



등록특허 10-2783648



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월18일

(11) 등록번호 10-2783648

(24) 등록일자 2025년03월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 491/048 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07D 491/048 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-7023847

(22) 출원일자(국제) 2022년07월06일

심사청구일자 2023년07월13일

(85) 번역문제출일자 2023년07월13일

(65) 공개번호 10-2023-0118963

(43) 공개일자 2023년08월14일

(86) 국제출원번호 PCT/US2022/036260

(87) 국제공개번호 WO 2023/283269

국제공개일자 2023년01월12일

(30) 우선권주장

63/218,504 2021년07월06일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020110103937 A

KR1020110092517 A

(73) 특허권자

시, 추안

대만, 11571, 타이페이 시티, 난강 디스트릭트,
아카데미아 로드, 섹션 1, 레인 130, 넘버 99, 빌
딩 씨, 룸 씨523

(72) 발명자

쉬, 투-안

대만, 11571, 타이페이 시티, 난강 디스트릭트,
아카데미아로드, 섹션 1, 레인 130, 넘버 99, 빌
딩 씨, 룸 씨523

세, 상-방

대만, 11571, 타이페이 시티, 난강 디스트릭트,
아카데미아로드, 섹션 1, 레인 130, 넘버 99, 빌
딩 씨, 룸 씨523

장, 수-밍

대만, 11571, 타이페이 시티, 난강 디스트릭트,
아카데미아로드, 섹션 1, 레인 130, 넘버 99, 빌
딩 씨, 룸 씨523

(74) 대리인

특허법인 티앤아이

전체 청구항 수 : 총 15 항

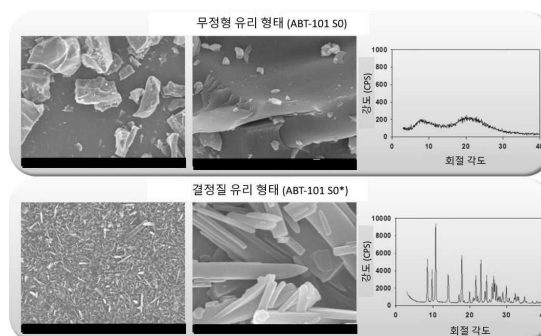
심사관 : 윤경원

(54) 발명의 명칭 (S, E)-4-(디메틸아미노)-N-(3-(4-(2-히드록시-1-페닐에틸아미노)-6-페닐퓨로[2,3-D]피리미딘-5-일)페닐)부트-2-엔아미드 유리 염기의 결정형

(57) 요약

(S, E)-4-(디메틸아미노)-N-(3-(4-(2-히드록시-1-페닐에틸아미노)-6-페닐퓨로[2,3-d]피리미딘-5-일)페닐)부트-2-엔아미드(ABT-101) 유리 염기의 결정형, 이를 포함하는 약학 조성물 및 캡슐, 및 이의 의학적 적용이 본원에 개시된다. 상기 ABT-101 유리 염기의 결정형은 이의 다른 형태 또는 염에 비해 예기치 않은 안정성 및 개선된 약동학적 특성을 나타낼 수 있으므로, 상기 화합물이 약물 개발에 보다 적합하고 생체이용률 및 약물 효능에 대한 요건을 만족시킬 수 있다.

대표도 - 도5



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

2 θ 값에서 $4.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $9.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $10.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $12.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $20.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 (S, E)-4-(디메틸아미노)-N-(3-(4-(2-히드록시-1-페닐에틸아미노)-6-페닐퓨로[2,3-d]피리미딘-5-일)페닐)부트-2-엔아미드(ABT-101) 유리 염기의 결정형.

청구항 2

제1항에 있어서, 2 θ 값에서 $8.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 피크를 추가로 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 3

제1항에 있어서, 2 θ 값에서 $19.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 피크를 추가로 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 4

제1항에 있어서, 2 θ 값에서 $23.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 피크를 추가로 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 5

제1항에 있어서, 170 내지 195℃의 용점 온도를 갖는, 결정형.

청구항 6

제1항에 있어서, 75 내지 85℃의 용해 엔탈피를 갖는, 결정형.

청구항 7

제1항의 결정형, 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는, 암치료용 약학 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 결정형은 EGFR 억제제, HER2 억제제 또는 종양-불문 억제제인, 암치료용 약학 조성물.

청구항 9

제7항에 있어서, 캡슐 형태인, 암치료용 약학 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 0.1 내지 200 mg의 제1항의 결정형을 포함하는, 암치료용 약학 조성물.

청구항 11

제9항에 있어서, 25 내지 100 mg의 제1항의 결정형을 포함하는, 암치료용 약학 조성물.

청구항 12

제9항에 있어서, 50 내지 100 mg의 제1항의 결정형을 포함하는, 암치료용 약학 조성물.

청구항 13

제9항에 있어서, 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제가 충전제를 포함하는, 암치료용 약학 조성물.

청구항 14

제9항에 있어서, 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제가 봉해제를 포함하는, 암치료용 약학 조성물.

청구항 15

제9항에 있어서, 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제가 윤활제를 포함하는, 암치료용 약학 조성물.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 교차 참조

[0002] 본 출원은 2021년 6월 6일에 출원된 미국 임시 출원 제63218504호에 대한 우선권, 및 이익을 주장하며, 이의 내용은 본원에 인용되어 포함된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명은 (S,E)-4-(디메틸아미노)-N-(3-(4-(2-히드록시-1-페닐에틸아미노)-6-페닐퓨로[2,3-d]피리미딘-5-일)페닐)부트-2-엔아미드(ABT-101) 유리 염기의 새로운 결정형, 이를 포함하는 약학 조성물 및 캡슐, 및 암 치료에서 이러한 결정형의 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 상피 성장 인자 수용체(EGFR: Epidermal growth factor receptor)는 4개의 밀접하게 관련된 수용체 티로신 키나제인 EGFR, HER2, HER3 및 HER4의 서브패밀리이다. EGF 리간드가 EGFR의 세포외 도메인에 결합하면 세포내 단백질-티로신 키나제 활성이 활성화된다. 결과적으로 EGFR의 C-말단 도메인에서 여러 티로신 잔기의 자가인산화가 일어난다. (문헌[Kamath, S. Buolamwini, J. K., *Med. Res. Rev.* 2006, 26, 569-594]).

[0006] 암으로 고통받는 환자의 경우, EGFR 및 HER2에 대한 표적화 요법이 오늘날 표준 치료법이다. 보다 구체적으로, 제니피닙(Gefitinib) 및 엘로티닙(Erlotinib)과 같은 여러 EGFR 키나제 억제제가 비소세포폐암(NSCLC: non-small cell lung cancer) 치료에 사용되어 왔다. 그러나, NSCLC 환자의 10 내지 20%만이 제니피닙 치료에 반응하는데, 주로 EGFR 키나제의 T790M 돌연변이로 인한 약물 내성 때문이다. 게다가, HER2 엑손 20 삽입은 또한 NSCLC 환자의 1 내지 3%에서 발견되는 흔한 돌연변이이다(문헌[J. Med. Chem. 2019, 62, 10108-10123]). 현재 상기 돌연변이에 대한 특정 치료법으로 승인된 EGFR- 또는 HER2-지시 요법이 없으므로, EGFR 키나제 억제제, 특히 EGFR 돌연변이체(예를 들어, T790M 돌연변이체) 및 HER2 엑손 20 삽입의 활성을 억제할 수 있는 항암제를 개발하는 것이 큰 관심사이다.

