(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0006222
(43) 공개일자 2025년01월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07C 59/255 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/437 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7039066
(22) 출원일자(국제) 2023년04월27일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년11월25일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/061060
(87) 국제공개번호 WO 2023/209062
국제공개일자 2023년11월02일
(30) 우선권주장
22170407.5 2022년04월28일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124
제넨테크, 인크.
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
(72) 발명자
호우 하오
미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌 프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드
저크 로라
스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
캄머러 미하엘
스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
(74) 대리인
제일특허법인(유)

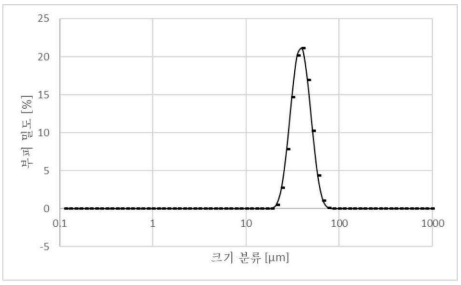
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 **3-((1R,3R)-1-(2,6-디플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라히드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2,2-디플루오로프로판-1-올타르트레이트의 고체 형태**

(57) 요 약

본 발명은 개선된 입자 크기 분포를 갖는 지레데스트란트 타르트레이트의 결정질 형태뿐만 아니라 이의 제조 공정, 이를 포함하는 약제학적 조성물 및 이의 약제로서의 용도에 관한 것이다.

대 표 도



Dx (10) (μm)	Dx (50) (μm)	Dx (90) (μm)
30.5	41.1	55.7

(52) CPC특허분류
A61K 9/48 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07C 59/255 (2013.01)
C07B 2200/13 (2013.01)

명 세 서

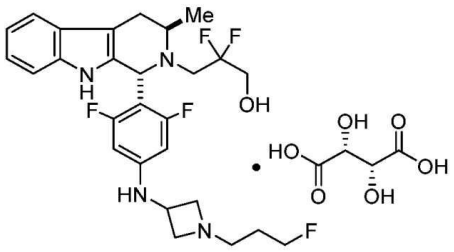
청구범위

청구항 1

(i) 11.49, 12.54, 19.16, 19.42 또는 24.67 [° 2 세타 ± 0.1° 2 세타, Cu Kα 방사선]에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴; 및

(ii) D[v,10] = 20-54 μm 및 D[v,90] = 38-120 μm의 입자 크기를 갖는 단정 입자 크기 분포

를 갖는, 하기 화학식 (I)의 결정질 3-((1R,3R)-1-(2,6-디플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라히드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2,2-디플루오로프로판-1-올 타르트레이트:



(I).

청구항 2

제1항에 따른 화학식 (I)의 결정질 화합물을 제조하는 공정으로서,

a) 유기 용매에서 3-((1R,3R)-1-(2,6-디플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라히드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2,2-디플루오로-프로판-1-올("유리 염기")의 용액을 제공하는 단계;

b1) 15-30 ℃에서 단계 a)의 용액을 유기 용매 내 타르타르산의 용액에 첨가하는 단계; 또는

b2) 15-30 ℃에서 유기 용매 내 타르타르산의 용액을 단계 a)의 용액에 첨가하는 단계

를 포함하는 제조 공정.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 유기 용매는 에탄올인, 제조 공정.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서,

c) b1) 또는 b2)에서 얻은 현탁액을 15-30 ℃에서 적어도 8 시간 동안 교반하는 단계

를 추가로 포함하는 제조 공정.

청구항 5

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 b1), b2) 및 c)의 온도는 20-25 ℃에서 유지되는, 제조 공정.

청구항 6

제5항에 있어서, 단계 b1), b2) 및 c)의 온도는 20 ℃에서 유지되는, 제조 공정.

청구항 7

제2항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 a)에서 제공된 용액 내 유리 염기의 농도는 약 13 내지

19%(w/w)인, 제조 공정.

청구항 8

제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 b1) 또는 b2)에서 사용된 용액 내 타르타르산의 농도는 약 8 내지 12%(w/w)인, 제조 공정.

청구항 9

제2항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

단계 b1)은

b1a) 단계 a)의 용액의 제1 부분을 유기 용매 내 타르타르산의 용액에 첨가하는 단계;

b1b) 단계 b1a)의 용액을 제1항에 따른 화학식 (I)의 결정질 화합물로 시딩하는 단계; 및

b1c) 단계 a)의 용액의 나머지를 단계 b1b)의 혼합물에 첨가하는 단계

를 포함하고,

단계 b2)는

b2a) 유기 용매 내 타르타르산의 용액의 제1 부분을 단계 a)의 용액에 첨가하는 단계;

b2b) 단계 b2a)의 용액을 제1항에 따른 화학식 (I)의 결정질 화합물로 시딩하는 단계; 및

b2c) 유기 용매 내 타르타르산의 용액의 제2 부분을 단계 b2b)의 혼합물에 첨가하는 단계

를 포함하는, 제조 공정.

청구항 10

제9항에 있어서,

(i) 단계 b1a)에서 단계 a)의 용액의 상기 제1 부분은 단계 a)의 용액의 총량의 약 10-30%에 해당하고;

(ii) 단계 b2a)에서 유기 용매 내 타르타르산의 용액의 상기 제1 부분은 단계 b2)에서 사용되는 유기 용매 내 타르타르산의 용액의 총량의 약 20-30%에 해당하는, 제조 공정.

청구항 11

제1항에 있어서, 제2항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 제조 공정에 의해 얻어지는 화학식 (I)의 결정질 화합물.

청구항 12

제1항 또는 제11항에 따른 화학식 (I)의 결정질 화합물, 및

충전제, 붕해제 및 윤활제 중에서 선택된 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제

를 포함하는, 경구 투여용 약제학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서,

제1항 또는 제11항에 따른 화학식 (I)의 결정질 화합물, 및

하나 이상의 충전제, 붕해제 및 윤활제

를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 14

제12항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용되는 부형제는

(i) 제1 충전제;

(ii) 제2 충전제;

(iii) 붕해제; 및

(iv) 윤활제

를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서,

(i) 상기 제1 충전제는 미정질 셀룰로스이고;

(ii) 상기 제2 충전제는 락토스 일수화물이고;

(iii) 상기 붕해제는 크로스카르멜로스 나트륨이고;

(iv) 상기 윤활제는 마그네슘 스테아레이트인, 약제학적 조성물.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서,

(i) 상기 제1 충전제의 중량은 조성물의 총 중량의 33±1%에 상당하고;

(ii) 상기 제2 충전제의 중량은 조성물의 총 중량의 10±1%에 상당하고;

(iii) 상기 붕해제의 중량은 조성물의 총 중량의 5±1%에 상당하고;

(iv) 상기 윤활제의 중량은 조성물의 총 중량의 0.5±1%에 상당하고;

(v) 상기 화학식 (I)의 결정질 화합물의 중량은 조성물의 총 중량의 51.5±1%에 상당하는, 약제학적 조성물.

청구항 17

제12항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 38.62 mg("유리 염기"의 30 mg에 상당함)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 18

제12항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물을 포함하는 경구 투여용 캡슐.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 캡슐은 히프로멜로스(hypromellose)로 만들어진 것인, 캡슐.

청구항 20

제12항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 다음과 같은 약제학적 조성물:

성분	기능	단위 용량당 양 (중량 측정치/캡슐)
지레데스트란트 타르트레이트	활성성분	38.620 mg (30 mg의 유리 염기에 상당함)
미정질 셀룰로스	충전제	24.755 mg
락토스 일수화물	충전제	7.500 mg
크로스카르멜로스 나트륨	붕해제	3.750 mg
마그네슘 스테아레이트	윤활제	0.375 mg
목표 캡슐 충전 중량		75.000 mg
HPMC 캡슐 크기 3	캡슐 껍질	47.000 mg
총 캡슐 중량		122.000 mg

청구항 21

제12항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물을 제조하는 공정으로서,

a) 제1항 또는 제11항에 따른 화학식 (I)의 결정질 화합물 및 제1 충전제를 조합하고 블렌딩하는 단계;

b) 단계 a)에서 얻은 블렌드를 체질하는 단계;

c) 제2 충전제 및 붕해제를 단계 b)에서 얻은 블렌드에 첨가하는 단계;

d) 단계 c)에서 얻은 블렌드를 체질하는 단계;

e) 윤활제를 체질하는 단계;

f) 단계 e)의 체질한 윤활제를 단계 d)에서 얻은 블렌드에 첨가하는 단계; 및

g) 단계 f)에서 얻은 혼합물을 블렌딩하는 단계

를 포함하는 공정.

청구항 22

제21항에 있어서, 단계 b) 및 d)의 상기 체질은 원뿔형 밀(conical mill)을 사용하여 수행되는, 공정.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 단계 e)의 상기 체질은 0.5-1.0 mm의 메쉬 크기를 갖는 체를 사용하여 수행되는, 공정.

청구항 24

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

(h) 단계 g)에서 얻은 최종 블렌드를 캡슐로 옮기는 단계

를 추가로 포함하는 공정.

청구항 25

제1항 또는 제11항에 있어서, 약제로 사용하기 위한 화합물.

청구항 26

암을 앓고 있는 환자의 암을 치료하는 방법으로서,

제1항 또는 제11항에 따른 화합물 또는 제12항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물의 유효량을

암 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 27

제26항에 따른 방법에서 사용하기 위한, 제1항 또는 제11항에 따른 화합물 또는 제12항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물.

