



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년07월05일

(11) 등록번호 10-2272274

(24) 등록일자 2021년06월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/48 (2006.01) **A61K 31/5377** (2006.01)
A61K 47/14 (2017.01) **A61K 47/26** (2017.01)
A61K 47/36 (2017.01) **A61K 9/00** (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/4858 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7009333
(22) 출원일자(국제) 2014년10월07일
심사청구일자 2019년10월02일
(85) 번역문제출일자 2016년04월08일
(65) 공개번호 10-2016-0067118
(43) 공개일자 2016년06월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/059424
(87) 국제공개번호 WO 2015/054199
국제공개일자 2015년04월16일
(30) 우선권주장
61/888,419 2013년10월08일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020130010888 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
셀진 코포레이션
미합중국 뉴저지주 07901 씨미트 모리스 애비뉴 86
(72) 발명자
파리크, 다르산
미국 뉴저지주 08807 브리지워터 브룸 드라이브 1605
매논, 아널
미국 뉴저지주 08836 마틴즈빌 메리엄 드라이브 1717
(74) 대리인
특허법인 광장리앤코

전체 청구항 수 : 총 67 항

심사관 : 강덕희

(54) 발명의 명칭 (S)-3-(4-((4-(모르폴리노메틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 제제

(57) 요약

본원은 (S)-3-(4-((4-(모르폴리노메틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온, 또는 약제학적으로 허용되는 입체이성질체, 전구약물(prodrug), 염, 용매화물, 수화물 또는 포집물(clathrate)의 약제학적 조성물 및 단일 단위 투여형을 제공한다. 또한, 암, 염증성 질환 및/또는 면역 관련 장애와 같은 다양한 장애를 치료, 관리 또는 예방하는 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/14 (2013.01)

A61K 47/26 (2013.01)

A61K 47/36 (2013.01)

A61K 9/0053 (2013.01)

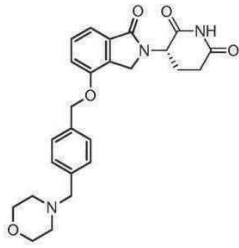
A61K 9/4866 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

1) 제제의 총 중량의 0.1 내지 3중량% 양의 하기 구조의 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매 화물, 수화물, 입체이성질체, 토오토머(tautomer) 또는 라세미 혼합물; 2) 제제의 총 중량의 90 내지 99.9중량% 양의 담체 또는 첨가제; 및 3) 율활제를 포함하며, 상기 담체 또는 첨가제가 전분과 락토즈의 혼합물이고, 상기 율활제가 스테아르산인, 캡슐 형태의 경구 제제:



화합물 A

청구항 2

제1항에 있어서, 화합물 A가 제제의 총 중량의 0.1 내지 1중량%의 양으로 존재하는, 경구 제제.

청구항 3

제1항에 있어서, 담체 또는 첨가제가 제제의 총 중량의 95 내지 99.9중량%의 양으로 존재하는, 경구 제제.

청구항 4

제1항에 있어서, 제제에서의 락토즈:전분의 중량 비율이 1:1 내지 5:1인, 경구 제제.

청구항 5

제4항에 있어서, 제제에서의 락토즈:전분의 중량 비율이 3:1인, 경구 제제.

청구항 6

제1항에 있어서, 전분이 예비젤라틴화 전분인, 경구 제제.

청구항 7

제1항에 있어서, 락토즈가 무수 락토즈인, 경구 제제.

청구항 8

제1항에 있어서,

율활제가 제제의 총 중량의 0.01 내지 1중량% 양으로 존재하는, 경구 제제.

청구항 9

제8항에 있어서, 율활제가 제제의 총 중량의 0.1 내지 0.5중량%의 양으로 존재하는, 경구 제제.

청구항 10

제1항에 있어서, 제제의 총 중량이 150mg인, 경구 제제.

청구항 11

제10항에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 토오토머

또는 라세미 혼합물이 0.1 내지 2mg의 양으로 존재하는, 경구 제제.

청구항 12

제11항에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물이 0.3mg의 양으로 존재하는, 경구 제제.

청구항 13

제11항에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물이 0.6mg의 양으로 존재하는, 경구 제제.

청구항 14

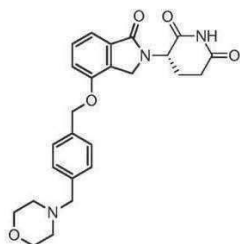
제11항에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물이 1mg의 양으로 존재하는, 경구 제제.

청구항 15

제10항에 있어서, 유효제가 0.45mg의 양으로 존재하는, 경구 제제.

청구항 16

제1항에 있어서, 중량이 75mg이고, 1) 화합물 A의 0.3mg 효능을 제공하는 양의 하기 구조의 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물; 2) 약제학적으로 허용되는 담체 또는 첨가제; 및 3) 유효제를 포함하며, 상기 담체 또는 첨가제가 전분과 락토즈의 혼합물이고, 상기 유효제가 스테아르산인, 경구 제제:



화합물 A

청구항 17

제16항에 있어서, 전분이 예비젤라틴화 전분인, 경구 제제.

청구항 18

제17항에 있어서, 예비젤라틴화 전분이 18.075mg의 양으로 존재하는, 경구 제제.

청구항 19

제16항에 있어서, 스테아르산이 0.225mg의 양으로 존재하는, 경구 제제.

청구항 20

제16항에 있어서, 락토즈가 무수 락토즈인, 경구 제제.

청구항 21

제20항에 있어서, 무수 락토즈가 제제의 총 중량을 75mg으로 만드는 양으로 존재하는, 경구 제제.

청구항 22

제16항에 있어서, 제제에서의 락토즈:전분의 중량 비율이 1:1 내지 5:1인, 경구 제제.

청구항 23

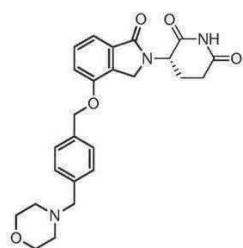
제22항에 있어서, 제제에서의 락토즈:전분의 중량 비율이 3:1인, 경구 제제.

청구항 24

제16항에 있어서, 사이즈 4 또는 이보다 큰 캡슐 형태인, 경구 제제.

청구항 25

제1항에 있어서, 중량이 75mg이고, 1) 화합물 A의 0.1mg 효능을 제공하는 양의 하기 구조의 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물; 2) 약제학적으로 허용되는 담체 또는 첨가제; 및 3) 운환제를 포함하며, 상기 담체 또는 첨가제가 전분과 락토즈의 혼합물이고, 상기 운환제가 스테아르산인, 경구 제제:



화합물 A

청구항 26

제25항에 있어서, 전분이 예비젤라틴화 전분인, 경구 제제.

청구항 27

제26항에 있어서, 예비젤라틴화 전분이 18.75mg의 양으로 존재하는, 경구 제제.

청구항 28

제25항에 있어서, 스테아르산이 0.225mg의 양으로 존재하는, 경구 제제.

청구항 29

제25항에 있어서, 락토즈가 무수 락토즈인, 경구 제제.

청구항 30

제29항에 있어서, 무수 락토즈가 제제의 총 중량을 75mg으로 만드는 양으로 존재하는, 경구 제제.

청구항 31

제25항에 있어서, 제제에서의 락토즈:전분의 중량 비율이 1:1 내지 5:1인, 경구 제제.

청구항 32

제31항에 있어서, 제제에서의 락토즈:전분의 중량 비율이 3:1인, 경구 제제.

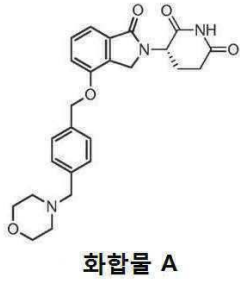
청구항 33

제25항에 있어서, 사이즈 4 또는 이보다 큰 캡슐 형태인, 경구 제제.

청구항 34

제1항에 있어서, 중량이 150mg이고, 1) 화합물 A의 0.2mg 효능을 제공하는 양의 하기 구조의 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물; 2) 약제학적으로 허용되는 담체 또는 첨가제; 및 3) 운환제를 포함하며, 상기 담체 또는 첨가제가 전분과 락토즈의 혼합물이

고, 상기 유효제가 스테아르산인, 경구 제제:



청구항 35

제34항에 있어서, 전분이 예비젤라틴화 전분인, 경구 제제.

청구항 36

제35항에 있어서, 예비젤라틴화 전분이 37.5mg의 양으로 존재하는, 경구 제제.

청구항 37

제34항에 있어서, 스테아르산이 0.45mg의 양으로 존재하는, 경구 제제.

청구항 38

제34항에 있어서, 락토즈가 무수 락토즈인, 경구 제제.

청구항 39

제38항에 있어서, 무수 락토즈가 제제의 총 중량을 150mg으로 만드는 양으로 존재하는, 경구 제제.

청구항 40

제34항에 있어서, 제제에서의 락토즈:전분의 중량 비율이 1:1 내지 5:1인, 경구 제제.

청구항 41

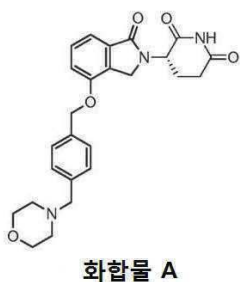
제40항에 있어서, 제제에서의 락토즈:전분의 중량 비율이 3:1인, 경구 제제.

청구항 42

제34항에 있어서, 사이즈 3 또는 이보다 큰 캡슐 형태인, 경구 제제.

청구항 43

제1항에 있어서, 중량이 125mg이고, 1) 화합물 A의 0.5mg 효능을 제공하는 양의 하기 구조의 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물; 2) 약제학적으로 허용되는 담체 또는 첨가제; 및 3) 유효제를 포함하며, 상기 담체 또는 첨가제가 전분과 락토즈의 혼합물이 고, 상기 유효제가 스테아르산인, 경구 제제:



청구항 44

제43항에 있어서, 전분이 예비젤라틴화 전분인, 경구 제제.

청구항 45

제44항에 있어서, 예비젤라틴화 전분이 31.25mg의 양으로 존재하는, 경구 제제.

청구항 46

제43항에 있어서, 스테아르산이 0.375mg의 양으로 존재하는, 경구 제제.

청구항 47

제43항에 있어서, 락토즈가 무수 락토즈인, 경구 제제.

청구항 48

제47항에 있어서, 무수 락토즈가 제제의 총 중량을 125mg으로 만드는 양으로 존재하는, 경구 제제.

청구항 49

제43항에 있어서, 제제에서의 락토즈:전분의 중량 비율이 1:1 내지 5:1인, 경구 제제.

청구항 50

제49항에 있어서, 제제에서의 락토즈:전분의 중량 비율이 3:1인, 경구 제제.

청구항 51

제43항에 있어서, 사이즈 3 또는 이보다 큰 캡슐 형태인, 경구 제제.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 암, 루푸스, 피부경화증, 동상성 루푸스, 사르코이드증, 쉼그렌 증후군, ANCA 유도된 혈관염, 항인지질 증후군, 중증 근무력증, 애디슨병, 원형 탈모증, 강직성 척추염, 항인지질 항체 증후군, 항인지질 증후군, 원발성 또는 속발성 항인지질 증후군, 천식, 자가면역 위염, 자가면역성 용혈성 빈혈, 자가면역성 간염, 자가면역성 내이 질환, 자가면역성 림프구증식증, 자가면역 혈소판감소성 자반증, 발로병, 베체트병, 수포성 유천포창, 심근증, 셀리악병, 샤가스병, 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증, 반흔성 유천포창, 점막 유천포창, 한랭응집소증, 데고스병, 포진피부염, 본태성 혼합 한랭 글로불린혈증, 굿파스커증후군, 그레이브스병, 길랑-바레 증후군, 하시모토 갑상선염, 하시모토병, 자가면역성 갑상선염, 특발성 폐섬유증, 특발성 혈소판감소성 자반증, IgA 신병증, 연소성 관절염, 편평태선, 메니에르병, 혼합 결합 조직병, 국소피부경화증, 기면증, 신경근긴장증, 소아 자가면역 신경정신질환(PANDA), 심상성천포창, 악성빈혈, 결절성 다발동맥염, 다발연골염, 류마티스성 다발근육통, 원발성 무감마글로불린혈증, 원발성 담즙 간경변증, 레이노병(레이노 현상), 라이터 증후군, 재발성 다발연골염, 류마티스열, 쉼그렌 증후군, 전신근강직증후군(Moersch-Woltmann syndrome), 타카야스 동맥염, 측두동맥염(고대세포 동맥염), 포도막염, 혈관염, 홍반성 루푸스와 관련되지 않은 혈관염, 백반증 또는 베게너 육아종증인 질환 또는 장애의 치료, 예방 또는 관리 방법에 사용하기 위한, 경구 제제.

청구항 53

제52항에 있어서, 질환 또는 장애가 암이고, 상기 암이 진행성 악성종양, 아밀로이드증, 신경모세포종, 뇌수막종, 혈관주위세포종, 다발성 뇌전이, 다형성교모세포종, 교모세포종, 뇌간신경교종, 불량 예후 악성 뇌종양, 악성 신경교종, 역형성성상세포종, 역형성편지교종, 신경내분비종, 직장 샘암종, Dukes C & D 결장직장암, 절제불가능한 결장직장암종, 전이성 간세포암종, 카포시 육종, 핵형 급성 골수모구 백혈병, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 피부 T 세포 림프종, 피부 B 세포 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 저등급 여포성 림프종, 악성 흑색종, 악성 중피종, 악성 흉수 중피종 증후군, 복막암, 유두상 장액성 암종, 부인과 육종, 연조직 육종, 피부경화증, 피부혈관염, 랑게르한스세포조직구증, 평활근육종, 진행성 골화성 섬유이형성증, 호르몬 난치성 전립선암, 절제된 고위험 연조직 육종, 절제불가능한 간세포암종, 왈덴스트림 마크로글로불린혈증, 무증상 골수

중, 무통성 골수종, 난관암, 안드로젠 비의존성 전립선암, 안드로젠 의존성 단계 IV 비전이성 전립선암, 호르몬 무감각 전립선암, 화학요법 무감각 전립선암, 유두갑상선암, 여포성 갑상선암, 갑상선수질암 또는 평활근종인, 경구 제제.

청구항 54

제52항에 있어서, 질환 또는 장애가 암이고, 상기 암이 혈액 매개 종양인, 경구 제제.

청구항 55

제52항에 있어서, 질환 또는 장애가 암이고, 상기 암이 골수종, 백혈병 또는 림프종인, 경구 제제.

청구항 56

제52항에 있어서, 질환 또는 장애가 암이고, 상기 암이 고형 암인, 경구 제제.

청구항 57

제52항에 있어서, 질환 또는 장애가 암이고, 상기 암이 유방암, 직장결장암, 난소암, 전립선암, 췌장암, 신장암 또는 간세포암종인, 경구 제제.

청구항 58

제52항에 있어서, 질환 또는 장애가 암이고, 상기 암이 교모세포종인, 경구 제제.

청구항 59

제52항에 있어서, 질환 또는 장애가 암이고, 상기 암이 비호지킨 림프종인, 경구 제제.

청구항 60

제59항에 있어서, 비호지킨 림프종이 미만성 거대 B 세포 림프종인, 경구 제제.

청구항 61

제60항에 있어서, 미만성 거대 B 세포 림프종이 활성화된 B 세포 표현형인, 경구 제제.

청구항 62

제61항에 있어서, 미만성 거대 B 세포 림프종이 RIVA, U2932, TMD8 또는 OCI-Ly10 세포주에서 과발현된 하나 이상의 생체표지자의 발현을 특징으로 하는, 경구 제제.

청구항 63

제52항에 있어서, 상기 질환 또는 장애가 암이고, 상기 암이 다발성 골수종인, 경구 제제.

청구항 64

제52항에 있어서, 질환 또는 장애가 암이고, 상기 암이 재발성 또는 난치성인, 경구 제제.

청구항 65

제52항에 있어서, 질환 또는 장애가 암이고, 상기 암이 약물 내성인, 경구 제제.

청구항 66

제52항에 있어서, 질환 또는 장애가 암이고, 상기 암이 새로 진단된 다형성교모세포종인, 경구 제제.

청구항 67

제52항에 있어서, 질환 또는 장애가 암이고, 상기 암이 새로 진단된 다발성 골수종인, 경구 제제.

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원은 2013년 10월 8일에 출원된 미국 가특허원 제61/888,419호를 우선권으로 주장하며, 이의 전문이 본원에 참조로 도입된다.

[0002] 1. 분야

[0003] 본원은 (S)-3-(4-((4-(모르폴리노메틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 또는 CC-220의 제제(formulation) 및 투여형을 제공한다. 본원은 또한 상기 제제 및 투여형의 사용 방법도 제공한다.

배경 기술

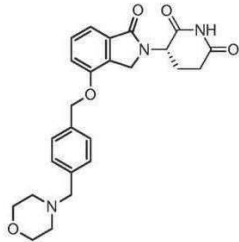
[0004] 2. 배경

[0005] 약물 물질(drug substance)은 보통 다양하고 특수한 약제학적 기능을 제공하는 하나 이상의 기타 약제(agent)와의 조합으로 제제의 일부로서 투여된다. 다양한 종류의 투여형이 약제학적 첨가제의 선택적 사용을 통해 만들어질 수 있다. 약제학적 첨가제는 다양한 기능을 갖고 있고 약제학적 제제에 다수의 상이한 방식으로, 예를 들어, 가용화, 희석, 증점, 안정화, 보존, 착색, 향미 등에 기여한다. 활성 약물 물질을 제제화할 때 주로 고려되는 특성들은 생체이용률, 제조 용이성, 투여 용이성 및 투여형의 안정성을 포함한다. 제제화되는 활성 약물 물질의 다양한 특성들로 인해, 투여형은 유리한 물리적 및 약제학적 특성을 성취하기 위해 활성 약물 물질에 특별히 맞춰진 약제학적 첨가제를 일반적으로 필요로 한다.

[0006] CC-220으로도 알려진 (S)-3-(4-((4-(모르폴리노메틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온("화합물 A")은 LPS 자극된 hPBMC 및 사람 전혈에서 TNF- α , IL-1 β 및 기타 염증성 사이토카인을 뚜렷하게 억제하는 면역조절 화합물이다. TNF- α 는 급성 염증 동안 대식세포 및 단핵구에 의해 생성되는 염증성 사이토카인이고 세포내 다양한 범위의 신호화 이벤트(event)를 초래한다. TNF- α 는 암, 염증성 및 면역 관련 질환에서 병리학적 역할을 한다. 이론에 의해 한정되지 않고, 화합물 A에 의해 발휘되는 생물학적 효과 중 하나는 TNF- α 의 합성을

감소시키는 것이다. 이러한 상황에서 화합물 A는 TNF- α mRNA의 분해를 증가시키고, 또한 IL-1 β 를 강력히 억제하며 IL-10을 자극한다. 추가로, 어떠한 특정 이론에 의해서도 한정되지 않고, 화합물 A는 T 세포의 강력한 공동 자극제이고 적합한 상황에서 용량 의존 방식으로 세포 증식을 증가시킨다. 또한, 이론에 의해 한정되지 않고, 화합물 A에 의해 발휘되는 생물학적 효과는 항혈관신생 및 면역 조절 효과를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0007] (S)-3-(4-((4-(모르폴리노메틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 및 이의 제조방법은, 예를 들어, 전문이 본원에 참조로 도입된 미국 공보 제2011/0196150호에 기재되어 있다. 화합물 A는 다음 구조를 갖는다:



화합물 A

[0008]

[0009] 화합물 A는 이의 여러가지 약리학적 특성으로 인해, 다양한 질환 또는 장애를 치료, 예방 및/또는 관리하는 데 유용하다. 그러나, 화합물 A는 쉽게 가수분해되는 경향이 있고 화학적 안정성이 문제될 수 있다. 그러므로, 유리한 물리적 및 약제학적 특성을 갖는 화합물 A의 투여형에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0010]

3. 요약

[0011]

본원은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물(prodrug), 염, 용매화물, 수화물, 포집물(clathrate), 입체이성질체, 토오토머(tautomer) 또는 라세미 혼합물의 약제학적 투여형을 제공한다.

[0012]

본원은 또한 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 수화물, 포집물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물의 치료학적 유효량을 본원에 기재된 투여형으로 투여함을 포함하는, 면역 관련 및 염증성 질환과 연관된 질환, 장애 및/또는 병태의 치료, 관리, 개선 및/또는 예방 방법을 제공한다.

