



공개특허 10-2025-0025518

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2025-0025518  
(43) 공개일자 2025년02월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/52 (2006.01)  
A61P 19/10 (2006.01) A61P 29/00 (2023.01)  
A61P 3/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/2018 (2013.01)  
A61K 31/52 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2025-7004789(분할)

(22) 출원일자(국제) 2017년01월18일

심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2018-7023229

원출원일자(국제) 2017년01월18일

심사청구일자 2022년01월12일

(85) 번역문제출일자 2025년02월13일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2017/050964

(87) 국제공개번호 WO 2017/125424

국제공개일자 2017년07월27일

(30) 우선권주장

201621001987 2016년01월19일 인도(IN)

(71) 출원인

얀센 파마슈티카 엔브이

벨기에 왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30

(72) 발명자

굽타 마니쉬 쿠마르

벨기에 2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센 파  
마슈티카 엔브이내

콜카르니 파리크시트 라메슈라오

인도 마하라슈트라 판다르푸르 413304 마니샤 나  
가르 로드 기타 하우징 소사이어티 플롯 노. 3 라  
트나답

크리슈난 나이르 비누라즈

인도 마하라슈트라 돔비발리 이스트 421204 팔라  
바 칼리안 쉴 파타 로드 카사 벨라 골드 맥시마  
디 901

(74) 대리인

특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 1 항

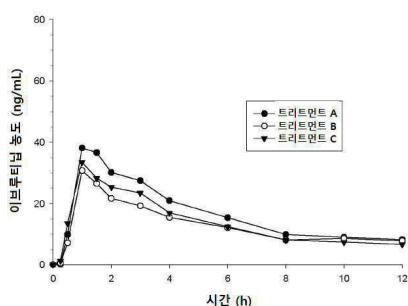
(54) 발명의 명칭 BTK 저해제를 포함하는 제형/조성물

### (57) 요 약

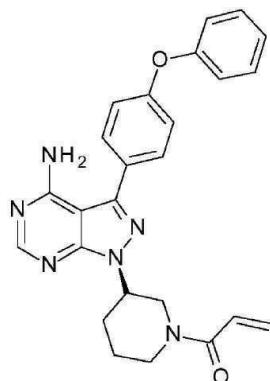
BTK 저해제, 특히 하기 화학식 I:

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1



## [화학식 I]



의 이브루티닙을 포함하는 제형/조성물과; 이러한 제형/조성물의 제조 방법 및 이러한 제형/조성물의 사용을 포함하는 질환 또는 병태의 치료 방법이 개시된다.

## (52) CPC특허분류

*A61K 9/2009* (2013.01)

*A61K 9/2013* (2013.01)

*A61K 9/2027* (2013.01)

*A61P 19/10* (2018.01)

*A61P 29/00* (2023.02)

*A61P 3/04* (2018.01)

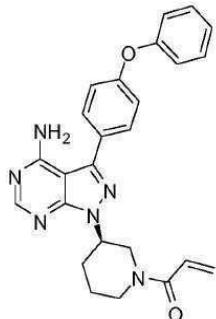
*A61P 35/00* (2018.01)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

이브루티닙이 하기 화합물 1의 구조를 갖는 화합물이며; 제약 조성물이 제약 조성물의 총 중량의 i) 60% (w/w) 이상의 이브루티닙, 및 ii) 약 4 내지 7% (w/w)의 만니톨, 및 약 13 내지 16% (w/w)의 크로스포비돈을 포함하는 부형제를 포함하는, 이브루티닙을 포함하는 제약 조성물:



화합물 1

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 브루톤 티로신 키나아제 (Bruton's tyrosine kinase; BTK) 저해제, 특히 이브루티닙 (ibrutinib)의 제형에 관한 것이다. 또한 본 발명은 BTK 저해제를 포함하는 그러한 제형/조성물의 제조 방법과, BTK 활성의 저해로부터 이익을 얻는 질환 또는 병태의 치료에서의 그러한 제형/조성물의 사용 방법에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0002] 이브루티닙은 IUPAC명이 1-[(3*R*)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일]파페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온인 유기 소분자이다. 이것은 국제 공개 제2008/039218호 (실시예 1b)를 비롯하여 다수의 공개된 문헌에 개시되어 있으며, Btk의 비가역성 저해제로서 개시되어 있다.