청구항 28

제26항에 따른 방법에서의, 제1항 또는 제11항에 따른 화합물 또는 제12항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물의 용도.

청구항 29

암을 앓고 있는 환자의 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서의, 제1항 또는 제11항에 따른 화합물의 용도.

청구항 30

전술한 바와 같은 발명.

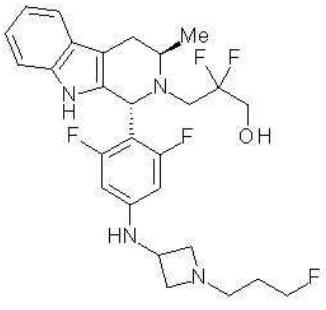
발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 3-((1R,3R)-1-(2,6-디플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라히드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2,2-디플루오로프로판-1-올 타르트레이트의 결정질 형태, 이를 포함하는 약제학적 조성물, 또한 이의 제조 공정 및 이의 암 치료를 위한 약제로서의 용도에 관한 것이다.

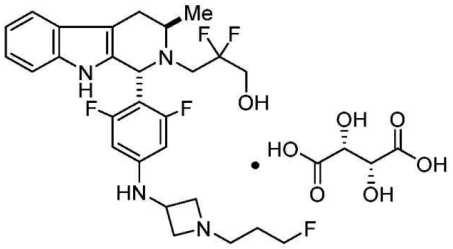
배 경 기 술

[0002] 에스트로겐 수용체(ER)는 내인성 에스트로겐과의 상호 작용을 통해 다양한 생물학적 효과의 유도를 매개하는 리간드 활성화 전사 조절 단백질이다. 내인성 에스트로겐은 17β(베타)-에스트라디올 및 에스트론을 포함한다. ER은 ER-α(알파) 및 ER-β(베타)의 두 가지 이소형을 갖는 것으로 밝혀졌다. 에스트로겐 및 에스트로겐 수용체는 여러 질환 또는 병태, 예컨대 유방암, 폐암, 난소암, 결장암, 전립선암, 자궁내막암, 자궁암 및 기타 질환 또는 병태에 관련된다. ER-α 표적화제는 전이성 질환 및 후천성 내성 환경에서 특정 활성을 갖는다. 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함되는 국제 특허 출원 WO2016097072 및 WO2019245974는 다수의 ER-α 표적화제를 개시하며, 이 중에 유방암 치료를 위한 임상 시험에서 조사되고 있는 권장 INN 지레데스트란트(WHO Drug Information, Vol. 33, No. 4, 2019, Proposed INN: List 122)를 갖는 화합물 3-((1R,3R)-1-(2,6-디플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라히드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2,2-디플루오로프로판-1-올이 포함된다.



[0003] 지레데스트란트

[0004] 여러 염 형태 중에서, WO2019245974는 화학식 (I)을 갖는 지레데스트란트의 타르트레이트 염 및 이의 특정 결정질 형태를 개시한다.



[0005] (I)

[0006] WO2019245974에 기재된 화학식 (I)의 타르트레이트의 결정질 형태 중 하나는 형태 B(이하 "형태 B")이다. 상기 형태 B는 기계적 압축에 의한 가공을 매우 어렵게 만드는 독특한 기계적 거동을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 기존의 약제학적 조성물을 정제화하는 동안 가해지는 것과 같은 기계적 압축은 흔히 API이 부분적 분해(실시예 7 및 8 참조), 색상 변화 및 덩어리 형성을 유발한다. 정제화 동안 가해지는 해로운 압축력을 피하기 위한 한 가지 방법은 API 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물을 캡슐에 직접 채우는 것이다 ("직접 캡슐화"). 그러나, 형태 B는 -도 8 a)-c)에 나타나는 바와 같이- 배치마다 달라지는 불균일한 입자 크기 분포를 나타내고, 벌크 밀도가 낮고 유동성이 불량하며 (실시예 9 참조), 이는 산업적 규모로 처리하는 데 방해가 되므로, 캡슐 제제에 적합하지 않은 것으로 밝혀졌다.

[0007] 요약하면, 형태 B는 산업적 규모로 정제 및 캡슐 제제를 제공하기에 적합하지 않다.

[0008] 따라서, 환자에게 투여하기 위해 산업적 규모로 제약 제품으로 제제화될 수 있는 새로운 형태의 지레데스트란트에 대한 충족되지 않은 수요가 높다.

발명의 내용

[0009] **발명의 요약**

[0010] 본 발명의 발명자들은 지레데스트란트 타르트레이트의 결정질 형태 B를 제조하는 새로운 공정을 개발했고 (실시예 1 및 2 참조), 이는 상기 형태 B에 뚜렷한 단정 입자 크기 분포(도 1)를 신뢰성 있고 재현성 있게 제공한다. 놀랍게도, 상기 새로운 입자 크기 분포를 갖는 결정질 형태 B는 WO2019245974에 기술된 절차에 따라 제조된 결정질 형태 B에 비해 개선된 유동 특성 및 벌크 밀도를 갖고 (실시예 9 참조), 위에 설명된 문제점을 극복하여 캡슐 제제를 제공하는 데 매우 적합하다. 개선된 약물 물질을 포함하는 캡슐 제제는 과립화 단계 없이 그리고 부형제로서 결합제를 사용하지 않고 편리하게 제조될 수 있다. 더욱이, 본 발명의 캡슐 제제는 기존에 알려진 형태의 지레데스트란트를 포함하는 제제보다 용출 프로파일 변동성이 낮은 한편, 유사한 방출 프로파일을 나타낸다.

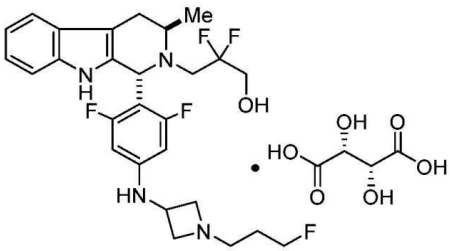
[0011] 첫 번째 양태에서, 본 발명은

[0012] (i) 11.49, 12.54, 19.16, 19.42 또는 24.67 [° 2 세타 ± 0.1° 2 세타, Cu Kα 방사선]에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴; 및

[0013] (ii) D[v,10] = 20-54 μm 및 D[v,90] = 38-120 μm의 입자 크기를 갖는 단정 입자 크기 분포

[0014] 를 갖는

[0015] 화학식 (I)의 결정질 3-((1R,3R)-1-(2,6-디플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라히드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2,2-디플루오로프로판-1-올 타르트레이트



[0016] (I)

[0017] 을 제공한다.

[0018] 추가 양태에서, 본 발명은 본 발명의 결정질 형태를 제조하는 공정, 이를 포함하는 제제 및 의료 치료에서 이를 사용하는 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0019] 도 1은 본 발명에 따른 화학식 (I)의 결정질 화합물에 대한 입자 크기 분포(PSD)를 나타낸다.

도 2는 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 제조하는 공정의 흐름도를 나타낸다.

도 3은 본 발명에 따른 화학식 (I)의 결정질 화합물("GPV0137")을 API로서 함유하거나 API로서 WO2019245974에 개시된 품질의 화학식 (I)의 화합물("GMP0492")을 함유하는 최종 블렌드의 체 분획물 내 API 함량을 나타낸다.

도 4는 최대 4 주 동안 60℃/11%RH에서 보관된 API 안정성 샘플(비압축 대 압축)에서 관찰된 RRT=0.58인 불순물의 플롯을 나타낸다.

도 5는 30℃/65%RH에서 최대 6 개월 동안 보관된 안정성 샘플에서 관찰된 RRT=0.60(왼쪽) 및 RRT=0.73(오른쪽)인 불순물의 플롯을 나타낸다.

도 6은 40℃/75%RH에서 최대 6 개월 동안 보관된 안정성 샘플에서 관찰된 RRT=0.60(왼쪽) 및 RRT=0.73(오른쪽)인 불순물의 플롯을 나타낸다.

도 7은 60℃/11%RH에서 최대 6 개월 동안 보관된 안정성 샘플에서 관찰된 RRT=0.60(왼쪽) 및 RRT=0.73(오른쪽)인 불순물의 플롯을 나타낸다.

도 8 a)는 WO2019245974에 기재된 공정에 의해 얻은 API 로트 "A"의 입자 크기 분포를 나타낸다 (WO2019245974의 도 9C와 비교).

도 8 b)는 API 로트 "A"의 재결정화에 의해 얻은 API 로트 "B"의 입자 크기 분포를 나타낸다.

도 8 c)는 API 로트 "A"의 재결정화에 의해 얻은 API 로트 "C"의 입자 크기 분포를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] **발명의 상세한 설명**

[0021] ***정의***

[0022] 본 발명의 특정 양태, 구현예 또는 실시예와 관련하여 설명된 특성, 정수, 특징, 화합물, 화학적 모이어티 또는 기는, 이들과 양립할 수 없는 경우를 제외하고, 본원에 기재된 임의의 다른 양태, 구현예 또는 실시예에 적용 가능한 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서(임의의 첨부된 청구범위, 요약서 및 도면 포함)에 개시된 모든 특성 및/또는 그렇게 공개된 임의의 방법 또는 공정의 모든 단계는, 그러한 특성 및/또는 단계 중 적어도 일부가 상호 배타적인 조합을 제외하고, 임의의 조합에서 조합될 수 있다. 본 발명은 임의의 전술한 구현예의 임의의 세부사항으로 제한되지 않는다. 본 발명은 본 명세서(임의의 첨부된 청구범위, 요약서 및 도면 포함)에 개시된 특성 중 임의의 신규한 것, 또는 임의의 신규한 조합, 또는 그렇게 개시된 임의의 방법 또는 공정의 단계 중 임의의 신규한 것, 또는 임의의 신규한 조합으로 확장된다.

