(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0042352
(43) 공개일자 2022년04월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 31/138* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61K 9/28* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/2054 (2013.01)
A61K 31/138 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7002280
(22) 출원일자(국제) 2020년07월02일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년01월21일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/040757
(87) 국제공개번호 WO 2021/003433
국제공개일자 2021년01월07일
(30) 우선권주장
62/870,656 2019년07월03일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
아토사 테라퓨틱스, 인크.
미국 98104 워싱턴주 시애틀 스프링 스트리트 107
(72) 발명자
퀴 스티븐 씨.
미국 98104 워싱톤주 시애틀 스프링 스트리트 107
브투쿠루 나레쉬 쿠마르 레디
미국 98104 워싱톤주 시애틀 스프링 스트리트 107
샨무감 스리니바산
미국 98104 워싱톤주 시애틀 스프링 스트리트 107
(74) 대리인
김진희, 김태홍

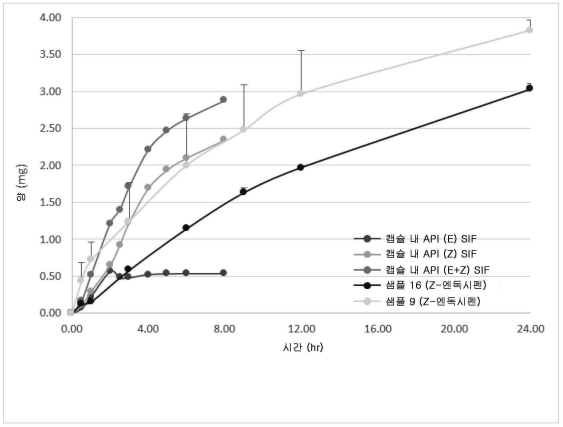
전체 청구항 수 : 총 71 항

(54) 발명의 명칭 **엔독시펜의 서방성 조성물**

(57) 요 약

본 개시내용은 (Z)-엔독시펜 및 이의 다형체 및 염의 서방성 조성물 및 (Z)-엔독시펜 및 이의 다형체 및 염의 서방성 조성물의 제조 방법을 제공한다. 본 개시내용은 또한 호르몬 의존성 장애 및 기분 장애를 포함한 (Z)-엔독시펜에 민감한 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 9/2813 (2013.01)
A61K 9/2846 (2013.01)
A61K 9/4891 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)

(30) 우선권주장
62/989,342 2020년03월13일 미국(US)
63/021,549 2020년05월07일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

치료제 및 서방제를 포함하는 서방성 조성물로서, 치료제는 (Z)-엔독시펜 유리 염기, (Z)-엔독시펜의 다형체, (Z)-엔독시펜의 염, 또는 이들의 조합이고, 치료제는, 0 내지 2시간 동안 pH 1.2의 모의 위액에서 및 2시간 후 pH 6.8의 모의 장액에서 37℃에서 측정 시,

2시간에 20% 미만의 용해 백분율;

7시간에 40% 미만의 용해 백분율; 및

12시간에 적어도 30%의 용해 백분율

로부터 선택되는 적어도 2개의 용해 백분율 파라미터를 갖는 것인 서방성 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 치료제가 적어도 3개의 용해 백분율 파라미터를 갖는 것인 서방성 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 치료제가 3시간에 35% 미만의 용해 백분율을 갖는 것인 서방성 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제가 12시간에 35% 내지 55% 범위의 용해 백분율을 갖는 것인 서방성 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제가 24시간에 적어도 50%의 용해 백분율을 갖는 것인 서방성 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제가 24시간에 65% 내지 85% 범위의 용해 백분율을 갖는 것인 서방성 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 서방제가 셀룰로스 에테르, 검, 아크릴 수지, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 서방성 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 서방제가 히드록시알킬 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 또는 이들의 조합인 서방성 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 서방제가 히프로멜로스인 서방성 조성물.

청구항 10

치료제, 및

서방제

를 포함하는 서방성 조성물로서,

치료제는 (Z)-엔독시펜 유리 염기, (Z)-엔독시펜의 다형체, (Z)-엔독시펜의 염, 또는 이들의 조합이고, 서방제는 히드록시알킬 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 및 히드록시프로필 셀룰로스로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 서방성 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1% w/w, 적어도 10% w/w, 적어도 20% w/w, 적어도 25% w/w, 적어도 30% w/w, 적어도 35% w/w, 또는 적어도 40% w/w의 서방제를 포함하는 것인 서방성 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 1% 내지 99% w/w의 서방제를 포함하는 것인 서방성 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 5% 내지 90% w/w의 서방제를 포함하는 것인 서방성 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 5% 내지 70% w/w의 서방제를 포함하는 것인 서방성 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 10% 내지 40% w/w의 서방제를 포함하는 것인 서방성 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 15% 내지 40% w/w의 서방제를 포함하는 것인 서방성 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 0.25% 내지 10% w/w, 0.5% 내지 8% w/w, 또는 1% 내지 4% w/w의 치료제를 포함하는 것인 서방성 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 90% w/w, 적어도 95% w/w, 또는 적어도 99% w/w의 치료제가 (Z)-엔독시펜의 형태 I, (Z)-엔독시펜의 형태 II, (Z)-엔독시펜의 형태 III, 또는 이들의 조합인 서방성 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 결합제, 윤활제, 또는 이들의 조합을 추가로 포함하는 것인 서방성 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 결합제가 단당류, 이당류, 전분, 다가 알콜, 만니톨, 자일리톨, 소르비톨, 락토스, 폴리에틸렌 글리콜, 검, 알긴산, 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 결정질 셀룰로스, 미결정질 셀룰로스, 규화된 미결정질 셀룰로스, 탄산칼슘, 인산칼슘, 탄산나트륨, 인산나트륨, 무수 이염기성 인산칼슘, 탈크, 덱스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 또는 이들의 조합인 서방성 조성물.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서, 결합제가 미결정질 셀룰로스인 서방성 조성물.

청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 1% 내지 99% w/w의 결합제를 포함하는 것인 서방성 조성물.

청구항 23

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 1% 내지 99% w/w의 결합제를 포함하는 것인 서방성 조성물.

청구항 24

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 30% 내지 97% w/w의 결합제를 포함하는 것인 서방성 조성물.

청구항 25

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 40% 내지 75% w/w의 결합제를 포함하는 것인 서방성 조성물.

청구항 26

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 50% 내지 75% w/w의 결합제를 포함하는 것인 서방성 조성물.

청구항 27

제19항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 윤활제가 스테아르산, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 칼륨 스테아레이트, 수소화된 식물성 오일, 미네랄 오일, 경질 미네랄 오일, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 술페이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 마크로골, 탈크, 에틸 올레이트, 에틸 라우레이트, 한천, 왁스, 또는 이들의 조합인 서방성 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 윤활제가 마그네슘 스테아레이트인 서방성 조성물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제 및 서방제를 포함하는 정제를 둘러싸는 장용 코팅을 추가로 포함하고, 장용 코팅은

지연 방출제;

가소제;

점착 방지제; 또는

이들의 조합

을 포함하는 것인 서방성 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서, 장용 코팅이 서방성 조성물의 4% 내지 40% w/w인 서방성 조성물.

청구항 31

제29항 또는 제30항에 있어서, 장용 코팅이 서방성 조성물의 5% 내지 30% w/w인 서방성 조성물.

청구항 32

제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 장용 코팅이 서방성 조성물의 5% 내지 25% w/w인 서방성 조성물.

청구항 33

제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 장용 코팅이 서방성 조성물의 5% 내지 20% w/w인 서방성 조성물.

청구항 34

제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 장용 코팅이 서방성 조성물의 5% 내지 15% w/w인 서방성 조성물.

청구항 35

제29항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 지연 방출제가 장용 코팅의 0.1% 내지 30% w/w로 존재하는 것인 서방성 조성물.

청구항 36

제29항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 지연 방출제가 장용 코팅의 5% 내지 25% w/w로 존재하는 것인 서방성 조성물.

청구항 37

제29항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 지연 방출제가 장용 코팅의 8% 내지 14% w/w로 존재하는 것인 서방성 조성물.

청구항 38

제29항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 지연 방출제가 폴리메타크릴레이트인 서방성 조성물.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 부형제를 추가로 포함하는 것인 서방성 조성물.

청구항 40

정제 및 정제를 둘러싸는 장용 코팅을 포함하는 서방성 조성물로서,

정제는

치료제; 및

서방제를 포함하고,

장용 코팅은

지연 방출제;

가소제;

점착 방지제; 또는

이들의 조합을 포함하고,

치료제는 (Z)-엔독시펜 유리 염기, (Z)-엔독시펜의 다형체, (Z)-엔독시펜의 염, 또는 이들의 조합이고, 서방제는 히드록시알킬 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 및 히드록시프로필 셀룰로스로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 서방성 조성물.

청구항 41

정제 및 정제를 둘러싸는 장용 코팅을 포함하는 서방성 조성물로서, 정제는 치료제 및 히프로멜로스를 포함하고, 치료제는 적어도 90%의 (Z)-엔독시펜을 포함하고, 장용 코팅은 폴리(메트)아크릴레이트 중합체 및 트리에틸 시트레이트를 포함하는 것인 서방성 조성물.

청구항 42

제41항에 있어서, 장용 코팅이 탈크를 추가로 포함하는 것인 서방성 조성물.

청구항 43

제41항 또는 제42항에 있어서, 정제가 총 정제 중량에 대해 적어도 20% w/w의 히프로멜로스를 포함하는 것인 서방성 조성물.

청구항 44

제41항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 정제가 총 정제 중량에 대해 1% 내지 40% w/w의 치료제를 포함하는 것인 서방성 조성물.

청구항 45

제41항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 장용 코팅이 총 장용 코팅 중량에 대해 60% 내지 80% w/w의 폴리(메트)아크릴레이트 중합체를 포함하는 것인 서방성 조성물.

청구항 46

제41항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 장용 코팅이 총 장용 코팅 중량에 대해 10% w/w 이하의 트리에틸 시트레이트를 포함하는 것인 서방성 조성물.

청구항 47

제41항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 장용 코팅이 총 장용 코팅 중량에 대해 10% 내지 40% w/w의 탈크를 포함하는 것인 서방성 조성물.

청구항 48

(Z)-엔독시펜 유리 염기, (Z)-엔독시펜의 다형체, (Z)-엔독시펜의 염, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 치료제;

서방제;

결합제; 및

윤활제를 배합하고 혼합하는 단계; 및

치료제, 적어도 하나의 서방제, 적어도 하나의 결합제, 및 적어도 하나의 윤활제를 건조 압축하여 코어 정제를 형성하는 단계

를 포함하는, 서방성 조성물을 제조하는 방법.

청구항 49

제48항에 있어서,

적어도 하나의 지연 방출제;

적어도 하나의 가소제; 및

적어도 하나의 점착 방지 성분 또는 부착 방지 성분을 배합하고 혼합함으로써 코팅 용액을 형성하는 단계; 및

코어 정제를 코팅 용액으로 실질적으로 코팅함으로써 기능성 코팅을 형성하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 50

서방성 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 경구 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에게 서방성 조성물을 투여하는 방법으로서,

서방성 조성물은 치료제 및 서방제를 포함하고, 치료제는 (Z)-엔독시펜 유리 염기, (Z)-엔독시펜의 다형체, (Z)-엔독시펜의 염, 또는 이들의 조합이고,

서방성 조성물은 20% 미만의 치료제가 투여 후 2시간에 용해되고 적어도 30%의 치료제가 투여 후 12시간 이내에 용해되도록 제형화되는 것인 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 서방성 조성물이 투여 후 7시간에 40% 미만의 치료제가 용해되도록 제형화되는 것인 방법.

청구항 52

서방성 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 경구 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에게 서방성 조성물을 투여하는 방법으로서,

서방성 조성물은 치료제 및 서방제를 포함하고, 치료제는 (Z)-엔독시펜 유리 염기, (Z)-엔독시펜의 다형체, (Z)-엔독시펜의 염, 또는 이들의 조합이고,

서방성 조성물은 20% 미만의 치료제가 모의 위액에서 2시간 후 용해되고, 적어도 30%의 치료제가 모의 위액에서 2시간 이어서 모의 장액에서 10시간 후 용해되도록 제형화되는 것인 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 서방성 조성물이 40% 미만의 치료제가 모의 위액에서 2시간 이어서 모의 장액에서 5시간 후 용해되도록 제형화되는 것인 방법.

청구항 54

서방성 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 경구 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에게 서방성 조성물을 투여하는 방법으로서,

서방성 조성물은 치료제 및 서방제를 포함하고, 치료제는 (Z)-엔독시펜 유리 염기, (Z)-엔독시펜의 다형체, (Z)-엔독시펜의 염, 또는 이들의 조합이고,

치료제는 대상체의 혈청에서 적어도 8시간, 적어도 9시간, 적어도 10시간, 적어도 15시간, 적어도 20시간, 또는 적어도 24시간의 최대 관찰 농도까지의 시간을 나타내는 것인 방법.

청구항 55

치료가 필요한 대상체에게 제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 서방성 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 대상체는 장애를 갖거나 장애를 가질 위험이 있는 것인 상기 대상체를 치료하는 방법.

청구항 56

장애를 갖거나 장애를 가질 위험이 있는, 이의 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법으로서,

치료제, 및

서방제

를 포함하는 서방성 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고,

치료제는 (Z)-엔독시펜 유리 염기, (Z)-엔독시펜의 다형체, (Z)-엔독시펜의 염, 또는 이들의 조합이고, 서방제는 히드록시알킬 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 및 히드록시프로필 셀룰로스로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 57

제55항 또는 제56항에 있어서, 장애가 유방 장애인 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 유방 장애가 양성 유방 장애, 과다형성, 비정형, 비정형 유관 증식증, 비정형 소엽 증식증, 증가된 유방 밀도, 여성유방증, 유방 상피내암, 소엽 상피내암, 유방암, 성조숙증, 또는 맥쿤-올브라이트 증후군인 방법.

청구항 59

제55항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 서방성 조성물이 경구 투여되는 것인 방법.

청구항 60

제55항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제가 대상체의 혈청에서 적어도 8시간, 적어도 9시간, 적어도

10시간, 적어도 15시간, 적어도 20시간, 또는 적어도 24시간의 최대 관찰 농도까지의 시간을 나타내는 것인 방법.

청구항 61

제55항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 서방성 조성물이 추가의 치료제와 조합하여 투여되는 것인 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 추가의 치료제가 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제인 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제가 시탈로프람, 에스시탈로프람, 플루옥세틴, 파록세틴, 세르트랄린, 및 빌라조돈으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 64

제55항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 정상 대상체에서의 바이오마커의 수준에 비해 대상체의 조직 또는 유체에서 바이오마커의 수준의 통계적으로 유의한 변경을 갖는 것인 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 바이오마커가 Ki-67, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 증식 세포 핵 항원, 포스포르-히스톤 H3, p16, p12, 베타-갈락토시다제, 말단 데옥시뉴클레오티딜 트랜스퍼라제 dUTP 닉 말단 라벨링, 및 RNA 서열, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 66

제64항 또는 제65항에 있어서, 대상체의 조직에서 바이오마커의 수준이 서방성 조성물의 투여 후에 감소되는 것인 방법.

청구항 67

제64항 또는 제65항에 있어서, 대상체의 조직에서 바이오마커의 수준이 서방성 조성물의 투여 후에 증가되는 것인 방법.

청구항 68

제64항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 조직이 병에 걸린 조직인 방법.

청구항 69

제55항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 서방성 조성물이 14일 내지 40일, 10일 내지 50일, 10일 내지 40일, 10일 내지 35일, 10일 내지 30일, 10일 내지 25일, 12일 내지 50일, 12일 내지 40일, 12일 내지 35일, 12일 내지 30일, 12일 내지 25일, 12일 내지 45일, 12일 내지 30일, 14일 내지 30일, 14일 내지 50일, 14일 내지 40일, 14일 내지 35일, 14일 내지 30일, 14일 내지 25일, 16일 내지 50일, 16일 내지 40일, 16일 내지 35일, 16일 내지 30일, 16일 내지 25일, 18일 내지 50일, 18일 내지 40일, 18일 내지 35일, 18일 내지 30일, 18일 내지 25일 동안 대상체에게 투여되는 것인 방법.

청구항 70

제55항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 서방성 조성물이 1일 1회, 1일 2회, 2일마다, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 6일마다, 또는 7일마다 투여되는 것인 방법.

청구항 71

제55항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 용량당 1 mg 내지 4 mg, 2 mg 내지 4 mg, 2 mg 내지 6 mg, 2 mg 내지 8 mg, 1 mg 내지 10 mg, 1 mg 내지 12 mg, 1 mg 내지 16 mg, 2 mg 내지 10 mg, 2 mg 내지 12 mg, 2 mg 내지 16 mg, 3 mg 내지 10 mg, 3 mg 내지 12 mg, 3 mg 내지 16 mg, 4 mg 내지 10 mg, 4 mg 내지 12 mg, 또는 4

mg 내지 16 mg의 서방성 조성물이 대상체에게 투여되는 것인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

배 경 기 술

[0001] **상호 참조**

[0002] 본 출원은 2019년 7월 3일에 출원된 "엔독시펜의 서방성 조성물"이라는 제목의 미국 가출원 번호: 62/870,656(대리인 문서 번호 38602-764.101), 2020년 3월 13일에 출원된 "엔독시펜의 서방성 조성물"이라는 제목의 미국 가출원 번호: 62/989,342(대리인 문서 번호 38602-764.102), 및 2020년 5월 7일에 출원된 "엔독시펜의 서방성 조성물"이라는 제목의 미국 가출원 번호: 63/021,549(대리인 문서 번호 38602-764.103)의 이익을 주장하며, 이들 출원 각각은 모든 목적을 위해 전체가 참조로 본원에 포함된다.

[0003] **발명의 배경**

[0004] 유방암은 단연코 여성에서 가장 흔한 형태의 암이고, 인간에서 암 사망의 제2 주요 원인이다. 2019년, 미국 여성에서 침습성 유방암의 새로운 사례가 추정상 268,600건 진단될 것으로 예상되고, 비-침습성(제자리) 유방암의 새로운 사례가 62,930건 진단될 것으로 예상된다. 2019년, 남성에서 침습성 유방암의 새로운 사례가 약 2,670건 진단될 것으로 예상된다. 선택적 에스트로겐 수용체 조절제인 타목시펜은 내분비 반응성 유방암, 예컨대 호르몬 의존성 또는 호르몬 민감성 유방암을 갖는 여성의 치료에 사용된다.

[0005] 주로 타목시펜의 경구 전달을 통한 애주번트 요법은 극심하거나 성가신 부작용, 예컨대 혈관운동 증상, 예컨대 열성 홍조(약물 투여일당 78%의 높은 빈도로 보고됨(Mortimer et al. Breast Cancer Res Treat. 2008 Apr; 108(3): 421-426)) 및 심각한 부작용, 예컨대 응고 문제(예컨대, 졸중, 심부 정맥 혈전증), 및 생식관(부인과) 암을 갖는 것으로 공지되어 있다. 결과적으로, 환자의 순응도는 타목시펜 요법의 문제로 남아 있다. 환자는 열성 홍조 치료를 위해 파록세틴과 같은 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 항우울제를 처방 받았지만, 이러한 SSRI는 타목시펜을 포함하여 많은 약물의 대사에 중요한 시토크롬 P450(CYP) 효소(예컨대, CYP2D6 및 CYP3A4)를 억제하는 것으로 공지되어 있다. 예컨대, 파록세틴의 타목시펜과의 공동 투여는 타목시펜의 활성 대사산물인 4-히드록시-N-데스메틸-타목시펜(엔독시펜)의 혈장 농도를 감소시키는 것으로 공지되어 있다. 또한, 애주번트 타목시펜 요법을 투여받는 대부분의 개체는 약물에 반응하지 않으며, 환자의 30 - 50%는 이후에 질환으로 사망한다.

[0006] 따라서, 타목시펜의 활성 대사산물인 아피목시펜(미국 특허 번호 7,485,623; 7,507,769; 7,704,516; 7,786,172; 7,968,532; 및 8,048,927), 엔독시펜(US9,333,190; 미국 특허 번호 9,220,680; 9,090,640; 및 9,200,045; 미국 공개 번호 2009/0291134, US20100112041, 20180049999, WO2019051416 (A1) 및 WO2019051370 (A1) Atossa Genetics), 이들의 유도체(미국 특허 번호 8,063,249; 미국 공개 번호 2015/0080339 및 2014/0193334)을 포함하여 유방암 치료를 위해 타목시펜에 대한 여러 대안이 개발되고 있다. (Z)-엔독시펜이 타목시펜의 임상 효능을 담당하는 타목시펜의 주요 활성 대사산물이라는 것은 널리 받아들여지고 있다. 엔독시펜은 주로 타목시펜의 CYP2D6 매개된 히드록실화 및 CYP3A4 매개된 N-탈메틸화를 통해 생성된다. CYP3A4 또는 CYP2D6, 특히 CYP2D6(예컨대, SSRI)의 기질이 될 수 있는 임의의 약물은 엔독시펜 수준을 감소시켜 타목시펜의 치료 이익을 감소시킬 수 있다. 이러한 대상체에게 엔독시펜을 직접적으로 투여하면 이러한 약물 상호작용의 효과를 우회할 수 있다.

[0007] 엔독시펜의 히드로클로라이드 및 시트레이트 염(예컨대, 문헌(Fauq *et al.*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 20 (2010) 3036 - 3038; Stearns *et al.*, J. Natl. Cancer Inst. Vol 95, 번호 23, 2003; US Publication Nos. 2009/0291134 and 2010/0112041; Clinical Trials Gov. Identifier Nos. NCT01273168 and NCT02311933; Goetz et al., 2015, San Antonio Cancer Symposium; Ahmad *et al.*, Clinical Pharmacology & Therapeutics. 88(6) 814-817, 2010; and J Clin. Oncol. 30, 2012 (suppl; abstr 3089); Ahmad et al. Breast Cancer Research and Treatment 2010, 122, 579-584) 참조)은 당업계에 공지되어 있고 현재 전이성 암에 대한 평가 하에 있지만, 호르몬 의존성 유방 및 생식관(부인과) 장애 및 엔독시펜에 민감하거나 반응성인 다

른 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 새로운 조성물 및 방법에 대한 충족되지 않은 의학적 요구가 남아 있다.

[0008] 남성 및 여성, 특히 타목시펜 불응성 환자 및 폐경전 여성 집단에서 유의미한 전신 부작용 없이 유방 질환을 치료 및 예방하는 방법에 대한 강력한 요구가 존재한다. 환자에 대한 부작용 또는 내약성 문제와 관련될 수 있는 대상체에서 엔독시펜의 신속한 방출 또는 전달을 피하는 엔독시펜의 혈액 수준을 제공하는 제형에 대한 강력한 요구가 또한 존재한다. 또한, 약물이 산성 환경에서 분해되지 않고 위를 통과하도록 함으로써 환자에게 전체 양의 (Z)-엔독시펜 용량을 사용할 수 있도록 하는 것이 매우 필요하다. 특히, 다른 약물 또는 그들의 대사와 감소된 상호작용 효과를 갖는 유방암 치료제 및 예방제가 요구되고 있다.

발명의 내용

[0009] 이전 공개문 및 특허 및 특허 출원의 엔도시펜 유리 염기 및 엔독시펜 염은 유방암을 갖는 대상체의 치료를 위해 개발되었다. US 9,333,190는 엔독시펜 시트레이트로 제조된 장용 코팅 정제 및 장용 코팅 캡슐을 기재하고 있다. 특허 공개 WO2019051416(A1) 및 WO2019051370(A1)은 (Z)-엔독시펜의 제조 방법 및 (Z)-엔독시펜을 사용하는 조성물을 기재하고 있다. WO2019051416(A1)은 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 결정형/다형체 및 이의 염을 포함하는 캡슐 내 장용 (지연 방출) API(enteric (delayed release) API-in-capsule)를 기재하고, WO2019051370(A1)은 (Z)-엔독시펜 유리 염기 및 이의 염을 포함하는 국소 조성물을 기재하고 있다. 이들 중 어느 것도 활성 약물 (Z)-엔독시펜이 장기간, 예컨대 4 내지 24시간 또는 적어도 2시간 내지 적어도 72시간에 걸쳐 방출되는 (Z)-엔독시펜, 또는 이의 다형체 또는 염과 관련된 매트릭스 정제-유형 서방성 제제에 대해 기재하고 있지 않다.

[0010] 본 개시내용은 Z-엔독시펜, 및 이의 다형체 및 염을 포함하는 신규한 서방성 조성물, 및 이들을 제조하는 방법을 제공한다. 장용 코팅된 지연 방출 정제 및 캡슐 뿐만 아니라 서방성 정제 형태의 비제한적인 예시적인 서방성 조성물이 본 개시내용에서 제공된다. 본 개시내용의 서방성 조성물은 특정 이점을 제공한다: 신규한 서방성 (Z)-엔독시펜 조성물은 본원에 개시된 방법에 의해 제조될 수 있고, 이러한 서방성 조성물은 낮은 용량에서도 안정하다. 서방성 조성물은 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염을 느리고 지속적인 방식으로 방출하기 때문에, 최대 약물 농도(C_{max})가 대상체에서 제어될 수 있고; 대상체에서 높은 혈액 농도 및/또는 축적이 피해지거나 제어될 수 있어 전신 및/또는 국소 부작용 및 독성의 가능성을 감소시킬 수 있다. 대상체는 부작용을 감소시키고 환자의 순응도를 보장하기 위해 더 낮은 용량으로 또는 필요에 따라 본 개시내용의 서방성 조성물을 투여받을 수 있다. 또한, 본 개시내용의 서방성 조성물의 장용 코팅은 위에서 활성 (Z)-엔독시펜 형태의 불활성 형태인 (E)-엔독시펜으로의 상호전환을 방지하거나 감소시키는 데 있어서 (Z)-엔독시펜에 대해 놀랍게도 더 큰 보호를 제공하여 장에서 더 많은 양의 (Z)-엔독시펜을 방출한다. 이러한 상호전환을 억제하는 예상치 못한 이점은 (Z)-엔독시펜의 더 큰 전체 전달을 초래하고, 또한 치료제의 더 느리고 일관된 방출을 제공하는 데 도움이 된다. 장용 코팅된 지연 방출 조성물을 사용하여 소장, 예컨대 십이지장 및 결장을 표적화하는 것은 대상체에서 약물의 생체이용률을 증가시키고, 잠재적으로 약물의 효능을 증가시키고, "식품 효과"를 견디는 조성물의 잠재력을 증가시킨다(예컨대, 식사에 의한 물리적 자극에 대한 감수성을 감소시킨다). 본 개시내용의 장용 코팅된 지연 방출 정제 및 캡슐은 위의 산성 환경으로부터 보호되고, 소장 및 대장에서 Z-엔독시펜, 및 이의 다형체 및 염을, 예컨대 용량의 섭취 후 적어도 2시간에 방출한다.

[0011] 다양한 측면에서, 본 개시내용은 치료제 및 서방제(sustained release agent)를 포함하는 서방성 조성물을 제공하며, 치료제는 (Z)-엔독시펜 유리 염기, (Z)-엔독시펜의 다형체, (Z)-엔독시펜의 염, 또는 이들의 조합이며, 치료제는, 0 내지 2시간 동안 pH 1.2의 모의 위액에서 및 2시간 후 pH 6.8의 모의 장액에서 37℃에서 측정 시, 2시간에 20% 미만의 용해 백분율; 7시간에 40% 미만의 용해 백분율; 및 12시간에 적어도 30%의 용해 백분율로부터 선택되는 적어도 2개의 용해 백분율 파라미터를 갖는다.

[0012] 일부 측면에서, 치료제는 적어도 3개의 용해 백분율 파라미터를 갖는다. 일부 측면에서, 치료제는 3시간에 35% 미만의 용해 백분율을 갖는다. 일부 측면에서, 치료제는 12시간에 35% 내지 55% 범위의 용해 백분율을 갖는다. 일부 측면에서, 치료제는 24시간에 적어도 50%의 용해 백분율을 갖는다. 일부 측면에서, 치료제는 24시간에 65% 내지 85% 범위의 용해 백분율을 갖는다. 일부 측면에서, 서방제는 셀룰로스 에테르, 검, 아크릴 수지, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0013] 일부 측면에서, 서방제는 히드록시알킬 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 또는 이들의 조합이다. 일부 측면에서, 서방제는 히프로멜로스이다.

[0014] 다양한 측면에서, 본 개시내용은 치료제, 및 서방제를 포함하는 서방성 조성물을 제공하며, 치료제는 (Z)-엔독

시펜 유리 염기, (Z)-엔독시펜의 다형체, (Z)-엔독시펜의 염, 또는 이들의 조합을 포함하고, 서방제는 히드록시알킬 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 및 히드록시프로필 셀룰로스로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0015] 일부 측면에서, 서방성 조성물은 적어도 1% w/w, 적어도 10% w/w, 적어도 20% w/w, 적어도 25% w/w, 적어도 30% w/w, 적어도 35% w/w, 또는 적어도 40% w/w의 서방제를 포함한다. 일부 측면에서, 서방성 조성물은 1% 내지 99% w/w의 서방제를 포함한다. 일부 측면에서, 서방성 조성물은 5% 내지 90% w/w의 서방제를 포함한다. 일부 측면에서, 서방성 조성물은 5% 내지 70% w/w의 서방제를 포함한다. 일부 측면에서, 서방성 조성물은 10% 내지 40% w/w의 서방제를 포함한다. 일부 측면에서, 서방성 조성물은 15% 내지 40% w/w의 서방제를 포함한다. 일부 측면에서, 서방제는 0.25% 내지 10% w/w, 0.5% 내지 8% w/w, 또는 1% 내지 4% w/w의 치료제를 포함한다.

[0016] 일부 측면에서, 적어도 90% w/w, 적어도 95% w/w, 또는 적어도 99% w/w의 치료제는 (Z)-엔독시펜의 형태 I, (Z)-엔독시펜의 형태 II, (Z)-엔독시펜의 형태 III, 또는 이들의 조합이다.

[0017] 일부 측면에서, 서방성 조성물은 결합제, 윤활제, 또는 이들의 조합을 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 결합제는 단당류, 이당류, 전분, 다면체 알콜, 만니톨, 자일리톨, 소르비톨, 락토스, 폴리에틸렌 글리콜, 검, 알긴산, 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 결정질 셀룰로스, 미결정질 셀룰로스, 규화된 미결정질 셀룰로스, 탄산칼슘, 인산칼슘, 탄산나트륨, 인산나트륨, 무수 이염기성 인산칼슘, 탈크, 덱스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 또는 이들의 조합이다. 일부 측면에서, 결합제는 미결정질 셀룰로스이다. 일부 측면에서, 서방성 조성물은 1% 내지 99% w/w의 결합제를 포함한다. 일부 측면에서, 서방성 조성물은 1% 내지 99% w/w의 결합제를 포함한다. 일부 측면에서, 서방성 조성물은 30% 내지 97% w/w의 결합제를 포함한다. 일부 측면에서, 서방성 조성물은 40% 내지 75% w/w의 결합제를 포함한다. 일부 측면에서, 서방성 조성물은 50% 내지 75% w/w의 결합제를 포함한다.

[0018] 일부 측면에서, 윤활제는 스테아르산, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 칼륨 스테아레이트, 수소화된 식물성 오일, 미네랄 오일, 경질 미네랄 오일, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 술페이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 마크로골, 탈크, 에틸 올레이트, 에틸 라우레이트, 한천, 왁스, 또는 이들의 조합이다. 일부 측면에서, 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이다.

[0019] 일부 측면에서, 서방성 조성물은 치료제 및 서방제를 포함하는 정제를 둘러싸는 장용 코팅을 추가로 포함하며, 장용 코팅은 지연 방출제; 가소제; 점착 방지제; 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 측면에서, 장용 코팅은 서방성 조성물의 4% 내지 40% w/w이다. 일부 측면에서, 장용 코팅은 서방성 조성물의 5% 내지 30% w/w이다. 일부 측면에서, 장용 코팅은 서방성 조성물의 5% 내지 25% w/w이다. 일부 측면에서, 장용 코팅은 서방성 조성물의 5% 내지 20% w/w이다. 일부 측면에서, 장용 코팅은 서방성 조성물의 5% 내지 15% w/w이다.

[0020] 일부 측면에서, 지연 방출제는 장용 코팅의 0.1% 내지 30% w/w로 존재한다. 일부 측면에서, 지연 방출제는 장용 코팅의 5% 내지 25% w/w로 존재한다. 일부 측면에서, 지연 방출제는 장용 코팅의 8% 내지 14% w/w로 존재한다. 일부 측면에서, 지연 방출제는 폴리메타크릴레이트이다.

[0021] 일부 측면에서, 서방성 조성물은 약제학적으로 허용되는 부형제를 추가로 포함한다.

[0022] 다양한 측면에서, 본 개시내용은 정제 및 정제를 둘러싸는 장용 코팅을 포함하는 서방성 조성물을 제공하며, 정제는 치료제; 및 서방제를 포함하고, 장용 코팅은 지연 방출제; 가소제; 점착 방지제; 또는 이들의 조합을 포함하고, 치료제는 (Z)-엔독시펜 유리 염기, (Z)-엔독시펜의 다형체, (Z)-엔독시펜의 염, 또는 이들의 조합이고, 서방제는 히드록시알킬 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스 및 히드록시프로필 셀룰로스로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0023] 다양한 측면에서, 본 개시내용은 정제 및 정제를 둘러싸는 장용 코팅을 포함하는 서방성 조성물을 제공하며, 정제는 치료제 및 히프로멜로스를 포함하고, 치료제는 적어도 90%의 (Z)-엔독시펜을 포함하고, 장용 코팅은 폴리(메트)아크릴레이트 중합체 및 트리에틸 시트레이트를 포함한다.

[0024] 일부 측면에서, 장용 코팅은 탈크를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 정제는 총 정제 중량에 대해 적어도 20% w/w의 히프로멜로스를 포함한다. 일부 측면에서, 정제는 총 정제 중량에 대해 1% 내지 40% w/w 치료제를 포함한다. 일부 측면에서, 장용 코팅은 총 장용 코팅 중량에 대해 60% 내지 80% w/w 폴리(메트)아크릴레이트 중합체를 포함한다. 일부 측면에서, 장용 코팅은 총 장용 코팅 중량에 대해 10% w/w 이하의 트리에틸 시트레이트를 포함한다. 일부 측면에서, 장용 코팅은 총 장용 코팅 중량에 대해 10% 내지 40% w/w 탈크를 포함한다.

[0025] 다양한 측면에서, 본 개시내용은 (Z)-엔독시펜 유리 염기, (Z)-엔독시펜의 다형체, (Z)-엔독시펜의 염, 및 이들

의 조합으로부터 선택되는 치료제; 서방제; 결합제; 및 윤활제를 배합하고 혼합하는 단계; 및 치료제, 적어도 하나의 서방제, 적어도 하나의 결합제, 및 적어도 하나의 윤활제를 건조 압축하여 코어 정제를 형성하는 단계를 포함하는, 서방성 조성물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0026] 일부 측면에서, 방법은 적어도 하나의 지연 방출제; 적어도 하나의 가소제; 및 적어도 하나의 점착 방지 성분 또는 부착 방지 성분을 배합하고 혼합함으로써 코팅 용액을 형성하는 단계; 및 코어 정제를 코팅 용액으로 실질적으로 코팅하여 기능성 코팅을 형성하는 단계를 추가로 포함한다.

[0027] 다양한 측면에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 대상체에게 서방성 조성물을 경구 투여하는 단계를 포함하는 서방성 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 서방성 조성물은 치료제 및 서방제를 포함하고, 치료제는 (Z)-엔독시펜 유리 염기, (Z)-엔독시펜의 다형체, (Z)-엔독시펜의 염, 또는 이들의 조합이고, 서방성 조성물은 치료제의 20% 미만이 투여 후 2시간에 용해되고 치료제의 적어도 30%의 치료제가 투여 후 12시간 이내에 용해되도록 제형화된다.

[0028] 일부 양태에서, 서방성 조성물은 투여 후 7시간에 40% 미만의 치료제가 용해되도록 제형화된다.

[0029] 다양한 측면에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 대상체에게 서방성 조성물을 경구 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공하며, 서방성 조성물은 치료제 및 서방제를 포함하고, 치료제는 (Z)-엔독시펜 유리 염기, (Z)-엔독시펜의 다형체, (Z)-엔독시펜의 염, 또는 이들의 조합이고, 서방성 조성물은 20% 미만의 치료제가 모의 위액에서 2시간 후 용해되고 적어도 30%의 치료제가 모의 위액에서 2시간 이후 모의 장액에서 10시간 후 용해되도록 제형화된다.

[0030] 일부 양태에서, 서방성 조성물은 40% 미만의 치료제가 모의 위액에서 2시간 이후 모의 장액에서 5시간 후 용해되도록 제형화된다.

[0031] 다양한 측면에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 대상체에게 서방성 조성물을 경구 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공하며, 서방성 조성물은 치료제 및 서방제를 포함하고, 치료제는 (Z)-엔독시펜 유리 염기, (Z)-엔독시펜의 다형체, (Z)-엔독시펜의 염, 또는 이들의 조합이고, 치료제는 대상체의 혈청에서 적어도 8시간, 적어도 9시간, 적어도 10시간, 적어도 15시간, 적어도 20시간, 또는 적어도 24시간의 최대 관찰 농도까지의 시간을 나타낸다.

[0032] 다양한 측면에서, 본 개시내용은 장애를 갖거나 장애를 가질 위험이 있는 이를 필요로 하는 대상체에게 본 발명의 서방성 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.

[0033] 다양한 측면에서, 본 개시내용은 장애를 갖거나 장애를 가질 위험이 있는 이를 필요로 하는 대상체에게 치료제 및 서방제를 포함하는 서방성 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법을 제공하며: 치료제는 (Z)-엔독시펜 유리 염기, (Z)-엔독시펜의 다형체, (Z)-엔독시펜의 염, 또는 이들의 조합이고, 서방제는 히드록시알킬 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스 및 히드록시프로필 셀룰로스로 이루어진 군에서 선택된다.

[0034] 일부 측면에서, 장애는 유방 장애이다. 일부 측면에서, 유방 장애는 양성 유방 장애, 과다형성, 비정형, 비정형 유관 증식증, 비정형 소엽 증식증, 증가된 유방 밀도, 여성유방증, 유방 상피내암, 소엽 상피내암, 유방암, 성조숙증, 또는 맥쿤-올브라이트 증후군(McCune-Albright Syndrome)이다. 일부 측면에서, 서방성 조성물은 경구 투여된다. 일부 측면에서, 치료제는 대상체의 혈청에서 적어도 8시간, 적어도 9시간, 적어도 10시간, 적어도 15시간, 적어도 20시간, 또는 적어도 24시간의 최대 관찰 농도까지의 시간을 나타낸다.

[0035] 일부 측면에서, 서방성 조성물은 추가의 치료제와 조합하여 투여된다. 일부 측면에서, 추가의 치료제는 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제이다. 일부 측면에서, 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제는 시탈로프람, 에스시탈로프람, 플루옥세틴, 파록세틴, 세르트랄린, 및 빌라조돈으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0036] 일부 측면에서, 대상체는 정상 대상체에서의 바이오마커 수준에 비해 대상체의 조직 또는 유체에서 바이오마커 수준의 통계적으로 유의한 변경을 갖는다. 일부 측면에서, 바이오마커는 Ki-67, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 증식 세포 핵 항원, 포스포르-히스톤 H3, p16, p12, 베타-갈락토시다제, 말단 데옥시뉴클레오티딜 트랜스퍼라제 dUTP 닉 말단 라벨링, 및 RNA 서열, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 대상체의 조직에서 바이오마커의 수준은 서방성 조성물의 투여 후에 감소된다. 일부 측면에서, 대상체의 조직에서 바이오마커의 수준은 서방성 조성물의 투여 후에 증가된다. 일부 측면에서, 조직은 병든 조직이다.

[0037] 일부 측면에서, 서방성 조성물은 14일 내지 40일, 10일 내지 50일, 10일 내지 40일, 10일 내지 35일, 10일 내지

30일, 10일 내지 25일, 12일 내지 50일, 12일 내지 40일, 12일 내지 35일, 12일 내지 30일, 12일 내지 25일, 12일 내지 45일, 12일 내지 30일, 14일 내지 30일, 14일 내지 50일, 14일 내지 40일, 14일 내지 35일, 14일 내지 30일, 14일 내지 25일, 16일 내지 50일, 16일 내지 40일, 16일 내지 35일, 16일 내지 30일, 16일 내지 25일, 18일 내지 50일, 18일 내지 40일, 18일 내지 35일, 18일 내지 30일, 18일 내지 25일 동안 대상체에게 투여된다. 일부 측면에서, 서방성 조성물은 1일 1회, 1일 2회, 2일마다, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 6일마다, 또는 7일마다 투여된다. 일부 측면에서, 용량당 1 mg 내지 4 mg, 2 mg 내지 4 mg, 2 mg 내지 6 mg, 2 mg 내지 8 mg, 1 mg 내지 10 mg, 1 mg 내지 12 mg, 1 mg 내지 16 mg, 2 mg 내지 10 mg, 2 mg 내지 12 mg, 2 mg 내지 16 mg, 3 mg 내지 10 mg, 3 mg 내지 12 mg, 3 mg 내지 16 mg, 4 mg 내지 10 mg, 4 mg 내지 12 mg, 또는 4 mg 내지 16 mg의 서방성 조성물이 대상체에게 투여된다.

[0038] **참조에 의한 포함**

[0039] 본 명세서에 언급된 모든 공개문, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 공개문, 특허 또는 특허 출원이 참조로 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 표시된 것처럼 동일한 정도로 참조로 본원에 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0040] 본 발명의 신규한 특징은 첨부된 청구범위에서 구체적으로 설명된다. 본 발명의 특징 및 이점에 대한 더 나은 이해는 본 발명의 원리가 활용되는 예시적인 실시양태를 설명하는 하기의 상세한 설명 및 첨부 도면을 참조하여 얻어질 것이다.

도 1은, 미국 약전(USP) I 방법에 따라 측정된, 4 mg의 (Z)-엔독시펜 유리 염기를 함유하는 서방정 정제(코팅되지 않음) 형태의 서방성 조성물로부터의 (Z)-엔독시펜의 용해 및 방출 백분율을, 대조군(캡슐 내 4 mg의 지연 방출 니트(neat) (Z)-엔독시펜 유리 염기 활성 약제학적 성분(API))과 비교하여 나타낸다. 조성물의 용해 시, (Z)-엔독시펜 방출을 자외선 검출과 함께 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC-UV)를 이용하여 측정하였다.

도 2는, USP I 방법에 따라 측정된, 4 mg의 (Z)-엔독시펜 유리 염기를 함유하는 서방성 정제(코팅되지 않음) 및 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 예시적인 서방성 조성물로부터의 (Z)-엔독시펜의 용해 및 방출 백분율을 나타낸다. 조성물의 용해 시, (Z)-엔독시펜 방출을 HPLC-UV를 이용하여 측정하였다.

도 3은, USP I 방법에 따라 측정된, 4 mg의 (Z)-엔독시펜 유리 염기를 함유하는 낮은 경도(80N) 및 높은 경도(120N)의 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 예시적인 서방성 조성물 및 대조군(캡슐 내 4 mg의 지연 방출 (Z)-엔독시펜 API)으로부터의 (Z)-엔독시펜의 용해 및 방출 백분율을 나타낸다. 조성물의 용해 시, (Z)-엔독시펜 방출을 HPLC-UV를 이용하여 측정하였다.

도 4는, 모의 장액에서 USP I 방법에 따라 측정된, 4 mg의 (Z)-엔독시펜 유리 염기를 함유하는 낮은 경도(80N) 및 높은 경도(120N)의 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 예시적인 서방성 조성물 및 대조군인 캡슐 내 API로부터의 (Z)-엔독시펜(mg)의 용해 및 방출을 나타낸다. 조성물의 용해 시, (Z)-엔독시펜 방출을 HPLC-UV를 이용하여 측정하였다.

도 5는, 모의 장액에서 USP II(패들 장치 II) 방법에 따라 측정된, 4 mg의 (Z)-엔독시펜 유리 염기를 함유하는 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 예시적인 서방성 조성물로부터의 엔독시펜 이소형 방출 프로파일을 나타낸다. 조성물의 용해 시, 엔독시펜 이소형((Z) 및 (E))을 HPLC-UV를 이용하여 측정하였다.

도 6은, 모의 장액에서 USP II(패들 장치 II) 방법에 따라 측정된, 4 mg의 (Z)-엔독시펜 유리 염기를 함유하는 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 예시적인 서방성 조성물 및 대조군(캡슐 내 4 mg 지연 방출 (Z)-엔독시펜 API)으로부터의 Z-엔독시펜의 용해 및 방출 백분율을 나타낸다. 조성물의 용해 시, (Z)-엔독시펜 방출을 HPLC-UV를 이용하여 측정하였다.

도 7은 화학식 (III)의 화합물의 형태 I의 샘플로부터 수득된 x-선 분말 회절(XRPD) 패턴이다.

도 8은 화학식 (III)의 화합물의 형태 I의 샘플로부터 수득된 XRPD 패턴이다.

도 9는 화학식 (III)의 화합물의 형태 II의 샘플로부터 수득된 XRPD 패턴이다.

도 10은 화학식 (III)의 화합물의 형태 II의 샘플로부터 수득된 XRPD 패턴이다.

도 11은 화학식 (III)의 화합물의 형태 III의 샘플로부터 수득된 XRPD 패턴이다.

도 12는, 모의 장액에서 USP II(패들 장치 II) 방법에 따라 측정된, 4 mg의 (Z)-엔독시펜 유리 염기를 함유하는

경도 5 Kp(SRT 5 Kp)의 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 4 mg의 예시적인 서방성 조성물 및 참조 생성물/대조군(캡슐 내 4 mg 지연 방출 (Z)-엔독시펜 API)으로부터의 Z-엔독시펜의 용해 및 방출 백분율을 나타낸다. 조성물의 용해 시, (Z)-엔독시펜 방출을 HPLC-UV를 이용하여 측정하였다.

도 13은, 모의 장액에서 USP II(패들 장치 II) 방법에 따라 측정된, 1 mg의 (Z)-엔독시펜 유리 염기를 함유하는 경도 12 Kp의 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 예시적인 서방성 조성물 및 참조 생성물(캡슐 내 4 mg 지연 방출 (Z)-엔독시펜 API)으로부터의 Z-엔독시펜의 용해 및 방출 백분율을 나타낸다. 조성물의 용해 시, (Z)-엔독시펜 방출을 HPLC-UV를 이용하여 측정하였다.

도 14는, 모의 장액에서 USP II(패들 장치 II) 방법에 따라 측정된, 2 mg의 (Z)-엔독시펜 유리 염기를 함유하는 경도 11 Kp의 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 예시적인 서방성 조성물 및 참조 생성물(캡슐 내 4 mg 지연 방출 (Z)-엔독시펜 API)으로부터의 Z-엔독시펜의 용해 및 방출 백분율을 나타낸다. 조성물의 용해 시, (Z)-엔독시펜 방출을 HPLC-UV를 이용하여 측정하였다.

도 15a는 투여 시(제0시)부터 투여 후 336시간까지 4 mg 지연 방출 (Z)-엔독시펜 캡슐(그룹 1) 또는 정제 경도 13 Kp를 갖는 4 mg 장용 코팅된 서방성 정제(그룹 2)가 단일 용량으로 경구 투여된 단식 대상체에서 (Z)-엔독시펜의 평균 혈장 농도를 선형 척도로 나타낸다. 평균 혈장 농도는, HPLC-MS 방법을 이용하여 대상체의 혈장에서 측정된, 실시예 8에 기재된 연구의 단일 투여 용량 상에서 (Z)-엔독시펜에 대한 대상체의 흡수 및 전신 노출을 반영한다.

도 15b는 투여 시(제0시)부터 투여 후 336시간까지 4 mg 지연 방출 (Z)-엔독시펜 캡슐(그룹 1) 또는 정제 경도 13 Kp를 갖는 4 mg 장용 코팅된 서방성 정제(그룹 2)가 단일 용량으로 경구 투여된 단식 대상체에서 (Z)-엔독시펜의 평균 혈장 농도를 반-대수적 척도로 나타낸다. 평균 혈장 농도는, 질량 분광측정과 함께 검증된 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC-MS) 방법을 이용하여 대상체의 혈장에서 측정된, 실시예 8에 기재된 연구의 단일 투여 용량 상에서 (Z)-엔독시펜에 대한 대상체의 흡수 및 전신 노출을 반영한다.

도 16a는 **실시예 8**에 기재된 임상 연구의 다중 투여 용량(MAD) 상에서 4 mg 지연 방출 (Z)-엔독시펜 캡슐(그룹 1) 또는 정제 경도 13 Kp를 갖는 4 mg 장용 코팅된 서방성 정제(그룹 2)가 연속 14일 동안 1일 용량으로 경구 투여된 단식 대상체에서 (Z)-엔독시펜의 평균 혈장 수준을 선형 척도로 나타낸다. 0일은 실시예 8의 임상 연구의 제26일이다. 혈액 샘플은 연구 제26일(**도 16**의 제0일), 제32일 및 제39일에 대상체에게 투여하기 전 대략 10분 내지 1시간에 및 연구 제39일에 투여 후 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 120 및 168시간에 채취되었으며, 혈장 (Z)-엔독시펜 및 (E)-엔독시펜은 검증된 HPLC-MS 방법을 이용하여 대상체의 혈장에서 측정되었다.

도 16b는 **실시예 8**에 기재된 임상 연구의 다중 투여 용량(MAD) 상에서 4 mg 지연 방출 (Z)-엔독시펜 캡슐(그룹 1) 또는 정제 경도 13 Kp를 갖는 4 mg 장용 코팅된 서방성 정제(그룹 2)가 연속 14일 동안 1일 용량으로 경구 투여된 단식 대상체에서 (Z)-엔독시펜의 평균 혈장 수준을 반-대수적 척도로 나타낸다.

도 17은 **실시예 8**에 기재된 임상 연구의 다중 투여 용량(MAD) 상에서 4 mg 지연 방출 (Z)-엔독시펜 캡슐(그룹 1) 또는 정제 경도 13 Kp를 갖는 4 mg 장용 코팅된 서방성 정제(그룹 2)가 연속 14일 동안 1일 용량으로 경구 투여된 단식 대상체에서 (Z)-엔독시펜의 평균 혈장 트로프(trough) 농도를 선형 척도로 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0041] 화합물은 표준 명명법을 사용하여 기재된다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 숙련자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0042] 본원에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태의 용어는 문맥이 달리 지시하지 않는 한 복수 참조를 포함한다.

[0043] 본원에 사용된 용어 "활성 약제학적 성분", "활성 성분", "API", "약물", "활성", "활성제" 또는 "치료제"는 약제학적 조성물에서 약제학적 활성 화합물을 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용될 수 있다. 이는 실질적으로 또는 완전히 약제학적으로 불활성인 부형제와 같은 조성물의 다른 성분과 대조적이다. 본 개시내용에 따른 적합한 활성 약제학적 성분(API)은 특정 질환, 병태 또는 장애를 치료하기 위한 환자 순응도 문제가 있거나 있을 가능성이 있는 성분이다. 본원에 사용된 치료제는 활성 화합물 및 이의 염, 전구약물 및 대사산물을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "약물"은 인간 또는 다른 동물에서 질환의 진단, 치유, 완화, 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 화합물을 의미한다.

[0044] 본원에 사용된 "애주번트 요법"은 1차 요법에 이어지고 재발 위험이 있는 대상체에게 투여되는 요법을

지칭한다. 유방암 또는 생식관 암의 사례에서, 예컨대 타목시펜으로의 애주번트 전신 요법은 일반적으로 재발을 지연시키거나 생존을 연장하거나 대상체를 치유하기 위해 1차 요법 직후에 시작된다.

[0045] 본원에 사용된 용어 "타목시펜"은 (Z)-2-[4-(1,2-디페닐-1-부테닐)페녹시]-N,N-디메틸에탄아민을 지칭한다. 타목시펜은 또한 E-이성체 또는 E-이성체와 Z-이성체의 조합을 지칭할 수 있다.

[0046] 본원에 사용된 용어 "엔독시펜"은 4-히드록시-N-데스메틸-타목시펜을 지칭한다. 이는 타목시펜의 2차 활성 대사산물이다.

[0047] 본원 및 청구범위에 사용된 용어 "포함하는" 및 "함유하는"은 포괄적이고 개방적이며 추가의 인용되지 않은 요소, 조성 성분 또는 방법 단계를 배제하지 않는다. 따라서, 용어 "포함하는"은 보다 제한적인 용어 "~로 이루어진" 및 "본질적으로 ~로 이루어진"을 포괄한다.

[0048] 본원에 사용된 용어 "조합 요법"은 하나 이상의 치료와 조합한 본원에 기재된 본 발명의 조성물의 사용을 지칭한다. 조합 요법에서의 치료는 임의의 예방제, 추가의 치료제(예컨대, 화학요법 및 면역요법), 방사선요법, 수술 등과 같은 임의의 치료일 수 있다. 조합은 본원에 개시된 본 발명의 조성물과 동일한 조성물(예컨대, 동일한 캡슐, 정제, 캐플릿 등)에 또는 별도의 조성물(예컨대, 2개의 개별 정제)에 치료제 또는 예방제를 포함하는 것을 지칭할 수 있다. 개별 조성물은 상이한 투약 형태일 수 있거나 상이한 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 용어 "조합 요법" 및 "~와 조합하여"의 사용은 본원에 기재된 본 발명의 조성물 및 예방제 및/또는 치료제 및/또는 치료가 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 순서를 제한하지 않는다. 본 개시내용의 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에게 하나 이상의 예방제 및/또는 치료제 또는 치료의 투여 전(예컨대, 1분(min), 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간(h), 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, 12 h, 24 h, 36 h, 48 h, 72 h, 96 h, 1주(wk), 2 wk, 3 wk, 4 wk, 5 wk, 6 wk, 8 wk, 12 wk, 6개월(m), 9 m, 또는 1년 전), 동시에, 또는 하나 이상의 예방제 및/또는 치료제 또는 치료의 투여 후(예컨대, 1분(min), 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간(h), 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, 12 h, 24 h, 36 h, 48 h, 72 h, 96 h, 1주(wk), 2 wk, 3 wk, 4 wk, 5 wk, 6 wk, 8 wk, 12 wk, 6개월(m), 9 m, 또는 1년 후)에 투여될 수 있다. 본원에 사용된 조합 요법은 또한 단일 질환 또는 다중 질환 또는 병태, 예컨대 남성의 전립선암 및 여성유방증 또는 유방암 및 여성의 유방 밀도를 갖는 대상체의 치료를 지칭할 수 있다.

[0049] 본원에 사용된 용어 "시험 샘플"은 대상체로부터 수득되는 혈액 샘플을 의미한다. 혈액 샘플이 대상체로부터 수득되는 경우, 전혈, 혈장 및/또는 혈청과 같은 대상체의 혈액은 대상체의 엔독시펜 수준 및/또는 측정 또는 시험될 수 있는 다른 바이오마커를 결정하기 위해 사용된다는 것이 이해되어야 한다. 본원에 사용된 "혈장 엔독시펜"은 달리 명시적으로 표시되지 않는 한, 시험이 전혈, 혈장 및/또는 혈청에 대해 수행되는지의 여부에 관계없이 대상체의 시험 샘플에서 엔독시펜 수준을 지칭하는 데 사용된다.

[0050] 본원에 사용된 용어 "투약 형태(dosage form)"는 본 개시내용의 화합물 또는 조성물이 환자에게 전달되는 형태를 의미한다.

[0051] 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는" 또는 "약리학적으로 허용되는"은 제형의 다른 성분과 양립할 수 있고, 대상체에게 투여 시, 부작용, 예컨대 독성, 알레르기, 또는 면역학적 반응을 실질적으로 생성하지 않는 물질, 조성물, 또는 비히클을 의미한다. 이들은 규제 기관, 예컨대 미국 연방 또는 주 정부의 승인을 받거나, 동물, 특히 인간에 사용하기 위해 미국 약전 또는 다른 일반적으로 인정된 약전에 등재될 수 있다.

[0052] 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 담체" 또는 "담체"는 신체의 하나의 조직, 기관, 또는 일부로부터 또는 피부를 가로질러 본 개시내용의 하나 이상의 화합물을 운반 또는 수송하는 데 관여하는 약제학적으로 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매, 또는 캡슐화 물질을 의미한다.

[0053] 본원에 사용된 용어 "약제학적 조성물"은 활성제(예컨대, 활성 약제학적 화합물 또는 성분, API)와 불활성 또는 활성의 담체(예컨대, 인지질)의 조합을 의미하며, 이는 조성물을 특히 시험관내, 생체내 또는 생체외에서 진단, 예방 또는 치료 용도에 적합하게 한다.

[0054] 본원에 사용된 "1차 요법"은 대상체에서 에스트로겐 호르몬 의존성 장애 또는 유방 장애 또는 둘 모두의 초기 진단 시 제1선 치료를 지칭한다. 예시적인 1차 요법은 수술, 광범위한 화학 요법 및 방사선요법을 포함할 수 있다.

[0055] 본원에 사용된 용어 "대상체", "환자", "참가자" 및 "개체"는 본원에서 상호교환적으로 사용될 수 있고, 인간과 같은 포유동물을 지칭한다. 포유동물은 또한 개, 고양이와 같은 애완 동물, 래트, 마우스와 같은 실험 동물, 및

소 및 말과 같은 농장 동물을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 포유동물은 임의의 성별 또는 성의 것일 수 있다.

[0056] 본원에 사용된 용어 "타목시펜 불응성"은 적어도 2일 동안 매일 타목시펜을 투여받았고 혈장 엔독시펜 수준이 30 nM 미만(예컨대, 20 nM 미만, 25 nM, 또는 30 nM 미만)인 대상체를 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "타목시펜 내성"은 2부류의 내성: (a) 드 노보 내성, 즉 치료 시작부터 타목시펜 요법에 대한 비-반응성, 및 (b) 획득 내성, 즉 에스트로겐 수용체를 계속 발현하면서 초기 반응 또는 타목시펜 의존성 성장/자극된 성장 후 타목시펜 요법에 대한 비-반응성을 지칭한다(Minsun Chang. Biomol. Ther. 20(3), 256-267 (2012)). 타목시펜에 대한 획득 내성은 3 m 내지 1년 같이 조기에 내지 5 내지 10년 같이 후기에 발달할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "참조 혈장 엔독시펜 수준"은 30 nM의 값을 지칭한다.

[0057] 본원에 사용된 용어 "단위 투약 형태"는 대상체에 대한 단일 용량에 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 적합한 약제학적 부형제와 공동으로 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 활성 물질의 미리 결정된 양을 함유한다.

[0058] "포함하다", "포함하는", "함유하다", "함유하는", "갖다", 또는 "갖는" 등과 같은 용어는 "포함하는"을 의미한다.

[0059] 본원에 사용된 약동학적(PK) 파라미터는 하기와 같이 정의되고 계산된다:

[0060] C_{max}: 데이터로부터 직접적으로 수득된 최대 관찰 혈장/혈청 농도.

[0061] T_{max}: 데이터에서 직접적으로 취한 최대 관찰 농도까지의 시간. 최대 혈장/혈청 농도가 1 초과의 시점에서 발생하면, 제1의 것이 선택된다.

[0062] $AUC_{0-tlast}$ 또는 AUC_{last}: 시간 0에서 시간 t까지의 선형 사다리꼴 규칙을 이용하여 계산된 혈장/혈청 농도 대 시간 곡선 아래의 면적이며, 여기서 t는 최종 정량화 가능한 농도의 시간이다.

[0063] λz: 로그 농도-시간 프로파일의 종점을 통한 선형 최소 제곱 회귀에 의해 피팅된, 선의 기울기로부터 수득된 최종 제거율 상수.