[0003] Btk는 B-세포 신호전달 경로에서 필수적인 역할을 하여서 세포 표면 B-세포 수용체 자극을 하류 세포내 반응과 관련시킨다. Btk는 B-세포의 발달, 활성화, 신호전달, 및 생존의 핵심 조절자이다 (문헌[Kurosaki, *Curr Op Immunol*, 2000, 276-281]; 문헌[Schaeffer and Schwartzberg, *Curr Op Immunol* 2000, 282-288]). 게다가, Btk는 다수의 다른 조혈 세포 신호전달 경로, 예를 들어 대식 세포에서의 Toll 유사 수용체 (Toll like receptor; TLR) 및 사이토카인 수용체-매개 TNF-α 생성, 비만 세포에서의 IgE 수용체 (FcepsilonRI) 신호전달, B-계열 림프계 세포에서의 Fas/APO-1 아폽토시스 신호전달의 저해, 및 콜라겐-자극된 혈소판 응집에서 역할을 한다. 예를 들어, 문헌[C. A. Jeffries, et al., (2003), *Journal of Biological Chemistry* 278:26258-26264]; 문헌[N. J. Horwood, et al., (2003), *The Journal of Experimental Medicine* 197:1603-1611]; 문헌[Iwaki et al. (2005), *Journal of Biological Chemistry* 280(48):40261-40270]; 문헌[Vassilev et al. (1999), *Journal of Biological Chemistry* 274(3):1646-1656], 및 문헌[Quek et al (1998), *Current Biology* 8(20):1137-1140]을 참조한다.

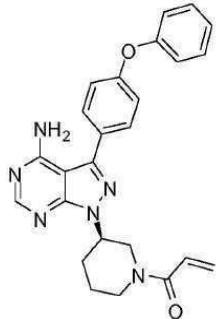
[0004] 따라서 이브루티닙은 B 세포 악성 종양의 표적화에서 역할을 한다. 이브루티닙은 제어불가능하게 성장하고 분열하도록 악성 B 세포를 자극하는 신호를 차단한다. 따라서 이것은 다양한 혈액성 악성 종양, 예컨대 만성 림프구성 백혈병, 맨틀 세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 발렌스트롬 마크로글로불린혈증 (Waldenstrom's macroglobulinemia) 및 다발성 골수종에 대하여 임상 실험에서 연구 중이다. 이것은 또한 특정 병태에 대하여 일부 자치주에서 규제 승인을 받았다. 예를 들어 이것은 2013년 11월에 맨틀 세포 림프종의 치료용으로, 2014년 2월에 만성 림프구성 백혈병의 치료용으로, 그리고 2015년 1월에 발렌스트롬 마크로글로불린혈증의 치료용으로

미국 FDA에 의해 승인되었다.

[0005] 이브루티닙의 대안적인 제형이 요구되고/되거나 요망된다.

### 발명의 내용

[0006] 일 양태에서, 이브루티닙이 하기 화합물 1의 구조를 갖는 화합물이며; 제약 조성물이 제약 조성물의 총 중량의 i) 적어도 60% (w/w)의 이브루티닙, 및 ii) 약 4 내지 7% (w/w)의 만니톨, 및 약 13 내지 16% (w/w)의 크로스 포비돈을 포함하는 부형제를 포함하는, 이브루티닙을 포함하는 제약 조성물이 지금에 와서야 제공된다:



### 화합물 1

[0008] 또 다른 양태에는 약 60% (w/w) 내지 약 80% (w/w)의 이브루티닙을 포함하는 제약 조성물이 있다. 또 다른 실시 형태에는 약 65% (w/w) 내지 약 80% (w/w)의 이브루티닙을 포함하는 제약 조성물이 있다. 또 다른 실시 형태에는 약 65% (w/w) 내지 약 75% (w/w)의 이브루티닙을 포함하는 제약 조성물이 있다. 또 다른 실시 형태에는 약 70% (w/w)의 이브루티닙을 포함하는 제약 조성물이 있다.

[0009] 또 다른 양태에는 과립내 성분 및 과립외 성분을 포함하는 제약 조성물이 있다.

[0010] 또 다른 양태에는 이브루티닙 및 만니톨이 과립내 성분인 제약 조성물이 있다.

[0011] 또 다른 양태에는 약 4% (w/w) 내지 약 6% (w/w)의 만니톨을 포함하는 제약 조성물이 있다. 또 다른 실시 형태에는 약 5%의 만니톨을 포함하는 제약 조성물이 있다.

[0012] 또 다른 양태에는 크로스포비돈이 과립내 성분이면서 과립외 성분인 제약 조성물이 있다. 또 다른 실시 형태에는 약 14% (w/w) 내지 약 16% (w/w)의 크로스포비돈을 포함하는 제약 조성물이 있다. 또 다른 실시 형태에는 약 15% (w/w)의 크로스포비돈을 포함하는 제약 조성물이 있다.