[0023] 본원에서 사용 시, 용어 "형태 B"는 WO2019245974에 기재된 바와 같은 지레데스트란트 타르트레이트(화학식 (I))의 결정질 형태 B에 관한 것이며, 11.49, 12.54, 19.16, 19.42 또는 24.67 [° 2 세타 ± 0.1° 2 세타, Cu Kα 방사선]에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다. 바람직한 구현예에서, 상기 결정질 형태 B는 표 1에 개략된 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다:

[0024] 표 1: 지레데스트란트 타르트레이트의 형태 B에 대한 대표적인 XRPD 피크

2-세타 (° 2θ)	d(Å)
7.684	11.4966
11.491	7.6942
12.54	7.053
14.245	6.2123
15.303	5.7851
15.557	5.6912
16.014	5.5301
16.634	5.3252
17.371	5.1009
18.242	4.8593
19.163	4.6278
19.424	4.5662
19.892	4.4597
20.243	4.3833
21.817	4.0705
22.524	3.9442
22.996	3.8644
23.253	3.8223
23.573	3.7711
24.676	3.6049
25.073	3.5487
25.915	3.4353

[0025]

[0026] 본 발명의 결정질 3-((1R,3R)-1-(2,6-디플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라히드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2,2-디플루오로프로판-1-올 타르트레이트의 입자 크기 분포는 입자 크기의 레이저 회절 측정에 대한 USP <429> 및 유럽 약전 2.9.31장 레이저 회절에 의한 입자 크기 분석에 기술된 바와 같이 레이저 회절에 의해 분석되었다. 사용된 장치 및 측정의 세부사항이 실시예 3에 주어진다.

[0027] 본원에서 사용 시, 용어 "히프로멜로스", "HPMC" 및 "히드록시프로필 메틸셀룰로스"는 셀룰로스, 2-히드록시프로필 메틸 에테르(CAS 9004-65-3)를 지칭하며, 상호 교환적으로 사용된다.

[0028] 본원에서 사용 시, 용어 "HDPE"는 고밀도 폴리에틸렌을 지칭한다.

[0029] 본원에서 사용 시, 용어 "충전제"는 약제학적 조성물의 중량 및/또는 크기를 증가시키기 위해 약제학적 조성물에 첨가되는 물질을 지칭한다. 약제학적으로 허용되는 충전제는 Remington's Pharmaceutical Sciences에 기술되고 Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sheskey *et al.*, 2017에 나열된다. 충전제의 비제한적 예는 전분(예를 들어 사전젤라틴화 전분), 셀룰로스(예를 들어 미정질 셀룰로스) 및 락토스(예를 들어 락토스 일수화물)이다. 바람직하기만 비제한적인 충전제의 예는 셀룰로스 및 락토스이다.

[0030] 본원에서 사용 시, 용어 "붕해제"는 약제학적 조성물에 첨가되어 예를 들어 투여 후 분해(붕해)되고 본원에 기재된 형태 B와 같은 활성 성분을 방출시키는 것을 돕는 물질을 지칭한다. 약제학적으로 허용되는 붕해제는 Remington's Pharmaceutical Sciences에 기술되고 Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sheskey *et al.*, 2017에 나열된다. 붕해제의 비제한적 예는 저치환 히드록시프로필 셀룰로스 및 크로스카르멜로스 나트륨이다. 바람직하지만 비제한적인 붕해제의 예는 크로스카르멜로스 나트륨이다.

[0031] 본원에서 사용 시, 용어 "윤활제"는 분말의 과립이 장비 표면에 접착하는 것을 줄이는 데 도움이 되도록 약제학적 조성물에 첨가되는 물질을 지칭한다. 약제학적으로 허용되는 윤활제는 Remington's Pharmaceutical Sciences에 기술되고 Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sheskey *et al.*, 2017에 나열된다. 윤활제의 비제한적 예는 나트륨 스테아릴 푸마레이트 및 마그네슘 스테아레이트이다. 바람직하지만 비제한적인 윤활제의 예는 마그네슘 스테아레이트이다.

[0032] 본원에서 사용 시, 용어 "치료"는 장애, 질환 또는 병태 또는 장애, 질환 또는 병태와 관련된 하나 이상의 증상의 전체적 또는 부분적 완화 또는 해당 증상의 추가 진행 또는 악화의 둔화 또는 정지 또는 이의 장애, 질환 또는 병태의 원인(들)의 완화 또는 근절을 의미한다. 한 구현예에서, 장애는 암이다.

[0033] 본원에서 사용 시, 용어 "유효량"은 본원에 개시된 장애, 질환 또는 병태, 또는 이의 증상을 치료할 수 있는 본원에 기재된 화합물의 양을 지칭한다.

[0034] 본원에서 사용 시, 용어 "환자"는 영장류(예를 들어, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스, 원숭이, 닭, 칠면조, 메추라기 또는 기니피그 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 포유동물과 같은 동물을 지칭하고, 한 구현예에서 포유동물, 또 다른 구현예에서 인간이다. 한 구현예에서, 대상체는 암에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 인간이다.

[0035] ***개선된 입자 크기 분포를 갖는 지레데스트란트 타르트레이트의 결정질 형태 B***

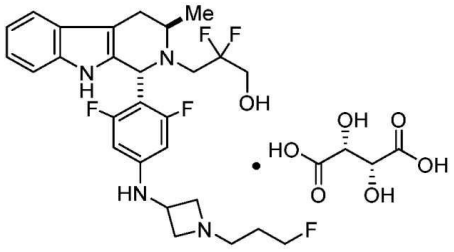
[0036] 첫 번째 양태에서, 본 발명은

[0037] (i) 11.49, 12.54, 19.16, 19.42 또는 24.67 [° 2 세타 ± 0.1° 2 [° 2 세타 ± 0.2 ° 2 세타, Cu Kα 방사선]에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴; 및

[0038] (ii) D[v,10] = 20-54 μm 및 D[v,90] = 38-120 μm의 입자 크기를 갖는 단정 입자 크기 분포

[0039] 를 갖는

[0040] 화학식 (I)의 결정질 3-((1R,3R)-1-(2,6-디플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라히드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2,2-디플루오로프로판-1-올 타르트레이트



[0041] (I)

[0042] 을 제공한다.

[0043] 한 구현예에서, 상기 결정질 형태는 D[v,10] = 24-50 μm 및 D[v,90] = 45-100 μm의 입자 크기를 갖는 단정 입자 크기 분포를 갖는다.

[0044] 한 구현예에서, 상기 결정질 형태는 D[v,10] = 28-46 μm 및 D[v,90] = 50-90 μm의 입자 크기를 갖는 단정 입자 크기 분포를 갖는다.

[0045] 특히 바람직한 구현예에서, 상기 결정질 형태는 D[v,10] = 30-42 μm 및 D[v,90] = 56-84 μm의 입자 크기를 갖는 단정 입자 크기 분포를 갖는다.

[0046] 특히 바람직한 구현예에서, 상기 결정질 형태는 D[v,10] = 30-42 μm, D[v,50] = 40-60 μm 및 D[v,90] = 56-84 μm의 입자 크기를 갖는 단정 입자 크기 분포를 갖는다.

[0047] ***새로운 형태를 제조하는 공정***

[0048] 위에 개략된 바와 같이, 유리한 입자 크기 분포를 갖는 지레데스트란트 타르트레이트의 결정질 형태 B는 상기 결정질 형태가 특정 공정에 의해 제조되는 경우 형성된다.

[0049] 따라서, 추가 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 지레데스트란트 타르트레이트의 결정질 형태를 제조하는 공정으로서, 다음 단계를 포함하는 공정을 제공한다:

[0050] a) 유기 용매에서 3-((1R,3R)-1-(2,6-디플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라히드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2,2-디플루오로-프로판-1-올("유리 염기")의 용액을 제공하는 단계;

[0051] b1) 15-30 ℃에서 단계 a)의 용액을 유기 용매 내 타르타르산의 용액에 첨가하는 단계; 또는

[0052] b2) 15-30 ℃에서 유기 용매 내 타르타르산의 용액을 단계 a)의 용액에 첨가하는 단계.

[0053] 한 구현예에서, 본 발명의 공정에서 사용되는 상기 유기 용매는 에탄올이다.

[0054] 한 구현예에서, 본 발명의 공정은 다음 단계를 추가로 포함한다:

[0055] c) b1) 또는 b2)에서 얻은 현탁액을 15-30 ℃에서 적어도 8 시간 동안 교반하는 단계.

[0056] 한 구현예에서, 본 발명의 공정의 단계 b1), b2) 및 c)의 온도는 20-25 ℃에서 유지된다.

[0057] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 공정의 단계 b1), b2) 및 c)의 온도는 20 ℃에서 유지된다.