[0013]

화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 수화물, 포집물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물의 치료학적 또는 예방학적 유효량을 본원에 기재된 투여형으로 투여함으로써 치료, 관리 또는 예방할 수 있는 염증성 및 면역 관련 질환 또는 장애의 예는 루푸스, 피부경화증, 동상성 루푸스, 사르코이드증, 쉘그렌 증후군(Sjogren syndrome), ANCA 유도된 혈관염, 항인지질 증후군, 중증 근무력증, 쉘그렌 증후군(Sjogren syndrome), ANCA 유도된 혈관염, 항인지질 증후군, 중증 근무력증, 애디슨병(Addison's disease), 원형 탈모증, 강직성 척추염, 항인지질 항체 증후군, 항인지질 증후군(원발성 또는 속발성), 천식, 자가면역 위염, 자가면역성 용혈성 빈혈, 자가면역성 간염, 자가면역성 내이 질환, 자가면역성 림프구증식증, 자가면역 혈소판감소성 자반증, 발로병(Balo disease), 베체트병(Behcet's disease), 수포성 유천포창, 심근증, 셀리악병(celiac disease), 샤가스병(Chagas disease), 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증, 반흔성 유천포창(예를 들어, 점막 유천포창), 한랭응집소증, 데고스병(degors disease), 포진피부염, 본태성 혼합 한랭 글로불린혈증(essential mixed cryoglobulinemia), 굿파스처증후군(Goodpasture's syndrome), 그레이브스병(Graves' disease), 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 하시모토 갑상선염(하시모토병; 자가면역성 갑상선염), 특발성 폐섬유증, 특발성 혈소판감소성 자반증, IgA 신병증, 연소성 관절염, 편평태선, 메니에르병, 혼합 결합 조직병, 국소피부경화증, 기면증, 신경근긴장증, 소아 자가면역 신경정신질환(PANDA), 심상성천포창, 악성 빈혈, 결절성 다발동맥염, 다발연골염, 류마티스성 다발근육통, 원발성 무감마글로불린혈증, 원발성 담즙 간경변증, 레이노병(Raynaud disease)(레이노 현상), 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 재발성 다발연골염, 류마티스열, 쉘그렌 증후군, 전신근강직증후군(Moersch-Woltmann syndrome), 타카야스 동맥염(Takayasu's arteritis), 측두동맥염(고대세포 동맥염), 포도막염, 혈관염(예를 들어, 홍반성 루푸스와 관련되지 않은 혈관염), 백반증 및/또는 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

- [0014] 또한 본원은 원발성 및 전이성 암을 포함하는 암 뿐만 아니라 난치성, 재발성 또는 통상의 화학요법에 내성인 암의 치료, 관리, 개선 및/또는 예방 방법을 제공하며, 이 방법은 이러한 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 치료학적 또는 예방학적 유효량의 (S)-3-(4-((4-(모르폴리노메틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온, 즉 화합물 A를 본원에 기재된 투여형으로 투여함을 포함한다.
- [0015] 특정 실시양태에서, 본원은 림프종, 다발성 골수종, 백혈병 및 고형 종양의 치료 또는 관리 방법을 제공한다.
- [0016] 림프종은 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, AIDS 관련 림프종, 역형성 거대세포 림프종, 혈관면역모세포성 림프종, 아구성 NK 세포 림프종, 버킷 림프종(Burkitt's lymphoma), 버킷 유사 림프종(소비분할(small non-cleaved) 세포 림프종), 소림프구 림프종, 피부 T 세포 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 장질환형 T 세포 림프종, 림프모구성 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종, 비강 T 세포 림프종, 소아 림프종, 말초 T-세포 림프종, 원발성 중추신경계 림프종, 변형성 림프종, 치료 관련된 T 세포 림프종 및 왈텐스트림 마크로글로불린혈증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0017] 백혈병은 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 급성 림프모구성 백혈병(ALL)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0018] 고형 종양은 흑색종, 두부 및 경부 종양, 유방 암종, 비소세포 폐 암종, 난소 암종, 췌장 암종, 전립선 암종, 결장직장 암종 및 간세포암종으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0019] 암은 진행성 악성종양, 아밀로이드증, 신경모세포종, 뇌수막종, 혈관주위세포종, 다발성 뇌전이, 다형성교모세포종, 교모세포종, 뇌간신경교종, 불량 예후 악성 뇌종양, 악성 신경교종, 역형성성상세포종, 역형성핍지교종, 신경내분비종, 직장 샘암종, Dukes C & D 결장직장암, 절제불가능한 결장직장암종, 전이성 간세포암종, 카포시 육종, 핵형 급성 골수모구 백혈병, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 피부 T 세포 림프종, 피부 B 세포 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 저등급 여포성 림프종, 악성 흑색종, 악성 흉피종, 악성 흉수 증피종 증후군, 복막암, 유두상 장액성 암종, 부인과 육종, 연조직 육종, 피부경화증, 피부혈관염, 랑게르한스세포조직구증, 평활근육종, 진행성 골화성 섬유이형성증, 호르몬 난치성 전립선암, 절제된 고위험 연조직 육종, 절제불가능한 간세포암종, 왈텐스트림 마크로글로불린혈증, 무증상 골수종, 무통성 골수종, 난관암, 안드로겐 비의존성 전립선암, 안드로겐 의존성 IV 단계 비전이성 전립선암, 호르몬 무감각 전립선암, 화학요법 무감각 전립선암, 유두갑상선암, 여포성 갑상선암, 갑상선수질암 또는 평활근종이다.
- [0020] 본 발명의 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 수화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물을 본원에 기재된 모든 질환, 장애 또는 병태의 치료에 사용하고자 한다.
- [0021] **3.1. 정의**
- [0022] 본원에 사용된 바와 같이, 또한 달리 제시되지 않는 한, 화합물을 "실질적으로 함유하지 않는" 조성물은 그 조성물이 그 화합물을 약 20중량% 미만, 바람직하게는 약 15중량% 미만, 보다 바람직하게는 약 10중량% 미만, 보다 바람직하게는 약 7중량% 미만, 보다 더 바람직하게는 약 5중량% 미만, 가장 바람직하게는 약 3중량% 미만으로 함유함을 의미한다.
- [0023] 본원에 사용된 바와 같이, 또한 달리 제시되지 않는 한, 용어 "입체이성질체적으로 순수한"은 조성물이 화합물의 하나의 입체이성질체를 포함하고 그 화합물의 다른 입체이성질체들은 실질적으로 함유하지 않음을 의미한다. 예를 들어, 하나의 키랄 중심을 갖는 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 조성물은 그 화합물의 다른 거울상이성질체를 실질적으로 함유하지 않을 것이다. 2개의 키랄 중심을 갖는 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 조성물은 그 화합물의 다른 부분입체이성질체를 실질적으로 함유하지 않을 것이다. 통상의 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 그 화합물의 하나의 입체이성질체를 약 80중량% 이상 포함하고 그 화합물의 다른 입체이성질체를 약 20중량% 미만으로 포함하며, 바람직하게는 그 화합물의 하나의 입체이성질체를 약 85중량% 이상 포함하고 그 화합물의 다른 입체이성질체를 약 15중량% 미만으로 포함하며, 보다 바람직하게는 그 화합물의 하나의 입체이성질체를 약 90중량% 이상 포함하고 그 화합물의 다른 입체이성질체를 약 10중량% 미만으로 포함하며, 보다 더 바람직하게는 그 화합물의 하나의 입체이성질체를 약 95중량% 이상 포함하고 그 화합물의 다른 입체이성질체를 약 5중량% 미만으로 포함하며, 가장 바람직하게는 그 화합물의 하나의 입체이성질체를 약 97중량% 이상 포함하고 그 화합물의 다른 입체이성질체를 약 3중량% 미만으로 포함한다.

- [0024] 본원에 사용된 바와 같이, 또한 달리 제시되지 않는 한, 용어 "거울상이성질체적으로 순수한"은 하나의 키랄 중심을 갖는 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 조성물을 의미한다.
- [0025] 본원에 사용된 바와 같이, 또한 달리 제시되지 않는 한, 용어 "라세미 혼합물"은 거울상이성질체쌍의 등몰(equimolar) 혼합물을 지칭한다.
- [0026] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 제시되지 않는 한, 용어 "약제학적으로 허용되는 염(들)"은, 본원에 사용된 바와 같이, 탈리도마이드의 산성 또는 염기성 잔기의 염을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 염기성 잔기는 다양한 무기산 및 유기산과 매우 다양한 염을 형성할 수 있다. 이러한 염기성 화합물의 약제학적으로 허용되는 산 부가염을 제조하는 데 사용될 수 있는 산은 비독성 산 부가염, 즉 약리학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 염을 형성하는 것들이다. 적합한 유기산은 말산, 푸마르산, 벤조산, 아스코르브산, 석신산, 아세트산, 포름산, 옥살산, 프로피온산, 타르타르산, 살리실산, 시트르산, 글루콘산, 락트산, 만델산, 신남산, 올레산, 탄닌산, 아스파르트산, 스테아르산, 팔미트산, 글리콜산, 글루탐산, 글루콘산, 글루카론산, 당산(saccharic acid), 이소니코틴산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 벤젠설폰산 또는 판산(즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트))을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 무기산은 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 인산 또는 질산을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 위에 언급된 산 이외에, 아민 잔기를 포함하는 화합물이 다양한 아미노산과 약제학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 천연으로 산성인 화학적 잔기가 다양한 약리학적으로 허용되는 양이온과 염기 염을 형성할 수 있다. 이러한 염의 예는 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염, 특히, 칼슘염, 마그네슘염, 나트륨염, 리튬염, 아연염, 칼륨염 또는 철염이다.
- [0027] 본원에 사용된 바와 같이, 또한 달리 제시되지 않는 한, 용어 "용매화물"은 비공유 분자간 힘에 의해 구속된 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매를 추가로 포함하는 본원에 제공된 화합물 또는 이의 염을 의미한다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 수화물이다.
- [0028] 본원에 사용된 바와 같이, 또한 달리 제시되지 않는 한, 용어 "토오토머"는 쉽게 호환될 수 있는, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 염의 구성상의 이성질체를 말한다. 화합물은 단일 토오토머로서 또는 토오토머의 혼합물로서 존재할 수 있다. 예를 들어, 이미노, 케토 또는 옥심 그룹을 함유하는 화합물에서 양성자 토오토메리현상(proton tautomerism)의 형태를 취할 수 있거나, 방향족 잔기를 함유하는 화합물에서 소위 원자가 토오토메리현상을 취할 수 있다. 이는 단일 화합물이 하나 이상의 이성질체 형태를 나타낼 수 있다는 것이 된다.
- [0029] 본원에 사용된 바와 같이, 또한 달리 제시되지 않는 한, 용어 "포접물"은 본원에 제공된 화합물 또는 이의 염이 호스트 분자 또는 호스트 분자의 격자에 의해 형성된 케이지 안에 있는 내포(inclusion) 화합물을 지칭한다.
- [0030] 본원에 사용된 바와 같이, 또한 달리 제시되지 않는 한, 용어 "전구약물"은 가수분해되거나 산화되거나, 그렇지 않으면 생물학적 조건(시험관내 또는 생체내) 하에서 반응하여 화합물을 제공할 수 있는 그 화합물의 유도체를 의미한다. 전구약물의 예는 생체가수분해성 아미드, 생체가수분해성 에스테르, 생체가수분해성 카바메이트, 생체가수분해성 카보네이트, 생체가수분해성 우레이드 및 생체가수분해성포스페이트 유사체와 같은 생체가수분해성 잔기를 포함하는 탈리도마이드의 유도체를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 전구약물의 다른 예는 -NO, -NO₂, -ONO 또는 -ONO₂ 잔기를 포함하는 탈리도마이드의 유도체를 포함한다.
- [0031] 본원에 사용된 바와 같이, 또한 달리 제시되지 않는 한, 용어 "생체가수분해성 카바메이트", "생체가수분해성 카보네이트", "생체가수분해성 우레이드", "생체가수분해성 포스페이트"는 1) 화합물의 생물학적 활성을 방해하지 않고, 흡수, 작용 기간 또는 작용 개시와 같은 생체내 유리한 특성을 그 화합물에 부여할 수 있는 화합물; 또는 2) 생물학적으로는 불활성이나, 생체내에서 생물학적 활성 화합물로 전환될 수 있는 화합물의 각각의 카바메이트, 카보네이트, 우레이드 또는 포스페이트를 의미한다. 생체가수분해성 카바메이트의 예는 저급 알킬아민, 전환된 에틸렌디아민, 아미노산, 하이드록시알킬아민, 헤테로사이클릭 및 헤테로방향족 아민, 및 폴리에테르 아민을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0032] 본원에 사용된 바와 같이, 또한 달리 제시되지 않는 한, 용어 "생체가수분해성 에스테르"는 1) 화합물의 생물학적 활성을 방해하지 않고, 흡수, 작용 기간 또는 작용 개시와 같은 생체내 유리한 특성을 그 화합물에 부여할 수 있는 화합물; 또는 2) 생물학적으로는 불활성이나, 생체내에서 생물학적 활성 화합물로 전환될 수 있는 화합물의 에스테르를 의미한다. 생체가수분해성 에스테르의 예는 저급 알킬 에스테르, 알콕시아실옥시 에스테르, 알킬 아실아미노 알킬 에스테르 및 콜린 에스테르를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0033] 본원에 사용된 바와 같이, 또한 달리 제시되지 않는 한, 용어 "생체가수분해성 아미드"는 1) 화합물의 생물학적 활성을 방해하지 않고, 흡수, 작용 기간 또는 작용 개시와 같은 생체내 유리한 특성을 그 화합물에 부여할 수

있는 화합물; 또는 2) 생물학적으로는 불활성이나, 생체내에서 생물학적 활성 화합물로 전환될 수 있는 화합물의 아미드를 의미한다. 생체가수분해성 아미드의 예는 저급 알킬 아미드, α -아미노산 아미드, 알콕시아실 아미드 및 알킬아미노알킬카보닐 아미드를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0034] 본원에 사용된 바와 같이, 또한 달리 제시되지 않는 한, 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 환자가 특정된 질환 또는 장애로 고통받는 경우 일어나는, 그 질환 또는 장애의 중증도를 감소시키거나 질환 또는 장애의 진행을 지연시키거나 둔화시키는 작용으로 생각된다.

[0035] 본원에 사용된 바와 같이, 또한 달리 제시되지 않는 한, 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 질환 또는 장애의 개시, 재발 또는 확산의 방지, 또는 그의 하나 이상의 증상의 방지를 말한다. 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 환자가 특정된 질환 또는 장애로 고통받기 전에 일어나는, 그 질환 또는 장애의 중증도를 억제하거나 감소시키는 작용으로 생각된다.

[0036] 본원에 사용된 바와 같이, 또한 달리 제시되지 않는 한, 용어 "관리하다", "관리하는" 및 "관리"는 이미 특정된 질환 또는 장애로 고통받았던 환자에 있어서 그 질환 또는 장애의 재발을 방지하고/하거나 그 질환 또는 장애로 고통받았던 환자가 차도가 있는 기간을 늘리는 것을 포함한다. 이들 용어는 질환 또는 장애의 역치, 발진 및/또는 기간을 조절하거나, 환자가 그 질환 또는 장애에 반응하는 방식을 변경시키는 것을 포함한다.

[0037] 본원에 사용된 바와 같이, 또한 달리 제시되지 않는 한, 용어 "약"은, 조성물 또는 투여형의 성분들의 용량, 양 또는 중량%와 관련하여 사용되는 경우, 포함된 특정 용량, 양 또는 중량%로부터 수득된 것과 동등한 약제학적 효과를 제공하기 위해 당해 분야의 숙련가에 의해 인정되는 용량, 양 또는 중량%를 의미한다. 구체적으로, 용어 "약"은 포함된 특정 용량, 양 또는 중량%의 30%, 25%, 20%, 15%, 10% 또는 5% 내의 용량, 양 또는 중량%로 생각된다.

[0038] 본원에 사용된 바와 같이, 또한 달리 제시되지 않는 한, 용어 "안정한"은, 제제 또는 투여형과 관련하여 사용되는 경우, 제제 또는 투여형의 활성 성분이 그의 바람직한 형태로 유지되는, 즉 특정된 시간 동안 용해된 상태로 유지되고 크게 분해되거나 응집되지 않거나, 아니면 개질(예를 들어, HPLC로 측정하였을 때)되지 않는 것을 의미한다. 몇몇 실시양태에서, 약 70% 이상, 약 80% 이상 또는 약 90% 이상의 화합물이 특정된 시간 후에 용해된 상태로 유지된다. 본원에 사용된 바와 같이, 또한 달리 제시되지 않는 한, 용어 "치료학적 또는 예방학적 유효량의 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 수화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물을 투여함을 포함하는, 아래 기재된 바와 같은 질환, 장애 및/또는 병태의 치료, 관리, 개선 및/또는 예방 방법"은 또한 치료학적 또는 예방학적 유효량의 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 수화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물이 아래 기재된 바와 같은 질환, 장애 및/또는 병태의 치료, 관리, 개선 및/또는 예방 방법에 사용될 수 있음을 의미한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0039] 4. 상세한 설명

[0040] 본원은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 수화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물의 약제학적 조성물 및 투여형을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 조성물 및 투여형은 환자에 경구 투여하기에 적합하다. 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물 및 투여형은 유리한 물리적 및/또는 약리학적 특성을 나타낸다. 이러한 특성은 분석 용이성, 내용물 균일성, 제조, 용해 및 생체이용률을 위한 유동 특성, 및 안정성을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물 및 투여형은 냉장없이 약 6개월 이상, 약 12개월 이상, 약 18개월 이상, 약 24개월 이상, 약 30개월 이상 또는 약 36개월 이상의 저장 수명을 갖는다. 특정 실시양태에서, "냉장없이"는 20°C 이상의 온도를 말한다.

[0041] 본원은 또한 본원에 제공된 약제학적 조성물 및 투여형을 포함하는 키트를 제공한다. 본원은 또한 본원에 제공된 약제학적 조성물 및 투여형을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 질환 또는 장애의 치료, 관리 및/또는 예방 방법을 제공한다.

[0042] 4.1 조성물 및 투여형

- [0043] 한 실시양태에서, 본원은 0.01, 0.02, 0.03, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 17, 18 또는 20mg 또는 그 이상의 양의 활성 성분과 약제학적으로 허용되는 첨가제를 포함하고; 상기 활성 성분이 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구 약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물인, 사람에게 경구 투여하기에 적합한 단일 단위 투여형을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 활성 성분의 양은 약 0.01 내지 약 20mg, 약 0.03 내지 약 15mg, 약 0.05 내지 약 10mg, 약 0.08 내지 약 5mg, 약 0.1 내지 약 10mg, 약 0.1 내지 약 2mg 또는 약 0.1 내지 약 1mg이다. 한 실시양태에서, 활성 성분의 양은 약 0.03mg이다. 다른 실시양태에서, 활성 성분의 양은 약 0.1mg이다. 다른 실시양태에서, 활성 성분의 양은 약 0.2mg이다. 다른 실시양태에서, 활성 성분의 양은 약 0.3mg이다. 다른 실시양태에서, 활성 성분의 양은 약 0.5mg이다.
- [0044] 본원에 제공된 약제학적 조성물 및 제제는 수성 또는 비수성 액체, 수중유 에멀전, 또는 유중수 액체 에멀전 내의 현탁액, 용액, 또는 분말 또는 과립으로서 예정된 양을 갖는 활성 성분을 각 함유하는, 캡슐제(예를 들어, 젤캡), 당의정, 정제, 트로키, 로젠지, 분산액제 및 좌제와 같은 개별 투여형으로서 존재할 수 있다. 투여 용이성 때문에, 정제, 당의정 및 캡슐제가 바람직한 경구 투여 단위형을 대표한다.
- [0045] 정제, 당의정 및 캡슐제는 일반적으로 약 50mg 내지 약 500mg의 약제학적 조성물(즉, 활성 성분 및 첨가제(들))을 함유한다. 캡슐제는 임의의 사이즈일 수 있다. 표준 사이즈의 예는 #000, #00, #0, #1, #2, #3, #4 및 #5를 포함한다. 예를 들어, 본원에 참조로 도입된 "Remington's Pharmaceutical Sciences, page 1658-1659(Alfonso Gennaro ed., Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania, 18th ed., 1990)을 참조한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 제공된 캡슐제는 사이즈 #1 이상, #2 이상, #3 이상 또는 #4 이상인 것이다.
- [0046] 본원은 또한, 물이 몇몇 화합물의 붕해를 용이하게 할 수 있기 때문에, 활성 성분을 포함하는 무수 약제학적 조성물 및 투여형을 제공한다. 예를 들어, 물의 첨가(예를 들어, 5%)는 저장 수명 또는 시간에 따른 제제의 안정성과 같은 특성을 측정하기 위해 저장 수명을 자극하는 수단, 즉 장기간 저장을 시뮬레이션하는 수단으로서 약제학적 분야에서 널리 받아들여진다. 예를 들어, "Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80"를 참조한다. 사실상, 물과 열은 붕해를 촉진시킨다. 따라서, 제제에 대한 물의 영향은 매우 중요할 수 있는데, 수분 및/또는 습기는 제제의 제조, 관리, 포장, 저장, 선적 및 사용시 흔히 직면하기 때문이다. 특정 이론에 의해 한정되지 않고, 화합물 A가 가수분해에 의해 쉽게 붕해되는 것으로 밝혀졌고, 따라서 투여형 내의 모든 성분들이 무수이거나 매우 낮은 수분 함량을 갖는 것이 중요하다.
- [0047] 무수 약제학적 조성물은 무수 본질이 유지되도록 제조되고 저장되어야 한다. 따라서, 몇몇 실시양태에서, 무수 조성물을 물에 노출되는 것을 방지하는 것으로 알려진 물질을 사용하여 포장하여 적합한 규격 키트에 포함될 수 있도록 한다. 적합한 포장의 예는 용봉한 호일(hermetically sealed foil), 플라스틱 등, 단위 용량 용기, 블리스터 팩 및 스트립 팩을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0048] 이것과 관련하여, 본원은 또한 실질적으로 물을 함유하지 않는 활성 성분과 첨가제의 무수 또는 저수분/습도 조건하에서의 혼합을 통한, 활성 성분을 포함하는 고형 약제학적 제제의 제조방법을 제공한다. 이 방법은 무수 또는 비흡습성 고형 제제를 저수분 조건하에서 포장함을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 조건을 사용함으로써, 물과의 접촉 위험성이 감소되고 활성 성분의 붕해가 예방되거나 실질적으로 감소될 수 있다.
- [0049] 한 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물은 조성물의 총 중량의 약 0.1 내지 약 10중량%를 구성한다. 다른 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물은 조성물의 총 중량의 약 0.1 내지 약 5중량%를 구성한다. 다른 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물은 조성물의 총 중량의 약 0.1 내지 약 3중량%를 구성한다. 다른 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물은 조성물의 총 중량의 약 0.1 내지 약 1중량%를 구성한다. 다른 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물은 조성물의 총 중량의 약 0.1 내지 약 0.5중량%를 구성한다. 다른 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물은 조성물의 총 중량의 약 0.1중량%를 구성한다. 다른 실시양태에서, 화합물

A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물은 조성물의 총 중량의 약 0.14중량%를 구성한다. 다른 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물은 조성물의 총 중량의 약 0.144중량%를 구성한다. 다른 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물은 조성물의 총 중량의 약 0.4중량%를 구성한다. 다른 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물은 조성물의 총 중량의 약 0.43중량%를 구성한다. 다른 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물은 조성물의 총 중량의 약 0.432중량%를 구성한다.

[0050] 한 실시양태에서, 활성 성분과 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제를 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같이 직접 블렌딩한다. 다른 실시양태에서, 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제는 락토즈 및/또는 전분을 포함한다. 한 실시양태에서, 락토즈는 무수 락토즈이다. 다른 실시양태에서, 전분은 예비젤라틴화 전분이다.

[0051] 한 실시양태에서, 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제는 조성물의 총 중량의 약 70 내지 약 99.9중량%를 구성한다. 다른 실시양태에서, 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제는 조성물의 총 중량의 약 80 내지 약 99.9중량%를 구성한다. 다른 실시양태에서, 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제는 조성물의 총 중량의 약 85 내지 약 99.9중량%를 구성한다. 다른 실시양태에서, 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제는 조성물의 총 중량의 약 90 내지 약 99.9중량%를 구성한다. 다른 실시양태에서, 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제는 조성물의 총 중량의 약 95 내지 약 99.9중량%를 구성한다. 다른 실시양태에서, 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제는 조성물의 총 중량의 약 99 내지 약 99.9중량%를 구성한다. 다른 실시양태에서, 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제는 조성물의 총 중량의 약 99.6중량%를 구성한다. 다른 실시양태에서, 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제는 조성물의 총 중량의 약 99.9중량%를 구성한다.

[0052] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 투여형은 락토즈와 전분을 둘 다 포함한다. 한 실시양태에서, 락토즈와 전분은 조성물의 총 중량의 약 70 내지 약 99.5중량%를 구성한다. 다른 실시양태에서, 락토즈와 전분은 조성물의 총 중량의 약 80 내지 약 99.5중량%를 구성한다. 다른 실시양태에서, 락토즈와 전분은 조성물의 총 중량의 약 85 내지 약 99중량%를 구성한다. 다른 실시양태에서, 락토즈와 전분은 조성물의 총 중량의 약 90 내지 약 99.5중량%를 구성한다. 다른 실시양태에서, 락토즈와 전분은 조성물의 총 중량의 약 95 내지 약 99.3중량%를 구성한다. 다른 실시양태에서, 락토즈와 전분은 조성물의 총 중량의 약 99 내지 약 99.5중량%를 구성한다. 다른 실시양태에서, 락토즈와 전분은 조성물의 총 중량의 약 99.3중량%를 구성한다. 다른 실시양태에서, 락토즈와 전분은 조성물의 총 중량의 약 99.5중량%를 구성한다.

