(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년04월03일
(11) 등록번호 10-2791645
(24) 등록일자 2025년04월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/497 (2006.01) *A61K 47/10* (2017.01)
A61K 47/14 (2017.01) *A61K 47/22* (2017.01)
A61K 47/24 (2017.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01) *A61K 9/14* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) *A61P 1/18* (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/497 (2013.01)
A61K 47/10 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7024900
(22) 출원일자(국제) 2018년01월26일
심사청구일자 2021년01월22일
(85) 번역문제출일자 2019년08월23일
(65) 공개번호 10-2019-0112050
(43) 공개일자 2019년10월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/015555
(87) 국제공개번호 WO 2018/140796
국제공개일자 2018년08월02일
(30) 우선권주장
62/451,020 2017년01월26일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2016138472 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
칼시메디카, 인크
미국 캘리포니아주 92037 라 호야 코스트 블러바드 사우스 505 스위트 307
(72) 발명자
스타우더만 케니스 에이.
미국 92037 캘리포니아주 라 호야 코스트 블러바드 사우스 505 스위트 202
던 마이클
미국 92037 캘리포니아주 라 호야 코스트 블러바드 사우스 505 스위트 202
(74) 대리인
김진희, 김태홍

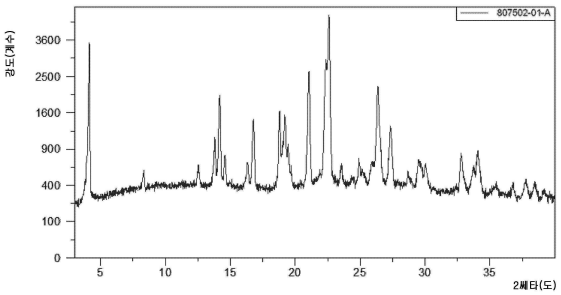
전체 청구항 수 : 총 15 항 심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 **CRAC 채널 억제제 조성물**

(57) 요 약

본 출원에서는 CRAC 채널 억제제를 포함하는 약학 조성물, 예를 들어 에멀젼 및 나노현탁액이 제공된다. 또한, 본 출원에서는 그러한 약학 조성물을 투여함으로써 췌장염, 바이러스 감염, 뇌졸중, 외상성 뇌 손상, 섬유증, 염증, 및 자가면역 질환을 치료하는 방법이 제공된다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 47/14 (2013.01)
A61K 47/22 (2013.01)
A61K 47/24 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 9/107 (2013.01)
A61K 9/14 (2013.01)
A61P 1/16 (2018.01)
A61P 1/18 (2018.01)
A61P 43/00 (2018.01)

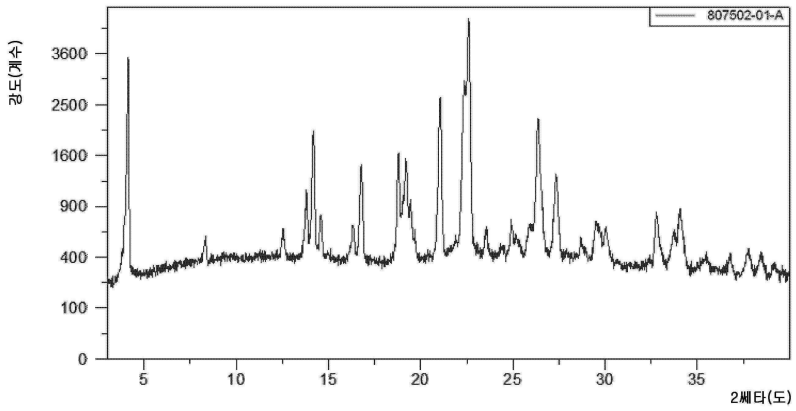
명 세 서

청구범위

청구항 1

N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드를 포함하는 화합물로서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드는 하기 특성 중 적어도 하나를 보유하는 결정형 A형인 것인 화합물:

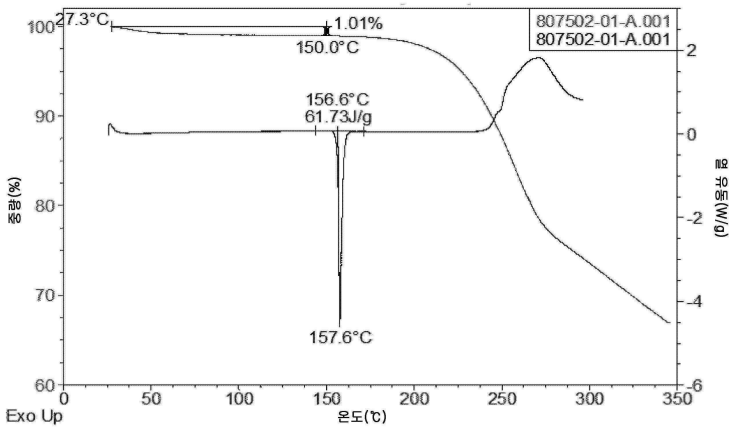
(a) 하기 도 1에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴:



;

(b) 13.8° 2-세타, 14.2° 2-세타, 16.8° 2-세타, 19.2° 2-세타, 19.7° 2-세타, 21.1° 2-세타, 22.5° 2-세타, 22.7° 2-세타, 26.5° 2-세타, 및 27.5° 2-세타에서 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴;

(c) 하기 도 2에 기재된 것과 실질적으로 유사한 DSC 서모그램:



; 또는

(d) 156.6℃에서 피크를 보유하는 흡열성을 가진 DSC 서모그램.

청구항 2

0.1 mg/mL 내지 4.0 mg/mL의 제1항의 화합물을 포함하는, 췌장염, 바이러스 감염, 뇌졸중, 외상성 뇌 손상, 섬유증, 염증, 또는 자가면역 질환을 치료하기 위한 조성물로서, 조성물은 균질한 액체, 에멀젼, 나노현탁액, 또는 재구성을 위한 분말로서 제제화되는 것인 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 균질한 액체, 에멀젼, 나노현탁액, 또는 재구성을 위한 분말은 주사용으로 적합한 것인

조성물.

청구항 4

제2항에 있어서, 조성물은 에멀젼으로서 제제화되는 것인 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 에멀젼은 주사용으로 적합한 것인 조성물.

청구항 6

0.1 mg/mL 내지 4.0 mg/mL의 제1항의 화합물을 포함하는, 췌장염, 바이러스 감염, 뇌졸중, 외상성 뇌 손상, 섬유증, 염증, 또는 자가면역 질환을 치료하기 위한 조성물로서, 조성물은 약학적으로 허용 가능한 부형제를 더 포함하고, 약학적으로 허용 가능한 부형제는 레시틴, 대두유(SBO), 중쇄 트리글리세라이드(MCT), 콜레스테롤, 비타민 E 숙시네이트(VES), 수크로오스, 글리세린, EDTA-Na_2, 및 이들의 임의의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 7

0.1 mg/mL 내지 4.0 mg/mL의 제1항의 화합물을 포함하는, 췌장염, 바이러스 감염, 뇌졸중, 외상성 뇌 손상, 섬유증, 염증, 또는 자가면역 질환을 치료하기 위한 조성물로서, 조성물은

(i) 레시틴;

(ii) 중쇄 트리글리세라이드(MCT);

(iii) 글리세린; 및

(iv) 물

을 더 포함하는 것인 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드는 1.8 mg/mL 미만의 농도로 존재하는 것인 조성물.

청구항 9

제7항에 있어서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드는 1.6 mg/mL의 농도로 존재하는 것인 조성물.

청구항 10

제7항에 있어서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드는 0.1% 내지 1% (w/w)의 농도로 존재하는 것인 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드는 0.1% 내지 0.3% (w/w)의 농도로 존재하는 것인 조성물.

청구항 12

0.1 mg/mL 내지 4.0 mg/mL의 제1항의 화합물을 포함하는, 췌장염, 바이러스 감염, 뇌졸중, 외상성 뇌 손상, 섬유증, 염증, 또는 자가면역 질환을 치료하기 위한 조성물로서, 조성물은 5±3℃에서 적어도 3개월 동안 안정한 것인 조성물.

청구항 13

0.1 mg/mL 내지 4.0 mg/mL의 제1항의 화합물을 포함하는, 췌장염, 바이러스 감염, 뇌졸중, 외상성 뇌 손상, 섬

유증, 염증, 또는 자가면역 질환을 치료하기 위한 조성물로서, 조성물은 재구성을 위한 분말로서 제제화되는 것인 조성물.

청구항 14

0.1 mg/mL 내지 4.0 mg/mL의 제1항의 화합물을 포함하는, 췌장염, 바이러스 감염, 뇌졸중, 외상성 뇌 손상, 섬유증, 염증, 또는 자가면역 질환을 치료하기 위한 조성물로서, 조성물은 수성 담체에 의해 일단 재구성시 주사용으로 적합한 것인 조성물.

청구항 15

0.1 mg/mL 내지 4.0 mg/mL의 제1항의 화합물을 포함하는, 췌장염, 바이러스 감염, 뇌졸중, 외상성 뇌 손상, 섬유증, 염증, 또는 자가면역 질환을 치료하기 위한 조성물로서, 조성물은

(i) 폴리비닐피롤리돈(PVP);

(ii) 나트륨 데옥시콜레이트; 및

(iii) 수크로오스

를 더 포함하는 것인 조성물.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **상호 참조**

[0002] 본 출원은, 그 전체 내용이 본 출원에 참고로 인용된, 2017년 1월 26일자 출원된 미국 연속 출원 번호 62/451,020을 우선권 주장의 기초로 한다.

[0003] **기술 분야**

[0004] 본 출원은 CRAC 채널 억제제 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 칼슘은 세포 기능 및 생존에 중요한 역할을 수행한다. 예를 들어, 칼슘은 세포 내로 및 내에서 신호의 전달에 중요한 원소이다. 성장 인자, 신경전달물질, 호르몬, 및 여러 가지 다른 신호 분자에 대한 세포 반응은 칼슘-의존성 과정을 통해 개시된다.

[0006] 실질적으로 모든 세포 유형은 몇몇 방식으로 세포 기능을 조절하거나, 또는 특이적인 반응을 촉발시키는 세포질 Ca^{2+} 신호의 생성에 의존한다. 세포질 Ca^{2+} 신호는 단기 반응, 예를 들어 수축 및 분비에서 세포 성장 및 증식의 장기간 조절에 이르는 다양한 유형의 세포 기능을 제어한다. 일반적으로, 이들 신호는 소포체(ER)와 같은 세포 내 저장소로부터 Ca^{2+}의 방출과 혈장 막을 가로지르는 Ca^{2+}의 유입의 일부 조합과 관련되어 있다. 한 예에서, 세포 활성화는 G-단백질 메카니즘을 통해 포스포리파아제 C(PLC)에 커플링되는 표면 막 수용체에 결합하는 작용제에 의해 시작된다. PLC 활성화는 ER로부터의 Ca^{2+}의 방출을 일으키는 IP_3 수용체를 차례로 활성화시키는 이노시톨 1,4,5-트리포스페이트(IP3)의 생성을 유도한다. 이어서, ER Ca^{2+}의 감소는 혈장 막 저장소-작동된 칼슘(store-operated calcium; SOC) 채널을 활성화하는 신호를 보낸다.

[0007] 저장소-작동된 칼슘(SOC) 유입은 그러한 다양한 기능을 제어하는 세포 생리에서의 과정인데, 상기 기능의 예로는 세포내 Ca^{2+} 저장소의 재충전(Putney *et al. Cell*, 75, 199-201, 1993), 효소 활성의 활성화(Fagan *et al., J. Biol. Chem.* 275:26530-26537, 2000), 유전자 전사(Lewis, *Annu. Rev. Immunol.* 19:497-521, 2001), 세포 증식(Nunez *et al., J. Physiol.* 571.1, 57-73, 2006), 및 사이토카인의 방출(Winslow *et al., Curr. Opin. Immunol.* 15:299-307, 2003)을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 일부 비반응성 세포, 예를 들어 혈액 세포, 면역 세포, 조혈모세포, T 림프구, 및 비만 세포에서, SOC 유입은 한 유형의 SOC 채널인 칼슘 방출-활성화된 칼슘(Calcium Release-Activated Calcium; CRAC) 채널을 통해 일어난다.

발명의 내용

[0008] 본 출원에서는 CRAC 채널 억제제를 포함하는 약학 조성물, 및 그러한 약학 조성물을 이용하여 사람과 같은 포유동물에서 췌장염, 바이러스 감염, 뇌졸중, 외상성 뇌 손상, 섬유증, 염증, 및 자가면역 질환을 치료하는 방법에 관한 실시양태가 제공된다.

[0009] 본 출원에서 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물이 개시된다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 균질한 액체, 에멀젼, 나노현탁액, 또는 재구성을 위한 분말로서 제제화된다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 주사용으로 적합하다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드는 유리 염기로서 존재한다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 결정형이다. 몇몇 실시양태에서, 결정형 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드는 하기 특성 중 적어도 하나를 보유하는 결정형 A형이다: (a) **도 1**에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴; (b) 약 13.8° 2-세타, 약 14.2° 2-세타, 약 16.8° 2-세타, 약 19.2° 2-세타, 약 19.7° 2-세타, 약 21.1° 2-세타, 약 22.5° 2-세타, 약 22.7° 2-세타, 약 26.5° 2-세타, 및 약 27.5° 2-세타에서 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴; (c) **도 2**에 기재된 것과 실질적으로 유사한 DSC 서모그램; 또는 (d) 약 156.6℃에서 피크를 보유하는 흡열성을 가진 DSC 서모그램. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 에멀젼으로서 제제화된다. 몇몇 실시양태에서, 에멀젼은 주사용으로 적합하다. 몇몇 실시양태에서, 약학적으로 허용 가능한 부형제는 레시틴, 대두유(SBO), 중쇄 트리글리세라이드(MCT), 콜레스테롤, 비타민 E 숙시네이트(VES), 수크로오스, 글리세린, EDTA-Na_2, 및 이들의 임의의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 (i) N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드; (ii) 레시틴; (iii) 중쇄 트리글리세라이드(MCT); (iv) 글리세린; 및 (v) 물을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드는 약 0.1 mg/mL 내지 약 4.0 mg/mL의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드는 약 1.8 mg/mL 미만의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, N-

(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드는 약 1.6 mg/mL의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드는 약 0.1% 내지 약 1% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드는 약 0.1% 내지 약 0.3% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 레시틴은 난(egg) 레시틴이다. 몇몇 실시양태에서, 레시틴은 약 5% 내지 약 15% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 레시틴은 약 10% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 중쇄 트리글리세라이드(MCT)는 약 1% 내지 약 10% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 중쇄 트리글리세라이드(MCT)는 약 5% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 글리세린은 약 1% 내지 약 5% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 글리세린은 약 2.25% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 EDTA-Na_2를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, EDTA-Na_2는 약 0.001% 내지 약 0.01% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, EDTA-Na_2는 약 0.005%의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 약 4 내지 약 9의 pH를 보유한다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 약 6 내지 약 8의 pH를 보유한다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 약 7의 pH를 보유한다. 몇몇 실시양태에서, pH는 HCl 또는 NaOH의 첨가에 의해 조정된다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 하기 특성 중 적어도 하나를 보유하는 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 결정형 B형을 실질적으로 함유하지 않는다: (a) **도 4**의 나타낸 바와 같은 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴; (b) 약 14.2° 2-세타, 약 17.1° 2-세타, 약 21.5° 2-세타, 약 25.4° 2-세타, 약 26.5° 2-세타, 및 약 26.9° 2-세타에서 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴; (c) **도 5**에 기재된 것과 실질적으로 유사한 DSC 서모그램; 또는 (d) 약 54.3℃ 및 약 155.9℃에서 피크를 보유하는 흡열성을 갖는 DSC 서모그램. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 약 5±3℃에서 적어도 3개월 동안 안정하다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 약 5±3℃에서 적어도 6개월 동안 안정하다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 약 5±3℃에서 적어도 12개월 동안 안정하다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 약 25±3℃에서 적어도 3개월 동안 안정하다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 약 25±3℃에서 적어도 6개월 동안 안정하다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 약 25±3℃에서 적어도 12개월 동안 안정하다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 재구성을 위한 분말로서 제제화된다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 수성 담체를 이용하여 일단 재구성되면 주사용으로 적합하다. 몇몇 실시양태에서, 수성 담체는 물, 염수, 물 중의 5% 덱스트로오스, 염수 중의 5% 덱스트로오스, 및 이들의 임의의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 일단 재구성되면 나노현탁액의 형태이다. 몇몇 실시양태에서, 나노현탁액은 나노입자를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 나노입자는 약 50 nm 내지 약 500 nm의 평균 직경을 보유한다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 나노입자는 약 50 nm 내지 약 150 nm의 평균 직경을 보유한다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 나노입자는 약 100 nm의 평균 직경을 보유한다. 몇몇 실시양태에서, 약학적으로 허용 가능한 부형제는 폴리비닐피롤리돈(PVP), 나트륨 데옥시콜레이트, 및 이들의 임의의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 동결보호제를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 동결보호제는 수크로오스, 수크로오스/만니톨, 트레할로오스, 트레할로오스/만니톨, 및 이들의 임의의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 (i) N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드; (ii) 폴리비닐피롤리돈(PVP); (iii) 나트륨 데옥시콜레이트; 및 (iv) 수크로오스를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드는 일단 재구성되면 약 1 mg/mL 내지 약 100 mg/mL의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드는 일단 재구성되면 약 50 mg/mL의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 폴리비닐피롤리돈(PVP)은 약 0.1% 내지 약 5% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 폴리비닐피롤리돈(PVP)은 약 0.5 % (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 나트륨 데옥시콜레이트는 약 0.1% 내지 약 1% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 나트륨 데옥시콜레이트는 약 0.125% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 수크로오스는 약 1% 내지 약 20% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 수크로오스는 약 10% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 일단 재구성되면 약 4 내지 약 9의 pH를 보유한다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 일단 재구성되면 약 7의 pH를 보유한다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 일단 재구성되면 약 5±3℃에서 적어도 3개월 동안 안정하다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 일단 재구성되면 약 5±3℃에서 적어도 6개월 동안 안정하다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 일단 재구성되면 약 5±3℃에서 적어도 12개월 동안 안정하다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 일단 재구성되면 약 25±3℃에서 적어도 3개월 동안 안정하다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 일단 재구성되면 약 25±3℃에서 적어도 6개월 동안 안정하다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 일단 재구성되

면 약 25±3℃에서 적어도 12개월 동안 안정하다.

[0010] 또한, 본 출원에서 본 출원에 개시된 약학 조성물을 췌장염의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 개체에서 췌장염을 치료하는 방법이 개시된다. 또한, 본 출원에서 본 출원에 개시된 약학 조성물을 특발성 폐 섬유증(IPF)의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 개체에서 IPF를 치료하는 방법이 개시된다. 또한, 본 출원에서 본 출원에 개시된 약학 조성물을 뇌졸중 또는 외상성 뇌 손상의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 개체에서 뇌졸중 또는 외상성 뇌 손상을 치료하는 방법이 개시된다.

도면의 간단한 설명

[0011] 본 발명의 신규한 특징은 첨부된 청구범위에서 상세히 제시된다. 본 발명의 특징 및 이점에 대한 더 나은 이해는 본 발명의 원리가 이용되는 예시적인 실시양태를 제시하는 하기 상세한 설명 및 첨부 도면을 참고하여 얻어질 것이다. 도면을 간단히 설명하면, 다음과 같다.

도 1은 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 A형의 XRPD 패턴을 나타낸다.

도 2는 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 A형의 TGA 및 DSC 곡선을 나타낸다.

도 3은 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 A형의 DVS를 나타낸다.

도 4는 A형과 비교하여 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 B형의 XRPD 패턴을 나타낸다.

도 5는 A형과 비교하여 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 B형의 DSC 곡선을 나타낸다.

도 6은 A형과 비교하여 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 C형의 XRPD 패턴을 나타낸다.

도 7은 A형과 비교하여 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 C형의 DSC 곡선을 나타낸다.

도 8은 A형과 비교하여 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 D형의 XRPD 패턴을 나타낸다.

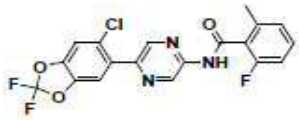
도 9는 A형과 비교하여 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 D형의 DSC 곡선을 나타낸다.

도 10은 A형과 비교하여 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 에멀젼의 제조를 위한 제조 공정 흐름도를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012] **발명의 상세한 설명**

[0013] 본 출원에서 CRAC 채널 억제제 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물이 개시된다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 균질한 액체, 에멀젼, 나노현탁액, 또는 재구성을 위한 분말로서 제제화된다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 에멀젼으로서 제제화된다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 나노현탁액으로서 제제화된다. 몇몇 실시양태에서, 재구성을 위한 분말은 나노현탁액을 형성하기 위한 수성 담체를 이용하여 재구성된다. 몇몇 실시양태에서, CRAC 채널 억제제는 하기 구조식을 보유하는 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:



. 몇몇 실시양태에서, CRAC 채널 억제제는 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 유리 염기이다. 몇몇 실시양태에서, CRAC 채널 억제제는 결정형 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루

오로-6-메틸벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 몇몇 실시양태에서, CRAC 채널 억제제는 결정형 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 유리 염기이다.

[0014] 본 출원에서 하기 특성 중 적어도 하나를 보유하는 결정형 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 유리 염기 A형을 포함하는 약학 조성물이 기재된다:

[0015] (a) **도 1**에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴;

[0016] (b) 약 13.8° 2-세타, 약 14.2° 2-세타, 약 16.8° 2-세타, 약 19.2° 2-세타, 약 19.7° 2-세타, 약 21.1° 2-세타, 약 22.5° 2-세타, 약 22.7° 2-세타, 약 26.5° 2-세타, 및 약 27.5° 2-세타에서 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴;

[0017] (c) **도 2**에 기재된 것과 실질적으로 유사한 DSC 서모그램; 또는

[0018] (d) 약 156.6℃에서 피크를 보유하는 흡열성을 가진 DSC 서모그램.

[0019] 본 출원에서 하기 특성 중 적어도 하나를 보유하는 결정형 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 유리 염기 B형을 포함하는 약학 조성물이 기재된다:

[0020] (a) **도 4**의 나타낸 바와 같은 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴;

[0021] (b) 약 14.2° 2-세타, 약 17.1° 2-세타, 약 21.5° 2-세타, 약 25.4° 2-세타, 약 26.5° 2-세타, 및 약 26.9° 2-세타에서 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴;

[0022] (c) **도 5**에 기재된 것과 실질적으로 유사한 DSC 서모그램; 또는

[0023] (d) 약 54.3℃ 및 약 155.9℃에서 피크를 보유하는 흡열성을 갖는 DSC 서모그램.

[0024] 본 출원에서 하기 특성 중 적어도 하나를 보유하는 결정형 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 유리 염기 C형을 포함하는 약학 조성물이 기재된다:

[0025] (a) **도 6**의 나타낸 바와 같은 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴;

[0026] (b) 약 14.1° 2-세타, 약 17.1° 2-세타, 약 19.6° 2-세타, 약 21.4° 2-세타, 약 22.5° 2-세타, 약 25.4° 2-세타, 약 25.9° 2-세타, 및 약 34.3° 2-세타에서 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴;

[0027] (c) **도 7**에 기재된 것과 실질적으로 유사한 DSC 서모그램; 또는

[0028] (d) 약 82.4℃및 약 104.6℃에서 피크를 보유하는 흡열성을 갖는 DSC 서모그램.

[0029] 본 출원에서 하기 특성 중 적어도 하나를 보유하는 결정형 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 유리 염기 D형을 포함하는 약학 조성물이 기재된다:

[0030] (a) **도 8**의 나타낸 바와 같은 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴;

[0031] (b) 약 13.9° 2-세타, 약 14.4° 2-세타, 약 19.0° 2-세타, 약 19.2° 2-세타, 약 19.6° 2-세타, 약 20.0° 2-세타, 약 22.8° 2-세타, 약 25.3° 2-세타, 약 26.4° 2-세타, 및 약 30.4° 2-세타에서 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴;

[0032] (c) **도 9**에 기재된 것과 실질적으로 유사한 DSC 서모그램; 또는

[0033] (d) 약 100.5℃ 및 약 155.7℃에서 피크를 보유하는 흡열성을 갖는 DSC 서모그램.

[0034] 본 출원에서 결정형 B형, 결정형 C형, 결정형 D형, 또는 이들의 임의의 조합을 실질적으로 함유하지 않고 결정형 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 유리 염기 A형을 포함하는 약학 조성물이 기재된다. 몇몇 실시양태에서, 결정형 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 유리 염기 A형을 포함하는 약학 조성물은 결정형 B형을 실질적으로 함유하지 않는다. 몇몇 실시양태에서, 결정형 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 유리 염기 A형을 포함하는 약학 조성물은 결정형 C형을 실질적으로 함유하지 않는다. 몇몇 실시양태에서, 결정형 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 유리 염기 A형을 포함하는 약학 조성물은 결정형 D형을 실질적으로 함유하지 않는다.

[0035] **에멀젼**

[0036] 본 출원에서 에멀젼 형태의 약학 조성물이 기재된다. 몇몇 실시양태에서, 에멀젼은 2개의 비혼화성 상, 즉 수성 상 및 오일 상을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 에멀젼은 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드는 유리 염기 형태이다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드는 결정형이다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 유리 염기는 결정형 A형이다. 몇몇 실시양태에서, 에멀젼은 결정형 B형을 본질적으로 함유하지 않는다. 몇몇 실시양태에서, 에멀젼은 주사용으로 적합하다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에멀젼 내에 완전히 용해된다. 몇몇 실시양태에서, 약학적으로 허용 가능한 부형제는 유화제, 오일, 등장성(tonicity) 조정제, 킬레이트제, pH 조정제, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 약학적으로 허용 가능한 부형제는 레시틴, 대두유(SBO), 중쇄 트리글리세라이드(MCT), 콜레스테롤, 비타민 E 숙시네이트(VES), 수크로오스, 글리세린, $EDTA-Na_2$, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 에멀젼은 레시틴, 대두유(SBO), 중쇄 트리글리세라이드(MCT), 콜레스테롤, 비타민 E 숙시네이트(VES), 수크로오스, 글리세린, $EDTA-Na_2$, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 레시틴은 난 레시틴이다. 몇몇 실시양태에서, 레시틴은 대두 레시틴이다. 몇몇 실시양태에서, 에멀젼은 NaOH, HCl, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 pH 조정제를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 에멀젼은 물을 추가로 포함한다.