[0058] 한 구현예에서, 본 발명의 공정의 단계 a)에서 제공된 용액 내 유리 염기의 농도는 약 13 내지 19%(w/w)이다.

[0059] 한 구현예에서, 본 발명의 공정의 단계 b1) 또는 b2)에서 사용된 용액 내 타르타르산의 농도는 약 8 내지 12%(w/w)이다.

[0060] 본 발명의 공정의 한 구현예에서, 단계 b1)은

[0061] b1a) 단계 a)의 용액의 제1 부분을 유기 용매 내 타르타르산의 용액에 첨가하는 단계;

[0062] b1b) 단계 b1a)의 용액을 제1항에 따른 화학식 (I)의 결정질 화합물로 시딩하는 단계; 및

[0063] b1c) 단계 a)의 용액의 나머지를 단계 b1b)의 혼합물에 첨가하는 단계;를 포함하고

[0064] 단계 b2)는

[0065] b2a) 유기 용매 내 타르타르산의 용액의 제1 부분을 단계 a)의 용액에 첨가하는 단계;

[0066] b2b) 단계 b2a)의 용액을 제1항에 따른 화학식 (I)의 결정질 화합물로 시딩하는 단계; 및

[0067] b2c) 유기 용매 내 타르타르산의 용액의 제2 부분을 단계 b2b)의 혼합물에 첨가하는 단계를 포함한다.

[0068] 본 발명의 공정의 한 구현예에서:

[0069] (i) 단계 b1a)에서 단계 a)의 용액의 상기 제1 부분은 단계 a)의 용액의 총량의 약 10-30%에 해당하고;

[0070] (ii) 단계 b2a)에서 유기 용매 내 타르타르산의 용액의 상기 제1 부분은 단계 b2)에서 사용되는 유기 용매 내 타르타르산의 용액의 총량의 약 20-30%에 해당한다.

[0071] 한 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 공정에 의해 얻어질 경우, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 결정질 화합물을 제공한다.

[0072] ***약제학적 조성물***

[0073] 한 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 결정질 화합물 및 충전제, 붕해제 및 윤활제 중에서 선택된 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 경구 투여용 약제학적 조성물을 제공한다.

[0074] 한 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 결정질 화합물 및 하나 이상의 충전제, 붕해제 및 윤활제를 포함한다.

[0075] 한 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 결정질 화합물 및 다음을 포함한다:

[0076] (i) 제1 충전제;

[0077] (ii) 제2 충전제;

[0078] (iii) 붕해제; 및

[0079] (iv) 윤활제.

[0080] 바람직한 구현예에서:

[0081] (i) 상기 제1 충전제는 미정질 셀룰로스이고;

[0082] (ii) 상기 제2 충전제는 락토스 일수화물이고;

[0083] (iii) 상기 붕해제는 크로스카르멜로스 나트륨이고;

[0084] (iv) 상기 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이다.

[0085] 한 구현예에서:

[0086] (i) 상기 제1 충전제의 중량은 조성물의 총 중량의 33±1%에 상당하고;

[0087] (ii) 상기 제2 충전제의 중량은 조성물의 총 중량의 10±1%에 상당하고;

[0088] (iii) 상기 붕해제의 중량은 조성물의 총 중량의 5±1%에 상당하고;

[0089] (iv) 상기 윤활제의 중량은 조성물의 총 중량의 0.5±1%에 상당하고;

[0090] (v) 상기 화학식 (I)의 결정질 화합물의 중량은 조성물의 총 중량의 51.5±1%에 상당한다.

[0091] 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 상기 화학식 (I)의 화합물을 38.62 mg(30 mg의 "유리 염기"에 상당함)의 양으로 포함한다.

[0092] 한 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 약제학적 조성물을 포함하는 경구 투여용 캡슐을 제공한다.

[0093] 한 구현예에서, 상기 캡슐은 히프로멜로스로 만들어진다.

[0094] 특히 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 다음과 같다:

[0095]

성분	기능	단위 용량당 양 (중량 측정치/캡슐)
지레데스트란트 타르트레이트	활성성분	38.620 mg (30 mg의 유리 염기에 상당함)
미정질 셀룰로스	충전제	24.755 mg
락토스 일수화물	충전제	7.500 mg
크로스카르멜로스 나트륨	붕해제	3.750 mg
마그네슘 스테아레이트	윤활제	0.375 mg
목표 캡슐 충전 중량		75.000 mg
HPMC 캡슐 크기 3	캡슐 껍질	47.000 mg
총 캡슐 중량		122.000 mg

[0096] ***약제학적 조성물 제조 공정***

[0097] 본 발명은 또한 본원에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 제조 공정을 제공한다. 특히 본 발명은 도 2에 따른 약제학적 조성물의 제조 공정을 제공한다.

[0098] 한 양태에서, 본 발명은 다음 단계를 포함하는, 본원에 기재된 약제학적 조성물 제조 공정을 제공한다:

[0099] a) 본원에 기재된 화학식 (I)의 결정질 화합물 및 제1 충전제를 조합하고 블렌딩하는 단계;

[0100] b) 단계 a)에서 얻은 블렌드를 체질하는 단계;

[0101] c) 제2 충전제 및 붕해제를 단계 b)에서 얻은 블렌드에 첨가하는 단계;

[0102] d) 단계 c)에서 얻은 블렌드를 체질하는 단계;

[0103] e) 윤활제를 체질하는 단계;

[0104] f) 단계 e)의 체질한 윤활제를 단계 d)에서 얻은 블렌드에 첨가하는 단계; 및

[0105] g) 단계 f)에서 얻은 혼합물을 블렌딩하는 단계.

[0106] 한 구현예에서, 단계 b) 및 d)의 상기 체질은 원뿔형 밀을 사용하여 수행된다.

[0107] 한 구현예에서, 단계 e)의 상기 체질은 0.5-1.0 ㎜의 메쉬 크기를 갖는 체를 사용하여 수행된다.

[0108] 한 구현예에서, 본 발명의 약제학적 조성물 제조 공정은 다음 단계를 추가로 포함한다:

[0109] (h) 단계 g)에서 얻은 최종 블렌드를 캡슐로 옮기는 단계.

[0110] **용도**

[0111] 본 발명의 특정 양태는 약제로서 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 결정질 형태 B에 관한 것이다.

[0112] 본 발명의 추가 양태는 암의 치료에 사용하기 위한 본원에 정의된 바와 같은 결정질 형태 B 및 이를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0113] 추가 양태에서, 본 발명은 암을 앓고 있는 환자의 암을 치료하는 방법으로서, 본원에 기재된 결정질 형태 B 또는 본원에 기재된 약제학적 조성물의 유효량을 암 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0114] 추가 양태에서, 본 발명은 암을 앓고 있는 환자의 암을 치료하는 방법에서 본원에 정의된 바와 같은 결정질 형태 B 및 본원에 기재된 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0115] 추가 양태에서, 본 발명은 암을 앓고 있는 환자의 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서 본원에 정의된 바와 같은 결정질 형태 B의 용도를 제공한다.

[0116] 한 구현예에서, 상기 암은 폐암, 난소암, 자궁내막암, 전립선암, 자궁암 또는 유방암 중에서 선택된다.

[0117] 바람직한 구현예에서, 상기 암은 유방암이다.

[0118] 한 구현예에서, 상기 암은 호르몬 수용체 양성 유방암, HER2-양성 유방암 및 삼중 음성 유방암 중에서 선택된 유방암이다.

[0119] 한 구현예에서, 상기 암은 HER2-음성, HER2-양성 유방암 및 삼중 음성 유방암 중에서 선택된 유방암이다.

[0120] 한 구현예에서, 상기 암은 전이성 유방암이다.

[0121] 한 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물은 보조 요법의 구성요소로서 투여된다.

[0122] 한 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물은 신보조 요법의 구성요소로서 투여된다.

[0123] 한 구현예에서, 상기 암은 0기, 1기, 2기, 3기 또는 4기인 유방암이다.

[0124] 한 구현예에서, 환자는 이전에 하나 이상의 항암제 또는 방사선 요법으로 치료를 받은 적이 있다.

[0125] 한 구현예에서, 환자는 본 발명의 형태 B로 치료받기 전에 수술을 받은 적이 있다.

[0126] 한 구현예에서, 본 발명의 형태 B는 방사선 요법, 호르몬 요법 또는 항암제 중 하나 이상과 병용으로 투여된다.

[0127] 한 구현예에서, 본 발명의 형태 B는 하나 이상의 항암제와 병용으로 투여된다.

[0128] 한 구체예에서, 상기 항암제는 독소루비신, 페길화 리포좀 독소루비신, 에피루비신, 파클리탁셀, 알부민 결합 파클리탁셀, 도세탁셀, 5-플루오로우라실, 시클로포스파미드, 시스플라틴, 카보플라틴, 비노렐빈, 카페시타빈, 젬시타빈, 익사베필론, 에리불린, 올라파립, 메토트렉세이트, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 토레미펜, 레트로졸, 타목시펜, 4-히드록시타목시펜, 랄록시펜, 드롤록시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 라파티닙, 빈블라스틴, 고세렐린, 류프롤리드, 페그필그라스팀, 필그라스팀 및 베네토클락스 중에서 선택된다.

[0129] 한 구현예에서, 상기 항암제는 AKT 억제제, CDK4/6 억제제, PARP 억제제 및 아로마타제 억제제 중에서 선택된다.

