



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월21일

(11) 등록번호 10-2718538

(24) 등록일자 2024년10월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/496 (2024.01)

A61K 47/12 (2006.01) A61K 47/18 (2017.01)

A61K 47/26 (2017.01) A61K 47/36 (2017.01)

A61K 9/48 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/2013 (2013.01)

A61K 31/496 (2024.01)

(21) 출원번호 10-2020-7002728

(22) 출원일자(국제) 2018년07월18일

심사청구일자 2021년07월13일

(85) 번역문제출일자 2020년01월29일

(65) 공개번호 10-2020-0031115

(43) 공개일자 2020년03월23일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/042756

(87) 국제공개번호 WO 2019/018570

국제공개일자 2019년01월24일

(30) 우선권주장

62/534,585 2017년07월19일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US20160106748 A1\*

WO2017106492 A1\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

이그니타, 인코포레이티드

미국 캘리포니아 (우편번호 94080) 사우스 샌프란  
시스코 디엔에이 웨이 1

(72) 발명자

코달로스, 제이알, 다니엘

미국 캘리포니아 (우편번호: 92121) 샌 디에고 타  
운 센터 코트 4545, 이그니타, 인코포레이티드  
씨/오

오르, 로버트

미국 캘리포니아 (우편번호: 92121) 샌 디에고 타  
운 센터 코트 4545, 이그니타, 인코포레이티드  
씨/오

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

황이남

전체 청구항 수 : 총 17 항

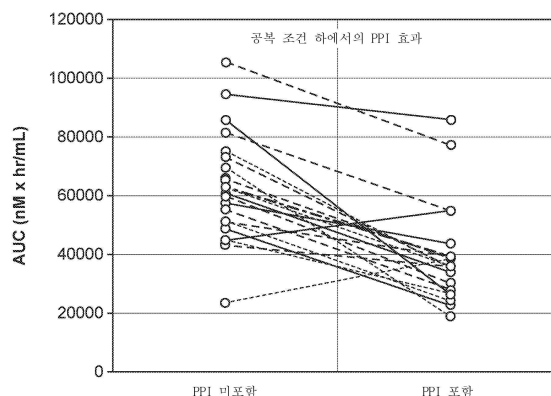
심사관 : 조원담

(54) 발명의 명칭 엔트렉티닙을 포함하는 약학적 조성물

## (57) 요약

암을 앓는 대상을 치료하는데 유용한, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 약학적 조성물 및 투여량 형태가 본원에 개시된다. 본 개시는 또한 이러한 약학적 조성물 및 투여량 형태를 제조하는 방법, 및 본원에 제공된 약학적 조성물 및 투여량 형태를 이용하여 암을 앓는 대상을 치료하는 방법을 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61K 47/12* (2013.01)  
*A61K 47/186* (2013.01)  
*A61K 47/26* (2013.01)  
*A61K 47/36* (2013.01)  
*A61K 9/4858* (2013.01)  
*A61P 35/00* (2018.01)

(72) 발명자

리, 창-유안

미국 캘리포니아 (우편번호: 92121) 샌 디에고 타  
운 센터 코트 4545, 이그니타, 인코포레이티드  
씨/오

스탈트, 발레리 데니스

미국 캘리포니아 (우편번호: 92121) 샌 디에고 타  
운 센터 코트 4545, 이그니타, 인코포레이티드  
씨/오

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 타르타르산; 및 락토오스, 히프로멜로오스, 크로스포비돈, 미세결정질 셀룰로오스, 콜로이드성 이산화규소, 스테아르산마그네슘 또는 이들의 둘 또는 그 이상의 조합을 포함하는 고체 혼화물을 포함하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 타르타르산 사이의 몰비가 0.5 내지 2인, 약학적 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 정제 또는 캡슐 형태인, 약학적 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 25 mg 내지 800 mg 포함하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 40℃ 및 75% 상대 습도에서 개방형 용기에 3개월 동안 저장된 후, 상기 약학적 조성물에서 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 2% 미만이 분해되는, 약학적 조성물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 정제 또는 캡슐 형태이며, 상기 정제 또는 캡슐이, 37℃에서 pH 4.5의 아세트산나트륨 완충액 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 유형 I 바스켓 방법(USP Apparatus Type I Basket Method)에서 시험될 때, 60 분에서 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 적어도 30%가 상기 정제 또는 캡슐로부터 방출되는 용해 프로파일을 갖는, 약학적 조성물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 만니톨 또는 이소말트를 추가로 포함하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 전분을 추가로 포함하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 상기 만니톨 또는 이소말트 대 상기 전분의 중량 대 중량비가 1:1 내지 3:1인, 약학적 조성물.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, 상기 약학적 조성물이 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $T_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 2 시간 내지 6 시간인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 대상에게 투여될 때 음식 효과(food effect)를 나타내지 않는, 약학적 조성물.

#### 청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 20% w/w 내지 60% w/w, 타르타르산 5% w/w 내지 20% w/w, 락토오스 15% w/w 내지 35% w/w, 히프로멜로오스 1% w/w 내지 10 % w/w, 미세결정질 셀룰로오스 1% w/w 내지 5% w/w, 크로스포비돈 1% w/w 내지 10% w/w, 콜로이드성 이산화규소 0.05% w/w 내지 5% w/w 및 스테아르산마그네슘 0.1% w/w 내지 5% w/w를 포함하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 40% w/w 내지 50% w/w, 타르타르산 10% w/w 내지 15% w/w, 락토오스 25% w/w 내지 30% w/w, 히프로멜로오스(히드록시프로필메틸셀룰로오스) 3% w/w 내지 5 % w/w, 미세결정질 셀룰로오스 2% w/w 내지 4% w/w, 크로스포비돈 4% w/w 내지 7% w/w, 콜로이드성 이산화규소 0.1% w/w 내지 1% w/w 및 스테아르산마그네슘 0.5% w/w 내지 2% w/w를 포함하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 14

제13항에 있어서, 상기 락토오스가 무수 락토오스인, 약학적 조성물.

#### 청구항 15

제14항의 약학적 조성물을 제조하는 방법으로서, 상기 방법은

N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드, 무수 락토오스, 히프로멜로오스, 제1 부분의 크로스포비돈 및 타르타르산을 함께 첨가하고, 블렌딩(blending)하여 제1 혼화물을 형성하는 단계;

상기 제1 혼화물을 체질하여 체질된 제1 혼화물을 형성하는 단계;

상기 체질된 제1 혼화물을 블렌딩하여 제2 혼화물을 형성하는 단계;

상기 제2 혼화물을 체질하여 체질된 제2 혼화물을 형성하는 단계;

상기 체질된 제2 혼화물을 블렌딩하여 제3 혼화물을 형성하는 단계;

제1 부분의 스테아르산마그네슘을 상기 제3 혼화물에 첨가하고, 블렌딩하여 제4 혼화물을 형성하는 단계;

상기 제4 혼화물을 압축하고 밀링하여 제5 혼화물을 형성하는 단계;

미세결정질 셀룰로오스, 제2 부분의 크로스포비돈 및 콜로이드성 이산화규소를 상기 제5 혼화물에 첨가하고, 블렌딩하여 제6 혼화물을 형성하는 단계; 및

제2 부분의 스테아르산마그네슘을 상기 제6 혼화물에 첨가하고, 블렌딩하여 약학적 조성물을 형성하는 단계; 를 포함하는 방법.

#### 청구항 16

암을 앓는 대상을 치료하기 위한 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 약학적 조성물.

#### 청구항 17

ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 양성 암, 또는 이들의 조합을 앓는 대상을 치료하기 위한 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 약학적 조성물.

#### 청구항 18



삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 교차 참조

[0002]

본 출원은 2017년 7월 19일자 출원된 미국 가출원 제62/534,585호에 대한 우선권을 주장하며, 상기 문헌의 내용은 그 전문이 본원에 참조로서 인용된다.

[0003]

기술분야

[0004]

본 개시는 암을 앓는 대상을 치료하는데 유용한 약학적 조성물 및 투여량 형태에 관한 것이다. 본 개시는 또한 이러한 약학적 조성물 및 투여량 형태를 제조하는 방법, 및 본원에 제공된 약학적 조성물 및 투여량 형태를 이용하여 암을 앓는 대상을 치료하는 방법을 제공한다.

## 배경 기술

[0005]

화합물 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 그의 제조는 미국 특허 제8,299,057호에 개시되어 있으며, 상기 문헌의 내용은 그 전문이 본원에 참조로서 인용된다. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드는, 티로신 키나아제, NTRK1/2/3-형질전환 티로신 키나아제 단백질 (TrkA,

TrkB, TrkC), 원종양 형성 유전자 티로신-단백질 키나아제 1 (ROS1) 및 역형성 림프종 키나아제 (ALK)의 강력한 억제제이다. 다양한 시험관내 연구에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드는, 증식 및 생존을 위한 TrkA 키나아제 활성화에 의존하는 CRC 세포주 KM12의 증식을 억제하였다. 이는 또한 ALK-의존성 역형성 대세포 림프종 세포주의 세포 증식을 억제하는데 있어서 강력하였다.

[0006] 적어도 하나의 산미제(acidulant)를 포함하지 않는 제형에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 개에서의 단일 용량 음식 효과 연구에서, 개에서의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 노출 수준은 공복 조건 하에서 관찰된 것과 비교하여 식후 조건 하에서 대략 2배 더 높았다. 환자의 식후 또는 공복 조건은 약물의 노출 또는 생체이용률을 광범위하게 변화시킬 수 있기 때문에, 이러한 음식 효과는 약물의 인간 시험 동안 어려움을 야기할 수 있다.

[0007] 인간에서의 초기 임상 연구에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드는, ALK, ROS1, TrkA, TrkB 및 TrkC 중 하나 이상에서 적어도 하나의 분자 변형을 갖는 다양한 형태의 암을 앓는 환자에서 항종양 효과를 갖는 것으로 나타났다. 적어도 하나의 산미제를 포함하지 않는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 제형을 사용한 연구에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 전신 노출은, 음식과 함께 투여될 때 증가하였다. 특히, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 AUC 값은, 음식과 함께 섭취될 때, 각각, 200 mg/m<sup>2</sup>/일 및 400 mg/m<sup>2</sup>/일의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 용량을 사용하여 대략 200% 및 50% 더 높았다. Cmax 값은 두 가지 용량 모두에서 음식과 함께 섭취될 때 대략 150% 더 높았다. 또한, 이러한 연구에서의 일부 환자는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 란소프라졸(lansoprazole)과 같은 부수적인 양성자 펌프 억제제 약물 (PPI)을 투여받았으며, 가변적인 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 노출을 나타냈다. 나아가, 용량 비례성은 800 mg/m<sup>2</sup>/일보다 높은 용량에서 상실되었다. 이와 같이, 본 개시의 목적은, PPI의 존재 또는 부재 하에서, 및 음식과 함께 또는 음식 없이 투여될 때, 인간과 같은 대상에서 흡수의 가변성에 의한 영향을 받지 않는, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 약학적 조성물 및 투여량 형태를 제공하는 것이다.

## 발명의 내용

[0008] 개요

[0009] 일부 구현예에서, 약염기성 유기 화합물 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

[0010] 본원에 기재된 임의의 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

[0011] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산

미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

- [0012] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하며, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 상기 적어도 하나의 산미제 사이의 몰비가 약 0.5 내지 약 2인 약학적 조성물이 제공된다.
- [0013] 일부 구현예에서, 정제 또는 캡슐 형태의 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 정제 형태의 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 캡슐 형태의 약학적 조성물이 제공된다.
- [0014] 일부 구현예에서, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 약 10 mg 내지 약 1000 mg 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0015] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 약학적 조성물이 40℃ 및 75% 상대 습도에서 개방형 용기에 3개월 동안 저장된 후, 상기 약학적 조성물에서 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 약 2% 미만이 분해되는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0016] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 약학적 조성물이 40℃ 및 75% 상대 습도에서 개방형 용기에 3개월 동안 저장된 후, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 98% 초과가 상기 약학적 조성물에 존재하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0017] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 약학적 조성물이 60℃ 및 75% 상대 습도에서 개방형 용기에 3개월 동안 저장된 후, 상기 약학적 조성물에서 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 약 2% 미만이 분해되는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0018] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하며, 비(非)흡습성인 약학적 조성물이 제공된다.
- [0019] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물로서, 정제 또는 캡슐 형태이며, 상기 정제 또는 캡슐이, 약 37℃에서 pH 4.5의 아세트산나트륨 완충액 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 유형I 바스켓 방법(USP Apparatus Type I Basket Method)에서 시험될 때, 약 60 분에서 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 적어도 약 30%가 상기 정제 또는 캡슐로부터 방출되는 용해 프로파일을 갖는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 약 37℃에서 pH 4.5의 아세트산나트륨 완충액 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 유형I 바스켓 방법에서 시험될 때, 약 60 분에서 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 적어도 약 40% 또는 약 50% 또는 약 60% 또는 약 70% 또는 약 80% 또는 약 90% 또는 약 95%가 상기 정제 또는 캡슐로부터 방출되는, 상기과 같은 약학적 제형이 제공된다.
- [0020] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 약학적 조성물로서, 정제 또는 캡슐 형태이며, 상기 정제 또는 캡슐이, 약 37℃에서 pH 4.5의 아세트산나트륨 완충액 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 유형I 바스켓 방법에서 시험될 때, 약 45 분에서 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 적어도 약 20%가 상기 정제 또는 캡슐로부터 방출되는 용해 프로파일을 갖는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0021] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란

-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 약학적 조성물로서, 정제 또는 캡슐 형태이며, 상기 정제 또는 캡슐이, 약 37℃에서 pH 4.5의 아세트산나트륨 완충액 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 유형I 바스켓 방법에서 시험될 때, 약 30 분에서 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 적어도 약 15%가 상기 정제 또는 캡슐로부터 방출되는 용해 프로파일을 갖는 약학적 조성물이 제공된다.

[0022] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $T_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 2시간 내지 약 6 시간인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0023] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $C_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 2080 nM 내지 약 2110 nM인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0024] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 식후 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $C_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 90% 신뢰 구간에 기초하여 2560 nM의 80% 내지 125%인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0025] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→24)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 28,900 nM\*hr 내지 약 30,800 nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0026] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 2080 nM 내지 약 2100 nM의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $C_{max}$ 를 전달하기 위한 수단을 포함하며, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0027] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 28,900 nM\*hr 내지 약 30,800 nM\*hr의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→24)를 전달하기 위한 수단을 포함하며, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0028] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 2 시간 내지 약 6 시간의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $T_{max}$ 를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이



제공된다.

- [0029] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 대상에게 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 전달하기 위한 수단으로서, 음식 효과를 나타내지 않는 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0030] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 대상에게 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 전달하기 위한 수단으로서, 유의한 음식 효과를 나타내지 않는 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0031] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하며, 대상에게 투여될 때 음식 효과를 나타내지 않는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0032] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하며, 대상에게 투여될 때 음식 효과를 나타내지 않고, 상기 대상에게 또한 하나 이상의 양성자 펌프 억제제 화합물이 투여되는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0033] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $T_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 2 시간 내지 약 5 시간인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.
- [0034] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $T_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 2 시간 내지 약 8 시간인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.
- [0035] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 식후 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $T_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 4 시간 내지 약 8 시간인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의

산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

[0036] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $T_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 4 시간 내지 약 8 시간인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

[0037] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $C_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 1200 nM 내지 약 3500 nM인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

[0038] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $C_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 1200 nM 내지 약 3500 nM인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

[0039] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 식후 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $C_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 1500 nM 내지 약 3500 nM인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

라이드이다.

[0040] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $C_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 1500 nM 내지 약 3500 nM인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

[0041] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 30,000 nM·hr 내지 약 85,000 nM·hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

[0042] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 30,000 nM·hr 내지 약 85,000 nM·hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

[0043] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 식후 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 35,000 nM·hr 내지 약 90,000 nM·hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

- [0044] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 35,000 nM\*hr 내지 약 90,000 nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는, 약학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.
- [0045] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 30,000 nM\*hr 내지 약 85,000 nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.
- [0046] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 30,000 nM\*hr 내지 약 85,000 nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.
- [0047] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 식후 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 35,000 nM\*hr 내지 약 90,000 nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.
- [0048] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란



-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 35,000 nM\*hr 내지 약 90,000 nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

[0049] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 1200 nM 내지 약 3500 nM의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $C_{max}$ 를 전달하기 위한 수단을 포함하며, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0050] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 1200 nM 내지 약 3500 nM의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $C_{max}$ 를 전달하기 위한 수단을 포함하며, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0051] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 1500 nM 내지 약 3500 nM의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $C_{max}$ 를 전달하기 위한 수단을 포함하며, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0052] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 1500 nM 내지 약 3500 nM의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $C_{max}$ 를 전달하기 위한 수단을 포함하며, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0053] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 30,000 nM\*hr 내지 약 85,000 nM\*hr의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)를 전달하기 위한 수단을 포함하며, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0054] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 30,000 nM\*hr 내지 약 85,000 nM\*hr의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)를 전달하기 위한 수단을 포함하며, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

- [illegible]

포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0063] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 4 시간 내지 약 8 시간의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $T_{max}$ 를 전달하기 위한 수단을 포함하며, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0064] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 4 시간 내지 약 8 시간의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $T_{max}$ 를 전달하기 위한 수단을 포함하며, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

### 도면의 간단한 설명

[0065] 도 1은, PPI 포함 및 미포함의 경우, 공복 조건 하에서 F2A 제형의 투여 후,  $nM \cdot hr/mL$ 로 측정된, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 생체이용률 (곡선 하 면적, AUC)의 그래프이다.

도 2는,  $nM \cdot hr/mL$ 로 측정된, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 생체이용률 (곡선 하 면적, AUC)에 대한 음식 효과의 그래프이다. F2A 제형은 PPI 미포함으로, 식후 또는 공복 조건 하에서 투여되었다.

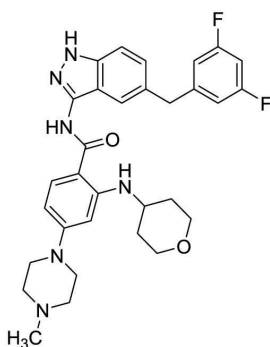
도 3은,  $nM \cdot hr/mL$ 로 측정된, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 생체이용률 (곡선 하 면적, AUC)에 대한 음식 효과의 그래프이다. F2A 제형은 PPI를 포함하여, 식후 또는 공복 조건 하에서 투여되었다.

도 4는, F2A로의 치료 후, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 시간의 경과에 따른 평균 혈장 수준 (나노몰)의 그래프이다. 다이아몬드 (◆)는, PPI 미포함의 공복 조건 하에서의 F2A의 투여를 나타낸다. 정사각형 (■)은, PPI를 포함한 공복 조건 하에서의 F2A의 투여를 나타낸다. 삼각형 (▲)은, PPI 미포함의 식후 조건 하에서의 F2A의 투여를 나타낸다. 원 (○)은, PPI를 포함한 식후 조건 하에서의 F2A의 투여를 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0066] 문맥에서 명백하게 달리 언급되지 않는 한, 단수 형태의 표현은 복수의 언급 대상을 포함한다. 예를 들어, 용어 "세포"는, 이들의 혼합물을 포함하여 하나 이상의 세포를 나타낸다. "A 및/또는 B"는, 본원에서 "A", "B", "A 또는 B" 및 "A 및 B"의 모든 대안을 포함하기 위해 사용된다.

[0067] 본원에 사용된 바, 용어 "N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드"는, CAS 번호(Chemical Abstracts Service Registry No.)가 1108743-60-7이고, 하기의 화학 구조를 갖는 화합물을 의미한다:



[0068]

- [0069] 이하, 본원에서 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드에 대한 모든 언급은, 이의 용매화물, 복합체, 다형체 형태, 입체이성질체 및 동위원소 표시된 버전에 대한 언급을 포함한다. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 용매화물, 복합체, 다형체 형태, 입체이성질체 및 동위원소 표시된 버전을 포함하는 약학적 조성물이 또한 본원에 제공된 범위 내에 포함된다.
- [0070] 본원에 사용된 바, 용어 "약"은, 모든 경우에 제공된 값을 포함하여, 제공된 값의  $\pm 10\%$  이내, 또는 가장 가까운 유효 숫자로 반올림된 것을 의미한다. 범위가 제공되는 경우, 이는 경계 값을 포함한다.
- [0071] 본원에 사용된 바, 용어 "산미제"는, 본질적으로 산성인 화학적 화합물을 의미한다. 본원에 사용된 바, 용어 "유기 산미제"는, 탄소를 함유하는 화학적 조성을 갖는 산미제를 의미한다. 본원에 사용된 바, 용어 "무기 산미제"는, 탄소를 함유하지 않는 조성을 갖는 산미제를 의미한다.
- [0072] 본원에 사용된 바, 용어 "투여" 및 "투여하는"은, 비제한적으로, 경구, 정맥내, 동맥내, 근육내, 복강내, 피하, 근육내, 국소, 또는 이들의 조합을 포함하는 투여 경로에 의해, 대상에게 생활성 조성물 또는 제형을 전달하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 대상에게의 투여는 경구이다.
- [0073] 본원에 사용된 바, 용어 "혼화물(admixture)"은, 조성물 중 하나 이상의 화학적 화합물의 혼합물을 의미한다. 당업자는, 본원에 개시된 약학적 조성물이 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제의 혼화물을 포함한다는 것을 이해한다.
- [0074] 본원에 사용된 바, 용어 "ALK"는, 인간에서 ALK 유전자에 의해 인코딩되고, 또한 UniProt 식별 ALK\_HUMAN를 갖는 효소인, 역형성 림프종 키나아제 수용체 또는 CD246 (분화 클러스터 246)을 의미한다.
- [0075] 본원에 사용된 바, 용어 "항체"는, 또 다른 분자의 특정한 공간 및 극성 구조에 특이적으로 결합하고, 이에 의해 이와 상보적인 것으로 정의되는 면역글로불린을 의미한다. 항체는 모노클로날(monoclonal) 또는 폴리클로날(polyclonal)일 수 있고, 숙주의 면역화 및 혈청의 수집 (폴리클로날), 또는 연속 하이브리드 세포주의 제조 및 분비된 단백질의 수집 (모노클로날), 또는 적어도 천연 항체의 특이적 결합에 요구되는 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열 또는 이의 돌연변이된 버전의 클로닝 및 발현과 같은 당업계에 널리 공지된 기술에 의해 제조될 수 있다. 항체는 완전한 면역글로불린 또는 이의 단편을 포함할 수 있으며, 상기 면역글로불린은 IgA, IgD, IgE, IgG1, IgG2a, IgG2b 및 IgG3, IgM 등과 같은 다양한 부류 및 동형을 포함한다. 상기 이의 단편은 Fab, Fv 및 F(ab')<sub>2</sub>, Fab' 등을 포함할 수 있다. 또한, 적절한 경우, 특정 표적에 대한 결합 친화성을 유지하는 한, 면역글로불린 또는 이의 단편의 응집체, 중합체 및 컨주게이트(conjugate)가 사용될 수 있다.
- [0076] 본원에 사용된 바, 용어 "AUC"는, 시간에 대한 대상의 혈장 중 화합물의 농도 플롯의 곡선 하 면적을 의미한다.
- [0077] 본원에 사용된 바, 용어 "베타인 히드로클로라이드"는, CAS 번호 (Chemical Abstracts Service Registry No.)가 590-46-5이고, 일반명 1-카르복시-n,n,n-트리메틸메탄아미늄 클로라이드 및 (카르복시메틸)-트리메틸암모늄 히드로클로라이드를 갖는 화합물을 의미한다.
- [0078] 본원에 사용된 바, 용어 "생물학적 샘플"은, 진단 또는 모니터링 검정에 사용될 수 있는, 유기체로부터 수득된 샘플을 의미한다. 샘플은 건강한 조직, 병든 조직, 또는 병든 조직으로 의심되는 조직일 수 있다. 샘플은, 예를 들어 수술 절차 동안 취해진 생검일 수 있다. 샘플은 미세 바늘 흡인, 스크래핑(scraping) 또는 공동(cavity)의 세척을 통한 세포 또는 조직의 수집에 의해 수집될 수 있다. 샘플은, 예를 들어 고형 및 조형성 종양과 같은 종양뿐 아니라, 이웃하는 건강한 조직일 수 있다. 샘플은 대상 세포의 도말 또는 조직 절편일 수 있다. 상기 용어는 혈액 및 생물학적 기원의 다른 액체 샘플, 생검 시료 또는 조직 배양물과 같은 고체 조직 샘플, 또는 이로부터 유래된 세포 및 이의 자손을 포함한다. 상기 용어는 입수 후, 시약으로의 처리, 가용화 또는 특정 성분의 강화와 같은 임의의 방식으로 조작된 샘플을 포함한다. 상기 용어는 임상 샘플을 포함하며, 또한 세포 배양물, 세포 상청액, 세포 용해물, 세포 추출물, 세포 균질액 중의 세포, 및 합성된 단백질, 혈청, 혈장, 체액 및 기타 생물학적 유체를 포함하는 세포내 성분, 및 조직 샘플을 포함한다. 생물학적 샘플은 보존제, 항응고제, 완충제, 고정제, 영양소, 항생제 등과 같이, 본래 세포 또는 조직과 자연적으로 혼합되지 않은 화합물을 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플은 동결된 샘플, 또는 포름알데히드- 또는 파라포름알데히드-고정 파라핀-포매된(FFPE) 조직 제제로서 보존된다. 예를 들어, 샘플은 매트릭스, 예를 들어 FFPE 블록에 포매될 수 있거나, 동결된 샘플일 수 있다.



- [0079] 본원에 사용된 바, 용어 "바이오마커"는, 핵산 또는 단백질 생성물의 수준이 대상의 생물학적 상태의 측면에서 정량적으로 상이한 농도 또는 수준을 갖는 하나 이상의 화합물을 의미한다. 용어 "바이오마커"는, 본원에서 용어 "마커"와 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 바이오마커의 수준은 핵산 수준 및 폴리펩티드 수준 둘 모두에서 측정될 수 있다. 핵산 수준에서, 예를 들어 미토콘드리아 게놈을 포함하는 대상의 염색체 및 염색체외 게놈의 임의의 부분으로부터 전사된 핵산 유전자 또는 전사체가 측정될 수 있다. 바람직하게는 바이오마커의 RNA 전사체, 더욱 바람직하게는 1차 전사체, 스플라이싱된(apliced) 전사체, 대안적으로 스플라이싱된 전사체 또는 mRNA를 포함하는 RNA 전사체가 측정된다. 폴리펩티드 수준에서, 바이오마커의 전프로펩티드(pre-propeptide), 프로펩티드, 성숙 펩티드 또는 분비된 펩티드가 측정될 수 있다. 바이오마커는 본원에 정의된 바와 같은 관심 생물학적 상태에 대한 상관관계를 허용하도록 하나 이상의 다른 식별된 바이오마커와 함께 또는 단독으로 사용된다. 본 개시에 포함되는 바이오마커의 특정예에는, ALK, ROS1, TrkA, TrkB 및 TrkC와 관련된 것들이 포함된다.
- [0080] 본원에 사용된 바, 용어 " $C_{max}$ "는, 화합물, 또는 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 대상에게 투여된 후, 화합물이 대상의 혈장에서 달성하는 피크 농도를 의미한다. 일부 구현예에서, 화합물, 또는 화합물을 포함하는 약학적 조성물은, 특정  $C_{max}$ 를 달성하기 위해 대상에게 경구 투여된다.
- [0081] 본원에 사용된 바, 용어 "암" 또는 "종양"은 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 이러한 용어는, 비제어된 증식, 불멸, 전이 가능성, 빠른 성장 및 증식 속도, 및 특정한 특징적 형태학적 특징과 같은, 암유발 세포의 전형적인 특징을 보유하는 세포의 존재를 의미한다. 암 세포는 종종 종양의 형태이지만, 이러한 세포는 동물 내에 단독으로 존재할 수 있거나, 백혈병 세포와 같은 비(非)종양형성 암 세포일 수 있다. 이러한 용어는, 고형 종양, 연조직 종양 또는 전이성 병변을 포함한다. 본원에 사용된 바, 용어 "암"은, 전암성 및 악성 암을 포함한다. 특정 구현예에서, 암은 고형 종양, 연조직 종양 또는 전이성 병변이다. 상기 용어는 또한 혈액, 골수 또는 림프계 암과 같이, 암을 형성하는 세포의 유형에서 명명된 고형 종양을 나타낸다. 고형 종양의 예에는, 비제한적으로, 육종 및 암종이 포함된다. 혈액 암의 예에는, 비제한적으로, 백혈병, 림프종 및 골수종이 포함된다. 상기 용어에는, 비제한적으로, 신체의 특정 부위에서 유래된 원발성 암, 시작된 위치에서 신체의 다른 부분으로 퍼지는 전이성 암, 완화 후 본래 원발성 암으로부터의 재발, 및 이전 암과 상이한 유형의 이전 암의 병력을 가진 사람에서의 새로운 원발성 암인 2차 원발성 암이 포함된다. 본원에 사용된 바, "암"은, 비정상적 세포 성장에 의해 유발된 임의의 악성 및/또는 침습적 성장 또는 종양을 나타낸다.
- [0082] 본원에 사용된 바, 용어 "화학요법제"는, 병태, 특히 암을 치료하는데 사용되는, 세포독성제 또는 세포증식제와 같은 화학 물질을 의미한다.
- [0083] 본원에 사용된 바, 용어 "조합" 및 "조합하여"는, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 적어도 하나의 부가적인 약학적 또는 의약적 작용제 (예를 들어 항암제)와 함께, 순차적으로 또는 동시에 투여하는 것을 의미한다. 이는, 예를 들어 화학요법제와 같은 또 다른 화합물을 동일한 날 또는 격일 또는 격주에, 또는 본원에 제공된 약학적 조성물과 동시에 또는 이와 함께 주기적으로, 또는 본원에 개시된 약학적 조성물이 투여되는 동안의 시간의 적어도 일부 동안 투여하면서, 본원에 제공된 약학적 조성물을 동시에, 또는 서로 수분 또는 수시간 이내에, 또는 동일한 날에, 또는 격일로 투여하거나, 또는 1일 기준, 또는 1주에 수일, 또는 1주 기준으로 투약하는 것을 포함한다. 예를 들어, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물은 매일 또는 1주에 수일 투여될 수 있으며, 화학요법제는 격일 또는 격주 또는 다른 시간 주기로, 예컨대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일마다 또는 그 이상의 일마다 투여된다.
- [0084] 본원에 사용된 바, 특이성 또는 특이적 결합과 관련하여 사용될 때, 용어 "접촉"은, 반데르발스 힘(Van der Waal force), 수소 결합, 소수성 상호작용 등과 같은 근거리 비(非)공유 화학적 상호작용이 분자의 상호작용보다 우세하도록 충분히 근접해 있는 2개의 분자를 의미한다.
- [0085] 본원에 사용된 바, 용어 "세포주"는, 클론 세포에서 유래된 세포의 하나 이상의 세대를 의미한다. 용어 "클론" 또는 "클론 세포"는, 표현형적으로 유사한 세포의 단리된 집단 (즉, "클론 세포 집단")을 생성하도록 확장되는 단일 세포를 의미한다.
- [0086] 본원에 사용된 바, 파라미터 Dv10, Dv50, Dv90 및 Dv99는 누적 부피 소형 입자 크기 분포의 10%, 50%, 90% 및 99% 지점에서의 입자 크기를 나타낸다. 따라서, 물질에 대한 "Dv10"은, 물질의 부피의 10%가 Dv10 값 이하의 입자 크기를 갖는 입자로 이루어진 입자 크기를 나타낸다. 물질에 대한 "Dv50"은, 물질의 부피의 50%가 Dv50 값

이하의 입자 크기를 갖는 입자로 이루어진 입자 크기를 나타낸다. 물질에 대한 "Dv90"은, 물질의 부피의 90%가 Dv90 값 이하의 입자 크기를 갖는 입자로 이루어진 입자 크기를 나타낸다. 물질의 부피의 "Dv99"는, 물질의 부피의 99%가 Dv99 값 이하의 입자 크기를 갖는 입자로 이루어진 입자 크기를 나타낸다.

- [0087] 본원에 사용된 바, 용어 "음식 효과"는, 화합물이 공복 조건 하의 대상에게 투여될 때의 화합물의 흡수 속도 및/또는 정도와 비교한, 화합물이 식사 직후 (식후 조건)의 대상에게 투여될 때의 화합물의 흡수 속도 및/또는 정도의 변화를 의미한다. 본원에 사용된 바, 용어 "음식 효과 없음"은, 화합물이 식사 조건의 대상에게 투여될 때, 공복 조건과 비교하여, 대상에서 화합물의 흡수 속도 및/또는 정도의 유의한 차이가 없다는 것을 의미한다.
- [0088] 본원에 사용된 바, 용어 "면역조직화학"은, 항원에 특이적으로 결합하는 항체의 원리를 이용하여, 생물학적 샘플, 세포 및/또는 조직 절편의 세포에 항원 (예를 들어 단백질)을 국부화시키는 과정을 의미한다. 면역조직화학적 염색은 암성 종양에서 발견되는 바와 같은 비정상 세포의 진단에 널리 사용된다. 특이적 분자 마커는 세포 증식 또는 세포 사멸과 같은 특정 세포 사건의 특징이다. 항체-항원 상호작용의 가시화는 다수의 방식으로 달성될 수 있다. 가장 흔한 경우, 항체는 발색 반응을 촉진시킬 수 있는, 퍼옥시다아제와 같은 효소에 컨쥬게이션된다. 대안적으로, 항체는 또한 형광단에 태그되어, 면역형광의 원리를 이용할 수 있다. 면역조직화학은 또한, qPCR 결과가 존재하는 종양 조직의 양에 의해 영향을 받을 것이라는 사실을 설명하기 위해, qPCR이 수행되는 샘플에서 종양 함량을 평가하는데 사용될 수 있다.
- [0089] 본원에 사용된 바, 용어 "미분화(micronization)"는, 전형적으로 수 마이크로미터의 입자 크기를 갖는 입자를 제공하기 위해, 고체 물질의 평균 입자 크기를 감소시키는 과정을 나타낸다.
- [0090] 본원에 사용된 바, 용어 "미분화된" 은, 미분화에 적용된 물질을 의미한다.
- [0091] 본원에 사용된 바, 용어 "모노클로날 항체", "mAb" 및 "MAB"는, 항원 상의 단일 에피토프만 인식하는 림프구의 단일 클론에 의해 생성된 면역글로불린인 항체를 의미한다. 예를 들어, 본원에 제공된 방법에 유용한 모노클로날 항체는 하나 이상의 티로신 키나아제의 특정 에피토프에 대한 단일 결합 특이성 및 친화성을 나타낸다.
- [0092] 본원에 사용된 바, 용어 "다중화 검정"은, 다중 검정 반응, 예를 들어 다중 표적 바이오마커의 동시 검정이 단일 반응 챔버에서 수행되고/되거나, 단일 분리 및 검출 포맷으로 분석되는 검정을 의미한다.
- [0093] 본원에 사용된 바, 용어 "다중화 식별"은, 단일 혼합물에서 하나 이상의 표적 바이오마커의 동시 식별을 의미한다. 예를 들어, 이중 검정은 단일 반응 혼합물에서 2개의 상이한 표적 바이오마커의 동시 식별을 의미한다.
- [0094] 본원에 사용된 바, 용어 "하나 이상의 분자 변형"은, 상응하는 야생형 유전자 또는 단백질과 비교한 대상의 하나 이상의 세포에서의 유전자 또는 단백질 서열의 임의의 변형을 의미한다. 하나 이상의 분자 변형에는, 비제한적으로, 유전자 돌연변이, 유전자 증폭, 스플라이스 변이체, 결실, 삽입/결실, 유전자 재배열, 단일-뉴클레오타이드 변형 (SNV), 삽입 및 비정상 RNA/단백질 발현이 포함된다.
- [0095] 본원에 사용된 바, 용어 "입자 크기 분포"는, 주어진 입자 크기를 갖는 화합물 입자의 상대적인 비율을 의미한다. 구형 물체의 입자 크기는 이의 직경에 의해 명백하고 정량적으로 정의될 수 있지만, 활성 약학적 성분 또는 부형제를 포함하는 입자는 비(非)구형이며, 불규칙한 형상일 수 있다. 당업자에 의해 사용되는 비구형이며 불규칙한 입자의 크기를 측정하고 표현하는 몇몇 방법이 존재하는데, 예컨대 레이저 회절법을 사용하여 이러한 입자의 크기를 측정하고, 주어진 입자를 입자의 다수의 특성 중 하나를 갖는 가상의 구로 대체하는 것에 기초하여 이러한 입자의 크기를 표현하는 것이다. 이러한 특성은, 예를 들어, 비제한적으로, 측정될 입자와 동일한 부피를 갖는 가상의 구의 직경 (부피 기반 입자 크기), 측정될 입자와 동일한 중량을 갖는 가상의 구의 직경 (중량 기반 입자 크기), 측정될 입자와 동일한 표면적을 갖는 가상의 구의 직경 (면적 기반 입자 크기)으로부터 선택될 수 있다. 당업자는 이러한 방법 및 이러한 방법의 결과가 표현되는 방식에 친숙하며, 이러한 방법은 과도한 실험 없이 본원에 개시된 구현예에 적용될 수 있다. 입자 크기 분포는, 예를 들어 플롯으로서 그래프적으로 표현될 수 있다. 일반적인 유형의 플롯은 명시된 입자 크기보다 작은 입자의 분율 (예를 들어 수, 부피 또는 질량)을 나타내는, 누적 소형 플롯이다.
- [0096] 본원에 사용된 바, 용어 "폴리클로날 항체"는, 동일하거나 상이한 항원 상의 몇몇 상이한 특이적 항원 결정기와 결합하거나 이와 반응할 수 있는 상이한 항체 분자의 조성물을 의미한다. 폴리클로날 항체의 항원 특이성에 있어서의 가변성은 폴리클로날 항체를 구성하는 대상 항체의 가변 영역, 특히 상보성 결정 영역 (CDR)에 위치한다. 바람직하게는, 폴리클로날 항체는 표적 티로신 키나아제 또는 이의 일부를 이용하여 동물을 면역화시킴으로써 제조된다. 대안적으로, 폴리클로날 항체는 목적하는 특이성을 갖는 다수의 모노클로날 항체를 표적 티

로신 키나아제에 혼합함으로써 제조될 수 있다.

- [0097] 본원에 사용된 바, 용어 "양성자 펌프 억제제" 또는 "PPI"는, 위산 생성을 감소시키는 약물을 나타낸다. 일부 구현예에서 사용될 수 있는 PPI에는, 비제한적으로, 텍스란소프라졸(dexlansoprazole), 에소메프라졸(esomeprazole), 일라프라졸(ilaprazole), 란소프라졸, 오메프라졸(omeprazole), 판토프라졸(pantoprazole), 피코프라졸(picoprazole), 라베프라졸(rabeprazole), 예나토프라졸(yenatoprazole) 및 티모프라졸(timoprazole)이 포함된다.
- [0098] 본원에 사용된 바, "ROS1"은, UniProt 지정 ROS1\_HUMAN을 갖는 ROS1 수용체 티로신-단백질 키나아제를 의미한다.
- [0099] 본원에 사용된 바, 용어 "선택적으로 결합한다"는, 특이적 종내 또는 종간 결합 쌍의 한 구성원이 이의 특이적 종내 또는 종간 결합 파트너 이외의 분자에 대하여 임의의 유의한 결합을 나타내지 않는 상황 (예를 들어 약100 배 적은 친화성)을 의미하며, 이는 단지 최소한의 교차 반응이 일어남을 의미한다.
- [0100] 2개의 분자 또는 하나 이상의 화합물, 및 분자의 복합체의 결합과 관련하여 본원에 사용된 바, 용어 "특이적"은, 다른 분자를 실질적으로 덜 인식하고, 다른 분자와의 안정한 복합체 형성이 결여된 것과 비교하여, 다른 것에 대한 하나의 특이적 인식 및 안정한 복합체의 형성을 의미한다. 바람직하게는, 결합과 관련하여 "특이적"은, 하나 이상의 화합물이 다른 분자 또는 복합체와 복합체를 형성하는 한, 특이성을 갖는 분자 또는 복합체와의 복합체를 적어도 50% 형성하는 것을 의미한다. 일반적으로, 분자 또는 복합체는 이의 표면에 또는 공동 상에 2개의 결합 모이어티 사이에서 특이적 인식을 일으키는 영역을 갖는다. 특이적 결합의 예는, 항체-항원 상호작용, 효소-기질 상호작용, 폴리뉴클레오타이드 하이브리드화 및/또는 이중체 형성, 세포 수용체-리간드 상호작용 등이다.
- [0101] 본원에 사용된 바, 용어 "대상"은, 비제한적으로, 인간, 개 또는 고양이를 포함하는 포유동물을 의미한다. 일부 구현예에서, 대상은 인간이다. 일부 구현예에서, 대상은 개이다. 일부 구현예에서, 대상은 고양이이다.
- [0102] 본원에 사용된 바, 용어 " $T_{max}$ "는, 화합물, 또는 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 대상에게 투여한 후, 대상의 혈장에서 화합물의 피크 농도에 도달할 때의 시간을 의미한다.
- [0103] 본원에 사용된 바, 용어 "치료적 유효량"은, 치료하고자 하는 장애의 증상 중 하나 이상을 어느 정도 경감시키는, 대상에게 투여되는 화합물 또는 화합물들, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 양을 의미한다. 암의 치료와 관련하여, 치료적 유효량은, (1) 암 종양 크기를 감소시키는 것, (2) 암 종양 전이를 억제하는 것 (즉, 어느 정도 둔화시키고, 바람직하게는 정지시키는 것), (3) 암 종양 성장을 어느 정도 억제하는 것 (즉, 어느 정도 둔화시키고, 바람직하게는 정지시키는 것) 및/또는, (4) 암과 관련된 하나 이상의 증상을 어느 정도 경감시키는 것 (또는, 바람직하게는, 제거하는 것)과 같은 효과를 갖는 양을 의미한다.
- [0104] 본원에 사용된 바, 용어 "트로포마이오신(tropomyosin) 수용체 키나아제", "Trks" 및 "Trk"는, 뉴로트로핀 패밀리의 펩티드 호르몬에 의해 활성화된 트로포마이오신 수용체 키나아제 (Trk)의 패밀리를 의미하며, 비제한적으로, TrkA, TrkB 및 TrkC가 포함된다. 본원에 사용된 바, 용어 "TrkA"는, UniProt 식별자 NTRK1\_HUMAN을 갖는 야생형 트로포마이오신 수용체 키나아제 A를 의미한다. 본원에 사용된 바, 용어 "TrkB"는, UniProt 식별자 NTRK2\_HUMAN을 갖는 야생형 트로포마이오신 수용체 키나아제 B를 의미한다. 본원에 사용된 바, 용어 "TrkC"는, UniProt 식별자 NTRK3\_HUMAN을 갖는 야생형 트로포마이오신 수용체 키나아제 C를 의미한다. TrkA, TrkB 및 TrkC는 또한 당업자에 의해, 각각, Trk1, Trk2 및 Trk3으로 지칭된다. TrkA에 대한 언급은 Trk1에 대한 언급이다. TrkB에 대한 언급은 Trk2에 대한 언급이다. TrkC에 대한 언급은 Trk3에 대한 언급이다.
- [0105] 본원에 사용된 바, 용어 "USP 장치 유형 I(USP Apparatus Type I)"은, 미국 약전 (USP) 일반 챕터 <711>에 기재된 장치 1 (바스켓(Basket) 장치 또는 바스켓 방법) 및 상기 장치를 사용하기 위한 절차를 의미한다.
- [0106] 본원에 사용된 바, 용어 "USP 장치 유형 II"는, 미국 약전 (USP) 일반 챕터 <711>에 기재된 장치 2 (패들(Paddle) 장치 또는 패들 방법) 및 상기 장치를 사용하기 위한 절차를 의미한다.
- [0107] 하나의 양태에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드, 적어도 하나의 산미제 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0108] 하나의 양태에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란

-4-일아미노)-벤즈아미드, 적어도 하나의 산미제 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제의 혼합물을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

- [0109] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드, 적어도 하나의 산미제 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 본원에 개시된 약학적 조성물에 사용될 수 있는 산미제 중에는, 유기 및 무기 산미제가 있다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 무기 산미제이다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 유기 산미제는 유기 카르복실산, 아미늄 및 이미늄 염으로부터 선택된다.
- [0110] 일부 구현예에서, 산미제는 아세트산, 아스코르브산, 벤조산, 벤조술폰산, 베타인 히드로클로라이드, 탄산, 인산, 시트르산, 에탄술폰산, 에틸렌디아민테트라아세트산, 도데실술폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 락트산, 락토비온산, (D) 또는 (L) 말산 또는 이들의 혼합물, 말레산, 만델산, 말론산, 메탄술폰산, 뮤신산, 나프탈렌술폰산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 숙산산, p-톨루엔술폰산, 트리플루오로아세트산, (D) 또는 (L) 타르타르산 또는 이들의 혼합물, 발레르산 등으로부터 선택된다.
- [0111] 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 아세트산, 벤조산, 베타인 히드로클로라이드, 시트르산, 푸마르산, 글루콘산, 락트산, (D) 또는 (L) 말산 또는 이들의 혼합물, 말레산, 만델산, 말론산, 살리실산, 스테아르산, 숙산산, p-톨루엔술폰산, 및 (D) 또는 (L) 타르타르산 또는 이들의 혼합물로부터 선택된다.
- [0112] 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 벤조산, 베타인 히드로클로라이드, 시트르산, 푸마르산, (D) 또는 (L) 말레산 또는 이들의 혼합물, 및 (D) 또는 (L) 타르타르산 또는 이들의 혼합물로부터 선택된다.
- [0113] 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 및 (D) 또는 (L) 타르타르산 또는 이들의 혼합물로부터 선택된다.
- [0114] 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 (D) 또는 (L) 타르타르산, 또는 이들의 혼합물이다.
- [0115] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하며, 상기 적어도 하나의 산미제가 (D)-타르타르산인 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하며, 상기 적어도 하나의 산미제가 (L)-타르타르산인 약학적 조성물이 제공된다.
- [0116] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하며, 습식 과립화를 사용하여 제조된 약학적 조성물이 제공된다.
- [0117] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하며, 건식 과립화를 사용하여 제조된 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 의약품 제조의 건식 과립화 단계에서 적어도 하나의 산미제를 포함시키는 것은, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 용해성을 증진시키는 낮은 pH 미세 환경을 생성한다.
- [0118] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하며, 습식 과립화를 사용하여 제조되고, 상기 적어도 하나의 산미제가 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택되는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 (D) 또는 (L) 타르타르산, 또는 이들의 혼합물이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 (D) 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 (L) 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 (D) 및 (L) 타르타르산의



혼합물이다.

