 요법과 병용하여 환자에게 투여될 수 있다.
- [0241] 본 개시내용의 약제학적 제형은 안드로겐 결핍 요법에 반응하는 것으로 알려진 암을 가진 환자에게 투여될 수 있다.
- [0242] 본 개시내용의 약제학적 제형은 이전에 화학요법, 예를 들어 도세탁셀로 치료를 받았던 안드로겐 결핍 요법에 반응하는 것으로 알려진 암을 가진 환자에게 투여될 수 있다.
- [0243] 본 개시내용의 약제학적 제형은 이전에 엔잘루타미드로 치료를 받았던 안드로겐 결핍 요법에 반응하는 것으로 알려진 암을 가진 환자에게 투여될 수 있다.
- [0244] 본 개시내용의 약제학적 제형은 추가의 안드로겐-결핍 요법과 병용하여 환자에게 투여될 수 있다.
- [0245] 약제학적 제형 중의 어느 것은 하나 이상의 정제로 투여될 수 있다.
- [0246] **D. 실시예**
- [0247] 본 실시예는 단지 예시의 목적으로 제공된다. 이들은 본 개시내용을 대폭 포함하도록 의도되지 않고 그렇게 해석되어서도 안된다.
- [0248] 다양한 조성물 및 기기는 본 출원에서 상표명으로 식별된다. 이러한 모든 상표명은 본 출원의 가장 빠른 출원일, 또는 제품이 해당 상표명으로 상업적으로 판매된 마지막 날짜 중 더 늦은 날짜에 존재했던 관련 조성물 또는 기기를 가리킨다. 당업계의 통상의 숙련가는 다른 시기에 상표명으로 판매된 여러가지 조성물 및 기기도 전형적으로 동일한 용도에 적합할 것임을 인지할 것이다.
- [0249] **실시예 1: 아비라테론과 다양한 중합체 부형제의 고체 분산액**
- [0250] (조사된 가공 조건에서) 일부는 비정질 고체 분산액이고 일부는 그렇지 않은 고체 분산액은 실험실 규모의 열역학적 배합기 (DisperSol Technologies LLC, Austin, Texas)를 사용하여 열역학적 배합을 통해 제조하였다. 10 중량% 순수 결정질 아비라테론은 폴리에틸렌 백에서 2분 동안 수동-블렌딩함으로써 90중량% 중합체 부형제와 물리적으로 혼합하였다. 중합체 부형제는 표 1에 나타낸 바와 같이 달리하였다. 이어서, 이원 혼합물을 120℃ 내지 230℃의 방출 온도로 열역학적으로 배합하였다. 열역학적 배합 동안, 재료를 정의된 회전 속도로 컴퓨터 알고리즘에 의해 제어되는 범위의 전단 응력에 적용하였다. 방출 온도에 도달한 경우, 생성된 열역학적으로 가공된 고체 분산액 (KSD)이 캐치 트레이로 자동 배출되고 즉시 2개의 스테인레스 강관 사이에서 퀀칭되었다. 열역학적 배합 결과가 표 1에 추가로 기술되어 있다.

표 1

아비라테론-중합체 부형제 고체 분산액 및 열역학적 배합 결과

실시에 번호	조성		결과
	API (10% Wt)	중합체 (90% Wt)	
셀룰로스 기반			
1.1	아비라테론	하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스- METHOCEL™ E3	완전 가공됨
1.2	아비라테론	하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스- METHOCEL™ E5	완전 가공됨
1.3	아비라테론	하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트- AFFINISOL® HPMCAS 126 G	완전 가공됨
폴리비닐 기반			
1.4	아비라테론	폴리비닐 피롤리돈- KOLLIDON® 30	완전 가공됨
1.5	아비라테론	폴리비닐 아세테이트 프탈레이트- PHTHALAVIN®	완전 가공됨
1.6	아비라테론	폴리비닐 알콜 4-88- EMPROVE®	완전 가공됨
아크릴레이트 기반			
1.7	아비라테론	메타크릴산- 에틸아크릴레이트 공중합체- KOLLICOAT MAE® 100-55	완전 가공됨

[0251]

[0252]

KSD를 20ml 분쇄 챔버가 장착되고 한 번에 60초의 기간 동안 10000 rpm 내지 24000 rpm으로 작동되는 실험실 규모의 로터 밀 (IKA mill, IKA Works GmbH & Co. KG, Staufen, Germany)을 사용하여 분말로 되도록 추가로 밀링하였다. 밀링된 KSD를 체질하고 $\leq 250 \mu\text{m}$ 의 입자 크기 분획을 추가 분석에 사용하였다.

[0253]

순수 결정질 아비라테론 및 KSD를 Rigaku MiniFlex 600 benchtop X선 회절계 (Rigaku, Inc., Tokyo, Japan)를 사용하여 XRD에 의해 이들의 결정질 특성에 대해 분석하였다. 샘플을 알루미늄 판에 부하하고, 유리 슬라이드로 평평하게 하고, 회전시키면서 $2.5^\circ - 40.0^\circ$ 의 2-썸타 범위에서 분석하였다. 스텝 크기는 0.02° 이고, 스캐닝 속도는 $5.0^\circ / \text{min}$ 로 설정되었다. 다음의 추가 기기 설정이 사용되었다: 슬릿 조건: 가변+고정 슬릿 시스템; soller (inc.): 5.0° ; IHS: 10.0 mm; DS: 0.625° ; SS: 8.0 mm; soller (rec.): 5.0° ; RS: 13.0 mm (Open); 단색화: kb 필터 (x2); 전압: 40 kV; 전류: 15 mA.

[0254]

순수 결정질 아비라테론 및 다양한 KSD에 대한 XRD 회절도가 도 1 및 2에 제시되어 있다.

[0255]

순수 결정질 아비라테론은 시험된 모든 세 가지 일반적인 유형의 중합체 부형제와 열역학적 배합을 통해 가공 가능하였다. 순수 결정질 아비라테론의 X선 회절도 (도 1)와 KSD의 X선 회절도 (도 2)를 비교하면, 셀룰로스-기반 중합체 부형제 그룹에서, 다양한 점도를 가진 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스는 비정질 고체 분산액을 생산하는 반면 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트는 실질적으로 감소된 결정도를 갖는 KSD를 생산한 것으로 나타난다. 폴리비닐-기반 중합체 부형제 그룹 중에서, 폴리비닐 피롤리돈 및 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트는 비정질 고체 분산액을 생성하는 반면 폴리비닐 알콜 4-88은 실질적으로 감소된 결정도를 갖는 KSD를 생성하였다. 메타크릴산-에틸아크릴레이트 공중합체-기반 중합체 부형제는 비정질 고체 분산액을

생성하였다.

실시예 2: 아비라테론과 다양한 사이클릭 올리고머 부형제의 고체 분산액

아비라테론과 사이클릭 올리고머 부형제의 다양한 KSD는 실시예 1에서와 같이 제조하였다. 사이클릭 올리고머 부형제 및 열역학적 배합 결과는 표 2에 기술되어 있다.

표 2

아비라테론-사이클릭 올리고머 부형제 고체 분산액 및 열역학적 배합 결과

실시에 번호	조성		결과
	API (10% Wt)	사이클릭 올리고머(90% Wt)	
원래의 사이클릭 올리고머			
2.1	아비라테론	α -사이클로덱스트린-CAVAMAX® W6 Pharma	가공 하에 있음
2.2	아비라테론	β -사이클로덱스트린-CAVAMAX® W7 Pharma	가공 하에 있음
2.3	아비라테론	γ -사이클로덱스트린-CAVAMAX® W8 Pharma	가공 하에 있음
변형된 사이클릭 올리고머			
2.4	아비라테론	하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린-KLEPTOSE® HPB	완전 가공됨
2.5	아비라테론	설포 부틸 β 사이클로덱스트린 나트륨염-DEXOLVE® 7	가공 하에 있음

순수 결정질 아비라테론은 하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린과 열역학적 배합을 통해 가공 가능하였다. 순수 결정질 아비라테론과 시험된 모든 다른 사이클로덱스트린의 이원 혼합물은, 마찰이 방출 온도를 수득하기에 충분하지 않았기 때문에, (조사된 가공 조건에서) 미가공된 상태로 유지되었다. 가공된 혼합물은 실시예 1에서 상기한 바와 같이 XRD를 통해 분석하였다. 도 3에 도시된 이에 따른 X선 회절도는 비정질 고체 분산액이 형성되었음을 확인시켜 주었다. 시험된 다른 사이클로덱스트린은 과립화 또는 슬러깅에 의해 전처리된다면 가공 가능할 수 있어서, 열역학적 배합 동안 충분한 마찰이 발생되게 할 것으로 예상된다. 대안적으로, 이들 혼합물을 제조-규모의 열역학적 배합기에서 가공하면 연구-규모 기계에서는 불가능했던 비정질 조성물을 수득하기에 충분한 마찰 및 전단을 제공할 수 있다.

실시예 3: 아비라테론 약제학적 제형의 용해 시험

아비라테론의 다양한 약제학적 제형 또는 순수 결정질 아비라테론의 용해 성능을 과포화된 비-싱크 2상 용해 연구를 사용하여 분석하였다. 31mg의 순수 결정질 아비라테론에 상응하는 샘플을 35ml의 0.01N HCl을 함유하는 용해 용기에 부하하고 37°C 및 180rpm의 회전 속도로 설정된 배양기-진탕기에 두었다. 30분 후, 35ml의 금식 상태 인공 장액 (FaSSIF)을 용해 용기에 첨가하였다. 설정된 시점에서, 샘플을 용해 용기로부터 꺼내고 초원심 분리기를 사용하여 원심분리하였다. 상청액을 회석제를 사용하여 추가로 회석시키고 HPLC로 분석하였다. 결과는 도 4에 제시되어 있다.

아비라테론과 중합체 부형제 또는 사이클릭 올리고머 부형제의 시험된 약제학적 제형의 거의 모두가 순수 결정질 아비라테론에 비해 더 높은 용해 속도와 용해 정도를 보였다. 비정질 약제학적 제형 중에서, 하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린 부형제를 함유하는 것이 중합체 부형제를 함유하는 약제학적 제형에 비해 상당히 더 높은 용해도를 보였다. 매우 전형적으로 중합체는 ASD 제형에서 용해 성능과 관련하여 모든 다른 부형제보다

우수하기 때문에 이러한 결과는 상당히 예상치 못한 것이었다. 따라서, 비-중합체, 이 경우 사이클릭 올리고머가 보다 우수한 아비라테론 용해 성능을 제공할 것이라고 예측하지 못했을 것이며, 확실히 도 4에 도시된 범위까지는 예측하지 못했을 것이다.

[0263] **실시예 4: 이차 부형제를 갖는 아비라테론 약제학적 제형의 용해 시험**

[0264] 하이드록시 프로필 β 사이클로텍스트린 부형제가 용해 시험의 산성 상에서는 향상된 아비라테론 용해를 제공하지만, 중성 상에서는, 아비라테론이 비이온화된 상태에 있을 때 이의 약염기성 및 상당히 더 불량한 용해도로 인해 침전되었다. 따라서, 이차 부형제를 제형에 첨가하는 것이 중성 상에서의 침전 속도를 감소시킬 수 있으며, 따라서 보다 큰 전체 용해도 향상을 야기할 수 있다는 가설을 세웠다.

[0265] 이차 중합체 부형제가 중성 상에서 아비라테론 용해를 잠재적으로 개선시키는지 스크리닝하기 위해, 10중량% 아비라테론 및 90중량% 하이드록시 프로필 β 사이클로텍스트린의 비정질 고체 분산액을 제조하였으며, 샘플을 35 mg의 다양한 이차 중합체를 함유하는 용해 매질을 사용하여 용해 시험의 산성 상에 적용하였다. 도 5는 이러한 실험의 결과를 제시한다. 모든 이차 중합체 부형제는 산성 상 용해에 대해 약간 부정적인 영향을 미쳐, 중합체 이차 부형제를 갖지 않는 샘플에 비해 관련 샘플에 대한 용해 곡선하 면적이 20% 미만으로 감소하였다. 용해 시험의 중성 상에서, 나트륨 카복시 메틸 셀룰로스, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 및 5-9% 아세테이트 치환 및 14-18% 석시네이트 치환을 갖는 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트 모두는 용해에 대해 부정적인 영향을 미쳤다. 그러나, 나머지 모든 이차 부형제는 긍정적인 영향을 미쳤으며, 10-14% 아세테이트 치환 및 4-8% 석시네이트 치환을 갖는 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트가 최고의 긍정적인 영향을 미쳤다. 이러한 이차 중합체 부형제는 중합체 이차 중합체를 갖지 않는 샘플과 비교하여 중성 상 동안 용해 곡선하 면적이 2.4배 증가하였다.

[0266] **실시예 5: 비정질 고체 분산액 중의 아비라테론, 사이클릭 올리고머 부형제, 및 이차 부형제의 중량비의 최적화**

[0267] 하이드록시 프로필 β 사이클로텍스트린 일차 부형제 농도 및 10-14% 아세테이트 치환과 4-8% 석시네이트 치환을 갖는 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트 이차 부형제 농도는 다양한 혼합물을 열역학적 배합에 적용함으로써 최적화하였다. 아비라테론 및 하이드록시 프로필 β 사이클로텍스트린 일차 부형제와 다양한 중합체 이차 부형제의 다양한 KSD는 실시예 1에서와 같이 제조하였다. 상대 중량 퍼센트, 부형제, 및 열역학적 배합 결과가 표 3에 기술되어 있다.