[0130] 한 구현예에서, 상기 항암제는 아베마시클립, 리보시클립 또는 팔보시클립이다.

[0131] 한 구현예에서, 상기 항암제는 아베마시클립이다.

[0132] 한 구현예에서, 상기 항암제는 리보시클립이다.

[0133] 한 구현예에서, 상기 항암제는 팔보시클립이다.

[0134] 한 구현예에서, 상기 항암제는 이파타세르팁이다.

[0135] 한 구현예에서, 상기 항암제는 에베롤리무스 또는 풀베스트란트이다.

[0136] 한 구현예에서, 상기 항암제는 아도-트라스투주맙 엠탄신, 트라스투주맙, 페르투주맙 또는 아테졸리주맙이다.

[0137] 한 구현예에서, 상기 항암제는 알렘투주맙, 베바시주맙, 세툭시맙, 파니투무맙, 리툭시맙, 토시투모맙 또는 이들의 조합이다.

[0138] **실시예**

[0139] 다음의 실시예는 본 발명의 예시를 위해 제공된다. 이들은 본 발명의 범위를 제한하는 것이 아니라 단지 대표하는 것으로 간주되어야 한다.

[0140] ***실시예 1 - 결정질 지레데스트란트 타르트레이트의 제조***

[0141] 3-((1R,3R)-1-(2,6-디플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라히드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2,2-디플루오로-프로판-1-올 타르트레이트(9.0 kg 미정제, WO2019245974, 실시예 8, [0550]에 기재된 공정으로부터 얻음, 13.4 mol, 1.0 eq, 이하 "타르트레이트")를 주위 온도에서 *tert*-부틸메틸에테르(TBME)에 현탁시켰다. 5 %(w/w) 수산화나트륨 수용액(22.4 kg, 28 mol NaOH, 2.1 eq)을 주위 온도에서 첨가하여 3-((1R,3R)-1-(2,6-디플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라히드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2,2-디플루오로-프로판-1-올(이하 "유리 염기")의 용액을 얻었다. 수성상을 버리고; 유기상을 물로 세척하여 염을 제거하고 숯으로 여과했다. 이후, 진공 증류에 의해 TBME에서 EtOH로 용매 교체를 수행했다. 용매 교환이 끝날 때 EtOH 내 유리 염기의 최종 농도를 18 %(w/w)로 조정했다. 이 용액의 20%를 20 - 25℃에서 에탄올(17.9 kg) 내 타르타르산(2.1 kg, 14.0 mol, 1.1 eq)의 용액에 첨가했다. 생성된 용액에 타르트레이트를 시딩하고 그 후 최종 양의 에탄올 유리 염기 용액을 20 - 25℃에서 첨가했다. 생성된 현탁액을 20 - 25℃에서 약 10 시간 동안 교반했다. 현탁액을 여과하고 필터 케이크를 에탄올(각각 9 kg)로 두 번 세척하고 50℃에서 진공(10 mbar)에서 하룻밤 동안 건조했다. 타르트레이트를 황색을 띠는 고체(8.5 kg, 94% 수율)로 얻었다.

[0142] ***실시예 2 - 결정질 지레데스트란트 타르트레이트의 제조***

[0143] 3-((1R,3R)-1-(2,6-디플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라히드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2,2-디플루오로-프로판-1-올 타르트레이트(5.5 kg 미정제, WO2019245974, 실시예 8, [0550]에 기재된 공정으로부터 얻음, 8.2 mol, 1.0 eq, 이하 "타르트레이트")를 주위 온도에서 *tert*-부틸메틸에테르(TBME)에 현탁시켰다. 5 %(w/w) 수산화나트륨 수용액(2.1 eq, 13.8 kg, 17.2 mol NaOH)을 주위 온도에서 첨가하여 3-((1R,3R)-1-(2,6-디플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라히드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2,2-디플루오로-프로판-1-올(이하 "유리 염기")의 용액을 얻었다. 수성상을 버리고; 유기상을 물로 두 번 세척하고 숯으로 여과했다. 이후, 진공 증류에 의해 TBME에서 EtOH로 용매 교체를 수행했다. 용매 교환이 끝날 때 EtOH 내 유리 염기의 최종 농도를 16 %(w/w)로 조정했다.

[0144] 동시에, 주위 온도에서 에탄올(12.0 kg) 내 타르타르산(1.3 kg, 8.7 mol, 1.1 eq)의 에탄올 용액을 제조했다. 이 용액의 25%를 20 - 25℃에서 위에 언급된 유리 염기 용액에 첨가했다. 생성된 용액에 타르트레이트를 시딩하고 그 후 최종 양의 에탄올 타르타르산 용액을 20 - 25℃에서 첨가한다. 생성된 현탁액을 20 - 25℃에서 적어도 8 시간 동안 교반한다. 그다음 최종 현탁액을 선택적으로 습식 밀링하여 과도하게 큰 응집물이 있는 경우 그 수를 제어한다. 현탁액을 여과하고 필터 케이크를 에탄올(각각 2 kg)로 두 번 세척하고 50℃에서 진공(10 mbar)에서 하룻밤 동안 건조한다. 타르트레이트를 황색을 띠는 고체(5.0 kg, 91% 수율)로 얻는다.

[0145] ***실시예 3 - 입자 크기 분포(PSD) 측정을 위한 일반적 절차***

[0146] 측정을 위해, 영국 Malvern사의 액체 분산 유닛 Hydro MV®와 연결된 영국 Malvern사의 Malvern MasterSizer 3000 장치를 사용했다. 실시예 1 또는 2에서 얻은 결정질 지레데스트란트 타르트레이트를 0.2% w/w.-% Span 85(소르비탄 트리올레이트, 예를 들어 Fluka / Sigma Cat. Nr. 85549 또는 동등품) 비포화를 함유하는 기술 등급 n-헵탄으로 구성된 분산 매질에 분산했다.

[0147] 절차: 결정질 지레데스트란트 타르트레이트를 Hydro MV 분산 유닛에 직접 첨가하고 2500 rpm에서 교반하여 적절한 광학 농도(5% 내지 25% 광학 농도)를 달성한다.

[0148] 측정: 시험 분산을 측정하고 누적 체적 분산을 위에 언급된 레이저 회절 장비를 사용 설명서에 따라 사용하여 결정했다. 2 분 교반 시간 후 측정을 수행했다. 입자 직경 계산에 대해 프라운호퍼 근사법을 사용했고, 입자 유형에 대해 불투명 입자를 사용했으며, 분석 모델에 대해 일반 목적을 사용했다. 배경 및 측정 시간은 30 초로 설정되었다.

[0149] 세 개의 독립적인 샘플을 한 번에 측정했다. 10%, 50% 및 90% (x10, x50 및 x90) 백분위수의 언더사이즈 값에서

부피 기준 평균 입자 크기 분포를 누적 분포로부터 평가했다.

[0150] 생성된 입자 크기 분포는 도 1에 나타난다.

[0151] ***실시예 4 - 캡슐 제제의 제조를 위한 일반적 절차***

[0152] 본 발명에 따른 화학식 (I)의 결정질 화합물을 포함하는 캡슐 제제는 도 2의 흐름도에 기재된 바와 같이 그리고 아래의 상세한 절차에 따라 제조되었다.

[0153] 단계 1a: 지레데스트란트 타르트레이트 및 미정질 셀룰로스를 하나의 용기에서 조합하고 블렌딩했다.

[0154] 단계 1b: 블렌드 1a는 원뿔형 밀을 사용하여 체질되었다.

[0155] 단계 1c: 락토스 일수화물 및 크로스카르멜로스 나트륨을 블렌드 1b에 첨가하고 블렌딩했다.

[0156] 단계 1d: 블렌드 1c는 원뿔형 밀을 사용하여 체질되었다.

[0157] 단계 2: 마그네슘 스테아레이트를 0.5 mm(0.5-1.0mm)의 메쉬 크기를 갖는 체를 통해 체질하고, 단계 1d의 블렌드에 첨가하고 블렌딩했다.

[0158] 단계 3: 최종 블렌드를 비어 있는 3 사이즈 HPMC 캡슐로 옮겼다.

[0159] 단계 4: 캡슐을 건조제와 함께 HDPE 병에 포장했다.

[0160] ***실시예 5 - 30 mg 캡슐 제제***

[0161]

성분	기능	단위 용량당 양 (중량 측정치/캡슐)
화학식 (I)의 결정질 화합물	활성성분	38.620 mg (30 mg의 유리 염기에 상당함)
미정질 셀룰로스	충전제	24.755 mg
락토스 일수화물	충전제	7.500 mg
크로스카르멜로스 나트륨	붕해제	3.750 mg
마그네슘 스테아레이트	윤활제	0.375 mg
목표 캡슐 충전 중량		75.000 mg
HPMC 캡슐 크기 3	캡슐 껍질	47.000 mg
총 캡슐 중량		122.000 mg

[0162] 제제에서 사용된 모든 부형제는 약전(Ph. Eur. 및/또는 USP/NF) 등급이다.

[0163] ***참조 실시예 6 - 대안의 캡슐 제제***

[0164] 히프로멜로스를 제외하고 실시예 5의 캡슐 제제와 동일한 성분으로 구성된 경구 투여용 캡슐 제제가 또한 제공된다. 제제에서 사용된 모든 부형제는 약전(Ph. Eur. 및/또는 USP/NF) 등급이다. 캡슐 제제의 투여 강도는 바람직하게는 30 mg(유리 염기 상당)이다.