[0037] *CRAC 채널 억제제*

[0038] 한 양태에서, 본 출원에 기재된 에멀젼은 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에멀젼 중에 약 0.1 mg/mL 내지 약 4.0 mg/mL의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에멀젼 중에 약 0.1 mg/mL, 약 0.2 mg/mL, 약 0.3 mg/mL, 약 0.4 mg/mL, 약 0.5 mg/mL, 약 0.6 mg/mL, 약 0.7 mg/mL, 약 0.8 mg/mL, 약 0.9 mg/mL, 약 1 mg/mL, 약 1.1 mg/mL, 약 1.2 mg/mL, 약 1.3 mg/mL, 약 1.4 mg/mL, 약 1.5 mg/mL, 약 1.6 mg/mL, 약 1.7 mg/mL, 약 1.8 mg/mL, 약 1.9 mg/mL, 약 2 mg/mL, 약 2.1 mg/mL, 약 2.2 mg/mL, 약 2.3 mg/mL, 약 2.4 mg/mL, 약 2.5 mg/mL, 약 2.6 mg/mL, 약 2.7 mg/mL, 약 2.8 mg/mL, 약 2.9 mg/mL, 약 3 mg/mL, 약 3.1 mg/mL, 약 3.2 mg/mL, 약 3.3 mg/mL, 약 3.4 mg/mL, 약 3.5 mg/mL, 약 3.6 mg/mL, 약 3.7 mg/mL, 약 3.8 mg/mL, 약 3.9 mg/mL, 또는 약 4 mg/mL의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에멀젼 중에 약 0.1 mg/mL 내지 약 3.0 mg/mL의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에멀젼 중에 약 0.1 mg/mL 내지 약 2.0 mg/mL의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에멀젼 중에 약 1.0 mg/mL 내지 약 2.0 mg/mL의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에멀젼 중에 약 1.0 mg/mL 내지 약 1.8 mg/mL의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에멀젼 중에 약 1.0 mg/mL 내지 약 1.6 mg/mL의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에멀젼 중에 약 1.8 mg/mL 미만의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에멀젼 중에 약 1.6 mg/mL의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 결정형 B형의 침전을 피하기 위해 에멀젼 중에 약 1.8 mg/mL 미만의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가

능한 염은 에멀젼 중에 약 0.1% 내지 약 1% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에멀젼 중에 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 또는 약 1% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에멀젼 중에 약 0.1% 내지 약 0.3% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에멀젼 중에 약 0.1% 내지 약 0.25% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에멀젼 중에 약 0.1% 내지 약 0.18% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에멀젼 중에 약 0.1% 내지 약 0.16% (w/w)의 농도로 존재한다.

[0039] *오일*

[0040] 한 양태에서, 본 출원에 기재된 에멀젼은 오일을 포함한다. 에멀젼 내의 오일은 임의의 약제 등급 오일, 바람직하게는 트리글리세라이드, 예를 들어 대두유(SBO), 홍화씨유, 올리브유, 면실유, 해바라기유, 어유(오메가-3 지방산 에이코사펜타에노산(EPA), 및 도코사헥사에노산(DHA)), 캐스터유, 참깨유, 땅콩유, 옥수수유, 중쇄 트리글리세라이드(MCT), 및 이들의 임의의 조합이나, 이들로 제한되는 것은 아니다. 몇몇 실시양태에서, 오일은 중쇄 트리글리세라이드(MCT)이다. 몇몇 실시양태에서, 오일은 대두유(SBO)이다. 몇몇 실시양태에서, 오일은 에멀젼 중에 약 1% 내지 약 10% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 오일은 에멀젼 중에 약 1%, 약 1.5%, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%, 약 3.5%, 약 4%, 약 4.5%, 약 5%, 약 5.5%, 약 6%, 약 6.5%, 약 7%, 약 7.5%, 약 8%, 약 8.5%, 약 9%, 약 9.5%, 또는 약 10% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 오일은 에멀젼 중에 약 1% 내지 약 5% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 오일은 에멀젼 중에 약 5% 내지 약 10% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 오일은 에멀젼 중에 약 3% 내지 약 7% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 오일은 에멀젼 중에 약 5% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 오일은 중쇄 트리글리세라이드(MCT)이고, 에멀젼 중에 약 5% (w/w)의 농도로 존재한다.

[0041] *유화제*

[0042] 한 양태에서, 본 출원에 기재된 에멀젼은 유화제를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 합일(coalescence) 과정은 오일 및 수성 용매에 더하여 유화제의 첨가에 의해 감소된다. 몇몇 실시양태에서, 유화제는 표면 활성이며, 표면 장력을 약 10 dynes/cm 이하로 감소시킨다. 몇몇 실시양태에서, 유화제는 응축된 비부착성 필름으로서 분산된 액적 주위에서 신속하게 흡수되어 합일을 방지한다. 몇몇 실시양태에서, 유화제는 액적에게 적절한 전기 전위를 부여하여 상호 반발이 일어나도록 한다. 몇몇 실시양태에서, 유화제는 에멀젼의 점도를 증가시킨다. 예시적인 유화제는 칼륨 라우레이트, 트리에탄올아민 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 알킬 폴리옥시에틸렌 설페이트, 디옥틸 나트륨 설포숙시네이트, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드, 라우릴디메틸벤질 암모늄 클로라이드, 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시에틸렌 지방 알코올 에테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 블록 공중합체(폴록사머), 라놀린 알코올, 아카시아, 젤라틴, 레시틴, 콜레스테롤, 및 이들의 임의의 조합이나, 이들로 제한되는 것은 아니다. 몇몇 실시양태에서, 유화제는 레시틴이다. 레시틴은 동물 및 식물 조직에서 발생하는 황갈색 지방 물질의 임의의 그룹을 지정하는 일반적인 용어인데, 이들은 양친매성이고; 물 및 지방 물질 둘 다를 유인한다(그래서 친수성 및 친유성 둘 다이다). 레시틴은 일반적으로 인산과 콜린, 글리세롤, 또는 다른 지방산 통상 글리코리피드 또는 트리글리세라이드로 구성된 인지질이다. 레시틴 중의 글리세로인지질은 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜세린, 및 포스파티드산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 레시틴은 난 레시틴이다. 몇몇 실시양태에서, 레시틴은 대두 레시틴이다. 몇몇 실시양태에서, 유화제는 에멀젼 중에 5% 내지 약 15% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 유화제는 에멀젼 중에 약 5%, 약 5.5%, 약 6%, 약 6.5%, 약 7%, 약 7.5%, 약 8%, 약 8.5%, 약 9%, 약 9.5%, 약 10%, 약 10.5%, 약 11%, 약 11.5%, 약 12%, 약 12.5%, 약 13%, 약 13.5%, 약 14%, 약 14.5%, 또는 약 15% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 유화제는 에멀젼 중에 약 5% 내지 약 10% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 유화제는 에멀젼 중에 약 10% 내지 약 15% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 유화제는 에멀젼 중에 약 8% 내지 약 12% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 유화제는 에멀젼 중에 약 10% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 유화제는 레시틴이고, 에멀젼 중에 약 10% (w/w)의 농도로 존재한다.

[0043] *등장성 조정제*

[0044] 한 양태에서, 본 출원에 기재된 에멀젼은 등장성 조정제를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 에멀젼은 등장성이다. 등장성 조정제는 덱스트로오스, 글리세린, 수크로오스, 만니톨, 염화칼륨, 염화나트륨, 및 이들의 임의의 조합을 포함하나, 이들로 제한되는 것은 아니다. 몇몇 실시양태에서, 등장성 조정제는 글리세린이다. 몇몇 실시양태에서, 등장성 조정제는 수크로오스이다. 몇몇 실시양태에서, 등장성 조정제는 에멀젼 중에 약 1% 내지 약 5% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 등장성 조정제는 에멀젼 중에 약 1%, 약 1.5%, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%, 약 3.5%, 약 4%, 약 4.5%, 또는 약 5% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 등장성 조정제는 에멀젼 중에 약 1% 내지 약 2.5% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 등장성 조정제는 에멀젼 중에 약 2.5% 내지 약 5% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 등장성 조정제는 에멀젼 중에 약 2% 내지 약 4% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 등장성 조정제는 에멀젼 중에 약 2.25% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 등장성 조정제는 글리세린이고, 에멀젼 중에 약 2.25% (w/w)의 농도로 존재한다.

[0045] *킬레이트제*

[0046] 한 양태에서, 본 출원에 기재된 에멀젼은 킬레이트제를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 킬레이트제는 EDTA이다. 몇몇 실시양태에서, 킬레이트제는 EDTA-Na_2이다. 몇몇 실시양태에서, 킬레이트제는 에멀젼 중에 약 0.001% 내지 약 0.01% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 킬레이트제는 에멀젼 중에 약 0.001%, 약 0.002%, 약 0.003%, 약 0.004%, 약 0.005%, 약 0.006%, 약 0.007%, 약 0.008%, 약 0.009%, 또는 약 0.01% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 킬레이트제는 에멀젼 중에 약 0.001% 내지 약 0.005% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 킬레이트제는 에멀젼 중에 약 0.005% 내지 약 0.01% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 킬레이트제는 에멀젼 중에 약 0.005% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 킬레이트제는 에멀젼 중에 약 0.0055% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 킬레이트제는 EDTA-Na_2이고, 에멀젼 중에 약 0.0055% (w/w)의 농도로 존재한다.

[0047] *추가의 부형제*

[0048] 몇몇 실시양태에서, 에멀젼은 공용매 또는 다른 용해도 증강제, 보존제(예시적인 보존제는 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, BHA, BHT, 시트르산, 에리토르브산, 푸마르산, 말산, 프로필 갈레이트, 나트륨 아스코르베이트, 나트륨 바이설페이트, 나트륨 메타비설파이트, 나트륨 설파이트, 파라벤(예를 들어, 메틸파라벤, 에틸파라벤, 프로필파라벤, 부틸파라벤, 및 그들의 염), 벤조산, 나트륨 벤조에이트, 칼륨 소르베이트, 바닐린 등을 포함한다), 산화방지제, 안정화제, pH-조정제(NaOH 또는 HCl), 현탁제로서의 중합체, 감미제, 및 이들의 임의의 조합을 추가로 함유한다. 이들 추가의 부형제는 본 출원에 기재된 약학 조성물과의 상용성 및 기능에 기초하여 선택되고, 예를 들어 본 출원에 참고로 인용된 문헌[참조: *Remington: Science and Practice of Pharmacy,* Nineteenth Ed (Easton, PA: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences,* (Easton, PA: Mack Publishing Co 1975); Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms* (New York, NY: Marcel Decker 1980); 및 *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed (Lippincott Williams & Wilkins 1999)]에서 확인할 수 있는데, 그 이유는 이들 문헌이 부형제 및 에멀젼 제제에 관한 것이기 때문이다.

[0049] *에멀젼의 pH*

[0050] 한 양태에서, 본 출원에 기재된 에멀젼의 pH는 1종 이상의 pH 조정제를 이용하여 조정된다. pH 조정제의 비제한적인 예는 수산화나트륨(NaOH) 및 염산(HCl)을 포함하나, 이들로 제한되는 것은 아니다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 에멀젼의 pH는 약 4 내지 약 9이다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 에멀젼의 pH는 약 4, 약 4.5, 약 5, 약 5.5, 약 6, 약 6.5, 약 7, 약 7.5, 약 8, 약 8.5, 또는 약 9이다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 에멀젼의 pH는 약 6 내지 약 8이다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 에멀젼의 pH는 약 6 내지 약 7이다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 에멀젼의 pH는 약 7 내지 약 8이다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 에멀젼의 pH는 약 7이다.

[0051] *평균 액적 크기*

[0052] 한 양태에서, 에멀젼은 2개의 비혼화성 액체(유기 "오일" 및 물)의 혼합물인데, 이때 하나의 액체(분산상)는 다른 (연속) 상 내에 분산된 미세 액적의 형태이다. 몇몇 실시양태에서, 평균 액적 크기는 약 100 내지 약 500 nm

이다. 몇몇 실시양태에서, 평균 액적 크기는 약 100 nm, 약 150 nm, 약 200 nm, 약 250 nm, 약 300 nm, 약 350 nm, 약 400 nm, 약 450 nm, 또는 약 500 nm이다. 몇몇 실시양태에서, 평균 액적 크기는 200 nm 미만이다.

[0053] *에멀젼의 안정성*

[0054] 화학적 안정성:

[0055] 본 출원에 기재된 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 에멀젼은 냉장, 상온, 및 가속화 조건을 포함하는 여러 가지 저장 조건에서 안정하다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 안정한 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 에멀젼은 초기 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 양의 약 80% 이상을 보유하는 에멀젼을 의미한다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 에멀젼은 주어진 저장 기간의 종점에서 약 4% (w/w) 이하의 전체 관련 물질을 보유하는 에멀젼을 의미한다. 관련 물질의 퍼센트는 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드의 양에 대한 관련 물질의 양으로부터 계산된다. 안정성은 HPLC 또는 임의의 다른 공지된 테스트 방법에 의해 평가된다. 몇몇 실시양태에서, 안정한 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 에멀젼은 약 4% (w/w), 약 3% (w/w), 약 2.5% (w/w), 약 2% (w/w), 약 1.5% (w/w), 약 1% (w/w), 약 0.9% (w/w), 약 0.8% (w/w), 약 0.7% (w/w), 약 0.6% (w/w), 약 0.5% (w/w), 약 0.4% (w/w), 약 0.3% (w/w), 약 0.2% (w/w), 또는 약 0.1% (w/w)의 전체 관련 물질을 포함한다. 다른 실시양태에서, 안정한 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 에멀젼은 약 4% (w/w)의 전체 관련 물질을 포함한다. 다른 실시양태에서, 안정한 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 에멀젼은 약 3% (w/w)의 전체 관련 물질을 포함한다. 다른 실시양태에서, 안정한 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 에멀젼은 약 2% (w/w)의 전체 관련 물질을 포함한다. 다른 실시양태에서, 안정한 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 에멀젼은 약 1% (w/w)의 전체 관련 물질을 포함한다. 냉장(5±3℃) 및 주위 조건에서, 본 출원에 기재된 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 에멀젼은 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 9개월, 적어도 12개월, 적어도 15개월, 적어도 18개월, 적어도 24개월, 적어도 30개월, 또는 적어도 36개월 동안 안정하다. 가속화 조건에서, 본 출원에 기재된 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 에멀젼은 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 또는 적어도 12개월 동안 안정하다.

[0056] 물리적 안정성:

[0057] 에멀젼의 물리적 안정성은 3가지 중요한 현상과 관련된다:

[0058] (1) 크리밍(creaming) 또는 침강:

[0059] 크리밍은 연속상에 대한 분산된 액적의 상향 운동이다. 반대 과정인 침강은 입자의 하향 운동이다. 임의의 에멀젼에서, 하나의 과정 또는 다른 과정은 분산상 및 연속상의 밀도에 따라 발생한다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 에멀젼은 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 9개월, 적어도 12개월, 적어도 15개월, 적어도 18개월, 적어도 24개월, 적어도 30개월, 또는 적어도 36개월 동안 어떤 크리밍도 나타내지 않는다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 에멀젼은 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 9개월, 적어도 12개월, 적어도 15개월, 적어도 18개월, 적어도 24개월, 적어도 30개월, 또는 적어도 36개월 동안 어떤 침강도 나타내지 않는다.

[0060] (2) 응집 및 합일:

[0061] 응집(aggregation 또는 flocculation)은 분산된 액적이 합쳐지지만 융합되지는 않는 과정이다. 합일은 액적이 완전히 융합되는 과정인데, 이로 인해 액적의 수는 감소되고, 2개의 비혼화성 상의 궁극적인 분리가 유도된다. 응집은 합일보다 먼저 일어나지만, 합일이 반드시 응집 후에 일어날 필요는 없다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 에멀젼은 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 9개월, 적어도 12개월, 적어도 15개월, 적어도 18개월, 적어도 24개월, 적어도 30개월, 또는 적어도 36개월 동안 어떠한 응집도 나타내지 않는다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 에멀젼은 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도

6개월, 적어도 9개월, 적어도 12개월, 적어도 15개월, 적어도 18개월, 적어도 24개월, 적어도 30개월, 또는 적어도 36개월 동안 어떠한 합일도 나타내지 않는다.

[0062] (3) 전이(inversion):

[0063] 에멀젼이 O/W(수중유) 에멀젼으로부터 W/O(유중수) 에멀젼으로, 그리고 그 반대로 변하는 경우, 에멀젼이 전이된다고 한다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 에멀젼은 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 9개월, 적어도 12개월, 적어도 15개월, 적어도 18개월, 적어도 24개월, 적어도 30개월, 또는 적어도 36개월 동안 어떤 전이의 징후도 나타내지 않는다.

[0064] **재구성을 위한 분말/나노현탁액**

[0065] 본 출원에서 재구성을 위한 분말 형태의 약학 조성물이 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 재구성을 위한 분말은 수성 담체로 재구성되어 나노현탁액을 형성한다. 몇몇 실시양태에서, 나노현탁액은 나노입자를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 수성 담체는 물, 염수, 물 중의 5% 덱스트로오스, 염수 중의 5% 덱스트로오스, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 수성 담체는 물이다. 몇몇 실시양태에서, 재구성을 위한 분말은 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드는 유리 염기의 형태이다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드는 결정형이다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 유리 염기는 결정형 A형이다. 몇몇 실시양태에서, 나노현탁액은 결정형 B형을 본질적으로 함유하지 않는다. 몇몇 실시양태에서, 나노현탁액은 주사용으로 적합하다. 몇몇 실시양태에서, 약학적으로 허용 가능한 부형제는 안정화제이다. 몇몇 실시양태에서, 안정화제는 계면활성제 또는 중합체 계면활성제이다. 몇몇 실시양태에서, 약학적으로 허용 가능한 부형제는 폴리비닐피롤리돈(PVP), 나트륨 데옥시콜레이트, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 재구성을 위한 분말은 동결보호제를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 동결보호제는 수크로오스, 수크로오스/만니톨, 트레할로오스, 트레할로오스/만니톨, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동결보호제 시스템은 수크로오스이다.

[0066] *CRAC 채널 억제제*

[0067] 한 양태에서, 본 출원에 기재된 재구성을 위한 분말은 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 일단 재구성되면 나노현탁액 중에 약 1 mg/mL 내지 약 100 mg/mL의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 일단 재구성되면 나노현탁액 중에 약 1 mg/mL, 약 5 mg/mL, 약 10 mg/mL, 약 15 mg/mL, 약 20 mg/mL, 약 25 mg/mL, 약 30 mg/mL, 약 35 mg/mL, 약 40 mg/mL, 약 45 mg/mL, 약 50 mg/mL, 약 55 mg/mL, 약 60 mg/mL, 약 65 mg/mL, 약 70 mg/mL, 약 75 mg/mL, 약 80 mg/mL, 약 85 mg/mL, 약 90 mg/mL, 약 95 mg/mL, 또는 약 100 mg/mL의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 일단 재구성되면 나노현탁액 중에 약 1 mg/mL 내지 약 10 mg/mL의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 일단 재구성되면 나노현탁액 중에 약 50 mg/mL 내지 약 100 mg/mL의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 일단 재구성되면 나노현탁액 중에 약 30 mg/mL 내지 약 70 mg/mL의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 일단 재구성되면 나노현탁액 중에 약 40 mg/mL 내지 약 60 mg/mL의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 일단 재구성되면 나노현탁액 중에 약 50 mg/mL의 농도로 존재한다.

[0068] *안정화제*

[0069] 본 출원에 기재된 나노현탁액은 용액 중에서 나노입자의 응집을 방지함으로써 및 대형 입자, 즉 차원이 >1 μm인 입자의 형성을 방지하거나 최소화함으로써 나노현탁액을 안정화시키는 안정화제를 포함한다. 그러한 안정화제의 예는 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 몇몇 실시양태에서, 안정화제는 계면활성제, 계면활성제 중합체, 또는 이들의 임의의 조합이다. 몇몇 실시양태에서, 안정화제는 수용성이다. 본 발명의 나노현탁액에서 사용하기 위해 적합한 계면활성제는 폴리소르베이트 계면활성제, 폴록사머 계면활성제, 디옥틸 나트륨 설포숙시네이트(DOSS), 나트륨 데옥시콜레이트, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하나, 이들로 제한되는 것은 아니다. 전형적인 폴리소르베이트 계면활성제는 트윈(Tween, 등록 상표), 예를 들어 트윈 20(등록상표) 또는 트윈 80(등록상표)을 포함한다. 전형적인 폴록사머 계면활성제는 폴록사머 188 및 폴록사머 228을 포함한다. 폴리비닐피롤리돈(포비돈 또는 PVP로도 공지됨)은 N-비닐피롤리돈 단량체로 제조된 수용성 중합체이다. 적합한 계면활성제 중합체는 폴리비닐피롤리돈(PVP)이다. PVP는 종종 평균 분자량을 특징으로 하는 K-값의 관점에서 규정되는데, 예를 들어 포비돈 K 12, 포비돈 K 17, 포비돈 K 25, 포비돈 K 30 및 포비돈 K 90이다. PVP는 플라스돈 C-15(Plasdone C-15, 등록상표), 콜리돈 12PF(Kollidon 12PF, 등록상표), 콜리돈 17PF(등록상표) 및 콜리돈 30(등록상표)을 포함하는 여러 가지 상표명으로 시판된다. 한 실시양태에서, PVP는 약 2,000 Da 내지 1,500,000 Da의 평균 분자량, 예를 들어 약 2,000 Da 내지 약 5,000 Da; 약 6,000 Da 내지 약 12,000 Da; 약 25,000 Da 내지 약 40,000 Da; 약 41,000 Da 내지 약 65,000 Da 또는 약 1,000,000 Da 내지 약 1,500,000 Da을 보유한다. 적합하게는, PVP는 약 2,000 Da 내지 약 3000 Da(콜리돈 12에 상응함)의 평균 분자량을 보유한다.

[0070] 한 양태에서, 본 출원에 기재된 재구성을 위한 분말은 안정화제를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 안정화제는 폴리비닐피롤리돈(PVP)이고, 재구성을 위한 분말 중에 약 0.1% 내지 약 5% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 폴리비닐피롤리돈(PVP)은 재구성을 위한 분말 중에 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 1.5%, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%, 약 3.5%, 약 4%, 약 4.5%, 또는 약 5% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 폴리비닐피롤리돈(PVP)은 재구성을 위한 분말 중에 약 0.1% 내지 약 2.5% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 폴리비닐피롤리돈(PVP)은 재구성을 위한 분말 중에 약 0.1% 내지 약 0.5% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 폴리비닐피롤리돈(PVP)은 재구성을 위한 분말 중에 약 0.5% (w/w)의 농도로 존재한다.

[0071] 한 양태에서, 본 출원에 기재된 재구성을 위한 분말은 제2 안정화제를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 안정화제는 나트륨 데옥시콜레이트이고, 재구성을 위한 분말 중에 약 0.1% 내지 약 5% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 나트륨 데옥시콜레이트는 재구성을 위한 분말 중에 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 또는 약 1% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 나트륨 데옥시콜레이트는 재구성을 위한 분말 중에 약 0.1% 내지 약 0.5% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 나트륨 데옥시콜레이트는 재구성을 위한 분말 중에 약 0.1% 내지 약 0.2% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 나트륨 데옥시콜레이트는 재구성을 위한 분말 중에 약 0.125% (w/w)의 농도로 존재한다.

[0072] *동결보호제*

[0073] 한 양태에서, 본 출원에 기재된 재구성을 위한 분말은 동결보호제를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 재구성을 위한 분말은 나노입자를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 나노입자는 액체 매질 내에서 제조되고, 동결건조와 같은 건조 방법으로 건조된다. 건조된 형태가 수성 담체 중에 재구성되는 경우, 이는 재분산되어 그의 원래 입자 크기가 달성된다. 몇몇 실시양태에서, 건조된 나노입자의 재분산성은 동결건조 과정의 파라미터에 따라 달라진다. 몇몇 실시양태에서, 건조된 나노입자의 재분산성은 동결보호제의 사용에 따라 달라진다. 예시적인 동결보호제는 제한 없이 수크로오스, 락토오스, 만니톨, 트레할로오스, 수크로오스/만니톨, 트레할로오스/만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 및 이들의 임의의 조합이다. 몇몇 실시양태에서, 동결보호제는 수크로오스이다. 몇몇 실시양태에서, 동결보호제는 재구성을 위한 분말 중에 약 1% 내지 약 20% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 동결보호제는 재구성을 위한 분말 중에 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 또는 약 20% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 동결보호제는 재구성을 위한 분말 중에 약 1% 내지 약 10% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 동결보호제는 재구성을 위한 분말 중에 약 10% 내지 약 20% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 동결보호제는 재구성을 위한 분말 중에 약 8% 내지 약 12% (w/w)의 농도로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 동결보호제는 재구성을 위한 분말 중에 약 10% (w/w)의 농도로 존재한다.

[0074] *추가의 부형제*

[0075] 몇몇 실시양태에서, 재구성을 위한 분말은 보존제(예시적인 보존제는 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, BHA, BHT, 시트르산, 에리토르브산, 푸마르산, 말산, 프로필 갈레이트, 나트륨 아스코르베이트, 나트륨 바이설페이트, 나트륨 메타비설파이트, 나트륨 설파이트, 파라벤(예를 들어, 메틸파라벤, 에틸파라벤, 프로필파라벤, 부틸파라벤, 및 그들의 염), 벤조산, 나트륨 벤조에이트, 칼륨 소르베이트, 바닐린 등을 포함한다), 산화방지제, 유동화제, 붕해제, 안정화제, 감미제, 및 이들의 임의의 조합을 추가로 함유한다. 이들 추가의 부형제는 본 출원에 기재된 약학 조성물과의 상용성 및 기능에 기초하여 선택되고, 예를 들어 본 출원에 참고로 인용된 문헌[참조: *Remington: Science and Practice of Pharmacy,* Nineteenth Ed (Easton, PA: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences,* (Easton, PA: Mack Publishing Co 1975); Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms* (New York, NY: Marcel Decker 1980); 및 *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed (Lippincott Williams & Wilkins 1999)]에서 확인할 수 있는데, 그 이유는 이들 문헌이 부형제 및 재구성을 위한 분말 또는 나노현탁액 제제에 관한 것이기 때문이다.