[0064] AUC_{inf}: ($AUC_{0-tlast}$ + Ct_{last}/λz)로 계산된, 0에서 무한대까지의 혈장/혈청 농도 대 시간 곡선 아래의 면적이며, 여기서 Ct_{last}는 최종 정량화 가능한 농도이다.

[0065] AUC_{tau}: 선형 사다리꼴 규칙을 이용하여 계산된 투여간 간격(tau)에 대한 혈장/혈청 농도 대 시간 곡선 아래의 면적.

[0066] $t_{½}$: (ln(2)/λz)로 계산된, 겉보기 말단 반감기.

[0067] CL/F: 경구 투여 후 약물의 겉보기 총 혈장/혈청 청소율이며, 여기서 F는 (용량/AUC_{inf})로 계산된 흡수된 약물의 분율이다.

[0068] CL/F_{ss}: 다중 경구 투여 후 약물의 겉보기 총 혈장/혈청 청소율, 여기서 F는 (용량/AUC_{tau})로 계산된 흡수된 약물의 분율이다.

[0069] V_z/F: (CL/F/λz)로 계산된 경구 투여 후 말기 동안 분포의 겉보기 부피.

[0070] C_{min}: 데이터로부터 직접적으로 수득된 투여간 간격에 걸쳐 관찰된 최소 혈장/혈청 농도.

[0071] C_{avg} 또는 $C_{평균}$: (AUC_{tau}/tau)로 계산된 정상 상태에서의 평균 혈장/혈청 농도.

[0072] AI: (AUC_{tau} 제39일 용량/AUC_{inf} 제1일 용량)으로 계산된 축적 지수.

[0073] 외삽에 의해 결정된 AUC_{inf}의 부분, $\%AUC_{extrap}$, 100 x (AUC_{inf} - $AUC_{0-tlast}$)/AUC_{inf}로 결정됨.

[0074] 21 CFR § 320.1(a)에 정의된 의미를 갖는 용어 "생체이용률"은 활성 성분 또는 활성 모이어티가 약품으로부터 흡수되어 작용 부위에서 이용 가능하게 되는 속도 및 정도를 지칭한다. 혈류에 흡수되도록 의도되지 않은 약품의 경우, 생체이용률은 활성 성분 또는 활성 모이어티가 작용 부위에서 이용 가능하게 되는 속도 및 정도를 반영하

기 위한 측정으로 평가될 수 있다. 예컨대, 생체이용률은 시간의 함수로서 혈액(혈청 또는 혈장) 내 활성 성분의 양으로 측정될 수 있다. AUC, C_{max} 또는 T_{max}와 같은 약동학적 파라미터를 사용하여 생체이용률을 측정하고 평가할 수 있다.

[0075] 본원에 인용된 임의의 수치는 더 낮은 값에서 더 높은 값까지의 모든 값을 포함하며, 즉 열거된 하한치와 상한치 사이의 모든 가능한 수치의 조합은 본 출원에서 명시적으로 언급된 것으로 간주되어야 하고 모든 범위의 끝점은 범위 내에 포함되고 독립적으로 조합 가능하다는 것이 구체적으로 이해된다. 예컨대, 농도 범위 또는 유익한 범위가 1% 내지 50%로 언급되는 경우, 2% 내지 40%, 10% 내지 30%, 1% 내지 3%, 1.5 내지 2.5% 등과 같은 값이 본 명세서에서 명시적으로 열거되는 것으로 의도된다. 농도 또는 용량이 1 mg 또는 10 mg 또는 "약 1 mg" 또는 "약 10 mg"과 같은 특정 값으로 언급되는 경우, 10% 변화를 포함하도록 의도되는 것으로 이해되어야 한다. 또 다른 예로서, 20% 또는 "약 20%"의 명시된 농도는 ±10% 값을 포함하도록 의도된다. 또 다른 예에서, 1:10 내지 10:1 또는 "약 1:10 내지 약 10:1"의 비율이 언급되는 경우, 1:9 내지 9:1, 1:8 내지 8:1, 1:7 내지 7:1, 1:6 내지 6:1, 1:5 내지 5:1, 1:4 내지 4:1, 1:3 내지 3:1, 1:2 내지 2:1, 1:1 내지 2:1, 0.9: 10.1 내지 10.1 내지 0.9, 또는 2:5 내지 3:5 등과 같은 비율이 구체적으로 의도되는 것으로 이해된다. 구체적으로 의도된 것은 몇 가지 예에 불과하다. 달리 명시되지 않는 한, 조성물의 요소 또는 성분의 값은 코어 조성물의 각각의 요소 또는 성분의 중량%로 표현된다.

[0076] 모든 화합물은 화합물에서 발생하는 원자의 모든 가능한 동위원소를 포함하는 것으로 이해된다. 동위원소는 원자 번호는 같지만 질량 수가 상이한 원자를 포함한다. 예로서, 제한 없이, 수소의 동위원소는 삼중수소 및 중수소를 포함하고, 탄소의 동위원소는 ^{11}C, ^{13}C 및 ^{14}C를 포함한다.

[0077] 본원에 기재된 모든 방법은 달리 표시되거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한 적절한 순서로 수행될 수 있다. 임의의 모든 예 또는 예시적인 언어(예컨대, "~와 같은" 및 "등")의 사용은 단지 본 발명을 설명하기 위한 것이며, 달리 청구되지 않는 한 본 발명의 범위를 제한하지 않는다. 본 명세서의 어떠한 언어도 본원에 사용되는 바와 같이 본 발명의 실시에 필수적인 것으로 임의의 청구되지 않은 요소를 나타내는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0078] 본원에 사용된 용어 "호르몬 의존성 장애"는, 제한 없이, 임의의 호르몬 의존성 생식관 장애, 유방 장애, 자궁내막증, 자궁 섬유증(자궁 평활근종으로도 불림), 및 호르몬 의존성 기분 장애 등을 포함하는, 에스트로겐과 같은 호르몬과 관련되거나 이에 민감한 임의의 장애, 에스트로겐-수용체 양성(ER+)을 갖는 임의의 장애 및/또는 프로게스테론 수용체 양성(PR+) 장애, 및 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염에 민감하거나 반응성인 임의의 장애를 포함한다. 생식관 장애는 자궁내막암, 난소암, 자궁경부암, 자궁암, 질암, 외음부암을 포함한다. 용어 "에스트로겐 관련된 장애" 및 "에스트로겐 수용체 관련된 장애"는 전술된 호르몬 의존성 장애를 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용될 수 있다. 호르몬 의존성 기분 장애의 예는 우울증, 조증, 경조증, 양극성 장애 및 정신분열 장애를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 호르몬 의존성 장애는 기저 질환, 예컨대 전립선암 또는 간질환과 같은 다른 장애에 대해 1차적으로 또는 2차적으로 나타날 수 있다. 예컨대, 호르몬 의존성 장애는 뼈, 피부 및 여러 호르몬 생산(내분비) 조직에 영향을 미치는 GNAS 유전자의 돌연변이로 인해 발생하는 장애인 맥쿤-올브라이트 증후군을 포함하고, 이는 종종 뼈에 비정상적인 흉터와 같은 (섬유성) 조직, 다골성의 섬유성 이형성으로 불리는 병태, 이러한 돌연변이를 가진 개체의 갑상선기능항진증, 및 소녀에서 종종 성조숙증을 초래한다.

[0079] 본원에 사용된 "유방 장애"는 유방에서 임의의 일탈 또는 일 무리의 일탈을 의미한다. 이러한 일탈은 증식성, 비-증식성, 양성 또는 악성일 수 있다. 유방 장애는 유방의 양성 병변(예컨대, 과다형성), 증가된 유방 밀도, 여성유방증, 유방통, 맥쿤-올브라이트 증후군, 및 유방암을 포함한다. 양성 유방 병변은 과다형성, 비정형, 관 과다형성, 소엽 과다형성, 비정형 유관 증식증(ADH), 및 비정형 소엽 증식증(ALH)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. ADH 및 ALH는 암은 아니지만 유방암의 소인을 나타낼 수 있다.

[0080] 유방 밀도는 유방조영술("유방촬영 유방 밀도" 또는 "MBD") 또는 자기 공명 영상("MRI"), x-선과 같은 시각 기술에 의해 확인되는 유방 장애이며, 유방 내의 증가된 섬유선 조직, 예컨대 유방의 기질 및 상피 세포의 과성장을 반영한다. 유방 밀도는 조밀한 조직의 양 또는 부피 또는 밀도의 강도의 정도에 기반하여 클래스 A(이전의 클래스 I), B(이전의 클래스 II), C(이전의 클래스 III) 또는 D(이전의 클래스 IV)로 분류된다(Wolfe JN. AJR Am J Roentgenol 1976;126:1130-1137). 화이트헤드(Whitehead) 등은 1970년대의 데이터를 사용하여 밀도의 마스킹 효과가 존재하지만 이는 울프(Wolfe)에 의해 기재된 유방 패턴의 분류와 관련된 유방암 위험의 차이 외에도 작동한다는 것을 보여주었다(Whitehead J, et al. Cancer 1985;56:1280-1286). 따라서, 이는 유방암의 독립

적인 위험 인자로 간주된다. 미국의 최소 35개 주에서는 대상체가 조밀 유방(들)을 갖는 경우 의사가 대상체에게 알릴 것을 요구한다. 대상체들이 건강한 생활 방식을 선택하고 정기적인 유방촬영 및 유방의 다른 영상 모니터 변경을 받아야 한다는 것을 상기시키기는 하지만, 현재 조밀 유방에 대해 승인된 치료법은 없다.

[0081] 여성유방증은 상피 과다형성을 포함하는 유방 조직의 증가된 과다형성을 반영하는 흔한 남성 유방 병태이며, 무증상 여성유방증의 유병률은 신생아에서 60% 내지 90%, 청소년에서 50% 내지 60%, 50 내지 69세 남성에서 70% 이하이다(Therapeutics and Clinical Risk Management 2011:7, 145 - 148). 신생아 여성유방증은 일반적으로 출생 후 4주 이내에 저절로 해결되며, 청소년 남성의 적어도 절반은 13 내지 14세의 전형적 발병과 함께 여성유방증을 경험한다(탄너(Tanner) 단계 3 또는 4). 여성유방증은 남성 유방암의 위험 인자로 제안되었다.

[0082] 또한, 여성유방증은 종종 전립선암, 간경변 및 간 질환, 남성 생식선저하증, 갑상선기능항진증, 신부전 및 혈액투석을 받는 환자, 제1형 진성 당뇨병 등과 같은 기저 장애에 이차적으로 나타난다. 또한, 항안드로겐 약물 또는 특정 항정신병제와 같은 약물 자체가 여성유방증 사례의 최대 25%를 유발하는 것으로 보고되었으며, 호르몬 유사 작용에 의해 분류될 수 있다. 예컨대, 전립선암 치료에 사용되는 비스테로이드성 항안드로겐인 비칼루타미드에 기인하는 가장 흔한 부작용은 여성유방증 및 유방 통증이다.

[0083] 본원에 사용된 "유방암"은 유방 세포의 임의의 악성 종양을 의미한다. 유방암은 전암, 초기 단계 암, 비-전이성 암, 전-전이성 암, 국소 진행성 암 및 전이성 암의 단계를 포함하는 유방암의 임의의 단계에 있을 수 있다. 여러 유형의 유방암이 있다. 예시적인 유방암은 유방 상피내암(DCIS), 소엽 상피내암(LCIS), 침습성 (또는 침윤성) 소엽 암종(ILC), 침습성 (또는 침윤성) 관 암종 (IDC), 미세침습성 유방 암종(MIC), 염증성 유방암, ER-양성(ER+) 유방암, ER-음성(ER-) 유방암, HER2+ 유방암, 삼중 음성 유방암(TNBC), BRCA1+ 유방암, BRCA2+ 유방암, 선낭(선낭성) 암종, 저등급선편평세포 암종, 수질 암종, 점액성 (또는 콜로이드) 암종, 유두 암종, 관 암종, 화생 암종, 또는 미세유두 암종을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 단일 유방암 종양은 이들 유형의 조합이거나 침습성 및 제자리 암의 혼합일 수 있다.

[0084] **서방성 조성물**

[0085] 본 개시내용은 치료제로서의 (Z)-엔독시펜, 이의 다형체 및 염의 신규한 서방성 조성물에 관한 것이다. 본 개시내용의 서방성 조성물은 장기간(예컨대, 적어도 2시간 내지 약 72시간, 적어도 4시간 내지 24시간, 적어도 6시간 내지 48시간 등)에 걸쳐 치료제 또는 약물의 제어 방출을 제공한다. 용량의 투여 또는 섭취 후 약 2시간 후, 본 개시내용의 서방성 조성물은 위로부터 조성물이 통과한 후 장에서 장기간 방출을 제공하여 장 및/또는 결장으로부터 대상체의 혈류로 치료제((Z)-엔독시펜 또는 다형체 또는 염)의 흡수를 가능하게 한다. 서방성 조성물(예컨대, 장용 코팅된 지연 방출 정제)로부터 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 방출 속도는 WO2019051416A1(엔독시펜의 제조 및 사용 방법)에 기재된 참조 생성물(캡슐)에 대해 관찰된 것보다 느리다. 서방성 조성물은 투여 후 용량당 적어도 약 2시간 내지 약 270시간의 기간에 걸쳐 치료제에 대한 대상체의 제어되고 연장된 노출을 제공한다. 따라서, 투여 빈도를 감소시키고/시키거나 혈류로의 치료제의 흡수 속도를 감소시킴으로써, 본 개시내용은 환자에 의한 약물에 대한 개선되거나 향상된 내약성 및 개선된 환자 편의 및 순응도에 대한 가능성을 제공한다. (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 혈류로의 느리고 연장된 (또는 지속된) 방출 및 흡수는 또한 참조 생성물과 같은 다른 투약 형태와 비교하여 감소된 국소 및/또는 전신 부작용 및 독성 및 감소된 약물 축적을 제공할 가능성이 있으며, 이는 환자가 시간이 흐름에 따라 더 낮은 최고 농도의 약물에 노출될 수 있기 때문이다. 위의 산성 환경으로부터 보호하기 위해 장(예컨대, 십이지장 및 공장) 및 결장을 표적화하여 약물의 방출을 지연시켜 위의 산성 환경으로부터 보호하는 것은 또한 개선된 생체이용률 및 "식품 효과"를 견디는 능력 뿐만 아니라 증가된 효능의 가능성을 증가시킨다.

[0086] 본 개시내용은 (Z)-엔독시펜, 또는 이의 다형체 또는 염, 및 서방성 전달 시스템을 포함하는 서방성 조성물을 제공한다. 서방성 전달 시스템은 (i) 적어도 하나의 서방출(SR) 또는 방출 속도 제어제(본원에서 상호교환적으로 사용되는 "서방제" 또는 "SR-작용제"), (ii) 적어도 하나의 결합제, 및 (iii)) 적어도 하나의 윤활제를 포함한다.

[0087] 일 측면에서, 본 개시내용은 안정한 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 및 이의 다형체 및 염을 포함하는 서방성 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, (Z)-엔독시펜 유리 염기 또는 이의 다형체 또는 염을 포함하는 서방성 조성물은 (E)-엔독시펜을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 서방성 조성물은 엔독시펜을 주로 (Z)-엔독시펜 유리 염기로서 포함한다.

[0088] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 서방성 조성물은 정제, 미니-정제, 비드, 마이크로비드, 과립, 스피어 입자,

다중-미립자 등과 같은 고체 투약 형태의 형태이다. 본 개시내용은 본 개시내용의 서방성 조성물이 장 및 결장을 표적화하는 지연 방출을 위해 장용 코팅될 수 있다는 것을 제공한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 서방성 조성물은 장용 코팅된 지연 방출 정제, 정제 내 장용 코팅된 지연 방출 정제(enteric coated delayed release tablet-in-tablet), 장용 코팅된 지연 방출 캡슐 내 정제(enteric coated delayed release tablet-in-capsule), 캡슐 내 비드(bead-in-capsule), 캡슐 내 스피어(sphere in capsule) 등의 형태로 존재한다.

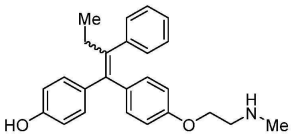
[0089] (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염은 서방성 조성물에 균질하게 분산될 수 있다.

[0090] 특정 실시양태에서, 서방성 조성물은 (Z)-엔독시펜을 서방성 조성물 중 총 엔독시펜의 적어도 0.1%, 적어도 0.2%, 적어도 0.3%, 적어도 0.4%, 적어도 0.5%, 적어도 0.6%, 적어도 0.7%, 적어도 0.8%, 적어도 0.9%, 적어도 1%, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.99%, 및 100% w/w의 (Z)-엔독시펜 유리 염기를 포함할 수 있다. 적어도 하나의 서방성 조성물에서, 서방성 조성물은 서방성 조성물 중 총 엔독시펜의 ≥90% w/w의 (Z)-엔독시펜 유리 염기를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 서방성 조성물은 조성물 중 총 엔독시펜의 ≥95% w/w의 (Z)-엔독시펜 유리 염기를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 서방성 조성물은 서방성 조성물 중 총 엔독시펜의 ≥96%, ≥97%, ≥98%, ≥99%, ≥99.5%, 또는 ≥99.9% w/w의 (Z)-엔독시펜 유리 염기를 포함한다.

[0091] 다른 실시양태에서, (Z)-엔독시펜을 포함하는 서방성 조성물은 서방성 조성물 중 약 0.01% 내지 약 40%, 약 0.01% 내지 약 20%, 약 0.05% 내지 약 15%, 및 약 0.1% 내지 약 10% w/w의 (Z)-엔독시펜을 포함한다. 적어도 하나의 실시양태에서, (Z)-엔독시펜을 포함하는 서방성 조성물은 서방성 조성물 중 0.01% 내지 40% w/w의 (Z)-엔독시펜을 포함한다. 다양한 다른 실시양태에서, (Z)-엔독시펜을 포함하는 서방성 조성물은 서방성 조성물 중 약 0.01%, 약 0.02%, 약 0.03%, 약 0.04%, 약 0.05%, 약 0.06%, 약 0.07%, 약 0.08%, 약 0,09%, 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 및 약 20% w/w의 (Z)-엔독시펜을 포함한다. 일부 실시양태에서, 서방성 조성물에 함유된 (Z)-엔독시펜은 실질적으로 순수하다. 이러한 서방성 조성물은 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2.5% 미만, 2% 미만, 1% 미만, 0.5% 미만 또는 0.1% 미만의 (E)-엔독시펜을 함유할 수 있다. 이러한 서방성 조성물은 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만, 또는 1% 미만의 다른 불순물을 함유할 수 있다.

[0092] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 서방성 조성물은 (E)-엔독시펜을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 서방성 조성물 중 엔독시펜은 약 1:999, 약 5:995, 약 1:99; 약 5:95; 약 10:90, 약 15:85; 약 20:80, 약 25:75; 약 30:70; 약 40:70, 약 45:55; 약 50:50; 약 55:45; 약 60:40; 약 65:45; 또는 약 70:30의 (E)-엔독시펜 대 (Z)-엔독시펜(E/Z-비율)의 비율을 갖는다. 다른 실시양태에서, 서방성 조성물은 약 10:90 내지 약 70:30 범위의 E/Z 비율을 갖는 엔독시펜을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 서방성 조성물은 약 45:55 내지 약 55:45 범위의 E/Z 비율을 갖는 엔독시펜을 포함한다.

[0093] 접두사 (Z), (E) 또는 (E/Z)에 의해 구체적으로 언급되지 않는 한, 일반적으로 접두사 없이 사용되는 엔독시펜은 임의의 또는 모든 엔독시펜 이소형을 포함하기 위해 본원에서 사용된다. (E)-엔독시펜과 (Z)-엔독시펜의 혼합물은 하기 화학식 (III)으로 표시될 수 있다:



[0094] 화학식 (III)

[0095] 일 측면에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 서방성 조성물이 일부 실시양태에서 출원인의 특허 공개 WO2019051416 (A1)(본원에 참조로 포함됨)에 개시되는 바와 같은 (Z)-엔독시펜의 다형 결정형, 예컨대 형태 I, 형태 II 또는 형태 III을 구체적으로 포함한다는 것을 제공한다.

[0096] 특정 측면에서, 본 개시내용은 (Z)-엔독시펜 유리 염기의 결정형 및 (E)-엔독시펜과 (Z)-엔독시펜의 혼합물의 결정형을 포함하는 엔독시펜의 결정형을 제공한다. 본 개시내용은 본원에 기재된 결정형을 포함하는 엔독시펜의 약제학적 조성물을 추가로 제공한다. 엔독시펜의 결정형은 약제학적 조성물에서 활성 성분으로 사용하기에 적합한 생체이용률 및 안정성의 이점을 제공할 수 있다. 의약품 물질 또는 활성 성분의 결정 구조 변화는 의약품 또는 활성 성분의 용해 속도(생체이용률 등에 영향을 미칠 수 있음), 제조 가능성(예컨대, 취급 용이성, 알려진

세기의 용량을 일관되게 제조하는 능력) 및 안정성(예컨대, 열 안정성, 저장 수명 등)에 영향을 미칠 수 있다. 이러한 변형은 정제 및 캡슐을 포함하는 고체 경구 투약 형태와 같은 상이한 용량 또는 전달 형태의 약제학적 조성물의 제조 또는 제형에 영향을 미칠 수 있다. 비-결정질 또는 무정형 형태와 같은 다른 형태와 비교하여, 결정형은 원하는 또는 적합한 흡습성, 입자 크기 제어, 용해 속도, 용해도, 순도, 물리적 및 화학적 안정성, 제조 가능성, 수율, 및/또는 공정 제어를 제공할 수 있다. 따라서, 엔독시펜의 결정형은 활성제의 제조 공정 또는 화합물 또는 활성 성분의 의약품 형태의 안정성 또는 저장성을 개선하고/하거나 활성제로서 적절한 생체이용률 및/또는 안정성을 갖는 것과 같은 이점을 제공할 수 있다.

[0097] 특정 용매의 사용 및 분별 결정화 방법은 상기 기재된 하나 이상의 유리한 특징을 나타낼 수 있는 다형체 형태 I, II 및 III 중 임의의 하나 이상을 포함하는 엔독시펜의 상이한 다형체 형태를 생성하는 것으로 밝혀졌다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태(예컨대, 형태 I, 형태 II, 또는 형태 III)는 엔독시펜을 포함하는 조성물의 하나 이상의 특성에 영향을 미칠 수 있다. 예컨대, 치료제(예컨대, 엔독시펜)의 다형체 형태(예컨대, 형태 I, 형태 II 또는 형태 III)는 본 개시내용의 조성물에서 치료제의 용해 속도, 용해도, 흡수 속도, C_{max}, AUC, T_{max}, 또는 $t_{1/2}$ 중 하나 이상에 영향을 미칠 수 있다. 일부 실시양태에서, 엔독시펜의 다형체 형태는 본 개시내용의 조성물(예컨대, 엔독시펜을 포함하는 서방성 조성물)의 제조 가능성에 유리하게 기여하는 하나 이상의 특성을 부여할 수 있다. 일부 실시양태에서, 엔독시펜의 다형체 형태는 본 개시내용의 조성물에 개선된 안정성을 부여할 수 있다. 본원에 기재된 다형체의 제조 방법, 및 이들 다형체의 특징규명은 하기에 보다 상세히 기재되어 있다.

[0098] ***화학식 III, 형태 I***

[0099] 특정 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (III)의 화합물의 다형체 형태 I를 제공하며, 조성물 중 화학식 (III)의 화합물의 적어도 90 중량%는 (Z)-이성질체(즉, (Z)-엔독시펜)이다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 I은 실질적으로 **도 7** 또는 **도 8**에 도시된 바와 같은 x-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 I은 실질적으로 **도 7** 또는 **도 8**에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 또는 적어도 6개의 주요 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0100] 예컨대, XRPD 패턴을 언급할 때 용어 "실질적으로 ~에 도시된 바와 같은"은 본원에 묘사된 패턴과 반드시 동일하지는 않지만 당업자에 의해 고려될 때 실험 오차 또는 편차의 한계 내에 속하는 패턴을 포함한다. XRPD 피크의 상대적 강도는 입자 크기, 샘플 제조 기술, 샘플 장착 절차 및 사용된 특정 기기에 따라 달라질 수 있다. 또한, 기기 변동 및 다른 요인이 2 세타(2Θ) 값에 영향을 줄 수 있다. 따라서, 명시된 2개의 세타 각도가 제공될 때, 명시된 2개의 세타 각도는 ± 0.4°, ± 0.3°, ± 0.2°, 또는 ± 0.1°와 같이 지정된 값 ± 0.5° 만큼 변할 수 있음을 이해해야 한다. 본원에 사용된 "주요 피크"는 30% 초과, 예컨대 35% 초과의 상대적 강도를 갖는 XRPD 피크를 지칭한다. 상대적 강도는 관심 피크의 피크 강도 대 XRPD 패턴에서 가장 큰 피크의 피크 강도의 비율로 계산된다.

[0101] 특정 실시양태에서, 다형체 형태 I은 16.8 ± 0.3°, 17.1 ± 0.3° 및 21.8 ± 0.3° 2 세타에서 주요 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 I은 16.0 ± 0.3°, 18.8 ± 0.3° 및 26.5 ± 0.3° 2 세타에서의 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 I은 16.8 ± 0.3°, 17.1 ± 0.3° 및 21.8 ± 0.3° 2 세타에서의 주요 피크, 및 16.0 ± 0.3°, 18.8 ± 0.3° 및 26.5 ± 0.3° 2 세타로부터 선택되는 적어도 하나의 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 I은 12.3 ± 0.3°, 28.0 ± 0.3° 및 29.0 ± 0.3° 2 세타에서의 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 I은 16.8 ± 0.3°, 17.1 ± 0.3° 및 21.8 ± 0.3° 2 세타에서의 주요 피크, 및 12.3 ± 0.3°, 28.0 ± 0.3° 및 29.0 ± 0.3° 2 세타로부터 선택되는 적어도 하나의 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 I은 16.8 ± 0.3°, 17.1 ± 0.3° 및 21.8 ± 0.3° 2 세타에서의 주요 피크, 및 12.3 ± 0.3°, 16.0 ± 0.3°, 18.8 ± 0.3°, 26.5 ± 0.3°, 28.0 ± 0.3° 및 29.0 ± 0.3° 로부터 선택되는 적어도 하나의 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 I은 16.8 ± 0.3°, 17.1 ± 0.3° 및 21.8 ± 0.3° 2 세타에서의 주요 피크, 및 12.3 ± 0.3°, 16.0 ± 0.3°, 18.8 ± 0.3°, 26.5 ± 0.3°, 28.0 ± 0.3° 및 29.0 ± 0.3° 2 세타에서의 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0102] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 다형체 형태 I를 포함하는 조성물을 제공한다. 조성물 중 90중량%, 95중량% 또는 99중량% 초과의 화학식 (III)의 화합물은 다형체 형태 I일 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 0.01 mg 내지 200 mg의 다형체 형태 I을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 10 mg 또는

20 mg의 다형체 형태 I을 포함한다.

[0103] ***화학식 III, 형태 II***

[0104] 특정 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (III)의 화합물의 다형체 형태 II를 제공하며, 조성물은 0.9 내지 1.3, 예컨대 약 1.1의 E/Z 비율로 화학식 (III)의 화합물의 (E)-이성질체 및 (Z)-이성질체(즉, (E)-엔독시펜 및 (Z)-엔독시펜)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 II는 실질적으로 **도 9** 또는 **도 10**에 도시된 바와 같은 x-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 II는 실질적으로 **도 9** 또는 **도 10**에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 또는 적어도 6개의 주요 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0105] 특정 실시양태에서, 다형체 형태 II는 7.0 ± 0.3° , 11.9 ± 0.3° , 14.0 ± 0.3° 및 18.4 ± 0.3° 2 세타에서 주요 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 II는 22.0 ± 0.3° 2 세타에서의 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 II는 7.0 ± 0.3° , 11.9 ± 0.3° , 14.0 ± 0.3° 및 18.4 ± 0.3° 2 세타에서의 주요 피크 및 22.0 ± 0.3° 2 세타에서의 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 II는 6.6 ± 0.3° , 13.3 ± 0.3° 및 20.0 ± 0.3° 2 세타로부터 선택되는 적어도 하나의 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 II는 7.0 ± 0.3° , 11.9 ± 0.3° , 14.0 ± 0.3° 및 18.4 ± 0.3° 2 세타에서의 주요 피크, 및 6.6 ± 0.3° , 13.3 ± 0.3° 및 20.0 ± 0.3° 2 세타로부터 선택되는 적어도 하나의 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 II는 7.0 ± 0.3° , 11.9 ± 0.3° , 14.0 ± 0.3° 및 18.4 ± 0.3° 2 세타에서의 주요 피크, 및 6.6 ± 0.3° , 13.3 ± 0.3° , 20.0 ± 0.3° 및 22.0 ± 0.3° 2 세타로부터 선택되는 적어도 하나의 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 II는 7.0 ± 0.3° , 11.9 ± 0.3° , 14.0 ± 0.3° 및 18.4 ± 0.3° 2 세타에서의 주요 피크, 및 6.6 ± 0.3° , 13.3 ± 0.3° , 20.0 ± 0.3° 및 22.0 ± 0.3° 2 세타에서의 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0106] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 다형체 형태 II를 포함하는 조성물을 제공한다. 조성물 중 90 중량%, 95 중량% 또는 99 중량% 초과의 화학식 (III)의 화합물은 다형체 형태 II일 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 0.01 mg 내지 200 mg의 다형체 II형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 10 mg 또는 20 mg의 다형체 형태 II를 포함한다.

[0107] ***화학식 III, 형태 III***

[0108] 특정 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (III)의 화합물의 다형체 형태 III을 제공하며, 조성물은 0.9 내지 1.3, 예컨대 약 1.1의 E/Z 비율로 화학식 (III)의 화합물의 (E)-이성질체 및 (Z)-이성질체(즉, (E)-엔독시펜 및 (Z)-엔독시펜)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 III은 실질적으로 **도 11**에 도시된 바와 같은 x-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 III은 실질적으로 **도 11**에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 또는 적어도 6개의 주요 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0109] 특정 실시양태에서, 다형체 형태 III은 11.9 ± 0.3° , 13.9 ± 0.3° , 17.1 ± 0.3° 및 17.7 ± 0.3° 2 세타에서 주요 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 III은 25.3 ± 0.3° 2 세타에서의 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 III은 11.9 ± 0.3° , 13.9 ± 0.3° , 17.1 ± 0.3° 및 17.7 ± 0.3° 2 세타에서의 주요 피크, 및 25.3 ± 0.3° 에서의 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 III은 18.2 ± 0.3° , 22.5 ± 0.3° 및 26.8 ± 0.3° 2 세타로부터 선택되는 적어도 하나의 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 III은 11.9 ± 0.3° , 13.9 ± 0.3° , 17.1 ± 0.3° 및 17.7 ± 0.3° 2 세타에서의 주요 피크, 및 18.2 ± 0.3° , 22.5 ± 0.3° 및 26.8 ± 0.3° 2 세타로부터 선택되는 적어도 하나의 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 III은 11.9 ± 0.3° , 13.9 ± 0.3° , 17.1 ± 0.3° 및 17.7 ± 0.3° 2 세타에서의 주요 피크, 및 18.2 ± 0.3° , 22.5 ± 0.3° , 25.3 ± 0.3° 및 26.8 ± 0.3° 2 세타로부터 선택되는 적어도 하나의 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 III은 11.9 ± 0.3° , 13.9 ± 0.3° , 17.1 ± 0.3° 및 17.7 ± 0.3° 2 세타에서의 주요 피크, 및 18.2 ± 0.3° , 22.5 ± 0.3° , 25.3 ± 0.3° 및 26.8 ± 0.3° 2 세타에서의 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0110] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 다형체 형태 III을 포함하는 조성물을 제공한다. 조성물 중 90중량%, 95중량% 또는 99중량% 초과의 화학식 (III)의 화합물은 다형체 형태 III일 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 0.01 mg 내지 200 mg의 다형체 형태 III을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 10 mg 또는 20 mg의 다형체 형태 III을 포함한다.

[0111] 용어 "결정형", "다형체" 및 "형태"는 본원에서 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 특정 결정질 또는 무정형 형태가 언급되지 않는 한, 예컨대 다형체, 유사다형체, 염, 용매화물, 수화물, 비용매화된 다형체(무수화물 포함), 배좌 다형체, 및 무정형 형태 뿐만 아니라 이들의 혼합물을 포함하는 모든 결정질 및 무정형 형태의 화합물을 포함하도록 의도된다. 본 개시내용의 화합물은, 예컨대 화합물의 다형체, 유사다형체, 염, 용매화물, 수화물, 비용매화된 다형체(무수화물 포함), 배좌 다형체, 및 무정형 형태 뿐만 아니라 이들의 혼합물을 포함하는 이들 화합물의 결정질 및 무정형 형태, 및 혼합물을 포함한다.

[0112] 일부 실시양태에서, 서방성 조성물은 (Z)-엔독시펜을 주로 다형체 형태 I로서 포함한다. 일부 실시양태에서, 서방성 조성물은 (Z)-엔독시펜을 주로 다형체 형태 II로서 포함한다. 일부 실시양태에서, 서방성 조성물은 (Z)-엔독시펜을 주로 다형체 형태 III으로서 포함한다. 특정 실시양태에서, (Z)-엔독시펜은 형태 I, II 및 III의 임의의 조합일 수 있다.

[0113] 특정 실시양태에서, 서방성 조성물은 (Z)-엔독시펜을 서방성 조성물 중 총 엔독시펜의 적어도 0.1%, 적어도 0.2%, 적어도 0.3%, 적어도 0.4%, 적어도 0.5%, 적어도 1%, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.99%, 또는 100% w/w의 단일 다형체 형태의 엔독시펜, 예컨대 형태 I, 형태 II, 또는 형태 III으로 포함한다, 예대, 서방성 조성물은 (Z)-엔독시펜을 서방성 조성물 중 총 엔독시펜의 적어도 0.1%, 적어도 0.2%, 적어도 0.3%, 적어도 0.4%, 적어도 0.5%, 적어도 1%, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.99%, 또는 100% w/w의 형태 I로서 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, 서방성 조성물은 (Z)-엔독시펜을 서방성 조성물 중 총 엔독시펜의 적어도 0.1%, 적어도 0.2%, 적어도 0.3%, 적어도 0.4%, 적어도 0.5%, 적어도 1%, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.99%, 또는 100% w/w의 형태 II로서 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, 서방성 조성물은 (Z)-엔독시펜을 서방성 조성물 중 총 엔독시펜의 적어도 0.1%, 적어도 0.2%, 적어도 0.3%, 적어도 0.4%, 적어도 0.5%, 적어도 1%, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.99%, 또는 100% w/w의 형태 III으로서 포함할 수 있다.

[0114] 적어도 하나의 서방성 조성물에서, 조성물은 서방성 조성물 중 총 엔독시펜의 ≥90% w/w의 엔독시펜의 단일 다형체 형태, 예컨대 형태 I, 형태 II 또는 형태 III을 포함한다. 예컨대, 서방성 조성물은 서방성 조성물 중 총 엔독시펜의 ≥90% w/w의 엔독시펜의 형태 I를 포함한다. 또 다른 예에서, 서방성 조성물은 서방성 조성물 중 총 엔독시펜의 ≥90% w/w의 엔독시펜의 형태 II를 포함한다. 또 다른 예에서, 서방성 조성물은 서방성 조성물 중 총 엔독시펜의 ≥90% w/w의 엔독시펜의 형태 III을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 서방성 조성물은 서방성 조성물 중 총 엔독시펜의 ≥95% w/w의 엔독시펜의 단일 다형체 형태, 예컨대 형태 I, 형태 II 또는 형태 III을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 서방성 조성물은 서방성 조성물 중 총 엔독시펜의 ≥96%, ≥97%, ≥98%, ≥99%, 또는 ≥99.5% w/w의 엔독시펜의 단일 다형체 형태, 예컨대 형태 I, 형태 II 또는 형태 III을 포함한다. 예컨대, 서방성 조성물은 서방성 조성물 중 총 엔독시펜의 ≥96%, ≥97%, ≥98%, ≥99%, 또는 ≥99.5% w/w의 엔독시펜의 형태 I를 포함한다. 또 다른 예에서, 서방성 조성물은 서방성 조성물 중 총 엔독시펜의 ≥96%, ≥97%, ≥98%, ≥99%, 또는 ≥99.5% w/w의 엔독시펜의 형태 II를 포함한다. 또 다른 예에서, 서방성 조성물은 서방성 조성물 중 총 엔독시펜의 ≥96%, ≥97%, ≥98%, ≥99%, 또는 ≥99.5% w/w의 엔독시펜의 형태 III을 포함한다. 특정 중량%의 엔독시펜이 단일 다형체 형태인 경우, 서방성 조성물 중 엔독시펜의 나머지는 단일 다형체 형태를 제외한 무정형 엔독시펜 및/또는 엔독시펜의 하나 이상의 다형체 형태의 일부 조합이다. 다형체 엔독시펜이 엔독시펜의 하나의 특정 형태로 정의될 때, 나머지는 무정형 엔독시펜 및/또는 지정된 특정 형태가 아닌 하나 이상의 다형체 형태로 구성된다. 단일 다형체 형태의 예는 엔독시펜의 형태 I, II 및 III 뿐만 아니라 출원인의

특허 공개 WO2019051416 (A1)에 기재된 바와 같은 하나 이상의 특성을 특징으로 하는 단일 다형체 형태의 설명을 포함한다.

[0115] 다른 실시양태에서, (Z)-엔독시펜을 포함하는 서방성 조성물은 서방성 조성물의 약 0.01% 내지 약 20%, 약 0.05% 내지 약 15%, 또는 약 0.1% 내지 약 10% w/w의 엔독시펜의 단일 다형체 형태, 예컨대 형태 I, 형태 II, 또는 형태 III를 포함한다. 적어도 하나의 실시양태에서, (Z)-엔독시펜을 포함하는 서방성 조성물은 조성물의 약 0.01% 내지 약 20% w/w의 엔독시펜의 단일 다형체 형태, 예컨대 형태 I, 형태 II, 또는 형태 III을 포함한다. 다양한 다른 실시양태에서, 엔독시펜을 포함하는 서방성 조성물은 서방성 조성물의 약 0.01%, 약 0.02%, 약 0.03%, 약 0.04%, 약 0.05%, 약 0.06%, 약 0.07%, 약 0.08%, 약 0.09%, 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 10%, 또는 약 20% w/w의 엔독시펜의 단일 다형체 형태, 예컨대 형태 I, 형태 II 또는 형태 III을 포함한다. 일 측면에서, (Z)-엔독시펜의 단일 다형체 형태, 예컨대 형태 I, II 또는 III을 포함하는 서방성 조성물은 엔독시펜의 제2 다형체 형태를 추가로 포함한다.

[0116] 일 측면에서, 서방성 조성물은 (Z)-엔독시펜의 다형체 형태를 단위 용량으로 약 0.1 mg 내지 약 200 mg 범위의 양으로 포함한다. 다양한 실시양태에서, 서방성 조성물은 0.1 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 20 mg 및 40 mg의 (Z)-엔독시펜의 다형체 형태, 예컨대 형태 I, 형태 II 또는 형태 III, 또는 이들의 조합을 포함한다. 예컨대, 서방성 조성물은 0.1 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 20 mg 및 40 mg의 (Z)-엔독시펜의 형태 I를 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, 서방성 조성물은 0.1 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 20 mg 및 40 mg의 (Z)-엔독시펜의 형태 II를 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, 서방성 조성물은 0.1 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 20 mg 및 40 mg의 (Z)-엔독시펜의 형태 III을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 서방성 조성물은 0.1 mg 내지 1 mg, 0.1 mg 내지 2 mg, 0.1 mg 내지 3 mg, 0.1 mg 내지 4 mg, 0.1 mg 내지 5 mg, 1 mg 내지 2 mg, 1 mg 내지 3 mg, 1 mg 내지 4 mg, 1 mg 내지 5 mg, 1 mg 내지 6 mg, 1 mg 내지 7 mg, 1 mg 내지 8 mg, 1 mg 내지 9 mg, 1 mg 내지 10 mg, 5 mg 내지 6 mg, 5 mg 내지 7 mg, 5 mg 내지 8 mg, 5 mg 내지 9 mg, 5 mg 내지 10 mg, 5 mg 내지 15 mg, 5 mg 내지 20 mg, 5 mg 내지 40 mg, 10 mg 내지 15 mg, 10 mg 내지 20 mg, 또는 10 mg 내지 40 mg의 (Z)-엔독시펜의 다형체 형태, 예컨대 형태 I, 형태 II, 또는 형태 III, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0117] 본 개시내용의 서방성 조성물에 적합한 (Z)-엔독시펜의 염의 예는 무기산과의 염, 유기산과의 염, 아미노산과의 염 등과 같은 약리학적으로 허용되는 염을 포함한다. 무기산과의 (Z)-엔독시펜 염의 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 인산 등과의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 인산 등으로 이루어진 군으로부터 선택되는 무기산과의 (Z)-엔독시펜 염을 제공한다.

[0118] 유기산과의 염의 예는 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 푸마르산, 옥살산, 타르타르산, 말레산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산 등과의 염을 포함한다.

[0119] 산성 아미노산과의 염의 예는 아스파르트산, 글루탐산, 시트르산 등과의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 아스파르트산, 시트르산, 또는 글루탐산과의 (Z)-엔독시펜 염을 제공한다.

[0120] (Z)-엔독시펜의 음이온 염의 예는 아레콜린, 베실레이트, 비카르보네이트, 비타르타레이트, 부틸브로마이드, 시트레이트, 카미실레이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 헥실레소르시네이트, 히드라바민, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드록시나프타노에이트, 이세티오네이트, 말레이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸술페이트, 무케이트, 나프실레이트 니트레이트, 파모에이트(엠보네이트), 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈라쿠로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 술페이트, 탄네이트, 테오클레이트, 및 트리에티오다이드를 포함한다.

[0121] (Z)-엔독시펜의 양이온 염의 예는 벤자틴, 클레미졸, 클로로프로카인, 콜린, 디에틸아민, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글민, 피페라진, 프로카인, 알루미늄, 바륨, 비스무트, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 및 아연 등으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0122] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 실시양태가 약제학적으로 허용되지 않는 산으로 제조된 염을 포함하는 것을 제공한다.

[0123] 본 개시내용은 일부 실시양태에서 서방성 조성물이 아세테이트, 아레콜린, 벤자틴, 벤조산, 베실레이트, 벤조술포네이트, 비카르보네이트, 비타르타레이트, 부틸브로마이드, 시트레이트, 카미실레이트, 클레미졸, 클로로프로

카인, 콜린, 디에틸아민, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 포르메이트, 푸마레이트, 글루콜레이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 헥실레소르시네이트, 히드라바민, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드록시나프타노에이트, 이세티오네이트, 말레이트, 말레이트, 만델레이트, 메쿨민, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸술페이트, 메탄술포네이트, 무케이트, 나프실레이트 질산, 니트레이트, 옥살레이트, 파모에이트(엠보네이트), 판토테네이트, 과염소산, 포스페이트, 디포스페이트, 피페라진, 프로카인, 폴리갈라쿠로네이트, p-톨루엔술포네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술페이트, 술포네이트, 황산, 탄네이트, 타르타레이트, 테오클레이트, 트리에티오다이드, 트리플루오로아세테이트, 알루미늄, 바륨, 비스무트, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 및 아연 알루미늄, 바륨, 비스무트, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 및 아연, 또는 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 (Z)-엔독시펜의 염을 포함하는 것을 제공한다.

[0124] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 (Z)-엔독시펜의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 서방성 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 총 엔독시펜의 1%, 5%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, 99.99% 또는 100% w/w의 (Z)-엔독시펜 염을 포함하는 서방성 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 서방성 조성물은 총 엔독시펜의 ≥90%, ≥95%, ≥96%, ≥97%, ≥98%, ≥99%, ≥99.5%, ≥99.9%, ≥99.99%, 또는 100% w/w의 (Z)-엔독시펜 염을 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물의 1%, 5%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, 99.99% 또는 100% w/w의 (Z)-엔독시펜 염을 포함하는 서방성 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 서방성 조성물은 조성물의 1% 내지 50%, 5% 내지 50%, 10% 내지 50%, 15% 내지 50%, 20% 내지 50%, 25% 내지 50%, 30% 내지 50%, 35% 내지 50%, 40% 내지 50%, 45% 내지 50%, 20% 내지 80%, 25% 내지 80%, 30% 내지 80%, 35% 내지 80%, 40% 내지 80%, 45% 내지 80%, 50% 내지 80%, 55% 내지 80%, 60% 내지 80%, 65% 내지 80%, 70% 내지 80%, 50% 내지 90%, 55% 내지 90%, 60% 내지 90%, 65% 내지 90%, 70% 내지 90%, 75% 내지 90%, 또는 80% 내지 90% w/w의 (Z)-엔독시펜 염을 포함한다.

[0125] 일부 실시양태에서, 염은 (Z)-엔독시펜 글루코네이트이다. 엔독시펜 글루코네이트는 (Z)-엔독시펜 D-글루코네이트, (Z)-엔독시펜 L-글루코네이트, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0126] 일부 실시양태에서, 엔독시펜 글루코네이트를 포함하는 서방성 조성물은 서방성 조성물 중 총 엔독시펜 글루코네이트의 w/w 기준으로 10% 내지 100%의 (Z)-엔독시펜 D-글루코네이트로 구성된다. 일부 실시양태에서, (Z)-엔독시펜 글루코네이트를 포함하는 서방성 조성물은 서방성 조성물 중 총 엔독시펜의 w/w 기준으로 10% 내지 100%의 (Z)-엔독시펜 L-글루코네이트로 구성된다.

[0127] 다른 실시양태에서, 엔독시펜 글루코네이트를 포함하는 서방성 조성물은 총 엔독시펜 글루코네이트에 대해 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.75%, 99.99% 및 100%의 (Z)-엔독시펜 D-글루코네이트 또는 (Z)-엔독시펜 L-글루코네이트 로 구성된다. 일부 실시양태에서, 서방성 조성물은 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 및 적어도 99.99%의 (Z)-엔독시펜 D-글루코네이트, (Z)-엔독시펜 L-글루코네이트 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0128] 일부 실시양태에서, (Z)-엔독시펜 D-글루코네이트 및 (E)-엔독시펜 D-글루코네이트를 포함하는 서방성 조성물이 본원에 제공된다. (Z)-엔독시펜 D-글루코네이트 및 (E)-엔독시펜 D-글루코네이트는 각각 10:90 내지 99:1 w/w 범위의 비율로 서방성 조성물에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, (Z)-엔독시펜 D-글루코네이트 대 (E)-엔독시펜 D-글루코네이트의 비율은 각각 (w/w) 10:90 내지 99:1(예컨대, 45:55, 50:50, 60:40, 70:30, 80: 20, 90:10; 91:9; 92:8; 93:7; 94:8; 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1, 99.5:0.5, 또는 99.99:0.01)이다. 특정 실시양태에서, (Z)-엔독시펜 D-글루코네이트 대 (E)-엔독시펜 D-글루코네이트(w/w)의 비율은 각각 90:10; 91:9; 92:8; 93:7; 94:8; 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 및 99:1; 99.5:0.5; 또는 99.99:0.01이다. 당업자는 엔독시펜 글루코네이트 이성질체의 다른 조합이 본 개시내용에 포괄된다는 것을 인식할 것이다.

[0129] 일부 실시양태에서, 엔독시펜 글루코네이트를 포함하는 서방성 조성물은 서방성 조성물의 0.01%, 0.05%, 0.01%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19% 및 20%의 (Z)-엔독시펜 D-글루코네이트(w/w)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 엔독시펜 글루코네이트를 포함하는 서방성 조성물은 서방성 조성물의 0.01%, 0.05%, 0.01%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19% 및 20%의 (Z)-엔독시펜 L-글루코네이트(w/w)를 포함한다.

[0130] 본 발명의 서방성 조성물 중 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 함량은 서방성 조성물의 투약 형태, 표적 질환, 질환의 중증도 및 중증도 등에 따라 다르지만, 이는 일반적으로 약 0.01 mg 내지 약 200 mg의 (Z)-엔독시펜에 상응하거나 동등한 양이다. 당업자는 서방성 조성물이 (Z)-엔독시펜의 염을 포함하는 경우, 엔독시펜 염은 방출될 (Z)-엔독시펜을 기준으로 동등한 양일 것이라는 것을 인식할 것이다.

[0131] 일부 실시양태에서, (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염은 본 개시내용의 서방성 조성물에 단위 용량당 약 0.01 mg 내지 약 200 mg; 약 0.1 mg 내지 약 150 mg, 약 0.5 mg 내지 약 100 mg; 약 0.5 mg 내지 약 40 mg; 약 0.5 mg 내지 약 20 mg, 약 1 mg 내지 약 10 mg, 또는 약 20 mg 내지 약 100 mg 범위의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염은 본 개시내용의 서방성 조성물에 단위 용량당 약 0.1 mg 내지 약 40 mg 또는 약 0.5 mg 내지 약 20 mg 범위의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염은 본 개시내용의 서방성 조성물에 단위 용량당 약 0.1 mg, 약 0.5 mg, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 약 11 mg, 약 12 mg, 약 13 mg, 약 14 mg, 약 15 mg, 약 16 mg, 약 17 mg, 약 18 mg, 약 19 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 또는 약 40 mg의 양으로 존재한다.

[0132] (Z)-엔독시펜 및 이의 다형체 및 염은 의료 분야, 식품 분야 등에서 일반적으로 사용되는 희석제로 희석될 수 있다.

[0133] 당업자는 (Z)-엔독시펜 다형체 및 염의 양이 약리학적 활성 (Z)-엔독시펜 유리 형태에 대해 몰 기준으로 동등한 양으로 서방성 조성물에 존재할 것이라는 것을 인식할 것이다.

[0134] 일 측면에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 서방성 조성물이 약 2시간 내지 약 72시간의 기간에 걸쳐 서방성 조성물로부터 약물 (Z)-엔독시펜, 또는 이의 다형체 또는 염의 서방출을 나타낸다는 것을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 서방성 조성물은 약 4시간 내지 약 24시간 또는 그 초과에 걸쳐 서방성 조성물로부터 약물 (Z)-엔독시펜, 또는 이의 다형체 또는 염의 서방출을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 서방성 조성물은 (Z)-엔독시펜, 또는 이의 다형체 또는 염을 적어도 적어도 2시간, 적어도 3시간 적어도 4시간, 적어도 5시간, 적어도 6시간, 적어도 7시간, 적어도 8시간, 적어도 9시간, 적어도 10시간, 적어도 12시간, 적어도 14시간, 적어도 16시간, 적어도 18시간, 적어도 24시간, 적어도 48시간, 및 적어도 72시간의 기간에 걸쳐 지속적인 방식으로 방출한다. 일부 실시양태에서, 서방성 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염은 6시간 내지 48시간의 기간에 걸쳐 방출된다. 일부 실시양태에서, (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염은 약 2시간 내지 약 72시간 범위의 기간 동안 투여 후 약 2시간 후에 서방성 조성물로부터 방출된다. 일부 실시양태에서, 투여 후 약 2시간 후에 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염은 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간, 약 12시간 약 13시간, 약 14시간, 약 15시간, 약 16시간, 약 17시간, 약 18시간, 약 19시간, 약 20시간, 약 21시간, 약 22시간, 약 23시간 및 약 24시간 동안 서방성 조성물로부터 방출된다. 일부 실시양태에서, 치료제((Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염)의 방출 속도는 본 개시내용에 나타난 바와 같은 참조 생성물인 장용 내성 지연 방출 (Z)-엔독시펜 캡슐(본원에서 상호교환적으로 사용되는 "캡슐" 또는 "대조군")보다 더 느리고 더 지속되거나 연장된다.

[0135] USP I 방법에 따라 수행된 본 개시내용의 특정 서방성 조성물의 용해 시험에서, 서방성 조성물은 75 RPM USP I 방법을 따르고 시험 매질로서 모의 위액에서 2시간 동안 37℃에서 pH 1.2 및 모의 장액에서 24시간 동안 37℃에서 pH 6.8을 사용하는 용해 시험에서 3시간에 약 0% 내지 35%, 12시간에 약 35% 내지 약 55%, 및 24시간에 약 65% 내지 85% 범위의 용해 백분율을 나타낸다.

[0136] 조성물(예컨대, 서방성 조성물)의 용해를 측정하는 방법은 산 상(예컨대, 모의 위액)에 이어 버퍼 상(예컨대, 모의 장액)에서의 용해를 측정하는 단계를 포함할 수 있다. 산 상은 용기에 750 mL의 0.1 N 염산을 넣고 장치(예컨대, 패들 장치 또는 바스켓 장치)를 조립하는 것을 포함할 수 있다. 매질은 37 ± 0.5° 의 온도로 평형을 이룰 수 있다. 하나의 용량 단위를 장치에 넣고, 용기를 덮고, 지정된 속도로 장치를 작동할 수 있다. 0.1 N 염산에서 2시간 동안 작동시킨 후, 유체의 분취량을 회수할 수 있다. 이어서, 방법은 버퍼 상 하에서 지시되는 바와 같이 즉시 진행될 수 있다. 분취량의 분석은 적절한 검정 방법을 이용하여 수행될 수 있다. 지정된 속도로 장치를 작동하는 동안, 37 ± 0.5° 로 평형화된 250 mL의 3염기성 인산나트륨을 용기 내 유체에 첨가할 수 있다. 유체는 필요한 경우 2 N 염산 또는 2 N 수산화나트륨으로 pH 6.8 ± 0.05로 조정될 수 있다. 장치는 45분 동안 또는 지정된 시간 동안 계속 작동될 수 있다. 기간이 끝나면, 분취량의 유체를 회수하고, 적절한 검정 방법을 이용하여 분취량의 분석을 수행할 수 있다.

[0137] 일부 실시양태에서, 용해 백분율은 0-2시간 동안 pH 1.2 및 37℃의 모의 위액 및 2시간 후 pH 6.8 및 37℃의 모

의 장액에서 75 rpm USP 패들 방법에 의해 측정된다. 용해 백분율은 용해된 조성물의 중량 백분율을 지칭한다. 용해 백분율은 용해 연구 동안 (Z)-엔독시펜, 또는 이의 다형체 또는 염의 중량 백분율 용해를 지칭한다. 비제한적인 예로서, 정제가 4 mg의 (Z)-엔독시펜을 포함하고 3시간의 시점에서 용해 연구 동안 1 mg의 (Z)-엔독시펜이 용액에 용해되는 경우, 3시간에서의 용해율은 25%이다. 용해 백분율은, 예컨대 고압 액체 크로마토그래피에 의해 결정될수 있다.

[0138] 일부 실시양태에서, 서방성 조성물은, 0-2시간 동안 pH 1.2 및 37℃의 모의 위액에서 및 2시간 후 pH 6.8 및 37℃의 모의 장액에서 75 rpm USP 패들 방법으로 측정 시, 3시간에 약 5% 내지 약 35%, 약 10% 내지 약 15%, 약 20% 내지 약 25%, 약 30% 내지 약 35%, 약 5% 내지 약 30%, 약 5% 내지 약 25%, 약 5% 내지 약 20%, 약 5% 내지 약 15%, 약 5% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 25%, 약 25% 내지 약 30%, 또는 약 30% 내지 약 35% 범위의 용해 백분율을 갖는다.

[0139] 일부 실시양태에서, 서방성 조성물은, 0-2시간 동안 pH 1.2 및 37℃의 모의 위액에서 및 2시간 후 pH 6.8 및 37℃의 모의 장액에서 75 rpm USP 패들 방법으로 측정 시, 2시간에 약 5% 이하, 약 10% 이하, 약 15% 이하, 약 20% 이하, 약 25% 이하, 약 30% 이하, 약 35% 이하, 약 40% 이하, 약 45% 이하, 또는 약 50% 이하의 용해 백분율을 갖는다. 일부 실시양태에서, 서방성 조성물은 3시간에 약 30% 이하(NMT), 약 25% NMT, 약 20% NMT, 약 15% NMT, 약 10% NMT 또는 약 5% NMT의 용해 백분율을 갖는다.

[0140] 일부 실시양태에서, 서방성 조성물은, 0-2시간 동안 pH 1.2 및 37℃의 모의 위액에서 및 2시간 후 pH 6.8 및 37℃의 모의 장액에서 75 rpm USP 패들 방법으로 측정 시, 2시간에 약 5% 미만 및 3시간에 약 5% 내지 약 80%, 약 10% 내지 약 75%, 약 20% 내지 약 70%, 약 30% 내지 약 65%, 약 5% 내지 약 75%, 약 5% 내지 약 70%, 약 5% 내지 약 60%, 약 5% 내지 약 65%, 약 5% 내지 약 60%, 약 10% 내지 약 55%, 약 5% 내지 약 50%, 약 30% 내지 약 80%, 약 25% 내지 약 75%, 약 35% 내지 약 80%, 또는 약 70% 이상 범위의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 용해 백분율을 갖는다.

[0141] 일부 실시양태에서, 서방성 조성물은, 0-2시간 동안 pH 1.2 및 37℃의 모의 위액에서 및 2시간 후 pH 6.8 및 37℃의 모의 장액에서 75 rpm USP 패들 방법으로 측정 시, 7시간에 약 10% 미만, 약 15% 미만, 약 20% 미만, 약 25% 미만, 약 30% 미만, 약 31% 미만, 약 32% 미만, 약 33% 미만, 약 34% 미만, 약 35% 미만, 약 36% 미만, 약 37% 미만, 약 38% 미만, 약 39% 미만, 약 40% 미만의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 용해 백분율을 갖는다.

[0142] 일부 실시양태에서, 서방성 조성물은, 0-2시간 동안 pH 1.2 및 37℃의 모의 위액에서 및 2시간 후 pH 6.8 및 37℃의 모의 장액에서 75 rpm USP 패들 방법으로 측정 시, 2시간에 약 5% 미만 및 6시간에 약 70% 내지 약 99%, 약 75% 내지 약 95%, 약 85% 내지 약 95%, 약 90% 내지 약 95%, 약 75% 내지 약 90%, 약 85% 내지 약 90%, 약 75% 내지 약 85%, 약 80% 내지 약 99%, 약 85% 내지 약 99%, 약 90% 내지 약 99%, 약 95% 내지 약 99% 또는 약 95% 이상 범위의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 용해 백분율을 갖는다.

[0143] 일부 실시양태에서, 서방성 조성물은 2시간에 약 5% 미만 및 6시간에 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 또는 약 40% 이상(NLT)의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 용해 백분율을 갖는다.

[0144] 일부 실시양태에서, 서방성 조성물은 2시간에 약 5% 미만 및 9시간에 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 또는 약 60% NLT의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 용해 백분율을 갖는다.

[0145] 일부 실시양태에서, 서방성 조성물은, 0-2시간 동안 pH 1.2 및 37℃의 모의 위액에서 및 2시간 후 pH 6.8 및 37℃의 모의 장액에서 75 rpm USP 패들 방법으로 측정 시, 12시간에 약 35% 내지 약 55%, 약 40% 내지 약 55%, 약 45% 내지 약 55%, 약 50% 내지 약 55%, 약 35% 내지 약 50%, 약 35% 내지 약 45%, 약 35% 내지 약 40%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 또는 약 50% 내지 약 55% 범위의 용해 백분율을 갖는다.

[0146] 일부 실시양태에서, 서방성 조성물은, 0-2시간 동안 pH 1.2 및 37℃의 모의 위액에서 및 2시간 후 pH 6.8 및 37℃의 모의 장액에서 75 rpm USP 패들 방법으로 측정 시, 2시간에 20% 미만의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 용해 백분율, 및 12시간에 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95%의 용해 백분율을 갖는다.

[0147] 일부 실시양태에서, 서방성 조성물은, 0-2시간 동안 pH 1.2 및 37℃의 모의 위액에서 및 2시간 후 pH 6.8 및 37℃의 모의 장액에서 75 rpm USP 패들 방법으로 측정 시, 2시간에 20% 미만의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또

는 염의 용해 백분율, 및 24시간에 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95%의 용해 백분율을 갖는다.