[0165] ***참조 실시예 6 - 즉시 방출 정제 제제***

[0166] 지레데스트란트 타르트레이트, 미정질 셀룰로스, 락토스, 크로스카르멜로스 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 마그네슘 스테아레이트로 구성된 경구 투여용 즉시 방출 정제 제제가 또한 제공된다. 제제에서 사용된 모든 부형제는 약전(Ph. Eur. 및/또는 USP/NF) 등급이다. 캡슐 제제의 투여 강도는 바람직하게는 50 mg 또는 10 mg(유리 염기 상당)이다.

[0167] ***실시예 7 - API에 대한 안정성 데이터***

[0168] API 분해에 대한 압축의 효과를 조사했다. 비압축 API(순수 API 분말 그대로) 및 압축 API(압밀)의 샘플을 최대 1 개월 동안 용기를 개방하여 60℃/11%RH에서 숙성시켰다. 샘플을 HPLC로 분석했다 (실시예 10 참조). 도 4는 최대 4 주 동안 60℃/11%RH에서 보관된 샘플에서 관찰된 RRT=0.58에서의 불순물 수준을 보여준다. RRT=0.58에서의 불순물의 성장이 비압축 및 압축 API 샘플 모두에 대해 관찰되었고, 압축 샘플에더 더 빠른 성장 속도가 관찰되었다. 결과는 분해 생성물의 수준이 비압축 샘플보다 압축된 샘플에서 더욱 현저하게 증가했음을 보여주며, 이는 API가 압축력에 대한 취약성을 가짐을 나타낸다.

[0169] ***실시예 8 - 100 mg 캡슐 및 정제 제제에 대한 안정성 데이터***

[0170] 약어:

[0171] RRT: 상대 체류 시간

[0172] RH: 상대 습도

[0173] FBG 유동층 과립화

[0174] RC 롤러 압축

[0175] DP 의약품

[0176] 캡슐 및 정제 제제의 화학적 안정성은 초기 시점, 1, 3 및 6 개월에 HPLC(실시예 10 참조)에 의해 모니터링되었다. 안정성 데이터는 표 2-4에 나열된다. 최대 6 개월 동안 30℃/65%RH, 40℃/75%RH 및 60℃/11%RH에서 보관된 안정성 샘플에서 관찰된 RRT=0.60 및 RRT=0.73에서의 캡슐 및 정제 제제의 불순물 프로파일이 각각 도 5, 6 및 7에 나타난다. 30℃/65%RH 및 40℃/75%RH에서, 모든 샘플에 대해 불순물 RRT=0.60의 선형적 성장이 관찰되었지만, 성장 속도는 FBG 캡슐에서 가장 느렸다. 동일한 보관 조건하에 RRT=0.73에서의 불순물은 RRT=0.60에서의 불순물만큼 빠르게 성장하지 않았다. 이의 성장 속도는 정제보다 캡슐에 대해 더 느린 것으로 나타났다. 60℃/11%RH의 조건에서, RRT=0.60에서의 불순물 성장은 RC 정제를 제외하고 3 개월 후에 정체 상태를 유지했다. 이 조건하에 RRT=0.73에서의 불순물은 계속해서 성장했지만, FBG 캡슐에 대해 정체 상태가 시작되었다.

[0177] 안정성 결과는 캡슐이 정제 보다 화학적으로 더 안정한 것으로 나타나고, FBG 캡슐이 가장 우수한 성능이며 RC 캡슐이 그 다음임을 나타낸다. RRT=0.60에서의 불순물의 비슷한 성장 속도가 FBG 정제 및 RC 정제에서 관찰되었으며, 이는 캡슐에서 관찰된 것보다 현저하게 빨랐다. 따라서, 압축력이 DP 분해에 미치는 영향은 API에 대한 이전 연구 결과와 일치했다 (실시예 7 참조). 요약하면, DP 제조 동안 가해지는 압축력이 더 높을수록, DP 분해가 더 빨리 일어날 것이다.

[0178] *표 2 - 100 mg 캡슐 및 정제(FBG 및 RC)에 대한 1-개월 순도 결과*

RRT (%a/a)	FBG 캡슐					FBG 정제					RC 캡슐					RC 정제				
	T0	5C	30/65	40/75	60/11	T0	5C	30/65	40/75	60/11	T0	5C	30/65	40/75	60/11	T0	5C	30/65	40/75	60/11
API	99.28	99.43	99.41	99.36	99.05	99.25	99.41	99.35	99.21	98.69	99.30	99.51	99.38	99.39	99.03	99.22	99.43	99.35	99.22	98.74
에피머	0.25	0.21	0.22	0.22	0.21	0.27	0.23	0.26	0.33	0.30	0.16	0.13	0.24	0.15	0.16	0.29	0.19	0.23	0.30	0.27
0.19	0.08	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
0.58	0.13	0.13	0.13	0.14	0.31	0.13	0.12	0.14	0.17	0.48	0.12	0.13	0.13	0.18	0.35	0.13	0.12	0.14	0.21	0.46
0.70		0.05	0.06	0.05	0.08		0.06	0.06	0.06	0.10	0.04	0.06	0.06	0.05	0.08		0.05	0.06	0.06	0.10
0.73	0.06	0.05	0.05	0.06	0.19	0.06	0.05	0.05	0.07	0.26	0.06	0.05	0.05	0.06	0.22	0.06	0.05	0.05	0.07	0.26
1.04	0.14					0.15					0.17					0.15				
1.06	0.07	0.07	0.07	0.09	0.10	0.07	0.07	0.07	0.10	0.10	0.07	0.07	0.07	0.09	0.08	0.07	0.08	0.09	0.08	0.10

[0179]

[0180] *표 3 - 100 mg 캡슐 및 정제(FBG 및 RC)에 대한 3-개월 순도 결과*

RRT (%a/a)	FBG 캡슐					FBG 정제					RC 캡슐					RC 정제				
	T0	5C	30/65	40/75	60/11	T0	5C	30/65	40/75	60/11	T0	5C	30/65	40/75	60/11	T0	5C	30/65	40/75	60/11
API	99.28	99.29	99.26	99.17	98.72	99.25	99.23	99.20	98.96	98.00	99.30	99.32	99.24	99.19	98.47	99.22	99.25	99.09	99.00	98.14
에피머	0.25	0.23	0.24	0.24	0.21	0.27	0.32	0.27	0.38	0.33	0.16	0.24	0.28	0.22	0.22	0.29	0.31	0.37	0.33	0.32
0.19	0.08	0.09	0.09	0.11	0.09	0.07	0.09	0.10	0.10	0.10	0.07	0.09	0.09	0.10	0.09	0.07	0.10	0.09	0.11	0.10
0.58	0.13	0.13	0.14	0.19	0.31	0.13	0.12	0.19	0.25	0.56	0.12	0.13	0.15	0.22	0.38	0.13	0.12	0.17	0.25	0.49
0.59					0.05					0.09					0.07					0.11
0.66										0.10										
0.70										0.08	0.04				0.09					0.13
0.73	0.06	0.07	0.08	0.11	0.39	0.06	0.06	0.07	0.12	0.52	0.06	0.06	0.07	0.10	0.45	0.06	0.05	0.06	0.10	0.50
1.04	0.14	0.14	0.14	0.14	0.15	0.15	0.13	0.13	0.13	0.14	0.17	0.13	0.13	0.13	0.15	0.15	0.13	0.14	0.15	0.14
1.06	0.07	0.04	0.04	0.05	0.08	0.07	0.04	0.04	0.05	0.07	0.07	0.04	0.04	0.04	0.08	0.07	0.04	0.08	0.08	0.08

[0181]

[0182] *표 4 - 100 mg 캡슐 및 정제(FBG 및 RC)에 대한 6-개월 순도 결과*

RRT (%a/a)	FBG 캡슐				FBG 정제				RC 캡슐				RC 정제			
	T0	30/65	40/75	60/11	T0	30/65	40/75	60/11	T0	30/65	40/75	60/11	T0	30/65	40/75	60/11
API	99.28	99.27	99.22	98.66	99.25	99.16	98.90	97.89	99.30	99.36	99.19	98.50	99.22	99.14	98.86	97.97
에피머	0.25	0.32	0.25	0.17	0.27	0.35	0.34	0.28	0.16	0.20	0.21	0.16	0.29	0.33	0.35	0.24
0.19	0.08	0.08	0.08	0.07	0.07	0.08	0.08	0.07	0.07	0.07	0.08	0.07	0.07	0.08	0.09	0.07
0.54																0.05
0.60	0.13	0.17	0.22	0.36	0.13	0.23	0.35	0.58	0.12	0.21	0.30	0.41	0.13	0.25	0.39	0.60
0.61								0.06								0.05
0.62								0.05								
0.70				0.18			0.06	0.23	0.04			0.19			0.06	0.24
0.73	0.06	0.11	0.15	0.46	0.06	0.12	0.20	0.72	0.06	0.10	0.16	0.60	0.06	0.11	0.19	0.73
1.04					0.07	0.06	0.07		0.17				0.15			
1.06	0.07	0.05	0.07	0.10				0.12	0.07	0.06	0.06	0.08	0.07	0.05	0.07	0.08

[0183]

[0184] ***실시예 9 - 개선된 제조성***

[0185] 하기 표는 본 발명의 공정에 따라 제조된 결정질 API(로트 "BS2008SA02")의 개선된 제조성 특성을 나타낸다. E1 로트는 WO2019245974에 기술된 공정에 따라 제조되었다.