[0076] *나노현탁액의 pH*

[0077] 한 양태에서, 재구성을 위한 분말은 수성 담체를 이용하여 재구성된다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 나노현탁액의 pH는 약 4 내지 약 9이다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 나노현탁액의 pH는 약 4, 약 4.5, 약 5, 약 5.5, 약 6, 약 6.5, 약 7, 약 7.5, 약 8, 약 8.5, 또는 약 9이다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 나노현탁액의 pH는 약 6 내지 약 8이다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 나노현탁액의 pH는 약 6 내지 약 7이다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 나노현탁액의 pH는 약 7 내지 약 8이다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 나노현탁액의 pH는 약 7이다.

[0078] *나노입자 크기*

[0079] 한 양태에서, 재구성을 위한 분말 및 나노현탁액은 나노입자를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 평균 나노입자 직경은 약 50 nm 내지 약 500 nm이다. 몇몇 실시양태에서, 평균 액적 크기는 약 100 nm, 약 150 nm, 약 200 nm, 약 250 nm, 약 300 nm, 약 350 nm, 약 400 nm, 약 450 nm, 또는 약 500 nm이다. 몇몇 실시양태에서, 평균 액적 크기는 200 nm 미만이다.

[0080] *재구성을 위한 분말의 안정성*

[0081] 본 출원에 기재된 재구성을 위한 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 분말은 냉장, 주위, 및 가속화 조건을 포함하는 여러 가지 저장 조건에서 안정하다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에서 사용된 바와 같이 재구성을 위한 안정한 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 분말은 초기 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 양의 약 80% 이상을 보유하는 재구성을 위한 분말을 의미한다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 재구성을 위한 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 분말은 주어진 저장 기간의 종점에서 약 4% (w/w) 이하의 전체 관련 물질을 보유하는 재구성을 위한 분말을 의미한다. 관련 물질의 퍼센트는 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드의 양에 대한 관련 물질의 양으로부터 계산된다. 안정성은 HPLC 또는 임의의 다른 공지된 테스트 방법에 의해 평가된다. 몇몇 실시양태에서, 재구성을 위한 안정한 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 분말은 약 4% (w/w), 약 3% (w/w), 약 2.5% (w/w), 약 2% (w/w), 약 1.5% (w/w), 약 1% (w/w), 약 0.9% (w/w), 약 0.8% (w/w), 약 0.7% (w/w), 약 0.6% (w/w), 약 0.5% (w/w), 약 0.4% (w/w), 약 0.3% (w/w), 약 0.2% (w/w), 또는 약 0.1% (w/w)의 전체 관련 물질을 포함한다. 다른 실시양태에서, 재구성을 위한 안정한 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 분말은 약 4% (w/w)의 전체 관련 물질을 포함한다. 다른 실시양태에서, 재구성을 위한 안정한 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 분말은 약 3% (w/w)의 전체 관련 물질을 포함한다. 다른 실시양태에서, 재구성을 위한 안정한 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 분말은 약 2% (w/w)의 전체 관련 물질을 포함한다. 다른 실시양태에서, 재구성을 위한 안정한 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 분말은 약 1% (w/w)의 전체 관련 물질을 포함한다. 냉장(5±3℃) 및 주위 조건에서, 본 출원에 기재된 재구성을 위한 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-

2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 분말은 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 9개월, 적어도 12개월, 적어도 15개월, 적어도 18개월, 적어도 24개월, 적어도 30개월, 또는 적어도 36개월 동안 안정하다. 가속화 조건에서, 본 출원에 기재된 재구성을 위한 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 분말은 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 또는 적어도 12개월 동안 안정하다.

[0082] *나노현탁액의 안정성*

[0083] 본 출원에 기재된 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 나노현탁액은 냉장, 상온, 및 가속화 조건을 포함하는 여러 가지 저장 조건에서 안정하다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 안정한 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 나노현탁액은 초기 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 양의 약 80% 이상을 보유하는 나노현탁액을 의미한다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 나노현탁액은 주어진 저장 기간의 종점에서 약 4% (w/w) 이하의 전체 관련 물질을 보유하는 나노현탁액을 의미한다. 관련 물질의 퍼센트는 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드의 양에 대한 관련 물질의 양으로부터 계산된다. 안정성은 HPLC 또는 임의의 다른 공지된 테스트 방법에 의해 평가된다. 몇몇 실시양태에서, 안정한 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 나노현탁액은 약 4% (w/w), 약 3% (w/w), 약 2.5% (w/w), 약 2% (w/w), 약 1.5% (w/w), 약 1% (w/w), 약 0.9% (w/w), 약 0.8% (w/w), 약 0.7% (w/w), 약 0.6% (w/w), 약 0.5% (w/w), 약 0.4% (w/w), 약 0.3% (w/w), 약 0.2% (w/w), 또는 약 0.1% (w/w)의 전체 관련 물질을 포함한다. 다른 실시양태에서, 안정한 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 나노현탁액은 약 4% (w/w)의 전체 관련 물질을 포함한다. 다른 실시양태에서, 안정한 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 나노현탁액은 약 3% (w/w)의 전체 관련 물질을 포함한다. 다른 실시양태에서, 안정한 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 나노현탁액은 약 2% (w/w)의 전체 관련 물질을 포함한다. 다른 실시양태에서, 안정한 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 나노현탁액은 약 1% (w/w)의 전체 관련 물질을 포함한다. 냉장(5±3℃) 및 주위 조건에서, 본 출원에 기재된 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 나노현탁액은 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 9개월, 적어도 12개월, 적어도 15개월, 적어도 18개월, 적어도 24개월, 적어도 30개월, 또는 적어도 36개월 동안 안정하다. 가속화 조건에서, 본 출원에 기재된 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 나노현탁액은 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 또는 적어도 12개월 동안 안정하다.

[0084] **방법**

[0085] 본 출원에서 개체에게 본 출원에 기재된 약학 조성물의 투여를 포함하는 치료 방법에 제공된다.

[0086] 본 출원에서 췌장염의 징후를 경감 또는 예방하기 위해 세포내 칼슘을 조절하기 위한 약학 조성물이 기재된다. 몇몇 양태에서, 췌장염은 급성 췌장염이다. 몇몇 양태에서, 췌장염은 만성 췌장염이다.

[0087] 본 출원에서 바이러스 질환의 징후를 경감 또는 예방하기 위해 세포내 칼슘을 조절하기 위한 약학 조성물이 기재된다. 몇몇 양태에서, 바이러스 질환은 출혈열 바이러스이다. 몇몇 양태에서, 출혈열 바이러스는 아레나바이러스, 필로바이러스, 분야바이러스, 플라비바이러스, 랍도바이러스, 또는 이들의 조합이다. 출혈열 바이러스는 비제한적인 예로서 에볼라 바이러스, 마르부르크 바이러스, 라싸 바이러스, 주닌 바이러스, 로타바이러스, 웨스트 나일 바이러스, 지카 바이러스, 콕삭키바이러스, B형 간염 바이러스, 엡스타인 바르 바이러스를 포함한다.

[0088] 본 출원에서 Th17-유도된 질병의 징후를 경감 또는 예방하기 위해 세포내 칼슘을 조절하기 위한 약학 조성물이 기재된다. Th17-유도된 질병은 염증성 질환이다. 추가 양태에서, Th17-유도된 질병은 자가면역 질환이다.

[0089] 본 출원에서 섬유증의 징후를 경감 또는 예방하기 위해 세포내 칼슘을 조절하기 위한 약학 조성물이 기재된다. 몇몇 실시양태에서, 섬유증은 폐 섬유증이다. 몇몇 실시양태에서, 폐 섬유증은 특발성 폐 섬유증(IPF)이다. 몇

몇 실시양태에서, 폐 섬유증은 낭포성 섬유증이다. 몇몇 실시양태에서, 섬유증은 간 섬유증이다. 몇몇 실시양태에서, 간 섬유증은 간경변이다. 몇몇 실시양태에서, 섬유증은 심방 섬유증, 심내막심근 섬유증, 만성 심근경색, 글리아 반흔, 오십견, 크론병, 듀피트렌 구축, 켈로이드, 간질 섬유증, 골수 섬유증, 폐이로니병, 신장기원 전신 섬유증, 진행성 거대종괴성 섬유증, 후복막강 섬유증, 또는 피부경화증/전신 경화증이다.

[0090] 본 출원에서 비알코올성 지방 간 질병(NAFLD)의 징후를 경감 또는 예방하기 위해 세포내 칼슘을 조절하기 위한 약학 조성물이 기재된다. 몇몇 실시양태에서, 비알코올성 지방 간 질병(NAFLD)은 비알코올성 지방간염(NASH)이다.

[0091] 본 출원에서 뇌졸중의 징후를 경감 또는 예방하기 위해 세포내 칼슘을 조절하기 위한 약학 조성물이 기재된다.

[0092] 본 출원에서 외상성 뇌 손상의 징후를 경감 또는 예방하기 위해 세포내 칼슘을 조절하기 위한 약학 조성물이 기재된다.

[0093] **투여량 파라미터**

[0094] 한 양태에서, 본 출원에 기재된 약학 조성물은 본 출원에 기재된 질병 및 질환의 치료를 위해 사용된다. 또한, 그러한 치료가 필요한 개체에서 본 출원에 기재된 임의의 질병 또는 질환을 치료하기 위한 방법은 본 출원에 기재된 약학 조성물의 치료 유효량을 상기 개체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0095] 본 출원에 기재된 약학 조성물의 투여량은 임의의 적합한 방법으로 결정된다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드에 대한 최대 용인 투여량(MTD) 및 최대 반응 투여량(MRD)은 확립된 동물 및 인간 실험 프로토콜에 의해 결정된다. 몇몇 실시양태에서, N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드의 독성 및 치료 효능은 세포 배양 또는 실험 동물에서, LD_{50}(집단의 50%를 치사시키는 투여량) 및 ED_{50}(집단의 50%에서 치료적으로 효과가 있는 투여량)을 결정하기 위한 것을 포함하나 이들로 제한되는 것은 아닌 표준 약학 절차에 의해 결정된다. 독성과 치료 효과 사이의 투여량 비율은 치료 지수이고, LD_{50}과 ED_{50} 사이의 비율로서 표현될 수 있다. 세포 배양 분석 및 동물 연구로부터 얻은 데이터는 인간에서 사용하기 위한 투여량 범위를 구성하기 위해 사용될 수 있다. 그러한 화합물의 투여량은 바람직하게는 최소 독성을 가진 ED_{50}을 포함하는 순환 농도의 범위 내이다. 투여량은 사용된 투여 형태 및 이용된 투여 경로에 따라 달라지는 범위 내에서 가변적일 수 있다. 최대 반응 투여량의 퍼센트 또는 최대 용인 투여량의 퍼센트로서 표현되는 추가의 상대적인 투여량은 프로토콜에 의해 용이하게 얻어진다. 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드를 위한 최대 용인 투여량(MTD)으로 제공된다. 다른 실시양태에서, 투여된 약학 조성물의 양은 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드를 위한 최대 용인 투여량(MTD)의 약 10% 내지 약 90%, MTD의 약 25% 내지 약 75%, 또는 MTD의 약 50%이다. 특정 실시양태에서, 투여된 약학 조성물의 양은 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드를 위한 MTD의 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 초과, 또는 이로부터 유래할 수 있는 임의의 범위이다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 약 0.5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg 범위의 투여량으로 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 약 0.5 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 3.5 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 4.5 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 5.5 mg/kg, 약 6 mg/kg, 약 6.5 mg/kg, 약 7 mg/kg, 약 7.5 mg/kg, 약 8 mg/kg, 약 8.5 mg/kg, 약 9 mg/kg, 약 9.5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 10.5 mg/kg, 약 11 mg/kg, 약 11.5 mg/kg, 약 12 mg/kg, 약 12.5 mg/kg, 약 13 mg/kg, 약 13.5 mg/kg, 약 14 mg/kg, 약 14.5 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 15.5 mg/kg, 약 16 mg/kg, 약 16.5 mg/kg, 약 17 mg/kg, 약 17.5 mg/kg, 약 18 mg/kg, 약 18.5 mg/kg, 약 19 mg/kg, 약 19.5 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 20.5 mg/kg, 약 21 mg/kg, 약 21.5 mg/kg, 약 22 mg/kg, 약 22.5 mg/kg, 약 23 mg/kg, 약 23.5 mg/kg, 약 24 mg/kg, 약 24.5 mg/kg, 또는 약 25 mg/kg의 투여량으로 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 약 0.5 mg/kg 내지 약 3.5 mg/kg 범위의 투여량으로 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 약 0.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg 범위의 투여량으로 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 약 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 범위의 투여량으로 제공된다.

[0096] 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 약 0.1 mg/mL 내지 약 4 mg/mL의 양으로 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드를 포함한다. 특정 구체예에서, 조성물은 약 1.8 mg/mL 미만의 양으로 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-

메틸벤즈아미드를 포함한다. 다른 실시양태에서, 조성물은 약 1.6 mg/mL의 양으로 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 약 0.1 mg/mL 내지 약 100 mg/mL의 양으로 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 약 40 mg/mL 내지 60 mg/mL의 양으로 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드를 포함한다. 다른 실시양태에서, 조성물은 약 50 mg/mL의 양으로 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드를 포함한다.

[0097] 본 출원에 기재된 임의의 약학 조성물의 투여는 임의의 적합한 투여 스케쥴을 따른다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 각각의 21일 사이클의 1일 및 8일에 투여된다. 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 각각의 28일 사이클에서 1일, 8일, 및 15일에 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 주 1회 또는 주 2회 투여된다. 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 주 3회, 주 4회, 주 5회, 주 6회, 또는 주 7회 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 1일 1회, 1일 2회, 또는 2일마다 1회 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 3일마다 1회, 4일마다 1회, 5일마다 1회, 또는 6일마다 1회 투여된다. 하나의 스케쥴은 다른 동시 치료법을 이용하는 스케쥴을 고려하여 다른 스케쥴보다 바람직할 수 있다. 조성물의 투여량은, 예를 들어 허용할 수 없는 부작용의 관찰로 인해, 유지되거나 또는 변경될 수 있다. 본 출원에 기재된 치료법의 여러 가지 실시양태에서, 투여 스케쥴은, 예를 들어 허용할 수 없는 부작용 또는 질병 진행의 부재 하에서 경우에 따라 반복된다.

[0098] **투여**

[0099] 본 출원에서 주사 가능한 약학 조성물로서 제제화된 약학 조성물이 기재된다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 에멀젼은 주사 가능한 에멀젼으로서 제제화된다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 나노현탁액은 주사 가능한 나노현탁액으로서 제제화된다. 몇몇 실시양태에서, 주사 가능한 약학 조성물은 정맥내 투여를 위해 적합하다. 몇몇 실시양태에서, 주사 가능한 약학 조성물은 근육내 투여를 위해 적합하다. 특정 실시양태에서, 본 출원에 기재된 약학 조성물은 예방적 및/또는 치료적 처치를 위해 투여된다. 특정 치료적 적용에서, 약학 조성물은 질병을 치료하거나, 또는 증상을 적어도 부분적으로 정지시키거나 또는 경감시키기에 충분한 양으로 질병으로 이미 고통받고 있는 환자에게 투여된다. 이러한 용도를 위해 효과적인 양은 질병의 중증도; 기존 치료법; 환자의 건강 상태, 체중, 및 약학 조성물에 대한 반응; 및 치료 의사의 판단에 따라 달라진다. 치료 유효량은 경우에 따라 용량 증대 임상 시험을 포함하나 이로 제한되는 것은 아닌 방법에 의해 결정된다.

[0100] 예방적 적용에서, 본 출원에 기재된 약학 조성물은 특정 질병에 민감하거나,또는 위험성이 있는 환자에게 투여된다. 그러한 양은 "예방 유효량 또는 투여량"으로 규정된다. 또한, 이러한 용도에서, 정확한 양은 환자의 건강 상태, 체중 등에 따라 달라진다. 환자에서 사용되는 경우, 이러한 용도를 위한 유효량은 특정 질병이 발병할 위험 또는 감수성, 기존 치료법, 환자의 건강 상태 및 및 약학 조성물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단에 따라 달라진다.

[0101] 환자의 상태가 개선되지 않는 특정 실시양태에서, 의사의 판단에 따라, 본 출원에 기재된 약학 조성물은 만성적으로, 즉 환자의 생명이 지속되는 동안을 포함하는 장기간의 시간 동안 환자의 질병의 증상을 경감시키거나, 또는 제어하거나, 또는 제한하기 위해 투여된다. 다른 실시양태에서, 본 출원에 기재된 약학 조성물의 투여는 질병의 완전한 또는 부분적인 반응까지 계속된다.

[0102] 환자의 상태가 개선되는 특정 실시양태에서, 투여되는 본 출원에 기재된 약학 조성물은 특정 길이의 시간(즉, "약물 휴지기") 동안 투여량이 일시적으로 감소되거나, 또는 약물 투여가 일시적으로 중단된다. 특정 실시양태에서, 약물 휴지기의 길이는 2일 내지 1년 사이, 단지 예를 들어 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 35일, 50일, 70일, 100일, 120일, 150일, 180일, 200일, 250일, 280일, 300일, 320일, 350일, 및 365일이다. 약물 휴지기 동안 투여량 감소는 단지 예를 들어 약 10% 내지 약 100%, 단지 예를 들어 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 및 100%이다.

[0103] 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 약학 조성물은 만성적으로 투여된다. 예를 들어, 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 약학 조성물은 연속 투여로서 투여되는데, 즉 개체에게 매일 투여된다. 몇몇 다른 실시양태에서, 본 출원에 기재된 약학 조성물은 간헐적으로(예를 들어, 제제가 투여되지 않거나, 또는 감소된 양으로 투여되는 기간을 포함하는 약물 휴지기) 투여된다.

[0104] 그러한 양에 상응할 주어진 제제의 양은 특정 화합물, 질병 또는 질환 및 그의 중증도, 및 치료가 필요한 개체 또는 숙주의 실체(예를 들어, 중량)와 같은 요인에 따라 달라질 것이나, 그럼에도 불구하고 예를 들어 투여되는

특정 제제, 치료하려는 질환, 및 치료하려는 개체 또는 숙주를 포함하는, 케이스를 둘러싸는 특정 상황에 따른 분야에서 인식되는 방식으로 결정될 것이다. 그러나, 일반적으로 성인 인간 치료를 위해 사용되는 투여량은 전형적으로 1일당 약 0.02 내지 약 5000 mg 범위, 몇몇 실시양태에서, 1일당 약 1 내지 약 1500 mg 범위일 것이다. 원하는 투여량은 단일 투여 또는 동시에(또는 단기간에 걸쳐) 투여되는 분할 투여 또는 적합한 간격, 예를 들어 1일당 2회, 3회, 4회, 또는 그 이상의 서브 투여량으로 제시될 수 있다.

[0105] **특정 용어**

[0106] 달리 규정되지 않으면, 본 출원에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당해 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 출원에 기재된 것과 유사하거나 균등한 임의의 방법 및 재료가 본 출원에 기재된 실시양태의 실시 또는 테스트에 이용될 수 있음에도 불구하고, 특정의 바람직한 방법, 장치 및 재료가 기재된다.

[0107] 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태인 부정관사("a" 및 "an") 및 정관사("the")는 문맥상 명백하게 다르게 지시되지 않는 한, 복수 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어 "부형제(an excipient)"에 대한 대상은 하나 이상의 부형제 및 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 이의 균등물 등에 대한 대상이다.

[0108] 용어 "약"은 값을 측정하기 위해 사용되는 장치 또는 방법에 대한 표준 레벨의 오류를 포함하는 값을 나타내기 위해 사용된다. 몇몇 실시양태에서, 에러의 레벨은 10%이다.

[0109] 청구범위에서 용어 "또는"의 사용은, 개시가 단지 대체물을 의미하고, "및/또는"을 의미하는 정의를 지지함에도 불구하고, 대체물만을 의미하는 것으로 명백하게 나타내지 않거나, 또는 대체물이 상호 배타적이 아니라면, 용어 "및/또는"을 의미하는데 사용된다.

[0110] 용어 "포함한다(comprise)", "보유한다" 및 "포함한다(include)"는 개방형 연결 동사이다. 이들 동사들 중 하나 이상의 임의의 형태 또는 시제, 예를 들어 "포함한다(comprise)", "포함하는(comprising)", "보유한다", "보유하는", "포함한다(include)" 및 "포함하는(including)"도 개방형이다. 예를 들어, 하나 이상의 단계를 "포함하는(comprise)", "보유하는", "포함하는(include)" 임의의 방법은 단지 그들 하나 이상의 단계를 포함하는 것으로 제한되지 않고, 또한 기재되지 않은 다른 단계를 포괄한다.

[0111] "임의의" 또는 "경우에 따라(임의로)"는 후속적으로 기재된 구조, 이벤트, 또는 상황이 발생하거나, 또는 발생하지 않을 수 있음을 의미하고, 표현이 이벤트가 발생하는 경우 및 이벤트가 발생하지 않는 경우를 포함한다.

[0112] 본 출원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료제"는 환자의 원하지 않는 질환 또는 질병을 치료, 방지, 경감, 예방, 또는 개선하기 위해 사용된 제제를 의미한다.

[0113] 치료제(therapeutic)와 함께 사용되는 경우, "투여하는"은 타겟 조직 내로 또는 상에 직접 투여하는 것과 같이 치료제를 전신적으로 또는 국소적으로 투여하는 것을 의미하거나, 또는 치료제를 환자에게 투여함으로써 치료제가 타겟팅되는 조직에 긍정적인 영향을 나타내는 것을 의미한다. 따라서, 본 출원에 사용된 바와 같이, 화합물 A 제제과 함께 사용되는 경우, 용어 "투여하는"은 타겟 조직 내로 또는 상에 화합물 A 제제를 제공하는 것; 예를 들어, 경구 투여에 의해 환자에게 전신적으로 화합물 A 제제를 제공함으로써 치료제가 타겟 조직 또는 세포에 도달하는 것을 포함할 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다. 제제를 "투여하는" 것은 주사, 국소 투여, 및 경구 투여에 의해 수행될 수도 있거나, 또는 다른 방법 단독으로 또는 다른 공지된 기법과의 조합으로 수행될 수 있다.

[0114] 본 출원에 사용된 바와 같이 용어 "동물"은 인간 및 비인간 척추동물, 예를 들어 야생, 가축, 및 농장 동물을 포함하나, 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 출원에 사용된 바와 같이, 용어 "환자", "대상", 및 "개체"는 본 출원에 기재된 바와 같은 특정 질환이 발생할 수 있는 살아 있는 유기체를 포함하는 것으로 의도된다. 그 예로는 인간, 원숭이, 소, 양, 염소, 개, 고양이, 마우스, 래트 및 이의 트랜스제닉 종을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 환자는 영장류이다. 특정 실시양태에서, 영장류 또는 대상은 인간이다. 특정 예에서, 인간은 성인이다. 특정 예에서, 인간은 아동이다. 대상의 다른 예는 실험 동물, 예를 들어 마우스, 래트, 개, 고양이, 양, 돼지 및 소를 포함한다.

[0115] "약학적으로 허용 가능한"의 경우, 이는 제제의 다른 성분과 상용성이어야 하고 이의 수용자에게 무해한 담체, 희석제, 또는 부형제를 의미한다.

[0116] 본 출원에 사용된 바와 같이 용어 "약학 조성물"은 적어도 하나의 활성 성분을 포함하는 조성물을

의미함으로써, 조성물은 포유류(예를 들어, 제한 없이 인간)에서 특정의 효율적인 결과를 위한 연구에 적용할 수 있다. 당해 기술분야의 통상의 기술자는 활성 성분이 전문가의 요구에 기초한 원하는 효율적인 결과를 갖는지 여부를 결정하기 위해 적합한 기법을 이해하고 인식할 것이다.

[0117] 본 출원에 사용된 바와 같이 "치료 유효량" 또는 "유효량"은, 하기 중 하나 이상을 포함하는, 연구자, 수의사, 의사, 또는 다른 임상의가 찾는 조직, 시스템, 동물, 개체, 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유발하는 활성 화합물 또는 약학 제제의 양을 의미한다: (1) 질병의 예방; 예를 들어, 질병, 질환, 또는 장애의 성향이 있으나, 아직은 질병의 병리학 또는 징후학을 경험하거나 또는 나타내지 않을 수 있는 개체에서 질병, 질환, 또는 장애의 예방, (2) 질병의 억제; 예를 들어 질병, 질환, 또는 장애의 병리학 또는 징후학을 경험하거나, 또는 나타내는 개체에서 질병, 질환, 또는 장애의 억제(즉, 병리학 및/또는 징후학의 추가 발생의 저지), 및 (3) 질병의 경감; 예를 들어 질병, 질환, 또는 장애의 병리학 또는 징후학을 경험하거나, 또는 나타내는 개체에서 질병, 질환, 또는 장애의 경감(즉, 병리학 및/또는 징후학의 역전).