[0053] 한 실시양태에서, 투여형에서 락토즈:전분의 비율은 약 1:1 내지 약 5:1이다. 한 실시양태에서, 투여형에서 락토즈:전분의 비율은 약 3:1이다.

[0054] 다른 실시양태에서, 투여형은 윤활제를 포함한다. 한 실시양태에서, 투여형은 약 0.2mg의 윤활제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 투여형은 약 0.22mg의 윤활제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 투여형은 약 0.225mg의 윤활제를 포함한다. 한 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산이다.

[0055] 다른 실시양태에서, 투여형은 윤활제를 포함한다. 한 실시양태에서, 투여형은 약 0.4mg의 윤활제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 투여형은 약 0.37mg의 윤활제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 투여형은 약 0.375mg의 윤활제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 투여형은 약 0.45mg의 윤활제를 포함한다. 한 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산이다.

[0056] 한 실시양태에서, 윤활제, 예를 들어, 스테아르산은 조성물의 총 중량의 약 0.01 내지 약 5중량%를 구성한다. 다른 실시양태에서, 윤활제, 예를 들어, 스테아르산은 조성물의 총 중량의 약 0.01 내지 약 1중량%를 구성한다. 다른 실시양태에서, 윤활제, 예를 들어, 스테아르산은 조성물의 총 중량의 약 0.1 내지 약 1중량%를 구성한다. 다른 실시양태에서, 윤활제, 예를 들어, 스테아르산은 조성물의 총 중량의 약 0.1 내지 약 0.5중량%를 구성한다. 다른 실시양태에서, 윤활제, 예를 들어, 스테아르산은 조성물의 총 중량의 약 0.2 내지 약 0.3중량%를 구성한다. 다른 실시양태에서, 윤활제, 예를 들어, 스테아르산은 조성물의 총 중량의 약 0.3중량%를 구성한다.

[0057] 몇몇 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물은 100% 미만의 순도로 수득되는 것이 통상적이기 때문에, 본원에 제공된 제제

및 투여형은 100% 순수한 화합물 A의 특정 양의 효능을 제공하는 양으로 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물을 포함하는 조성물, 제제 또는 투여형으로서 정의될 수 있다.

- [0058] 예를 들어, 한 실시양태에서, 본원은 1) 화합물 A의 약 0.3mg 효능을 제공하는 양으로 존재하는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물; 및 2) 각각 약 74.7mg의 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제를 포함하는 단일 단위 투여형을 제공한다. 한 실시양태에서, 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제의 양은 약 75mg이다.
- [0059] 한 실시양태에서, 본원은 1) 화합물 A의 약 0.3mg 효능을 제공하는 양으로 존재하는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물; 및 2) 약제학적으로 허용되는 첨가제를 포함하는 투여형을 제공한다. 한 실시양태에서, 투여형의 총 중량은 약 75mg이다. 한 실시양태에서, 투여형은 사이즈 #4 또는 이보다 큰 캡슐로 투여하기에 적합하다. 한 실시양태에서, 첨가제는 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제를 포함한다. 한 실시양태에서, 첨가제는 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제 및 윤활제를 포함한다.
- [0060] 투여형의 총 중량이 약 75mg인 한 실시양태에서, 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제는 락토즈 및/또는 전분을 포함한다. 한 실시양태에서, 첨가제는 락토즈와 전분을 둘 다 포함한다. 한 실시양태에서, 락토즈와 전분이 둘 다 투여형에 존재하면, 투여형은 전분을 약 18.075mg 포함하고, 나머지 중량은 락토즈로 충전된다. 한 실시양태에서, 락토즈는 무수 락토즈이다. 다른 실시양태에서, 전분은 예비젤라틴화 전분이다.
- [0061] 투여형의 총 중량이 약 75mg이고 윤활제가 존재하는 한 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산이다. 한 실시양태에서, 스테아르산은 약 0.2mg의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 스테아르산은 약 0.225mg의 양으로 존재한다.
- [0062] 한 실시양태에서, 본원은 1) 화합물 A의 약 0.3mg 효능을 제공하는 양으로 존재하는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 입체이성질체, 전구약물, 염, 용매화물 또는 포접물; 2) 예비젤라틴화 전분 약 18.075mg; 3) 스테아르산 약 0.225mg; 및 4) 투여형의 총 중량을 75mg으로 만드는 양의 무수 락토즈를 포함하는 투여형을 제공한다. 한 실시양태에서, 투여형은 사이즈 #4 또는 이보다 큰 캡슐로 투여하기에 적합하다.
- [0063] 한 실시양태에서, 본원은 1) 화합물 A의 약 0.1mg 효능을 제공하는 양으로 존재하는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물; 및 2) 각각 약 74.9mg의 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제를 포함하는 단일 단위 투여형을 제공한다. 한 실시양태에서, 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제의 양은 약 75mg이다.
- [0064] 한 실시양태에서, 본원은 1) 화합물 A의 약 0.1mg 효능을 제공하는 양으로 존재하는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물; 및 2) 약제학적으로 허용되는 첨가제를 포함하는 투여형을 제공한다. 한 실시양태에서, 투여형의 총 중량은 약 75mg이다. 한 실시양태에서, 투여형은 사이즈 #4 또는 이보다 큰 캡슐로 투여하기에 적합하다. 한 실시양태에서, 첨가제는 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제를 포함한다. 한 실시양태에서, 첨가제는 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제 및 윤활제를 포함한다.
- [0065] 투여형의 총 중량이 약 75mg인 한 실시양태에서, 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제는 락토즈 및/또는 전분을 포함한다. 한 실시양태에서, 첨가제는 락토즈와 전분을 둘 다 포함한다. 한 실시양태에서, 락토즈와 전분이 둘 다 투여형에 존재하면, 투여형은 전분을 약 18.75mg 포함하고, 나머지 중량은 락토즈로 충전된다. 한 실시양태에서, 락토즈는 무수 락토즈이다. 다른 실시양태에서, 전분은 예비젤라틴화 전분이다.
- [0066] 투여형의 총 중량이 약 75mg이고 윤활제가 존재하는 한 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산이다. 한 실시양태에서, 스테아르산은 약 0.22mg의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 스테아르산은 약 0.225mg의 양으로 존재한다.
- [0067] 한 실시양태에서, 본원은 1) 화합물 A의 약 0.1mg 효능을 제공하는 양으로 존재하는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물; 2) 예비젤라틴화 전분 약 18.75mg; 3) 스테아르산 약 0.225mg; 및 4) 투여형의 총 중량을 75mg으로 만드는 양의 무수 락토즈를 포함하는 투여형을 제공한다. 한 실시양태에서, 투여형은 사이즈 #4 또는 이보다 큰 캡슐로 투여하기에 적합하다.
- [0068] 한 실시양태에서, 본원은 1) 화합물 A의 약 0.2mg 효능을 제공하는 양으로 존재하는 화합물 A, 또는 이의 약제

학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물; 및 2) 각각 약 149.8mg의 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제를 포함하는 단일 단위 투여형을 제공한다. 한 실시양태에서, 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제의 양은 약 150mg이다.

[0069] 한 실시양태에서, 본원은 1) 화합물 A의 약 0.2mg 효능을 제공하는 양으로 존재하는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물; 및 2) 약제학적으로 허용되는 첨가제를 포함하는 투여형을 제공한다. 한 실시양태에서, 투여형의 총 중량은 약 150mg이다. 한 실시양태에서, 투여형은 사이즈 #3 또는 이보다 큰 캡슐로 투여하기에 적합하다. 한 실시양태에서, 첨가제는 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제를 포함한다. 한 실시양태에서, 첨가제는 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제 및 윤활제를 포함한다.

[0070] 투여형의 총 중량이 약 150mg인 한 실시양태에서, 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제는 락토즈 및/또는 전분을 포함한다. 한 실시양태에서, 첨가제는 락토즈와 전분을 둘 다 포함한다. 한 실시양태에서, 락토즈와 전분이 둘 다 투여형에 존재하면, 투여형은 전분을 약 37.5mg 포함하고, 나머지 중량은 락토즈로 충전된다. 한 실시양태에서, 락토즈는 무수 락토즈이다. 다른 실시양태에서, 전분은 예비젤라틴화 전분이다.

[0071] 투여형의 총 중량이 약 46.3mg이고 윤활제가 존재하는 한 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산이다. 한 실시양태에서, 스테아르산은 약 0.4mg의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 스테아르산은 약 0.45mg의 양으로 존재한다.

[0072] 한 실시양태에서, 본원은 1) 화합물 A의 약 0.2mg 효능을 제공하는 양으로 존재하는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물; 2) 예비젤라틴화 전분 약 37.5mg; 3) 스테아르산 약 0.45mg; 및 4) 투여형의 총 중량을 150mg으로 만드는 양의 무수 락토즈를 포함하는 투여형을 제공한다. 한 실시양태에서, 투여형은 사이즈 #3 또는 이보다 큰 캡슐로 투여하기에 적합하다.

[0073] 한 실시양태에서, 본원은 1) 화합물 A의 약 0.5mg 효능을 제공하는 양으로 존재하는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물; 및 2) 각각 약 124.5mg의 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제를 포함하는 단일 단위 투여형을 제공한다. 한 실시양태에서, 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제의 양은 약 125mg이다.

[0074] 한 실시양태에서, 본원은 1) 화합물 A의 약 0.5mg 효능을 제공하는 양으로 존재하는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물; 및 2) 약제학적으로 허용되는 첨가제를 포함하는 투여형을 제공한다. 한 실시양태에서, 투여형의 총 중량은 약 125mg이다. 한 실시양태에서, 투여형은 사이즈 #3 또는 이보다 큰 캡슐로 투여하기에 적합하다. 한 실시양태에서, 첨가제는 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제를 포함한다. 한 실시양태에서, 첨가제는 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제 및 윤활제를 포함한다.

[0075] 투여형의 총 중량이 약 125mg인 한 실시양태에서, 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제는 락토즈 및/또는 전분을 포함한다. 한 실시양태에서, 첨가제는 락토즈와 전분을 둘 다 포함한다. 한 실시양태에서, 락토즈와 전분이 둘 다 투여형에 존재하면, 투여형은 전분을 약 31.25mg 포함하고, 나머지 중량은 락토즈로 충전된다. 한 실시양태에서, 락토즈는 무수 락토즈이다. 다른 실시양태에서, 전분은 예비젤라틴화 전분이다.

[0076] 투여형의 총 중량이 약 125mg이고 윤활제가 존재하는 한 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산이다. 한 실시양태에서, 스테아르산은 약 0.37mg의 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 스테아르산은 약 0.375mg의 양으로 존재한다.

[0077] 한 실시양태에서, 본원은 1) 화합물 A의 약 0.5mg 효능을 제공하는 양으로 존재하는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물; 2) 예비젤라틴화 전분 약 31.25mg; 3) 스테아르산 약 0.375mg; 및 4) 투여형의 총 중량을 125mg으로 만드는 양의 무수 락토즈를 포함하는 투여형을 제공한다. 한 실시양태에서, 투여형은 사이즈 #3 또는 이보다 큰 캡슐로 투여하기에 적합하다.

[0078] 한 실시양태에서, 본원은 1) 화합물 A의 약 0.432중량%를 제공하는 양으로 존재하는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물; 및 2) 약제학적으로 허용되는 첨가제를 포함하는 투여형을 제공한다. 한 실시양태에서, 첨가제는 담체, 희석제, 결합제 또

는 충전제를 포함한다. 한 실시양태에서, 첨가제는 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제 및 윤활제를 포함한다.

- [0079] 화합물 A의 총 중량%가 0.432%인 한 실시양태에서, 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제는 락토즈 및/또는 전분을 포함한다. 한 실시양태에서, 첨가제는 락토즈와 전분을 둘 다 포함한다. 한 실시양태에서, 락토즈와 전분이 둘 다 투여형에 존재하면, 투여형은 전분을 약 25.0중량% 포함하고, 나머지 중량은 락토즈로 충전된다. 한 실시양태에서, 락토즈는 무수 락토즈이다. 다른 실시양태에서, 전분은 예비젤라틴화 전분이다.
- [0080] 화합물 A의 총 중량%가 0.432%이고 윤활제가 존재하는 한 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산이다. 한 실시양태에서, 스테아르산은 0.300%의 중량%로 존재한다.
- [0081] 한 실시양태에서, 본원은 1) 화합물 A의 약 0.432중량%를 제공하는 양으로 존재하는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물; 2) 예비젤라틴화 전분 약 25.0중량%; 3) 스테아르산 약 0.300중량%; 및 4) 총 중량%를 100%로 만드는 양의 무수 락토즈를 포함하는 투여형을 제공한다.
- [0082] 한 실시양태에서, 본원은 1) 화합물 A의 약 0.144중량%를 제공하는 양으로 존재하는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물; 및 2) 약제학적으로 허용되는 첨가제를 포함하는 투여형을 제공한다. 한 실시양태에서, 첨가제는 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제를 포함한다. 한 실시양태에서, 첨가제는 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제 및 윤활제를 포함한다.
- [0083] 화합물 A의 총 중량%가 0.144%인 한 실시양태에서, 담체, 희석제, 결합제 또는 충전제는 락토즈 및/또는 전분을 포함한다. 한 실시양태에서, 첨가제는 락토즈와 전분을 둘 다 포함한다. 한 실시양태에서, 락토즈와 전분이 둘 다 투여형에 존재하면, 투여형은 전분을 약 25.0중량% 포함하고, 나머지 중량은 락토즈로 충전된다. 한 실시양태에서, 락토즈는 무수 락토즈이다. 다른 실시양태에서, 전분은 예비젤라틴화 전분이다.
- [0084] 화합물 A의 총 중량%가 0.144%이고 윤활제가 존재하는 한 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산이다. 한 실시양태에서, 스테아르산은 0.300%의 중량%로 존재한다.
- [0085] 한 실시양태에서, 본원은 1) 화합물 A의 약 0.432중량%를 제공하는 양으로 존재하는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물; 2) 예비젤라틴화 전분 약 25.0중량%; 3) 스테아르산 약 0.300중량%; 및 4) 총 중량%를 100%로 만드는 양의 무수 락토즈를 포함하는 투여형을 제공한다.
- [0086] 다른 실시양태에서, 본원은 화합물 A의 약 0.3mg 효능을 제공하는 양으로 존재하는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물을 포함하는, 냉장없이 약 12개월 이상, 약 24개월 이상 또는 약 36개월 이상의 기간 동안 안정한 투여형을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 투여형은 락토즈 및/또는 전분을 포함한다. 락토즈와 전분이 둘 다 투여형에 존재하는 한 실시양태에서, 전분은 약 18mg의 양으로 존재하고, 락토즈는 조성물의 총 중량을 약 75mg으로 만드는 양으로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 투여형은 스테아르산을 약 0.22mg 또는 약 0.225mg의 양으로 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 본원은 1) 화합물 A의 약 0.3mg 효능을 제공하는 양으로 존재하는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물; 예비젤라틴화 전분 약 18.075mg; 스테아르산 약 0.225mg; 및 투여형의 총 중량을 75mg으로 만드는 양의 무수 락토즈를 포함하는, 냉장없이 약 12개월 이상, 약 24개월 이상 또는 약 36개월 이상의 기간 동안 안정한 투여형을 제공한다. 한 실시양태에서, 투여형은 사이즈 #4 또는 이보다 큰 캡슐로 투여하기에 적합하다.
- [0087] 다른 실시양태에서, 본원은 화합물 A의 약 0.1mg 효능을 제공하는 양으로 존재하는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물을 포함하는, 냉장없이 약 12개월 이상, 약 24개월 이상 또는 약 36개월 이상의 기간 동안 안정한 투여형을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 투여형은 락토즈 및/또는 전분을 포함한다. 락토즈와 전분이 둘 다 투여형에 존재하는 한 실시양태에서, 전분은 약 18.75mg의 양으로 존재하고, 락토즈는 조성물의 총 중량을 약 75mg으로 만드는 양으로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 투여형은 스테아르산을 약 0.22mg 또는 약 0.225mg의 양으로 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 본원은 1) 화합물 A의 약 0.1mg 효능을 제공하는 양으로 존재하는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물; 예비젤라틴화 전분 약 18.75mg; 스테아르산 약 0.225mg; 및 투여형의 총 중량을 75mg으로 만드는 양의 무수 락토즈를 포함하는, 냉장없이 약 12개월 이상, 약 24개월 이상 또는 약 36개월 이상의 기간 동안 안정한 투여형을 제공한다. 한 실시양태에서, 투여형은 사이즈 #4 또는 이보다 큰 캡슐로 투여하기에 적합하다.

[0088] 다른 실시양태에서, 본원은 화합물 A의 약 0.2mg 효능을 제공하는 양으로 존재하는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물을 포함하는, 냉장없이 약 12개월 이상, 약 24개월 이상 또는 약 36개월 이상의 기간 동안 안정한 투여형을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 투여형은 락토즈 및/또는 전분을 포함한다. 락토즈와 전분이 둘 다 투여형에 존재하는 한 실시양태에서, 전분은 약 37.5mg의 양으로 존재하고, 락토즈는 조성물의 총 중량을 약 150mg으로 만드는 양으로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 투여형은 스테아르산을 약 0.4mg 또는 약 0.45mg의 양으로 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 본원은 1) 화합물 A의 약 0.2mg 효능을 제공하는 양으로 존재하는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물; 예비젤라틴화 전분 약 37.5mg; 스테아르산 약 0.45mg; 및 투여형의 총 중량을 150mg으로 만드는 양의 무수 락토즈를 포함하는, 냉장없이 약 12개월 이상, 약 24개월 이상 또는 약 36개월 이상의 기간 동안 안정한 투여형을 제공한다. 한 실시양태에서, 투여형은 사이즈 #3 또는 이보다 큰 캡슐로 투여하기에 적합하다.

[0089] 다른 실시양태에서, 본원은 화합물 A의 약 0.5mg 효능을 제공하는 양으로 존재하는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물을 포함하는, 냉장없이 약 12개월 이상, 약 24개월 이상 또는 약 36개월 이상의 기간 동안 안정한 투여형을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 투여형은 락토즈 및/또는 전분을 포함한다. 락토즈와 전분이 둘 다 투여형에 존재하는 한 실시양태에서, 전분은 약 31.25mg의 양으로 존재하고, 락토즈는 조성물의 총 중량을 약 125mg으로 만드는 양으로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 투여형은 스테아르산을 약 0.37mg 또는 약 0.375mg의 양으로 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 본원은 1) 화합물 A의 약 0.5mg 효능을 제공하는 양으로 존재하는 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물; 예비젤라틴화 전분 약 31.25mg; 스테아르산 약 0.375mg; 및 투여형의 총 중량을 125mg으로 만드는 양의 무수 락토즈를 포함하는, 냉장없이 약 12개월 이상, 약 24개월 이상 또는 약 36개월 이상의 기간 동안 안정한 투여형을 제공한다. 한 실시양태에서, 투여형은 사이즈 #3 또는 이보다 큰 캡슐로 투여하기에 적합하다.

[0090] 4.1.1 제2 활성제

[0091] 특정 실시양태에서, 본원은 하나 이상의 2차 활성 성분을 추가로 포함할 수 있는, 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물의 조성물 및 투여형을 제공한다. 특정 조합이 특정 종류의 질환 또는 장애, 및 이러한 질환 또는 장애와 관련된 병태 및 증상의 치료에 상승적으로 작용할 수 있다. 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물은 또한 특정한 제2 활성제와 관련된 부작용을 완화시키는 기능을 할 수 있고 그 반대도 마찬가지다.

[0092] 본원에 제공된 제제 및 투여형에 함유될 수 있는 특정한 제2 활성 화합물은 치료되거나 예방되거나 관리되는 특정 징후에 따라 다르다.

[0093] 예를 들어, 섹션 3에 언급된 바와 같은 질환, 장애 또는 병태, 예를 들어, 암의 치료, 예방 또는 관리를 위한 제2 활성제는 다음을 포함하나, 이에 한정되지 않는다: 세막사닙; 사이클로스포린; 에타너셉트; 독시사이클린; 보테조밋; 아시비신; 아클라루비신; 아코다졸 하이드로클로라이드; 아크로닌; 아도젤레신; 알데스류킨; 알트레타민; 암보마이신; 아메탄트론 아세테이트; 암사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아스파라기나제; 아스펠린; 아자시티딘; 아제테파; 아조토마이신; 바티마스타트; 벤조테파; 바이칼루타미드; 바이산트렌 하이드로클로라이드; 비스나피드 디메실레이트; 바이젤레신; 블레오마이신 설페이트; 브레퀴나르 나트륨; 브로피리딘; 부셀판; 캅티노마이신; 칼루스테론; 카라세미드; 카베티머; 카보플라틴; 카무스틴; 카루비신 하이드로클로라이드; 카젤레신; 세테핀골; 셀레콕싯; 클로람부실; 시로레마이신; 시스플라틴; 클라드리빈; 크리스나톨 메실레이트; 사이클로포스파미드; 시타라빈; 다카바진; 닥티노마이신; 다우노루비신 하이드로클로라이드; 데시타빈; 텍소마플라틴; 데자구아닌; 데자구아닌 메실레이트; 디아지쿠온; 도세탁셀; 독소루비신; 독소루비신 하이드로클로라이드; 드롤록시펜; 드롤록시펜 시트레이트; 드로모스타놀론 프로피오네이트; 다우조마이신; 에다트렉세이트; 에플로니틴 하이드로클로라이드; 엘사미트루신; 엔로플라틴; 엔프로메이트; 에피프로피딘; 에피루비신 하이드로클로라이드; 에르볼로졸; 에소루비신 하이드로클로라이드; 에스트라무스틴; 에스트라무스틴 포스페이트 나트륨; 에타니다졸; 에토포사이드; 에토포사이드 포스페이트; 에토프린; 파드로졸 하이드로클로라이드; 파자라빈; 펜레티니드; 플록스우리딘; 플루다라빈 포스페이트; 플루오로우라실; 플루로시타빈; 포스퀴돈; 포스트리에신 나트륨; 겐시타빈; 겐시타빈 하이드로클로라이드; 하이드록시우레아; 이다루비신 하이드로클로라이드; 이포스파미

드; 일모포신; 이프로플라틴; 이리노테칸; 이리노테칸 하이드로클로라이드; 란레오타이드 아세테이트; 레트로졸; 류프롤라이드 아세테이트; 리아로졸 하이드로클로라이드; 로메트렉솔 나트륨; 로무스틴; 로속산트론 하이드로클로라이드; 마소프로콜; 마이탄신; 메클로레타민 하이드로클로라이드; 메게스트롤 아세테이트; 멜렌게 스트롤 아세테이트; 멜팔란; 메노가릴; 머캅토프린; 메토티렉세이트; 메토티렉세이트 나트륨; 메토프린; 메튜레 데파; 미틴도마이드; 미토카신; 미토크로민; 미토길린; 미토말신; 미토마이신; 미토스퍼; 미토탄; 미톡산트론 하이드로클로라이드; 마이코페놀산; 노코다졸; 노갈라마이신; 오마플라틴; 옥시수란; 파클리탁셀; 페가스파가제; 펠리오마이신; 펜타무스틴; 펩로마이신 설페이트; 퍼포스파미드; 피포브로만; 피포설판; 피록산 트론 하이드로클로라이드; 플라키마이신; 플로메스탄; 포피머 나트륨; 포피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카바 진 하이드로클로라이드; 푸로마이신; 푸로마이신 하이드로클로라이드; 피라조푸린; 리보프린; 사핀골; 사핀골 하이드로클로라이드; 세무스틴; 심트라젠; 스파포세이트 나트륨; 스파소마이신; 스피로게르마늄 하이드로클로라이드; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 술로페누르; 탈리소마이신; 테코갈란 나트 른; 탁소텔; 테가푸르; 텔록산트론 하이드로클로라이드; 테모포핀; 테니포사이드; 테록시론; 테스토락톤; 티아 미프린; 티오구아닌; 티오데파; 티아조푸린; 티라파자민; 토레미펜 시트레이트; 트레스톨론 아세테이트; 트리시 리빈 포스페이트; 트리메트렉세이트; 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트립토텐린; 투블로졸 하이드로클로라이드; 우라실 머스타드; 우레데파; 바프레오타이드; 베테오피; 빈블라스틴 설페이트; 빈크리스틴 설페이트; 빈 데신; 빈데신 설페이트; 비네피딘 설페이트; 빈글리시네이트 설페이트; 빈류로신 설페이트; 비노렐빈 타르트레 이트; 빈로시딘 설페이트; 빈줄리딘 설페이트; 보로졸; 제니플라틴; 지노스타틴; 및 조루비신 하이드로클로라이 드.