API 로트	D10 (μm)	D50 (μm)	D90 (μm)	BET SA (m2/g)	벌크 밀도 (g/mL)	탭 밀도 (g/mL)
711-005-5467-001 (E1)	2	8	27	2.9	0.31	0.41
BS2008SA02	30	41	56	1.7	0.57	0.64

[0186]

[0187] ***실시예 10 - HPLC 방법***

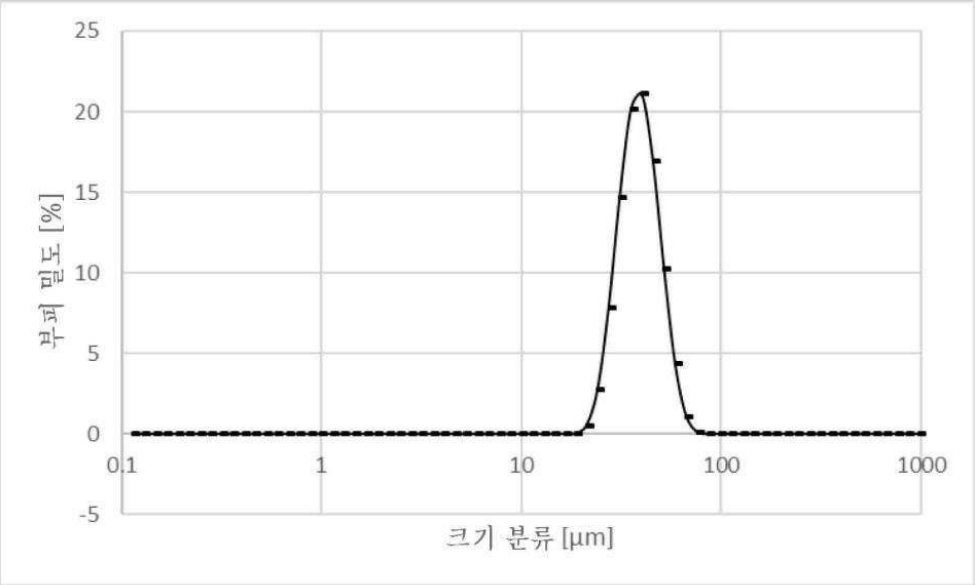
[0188] 본원에 기재된 RRC를 측정하기 위해 하기 HPLC 방법을 사용했다:

장비	구매 용리 및 UV 검출기를 갖춘 Agilent 1260 HPLC 시스템		
컬럼	Sigma-Aldrich Ascentis Express C18, 2.7 μm, 3 mm x 150mm		
유량	0.5 mL/분		
이동상 A	10 mM 인산칼륨 완충액, pH 6.5		
이동상 B	ACN:IPA = 70:30 (v/v)		
실행 시간	51 분		
구배	시간 (분)	이동상 A, %	이동상 B, %
	0.0	80	20
	5.0	62	38
	21.0	50	50
	36.0	20	80
	41.0	20	80
	41.1	80	20
	51.0	80	20
주입 부피	5 μL		
바늘 세척	ACN:탈이온수 = 50:50, v/v		
오토샘플러	5℃		
컬럼 온도	15℃		
검출	230 nm의 UV (참고: 식별을 위해, 230 nm에서 DAD 사용 (대역폭: 4 nm) and 200 nm와 400 nm 사이의 UV 스펙트럼을 수집)		

[0189]

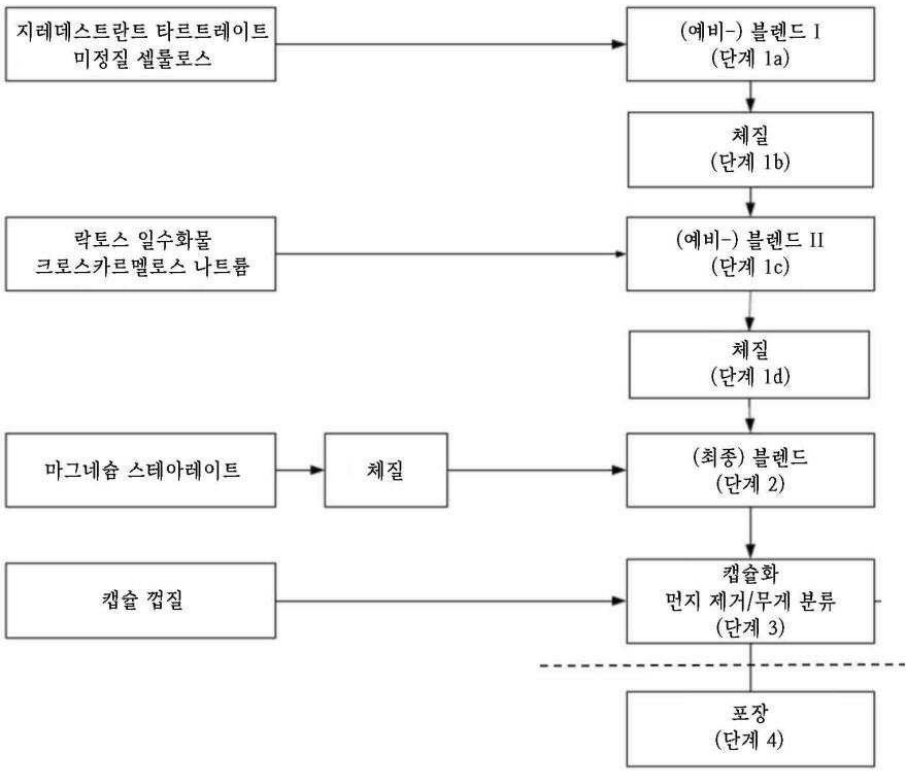
도면

도면1

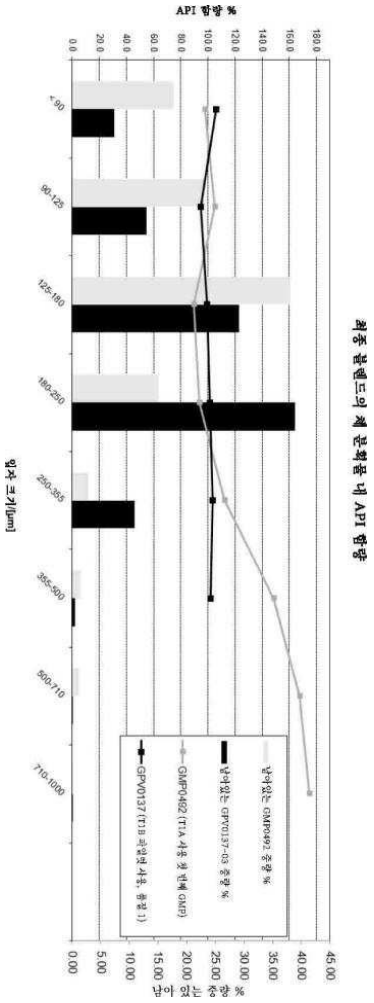


Dx (10) (µm)	Dx (50) (µm)	Dx (90) (µm)
30.5	41.1	55.7

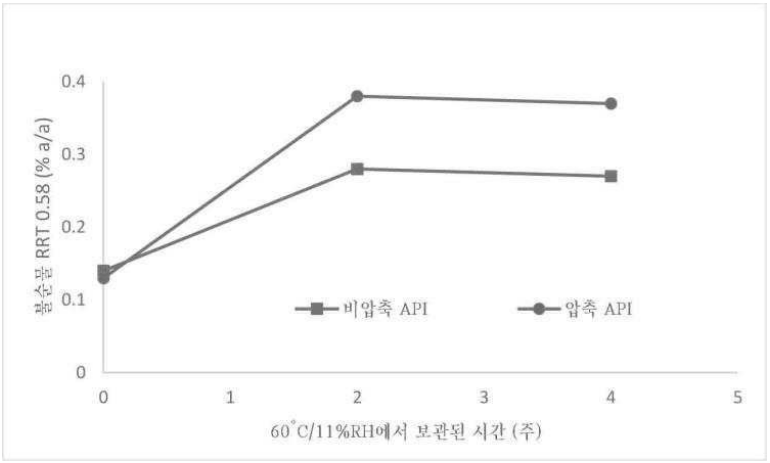
도면2



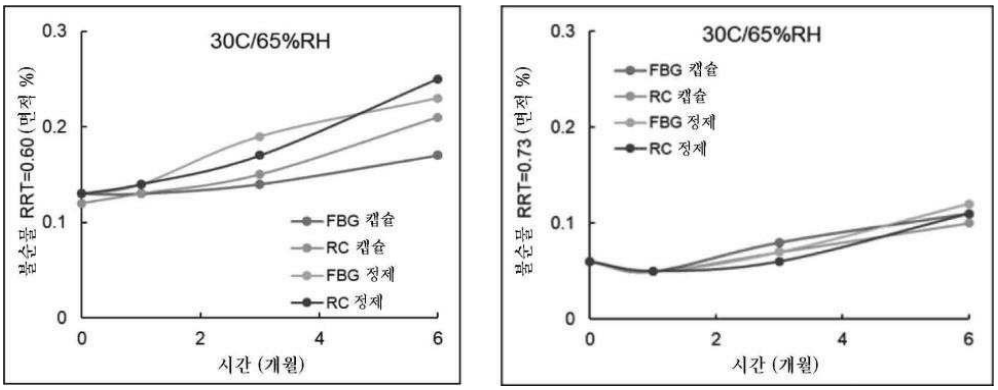
도면3


API 함량 %
0.0
20.0
40.0
60.0
80.0
100.0
120.0
140.0
160.0
180.0
입자 크기[μm]
<90
90-125
125-180
180-250
250-355
355-500
500-710
710-1000
최종 블렌드의 체 분획물 내 API 함량
남아있는 GMP0492 중량 %
남아있는 GPV0137-03 중량 %
GMP0492 (T1A 사용 첫 번째 OMP)
GPV0137 (T1B 파일럿 사용, 품질 1)
0.00
5.00
10.00
15.00
20.00
25.00
30.00
35.00
40.00
45.00
남아 있는 중량 %