[0118] 본 출원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료된", "치료" 또는 "치료하는"은 몇몇 실시양태에서 치료적 처치, 및 다른 실시양태에서 예방적(prophylactic 또는 preventative) 조치 둘 다를 의미하는데, 이때 목적은 이롭거나 또는 원하는 임상적 결과를 얻기 위해, 원하지 않는 생리학적 질환, 장애, 또는 질병을 예방 또는 둔화(감소)시키는 것이다. 본 출원에 기재된 목적을 위해, 이롭거나 또는 원하는 임상적 결과는 징후의 경감; 질환, 장애, 또는 질병의 정도의 감소; 질환, 장애, 또는 질병 상태의 안정화(즉, 악화는 아님); 질환, 장애, 또는 질병 개시의 지연 또는 진행의 지연; 질환, 장애, 또는 질병 상태의 개선; 및 검출 가능하거나 또는 검출 가능하지 않은 차도(부분적 또는 전체적) 또는 질환, 장애, 또는 질병의 증강 또는 개선을 포함하나, 이들로 제한되는 것은 아니다. 치료는, 과도한 레벨의 부작용 없이 임상적으로 유의적인 반응을 유발하는 것을 포함한다. 또한, 치료는, 치료를 받지 않는 경우 예상되는 생존율과 비교되는 바와 같이, 생존을 연장하는 것을 포함한다. 치료의 예방적 이점은 질환의 예방, 질환의 진행의 지연, 질환의 안정화, 또는 질환의 발생 가능성의 감소를 포함한다. 본 출원에 사용된 바와 같이, 몇몇 실시양태에서, "치료하다", "치료된", "치료" 또는 "치료하는"은 예방을 포함한다.

[0119] 본 출원에 사용된 바와 같이, 용어 "담체"는 세포 또는 조직 내로 화합물의 혼입을 용이하게 하는 상대적으로 비독성인 화학적 화합물 또는 제제를 의미한다. 몇몇 실시양태에서, 담체는 수성 담체이다.

[0120] 용어 "희석제"는 전달 이전에 관심 있는 화합물을 희석하기 위해 사용되는 화학적 화합물을 의미한다. 또한, 희석제는 더 안정한 환경을 제공할 수 있기 때문에 화합물을 안정화시키는데 사용될 수 있다. 완충 용액 내에 용해된 염(또한 pH 조절 또는 유지를 제공할 수도 있음)은 당해 기술분야에서 희석제로서 사용되는데, 그 예로는 인산염 완충처리된 염수 용액을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다.

[0121] 용어 "가속화 조건(accelerated conditions)"은 주위 레벨(예를 들어, 25±3℃; 55±10% RH)를 초과하는 온도 및/또는 상대 습도(RH)를 포함한다. 몇몇 예에서, 가속화 조건은 약 30℃, 약 35℃, 약 40℃, 약 45℃, 약 50℃, 약 55℃, 또는 약 60℃이다. 다른 예에서, 가속화 조건은 약 60% RH, 약 65% RH, 약 70% RH, 약 75% RH, 또는 약 80% RH이다. 추가의 예에서, 가속화 조건은 주의 습도에서 약 40℃ 또는 60℃이다. 추가의 예에서, 가속화 조건은 75±5% RH 습도에서 약 40℃이다.

[0122] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허, 및 특허출원은 각각의 개별적인 간행물, 특허, 또는 특허 출원이 참고로 인용되는 것을 구체적으로 그리고 개별적으로 나타내는 것과 동일한 정도로 본 출원에 참고로 인용된다.

[0123] **실시예**

[0124] **실시예 1: 유리 염기 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드의 다형체 스크리닝**

[0125] *X-선 분말 회절(XRPD)*

[0126] 12웰 자동 샘플 스테이지가 구비된 PANalytical Empyrean X-선 분발 회절분석기(XRPD)가 사용되었다. 사용된 전형적인 XRPD 파라미터는 표 1에 나타낸다.

[0127] [표 1]

전형적인 XRPD 파라미터

파라미터	반사 모드
X-선 파장	Cu, kα, Kα1 (Å): 1.540598, Kα2 (Å): 1.544426 Kα2/Kα1 강도비: 0.50
샘플 스테이지	12-웰 자동 샘플 스테이지
X-선 튜브 설정	45 kV, 40 mA
발산 슬릿	자동
모노크로메이터	없음
스캔 모드	연속
스캔 범위(°2TH)	3°-40°
스텝 크기(°2TH)	0.0170
스캔 속도(°/min)	약 10

[0128]

[0129] *시차 주사 열량분석법(DSC)*

[0130] 장비: TA 인스트루먼츠의 TA Q200/2000 DSC

[0131] 방법: 10℃/분의 가열 속도로 RT에서 원하는 온도까지 증가시키고, 퍼지 가스로 N_2를 사용하고, 크림핑된 팬을 이용함.

[0132] *열중량 분석(TGA)*

[0133] 장비: TA 인스트루먼츠의 TA Q500/Q5000 TGA

[0134] 방법: 10℃분의 가열 속도로 RT에서 원하는 온도까지 증가시키고, 퍼지 가스로 N_2를 사용함.

[0135] 상이한 결정화 또는 고체 전이 방법이 가능한 한 많은 결정형 형태를 발견하기 위해 다형체 스크리닝에 사용되었다. 사용된 방법은 표 2에 요약하였는데, 저속 증발, 저속 냉각, 중합체 유도된 결정화, 슬러리 전환, 반용매 첨가, 초음파처리 유도된 결정화 및 가열-냉각을 포함한다.

[0136] [표 2]

다형체 스크리닝의 요약

방법	실험 번호	고체 형태
저속 증발	12	A 형
저속 냉각	18	A 형
중합체 유도된 결정화	9	A형, B형, C형
슬러리 전환	34	A형, D형
반용매 첨가	16	A형
초음파처리 유도된 결정화	7	A형
가열-냉각	11	A형
심층 슬러리 실험	22	A형
합계	129	A형

[0137]

[0138] *저속 증발*

[0139] 저속 증발 실험은 12개의 상이한 용매 시스템에서 수행되었다. 대략 8 mg의 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 A형은 각각의 HPLC 유리 바이알 내에서 0.1-1.6 mL의 용매를 이용하여 용해되었다. 시각적으로 투명한 용액은 주위 온도에서 저속 증발을 수행하여 증발시켰다. 수득된 고체는 XRPD 분석을 위해 단리되었다. 표 3에 요약된 결과는 단지 A형만 수득되었음을 나타낸다.

[0140] [표 3]

저속 증발 실험의 요약

용매, v/v	고체 형태
EtOH	A 형
EtOH/H_2O (19/1, v/v)	A 형
아세토니트릴	A 형
아세토니트릴/H_2O (19/1, v/v)	A 형
아세톤	A 형
아세톤/H_2O (19/1, v/v)	A 형
THF	A 형
THF/H_2O (19/1, v/v)	A 형
1,4-디옥산	A 형
1,4-디옥산/H_2O (19/1, v/v)	A 형
IPA	A 형
IPA/H_2O (19/1, v/v)	A 형

[0141]

[0142] *저속 냉각*

[0143] 저속 냉각 실험은 18개의 상이한 용매 시스템에서 수행되었다. 대략 8 mg의 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 A형은 50℃에서 0.5 mL의 상응하는 용매 중에 현탁되었고, 0.5 hr 동안 평형화되었다. 이어서, 수득된 현탁액은 주사기 및 나일론 막(0.45 μm의 공극 크기)을 이용하여 50℃에서 여과되었다. 여과물은 수집되었고, 0.1℃/분의 속도로 50℃에서 5℃로 냉각되었다. 침전이 관찰되지 않았던 경우, 용액은 주위 온도에서 증발되어 침전을 유도하였다. 고체는 XRPD 분석을 위해 단리되었고, 표 4에 요약된 결과는 단지 A형만이 수득되었음을 나타낸다.

[0144] [표 4]

저속 냉각 실험의 요약

용매, v/v	수분 활성	관찰 (5 °C)	고체 형태
MeOH/H_2O (1/1, v/v)	0.76	투명함	A 형*
아세토니트릴/H_2O (1/1, v/v)	0.85	투명함	A 형*
THF/H_2O (1/1, v/v)	0.99	투명함	A 형*
1,4-디옥산/H_2O (1/1, v/v)	0.98	투명함	A 형*
NMP/H_2O (1/1, v/v)	0.83	투명함	A 형*
아세톤	0.00	투명함	A 형*
아세톤/H_2O (0.98/0.02, v/v)	0.25	투명함	A 형*
아세톤/H_2O (0.95/0.05, v/v)	0.40	투명함	A 형*
아세톤/H_2O (0.85/0.15, v/v)	0.61	투명함	A 형*
아세톤/H_2O (0.60/0.40, v/v)	0.80	투명함	A 형*
THF	0.00	투명함	A 형*
THF/H_2O (0.98/0.02, v/v)	0.21	투명함	A 형*
THF/H_2O (0.95/0.05, v/v)	0.45	투명함	A 형*
THF/H_2O (0.92/0.08, v/v)	0.62	투명함	A 형*
THF/H_2O (0.87/0.13, v/v)	0.80	투명함	A 형*
MeOH/아세톤/H_2O (1/1/1, v/v/v)	-	투명함	A 형*
IPA/THF/H_2O (1/1/1, v/v/v)	-	침전	A 형
DMSO/1,4-디옥산/H_2O (1/1/1, v/v/v)	-	투명함	A 형*

*: *고체는 저속 증발로부터 수득되었다*

[0145]

[0146] *중합체 유도된 결정화*

[0147] 중합체 유도된 결정화는 9개의 상이한 용매 시스템에서 수행되었다. 대략 8 mg의 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 A형은 각각의 HPLC 유리 바이알 내에서 0.1-1.5 mL의 용매 중에 용해되었다. 대략 1.0 mg의 중합체(1.0의 질량비로 PVA, PVC, PVAC, PVP, HPMC 및 MC를 포함하는 6개의 중합체의 혼합물)는 시각적으로 투명한 용액 내로 첨가되었다. 모든 샘플은 주위 온도에서 서서히 증발되어 건조되었다. 수득된 고체는 XRPD 분석을 위해 단리되었다. 하기 표 5에 요약된 결과는 A형 및 2개의 잠재적으로 새로운 결정형 형태(B형 및 C형)가 수득되었음을 나타낸다.

[0148] [표 5]

중합체 유도된 결정화 실험의 요약

용매, v/v	중합체	고체 형태
EtOH/H_2O (19/1, v/v)		B형
아세토니트릴/H_2O(19/1, v/v)		A형
아세톤/H_2O (19/1, v/v)		A형
THF/H_2O (19/1, v/v)	혼합된 중합체	A형
1,4-디옥산/H_2O (19/1, v/v)	(PVAC, HPMC, PVC, MC, PVP, PVA) 1:1:1:1:1:1	A형
IPA/H_2O (19/1, v/v)		A형
MeOH/아세톤/H_2O (1/1/1, v/v/v)		C형*
IPA/THF/H_2O (1/1/1, v/v/v)		A형
DMSO/1,4-디옥산/H_2O (1/1/1, v/v/v)		A형

PVP: 폴리비닐 피롤리돈, HPMC: 히프로멜로오스

PVC: 폴리비닐클로라이드, PVA: 폴리비닐알코올

PVAC: 폴리비닐 아세테이트, MC: 메틸 셀룰로오스

*: 주사기 및 나일론 막(0.45 μm의 공극 크기)으로 현탁액을 여과하고, 및 여과물을 증발시킴.

[0149]

[0150] *슬러리 전환*

[0151] 슬러리 전환 실험은 34가지의 조건 하에서 수행되었다. 대략 8 mg의 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 A형은 각각의 0.5 mL의 용매 중에 용해되었다. 현탁액은 주위 온도에서 또는 50℃에서 3일 동안 교반된 후, 고체는 XRPD 분석을 위해 단리되었다. 현탁액이 슬러리 시 투명 용액으로 변환되는 경우, 투명 용액은 주위 온도에서 저속 증발이 수행되었다. 표 6 및 표 7에 요약된 결과는 A형 및 2개의 잠재적으로 새로운 결정형 형태(D형)가 수득되었음을 나타낸다.

[0152] [표 6]

주위 온도에서 슬러리 전환 실험의 요약

용매, v/v	수분 활성	온도	고체 형태
MeOH/H_2O (1/19, v/v)	0.98	RT	A 형
아세토니트릴/H_2O (1/19, v/v)	0.98	RT	A 형
아세톤/H_2O (1/19, v/v)	0.99	RT	A 형
THF/H_2O (1/19, v/v)	0.99	RT	A 형
1,4-디옥산/H_2O (1/19, v/v)	0.99	RT	A 형
DMSO/H_2O (1/19, v/v)	0.99	RT	A 형
IPA	0.00	RT	A 형
IPA/H_2O (0.98/0.02, v/v)	0.22	RT	A 형
IPA/H_2O (0.95/0.05, v/v)	0.44	RT	A 형
IPA/H_2O (0.92/0.08, v/v)	0.59	RT	A 형
IPA/H_2O (0.85/0.15, v/v)	0.80	RT	A 형
H_2O	1.00	RT	A 형
EtOH	0.00	RT	A 형*
EtOH/H_2O(0.97/0.03, v/v)	0.20	RT	A 형*
EtOH/H_2O (0.93/0.07, v/v)	0.39	RT	A 형
EtOH/H_2O (0.85/0.15, v/v)	0.62	RT	A 형
EtOH/H_2O (0.70/0.30, v/v)	0.81	RT	A 형

[0153] *: 고체는 저속 증발로부터 수득되었다.

[0154] [표 7]

50℃에서 슬러리 전환 실험의 요약

용매, v/v	수분 활성	온도(℃)	고체 형태
MeOH/H_2O (1/19, v/v)	0.98	50	A형
아세토니트릴/H_2O (1/19, v/v)	0.98	50	A형
아세톤/H_2O (1/19, v/v)	0.99	50	A형
THF/H_2O (1/19, v/v)	0.99	50	A형
1,4-디옥산/H_2O (1/19, v/v)	0.99	50	A형
DMSO/H_2O (1/19, v/v)	0.99	50	A형
IPA	0.00	50	A형*
IPA/H_2O (0.98/0.02, v/v)	0.22	50	A형*
IPA/H_2O (0.95/0.05, v/v)	0.44	50	A형*
IPA/H_2O (0.92/0.08, v/v)	0.59	50	A형*
IPA/H_2O (0.85/0.15, v/v)	0.80	50	A형
H_2O	1.00	50	A형
EtOH	0.00	50	A형*
EtOH/H_2O(0.97/0.03, v/v)	0.20	50	A형*
EtOH/H_2O (0.93/0.07, v/v)	0.39	50	A형*
EtOH/H_2O (0.85/0.15, v/v)	0.62	50	D형**
EtOH/H_2O (0.70/0.30, v/v)	0.81	50	A형

#: 잠재적으로 새로운 결정형 형태

[0155] *: 고체는 저속 증발로부터 수득되었다.

[0156] *반용매 첨가*

[0157] 반용매 첨가 실험은 16가지의 조건 하에서 수행되었다. 대략 15 mg의 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 A형은 0.1-3.0 mL의 각각의 용매 중에 용해되어 투명한 용액을 얻었다. 3.0-18.0 mL의 각각의 반용매는 주위 온도에서 상기 투명한 용액 내에 점적 투여되었다. 침전물은 XRPD 분석을 위해 단리되었다. 저속 증발 실험은 투명한 용액에 대해 수행되었다. 표 8에 요약된 결과는 A형이 수득되었음을 암시한다.

[0158] [표 8]

주위 온도에서 반용매 첨가 실험의 요약

용매	반용매	관찰	고체 형태
IPA	H_2O	침전	A 형
아세토니트릴	H_2O	침전	A 형
아세톤	H_2O	침전	A 형
2-MeTHF	H_2O	침전	A 형
1,4-디옥산	H_2O	침전	A 형
DMAc	H_2O	침전	A 형
MeOH/아세토니트릴 (1/1, v/v)	H_2O	침전	A 형
EtOH/DMSO (1/1, v/v)	H_2O	침전	A 형
THF/IPA (1/1, v/v)	H_2O	침전	A 형
아세토니트릴/2-MeTHF (1/1, v/v)	H_2O	침전	A 형
아세토니트릴/NMP (1/1, v/v)	H_2O	침전	A 형
아세톤/ DMAc (1/1, v/v)	H_2O	침전	A 형
아세톤/ 1,4-디옥산 (1/1, v/v)	H_2O	침전	A 형
THF/DMSO (1/1, v/v)	H_2O	침전	A 형
THF/1,4-디옥산 (1/1, v/v)	H_2O	침전	A 형
NMP/1,4-디옥산 (1/1, v/v)	H_2O	침전	A 형

[0159]

[0160] *초음파처리 유도된 결정화*

[0161] 초음파처리 유도된 결정화 실험은 7개의 상이한 용매 시스템에서 수행되었다. 대략 15 mg의 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드는 각각의 HPLC 유리 바이알 내에서 0.3 mL의 용매 중에 현탁되었다. 모든 샘플은 주위 온도에서 0.5 h 동안 초음파처리되었다. 수득된 고체는 XRPD 분석을 위해 단리되었다. 표 9에 요약된 결과는 A형이 수득되었음을 나타낸다.

[0162] [표 9]

초음파처리 유도된 결정형 실험의 요약

용매, v/v	온도	고체 형태
MeOH/H_2O (1/19, v/v)	RT	A 형
아세토니트릴/H_2O (1/19, v/v)	RT	A 형
아세톤/H_2O (1/19, v/v)	RT	A 형
THF/H_2O (1/19, v/v)	RT	A 형
1,4-디옥산/H_2O (1/19, v/v)	RT	A 형
DMSO/H_2O (1/19, v/v)	RT	A 형
H_2O	RT	A 형

[0163]

[0164] *가열-냉각*

[0165] 가열-냉각 실험은 11개의 상이한 용매 시스템에서 수행되었다. 대략 15 mg의 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 A형은 0.5 mL의 용매 중에 현탁되었다. 샘플은 온도-제어된 생화학적 인큐베이터 내에 유지되었고, 자기 교반기 상에서 1000 r/분의 속도로 9 hr 동안 슬러리화되었다. 가열-냉각 사이클은 다음과 같이 프로그래밍되었다: 1) 30분 내에 50℃로 승온, 및 50℃에서 약 30분 동안 평형화; 2) 450분 내에 5℃로 냉각, 및 5℃에서 30분 동안 평형화; 3) 침전물을 분석하기 이전에 가열-

냉각 사이클을 3회 반복. 저속 증발 실험은 투명한 용액에 대해 수행되었다. 표 10에 요약된 결과는 A형이 수득되었음을 암시한다.

[0166] [표 10]

가열-냉각 실험의 요약

용매, v/v	고체 형태
EtOH/헵탄, 1/19	A 형
IPA/헵탄, 1/19	A형
아세톤/헵탄, 1/19	A형
MIBK/헵탄, 1/19	A형
IPAc/헵탄, 1/19	A형
MTBE/헵탄, 1/19	A형
THF/헵탄, 1/19	A형
1,4-디옥산/헵탄, 1/19	A형
NMP/헵탄, 1/19	A형
DCM/헵탄, 1/19	A 형*
톨루엔/헵탄, 1/19	A 형

*: 고체는 저속 증발로부터 수득되었다.

[0167]

[0168] *심층 슬러리(In-depth slurry) 실험*

[0169] 심층 슬러리 실험은 여러 가지 수분 활성에서 22가지 조건으로 수행되었다. 대략 20 mg의 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드는 0.5 mL의 각각의 용매 중에 현탁되었다. 현탁액이 주위 온도 또는 50℃에서 22일 동안 교반된 후, 고체는 XRPD 분석을 위해 단리되었다. 표 11 및 표 12에 요약된 결과는 단지 A형만이 수득되었음을 나타낸다.

[0170] [표 11]

RT 에서 심층 슬러리 실험의 요약

용매, v/v	수분 활성	관찰	고체 형태
MeOH	0.00	투명 용액	N/A
MeOH/H_2O (0.94:0.06, v/v)	0.19	현탁액	A 형
MeOH/H_2O (0.84:0.16, v/v)	0.40	현탁액	A 형
MeOH/H_2O (0.69:0.31, v/v)	0.60	현탁액	A 형
MeOH/H_2O (0.42:0.58, v/v)	0.80	현탁액	A 형
H_2O	1.00	현탁액	A 형
EtOH	0.00	현탁액	A 형
EtOH/H_2O (0.97:0.03, v/v)	0.20	현탁액	A 형
EtOH/H_2O (0.93:0.07, v/v)	0.39	현탁액	A 형
EtOH/H_2O (0.85:0.15, v/v)	0.62	현탁액	A 형
EtOH/H_2O (0.70:0.30, v/v)	0.81	현탁액	A 형

N/A: 적용 불가.

[0171]

[0172] [표 12]

50℃에서 심층 슬러리 실험의 요약

용매, v/v	수분 활성	관찰	고체 형태
MeOH	0.00	투명 용액	N/A
MeOH/H_2O (0.94:0.06, v/v)	0.19	투명 용액	N/A
MeOH/H_2O (0.84:0.16, v/v)	0.40	현탁액	A 형
MeOH/H_2O (0.69:0.31, v/v)	0.60	현탁액	A 형
MeOH/H_2O (0.42:0.58, v/v)	0.80	현탁액	A 형
H_2O	1.00	현탁액	A 형
EtOH	0.00	투명 용액	N/A
EtOH/H_2O (0.97:0.03, v/v)	0.20	투명 용액	N/A
EtOH/H_2O (0.93:0.07, v/v)	0.39	현탁액	A 형
EtOH/H_2O (0.85:0.15, v/v)	0.62	현탁액	A 형
EtOH/H_2O (0.70:0.30, v/v)	0.81	현탁액	A 형

N/A: 적용 불가.

[0173]

[0174] **실시예 1A: 새로운 결정형 형태의 특성 규명**

[0175] 4개의 결정형 형태(A형, B형, C형 및 D형)는 표 13에 요약된 바와 같이 수득되었다.

[0176] [표 13]

결정형 형태의 요약

결정형 히트	결정성	DSC 발열(°C, 개시)
A형	높음	156.6
B형	높음	54.3, 155.9
C형	높음	82.4, 104.6, 155.9
D형	높음	100.5, 155.7

[0177]

[0178] *A형의 특성 규명*

[0179] **도 1**에 나타낸 XRPD 패턴은 N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 유리 염기 A형이 고도로 결정형이라는 것을 나타낸다. 시차 주사 열량측정법(DSC) 및 열중량 분석(TGA) 곡선은 **도 2**에 도시된 바와 같이, 각각 156.6℃(개시 온도)의 급격한 융점 및 150℃까지 1.0%의 중량 손실을 나타낸다. **도 3**의 DVS 등온선 플롯은, A형은 흡습성이 아니고, 80% RH에서 물 흡수 레벨이 <0.03%라는 것을 나타낸다. A형의 결정 크기는 ~수 μm 내지 약 50 μm 범위 내이다.

[0180] *N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 A형의 용해도*

[0181] N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 유리 염기 A형의 용해도는 RT에서 20개의 용매 중에서 측정되었다. 이들 실험은 3-ml의 유리 바이알 내로 대략 2 mg의 샘플을 첨가함으로써 수행되었다. 이어서, 표 14의 용매는, 고체가 용해되거나 또는 2 mL의 총 부피가 달성될 때까지, 50 μL의 증분으로 바이알 내로 첨가되었다. 용해도 평가는 다형체 스크리닝에서 용매 선택을 가이드하기 위해 사용되었다. N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 유리 염기 A형은 MeOH, 아세트산, 아세토니트릴, 아세톤, MIBK, EtOAc, IPAc, MTBE, THF, 2-MeTHF, 1,4-디옥산, NMP, DMSO, DCM, 톨루엔 및 DMAc에서 가용성이었지만(>18.0mg/mL), 헵탄 및 H_2O에서는 불용성이었

다(<1.3 mg/mL).

[0182] [표 14]

N-(5-(6-클로로-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피라진-2-일)-2-플루오로-6-메틸벤즈아미드 유리 염기 A형의 용해도

용매	용해도 (mg/mL)	용매	용해도 (mg/mL)
MeOH	>18.0	THF	>20.0
EtOH	10.0< S <20.0	2-MeTHF	>26.0
IPA	9.0< S <18.0	1,4-디옥산	>24.0
아세트산	>22.0	NMP	>26.0
아세토니트릴	>22.0	DMSO	>20.0
아세톤	>22.0	DCM	>22.0
MIBK	>22.0	톨루엔	>22.0
EtOAc	>22.0	헵탄	<1.3
IPAc	>24.0	DMAc	>22.0
MTBE	>18.0	H_2O	<1.0

IPA: 이소프로필 알코올 MIBK: 메틸 이소부틸 케톤
EtOAc: 에틸 아세테이트 IPAc: 이소프로필 아세테이트
MTBE: 메틸 tert-부틸 에테르 THF: 테트라히드로푸란
NMP: N-메틸-2-피롤리돈 DMSO: 디메틸 설폭사이드
DCM: 디클로로메탄 DMAc: 디메틸아세트아미드

[0183]

[0184] *B형의 특성 규명*

[0185] B형은 EtOH/H_2O(19/1, v/v) 중에서 중합체 유도된 결정화로부터 수득되었다. **도 4**의 B형의 XRPD 패턴은 A형과 비교하여 사소한 차이를 나타낸다. B형의 DSC 곡선(**도 5**)은 155.9℃(개시 온도)에서 용융하기 전에 탈수/비용매화에 기인하여 54.3℃(개시 온도)에서 흡열성을 나타낸다.

[0186] *C형의 특성 규명*

[0187] C형은 MeOH/아세톤/H_2O (1/1/1, v/v/v)에서 중합체 유도된 결정화로부터 단리되었다. **도 6**의 C형의 XRPD 패턴은 A형과 비교하여 사소한 차이를 나타낸다. **도 7**의 DSC 곡선은 155.9℃(개시 온도)에서 용융하기 전에 탈수/비용매화에 기인하여 82.4℃ 및 104.6℃(피크 온도)에서 2개의 흡열성을 나타낸다.

[0188] *D형의 특성 규명*

[0189] D형은 50℃에서 3일 동안 EtOH/H_2O(0.85/0.15, v/v) 중에서 슬러리화 후 용매 증발로부터 수득되었다. **도 8**의 D형의 XRPD 패턴은 A형과 비교하여 사소한 차이를 나타낸다. **도 9**의 D형의 DSC 곡선은 155.9℃(개시 온도)에서 용융하기 전에 탈수/비용매화에 기인하여 100.5℃(개시 온도)에서 흡열성을 나타낸다.