[0094]

기타 제2 약제는 다음을 포함하나, 이에 한정되지 않는다: 20-epi-1,25 디하이드록시비타민 D3; 5-에티닐우라실; 아비라테론; 아클라루비신; 아실폴벤; 아데시페놀; 아도젤레신; 알테스류킨; ALL-TK 길항제; 알트레타민; 암바무스틴; 아미독스; 아미포스틴; 아미노레블린산; 암루비신; 암사크린; 아나그렐라이드; 아나스 트로졸; 안드로그라폴라이드; 혈관신생 억제제; 길항제 D; 길항제 G; 안타렉틱스; 항-등축화 형태형성(anti-dorsalizing morphogenetic) 단백질-1; 항안드로겐 전립선암; 항에스트로겐; 항신생물약; 안티센스 올리고뉴클 레오타이드; 아피디콜린 글리시네이트; 아홉토시스 유전자 조절자; 아홉토시스 조절자; 아푸린산; ara-CDP-DL- PTBA; 아르기닌 데아미나제; 아설아크린; 아타메스탄; 아트리무스틴; 악시나스틴 1; 악시나스틴 2; 악시나스틴 3; 아자세트론; 아자톡신; 아자티로신; 바카틴 III 유도체; 발라놀; 바티마스타트; BCR/ABL 길항제; 벤조클로린; 벤조일스타우로스포린; 베타 락탐 유도체; 베타-알레틴; 베타클라마이신 B; 베틀린산; bFGF 억제제; 바이칼루타마이드; 비스안트렌; 비스아지리디닐스퍼민; 비스나파이드; 비스트라텐 A; 비젤레신; 브레플 레이트; 브로피리민; 부도티탄; 부티오닌 설펡시민; 칼시포트리올; 칼포스틴 C; 캄프토텐신 유도체; 카페시타빈; 카복시아미드-아미노-트리아졸; 카복시아미도트리아졸; CaRest M3; CARN 700; 연골 유도된 억제제; 카젤레신; 카제인 키나아제 억제제(ICOS); 카스타노스퍼민; 세크로핀 B; 세트로렐릭스; 클로론; 클로로퀴놀살린 설펡아미드; 시카프로스트; 시스-포피린; 클라드리빈; 클로미펜 유사체; 클로트리마졸; 콜리스마이신 A; 콜리스 마이신 B; 콤프레타스타틴 A4; 콤프레타스타틴 유사체; 코나제닌; 크람베시딘 816; 크리나스톨; 크립토펡신 8; 크립토펡신 A 유도체; 큐라신 A; 사이클로펜탄트라퀴논; 사이클로플라탐; 시페마이신; 시타라빈 옥스포스페이 트; 세포용해 인자; 시토스타틴; 다클릭시맵; 데시타빈; 데하이드로디텐닌 B; 데스로렐린; 텍사메타손; 텍시포 스파미드; 텍사라죽산; 텍스페라파밀; 디아지쿠온; 디텐닌 B; 디독스; 디에틸노스퍼민; 디하이드로-5-아자시티 딘; 디하이드로탁솔, 9-; 디옥사마이신; 디페닐 스피로무스틴; 도세탁셀; 도코사놀; 돌라세트론; 독시플루리딘; 독소루비신; 드롤록시펜; 드로나비놀; 듀오카마이신 SA; 엠셀렌; 에코무스틴; 에델포신; 에드레콜로맵; 에플로 르니틴; 엘레벤; 에미테푸르; 에피루비신; 에프리스테라이드; 에스트라무스틴 유사체; 에스트로겐 작용제; 에스 트로겐 길항제; 에타니다졸; 에토펡사이드 포스페이트; 엑세메스탄; 파드로졸; 파자라빈; 펜레티나이드; 필그라 스템; 피나스테라이드; 플라보피리돌; 플레젤라스틴; 플루아스테론; 플루다라빈; 플루오로다우노루비신 하이드 로클로라이드; 포르페니멕스; 포르메스탄; 포스트리에신; 포테무스틴; 가돌리늄 텍사피린; 질산갈륨; 갈로시타 빈; 가니렐릭스; 젤라티나제 억제제; 겐시타빈; 글루타티온 억제제; 헵셀팜; 헤레굴린; 핵사메틸렌 비스아세트 아미드; 하이페리신; 이반드론산; 이다루비신; 이독시펜; 이드라만톤; 일모포신; 일로마스타트; 이마티닙 (Gleevec[®]), 이미퀴모드; 면역자극 펩타이드; 인슐린 유사 성장인자-1 수용체 억제제; 인터페론 작용제; 인터페 론; 인터류킨; 이오벤구안; 요오도독소루비신; 이포메아놀, 4-; 이로플라트; 이르소글라딘; 이소벤가졸; 이소호 모할리콘드린 B; 이타세트론; 자스플라키놀라이드; 카할라라이드 F; 라멜라린-N 트리아세테이트; 란레오타이드; 레이나마이신; 레노그라스틴; 렌티난 설페이트; 레프토스타틴; 레트로졸; 백혈병 억제인자; 백혈구 알파 인터페 론; 류프롤라이드+에스트로겐+프로게스테론; 류프로렐린; 레바미솔; 리아로졸; 선형 폴리아민 유사체; 친유성 디사카라이드 펩타이드; 친유성 백금 화합물; 리소클린아미드 7; 로바플라틴; 롬브리신; 로메트렉솔; 로니다민;

로속산트론; 록소리빈; 루르토테칸; 루테튬 텍사피린; 리소필린; 용해 펩타이드; 마이탄신; 마노스타틴 A; 마리마스태트; 마소프로콜; 마스핀; 마트릴신 억제제; 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제; 메노가렐; 머바론; 메테렐린; 메티오닌아제; 메토클로프라미드; MIF 억제제; 미페프리스톤; 밀테포신; 미리모스틴; 미토구아존; 미토락톨; 미토마이신 유사체; 미토나파이드; 미토톡신 섬유아세포 성장인자-사포린; 미톡산트론; 모파로텐; 몰그라모스틴; 에르비투스; 사람 용모성 고나도트로핀; 모노포스포릴 리피드 A+마이오박테리아 세포벽 sk; 모피다물; 머스타드 항암제; 마이카페록사이드 B; 마이코박테리아 세포벽 추출물; 미리아포론; N-아세틸디날린; N-치환된 벤즈아미드; 나파렐린; 나그레스틴; 날록손+펜타조신; 나파빈; 나프터핀; 나르토그라스틴; 네다플라틴; 네모루비신; 네리드론산; 닐루타마이드; 니사마이신; 산화질소 조절제; 니트록사이드 항산화제; 니트롤린; 오블리머센 (Genasense[®]), 0-6-벤질구아닌; 옥트레오타이드; 오키세논; 올리고뉴클레오타이드; 오나프리스톤; 온단세트론; 온단세트론; 오라신; 경구 사이토카인 유도제; 오르마플라틴; 오사테론; 옥살리플라틴; 옥사우노마이신; 파클리탁셀; 파클리탁셀 유사체; 파클리탁셀 유도제; 팔라우아민; 팔미토일히죽신; 파미드론산; 파낙시트리올; 파노미펜; 파라박틴; 파젤립틴; 페가스파르가제; 펠데신; 펜토산 폴리설페이트 나트륨; 펜토스타틴; 펜트로졸; 퍼플루브론; 페르포스파미드; 페릴릴 알콜; 펜아지노마이신; 페닐아세테이트; 포스파타제 억제제; 피시바닐; 필로카르핀 하이드로클로라이드; 피라루비신; 피리트렉심; 플라세틴 A; 플라세틴 B; 플라스미노겐 활성화제 억제제; 백금 복합체; 백금 화합물; 백금-트리아민 복합체; 포르피머 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니손; 프로필 비스-아크리돈; 프로스타글란딘 J2; 프로테아좀 억제제; 단백질 A계 면역 조절제; 단백질 키나아제 C 억제제; 단백질 키나아제 C 억제제, 미세조류; 단백질 티로신 포스파타제 억제제; 퓨린 뉴클레오사이드 포스포릴라제 억제제; 푸르푸린; 피라졸로아크리딘; 피리독실화 헤모글로빈 폴리옥시에틸렌 접합체; raf 길항제; 랄티트렉세드; 라모세트론; ras 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제; ras 억제제; ras-GAP 억제제; 레텔립틴 탈메틸화; 레늄 Re 186 에티드로네이트; 리족신; 리보자임; RII 레틴아미드; 로히투카인; 로무르타이드; 로퀴나멕스; 루비기논 B1; 루복실; 사핀골; 사인토펜; SarCNU; 사르코피톨 A; 사르그라모스틴; Sdi 1 미메틱; 세무스틴; 노화 유도된 억제제 1; 센스 올리고뉴클레오타이드; 시그널 형질도입 억제제; 시조피란; 소부족산; 나트륨 보로캅테이트; 나트륨 페닐아세테이트; 솔베롤; 소마토메딘 결합 단백질; 소너민; 스파르포산; 스피카마이신 D; 스피로무스틴; 스플레노펜틴; 스폰지스타틴 1; 스키타민; 스티피아미드; 스트로멜리신 억제제; 설피노신; 과활성 혈관작용 장 펩타이드 길항제; 수라디스타; 수라민; 스웨인손; 탈리무스틴; 타목시펜 메티오다이드; 타우로무스틴; 타자로텐; 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔루라피릴륨; 텔로메라제 억제제; 테모포핀; 테니포사이드; 테트라클로로데카옥사이드; 테트라조민; 탈리블라스틴; 티오코랄린; 트롬보포이에틴; 트롬보포이에틴 미메틱; 티말파신; 티모포이에틴 수용체 작용제; 티모트리난; 갑상선 자극 호르몬; 주석 에틸 에티오프루핀; 티라파자민; 티타노센 바이클로라이드; 톱센틴; 토레미펜; 번역 억제제; 트레티노인; 트리아세틸우리딘; 트리시리빈; 트리메트렉세이트; 트립토텔린; 트로피세트론; 튜로스테라이드; 티로신 키나아제 억제제; 티르포스틴; UBC 억제제; 유베니멕스; 비노생식동 유도된 성장 억제인자; 유로키나아제 수용체 길항제; 바프레오타이드; 바리올린 B; 벨라레졸; 베라민; 베르딘스; 베르테포르핀; 비노렐빈; 빈살틴; 비탁신; 보로졸; 자노테론; 제니플라틴; 질라스콧 ; 및 지노스타틴 스티말라머.

[0095] 또 다른 제2 활성제는 2-메톡시에스트라디올, 텔로메스타틴, 다발성 골수종 세포(예를 들어, TRAIL)에서의 아포토시스의 유도자, 스타틴, 세막사닙, 사이클로스포린, 에타너셉트, 독시사이클린, 보르테오미드, 오블리머센 (Genasense[®]), 레미케이드, 도세탁셀, 셀레코픽, 멜팔란, 텍사메타손(Decadron[®]), 스테로이드, 겐시타빈, 시스플라티늄, 테모졸로마이드, 에토포사이드, 사이클로포스파미드, 테모다르, 카보플라틴, 프로카바진, 글리아탈, 타목시펜, 토포테칸, 메토타렉세이트, Arisa[®], 탁솔, 탁소텔, 플루오로우라실, 류코보린, 이리노테칸, 크셀로다, CPT-11, 인터페론 알파, 폐결핵 인터페론 알파(예를 들어, PEG INTRON-A), 카페시타빈, 시스플라틴, 티오테파, 플루다라빈, 카보플라틴, 리포좀 다우노루비신, 시타라빈, 독세탁솔, 파클리탁셀, 빈블라스틴, IL-2, GM-CSF, 다카바진, 비노렐빈, 졸레드론산, 팔미트로네이트, 비악신, 부설판, 프레드니손, 비스포스포네이트, 삼산화비소, 빈크리스틴, 독소루비신(Doxil[®]), 파클리탁셀, 간시클로비르, 아드리아마이신, 에스트라무스틴 나트륨 포스페이트(Emcyt[®]), 설린당 및 에토포사이드를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0096] 다른 실시양태에서, 치료되거나 예방되거나 관리되는 징후에 따른 특정한 제2 약제의 예는 전문이 본원에 참조로 도입된 다음 문헌들에서 발견할 수 있다: 미국 특허 제6,281,230호 및 제5,635,517호; 미국 공보 제2004/0220144호, 제2004/0190609호, 제2004/0087546호, 제2005/0203142호, 제2004/0091455호, 제2005/0100529호, 제2005/0214328호, 제2005/0239842호, 제2006/0154880호, 제2006/0122228호 및 제2005/0143344호; 및 미국 가특허원 제60/631,870호.

- [0097] 섹션 3에 언급된 바와 같은 질환, 장애 또는 병태의 치료, 예방 및/또는 관리, 예를 들어, 통증의 치료, 예방 및/또는 관리에 사용될 수 있는 제2 활성제의 예는 항우울제, 항경련제, 항고혈압제, 불안완화제, 칼슘 채널 차단제, 근육 이완제, 비마약성 진통제, 오피오이드 진통제, 소염제, cox-2 억제제, 면역조절제, 알파-아드레날린 수용체 작용제 또는 길항제, 면역억제제, 코르티코스테로이드, 고압산소, 케타민, 기타 마취제, NMDA 길항제, 및 예를 들어, "Physician's Desk Reference 2003"에서 발견되는 기타 치료제와 같이 통증의 치료 또는 예방에 사용되는 통상의 치료제를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 구체적인 예는 살리실산 아세테이트(Aspirin[®]), 셀레코싹(Celebrex[®]), Enbrel[®], 케타민, 가바펜틴(Neurontin[®]), 페니토인(Dilantin[®]), 카바마제핀(Tegretol[®]), 옥스카바제핀(Trileptal[®]), 발프로산(Depakene[®]), 모르핀 설페이트, 하이드로모르폰, 프레드니손, 그리세오폴빈, 펜토닐, 알렌드로네이트, 디펜하이드라미드, 구아네티딘, 케톨락(Acular[®]), 티로칼시토닌, 디메틸선평사이드(DMSO), 클로니딘(Catapress[®]), 브레틸륨, 케탄세린, 레서핀, 드로페리돌, 아트로핀, 펜톨아민, 부피바카인, 리도카인, 아세트아미노펜, 노르트립틸린(Pamelor[®]), 아미트립틸린(Elavil[®]), 이미프라민(Tofranil[®]), 독세핀(Sinequan[®]), 클로미프라민(Anafranil[®]), 플루옥세틴(Prozac[®]), 서트랄린(Zoloft[®]), 나프록센, 네파조돈(Serzone[®]), 벤라팍신(Effexor[®]), 트라조돈(Desyrel[®]), 부프로피온(Wellbutrin[®]), 맥시레틴, 니페디핀, 프로프라놀롤, 트라마돌, 라모트리진, 비옥스, 지코노타이드, 케타민, 텍스트로메토프란, 벤조디아제핀, 바클로펜, 티자니딘 및 페녹시벤즈아민을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0098] 황반변성 및 관련 증상의 치료, 예방 및/또는 관리에 사용될 수 있는 제2 활성제의 예는 스테로이드, 감광제, 인테그린, 항산화제, 인터페론, 크산틴 유도체, 성장 호르몬, 신경 성장인자, 신혈관 형성 조절자, 항-VEGF 항체, 프로스타글란딘, 항생제, 피토에스트로겐, 항염증성 화합물 또는 혈관신생억제 화합물, 또는 이들의 조합을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 구체적인 예는 베르테포르핀, 푸물리틴, 혈관신생억제 스테로이드, 루파브, 인터페론-2 α , 펜톡시필린, 주석 에티오프루핀, 모텍사핀, 루센티스, 루테튬, 9-플루오로-11,21-디하이드록시-16,17-1-메틸에틸리딘비스(옥시)프레그나-1,4-디엔-3,20-디온, 라타노프로스트(미국 특허 제6,225,348호 참조), 테트라사이클린 및 이의 유도체, 리파마이신 및 이의 유도체, 마크롤라이드, 메트로니다졸(미국 특허 제6,218,369호 및 제6,015,803호), 제니스테인, 제니스틴, 6'-O-Mal 제니스틴, 6'-O-Ac 제니스틴, 다이드제인, 다이드진, 6'-O-Mal 다이드진, 6'-O-Ac 다이드진, 글리시테인, 글리시틴, 6'-O-Mal 글리시틴, 바이노카닌 A, 포르모노네틴(미국 특허 제6,001,368호), 트리암시놀론 아세토미드, 텍사메타손(미국 특허 제5,770,589호), 탈리도마이드, 글루타티온(미국 특허 제5,632,984호), 염기성 섬유아세포 성장인자(bFGF), 형질전환 성장인자 b(TGF-b), 뇌 유도된 신경 성장인자(BDNF), 플라스미노겐 활성제 인자 타입 2(PAI-2), EYE101(Eyetech Pharmaceuticals), LY333531(Eli Lilly), 미라반트 및 RETISERT 임플란트(Bausch & Lomb)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본원에 인용된 모든 참조문헌들은 전문이 본원에 참조로 도입된다.
- [0099] 피부 질환의 치료, 예방 및/또는 관리에 사용될 수 있는 제2 활성제의 예는 각질용해제, 레티노이드, α -하이드록시산, 항생제, 콜라겐, 보툴리눔 독소, 인터페론, 스테로이드 및 면역조절제를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 구체적인 예는 5-플루오로우라실, 마소프로콜, 트리클로로아세트산, 살리실산, 락트산, 암모늄 락테이트, 우레아, 트레티노인, 이소트레티노인, 항생제, 콜라겐, 보툴리눔 독소, 인터페론, 코르티코스테로이드, 트랜스레티노산, 및 사람 태반 콜라겐, 동물 태반 콜라겐, Dermalogen, AlloDerm, Fascia, Cymetra, Autologen, Zyderm, Zyplast, Resoplast 및 Isolagen과 같은 콜라겐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0100] 폐 고혈압 및 관련 장애의 치료, 예방 및/또는 관리에 사용될 수 있는 제2 활성제의 예는 항응혈제, 이뇨제, 강심성 배당체, 칼슘 채널 차단제, 혈관확장제, 프로스타사이클린 유사체, 엔도셀린 길항제, 포스포디에스테라제 억제제(예를 들어, PDE V 억제제), 엔도펩티다제 억제제, 지질 강하제, 트롬복산 억제제, 및 폐동맥압을 저하시키는 것으로 알려진 기타 치료제를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 구체적인 예는 와파린(Coumadin[®]), 이뇨제, 강심성 배당체, 디곡신-산소, 딜티아젠펜, 니페디핀, 혈관확장제, 예를 들어, 프로스타사이클린(예를 들어, 프로스타글란딘 12(PG12), 에포프로스테놀(EPO, Floran[®]), 트레프로스티닐(Remodulin[®])), 산화질소(NO), 보센탄(Traclea[®]), 암로디핀, 에포프로스테놀(Floran[®]), 트레프로스티닐(Remodulin[®]), 프로스타사이클린, 타달라필(Cialis[®]), 심바스타틴(Zocor[®]), 오마파트릴라트(Vanlev[®]), 이르베사르탄(Avapro[®]), 프라바스타틴(Pravachol[®]), 디곡신, L-아르기닌, 일로프로스트, 베타프로스트 및 실데나필(Viagra[®])을 포함하나, 이에 한정

되지 않는다.

[0101] 식면 관련 장애의 치료, 예방 및/또는 관리에 사용될 수 있는 제2 활성제의 예는 안트라사이클린, 백금, 알킬화제, 오블리머센(Genasense[®]), 시스플라틴, 사이클로포스파미드, 테모다르, 카보플라틴, 프로카바진, 글리아텔, 타목시펜, 토포테칸, 메토트렉세이트, 탁소텔, 이리노테칸, 카페시타빈, 시스플라틴, 티오테파, 플루다라빈, 카보플라틴, 리포좀 다우노루비신, 시타라빈, 독세탁솔, 파실리탁셀, 빈블라스틴, IL-2, GM-CSF, 다카바진, 비노렐빈, 졸레드론산, 팔미트로네이트, 비악신, 부셀판, 프레드니손, 비스포스포네이트, 삼산화비소, 빈크리스틴, 독소루비신(Doxil[®]), 파클리탁셀, 간시클로비르, 아드리아마이신, 블레오마이신, 히알루로니다제, 미토마이신 C, 메파크린, 티오테파, 테트라사이클린 및 겐시타빈을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0102] 기생충에 의한 질환의 치료, 예방 및/또는 관리에 사용될 수 있는 제2 활성제의 예는 클로로퀸, 퀴닌, 퀴니딘, 피리메타민, 설파디아진, 독시사이클린, 클린다마이신, 메플로퀸, 할로판트린, 프리마퀸, 하이드록시클로로퀸, 프로구아닐, 아토바쿠온, 아지트로마이신, 수라민, 펜타미딘, 멜라르소프롤, 니푸르티모스, 벤즈니다졸, 암포테리신 B, 5가 안티몬 화합물(예를 들어, 나트륨 스티보글루쿠로네이트), 인터페론 감마, 이트라코나졸, 사(dead) 프로마스티고트와 BCG의 조합, 류코보린, 코르티코스테로이드, 설펜아미드, 스피라마이신, IgG(혈청학), 트리메토프림 및 설파메톡사졸을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0103] 면역결핍 장애의 치료, 예방 및/또는 관리에 사용될 수 있는 제2 활성제의 예는 다음을 포함하나, 이에 한정되지 않는다: 암피실린, 테트라사이클린, 페니실린, 세팔로스포린, 스트렙토마이신, 카나마이신 및 에리트로마이신과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 항생제(치료적 또는 예방적); 아만타딘, 리만타딘, 아시클로비르 및 리바비린과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 항바이러스제; 면역글로불린; 혈장; 레바미솔 및 이소프리노신과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 면역항상제; 감마글로불린, 형질전환 인자, 인터류킨 및 인터페론과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 생물체제; 흉선과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 호르몬; 및 B 세포 자극제(예를 들어, BAFF/BlyS), 사이토카인(예를 들어, IL-2, IL-4 및 IL-5), 성장인자(예를 들어, TGF- α), 항체(예를 들어, 항-CD40 및 IgM), 비메틸화 CpG 모티프 함유 올리고뉴클레오타이드 및 백신(예를 들어, 바이러스성 및 종양 펩타이드 백신)과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 기타 면역체제.