[0007] 따라서, EGFR의 활성을 억제하기 위해 사용될 수 있는 ABT-101을 포함하는 여러 융합된 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 화합물이 미국특허출원 제8,507,502B2호에 개시되어 있으며, 이는 그 전문이 본원에 인용되어 포함된다. 그럼에도 불구하고, 상기 화합물의 결정 형태 사이의 다양한 측면에서의 차이는 거의 논의되지 않았다.

발명의 내용

[0008] 본 발명은 (S, E)-4-(디메틸아미노)-N-(3-(4-(2-히드록시-1-페닐에틸아미노)-6-페닐퓨로[2,3-d]피리미딘-5-일)페닐)부트-2-엔아미드(ABT-101) 유리 염기의 특정 결정형의 발견에 기초한 것으로서, 이는 예기치 못한 안정

성 및 개선된 약동학적 특성을 나타낸다.

- [0009] 따라서, 본 발명은 2θ 값에서 $4.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $12.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $20.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 (S, E)-4-(디메틸아미노)-N-(3-(4-(2-히드록시-1-페닐에틸아미노)-6-페닐피로[2,3-d]피리미딘-5-일)페닐)부트-2-엔아미드(ABT-101) 유리 염기의 결정형을 제공한다.
- [0010] 또한, 본원에 제공된 결정형은 2θ 값에서 $8.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 피크를 추가로 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0011] 또한, 본원에 제공된 결정형은 2θ 값에서 $19.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 피크를 추가로 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0012] 또한, 본원에 제공된 결정형은 2θ 값에서 $23.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 피크를 추가로 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0013] 또한, 본원에 제공된 결정형은 170 내지 195°C 의 융점 온도를 갖는다.
- [0014] 또한, 본원에 제공된 결정형은 75 내지 85°C 의 용해 엔탈피를 갖는다.
- [0015] 본 발명은 본원에 제공된 결정형 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0016] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 제공된 약학 조성물을 포함하는 캡슐을 제공한다.
- [0017] 또한, 본원에 제공된 캡슐은 0.1 내지 200 mg의 상기 결정형을 포함한다.
- [0018] 또한, 본원에 제공된 캡슐은 25 내지 100 mg의 상기 결정형을 포함한다.
- [0019] 또한, 본원에 제공된 캡슐은 50 내지 100 mg의 상기 결정형을 포함한다.
- [0020] 본 발명은 암 치료를 필요로 하는 환자에 치료 유효량의 본원에 제공된 결정형을 투여하는 단계를 포함하는, 암 치료 방법을 제공한다.
- [0021] 또한, 본원에 제공된 결정형은 EGFR 억제제, HER2 억제제 또는 종양-불문(tumor-agnostic) 억제제이다.
- [0022] 또한, 본 발명의 방법에 따르면, 암은 복막암, 소장암, 비소세포폐암(NSCLC), 신경내분비암, 침샘암, 방광암, 유방암, 자궁경부암, 담도암, 식도암, 위암, 조기 위암, 결장직장암, 전립선암, 난소암, 두경부암, 자궁내막암, 신장암, 흑색종암, 육종암, 췌장암, 소세포폐암(SCLC: small cell lung cancer), 백혈병암, 뇌암 또는 갑상선암이다.
- [0023] 따라서, 본 발명의 효과는 ABT-101 유리 염기의 특이적인 결정형이 이의 다른 형태 또는 염에 비해 예기치 않은 안정성 및 개선된 약동학적 특성을 나타낼 수 있어, 상기 화합물이 약물 개발에 보다 적합하고 생체이용률 및 약물 효능에 대한 요건을 만족시킬 수 있다는 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0024] 본 발명의 상기 및 기타 목적, 특징, 이점 및 실시형태를 보다 명확하고 이해하기 쉽게 하기 위해, 도면은 하기와 같이 설명된다:
- 도 1은 ABT-101 유리 염기의 결정질에 대한 DSC 곡선을 도시한다;
- 도 2a 및 2b는 수득된 ABT-101 유리 염기의 결정형에 대한 DSC 서모그램을 도시한다;
- 도 3은 ABT-101 유리 염기(01BP-063-184)의 결정형에 대한 XRPD 패턴을 도시한다;
- 도 4는 ABT-101 유리 염기의 결정형에 대한 XRPD 패턴을 도시한다;
- 도 5는 ABT-101의 무정형 유리 형태(00BP-081-154) 및 결정질 유리 형태(01BP-063-120)의 비교를 도시한다;

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0025] 정의
- [0026] 본 명세서에서 사용되는 용어는 일반적으로 본 발명의 범위 내에 있으며, 각 용어의 특정 문맥은 관련 분야에서

의 통상적인 의미를 갖는다. 본 명세서에서 본 발명을 설명하기 위해 사용되는 특정 용어는 본 발명의 관련 설명에 대한 산업 종사자의 이해를 돕기 위해 하기 또는 본 명세서의 다른 부분에 기재될 것이다. 동일한 용어는 동일한 문맥에서 동일한 범위와 의미를 갖는다. 또한, 같은 것을 표현하는 방법은 여러 가지가 있다; 따라서, 이 문서에서 설명하는 용어는 대체 용어 및 동의어로 대체될 수 있으며, 이 문서에서 용어를 지정하거나 설명하는지 여부는 특별한 의미가 없다. 이 문서는 특정 용어에 대한 동의어를 제공하지만, 하나 이상의 동의어를 사용한다고 해서 다른 동의어가 제외되는 것은 아니다.

[0027] 본원에서 사용된 바와 같이, 문맥상 명백히 다르게 나타내지 않는 한, "하나의"("a" 및 "the")는 또한 복수로 해석될 수 있다. 또한, 본 명세서 및 첨부된 특허출원의 범위에서, 문맥상 달리 언급하지 않는 한, "중간(middle)" 및 "내부(inner)"는 "~에 위치한(located in)"을 포함하고; 문맥상 달리 언급하지 않는 한, 발사체(projectile) 끝의 방향은 "상부(upper)" 또는 "하부(lower)"로 정의되었다. 또한, 명세서에는 읽기 쉽도록 제목 및 부제를 붙일 수 있으나, 이러한 제목이 본 발명의 범위에 영향을 미치지 않는다는 것을 의미한다.

[0028] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "결정질"은 분자 또는 외부 면 평면의 규칙적으로 반복되는 배열을 갖는 것을 지칭할 수 있다. 결정형은 열역학적 안정성, 물리적 매개변수, X-선 구조 및 제조 공정과 관련하여 다를 수 있다.

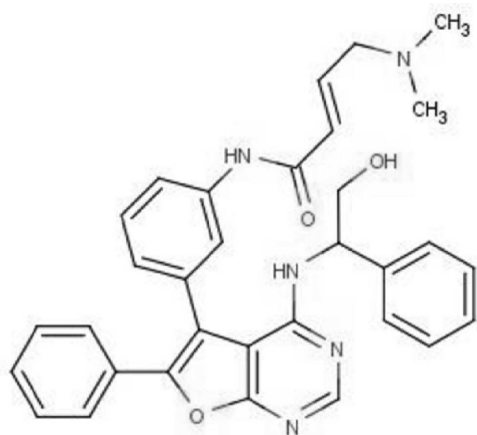
[0029] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "무정형"은 X-선 회절 패턴에 브래그 반사가 결여되어 있는, 장거리 결정질 질서가 결여된, 화합물의 형태, 또는 화합물의 염 또는 분자 복합체를 지칭할 수 있다.