- [0119] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하며, 건식 과립화를 사용하여 제조되고, 상기 적어도 하나의 산미제가 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택되는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 (D) 또는 (L) 타르타르산, 또는 이들의 혼합물이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 (D) 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 (L) 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 (D) 및 (L) 타르타르산의 혼합물이다.
- [0120] 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 약 15℃ 이상의 용융점을 갖는다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 약 20℃ 이상의 용융점을 갖는다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 약 25℃ 이상의 용융점을 갖는다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 약 30℃ 이상의 용융점을 갖는다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 약 40℃ 이상의 용융점을 갖는다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 약 50℃ 이상의 용융점을 갖는다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 약 75℃ 이상의 용융점을 갖는다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 약 100℃ 이상의 용융점을 갖는다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 약 150℃ 이상의 용융점을 갖는다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 약 200℃ 이상의 용융점을 갖는다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 약 250℃ 이상의 용융점을 갖는다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 약 300℃ 이상의 용융점을 갖는다.
- [0121] 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 약 9 미만 또는 약 8 미만 또는 약 7 미만 또는 약 6 미만 또는 약 5 미만 또는 약 4 미만 또는 약 3 미만 또는 약 2 미만의 pKa를 갖는다.
- [0122] 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 약 1 내지 약 9, 또는 약 1 내지 약 8, 또는 약 1 내지 약 7, 또는 약 1 내지 약 6, 또는 약 1 내지 약 5, 또는 약 1 내지 약 4, 또는 약 1 내지 약 3.5, 또는 약 1 내지 약 3.25, 또는 약 1 내지 약 3, 또는 약 1 내지 약 2.75, 또는 약 1 내지 약 2.5, 또는 약 1 내지 약 2.25, 또는 약 1 내지 약 2, 또는 약 1 내지 약 1.9, 또는 약 1.5 내지 약 5, 또는 약 1.5 내지 약 4.5, 또는 약 1.5 내지 약 4, 또는 약 1.5 내지 약 3.5, 또는 약 1.5 내지 약 3.25, 또는 약 1.8 내지 약 3.5의 pKa를 갖는다.
- [0123] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하며, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 상기 적어도 하나의 산미제 사이의 몰비가 약 0.5 내지 약 2, 또는 약 0.75 내지 약 1.75, 또는 약 1 내지 약 1.75, 또는 약 1 내지 약 1.5, 또는 약 1.25 내지 약 1.75, 또는 약 1 내지 약 1.5인 약학적 조성물이 제공된다.
- [0124] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하며, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 상기 적어도 하나의 산미제 사이의 몰비가 약 2 또는 약 1.75 또는 약 1.5 또는 약 1.25 또는 약 1 또는 약 0.75 또는 약 0.5인 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하며, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 상기 적어도 하나의 산미제 사이의 몰비가 약 1.5인 약학적 조성물이 제공된다.
- [0125] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하며, 상기 적어도 하나의 산미제가 (D) 타르타르산, (L) 타르타르산, 또는 (D) 및 (L) 타르타르산의 혼합물이고, 나아가 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 상기 적어도 하나의 산미제 사이의 몰비가 약 2 또는 약 1.75 또는 약 1.5 또는 약 1.25 또는 약 1 또는 약 0.75 또는 약 0.5인 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하며, 상기 적어도 하나의 산미제가 (D) 타르타르산, (L) 타르타르산, 또는 (D) 및 (L) 타르타르산의 혼합물이고, 나아가 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 상기 적어도 하나의 산미제 사이의 몰비가 약 1.5인 약학적 조성물이 제공된다.

루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 상기 적어도 하나의 산미제 사이의 몰비가 약 1.5인 약학적 조성물이 제공된다.

[0126] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하며, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 상기 적어도 하나의 산미제 사이의 몰비가 약 0.5 내지 약 5, 또는 약 0.5 내지 약 4.5, 또는 약 0.5 내지 약 4, 또는 약 0.5 내지 약 3.5, 또는 약 0.5 내지 약 3, 또는 약 0.5 내지 약 2.75, 또는 약 0.5 내지 약 2.5, 또는 약 0.5 내지 약 2.25 인 약학적 조성물이 제공된다.

[0127] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 베타인 히드로클로라이드를 포함하며, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 상기 베타인 히드로클로라이드 사이의 몰비가 약 0.5 내지 약 5, 또는 약 0.5 내지 약 4.5, 또는 약 0.5 내지 약 4, 또는 약 0.5 내지 약 3.5, 또는 약 0.5 내지 약 3, 또는 약 0.5 내지 약 2.75, 또는 약 0.5 내지 약 2.5, 또는 약 0.5 내지 약 2.25 인 약학적 조성물이 제공된다.

[illegible]

라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 베타인 히드로클로라이드를 포함하며, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 상기 베타인 히드로클로라이드 사이의 몰비가 약 4.5인 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 베타인 히드로클로라이드를 포함하며, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 상기 베타인 히드로클로라이드 사이의 몰비가 약 5인 약학적 조성물이 제공된다.

[0129]

일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 또는 약 25 mg 내지 약 1000 mg, 또는 약 50 mg 내지 약 1000 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 1000 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 800 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 750 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 500 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 300 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 250 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 200 mg, 또는 약 100 mg 내지 150 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 25 mg 또는 약 50 mg 또는 약 75 mg 또는 약 100 mg 또는 약 125 mg 또는 약 150 mg 또는 약 175 mg 또는 약 200 mg 또는 약 225 mg 또는 약 250 mg 또는 약 275 mg 또는 약 300 mg 또는 약 325 mg 또는 약 350 mg 또는 약 375 mg 또는 약 400 mg 또는 약 475 mg 또는 약 500 mg 또는 약 525 mg 또는 약 550 mg 또는 약 575 mg 또는 약 600 mg 또는 약 625 mg 또는 약 650 mg 또는 약 700 mg 또는 약 750 mg 또는 약 800 mg 또는 약 850 mg 또는 약 900 mg 또는 약 950 mg 또는 약 1000 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 25 mg 또는 약 50 mg 또는 약 75 mg 또는 약 100 mg 또는 약 125 mg 또는 약 150 mg 또는 약 175 mg 또는 약 200 mg 또는 약 225 mg 또는 약 250 mg 또는 약 275 mg 또는 약 300 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 25 mg 또는 약 50 mg 또는 약 75 mg 또는 약 100 mg 또는 약 125 mg 또는 약 150 mg 또는 약 175 mg 또는 약 200 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 100 mg 또는 약 125 mg 또는 약 150 mg 또는 약 175 mg 또는 약 200 mg 또는 약 225 mg 또는 약 250 mg 또는 약 275 mg 또는 약 300 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 150 mg 또는 약 175 mg 또는 약 200 mg 또는 약 225 mg 또는 약 250 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 150 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 200 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 250 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 300 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 350 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 400 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 450 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 500 mg 포함한다.

[0130]

본원에 제공된 약학적 조성물의 구현예는 정제, 캡슐, 분말, 과립, 서방형 제형, 용액 현탁액, 현탁액 또는 에멀전과 같은, 경구 투여에 적합한 형태이다. 일부 구현예에서, 상기 약학적 조성물은 정제 또는 캡슐 형태이다. 일부 구현예에서, 상기 약학적 조성물은 정제 형태이다. 일부 구현예에서, 상기 정제는 다중층 정제이다. 일부 구현예에서, 상기 정제는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드

로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 하나 이상의 층이 적어도 하나의 산미제를 포함하는 하나 이상의 층과 분리되어 있는 다중층 정제이다. 일부 구현예에서, 상기 정제는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 층이 적어도 하나의 산미제를 포함하는 층과 분리되어 있는 이중층 정제이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 다중층 정제는 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함한다.

[0131] 일부 구현예에서, 상기 약학적 조성물은 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 정제 형태이다. 일부 구현예에서, 상기 약학적 조성물은 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제의 혼합물을 포함하는 정제 형태이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 정제는 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함한다.

[0132] 일부 구현예에서, 상기 약학적 조성물은 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드, 적어도 하나의 산미제 및 적어도 하나의 충전제를 포함하는 정제 형태이다. 또 다른 구현예에서, 상기 정제는 적어도 하나의 붕해제를 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 정제는 적어도 하나의 활택제를 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 정제는 적어도 하나의 윤활제를 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 정제는 적어도 하나의 기공 형성제를 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 정제는 적어도 하나의 겔 형성제를 추가로 포함한다.

[0133] 일부 구현예에서, 상기 약학적 조성물은 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 정제 형태이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 아세트산, 벤조산, 베타인 히드로클로라이드, 시트르산, 푸마르산, 글루콘산, 락트산, (D) 또는 (L) 말산 또는 이들의 혼합물, 말레산, 만델산, 말론산, 살리실산, 스테아르산, 숙산산, p-톨루엔술폰산, 및 (D) 또는 (L) 타르타르산 또는 이들의 혼합물로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 벤조산, 베타인 히드로클로라이드, 시트르산, 푸마르산, (D) 또는 (L) 말레산 또는 이들의 혼합물, 및 (D) 또는 (L) 타르타르산 또는 이들의 혼합물로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 및 (D) 또는 (L) 타르타르산 또는 이들의 혼합물로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 (D) 또는 (L) 타르타르산, 또는 이들의 혼합물이다.

[0134] 일부 구현예에서, 상기 약학적 조성물은 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드, 적어도 하나의 산미제 및 스테아르산마그네슘을 포함하는 정제 형태이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 아세트산, 벤조산, 베타인 히드로클로라이드, 시트르산, 푸마르산, 글루콘산, 락트산, (D) 또는 (L) 말산 또는 이들의 혼합물, 말레산, 만델산, 말론산, 살리실산, 스테아르산, 숙산산, p-톨루엔술폰산, 및 (D) 또는 (L) 타르타르산 또는 이들의 혼합물로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 벤조산, 베타인 히드로클로라이드, 시트르산, 푸마르산, (D) 또는 (L) 말레산 또는 이들의 혼합물, 및 (D) 또는 (L) 타르타르산 또는 이들의 혼합물로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 및 (D) 또는 (L) 타르타르산 또는 이들의 혼합물로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 (D) 또는 (L) 타르타르산, 또는 이들의 혼합물이다.

[0135] 일부 구현예에서, 상기 약학적 조성물은 캡슐 형태이다. 일부 구현예에서, 상기 캡슐은 다중층 캡슐이다. 일부 구현예에서, 상기 캡슐은 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 하나 이상의 층이 적어도 하나의 산미제를 포함하는 하나 이상의 층과 분리되어 있는 다중층 캡슐이다. 일부 구현예에서, 상기 캡슐은 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 층이 적어도 하나의 산미제를 포함하는 층과 분리되어 있는 이중층 캡슐이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 다중층 캡슐



은 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함한다.

- [0136] 일부 구현예에서, 상기 약학적 조성물은 캡슐 내에 과립내(intragranular) 성분 및 과립외(extragranular) 성분을 포함하거나, 이로 이루어지거나, 또는 이로 본질적으로 이루어진 캡슐 형태이다. 일부 구현예에서, 상기 과립내 성분은 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 과립내 성분은 충전제, 결합제, 붕해제 또는 윤활제, 또는 이들의 둘 이상의 임의의 조합을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 과립내 성분은 락토오스, 히프로멜로오스, 크로스포비돈 또는 스테아르산마그네슘, 또는 이들의 둘 이상의 임의의 조합을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 과립외 성분은 미세결정질 셀룰로오스, 크로스포비돈, 콜로이드성 이산화규소 또는 스테아르산마그네슘, 또는 이들의 둘 이상의 임의의 조합을 포함한다.
- [0137] 일부 구현예에서, 상기 약학적 조성물은 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 캡슐 형태이다. 일부 구현예에서, 상기 약학적 조성물은 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제의 혼합물을 포함하는 캡슐 형태이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 캡슐은 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함한다.
- [0138] 일부 구현예에서, 상기 약학적 조성물은, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드, 적어도 하나의 산미제 및 적어도 하나의 충전제를 포함하는 캡슐 형태이다. 또 다른 구현예에서, 상기 캡슐은 적어도 하나의 붕해제를 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 캡슐은 적어도 하나의 활택제를 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 캡슐은 적어도 하나의 윤활제를 추가로 포함한다.
- [0139] 일부 구현예에서, 상기 약학적 조성물은, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 캡슐 형태이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 아세트산, 벤조산, 베타인 히드로클로라이드, 시트르산, 푸마르산, 글루콘산, 락트산, (D) 또는 (L) 말산 또는 이들의 혼합물, 말레산, 만델산, 말론산, 살리실산, 스테아르산, 숙산산, p-톨루엔술폰산, 및 (D) 또는 (L) 타르타르산 또는 이들의 혼합물로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 벤조산, 베타인 히드로클로라이드, 시트르산, 푸마르산, (D) 또는 (L) 말레산 또는 이들의 혼합물, 및 (D) 또는 (L) 타르타르산 또는 이들의 혼합물로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 및 (D) 또는 (L) 타르타르산 또는 이들의 혼합물로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 (D) 또는 (L) 타르타르산, 또는 이들의 혼합물이다.
- [0140] 일부 구현예에서, 상기 약학적 조성물은 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드, 적어도 하나의 산미제 및 스테아르산마그네슘을 포함하는 캡슐 형태이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 아세트산, 벤조산, 베타인 히드로클로라이드, 시트르산, 푸마르산, 글루콘산, 락트산, (D) 또는 (L) 말산 또는 이들의 혼합물, 말레산, 만델산, 말론산, 살리실산, 스테아르산, 숙산산, p-톨루엔술폰산, 및 (D) 또는 (L) 타르타르산 또는 이들의 혼합물로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 벤조산, 베타인 히드로클로라이드, 시트르산, 푸마르산, (D) 또는 (L) 말레산 또는 이들의 혼합물, 및 (D) 또는 (L) 타르타르산 또는 이들의 혼합물로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 및 (D) 또는 (L) 타르타르산 또는 이들의 혼합물로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 (D) 또는 (L) 타르타르산, 또는 이들의 혼합물이다.
- [0141] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 10 mg 내지 약 2000 mg, 또는 약 10 mg 내지 약 1500 mg, 또는 약 10 mg 내지

약 1000 mg, 또는 약 10 mg 내지 약 750 mg, 또는 약 10 mg 내지 약 500 mg, 또는 약 25 mg 내지 약 500 mg, 또는 약 50 내지 약 500 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 500 mg의 양으로 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 나아가, 본원에 제공된 약학적 조성물은 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 50 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg 또는 약 500 mg의 양으로 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 100 mg 내지 약 200 mg의 양으로 함유한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 25 mg 내지 약 800 mg의 양으로 함유한다.

[0142] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 0.5 w/w % 내지 약 95 w/w %, 또는 약 1 w/w % 내지 약 95 w/w %, 또는 약 1 w/w % 내지 약 75 w/w %, 또는 약 5 w/w % 내지 약 75 w/w %, 또는 약 10 w/w % 내지 약 75 w/w %, 또는 약 10 w/w % 내지 약 50 w/w %의 양으로 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0143] 일부 구현예에서, 상기 약학적 조성물은 락토오스를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 락토오스는 약 15% w/w 내지 약 35% w/w의 양으로 상기 조성물 중에 존재한다. 이에, 약 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 및 35% w/v (그 안의 증분 포함), 및 상기 값들 중 2개의 값 사이의 범위 (중점 포함)가 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 락토오스는 약 25% w/w 내지 약 30% w/w의 양으로 상기 조성물 중에 존재한다. 일부 구현예에서, 상기 락토오스는 무수 락토오스이다.

[0144] 일부 구현예에서, 상기 약학적 조성물은 히프로멜로오스 (히드록시프로필메틸셀룰로오스)를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 히프로멜로오스는 약 1% w/w 내지 약 10 % w/w의 양으로 상기 조성물 중에 존재한다. 이에, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10% w/w (그 안의 증분 포함), 및 상기 값들 중 2개의 값 사이의 범위 (중점 포함)가 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 히프로멜로오스는 약 3% w/w 내지 약 5% w/w의 양으로 상기 조성물 중에 존재한다.

[0145] 일부 구현예에서, 상기 약학적 조성물은 미세결정질 셀룰로오스를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 미세결정질 셀룰로오스는 약 1% w/w 내지 약 5 % w/w의 양으로 상기 조성물 중에 존재한다. 이에, 약 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 또는 5% w/w (그 안의 증분을 포함), 및 상기 값들 중 2개의 값 사이의 범위 (중점 포함)가 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 미세결정질 셀룰로오스는 약 2% w/w 내지 약 4% w/w의 양으로 상기 조성물 중에 존재한다.

[0146] 일부 구현예에서, 상기 약학적 조성물은 크로스포비돈을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 크로스포비돈은 약 1% w/w 내지 약 10 % w/w의 양으로 상기 조성물 중에 존재한다. 이에, 약 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5 또는 10% w/w (그 안의 증분을 포함), 및 상기 값들 중 2개의 값 사이의 범위 (중점 포함)가 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 크로스포비돈은 약 4% w/w 내지 약 7% w/w의 양으로 상기 조성물 중에 존재한다.

[0147] 일부 구현예에서, 상기 약학적 조성물은 콜로이드성 이산화규소를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 콜로이드성 이산화규소는 약 0.5% w/w 내지 약 5 % w/w의 양으로 상기 조성물 중에 존재한다. 이에, 약 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 또는 5% w/w (그 안의 증분을 포함), 및 상기 값들 중 2개의 값 사이의 범위 (중점 포함)가 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 콜로이드성 이산화규소는 약 0.1% w/w 내지 약 1% w/w의 양으로 상기 조성물 중에 존재한다. 일부 구현예에서, 상기 콜로이드성 이산화규소는 약 0.1% w/w 내지 약 0.5% w/w의 양으로 상기 조성물 중에 존재한다.

[0148] 일부 구현예에서, 상기 약학적 조성물은 스테아르산마그네슘을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 스테아르산마그네슘은 약 0.1% w/w 내지 약 5 % w/w의 양으로 상기 조성물 중에 존재한다. 이에, 약 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 또는 5% w/w (그 안의 증분을 포함), 및 상기 값들 중 2개의 값 사이의 범위 (중점 포함)가 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 스테아르산마그네슘은 약 0.5% w/w 내지 약 2% w/w의 양으로 상기 조성물 중에 존재한다.

[0149] 일부 구현예에서, 상기 약학적 조성물은 락토오스, 히프로멜로오스, 크로스포비돈, 미세결정질 셀룰로오스, 콜

로이드성 이산화규소 또는 스테아르산마그네슘, 또는 이들의 둘 이상의 임의의 조합을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 락토오스는 무수 락토오스이다.

[0150]

일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드, 타르타르산, 락토오스, 히프로멜로오스 (히드록시프로필메틸셀룰로오스), 크로스포비돈 및 스테아르산마그네슘을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 10 mg 내지 약 1000 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 25 mg 내지 약 1000 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 50 mg 내지 약 1000 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 100 mg 내지 약 1000 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 100 mg 내지 약 800 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 100 mg 내지 약 750 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 100 mg 내지 약 500 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 100 mg 내지 약 300 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 100 mg 내지 약 250 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 100 mg 내지 약 200 mg 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 25 mg 또는 약 50 mg 또는 약 75 mg 또는 약 100 mg 또는 약 125 mg 또는 약 150 mg 또는 약 175 mg 또는 약 200 mg 또는 약 225 mg 또는 약 250 mg 또는 약 275 mg 또는 약 300 mg 또는 약 325 mg 또는 약 350 mg 또는 약 375 mg 또는 약 400 mg 또는 약 475 mg 또는 약 500 mg 또는 약 525 mg 또는 약 550 mg 또는 약 575 mg 또는 약 600 mg 또는 약 625 mg 또는 약 650 mg 또는 약 700 mg 또는 약 750 mg 또는 약 800 mg 또는 약 850 mg 또는 약 900 mg 또는 약 950 mg 또는 약 1000 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 타르타르산을 약 10 mg 내지 약 100 mg 포함한다. 이에는, 약 10 mg 내지 약 90 mg, 약 10 mg 내지 약 80 mg, 약 10 mg 내지 약 70 mg, 약 10 mg 내지 약 60 mg, 약 20 mg 내지 약 100 mg, 약 20 mg 내지 약 90 mg, 약 20 mg 내지 약 80 mg, 약 20 mg 내지 약 70 mg, 약 20 mg 내지 약 60 mg, 약 30 mg 내지 약 100 mg, 약 30 mg 내지 약 90 mg, 약 30 mg 내지 약 80 mg, 약 30 mg 내지 약 70 mg 및 약 30 mg 내지 약 60 mg이 포함된다. 일부 구현예에서, 타르타르산은 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100 mg (그 안의 증분 포함), 또는 상기 값들 중 2개의 값 사이의 범위 (중점 포함)의 양으로 상기 조성물 중에 존재한다.

[0151]

일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드, 타르타르산, 락토오스, 히프로멜로오스 (히드록시프로필메틸셀룰로오스), 미세결정질 셀룰로오스, 크로스포비돈, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함하거나, 이로 이루어지거나, 또는 이로 본질적으로 이루어진 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 10 mg 내지 약 1000 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 25 mg 내지 약 1000 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 50 mg 내지 약 1000 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 100 mg 내지 약 1000 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈

아미드를 약 100 mg 내지 약 800 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 100 mg 내지 약 750 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 100 mg 내지 약 500 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 100 mg 내지 약 300 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 100 mg 내지 약 250 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 100 mg 내지 약 200 mg 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 25 mg 또는 약 50 mg 또는 약 75 mg 또는 약 100 mg 또는 약 125 mg 또는 약 150 mg 또는 약 175 mg 또는 약 200 mg 또는 약 225 mg 또는 약 250 mg 또는 약 275 mg 또는 약 300 mg 또는 약 325 mg 또는 약 350 mg 또는 약 375 mg 또는 약 400 mg 또는 약 475 mg 또는 약 500 mg 또는 약 525 mg 또는 약 550 mg 또는 약 575 mg 또는 약 600 mg 또는 약 625 mg 또는 약 650 mg 또는 약 700 mg 또는 약 750 mg 또는 약 800 mg 또는 약 850 mg 또는 약 900 mg 또는 약 950 mg 또는 약 1000 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 타르타르산을 약 10 mg 내지 약 100 mg 포함한다. 이에는, 약 10 mg 내지 약 90 mg, 약 10 mg 내지 약 80 mg, 약 10 mg 내지 약 70 mg, 약 10 mg 내지 약 60 mg, 약 20 mg 내지 약 100 mg, 약 20 mg 내지 약 90 mg, 약 20 mg 내지 약 80 mg, 약 20 mg 내지 약 70 mg, 약 20 mg 내지 약 60 mg, 약 30 mg 내지 약 100 mg, 약 30 mg 내지 약 90 mg, 약 30 mg 내지 약 80 mg, 약 30 mg 내지 약 70 mg 및 약 30 mg 내지 약 60 mg이 포함된다. 일부 구현예에서, 타르타르산은 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100 mg (그 안의 증분 포함), 또는 상기 값들 중 2개의 값 사이의 범위 (중점 포함)의 양으로 상기 조성물 중에 존재한다.

[0152] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 약 20% w/w 내지 약 60% w/w, 타르타르산 5% w/w 내지 약 20% w/w, 락토오스 약 15% w/w 내지 약 35% w/w, 히프로멜로오스 약 1% w/w 내지 약 10 % w/w, 미세결정질 셀룰로오스 약 1% w/w 내지 약 5% w/w, 크로스포비돈 약 1% w/w 내지 약 10% w/w, 콜로이드성 이산화규소 약 0.05% w/w 내지 약 5% w/w 및 스테아르산마그네슘 약 0.1% w/w 내지 약 5% w/w를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 또는 이로 본질적으로 이루어진 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 약 40% w/w 내지 약 50% w/w, 타르타르산 약 10% w/w 내지 약 15% w/w, 락토오스 약 25% w/w 내지 약 30% w/w, 히프로멜로오스 약 3% w/w 내지 약 5 % w/w, 미세결정질 셀룰로오스 약 2% w/w 내지 약 4% w/w, 크로스포비돈 약 4% w/w 내지 약 7% w/w, 콜로이드성 이산화규소 약 0.1% w/w 내지 약 1% w/w 및 스테아르산마그네슘 약 0.5% w/w 내지 약 2% w/w를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 또는 이로 본질적으로 이루어진 약학적 조성물이 제공된다.

[0153] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드, 타르타르산, 무수 락토오스, 히프로멜로오스, 미세결정질 셀룰로오스, 크로스포비돈, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함하거나, 이로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이로 이루어지며, 하기 단계를 포함하거나, 하기 단계로 본질적으로 이루어지거나, 또는 하기 단계로 이루어진 방법으로 제조된다:

[0154] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드, 무수 락토오스, 히프로멜로오스, 과립내 부분의 크로스포비돈 및 타르타르산을 함께 첨가하고, 블렌딩하여 제1 혼화물을 형성하는 단계;

[0155] 상기 제1 혼화물을 체질하여 체질된 제1 혼화물을 형성하는 단계;

[0156] 상기 체질된 제1 혼화물을 블렌딩하여 제2 혼화물을 형성하는 단계;

[0157] 상기 제2 혼화물을 체질하여 체질된 제2 혼화물을 형성하는 단계;

[0158] 상기 체질된 제2 혼화물을 블렌딩하여 제3 혼화물을 형성하는 단계;



- [0159] 과립내 부분의 스테아르산마그네슘을 상기 제3 혼화물에 첨가하고, 블렌딩하여 제4 혼화물을 형성하는 단계;
- [0160] 상기 제4 혼화물을 압축하고 밀링하여 제5 혼화물을 형성하는 단계;
- [0161] 미세결정질 셀룰로오스, 과립외 부분의 크로스포비돈 및 콜로이드성 이산화규소를 상기 제5 혼화물에 첨가하고 블렌딩하여 제6 혼화물을 형성하는 단계; 및
- [0162] 과립외 부분의 스테아르산마그네슘을 상기 제6 혼화물에 첨가하고 블렌딩하여 약학적 조성물을 형성하는 단계.
- [0163] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드, 푸마르산, 만니톨, 전젤라틴화(pre-gelatinized) 전분, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 10 mg 내지 약 1000 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 25 mg 내지 약 1000 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 50 mg 내지 약 1000 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 100 mg 내지 약 1000 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 100 mg 내지 약 800 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 100 mg 내지 약 750 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 100 mg 내지 약 500 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 100 mg 내지 약 300 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 100 mg 내지 약 250 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 100 mg 내지 약 200 mg 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 25 mg 또는 약 50 mg 또는 약 75 mg 또는 약 100 mg 또는 약 125 mg 또는 약 150 mg 또는 약 175 mg 또는 약 200 mg 또는 약 225 mg 또는 약 250 mg 또는 약 275 mg 또는 약 300 mg 또는 약 325 mg 또는 약 350 mg 또는 약 375 mg 또는 약 400 mg 또는 약 475 mg 또는 약 500 mg 또는 약 525 mg 또는 약 550 mg 또는 약 575 mg 또는 약 600 mg 또는 약 625 mg 또는 약 650 mg 또는 약 700 mg 또는 약 750 mg 또는 약 800 mg 또는 약 850 mg 또는 약 900 mg 또는 약 950 mg 또는 약 1000 mg 포함한다.
- [0164] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드, 베타인 히드로클로라이드, 이소말트, 전젤라틴화 전분, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 10 mg 내지 약 1000 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 25 mg 내지 약 1000 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 50 mg 내지 약 1000 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 100 mg 내지 약 1000 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 100 mg 내지 약 800 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 100 mg 내지 약 750 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 100 mg 내지 약 500 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 100 mg 내지 약 300 mg 포함한다.

일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 100 mg 내지 약 250 mg 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 100 mg 내지 약 200 mg 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 조성물은 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 25 mg 또는 약 50 mg 또는 약 75 mg 또는 약 100 mg 또는 약 125 mg 또는 약 150 mg 또는 약 175 mg 또는 약 200 mg 또는 약 225 mg 또는 약 250 mg 또는 약 275 mg 또는 약 300 mg 또는 약 325 mg 또는 약 350 mg 또는 약 375 mg 또는 약 400 mg 또는 약 475 mg 또는 약 500 mg 또는 약 525 mg 또는 약 550 mg 또는 약 575 mg 또는 약 600 mg 또는 약 625 mg 또는 약 650 mg 또는 약 700 mg 또는 약 750 mg 또는 약 800 mg 또는 약 850 mg 또는 약 900 mg 또는 약 950 mg 또는 약 1000 mg 포함한다.

[0165] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 약학적 조성물이 40℃ 및 75% 상대 습도에서 개방형 용기에 3개월 동안 저장된 후, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 약 2% 미만이 상기 약학적 조성물에서 분해되는 약학적 조성물이 제공된다.

[0166] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 약학적 조성물이 40℃ 및 75% 상대 습도에서 개방형 용기에 3개월 동안 저장된 후, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 약 98% 초과가 상기 약학적 조성물 중에 존재하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0167] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 약학적 조성물이 60℃ 및 75% 상대 습도에서 개방형 용기에 3개월 동안 저장된 후, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 약 2% 미만이 상기 약학적 조성물에서 분해되는 약학적 조성물이 제공된다.

[0168] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 약학적 조성물이 60℃ 및 75% 상대 습도에서 개방형 용기에 3개월 동안 저장된 후, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 약 98% 초과가 상기 약학적 조성물 중에 존재하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0169] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물로서, 정제 또는 캡슐 형태이며, 상기 정제 또는 캡슐이, 약 37℃에서 pH 4.5의 아세트산나트륨 완충액 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 유형 I 바스켓 방법에서 시험될 때, 약 60 분에서 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 적어도 약 30% 또는 적어도 약 40% 또는 적어도 약 50% 또는 적어도 약 60% 또는 적어도 약 70% 또는 적어도 약 75% 또는 적어도 약 80% 또는 적어도 약 85% 또는 적어도 약 90%가 상기 정제 또는 캡슐로부터 방출되는 용해 프로파일을 갖는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 약학적 조성물은 적어도 하나의 산미제를 추가로 포함한다.

[0170] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물로서, 정제 또는 캡슐 형태이며, 상기 정제 또는 캡슐이, 약 37℃에서 pH 4.5의 아세트산나트륨 완충액 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 유형 I 바스켓 방법에서 시험될 때, 약 45 분에서 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 적어도 약 20% 또는 적어도 약 30% 또는 적어도 약 40% 또는 적어도 약 50% 또는 적어도 약 60% 또는 적어도 약 70% 또는 적어도 약 75%가 상기 정제 또는 캡슐로부터 방출되는 용해 프로파일을 갖는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 약학적 조성물은 적어도 하나의 산미제를 추가로 포함한다.

[0171] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물로서, 정

제 또는 캡슐 형태이며, 상기 정제 또는 캡슐이, 약 37℃에서 pH 4.5의 아세트산나트륨 완충액 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 유형I 바스켓 방법에서 시험될 때, 약 30 분에서 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 적어도 약 15% 또는 적어도 약 20% 또는 적어도 약 30% 또는 적어도 약 40% 또는 적어도 약 50%가 상기 정제 또는 캡슐로부터 방출되는 용해 프로파일을 갖는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 약학적 조성물은 적어도 하나의 산미제를 추가로 포함한다.

[0172] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물로서, 정제 또는 캡슐 형태이며, 상기 정제 또는 캡슐이, 약 37℃에서 pH 4.5의 아세트산나트륨 완충액 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 유형I 바스켓 방법에서 시험될 때, 약 15 분에서 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 적어도 약 10% 또는 적어도 약 15% 또는 적어도 약 20%가 상기 정제 또는 캡슐로부터 방출되는 용해 프로파일을 갖는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 약학적 조성물은 적어도 하나의 산미제를 추가로 포함한다.

[0173] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드, 적어도 하나의 산미제, 및 만니톨 또는 이소말트를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 만니톨을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 이소말트를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0174] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드, 적어도 하나의 산미제, 만니톨 또는 이소말트, 및 전분을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 약학적 조성물에서 상기 만니톨 또는 이소말트 대 상기 전분의 중량 대 중량 비는 약 1:1 내지 약 10:1, 또는 약 1:1 내지 약 7:1, 또는 약 1:1 내지 약 6:1, 또는 약 1:1 내지 약 5:1, 또는 약 1.5:1 내지 약 3:1, 또는 약 1.75:1 내지 약 3:1, 또는 약 1:1 내지 약 2.5:1, 또는 약 1:1 내지 약 2:1 이다.

[0175] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드, 적어도 하나의 산미제, 만니톨 또는 이소말트, 및 전분을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 약학적 조성물에서 상기 만니톨 또는 이소말트 대 상기 전분의 중량 대 중량 비는 약 10:1 또는 약 7:1 또는 약 6:1 또는 약 5:1 또는 약 4:1 또는 약 3:1 또는 약 2:1 또는 약 1.8:1 또는 약 1.5:1 또는 약 1:1이다.

[0176] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드, 적어도 하나의 산미제 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제가 희석제, 윤활제, 결합제, 붕해제, 발포성 혼합물, 염료, 감미제 및 습윤제로부터 선택되는 약학적 조성물이 제공된다.

[0177] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 Tmax가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 2시간 내지 약 6 시간인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 Tmax는 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 5 시간이다.

[0178] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 식후 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 Tmax가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 5 시간 내지 12 시간인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 Tmax는 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 8 시간이다.

[0179] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란

-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 C<sub>max</sub>가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 2080 nM 내지 약 2110 nM인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0180] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 C<sub>max</sub>가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 2080 nM 내지 약 2560 nM인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0181] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 C<sub>max</sub>가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 90% 신뢰 구간에 기초하여 2080 nM의 80% 내지 125%인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0182] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 식후 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 C<sub>max</sub>가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 90% 신뢰 구간에 기초하여 2560 nM의 80% 내지 125%인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0183] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→24)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 28,900 nM\*hr 내지 약 30,800 nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0184] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 식후 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→24)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 40,400 nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0185] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→24)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 90% 신뢰 구간에서 30,800 nM\*hr의 약 80% 내지 약 125% 내인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다.



- [0186] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 식후 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→24)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 90% 신뢰 구간에서 40,400 nM\*hr의 약 80% 내지 약 125% 내인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0187] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 2080 nM 내지 약 2100 nM의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 C<sub>max</sub>를 전달하기 위한 수단을 포함하며, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0188] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 2560 nM의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 C<sub>max</sub>를 전달하기 위한 수단을 포함하며, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0189] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 28,900 nM\*hr 내지 약 30,800 nM\*hr의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→24)를 전달하기 위한 수단을 포함하며, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0190] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 40,400 nM\*hr의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→24)를 전달하기 위한 수단을 포함하며, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0191] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 2 시간 내지 약 6 시간의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 T<sub>max</sub>를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0192] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 5 시간 내지 약 12 시간의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 T<sub>max</sub>를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0193] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 90% 신뢰 구간에 기초하여 2080 nM의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 C<sub>max</sub>를 전달하기 위한 수단을 포함하며, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

- [0194] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 90% 신뢰 구간에 기초하여 2560 nM의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 C<sub>max</sub>를 전달하기 위한 수단을 포함하며, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0195] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 90% 신뢰 구간에 기초하여 30,800 nM\*hr의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→24)를 전달하기 위한 수단을 포함하며, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0196] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 90% 신뢰 구간에 기초하여 40,400 nM\*hr의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→24)를 전달하기 위한 수단을 포함하며, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0197] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 대상에게 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 전달하기 위한 수단으로서, 음식 효과를 나타내지 않는 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0198] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하며, 대상에게 투여될 때 음식 효과를 나타내지 않는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0199] "본원에 제공된 약학적 조성물" 등에 대한 언급은, 본원의 구현예로서 기재된 약학적 조성물을 의미하는 것으로 당업자에게 이해된다. 단지 예로서, 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는 암을 앓는 대상을 치료하는 방법은, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 본원에 기재된 임의의 조성물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는 암을 앓는 대상을 치료하는 방법을 의미한다.
- [0200] 일부 구현예에서, 약제로서 사용하기 위한 본원에 제공된 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 약제는 포유동물에서 비정상 세포 성장의 치료에 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 비정상 세포 성장은 암이다. 일부 구현예에서, 상기 약제는 포유동물에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 및 TrkC 중 하나 이상에 의해 매개된 비정상 세포 성장의 치료에 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 약제는 포유동물에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 및 TrkC 중 하나 이상에서의 적어도 하나의 분자 변형에 의해 매개된 비정상 세포 성장의 치료에 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 약제는 포유동물에서 ALK에서의 적어도 하나의 분자 변형에 의해 매개된 비정상 세포 성장의 치료에 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 약제는 포유동물에서 ROS1에서의 적어도 하나의 분자 변형에 의해 매개된 비정상 세포 성장의 치료에 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 약제는 포유동물에서 TrkA에서의 적어도 하나의 분자 변형에 의해 매개된 비정상 세포 성장의 치료에 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 약제는 포유동물에서 TrkB에서의 적어도 하나의 분자 변형에 의해 매개된 비정상 세포 성장의 치료에 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 약제는 포유동물에서 TrkC에서의 적어도 하나의 분자 변형에 의해 매개된 비정상 세포 성장의 치료에 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 분자 변형은 EML4-ALK 융합 단백질이다. 일부 구현예에서, 상기 분자 변형은 적어도 하나의 돌연변이를 갖는 EML4-ALK 융합 단백질이다. 일부 구현예에서, 상기 돌연변이는 L1196M이다. 일부 구현예에서, 상기 돌연변이는 C1156Y이다.
- [0201] 일부 구현예에서, 포유동물에서 비정상 세포 성장을 치료하는 방법으로서, 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 상기 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 비정상 세포 성장은 포유동물에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 및 TrkC 중 하나 이상에서의 적어도 하나의 분자 변형

에 의해 매개된다. 일부 구현예에서, 상기 비정상 세포 성장은 포유동물에서 ALK에서의 적어도 하나의 분자 변형에 의해 매개된다. 일부 구현예에서, 상기 비정상 세포 성장은 포유동물에서 ROS1에서의 적어도 하나의 분자 변형에 의해 매개된다. 일부 구현예에서, 상기 비정상 세포 성장은 포유동물에서 TrkA에서의 적어도 하나의 분자 변형에 의해 매개된다. 일부 구현예에서, 상기 비정상 세포 성장은 포유동물에서 TrkB에서의 적어도 하나의 분자 변형에 의해 매개된다. 일부 구현예에서, 상기 비정상 세포 성장은 포유동물에서 TrkC에서의 적어도 하나의 분자 변형에 의해 매개된다. 일부 이러한 구현예에서, 상기 분자 변형은 EML4-ALK 융합 단백질이다. 일부 구현예에서, 상기 분자 변형은 적어도 하나의 돌연변이를 갖는 EML4-ALK 융합 단백질이다. 일부 구현예에서, 상기 돌연변이는 L1196M이다. 일부 구현예에서, 상기 돌연변이는 C1156Y이다.

[0202] 일부 구현예에서, 포유동물에서 비정상 세포 성장을 치료하는 방법으로서, 항종양제의 양과 조합된 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물의 양을 상기 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다 (상기 양들은 비정상 세포 성장을 치료하는데 함께 효과적인 양임). 일부 구현예에서, 상기 항종양제는 유사분열 억제제, 알킬화제, 항대사산물, 삽입(intercalating) 항생제, 성장 인자 억제제, 방사선, 세포 주기 억제제, 효소, 토포이소머라아제(topoisomerase) 억제제, 생물학적 반응 조정제, 항체, 세포독성제, 항호르몬 및 항안드로겐으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0203] 일부 구현예에서, 포유동물에서 비정상 세포 성장의 치료에 사용하기 위한 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물이 제공된다. 추가의 양태에서, 포유동물에서 비정상 세포 성장의 치료를 위한, 본원에 기재된 하나 이상의 약학적 조성물의 용도가 개시된다.

[0204] 또 다른 양태에서, 비정상 세포 성장의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 본원에 기재된 하나 이상의 약학적 조성물의 용도가 개시된다.

[0205] 본원에 기재된 방법 및 용도의 빈번한 구현예에서, 상기 비정상 세포 성장은 암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 폐암, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안구내 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문암, 위암, 결장암, 유방암, 난관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 호지킨병(Hodgkin's Disease), 식도암, 소장암, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프성 림프종, 방광암, 신장 또는 요관 암, 신장 세포 암종, 신장 골반 암종, 중추신경계 (CNS) 신생물, 원발성 CNS 림프종, 척추 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0206] 일부 구현예에서, 상기 암은 비(非)소세포 폐암 (NSCLC), 편평 세포 암종, 호르몬 불응성 전립선암, 유두 신장 세포 암종, 결장직장 선암종, 신경모세포종, 역형성 대세포 림프종 (ALCL) 및 위암으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0207] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 항암 치료제 또는 완화제의 양을 포유동물에게 투여하는 것을 추가로 포함하며, 상기 양은 비정상 세포 성장을 치료하는데 함께 효과적인 양이다. 일부 이러한 구현예에서, 하나 이상의 항암 치료제는 항종양제, 항혈관형성제, 신호 전달 억제제 및 항증식제로부터 선택되며, 상기 양은 상기 비정상 세포 성장을 치료하는데 함께 효과적인 양이다.

[0208] 다른 구현예에서, 본원에 기재된 용도는, 항종양제, 항혈관형성제, 신호 전달 억제제 및 항증식제로부터 선택되는 하나 이상의 물질과 조합된 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물의 용도를 포함한다.

[0209] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 약학적 조성물은 항종양제, 항혈관형성제, 신호 전달 억제제 및 항증식제로부터 선택되는 하나 이상의 물질과 조합으로 사용하기에 적합하다.

[0210] 본원에 제공된 약학적 조성물의 각각의 구현예는, 조합되는 구현예(들)과 모순되지 않는 본원에 기재된 약학적 조성물의 하나 이상의 다른 구현예와 조합될 수 있다.

[0211] 또한, 본원에 제공된 각각의 구현예는, 기재된 약학적 조성물이 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드, 또는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다는 것을 그 범위 내에서 예상한다.

