



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년05월25일

(11) 등록번호 10-1739994

(24) 등록일자 2017년05월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) **A61K 31/437** (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) **A61K 9/00** (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2011-7018833
- (22) 출원일자(국제) 2010년03월31일
 심사청구일자 2015년03월31일
- (85) 번역문제출일자 2011년08월12일
- (65) 공개번호 10-2012-0006006
- (43) 공개일자 2012년01월17일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2010/029489
- (87) 국제공개번호 WO 2010/114928
 국제공개일자 2010년10월07일
- (30) 우선권주장
 09175665.0 2009년11월11일
 유럽특허청(EPO)(EP)
 (뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
 WO2007002325 A1*
 WO2007002433 A1
 WO2004069138 A2
 US20100249118 A1
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
에프. 호프만-라 로슈 아게
 스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라세 124
플렉시콘 인코퍼레이티드
 미국 94710 캘리포니아 버클리 볼리바 드라이브 91
- (72) 발명자
드사이, 디펜
 미국 07981 뉴저지주 위파니 알타뷰 코트 202
디오돈, 랄프
 독일 데 79206 브라이자흐 라인토르스트라세 10 베
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 24 항

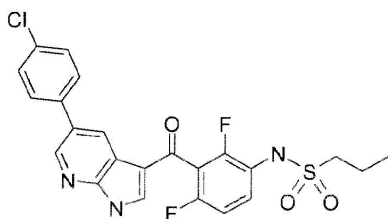
심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 **프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드 조성물 및 그의 용도**

(57) 요약

프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드 (화학식 I)를 포함하는 고상 분산물, 고상 분자 복합체, 염 및 결정질 다형체를 제공한다.

<화학식 I>



(72) 발명자

고, 제나이다

미국 07013 뉴저지주 클리프톤 아파트 디16 그로브 스트리트 565

이브라힘, 프라브하, 엔.

미국 94040 캘리포니아주 마운틴 뷰 루비호 드라이브 3380

아이어, 라만, 마하데반

미국 08854 뉴저지주 피스카타웨이 크레스트우드 스트리트 22

마이르, 한스-유르겐

독일 데 79541 로에라흐 술로스스트라세 13 아

산드후, 하르프리트, 케이.

미국 07052 뉴저지주 웨스트 오렌지 메인저 로드 73

샤, 나브니트, 하르고빈다스

미국 07012 뉴저지주 클리프톤 비버리 힐 로드 203

비조르, 개리, 콘라드

미국 94552 캘리포니아주 카스트로 밸리 첼슨 랜치 로드 20018

와이텐바흐, 니콜

스위스 체하 4450 시싸하 오베크 14

로퍼, 스테판

스위스 체하 4303 카이저라우그스트 바이텐베크 10

푸드웰, 요하네스

스위스 체하 4104 오베르빌 부첸스트라세

비에르슈헴, 프랑크

스위스 체하 4310 라인펠덴 엔게르펠트스트라세 11

(30) 우선권주장

61/166,677 2009년04월03일 미국(US)

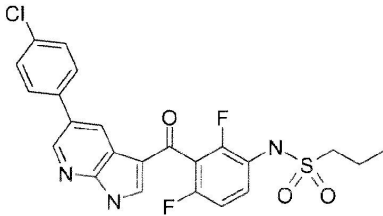
61/176,051 2009년05월06일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식의 화합물 I을 포함하는 고상 분산물로서,



화합물 I는 이온성 중합체에 의해 형성된 중합체 매트릭스 내에 분자상으로 분산되고, 중합체가 고체 상태의 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)이고, 화합물 I이 무정형으로 존재하는 것인 고상 분산물.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

제1항에 있어서, 고상 분산물 내의 화합물 I의 중량 기준 양 대 고상 분산물 내의 이온성 중합체의 중량 기준 양의 비율이 1:9 내지 1:1인 고상 분산물.

청구항 8

제1항에 있어서, 고상 분산물 내의 화합물 I의 중량 기준 양 대 고상 분산물 내의 이온성 중합체의 중량 기준 양의 비율이 2:8 내지 4:6인 고상 분산물.

청구항 9

제1항에 있어서, 고상 분산물 내의 화합물 I의 중량 기준 양 대 고상 분산물 내의 이온성 중합체의 중량 기준 양의 비율이 3:7인 고상 분산물.

청구항 10

삭제

청구항 11

제1항에 있어서, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS)가 고상 분산물의 20 중량% 이

상의 양으로 존재하는 고상 분산물.

청구항 12

제11항에 있어서, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트가 고상 분산물의 20 중량% 내지 95 중량%의 양으로 존재하는 고상 분산물.

청구항 13

제11항에 있어서, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트가 고상 분산물의 20 중량% 내지 70 중량%의 양으로 존재하는 고상 분산물.

청구항 14

제1항에 따른 고상 분산물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물.

청구항 15

수성 비히클 중에 현탁된 제1항에 따른 고상 분산물을 포함하는 제제.

청구항 16

제15항에 있어서, 콜로이드 이산화규소를 더 포함하는 제제.

청구항 17

제16항에 있어서, 콜로이드 이산화규소가 조성물의 0.5 중량% 이상의 양으로 존재하는 제제.

청구항 18

제15항에 있어서, 수성 비히클이 2 중량%의 히드록시프로필 셀룰로오스를 함유하는 것인 제제.

청구항 19

화합물 I 및 이온성 중합체를 미세침전시키는 것을 포함하는, 제1항에 따른 고상 분산물의 제조 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 화합물 I 및 이온성 중합체를 동시에 침전시켜 이온성 중합체 중 화합물 I의 분자상 분산물을 형성하는 방법.

청구항 21

제19항에 있어서, 고상 분산물을 분무 건조로 제조하는 방법.

청구항 22

제19항에 있어서, 고상 분산물을 고온 용융 압출로 제조하는 방법.

청구항 23

제19항에 있어서, 용매 제어 침전의 공정 단계를 포함하는 방법.

청구항 24

삭제

청구항 25

제23항에 있어서, 화합물 I 및 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트가 유기 용매 중에 용해되어 용액이 얻어지는 것인 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 용매가 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디메틸 술폰 및 N-메틸 피롤리돈으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 27

제25항에 있어서, 얻어진 용액을 물에 첨가함으로써, 화합물 I 및 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트를 동시에 침전시켜 상기 중합체로 형성된 매트릭스 중에 개재된 화합물 I를 함유하는 고상 분자 복합체를 형성하는 방법.

청구항 28

제25항에 있어서, 얻어진 용액을 수성 염산 (HCl)에 첨가함으로써, 화합물 I 및 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트를 동시에 침전시켜 상기 중합체로 형성된 매트릭스 중에 개재된 화합물 I를 함유하는 고상 분자 복합체를 형성하는 방법.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서, 생성된 고상 분자 복합체를 물로 세척하여 유기 용매를 제거하는 방법.

청구항 30

제19항에 있어서,

- (a) 화합물 I 및 HPMCAS를 동일한 유기 용매 중에 용해시켜 하나의 단일 유기 상을 형성하는 단계,
- (b) 단계 (a)에서 수득한 유기 상을, 혼합 챔버를 폐쇄 루프에 연결하는 2개의 추가 개구 및 고전단 혼합 장치가 장착된 혼합 챔버 내에 존재하는 수성 상에 연속적으로 첨가하며, 이때 수성 상은 혼합 챔버를 순환하고 통과하는 단계,
- (c) 고전단 혼합기가 작동하고 수성 상이 폐쇄 루프에서 혼합 챔버를 통과하는 동안, 단계 (b)에 언급된 수성 상으로부터 무정형의 화합물 I 및 HPMCAS로 이루어진 혼합물을 침전시켜 침전물의 수성 현탁액을 형성하는 단계,
- (d) 고전단 혼합 장치가 작동하는 동안 그리고 단계 (a)에서 제조된 유기 용액을 수성 상에 완전히 첨가한 후, 수성 현탁액을 혼합 챔버에 연속적으로 순환시키는 단계,
- (e) 현탁액으로부터 고체 상을 단리하는 단계,
- (f) 단리된 고체 상을 물로 세척하는 단계, 및
- (g) 고체 상을 해체 (delumping)하고 건조하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 31

제30항에 있어서,

- 단계 (a)에서의 유기 상이 화합물 I 대 HPMCAS의 비율이 30% 대 70% (w/w)인 디메틸포름아미드(DMA) 중의 화합물 I 및 HPMCAS의 35% 용액이고,
- 단계 (b)에서의 연속 첨가가, 15 내지 25 m/초의 팁 속도 (tip speed)로 작동하는 고전단 혼합기의 회전자로부터 1 내지 10 mm 떨어져 있으며 고전단 혼합기의 종축에 대해 40 내지 50° 각도로 배향되어 있는 주입기 노즐을 통해 실시되는 방법.

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

발명의 설명

기술 분야

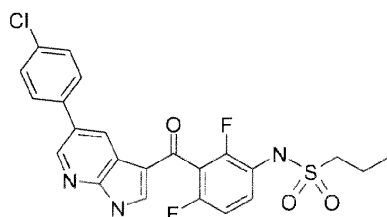
[0001] 화합물, 예를 들어 생물학적 활성 화합물을 포함하는 조성물, 및 그러한 조성물의 제조 방법을 개시한다.

배경 기술

[0002] PCT 출원 공개 번호 WO 제2007/002325호에 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드가 개시되어 있다 (예를 들어, 80쪽 및 상응하는 화학식 (82쪽) 참조).

발명의 내용

[0003] 본 발명은 화합물 I를 포함하거나 또는 이와 관련된 조성물을 제공한다. 본원에서 사용된 "화합물 I"는 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드 (상기 화합물은 또한 명명법을 사용하여 "프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드}"로도 지칭됨), 및 그러한 화합물의 염 (제약학적으로 허용되는 염을 포함함), 그러한 화합물의 콘주게이트, 그러한 화합물의 유도체, 그러한 화합물의 형태, 및 그러한 화합물의 전구약물을 의미한다. 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드의 구조를 하기 제시하였다.



[0004]

[0005] 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드

[0006] 본원에서 사용된 용어 "고상 분산물"은 2종 이상의 구성요소를 갖는 임의의 고상 조성물을 의미한다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 고상 분산물은, 바람직하게는 1종 이상의 다른 구성요소, 예를 들어 중합체 중에 분산된 활성 성분 (예를 들어, 화합물 I)을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 고상 분산물은 1종 이상의 제약학적 또는 생물학적 활성 성분 (예를 들어, 화합물 I)을 포함하는 제약 분산물이다. 일부 실시양태에서, 고상 분산물은 중합체로 분자상으로 분산된 화합물 I를 포함한다. 바람직하게는, 고상 분산물은 단일상 계로 존재한다. 본 발명에 따라 특히 바람직한 고상 분산물은 화합물 I를 포함하는 미세침전 벌크 분말 (MBP)이다.

[0007] 본원에서 사용된 용어 "분자상으로 분산된"은 중합체로 화합물 (예를 들어, 화합물 I)이 무작위하게 분포됨을 가리킨다. 특정 실시양태에서, 화합물은 최종 세분 상태로 중합체 중에 존재한다. 예를 들어, 문헌 [M. G., Vachon et al., J. Microencapsulation, 14:281-301 (1997)] 및 [Vandelli et al., J. Microencapsulation, 10:55-65 (1993)]을 참조하기 바란다. 일부 실시양태에서, 화합물 (예를 들어, 화합물 I)은 화합물이 비정형 형태로 고정되도록 그의 고상 상태 중 중합체에 의해 형성된 매트릭스 내에 분산될 수 있다. 화합물이 중합체 중에 분자상으로 분산되는지 여부는 다양한 방법, 예를 들어 단일 유리전이온도를 갖는 고상 분자 복합체 형성에 의해 증명할 수 있다.

[0008] 본원에서 사용된 용어 "고상 분자 복합체"는 중합체 매트릭스 내에 분자상으로 분산된 화합물 I를 포함하는 고상 분산물을 의미한다.

[0009] 중합체 매트릭스 중 활성 화합물의 고정에 관하여 본원에서 사용된 용어 "고정시키다"는 화합물의 분자가 중합체의 분자와 상호작용하여 화합물의 분자가 상기 언급된 매트릭스 중에 구속되고 이동도의 결여로 인해 결정 핵화가 방지되는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 중합체는 2종 이상의 화합물 I의 약물 분자 사이의 분자간

수소 결합 또는 약한 분산력을 방지할 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Matsumoro and Zograf, Pharmaceutical Research, Vo. 16, No. 11, p 1722-1728, 1999]를 참조하기 바란다.

- [0010] 따라서, 제1 측면에서, 화합물 I 및 중합체를 포함하는 고상 분산물이 제공된다. 또한, 화합물 I 및 중합체를 포함하는 고상 분자 복합체가 제공된다. 중합체는 비-이온성 중합체 또는 이온성 중합체일 수 있다. 특정 실시양태에서, 중합체는 히드록시프로필메틸 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 메타크릴산 공중합체 등뿐만 아니라 이들 중 2종 이상의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 고상 분산물 또는 고상 분자 복합체 내의 화합물 I의 중량 기준 양 대 그 안의 이온성 중합체의 중량 기준 양의 비율은 약 1:9 내지 약 5:5이다. 본 발명의 바람직한 일 실시양태에서, 고상 분산물 또는 고상 분자 복합체 내의 화합물 I의 중량 기준 양 대 그 안의 이온성 중합체의 중량 기준 양의 비율은 약 2:8 내지 약 4:6이다. 다양한 실시양태에서, 고상 분산물 중 화합물 I 대 중합체의 비율은 1:1이 아니고, 예를 들어 약 2:8, 또는 약 3:7, 또는 약 4:6일 수 있다. 바람직한 일 실시양태에서, 고상 분산물 또는 고상 분자 복합체 내의 화합물 I의 중량 기준 양 대 그 안의 이온성 중합체의 중량 기준 양의 비율은 약 3:7이다. 바람직한 특정 실시양태에서, 화합물 I는 고상 분산물 중에 고상 분산물의 약 0.1 중량% 내지 약 80 중량%, 또는 고상 분산물의 약 10 중량% 내지 약 70 중량%, 고상 분산물의 약 20 중량% 내지 약 60 중량%, 또는 고상 분산물의 약 20 중량% 내지 약 40 중량%, 또는 고상 분산물의 약 30 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 고상 분산물의 특정 실시양태에서, 중합체는 고상 분산물의 약 20 중량% 이상, 또는 고상 분산물의 약 20 중량% 내지 약 95 중량%, 또는 고상 분산물의 약 20 중량% 내지 약 70 중량%의 양으로 고상 분산물 중에 존재할 수 있다.
- [0011] 바람직한 특정 실시양태에서, 화합물 I는 25℃에서 2개월 이상, 또는 25℃에서 6개월 이상, 또는 25℃에서 12개월 이상, 또는 25℃에서 15개월 이상, 또는 25℃에서 18개월 이상, 또는 25℃에서 24개월 이상, 또는 40℃ 및 75% 상대 습도에서 2개월 이상, 또는 40℃ 및 75% 상대 습도에서 4개월 이상, 또는 40℃ 및 75% 상대 습도에서 5개월 이상, 또는 40℃ 및 75% 상대 습도에서 6개월 이상 고상 분산물 (또는 고상 분자 복합체) 중에서 안정하다. 바람직한 특정 실시양태에서, 화합물 I는 고정되어 40℃ 및 75% 상대 습도에서 3주 이상, 또는 40℃ 및 75% 상대 습도에서 1개월 이상, 또는 40℃ 및 75% 상대 습도에서 2개월 이상, 또는 40℃ 및 75% 상대 습도에서 3개월 이상, 또는 40℃ 및 75% 상대 습도에서 4개월 이상, 또는 40℃ 및 75% 상대 습도에서 5개월 이상, 또는 40℃ 및 75% 상대 습도에서 6개월 이상 고상 분산물 또는 고상 분자 복합체 중에서 주로 비정형 형태로 있다.
- [0012] 일부 실시양태에서, 화합물 I는 토실레이트 염 또는 메실레이트 염으로 복합체 중에 존재한다. 복합체는 추가로 제약학적으로 허용되는 담체를 포함할 수 있다.
- [0013] 본원에서 사용된 용어 "주로 비정형 형태"는 조성물에 존재하는 화합물 중 50% 초과, 또는 55% 초과, 또는 60% 초과, 또는 65% 초과, 또는 70% 초과, 또는 75% 초과, 또는 80% 초과, 또는 85% 초과, 또는 90% 초과, 또는 95% 초과 화합물이 비정형 형태인 것을 의미한다.
- [0014] 본원에서 정량적 측정의 맥락에서 사용된 용어 "약"은 표시된 양의 $\pm 10\%$ 를 의미한다. 예를 들어, "약 2:8"은 1.8-2.2:7.2-8.8을 의미한다.
- [0015] 제약학적 또는 생물학적 활성 화합물 (예를 들어, 화합물 I)의 맥락에서 본원에서 사용된 용어 "안정한"은 명시된 특정 조건 하에서 그의 활성을 유지하거나 또는 특정한 물리적 또는 화학적 특성을 유지하는 화합물의 능력을 가리킨다. 일부 실시양태에서, 명시된 기간 종결시 활성이 명시된 기간 초기의 화합물 활성의 50% 이상, 또는 60% 이상, 또는 70% 이상, 또는 75% 이상, 또는 80% 이상, 또는 85% 이상, 또는 90% 이상, 또는 95% 이상, 또는 98% 이상이면 활성 화합물은 "안정하다". 일부 실시양태에서, 비정형 형태의 화합물은 50% 이상, 또는 60% 이상, 또는 70% 이상, 또는 75% 이상, 또는 80% 이상, 또는 85% 이상, 또는 90% 이상, 또는 95% 이상, 또는 98% 이상의 화합물이 명시된 기간 종결시 비정형 형태로 남아있으면 안정하다. 추가의 실시양태에서, 비정형 화합물은 명시된 기간 동안 분말 XRD 프로파일 중 임의의 검출가능한 결정질 피크를 형성하지 않으면 안정하다.
- [0016] 본원에서 사용된 용어 "메타크릴산 공중합체"는 메타크릴산 공중합체, 메타크릴산-메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체, 암모늄 메타크릴레이트 공중합체, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 등을 포함한다. 특정 실시양태에서, "메타크릴산 공중합체"는 에드라기트 (EUDRAGIT, 등록상표) L 100 및 에드라기트 (등록상표) L 12,5 ("메타크릴산 공중합체, 유형 A", "메타크릴산-메틸 메타크릴레이트 공중합체 (1:1)", "메타크릴산 공중합체 L", "DMF 1242" 또는 "PR-MF 6918"로도 지칭되거나 또는 이와 일치함), 에드라기트 (등록상표) S 100 및 에드라기트 (등록상표) S 12,5 ("메타크릴산 공중합체, 유형 B", "메타크릴산-메틸 메타크릴레이트 공중합체 (1:2)", "메타크릴산 공중합체 S", "DMF 1242" 또는 "PR-MF 6918"로도 지칭되거나 또