[0030] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "고체 형태"는 무정형 분산물을 포함하는 무정형 상(phase)뿐만 아니라 결정질 유리 염기, 결정질 염 또는 공결정을 포함하는 결정질 고체 형태 또는 상을 지칭할 수 있다.

[0031] 본원에서 사용된 바와 같이, 달리 지시되지 않는 한, 용어 "치료하는(treating)"은 이러한 용어가 적용되는 장애 또는 상태, 또는 이러한 장애 또는 상태의 하나 이상의 증상을 역전시키거나, 경감시키거나, 진행을 억제하거나, 또는 예방하는 것을 의미한다. "치료(treatment)"라는 용어는 달리 지시되지 않는 한, 바로 위에 정의된 "치료하는"과 같이 치료 행위를 지칭한다.

[0032] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 질병 치료를 포함하지만 이에 제한되지 않는 의도된 적용을 수행하기에 충분한 화합물 또는 화합물 조합의 양을 지칭한다. 치료 유효량은 의도된 적용(시험관 내 또는 생체 내), 또는 대상체 및 치료되는 질병 상태(예를 들어, 대상체의 체중, 연령 및 성별), 질병 상태의 중증도, 투여 방식에 따라 달라질 수 있으며, 이는 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 이러한 용어는 또한 표적 세포에서 특정 반응(예를 들어, 혈소판 부착 및/또는 세포 이동 감소)을 유도하는 용량에도 적용된다. 구체적인 투여량은 선택된 특정 화합물, 따라야 할 투여 요법, 화합물이 다른 화합물과 함께 투여되는지 여부, 투여 시기, 투여되는 조직 및 화합물이 운반되는 물리적 전달 시스템에 따라 달라질 것이다.

[0033] 일 실시형태에서, 본 발명은 (S, E)-4-(디메틸아미노)-N-(3-(4-(2-히드록시-1-페닐에틸아미노)-6-페닐퓨로[2,3-d]피리미딘-5-일)페닐)부트-2-엔아미드(ABT-101, 화학식 I으로 표현됨) 유리 염기의 결정형을 제공한다:



(화학식 I)

[0034] 상기 결정형은 2 θ 값에서 4.8° $\pm$ 0.2°, 9.5° $\pm$ 0.2°, 10.2° $\pm$ 0.2°, 12.5° $\pm$ 0.2°, 15.0° $\pm$ 0.2°, 18.4° $\pm$ 0.2° 및 20.8° $\pm$ 0.2°의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0036] 바람직하게는, 본원에 제공된 결정형은 2 θ 값에서 8.7° $\pm$ 0.2°의 피크를 추가로 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

턴을 특징으로 한다.

[0037] 바람직하게는, 본원에 제공된 결정형은 2θ 값에서 $19.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 피크를 추가로 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0038] 바람직하게는, 본원에 제공된 결정형은 2θ 값에서 $23.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 피크를 추가로 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0039] 또 다른 실시형태에서, 상기 결정형은 2에서 측정된 피크 위치와 함께, $4.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $8.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $12.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $19.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $23.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0040] 측정 조건(예컨대, 장비, 샘플 제조 또는 사용하는 기기)에 따라 하나 이상의 측정 오류를 갖는 X-선 분말 회절(XPRD: X-ray powder diffraction) 패턴이 수득될 수 있음이 당업계에 알려져 있다. 특히, X-선 분말 회절 패턴의 강도는 측정 조건 및 샘플 제조에 따라 달라질 수 있다는 것이 일반적으로 알려져 있다. 예를 들어, X-선 분말 회절 기술의 숙련자는 피크의 상대적 강도가 시험 중인 샘플의 배향에 따라 그리고 사용된 기기의 유형 및 설정에 따라 달라질 수 있음을 인식할 것이다. 당업자는 또한 반사 위치가 샘플이 회절계에 놓이는 정확한 높이, 샘플의 표면 평탄도 및 회절계의 영점 보정에 의해 영향을 받을 수 있음을 인식할 것이다. 따라서 당업자는 본원에 제시된 회절 패턴 데이터가 절대적인 것으로 해석되어서는 안 되며 본원에 개시된 것과 실질적으로 동일한 분말 회절 패턴을 제공하는 임의의 결정형이 본 개시내용의 범위 내에 있음을 이해할 것이다. 추가 정보를 위해, 문헌[Jenkins and Snyder, *Introduction to X-Ray Powder Diffractometry*, John Wiley & Sons, 1996]을 참조한다.

[0041] 일 실시형태에서, 본원에 제공된 결정형은 170 내지 195°C 의 용점 온도를 가지며; 보다 특히, 상기 용점 온도는, 예를 들어, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194 또는 195°C 이다. 일 실시형태에서, 본원에 제공된 결정형은 75 내지 85°C 의 용해 엔탈피를 가지며; 보다 특히, 상기 용해 엔탈피는, 예를 들어, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84 또는 85°C 이다. 각각의 상기 실시형태에서, 본 발명의 결정형을 특징짓는 용점 온도 및 용융 엔탈피는, 변조 시차 주사 열량계(modulated differential scanning calorimetry) 또는 온도-변조 시차 주사 열량계(temperature-modulated differential scanning calorimetry)를 비롯하여, 시차 주사 열량계(DSC: differential scanning calorimetry)로 분석된다.

[0042] 일 실시형태에서, 본 발명은 본원에 제공된 결정형 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 보다 구체적으로, 상기 약학 조성물은 EGFR 억제제, HER2 억제제 또는 종양-불문 억제제이다. 원하는 경우, 약학 조성물은 약학적으로 허용되는 이의 염, 및 불활성 고체 희석제 및 충전제를 비롯한 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제, 담체, 희석제, 투과성 향상제, 가용화제, 또는 아쥬번트를 함유한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 약학 조성물에 제공되는 ABT-101 유리 염기의 결정형의 농도는, 약학 조성물의 총 질량 또는 부피에 대해, 독립적으로, 예를 들어, 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 또는 0.001%, w/w, w/v, 또는 v/v 미만이다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 약학 조성물에 제공되는 ABT-101 유리 염기의 결정형의 농도는, 약학 조성물의 총 질량 또는 부피에 대해, 독립적으로, 예를 들어, 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 또는 0.001%, w/w, w/v, 또는 v/v 초과이다.