[0013] 또 다른 양태에는 약 70% (w/w)의 이브루티닙, 약 5%의 만니톨, 및 약 15% (w/w)의 크로스포비돈을 포함하는 제약 조성물이 있다.

[0014] 또 다른 양태에는 습식 과립법을 사용하여 제조된 제약 조성물이 있다.

[0015] 또 다른 양태에는 적어도 하나의 추가의 제약상 허용가능한 부형제를 추가로 포함하는 제약 조성물이 있다.

[0016] 또 다른 양태에는 본원에 개시된 바와 같은 제약 조성물, 및 하나 이상의 추가의 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는 고-부하 고체 정제 제형이 있다. 또 다른 실시 형태에는 상기 하나 이상의 추가의 부형제가 약 7% (w/w) 내지 약 13% (w/w)의 양으로 존재하는 고-부하 고체 정제 제형이 있다. 또 다른 실시 형태에는 상기 하나 이상의 추가의 부형제가 결합제, 활택제, 글리단트 (glidant), 및 계면활성제로 이루어진 군으로부터 선택되는 고-부하 고체 정제 제형이 있다.

[0017] 또 다른 실시 형태에는 적어도 하나의 추가의 부형제가 계면활성제인 고-부하 고체 정제 제형이 있다. 또 다른 실시 형태에는 소듐 라우릴 숤페이트인 계면활성제인 적어도 하나의 추가의 부형제가 존재하는 고-부하 고체 정제 제형이 있다. 또 다른 실시 형태에는 (계면활성제 소듐 라우릴 숤페이트인 적어도 추가의 부형제가 존재할 때) 소듐 라우릴 숤페이트는 약 0 내지 약 10% (w/w), 약 4% (w/w) 내지 약 8% (w/w), 또는 약 6% (w/w) 내지 약 8% (w/w)의 양으로 존재하는 (추가 실시 형태에서, 소듐 라우릴 숤페이트는 약 7% (w/w)의 양으로 존재하고; 다른 추가 실시 형태에서, 소듐 라우릴 숤페이트는 약 0.5% (w/w) 내지 약 4%의 양으로 존재하는) 고-부하 고체 정제 제형이 있다.

[0018] 또 다른 실시 형태에는 적어도 하나의 추가의 부형제가 글리단트인 고-부하 고체 정제 제형이 있다. 또 다른 실

시 형태에는 실리카 (콜로이드성 이산화규소)인 글리단트인 적어도 하나의 추가의 부형제가 존재하는 고-부하 고체 정제 제형이 있다. 또 다른 실시 형태에는 (글리단트 실리카인 적어도 추가의 부형제가 존재할 때) 실리카 (콜로이드성 이산화규소)는 약 0 내지 약 5% (w/w), 0.1% (w/w) 내지 약 1.5% (w/w), 약 0.4% (w/w) 내지 약 0.8% (w/w), 또는 약 0.5% (w/w) 내지 약 0.6 (w/w)의 양으로 존재하는 고-부하 고체 정제 제형이 있다.

[0019] 또 다른 실시 형태에는 적어도 하나의 추가의 부형제가 활택제인 고-부하 고체 정제 제형이 있다. 또 다른 실시 형태에는 스테아르산마그네슘인 활택제인 적어도 하나의 추가의 부형제가 존재하는 고-부하 고체 정제 제형이 있다. 또 다른 실시 형태에는 (활택제 스테아르산마그네슘인 적어도 추가의 부형제가 존재할 때) 스테아르산마그네슘은 약 0.01% (w/w) 내지 약 5% (w/w), 0.01% (w/w) 내지 약 2% (w/w), 0.1% (w/w) 내지 약 0.7% (w/w), 또는 약 0.5% (w/w) 내지 약 0.6% (w/w)의 양으로 존재하는 고-부하 고체 정제 제형이 있다.

[0020] 또 다른 양태에는 적어도 하나의 추가의 부형제가 결합제인 고-부하 고체 정제 제형이 있다. 또 다른 실시 형태에는 폴리비닐피롤리돈 (예를 들어 PVP K29/32)인 결합제인 적어도 하나의 추가의 부형제가 존재하는 고-부하 고체 정제 제형이 있다. 또 다른 실시 형태에는 (결합제 폴리비닐피롤리돈 (예를 들어 PVP K29/32)인 적어도 추가의 부형제가 존재할 때) 폴리비닐피롤리돈은 약 0.5% (w/w) 내지 약 5% (w/w), 1% (w/w) 내지 약 3% (w/w), 1% (w/w) 내지 약 2% (w/w), 또는 약 2% (w/w)의 양으로 존재하는 고-부하 고체 정제 제형이 있다.