는 이와 일치함), 에드라기트 (등록상표) L 100-55 ("메타크릴산 공중합체, 유형 C", "메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 (1:1) 유형 A", "건조 메타크릴산 공중합체 LD" 또는 "DMF 2584"로도 지칭되거나 또는 이와 일치함), 에드라기트 (등록상표) L 30 D-55 ("메타크릴산 공중합체 분산물", "메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 (1:1) 분산물 30 퍼 센트 (Per Cent)", "메타크릴산 공중합체 LD", "JPE DMF 2584", "PR-MF 8216"으로도 지칭되거나 또는 이와 일치함), 에드라기트 (등록상표) FS 30 D ("DMF 13941" 또는 "DMF 2006-176"으로도 지칭됨), 에드라기트 (등록상표) RL 100 ("암모니오 (Ammonio) 메타크릴레이트 공중합체, 유형 A", "암모니오 메타크릴레이트 공중합체 (유형 A)", "아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 RS", "DMF 1242" 또는 "PR-MF 6918"로도 지칭되거나 또는 이와 일치함), 에드라기트 (등록상표) RL PO ("암모니오 메타크릴레이트 공중합체, 유형 A", "암모니오 메타크릴레이트 공중합체 (유형 A)", "아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 RS" 또는 "DMF 1242"로도 지칭되거나 또는 이와 일치함), 에드라기트 (등록상표) RL 12,5 ("암모니오 메타크릴레이트 공중합체, 유형 A", "암모니오 메타크릴레이트 공중합체 (유형 A)", "DMF 1242" 또는 "PR-MF 6918"로도 지칭되거나 또는 이와 일치함), 에드라기트 (등록상표) L 100-55 ("메타크릴산 공중합체, 유형 C", "메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 (1:1) 유형 A", "건조 메타크릴산 공중합체 LD", "DMF 2584"로도 지칭되거나 또는 이와 일치함), 에드라기트 (등록상표) L 30 D-55 ("메타크릴산 공중합체 분산물" NF "메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 (1:1) 분산물 30 퍼 센트", "메타크릴산 공중합체 LD", "DMF 2584" 또는 "PR-MF 8216"로도 지칭되거나 또는 이와 일치함), 에드라기트 (등록상표) FS 30 D ("DMF 13941" 또는 "DMF 2006-176"으로도 지칭되거나 또는 이와 일치함), 에드라기트 (등록상표) RL 100 ("암모니오 메타크릴레이트 공중합체, 유형 A", "암모니오 메타크릴레이트 공중합체 (유형 A)", "아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 RS", "DMF 1242" 또는 "PR-MF 6918"로도 지칭되거나 또는 이와 일치함), 에드라기트 (등록상표) RL PO ("암모니오 메타크릴레이트 공중합체, 유형 A", "암모니오 메타크릴레이트 공중합체 (유형 A)", "아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 RS" 또는 "DMF 1242"로도 지칭되거나 또는 이와 일치함), 에드라기트 (등록상표) RL 12,5 ("암모니오 메타크릴레이트 공중합체, 유형 A" "암모니오 메타크릴레이트 공중합체 (유형 A)", "DMF 1242" 또는 "PR-MF 6918"로도 지칭되거나 또는 이와 일치함), 에드라기트 (등록상표) RL 30 D ("암모니오 메타크릴레이트 공중합체 분산물, 유형 A", "암모니오 메타크릴레이트 공중합체 (유형 A)" 또는 "DMF 1242"로도 지칭되거나 또는 이와 일치함), 에드라기트 (등록상표) RS 100 ("암모니오 메타크릴레이트 공중합체, 유형 B", NF "암모니오 메타크릴레이트 공중합체 (유형 B)", "아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 RS", "DMF 1242" 또는 "PR-MF 6918"로도 지칭되거나 또는 이와 일치함), 에드라기트 (등록상표) RS PO ("암모니오 메타크릴레이트 공중합체, 유형 B", "암모니오 메타크릴레이트 공중합체 (유형 B)", "아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 RS" 또는 "DMF 1242"로도 지칭되거나 또는 이와 일치함), 에드라기트 (등록상표) RS 12,5 ("암모니오 메타크릴레이트 공중합체, 유형 B" (NF 중합체는 "암모니오 메타크릴레이트 공중합체 (유형 B)"와 일치함), "DMF 1242" 또는 "PR-MF 6918"로도 지칭되거나 또는 이와 일치함); 에드라기트 (등록상표) RS 30 D ("암모니오 메타크릴레이트 공중합체 분산물, 유형 B" (NF 중합체는 "암모니오 메타크릴레이트 공중합체 (유형 B)"와 일치함) 또는 "DMF 1242"로도 지칭되거나 또는 이와 일치함), 에드라기트 (등록상표) E 100 ("아미노 메타크릴레이트 공중합체", NF "염기성 부틸화 메타크릴레이트 공중합체", "아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 E", "DMF 1242" 또는 "PR-MF 6918"로도 지칭되거나 또는 이와 일치함), 에드라기트 (등록상표) E PO ("염기성 부틸화 메타크릴레이트 공중합체", "아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 E", "아미노 메타크릴레이트 공중합체", "DMF 1242"로도 지칭되거나 또는 이와 일치함), 에드라기트 (등록상표) E 12,5 ("아미노 메타크릴레이트 공중합체", "염기성 부틸화 메타크릴레이트 공중합체", "DMF 1242" 또는 "PR-MF 6918"로도 지칭되거나 또는 이와 일치함), 에드라기트 (등록상표) NE 30 D ("에틸 아크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트 공중합체 분산물", "폴리아크릴레이트 분산물 30 퍼 센트", ("폴리(에틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트)-분산물 30%"), "에틸 아크릴레이트 메틸 메타크릴레이트 공중합체 분산물", "DMF 2822" 또는 "PR-MF 6918"로도 지칭되거나 또는 이와 일치함), 에드라기트 (등록상표) NE 40 D ("DMF 2822"로도 지칭되거나 또는 이와 일치함), 에드라기트 (등록상표) NM 30 D ("폴리아크릴레이트 분산물 30 퍼 센트", ("폴리(에틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트)-분산물 30%"), 또는 "DMF 2822"로도 지칭되거나 또는 이와 일치함), 플라스틱 (PLASTOID; 등록상표) B ("DMF 12102"로도 지칭되거나 또는 이와 일치함) 동일 수 있다.

[0017] 제2 측면에서, 본원에 개시된 고상 분산물 또는 고상 분자 복합체의 제조 방법이 제공된다. 상기 방법은 토실레이트 또는 메실레이트 염 형태의 화합물 I의 사용을 포함할 수 있다.

[0018] 제3 측면에서, 화합물 I의 결정질 다형체 형태 1이 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 I의 결정질 다형체 형태 1은 대략 4.7, 9.4, 11.0, 12.5 및 15.4° 위치에서 2θ의 특징적 피크, 또는 대략 4.7, 9.4, 10.0, 11.0, 12.5, 14.2, 15.4, 18.6 및 22.2° 위치에서 2θ의 특징적 피크, 또는 대략 4.7, 9.4, 10.0, 11.0, 12.5, 14.2, 15.4, 16.1, 18.6, 19.0, 22.2 및 26.8° 위치에서 2θ의 특징적 피크를 갖는 분말 x-선 회절 패턴을 나타낸다.

특정 실시양태에서, 화합물 I의 결정질 다형체 형태 1은 도 1의 분말 x-선 회절 패턴과 실질적으로 동일한 분말 x-선 회절 패턴을 나타낸다. 또한, 고상 분산물 또는 고상 분자 복합체가 결정질 다형체 형태 1의 형태인 화합물 I로부터 제조되는, 본원에서 기술된 고상 분산물 및 고상 분자 복합체의 제조 방법이 제공된다.

[0019] 제4 측면에서, 화합물 I의 결정질 다형체 형태 2가 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 I의 결정질 다형체 형태 2는 대략 8.8, 9.2, 13.5, 19.1 및 24.4° 위치에서 2θ의 특징적 피크, 또는 대략 6.7, 8.8, 9.2, 13.5, 15.0, 17.7, 19.1, 19.7, 21.4 및 24.4° 위치에서 2θ의 특징적 피크, 또는 대략 6.7, 8.8, 9.2, 13.5, 14.1, 14.5, 15.0, 16.2, 17.0, 17.7, 19.1, 19.7, 21.4, 22.2, 24.1, 24.4 및 28.1° 위치에서 2θ의 특징적 피크를 갖는 분말 x-선 회절 패턴을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 화합물 I의 결정질 다형체 형태 2는 도 2의 분말 x-선 회절 패턴과 실질적으로 동일한 분말 x-선 회절 패턴을 나타낸다. 또한, 고상 분산물 또는 고상 분자 복합체가 결정질 다형체 형태 2의 형태인 화합물 I로부터 제조되는, 본원에서 기술된 고상 분산물 및 고상 분자 복합체의 제조 방법이 제공된다.

[0020] 본원에 기술된 화합물 내의 모든 원자는 반대로 명확하게 명시되지 않는 한 그의 임의의 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 물론, 임의의 주어진 원자의 경우, 동위원소는 그의 자연 발생에 따른 비율로 본질적으로 존재할 수 있거나, 또는 1종 이상의 특정 원자는 당업자에게 공지된 합성 방법을 사용하여 1종 이상의 동위원소가 강화될 수 있다. 따라서, 수소는, 예를 들어 ^1H , ^2H , ^3H 를 포함하고, 탄소는, 예를 들어 ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C 를 포함하고, 산소는, 예를 들어 ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O 를 포함하고, 질소는, 예를 들어 ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N 를 포함하고, 황은, 예를 들어 ^{32}S , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{37}S , ^{38}S 를 포함하고, 불소는, 예를 들어 ^{17}F , ^{18}F , ^{19}F 를 포함하고, 염소는, 예를 들어 ^{35}Cl , ^{36}Cl , ^{37}Cl , ^{38}Cl , ^{39}Cl 를 포함하며, 기타 등등과 같다.

[0021] 본원에서 사용된 용어 "고상 형태"는 치료 목적으로 동물 대상체에 투여하기에 적합한 제약 활성 화합물의 고상 제제 (즉, 기체도 액체도 아닌 제제)를 가리킨다. 고상 형태는 임의의 복합체, 예를 들어 염, 공-결정 또는 비정형 복합체뿐만 아니라 화합물의 임의의 다형체를 포함한다. 고상 형태는 실질적으로 결정질, 반-결정질이거나 또는 실질적으로 비정형일 수 있다. 고상 형태는 직접 투여되거나 또는 개선된 제약학적 특성을 갖는 적합한 조성물의 제제로 사용될 수 있다. 예를 들어, 고상 형태는 1종 이상의 제약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제형으로 사용될 수 있다.

[0022] 본원에서 사용된 용어 "실질적으로 결정질"인 물질은 약 90% 초과와 결정도를 갖는 물질을 포함하고, "결정질" 물질은 약 98% 초과와 결정도를 갖는 물질을 포함한다.

[0023] 본원에서 사용된 용어 "실질적으로 비정형"인 물질은 약 10% 이하의 결정도를 갖는 물질을 포함하고, "비정형" 물질은 약 2% 이하의 결정도를 갖는 물질을 포함한다.

[0024] 본원에서 사용된 용어 "반-결정질" 물질은 10% 초과와 결정도, 그러나 90% 이하의 결정도인 물질을 포함하고, 바람직하게는 "반-결정질" 물질은 20% 초과와 결정도, 그러나 80% 이하의 결정도인 물질을 포함한다. 본 발명의 일 측면에서, 예를 들어 "반-결정질" 고상 형태가 제공되도록, 화합물의 고상 형태의 혼합물, 예를 들어 비정형 및 결정질 고상 형태의 혼합물을 제조할 수 있다. 이러한 "반-결정질" 고상 형태를 당업계에 공지된 방법에 의해, 예를 들어 비정형 고상 형태를 결정질 고상 형태와 목적한 비율로 혼합하여 제조할 수 있다. 일부 경우, 산 또는 염기와 혼합된 화합물이 비정형 복합체를 형성하고, 화합물 구성요소의 양을 비정형 복합체 중 화합물 및 산 또는 염기의 화학양론의 과량으로 적용함으로써 반-결정질 고상물을 제조할 수 있으며, 그 결과 그의 화학양론을 기준으로 결정질 형태인 화합물이 과량인 일정 양의 비정형 복합체가 생성된다. 복합체의 제조에서 사용된 과량의 화합물의 양을 조정하여 고상 형태의 결과 혼합물 중 목적한 비율의 비정형 복합체 대 결정질 화합물을 제공할 수 있다. 예를 들어, 산 또는 염기 및 화합물의 비정형 복합체가 1:1 화학양론을 가질 경우, 화합물 대 산 또는 염기의 몰 비율이 2:1인 상기 복합체를 제조하면 50%의 비정형 복합체 및 50%의 결정질 화합물의 고상 형태가 될 것이다. 이러한 고상 형태의 혼합물은, 예를 들어 개선된 생물 약제학적 특성을 갖는 비정형 구성요소를 결정질 구성요소와 함께 제공함으로써 약품으로서 유리할 수 있다. 비정형 구성요소는 더욱 용이하게 생물학적으로 이용가능한 반면, 결정질 구성요소는 지연된 생물학적 이용가능성을 가질 것이다. 이러한 혼합물은 신속하고 연장된 활성 화합물에서의 노출을 제공할 수 있다.

[0025] 본원에서 사용된 용어 "복합체"는 고상 형태로 새로운 화학 종을 형성하거나 또는 생성하는 추가의 분자 종 및 제약 활성 화합물의 배합물을 가리킨다. 일부 경우, 복합체는 염일 수 있는데, 즉 추가의 분자 종이 화합물의 산/염기 기에 산/염기 반대 이온을 제공하여 전형적인 염을 형성하는 산:염기 상호작용을 일으킬 수 있다. 이

러한 염 형태가 전형적으로는 실질적으로 결정질인 반면, 또한 부분적 결정질, 실질적인 비정형, 또는 비정형 형태일 수도 있다. 일부 경우, 제약 활성 화합물과 함께 추가의 분자 종은 비-염 공-결정을 형성한다. 즉, 화합물 및 분자 종은 전형적인 산:염기 상호작용에 의해 상호작용하지 않고, 여전히 실질적인 결정질 구조를 형성한다. 또한, 공-결정은 화합물 및 추가의 분자 종의 염으로부터 형성될 수 있다. 일부 경우, 복합체는 전형적인 염 결정을 형성하지 않고 대신에 실질적으로 비정형인 고상물, 즉 x-선 분말 회절 패턴이 날카로운 피크를 나타내지 않는 (예를 들어, 비정형 할로 (halo)를 나타내는) 고상물을 형성하는, 염-유사 산:염기 상호작용을 포함할 수 있는 실질적으로 비정형인 복합체이다.

[0026] 본원에서 사용된 용어 "화학양론"은 복합체를 형성하도록 배합되는 2종 이상의 반응물의 몰 비율, 예를 들어 비정형 복합체를 형성하는 산 또는 염기 대 화합물의 몰 비율을 가리킨다. 예를 들어, 비정형 고상 형태가 되는 산 또는 염기와 화합물의 1:1 혼합물 (즉, 화합물 1몰 당 산 또는 염기 1몰)은 1:1 화학양론을 갖는다.

[0027] 본원에서 사용된 용어 "조성물"은 1종 이상의 제약 활성 화합물 (그의 임의의 고상 형태를 포함함)을 함유하는, 치료 목적으로 동물 대상체에 투여하기에 적합한 제약 제제를 가리킨다. 조성물은 화합물의 개선된 제형이 제공되도록 1종 이상의 추가의 제약학적으로 허용되는 구성요소, 예를 들어 적합한 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다.

[0028] 용어 "제약학적으로 허용되는"은 치료 대상 질병 또는 상태 및 각각의 투여 경로를 고려하여 합리적으로 신중한 의사가 해당 물질을 환자에게 투여하는 것을 피하도록 하는 특성을 해당 물질이 갖지 않는 것을 가리킨다. 예를 들어, 이러한 물질은 본질적으로 무균, 예를 들어 주사 가능한 물질일 것이 보통 요구된다.

[0029] 본 발명의 맥락에서, 용어 "치료 유효한" 또는 "유효량"은 물질 또는 물질의 양이 질병 또는 의학적 상태의 하나 이상의 증후를 예방, 경감 또는 개선하고/거나 치료 대상 대상체의 생존을 연장하는데 효과적인 것을 가리킨다. 특정 실시양태에서, 화합물 I의 "치료 유효량"은 V600E 돌연변이 함유 인간 b-Raf를 억제하는데 필요한 기간 동안의 투약량 및/또는 투여량을 가리킨다. 또한, 치료 유효량은 전체적으로 치료적으로 유의한 효과가 독성 또는 바람직하지 않은 부작용을 능가하는 양일 것이다. 화합물 I의 치료 유효량은 치료할 대상체의 질병 상태, 연령 및 체중에 따라 변화할 수 있다. 따라서, 투약 처방은 전형적으로 각각의 특정 경우에서의 개별 요구 조건에 의해 조정되고 당업계의 기술 내이다. 특정 실시양태에서, 성인 인간에 대한 화합물 I의 적절할 1일 투여 용량은 약 100 mg 내지 약 3200 mg, 또는 약 250 mg 내지 약 2000 mg일 수 있으나, 명시된 경우 상기 상한을 초과할 수 있다. 화합물 I의 1일 투약량은 단일 용량으로 또는 분할 용량으로 투여할 수 있거나, 또는 비경구 투여의 경우 피하 주사로 제공할 수 있다.

[0030] 본 발명의 맥락에서, 용어 "상승적으로 유효한" 또는 "상승작용 효과"는 치료 유효한 2종 이상의 화합물을 배합하여 사용할 때, 각각의 화합물을 따로 사용하였을 때의 효과를 기준으로 기대되는 부가 효과보다 큰 개선된 치료 효과가 제공되는 것을 가리킨다.

[0031] 본원에서 사용된 용어 "조절하는" 또는 "조절하다"는 생물학적 활성, 특히 특정 생체 분자, 예를 들어 단백질 키나제와 관련된 생물학적 활성을 변경하는 효과를 가리킨다. 예를 들어, 특정 생체 분자의 작동제 또는 길항제는 생체 분자, 예를 들어 효소의 활성을 증가 (예를 들어, 작동제, 활성화제) 또는 감소 (예를 들어, 길항제, 억제제)시켜 생체 분자, 예를 들어 효소의 활성을 조절한다. 이러한 활성은 전형적으로, 예를 들어 효소와 관련하여 억제제 또는 활성화제 각각에 대한 화합물의 억제 농도 (IC_{50}) 또는 여기 농도 (EC_{50})로 표시된다.

[0032] 추가적인 측면 및 실시양태는 하기 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용 및 청구범위로부터 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0033] 도 1은 화합물 I의 결정질 다형체 형태 1에 대한 분말 x-선 회절 패턴이다.

도 2는 화합물 I의 결정질 다형체 형태 2에 대한 분말 x-선 회절 패턴이다.

도 3은 화합물 I의 결정질 다형체 형태 2 및 메실레이트 염에 대한 분말 x-선 회절 패턴의 비교이다.

도 4는 화합물 I의 결정질 다형체 형태 2 및 토실레이트 염에 대한 분말 x-선 회절 패턴의 비교이다.

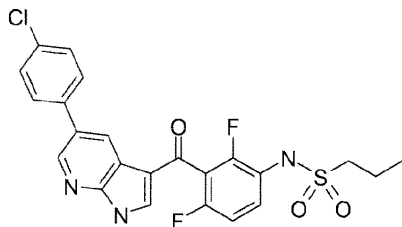
도 5는 단계 a) 내지 d), 보다 구체적으로는 본 발명의 실시예 22에 따른 고상 분산물 (MBP)의 제조를 위한 예시 장비의 개요도이다.

도 6은 고전단 혼합 장치 (도 5의 (6))의 세부 개요도이다.

도 7a 및 7b는 실시예 22에 개시된 방법에 따른 고전단 혼합기 침전 (도 7a 참조) 및 통상적인 분무 침전 (도 7b 참조)을 통해 제조된, HPMCAS 및 화합물 I를 함유하는 2개 로트의 고상 분산물 (MBP)로부터 수득된 x-선 패턴의 비교를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 프로판-1-술포산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드는 하기 구조의 화합물이다.



[0035]

[0036] 프로판-1-술포산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드 (화합물 I)

[0037] 일부 실시양태에서, 화합물 I는 b-Raf 키나제 억제제이다. 정상적으로 기능하는 b-Raf는 세포막으로부터 핵으로의 신호 중계에 관련되고, 이러한 신호를 중계하는데 필요로 될 때만 활성화된 키나제이다. 그러나, 돌연변이체 b-Raf는 지속적으로 활성이어서 종양 발생을 일으킨다. V600E 돌연변이 함유 돌연변이체 b-Raf는 다양한 종양, 예를 들어 결장직장암, 흑색종 및 갑상선암에 연관되어 있다. 프로판-1-술포산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드는 V600E 돌연변이 함유 돌연변이체 b-Raf를 특이적으로 표적화한다. 따라서, 이러한 억제제는 종양, 특히 고상 종양, 예를 들어 흑색종의 억제에 사용된다. 앞서 언급한 것과 같이, 본원에서 사용된 어구 "화합물 I"는 프로판-1-술포산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드뿐만 아니라 그의 임의의 염, 콘주게이트, 유도체 또는 전구약물을 가리킨다.

[0038] 수용해도가 낮은 화합물 (예를 들어, 결정질 형태의 특정 화합물)은 용해 속도가 낮아 불충분한 생물학적 이용가능성을 나타낼 수 있다. 불충분하게 생물학적으로 이용가능한 화합물은 종종 화합물에 대한 환자의 이상한 흡수에 의해 유발되는 용량/치료 효과에서의 예측불가능성으로 인해 환자에의 치료적 투여에 문제를 나타낼 수 있다. 예를 들어, 음식 섭취는 불충분하게 생물학적으로 이용가능한 이러한 화합물을 흡수하는 환자의 능력에 영향을 미침으로써, 음식의 영향을 고려하는 투약 계획을 잠재적으로 요구할 수 있다. 또한, 예측불가능한 용량 효과로 인해 투약시 용량에 대한 큰 안정성 한계가 요구될 수 있다. 또한, 불충분한 생물학적 이용가능성으로 인해, 목적하는 치료 효과를 달성하기 위해서 고 용량의 화합물이 요구되어, 잠재적으로 목적하지 않은 부작용이 생길 수 있다.