[0043] 본원에 개시된 약학 조성물에서 사용하기 위한 적합한 충전제의 예는, 비제한적으로 락토스 모노히드레이트, 탈크, 칼슘 카보네이트(예를 들어, 과립 또는 분말), 미세결정질 셀룰로오스, 분말화된 셀룰로오스, 텍스트레이트, 카올린, 만니톨, 실릴산, 전분, 전호화 전분, 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0044] 본원에 개시된 약학 조성물에서 사용하기 위한 윤활제의 예는, 비제한적으로 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 광유, 경질 광유, 글리세린, 솔비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 기타 글리콜, 스테아르산, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 소듐 라우릴 설페이트, 탈크, 수소화된 식물성유(예를 들어, 땅콩유, 면실유, 해바라기유, 참기름, 올리브유, 옥수수유, 및 대두유), 아연 스테아레이트, 에틸 올리에이트, 에틸라우레이트, 한천, 또는

이들의 혼합물을 포함한다. 추가의 운할제는, 예를 들어 실리카 겔, 합성 실리카의 응고된 에어로졸, 규화 미세 결정질 셀룰로오스, 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

[0045] 본원에 개시된 약학 조성물에서 사용될 수 있는 붕해제의 예는 비제한적으로 크로스카멜로스 소듐, 알긴산, 칼슘 카보네이트, 미세결정질 셀룰로스, 크로스포비돈, 폴아크릴린 포타슘, 소듐 전분 글리콜레이트, 감자 또는 토파카 전분, 기타 전분, 전호화된 전분, 기타 전분, 점토, 기타 알긴, 기타 셀룰로오스, 검 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

[0046] 또 다른 양태에서, 본 발명은 상기 약학 조성물을 포함하는 캡슐을 제공한다. 또한, 본원에 제공된 캡슐은 0.1 내지 200 mg의 ABT-101 유리 염기의 결정형을 포함하며; 보다 특히, 상기 결정형의 양은, 예를 들어, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 또는 200 mg이다. 바람직하게는, 본원에 제공된 캡슐은 25 내지 100 mg의 ABT-101 유리 염기의 결정형을 포함하며; 보다 특히, 상기 결정형의 양은, 예를 들어, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 mg이다. 보다 바람직하게는, 본원에 제공된 캡슐은 50 내지 100 mg의 ABT-101 유리 염기의 결정형을 포함하며; 보다 특히, 상기 결정형의 양은, 예를 들어, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 mg이다.

[0047] 경구 투여에 적합한 본 발명의 약학 조성물은 개별 투약 형태, 예컨대 캡슐, 사체, 또는 정제, 또는 분말 또는 과립 형태로 활성 성분을 소정량 함유하는 액체 또는 에어로졸 스프레이, 용액, 또는 수성 또는 비수성 액체 중의 현탁액, 수중유 에멀전 또는 유중수 에멀전으로서 제시될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 또한 재구성용 분말, 경구 소비용 분말, 병(예컨대 병에 든 분말 또는 액체), 경구 용해 필름, 로젠지, 페이스트, 튜브, 검, 및 팩을 포함한다. 이러한 투약 형태는 임의의 약학 방법에 의해 제조될 수 있지만, 모든 방법은 활성 성분을 하나 이상의 필수 성분을 구성하는 담체와 회합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 조성물은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 모두와 균일하고 치밀하게 혼합하는 단계, 및 이어서, 필요한 경우, 생성물을 원하는 형태로 성형하는 단계에 의해 제조된다.

[0048] 본 발명은 암 치료 방법을 제공하며, 이는 암 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 ABT-101 유리 염기의 결정형을 투여하는 단계를 포함한다.

[0049] 일부 실시형태에서, 투여되는 ABT-101 유리 염기의 결정형은 EGFR 억제제, HER2 억제제 또는 종양-불문 억제제이다.

[0050] 선택된 실시형태에서, ABT-101 유리 염기의 결정형은 1회 투여량으로 투여된다. ABT-101 유리 염기의 결정형의 1회 투여량은 또한 급성 상태의 치료에 사용될 수 있다. 선택된 실시형태에서, ABT-101 유리 염기의 결정형은 다회 투여량으로 투여된다. 투약은 1일 당 약 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 또는 6회 초과일 수 있다. 투약은 약 1개월에 1회, 2주에 1회, 1주에 1회, 또는 이들에 1회일 수 있다. 다른 실시형태에서, ABT-101 유리 염기의 결정형은 1일 당 약 1회 내지 1일당 약 6회 투여된다. 또 다른 실시형태에서 ABT-101 유리 염기의 결정형의 투여는 약 7일 미만 동안 계속된다. 또 다른 실시형태에서, 투여는 약 6일, 10일, 14일, 28일, 2개월, 6개월, 또는 1년 초과 동안 계속된다. 일부 경우, 연속 투약이 필요한 만큼 달성되고 유지된다.

[0051] 본 발명의 활성 약학 성분의 투여는 필요한 만큼 계속될 수 있다. 선택된 실시형태에서, ABT-101 유리 염기의 결정형은, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 14일, 또는 28일 초과 동안 투여된다. 일부 실시형태에서, ABT-101 유리 염기의 결정형은 28일, 14일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 또는 1일 미만 동안 투여된다. 선택된 실시형태에서, ABT-101 유리 염기의 결정형은 예를 들어 만성 영향을 치료하기 위해, 지속적으로 만성적으로 투여된다. 일부 실시형태에서, ABT-101 유리 염기의 결정형의 유효 투약량은 약 1 mg 내지 약 500 mg, 약 10 mg 내지 약 300 mg, 약 20 mg 내지 약 250 mg, 약 25 mg 내지 약 200 mg, 약 10 mg 내지 약 200 mg, 약 20 mg 내지 약 150 mg, 약 30 mg 내지 약 120 mg, 약 10 mg 내지 약 90 mg, 약 20 mg 내지 약 80 mg, 약 30 mg 내지 약 70 mg, 약 40 mg 내지 약 60 mg, 약 45 mg 내지 약 55 mg, 약 48 mg 내지 약 52 mg, 약 50 mg 내지 약 150 mg, 약 60 mg 내지 약 140 mg, 약 70 mg 내지 약 130 mg, 약 80 mg 내지 약 120 mg, 약 90 mg 내지 약 110 mg, 약 95 mg 내지 약 105 mg, 약 150 mg 내지 약 250 mg, 약 160 mg 내지 약 240 mg, 약 170 mg 내지 약 230 mg, 약 180 mg 내지 약 220 mg, 약 190 mg 내지 약 210 mg, 약 195 mg 내지 약 205 mg, 또는 약 198 내지 약 202 mg의 범위이다. 일부 실시형태에서, ABT-101 유리 염기의 결정형의 유효 투약량은 약 25 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 약 325 mg, 약 350 mg, 약 375 mg, 약 400 mg, 약 425 mg, 약 450 mg, 약 475 mg, 또는 약 500 mg이다. 일부 실시형태에서, ABT-101 유리 염기의 결정형의 유효 투약량은 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg,

200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 또는 500 mg이다.

[0052] 또한, 본 발명의 방법에 따르면, 암은 복막암, 소장암, 비소세포폐암(NSCLC), 신경내분비암, 침샘암, 방광암, 유방암, 자궁경부암, 담도암, 식도암, 위암, 조기 위암, 결장직장암, 전립선암, 난소암, 두경부암, 자궁내막암, 신장암, 흑색종암, 육종암, 췌장암, 소세포폐암(SCLC), 백혈병암, 뇌암 또는 갑상선암이다.

[0053] 본 발명을 정의하기 위해 사용된 수치 범위 및 매개변수는 대략적인 값이지만, 특정 실시형태에서의 관련 값은 가능한 한 정확하게 제시되었다. 그러나, 임의의 수치는 개별 시험 방법으로 인해 필연적으로 표준 편차를 포함한다. 여기서 "약"은 일반적으로 실제 값이 특정 값 또는 범위의 플러스 또는 마이너스 10%, 5%, 1% 또는 0.5% 이내임을 의미한다. 또는, 용어 "약"은 실제 값이 본 발명이 속하는 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 결정된 평균 값의 허용가능한 표준 오차 이내임을 의미한다. 따라서, 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서 및 첨부된 특허 출원에 개시된 수치 매개변수는 대략적인 값이며 필요에 따라 변경될 수 있다. 적어도 이들 수치적 매개변수는 지시된 유효 숫자와 일반적인 반올림 방법을 적용하여 얻은 값으로 이해되어야 한다.