표 3

아비라테론-일차 및 이차 부형제 고체 분산액 및 열역학적 배합 결과

실시에 번호	조성			결과
	API (% Wt)	사이클릭 올리고머 (% Wt)	이차 부형제 (% Wt)	
3.1	아비라테론(10)	하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린- KLEPTOSE® HPB (50)	하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트 -AFFINISOL® HPMCAS 126 G (40)	완전 가공됨
3.2	아비라테론(10)	하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린- KLEPTOSE® HPB (60)	하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트 -AFFINISOL® HPMCAS 126 G (30)	완전 가공됨
3.3	아비라테론(10)	하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린- KLEPTOSE® HPB (70)	하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트 -AFFINISOL® HPMCAS 126 G (20)	완전 가공됨
3.4	아비라테론(10)	하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린- KLEPTOSE® HPB (80)	하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트 -AFFINISOL® HPMCAS 126 G (10)	완전 가공됨

[0268]

[0269]

모든 삼원 혼합물은 열역학적 배합에 의해 가공 가능하였다. XRD는 50% 일차 부형제 만을 함유하는 실시예 3.1은 분석된 조건에서 비정질 고체 분산액을 형성하지 않았음을 나타내었다 (도 6). 다른 혼합물은 비정질 고체 분산액을 형성하였다 (도 6).

[0270]

비정질 아비라테론, 하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린 및 10-14% 아세테이트 치환과 4-8% 석시네이트 치환을 갖는 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트를 포함하는 약제학적 조성물 모두의 성능 평가를 실시예 3 및 4의 용해 시험과 유사하게 수행하였다. 결과는 도 7에 제시되어 있다.

[0271]

산성 용해 상에서는, 실시예 2.4의 약제학적 제형이 평가된 다른 모든 조성물보다 우수한 성능을 나타내었다. 그러나, 중성 상에서는, 실시예 3.4가 다른 조성물보다 우수한 성능을 나타내었다. 유사하게, 전체 용해 성능은 다른 조성물과 비교하여 실시예 3.4가 더 양호하였다.

[0272]

도 7의 결과는 또한 실시예 4의 초기 시험에 기초하여 비정질 고체 분산액 중의 중합체 이차 부형제의 보다 높은 상대량이 더 양호한 용해 증진을 야기할 것으로 예상되지만, 중합체 이차 부형제의 상대량이 증가함에 따라, 사이클릭 올리고머 일차 부형제의 상대량은 감소하는 것을 보여준다. 이것은 결국 아비라테론 대 사이클릭 올리고머 부형제의 몰 비를 교란시켜, 용해 성능에 영향을 미친다.

[0273]

활성 형태의 비정질 아비라테론 및 하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린 부형제가 1:9의 중량비로 비정질 고체 분산액에 존재하는 경우, 몰 비는 1:2.25이다. 중량비가 1:8로 감소하는 경우, 몰 비는 1:2로 감소한다. 이 시점까지는, 여전히 최적의 용해가 관찰된다. 그러나, 몰 비가 1:2 미만으로 감소하는 경우, 용해 증진이 감소하기 시작할 수 있는 것으로 보인다.

[0274]

실시예 6: 아비라테론-하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린-10-14% 아세테이트 치환과 4-8% 석시네이트 치환을 갖는 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트 ASD를 사용한 과포화 연구

[0275]

통상적으로, 비-싱크, 2상 용해 연구에서, 약제학적 제형은 용해 매질에 용해된 API에 대해 어느 정도의 과포화

에 도달하며, 이 시점에서 용해 매질에 더 많은 약제학적 제형을 첨가하는 것이 용해 매질에 용해된 API의 농도를 더욱 증가시키지는 않을 것으로 예상된다. 이것이 과포화 역치(super-saturation threshold): 그 제형으로 용해 매질에 용해될 API의 최대량으로 간주된다. 이러한 현상을 조사하고 본 개시내용의 아비라테론 약제학적 제형에 대한 과포화 역치를 결정하기 위해, 실시예 3.4 (사이클릭 올리고머 일차 부형제와 중합체 이차 부형제) 및 실시예 1.2 (중합체 부형제)의 제형을 다양한 양으로 시험하였다. 구체적으로, FaSSiF 매질에서의 아비라테론의 고유 용해도와 비교하여 200X (~62 mg의 아비라테론), 100X (~31 mg의 아비라테론) 및 25X (~7.7 mg의 아비라테론)의 아비라테론 수준을 야기하는 제형을 제조하였다. 용해 연구는 실시예 3에서와 같이 수행하였으며 결과는 도 8에 제시되어 있다.

[0276] 실시예 3.4의 약제학적 제형에 대해, 조성물의 초기 부하량이 25X에서 100X로 그리고 추가로 200X로 증가함에 따라, 산성 상 및 중성 상 둘 다에서 용해 매질 중의 아비라테론의 농도가 상당히 증가한 것으로 관찰되었다. 반대로, 실시예 1.2의 약제학적 제형을 25X 및 100X의 수준에서 평가하였을 때, 용해 매질 중의 아비라테론의 농도의 단지 무시할만한 증가가 관찰되었다. 이러한 결과는 아비라테론과 사이클릭 올리고머 일차 부형제 및 중합체 이차 부형제를 함유하는 비정질 고체 분산액이 중합체 일차 부형제를 갖는 비정질 고체 분산액과 비교하여 향상된 용해 및 상당히 더 큰 과포화 역치를 제공할 수 있음을 입증한다.

[0277] 본 개시내용의 약제학적 제형은 약제학적 제형 중의 활성 형태의 아비라테론 31 mg 당량을 35 mL 또는 0.01N HCl에 첨가한 경우 순수 결정질 아비라테론 농도의 적어도 100배, 적어도 200배, 적어도 500배, 또는 적어도 700배를 야기할 수 있다.

[0278] 실시예 7: 증가된 아비라테론 부하량을 갖는 아비라테론-하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린 약제학적 제형

[0279] 아비라테론을 열역학적 배합에 의해 하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린과 1:9, 1:4, 및 3:7의 중량비로 가공하고 실시예 1에 기술된 방법에 따라 밀링하였다. 제형 세부사항과 열역학적 배합 결과는 표 4에 기술되어 있다.

표 4

다양한 약물 부하량의 아비라테론-하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린 고체 분산액 및 열역학적 배합 결과

실시예 번호	조성		열역학적 가공 결과
	API (% Wt)	사이클릭 올리고머 (% Wt)	
2.4	아비라테론 (10)	하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린-Kleptose® HPB (90)	완전 가공됨
7.1	아비라테론 (20)	하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린-Kleptose® HPB (80)	완전 가공됨
7.2	아비라테론 (30)	하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린-Kleptose® HPB (70)	완전 가공됨

[0280] 가공된 제형을 실시예 1에 기술된 방법에 의해 XRD를 통해 분석하였다. 도 9에 도시된 X선 회절도는 비정질 고체 분산액이 형성되었음을 확인시켜 주었다.

[0282] 그후 제형을 실시예 3의 방법에 따라 용해 시험하였다. 이 결과가 표 10에 제시되어 있다. 용해 결과는, 모든 제형에 대해, 결정질 아비라테론에 비해 실질적으로 향상된 용해도 및 용해 특성을 보인다. 그러나, 과포화도는 아비라테론-대-하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린 비에 따라 좌우되는 것으로 결정되었으며, 보다 낮은 비가 더 큰 용매 및 용해도 향상을 야기하였다. 이러한 용해 시험에 의해 1:9 중량비가 최상의 결과를 제공한다는 관찰은 실시예 5로부터의 논의 및 아비라테론-대-하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린의 바람직한 물비가 약 1:2 이상이라는 결론을 입증한다.

[0283]

[0284] 실시예 8: 아비라테론 아세테이트와 다양한 중합체 부형제의 고체 분산액

[0285] 아비라테론 아세테이트를 열역학적 배합에 의해 다양한 중합체와 1:9 중량비로 가공하고 실시예 1에 기술된 방법에 따라 밀링하였다. 제형 세부사항과 열역학적 배합 결과는 표 5에 기술되어 있다.

표 5

아비라테론 아세테이트-중합체 부형제 고체 분산액 및 열역학적 배합 결과

실시에 번호	조성		열역학적 가공 결과
	API (10% Wt)	중합체 (90% Wt)	
셀룰로스 기반			
8.1	아비라테론 아세테이트	하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스-Methocel™ E5	완전 가공됨
8.2	아비라테론 아세테이트	하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트-Affinisol® HPMCAS 126 G	완전 가공됨
8.3	아비라테론 아세테이트	하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트-히프로멜로스 프탈레이트	완전 가공됨
폴리비닐 기반			
8.4	아비라테론 아세테이트	폴리비닐 피롤리돈 - Kollidon® 30	완전 가공됨
8.5	아비라테론 아세테이트	비닐필롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체-Kollidon® VA 64	완전 가공됨
8.6	아비라테론 아세테이트	폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 아세테이트 및 폴리비닐카프로락탐-기반 그라프트 공중합체-Soluplus ®	완전 가공됨
아크릴레이트 기반			
8.7	아비라테론 아세테이트	메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트를 기반으로 하는 음이온성 공중합체 - Eudragit ® L 100-55	완전 가공됨

[0286]

[0287] 벌크 아비라테론 아세테이트 및 가공된 제형을 실시예 1에 기술된 방법에 따라 XRD를 통해 분석하였다. 약물 성분 및 가공된 제형에 대한 생성된 X선 회절도는 각각 도 11 및 12에 도시되어 있다. 도 12에 나타난 결과는 아비라테론 아세테이트와 다양한 중합체의 비정질 고체 분산액이 열역학적 배합에 의해 형성되었음을 확인시켜 주었다.

[0288] 그후 아비라테론 아세테이트-중합체 비정질 분산액을 실시예 3의 방법에 따라 순수 아비라테론 아세테이트에 대비하여 용해 시험하였다. 결과는 도 13에 제시되어 있다. 용해 결과는 순수 약물에 비해 아비라테론 아세테이트 용해의 속도 및 정도의 개선을 입증한다. 그러나, 이러한 용해 결과는 도 15에서 실시예 9.1에 의해 입증된 용해 결과보다 열등하다.

[0289] 도 13은 순수 결정질 아비라테론 아세테이트 및 아비라테론 아세테이트와 다양한 중합체의 비정질 고체 분산액에 대한 용해된 아비라테론 아세테이트의 농도 대 시간 (용해 프로파일)의 그래프이다.

[0290] 실시예 9: 아비라테론 아세테이트-하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린의 고체 분산액

[0291] 아비라테론 아세테이트를 열역학적 배합에 의해 하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린과 1:9 중량비로 가공하고 실시예 1에 기술된 방법에 따라 밀링하였다. 제형 세부사항과 열역학적 배합 결과는 표 6에 기술되어 있다.

표 6

아비라테론 아세테이트-하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린 고체 분산액
조성물 및 열역학적 배합 결과

실시에 번호	조성		열역학적 가공 결과
	API (% Wt)	사이클릭 올리고머(% Wt)	
변형된 사이클릭 올리고머			
9.1	아비라테론 아세테이트(10)	하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린- Kleptose® HPB (90)	가공됨

[0292]

[0293] 벌크 아비라테론 아세테이트 및 가공된 제형을 실시예 1에 기술된 방법에 따라 XRD를 통해 분석하였다. 약물 성분 및 가공된 제형에 대한 생성된 X선 회절도는 각각 도 11 및 14에 도시되어 있다. 도 14에 나타난 결과는 아비라테론 아세테이트와 하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린의 비정질 고체 분산액이 열역학적 배합에 의해 형성되었음을 확인시켜 주었다.

[0294] 그후 아비라테론 아세테이트-하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린 비정질 분산액을 실시예 3의 방법에 따라 순수 아비라테론 아세테이트에 대비하여 용해 시험하였다. 이러한 결과는 도 15에 제시되어 있다. 용해 결과는 순수 약물에 비해 KSD 제형에 대한 시험의 산성 상 동안 아비라테론 아세테이트 용해의 속도 및 정도의 상당한 개선을 입증한다. 시험의 중성 상으로의 이행시 KSD 조성물에 대해 광범위한 약물 침전이 관찰되었지만, 안정기 약물 농도는 결정질 약물 대조군보다 우수하게 유지되었다.

[0295] 아비라테론 아세테이트의 비정질 약제학적 제형 중에서, 하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린 부형제를 함유하는 것이 중합체 부형제를 함유하는 약제학적 제형에 비해 상당히 더 높은 정도의 용해를 나타내었다. 매우 전형적으로 중합체는 ASD 제형에서 용해 성능과 관련하여 모든 다른 부형제보다 우수하기 때문에 이러한 결과는 전연 예상치 못한 것이었다. 따라서, 비-중합체, 이 경우 사이클릭 올리고머가 보다 우수한 아비라테론 용해 성능을 제공할 것이라고 예측하지 못했을 것이며, 확실히 도 15에 도시된 범위까지는 예측하지 못했을 것이다.