[0148] 일부 실시양태에서, 서방성 조성물은, 0-2시간 동안 pH 1.2 및 37℃의 모의 위액에서 및 2시간 후 pH 6.8 및 37℃의 모의 장액에서 75 rpm USP 패들 방법으로 측정 시, 2시간에 약 5% 미만 및 12시간에 약 70% 내지 약 99%, 약 75% 내지 약 95%, 약 85% 내지 약 95%, 약 90% 내지 약 95%, 약 75% 내지 약 90%, 약 85% 내지 약 90%, 약 75% 내지 약 85%, 약 80% 내지 약 99%, 약 85% 내지 약 99%, 약 90% 내지 약 99%, 약 95% 내지 약 99% 또는 약 100% 범위의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 용해 백분율을 갖는다.

[0149] 일부 실시양태에서, 서방성 조성물은, 0-2시간 동안 pH 1.2 및 37℃의 모의 위액에서 및 2시간 후 pH 6.8 및 37℃의 모의 장액에서 75 rpm USP 패들 방법으로 측정 시, 2시간에 약 5% 미만 및 14시간에 약 55% 내지 약 90%, 약 60% 내지 약 85%, 약 70% 내지 약 80% 범위의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 용해 백분율을 갖는다. 일부 실시양태에서, 서방성 조성물은 2시간에 5% 미만 및 14시간에 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 또는 약 90% NLT의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 용해 백분율을 갖는다.

[0150] 일부 실시양태에서, 서방성 조성물은, 0-2시간 동안 pH 1.2 및 37℃의 모의 위액에서 및 2시간 후 pH 6.8 및 37℃의 모의 장액에서 75 rpm USP 패들 방법으로 측정 시, 24시간에 약 65% 내지 약 85%, 약 70% 내지 약 85%, 약 75% 내지 약 85%, 약 80% 내지 약 85%, 약 65% 내지 약 80%, 약 65% 내지 약 75%, 약 65% 내지 약 70%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 또는 약 80% 내지 약 85% 범위의 용해 백분율을 갖는다.

[0151] 일부 실시양태에서, 서방성 조성물은, 0-2시간 동안 pH 1.2 및 37℃의 모의 위액에서 및 2시간 후 pH 6.8 및 37℃의 모의 장액에서 75 rpm USP 패들 방법으로 측정 시, 2시간에 약 5% 미만 및 72시간에 약 55% 내지 약 100%, 약 60% 내지 약 99%, 약 75% 내지 약 90%, 약 80% 내지 약 85%, 약 55% 내지 약 99%, 약 65% 내지 약 99%, 약 70% 내지 약 99%, 약 75% 내지 약 99%, 약 80% 내지 약 99%, 약 90% 내지 약 99%, 약 80% 내지 약 95%, 또는 약 75% 내지 약 95% 범위의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 용해 백분율을 갖는다.

[0152] USP II 패들 방법에 따라 수행된 본 개시내용의 특정 서방성 조성물의 용해 시험에서, 서방성 조성물은 75 RPM USP 패들 방법을 따르고 시험 매질로서 모의 위액에서 2시간 동안 37℃에서 pH 1.2 및 모의 장액에서 24시간 동안 37℃에서 pH 6.8을 사용하는 용해 시험에서 3시간에 약 0% 내지 35%, 12시간에 약 35% 내지 약 55%, 및 24시간에 약 65% 내지 85% 범위의 용해 백분율을 나타낸다.

[0153] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 서방성 조성물은 75 rpm USP 패들 방법을 따르고 시험 매질로서 모의 위액에서 2시간 동안 37℃에서 pH 1.2 및 모의 장액에서 24시간 동안 37℃에서 pH 6.8을 사용하는 용해 시험에서 3시간에 약 0% 내지 30%, 12시간에 약 40% 내지 약 50%, 및 24시간에 약 70% 내지 80%의 (Z)-엔독시펜, 또는 이의 다형체 또는 염의 용해 백분율을 나타낸다.

[0154] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 서방성 조성물은 75 rpm USP 패들 방법을 따르고 시험 매질로서 모의 위액에서 2시간 동안 37℃에서 pH 1.2 및 모의 장액에서 24시간 동안 37℃에서 pH 6.8을 사용하는 용해 시험에서 3시간에 30% NMT, 12시간에 50% NMT 및 24시간에 80% NLT의 (Z)-엔독시펜, 또는 이의 다형체 또는 염의 백분율 용해 백분율을 나타낸다.

[0155] 일부 실시양태에서, 서방성 조성물은 75 RPM USP II 방법을 따르고 시험 매질로서 모의 위액에서 2시간 동안 37℃에서 pH 1.2 및 모의 장액에서 24시간 동안 37℃에서 pH 6.8을 사용하는 용해 시험에서 2시간에 약 5% 이하(NMT), 3시간에 70% 이상(NLT), 6시간에 90% NLT, 및 12시간에 약 100%의 (Z)-엔독시펜, 또는 이의 다형체 또는 염의 용해 백분율을 나타낸다.

[0156] 일부 실시양태에서, 서방성 조성물은 75 RPM USP II 방법을 따르고 모의 위액에서 2시간 동안 37℃에서 pH 1.2 및 모의 장액에서 24시간 동안 37℃에서 pH 6.8을 사용하는 용해 시험에서 2시간에 약 5% NMT, 3시간에 10% NLT, 6시간에 30% NLT, 9시간에 약 50% NLT, 및 14시간에 약 80%의 (Z)-엔독시펜, 또는 이의 다형체 또는 염의 용해 백분율을 나타낸다.

[0157] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 서방성 조성물은 75 rpm USP 패들 방법을 따르고 모의 위액에서 2시간 동안 37℃에서 pH 1.2 및 모의 장액에서 24시간 동안 37℃에서 pH 6.8을 사용하는 용해 시험에서 24시간 후 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 또는 적어도 40%의 (Z)-엔독시펜, 또는 이의 다형체 또는 염의 용해 백분율을 나

타낸다.

[0158] 이러한 특정 용해 특성으로, 유방 장애, 예컨대 유방암, 증가된 유방 밀도, 여성유방증 등을 포함하는 에스트로겐 호르몬 의존성 장애, 및 기분 장애와 같은 장애의 치료에 사용하기 위한 서방성 조성물이 제조되고 사용될 수 있다.

[0159] 일 측면에서, 본 개시내용의 서방성 조성물은 정제, 미니-정제, 캐플릿, 비드, 마이크로비드, 스피어, 펠릿, 마이크로스피어, 과립, 환제, 정제 내 정제, 캡슐 내 정제, 캡슐 내 과립 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 고체 투약 형태로 제형화되거나 제조된다. 고체 투약 형태의 본 개시내용의 서방성 조성물은 (Z)-엔독시펜을 함유하는 다른 조성물로 관찰되는 것보다 놀랍도록 더 긴 기간에 걸쳐 약물인 활성 성분 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 느리고 제어된 방출을 제공한다(예컨대, 적어도 약 4시간 내지 약 24시간, 적어도 약 2시간 내지 약 72시간). 적어도 하나의 실시양태에서, 고체 투약 형태의 서방성 조성물은 정제이다.

[0160] 이러한 서방성 조성물은 코팅되거나 코팅되지 않을 수 있다.

[0161] 일 측면에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 고체 투약 형태가 경구로 전달될 수 있다는 것을 제공한다.

[0162] 일 측면에서, 본 개시내용은 활성 성분((Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염)이 서방성 전달 시스템에 분산되는 것을 제공한다. (Z)-엔독시펜 또는 이의 염 또는 다형체는 균일하게 또는 균질하게 분산될 수 있다. 서방성 전달 시스템은 약물 (Z)-엔독시펜 또는 이의 염 또는 다형체의 방출 속도를 제어하는 서방제와 같은 적어도 하나의 제어 방출제, 적어도 하나의 결합제, 및 적어도 하나의 윤활제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0163] 일부 실시양태에서, 서방성 전달 시스템은 본 개시내용의 서방성 조성물에 약 60% 내지 약 99.99% 범위의 양으로 존재한다.

[0164] 일부 실시양태에서, 서방성 전달 시스템은 본 개시내용의 서방성 조성물에 약 10 mg 내지 약 499.5 mg; 약 25 mg 내지 약 450 mg; 약 50 내지 약 400 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 300 mg 범위의 양으로 존재한다. 적어도 하나의 실시양태에서, 서방성 전달 시스템은 서방성 조성물에 약 50 mg 내지 약 199.5 mg의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 서방성 전달 시스템은 서방성 조성물에 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 또는 약 100 mg의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 서방성 전달 시스템은 서방성 조성물에 약 110 mg, 약 120 mg, 약 125 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 145 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 195 mg, 약 200 mg, 약 210 mg, 약 225 mg, 약 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 460 mg, 약 470 mg, 약 480 mg, 약 490 mg, 약 495 mg 또는 약 499.5 mg의 양을 존재한다. 일부 실시양태에서, 서방성 전달 시스템은 서방성 조성물에 약 50 mg 내지 99.5 mg의 양으로 존재한다. 적어도 하나의 실시양태에서, 서방성 전달 시스템은 서방성 조성물에 약 90 mg, 약 91 mg, 약 92 mg, 약 93 mg, 약 94 mg, 약 95 mg, 약 96 mg, 약 97 mg, 약 98 mg, 약 99 mg, 또는 약 99.5 mg의 양으로 존재한다.

[0165] 본 개시내용의 서방성 조성물의 일부 실시양태에서, (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염 대 서방성 전달 시스템의 비율은 일반적으로 약 4:1 내지 약 0.1:100이다. 일부 실시양태에서, (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염 대 서방성 전달 시스템의 비율은 2.5:1 내지 약 1:20이다.

[0166] 본 개시내용의 서방성 조성물에 존재하는 서방제는 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염과 같은 소수성 약물의 방출을 느리게 하는 것으로 당업계에 공지된 임의의 서방제일 수 있다.

[0167] 서방제의 예는 셀룰로스 에테르, 검, 아크릴 수지, 예컨대 아크릴산, 메타크릴산, 메틸 아크릴레이트, 메틸 메틸아크릴레이트, 및 이들의 조합의 중합체 및 공중합체, 폴리비닐 피롤리딘, 및 단백질-유도된 화합물을 포함한다. 셀룰로스 에테르의 예는 히드록시알킬 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필메틸 셀룰로스(HPMC 또는 히프로멜로스, 예컨대 번호 2208, 2906, 2910), 카르복시알킬 셀룰로스, 및 카르복시메틸 셀룰로스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 서방제는 pH 5.0 초과에서 점점 더 가용성 및 투과성이 되지만 pH 5.0 미만에서는 불투과성을 유지하는 산 불용성 중합체와 같은 pH 서방제이다. 이러한 제어된 방출 중합체는 상부 소장 및/또는 결장을 표적화한다. 산-불용성 중합체의 비제한적 예는 서방출을 위한 원하는 투과성을 달성하기 위해 에보닉(Evonik) 또는 롬(Rohm)으로부터 상업적으로 입수 가능한 것((Eudragit® 서방성 중합체 Eudragit® RL(고투과성), Eudragit® RS(저투과성) 및 Eudragit® NM 30 (저투과성) - 단독 또는 이들의 임의의 조합)을 포함하여 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트, 알긴산 염, 예컨대 나트륨 또는 칼륨 알기네이트, 셀락, 펙틴, 아크릴산-메틸아크릴산 공중합체를 포함한다. 서방제의 점도는 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 서방출에 적합한 임의의 점도일 수 있다. 특정 실시양태에서, 적어도 서방제의 점도는 약 1000 mPa.s 내지 약

150,000 mPa.s 범위이다. 일부 실시양태에서, 서방성 전달 시스템은 점도가 약 1000 mPa.s 내지 약 10,000 mPa.s, 약 10,000 mPa.s 내지 약 70,000 mPa.s, 약 70,000 mPa.s 내지 약 150,000 mPa.s. 또는 이들의 조합의 범위인 하나 이상의 SR/방출 속도 제어제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 서방성 전달 시스템이 2종 이상의 서방제를 포함하는 것을 제공한다. 각각의 서방제는 동일한 점도 또는 상이한 점도를 가질 수 있으며, 예컨대 하나의 서방제는 약 1000 mPa.s 내지 약 10,000 mPa.s 범위의 점도를 가질 수 있는 반면, 다른 서방제는 약 10,000 mPa.s 내지 약 70,000 mPa.s 또는 약 70,000 mPa.s 내지 약 150,000 mPa.s의 점도를 가질 수 있다.

[0168] 일부 실시양태에서, 서방제는 HPMC/히프로멜로스(예컨대, 번호 2208, 2906, 2910)이다. 본 개시내용에서 사용되는 히프로멜로스는 약 20,000-500,000의 중량 분자 평균을 갖는다. 일부 실시양태에서, 히프로멜로스는 일반적으로 20,000 - 250,000의 평균 분자량을 갖는다. 히프로멜로스는 상품명 Methocell™로 다우 케미칼스(Dow Chemicals)로부터 상업적으로 입수 가능하며, 예컨대 Methocell™ K100(평균 분자량 26,000, 2% 점도; 75,000 - 140,000 mPa.s); Methocell™ K15M(평균 분자량 120,000, 2% 점도; 15,000 cP, 13275 - 24,780 mPa.s); Methocell™ K4M(평균 분자량 86,000, 2% 점도; 4,000 cP, 75,000 - 140,000 mPa.s)이다. 1등급의 히프로멜로스는 단독으로 또는 또 다른 등급과 조합하여 사용될 수 있다.

[0169] (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염을 적어도 2시간, 적어도 3시간, 적어도 4시간, 적어도 5시간, 적어도 6시간, 적어도 7시간, 적어도 8시간, 적어도 9시간, 적어도 10시간, 적어도 12시간, 적어도 14시간, 적어도 16, 적어도 18시간, 적어도 24시간, 적어도 48시간, 및 적어도 72시간 동안 지속적인 방식으로 방출하는 서방성 조성물이 수득되는 경우, 일부 실시양태에서, 서방제, 예컨대 히프로멜로스는 일반적으로 15,000 내지 140,000 달톤 범위의 평균 분자량을 갖는다. 적어도 하나의 실시양태에서, 평균 분자량은 약 15,000 달톤이다.

[0170] 조성물 중 서방제의 양은 위의 산성 환경으로부터 치료제를 보호하고 위를 통해 장으로 치료제를 통과시키고 약 2시간 내지 약 72시간의 기간 동안 이러한 방출을 연장시키도록 투여 후 약 2시간 동안 치료제 (Z)-엔독시펜, 또는 이의 다형체 또는 염의 방출을 지연시키는데 효과적인 임의의 양일 수 있다. 조성물 중 서방제의 양은 참조 생성물과 비교하여 치료제 (Z)-엔독시펜, 또는 이의 다형체 또는 염의 더 느린 방출 속도를 제공하기에 효과적인 임의의 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 서방제의 양은 참조 생성물과 비교하여 투여 후 적어도 약 1시간, 적어도 약 1.1시간, 적어도 약 1.2시간, 적어도 약 1.3시간, 적어도 약 1.4시간, 적어도 약 1.5시간, 적어도 약 1.6시간, 적어도 약 1.7시간, 적어도 약 1.8시간, 적어도 약 1.9시간, 적어도 약 2시간, 적어도 약 2.1시간, 적어도 약 2.2시간, 적어도 약 2.3시간, 적어도 약 2.4시간, 또는 적어도 약 2.5시간 동안 치료제 (Z)-엔독시펜, 또는 이의 다형체 또는 염의 방출을 지연시키기에 효과적인 임의의 양일 수 있다.

[0171] 서방성 조성물이 75 RPM USP 패들 방법을 따르고 시험 매질로서 모의 위액에서 2시간 동안 37℃에서 pH 1.2 및 모의 장액에서 24시간 동안 37℃에서 pH 6.8을 사용하는 용해 시험에서 3시간에 약 0% 내지 35%, 12시간에 약 35% 내지 약 55%, 및 24시간에 약 65% 내지 85% 범위의 용해 백분율을 나타내는 경우, 적어도 하나의 서방제, 예컨대 히프로멜로스(HPMC)가 일반적으로 서방성 조성물의 약 0.1% 내지 약 99%, 약 0.1% 내지 약 90%, 약 5% 내지 약 90%, 약 5% 내지 약 80%, 약 5% 내지 약 70%, 및 약 5% 내지 약 60% w/w의 양으로 본 개시내용의 서방성 조성물에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 서방제(예컨대, 검, 아크릴 수지, 메타크릴산, 메틸 아크릴레이트, 메틸 메틸아크릴레이트, 폴리비닐 피롤리딘, 단백질-유래된 화합물, 히드록시알킬 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 카르복시알킬 셀룰로스, 또는 카르복시메틸 셀룰로스)는 약 10% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 60%, 약 20% 내지 약 40%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 60%의 양으로 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 서방제는 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 또는 적어도 약 40%의 양으로 존재할 수 있다. 본원에 개시된 바와 같은 본 개시내용의 이러한 서방성 조성물은 적어도 2시간, 적어도 3시간, 적어도 4시간, 적어도 5시간, 적어도 6시간, 적어도 7시간, 적어도 8시간, 적어도 9시간, 적어도 10시간, 적어도 12시간, 적어도 14시간, 적어도 16시간, 적어도 18시간, 적어도 24시간, 적어도 48시간, 및 적어도 72시간 동안 지속적인 방식으로 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염을 방출한다. **실시예 1 - 실시예 8** 및 **도 1 - 도 6** 및 **도 12 - 도 17**을 참조한다. 일부 실시양태에서, 서방성 조성물의 치료제는 6시간 내지 48시간의 기간에 걸쳐 방출된다. 일부 실시양태에서, 치료제(예컨대, (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염)는 USP II 방법에 의해 모의 위액에서 2시간 동안 37℃에서 pH 1.2 및 모의 장액에서 24시간 동안 37℃에서 pH 6.8을 사용하여 시험되는 바와 같이 2시간 내지 72시간의 기간에 걸쳐 방출된다.

[0172] 비제한적 예로서, (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염 대 서방제의 비율은 약 1:20 내지 약 20:1, 약 1:10

내지 약 10:1, 약 1:5 내지 약 2:5 범위로서 본 개시내용의 서방성 조성물을 제조한다. 약 0.1 mg 내지 약 200 mg (Z)-엔독시펜 또는 이의 염을 함유하는 서방성 정제를 제조하기 위해, 약물 대 서방제는 약 20:1 내지 약 1:20의 범위일 것이다. 일부 실시양태에서, 약 0.1 mg 내지 약 200 mg (Z)-엔독시펜 또는 이의 염을 함유하는 서방성 정제에서 약물 대 서방제는 약 10:1 내지 약 1:10의 범위일 것이다. 특정 실시양태에서, 치료 약물 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염 대 서방제의 비율은 약 1:5이다. 당업자는 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 방출 속도가 본원에 개시된 바와 같이 본 개시내용의 서방성 조성물의 점도 등급 및 서방제의 양을 변화시킴으로써 원하는 대로 서방출을 위해 조정될 수 있다는 것을 인지할 것이다.

[0173] 본 개시내용의 서방성 조성물에 존재하는 결합제는 본 개시내용의 서방성 조성물 내의 성분(component 또는 ingredient)을 함께 보유할 수 있는 당업계에 공지된 임의의 결합제일 수 있다. 본원에서 제공되는 서방성 조성물에 사용하기에 적합한 결합제는 단당류(예컨대, 수크로스, 덱스트로스, 프룩토스), 이당류, 전분, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분, 또는 전분, 예컨대 전분 페이스트, 예비젤라틴화된 전분, 및 전분 1500, 다면체 알콜, 만니톨, 자일리톨, 소르비톨, 락토스, 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대 PEG 6000, 천연 및 합성 검, 예컨대, 아카시아, 나트륨 알기네이트, 알긴산, 다른 알기네이트, 트라가칸트, 구아 검, 셀룰로스(예컨대, 분말 셀룰로스 및 예비젤라틴화된 전분) 및 이의 유도체(예컨대, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 메틸 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스 칼슘, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스), 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스(예컨대, 번호 2208, 2906, 2910), 결정질 셀룰로스, 미결정질 셀룰로스(MCC), 규화된 미결정질 셀룰로스, 탄산칼슘 및 이들의 염, 인산칼슘, 침전된 인산칼슘, 탄산나트륨, 인산나트륨, 무수 이염기성 인산칼슘, 탈크, 덱스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨 및 이들의 조합 또는 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 결정질 및 미결정질 셀룰로스의 적절한 형태는 AVICEL® PH 101, AVICEL PH 103 AVICEL® RC 581, AVICEL® PH 105(판매사: FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, Pa.), Pharmacel 101로 상업적으로 판매되는 물질을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 무수 또는 저수분 부형제가 바람직하다. 적합한 무수 또는 저수분 부형제 또는 첨가제는 AVICEL® PH 101, AVICEL® PH 103, Pharmacel 101로 상업적으로 입수 가능한 미결정질 셀룰로스를 포함한다. 적어도 하나의 실시양태에서, 결합제는 미결정질 셀룰로스(예컨대, AVICEL® PH 101) 또는 규화된 미결정질 셀룰로스이다.

[0174] 본 개시내용의 서방성 조성물은 전형적으로 서방성 조성물의 중량에 대해 약 1% 내지 약 99%, 약 5% 내지 약 95%, 약 10% 내지 약 90%, 약 15% 내지 약 85%, 약 20% 내지 약 80%, 또는 약 20% 내지 약 85% 범위의 양으로 적어도 하나의 결합제를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 서방성 조성물은 전형적으로 서방성 조성물의 중량에 대해 w/w 기준으로 약 1% 내지 약 99%, 약 5% 내지 약 95%, 약 10% 내지 약 90%, 약 15% 내지 약 85%, 약 20% 내지 약 80%, 또는 약 20% 내지 약 85% 범위의 양으로 미결정질 셀룰로스를 포함한다.

[0175] 본원에 제공된 서방성 조성물에 사용될 수 있는 예시적인 윤활제는 스테아르산, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 칼륨 스테아레이트, 수소화된 식물성 오일(예컨대, 땅콩유, 면실유, 해바라기유, 참기름, 올리브유, 옥수수유, 대두유), 미네랄 오일, 경질 미네랄 오일, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 나트륨 라우릴 술페이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 마크로골, 탈크, 에틸 올레이트, 에틸 라우레이트, 한천, 왁스 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 추가의 윤활제는, 예컨대 실로이드 실리카 겔(AEROSIL 200, 제조사: W.R. Grace Co. of Baltimore, Md.), 합성 실리카의 응고 에어로졸(시판사: Degussa Co. of Plano, Tex.), CAB O SIL(Cabot Co.(Boston, Mass.)에 의해 판매되는 발열성 이산화규소 제품), Q7-9120(Dow Corning), 및 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이다. 마그네슘 스테아레이트는 정제의 압축 및 배출 동안 다이 벽과 정제 혼합물 사이의 마찰을 감소시킨다. 이는 펀치 및 다이에 정제가 부착되는 것을 방지한다. 마그네슘 스테아레이트는 또한 호퍼 및 다이로의 분말의 유동을 돕는다. 이의 입자 크기 범위는 450-550 마이크론이고 밀도 범위는 1.00-1.80 g/mL이다. 이는 안정적이며, 정제화 혼합물 내에서 중합하지 않는다. 하나의 윤활제인 마그네슘 스테아레이트가 또한 제형에 사용될 수 있다.

[0176] 전형적으로, 본 개시내용의 서방성 조성물은 적어도 하나의 윤활제를 서방성 조성물의 중량에 대해 w/w 기준으로 약 0.01% 내지 약 5%, 약 0.2% 내지 약 2%, 또는 약 0.5% 내지 약 1.5% 범위의 양으로 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 서방성 조성물은 마그네슘 스테아레이트를 서방성 조성물의 중량에 대해 w/w 기준으로 약 0.01% 내지 약 5%, 약 0.2% 내지 약 2%, 또는 약 0.5% 내지 약 1.5% 범위의 양으로 포함한다.

[0177] 본 개시내용의 서방성 조성물의 특정한 예시적인 실시양태는 하기 실시양태를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0178] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 서방제(예컨대, HPMC, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트, 나트륨 알기네이트, 칼륨 알기네이트, 셀락, 펙틴, 또는 아크릴산-메틸아크릴산 공중합체)는 약 0.1% 내지 약 99% 범위의 양으로 서방성 조성물에 존재하고; 적어도 하나의 결합제는 약 1% 내지 약 99% 범위의 양으로 서방성 조성물에 존재하고; 적어도 하나의 윤활제는 약 0.01% 내지 약 5% 범위의 양으로 서방성 전달 시스템에 존재하고, 백분율은 서방성 조성물의 중량에 대해 w/w 기준이다.

[0179] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 서방제는 약 0.1% 내지 약 90% 범위의 양으로 서방성 조성물에 존재하고; 적어도 하나의 결합제는 약 1% 내지 약 99% 범위의 양으로 서방성 조성물에 존재하고; 적어도 하나의 윤활제는 약 0.01% 내지 약 5% 범위의 양으로 서방성 전달 시스템에 존재하고, 백분율은 서방성 조성물의 중량에 대해 w/w 기준이다.

[0180] 적어도 하나의 실시양태에서, 서방성 조성물은 약 5% 내지 60% 범위의 양의 적어도 하나의 서방제; 약 10% 내지 약 90% 범위의 양의 적어도 하나의 결합제, 및 약 0.01% 내지 약 5% 범위의 양의 적어도 하나의 윤활제를 포함하고, 백분율은 중량에 대해 w/w 기준이다.

[0181] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 서방제는 약 0.1% 내지 약 10% 범위의 양으로 서방성 조성물에 존재하고; 적어도 하나의 결합제는 약 80% 내지 약 99% 범위의 양으로 서방성 조성물에 존재하고; 적어도 하나의 윤활제는 약 0.02% 내지 약 2% 범위의 양으로 서방성 전달 시스템에 존재하고, 백분율은 서방성 조성물의 중량에 대해 w/w 기준이다.

[0182] 적어도 하나의 실시양태에서, 서방성 조성물은 약 10% 내지 45% 범위의 양의 적어도 하나의 서방제; 약 50% 내지 약 80% 범위의 양의 적어도 하나의 결합제, 약 0.02% 내지 약 2% 범위의 양의 적어도 하나의 윤활제를 포함하고, 백분율은 지속된 중량에 대해 w/w 기준이다.

[0183] 특정 실시양태에서, 적어도 하나의 서방제는 서방성 조성물에 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 12%, 약 15%, 약 18%, 약 20%, 약 22% 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50% 약 55%, 약 60%의 양으로 존재하고; 적어도 하나의 결합제는 서방성 조성물에 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50% 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 또는 약 80%의 양으로 존재하고; 적어도 하나의 윤활제는 약 0.02%, 약 0.05%, 약 0.1%, 약 1.2%, 약 1.3%, 약 1.4%, 약 1.5%, 약 1.6%, 약 1.7%, 약 1.8%, 약 1.9% 또는 약 2%의 양으로 존재하고, 백분율은 서방성 조성물의 중량에 대해 w/w 기준이다.

[0184] 특정 실시양태에서, 각각의 경우에서 서방성 조성물의 중량에 대해 w/w 기준으로, 적어도 하나의 서방제는 서방성 조성물에 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24%, 또는 약 25%의 양으로 존재하고; 적어도 하나의 결합제는 서방성 조성물에 29%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 39%, 약 40%, 약 45%, 약 49%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 64%, 약 69%, 약 70%, 약 71%, 약 72%, 약 73%, 약 74%, 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79% 또는 약 80%의 양으로 존재하고; 적어도 하나의 윤활제는 서방성 조성물에 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 1.2%, 약 1.3%, 약 1.4%, 또는 약 1.5%의 양으로 존재한다.

[0185] 적어도 하나의 실시양태에서, 적어도 하나의 서방제는 서방성 조성물에 약 10%, 약 20%, 또는 약 40%의 양으로 존재하고; 적어도 하나의 결합제는 서방성 조성물에 약 55%, 약 75%, 약 80%, 약 85% 또는 약 87%의 양으로 존재하고; 적어도 하나의 윤활제는 서방성 조성물에 약 0.9% 내지 약 1.1%의 양으로 존재한다. 백분율은 서방성 조성물의 중량에 대해 w/w 기준이다.

[0186] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 서방성 조성물은 추가의 서방제, 결합제, 윤활제 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0187] 본 개시내용의 조성물 및 서방성 전달 시스템은 약제학적으로 허용가능한 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 부형제는 충전제, 안정화제, 활택제, 계면활성제, 차광제, 감미제, 착색제, 향미제, 항산화제, 보존제, 환원제, 킬레이트제 등과 같이 제조 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 임의의 첨가제일 수 있다. 약제학적으로 허용되는 부형제는 제조 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 양으로 사용된다. 또한, 이들 첨가제는 2종 이상을 적절한 비율로 혼합하여 사용할 수 있다.

[0188] 본 개시내용의 서방성 조성물에 사용하기에 적합한 충전제의 예는 탈크, 탄산칼슘(예컨대, 과립 또는 분말), 슈가, 예컨대 덱스트로스, 수크로스, 락토스, 염, 예컨대 탄산칼슘, 인산칼슘, 탄산나트륨, 인산나트륨, 전분, 미결정질 셀룰로스, 분말 셀룰로스, 셀룰로스 기재, 예컨대 메틸 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스,

덱스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 예비젤라틴화된 전분, 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0189] 안정화제의 예는 나트륨 아스코르베이트 토코페롤, 테트라나트륨 에데테이트, 사이클로덱스트린, 니코틴산 아미드, 알칼리 토금속 염(예컨대, 탄산칼슘, 수산화칼슘, 탄산마그네슘, 규산마그네슘, 알루민산마그네슘) 및 부틸히드록시아니솔을 포함한다.

[0190] 활택제의 예는 콜로이드성 이산화규소, 셀룰로스, 인산칼슘, 이염기 또는 삼염기물 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0191] 계면활성제의 예는 나트륨 라우릴 술페이트, 폴리소르베이트 80 등을 포함한다.

[0192] 차광제의 예는 산화티타늄을 포함한다. 차광제는 (Z)-엔독시펜, 및 이의 다형체 및 염과 같은 광 민감성 활성 성분에 대해 바람직하다.

[0193] 항산화제의 예는 부틸히드록시톨루엔(BHT), 부틸히드로자니솔(BHA), 토코페롤, 토코페롤 에스테르(예컨대, 토코페롤 아세테이트), 아스코르브산 또는 이의 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 리코펜 및 베타-카로틴을 포함한다.

[0194] 환원제의 예는 시스틴 및 시스테인을 포함한다.

[0195] 킬레이트제의 예는 EDTA 또는 이의 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 포함한다.

[0196] 착색제의 예는 식용색소, 예컨대 식품 색소 옐로우 번호 5, US 식품 색소 번호 6, 스웨덴 오렌지, 식품 색소 블루 번호 2, 식품 색소 레드 번호 2 등, 식품 레이크 칼라, 옐로우 산화 제2철(옐로우 산화 제2철 색소), 레드 산화 제2철(레드 산화 제2철 색소), 블랙 산화 제2철(블랙 산화 제2철 색소), 리보플라빈, 리보플라빈 유기산 에스테르, 리보플라빈 포스페이트 또는 이들의 알칼리 금속 또는 알칼리 금속 토금속 염, 페놀프탈레인, 산화티타늄, 리코펜, 베타-카로틴을 포함한다.

[0197] 감미제의 예는 아스파탐, 아세술팜 칼륨, 타우마틴, 사카린 나트륨 및 이칼륨 글리시리지네이트를 포함한다.

[0198] 향미제의 예는 멘톨, 페퍼민트 오일, 레몬 오일, 바닐린 및 딸기를 포함한다.

[0199] 정제와 같은 고형 투약 형태의 서방성 조성물의 형태는 특별히 제한되지 않으며, 투여에 적합한 임의의 형태, 예컨대 구형, 난형, 타원형, 배형, 원통형, 입방체형, 규칙 및/또는 불규칙한 형태일 수 있다. 장제는 다양한 상이한 형태 중 하나를 가질 수 있다. 예컨대, 정제는 정육면체, 피라미드, 프리즘 등과 같은 다면체일 수 있거나; 원뿔, 절두된 원뿔, 원통, 스피어, 원환체 등과 같은 일부 비-평면을 갖는 공간 도형의 기하학을 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 정제는 하나 이상의 주요 면을 갖는다. 예컨대, 정제 표면은 전형적으로 압축 기계에서 상부 및 하부 펀치 면과의 접촉에 의해 형성된 대향하는 상부 및 하부 면을 갖는다. 이러한 실시양태에서, 정제 표면은 전형적으로 상부면과 하부면 사이에 위치되고 압축 기계에서 다이 벽과의 접촉에 의해 형성되는 "벨리-밴드(belly-band)"를 추가로 포함한다.

[0200] 일 측면에서, 본 개시내용은 서방성 정제 형태의 서방성 조성물이 약 60 내지 약 500 mg의 정제 중량을 갖는 것을 제공한다. 일부 실시양태에서, 서방성 정제 형태의 서방성 조성물은 약 90 내지 약 110 mg의 정제 중량을 갖는다. 서방성 정제 형태의 서방성 조성물은 약 2.75 내지 약 3.75㎜의 정제 두께를 갖는다. 일부 실시양태에서, 서방성 정제 형태의 서방성 조성물은 약 3 내지 약 3.5 ㎜의 정제 두께를 갖는다.

[0201] 본 발명의 정제의 경도는, 예컨대 사용된 성분의 상대적인 양 및 특정 유형, 사용된 정제 장비, 및 선택된 가공 파라미터를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 수 있다. 정제를 제조하는 데 사용되는 압축 및 압력은 대상체로의 치료제 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 방출 프로파일에 영향을 미칠 수 있다. 본 발명의 정제를 제조하는데 사용되는 압축 및 압력은 표면적 및 치료제 (Z)-엔독시펜, 또는 이의 다형체 또는 염, 서방제, 결합제, 윤활제, 및 정제에 포함되는 다른 부형제의 양 및 입자 크기에 따라 달라질 수 있다. 조성물 내 성분의 수화 및 용매화 정도도 또한 정제의 경도를 결정하는 데 중요할 것이다. 일부 실시양태에서, 서방성 정제 형태의 서방성 조성물은 약 4 킬로폰드(Kp) 내지 약 16 Kp의 정제 경도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 서방성 정제 형태의 서방성 조성물은 약 10 내지 약 16 Kp이다. 일부 실시양태에서, 서방성 정제 형태의 서방성 조성물은 약 4 Kp, 약 4.5 Kp, 약 5 Kp, 약 5.5 Kp, 약 6 Kp, 약 6.5 Kp, 약 7 Kp, 약 7.5 Kp, 약 8 Kp, 약 8.5 Kp, 약 9 Kp, 약 9.5 Kp, 약 10 Kp, 약 10.5 Kp, 약 11 Kp, 약 11.5 Kp, 약 12 Kp, 약 12.5 Kp, 약 13 Kp, 약 13.5 Kp, 약 14 Kp, 약 14.5 Kp, 약 15 Kp, 약 15.5 Kp 및 약 16 Kp의 정제 경도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 서방성

정제 형태의 서방성 조성물은 약 13 Kp의 정제 경도를 갖는다. 적어도 하나의 실시양태에서, 서방성 정제 형태의 서방성 조성물은 5 Kp의 정제 경도를 갖는다.

[0202] 서방성 정제의 파쇄도는 전형적으로 1.0% 이하(NMT)이다. 일부 실시양태에서, 서방성 정제 형태의 서방성 조성물은 산화티타늄과 같은 차광제를 포함한다. 서방성 정제 형태의 서방성 조성물은 당업계에 공지된 임의의 색상, 예컨대 식품 색소 옐로우 번호 5, US 식품 색소 번호 6, 스웨덴 오렌지, 식품 색소 블루 번호 2, 식품 색소 레드 번호 2 등, 식품 레이크 칼라, 옐로우 산화 제2철(옐로우 산화 제2철 색소), 레드 산화 제2철(레드 산화 제2철 색소), 블랙 산화 제2철(블랙 산화 제2철 색소), 리보플라빈, 리보플라빈 유기산 에스테르, 리보플라빈 포스페이트 또는 이들의 알칼리 금속 또는 알칼리 금속 토금속 염, 페놀프탈레인, 산화티타늄, 리코펜 및 베타-카로틴일 수 있다. 일부 실시양태에서, 서방성 정제 형태의 서방성 조성물은 백색 또는 회백색이다.

[0203] 본원에 기재된 서방성 정제와 같은 서방성 조성물은 코팅되거나 코팅되지 않을 수 있다.

[0204] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 서방성 조성물이 장용 코팅된 지연 방출 정제와 같은 장용 코팅된 지연 방출 고체 투약 형태를 제조하는데 사용되는 것을 제공한다. 이러한 장용 코팅된 조성물의 유리한 측면은, 장용 코팅된 지연 방출 정제를 포함하는 이러한 서방성 조성물이 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 파괴를 피하도록 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 위장에서의 방출을 최소화하고 활성 성분 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 소장 또는 결장 또는 둘 모두로의 방출을 표적화하도록 제형화된다는 것이다. 장 및 결장을 표적화하는 것은 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 생체이용률을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 서방성 조성물은 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염을 십이지장 또는 공장으로 전달한다.

[0205] 당업자는 본 개시내용의 서방성 조성물이 그 자체로 서방성 조성물로서 기능하고(**실시예 5** 및 **표 6** 및 **표 7** 참조), 이들이 또한 소장 또는 결장 또는 둘 다를 표적화하는 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 지연 방출을 제공하는 장용 코팅된 투약 형태(예컨대, 장용 코팅된 지연 방출 정제 또는 장용 코팅된 지연 방출 캡슐)의 제조에 사용되는 "코어"(예컨대, 코어 정제)로서 역할을 할 수 있다.

[0206] 따라서, 일부 실시양태에서, 고체 투약 형태의(예컨대, 정제로서의) 본 개시내용의 서방성 조성물은 장용 코팅된 지연 방출의 제조를 위한 "코어" 조성물(예컨대, 코어 정제)을 형성한다. 이러한 서방성 조성물은 위의 산성 환경으로부터 산 민감성 활성 성분 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염을 보호하고, 일반적으로 장에서, 예컨대 소장 및/또는 결장의 십이지장, 공장 및/또는 회장에서 5.5 초과의 pH에서 용해된다. 장용 코팅은 위에서 활성 (Z)-엔독시펜의 (E)-엔독시펜으로의 상호전환을 보호하고, 약물 (Z)-엔독시펜은 그 후, 예컨대 투여 후 2시간, 투여 후 3시간, 투여 후 4시간, 투여 후 5시간, 투여 후 6시간, 투여 후 7시간, 투여 후 8시간 후 등에 더 느린 속도로 장에서 방출된다. 본원에 개시된 제형에 기초한 (Z)-엔독시펜의 놀랍게도 감소된 상호전환은 (Z)-엔독시펜, 또는 이의 다형체 또는 염의 투여에서 예상치 못한 이익을 제공한다.

[0207] 비제한적인 예로서, 본 개시내용은 본 개시내용의 서방성 조성물을 장용 코팅된 지연 방출 정제와 같은 고체 투약 형태의 형태로 제공한다. 상기 기재된 바와 같은 정제 형태의 서방성 조성물은 실질적으로 적어도 하나의 기능성 코팅층에 의해 커버된 코어(이하 "코어", "코어 정제" 또는 "정제 코어"로 지칭되고 상호교환적으로 사용됨)로서 역할을 한다. 다시 말해서, 본 개시내용의 장용 코팅된 지연 방출 정제는 (i) (Z)-엔독시펜 또는 이의 염 또는 다형체, (ii) 적어도 하나의 서방제, 및 (iii) 적어도 하나의 윤활제를 포함하는 코어를 갖고, 코어는 적어도 하나의 기능성 코팅층으로 실질적으로 커버된다.

[0208] 일부 실시양태에서, 기능성 코팅은 장(예컨대, 십이지장) 또는 결장 또는 둘 모두를 표적화하는 지연 방출제와 같은 적어도 하나의 제어 방출제를 포함한다. 본 개시내용은 기능성 코팅이 가소제, 점착 방지제 등과 같은 추가의 부형제를 추가로 포함할 수 있다는 것을 제공한다. 기능성 코팅에 지연 방출제의 첨가는 놀랍게도 유리한 결과를 제공하여 (Z)-엔독시펜의 (E)-엔독시펜으로의 전환을 실질적으로 감소시켰다. 지연 방출제를 포함하는 코팅으로 조성물(예컨대, 정제)을 코팅하는 것의 놀라운 이점은 이러한 코팅이 (Z)-엔독시펜의 전달을 보다 효율적으로 촉진할 수 있다는 것을 입증한다. 또한, 놀랍게도 지연 방출제를 포함하는 코팅이 보다 일관되고 보다 느린 방출을 제공한다는 것이 밝혀졌다.

[0209] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 기능성 코팅은 적어도 하나의 제어 방출제, 예컨대 지연 방출제, 적어도 하나의 가소제, 및 적어도 하나의 점착 방지제/부착 방지제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 장용 코팅된 지연 방출 정제는 적어도 2개의 코팅으로 코팅될 수 있으며, 적어도 하나의 코팅은 지연 방출제, 적어도 하나의 가소제, 및 적어도 하나의 점착 방지제/부착 방지제를 포함하는 기능성 코팅이다.

[0210] 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염을 포함하는 서방성 조성물은 코팅 용액을 사용하여 적어도 하나의 기능성 코팅층으로 실질적으로 코팅된 코어(예컨대, 코어 정제)를 포함한다. 코팅 용액은 지연 방출제와 같은 적어도 하나의 제어 방출제, 적어도 하나의 가소제, 및 적어도 하나의 점착 방지제/부착 방지제를 포함한다. 당업자는 본원에 개시된 코어 정제가 정제, 캐플릿 또는 캡슐 등에서 둘러싸이고 본원에 개시된 코팅 용액으로 추가로 코팅되어 정제 내 정제, 캐플릿 내 정제, 캡슐 내 정제 등과 같은 다른 고체 투약 형태를 제조할 수 있다는 것을 인지할 것이다. 이러한 경우에, 정제 내 정제, 캐플릿 내 정제, 캡슐 내 정제 등과 같은 서방성 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 기능성 코팅층으로 실질적으로 코팅될 것이다. 따라서, 다른 코팅 정제, 캐플릿 및 캡슐 내부에 포함된 코팅 정제는 펄스 형태로 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 방출을 제공할 수 있다.

[0211] 당업자는 또한 본원에 기재된 코어 정제와 같이, 미니-정제, 스피어, 비드, 과립, 펠릿, 환제 등과 같은 서방성 조성물의 다른 고체 투약 형태가 또한 장용 코팅된 지연 방출 정제, 캐플릿 및 캡슐 제조를 위한 코어로 사용될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 이러한 서방성 조성물의 예는 서방성 장용 정제, 장용 미니-정제, 장용 캐플릿, 장용 비드, 장용 스피어, 장용 과립, 장용 펠릿, 장용 환제, 장용 정제 내 정제, 장용 캡슐 내 정제 등을 포함하지만 이에 제한되지 않고, 소장 또는 결장 또는 둘 모두로 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 지연 방출에 사용된다. 캅수겔(Capsugel)로부터 입수 가능한 것과 같은 상업적으로 입수 가능한 지연 방출 캡슐(예컨대, VCaps® Plus 장용 캡슐)은 장용 코팅된 지연 방출 캡슐을 제조하는데 사용될 수 있고 본 개시내용에 포괄된다. 일부 실시양태에서, 장용 지연 방출 캡슐은 비-동물 기반 캡슐, 예컨대 히프로멜로스 캡슐(예컨대, 상업적으로 입수 가능한 자가-겔화 Vcaps, VCaps Plus, VCaps 장용, 엑스셀로도스(Xcellodose), ENCODE 결장 전달 기술, 및 캅수겔로부터의 EnTrinsicTM 약물 전달 기술을 이용하여 제조되는 다른 장용 캡슐)일 수 있다. 경구 고체 투약 형태의 장용 형태를 제형화하기 위해 당업계에 공지되고 상업적으로 입수 가능한 다른 기술(예컨대, 퀄리캡스(Qualicaps), USA, 누트라사이언스(Nutrascience), USA 등)이 또한 활용될 수 있다.

[0212] 본 개시내용은 코어의 기능성 코팅이 지연 방출제와 같은 적어도 하나의 제어 방출제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 코팅 용액으로 수행될 수 있다는 것을 제공한다. 일부 실시양태에서, 기능성 코팅 용액은 가소제, 점착 방지제 등을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 코어의 기능적 코팅은 적어도 하나의 제어 방출제, 예컨대 지연 방출제, 적어도 하나의 가소제, 및 적어도 하나의 점착 방지제/부착 방지제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 코팅 용액으로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 코팅 용액은 입자, 비드, 스피어, 과립, 펠릿, 정제, 미니-정제, 환제, 복합미립자 및 캡슐(경질 및 연질 쉘 포함)을 포함한 다양한 고체 투약 형태에 박막과 같은 필름으로 적용되어 코어(예컨대, 즉시 방출 캡슐)를 캡슐화하여 본원에 기재된 서방성 조성물을 사용하는 장용 코팅된 지연 방출 고체 투약 형태를 제조할 수 있다.

[0213] 장용 코팅된 지연 방출 정제와 같은 서방성 조성물이 75 RPM USP 패들 방법을 따르고 시험 매질로서 모의 위액에서 2시간 동안 37℃에서 pH 1.2 및 모의 장액에서 24시간 동안 37℃에서 pH 6.8을 사용하는 용해 시험에서 3시간에 약 0% 내지 약 35%, 12시간에 약 35% 내지 약 55%, 및 24시간에 약 65% 내지 약 85% 범위의 용해 백분율을 나타내는 경우, 적어도 하나의 기능성 코팅층은 코어(예컨대, 코어 정제)의 중량에 비해 약 1% 내지 약 60%, 약 2% 내지 약 40%, 약 5% 내지 약 30%, 및 약 6% 내지 약 20% 중량 증가를 제공한다.

[0214] 장용 코팅된 지연 방출 정제와 같은 서방성 조성물이 75 RPM USP 패들 방법을 따르고 시험 매질로서 모의 위액에서 2시간 동안 37℃에서 pH 1.2 및 모의 장액에서 24시간 동안 37℃에서 pH 6.8을 사용하는 용해 시험에서 2시간에 약 5% NMT, 3시간에 약 60% NLT, 6시간에 약 95% NLT 및 12시간에 약 100%의 용해 백분율을 나타내는 경우, 적어도 하나의 기능성 코팅층은 코어(예컨대, 코어 정제)의 중량에 비해 약 1% 내지 약 60%, 약 2% 내지 약 40%, 약 5% 내지 약 30%, 및 약 6% 내지 약 20% 중량 증가를 제공한다.

[0215] 장용 코팅된 지연 방출 정제와 같은 서방성 조성물이 75 RPM USP 패들 방법을 따르고 시험 매질로서 모의 위액에서 2시간 동안 37℃에서 pH 1.2 및 모의 장액에서 24시간 동안 37℃에서 pH 6.8을 사용하는 용해 시험에서 3시간에 약 10% NMT, 6시간에 약 30% NLT, 9시간에 약 50% NLT 및 14시간에 약 80% NLT의 용해 백분율을 나타내는 경우, 적어도 하나의 기능성 코팅층은 코어(예컨대, 코어 정제)의 중량에 비해 약 1% 내지 약 60%, 약 2% 내지 약 40%, 약 5% 내지 약 30%, 및 약 6% 내지 약 20% 중량 증가를 제공한다.

[0216] 정제 중량은 또한 특히 치료제 (Z)-엔독시펜, 또는 이의 다형체 또는 염의 용량, 사용된 서방제의 유형 및 양, 및 추가 물질의 존재, 유형 및 양에 따라 달라질 것이다. 약 0.5 mg 내지 약 200 mg의 치료제 용량의 경우; 정제 중량은 정제당 약 10 mg 내지 약 2000 mg 범위일 수 있다. 일부 실시양태에서, 정제 중량은 50 mg 내지 500 mg의 범위이다. 일부 실시양태에서, 장용 코팅된 지연 방출 정제는 약 101 mg 내지 160 mg, 90 mg 내지 110 mg,

또는 약 105 mg 내지 약 120 mg 범위의 정제 중량을 갖는다. 경구 투약 형태의 본 개시내용의 서방성 조성물의 시간 지연 또는 지연 방출 약제학적 제제의 경우, 산-불용성 중합체(예컨대, 폴리메타크릴레이트)가 코팅 용액에서 지연 방출제로 사용될 수 있다.

[0217] 장용 코팅된 지연 방출 제제의 경우, 셀룰로스 중합체, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 디스테아레이트, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 히드록시프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트, 메틸셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트 및 카르복시메틸셀룰로스 나트륨; 바람직하게는 아크릴산, 메타크릴산, 메틸 아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 및/또는 에틸 메타크릴레이트, 및 상품명 EUDRAGIT®(Evoniks, Rohm Pharma; Westerstadt, Germany) 하에 상업적으로 입수 가능한 다른 메타크릴 수지로부터 형성되는 아크릴산 중합체 및 공중합체, 예컨대 메타크릴산 - 에틸 아크릴레이트 공중합체(1:1)(EUDRAGIT® L30D-55) 및 L100-55(pH 5.5 이상에서 가용성). EUDRAGIT® 1,100D(pH 6.0 이상에서 가용성), EUDRAGIT® S(높은 에스테르화 정도에 기인하여 pH 7.0 이상에서 가용성), 및 EUDRAGIT® NE, RL 및 RS(상이한 정도의 투과성 및 확장성을 갖는 수-불용성 중합체); 비닐 중합체 및 공중합체, 예컨대 폴리비닐 피롤리돈, 비닐 아세테이트, 비닐아세테이트 프탈레이트, 비닐 아세테이트 크로톤산 공중합체, 및 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체; 효소적으로 분해 가능한 중합체, 예컨대 아조 중합체, 펙틴, 키토산, 아밀라제 및 구아 검; 제인 및 셀락.

[0218] 특정 실시양태에서, 지연 방출제는 폴리메타크릴레이트와 같은 pH 민감성 중합체이다. 일부 실시양태에서, 지연 방출제는 메타크릴산 - 에틸 아크릴레이트 공중합체(1:1) USP-NF(EUDRAGIT® L30D-55)이다. 일부 실시양태에서, 지연 방출제는 메타크릴산 - 에틸 아크릴레이트 공중합체(1:2)이다.

[0219] 본 개시내용은 또한 상이한 지연 방출제의 조합 또는 혼합물이 기능성 코팅의 단일층에 사용될 수 있다는 것을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상이한 지연 방출제 또는 중합체를 사용하는 다층(예컨대, 2개 이상의 층) 코팅이 또한 코어에 적용될 수 있다.

[0220] 장용 코팅된 지연 방출 투약 형태(예컨대, 장용 코팅된 지연 방출 정제)의 서방성 조성물이 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 염을 적어도 2시간, 적어도 3시간, 적어도 4시간, 적어도 5시간, 적어도 6시간, 적어도 7시간, 적어도 8시간, 적어도 9시간, 적어도 10시간, 적어도 12시간, 적어도 14시간, 적어도 16시간, 적어도 18시간, 적어도 24시간, 적어도 48시간, 또는 적어도 72시간 동안 지속적인 방식으로 방출하는 경우, 메타크릴산 - 에틸 아크릴레이트 공중합체(1:1) USP-NF (EUDRAGIT® L30D-55와 같은 지연 방출제가 코어(예컨대, 코어 정제) 중량의 약 0.1% 내지 약 35%, 약 5% 내지 약 35%, 또는 약 8% 내지 약 20% w/w 범위의 양으로 적어도 하나의 기능성 코팅층에 존재한다.

[0221] 지연 방출 정제와 같은 본 개시내용의 서방성 조성물이 75 RPM USP 패들 방법을 따르고 시험 매질로서 모의 위액에서 2시간 동안 37℃에서 pH 1.2 및 모의 장액에서 24시간 동안 37℃에서 pH 6.8을 사용하는 용해 시험에서 3시간에 약 0% 내지 35%, 12시간에 약 35% 내지 약 55%, 및 24시간에 약 65% 내지 약 85% 범위의 용해 백분율을 나타내는 경우, 지연 방출제는 코어 정제의 중량에 대해 w/w 기준으로 약 0.1% 내지 약 30%, 약 5% 내지 약 25%, 또는 약 8% 내지 약 14% w/w 범위의 양으로 적어도 하나의 코팅층에 존재한다. 일부 실시양태에서, 지연 방출제는 코어 정제의 중량에 대해 w/w 기준으로 약 0.1% 내지 약 20% 범위의 양으로 적어도 하나의 코팅층에 존재한다.

[0222] 지연 방출 정제와 같은 본 개시내용의 서방성 조성물이 75 RPM USP 패들 방법을 따르고 시험 매질로서 모의 위액에서 2시간 동안 37℃에서 pH 1.2 및 모의 장액에서 24시간 동안 37℃에서 pH 6.8을 사용하는 용해 시험에서 2시간에 약 5% NMT, 3시간에 약 70% NLT, 및 12시간에 약 95% NLT 및 약 100%의 용해 백분율을 나타내는 경우, 지연 방출제는 코어 정제의 중량에 대해 w/w 기준으로 약 0.1% 내지 약 30%, 약 5% 내지 약 25%, 또는 약 8% 내지 약 14% w/w 범위의 양으로 적어도 하나의 코팅층에 존재한다. 일부 실시양태에서, 지연 방출제는 코어 정제의 중량에 대해 w/w 기준으로 약 0.1% 내지 약 20% 범위의 양으로 적어도 하나의 코팅층에 존재한다.

[0223] 본 개시내용의 서방성 조성물로부터 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 염의 이러한 방출은 일반적으로 투여 후 약 2시간에 장에서 개시된다.

[0224] 장용 코팅된 지연 방출 정제 또는 캡슐 또는 캐플릿의 쉘과 같은 고체 투약 형태로 제조된 서방성 조성물의 연성 또는 유연성을 제어하기 위해, 적어도 하나의 가소제가 첨가되고, 따라서 고체 투약 형태 상의 코팅의 pH 민감성 물질의 기계적 특성을 개선할 수 있다.

[0225] 적합한 가소제는 석유 오일(예컨대, 파라핀계 프로세스 오일, 나프텐계 프로세스 오일 및 방향족 프로세스 오일), 스쿠알렌, 스쿠알란, 식물성 오일(예컨대, 올리브유, 동백유, 피마자유, 톨유 및 땅콩유), 미네랄 오일, 실리콘 오일, 이염기성 또는 프탈산 에스테르(예컨대, 디부틸 프탈레이트, 디에틸 프탈레이트 및 디메틸 프탈레이트, 및 디옥틸 프탈레이트), 액체 고무(예컨대, 폴리부텐 및 액체 이소프렌 고무), 액체 지방산 에스테르(예컨대, 미리스테이트 이소프로필 ISM), 헥실 라우레이트, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 세바케이트, 시트르산 에스테르, 예컨대 트리에틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트, 아세틸 트리부틸 시트레이트, 아세틸 트리에틸 시트레이트, 트리아세틴, 프로필렌 글리콜, 디에틸렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 다른 폴리에틸렌 옥사이드 소르비탄 에스테르, 프탈레이트, 소르비톨, 글리콜 살리실레이트, 크로타민톤, 글리세린, PLASACRYL™ T20, 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

[0226] 일부 실시양태에서, 기능성 코팅 중의 적어도 하나의 가소제는 트리에틸 시트레이트이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 가소제(예컨대, 트리에틸 시트레이트와 같은 시트르산 에스테르)는 코어 정제 중량의 약 0.01% 내지 약 5%, 약 0.1% 내지 약 4%, 약 0.2% 내지 약 2%, 또는 약 0.5% 내지 약 1.5% w/w 범위의 양으로 존재한다.

[0227] 본 개시내용은 적어도 하나의 기능성 코팅층이 적어도 하나의 점착 방지제/부착 방지제를 포함하는 것을 제공한다. 점착 방지제/부착 방지제는 코팅용 코팅 용액에 포함되어 정제가 펀치 면에 달라붙는 것을 방지하고 기계 도세이터(dosator), 탬핑 핀 등에 달라붙는 것을 방지한다. 점착 방지제의 예는 탈크, 글리세릴 모노스테아레이트, 콜로이드성 이산화규소, 카올린, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0228] 점착 방지제로서 탈크를 기능성 코팅에 첨가하면 놀랍게도 유리한 결과를 얻을 수 있었고, 결과적으로 (Z)-엔독시펜에서 (E)-엔독시펜으로의 전환이 실질적으로 감소하였다. 탈크를 포함하는 코팅으로 조성물(예컨대, 정제)을 코팅하는 놀라운 이점은 이러한 코팅이 (Z)-엔독시펜의 전달을 보다 효율적으로 촉진할 수 있다는 증거이다. 또한, 놀랍게도 지연 방출제를 포함하는 코팅이 보다 일관되고 보다 느린 방출을 제공한다는 것이 밝혀졌다.

[0229] 서방성 조성물(예컨대, 장용 코팅된 지연 방출 정제)은 코어의 약 0.1% 내지 약 10% w/w, 1% 내지 약 8%, 또는 약 2% 내지 약 6% w/w 범위의 양으로 존재하는 적어도 하나의 점착 방지제를 포함한다.

[0230] 예시적인 장용 코팅된 지연 방출 정제가 본원 및 **실시예 2** 및 **실시예 3**에서 제공된다.

[0231] 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 예시적인 서방성 조성물은 코어 정제를 포함하고, 코어 정제는 약 0.01% 내지 약 40% 또는 약 0.5 mg 내지 약 200 mg의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염, 히프로멜로스, 미결정질 셀룰로스, 및 마그네슘 스테아레이트를 포함하고; 코어 정제는 적어도 하나의 기능성 코팅층에 실질적으로 둘러싸이고, 적어도 하나의 기능성 코팅층은 메타크릴산 - 에틸 아크릴레이트 공중합체(2:1 내지 1:2 범위), 트리에틸시트레이트 및 탈크를 포함한다.

[0232] 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 예시적인 서방성 조성물은 코어 정제를 포함하고, 코어 정제는 (i) 약 0.01% 내지 약 40%의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염, (ii) 약 0.1% 내지 약 99%의 히프로멜로스; (iii) 약 1% 내지 약 99%의 미결정질 셀룰로스; 및 (iv) 약 0.01% 내지 약 5% 마그네슘 스테아레이트를 포함하고; 코어 정제는 적어도 하나의 기능성 코팅층으로 실질적으로 둘러싸이고; 적어도 하나의 기능성 코팅층은 (i) 약 5% 내지 약 40%의 메타크릴산 - 에틸 아크릴레이트 공중합체(1:1)(폴리메타크릴레이트 메타크릴산 공중합체 분산액, 30% 고체)를 포함하고; 적어도 하나의 기능성 코팅층은 평균 코어 정제 중량에 대해 약 2% 내지 약 20% 중량 증가에 기여한다. 양은 코어 정제의 중량을 기준으로 한 중량 백분율로 표현된다. 일부 실시양태에서, 전술된 서방성 조성물은 1:5의 약물 ((Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염) 대 서방제의 비율을 갖는다.

[0233] 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 예시적인 서방성 조성물은 코어 정제를 포함하고, 코어 정제는 (i) 약 0.01% 내지 약 40%의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염, (ii) 약 5% 내지 약 60%의 히프로멜로스; (iii) 약 10% 내지 약 90%의 미결정질 셀룰로스; 및 (iv) 약 0.01% 내지 약 5%의 마그네슘 스테아레이트를 포함하고; 코어 정제는 적어도 하나의 기능성 코팅층으로 실질적으로 둘러싸이고; 적어도 하나의 기능성 코팅층은 (i) 약 5% 내지 약 40%의 메타크릴산 - 에틸 아크릴레이트 공중합체(1:1)(폴리메타크릴레이트 메타크릴산 공중합체 분산액, 30% 고체)를 포함하고; 적어도 하나의 기능성 코팅층은 평균 코어 정제 중량에 대해 약 2% 내지 약 20% 중량 증가에 기여한다. 양은 코어 정제의 중량을 기준으로 한 중량 백분율로 표현된다.