[0190] **실시예 2: 초기 현탁액 제제**

[0191] 10개의 조성물은 탈이온수 중에 레시틴, 대두유(SBO) 또는 중쇄 트리글리세라이드(MCT), 글리세린 또는 수크로오스(비이온성 등장화제), 에데테이트 이나트륨 2수화물(EDTA, 킬레이트제)을 함유하는 여러 가지 주형 조성물을 이용하여 제조되었다. 화합물 A(A형)가 첨가되고, 교반되어 주위 실온에서 용해도 평형에 이르렀다. 각각의 제제는 하기 단계로 제조되었다: 화합물 A(5 mg)는 각각의 주형 비히클 내에 분산되었다. 이어서, 제제는 실온에서 >24h 동안 균질화되고, 이어서 분석(HPLC)을 위해 0.45 μm 필터를 통해 샘플을 통과시켰다. 본 연구 조성물 및 분석은 표 15에 정리되어 있다:

[0192] [표 15]

조제물(Formula) (%, w/w)	F-1	F-2	F-3	F-4	F-5	F-6	F-7	F-8	F-9	F-10
화합물 A	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
난 레시틴	5	10	15	20	5	3			10	5
대두 레시틴							4	10		
SBO	5	5	5	5	10	2.5	1	4		5
MCT								4	5	5
콜레스테롤								0.6		
VES								0.3		
수크로오스	8.2	8.2	8.2	8.2	8.2			17.5	5	10
글리세린						2.25	2.25			
EDTA	0.0055	0.0055	0.0055	0.0055	0.0055	0.0055	0.0055	0.0055	0.0055	0.0055
WFI (q.s.)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
결과										
분석치 (mg/mL)	1.6	3	3.4	4	1.8	0.6	0.5	3.6	2.5	2.3
외관	O	T	T, V	T, V	O	T	T	O, V	T	O

* 과량의 화합물 A는 비히클 내에서 포화를 유지하기 위해 첨가되었다.
VES = 비타민 E 숙시네이트, USP
T: 반투명
O: 불투명
V: 점성

[0193]

[0194] *결론:*

[0195] 화합물 A 용해도는 레시틴 ≥10%를 함유하는 에멀젼 조성물 중에서 ≥2.4 mg/mL였다. 에멀젼 조성물은, 레시틴 ≥15%인 경우, 점성이 있었다.

[0196] **실시예 3: 제제 F-9(소규모)의 안정성**

[0197] 제제는 약 1.2 g 규모로 제조되었다. 조성물은 표 16에 정리되어 있다.

[0198] [표 16]

조제물 (%, w/w)	F-9
화합물 A	0.24
난 레시틴	10
MCT	5
수크로오스	5
EDTA	0.0055
NaOH/HCl	중성으로 pH 조정
SWFI (q.s.)	100

[0199]

[0200] 절차: 화합물 A(A형)는 플라스틱 튜브 내에 MCT/난 레시틴/수크로오스/EDTA를 함유하는 F-9 비히클에 첨가되었다. 제제는 균일하고 완전하게 약물이 용해될 때까지 혼합되었다. 에멀젼은 0.2 μm 막 필터를 통해 멸균되었다. 샘플은 2주 동안 안정성 평가를 위해 2-8℃ 및 25℃에 위치되었다. 샘플은 외관, pH, 화합물 A 분석 및 HPLC에 의한 순도, 액체 주사 가능한 에멀젼 내의 평균 액적 크기 및 구체 크기 분포(USP<729>)에 대해 테스트되었고, 결과는 표 17에 나타낸다.

[0201] [표 17]

안정성	외관	pH	평균 액적 크기 (nm)	PFAT5 (%)	분석치 (mg/mL)	순도 (%)
2-8 °C, 초기	OWT	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
2-8 °C, 2 주	OWT	7.4	n/a	n/a	2.38	99.9
25 °C, 2 주	OWT	7.1	n/a	n/a	2.38	99.9

OWT: 회색의 반투명 에멀젼

n/a = 수행하지 않음

[0202]

[0203] *결론:*

[0204] 화합물 A는 2-8℃ 및 25℃에서 2주 후 외관 및 HPLC 분석에서 변화되지 않고 유지되었다.

[0205] **실시예 4: 제제 F-9(대규모)의 안정성**

[0206] 제제는 약 100 g 규모로 제조되었다. 조성물은 표 18에 정리되어 있다.

[0207] [표 18]

조제물 (%, w/w)	F-9A
화합물 A(A형)	0.2
난 레시틴	10
MCT	5
수크로오스	5
EDTA	0.0055
NaOH/HCl	중성으로 pH 조정
SWFI (q.s.)	100

[0208]

[0209] 절차: 화합물 A(A형)는 용기 내의 난 레시틴, MCT, EDTA, 수크로오스 및 SWFI에 첨가되었다. 혼합물은 균일해질 때까지 혼합되고, pH는 NaOH/HCl를 이용하여 ~8의 pH로 조정되었다. 조(coarse) 에멀젼은 고압에서 액적 크기가 <120 nm로 될때까지 균질화되었고, 이어서 0.2 μm 막 필터를 통해 멸균되었다. 최종 에멀젼은 멸균 유리 바이알 내에 충전되었고, 혈청 스톱퍼로 막고, 0일, 15일 및 30일에서 샘플링하는, 2-8℃ 및 25℃에서의 안정성 평가를 위해 크림프-밀봉되었다. 에멀젼은 외관, pH, 화합물 A 분석 및 HPLC에 의한 순도, 액체 주사 가능한 에멀젼 내의 평균 액적 크기 및 구체 크기 분포(USP<729>)에 대해 테스트되었고, 결과는 표 19에 나타낸다.

[0210] [표 19]

안정성	외관	pH	평균 액적 크기 (nm)	PFAT5 (%)	분석치 (mg/mL)	% 초기	순도 (%)
2-8 °C, 초기	OWT	7.5	54	0.002	2.12	100	99.9
2-8 °C, 4주	OWT	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
25 °C, 4주	OWT	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
2-8 °C, 3개월	OWT	6.0	56	0.002	2.17	102	99.6
2-8 °C, 6개월	OWT	5.7	57	0.002	2.09	99	99.8
25 °C, 3개월	OWT	5.1	69	0.002	2.10	99	99.6

OWT: 회색의 반투명 에멀젼

n/a = 수행하지 않음

[0211]

[0212] *결론:*

[0213] 0.2% 화합물 A 에멀젼(F-9A)은 2-8℃ 및 25℃에서 3개월 후 외관 및 HPLC 분석, PFAT5 및 평균 액적 크기에서 변하지 않고 유지되었다. 지방 구체 크기 분포의 분석, PFAT5, USP <729> 방법 II은 에멀젼의 물리적 안정성을 평가하기 위해 사용되었다. PFAT5 허용 기준은 0.05% 이하였다.

[0214] **실시예 5: 에멀젼 최적화**

[0215] 36개 이상의 에멀젼 조성물은 화합물 A ≥2.5 mg/mL 제제를 위한 최적의 오일, 인지질, 농도, 비율, pH 등을 합리적으로 규정하기 위해 제조되었다. 표 20-25에 정리된 조성물에 따라 화합물 A(A형), 난 레시틴(E-80), 중쇄 트리글리세라이드(MCT), 글리세린 USP, 에데테이트 이나트륨 2수화물 USP(EDTA), NaOH(pH 조정제로서), 및 주사용 멸균수 USP(SWFI)를 함유하는 제제들이 제조되었다. 수성 상 pH는 희석된 NaOH 용액에 의해 8로 조정되었다.

[0216] [표 20]

[0217]

조제물 (%)	F-30	F-31	F-32	F-33	F-34	F-35	F-36
화합물 A	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
E-80	1	2.5	5	7.5	10	12.5	15
MCT	0	0	0	0	0	0	0
글리세린	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25
EDTA	0.0055	0.0055	0.0055	0.0055	0.0055	0.0055	0.0055
SWFI (q.s.)	100	100	100	100	100	100	100

[0218] [표 21]

[0219]

조제물 (%)	F-37	F-38	F-39	F-40	F-41	F-42	F-43
화합물 A	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
E-80	1	2.5	5	7.5	10	12.5	15
MCT	1	1	1	1	1	1	1
글리세린	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25
EDTA	0.0055	0.0055	0.0055	0.0055	0.0055	0.0055	0.0055
SWFI (q.s.)	100	100	100	100	100	100	100

[0220] [표 22]

[0221]

조제물 (%)	F-46	F-47	F-48	F-49	F-50r	F-51	F-52
화합물 A	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
E-80	1	2.5	5	7.5	10	12.5	15
MCT	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
글리세린	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25
EDTA	0.0055	0.0055	0.0055	0.0055	0.0055	0.0055	0.0055
SWFI (q.s.)	100	100	100	100	100	100	100

[0222] [표 23]

[0223]

조제물 (%)	F-53	F-54	F-55	F-56	F-57	F-58	F-59
화합물 A	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
E-80	1	2.5	5	7.5	10	12.5	15
MCT	5	5	5	5	5	5	5
글리세린	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25
EDTA	0.0055	0.0055	0.0055	0.0055	0.0055	0.0055	0.0055
SWFI (q.s.)	100	100	100	100	100	100	100

[0224] [표 24]

[0225]

조제물 (%)	F-60	F-61	F-62	F-63	F-64	F-65	F-66
화합물 A	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
E-80	1	2.5	5	7.5	10	12.5	15
MCT	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
글리세린	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25
EDTA	0.0055	0.0055	0.0055	0.0055	0.0055	0.0055	0.0055
SWFI (q.s.)	100	100	100	100	100	100	100

[0226] [표 25]

[0227]

조제물 (%)	F-67	F-68	F-69	F-70	F-71	F-72	F-73
화합물 A	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
E-80	1	2.5	5	7.5	10	12.5	15
MCT	10	10	10	10	10	10	10
글리세린	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25
EDTA	0.0055	0.0055	0.0055	0.0055	0.0055	0.0055	0.0055
SWFI (q.s.)	100	100	100	100	100	100	100

[0228] *허용 기준:*

[0229] · 2.5 mg/mL 이상의 화합물 A

[0230] · 150 nm 미만의 평균 유적(Z-Ave, nm) 크기

[0231] · 0.2 μm 멸균 여과를 통해 통과

[0232] · 액적 크기 분포 설명 USP <729>, 즉 PFAT5 NMT 0.05% 충족

[0233] · 중성 pH(범위: 4-8)

[0234] · 등장성(범위: 240 - 350 mOsm/Kg)

[0235] · 가속화 및 장기 안정성 (2-8 및 25℃에서 >1개월)

[0236] *절차:*

[0237] · 지질 및 수성 상 성분을 혼합하여 모든 비히클을 제조하고, 균질화하였음.

[0238] · 각각의 비히클에 0.3% 농도로 화합물 A(A형)를 첨가하였음.

[0239] · 균일하거나 평형이 달성될 때까지 밤새 균질화하고 혼합하였음.

[0240] · 0.45 μm 나일론 막 필터를 통해 에멀젼을 여과하였음.

[0241] · 외관, HPLC 분석에 의한 약물 농도, 평균 액적 크기 및 PFAT5를 평가하였음.

[0242] · 초기에 허용 기준을 충족하는 상위 5-10개의 제제를 선택하였음.

[0243] · 에멀젼 안정성을 모니터링하기 위해 최대 2주 동안 40℃에 위치시켰음.

[0244] · 40℃에 1-2주 후 제안된 요구조건을 충족하는 상위 3-5개의 제제를 선택하였음.

[0245] *방법:*

[0246] · 외관: 시각적인 관찰을 기록

[0247] · Z-ave(nm): ZetaSizer(말번 인스트루먼트)에 의해 평균 유적 크기를 측정. 실온에서 50 μL 샘플을 950 μL DI 수를 이용하여 희석

[0248] · 분석(%): 통용되는 HPLC 방법을 이용

[0249] · 스핀-X: 주위 실온에서 60초 동안 3,144 G-force에서 원심분리하여 0.5 mL 에멀젼을 CoStar®스핀-X 0.2 μm 나일론 필터(0.7 cm^2 표면적)를 통해 통과

[0250] *결과:*

[0251] T: 반투명 회색 내지 황색 에멀젼

[0252] O: 불투명 회색 내지 황색 에멀젼

[0253] PPT: 약물 침전

[0254] 시간-0 테스트 결과는 표 26-31에 정리되어 있다.

[0255] [표 26]

[0256]

제제		F-30	F-31	F-32	F-33	F-34	F-35	F-36
E-80 (%)		1	2.5	5	7.5	10	12.5	15
MCT (%)		0	0	0	0	0	0	0
테스트 결과								
외관		T	T	T	T	T	T	T
분석치 (%)		0.01	0.02	0.04	0.07	0.10	0.12	0.14
Z-Ave (nm)		104	86	123	91	77	92	142
0.2 μm 스핀-X		n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
비율	API: E-80	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
	MCT: E-80	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

[0257] [표 27]

[0258]

제제		F-37	F-38	F-39	F-40	F-41	F-42	F-43
E-80 (%)		1	2.5	5	7.5	10	12.5	15
MCT (%)		1	1	1	1	1	1	1
테스트 결과								
외관		T	T	T	T	T	T	T
분석치 (%)		0.04	0.05	0.07	0.09	0.11	0.14	0.17
Z-Ave (nm)		123	105	73	76	75	70	72
0.2 μm 스핀-X		n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
비율	API: E-80	0.04	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
	MCT: E-80	1.00	0.40	0.20	0.13	0.10	0.08	0.07

[0259] [표 28]

[0260]

제제		F-46	F-47	F-48	F-49	F-50	F-51	F-52
E-80 (%)		1	2.5	5	7.5	10	12.5	15
MCT (%)		2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
테스트 결과								
외관		O	T	T	T	T	T	T
분석치 (%)		0.09	0.10	0.11	0.14	0.19	**0.25**	0.24
Z-Ave (nm)		152	73	75	101	85	96	89
0.2 μm 스핀-X		n/a	n/a	n/a	n/a	페일 (Fail)	페일	n/a
비율	API: E-80	0.09	0.04	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
	MCT: E-80	2.50	1.00	0.50	0.33	0.25	0.20	0.17

[0261] [표 29]

제제		F-53	F-54	F-55	F-56	F-57	F-58	F-59
E-80 (%)		1	2.5	5	7.5	10	12.5	15
MCT (%)		5	5	5	5	5	5	5
테스트 결과								
외관		O	O	T	T	T	T	T
분석치 (%)		0.11	0.22	0.24	**0.30**	**0.35**	**0.26**	**0.28**
Z-ave (nm)		159	133	103	88	96	79	80
0.2 μm 스핀-X		n/a	n/a	n/a	패스	패스	페일	페일
비율	API: E-80	0.11	0.09	0.05	0.04	0.04	0.02	0.02
	MCT: E-80	5.00	2.00	1.00	0.67	0.50	0.40	0.30

[0262]

[0263] [표 30]

제제		F-60	F-61	F-62	F-63	F-64	F-65	F-66
E-80 (%)		1	2.5	5	7.5	10	12.5	15
MCT (%)		7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
테스트 결과								
외관		O	O	O	T	T	T	T
분석치 (%)		0.08	0.18	0.23	**0.26**	**0.35**	**0.33**	**0.38**
Z-ave (nm)		146	126	112	87	82	96	112
0.2 μm 스핀-X		n/a	n/a	n/a	패스	패스	페일	페일
비율	API: E-80	0.08	0.07	0.05	0.03	0.04	0.03	0.03
	MCT: E-80	7.50	3.00	1.50	1.00	0.75	0.60	0.50

[0264]

[0265] [표 31]

제제		F-67	F-68	F-69	F-70	F-71	F-72	F-73
E-80 (%)		1	2.5	5	7.5	10	12.5	15
MCT (%)		10	10	10	10	10	10	10
테스트 결과								
외관		O	O	O	O	T	T	T
분석치 (%)		0.09	**0.27**	**0.27**	**0.28**	**0.25**	**0.35**	**0.36**
Z-ave (nm)		177	150	120	151	90	100	86
0.2 μm 스핀-X		n/a	n/a	n/a	페일	패스	페일	페일
비율	API: E-80	0.09	0.11	0.05	0.04	0.03	0.03	0.02
	MCT: E-80	10.00	4.00	2.00	1.33	1.00	0.80	0.67

[0266]

[0267] 40℃에서 1주 동안 F-56, F-57, F58, F-63, F-64, F-65, 및 F-71에 대한 에멀젼 안정성은 표 32에 정리되어 있다.

[0268] [표 32]

제제		F-56	F-57	F-58	F-63	F-64	F-65	F-71
E-80 (%)		7.5	10	12.5	7.5	10	12.5	10
MCT (%)		5	5	5	7.5	7.5	7.5	10
에멀젼 안정성								
2-8℃, 0 일	외관	T	T	T	T	T	T	T
	분석치 (%)	0.30	0.35	0.26	0.26	0.35	0.33	0.25
	Z-Ave (nm)	88	96	79	87	82	96	90
	PFAT5 (%)	0.009	0.012	0.003	0.003	0.002	0.004	0.014
40℃, 8 일	외관	O + PPT	O	O	O	O	O	O
	분석치 (%)	0.26	0.34	0.26	0.27	0.36	0.33	0.25
	Z-Ave (nm)	126	112	149	125	141	128	158
	PFAT5 (%)	n/a	0.043	0.054	0.093	0.012	0.037	0.060

[0269]

[0270] *결론:*

[0271] · 화합물 A는 2-8℃에서 및 40℃에서 8일 후 F-57, F-58, F-63, F-64, F-65 및 F-71 에멀젼 내에 유지되었다. HPLC 분석 데이터는 제제 내의 >0.25% 화합물 A의 약물 농도를 나타낸다. % 순도는 안정성에 대해 99.9%로 변화되지 않고 유지된다.

[0272] · 약물 침전은 40℃에서 8일 후 F-56 내에서 관찰되었고, 0.25% 에멀젼을 지원하지 못했다.

[0273] · 지방 구체 크기 분포의 분석, PFAT5(%)는 2-8℃ 및 40℃에서 에멀젼의 물리적 안정성을 평가하기 위해 사용되었다. 40℃에서 8일 후 3개의 제제, F-58, F-63 및 F-71는 USP <729> 허용 기준, 즉 0.05% 이하를 충족하지 못했다.

[0274] · F-57은 추가의 전임상 개발을 위한 화합물 A로 추천되었다. 제제는 에멀젼 중에 ≥2.5 mg/mL의 약물 농도를 지원하였다.

[0275] **실시예 6: F-57 조성물에서 대안적인 오일 및 인지질의 평가**

[0276] 표 33에 정리된 조성물에 따라 화합물 A(A형), E-80 또는 대두 레시틴, 중쇄 트리글리세라이드(MCT) 또는 대두유, 글리세린 USP, 에데테이트 이나트륨 2수화물 USP(EDTA), NaOH(pH 조정제로서), 및 주사용 멸균수 USP(SWFI)를 함유하는 F74-76 제제가 제조되었다.

[0277] [표 33]

조제물 (%)	F-57	F-74 (200g)	F-75 (200g)	F-76 (200g)
화합물 A	0.25	0.25	0.25	0.25
E-80	10	10	0	0
PL90G	0	0	10	10
MCT	5	0	5	0
대두유	0	5	0	5
글리세린	2.25	2.25	2.25	2.25
EDTA	0.0055	0.0055	0.0055	0.0055
SWFI (q. s.)	100	100	100	100

[0278]

[0279] *절차:*

[0280] · 90% 필수 레시틴, 글리세린, EDTA 및 필수 SWFI의 30%는 250 mL의 일차 용기에 첨가되었다.

[0281] · 균일한 조 에멀젼이 될때까지 혼합(고전단)하였다.

[0282] · 조성물당 10% 필수 레시틴, API 및 오일은 별도(50 mL) 용기에 첨가되었다. <65℃에서 유상 중에 API가 완전히 용해될 때까지 혼합하였다.

[0283] · 일차 용기에 유상을 첨가하였다. 균일한 조 에멀젼이 수득될 때까지 고전단을 이용하여 혼합하였다.

[0284] · NaOH를 이용하여 pH를 8.0 - 8.5로 조정하고, 뱃치 중량(200 g)까지 SWFI를 충분량으로 첨가하였다.

[0285] · 조 에멀젼은 미세유동화기(Microfluidizer, 등록상표)를 통해 3회 통과되었다.

[0286] · 에멀젼은 0.2 μm 필터를 통해 통과되었다.

[0287] · 유리 바이알에 5 mL 충전하고, 스톱퍼로 막고, 크림프 밀봉하였다.

[0288] · 2-8℃ 및 40℃에서 4주 동안 안정성에 대해 바이알을 위치시켰다.

[0289] · pH, 외관, HPLC 분석/불순물, Z-Ave 및 %PFAT5에 대해 테스트하였다. 결과는 표 34에 나타낸다.

[0290] [표 34]

ID		F-57	F-74	F-75	F-76
벌크 외관 (멸균 여과 이전)		OWT	PPT	OWT	PPT
바이알	HPLC 분석 (mg/mL)	2.51	1.90	2.50	2.18
	외관	OWT	OWT/PPT	OWT	OWT/PPT
	pH	7.8	7.1	7.0	7.2
	Z-Ave (nm)	85	103	78	155
	PFAT5 (%)	<0.001	0.004	0.001	0.004

PPT: 침전

[0291] OWYT: 회색 내지 황색의 반투명 에멀젼

[0292] *결론:*

[0293] · 단지 F-75(PL90G/MCT 함유)만이 F-57과 비교하여 타겟 화합물 A 농도(2.5 mg/mL)를 충족하였다.

[0294] · F-74(E-80/대두유 함유) 및 F-76(PL90G/대두유 함유)은 충분한 용해도를 지원하지 않았고, 미세유동화 제조 직후 약물 침전을 나타냈다.

[0295] **실시예 7: F-75 안정성 연구**

[0296] F-75는 F-57과 비교하여 그의 안정성을 평가하기 위해 2-8℃, 25℃ 및 40℃에서 1, 2, 및 3개월 동안 위치되었다. 0(제로) 시간, 1개월, 2개월, 및 3개월에서의 결과는 하기 표에 나타낸다:

[0297] *시간: 0*

[0298]

조건	외관	pH	Z-Ave (nm)	PFAT5 (%)	분석치 (mg/mL)	% 회수율	순도 (%)
2-8°C	OWYT	7.0	78	0.001	2.50	100	100

[0299] *시간: 1개월*

[0300]

조건	외관	pH	Z-Ave (nm)	PFAT5 (%)	분석치 (mg/mL)	% 회수율	순도 (%)
2-8°C	OWYT	6.9	79	0.037	2.48	99.3	100
25°C	OWYT	6.5	116	0.001	2.50	99.9	100
40°C	OWYT	6.4	200	0.006	2.50	99.7	100

[0301] *시간: 2개월*

[0302]

조건	외관	pH	Z-Ave (nm)	PFAT5 (%)	분석치 (mg/mL)	% 회수율	순도 (%)
2-8°C	OWYT	7.2	84	0.001	2.45	98.2	100
25°C	OWYT	6.9	140	0.001	2.44	97.8	100
40°C	OWO	6.6	221	0.003	2.46	98.5	100

[0303] *시간: 3개월*

조건	외관	pH	Z-Ave (nm)	PFAT5 (%)	분석치 (mg/mL)	% 회수율	순도 (%)
2-8°C	OWYT	7.0	86	0.002	2.43	97.3	99.9
25°C	OWYT	6.6	158	0.002	2.49	99.5	99.8
40°C	OWO, PS	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

OWYT: 회색 내지 황색의 반투명 에멀젼
OWO: 회색의 불투명 에멀젼
PS: 상 분리

[0304]

[0305] *결론:*

[0306] · F-75는 2-8 및 25℃에서 3개월 후, 및 40℃에서 2개월 후 안정하게 유지되었다.

[0307] · 평균 액적 크기(Z-Ave)의 유의적인 증가는 F-57과 비교하여 40℃에서 1개월 및 2개월 후에 관찰되었다.

[0308] · F-75는 40℃에서 3개월 후에 유상 분리를 나타냈다.

[0309] **실시예 8: 2.5 mg/mL 에멀젼의 제조**

[0310] 화합물 A(A형) 나노에멀젼은 외관이 회색 내지 황색의 반투명이었다. 최종 생성물은 0.2 μm 막 여과에 의해 멸균되었고, 생리적인 상태에 가까운 등장성 및 pH를 보유하였다. 생성물은 100 mL의 USP 타입 I의 투명한 유리 바이알 내에 충전되고, 플루오로텍 스톱퍼로 막고, 플립-오프 오버실로 크림프-밀봉되었다. 나노에멀젼의 각각의 mL는 2.5 mg의 화합물 A, 100 mg의 난 레시틴, 50 mg의 중쇄 트리글리세라이드(MCT) 및 22.5 mg의 글리세린, 및 0.055 mg의 에데테이트 이나트륨 2수화물(EDTA-Na_2)을 함유하였다. 제조 공정 흐름도는 도 10에 요약되어 있다. 제조는 고전단(로터-스테이터) 균질화기를 사용하여 조 에멀젼을 균질화하고, 고압 미세유동화기(Microfluidizer, 등록상표)를 사용하여 평균 유적 크기를 100 nm 이하로 감소시켰다. 첨가 및 혼합 단계의 순서(수성 상에 유기 상을 첨가)는 안정한 조 에멀젼을 생성하기 위해 독특하다. 조성 및 기능은 표 35에 정리되어 있다.

[0311] [표 35]

조성물	퍼센트 (%, w/w)	기능
화합물 A	0.25	활성 성분
난 레시틴 (E-80)	10	유화제, 가용화제
중간쇄 트리글리세라이드 (MCT) USP	5	용매, 가용화제
글리세린 USP	2.25	등장성 조정제
에데테이트 이나트륨, 2수화물 USP	0.0055	킬레이트제
1N NaOH/HCl	pH 조정제	pH 조정제
SWFI (q.s.) USP	100	용매

[0312]

[0313] **실시예 9: 독성 연구를 위한 나노에멀젼 평가**

[0314] 대규모 F-57 제제(F57#0)뿐만 아니라 비히클 제제(비히클#0)(화합물 A를 함유하지 않음)이 제조되었다. 각 제제의 조성은 표 36에 정리되어 있다.