[0296] 도 15는 순수 결정질 아비라테론 아세테이트 및 아비라테론 아세테이트와 하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린의 비정질 고체 분산액에 대한 용해된 아비라테론 아세테이트의 농도 대 시간 (용해 프로파일)의 그래프이다.

[0297] 실시예 10: 증가된 아비라테론 아세테이트 부하량을 갖는 아비라테론 아세테이트-하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린 약제학적 제형

[0298] 아비라테론 아세테이트를 열역학적 배합에 의해 하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린과 1:9 및 1:4의 중량비로 가공하고 실시예 1에 기술된 방법에 따라 밀링하였다. 제형 세부사항과 열역학적 배합 결과는 표 7에 기술되어 있다.

표 7

다양한 약물 부하량의 아비라테론 아세테이트-하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린 고체 분산액 및 열역학적 배합 결과

실시에 번호	조성		열역학적 가공 결과
	API (% Wt)	사이클릭 올리고머 (% Wt)	
9.1	아비라테론 아세테이트 (10)	하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린-Kleptose® HPB (90)	완전 가공됨
10.1	아비라테론 아세테이트 (20)	하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린-Kleptose® HPB (80)	완전 가공됨

[0299]

[0300]

가공된 제형을 실시예 1에 기술된 방법에 의해 XRD를 통해 분석하였다. 도 16에 도시된 X선 회절도는 비정질 고체 분산액이 더 높은 부하량의 아비라테론 아세테이트에서 형성되었음을 확인시켜 주었다.

[0301]

그후 제형을 실시예 3의 방법에 따라 용해 시험하였다. 이 결과가 도 17에 제시되어 있다. 용해 결과는 과포화도가 아비라테론 아세테이트-대-하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린 비에 따라 좌우되었으며, 보다 낮은 비가 더 큰 용매 및 용해도 향상을 야기한다는 것을 보여준다. 이러한 용해 시험에 의해 1:9 중량비가 최상의 결과를 제공한다는 관찰은 실시예 5로부터의 논의 및 아비라테론/아비라테론 아세테이트-대-하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린의 바람직한 물 비가 약 1:2 이상이라는 결론을 입증한다.

[0302]

[0303]

실시예 11: 아비라테론 아세테이트-하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린 ASD를 사용한 과포화 연구

[0304]

통상적으로, 비-싱크, 2상 용해 연구에서, 약제학적 제형은 용해 매질에 용해된 API에 대해 어느 정도의 과포화에 도달하며, 이 시점에서 용해 매질에 더 많은 약제학적 제형을 첨가하는 것이 용해 매질에 용해된 API의 농도를 더욱 증가시키지는 않을 것으로 예상된다. 이것이 과포화 역치: 그 제형으로 용해 매질에 용해될 API의 최대량으로 간주된다. 실시예 9.1의 아비라테론 아세테이트-하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린 (1:9) ASD에 대한 과포화 역치를 결정하기 위해, 제형을 FaSSIF 매질에서 아비라테론의 고유 용해도의 400 내지 100배의 농도로 시험하였다. 용해 연구는 실시예 3에서와 같이 수행하였으며 결과는 도 18에 제시되어 있다.

[0305]

실시예 9.1의 약제학적 제형에 대해, 조성물의 초기 부하량이 100X에서 200X, 300X로 그리고 최종적으로 400X로 증가함에 따라, 산성 상 및 중성 상 둘 다에서 용해 매질 중의 아비라테론의 농도가 상당히 증가한 것으로 관찰되었다. 이러한 결과는 아비라테론 아세테이트와 사이클릭 올리고머 부형제를 함유하는 비정질 고체 분산액이 순수 약물 물질과 비교하여 향상된 용해 및 실질적으로 개선된 과포화 역치를 제공할 수 있음을 입증한다.

[0306]

실시예 11: 아비라테론과 하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린의 ASD를 함유하는 즉시 방출 및 위장-체류 (gastro-retentive)/연장 방출 정제의 개발

[0307]

본 개시내용의 아비라테론-사이클릭 올리고머 비정질 고체 분산액을 함유하는 최종 투여 형태의 설계에서, 독특한 치료 이점을 가질 수 있는 상이한 약동학적 프로파일을 가능하게 하기 위해 다양한 약물 방출 속도의 정제를 갖는 것이 바람직하다. 따라서, 즉시 방출 (IR) 정제를 위장-체류 연장 방출 (XR) 정제와 함께 개발하였다. 둘 다의 예시적인 조성물이 표 8에 제공되어 있다.

표 8

아비라테론-하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린 비정질 고체 분산액을 함유하는 즉시 방출 및 위장-체류/연장 방출 정제의 개발

성분 및 품질 기준(및 가능한 경우, 등급)	기능	실시에 11.1 즉시 방출 정제	실시에 11.2 위장- 체류/변형/서방출 정제
		% (w/w)	% (w/w)
약물 생성물 중간체 (실시에 2.4)			
아비라테론	활성 성분	5.00	5.00
하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린(Kleptose HPB)	가용성 희석제 / 가용화제	45.00	45.00
외부 상 부형제			
미세결정성 셀룰로스 (Avicel PH- 102)	희석제/결합제	24.10	5.61
하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린 (Kleptose® HPB)	가용화제	5.60	--
HPMCAS HMP 등급 (AQOAT®)	가용화제	3.93	--
폴리에틸렌 옥사이드 (Polyox WSR 301)	제어 방출제	--	24.33
하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 (Methocel E4M)	제어 방출제	--	17.93
만니톨 (Pearlitol 200SD)	희석제/결합제	10.37	1.13
크로스카멜로스 Na (VIVASOL®)	붕해제	5.00	0.00
콜로이드성 이산화규소(Aerosil 200)	활주제	0.50	0.50
마그네슘 스테아레이트	윤활제	0.50	0.50
총		100.00	100.00

[0308]

[0309]

표 8에 나타난 조성물은 아비라테론-하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린 ASD 분말을 적합한 분말 블렌더에서 정제화 부형제와 블렌딩한 다음 이 블렌드를 적합한 약제학적 정제 프레스로 원하는 정도로 되도록 직접 압축함으로써 제조하였다.

[0310]

IR 정제의 경우, 외부 상은, HPMCAS 및 하이드록시 프로필 β 사이클로덱스트린이 특히 장 내강에서 아비라테론 과포화를 촉진하기 위해 포함된 것을 제외하고는 붕해 정제에 통상적이다.

[0311]

XR 정제의 경우, 외부 상은 기능성 중합체, 폴리에틸렌 옥사이드 및 하이드록시프로필메틸 셀룰로스를 함유한다. 이들 중합체는 (1) 위장에서 정제의 체류를 촉진하고 (2) 아비라테론의 용해도 향상된 ASD 형태의 방출을 변경하기 위해 위장에서 정제의 팽창을 촉진하기 위한 겔화제로서 외부 상에 혼입된다. 이러한 정제 설계는 일관된 치료적 아비라테론 노출이 치료 지속기간 동안 달성되도록 약물이 보다 가용성이고 장관에서 용해된 아비라테론의 방출을 연장시키는 경우 위의 산성 환경에 아비라테론 용량을 격리하기 위한 것이었다.

[0312]

실시에 12: 실시에 11에 따라 제조된 정제의 용해 시험

[0313]

실시에 11에 따라 제조된 정제를 IR 및 XR 투여 형태로부터의 아비라테론 방출 속도를 결정하기 위해 용해 시험 하였다. 현장 약물 농도 측정을 위한 광섬유 UV-분광기가 장착된 USP 장치 II (패들) 용해 시험기를 사용하여 분석을 수행하였다. 50mg 강도의 정제를 75 RPM의 패들 교반 속도로 대략 37℃로 가열된 900ml의 0.01N HCl을

함유하는 용해 용기에 두었다. 이 시험의 결과는 도 19에 제시되어 있다.

[0314] 도 19에 도시된 용해 결과는 실시예 11.1의 IR 정제로부터의 아비라테론의 신속한 완전 방출 및 실시예 11.2의 XR 정제에 대한 24시간에 걸친 연장된 아비라테론 방출을 입증한다. 환자에게 투여될 때, IR 정제는 높은 C_{max} -대- C_{min} 비로 신속하고 완전하게 흡수될 것으로 예상된다. 반면, XR 정제는 흡수를 연장시켜 IR 정제 및 현재의 시판 제품, 즉 Zytiga 및 Yonsa에 비해 감소된 C_{max} -대- C_{min} 비를 야기할 것이다. 이러한 감소된 C_{max} -대- C_{min} 비는 치료 기간 동안 치료 범위 내의 아비라테론 농도의 유지가 치료 결과에 결정적인 경우에 치료 이점을 제공할 수 있다. 이러한 경우, 즉시 방출 투여 형태의 신속한 흡수 및 제거는, 아비라테론 혈장 농도가 다음 용량 이전에 일정 기간 동안 치료 역치 아래로 떨어져, 이것이 질환 진행을 촉진할 수 있기 때문에, 바람직하지 않다.

[0315] 실시예 13: 실시예 11에 따라 제조된 정제의 수컷 비글 개에서의 약동학적 시험

[0316] 실시예 10에 제시된 IR 및 XR 정제의 생체내 성능을 평가하기 위해, 삼방향 교차 연구 설계에서 정제 (50 mg 아비라테론)를 Zytiga (250 mg 아비라테론 아세테이트)와 함께 수컷 비글 개에게 경구 투여하였다. 연구용 개는 표 9에 나타난 바와 같이 투여 그룹에 배정하였다. 동물은 단일 경구 용량으로 시험 물품을 제공받았다. 정제를 혀의 뒷면에 놓고 목구멍을 마사지하여 삼키는 것을 용이하게 하였다. 그 후, 10-25 mL의 멸균수를 주사기를 통해 즉시 투여하여 정제를 위로 씻겨내려가고/삼키도록 하였다. 용량 투여의 첫날을 연구 1일제로 지정하였다. 모든 용량 사례에 대해, 동물을 밤새 공복시키고 투여한지 4시간 후 (4시간 혈액 수집 후) 식이를 제공하였다. 용량 사례 사이에 7일의 약효세척 기간(7-day washout)이 있었다.

표 9

수컷 비글 개에서 아비라테론 정제의 약동학적 평가를 위한 연구 파라미터

용량 그룹	동물 수	용량 사례	시험 물품	투여량 (mg)	목적	섭취/공복 상태
1	5	1	실시예 1.1 (아비라테론) IR 정제	50	시험 물품	공복
1	5	2	실시예 11.2 (아비라테론) XR 정제	50	시험 물품	공복
1	5	3	Zytiga (아비라테론 아세테이트) 정제	250	기준 시험 물품	공복

[0317]

[0318] 약동학적 (PK) 분석은 IR 및 XR 정제를 Zytiga 기준 정제와 비교하여 수행하였다. PK 파라미터는 표 10에 제시되어 있고 혈장 농도 대 시간 프로파일은 도 20에 제공되어 있다. 실시예 11.1의 아비라테론 IR 정제를 Zytiga와 비교한 PK 분석은 용량-표준화된 AUC_{0-8} 및 C_{max} 의 기하 평균 비를 각각 14.7 및 13.9로 확립하였다. 이러한 값은 아비라테론 IR 정제의 경구 투여 후 아비라테론의 총 경구 노출이 Zytiga보다 대략 15배 더 크며, 피크에서의 혈장 농도는 대략 14배 더 크다는 것을 나타낸다. 이러한 결과는 시판 제품인 Zytiga에 비해 본 발명의 조성물에 의해 생성된 아비라테론의 생체이용률이 실질적으로 개선되었음을 의미한다. 본 발명자들이 아는 바로는, 실시예 11.1의 IR 정제에서 알 수 있는 바와 같이 용량에 비해 이러한 높은 혈장 농도는 문헌에 이전에 보고된 바 없으며, 따라서 이 조성물의 독특성을 의미한다.

[0319] 실시예 11.2의 아비라테론 XR 정제를 Zytiga와 비교한 PK 분석은 용량-표준화된 AUC_{0-8} 및 C_{max} 의 기하 평균 비를 각각 1.8 및 0.79로 확립하였다. 이러한 값은 XR 정제가 최대 아비라테론 혈장 농도 (C_{max})를 감소시키면서 총 노출 (AUC)을 대략 배가시킴으로써 Zytiga에 비해 C_{max} -대- C_{min} 비를 감소시킨다는 것을 나타낸다. 특히 장 내강의 중성 pH에서 아비라테론에 의해 제시된 극도의 용해도 문제를 고려할 때, 이러한 결과는 이전에는 달성되지 않았다. 본 발명의 XR 정제의 하이드로겔 매트릭스와 신규한 용해도 향상된 아비라테론-사이클릭 올리고머 ASD의 독특한 조합을 통해서만 이러한 결과가 실현될 수 있다. 다시 한번, 아비라테론 XR 정제의 약물 방출 프로파일에 의해 초래된 독특한 PK 프로파일은 치료 역치를 증가하는 24시간 계속되는 일관된 약물 수준이 원하는 의학적 결과를 달성하기 위해 요구되는 경우에 치료 이점을 제공할 것으로 예상된다.