[0104] CNS 장애의 치료, 예방 및/또는 관리에 사용될 수 있는 제2 활성제의 예는 다음을 포함하나, 이에 한정되지 않는다: 오피오이드; 레보도파, L-DOPA, 코카인, α -메틸-티로신, 레서핀, 테트라베나진, 벤조트로핀, 파르길린, 페노돌팜 메실레이트, 카베르골린, 프라미펙솔 디하이드로클로라이드, 로피노롤, 아만타딘 하이드로클로라이드, 셀레길린 하이드로클로라이드, 카르비도파, 페르골라이드 메실레이트, 시네메트 CR 및 시메트렐과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 도파민 작용제 또는 길항제; 이프로니아지드, 클로르길린, 페닐진 및 이소카르복사지드와 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 MAO 억제제; 톨카폰 및 엔타카폰과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 COMT 억제제; 피소스티그민 살리클레이트, 피소스티그민 설펜이트, 피소스티그민 브로마이드, 메오스티그민 브로마이드, 네오스티그민 메틸설펜이트, 암베노넨 클로라이드, 에드로포늄 클로라이드, 타크린, 프랄리독심 클로라이드, 오비독심 클로라이드, 트리메독심 브로마이드, 디아세틸 모녹심, 엔드로포늄, 피리도스티그민 및 데메카륨과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 콜린에스테라제 억제제; 나프록센 나트륨, 디클로페낙 나트륨, 디클로페낙 칼륨, 셀레코심, 설린달, 옥사프로진, 디플루니살, 에토돌락, 멜록시캄, 이부프로펜, 케토프로펜, 나부메톤, 레페코심, 메토트렉세이트, 레플루노마이드, 설파잘라진, 금염, Rho-D 면역 글로불린, 마이코페닐레이트 모페틸, 사이클로스포린, 아자티오프린, 타크롤리무스, 바실릭시맵, 다클리주맵, 살리실산, 아세틸살리실산, 메틸 살리실레이트, 디플루니살, 살살레이트, 올살라진, 설파살라진, 아세트아미노펜, 인도메타진, 설린달, 메페남산, 메클로페나메이트 나트륨, 톨메틴, 케톨락, 디클로페낙, 플루르빈프로펜, 옥사프로진, 피록시캄, 멜록시캄, 암피록시캄, 드록시캄, 피복시캄, 테녹시캄, 페닐부타존, 옥시펜부타존, 안티피린, 아미노피린, 아파존, 질류톤, 아우로티오글루코즈, 금 나트륨 티오말레이트, 아우라노핀, 메토트렉세이트, 콜키신, 알로푸리놀, 프로베네시드, 설파피라존 및 벤즈브로마론 또는 베타메타손 및 기타 글루코코르티코이드와 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 소염제; 메토클로프로마이드, 돔페리돈, 프로클로르페라진, 프로메타진, 클로르프로마진, 트리메토펙스아미드, 온단세트론, 그라니세트론, 하이드록시진, 아세틸류신 모노에탄올아민, 알리자프라이드, 아자세트론, 벤즈퀸아미드, 비에타나우틴, 브로모프라이드, 부클리진, 클레보프라이드, 사이클리진, 디멘하이드리네이트, 디페니돌, 돌라세트론, 메클리진, 메탈라탈, 메토피마진, 나빌론, 옥시페론달, 피파마진, 스코폴아민, 설파라이드, 테트라하이드로카나비놀, 티에틸페라진, 티오프로페라진, 트로피세트론 및 이들의 혼합물과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 구토방지제.

[0105] CNS 손상 및 관련 증상의 치료, 예방 및/또는 관리에 사용될 수 있는 제2 활성제의 예는 면역조절제, 면역억제

제, 항고혈압제, 항경련제, 섬유소용해제, 항혈소판제, 항정신병제, 항우울제, 벤조디아제핀, 부스피론, 아만타딘, 및 CNS 손상/훼손 및 관련 증상을 갖는 환자에 사용되는 기타 공지된 또는 통상의 약제를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 구체적인 예는 다음을 포함하나, 이에 한정되지 않는다: 스테로이드(예를 들어, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손 및 베타메타손과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 글루코코르티코이드); 나프록센 나트륨, 디클로페낙 나트륨, 디클로페낙 칼륨, 셀레콕싯, 설린닥, 옥사프로진, 디플루니살, 에토돌락, 멜록시캄, 이부프로펜, 케토프로펜, 나부메톤, 레페콕싯, 메토티렉세이트, 레플루노마이드, 설파살라진, 금염, Rho-D 면역 글로불린, 마이코페닐레이트 모페틸, 사이클로스포린, 아자티오프린, 타크롤리무스, 바실릭시맙, 다클리주맙, 살리실산, 아세틸살리실산, 메틸 살리실레이트, 디플루니살, 살살레이트, 올살라진, 설파살라진, 아세트아미노펜, 인도메타신, 설린닥, 메페남산, 메클로페나메이트 나트륨, 톨메틴, 케토폴락, 디클로페낙, 플루르빈프로펜, 옥사프로진, 피록시캄, 멜록시캄, 암피록시캄, 드록시캄, 피복시캄, 테녹시캄, 페닐부타존, 옥시펜부타존, 안티피린, 아미노피린, 아파존, 질류톤, 아우로티오글루코즈, 금 나트륨 티오말레이트, 아우라노핀, 메토티렉세이트, 콜키신, 알로푸리놀, 프로베네시드, 설핀피라존 및 벤즈브로마론을 포함하나, 이에 한정되지 않는 소염제; db-cAMP를 포함하나, 이에 한정되지 않는 cAMP 유사체; 1-트레오-메틸페니데이트, d-트레오-메틸페니데이트, d1-트레오-메틸페니데이트, 1-에리트로-메틸페니데이트, d-에리트로-메틸페니데이트, d1-에리트로-메틸페니데이트 및 이들의 혼합물을 포함하는, 메틸페니데이트 약물을 포함하는 약제; 및 만니톨, 프로세마이드, 글리세롤 및 우레아와 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 이뇨제.

[0106] 수면장애 및 관련 증상의 치료, 예방 및/또는 관리에 사용될 수 있는 제2 활성제의 예는 트리사이클릭 항우울제, 선택적 세로토닌 흡수 억제제, 항간질제(가바펜틴, 플레가발린, 카르바마제핀, 옥스카르바제핀, 레비티라세탐, 토피라메이트), 항부정맥제, 나트륨 채널 차단제, 선택적 염증 중재자 억제제, 오피오이드제, 2차 면역조절 화합물, 조합제 및 수면 치료에 사용되는 기타 공지된 또는 통상의 약제를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 구체적인 예는 뉴론틴, 옥시코넨, 모르핀, 토피라메이트, 아미트립틸린, 노르트립틸린, 카바마제핀, 레보도파, L-DOPA, 코카인, α-메틸-티로신, 레서핀, 테트라메나진, 벤조트로핀, 파르길린, 페도놀팜 메실레이트, 카베르골린, 프라미펙솔 디하이드로클로라이드, 로피노롤, 아만타딘 하이드로클로라이드, 셀레길린 하이드로클로라이드, 카르비도파, 페르골라이드 메실레이트, 시네메트 CR, 시메트렐, 이프로니아지드, 클로르길린, 페넨진, 이소카복사지드, 톨카폰, 엔타카폰, 피소스티그민 살리클레이트, 피소스티그민 설페이트, 피소스티그민 브로마이드, 메오스티그민 브로마이드, 네오스티그민 메틸설페이트, 암베노님 클로라이드, 에드로포늄 클로라이드, 타크린, 프랄리독심 클로라이드, 오비독심 클로라이드, 트리메독심 브로마이드, 디아세틸 모녹심, 엔드로포늄, 피리도스티그민, 데메카륨, 나프록센 나트륨, 디클로페낙 나트륨, 디클로페낙 칼륨, 셀레콕싯, 설린닥, 옥사프로진, 디플루니살, 에토돌락, 멜록시캄, 이부프로펜, 케토프로펜, 나부메톤, 레페콕싯, 메토티렉세이트, 레플루노마이드, 설파살라진, 금염, Rho-D 면역 글로불린, 마이코페닐레이트 모페틸, 사이클로스포린, 아자티오프린, 타크롤리무스, 바실릭시맙, 다클리주맙, 살리실산, 아세틸살리실산, 메틸 살리실레이트, 디플루니살, 살살레이트, 올살라진, 설파살라진, 아세트아미노펜, 인도메타신, 설린닥, 메페남산, 메클로페나메이트 나트륨, 톨메틴, 케토폴락, 디클로페낙, 플루르빈프로펜, 옥사프로진, 피록시캄, 멜록시캄, 암피록시캄, 드록시캄, 피복시캄, 테녹시캄, 페닐부타존, 옥시펜부타존, 안티피린, 아미노피린, 아파존, 질류톤, 아우로티오글루코즈, 금 나트륨 티오말레이트, 아우라노핀, 메토티렉세이트, 콜키신, 알로푸리놀, 프로베네시드, 설핀피라존, 벤즈브로마론, 베타메타손 및 기타 글루코코르티코이드, 메토폴로프로마이드, 돔페리돈, 프로클로르페라진, 프로메타진, 클로르프로마진, 트리메토펙벤자미드, 온단세트론, 그라니세트론, 하이드록시진, 아세틸류신 모노에탄올아민, 알리자프라이드, 아자세트론, 벤즈퀸아미드, 비에타나우틴, 브로모프라이드, 부클리진, 클레보프라이드, 사이클리진, 디벤하이드리네이트, 디페니돌, 돌라세트론, 메클리진, 메탈라탈, 메토폴마진, 나빌론, 옥시페르딘, 피파마진, 스코폴아민, 설피라이드, 테트라하이드로카나비놀, 티에틸페라진, 티오프로페라진, 트로피세트론 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0107] 이상혈색소증 및 관련 장애의 치료, 예방 및/또는 관리에 사용될 수 있는 제2 활성제의 예는 다음을 포함하나, 이에 한정되지 않는다: IL-2(재조합 IL-II("rIL2") 및 카나리폭스 IL-2 포함), IL-10, IL-12 및 IL-18과 같은 인터류킨; 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-n1, 인터페론 알파-n3, 인터페론 베타-Ia 및 인터페론 감마-Ib와 같은 인터페론; G-CSF; 하이드록시우레아; 부티레이트 또는 부티레이트 유도체; 아산화질소; 하이드록시 우레아; HEMOXIN™(NIPRISAN™; 미국 특허 제5,800,819 참조); 클로트리마졸 및 트리아틸 메탄 유도체와 같은 가르도스(Gardos) 채널 길항제; 데페록사민; 단백질 C; 및 Hemospan™ 또는 Hemospan™ PS(Sangart)와 같은 혈액 또는 혈액 대체물의 수혈액.

[0108] 4.2 투여형의 제조방법

- [0109] 본원에 제공된 투여형은 활성 성분을, 하나 이상의 필요 성분을 구성하는 첨가제와 조합시키는 단계를 포함하는 모든 임의의 약학 방법으로 제조할 수 있다. 일반적으로, 조성물은 활성 성분을 액체 첨가제 또는 이들 둘 다와 균일하게 혼합(예를 들어, 직접 블렌딩)한 다음, 필요한 경우, 생성물을 원하는 외관으로 조형(예를 들어, 롤러 압밀과 같은 압밀)함으로써 제조한다. 원하는 경우, 표준 수성 또는 비수성 기술로 정제를 코팅할 수 있다.
- [0110] 본원에 제공된 투여형은 임의의 하나 이상의 보조 성분을 추가하여, 압착 또는 성형(molding)함으로써 제조할 수 있다. 압착된 정제는 적합한 기계내에서 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태의 활성 성분을 압착하고, 임의로 위와 같은 첨가제 및/또는 표면활성제 또는 분산제와 혼합함으로써 제조할 수 있다. 성형된 정제는 적합한 기계내에서 습윤화된 분말 화합물과 불활성 액체 희석제의 혼합물을 성형함으로써 만들 수 있다. 본원에 제공된 투여형의 캡슐화는 메틸셀룰로즈, 칼슘 알기네이트 또는 젤라틴 캡슐을 사용하여 수행할 수 있다.
- [0111] 몇몇 실시양태에서, 활성 성분 및 첨가제를 직접 블렌딩하고, 예를 들어, 캡슐에 넣거나, 직접 정제로 압착한다. 직접 블렌딩된 투여형이 압착된(예를 들어, 롤러 압밀된) 투여형보다 특정 경우에 더 유리할 수 있는데, 이는 직접 블렌딩이 압밀 공정을 사용한 제조 동안, 성분들의 부유 입자에 의해 야기될 수 있는 건강에 유해한 효과를 줄이거나 없앨 수 있기 때문이다.
- [0112] 직접 블렌드 제제가 특정 경우에 유리할 수 있는데, 왜냐하면 상기 제제는 최종 투여형, 예를 들어, 정제 또는 캡슐제로 가공하기 전에 활성 성분과 첨가제를 블렌딩하는 오직 하나의 단계만 필요하기 때문이다. 이는 부유 입자 또는 분진을 최소로 줄일 수 있는 반면, 롤러 압밀 공정은 부유 분진을 생성시키는 경향이 있을 수 있다. 롤러 압밀 공정에서, 압밀된 물질을 종종 추가 가공을 위해 더 작은 입자로 밀링한다. 밀링 작업은 상당한 양의 부유 입자를 생성시킬 수 있는데, 이는 제조에 있어 이 단계의 목적이 물질의 입자 크기를 줄이는 것이기 때문이다. 이어서 밀링된 물질을 최종 투여형의 제조 전에 다른 성분들과 블렌딩한다.
- [0113] 특정 활성 성분의 경우, 특히 낮은 용해도를 갖는 화합물의 경우, 활성 성분의 입자 크기를 활성 성분의 가용화 속도를 증가시키기 위해 미세 분말로 감소시킨다. 가용화 속도의 증가는 보통 활성 성분이 위장관으로 효과적으로 흡수되는 데 필요하다. 그러나, 직접 블렌딩되고 캡슐에 들어지는 미세 분말의 경우, 첨가제는 바람직하게는 성분들을 직접 블렌딩 공정에 적합하게 만들어 주는 특정한 특성을 제공하여야 한다. 이러한 특성의 예는 적당한 유동 특성을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 그러므로, 한 실시양태에서, 본원은 생성된 혼합물을 직접 블렌딩 공정에 적합하게 만들어 주는 특성, 예를 들어, 양호한 유동 특성을 제공할 수 있는 첨가제의 용도 및 이를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0114] **4.2.1 스크리닝(screening)**
- [0115] 본 발명의 약제학적 조성물을 만드는 방법은 바람직하게는 활성 성분(들)과 첨가제(들)의 스크리닝을 포함한다. 한 실시양태에서, 활성 성분을 약 200 μm 내지 약 750 μm 의 개구들을 갖는 스크린에 통과시킨다. 다른 실시양태에서, 활성 성분을 약 200 μm 내지 약 400 μm 의 개구들을 갖는 스크린에 통과시킨다. 한 실시양태에서, 활성 성분을 약 300 μm 내지 약 400 μm 의 개구들을 갖는 스크린에 통과시킨다. 사용된 첨가제(들)에 따라, 스크린 개구가 변할 수 있다. 예를 들어, 봉해제 및 결합제는 약 430 μm 내지 약 750 μm , 약 600 μm 내지 약 720 μm 또는 약 710 μm 의 개구를 통과시킨다. 윤활제는 전형적으로 보다 작은 개구, 예를 들어, 약 150 μm 내지 약 250 μm 스크린을 통과시킨다. 한 실시양태에서, 윤활제는 약 210 μm 의 스크린 개구를 통과시킨다.
- [0116] **4.2.2 예비 블렌딩**
- [0117] 성분들을 스크리닝한 후, 첨가제(들) 및 활성 성분(들)을 확산 혼합기에서 혼합한다. 한 실시양태에서, 혼합 시간은 약 1분 내지 약 50분, 약 5분 내지 약 45분, 약 10분 내지 약 40분, 약 10분 내지 약 30분 또는 약 10분 내지 약 25분이다. 다른 실시양태에서, 혼합 시간은 약 15분이다.
- [0118] 하나보다 많은 첨가제가 사용되는 경우, 첨가제들을 활성 성분과 혼합하기 전에, 텀블 블렌더에서 약 1분 내지 약 20분 동안 또는 약 5분 내지 약 10분 동안 혼합할 수 있다.
- [0119] **4.2.3 롤러 압밀**

- [0120] 한 실시양태에서, 예비 블렌드를 임의로 컴팩터의 배출시에 장착된 해머 밀로 롤러 컴팩터에 통과시킬 수 있다.
- [0121] **4.2.4 최종 블렌드**
- [0122] 윤활제, 예를 들어, 스테아르산이 사용되는 경우, 윤활제를 약제학적 조성물을 완성시키기 위해 공정 종료시에 예비 블렌드와 혼합한다. 이 추가 혼합은 약 1 분 내지 약 10분 또는 약 3분 내지 약 5분 수행한다.
- [0123] **4.2.5 캡슐화**
- [0124] 이어서 제제 혼합물을, 예를 들어, 캡슐 충전기 또는 회전 정제 프레스를 사용하여 목적한 크기의 캡슐 쉘로 캡슐화한다.
- [0125] **4.3 키트**
- [0126] 본 발명에 제공된 약제학적 조성물 또는 투여형을 포함하는 약제학적 팩(pack) 또는 키트가 또한 제공된다. 키트의 예는 약제학적 또는 생물학적 제품의제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의, 사람 투여에 대한 제조, 사용 또는 판매의 상기 기관에 의한 승인을 반영하는 노티스(notice)를 포함한다.
- [0127] **4.4 치료, 예방 및 관리 방법**
- [0128] 본원은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물의 치료학적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 면역 관련 및 염증성 질환과 연관된 질환, 장애 및/또는 병태의 치료, 예방 및/또는 관리 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 질환 또는 장애는 루푸스, 피부경화증, 췌그렌 증후군, ANCA 유도된 혈관염, 항인지질 증후군 및 중증 근무력증으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 상기 질환 또는 장애는 루푸스 또는 피부경화증이다.
- [0129] 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물의 감도는 전신 홍반성 루푸스의 MRL/MpJ-FasIpr/J 마우스 모델, 전신 홍반성 루푸스의 NZBWF1/J 마우스 모델, 블레오마이신 유도된 피부 섬유증 모델 및 설치과 타이트 스킨-1(Tsk-1) 마우스 모델을 포함하나, 이에 한정되지 않는, 면역 관련 및 염증성 질환에 대해 당해 분야의 숙련가에게 알려진 동물 모델을 포함한 다양한 생체내 및 시험관내 분석으로 연구할 수 있다.
- [0130] **4.4.1 피부경화증의 치료**
- [0131] 본원은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물의 치료학적 유효량을 피부경화증을 갖는 환자에게 투여함을 포함하는, 피부경화증 또는 이의 증상의 치료, 예방 및/또는 관리 방법을 제공한다.
- [0132] 특정 실시양태에서, 본원은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물의 유효량을 피부경화증을 가질 위험이 있는 환자에게 투여함을 포함하는, 피부경화증 또는 이의 증상의 예방방법을 제공한다.
- [0133] 특정 실시양태에서, 피부경화증은 국소화, 전신, 제한적 또는 광범위 피부경화증이다.
- [0134] 특정 실시양태에서, 전신 피부경화증은 CREST 증후군(석회증, 레이노증후군, 식도 기능장애 또는 운동장애, 손 발가락경화증, 모세혈관확장증)을 포함한다. 피부경화증은 또한 전신 경화증 또는 진행성 전신 경화증으로도 알려져 있다. 특정 실시양태에서, 본원은 레이노병 또는 레이노증후군의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 전신 경화증은 피부경화증 폐질환, 피부경화증 콩팥위기, 심장 증상, 근무력증(피로 또는 제한된 CREST 포함), 위장관 운동장애 또는 연축(spasm), 및 중추, 말초 및 자율 신경계 이상(삼차신경통에 이은 손목 터널증후군 포함)을 포함한다. 이는 또한 우울증을 포함한 일반적 장애 및 삶의 질에 대한 영향을 포함한다.
- [0135] 특히, 제한된 피부경화증은 손, 얼굴, 목 또는 이의 조합에 한정된다.