[0315] [표 36]

조제물 (%, w/w)	비히클#0 (4Kg)	F57#0 (2Kg)
화합물 A	0	0.2
난 레시틴 (E-80)	10	10
중간쇄 트리글리세라이드(MCT)	5	5
글리세린	2.25	2.25
EDTA-Na_2, 2수화물	0.0055	0.0055
1N NaOH/HCl	7-8로 pH 조정	7-8로 pH 조정
SWFI (q.s.)	100	100

[0316]

[0317] 시간 0 및 6개월에서 F-57 제제(F57#0), 비히클 제제(비히클#0), 및 희석된 제제의 안정성은 하기 표에 나타낸다.

[0318] *시간 0(2-8℃):*

로트 번호	외관	pH	평균 액적 크기 (nm)	PFAT5 (%)	분석치 (mg/mL)	% 타겟	순도 (%)
비히클#0	OWYT	7.1	69	0.002	0.00	n/a	n/a
F57#0	OWYT	7.9	70	0.002	2.01	100.5	100

OWYT: 회색 내지 황색의 반투명 에멀젼
n/a: 적용 불가

[0319]

[0320] *6개월 안정성 (2-8℃):*

로트 번호	외관	pH	평균 액적 크기 (nm)	PFAT5 (%)	분석 (mg/mL)	% 타겟	순도 (%)
비히클#0	OWYT	7.4	66	0.002	N/D	n/a	n/a
F57#0	OWYT	6.6	65	0.001	1.99	99.5	100

OWYT: 회색 내지 황색의 반투명 에멀젼
N/D: 검출 불가
n/a: 적용 불가

[0321]

[0322] *희석된 에멀젼 안정성:*

ID	조건	외관	pH	평균 액적 크기 (nm)	PFAT5 (%)	분석치 (mg/mL)	% 타겟	순도 (%)
0.0 mg/mL	2-8°C에서 24h 후	OWYT	n/a	n/a	n/a	0.00	n/a	n/a
0.3 mg/mL	2-8°C에서 24h 후	OWYT	n/a	n/a	n/a	0.30	100	100
0.8 mg/mL	2-8°C에서 24h 후	OWYT	n/a	n/a	n/a	0.81	101	100
2.0 mg/mL	2-8°C에서 24h 후	OWYT	n/a	n/a	n/a	2.03	102	100
0.0 mg/mL	25°C에서 8h 후	OWYT	7.1	69	0.002	0.00	n/a	n/a
0.3 mg/mL	25°C에서 8h 후	OWYT	7.4	68	0.003	0.31	103	100
0.8 mg/mL	25°C에서 8h 후	OWYT	7.5	69	0.003	0.82	103	100
2.0 mg/mL	25°C에서 8h 후	OWYT	7.9	70	0.002	2.06	103	100

[0323]

[0324] *결론:*

[0325] 희석된 에멀젼은 실온에서 8h 후 및 2-8℃에서 24h 후 안정하였다. 로트 비히클#0 및 F57#0(2 mg/mL)는 2-8℃에서 6개월 후 안정한 상태로 유지되었다.

[0326] **실시예 10: 제제 F57 에멀젼을 위한 3개월 안정성 연구**

[0327] 대규모 F-57 제제(F57#1)뿐만 아니라 비히클 제제(비히클#1)이 제조되었다. 각 제제의 조성은 표 37에 정리되어 있다.

[0328] [표 37]

조제물 (%, w/w)	비히클#1 (18Kg)	F57#1 (18Kg)
화합물 A	0	0.25
난 레시틴(E-80)	10	10
중간쇄 트리글리세라이드(MCT)	5	5
글리세린	2.25	2.25
EDTA-Na_2, 2수화물	0.0055	0.0055
1N NaOH/HCl	7-8로 pH 조정	7-8로 pH 조정
SWFI (q.s.)	100	100

[0329]

[0330] *미세유동화 공정 중 데이터*

로트 번호	평균 액적 크기, Z-Ave (nm)			220 nm에서 컷오프율 %			pH		
	제1 패스	제2 패스	제3 패스	제1 패스	제2 패스	제3 패스	제1 패스	제2 패스	제3 패스
비히클#1	103	77	67	4.0	0.5	0.9	7.7	7.7	7.7
F57#1	112	91	81	4.1	1.1	0.6	8.1	8.1	8.1

[0331]

[0332] *로트 방출 데이터*

로트 번호	외관	밀도	pH	Z-Ave (nm)	PFAT5 (%)	분석치 (mg/mL)	% 타겟	순도 (%)
비히클#1	OWYT	1.01	7.1	70	<0.001	N/D	n/a	n/a
F57#1	OWYT	1.01	7.6	82	0.004	2.56	102.4	99.7

OWYT: 회색 내지 황색의 반투명 에멀젼
Z-Ave: 평균 액적 크기
n/a: 적용 불가 또는 측정되지 않음
N/D: 검출 불가

[0333]

[0334] *보충적인 크기 분포 데이터*

로트 번호	조건	Z-Ave (nm)	$D_{(0.1,v)}$	$D_{(0.5,v)}$	$D_{(0.9,v)}$	PDI	220 nm 에서 컷오프율%
비히클#1	로트 방출	70	24	41	86	0.174	0.1
F57#1	로트 방출	82	25	45	97	0.198	0.5

[0335]

[0336] *안정성 데이터*

로트 번호	저장 조건	삼투압(mOsm/Kg)
비히클#1	2-8℃, 3개월	365
F57#1	2-8℃, 3개월	367

[0337]

[0338] F57#1 및 그의 비히클(비히클#1)의 안정성이 평가되었다. 데이터는 하기 표에 정리되어 있다:

[0339] *시간 0 에멀젼 안정성*

로트 번호	T	외관	pH	Z-Ave (nm)	PFAT5 (%)	분석치 (mg/mL)	% 회수율	순도 (%)
비히클#1	2-8℃	OWYT	7.1	70	<0.001	N/D	n/a	n/a
F57#1	2-8℃	OWYT	7.6	82	0.004	2.56	100.0	99.7

[0340]

[0341] *1개월 에멀젼 안정성*

로트 번호	T	외관	pH	Z-Ave (nm)	PFAT5 (%)	분석 (mg/mL)	% 회수율	순도 (%)
비히클#1	2-8℃	OWYT	n/a	n/a	0.001	N/D	n/a	n/a
F57#1	2-8℃	OWYT	n/a	n/a	0.001	2.57	99.2	99.7
비히클#1	25℃	OWYT	n/a	n/a	0.001	N/D	n/a	n/a
F57#1	25℃	OWYT	n/a	n/a	<0.001	2.58	99.7	99.6
비히클#1	30℃	OWYT	n/a	n/a	0.001	N/D	n/a	n/a
F57#1	30℃	OWYT	n/a	n/a	0.002	2.57	99.5	99.6
비히클#1	40℃	OWYT	n/a	n/a	0.001	N/D	n/a	n/a
F57#1	40℃	OWYT	n/a	n/a	0.001	2.58	99.7	99.8

OWYT: 회색 내지 황색의 반투명 에멀젼
OWYO: 회색 내지 황색의 불투명 에멀젼
n/a: 적용 불가 또는 측정되지 않음
N/D: 검출 불가
Z-Ave: 평균 액적 크기(nm)

[0342]

[0343] *2개월 에멀젼 안정성*

로트 번호	T	외관	pH	Z-Ave (nm)	PFAT5 (%)	분석치 (mg/mL)	% 회수율	순도 (%)
비히클#1	2-8℃	OWYT	6.4	72	0.002	N/D	n/a	n/a
F57#1	2-8℃	OWYT	7.0	81	0.002	2.60	104.0	99.7
비히클#1	25℃	OWYT	5.5	78	0.008	N/D	n/a	n/a
F57#1	25℃	OWYT	6.2	84	0.004	2.58	103.2	99.7
비히클#1	30℃	OWYT	4.9	114	0.005	N/D	n/a	n/a
F57#1	30℃	OWYT	5.3	118	0.004	2.58	103.2	99.6
비히클#1	40℃	OWYT	4.3	154	0.006	N/D	n/a	n/a
F57#1	40℃	OWYO	4.6	149	0.001	2.59	103.6	99.6

OWYT: 회색 내지 황색의 반투명 에멀젼
OWYO: 회색 내지 황색의 불투명 에멀젼
n/a: 적용 불가 또는 측정되지 않음
N/D: 검출 불가
Z-Ave: 평균 액적 크기(nm)

[0344]

[0345] *보충적인 크기 분포 데이터(2개월):*

로트 번호	T	Z-Ave (nm)	$D_{(0.1,v)}$	$D_{(0.5,v)}$	$D_{(0.9,v)}$	PDI	220nm 에서 컷오프율%
비히클#1	2-8℃	72	31	47	87	0.168	0.2
F57#1	2-8℃	81	24	46	96	0.199	0.6
비히클#1	25℃	78	32	52	97	0.155	0.2
F57#1	25℃	84	18	43	98	0.161	0.3
비히클#1	30℃	114	42	78	184	0.163	5.9
F57#1	30℃	118	43	74	232	0.245	10.3
비히클#1	40℃	154	89	150	265	0.108	20
F57#1	40℃	149	83	141	259	0.115	18

[0346]

[0347] *3개월 에멀젼 안정성*

로트 번호	T	외관	pH	Z-Ave (nm)	PFAT5 (%)	분석치 (mg/mL)	% 회수율	순도 (%)
비히클#1	2-8℃	OWYT	6.7	69	0.001	N/D	n/a	n/a
F57#1	2-8℃	OWYT	7.0	81	0.001	2.63	102.8	100.0
비히클#1	25℃	OWYT	5.6	77	0.002	N/D	n/a	n/a
F57#1	25℃	OWYT	6.2	83	0.001	2.64	103.0	100.0
비히클#1	30℃	OWYO	4.8	116	0.002	N/D	n/a	n/a
F57#1	30℃	OWYO	5.3	105	0.002	2.63	102.8	100.0
비히클#1	40℃	OWYO	4.1	153	0.001	N/D	n/a	n/a
F57#1	40℃	OWYO	4.3	161	0.001	2.67	104.4	100.0

OWYT: 회색 내지 황색의 반투명 에멀젼
OWYO: 회색 내지 황색의 불투명 에멀젼
n/a: 적용 불가 또는 측정되지 않음
N/D: 검출 불가
Z-Ave: 평균 액적 크기

[0348]

[0349] *보충적인 크기 분포 데이터(3개월):*

로트 번호	T	Z-Ave (nm)	$D_{(0.1,v)}$	$D_{(0.5,v)}$	$D_{(0.9,v)}$	PDI	220nm 에서 컷오프율%
비히클#1	2-8℃	69	28	43	82	0.186	1.0
F57#1	2-8℃	81	29	46	99	0.194	0.6
비히클#1	25℃	77	35	55	99	0.141	0.2
F57#1	25℃	83	34	55	107	0.174	1.1
비히클#1	30℃	116	58	95	191	0.148	5.7
F57#1	30℃	105	51	80	156	0.131	2.5
비히클#1	40℃	153	87	147	266	0.111	20
F57#1	40℃	161	90	161	304	0.141	28

[0350]

[0351] *8개월 에멀젼 안정성*

로트 번호	T	외관	pH	Z-Ave (nm)	PFAT5 (%)	분석치 (mg/mL)	% 회수율	순도 (%)
비히클#1	2-8℃	OWYT	6.1	70	0.001	N/D	n/a	n/a
F57#1	2-8℃	OWYT	6.8	82	0.001	2.56	102.5	99.7
비히클#1	25℃	OWO	4.7	93	0.001	N/D	n/a	n/a
F57#1	25℃	OWO	5.1	89	0.001	2.50	97.7	99.8
비히클#1	30℃	OWO, PS	n/a	n/a	0.392	n/a	n/a	n/a
F57#1	30℃	OWO	4.4	141	0.009	2.53	99.0	99.7
비히클#1	40℃	OWO, PS	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
F57#1	40℃	OWO, PS	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

OWYT: 회색 내지 황색의 반투명 에멀젼
OWYO: 회색 내지 황색의 불투명 에멀젼
n/a: 적용 불가 또는 측정되지 않음
N/D: 검출 불가
Z-Ave: 평균 액적 크기(nm)
PS: 상 분리

[0352]

[0353] *보충적인 크기 분포데이터(8개월):*

로트 번호	T	Z-Ave (nm)	$D_{(0.1,v)}$	$D_{(0.5,v)}$	$D_{(0.9,v)}$	PDI	220 nm 에서 컷오프율%
비히클#1	2-8℃	70	25	42	81	0.181	0.4
F57#1	2-8℃	82	21	37	92	0.200	0.5
비히클#1	25℃	93	43	68	129	0.148	0.9
F57#1	25℃	89	37	61	118	0.150	0.6
비히클#1	30℃	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
F57#1	30℃	144	61	123	254	0.148	15.9

[0354]

[0355] *결론:*

[0356] · F57#1은 2-8℃, 25℃ 및 30℃에서 8개월 후 및 40℃에서 3개월 후에 안정한 상태로 유지되었고, USP PFAT5 요구조건(≤0.05%)을 충족하였다. HPLC에 의한 분석 회복율 %은 95-105% 이내 및 순도 >99%를 유지한다. 상 분리는 40℃에서 8개월 후에 관찰되었다.

[0357] · 비히클#1은 2-8℃ 및 25℃에서 8개월 후 및 30 및 40℃에서 3개월 후에 안정한 상태로 유지되었고, USP PFAT5 요구조건(≤0.05%)을 충족하였다. 상 분리는 30 및 40℃에서 8개월 후에 관찰되었다.

[0358] · F57#1에 대해 약 80에서 110 및 160으로의 Z-Ave(nm)의 유의적인 증가는 각각 30℃ 및 40℃에서 3개월 후에 관찰되었다.

[0359] · 비히클#1에 대해 약 70에서 120 및 150으로의 Z-Ave(nm)의 유의적인 증가는 각각 30℃및 40℃에서 3개월 후에 관찰되었다.

[0360] · 모든 2-8℃ 안정성 샘플의 외관은 8개월 후 변하지 않고 유지되었고, 회색 내지 황색의 반투명 에멀젼이었다. 그들의 pH는 중성(pH >6)으로 유지된다.

[0361] · 모든 30℃ 및 40℃ 안정성 샘플의 외관은 3개월 후 약간 불투명하게 변화되었다. 샘플에 대해 ~4로의 pH 감소는 40℃에서 3개월 후에 관찰되었다.

[0362] **실시예 11: 유리 지방산(FFA), 퍼옥사이드 분석**

[0363] 비히클 제제(비히클#2) 및 화합물 A 에멀젼(F57#2)은 14-Kg 규모로 제조되었다. 조성은 표 38에 정리되어 있다. 3개월 및 6개월에 유리 지방산(FFA) 및 퍼옥사이드 함량을 분석하였으며, 표 39에 나타낸다.

[0364] [표 38]

조제물 (%, w/w)	비히클#2 (14Kg)	F57#2 (14Kg)
화합물 A	0	2.5
난 레시틴 (E-80)	10	10
중간쇄 트리글리세라이드, 미글리올 812 (MCT) USP	5	5
글리세린 USP	2.25	2.25
EDTA-Na_2, 2수화물, USP	0.0055	0.0055
1N NaOH/HCl	7-8로 pH 조정	7-8로 pH 조정
SWFI, USP (q.s.)	100	100

[0365]

[0366] [표 39]

로트 번호	조건	FFA (mmole/L)*	퍼옥사이드 (ppm)	제타 전위 (mV)
비히클#2	2-8℃, 6개월	2.1	<0.5	-26.4
F57#2	2-8℃, 6개월	2.0	<0.5	-23.3
비히클#2	25℃, 3개월	n/a	<0.5	n/a
F57#2	25℃, 3개월	2.5	<0.5	n/a
비히클#2	25℃, 6개월	3.0	<0.5	-27.3
F57#2	25℃, 6개월	3.2	<0.5	-25.2

*FFA 허용 기준은 시판되는 주사용 프로포폴 에멀젼 제품에 대한 USP 모노그래피에서 NMT 5 mmole/L이다.

[0367]

[0368] **실시예 12: 2.5 mg/mL 에멀젼에서 침전의 분석**

[0369] 하나의 GMP 뱃치(2.5 mg/mL에서)를 포함하는, 제조된 후기 뱃치에서, 침전은 2-8℃에서 더 짧은 양의 시간 후에 검출되었다.

[0370] F57 비히클 중에서 화합물 A(A형)의 포화 용해도를 결정하기 위한 연구가 수행되었다. GMP 뱃치 내의 침전물은 수집되었고, 결정형 구조에 대해 조사되었으며, B형으로 확인되었다.

[0371] 침전은 하기 원인에 기인하는 것으로 생각되었다:

[0372] 1. 화합물 A는 F57 중에서 A형으로부터 덜 가용성인 B형으로 전환되었다.

[0373] 2. F57 중의 화합물 A 농도는 F57 비히클 중의 화합물 A의 용해도를 초과하였고, 과포화는 지연된 침전을 초래하였다. 침전 시간은 1개월 내지 1년 초과로 상이하다.

[0374] 본 출원에서 사용된 용어 "용해도"는 화합물 A 농도로서 규정되는데, 이때 화합물 A는 선택된 온도에서 F57 중에서 용해-침전 평형에 도달한다. F57 중의 화합물 A 농도가 용해도이거나, 또는 그 용해도 미만인 경우, 화합물 A는 침전되지 않을 것이다. 한편, 화합물 A 농도가 용해도를 초과하는 경우, 화합물 A는 시간에 따라 침전될 것으로 예상된다.

[0375] F57 중의 화합물 A 용해도를 정확하게 결정하기 위해, 하기 내용이 보장되는 것이 중요하였다:

[0376] • 용해도를 측정한 경우, 용해-침전 평형에 도달되었다;

[0377] • 평형은 실질적인 양의 시간(즉, 1-2년 대신에 1-2개월 이하)에 도달되었다;

[0378] • 용해도와 결정형 형태(A 또는 B) 사이의 관련성은 잘 이해되었다.

[0379] F57 비히클 중의 침전의 원인을 조사하고, 화합물 A 용해도를 결정하기 위해, 하기 일곱(7) 가지의 방법을 적용하여 F57 중의 화합물 A의 용해도를 정확하게 결정하였다:

[0380] **방법 1**: GMP 등급의 화합물 A 및 부형제와 정규 공정을 이용하여 여러 가지 농도에서 F57 중의 화합물 A를 제제화한다.

[0381] **방법 2**: 예비형성된 F57 비히클 내로 화합물 A를 도입함으로써 F57 중의 화합물 A를 제제화한다.

[0382] **방법 3**: 이미 연장된 항온처리를 수행한 기존에 제조된 뱃치 중에서 화합물 A를 관찰한다.

[0383] **방법 4**: F57 비히클에서 "하향식" 및 "상향식" 용해도 연구를 수행한다.

[0384] **방법 5**: 용해-침전 평형을 촉진하기 위해 F57의 화합물 A GMP 뱃치를 교반한다.

[0385] **방법 6**: 화합물 A 결정 성장 및 침전을 촉진하기 위해 F57의 화합물 A GMP 뱃치에 추가의 B형 시드를 첨가한다.

[0386] **방법 7**: 화합물 A 결정 성장 및 침전을 촉진하기 위해 방법 1에서 제조된 샘플에 B형 시드를 첨가한다.

[0387] *F57에서 화합물 A 농도를 결정하기 위한 용해도 방법 및 HPLC 방법*

[0388] 용해도 결정을 위해, F57 샘플(일반적으로 약 0.5 mL)은 0.22 μm 원심분리 필터(Costar Spin-X®+, P/N8169)를 통해 여과되고, 여과물(임의의 고체 입체가 없음)은 수집되고, 이소프로판올로 희석되고, 후술하는 HPLC 방법을 이용하여 화합물 A 농도에 대해 테스트되었다. 일단 측정된 여과물 농도가 일정하면, 용해-침전 평형은 도달되고, 그 농도는 용해도로서 간주될 수 있다.

HPLC 시스템	아질런트(Agilent) 1100		
컬럼	아질런트 테크놀로지스, 조르박스 SB-C18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μm (PN: 863953-902) 플러스 SB-C18 4.6 x 12.5 mm 가드 컬럼(PN: 820950-920)		
이동상(MP)	MP A: 탈이온수 중의 0.05% TFA* MP B: 메탄올 중의 0.05% TFA (*MP A는 0.8 μm 나일론 필터를 통해 여과됨)		
구배	시간(분)	% MP A	% MP B
	0	60	40
	25	5	95
	27	0	100
	40	0	100
	40.5	60	40
	50	60	40
유속	1.0 mL/분		
검출 파장	자외선 (UV) 220 nm		
컬럼 온도	40 °C		
샘플 온도	2-8 °C 또는 주위 온도		
주입 부피	10 μL		
실행 시간	50분		
희석액	100% HPLC 등급 이소프로필알코올(IPA)		
타겟 농도	0.25 mg/mL		

[0389]

[0390] *평형 방법*

[0391] 표 40은 용해-침전 평형을 촉진하기 위해 7가지 방법에서 사용된 일반적인 조건을 요약한다. 상세한 절차는 각각의 방법 섹션에 기재된다.

[0392] [표 40]

방법	형태	F57 내로 API를 첨가하는 방법	초기 농도 (mg/mL)	용해-침전 평형을 촉진하는 방법
1	A	정규 과정	1.5, 2.0, 2.5 및 3.0	없음
2	A	F57 비히클을 예비 형성하기 위해	1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0 및 3.5	B형 API로 시딩
3	A	정규 과정	2.5	없음
4	A 및 B	F57 비히클을 예비 형성하기 위해	0 및 3.0	교반
5	A	정규 과정	2.5	교반
6	A 및 B	정규 과정	2.5	교반 및 B형 API로 시딩
7	A 및 B	정규 과정	1.5, 2.0, 2.5 및 3.0	교반 및 B형 API로 시딩

[0393]

[0394] **방법 1**

[0395] *절차:*

[0396] 1.5, 2.0, 2.5, 및 3.0 mg/mL의 화합물 A를 각각 함유하는 화합물 A 에멀젼의 4개의 뱃치(뱃치 크기: 1 L)가 제조되었다. 각 뱃치의 조성은 하기 표 41에 따른다.

[0397] [표 41]

조성물 ID (%, w/w)	A1	A2	A3	A4
화합물 A (GMP 로트)	0.15	0.20	0.25	0.30
E-80	10	10	10	10
MCT	5	5	5	5
글리세린	2.25	2.25	2.25	2.25
NaOH/HCl	pH 조정제	pH 조정제	pH 조정제	pH 조정제
EDTA	0.0055	0.0055	0.0055	0.0055
SWFI	100까지 충분량	100까지 충분량	100까지 충분량	100까지 충분량

[0398]

[0399] · GMP 뱃치 공정에 따라 수성 상, 오일 상, 및 조 에멀젼을 구성하고, 공정 처리한다.

[0400] · 오일 상 및 최종 조 에멀젼 내의 완전한 약물 용해를 확인 및 담보하였다(시각적으로 및 현미경 관찰에 의해). 임계 공정 파라미터를 기록하였다.

[0401] · 최종 조 에멀젼 각각 100 mL를 용기에 옮기고, 각각 24h 및 48h 후 외관 및 현미경 평가를 위해 2-8℃ 및 25℃에 저장하였다.

[0402] · 공정 처리된 나머지 800 mL의 조 에멀젼은 미세유동화기(Microfluidizer, 등록상표)를 통해 평균 액적 크기 NMT 100 nm에 이르게 하였다.

[0403] · 각각의 MF-공정 처리된 에멀젼은 0.22 μm 필터를 통해 통과시키고, GMP 공정과 유사하게 타입 I 유리 바이알에 50 mL 충전하고, 스톱퍼로 막고, 크림프-밀봉하였다.

[0404] · 안정성 연구를 위해 충분한 바이알을 2-8℃ 및 25℃에 위치시켰다(각 조건에서 7개의 바이알).

[0405] · 0, 1, 2, 및 4주에 안정성 바이알을 꺼내 외관, 현미경 관찰, pH, 및 농도에 대해 테스트하였다.

[0406] 바이알 내 약물 침전의 경우, HPLC 테스트를 위해 에멀젼 샘플의 상등액을 사용하였다.

[0407] *결과:*

[0408] 모든 샘플은 2-8℃ 및 25℃ 둘 다에서의 저장에서 4주 후 시각적으로 투명하였고, 동일한 pH 값으로 유지되었다. 각 샘플의 농도는 표 42에 정리되어 있다. GMP 뱃치가 1개월 후 결정 침전을 나타냈는데, 이 결과는 침전이 좀 더 무작위한 공정이었음을 나타냈다. 침전 공정을 촉발 및 가속시키기 위해 시딩은 모든 샘플에 적용되었다.

[0409] [표 42]

샘플	A1		A2		A3		A4	
	2-8℃	25℃	2-8℃	25℃	2-8℃	25℃	2-8℃	25℃
시간 0	1.53	1.53	2.03	2.03	2.52	2.52	3.03	3.03
1주	1.55	1.55	2.06	2.04	2.56	2.54	3.03	3.06
2주	1.56	1.56	2.07	2.06	2.58	2.54	3.06	3.08
4주	1.57	1.55	2.07	2.09	2.56	2.59	3.07	3.09

[0410]

[0411] **방법 2**

[0412] *절차:*

[0413] · 각각 대략 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 및 3.5 mg/mL의 화합물 A(A형)를 함유하고, 화합물 A 및 미리 형성된 F57 비히클을 혼합하여 6개의 에멀젼(각각 1 g)을 제조하였다.

[0414] · 폴리프로필렌 바이알 내에 화합물 A(A형) 및 F57 비히클을 평량하여 넣었다.

[0415] · 완전한 약물 용해 또는 포화를 위해 혼합하였다(고속 비드비터, 600초).

[0416] · (0.2 μm 여과하지 않은) 샘플은 2-8℃에 위치시켰다.

[0417] · 0 및 48hr 후 외관 및 현미경 관찰에 대해 테스트하였다. 결과를 기록하였다.

[0418] · 1주 후 어떤 샘플에서도 침전의 징후가 없는 경우, 각각의 샘플은 1-2 mg의 화합물 A(B형) 결정으로 시딩하였다.