표 10

단일 경구 용량의 투여 후 공복 수컷 비글 개에서 아비라테론 IR 및 XR 정제(50mg 아비라테론) 대 Zytiga(250mg 아비라테론 아세테이트)의 약동학적 요약

시험 물품	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	용량-표준화된 C _{max} (kg*ng/mL/mg)	용량-표준화된 AUC ₀₋₈ (hr*kg*ng/mL/mg)	용량-표준화된 AUC _{last} (hr*kg*ng/mL/mg)
실시예 11.1 (아비라테론) IR 정제	0.90 ± 0.42	5.51 ± 1.33	84.8 ± 17.4 83.5 (기하 평균)	156 ± 31.6 153 (기하 평균)	189 ± 39.9 185 (기하 평균)
실시예 11.2 (아비라테론) GR/MR/SR/XR 정제	7.20 ± 7.53	3.42 ± 0.36	8.55 ± 9.81 4.71 (기하 평균)	18.9 ± 29.0 9.29 (기하 평균)	62.9 ± 77.1 28.5 (기하 평균)
Zytiga (아비라테론 아세테이트) 정제	13.35 ± 7.84	4.73 ± 0.51	30.9 ± 28.7 22.6 (기하 평균)	14.1 ± 12.7 10.4 (기하 평균)	201 ± 102 179 (기하 평균)

¹ 평균 체중 조정된 용량

² 기하 평균 값

[0320]

[0321]

실시예 14: 아비라테론-사이클릭 올리고머 비정질 고체 분산액에 의해 생성된 증가된 전신 농도는 이중이식 마우스에서 종양 퇴행을 향상시킨다.

[0322]

증가된 전신 농도의 아비라테론이 종양 반응을 개선시킨다는 가설을 시험하기 위해, 22RV1 인간 전립선 종양 이중이식 모델에서 아비라테론 아세테이트에 비한 실시예 2.4에 따라 제조된 조성물의 효능을 평가하는 연구를 수행하였다. 그러나, 이중이식 마우스에게 투여하기 전에, 종양이 없는 SCID 마우스에서 상승 용량 PK 연구를 수행하여 실시예 2.4 조성물 대 아비라테론 아세테이트의 노출-대-용량 곡선을 생성하였다. 이 곡선에 기초하여, 관찰된 전신 노출에 따라 이중이식 연구를 위한 용량을 선택하였다.

[0323]

PK 연구를 위해, 시험 물품 둘 다를 수성 현탁액 비히클에서 재구성된 분말로서 경구 위관영양으로 투여하였다. 모든 동물을 투여 전에 밤새 공복시켰다. 연구 파라미터는 표 11에 요약되어 있고, 노출 대 용량 곡선은 도 21에 제시되어 있다.

표 11

실시예 2.4의 동역학을 아비라테론 아세테이트와 비교하는 SCID 마우스에서의 상승 용량 연구로부터의 연구 파라미터

그룹	수컷 수	아비라테론 제형	용량 수준 (mg/kg)	용량 농도 (mg/mL)	용량 용적 (mL/kg)	경로
1	24	실시예 2.4	10	1	10	PO
2	24		50	5		
3	24		100	10		
4	24	아비라테론 아세테이트	10	1		
5	24		50	5		
6	24		100	10		

[0324]

[0325]

도 20에 나타난 용량-노출 곡선은 실시예 2.4 조성물로 달성된 용량 선형성 및 총 노출이 아비라테론 아세테이트

트보다 우수함을 보여주었다. 구체적으로, 저용량, 중간 용량 및 고용량에서 실시예 2.4 대 아비라테론 아세테이트의 AUC 비는 각각 4.0, 7.23 및 2.6이었다. Zytiga 라벨로부터 얻은 환자 노출 데이터에 기초하여 적절한 이중이식 연구 용량을 계산하기 위해 선행 추세를 노출 대 용량 곡선 둘 다에 맞추었다. 이러한 분석으로부터, 아비라테론 아세테이트의 저용량 및 고용량은 22.4 및 100 mg/kg인 것으로 결정되었고, 실시예 2.4 조성물의 상응하는 용량은 20 mg/kg 및 89.2 mg/kg이었다.

[0326]

이중이식 마우스 연구의 목적은 22RV1 인간 전립선 종양 이중이식 모델에서 단일 제제로서 실시예 2.4에 따라 제조된 조성물 대 아비라테론 아세테이트의 항종양 활성을 결정하는 것이었다. 연구는 피하 오른쪽 옆구리에 22RV1 세포 (5×10^6 개 세포/마우스)를 주사한 CB.17 SCID 마우스에서 수행하였다. 종양을 연구 등록 전에 100 내지 150 mm^3 의 평균 종양 크기로 성장시켰다. 마우스에게 표 12에 따라 경구 위관영양으로 1일 1회 시험 물품 및 기준물을 투여하였다. 연구 전반에 걸쳐 종양 용적을 측정하였다. 연구는 2개의 실험 그룹의 평균 종양 용적이 $\geq 1500 \text{ mm}^3$ 에 도달한 26일에 종료하였다.

표 12

22RV1 이중이식 마우스에서의 항종양 연구의 투여 파라미터

그룹	N	비히클 대조군 (종료시까지 QD)	아비라테론 아세테이트 (종료시까지 QD)	DST-2970 (종료시까지 QD)
1. 비히클 대조군 (PO)	10	X		
2. 아비라테론 아세테이트 용량 #1 22.4 mg/kg (PO)	10		X	
3. 아비라테론 아세테이트 용량 #2 100 mg/kg (PO)	10		X	
4. 실시예 2.4 용량 #1 20 mg/kg (PO)	10			X
5. 실시예 2.4 용량 #2 89.2 mg/kg (PO)	10			X

[0327]

[0328]

연구 결과는 도 22 및 표 13에 제공된다. 결과는 실시예 2.4 조성물로의 처리가 저용량 ($p = 0.014$) 및 고용량 ($p < 0.001$)에서 비히클 대조군에 비해 종양 성장의 통계적으로 유의적인 감소를 나타내었음을 보여준다. 반대로, 아비라테론 아세테이트로의 처리는 비히클 대조군에 비해 통계적으로 상이한 종양 성장을 야기하지 않았다. 이러한 결과는 본원에 개시된 조성물에 의해 달성된 증가된 전신 아비라테론 농도가 아비라테론 아세테이트에 비해 우수한 항종양 반응을 초래한다는 것을 분명히 입증한다. 본 발명에 의해 개시된 조성물의 경구 투여 후 (용량 당 기준으로) 관찰된 생체내 전신 아비라테론 노출은 지금까지 공개된 것들 중 가장 높은 것으로 믿어지며; 따라서, 본 발명자들은 이러한 항종양 반응이 전례없는 것이라고 믿는다. 인간 환자에 대해 이러한 결과에서 추정하는 것은 본 발명의 조성물이 안드로겐 억제에 반응하는 암, 예를 들어, 전립선암 및 유방암을 가진 환자에게 우수한 치료 효능을 제공할 수 있다는 암시를 나타낸다.

표 13

아비라테론 아세테이트 또는 실시예 2.4로부터의 조성물을 두 가지 용량 수준으로 22RV1 이중이식 마우스에 1일 1회 투여한 후의 종양 성장 결과.

그룹	화합물	투여량	빈도	투여경로	종양 용적(mm^3) 26일째										평균 종양 용적 (mm^3)	%T/C	중간 종양 용적 (mm^3)	%T/C	표준 오차	스튜 던트 t-검정
1	비히클 대조군	0 mg/kg	종료시까지QD	경구위관영양	1,219	1,230	1,656	1,305	1,920	1,563	1,272	1,554	1,724	1,581	1502.6		1558.5		75.00	
2	아비라테론 아세테이트 용량 #1	22.4 mg/kg	종료시까지QD	경구위관영양	726	1,606	1,119	1,127	1,143	1,062	1,389	808	1,555	2,107	1264.2	84.1%	1135.0	72.8%	129.95	0.165
3	아비라테론 아세테이트 용량 #2	100 mg/kg	종료시까지QD	경구위관영양	1,609	1,639	1,084	1,490	1,425	1,453	1,152	1,568	1,284	2,787	1549.4	103.1%	1471.5	94.4%	149.64	0.757
4	실시예 2.4 용량 #1	20 mg/kg	종료시까지QD	경구위관영양	1,382	1,240	1,318	1,648	1,207	979	1,133	958	980	1,193	1203.8	80.1%	1199.8	77.0%	67.51	0.014
5	실시예 2.4 용량 #2	89.2 mg/kg	종료시까지QD	경구위관영양	1,227	1,194	1,041	882	1,024	1,039	1,003	1,207	940	1,027	1048.4	69.8%	1032.9	66.3%	41.16	$p < 0.001$

[0329]

[0330]

상기 개시내용은 약제학적 제형, 최종 고체 투여 형태, 약제학적 제형의 형성방법, 및 약제학적 제형의 투여방

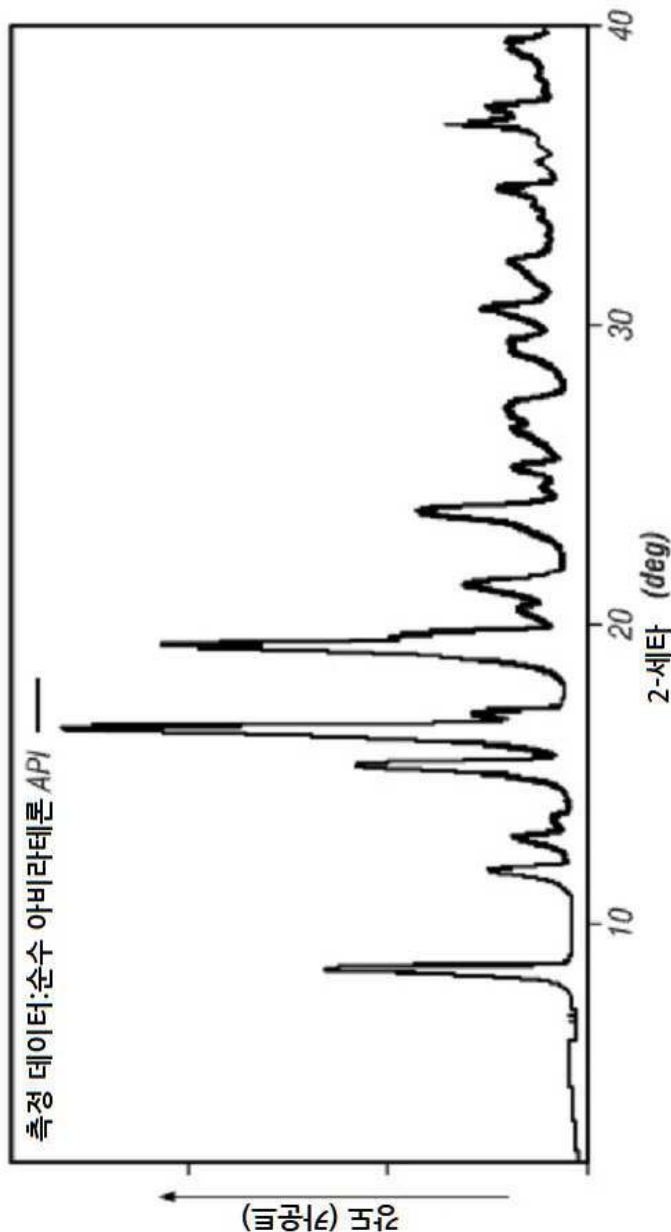
법의 다양한 실시예를 담고 있다. 이러한 다양한 실시예의 측면은, 이들이 명백히 상호 배타적이지 않는 한, 본 개시내용에서 명백하게 결합되지 않더라도 모두 서로 조합될 수 있다. 예를 들면, 특정 약제학적 제형은 보다 일반적으로 확인된 양의 성분을 함유할 수 있거나 본원에 기술된 임의의 방식으로 투여될 수 있다.

[0331] 또한, 다양한 예시적인 물질이 본원에 논의되고, 예로서, 적합한 물질로서, 및 보다 일반적으로-기술된 유형의 물질 내에 포함된 물질로서, 예를 들면 "포함하는" 또는 "그와 같은"이라는 용어의 사용에 의해 식별된다. 예시되었지만 명시적으로 식별되지 않은 동일한 일반 유형에 속하는 다른 물질이 또한 본 발명에 사용될 수 있도록 이러한 모든 용어는 제한없이 사용된다.