[0234] 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 예시적인 서방성 조성물은 코어 정제를 포함하고, 코어 정제는 (i) 약 0.01% 내지 약 40%의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염, (ii) 약 5% 내지 약 60%의 히프로멜로스; (iii) 약 10% 내지 약 90%의 미결정질 셀룰로스; 및 (iv) 약 0.01% 내지 약 5%의 마그네슘 스테아레이트를 포함하고;

코어 정제는 적어도 하나의 기능성 코팅층으로 실질적으로 둘러싸이고; 적어도 하나의 기능성 코팅층은 (i) 약 0.1% 내지 약 20%의 메타크릴산 - 에틸 아크릴레이트 공중합체(1:1)(폴리메타크릴레이트 메타크릴산 공중합체 분산액, 30% 고체), (ii) 약 0.01% 내지 약 5%의 트리에틸 시트레이트, 및 (iii) 약 1% 내지 약 10%의 탈크를 포함하고; 적어도 하나의 기능성 코팅층은 평균 코어 정제 중량에 대해 약 2% 내지 약 20% 중량 증가에 기여한다. 양은 코어 정제의 중량을 기준으로 한 중량 백분율로 표현된다.

[0235] 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 예시적인 서방성 조성물은 코어 정제를 포함하고, 코어 정제는 (i) 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 20 mg 또는 40 mg의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염, (ii) 약 0.1% 내지 약 99% 또는 약 5% 내지 약 60%의 히프로멜로스; (iii) 약 1% 내지 약 99% 또는 약 10% 내지 약 90%의 미결정질 셀룰로스; 및 (iv) 약 0.01% 내지 약 5%의 마그네슘 스테아레이트를 포함하고; 코어 정제는 적어도 하나의 기능성 코팅층으로 실질적으로 둘러싸이고; 적어도 하나의 기능성 코팅층은 (a) 약 0.1% 내지 약 20%의 메타크릴산 - 에틸 아크릴레이트 공중합체(1:1)(폴리메타크릴레이트 메타크릴산 공중합체 분산액, 30% 고체), (b) 약 0.01% 내지 약 5%의 트리에틸 시트레이트, 및 (c) 약 1% 내지 약 10%의 탈크를 포함하고; 적어도 하나의 기능성 코팅층은 평균 코어 정제 중량에 대해 약 2% 내지 약 20% 중량 증가에 기여한다. (ii) 내지 (iv) 및 (a) 내지 (c)의 모든 성분의 양은 코어 정제의 중량을 기준으로 한 중량 백분율로 표현된다. 이러한 장용 코팅된 지연 방출 정제(i)는 75 RPM USP 패들 방법을 따르고 시험 매질로서 모의 위액에서 2시간 동안 37℃에서 pH 1.2 및 모의 장액에서 24시간 동안 37℃에서 pH 6.8을 사용하는 용해 시험에서 적어도 2시간, 적어도 3시간, 적어도 4시간, 적어도 6시간, 적어도 7시간, 적어도 8시간, 적어도 9시간, 적어도 10시간, 적어도 12시간, 적어도 14시간, 적어도 16시간, 적어도 18시간, 적어도 24시간, 적어도 48시간, 또는 적어도 72시간의 기간에 걸쳐 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 서방출을 제공한다.

[0236] 일부 실시양태에서, 이러한 장용 코팅된 지연 방출 정제는 75 RPM USP 패들 방법을 따르고 시험 매질로서 모의 위액에서 2시간 동안 37℃에서 pH 1.2 및 모의 장액에서 24시간 동안 37℃에서 pH 6.8을 사용하는 용해 시험에서 3시간에 약 0% 내지 약 30%, 12시간에 약 30% 내지 약 50%, 및 12시간에 약 65% 내지 약 85%의 용해 백분율을 나타낸다.

[0237] 일부 실시양태에서, 이러한 장용 코팅된 지연 방출 정제는 75 RPM USP 패들 방법을 따르고 시험 매질로서 모의 위액에서 2시간 동안 37℃에서 pH 1.2 및 모의 장액에서 24시간 동안 37℃에서 pH 6.8을 사용하는 용해 시험에서 (i) 3시간에 약 0% 내지 35%, 12시간에 약 35% 내지 약 55%, 및 24시간에 약 65% 내지 85%, (ii) 3시간에 30% NMT, 12시간에 50% NMT, 및 24시간에 80% NLT; 또는 (iii) 24시간 후 적어도 20% 내지 30% 범위의 용해 백분율을 나타낸다.

[0238] 일부 실시양태에서, 이러한 장용 코팅된 지연 방출 정제는 75 RPM USP 패들 방법을 따르고 시험 매질로서 모의 위액에서 2시간 동안 37℃에서 pH 1.2 및 모의 장액에서 24시간 동안 37℃에서 pH 6.8을 사용하는 용해 시험에서 2시간에 약 5% NMT, 3시간에 약 70% NLT, 6시간에 약 95% NLT 및 12시간에 약 100%의 용해 백분율을 나타낸다.

[0239] 일부 실시양태에서, 이러한 장용 코팅된 지연 방출 정제는 75 RPM USP 패들 방법을 따르고 시험 매질로서 모의 위액에서 2시간 동안 37℃에서 pH 1.2 및 모의 장액에서 24시간 동안 37℃에서 pH 6.8을 사용하는 용해 시험에서 2시간에 약 5% NMT, 3시간에 약 10% NMT, 6시간에 약 30% NLT, 9시간에 약 50% NLT, 및 14시간에 약 80% NLT의 용해 백분율을 나타낸다.

[0240] 일부 실시양태에서, 이러한 장용 코팅된 지연 방출 정제는 75 RPM USP 패들 방법을 따르고 시험 매질로서 모의 위액에서 2시간 동안 37℃에서 pH 1.2 및 모의 장액에서 24시간 동안 37℃에서 pH 6.8을 사용하는 용해 시험에서 3시간에 약 10% NMT, 6시간에 약 30% NLT, 9시간에 약 50% NLT, 및 14시간에 약 80% NLT의 용해 백분율을 나타낸다.

[0241] 장용 코팅된 지연 방출 정제를 포함하는 본 개시내용의 서방성 조성물의 기능성 코팅은 약제학적으로 허용되는 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 부형제는 본원에 기재되는 충전제, 안정화제, 활택제, 계면활성제, 차광제, 감미제, 착색제, 향미제, 항산화제, 보존제, 환원제, 킬레이트제 등과 같은 제조 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 임의의 첨가제일 수 있다. 약제학적으로 허용되는 부형제는 제조 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 양으로 사용된다. 또한, 이들 약제학적으로 허용되는 부형제는 2종 이상을 적절한 비율로 혼합하여 사용할 수 있다. 일 측면에서, 본 개시내용은 치료제 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 방출 시 서방성 조성물이 경구 투여 시 용량당 약 2시간 내지 약 270시간의 치료제에 대한 대상체의 지속적인 노출을 제공하는 것을 제공한다. 일부 실시양태에서, 서방성 조성물은 적어도 2시간, 적어도 4시간, 적어도 6시간, 적

어도 8시간, 적어도 10시간, 적어도 12시간, 적어도 14시간, 적어도 18시간, 적어도 20시간, 적어도 24시간, 적어도 36시간, 적어도 48시간, 적어도 72시간, 적어도 96시간, 적어도 120시간, 적어도 160시간, 적어도 180시간, 적어도 200시간, 적어도 220시간, 적어도 250시간 및 적어도 270시간 동안 방출된 치료제 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염에 대한 대상체의 지속적인 노출을 제공한다.

[0242] ***약동학적 특징***

[0243] 일 측면에서, 치료제 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염을 포함하는 본 개시내용의 서방성 조성물은 경구 투여 시 대상체에서 참조 생성물인 캡슐과 비교하여 향상된 약동학을 제공할 수 있다.

[0244] 본 개시내용의 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 서방성 정제의 단일 용량의 예시적인 약동학적 파라미터가 본원에 제공된다. 본원에 개시된 PK 파라미터는 일반적으로 평균 혈장 파라미터이지만, 본 개시내용은 혈청에 대한 PK 파라미터가 전형적으로 혈장 PK 파라미터보다 1.1 내지 1배 더 높다는 것을 제공한다. 비제한적 예로서, 특정 실시양태의 경우, 대상체에 의해 섭취된 서방성 조성물(예컨대, 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태)의 단일 경구 용량은 캡슐의 동등한 단일 경구 용량의 AUC_{last}의 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 및 적어도 약 90%의 평균 혈장 AUC_{last}(hr*ng/mL)를 제공할 수 있거나 달성할 수 있다. 특정 실시양태에서, 공복 상태의 대상체에 의해 경구 섭취된 본 개시내용의 장용 코팅된 지연 방출 정제의 단일 용량은 공복 상태에서 캡슐의 동등한 단일 경구 용량의 평균 혈장 AUC_{last}의 적어도 70%의 평균 혈장 AUC_{last}를 제공할 수 있거나 달성할 수 있다.

[0245] 유사하게, 특정 실시양태에서, 대상체에 의해 섭취된 서방성 조성물(예컨대, 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태)의 단일 경구 용량은 캡슐의 동등한 단일 경구 용량의 C_{max}의 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70% 적어도 약 75% 적어도 약 80% 적어도 약 85%, 및 적어도 약 90%의 평균 혈장 C_{max}(ng/mL)를 제공할 수 있거나 달성할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 경도의 경구 섭취된 장용 코팅된 지연 방출 정제의 단일 용량은 캡슐의 경구 섭취된 동등한 단일 용량의 C_{max}의 적어도 약 45%의 평균 혈장 C_{max}(ng/mL)를 제공할 수 있거나 달성할 수 있다.

[0246] 본 개시내용은 대상체에 의해 섭취된 본 개시내용의 장용 코팅된 지연 방출 정제와 같은 서방성 조성물의 단일 경구 용량이 참조 생성물인 캡슐의 동등한 단일 경구 용량의 평균 혈장 T_{max}(hr)보다 큰 평균 혈장 T_{max}(hr)를 제공할 수 있거나 달성할 수 있다는 것을 제공한다. 비제한적인 예로서, 공복 상태의 대상체에 의해 섭취된 장용 코팅된 지연 방출 정제의 단일 경구 용량의 평균 혈장 T_{max}(hr)는 캡슐의 동등한 단일 경구 용량의 평균 혈장 T_{max}(hr)보다 크다. 유사하게, 특정 실시양태에서, 예컨대 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 본 개시내용의 서방성 조성물의 단일 경구 용량은 참조 생성물인 캡슐의 동등한 단일 용량의 평균 혈장 T_{max}(hr)보다 적어도 0.1, 적어도 0.5, 적어도 1, 적어도 1.5, 적어도 2, 적어도 2.5, 적어도 약 3, 적어도 약 3.5, 적어도 약 4, 적어도 약 4.5, 적어도 5, 적어도 약 5.5, 적어도 약 6, 적어도 약 6.5, 적어도 약 7, 적어도 약 7.5, 적어도 약 8, 적어도 8.5, 적어도 9, 적어도 9.5 및 적어도 10배 더 큰 평균 혈장 T_{max}(hr)를 가질 수 있다. 따라서, 본 발명의 서방성 조성물은 참조 생성물인 캡슐보다 상당히 늦게 평균 혈장 C_{max}에 도달한다(**표 15** 참조). 서방성 조성물 및 참조 생성물인 캡슐의 단일 용량 후 시간 경과에 따른 평균 혈장 농도는 **표 14**에 제공된다. 특정 실시양태에서, 경도의 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 본 개시내용의 서방성 조성물은 참조 생성물인 캡슐보다 적어도 약 6 내지 약 10배 더 큰 평균 혈장 T_{max}(hr)를 가질 수 있다.

[0247] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 서방성 조성물(예컨대, 장용 코팅된 지연 방출 정제)은 서방성 조성물이 경구 투여된 대상체의 혈장 또는 혈청에서 적어도 약 4시간, 적어도 약 5시간, 적어도 약 6시간, 적어도 약 7시간, 적어도 약 8시간, 적어도 약 9시간, 적어도 약 10시간, 적어도 약 11시간, 적어도 약 12시간, 적어도 약 13시간, 적어도 약 14시간, 적어도 약 15시간, 적어도 약 16시간, 적어도 약 17시간, 적어도 약 18시간, 적어도 약 19시간, 적어도 약 20시간, 적어도 약 21시간, 적어도 약 22시간, 적어도 약 23시간, 적어도 약 24시간, 적어도 약 26시간, 적어도 약 28시간, 적어도 약 30시간, 적어도 약 32시간, 적어도 약 34시간, 적어도 약 36시간, 적어도 약 38시간, 적어도 약 40시간, 적어도 약 42시간, 적어도 약 44시간, 적어도 약 46시간, 적어도 약 48시간, 적어도 약 50시간, 적어도 약 55시간, 적어도 약 60시간, 적어도 약 65시간, 적어도 약 70시간, 적어도 약 75시간, 또는 적어도 약 80시간의 치료제(예컨대, (Z)-엔독시펜)의 평균 T_{max}를 생성할 수 있다. 일부

실시양태에서, 서방성 조성물은 서방성 조성물이 경구 투여된 대상체의 혈장 또는 혈청에서 4시간 내지 80시간, 5시간 내지 80시간, 6시간 내지 80시간, 7시간 내지 80시간, 8시간 내지 80시간, 9시간 내지 80시간, 10시간 내지 80시간, 15시간 내지 80시간, 24시간 내지 80시간, 36시간 내지 80시간, 48시간 내지 80시간, 4시간 내지 70시간, 5시간 내지 70시간, 6시간 내지 70시간, 7시간 내지 70시간, 8시간 내지 70시간, 9시간 내지 70시간, 10시간 내지 70시간, 15시간 내지 70시간, 24시간 내지 70시간, 36시간 내지 70시간, 48시간 내지 70시간, 4시간 내지 60시간, 5시간 내지 60시간, 6시간 내지 60시간, 7시간 내지 60시간, 8시간 내지 60시간, 9시간 내지 60시간, 10시간 내지 60시간, 15시간 내지 60시간, 24시간 내지 60시간, 36시간 내지 60시간, 48시간 내지 60시간, 4시간 내지 55시간, 5시간 내지 55시간, 6시간 내지 55시간, 7시간 내지 55시간, 8시간 내지 55시간, 9시간 내지 55시간, 10시간 내지 55시간, 15시간 내지 55시간, 24시간 내지 55시간, 36시간 내지 55시간, 또는 48시간 내지 55시간의 치료제의 평균 T_{max}를 생성할 수 있다.

[0248] 추가로, 캡슐과 비교하여 상기 장용 코팅된 지연 방출 정제와 같은 서방성 조성물의 더 높은 T_{max} 및 약물 방출 프로파일은, 경구 투여된 서방성 조성물로부터 대상체의 혈액으로 치료제((Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염)의 방출 속도 및 흡수(absorption) 속도 또는 섭취(uptake) 속도(본 개시에서 상호교환적으로 사용됨)가 또한 캡슐로부터 치료제의 방출 속도 및 흡수 속도와 비교하여 더 느리다는 것을 시사한다.

[0249] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은, 예컨대 장용 코팅된 지연 방출 정제와 같은 서방성 정제 형태의 서방성 조성물이 대상체에게 단일 용량의 서방성 조성물을 경구 투여한 후 **표 14**, **표 15** 및 **표 17**에 개시된 바와 같은 약동학적 파라미터 및 평균 혈장 농도 중 하나 이상을 달성할 수 있다는 것을 제공한다. 일부 실시양태에서, 단일 용량 후 본 개시내용의 서방성 조성물의 중앙값 T_{max}는 약 65 내지 75시간이다. 적어도 하나의 실시양태에서, 단일 용량 투여 후 본 개시내용의 서방성 조성물의 중앙값 T_{max} 는 약 73시간이다.

[0250] 본 개시내용의 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 서방성 정제의 다중 용량(예컨대, 14회의 1일 1회 용량)의 예시적인 약동학적 파라미터가 본원에 제공된다.

[0251] 비제한적인 예로서, 특정 실시양태의 경우, 서방성 조성물(예컨대, 장용 코팅된 지연 방출 정제와 같은 서방성 정제의 형태)은, 서방성 조성물 및 캡슐이 대상체에게 다중 동등 용량으로(비제한적인 예로서, 14일 동안 1 mg 1일 1회) 경구 투여되는 경우, 캡슐의 AUC_{last}의 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 및 적어도 약 90%의 평균 혈장 AUC_{last}(hr*ng/mL)를 제공할 수 있거나 달성할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 경도의 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 서방성 조성물은, 서방성 조성물 및 캡슐이 공복 상태의 대상체에게 다중 동등 용량으로(예컨대, 14일 동안 4 mg 1일 1회) 경구 투여되는 경우, 캡슐의 평균 혈장 AUC_{last}의 적어도 60%의 평균 혈장 AUC_{last}(hr*ng/mL)를 제공할 수 있거나 달성할 수 있다.

[0252] 비제한적인 예로서, 특정 실시양태의 경우, 서방성 조성물(예컨대, 장용 코팅된 지연 방출 정제와 같은 서방성 정제의 형태)은, 서방성 조성물 및 캡슐이 대상체에게 다중 동등 용량으로(비제한적인 예로서, 14일 동안 1 mg 1일 1회) 경구 투여되는 경우, 캡슐의 AUC_{tau}의 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 및 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 및 적어도 약 90%의 평균 혈장 AUC_{tau}(hr*ng/mL)를 제공할 수 있거나 달성할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 본 개시내용의 서방성 조성물은, 서방성 조성물 및 캡슐이 공복 상태의 대상체에게 다중 동등 용량으로(예컨대, 14일 동안 4 mg 1일 1회) 경구 투여되는 경우, 캡슐의 AUC_{tau}의 적어도 50%의 평균 혈장 AUC_{tau}(hr*ng/mL)를 제공할 수 있거나 달성할 수 있다.

[0253] 유사하게, 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 서방성 조성물(예컨대, 장용 코팅된 지연 방출 정제와 같은 서방성 정제의 형태)은, 서방성 조성물 및 캡슐이 대상체에게 다중 동등 용량으로(비제한적인 예로서, 14일 동안 1 mg 1일 1회) 경구 투여되는 경우, 캡슐의 C_{max}의 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70% 적어도 약 75% 적어도 약 80% 적어도 약 85%, 및 적어도 약 90%의 평균 혈장 C_{max}(ng/mL)를 제공할 수 있거나 달성할 수 있다. 특정 실시양태에서, 예컨대 본 개시내용의 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 본 개시내용의 서방성 조성물은, 서방성 조성물 및 캡슐이 공복 상태의 대상체에게 다중 동등 용량으로(예컨대, 14일 동안 4 mg 1일 1회) 경구 투여되는 경

우, 캡슐의 C_{max}의 적어도 45%의 평균 혈장 C_{max}(ng/mL)를 제공할 수 있거나 달성할 수 있다.

[0254] 유사하게, 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 서방성 조성물(예컨대, 장용 코팅된 지연 방출 정제와 같은 서방성 정제의 형태)은, 서방성 조성물 및 캡슐이 대상체에게 다중 동등 용량으로(비제한적인 예로서, 14일 동안 1 mg 1일 1회) 경구 투여되는 경우, 캡슐의 C_{min}의 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 및 적어도 약 60%의 평균 혈장 C_{min}(ng/mL)를 제공할 수 있거나 달성할 수 있다.

[0255] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 본 개시내용의 서방성 조성물은, 서방성 조성물 및 캡슐이 공복 상태의 대상체에게 다중 동등 용량으로(예컨대, 14일 동안 4 mg 1일 1회) 경구 투여되는 경우, 캡슐의 C_{min}의 적어도 45%의 평균 혈장 C_{min}(ng/mL)를 제공할 수 있거나 달성할 수 있다.

[0256] 본 개시내용은, 본 개시내용의 서방성 조성물(예컨대, 장용 코팅된 지연 방출 정제와 같은 서방성 정제의 형태)이, 서방성 조성물 및 캡슐이 대상체에게 다중 동등 용량으로(비제한적인 예로서, 14일 동안 1 mg 1일 1회) 경구 투여되는 경우, 참조 생성물인 캡슐의 평균 혈장 $C_{평균}$과 실질적으로 동일하거나 이보다 적은 평균 혈장 $C_{평균}$(ng/mL)를 제공할 수 있거나 달성할 수 있다는 것을 제공한다. 비제한적인 예로서, 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 서방성 조성물의 평균 혈장 $C_{평균}$(ng/mL)은, 서방성 조성물 및 캡슐이 공복 상태의 대상체에게 다중 동등 용량으로(예컨대, 14일 동안 4 mg 1일 1회) 경구 투여되는 경우, 참조 생성물인 캡슐의 평균 혈장 $C_{평균}$(ng/mL)보다 적다(**표 16** 참조). 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 서방성 조성물은, 서방성 조성물 및 캡슐이 대상체에게 다중 동등 용량으로(예컨대, 14일 동안 1 mg 1일 1회) 경구 투여되는 경우, 캡슐의 $C_{평균}$의 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 및 적어도 약 60%의 평균 혈장 C_{min}(ng/mL)를 제공할 수 있거나 달성할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 서방성 조성물은, 서방성 조성물 및 캡슐이 공복 상태의 대상체에게 다중 동등 용량으로(예컨대, 14일 동안 4 mg 1일 1회) 경구 투여되는 경우, 캡슐의 $C_{평균}$의 적어도 45%의 평균 혈장 C_{min}(ng/mL)를 제공할 수 있거나 달성할 수 있다.

[0257] 본 개시내용의 서방성 조성물의 다중 투여 시 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 정상 상태 수준에 도달하는 평균 시간은 약 14일이다. 정상 상태에서, 본 개시내용의 서방성 조성물은 참조 생성물인 캡슐과 비교하여 투여간 간격에 걸쳐 더 적은 기복을 나타낸다.

[0258] 본 개시내용의 조성물(예컨대, (Z)-엔독시펜을 포함하는 조성물)은 대상체 내에서 엔독시펜의 평균 농도 정상 상태(Css)를 생성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 대상체에서 1 ng/mL 내지 10 ng/mL, 5 ng/mL 내지 15 ng/mL, 10 ng/mL 내지 20 ng/mL, 15 ng/mL 내지 25 ng/mL, 20 ng/mL 내지 30 ng/mL, 25 ng/mL 내지 35 ng/mL, 30 ng/mL 내지 40 ng/mL, 35 ng/mL 내지 45 ng/mL, 40 ng/mL 내지 50 ng/mL, 45 ng/mL 내지 60 ng/mL, 50 ng/mL 내지 70 ng/mL, 60 ng/mL 내지 80 ng/mL, 70 ng/mL 내지 90 ng/mL, 80 ng/mL 내지 100 ng/mL, 90 ng/mL 내지 110 ng/mL, 100 ng/mL 내지 120 ng/mL, 110 ng/mL 내지 130 ng/mL, 120 ng/mL 내지 140 ng/mL, 또는 130 ng/mL 내지 150 ng/mL의 평균 농도 정상 상태(Css)를 생성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 대상체에서 대상체에게 투여된 엔독시펜 mg당 1 ng/mL 내지 10 ng/mL, 5 ng/mL 내지 15 ng/mL, 10 ng/mL 내지 20 ng/mL, 15 ng/mL 내지 25 ng/mL, 20 ng/mL 내지 30 ng/mL, 25 ng/mL 내지 35 ng/mL, 또는 30 ng/mL 내지 40 ng/mL의 평균 농도 정상 상태(Css)를 생성할 수 있다.

[0259] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은, 예컨대 장용 코팅된 지연 방출 정제와 같은 서방성 정제 형태의 서방성 조성물이 대상체에게 다중 용량의 경구 투여 후 또는 정상 상태에서 표 **16** 또는 표 **17**에 나타난 약동학적 파라미터 중 하나 이상을 달성할 수 있다는 것을 제공한다. 다른 실시양태에서, 다중 용량 후 또는 정상 상태에서 본 개시내용의 서방성 조성물의 중앙값 T_{max}는 3 내지 5시간 범위이다. 적어도 하나의 실시양태에서, 다중 용량 후 또는 정상 상태에서 본 개시내용의 서방성 조성물의 중앙값 T_{max}는 4시간이다.

[0260] 본 개시내용은, 일부 실시양태에서, 장용 코팅된 지연 방출 정제와 같은 본 개시내용의 서방성 조성물로부터의 치료제의 상대적 생체이용률이 단일 및/또는 다중 용량으로 경구 투여되는 경우 대상체에게 경구 투여된 참조 생성물인 캡슐의 동등한 단일 또는 다중 용량(들)과 비교하여 약 적어도 40% 내지 약 적어도 90% 범위임을 제공한다. 특정 실시양태에서, 대상체에서 본 개시내용의 경구 섭취된 장용 코팅된 지연 방출 정제의 단일 및/또는 다중 용량(들)은 캡슐의 동등한 단일 또는 다중 경구 용량과 비교하여 적어도 약 60% 내지 적어도 약 90%의 상대적 생체이용률을 제공할 수 있거나 달성할 수 있다. 본원에 개시된 바와 같이 개선된 약동학적 파라미터(예컨

대, 치료제((Z)-엔독시펜 또는 다형체 또는 염)의 더 긴 혈장 및 혈청 T_{max} 및 낮은 기복) 및 혈관운동 부작용의 더 낮은 빈도 및/또는 강도(**실시예 8** 참조)를 갖는 치료제의 생체이용률을 갖는 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 서방성 조성물은 유방 장애에 대한 더 긴 기간 사용, 예컨대 유방암의 치료 및 예방, 증가된 유방 밀도의 예방, 유방 밀도의 감소 및 유방 밀도 감소에 의한 유방암의 차폐 해제, 및 대상체에 의한 지속적인 사용 및 순응에 바람직할 수 있다.

[0261] 따라서, 본 개시내용은 치료제((Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염)가 2시간 후에 제어된 지속적인 방식으로 흡수되고 전신적으로 이용 가능하다는 것을 제공한다. 본 개시내용은 또한 서방성 조성물이 0.1 mg 내지 8 mg의 용량 범위에 걸쳐 혈장 및 혈청에서의 피크 약물 농도 및 AUC 치유, 예컨대 AUC_{inf}에서 용량 비례성을 나타낸다는 것을 제공한다.

[0262] 일 측면에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 서방성 조성물 및 이의 약동학이 유리하게는 타목시펜과 비교하여 더 적은 부작용, 예컨대 혈관운동 증상(열성 홍조, 야간 발한, "더운 느낌" 감각, 수면 장애, 및 등)을 유발한다는 것을 제공한다. 본 개시내용은 본 개시내용의 서방성 조성물로 경구 투여된 대상체의 50% 미만, 45% 미만 40%, 35% 미만, 30% 미만, 및 25% 미만이 부작용, 예컨대 열성 홍조, 야간 발한, 더운 느낌 감각, 수면 장애 등과 같은 혈관운동 증상을 경험한다는 것을 제공하는 반면, 알려진 바에 따르면 타목시펜을 복용한 대상체의 78%가 열성 홍조를 경험한다는 것을 제공한다(Mortimer et al. Breast Cancer Res Treat. 2008 Apr; 108(3): 421-426). 일부 실시양태에서, 서방성 정제를 섭취하는 대상체의 50% 미만이 열성 홍조, 야간 발한 등과 같은 혈관운동 증상을 경험한다. 일부 실시양태에서, 서방성 정제를 섭취하는 대상체의 30% 미만이 열성 홍조, 야간 발한 등과 같은 혈관운동 증상을 경험한다. 특정 실시양태에서, 경구 투여된 본 개시내용의 서방성 조성물은 약물 투여일의 약 25% 미만, 약 20% 미만, 약 15% 미만, 약 10% 미만, 약 9% 미만, 약 8% 미만, 약 7% 미만, 약 6% 미만, 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 및 약 1% 미만의 일의 빈도로 대상체에서 이러한 혈관운동 증상을 초래한다. 적어도 하나의 실시양태에서, 본 개시내용의 서방성 조성물의 경구 투여는 약물 투여일의 약 25% 미만의 일의 빈도로 대상체에 의해 경험되는 이러한 혈관운동 증상을 초래한다.

[0263] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 서방성 조성물이 대상체에게 (Z)-엔독시펜, 또는 이의 다형체 또는 염에 대한 보다 장기간의 제어된 노출을 제공한다는 것을 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 용량당 약 2시간 내지 약 270시간 범위의 기간 동안 서방성 조성물로부터 치료제의 방출 후 치료제 (Z)-엔독시펜, 또는 이의 다형체 또는 염에 노출된다.

[0264] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 서방성 조성물의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명의 서방성 조성물의 고형 투약 형태의 제조는 건식 압축, 건식 과립화 또는 습식 과립화에 의해 수행될 수 있다. 용액상에서 (Z)-엔독시펜이 불활성인 (E)-엔독시펜 이성질체로 상호전환될 가능성을 감소시키기 위해 직접적인 건식 압축 또는 건식 과립화가 바람직하다.

[0265] 본 발명의 일 실시양태에서, (Z)-엔독시펜, 또는 이의 다형체 또는 염 및 서방제는 본원에서 정제 매트릭스로도 정의되는 결합제와 혼합된다. 일 실시양태에서, 결합제는 약 10 μm 내지 약 500 μm, 예컨대 25 μm 내지 150 μm의 평균 입자 크기를 갖는다. 이 크기 범위의 입자는 직접적 압축 공정에 특히 유용하다. 일 실시양태에서, 성분은, 예컨대 건조 분말로서 함께 블렌딩되고, 압력을 가하여 정제를 형성하는 장치의 다이 공동 내로 공급된다. 통상적인 일체형 또는 회전식 정제 프레스를 포함하나 이에 제한되지 않는 임의의 적합한 압축 장치가 사용될 수 있다. 일 실시양태에서, 정제는 회전식 정제 프레스(예컨대, 페테 아메리카 인크.(Fette America Inc., Rockaway, N.J.) 또는 마네스티 머신즈 엘티디(Manesty Machines LTD, Liverpool, UK)로부터 상업적을 입수 가능한 것)를 사용하여 압축함으로써 형성될 수 있다. 일반적으로, 계량된 부피의 블렌딩된 혼합물이 회전식 정제 프레스의 다이 공동(블렌딩된 혼합물이 중력 공급되거나 공급기에서 기계적으로 공급됨)에 충전되고, 공동이 충전 위치로부터 압축 위치로 "다이 테이블"의 일부로 회전한다. 압축 위치에서 블렌딩된 혼합물은 상부 펀치와 하부 펀치 사이에서 압축되고, 생성된 정제는 하부 펀치에 의해 다이 공동으로부터 밀려난 후, 고정된 "테이크-오프" 막대에 의해 주입 슈트로 안내된다.

[0266] 일 실시양태에서, 정제는 수용성 중합체 결합제 및 수화된 중합체가 실질적으로 없는 분말로부터 제조된 직접적으로 압축된 정제 코어일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "실질적으로 없는"에 의해 의미되는 것은 5% 미만, 예컨대 1% 미만, 예컨대 0.1% 미만, 예컨대 완전히 없는(예컨대, 0%) 것이다. 이 조성물은 가공 및 재료 비용을 최소화하고 정제의 최적의 물리적 및 화학적 안정성을 제공하는 데 유리하다.

[0267] **실시예 1**은 (Z)-엔독시펜 유리 염기를 포함하는 서방성 정제(코어)의 제조 방법에 대한 추가 세부사항을 제공한

다. 개시된 방법에 의해 생성된 4%(4 mg)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기를 포함하는 비제한적인 예시적인 정제 코어가 **표 2**에 제공된다. 이러한 방법에 의해 생성된 특정한 예시적인 서방성 정제(코어 정제)의 특징이 **표 3**에 제공된다.

[0268] 비제한적인 예로서, **표 1** 및 **표 5**에 제공되는 바와 같은 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 20 mg, 및 40 mg의 (Z)-엔독시펜 정제를 포함하는 서방성 정제가 본원에 개시된 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 당업자는 0.5 mg 내지 200 mg의 서방성 고체 투약 형태(코어)를 포함하는 추가의 서방성 정제가 본 개시내용에 기초하여 제조될 수 있다는 것을 인지할 것이다.

표 1

예시적인 서방성 정제 (코어)

코어 정제 제형 – 성분 및 기능성				
API	**서방제**	**결합제**	**윤활제**	**총 제형 중량 (mg)**
(Z)-EDX (mg)	**히프로멜로스 (K15M) (mg)**	**미정질 셀룰로스 (MCC, mg)**	**Mg 스테아레이트 (mg)**	
0.5	2 - 5	93.5 – 96.5	1	100
1	4 - 10	88 - 94	1	100
2	8 - 20	77 - 89	1	100
5	20 - 50	44 - 74	1	100
5	20 – 50	143 - 173	2	200
6	24 - 60	33 - 69	1	100
6	24 – 60	132 - 168	2	200
8	40 - 80	71	1	100
8	40 – 80	110 - 150	2	200
	히프로멜로스 (K100M) (mg)	**MCC (mg)**	**Mg 스테아레이트 (mg)**	
10	20 - 100	88 - 168	2	200
20	20 - 120	58 - 158	2	200
40	40 – 100	58 - 118	2	200
	히프로멜로스 K4M (mg)	**MCC (mg)**	**Mg 스테아레이트 (mg)**	
20	20 -100	78 - 158	2	200
40	20 - 80	78 - 138	2	200

[0269]

[0270] 적어도 하나의 실시양태에서, 정제와 같은 고체 투약 형태를 제조하는 단계를 포함하는, (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 서방출을 위한 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 서방성 조성물을 제조하는 방법이 본원에 제공되며, 코어 정제와 같은 고체 투약 형태의 제조는

[0271] a. (i) (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염, (ii) 적어도 하나의 서방제(예컨대, 히프로멜로스), (iii) 적어도 하나의 결합제(예컨대, 미결정질 셀룰로스), 및 (iv) 적어도 하나의 윤활제(예컨대, 마그네슘 스테아레이트)를 배합하여 성분 혼합물을 제공하는 단계;

[0272] b. (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염이 성분 혼합물 내에 균질하게 분산되도록 단계 (a)의 성분 혼합물을 블렌딩하여 블렌딩된 혼합물을 제공하는 단계; 및

[0273] c. 블렌딩된 혼합물을 건조 압축하여 정제(예컨대, 코어 정제)와 같은 고체 투약 형태를 형성하는 단계

[0274] 를 포함한다.

[0275] 일부 실시양태에서, 방법은 (a) (i) (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염, (ii) 적어도 하나의 서방제(예컨대, 히프로멜로스), 및 (iii) 적어도 하나의 결합제(예컨대, 미결정질 셀룰로스)를 배합하고 블렌딩하여 성분 혼합물을 형성하는 단계; (b) 성분 혼합물에 마그네슘 스테아레이트와 같은 적어도 하나의 윤활제를 첨가하고, 추가로 블렌딩하여 블렌딩된 혼합물을 제공하는 단계; 및 (c) 블렌딩된 혼합물을 건조 압축하여 정제(예컨대, 코어 정제)와 같은 고체 투약 형태를 형성하는 단계를 포함한다.

[0276] 특정 실시양태에서, 고체 투약 형태의 형태인 서방성 조성물은 고체 투약 형태 상에 기능성 코팅 용액을 코팅함으로써 적어도 하나의 기능성 코팅층에 실질적으로 둘러싸이고, 코팅 용액은 지연 방출제(비제한적인 예로서, 폴리(메타크릴레이트) 중합체, 예컨대 메타크릴산 - 에틸 아크릴레이트 공중합체(1:1)(폴리메타크릴레이트 메타크릴산 공중합체 분산액, 30% 고체))를 희석제 또는 용매와 배합하여 코팅 용액을 형성함으로써 제조된다.

[0277] 특정 실시양태에서, (Z)-엔독시펜, 또는 이의 다형체 또는 염 대 서방제의 비율은 1:10 내지 10:1의 범위이다. 일부 실시양태에서, (Z)-엔독시펜, 또는 이의 다형체 또는 염 대 서방제의 비율은 2:6 내지 6:2의 범위이다. 특정 실시양태에서, (Z)-엔독시펜, 또는 이의 다형체 또는 염 대 서방제의 비율은 1:5이다.

[0278] 특정 실시양태에서, 고체 투약 형태의 형태인 서방성 조성물은 고체 투약 형태 상에 기능성 코팅 용액을 코팅함으로써 적어도 하나의 기능성 코팅층에 실질적으로 둘러싸이고, 코팅 용액은 적어도 하나의 제어 방출제, 예컨대 지연 방출제(비제한적인 예로서, 폴리(메타크릴레이트) 중합체, 예컨대 메타크릴산 - 에틸 아크릴레이트 공중합체(1:1)(폴리메타크릴레이트 메타크릴산 공중합체 분산액, 30% 고체)), 적어도 하나의 가소제(예컨대, 트리에틸 시트레이트) 및 적어도 하나의 점착 방지제/부착 방지제(예컨대, 탈크)를 배합하여 코팅 용액을 형성함으로써 제조된다.

[0279] 적어도 하나의 실시양태에서, 하기 단계를 포함하는 (Z)-엔독시펜 또는 이의 염 또는 다형체의 서방출을 위한 장용 코팅된 지연 방출 정제의 제조 방법이 본원에 제공된다:

[0280] a. 정제와 같은 고체 투약 형태를 제조하는 단계로서, 코어 정제와 같은 고체 투약 형태의 제조는 (1) (i) (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염, (ii) 적어도 하나의 속도 방출 조절제(예컨대, 히프로멜로스), (iii) 적어도 하나의 결합제(예컨대, 미결정질 셀룰로스), 및 (iv) 적어도 하나의 윤활제(예컨대, 마그네슘 스테아레이트)를 배합하여 배합된 혼합물을 제공하는 단계; (2) (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염이 배합된 혼합물 내에 균질하게 분산되도록 단계 (a)의 배합된 혼합물을 블렌딩하는 단계; 및 (3) 배합된 혼합물을 건조 압축하여 코어 정제를 제공하는 단계를 포함하는 단계;

[0281] b. 적어도 하나의 제어된 지연 방출제(비제한적인 예로서, 폴리(메타크릴레이트) 중합체, 예컨대 메타크릴산 - 에틸 아크릴레이트 공중합체(1:1)(폴리메타크릴레이트 메타크릴산 공중합체 분산액, 30% 고체)), 적어도 하나의 가소제(예컨대, 트리에틸 시트레이트) 및 적어도 하나의 점착 방지제/부착 방지제(예컨대, 탈크)를 배합하여 코팅 용액을 형성하는 단계; 및

[0282] c. 단계 (a)의 코어 정제를 코팅 용액으로 실질적으로 코팅하여 적어도 하나의 기능성 코팅층을 형성하는 단계.

[0283] **실시예 2** 및 **실시예 3**은 **실시예 1**에서 제조되고 **표 1** 및 **표 2**에 개시된 코어를 사용하는 장용 코팅된 지연 방출 정제의 제조 방법에 대한 추가 세부사항을 제공한다. 적어도 하나의 기능성 코팅층을 제조하는 데 사용되는 코팅 용액은 **표 4**에 제공된다. 유사하게, 0.5 mg 내지 200 mg의 (Z)-엔독시펜, 또는 이의 다형체 또는 염을 포함하는 장용 코팅된 지연 방출 정제가 제조될 수 있다.

[0284] 당업자는 본원에 개시된 서방성 조성물이 원하는 제형 또는 제제에 적합한 임의의 조합으로 당업계에 공지되고 본원에 개시된 부형제 중 하나 이상을 포함할 수 있다는 것을 추가로 인식할 것이다. 추가의 부형제는 일반적으로 문헌(Remington's The Science and Practice of Pharmacy, Meade Publishing Co., United States Pharmacopeia/National Formulary, and the Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd edition, Edited by A. H. Kibbe, Published by: American Pharmaceutical Association, Washington D.C., ISBN: 0-917330-96-X, or Handbook of Pharmaceutical Excipients (4th edition), Edited by Raymond C Rowe--Publisher: Science and Practice)에서 찾을 수 있다. 당업자는 당해 분야의 기술 및 지식 및 본원에 기재된 개시내용에 기초하여 투여 경로에 적합한 제형 및 적절한 투약 형태의 제조에 필요한 적합한 부형제를 선택할 수 있을 것이다. 모든 경우에서, 최종 투약 형태는 미생물 순도 및 품질 표준을 초과하지 않아야 하며, 제조 및 저장 조건에서 안정해야 한다.

[0285] 본원에 개시된 방법 및 조성물은 산업적으로 확장 가능하고 이러한 서방성 조성물을 대상체에게 투여하는 데 필요한 표준을 충족한다. 용량 단위의 균일성은 USP <905>의 기준을 충족할 것이다.

[0286] 본원에 개시된 정제의 제형의 경우, 수분 활성도(Aw)가 0.75 미만이므로, 총 호기성 평판 계수(TAC) 및 USP 지표 유기체를 시험할 필요가 없다. 공개문("Microbial Bioburden on Oral Solid Dosage Form," by Jose E. Martinez, Pharmaceutical Technology, February 2002, pages 58 to 70)은 전체가 참조로 본원에 포함된다.

[0287] 또한, 본원에 개시된 조성물의 제형은 또한 0.75 미만의 수분 활성도를 가지므로, 이에 대한 상세한 미생물 시험이 수행되지 않는다. TAC는 원료, 공정 중 물질 또는 완제품의 샘플에 존재하는 총 생존 가능한 호기성 미생물의 추정치이다. 샘플은 최신 USP 42 <61>, "비멸균 제품의 미생물학적 검사: 미생물 계수 시험"에 따라 분석된다.

[0288] 경구 고체 투약 형태에 대해 허용 가능한 TAC는 경고 및 작용 수준의 관점에서 본 발명의 조성물의 제형에 대해

설정되며, 이는 각각 10^3 cfu g/mL, 및 1 X 10^4 cfu g/mL일 수 있다. 2 X 10^4 cfu g/mL인 TAC는 허용되지 않는 것으로 간주된다. 허용 가능한 조합된 효모 및 몰드 수(TYMC)는 NMT 10^2 CFU/g이다. (USP <1111>에 따라) 1 g에 이. 콜라이(*E. coli*)가 없으면 허용되는 것으로 간주된다.

[0289] 본 개시내용은 본 개시내용의 서방성 조성물이 주위 온도에서 적어도 1개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 9개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월, 적어도 2년, 적어도 3년, 적어도 4년 및 적어도 5년 동안 안정하다는 것을 제공한다. 본 개시내용은 또한 본 개시내용의 서방성 조성물 중 (Z)-엔독시펜, 및 이의 다형체 및 염이 주위 온도에서 적어도 1개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 9개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월, 적어도 2년, 적어도 3년, 적어도 4년 및 적어도 5년 동안 안정하다는 것을 제공한다. 적어도 하나의 실시양태에서, 서방성 정제 및 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 서방성 조성물은 주위 온도에서 적어도 1년 동안 안정하다. 적어도 하나의 실시양태에서, 서방성 정제 및 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 서방성 조성물 중의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염은 주위 온도에서 적어도 1년 안정하다. 본 개시내용은 본 개시내용의 서방성 조성물이 25℃/60% RH(상대 습도) 및 40℃/75% RH(상대 습도)에서 적어도 1개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 9개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월, 적어도 2년, 적어도 3년, 적어도 4년 및 적어도 5년 동안 안정하다는 것을 제공한다. 본 개시내용은 또한 본 개시내용의 서방성 조성물 중의 (Z)-엔독시펜, 및 이의 다형체 및 염이 25℃/60% RH 및 40℃/75% RH에서 적어도 1개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 9개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월, 적어도 2년, 적어도 3년, 적어도 4년, 및 적어도 5년 동안 안정하다는 것을 제공한다.

[0290] 본원에 개시된 (Z)-엔독시펜 및 이의 다형체 및 염을 포함하는 서방성 조성물은 이를 필요로 하는 대상체의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다.

[0291] 일 측면에서, 본 개시내용은 작용 기전 또는 임의의 다른 이론에 관계없이, (Z)-엔독시펜 및 이의 다형체 및 염에 민감한 장애를 갖거나 가질 위험이 있는 대상체가 본 개시내용의 서방성 조성물에 의해 치료될 수 있다는 것을 제공한다. 일부 실시양태에서, 장애는 호르몬 의존성 장애이다. 일부 실시양태에서, 장애는 우울증, 조증, 경조증, 또는 양극성 장애와 같은 정신 또는 기분 장애이다. 이러한 정신 또는 기분 장애는 정신병적 특색이 있거나 없을 수 있다. 이러한 정신 또는 기분 장애는 호르몬 비의존적이거나 호르몬 의존적일 수 있다.

[0292] 본 개시내용의 서방성 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에게 경구 투여함으로써 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 대상체는 서방성 정제 형태의 본 개시내용의 서방성 조성물을 경구 투여받는다. 다른 실시양태에서, 대상체는 본원에 개시된 바와 같은 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 본 개시내용의 서방성 조성물을 경구 투여받는다.

[0293] 본 개시내용의 서방성 조성물은, 의도가 호르몬 의존성 장애 또는 정신 또는 기분 장애와 같은 장애를 갖거나 가질 위험이 있는 대상체를 개선 또는 치유하는 것인 경우, 1차 요법으로서, (1차 요법에 대한) 네오애주번트 요법의 일부로서, 또는 애주번트 요법의 일부로서 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 서방성 조성물은 이러한 장애를 갖는 새로 진단된 환자가 진단 시점부터 수술 당일까지 조성물을 받는 "기회의 창" 동안 사용될 수 있다. 비제한적 예로서, 유방절제술 또는 종괴절제술이 필요한 ER+ 및 HER2 음성(HER2-) 병기 1 또는 2 침습성 유방암을 갖는 새로 진단된 환자는 진단 시점부터 수술 당일까지 적어도 14일 동안 본 개시내용의 서방성 조성물을 투여받을 수 있다. 일부 실시양태에서, 기회의 창은 환자가 암으로 진단된 후 및 환자가 암을 제거하기 위한 수술을 받기 전일 수 있다. 환자가 수술을 받지 않더라도 진단과 수술 사이의 기회의 창에서 치료가 시행될 수 있다. 예컨대, 본 개시내용의 조성물은 암 진단 이후 그러나 환자가 암을 제거하기 위한 수술을 받을 것으로 예측, 예정 또는 권장되기 전에 환자에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 유방촬영사진에서 유방 병태(예컨대, 암, 병변 또는 조밀 유방)가 확인될 때 기회의 창이 시작될 수 있다. 조성물의 투여는 수술을 지연시키거나 필요한 수술을 줄이거나 제거함으로써 기회의 창을 확장함으로써 기회의 창을 확장할 수 있다. 일부 실시양태에서, 엔독시펜을 포함하는 조성물의 투여는 암 진단 후 기회의 창을 연장할 수 있다. 연장된 기회의 창은 영상 연구, 종양 표본 및 혈액 샘플을 수득하는 데 더 많은 시간을 제공할 수 있다.

[0294] 일부 실시양태에서, 기회의 창(예컨대, 암 진단과 암을 제거하기 위한 수술 사이의 창)은 적어도 5일, 적어도 10일, 적어도 15일, 적어도 20일, 적어도 25일, 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 적어도 120일, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 적어도 12개월, 적어도 13개월, 적어도 14개월, 적어도 15개월, 적어도 16개월, 적어도 17개월, 적어도 18개월, 적어도 1년, 적어도 1.2년, 적어도 1.4년, 적어도 1.6년, 적어도 1.8년, 적어도 2년, 적어도 2.5년, 적어도 3년, 적어도 3.5년, 적어도 4년, 적어도 4.5년, 또는 적어도 5년 연장될 수 있다. 일부 실시양태에서, 기회의 창은 본 개시내용의 조성물(예컨대, 엔독시펜을 포함하는 조성물)

의 투여 후 무기한 연장될 수 있다.

[0295] 특정 실시양태에서, 장애는 유방 장애이다. 일부 실시양태에서, 장애는 호르몬 의존성 유방 장애이다. 다른 실시양태에서, 장애는 호르몬 의존성 생식관 장애이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 호르몬 의존성 유방 장애 및 호르몬 의존성 생식관 장애 둘 다를 갖는다. 일부 실시양태에서, 호르몬 의존성 장애는 양성 유방 장애, 과다형성, 비정형, 비정형 유관 증식증, 비정형 소엽 증식증, 증가된 유방 밀도, 여성유방증, DCIS, LCIS, 유방암, 자궁내막암, 난소암, 자궁암, 자궁경부암, 질암 또는 외음부암이다.

[0296] 일부 실시양태에서, 유방 장애는 증가된 유방 밀도이다. 예컨대, 유방 장애는 BI-RAD 클래스 B(이전의 클래스 II), 클래스 C(이전의 클래스 III) 또는 클래스 D(이전의 클래스 IV) 유방 밀도이다. 증가된 유방 밀도를 갖는 대상체(클래스 B, C 또는 D)에게 본 개시내용의 서방성 조성물을 투여하면 대상체에서 관찰되는 유방 밀도의 양 또는 중증도가 감소된다. 대상체에서 서방성 조성물에 의해 유도된 대상체의 유방 밀도 감소는 증가된 유방 밀도가 초래하는 유방암에 대한 독립적인 위험 인자를 감소시킬 뿐만 아니라 유방암과 같이 이전에 검출되지 않았던 유방 질환을 차폐 해제한다는 점에서 유리하다. 따라서, 일부 실시양태에서, 증가된 유방 밀도에 의해 차폐된 유방암을 갖는 대상체는 본 개시내용의 서방성 조성물에 의해 치료될 수 있고, 이에 의해 대상체의 유방 밀도를 감소시키고 유방암의 차폐를 해제할 수 있다.

[0297] 일부 실시양태에서, 호르몬 의존성 유방 장애 또는 호르몬 의존성 생식관 장애는 성조숙증이다. 다른 실시양태에서, 호르몬 의존성 유방 장애 또는 호르몬 의존성 생식관 장애는 맥쿤-올브라이트 증후군이다.

[0298] 일부 실시양태에서, 유방 장애는 여성유방증이다. 일부 실시양태에서, 여성유방증은 기저 질환에 대해 이차적으로 또는 특정 약물 사용(외인성 에스트로겐, 항안드로겐, 예컨대 비칼루타미드, 플루타미드, 피나스테리드, 두타스테리드), 항고혈압제, 예컨대 스피로놀락톤, 5 알파-리덕타제 억제제, 항레트로바이러스제, 예컨대 프로테아제 억제제(예컨대, 사퀴나비르, 인디나비르, 넬피나비르, 리토나비르, 로피나비르), 역전사효소 억제제(스타부딘, 지도부딘, 라미부딘), 및 위장 약물, 예컨대 H2 히스타민 수용체 차단제(예컨대, 시메티딘)의 결과로 생긴다. 따라서, 일부 실시양태에서, 대상체는 또한 전립선암, 경화증 및 간 질환, 남성 생식선저하증, 갑상선기능항진증, 혈액투석을 받고 있는 환자에서의 신부전, 또는 I형 진성 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 기저 질환을 갖는다. 특정 실시양태에서, 대상체는 기저 질환으로서 전립선암을 갖고, 대상체는 여성유방증을 갖거나 가질 위험이 있다. 여성유방증을 갖거나 가질 위험이 있는 대상체에게 본 개시내용의 서방성 조성물을 투여하면 여성유방증 또는 여성유방증이 발병할 위험이 감소된다. 서방성 조성물에 의해 유도된 여성유방증 감소는 유방 부기(유방 조직 부피), 불편함 또는 통증과 같은 장애의 적어도 하나의 증상을 감소시킬 수 있다. 이러한 서방성 조성물은 또한 우울증을 포함하여 대상체의 신체적, 정신적 건강을 개선할 수 있다.

[0299] 특정 실시양태에서, 유방암은 DCIS, LCIS, ILC, IDC, MIC, 염증성 유방암, ER-양성(ER+) 유방암, HER2+ 유방암, BRCA1+ 유방암, BRCA2+ 유방암, 선양 낭성(선낭성) 암종, 낮은 등급 선편평세포 암종, 수질 암종, 점액(또는 콜로이드) 암종, 유두 암종, 관상 암종, 화생 암종 또는 미세유두 암종이다. 적어도 하나의 실시양태에서, 단일 유방암 종양은 전술된 것의 조합일 수 있거나 침습성 및 제자리 암의 혼합일 수 있다.

[0300] 본 개시내용은 진행성 및/또는 공격성 신생물, 예컨대 수술 또는 방사선요법환과 같은 국소 치료 방식에 의해 치료될 수 없는 대상체의 명백한 질환, 전이성 질환 또는 국소 진행성 질환을 포함하여 종양 발생 및 진행의 다양한 단계에서 본원에 개시된 서방성 조성물의 사용을 고려한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 유방암은 전-암, 초기 단계 암, 비-전이성 암, 전-전이성 암, 또는 국소 진행성 암이다. 적어도 하나의 실시양태에서, 유방 장애는 전이성 암이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 전립선암을 추가로 갖는다.

[0301] 본 개시내용의 서방성 조성물의 투여는 임의의 호르몬 의존성 장애의 발생을 감소시킬 수 있다. 유방암을 갖는 대상체에서, 유방암을 갖는 대상체에 대한 본 개시내용의 서방성 조성물의, 예컨대 경구 투여는 질환 증상을 감소 또는 개선하고, 질환 부담을 감소시키고, 암 성장률을 감소시키고, 종양 부피 또는 크기를 감소시키고, 종양의 신생혈관증식, 종양 회피 및 전이를 감소 또는 예방하고, BRCA-1, BRCA-2, ER, PR, Her2, uPA, PAI, Tf, p53, Ki-67, 시토케라틴, 암 종양 항원, 및 맘마프린트(Mammaprint), 온코타입디엑스(OncotypeDx), PAM50, 엔독스프레딕트(EndoxPredict), 맘모스트라트(MammoStrat), 및 당업계에 공지된 다른 진단 및 예측 시험에 의해 측정되는 다른 바이오마커와 같은 질환의 바이오마커를 감소시킬 수 있다. 예컨대, 본 개시내용의 조성물(예컨대, (Z)-엔독시펜을 포함하는 조성물)의 투여는 엔독시펜 투여 이전 수준과 비교하여 엔독시펜 투여 후 종양에서 Ki-67 바이오마커의 수준을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 감소시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 바

이오마커(예컨대, BRCA-1, BRCA-2, ER, PR, Her2, uPA, PAI, Tf, p53, Ki-67, 시토케라틴, 또는 암 종양 항원)의 수준은 대상체로부터 수집된 조직(예컨대, 유방 조직, 암성 조직, 비-암성 조직, 또는 생검 조직)에서 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 바이오마커의 수준은 대상체로부터 수집된 유체(예컨대, 혈액, 혈장, 관내 유체, 모유, 소변 또는 타액)으로부터 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 엔독시펜으로 치료한 후 대상체로부터 수집된 조직 또는 유체에서 바이오마커의 수준은 엔독시펜을 투여하기 전에 대상체로부터 수집된 조직 또는 유체에서의 바이오마커의 수준과 비교될 수 있다. 일부 실시양태에서, 엔독시펜으로 치료한 후 대상체로부터 수집된 조직 또는 유체에서 바이오마커의 수준은 정상 대상체(예컨대, 질환이 없는 개체)로부터의 유사한 조직 또는 유체에서의 바이오마커 수준에 대한 평균 또는 예상 값과 비교될 수 있다. 일부 실시양태에서, 엔독시펜을 투여하기 전에 대상체로부터 수집된 조직 또는 유체에서 바이오마커의 수준은 질환이 없는 개체로부터의 유사한 조직 또는 유체에서의 바이오마커 수준에 대한 평균 또는 예상 값과 비교될 수 있다. 일부 실시양태에서, 바이오마커의 수준에 대한 평균 또는 예상 값은 바이오마커 수준의 데이터베이스로부터의 것일 수 있다.

[0302] 유방암 또는 증가된 유방 밀도와 같은 유방 장애를 갖는 대상체에게 본 개시내용의 서방성 조성물의 투여는 타목시펜 또는 엔독시펜의 즉시 방출 버전과 같은 항암제와 비교하여 혈관운동 효과, 예컨대 열성 홍조, 야간 발한, 두통, 구강 건조 등과 같은 부작용을 덜 경험할 수 있다. 타목시펜은 유방암이나 유방 밀도 감소에 효과적이지만 1일당 25회 초과일 수 있는 빈도로, 매일 자주, 경증, 중등증 또는 중증의 강도로 혈관운동 증상을 유발한다. 타목시펜을 복용하는 대상체의 78%가 열성 홍조를 견뎌낸다(Mortimer et al.). 열성 홍조 이벤트의 수에 각각의 이벤트의 중증도(경증에 대해 1, 중등증 대해 2, 중증에 대해 3의 척도 사용)를 곱한 값을 사용하여 내약성에 대한 점수("내약성 점수")를 도출한다. 예컨대, 2일 동안 5회 경증 및 2회 중증 이벤트로 열성 홍조 이벤트를 갖는 여성은 (1 x 5) + (2 x 3)으로 총 11의 점수를 가질 것이다. 이 숫자가 높을수록 약물에 대한 내약성이 더 낮다. 결과적으로, 타목시펜은 50% 초과의 유방암을 예방할 수 있지만, 낮은 내약성으로 인해 치료 요법에 대한 순응도가 낮기 때문에, 타목시펜 또는 엔독시펜의 이익을 받을 수 있는 여성의 5% 미만만이 실제로 약물을 복용한다. 이는 내약성이 개선된 약물에 대한 큰 충족되지 않은 의학적 필요를 나타낸다. 한동안, 타목시펜이 투여된 여성에게 SSRI를 투여하여 혈관운동 증상을 감소시켰지만, SSRI는 단순히 유방암의 치료 및/또는 재발에 필요한 타목시펜의 활성 대사산물, 즉 엔도시펜의 형성을 억제시킴으로써 증상을 감소시켰다.

[0303] 일 측면에서, 본 개시내용은, 타목시펜 캡슐로 경구 투여된 대상체와 비교하여, 본 개시내용의 서방성 (Z)-엔독시펜 조성물, 예컨대 서방성 정제로 경구 투여된 대상체가 약물 투여 기간 동안 열성 홍조, 야간 발한, 식은땀, 더운 느낌 감각 등과 같은 혈관운동 증상의 더 낮은 빈도(예컨대, 더 적은 일 또는 더 적은 이벤트)를 경험한다는 것을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 타목시펜으로 투여된 대상체와 비교하여 이러한 서방성 조성물로 투여된 더 적은 수의 대상체가 혈관운동 증상을 경험한다는 것을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 서방성 조성물로 경구 투여된 대상체에 의해 경험되는 혈관운동 증상이 타목시펜으로 투여된 대상체에 의해 경험되는 것보다 더 약한 강도임을 제공한다.

[0304] 본 개시내용은 타목시펜을 복용하는 대상체에 대한 내약 점수와 비교하여 서방성 조성물을 복용하는 대상체에 대해 더 낮은, 즉 개선된 내약성 점수가 관찰된다는 것을 제공한다.

[0305] 본원에 개시된 서방성 조성물의 시험관내 방출 프로파일 및 본원에 개시된 약동학적 프로파일에 기초하여, 서방성 정제, 예컨대 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 것을 섭취하는 대상체는 치료제 (Z)-엔독시펜, 및 이의 다형체 및 염을 느린 속도로 혈액으로 흡수한다. 임의의 작용 기전 또는 임의의 다른 이론에 구애됨이 없이, 본 개시내용은 본 개시내용의 서방성 조성물(예컨대, 서방성 정제 형태)을 섭취하는 대상체에 의해 경험되는 개선된 내약성 점수 및/또는 혈관운동 증상의 감소가 신규한 서방성 조성물 및 장용 코팅된 지연 방출 정제의 바람직한 약동학적 프로파일에 기인한다는 것을 제공한다.

[0306] 본 개시내용의 서방성 조성물을 경구 투여함으로써 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 조성물은 **표 14 - 표 17**에 개시된 하나 이상의 약동학적 파라미터를 달성할 수 있다.