[0212] 일부 구현예에서, 탈조절된(deregulated) 단백질 키나아제 활성, 특히 PLK 패밀리, 상이한 동형의 단백질 키나아제 C, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STK-2, DDR-2, Aurora 1, Aurora 2, Bub-1, Chk1, Chk2, HER2, raf1, MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, FLT3, JAK2, IGF-R, ALK, PI3K, 월(wee1) 키나아제, Src, Abl, Akt,

MAPK, ILK, MK-2, IKK-2, Cdc7, Nek, Cdk/시클린 키나아제 패밀리, 더욱 특히 Aurora 2, IGF-1R 및 ALK 활성화, 및 ROS1 활성화, 보다 더욱 특히 ALK 활성화 및/또는 ROS1 활성화와 관련되고/되거나 이에 의해 유발된 질환을 치료하는 방법으로서, 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

- [0213] 일부 구현예에서, 암 및 세포 증식성 장애로 이루어지는 군으로부터 선택되는 비조절된(dysregulated) 단백질 키나아제 활성화와 관련되고/되거나 이에 의해 유발된 질환을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0214] 일부 구현예에서, 암종, 편평 세포 암종, 골수 또는 림프 계통의 조혈성 종양, 중간엽 기원의 종양, 중추 및 말초 신경계 종양, 흑색종, 정상피종, 기형암종, 골육종, 색소성 건피증, 혈관육종, 교모세포종, 담관암종, 염색성 근섬유아세포 종양, 상피 혈관내피종, 성상세포종, 수막종, 혈관육종, 상피양 혈관내피종, 각질극세포종, 갑상선 여포암, 카포시 육종(Kaposi's sarcoma) 및 췌장암을 포함하는 특정 유형의 암을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0215] 일부 구현예에서, 비제한적으로, 유방암, 폐암, 결장직장암, 전립선암, 난소암, 자궁내막암, 위암, 투명 세포 신장 세포 암종, 침윤성 도관 암종 (유방), 포도막 흑색종, 다발성 골수종, 횡문근육종, 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 카포시 육종, 췌장암, 신경모세포종 및 수모세포종과 같은 특정 유형의 암을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0216] 일부 구현예에서, ALK+ 역형성 대세포 림프종 (ALCL) 및 ALK 활성화가 역할을 할 수 있는 가능한 다른 징후, 예컨대 신경모세포종, 횡문근육종, 교모세포종, 염색성 근섬유아세포 종양, 및 흑색종, 유방암종, 유잉 육종, 망막 모세포종 및 비소세포 폐암종 (NSCLC) 중 일부 유형을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0217] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물을 투여함에 의한, 췌장암, 및 ROS1 활성화의 조절에서의 결함, 또는 이의 상향조절, 조절이상 또는 결실이 역할을 할 수 있는 가능한 다른 징후의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다.
- [0218] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물을 투여함에 의한, 췌장암, 및 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 활성화, 또는 이들의 조합의 조절에서의 결함, 또는 이의 상향조절, 조절이상 또는 결실이 역할을 할 수 있는 가능한 다른 징후의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다.
- [0219] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물을 투여함에 의한, 췌장암, 및 ROS1 활성화의 조절에서의 결함, 또는 이의 상향조절, 조절이상 또는 결실이 역할을 할 수 있는 가능한 다른 징후의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다.
- [0220] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물을 투여함에 의한, 췌장암, 및 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 활성화, 또는 이들의 조합의 조절에서의 결함, 또는 이의 상향조절, 조절이상 또는 결실이 역할을 할 수 있는 가능한 다른 징후의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다.
- [0221] 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 췌장 세포에서 ROS1 하향조절 결함, 예를 들어 ROS1 결실과 같은 삭제 돌연변이(null mutation)를 식별하고, 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물을 대상에게 투여함에 의한, ROS1 하향조절 결함, 예를 들어 ROS1 결실과 같은 삭제 돌연변이와 관련된 췌장암의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 본원에 제공된다.
- [0222] 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 췌장 세포에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 하향조절 결함, 예를 들어 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하고, 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물을 대상에게 투여함에 의한, ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 하향조절 결함, 예를 들어 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 결실과 같은 삭제 돌연변이와 관련된 췌장암의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다.
- [0223] 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 췌장 세포에서 ROS1 상향조절 결함 또는 하향조절 결함과 같은 조절 결함, 예를 들어 구성적으로 활성화된 ROS1 키나아제를 인코딩하는 ROS1 키메라 유전좌위 또는 ROS1 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하는 단계는, 췌장암성 또는 전암성 세포 집단으로부터의 세포 추출물에서 ROS1 활성화에 대하여 검정하는 것을 포함한다.
- [0224] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물을 투여함에 의한, 췌장암, 및 ALK, ROS1, TrkA,



TrkB 또는 TrkC 활성화, 또는 이들의 조합의 조절에서의 결합, 또는 이의 상향조절, 조절이상 또는 결실이 역할을 할 수 있는 가능한 다른 징후의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물을 투여함에 의한, 체장암, 및 ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 활성화, 또는 이들의 조합 활성화의 조절에서의 결합, 또는 이의 상향조절, 조절이상 또는 결실이 역할을 할 수 있는 가능한 다른 징후의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다.

[0225] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물을 대상에게 투여함에 의한, 대상의 체장암, 및 이러한 대상의 ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 활성화, 또는 이들의 조합 활성화의 조절에서의 결합, 또는 이의 상향조절, 조절이상 또는 결실이 역할을 할 수 있는 가능한 다른 징후의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다.

[0226] 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 체장 세포에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 하향조절 결합, 예를 들어 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하고, 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물을 대상에게 투여함에 의한, 대상에서의 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 하향조절 결합, 예를 들어 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 결실과 같은 삭제 돌연변이와 관련된 체장암의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다.

[0227] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물을 대상에게 투여함에 의한, 비소세포 폐암, 유두상 갑상선암, 신경모세포종, 체장암 및 결장직장암으로부터 선택되는 대상의 병태, 및 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 활성화, 또는 이들의 조합의 조절에서의 결합, 또는 이의 상향조절, 조절이상 또는 결실이 역할을 할 수 있는 가능한 다른 징후의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다.

[0228] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물을 대상에게 투여함에 의한, 비소세포 폐암, 유두상 갑상선암, 신경모세포종, 체장암 및 결장직장암으로부터 선택되는 대상의 병태, 및 ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 활성화, 또는 이들의 조합 활성화의 조절에서의 결합, 또는 이의 상향조절, 조절이상 또는 결실이 역할을 할 수 있는 가능한 다른 징후의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다.

[0229] 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 세포에서 ROS1 하향조절 결합, 예를 들어 ROS1 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하고, 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물을 대상에게 투여함에 의한, ROS1 하향조절 결합, 예를 들어 ROS1 결실과 같은 삭제 돌연변이와 관련된, 비소세포 폐암, 유두상 갑상선암, 신경모세포종, 체장암 및 결장직장암으로부터 선택되는 대상의 병태의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다.

[0230] 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 세포에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 하향조절 결합, 예를 들어 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하고, 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물을 대상에게 투여함에 의한, ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 하향조절 결합, 예를 들어 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 결실과 같은 삭제 돌연변이와 관련된, 비소세포 폐암, 유두상 갑상선암, 신경모세포종, 체장암 및 결장직장암으로부터 선택되는 대상의 병태의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다.

[0231] 일부 구현예에서, 비제한적으로, 양성 전립선 비대증, 가족성 선종성 폴립증, 신경섬유종증, 건선, 죽상동맥경화증 및 혈관성형술 또는 수술 후 재협착증과 같은 혈관 평활근 증식 또는 신생내막 형성과 관련된 병태, 폐섬유증, 관절염, 사구체신염, 당뇨병성 및 신생아 망막병증, 및 연령 관련 황반 변성을 포함하는 망막병증, 혈관 또는 장기 이식 후 발생할 수 있는 이식 혈관 질환, 비대증 및 비대증에 이차적인 장애뿐 아니라, 섬유성 폐질 환과 같은 IGF/IGF-1R 신호전달이 관련된 다른 비대성 병태, 만성 또는 급성 산화 스트레스 또는 과산소증 유발 조직 손상과 관련된 병리학, 및 비만과 같은 상승된 IGF 수준 또는 IGF-1R 활성화와 관련된 대사성 질환과 같은 세포 증식성 장애를 치료하는 방법이 제공된다.

[0232] 일부 구현예에서, 종양 혈관신생 및 전이 억제에 영향을 미치는 방법이 제공된다.

[0233] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 이를 필요로 하는 포유동물에게, 적어도 하나의 세포증식제 또는 세포독성제와 조합으로 방사선 요법 또는 화학요법을 적용하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 활성 ALK 단백질을 억제하는 것으로서, 상기 단백질을 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함하는 것을 추가로 포함한다.

[0234] 일부 구현예에서, 세포에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제 활성화, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나

를 억제하는 방법으로서, 상기 세포를 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

- [0235] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물 및 약학적으로 허용 가능한 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0236] 일부 구현예는, 대상에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 활성화, 또는 이들의 조합을 억제하는 방법으로서, 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물의 유효량을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0237] 일부 구현예는, 암의 치료를 필요로 하는 대상에서 암을 치료하는 방법으로서, 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물의 유효량을 상기 대상에게 투여함에 의해 상기 대상에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 활성화, 또는 이들의 조합을 억제하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0238] 일부 구현예는, 대상에서 비소세포 폐암, 유두상 갑상선암, 신경모세포종, 췌장암 또는 결장직장암을 치료하는 방법으로서, 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물의 유효량을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0239] 일부 구현예는, 대상에서 종양을 치료하는 방법으로서, 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물의 유효량을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0240] 일부 구현예는, 대상에서 종양이 비소세포 폐암, 유두상 갑상선암, 신경모세포종, 췌장암 또는 결장직장암의 존재에 의해 유발되는 방법을 제공한다. 일부 구현예는, 대상에서 종양을 포함하는 하나 이상의 세포가 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제 중 적어도 하나를 발현하는 유전자의 존재에 대하여 양성 반응을 보이거나, 상기 대상에서 종양을 포함하는 하나 이상의 세포가 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제 활성화 중 적어도 하나를 나타내는 방법을 제공한다.
- [0241] 일부 구현예는, 대상에서 종양을 포함하는 하나 이상의 세포가 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제 중 적어도 하나를 발현하는 유전자 또는 이의 단편을 포함하는 적어도 하나의 유전자 재배열에 대하여 양성 반응을 보이는 방법을 제공한다. 일부 구현예는, 세포가 ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제 중 적어도 하나에 대하여 양성 반응을 보이는, 상기과 같은 방법을 제공한다. 일부 구현예는, 세포가 ROS1 키나아제에 대하여 양성 반응을 보이는 방법을 제공한다. 일부 구현예는, 세포가 TrkA, TrkB 및 TrkC 키나아제 중 적어도 하나에 대하여 양성 반응을 보이는 방법을 제공한다. 일부 구현예는, 세포가 TrkA 키나아제에 대하여 양성 반응을 보이는 방법을 제공한다. 일부 구현예는, 세포가 TrkB 키나아제에 대하여 양성 반응을 보이는 방법을 제공한다. 일부 구현예는, 세포가 TrkC 키나아제에 대하여 양성 반응을 보이는 방법을 제공한다.
- [0242] 일부 구현예는, 대상에서 암을 치료하는 방법으로서, (1) 상기 대상에서 종양을 포함하는 하나 이상의 세포를 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제 중 적어도 하나의 존재에 대하여 시험하는 단계; 및 (2) 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물의 유효량을 상기 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0243] 일부 구현예는, 대상에서 암을 치료하는 방법으로서, (1) 상기 대상에서 종양을 포함하는 하나 이상의 세포를 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제에서의 적어도 하나의 분자 변형의 존재에 대하여 시험하는 단계; 및 (2) 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물의 유효량을 상기 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0244] 일부 구현예는, 대상에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 대상에서 하나 이상의 암성 세포가 ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제 중 적어도 하나를 발현하며, 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물의 유효량을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0245] 일부 구현예는, 암을 앓는 대상을 치료하는 방법으로서, 상기 대상으로부터의 종양이 ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 양성, 또는 이들의 조합이며, 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물의 유효량을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0246] 일부 구현예는, 대상에서 암을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 암 대상의 적어도 하나의 표적 유전자에서 적어도 하나의 유전자 변형의 존재에 대한 지식을 획득하는 단계로서, 적어도 하나의 표적 유전자가 ALK1, BDNF, NGF, NGFR, NTF3, NTF4, ROS1, SORT1, NTRK1, NTRK2 및 NTRK3으로부터 선택되는 단계; (b) 상기 약학적 조성물이 상기 적어도 하나의 표적 유전자에서 상기 적어도 하나의 유전자 변형을 갖는 암 대상을 치료하는데 효과적이라는 인식을 기반으로, 상기 암 대상을 위한 치료제로서 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물을 선택하는 단계; 및 (c) 하나 이상의 상기 약학적 조성물의 치료적 유효량을 상기 암 대상에게 투여하는 단계를 포함하

는 방법을 제공한다.

- [0247] 일부 구현예는, 대상에서 암을 치료하는 방법으로서, 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 상기 암 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 상기 하나 이상의 약학적 조성물의 투여 전, 상기 암 대상이 ALK1, BDNF, NGF, NGFR, NTF3, NTF4, ROS1, SORT1, NTRK1, NTRK2 및 NTRK3으로부터 선택되는 적어도 하나의 표적 유전자에서 적어도 하나의 유전자 변형을 보유하는 것으로 알려진 방법을 제공한다.
- [0248] 일부 구현예는, 대상에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 치료 전, 상기 대상이 적어도 하나의 표적 유전자에서 적어도 하나의 유전자 변형을 보유하는 것으로 알려져 있고, 상기 적어도 하나의 표적 유전자가 ALK1, BDNF, NGF, NGFR, NTF3, NTF4, ROS1, SORT1, NTRK1, NTRK2 및 NTRK3으로부터 선택되며, 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 상기 암 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0249] 일부 구현예는, 상기 대상 또는 대상이 암을 앓고 있고, 암이 비소세포 폐암, 유두상 갑상선암, 신경모세포종, 췌장암 및 결장직장암 중 적어도 하나로부터 선택되는, 본원에 기재된 임의의 방법을 제공한다.
- [0250] 하나의 양태에서, 대상에서 암을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 암 대상으로부터의 생물학적 샘플에서 하나 이상의 분자 변형의 존재에 대한 지식을 획득하는 단계로서, 상기 하나 이상의 분자 변형이 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 및 TrkC 바이오마커 중 하나 이상에 결합하는 하나 이상의 항체를 포함하는 검정에 의해 검출되는 단계; (b) 상기 암 대상을 위한 치료제로서 화학요법제를 선택하는 단계로서, 상기 검정이 하나 이상의 분자 변형의 존재를 검출하고, 선택된 화학요법제가 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 단계; 및 (c) 상기 암 대상에게 하나 이상의 선택된 화학요법제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0251] 또 다른 양태에서, 치료 요법의 투여에 대한 반응이 예측되는 암 대상을 선택하는 방법으로서, (a) 상기 암 대상으로부터의 생물학적 샘플에서 하나 이상의 분자 변형의 존재에 대한 지식을 획득하는 단계로서, 상기 하나 이상의 분자 변형이 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 및 TrkC 바이오마커 중 하나 이상에 결합하는 하나 이상의 항체를 포함하는 검정에 의해 검출되는 단계; 및 (b) 하나 이상의 분자 변형이 하나 이상의 바이오마커에서 검출되는 경우, 치료 요법의 투여에 반응하는 것으로 예상되는 대상을 선택하거나, 또는 하나 이상의 분자 변형이 바이오마커에서 검출되지 않는 경우, 치료 요법의 투여에 반응하지 않는 것으로 예상되는 대상을 선택하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 본 개시의 이러한 양태에 따른 방법에서, 치료 요법은 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 상기 선택된 대상에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0252] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 실제 투여량이 제형화된 특정 조성물, 투여 방식 및 특정 부위, 대상 또는 대상, 및 치료하고자 하는 질환에 따라 달라질 것이라는 것을 이해할 것이다. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드에 대한 실험 데이터의 관점에서 통상적인 투여량-결정 시험을 사용하는 당업자는, 주어진 조건 세트에 대한 최적의 투여량을 확인할 수 있다. 경구 투여의 경우, 이용되는 예시적인 1일 용량은 일반적으로 체중의 약 0.001 내지 약 1000 mg/kg, 약 0.1 mg 내지 약 1000 mg/kg일 것이며, 치료 과정은 적절한 간격으로 반복될 것이다.
- [0253] 이러한 양은, 비제한적으로, 본원에 제공된 약학적 조성물 및 제형의 특성 (이의 활성, 약동학, 약력학 및 생체 이용률 포함), 치료되는 대상 또는 세포의 생리학적 조건 (연령, 성별, 질환 유형 및 단계, 일반 신체 상태, 주어진 투여량에 대한 반응성 및 약제의 유형 포함), 제형 중 약학적으로 허용 가능한 담체 mg/kg 또는 담체의 성질, 및 투여 경로를 포함하는 다양한 인자에 따라 달라질 것이다. 나아가, 유효량 또는 치료적 유효량은 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물이 단독으로, 또는 다른 약물(들), 다른 요법/요법들 또는 다른 치료 방법(들) 또는 양식/양식들과 조합으로 투여되는지에 따라 달라질 수 있다. 임상 및 약리학 분야의 당업자는 통상의 실험을 통해, 즉 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물 및 제형의 투여에 대한 세포 또는 대상의 반응을 모니터링하고, 이에 따라 투여량을 조정함으로써, 유효량 또는 치료적 유효량을 결정할 수 있을 것이다.
- [0254] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 용량은, 상기 언급된 인자에 따라, 약 0.1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg 이상의 범위일 수 있다. 다른 대안에서, 상기 투여량은 약 0.1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 또는 약 1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 또는 약 5 mg/kg 내지 약 100 mg/kg 이하의 범위일 수 있다. 예를 들어 다양한 모발 상태의 치료와 같은 국소 적용의 경우, 본원에 제공된 일부 대안에 따라, 적합한 투여량은 약 1 mg/kg 내지 약 10 g/kg, 또는 약 10 mg/kg 내지 약 1 g/kg, 또는 약 50 mg/kg 내지 약 10 g/kg 이하의 범위일 수 있다. 이와 관련된 부가적인 지침

은, 예를 들어 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Univ. of Sciences in Philadelphia (USIP), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2005]에서 확인할 수 있다.

[0255] 일부 구현예는, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 본원에 제공된 임의의 약학적 조성물이, 대상이 받는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 양이 약  $200 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $1600 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $200 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $1200 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $200 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $1000 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $400 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $1200 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $400 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $1000 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $800 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $1000 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $800 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $1200 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $800 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $1200 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $800 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $1600 \text{ mg/m}^2$  범위가 되는 양으로 대상에게 투여되는, 본원에 기재된 임의의 방법을 포함한다.

[0256] 일부 구현예는, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 본원에 제공된 임의의 약학적 조성물이, 대상이 받는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 양이 약  $200 \text{ mg/m}^2$ , 약  $300 \text{ mg/m}^2$ , 약  $400 \text{ mg/m}^2$ , 약  $500 \text{ mg/m}^2$ , 약  $600 \text{ mg/m}^2$ , 약  $700 \text{ mg/m}^2$ , 약  $800 \text{ mg/m}^2$ , 약  $900 \text{ mg/m}^2$ , 약  $1000 \text{ mg/m}^2$ , 약  $1100 \text{ mg/m}^2$ , 약  $1200 \text{ mg/m}^2$ , 약  $1300 \text{ mg/m}^2$ , 약  $1400 \text{ mg/m}^2$ , 약  $1500 \text{ mg/m}^2$ , 약  $1600 \text{ mg/m}^2$ , 약  $1700 \text{ mg/m}^2$ , 약  $1800 \text{ mg/m}^2$ , 약  $1900 \text{ mg/m}^2$  또는 약  $2000 \text{ mg/m}^2$ 가 되는 양으로 대상에게 투여되는, 본원에 기재된 임의의 방법을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상이 받는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 양은 약  $200 \text{ mg/m}^2$ , 약  $300 \text{ mg/m}^2$ , 약  $400 \text{ mg/m}^2$ , 약  $500 \text{ mg/m}^2$ , 약  $600 \text{ mg/m}^2$  이다. 일부 구현예에서, 대상이 받는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 양은 약  $200 \text{ mg/m}^2$ 이다. 일부 구현예에서, 대상이 받는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 양은 약  $300 \text{ mg/m}^2$ 이다. 일부 구현예에서, 대상이 받는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 양은 약  $400 \text{ mg/m}^2$ 이다. 일부 구현예에서, 대상이 받는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 양은 약  $500 \text{ mg/m}^2$ 이다. 일부 구현예에서, 대상이 받는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 양은 약  $600 \text{ mg/m}^2$ 이다.

[0257] 일부 구현예는, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 본원에 제공된 임의의 약학적 조성물이, 대상이 받는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 양이 약  $200 \text{ mg}$ , 약  $300 \text{ mg}$ , 약  $400 \text{ mg}$ , 약  $500 \text{ mg}$ , 약  $600 \text{ mg}$ , 약  $700 \text{ mg}$ , 약  $800 \text{ mg}$ , 약  $900 \text{ mg}$ , 약  $1000 \text{ mg}$ , 약  $1100 \text{ mg}$ , 약  $1200 \text{ mg}$ , 약  $1300 \text{ mg}$ , 약  $1400 \text{ mg}$ , 약  $1500 \text{ mg}$ , 약  $1600 \text{ mg}$ , 약  $1700 \text{ mg}$ , 약  $1800 \text{ mg}$ , 약  $1900 \text{ mg}$  또는 약  $2000 \text{ mg}$ 이 되는 양으로 대상에게 투여되는, 본원에 기재된 임의의 방법을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상이 받는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 양은 약  $200 \text{ mg}$ , 약  $300 \text{ mg}$ , 약  $400 \text{ mg}$ , 약  $500 \text{ mg}$ , 약  $600 \text{ mg}$ , 약  $700 \text{ mg}$ , 약  $800 \text{ mg}$ , 약  $900 \text{ mg}$  또는 약  $1000 \text{ mg}$ 이다. 일부 구현예에서, 대상이 받는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 양은 약  $200 \text{ mg}$ 이다. 일부 구현예에서, 대상이 받는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 양은 약  $300 \text{ mg}$ 이다. 일부 구현예에서, 대상이 받는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 양은 약  $400 \text{ mg}$ 이다. 일부 구현예에서, 대상이 받는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 양은 약  $500 \text{ mg}$ 이다. 일부 구현예에서, 대상이 받는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 양은 약  $600 \text{ mg}$ 이다. 일부 구현예에서, 대상이 받는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 양은 약  $700 \text{ mg}$ 이다. 일부



구현예에서, 대상이 받는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 양은 약 800 mg이다. 일부 구현예에서, 대상이 받는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 양은 약 900 mg이다. 일부 구현예에서, 대상이 받는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 양은 약 1000 mg이다.

[0258] 일부 구현예는, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 본원에 제공된 임의의 약학적 조성물이, 대상이 하루에 받는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 양이 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 약 1100 mg, 약 1200 mg, 약 1300 mg, 약 1400 mg, 약 1500 mg, 약 1600 mg, 약 1700 mg, 약 1800 mg, 약 1900 mg, 또는 약 2000 mg이 되는 양으로 대상에게 1일 1회 투여되는, 본원에 기재된 임의의 방법을 포함한다. 일부 구현예에서, 1일 1회 대상이 받는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 양은 약 200 mg이다. 일부 구현예에서, 1일 1회 대상이 받는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 양은 약 300 mg이다. 일부 구현예에서, 1일 1회 대상이 받는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 양은 약 400 mg이다. 일부 구현예에서, 1일 1회 대상이 받는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 양은 약 500 mg이다. 일부 구현예에서, 1일 1회 대상이 받는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 양은 약 600 mg이다. 일부 구현예에서, 1일 1회 대상이 받는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 양은 약 700 mg이다. 일부 구현예에서, 1일 1회 대상이 받는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 양은 약 800 mg이다. 일부 구현예에서, 1일 1회 대상이 받는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 양은 약 900 mg이다. 일부 구현예에서, 1일 1회 대상이 받는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 양은 약 1000 mg이다.

[0259] 당업자는, 본원에 제공된 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 약학적 조성물과 관련하여, 치료를 필요로 하는 포유동물에게 1일 제공되는 특정 약학적 조성물, 투여량 및 용량의 수가 모두 당업자의 지식 내에서의 선택이며, 과도한 실험 없이 결정될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0260] 따라서, 특정 용량 및 투여 요법이 본원에 예시되어 있지만, 이러한 예는 본원에 개시된 방법을 실시함에 있어서 대상에게 제공될 수 있는 용량 및 투여 요법을 제한하는 것이 아니다.

[0261] 투여량 값은 완화시키고자 하는 병태의 유형 및 중증도에 따라 달라질 수 있고, 단일 또는 다중 용량을 포함할 수 있다는 점에 유의해야 한다. 나아가, 임의의 특정 대상에 대하여, 특정 투여 요법은 대상의 필요, 및 조성물을 투여하거나 조성물의 투여를 감독하는 사람의 전문적인 판단에 따라 시간의 경과에 따라 조절되어야 하고, 본원에 설정된 투여량 범위는 단지 예시이며, 청구된 조성물의 범위 또는 실시를 제한하고자 하는 것이 아님을 이해해야 한다. 예를 들어, 용량은 실험실 값 및/또는 독성 효과와 같은 임상 효과를 포함할 수 있는, 약동학적 또는 약력학적 파라미터를 기반으로 조정될 수 있다. 본원에 제공된 구현예는 당업자에 의해 결정된 대상내 용량 증가를 포함하는 것으로 의도된다. 화학요법제의 투여를 위한 적절한 투여량 및 요법의 결정은 관련 분야에 널리 공지되어 있으며, 본원에 제공된 교시가 제공되는 한 당업자에 의해 포함되는 것으로 이해될 것이다.

[0262] 본 개시의 방법의 구현은 하기 특징 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 선택된 화학요법제는 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물이다. 일부 구현예에서, 검정은 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 및 TrkC 바이오마커 중 적어도 2개와 결합하는 하나 이상의 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 생물학적 샘플에서 검출된 하나 이상의 분자 변형은 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 바이오마커를 수반한다. 일부 구현예에서, 생물학적 샘플에서 하나 이상의 분자 변형의 존재에 대한 지식은, 생물학적 샘플을 바이오마커에 특이적인 하나 이상의 항체 또는 이의 단편과 접촉시키는 것을 포함하는 검정으로부터 획득된다. 일부 구현예에서, 특이적 항

체는 모노클로날 항체이다. 일부 구현예에서, 특이적 항체는 D5F3®, D4D5®, C17F1®, 및 이들의 조합 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 구현예에서, 생물학적 샘플은 하나 이상의 특이적 항체와 동시에 접촉된다. 일부 구현예에서, 생물학적 샘플은 특이적 항체와 순차적으로 접촉된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 분자 변형은 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 및 TrkC 바이오마커 중 하나 이상의 상승된 발현을 유도한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 분자 변형에 대한 지식은, 하기를 포함하는, 하나 이상의 바이오마커의 발현이 상승되었는지 여부를 결정하는 검정으로부터 획득된다: (a) 생물학적 샘플에서 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 측정하는 단계; 및 (b) 상기 측정된 발현 수준을 참조 발현 수준과 비교하는 단계. 일부 구현예에서, 하나 이상의 분자 변형에 대한 지식은 항체-기반 검정으로부터 획득된다. 일부 구현예에서, 항체-기반 검정은 ELISA, 면역조직화학, 웨스턴 블로팅(western blotting), 질량 분광법, 유세포 분석, 단백질-마이크로어레이, 면역형광 및 다중 검출 검정으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 항체-기반 검정은 면역조직화학 분석을 포함한다.

[0263] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법의 구현은, 투여 단계 전 2차 분석 검정으로부터 대상의 암에서 유전자 변형에 대한 지식을 획득하는 단계를 추가로 포함하며, 2차 분석 검정은 모세관 전기영동, 핵산 서열분석, 폴리펩티드 서열분석, 제한 소화, 핵산 증폭-기반 검정, 핵산 하이브리드화 검정, 비교 게놈 하이브리드화, 실시간 PCR, 정량적 역전사 PCR (qRT-PCR), PCR-RFLP 검정, HPLC, 질량 분광학적 유전형분석, 형광 제자리 부합법 (fluorescent in-situ hybridization, FISH), 차세대 서열분석 (NGS) 및 키나아제 활성 검정으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 암은 역형성 대세포 림프종 (ALCL), 결장직장암 (CRC), 담관암종, 위 교모세포종 (GBM), 평활근육종, 흑색종, 비소세포 폐암 (NSCLC), 편평 세포 폐암, 신경모세포종 (NB), 난소암, 췌장암, 전립선암, 수질성 갑상선암, 유방암 및 유두상 갑상선암으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 암이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 분자 변형에 대한 지식은 복수의 생물학적 샘플에서 동시에 수행된 검정으로부터 수득된다. 일부 구현예에서, 복수의 생물학적 샘플은 적어도 6, 12, 24, 48, 96, 200, 384, 400, 500, 1000, 1500 또는 3000개의 샘플을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 분자 변형은 유전자 돌연변이, 유전자 증폭, 유전자 재배열, 단일-뉴클레오티드 변이 (SNV), 결실, 삽입, InDel 돌연변이, 단일 뉴클레오티드 점 돌연변이 (SNP), 후성유전학적 변형, 스플라이싱 변이체, RNA/단백질 과발현, 비정상 RNA/단백질 발현 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 분자 변형은 바이오마커 유전자의 코딩 서열 내 이중 핵산 서열의 삽입을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 삽입은 융합 펩티드를 인코딩하는 키메라 핵산 서열을 형성한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 분자 변형에 대한 지식의 획득은 하나 이상의 분자 변형을 포함하는 핵산 서열 및/또는 아미노산 서열을 결정하는 것을 추가로 포함한다.

[0264] 일부 구현예는, 하나 이상의 화학요법제 또는 방사선요법, 예컨대 암을 치료하거나, 이의 증상을 완화시키거나, 이의 발병을 예방 또는 지연시키기 위해 통상적으로 투여되는 바와 같은 방사선요법과 조합으로, 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 이러한 작용제는, 비제한적으로, 항호르몬제, 예컨대 항에스트로겐, 항안드로겐 및 아로마타아제 억제제, 토포이소머라아제 I 억제제, 토포이소머라아제 II 억제제, 미세소관을 표적화하는 작용제, 백금계 작용제, 알킬화제, DNA 손상 또는 삽입제, 항신생물성 항대사산물, 다른 키나아제 억제제, 다른 항혈관형성제, 키네신 억제제, 치료용 모노클로날 항체, mTOR 억제제, 히스톤 데아세틸라아제 억제제, 파르네실 트랜스퍼라아제 억제제 및 저산소 반응 억제제를 포함할 수 있다.

[0265] 일부 구현예는, 항암 요법에서 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 조합 제제로서, 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물 및 하나 이상의 화학요법제를 포함하는 제품 또는 키트를 제공한다.

[0266] 일부 구현예는, 약제로서 사용하기 위한 본원에 제공된 바와 같은 하나 이상의 약학적 조성물을 제공한다.

[0267] 일부 구현예는, 항종양 활성을 갖는 약제의 제조에서의 본원에 제공된 바와 같은 하나 이상의 약학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0268] 일부 구현예는, 상기 암이 비소세포 폐암, 유두상 갑상선암, 신경모세포종, 췌장암 및 결장직장암으로부터 선택되는, 본원에 기재된 임의의 방법을 포함한다. 일부 구현예는, 상기 암이 비소세포 폐암인, 본원에 기재된 임의의 방법이다. 일부 구현예는, 상기 암이 유두상 갑상선암인, 본원에 기재된 임의의 방법을 포함한다. 일부 구현예는, 상기 암이 신경모세포종인, 본원에 기재된 임의의 방법을 포함한다. 일부 구현예는, 상기 암이 췌장암인, 본원에 기재된 임의의 방법을 포함한다. 일부 구현예는, 상기 암이 결장직장암인, 본원에 기재된 임의의 방법을 포함한다.

[0269] 약학적으로 허용 가능한 담체는 통상적인 약학적 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 적합한 약학적 담체에는, 불활성 희석제 또는 충전제, 활택제, 윤활제, 물 및 다양한 유기 용매 (예컨대 수화물 및 용매화물)가

포함된다. 약학적 조성물은, 목적하는 경우, 향미제, 결합제, 부형제 등과 같은 특정한 부가적인 성분을 함유할 수 있다. 따라서, 경구 투여의 경우, 시트르산과 같은 다양한 부형제를 함유하는 정제는, 전분, 알긴산 및 특정 복합 규산염과 같은 다양한 붕해제, 및 수크로오스, 젤라틴 및 아카시아와 같은 결합제와 함께 이용될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 부형제는 전젤라틴화 전분을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 약학적 조성물은 활택제를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 약학적 조성물은 콜로이드성 이산화규소를 포함한다. 또한, 스테아르산마그네슘, 소듐 라우릴 설페이트 및 탈크와 같은 윤활제는 종종 타정용으로 유용하다. 유사한 유형의 고체 조성물이 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐에 이용될 수 있다. 따라서, 물질의 비제한적인 예에는, 락토오스 또는 유당 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다.

[0270] ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC, 또는 이들의 조합에 의해 매개되는 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위해, 본원에 제공된 약학적 조성물은, 치료적 유효량의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 조합하여 투여된다. 선택적으로, 이러한 약학적 조성물은, 예를 들어 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 최종 약학적 제제로의 가공을 용이하게 하는 희석제, 부형제 및 보조제로부터 선택될 수 있는, 하나 이상의 약학적으로 적합한 담체를 포함할 수 있다.

[0271] 이용되는 약학적 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 예시적인 고체 담체는 락토오스, 수크로오스, 탈크, 젤라틴, 한천, 펙틴, 아카시아, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 등이다. 예시적인 액체 담체는 시럽, 땅콩유, 올리브유, 물 등이다. 유사하게, 본 발명의 조성물은 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 당업계에 공지된 시간-지연 또는 지속-방출형 물질을 단독으로, 또는 왁스, 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸메타크릴레이트 등과 함께 포함할 수 있다. 추가의 첨가제 또는 부형제가 목적하는 제형 특성을 달성하기 위해 첨가될 수 있다. 예를 들어, Labrasol, Gelucire 등과 같은 생체이용률 증진제, 또는 CMC (카르복시-메틸셀룰로오스), PG (프로필렌글리콜) 또는 PEG (폴리에틸렌글리콜)과 같은 제형화제가 첨가될 수 있다. 예를 들어 캡슐 제형을 제조하는 경우, 광, 수분 및 산화로부터 활성 성분을 보호하는 반고체 비히클인 Gelucire®가 첨가될 수 있다.

[0272] 고체 담체가 사용되는 경우, 제제는 정제화되거나, 분말 또는 펠릿 형태로 경질 젤라틴 캡슐에 배치되거나, 또는 트로키 또는 로젠지로 성형될 수 있다. 고체 담체의 양은 가변적일 수 있지만, 일반적으로 약 25 mg 내지 약 1 g일 것이다. 액체 담체가 사용되는 경우, 제제는 시럽, 에멀전, 연질 젤라틴 캡슐, 앰플 또는 바이알 중의 무균 주사 용액 또는 현탁액, 또는 비(非)수성 액체 현탁액의 형태일 수 있다. 반고체 담체가 사용되는 경우, 제제는 경질 및 연질 젤라틴 캡슐 제형의 형태일 수 있다. 본 발명의 조성물은 투여 방식, 예를 들어 비경구 또는 경구 투여에 적절한 단위 투여량 형태로 제조된다.

[0273] 안정한 수용성 투여 형태를 수득하기 위해, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드는 0.3 M 숙산산 또는 시트르산 용액과 같은 유기 또는 무기 산의 수용액에 용해될 수 있다. 가용성 염 형태가 이용 가능하지 않은 경우, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드는 적합한 공용매 또는 공용매의 조합에 용해될 수 있다. 적합한 공용매의 예에는, 총 부피의 0 내지 60% 범위의 농도로의, 알코올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 300, 폴리소르베이트 80, 글리세린 등이 포함된다. 예시적인 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드는 DMSO에 용해되고, 물로 희석된다. 상기 약학적 조성물은 또한 물 또는 등장성 식염수 또는 텍스트로오스 용액과 같은 적절한 수성 비히클 중 염 형태의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 용액의 형태일 수 있다.

[0274] 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 따라 달라진다. 주사의 경우, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드는, 바람직하게는 행크(Hank) 용액, 링거액 또는 생리 식염수 완충액과 같은 생리학적으로 상용성인 완충액에 수용액으로 제형화될 수 있다. 경점막 투여의 경우, 침투되는 장벽에 적절한 침투제가 제형에 사용된다. 이러한 침투제는 일반적으로 당업계에 공지되어 있다.

[0275] 경구 투여의 경우, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드는 당업계에 공지된 약학적으로 허용 가능한 담체와의 조합에 의해 제형화될 수 있다. 이러한 담체는 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드가 치료하고자 하는 대상에 의한 경구 섭취를 위해 정제, 환제, 드라제, 캡슐, 분



말, 과립, 액체, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로서 제형되는 것을 가능하게 한다. 경구용 약학적 제제는, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와의 혼합물로 고체 부형제를 사용하고, 선택적으로 생성된 혼합물을 분쇄하고, 목적하는 경우, 정제 또는 드라제 코어를 수득하기 위해 적합한 보조제를 첨가한 후, 과립의 혼합물을 가공함으로써 수득될 수 있다. 적합한 부형제에는, 이소말트, 락토오스, 수크로오스, 만니톨, 또는 소르비톨을 포함하는 당류와 같은 충전제; 및 셀룰로오스 제제, 예를 들어 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 검, 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 미세결정질 셀룰로오스 또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)이 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 충전제는 만니톨, 이소말트, 히프로멜로오스(히드록시프로필메틸셀룰로오스) 또는 미세결정질 셀룰로오스이다. 일부 구현예에서, 상기 충전제는 만니톨이다. 일부 구현예에서, 상기 충전제는 이소말트이다. 일부 구현예에서, 상기 충전제는 미세결정질 셀룰로오스이다. 일부 구현예에서, 상기 충전제는 락토오스이다. 일부 구현예에서, 상기 충전제는 무수 락토오스이다. 목적하는 경우, 붕해제, 예컨대 가교된 폴리비닐피롤리돈, 한천 또는 알긴산, 또는 알긴산나트륨과 같은 이의 염이 첨가될 수 있다.

[0276] 드라제 코어에는 적합한 코팅이 제공된다. 이를 위하여, 선택적으로 아라비아검, 폴리비닐피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티타늄, 락커(lacquer) 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있는 농축된 당 용액이 사용될 수 있다. 염료 또는 안료가 정제 또는 드라제 코팅에 첨가될 수 있다.

[0277] 경구로 사용될 수 약학적 제제에는, 젤라틴으로 제조된 푸시-핏(push-fit) 캡슐뿐 아니라, 젤라틴, 및 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소화제로 제조된 연질 밀봉 캡슐이 포함된다. 푸시-핏 캡슐은 락토오스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제, 및/또는 탈크 또는 스테아르산마그네슘과 같은 윤활제, 및, 선택적으로, 안정화제와의 혼합물로 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드는 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 액체에 용해 또는 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다. 경구 투여를 위한 모든 제형은 이러한 투여에 적합한 투여량이어야 한다. 협측 투여의 경우, 상기 조성물은 통상적인 방식으로 제형화된 정제 또는 로젠지의 형태를 취할 수 있다.

[0278] 본원에 제공된 약학적 조성물은, 비제한적으로, 하기를 포함하는 암의 치료에 유용하다: 순환계, 예를 들어 심장(육종 [혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종], 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종), 종격동 및 흉막, 및 다른 흉곽내 장기, 혈관 종양 및 종양 관련 혈관 조직; 호흡기, 예를 들어 비강 및 중이, 부속 부비동, 후두, 기관, 기관지 및 폐, 예컨대 소세포 폐암(SCLC), 비소세포 폐암(NSCLC), 기관지 암종(편평 세포, 미분화된 소세포, 미분화된 대세포, 선암종), 폐포(기관지)암종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골종과오종(chondromatous hamartoma), 중피종; 위장관계, 예를 들어 식도(편평 세포 암종, 선암종, 평활근육종, 림프종), 복부(암종, 림프종, 평활근육종), 위, 췌장(관상 선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 카르시노이드 종양, 비포마(vipoma)), 소장(선암종, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장(선암종, 관상 선종, 결핵성 선종, 과오종, 평활근종); 비뇨생식관, 예를 들어 신장(선암종, 윌름(Wilm)종양 [신경모세포종], 림프종, 백혈병), 방광 및/또는 요도(편평 세포 암종, 전이성 세포 암종, 선암종), 전립선(선암종, 육종), 고환(정상피종, 기형종, 배아 암종, 기형암종, 융모막 암종, 육종, 간질 세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 선종양 종양, 지방종); 간, 예를 들어 간세포암(간세포 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 선종, 혈관종, 췌장 내분비 종양(예컨대, 갈색세포종, 인슐린종, 혈관 작동성 펩티드 종양, 섬세포 종양 및 글루카곤종); 뼈, 예를 들어 골원성 육종(골육종), 섬유육종, 악성 섬유 조직구종, 연골 육종, 유양 육종, 악성 림프종(세망 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대세포 종양 척색종, 골연골종(골관절 외골종), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액섬유종, 유골 골종 및 거대세포 종양; 신경계, 예를 들어 중추신경계(CNS) 신생물, 원발성 CNS 림프종, 두개골 암(골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형성 골염), 수막(수막종, 수막 육종, 신경교종), 뇌 암(성상세포종, 수모세포종, 신경교종, 뇌실막세포종, 배아세포종 [송과체종], 다형성 교모세포종, 희돌기교세포종, 신경초종, 망막모세포종, 선천성 종양), 척수 신경섬유종, 수막종, 신경교종, 육종); 생식계, 예를 들어 부인과, 자궁(자궁내막암종), 자궁경부(자궁경부 암종, 선종양 자궁경부 이형성증), 난소(난소 암종 [장액 낭선종, 점액 낭선종, 미분류 암종], 과립막-난포막 세포 종양, 세르톨리-라이디히(Sertoli-Leydig) 세포 종양, 미분화배아세포종, 악성 기형종), 외음부(편평 세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질(투명 세포 암종, 편평 세포 암종, 포도상 육종(배아 횡문근육종), 난관(암종) 및 여성 생식기관과 관련된 다른 부위; 태반, 음경, 전립선, 고환 및 남성 생식기관과 관련된 다른 부위; 혈액계, 예를 들어 혈액(골수성 백혈병 [급성 및 만성], 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 골수증식성 질환, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군), 호지킨병, 비호지킨 림프종 [악성 림프종];



구강, 예를 들어 입술, 혀, 잇몸, 혀바닥, 구개, 및 입의 다른 부위, 귀밀샘 및 침샘의 다른 부위, 편도선, 인두, 비인두, 이상와(pyriform sinus), 하인두, 및 입술, 구강 및 인두의 다른 부위; 피부, 예를 들어 악성 흑색종, 피부 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 기태, 이형성 모반(dysplastic nevi), 지방종, 혈관종, 피부섬유종 및 켈로이드증; 부신: 신경모세포종; 및 연결 조직 및 연조직을 포함하는 다른 조직, 복막후강 및 복막, 눈, 안구내 흑색종, 및 부속기, 유방, 머리 및/또는 목, 항문 영역, 갑상선, 부갑상선, 부신 및 다른 내분비선, 및 관련 구조, 림프절의 이차적 및 불특정 악성 신생물, 호흡 및 소화계의 이차적 악성 신생물 및 다른 부위의 이차적 악성 신생물.

- [0279] 더욱 특히, 본원에 제공된 약학적 조성물과 관련하여 본원에 사용되는 경우의 암의 예에는, 폐암 (NSCLC 및 SCLC), 두경부암, 난소암, 결장암, 직장암, 전립선암, 항문암, 위암, 유방암, 신장 또는 요관 암, 신장 세포 암종, 신장 골반 암종, 중추신경계 (CNS) 신생물, 원발성 CNS 림프종, 비호지킨 림프종, 척추 종양 또는 상기 암들 중 하나 이상의 조합으로부터 선택되는 암이 포함된다.
- [0280] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 스피츠(Spitz) 흑색종, 신경주위 침윤, 폐 대세포 신경내분비암종, 자궁 암종, 청소년 유방암, 비인두 암종, 아테노이드 양성 암, 수질성 갑상선암, 타액암, 선천성 영아 섬유육종, 중배엽성 신장종, 식도암 (편평), 미만성 대 B-세포 림프종, 유두상 갑상선암 및 유선 유사 분비 암종을 포함하는 암의 치료에 유용하다.
- [0281] 일부 구현예에서, 탈조절된 단백질 키나아제 활성화, 특히 PLK 패밀리, 상이한 동형의 단백질 키나아제 C, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STK-2, DDR-2, Aurora 1, Aurora 2, Bub-1, Chk1, Chk2, HER2, raf1, MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, FLT3, JAK2, IGF-R, ALK, PI3K, 월 키나아제, Src, Abl, Akt, MAPK, ILK, MK-2, IKK-2, Cdc7, Nek, Cdk/사이클린 키나아제 패밀리, 더욱 특히 Aurora 2, IGF-1R 및 ALK 활성화 및 ROS1 활성화, 및 보다 더욱 특히 ALK 활성화 및/또는 ROS1 활성화와 관련되고/되거나 이에 의해 유발된 질환을 치료하는 방법으로서, 본원에 제공된 약학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.
- [0282] 본원에 개시된 일부 구현예는, 암 및 세포 증식성 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 비조절된 단백질 키나아제 활성화와 관련되고/되거나 이에 의해 유발된 질환을 치료하는 것에 관한 것이다.
- [0283] 일부 구현예에서, 암종, 편평 세포 암종, 골수 또는 림프 계통의 조혈성 종양, 중간엽 기원의 종양, 중추 및 말초 신경계 종양, 흑색종, 정상피종, 기형암종, 골육종, 색소성 건피증, 혈관육종, 교모세포종, 담관암종, 염색성 근섬유아세포 종양, 상피 혈관내피종, 성상세포종, 수막종, 혈관육종, 상피양 혈관내피종, 각질극세포종, 갑상선 여포암, 카포시 육종 및 췌장암을 포함하는 특정 유형의 암을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0284] 본 개시의 일부 구현예는, 비제한적으로, 유방암, 폐암, 결장직장암, 전립선암, 난소암, 자궁내막암, 위암, 투명 세포 신장 세포 암종, 침윤성 도관 암종 (유방), 포도막 흑색종, 다발성 골수종, 횡문근육종, 유잉 육종, 카포시 육종, 췌장암 및 수모세포종과 같은 특정 유형의 암을 치료하는 것에 관한 것이다.
- [0285] 일부 구현예에서, ALK+ 역형성 대세포 림프종 (ALCL), 및 ALK 활성화가 역할을 할 수 있는 가능한 다른 징후, 예컨대 신경모세포종, 횡문근육종, 교모세포종, 염색성 근섬유아세포 종양, 및 일부 종류의 흑색종, 유방 암종, 유잉 육종, 망막모세포종 및 비소세포 폐암종 (NSCLC)을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0286] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, 췌장암, 및 ROS1 활성화의 조절에서의 결함, 또는 이의 상향조절, 조절이상 또는 결실이 역할을 할 수 있는 가능한 다른 징후의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다.
- [0287] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, 췌장암, 및 ROS1 활성화의 조절에서의 결함, 또는 이의 상향조절, 조절이상 또는 결실이 역할을 할 수 있는 가능한 다른 징후의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, 췌장암, 및 ROS1 활성화의 조절에서의 결함, 또는 이의 상향조절, 조절이상 또는 결실이 역할을 할 수 있는 가능한 다른 징후의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다.
- [0288] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, 췌장암, 및 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 활성화, 또는 이들의 조합의 조절에서의 결함, 또는 이의 상향조절, 조절이상 또는 결실이 역할을 할 수 있는 가능한 다른 징후의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, 췌장암, 및 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 활성화, 또는 이들의 조합의 조절에서의 결함, 또는 이의 상향조절, 조절이상 또는 결실이 역할을 할

수 있는 가능한 다른 징후의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다.