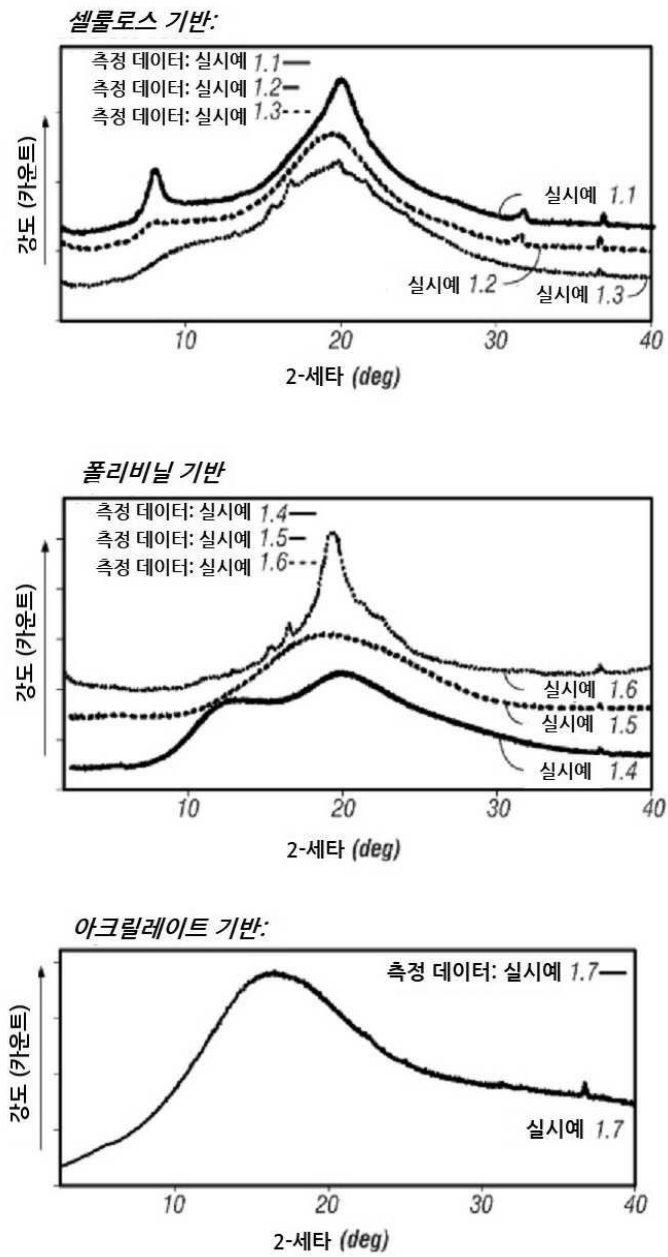
[0332] 상기 개시된 주제는 제한적인 것이 아니라 예시적인 것으로 간주되어야 하며, 첨부된 청구 범위는 본 개시내용의 진정한 취지 및 범위 내에 있는 이러한 모든 변형, 개선 및 다른 실시양태를 포함하도록 의도된다. 따라서, 법에 의해 허용되는 최대 한도 내에서, 본 개시내용의 범위는 다음의 청구 범위 및 그 등가물의 가장 넓은 허용 가능한 해석에 의해 결정되어야 하며, 전술한 상세한 설명에 의해 한정되거나 제한되지 않아야 한다.