[0307] 본 개시내용은 본 개시내용의 서방성 조성물이 경구 투여된 대상체가 혈관운동 효과(예컨대, 열성 홍조, 야간 발한, 또는 더운 느낌 감각)를 약물 투여일의 25% 미만, 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 및 5% 미만의 빈도로 경험한다는 것을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 서방성 조성물이 경구 투여된 대상체는 약물 투여일의 25% 미만의 빈도로 혈관운동 효과를 경험한다. 적어도 하나의 실시양태에서, 본 개시내용의 서방성 조성물이 경구 투여된 대상체는 약물 투여일의 5% 미만의 빈도로 혈관운동 효과를 경험한다. 따라서, 본 개시내용의 서방성 조성물을 경구 투여함으로써 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 대상체는 서방성 조성물 섭취 시 약물 투여일의 25% 미만의 빈도로 혈관운동 효과(예컨대, 열성 홍조, 야간 발한, 또는 더운 느

낌 감각)를 경험한다. 예컨대, 대상체가 100일 동안 본 개시내용의 서방성 조성물을 1일 1회 투여받은 경우, 대상체는 대상체가 조성물을 섭취한 날의 25일에 혈관운동 증상(예컨대, 열성 홍조)을 경험할 것이다.

[0308] 서방성 (Z)-엔독시펜 정제가 투여되거나 이를 섭취한 대상체가 혈관운동 증상(열성 홍조, 더운 느낌 감각, 야간 발한 등)을 경험하는 백분율(약 25%)도 타목시펜이 투여된 대상체가 열성 홍조를 경험하는 보고된 백분율(약 78%)과 비교하여 더 낮다. 감소되거나 더 적은 혈관운동 증상에 기인한 서방성 조성물(예컨대, 본 개시내용의 서방성 (Z)-엔독시펜 정제)의 개선된 내약성이 유방 장애와 같은 장애를 갖는 대상체에서 치료 요법에 대한 더 큰 순응도를 유리하게 증진시킨다는 것이 당업자에 의해 용이하게 이해될 것이다.

[0309] 유방암 또는 유방암 재발의 위험이 있는 대상체에게 본 개시내용의 서방성 조성물을 투여하면 유방암의 발병 또는 재발을 예방할 수 있고, 예컨대 재발까지의 시간을 지연 (또는 연장)시킬 수 있다. 따라서, 서방성 조성물은 예방 및 치료에 사용될 수 있다. 이러한 유방암 장애에 대한 치료제에 대한 현재 선택은 심각한 유해 효과, 불량한 환자 순응도 및 대상체에서 보여지는 낮은 혈장 엔독시펜 수준으로 인한 약물 내성에도 불구하고 여전히 타목시펜이다. 이러한 대상체는, 예컨대 CYP2D6, CYP3A4, 또는 CYP2C9에서 CYP 유전자 돌연변이를 갖거나, 타목시펜을 이의 활성 대사산물인 엔독시펜으로 대사할 수 없도록 하거나, 충분한 타목시펜 흡수를 방지 (또는 감소)하는 낮거나 기능 장애의 에스트로겐 수용체와 같은 임의의 수의 이유 또는 아직 확인되지 않은 다른 이유로 인해, 타목시펜 투여 시 낮은 엔독시펜을 가질 수 있다. 20 mg의 경구 타목시펜이 투여된 대상체에서 보고된 혈장 타목시펜의 치료 수준은 ≥30 nM이다(Lyon et al. Genet Med. 2012 Dec;14(12):990-1000). 대상체에서 낮은 혈장 엔독시펜의 기초가 되는 메커니즘에도 불구하고, 본 개시내용의 서방성 조성물은 대상체가 낮은 엔독시펜을 갖거나 대상체가 호르몬 의존성 장애를 갖거나 가질 위험이 있는 임의의 상태에 유용하다. 따라서, 본 개시내용의 조성물은 호르몬 의존성 유방 장애 또는 호르몬 의존성 생식관 장애를 포함하는 타목시펜 내성, 호르몬 의존성 장애의 치료에 특히 중요할 수 있다.

[0310] 특정 실시양태에서, 약제학적 조성물이 특히 유용한 환자 집단이 본원에 제공된다. 본 개시내용의 서방성 조성물은 또한 호르몬 의존성 유방 장애 및 호르몬 의존성 생식관 장애를 포함하는 호르몬 의존성 장애를 갖는 타목시펜 불응성 대상체의 치료에 특히 중요하다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 서방성 조성물은 호르몬 의존성 장애를 갖거나 가질 위험이 있는 타목시펜 불응성 또는 타목시펜 내성 대상체의 치료에 유용하다. 일부 실시양태에서, (Z)-엔독시펜 글루코네이트, (Z)-엔독시펜 시트레이트 또는 (Z)-엔독시펜 히드로클로라이드과 같은 엔독시펜 염을 포함하는 서방성 조성물이 본원에 개시된 용량으로 이러한 대상체에게 투여되면 유리할 것이다. 일부 실시양태에서, 서방성 조성물은 대상체에게 경구 투여된다.

[0311] 또한, 도네영(Donneyong) 등은 타목시펜과 플루옥세틴(프로작) 및 파록세틴(팍실)과 같은 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 약물 간에 약물 상호작용이 존재하고 유방암 대상체에게 유해하다는 것을 보여주었다(Donneyong et al. BMJ 2016;354:i5014). SSRI 약물은 SSRI 약물을 복용하는 대상체에서 타목시펜의 엔독시펜으로의 간 대사를 감소 또는 중지시키는 항우울제이다. 따라서, 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물로 치료함으로써 이익을 얻을 수 있는 SSRI 약물(시탈로프람(셀렉사), 에스시탈로프람(렉사프로), 플루옥세틴(프로작), 파록세틴(팍실, 펙세바), 세르트랄린(졸로프트), 빌라조돈(비브리드) 등과 같은 약물)로 치료되거나 치료될 환자 집단이 본원에 제공된다.

[0312] 본원에 개시된 서방성 조성물은 또한 대상체가 SSRI 약물로 치료되고 있는지의 여부에 관계 없이 우울증, 조증, 경조증, 양극성 장애 및 정신분열 장애와 같은 정신 또는 기분 장애와 같은 장애를 갖거나 가질 위험이 있는 대상체의 치료에 적합하다. 이러한 정신 장애는 정신병적 특색이 있거나 없을 수 있다. 연구에 따르면 여성의 생식 이벤트 및 호르몬 치료가 여성의 양극성 장애 및 정신분열증 장애의 경과에 영향을 미칠 수 있다는 것이 밝혀졌다(Gogos A, Sbisa AM, Sun J, Gibbons A, Udawela M, Dean B. A Role for Estrogen in Schizophrenia: Clinical and Preclinical Findings. Int J Endocrinol. 2015;2015:615356. doi: 10.1155/2015/615356. Epub 2015 Sep 27. PubMed PMID: 26491441; PubMed Central PMCID: PMC4600562). 또한, 연구에 따르면 초산모에서 산후 정신 장애의 위험이 출산 후 몇 개월 동안 증가하는 것으로 밝혀졌다(Munk-Olsen, T et al. JAMA. 2006 Dec 6;296(21):2582-9). 특히, 출산은 양극성 장애를 갖는 여성에서 정동 에피소드의 발병과 관련이 있는 것으로 공지되어 있다(Meinhard N. et al. Nord J Psychiatry. 2014 Feb;68(2):81-7). 아마드(Ahmad) 등의 예비 연구는 타목시펜 및 이의 대사산물 엔독시펜이 항조증 활성을 가질 수 있다고 제안한다. 따라서, 본 개시내용은 본 개시내용의 서방성 조성물이 우울증, 조증, 경조증, 양극성 장애 또는 정신분열 장애와 같은 정신 또는 기분 장애를 갖는 대상체에게 경구 투여될 수 있다는 것을 제공한다. 경구 투여된 본원에 개시된 서방성 조성물은 대상체의 혈장 엔독시펜을 30 nM 초과의 정상 상태 수준, 예컨대 30 nM 내지 80 nM 범위의 수준 또는 30 nM 내지

300 nM 범위의 수준으로 유지한다. 일부 실시양태에서, 혈장 정상 상태 엔독시펜 수준은 >40 nM로 유지된다.

[0313] 이러한 혈장 엔독시펜을 30 nM보다 큰 정상 상태 수준으로 유지하는 것은 30 nM보다 낮은 혈장 엔독시펜 수준에서 호르몬 의존성 장애, 특히 유방암의 재발(재현) 가능성이 감소된다는 점에서 유리하다. 타목시펜의 불량한 대사자(혈장 엔독시펜 수준이 16 nM 미만), 타목시펜의 중간 대사자(혈장 엔독시펜 수준이 27 nM 미만)인 대상체가 본원에 개시된 조성물을 투여받는 것이 특히 유리하다. 또한, 이는 정신 또는 기분 장애(예컨대, 우울증, 조증, 경조증, 양극성 장애 및 정신분열 장애)를 갖는 대상체, 및 시탈로프람 (셀렉사), 에스시탈로프람 (렉사프로), 플루옥세틴(프로작), 파록세틴(팍실, 펙세바), 세르트랄린(졸로프트), 빌라조돈 (비브리드) 등과 같은 SSRI 약물과 같은 항우울제로 치료를 받고 있거나 치료될 대상체, 예컨대 우울증과 같은 정신 또는 기분 장애를 갖거나 가질 가능성이 있는 대상체에게 유리하다.

[0314] ≥30 nM 혈장 엔독시펜이 유방암과 같은 호르몬 의존성 장애를 갖거나 가질 위험이 있는 대상체에서 이러한 장애의 치료 및 예방에 바람직하지만, 특정한 경우에 대상체에서 더 낮은 혈장 (Z)-엔독시펜 수준이, 예컨대 조밀 유방(즉, 유방 밀도)의 치료, 발생 및 진행의 예방에 바람직할 수 있다. 조밀 유방(즉, 증가되거나 높은 유방 밀도)은 흔한 유방 장애이며, 미국에서만 40-74세 여성의 40-50%가 조밀 유방을 갖고 있으며(이는 기존 유방 종양 및 암의 존재를 차폐하고 검출을 방지하는 것 외에도 그 자체로 유방암의 독립적인 위험 요소임), 미국의 약 34개 주에서는 의사가 대상체에게 높은 유방 밀도 상태를 알리는 서면 편지를 제공하도록 요구하는 법률이 있지만, 유방 밀도의 치료 또는 (발생 또는 진행의) 예방을 위해 승인된 약물은 없다. 일 측면에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 서방성 조성물이 유방 밀도를 감소시키기에 효과적인 양으로 치밀 유방(BIRAD 클래스 B-D)을 갖는 대상체에게 투여될 수 있다는 것을 제공한다. 또 다른 측면에서, 서방성 조성물은 높은 유방 밀도의 발생을 예방하거나 밀도가 더 높은 클래스의 유방 밀도로 진행하는 것을 예방하기 위해 투여될 수 있다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 서방성 조성물이 유방 밀도-차폐 유방암에 걸릴 위험이 있는 대상체에게 투여될 수 있고, 이에 의해 유방 밀도를 감소시키고 유방암을 차폐 해제시킬 수 있다는 것을 제공한다. 따라서, 대상체에서 유방 밀도를 감소시키는 방법이 제공되며, 이 방법은 (a) (i) 대상체의 유방에 대해 유방조영술을 수행하거나 수행한 적이 있고; (ii) 대상체의 유방 밀도를 클래스 A, 클래스 B, 클래스 C 또는 클래스 D 중 하나로 분류하기 위해 대상체의 유방에서 조밀한 조직 부피를 정량화하거나 정량화한 적이 있음으로써 대상체가 증가된 유방 밀도를 갖는지의 여부를 결정하는 단계로서, 대상체가 클래스 C 또는 클래스 D 조밀 유방을 갖는 경우, 대상체는 증가된 유방 밀도를 갖고 유방암을 가질 위험이 있는 것으로 결정되는 단계; 및 (b) 소정량의 본 개시내용의 서방성 조성물을 대상체에게 경구 투여함으로써 대상체의 유방 밀도를 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 서방성 조성물의 투여는 대상체에서 유방암의 존재를 차폐 해제한다.

[0315] 양은 유방 밀도를 감소시키고/시키거나 유방암을 차폐 해제시키는 데 효과적인 임의의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 이러한 양은 증가된 유방 밀도 또는 조밀한 유방의 더 높은 클래스의 유방 밀도로의 진행의 치료 및 예방을 위해 2 nM 내지 300 nM 범위의 대상체의 혈장(Z)-엔독시펜 수준을 유지하는 임의의 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 서방성 조성물이 경구 투여된 대상체에서 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 혈장 수준은 2 nM 내지 25 nM, 10 nM 내지 30 nM, 5 내지 15 nM, 또는 10 nM 내지 20 nM 범위로 유지될 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체에 서방성 조성물의 경구 투여 시 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 혈장 수준은 ≥ 30 nM 내지 300 nM 범위로 유지될 수 있다. 이러한 대상체에 경구 투여된 조성물은 유방 밀도가 더 높은 클래스의 유방 밀도로 진행되는 것을 감소, 예방 또는 저지할 수 있고, 기저 유방암을 차폐 해제시키고/시키거나, 유방암 발생의 독립적인 위험을 감소시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여되는 서방성 조성물은 **표 14**, **표 15**, **표 16**, 및 **표 17** 중 어느 하나 이상의 하나 이상의 파라미터를 달성할 수 있는 장용 코팅된 지연 방출 정제이다.

[0316] 특정 실시양태에서, 치료에 대한 대상체의 반응을 모니터링할 수 있다. 예컨대, 유방 밀도 또는 종양 크기의 변화(검출 가능한 경우)는 대상체의 유방에 대해 유방조영술을 수행하거나 수행한 적이 있고 치료 전후에 대상체의 유방에서 유방 밀도 및/또는 종양 크기를 비교함으로써 결정될 수 있다. 따라서, 치료 방법은 대상체의 유방에 대해 유방조영술을 수행하거나 수행한 적이 있는 단계, 및 대상체의 유방 밀도 또는 유방 종양 크기가 서방성 조성물로 치료를 시작하기 전에 정량화된 대상체의 유방 밀도 또는 유방 종양 크기과 비교하여 감소, 증가 또는 변화가 없는지를 결정하거나 결정한 적이 있는 단계를 추가로 포함한다. 담당 건강 전문가는 관찰된 변화에 기초하여 치료 요법을 조정할 수 있다. 비제한적인 예로서, 건강 전문가는 밀도 또는 종양 크기가 증가된 경우 더 높은 용량의 서방성 조성물을 투여할 수 있고, 대상체의 유방 밀도 또는 종양 크기가 감소한 경우 용량을 낮출 수 있다. 일부 실시양태에서, 건강 전문가는 대상체에서 (Z)-엔독시펜의 더 낮은 혈장 수준을 유지하기 위해 치료를 시작할 수 있다. 또 다른 측면에서, (Z)-엔독시펜에 민감한 장애를 갖거나 가질 위험이 있는 대상체

를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 대상체는 타목시펜 투여 시 대상체의 약물 투여일의 ≥50%의 빈도로 혈관운동 증상을 경험한다. 이러한 대상체는, 예컨대 대상체의 약물 투여일의 50% 미만에서 혈관운동 증상의 감소된 빈도를 경험함으로써 본 개시내용의 서방성 조성물의 경구 투여로부터 이익을 얻을 수 있다. 예컨대, 대상체가 서방성 조성물를 14일 동안 매일 1회 투여받는 경우, 대상체는 약물을 투여받은 7일 미만(즉, 6일 이하)에 혈관운동 증상을 경험할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 서방성 조성물을 섭취하는 대상체에 의해 경험되는 혈관운동 증상의 빈도는 대상체의 약물 투여일의 25% 미만으로 감소될 수 있다. 따라서, (Z)-엔독시펜에 민감한 질환을 갖거나 가질 위험이 있고, 타목시펜 섭취 시 대상체의 약물 투여일의 50% 초과의 빈도로 혈관운동 증상을 경험하는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 본 개시내용의 서방성 조성물을 투여함으로써 대상체의 약물 투여일의 50% 미만으로 혈관운동 증상을 경험하는 대상체의 빈도를 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 서방성 조성물을 섭취하는 대상체는 약물 투여일의 25% 미만의 빈도로 혈관운동 증상을 경험할 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체에 의해 섭취되는 본 개시내용의 서방성 조성물은 **표 14**, **표 15**, **표 16** 및 **표 17** 중 임의의 하나 이상의 하나 이상의 파라미터를 달성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 서방성 조성물로부터 방출된 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염에 대한 대상체의 개별 약동학적 파라미터는 대상체에서 서방성 조성물로부터의 치료제 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 흡수 속도, T_{max}, 생체이용률과 같은 약동학적 파라미터 중 하나 이상을 결정하기 위해 모니터링될 수 있다. 담당 건강 전문가는 대상체에게 투여하기에 적합한 최적의 서방성 조성물을 결정하기 위해 대상체에서 약물의 약동학적 파라미터를 결정하고 약물의 흡수 속도, 생체이용률, T_{max}를 사용함으로써 대상체에게 맞춤화된 약물 방출 프로파일을 갖는 서방성 조성물을 처방할 수 있다.

[0317] 또 다른 측면에서, 유방 장애를 갖거나 가질 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 이 방법은 (a) 대상체에게 본 개시내용의 서방성 조성물을 경구 투여하는 단계; (b) 대상체로부터 전혈, 혈장 및/또는 혈청과 같은 생물학적 샘플을 수득하거나 수득한 적이 있는 단계, (c) 소정의 기간, 예컨대 적어도 6 hr, 적어도 12 hr, 적어도 24 hr, 적어도 48 hr, 적어도 72 hr, 적어도 120시간, 적어도 7일, 또는 적어도 14일에 걸쳐 대상체의 전혈, 혈장, 및/또는 혈청에서 (Z)-엔독시펜을 측정하거나 측정한 적이 있는 단계; 및 (d) 대상체가 투여일의 50% 초과의 빈도로 혈관운동 증상을 경험하는 경우, 대상체에게 본 개시내용의 상이한 서방성 조성물을 경구 투여하는 단계를 포함하고, 서방성 조성물은 **표 14**, **표 15**, **표 16** 및 **표 17** 중 어느 하나 이상의 하나 이상의 파라미터를 달성할 수 있다.

[0318] 대상체가 타목시펜 불응성인지의 여부는 대상체에게 초기 용량의 타목시펜을 투여하고 대상체의 혈장 엔독시펜 정상 상태 수준을 결정함으로써 결정될 수 있다. 타목시펜을 투여받은 대상체의 혈장 엔독시펜 정상 상태 수준은 타목시펜 불응성 대상체에 대한 바이오마커로서 역할을 한다. 혈장 엔독시펜 수준(급성 및/또는 정상 상태)은 대상체에게 타목시펜을 투여한 후 대상체로부터 수집된 혈액 샘플일 수 있는 시험 샘플을 수득함으로써 결정될 수 있다. 바이오마커 엔독시펜 수준을 시험하기 위해 혈액 샘플로부터 혈장 또는 혈청을 수득할 수 있다. 초기 용량은 적어도 1일, 2일, 3일, 15일, 1주, 2주, 4주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 또는 6개월 동안 매일 타목시펜을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 대상체는 또한 적어도 1일, 2일, 3일, 15일, 1주, 2주, 4주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년 또는 10년 동안 매일 타목시펜을 포함하는 제1 조성물을 투여받을 수 있다.

[0319] 대상체의 혈장 엔독시펜 정상 상태 수준은 시험 샘플에서 엔독시펜을 측정함으로써 결정될 수 있다. 대상체의 혈장 엔독시펜 정상 상태 수준은 참조 혈장 엔독시펜 수준과 비교된다. 본 개시내용의 목적을 위해, 참조 혈장 수준은 30 nM이다. 대상체의 혈장 엔독시펜 수준이 30 nM 미만으로 결정되면, 대상체는 타목시펜 불응성으로 정의된다. 호르몬 의존성 장애를 갖거나 가질 위험이 있는 이러한 타목시펜 불응성 대상체는 본원에 개시된 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염을 포함하는 서방성 조성물을 대상체에게 투여함으로써 치료된다. 일부 실시양태에서, 이러한 대상체에게 경구 투여되는 서방성 조성물은 (Z)-엔독시펜 유리 염기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 대상체에게 경구 투여되는 서방성 조성물은 엔독시펜의 형태 I, 형태 II 또는 형태 III과 같은 다형체 형태를 포함한다. 다른 실시양태에서, 이러한 대상체에게 경구 투여되는 서방성 조성물은 (Z)-엔독시펜 D-글루코네이트, (Z)-엔독시펜 L-글루코네이트, (E)-엔독시펜 D-글루코네이트, (E)-엔독시펜 L-글루코네이트, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 엔독시펜 글루코네이트를 포함한다. 다른 실시양태에서, (Z)-엔독시펜 염을 포함하는 서방성 조성물은 (Z)-엔독시펜 히드로클로라이드 또는 (Z)-엔독시펜 시트레이트이다. 본 개시내용은 또한 대상체의 혈장 엔독시펜 수준이 주기적으로 또는 필요에 따라 결정되거나 모니터링되는 것을 고려한다. 필요한 경우, 타목시펜의 초기 용량을 투여받은 대상체는 시험 결과를 기반으로 하여 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염을 포함하는 서방성 조성물을 지속적으로 경구 투여함으로써 혈장 엔독시펜 정상

상태 수준이 조정될 수 있다.

[0320] 일부 실시양태에서, 대상체의 타목시펜 불응성 상태는 대조군 또는 정상 대상체에서 보여지는 바와 같이 참조 타목시펜-대사산물 프로파일과 비교되는 대상체의 타목시펜-대사산물 프로파일을 결정함으로써 결정될 수 있다. 참조 타목시펜-대사산물 프로파일과 비교하여 대상체의 타목시펜-대사산물 프로파일에서 낮은 혈장 엔독시펜 수준을 갖는 대상체는 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염을 포함하는 서방성 조성물을 투여받는다. 이러한 조성물은 합성적으로 제조된 엔독시펜을 포함할 수 있다.

[0321] 혈장 엔독시펜은 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 측정될 수 있다. 시험 샘플에서 혈장 엔독시펜의 수준은 대상체의 유전자, DNA, RNA, 단백질, 타목시펜-대사산물 프로파일 또는 이들의 조합을 기반으로 하여 결정될 수 있다. 타목시펜-대사산물 프로파일은 적어도 타목시펜, 4-OHT, N-데스메틸타목시펜, 및/또는 엔독시펜을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 시험 샘플에서 혈장 엔독시펜의 수준 및/또는 타목시펜-대사산물 프로파일은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 고성능 액체 크로마토그래피 질량 분광측정(HPLC-MS), 기체 크로마토그래피 질량 분광측정(GC-MS), 액체 크로마토그래피 질량 분광측정(LC-MS), 액체 크로마토그래피 탠덤 질량 분광측정(LC-MS/MS), 면역조직화학(IHC), 폴리머라제 연쇄 반응(PCR), 정량적 PCR(qPCR) 등에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 타목시펜-대사산물 프로파일은 대상체의 유전적 조성에 기초하여 예측된다. 일부 실시양태에서, 대상체의 CYP 유전자형은 CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 유전자의 분석을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체의 에스트로겐 수용체 수준이 분석될 수 있다. 다른 실시양태에서, 혈장 엔독시펜의 측정은 제3자 심험실에서 수행될 수 있다.

[0322] 따라서, (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염을 포함하는 서방성 조성물을 대상체에게 경구 투여함으로써 이를 필요로 하는 대상체에서 30 nM 초과 수준의 혈장 엔독시펜을 유지하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 엔독시펜 수준은 30 nM 초과의 정상 상태 수준으로 유지된다. 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 엔독시펜 수준은 30 nM 내지 5000 nM(예컨대, 40 nM 내지 4000 nM, 50 nM 내지 3000 nM, 60 nM 내지 2000 nM, 30 nM 내지 300 nM, 또는 30 nm 내지 80 nM)의 정상 상태 수준으로 유지된다. 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 엔독시펜 수준은 >40 nM의 정상 상태 수준으로 유지된다.

[0323] 또 다른 측면에서, 대상체는 호르몬 의존성 장애를 나타내거나 이를 모니터링할 수 있는 바이오마커 프로파일에 대해 시험되는 시험 샘플을 가질 수 있다. 이러한 바이오마커는 당업계에 공지되어 있으며, 비제한적인 예로서 바이오마커, 예컨대 CYP2D6, BRCA-1, BRCA-2, ER, PR, Her2, uPA, PAI, Tf, p53, Ki-67, 시토케라틴, 암 종양 항원, 및 맘마프린트, 온코타입디엑스, PAM50, 엔독스프레딕트, 맘모스트라트, 및 다른 진단 및 예측 시험에 의해 측정되는 다른 바이오마커를 포함한다. 대상체가 호르몬 의존성 장애가 있거나 가질 위험이 있음을 나타내는 바이오마커 프로파일을 갖는 대상체에게 본원에 개시된 서방성 조성물을 경구 투여할 수 있다. 일 측면에서, 본 개시내용은 대상체의 타목시펜 불응성 또는 타목시펜 내성 상태를 결정하는 단계 및 본원에 기재된 서방성 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 호르몬 의존성 장애를 갖거나 가질 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.

[0324] 바이오마커의 수준은 대상체에서 측정될 수 있다. 예컨대, Ki-67, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 증식 세포 핵 항원, 포스포르-히스톤 H3, p16, p12, 베타-갈락토시다제, 말단 데옥시뉴클레오티딜 트랜스퍼라제 dUTP 닉 말단 라벨링, RNA 서열, 또는 이들의 조합 중 하나 이상의 수준이 대상체에서 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 수준은 본 개시내용의 조성물을 투여하기 전에 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 수준은 본 개시내용의 조성물을 투여한 후에 측정될 수 있다. 조성물 투여 후의 바이오마커의 수준은 조성물의 투여 전의 바이오마커의 수준과 비교될 수 있다. 바이오마커의 수준은 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 측정될 수 있다. 예컨대, 바이오마커의 수준은 면역조직화학, 형광 제자리 하이브리드화(FISH), 웨스턴 플롯, 정량적 PCR, 역전사를 이용한 정량적 PCR, 질량 분광측정 또는 크로마토그래피에 의해 측정될 수 있다.

[0325] 일부 측면에서, (Z)-엔독시펜, 또는 이의 다형체 또는 염을 포함하는 서방성 조성물을 대상체에게 경구 투여하는 단계를 포함하는, 타목시펜 불응성 또는 타목시펜 내성 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0326] 일부 실시양태에서, 호르몬 의존성 장애를 갖거나 가질 위험이 있는 타목시펜 불응성 대상체를 치료하는 방법이 본원에 개시되며, 방법은 (Z)-엔독시펜, 또는 다형체 또는 다형체를 포함하는 서방성 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대상체는 30 nM 미만, 25 nM 미만, 20 nM 미만, 15 nM 미만, 10 nM 미만, 5 nM 미만 또는 1 nM 미만인 혈장 엔독시펜 수준을 갖는다. 특정 실시양태에서, (Z)-엔독시펜 염을 포함하는 서방성 조성물은 (Z)-엔독시펜 글루코네이트, (Z)-엔독시펜 히드로클로라이드, 또는 (Z)-엔독시펜 시트레이트이다. 다른 실시양태에서, 적어도 90% (Z)-엔독시펜 또는 이의 염을 포함하는 서방성 고체 투약 형태는 경구 투여된다. 다른 실

시양태에서, 엔독시펜의 다형체 형태 I, 형태 II 또는 형태 III을 적어도 90% 포함하는 서방성 고체 투약 형태는 경구 투여된다.

[0327] 또한, 타목시펜 불응성 또는 타목시펜 내성 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 방법은 (a) 대상체로부터 수득된 시험 샘플에서 장 엔독시펜 수준을 측정하거나 측정한 적이 있는 단계; (b) 시험 샘플의 혈장 엔독시펜 수준을 참조 혈장 엔독시펜 수준과 비교하거나 비교한 적이 있거나 측정한 적이 있는 단계; (c) 참조 혈장 엔독시펜 수준과 비교하여 시험 샘플에서 혈장 엔독시펜의 감소된 수준을 결정하거나 결정한 적이 있는 단계; 및 (d) (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염을 포함하는 서방성 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염을 포함하는 서방성 조성물의 경구 투여는 대상체에서 혈장 엔독시펜 수준을 30 nM 초과의 정상 상태 수준으로 유지한다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 혈장 엔독시펜의 수준은 30 nM 내지 약 300 nM 범위의 정상 상태 수준으로 유지된다. 호르몬 의존성 장애를 갖거나 가질 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 방법은 (a) 타목시펜을 포함하는 제1 조성물을 대상체에게 투여하는 단계; (b) 대상체로부터 수득된 시험 샘플에서 혈장 엔독시펜의 수준을 결정하거나 결정한 적이 있는 단계; (c) 혈장 엔독시펜의 참조 수준과 비교하여 시험 샘플에서 혈장 엔독시펜의 감소된 수준을 결정하거나 결정한 적이 있는 단계; 및 (d) 본원에 개시된 서방성 조성물을 대상체에게 경구 투여하는 단계를 포함한다. 대상체는 적어도 1일, 2일, 3일, 15일, 1주, 2주, 4주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년 또는 10년 동안 매일 타목시펜을 포함하는 제1 조성물을 투여받을 수 있다. 일부 실시양태에서, (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염을 포함하는 서방성 조성물의 경구 투여는 대상체의 혈장 엔독시펜을 30 nM 초과의 수준으로 유지한다. 다른 실시양태에서, (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염을 포함하는 서방성 조성물의 경구 투여는 대상체의 혈장 엔독시펜을 30 nM 내지 5000 nM(예컨대, 40 nM 내지 4000 nM, 50 nM 내지 3000 nM, 60 nM 내지 2000 nM, 30 nM 내지 300 nM, 또는 30 nM 내지 80 nM) 범위의 수준으로 유지한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 (Z)-엔독시펜 D-글루코네이트, (Z)-엔독시펜 L-글루코네이트, (E)-엔독시펜 D-글루코네이트, (E)-엔독시펜 L-글루코네이트, 또는 이들의 조합을 포함하는 서방성 조성물을 경구 투여받는다. 다른 실시양태에서, (Z)-엔독시펜을 포함하는 서방성 조성물은 (Z)-엔독시펜 히드로클로라이드 또는 (Z)-엔독시펜 시트레이트이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 본원에 개시된 엔독시펜의 다형체 형태 I, 형태 II 또는 형태 III을 포함하는 서방성 조성물을 경구 투여받는다.

[0328] 호르몬 의존성 장애, 기분 장애 또는 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염에 민감한 임의의 장애를 갖거나 가질 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 방법은 (a) 대상체에게 타목시펜을 포함하는 제1 조성물을 투여하는 단계; (b) 대상체로부터 수득된 시험 샘플에서 대상체의 타목시펜-대사산물 프로파일을 결정하거나 결정한 적이 있는 단계; (c) 참조 타목시펜-대사산물 프로파일에서 참조 혈정 엔독시페의 수준과 비교하여 대상체의 타목시펜-대사산물 프로파일에 기초하여 대상체의 혈장 엔독시펜의 감소된 수준을 결정하는 단계; 및 (d) (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염을 포함하는 서방성 조성물을 대상체에게 경구 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시양태에서, (Z)-엔독시펜을 포함하는 서방성 조성물은 (Z)-엔독시펜 글루코네이트, (Z)-엔독시펜 히드로클로라이드, 또는 (Z)-엔독시펜 시트레이트이다. 일부 실시양태에서, 서방성 조성물은 엔독시펜의 다형체 형태 I, 형태 II, 또는 형태 III을 포함한다.

[0329] 하나 이상의 CYP2D6 또는 CYP3A4 돌연변이를 갖거나 이전에 타목시펜의 초기 용량을 투여받은 적이 있고 참조 혈장 엔독시펜 수준 미만의 혈장 엔독시펜 수준을 갖는 호르몬 의존성 장애에 대해 시험되는 대상체에서 혈장 엔독시펜 수준을 조정하는 방법이 본원에 제공되며, 방법은 (a) 타목시펜의 초기 용량 후 대상체의 혈장 엔독시펜 수준을 측정하는 단계; (b) 대상체의 혈장 엔독시펜 수준을 참조 혈장 엔독시펜 수준과 비교하는 단계; (c) (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염을 포함하는 서방성 조성물을 대상체에게 경구 투여하여 대상체의 혈장 엔독시펜 수준을 30 nM 초과의 수준으로 유지하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염을 포함하는 서방성 조성물의 경구 투여는 대상체의 혈장 엔독시펜을 30 nM 내지 5000 nM(예컨대, 40 nM 내지 4000 nM, 50 nM 내지 3000 nM, 60 nM 내지 2000 nM, 30 nM 내지 300 nM, 또는 30 nM 내지 80 nM) 범위의 수준으로 유지한다. 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 엔독시펜 수준은 정상 상태 수준으로 유지된다. 대상체는 적어도 1일, 2일, 3일, 15일, 1주, 2주, 4주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 또는 6개월 동안 매일 초기 용량의 타목시펜을 투여받을 수 있다.

[0330] 일 측면에서, 본 개시내용은 호르몬 의존성 장애를 갖거나 가질 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 고려하며, 방법은 대상체의 유방 조직을 절제하거나 대상체에게 방사선요법을 투여하는 단계 및 본원에 개시된 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염을 포함하는 서방성 약물을 경구 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 호르몬 의존성 장애를 갖거나 가질 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 고려하며,

방법은 대상체의 유방 조직을 절제하거나 대상체에게 방사산요법을 투여하기 전에 본원에 개시된 서방성 조성물을 경구 투여하는 단계를 포함한다.

[0331] 대상체에게 투여되는 용량은 일반적으로 단위 투약 형태일 것이다. 각각의 용량 단위 형태의 엔독시펜 범위의 예는 0.01 mg 내지 200 mg이다. 용량은 일반적으로 원하는 약리학적 및 생리학적 효과를 달성하기 위해 활성 유리 약물의 대사 방출 시 용량 제형에 의해 생성되는 약리학적 활성 (Z)-엔독시펜 유리 형태의 유효량 및 몰 기준으로 동등해야 한다. 일부 실시양태에서, (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염을 포함하는 서방성 조성물은 0.01 mg 내지 200.0 mg의 용량으로 대상체에게 경구 투여된다. 다른 실시양태에서, (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염을 포함하는 서방성 조성물은 1 mg 내지 200.0 mg의 용량으로 대상체에게 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염을 포함하는 서방성 조성물은 단위 용량당 0.01 mg, 0.05 mg, 0.1 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 50 mg, 100 mg 또는 200 mg의 용량으로 대상체에게 경구 투여된다. 특정 실시양태에서, 엔독시펜의 적어도 90% (Z)-엔독시펜(w/w)을 포함하는 서방성 조성물은 단위 용량당 0.5 mg 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 50, 100 mg 또는 200 mg의 용량으로 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, 엔독시펜 글루코네이트를 포함하는 서방성 조성물은 0.01 내지 20 mg 범위의 용량으로 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, (Z)-엔독시펜 D-글루코네이트를 포함하는 서방성 조성물은 단위 용량당 0.5 mg, 1 mg, 2 mg 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 50 mg, 100 mg, 및 200 mg으로 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, 1 mg의 (Z)-엔독시펜 D-글루코네이트를 포함하는 서방성 조성물은 경구 투여된다. 다른 실시양태에서, 1 mg의 (Z)-엔독시펜 L-글루코네이트를 포함하는 서방성 조성물은 경구 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 2 mg의 (Z)-엔독시펜 D-글루코네이트 및 (E)-엔독시펜 D-글루코네이트를 포함하는 서방성 조성물은 경구 투여된다. 특정 실시양태에서, 적어도 90%의 엔독시펜(w/w)의 다형체, 예컨대 다형체 형태 I, 형태 II 또는 형태 III를 포함하는 서방성 조성물은 단위 용량당 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 50 mg, 100 mg 또는 200 mg의 용량으로 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, 엔독시펜의 다형체 형태, 예컨대 형태 I, 형태 II 또는 형태 III을 포함하는 서방성 조성물은 0.01 내지 20 mg 범위의 용량으로 경구 투여된다.

[0332] 엔독시펜을 포함하는 조성물은 1일당 0.5 mg 내지 2 mg, 1 mg 내지 3 mg, 2 mg 내지 4 mg, 3 mg 내지 5 mg, 4 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 8 mg, 5 mg 내지 10 mg, 8 mg 내지 12 mg, 10 mg 내지 14 mg, 12 mg 내지 15 mg, 14 mg 내지 16 mg, 15 mg 내지 18 mg, 16 mg 내지 20 mg, 18 mg 내지 25 mg, 20 mg 내지 30 mg, 25 mg 내지 40 mg, 30 mg 내지 50 mg, 40 mg 내지 60 mg, 50 mg 내지 70 mg, 60 mg 내지 80 mg, 70 mg 내지 90 mg, 80 mg 내지 100 mg, 90 mg 내지 125 mg, 100 mg 내지 150 mg, 125 mg 내지 175 mg, 또는 150 mg 내지 200 mg의 엔독시펜의 용량으로 대상체에게 투여될 수 있다. 엔독시펜을 포함하는 조성물은 1 내지 14, 7 내지 14, 7 내지 21, 7 내지 28, 7 내지 35, 7 내지 40, 7 내지 42, 7 내지 49, 7 내지 50, 14 내지 21, 14 내지 28, 14 내지 35, 14 내지 40, 14 내지 42, 14 내지 49, 14 내지 50, 21 내지 28, 21 내지 35, 21 내지 40, 21 내지 42, 21 내지 49, 21 내지 50, 40 내지 50, 40 내지 60, 40 내지 70, 40 내지 80, 또는 40 내지 90, 40 내지 100일 동안 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 엔독시펜을 포함하는 조성물은 1일 1회, 2회 또는 3회 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 엔독시펜을 포함하는 조성물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10일마다 대상체에게 투여될 수 있다.

[0333] 유방암 성장률 연구는 유방암을 갖는 대상체의 유방조영술 스크리닝을 이용하여 50-59세 여성의 25번째 백분위수에서의 유방암 성장률이 신속 작용 치료제에 대한 대상체의 노출에 대해 충족되지 않은 요구를 나타낸다는 것을 보여주었다(Weeden-Fekjaer et al. Breast Cancer Research200810:R41). 암 성장률, 종양 부피 또는 크기, 질환 부담 등을 추가로 감소시킬 수 있는 (Z)-엔독시펜과 같은 항암 치료제의 지속적인 방식으로 증가된 생체이용률 및 흡수가 매우 바람직하다.

[0334] 일 측면에서, 본 개시내용은 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염을 포함하는 서방성 조성물을 경구 투여하는 단계를 포함하는, 호르몬 의존성 장애를 갖거나 가질 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 이의 염을 포함하는 서방성 조성물은 대상체에서 약 4시간 내지 약 24시간 또는 그 초과의 기간에 걸쳐 서방성 조성물로부터 약물 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 서방성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 서방성 조성물은 약 2시간 내지 약 72시간의 기간에 걸쳐 지속적인 방식으로 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염을 방출한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 서방성 조성물은 적어도 2시간, 적어도 3시간, 적어도 4시간, 적어도 5시간, 적어도 6시간, 적어도 7시간, 적어도 8시간, 적어도 9시간, 적어도 10시간, 적어도 12시간, 적어도 14시간, 적어도 16시간, 적어도 18시간 적어도 24, 적어도

48시간, 및 적어도 72시간의 기간에 걸쳐 지속적인 방식으로 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염을 방출한다. 본 개시내용은 이러한 방법에서 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염이 투여(예컨대, 대상체에 의한 섭취) 후 약 2시간에 장에서 방출된다는 것을 제공한다.

[0335] 일 측면에서, 본 개시내용은 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염을 포함하는 서방성 조성물을 경구 투여하는 단계를 포함하는, 호르몬 의존성 장애를 갖거나 가질 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염을 포함하는 서방성 조성물은 대상체로부터의 시험 샘플(예컨대, 대상체의 혈액, 혈청, 혈장등)로부터의 시험 샘플을 사용하고 75 rpm USP II 패들 방법을 따르고 모의 위액에서 2시간 동안 37℃에서 pH 1.2 및 모의 장액에서 24시간 동안 37℃에서 pH 6.8을 사용하는 용해 시험에서 3시간에 약 0% 내지 30%, 12시간에 약 30% 내지 약 50%, 및 12시간 후 약 65% 내지 약 85%의 용해 백분율을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 서방성 조성물은 USP II 패들 방법에 따라 수행된 용해 시험에서 하기의 용해 백분율을 나타낸다:

[0336] a. 3시간에 약 0% 내지 약 35%, 12시간에 약 35% 내지 약 55%, 및 24시간에 약 65% 내지 약 85% 범위;

[0337] b. 3시간에 약 0% 내지 약 30%, 12시간에 약 40% 내지 약 50% 및 24시간에 약 70% 내지 약 80%;

[0338] c. 3시간에 약 30% NMT, 12시간에 약 50% NMT 및 24시간에 약 80% NLT;

[0339] d. 2시간에 약 5% NMT, 3시간에 약 10% NMT, 6시간에 약 30% NLT, 9시간에 50% NLT, 및 14시간에 약 80% NLT;

[0340] e. 2시간에 약 5% NMT, 3시간에 약 60% NLT, 6시간에 약 90% NLT, 및 12시간에 약 100%; 또는

[0341] f. 24시간 후 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30% 또는 적어도 40%.

[0342] 일부 실시양태에서, 서방성 조성물은 치료제를 포함하고, 치료제는 (Z)-엔독시펜 유리 염기, (Z)-엔독시펜의 다형체, (Z)-엔독시펜의 염, 또는 이들의 조합이고; 치료제는 3시간에 약 0% 내지 약 35% 범위의 용해 백분율; 12시간에 약 35% 내지 약 55% 범위의 용해 백분율; 또는 24시간에 약 65% 내지 약 85% 범위의 용해 백분율로부터 선택되는 적어도 하나의 용해 백분율을 갖고, 용해 백분율은 0-2시간 동안 pH 1.2 및 37℃의 모의 위액에서, 및 2시간 후 pH 6.8 및 37℃의 모의 장액에서 75 rpm USP 패들 방법에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 용해 백분율 파라미터 중 적어도 2개를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 3개의 용해 백분율 파라미터 모두를 포함한다.

[0343] 일부 실시양태에서, 서방성 정제 또는 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 서방성 조성물은 USP II 패들 방법에 따라 수행된 용해 시험에서 하기의 용해 백분율을 나타낸다:

[0344] a. 3시간에 약 0% 내지 약 35%, 12시간에 약 35% 내지 약 55%, 및 24시간에 약 65% 내지 약 85% 범위;

[0345] b. 3시간에 약 0% 내지 약 30%, 12시간에 약 40% 내지 약 50%, 및 24시간에 약 70% 내지 약 80%;

[0346] c. 3시간에 30% NMT, 12시간에 약 50% NMT 및 24시간에 약 80% NLT;

[0347] d. 2시간에 약 5% NMT, 3시간에 약 10% NMT, 6시간에 약 30% NLT, 9시간에 약 50% NLT, 및 14시간에 약 80% NLT;

[0348] e. 2시간에 약 5% NMT, 3시간에 약 60% NLT, 6시간에 약 90% NMT, 및 12시간에 약 100%; 또는

[0349] f. 24시간 후 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30% 또는 적어도 40%.

[0350] 담당 의사와 같은 건강 전문가는 대상체에서 서방성 조성물의 약동학적 프로파일에 기초하여 투여 요법을 조정할 수 있다.

[0351] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염을 포함하는 서방성 조성물을 1일 1회, 1일 2회, 2일마다, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 6일마다 또는 7일마다, 1주일에 2회 또는 매주 경구 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.

[0352] 일 측면에서, 본 개시내용의 서방성 조성물은 단독으로 또는 조합 요법으로 사용될 수 있다. 예컨대, 본원에 개시된 서방성 조성물은 1차 요법, 네오애주번트 요법 또는 애주번트 요법의 일부로서 하나 이상의 "추가의 치료제"와 조합하여 사용될 수 있다. 예컨대, 엔독시펜을 포함하는 조성물은 종양 세포 증식을 감소시키기 위한 네오애주번트 요법으로서 투여될 수 있다. 본 개시내용의 서방성 조성물이 네오애주번트 또는 애주번트 요법으로서 수술 및 방사선과 같은 다른 요법과 조합되어 사용될 수 있다는 것이 본 개시내용의 일 측면이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물은 수술을 수행하기 전에 종양 크기 또는 종양 세포 활성을 감소시키기 위해 네

오애주번트 요법으로서 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 다른 요법을 포함하는 치료 방법은 네오애주번트 요법(예컨대, 엔독시펜 포함)의 결과에 기초하여 변형될 수 있다. 일부 실시양태에서, 애주번트 요법은 본 개시내용의 조성물(예컨대, 엔독시펜 포함)을 사용한 치료로부터 유리한 결과에 따라 감소되거나 제거될 수 있다. 예컨대, 암(예컨대, 유방암)에 대한 수술을 기다리는 환자는 엔독시펜을 포함하는 조성물로 치료한 후 더 이상 수술을 필요로 하지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물(예컨대, 엔독시펜을 포함하는 조성물)은 유방조영술에 대한 애주번트로 사용될 수 있다. 예컨대, 환자는 유방 장애 또는 잠재적 유방 장애(예컨대, BIRADS 3, BIRADS 4, BIRADS 5, 또는 BIRADS 6 분류, 또는 BIRADS B, BIRADS C, 또는 BIRADS D 분류)를 확인하는 유방촬영 후 또는 공동으로 경구 투여되는 엔독시펜으로 치료될 수 있다. 일부 실시양태에서, 유방 장애 또는 잠재적 유방 장애의 상태를 모니터링하기 위해 유방촬영이 엔독시펜 치료 이후에 또는 이와 공동에 수행될 수 있다.

[0353] 서방성 조성물의 조합은 추가의 치료제의 효능을 개선하는 작용을 할 수 있고, 따라서 표준 암 요법을 개선하는 데 사용될 수 있다. 예컨대, 대상체가 전립선암을 갖고 있고 전립선암 치료를 위해 비칼루타미드 또는 엔잘루타미드 요법을 받고 있는 경우, 대상체는 요법의 결과로서 여성유방증이 발병할 가능성이 있다. 본원에 개시된 조성물은 여성유방증을 예방 및/또는 치료하기 위해 전립선암을 앓고 있는 대상체에게 조합 요법으로서 투여될 수 있다. 또 다른 예로서, ER+/Her2+ 양성 유방암을 갖는 대상체는 트라스투주맙 또는 항신생물제 또는 면역요법과 같은 다른 종양학 약물과의 조합 요법을 받고 있을 것이고, 본원에 개시된 서방성 조성물은 ER+/Her2+ 양성 유방을 갖는 이러한 대상체를 치료하는 데 사용될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 조성물은 추가의 치료제로서 비칼루타미드, 엔잘루타미드 또는 항암 약물, 예컨대 트라스투주맙, 아테졸리주맙(테센트리크), 알펠리십(피크레이), 올라파립(린파르자), 탈라조파립(탈젠나), 리보시클립(키스칼리), 네라티닙(너링스), 항신생물제, 예컨대 카페시타빈(젤로다), 카르보플라틴(파라플라틴), 시스플라틴(플라티놀), 사이클로포스파미드(네오사르), 도세탁셀(도세프레즈, 탁소테레), 독소루비신(아드리아마이신), 페길화된 리포좀 독소루비신(독실), 에피루비신(엘렌스), 플루오로우라실(5-FU, 아드루실), 젬시타빈(젬자르), 메토트렉세이트(다수의 브랜드명), 파클리탁셀(탁솔), 단백질 결합된 파클리탁셀(nab-파클리탁셀 또는 아브락산), 비노렐빈(나벨빈), 에리불린(할라벤), 익사베필론(익셈프라), 면역 체크포인트 억제제(예컨대, PD1, PD-L1 및 CTLA4의 억제제), 및 ATP-카세트 결합 단백질 억제제를 추가로 포함한다.

[0354] 또 다른 측면에서, 본원에 개시된 서방성 조성물은 대상체에서 (Z)-엔독시펜의 생체이용률을 증가시키는 치료제를 포함할 수 있다. P-당단백질(P-gp, ABCB1)은 뇌, 간, 소장 뿐만 아니라 암세포에서도 발현되는 고효율 약물 유출 펌프로 약동학에 영향을 미치고 많은 항암 약물에 대한 요법 내성을 부여한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 조성물은 유방암 내성 단백질(BCRP 단백질) 및 P-gp의 억제제와 같은 ATP-결합 카세트(ABC 패밀리) 수송체의 억제제를 추가로 포함한다. BCRP 단백질 및 P-Gp의 여러 억제제가 당업계에 공지되어 있다. 예컨대, BCRP 단백질의 억제제는 사이클로스포린, 오메프라졸, 판토프라졸, 사퀴나비르, 및 타크롤리무스를 포함한다.

[0355] P-gp 억제제의 비제한적 예는 1세대 억제제, 예컨대 베라파밀, 사이클로스포린 A, 레세르핀, 퀴니딘, 요힘빈, 타목시펜 및 토레미펜, 2세대 억제제, 예컨대 덱스베라파밀, 덱스니굴디핀, 발스포다르(PSC), 및 도페퀴다르 푸마레이트(MS-209), 3세대 P-gp 억제제, 예컨대 사이클로프로필디벤조수베란 조수퀴다르(LY335979), 라니퀴다르(R101933), 모토탄(NSC-38721), 비리코다르(VX-710), 엘라크리다르(GF120918/GG918), ONT-093, 타리퀴다르(XR9576), 및 HM30181 및 항-P-gp 모노클로날 항체, 예컨대 MRK-16을 포함한다.

[0356] 본 개시내용은 호르몬 의존성 장애를 갖거나 가질 위험이 있는 대상체의 치료에 사용하기 위한 본원에 개시된 서방성 조성물 중 하나 이상을 함유하는 치료 키트를 추가로 제공한다. 본 개시내용의 키트는 본원에 개시된 서방성 조성물, 조성물을 수용하기 위한 밀봉된 용기, 및 서방성 조성물의 사용을 위한 설명서를 포함할 수 있다. 일 측면에서, 본 개시내용의 키트는 제2 또는 추가의 치료제를 포함할 수 있다. 이러한 제2 또는 추가의 치료제는 비칼루타미드, 엔잘루타미드 또는 항암 약물, 예컨대 트라스투주맙, 항신생물제, 예컨대 카페시타빈(젤로다), 카르보플라틴(파라플라틴), 시스플라틴(플라티놀), 사이클로포스파미드(네오사르), 도세탁셀(도세프레즈, 탁소테레), 독소루비신(아드리아마이신), 페길화된 리포좀 독소루비신(독실), 에피루비신(엘리엔스), 플루오로우라실(5-FU, 아드루실), 젬시타빈(젬자르), 메토트렉세이트(다수의 브랜드명), 파클리탁셀(탁솔), 단백질 결합된 파클리탁셀(아브락산), 비노렐빈(나벨빈), 에리불린(할라벤), 익사베필론(익셈프라), 면역 체크포인트 억제제(예컨대, PD1, PD-L1 및 CTLA4의 억제제), 및 ATP-결합 카세트(ABC 수송체) 억제제, 예컨대 P-gp 억제제일 수 있다.

[0357] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 (a) 본원에 개시된 서방성 조성물; 및 (b) 서방성 조성물을 수용하기 위한 밀봉된 용기; 및 (c) 서방성 조성물의 사용을 위한 설명서를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 에스트로겐

의존성 장애를 갖거나 가질 위험이 있는 대상체를 치료하기 위한 키트에 관한 것이다.

[0358] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 (a) 본원에 개시된 서방성 조성물; 및 (b) 서방성 조성물을 수용하기 위한 밀봉된 용기; 및 (c) 서방성 조성물의 사용을 위한 설명서를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 에스트로겐 의존성 장애를 갖거나 가질 위험이 있는 대상체를 치료하기 위한 키트에 관한 것이며, 키트는 비칼루타미드, 엔잘루타미드 및 항암 약물, 예컨대 트라스투주맙, 아테졸리주맙(테센트리크), 알펠리십(피크레이), 올라파립(린파르자), 탈라조파립(탈젠나), 리보시클립(키스칼리), 네라티닙(너링스), 항신생물제, 예컨대 카페시타빈(젤로다), 카르보플라틴(파라플라틴), 시스플라틴(플라티놀), 사이클로포스파미드(네오사르), 도세탁셀(도세프레즈, 탁소테레), 독소루비신(아드리아마이신), 페길화된 리포좀 독소루비신(독실), 에피루비신(엘리엔스), 플루오로우라실(5-FU, 아드루실), 젬시타빈(젬자르), 메토트렉세이트(다수의 브랜드명), 파클리탁셀(탁솔), 단백질 결합된 파클리탁셀(아브락산), 비노렐빈(나벨빈), 에리불린(할라벤), 익사베필론(익셈프라), 체크 포인트 억제제, 예컨대 억제제 of PD1, PD-L1, CTLA4, 및 ATP-카세트 결합 단백질 수송 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 제2 또는 추가의 치료제를 포함한다.

[0359] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 조성물을 포함하는 키트에 포함된 사용 설명서에 따라 본원에 기재된 임의의 방법에 따라 제조된 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 방법에 관한 것이다.

[0360] 본 개시내용에 개시된 바와 같은 바람직한 약동학적 파라미터를 갖는 (Z)-엔독시펜 또는 이의 염 또는 다형체를 포함하는 서방성 조성물을 포함하는 서방성 조성물의 유리한 측면은, 본원에 개시된 서방성 조성물은 장기간에 걸쳐 치료 농도를 유지하고, 이들의 사용은 원하는 대로 높은 혈중 농도를 피하고, 부작용, 예컨대 혈관운동 증상(예컨대, 열성 홍조), 및/또는 약물 방출을 늦추고 장기간에 걸쳐 더 느리고 안정적인 흡수를 가능하게 하거나, 1일 1회 용량 사이의 혈액 수준에서의 트로프를 피하거나 최소화시킴으로써 독성을 감소시키고, 만성 투여로 일반적으로 관찰되는 약물 축적을 최소화하고, 전체 약물의 사용을 최소화하고, 국소 및 전신 부작용을 최소화하고, 내약성 및 환자 순응도를 개선하고, (Z)-엔독시펜의 생체이용률 및 치료 효능을 개선한다는 점에서 당업자에게 명백할 것이다.