[0039] 화합물 I의 비정형 형태는 결정질 형태와 비교하여 개선된 수용해도를 갖지만, 결정화 경향을 갖기 때문에 불안정하다. 따라서, 화합물 I가 주로 비정형 형태로 안정하게 존재할 수 있도록 조제하는 것이 바람직하다.

[0040] 따라서, 본원에 개시되고 기술된 일부 측면 및 실시양태에서, 화합물 I의 용해도 및/또는 생물학적 이용가능성을 개선하기 위한 기술, 방법 및 조성물이 제공된다. 특정 실시양태에서, 결정질 형태의 화합물 I, 또는 주로 결정질 형태의 화합물 I와 비교하여 개선된 수용해도 및/또는 생물학적 이용가능성을 갖는 조성물, 형태 또는 제형으로 화합물 I를 포함하는 조성물 및 방법이 제공된다.

[0041] 일부 실시양태에서, 화합물의 비정형 형태로 화합물 I를 포함하는 조성물이 제공된다. 화합물 I의 비정형 형태는 결정질 형태의 화합물 I와 비교하여 개선된 수용해도를 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 예를 들어 중합체에 의해 형성된 매트릭스 내에 화합물을 고정시켜 화합물 I가 비정형 형태로 안정하게 존재하는 화합물 I의 제형을 달성할 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제6,350,786호를 참조하기 바란다.

[0042] 화합물 I 및 중합체의 고상 분산물 및 고상 분자 복합체

[0043] 일부 측면 및 실시양태에서, 화합물 I를 포함하는 고상 분산물 및 고상 분자 복합체가 제공된다. 예를 들어, 화합물 I를 그의 고상 상태로 중합체에 의해 형성된 매트릭스 내에 분산시켜 그의 비정형 형태로 고정시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 중합체는 화합물 I의 2종 이상의 약물 분자 사이의 분자간 수소 결합 또는 약한 분

℃) 물에 첨가한다. 이것은 화합물 I가 중합체 (예를 들어, HPMC-AS)에 의해 형성된 매트릭스 중에 미세침전되도록 한다. 잔류 용매가 용매에 대한 허용 한계 미만으로 떨어질 때까지 수성 매질로 미세침전물을 수 회 세척할 수 있다. 각 용매에 대한 "허용 한계"는 국제 조화 회의 (ICH) 지침에 따라 결정된다.

[0063] 바람직한 일 실시양태에서, 화합물 I, 유기 용매 (예를 들어, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 (DMA), 디메틸 술폭시드 (DMSO), N-메틸 피롤리돈 (NMP) 등) 및 이온성 중합체를 포함하는 용액을 형성한다. 유기 용매는 바람직하게는 20 내지 25℃의 DMA이다. 우선 화합물 I를 유기 용매에 용해시켜 용액을 형성할 수 있다. 이후, 교반하면서 중합체를 첨가한다. 이후, 혼합물을 약 50 내지 약 110℃, 바람직하게는 내지 약 70℃로 가열한다.

[0064] 또한, 0.01 N HCl인 제2 용액을 형성한다. 제2 용액은 본원에서 "수성 상"으로 지칭될 것이다. 수성 상의 온도는 약 0 내지 약 60℃, 바람직하게는 5 내지 15℃이다.

[0065] 이후, 수성 상을 고전단 혼합기의 혼합 챔버를 통해 순환하고, 이때 유기 상을 챔버가 작동하는 동안 챔버로 투여한다. 예를 들어, 기어 펌프, 호스 펌프 또는 주사기 펌프로 투여할 수 있다. 바람직한 일 실시양태에서, 혼합 챔버를 향하고 있는 주입기 노즐이 있는 기어 펌프를 사용하여 투여한다. 혼합 챔버는 바람직하게는 회전자 및 고정자를 포함한다. 회전자 및 고정자는 각각, 예를 들어 1열 또는 2열의 톱니 (tooth)를 가질 수 있다. 바람직한 일 실시양태에서, 회전자 및 고정자는 각각 1열의 톱니를 갖는다. 회전자의 팁 속도 (tip speed)는 바람직하게는 약 15 내지 약 25 m/초로 설정된다.

[0066] 혼합 공정 중, 화합물 I 및 중합체가 침전하여 수성 유기 매질 중 화합물 I 및 중합체의 복합체의 입자의 현탁액을 생성한다. 이후, 화합물 입자의 입자 크기를 조정하기 위해서 현탁액을 분산 장치에 다수 통과시킬 수 있다. 이후, 현탁액을 원심분리하고 수성 상으로 수 회 세척하여 유기 용매를 제거한 후, 순수로 1회 세척할 수 있다. 이후, 수득된 생성물을 해체 (delumping) 및 건조하여 본 발명의 고상 복합체를 수득할 수 있다. 건조 공정 중, 화합물 I의 재결정화를 피하기 위해서 복합체의 온도는 바람직하게는 40 ℃ 미만이다.

[0067] 보다 구체적인 특정 실시양태에서, 상기 방법은 하기 단계들을 포함한다:

- [0068] (a) 화합물 I 및 HPMCAS을 동일한 유기 용매 중에 용해시켜 하나의 단일 유기 상을 제공하는 단계,
- [0069] (b) 단계 (a)에서 수득한 유기 상을, 혼합 챔버를 폐쇄 루프에 연결하는 2개의 추가의 개구 및 고전단 혼합 장치가 장착된 혼합 챔버 내에 존재하는 수성 상에 연속식으로 첨가하며, 이때 수성 상은 혼합 챔버를 순환하고 통과하는 단계,
- [0070] (c) 고전단 혼합기가 작동하고 수성 상이 폐쇄 루프에서 혼합 챔버를 통과하는 동안, 단계 (b)에 언급된 수성 상으로부터 화합물 I 비정형 형태 및 HPMCAS로 이루어진 혼합물을 침전시켜 침전물의 수성 현탁액을 형성하는 단계,
- [0071] (d) 고전단 혼합 장치가 작동하는 동안 그리고 규정된 입자 크기 및/또는 입자 크기 분포가 수득될 때까지 단계 (a)에서 제조된 유기 용액을 수성 상에 완전히 첨가한 후, 수성 현탁액을 혼합 챔버에 연속적으로 순환시키는 단계,
- [0072] (e) 현탁액으로부터 고체 상을 분리하는 단계,
- [0073] (f) 분리된 고체 상을 물로 세척하는 단계, 및
- [0074] (g) 고체 상을 해체하고 건조하는 단계.

[0075] 보다 구체적인 특정 실시양태에서, 본 발명의 방법은

[0076] - 상기 단계 (a)에서 유기 상이 화합물 I 대 HPMCAS의 비율이 30% 대 70% (w/w)인 DMA 중의 화합물 I 및 HPMCAS의 35% 용액이고,

[0077] - 상기 단계 (b)에서의 연속식 첨가가, 약 15 내지 약 25 m/초의 팁 속도로 작동하는 고전단 혼합기의 회전자로부터 약 1 내지 약 10 mm 떨어져 있으며 고전단 혼합기의 종축에 대해 40 내지 50° 의 각도로 배향되어 있는 주입기 노즐을 통해 실시되는

[0078] 상기 단계들을 포함한다.

[0079] 보다 구체적인 실시양태에서, 본 발명의 방법은

- [0080] - 상기 단계 (b)에서의 연속식 첨가가 약 25 m/초의 팁 속도로 작동하는 고전단 혼합기의 회전자로부터 약 2 내지 약 4 mm 떨어져 있으며 고전단 혼합기의 종축에 대해 약 45°의 각도로 배향되어 있는 주입기 노즐을 통해 실시되는
- [0081] 상기 단계들을 포함한다.
- [0082] 다른 구체적인 특정 실시양태에서, 본 발명의 방법은
- [0083] - 상기 단계 (g)에서의 건조가 유동 층 건조에 의해 실시되는
- [0084] 상기 단계들을 포함한다.
- [0085] 추가의 실시양태에서, 상기 언급된 방법에 의해 수득한 고상 분산물이 제공된다.
- [0086] 상기 방법에 의해 수득한 건조 침전물을 당업자에게 공지된 임의의 유형의 고상 제약 제제 또는 투여 제형으로 추가로 가공할 수 있다. 경구 투여 제형, 예를 들어 정제, 캡슐제, 환제, 산제, 현탁액제 등이 특히 바람직하다.
- [0087] 결과적으로, 이렇게 수득한 제약 제제가 본원에서 제공된 추가의 실시양태를 형성한다.
- [0088] 상기 단계 (a)에서 언급된 용어 "유기 용매"는 화합물 I 및 HPMCAS가 모두 혼화성인 임의의 유기 용매를 의미한다. 바람직한 유기 용매는 N-메틸피롤리돈 (NMP), 디메틸포름아미드 (DMF), 디메틸설폭시드 (DMSO), 디메틸아세트아미드 (DMA) 등이고, DMA가 가장 바람직하다. 유기 상 중 화합물 I 및 HPMCAS가 함께 배합된 양은 약 15 내지 40 중량%, 바람직하게는 약 25 내지 40 중량%의 범위, 가장 바람직하게는 약 35 중량%일 수 있다. 유기 용매 중 화합물 I/HPMCAS의 중량비는 각각 약 30/70 중량%이다. 바람직하게는, 단계 (b)에서 언급된 것과 같이 혼합 챔버로 유기 용매를 첨가하기 전에 50 내지 110°C, 바람직하게는 60 내지 90°C, 가장 바람직하게는 약 70°C로 유기 용매의 온도를 조정한다. 또한, 유기 용매 중 화합물 I 및 HPMCAS의 혼합물은 본원에서 "유기 상" 또는 "DMA 상"으로 지칭된다.
- [0089] 단계 (b)에서 언급된 용어 "수성 상"은 바람직하게는 산성수 (pH < 7, 바람직하게는 3 미만), 가장 바람직하게는 0.01N 염산 (HCl)으로 이루어진다. 수성 상을 약 0 내지 약 60°C, 바람직하게는 약 0 내지 20°C, 더욱 바람직하게는 약 5 내지 약 15°C, 가장 바람직하게는 약 5°C의 온도로 유지한다. 수성 상은 고전단 혼합기에 의해 생성되는 스트림으로 인해 또는 보조 펌프, 바람직하게는 회전 로브 (lobe) 펌프로 저장고 (도 5의 (1))의 기저 밸브 밖으로 순환한 후, 고전단 혼합기를 통과하여 저장고로 돌아간다. 바람직하게는, 발포를 막기 위해서 루프의 출구는 저장고 내에 유지된 유체 수준 아래에 위치한다.
- [0090] 상기 단계 (b)에 언급된 것과 같이 혼합 챔버에 유기 상을 첨가하는 것은 수성 상으로 바로 향한 주입기 노즐을 통해 이루어진다. 당업자에게 공지된 임의의 통상의 노즐을 사용할 수 있다. 바람직한 주입기 노즐은 중심 또는 비중심 형태를 갖고, 직경이 약 1 내지 10 mm이다. 비중심 (중심에 위치하지 않은) 형태 및 5 mm의 직경이 특히 바람직하다. 주입기 노즐은 0 내지 90°, 바람직하게는 40 내지 50°, 가장 바람직하게는 45°의 각도로 고전단 혼합 장치의 회전자에 향해 있을 수 있다 (a, 도 6). 본 발명에 따른 공정 중, 주입기 노즐의 지점과 고전단 혼합 장치의 회전자의 팁 사이의 거리는 약 1 내지 10 mm, 바람직하게는 약 2 내지 4 mm, 가장 바람직하게는 약 2.6 mm이다. 바람직하게는, 유기 상의 첨가는 약 60/1 내지 약 300/1 (침전 중 수성 상/유기 상의 비율), 바람직하게는 약 70/1 내지 약 120/1의 투약 속도, 가장 바람직하게는 약 100/1의 투약 속도에서 실시된다. 침전 후 수성 상/유기 상의 최종 비율은 약 5/1 내지 12/1, 바람직하게는 7/1 내지 10/1의 범위, 가장 바람직하게는 8.5/1이다.
- [0091] 유기 상을 혼합 챔버의 수성 상에 첨가 (주입)하는 동안, 고전단 혼합 장치를 작동시킨다. 당업자에게 공지된 임의의 통상적인 고전단 혼합 장치 (회전자/고정자 장치)를 적용할 수 있다. 본 발명에 따른 바람직한 회전자 구조는 방사상 단일 톱니열 또는 이중 톱니열 또는 이들의 조합을 갖는 회전자/고정자 장치를 사용한다. 회전자의 팁 속도는 약 15 내지 약 25 m/초, 바람직하게는 25 m/초이다.
- [0092] 유기 상의 수성 상으로의 완전한 첨가 이후에, 얻어진 현탁액, 따라서 수성 상 중 비정형 화합물 I 및 HPMCAS로 이루어진 침전물은 고전단 혼합 장치를 함유하는 폐쇄 루프 내에서 추가로 순환시킨다. 고전단 혼합 장치 외부에서, 순환은 보조 펌프, 바람직하게는 회전 로브 펌프의 도움으로 수행되어야 한다. 목적하는 입자 크기 및/또는 입자 크기 분포가 얻어질 때까지 현탁액을 고전단 혼합 장치에 수회 통과시킨다. 보통, 현탁액을 고전단 혼합 장치에 약 1 내지 60회, 가장 바람직하게는 6회 통과시킨다. 입자 크기 및/또는 입자 크기 분포는 당업자에게 널리 공지된 표준 기법, 예를 들어 동적 광 산란에 의해 측정할 수 있다. 본 발명에 따른 바람직한 입자

크기는 D50 = 80 내지 230 μm , 바람직하게는 D50 = 80 내지 160 μm 범위 내에 있다.

[0093] 상기 단계 (e)에 따른 고상 분산물 (MBP)의 단리는 통상적인 여과 기법 또는 원심분리를 사용하여 수행할 수 있다. 단리 전에, 현탁액은 바람직하게는 약 5 내지 10℃로 조정한다. 이어서, 단리된 고상 분산물은 산성수, 바람직하게는 0.01 N HCl로 세척한 후, 유기 용매를 실질적으로 제거하기 위해 순수한 물로 추가 세척한다 (단계 (f)). 단리된 (습윤) 고상 분산물 (MBP)은 보통 60 내지 70% (w/w)의 물 함량을 나타내며, 바람직하게는 임의의 추가 가공 전에 건조시킨다. 건조는 당업자에게 공지된 임의의 표준 기법을 사용하여, 예를 들어 30 내지 50℃의 온도에서, 바람직하게는 약 40℃에서 및 감압에서, 바람직하게는 20 mbar 미만에서 캐비넷 건조기를 사용하여 수행할 수 있다. 몇몇의 건조 절차를 조합하거나 연속하여 사용할 수 있으며, 이에 의해 본 발명에 따른 최종 건조 단계로서 유동층 건조를 사용하는 것이 특히 바람직하다.

[0094] 상기 단계 a) 내지 g)에 따른 (HPMCAS-화합물 I) MBP의 구체적인 제조 방법은 실시예 22에 기재되어 있으며, 이는 본 발명의 바람직한 추가 실시양태를 형성한다. 실시예 22의 방법에 의해 얻어지는 고상 분산물 (MBP)의 안정성을 통상적인 분무 침전을 통해 얻어지는 MBP의 안정성과 비교하였다. "통상적인 분무 침전"은 수성 상 외부에, 많은 통상적인 분무 침전 기법의 경우 그러하듯이 그의 표면 위에 위치하는 노즐을 통해 유기 상을 수성 상 위에 분무하는 것을 의미한다. 모든 추가 공정 파라미터는 두 방법 모두에 있어 동일하다. 화합물 I의 안정성, 이에 따른 재결정화의 역제는 당업자에게 널리 공지된 것과 같은 통상적인 광각 x-선 산란 설비를 사용하여, x-선 회절 측정에 의해 측정한다. 샘플 제조는 두 MBP 모두에 대해 동일하였다. 샘플을 x-선 측정 전에 기후 챔버 (50℃ 및 90% 습도 (RH))에서 각각의 날에 수시간 동안 (0 h, 14 h, 41 h, 4 d, 6 d, 13 d) 처리하였다. 결과는 실시예 22에 따라 얻어진 MBP에 대해 도 7a에, 및 통상적인 방법에 의해 얻어진 MBP에 대해 도 7b에 나타내었다. 두 MBP 모두의 최초 x-선 곡선은 뚜렷한 신호 없이 광각 영역에서 넓은 할로(halo)를 나타내며, 이로써 두 물질이 모두 비정형 상태임이 입증된다. 수일 내에, 통상적인 방법에 의해 제작한 MBP로부터 얻어진 x-선에서 뚜렷한 신호가 발생하지만 (도 7b 참조), 본원에 개시된 방법을 사용하여 제조한 MBP로부터 얻어진 x-선에서는 그러하지 않다 (도 7a 참조).

[0095] 요컨대, 도 7a 및 7b에 나타내어진 결과는, 화합물 I의 결정질 형태에 할당될 수 있는 회절도 내의 뚜렷한 신호 (도 7b 참조)의 초기 발생에 의해 입증되는 바와 같이 분무 침전된 MBP가 고전단 침전된 MBP보다 재결정화에 대해 덜 안정함을 증명한다. 각 도면의 바닥선은 초기 샘플을 나타내고, 뒤이은 아래로부터의 선은 기후 제어된 챔버 (50℃, 90% RH에서)에서의 각각 14시간, 41시간, 96시간, 6일, 13일 저장 후를 나타낸다.

[0096] 본원에 제공된 신규한 방법은 바람직하게는 첨부한 도 5에 도시된 설비를 사용하여 수행할 수 있다.

[0097] 도 5에 실질적으로 도시된 설비는 하기 제법을 위해 사용할 수 있다. 따라서, 도 5는 제어된 온도에서 수성 상을 제공하기 위한 1개의 저장고 (1), 제어된 온도에서 유기 상을 제공하기 위한 다른 1개의 저장고 (2)인, 온도 제어 수단을 갖는 2개의 저장고 (용기)를 의도한다. 두 용기에 모두 자동 교반기 (3)이 추가로 설비된다. 수성 상은 고전단 혼합 장치 (6)를 통과하는 동안 펌프 (5)를 사용하여 폐쇄 루프 (4) 내에서 순환된다. 유기 상은 도징 (dosing) 펌프 (7)의 도움으로 주입기 노즐을 통해 고전단 혼합 장치 내의 수성 상에 첨가되며, 이는 도 6에 보다 상세하게 도시되어 있다.

[0098] 도 6에 도시한 바와 같이, 노즐 (8)은 고전단 혼합 장치 내부의 수성 상 내에 위치한다. 노즐은 고전단 혼합 장치의 회전자 (9)에 대해 여러 각도 (α) 내에서 및 회전자 팁의 규정된 거리 (d) 내에서 배향될 수 있다.

[0099] 고상 분산물, 특히 제공된 방법에 따라 얻을 수 있는 MBP는 불충분하게 수용성인 약물을 비롯한 화합물 I과 같은 약물의 투여를 위한 매우 다양한 형태로, 특히 경구 투여 제형으로 사용할 수 있다. 예시적인 투여 제형은 건식 또는 물의 첨가에 의해 페이스트, 슬러리, 현탁액 또는 용액을 형성하도록 녹여지는 구강으로 취할 수 있는 산제 또는 과립제, 정제, 캡슐제 또는 환제를 포함한다. 다양한 첨가제는 본원에 기재된 고상 분산물과 혼합하거나, 분쇄하거나, 과립화하여 상기 투여 제형에 적합한 물질을 형성할 수 있다. 잠재적으로 유익한 첨가제는 일반적으로 하기 부류 내에 있을 수 있다: 기타 매트릭스 물질 또는 희석제, 표면 활성제, 약물 착화제 또는 가용화제, 충전제, 붕괴제, 결합제, 윤활제 및 pH 조절제 (예를 들어, 산, 염기 또는 완충액). 기타 매트릭스 물질, 충전제 또는 희석제의 예로는 락토스, 만니톨, 크실리톨, 미세결정질 셀룰로스, 칼슘 디포스페이트 및 전분이 포함된다. 표면 활성제의 예로는 나트륨 라우릴 술포에이트 및 폴리소르베이트 80이 포함된다. 약물 착화제 또는 가용화제의 예로는 폴리에틸렌 글리콜, 카페인, 크산텐, 젠티스산 및 시클로덱스트린이 포함된다. 붕괴제의 예로는 나트륨 전분 글리콜레이트, 나트륨 알기네이트, 카르복시메틸 셀룰로스 나트륨, 메틸 셀룰로스 및 크로스카르멜로스 나트륨이 포함된다. 결합제의 예로는 메틸 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 전분 및 검, 예컨대 구아 검 및 트래거캔스가 포함된다. 윤활제의 예로는 마그네슘 스테아레이트 및 칼슘 스테아레이트가

포함된다. pH 조절제의 예로는 시트르산, 아세트산, 아스코르브산, 락트산, 아스파르트산, 석신산, 인산 등과 같은 산, 나트륨 아세테이트, 칼륨 아세테이트, 산화칼슘, 산화마그네슘, 트리나트륨 포스페이트, 수산화나트륨, 수산화칼슘, 수산화알루미늄 등과 같은 염기, 및 일반적으로 산 및 상기 산의 염의 혼합물을 포함하는 완충제가 포함된다. 이러한 pH 조절제를 포함시키는 적어도 하나의 기능은 약물, 매트릭스 중합체 또는 둘 다의 용해 속도를 조절하여 용해 동안 국부적 약물 농도를 조절하는 것이다.