도면

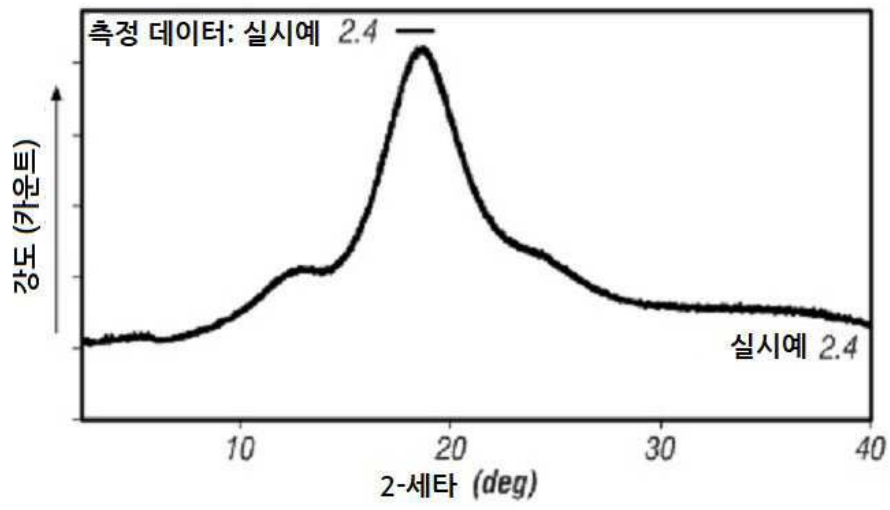
도면1



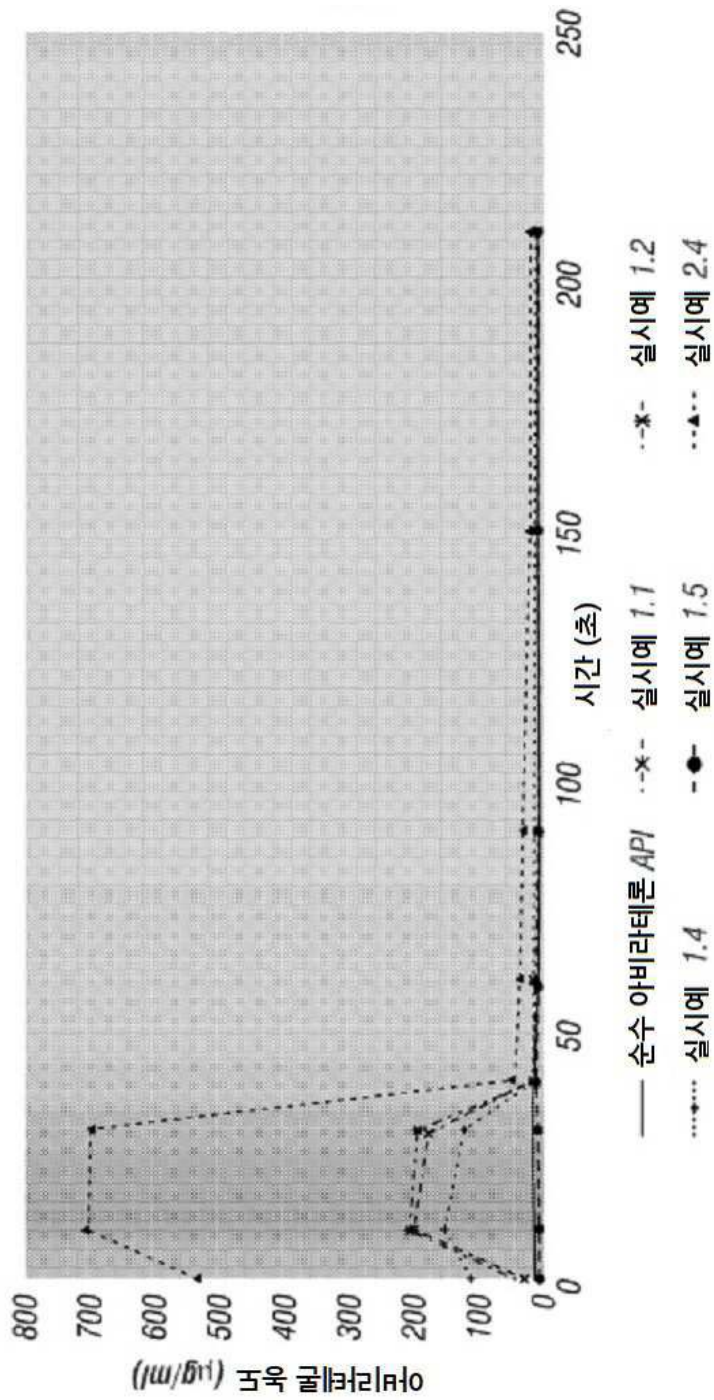
도면2



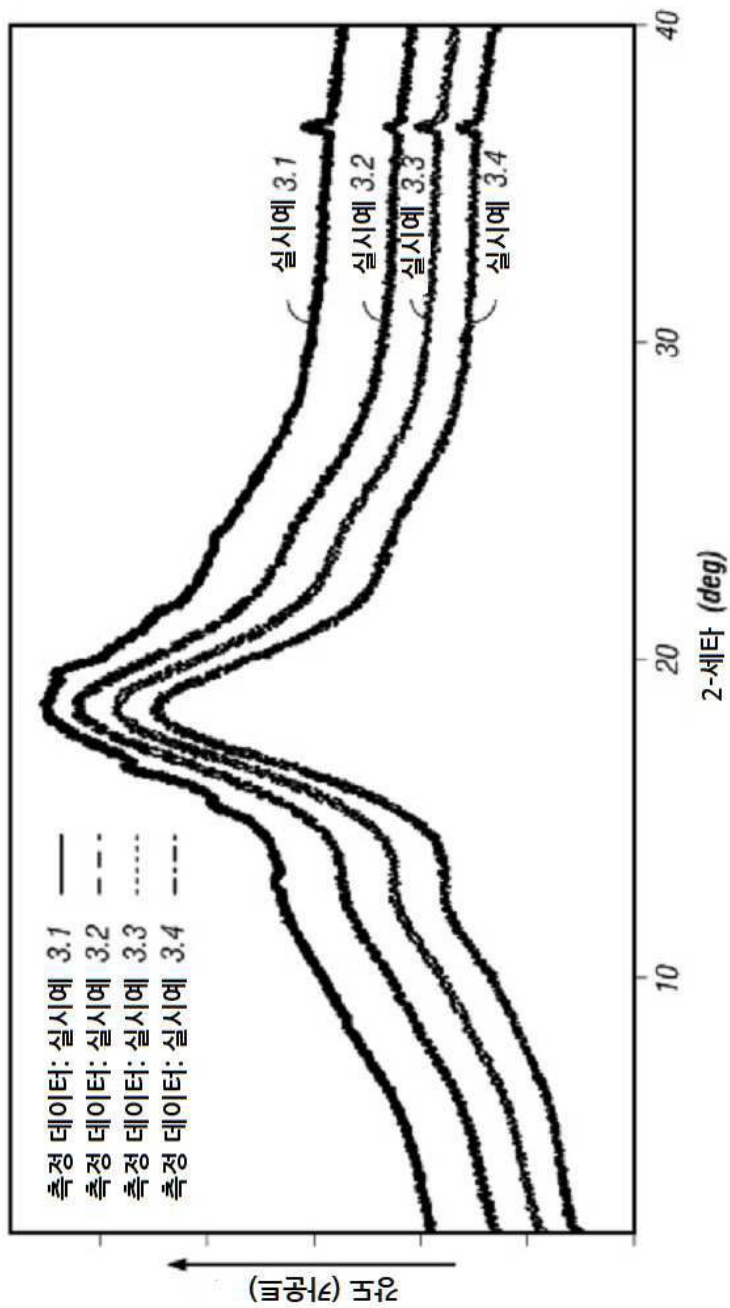
도면3



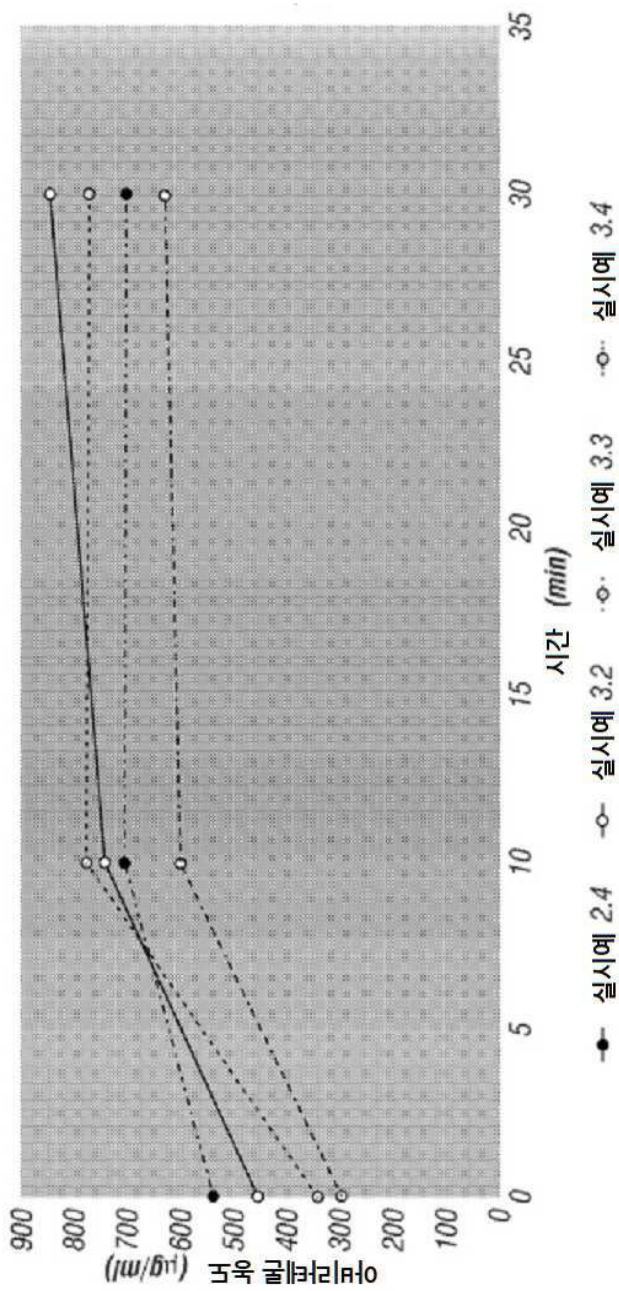
도면4



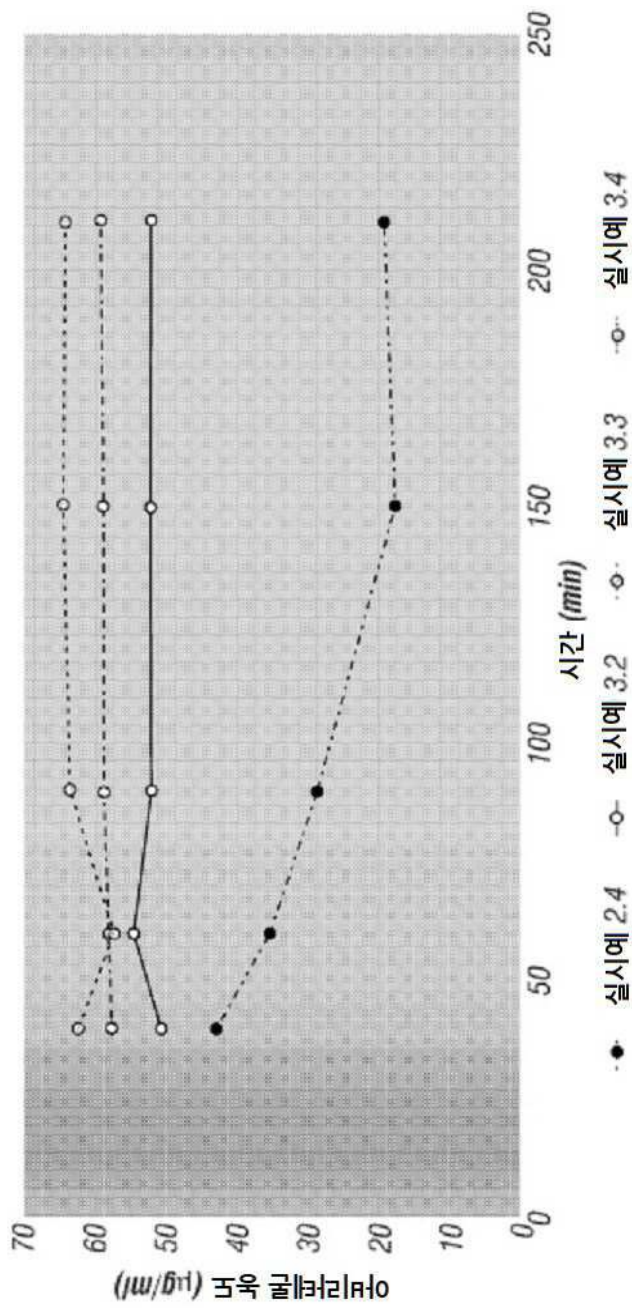
도면6



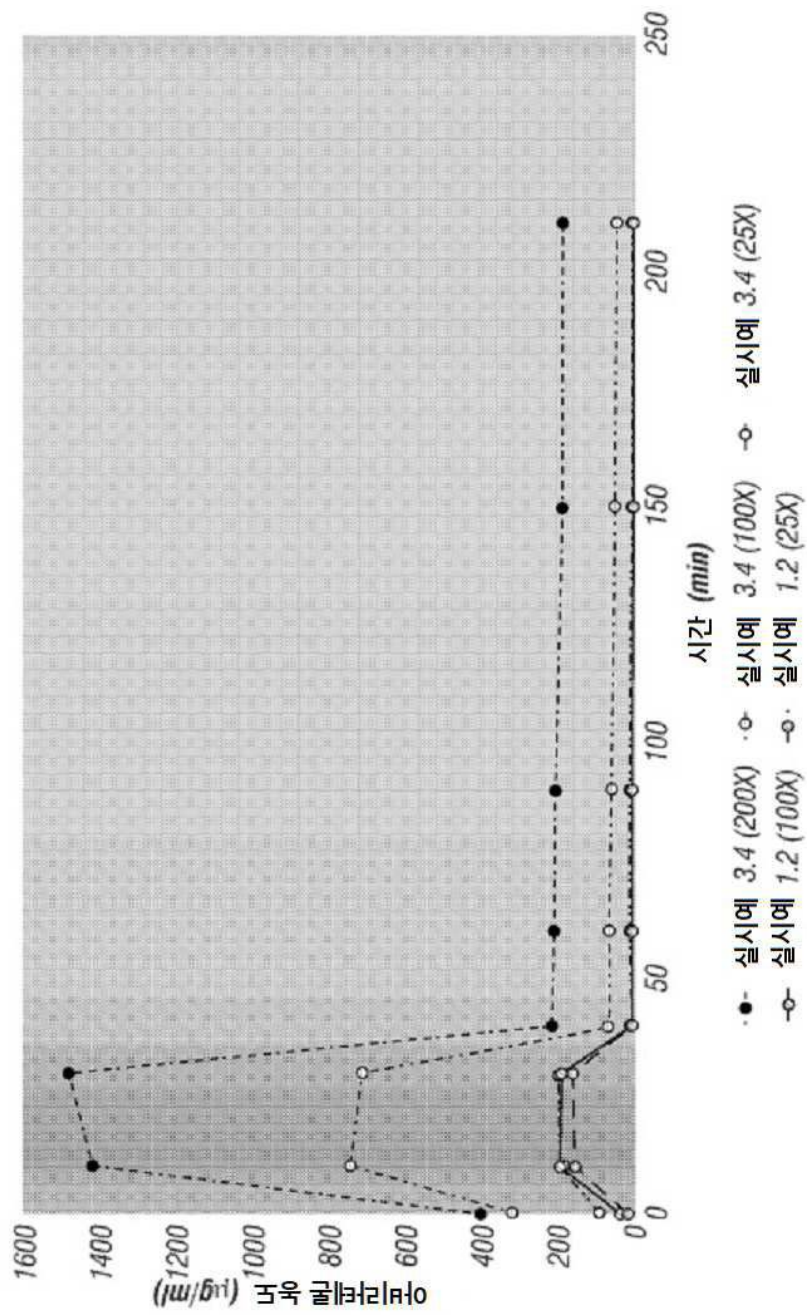
도면7a



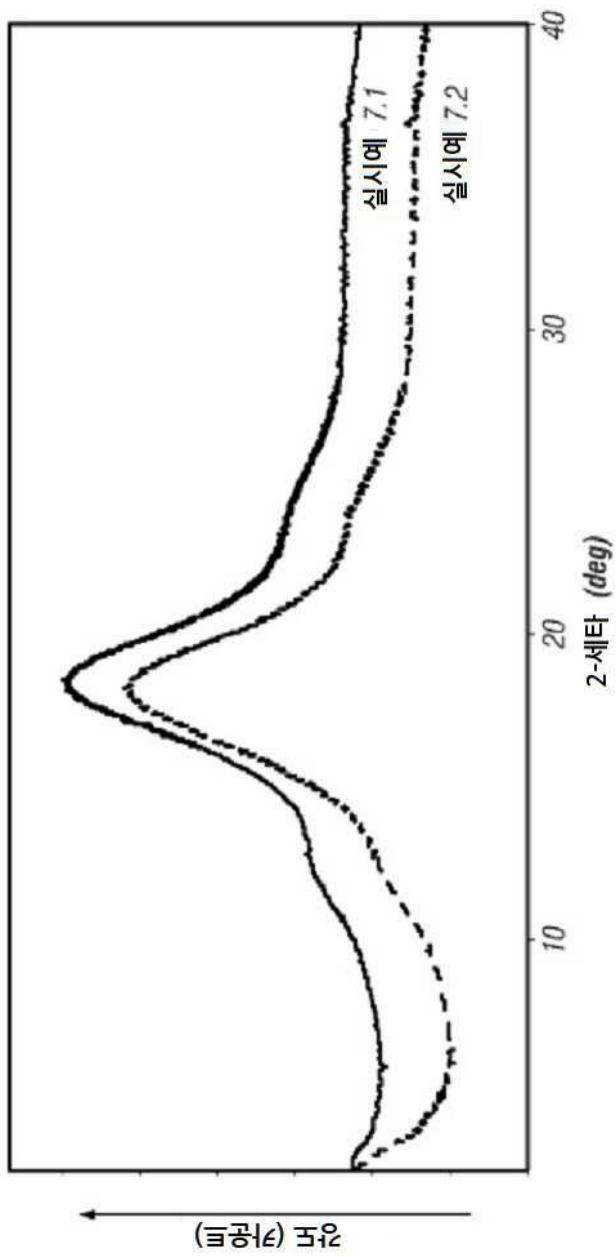