[0054] 실시예

[0055] 본 섹션에서, 이하의 실시예를 통하여 본 발명의 내용을 구체적으로 설명한다. 이들 실시예는 예시에 불과하며, 당업자라면 다양한 변형 및 변경을 용이하게 생각할 수 있을 것이다. 이와 같이, 본 발명의 다양한 실시형태를 아래에서 상세히 설명하지만, 본 발명은 본 명세서에 열거된 상기 다양한 실시형태에 한정되지 않는다.

[0056] 방법 및 재료

[0057] X선 분말 회절(XPRD): 다음과 같이 표시된 XPRD 데이터는 다음 측정 매개변수에 따라 수집된다:

[0058] 기기: X-선 회절계 D2 Phaser, Bruker;

[0059] 애노드: Cu;

[0060] 발전기 전압: 30 kV;

[0061] 발전기 전류: 10 mA;

[0062] 스캔 유형: 결합된 2개 세타/세타;

[0063] 발산(divergence) 슬릿: 0.2 mm;

[0064] 항-스캐닝 스크린: 0.5 mm;

[0065] 시작 각도: 3.5도;

[0066] 말단 각도: 40도;

[0067] 단계 크기: 0.03도/단계;

[0068] 시간: 1.0초/단계;

[0069] 시차 주사 열량계(DSC): 본 발명에서 DSC 측정은 TA Q20, 열 분석 기기를 사용하여 수행한다. 3.0 내지 15.0 mg의 샘플 중량을 완전 밀봉된 알루미늄 팬에 넣었다. 샘플을 100℃로 평형화한 다음 5℃/분의 스캔 속도로 200℃까지 상승시켰다. 건조 질소를 퍼지 가스로 사용하였다.

[0070] 실시예 1

[0071] ABT-101 유리 염기의 결정형의 제조

[0072] ABT-101 화합물을 다음과 같은 공정을 통해 수득한다:

[0073] MeOH(10 mL) 중의 S-2-[5-(3-니트로-페닐)-6-페닐-퓨로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-2-페닐-에탄올(1 g, 0.002 mmol)과 5% Pd/C(10 mg)의 혼합물을 3기압에서 8시간 동안 수소화하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 진공 하에서 용매를 제거하여 S-2-[5-(3-아미노-페닐)-6-페닐-퓨로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-2-페닐-에탄올을 수득하였다. DCM(5 mL) 중의 상기 화합물의 혼합물에, 4-브로모크로토논산(422 mg, 2.55 mmol), EDCI(490 mg, 2.55 mmol)를 첨가하고, 8시간 동안 반응 혼합물을 교반하였다. 이어서, N,N-디메틸아민(1.18 mL, 23.2 mmol)을 첨가하고 실온에서 8시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고 디클로로메탄

(3 × 20 mL)으로 추출하였다. 합친 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하고 디클로로메탄:메탄올(20:1)을 사용하여 실리카 겔 플래시 컬럼 크로마토그래피 상에서 잔류물을 정제하여 ABT-101 화합물을 수득하였다. 53 내지 58℃에서 고온의 아세톤을 재결정화하여 다음의 정제를 수행하였다. 혼합물을 0 내지 5℃로 냉각하여 ABT-101 결정을 수득한 다음, 용매를 원심분리하고 ABT-101 결정을 아세톤으로 세척하여 ABT-101을 생성하였다.

[0074] 또한, 수득된 ABT-101 화합물을 다양한 용매를 사용하여 결정화하였다. 해당 샘플 및 이의 설명을 표 1에 기술하였다. 또한, ABT-101 유리 염기의 결정질에 대한 DSC 곡선을 도 1에 도시하였다.

표 1

ABT-101	결정화에 사용된 용매	용질/용매	수율 (%)	용점 (°C)	HPLC 순도(%)
1	아세토니트릴	3 g/ 60 mL	80	185 ~186	96.3
2	아세톤	500 mg/ 2mL	61	177~180	99.5
3	아세톤	500 mg/ 4mL	57	182~185	99.7
4	에탄올	500 mg/ 3mL	47	182~185	99.1
5	이소프로판올	500 mg/ 3mL	66	180~184	98.8
6	에틸 아세테이트	500 mg/ 4mL	78	181~185	99.3
7	6 mL 톨루엔 및 1 mL THF	500mg/ (6+1) mL	72	179~182	98.8
8	2 mL THF 및 1 mL 아세토니트릴	500mg/ (2+1) mL	45	188~190	100
9	1 mL THF 및 2 mL 아세토니트릴	500mg/ (1+2) mL	68	185~188	99.8
10	아세토니트릴	14 g/ 300 mL	83	183~186	99.8

[0075]

[0076] 실시예 2

[0077] ABT-101 유리 염기의 결정형의 물리적 특성

[0078] ABT-101 유리 염기의 결정형을 현재 수득하고 물리적 특성에 대해 추가로 시험한다. 우선, 다양한 용매를 사용하여 제조된 ABT-101 유리 염기의 결정형 샘플에 대한 DSC 서모그램이 도 2a 및 2b에 도시되어 있다. 두 번째로, ABT-101 유리 염기(01BP-063-184)의 결정형 중 하나에 대한 XRPD 패턴이 도 3에 나타나 있으며, 상응하는 표 데이터가 표 2에 제시되어 있다.

표 2

각도, 2-세타 도	d 값, 옹스트롬	강도, CPS	상대 강도, %	FWHM	순 면적
4.8001	18.3947	7900	100.0	0.1541	8.8055
8.7378	10.1118	928	11.8	0.1456	0.9095
9.5665	9.2377	1126	14.2	0.1460	1.0453
10.2104	8.6566	2308	29.2	0.1381	2.1490
12.4840	7.0847	1254	15.9	0.2025	1.7084
14.4496	6.1250	357	4.5	0.1295	0.2668
14.9758	5.9110	2163	27.4	0.1579	2.2215
16.3570	5.4148	358	4.5	0.1308	0.3151
17.0475	5.1970	230	2.9	0.1291	0.1506
17.5005	5.0635	476	6.0	0.1382	0.3789
17.8549	4.9638	182	2.3	0.1094	0.1048
18.4159	4.8138	1291	16.3	0.1327	1.1317
19.1670	4.6269	343	4.3	0.1237	0.2171
19.4424	4.5619	733	9.3	0.1270	0.5287
20.0442	4.4263	109	1.4	0.1296	0.0937
20.4684	4.3355	468	5.9	0.1359	0.3353
20.7804	4.2711	1085	13.7	0.1249	0.5076
20.9560	4.2357	648	8.2	0.0834	0.2240
21.2721	4.1735	593	7.5	0.1216	0.4064
21.7373	4.0852	187	2.4	0.1018	0.0922
21.9986	4.0373	166	2.1	0.1169	0.1122
22.3964	3.9665	450	5.7	0.1257	0.3548
23.0598	3.8538	673	8.5	0.1442	0.6124
23.5839	3.7694	200	2.5	0.1685	0.1863
24.5116	3.6288	212	2.7	0.1200	0.0531
24.6908	3.6028	411	5.2	0.1065	0.1890
25.0497	3.5520	298	3.8	0.1194	0.1421
25.2468	3.5247	244	3.1	0.1134	0.0927
26.0950	3.4120	60	0.8	0.1427	0.0336
26.3527	3.3793	130	1.6	0.0826	0.0656
26.6922	3.3371	81	1.0	0.1145	0.0581

[0079]

[0080] 또한, 다양한 용매를 사용하여 제조된 ABT-101 유리 염기의 결정형에 대한 XRPD 패턴이 도 4에 정렬되고 비교되어 있다.