[0100] 첨가제는 고상 비정형 분산물의 형성 동안 또는 그 이후에 고상 비정형 분산물에 혼입할 수 있다. 상기 첨가제 또는 부형제에 더하여, 당업자에게 공지된 본원에 개시된 조성물을 사용하여 경구 투여 제형의 제형화 및 제조를 위한 임의의 통상적인 물질 및 절차를 사용하는 것이 잠재적으로 유용하다.

[0101] 그 결과, 추가의 실시양태는 본원에 개시된 방법에 의해 얻어지는, 특히 상기 언급한 단계 a) 내지 g)에 따라 얻어지는, 보다 특히 실시예 22에 기재된 방법에 따라 얻어지는 고상 분산물을 함유하는 제약 제제를 포함한다.

[0102] 또다른 실시양태에서, 약제로서 사용하기 위한, 본 발명의 방법에 따라 얻어진 고상 분산물, 특히 HPMCAS 및 화합물 I을 포함하는 고상 분산물, 보다 특히 상기 단계 a) 내지 g)에 따라 또는 실시예 22에 따라 얻어지는 고상 분산물이 제공된다.

[0103] 또다른 실시양태에서, 본 발명의 단계 a) 내지 g)에 의해 또는 실시예 22의 방법에 의해 얻을 수 있는 고상 분산물의, 암, 특히 고형 종양, 보다 특히 악성 (전이성) 흑색종의 치료를 위한 약제의 제조에서의 용도가 제공된다.

[0104] 또다른 실시양태에서, 본 발명의 단계 a) 내지 g)에 의해 또는 실시예 22의 방법에 의해 얻을 수 있는, 암, 특히 고형 종양, 보다 특히 악성 (전이성) 흑색종의 치료를 위한 약제로서 사용하기 위한 고상 분산물이 제공된다.

[0105] c) pH-제어 침전

[0106] 본 방법은 이온성 중합체 (예를 들어, HPMC-AS) 중 화합물 I의 미세침전을 포함한다. 상기 방법에서, 화합물 I 및 중합체는 높은 pH에서 용해되고 용액의 pH를 낮춤으로써 침전되거나 그 반대이다.

[0107] 바람직한 실시양태에서, 중합체는 낮은 pH에서 불용성인 HPMC-AS이다. 화합물 I 및 HPMC-AS는 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 (DMA), 디메틸 술폭시드 (DMSO), N-메틸 피롤리돈 (NMP) 등과 같은 유기 용매 중에 용해시킨다. 이어서, 예를 들어 산을 첨가함으로써 용액의 pH를 낮춘다. 산의 첨가는, 예를 들어 화합물 I 및 중합체 용액에 산을 첨가하거나, 산에 화합물 I 및 중합체 용액을 첨가하거나, 이들 둘을 동시에 혼합함으로써, 화합물 I 및 중합체 용액 및 산을 혼합하는 것을 포함한다. 저하된 pH에서, 화합물 I 및 HPMC-AS는 둘 다 동시에 침전되어, HPMC-AS에 의해 형성되는 매트릭스 내에 개재된 화합물 I을 함유하는 고상 분자 복합체를 생성한다. 이어서, 생성된 고상 분자 복합체를 물로 세척하여 유기 용매를 제거할 수 있다.

[0108] d) 고온 용융 압출 공정

[0109] 중합체 (예를 들어, HPMC-AS) 중 화합물 I의 미세침전은 특정 실시양태에서 고온 용융 압출 공정에 의해 달성할 수 있다. 화합물 I 및 중합체를 혼합한 후 온도-제어된 압출기에 연속해서 공급하여 화합물 I이 용융 중합체 내에 분자상으로 분산되게 한다. 생성된 압출물은 실온으로 냉각시키고 미세 분말로 제분한다.

[0110] e) 초임계 유체 공정

[0111] 본 공정에서, 화합물 I 및 중합체 (예를 들어, HPMC-AS)는 액체 질소 또는 액체 이산화탄소와 같은 초임계 유체 중에 용해시킨다. 이어서, 초임계 유체를 증발로 제거하여, 미세침전된 화합물 I이 중합체에 의해 형성된 매트릭스 내에 있게 한다. 다른 방법에서는, 화합물 I 및 중합체 (예를 들어, HPMC-AS)를 적합한 용매 중에 용해시킨다. 이어서, 반용매로 작용하는 초임계 유체 중 용액을 분무하여 미세침전된 분말을 형성할 수 있다.

[0112] 임의의 방식으로 제조된 생성된 고상 분자 복합체는 적합한 생물학적 이용가능성을 제공하기 위해 추가로 가공할 수 있다. 고상 분자 복합체는 롤러 압축에 의해 가공할 수 있고, 예를 들어 복합체 및 기타 분말을 블렌드하고 롤러 압축하여 리본 또는 시트를 형성한 후, 상기 리본 또는 시트를 제분하고, 다른 부형제와 혼합하고, 목적하는 강도의 2-pc 경질 젤라틴 캡슐 셀로 캡슐화한다.

[0113] 화합물 I의 비정형 형태 여부 결정

[0114] 분말 x-선 회절을 포함한 다양한 수단에 의해 화합물 I이 비정형 형태로 성공적으로 고정되었는지를 결정할 수

있다. 또한, 복합체의 유리전이온도는 조절된 DSC를 사용하여 측정할 수 있고 이는 또한 분산물이 다중상인지 또는 단일상인지의 정보를 제공할 수 있다. 단일상은 이러한 고정의 표식이다.

[0115] **결정질 다형체**

[0116] **(A) 결정질 다형체 형태 1**

[0117] 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드 (화합물 1)의 결정질 다형체가 제공된다. 일 실시양태에서, 대략 4.7, 9.4, 11.0, 12.5 및 15.4° 위치에서 2θ의 특징적 피크를 갖는 분말 x-선 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체 형태 1이 제공된다. 일 실시양태에서, 다형체 형태 1은 대략 4.7, 9.4, 10.0, 11.0, 12.5, 14.2, 15.4, 18.6 및 22.2° 위치에서 2θ의 특징적 피크를 갖는 분말 x-선 회절 패턴을 나타낸다. 일 실시양태에서, 다형체 형태 1은 대략 4.7, 9.4, 10.0, 11.0, 12.5, 14.2, 15.4, 16.1, 18.6, 19.0, 22.2 및 26.8° 위치에서 2θ의 특징적 피크를 갖는 분말 x-선 회절 패턴을 나타낸다. 일 실시양태에서, 결정질 다형체 형태 1은 도 1의 분말 x-선 회절 패턴과 실질적으로 동일한 분말 x-선 회절 패턴을 나타낸다. 일 실시양태에서, 정제된 결정질 다형체 형태 1이 제공된다. 일 실시양태에서, 정제된 결정질 다형체 형태 1은 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드의 메실레이트 또는 토실레이트 염 형태의 제조에서 사용된다. 일 실시양태에서, 결정질 다형체 형태 1 및 1종 이상의 부형제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0118] 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드의 결정질 다형체 형태 1의 제조 방법이 제공된다. 상기 방법은 저급 케톤 및 저급 알코올, 예를 들어, 아세톤:무수 에탄올의 혼합물로부터 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드의 임의의 형태의 재결정화를 포함할 수 있다. 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드는 부피 기준으로 1:1 내지 5:1, 바람직하게는 2:1 비의 아세톤:무수 에탄올로부터 재결정화할 수 있다.

[0119] **(B) 결정질 다형체 형태 2**

[0120] 대략 8.8, 9.2, 13.5, 19.1 및 24.4° 위치에서 2θ의 특징적 피크를 갖는 분말 x-선 회절 패턴을 나타내는 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드의 결정질 다형체 형태 2가 제공된다. 일 실시양태에서, 다형체 형태 2는 대략 6.7, 8.8, 9.2, 13.5, 15.0, 17.7, 19.1, 19.7, 21.4 및 24.4° 위치에서 2θ의 특징적 피크를 갖는 분말 x-선 회절 패턴을 나타낸다. 일 실시양태에서, 다형체 형태 2는 대략 6.7, 8.8, 9.2, 13.5, 14.1, 14.5, 15.0, 16.2, 17.0, 17.7, 19.1, 19.7, 21.4, 22.2, 24.1, 24.4 및 28.1° 위치에서 2θ의 특징적 피크를 갖는 분말 x-선 회절 패턴을 나타낸다. 일 실시양태에서, 결정질 다형체 형태 2는 도 2의 분말 x-선 회절 패턴과 실질적으로 동일한 분말 x-선 회절 패턴을 나타낸다. 일 실시양태에서, 정제된 결정질 다형체 형태 2가 제공된다. 일 실시양태에서, 정제된 결정질 다형체 형태 2는 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드의 메실레이트 또는 토실레이트 염 형태의 제조에서 사용한다. 일 실시양태에서, 결정질 다형체 형태 2 및 1종 이상의 부형제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0121] 디메틸아세트아미드/메탄올로부터의 직접 결정화 및 적합한 에테르 (환형 에테르 포함), 에스테르 또는 케톤 용매, 예를 들어 메틸-t-부틸 에테르, 테트라히드로푸란, 에틸 아세테이트 또는 아세톤으로부터 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드의 임의의 형태의 재결정화를 포함하는, 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드의 결정질 다형체 형태 2의 제조 방법이 제공된다. 일 실시양태에서, 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드의 형태 2는 화합물의 임의의 형태를 가열/용융하고 재고화시켜 제조한다.

[0122] **화합물 I의 메실레이트 염**

[0123] 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드의 메실레이트 염 형태가 제공된다. 일 실시양태에서, 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드의 메실레이트 염 형태가 제공된다. 일 실시양태에서, 메실레이트 염 형태는 실질적으로 결정질이다. 일 실시양태에서, 메실레이트 염 형태는 부분적으로 비정형이다. 일 실시양태에서, 메실레이트 염 형태는 실질적으로 비정형이다. 일 실시양태에서, 메실레이트 염은 비정형 형태의 염을 제형화하기 위한 미세침전된 벌크 공정에서 사용한다. 일 실시양태에서, 메실레이트 염은 비정형 형

태의 염을 제형화하기 위한 미세침전된 벌크 공정에서 동일 계내에서 생성된다. 일 실시양태에서, 메실레이트 염을 포함하는 조성물이 제공된다.

[0124] **화합물 I의 토실레이트 염**

[0125] 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드의 토실레이트 염이 제공된다. 일 실시양태에서, 토실레이트 염 형태는 실질적으로 결정질이다. 일 실시양태에서, 토실레이트 염 형태는 부분적으로 비정형이다. 일 실시양태에서, 토실레이트 염 형태는 실질적으로 비정형이다. 일 실시양태에서, 토실레이트 염은 비정형 형태의 염을 제형화하기 위한 미세침전된 벌크 공정에서 사용한다. 일 실시양태에서, 토실레이트 염은 비정형 형태의 염을 제형화하기 위한 미세침전된 벌크 공정에서 동일 계내에서 생성된다. 일 실시양태에서, 토실레이트 염을 포함하는 조성물이 제공된다.

[0126] **키나제 표적 및 징후**

[0127] 단백질 키나제는 다양한 생물학적 경로에서 생화학적 신호를 전달하는데 있어 중요한 역할을 한다. 500종 초과 의 키나제가 기재되어 있고, 특정 키나제는, 예를 들어 암, 심혈관 질병, 염증성 질병, 신경학적 질병 및 기타 질병을 제한 없이 포함하는 넓은 범위의 질병 또는 상태 (즉, 징후)에 관련되어 있다. 이와 같이, 키나제는 소 분자의 치료적 중재에 있어 중요한 기준점을 제공한다. 본 발명에 의해 고려되는 특정 표적 단백질 키나제의 설명은 다음과 같다.

[0128] **a-Raf:** 표적 키나제 a-Raf (즉, v-raf 귀 육종 3611 바이러스성 종양 유전자 동족체 1)는 염색체 Xp11.4-p11.2 (기호: ARAF)에 의해 인코딩된 67.6 kDa의 세린/트레오닌 키나제이다. 성숙 단백질은 RBD (즉, Ras 결합 도메인)을 포함하고 포르볼-에스테르/DAG-유형 아연 핑거 도메인(zinc finger domain)을 포함하고 세포막에서부터 핵으로의 미토겐 신호의 변환에 관여한다. a-Raf 억제제는 다발성색치매, 두부 손상, 척수 손상, 알츠하이머 (Alzheimer) 질병 (AD), 파킨슨(Parkinson) 질병과 같은 신경학적 질병; 흑색종, 신경아교종, 육종, 암종 (예를 들어, 결장직장, 폐, 유방, 췌장, 갑상선, 신장, 난소), 림프종 (예를 들어, 조직구 림프종), 신경섬유종증, 골 수형이상 증후군, 백혈병, 중앙 혈관형성을 포함하지만 이로 제한되지는 않는 종양성 질병; 급성 통증, 만성 통증, 암 관련 통증 및 편두통을 포함하지만 이로 제한되지는 않는 신경병성 또는 염증성 근원의 통증; 및 혈관 재협착, 근육감소증, 근육 디스트로피 (뒤셴(Duchenne), 벡커(Becker), 에메리-드레이푸스(Emery-Dreifuss), 지대형(Limb-Girdle), 안면견갑상완근, 근육긴장, 안인두근, 원위 및 선천성 근육 디스트로피를 포함하지만 이로 제한되지 않음), 운동 신경세포 질병 (근위축삭경화증, 영아진행성 척수근위축증, 중간 척수근위축증, 소아 척수근위축증, 척수 연수 근위축증 및 성인 척수근위축증을 포함하지만 이로 제한되지는 않음), 염증성 근육 병증 (피부근염, 다발성근염 및 봉입체 근염을 포함하지만 이로 제한되지는 않음), 신경근 접합부 질병 (중증근 육無力증, 램버트-이튼(Lambert-Eaton) 증후군 및 선천성 근무력 증후군을 포함하지만 이로 제한되지는 않음), 내분비 이상으로 인한 근육병증 (갑상선항진 근육병증 및 갑상선저하 근육병증을 포함하지만 이로 제한되지는 않음), 말초 신경 질병 (샤르코-마리-투트(Charcot-Marie-Tooth) 질병, 데저린-소타스(Dejerine-Sottas) 질병 및 프리드라이히(Friedreich) 운동실조증을 포함하지만 이로 제한되지는 않음), 다른 근육병증 (선천성 근긴장 증, 선천성 이상근긴장증, 중심코어 질병, 네말린 근병변, 근세관성 근증 및 주기적 마비를 포함하지만 이로 제한되지는 않음), 및 근육 대사 질병 (포스포릴라제 결핍, 산 말타제 결핍, 포스포프럭토키나제 결핍, 탈분지 효소 결핍, 미토콘드리아 근육병증, 카르니틴 결핍, 카르니틴 팔미틸 트랜스퍼라제 결핍, 포스포글리세레이트 키나제 결핍, 포스포글리세레이트 뮤타제 결핍, 락테이트 데히드로게나제 결핍 및 미오아데닐레이트 디아미나제 결핍을 포함하지만 이로 제한되지는 않음)을 포함하지만 이로 제한되지는 않는 근육 재생 또는 퇴화와 관련된 질병의 치료에 있어 유용할 수 있다.

[0129] **b-Raf:** 표적 키나제 b-Raf (즉, v-raf 귀 육종 바이러스성 종양 유전자 동족체 B1)은 염색체 7q34 (기호: BRAF)에 의해 인코딩된 84.4 kDa의 세린/트레오닌 키나제이다. 성숙 단백질은 RBD (즉, Ras 결합 도메인), C1 (즉, 단백질 키나제 C 보존 영역 1) 및 STK (즉, 세린/트레오닌 키나제) 도메인을 포함한다.

[0130] 표적 키나제 b-Raf는 세포막에서부터 핵으로의 미토겐 신호의 변환에 관여하고 해마 신경세포의 시냅스후부 반응에서 중요한 역할을 할 수 있다. 이와 같이, RAF 계열의 유전자는 Ras에 의해 조절되는 키나제를 인코딩하고 성장 신호에 대한 세포 반응을 매개한다. 사실상, b-Raf 키나제는 RAS->Raf->MEK->ERK/MAP 키나제 신호전달 경로의 주요 구성요소이며, 이는 세포 성장, 분할 및 증식의 조절에서 중요한 역할을 수행하고, 구성적으로 활성화되는 경우, 종양 형성을 유발한다. Raf 키나제의 여러 동형 중, b-유형 또는 b-Raf가 하류 MAP 키나제 신호 전달의 가장 강력한 활성화제이다.

- [0131] BRAF 유전자는 다양한 인간 종양에서, 특히 악성 흑색종 및 결장 악성종양에서 빈번히 돌연변이된다. 가장 일반적으로 보고된 돌연변이는 악성 흑색종 종양의 80%에서 관측되는 뉴클레오타이드 1796에서의 티민 (T)에서 아데노신 (A)으로의 미스센스 변환이었다 (T1796A: b-Raf 단백질 내의 아미노산 변화는 Val<600>에서 Glu<600>이다). 관능성 분석은 상기 변환이 RAS 활성화에 관계 없이 b-Raf를 우세한 변형 단백질로 전환함으로써 b-Raf 키나제 활성의 구성적 활성화를 유발하는 검출된 유일한 돌연변이임을 나타낸다. 선례를 기초로, 인간 종양은 촉매 도메인에서 특정 아미노산을 "게이트키퍼(gatekeeper)"로 돌연변이시킴으로써 키나제 억제제에 대한 내성이 발달한다 (문헌 [Balak, et. al., Clin Cancer Res. 2006, 12:6494-501]). 따라서, BRAF 내의 Thr-529의 Ile로의 돌연변이는 BRAF 억제제에 대한 내성 기작으로 예상되고, 이는 코돈 529에서의 ACC에서 ATC로의 전이로 상상할 수 있다.
- [0132] 니호리 등은 심장-안면-피부 (cardio-facio-cutaneous (CFC)) 증후군이 있는 43 개체 중, 3 개체에서 2개의 이형접합 KRAS 돌연변이 및 16 개체에서 8개의 BRAF 돌연변이를 확인하였음을 보고하였으며, 이는 RAS-RAF-ERK 경로의 조절곤란(dysregulation)이 3개의 관련 장애에 있어 통상의 분자적 기반임을 제안한다 (문헌 [Niihori et al., Nat Genet. 2006, 38(3):294-6]).
- [0133] **c-Raf-1**: 표적 키나제 c-Raf-1 (즉, v-raf 쥐 육종 바이러스성 종양 유전자 동족체 1)은 염색체 3p25 (기호: RAF1)에 의해 인코딩된 73.0 kDa의 STK이다. c-Raf-1은 세포자멸성 세포 사멸의 조절제인 BCL2 (즉, 종양 유전자 b-세포 백혈병 2)에 의해 미토콘드리아를 표적으로 할 수 있다. 활성 c-Raf-1은 세포자멸에 대한 BCL2-매개 내성을 개선하고, c-Raf-1은 BAD (즉, BCL2-결합 단백질)을 포스포릴화한다. c-Raf-1은 결장직장, 난소, 폐 및 신장 세포 암종을 포함한 암종과 연루된다. c-Raf-1은 또한 종양 혈관형성의 중요한 매개체로서 연루된다 (문헌 [Hood, J.D. et al., 2002, Science 296, 2404]). c-Raf-1 억제제는 또한 급성 골수성 백혈병 및 골수형성 이상 증후군의 치료에 유용할 수 있다 (문헌 [Crump, Curr Pharm Des 2002, 8(25):2243-8]). Raf-1 활성화제는 신경내분비 종양, 예를 들어 속질 갑상선암, 카르시노이드, 소세포 폐암 및 크롬친화세포종의 치료법으로서 유용할 수 있다 (문헌 [Kunnimalaiyaan et al., Anticancer Drugs 2006, 17(2): 139-42]).
- [0134] a-Raf, b-Raf 및/또는 c-Raf 억제제는 다발경색치매, 두부 손상, 척수 손상, 알츠하이머 질병 (AD), 파킨슨 질병, 발작 및 간질을 포함하지만 이로 제한되지는 않는 신경학적 질병; 흑색종, 신경아교종, 육종, 암종 (예를 들어, 위장, 간, 담관 (담관암종), 결장직장, 폐, 유방, 췌장, 갑상선, 신장, 난소, 전립선), 림프종 (예를 들어, 조직구 림프종), 신경섬유종증, 급성 골수성 백혈병, 골수형성이상 증후군, 백혈병, 종양 혈관형성, 신경내분비 종양, 예를 들어 속질 갑상선암, 카르시노이드, 소세포 폐암, 카포시(Kaposi) 육종, 및 크롬친화세포종을 포함하지만 이로 제한되지는 않는 종양성 질병; 급성 통증, 만성 통증, 암 관련 통증 및 편두통을 포함하지만 이로 제한되지는 않는 신경병성 또는 염증성 근원의 통증; 심부전, 허혈성 뇌졸중, 심비대증, 혈전증 (예를 들어, 혈전성 미세혈관병증 증후군), 죽상경화증 및 재관류 손상을 포함하지만 이로 제한되지는 않는 심혈관 질병; 건선, 습진, 관절염 및 자가면역 질병 및 상태, 골관절염, 자궁내막증, 흉터형성, 혈관 재협착, 섬유증 장애, 류마티스 관절염, 염증성 창자병 (IBD)을 포함하지만 이로 제한되지는 않는 염증 및/또는 증식; 장기 이식 거부, 이식편대숙주 질병, 및 HIV 연관 카포시 육종을 포함하지만 이로 제한되지는 않는 면역결핍 질병; 당뇨병 신장병, 당뇨병 신장 질병, 신장경화, 사구체신염, 전립선 증식, 당뇨병 간 질병, 결절경화증, 폰 히펠 린다우(Von Hippel Lindau) 질병, 속질 낭성 신장 질병, 콩팥황폐증, 및 낭성 섬유증을 포함하지만 이로 제한되지는 않는 신장 낭성 또는 전립선 질병; 비만을 포함하지만 이로 제한되지는 않는 대사 장애; 헬리코박터 파일로리 (*Helicobacter pylori*), 헤파티티스(Hepatitis) 및 인플루엔자(*Influenza*) 바이러스, 열, HIV 및 패혈증을 포함하지만 이로 제한되지는 않는 감염; 만성 폐쇄 폐질환 (COPD) 및 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS)을 포함하지만 이로 제한되지는 않는 폐질환; 심혈관, 골격, 장, 피부, 모발 및 내분비 질병을 유발하는 누난(N Noonan) 증후군, 코스텔로(Costello) 증후군, (안면피부골격 증후군), 레오파드(LEOPARD) 증후군, 심장-안면-피부 증후군 (CFC), 및 신경 능선 증후군 이상을 포함하지만 이로 제한되지는 않는 유전적 발생 질병; 근육감소증, 근육 디스트로피 (뒤센, 벡커, 에메리-드레이푸스, 지대형, 안면견갑상완근, 근육긴장, 안인두근, 원위 및 선천성 근육 디스트로피를 포함하지만 이로 제한되지 않음), 운동 신경세포 질병 (근위축측삭경화증, 영아진행성 척수근 위축증, 중간 척수근위축증, 소아 척수근위축증, 척수 연수 근위축증 및 성인 척수근위축증을 포함하지만 이로 제한되지는 않음), 염증성 근육병증 (피부근염, 다발성근염 및 봉입체 근염을 포함하지만 이로 제한되지는 않음), 신경근 접합부 질병 (중증근육무력증, 램버트-이튼 증후군 및 선천성 근무력 증후군을 포함하지만 이로 제한되지는 않음), 내분비 이상으로 인한 근육병증 (갑상선항진 근육병증 및 갑상선저하 근육병증을 포함하지만 이로 제한되지는 않음), 말초 신경 질병 (샤르코-마리-투스 질병, 데저린-소타스 질병 및 프리드라이히 운동실조증을 포함하지만 이로 제한되지는 않음), 다른 근육병증 (선천성 근긴장증, 선천성 이상근긴장증, 중심코어