[0289] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, 췌장암, 및 ROS1 활성의 조절에서의 결함, 또는 이의 상향조절, 조절이상 또는 결실이 역할을 할 수 있는 가능한 다른 징후의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, 췌장암, 및 ROS1 활성의 조절에서의 결함, 또는 이의 상향조절, 조절이상 또는 결실이 역할을 할 수 있는 가능한 다른 징후의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다.

[0290] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, 췌장암, 및 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 활성, 또는 이들의 조합의 조절에서의 결함, 또는 이의 상향조절, 조절이상 또는 결실이 역할을 할 수 있는 가능한 다른 징후의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, 췌장암, 및 ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 활성, 또는 이들의 조합 활성의 조절에서의 결함, 또는 이의 상향조절, 조절이상 또는 결실이 역할을 할 수 있는 가능한 다른 징후의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다.

[0291] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, 췌장암, 및 ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 활성, 또는 이들의 조합 활성의 조절에서의 결함, 또는 이의 상향조절, 조절이상 또는 결실이 역할을 할 수 있는 가능한 다른 징후의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, 췌장암, 및 ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 활성, 또는 이들의 조합 활성의 조절에서의 결함, 또는 이의 상향조절, 조절이상 또는 결실이 역할을 할 수 있는 가능한 다른 징후의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, 췌장암, 및 ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 활성, 또는 이들의 조합 활성의 조절에서의 결함, 또는 이의 상향조절, 조절이상 또는 결실이 역할을 할 수 있는 가능한 다른 징후의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다.

[0292] 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 췌장 세포에서 ROS1 하향조절 결함, 예를 들어 ROS1 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하고, 상기 대상에게 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, ROS1 하향조절 결함, 예를 들어 ROS1 결실과 같은 삭제 돌연변이와 관련된 췌장암의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 췌장 세포에서 ROS1 하향조절 결함, 예를 들어 ROS1 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하고, 상기 대상에게 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, ROS1 하향조절 결함, 예를 들어 ROS1 결실과 같은 삭제 돌연변이와 관련된 췌장암의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 췌장 세포에서 ROS1 하향조절 결함, 예를 들어 ROS1 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하고, 상기 대상에게 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, ROS1 하향조절 결함, 예를 들어 ROS1 결실과 같은 삭제 돌연변이와 관련된 췌장암의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다.

[0293] 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 췌장 세포에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 하향조절 결함, 예를 들어 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하고, 상기 대상에게 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 하향조절 결함, 예를 들어 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 결실과 같은 삭제 돌연변이와 관련된 췌장암의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다.

[0294] 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 췌장 세포에서 ROS1 상향조절 결함 또는 하향조절 결함과 같은 조절 결함, 예를 들어 구성적으로 활성화된 ROS1 키나아제를 인코딩하는 ROS1 키메라 유전좌위 또는 ROS1 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하는 단계는, 췌장암성 또는 전암성 세포 집단으로부터의 세포 추출물에서 ROS1 활성에 대하여 검정하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 췌장 세포에서 ROS1 상향조절 결함 또는 하향조절 결함과 같은 조절 결함, 예를 들어 구성적으로 활성화된 ROS1 키나아제를 인코딩하는 ROS1 키메라 유전좌위 또는 ROS1 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하는 단계는, 췌장암성 또는 전암성 세포 집단으로부터의 RNA 집단에서 ROS1 전사체 축적을 검정하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 췌장 세포에서 ROS1 상향조절 결함 또는 하향조절 결함과 같은 조절 결함, 예를 들어 구성적으로 활성화된 ROS1 키나아제를

인코딩하는 ROS1 키메라 유전좌위 또는 ROS1 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하는 단계는, 채장암성 또는 전암성 세포 집단으로부터의 세포 또는 세포들을 포함하는 세포 또는 세포들 또는 세포 집단에서 게놈 테옥시리보핵산 서열과 같은 핵산 서열을 결정하는 것을 포함한다.

[0295] 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 채장 세포에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 상향조절 결함 또는 하향조절 결함과 같은 조절 결함, 예를 들어 구성적으로 활성인 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제를 인코딩하는 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키메라 유전좌위, 또는 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하는 단계는, 채장암성 또는 전암성 세포 집단으로부터의 세포 추출물에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 활성을 검정하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 채장 세포에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 상향조절 결함 또는 하향조절 결함과 같은 조절 결함, 예를 들어 구성적으로 활성인 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제를 인코딩하는 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키메라 유전좌위, 또는 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하는 단계는, 채장암성 또는 전암성 세포 집단으로부터의 RNA 집단에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 전사체 축적을 검정하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 채장 세포에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 상향조절 결함 또는 하향조절 결함과 같은 조절 결함, 예를 들어 구성적으로 활성인 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제를 인코딩하는 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키메라 유전좌위, 또는 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하는 단계는, 채장암성 또는 전암성 세포 집단으로부터의 세포 또는 세포들을 포함하는 세포 또는 세포들 또는 세포 집단에서 게놈 테옥시리보핵산 서열과 같은 핵산 서열을 결정하는 것을 포함한다.

[0296] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, 채장암, 및 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 활성, 또는 이들의 조합의 조절에서의 결함, 또는 이의 상향조절, 조절이상 또는 결실이 역할을 할 수 있는 가능한 다른 징후의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, 채장암, 및 ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 활성, 또는 이들의 조합 활성의 조절에서의 결함, 또는 이의 상향조절, 조절이상 또는 결실이 역할을 할 수 있는 가능한 다른 징후의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다.

[0297] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, 채장암, 및 ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 활성, 또는 이들의 조합 활성의 조절에서의 결함, 또는 이의 상향조절, 조절이상 또는 결실이 역할을 할 수 있는 가능한 다른 징후의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, 채장암, 및 ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 활성, 또는 이들의 조합 활성의 조절에서의 결함, 또는 이의 상향조절, 조절이상 또는 결실이 역할을 할 수 있는 가능한 다른 징후의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, 채장암, 및 ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 활성, 또는 이들의 조합 활성의 조절에서의 결함, 또는 이의 상향조절, 조절이상 또는 결실이 역할을 할 수 있는 가능한 다른 징후의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다.

[0298] 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 채장 세포에서 ROS1 하향조절 결함, 예를 들어 ROS1 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하고, 상기 대상에게 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, ROS1 하향조절 결함, 예를 들어 ROS1 결실과 같은 삭제 돌연변이와 관련된 채장암의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 채장 세포에서 ROS1 하향조절 결함, 예를 들어 ROS1 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하고, 상기 대상에게 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, ROS1 하향조절 결함, 예를 들어 ROS1 결실과 같은 삭제 돌연변이와 관련된 채장암의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 채장 세포에서 ROS1 하향조절 결함, 예를 들어 ROS1 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하고, 상기 대상에게 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, ROS1 하향조절 결함, 예를 들어 ROS1 결실과 같은 삭제 돌연변이와 관련된 채장암의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다.

[0299] 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 채장 세포에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 하향조절 결함, 예를 들어 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하고, 상기 대상에게 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 하향조절 결함, 예를 들어 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 결실과 같은 삭제 돌연변이와 관련된 채장암의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병



지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다.

[0300] 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 췌장 세포에서 ROS1 상향조절 결함 또는 하향조절 결함과 같은 조절 결함, 예를 들어 구성적으로 활성인 ROS1 키나아제를 인코딩하는 ROS1 키메라 유전좌위 또는 ROS1 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하는 단계는, 췌장암성 또는 전암성 세포 집단으로부터의 세포 추출물에서 ROS1 활성에 대하여 검정하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 췌장 세포에서 ROS1 상향조절 결함 또는 하향조절 결함과 같은 조절 결함, 예를 들어 구성적으로 활성인 ROS1 키나아제를 인코딩하는 ROS1 키메라 유전좌위 또는 ROS1 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하는 단계는, 췌장암성 또는 전암성 세포 집단으로부터의 RNA 집단에서 ROS1 전사체 축적을 검정하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 췌장 세포에서 ROS1 상향조절 결함 또는 하향조절 결함과 같은 조절 결함, 예를 들어 구성적으로 활성인 ROS1 키나아제를 인코딩하는 ROS1 키메라 유전좌위 또는 ROS1 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하는 단계는, 췌장암성 또는 전암성 세포 집단으로부터의 세포 또는 세포들을 포함하는 세포 또는 세포들 또는 세포 집단에서 게놈 데옥시리보핵산 서열과 같은 핵산 서열을 결정하는 것을 포함한다.

[0301] 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 췌장 세포에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 상향조절 결함 또는 하향조절 결함과 같은 조절 결함, 예를 들어 구성적으로 활성인 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제를 인코딩하는 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키메라 유전좌위, 또는 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하는 단계는, 췌장암성 또는 전암성 세포 집단으로부터의 세포 추출물에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 활성을 검정하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 췌장 세포에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 상향조절 결함 또는 하향조절 결함과 같은 조절 결함, 예를 들어 구성적으로 활성인 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제를 인코딩하는 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키메라 유전좌위, 또는 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하는 단계는, 췌장암성 또는 전암성 세포 집단으로부터의 RNA 집단에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 전사체 축적을 검정하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 췌장 세포에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 상향조절 결함 또는 하향조절 결함과 같은 조절 결함, 예를 들어 구성적으로 활성인 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제를 인코딩하는 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키메라 유전좌위, 또는 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하는 단계는, 췌장암성 또는 전암성 세포 집단으로부터의 세포 또는 세포들을 포함하는 세포 또는 세포들 또는 세포 집단에서 게놈 데옥시리보핵산 서열과 같은 핵산 서열을 결정하는 것을 포함한다.

[0302] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, 비소세포 폐암, 유두상 갑상선암, 신경모세포종, 췌장암 및 결장직장암으로부터 선택되는 병태, 및 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 활성, 또는 이들의 조합의 조절에서의 결함, 또는 이의 상향조절, 조절이상 또는 결실이 역할을 할 수 있는 가능한 다른 징후의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, 췌장암, 및 ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 활성, 또는 이들의 조합 활성의 조절에서의 결함, 또는 이의 상향조절, 조절이상 또는 결실이 역할을 할 수 있는 가능한 다른 징후의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다.

[0303] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, 비소세포 폐암, 유두상 갑상선암, 신경모세포종, 췌장암 및 결장직장암으로부터 선택되는 병태, 및 ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 활성, 또는 이들의 조합 활성의 조절에서의 결함, 또는 이의 상향조절, 조절이상 또는 결실이 역할을 할 수 있는 가능한 다른 징후의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, 비소세포 폐암, 유두상 갑상선암, 신경모세포종, 췌장암 및 결장직장암으로부터 선택되는 병태, 및 ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 활성, 또는 이들의 조합 활성의 조절에서의 결함, 또는 이의 상향조절, 조절이상 또는 결실이 역할을 할 수 있는 가능한 다른 징후의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, 비소세포 폐암, 유두상 갑상선암, 신경모세포종, 췌장암 및 결장직장암으로부터 선택되는 병태, 및 ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 활성, 또는 이들의 조합 활성의 조절에서의 결함, 또는 이의 상향조절, 조절이상 또는 결실이 역할을 할 수 있는 가능한 다른 징후의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다.

[0304] 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 세포에서 ROS1 하향조절 결함, 예를 들어 ROS1 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하고, 상기 대상에게 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, ROS1 하향조절 결함, 예를 들어 ROS1 결실과 같은 삭제 돌연변이와 관련된, 비소세포 폐암, 유두상 갑상선암, 신경모세포종,



췌장암 및 결장직장암으로부터 선택되는 병태의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 세포에서 ROS1 하향조절 결함, 예를 들어 ROS1 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하고, 상기 대상에게 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, ROS1 하향조절 결함, 예를 들어 ROS1 결실과 같은 삭제 돌연변이와 관련된, 비소세포 폐암, 유두상 갑상선암, 신경모세포종, 췌장암 및 결장직장암으로부터 선택되는 병태의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 세포에서 ROS1 하향조절 결함, 예를 들어 ROS1 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하고, 상기 대상에게 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, ROS1 하향조절 결함, 예를 들어 ROS1 결실과 같은 삭제 돌연변이와 관련된, 비소세포 폐암, 유두상 갑상선암, 신경모세포종, 췌장암 및 결장직장암으로부터 선택되는 병태의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다.

[0305] 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 세포에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 하향조절 결함, 예를 들어 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하고, 상기 대상에게 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 투여함에 의한, ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 하향조절 결함, 예를 들어 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 결실과 같은 삭제 돌연변이와 관련된, 비소세포 폐암, 유두상 갑상선암, 신경모세포종, 췌장암 및 결장직장암으로부터 선택되는 병태의 치료, 증상 감소, 증상 완화, 발병 지연 또는 다른 약학적 해결 방법이 제공된다.

[0306] 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 세포에서 ROS1 상향조절 결함 또는 하향조절 결함과 같은 조절 결함, 예를 들어 구성적으로 활성인 ROS1 키나아제를 인코딩하는 ROS1 키메라 유전좌위 또는 ROS1 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하는 단계는, 췌장암성 또는 전암성 세포 집단으로부터의 세포 추출물에서 ROS1 활성화에 대하여 검정하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 세포에서 ROS1 상향조절 결함 또는 하향조절 결함과 같은 조절 결함, 예를 들어 구성적으로 활성인 ROS1 키나아제를 인코딩하는 ROS1 키메라 유전좌위 또는 ROS1 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하는 단계는, 암성 또는 전암성 세포 집단으로부터의 RNA 집단에서 ROS1 전사체 축적을 검정하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 세포에서 ROS1 상향조절 결함 또는 하향조절 결함과 같은 조절 결함, 예를 들어 구성적으로 활성인 ROS1 키나아제를 인코딩하는 ROS1 키메라 유전좌위 또는 ROS1 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하는 단계는, 췌장암성 또는 전암성 세포 집단으로부터의 세포 또는 세포들을 포함하는 세포 또는 세포들 또는 세포 집단에서 게놈 데옥시리보핵산 서열과 같은 핵산 서열을 결정하는 것을 포함한다.

[0307] 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 세포에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 상향조절 결함 또는 하향조절 결함과 같은 조절 결함, 예를 들어 구성적으로 활성인 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제를 인코딩하는 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키메라 유전좌위, 또는 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하는 단계는, 암성 또는 전암성 세포 집단으로부터의 세포 추출물에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 활성을 검정하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 세포에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 상향조절 결함 또는 하향조절 결함과 같은 조절 결함, 예를 들어 구성적으로 활성인 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제를 인코딩하는 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키메라 유전좌위, 또는 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하는 단계는, 암성 또는 전암성 세포 집단으로부터의 RNA 집단에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 전사체 축적을 검정하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상의 암 또는 전암성 세포에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 상향조절 결함 또는 하향조절 결함과 같은 조절 결함, 예를 들어 구성적으로 활성인 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제를 인코딩하는 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키메라 유전좌위, 또는 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하는 단계는, 암성 또는 전암성 세포 집단으로부터의 세포 또는 세포들을 포함하는 세포 또는 세포들 또는 세포 집단에서 게놈 데옥시리보핵산 서열과 같은 핵산 서열을 결정하는 것을 포함한다.

[0308] 일부 구현예에서, 세포에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제 활성화, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나를 억제하는 방법으로서, 상기 세포를 유효량의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 접촉시키는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 일부 구현예는, 세포에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제 활성화, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나를 억제하는 방법으로서, 상기 세포를 유효량의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 접촉시키는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 일부 구현예는, 세포에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제 활성화, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나를 억제하는 방법으로서, 상기 세포를 유효량의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-

(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드인 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드는 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물의 형태로 세포로 전달된다.

[0309] 일부 구현예는, 대상에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 활성화, 또는 이들의 조합을 억제하는 방법으로서, 유효량의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0310] 일부 구현예는, 암의 치료를 필요로 하는 대상에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 대상에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 활성화, 또는 이들의 조합을 억제하는 것을 포함하며, 유효량의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0311] 일부 구현예는, 대상에서 비소세포 폐암, 유두상 갑상선암, 신경모세포종, 췌장암 또는 결장직장암을 치료하는 방법으로서, 유효량의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0312] 일부 구현예는, 대상에서 종양을 치료하는 방법으로서, 유효량의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0313] 일부 구현예는, 대상에서 종양이 비소세포 폐암, 유두상 갑상선암, 신경모세포종, 췌장암 또는 결장직장암의 존재에 의해 유발되는 방법을 제공한다. 일부 구현예는, 대상에서 종양을 포함하는 하나 이상의 세포가 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제 중 적어도 하나를 발현하는 유전자의 존재에 대하여 양성 반응을 보이거나, 상기 대상에서 종양을 포함하는 하나 이상의 세포가 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제 활성화 중 적어도 하나를 나타내는 방법을 제공한다.

[0314] 일부 구현예는, 대상에서 종양을 포함하는 하나 이상의 세포가 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제 중 적어도 하나를 발현하는 유전자 또는 이의 단편을 포함하는 적어도 하나의 유전자 재배열에 대하여 양성 반응을 보이는 방법을 제공한다. 일부 구현예는, 세포가 ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제 중 적어도 하나에 대하여 양성 반응을 보이는, 상기과 같은 방법을 제공한다. 일부 구현예는, 세포가 ROS1 키나아제에 대하여 양성 반응을 보이는 방법을 제공한다. 일부 구현예는, 세포가 TrkA, TrkB 및 TrkC 키나아제 중 적어도 하나에 대하여 양성 반응을 보이는 방법을 제공한다. 일부 구현예는, 세포가 TrkA 키나아제에 대하여 양성 반응을 보이는 방법을 제공한다. 일부 구현예는, 세포가 TrkB 키나아제에 대하여 양성 반응을 보이는 방법을 제공한다. 일부 구현예는, 세포가 TrkC 키나아제에 대하여 양성 반응을 보이는 방법을 제공한다.

[0315] 일부 구현예는, 대상에서 암을 치료하는 방법으로서, (1) 상기 대상에서 종양을 포함하는 하나 이상의 세포를 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제 중 적어도 하나의 존재에 대하여 시험하는 단계; 및 (2) 상기 하나 이상의 세포가 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제 중 적어도 하나에 대하여 양성 반응을 보인 경우, 유효량의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 상기 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0316] 일부 구현예는, 대상에서 암을 치료하는 방법으로서, (1) 상기 대상에서 종양을 포함하는 하나 이상의 세포를 ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제 중 적어도 하나의 존재에 대하여 시험하는 단계; 및 (2) 상기 하나 이상의 세포가 ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제 중 적어도 하나에 대하여 양성 반응을 보인 경우, 유효량의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 본원에 제공된 바와 같은 약학적 제형을 상기 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0317] 일부 구현예는, 대상에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 대상에서 하나 이상의 암성 세포가 ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제 중 적어도 하나를 발현하며, 유효량의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

- [0318] 일부 구현예는, 대상에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 대상에서 하나 이상의 암성 세포가 ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제 중 적어도 하나를 발현하며, 유효량의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0319] 일부 구현예는, 암을 앓는 대상을 치료하는 방법으로서, 상기 대상으로부터의 종양이 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 양성, 또는 이들의 조합이며, 유효량의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0320] 일부 구현예는, ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 양성 암, 또는 이들의 조합을 앓는 대상을 치료하는 방법으로서, 유효량의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 본원에 제공된 바와 같은 약학적 제형을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0321] 일부 구현예는, 대상에서 암을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 암 대상의 적어도 하나의 표적 유전자에서 적어도 하나의 유전자 변형의 존재에 대한 지식을 획득하는 단계로서, 상기 적어도 하나의 표적 유전자가 ALK1, BDNF, NGF, NGFR, NTF3, NTF4, ROS1, SORT1, NTRK1, NTRK2 및 NTRK3으로부터 선택되는 단계; 및 (b) 치료적 유효량의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 상기 암 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0322] 일부 구현예는, 대상에서 암을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 상기 암 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 상기 약학적 조성물의 투여 전, 상기 암 대상이 ALK1, BDNF, NGF, NGFR, NTF3, NTF4, ROS1, SORT1, NTRK1, NTRK2 및 NTRK3으로부터 선택되는 적어도 하나의 표적 유전자에서 적어도 하나의 유전자 변형을 보유하는 것으로 알려진 방법을 제공한다.
- [0323] 일부 구현예는, 대상에서 암을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 ALK1, BDNF, NGF, NGFR, NTF3, NTF4, ROS1, SORT1, NTRK1, NTRK2 및 NTRK3으로부터 선택되는 적어도 하나의 표적 유전자에서 적어도 하나의 유전자 변형을 보유하는 것으로 알려진 상기 암 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0324] 일부 구현예는, 대상에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 암 대상이 적어도 하나의 표적 유전자에서 적어도 하나의 유전자 변형을 보유하는 것으로 알려져 있고, 상기 표적 유전자가 ALK1, BDNF, NGF, NGFR, NTF3, NTF4, ROS1, SORT1, NTRK1, NTRK2 및 NTRK3으로부터 선택되며, 치료적 유효량의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 약학적 조성물을 상기 암 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0325] 일부 구현예는, 대상에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 치료 전 상기 대상이 적어도 하나의 표적 유전자에서 적어도 하나의 유전자 변형을 보유하는 것으로 알려져 있고, 상기 표적 유전자가 ALK1, BDNF, NGF, NGFR, NTF3, NTF4, ROS1, SORT1, NTRK1, NTRK2 및 NTRK3으로부터 선택되며, 치료적 유효량의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 상기 암 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0326] 일부 구현예는, 대상에서 암을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 상기 암 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 상기 약학적 조성물을 상기 대상에게 투여하기 전, 상기 대상이 ALK1, BDNF, NGF, NGFR, NTF3, NTF4, ROS1, SORT1, NTRK1, NTRK2 및 NTRK3으로부터 선택되는 적어도 하나의 표적 유전자에서 적어도 하나의 유전자 변형을 보유하는 것으로 알려진 방법을 제공한다.
- [0327] 일부 구현예는, 대상에서 암을 치료하는 방법으로서, (a) ALK1, BDNF, NGF, NGFR, NTF3, NTF4, ROS1, SORT1, NTRK1, NTRK2 및 NTRK3으로부터 선택되는 적어도 하나의 표적 유전자에서 적어도 하나의 유전자 변형의 존재에 대한 지식을 획득하는 단계; 및 (b) 치료적 유효량의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조

성물을 상기 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

- [0328] 일부 구현예는, 상기 대상 또는 대상이 암을 앓고 있고, 암이 비소세포 폐암, 유두상 갑상선암, 신경모세포종, 췌장암 및 결장직장암 중 적어도 하나로부터 선택되는, 본원에 기재된 임의의 방법을 제공한다. 일부 구현예는, 상기 대상 또는 대상이 비소세포 폐암을 앓고 있는, 본원에 기재된 임의의 방법을 제공한다. 일부 구현예는, 상기 대상 또는 대상이 유두상 갑상선암을 앓고 있는, 본원에 기재된 임의의 방법을 제공한다. 일부 구현예는, 상기 대상 또는 대상이 신경모세포종을 앓고 있는, 본원에 기재된 임의의 방법을 제공한다. 일부 구현예는, 상기 대상 또는 대상이 췌장암을 앓고 있는, 본원에 기재된 임의의 방법을 제공한다. 일부 구현예는, 상기 대상 또는 대상이 결장직장암을 앓고 있는, 본원에 기재된 임의의 방법을 제공한다.
- [0329] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 하기 기재되는 하나 이상의 부가적인 항암제와 조합으로 사용될 수 있다. 병용 요법이 사용되는 경우, 상기 하나 이상의 부가적인 항암제는 본원에 제공된 약학적 조성물과 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 부가적인 항암제는 본원에 제공된 약학적 조성물의 투여 전, 포유동물 (예를 들어, 인간)에게 투여된다. 일부 구현예에서, 상기 부가적인 항암제는 본원에 제공된 약학적 조성물의 투여 후, 포유동물에게 투여된다. 일부 구현예에서, 상기 부가적인 항암제는 본원에 제공된 약학적 조성물의 투여와 동시에 포유동물 (예를 들어, 인간)에게 투여된다.
- [0330] 일부 구현예는 또한 인간을 포함하는 포유동물에서의 비정상 세포 성장의 치료를 위한, 항혈관형성제 및 신호 전달 억제제로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 (바람직하게는 1 내지 3개의) 항암제 및 약학적으로 허용 가능한 담체와 조합된, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 수화물, 용매화물 및 다형체를 포함하는 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물의 양을 포함하는 약학적 조성물로서, 전체로서 취했을 때 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 조합 항암제의 양이 상기 비정상 세포 성장을 치료하는데 치료적으로 유효한 양인 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0331] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 약학적 조성물과 함께 사용되는 항암제는 항혈관형성제 (예를 들어, 종양이 새로운 혈관을 발달시키는 것을 막는 작용제)이다. 항혈관형성제의 예에는, 예를 들어 VEGF 억제제, VEGFR 억제제, TIE-2 억제제, PDGFR 억제제, 안지오펜틴 억제제, PKC-베타 억제제, COX-2 (시클로옥시게나아제 II) 억제제, 인테그린 (알파-v/베타-3), MMP-2 (매트릭스-메탈로프로테이나아제 2) 억제제 및 MMP-9 (매트릭스-메탈로프로테이나아제 9) 억제제가 포함된다. 바람직한 항혈관형성제에는, 수니티닙(sunitinib) (Sutent®), 베바시주맙(bevacizumab) (Avastin®), 악시티닙(axitinib) (AG 13736), SU 14813 (Pfizer) 및 AG 13958 (Pfizer)이 포함된다.
- [0332] 부가적인 항혈관형성제에는, 바탈라닙(vatalanib) (CGP 79787), 소라페닙(Sorafenib) (Nexavar®), 폐갑타닙 옥타소듐(pegaptanib octasodium) (Macugen®), 반테타닙 (Zactima®), PF-0337210 (Pfizer), SU 14843 (Pfizer), AZD 2171 (AstraZeneca), 라니비주맙(ranibizumab) (Lucentis®), Neovastat® (AE 941), 테트라티오몰리브레이트 (Coprexa®), AMG 706 (Amgen), VEGF Trap (AVE 0005), CEP 7055 (Sanofi-Aventis), XL 880 (Exelixis), 텔라티닙(telatinib) (BAY 57-9352) 및 CP-868,596 (Pfizer)이 포함된다.
- [0333] 다른 항혈관형성제에는, 엔자스타우린(enzastaurin) (LY 317615), 미도스타우린(midostaurin) (CGP 41251), 페리포신(perifosine) (KRX 0401), 테프레논(teprenone) (Selbex®) 및 UCN 01 (Kyowa Hakko)이 포함된다.
- [0334] 본원에 기재된 하나 이상의 약학적 조성물과 함께 사용될 수 있는 항혈관형성제의 다른 예에는, 셀레콕시브(celecoxib) (Celebrex®), 파레콕시브(parecoxib) (Dynastat®), 데라콕시브(deracoxib) (SC 59046), 루미라콕시브(lumiracoxib) (Preige®), 발데콕시브(valdecoxib) (Bextra®), 로페콕시브(rofecoxib) (Vioxx®), 이구라티모드(iguratimod) (Careram®), IP 751 (Invedus), SC-58125 (Pharmacia) 및 에토리콕시브(etoricoxib) (Arcoxia®)가 포함된다.
- [0335] 다른 항혈관형성제에는, 엑시술린드(exisulind) (Aptosyn®), 살살레이트(salsalate) (Amigesic®), 디플루니살(diflunisal) (Dolobid®), 이부프로펜(ibuprofen) (Motrin®), 케토프로펜(ketoprofen) (Orudis®) 나부메톤(nabumetone) (Relafen®), 피록시캄(piroxicam) (Feldene®), 나프록센(naproxen) (Aleve®, Naprosyn®) 디클로페낙(diclofenac) (Voltaren®), 인도메타신(indomethacin) (Indocin®), 숀린닥(sulindac) (Clinoril®), 톨메틴(tolmetin) (Tolectin®), 에토돌락(etodolac) (Lodine®), 케톨락(ketorolac) (Toradol®) 및 옥사프로진(oxaprozin) (Daypro®)이 포함된다.
- [0336] 다른 항혈관형성제에는, ABT 510 (Abbott), 아프라타스타트(apratastat) (TMI 005), AZD 8955 (AstraZeneca),



인시클리리드(incyclinide) (Metastat®) 및 PCK 3145 (Procyon)가 포함된다.

- [0337] 다른 항혈관형성제에는, 아시트레틴(acitretin) (Neotigason®), 플리티덱신(plitidepsin) (Aplidine®), 실렌 지타이드(cilengtide) (EMD 121974), 콤브레타스타틴(combretastatin) A4 (CA4P), 펜레티니드(fenretinide) (4 HPR), 할로푸지논(halofuginone) (Tempostatin®), Panzem® (2-메톡시에스트라디올), PF-03446962 (Pfizer), 레비마스타트(rebimastat) (BMS 275291), 카투막소맙(catumaxomab) (Removab®), 레날리도미드(lenalidomide) (Revlimid®) 스쿠알라민(squalamine) (EVIZON®), 탈리도미드(thalidomide) (Thalomid®), Ukrain® (NSC 631570), Vitaxin® (MEDI 522) 및 졸레드론산(zoledronic acid) (Zometa®)이 포함된다.
- [0338] 일부 구현예에서, 항암제는 소위 신호 전달 억제제 (예를 들어, 세포 성장, 분화 및 생존의 기본 과정을 지배하는 조절 분자가 세포 내에서 통신하는 수단을 억제함)이다. 신호 전달 억제제에는, 소분자, 항체 및 안티센스 분자가 포함된다. 신호 전달 억제제에는, 예를 들어 키나아제 억제제 (예를 들어, 티로신 키나아제 억제제 또는 세린/트레오닌 키나아제 억제제) 및 세포 주기 억제제가 포함된다. 더욱 특히 신호 전달 억제제에는, 예를 들어 ALK 억제제, ROS1 억제제, TrkA 억제제, TrkB 억제제, TrkC 억제제, 파르네실 단백질 트랜스퍼라아제 억제제, EGF 억제제, ErbB-1 (EGFR), ErbB-2, pan erb, IGF1R 억제제, MEK, c-Kit 억제제, FLT-3 억제제, K-Ras 억제제, PI3 키나아제 억제제, JAK 억제제, STAT 억제제, Raf 키나아제 억제제, Akt 억제제, mTOR 억제제, P70S6 키나아제 억제제, WNT 경로 억제제 및 소위 다중 표적화 키나아제 억제제가 포함된다.
- [0339] 바람직한 신호 전달 억제제에는, 제피니티닙(gefitinib) (Iressa®), 세툭시맙(cetuximab) (Erbitux®), 엘로티닙(erlotinib) (Tarceva®), 트라스트주맙(trastuzumab) (Herceptin®), 수니티닙 (Sutent®), 이마티닙 (imatinib) (Gleevec®) 및 PD325901 (Pfizer)이 포함된다.
- [0340] 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물과 함께 사용될 수 있는 신호 전달 억제제의 부가적인 예에는, BMS 214662 (Bristol-Myers Squibb), 로나파닙(lonafarnib) (Sarasar®), 펠리트렉솔(pelitrexol) (AG 2037), 마투주맙(matuzumab) (EMD 7200), 니모투주맙(nimotuzumab) (TheraCIM h-R3®), 파니투무맙(panitumumab) (Vectibix®), 반데타닙 (Zactima®), 파조파닙(pazopanib) (SB 786034), ALT 110 (Alteris Therapeutics), BIBW 2992 (Boehringer Ingelheim) 및 Cervene® (TP 38)이 포함된다.
- [0341] 신호 전달 억제제의 다른 예에는, PF-2341066 (Pfizer), PF-299804 (Pfizer), 카네르티닙(canertinib) (CI 1033), 퍼투주맙(pertuzumab) (Omnitarg®), 라파티닙(lapatinib) (Tykerb®), 펠리티닙(pelitinib) (EKB 569), 밀테포신(miltefosine) (Miltefosin®), BMS 599626 (Bristol-Myers Squibb), 라폴류셀-T(Lapuleucel-T) (Neuvenge®), NeuVax® (E75 암 백신), Osidem® (IDM 1), 무브리티닙(mubritinib) (TAK-165), CP-724,714 (Pfizer), 파니투무맙 (Vectibix®), 라파티닙 (Tykerb®), PF-299804 (Pfizer), 펠리티닙 (EKB 569) 및 퍼투주맙 (Omnitarg®)이 포함된다.
- [0342] 신호 전달 억제제의 다른 예에는, ARRY 142886 (Array Biopharm), 에버롤리무스(everolimus) (Certican®), 조타롤리무스(zotarolimus) (Endeavor®), 템시롤리무스(temsirolimus) (Torisel®), AP 23573 (ARIAD) 및 VX 680 (Vertex)이 포함된다.
- [0343] 또한, 다른 신호 전달 억제제에는, XL 647 (Exelixis), 소라페닙 (Nexavar®), LE-AON (Georgetown University) 및 GI-4000 (GlobeImmune)이 포함된다.
- [0344] 다른 신호 전달 억제제에는, ABT 751 (Abbott), 알보시딕(alvociclib) (flavopiridol), BMS 387032 (Bristol Myers), EM 1421 (Erimos), 인디술람(indisulam) (E 7070), 셀리시클립(seliciclib) (CYC 200), BIO 112 (One Bio), BMS 387032 (Bristol-Myers Squibb), PD 0332991 (Pfizer), AG 024322 (Pfizer), LOXO-101 (Loxo Oncology), 크리조티닙(crizotinib) 및 세리티닙(ceritinib)이 포함된다.
- [0345] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 전형적인 항신생물제와 함께 사용된다. 전형적인 항신생물제에는, 비제한적으로, 호르몬 조절제, 예컨대 호르몬, 항호르몬, 안드로젠 아고니스트, 안드로젠 안타고니스트 및 항에스트로젠 치료제, 히스톤 데아세틸라아제 (HDAC) 억제제, 유전자 침묵화제 또는 유전자 활성화제, 리보뉴클레아제, 프로테오소믹스, 토포이소머라아제 I 억제제, 캄프토테신(camptothecin) 유도체, 토포이소머라아제 II 억제제, 알킬화제, 항대사산물, 폴리(ADP-리보오스) 폴리머라아제-1 (PARP-1) 억제제, 미세소관 억제제, 항생제, 식물 유래 스피нды 억제제, 백금-배위 화합물, 유전자 치료제, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 혈관 표적화제 (VTA) 및 스타틴이 포함된다.
- [0346] 선택적으로 하나 이상의 다른 작용제와 함께 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물과의 병용 요법에 사용되는 전형적인 항신생물제의 예에는, 비제한적으로, 글루코코르티코이드, 예컨대 덱사메타손(dexamethasone), 프

레드니손(prednisone), 프레드니솔론(prednisolone), 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손 및 프록게스틴, 예컨대 메톡시프로게스테론, 메게스트롤 아세테이트 (메가스(Megace)), 미페프리스톤(mifepristone) (RU-486), 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (SERM; 예컨대, 타목시펜(tamoxifen), 랄록시펜(raloxifene), 라소폭시펜(lasofloxifene), 아피목시펜(afimoxifene), 아르족시펜(arzoxifene), 바제독시펜(bazedoxifene), 피스페미펜(fispemifene), 오르멜록시펜(ormeloxifene), 오스페미펜(ospemifene), 테스밀리펜(tesmilifene), 토레미펜(toremifene), 트릴로스탄(trilostane) 및 CHF 4227 (Cheisi)), 선택적 에스트로겐 수용체 하향조절제 (SERD; 예컨대 폴베스트란트(fulvestrant)), 엑세메스탄(exemestane) (아로마신(Aromasin)), 아나스트로졸(anastrozole) (아리미덱스(Arimidex)), 아타메스탄(atamestane), 파드로졸(fadrozole), 레트로졸(letrozole) (페마라(Femara)), 고나도트로핀(gonadotropin) 방출 호르몬 (GnRH; 또한 통상적으로 황체형성 호르몬 방출 호르몬 [LHRH]으로 지칭됨) 아고니스트, 예컨대 부세렐린(buserelin) (수프리팩트(Suprefact)), 고세렐린(goserelin) (졸라덱스(Zoladex)), 류프로렐린 (루프론(Lupron)) 및 트립토텐린(triptorelin) (트렐스타(Trelstar)), 아바렐릭스(abarelix) (플레낙시스(Plenaxis)), 비칼루타미드(bicalutamide) (카소덱스(Casodex)), 시프로테론(cyproterone), 플루타미드(flutamide) (유렉신(Eulexin)), 메게스트롤, 닐루타미드(nilutamide) (닐란드론(Nilandron)) 및 오사테론(osaterone), 두타스테리드(dutasteride), 에프리스테리드(epristeride), 피나스테리드(finasteride), 세레노아 레펜스(Serenoa repens), PHL 00801, 아바렐릭스, 고세렐린, 류프로렐린, 트립토텐린, 비칼루타미드, 타목시펜, 엑세메스탄, 아나스트로졸, 파드로졸, 포르메스탄(formestane), 레트로졸, 및 이들의 조합이 포함된다.

[0347] 본원에 제공된 약학적 조성물과 조합으로 사용되는 전형적인 항신생물제의 다른 예에는, 비제한적으로, 수베롤라닐리드(suberolanilide) 히드록삼산 (SAHA, Merck Inc./Aton Pharmaceuticals), 텡시캡티드 (FR901228 또는 FK228), G2M-777, MS-275, 피발로일옥시메틸 부티레이트 및 PXD-101; 온코나제(Onconase) (란피르나제), PS-341 (MLN-341), 벨케이드(Velcade) (보르테조미브(bortezomib)), 9-아미노캄프토텐신, 벨로테칸(belotecan), BN-80915 (Roche), 캄프토텐신, 디플로모테칸(diflomotecan), 에도테카린(edotecarin), 엑사테칸(exatecan) (Daiichi), 지마테칸(gimatecan), 10-히드록시캄프토텐신, 이리노테칸(irinotecan) HCl (캄프토사르(Camptosar)), 루르토텐칸(lurtotecan), 오라테신(Orathecine) (루비테칸(rubitecan), Supergen), SN-38, 토포테칸(topotecan), 캄프토텐신, 10-히드록시캄프토텐신, 9-아미노캄프토텐신, 이리노테칸, SN-38, 에도테카린, 토포테칸, 아클라루비신(aclarubicin), 파클리탁셀(paclitaxel), 아모나피드(amonafide), 암루비신(amrubicin), 아나마이신(annamycin), 다우노루비신(daunorubicin), 독소루비신(doxorubicin), 엘사미트루신(elsamitrucin), 에피루비신(epirubicin), 에토포시드(etoposide), 이다루비신(idarubicin), 갈라루비신(galarubicin), 히드록시카르바미드, 네모루비신(nemorubicin), 노반트론(novantrone) (미톡산트론(mitoxantrone)), 피라루비신(pirarubicin), 픽산트론(pixantrone), 프로카르바진(procarbazine), 레베카마이신(rebeccamycin), 소부죽산(sobuzoxane), 타플루포시드(tafluposide), 발루비신(valrubicin), 지네카드(Zinecard) (텍스라죽산(dexrazoxane)), 질소 머스타드 N-산화물, 시클로포스파미드, AMD-473, 알트레타민(altretamine), AP-5280, 아파지퀸(apaziquone), 브로스타리신(brostallicin), 벤다무스틴(bendamustine), 부설판(busulphan), 카르보퀸(carboquone), 카르무스틴(carmustine), 클로람부실(chlorambucil), 다카르바진(dacarbazine), 에스트라무스틴(estramustine), 포테무스틴(fotemustine), 글루포스파미드(glufosfamide), 이포스파미드(ifosfamide), KW-2170, 로무스틴(lomustine), 마포스파미드(mafosfamide), 메클로레타민(mechlorethamine), 멜팔란(melphalan), 미토브로니톨(mitobronitol), 미토락톨(mitolactol), 미토마이신(mitomycin) C, 미톡산트론, 니무스틴(nimustine), 라니무스틴(ranimustine), 테모졸로미드(temozolomide), 티오테파(thiotepa) 및 백금 배위 알킬화 화합물, 예컨대 시스플라틴, 파라플라틴 (카르보플라틴), 엡타플라틴, 로바플라틴, 네다플라틴, 엘록사틴(Eloxatin) (옥살리플라틴, Sanofi), 스트렙토조신, 사트라플라틴, 및 이들의 조합이 포함된다.

[0348] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은, 디히드로폴레이트 리덕타아제 억제제 (예컨대, 메토티렉세이트 및 뉴트렉신(NeuTrexin) (트리메트렉세이트)), 퓨린 안타고니스트 (예컨대, 6-메르캅토포린 리보시드, 메르캅토포린, 6-티오구아닌, 클라드리빈(cladribine), 클로파라빈(clofarabine) (클로라(Clolar)), 플루다라빈(fludarabine), 넬라라빈(nelarabine) 및 랄티트렉세드(raltitrexed)), 피리미딘 안타고니스트 (예컨대, 5-플루오로우라실 (5-FU), 알미타(Alimta) (프레메트렉세드 디소듐(premetrexed disodium), LY231514, MTA), 카페시타빈(capecitabine) (Xeloda®), 시토신 아라비노시드, Gemzar® (젬시타빈(gemcitabine), Eli Lilly), 테가푸르(Tegafur) (UFT Orzel 또는 Uforal, 및 테가푸르, 기메스타트(gimestat) 및 오토스타트(otostat)의 TS-1 조합 포함), 독시플루리딘(doxifluridine), 카르모푸르(carmofur), 시타라빈(cytarabine) (옥포스페이트(ocfosfate), 포스페이트 스테아레이트, 지속 방출형 및 리포솜 형태 포함), 에노시타빈(enocitabine), 5-아자

시티딘(5-azacitidine) (비다자(Vidaza)), 데시타빈(decitabine) 및 에틸닐시티딘) 및 다른 항대사산물, 예컨대 에플로르니틴(eflornithine), 히드록시우레아, 류코보린(leucovorin), 놀라트렉세드(nolatrexed) (티미탁(Thymitaq)), 트리아핀, 트리메트렉세이트(trimetrexate), N-(5-[N-(3,4-디히드로-2-메틸-4-옥소퀴나졸린-6-일메틸)-N-메틸아미노]-2-테노일)-L-글루탐산, AG-014699 (Pfizer Inc.), ABT-472 (Abbott Laboratories), INO-1001 (Inotek Pharmaceuticals), KU-0687 (KuDOS Pharmaceuticals) 및 GPI 18180 (Guilford Pharm Inc), 및 이들의 조합과 함께 사용된다.

[0349] 선택적으로 하나 이상의 다른 작용제와 함께 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물과의 병용 요법에 사용되는 전형적인 항신생물 세포독성제의 다른 예에는, 비제한적으로, 아브락산(Abraxane) (Abraxis BioScience, Inc.), 바타불린(Batabulin) (Amgen), EPO 906 (Novartis), 빈플루닌(Vinflunine) (Bristol-Myers Squibb Company), 악티노마이신(actinomycin) D, 블레오마이신(bleomycin), 미토마이신 C, 네오카르지노스타틴(neocarzinostatin) (Zinostatin), 빈블라스틴(vinblastine), 빈크리스틴(vincristine), 빈데신(vindesine), 비노렐빈(vinorelbine) (나벨빈(Navelbine)), 도세탁셀(docetaxel) (탁소테레(Taxotere)), 오르타탁셀(Ortataxel), 파클리탁셀 (탁소프렉신(Taxoprexin) DHA/파클리탁셀 컨쥬게이트 포함), 시스플라틴, 카르보플라틴, 네다플라틴, 옥살리플라틴 (엘록사틴), 사트라플라틴, 캄프토사르, 카페시타빈 (젤로다(Xeloda)), 옥살리플라틴 (엘록사틴), 탁소테레 알트레티노인(Taxotere alitretinoin), 칸포스파미드(Canfosfamide) (Telcyta®), DMXAA (Antisoma), 이반드론산(ibandronic acid), L-아스파라기나아제, 페가스파르가제(pegaspargase) (Oncaspar®), 에파프록시랄(Efaproxiral) (Efaproxyn® 방사선 요법), 벅사로텐(bexarotene) (Targretin®), 테스밀리펜 (DPPE-세포독성의 효능을 증진시킴), Theratope® (Biomira), 트레티노인(Tretinoin) (Vesanoid®), 티라파자민(tirapazamine) (Trizaone®), 모텍사핀 가돌리늄(motexafin gadolinium) (Xcytrin®), Cotara® (mAb) 및 NBI-3001 (Protox Therapeutics), 폴리글루타메이트-파클리탁셀 (Xyotax®), 및 이들의 조합이 포함된다.