[0081] 실시예 3

[0082] ABT-101의 다양한 고체 결정형의 비교

[0083] 본 섹션에서, ABT-101의 다양한 고체 결정형을 표 3에 도시한 바와 같이 비교하였다.

표 3

고체 형태		유리 염기	글리콜레이트	숙시네이트	염산염
결정도 (XRPD)		결정질	결정질	결정질	결정질
용점 (°C) (DSC)		184.2	163.5	146.7	216.2
용해 엔탈피 (J/g) (DSC)		81.1	88.9	60.5	64.6
용해 전 중량 손실 (%) (TGA)		0.6 wt%	0.7 wt%	0.5 wt%	3.6 wt%
흡습성 (%) (DVS) (25 °C에서 80% RH 에서 물 흡수)		0.96	0.49	1.88	7.65
DVS 후 결정 형태 변화		변화 없음	변화 없음	무정형	변화 없음
24시간 용해도	FaSSiF	0.32	1.1	>9.4	0.90
	FeSSiF	0.41	>11.3	>9.4	0.29
	SGF	9.1	>10.9	>9.9	5.2
	H ₂ O	0.02	>10.5	>10.1	10.5
안정성	80°C, 24 시간	안정함	안정함	안정함	안정함
	25°C/60% RH, 1주	안정함	안정함	안정함	안정함
	40°C/75% RH, 1주	안정함	불안정함	불안정함	안정함

[0084]

[0085] 표 3에서,

[0086] "FaSSiF"는 "절식 상태 모의 장액"을 의미한다; "FeSSiF"는 "급여 상태의 모의 장액"을 의미한다; "SGF"는 "모의 위액"을 의미한다.

[0087] 표 3에 따르면, ABT-101의 유리 염기 형태는 글리콜레이트 형태, 숙시네이트 형태 및 염산염 형태에 비해 "용융 전 중량 감소", "흡습성", "DVS 후 결정 형태 변화", "용해도" 및 "안정성"이 개선된 것으로 추론할 수 있다.

[0088] 또한, ABT-101의 무정형 유리 형태(ABT-101S0)와 결정질 유리 형태(ABT-101S0*) 사이의 비교가 도 5에 도시되어 있다.

[0089] 실시예 4

[0090] 약동학 연구

[0091] 본 섹션에서, ABT-101ABT-101ABT-101ABT-101의 결정질 형태(ABT-101S0*) 및 무정형 형태(ABT-101S0)의 약동학을 조사하고 비교하여, 이의 결과를 표 4에 도시하였다.

표 4

화합물	Rat IV				
	투여량	T _{1/2}	CL	V _{ss}	AUC _(0-inf)
	(mg/kg)	(hr)	(ml/min/kg)	(l/kg)	(ng/mL * hr)
ABT-101S0	5	2.3	55.6	8.6	1520
ABT-101S0*	5	2.3	55.6	8.6	1520

화합물	Rat PO					
	투여량	C _{max}	T _{max}	T _{1/2}	AUC _(0-inf)	F (%)
	(mg/kg)	(hr)	(ml/min/kg)	(l/kg)	(ng/mL * hr)	
ABT-101S0	20	136	4	4.7	1179	19
ABT-101S0*	20	508	3.3	3.4	2978	42

[0092]

[0093] 표 4에 따르면, ABT-101의 결정질 형태(ABT-101 S0*)는 무정형 형태(ABT-101 S0)에 비해 C_{max}, AUC 및 F(%)가 약 1.9 내지 3배 증가하였다.

[0094] 실시예 5

[0095] 안정성 연구

[0096] 본 섹션에서, 활성 약학 성분(API)으로서 ABT-101 유리 염기의 결정형의 안정성을 다양한 측면에서 시험하였다.

[0097] 먼저, 시험된 ABT-101 유리 염기의 결정형의 장기 안정성을 표 5에 도시하였다.

표 5

ABT-101 유리 염기의 장기 안정성			
조건	25°C, 60%RH		
시간	고체 형태	순도	물리적 특성
1주	유리 염기	안정함	검출된 변화 없음
3개월	유리 염기	안정함	검출된 변화 없음
6개월	유리 염기	안정함	검출된 변화 없음
12개월	유리 염기	안정함	검출된 변화 없음
24개월	유리 염기	안정함	검출된 변화 없음
36개월	유리 염기	안정함	검출된 변화 없음
60개월	유리 염기	안정함	검출된 변화 없음

[0098]

[0099] 두 번째로, 상이한 함량(각각 25 mg 및 100 mg)의 ABT-101 유리 염기의 결정형을 API(ABT-101 유리 염기)로서 포함하는 약학 조성물, 보다 특히, 캡슐을 현재 제조하고, 이의 조성을 표 6에 도시하였다.

표 6

2개 강도의 캡슐의 조성			
성분	성분 역할	25 mg 캡슐 (mg/ea)	100 mg 캡슐 (mg/ea.)
ABT-101 유리 염기	활성 성분	25.0	100.0
약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제		95.0	380.0
총 중량 (mg)		120.0	480.0

[0100]

[0101]

또한, 전술된 ABT-101 캡슐을 표 7에 도시된 프로그램에 따라 시험한다; 여기서: "S"는 안정성 시험을 의미한다; "M"은 미생물 한계 시험(MLT: microbial limit test)을 의미한다; "(-)"은 선택사항을 의미하며, 필요할 때만 샘플을 가져와 시험한다.

표 7

저장 조건	샘플링 주기 (개월)								
	0	1	3	6	9	12	18	24	36
25°C, 60% RH	S+M	S	S	S+M	S	S+M	S	S+M	S+M
30°C, 65% RH		(S)	(S)	(S)	(S)	(S)	-	-	
40°C, 75% RH		S	S	S+M	-	-	-	-	

[0102]

[0103]

따라서, 장기 보관 조건(25°C, 60% RH)하에서 상기한 25mg 캡슐 및 100mg 캡슐의 안정성 데이터를 각각 표 8 및 표 9에 나타내었으며; 이들 사이의 비교는 표 10에 도시되어 있다.