질병, 네말린 근병변, 근세관성 근증 및 주기적 마비를 포함하지만 이로 제한되지는 않음), 및 근육 대사 질병 (포스포릴라제 결핍, 산 말타제 결핍, 포스포프럭토키나제 결핍, 탈분지 효소 결핍, 미토콘드리아 근육병증, 카르니틴 결핍, 카르니틴 팔미틸 트랜스퍼라제 결핍, 포스포글리세레이트 키나제 결핍, 포스포글리세레이트 뮤타제 결핍, 락테이트 데히드로게나제 결핍 및 미오아데닐레이트 디아미나제 결핍을 포함하지만 이로 제한되지는 않음)을 포함하지만 이로 제한되지는 않는 근육 재생 또는 퇴화와 관련된 질병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 a-Raf-매개, b-Raf-매개 또는 c-Raf-1-매개 질병 또는 상태의 치료에 유용할 수 있다.

[0135] **별법의 화합물 형태 또는 유도체**

[0136] 본원에서 고려되는 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로페닐)-1H-피롤로 [2,3-b] 피리딘-3-카르보닐-2,4-디플루오로-페닐]-아미드}는 특정 화합물에 대해 기재하였다. 또한, 화합물 I은 모두 본 발명의 범위 내에 있는 다수의 다양한 형태 또는 유도체로 존재할 수 있다. 별법의 형태 또는 유도체로는, 예를 들어, (a) 전구약물 및 활성 대사산물 (b) 호변이성질체, (c) 제약학적으로 허용되는 염 및 (d) 여러 결정 형태 다형체 또는 비정형 고상 형태 (이들의 수화물 및 용매화물을 포함함)를 포함한 고상 형태, 및 기타 형태가 포함된다.

[0137] **전구약물 및 대사산물**

[0138] 전구약물은 생리학적 상태하에 대사되거나 용매화 분해에 의해 변환되는 경우 목적하는 활성 화합물을 수득하는 화합물 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염이다. 전구약물은 활성 화합물의 에스테르, 아미드, 카르바메이트, 카보네이트, 우레이드, 용매화물 또는 수화물을 제한 없이 포함한다. 전형적으로, 전구약물은 불활성이거나 활성 화합물보다는 덜 활성이지만, 하나 이상의 유리한 취급, 투여 및/또는 대사 특성을 제공할 수 있다. 전구약물은 화합물의 -NH기, 예를 들어 피롤로[2,3-b]피리딘 고리의 1-위치 또는 화합물 I 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염의 술폰아미드기의 질소가 아실화되는 변체를 포함할 수 있으며, 여기서 아실기의 분해는 활성 약물의 유리 -NH기를 제공한다. 일부 전구약물은 효소적으로 활성화되어 활성 화합물이 수득되거나, 화합물이 추가로 화학 반응하여 활성 화합물이 수득될 수 있다. 전구약물은 단일 단계에서 전구약물 형태에서 활성 형태에 이를 수 있거나 그 자체로 활성일 수 있거나 불활성일 수 있는 하나 이상의 중간 형태를 가질 수 있다.

[0139] 문헌 [*The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, CA, 2001)]에 기재된 바와 같이, 전구약물은 개념상 2종의 비배타적인 범주인 생체전구체 전구약물 및 담체 전구약물로 나뉘어질 수 있다. 일반적으로, 생체전구체 전구약물은 불활성이거나 상응하는 활성 약물 화합물에 비해 활성이 낮은 화합물이며, 이는 하나 이상의 보호기를 함유하고 신진 대사 또는 용매화 분해에 의해 활성 형태로 전환된다. 활성 약물 형태 및 임의의 방출된 대사 산물은 둘 다 독성이 허용가능하게 낮아야 한다. 전형적으로, 활성 약물 화합물의 형성은 하기 유형 중 하나의 대사 과정 또는 반응을 포함한다.

[0140] **산화 반응:** 산화 반응은 알코올, 카르보닐 및 산 관능기의 산화, 지방족 탄소의 히드록실화, 지환족 탄소 원자의 히드록실화, 방향족 탄소 원자의 산화, 탄소-탄소 이중 결합의 산화, 질소-함유 관능기의 산화, 규소, 인, 비소 및 황의 산화, 산화 N-탈알킬화, 산화 O- 및 S-탈알킬화, 산화 탈아미노화, 및 또한 다른 산화 반응과 같은 반응에 의해 제한 없이 예시된다.

[0141] **환원 반응:** 환원 반응은 카르보닐 관능기의 환원, 알코올 관능기 및 탄소-탄소 이중 결합의 환원, 질소-함유 관능기의 환원 및 다른 환원 반응에 의해 제한 없이 예시된다.

[0142] **산화 상태가 변화하지 않는 반응:** 산화 상태가 변화하지 않는 반응은 에스테르 및 에테르의 가수분해, 탄소-질소 단일 결합의 가수분해성 분해, 비방향족 헤테로사이클의 가수분해성 분해, 다중 결합에서의 수화 및 탈수, 탈수 반응으로부터 생성된 신규한 원자 결합, 가수분해성 탈할로젠화, 할로젠화수소 분자의 제거 및 기타 이러한 반응과 같은 반응으로 제한 없이 예시된다.

[0143] 담체 전구약물은 운반 잔기를 함유하는, 예를 들어 작용 부위(들)로의 섭취 및/또는 국부적 전달을 개선하는 약물 화합물이다. 바람직하게는, 이러한 담체 전구약물의 경우, 약물 잔기와 운반 잔기 사이의 결합은 공유 결합이고, 전구약물은 불활성이거나 약물 화합물보다 덜 활성이고, 전구약물 및 임의의 방출 운반 잔기는 허용가능하게 비독성이다. 운반 잔기가 섭취를 향상시키고자 하는 전구약물의 경우, 전형적으로 운반 잔기의 방출은 신속해야 한다. 그렇지 않은 경우에는, 느린 방출을 제공하는 잔기, 예를 들어, 특정 중합체 또는 다른 잔기, 예를 들어 시클로덱스트린을 활용하는 것이 바람직하다 (예를 들어, 본원에 참조로 인용하는 첵 (Cheng) 등의 미국 특허 공보 제20040077595호, 출원 번호 제10/656,838호 참조). 이러한 담체 전구약물은 종종 구강 투여용 약물에 유리하다. 일부 경우, 운반 잔기는 약물의 표적화된 전달을 제공하고, 예를 들어 약물은 항체 또는 항체 단편에 콘쥬게이트될 수 있다. 담체 전구약물은, 예를 들어, 하기 특징 중 하나 이상을 개선하기 위해 사용

할 수 있다: 증가된 친지질성, 약물학 효과의 증가된 기간, 증가된 부위-특이성, 감소된 독성 및 역반응 및/또는 약물 제형의 개선 (예를 들어, 안정성, 수용해도, 바람직하지 않은 감각 수용성 또는 물리화학적 특성의 억제). 예를 들어, 친지질성은 친지질성 카르복실산을 이용한 히드록실기의 에스테르화, 또는 알코올, 예를 들어, 지방족 알코올을 이용한 카르복실산기의 에스테르화에 의해 증가시킬 수 있다 (상기 Wermuth 문헌 참조).

[0144] 대사산물, 예를 들어, 활성 대사산물은 상기 기재된 전구약물, 예를 들어, 생체전구체 전구약물과 중복된다. 따라서, 이러한 대사산물은 약물학적 활성 화합물 또는 약물학적 활성 화합물로 추가로 대사되는 화합물이며, 이는 대상체 내의 대사 과정으로부터 생성되는 유도체이다. 이들 중, 활성 대사산물은 이러한 약물학적 활성 유도체 화합물이다. 전구약물의 경우, 전구약물 화합물은 일반적으로 불활성이거나 대사 산물보다 활성이 낮다. 활성 대사산물의 경우, 모 화합물은 활성 화합물일 수 있거나 불활성 전구약물일 수 있다. 예를 들어, 일부 화합물에서, 하나 이상의 알콕시기가 약리학적 활성을 유지하면서 히드록실기로 대사될 수 있고/있거나 카르복실기가 에스테르화, 예를 들어, 글루쿠로나이드화될 수 있다. 일부 경우에, 중간 대사산물(들)이 추가로 대사되어 활성 대사산물을 제공하는 하나 초과와 대사산물이 있을 수 있다. 예를 들어, 일부 경우, 대사성 글루쿠로나이드화로부터 생성된 유도체 화합물은 불활성이거나 활성이 낮을 수 있고, 추가로 대사되어 활성 대사산물을 제공할 수 있다.

[0145] 화합물의 대사산물은 당업계에 공지된 통상적인 기법 및 본원에 기재된 것과 같은 시험을 사용하여 측정된 이들의 활성을 사용하여 확인할 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Bertolini et al., 1997, *J. Med. Chem.*, 40:2011-2016], [Shan et al., 1997, *J Pharm Sci* 86(7):756-757]; [Bagshawe, 1995, *Drug Dev. Res.*, 34:220-230]; 상기 Wermuth 문헌을 참조하기 바란다.

[0146] 호변이성질체

[0147] 일부 화합물은 호변이성질체 현상을 나타낼 수 있을 것이라고 생각된다. 이러한 경우, 본원에 제공된 화학식은 가능한 호변이성질체 형태 중 단지 하나만을 묘사한다. 따라서, 본원에 제공된 화합물 I은 묘사된 화합물 중 임의의 호변이성질체 형태를 나타내고자 하고 단지 화합물 그림에 의해 묘사되는 특정 호변이성질체 형태로 제한하고자 하는 것은 아님을 이해하여야 한다.

[0148] 제약학적으로 허용되는 염

[0149] 반대로 명시되어 있지 않다면, 본원에서 화합물 I의 명세는 이러한 화합물의 제약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 따라서, 화합물 I은 제약학적으로 허용되는 염의 형태일 수 있거나, 제약학적으로 허용되는 염으로 제형화될 수 있다. 고려되는 제약학적으로 허용되는 염 형태는 모노, 비스, 트리스, 테트라키스 등을 제한 없이 포함한다. 제약학적으로 허용되는 염은 투여되는 농도 및 양에서 비독성이다. 이러한 염의 제조는 생리학적 효과를 발휘하는 것을 방해하지 않으면서 화합물의 물리적 특성을 변경하여 생리학적 사용을 용이하게 할 수 있다. 물리적 특성의 유용한 변경은 경점막 투여를 용이하게 하기 위한 용융점 저하 및 보다 높은 농도의 약물의 투여를 용이하게 하기 위한 용해도 증가를 포함한다. 화합물 I은 충분히 산성이고 충분히 염기성인 관능기를 가지며, 따라서 다수의 무기 또는 유기 염기, 및 무기 및 유기 산 중 임의의 것과 반응하여 제약학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다.

[0150] 제약학적으로 허용되는 염은 산 부가 염, 예를 들어 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 히드로클로라이드, 아세테이트, 디클로로아세테이트 페닐아세테이트, 아크릴레이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 2-페녹시벤조에이트, 2-아세톡시벤조에이트 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 메틸벤조에이트, 비카보네이트, 부틴-1,4-디오에이트, 핵신-1,6-디오에이트, 카프로에이트, 카프릴레이트, 클로로벤조에이트, 신나메이트, 시트레이트, 데카노에이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글리콜레이트, 글루코네이트, 글루카레이트, 글루쿠로네이트, 글루코스-6-포스페이트, 글루타메이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 이소티오네이트, 이소부티레이트, 감마-히드록시부티레이트, 페닐부티레이트, 락테이트, 말레이트, 말레에이트, 히드록시말레에이트, 메틸말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 이소니코티네이트, 옥타노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 파모에이트, 포스페이트, 모노히드로젠포스페이트, 디히드로젠포스페이트, 오르토포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 2-포스포글리세레이트, 3-포스포글리세레이트, 프탈레이트, 프로피오네이트, 페닐프로피오네이트, 프로피올레이트, 피루베이트, 퀴네이트, 살리실레이트, 4-아미노살리실레이트, 세바케이트, 스테아레이트, 수베레이트, 숙시네이트, 술페이트, 피로술페이트, 비술페이트, 술파이트, 비술파이트, 술파메이트, 술포네이트, 벤젠술포네이트 (즉, 베실레이트), 에탄술포네이트 (즉, 에실레이트), 에탄-1,2-디술포네이트, 2-히드록시에탄술포네이트 (즉, 이세티오네이트), 메탄술포네이트 (즉, 메실레이트), 나프탈렌-1-술포네이트, 나프탈렌-2-술포네이트 (즉, 나프실레이트), 프로판술포네이트, p-톨루엔

술포네이트 (즉, 토실레이트), 크실렌술포네이트, 시클로헥실술포네이트, 타르트레이트 및 트리플루오로아세트 이트를 함유하는 산 부가 염을 포함한다. 이러한 제약학적으로 허용되는 산 부가 염은 적절한 해당 산을 사용하여 제조할 수 있다.

[0151] 산성 관능기, 예를 들어 카르복실산 또는 페놀이 존재하는 경우, 제약학적으로 허용되는 염은 또한 염기 부가 염, 예를 들어 벤자틴, 클로로프로카인, 콜린, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, t-부틸아민, 디시클로헥실아민, 에틸렌디아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 메글루민, 히드록시에틸피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 피페라진, 프로카인, 알루미늄, 칼슘, 구리, 철, 리튬, 마그네슘, 망간, 칼륨, 나트륨, 아연, 암모늄, 및 모노-, 디-, 또는 트리-알킬아민 (예를 들어, 디에틸아민)을 함유하는 염기 부가 염, 또는 아미노산, 예를 들어 L-히스티딘, L-글리신, L-리신 및 L-아르기닌으로부터 유도된 염을 포함한다. 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, Vol. 2, p. 1457, 1995]를 참조하기 바란다. 상기 제약학적으로 허용되는 염기 부가 염은 적절한 상응하는 염기를 사용하여 제조할 수 있다.

[0152] 제약학적으로 허용되는 염은 표준 기법에 의해 제조할 수 있다. 예를 들어, 화합물의 유리 염기 형태는 적합한 용매, 예를 들어 적절한 산을 함유하는 수성 또는 수성-알코올 용액 중에 용해시킨 후, 용액을 증발시켜 단리할 수 있다. 또다른 예로는, 염은 유기 용매 중 유리 염기 및 산을 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 특정 화합물이 산인 경우, 목적하는 제약학적으로 허용되는 염은 임의의 적합한 방법, 예를 들어 유리 산의 적절한 무기 또는 유기 염기로의 처리에 의해 제조할 수 있다.

[0153] **다른 화합물 형태**

[0154] 고상인 작용제의 경우에, 화합물 및 염이 상이한 결정 또는 다형체 형태로 존재하거나, 또는 공-결정으로 제형화되거나, 또는 비정형 형태이거나, 또는 이들의 임의의 조합 (예를 들어, 부분적 결정질, 부분적 비정형, 또는 다형체의 혼합물)일 수 있다는 것을 당업자는 이해하며, 이들 모두는 본 발명의 범위 내이고 명시된 제형물인 것을 의도한다. 염이 산/염기 부가에 의해 형성되며, 즉 해당 화합물의 유리 염기 또는 유리 산이 이온성 전하 상호작용을 야기하는 상응하는 각각의 부가 염기 또는 부가 산으로 산/염기 반응을 형성하는 한편, 공-결정은 동일한 결정 구조의 화합물 및 추가 분자 종을 야기하는 중성 화합물 간에 형성되는 신규 화학 종이다.

[0155] 일부 경우에서, 화합물 I는 염기 부가 염, 예를 들어 암모늄, 디에틸아민, 에탄올아민, 에틸렌디아민, 디에탄올아민, t-부틸아민, 피페라진, 메글루민; 산 부가 염, 예를 들어 아세트레이트, 아세틸살리실레이트, 베실레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루타레이트, 히드로클로레이트, 말레레이트, 메실레이트, 니트레이트, 옥살레이트, 포스페이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트 및 토실레이트; 및 아미노산, 예를 들어 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루타민, 글루탐산, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신 또는 발린을 비롯한 산 또는 염기에 의해 착화된다. 화합물 I와 산 또는 염기의 배합에서, 바람직하게는 결정질 물질, 예를 들어 전형적인 염 또는 공-결정보다는 비정형 복합체가 형성된다. 일부 경우에서, 추가의 가공, 예를 들어 분무 건조, 기계화학적 방법, 예를 들어 롤러 압밀, 또는 산 또는 염기와 혼합된 모 화합물의 마이크로파 복사선에 의해 복합체의 비정형 형태가 촉진된다. 이러한 비정형 복합체는 여러 이점을 제공한다. 예를 들어, 유리 염기에 비해 낮아진 용융점은 추가의 가공, 예를 들어 고온 용융 압출을 용이하게 하여 화합물의 생물 약제학적 특징을 보다 개선시킨다. 또한, 비정형 복합체는 부서지기 쉬워서 고상물의 적재량이 캡슐 또는 정제 형태가 되는데 개선된 압축을 제공한다.