[0350] 선택적으로 하나 이상의 다른 작용제와 함께 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물과의 병용 요법에 사용되는 전형적인 항신생물제의 추가예에는, 비제한적으로, 애드벡신(Advexin) (ING 201), TNFerade (GeneVec, 방사선요법에 대한 반응으로 TNF알파를 발현하는 하나 이상의 화합물), RB94 (Baylor College of Medicine), 제나센스(Genasense) (오블리머센(Oblimersen), Genta), 콤프레타스타틴 A4P (CA4P), Oxi-4503, AVE-8062, ZD-6126, TZT-1027, 아토바스타틴(Atorvastatin) (리피토르(Lipitor), Pfizer Inc.), 프로바스타틴(Provastatin) (프라바콜(Pravachol), Bristol-Myers Squibb), 로바스타틴(Lovastatin) (메바코르(Mevacor), Merck Inc.), 심바스타틴(Simvastatin) (조코르(Zocor), Merck Inc.), 플루바스타틴(Fluvastatin) (레스콜(Lescol), Novartis), 세리바스타틴(Cerivastatin) (베이콜(Baycol), Bayer), 로수바스타틴(Rosuvastatin) (크레스토르(Crestor), AstraZeneca), 로보스타틴(Lovostatin), 나이아신(Niacin) (애드비코르(Advicor), Kos Pharmaceuticals), 카듀엣(Caduet), 리피토르, 토르세트라픽(torcetrapib), 및 이들의 조합이 포함된다.

[0351] 일부 구현예는, 유방암의 치료를 필요로 하는 인간에서의 유방암의 치료 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 방법은, 예를 들어 트라스트주맙, 타목시펜, 도세탁셀, 파클리탁셀, 카페시타빈, 젤시타빈, 비노렐빈, 엑세메스탄, 레트로졸 및 아나스트로졸로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 (바람직하게는 1 내지 3개의) 항암제와 조합된 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물의 양을 상기 인간에게 투여하는 것을 포함한다.

[0352] 일부 구현예는, 결장직장암의 치료를 필요로 하는 포유동물, 예컨대 인간에서 결장직장암을 치료하는 방법으로서, 하나 이상의 (바람직하게는 1 내지 3개의) 항암제와 조합된 본원에 제공된 하나 이상의 약학적 조성물의 양을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 특정 항암제의 예에는, 보조 화학요법에 전형적으로 사용되는 것들, 예컨대 FOLFOX, 5-플루오로우라실 (5-FU) 또는 카페시타빈 (젤로다), 류코보린 및 옥살리플라틴 (엘록사틴)의 조합이 포함된다. 특정 항암제의 추가 예에는, 전이성 질환을 위한 화학요법에 전형적으로 사용되는 것들, 예컨대 FOLFOX, 또는 베바시주맙 (아바스틴(Avastin))과 조합된 FOLFOX; 및 FOLFIRI, 5-FU 또는 카페시타빈, 류코보린 및 이리노테칸 (캄프토사르)의 조합이 포함된다. 추가 예에는, 17-DMAG, ABX-EFR, AMG-706, AMT-2003, ANX-510 (보조인자), 아플리딘(aplidine) (플리티덱신, 아플리딘), 아로플라틴(Aroplatin), 악시티닙 (AG-13736), AZD-0530, AZD-2171, 칼메트-게랭균(bacillus Calmette-Guerin) (BCG), 베바시주맙 (아바스틴), BIO-117, BIO-145, BMS-184476, BMS-275183, BMS-528664, 보르테조밋 (벨케이트), C-1311 (시마덱스(Symadex)), 칸투주맙 메르탄신(cantuzumab mertansine), 카페시타빈 (젤로다), 세톡시맙 (에르비투스(Erbitux)), 클로파라빈 (클로파렉스(Clofarex)), CMD-193, 콤프레타스타틴, 코타라(Cotara), CT-2106, CV-247, 데시타빈 (다코젠(Dacogen)), E-7070, E-7820, 에도테카린, EMD-273066, 엔자스타우린 (LY-317615) 에포

틸론(epothilone) B (EPO-906), 엘로티닙 (타르세바(Tarceva)), 플라보피리돌, GCAN-101, 제피니팁 (이레사 (Iressa)), huA33, huC242-DM4, 이마티닙 (글리벡(Gleevec)), 인디술람, ING-1, 이리노테칸 (CPT-11, 캄프토사르) ISIS 2503, 익사베필론(ixabepilone), 라파티닙 (타이커브(Tykerb)), 마파투무맙(mapatumumab) (HGS-ETR1), MBT-0206, MEDI-522 (아브레그린(Abregirin)), 미토마이신, MK-0457 (VX-680), MLN-8054, NB-1011, NGR-TNF, NV-1020, 오블리머센 (제나센스, G3139), 온코벡스(OncoVex), ONYX 015 (CI-1042), 옥살리플라틴 (엘록사틴), 파니투무맙 (ABX-EGF, 벡티빅스(Vectibix)), 펠리티닙 (EKB-569), 페메트렉세드 (알림타(Alimta)), PD-325901, PF-0337210, PF-2341066, RAD-001 (에버롤리무스), RAV-12, 레스베라트롤(Resveratrol), 렉신-G(Rexin-G), S-1 (TS-1), 셀리시클립, SN-38 리포솜, 소듐 스티보글루코네이트(Sodium stibogluconate) (SSG), 소라페닙 (넥사바르(Nexavar)), SU-14813, 수니티닙 (수텐트(Sutent)), 템시롤리무스 (CCI 779), 테트라티오폴리브레이트, 탈로미드, TLK-286 (텔시타(Telcyta)), 토포테칸 (히캄틴(Hycamtin)), 트라벡테딘(trabectedin) (온델리스(Yondelis)), 바탈라닙 (PTK-787), 보리노스타트(vorinostat) (SAHA, 졸린자(Zolinza)), WX-UK1 및 ZYC300이 포함된다 (여기서 병용 항암제의 양과 함께인 활성제의 양은 결장직장암의 치료에 효과적임).

[0353] 일부 구현예는, 신장 세포 암종의 치료를 필요로 하는 인간에서 신장 세포 암종을 치료하는 방법으로서, 카페시타빈 (젤로다), 인터페론 알파, 인터류킨-2, 베바시주맙 (아바스틴), 켄시타빈 (켄자르(Gemzar)), 탈리도미드, 세톡시맙 (에르비투스), 바탈라닙 (PTK-787), 수텐트, AG-13736, SU-11248, 타르세바, 이레사, 라파티닙 및 글리벡으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 (바람직하게는 1 내지 3개의) 항암제와 조합된 본원에 제공된 약학적 조성물의 양을 상기 인간에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 병용 항암제의 양과 함께인 활성제의 양이 신장 세포 암종의 치료에 효과적인 방법을 제공한다.

[0354] 일부 구현예는, 흑색종의 치료를 필요로 하는 인간에서 흑색종을 치료하는 방법으로서, 인터페론 알파, 인터류킨-2, 테코졸로미드 (테모다르(Temodar)), 도세탁셀 (탁소테레), 파클리탁셀, 다카르바진 (DTIC), 카르무스틴 (또한 BCNU로 공지됨), 시스플라틴, 빈블라스틴, 타목시펜, PD-325,901, 악시티닙, 베바시주맙 (아바스틴), 탈리도미드, 소라페닙, 바탈라닙 (PTK-787), 수텐트, CpG-7909, AG-13736, 이레사, 라파티닙 및 글리벡으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 (바람직하게는 1 내지 3개의) 항암제와 조합된 본원에 제공된 약학적 조성물의 양을 상기 인간에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 병용 항암제의 양과 함께인 활성제의 양이 흑색종의 치료에 효과적인 방법을 제공한다.

[0355] 일부 구현예는, 폐암의 치료를 필요로 하는 인간에서 폐암을 치료하는 방법으로서, 카페시타빈 (젤로다), 베바시주맙 (아바스틴), 켄시타빈 (켄자르), 도세탁셀 (탁소테레), 파클리탁셀, 프레메트렉세드 디소듐 (알림타), 타르세바, 이레사, 비노렐빈, 이리노테칸, 에토포시드, 빈블라스틴 및 파라플라틴 (카르보플라틴)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 (바람직하게는 1 내지 3개의) 항암제와 조합된 본원에 제공된 약학적 조성물의 양을 상기 인간에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 병용 항암제의 양과 함께인 활성제의 양이 폐암의 치료에 효과적인 방법을 제공한다.

[0356] 암 대상에서, ALK1, BDNF, NGF, NGFR, NTF3, NTF4, ROS1, SORT1, NTRK1, NTRK2 및 NTRK3으로부터 선택되는 적어도 하나의 표적 유전자에서의 적어도 하나의 유전자 변형의 존재는, ALK, ROS1, TrkA, TrkB 및 TrkC 바이오마커 중 적어도 2개, 3개, 4개 또는 전부와 결합하는 하나 이상의 항체를 포함하는 검정의 사용에 의해 검출될 수 있다. 생물학적 샘플에서 검출된 하나 이상의 분자 변형은 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 바이오마커를 수반할 수 있다. 생물학적 샘플에서 하나 이상의 분자 변형의 존재에 대한 지식은, 생물학적 샘플을 바이오마커에 특이적인 하나 이상의 항체 또는 이의 단편과 접촉시키는 것을 포함하는 검정으로부터 획득될 수 있다. 일부 경우에, 특이적 항체는 모노클로날 항체이다. 일부 경우에, 특이적 항체는 D5F3<sup>®</sup>, D4D5<sup>®</sup>, C17F1<sup>®</sup> 및 이들의 조합 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 경우에, 생물학적 샘플은 하나 이상의 특이적 항체와 동시에 접촉된다. 일부 경우에, 생물학적 샘플은 특이적 항체와 순차적으로 접촉된다. 일부 경우에, 하나 이상의 분자 변형은 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 및 TrkC 바이오마커 중 하나 이상의 상승된 발현을 유도한다. 일부 경우에, 하나 이상의 분자 변형에 대한 지식은, 하기 단계를 포함하는, 하나 이상의 바이오마커의 발현이 상승되었는지를 결정하는 검정으로부터 획득된다: (a) 생물학적 샘플에서 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 측정하는 단계; 및 (b) 측정된 발현 수준을 참조 발현 수준과 비교하는 단계.

[0357] 본원에 사용된 바, 용어 "참조 수준"은, 대조군 인간 또는 대상에서 표적 바이오마커(들)의 공지된 발현 수준을 나타낸다. 일부 경우에, 참조 발현 수준은 건강한 인간 또는 대상에서의 표적 바이오마커(들)의 발현 수준이다. 일부 경우에, 참조 발현 수준은 건강한 대조군 세포의 집단에서의 표적 바이오마커(들)의 발현 수준이다. 일부 경우에, 참조 발현 수준은 하나 이상의 분자 변형을 보유하는 것으로 이전에 결정되었던 대조군 인간 또는 대상



에서의 표적 바이오마커(들)의 발현 수준이다. 일부 경우에, 참조 발현 수준은 하나 이상의 분자 변형을 보유하는 것으로 이전에 결정되었던 대조군 세포의 집단에서의 표적 바이오마커(들)의 발현 수준이다.

[0358] 일부 경우에, 하나 이상의 분자 변형에 대한 지식은 항체-기반 검정으로부터 획득된다. 상기 항체-기반 검정은 일반적으로 임의의 항체-기반 검정일 수 있고, 예를 들어 ELISA, 면역조직화학, 웨스턴 블로팅, 질량 분광법, 유세포 분석, 단백질-마이크로어레이, 면역형광 및 다중 검출 검정일 수 있다. 일부 경우에, 상기 항체-기반 검정은 면역조직화학 분석을 포함한다.

[0359] 일부 경우에, 대상의 암 또는 전암성 체장 세포에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 상향조절 결함 또는 하향조절 결함과 같은 조절 결함, 예를 들어 구성적으로 활성화된 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제를 인코딩하는 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키메라 유전좌위, 또는 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하는 단계는, 체장암성 또는 전암성 세포 집단으로부터의 세포 추출물에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 활성을 검정하는 것을 포함한다. 일부 경우에, 대상의 암 또는 전암성 체장 세포에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 상향조절 결함 또는 하향조절 결함과 같은 조절 결함, 예를 들어 구성적으로 활성화된 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제를 인코딩하는 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키메라 유전좌위, 또는 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하는 단계는, 체장암성 또는 전암성 세포 집단으로부터의 RNA 집단에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 전사체 축적을 검정하는 것을 포함한다. 일부 경우에, 대상의 암 또는 전암성 체장 세포에서 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 상향조절 결함 또는 하향조절 결함과 같은 조절 결함, 예를 들어 구성적으로 활성화된 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제를 인코딩하는 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 키메라 유전좌위, 또는 ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 결실과 같은 삭제 돌연변이를 식별하는 단계는, 체장암성 또는 전암성 세포 집단으로부터의 세포 또는 세포들을 포함하는 세포 또는 세포들 또는 세포 집단에서 게놈 데옥시리보핵산 서열과 같은 핵산 서열을 결정하는 것을 포함한다.

[0360] 본원에 사용된 바, 용어 "마이크로어레이"는, 다른 분자 중 또는 항체와 결합할 수 있는 고체 지지체 상에 장착된 어레이 요소 (예를 들어, 대상으로부터의 생물학적 샘플의 작은 샘플, 예컨대 조직 샘플)의 정렬된 배열을 의미한다. 어레이 요소는 바람직하게는 적어도 하나 이상의 상이한 어레이 요소가 존재하도록 배열된다.

[0361] 본원에 사용된 바, 용어 "고체 지지체"는, 예를 들어 단백질 및 핵산과 같은 다양한 성분에 물리적으로 부착되어, 성분을 고정시키는 잘 알려진 고체 물질을 의미한다. 본원에 사용된 바, 용어 "고체 지지체"는, 비(非)액체 물질을 의미한다. 고체 지지체는, 비제한적으로, 막, 시트, 겔, 유리, 플라스틱 또는 금속일 수 있다. 고정된 성분은 공유 결합에 의해 및/또는 예를 들어 수소 결합 상호작용, 소수성 인력 및 이온력과 같은 비(非)공유 결합적 인력을 통해 고체 지지체와 회합될 수 있다.

[0362] 일부 경우에, 본원에 제공된 방법에 적합한 마이크로어레이는 적어도 1, 2, 4, 6, 8, 10 스폿(spot)/cm<sup>2</sup>, 바람직하게는 적어도 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 더욱 바람직하게는 적어도 210, 220, 230, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000 또는 9000 스폿/cm<sup>2</sup>의 밀도를 갖는다.

[0363] 일부 경우에, 어레이 상의 스폿이 각각 상이한 종의 바이오마커를 나타낼 수 있거나, 어레이 상의 다수의 스폿이 동일한 종의 바이오마커를 나타낼 수 있다고 고려된다. 일부 경우에, 상기 스폿은 각각 정체성 또는 특성이 상이한 어레이 요소를 나타낸다.

[0364] 일부 경우에, 본 개시의 이러한 및 다른 양태에 따른 방법의 구현은, 투여 단계 전, 2차 분석 검정으로부터 대상의 암에서 유전자 변형에 대한 지식을 획득하는 것을 추가로 포함한다. 2차 분석 검정은 일반적으로 당업자에게 공지된 임의의 분석 검정일 수 있고, 예를 들어 항체-기반 검정, 뉴클레오타이드-기반 검정 또는 효소 활성 검정일 수 있다. 적합한 2차 분석 검정의 비제한적인 예에는, 모세관 전기영동, 핵산 서열분석, 폴리펩티드 서열 분석, 제한 소화, 핵산 증폭-기반 검정, 핵산 하이브리드화 검정, 비교 게놈 하이브리드화, 실시간 PCR, 정량적 역전사 PCR (qRT-PCR), PCR-RFLP 검정, HPLC, 질량 분광학적 유전형분석, 형광 제자리 부합법 (FISH), 차세대 서열분석 (NGS) 및 키나아제 활성 검정이 포함된다. 적합한 2차 분석 검정의 다른 예에는, ELISA, 면역조직화학, 웨스턴 블로팅, 질량 분광법, 유세포 분석, 단백질-마이크로어레이, 면역형광 및 다중 검출 검정이 포함된다.

[0365] 일부 경우에, FISH 분석은 본원에 기재된 바와 같은 융합 유전자 또는 유전자 산물과 같은 하나 이상의 분자 변

형을 유도하는 염색체 재배열을 식별하는데 사용된다. 예를 들어, FISH를 수행하기 위해, 제1 검출 가능한 표지로 태깅된 적어도 하나의 제1 프로브는 유전자의 하나 이상의 엑손에서와 같이 융합 유전자의 제1 유전자를 표적화하도록 설계될 수 있고, 제2 검출 가능한 표지로 태깅된 적어도 하나의 제2 프로브는 유전자의 하나 이상의 엑손 (예를 들어, 티로신 키나아제 도메인을 포함하는 단백질의 일부를 함유하는 엑손)에서와 같이 융합 유전자의 제2 유전자를 표적화하도록 설계될 수 있다. 적어도 하나의 제1 프로브 및 적어도 하나의 제2 프로브는 융합 유전자 또는 유전자 산물을 보유하지 않는 대상과 비교하여, 융합을 보유하는 대상에서 서로 더 근접할 것이다. 일부 경우에, FISH 검정의 변형, 예를 들어 "분리(break-apart) FISH"는, 본원에 제공된 방법에 의해 선택된 대상을 평가하는데 사용된다. 이러한 방법에 의해, 융합 접합을 표적화하는 적어도 하나의 프로브, 및 예를 들어 유전자의 하나 이상의 엑손 및/또는 인트론에서 융합의 대상 유전자를 표적화하는 적어도 하나의 프로브가 이용된다. 정상 세포에서, 두 가지 프로브는 모두 관찰될 것이며 (또는 유전자 융합의 2개의 유전자의 근접성으로 인해 2차 색상이 관찰될 것임), 전좌가 일어날 때 단일 유전자 프로브만 관찰되거나, 또는 프로브를 관찰하는 당업자가 관련 유전자 융합 또는 결실이 샘플에 존재하는지를 결정할 수 있도록, 상이한 색상을 갖는 프로브가 분리될 것이다. 일반적으로, FISH 검정은 슬라이드 상에 배치된 포르말린 고정 파라핀 포매 조직 절편을 사용하여 수행된다. 조직 샘플 절편으로부터의 DNA는 단일-가닥 형태로 변성되고, 이어서 당업자에게 공지된 방법 및 기술을 사용하여 설계 및 제조될 수 있는 적절한 DNA 프로브와 하이브리드화될 수 있다. 하이브리드화 후, 임의의 비(非)결합된 프로브는 일련의 세척에 의해 제거될 수 있고, 세포의 핵은 청색 형광을 나타내는 DNA-특이적 염색인 DAPI (4',6-디아미디노-2-페닐인돌)로 대조-염색된다. 프로브 또는 프로브들의 하이브리드화는 형광 신호의 가시화를 가능하게 하는 적절한 여기 및 방출 필터가 장착된 형광 현미경을 사용하여 관찰된다.

[0366] 예를 들어, 분리 FISH 검정은 ALK 유전자 유전좌위와 관련된 다수의 유형의 재배열을 검출하는데 사용될 수 있다. 상기 방법에서, 비소세포 폐암 (NSCLC)을 앓는 일부 대상으로부터의 종양 세포는, 녹색 (FITC), 적색 (Texas red) 및 청색 (4',6-디아미디노-2-페닐인돌)뿐 아니라, 이중 (적색/녹색) 및 삼중 (청색, 적색, 녹색) 대역 통과 필터를 포함하는 단일 간섭 필터 세트를 사용하여 검출 시 ALK-양성 FISH 패턴을 나타낸다. ALK 유전자의 융합은 분리된 주황색 및 녹색 신호, 단일 주황색 신호, 또는 단일 주황색 및 단일 녹색 신호로서 가시화된다.

[0367] 상기 기재된 바와 동일한 방법을 사용하지만, 표적 분자 변형에 적절하며, 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있는 방식으로 검정에 사용된 시약, 프로브 및 다른 물질을 변경함으로써, 암 대상에서 유래된 생물학적 샘플에서 ROS1, TrkA, TrkB 및 TrkC에 대한 관련 분자 변형을 확인할 수 있다.

[0368] 당업계에 공지된 FISH 방법의 다른 변형은 본원에 제공된 방법에 따라 선택된 대상을 평가하는데 적합하다.

[0369] 본원에 제공된 방법 일부 경우에, 암은 역형성 대세포 림프종 (ALCL), 결장직장암 (CRC), 담관암종, 위 교모세포종 (GBM), 평활근육종, 흑색종, 비소세포 폐암 (NSCLC), 편평 세포 폐암, 신경모세포종 (NB), 난소암, 췌장암, 전립선암, 수질성 갑상선암, 유방암 및 유두상 갑상선암으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 경우에, 하나 이상의 분자 변형의 존재에 대한 지식이 복수의 생물학적 샘플 상에서 동시에 수행되는 검정으로부터 획득되는, 상기과 같은 방법이 제공된다. 일부 경우에, 복수의 생물학적 샘플은 다중시험 플랫폼(multitest platform)으로 검정될 수 있다.

[0370] 본원에 사용된 바, 용어 "다중시험 플랫폼"은, 하나 이상의 반응 혼합물, 현탁액 또는 검출 반응을 함유하는 임의의 적합한 수단을 포함하는 것으로 의도된다. 이와 같이, 다수의 스크리닝 이벤트의 결과는 하나의 표면 상에 조립될 수 있어, 하나 초과 실험을 동시에 수행하기 위해 다중 요소 또는 부분들을 갖거나, 이로 이루어진 "다중시험 플랫폼"을 유도할 수 있다. 용어 "다중시험 플랫폼"은, 단백질 칩, 마이크로티터 플레이트, 다중-웰 플레이트, 마이크로카드, 시험 튜브, 페트리 플레이트, 트레이, 슬라이드 등을 포함하는 것으로 의도된다. 일부 경우에, 다중화는 복수의 별개의 생물학적 샘플 각각에서 복수의 스크리닝 이벤트를 동시에 수행하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 분석되는 생물학적 샘플의 수는 슬라이드 상의 스폿의 수, 및 각각의 스폿에서 수행되는 시험의 수를 기준으로 할 수 있다 (실시예 2에 보다 상세하게 기재되어 있음). 또 다른 예에서, 분석되는 생물학적 샘플의 수는 다중-웰 플레이트 내 웰의 수, 및 각각의 웰에서 수행되는 시험의 수를 기준으로 할 수 있다. 예를 들어, 6-웰, 12-웰, 24-웰, 48-웰, 96-웰, 384-웰, 1536-웰 또는 3456-웰 마이크로티터 플레이트가 본원에 개시된 방법에 유용할 수 있지만, 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 각각의 마이크로티터 웰이 대상 생물학적 샘플을 함유할 필요는 없다. 마이크로티터 플레이트의 크기, 및 각각의 웰에서의 대상 생물학적 샘플의 수에 따라, 매우 많은 수의 시험이 동시에 실행될 수 있다. 실시예 2에는 마이크로슬라이드에 대한 다중화가 예시되었지만, 다중화를 위해 다른 포맷이 사용될 수 있다고 이해될 것이다.

- [0371] 일부 경우에, 복수의 생물학적 샘플이 적어도 6, 12, 24, 48, 96, 200, 384, 400, 500, 1000, 1250, 1500 또는 3000개의 샘플을 포함하는, 상기와 같은 방법이 제공된다.
- [0372] 일부 경우에, 하나 이상의 분자 변형이 유전자 돌연변이, 유전자 증폭, 유전자 재배열, 단일-뉴클레오티드 변이 (SNV), 결실, 삽입, InDel 돌연변이, 단일 뉴클레오티드 점 돌연변이 (SNP), 후성유전학적 변형, 스플라이싱 변이체, RNA/단백질 과발현 및 비정상 RNA/단백질 발현으로부터 선택되는, 상기와 같은 방법이 제공된다. 일부 경우에, 유전자 변형이 바이오마커 유전자의 코딩 서열 내 이중 핵산 서열의 삽입을 포함하는, 상기와 같은 방법이 제공된다. 일부 경우에, 삽입이 융합 펩티드를 인코딩하는 키메라 핵산 서열을 형성하는, 상기와 같은 방법이 제공된다.
- [0373] 일부 경우에, 하나 이상의 분자 변형에 대한 지식을 획득하는 단계가 하나 이상의 분자 변형을 포함하는 핵산 서열 및/또는 아미노산 서열을 결정하는 것을 추가로 포함하는, 상기와 같은 방법이 제공된다. 일부 경우에, 선택된 암 대상 종양으로부터의 하나 이상의 분자 변형을 포함하는 핵산 서열이 서열분석된다. 일부 경우에, 서열은 차세대 서열분석 방법에 의해 결정된다.
- [0374] 일부 구현예는, 하나 이상의 화학요법제 또는 방사선요법, 예컨대 암을 치료하거나, 암의 증상을 완화시키거나, 또는 암의 발병을 방지 또는 지연시키기 위해 통상적으로 투여되는 방사선요법과 조합된, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 치료적 유효량을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 이러한 작용제는, 비제한적으로, 항호르몬제, 예컨대 항에스트로겐, 항안드로겐 및 아로마타아제 억제제, 토포이소머라아제 I 억제제, 토포이소머라아제 II 억제제, 미세소관을 표적화하는 작용제, 백금계 작용제, 알킬화제, DNA 손상 또는 삽입제, 항신생물성 항대사산물, 다른 키나아제 억제제, 다른 항혈관형성제, 키네신 억제제, 치료용 모노클로날 항체, mTOR 억제제, 히스톤 데아세틸라아제 억제제, 파르네실 트랜스퍼라아제 억제제 및 저산소 반응 억제제를 포함할 수 있다.
- [0375] 일부 구현예는, 항암 요법에서 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 조합 제제로서, 하나 이상의 화학요법제 및 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물을 포함하는 제품 또는 키트를 제공한다.
- [0376] 일부 구현예는, 상기 암이 비소세포 폐암, 유두상 갑상선암, 신경모세포종, 췌장암 및 결장직장암으로부터 선택되는, 본원에 기재된 임의의 방법을 포함한다. 일부 구현예는, 상기 암이 비소세포 폐암인, 본원에 기재된 임의의 방법이다. 일부 구현예는, 상기 암이 유두상 갑상선암인, 본원에 기재된 임의의 방법을 포함한다. 일부 구현예는, 상기 암이 신경모세포종인, 본원에 기재된 임의의 방법을 포함한다. 일부 구현예는, 상기 암이 췌장암인, 본원에 기재된 임의의 방법을 포함한다. 일부 구현예는, 상기 암이 결장직장암인, 본원에 기재된 임의의 방법을 포함한다.
- [0377] 일부 구현예는, 약제로서 사용하기 위한 본원에 제공된 임의의 약학적 조성물에 관한 것이다. 일부 구현예는, 비정상 세포 성장의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 본원에 제공된 임의의 약학적 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0378] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $T_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 2 시간 내지 약 5 시간, 또는 약 2.5 시간 내지 약 4.7 시간, 또는 약 2.4 시간 내지 약 4.7 시간, 또는 약 2.6 시간 내지 약 4.8 시간인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.
- [0379] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-

(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $T_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 2 시간 내지 약 5 시간, 또는 약 2.5 시간 내지 약 4.7 시간, 또는 약 2.4 시간 내지 약 4.7 시간, 또는 약 2.6 시간 내지 약 4.8 시간인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

[0380] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 식후 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $T_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 4 시간 내지 약 8 시간, 또는 약 4.6 시간 내지 약 5.4 시간, 또는 약 4.5 시간 내지 약 7.2 시간, 또는 약 4.2 시간 내지 약 6.7 시간인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

[0381] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $T_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 4 시간 내지 약 8 시간, 또는 약 4.6 시간 내지 약 5.4 시간, 또는 약 4.5 시간 내지 약 7.2 시간, 또는 약 4.2 시간 내지 약 6.7 시간인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

[0382] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $C_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 1200 nM 내지 약 3500 nM, 또는 약 1500 nM 내지 약 2800 nM, 또는 약 1490 nM 내지 약 3030 nM, 또는 약 1670 nM 내지 약 2930 nM인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.



- [0383] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $C_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 1200 nM 내지 약 3500 nM, 또는 약 1500 nM 내지 약 2800 nM, 또는 약 1490 nM 내지 약 3030 nM, 또는 약 1670 nM 내지 약 2930 nM인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.
- [0384] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 식후 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $C_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 1500 nM 내지 약 3500 nM, 또는 약 1810 nM 내지 약 3070 nM, 또는 약 2210 nM 내지 약 2990 nM, 또는 약 1990 nM 내지 약 2810 nM인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.
- [0385] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $C_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 1500 nM 내지 약 3500 nM, 또는 약 1810 nM 내지 약 3070 nM, 또는 약 2210 nM 내지 약 2990 nM, 또는 약 1990 nM 내지 약 2810 nM인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.
- [0386] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 30,000 nM\*hr 내지 약 85,000 nM\*hr, 또는 약 34,100 nM\*hr 내지 약 71,700 nM\*hr, 또는 약 32,500 nM\*hr 내지 약 79,700 nM\*hr, 또는 약 37,100 nM\*hr 내지 약 77,300 nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서,

서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

[0387] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 30,000 nM\*hr 내지 약 85,000 nM\*hr, 또는 약 34,100 nM\*hr 내지 약 71,700 nM\*hr, 또는 약 32,500 nM\*hr 내지 약 79,700 nM\*hr, 또는 약 37,100 nM\*hr 내지 약 77,300 nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

[0388] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 식후 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 35,000 nM\*hr 내지 약 90,000 nM\*hr, 또는 약 38,900 nM\*hr 내지 약 78,700 nM\*hr, 또는 약 58,900 nM\*hr 내지 약 84,700 nM\*hr, 또는 약 51,300 nM\*hr 내지 약 77,500 nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

[0389] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 35,000 nM\*hr 내지 약 90,000 nM\*hr, 또는 약 38,900 nM\*hr 내지 약 78,700 nM\*hr, 또는 약 58,900 nM\*hr 내지 약 84,700 nM\*hr, 또는 약 51,300 nM\*hr 내지 약 77,500 nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

[0390] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 30,000 nM\*hr 내지 약 85,000 nM\*hr, 또는 약 34,700 nM\*hr 내지 약 72,900 nM\*hr, 또는 약 33,200 nM\*hr 내지 약 81,200 nM\*hr, 또는 약 37,800 nM\*hr 내지 약 78,800 nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산,

푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

[0391] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 30,000 nM\*hr 내지 약 85,000 nM\*hr, 또는 약 34,700 nM\*hr 내지 약 72,900 nM\*hr, 또는 약 33,200 nM\*hr 내지 약 81,200 nM\*hr, 또는 약 37,800 nM\*hr 내지 약 78,800 nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

[0392] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 식후 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 35,000 nM\*hr 내지 약 90,000 nM\*hr, 또는 약 39,100 nM\*hr 내지 약 79,700 nM\*hr, 또는 약 59,400 nM\*hr 내지 약 87,200 nM\*hr, 또는 약 51,700 nM\*hr 내지 약 79,700 nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

[0393] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 35,000 nM\*hr 내지 약 90,000 nM\*hr, 또는 약 39,100 nM\*hr 내지 약 79,700 nM\*hr, 또는 약 59,400 nM\*hr 내지 약 87,200 nM\*hr, 또는 약 51,700 nM\*hr 내지 약 79,700 nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

[0394] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 산미제가 타르타르산이고, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $T_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 2 시간 내지 약 5 시간, 또는 약 2.5 시간

내지 약 4.7 시간, 또는 약 2.4 시간 내지 약 4.7 시간, 또는 약 2.6 시간 내지 약 4.8 시간인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0395] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 산미제가 타르타르산이고, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $T_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 2 시간 내지 약 5 시간, 또는 약 2.5 시간 내지 약 4.7 시간, 또는 약 2.4 시간 내지 약 4.7 시간, 또는 약 2.6 시간 내지 약 4.8 시간인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0396] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 산미제가 타르타르산이고, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 식후 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $T_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 4 시간 내지 약 8 시간, 또는 약 4.6 시간 내지 약 5.4 시간, 또는 약 4.5 시간 내지 약 7.2 시간, 또는 약 4.2 시간 내지 약 6.7 시간인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0397] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 산미제가 타르타르산이고, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $T_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 4 시간 내지 약 8 시간, 또는 약 4.6 시간 내지 약 5.4 시간, 또는 약 4.5 시간 내지 약 7.2 시간, 또는 약 4.2 시간 내지 약 6.7 시간인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0398] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 산미제가 타르타르산이고, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $C_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 1200 nM 내지 약 3500 nM, 또는 약 1500 nM 내지 약 2800 nM, 또는 약 1490 nM 내지 약 3030 nM, 또는 약 1670 nM 내지 약 2930 nM인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0399] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 산미제가 타르타르산이고, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $C_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 1200 nM 내지 약 3500 nM, 또는 약 1500 nM 내지 약 2800 nM, 또는 약 1490 nM 내지 약 3030 nM, 또는 약 1670 nM 내지 약 2930 nM인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0400] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 산미제가 타르타르산이고, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 식후 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈



아미드의  $C_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 1500 nM 내지 약 3500 nM, 또는 약 1810 nM 내지 약 3070 nM, 또는 약 2210 nM 내지 약 2990 nM, 또는 약 1990 nM 내지 약 2810 nM인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0401] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 산미제가 타르타르산이고, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $C_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 1500 nM 내지 약 3500 nM, 또는 약 1810 nM 내지 약 3070 nM, 또는 약 2210 nM 내지 약 2990 nM, 또는 약 1990 nM 내지 약 2810 nM인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0402] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 산미제가 타르타르산이고, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 30,000 nM\*hr 내지 약 85,000 nM\*hr, 또는 약 34,100 nM\*hr 내지 약 71,700 nM\*hr, 또는 약 32,500 nM\*hr 내지 약 79,700 nM\*hr, 또는 약 37,100 nM\*hr 내지 약 77,300 nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0403] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 산미제가 타르타르산이고, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 30,000 nM\*hr 내지 약 85,000 nM\*hr, 또는 약 34,100 nM\*hr 내지 약 71,700 nM\*hr, 또는 약 32,500 nM\*hr 내지 약 79,700 nM\*hr, 또는 약 37,100 nM\*hr 내지 약 77,300 nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0404] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 산미제가 타르타르산이고, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 식후 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 35,000 nM\*hr 내지 약 90,000 nM\*hr, 또는 약 38,900 nM\*hr 내지 약 78,700 nM\*hr, 또는 약 58,900 nM\*hr 내지 약 84,700 nM\*hr, 또는 약 51,300 nM\*hr 내지 약 77,500 nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0405] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 산미제가 타르타르산이고, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 35,000 nM\*hr 내지 약 90,000 nM\*hr, 또는 약 38,900 nM\*hr 내지 약 78,700 nM\*hr, 또는 약 58,900 nM\*hr 내지 약 84,700 nM\*hr, 또는 약 51,300 nM\*hr 내지 약 77,500 nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0406] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 산미제가 타르타르산이고, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-

-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 30,000 nM\*hr 내지 약 85,000 nM\*hr, 또는 약 34,700 nM\*hr 내지 약 72,900 nM\*hr, 또는 약 33,200 nM\*hr 내지 약 81,200 nM\*hr, 또는 약 37,800 nM\*hr 내지 약 78,800 nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0407] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 산미제가 타르타르산이고, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 30,000 nM\*hr 내지 약 85,000 nM\*hr, 또는 약 34,700 nM\*hr 내지 약 72,900 nM\*hr, 또는 약 33,200 nM\*hr 내지 약 81,200 nM\*hr, 또는 약 37,800 nM\*hr 내지 약 78,800 nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0408] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 산미제가 타르타르산이고, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 식후 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 35,000 nM\*hr 내지 약 90,000 nM\*hr, 또는 약 39,100 nM\*hr 내지 약 79,700 nM\*hr, 또는 약 59,400 nM\*hr 내지 약 87,200 nM\*hr, 또는 약 51,700 nM\*hr 내지 약 79,700 nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0409] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 산미제가 타르타르산이고, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 35,000 nM\*hr 내지 약 90,000 nM\*hr, 또는 약 39,100 nM\*hr 내지 약 79,700 nM\*hr, 또는 약 59,400 nM\*hr 내지 약 87,200 nM\*hr, 또는 약 51,700 nM\*hr 내지 약 79,700 nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0410] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $T_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 2 시간 내지 약 5 시간, 또는 약 2.5 시간 내지 약 4.7 시간, 또는 약 2.4 시간 내지 약 4.7 시간, 또는 약 2.6 시간 내지 약 4.8 시간인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하고, 캡슐 형태인 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

[0411] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-

4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $T_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 2 시간 내지 약 5 시간, 또는 약 2.5 시간 내지 약 4.7 시간, 또는 약 2.4 시간 내지 약 4.7 시간, 또는 약 2.6 시간 내지 약 4.8 시간인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하고, 캡슐 형태인 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

[0412] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 식후 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $T_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 4 시간 내지 약 8 시간, 또는 약 4.6 시간 내지 약 5.4 시간, 또는 약 4.5 시간 내지 약 7.2 시간, 또는 약 4.2 시간 내지 약 6.7 시간인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하고, 캡슐 형태인 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

[0413] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $T_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 4 시간 내지 약 8 시간, 또는 약 4.6 시간 내지 약 5.4 시간, 또는 약 4.5 시간 내지 약 7.2 시간, 또는 약 4.2 시간 내지 약 6.7 시간인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하고, 캡슐 형태인 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

[0414] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $C_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 1200 nM 내지 약 3500 nM, 또는 약 1500 nM 내지 약 2800 nM, 또는 약 1490 nM 내지 약 3030 nM, 또는 약 1670 nM 내지 약 2930 nM인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하고, 캡슐 형태인 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

- [0415] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $C_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 1200 nM 내지 약 3500 nM, 또는 약 1500 nM 내지 약 2800 nM, 또는 약 1490 nM 내지 약 3030 nM, 또는 약 1670 nM 내지 약 2930 nM인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하고, 캡슐 형태인 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.
- [0416] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 식후 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $C_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 1500 nM 내지 약 3500 nM, 또는 약 1810 nM 내지 약 3070 nM, 또는 약 2210 nM 내지 약 2990 nM, 또는 약 1990 nM 내지 약 2810 nM인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하고, 캡슐 형태인 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.
- [0417] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $C_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 1500 nM 내지 약 3500 nM, 또는 약 1810 nM 내지 약 3070 nM, 또는 약 2210 nM 내지 약 2990 nM, 또는 약 1990 nM 내지 약 2810 nM인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하고, 캡슐 형태인 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.
- [0418] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $AUC(0 \rightarrow 120)$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 30,000 nM\*hr 내지 약 85,000 nM\*hr, 또는 약 34,100 nM\*hr 내지 약 71,700 nM\*hr, 또는 약 32,500 nM\*hr 내지 약 79,700 nM\*hr, 또는 약 37,100 nM\*hr 내지 약 77,300 nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하고, 캡슐 형태인 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도



하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

[0419] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 30,000 nM\*hr 내지 약 85,000 nM\*hr, 또는 약 34,100 nM\*hr 내지 약 71,700 nM\*hr, 또는 약 32,500 nM\*hr 내지 약 79,700 nM\*hr, 또는 약 37,100 nM\*hr 내지 약 77,300 nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하고, 캡슐 형태인 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

[0420] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 식후 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 35,000 nM\*hr 내지 약 90,000 nM\*hr, 또는 약 38,900 nM\*hr 내지 약 78,700 nM\*hr, 또는 약 58,900 nM\*hr 내지 약 84,700 nM\*hr, 또는 약 51,300 nM\*hr 내지 약 77,500 nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하고, 캡슐 형태인 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

[0421] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 35,000 nM\*hr 내지 약 90,000 nM\*hr, 또는 약 38,900 nM\*hr 내지 약 78,700 nM\*hr, 또는 약 58,900 nM\*hr 내지 약 84,700 nM\*hr, 또는 약 51,300 nM\*hr 내지 약 77,500 nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하고, 캡슐 형태인 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

[0422] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 30,000 nM\*hr 내지 약 85,000 nM\*hr, 또는 약 34,700 nM\*hr 내지 약 72,900 nM\*hr, 또는 약 33,200 nM\*hr 내지 약 81,200 nM\*hr, 또는 약 37,800 nM\*hr 내지 약 78,800

nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하고, 캡슐 형태인 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

[0423] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 30,000 nM\*hr 내지 약 85,000 nM\*hr, 또는 약 34,700 nM\*hr 내지 약 72,900 nM\*hr, 또는 약 33,200 nM\*hr 내지 약 81,200 nM\*hr, 또는 약 37,800 nM\*hr 내지 약 78,800 nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하고, 캡슐 형태인 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

[0424] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 식후 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 35,000 nM\*hr 내지 약 90,000 nM\*hr, 또는 약 39,100 nM\*hr 내지 약 79,700 nM\*hr, 또는 약 59,400 nM\*hr 내지 약 87,200 nM\*hr, 또는 약 51,700 nM\*hr 내지 약 79,700 nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하고, 캡슐 형태인 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

[0425] 일부 구현예에서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 35,000 nM\*hr 내지 약 90,000 nM\*hr, 또는 약 39,100 nM\*hr 내지 약 79,700 nM\*hr, 또는 약 59,400 nM\*hr 내지 약 87,200 nM\*hr, 또는 약 51,700 nM\*hr 내지 약 79,700 nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하고, 캡슐 형태인 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 유기 산미제이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 말레산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 시트르산이다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 산미제는 베타인 히드로클로라이드이다.