표 8

파라미터	허용 기준	개월								
		0	1	3	6	9	12	18	24	36
외관	4 사이즈, 분말이 포함된 캡슐, 백색 불투명 캡슐/백색 불투명 용체	준수	준수	준수	준수	준수	준수	준수	준수	준수
식별	생물 용액의 주요 피크 재유시간이 분석법에서 구한 표준 용액의 재유 시간과 일치함.	확인	확인	확인	확인	확인	확인	확인	확인	확인
분석	라벨 클레임: 90.0% - 110.0%	98.9%	98.4%	99.6%	97.5%	98.9%	98.9%	98.4%	98.3%	99.3%
관련 물질	임의의 개별적인 불순물:	RRT 0.91: <0.05% RRT 1.18: 0.06% RRT 1.43- 1.44: 0.06% RRT 1.67: 0.06%	RRT 0.92: <0.05% RRT 1.19: 0.06% RRT 1.44: 0.07% RRT 1.67: 1.68: 0.05%	RRT 1.19: 0.07% RRT 1.39: 0.10% RRT 1.57: <0.05% RRT 1.64: 0.06%	RRT 1.37: 0.13% RRT 1.71: <0.05% RRT 1.83: 0.05%	RRT 0.91: 0.05% RRT 1.32: <0.05% RRT 1.54: 0.13% RRT 1.73: 0.09%	RRT 0.91: <0.05% RRT 1.12: <0.05% RRT 1.21: <0.05% RRT 1.46: 0.17% RRT 2.03: <0.05% RRT 2.24: 0.06%	RRT 1.48: 0.21% RRT 2.28: 0.06%	RRT 1.46: 0.22% RRT 2.70: 0.06%	RRT 0.92: 0.05% RRT 1.19: <0.05% RRT 1.30: 0.06% RRT 1.47: 0.30% RRT 1.61: 0.12% RRT 2.06: 0.10%
	총 불순물: NMT 2.0%	총: 0.19%	총: 0.19%	총: 0.23%	총: 0.18%	총: 0.27%	총: 0.23%	총: 0.27%	총: 0.27%	총: 0.62%
물 함량	보고 결과	3.2%	2.8%	3.1%	4.0%	3.1%	3.0%	3.3%	3.0%	3.3%
용해	15분에서 Q ≥80%	99.0%	98.1%	98.5%	100.9%	102.1%	105.2%	102.5%	103.2%	100.4%

[0104]

표 9

파라미터	허용 기준	개월												
		0	1	3	6	9	12	18	21	24	28	36		
외관	0 사이즈, 분말이 포함된 캡슐, 스칼렛 불투명 캡슐/스칼렛 불투명 용제	준수	준수	준수	준수	준수	준수	준수	준수	준수	준수	준수		
식별	생물 용액의 주요 피크 재유시간이 분석법에서 구한 표준 용액의 재유 시간과 일치함.	확인	확인	확인	확인	확인	확인	확인	확인	확인	확인	확인		
분석	라벨 클레임: 90.0% - 110.0%	99.5%	98.3%	99.7%	98.6%	100.1%	100.1%	98.4%	97.7%	99.3%	97.8%	98.4%		
관련 물질	임의의 개별적인 분순물: NMT 0.5% 총 분순물: NMT 2.0%	RRT 0.92: <0.05% RRT 1.18: 0.07% RRT 1.44: 0.06% RRT 1.62: <0.05% RRT 1.68: 0.06%	RRT 0.92: 0.05% RRT 1.19: 0.06% RRT 1.44: 0.08% RRT 1.68: 0.06%	RRT 1.19: 0.07% RRT 1.39: 0.11% RRT 1.57: <0.05% RRT 1.64: 0.06%	RRT 1.37: 0.15% RRT 1.71: <0.05% RRT 1.83: 0.05%	RRT 0.91: <0.05% RRT 1.32: <0.05% RRT 1.55: 0.16% RRT 1.73: 0.09%	RRT 0.91: <0.05% RRT 1.12: <0.05% RRT 1.21: <0.05% RRT 1.47: 0.21% RRT 2.02: <0.05% RRT 2.24: 0.06%	RRT 1.48: 0.27% RRT 2.27: 0.06%	RRT 1.48: 0.27% RRT 2.26: 0.06%	RRT 1.46: 0.29% RRT 2.69: 0.06%	RRT 1.50: 0.32% RRT 2.35: 0.06%	RRT 0.92: 0.06% RRT 1.19: <0.05% RRT 1.29: 0.05% RRT 1.47: 0.38% RRT 1.60: 0.11% RRT 2.06: 0.11%		
		총: 0.19%	총: 0.25%	총: 0.24%	총: 0.21%	총: 0.25%	총: 0.27%	총: 0.33%	총: 0.33%	총: 0.35%	총: 0.37%	총: 0.71%		
		물 함량	보고 결과	3.4%	3.3%	3.6%	3.7%	3.5%	3.5%	3.7%	3.4%	3.5%	3.7%	3.7%
		용해	15분에서 Q ≥80%	100.4%	100.9%	98.3%	101.0%	100.8%	99.7%	99.2%	98.9%	100.4%	97.8%	99.3%

[0105]

표 10

2개의 상이한 강도의 유리 염기 캡슐의 물리적 안정성		
조건	25°C, 60%RH	
시간	25mg 캡슐	100mg 캡슐
1주	검출된 변화 없음	검출된 변화 없음
3 개월	검출된 변화 없음	검출된 변화 없음
6 개월	검출된 변화 없음	검출된 변화 없음
12 개월	검출된 변화 없음	검출된 변화 없음
24 개월	검출된 변화 없음	검출된 변화 없음
36 개월	개별 분순물 > 0.5%	개별 분순물 > 0.5%

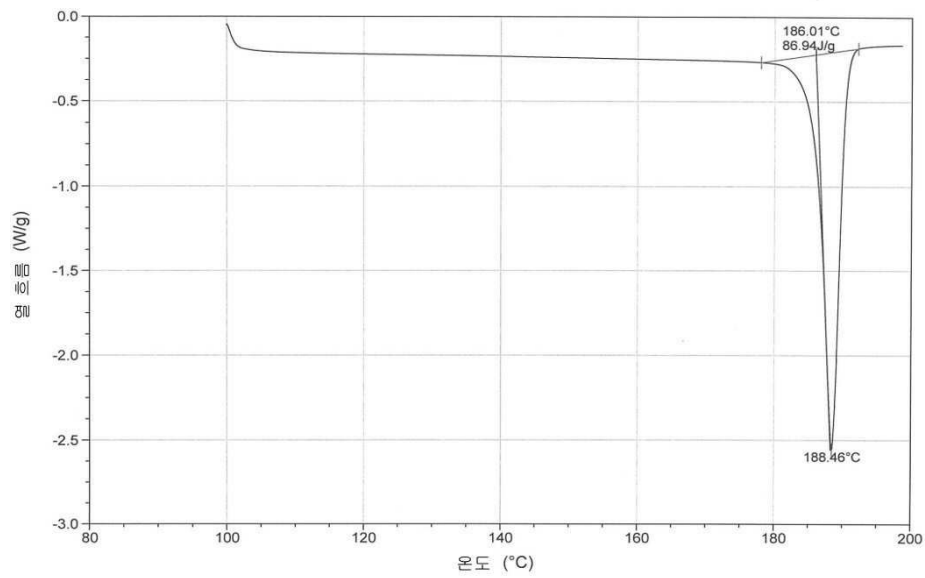
[0106]

[0107]