[0156] 추가로, 본원에 기재된 화합물 I 또는 이들의 염은 정의된 물질의 수화된 형태 또는 용매화된 형태뿐만 아니라 수화되지 않은 형태 또는 용매화되지 않은 형태를 포함하도록 의도된다. 예를 들어, 화합물 I 또는 이들의 염은 수화된 형태 및 수화되지 않은 형태 모두를 포함한다. 용매화물의 다른 예에는 적합한 용매, 예를 들어 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸 아세트레이트, 아세트산 또는 에탄올아민과 배합된 구조가 포함된다.

[0157] **제형물 및 투여**

[0158] 본원에 기재된 (고상 분자 복합체를 비롯한) 화합물 I 또는 이들의 임의의 형태는 전형적으로 인간 대상 치료에 사용할 것이다. 그러나, 화합물 I 및 이들의 조성물은 또한 다른 동물 대상에서 유사하거나 동일한 징후를 치료하는데 사용할 수 있고, 주사 (즉, 정맥, 복강, 피하, 및 근육을 비롯한 비경구), 경구, 경피, 점막투과성, 직장, 또는 흡입을 비롯한 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다. 이러한 투여 제형은 화합물이 표적 세포에 도달하게 해야 한다. 다른 인자가 당업계에 널리 공지되어 있고, 이들 인자에는 화합물 또는 조성물이 이의 효과를 행사하는 것을 방해하는 독성 및 투여 제형과 같은 고려할 사항들이 포함된다. 기법 및 제형물은 (본원에

참조로 인용되는) 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005]에서 통상적으로 발견할 수 있다.

[0159] 일부 실시양태에서, (본원에 개시된 고상 복합체를 비롯한) 조성물은 특정 경로에 의해 화합물의 투여를 촉진시키도록 선택될 수 있는 제약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제, 예를 들어 충전제, 결합제, 붕해제, 활택제, 윤활제, 착화제, 가용화제, 및 계면활성제를 포함한다. 담체의 예에는 탄산칼슘, 인산칼슘, 다양한 당, 예를 들어 락토스, 글루코스, 또는 수크로스, 전분 유형, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 지질, 리포솜, 나노입자 등이 포함된다. 담체에는 또한, 예를 들어 주사를 위한 무균 수용액 (WFI), 식염수, 텍스트로스 용액, 행크스 용액 (Hank's solution), 링거액 (Ringer's solution), 식물성 오일, 미네랄 오일, 동물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 액체 파라핀 등을 비롯한 용매로서 또는 현탁액에 대한 생리학상 허용되는 액체가 포함된다. 부형제에는, 예를 들어 콜로이드성 이산화규소, 실리카겔, 활석, 마그네슘 실리케이트, 칼슘 실리케이트, 나트륨 알루미늄 실리케이트, 마그네슘 트리실리케이트, 분말 셀룰로스, 거대결정질 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스, 가교 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 나트륨 벤조에이트, 칼슘 카보네이트, 마그네슘 카보네이트, 스테아르산, 알루미늄 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 실로이드, 스테아로웨이트 C, 산화마그네슘, 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 디스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 수소화된 식물성 오일, 수소화된 면실유, 피마자씨유, 미네랄 오일, 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, PEG 4000 내지 8000), 폴리옥시에틸렌 글리콜, 폴록사머, 포비돈, 크로스포비돈, 크로스카르멜로스 나트륨, 알긴산, 카세인, 메타크릴산, 디비닐벤젠 공중합체, 나트륨 도큐세이트, 시클로텍스트린 (예를 들어, 2-히드록시프로필-델타-시클로텍스트린), 폴리소르베이트 (예를 들어, 폴리소르베이트 80), 세트리미드, TPGS (d-알파-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트), 마그네슘 라우릴 술페이트, 나트륨 라우릴 술페이트, 폴리에틸렌 글리콜 에테르, 폴리에틸렌 글리콜의 이지방산 에스테르, 또는 폴리옥시알킬렌 소르비탄 지방산 에스테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르 트윈 (Tween) (등록상표)), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 소르비탄 지방산 에스테르, 예를 들어 올레산, 스테아르산 또는 팔미트산과 같은 지방산으로부터의 소르비탄 지방산 에스테르, 만니톨, 크실리톨, 소르비톨, 말토스, 락토스, 락토스 일수화물 또는 락토스 분무 건조된 수크로스, 프록토스, 칼슘 포스페이트, 이염기 칼슘 포스페이트, 삼염기 칼슘 포스페이트, 칼슘 술페이트, 텍스트레이트, 텍스트란, 텍스트린, 텍스트로스, 셀룰로스 아세테이트, 말도텍스트린, 시메티콘, 폴리텍스트로센, 키토산, 젤라틴, HPMC (히드록시프로필메틸 셀룰로스), HPC (히드록시프로필 셀룰로스), 히드록시 에틸 셀룰로스, 히프로멜로스 등이 또한 포함될 수 있다.

[0160] 본 발명의 실시양태에서, 수성 비히클에 현탁된 상기 언급된 고상 복합체를 포함하는 제형물을 제공한다. 제형물은 현탁액을 안정화시키는 것으로 밝혀진 콜로이드성 이산화규소를 추가로 포함할 수 있다. 이산화규소는 바람직하게는 제형물의 0.5 중량% 이상의 양으로 존재한다. 수성 비히클은 바람직하게는 약 2 중량%의 히드록시프로필 셀룰로스이다.

[0161] 일부 실시양태에서, 경구 투여를 사용할 수 있다. 경구 용도를 위한 제약 제제를 통상의 경구 투여 제형, 예를 들어 캡슐, 정제, 및 액체 제제, 예를 들어 시럽제, 엘릭시르제 (elixir), 및 농축 점적제로 제형화할 수 있다. 화합물 I는, 목적하는 경우 적합한 보조제를 첨가한 후, 고상 부형제와 배합하고, 임의로는 생성된 혼합물을 분쇄하고, 과립 혼합물을 가공하여, 예를 들어 정제, 코팅된 정제, 경질 캡슐, 연질 캡슐, 용액 (예를 들어, 수성, 알코올성 또는 유성 용액) 등을 수득할 수 있다. 특히, 적합한 부형제는, 락토스, 글루코스, 수크로스, 만니톨, 또는 소르비톨을 비롯한 당과 같은 충전제, 셀룰로스 제제, 예를 들어 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트래거칸스 고무 (gum tragacanth), 메틸 셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 (CMC) 및/또는 폴리비닐피롤리돈 (PVP:포비돈); 식물성 오일 및 동물성 오일, 예를 들어 해바라기유, 올리브 오일, 또는 간유를 비롯한 유성 부형제이다. 경구 투여 제형물은 붕해제, 예를 들어 가교 폴리비닐피롤리돈, 한천, 알긴산, 또는 이들의 염, 예를 들어 나트륨 알기네이트; 윤활제, 예를 들어 활석 또는 마그네슘 스테아레이트; 가소제, 예를 들어 글리세롤 또는 소르비톨; 감미제, 예를 들어 수크로스, 프록토스, 락토스, 또는 아스파르트암; 천연 또는 인공 향료, 예를 들어 페퍼민트, 노루발폴 (wintergreen) 향유, 또는 체리향료; 또는 상이한 투여량 또는 조합을 확인 또는 특성 분석하기 위해 사용할 수 있는 염료 또는 안료를 또한 함유할 수 있다. 또한 적합한 코팅이 있는 당의정을 제공한다. 이를 위해, 임의로는 예를 들어, 아라비아 고무 (gum arabic), 활석, 폴리비닐피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티탄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있는 농축된 당 용액을 사용할 수 있다.

[0162] 경구적으로 사용할 수 있는 제약 제제에는 젤라틴 ("젤캡")으로 이루어진 푸시-피트 (push-fit) 캡슐뿐만 아니라

라 젤라틴 및 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소제로 이루어진 밀봉된 연질 캡슐이 포함된다. 푸시-피트 캡슐은 충전제, 예를 들어 락토스, 결합제, 예를 들어 전분, 및/또는 윤활제, 예를 들어 활석 또는 마그네슘 스테아레이트, 및 임의로는 안정화제와 혼합된 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예를 들어 지방유, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해 또는 현탁될 수 있다.

[0163] 일부 실시양태에서, 주사 (비경구 투여), 예를 들어 근육, 정맥, 복강 및/또는 피하 주사를 사용할 수 있다. 주사하기 위한 화합물 I 및 이들의 조성물을 무균 액체 용액, 바람직하게는 생리학상 허용되는 완충액 또는 용액, 예를 들어 식염수, 헵크스 용액, 또는 링거스 용액에서 제형화시킬 수 있다. 분산물은 또한 비수성 용액, 예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 트리아세틴, 및 식물성 오일에서 제조할 수 있다. 용액은 또한 보존제, 예를 들어 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등을 함유할 수 있다. 게다가, 화합물 I 또는 이들의 조성물을, 예를 들어 동결건조된 형태를 비롯한 고상 형태로 제형화시키고, 사용 전에 재용해시키거나 현탁시킬 수 있다.

[0164] 일부 실시양태에서, 점막투과성, 국소 또는 경피 투여를 사용할 수 있다. 화합물 I의 이러한 제형물에서, 투과될 장벽에 적절한 침투제를 사용한다. 이러한 침투제는 통상적으로 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어 점막투과성 투여를 위한 침투제는 담즙염산 및 후시딘산 유도체를 함유한다. 게다가, 세제를 사용하여 투과를 촉진시킬 수 있다. 예를 들어, 비강 분무 또는 좌제 (직장 또는 질)를 통한 점막투과성 투여를 할 수 있다. 국소 투여를 위한 화합물 I의 조성물을 당업계에 공지된 적절한 담체를 선택함으로써 오일, 크림, 로션, 연고 등으로 제형화시킬 수 있다. 적합한 담체에는 식물성 또는 미네랄 오일, 백색 광유 (백색 연질 파라핀), 분지형 사슬 지방 또는 오일, 동물성 지방 및 높은 분자량의 알코올 (C_{12} 초과)이 포함된다. 일부 실시양태에서, 활성 성분이 가용성이 되게 담체를 선택한다. 목적하는 경우, 유화제, 안정화제, 습윤제 및 항산화제뿐만 아니라 색 또는 향을 부여하는 작용제가 또한 함유될 수 있다. 국소 적용을 위한 크림을 소량의 용매 (예를 들어, 오일)에 용해된 활성 성분이 혼합된 미네랄 오일, 자체-유화 밀랍 및 물의 혼합물로부터 바람직하게는 제형화시킨다. 추가적으로, 경피 투여 방법은 경피 패치 또는 드레싱, 예를 들어 활성 성분으로 함침된 붕대 및 임의로는 당업계에 공지된 1종 이상의 담체 또는 희석제를 포함할 수 있다. 경피 전달 계의 형태로 투여되도록, 투약량 투여는 투약 처방을 통해 간헐적이기보다는 연속적일 것이다.

[0165] 일부 실시양태에서, 화합물 I 또는 이들의 조성물을 흡입제로서 투여한다. 화합물 I 또는 이들의 조성물을 건조 분말 또는 적합한 용액, 현탁액, 또는 에어로졸로서 제형화시킬 수 있다. 분말 및 용액을 당업계에 공지된 적합한 첨가제로 제형화시킬 수 있다. 예를 들어, 분말은 적합한 분말 염기, 예를 들어 락토스 또는 전분을 함유할 수 있고, 용액은 프로필렌 글리콜, 무균수, 에탄올, 염화나트륨 및 다른 첨가제, 예를 들어 산, 알칼리 및 완충 염을 포함할 수 있다. 이러한 용액 또는 현탁액을 분무, 펌프, 분무기, 또는 네불라이저 (nebulizer) 등을 통해 흡입에 의해 투여할 수 있다. 화합물 I 또는 이들의 조성물을 또한 다른 흡입 치료, 예를 들어 코르티코스테로이드, 예를 들어 플루티카손 프로프리오네이트, 베클로메타손 디프로피오네이트, 트리암시놀론 아세토나이드, 부데소나이드, 및 모메타손 푸로에이트; 베타 작용제, 예를 들어 알부테롤, 살메테롤, 및 포르모테롤; 콜린 억제제, 예를 들어 이프라트로프륨 브로마이드 또는 티오토로피움; 혈관 확장제, 예를 들어 트레프로스티날 및 일로프로스트; 효소, 예를 들어 DNAase; 치료 단백질; 면역글로불린 항체; 올리고뉴클레오타이드, 예를 들어 단일 또는 이중 나선 DNA 또는 RNA, siRNA; 항생제, 예를 들어 토브라마이신; 무스칼린성 수용체 길항제; 류코트리엔 길항제; 사이토킨 길항제; 프로테아제 억제제; 크로몰린 나트륨; 네도크릴 나트륨; 및 나트륨 크로모글리케이트와 배합하여 사용할 수 있다.

[0166] 투여될 화합물 I 또는 이들의 조성물의 양은 인자, 예를 들어 화합물 활성 (동물 효능 모델에서 시험관내, 예를 들어 화합물 IC_{50} 대 표적, 또는 생체내 활성), 동물 모델에서의 약동학적 결과 (예를 들어, 생물학적 반감기 또는 생물학적 이용가능성), 대상체의 연령, 크기 및 중량, 및 대상체와 관련된 장애를 고려하여 표준 절차에 의해 결정할 수 있다. 이들 및 다른 인자들의 중요성은 통상의 당업자에게 널리 공지되어 있다. 통상적으로, 복용량은 치료할 대상체의 kg 당 약 0.01 내지 50 mg, 또한 약 0.1 내지 20 mg의 범위일 것이다. 다수의 복용량을 사용할 수 있다.

[0167] 화합물 I 또는 이들의 조성물은 동일한 질병을 치료하기 위해 다른 치료와 조합하여 또한 사용할 수 있다. 이러한 조합 사용은 화합물 I 및 1종 이상의 다른 치료제를 상이한 시간에 투여하거나, 화합물 I 및 1종 이상의 다른 치료제를 공동 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 또는 조합하여 사용하는 다른 치료제에 대한 투약량을 변경시킬 수 있는데, 예를 들어 통상의 당업자에게 널리 공지된 방법에 의해 단독으로 사용하는 화합물 또는 치료제에 비해 상대적으로 투약량을 감소시킬 수 있다.

[0168] 조합하여 사용하는 것에는 다른 치료, 약물, 의약 절차 등과 함께 사용하는 것이 포함되며, 다른 치료 또는 절차는 화합물 I 또는 이들의 조성물과 상이한 시간에 (예를 들어, 짧은 시간 내에, 예를 들어 수 시간 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 내지 24 시간) 내에, 또는 보다 긴 시간 (예를 들어, 1 내지 2일, 2 내지 4일, 4 내지 7일, 1 내지 4주) 내에), 또는 화합물 I 또는 이들의 조성물과 동시에 실행할 수 있는 것으로 해석된다. 조합하여 사용하는 것은 한번 또는 빈번하지 않게 실행하는 치료 또는 의약 절차, 예를 들어 수술을, 다른 치료 또는 절차 전 또는 후에 짧은 시간 또는 보다 긴 시간 내에 투여하는 화합물 I 또는 이들의 조성물과 함께 사용하는 것을 또한 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 화합물 I 또는 이들의 조성물의 전달 및 상이한 투여 경로 또는 동일한 투여 경로에 의해 전달되는 1종 이상의 다른 약물 치료제를 제공한다. 임의의 투여 경로를 조합하여 사용하는 것은 화합물 I 또는 이들의 조성물의 전달 및 두 화합물을 투여할 때 이들의 치료학적 활성을 유지하는 방식으로 두 화합물이 화학적으로 결합된 제형물을 비롯한 임의의 제형물에서 함께 동일한 투여 경로에 의해 전달되는 1종 이상의 다른 약물 치료제가 포함된다. 한 측면에서, 다른 약물 치료는 화합물 I 또는 이들의 조성물과 함께 공동 실행할 수 있다. 공동 실행에 의한 조합 사용은 화학적으로 결합된 화합물의 공-제형물 또는 제형물을 투여하는 것, 또는 별도의 제형물 중의 2종 이상의 화합물을 서로 짧은 시간 (예를 들어, 1 시간, 2 시간, 3 시간, 최대 24 시간) 내에, 동일하거나 상이한 경로로 투여하는 것을 포함한다. 별도의 제형물의 공동 투여는 하나의 장치, 예를 들어 동일한 흡입 장치, 동일한 주사기 등을 통해 전달하는 공동 투여, 또는 짧은 시간 내에 서로 별도의 장치로부터 투여하는 것을 포함한다. 화합물 I 및 동일한 경로로 전달되는 1종 이상의 추가 약물 치료제의 공-제형은 하나의 장치에 의해 이들을 함께 투여할 수 있도록, 하나의 제형물에 배합된 별도의 화합물들 또는 이들의 생물학적 활성은 유지하면서 화학적으로 결합되도록 개질된 화합물들을 비롯한 이들 물질들을 제조하는 것을 포함한다. 이러한 화학적으로 결합된 화합물들은 생체 내에서 실질적으로 유지되거나, 또는 생체 내에서 분해되어 두 활성 구성요소가 분리될 수 있는 결합을 가질 수 있다.

[0169] 실시예

[0170] 본 발명에 관한 실시예를 하기에 기재하였다. 대부분의 경우에, 대안적인 기법을 사용할 수 있다. 하기 실시예는 예시를 위한 것이며 본 발명의 범위를 한정하거나 제한하지 않는다.

[0171] 실시예 1

[0172] 본 실시예는 화합물 I 및 HPMC-AS를 포함하는 고상 분자 복합체의 형성을 기재하였다.

[0173] 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드 및 HPMC-AS를 3:7 (30% 화합물 및 70% 중합체)의 비로 디메틸아세트아미드 (DMA)에 용해시켰다. 이어서 교반하면서 매우 차가운 희석된 염산에 생성된 용액을 첨가하여 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드가 나노미립자 크기 범위로 존재하는 고상 분자 복합체로서 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드 및 HPMC-AS를 공-침전시켰다. DMA 대 산의 비는 1:5 대 1:10의 범위였다. 이어서 공-침전물을 물로 세척하여 DMA를 제거하고, 여과하고, 수분 함량이 2% 미만인 되도록 건조시키고, 평가 전에 # 30 메쉬 스크린에 통과시켰다. 생성된 고상 분자 복합체는 30 중량%의 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드 및 70 중량%의 HPMC-AS였다.

[0174] 생성된 고상 분자 복합체의 특성은 다음과 같았다.

특성	측정치
X-선 패턴	비정형
Tg (범위 C)	100 - 120
약물 적재량 (% w/w)	30
벌크 밀도 (g/cm ³)	0.15 0.45
절대 밀도 (g/cm ³)	1 - 1.5
비표면적 (cm ² /g)	3 ~ 10
고유 입자 크기 (nm)	150
수분 함량	< 2%
DMA 함량	< 0.2%

[0175]

[0176] 실시예 2 내지 7

[0177] 화합물 I 및 HPMC-AS를 포함하는 고상 분자 복합체를 실시예 1에서 사용한 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하여 고상 분자 복합체 내의 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드의 중량 기준 양 대 이온성 중합체의 중량 기준 양의 비율이 각각 3:7, 5:5, 5:5, 4:6, 4:6 및 2:8인 고상 분자 복합체를 제조하였다.

[0178] 분말 XRD로 실시예 1 내지 7에서 제조한 고상 분자 복합체의 비정형성을 평가하였다. 40℃ 및 75%의 상대 습도 (RH)에서 뚜껑 또는 덮개 또는 마개가 없는 안정 챔버에서 병에 샘플을 두어 샘플을 오픈 (OPEN) 조건하에 노출시키고, 이러한 노출 후에 고상 분자 복합체의 특성을 관찰하였다. 노출 기간을 하기 표에 나타내었다. 노출 기간의 끝에, 분말 샘플을 병으로부터 취하고 분말 X-선 회절 (XRD) 챔버에 두고 회절 패턴을 획득하였다. 분말 XRD 프로필이 결정질 피크를 나타내지 않는 경우에 샘플이 안정한 것으로 간주하였다. 제조되고 저장된 샘플을 또한 편광현미경으로 평가하였다. 샘플에 결정이 존재하는 경우, 편광의 발생이 복굴절 현상을 야기하였다. 비정형 샘플에 대해, 이러한 시험은 비정형 물질이 불안정함을 나타내는 결정 물질이 존재함을 나타낼 수 있었다.