도면 7b



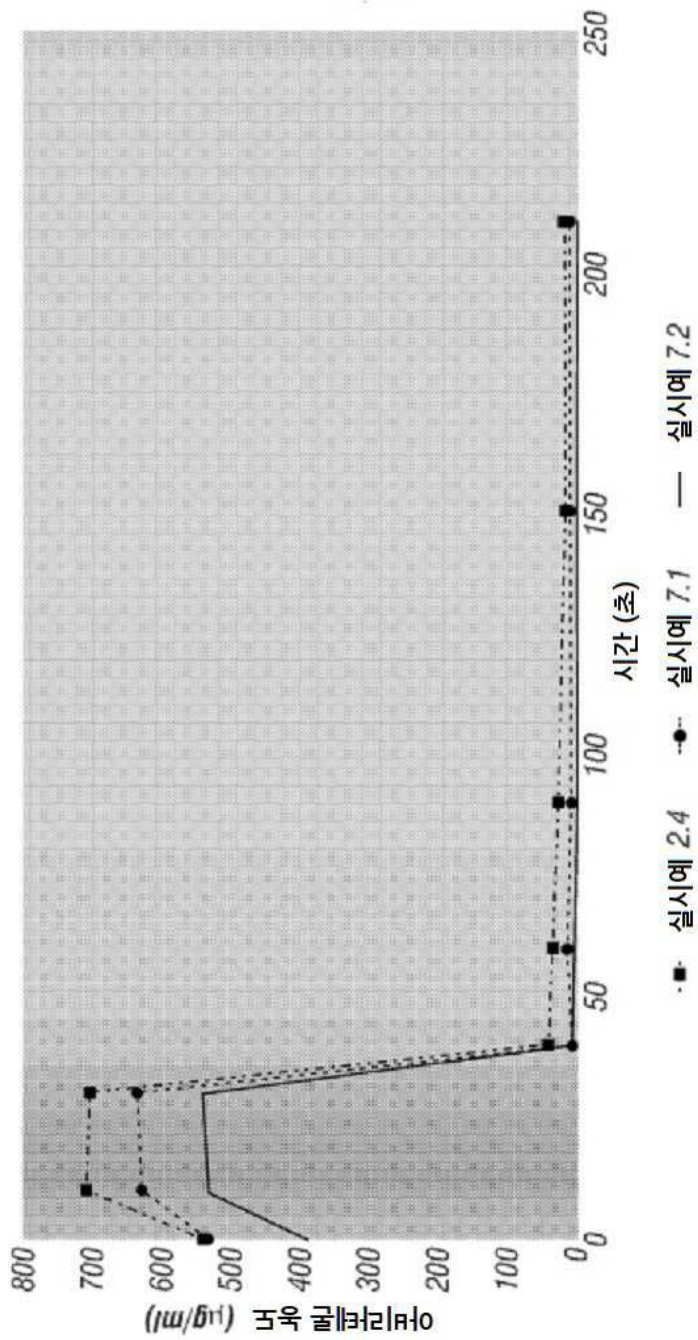
도면8



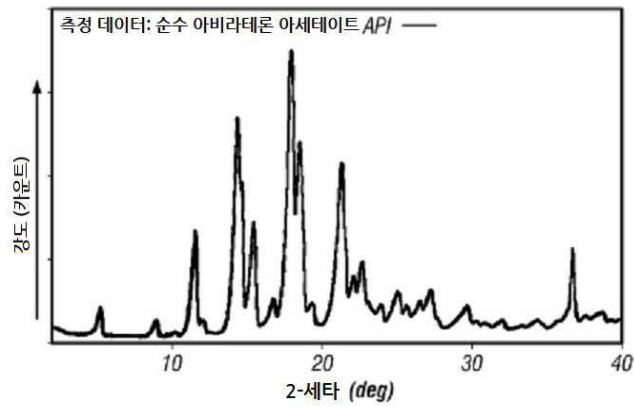
도면9



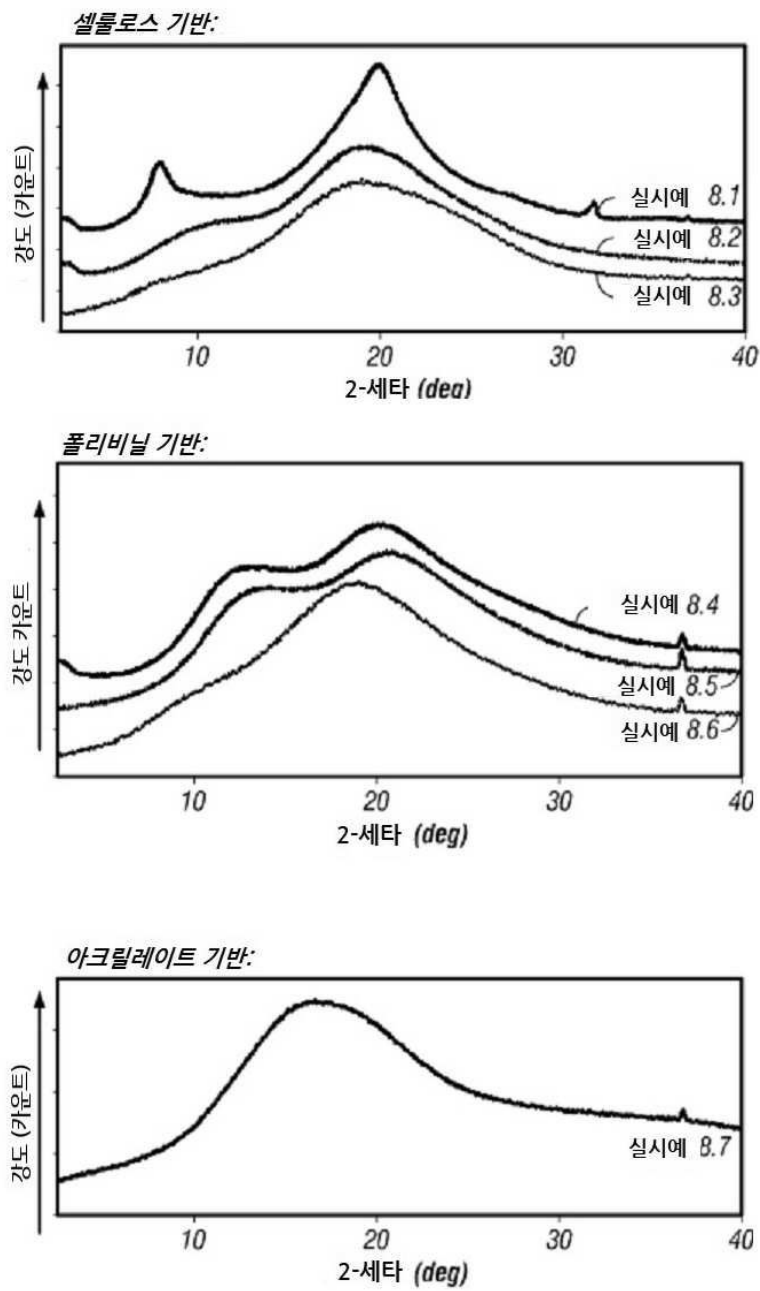
도면10



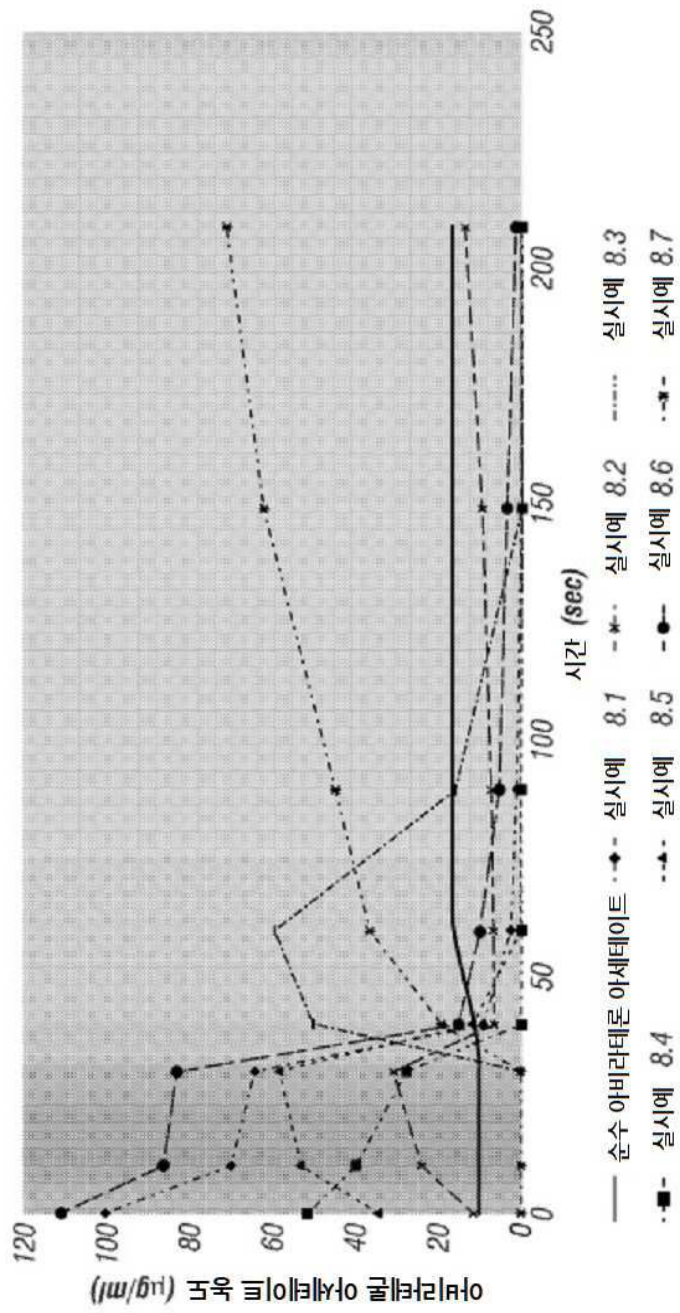
도면11



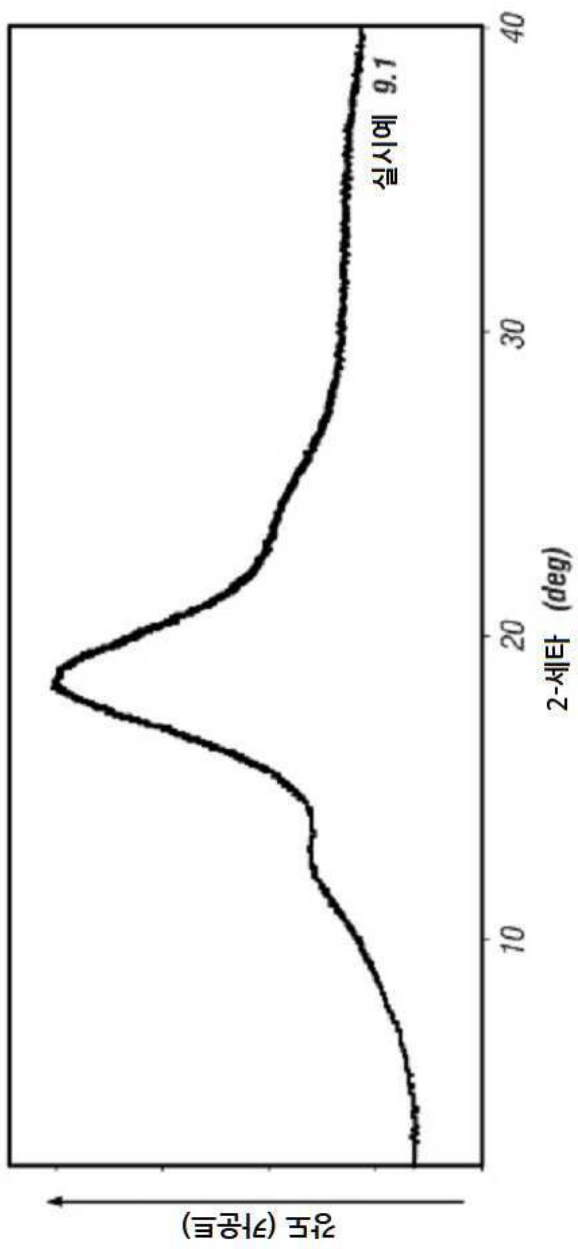
도면12



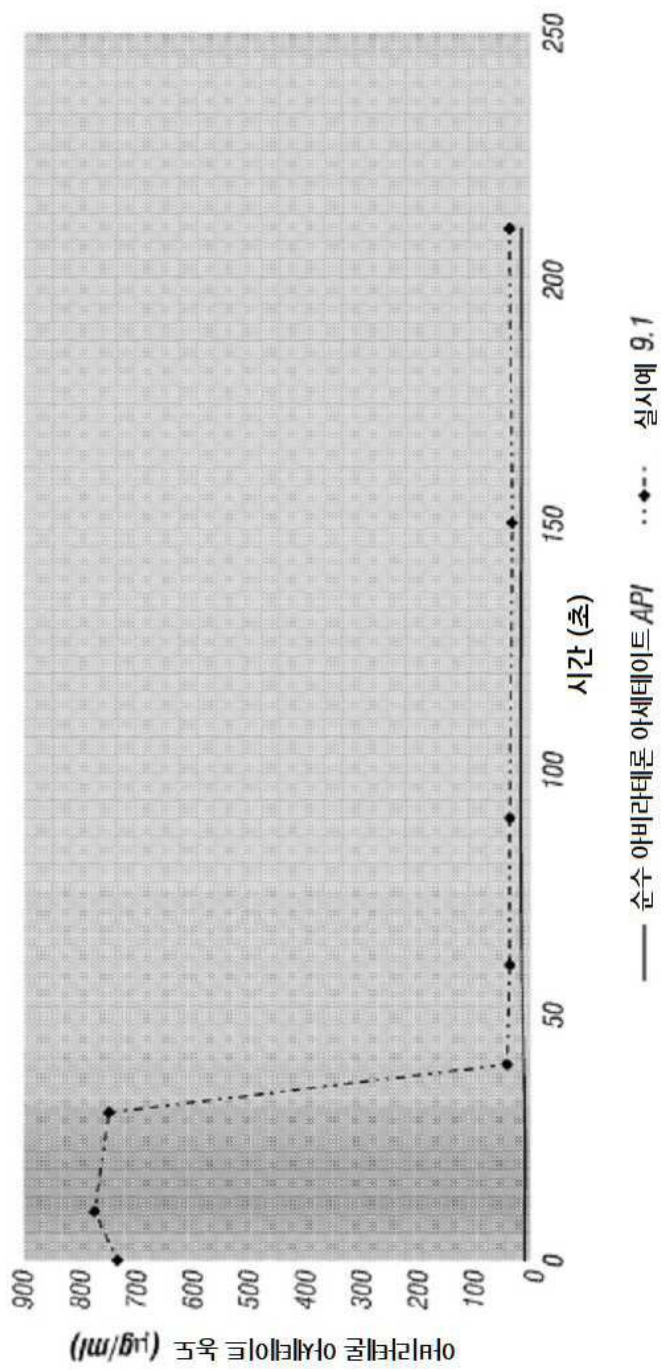
도면13