- [0136] 추가로, 광범위 피부경화증은 피부 타이트닝(tightening)을 포함하고, 또한 손목(또는 팔꿈치) 위쪽에서 일어난다. 광범위 전신 경화증은 피부 타이트닝은 아닌 장기(internal organ) 섬유증을 포함하는 사인(sine) 피부경화증, 또는 가족성 진행성 전신 경화증일 수 있다.
- [0137] 한 실시양태에서, 피부경화증은 질환 관련 식약과 같은 식약과 관련되지 않는다.
- [0138] 한 실시양태에서, 본원은 화합물 A의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 피부경화증의 다음 증상들 중 하나 이상을 감소, 억제 또는 예방하는 방법을 제공한다: (i) (예를 들어, 손, 얼굴 및 발과 같은 말단에서의) 피부의 점진적 경화, 비대(thickening) 및 타이트닝; (ii) 피부 변색; (iii) 말단의 저림; (iv) 반들거리는 피부; (v) 백색 유액으로 분출되는, 피부 표면 밑의 작은 백색 종괴; (vi) 레이노 식도 기능장애(추위 또는 정서적 스트레스에 노출시 혈관의 연축으로 인한 손의 통증, 무감각 및/또는 변색); (vii) 모세혈관확장증(손, 손바닥, 아래팔, 얼굴 및 입술 상의 홍점); (viii) 관절의 통증 및/또는 경직; (ix) 손 및 발의 부기(swelling); (x) 피부의 가려움; (xi) 손가락의 경직 및 컬링(curling); (xii) 손가락관절 또는 팔꿈치와 같은 특정 관절의 바깥쪽 괴양(염증성 상처); (xiii) 속쓰림, 삼킴의 어려움, 설사, 과민성 대장 및 변비와 같은 소화 문제; (xiv) 피로 및 쇠약; (xv) 호흡곤란; (xvi) 관절염; (xvii) 탈모; (xviii) 장기 문제; (xix) 손가락 궤양; 또는 (xx) 손가락 자가절단.
- [0139] 어떠한 특정 이론으로 한정되지 않고, 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물은 Th1 면역 반응을 향상시키고 Th2 면역 반응을 억제하는 것으로 여겨지며, 이는 피부의 항섬유증 효과를 야기할 수 있다.
- [0140] 추가로, 본원은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물의 유효량을 환자에게 투여함을 포함하는, 피부경화증을 갖는 환자의 피부 두께를 개선시키거나 감소시키는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 피부 두께가 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90% 또는 그 이상 감소된다. 한 실시양태에서, 피부 두께가 약 20%, 약 25%, 약 30% 또는 약 40% 감소된다. 한 실시양태에서, 피부 두께가 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90% 또는 그 이상 감소된다.
- [0141] 추가로, 본원은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 피부경화증과 관련된 하나 이상의 임상적 엔드포인트를 성취하는 방법을 제공한다.
- [0142] 추가로, 본원은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물의 유효량을 환자에게 투여함을 포함하는, 피부경화증을 갖는 환자의 전체 생존, 객관적 반응 속도, 진행 대비 시간, 진행 없는 생존 및/또는 치료 실패 대비 시간을 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0143] 추가로, 본원은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물의 유효량을 환자에게 투여함을 포함하는, 피부경화증을 갖는 환자의 사망률, 호흡기 관련 사망률 및/또는 호흡기 관련 입원을 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0144] 추가로, 본원은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물의 유효량을 환자에게 투여함을 포함하는, 피부경화증을 갖는 환자의 수정된 로드난(Rodnan) 피부 스코어를 향상시키는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 수정된 로드난 피부 스코어는 5, 10, 15 또는 20점, 또는 그 이상 향상된다.
- [0145] 추가로, 본원은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물의 유효량을 환자에게 투여함을 포함하는, 피부경화증을 갖는 환자의 피부 경결(induration)을 개선시키거나 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0146] 추가로, 본원은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물의 유효량을 환자에게 투여함을 포함하는, 피부경화증을 갖는 환자의 삶의 질의 피부병학 질을 개선시키는 방법을 제공한다.
- [0147] 추가로, 본원은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물의 유효량을 환자에게 투여함을 포함하는, 피부경화증을 갖는 환자의 폐기능을 개선시키는 방법을 제공한다.
- [0148] 추가로, 본원은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접물, 입체이성질체, 토

오토머 또는 라세미 혼합물의 유효량을 환자에게 투여함을 포함하는, 피부경화증을 갖는 환자의 일산화탄소 확산능을 향상시키는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 환자의 일산화탄소 확산능은 약 10%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90% 또는 그 이상의, 일산화탄소에 대한 폐의 확산능(D_Lco)의 향상에 의해 향상된다.

[0149] 추가로, 본원은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접물, 입체이성질체, 토 오토머 또는 라세미 혼합물의 유효량을 환자에게 투여함을 포함하는, 피부경화증을 갖는 환자의 말러 호흡곤란 지수(Mahler Dyspnea index)의 향상방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 말러 호흡곤란지수의 향상은 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10점 또는 그 이상이다.

[0150] 추가로, 본원은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접물, 입체이성질체, 토 오토머 또는 라세미 혼합물의 유효량을 환자에게 투여함을 포함하는, 피부경화증을 갖는 환자의 세인트 조지 호흡 설문지 스코어(Saint George's Respiratory Questionnaire score)의 향상방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 세인트 조지 호흡 설문지 스코어의 향상은 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52 점 또는 그 이상이다.

[0151] 추가로, 본원은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접물, 입체이성질체, 토 오토머 또는 라세미 혼합물의 유효량을 환자에게 투여함을 포함하는, 피부경화증을 갖는 환자의 UCLA 피부경화증 임상시험 컴소시엄 위장관 스코어의 향상방법을 제공한다. 환자의 UCLA 피부경화증 임상시험 컴소시엄 위장관 스코어의 측정은, 예를 들어, "Khanna, D. *et al*, *Arthritis & Rheumatism*, 2009, 61: 1257-1263"에 기재되어 있다.

[0152] 추가로, 본원은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접물, 입체이성질체, 토 오토머 또는 라세미 혼합물의 유효량을 환자에게 투여함을 포함하는, 피부경화증을 갖는 환자 또는 환자군의 손가락 궤양의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

[0153] 추가로, 본원은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접물, 입체이성질체, 토 오토머 또는 라세미 혼합물의 유효량을 환자에게 투여함을 포함하는, 피부경화증을 갖는 환자의 혈류매개 혈관 확장(flow-mediated dilatation)의 개선방법을 제공한다.

[0154] 추가로, 본원은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접물, 입체이성질체, 토 오토머 또는 라세미 혼합물의 유효량을 환자에게 투여함을 포함하는, 피부경화증을 갖는 환자의 6분 보행 거리의 향상 또는 증가 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 6분 보행 거리의 향상은 약 200m, 약 250m, 약 300m, 약 350m, 약 400m 또는 그 이상이다.

[0155] 4.4.2 홍반성 루푸스의 치료

[0156] 특정 실시양태에서, 본원은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물의 치료학적 유효량을 홍반성 루푸스를 갖는 환자에게 투여함을 포함하는, 홍반성 루푸스 또는 이의 증상을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법을 제공한다.

[0157] 한 실시양태에서, 본원은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물의 유효량을 홍반성 루푸스를 가질 위험이 있는 환자에게 투여함을 포함하는, 홍반성 루푸스 또는 이의 증상의 예방방법을 제공한다.

[0158] 특정 실시양태에서, 본원은 전신 홍반성 루푸스(SLE), 피부 홍반성 루푸스(CLE) 또는 약물 유도된 루푸스의 치료, 예방 및/또는 관리 방법을 제공한다.

[0159] 문구 "전신 홍반성 루푸스"는 본원에서 SLE 및 루푸스와 교환 사용되고 당해 분야에 알려진 바와 같이 이 질환의 모든 증상(차도 및 발적 포함)을 지칭한다. SLE에서, B 림프구의 비정상적 과활성 및 면역글로불린 감마(IgG) 자가항체의 비정상적 대량생산이 주요한 역할을 한다. 이 병리학적 과정은 Ig-코팅된 세포의 제거 및 파괴, 보체 단백질의 고정 및 절단, 및 케모타신, 혈관활성 펩타이드 및 파괴효소의 조직내로의 방출을 야기한다(Hahn BH. Systemic Lupus Erythematosus. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson, JL, editors. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine* (16th edition). New York (US): McGraw-Hill; 2005. pp.1960-1967).

- [0160] SLE의 증상은 사람마다 다르고, 나타났다 사라졌다 할 수 있다. 대부분의 환자에 있어서, 상기 증상은 관절통 및 부기를 포함한다. 흔히 이환되는 관절은 손가락, 손, 손목 및 무릎이다. 일부 환자들은 관절염으로 진행된다. 다른 통상의 증상은 심호흡시 가슴 통증, 피로, 다른 원인이 없는 발열, 종합적 불편, 거북함 또는 반감(권태감), 탈모, 구내염, 팽창된 림프절, 태양 광선에 대한 민감도, 피부발진을 포함하고, 뺨과 콧대에 걸친 "나비 모양" 발진은 SLE를 가진 사람들의 대략 반에 영향을 미치고, 일부 환자들에서는 발진이 태양 광선에 더 나빠지고, 발진이 또한 넓게 퍼질 수도 있다.
- [0161] 다른 증상들은 신체의 어느 부위가 이환되었는지에 좌우되며, 다음을 포함할 수 있다:
- [0162] 뇌 및 신경계: 두통, 마비, 쓰임, 발작, 시력 문제, 성격 변화,
- [0163] 소화관: 복통, 메스꺼움 및 구토,
- [0164] 심장: 비정상적 심장 리듬(부정맥),
- [0165] 폐: 각혈 및 호흡 장애, 및
- [0166] 피부: 고르지못한 피부 색상, 추우면 색상이 변하는 손가락(레이노 현상).
- [0167] 단지 일부 환자들만 피부 증상을 갖는다. 이를 원관상 루푸스라 한다.
- [0168] 한 실시양태에서, 본원은 중간 정도, 심각한 또는 매우 심각한 SLE의 치료방법을 제공한다. 본원에 사용된 용어 "심각한 SLE"는 환자가 (용혈성 빈혈, 광범위한 심장 또는 폐 병발(併發, involvement), 신장병 또는 중추신경계 병발과 같은) 하나 이상의 심각한 또는 생명을 위협하는 증상을 갖는 SLE 병태를 말한다.
- [0169] 추가로, 본원은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포집물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, SLE와 관련된 하나 이상의 임상적 엔드포인트를 성취하는 방법을 제공한다.
- [0170] 추가로, 본원은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포집물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물의 유효량을 환자에게 투여함을 포함하는, SLE를 갖는 환자의 전체 생존, 객관적 반응 속도, 진행까지의 시간, 진행 없는 생존 및/또는 치료 실패까지의 시간을 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0171] 특정 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포집물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물은 형질모세포 단계로의 원발성 사람 기억 CD19+B 세포 분화의 억제제로서 작용한다. 어떠한 특정 이론에 제한되지 않고, 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포집물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물은 미숙 단계에서 세포를 차단함으로써, 고수준의 면역글로불린을 생성할 수 있는 형질모세포의 수를 감소시킨다. 이 효과의 기능적 결과는 이러한 분화된 배양에서의 감소된 면역글로불린 G(IgG) 및 면역글로불린 M(IgM) 생산이다.
- [0172] 특정 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포집물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물은 형질모세포 단계로 분화되는 원발성 사람 기억 CD19+B 세포의 능력을 억제한다. 특정 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포집물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물은 단기 배양에서 성숙 CD138+혈장 세포에 대해 어떠한 유효 영향도 갖지 않는다. 특정 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포집물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물은 인터페론 조절 인자 4(IRF4), 림프구 유도된 성숙 단백질(BLIMP), X-박스-단백질-1(XBP-1) 및 B 세포 림프종 6(Bcl6)을 포함한, B 세포 분화 인자를 억제한다.
- [0173] 4.4.3 기타 면역 관련 질환 또는 장애의 치료
- [0174] 추가로, 본원은 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포집물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물을 이용하여 기타 면역 관련 질환 또는 장애를 치료, 관리 또는 예방하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 예를 들어, 본원은 개체에 화합물 A, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포집물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물을 투여함을 포함하는, 질환 또는 장애를 갖는 개체의 치료방법을 제공하고, 상기 질환 또는 장애는 부적합하거나 바람직하지 않은 면역 반응에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환 또는 장애, 예를 들어, 면역억제에 의해 유리하게 치료될 수 있는 질환, 장애 또는 병태이다. 특정 실시양태에서, 본원은 개체에 (S)-3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸벤질옥시)-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인

도-2-일]피페리딘-2,6-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하는, 질환 또는 장애를 갖는 개체의 치료방법을 제공하고, 상기 질환 또는 장애는 부적합하거나 바람직하지 않은 면역 반응에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환 또는 장애, 예를 들어, 면역억제에 의해 유리하게 치료될 수 있는 질환, 장애 또는 병태이다.

[0175] 다양한 특정 실시양태에서, 상기 면역 관련 질환은 췌그렌 증후군, ANCA 유도된 혈관염, 항인지질 증후군, 중증 근무력증, 에디슨병, 원형 탈모증, 강직성 척추염, 항인지질 항체 증후군, 항인지질 증후군(원발성 또는 속발성), 천식, 자가면역 위염, 자가면역성 용혈성 빈혈, 자가면역성 간염, 자가면역성 내이 질환, 자가면역성 림프구증식증, 자가면역 혈소판감소성 자반증, 발로병, 베체트병, 수포성 유천포창, 심근증, 쉐리악병, 샤가스 병, 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증, 반흔성 유천포창(예를 들어, 점막 유천포창), 한랭응집소증, 데고스병, 포진피부염, 본태성 혼합 한랭 글로불린혈증, 굿파스처증후군, 그레이브스병, 길랑-바레 증후군, 하시모토 갑상선염(하시모토병; 자가면역성 갑상선염), 특발성 폐섬유증, 특발성 혈소판감소성 자반증, IgA 신병증, 연소성 관절염, 편평태선, 메니에르병, 혼합 결합 조직병, 국소피부경화증, 기면증, 신경근긴장증, 소아 자가면역 신경정신질환(PANDA), 심상성천포창, 악성빈혈, 결절성 다발동맥염, 다발연골염, 류마티스성 다발근육통, 원발성 무감마글로불린혈증, 원발성 담즙 간경변증, 레이노병(레이노 현상), 라이트 증후군, 재발성 다발연골염, 류마티스열, 췌그렌 증후군, 전신근강직증후군(Moersch-Woltmann syndrome), 타카야스 동맥염, 측두동맥염(고대 세포 동맥염), 포도막염, 혈관염(예를 들어, 홍반성 루푸스와 관련되지 않은 혈관염), 백반증 및/또는 베게너 육아종증으로부터 선택된 하나 이상의 것이다.

[0176] 특정 실시양태에서, 상기 면역 관련 질환은 천식, 베체트병, 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증 및/또는 특발성 폐섬유증이다.

[0177] 4.4.4 신장 기능장애를 갖는 환자에 대한 치료

[0178] 특정 실시양태에서, 본원은 신장 기능장애를 갖는 환자에서의 본원에 제공된 질환의 치료, 예방 및/또는 관리 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원은 질환, 연령 또는 기타 환자 요인에 의한, 그러나 이에 한정되지 않는, 신장 기능장애를 갖는 환자를 위한 적합한 용량 조절을 제공하는 방법을 제공한다.

[0179] 특정 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물의 치료학적 유효량을 신장 기능장애를 갖는 환자에게 투여함을 포함하는, 신장 기능장애를 갖는 환자에서의 본원에 제공된 질환 또는 이의 증상을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법을 제공한다.

[0180] 한 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물의 유효량을 재발될 위험이 있는 신장 기능장애를 갖는 환자에게 투여함을 포함하는, 신장 기능장애를 갖는 환자에서의 재발을 예방하는 방법을 제공한다.

[0181] 본원에 제공된 모든 실시양태에서, 신장 기능장애를 갖는 환자를 치료하는 경우, 신장 기능장애를 갖는 환자에게 정상 환자(예를 들어, 신장 기능장애가 없는 환자)에게 투여되는 용량보다 적은 용량의 화합물을 투여할 필요가 있는데, 이는 신장 기능장애를 갖는 환자는 포말리도마이드 또는 이의 대사산물을 제거하는 능력이 감소되었기 때문이다. 따라서, 한 실시양태에서, 본원은 정상 환자에게 투여되는 용량보다 적은 용량의 본원에 제공된 화합물을 사용하여 신장 기능장애를 갖는 환자를 치료하는 방법을 제공한다.

[0182] 특정 실시양태에서, 상기 화합물의 치료학적 또는 예방학적 유효량은 약 0.005 내지 약 1,000mg/일, 약 0.01 내지 약 500mg/일, 약 0.01 내지 약 250mg/일, 약 0.01 내지 약 100mg/일, 약 0.1 내지 약 100mg/일, 약 0.5 내지 약 100mg/일, 약 1 내지 약 100mg/일, 약 0.01 내지 약 50mg/일, 약 0.1 내지 약 50mg/일, 약 0.5 내지 약 50mg/일, 약 1 내지 약 50mg/일, 약 0.02 내지 약 25mg/일 또는 약 0.05 내지 약 10mg/일이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물의 치료학적 또는 예방학적 유효량은 약 0.005 내지 약 1,000mg/일, 약 0.01 내지 약 500mg/일, 약 0.01 내지 약 250mg/일, 약 0.01 내지 약 100mg/일이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물의 치료학적 또는 예방학적 유효량은 약 0.1 내지 약 100mg/일, 약 0.5 내지 약 100mg/일, 약 1 내지 약 100mg/일, 약 0.01 내지 약 50mg/일이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물의 치료학적 또는 예방학적 유효량은 약 0.1 내지 약 50mg/일, 약 0.5 내지 약 50mg/일, 약 1 내지 약 50mg/일, 약 0.02 내지 약 25mg/일 또는 약 0.05 내지 약 10mg/일이다.

[0183] 4.4.5 압을 갖는 환자에 대한 치료

[0184] 또한 본원은 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼

합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 환자에게 투여함을 포함하는, 암의 치료 및 예방 방법을 제공한다.

[0185] 다른 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 환자에게 투여함을 포함하는, 암의 관리방법을 제공한다. 본원은 림프종, 특히 비호지킨 림프종의 치료 또는 관리 방법을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 본원은 예후인자를 사용하여 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)을 포함하는, 그러나 이에 한정되지 않는 비호지킨 림프종(NHL)을 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다.

[0186] 또한 본원은 이전에 암 치료를 받았던, 그러나 표준 치료에는 비반응성이었던 환자 뿐만 아니라 이전에 치료를 받지 않았던 환자를 치료하는 방법을 제공한다. 비록 몇몇 질환 또는 장애는 특정 연령군에서 더 흔하기는 하지만, 본 발명은 또한 환자의 연령과 상관없이 환자를 치료하는 방법을 포함한다. 본 발명은 추가로 당면 질환 또는 장애를 치료할 시도로 수술을 받은 환자 뿐만 아니라 수술을 받지 않은 환자를 치료하는 방법을 포함한다. 암을 갖는 환자는 불균일한 임상적 증상 및 변하는 임상적 결과를 갖기 때문에, 환자에 대한 치료가 그/그녀의 예후에 따라 변할 수 있다. 숙련된 임상가는 특정한 2차 약제, 수술의 종류 및 암을 갖는 개별 환자를 치료하는데 효과적으로 사용될 수 있는 약물을 기초로 하지 않는 표준 요법의 종류를 과도한 실험없이 쉽게 결정할 수 있을 것이다.

[0187] 본원에 사용된 용어 "암"은 고형 종양 및 혈액 매개 종양을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 용어 "암"은 방광, 뼈, 혈액, 뇌, 유방, 자궁 경부, 흉부, 자궁 내막, 식도, 눈, 머리, 신장, 간, 림프절, 폐, 구강, 경부, 난소, 췌장, 전립선, 직장, 위, 고환, 인후 및 자궁의 암을 포함하는, 그러나 이에 한정되지 않는, 피부 조직, 기관, 혈액 및 혈관의 질환을 지칭한다. 특정한 암은 진행성 악성종양, 아밀로이드증, 신경모세포종, 뇌수막종, 혈관주위세포종, 다발성 뇌전이, 다형성교모세포종, 교모세포종, 뇌간신경교종, 불량 예후 악성 뇌종양, 악성 신경교종, 재발성 악성 신경교종, 역형성성상세포종, 역형성편지교종, 신경내분비종, 직장 샘암종, Dukes C & D 결장직장암, 절제불가능한 결장직장암종, 전이성 간세포암종, 카포시 육종, 핵형 급성 골수모구 백혈병, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 피부 T 세포 림프종, 피부 B 세포 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 저등급 여포성 림프종, 악성 흑색종, 악성 중피종, 악성 흉수 중피종 증후군, 복막암, 유두상 장액성 암종, 부인과 육종, 연조직 육종, 피부경화증, 피부혈관염, 랑게르한스세포조직구증, 평활근육종, 진행성 골화성 섬유이형성증, 호르몬 난치성 전립선암, 절제된 고위험 연조직 육종, 절제불가능한 간세포암종, 왈덴스트림 마크로글로불린혈증, 무증상 골수종, 무통성 골수종, 난관암, 안드로겐 비의존성 전립선암, 안드로겐 의존성 IV 단계 비전이성 전립선암, 호르몬 무감각 전립선암, 화학요법 무감각 전립선암, 유두갑상선암, 여포성 갑상선암, 갑상선수질암 및 평활근종을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0188] 특정 실시양태에서, 암은 혈액 매개 종양이다. 특정 실시양태에서, 혈액 매개 종양은 전이성이다. 특정 실시양태에서, 혈액 매개 종양은 약물 내성이다. 특정 실시양태에서, 암은 골수종 또는 림프종이다.

[0189] 특정 실시양태에서, 암은 고형 종양이다. 특정 실시양태에서, 고형 종양은 전이성이다. 특정 실시양태에서, 고형 종양은 약물 내성이다. 특정 실시양태에서, 고형 종양은 간세포 암종, 전립선암, 난소암 또는 교모세포종이다.

[0190] 특정 실시양태에서, 본원은 신장 기능장애를 갖는 환자에서의 질환의 치료, 예방 및/또는 관리 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원은 신장 기능장애를 갖는 환자에서의 암의 치료, 예방 및/또는 관리 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원은 질환, 연령 또는 기타 환자 요인에 의한, 그러나 이에 한정되지 않는, 신장 기능장애를 갖는 환자를 위한 적합한 용량 조절을 제공하는 방법을 제공한다.

[0191] 특정 실시양태에서, 본원은 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물의 치료학적 유효량을 신장 기능장애를 갖는, 재발성/난치성 다발성 골수종을 갖는 환자에게 투여함을 포함하는, 신장 기능장애 또는 이의 증상을 갖는 환자에서의 재발성/난치성 다발성 골수종을 치료 및/또는 관리하는 방법을 제공한다.

[0192] 한 실시양태에서, 본원은 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물의 유효량을 신장 기능장애를 갖는, 재발성/난치성 다발성 골수종을 갖는 환자에게 투여함을 포함하는, 신장 기능장애 또는 이의 증상을 갖는 환자에서의 재발성/난치성 다발성 골수종을 예방하는 방법을 제공한다.