표 1

다양한 비율의 약물-HPMC-AS 고상 분자 복합체의 평가

실 시 예	약물:중합체 비율	로트번호 ZG-37427-xxx	40℃/75% RH에서 오픈 노출 후 결과
1	3:7	-183	최대 3개월 저장 후 안정함
2	3:7	-194	최대 3개월 저장 후 안정함
3	5:5	-175	3주 저장 후 매우 작은 결정 피크 때문에 불안정함
4	5:5	-185	2개월 후 결정 피크 때문에 불안정함
5	4:6	-154	3주 저장 후 안정함, 현미경으로 명백한 복굴절이 나타나지 않음
6	4:6	-178	최대 2개월 저장 후 안정함
7	2:8	-199	1개월 저장 후 안정함

[0179]

- [0180] 실시예 8
- [0181] 본 실시예는 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드 및 에드라기트 (등록 상표) L 100을 포함하는 고상 분자 복합체의 형성을 기재하였다. 에드라기트 L 100은 관능기로서 메타크릴산이 있는 폴리메틸 메타크릴레이트 에스테르인 또다른 음이온성 중합체였고, pH 6.0 이상에서 용해되었다.
- [0182] 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드 및 에드라기트 L 100을 3:7 (30% 화합물 및 70% 중합체)의 비로 디메틸아세트아미드 (DMA)에 용해시켰다. 이어서 교반하면서 매우 차가운 희석된 염산에 생성된 용액을 첨가하여 약물이 나노미립자 크기 범위로 존재하는 고상 분자 복합체로서 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드 및 에드라기트 L 100을 공-침전시켰다. 이어서 공-침전물을 물로 세척하여 DMA를 제거하고, 여과하고, 건조시키고, 미세 분말로 제분하였다. DMA 대 산의 비는 1:5 대 1:10의 범위였다. 이어서 평가하기 전에 공-침전물을 물로 세척하여 DMA를 제거하고, 여과하고, 수분 함량이 2% 미만이 되도록 건조시키고, # 30 메쉬 스크린에 통과시켰다. 생성된 고상 분자 복합체는 30 중량%의 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드 및 70 중량%의 에드라기트 L 100이었다.
- [0183] 제조 직후에, 분말 XRD로 고상 분자 복합체 샘플의 비정형성을 평가하였다. 40°C/75% RH에서 실시예 1 내지 7에 나타난 것과 유사하게 다양한 기간 동안 오픈 조건하에 샘플을 저장하였다. 노출 기간의 끝에, 분말 샘플을 병으로부터 취하고 분말 X-선 회절 (XRD) 챔버에 두고 회절 패턴을 획득하였다. 분말 XRD 프로필이 결정질 피크를 나타내지 않는 경우에 샘플이 안정한 것으로 간주하였다. 제조되고 저장된 샘플을 또한 편광현미경으로 평가하였다. 샘플에 결정이 존재하는 경우, 편광의 발생이 복굴절 현상을 야기하였다. 비정형 샘플에 대해, 이러한 시험은 비정형 물질이 불안정함을 나타내는 결정 물질이 존재함을 나타낼 수 있었다. 본 실시예의 결과를 하기 표 2에 나타내었다.
- [0184] 실시예 9
- [0185] 본 실시예는 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드 및 에드라기트 (등록 상표) L 100을 실시예 8의 3:7 대신에 4:6 (40% 화합물 및 60% 중합체)의 비로 디메틸아세트아미드 (DMA)에 용해시켰다는 것을 제외하고는, 실시예 8과 모두 동일한 단계로 수행하였다. 본 실시예의 결과를 하기 표 2에 나타내었다.
- [0186] 실시예 10
- [0187] 실시예 1과 동일하게 미세침전 공정을 사용하여 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드 및 에드라기트 L 100-55를 각각 4:6 및 5:5의 비로 함유하는 고상 분자 복합체를 형성하였다. 에드라기트 L 100-55는 pH 5.5 이상에서 용해되고, 이에 따라 이의 pH 용해도 프로필이 HPMC-AS와 매우 밀접하게 유사함을 제외하고는 L 100과 유사하였다. 제조되고 저장된 샘플을 분말 XRD로 평가하였다. 본 실시예의 결과를 하기 표 2에 나타내었다.
- [0188] 실시예 11
- [0189] 본 실시예는 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드 및 장용성 목적을 위해 사용되는 또다른 음이온성 중합체인 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트 (HPMCP)를 포함하는 고상 분자 복합체의 형성을 기재하였다. HPMCP는 히드록실기의 일부, 27 내지 35%가 프탈릴 에스테르로 대체된 셀룰로스 중합체였다. 이 중합체는 pH 5.5 이상에서 용해되기 시작하였다. 실시예 1에서 사용한 방법과 동일한 방법을 사용하여 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드 및 HPMCP를 1:1의 비로 함유하는 고상 분자 복합체를 제조하였다. 제조되고 저장된 샘플을 XRD로 평가하였다. 본 실시예의 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

다양한 비율의 약물-중합체 고상 분자 복합체의 평가

실시예	중합체	로트 번호 ZG-37427-xxx	약물 중합체 비율	초기	40℃/75% RH에서 오픈 조건하에 저장
8	에트라기트 L100	-192	3:7	비정형, 안정함	최대 3개월 동안 안정함
9	에트라기트 L100	-155	4:6	비정형, 안정함	불안정함, 3주 후 편광 현미경에서 복굴절이 관찰됨
10	에트라기트 L100-55	-170	5:5	비정형, 안정함	불안정함, 3주 후 결정 피크가 보임
11	HPMCP	-187	5:5	결정질, 불안정함	

[0190]

[0191] 실시예 1 내지 11에 따라, 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드 대 중합체의 비가 4:6인 것이 중합체로서 HPMC-AS와 함께 저장시 지속가능한 가장 높은 약물 적재량 (40%)을 나타내었다. 따라서, 별도 연구에서 다른 중합체와 달리 이러한 비를 선택하였다.

[0192] 실시예 1과 유사한 미세침전 공정에 의해 실시예 12 내지 16을 제조하였다. 제조 직후에, 분말 XRD로 건조 분말 샘플의 비정형성을 평가하였다. 또한 실시예 1 내지 7에 나타난 것과 유사하게 40℃/75% RH에서 다양한 기간 동안 오픈 조건하에 샘플을 저장하였다. 이 결과를 하기 표 3에 나타내었다.

[0193] 실시예 12

[0194] 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드 및 HPMC-AS를 4:6의 비로 함유하는 고상 분자 복합체는 제조 직후 비정형인 것으로 관찰되었고 (표 3), 40℃/75% RH에서 4주 동안 저장하였다.

[0195] 고상 분자 복합체의 XRD를 평가하였다.

[0196] 실시예 13

[0197] 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드 및 HPMCP를 4:6의 비로 함유하는 고상 분자 복합체는 제조 직후 비정형인 것으로 관찰되었고 (표 3), 40℃/75% RH에서 4주 동안 저장하였다.

[0198] 실시예 14

[0199] 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드 및 에트라기트 L 100-55를 4:6의 비로 함유하는 고상 분자 복합체는 제조 직후 비정형인 것으로 관찰되었고 (표 3), 40℃/75% RH에서 4주 동안 저장하였다.

[0200] 실시예 15

[0201] 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드 및 폴리비닐아세테이트 프탈레이트 (PVAP)를 4:6의 비로 함유하는 고상 분자 복합체는 제조 직후 결정질이었고, 이에 따라 추가 시험을 수행하지 않았다. PVAP는 폴리비닐 아세테이트의 프탈레이트 에스테르로 형성된 음이온성 장용성 중합체였고, 55 내지 62%의 프탈릴기를 함유하였다. PVAP는 안정화 중합체 매트릭스로서 부적합한 42.5℃의 낮은 Tg를 가졌다. 이는 5 초과의 pH에서 용해되었다.

[0202] 실시예 16

[0203] 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 (CAP)를 4:6의 비로 함유하는 고상 분자 복합체는 제조 직후 결정질이었고, 이에 따라 추가 시험을 수행하지 않았다.

[0204] 제조 직후 초기 단계에서 실시예 12 내지 16의 분말 XRD 프로필을 표 3에 나타내었다.

표 3

4:6 (40% 약물 및 60% 중합체)의 고정 비율의
약물-중합체 고상 분자 복합체의 평가

실시예	중합체	로트 번호 ZG-39422-xxx	초기 XRD
12	HPMC-AS, LF	-129A	안정함, 비정형
13	HPMCP	-129B	안정함, 비정형
14	에드라기트 L100-55	-129C	안정함, 비정형
15	PVAP	-129D	불안정함, 결정질
16	CAP	-129E	불안정함, 결정질

[0205]

[0206] 1주 후, 실시예 13하에 제조된 샘플은 분말 XRD에서 결정질 형태로 전환되었음을 나타내는 작은 피크를 나타내었다. 이러한 피크는 2주 저장 후 보다 현저해졌다.

[0207] 실시예 17

[0208] 실시예 12 및 14에서 제조된 샘플은 최대 4주 저장한 후 분말 XRD 프로파일에서 임의의 결정질 피크를 나타내지 않았다.

[0209] 실시예 12 및 14의 샘플을 보다 구별하기 위해서, 75 rpm의 속도의 USP 패들 (Paddle) 용해 장치에 80 mg의 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드에 상응하는 양의 고상 분자 복합체를 0.09% HTAB 계면활성제를 함유하는 900 mL의 pH 6.8 포스페이트 완충 매질에 담으로써 샘플의 용해 시험을 수행하였다.

[0210] 실험의 한 세트에서, # 25/40 메쉬 체 크기 분획물을 분리하여 실시예 12 및 14의 과립의 체 컷 (cut)을 수득하고 용해 시험을 수행하였다. HPMC-AS 고상 분자 복합체는 200분에서 약 85% 용해되었고 에드라기트 L 100-55 고상 분자 복합체는 200분에서 약 40% 용해되어, 에드라기트 L 100-55 고상 분자 복합체에 비해 HPMC-AS 고상 분자 복합체의 용해량 (%)이 증가하였다.

[0211] 또다른 실험에서, 개선된 분산을 위해 히드록시프로필 셀룰로스 (클루셀 (Klucel))를 함유하는 비히클로 실시예 12 및 14의 고상 분자 복합체 샘플을 미리 적시고, 용해 시험을 수행하였다. HPMC-AS 고상 분자 복합체는 200분에서 약 60 내지 65% 용해되었고 에드라기트 L 100-55 고상 분자 복합체는 200분에서 약 20 내지 25% 용해되어, 에드라기트 L 100-55 고상 분자 복합체에 비해 HPMC-AS 고상 분자 복합체의 용해량 (%)이 증가하였다.

[0212] 이들 실험의 결과에 따라, HPMC-AS가 응력 조건하에 저장시 약물을 안정화하는 것뿐만 아니라 약물 방출을 가능하게 하고, 시험 기간 내에 용해 동안 비정형 약물이 결정질 형태로 되돌아가지 않으며 비정형 약물의 과포화를 유지하는 우수한 중합체였다. 에드라기트 L 100-55는 HPMC-AS에 비해 약물 방출을 증진시키지 않았으므로, HPMC-AS와 마찬가지로 노출 및 생물학적 이용가능성을 제공하지 못할 것으로 생각되었다. 3시간 끝에, 거의 90%의 약물이 실시예 12 (HPMC-AS)로부터 방출된 반면, 실시예 14 (에드라기트 L-100-55)는 단지 약 50%의 약물이 방출되었다. 따라서, 미세침전 공정에 의해 제조된 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플루오로-페닐}-아미드 및 HPMC-AS 고상 분자 복합체는 취급 및 저장 동안 비정형

화합물을 안정화시킬뿐만 아니라 신속한 약물 방출을 보장하여, 우수한 용해 및 이에 따른 생물학적 이용가능성을 야기하였다.

[0213] 실시예 18

[0214] 본 실시예는 수성 계에서 고상 분자 복합체의 안정화를 입증한다. 약물-HPMC-AS의 고상 분자 복합체를 2% 히드록시프로필셀룰로스 (클루셀 LF)를 함유하는 수성 비히클에 현탁하였다. 콜로이드성 이산화규소를 0.5% w/w 초과로 첨가할 경우, 생성되는 현탁액이 보통의 조건 하에서 최대 8시간 동안 및 냉장 조건 하에서 최대 24시간 동안 안정하다는 것을 관찰하였다.

[0215] 실시예 19

[0216] 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플로로-페닐}-아미드가 다형체 형태, 예를 들어 다형체 형태 1 또는 2로 존재할 수 있으며, 그러한 다형체 형태는 실질적으로 순수한 다형체로서 분리될 수 있었다. 목적하는 다형체 형태는, 예를 들어 적절한 결정화 조건을 사용하여 제조할 수 있었다. 예를 들어, 형태 1을 본원에 상세히 설명한 바와 같이 아세톤/무수 에탄올 (예를 들어, 1:1 내지 5:1, 바람직하게는 2:1 부피비)로부터 재결정화하여 분리시켰다. 형태 2는, 예를 들어 디메틸아세트아미드/메탄올로부터의 결정화를 통해 직접 형성할 수 있거나 또는 다양한 재결정화 조건 하에서, 예를 들어 메틸-t-부틸 에테르/테트라히드로푸란, 에틸 아세테이트, 아세톤으로부터 재결정화하여 형성하거나 또는 다형체 형태 1과 같은 임의의 고상 형태 또는 고상 형태의 혼합물을 가열/용융 및 재고화시켜 형성하였다. 실질적으로 순수한 분리된 다형체 형태를 x-선 분말 회절 (XRPD), 시차 주사 열량법 (DSC) 및 적외선 분광법으로 특징 규명하였다 (하기 실시예 20 참조).

[0217] 다형체 형태 1의 제형을 입증하기 위해서, 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플로로-페닐}-아미드 (7.8 kg)를 반응기에서 아세톤:무수 에탄올 (1:4 부피비, 19 kg)로 처리한 후 20℃ ± 5℃에서 6시간 이상 교반하였다. 내용물을 여과한 후 고상물을 아세톤:무수 에탄올 (1:4 부피비) 혼합물로 세척하였다. 고상물을 테트라히드로푸란 (26.6 kg)으로 처리한 후, 현탁액을 60℃ ± 5℃로 30분 이상 가열하고 교반하였다. 혼합물을 55℃ ± 5℃로 냉각하고 메틸-t-부틸 에테르 (92.3 kg)를 첨가하였다. 생성되는 현탁액을 20℃ ± 5℃로 1시간 이상 냉각하였다. 내용물을 여과한 후 고상물을 메틸-t-부틸 에테르로 세척하고 건조시켰다. 고상물을 반응기에서 아세톤:무수 에탄올 (2:1 부피비)로 처리하였다. 내용물을 교반하고 용액을 얻을 때까지 현탁액을 60℃로 가열하였다. 용액을 대형 연마 필터를 통해 여과하여 메틸-t-부틸 에테르 처리 단계로부터 임의의 잔류 고상물을 제거하였다. 여과액을 진공 하에서 농축하고 20℃ ± 5℃에서 30분 동안 교반한 후 여과하였다. 고상물을 예냉 (0℃ 내지 -5℃)된 에탄올로 세척한 후 45℃에서 건조시키고 일정한 중량을 얻을 때까지 진공 하에서 75℃에서 건조시켜, 순수한 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플로로-페닐}-아미드 다형체 형태 1을 수득하였다. 환류 하에 120 mL의 아세톤:에탄올 (1:1 부피비)로 샘플을 처리한 후, 고온 여과하고, 고상물이 침전되어 나올 때까지 진공 하에서 여과액으로부터 용매를 제거함으로써 형태 1을 또한 제조하였다.

[0218] 실시예 20

[0219] 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플로로-페닐}-아미드 다형체 형태 1 및 형태 2를 분말 x-선 회절, 적외선 분석법 및 시차 주사 열량법으로 특징 규명하였다. 샘플을 Cu K α 복사선을 사용하는 시마즈 (Shimadzu) XRD-6000 x-선 분말 회절 분석기를 사용하는 x-선 분말 회절 (XRPD)로 분석하였다. 관 전압 및 암페어 수를 각각 40 kV 및 40 mA로 설정하였다. 발산 및 산란 슬릿을 1° 로 설정하고 수광 슬릿을 0.15 mm로 설정하였다. 회절 복사선은 NaI 섬광 검출기로 탐지하였다. 2.5° 에서 40° 2 θ 까지 3° /분 (0.4 초/0.02° 스텝)으로 θ 내지 2 θ 의 연속적 스캔을 사용하였다. 기계 배열을 점검하기 위해서 규소 표준물을 분석하였다. 데이터를 수집하고 XRD-6100/7000 v.5.0을 사용하여 분석하였다. 샘플을 규소 인서트에 있는 알루미늄 홀더 내부에 위치시켜 분석을 위해 준비시켰다. 결과를 도 1 (형태 1) 및 도 2 (형태 2) 및 하기 표 4에 제공하였다.

표 4

P-0001 다형체 형태 1 및 형태 2에 대한 XRPD 2θ의 값

2θ 값 (+/- 0.2)	
형태 1	형태 2
4.7	
	6.7
	8.8
9.4	9.2

[0220]

10.0	
11.0	
12.5	
	13.5
14.2	14.1
	14.5
14.9	15.0
15.4	
16.1	16.2
	17.0
17.3	17.7
18.6	18.3
19.0	19.1
	19.7
	20.6
20.0	20.9
21.2	21.4
21.6	22.0
22.2	22.2
	23.2
23.9	23.8
	24.1
	24.4
	25.1

[0221]

	25.7
6.1	26.6
6.8	28.1
	28.8
9.2	29.3
	30.1
	31.1
	31.7
	34.5
	34.9
	35.9
	39.2
	41.3

[0222]

[0223]

프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플로로-페닐}-아미드 다형체 형태 1 및 형태 2를 적외선 분광법으로 추가로 분석하였다. 표 5는 각각의 샘플에 대해 관찰된 특징적 파동수를 제공한다.

표 5

P-0001 다형체 형태 1 및 형태 2에 대한 IR 흡수 스펙트럼 파장수 값

파장수 cm^{-1}	
형태 1	형태 2
3238	3266
	3121
	2969
2879	2880
1709	
1645	1639
1590	1589
1519	1519
1485	1487
1417	1417
1331	1322
1305	1306
1280	1287
1246	1246
1211	1215
1149	1143
1102	1096
1022	1027
1013	1012

[0224]

965	968
915	916
891	893
	857
825	825
796	798
773	767
717	
685	683
651	662
631	
	607
587	585
564	558
550	
532	532
516	508
503	

[0225]

[0226]

프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플로로-페닐}-아미드 다형체 형태 1 및 형태 2를 시차 주사 열량법 (DSC)으로 또한 분석하고, 분당 10.00℃로 스캔하였다. 형태 1에 대한 DSC 열분석도는 대략 152 내지 164℃에서 발열 이동 및 268.0℃에서 흡열 피크를 나타내었다. 형태 2에 대한 DSC 열분석도는 271.2℃에서 흡열 피크를 나타내었다.

[0227]

실시예 21

[0228]

프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플로로-페닐}-아미드는 향상된 용해도를 야기하는 유기 염 복합체를 형성할 수 있는 약염기 및 약산 중심부를 모두 제공하는 기능을 갖는 것으로서 특정 규명되었다. 예를 들어, N-7의 아자인돌 일부분은 약염기 (pKa가 대략 4 내지 5임)이고 벤젠술폰산, 메틸술폰산 또는 톨루엔술폰산, 바람직하게는 메탄술폰산 또는 톨루엔술폰산과 같은 유기산과 함께 산 부가 염 복합체를 형성할 수 있었다. 그러한 메실레이트 또는 토실레이트 염은 유리 염기보다 개선된 용해도, 개선된 고유 용해율 및 보다 낮은 용융점과 같은, 유리 염기에 비해 이점을 제공하였다. 개선된 고유 용해율은 상기 실시예에 기술한 방법에 의한 염의 제형, 예를 들어, 비정형 형태로의 제형의 이점을 제공하였다. 개선된 용해도는 더욱 효율적이고 비용 효과적인 제형을 제공하며, 예를 들어 고유 용해도로 인해 훨씬 적은 용매 부피를 사용하여 분무 건조 또는 미세침전 벌크 공정을 수행할 수 있었다. 공정 동안, 예를 들어 분무 건조, 용매 제어 침전, pH 제어 침전 동안 동일 계내에서 메실레이트 또는 토실레이트 염을 형성함으로써 그러한 이점을 또한 제공할 수 있었다. 또한, 염 형태의 보다 낮은 용융은 용융물이 보다 낮은 온도에서 처리될 수 있는 더욱 효율적인 고온 용융 압출 방법을 제공하였다.

[0229]

바람직하게는, 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플로로-페닐}-아미드의 산 부가 염 (토실레이트, 메실레이트 또는 메실레이트와 같은 일련의 유기 음이온 술폰산 포함)은 유리 염기를 용해시키고 일단 염이 형성되고나면 용매가 아닌 아세톤을 사용하여 형성하였다. 전형적으로, 프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플로로-페닐}-아미드를 교반 및 가열 (30 내지 35℃)하면서 20 내지 50배의 용매 부피의 아세톤에 첨가한 후, 목적하는 산 반대 이온의 1 당량을 첨가하였다. 용액을 2 내지 8℃로 천천히 냉각시키고 고상물을 여과 또는 원심분리하여 단리한 후 진공 건조하였다. 생성된 고상물은 비정형, 부분적 비정형 또는 결정질일 수 있으며, 알코올:아세톤:에틸 아세테이트 또는 오직 알코올로부터 필요에 따라 재결정화하여 결정질 형태의 목적하는 고상물을 수득할 수 있었다.