[0361] **번호가 매겨진 실시양태**

[0362] 하기 실시양태는 본원에 개시된 특징들의 조합의 비제한적인 순열을 인용한다. 특징들의 조합의 다른 순열도 고려된다. 특히, 이들 번호 매겨진 실시양태 각각은 열거된 순서와 무관하게 모든 이전 또는 후속의 번호 매겨진 실시양태에 의존하거나 이와 관련된 것으로 고려된다. 1. 치료제를 포함하는 서방성 조성물로서, 치료제는 (Z)-엔독시펜 유리 염기, (Z)-엔독시펜의 다형체, (Z)-엔독시펜의 염, 또는 이들의 조합이고; 치료제는, 0 내지 2시간 동안 pH 1.2의 모의 위액에서, 및 2시간 후 pH 6.8 및 37℃의 모의 장액에서 75 rpm USP 패들 방법으로 측정시, 3시간에 35% 이하의 용해 백분율; 12시간에 35% 내지 55% 범위의 용해 백분율; 또는 24시간에 65% 내지 85% 범위의 용해 백분율로부터 선택되는 적어도 2개의 용해 백분율 파라미터를 갖는 것인 서방성 조성물. 2. 실시양태 1에 있어서, 치료제가 적어도 3개의 용해 백분율 파라미터를 갖는 것인 서방성 조성물. 3. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 0.01 mg 내지 200 mg의 치료제를 포함하는 것인 서방성 조성물. 4. 실시양태 1-3 중 어느 한 실시양태에 있어서, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 20 mg, 또는 40 mg의 치료제를 포함하는 것인 서방성 조성물. 5. 실시양태 1-4 중 어느 한 실시양태에 있어서, 치료제가 (Z)-엔독시펜 유리 염기인 서방성 조성물. 6. 실시양태 1-5 중 어느 한 실시양태에 있어서, 90 중량% 초과, 95 중량% 초과, 또는 99 중량% 초과의 치료제가 (Z)-엔독시펜의 형태 I, (Z)-엔독시펜의 형태 II, (Z)-엔독시펜의 형태 III, 또는 이들의 조합인 서방성 조성물. 7. 실시양태 1 내지 6 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 서방제, 적어도 하나의 결합제, 및 적어도 하나의 윤활제를 추가로 포함하는 것인 서방성 조성물. 8. (Z)-엔독시펜 유리 염기, (Z)-엔독시펜의 다형체, (Z)-엔독시펜의 염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료제; 적어도 하나의 서방제; 적어도 하나의 결합제; 및 적어도 하나의 윤활제를 포함하는 서방성 조성물. 9. 실시양태 1-8 중 어느 한 실시양태에 있어서, 서방성 조성물이 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 10 mg, 20 mg 또는 40 mg의 (Z)-엔독시펜의 형태 I, (Z)-엔독시펜의 형태 II, (Z)-엔독시펜의 형태 III, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 서방성 조성물. 10. 실시양태 1-9 중 어느 한 실시양태에 있어서, (Z)-엔독시펜의 염이 아세테이트, 아레콜린, 벤자틴, 벤조산, 베실레이트, 벤조술포네이트, 비카르보네이트, 비타르타레이트, 부틸브로마이드, 시트레이트, 카미실레이트, 클레미졸, 클로로프로카인, 콜린, 디에틸아민, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 포르메이트, 푸마레이트, 글루콜레이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 헥실레소르시네이트, 히드라바민, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드록시나프타노에이트, 이세티오네이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메굴민, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸술페이트, 메탄술포네이트, 무케이트, 나프실레이트, 질산, 니트레이트, 옥살레이트, 파모에이트, 판토테네이트, 과염소산, 포스

페이트, 디포스페이트, 피페라진, 프로카인, 폴리갈라쿠로네이트, p-톨루엔술포네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술페이트, 술포네이트, 황산, 탄네이트, 타르타레이트, 테오클레이트, 트리에티오다이드, 트리플루오로아세테이트, 알루미늄, 바륨, 비스무트, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 아연, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 서방성 조성물. 11. 실시양태 7-10 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 서방제가 1000 mPa.s 내지 150,000 mPa.s 범위의 점도를 갖는 것인 서방성 조성물. 12. 실시양태 7-11 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 서방제가 25℃에서 1000 mPa.s 내지 10,000 mPa.s, 10,000 mPa.s 내지 70,000 mPa.s, 70,000 mPa.s 내지 150,000 mPa.s, 또는 이들의 임의의 조합의 범위의 점도를 갖는 것인 서방성 조성물. 13. 실시양태 7-12 중 어느 한 실시양태에 있어서, 0.1% 내지 99% w/w, 1% 내지 95% w/w, 5% 내지 90% w/w, 5% 내지 80% w/w, 5% 내지 70% w/w, 또는 5% 내지 60% w/w의 적어도 하나의 서방제를 포함하는 것인 서방성 조성물. 14. 실시양태 7-13 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 서방제가 히프로멜로스인 서방성 조성물. 15. 실시양태 7-14 중 어느 한 실시양태에 있어서, 1% 내지 99% w/w, 5% 내지 95% w/w, 10% 내지 90% w/w, 15% 내지 85% w/w, 20% 내지 80% w/w, 또는 20% 내지 85% w/w의 적어도 하나의 결합제를 포함하는 것인 서방성 조성물. 16. 실시양태 7-15 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 결합제가 미결정질 셀룰로스인 서방성 조성물. 17. 실시양태 7-16 중 어느 한 항에 있어서, 0.01% 내지 5% w/w, 0.2% 내지 2% w/w, 또는 0.5% 내지 1.5% w/w의 적어도 하나의 윤활제를 포함하는 것인 서방성 조성물. 18. 실시양태 7-17 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 윤활제가 마그네슘 스테아레이트인 서방성 조성물. 19. 실시양태 1-18 중 어느 한 실시양태에 있어서, 서방성 조성물이 서방성 정제 또는 장용 코팅된 지연 방출 정제인 서방성 조성물. 20. 실시양태 19에 있어서, 서방성 정제가 적어도 하나의 지연 방출제를 포함하는 코팅 용액으로 코팅되고, 서방성 정제가 코팅 용액의 적어도 하나의 층에 실질적으로 둘러싸인 코어 정제의 역할을 함으로써 장용 코팅된 지연 방출 정제를 제공하는 것인 서방성 조성물. 21. 실시양태 19에 있어서, 서방성 정제가 적어도 하나의 지연 방출제; 적어도 하나의 가소제; 및 적어도 하나의 점착 방지제를 포함하는 코팅 용액으로 코팅되고, 서방성 정제가 코팅 용액의 적어도 하나의 층에 실질적으로 둘러싸인 코어 정제의 역할을 함으로써 장용 코팅된 지연 방출 정제를 제공하는 것인 서방성 조성물. 22. 실시양태 20-21 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 지연 방출제가 적어도 하나의 기능성 코팅층에 기능성 코팅의 0.1% 내지 30% w/w, 5% 내지 25% w/w, 또는 8% 내지 14% w/w의 양으로 존재하는 것인 서방성 조성물. 23. 실시양태 20 또는 21에 있어서, 지연 방출제가 적어도 하나의 기능성 코팅층에 코어 정제 중량의 0.1% 내지 30% w/w, 5% 내지 25% w/w, 또는 8% 내지 14% w/w의 양으로 존재하는 것인 서방성 조성물. 24. 실시양태 20-23 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 지연 방출제가 폴리(메트)아크릴레이트인 서방성 조성물. 25. 실시양태 20 내지 24 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 지연 방출제가 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트 공중합체를 약 1:1 w/w의 비율로 포함하는 것인 서방성 조성물. 26. 실시양태 20-24 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 지연 방출제가 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트 공중합체를 2:1 내지 1:2의 비율로 포함하는 것인 서방성 조성물. 27. 실시양태 21-26 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 가소제가 코어 정제 중량의 0.01% 내지 5% w/w, 0.1% 내지 4% w/w, 0.2% 내지 2% w/w, 또는 0.5% 내지 1.5% w/w의 양으로 존재하는 것인 서방성 조성물. 28. 실시양태 21-26 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 가소제가 기능성 코팅의 0.01% 내지 5% w/w, 0.1% 내지 4% w/w, 0.2% 내지 2% w/w, 또는 0.5% 내지 1.5% w/w의 양으로 존재하는 것인 서방성 조성물. 29. 실시양태 21-28 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 가소제가 트리에틸 시트레이트인 서방성 조성물. 30. 실시양태 21-29 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 점착 방지제가 코어 정제 중량의 0.1% 내지 10% w/w, 1% 내지 8% w/w, 또는 2% 내지 6% w/w의 양으로 존재하는 것인 서방성 조성물. 31. 실시양태 21-29 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 점착 방지제가 기능성 코팅의 0.1% 내지 10% w/w, 1% 내지 8% w/w, 또는 2% 내지 6% w/w의 양으로 존재하는 것인 서방성 조성물. 32. 실시양태 21-31 중 어느 한 실시양태에 있어서, 점착 방지제가 탈크인 서방성 조성물. 33. 실시양태 21-32 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 기능성 코팅층이 코어 정제 중량에 비해 1% 내지 60%, 2% 내지 40%, 5% 내지 30%, 또는 6% 내지 20%의 중량 증가를 제공하는 것인 서방성 조성물. 34. 실시양태 21-33 중 어느 한 실시양태에 있어서, 기능성 코팅이 코어 정제 중량에 비해 2% 내지 40% w/w, 5% 내지 30% w/w, 또는 6% 내지 20% w/w의 중량 증가를 포함하는 것인 서방성 조성물. 35. 실시양태 21-34 중 어느 한 실시양태에 있어서, 코어 정제가 60 mg 내지 500 mg의 중량을 갖는 것인 서방성 조성물. 36. 실시양태 21-35 중 어느 한 실시양태에 있어서, 코어 정제가 100 mg 내지 160 mg, 90 mg 내지 110 mg, 또는 100 mg 내지 120 mg의 중량을 갖는 것인 서방성 조성물. 37. 실시양태 21-36 중 어느 한 실시양태에 있어서, 코어 정제가 2.75 mm 내지 3.75 mm의 두께를 갖는 것인 서방성 조성물. 38. 실시양태 21-37 중 어느 한 실시양태에 있어서, 코어 정제가 3 mm 내지 3.5 mm의 두께를 갖는 것인 서방성 조성물. 39. 실시양태 21-38 중 어느 한 실시양태에 있어서, 코어 정제가 4 Kp 내지 16 Kp 또는 10 Kp 내지 16 Kp의 경도를 갖는 것인 서방성 조성물. 40. 실시양태 21-39 중 어느 한 실시양태에 있어서, 코어 정제가 약 13 Kp의 경도를 갖는 것인 서방성

조성물. 41. 적어도 하나의 기능성 코팅층에 둘러싸인 코어 정제를 포함하는, 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 실시양태 1-40 중 어느 한 실시양태에 따른 서방성 조성물로서, 코어 정제는 0.01 mg 내지 200 mg의 치료제; 0.1% 내지 99% w/w 히프로멜로스; 1% 내지 99% w/w 미결정질 셀룰로스; 및 0.01% 내지 5% w/w 마그네슘 스테아레이트를 포함하고; 기능성 코팅은 약 1:1의 비율을 갖는 0.1% 내지 20% w/w 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트 공중합체; 0.01% 내지 5% w/w 트리에틸 시트레이트; 및 1% 내지 10% w/w 탈크를 포함하고, 적어도 하나의 기능성 코팅층은 평균 코어 정제 중량에 비해 2% 내지 20%의 중량 증가에 기여하는 것인 서방성 조성물. 42. 실시양태 41에 있어서, 코어 정제가 5% 내지 60% w/w 히프로멜로스를 포함하는 것인 서방성 조성물. 43. 실시양태 41 또는 42에 있어서, 코어 정제가 10% 내지 90% w/w 미결정질 셀룰로스를 포함하는 것인 서방성 조성물. 44. 실시양태 41-43 중 어느 한 실시양태에 있어서, 서방성 조성물이 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 20 mg, 또는 40 mg의 치료제를 포함하는 것인 서방성 조성물. 45. 실시양태 41-43 중 어느 한 실시양태에 있어서, 서방성 조성물이 0.5 mg 내지 1 mg, 1 mg 내지 2 mg, 2 mg 내지 3 mg, 3 mg 내지 4 mg, 4 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 6 mg, 6 mg 내지 7 mg, 7 mg 내지 8 mg, 8 mg 내지 9 mg, 9 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 또는 20 mg 내지 40 mg의 치료제를 포함하는 것인 서방성 조성물. 46. 실시양태 41-45 중 어느 한 실시양태에 있어서, 서방성 조성물이 투여 후 적어도 2시간, 적어도 3시간, 적어도 4시간, 적어도 5시간, 적어도 6시간, 적어도 7시간, 적어도 8시간, 적어도 9시간, 적어도 10시간, 적어도 12시간, 적어도 14시간, 적어도 16시간, 적어도 18시간, 적어도 24시간, 적어도 48시간, 또는 적어도 72시간의 기간에 걸쳐 치료제의 서방출을 제공하는 것인 서방성 조성물. 47. 실시양태 41-46 중 어느 한 실시양태에 있어서, 서방성 조성물은 적어도 3시간 내지 72시간 또는 적어도 6시간 내지 48시간의 기간에 걸쳐 치료제의 서방출을 제공하는 것인 서방성 조성물. 48. 실시양태 41-47 중 어느 한 실시양태에 있어서, 서방성 조성물이, 0-2시간 동안 pH 1.2 및 37℃의 모의 위액에서 및 2시간 후 pH 6.8 및 37℃의 모의 장액에서 75 rpm USP 패들 방법으로 측정 시, 3시간에 30% 이하, 12시간에 30% 내지 50%, 및 12시간에 65% 내지 85%의 용해 백분율을 나타내는 것인 서방성 조성물. 49. 실시양태 41-48 중 어느 한 실시양태에 있어서, 서방성 조성물이, 0-2시간 동안 pH 1.2 및 37℃의 모의 위액에서 및 2시간 후 pH 6.8 및 37℃의 모의 장액에서 75 rpm USP 패들 방법으로 측정 시, 3시간에 35% 이하, 12시간에 35% 내지 55%, 및 24시간에 65% 내지 85%; 3시간에 30% 이하, 12시간에 50% 이하, 및 24시간에 80% 이상; 2시간에 5% 이하, 3시간에 10% 이하, 6시간에 30% 이상, 9시간에 50% 이상 및 14시간에 80% 이상; 2시간에 5% 이하, 3시간에 60% 이상, 6시간에 90% 이상, 및 12시간에 100%; 또는 24시간 후 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30% 또는 적어도 40%의 용해 백분율을 갖는 것인 서방성 조성물. 50. 실시양태 19-49 중 어느 한 실시양태에 있어서, 장용 코팅된 지연 방출 정제가 101 mg 내지 160 mg, 또는 105 mg 내지 120 mg의 중량을 갖는 것인 서방성 조성물. 51. 실시양태 1-50 중 어는 한 실시양태에 있어서, 약제학적으로 허용되는 부형제를 추가로 포함하는 것인 서방성 조성물. 52. 실시양태 1-51 중 어느 한 실시양태에 있어서, 서방성 조성물이 주위 온도, 25℃/65% RH, 또는 40℃/75%RH에서 적어도 1개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 9개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월, 적어도 2년, 적어도 3년, 적어도 4년, 또는 적어도 5년 동안 안정한 것인 서방성 조성물. 53. 실시양태 1-52 중 어느 한 실시양태에 있어서, 서방성 조성물 중의 치료제가 주위 온도, 25℃/65% RH, 또는 40℃/75%RH에서 적어도 1개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 9개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월, 적어도 2년, 적어도 3년, 적어도 4년, 또는 적어도 5년 동안 안정한 것인 서방성 조성물. 54. 실시양태 19-53 중 어느 한 실시양태에 있어서, 장용 코팅된 지연 방출 정제 또는 코어 정제의 중량의 5% w/w 미만의 총 불순물 수준을 갖는 것인 서방성 조성물. 55. 표 1, 표 2, 표 5, 표 6, 또는 표 7에 개시된 서방성 조성물. 56. 적어도 하나의 기능성 코팅층에 둘러싸인 코어 정제를 포함하는 서방성 조성물로서, 코어 정제는 (Z)-엔독시펜 유리 염기, (Z)-엔독시펜의 다형체, 및 (Z)-엔독시펜의 염, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 0.01 mg 내지 200 mg의 치료제; 0.1% 내지 99% w/w 히프로멜로스; 1% 내지 99% w/w 미결정질 셀룰로스; 및 0.01% 내지 5% w/w 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 것인 서방성 조성물. 57. 실시양태 56에 있어서, 코어 정제가 5% 내지 60% w/w 히프로멜로스를 포함하는 것인 서방성 조성물. 58. 실시양태 56 또는 57에 있어서, 코어 정제가 10% 내지 90% w/w 미결정질 셀룰로스를 포함하는 것인 서방성 조성물. 59. 실시양태 56-58 중 어느 한 실시양태에 있어서, 기능성 코팅이 2:1 내지 1:2의 비율을 갖는 0.1% 내지 20% w/w 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트 공중합체; 0.01% 내지 5% w/w 트리에틸 시트레이트; 및 1% 내지 10% w/w 탈크를 포함하는 것인 서방성 조성물. 60. 실시양태 59에 있어서, 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트 공중합체의 비율이 약 1:1인 서방성 조성물. 61. 실시양태 56-60 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 기능성 코팅층이 평균 코어 정제 중량에 비해 2% 내지 20%의 중량 증가에 기여하는 것인 서방성 조성물. 62. 실시양태 1-61 중 어느 한 실시양태에 있어서, 서방성 조성물이, 0-2시간 동안 pH 1.2 및 37℃의 모의 위액에서 및 2시간 후 pH 6.8 및 37℃의 모의 장액에서 75 rpm USP 패들 방법으로 측정 시, 3시간에 5% 내지 35%, 10% 내지 15%, 20% 내지 25%, 30% 내지 35%, 5% 내지 30%, 5% 내지 25%, 5% 내지 20%, 5% 내지 15%, 5% 내지 10%, 10% 내지 15%, 15% 내지 20%, 20% 내지 25%, 25% 내지 30%, 또는 30% 내

지 35% 범위의 용해 백분율을 갖는 것인 서방성 조성물. 63. 실시양태 1-62 중 어느 한 실시양태에 있어서, 서방성 조성물이, 0-2시간 동안 pH 1.2 및 37℃의 모의 위액에서 및 2시간 후 pH 6.8 및 37℃의 모의 장액에서 75 rpm USP 패들 방법으로 측정 시, 12시간에 35% 내지 55%, 40% 내지 55%, 45% 내지 55%, 50% 내지 55%, 35% 내지 50%, 35% 내지 45%, 35% 내지 40%, 35% 내지 40%, 40% 내지 45%, 45% 내지 50%, 또는 50% 내지 55% 범위의 용해 백분율을 갖는 것인 서방성 조성물. 64. 실시양태 1-63 중 어느 한 실시양태에 있어서, 서방성 조성물이, 0-2시간 동안 pH 1.2 및 37℃의 모의 위액에서 및 2시간 후 pH 6.8 및 37℃의 모의 장액에서 75 rpm USP 패들 방법으로 측정 시, 24시간에 65% 내지 85%, 70% 내지 85%, 75% 내지 85%, 80% 내지 85%, 65% 내지 80%, 65% 내지 75%, 65% 내지 70%, 65% 내지 70%, 70% 내지 75%, 75% 내지 80%, 또는 80% 내지 85% 범위의 용해 백분율을 갖는 것인 서방성 조성물. 65. 실시양태 1-64 중 어느 한 실시양태에 있어서, 서방성 조성물이, 0-2시간 동안 pH 1.2 및 37℃의 모의 위액에서 및 2시간 후 pH 6.8 및 37℃의 모의 장액에서 75 rpm USP 패들 방법으로 측정 시, 2시간에 5% 미만 및 3시간에 5% 내지 80%, 10% 내지 75%, 20% 내지 70%, 30% 내지 65%, 5% 내지 75%, 5% 내지 70%, 5% 내지 60%, 5% 내지 65%, 5% 내지 60%, 10% 내지 55%, 5% 내지 50%, 30% 내지 80%, 25% 내지 75%, 35% 내지 80%, 또는 70% 이상 범위의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 용해 백분율을 갖는 것인 서방성 조성물. 66. 실시양태 1-65 중 어느 한 실시양태에 있어서, 서방성 조성물이, 0-2시간 동안 pH 1.2 및 37℃의 모의 위액에서 및 2시간 후 pH 6.8 및 37℃의 모의 장액에서 75 rpm USP 패들 방법으로 측정 시, 2시간에 5% 미만 및 6시간에 70% 내지 99%, 75% 내지 95%, 85% 내지 95%, 90% 내지 95%, 75% 내지 90%, 85% 내지 90%, 75% 내지 85%, 80% 내지 99%, 85% 내지 99%, 90% 내지 99%, 95% 내지 99%, 또는 95% 이상 범위의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 용해 백분율을 갖는 것인 서방성 조성물. 67. 실시양태 1-66 중 어느 한 실시양태에 있어서, 서방성 조성물이, 0-2시간 동안 pH 1.2 및 37℃의 모의 위액에서 및 2시간 후 pH 6.8 및 37℃의 모의 장액에서 75 rpm USP 패들 방법으로 측정 시, 2시간에 5% 미만 및 12시간에 70% 내지 99%, 75% 내지 95%, 85% 내지 95%, 90% 내지 95%, 75% 내지 90%, 85% 내지 90%, 75% 내지 85%, 80% 내지 99%, 85% 내지 99%, 90% 내지 99%, 95% 내지 99%, 또는 100% 범위의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 용해 백분율을 갖는 것인 서방성 조성물. 68. 실시양태 1-67 중 어느 한 실시양태에 있어서, 서방성 조성물이, 0-2시간 동안 pH 1.2 및 37℃의 모의 위액에서 및 2시간 후 pH 6.8 및 37℃의 모의 장액에서 75 rpm USP 패들 방법으로 측정 시, 2시간에 5% 미만 및 72시간에 55% 내지 100%, 60% 내지 99%, 75% 내지 90%, 80% 내지 85%, 55% 내지 99%, 65% 내지 99%, 70% 내지 99%, 75% 내지 99%, 80% 내지 99%, 90% 내지 99%, 80% 내지 95%, 또는 75% 내지 95% 범위의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 용해 백분율을 갖는 것인 서방성 조성물. 69. 실시양태 1-68 중 어느 한 실시양태에 있어서, 서방성 조성물이, 0-2시간 동안 pH 1.2 및 37℃의 모의 위액에서 및 2시간 후 pH 6.8 및 37℃의 모의 장액에서 75 rpm USP 패들 방법으로 측정 시, 3시간에 약 10% NMT, 6시간에 약 30% NLT, 9시간에 약 50% NLT, 및 14시간에 약 80% NLT의 용해 백분율을 갖는 것인 서방성 조성물. 70. 실시양태 1-69 중 어느 한 실시양태에 있어서, 서방성 조성물이 2시간에 약 5% NMT의 용해 백분율을 갖는 것인 서방성 조성물. 71. 실시양태 1-70 중 어느 한 실시양태에 있어서, 경구 투여 후 서방성 조성물이 용량당 적어도 3시간 내지 270시간의 기간에 걸쳐 치료제에 대한 대상체의 지속적인 노출을 제공하는 것인 서방성 조성물. 72. 실시양태 1-71 중 어느 한 실시양태에 있어서, 대상체에 대한 경구 투여 후 단일 용량의 서방성 조성물이 표 15의 하나 이상의 약동학적 파라미터를 달성할 수 있는 것인 서방성 조성물. 73. 실시양태 1-72 중 어느 한 실시양태에 있어서, 대상체에게 다중 용량의 경구 투여 후 또는 정상 상태에서 서방성 조성물이 표 16의 하나 이상의 약동학적 파라미터를 달성할 수 있는 것인 서방성 조성물. 74. 실시양태 1-73 중 어느 한 실시양태에 있어서, 단일 용량의 서방성 조성물이 참조 생성물과 비교할 때 AUC의 감소에 의해 측정 시 적어도 70%의 경구 생체이용률을 제공하거나, 다중 용량의 서방성 조성물이 참조 생성물과 비교할 때 AUC의 감소로 측정 시 적어도 40%의 경구 생체이용률을 제공하는 것인 서방성 조성물. 75. 적어도 하나의 기능성 코팅층으로 실질적으로 둘러싸인 코어 정제를 포함하는 서방성 조성물로서, 코어 정제는 (Z)-엔독시펜 유리 염기, (Z)-엔독시펜의 다형체, (Z)-엔독시펜의 염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료제; 적어도 하나의 서방제; 적어도 하나의 결합제; 및 적어도 하나의 윤활제를 포함하고; 대상체에게 단일 용량의 경구 투여 후, 서방성 조성물은 표 15의 하나 이상의 약동학적 파라미터를 달성할 수 있거나; 대상체에게 다중 용량의 경구 투여 후 또는 정상 상태에서, 서방성 조성물은 표 16의 하나 이상의 약동학적 파라미터를 달성할 수 있거나; 경구 투여 후 서방성 조성물은 용량당 적어도 4시간 내지 270시간의 기간에 걸쳐 치료제에 대한 대상체의 지속적인 노출을 제공하거나; 단일 용량의 서방성 조성물은 참조 생성물과 비교할 때 AUC의 감소로 측정 시 적어도 70%의 경구 생체이용률을 제공하거나; 다중 용량의 서방성 조성물은 참조 생성물과 비교할 때 AUC의 감소로 측정 시 적어도 40%의 경구 생체이용률을 제공하거나; 대상체에게 경구 투여 시, 대상체는 약물 투여일의 25% 미만의 빈도로 혈관운동 증상을 경험하는 것인 서방성 조성물. 76. 실시양태 1-75 중 어느 한 실시양태에 있어서, 코어 정제가 치료제로서 0.01 mg 내지 200 mg의 (Z)-엔독시펜 유리 염기; 적어도 하나의 서방제로서 0.1% 내지 99% w/w 히프로멜로스; 적어도 하나의 결합제로

서 1% 내지 99% w/w 미결정질 셀룰로스; 및 적어도 하나의 윤활제로서 0.01% 내지 5% w/w의 마그네슘 스테아레이트를 포함하고; 기능성 코팅이 2:1 내지 1:2의 비율을 갖는 0.1% 내지 20% w/w 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트 공중합체; 0.01% 내지 5% w/w 트리에틸 시트레이트; 및 1% 내지 10% w/w 탈크를 포함하는 것인 서방성 조성물. 77. 실시양태 1-76 중 어느 한 실시양태에 있어서, 대상체에게 서방성 조성물을 투여 시 대상체가 약물 투여일의 5% 미만의 빈도로 혈관운동 증상(예컨대, 열성 홍조, 야간 발한, 구강 건조, 열 느낌 감각, 식은땀 등)을 경험하는 것인 서방성 조성물. 78. 실시양태 1-77 중 어느 한 실시양태에 있어서, 조성물이 추가의 치료제를 추가로 포함하는 것인 서방성 조성물. 79. 실시양태 78에 있어서, 추가의 치료제가 비칼루타미드, 엔잘루타미드 또는 항암 약물, 예컨대 트라스투주맙, 아테졸리주맙(테센트리크), 알펠리십(피크레이), 올라파립(린파르자), 탈라조파립(탈젠나), 리보시클립(키스칼리), 네라티닙(너링스), 항신생물제, 예컨대 카페시타빈(젤로다), 카르보플라틴(파라플라틴), 시스플라틴(플라티놀), 사이클로포스파미드(네오사르), 도세탁셀(도세프레즈, 탁소테레), 독소루비신(아드리아마이신), 페길화된 리포좀 독소루비신(독실), 에피루비신(엘렌스), 플루오로우라실(5-FU, 아드루실), 젬시타빈(젬자르), 메토트렉세이트(다수의 브랜드명), 파클리탁셀(탁솔), 단백질 결합된 파클리탁셀(nab-파클리탁셀 또는 아브락산), 비노렐빈(나벨빈), 에리불린(할라벤), 익사베필론(익셈프라), 면역체크포인트 억제제(예컨대, PD1, PD-L1 및 CTLA4의 억제제), 및 ATP-카세트 결합 단백질 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 서방성 조성물. 80. (a) (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염, 적어도 하나의 서방제, 적어도 하나의 결합제, 및 적어도 하나의 윤활제를 배합, 블렌딩 및 건조 압축하여 코어 정제를 형성하는 단계; (b) 적어도 하나의 지연 방출제, 적어도 하나의 가소제 및 하나 이상의 점착 방지제/부착 방지제를 배합하여 코팅 용액을 형성하는 단계; 및 (c) 단계 (a)의 코어 정제를 단계 (b)의 코팅 용액으로 실질적으로 코팅하여 적어도 하나의 기능성 코팅층을 형성하는 단계를 포함하는, (Z)-엔독시펜 또는 이의 다형체 또는 염의 서방출을 위한 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 서방성 조성물을 제조하는 방법. 81. 실시양태 80에 있어서, 코팅이 코어 정제 상에 코팅 용액을 분무함으로써 수행되는 것인 방법. 82. (Z)-엔독시펜 유리 염기, (Z)-엔독시펜의 다형체, (Z)-엔독시펜의 염, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 치료제; 적어도 하나의 서방제; 적어도 하나의 결합제; 및 적어도 하나의 윤활제를 배합하고 혼합하는 단계; 및 치료제, 적어도 하나의 서방제, 적어도 하나의 결합제, 및 적어도 하나의 윤활제를 건조 압축하여 코어 정제를 형성하는 단계를 포함하는, 치료제를 방출하기 위한 서방성 조성물을 제조하는 방법. 83. 실시양태 80-82 중 어느 한 실시양태에 있어서, 서방성 조성물 중 (E)-엔독시펜의 백분율이 평균 코어 정제 중량의 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2.5% 미만, 또는 2% w/w 미만인 서방성 조성물. 84. 실시양태 80-83 중 어느 한 실시양태에 있어서, 장용 코팅된 지연 방출 정제가 5% w/w 미만의 총 불순물 수준을 갖는 것인 방법. 85. 실시양태 80-84 중 어느 한 실시양태에 있어서, 코어 정제가 5% w/w 미만의 총 불순물 수준을 갖는 것인 방법. 86. 실시양태 80-85 중 어느 한 실시양태에 있어서, 장용 코팅된 지연 방출 정제가 103 cfu/g 이하의 총 호기성 미생물 수; 102 CFU/g 이하의 총 조합된 효모 및 몰드 수; USP <1111>에 따라 1 g에서 검출할 수 없는 이. 콜라이 수준을 갖는 것인 방법. 87. 실시양태 80-86 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 서방제가 히프로멜로스인 방법. 88. 실시양태 80-87 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 결합제가 미결정질 셀룰로스인 방법. 89. 실시양태 80-88 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 윤활제가 마그네슘 스테아레이트인 방법. 90. 실시양태 81-89 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 지연 방출제; 적어도 하나의 가소제; 및 적어도 하나의 점착 방지 성분 또는 부착 방지 성분을 배합하고 혼합함으로써 코팅 용액을 형성하는단계; 및 코어 정제를 코팅 용액으로 실질적으로 코팅함으로써 적어도 하나의 기능성 코팅층을 형성하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법. 91. 실시양태 90에 있어서, 적어도 하나의 지연 방출제가 폴리(메타크릴레이트) 중합체인 방법. 92. 실시양태 90-91 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 지연 방출제가 1:2 내지 2:1의 비율을 갖는 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트 공중합체인 방법. 93. 실시양태 92에 있어서, 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트 공중합체의 비율이 약 1:1인 방법. 94. 실시양태 90-93 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 가소제가 트리에틸 시트레이트인 방법. 95. 실시양태 90-94 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 점착 방지 성분이 탈크인 방법. 96. 실시양태 1-79 중 어느 한 실시양태의 서방성 조성물을 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 경구 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 장애를 치료하는 방법. 97. 실시양태 1-79 중 어느 한 실시양태의 서방성 조성물을 장애를 갖는 대상체 또는 장애를 가질 위험이 있는 대상체에게 경구 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법. 98. 실시양태 96 또는 97에 있어서, 서방성 조성물이 장용 코팅된 지연 방출 정제 또는 서방성 정제의 형태인 방법. 99. 실시양태 96-98 중 어느 한 실시양태에 있어서, 장애가 호르몬 의존성 장애인 방법. 100. 실시양태 99에 있어서, 호르몬 의존성 장애가 유방 장애인 방법. 101. 실시양태 96-100 중 어느 한 실시양태에 있어서, 장애가 유방 장애인 방법. 102. 실시양태 100-101 중 어느 한 실시양태에 있어서, 유방 장애가 양성 유방 장애, 과다형성, 비정형, 비정형 유관 증식증, 비정형 소엽 증식증, 증가된 유방 밀도, 여성유방증, DCIS, LCIS, 유방암, 성조숙증, 또는 맥쿤-올브라이트 증후군인 방법. 103. 실시양태 96-99 중 어느 한 실시양태에 있어서, 장애

가 우울증, 조증, 경조증, 양극성 장애, 또는 정신분열 장애인 방법. 104. 실시양태 96-103 중 어느 한 실시양태에 있어서, 대상체가 타목시펜 불응성 또는 타목시펜 내성인 방법. 105. 실시양태 96-104 중 어느 한 실시양태에 있어서, 대상체가 시탈로프람, 에스시탈로프람, 플루옥세틴, 파록세틴, 세르트랄린, 및 빌라조돈으로 이루어진 군으로부터 선택되는 SSRI 약물로 치료되거나 치료될 것인 방법. 106. 실시양태 96-105 중 어느 한 실시양태에 있어서, 대상체에게 실시양태 1-79 중 어느 한 실시양태의 서방성 조성물이 추가의 치료제 또는 치료와 조합하여 투여되고, 서방성 조성물이 경구 투여되는 것인 방법. 107. 실시양태 96-106 중 어느 한 실시양태에 있어서, 대상체가 타목시펜의 섭취와 비교하여 서방성 조성물의 섭취 시 열성 홍조, 야간 발한, 더운 느낌 감각, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 혈관운동 효과를 더 적게 경험하는 것인 방법. 108. 실시양태 96-107 중 어느 한 실시양태에 있어서, 대상체가 약물 투여일의 5% 미만으로 열성 홍조, 야간 발한, 더운 느낌 감각, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 혈관운동 효과를 경험하는 것인 방법. 109. 실시양태 96-108 중 어느 한 실시양태에 있어서, 대상체가, 대상체의 전혈, 혈장, 혈청, 또는 이들의 조합에서 (Z)-엔독시펜의 수준으로 측정 시, 용량의 투여 후 적어도 180일 동안 치료제에 노출되는 것인 방법. 110. 실시양태 96-109 중 어느 한 실시양태에 있어서, 서방성 조성물이 대상체에게 단일 용량의 서방성 조성물을 투여한 후 표 15에 제공된 약동학적 파라미터 중 하나 이상을 달성할 수 있는 것인 방법. 111. 실시양태 96-110 중 어느 한 실시양태에 있어서, 서방성 조성물이 대상체에게 다중 용량의 서방성 조성물을 투여한 후 또는 정상 상태에서, 표 16 또는 표 17에 제공된 약동학적 파라미터 중 하나 이상을 달성할 수 있는 것인 방법. 112. 유방암을 가질 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, a. (i) 대상체의 유방에 대해 유방조영술을 수행하거나 수행한 적이 있고; (ii) 대상체의 유방에서 조밀한 조직 부피를 정량화하거나 정량화한 적이 있어 대상체의 유방 밀도를 클래스 A, 클래스 B, 클래스 C 또는 클래스 D로 분류함으로써 대상체가 증가된 유방 밀도를 갖는지를 결정하는 단계로서, 대상체가 클래스 C 또는 클래스 D 조밀 유방을 갖는 경우, 대상체는 증가된 유방 밀도 및 유방암을 가질 위험이 있는 것으로 결정되는 단계; 및 b. 대상체에게 소정량의 실시양태 1-79 중 어느 한 실시양태에 따른 서방성 조성물을 경구 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법. 113. 대상체의 유방 밀도를 감소시키는 방법으로서, a. (i) 대상체의 유방에 대해 유방조영술을 수행하거나 수행한 적이 있고; (ii) 대상체의 유방에서 조밀한 조직 부피를 정량화하거나 정량화한 적이 있어 대상체의 유방 밀도를 클래스 A, 클래스 B, 클래스 C 또는 클래스 D로 분류함으로써 대상체가 증가된 유방 밀도를 갖는지를 결정하는 단계로서, 대상체가 클래스 B, 클래스 C 또는 클래스 D 조밀 유방을 갖는 경우, 대상체는 증가된 유방 밀도 및 유방암을 가질 위험이 있는 것으로 결정되는 단계; 및 b. 대상체에게 소정량의 실시양태 1-79 중 어느 한 실시양태에 따른 서방성 조성물을 경구 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법. 114. 실시양태 113에 있어서, 서방성 조성물의 투여가 대상체에서 유방암의 존재를 차폐 해제하는 것인 방법. 115. 엔독시펜을 포함하는 서방성 조성물을 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계 및 후속적으로 대상체로부터 유방암 조직을 수술적으로 제거함으로써 대상체에서 유방암을 치료하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 유방암을 치료하는 방법. 116. 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체로부터 유방암 조직을 수술적으로 제거하지 않으면서 엔독시펜을 포함하는 서방성 조성물을 대상체에게 투여함으로써 대상체에서 유방암을 치료하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 유방암을 비-수술적으로 치료하는 방법. 117. 실시양태 115 또는 116에 있어서, 엔독시펜을 포함하는 서방성 조성물이 실시양태 1-75 중 어느 한 실시양태의 서방성 조성물인 방법. 118. 실시양태 115-117 중 어느 한 실시양태에 있어서, 유방암이 침습성 유방암인 방법. 119. 실시양태 115-118 중 어느 한 실시양태에 있어서, 유방암이 전이성 유방암인 방법. 120. 실시양태 115-119 중 어느 한 실시양태에 있어서, 유방암을 치료하는 것이 대상체에서 Ki-67 수준을 감소시키는 것을 포함하는 것인 방법. 121. 실시양태 120에 있어서, 대상체에서 Ki-67의 수준이 서방성 조성물을 투여하기 전 대상체에서의 Ki-67의 수준과 비교하여 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 또는 적어도 70% 감소되는 것인 방법. 122. 실시양태 115-121 중 어느 한 실시양태에 있어서, 투여가 경구 투여를 포함하는 것인 방법. 123. 실시양태 115-122 중 어느 한 실시양태에 있어서, 대상체가 유방암 조직을 제거하기 위한 수술을 기다리는 동안 서방성 조성물이 대상체에게 투여되는 것인 방법. 124. 실시양태 115-123 중 어느 한 실시양태에 있어서, 대상체에게 서방성 조성물을 투여하기 전에, 대상체가 정상 대상체에서의 바이오마커의 수준에 비해 하나 이상의 바이오마커 수준의 통계적으로 유의한 변경을 갖고, 바이오마커는 Ki-67, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 증식 세포 핵 항원, 포스포르-히스톤 H3, p16, p12, 베타-갈락토시다제, 말단 데옥시뉴클레오티딜 트랜스퍼라제 dUTP 닉 말단 라벨링, 및 RNA 서열, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법. 125. 실시양태 115-124 중 어느 한 실시양태에 있어서, 대상체가 엔독시펜을 투여하기 전과 비교하여 하나 이상의 바이오마커 수준의 통계적으로 유의한 변경을 갖고, 바이오마커는 Ki-67, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 증식 세포 핵 항원, 포스포르-히스톤 H3, p16, p12, 베타-갈락토시다제, 말단 데옥시뉴클레오티딜 트랜스퍼라제 dUTP 닉 말단 라벨링, 및 RNA 서열, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법. 126. 실시양태 115-125 중 어느 한 실시양태에 있어서, 대상체에서 Ki-67, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수

용체, 증식 세포 핵 항원, 포스포르-히스톤 H3, p16, p12, 베타-갈락토시다제, 말단 데옥시뉴클레오티딜 트랜스퍼라제 dUTP 닉 말단 라벨링, 및 RNA 서열, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이오마커의 수준을 검출하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법. 127. 실시양태 115-126 중 어느 한 실시양태에 있어서, 엔독시펜이 (Z)-엔독시펜을 포함하는 것인 방법. 128. 실시양태 96-127 중 어느 한 실시양태에 있어서, 서방성 조성물이 14일 내지 40일, 10일 내지 50일, 10일 내지 40일, 10일 내지 35일, 10일 내지 30일, 10일 내지 25일, 12일 내지 50일, 12일 내지 40일, 12일 내지 35일, 12일 내지 30일, 12일 내지 25일, 12일 내지 45일, 12일 내지 30일, 14일 내지 30일, 14일 내지 50일, 14일 내지 40일, 14일 내지 35일, 14일 내지 30일, 14일 내지 25일, 16일 내지 50일, 16일 내지 40일, 16일 내지 35일, 16일 내지 30일, 16일 내지 25일, 18일 내지 50일, 18일 내지 40일, 18일 내지 35일, 18일 내지 30일, 18일 내지 25일 동안 매일 대상체에게 투여되는 것인 방법. 129. 실시양태 96-128 중 어느 한 실시양태에 있어서, 1 mg 내지 4 mg, 2 mg 내지 4 mg, 2 mg 내지 6 mg, 2 mg 내지 8 mg, 1 mg 내지 10 mg, 1 mg 내지 12 mg, 1 mg 내지 16 mg, 2 mg 내지 10 mg, 2 mg 내지 12 mg, 2 mg 내지 16 mg, 3 mg 내지 10 mg, 3 mg 내지 12 mg, 3 mg 내지 16 mg, 4 mg 내지 10 mg, 4 mg 내지 12 mg, 또는 4 mg 내지 16 mg의 서방성 조성물이 대상체에게 매일 투여되는 것인 방법. 130. 실시양태 115-129 중 어느 한 실시양태에 있어서, 유방암이 에스트로겐 수용체에 대해 양성이고 인간 표피 성장 인자 수용체 2에 대해 음성인 방법. 131. 실시양태 1-79 중 어느 한 실시양태의 서방성 조성물 및 사용 설명서를 포함하는 대상체에서 장애를 치료하기 위한 키트.

[0363] 실시예

[0364] **실시예 1**

[0365] ***서방성 정제(코어)의 제조***

[0366] 4 mg의 (Z)-엔독시펜 유리 염기를 함유하는 정제를 하기 표에 열거된 성분 및 양을 사용하여 제조하였다.

표 2

[0367]

	코어 정제 제형 – 성분 및 기능성					
	서방제 – HPMC/히프로멜로스 2208 (USP-NF) (gm)			결합제 (gm)	윤활제 (gm)	중량 (gm)
샘플 번호	메토셀 K4M	메토셀 K15M	메토셀 K100M	MCC	Mg 스테아레이트	
1	20	0	0	75	1	100
2	20	0	0	75	1	100
3	0	15	0	80	1	100
4	0	0	10	85	1	100
5	10	10	0	75	1	100
6	10	0	10	75	1	100
7	0	10	10	75	1	100
8	0	20	0	75	1	100
9	0	20	0	75	1	100
10	0	20	0	75	1	100
11	0	20	0	75	1	100
12	0	20	0	75	1	100
13	0	0	20	75	1	100
14	0	0	20	75	1	100
15	40	0	0	55	1	100
16	0	40	0	55	1	100
17	0	0	40	55	1	100
18	0	20	0	174	2	200

[0368] 상기 **표 2**에 제공된 모든 실시예는 API로서 4 g의 (Z)-엔독시펜을 사용하여 제조되었다.

[0369] *제질 및 혼합.* **표 2에** 나열된 상이한 성분을 60-80 메쉬 체를 통과시켰다. **표 2**에 개시된 바와 같이 필요한 양의 API((Z)-엔독시펜), 20℃의 물 중 2%에서 1,000 내지 150,000 mPa.s 범위의 다양한 점도의 속도 제어 서방제(히프로멜로스 2208)(예컨대, ColorCon으로부터 상업적으로 입수 가능한 Methocel™ K4M(~ 2.5K 내지 5K cP), K15M(~13K - 25K cP), 및 K100M(~75K 내지 140K cP)) 및 미결정질 셀룰로스 PH101(DFE Pharma으로부터 상업적으로 입수 가능)을 칭량하고, V-블렌더에서 대략 10분 동안 블렌딩하였다. 이어서, 상기 개시된 바와 같이 필요한 양의 윤활제인 마그네슘 스테아레이트(Sigma Aldrich로부터 입수 가능)를 블렌딩된 혼합물에 첨가하고, 2분 더 추가로 블렌딩하였다.

[0370] *정제화*. 블렌딩된 혼합물의 정제화는 직접적으로 압축, 건식 과립화 또는 습식 과립화에 의해 수행될 수 있다. 특히 용액상에서 활성 (Z)-엔독시펜 이성질체가 불활성 (E)-엔독시펜 이성질체로 상호전환될 가능성을 감소시키기 위해, 직접적 압축 방법을 이용하여 정제를 제조하였다. 블렌딩된 혼합물을 수집하고, 정제 프레스(Tableting Machine Manesty B3B-16 스테이션 로터리 프레스) 및 펀치(제조사: Natoli(하부 및 상부))를 사용하여 직접적으로 건조 압축하여 서방제를 갖는 매트릭스 정제를 형성하였다. 수득된 매트릭스 정제를 13 Kp의 목표 경도, 1.0% NMT의 목표 파쇄도, 함량 균일성 및 용해율로 경도 및 파쇄도에 대해 시험하였다. 하기 **표 3**은 예시적인 정제 파라미터를 제공한다.

표 3

정제 파라미터

	펀치 크기	압력 (ton)	평균 코어 정제 중량 (n=3)	정제 경도 (N)	정제 외경 (mm)	정제 높이 (mm)
샘플 번호						
1	6	3.2	108.44±1.39	16.5	5.68	6.38
2	7	5	102.7±0.57	140	6.41	4.19
3	7	5	102.79±1.52	22	6.41	4.19
4	7	5	103.88±2.55	45.3	6.41	4.19
5	7	5	104.98±1.8	43	6.41	4.19
6	7	5	101.81±0.76	51.6	6.41	4.19
7	7	5	103.44±0.19	53.8	6.41	4.19
8	7	5	104.98±0.76	47.6	6.41	4.19
9	7	5	100.0±1.38	139	6.41	4.19
10	7	5	100±1.38	130	6.41	4.19
11	7	5	105.2±0.34	150	6.41	4.19
12	7	5	102.5±1.13	80	6.41	4.19
13	7	5	99.94±0.56	42.8	6.41	4.19
14	7	5	105.2±0.34	153.3	6.41	4.19
15	7	5	101.83±0.87	150	6.41	4.19
16	7	5	99.96±0.32	143.3	6.41	4.19
17	7	5	98.76±1.35	137	6.41	4.19
18	8	5	101.83±0.87	130	8.14	4.54

[0371]

[0372] **실시예 2**

[0373] ***장용 코팅된 지연 방출 정제의 제조***

[0374] 상기 **실시예 1**로부터의 정제 코어를 사용하여 제조된 지연 방출 정제에 대한 코팅을 제조하기 위해, 장을 표적으로 하는 지연 방출제인 제어 방출제를 함유하는 기능성 코팅 # 1을 위한 수성 현탁액을 하기와 같이 제조하였다.

[0375] 코팅 용액 #1은 pH 5.5 초과에서 장내 방출을 표적으로 하는 지연 방출제로서 내산성 폴리(메트)아크릴레이트 중합체인 유드라짓 L30-D55(30% 고체)를 사용하여 제조하였다. 유드라짓 L30-D55(30% 고체)는 용액으로서 에보닉(Evonik)으로부터 상업적으로 입수 가능하다. 코팅 용액을 또 다른 용기에 60 메쉬 스크린 체를 통해 통과시켜 여과하고, 침전을 피하기 위해 계속 교반하였다. 분무 코터 펌프는 사전 실행되었고, 분무 공기는 하기와 같은 목표 파라미터를 달성하기 위해 시작되었다: 입구 온도: 55℃±10℃, 출구 온도 33℃±℃, 팬 속도 20 rpm, 펌프 속도 15%±5% 및 패턴 공기 15%±5% psi, 분무 공기 15%±5% psi.

[0376] **실시예 1**에 나타낸 코어 정제(예컨대, 샘플 9)를 코팅 팬에 로딩하고, 38℃로 가온하였다. 분무 코터를 사용하여, 정제 코어를 기능성 코팅 용액으로 코팅하여 기능성 코팅 내에서 정제 코어의 실질적인 포위를 달성하였다. 분무 노즐에 코팅 분산액을 전달하기 위해 연동 펌프가 사용되었다. 침전을 방지하기 위해 코팅 공정 동안 코팅 용액을 계속 혼합하는 데 자기 교반기를 사용하였다. 기포의 생성을 피하기 위해 코팅 용액을 천천히 교반하였다. 정제 베드가 원하는 온도에 도달한 후, 정제를 코팅 용액으로 분무 코팅하였다. 정제 코어의 중량에 비해 3가지 목표 중량 증가(1.5%, 6% 및 8%)를 수득하기 위해 적어도 한 라운드의 코팅 공정을 수행하였다.

[0377] 목표 코팅 효율은, USP 1 패들 방법(pH 1.2의 폴리소르베이트 PS80을 갖는 모의 위액에서 2시간 동안 + pH 6.8의 모의 장액에서 22시간 동안)을 이용하여 **실시예 5**에 개시된 방법에 의한 용해 시험으로 측정된 검증된 검출

방법을 이용하여 "2시간 동안 pH 1.2에서 검출된 약물 방출 없음"이었다.

[0378] 이 방법에 의해 수득된 기능적으로 코팅된 정제는 35±2℃에서 15±3분의 초기 건조 시간 동안 코팅 팬의 정제 베드에서 공기 건조되도록 하였다. 10개의 정제를 수집하고, 초기 라운드의 코팅 후 정제에 의한 실제 중량 증가에 대해 시험하였다. 코팅 공정을 계속하여 목표 중량 증가가 달성되도록 한 다음, 35±2℃에서 10±5분의 최종 건조 시간으로 건조시켰다. 예컨대, 장용 코팅된 지연 방출 정제는 기능성 코팅 중량 증가가 정제 코어의 중량에 비해 1.5%(n=3), 6%(n=3) 및 8%(n=3)가 될 때까지 코팅되었다.

[0379] 결과는 1.5% 중량 증가로 코팅 정제가 2시간 후 적어도 60% (Z)-엔독시펜 방출을 나타내었다는 것을 나타낸다. 6% 및 8% 중량 증가로 코팅 정제는 2시간 전에는 방출이 없었고, 누적 (Z)+(E)-엔독시펜 방출은 각각 58.81% 및 58.56%이었음을 나타내었으며, 24시간에 누적 (Z)-엔독시펜 방출은 두 세트의 정제 모두에 대해 대략 30%였다.

[0380] **실시예 3**

[0381] ***장용 코팅된 지연 방출 정제의 제조***

[0382] 상기 **실시예 1**의 정제 코어를 사용하여 제조된 지연 방출 정제를 위한 코팅을 제조하기 위해, 하기 **표 4**에 나타낸 성분 및 비율을 사용하여 기능성 코팅을 위한 수성 현탁액을 제조하였다.

표 4

[0383]

코팅 용액 #2

코팅 성분	기능성	실린 중량 (gm)
pH 5.5 초과에서 장내 방출을 목적으로 하는 폴리(메타)크릴레이트 중합체 (내산성) (예: 유드라짓 L30-D55 (30% 고체))	지연 방출 중합체	29.77
트리에틸 시트레이트	가소제	0.89
탈크	점착 방지/부착 방지	4.47
주사용 정제수 USP	용매	33.34

[0384] 비제한적인 예로서, 기능성 코팅 용액(폴리메타크릴레이트 중합체 코팅 현탁액)은 **표 4**에 나타낸 양으로 용기에서 상업적으로 입수 가능한 유드라짓 L30 D 55(메타크릴산 - 에틸 아크릴레이트 공중합체(1:1))에 물을 첨가하여 제조되었다. 트리에틸 시트레이트 및 탈크를 용기에 첨가하고, 약 60분 동안 잘 혼합하여 균일한 용액을 형성하였다. 이어서, 코팅 용액을 또 다른 용기로 60-메시 스크린 체를 통해 통과시켜 여과하고, 침전을 피하기 위해 계속 교반하였다. 분무 코터 펌프는 사전 실행되었고, 분무 공기는 하기와 같은 목표 파라미터를 달성하기 위해 시작되었다: 입구 온도: 55℃±10℃, 출구 온도 33℃±℃, 팬 속도 20 rpm, 펌프 속도 15%±5 % 및 패턴 공기 15%±5% psi, 분무 공기 15%±5% psi.

[0385] **실시예 1**에서 수득된 코어 정제(예컨대, **표 2**의 샘플 9, 10, 11 및 12)를 코팅 팬에 로딩하고, 38℃로 가온하였다. 분무 코터를 사용하여, 정제 코어를 기능성 코팅 용액으로 코팅하여 기능성 코팅 내에서 정제 코어의 실질적인 포위를 달성하였다. 분무 노즐에 코팅 분산액을 전달하기 위해 연동 펌프가 사용되었다. 침전을 방지하기 위해 코팅 공정 동안 코팅 용액을 계속 혼합하기 위해 자기 교반기를 사용하였다. 기포의 생성을 피하기 위해 코팅 용액을 천천히 교반하였다. 정제 베드가 원하는 온도에 도달한 후, 정제를 코팅 용액으로 분무 코팅하였다. 정제 코어의 중량에 비해 3가지 목표 중량 증가(6%, 8%, 및 12.5%)를 수득하기 위해 적어도 한 라운드의 코팅 공정을 수행하였다.

[0386] 목표 코팅 효율은 용해 시험에서 측정된 검증된 검출 방법을 이용하여 "2시간 동안 pH 1.2에서 검출된 약물 방출 없음"이었다(**실시예 4**).

[0387] 이 방법에 의해 수득된 기능적으로 코팅된 정제는 35±2℃에서 15±3분의 초기 건조 시간 동안 코팅 팬의 정제 베드에서 공기 건조되도록 하였다. 10개의 정제를 수집하고, 초기 라운드의 코팅 후 정제에 의한 실제 중량 증가에 대해 시험하였다. 코팅 공정을 계속하여 목표 중량 증가가 달성되도록 한 다음, 35±2℃에서 10±5분의 최종 건조 시간으로 건조시켰다. 예컨대, 샘플 9 정제는 기능성 코팅 중량 증가가 정제 코어의 중량에 비해 6% (n=3), 8% (n=3), 및 12.5% (n=10)가 될 때까지 코팅되었다

표 5

성분		양/정제 (mg)							
조성/정제 번호		1a	1b	2a	2b	3	4	5	6
코어 정제	(Z)-엔독시펜 (API) (mg)	1		2		4	8	10	20
	HPMC/히프로멜로스 2208 USP, NF – 메토셀 K4M (USP, NF) (*SR 작용제*)	0	0	0	0	0	0	0	20
	HPMC/히프로멜로스 2208 USP, NF – 메토셀 K15M (USP, NF) (*SR 작용제*)	20	5	20	10	20	20	0	0
	HPMC/히프로멜로스 2208 USP, NF – 메토셀 K100M (USP, NF) (*SR 작용제*)	0	0	0	0	0	0	20	0
	MCC – 파마셀 101 (USP, NF) (*결합제*)	78	93	77	87	75	71	69	59
	마그네슘 스테아레이트 –(*윤활제*)	1	1	1	1	1	1	1	1
	총 정제 코어 중량	100	100	100	100	100	100	100	100
코팅									
	폴리메타크릴레이트 중합체 (유드라깃 L30-D55, 30% 고체) (USP, NF) (*지연 방출 중합체*)	4.0	7.8	5.9	7.8	7.81	12	16	20
	트리에틸시트레이트 (USP, NF) (*가소제*)	0.5	0.78	0.6	0.78	0.78	0.91	1.2	1.5
	탈크 (USP, NF) (*점착 방지제/부착 방지제*)	0.6	3.9	2.1	3.9	3.91	6	8	10
	물 (*희석제*)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
코팅된 정제 총 중량		105.1	112.48	108.6	112.48	**112.50**	118.91	125.2	131.5

[0388]

[0389] **표 5**에 나타낸 예시적인 코팅 정제 1b, 2b, 및 3을 상기 기재된 방법을 이용하여 제조하고 코팅하였다. 표 5의 코팅 정제 1b, 2b 및 3은 코어 정제의 중량에 비해 대략 12.5%의 중량 증가와 함께 약 112 mg의 코팅 정제 중량을 가졌다. 코팅 정제 1b, 2b 및 3은 가시적인 결함이 없는 백색 내지 회백색의 정제로서 수득되었다. 코팅 정제는 경도가 약 5 Kp 내지 약 16 Kp 범위였다.

[0390] 샘플 정제(코팅 정제 3)를 벌크 포장용 LDPE 백에 저장한 다음(실리카 겔 사쉐로 이중으로 백에 넣음), 수송 및 안정성 시험을 위해 HDPE 다크(UV 블랙) 병에 저장하였다. (Z)-엔독시펜을 함유하는 이러한 장용 코팅 정제의 약물 방출 프로파일을 용해 시험으로 시험하였다(**실시예 4**).

[0391] 상기 개시된 바와 같이 제조된 정제, 예컨대 **표 5**의 코팅 정제 번호 1b, 2b 및 3은 가시적 결함 없이 회백색 내지 백색을 갖는다. 코어 정제 중량 균일성은 90 - 110 mg(100±10%) 범위였으며 평균은 101.89(n=50)였다. 두께 범위는 3.0 내지 3.5 mm(3.25±7.5%)였고 평균은 3.23 mm(n=10)였다. 블렌드 균일성은 적어도 5% NMT였고 평균은 4.08(n=6)이었다. 파쇄도는 1.0% NMT였고, 정제 경도는 10-16Kp 범위였다. 5 내지 16 Kp 범위의 경도의 추가의 코어 정제도 제조하였다.

[0392] 코팅 정제 중량 균일성은 106.8 내지 118.2 mg(112±5%)의 범위였으며 평균은 114.3 mg이었고, 코팅 효율은 투여 후 적어도 2시간 동안 약물(Z)-엔독시펜 피크의 부재에 의해 나타나는 바와 같이 검증된 검정을 이용하여 " 적어도 2시간 동안 pH 1.2에서 검출된 약물 방출 없음"이었다. 적어도 2시간 동안 산성 pH에서 가시적으로 검출된 약물 방출이 없다는 것은 위의 산성 환경에서 약물의 보호 및 장에서 (Z)-엔독시펜의 후속 방출을 예측한다.

[0393] **표준**

[0394] 용량 단위의 균일성은 USP <905>의 기준을 충족한다.

[0395] **표 5**의 예시적인 코팅 정제 번호 3은 코팅 정제 3에서 총 호기성 미생물 수(TAMC)가 < 10 콜로니 형성 단위(CFU)/g이고 총 조합된 효모 및 몰드 수(TYMC)가 < 10 CFU인 것으로 나타났다. 1 g당 이. 콜라이는 부재하였다. 서방성 정제(코어) 및 장용 코팅된 지연 방출 정제의 형태로 서방성 조성물을 제조하는 공정은 확장 가능하다. 코팅 정제 1-2 및 4-6은 개시된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0396] **실시예 4**

[0397] ***코팅되지 않은 정제의 시험관내 용해 - USP I***

[0398] USP 절차 약물 방출 일반 챕터 <711> 용해에 따라 **실시예 1**에 개시된 코팅되지 않은 정제 및 장용 코팅(지연 방출) 정제로 수득된 (Z)-엔독시펜 방출 프로파일을 연구하기 위해 시험관내 용해 시험을 수행하였다.

[0399] A. 포스페이트 버퍼. USP 방법 1에 따른 시험관내 용해 시험은 4 mg (Z)-엔독시펜을 함유하는 시험 정제 샘플 1 내지 17에 대해 USP 방법에 따라 (효소 또는 담즙 없이) 장액을 모방하기 위해 37℃, 50 rpm에서 6 내지 25시간 동안 포스페이트 버퍼 상 6.8에서 및 폴리소르베이트 80(PS-80)의 존재 하에 특정 실험에서 수행되었다. 매질로의 (Z)-엔독시펜 및 (E)-엔독시펜 방출을 다양한 시점에서 측정하여 코팅되지 않은 정제의 (Z)-엔독시펜이 더 오랜 기간 동안 지속되는지의 여부를 결정하였다.

[0400] 배스(bath)의 온도를 37 ± 0.5℃로 유지하면서 1000 mL의 0.05 M 포스페이트 버퍼 pH 6.8을 용해물에 첨가하였다. 정제 형태의 샘플 조성물을 제조하고, 버퍼 매질이 37℃ ±0.5에 도달하면 첨가하였다. 샘플 분취량(시험 매질)을 코팅되지 않은 정제(코어) 및 (Z)-엔독시펜 방출의 용해에 대한 시험을 위해 다양한 시점에서 취하였다. 싱크(sink) 조건을 유지하기 위해 동일한 양의 조정된 pH 6.8 버퍼를 용기에 첨가하였다.

[0401] 코팅되지 않은 정제로부터 시험 매질로의 (Z)-엔독시펜 및 (E)-엔독시펜 방출을 UV 검출기를 갖는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)로 분석하였다.

[0402] *기기 파라미터*

[0403] 기기: Vankel VK 7000

[0404] 유형: 유형 II 패들

[0405] 온도 프로그램: 37℃

[0406] 배스 부피: 1000 mL.

[0407] 패들 속도: 50 RPM

[0408] 샘플 부피: 3 mL [샘플링할 때마다 동일한 양으로 대체]

[0409] 샘플 시점: 다양함 - 전형적으로 0, 0.5, 1, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 9, 12, 14, 22, 및 26시간. 시험된 모든 샘플 조성물에 대해 모든 시점이 연구된 것은 아니다.

[0410] *분석 장비 및 파라미터*: 자동 샘플러 및 DAD 검출기가 장착된 아질런트(Agilent) 1100 액체 크로마토그래피를 사용한 고성능 액체 크로마토그래피. 컬럼: 페노메넥스(Phenomenex) 2.6 μm 페닐 헥실 100A 150 mm X 4.6 μm. 유속 0.75 mL/분. 검출: UV @243 nm. 주입 부피: 20 μL. 실행 시간: 10분. 이동상 A: 물에 0.03% 포름산을 갖는 10 mM 암모늄 포르메이트. 이동상 B: 메탄올 중 10 mM 암모늄 포르메이트. 희석제: 메탄올.

[0411] 하기 **표 6**은 시험 매질에서 예시적인 코팅되지 않은 정제 샘플(코어)로부터의 10%, 20%, 50% 및 70% 누적 용해 백분율 및 (Z)-엔독시펜 방출의 대략적인 시간(hour)을 개시한다.

표 6

샘플 번호 (코팅되지 않은 정제)	포스페이트 버퍼, pH 6.8, 50 RPM 37°C 에서 약물 방출/용해 % (n=2) (USP I)			
	10%	20%	50%	70%
1	0.5	2	4	7
3	0.25	0.5	2	5
4	0.25	0.5	2	5
5	0.5	2	4	7
2	3	6	>12	>12
9	1	3	10	19
10	1	3	9	19
11	1.5	3.5	9	15
14	1	3.5	>12	>12
15	3	6	14	25
16	4	8	15	20
17	6	12	>25	>25
대조군	1.5	3	5	>8
	포스페이트 버퍼 + 0.5% PS-80, pH 6.8, 50 RPM 37°C 에서 약물 방출/누적 용해 % (n=2) (USP I)			
2	2.5	6	15	24
5	0.5	1	4	7
6	<0.25	0.5	3	6
7	<0.25	0.25	0.5	1
8	0.5	1	3	6
9	2	3	11	16
13	0.25	0.5	3	6
14	1	3	15	23
15	3	6	15	25
16	3.5	7	14	21
17	7	12	24	>24

[0412]

[0413] 결과는 다중 개별 실험을 나타낸다.

[0414] *대조군: 캅수겔(Capsugel, USA)로부터 상업적으로 입수 가능한 DRcaps로 제조된 장 내성 지연 방출 캡슐 내의 (Z)-엔독시펜 니트("캡슐", "참조 생성물", "캡슐 내 API" 또는 "DRCaps"은 본원에서 상호교환적으로 사용됨).

[0415] **표 7**은 12시간 및 24시간에 코팅되지 않은 정제(코어) 샘플로부터의 대략적인 용해 백분율 및 (Z)-엔독시펜 방출을 나타낸다.

표 7

샘플 번호 코팅되지 않은 정제 (코어)	(Z)-엔독시펜 방출/누적 용해 %	
	12 hr	24 hr
2	39.17%	89.00% 63.11%
5	94.74%	
6	90.73%	
8	93.76%	
9	51.80%	79.93%
10	~58%	78.31%
11	~58%	86.33%
13	91.07%	
14	41.66%	77.87%
15	38.10%	73.07%
16	38.80%	74.06%
17	19.73%	49.53%
대조군	8 h 에서 60%	

[0416]

[0417] **표 6** 및 **표 7**에 나타낸 결과는 다중 개별 실험을 나타낸다.

[0418] *대조군: 캅수겔(USA)로부터 상업적으로 입수 가능한 DRcaps로 제조된 장 내성 지연 방출 캡슐 내의 (Z)-엔독시펜 니트("캡슐", "캡슐 내 API", "참조 생성물", 또는 "DRCaps"). 캡슐을 제조하는 방법은 하기에 기재되어 있다.