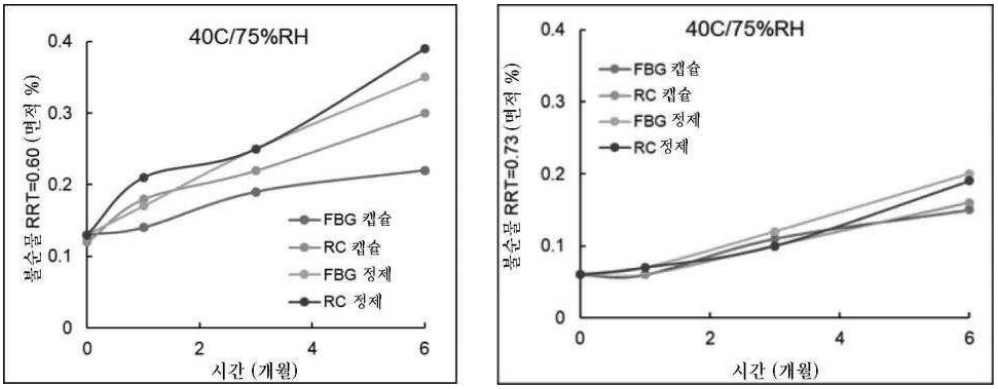
도면4


0.4
0.3
0.2
0.1
0
불순물 RRT 0.58 (% a/a)
비압축 API
압축 API
0
1
2
3
4
5
60°C/11%RH에서 보관된 시간 (주)

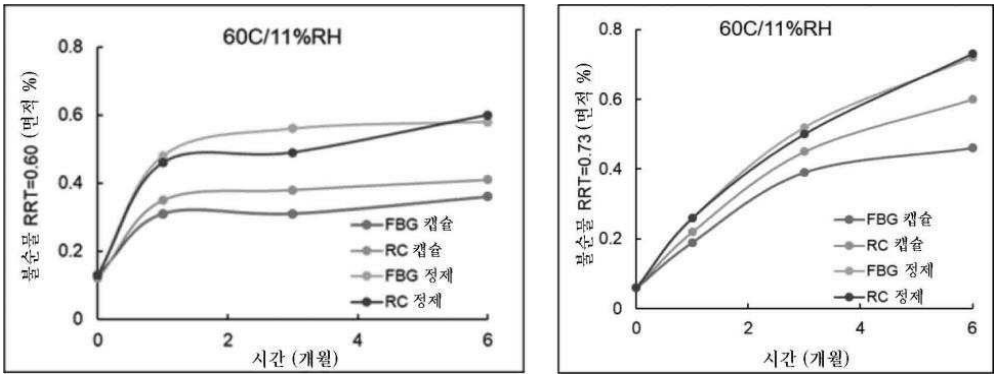
도면5


30C/65%RH
불순물 RRT=0.60 (면적 %)
0.3
0.2
0.1
0
0
2
4
6
시간 (개월)
FBG 캡슐
RC 캡슐
FBG 정제
RC 정제
30C/65%RH
불순물 RRT=0.73 (면적 %)
0.3
0.2
0.1
0
0
2
4
6
시간 (개월)
FBG 캡슐
RC 캡슐
FBG 정제
RC 정제

도면6

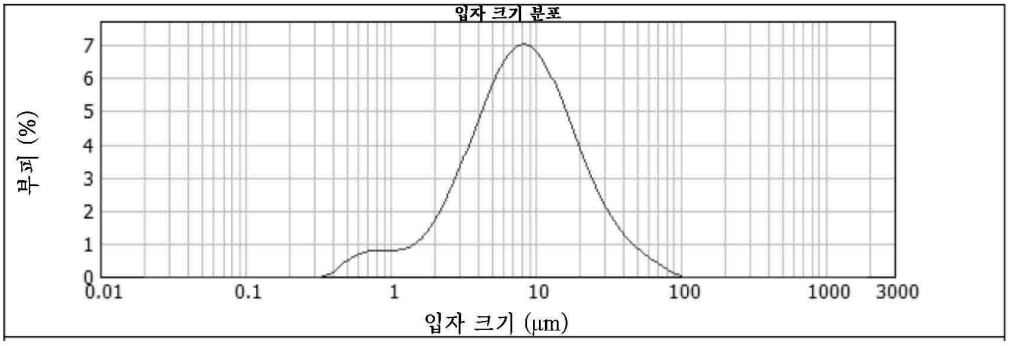

40C/75%RH
불순물 RRT=0.60 (면적 %)
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0
2
4
6
시간 (개월)
FBG 캡슐
RC 캡슐
FBG 정제
RC 정제
40C/75%RH
불순물 RRT=0.73 (면적 %)
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0
2
4
6
시간 (개월)
FBG 캡슐
RC 캡슐
FBG 정제
RC 정제

도면7

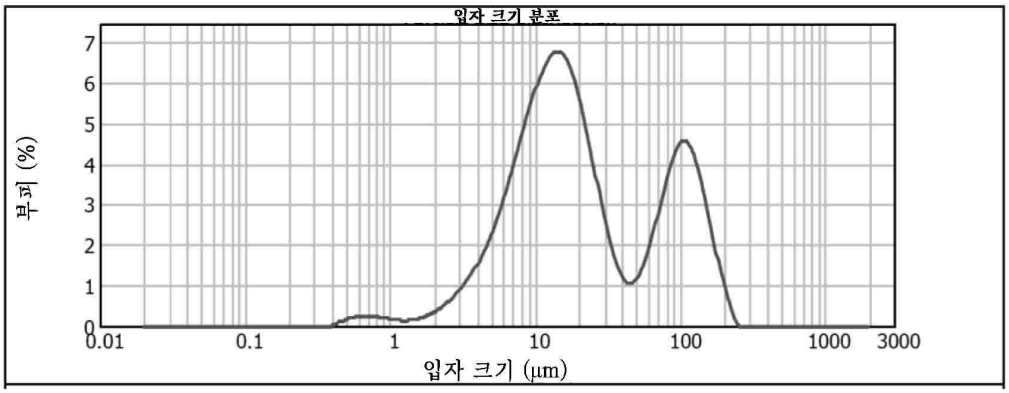

60C/11%RH
불순물 RRT=0.60 (면적 %)
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
2
4
6
시간 (개월)
FBG 캡슐
RC 캡슐
FBG 정제
RC 정제
60C/11%RH
불순물 RRT=0.73 (면적 %)
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
2
4
6
시간 (개월)
FBG 캡슐
RC 캡슐
FBG 정제
RC 정제

도면8

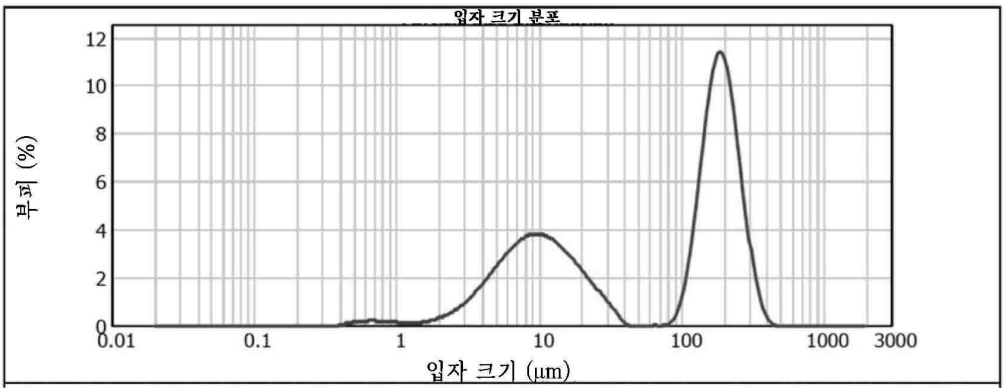
a)


입자 크기 분포
부피 (%)
0
1
2
3
4
5
6
7
0.01
0.1
1
10
100
1000
3000
입자 크기 (μm)

b)


입자 크기 분포
부피 (%)
0
1
2
3
4
5
6
7
0.01
0.1
1
10
100
1000
3000
입자 크기 (μm)

c)


입자 크기 분포
부피 (%)
0
2
4
6
8
10
12
0.01
0.1
1
10
100
1000
3000
입자 크기 (μm)