[0426] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 2 시간 내지 약 5 시간, 또는 약 2.5 시간 내지 약 4.7 시간, 또는 약 2.4 시간 내지 약 4.7 시간, 또는 약 2.6 시간 내지 약 4.8 시간의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-

(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $T_{max}$ 를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

- [0427] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 2 시간 내지 약 5 시간, 또는 약 2.5 시간 내지 약 4.7 시간, 또는 약 2.4 시간 내지 약 4.7 시간, 또는 약 2.6 시간 내지 약 4.8 시간의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $T_{max}$ 를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0428] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 4 시간 내지 약 8 시간, 또는 약 4.6 시간 내지 약 5.4 시간, 또는 약 4.5 시간 내지 약 7.2 시간, 또는 약 4.2 시간 내지 약 6.7 시간의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $T_{max}$ 를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0429] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 4 시간 내지 약 8 시간, 또는 약 4.6 시간 내지 약 5.4 시간, 또는 약 4.5 시간 내지 약 7.2 시간, 또는 약 4.2 시간 내지 약 6.7 시간의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $T_{max}$ 를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0430] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 1200 nM 내지 약 3500 nM, 또는 약 1500 nM 내지 약 2800 nM, 또는 약 1490 nM 내지 약 3030 nM, 또는 약 1670 nM 내지 약 2930 nM 의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $C_{max}$ 를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0431] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 1200 nM 내지 약 3500 nM, 또는 약 1500 nM 내지 약 2800 nM, 또는 약 1490 nM 내지 약 3030 nM, 또는 약 1670 nM 내지 약 2930 nM의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $C_{max}$ 를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0432] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 1500 nM 내지 약 3500 nM, 또는 약 1810 nM 내지 약 3070 nM, 또는 약 2210 nM 내지 약 2990 nM, 또는 약 1990 nM 내지 약 2810 nM의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $C_{max}$ 를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0433] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 1500 nM 내지 약 3500 nM, 또는 약 1810 nM 내지 약 3070 nM, 또는 약 2210 nM 내지 약 2990 nM, 또는 약 1990 nM 내지 약 2810 nM의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $C_{max}$ 를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0434] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 30,000 nM\*hr 내지 약 85,000 nM\*hr, 또는 약 34,100 nM\*hr 내지 약 71,700 nM\*hr, 또는 약 32,500 nM\*hr 내지 약 79,700 nM\*hr, 또는 약 37,100 nM\*hr 내지 약 77,300 nM\*hr의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $AUC(0 \rightarrow 120)$ 를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0435] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-

피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 30,000 nM\*hr 내지 약 85,000 nM\*hr, 또는 약 34,100 nM\*hr 내지 약 71,700 nM\*hr, 또는 약 32,500 nM\*hr 내지 약 79,700 nM\*hr, 또는 약 37,100 nM\*hr 내지 약 77,300 nM\*hr의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0436] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 35,000 nM\*hr 내지 약 90,000 nM\*hr, 또는 약 38,900 nM\*hr 내지 약 78,700 nM\*hr, 또는 약 58,900 nM\*hr 내지 약 84,700 nM\*hr, 또는 약 51,300 nM\*hr 내지 약 77,500 nM\*hr의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0437] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 35,000 nM\*hr 내지 약 90,000 nM\*hr, 또는 약 38,900 nM\*hr 내지 약 78,700 nM\*hr, 또는 약 58,900 nM\*hr 내지 약 84,700 nM\*hr, 또는 약 51,300 nM\*hr 내지 약 77,500 nM\*hr의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0438] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 30,000 nM\*hr 내지 약 85,000 nM\*hr, 또는 약 34,700 nM\*hr 내지 약 72,900 nM\*hr, 또는 약 33,200 nM\*hr 내지 약 81,200 nM\*hr, 또는 약 37,800 nM\*hr 내지 약 78,800 nM\*hr의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0439] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 30,000 nM\*hr 내지 약 85,000 nM\*hr, 또는 약 34,700 nM\*hr 내지 약 72,900 nM\*hr, 또는 약 33,200 nM\*hr 내지 약 81,200 nM\*hr, 또는 약 37,800 nM\*hr 내지 약 78,800 nM\*hr의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0440] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 35,000 nM\*hr 내지 약 90,000 nM\*hr, 또는 약 39,100 nM\*hr 내지 약 79,700 nM\*hr, 또는 약 59,400 nM\*hr 내지 약 87,200 nM\*hr, 또는 약 51,700 nM\*hr 내지 약 79,700 nM\*hr의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0441] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 35,000 nM\*hr 내지 약 90,000 nM\*hr, 또는 약 39,100 nM\*hr 내지 약 79,700 nM\*hr, 또는 약 59,400 nM\*hr 내지 약 87,200 nM\*hr, 또는 약 51,700 nM\*hr 내지 약 79,700 nM\*hr의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0442] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 2 시간 내지 약 5 시간의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 T<sub>max</sub>를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0443] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-





로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 Cmax를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

- [illegible]



피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 51,300 nM\*hr 내지 약 77,500 nM\*hr의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0474] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 34,700 nM\*hr 내지 약 72,900 nM\*hr의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0475] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 34,700 nM\*hr 내지 약 72,900 nM\*hr의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0476] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 33,200 nM\*hr 내지 약 81,200 nM\*hr의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0477] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 33,200 nM\*hr 내지 약 81,200 nM\*hr의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0478] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 37,800 nM\*hr 내지 약 78,800 nM\*hr의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0479] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 37,800 nM\*hr 내지 약 78,800 nM\*hr의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0480] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 39,100 nM\*hr 내지 약 79,700 nM\*hr의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0481] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 39,100 nM\*hr 내지 약 79,700 nM\*hr의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0482] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 59,400 nM\*hr 내지 약 87,200 nM\*hr의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라



진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

- [0483] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 59,400 nM\*hr 내지 약 87,200 nM\*hr의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0484] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 51,700 nM\*hr 내지 약 79,700 nM\*hr의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0485] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 51,700 nM\*hr 내지 약 79,700 nM\*hr의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0486] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여 3.6 시간의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 Tmax를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0487] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여 3.6 시간의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 Tmax를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0488] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여 3.5 시간의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 Tmax를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0489] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여 3.5 시간의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 Tmax를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0490] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여 3.7 시간의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 Tmax를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0491] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여 3.7 시간의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 Tmax를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

- [illegible]



즈아미드의 AUC(0→120)를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

- [illegible]





피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0530] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여, 73,300 nM\*hr의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0531] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여, 73,300 nM\*hr의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0532] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여, 65,700 nM\*hr의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0533] 일부 구현예에서, (a) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및 (b) 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여, 65,700 nM\*hr의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)를 전달하기 위한 수단을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0534] 실시예

[0535] 본 명세서에 사용된 성분의 양, 반응 조건 등을 표시하기 위한 모든 수치는, 모든 경우 용어 "약"에 의해 변경되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 달리 지시되지 않는 한, 본원에 설정된 수치 파라미터는 얻고자 하는 목적하는 특성에 따라 달라질 수 있다. 적어도, 본 출원에 대한 우선권을 주장하는 임의의 출원에서의 임의의 청구범위의 범위로 등가의 원칙의 적용을 제한하고자 하는 것이 아니고, 각각의 수치 파라미터는 유효 자릿수와 반올림 방식을 고려하여 해석되어야 한다.

[0536] 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 서면으로된 설명을 제공하는 것과 같은 임의의 모든 목적을 위해, 본원에 제공된 모든 범위는 또한 임의의 및 모든 가능한 하위범위 및 이들 하위범위의 조합을 포함한다. 임의의 열거된 범위는, 동일한 범위가 적어도 동일한 절반, 1/3, 1/4, 1/5, 1/10 등으로 세분화되는 것을 충분히 설명하고 가능하게 하는 것으로서 쉽게 인식될 수 있다. 비제한적인 예로서, 본원에 논의된 각각의 범위는 하위 1/3, 중간 1/3 및 상위 1/3 등으로 쉽게 세분될 수 있다. 또한, 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, "~ 이상", "적어도", "~ 초과", "~ 미만" 등과 같은 모든 언어는, 인용된 수를 포함하고, 상기 논의된 바와 같이 하위범위로 이후에 세분될 수 있는 범위를 나타낸다. 최종적으로, 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 범위는 각각의 대상 구성원을 포함한다. 따라서, 예를 들어 1 내지 3개의 물품을 갖는 군은 1, 2 또는 3개의 물품을 갖는 군을 나타낸다. 유사하게, 1 내지 5개의 물품을 갖는 군은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 물품 등을 갖는 군을 나타낸다.

[0537] 실시예 1:

[0538] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 푸마르산을 포함하는 약학적 조성물을 하기와 같이 제조하였다.

성분	투여량 단위 당 목표량 (mg)	%w/w	배치 당 목표 중량 (g)	배치 당 실제 중량 (g)
N-[5-(3,5- 디플루오로벤질)-1H- 인다졸-3-일]-4-(4-메틸- 피페라진-1-일)-2- (테트라히드로-2H-피란-4- 일아미노)-벤즈아미드	200.0	44.44	66.67	66.67
푸마르산	50.0	11.11	16.67	16.67
이소말트	173.0	38.44	57.67	57.67
전젤라틴화 전분, NF (Starch 1500)	22.50	5.00	7.50	7.50
콜로이드성 이산화규소 (Cab-O-Sil®)	2.25	0.50	0.75	0.7542
스테아르산마그네슘, NF (HyQual® 5712 분말)	2.25	0.50	0.75	0.75
총합	450.00	100.00	150.00	150.01

[0539]

[0540]

N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 밀링(milling)하고, 생성된 물질을 60-메쉬 스크린에 통과시켰다. 지정된 양의 푸마르산을 막자사발을 사용하여 분쇄하고, 생성된 물질을 60-메쉬 스크린에 통과시켰다. 푸마르산을 V-블렌더에 첨가하고, 약 30 초 동안 블렌딩한 후, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 블렌더에 첨가하고, 생성된 혼합물을 25 rpm에서 약 1 분 동안 블렌딩하였다. 약 절반의 이소말트 (시각적으로 추정함), 전젤라틴화 전분 및 콜로이드성 이산화규소를 블렌더에 첨가하고, 생성된 혼합물을 약 3 분 동안 블렌딩하였다. 나머지 이소말트를 스테아르산마그네슘과 함께 큰 평량 접시(weighing boat)에 첨가하고, 혼합물을 교반하였다. 이어서, 생성된 이소말트와 스테아르산마그네슘의 혼합물을 블렌더에 첨가하고, 혼합물을 25 rpm에서 약 3 분 동안 블렌딩하였다. 혼합물을 블렌더에서 꺼내고, 40-메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 플라스틱 백에 위치시켰다. 0.3200 x 0.5800의 치수를 갖는 도구를 사용하여 혼합물로부터 이등분된 변형된 타원형의 정제를 제조하였다. 이러한 도구에서 약간의 끈적임 문제가 관찰되어, 0.25 x 0.75의 치수를 갖는 당의정(caplet)용 도구로 바꾸어, 끈적임에 대하여 덜 민감한 정제를 얻었다. 이어서, 각각의 타정 실행 후 면봉(swab) 상에서 스테아르산마그네슘으로 도구를 닦아 정제를 제조하였다. 일반적으로, 타정 전 분말의 흐름은 다소 불량하여 교반이 필요했지만, 도구를 스테아르산마그네슘으로 매번 닦을 때 정제의 압축이 가능하였다.

[0541]

실시예 2:

[0542]

N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 글리신 히드로클로라이드를 포함하는 약학적 조성물을 하기와 같이 제조하였다.

성분	투여량 단위 당 목표량 (mg)	%w/w	배치 당 목표 중량 (g)	배치 당 실제 중량 (g)
N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드	200.0	44.44	66.67	66.67
글리신 히드로클로라이드	48.00	10.67	16.00	16.00
이소말트	175.0	38.89	58.33	58.33
전젤라틴화 전분, NF (Starch 1500)	22.50	5.00	7.50	7.50
콜로이드성 이산화규소 (Cab-O-Sil®)	2.25	0.50	0.75	0.7542
스테아르산마그네슘, NF (HyQual® 5712 분말)	2.25	0.50	0.75	0.75
총합	450.00	100.00	150.00	150.00

[0543]

[0544]

글리신 히드로클로라이드를 막자사발로 분쇄하였다. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 밀링하였으나, 스크리닝하지 않았다. 대략 동일한 부피의 이소말트와 스테아르산마그네슘을 평량 접시에 첨가하고, 함께 교반하였다. 대략 동일한 부피의 이소말트와 콜로이드성 이산화규소를 평량 접시에 첨가하였다. 이소말트와 콜로이드성 이산화규소의 혼합물을 나머지 이소말트, 전젤라틴화 전분 및 글리신 히드로클로라이드와 함께 플라스틱 백에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 플라스틱 백에서 잠시 혼합한 후, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 플라스틱 백에 첨가하고, 생성된 혼합물을 플라스틱 백에서 약 1 분 동안 수동으로 혼합하였다. 플라스틱 백 내 생성된 혼합물을 40-메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, V-블렌더에 첨가하였다. 평량 접시로부터의 스테아르산마그네슘과 이소말트의 혼합물을 또한 V-블렌더에 첨가하고, 생성된 혼합물을 약 25 rpm에서 약 10 분 동안 블렌딩하였다.

[0545]

0.2500 x 0.7500의 치수를 갖는 당의정용 도구를 사용하여 상기 혼합물로부터 정제를 제조하였다. 처음 2개의 정제에서 끈적임 및 캡핑(capping)이 발생하였다. 타정 도구를 세척하고, 스테아르산마그네슘을 이용하여 면봉으로 닦았지만, 정제 끈적임이 여전히 유의하였고, 생성된 정제의 중량이 유의하게 가변적이었다. 타정 도구로 들어가는 분말의 흐름은 호퍼(hopper) 내 헤드 공간에 민감하였다.

[0546]

실시예 3:

[0547]

N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 베타인 히드로클로라이드를 포함하는 약학적 조성물을 하기와 같이 제조하였다.



성분	투여량 단위 당 목표량 (mg)	%w/w	배치 당 목표 중량 (g)	배치 당 실제 중량 (g)
N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드	200.0	44.44	66.67	66.67
베타인 히드로클로라이드	66.50	14.78	22.17	22.17
이소말트	156.50	34.78	52.17	52.17
전젤라틴화 전분, NF (Starch 1500)	22.50	5.00	7.50	7.50
콜로이드성 이산화규소 (Cab-O-Sil®)	2.25	0.50	0.75	0.75
스테아르산마그네슘, NF (HyQual® 5712 분말)	2.25	0.50	0.75	0.75
총합	450.00	100.00	150.00	150.00

[0548]

[0549]

베타인 히드로클로라이드를 사용 전 막자사발로 분쇄하였다. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 사용 전 밀링하였다. 대략 동일한 부피의 이소말트와 스테아르산마그네슘을 평량 접시에 첨가하고, 함께 교반하였다. 대략 동일한 부피의 이소말트와 콜로이드성 이산화규소를 평량 접시에 첨가하고, 플라스틱 백 내에서 함께 교반하였다. 나머지 이소말트, 전젤라틴화 전분 및 베타인 히드로클로라이드를 플라스틱 백에 첨가하고, 함께 잠시 혼합하였다. 모든 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 플라스틱 백에 첨가하고, 생성된 혼합물을 플라스틱 백 내에서 약 1 분 동안 수동으로 혼합하였다. 플라스틱 백 내 생성된 혼합물을 40-메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, V-블렌더에 첨가하였다. 평량 접시로부터의 스테아르산마그네슘과 이소말트의 혼합물을 또한 V-블렌더에 첨가하고, 생성된 혼합물을 약 25 rpm에서 약 3 분 동안 블렌딩하였다.

[0550]

0.2500 x 0.750의 치수를 갖는 당의정용 도구를 사용하여 상기 혼합물로부터 정제를 제조하였다. 호퍼 내 분말의 흐름은 개선되었고, 스테아르산마그네슘으로 도구를 닦는 것은 드물게만 필요하였다.

[0551]

실시예 4:

[0552]

N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 베타인 히드로클로라이드를 포함하는 약학적 조성물을 하기와 같이 제조하였다.

성분	투여량 단위 당 목표량 (mg)	%w/w	배치 당 목표 중량 (g)	배치 당 실제 중량 (g)
N-[5-(3,5- 디플루오로벤질)-1H- 인다졸-3-일]-4-(4-메틸- 피페라진-1-일)-2- (테트라히드로-2H-피란-4- 일아미노)-벤즈아미드	200.0	57.14	85.71	85.71
베타인 히드로클로라이드	66.50	19.00	28.50	28.50
이소말트	37.50	10.71	16.07	16.07
미세결정질 셀룰로오스, NF (Avicel® PH-200 LM)	24.90	7.11	10.67	10.67
전젤라틴화 전분, NF (Starch 1500)	17.50	5.00	7.50	7.50
콜로이드성 이산화규소 (Cab-O-Sil®)	1.80	0.51	0.77	0.77
스테아르산마그네슘, NF (HyQual® 5712 분말)	1.80	0.51	0.77	0.77
총합	350.00	100.00	150.00	150.00

[0553]

[0554]

베타인 히드로클로라이드를 사용 전 막자사발로 분쇄하였다. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 사용 전 밀링하였다. 대략 동일한 부피의 이소말트와 스테아르산마그네슘을 평량 접시에 첨가하고, 함께 교반하였다. 대략 동일한 부피의 이소말트와 콜로이드성 이산화규소를 평량 접시에 첨가하고, 플라스틱 백 내에서 함께 교반하였다. 나머지 이소말트, 전젤라틴화 전분, 미세결정질 셀룰로오스 및 베타인 히드로클로라이드를 플라스틱 백에 첨가하고, 함께 잠시 혼합하였다. 모든 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 플라스틱 백에 첨가하고, 생성된 혼합물을 플라스틱 백 내에서 약 2 분 동안 수동으로 혼합하였다. 플라스틱 백 내 생성된 혼합물을 40-메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, V-블렌더에 첨가하였다. 평량 접시로부터의 스테아르산마그네슘과 이소말트의 혼합물을 또한 V-블렌더에 첨가하고, 생성된 혼합물을 25 rpm에서 약 3 분 동안 블렌딩하였다.

[0555]

0.2500 x 0.7500의 치수를 갖는 당의정용 도구를 사용하여 상기 혼합물로부터 정제를 제조하였다. 호퍼 내 분말의 흐름은 일반적으로 불량하였고, 호퍼 내에서 빈번한 교반이 필요하였다.

[0556]

실시예 5:

[0557]

N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 베타인 히드로클로라이드를 포함하는 약학적 조성물을 하기와 같이 제조하였다.

성분	투여량 단위 당 목표량 (mg)	%w/w	배치 당 목표 중량 (g)	배치 당 실제 중량 (g)
N-[5-(3,5- 디플루오로벤질)-1H- 인다졸-3-일]-4-(4-메틸- 피페라진-1-일)-2- (테트라히드로-2H-피란-4- 일아미노)-벤즈아미드	200.0	44.44	66.67	66.67
베타인 히드로클로라이드	66.50	14.78	22.17	22.17
이소말트	91.00	20.22	30.33	30.33
미세결정질 셀룰로오스, NF (Avicel® PH-200 LM)	61.00	13.56	20.33	20.33
크로스카르멜로오스 나트륨 (Ac-Di-Sol® SD-711)	4.50	1.00	1.50	1.50
전젤라틴화 전분, NF (Starch 1500)	22.50	5.00	7.50	7.50
콜로이드성 이산화규소 (Cab-O-Sil®)	2.25	0.50	0.75	0.75
스테아르산마그네슘, NF (HyQual® 5712 분말)	2.25	0.50	0.75	0.75
총합	450.00	100.00	150.00	150.00

[0558]

[0559]

베타인 히드로클로라이드를 사용 전 막자사발로 분쇄하였다. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 사용 전 밀링하였다. 대략 동일한 부피의 이소말트와 스테아르산마그네슘을 평량 접시에 첨가하고, 함께 교반하였다. 대략 동일한 부피의 이소말트와 콜로이드성 이산화규소를 평량 접시에 첨가하고, 플라스틱 백 내에서 함께 교반하였다. 나머지 이소말트, 전젤라틴화 전분, 미세결정질 셀룰로오스, 크로스카르멜로오스 나트륨 및 베타인 히드로클로라이드를 플라스틱 백에 첨가하고, 약 1 분 동안 함께 혼합하였다. 모든 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 플라스틱 백에 첨가하고, 생성된 혼합물을 플라스틱 백 내에서 수동으로 혼합하였다. 플라스틱 백 내 생성된 혼합물을 40-메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, V-블렌더에 첨가하였다. 평량 접시로부터의 스테아르산마그네슘과 이소말트의 혼합물을 또한 V-블렌더에 첨가하고, 생성된 혼합물을 25 rpm에서 약 3 분 동안 블렌딩하였다.

[0560]

0.2500 x 0.7500의 치수를 갖는 당의정용 도구를 사용하여 상기 혼합물로부터 정제를 제조하였다. 도구에 대한 분말의 끈적임 문제가 있어, 매번 압축을 위해 스테아르산마그네슘의 사용이 필요했으며, 분말을 압축 동안 호퍼 내에서 2회 교반해야 했다 (정제 #3 및 #29).

[0561]

실시예 6:

[0562]

N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 베타인 히드로클로라이드를 포함하는 약학적 조성물을 하기와 같이 제조하였다.

성분	투여량 단위 당 목표량 (mg)	%w/w	배치 당 목표 중량 (g)	배치 당 실제 중량 (g)
N-[5-(3,5- 디플루오로벤질)-1H- 인다졸-3-일]-4-(4-메틸- 피페라진-1-일)-2- (테트라히드로-2H-피란-4- 일아미노)-벤즈아미드	200.0	44.44	66.67	66.67
베타인 히드로클로라이드	66.50	14.78	22.17	22.17
이소말트	94.00	20.889	31.33	31.33
미세결정질 셀룰로오스, NF (Avicel® PH-200 LM)	62.50	13.89	20.83	20.83
전젤라틴화 전분, NF (Starch 1500)	22.50	5.00	7.50	7.50
콜로이드성 이산화규소 (Cab-O-Sil®)	2.25	0.50	0.75	0.75
스테아르산마그네슘, NF (HyQual® 5712 분말)	2.25	0.50	0.75	0.75
총합	450.00	100.00	150.00	150.00

[0563]

[0564]

베타인 히드로클로라이드를 사용 전 막자사발로 분쇄하였다. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 사용 전 밀링하였다. 대략 동일한 부피의 이소말트와 스테아르산마그네슘을 평량 접시에 첨가하고, 함께 교반하였다. 대략 동일한 부피의 이소말트와 콜로이드성 이산화규소를 평량 접시에 첨가하고, 플라스틱 백 내에서 함께 교반하였다. 나머지 이소말트, 전젤라틴화 전분, 미세결정질 셀룰로오스 및 베타인 히드로클로라이드를 플라스틱 백에 첨가하고, 약 1 분 동안 함께 혼합하였다. 모든 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 플라스틱 백에 첨가하고, 생성된 혼합물을 플라스틱 백 내에서 수동으로 혼합하였다. 플라스틱 백 내 생성된 혼합물을 40-메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, V-블렌더에 첨가하였다. 평량 접시로부터의 스테아르산마그네슘과 이소말트의 혼합물을 또한 V-블렌더에 첨가하고, 생성된 혼합물을 25 rpm에서 약 3 분 동안 블렌딩하였다.

[0565]

0.2500 x 0.7500의 치수를 갖는 당의정용 도구를 사용하여 상기 혼합물로부터 정제를 제조하였다. 도구에 대한 분말의 끈적임 문제가 있어, 매번 정제 압축 시 스테아르산마그네슘을 이용하여 도구를 면봉으로 닦는 것이 필요했다. 또한, 생성된 정제의 중량이 가변적이었고, 호퍼 내에서 분말을 약간 교반하는 것이 필요했다.

[0566]

실시예 7:

[0567]

N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 베타인 히드로클로라이드를 포함하는 약학적 조성물을 하기와 같이 제조하였다.



성분	투여량 단위 당 목표량 (mg)	%w/w	배치 당 목표 중량 (g)	배치 당 실제 중량 (g)
<b>제 1 층</b>				
N-[5-(3,5- 디플루오로벤질)-1H- 인다졸-3-일]-4-(4-메틸- 피페라진-1-일)-2- (테트라히드로-2H-피란-4- 일아미노)-벤즈아미드	200.0	44.44	66.67	66.67
이소말트	78.25	17.39	26.08	26.08
전젤라틴화 전분, NF (Starch 1500)	11.25	2.50	3.75	3.75
콜로이드성 이산화규소 (Cab-O-Sil®)	2.25	0.50	0.75	0.75
스테아르산마그네슘, NF (HyQual® 5712 분말)	2.25	0.50	0.75	0.75
총합	292.88	65.08	97.63	97.63
<b>제 2 층</b>				
베타인 히드로클로라이드	66.50	14.78	22.17	22.17
이소말트	78.25	17.39	26.08	26.08
전젤라틴화 전분, NF (Starch 1500)	11.25	2.50	3.75	3.75
스테아르산마그네슘, NF (HyQual® 5712 분말)	1.13	0.25	0.38	0.38
제 2 층에 대한 총합	157.12			
전체 총합	450.00	100.00	150.00	150.00

[0568]

[0569]

베타인 히드로클로라이드를 사용 전 막자사발로 분쇄하였다. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 사용 전 밀링하였다. 제1 층의 경우, 대략 동일한 부피의 이소말트와 스테아르산마그네슘을 평량 접시에 첨가하고, 함께 교반하였다. 제1 층의 경우, 대략 동일한 부피의 이소말트와 콜로이드성 이산화규소를 평량 접시에 첨가하고, 함께 교반하였다.

[0570]

제2 층의 경우, 베타인 히드로클로라이드, 이소말트 및 전젤라틴화 전분을 플라스틱 백에 첨가하고, 수동으로 혼합한 후, V-블렌더에 첨가하였다. 대략 동일한 부피의 이소말트와 마그네슘을 함께 교반 하에서 혼합하고, 생성된 혼합물을 또한 V-블렌더에 첨가하고, 혼합물을 25 rpm에서 약 3 분 동안 블렌딩하였다.

[0571]

제1 층의 경우, 콜로이드성 이산화규소와 이소말트의 혼합물을 플라스틱 백에 첨가하고, 진탕시켜 혼합하였다. 상기 백에, 나머지 이소말트, 전젤라틴화 전분을 첨가하고, 혼합물을 진탕시켰다. 모든 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 백에 첨가하고, 백을 진탕시키고, 생성된 혼합물을 V-블렌더에 첨가하였다. 예비 혼합된 이소말트와 스테아르산마그네슘을 V-블렌더에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 블렌더에서 꺼내고, 40-메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 블렌더에 다시 첨가하고, 25 rpm에서 약 3 분 동안 블렌딩하였다.

[0572]

블렌드를 0.2500 x 0.7500의 치수를 갖는 도구를 사용하여 각각의 정제에 대한 대상 층에 대하여 칭량하였다: 제1 층은 약 292.88 mg이었고, 제2 층은 약 157.12 mg이었다. 정제를 Carver 프레스를 사용하여 제1 층의 경우 약 400 파운드의 힘으로, 완성된 정제의 경우 약 1400 파운드의 힘으로 압축하였다. 분말을 각각에 로딩하기 전, 스테아르산마그네슘을 상부 및 하부 편치에 더스팅(dusting)하였다.

[0573]

실시예 8:

[0574]

N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 푸마르산을 포함하는 약학적 조성물을 하기와 같이 제조하였다.

성분	캡슐 당 양 (mg)
N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드	200.0
푸마르산	50.0
전젤라틴화 전분	70.0
만니톨	125.5
흡드(fumed) 실리카	2.25
스테아르산마그네슘	2.25
총합	450

[0575]

[0576]

N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 60 메쉬 체를 통해 스크리닝하고, 지정된 양을 칭량하고, 블렌드 용기로 옮겼다. 푸마르산을 60-메쉬 스크린을 통해 유동하도록 밀링하고, 목적하는 양을 칭량하고, 블렌드 용기로 옮겼다. 2개의 성분을 대략 1 분 동안 혼합하였다. 전젤라틴화 전분, 흡드 실리카 및 절반의 만니톨을 블렌드 용기에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 대략 1 분 동안 블렌딩하고, 40-메쉬 스크린을 통해 스크리닝하였다. 스테아르산마그네슘과 나머지 만니톨을 별도의 용기에 첨가하고, 대략 1 분 동안 블렌딩하고, 40-메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 제1 혼합물에 첨가하고, 조합된 혼합물을 약 5 분 동안 블렌딩하였다.

[0577]

생성된 혼합물을 #00 캡슐에 충전하였다. 모든 캡슐을 소규모 캡슐 충전 트레이 장치에 충전하였다. 캡슐 충전은 부피 충전을 기반으로 하였고, 블렌드 물질의 탭 밀도에 따라 달라졌다. 200 mg 용량 캡슐을 크기 #00 캡슐 셀에 충전하였고, 최종 충전 중량을 달성하기 위해 장치의 강한 탭핑이 필요했다.

[0578]

50 mg 및 100 mg의 캡슐 투여량 강도를 또한 제조하였다. 캡슐의 모든 강도에 대한 블렌드 조성은 상기와 동일하지만, 필요한 투여량 강도를 달성하기 위해 캡슐 충전 중량을 비례해서 조정하였다.

[0579]

상기 기재된 블렌드를 크기 #1 캡슐에 충전하여 100 mg 투여량 강도 캡슐을 제조하였고, 50 mg 투여량 강도 캡슐은 크기 #3 캡슐에 충전하였다. 패킹(packing) 밀도는 크기 #00 캡슐에서 200 mg 강도의 경우 최대였으며, 캡슐을 목적하는 중량으로 충전하기 위해 분말의 상응하는 더 많은 탭핑이 필요했다. 패킹 밀도는 50 mg 강도의 경우 가장 낮았다.

강도	캡슐 크기	충전 중량 (mg)	캡슐 부피 (cc)	패킹 밀도 (g/cc)	충전에 필요한 탭핑
200 mg	#00	450	0.95	474	강
100 mg	#1	225	0.5	450	중
50 mg	#3	112.5	0.3	375	약

[0580]

[0581]

상기 절차를 사용하여 제조된 200 mg 캡슐의 대표적인 샘플을 하기 기재되는 조건 하에서 USP 장치 유형I 바스켓 방법을 사용하여 약물 방출에 대하여 시험하였다.

용해 파라미터

매질	0.05M 아세트산나트륨 (pH 4.5 로 조정됨)
부피	500 mL
교반 속도	50 rpm
배쓰 온도	37°C
장치	바스켓
샘플 부피	5 mL
샘플링 시점	15, 30, 45, 60, 120 분
검출	300 nM 에서의 UV

[0582]

[0583]

200 mg 캡슐의 대표적인 샘플을 상기 기재된 조건을 사용하여 시험하고, 평균 약물 방출%을 나타내는 하기 용해 결과를 제공하였다 (캡슐에 함유된 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총량과 비교하여, 매질에 함유된 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 양을 측정한 것을 기준으로 함). 하기 결과는 시험된 2개의 캡슐에 대한 평균 용해 데이터를 나타낸다.

용해 (% , 실시예 8 에 따라 제조된 2 개의 캡슐의 평균)

시간 (분)	0	15	30	45	60	120
실시예 8 에 따라 제조된 200 mg 캡슐로부터 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 방출%	0%	23%	54%	78%	90%	96%

[0584]

[0585]

실시예 11에 따라 제조된 대표적인 200 mg 캡슐을 상기와 동일한 용해 조건 하에서 시험하고, 평균 약물 방출%을 나타내는 하기 용해 결과를 제공하였다 (캡슐에 함유된 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총량과 비교하여, 매질에 함유된 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 양을 측정한 것을 기준으로 함). 하기 결과는 시험된 2개의 캡슐에 대한 평균 용해 데이터를 나타낸다.

용해 (% , 실시예 11 에 따라 제조된 2 개의 캡슐의 평균)

시간 (분)	0	15	30	45	60	120
실시예 11 에 따라 제조된 200 mg 캡슐로부터 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 방출%	0%	6%	9%	13%	16%	18%

[0586]

[0587]

N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물은, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하지만, 적어도 하나의

산미제를 포함하지 않는 약학적 조성물과 유사한 조건 하의 대략 동일한 측정 시점에서, 용해 매질로 더 많은 양의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 방출했다.

[0588] 실시예 9:

[0589] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와의 혼화물 중 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 타르타르산의 적합성을 조사하였다.

[0590] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 1:1 중량비로 각각의 산의 건조 분말 혼합물을 제조하였다. 혼합물을 각각의 샘플에 대하여 2중으로 제조하였고, (1) 60℃/건조 열, 및 (2) 40℃ 및 75% 상대 습도 (RH)에서 상부가 개방된 4 mL 유리 바이알에 저장하였다. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드만 함유하는 대조군 샘플을 포함시켰다.

[0591] 저장 13 일 후, 40℃ 및 75%RH 조건에서의, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드, 및 타르타르산, 시트르산 및 말레산을 포함하는 혼화물이 부분적으로 또는 완전히 액화된 것을 관찰하였다. 대조적으로, 40℃ 및 75%RH에서 건조하게 유지된, 푸마르산 및 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 혼화물과 대조군 샘플은 건조 상태로 유지되었다. 60℃ 및 건조 열 조건에서 저장된 모든 혼화물 샘플 및 대조군 샘플은 건조 분말로서 유지되었다.

[0592] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 순도 및 분해를 평가하기 위해, 두 가지 조건 모두에서 3개월 저장 후, 부형제 상용성 샘플 및 대조군을 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)로 분석하였다. 하기 표에서 제시된 조건을 사용하여, Agilent 다이오드 어레이 검출기 및 Chemstation 소프트웨어가 장착된 Agilent 1100 LC 상에서 HPLC 추적 분석을 수행하였다.

컬럼:	Waters SunFire™ C18, 3.5µm, 150 x 4.6 mm part no. 186002554, 또는 동가의 것.
컬럼 온도:	10℃
유량:	1 mL/분
주입 부피:	10 µL
검출 파장:	N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 관련 물질에 대해 303 nm
샘플 저장 온도:	실온
실행 시간:	22 분
이동상:	A: 70% 물: 30% 아세트ونی트릴, 0.1% 트리플루오로아세트산 (TFA) v/v B: 30% 물: 70% 아세트ونی트릴, 0.1% TFA v/v

[0593]

구배 프로그램

시간 (분)	A (%)	B (%)
0	90	10
9	77	23
14	32	68
15	32	68
15.10	90	10

[0594]



[0595] HPLC로 측정된 결과는 하기 제시되는 바와 같다.

샘플	조건	%UV 순도	가장 풍부한 불순물 (상대 보유율)	가장 풍부한 불순물 (면적%)
타르타르산	40°C/ 75% RH	99.1%	0.93	0.16%
	60°C 건조 열	99.4%	0.84	0.13%
시트르산	40°C/ 75% RH	98.6%	0.78	0.14%
	60°C 건조 열	98.3%	0.89	0.45%
말레산	40°C/ 75% RH	44.6%	0.83	51.3%
	60°C 건조 열	80.4%	0.85	11.4%
푸마르산	40°C/ 75% RH	98.0%	0.85	1.3%
	60°C 건조 열	99.2%	0.84	0.18%
대조군	40°C/ 75% RH	99.2%	0.84	0.13%
	60°C 건조 열	99.3%	0.84	0.13%

[0596]

[0597] 말레산과 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 혼합물은, 두 가지 저장 조건에서 모두 분해가 관찰되었기 때문에, 불량한 화학적 안정성을 나타냈다. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 시트르산의 상용성은 두 가지 저장 조건에서 모두 불순물이 약간만 증가한 것으로 나타났다. 40°C/75%RH 조건에서 저장된 푸마르산 샘플의 경우 0.85 RRT에서 불순물의 증가가 관찰되었지만 (대조군의 경우 0.13%에 비해 1.3%), 60°C에서 저장된 샘플은 대조군에 비해 불순물의 약간의 증가만 나타냈다. 타르타르산과 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 혼합물은 불순물 수준의 증가가 거의 없거나 없는 탁월한 화학적 안정성을 나타냈다.

[0598]

N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 타르타르산의 혼합물은 허용 가능한 화학적 안정성을 나타냈지만, 수분의 흡수로 인해 허용 가능하지 않은 물리적 불안정성을 나타냈다. 대조적으로, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 푸마르산의 혼합물은 흡습성을 나타내지 않았고, 허용 가능한 수준의 화학적 안정성을 유지하였다.

[0599]

실시예 10 (이하 약학적 조성물 "F2"로서 지칭됨)

[0600]

N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 푸마르산을 포함하는 약학적 조성물을 하기와 같이 제조하였다.

성분	캡슐 당 양 (mg)	배치 당 양 (g)
N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드	200.0	128.00
푸마르산, NF	50.0	32.00
전젤라틴화 전분	70.0	44.80
만니톨	125.5	80.32
콜로이드성 이산화규소, NF	2.25	1.44
스테아르산마그네슘	2.25	1.44
총합	450	288.0

[0601]

- [0602] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 60-메쉬 체를 통해 스크리닝하고, 배치 혼합 용기로 옮겼다. 푸마르산을 볼밀에서 2 분 동안 초당 30 회전수로 밀링하고, 60-메쉬 체를 통해 스크리닝한 후, 배치 혼합 용기로 옮겼다. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 푸마르산의 혼합물을 약 1 분 동안 수동으로 혼합한 후, 전젤라틴화 전분, 콜로이드성 이산화규소 및 필요한 양의 절반의 만니톨을 배치 용기에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 약 1 분 동안 수동으로 혼합하였다. 스테아르산마그네슘과 만니톨을 40-메쉬 체를 통해 예비 블렌딩한 후, 배치 혼합 용기 내 물질과 조합하였다. 최종 혼합물을 대략 5 분 동안 수동으로 블렌딩하였다.
- [0603] 생성된 혼합물을 크기 #00의 불투명한 백색 젤라틴 캡슐 셸에 충전하였다. 캡슐의 본체와 캡을 분리하고, 캡슐 본체를 캡슐 장치에 위치시키고, 장치의 스페이서를 이동시켜 캡슐 본체의 상부가 충전 장치의 표면과 같은 높이가 되도록 하였다. 분말 블렌드를 충전 장치의 표면 상에 붓고, 캡슐의 본체를 부피 충전하고, 모든 캡슐 본체가 충전될 때까지 과량의 분말을 균일하게 스크래핑하였다. Tamp(er)를 사용하여 분말을 셸에 1회 단단히 Tamp(er)하였다. 추가의 분말 블렌드를 첨가하여 캡슐의 나머지 부분을 충전하고, 과량의 분말을 스크래핑하였다. 목적하는 캡슐 충전 중량을 달성할 때까지, Tamp(er)링, 충전 및 스크래핑 절차를 각각의 캡슐에 대하여 반복하였다. 충전된 캡슐을 10-메쉬 체에 수집하고, 가볍게 교반하면서 제진(de-dusting)하였다.
- [0604] 충전된 캡슐 중량 범위 허용 한계는 93% 내지 107%로 설정하였다. 빈 캡슐 셸의 평균 중량은 119.4 mg이었다. 캡슐 중량 하한은  $(0.93 \times 450 \text{ mg}) + 119.4 \text{ mg} = 538 \text{ mg}$ 로 설정하였다. 캡슐 중량 상한은  $(1.07 \times 450 \text{ mg}) + 119.4 \text{ mg} = 601 \text{ mg}$ 로 설정하였다. 중량 제한을 충족하는 캡슐만 실시예 12에 기재된 연구에 사용하였다.
- [0605] 실시예 11 (이하 약학적 조성물 "F1"로서 지칭됨)
- [0606] 50 mg, 100 mg 및 200 mg의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하지만, 적어도 하나의 산미제를 포함하지 않는 경질 젤라틴 캡슐을 하기와 같이 제조하였다.
- [0607] 필요량의 활성 성분 및 부형제를 창고 디스펜싱 영역(warehouse dispensing area)에 칭량하였다. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 만니톨의 중량은 투여량 형태의 목적하는 활성 강도에 따라 조정하였다. (1) N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 콜로이드성 이산화규소를 폴리에틸렌 (PE) 백 내에서 수동을 예비 혼합하였다. (2) 단계 1로부터 생성된 혼합물을 일부의 전젤라틴화 전분 및 만니톨과 함께 0.500 mm 스크린 크기 체에 통과시키고, 생성된 물질을 블렌더에 수집하였다. (3) 단계 2로부터 생성된 혼합물을 20 내지 25 rpm에서 약 20 분 동안 추가로 혼합하였다. (4) 전젤라틴화 전분과 스테아르산마그네슘을 함께 예비 혼합하고, 0.500 mm 스크린 크기 체에 통과시켰다. (5) 단계 4로부터의 물질을 단계 3으로부터의 물질과 함께 혼합하고, 20 내지 25 rpm에서 약 20 분 동안 혼합하였다. (6) 단계 5로부터 생성된 블렌드를 자동 캡슐 충전 기계를 사용하여 경질 젤라틴 캡슐에 충전하였다. 50 mg, 100 mg 또는 200 mg의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 캡슐의 대표적인 제형은 하기 제시되는 바와 같다.

50 mg 캡슐 대표적인 배치 제형 (50 mg F1)

성분	기능	배치 포물라(formula) 50 mg (6,000 개의 캡슐)	캡슐 50 mg 당 양
N-[5-(3,5- 디플루오로벤질)-1H- 인다졸-3-일]-4-(4-메틸- 피페라진-1-일)-2- (테트라히드로-2H-피란- 4-일아미노)-벤즈아미드	활성 성분	300 g	50 mg
만니톨	충전제	255.00 g	42.50 mg
전젤라틴화 전분	충전제	102.75 g	17.125 mg
콜로이드성 이산화규소	활택제	10.50 g	1.750 mg
스테아르산마그네슘	윤활제	6.75 g	1.125 mg
총합		675.00 g	112.50 mg

[0608]

100 mg 캡슐 대표적인 배치 제형 (100 mg F1)

성분	기능	배치 포물라 100 mg (3,600 개의 캡슐)	캡슐 100 mg 당 양
N-[5-(3,5- 디플루오로벤질)-1H- 인다졸-3-일]-4-(4-메틸- 피페라진-1-일)-2- (테트라히드로-2H-피란- 4-일아미노)-벤즈아미드	활성 성분	360.0 g	100.00 mg
만니톨	충전제	306.00 g	85.00 mg
전젤라틴화 전분	충전제	123.30 g	34.25 mg
콜로이드성 이산화규소	활택제	12.60 g	3.50 mg
스테아르산마그네슘	윤활제	8.10 g	2.25 mg
총합		810.00 g	225.00 mg

[0609]

200 mg 캡슐 대표적인 배치 제형 (200 mg F1)

성분	기능	배치 포물라 200 mg (4,100 개의 캡슐)	캡슐 200 mg 당 양
N-[5-(3,5- 디플루오로벤질)-1H- 인다졸-3-일]-4-(4-메틸- 피페라진-1-일)-2- (테트라히드로-2H-피란- 4-일아미노)-벤즈아미드	활성 성분	820.00 g	200.00 mg
만니톨	충전제	697.00 g	170.00 mg
전젤라틴화 전분	충전제	280.85 g	68.50 mg
콜로이드성 이산화규소	활택제	28.70 g	7.00 mg
스테아르산마그네슘	윤활제	18.45 g	4.50 mg
총합		1845.00 g	450.00 mg

[0610]

[0611] 실시예 12: F1 및 F2 제형의 비교 약동학적 연구

[0612] 200 mg 투여량 강도 약학적 조성물 F1 (실시예 11에 기재된 바와 같음)을 200 mg 투여량 강도 약학적 조성물 F2 (실시예 10에 기재된 바와 같음)와 비교하여, 건강한 인간 대상에서 비교 약동학적 연구를 수행하였다.

[0613] 무작위화 계획에 따라, 약학적 조성물 F1 및 F2를, 란소프라졸과 함께, 대략 240 mL의 물과 함께 경구 투여하였다. 란소프라졸은 30 mg 란소프라졸 지연 방출 캡슐로서 투여하였다.

[0614] 대상을 2개의 군, A 및 B로 무작위화하였다. 기간 1 및 2는, 모든 대상이 F1 및 F2를 투여받은 공복 조건 하의 교차 설계로 수행하였다. 기간 3에서, 대상은 기간 2에서 투여받은 것과 동일한 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 제형을 투여받았으나, 단, 식후 조건이었다. 기간 1, 2 및 3, 및 각각의 기간에서 군 A 및 B에게 투여된 약학적 조성물 대상의 대표적인 요약은 하기 제시되는 바와 같다.

대상 군	기간 1 (공복)	기간 2 (공복)	기간 3 (식후)
A	F1	F2	F2
B	F2	F1	F1

[0615]

[0616] 각 기간에서, 란소프라졸의 다중 경구 1일 용량을 9 일 연속으로 투여하였으며, 이때 공복 조건 (기간 1 및 2) 또는 식후 조건 (기간 3) 하에서 4일차에 단일 경구 용량의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 동시에 투여하였다. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 이의 대사산물인 M5에 대한 PK 샘플링을 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 투여 후 120 시간 동안 수행하였다.

[0617] 휴식(washout) 기간은 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 각 용량 사이에서 적어도 8일이었다.

[0618] 대상의 전체 패널 (각각의 연구 부분에서 24명 이하의 대상)을 확보하기 위해, 4일차에 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 투약 전, 대기자 (3일차 안전성 평가 후 가능한 탈락을 고려한 각 투약 군에서의 3명의 대체 대상)를 포함한 대상에게 1 내지 3일차에 란소프라졸의 용량을 투여하였다. 1 내지 9일차 란소프라졸 투여는, 4일차 0시간에서의 F1 또는 F2의 투여 대략 1.5 시간 전, 아침에 수행하였다.

[0619] 대상을 무작위화하고, 대상에게 하기 순서 중 하나로 4가지 치료 중 3가지를 투여하였다: ABD 또는 BAC (즉, 기간 1 및 2는 공복 조건 하 [치료 A 및 B] 교차 설계로서 수행하였음). 기간 3에서, 대상은 기간 2에서 투여받은 것과 동일한 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 제형을 투여받았으나, 단, 식후 조건 [치료 C 또는 D]이었음. 각각의 대상은 한 경우에 3가지 지정된 치료를 각각 받았다.

[0620] 치료 A 및 C는 200 mg 강도 F1 캡슐을 이용했다.

[0621] 치료 B 및 D는 200 mg F2 캡슐을 이용했다.

[0622] 치료 A, B, C 및 D는 하기와 같았다:

[0623] 치료 A: 4일차 란소프라졸의 투여 1.5 시간 후 공복 조건 하에서 투여된 800 mg F1 (4 x 200 mg 캡슐)을 포함하여, 9일 연속 (1일차 투약 시간의  $\pm$  1 시간 이내) 30 mg 란소프라졸 (1 x 30 mg 캡슐).

[0624] 치료 B: 4일차 란소프라졸의 투여 1.5 시간 후 공복 조건 하에서 투여된 800 mg F2 (4 x 200 mg 캡슐)를 포함하여, 9일 연속 (1일차 투약 시간의  $\pm$  1 시간 이내) 30 mg 란소프라졸 (1 x 30 mg 캡슐).

[0625] 치료 C: 4일차 고지방 아침식사 시작 30분 후 투여된 800 mg F1 (4 x 200 mg 캡슐)을 포함하여, 9일 연속 (1일차 투약 시간의  $\pm$  1 시간 이내) 30 mg 란소프라졸 (1 x 30 mg 캡슐). 4일차에, 란소프라졸은 고지방 식사 시작 대략 1 시간 전에 투여되었다.

[0626] 치료 D: 4일차 고지방 아침식사 시작 30분 후 투여된 800 mg F2 (4 x 200 mg 캡슐)를 포함하여, 9 일 동안 (1일차 투약 시간의  $\pm$  1 시간 이내) 밤새 금식 후 30 mg 란소프라졸 (1 x 30 mg 캡슐). 4일차에, 란소프라졸은



고지방 식사 시작 대략 1 시간 전에 투여되었다.