- [0193] 특정 실시양태에서, 본원은 신장 기능장애를 갖는 환자에서의 재발성/난치성 다발성 골수종의 치료, 예방 및/또는 관리 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원은 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 포접물, 입체이성질체, 토오토머 또는 라세미 혼합물의 유효량을 환자에게 투여함을 포함하는, 환자에서의 재발성/난치성 다발성 골수종의 치료, 예방 및/또는 관리 방법을 제공한다.
- [0194] 특정 실시양태에서, 화합물 A의 치료학적 또는 예방학적 유효량은 약 0.005 내지 약 1,000mg/일, 약 0.01 내지 약 500mg/일, 약 0.01 내지 약 250mg/일, 약 0.01 내지 약 100mg/일, 약 0.1 내지 약 100mg/일, 약 0.5 내지 약 100mg/일, 약 1 내지 약 100mg/일, 약 0.01 내지 약 50mg/일, 약 0.1 내지 약 50mg/일, 약 0.5 내지 약 50mg/일, 약 1 내지 약 50mg/일, 약 0.02 내지 약 25mg/일 또는 약 0.05 내지 약 10mg/일이다.
- [0195] 특정 실시양태에서, 화합물 A의 치료학적 또는 예방학적 유효량은 하루 걸러 약 0.005 내지 약 1,000mg/일, 약 0.01 내지 약 500mg/일, 약 0.01 내지 약 250mg/일, 약 0.01 내지 약 100mg/일, 약 0.1 내지 약 100mg/일, 약 0.5 내지 약 100mg/일, 약 1 내지 약 100mg/일, 약 0.01 내지 약 50mg/일, 약 0.1 내지 약 50mg/일, 약 0.5 내지 약 50mg/일, 약 1 내지 약 50mg/일, 약 0.02 내지 약 25mg/일 또는 약 0.05 내지 약 10mg/일이다.
- [0196] 특정 실시양태에서, 화합물 A의 치료학적 또는 예방학적 유효량은 약 0.1, 약 0.2, 약 0.3, 약 0.5, 약 1, 약 2, 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 30, 약 40, 약 45, 약 50, 약 60, 약 70, 약 80, 약 90, 약 100 또는 약 150mg/일이다.
- [0197] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 병태에 대한 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체의 바람직하게는 단일 1일 1회 용량으로서 또는 1일 전체의 분할 용량으로서 제시된 권장 1일 용량 범위는 약 0.5mg 내지 약 50mg/일 범위내이다. 몇몇 실시양태에서, 투여량은 약 1mg 내지 약 50mg/일 범위이다. 다른 실시양태에서, 투여량은 약 0.5mg 내지 약 5mg/일 범위이다. 1일당 특정 용량은 0.01, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50mg/일을 포함한다.
- [0198] 특정 실시양태에서, 권장 개시 투여량은 0.01, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25 또는 50mg/일일 수 있다. 다른 실시양태에서, 권장 개시 투여량은 0.5, 1, 2, 3, 4 또는 5mg/일일 수 있다. 용량은 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 및 50mg/일로 확대될 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물을 NHL(예를 들어, DLBCL)을 갖는 환자에게 약 25mg/일의 양으로 투여할 수 있다. 특별한 실시양태에서, 화합물 A를 NHL(예를 들어, DLBCL)을 갖는 환자에게 약 10mg/일의 양으로 투여할 수 있다.
- [0199] 특정 실시양태에서, 치료학적 또는 예방학적 유효량은 약 0.001 내지 약 100mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 50mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 25mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 10mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 9mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 8mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 7mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 6mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 5mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 4mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 3mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 2mg/kg/일 또는 약 0.01 내지 약 1mg/kg/일이다.
- [0200] 투여 용량을 mg/kg/일 이외의 단위로도 표시할 수 있다. 예를 들어, 비경구 투여를 위한 용량은 mg/m²/일로 표시할 수 있다. 당해 분야의 숙련가는 대상체의 주어진 키 또는 체중, 또는 둘 다에 대해 용량을 mg/kg/일에서 mg/m²/일로 어떻게 전환시키는지 쉽게 알것이다(www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm 참조). 예를 들어, 65kg의 사람에 대한 1mg/kg/일의 용량은 38mg/m²/일과 대략 같다.
- [0201] 특정 실시양태에서, 투여되는 화합물 A의 양은 정상 상태(steady state)에서의 상기 화합물의 혈장 농도를 약 0.001 내지 약 500 μM, 약 0.002 내지 약 200 μM, 약 0.005 내지 약 100 μM, 약 0.01 내지 약 50 μM, 약 1 내지 약 50 μM, 약 0.02 내지 약 25 μM, 약 0.05 내지 약 20 μM, 약 0.1 내지 약 20 μM, 약 0.5 내지 약 20 μM 또는 약 1 내지 약 20 μM 범위로 제공하기에 충분하다.
- [0202] 다른 실시양태에서, 투여되는 화합물 A의 양은 정상 상태에서의 상기 화합물의 혈장 농도를 약 5 내지 약 100nM, 약 5 내지 약 50nM, 약 10 내지 약 100nM, 약 10 내지 약 50nM 또는 약 50 내지 약 100nM 범위로 제공하기에 충분하다.
- [0203] 본원에 사용된 용어 "정상 상태에서의 혈장 농도"는 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정,

포접물 또는 다형체의 투여 기간 후에 도달하는 농도이다. 정상 상태에 도달하면, 상기 화합물의 혈장 농도의 시간 의존적 곡선상에 작은 피크들과 고랑(trough)들이 있다.

- [0204] 특정 실시양태에서, 투여되는 화합물의 양은 상기 화합물의 최대 혈장 농도(피크 농도)를 약 0.001 내지 약 500 μM , 약 0.002 내지 약 200 μM , 약 0.005 내지 약 100 μM , 약 0.01 내지 약 50 μM , 약 1 내지 약 50 μM , 약 0.02 내지 약 25 μM , 약 0.05 내지 약 20 μM , 약 0.1 내지 약 20 μM , 약 0.5 내지 약 20 μM 또는 약 1 내지 약 20 μM 범위로 제공하기에 충분하다.
- [0205] 특정 실시양태에서, 투여되는 화합물의 양은 상기 화합물의 최소 혈장 농도(고랑 농도)를 약 0.001 내지 약 500 μM , 약 0.002 내지 약 200 μM , 약 0.005 내지 약 100 μM , 약 0.01 내지 약 50 μM , 약 1 내지 약 50 μM , 약 0.01 내지 약 25 μM , 약 0.01 내지 약 20 μM , 약 0.02 내지 약 20 μM , 약 0.02 내지 약 20 μM 또는 약 0.01 내지 약 20 μM 범위로 제공하기에 충분하다.
- [0206] 특정 실시양태에서, 투여되는 화합물의 양은 상기 화합물의 곡선하면적(AUC)을 약 100 내지 약 100,000 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, 약 1,000 내지 약 50,000 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, 약 5,000 내지 25,000 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 또는 약 5,000 내지 약 10,000 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 범위로 제공하기에 충분하다.
- [0207] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법 중 하나로 치료되는 환자는 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체의 투여 전에 항암 치료로 치료되지 않았다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법 중 하나로 치료되는 환자는 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체의 투여 전에 항암 치료로 치료되었다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법 중 하나로 치료되는 환자는 항암 치료에 대한 발달한 약물 내성을 갖는다.
- [0208] 비록 몇몇 질환 또는 장애는 특정 연령군에서 더 흔하기는 하지만, 본원에 제공된 방법은 환자의 연령과 상관없이 환자를 치료하는 방법을 포함한다. 추가로, 본원은 당면 질환 또는 장애를 치료할 시도로 수술을 받은 환자 뿐만 아니라 수술을 받지 않은 환자를 치료하는 방법을 제공한다. 암을 갖는 대상체는 불균일한 임상적 증상 및 변하는 임상적 결과를 갖기 때문에, 특정 대상체에 대한 치료가 그/그녀의 예후에 따라 변할 수 있다. 숙련된 임상가는 특정한 2차 약제, 수술의 종류 및 암을 갖는 개별 환자를 치료하는 데 효과적으로 사용될 수 있는 약물을 기초로 하지 않은 표준 요법의 종류를 과도한 실험없이 쉽게 결정할 수 있을 것이다.
- [0209] 치료되는 질환 및 대상체의 상태에 따라, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 경구, 비경구(예를 들어, 근육내, 복강내, 정맥내, CIV, 수조내 주사 또는 주입, 피하 주사 또는 이식물), 흡입, 비강, 질, 직장, 설하 또는 국소(예를 들어, 경피 또는 국소) 투여 경로로 투여할 수 있다. 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 단독으로 또는 각각의 투여 경로에 적합한 약제학적으로 허용되는 첨가제, 담체, 보조제 및 비히클과 함께 적합한 투여 단위로 제형화할 수 있다.
- [0210] 한 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체는 경구 투여된다. 다른 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체는 비경구 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체는 정맥내 투여된다.
- [0211] 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체는, 예를 들어, 단일 볼루스 주사(bolus injection), 또는 경구 정제 또는 환제와 같은 단일 용량으로서 전달될 수 있거나; 시간에 걸쳐, 예를 들어, 시간에 걸쳐 연속 주입으로 또는 시간에 걸쳐 볼루스(bolus) 용량으로 전달될 수 있다. 상기 화합물은 필요한 경우, 예를 들어, 환자가 안정된 질환 또는 퇴행을 경험할 때까지 또는 환자가 질환 진행 또는 허용불가능한 독성을 경험할 때까지 반복적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 고형 종양의 안정된 질환은 일반적으로 측정가능한 병변의 수직 직경이 최종 측정치에서 25% 이상 증가하지 않은 것을 의미한다(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, *Journal of the National Cancer Institute* 92(3): 205-216 (2000)). 안정된 질환 또는 이의 결핍은 환자 증상의 평가, 신체 검사, 또는 X선, CAT, PET 또는 MRI 스캔 및 기타 통상의 허용되는 검사 양식을 사

용하여 조영화하는 종양의 시각화와 같이 당해 분야에 알려진 방법으로 측정한다.

[0212] 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체는 1일 1회(QD)로, 또는 1일 2회(BID), 1일 3회(TID) 및 1일 4회(QID)와 같이 1일 다회 용량으로 나누어 투여할 수 있다. 또한, 투여는 연속(즉, 연속 일수 동안 매일 또는 매일), 단속, 예를 들어, 주기(즉, 약물을 사용하지 않는 다른 날, 주 또는 월 포함)일 수 있다. 본원에 사용된 용어 "매일"은 화합물 A와 같은 치료학적 화합물이, 예를 들어, 일정 기간 동안 매일 1회 또는 1회보다 많이 투여되는 것을 의미하기 위한 것이다. 용어 "연속"은 화합물 A와 같은 치료학적 화합물이 적어도 10일 내지 52주의 중단되지 않은 기간 동안 매일 투여되는 것을 의미하기 위한 것이다. 본원에 사용된 용어 "단속" 또는 "단속적으로"는 규칙적 또는 불규칙적 간격으로 중단되고 개시되는 것을 의미하기 위한 것이다. 예를 들어, 화합물 A의 단속 투여는 주당 1 내지 6일 동안의 투여, 주기적 투여(예를 들어, 2 내지 8의 연속되는 주 동안의 매일 투여 후, 1주 동안의 투여 없는 휴지기) 또는 격일 투여이다. 본원에 사용된 용어 "주기"는 화합물 A와 같은 치료학적 화합물이 매일 또는 연속적으로, 그러나 휴지기를 갖고 투여되는 것을 의미하기 위한 것이다.

[0213] 몇몇 실시양태에서, 투여 빈도는 대략 1일 용량 내지 대략 매일 용량 범위이다. 특정 실시양태에서, 투여는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 격일, 주 2회, 매주, 2주에 1회, 3주에 1회 또는 4주에 1회이다. 한 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체는 1일 1회 투여된다. 다른 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체는 1일 2회 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체는 1일 3회 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체는 1일 4회 투여된다.

[0214] 특정 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체는 1일 내지 6개월, 1주 내지 3개월, 1주 내지 4주, 1주 내지 3주 또는 1주 내지 2주 동안 하루에 한 번 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 A, 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 1주, 2주, 3주 또는 4주 동안 하루에 한 번 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체는 1주 동안 하루에 한 번 투여된다. 다른 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체는 2주 동안 하루에 한 번 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체는 3주 동안 하루에 한 번 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체는 4주 동안 하루에 한 번 투여된다.

[0215] 4.5.5.1 제2 활성제와의 조합 치료

[0216] 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 또한 본원에 기재된 암의 치료 및/또는 예방에 유용한 다른 치료제와 조합하거나 조합하여 사용할 수 있다.

[0217] 본원에 사용된 용어 "조합하여"는 하나 이상의 치료제(예를 들어, 하나 이상의 예방제 및/또는 치료제)의 사용을 포함한다. 그러나, 용어 "조합"의 사용은 질환 또는 장애를 갖는 환자에게 치료제(예를 들어, 예방제 및/또는 치료제)가 투여되는 순서를 제한하지 않는다. 제1 치료제(예를 들어, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체와 같은 예방제 또는 치료제)가 제2 치료제(예를 들어, 예방제 또는 치료제)의 투여 전(예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 전)에, 동시에, 또는 그 후(예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 후)에 투여될 수 있다. 3중 치료가 또한 본원에 고려된다.

- [0218] 화합물 A와 하나 이상의 제2 활성제를 환자에게 투여하는 것은 동일하거나 상이한 투여 경로를 통해 동시에 또는 순차적으로 할 수 있다. 특정 활성제에 사용되는 특정 투여 경로의 적합성은 활성제 자체(예를 들어, 활성제가 경구 투여되어 분해되지 않고 혈류로 유입될 수 있는지의 여부) 및 치료되는 암에 좌우될 것이다.
- [0219] 화합물 A의 투여 경로는 제2 치료제의 투여 경로와는 독립적이다. 한 실시양태에서, 화합물 A가 경구 투여된다. 다른 실시양태에서, 화합물 A가 정맥내 투여된다. 따라서, 이들 양태에 따르면, 화합물 A는 경구 또는 정맥내 투여되고, 제2 치료제는 경구, 비경구, 복강내, 정맥내, 동맥내, 경피, 설하, 근육내, 직장, 구강을 통해, 비강내, 리포솜, 흡입을 통해, 질, 안내, 카테테르 또는 스텐트에 의한 국소 전달을 통해, 피하, 지방내, 관절내, 수막공간내 또는 서방출 투여형으로 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 화합물 A 및 제2 치료제는 동일한 투여 방식으로, 경구 또는 IV로 투여된다. 다른 실시양태에서, 화합물 A는 투여 방식 중 하나에 의해, 예를 들어, IV로 투여되는 반면, 제2 약물(항암제)은 다른 투여 방식으로, 예를 들어, 경구로 투여된다.
- [0220] 한 실시양태에서, 제2 활성제는 약 1 내지 약 1000mg, 약 5 내지 약 500mg, 약 10 내지 약 350mg 또는 약 50 내지 약 200mg의 양으로 1일 1회 또는 2회 정맥내 또는 피하로 투여된다. 제2 활성제의 특정 양은 사용되는 특정 약제, 치료되거나 관리되는 질환의 종류, 질환의 중증도 및 병기(stage), 및 환자에 동시 투여되는 본원에 제공된 화합물 A 및 임의 선택적인 추가 활성제의 양에 좌우될 것이다. 특정 실시양태에서, 제2 활성제는 오블리머센(Genasense[®]), GM-CSF, G-CSF, SCF, EPO, 탁소텔, 이리노테칸, 다카바진, 트랜스레티노산, 토포테칸, 펜톡시필린, 시프로플로삭신, 텍사메타손, 빈크리스틴, 독소루비신, COX-2 억제제, IL2, IL8, IL18, IFN, Ara-C, 비노렐빈 또는 이들의 조합이다.
- [0221] 특정 실시양태에서, GM-CSF, G-CSF, SCF 또는 EPO를 약 1 내지 약 750mg/m²/일, 약 25 내지 약 500mg/m²/일, 약 50 내지 약 250mg/m²/일 또는 약 50 내지 약 200mg/m²/일 범위의 양으로 4주 또는 6주 주기로 약 5일 동안 피하 투여한다. 특정 실시양태에서, GM-CSF를 2시간에 걸쳐 약 60 내지 약 500mcg/m²의 양으로 정맥내로 또는 약 5 내지 약 12mcg/m²/일의 양으로 피하로 투여할 수 있다. 특정 실시양태에서, G-CSF를 초기에 약 1mcg/kg/일의 양으로 피하 투여할 수 있고 총 과립구 수의 증가에 따라 조절할 수 있다. G-CSF의 유지 용량을 약 300(보다 작은 환자의 경우) 또는 480mcg로 피하 투여할 수 있다. 특정 실시양태에서, EPO를 주당 3회 10,000단위의 양으로 피하 투여할 수 있다.
- [0222] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 아밀로이드증을 갖는 환자에게 멜팔란 및 텍사메타손과 함께 투여한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 아밀로이드증을 갖는 환자에게 투여할 수 있다.
- [0223] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 국소적으로 진행된 또는 전이성 이행 세포 방광암을 갖는 환자에게 겐시타빈 및 시스플라틴과 함께 투여한다.
- [0224] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 다음과 같은 제2 활성 성분과 조합하여 투여한다: 재발성 또는 진행성 뇌종양 또는 재발 신경모세포종을 갖는 소아 환자에게는 테모졸로마이드; 재발성 또는 진행성 CNS 암의 경우 셀레룩십, 에토포사이드 및 사이클로포스파미드; 재발 또는 진행성 수막종, 악성 수막종, 혈관주위세포종, 다발성 뇌전이, 재발성 뇌종양 또는 새로 진단된 다형성교모세포종을 갖는 환자에게는 테모다르; 재발 교모세포종을 갖는 환자에게는 이리노테칸; 뇌간신경교종을 갖는 소아 환자에게는 카보플라틴; 진행성 악성 신경교종을 갖는 소아 환자에게는 프로카바진; 불량 예후 악성 뇌종양, 새로 진단된 또는 재발 다형성교모세포종을 갖는 환자에게는 사이클로포스파미드; 고등급 재발 악성 신경교종의 경우 Gliadel[®]; 역형성성상세포종의 경우 테모졸로마이드 및 타목시펜; 또는 신경교종, 교모세포종, 역형성성상세포종 또는 역형성핍지교종의 경우 토포테칸.
- [0225] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 전이성 유방암을 갖는 환자에게 메토트렉세이트, 사이클로포스파미드, 탁산, 아브라칸, 라파티닙, 헤르셉틴, 아로마타제 억제제, 선택적 에스트로겐 조절제, 에스트로겐 수용체 길항제 및/또는 PLX3397(Plexxikon)과 함께 투여한다.

- [0226] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 신경내분비종을 갖는 환자에게 테모졸로마이드와 함께 투여한다.
- [0227] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 재발 또는 전이성 두부암 또는 경부암을 갖는 환자에게 겐시타빈과 함께 투여한다.
- [0228] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 췌장암을 갖는 환자에게 겐시타빈과 함께 투여한다.
- [0229] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 결장암을 갖는 환자에게 ARISA[®], 아바스타틴, 탁솔 및/또는 탁소텔과 조합하여 투여한다.
- [0230] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 난치성 결장직장암을 갖는 환자 또는 일선 치료에 실패하거나 결장 또는 직장 샘암종에서 부진한 성과를 갖는 환자에게 카페시타빈 및/또는 PLX4032(Plexxikon)와 함께 투여한다.
- [0231] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 Dukes C & D 결장직장암을 갖는 환자 또는 이전에 전이성 직장결장암에 대한 치료를 받았던 환자에게 플루오로우라실, 류코보린 및 이리노테칸과 조합하여 투여한다.
- [0232] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 난치성 결장직장암을 갖는 환자에게 카페시타빈, 크셀로다 및/또는 CPT-11과 조합하여 투여한다.
- [0233] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 난치성 결장직장암을 갖는 환자에게, 또는 절제불가능한 또는 전이성 직장결장암종을 갖는 환자에게 카페시타빈 및 이리노테칸과 함께 투여한다.
- [0234] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 단독으로, 또는 절제불가능한 또는 전이성 간세포암종을 갖는 환자에게 인터페론 알파 또는 카페시타빈과 조합하여, 또는 원발성 또는 전이성 간암을 갖는 환자에게 시스플라틴 및 티오테파와 조합하여 투여한다.
- [0235] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 카포시육종을 갖는 환자에게 페길화 인터페론 알파와 조합하여 투여한다.
- [0236] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 난치성 또는 재발성 또는 고위험 급성 골수성 백혈병을 갖는 환자에게 플루다라빈, 카보플라틴 및/또는 토포테칸과 조합하여 투여한다.
- [0237] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 불안정 핵형 급성 골수모구 백혈병을 갖는 환자에게 리포좀 다우노루비신, 토포테칸 및/또는 시타라빈과 조합하여 투여한다.
- [0238] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 비소세포 폐암을 갖는 환자에게 겐시타빈, 아브라칸, 에를로티닙, 게프티닙 및/또는 이리노테칸과 조합하여 투여한다.

- [0239] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 비소세포 폐암을 갖는 환자에게 카보플라틴 및 이리노테칸과 조합하여 투여한다.
- [0240] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 이전에 carbo/VP 16 및 방사선치료로 치료받았던 비소세포 폐암을 갖는 환자에게 독세탁솔과 함께 투여한다.
- [0241] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 비소세포 폐암을 갖는 환자에게 카보플라틴 및/또는 탁소텔과 조합하여, 또는 카보플라틴, 파클리탁셀 및/또는 흉부 방사선치료와 조합하여 투여한다.
- [0242] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 IIIB 또는 IV 단계 비소세포 폐암을 갖는 환자에게 탁소텔과 조합하여 투여한다.
- [0243] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 소세포 폐암을 갖는 환자에게 오블리머센(Genasense[®])과 조합하여 투여한다.
- [0244] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 림프종 및 기타 혈액암을 갖는 환자에게 ABT-737(Abbott Laboratories) 및/또는 오바토클락스(GX15-070)와 조합하여 투여한다.
- [0245] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 피부 T 세포 림프종, 피부 B 세포 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 또는 재발성 또는 난치성 저등급 여포성 림프종을 포함하나, 이에 한정되지 않는 다양한 종류의 림프종을 갖는 환자에게 단독으로 또는 빈블라스틴 또는 플루다라빈과 같은 제2 활성 성분과 조합하여 투여한다.
- [0246] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 다양한 종류 또는 병기의 흑색종을 갖는 환자에게 탁소텔, IL-2, IFN, GM-CSF, PLX4032(Plexikon) 및/또는 다카바진과 조합하여 투여한다.
- [0247] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 악성 중피종, 또는 늑막 이식물 또는 악성 늑막 삼출 중피종 증후군을 갖는 IIIB 단계 비소세포 폐암을 갖는 환자에게 비노렐빈과 조합하여 투여한다.
- [0248] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 다양한 종류 또는 병기의 다발성 골수종을 갖는 환자에게 텍사메타손, 젤로드론산, 팔미트로네이트, GM-CSF, 비악신, 빈블라스틴, 멜팔란, 부셀판, 사이클로포스파미드, IFN, 팔미드로네이트, 프레드니손, 비스포스포네이트, 셀레콕시, 삼산화비소, PEG INTRON-A, 빈크리스틴 또는 이의 조합과 조합하여 투여한다.
- [0249] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 재발성 또는 난치성 다발성 골수종을 갖는 환자에게 독소루비신(Doxil[®]), 빈크리스틴 및/또는 텍사메타손(Decadron[®])과 조합하여 투여한다.
- [0250] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 복막암, 유두상 장액성 암종, 난치성 난소암 또는 재발 난소암과 같은 다양한 종류 또는 병기의 난소암을 갖는 환자에게

탁셀, 카보플라틴, 독소루비신, 겐시타빈, 시스플라틴, 크셀로다, 파클리탁셀, 텍사메타손 또는 이의 조합과 조합하여 투여한다.

[0251] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 다양한 종류 또는 병기의 전립선암을 갖는 환자에게 크셀로다, 5 FU/LV, 겐시타빈, 이리노테칸+겐시타빈, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 텍사메타손, GM-CSF, 셀레코싯, 탁소텔, 간시클로비르, 파클리탁셀, 아드리아마이신, 도세탁셀, 에스트라무스틴, Emcyt, 텐데론 또는 이의 조합과 조합하여 투여한다.