[0230]

프로판-1-술폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르보닐]-2,4-디플로로-페닐}-아미드의 메실레이트 염을 다형체 형태 2의 5 g (9.7 mmol)을 아세톤 100 ml에 현탁하고 30 내지 35℃로 가열하면서 혼합함

으로써 제조하였다. 메탄술폰산 (0.63 mL, 9.7 mmol)을 첨가한 후 30분에 걸쳐 용액을 5℃로 냉각시켰다. 생성되는 고상물을 여과로 단리한 후 세척하고 진공 하에서 건조시켜, 목적하는 염을 수득하였다. 토실레이트 염을 이와 유사하게 제조하였다. 메실레이트 및 토실레이트 염에 대한 대표적인 XRPD 패턴을 유리 염기 다형체 형태 2와 비교하여 각각 도 3 및 4에 제공하였다. 메실레이트 염에 대한 DSC 열분석도는 대략 231℃에서 흡열 피크를 나타내었다. 토실레이트 염에 대한 DSC 열분석도는 대략 223℃에서 흡열 피크를 나타내었으며, 대략 253℃에서 또다른 흡열 피크를 나타내었다.

[0231] 생성되는 염을 상기 실시예에 논의한 기술, 예를 들어, 분무 건조, 용매 제어 침전, pH 제어 침전 또는 고온 용융 압출을 통하여 가공하여 바람직한 비정형 형태를 제공하거나 또는 적합한 부형제 물질과 함께 추가로 가공하여 직접 압축할 수 있는 또는 캡슐화된 투여 제형을 제공하였다. 상기 염 형태는 상기 방법에서 통상적인 용매 기술을 사용하여 얻을 수 없는 구성체를 얻을 뿐 아니라, 예를 들어 용매 이용을 최소화하고, 수율, 순도 및 처리량을 높이는 이점이 있었다.

[0232] 실시예 22

[0233] 본 실시예는 HPMCAS 중 비정형 화합물 I의 고상 분산물 (MBP)의 제조를 기재하였다.

[0234] DMA 상의 제조:

[0235] 유기 용매 중의 화합물 I 및 HPMCAS의 농도는 35% (w/w)이고, 화합물 I 및 HPMCAS의 비는 30 대 70이었다. 용액의 온도를 70℃로 조절하였다.

[0236] 250 ml 이중 자켓 유리 플라스크 반응기에서, 21 g의 화합물 I를 20 내지 25℃에서 130 g의 디메틸아세트아미드 (DMA)에 용해시켰다. 교반하면서 48.9 g의 HPMC-AS를 이 용액에 첨가하였다. 혼합물을 최대 70℃로 가열하였다. 투명한 용액을 수득하였다.

[0237] 수성 상의 제조

[0238] 도 5에 예시한 바와 같은 이중 자켓 2.0 리터 반응기에서, 1210 g의 0.01 N HCl을 5℃로 조절하였다. 고전단 혼합기 또는 보조 펌프, 바람직하게는 회전 로브 펌프를 이용하여, 수성 상을 반응기의 기저 밸브 밖으로 순환시킨 후, 고전단 혼합기로, 이어서 반응기의 상단으로 복귀시켰다. 발포를 막기 위해서 반응기로의 재순환의 주입구를 유체 수준 아래에 위치시켰다 (도 5 참조).

[0239] 침전

[0240] 고전단 혼합기 (HSM)

[0241] 고전단 혼합기에서 회전자의 팁 속도를 25 m/초로 설정했다. 회전자 및 고정자 각각 하나의 톱니열이 있는 회전자/고정자 배합을 사용하였다.

[0242] DMA 용액의 투여

[0243] 기어 펌프를 이용하여, 70℃로 조절한 DMA 용액을 고전단 혼합기의 혼합 챔버 안으로 향해 있는 주입기 노즐을 통하여 순환하는 수성 상으로 투여하였다.

[0244] DMA 용액의 투여율

[0245] DMA 용액을 수성 상에 투여하여, 고전단 혼합기의 혼합 챔버에서 HCl/DMA의 비율이 100/1이 되었다.

[0246] (침전 후) HSM에서의 추가적인 분산, 단리 및 세척

[0247] DMA 용액의 첨가 후, 고전단 혼합기를 통과하는 배치의 증가에 상응하도록, 수득한 MBP 현탁액을 추가 시간 동안 분산시켰다. 시간은 배치의 6배의 계산된 재순환 시간에서의 전환에 상응하였다.

[0248] 5 내지 10℃로 유지된 수득한 현탁액을 고상 MBP로부터 분리시켰다. 이는 흡입 필터를 사용하여 수행하였다. 단리된 MBP를 0.01 N HCl (15 kg 0.01 N HCl/kg MBP)로 세척한 후 DMA를 제거하기 위해서 물 (5 kg 물/kg MBP)로 세척하였다. 단리된 (습윤) MBP는 물 함량이 60 내지 70%이었다.

[0249] 해체 및 건조

[0250] 건조하기 전에 체 제분기 (sieve mill)를 이용하여 (습윤) MBP를 해체하였다. (습윤) MBP를 캐비넷 건조기에서 건조시켰다. MBP의 건조 공정 동안 API의 재결정화를 막기 위해서 생성물의 온도를 40℃ 미만으로 하였다. 캐

비넷 건조기 내부 압력은 20 mbar 미만이었다. 건조 후 MBP의 물 함량은 2.0% 미만이었고 XRPD 패턴에서 비정형을 나타냈다.

[0251] 실시예 23

[0252] 본 실시예는 화합물 I 및 HPMC-AS를 포함하는 고상 분자 복합체의 분무 건조 제형을 기재하였다.

[0253] 화합물 I는 계면활성제 (예를 들어, 나트륨, 1,4-비스(2-에틸헥소옥시)-1,4-디옥소부탄-2-술포네이트 (도큐세이트 나트륨)와 같은 이온성 계면활성제 또는 폴리솔베이트 80과 같은 비이온성 계면활성제)를 임의적으로 포함하는 HPMCAS와 같은 중합체로 제조하였다. 일반적으로, 적합한 용매 계, 예를 들어 20:80 (w/w) 테트라히드로푸란:아세톤을 30℃로 평형을 유지하고 4 내지 6회 나누어 화합물 I를 2 내지 10% 고상물의 수준으로 교반하면서 첨가하였다. 70:30 w/w의 HPMCAS:화합물 I (대안적으로, 예를 들어 65:5:30의 HPMCAS:계면활성제:화합물 I의 HPMCAS 및 계면활성제)와 같은 적합한 비율로 HPMCAS를 첨가하였다. 온도를 35 내지 40℃로 올리고 계를 임의적으로 여과하여 임의의 비가용성 고상물의 제거를 확실하게 하였다. 이후 용액을 분무 건조시켜 1 내지 20 μ m의 크기 분포를 갖는 구형 입자를 수득하였다. 추가적인 가공은 유동 층 또는 트레이 건조기에서의 물질의 건조를 포함할 수 있으며, 생성되는 물질을, 예를 들어 롤러 압축하여 치밀하게 할 수 있었다. 일 예로서, 30:70 (w/w) 비율의 화합물 I 및 HPMCAS를 20:80 (w/w) 테트라히드로푸란 및 아세톤의 블렌드 중에 5.4%의 고상물 수준으로 용해시켰다. 생성되는 용액을 이후 분무 건조시켜 고상 분산물, 비정형 분말을 제조하였다. 이 용액을 적합한 분무 건조기, 예를 들어 소형 배치 (예를 들어, 10 g 고상물)용의 GEA-Niro SDM_{ICRO}TM 분무 건조기 및 대형 배치 (예를 들어, 1 kg 고상물)용의 Niro Mobile Manor 분무 건조기를 사용하여 분무 건조시켰다. 예를 들어, 10 g 배치의 경우, 35.0 g의 테트라히드로푸란을 140.0 g의 아세톤과 유리 비커에서 혼합하고, 3.0 g의 화합물 I를 10분 동안 교반하면서 첨가하여 용해시킨 후, 7.0 g의 HPMCAS-L (신에쯔 등급 NF)을 첨가하고 교반하였다. 고상물이 용해되는 것으로 보였으나, 분무 건조시키기 전에 용액을 여과지를 통해 여과하였다. 0.5 bar의 분무 기체 압력과 각각 85℃ 및 55℃의 주입구/배출구 조건으로 GEA-Niro SDM_{ICRO}TM 분무 건조기를 이용하여 용액을 분무 건조시켰다. 분무 건조 물질을 시클론 수집기에서 수집하였다. 5.78 g 또는 58% 수율.

[0254] 또한 1.6 kg 배치를 제조하였으며, 이때 용액을 유사하게 제조하였으나, 단지 여과 대신에, 용액을 실온에서 밤새 교반하여 모든 고상물이 용해되게 하였다. 200 메쉬 스크린을 공급 호스 말단에 부착하여 용해되지 않은 임의의 입자를 제거하고 용액을 Mobile Manor 분무 건조기를 사용하여 분무 건조시켰다. 주입구/배출구의 조건은 각각 100℃ 및 55℃이었고 분무 기체 압력은 1.0 bar이었으며 기체 유속은 90 kg/hr이었다. 물질을 2일 동안 분무 건조시키고, 첫째 날 후 수집된 물질을 45℃에서 진공 건조하여 잔류 용매를 제거하였다. 수집된 물질의 벌크 밀도 (0.23 g/mL), 입자 크기 (평균 분포 및 표준 편차 3 μ m의 8 μ m), 잔류 용매 (89시간 진공 건조 후, 대형 배치는 0.001% 아세톤 및 0.017% 테트라히드로푸란의 용매가 잔류하였음), 편광 현미경, DSC (소형 배치에 대한 DSC 열분석도는 대략 243℃에서 흡열 피크를 나타내는 반면, 대형 배치에 대한 열분석도는 본질적으로 어떠한 피크도 나타내지 않았음) 및 XRPD (비정형 물질을 나타내었음)를 측정 평가하였다.

[0255] 명세서에 인용된 모든 특허 및 다른 참조문헌은 본 발명이 속하는 업계의 숙련자의 기술 수준을 나타내며, 각각의 참조문헌이 인용으로 인해 개별적으로 그의 전체가 인용되는 것과 동일한 정도로, 임의의 표 및 도면을 비롯한 전체가 본원에 완전히 인용 포함된다.

[0256] 당업자는 본 발명이 언급된 목적 및 이점뿐만 아니라 그 안에 내재된 것들을 얻기 위해서 충분히 개조된다는 점을 용이하게 인지할 것이다. 바람직한 실시양태의 현재 대표적인 것으로서 본원에 기술된 방법, 변형 및 조성물은 예시적인 것이며, 본 발명의 범위에 대한 제한으로서 의도되지는 않는다. 특허청구범위의 범위에 의해 정의되고 본 발명의 취지에 포함되는 변화 및 다른 용도를 당업자가 알 것이다.

[0257] 다양한 치환 및 변형이 본 발명의 범위 및 취지에서 벗어나지 않으면서 본원에 개시된 본 발명에 행해질 수 있다는 것이 당업자에게 용이하게 명백할 것이다. 예를 들어, 레트 (Ret)에 대한 결정화 또는 공-결정화 조건을 변형할 수 있고 레트 서로게이트 단백질 및/또는 다양한 키나제 도메인 서열을 사용할 수 있다. 따라서, 이러한 추가적인 실시양태는 본 발명 및 하기 특허청구범위의 범위 내이다.

[0258] 본원에 예시적으로 기술된 본 발명은 적합하게는 본원에 명확하게 개시되지 않은 임의의 요소 또는 요소들, 제한 또는 제한들의 부재로 실행할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 본원의 각각의 경우에서 용어 "포함하는", "본질적으로 이루어진" 및 "이루어진" 중 임의의 하나는 다른 두 용어로 대체할 수 있다. 따라서, 상기 용어 중 하나를 사용하는 본 발명의 실시양태의 경우, 본 발명은 상기 용어 중 하나가 이러한 용어 중 또다른 것으로 대체되는 또다른 실시양태를 또한 포함한다. 각각의 실시양태에서, 용어들은 그들의 확립된 의미를 갖는다. 따

라서, 예를 들어, 하나의 실시양태는 일련의 단계를 "포함하는" 방법을 포함할 수 있고, 또다른 실시양태는 동일한 단계로 "본질적으로 이루어진" 방법을 포함할 것이고, 제3 실시양태는 동일한 단계로 "이루어진" 방법을 포함할 것이다. 사용된 용어 및 표현은 제한이 아닌 설명의 용어로서 사용하였고, 그러한 용어 및 표현의 사용은 제시되고 기술된 특징의 임의의 등가물 또는 그의 일부분을 제외하려는 의도가 아니며, 다양한 변형이 청구된 본 발명의 범위 내에서 가능하다는 점을 인지하여야 한다. 따라서, 본 발명을 바람직한 실시양태로 본원에 구체적으로 개시하였지만, 임의적인 특징, 변형 및 본원에 개시된 개념의 변화를 당업자가 알 수 있으며 그러한 변형 및 변화가 첨부된 특허청구범위에 의해 정의된 바와 같은 본 발명의 범위 내인 것으로 간주된다.

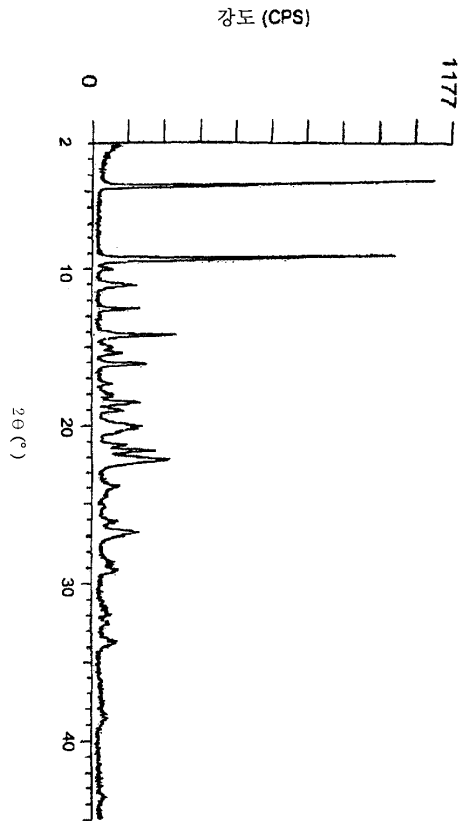
[0259] 추가적으로, 본 발명의 특징 또는 측면이 마쿠쉬 (Markush) 군 또는 대안의 다른 군으로 기술되어 있는 경우, 당업자는 본 발명이 임의의 개별적 요소 또는 마쿠쉬 군 또는 다른 군의 요소의 하위군으로 또한 기술된다는 것을 인지할 것이다.

[0260] 또한, 반대로 지시되지 않는 한, 다양한 수의 값이 실시양태에 제공된 경우, 범위의 끝점으로서의 임의의 2개의 상이한 값을 취함으로써 추가적인 실시양태를 기술한다. 그러한 범위는 또한 기술된 발명의 범위 내이다.

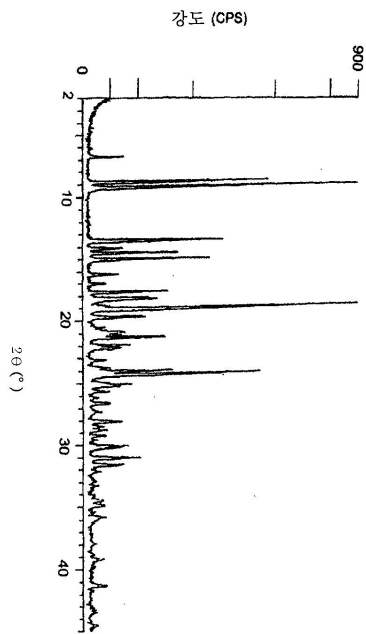
[0261] 따라서, 추가적인 실시양태는 본 발명 및 하기 특허청구범위의 범위 내이다.

도면

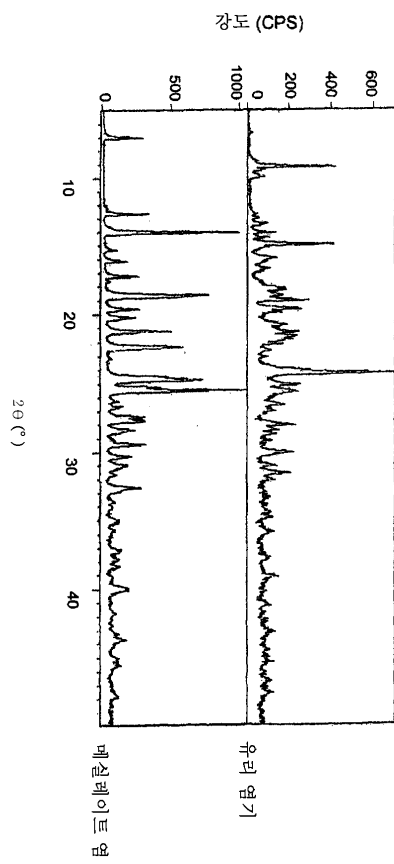
도면1



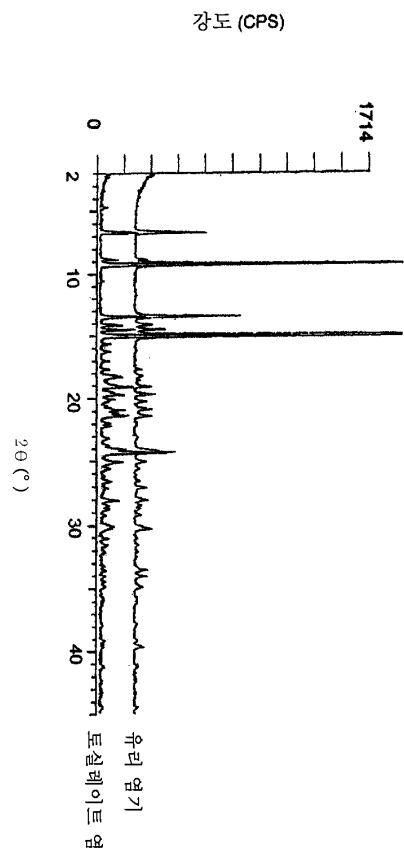
도면2



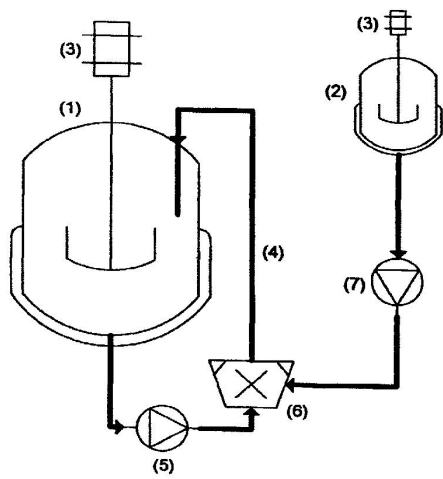
도면3



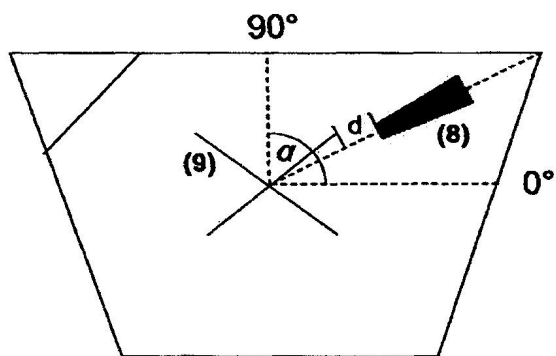
도면4



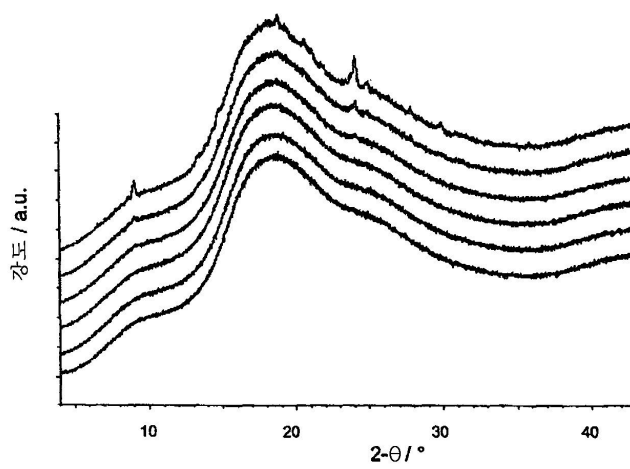
도면5



도면6



도면7a



도면7b