- [0627] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 투약 후 계획된 모든 절차의 경우, 시점은 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 투약 시점 (즉, 4일차 0시간)에 대하여 상대적으로 적이었다.
- [0628] 모든 대상에 대하여, 계획된 시점에서 나트륨 헤파린을 함유하는 혈액 수집 튜브에 혈액 샘플을 수집하였다. 샘플링 시점은 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 투약 시점 (즉, 4일차 0시간)에 대하여 상대적으로 적었다. 약동학적 측정을 위한 혈액 샘플링은 하기 시간 (단위: 시간(hour))으로 계획하였다 (모든 시점은 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 투약, 즉, 연구 4일차 0시간에 대하여 상대적으로 측정됨): 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96 및 120.
- [0629] 대상 혈장 샘플을 당업자에게 공지된 분석 방법을 사용하여, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 대사산물의 존재 하에서 분석하였다.
- [0630] 적어도 하나의 용량의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 투여받고, 평가 가능한 PK 데이터를 갖는 모든 대상은 PK 집단을 구성하였고, 모든 PK 분석에 사용되었다. 적절한 경우, 혈장에서 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드에 대하여 하기 PK 파라미터를 계산하였다:  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$ ,  $AUC_{extrap}$ ,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $t_{1/2}$ ,  $CL/F$  및  $V_z/F$ .
- [0631] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드에 대한 PK 파라미터  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$  및  $C_{max}$ 를 분산 분석 (ANOVA) 모델을 사용하여 분석하여, 자연 로그-변환 데이터를 사용하여 기하 최소 제곱 평균 (LSM) 비율을 계산하였다. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드에 대한 3개의 PK 파라미터에 대한 기하 평균의 비를 중심으로 90% 신뢰 구간 간격 (CI)을 구축하였다.
- [0632] 제형 F1을 모든 상대적 생체이용률 분석을 위한 참조로서 사용하였다. 공복 투약을 음식 효과 분석을 위한 참조로서 사용하였다. 하기 평가를 수행하였다: (1) 공복 조건 하 2개의 제형에서 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 상대적 생체이용률은, 치료 B 대 치료 A를 비교함으로써 평가하였음; 및 (2) 2개의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 제형 F1 및 F2 각각에 대한 음식 효과는, (a) F1의 경우, 치료 C 대 치료 A (동일한 치료 순서 내에서)와, (b) F2의 경우, 치료 D 대 치료 B (동일한 치료 순서 내에서)를 비교함으로써 평가하였음.
- [0633] 연구 결과는 하기 표에 제시되어 있다.  $T_{max}$ 를 제외한 모든 값은 평균 값 (%CV)으로서 보고된다.  $T_{max}$  값은 중간 값 및 범위로 보고된다. 예를 들어, 제형 F1의 경우, 공복 상태의 23명의 대상에 대한  $T_{max}$  중간값은 약 5 시간 이었고, 범위는 약 2 시간 내지 약 8 시간이었다.

기간	음식	제형 F1							제형 F2						
		N		T <sub>max</sub> <sup>*</sup> (hr)	C <sub>max</sub> (nM)	AUC <sub>0-24</sub> (nM·hr)	AUC <sub>∞</sub> (nM·hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	N		T <sub>max</sub> <sup>*</sup> (hr)	C <sub>max</sub> (nM)	AUC <sub>0-24</sub> (nM·hr)	AUC <sub>∞</sub> (nM·hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
1 & 2	공복	평균		5	623	9390	26700	29.7	23		5	2110	28900	59600	25.2
		CV%		(2-8)	107	118	108	67.9	24		(2-6)	24	24.3	31.3	29.8

기간	음식	제형 F1							제형 F2						
		N		T <sub>max</sub> <sup>*</sup> (hr)	C <sub>max</sub> (nM)	AUC <sub>0-24</sub> (nM·hr)	AUC <sub>∞</sub> (nM·hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	N		T <sub>max</sub> <sup>*</sup> (hr)	C <sub>max</sub> (nM)	AUC <sub>0-24</sub> (nM·hr)	AUC <sub>∞</sub> (nM·hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
2	공복	평균		5	637	8760	26600	33.1	12		5	2080	30800	68800	29.2
		CV%		(2-8)	84.8	89.2	84.6	86.4	12		(4-6)	21.4	21.7	27.9	17.9
3	식후	평균		8	2550	37300	88600	28.1	12		8	2560	40400	102000	27
		CV%		(5-12)	35.5	30	32.6	26.8	12		(5-12)	20.1	19.5	28.3	16.6

체중에 의한 고정 용량 또는 신체 표면적을 기반으로 조정된 용량을 평가하기 위해, 추가 분석을 수행하였다. 800 mg 고정 용량에서, 55 내지 106 kg (중간값 74 kg)의 체중 범위 및 1.57 내지 2.28 mg/m<sup>2</sup> (중간값 1.79 mg/m<sup>2</sup>)의 BSA 범위를 갖는 총 23명의 건강한 대상을 평가하였다. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 노출은 체중 또는 신체 표면적과 상관관계가 없었으며, 이는 고정 용량의 실행 가능성을 시사한다.

실시예 13: ("F2A"로서 지칭됨)

N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 베타인 히드로클로라이드를 포함하는 약학적 조성물을 하기와 같이 제조하였다.

성분	투여량 단위 당 목표량 (mg)	배치 당 목표 중량 (g)	배치 당 실제 중량 (g)
N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드	200.0	222.22	222.23
베타인 히드로클로라이드	82.00	91.11	91.11
이소말트	124.00	137.78	137.78
전젤라틴화 전분, NF (Starch 1500)	35.00	38.89	38.89
콜로이드성 이산화규소	4.50	5.00	5.00
스테아르산마그네슘, NF	4.50	5.00	5.00
총합	450.00	500.00	500.01

[0638]

[0639]

N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 60-메쉬 체를 통해 스크리닝하고, 배치 혼합 용기로 옮겼다. 베타인 히드로클로라이드를 막자사발로 분쇄하고, 60-메쉬 체를 통해 스크리닝한 후, 배치 혼합 용기로 옮겼다. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 베타인 히드로클로라이드의 혼합물을 약 1 분 동안 수동으로 혼합한 후, 전젤라틴화 전분, 콜로이드성 이산화규소 및 필요한 양의 질반의 이소말트를 배치 용기에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 약 1 분 동안 수동으로 혼합하였다. 스테아르산마그네슘과 나머지 이소말트를 40-메쉬 체를 통해 예비 블렌딩한 후, 배치 혼합 용기 내 물질과 조합하였다. 최종 혼합물을 대략 5 분 동안 수동으로 블렌딩하였다.

[0640]

생성된 혼합물을 크기 #00의 불투명한 백색 젤라틴 캡슐 셸에 충전하였다. 캡슐의 본체와 캡을 분리하고, 캡슐 본체를 캡슐 장치에 위치시키고, 장치의 스페이서를 이동시켜 캡슐 본체의 상부가 충전 장치의 표면과 같은 높이가 되도록 하였다. 분말 블렌드를 충전 장치의 표면 상에 붓고, 캡슐의 본체를 부피 충전하고, 모든 캡슐 본체가 충전될 때까지 과량의 분말을 균일하게 스크래핑하였다. 탬퍼를 사용하여 분말을 셸에 1회 단단히 탬퍼링하였다. 추가의 분말 블렌드를 첨가하여 캡슐의 나머지 부분을 충전하고, 과량의 분말을 스크래핑하였다. 목적하는 캡슐 충전 중량을 달성할 때까지, 탬퍼링, 충전 및 스크래핑 절차를 각각의 캡슐에 대하여 반복하였다. 충전된 캡슐을 10-메쉬 체에 수집하고, 가볍게 교반하면서 제진하였다.

[0641]

충전된 캡슐 중량 범위 허용 한계는 93% 내지 107%로 설정하였다. 빈 캡슐 셸의 평균 중량은 119.4 mg이었다. 캡슐 중량 하한은  $(0.93 \times 450 \text{ mg}) + 119.4 \text{ mg} = 538 \text{ mg}$ 로 설정하였다. 캡슐 중량 상한은  $(1.07 \times 450 \text{ mg}) + 119.4 \text{ mg} = 601 \text{ mg}$ 로 설정하였다. 중량 제한을 충족하는 캡슐만 실시예 12에 기재된 연구에 사용하였다.

[0642]

실시예 14: F2A의 비교 약동학적 연구

[0643]

PPI의 존재 여부에 대한 효과를 결정하기 위해, PPI 란소프라졸의 존재 유무 하에서의 단일 용량의 F2A를 비교하여, 건강한 인간 대상에서 비교 약동학적 연구를 수행하였다.

[0644]

약학적 조성물 F2A를 800 mg (4개의 200 mg F2A 캡슐)의 투여량으로 대략 240 mL의 물과 함께, 공복 조건 하의 건강한 개체에게 경구 투여하였다. 대상을 2개의 군, E 및 F로 무작위화하였다. 기간 1 및 2는, 모든 대상이 F2A를 투여받았지만, 기간 1에서 군 A는 란소프라졸을 투여받았고, 군 B는 란소프라졸을 투여받지 않았던 공복 조건 하의 교차 설계로 수행하였다. 기간 2에서, 군 A는 란소프라졸을 투여받지 않았고, 군 B는 란소프라졸을 투여받았다. 기간 3에서, 대상은 기간 2와 동일한 치료를 이어갔지만, 단, 식후 조건이었다. 기간 1, 2 및 3, 및 각각의 기간에서 군 A 및 B에게 투여된 약학적 조성물 대상의 대표적인 요약은 하기 제시되는 바와 같다.

[0645]

대상을 무작위화하고, 대상에게 하기 순서 중 하나로 4가지 치료 중 3가지를 투여하였다: EFH 또는 FEG (즉, 기간 1 및 2는 공복 조건 하 [치료 E 및 F] 교차 설계로서 수행하였음). 기간 3에서, 대상은 기간 2에서 투여받은 것과 동일한 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 제형을 투여받았으나, 단, 식후 조건 [치료 G 또는 H]이었음. 각각의 대상은 한 경우에 3가지 지정된 치료를 각각 받았다.

[0646] 치료 E: 4일차에 공복 조건 하에서 800 mg의 F2A (4 x 200 mg 캡슐).

[0647] 치료 F: 4일차 란소프라졸의 투여 1.5 시간 후 공복 조건 하에서 투여된 800 mg F2A (4 x 200 mg 캡슐)을 포함 하여, 8일 연속 (1일차 투약 시간의  $\pm$  1 시간 이내) 30 mg 란소프라졸 (1 x 30 mg 캡슐).

[0648] 치료 G: 4일차 고지방 아침식사 시작 30 분 후 투여된 800 mg F2A (4 x 200 mg 캡슐).

[0649] 치료 H: 4일차 고지방 아침식사 시작 30 분 후 투여된 800 mg F2A (4 x 200 mg 캡슐)을 포함하여, 9일 연속 (1 일차 투약 시간의  $\pm$  1 시간 이내) 30 mg 란소프라졸 (1 x 30 mg 캡슐). 4일차에, 란소프라졸은 고지방 식사 시 작 대략 1 시간 전에 투여되었다.

대상 군	기간 1(공복)	기간 2(공복)	기간 3(식후)
E	F2A 란소프라졸 미포함	F2A 란소프라졸 포함	F2A 란소프라졸 포함
F	F2A 란소프라졸 포함	F2A 란소프라졸 미포함	F2A 란소프라졸 미포함

[0650]

[0651] 각 기간에서, 24명의 대상 중 최대 12명이 란소프라졸의 용량을 투여받았으며, 이는 공복 조건 (기간 1 및 2) 또는 식후 조건 (기간 3) 하에서 각각의 기간에 대하여 4일차에 동시에 투여된 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 단일 경구 용량 을 포함하는 상기 계획을 기반으로 PPI의 효과를 결정하기 위함이었다. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 이의 대사산물인 M5에 대 한 혈장 약동학적 샘플링을, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라 히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 투여 후 120 시간 동안 수행하였다.

[0652] 휴식 기간은 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 각 용량 사이에서 적어도 8일이었다.

[0653] 휴식 기간은 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 각 용량 사이에서 적어도 8일이었다.

[0654] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)- 벤즈아미드 투약 후 계획된 모든 절차의 경우, 시점은 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸- 피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 투약 시점 (즉, 4일차 0시간)에 대하여 상대 적이었다.

[0655] 모든 대상에 대하여, 16 mg 온단세트론(ondansetron)을 예방적 구토 방지제 조치로서, N-[5-(3,5-디플루오로벤 질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 투약 전 각 기간에 대하여 4일차에 물 없이 투여하였다.

[0656] 모든 대상에 대하여, 계획된 시점에서 나트륨 헤파린을 함유하는 혈액 수집 튜브에 혈액 샘플을 수집하였다. 샘 플링 시점은 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 투약 시점 (즉, 4일차 0시간)에 대하여 상대적이었다. 약동학적 측정을 위한 혈액 샘플 링은 하기 시간 (단위: 시간)으로 계획하였다 (모든 시점은 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 투약, 즉, 연구 4일차 0시간에 대하 여 상대적으로 측정됨): 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96 및 120.

[0657] 대상 혈장 샘플을 당업자에게 공지된 분석 방법을 사용하여, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4- 메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다 졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 대사산물의 존재 하에 서 분석하였다.

[0658] 적어도 하나의 용량의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 투여받고, 평가 가능한 PK 데이터를 갖는 모든 대상은 PK 집단을 구성하였고, 모든 PK 분석에 사용되었다. 적절한 경우, 혈장에서 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드에 대하여 하기 PK 파라미터를 계산



하였다:  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$ ,  $AUC_{extrap}$ ,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $t_{1/2}$ ,  $CL/F$  및  $Vz/F$ .

[0659] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드에 대한 PK 파라미터  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$  및  $C_{max}$ 를 분산 분석 (ANOVA) 모델을 사용하여 분석하여, 자연 로그-변환 데이터를 사용하여 기하 최소 제곱 평균 (LSM) 비율을 계산하였다. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드에 대한 3개의 PK 파라미터에 대한 기하 평균의 비를 중심으로 90% 신뢰 구간 간격 (CI)을 구축하였다. 제형 F2A를 모든 상대적 생체이용률 분석을 위한 참조로서 사용하였다.

[0660] 연구 결과는 하기 표에 제시되어 있다.  $T_{max}$ 를 제외한 모든 값은 평균 값 (%CV)으로서 보고된다.  $T_{max}$  값은 중간 값 및 범위로 보고된다.

용량	N		$T_{max}$	$C_{max}$	$AUC_{\infty}$
PPI 미포함	22	평균	4.0	2670	66000
		%CV	(2-5)	24.0	28.8
PPI 포함	22	평균	4.5	1500	39400
		%CV	(3-6)	30.7	35.2

[0661]

[0662] 공복 조건 하의 건강한 대상에게 800 mg (4 x 200 mg F2A 캡슐)으로의 F2A의 단일 용량을 투여한 후, F2A는 쉽게 흡수되어 투약 후 0.5 시간에 순환계에서 F2A가 검출 가능했으며, 란소프라졸을 포함한 경우 4.5 시간, 및 란소프라졸 미포함의 경우 5 시간에서  $T_{max}$  중간값에 이르렀다. 평균 말기 반감기 ( $t_{1/2}$ )는 대략 24 시간으로, 이는 1일 1회 투약 요법을 뒷받침하였다. 도 1은, 란소프라졸의 효과를 비교한 그래프를 도시한다. 도 1에서 볼 수 있는 바 및 상기 표에 제시된 바와 같이, 공복 조건 하에서 란소프라졸을 포함한 F2A를 사용한 경우 명백한 PPI 효과가 관찰되었으며,  $AUC_{\infty}$ 는 란소프라졸 미포함의 경우에 대략 67% 더 높았다.

[0663] 란소프라졸의 효과를 비교하는 것 이외에, 각각의 치료 군에 대하여 기간 2를 기간 3과 비교함으로써 F2A 치료에 대한 음식 효과를 결정하기 위해 상기 연구를 사용하였다. 군 A는, 기간 2에서는 공복 조건 하에서 란소프라졸을 투여받지 않았고, 기간 3에서는 식후 조건 하에서 란소프라졸을 투여받지 않았다. 하기 표는 란소프라졸을 포함하지 않는 경우의 음식 효과를 나타낸다. 또한, 도 2 및 도 3 참조.

	%CV 비교		평균 $AUC_{\infty}$	
	PPI 미포함	PPI 포함	PPI 미포함	PPI 포함
공복	24	32	61600	44300
식후	32	32	82800	95800

[0664]

[0665] 데이터는, F2A가 란소프라졸 없이 투여된 경우,  $AUC_{\infty}$ 는 공복 조건과 비교하여 식후 조건 하에서 대략 25% 더 높다는 것을 나타낸다. 또한,  $AUC_{\infty}$ 의 개체간 차이는 공복 조건과 비교하여 식후 조건 하에서 2.5배 더 컸다 (도 2).

[0666] PPI 공동 투여의 효과를 또한 F2A 제형에 대하여 평가하였다. F2A의 평균 정상 상태 노출은 F2A를 단독으로 투여받은 대상에 비해 PPI를 공동 투여받은 대상에서 대략 40% 더 낮았다. 하기 표는 공복 조건 하의 건강한 대상에서 F2A 노출에 대한 PPI의 공동 투여 효과를 요약한 것이다.

파라미터	N	GeoLSM		기하 평균 비율 (%) (PPI 포함/PPI 미포함)	CI90%	
		PPI 포함	PPI 미포함		하위	상위
$C_{max}$ (nm)	22	1439	2609	55	49	62
$AUC_{inf}$ (nM·hr)	22	37498	62972	60	52	68

[0667]

[0668] 또한, PPI의 공동 투여 유무 하에서 F2A 제형에 대하여 음식 효과를 평가하였다. PPI 미포함의 경우, 131%의 식후/공복 기하 평균 비율로 최소 음식 효과가 관찰되었다. PPI의 공동 투여의 경우, 213%의 보다 높은 식후/공복

기하 평균 비율이 관찰되었다. 하지만, 음식 효과의 차이는 하기 표에 요약된 바와 같이 F1 제형의 유사한 연구와 비교하여 유의하게 감소되었다 (~4X).

PPI	파라미터	N	GeoLSM		기하 평균 비율 (%)	CI90%	
			식후	공복	(식후/공복)	하위	상위
PPI 미포함	C <sub>max</sub> (nm)	12	2468	2477	100	88.1	114
	AUC <sub>inf</sub> (nM·hr)	12	79019	60113	131	108	160
PPI 포함	C <sub>max</sub> (nm)	9	2199	1480	149	122	180
	AUC <sub>inf</sub> (nM·hr)	9	91392	42457	215	169	269

요약하면, 제형 F2A는 제형 F1과 비교하여 대장간 변동성 및 음식 효과를 크게 감소시켰다. 또한, PPI와 제형 F2A의 공동 투여는 F2A 노출을 40% 감소시켰다.

데이터는 또한, F2A가 란소프라졸과 함께 투여된 경우, AUC<sub>∞</sub>는 공복 조건과 비교하여 식후 조건 하에서 대략 80% 더 크다는 것을 나타낸다. AUC<sub>∞</sub>의 개체간 차이는 도 3에 제시된 바와 같이, 공복 조건과 비교하여 식후 조건에서 최대 3배 더 클 수 있다.

연구의 전체 결과는 하기 표에 제시되어 있다. T<sub>max</sub>를 제외한 모든 값은 평균 값 (%CV)으로서 보고된다. T<sub>max</sub> 값은 중간값 및 범위로 보고된다.

기간	음식	PPI 미포함 제형 F2A						PPI 포함 제형 F2A					
		N	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (nM)	AUC <sub>0-24</sub> (nM·hr)	AUC <sub>∞</sub> (nM·hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	N	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (nM)	AUC <sub>0-24</sub> (nM·hr)	AUC <sub>∞</sub> (nM·hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
1	공복	평균	3.5	2860	38300	71400	23.7	12	3.0	1490	19000	35200	23.1
		CV%	(2-5)	28.8	27.3	32.1	15.5	(3-5)	36.1	32.5	32.5	36.4	20.6
2	공복	평균	4.0	2510	34300	61600	23.2	10	5.0	1520	22200	44300	24.5
		CV%	(3-5)	16.2	17.1	23.8	12.1	(3-6)	24.8	26.2	26.2	31.6	18.8
1 & 2	공복	평균	4.0	2670	36100	66000	23.4	22	4.5	1500	20400	39400	23.8
		CV%	(2-5)	24.0	23.0	28.8	13.5	(3-6)	30.7	29.8	29.8	35.2	19.5

기간	음식	제형 F2A					
		N	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (nM)	AUC <sub>0-24</sub> (nM·hr)	AUC <sub>∞</sub> (nM·hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
2	공복	평균	5.0	1520	22200	44300	24.5
		CV%	(3-6)	24.8	26.2	31.6	18.8
3	식후	평균	12	2270	36600	95800	28.1
		CV%	(8-12)	26.6	30	31.8	26.8

[0674] 도 4는, 식후 조건 하에서 PPI를 포함한 F2A에 대한 PK 데이터를 요약한 것이다.

[0675] 실시예 15: 제형 비교

[0676] 공복 또는 식후 조건 하에서, PPI를 포함한 제형 F1 (N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드)를 포함하지만, 적어도 하나의 산미제를 포함하지 않는 약학적 조성물), F2 (N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 산미제로서 푸마르산을 포함하는 약학적 조성물) 및 F2A (N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 산미제로서 베타인 염산을 포함하는 약학적 조성물)의 투여에 대한 약동학적 데이터를 하기 표에 비교하였다.

공복				
	%CV 비교		노출	
	C <sub>max</sub>	AUC <sub>∞</sub>	C <sub>max</sub>	AUC <sub>∞</sub>
<b>F1</b>	107	108	623	26700
<b>F2</b>	24	31	2110	59600
<b>F2A</b>	31	35	1500	39400

[0677]

식후				
	%CV 비교		노출	
	C <sub>max</sub>	AUC <sub>∞</sub>	C <sub>max</sub>	AUC <sub>∞</sub>
<b>F1</b>	36	30	2550	88600
<b>F2</b>	20	28	2560	102000
<b>F2A</b>	27	32	2270	95800

[0678]

[0679] 일반적으로, 노출은 식후 조건 하에서 더 높았으며, 고지방이 중지방 조건보다 더 양호하였다. 또한, 노출은 PPI의 투여를 포함하지 않은 경우에 더 높았다. F2 및 F2A 둘 모두 PPI 존재 하의 공복 투약 하에서 F1과 비교하여 대상간 변동성을 유의하게 개선시켰으며, 노출 경향은 F1보다 F2A에서 더 높았지만, 통계적으로 유의한 수준은 아니었다. 3가지 제형은 모두 고지방 식사가 사용된 식후 조건 하에서 유사한 대상간 변동성 및 절대 노출을 제공하였다.

[0680] 실시예 16: 용량 비교

[0681] 100, 200, 400 및 800 mg/m<sup>2</sup>/일의 용량으로의 F1의 연속 투약 후, 제형 F1을 음식과 함께 투약하는 것에 대한 약동학적 파라미터를 평가하였다. 하기 표에 제시된 바와 같이, F1 노출 (C<sub>max</sub> 및 AUC)은 100 mg/m<sup>2</sup> 내지 400 mg/m<sup>2</sup>에서 용량 비례 방식으로 용량에 따라 증가했다. 노출은 각 용량 수준에서 1일차와 비교하여 대략 2배 더 높은 경향이 있었다. 800 mg/m<sup>2</sup>에서, F1의 노출은 400 mg/m<sup>2</sup> 투약과 비슷했으며, 14일차에서 유사한 축적을 나타냈다. 연구 변수의 조합으로 인해, 14일차와 비교하여 28일차에 더 낮은 노출이 관찰되었다.

용량	일	N	대상	T <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	C <sub>max</sub> (nM)	AUC <sub>0-24</sub> (nM·h)
100 mg/m <sup>2</sup>	1	5	평균	6	549	7500
			CV%	4-8	37.5	28.6
	28	3	평균	4	1140	20400
			CV%	2-8	19.6	24.4
200 mg/m <sup>2</sup>	1	5	평균	6	1450	21000
			CV%	4-8	50.4	40.5
	28	5	평균	4	2120	33600
			CV%	2-6	39.6	45.7
400 mg/m <sup>2</sup>	1	10	평균	4	2730	41300 <sup>b</sup>
			CV%	2-8	43.3	52.5
	28	7	평균	4	4400	89400 <sup>c</sup>
			CV%	2-6	44.6	37.7
800 mg/m <sup>2</sup>	1	8	평균	5	3770	53200
			CV%	4-8	51.5	55.1
	14	5	평균	6	5770	101000
			CV%	2-24	63.5	70.7
	28	3 <sup>d</sup>	평균	4	3840	62400
			CV%	2-8	33.5	44.1

<sup>a</sup> T<sub>max</sub>의 중간값 및 범위가 보고됨; <sup>b</sup> N = 9; <sup>c</sup> N = 6; <sup>d</sup> 모두 600 mg 투약임.

[0682]

[0683]

실시예 17:

[0684]

N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 타르타르산을 포함하는 약학적 조성물을 하기와 같이 제조하였다.

성분	캡슐 당 양 (mg)	배치 당 양 (g)
단계 (a)를 위한 물질		
N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드	200.0	132.0
무수 락토오스, DT, NF	124.15	74.49
히프로멜로오스, USP (Methocel E5)	18.00	10.80
크로스카르멜로오스 나트륨, NF/EP (Ac-Di-Sol)	11.25	6.750
(L) 타르타르산, USP/NF	80.85	53.36
스테아르산마그네슘 (소 유래 아님(Non-Bovine)) Hyqual, NF, EP	2.250	1.350
단계 (b)를 위한 물질		
크로스카르멜로오스 나트륨, NF/EP (Ac-Di-Sol)	11.25	6.750
스테아르산마그네슘 (소 유래 아님) Hyqual, NF, EP	2.250	1.350
총합	450.0	270.0

[0685]

[0686]

a. 단계 (a)를 위한 상기 표에서의 성분들을 각 캡슐 배치에 대하여 표에 설정된 바와 같이 칭량하였다. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 30 메쉬 핸드 스크린에 통과시켰다. 락토오스, 히프로멜로오스 및 크로스카르멜로오스를 각각 20 메쉬



핸드 스크린을 통해 용기로 통과시켰다. 타르타르산을 0.4 mm 개구 스크린을 갖는 Frewitt 진동기(Oscillator)에 통과시키고, 별도의 용기에 수집하였다. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드, 락토오스, 히프로멜로오스 및 크로스카르멜로오스, 및 타르타르산을 V-블렌더에 위치시키고, 혼합물을 10 분 동안 블렌딩하였다. 스테아르산마그네슘을 20 메쉬 스크린에 통과시키고, V-블렌더에 첨가하고, 생성된 혼합물을 5 분 동안 블렌딩하였다. 생성된 블렌드를 이중-폴리에틸렌 백으로 라이닝된 적합한 용기에 위치시켰다. 혼합물을, 미세물질이 최소화될 때까지, 2,500 rpm의 롤러 속도 및 500 psi의 롤러 수압으로 TFC Lab 마이크로 롤러 압축기(Micro Roller Compactor)를 사용하여 과립화하였다. 20-메쉬 스크린을 사용하여 미세물질을 스크리닝하고, 이를 과립화 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 0.80 mm 스크린이 장착된 Frewitt 진동기에 통과시켰다.

[0687] b. 단계 (b)를 위한 상기 표에서의 크로스카르멜로오스 및 스테아르산마그네슘을 칭량하고, 20-메쉬 스크린에 통과시켰다. 상기 단계 (a)로부터의 혼합물을 과립의 크로스카르멜로오스와 함께 V-블렌더에 첨가하고, 10 분 동안 블렌딩하였다. 이어서, 스테아르산마그네슘을 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 V-블렌더에서 5 분 동안 블렌딩하였다.

[0688] c. 단계 (b)로부터의 대략 450 mg의 블렌드를 젤라틴 캡슐 셸 또는 HPMC 캡슐 셸에 충전하고, 생성된 캡슐을 필요한 경우 수동으로 제진하였다.

[0689] 실시예 18:

[0690] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 타르타르산을 포함하는 약학적 조성물을, 단계 (a)에서 사용한 TFC Lab 마이크로 롤러 압축기를 2,500 rpm의 속도 및 750 psi의 수압으로 설정하고, 단계 (a)에서 사용한 Frewitt 진동기에 0.80 mm 스크린을 장착한 것을 제외하고는, 실시예 17에 개시된 바와 유사한 절차에 따라, 하기 열거된 양의 성분을 이용하여 제조하였다.

성분	캡슐 당 양 (mg)	배치 당 양 (g)
단계 (a)를 위한 물질		
N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드	200.0	132.0
규화된 미세결정질 셀룰로오스 (Prosolv SMCC 90)	124.15	74.49
히프로멜로오스, USP (Methocel E5)	18.00	10.80
크로스카르멜로오스 나트륨, NF/EP (Ac-Di-Sol)	11.25	6.750
(L) 타르타르산, USP/NF	80.85	48.51
스테아르산마그네슘 (소 유래 아님) Hyqual, NF, EP	2.250	1.350
단계 (b)를 위한 물질		
크로스카르멜로오스 나트륨, NF/EP (Ac-Di-Sol)	11.25	6.750
스테아르산마그네슘 (소 유래 아님) Hyqual, NF, EP	2.250	1.350
총합	450.0	270.0

[0691]

[0692] 실시예 19:

[0693] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 타르타르산을 포함하는 약학적 조성물을, 단계 (a)에서 사용한 TFC Lab 마이크로 롤러 압축기를 2,500 rpm의 속도 및 750 psi의 수압으로 설정하고, 단계 (a)에서 사용한 Frewitt 진동기에 0.80 mm 스크린을 장착한 것을 제외하고는, 실시예 17에 개시된 바와 유사한 절차에 따라, 하기 열거된 양의 성분을 이용하여 제

조하였다.

성분	캡슐 당 양 (mg)	배치 당 양 (g)
단계 (a)를 위한 물질		
N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드	200.0	132.0
만니톨, USP (Pearlitol 100SD)	90.00	54.00
미세결정질 셀룰로오스 (Avicel PH 102)	34.15	20.49
히프로멜로오스, USP (Methocel E5)	18.00	10.80
크로스카르멜로오스 나트륨, NF/EP (Ac-Di-Sol)	11.25	6.750
(L) 타르타르산, USP/NF	80.85	48.51
스테아르산마그네슘 (소 유래 아님) Hyqual, NF, EP	2.250	1.350
단계 (b)를 위한 물질		
크로스카르멜로오스 나트륨, NF/EP (Ac-Di-Sol)	11.25	6.750
스테아르산마그네슘 (소 유래 아님) Hyqual, NF, EP	2.250	1.350
총합	450.0	270.0

[0694]

[0695]

실시예 20:

[0696]

N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 타르타르산을 포함하는 약학적 조성물을, 단계 (a)에서 사용한 TFC Lab 마이크로 롤러 압축기를 2,500 rpm의 속도 및 750 psi의 수압으로 설정하고, 단계 (a)에서 사용한 Frewitt 진동기에 0.80 mm 스크린을 장착한 것을 제외하고는, 실시예 17에 개시된 바와 유사한 절차에 따라, 하기 열거된 양의 성분을 이용하여 제조하였다.

성분	캡슐 당 양 (mg)	배치 당 양 (g)
단계 (a)를 위한 물질		
N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드	200.0	132.0
만니톨, USP (Pearlitol 100SD)	90.00	54.00
미세결정질 셀룰로오스 (Avicel PH 102)	34.15	20.49
히프로멜로오스, USP (Methocel E5)	18.00	10.80
크로스카르멜로오스 나트륨, NF/EP (Ac-Di-Sol)	11.25	6.750
(L) 타르타르산, USP/NF	80.85	48.51
스테아르산마그네슘 (소 유래 아님) Hyqual, NF, EP	2.250	1.350
단계 (b)를 위한 물질		
크로스카르멜로오스 나트륨, NF/EP (Ac-Di-Sol)	11.25	6.750
스테아르산마그네슘 (소 유래 아님) Hyqual, NF, EP	2.250	1.350
총합	450.0	270.0

[0697]

[0698]

실시예 21 (이하 약학적 조성물 "F05"로서 지칭됨)

[0699]

N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 타르타르산을 포함하는 약학적 조성물을 하기와 같이 제조하였다.

성분	% w/w	캡슐 당 양 (mg)
<b>과립내 성분</b>		
N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드	44.44	200.00
무수 락토오스	32.44	146.00
히드록시프로필메틸셀룰로오스	4.00	18.00
크로스포비돈	2.78	12.50
타르타르산	9.56	43.00
스테아르산마그네슘	0.56	2.50
<b>과립외 성분</b>		
미세결정질 셀룰로오스	2.97	13.37
크로스포비돈	2.50	11.25
콜로이드성 이산화규소	0.25	1.13
스테아르산마그네슘	0.50	2.25
총합	100.0	450.00

[0700]

[0701]

타르타르산을 30-메쉬 스크린에 통과시켰다. 블렌더에 락토오스, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 과립내 크로스포비돈 및 스크리닝된 타르타르산을 충전하고, 250회 회전 동안 예비 블렌딩하였다. 생성된 혼합

물을 30-메쉬 스크린에 통과시켰다. 블렌더에 스크리닝된 예비혼합물을 충전한 후, 250회 회전 동안 블렌딩하였다. 이어서, 과립내 스테아르산마그네슘을 20-메쉬 스크린에 통과시키고, 블렌더에 충전하고, 125회 회전 동안 예비혼합물에 블렌딩하였다. 이어서, 생성된 예비블렌드를 롤러 압축하고, 0.8-mm 스크린을 통해 밀링하였다. 이어서, 미세결정질 셀룰로오스, 과립외 크로스포비돈 및 콜로이드성 이산화규소를 20-메쉬 스크린에 통과시켰다. 블렌더에 밀링되고 롤러 압축된 예비블렌드, 미세결정질 셀룰로오스, 과립외 크로스포비돈 및 콜로이드성 이산화규소를 충전한 후, 250회 회전 동안 블렌딩하였다. 과립외 스테아르산마그네슘을 20-메쉬 스크린에 통과시키고, 블렌더에 충전하였다. 모든 성분들을 125회 회전 동안 최종 블렌딩하였다.

[0702] 생성된 혼합물을 크기 #0의 불투명한 백색 HPMC 캡슐 쉘에 충전하였다. 분말 블렌드를 H&K 400 캡슐화 장비를 사용하여 목표 충전 중량에 도달하도록 캡슐에 충전하였다. 충전된 캡슐을 캡슐 제진기를 사용하여 연마하고, 금속 검출기에 통과시키고, 중량 선별기에 통과시켰다.

[0703] 충전 중량 범위 허용 한계는 95% 내지 105%로 설정하였다. 중량 분류 목표 범위 허용 한계는 95% 내지 105%로 설정하였다. 중량 제한을 충족하는 캡슐만 실시예 24에 기재된 연구에 사용하였다.

[0704] 실시예 22 (이하 약학적 조성물 "F06"으로서 지칭됨)

[0705] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 타르타르산을 포함하는 약학적 조성물을, 실시예 21에 개시된 바와 유사한 절차에 따라, 하기 열거된 양의 성분을 이용하여 제조하였다.

성분	% w/w	캡슐 당 양 (mg)
<b>과립내 성분</b>		
N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드	44.44	200.00
무수 락토오스	28.89	130.00
히드록시프로필메틸셀룰로오스	4.00	18.00
크로스포비돈	2.78	12.50
타르타르산	13.11	59.00
스테아르산마그네슘	0.56	2.50
<b>과립외 성분</b>		
미세결정질 셀룰로오스	2.97	13.37
크로스포비돈	2.50	11.25
콜로이드성 이산화규소	0.25	1.13
스테아르산마그네슘	0.50	2.25
<b>총합</b>	<b>100.0</b>	<b>450.00</b>

[0706]

[0707] 일부 구현예에서, F06에 대한 캡슐의 조성은 하기와 같다:

성분	% w/w	캡슐 당 양 (mg)
캡슐, HPMC, 크기 0, 주황색 불투명 본체 및 주황색 불투명 캡		1 개
이산화티타늄	1.5202	1.37 - 1.55
히프로멜로오스	QSP 100	QSP 90 -102
FD&C Yellow #6	0.5774	0.52 - 0.59

QSP = ~이 되도록 하는 충분량

[0708]

[0709] 대안적으로, 약학적 조성물 F06의 제조 방법 및 상기 기재된 캡슐을 사용한 이의 캡슐화가 실시예 26에 개시되



어 있다.

[0710] 실시예 23 (이하 약학적 조성물 "F07"로서 지칭됨)

[0711] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 타르타르산을 포함하는 약학적 조성물을, 실시예 21에 개시된 바와 유사한 절차에 따라, 하기 열거된 양의 성분을 이용하여 제조하였다.

성분	% w/w	캡슐 당 양 (mg)
<b>과립내 성분</b>		
N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드	44.44	200.00
무수 락토오스	25.33	114.00
히드록시프로필메틸셀룰로오스	4.00	18.00
크로스포비돈	2.78	12.50
타르타르산	16.67	75.00
스테아르산마그네슘	0.56	2.50
<b>과립외 성분</b>		
미세결정질 셀룰로오스	2.97	13.37
크로스포비돈	2.50	11.25
콜로이드성 이산화규소	0.25	1.13
스테아르산마그네슘	0.50	2.25
<b>총합</b>	<b>100.0</b>	<b>450.00</b>

[0712]

[0713] 실시예 24: F05, F06 및 F07 제형의 비교 약동학적 연구

[0714] 600 mg 투여량 강도의 약학적 조성물 F05 (실시예 20에 기재된 바와 같음)와, 600 mg 투여량 강도의 약학적 조성물 F06 (실시예 21에 기재된 바와 같음)과 600 mg 투여량 강도의 약학적 조성물 F07 (실시예 22에 기재된 바와 같음)을 비교하여, 건강한 인간 대상에서 비교 약동학적 연구를 수행하고, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 부형제와 혼합하고 생성된 약학적 조성물을 캡슐화하기 전 밀링한 것을 제외하고는, F2A (실시예 13에 기재된 바와 같음)와 유사한 600 mg 투여량 강도의 약학적 조성물과 비교하였다.

[0715] 무작위화 계획에 따라, 약학적 조성물 F05, F06, F07 및 밀링된 F2A를 대략 240 mL의 물과 함께 경구 투여하였다.

[0716] 대상을 4가지의 순서, ABCDE, BDACF, CADBG 및 DCBAH로 무작위화하였다. 기간 1, 2, 3 및 4는, 모든 대상이 4가지 상이한 제형 (F05, F06, F07 또는 F2A) 중 하나의 단일 경구 용량을 투여받은, 공복 조건 하의 교차 설계로 수행하였다. 기간 5에서, 대상은 고지방, 고칼로리 식사 시작 30 분 후 투여되는 (이하 "식후" 또는 "식후 조건"으로 기재됨) 무작위 계획에 따라, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하는 단 하나의 제형의 단일 경구 용량을 투여받았다. 각 기간의 1일 차에 각 대상에게의 각 용량의 제형의 투여 후, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 이의 데스-메틸 대사산물의 양을 측정하기 위해, 투여 후 120 시간 동안 약동학적 샘플을 취하였다. 각 투약 기간의 1일차에, 16 mg 온단세트론의 단일 용량을 예방적 구토 방지제 조치로서 각 제형의 투여 대략 30 내지 45 분 전에 물 없이 투여하였다. 추가 용량의 온단세트론을 조사자의 재량에 따라 각 투여의 투약 대략 8 내지 12 시간 후에 투여하였다. 각 대상에서 각 제형의 용량 사이에 적어도 9 일의 휴식 기간이 있었다.

[0717] 기간 1, 2, 3, 4 및 5의 대표적인 요약, 및 각각의 기간에서 각각의 순서로 투여받은 약학적 조성물은 하기 제시되는 바와 같다.

대상 군	기간 1 (공복)	기간 2 (공복)	기간 3 (공복)	기간 4 (공복)	기간 5 (식후)
ABCDE	F05	F06	F07	F2A	F2A
BDACF	F06	F2A	F05	F07	F07
CADBG	F07	F05	F2A	F06	F06
DCBAH	F2A	F07	F06	F05	F05

[0718]

치료 A 및 H는 3개의 200 mg 강도 F05 캡슐을 이용했다.

[0719]

치료 B 및 G는 3개의 200 mg 강도 F06 캡슐을 이용했다.

[0720]

치료 C 및 F는 3개의 200 mg 강도 F07 캡슐을 이용했다.

[0721]

치료 D 및 E는 3개의 200 mg 강도 F2A 캡슐을 이용했다.

[0722]

치료 A, B, C, D, E, F, G 및 H는 하기와 같았다:

[0723]

N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 투약 후 계획된 모든 절차의 경우, 시점은 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 투약 시점 (즉, 1일차 0시간)에 대하여 상대적으로 적이었다.

[0724]

모든 대상에 대하여, 계획된 시점에서 나트륨 헤파린을 함유하는 혈액 수집 튜브에 혈액 샘플을 수집하였다. 샘플링 시점은 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 투약 시점 (즉, 1일차 0시간)에 대하여 상대적으로 적었다. 약동학적 측정을 위한 혈액 샘플링은 하기 시간 (단위: 시간)으로 계획하였다 (모든 시점은 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 투약, 즉, 연구 4일차 0시간에 대하여 상대적으로 측정됨): 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96 및 120.

[0725]

대상 혈장 샘플을 당업자에게 공지된 분석 방법을 사용하여, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 대사산물의 존재 하에서 분석하였다.

[0726]

적어도 하나의 용량의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 투여받고, 평가 가능한 PK 데이터를 갖는 모든 대상은 PK 집단을 구성하였고, 모든 PK 분석에 사용되었다. 대상이 연구를 완료하지 못했던 경우에도, 모든 대상으로부터의 샘플을 검정하였다. 프로토콜을 충분히 준수하고, 평가 가능한 PK 프로파일 (예를 들어 치료에 대한 노출, 측정의 이용 가능성 및 주요 프로토콜 위반의 부재)을 나타내는 모든 대상을 PK 파라미터의 통계적 요약에 포함시켰다. 각각의 제형의 투약 후 8 시간 이내에 구토한 임의의 대상을 통계 분석에 포함시켰으며, 즉, 분석 시 엔트렉티닙(entrectinib)의 평균  $t_{max}$ 의 2배와 동일한 기간을 평가하였다. 또한, 휴식 기간이 불충분한 경우, 시험되는 치료에 대하여  $C_{max}$ 의 5%를 초과하는 선량 농도를 갖는 대상을 평가 불가능한 PK를 갖는 것으로 간주하고, 해당 치료에 대한 PK 요약 통계 및 생물학적 등가성 평가에서 제외시켰다. 평균 생물학적 등가성 비교 방법을 동일한 대상이 받은 치료를 비교하는데 사용하였다. 데이터의 혼동을 방지하기 위해, 비교 치료 둘 모두에서 평가 가능한 PK를 갖는 대상만 분석에 사용하였다.

[0727]

적절한 경우, 혈장에서 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드에 대하여 하기 PK 파라미터를 계산하였다:  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$ ,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ .

[0728]

N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드에 대한 PK 파라미터  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$  및  $C_{max}$ 를 분산 분석 (ANOVA) 모델을 사용하여 분석하여, 자연 로그-변환 데이터를 사용하여 기하 최소 제곱 평균 (LSM) 비율을 계산하였다. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드에 대한 3개의 PK 파라미터에 대한 기하 평균의 비를 중심으로 90% 신뢰 구간 간격 (CI)을 구축하였다.

[0729]

제형 F2A를 모든 상대적 생체이용률 분석을 위한 참조로서 사용하였다. 공복 투약을 음식 효과 분석을 위한 참

[0730]

조로서 사용하였다. 하기 평가를 수행하였다: (1) 공복 조건 하 4개의 제형에서의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 상대적 생체이용률은, 치료 A 대 치료 D, 치료 B 대 치료 D, 및 치료 C 대 치료 D 비교함으로써 평가하였음; (2) 4개의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 제형 F05, F06, F07 및 F2A 각각에 대한 음식 효과는, (a) F05의 경우, 치료 A 대 치료 H (동일한 치료 순서 내에서), (b) F06의 경우, 치료 B 대 치료 G (동일한 치료 순서 내에서), (c) F07의 경우, 치료 C 대 치료 F (동일한 치료 순서 내에서), 및 (d) F2A의 경우, 치료 D 대 치료 E (동일한 치료 순서 내에서)를 비교함으로써 평가하였음; 및 (3) 식후 조건 하 4개의 제형에서의 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 상대적 생체이용률은, 치료 F 대 치료 E, 치료 G 대 치료 E, 및 치료 H 대 치료 E 를 비교함으로써 평가하였음.

[0731] 연구 결과는 하기 표에 제시되어 있다. 모든 값은 평균 값 (%CV)으로서 보고된다. 예를 들어, 제형 F05의 경우, 공복 상태의 48명의 대상에 대한  $T_{max}$  중간값은 약 3.58 시간이었고, CV%는 약 31.4%였다.