[0419] · 각각의 샘플 중에서 결정을 분산시키기 위해 부드럽게 혼합하였다.

[0420] · 2-8℃에서 샘플 저장을 계속하였다. (이 단계에서 모든 샘플은 결정을 함유하여야 한다).

[0421] · 각각의 2-8℃ 샘플의 상등액 0.5 mL를 테스트하고, 1, 2, 및 5주 후 HPLC 분석을 위해 스핀-X 0.2 μm를 통해 통과시켰다.

[0422] *결과:*

[0423] 모든 샘플은 침전 1주 후 시각적으로 투명하였다. 표 43에서 확인할 수 있는 바와 같이, 화합물 A B형 결정을 시딩한 후, 2.0 mg/mL 초과의 농도를 가진 샘플은 API 농도가 감소되기 시작하였고, 2주 후 안정기(1.82-1.93 mg/mL)에 도달하였다. 1.5 mg/ml보다 더 낮은 농도로 출발한 샘플(B1 및 B2)은 그들의 API 농도가 서서히 증가되었다. 이들 결과는 F57 내에서 화합물 A API 용해-침전 평형은 2.0 내지 1.5 mg/mL임을 암시한다. 따라서, 2.5 mg/L로 API를 함유한 기존 뱃치는 과포화되었다.

[0424] [표 43]

[0425]

mg/mL	B1	B2	B3	B4	B5	B6
초기 농도.	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5
시딩 후 1주	1.14	1.33	1.86	2.07	2.06	2.03
시딩 후 2주	1.19	1.35	1.86	1.97	1.93	1.88
시딩 후 5주	1.50	1.44	1.82	1.89	1.93	1.93

[0426] **방법 3**

[0427] *절차:*

[0428] 이전에 제조된 뱃치 유래의 샘플은 HPLC에 의해 농도를 결정한다.

[0429] *결과:*

[0430] 기존 뱃치(GMP 뱃치 및 F57#1) 중의 API의 농도는 결정되었고, 표 44에 정리되었다. 동일 뱃치(F57#1) 유래의 샘플은 상이한 용액 안정성을 나타냈다. 샘플 중 하나의 병은 여전히 투명하였고, 농도는 전혀 감소되지 않았다. 한편, 다른 병은 가시적인 침전을 나타냈고, 농도는 1.84 mg/mL로 감소되었다. 이 결과는 과포화 용액으로부터 API의 침전이 기회 공정(opportunistic process)임을 암시한다. 그러나, 결과는 이들 2개의 뱃치 내의 API가 용해-침전 평형에 도달하였는지 여부에 대해 결론을 내릴 수 없었다.

[0431] [표 44]

[0432]

샘플	GMP 배치 2-8°C에서 5개월	F57#1 (실시예 1) 2-8°C에서 13개월	F57#1 (실시예 2) 2-8°C에서 13개월
농도(mg/mL)	2.26	2.54	1.84

[0433] **방법 4**

[0434] *절차:*

[0435] 하향식 방법은 고에너지 균질화를 사용하는데, 과포화를 달성하기 위해 F57 비히클 중에서 설정된 양의 화합물 A(A형)를 용해시키고, 경시적으로 침전이 발생하도록 하여 F57 중에서 용해-평형 평형에 이르게 하였다. 이어서, F57 중의 화합물 A의 용해도가 결정되었다.

[0436] 상향식 방법은 부드러운 혼합을 사용하는데, F57 중에서 용해-침전 평형에 이르기 위해 F57 비히클 중에서 화합

물 A(A형)를 서서히 용해시킨다. 이어서, F57 비히클 내의 화합물 A의 용해도가 결정되었다.

[0437] · 하향식 방법: F57 비히클을 함유하는 별도의 튜브 내로 A형 및 B형 API 각각을 첨가하고, 이어서 균질화기(BB, 600초)에 의해 많은 에너지를 각각의 튜브에 적용하여 투명한 용액을 수득하고, 2-8℃에 각각의 튜브를 저정한다.

[0438] · 상향식 방법: F57 비히클을 함유하는 별도의 튜브 내로 A형 및 B형 API 각각을 첨가하고, 이어서 2-8℃에서 플랫폼 진탕기 상에서 각각의 튜브를 부드럽게 진탕한다.

[0439] · 1일, 2일, 1주 및 4주에 샘플 분액을 채취하여 외관 및 농도에 대해 테스트한다.

[0440] *결과:*

[0441] "하향식" 접근에서, A형 및 B형 결정은 각각 강도 2.69 및 3.00 mg/mL에서 F57 비히클 중에 용해되었다. 2-8℃에서 4주 저장 후, 각각의 농도는 표 45에 나타낸 바와 같이 동일하게 유지되었고, 이는 침전이 발생되지 않았음을 나타냈다.

[0442] [표 45]

[0443]

mg/mL	A형	B형
1 일	2.69	3.00
2 일	2.65	2.94
1주	2.68	2.97
4주	2.64	2.97

[0444] "상향식" 접근에서, 많은 에너지를 적용하지 않고, 에멀젼 비히클 내에 자발적으로 용해된 API는 평형에 도달하였다(표 46). 개략적으로, A형 결정은 B형 결정보다 더 빠른 용해 속도를 나타냈다. 결정 형태 둘 다의 용해도는 2-8℃에서 7주 내에 1.8 mg/mL에 도달할 수 있었다. 이 결과는 기존 GMP 뱃치 내의 API는 과포화되었음을 추가로 확인시켜 주었다.

[0445] [표 46]

[0446]

mg/mL	A형 (2-8°C)	A형 (25°C)	B형 (2-8°C)	B형 (25°C)
1일	1.20	2.18	0.75	1.30
2일	1.53	2.24	1.14	1.73
1주	1.70	2.19	1.63	2.15
4주	1.71	2.17	1.66	2.04
7주	1.85	ND	1.80	ND

[0447] **방법 5**

[0448] *절차:*

[0449] 각각 2-8℃ 및 25℃에서 플랫폼 진탕기 상에서 GMP 뱃치 바이알을 진탕한다.

[0450] 0, 2, 5, 6 및 9주에 샘플 분액을 채취하여 외관, 및 농도에 대해 테스트하였다.

[0451] *결과:*

[0452] GMP 뱃치는 제조 후 1개월에 침전을 나타냈지만, 농도는 5개월 후에도 여전히 2.26 mg/mL였다. 최종 용해-침전 평형 상태를 더 빠르게 하기 위해, 교반을 적용하여 침전 과정을 가속시켰는데, 그 이유는 교반은 용액 중에서 시드의 노출을 증가시킬 수 있기 때문이다. 표 47에서 확인할 수 있는 바와 같이, F57 GMP 뱃치 중의 API 농도는 수주 내에 1.88 mg/mL로 감소되었고, 5주 후에 평형에 도달되었다.

[0453] [표 47]

샘플	농도 (mg/mL)
교반 이전 시간 0	2.26
교반하면서 2주	1.95
교반하면서 5주	1.84
교반하면서 6주	1.85
교반하면서 9주	1.88

[0454]

[0455] **방법 6**

[0456] *절차:*

[0457] GMP 뱃치를 작은 유리 바이알에 소분하고, 시드로서 B형을 각각 도핑하고, 각각 2-8℃및 25℃에서 플랫폼 상에서 바이알을 진탕한다.

[0458] 0, 2, 5, 6 및 9주에 샘플 분액을 채취하여 외관, 및 농도에 대해 테스트한다.

[0459] *결과:*

[0460] F57 GMP 뱃치 내에 API의 추가 시딩은 교반 연구와 부합되는 결과를 나타냈다. 데이터는 F57 내의 API 용해도는 2-8℃에서 1.8-1.9 mg/mL의 범위 내라는 것을 추가로 확인해 주었다.

[0461] [표 48]

샘플	농도 (mg/mL)
2주	1.90
5주	1.80
6주	1.72
9주	1.86

[0462]

[0463] **방법 7**

[0464] *절차:*

[0465] A1-A4 (섹션 3.1에서 제조된 샘플)에 B형 결정(1 mL에 1 mg)을 첨가하고, 2-8℃에서 플랫폼 진탕기 상에서 바이알을 진탕한다.

[0466] 0, 2, 3, 및 5주에 샘플 분액을 채취하여 외관, 및 농도에 대해 테스트한다.

[0467] *결과:*

[0468] 방법 1에서 제조된 샘플은 2-8℃에서 1개월 후에 투명하였다. 침전 과정을 개시 및 가속하기 위해 B형 결정이 각각에 첨가되었다. 모든 샘플의 농도는 2주 내에 1.8-1.9 mg/mL로 감소되었고, 연구의 나머지 기간 동안 그 범위 내에서 유지되었다(표 49).

[0469] [표 49]

샘플	A1	A2	A3	A4
T0, 미리 시딩됨	1.54	2.03	2.53	3.03
2주, 시딩됨	1.88	1.91	1.78	1.97
3주, 시딩됨	1.93	1.89	1.89	1.99
5주, 시딩됨	1.89	1.90	1.89	1.87

[0470]

[0471] *방법 요약*

[0472] 모두 7가지 방법에 의한 일반적인 관찰 및 발견은 각각의 방법에 적용되는 상세한 관찰 및 논의에 따라 표 50에 요약되어 있다.

[0473] [표 50]

[0474]

방법 #	측정된 용해도 (mg/mL)	비고
1	ND	평형에 이르지 않음
2	1.8-1.9	평형에 이름
3	ND	평형에 이르지 않음
4	1.8	평형에 이름
5	1.8-1.9	평형에 이름
6	1.8-1.9	평형에 이름
7	1.8-1.9	평형에 이름

[0475] *결론:*

[0476] · 모든 방법은 F57 중의 화합물 A(A형) 용해도가 2-8℃에서 1.8-1.9 mg/mL의 범위 내였음을 나타냈다.

[0477] · 이전 뱃치로부터의 화합물 A(A형)의 침전은 과포화에 기인한 것이었다.

[0478] · 침전물은 주로 B형이었다.

[0479] **실시예 13: 1.6 mg/mL 에멀젼의 안정성**

[0480] 1.6 mg/mL 에멀젼의 안정성은 표 51(T = 0), 표 52A 및 52B(T = 1개월), 및 표 53A 및 53B (T = 3개월)에 나타낸 바와 같이 평가되었다.

[0481] [표 51]

방출 뱃치

분석 (테스트 방법)	설명	결과
외관	반투명의, 분리되지 않은, 백색 내지 황색 에멀젼, 가시적인 미립자는 실질적으로 없음	일치
동일성	체류 시간 및 UV 스펙트럼은 참조 표준물과 일치함	일치
분석	80-120% 라벨 클레임 (1.6 mg/mL)	108% 라벨 클레임
관련 불순물 (면적 %) 개별적인 불순물: 전체 관련 불순물	모두 보고 NLT 0.10% NMT 1.0% NMT 4.0%	관련 불순물: 0.0% (0.04%) 개별 불순물: < LOQ 전체 관련 불순물: 0.0% (0.04%)
pH USP<791>	pH 5 내지 9	8 (7.61)
삼투압 USP<785>	340-400 mOsm/L	363 mOsm/L
용기 내 부피	NLT 라벨 클레임	일치(82.5 mL)
평균 액적 직경 (MDD)	MDD: LT 0.5 p.m D10, D50 및 D90: 결과 보고	MDD: 일치 - (62 nm 또는 0.062 μm) D10: 21 nm; D50: 31 nm; D90: 48 nm
IE내 지방산 농도 (FFA)	결과 보고	$[FFA]_{평균}$— 14.6 mM

[0482]

분석 (테스트 방법)	설명	결과
5 μm보다 큰 구체 내에 잔류하는 지방의 퍼센트 (PFAT5)** USP<729>	NMT 0.05%	일치 실행# 1: 0.00% (0.001%); 실행# 2: 0.00%(0.001%); 실행# 3: 0.00% (0.001%)
박테리아 내독소 USP <85>	15 EU/mL	<1.00 EU/mL
멸균성 테스트 USP <71>	멸균	멸균
미립자 물질 USP <788> 방법 II: (현미경 관찰)	≥10 μm NMT 3000 입자/용기 ≥25 μm NMT 300 입자/용기	≥10 μm, 일치 초기: 62; 중기: 37; 말기: 66 ≥25 μm, 일치 초기 5; 중기: 4; 말기: 6

[0483]

[0484] [표 52A]

T = 1개월 (5 ± 3°C, 주위 RH)

분석 (테스트 방법)	설명	결과
외관	반투명의, 분리되지 않은, 백색 내지 황색 에멀젼, 가시적인 미립자는 실질적으로 없음	일치
분석	80-120% 라벨 클레임 (1.6 mg/mL)	106% 라벨 클레임
관련 불순물 (면적 %) 개별 불순물: 전체 관련 불순물	모두 보고 NLT 0.1% NMT 1.0% NMT 4.0%	관련 불순물: 0.0% (0.04%) 개별 불순물: < LOQ 전체 관련 불순물: 0.0% (0.04%)
pH USP<791>	pH 5 내지 9	7 (7.36)
평균 액적 직경 (MDD)	MDD: LT 0.5 μm D10, D50 및 D90: 결과 보고	MDD: 일치 - (62 nm 또는 0.062 μm) D10: 21 nm; D50: 31 nm; D90: 48 nm
IE내 지방산 농도 (FFA)	결과 보고	[FFA] $_{평균}$=14.5mM
5 μm보다 큰 구체 내에 잔류하는 지방의 퍼센트 (PFAT5) USP <729>	NMT 0.05%	일치 실행# 1: 0.00%(0.002); 실행# 2: 0.00%(0.001%); 실행# 3: 0.00% (0.001%)

[0485]

[0486] [표 52B]

T = 1개월 (25 ± 3°C/60%RH)

분석 (테스트 방법)	설명	분석 (테스트 방법)
외관	반투명의, 분리되지 않은, 백색 내지 황색 에멀젼, 가시적인 미립자는 실질적으로 없음	일치
분석	80-120% 라벨 클레임 (1.6 mg/mL)	106% 라벨 클레임
관련 불순물 (면적 %) 개별 불순물: 전체 관련 불순물	모두 보고 NLT 0.1% NMT 1.0% NMT 4.0%	관련 불순물: 0.0% (0.04%) 개별 불순물: < LOQ 전체 관련 불순물: 0.0% (0.04%)
pH USP<791>	pH 5 내지 9	7 (6.69)
평균 액적 직경 (MDD)	MDD: LT 0.5 μm D10, D50 및 D90: 결과 보고	MDD: 일치 - (65 nm 또는 0.065 μm) D10: 22 nm; D50: 29 nm; D90: 46 nm
IE내 지방산 농도 (FFA)	결과 보고	[FFA] $_{평균}$ = 15 mM
5 μm보다 큰 구체 내에 잔류하는 지방의 퍼센트 (PFAT5) USP <729>	NMT 0.05%	일치 실행# 1: 0.00% (0.002%); 실행# 2: 0.00% (0.002%); 실행# 3: 0.00% (0.002%)

[0487]

[0488] [표 53A]

T = 3개월 (5 ± 3°C, 주위 RH)

분석 (테스트 방법)	설명	결과
외관	반투명의, 분리되지 않은, 백색 내지 황색 에멀젼, 가시적인 미립자는 실질적으로 없음	일치
분석	80-120% 라벨 클레임 (1.6 mg/mL)	104% 라벨 클레임
관련 불순물 (면적 %) 개별 불순물: 전체 관련 불순물	모두 보고 NLT 0.10% NMT 1.0 NMT 4.0%	관련 불순물: 0.0% (0.04%) 개별 불순물: ≥ LOQ (0.05%) 전체 관련 불순물: 0.0% (0.00%)
pH USP<791>	pH 5 내지 9	7 (7.13)
평균 액적 직경 (MDD)	MDD: LT 0.5 gm D10, D50 및 D90: 결과 보고	MDD: 일치 - (62.3 nm 또는 0.0623 μm) D10: 19.3 nm; D50: 31.7 nm; D90: 57.0 nm
IE내 지방산 농도 (FFA)	결과 보고	$[FFA]_{평균}$=17.5 mM
5 μm보다 큰 구체 내에 잔류하는 지방의 퍼센트 (PFAT5) USP <729>	NMT 0.05%	일치 실행# 1: 0.00% (0.001%); 실행# 2: 0.00% (0.0008%); 실행# 3: 0.00% (0.001%)

[0489]

[0490] [표 53B]

T = 3개월 (25 ± 3°C/60%RH)

분석 (테스트 방법)	설명	분석 (테스트 방법)
외관	반투명의, 분리되지 않은, 백색 내지 황색 에멀젼, 가시적인 미립자는 실질적으로 없음	일치
분석	80-120% 라벨 클레임 (1.6 mg/mL)	104% 라벨 클레임
관련 불순물 (면적 %) 개별 불순물: 전체 관련 불순물	모두 보고 NLT 0.10% NMT 1.0% NMT 4.0%	관련 불순물: 0.0% (0.04%) 개별 불순물: ≥ LOQ(0.05%) 전체 관련 불순물: 0.0% (0.00%)
pH USP<791>	pH 5 내지 9	6 (5.84)
평균 액적 직경 (MDD)	MDD: LT 0.5 μm D10, D50 및 D90: 결과 보고	MDD: 일치 - (66.6 nm 또는 0.0666 μm) D10: 22.4 nm; D50: 29.9 nm; D90: 40.6 nm
IE내 지방산 농도 (FFA)	결과 보고	$[FFA]_{평균}$ = 15.9mM
5 μm보다 큰 구체 내에 잔류하는 지방의 퍼센트 (PFAT5) USP <729>	NMT 0.05%	일치 실행# 1: 0.00% (0.003%); 실행# 2: 0.00%(0.002); 실행# 3: 0.00 (0.002)

[0491]

[0492] **실시예 14: 나노현탁액 제제**

[0493] 5개의 상이한 동결보호제, 즉 10% 수크로오스, 2% 수크로오스 + 5% 만니톨, 5% 수크로오스 + 5% 만니톨, 10% 트레할로오스, 2% 트레할로오스 + 5% 만니톨을 이용하는 폴리비닐피롤리돈(PVP) 및 나트륨 데옥시콜레이트 제제가 제조되고, 평가되었다.

[0494] *10% 수크로오스 나노현탁액을 위한 절차:*

[0495] · 1% PVP 및 0.25% 나트륨 데옥시콜레이트 중에서 100 mg/mL로 화합물 A(A형)을 밀링하였다.

[0496] · 20% 수크로오스를 이용하여 50 mg/mL로 희석하였다(10% 최종 수크로오스 농도).

[0497] · 10 mL 바이알 내에 50 mg/mL의 현탁액 4 mL를 충전하였다.

[0498] · -36℃ 및 100 mTorr에서 동결건조하여 건조하였다.

[0499] · 동결건조 이전 및 이후의 바이알 중량(n=5)에 의해 건조 손실을 측정하여 재구성을 위해 사용될 WFI의 양을 결정하였다.

[0500] 분말 제제는 고체 함량에 기초하여 50 mg/mL로 재현탁되었고, 주위 온도에서 유지되었으며, D5W를 이용하여 10 및 1 mg/mL로 순차적으로 희석되었다. 제제들은 테스트되었다: 광학현미경 관찰 및 입자 크기 분포(5시간 및 1일) 및 분석 및 관련 물질.

[0501] *결과:*

[0502] PSD 및 OM: 임의의 제제에서 24시간에 걸쳐 식별할 수 있는 변화는 없음.

제제		분석 화합물 A (% 라벨 클레임)	화합물 A 관련 화합물 (% 라벨 클레임, RRT)
100 mg/mL	동결보호제 없음	100.7% (n=3, RSD=3.8)	BLQ RRT 0.94 0.17% RRT 1.02
10 mg/mL	10% 수크로오스	99.7%	BLQ RRT 0.94 0.16% RRT 1.02
	2% 수크로오스/5% 만니톨	105.6%	BLQ RRT 0.94 0.18% RRT 1.02
	5% 수크로오스/5% 만니톨	105.1%	BLQ RRT 0.94 0.18% RRT 1.02
	10% 트레할로오스	108.2%	BLQ RRT 0.94 0.18% RRT 1.02
	2% 트레할로오스/5% 만니톨	103.3%	BLQ RRT 0.94 0.18% RRT 1.02
1 mg/mL	10% 수크로오스	109.9%	0.19% RRT 1.02
	2% 수크로오스/5% 만니톨	111.6%	0.20% RRT 1.02
	5% 수크로오스/5% 만니톨	109.4%	0.18% RRT 1.02
	10% 트레할로오스	112.6%	BLQ RRT 0.94 0.19% RRT 1.02
	2% 트레할로오스/5% 만니톨	106.3%	0.19% RRT 1.02

[0503]

[0504] 100 mg/mL 및 10 mg/mL에 대해: LOD ~ 0.04% LC; LOQ ~ 0.10% LC

[0505] 1 mg/mL에 대해: LOQ ~0.2% LC

[0506] RRT 0.94 및 RRT 1.02는 균등한 레벨로 벌크 API 중에 존재한다.

[0507] *5℃에서 3개월 동안의 10% 수크로오스 나노현탁액의 안정성*

테스트 파라미터	T0 결과	T3M 결과
외관	백색 케이크	백색 케이크
재구성 / 재현탁성	빠르게 재구성됨 (<5초), 관찰할 수 있는 응집체 없음	빠르게 재구성됨 (<5초), 관찰할 수 있는 응집체 없음
화합물 A 분석	94.3%	101.5%
화합물 A 관련 화합물	0.22% (RRT 0.65) BLQ (RRT 0.94) 0.16% (RRT 1.02)	0.24% (RRT 0.65) BLQ (RRT 0.75) BLQ (RRT 0.94) 0.17% (RRT 1.02)
입자 크기 분포	평균: 0.11μm D10: 0.07μm D50: 0.10μm D90: 0.15μm	평균: 0.11μm D10: 0.07μm D50: 0.10μm D90: 0.15μm
칼 피셔	4.1%	3.4%

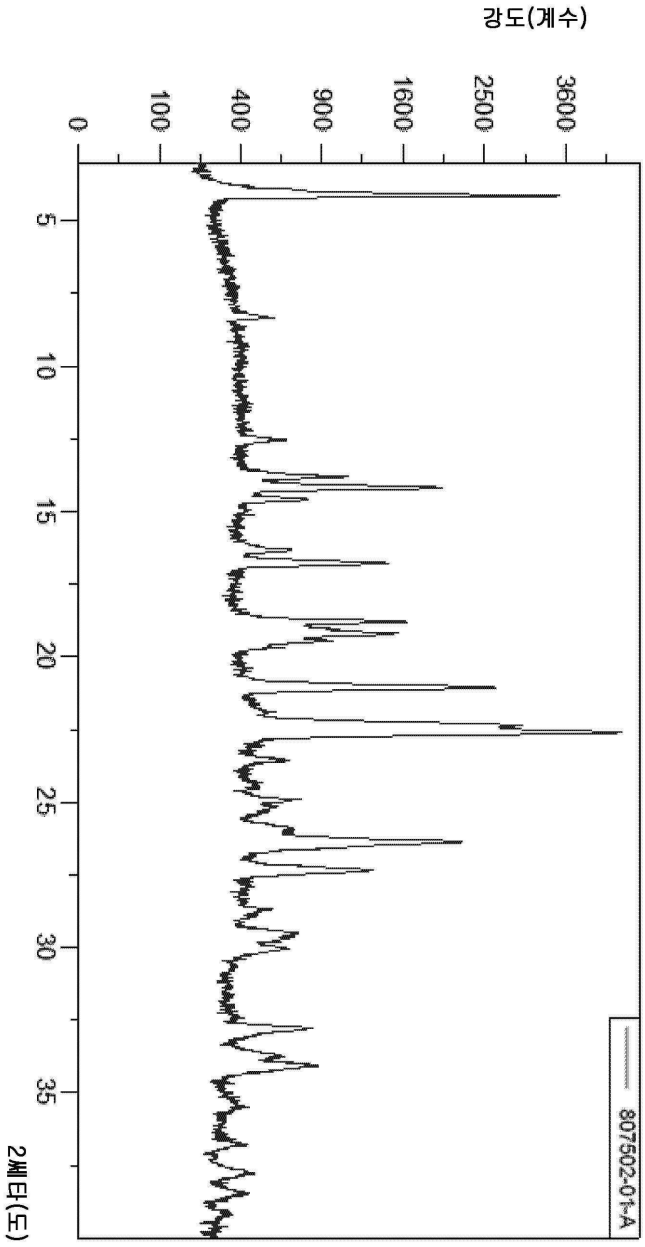
BLQ: 정량화 한계(0.1%) 이하

[0508] [1]n =2 테스트의 평균

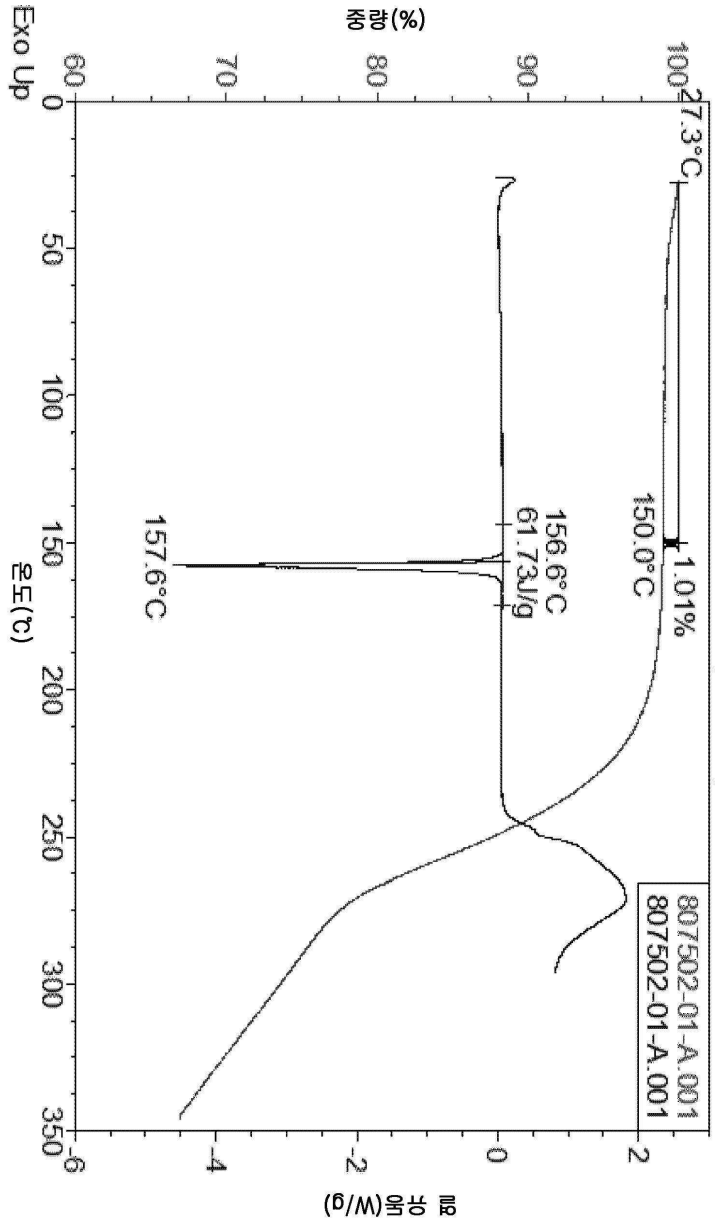
[0509] 본 발명의 바람직한 실시양태가 본 출원에서 제시되고 설명되었지만, 당해 기술 분야의 통상의 기술자에게는 상기 실시예가 단지 예로서 제시된다는 것이 명백할 것이다. 당해 기술 분야의 통상의 기술자에게는 본 발명을 벗어나지 않으면서 많은 변형, 변화 및 대체가 가능할 것이다. 본 출원에서 설명되는 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는 데 사용될 수 있음을 이해하여야 한다. 후술하는 청구범위는 본 발명의 범위를 규정하고, 이들 청구범위의 범주 내에 있는 방법 및 구조 및 그의 균등물은 청구범위에 포괄되는 것으로 의도된다.