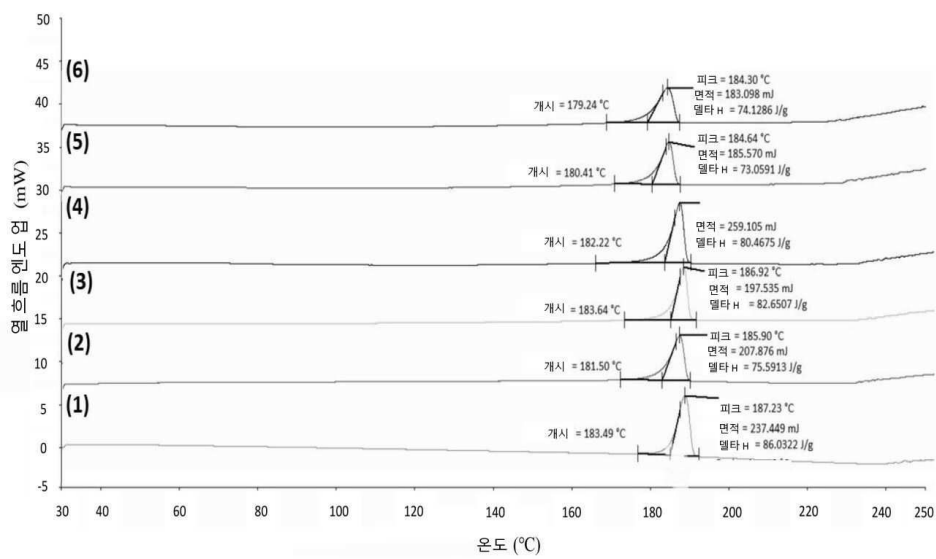
요약하면, ABT-101 유리 염기의 결정형은 다른 형태 또는 이의 염과 비교하여 예기치 않은 안정성 및 개선된 약동학적 특성을 나타낼 수 있으므로, 상기 화합물이 약물 개발에 더 적합하고 생체이용률 및 약물 효능에 대한 요건을 만족시킬 수 있다. 본 발명의 특정 실시형태가 개시되었지만, 본 발명을 제한하려는 의도는 아니다. 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 이해할 수 있다. 그리고 본 발명의 원리 및 사상을 벗어나는 경우에는, 다양한 변경 및 수정이 가능하므로, 본 발명의 보호 범주는 첨부된 특허출원의 범위에서 정의된 바에 의하여야 한다.

도면

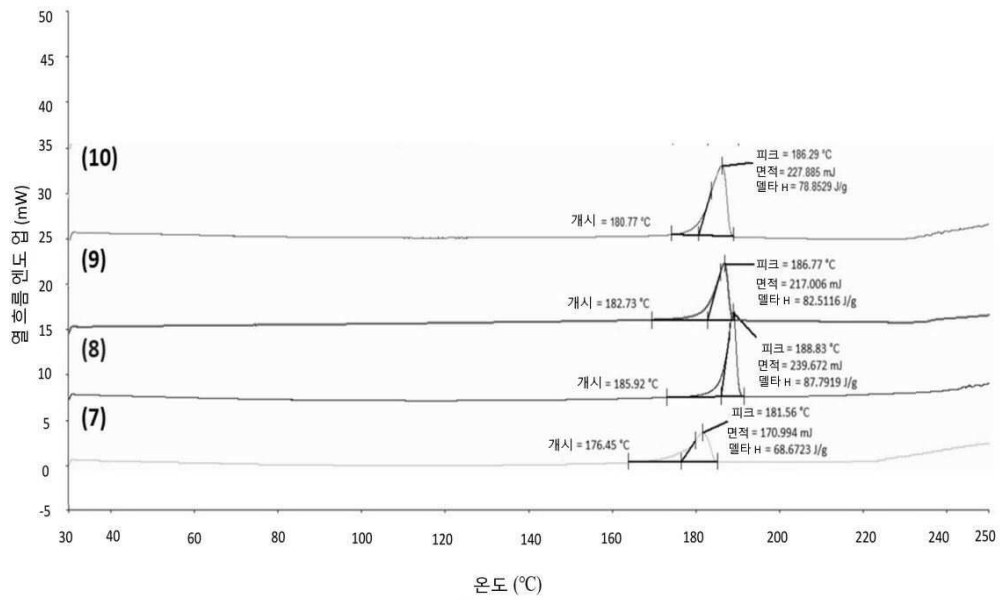
도면1



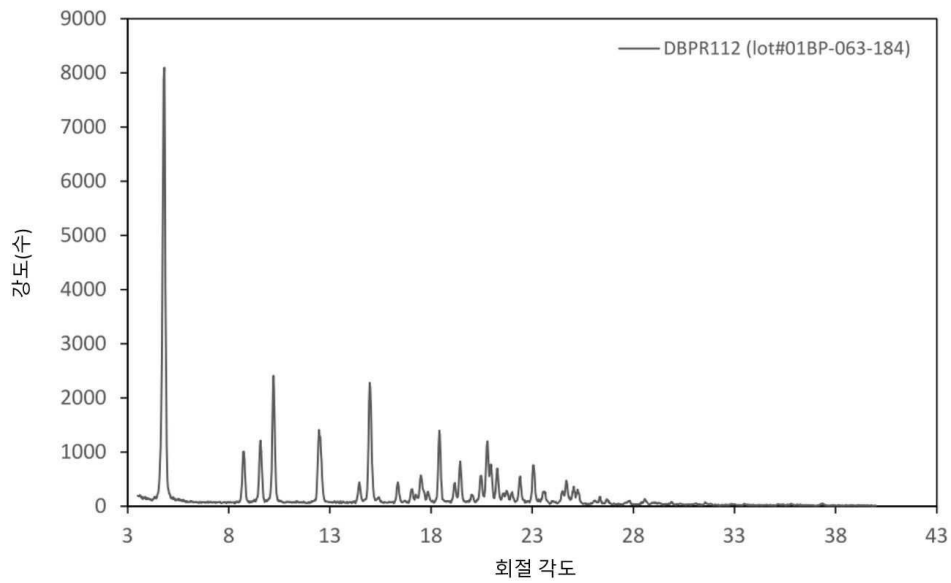
도면2a



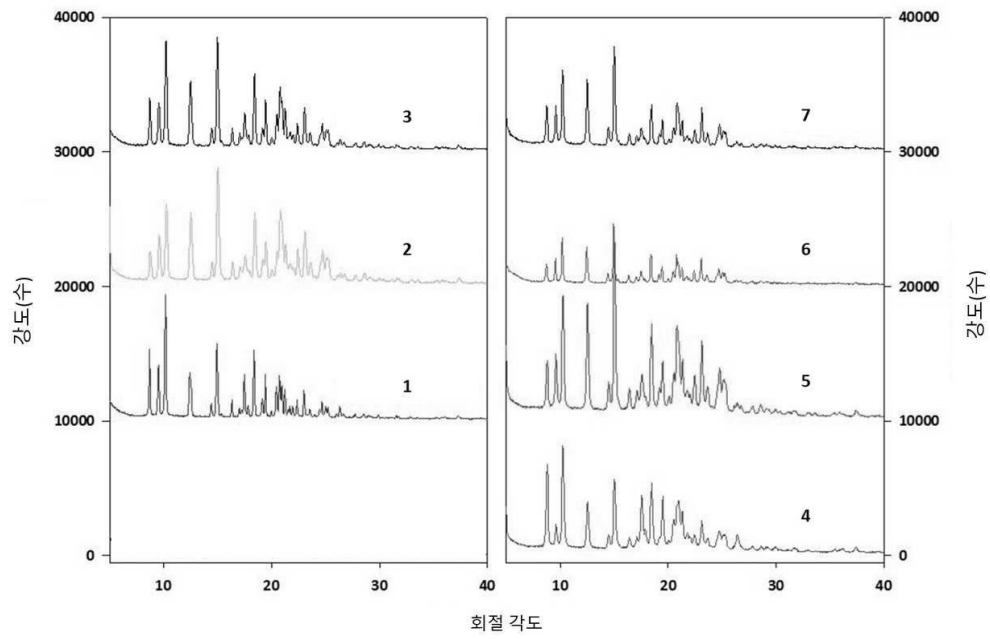
도면2b



도면3



도면4



도면5