치료	제형	음식		N	$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ (nM)	$AUC_{0-120}$ (nM*hr)	$AUC_{\infty}$ (nM*hr)
A	F05	공복	평균	48	3.58	2150	52900	53800
			CV%		31.4	30.2	34.8	35.5
B	F06	공복	평균	48	3.54	2260	56100	57200
			CV%		31.9	34.2	41.7	42
C	F07	공복	평균	48	3.67	2300	57200	58300
			CV%		29.9	27.4	34.2	35.1
D	밀링된 F2A	공복	평균	48	3.44	2340	57600	58800
			CV%		28.1	28.1	39	40.3

[0732]

치료	제형	음식		N	$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ (nM)	$AUC_{0-120}$ (nM*hr)	$AUC_{\infty}$ (nM*hr)
H	F05	식후	평균	11	5	2440	58800	59400
			CV%		8.94	25.7	33.9	34.2
G	F06	식후	평균	12	5.83	2600	71800	73300
			CV%		22.9	15	17.9	19
F	F07	식후	평균	12	5.42	2400	64400	65700
			CV%		22.9	17	20.4	21.3
E	밀링된 F2A	식후	평균	12	5.25	2350	63200	64200
			CV%		20.1	22.8	31.4	32.1

[0733]

실시예 25 (이하 약학적 조성물 "F06-100"으로서 지칭됨)

[0734]

[0735] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 타르타르산을 포함하는 약학적 조성물을, 실시예 21에 개시된 바와 유사한 절차에 따라, 하기 열거된 양의 성분을 이용하여 제조하였다.

성분	% w/w	캡슐 당 양 (mg)
<b>과립내 성분</b>		
N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드	44.44	100.00
무수 락토오스	28.89	65.00
히드록시프로필메틸셀룰로오스	4.00	9.00
크로스포비돈	2.78	6.25
타르타르산	13.11	29.50
스테아르산마그네슘	0.56	1.25
<b>과립외 성분</b>		
미세결정질 셀룰로오스	2.97	6.685
크로스포비돈	2.50	5.625
콜로이드성 이산화규소	0.25	0.565
스테아르산마그네슘	0.50	1.125
<b>총합</b>	<b>100.0</b>	<b>225.00</b>

[0736]

[0737]

일부 구현예에서, F06-100에 대한 캡슐의 조성은 하기와 같다:

성분	% w/w	캡슐 당 양 (mg)
캡슐, HPMC, 크기 2, 황색 불투명 본체 및 황색 불투명 캡		1 개
이산화티타늄	1.4584	0.83 - 0.98
히프로멜로오스	QSP 100	QSP 57 - 65
FDA/E172 황색 산화철	0.2307	0.13 - 0.15

QSP = ~이 되도록 하는 충분량

[0738]

[0739]

대안적으로, 약학적 조성물 F06-100에 대한 제조 방법 및 상기 기재된 캡슐을 사용한 이의 캡슐화가 실시예 26에 개시되어 있다.

[0740]

실시예 26: F06 및 F06-100을 함유하는 캡슐의 제조 방법

[0741]

F06 및 F06-100을 함유하는 캡슐의 제조 방법은 4개의 파트로 구분된다: 1) 과립내 블렌드의 제조, 2) 과립외 블렌드의 제조, 3) 캡슐화 및 4) 캡슐 패키징. 처음 2개의 파트 (과립내 블렌드의 제조 및 과립외 블렌드의 제조)는 F06 및 F06-100 캡슐의 건식 과립화 블렌딩 공정을 형성한다. 건식 과립화 블렌딩 공정은 하기 단계로 이루어져 있다: 하기 상세화되는 바와 같은, 예비 블렌딩, 물러 압축, 밀링, 블렌딩, 최종 블렌딩 (유효화) 및 캡슐화:

[0742]

1) 과립내 블렌드의 제조:

[0743]

1. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-벤즈아미드, 무수 락토오스, 히프로멜로오스, 타르타르산, 크로스포비돈 (부분 1)을 토트(tote) 블렌더에 충전하고, 대략 125회 회전 동안 블렌딩한다. 예비 블렌드를 30-메쉬 스크린을 통해 스크리닝한다.

[0744]

2. 스크리닝된 예비 블렌드를 블렌더에 충전하고, 대략 250회 회전 동안 블렌딩한다. 예비 블렌드를 30-메쉬 스크린을 통해 스크리닝한다.

[0745]

3. 스크리닝된 예비 블렌드를 블렌더에 충전하고, 대략 250회 회전 동안 추가로 블렌딩한다.

[0746]

4. 스테아르산마그네슘 (부분 1)을 20-메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 블렌더에 첨가하고, 125회 회



전 동안 블렌딩한다.

[0747] 5. 블렌드를 롤러 압축하여, 압축된 물질을 수득한다.

[0748] 6. 롤러 압축된 물질을 0.80 mm 스크린에 통과시킨다.

[0749] 2) 과립의 블렌드의 제조:

[0750] 1. 밀링된 물질의 수율을 사용하여, 미세결정질 셀룰로오스, 크로스포비돈 (부분 2), 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘 (부분 2)의 필요량을 조정 및 재칭량한다.

[0751] 2. 스테아르산마그네슘을 별도로 유지하면서, 미세결정질 셀룰로오스, 크로스포비돈 (부분 2), 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘 (부분 2)을 20 메쉬 스크린을 통해 스크리닝한다.

[0752] 3. 스크리닝된 미세결정질 셀룰로오스, 크로스포비돈 (부분 2), 콜로이드성 이산화규소 및 밀링된 물질을 블렌더에 충전하고, 대략 250회 회전 동안 블렌딩한다.

[0753] 4. 스크리닝된 스테아르산마그네슘을 블렌더에 충전하고, 대략 125회 회전 동안 블렌딩하여, 최종 건식 과립화 블렌드를 형성한다.

[0754] 3) 캡슐화:

[0755] 1. 캡슐화 장비를 사용하여, 계속 모니터링하면서, 최종 건식 과립화 블렌드를 각각, 200 mg 및 100 mg 강도의 크기 0 또는 크기 2 HPMC 캡슐 셸에 충전한다.

[0756] 4) 패키징:

[0757] 1. 100 mg 강도 (F06-100): 30개의 100 mg 캡슐을 하나의 0.5 g 건조제 통을 포함한 40 cc 백색 HDPE 병에 충전하고, 33mm 백색 어린이 안전 캡(child-resistant cap)으로 밀봉하고, 열 밀봉에 도입한다.

[0758] 2. 200 mg 강도 (F06): 90 개의 200 mg 캡슐을 하나의 2 g 건조제 통을 포함한 150 cc 백색 HDPE 병에 충전하고, 38mm 백색 어린이 안전 캡으로 밀봉하고, 열 밀봉에 도입한다.

[0759] 단락 A. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물.

[0760] 단락 B. 단락 A에 있어서, 상기 적어도 하나의 산미제가 유기 산미제인, 약학적 조성물.

[0761] 단락 C. 단락 A에 있어서, 상기 적어도 하나의 산미제가 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산 및 베타인 히드로클로라이드로부터 선택되는, 약학적 조성물.

[0762] 단락 D. 단락 C에 있어서, 상기 적어도 하나의 산미제가 푸마르산인, 약학적 조성물.

[0763] 단락 E. 단락 C에 있어서, 상기 푸마르산이 미분화된 형태인, 약학적 조성물.

[0764] 단락 F. 단락 C에 있어서, 상기 적어도 하나의 산미제가 타르타르산인, 약학적 조성물.

[0765] 단락 G. 단락 C에 있어서, 상기 적어도 하나의 산미제가 말레산인, 약학적 조성물.

[0766] 단락 H. 단락 C에 있어서, 상기 적어도 하나의 산미제가 시트르산인, 약학적 조성물.

[0767] 단락 I. 단락 C에 있어서, 상기 적어도 하나의 산미제가 베타인 히드로클로라이드인, 약학적 조성물.

[0768] 단락 J. 단락 A 내지 I 중 어느 하나에 있어서, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 상기 적어도 하나의 산미제 사이의 물비가 약 0.5 내지 약 2인, 약학적 조성물.

[0769] 단락 K. 단락 J에 있어서, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 상기 적어도 하나의 산미제 사이의 물비가 약 0.75 내지 약 1.75인, 약학적 조성물.

[0770] 단락 L. 단락 J에 있어서, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 상기 적어도 하나의 산미제 사이의 물비가 약 1 내지 약 1.75인, 약학적 조성물.

- [0771] 단락 M. 단락 J에 있어서, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 상기 적어도 하나의 산미제 사이의 몰비가 약 1 내지 약 1.5인, 약학적 조성물.
- [0772] 단락 N. 단락 J에 있어서, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 상기 적어도 하나의 산미제 사이의 몰비가 약 1.25 내지 약 1.75인, 약학적 조성물.
- [0773] 단락 O. 단락 J에 있어서, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 상기 적어도 하나의 산미제 사이의 몰비가 약 1 내지 약 1.5인, 약학적 조성물.
- [0774] 단락 P. 단락 J에 있어서, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 상기 적어도 하나의 산미제 사이의 몰비가 약 1.5인, 약학적 조성물.
- [0775] 단락 Q. 단락 A 내지 P 중 어느 하나에 있어서, 정제 또는 캡슐 형태인, 약학적 조성물.
- [0776] 단락 R. 단락 Q에 있어서, 정제 형태인, 약학적 조성물.
- [0777] 단락 S. 단락 Q에 있어서, 캡슐 형태인, 약학적 조성물.
- [0778] 단락 T. 단락 A 내지 S 중 어느 하나에 있어서, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 25 mg 내지 약 500 mg 포함하는, 약학적 조성물.
- [0779] 단락 U. 단락 T에 있어서, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 50 mg 내지 약 450 mg 포함하는, 약학적 조성물.
- [0780] 단락 V. 단락 T에 있어서, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 50 mg 내지 약 450 mg 포함하는, 약학적 조성물.
- [0781] 단락 W. 단락 T에 있어서, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 50 mg 내지 약 200 mg 포함하는, 약학적 조성물.
- [0782] 단락 X. 단락 T에 있어서, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 50 mg 포함하는, 약학적 조성물.
- [0783] 단락 Y. 단락 T에 있어서, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 100 mg 포함하는, 약학적 조성물.
- [0784] 단락 Z. 단락 T에 있어서, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 200 mg 포함하는, 약학적 조성물.
- [0785] 단락 AA. 단락 D에 있어서, 상기 푸마르산의 입자 크기가 60-메쉬 스크린을 통과하도록 하는, 약학적 조성물.
- [0786] 단락 AB. 단락 A에 있어서, 40℃ 및 75% 상대 습도에서 개방형 용기에 3개월 동안 저장된 후, 상기 약학적 조성물에서 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 약 2% 미만이 분해되는, 약학적 조성물.
- [0787] 단락 AC. 단락 A에 있어서, 40℃ 및 75% 상대 습도에서 개방형 용기에 3개월 동안 저장된 후, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 약 98% 초과가 상기 약학적 조성물 중에 존재하는, 약학적 조성물.
- [0788] 단락 AD. 단락 A에 있어서, 60℃ 및 75% 상대 습도에서 개방형 용기에 3개월 동안 저장된 후, 상기 약학적 조성물에서 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 약 2% 미만이 분해되는, 약학적 조성물.
- [0789] 단락 AE. 단락 A에 있어서, 60℃ 및 75% 상대 습도에서 개방형 용기에 3개월 동안 저장된 후, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 약 98% 초과가 상기 약학적 조성물 중에 존재하는, 약학적 조성물.
- [0790] 단락 AF. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아

미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물로서, 정제 또는 캡슐 형태이며, 상기 정제 또는 캡슐이, 약 37℃에서 pH 4.5의 아세트산나트륨 완충액 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 유형I 바스켓 방법에서 시험될 때, 약 60 분에서 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 적어도 약 30%가 상기 정제 또는 캡슐로부터 방출되는 용해 프로파일을 갖는, 약학적 조성물.

[0791] 단락 AG. 단락 AF에 있어서, 상기 정제 또는 캡슐이 약 37℃에서 pH 4.5의 아세트산나트륨 완충액 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 유형I 바스켓 방법에서 시험될 때, 약 45 분에서 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 적어도 약 20%가 상기 정제 또는 캡슐로부터 방출되는 용해 프로파일을 갖는, 약학적 조성물.

[0792] 단락 AH. 단락 AF에 있어서, 상기 정제 또는 캡슐이 약 37℃에서 pH 4.5의 아세트산나트륨 완충액 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 유형I 바스켓 방법에서 시험될 때, 약 30 분에서 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 적어도 약 15%가 상기 정제 또는 캡슐로부터 방출되는 용해 프로파일을 갖는, 약학적 조성물.

[0793] 단락 AI. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물로서, 정제 또는 캡슐 형태이며, 상기 정제 또는 캡슐이, 약 37℃에서 pH 4.5의 아세트산나트륨 완충액 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 유형I 바스켓 방법에서 시험될 때, 약 60 분에서 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 적어도 약 50%가 상기 정제 또는 캡슐로부터 방출되는 용해 프로파일을 갖는, 약학적 조성물.

[0794] 단락 AJ. 단락 AI에 있어서, 상기 정제 또는 캡슐이 약 37℃에서 pH 4.5의 아세트산나트륨 완충액 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 유형I 바스켓 방법에서 시험될 때, 약 45 분에서 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 적어도 약 40%가 상기 정제 또는 캡슐로부터 방출되는 용해 프로파일을 갖는, 약학적 조성물.

[0795] 단락 AK. 단락 AI에 있어서, 상기 정제 또는 캡슐이 약 37℃에서 pH 4.5의 아세트산나트륨 완충액 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 유형I 바스켓 방법에서 시험될 때, 약 30 분에서 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 적어도 약 20%가 상기 정제 또는 캡슐로부터 방출되는 용해 프로파일을 갖는, 고체인, 약학적 조성물.

[0796] 단락 AL. 단락 A 내지 AK 중 어느 하나에 있어서, 만니톨 또는 이소말트를 추가로 포함하는, 약학적 조성물.

[0797] 단락 AM. 단락 AL에 있어서, 전분을 추가로 포함하는, 약학적 조성물.

[0798] 단락 AN. 단락 AM에 있어서, 상기 만니톨 또는 이소말트 대 상기 전분의 중량 대 중량비가 약 1:1 내지 약 3:1인, 약학적 조성물.

[0799] 단락 AO. 단락 AN에 있어서, 상기 만니톨 또는 이소말트 대 상기 전분의 중량 대 중량비가 약 1.5:1 내지 약 3:1인, 약학적 조성물.

[0800] 단락 AP. 단락 AN에 있어서, 상기 만니톨 또는 이소말트 대 상기 전분의 중량 대 중량비가 약 1.75:1 내지 약 3:1인, 약학적 조성물.

[0801] 단락 AQ. 단락 AN에 있어서, 상기 만니톨 또는 이소말트 대 상기 전분의 중량 대 중량비가 약 1:1 내지 약 2.5:1인, 약학적 조성물.

[0802] 단락 AR. 단락 AN에 있어서, 상기 만니톨 또는 이소말트 대 상기 전분의 중량 대 중량비가 약 1:1 내지 약 2:1인, 약학적 조성물.

[0803] 단락 AS. 단락 AN에 있어서, 상기 만니톨 또는 이소말트 대 상기 전분의 중량 대 중량비가 약 2:1인, 약학적 조성물.

[0804] 단락 AT. 단락 AN에 있어서, 상기 만니톨 또는 이소말트 대 상기 전분의 중량 대 중량비가 약 1.8인, 약학적 조성물.

[0805] 단락 AU. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아

미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $T_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 2 시간 내지 6 시간인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는, 약학적 조성물.

[0806] 단락 AV. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 식후 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $T_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 5 시간 내지 12 시간인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는, 약학적 조성물.

[0807] 단락 AW. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $C_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 2080 nM 내지 약 2110 nM인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는, 약학적 조성물.

[0808] 단락 AX. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $C_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 2080 nM 내지 약 2560 nM인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는, 약학적 조성물.

[0809] 단락 AY. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $C_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 90% 신뢰 구간에 기초하여 2080 nM의 80% 내지 125%인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는, 약학적 조성물.

[0810] 단락 AZ. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 식후 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $C_{max}$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 90% 신뢰 구간에 기초하여 2560 nM의 80% 내지 125%인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는, 약학적 조성물.

[0811] 단락 BA. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의  $AUC(0 \rightarrow 24)$ 가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 28,900 nM\*hr 내지 약 30,800 nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는, 약학적 조성물.

[0812] 단락 BB. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루



오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 식후 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→24)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 40,400 nM\*hr인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는, 약학적 조성물.

[0813] 단락 BC. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→24)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 90% 신뢰 구간에서 30,800 nM\*hr의 약 80% 내지 약 125% 내인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는, 약학적 조성물.

[0814] 단락 BD. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량으로 식후 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→24)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 90% 신뢰 구간에서 40,400 nM\*hr의 약 80% 내지 약 125% 내인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는, 약학적 조성물.

[0815] 단락 BE. 단락 AA 내지 BD 중 어느 하나에 있어서, 정제 또는 캡슐 형태인, 약학적 조성물.

[0816] 단락 BF. 단락 BE에 있어서, 캡슐 형태인, 약학적 조성물.

[0817] 단락 BG.

[0818] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및

[0819] 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 2080 nM 내지 약 2100 nM의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 C<sub>max</sub>를 전달하기 위한 수단을 포함하며, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량을 포함하는, 약학적 조성물.

[0820] 단락 BH.

[0821] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및

[0822] 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 2560 nM의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 C<sub>max</sub>를 전달하기 위한 수단을 포함하며, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량을 포함하는, 약학적 조성물.

[0823] 단락 BI.

[0824] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및

[0825] 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 28,900 nM\*hr 내지 약 30,800 nM\*hr의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→24)를 전달하기 위한 수단을 포함하며, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량을 포함하는, 약학적 조성물.

- [0826] 단락 BJ.
- [0827] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [0828] 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 40,400 nM\*hr의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→24)를 전달하기 위한 수단을 포함하며, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0829] 단락 BK.
- [0830] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [0831] 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 2 시간 내지 약 6 시간의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 T<sub>max</sub>를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0832] 단락 BL.
- [0833] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [0834] 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 5 시간 내지 약 12 시간의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 T<sub>max</sub>를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0835] 단락 BM.
- [0836] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [0837] 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 90% 신뢰 구간에 기초하여 2080 nM의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 C<sub>max</sub>를 전달하기 위한 수단을 포함하며, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0838] 단락 BN.
- [0839] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [0840] 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 90% 신뢰 구간에 기초하여 2560 nM의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 C<sub>max</sub>를 전달하기 위한 수단을 포함하며, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0841] 단락 BO.
- [0842] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [0843] 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 90% 신뢰 구간에 기초하여 30,800 nM\*hr의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→24)를 전달하기 위한 수단을 포함하며, 약 800

mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량을 포함하는, 약학적 조성물.

[0844] 단락 BP.

[0845] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및

[0846] 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 90% 신뢰 구간에 기초하여 40,400 nM\*hr의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→24)를 전달하기 위한 수단을 포함하며, 약 800 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 총 용량을 포함하는, 약학적 조성물.

[0847] 단락 BQ.

[0848] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및

[0849] 대상에게 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 전달하기 위한 수단으로서, 음식 효과를 나타내지 않는 수단을 포함하는, 약학적 조성물.

[0850] 단락 BR. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 포함하며, 대상에게 투여될 때 음식 효과를 나타내지 않는, 약학적 조성물.

[0851] 단락 BS. 단락 J에 있어서, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 상기 적어도 하나의 산미제 사이의 몰비가 약 0.5 내지 약 1.5인, 약학적 조성물.

[0852] 단락 BT. 단락 J에 있어서, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 상기 적어도 하나의 산미제 사이의 몰비가 약 0.5 내지 약 1.25인, 약학적 조성물.

[0853] 단락 BU. 단락 J에 있어서, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 상기 적어도 하나의 산미제 사이의 몰비가 약 0.5 내지 약 1인, 약학적 조성물.

[0854] 단락 BV. 단락 J에 있어서, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 상기 적어도 하나의 산미제 사이의 몰비가 약 1.2인, 약학적 조성물.

[0855] 단락 BW. 단락 J에 있어서, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 상기 적어도 하나의 산미제 사이의 몰비가 약 0.9인, 약학적 조성물.

[0856] 단락 BX. 단락 J에 있어서, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드와 상기 적어도 하나의 산미제 사이의 몰비가 약 0.7인, 약학적 조성물.

[0857] 단락 BY. 단락 T에 있어서, 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드를 약 50 mg 내지 약 300 mg 포함하는, 약학적 조성물.

[0858] 단락 BZ. 단락 F에 있어서, 상기 타르타르산의 입자 크기가 30-메쉬 스크린을 통과하도록 하는, 약학적 조성물.

[0859] 단락 CA. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 Tmax가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 약 2 시간 내지 5 시간인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는, 약학적 조성물.

- [illegible]















상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 90% 신뢰 구간에서 58,800 nM\*hr의 약 80% 내지 약 125% 내인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는, 약학적 조성물.

[0907] 단락 DW. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 식후 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 90% 신뢰 구간에서 71,800 nM\*hr의 약 80% 내지 약 125% 내인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는, 약학적 조성물.

[0908] 단락 DX. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 식후 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 90% 신뢰 구간에서 64,400 nM\*hr의 약 80% 내지 약 125% 내인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는, 약학적 조성물.

[0909] 단락 DY. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 90% 신뢰 구간에서 53,800 nM\*hr의 약 80% 내지 약 125% 내인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는, 약학적 조성물.

[0910] 단락 DZ. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 90% 신뢰 구간에서 57,200 nM\*hr의 약 80% 내지 약 125% 내인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는, 약학적 조성물.

[0911] 단락 EA. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 공복 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 90% 신뢰 구간에서 58,300 nM\*hr의 약 80% 내지 약 125% 내인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는, 약학적 조성물.

[0912] 단락 EB. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 식후 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 90% 신뢰 구간에서 59,400 nM\*hr의 약 80% 내지 약 125% 내인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는, 약학적 조성물.

[0913] 단락 EC. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 식후 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 90% 신뢰 구간에서 73,300 nM\*hr의 약 80% 내지 약 125% 내인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는, 약학적 조성물.

[0914] 단락 ED. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아

미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제를 포함하는 약학적 조성물로서, 식후 상태의 대상에게 투여될 때, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)가 상기 대상에게의 상기 약학적 조성물의 투여 후 90% 신뢰 구간에서 65,700 nM\*hr의 약 80% 내지 약 125% 내인 상기 대상에서의 약동학적 프로파일을 제공하는, 약학적 조성물.

[0915] 단락 EE.

[0916] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및

[0917] 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 2 시간 내지 약 5 시간의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 Tmax를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.

[0918] 단락 EF.

[0919] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및

[0920] 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 4 시간 내지 약 6 시간의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 Tmax를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.

[0921] 단락 EG.

[0922] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및

[0923] 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 4 시간 내지 약 8 시간의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 Tmax를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.

[0924] 단락 EH.

[0925] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및

[0926] 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 4 시간 내지 약 7 시간의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 Tmax를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.

[0927] 단락 EI.

[0928] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및

[0929] 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 1500 nM 내지 약 2800 nM의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 Cmax를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.

[0930] 단락 EJ.

[0931] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및

[0932] 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 1490 nM 내지 약 3030 nM의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 Cmax를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.

[0933] 단락 EK.

- [0934] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [0935] 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 1670 nM 내지 약 2930 nM의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 C<sub>max</sub>를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0936] 단락 EL.
- [0937] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [0938] 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 1810 nM 내지 약 3070 nM의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 C<sub>max</sub>를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0939] 단락 EM.
- [0940] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [0941] 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 2210 nM 내지 약 2990 nM의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 C<sub>max</sub>를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0942] 단락 EN.
- [0943] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [0944] 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 1990 nM 내지 약 2810 nM의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 C<sub>max</sub>를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0945] 단락 EO.
- [0946] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [0947] 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 34,100 nM\*hr 내지 약 71,700 nM\*hr의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0948] 단락 EP.
- [0949] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [0950] 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 32,500 nM\*hr 내지 약 79,700 nM\*hr의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0951] 단락 EQ.
- [0952] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [0953] 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 37,100 nM\*hr 내지 약 77,300 nM\*hr의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0954] 단락 ER.

- [0955] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [0956] 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 38,900 nM\*hr 내지 약 78,700 nM\*hr 의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0957] 단락 ES.
- [0958] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [0959] 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 58,900 nM\*hr 내지 약 84,700 nM\*hr 의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0960] 단락 ET.
- [0961] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [0962] 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 51,300 nM\*hr 내지 약 77,500 nM\*hr 의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0963] 단락 EU.
- [0964] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [0965] 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 34,700 nM\*hr 내지 약 72,900 nM\*hr 의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0966] 단락 EV.
- [0967] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [0968] 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 33,200 nM\*hr 내지 약 81,200 nM\*hr 의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0969] 단락 EW.
- [0970] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [0971] 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 37,800 nM\*hr 내지 약 78,800 nM\*hr 의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0972] 단락 EX.
- [0973] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [0974] 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 39,100 nM\*hr 내지 약 79,700 nM\*hr 의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0975] 단락 EY.



- [0976] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [0977] 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 59,400 nM\*hr 내지 약 87,200 nM\*hr 의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0978] 단락 EZ.
- [0979] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [0980] 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후 약 51,700 nM\*hr 내지 약 79,700 nM\*hr 의, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0981] 단락 FA.
- [0982] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [0983] 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여 3.6 시간의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 Tmax를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0984] 단락 FB.
- [0985] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [0986] 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여 3.5 시간의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 Tmax를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0987] 단락 FC.
- [0988] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [0989] 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여 3.7 시간의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 Tmax를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0990] 단락 FD.
- [0991] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [0992] 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여 5 시간의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 Tmax를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0993] 단락 FE.
- [0994] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [0995] 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여 5.8 시간의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 Tmax를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0996] 단락 FF.

- [0997] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [0998] 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여 5.4 시간의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 T<sub>max</sub>를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0999] 단락 FG.
- [1000] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [1001] 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여 2150 nM의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 C<sub>max</sub>를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [1002] 단락 FH.
- [1003] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [1004] 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여 2260 nM의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 C<sub>max</sub>를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [1005] 단락 FI.
- [1006] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [1007] 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여 2300 nM의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 C<sub>max</sub>를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [1008] 단락 FJ.
- [1009] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [1010] 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여 2440 nM의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 C<sub>max</sub>를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [1011] 단락 FK.
- [1012] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [1013] 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여 2600 nM의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 C<sub>max</sub>를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [1014] 단락 FL.
- [1015] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [1016] 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여 2400 nM의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 C<sub>max</sub>를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [1017] 단락 FM.

- [1018] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [1019] 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여 52,900 nM\*hr의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [1020] 단락 FN.
- [1021] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [1022] 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여 56,100 nM\*hr의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [1023] 단락 FO.
- [1024] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [1025] 공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여 57,200 nM\*hr의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [1026] 단락 FP.
- [1027] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [1028] 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여 58,800 nM\*hr의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [1029] 단락 FQ.
- [1030] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [1031] 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여 71,800 nM\*hr의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [1032] 단락 FR.
- [1033] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [1034] 식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여 64,400 nM\*hr의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(0→120)를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [1035] 단락 FS.
- [1036] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-

4-일아미노)-벤즈아미드; 및

- [1037]                   공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여 53,800 nM\*hr의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [1038]                   단락 FT.
- [1039]                   N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [1040]                   공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여 57,200 nM\*hr의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [1041]                   단락 FU.
- [1042]                   N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [1043]                   공복 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여 58,300 nM\*hr의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [1044]                   단락 FV.
- [1045]                   N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [1046]                   식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여 59,400 nM\*hr의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [1047]                   단락 FW.
- [1048]                   N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [1049]                   식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여 73,300 nM\*hr의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [1050]                   단락 FX.
- [1051]                   N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드; 및
- [1052]                   식후 상태의 대상에게의 약학적 조성물의 투여 후, 90% 신뢰 구간에 기초하여 65,700 nM\*hr의 80% 내지 125%인, 상기 대상의 혈장 중 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드의 AUC(무한대)를 전달하기 위한 수단을 포함하는, 약학적 조성물.
- [1053]                   단락 FY. 단락 CA내지 ED 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 산미제가 타르타르산인, 약학적 조성물.
- [1054]                   단락 FZ.     단락 CA내지 FY 중 어느 하나에 있어서, 약 600 mg의 상기 N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤



즈아미드의 총 용량을 포함하는, 약학적 조성물.

- [1055] 단락 GA. 단락 CA 내지 FZ 중 어느 하나에 있어서, 정제 또는 캡슐 형태인, 약학적 조성물.
- [1056] 단락 GB. 단락 CA 내지 GA 중 어느 하나에 있어서, 캡슐 형태인, 약학적 조성물.
- [1057] 단락 GC. 단락 A 내지 GB 중 어느 하나에 있어서, 락토오스, 히프로멜로오스, 크로스포비돈, 미세결정질 셀룰로오스, 콜로이드성 이산화규소 또는 스테아르산마그네슘, 또는 이들의 둘 이상의 임의의 조합을 추가로 포함하는, 약학적 조성물.
- [1058] 단락 GD. 단락 GC에 있어서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 약 20% w/w 내지 약 60% w/w, 타르타르산 5% w/w/ 내지 약 20% w/w, 락토오스 약 15% w/w 내지 약 35% w/w, 히프로멜로오스 약 1% w/w 내지 약 10 % w/w, 미세결정질 셀룰로오스 약 1% w/w 내지 약 5% w/w, 크로스포비돈 약 1% w/w 내지 약 10% w/w, 콜로이드성 이산화규소 약 0.05% w/w 내지 약 5% w/w 및 스테아르산마그네슘 약 0.1% w/w 내지 약 5% w/w를 포함하는, 약학적 조성물.
- [1059] 단락 GE. 단락 GC에 있어서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 약 40% w/w 내지 약 50% w/w, 타르타르산 약 10% w/w/ 내지 약 15% w/w, 락토오스 약 25% w/w 내지 약 30% w/w, 히프로멜로오스 (히드록시프로필메틸셀룰로오스) 약 3% w/w 내지 약 5 % w/w, 미세결정질 셀룰로오스 약 2% w/w 내지 약 4% w/w, 크로스포비돈 약 4% w/w 내지 약 7% w/w, 콜로이드성 이산화규소 약 0.1% w/w 내지 약 1% w/w 및 스테아르산마그네슘 약 0.5% w/w 내지 약 2% w/w를 포함하는, 약학적 조성물.
- [1060] 단락 GF. 단락 GC 내지 GE 중 어느 하나에 있어서, 락토오스가 무수 락토오스인, 약학적 조성물.
- [1061] 단락 GG. 단락 A 내지 GF 중 어느 하나에 있어서, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드 및 적어도 하나의 산미제가 혼화물로서 상기 조성물 중에 존재하는, 약학적 조성물. 즉, N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드는 적어도 하나의 산미제의 염 형태로서 상기 약학적 조성물 중에 존재하지 않는다.
- [1062] 단락 GH. N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드, 타르타르산, 무수 락토오스, 히프로멜로오스, 미세결정질 셀룰로오스, 크로스포비돈, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함하는 약학적 조성물로서,
- [1063] N-[5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-벤즈아미드, 무수 락토오스, 히프로멜로오스, 제1 부분의 크로스포비돈 및 타르타르산을 함께 첨가하고, 블렌딩하여 제1 혼화물을 형성하는 단계;
- [1064] 상기 제1 혼화물을 체질하여 체질된 제1 혼화물을 형성하는 단계;
- [1065] 상기 체질된 제1 혼화물을 블렌딩하여 제2 혼화물을 형성하는 단계;
- [1066] 상기 제2 혼화물을 체질하여 체질된 제2 혼화물을 형성하는 단계;
- [1067] 상기 체질된 제2 혼화물을 블렌딩하여 제3 혼화물을 형성하는 단계;
- [1068] 제1 부분의 스테아르산마그네슘을 상기 제3 혼화물에 첨가하고, 블렌딩하여 제4 혼화물을 형성하는 단계;
- [1069] 상기 제4 혼화물을 압축하고 밀링하여 제5 혼화물을 형성하는 단계;
- [1070] 미세결정질 셀룰로오스, 제2 부분의 크로스포비돈 및 콜로이드성 이산화규소를 상기 제5 혼화물에 첨가하고, 블렌딩하여 제6 혼화물을 형성하는 단계; 및
- [1071] 제2 부분의 스테아르산마그네슘을 상기 제6 혼화물에 첨가하고, 블렌딩하여 약학적 조성물을 형성하는 단계를 포함하는 방법으로 제조되는, 약학적 조성물.
- [1072] 단락 GI. 암을 앓는 대상을 치료하는 방법으로서, 단락 A 내지 GH 중 어느 하나의 약학적 조성물을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [1073] 단락 GJ. ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 양성 암, 또는 이들의 조합을 앓는 대상을 치료하는 방법으로서, 단락 A 내지 GH 중 어느 하나의 약학적 조성물을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

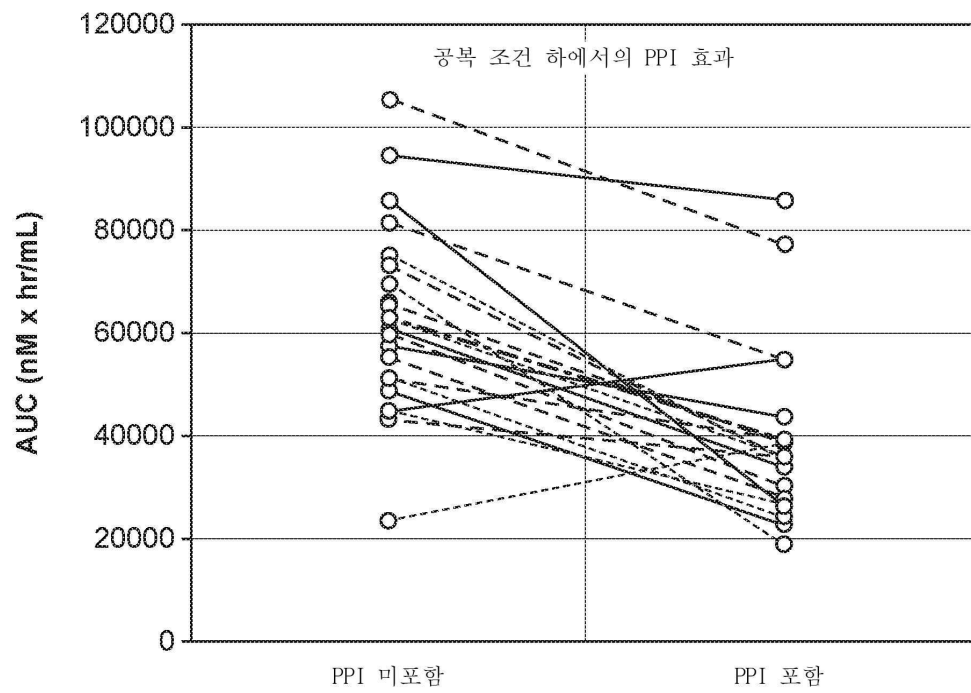
- [1074] 단락 GK. ALK 양성 암을 앓는 대상을 치료하는 방법으로서, 단락 A 내지 GH 중 어느 하나의 약학적 조성물을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [1075] 단락 GL. ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 양성 암, 또는 이들의 조합을 앓는 대상을 치료하는 방법으로서, 단락 A 내지 GH 중 어느 하나의 약학적 조성물을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [1076] 단락 GM. ROS1 양성 암을 앓는 대상을 치료하는 방법으로서, 단락 A 내지 GH 중 어느 하나의 약학적 조성물을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [1077] 단락 GN. TrkA, TrkB 또는 TrkC 양성 암, 또는 이들의 조합을 앓는 대상을 치료하는 방법으로서, 단락 A 내지 GH 중 어느 하나의 약학적 조성물을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [1078] 단락 GO. TrkA 양성 암을 앓는 대상을 치료하는 방법으로서, 단락 A 내지 GH 중 어느 하나의 약학적 조성물을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [1079] 단락 GP. TrkB 양성 암을 앓는 대상을 치료하는 방법으로서, 단락 A 내지 GH 중 어느 하나의 약학적 조성물을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [1080] 단락 GQ. TrkC 양성 암을 앓는 대상을 치료하는 방법으로서, 단락 A 내지 GH 중 어느 하나의 약학적 조성물을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [1081] 단락 GR. 단락 A 내지 GH 중 어느 하나에 있어서, 암을 앓는 대상을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 약학적 조성물.
- [1082] 단락 GS. 단락 A 내지 GH 중 어느 하나에 있어서, ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 양성 암, 또는 이들의 조합을 앓는 대상을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 약학적 조성물.
- [1083] 단락 GT. 단락 A 내지 GH 중 어느 하나에 있어서, ALK 양성 암을 앓는 대상을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 약학적 조성물.
- [1084] 단락 GU. 단락 A 내지 GH 중 어느 하나에 있어서, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 양성 암, 또는 이들의 조합을 앓는 대상을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 약학적 조성물.
- [1085] 단락 GV. 단락 A 내지 GH 중 어느 하나에 있어서, ROS1 양성 암을 앓는 대상을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 약학적 조성물.
- [1086] 단락 GW. 단락 A 내지 GH 중 어느 하나에 있어서, TrkA, TrkB 또는 TrkC 양성 암, 또는 이들의 조합을 앓는 대상을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 약학적 조성물.
- [1087] 단락 GX. 단락 A 내지 GH 중 어느 하나에 있어서, TrkA 양성 암을 앓는 대상을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 약학적 조성물.
- [1088] 단락 GY. 단락 A 내지 GH 중 어느 하나에 있어서, TrkB 양성 암을 앓는 대상을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 약학적 조성물.
- [1089] 단락 GZ. 단락 A 내지 GH 중 어느 하나에 있어서, TrkC 양성 암을 앓는 대상을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 약학적 조성물.
- [1090] 단락 HA. 암의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 단락 A 내지 GH 중 어느 하나의 약학적 조성물의 용도.
- [1091] 단락 HB. ALK, ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 양성 암, 또는 이들의 조합의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 단락 A 내지 GH 중 어느 하나의 약학적 조성물의 용도.
- [1092] 단락 HC. ALK 양성 암의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 단락 A 내지 GH 중 어느 하나의 약학적 조성물의 용도.
- [1093] 단락 HD. ROS1, TrkA, TrkB 또는 TrkC 양성 암, 또는 이들의 조합의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 단락 A 내지 GH 중 어느 하나의 약학적 조성물의 용도.
- [1094] 단락 HE. ROS1 양성 암의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 단락 A 내지 GH 중 어느 하나의 약학적 조성물의 용도.
- [1095] 단락 HF. TrkA, TrkB 또는 TrkC 양성 암, 또는 이들의 조합의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 단락 A 내지 GH

중 어느 하나의 약학적 조성물의 용도.

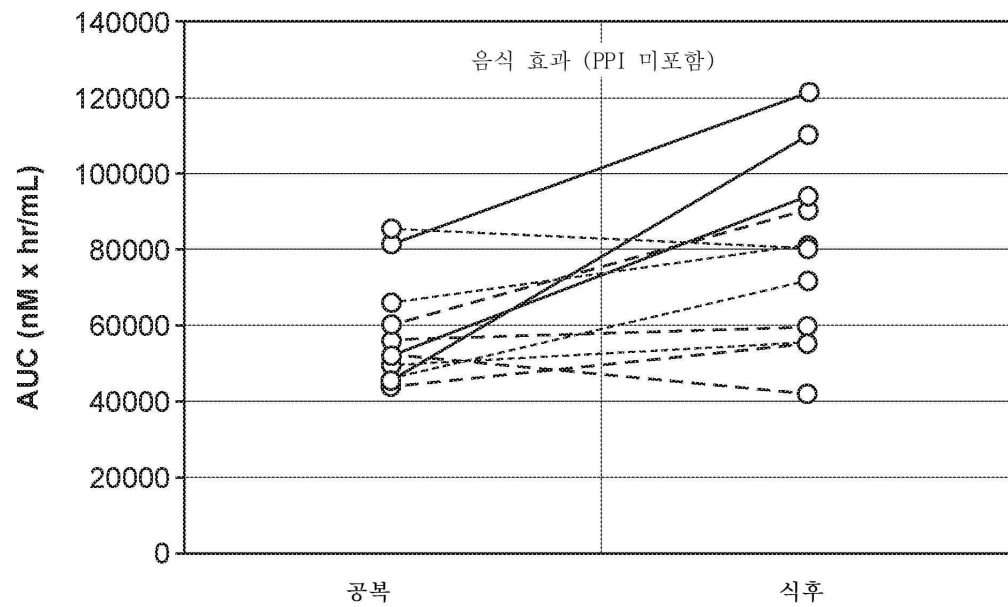
- [1096] 단락 HG. TrkA 양성 암의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 단락 A 내지 GH 중 어느 하나의 약학적 조성물의 용도.
- [1097] 단락 HH. TrkB 양성 암의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 단락 A 내지 GH 중 어느 하나의 약학적 조성물의 용도.
- [1098] 단락 HI. TrkC 양성 암의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 단락 A 내지 GH 중 어느 하나의 약학적 조성물의 용도.
- [1099] 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 서면으로된 설명을 제공하는 것과 같은 임의의 모든 목적을 위해, 본원에 제공된 모든 범위는 또한 임의의 및 모든 가능한 하위범위 및 이들 하위범위의 조합을 포함한다. 임의의 열거된 범위는, 동일한 범위가 적어도 동일한 절반, 1/3, 1/4, 1/5, 1/10 등으로 세분화되는 것을 충분히 설명하고 가능하게 하는 것으로서 쉽게 인식될 수 있다. 비제한적인 예로서, 본원에 논의된 각각의 범위는 하위 1/3, 중간 1/3 및 상위 1/3 등으로 쉽게 세분될 수 있다. 또한, 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, "~ 이상", "적어도", "~ 초과", "~ 미만" 등과 같은 모든 언어는, 인용된 수를 포함하고, 상기 논의된 바와 같이 하위범위로 이후에 세분될 수 있는 범위를 나타낸다. 최종적으로, 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 범위는 각각의 대상 구성원을 포함한다. 따라서, 예를 들어 1 내지 3개의 물품을 갖는 군은 1, 2 또는 3개의 물품을 갖는 군을 나타낸다. 유사하게, 1 내지 5개의 물품을 갖는 군은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 물품 등을 갖는 군을 나타낸다.
- [1100] 예를 들어 (a), (b), (i) 등의 머리말(heading)은 단지 명세서 및 청구범위를 읽기 쉽게 하기 위해서 제시된다. 명세서 및 청구범위에서 머리말의 사용은, 단계 또는 요소가 알파벳 또는 숫자 순으로 또는 이들이 제시된 순서로 수행되는 것을 필요로 하는 것은 아니다.
- [1101] 상기 설명은 본 개시의 몇몇 방법 및 물질을 개시한다. 본원에 개시된 구현예는 방법 및 물질의 변경뿐 아니라, 제조 방법 및 장비의 변경을 허용한다. 이러한 변경은 본 개시의 고려 또는 본원에 제공된 구현예의 실시로부터 당업자에게 명백해질 것이다. 결과적으로, 본원에 개시된 구현예는 본원에 제공된 특정 구현예에 제한되는 것이 아니라, 본 개시의 진정한 범위는 사상에 속하는 모든 변경 및 대안을 포함하는 것으로 의도된다.
- [1102] 비제한적으로 공개 및 미공개 특허출원, 특허 및 문헌 참조를 포함하는, 본원에 인용된 모든 참고문헌은, 그 전문이 본원에 참조로서 인용되고, 본 명세서의 일부로 구성된다. 참조로 인용된 공보 및 특허 또는 특허출원이 본 명세서에 포함된 개시 내용과 모순되는 한, 본 명세서가 임의의 이러한 모순적인 자료를 대체하고/하거나 우선한다.

도면

도면1

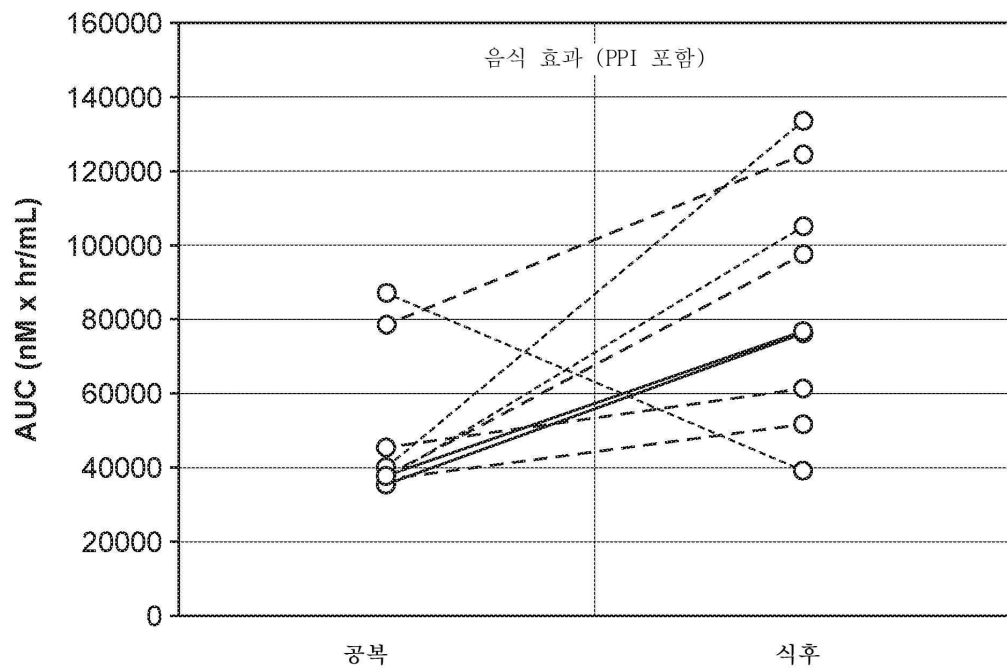


도면2





도면3



도면4