도면

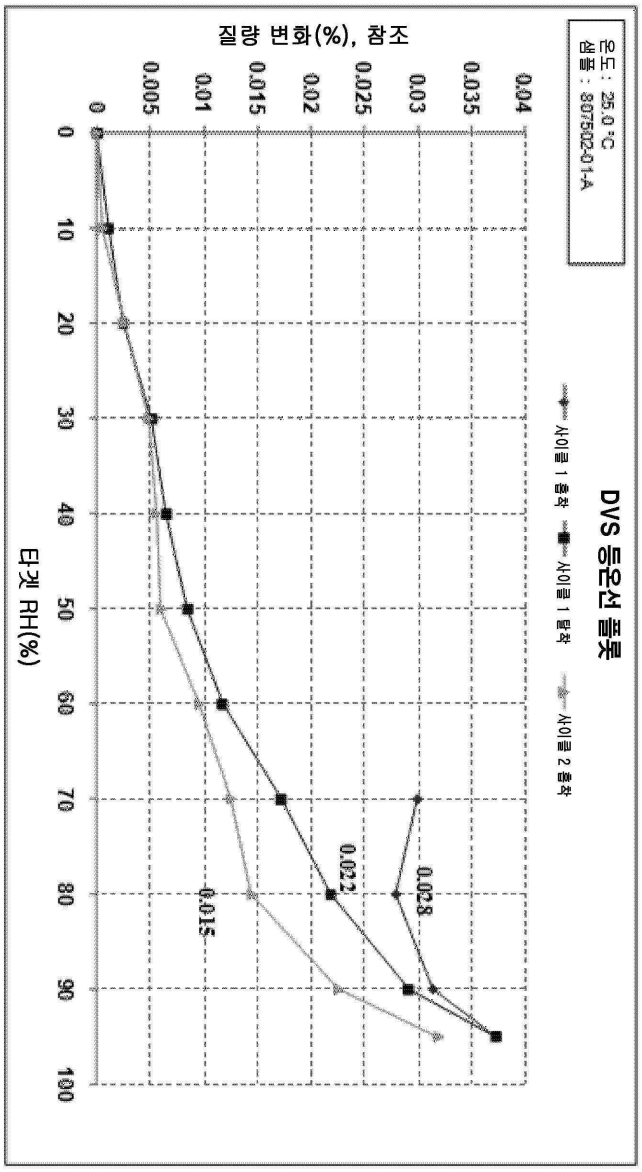
도면1


강도(계수)
0
100
400
900
1600
2500
3600
5
10
15
20
25
30
35
2세타(도)
807502-01-A

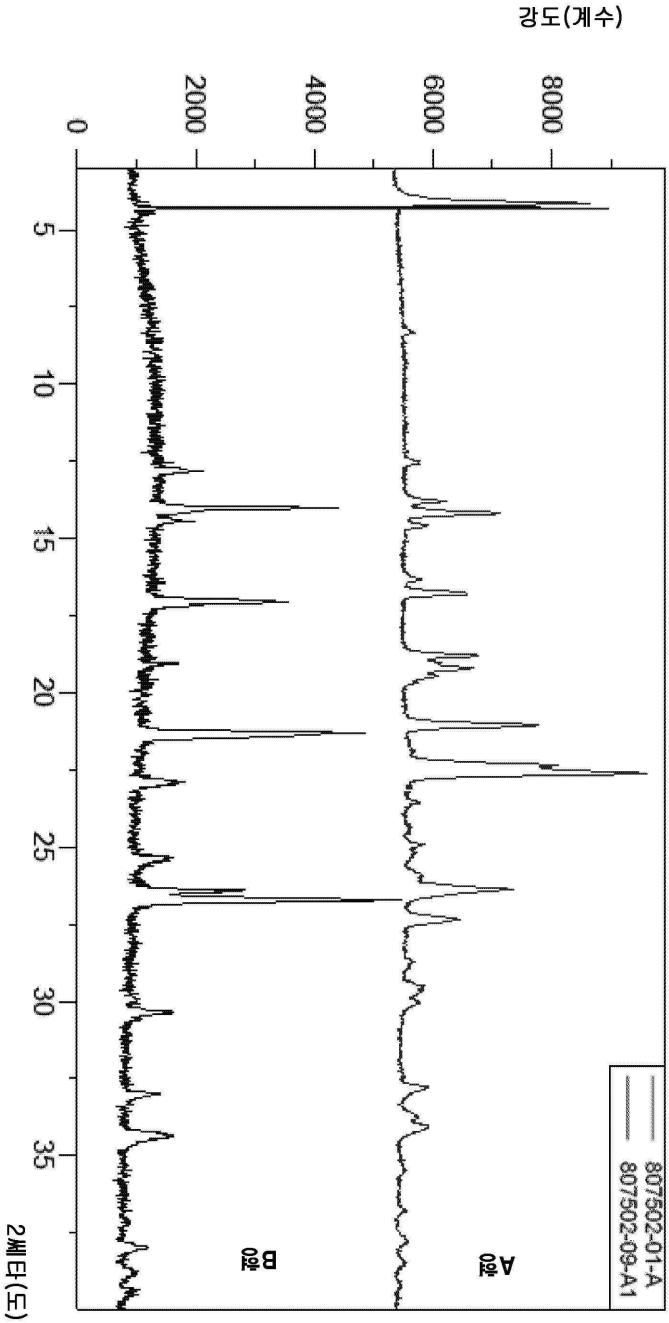
도면2


Exo Up
중량(%)
온도(℃)
열 유동(W/g)
27.3°C
150.0°C
1.01%
156.6°C
61.73J/g
157.6°C
807502-01-A.001
807502-01-A.001

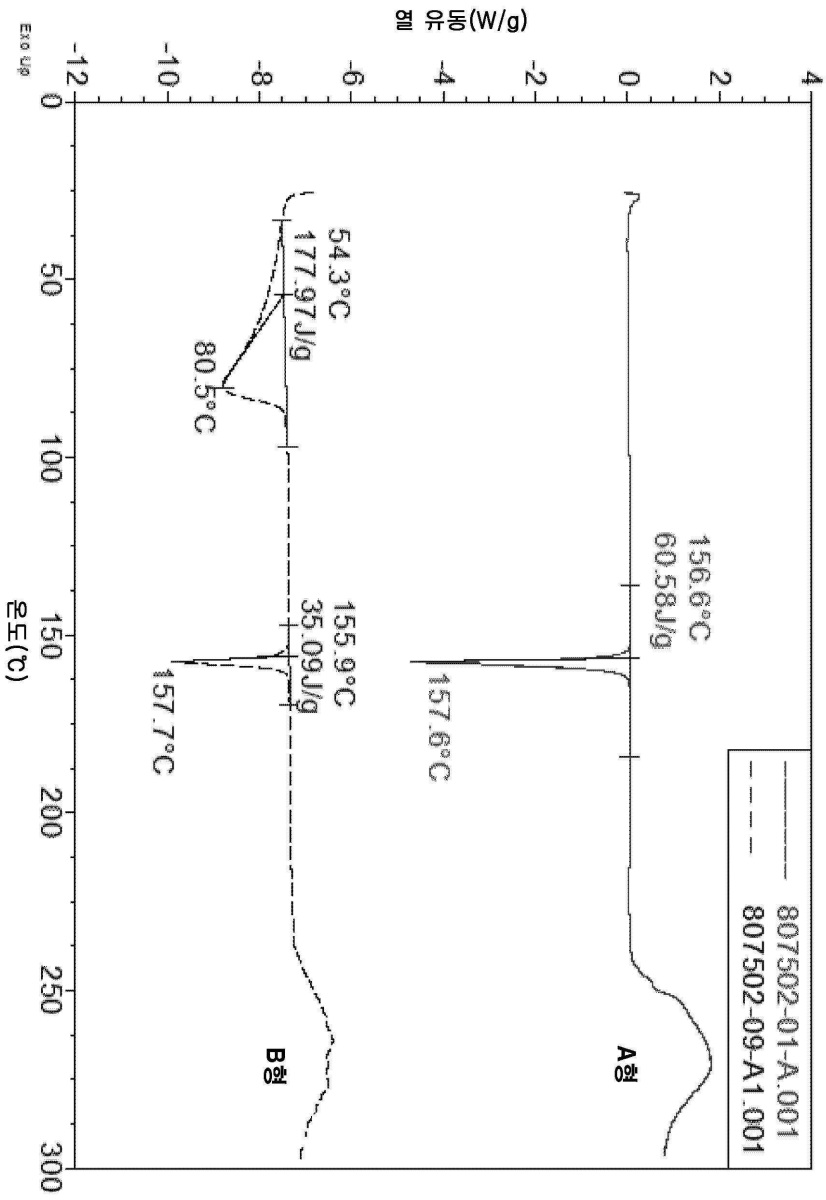
도면3


DVS 등온선 플롯
온도 : 25.0 °C
샘플 : 807502-01-A
사이클 1 흡착
사이클 1 탈착
사이클 2 흡착
질량 변화(%), 참조
타겟 RH(%)
0.022
0.028
0.015

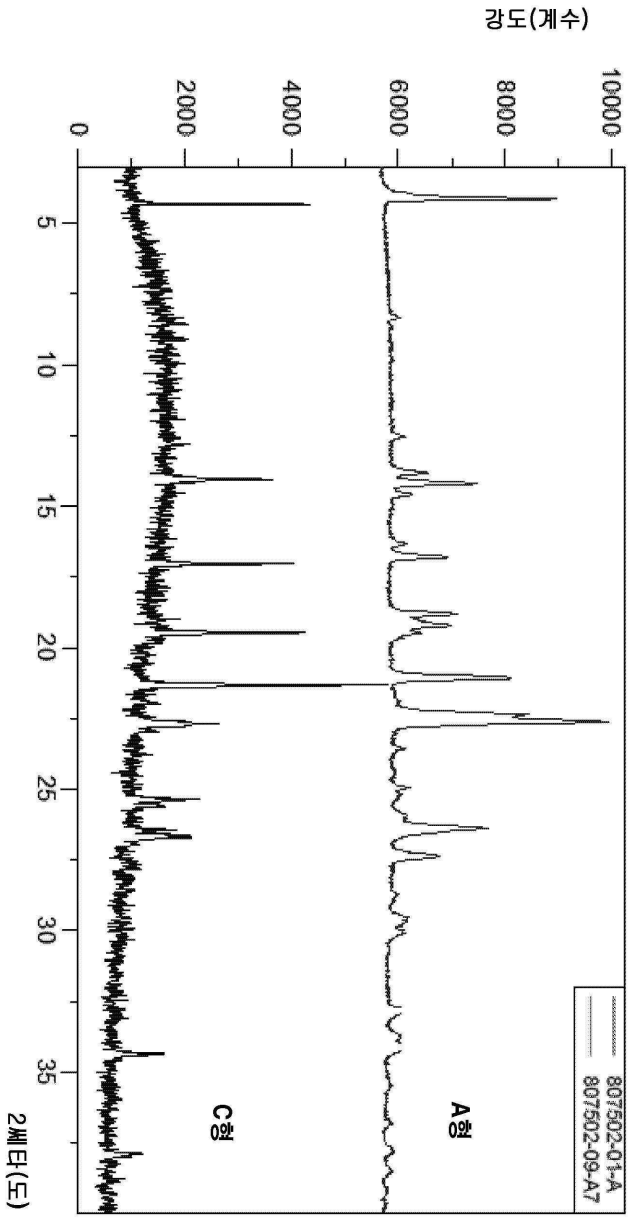
도면4


강도(계수)
0
2000
4000
6000
8000
5
10
15
20
25
30
35
2세타(도)
B형
A형
807502-01-A
807502-09-A1

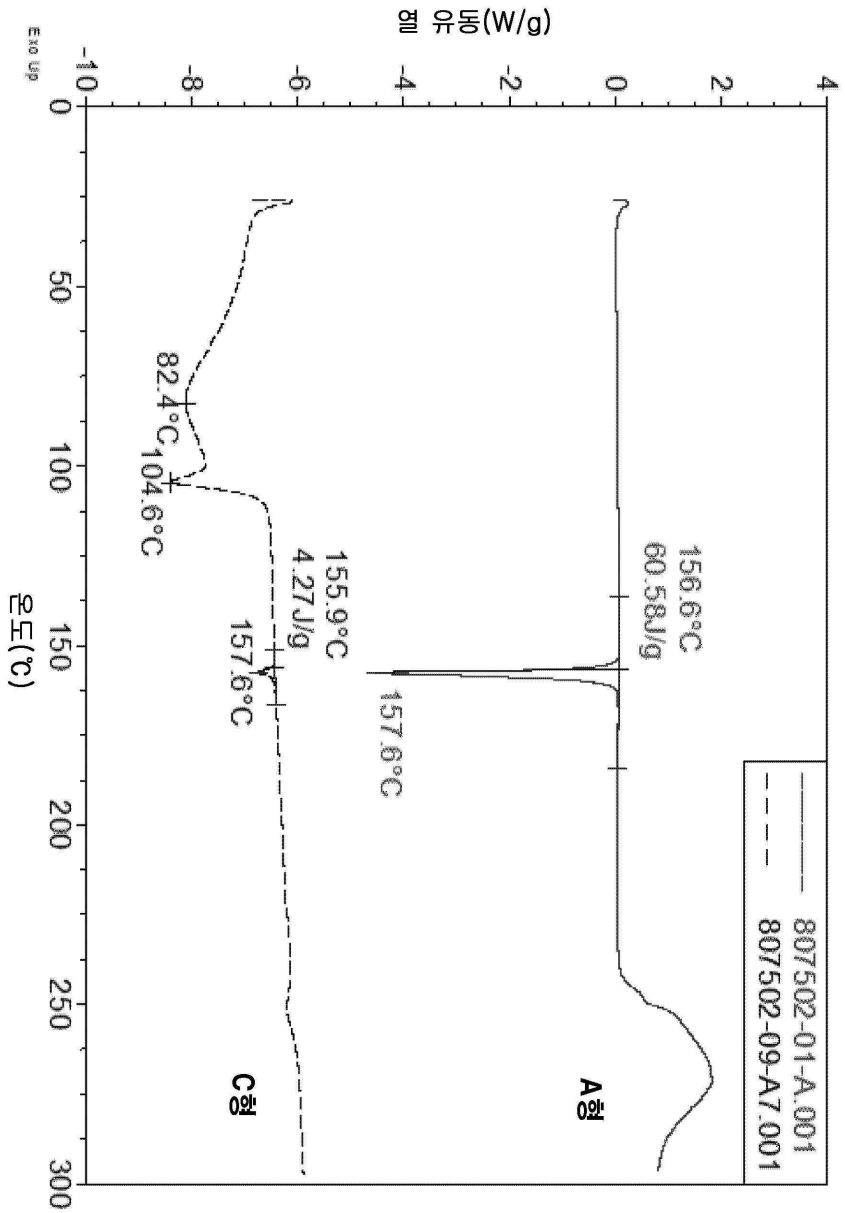
도면5


열 유동(W/g)
Exo up
온도(℃)
807502-01-A.001
807502-09-A1.001
A형
B형
156.6°C
60.58J/g
157.6°C
54.3°C
177.97J/g
80.5°C
155.9°C
35.09J/g
157.7°C

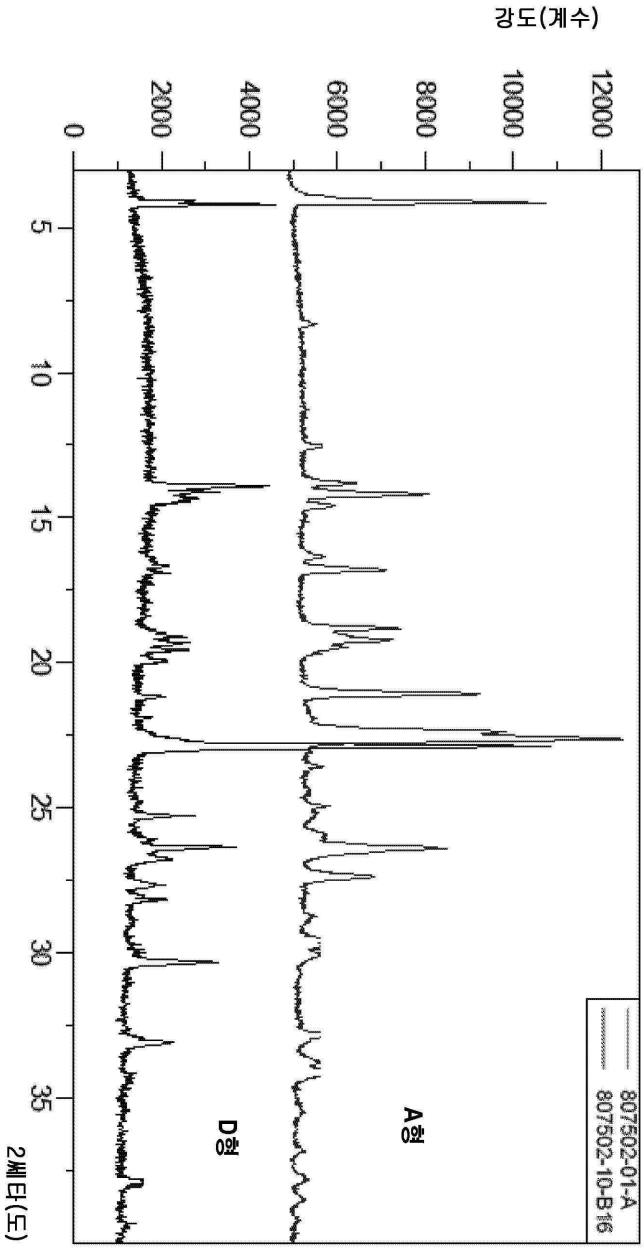
도면6


강도(계수)
0
2000
4000
6000
8000
10000
5
10
15
20
25
30
35
2세타(도)
C형
A형
807502-01-A
807502-09-A7

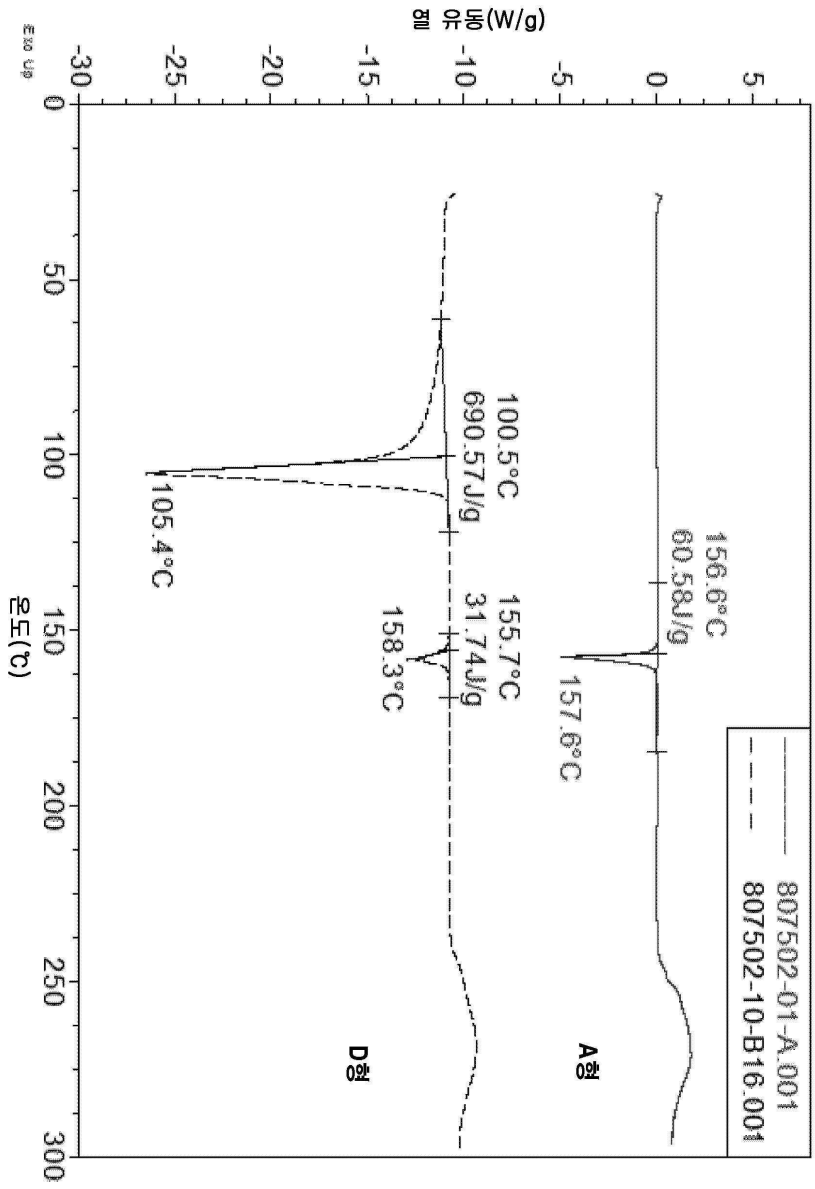
도면7


열 유동(W/g)
Exo Up
온도(℃)
807502-01-A.001
807502-09-A7.001
156.6°C
60.58J/g
157.6°C
A원
82.4°C
104.6°C
155.9°C
4.27J/g
157.6°C
C원

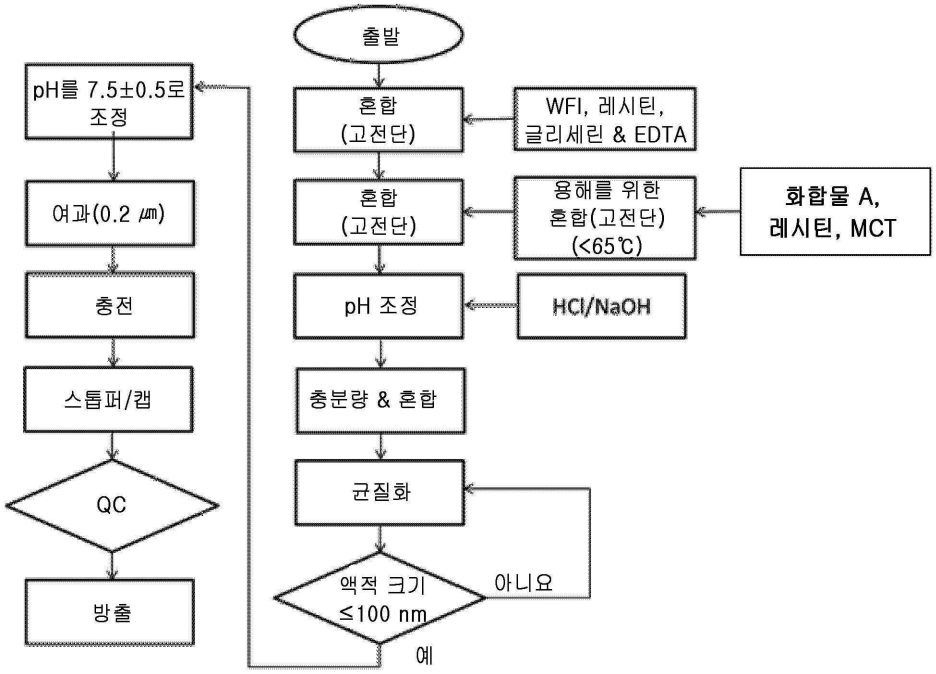
도면8


강도(계수)
0
2000
4000
6000
8000
10000
12000
5
10
15
20
25
30
35
2세타(도)
807502-01-A
807502-10-B16
A화
D화

도면9


열 유동(W/g)
Exo Up
온도(℃)
807502-01-A.001
807502-10-B16.001
156.6°C
60.58J/g
157.6°C
A형
100.5°C
690.57J/g
105.4°C
155.7°C
31.74J/g
158.3°C
D형

도면10


출발
혼합
(고전단)
WFI, 레시틴,
글리세린 & EDTA
혼합
(고전단)
용해를 위한
혼합(고전단)
(<65℃)
화합물 A,
레시틴, MCT
pH 조정
HCl/NaOH
충분량 & 혼합
균질화
액적 크기
≤100 nm
아니요
예
pH를 7.5±0.5로
조정
여과(0.2 ㎛)
충전
스톱퍼/캡
QC
방출