[0419] **표 6** 및 **표 7**에 개시된 시험관내 용해 시험 결과는, 코팅되지 않은 정제가 (Z)-엔독시펜을 시험 매질(포스페이트 버퍼 pH 6.8 ± PS-80, 37℃에서 50 RPM에서)로 4시간에서 24시간 범위의 장기간에 걸쳐 지속적인 방식으로 방출하고, 특정 샘플의 경우 24시간 이상 기능한다는 것을 나타낸다. 따라서, 본 개시내용의 조성물, 구체적으로 **실시예 1**에 예시된 조성물은 그 자체로 서방성 정제로서 기능하며, 또한 코어 정제로 사용하기에 적합하다.

[0420] 샘플 7은 시험 매질에서 (Z)-엔독시펜을 즉시 방출하여 즉시 방출 (Z)-엔독시펜 정제로서 기능하였다. 조성물 샘플 7은, 본 개시내용에 개시된 바와 같이 적어도 하나의 코팅층으로 실질적으로 코팅되는 경우, 이를 필요로 하는 대상체의 치료에 유용한 신규한 장용 코팅된 지연 방출 정제라는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다.

[0421] **도 1**은, 대조군(캅수겔, 론자(Lonza) 회사(USA))로부터 상업적으로 입수 가능한 DRCaps로 제조된 장 내성 지연 방출 캡슐에 둘러싸인 니트 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 본원에서 "캡슐", "DR-캡슐", "캡슐 내 API", "DR-캡슐 내 API" 또는 "참조 생성물"로 상호교환적으로 지칭됨)과 비교한, **표 6**의 (Z)-엔독시펜 유리 염기(샘플 9 및 16) 4 mg을 함유하는 코팅되지 않은 서방성 정제(코어)로부터 방출된 (Z)-엔독시펜의 양(누적 용해 %)을 나타낸다.

[0422] 결과는 본 개시내용의 코팅되지 않은 정제로부터의 (Z)-엔독시펜의 방출이 대조군(캡슐 내 지연 방출 API)보다 더 느리고 더 지속된다는 것을 나타낸다. 대조군(캡슐 내 지연 방출 API)은 8시간까지 대략 2.4 mg의 (Z)-엔독시펜 및 대략 0.5 mg의 (E)-엔독시펜을 방출하는 반면, **표 6**의 예시적인 코팅되지 않은 서방성 정제 샘플 9 및 16은 각각 약 8시간 및 약 16시간까지 대략 2.4 mg을 방출한다. (E)-엔독시펜은 24시간에 검출할 수 없었다.

[0423] B. 모의 유체. 시험관내 용해 시험은 USP 방법 1에 따라 4 mg (Z)-엔독시펜을 함유하는 코팅되지 않은 시험 정제에 대해 수행되었고(pH를 1.2에서 6.8로 전환하기 위한 효소 없이 250 mL의 모의 장액(버퍼 상)의 첨가와 함께 2시간 동안의 750 mL의 모의 위액(SGF) 산 상), 연구는 추가의 8시간 내지 22시간 동안 연장되었다. 매질로의 (Z)-엔독시펜 및 (E)-엔독시펜 방출을 다양한 시점에서 측정하여 코팅되지 않은 정제의 (Z)-엔독시펜이 더 오랜 기간 동안 지속되는지의 여부를 결정하였다.

[0424] 코팅되지 않은 정제로부터 시험 매질로의 (Z)-엔독시펜 및 (E)-엔독시펜 방출을 UV 검출기를 갖는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)로 분석하였다.

[0425] *분석 장비 및 파라미터*: 자동 샘플러 및 DAD 검출기가 장착된 아질런트 1100 액체 크로마토그래피를 사용한 고성능 액체 크로마토그래피. 컬럼: 페노메넥스 2.6 μm 페닐 헥실 100A 150 mm X 4.6 μm. 유속 0,75 mL/min. 검출: UV @243 nm. 주입 부피: 20 μL. 실행 시간: 10분. 이동상 A: 물에 0.03% 포름산을 갖는 10 mM 암모늄 포르메이트. 이동상 B: 메탄올 중 10 mM 암모늄 포르메이트. 희석제: 메탄올.

[0426] 하기 **표 8**은 시험 매질에서 예시적인 코팅되지 않은 정제 샘플(코어)로부터의 10%, 20%, 50% 및 70% 누적 용해 백분율 및 (Z)-엔독시펜 방출의 대략적인 시간(hour)을 개시한다.

표 8

샘플	**모의 유체 (pH 1.2 에서 2 hr + pH 6.8 에서 22 hr) 50 RPM @ 37°C (USP I)에서 (Z)-엔독시펜의 용해 % (시간)**			
	10%	20%	50%	70%
14	4	22	>25*	>25*
15	8	24	>24*	>24*
	모의 유체 (pH 1.2 에서 2 hr + pH 6.8 에서 22 hr) 50 RPM @ 37°C (USP I)에서 (Z+E)-엔독시펜의 용해 %			
	10%	20%	50%	70%
14	1.5	5	>25*	>25*
15	2	6	>24*	>24*

*결과는 외삽됨.

[0427]

[0428] **실시예 5**

[0429] ***코팅 정제의 시험관내 용해 시험***

[0430] 시험관내 용해 시험은 USP 방법 1에 따라 4 mg (Z)-엔독시펜을 함유하는 코팅되지 않은 시험 정제에 대해 수행되고(pH를 1.2에서 6.8로 전환하기 위한 효소 없이 250 mL의 모의 장액(버퍼 상)의 첨가와 함께 2시간 동안의 750 mL의 모의 위액(SGF) 산 상), 연구는 추가의 8시간 내지 22시간 동안 연장되었다. 매질로의 (Z)-엔독시펜 및 (E)-엔독시펜 방출을 다양한 시점에서 측정하여 장용 코팅 정제의 (Z)-엔독시펜이 (1) 지연 방출되는지, (2) 더 오랜 기간 동안 지속되는지, 또는 (3) 둘 다인지의 여부를 결정하였다.

[0431] 코팅되지 않은 정제로부터 시험 매질로의 (Z)-엔독시펜 및 (E)-엔독시펜 방출을 UV 검출기를 갖는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)로 분석하였다.

[0432] *분석 장비 및 파라미터*: 자동 샘플러 및 DAD 검출기가 장착된 아질런트 1100 액체 크로마토그래피를 사용한 고성능 액체 크로마토그래피. 컬럼: 페노메넥스 2.6 μm 페닐 헥실 100A 150 mm X 4.6 μm. 유속 0,75 mL/min. 검출: UV @243 nm. 주입 부피: 20 μL. 실행 시간: 10분. 이동상 A: 물에 0.03% 포름산을 갖는 10 mM 암모늄 포르메이트. 이동상 B: 메탄올 중 10 mM 암모늄 포르메이트. 희석제: 메탄올.

[0433] **표 9**에 나타낸 예시적인 결과는 시험 매질에서 예시적인 코팅되지 않은 지연 방출 정제 샘플(코어)로부터의 대략적인 누적 용해 백분율을 개시한다.

표 9

예시적인 장용 코팅된 정제의 약물 방출 프로파일

샘플 번호 (코팅된 정제)	SIF[¶]– USP I, 50 RPM 37°C 에서 (Z)-엔독시펜 방출/누적 용해 %						
	pH 1.2			pH 6.8			
시간 (h)	1	2		3		12	24
9 + 1.5% 코팅 (코팅 용액 1)	20%	25%		30%		52%	60%
9 + 6% 코팅	ND[£]	ND		8%		54%	68%
9 + 8% 코팅	ND	ND		8%		55%	72%
11 경도 120N + 8% 코팅	ND	ND		20%		65%	72.44%
12 경도 80N + 8% 코팅	NT[¥]	ND		8%		42%	94.54%
	pH 1.2			pH 6.8			
시간 (h)	2	2.5	3	6	9	12	24
대조군 DR-캡슐 내 (Z)-EDX	15%	33%	40%	66%	74%	76%	77%
대조군 (Z+E) 방출	29%	46%	54%	82%	92%	96%	99.99%

[¶]SIF = PS-80 을 갖는 모의 위액 (pH 1.2 (2 hr)) + 효소 또는 담즙염이 없는 모의 장액 (pH 6.8 (22 hr))

[£]ND = 검출되지 않음;

[¥]NT = 시험되지 않음

[0434]

[0435] **표 9**에 나타낸 결과는, 본 개시내용의 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 서방성 조성물이 위장 지연 방출에 존재할 수 있는 산성 환경으로부터 (Z)-엔독시펜을 보호하고, 예컨대 적어도 4시간, 적어도 5시간, 적어도 6시간, 적어도 7시간, 적어도 8시간, 적어도 9시간, 적어도 10시간, 적어도 12시간, 적어도 18시간, 및 적어도 24시간 동안 지속적인 방식으로 연장된 기간에 걸쳐 포유동물에서 장으로 (Z)-엔독시펜의 방출을 표적화할 수 있다는 것을 나타낸다. 본 개시내용의 장용 코팅된 지연 방출 정제는 또한 24시간 후에 활성 약물의 적어도 20%, 적어도 30%, 및 적어도 40%를 방출할 수 있다. 결과는 본 개시내용의 장용 코팅된 지연 방출 정제가 (Z)-엔독시펜의 서방출을 갖는다는 것을 나타낸다.

[0436] 추가로, **실시예 1**에 개시된 것과 같은 서방성 정제 상의 코팅은, 엔독시펜 이소형을 측정하기 위한 검증된 검정에서 매우 적은 (E)-엔독시펜(<3%)이 검출되었으므로, SIF 시험 매질로 방출 시 (Z)-엔독시펜의 (E)-엔독시펜으로의 전환을 감소시키는데 놀라울 정도로 유리하였다. 당업자는 서방성 조성물의 본 제형이 SIF 시험 매질에서 (Z)-엔독시펜의 (E)-엔독시펜으로의 전환을 감소시킬 것이라고 예측하지 못했을 것이다.

[0437] 코어 정제 상에 기능성 코팅을 갖는 분무 코팅된 샘플 9 정제로부터 모의 장액(n=2)에서 (Z)-엔독시펜의 용해를 코팅되지 않은 정제와 비교하고, 결과를 **도 2**에 나타내었다. 기능성 코팅을 8% 지연 시약 중합체를 함유하는 코

팅 용액으로 수행하였으며, 이는 코어 정제에 비해 대략 12 중량% 증가의 중량 증가에 기여하였다. 결과는, 서방성 정제(코어)가 **실시예 3**에 기재된 바와 같이 적어도 하나의 기능성 코팅층으로 장용 코팅된 경우, (Z)-엔독시펜이 2시간 후까지 약물 방출이 일어나지 않음을 시사하는 검증된 검정으로 검출될 수 없을 뿐만 아니라 (Z)-엔독시펜의 방출 속도가 느리고 2시간 내지 24시간 범위의 기간에 걸쳐 지속된다는 것을 나타낸다. 또한, 코팅 정제에서 활성 (Z)-엔독시펜의 적어도 20% 내지 적어도 40%가 24시간 후에 방출될 수 있다(**도 2** 및 **표 9**). 낮은 경도(샘플 12) 및 높은 경도(샘플 11)를 갖는 예시적인 코팅 정제의 비교를 모의 유체(2시간 동안 pH 1.2의 모의 위액 + 22시간 동안 pH 6.8의 모의 장액)에서 수행하였으며, 결과는 **도 3**에 나타나 있다.

[0438] **도 4**는 니트 (Z)-엔독시펜 유리 염기를 함유하는 대조군인 캡슐 내 API과 비교하여 4 mg의 (Z)-엔독시펜 유리 염기를 함유하는 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 서방성 조성물로부터 방출된 (Z)-엔독시펜의 양(mg)을 나타낸다. 결과는 다양한 경도의 정제가 (Z)-엔독시펜의 서방출을 나타내는 장용 코팅된 지연 방출 정제, 예컨대 **표 4**의 코팅 용액 번호 2로의 기능성 코팅으로 코팅된 코어 정제 9 및 12의 제조에 사용될 수 있다는 것을 나타낸다. 결과는 본 개시내용의 장용 코팅된 지연 방출 정제로부터 (Z)-엔독시펜의 방출이 대조군인 캡슐 내 API로부터 방출된 (Z)-엔독시펜에 비해 더 느리고 더 지속된다는 것을 나타낸다. API-인 캡슐은 8시간까지 대략 2.4 mg의 (Z)-엔독시펜을 방출하는 반면, 장용 코팅된 지연 방출 정제는 각각 약 12시간 및 약 240시간에 대략 2.4 mg을 방출한다.

[0439] 따라서, 본 개시내용의 장용 코팅된 지연 방출 정제는 포유동물에서 위 및 장에서 볼 수 있는 환경을 모방하는 시험 매질로 (Z)-엔독시펜을 연장된 기간에 걸쳐, 예컨대 적어도 4시간, 적어도 5시간, 적어도 6시간, 적어도 7시간, 적어도 8시간, 적어도 9시간, 적어도 10시간, 적어도 12시간, 적어도 18시간, 및 적어도 24시간 동안 지속적인 방식으로 방출한다.

표 10

[0440]

	누적 방출 평균 %			
시간 (hr)	pH	E-엔독시펜	Z-엔독시펜	(E + Z)-엔독시펜
0	1.2	0.00	0.00	0.00
2	1.2	0.00	0.00	0.00
3	6.8	0.00	17.16 ± 2.45	17.16 ± 2.45
5	6.8	0.00	32.19 ± 3.43	32.19 ± 3.43
8	6.8	0.00	46.67 ± 3.88	46.67 ± 3.88
11	6.8	1.29 ± 1.18	61.77 ± 1.59	63.06 ± 1.23
14	6.8	2.73 ± 0.39	72.18 ± 1.82	74.91 ± 2.02
24	6.8	4.68 ± 0.62	99.65 ± 3.09	104.33 ± 3.39

[0441] **도 5** 및 **표 10**은, 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 예시적인 서방성 조성물은 (Z)-엔독시펜이 위 및 장에서 그의 불활성 형태인 (E)-엔독시펜으로 전환되는 것으로부터 보호하므로 방출되는 대부분의 엔독시펜은 USP II 방법(SIF 매질: 2시간 동안 pH 1.2 및 22시간 동안 pH 6.8)을 이용하여 측정 시 활성 형태(Z)-엔독시펜으로 방출된다는 것을 나타낸다.

[0442] **실시예 6**

[0443] ***장용 코팅된 지연 방출 정제의 시험관내 용해***

[0444] 패들 속도 50 RPM 37±0.5℃에서 USP 장치 II(패들)를 사용하여 본 개시내용의 일련의 장용 코팅된 지연 방출 시험 정제로 시험관내 용해 시험을 수행하였다. 각각의 시험에 대해, 1000 mL의 매질(0.05 M 포스페이트 버퍼, pH 6.8)을 용해 배스에 첨가하고, 37±0.5℃로 유지하였다. 매질이 37±0.5℃에 도달하면 시험 정제를 매질에 첨가하였다. 정제 용해를 측정하고 매질에서 방출된 엔독시펜(Z) 및 (E) 이소형의 수준을 검정하기 위해 샘플을 다양한 시점에서 분취하였다. 싱크 조건을 유지하기 위해 동일한 양의 조정된 pH 6.8 버퍼를 용기에 다시 첨가하였다.

[0445] *기기 파라미터*

[0446] 기기: Vankel VK 7000

[0447] 패들 유형: 유형 II

[0448] 온도 프로그램: 37℃

[0449] 배스 부피: 1000 mL

[0450] 패들 속도: 50, 75, 100 RPM

[0451] 샘플 부피: 3 mL(샘플링할 때마다 동일한 양으로 대체)

[0452] 샘플 시점: 일반적으로 0.5시간, 1시간, 2시간, 2.5시간, 3시간, 6시간, 9시간, 12시간, 22시간 및 24시간

[0453] 장용 코팅된 지연 방출 정제로부터 매질로의 약물 방출 (Z)- 및 (E)-엔독시펜을 UV 검출기를 갖는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)로 분석하였다.

[0454] *분석 장비 및 파라미터*: 자동 샘플러 및 DAD 검출기가 장착된 아질런트 1100 액체 크로마토그래피를 사용한 고성능 액체 크로마토그래피. 컬럼: 페노메넥스 2.6 μm 페닐 헥실 100A 150 mm X 4.6 μm. 유속 0,75 mL/min. 검출: UV @243 nm. 주입 부피: 20 μL. 실행 시간: 10분. 이동상 A: 물에 0.03% 포름산을 갖는 10 mM 암모늄 포르메이트. 이동상 B: 메탄올 중 10 mM 암모늄 포르메이트. 희석제: 메탄올.

[0455] 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 예시적인 서방성 조성물의 용해 프로파일(코어 정제(샘플 9)을 기능적으로 코팅하기 위해 **표 4**의 코팅 용액을 사용하여 제조됨)이 **도 6**에 나타나 있다.

[0456] 결과는 pH 1.2(2시간), pH 6.8(22시간)의 SIF 매질에서 75 RPM에서 USP II(패들) 방법을 이용하여 **도 6**에 나타난 바와 같이 경도가 13 Kp인 4 mg의 (Z)-엔독시펜 유리 염기를 함유하는 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 예시적인 서방성 조성물을 나타낸다. 장용 코팅된 지연 방출 정제는 대조군(지연 방출 캡슐(DR-Cap 또는 캡슐 내 API))에 니트 4 mg의 (Z)-엔독시펜 유리 염기의 지연 방출 제형)과 비교하더라도 (Z)-엔독시펜의 보다 지속적인 방출을 나타낸다.

[0457] 코팅 정제로부터 3시간, 8시간, 14시간에 (Z)-엔독시펜의 용출 백분율은 15.5 ± 3.92, 47.17 ± 2.6, 및 70.45 ± 10.72였다. (E)-엔독시펜의 양은 1% 미만으로 관찰되었으며, 이는 정제로부터 방출된 실질적으로 모든 엔독시펜이 (Z)-엔독시펜으로 존재함을 시사한다.

[0458] 또 다른 예시적인 장용 코팅된 지연 방출 정제로부터의 결과는 코팅 정제로부터 3시간, 8시간, 14시간 및 26시간에 방출된 (Z)-엔독시펜 백분율이 동일한 시간 동안 DR-캡슐로부터 대략 40%, 72% 및 7.45±10.72% 94.37+11.14의 (Z)-엔독시펜 방출과 비교하여 각각 15.50±3.92%, 47.17±7.26% 및 48%였음을 나타내었다. (E)-엔독시펜은 시점 0 내지 11시간 동안 시험 매질에서 검출할 수 없었고 26시간까지 3% 미만으로 유지되었다.

[0459] **실시예 7**

[0460] ***강제된 분해 시험 & 안정성***

[0461] (Z)-엔독시펜(참조 생성물) 및 본 개시내용의 (Z)-엔독시펜 유리 염기를 함유하는 장용 코팅된 지연 방출 정제 및 위약을 25 mg의 샘플을 개별 앰버 신틸레이션 바이알에 배치함으로써 산, 염기, 열 및 산화의 강제된 분해 조건에 적용하고, 하기에 기재된 바와 같은 산, 염기, 열 및 산화 스트레스에 대해 준비하고 시험하였다.

표 11

[0462]

유형	조건	스트레스 샘플 제조
산	0.5N HCl, 27 hr 동안	3 mL 의 O.5N HCl 을 각각의 바이알에 첨가하고, 실온에서 27 hr 동안 반응이 진행되도록 하였다. 이어서, 3 mL 의 0.5N NaOH 를 바이알에 첨가하여 용액을 중화시켰다. 용액을 메탄올로 희석하고, 희석된 용액에서 (Z)-엔독시펜을 HPLC-UV 로 측정하였다.
염기	0.5N NaOH, 27 hr 동안	3 mL 의 O.5N NaOH 를 각각의 바이알에 첨가하고, 실온에서 27 hr 동안 반응이 진행되도록 하였다. 이어서, 3 mL 의 0.5N HCl 를 바이알에 첨가하여 용액을 중화시켰다. 용액을 메탄올로 희석하고, 희석된 용액에서 (Z)-엔독시펜을 HPLC-UV 로 측정하였다.
열	105°C, 51 hr 동안	바이알을 51 hr 동안 105°C 의 오븐에서 가열하였다. 51 hr 후, 바이알을 오븐으로부터 꺼내고, 실온으로 냉각시켰다. 메탄올을 사용하여 샘플을 용적 측정 플라스크로 옮기고, 샘플을 추가로 희석하고, 잘 혼합하였다. (Z)-엔독시펜은 HPLC-UV 에 의해 희석된 용액에서 측정되었다.
산화	50% H_2O_2, 51 hr 동안	3 mL 의 50% H_2O_2 를 바이알에 첨가하고, 반응을 실온에서 51 hr 동안 진행되도록 하였다. 이어서, 3 mL 의 증류수를 바이알의 용액에 첨가하였다. 용액을 메탄올로 희석하고 잘 혼합하였다. (Z)-엔독시펜.

표 12

크로마토그래피 체류 시간

[0463]

샘플	체류 시간	테일링 지수	레졸루션
(Z)-엔독시펜 API	15.117	1.88	1.04
정제	15.946	0.89	3.61
위약	피크 없음	피크 없음	피크 없음

표 13

결과 – 강제된 분해 및 안정성

[0464]

유형	조건	(Z)-엔독시펜 API 분해 %	위약 분해 %	정제 분해 %
산	0.5N HCl, 27 hr 동안	분해 없음	분해 없음	13.98%
염기	0.5N NaOH, 27 hr 동안	0.12%	분해 없음	64.35%
열	105°C, 51 hr 동안	분해 없음	NA	NA*
산화	50% H2O2, 51 hr 동안	74.04%	NA	NA*

*NA = 이용 가능하지 않음

[0465] 결과는 상기 **표 12**에 사용된 강제된 분해 조건이 산화 조건을 제외하고 정제에서 (Z)-엔독시펜 API의 충분한 분해를 생성하지 않았음을 나타낸다. 51시간 동안 50% H_2O_2에 대한 노출은 (Z)-엔독시펜 API로 상당한 분래를 일으켰다.

[0466] **안정성**. 40℃ ± 2℃/75% ± 5% RH 및 25 ± 2℃/60% ± 5% RH에서 서방성 조성물(예컨대, 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태), 위약 및 API의 안정성은 적어도 3 m 동안 안정적이었다. 장용 코팅된 지연 방출 정제, 위약 및 API의 안정성은 40℃ ± 2℃/75% ± 5% RH에서 시점 0, 1, 2, 3, 6개월에서 및 주변 온도(25 ± 2℃/60% ± 5% RH)에서 시점 0, 1, 3, 6, 9, 12, 18, 및 24개월에서 결정될 것이다. 방출 시험은 시점 0으로 간주되고, 나머지 시점에 대해 수행될 것이다. 나머지 시점에 대해 미생물 계수 시험(MET)이 수행될 것이다.

[0467] **실시예 8**

[0468] ***A. 건강한 여성 지원자에서 (Z)-엔독시펜의 I상, 무작위, 이중 맹검, 위약 대조, 안전성 및 약동학 연구***

[0469] 연구의 제1 목적은 건강한 여성 지원자에서 이전에 연구된 경구 (Z)-엔독시펜 캡슐의 단일 경구 용량과 장용 코팅된 지연 방출 (Z)-엔독시펜 정제("정제") 형태의 서방성 조성물의 약동학을 결정하고 비교하는 것이었다. 파트 A(단일 투여 용량, SAD)로부터의 결과를 기반으로, 그룹 A(캡슐) 및 그룹 B(정제) 또는 그룹 B 단독의 다중 용량 투여(MAD)가 개시되었다. 연구의 제2 목적은 설문지를 사용하여 각각의 경구 투여 그룹의 안전성 및 내약성을 평가하고, (Z)-엔독시펜(캡슐) 또는 장용 코팅된 지연 방출 (Z)-엔독시펜 정제와 관련된 부작용을 평가하고 비교하는 것이었다.

[0470] 스크리닝 당시 ≥18세 및 ≤65세(포함)의 총 24명의 건강한 여성 대상체를 무작위로 배정하고, 이중 맹검 방식으로 2개의 그룹(각각의 그룹 n=12)에 등록하고, 1일 1회 경구 투여에 의해 연구 약물을 투여받았다. 그룹 1의 대상체는 4 mg의 (Z)-엔독시펜 캡슐(n=9) 또는 위약 캡슐(n=3)을 투여받은 반면, 그룹 2의 대상체는 4 mg의 (Z)-엔독시펜 정제(n= 9) 또는 위약 정제(n=3)를 투여받았다. 두 그룹 모두는 연구의 SAD 상으로 투여되었다. 두 그룹으로부터의 안전성 및 PK 결과를 검토하여 그룹 1 및 2가 모두 연구의 MAD 상으로 투여되어야 하는지 또는 그룹 2(정제)만 MAD 상으로 투여되어야 하는지를 결정하였다. SAD PK 결과가 캡슐 및 정제에 대한 동등성을 나타내는 경우, 정제 그룹 2만 MAD 상으로 투여될 것이다. 이어서, 대상체는 MAD로 14일간의 용량을 투여받았다. 대상체는 음식과 함께 약물을 복용할 필요가 없었다.

[0471] 건강한 여성은 투여 시작 전 28일 이내에 스크리닝되었다.

[0472] 대상체는 최대 3일 동안 제1일에 임상 시설에 입원하였다. 연구 약물(활성 또는 위약)의 제1 용량은 제1일에 투여되었다. 모든 안전성 평가 및 PK 분석을 위한 샘플링을 완료한 후, 대상체는 제2일에 임상 시설로부터 퇴원하였다. 제2일 내지 제25일은 연구 약물이 없거나 매일 투여가 일시 정지되었다. 안전성 요약 및 투여 후 6일까지 PK 데이터를 (맹검으로) 분석하고, MAD 요법을 개시하기 전에 하나의 그룹 또는 두 그룹 모두에서 검토하였다.

[0473] 각각의 참가자는 연구 제4, 6 및 15일에 PK 채혈 및 안전성 평가를 위해 임상 시설로 돌아왔다.

[0474] MAD 요법은 제26일에 시작되었다. 안전성 및 PK 검토의 결과에 따라, 그룹 1 또는 그룹 1 및 2 모두는 제26일에 시작하는 연구의 MAD 부분에 투여되어야 했다. 안전성 및 PK 검토에 기반하여, 그룹 1 및 2 모두는 제26일에 시작하는 연구 부분에서 투여되었다. 연구의 MAD 부분에 있는 대상체는 14일 연속(제26일 내지 제39일) 동안 연구 약물의 매일 경구 투여를 시작하였다. 대상체는 연구 약물을 제공받았고 매일 아침 공복에 자가 투여하도록 지시를 받았다.

[0475] 제26일 및 제32일에 용량을 투여하기 전에, 대상체는 PK 채혈 및 안전성 평가를 위해 임상 시설을 방문하였다.

[0476] 제39일은 연구 약물 투여의 마지막 날이었다. 제39일에, 각각의 대상체는 용량 투여 전에 임상 시설로 돌아왔고, PK 및 안전성 평가를 위한 혈액 수집을 허용하기 위해 제40일까지 시설에 속박되었다. 대상체는 제40일에 퇴원하였고, 연구 제42, 44 및 46일에 PK 및 안전성 평가를 위한 혈액 수집을 위해 돌아왔다.

[0477] 연구 약물 투여(날짜 및 시간) 및 유해 사례를 기록할 목적으로 연구 일기가 각각의 참가자에게 제공되었다.

[0478] 임의의 연구 중 유해 사례 및 수반되는 약물 사용의 평가를 포함하는 대상체의 병력을 평가하였다.

[0479] 연구 평가는 임의의 연구 중 유해 사례 및 수반되는 약물 사용의 평가를 포함하여 대상체의 병력을 취하는 것; 신장 및 체중; 신체 검사; 주기적인 활력 징후(체온, 심박수, 호흡수, 혈압); 주기적인 12-리드 ECG를 포함하였다. 실험실 시험은 혈액학, 응고, 소변 검사, 혈청 화학, 바이러스학, 불법 약물 스크린, 알콜 호흡 시험 및 임신 시험을 포함하였다.

[0480] 치료 안전성을 평가하기 위한 특정 평가는 하기를 포함하였다: 유해 사례의 빈도 및 유형, 임상 실험실 시험, 12-리드-ECG 및 활력 징후. 변형된 FACT-ES® 채점 설문지를 사용하여 동반증상을 평가하였다.

[0481] 약동학:

[0482] SAD: 제1-2일(속박 기간 동안): PK 분석을 위해 하기와 같이 채혈하였다: 투여 전 제1일, 및 연구 약물 투여 후(투여 후) 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 및 24시간(제2일).

[0483] 안전성 및 PK 샘플을 제4, 6, 15, 및 22일에 매일 투여 일시 중단 동안 수집하였다.

[0484] MAD: 투여 전 제26일 및 투여 전 제32일: 안전성 및 PK 샘플을 수집하였다.

[0485] 속박 기간 동안 제39 - 40일에 PK 분석을 위해 하기와 같이 채혈하였다: 투여 전 제39일, 및 연구 약물 투여 후(투여 후) 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 및 24시간(제40일). 제41일(제39일 투여 후 48시간), 제42일(제39일 투여 후 72시간), 제44일(제39일 투여 후 120시간) 및 제46일(제39일 투여 후 168시간)에 PK 분석을 위한 활성 연구 약물 투여 기간 종료 후 혈액 샘플을 수집하였다. 약동학적 파라미터를 Phoenix WinNonlin 8.1을 사용하여 결정하였다. PK 파라미터의 계산에 사용된 모든 시간은 0.00시간의 공칭 시간이 제공된 투여 전 데이터를 제외하고 가장 최근의 치료 투여로부터의 실제 경과 시간이었다.

[0486] 한 참가자는 연구의 SAD 부분이 끝날 때 약물과 관련되지 않은 이유로 연구에서 탈퇴하고 연구 방문의 종료를 완료하였다. 이 참가자는 MAD 상 연구만 완료한 또 다른 참가자로 대체되었다.

[0487] **결과**: 연구는 상기 기재된 바와 같이 수행되었고 결과는 하기에 제공된다.

[0488] ***약동학***. 연구의 단일 투여 용량(SAD) 요법 또는 상에서 각각의 제형의 단일 용량 후 시간 경과에 따른 평균 혈장(Z)-엔독시펜 농도는 **도 15**에 나타나 있다. 결과는 (Z)-엔독시펜이 4 mg 정제(13 Kp 경도)로부터 방출되고, 검증된 HPLC-MS 방법에 의해 검출 시 대상체의 혈액에서 주로 (Z)-엔독시펜으로 나타나며, 24시간 내지 72시간에 최고조에 달하고, 120시간, 즉 투여 후 5일에 투여 후 약 8시간의 수준에 필적하는 수준으로 여전히 존재한다(**도 15**). (Z)-엔독시펜은 270시간((Z)-엔독시펜의 대략 5 반감기) 및 측정된 기간 종료 시에는 336시간에 검출 가능하였다(**도 15**). 대상체의 생물학적 샘플, 대상체의 혈액으로부터 단리된 혈청 및 혈장을 모두 (Z)-엔독시펜 및 (E)-엔독시펜에 대해 시험하였다. (E)-엔독시펜 수준은 연구된 모든 시간에서 검출될 수 없었다(데이터는 표시되지 않음). 평균 혈청(Z)-엔독시펜 농도는 일관되게 시점 일치 평균 혈장 농도보다 대략 1.1배 더 높았다.

[0489] 14일 연속 1일 1회 (Z)-엔독시펜 투여 후(즉, 연구 제39일의 마지막 투여 후) 시간 경과에 따른 (Z)-엔독시펜의 평균 혈장 및 평균 혈청 농도는 **도 16a** 및 **도 16b**에 나타나 있다. 혈장(Z)-엔독시펜 수준은 다중 투여 용량(MAD) 상이 시작될 때까지 제26일(투여 후 600시간)까지 검출 수준 미만이었다(**도 16a**). 대상체의 생물학적 샘플, 대상체의 혈액으로부터 단리된 혈청 및 혈장을 모두 (Z)-엔독시펜 및 (E)-엔독시펜에 대해 시험하였다. (E)-엔독시펜 수준은 연구된 모든 시간에서 검출할 수 없었다(데이터는 표시되지 않음). 따라서, 결과는 대상체가 정제의 단일 경구 용량 투여 후 270시간 이상까지 연장되는 기간 동안 약 3시간부터 시작하여 투여 후 약 72시간에 최고조에 달하는 (Z)-엔독시펜에 노출된다는 것을 나타낸다. 캡슐로부터 방출되는 (Z)-엔독시펜은 정제로부터의 (Z)-엔독시펜과 비교하여 더 높은 수준으로 6시간 내지 12시간에 최고조에 달하면서 혈액(혈청 및 혈장에서 시험됨)에서 나타나며 캡슐의 더 빠른 용해에 기인함직하다. 평균 혈청(Z)-엔독시펜 농도는 일관되게 시점 일치 평균 혈장 농도보다 대략 1.2배 더 높았다. 연구 제32일, 39 및 40일에 개별 혈장 및 혈청 트로프 농도(이전 투여 후 ~24시간)를 결정하였으며, 정제 및 캡슐에 대한 평균 혈장 트로프 농도는 **도 17**에 선형 농도 척도로 제시되어 있으며, 이는 정제 제형이 캡슐(40.7%)에 비해 정상 상태(22.6%)에서 투여간 간격에 걸쳐 평균 혈장 농도 기복이 더 적었다는 것을 나타낸다.

표 14

4 mg 정제 (13 Kp 경도) 및 4 mg 캡슐 로부터 (Z)-엔독시펜의 서방출 및 흡수 – 단일 투여 용량 (n=9) - 평균 ± SD

	정제 (13 Kp 경도)		캡슐§	
시간 (hr)	혈청 (ng/mL)	혈장 (ng/mL)	혈청 (ng/mL)	혈장 (ng/mL)
투여 전	ND‡	ND	ND	ND
0.5	ND	ND	ND	ND
1	ND	ND	0.32 ± 0.21	0.29 ± 0.2
2	ND	ND	1.74 ± 1.29	1.58 ± 1.19
3	0.08 ± 0.17	0.07 ± 0.15	3.39 ± 2.32	3.18 ± 2.27
4	0.31 ± 0.34	0.28 ± 0.3	4.81 ± 2.83	4.41 ± 2.63
6	1.16 ± 0.78	1.02 ± 0.69	5.69 ± 2.8	5.17 ± 2.63
8	1.4 ± 1	1.26 ± 0.91	5.89 ± 2.87	5.37 ± 2.68
10	1.54 ± 1	1.38 ± 0.93	6.22 ± 3.14	5.53 ± 2.81
12	1.63 ± 0.84	1.39 ± 0.72	5.5 ± 3.23	4.93 ± 2.98
24	2.63 ± 0.69	2.4 ± 0.64	4.77 ± 2.51	4.41 ± 2.58
72	2.71 ± 1.11	2.47 ± 1.04	2.79 ± 1.68	2.5 ± 1.46
120	1.46 ± 0.55	1.31 ± 0.55	1.44 ± 1.03	1.32 ± 0.97
336	0.07 ± 0.09	0.05 ± 0.09	0.099 ± 0.17	0.09 ± 0.16

‡ ND = 정량화 하한 미만 (LOQ = 0.1 ng/mL)

§ 캡슐. ≥90% (Z)-엔독시펜 유리 염기는 WO2019051416A1 (엔독시펜의 제조 및 사용 방법)에 개시된 바와 같이 제조됨.

[0490]

[0491] 간략하게, 건조된 백색 내지 회백색 분말로서의 (Z)-엔독시펜 유리 염기를 안정한 자유 유동성 분말로서 제형화하고, 캡슐 내 API 경구 고체 투약 형태로서 캡슐에 니트하게 충전하였다. 적어도 90% (Z)-엔독시펜인 4 mg의 엔독시펜을 엑스셀로도즈(Xcellodose) 기술(Capsugel)을 이용하여 VCaps® Plus 장용 캡슐에 니트하게 충전하였다. AIC의 크기는 0이었고 색상은 스웨덴 오렌지였다. VCaps® Plus 장용 캡슐(Capsugel)은 글루텐이 없는 비-동물성 자가-겔화 생성물인 히프로멜로스(셀룰로스의 메틸 및 히드록시프로필 혼합 에테르)로 제조되었으며, 수분 함량이 낮고 (Z)-엔독시펜과 같은 수분에 민감한 성분에 적합하다. 캡슐은 문헌(Cole et al., Int. Journal of Pharmaceutics Vol. 231 83-95, 2002)의 방법에 의해 장 표적화(상부 GI 및 결장)를 달성하도록 설계된 장용 코팅으로 코팅된다. 유드라짓 FS D30은 결장 표적화 방출을 위한 장용 코팅으로 사용되며, 유드라짓 L30 D55는 상부 위장 표적화 방출을 위한 장용 코팅으로 사용된다.

[0492] 5 Kp의 정제 경도를 갖는 장용 코팅된 지연 방출 정제 형태의 서방성 정제를 사용하는 별도의 연구로부터의 결과는 검증된 HPLC-UV 방법을 이용하여 혈청 및 혈장에서 측정 시 유사한 (Z)-엔독시펜 서방출 및 연장 방출 프로파일 및 혈액 내 평균 농도를 나타내었다(데이터는 표시되지 않음).

표 15

(Z)-엔독시펜 약동학적 파라미터의 요약‡ – 단일 투여 용량 (n = 9) 평균 ± SD

	정제 (4 mg)		캡슐 (4 mg)	
	혈청	혈장	혈청	혈장
C_{max} (ng/mL)	3.09 ± 1.03	2.82 ± 0.97	6.79 ± 3.36	6.22 ± 3.18
T_{max} (hr)	50.13 ± 28.43	50.13 ± 28. 43	7.33 ± 2.83	6.45 ±2.79
AUC_{last} (hr*ng/mL)	367 ± 196	312 ± 173	494 ± 359	453 ± 338
$AUC_{0\text{-}168h}$ (hr*ng/mL)	403 ± 114	362 ± 135	458 ± 259	417 ± 244

‡ Phoenix WinNonlin 8.1. AI 을 사용하여 결정된 약동학적 파라미터

[0493]

[0494] 이 연구 및 시험관내 약물 방출 시험 연구로부터의 결과는 대상체의 혈액으로의 흡수 속도가 캡슐을 섭취하는

대상체에서의 것에 비해 정제를 섭취하는 대상체에서 더 느리고 더 지속된다는 것을 시사한다. 정제 제형에 대한 전신 노출은 혈장 C_{max} 및 AUC_{0-last}에 대해 각각 0.50(0.33-0.74) 및 0.77(0.47-1.25)의 기하 평균 비율(신뢰 구간)을 갖는 캡슐 제형과 비교하여 감소되었다.

[0495] 이 연구로부터의 결과는 ≥ 18세 및 ≤ 65세의 12명의 건강한 여성 지원자에서 수행된 유사한 연구에서 관찰된 결과와 유사하며, 12명의 대상체 중 9명은 5 Kp의 정제 경도를 갖는 활성 4 mg 장용 코팅된 지연 방출 정제의 단일 용량을 투여받았고, 3명의 대상체는 위약을 투여받았다(데이터는 표시되지 않음).

[0496] 그룹 1(캡슐, 참조 생성물) 및 그룹 2(정제)의 대상체의 혈류 내 (Z)-엔독시펜의 출현을 대상체의 혈장 및 혈청을 사용하여 검증된 HPLC-MS 방법에 의해 측정하고(각각의 그룹은 연구의 MAD 상에서 상기 기재된 바와 같이 제26일에 시작하여 활성 치료제 또는 위약을 14회의 1일 1회 용량으로 투여받았다, 약동학적 파라미터를 결정하였다. 결과는 하기에 제공된다.

표 16

정제 및 캡슐 의 다중 투여 용량 (14 회의 1 일 용량)의 약동학적 파라미터 요약 (n = 9) - 평균 ± SD

[0497]

	정제		캡슐	
	혈청	혈장	혈청	혈장
C_{min} (ng/mL)	11.54 ± 2.7	9.83 ± 2.73	23.04 ± 7.88	19.62 ± 6.96
C_{max} (ng/mL)	14.41 ± 3.17	12.24 ± 2.76	33.52 ± 11.89	28.96 ± 11.79
T_{max} (hr)	5.13 ± 3.47	7.02 ± 7.12	5.34 ± 2.66	6.45 ± 2.97
$C_{평균}$ (ng/mL)	13.09 ± 3.19	11.10 ± 2.87	27.19 ± 10.61	23.29 ± 9.75
AUC_{tau} (hr*ng/mL)	314 ± 77	266 ± 69	653 ± 255	559 ± 234
AUC_{last} (hr*ng/mL)	1383 ± 442	1181 ± 406	2397 ± 1146	2043 ± 1016
Kel (hr^{-1})	0.013 ± 0.002	0.014 ± 0.002	0.013 ± 0.003	0.013 ± 0.003
$t_{1/2}$ (hr)	55.03 ± 11.68	52.26 ± 11.85	54.10 ± 11.32	53.81 ± 10.48
CL/F (L/hr)	13.30 ± 2.71	15.75 ± 3.33	7 ± 2.92	8.27 ± 3.55
V_z/F (L)	1068 ± 406	1205 ± 506	529 ± 181	621 ± 217
기복 (%)	22.8 ± 8.8	22.6 ±11.2	39.6 ± 8.9	40.7 ± 11.9
AI_AUC	3.94 ±0.71	3.68 ± 0.85	5.69 ± 1.83	5.3 ± 1.65
AI_C_{max}	4.93 ± 1.3	4.58 ± 1.16	6.01 ± 2.49	5.77 ± 2.49

[0498] 연구의 MAD 상으로부터의 약동학적 결과(평균± SD)는 **표 16**에 나타나 있다.

[0499] **도 16a** 및 **도 16b**는 선형 및 반대수적 척도로 MAD 상에서 각각의 그룹의 혈장 중 (Z)-엔독시펜의 평균 농도를 나타낸다. 혈장 및 혈청(Z)-엔독시펜의 정상 상태 수준에 도달하는 데 걸리는 시간은 대략 14일이었다. MAD 상으로부터 결과는 다중 용량(14회의 1일 4 mg 용량)의 투여가 대상체의 혈액에서 대략 13 ng/mL (Z)-엔독시펜(>30 nM)을 유지한다는 것을 나타낸다(**도 16a** 및 **도 16b**).

[0500] 정제 및 캡슐로부터 혈장 및 혈청 중 약물의 상대적 생체이용률은 최소 제곱 선형 회귀 분석을 이용하여 계산되었다. 혈장을 사용하여 수행된 생체이용률 연구로부터의 결과는 하기 **표 17**에 나타나 있다. 정제 제형에 대한 전신 노출은 혈장 C_{max} 및 AUC_{tau}에 대해 각각 0.44(0.35; 0.56) 및 0.50(0.30; 0.65)의 기하 평균 비율(신뢰 구간)를 갖는 정제 제형과 비교하여 감소된다.

표 17

정제 (시험 생성물) 및 캡슐 (참조 생성물) 의 상대적 생체이용률 비교

[0501]

파라미터 (단위)	LS 평균# 정제 (시험 생성물)	LS 평균 캡슐 (참조 생성물)	비율 (정제/캡슐)
단일 용량 (혈장)			
C_{max} (ng/mL)	2.68	5.4	0.5
AUC_{last} (hr*ng/mL)	279	365	0.77
다중 용량 - 혈장 (14 일간의 용량)			
C_{max} (ng/mL)	12	27.3	0.44
AUC_{last} (hr*ng/mL)	1135	1848	0.61
AUC_{tau} (hr*ng/mL)	260	520	0.5

#LS 평균 = 최소 제곱 평균.

[0502] 전반적으로, 연구로부터의 PK 결과는, 캡슐 제형(SAD = 6시간, MAD = 4시간)과 비교하여 정제에 대해 실질적으로 더 큰 최대 혈장 농도까지의 중앙값 시간(SAD = 73.12시간; MAD = 4시간)과 함께, 정제 제형으로부터 (Z)-엔독시펜의 예상치 못하게 연장된, 즉 지속적인 방출 및 단일 및 다중 용량 투여 후 실질적으로 감소된 전신 노출을 나타낸다. 대략적인 정상 상태 수준은 정제에 대해 약 14일의 1일 1회 (Z)-엔독시펜 투여에 의해 도달되었으며, 정상 상태에서 정제 제형은 **표 16**에 나타난 바와 같이 캡슐 투여와 비교하여 투여간 간격에 걸쳐 더 적은 농도 기복을 나타내었다. 혈장(Z)-엔독시펜 농도는 단일 및 다중 용량 투여 둘 다에 대한 시점 일치 평균 혈장 농도보다 일반적으로 1.1 내지 1.2배 더 큰 평균 혈청 농도와 함께 혈청 농도와 높은 상관관계가 있었다. 혈장과 혈청(Z)-엔독시펜 농도 사이에서 관찰된 차이와 일치하게, 혈청 노출 PK 파라미터(예컨대, C_{max} 및 AUC)는 단일 및 다중 투여 모두에 대한 상응하는 파라미터 값보다 1.1 내지 1.2배 더 컸다.

[0503] ***안전성***. 정제를 투여받은 대상체에서는 예상치 못한 또는 심각한 유해 사례, 임상적으로 유의한 유해 안전성 신호 및 임상적으로 유의한 유해 사례가 없었다. 캡슐 또는 정제로 투여된 (Z)-엔독시펜 간 및 (Z)-엔독시펜과 위약 간의 안전성에는 명백한 차이가 없었다. 피부 발진 및 자극 또는 다른 유해 효과 또는 부작용으로 인해 연구를 철회하거나 연구로부터 제외된 대상체는 없었다.

[0504] ***내약성***. 정제는 연구 기간 동안 각각의 대상체에 의해 잘 허용되었으며, 연구의 MAD 상 동안 1일 보고서에 보고한 일부 대상체는 경미한 혈관운동 증상(열성 홍조, 야간 발한, 식은땀, "더운 느낌"의 감각 등) 및 두통 및 구역을 보고하였다.

[0505] 연구의 단일 용량 투여 단계에서, 열성 홍조는 (Z)-엔독시펜 후 18명의 대상체 중 2명(11%)에서 보고되었고(캡슐 후 2명의 대상체), (Z)-엔독시펜 정제 후의 대상체에서는 보고되지 않았다. 위약을 복용한 1명의 대상체에 의해 열성 홍조가 보고되었다. 연구의 다중 용량 연구 투여 상에서, 열성 홍조는 (Z)-엔독시펜 투여 후 18명의 대상체 중 4명(22%)에서 보고되었고(정제 투여 후 1명의 대상체 및 캡슐 투여 후 3명의 대상체), 위약 투여 후 6명의 대상체 중 2명(33%)에서 보고되었다. 이 연구 동안 정제 및 캡슐을 복용한 대상체에서 열성 홍조의 강도는 경미하였다. 정제 또는 캡슐을 복용한 대상체는 중등도 또는 고강도의 열성 홍조를 경험하지 않았다.

[0506] 야간 발한은 (Z)-엔독시펜 후 19명의 대상체 중 2명(11%)에서 연구의 다중 용량 투여 상에서 보고되었고(캡슐 투여 후 2명의 대상체), (Z)-엔독시펜 정제 또는 위약 후의 대상체에서는 보고되지 않았다. 따라서, 결과는 이들 대상체에서 혈관운동 증상의 강도 및 빈도가 타목시펜 섭취 시 경험되는 경도, 중등도 및 고강도의 혈관운동 증상을 경험한 대상체의 보고된 백분율(78%)보다 더 낮았다는 것을 나타낸다(Mortimer et al). 이는 타목시펜을 복용하는 대상체들이 경험하는 열성 홍조와 같은 혈관운동 증상의 보고된 중등도 내지 고강도에 비추어 볼 때 눈에 띄고 놀라운 것이다. 당업자는 서방성 정제의 이러한 정성적 효과를 예측할 수 없었다.

[0507] 임의의 작용 메커니즘 또는 임의의 다른 이론에 구애됨이 없이, 본 개시내용은 본 개시내용의 서방성 정제가 이러한 서방성 정제가 투여되는 대상체에서 혈관운동 증상의 감소 및 내약성에 있어서 (Z)-엔독시펜, 또는 다형체 또는 염을 포함하는 조성물의 개발에서 중요한 개선임을 나타낸다.

[0508] **실시예 9**

[0509] ***양극성 장애를 갖는 대상체에서 서방성 (Z)-엔독시펜 유리 염기의 I상, 무작위, 이중 맹검, 능동 제어, 안전성 및 약동학 연구***

[0510] 무작위 이중 맹검 제어 연구는 기분 장애를 갖는 신체적으로 건강한 대상체에서 수행될 것이고, 특정 기간 동안 다양한 수준의 (Z)-엔독시펜이 투여되고 효과에 대해 기분이 평가될 것이다. 연구의 주요 목적은 장용 코팅된 지연 방출 정제("정제") 형태의 서방성 경구 (Z)-엔독시펜 유리 염기 조성물의 적어도 2가지 고정 경구 용량의 약동학을 결정하고 연장된 방출 디발프로엑스(Depakote)(1000 mg)("대조군")과 비교하고, 양극성 장애, BPD I, 현재 조증 또는 혼합 에피소드를 갖는 환자, BPD I로 진단된 환자에서 장용 코팅된 지연 방출 (Z)-엔독시펜의 효능 및 안전성을 평가하는 것이다.

[0511] DSM-IV-TR에 따라 (정신병적 특징이 있거나 없는) 급성 조증 또는 혼합 에피소드를 나타내는 18세 내지 65세(둘 모두를 포함)의 신체적으로 건강한 남성 및 여성 대상체가 연구를 위해 선택될 것이다. BPD I에 대한 약물의 마지막 섭취는 개별 약물의 혈장 반감기에 따라 무작위 배정 전 2-7일 이내일 것이다. 벤조디아제핀(로라제팜/디아제팜 단독)을 복용하는 경우를 제외하고 모든 향정신성 약물은 무작위 배정 적어도 2일 전에 중단될 것이다. 남성 환자 및 적절한 피임법을 시행하는 아이 출산 가능성이 있는 가임 가능성 여성 환자가 연구에 등록될 것이

다. 스크리닝 및 무작위 배정(기준선) 시점에 20의 영 조증 평가 척도(Young Mania Rating Scale: YMRS) 총 점수 및 전반적 임상 인상 - 질환 중증도(Clinical Global Impressions - Severity of Illness: CGI-S) 척도에서 4의 점수를 갖는 환자를 선택할 것이다.

[0512] 3주 이중 맹검 처리 단계로 무작위 배정 전에, 대상체는 사전 서면 동의서에 서명한 후 1주의 스크리닝 및 약효 세척 기간을 겪을 것이다. 연구에 참여하는 환자는 21일 동안 무작위 및 이중 맹검 방식으로 2:1(엔독시펜:디발프로엑스)로 무작위 배정될 것이다. 엔독시펜은 BPD I의 처리를 위해 2가지 고정 용량(2 mg/일 및 4 mg/일)의 장용 코팅 서방성 정제 및 디발프로엑스 1,000 mg의 연장 방출 정제로 경구 투여될 것이다.

[0513] 연구 평가는 임의의 연구 중 유해 사례 및 수반되는 약물 사용의 평가를 포함하여 대상체의 병력을 취하는 것; 신장 및 체중; 신체 검사; 주기적인 활력 징후(체온, 심박수, 호흡수, 혈압); 주기적인 12-리드 ECG를 포함한다. 실험실 시험은 혈액학, 응고, 소변 검사, 혈청 화학 및 바이오마커 분석(예컨대, CYP2D6, BRCA1/2, Ki-67, 타목시펜 대사산물 등)을 포함하였다. 치료 안전성을 평가하기 위한 특정 평가는 유해 사례의 빈도 및 유형, 임상 실험실 시험, 12-리드 ECG 및 활력 징후를 포함한다. 변형된 FACT- ES® 채점 설문지를 사용하여 동반증상을 평가할 것이다.

[0514] **약동학**

[0515] 평균 및 개별 (Z)-엔독시펜 혈청 농도-시간 곡선은 각각의 용량 코호트에 대해 표로 작성되고, 선형 및 대수 척도로 표시된 농도와 함께 그래프로 표시된다. 약동학적 파라미터는 각각의 참가자에 대해 결정되고 기술 통계(산술 평균, 표준 편차, 변동 계수, 샘플 크기, 최소값, 최대값 및 중앙값)를 사용하여 코호트별로 요약될 것이다. 또한, AUC 및 C_{max}에 대한 기하 평균이 계산될 것이다. 선형 모델을 사용하는 분석이 용량 비례성(단일 용량 및 다중 용량 후 모두), 시간 의존성 및 축적(경구 다중 용량), 및 정상 상태의 달성(다중 용량)을 평가하기 위해 수행될 것이다.

[0516] 제1 용량 및 마지막 용량에 대해 결정된 파라미터는 최대 농도까지의 시간(T_{max}), 최대 농도(C_{max}), 약물 투여 후 시간 0에서 24시간까지의 농도-시간 곡선 아래 면적(AUC_{0-24h}), 말단 제거 속도 상수(kel), 말단 반감기($t_{1/2}$), 말단 청소율(CL/F) 및 분포 부피(V_d/F)를 포함한다. 시간 0에서 무한대까지의 농도-시간 곡선 아래 면적(AUC_{0-inf})도 제1일에 제1 용량에 대해 결정되었다.

[0517] 약동학적 파라미터는 비-구획 방법(들)을 이용하여 결정될 것이다. 약동학적 파라미터의 기술 통계는 평균, 표준 편차(SD) 및 변동 계수(CV), 최소값(min) 및 최대값(max)를 포함한다. 약동학적 파라미터의 용량 관련된 경향이 평가될 것이다.

[0518] 평균 및 개별 엔독시펜 혈청 농도-시간 곡선은 각각의 용량 코호트에 대해 표로 작성될 것이다. 약동학적 파라미터는 각각의 대상체에 대해 결정되고 기술 통계(산술 평균, SD, CV, 샘플 크기[N], min, max 및 중앙값)를 사용하여 코호트별로 요약될 것이다. 또한, AUC 및 C_{max}에 대한 기하 평균이 계산되었다. 선형 모델을 사용하는 분석이 용량 비례성(단일 용량(경구) 및 다중 용량(국부 및 경구) 후 모두)을 평가하기 위해 수행될 것이다. 통계 분석이 SAS v9.3 및 Phoenix WinNonLin 버전 7.0 이상을 사용하여 약동학적 파라미터에 대해 수행될 것이다.

[0519] 안전성 종점은 용량 코호트에 의해 요약될 것이며, 대조군은 코호트에 걸쳐 풀링될 것이다. 치료-응급 AE는 최신 버전의 MedDRA를 사용하여 축어적 용어로 분류된 기관계 분류(System Organ Class: SOC) 및 선호 용어로 코딩될 것이다. AE 및 SAE의 발생률 및 빈도는 SOC 및 선호 용어에 따라 코호트별로, 중증도 및 관계별로 요약될 것이다. AE의 기간은 취한 조치 및 결과와 함께 결정되고 목록에 포함될 것이다. 활력 징후, ECG 및 안전성 실험실 파라미터는 기술 통계를 사용하여 예정된 각각의 시점에 요약될 것이다. 투여 후 평가는 기준선 측정과 비교될 것이다. 실험실 이상 발생률이 요약될 것이다.

[0520] **실시예 10**

[0521] ***유방암 치료를 위한 경구 엔독시펜의 2상 임상 시험***

[0522] 유방암 치료를 위한 (Z)-엔독시펜의 2상 임상 시험이 수행되었다. 침습성 유방암을 갖는 대상체는 유방절제술 또는 종괴절제술을 받기 전에 (Z)-엔독시펜을 경구로 투여받았다. Ki-67 발현 수준에 의해 측정된 임상 반응에 대한 수술 전 경구 (Z)-엔독시펜 처리의 효과를 평가하였다. Ki-67 발현 수준은 대상체에서 종양 세포 증식의 척도로 사용되었다. 이 연구의 목적은 경구 투여된 엔독시펜이 유방암 종양 세포 증식에 미치는 영향을 결정하

는 것이었다.

[0523] 경구 투여된 (Z)-엔독시펜의 2차 효과, 즉 에스트로겐 수용체 및 프로게스테론 수용체의 발현 수준에 대한 수술 전 (Z)-엔독시펜 처리의 효과도 평가되었다. 또한, 유방암 환자에서 최소 14일 내지 40일 동안 4 mg/일로 투여된 (Z)-엔독시펜의 안전성 및 내약성이 평가되었고, (Z)-엔독시펜 혈액 농도에 대한 Ki-67, ER 및 PgR의 발현 변화는 상관관계가 있었다. 추가의 탐색 목표는 PCNA(S 기), 포스포-히스톤 H3(M 기), p16 및 p21(노화), 베타-갈락토시다제(노화), 및 TUNEL(아폽토시스) 마커에 대한 수술 전 (Z)-엔독시펜 처리의 효과를 평가하는 것, 및 RNA 서열을 사용하여 종양 RNA 발현 변화를 확인하는 것을 포함한다.

[0524] 유방절제술 또는 종괴절제술을 필요로 하는 침습성 유방암 진단을 받은 대상체가 선택되었으며, 암은 에스트로겐 수용체(ER) 양성 및 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2) 음성이었다.

표 18

임상 시험 등록 기준 요약

[0525]

포함 기준
여성, 18 세 이상
조직학적으로 확인된 침습성 유방암(1 기 또는 2 기, ER+ 저등급)
유방절제술 또는 종괴절제술이 필요한 병리학적 침습성 유방암 진단
새로 진단됨, 타목시펜 나이브
연구 약물로 치료를 시작한 후 15 일 이상 경과하여 침윤성 유방암에 대해 유방절제술 또는 종괴절제술을 받을 예정
에스트로겐 수용체 양성 생검, 참가 전 3 개월 이내에 수득된 생검 표본으로부터 결정됨 (IHC 에 의한 세포의 ≥1%)
HER2 음성 (면역조직화학 및/또는 형광 인 시튜 하이브리드화 (FISH)에 의함)
이스턴 코퍼레이티브 온콜로지 그룹 (ECOG) 점수 0-1, 최소 12 개월의 추정된 기대 수명
절대 호중구 수 (ANC) ≥ 1500/μL
혈소판 ≥ 100,000/μL
헤모글로빈 ≥ 9.0 g/dL
크레아티닌 ≤ 정상 상한의 2 배
빌리루빈 ≤ 정상 상한의 2 배
트랜스아미나제 (아스파테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST)/혈청 글루탐산 옥살로아세트산 트랜스아미나제 (SGOT) 및 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT)/혈청 글루타메이트 피루베이트 트랜스아미나제 (SGPT)) ≤ 정상 상한의 2.5 배
가임 가능성을 갖는 여성은 약물 투여 후 7 일 이내에 임신 시험 (소변 또는 혈청)이 음성이어야 하며, 연구 기간 동안 임신을 피하기 위해 허용되는 피임 방법을 사용하는 데 동의해야 함.
생검 물질 수집에 대한 동의 제공
사전 동의를 이해하고 서명할 수 있음

[0526] 대상체는 염증성 유방암으로 진단 받은 경우, IV기 유방암을 갖는 경우, HER2 양성 질환으로 진단된 경우, 촉지되는 결절이 있거나 겨드랑이 결절 양성에 대한 임상적 의심이 있는 경우, 또 다른 항-에스트로겐 약물과 함께 공동 처리를 받은 경우, 연구될 유방에 궤양 및 진균 감염을 포함한 감염이 있는 경우, 응고병, 출혈성 체질, 또는 혈소판 감소증이 있는 경우, 현재 항응고제를 사용 중인 경우, 차일드-퍼 분류(Child-Pugh Class) C 또는 더 심한 간 손상을 갖는 경우, 유방 또는 흉벽에 대해 이전에 방사선 치료를 받은 적이 있는 경우, 연구의 임의의 약물에 심각한 과민증이 있는 것으로 알려진 경우, 임신 중이거나 수유 중인 경우, 신장 기능이 손상된 경우, 손상된 심장 기능 또는 심장 문제의 병력이 있는 경우, 영양 상태가 불량한 경우, 골수가 저하된 경우, 심각한 감염이 있는 경우, 복수를 갖는 경우, 흉막 삼출을 갖는 경우, 간 질환, 혈청 검사 양성 또는 B형 간염 바이러스, 간염 C형 간염 바이러스, 자가면역 간 질환 또는 경화성 담관염으로 인해 공지된 활성 질환을 갖는 경우, 등록 전 28일 이내에 주요 수술 또는 명백한 외상이 있는 경우, 실험 약물 연구에 동시 참여, 공동 화학요법, 혈전색전성 사건의 병력, 또는 조사자가 지원자가 연구에 부적합하다고 고려한 임의의 다른 이유가 있는 경우 연구에서 제외되었다.