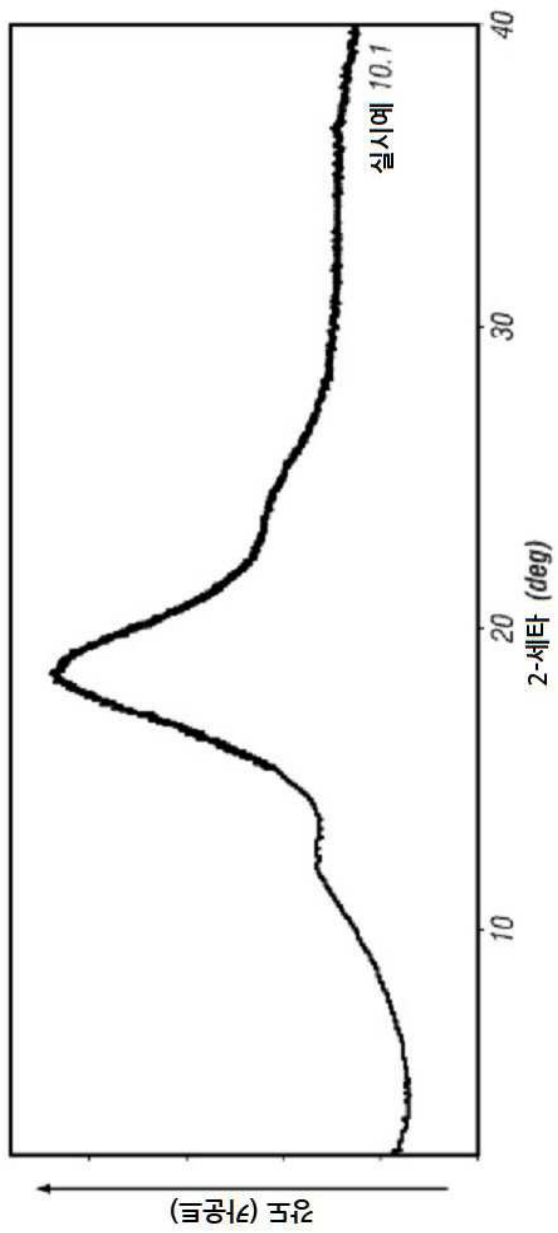
도면14



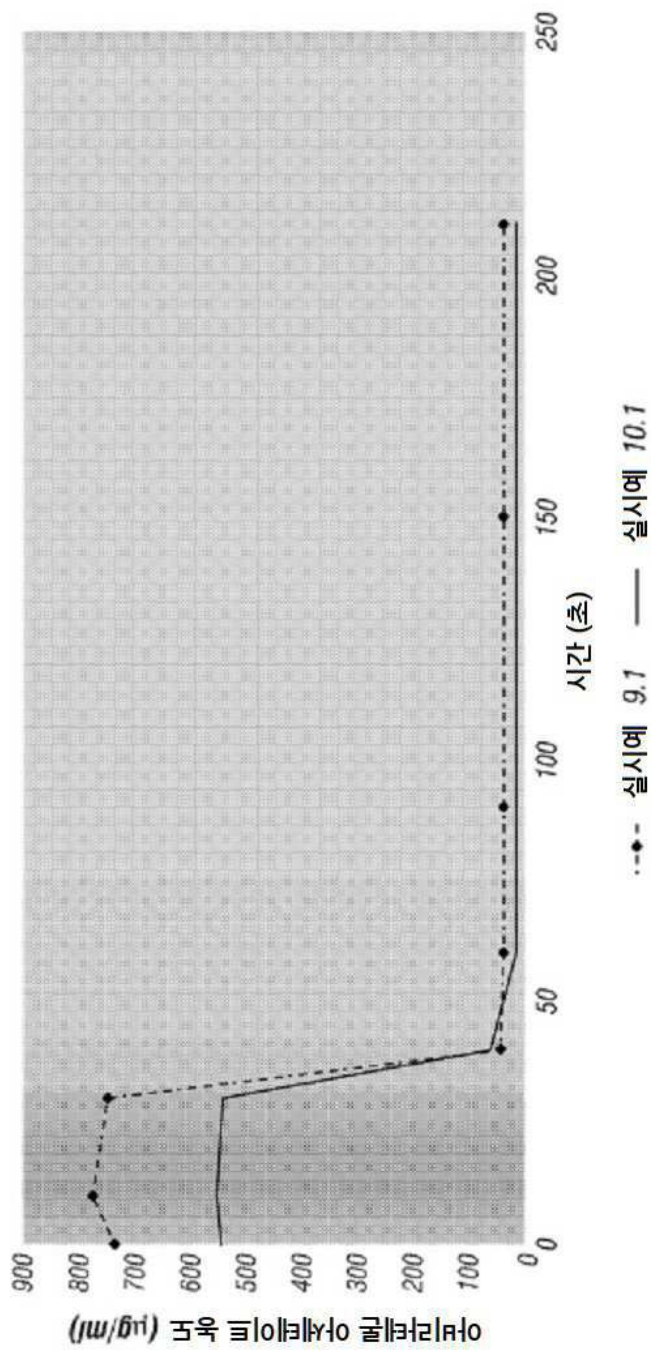
도면15



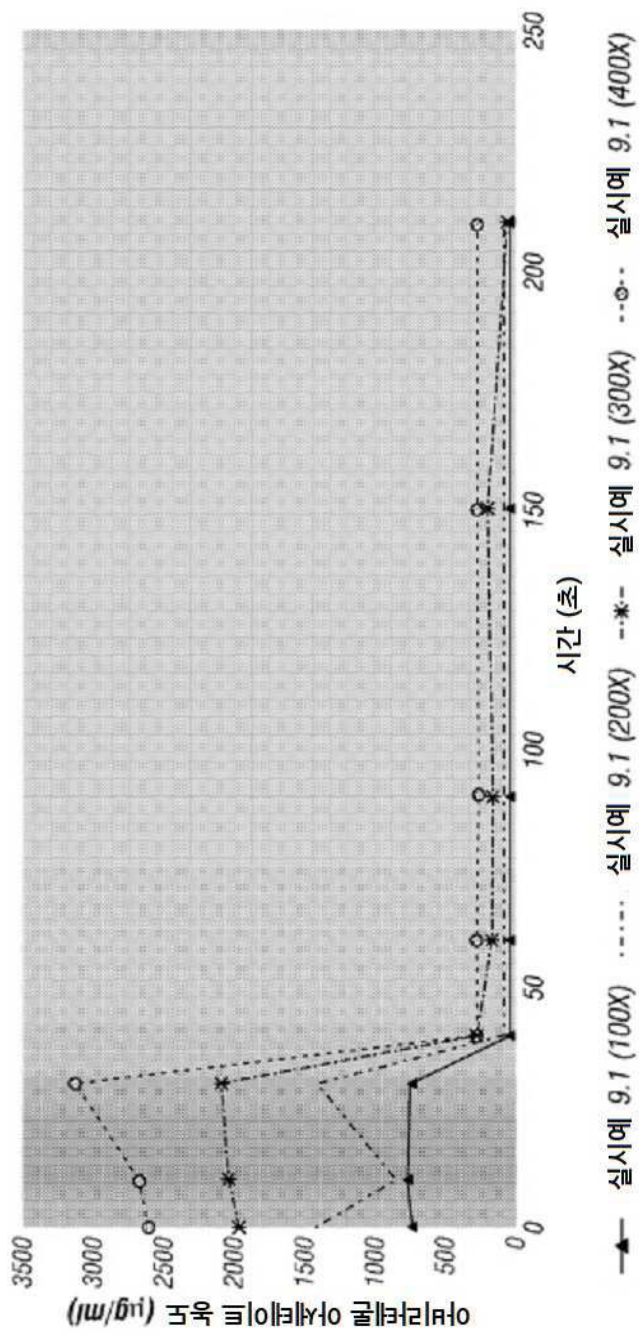
도면16



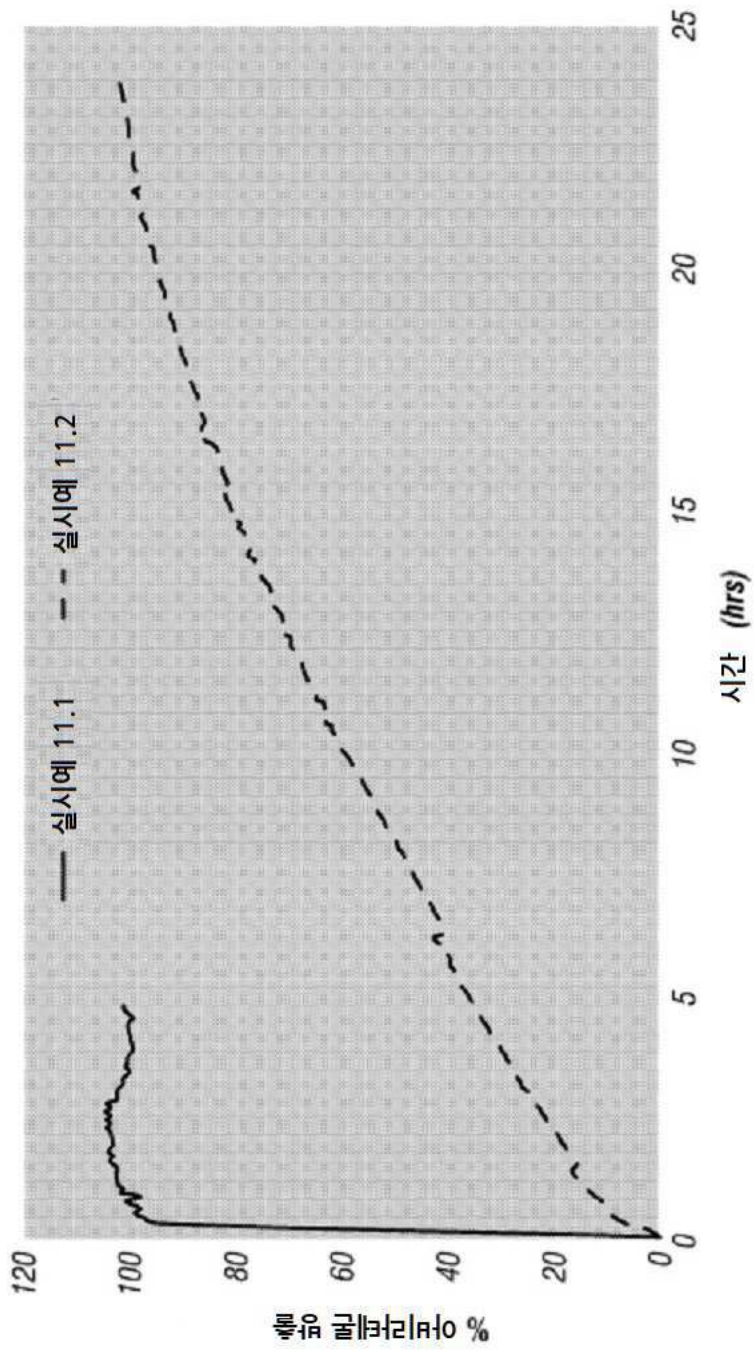
도면17



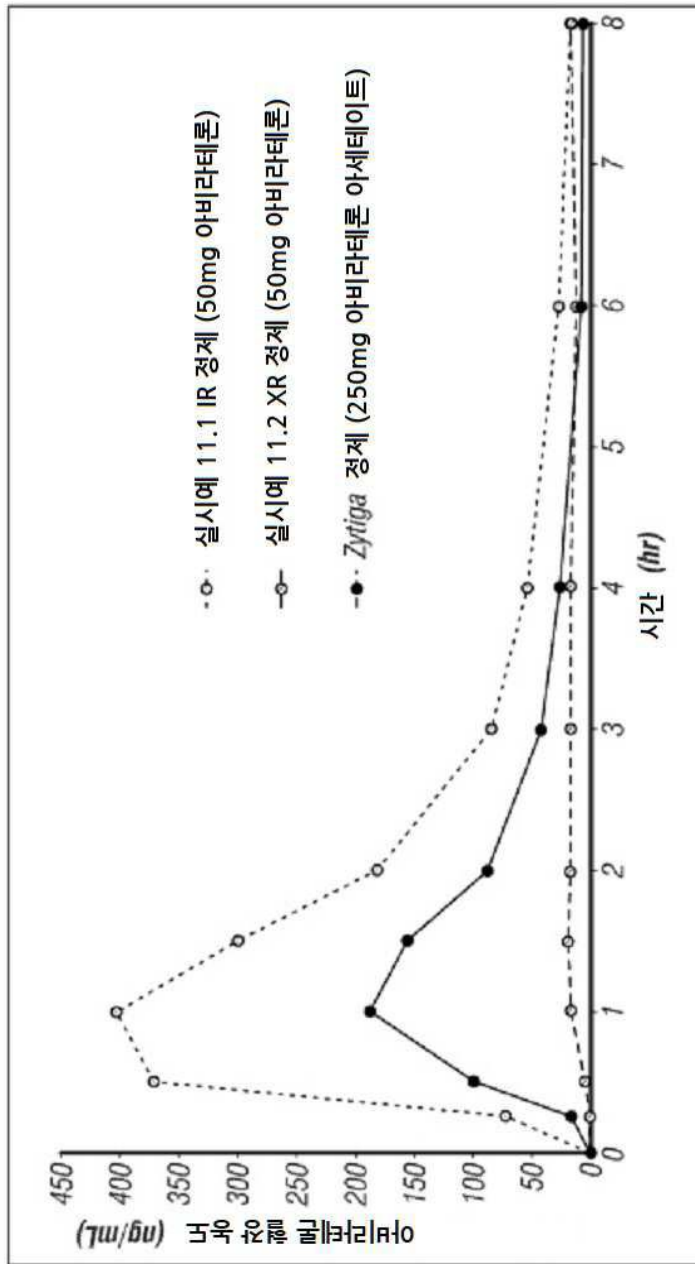
도면18



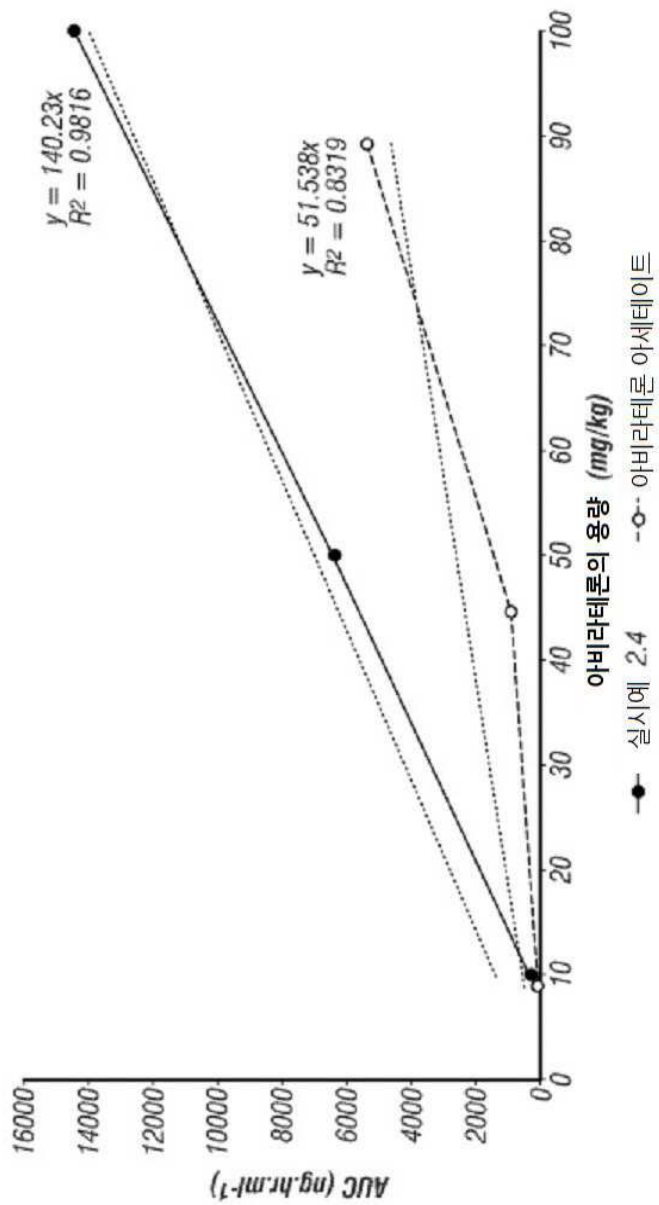
도면19



도면20



도면21



도면22