[0252] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 다양한 종류 또는 병기의 신장암을 갖는 환자에게 카페시타빈, IFN, 타목시펜, IL-2, GM-CSF, Celebrex[®] 또는 이의 조합과 조합하여 투여한다.

[0253] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 다양한 종류 또는 병기의 부인과, 자궁 또는 연조직 육종암을 갖는 환자에게 IFN, Celebrex[®] 과 같은 COX-2 억제제 및/또는 설린닥과 조합하여 투여한다.

[0254] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 다양한 종류 또는 병기의 고형 종양을 갖는 환자에게 셀레브렉스, 에토포사이드, 사이클로포스파미드, 도세탁셀, 아페시타빈, IFN, 타목시펜, IL-2, GM-CSF 또는 이의 조합과 조합하여 투여한다.

[0255] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 피부경화증 또는 피부 혈관염을 갖는 환자에게 셀레브렉스, 에토포사이드, 사이클로포스파미드, 도세탁셀, 아페시타빈, IFN, 타목시펜, IL-2, GM-CSF 또는 이의 조합과 조합하여 투여한다.

[0256] 본원은 또한 환자(예를 들어, 사람)에게 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 투여함을 포함하는, 환자에게 안전하고 효과적으로 투여될 수 있는 항암제의 투여량을 증가시키는 방법을 포함한다. 이 방법에 의해 유익할 수 있는 환자는 피부, 피하 조직, 림프절, 뇌, 폐, 간, 뼈, 장, 결장, 심장, 췌장, 부신, 신장, 전립선, 유방, 결장직장 또는 이의 조합의 특정 암을 치료하기 위한 항암제와 관련된 부작용으로 고통받을 가능성이 있는 환자이다. 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체의 투여는 항암제의 양을 제한할 수 있는 이러한 중증의 부작용을 완화시키거나 감소시킨다.

[0257] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 항암제의 투여와 관련된 부작용의 발생 전, 발생 동안 또는 발생 후에 약 0.1 내지 약 150mg, 약 1 내지 약 50mg 또는 약 2 내지 약 25mg 범위의 양으로 환자에게 투여한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 뉴트로페니아 또는 트롬보시토포니아와 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 항암제와 관련된 부작용을 피하기 위해 헤파린, 아스피린, 쿠마딘 또는 G-CSF와 같은 특정 제제와 조합하여 투여한다.

[0258] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 바람직하지 않은 혈관신생과 관련된 또는 이를 특징으로 하는 질환 및 장애를 갖는 환자에게 항암제, 소염제, 항히스타민제, 항생제 및 스테로이드를 포함하는, 그러나 이에 한정되지 않는 추가활성 성분과 조합하여 투여한다.

[0259] 다른 실시양태에서, 본원은 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 수술, 면역치료, 생물학적 치료, 방

사선치료, 또는 암의 치료, 예방 또는 관리에 현재 사용되는 약물을 기초로 하지 않는 기타 치료를 포함하는, 그러나 이에 한정되지 않는 통상의 치료와 함께(예를 들어, 이러한 치료 전, 치료 동안 또는 치료 후에) 투여함을 포함하는, 암의 치료, 예방 및/또는 관리 방법을 포함한다. 본원에 제공된 화합물 및 통상의 치료의 조합 사용은 특정 환자에 있어 예상치 못한 효과인 특별한 치료 요법을 제공할 수 있다. 이론에 의해 한정되지 않고, 화합물 A는 통상의 치료와 함께 주어지는 경우 추가의 또는 상승적인 효과를 제공할 수 있다.

[0260] 본원의 다른 데서 논의한 바와 같이, 본원은 수술, 화학요법, 방사선치료, 호르몬 치료, 생물학적 치료 및 면역치료를 포함하는, 그러나 이에 한정되지 않는 통상의 치료와 관련된 부작용 또는 바람직하지 않은 효과를 감소, 치료 및/또는 예방하는 방법을 포함한다. 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체와 기타 활성 성분을 통상의 치료와 관련된 부작용의 발생 전, 발생 동안 또는 발생 후에 환자에게 투여할 수 있다.

[0261] 한 실시양태에서, 화합물 A를 단독으로 또는 본원에 기재된 제2 활성제(예를 들어, 섹션 5.4 참조)와 조합하여 통상의 치료의 사용 전에, 사용 동안 또는 사용 후에 약 0.1 내지 약 150mg, 약 1 내지 약 25mg 또는 약 2 내지 약 10mg 범위의 양으로 매일 경구 투여할 수 있다.

[0262] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체 및 독세탁솔을 이전에 carbo/VP 16 및 방사선치료로 치료받았던 비소세포 폐암을 갖는 환자에게 투여한다.

[0263] 4.5.5.2 이식 치료의 사용

[0264] 본원에 제공된 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체는 이식편 대 숙주 질환(GVHD)의 위험을 감소시키는데 사용될 수 있다. 그러므로, 본원은 이식 치료와 함께 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 투여함을 포함하는, 암의 치료, 예방 및/또는 관리 방법을 포함한다.

[0265] 당해 분야의 숙련가가 알고 있는 바와 같이, 암의 치료는 흔히 그 질환의 병기 및 메카니즘을 기초로 한다. 예를 들어, 불가피한 백혈병성 변환은 암의 특정 병기에서 발전하기 때문에, 말초혈 줄기세포, 조혈 줄기세포 제제 또는 골수의 이식이 필요할 수 있다. 본원에 제공된 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체와 이식 치료의 조합 사용은 특별하고 예상치 못한 상승작용을 제공한다. 특히, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체는 암을 갖는 환자에 있어 이식 치료와 함께 주어지는 경우 추가의 또는 상승적인 효과를 제공할 수 있는 면역조절 활성을 나타낸다.

[0266] 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체는 이식의 침습성(invasive) 과정과 관련된 합병증 및 GVHD의 위험을 감소시키는 이식 치료와 조합하여 작용할 수 있다. 본원은 환자(예를 들어, 사람)에게 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 제대혈, 태반혈, 말초혈 줄기세포, 조혈 줄기세포 제제 또는 골수의 이식 전, 이식 동안 또는 이식 후에 투여함을 포함하는, 암의 치료, 예방 및/또는 관리 방법을 포함한다. 본원에 제공된 방법에 사용하기 적합한 줄기세포의 몇몇 예가 전문이 본원에 참조로 도입된 미국 특허 제7,498,171호에 기재되어 있다.

[0267] 한 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 다발성 골수종을 갖는 환자에게 자가 말초혈 전구세포(progenitor cell)의 이식 전, 이식 동안 또는 이식 후에 투여한다.

[0268] 다른 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 재발 다발성 골수종을 갖는 환자에게 줄기세포 이식 후에 투여한다.

- [0269] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체 및 프레드니손을 다발성 골수종을 갖는 환자에게 자가 줄기세포를 이식한 후 유지요법으로서 투여한다.
- [0270] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체 및 텍사메타손을 다발성 골수종을 갖는 환자에게 저위험 이식 후(low risk post transplantation)를 위해 구체요법으로서 투여한다.
- [0271] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체 및 텍사메타손을 다발성 골수종을 갖는 환자에게 자가 골수 이식 후에 유지 요법으로서 투여한다.
- [0272] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 화학요법 반응성 다발성 골수종을 갖는 환자에게 고용량의 멜팔란을 투여하고 자가 줄기세포를 이식한 후에 투여한다.
- [0273] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체 및 PEG INTRO-A를 다발성 골수종을 갖는 환자에게 자가 CD34 선택된 말초 줄기세포의 이식 후에 유지요법으로서 투여한다.
- [0274] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 항혈관신생을 평가하기 위해 새로 진단된 다발성 골수종을 갖는 환자에게 이식 후 강화 화학요법과 함께 투여한다.
- [0275] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체 및 텍사메타손을 다발성 골수종을 갖는 65세 이상의 환자에게 고용량의 멜팔란을 사용한 치료 및 말초혈 줄기세포의 이식 후에, DCEP 강화 후 유지요법으로서 투여한다.
- [0276] 한 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 NHL(예를 들어, DLBCL)을 갖는 환자에게 자가 말초혈 전구세포의 이식 전, 이식 동안 또는 이식 후에 투여한다.
- [0277] 다른 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 NHL(예를 들어, DLBCL)을 갖는 환자에게 줄기세포 이식 후에 투여한다.
- [0278] 4.5.5.3 주기 치료
- [0279] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 예방제 또는 치료제를 주기적으로 환자에게 투여한다. 주기 치료는 활성제를 일정 기간 동안 투여한 다음, 일정 기간 동안 쉬고, 이 순차적 투여를 반복함을 포함한다. 주기 치료는 하나 이상의 치료제에 대한 내성의 발전을 감소시킬 수 있고/있거나, 하나 이상의 치료제의 부작용을 피하거나 감소시킬 수 있고/있거나 치료 효능을 개선시킨다.
- [0280] 그 결과, 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 4 내지 6주 주기로, 대략 1주 또는 2주의 기간을 쉬면서, 매일 단일 용량 또는 분할 용량으로 투여한다. 주기 방법은 추가로 투여 주기의 빈도, 횟수 및 기간을 증가시킬 수 있게 한다. 따라서, 본원은 특정 실시양태에서 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 단독으로 투여되는 경우에 통상적인 것보다 많은 주기 동안 투여함을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 제2 활성 성분이 투여되지 않은 환자에 있어 통상 용량-제한 독성을 일으킬 수 있는 것보다 많은 횟수의 주기 동안 투여한다.
- [0281] 한 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로

허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 3주 또는 4주 동안 매일 연속적으로 약 0.1 내지 약 150mg/일의 용량으로 투여한 후, 1주 또는 2주 동안 휴지기를 갖는다.

[0282] 다른 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체 및 제2 활성 성분을 4 내지 6주의 주기 동안 제2 활성 성분을 투여하기 30 내지 60분 전에 화합물 A를 투여하는 식으로 경구 투여한다. 특정 실시양태에서, 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체 및 제2 활성 성분의 조합을 매 주기마다 약 90분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여한다. 특정 실시양태에서, 1회 주기는 3 내지 4주 동안 매일 약 0.1 내지 약 150mg/일의 화합물 A, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접물 또는 다형체를 투여하고 약 50 내지 약 200mg/m²/일의 제2 활성 성분을 투여한 다음, 1주 또는 2주 동안 휴지기를 갖는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 조합 치료제가 환자에게 투여되는 동안의 주기의 횟수는 약 1 내지 약 24주기, 약 2 내지 약 16주기 또는 약 4 내지 약 3주기 범위이다.

[0283] 5. 실시예

[0284] 본원에 제공된 실시양태는 다음 실시예를 참조로 보다 완전히 이해될 수 있다. 이들 실시예는 본원에 제공된 약제학적 조성물 및 투여형을 설명하기 위함이며 어떤 식으로든 제한하지 않는다.

[0285] 5.1 실시예 1: 화합물 A 투여량 캡슐제

[0286] 표 1은 사이즈 #4 캡슐 내의 0.3mg 농도의 화합물 A 단일 용량 단위에 대한 배치(batch) 제제 및 단일 투여량 제제를 설명한다.

표 1

0.3mg 농도 화합물 A 캡슐제에 대한 제제

물질	중량%	양(mg/캡슐)
화합물 A	0.432%	0.324 [*]
무수 락토즈	74.268%	55.701
예비젤라틴화 전분	25.0%	18.075
스테아르산	0.300%	0.225
총	100.0%	75

[0288] *는 화합물 A의 유리 염기의 0.3mg 효능을 제공하는, 화합물 A의 염 형태의 양을 나타낸다(즉, 100% 순수한 화합물 A를 0.3mg 제공하는 양)

[0289] 화합물 A를 무수 락토즈 및 예비젤라틴화 전분의 일부와 예비 블렌딩하였다. 예비 블렌드를 0.032in/20메시 스크린으로 통과시켰다. 남은 양의 락토즈를 0.032in/20메시 스크린을 통해 밀링하였다. 예비 블렌드를 남은 양의 락토즈와 블렌딩하였다. 이 블렌드에, 0.0232in/30메시 스크린으로 통과시킨 스테아르산을 추가로 블렌딩하였다. 최종 블렌드를 사이즈 #4 캡슐 내로 캡슐화하였다.

[0290] 표 2는 사이즈 #4 캡슐 내의 0.1mg 농도의 화합물 A 단일 용량 단위에 대한 배치 제제 및 단일 투여량 제제를 설명한다.

표 2

[0291]

0.1mg 농도 화합물 A 캡슐제에 대한 제제

물질	중량%	양(mg/캡슐)
화합물 A	0.144%	0.108 [*]
무수 락토즈	74.556%	55.917
예비젤라틴화 전분	25.0%	18.75
스테아르산	0.300%	0.225
총	100.0%	75

[0292]

*는 화합물 A의 유리 염기의 0.1mg 효능을 제공하는, 화합물 A의 염 형태의 양을 나타낸다(즉, 100% 순수한 화합물 A를 0.1mg 제공하는 양)

[0293]

화합물 A를 무수 락토즈 및 예비젤라틴화 전분의 일부와 예비 블렌딩하였다. 예비 블렌드를 0.032in/20메시 스크린으로 통과시켰다. 남은 양의 락토즈를 0.032in/20메시 스크린을 통해 밀링하였다. 예비 블렌드를 남은 양의 락토즈와 블렌딩하였다. 이 블렌드에, 0.0232in/30메시 스크린으로 통과시킨 스테아르산을 추가로 블렌딩하였다. 최종 블렌드를 사이즈 #4 캡슐 내로 캡슐화하였다.

[0294]

표 3은 사이즈 #3 캡슐 내의 0.2mg 농도의 화합물 A 단일 용량 단위에 대한 배치 제제 및 단일 투여량 제제를 설명한다.

표 3

[0295]

0.2mg 농도 화합물 A 캡슐제에 대한 제제

물질	중량%	양(mg/캡슐)
화합물 A	0.144%	0.216 [*]
무수 락토즈	74.556%	111.83
예비젤라틴화 전분	25.0%	37.5
스테아르산	0.300%	0.45
총	100.0%	150

[0296]

*는 화합물 A의 유리 염기의 0.2mg 효능을 제공하는, 화합물 A의 염 형태의 양을 나타낸다(즉, 100% 순수한 화합물 A를 0.2mg 제공하는 양)

[0297]

화합물 A를 무수 락토즈 및 예비젤라틴화 전분의 일부와 예비 블렌딩하였다. 예비 블렌드를 0.032in/20메시 스크린으로 통과시켰다. 남은 양의 락토즈를 0.032in/20메시 스크린을 통해 밀링하였다. 예비 블렌드를 남은 양의 락토즈와 블렌딩하였다. 이 블렌드에, 0.0232in/30메시 스크린으로 통과시킨 스테아르산을 추가로 블렌딩하였다. 최종 블렌드를 사이즈 #3 캡슐 내로 캡슐화하였다.

[0298]

표 4는 사이즈 #3 캡슐 내의 0.5mg 농도의 화합물 A 단일 용량 단위에 대한 배치 제제 및 단일 투여량 제제를 설명한다.

표 4

[0299]

0.5mg 농도 화합물 A 캡슐제에 대한 제제

물질	중량%	양(mg/캡슐)
화합물 A	0.432%	0.540 [*]
무수 락토즈	74.268%	92.835
예비젤라틴화 전분	25.0%	31.25
스테아르산	0.300%	0.375
총	100.0%	125

[0300]

*는 화합물 A의 유리 염기의 0.5mg 효능을 제공하는, 화합물 A의 염 형태의 양을 나타낸다(즉, 100% 순수한 화

합물 A를 0.5mg 제공하는 양)

[0301] 화합물 A를 무수 락토즈 및 예비젤라틴화 전분의 일부와 예비 블렌딩하였다. 예비 블렌드를 0.032in/20메시 스크린으로 통과시켰다. 남은 양의 락토즈를 0.032in/20메시 스크린을 통해 밀링하였다. 예비 블렌드를 남은 양의 락토즈와 블렌딩하였다. 이 블렌드에, 0.0232in/30메시 스크린으로 통과시킨 스테아르산을 추가로 블렌딩하였다. 최종 블렌드를 사이즈 #3 캡슐 내로 캡슐화하였다.

[0302] **5.2 실시예 2: 제제의 안정성**

[0303] 0.3mg 농도 PD01-082 제제(위의 표 1에 기재됨) 뿐만 아니라 하기 표 5 내지 7에 기재된 기타 0.3mg 농도 제제에 대한 형성된 안정성을 40℃/75% RH 하에 평가하였고, 초기, 1개월, 3개월 및 6개월의 기간에 걸쳐 불순물 수준을 측정하였다. 불순물 수준의 측정을 위해, 다음 조건을 이용하여 HPLC 구배법을 사용하였다:

[0304] 컬럼: XBridge C18 컬럼, 4.6×150mm, 입자 크기 3.5 μ m

[0305] 온도: 오토샘플러: 주위온도; 컬럼: 40℃

[0306] 이동상: A: 20mM 암모늄 아세테이트:아세트니트릴(95:5, v/v)

[0307] B: 20mM 암모늄 아세테이트:아세트니트릴(10:90, v/v)

[0308] 구배 프로파일: 시간(분)	A%	B%
[0309] 0	100	0
[0310] 15	0	100
[0311] 15.5	100	0
[0312] 20	100	0

[0313] 유속: 1.0mL/분

[0314] 주입 용량: 50 μ L

[0315] 검출: UV, 240nm

[0316] 실행 시간: 20분

표 5

[0317] 0.3mg 농도 화합물 A 캡슐제에 대한 제제 PD01-076

물질	중량%	양(mg/캡슐)
화합물 A	0.432%	0.324 [*]
무수 락토즈	74.268%	55.701
미세결정질 셀룰로즈	25.0%	18.75
마스네슘 스테아레이트	0.3%	0.225
총	100.0%	125

[0318] *는 화합물 A의 유리 염기의 0.3mg 효능을 제공하는, 화합물 A의 염 형태의 양을 나타낸다(즉, 100% 순수한 화합물 A를 0.3mg 제공하는 양)

표 6

[0319]

0.3mg 농도 화합물 A 캡슐제에 대한 제제 PD01-078

물질	중량%	양(mg/캡슐)
화합물 A	0.432%	0.324*
무수 락토즈	70.268%	52.701
예비젤라틴화 전분	25.000%	18.75
마스네슘 스테아레이트	0.300%	0.225
크로스카멜로즈 나트륨	4.0%	3.0
총	100.0%	75

[0320]

*는 화합물 A의 유리 염기의 0.3mg 효능을 제공하는, 화합물 A의 염 형태의 양을 나타낸다(즉, 100% 순수한 화합물 A를 0.3mg 제공하는 양)

표 7

[0321]

0.3mg 농도 화합물 A 캡슐제에 대한 제제 PD01-080

물질	중량%	양(mg/캡슐)
화합물 A	0.432%	0.324*
무수 락토즈	70.268%	52.701
미세결정질 셀룰로즈	25.000%	18.75
스테아르산	0.300%	0.225
크로스카멜로즈 나트륨	4.0%	3.0
총	100.0%	75

[0322]

*는 화합물 A의 유리 염기의 0.3mg 효능을 제공하는, 화합물 A의 염 형태의 양을 나타낸다(즉, 100% 순수한 화합물 A를 0.3mg 제공하는 양)

[0323]

결과를 아래 표 8 내지 11에 요약하였다. 표 8에 나타난 데이터로부터, 제제 PD01-082가 40℃/75% RH에 적용되었을 때 최소량의 불순물을 보이는 것으로 관찰되었다. 그러나, 젤라틴 캡슐화된 제제 PD01-076, PD01-078 및 PD01-080은 동일 조건하에서 증가된 총 불순물을 보였다. 또한, 표 9는 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈(HPMC)로 캡슐화되었을 경우 40℃/75% RH에서의 제제 PD01-082에 대한 유사한 안정성 프로파일을 나타낸다. PD01-082의 성능 특성은 또한 조사 기간에 걸쳐 유지되었다. 놀랍게도, 모든 시험 제제가 무수 또는 낮은 물 함량의 첨가제를 함유하였음에도, 모든 시험 제제 중에서 제제 PD01-082만 허용되는 안정성 프로파일을 보였다. 이러한 결과는 본원에 제공된 제제 PD01-082가 임상적 및 기타 용도를 위한 적합한 안정성을 갖는다는 것을 나타낸다.

[0324]

사실, PD01-082의 안정성은 PD01-082 캡슐을 건조제 라이닝된(lining) 병에 저장할 필요성을 없애고, 상당히 적은 비용으로 표준 고밀도 폴리에틸렌(HDPE) 병에 저장할 수 있게 한다. 표 10 및 11에 나타난 데이터는 건조제 라이닝된 병이 PD01-076 및 PD01-078의 안정성을 비용이 적게 드는 HDPE병 속의 PD01-082에 필적하는 수준으로 증가시킴을 보여준다. 제제 PD01-076 및 PD01-078이 건조제 라이닝된 병 속에서 사용가능할 수 있지만, 제제 PD01-082의 놀라운 특성은 비용이 많이 드는 라이닝된 병을 사용할 필요성을 없애서 상당한 비용 절감이 된다.

표 8

[0325]

HDPE 병 속의 젤라틴 캡슐제 - 40℃/75% RH에서의 총 불순물

	PD01-082	PD01-076	PD01-078	PD01-080
t=0	0.17	0.31	0.38	1.05
t=1개월	0.45	0.54	0.75	0.88
t=2개월	0.44	0.68	1.02	1.11
t=3개월	0.55	1.19	1.43	1.74
t=6개월	0.97	3.6	3.7	3.8

표 9

[0326]

HDPE 병 속의 HPMC 캡슐제 - 40℃/75% RH에서의 총 불순물

	PD01-082	PD01-076	PD01-078	PD01-080
t=0	0.17	0.37	0.39	0.69
t=1개월	0.34	1.08	0.48	0.63
t=2개월	0.33	2.07	0.61	0.6
t=3개월	0.39	3.34	0.83	0.7
t=6개월	0.84	8.7	2.6	2.9

표 10

[0327]

건조제 라이닝된 병 속의 젤라틴 캡슐제 - 40℃/75% RH에서의 총 불순물

	PD01-076	PD01-078
t=0	0.31	0.38
t=1개월	0.45	0.51
t=2개월	0.38	0.46
t=3개월	0.32	0.28
t=6개월	0.37	0.41

표 11

[0328]

건조제 라이닝된 병 속의 HPMC 캡슐제 - 40℃/75% RH에서의 총 불순물

	PD01-076	PD01-078
t=0	0.37	0.39
t=1개월	0.36	0.52
t=2개월	0.33	0.5
t=3개월	0.36	0.27
t=6개월	0.44	0.39

[0329]

특별한 특정 실시양태의 예를 본원에 제공하였지만, 당해 분야의 숙련가에게는 다양한 변화 및 수정이 가능성이 명백할 것이다. 이러한 수정을 또한 첨부된 청구범위의 범위내에 포함시키고자 한다.