[0527] 유방절제술 또는 종괴절제술이 예정된 ER 양성 침습성 유방암을 갖는 대상체를 연구에 고려하였다. 연구에 동의한 대상체는 투여 시작 전 28일 이내에 스크리닝되었다. 잠재적인 대상체들은 면역병리학 진단에 사용되는 생검 물질로부터 조직 절편을 얻는 데 동의하도록 요청받았다. 생검 물질을 사용하여 Ki-67, ER, PgR 및 탐색 마커에 대한 기준선 발현 수준을 결정하였다.

[0528] 6명의 대상체의 초기 그룹이 선택되었다. 대상체는 연구 평가를 위해 처리 시작 전 2일 이내에 1회 임상 시설을 방문하였다. 대상체에게 연구 약물이 제공되었고, 매일 자가 투여하도록 요청되었다. 연구 약물 투여(날짜 및 시간) 및 임의의 유해 사례를 기록할 목적으로 연구 일지를 각각의 대상체에게 제공하였다. 모든 대상체는 예정된 수술 전날까지 최소 14일 동안 4 mg/일 (Z)-엔독시펜의 경구 1일 용량을 투여받았다. 대상체들은 연구 약물 투여 전 적어도 8시간에 음식을 먹지 않는 것으로 정의되는 공복 상태에서 연구 약물 투여 후 1시간까지 아침에 각각의 용량을 복용하도록 지시받았다. 대상체들은 (Z)-엔독시펜을 무탄산 실온수 한 컵(대략 240 mL)과 함께 경구로 자가 투여하도록 지시받았다(필요한 경우, 추가 물이 허용됨). 물 섭취와 관련된 제한은 없다. 연속 용량은 24(±2)시간 간격으로 투여되었다. 예정된 투여를 놓친 경우, 예정된 투여 후 최대 6시간까지 투여할 수 있다.

[0529] 각각의 대상체는 예정된 수술 전 주 동안의 임의의 날에 안전성 평가를 위해 임상 시설로 돌아왔다. Ki-67, ER, 프로게스테론 수용체(PgR) 및 다른 탐색 마커의 발현은 유방절제술 (또는 종양절제술) 동안 수득된 종양 조직에서 측정되었고, 연구 처리 시작 이전에 수득된 수술 전 기준선 생검 물질에서 이들 마커의 발현과 비교되었다. 증식 세포 핵 항원(PCNA, S 기), 포스포르-히스톤 H3 (M 기), p16 및 p12 (노화), 베타-갈락토시다제(노화), 말단 데옥시뉴클레오티딜 트랜스퍼라제 dUTP 닉 말단 라벨링(TUNEL, 아폽토시스), 및 RNA 서열을 포함한 약력학적 탐색 마커가 평가되었다. Ki-67, ER, PgR 발현은 표준 면역병리학 기술을 이용하여 측정되었고, 탐색 마커는 확립된 실험실 검정을 이용하여 측정되었다. 혈액 중 엔톡시펜 수준은 연구 처리 투여 제14일에 투여하기 전에 채취된 혈액에서 측정되었다. 엔독시펜의 개별 및 평균 혈청 및 혈장 농도는 표로 작성되었다.

[0530] 6명의 대상체의 그룹으로부터의 초기 결과는, 유방암 세포 활성의 인정된 표준 측정인 Ki-67 수준에 의해 측정 시, 종양 세포 증식의 통계적으로 유의한 감소를 나타내었으며, 이들 대상체에서 평균 69% 감소되었다. 낮은 Ki-67 수준은 무병 생존(DFS)을 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 수술 전에 경구 엔독시펜을 투여받은 연구 중인 환자의 종양에서 Ki-67의 69% 감소는 크고 잠재적으로 임상적으로 의미있는 것으로 간주된다. Ki-67은 모든 환자에서 50% 초과로 감소되었으며, Ki-67의 평균 감소는 69%였다. 환자의 2/3는 엔독시펜을 복용하기 전 높은 또는 매우 높은 Ki-67 수준(높음은 ~14% 내지 ~25%를 의미하고, 매우 높음은 40% 초과를 의미함)을 가졌으며, 모두는 엔독시펜 처리 후 낮은 수준(~14% 미만으로 정의됨)을 가졌다. 처리는 16-40일의 범위였고 평균 22일이었다. 종종 타목시펜 환자에게 내약성 문제인 열성 홍조 및 야간 발한과 같은 혈관운동 증상을 포함하는 안전성 또는 내약성 문제가 없었다.

표 19

경구 엔독시펜을 투여받은 대상체에서 Ki-67 수준의 초기 결과

대상체	CYP2D6 유형	CYP2D6 표현형 설명	엔독시펜 4mg 에 대한 일수	엔독시펜 전 Ki-67%	수술일	엔독시펜 후 Ki-67%	Ki-67 감소 %
R1001	*1/*2	정상 메타볼라이저	21	5%	5/23/2019	2%	60%
R1002	*1/*4	낮은 정상 메타볼라이저	23	20%	11/21/2019	8%	60%
R1003	*2/*6	낮은 정상 메타볼라이저	17	90%	1/3/2020	12%	87%
R1004	*2/*4	낮은 정상 메타볼라이저	17	22%	2/14/2020	2%	91%
R1005	MyDNA 에서 보유 중인 결과	TBD	40	25%	3/26/2020	**10%**	60%
R1006	*1/*4	낮은 정상 메타볼라이저	16	12%	3/5/2020	5%	58%
		평균	**22.3**			**평균**	**69%**

[0531]

[0532] 후속 결과는, Ki-67로 측정 시, 종양 세포 증식의 평균 감소가 6명의 대상체에 대해 투여 22일에 걸쳐 약 74%임을 나타내었다. 감소는 통계적으로 유의하였다(p = 0.031). 6명의 대상체 모두(100%의 대상체)는 경구 투여된 엔독시펜으로의 처리 후 Ki-67의 상당한 감소를 경험하였다. Ki-67은 초기 생검과 수술 사이의 기회의 창에서 모든 환자에서 50% 초과로 감소되었다. Ki-67의 평균 전체 감소는 74%였다. 6명의 대상체 중 4명은 엔독시펜을 복용하기 전에 높은 또는 매우 높은 Ki-67 수준을 갖고, 엔독시펜으로의 처리 후 낮은 Ki-67 수준을 가졌다. 낮

음은 <14%로 정의되었고, 높음은 약 14-40%로 정의되었으며, 매우 높음은 >40%로 정의되었다. 처리 후, 6명의 환자 모두는 25% 미만의 Ki-67 수준을 가졌다. Ki-67은 ER+ 유방암 환자의 전체 생존을 예측하기 위한 독립적인 예후 값이며, 25%의 컷오프는 낮은 발현율과 함께 가장 큰 사망 위험과 관련된다.

[0533] **실시예 11**

[0534] ***(Z)-엔독시펜의 안전성, 내약성 및 약동학***

[0535] (Z)-엔독시펜의 안전성, 내약성 및 약동학을 건강한 여성 지원자에서 평가하였다(프로토콜 AG-1001-AU-001). 참가자는 경구 (Z)-엔독시펜(1 mg, 2 mg 및 4 mg)으로 1일 1회 총 15회 용량(제1 및 8-21일)으로 처리되었다.

[0536] 단일 용량으로 및 이어서 14일 동안 매일 투여되는 경우 (Z)-엔독시펜은 잘 허용되었다. (Z)-엔독시펜을 투여받은 임의의 대상체에서 임상적으로 유의한 안전성 신호는 없었고, 일반적으로 임의의 안전성 및 내약성 종점에서 용량 관련된 또는 처리 관련된 경향이 없었다. 가능하거나 가능성이 있는 관계를 가지며 (Z)-엔독시펜을 투여받은 참가자에게만 보고된 일반적으로 발생하는 유해 사례(AE)는 상부 호흡기 감염, 열성 홍조, 복부 팽만, 구강 건조 및 월경 지연을 포함한다.

[0537] 연구에 사용된 3가지 용량 수준에 걸쳐 (Z)-엔독시펜의 최대 농도(피크)(C_{max}) 및 곡선 아래 면적(24시간)(AUC_{24hr})에 용량 비례성이 있었다. 용량 수준에 따른 평균 반감기($t_{1/2}$)는 42시간 내지 53시간 범위였다. 정상 상태는 1일 1회 투여의 대략 7일 후에 달성되는 것으로 나타났다. 경구 투여된 엔독시펜으로 수행된 임상 연구는 **표 20**에 요약되어 있다.

표 20

경구 투여된 엔독시펜으로의 임상 연구 요약

화합물	용량		모집단	환자 번호	(Z)-엔독시펜		결과	출처
	mg/일	요법			노출 (환자-일)	혈장 (nM)		
엔독시펜 시트레이트	0.5	단일 용량	정상 여성 대상체	8	32	3.8	심각하거나 중대한 유해 사례는 없음. 비정상적인 실험실 파라미터, 활력 징후 또는 EKG 측정이 없음. 연구 약물과 "관련이 없는" 것으로 판단된 0.5 mg 용량에서 1 명의 대상체에서 하나의 유해 사례 (설사).	Ahmad *et al.* 2010
	1	단일 용량		8		10.7		
	2	단일 용량		8		18.3		
	4	단일 용량		8		40.1		
엔독시펜 시트레이트	2	28 일	전이 유방암 환자	6	504	66	"엔독시펜은 8 mg 까지 안전한 것으로 밝혀짐."	Ahmad *et al.* 2012
	4	28 일		6		205		
	8	28 일		6		362		
엔독시펜 클로라이드	20	2; 3 x 28 일	아로마타제 억제제 불응성 전이 유방암	2	140	390	Gr 2 열성 홍조 (1 명의 한자, 제 1 사이클)	Goetz *et al.* 2013
	40	2; 6 x 28 일		2	224	660	없음; 안정한 질환 (1)	
	60	1; 2; 2; 5; 8; 14 x 28 일		6	896	1,010	Gr 4 트리글리세라이드 (1pt), Gr 3 혈전색전 사건 (1pt), Gr 2 열성 홍조, 빈혈, 및저알부민혈증	
	80	2; 6; 10 x 28 일		3	504	1,610	Gr 2 열성 홍조	
	100	1; 2; 8 x 28 일		3	308	2,480	Gr 2 구역(1 pt), Gr 2 과민성 (1 pt)	
	120	1; 2; 4 x 28 일		3	196	2,180	Gr 2 과수면, 감각이상 및 말초 감각 신경병증 (1)	
엔독시펜 클로라이드	20 - >160	45 개월 연구 기간	아로마타제 억제제 불응성 전이 유방암	41		3,600 (160 dose)	이 보고서는 연구 3 의 연속임. 최대 허용 용량은 관찰되지 않음. PE 인 1 DLT 가 사이클 1 에서 60mg 에서 관찰됨. 10 명의 환자에서 부분 반응 및 안정한 질환이 관찰됨. 총 콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤이 약 50% 감소함.	Goetz *et al.* 2015
엔독시펜 시트레이트	4 및 8	21 일	양극성 질환을 갖는 남성 및 여성	84	1764	46 및 93	10%에서 구역, 두통 및 불면증	Ahmad *et al* 2016

[0538]

[0539] 정상 상태에서의 평균 농도(AUC_{tau}/tau)를 공개된 값과 비교하였다.

표 21

정상 상태에서의 평균 농도 비교

(Z)-엔독시펜 용량	평균 혈장 (Z)-엔독시펜 Css 의 공개된 문헌 결과		평균 혈청 (Z)-엔독시펜 Css 의 연구 결과		Css 연구 (혈청)/문헌(혈장)의 비율 %
	ng/mL	nM	ng/mL	nM	
1 mg	12.4	33.1	19.1	51.1	154%
2 mg	18.6	49.8	38	101.7	204%
4 mg	56.8	152.1	85.1	227.9	150%
8 mg	96.8	259.2	-	-	-

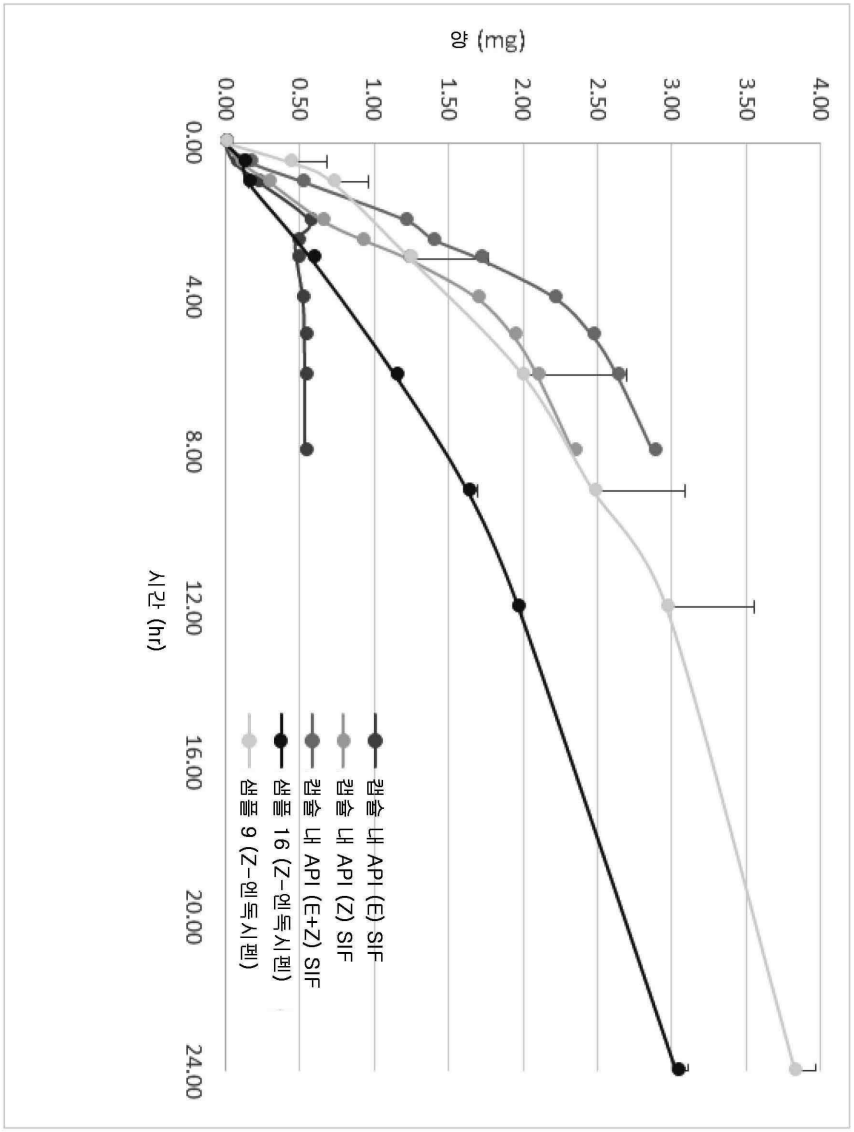
[0540]

[0541] 본 발명의 바람직한 실시양태가 본원에 도시되고 설명되었지만, 이러한 실시양태는 단지 예로서 제공된다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 수많은 변형, 변경 및 치환이 이제 본 발명을 벗어나지 않고 당업자에게 발생할

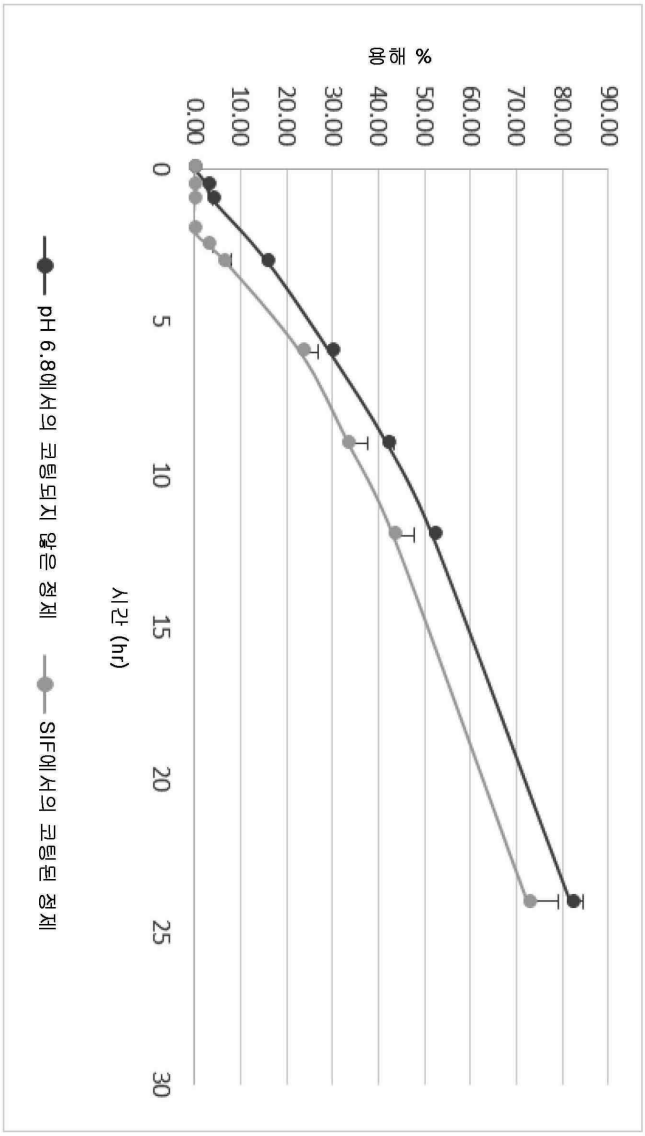
것이다. 본원에 기재된 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는데 이용될 수 있음을 이해해야 한다. 하기 청구범위는 본 발명의 범위를 정의하고 이러한 청구범위 및 그들의 균등물의 범위 내의 방법 및 구조는 이에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

도면

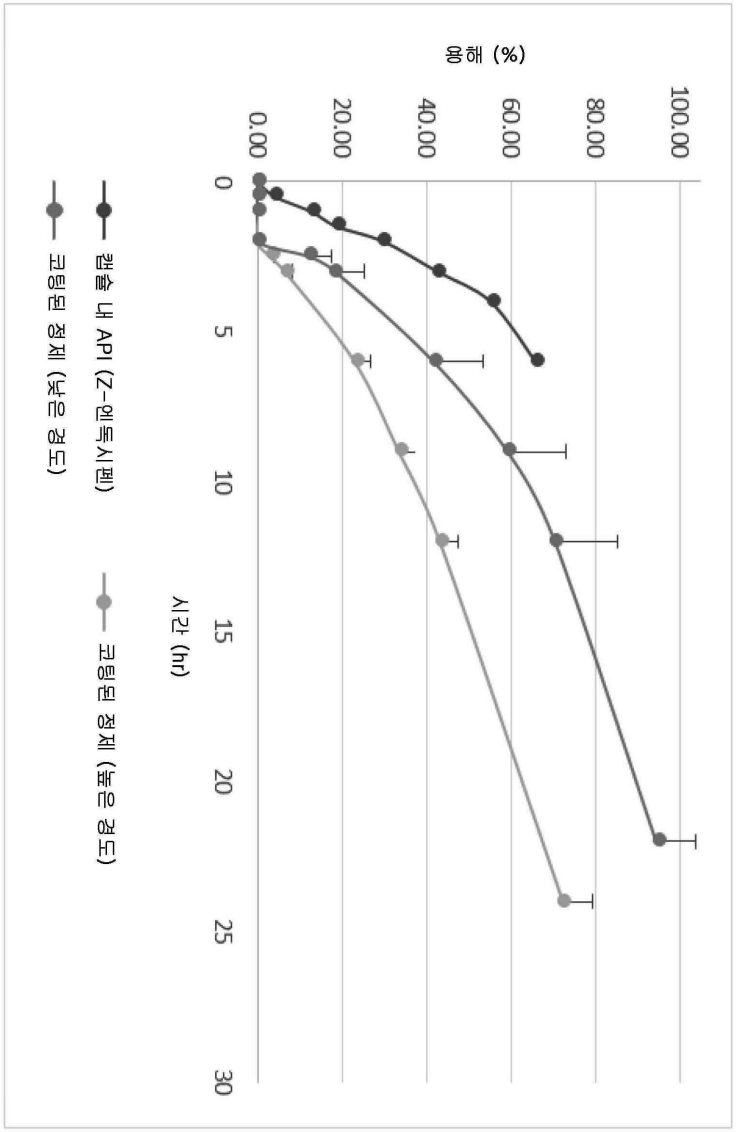
도면1



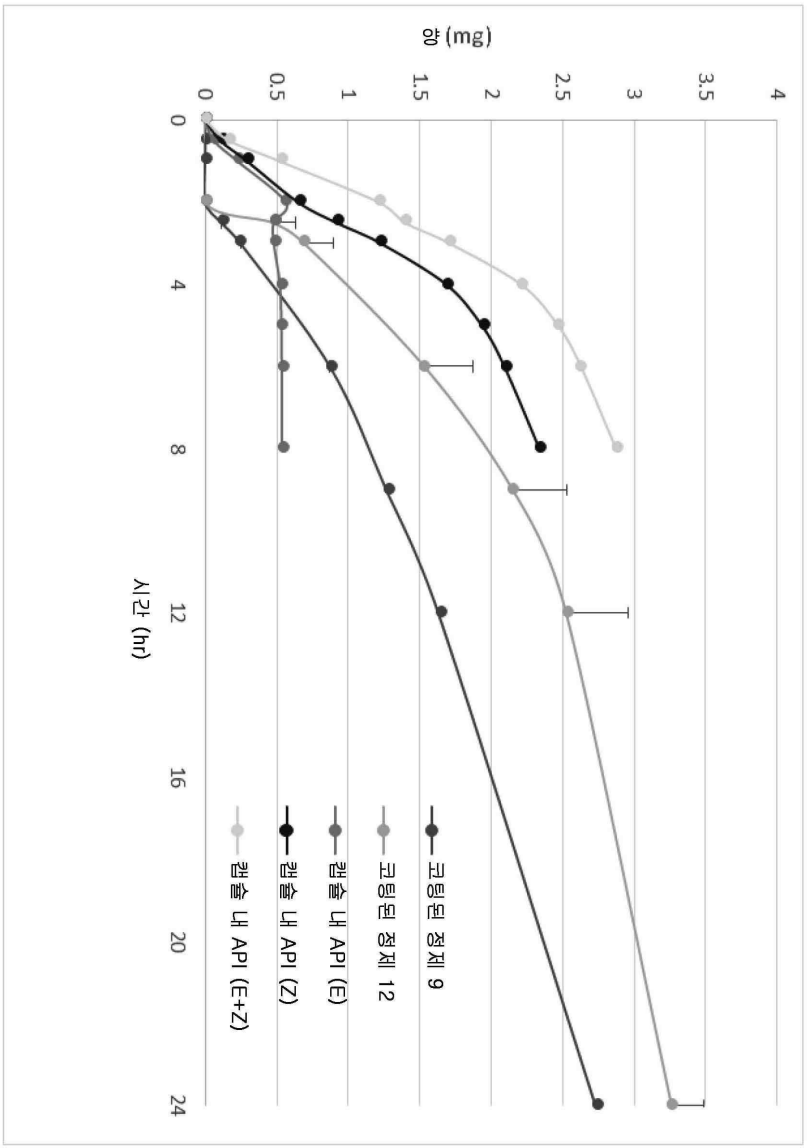
도면2


용해 %
0.00
10.00
20.00
30.00
40.00
50.00
60.00
70.00
80.00
90.00
0
5
10
15
20
25
30
시간 (hr)
pH 6.8에서의 코팅되지 않은 정제
SIF에서의 코팅된 정제

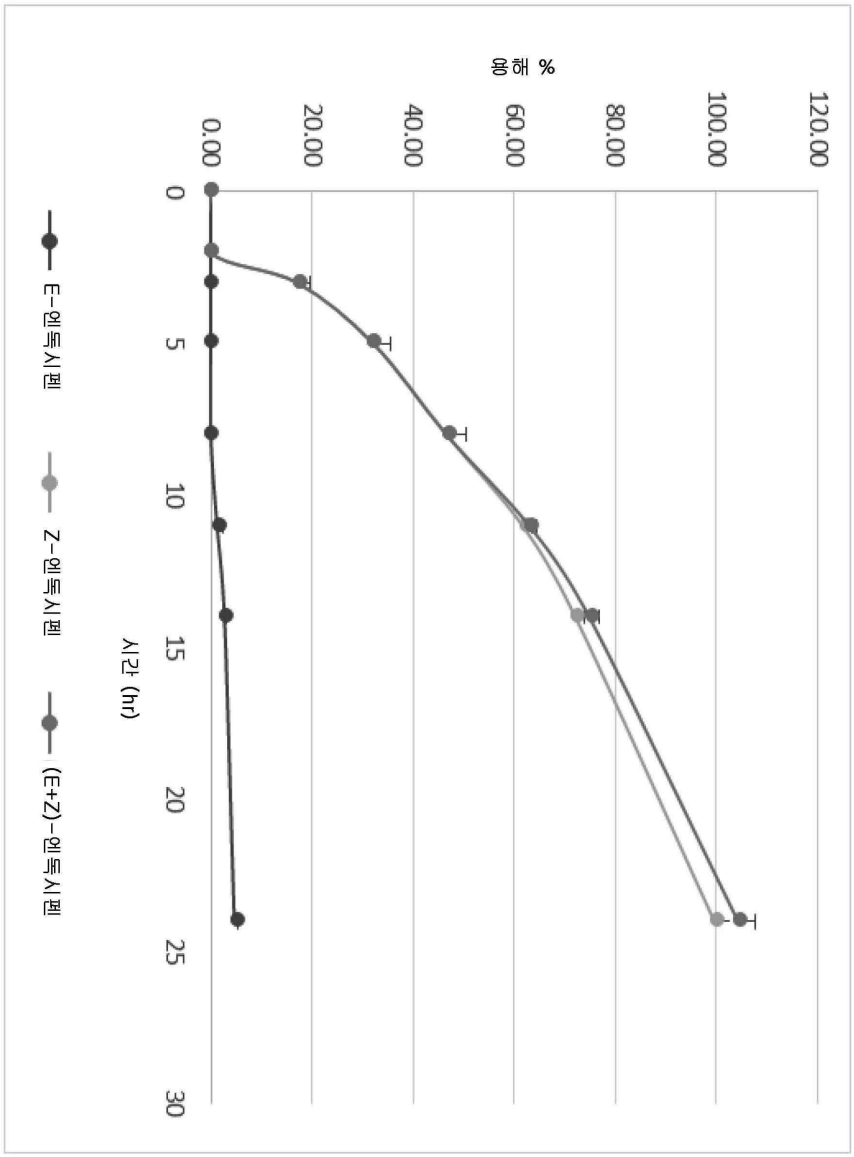
도면3


용해 (%)
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
0.00
0
5
10
15
20
25
30
시간 (hr)
캡슐 내 API (Z-엔독시펜)
고팁덤 정제 (높은 경도)
고팁덤 정제 (낮은 경도)

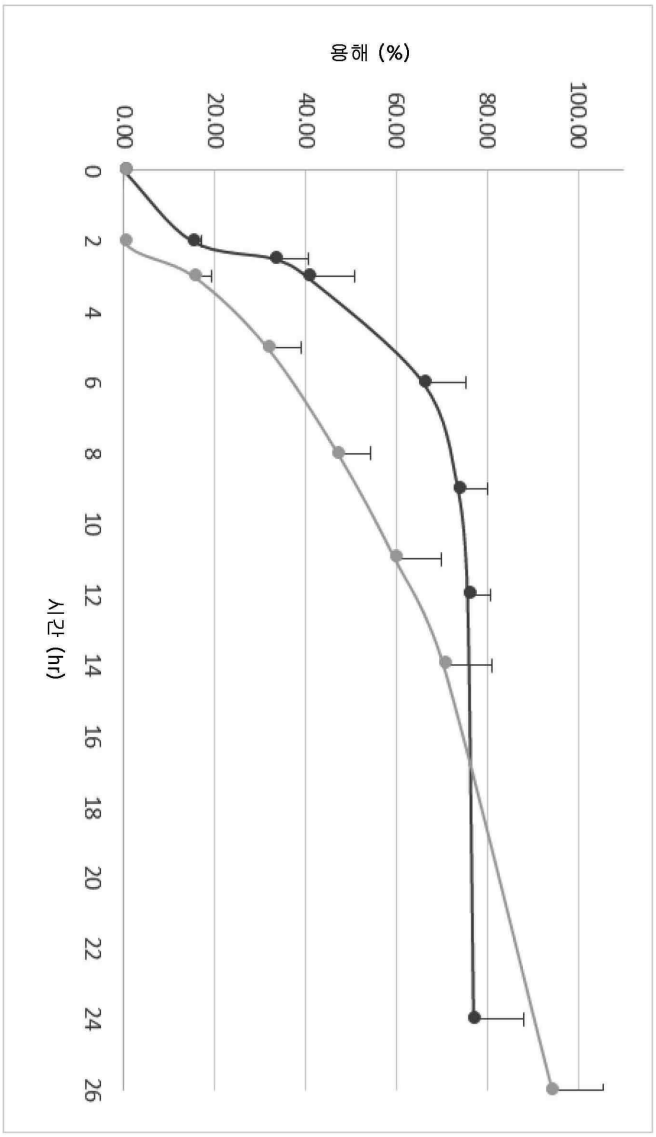
도면4


함 (mg)
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
시간 (hr)
0
4
8
12
16
20
24
코팅된 정제 9
코팅된 정제 12
캡슐 내 API (E)
캡슐 내 API (Z)
캡슐 내 API (E+Z)

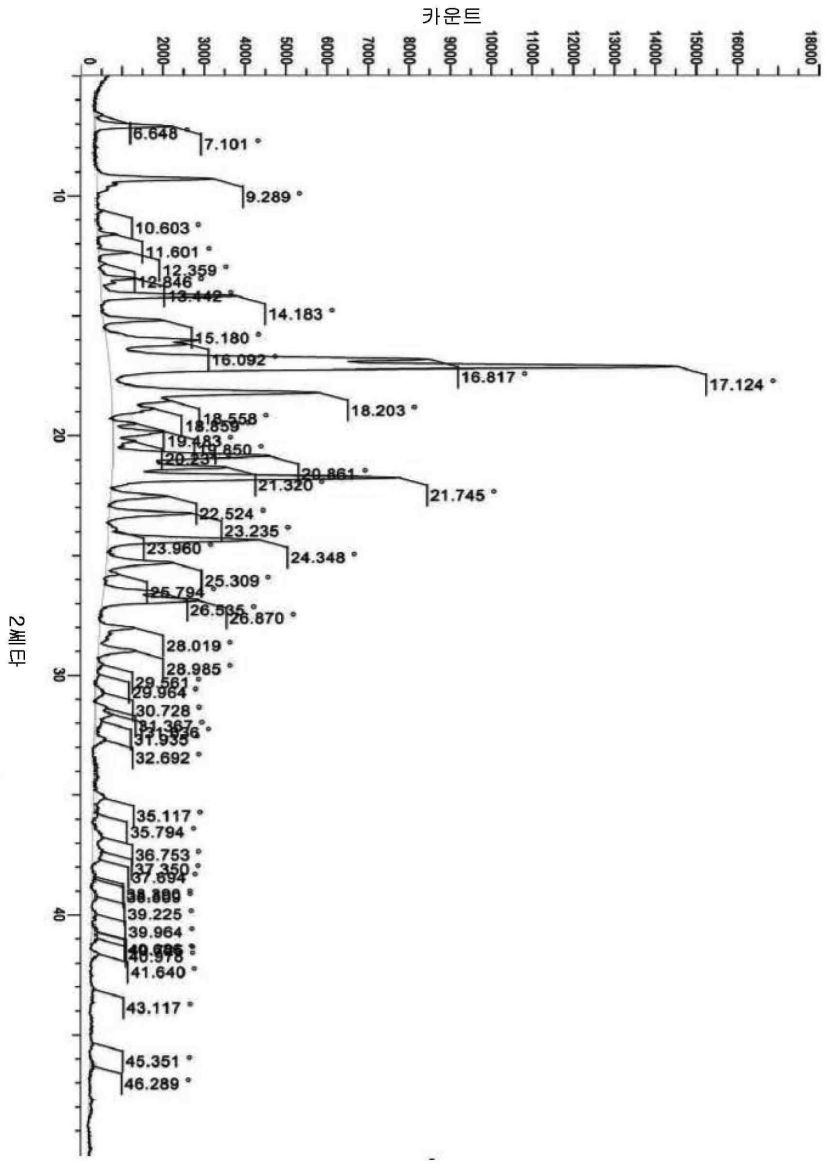
도면5


용해 %
120.00
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
0.00
0
5
10
15
20
25
30
시간 (hr)
E-엔독시펜
Z-엔독시펜
(E+Z)-엔독시펜

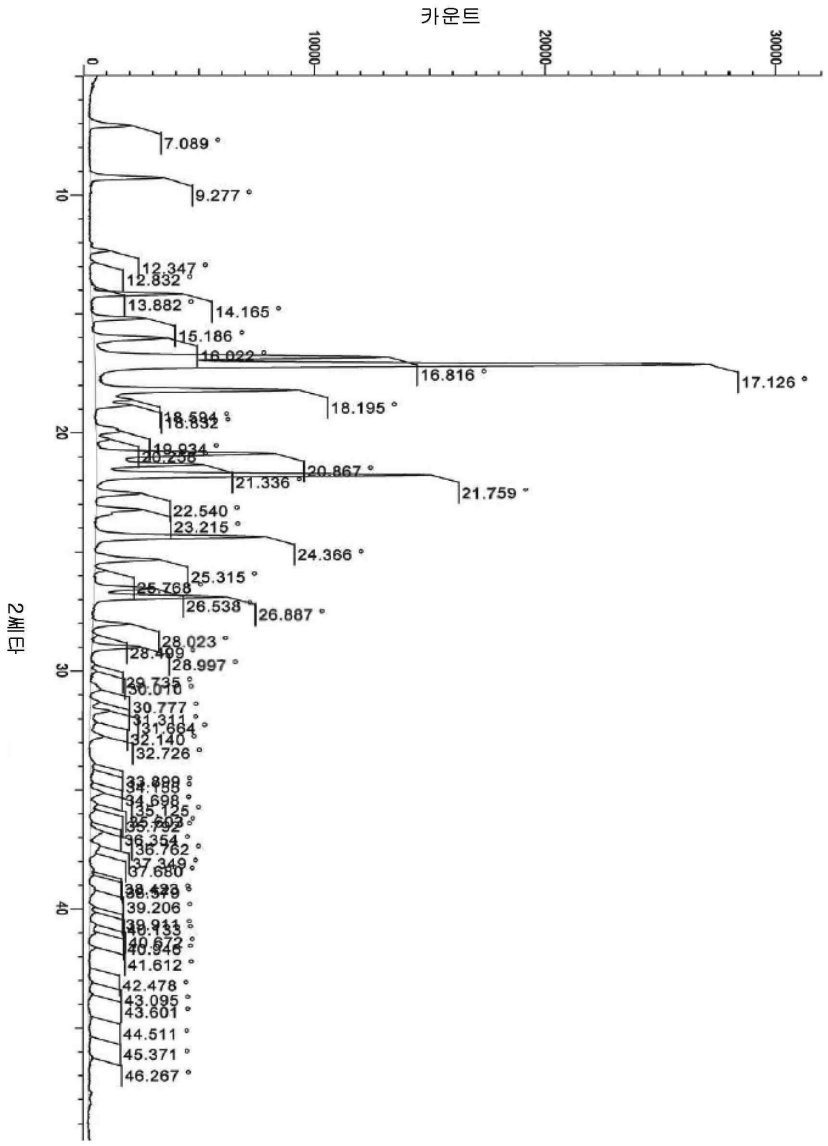
도면6


용해 (%)
0.00
20.00
40.00
60.00
80.00
100.00
시간 (hr)
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26

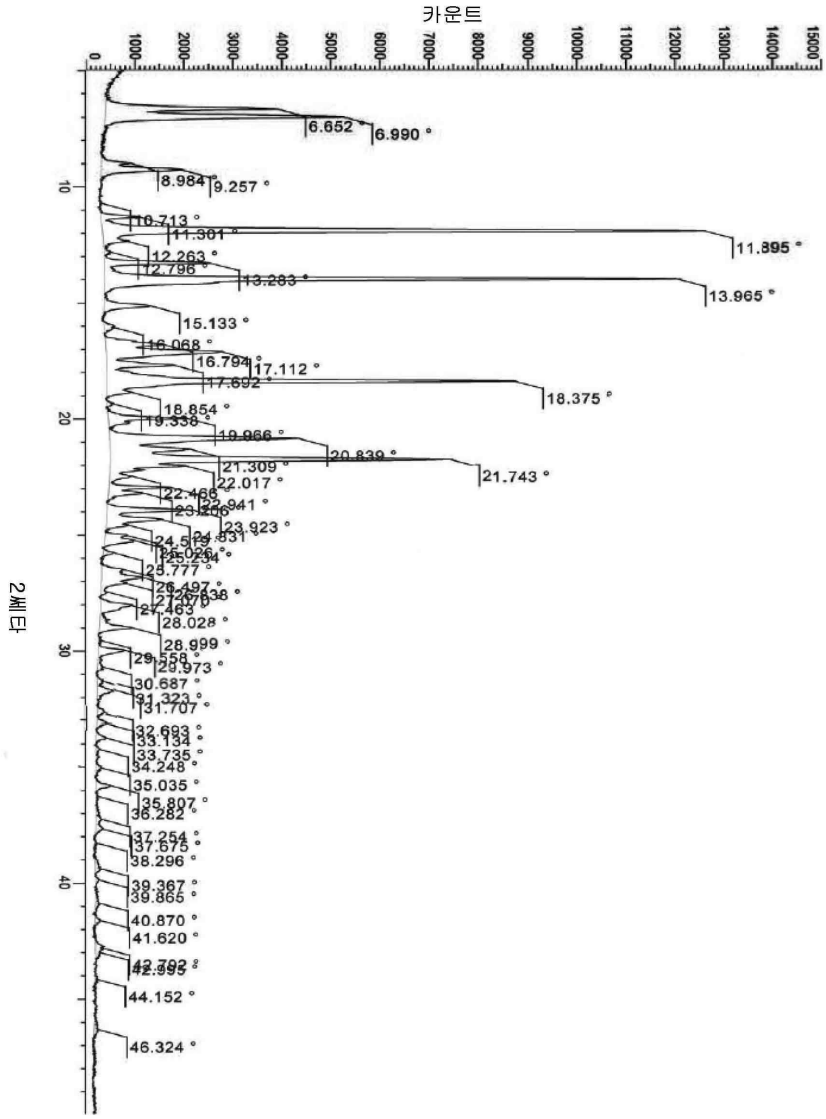
도면7


카운트
2세타
6.648
7.101
9.289
10.603
11.601
12.359
14.183
15.180
16.092
16.817
17.124
18.203
18.558
21.320
21.745
22.524
23.235
23.960
24.348
25.309
26.870
28.019
28.985
29.964
30.728
32.692
35.117
35.794
36.753
39.225
39.964
41.640
43.117
45.351
46.289

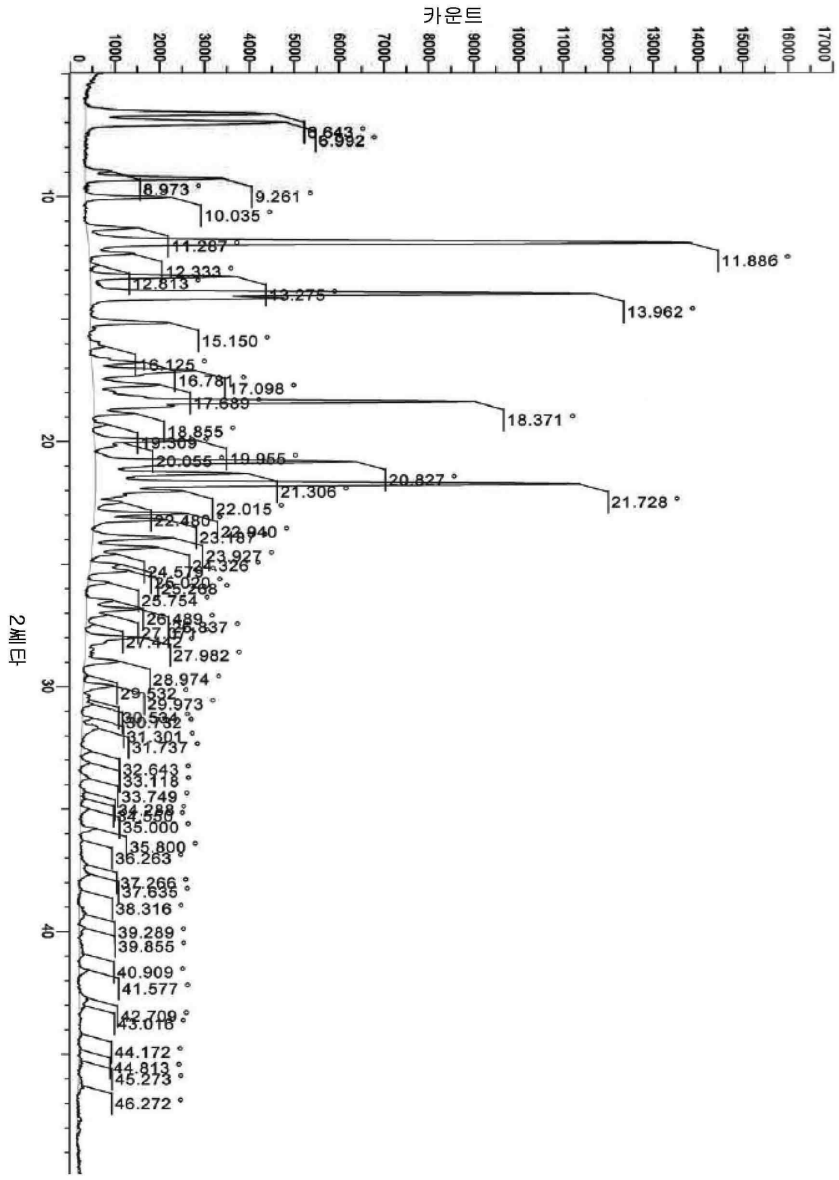
도면8


카운트
0
10000
20000
30000
2세타
10
20
30
40
7.089 °
9.277 °
12.347 °
12.832 °
13.882 °
14.165 °
15.186 °
16.816 °
17.126 °
18.195 °
20.867 °
21.336 °
21.759 °
22.540 °
23.215 °
24.366 °
25.315 °
26.538 °
26.887 °
28.023 °
28.997 °
30.777 °
32.726 °
39.206 °
41.612 °
42.478 °
43.095 °
43.601 °
44.511 °
45.371 °
46.267 °

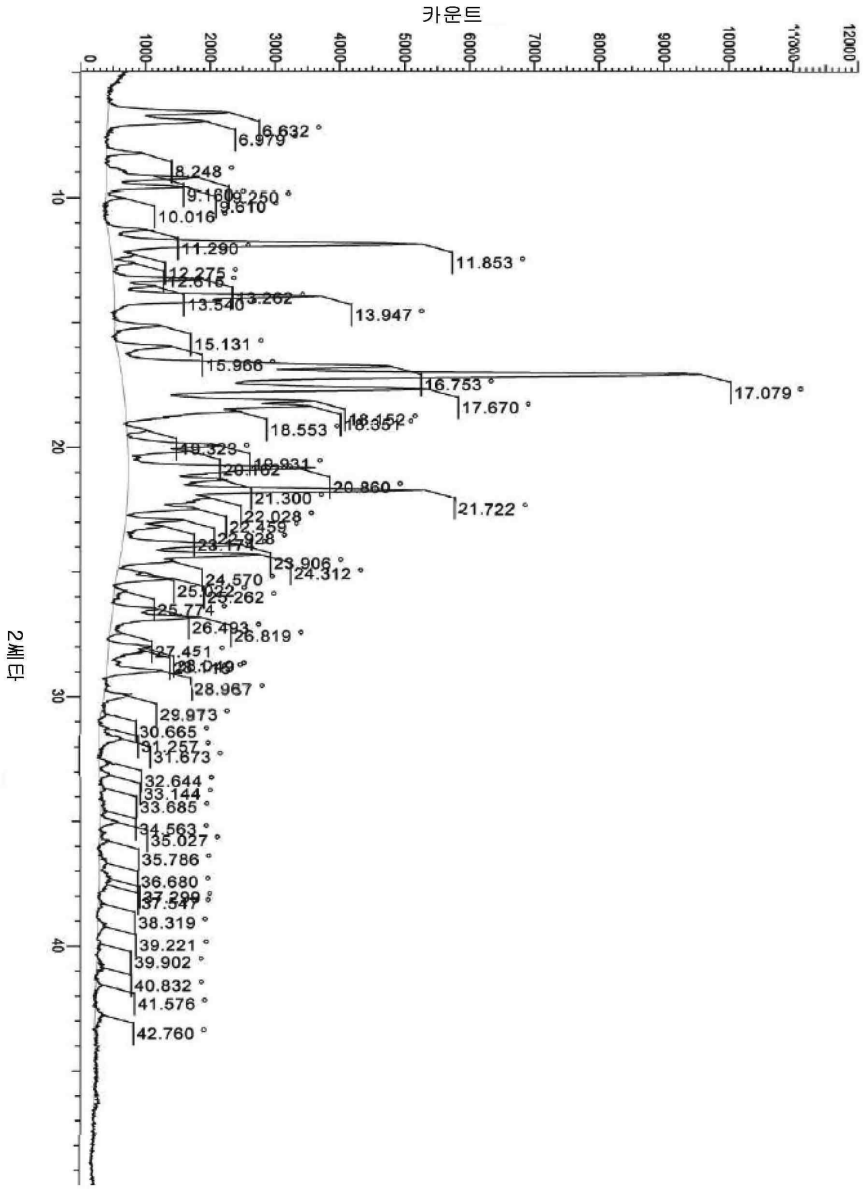
도면9


카운트
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000
8000
9000
10000
11000
12000
13000
14000
15000
2세타
10
20
30
40
6.652 °
6.990 °
8.984 °
9.257 °
10.713 °
11.301 °
11.895 °
12.263 °
12.796 °
13.283 °
13.965 °
15.133 °
16.068 °
16.794 °
17.112 °
17.692 °
18.375 °
18.854 °
19.338 °
19.966 °
20.839 °
21.309 °
21.743 °
22.017 °
22.466 °
22.941 °
23.206 °
23.923 °
24.579 °
24.831 °
25.028 °
25.254 °
25.777 °
26.497 °
27.463 °
28.028 °
28.999 °
29.558 °
29.973 °
30.687 °
31.323 °
31.707 °
32.693 °
33.134 °
33.735 °
34.248 °
35.035 °
35.807 °
36.282 °
37.254 °
37.675 °
38.296 °
39.367 °
39.865 °
40.870 °
41.620 °
44.152 °
46.324 °

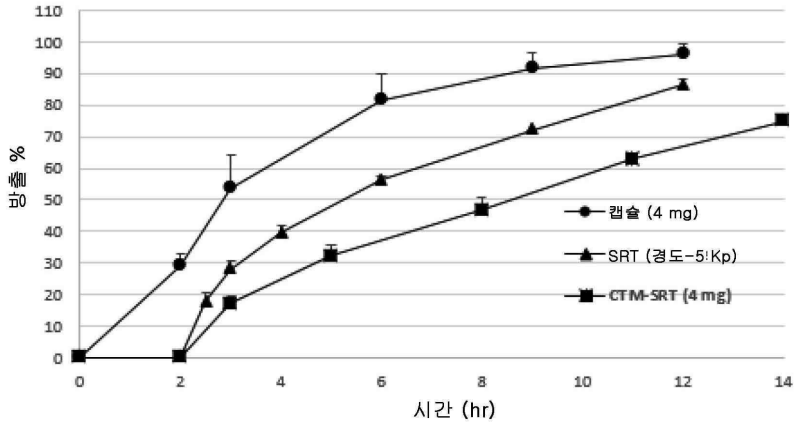
도면10


카운트
2세타
6.992
8.973
9.261
10.035
11.287
11.886
12.333
12.813
13.275
13.962
15.150
16.125
16.781
17.098
17.689
18.371
18.855
19.309
19.955
20.055
20.827
21.306
21.728
22.015
22.480
22.940
23.167
23.927
24.326
25.754
26.489
27.442
27.982
28.974
29.532
29.973
31.301
31.737
32.643
33.118
33.749
35.000
35.800
36.263
37.266
37.635
38.316
39.289
39.855
40.909
41.577
42.709
44.172
44.813
45.273
46.272

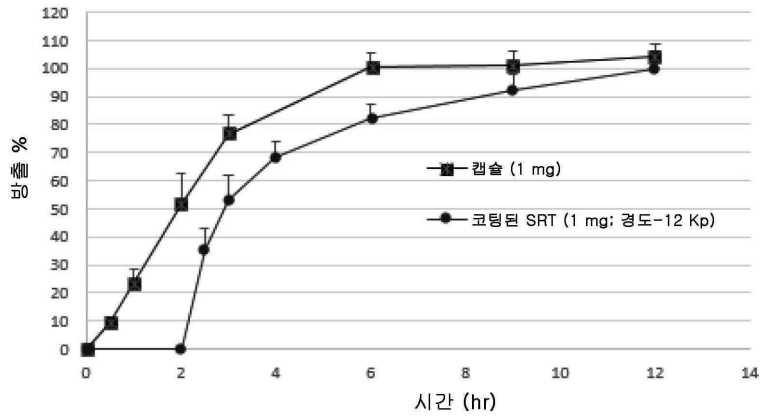
도면11


카운트
2세타
6.632
6.979
8.248
9.610
10.016
11.290
11.853
13.947
15.131
15.966
16.753
17.079
17.670
18.553
21.300
21.722
23.906
24.312
24.570
25.262
25.774
26.493
26.819
27.451
28.967
29.973
30.665
31.257
31.673
32.644
33.144
33.685
34.563
35.027
35.786
36.680
38.319
39.221
39.902
40.832
41.576
42.760

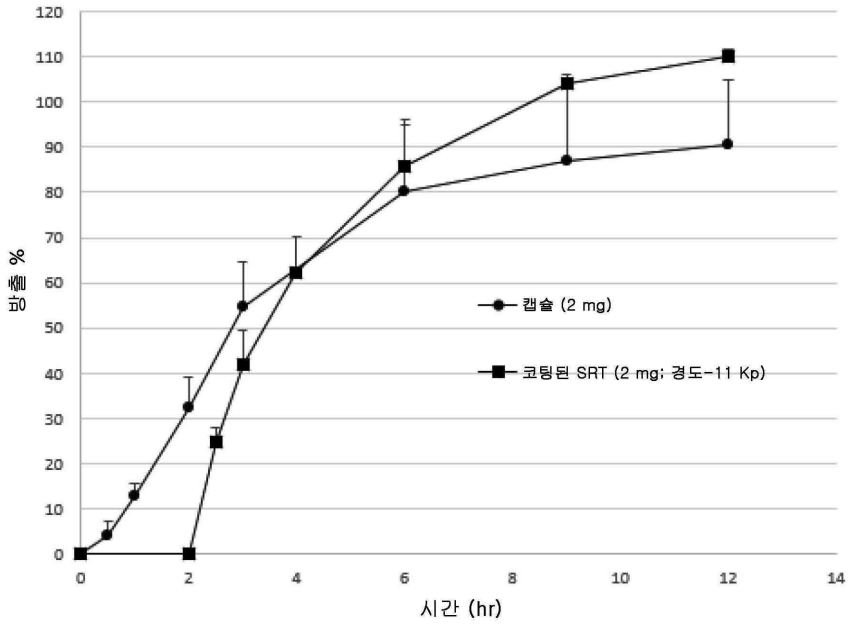
도면12


혈중 %
시간 (hr)
캡슐 (4 mg)
SRT (경도-5:Kp)
CTM-SRT (4 mg)

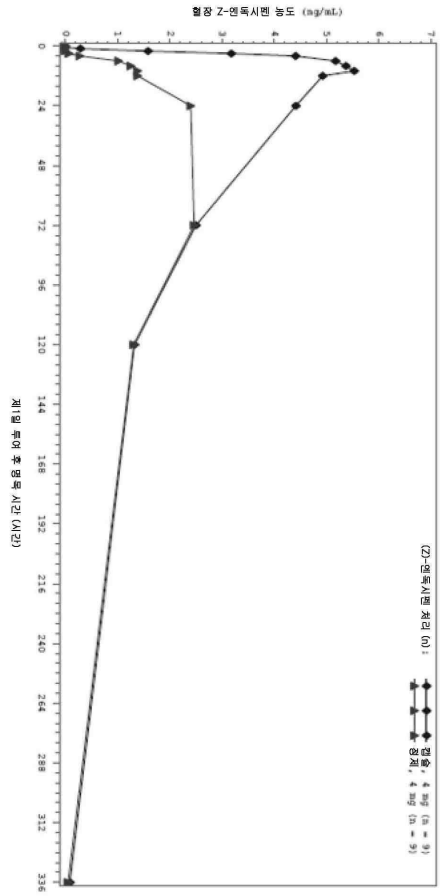
도면13


120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
방출 %
0
2
4
6
8
10
12
14
시간 (hr)
캡슐 (1 mg)
코팅된 SRT (1 mg; 경도-12 Kp)

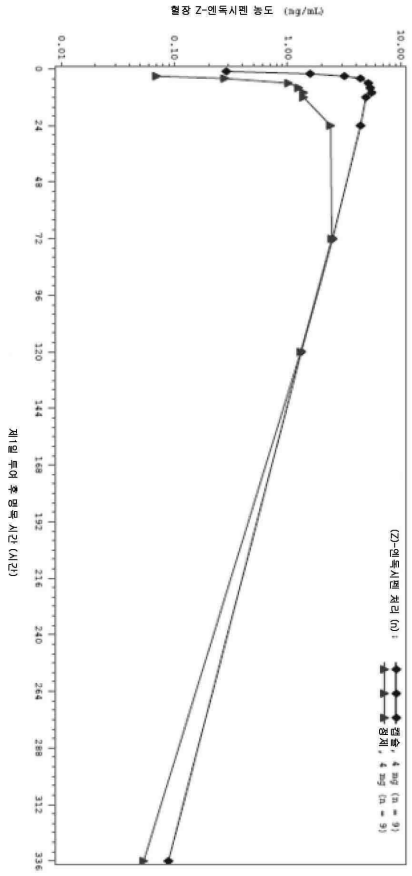
도면14


120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
방출 %
0
2
4
6
8
10
12
14
시간 (hr)
캡슐 (2 mg)
코팅된 SRT (2 mg; 경도-11 Kp)

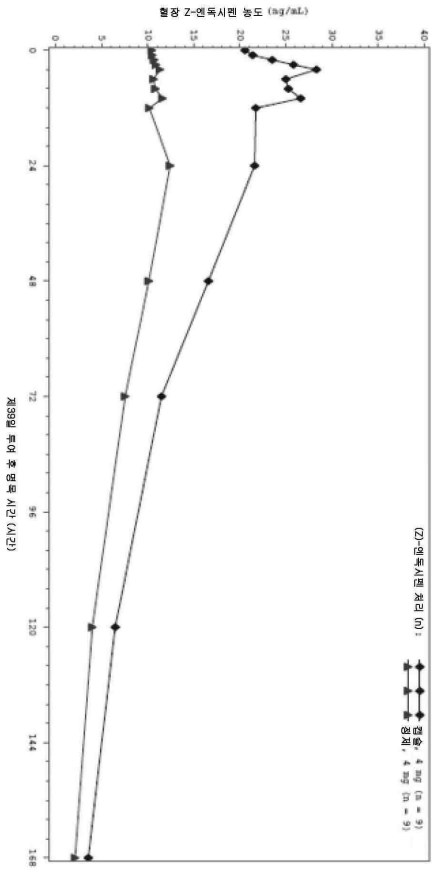
도면15a



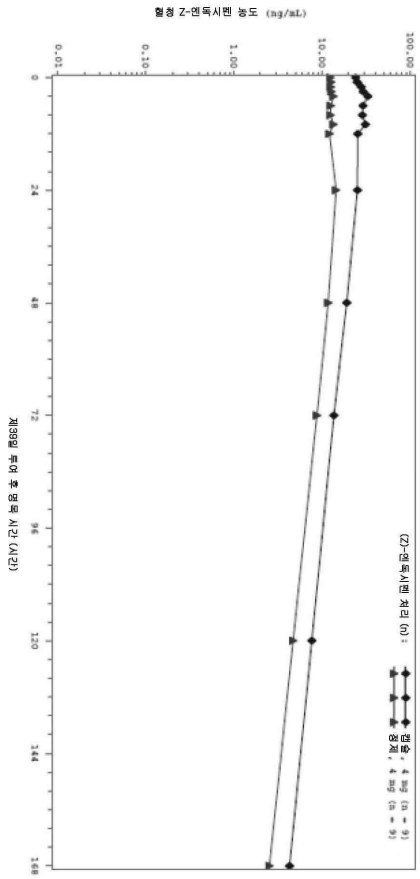
도면15b


혈장 Z-엔독시펜 농도 (ng/mL)
0.01
0.10
1.00
10.00
0
24
48
72
96
120
144
168
192
216
240
264
288
312
336
제1용 후 경과 시간 (시간)
(Z)-엔독시펜 쇼리 (0) :
엔독시, 4 mg (n = 9)
엔독시, 4 mg (n = 9)

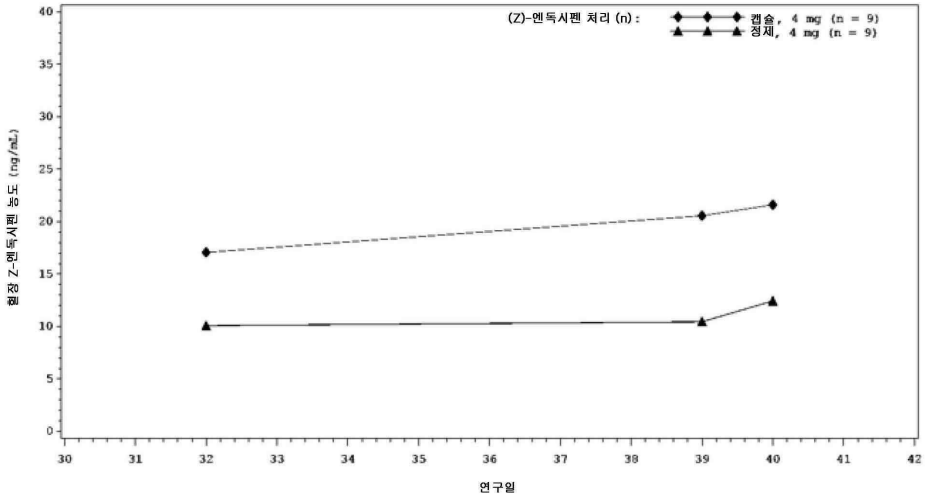
도면16a


혈장 Z-엔독시펜 농도 (ng/mL)
0
5
10
15
20
25
30
35
40
0
24
48
72
96
120
144
168
제3용량 투여 후 경과 시간 (시간)
(Z)-엔독시펜 처리 (n) :
혈장, 4 mg (n = 9)
혈장, 4 mg (n = 9)

도면16b


혈청 Z-엔독시펜 농도 (ng/mL)
(Z)-엔독시펜 처리 (n) :
캡슐, 4 mg (n = 9)
정제, 4 mg (n = 9)

도면17


(Z)-엔독시펜 처리 (n) :
캡슐, 4 mg (n = 9)
정제, 4 mg (n = 9)
혈청 Z-엔독시펜 농도 (ng/mL)
연구일