[0021] 소정 양태에는 적어도 60% (w/w)의 이브루티닙, 및 과립내 부형제 및 과립외 부형제를 포함하는 고-부하 고체 정제 제형이 있으며; 여기서, 과립내 부형제는 만니톨, 소듐 라우릴 숤페이트, 및 크로스포비돈을 포함하고; 과립외 부형제는 폴리비닐피롤리돈, 소듐 라우릴 숤페이트, 크로스포비돈, 콜로이드성 이산화규소, 및 스테아르산마그네슘을 포함한다.

[0022] 소정 실시 형태에는

[0023] 과립내 부형제가

[0024] 약 4% (w/w) 내지 약 7% (w/w), 약 4% (w/w) 내지 약 6% (w/w), 또는 약 5% (w/w)의 양의 만니톨;

[0025] 약 6% (w/w) 내지 약 9% (w/w), 약 7% (w/w) 내지 약 8% (w/w), 또는 약 7.5% (w/w)의 양의 크로스포비돈; 및

[0026] 약 0 내지 약 2% (w/w), 약 0.5% (w/w) 내지 약 1.5% (w/w), 또는 약 1% (w/w)의 양의 소듐 라우릴 숤페이트를 포함하며;

[0027] 과립외 부형제가

[0028] 약 0 내지 약 4% (w/w), 약 1% (w/w) 내지 약 3% (w/w), 또는 약 5% (w/w)의 양의 폴리비닐피롤리돈;

[0029] 약 4% 내지 약 8% (w/w), 약 5% (w/w) 내지 약 7% (w/w), 또는 약 6% (w/w)의 양의 소듐 라우릴 숤페이트;

[0030] 약 4% (w/w) 내지 약 10% (w/w), 약 5% (w/w) 내지 약 9% (w/w), 또는 약 7.5% (w/w)의 양의 크로스포비돈;

[0031] 약 0.1% (w/w) 내지 약 1.0% (w/w), 또는 약 0.3% (w/w) 내지 약 0.8% (w/w), 또는 약 0.5% (w/w)의 양의 콜로이드성 이산화규소; 및

[0032] 약 0.1% (w/w) 내지 약 1.0% (w/w), 또는 약 0.3% (w/w) 내지 약 0.8% (w/w), 또는 약 0.5% (w/w)의 양의 스테아르산마그네슘을 포함하는 고-부하 고체 정제 제형이 있다.

[0033] 소정 실시 형태에는 다음을 포함하는 고-부하 고체 정제 제형이 있다:

[0034] a) 약 60% (w/w) 내지 약 80% (w/w)의 이브루티닙,

[0035] b) 약 4% (w/w) 내지 약 7% (w/w)의 만니톨,

[0036] c) 약 13% (w/w) 내지 약 16% (w/w)의 크로스포비돈,

[0037] d) 약 1% (w/w) 내지 약 3% (w/w)의 폴리비닐피롤리돈,

[0038] e) 약 5% (w/w) 내지 약 10% (w/w)의 소듐 라우릴 숤페이트,

[0039] f) 약 0.1% (w/w) 내지 약 1.0% (w/w)의 콜로이드성 이산화규소, 및

[0040] g) 약 0.1% (w/w) 내지 약 1.0% (w/w)의 스테아르산마그네슘.

[0041] 예를 들어, 소정 실시 형태에는 다음을 포함하는 고-부하 고체 정제 제형이 있다:

- [0042] a) 약 65% (w/w) 내지 약 75% (w/w)의 이브루티닙,
- [0043] b) 약 4% (w/w) 내지 약 6% (w/w)의 만니톨,
- [0044] c) 약 14% (w/w) 내지 약 16% (w/w)의 크로스포비돈,
- [0045] d) 약 1% (w/w) 내지 약 3% (w/w)의 폴리비닐피롤리돈,
- [0046] e) 약 6% (w/w) 내지 약 8% (w/w)의 소듐 라우릴 숤페이트,
- [0047] f) 약 0.4% (w/w) 내지 약 0.6% (w/w)의 콜로이드성 이산화규소, 및
- [0048] g) 약 0.4% (w/w) 내지 약 0.6% (w/w)의 스테아르산마그네슘.
- [0049] 예를 들어, 또 다른 실시 형태에는 다음을 포함하는 고-부하 고체 정제 제형이 있다:
- [0050] a) 약 69% (w/w) 내지 약 71% (w/w)의 이브루티닙,
- [0051] b) 약 4% (w/w) 내지 약 6% (w/w)의 만니톨,
- [0052] c) 약 14% (w/w) 내지 약 16% (w/w)의 크로스포비돈,
- [0053] d) 약 1.5% (w/w) 내지 약 2.5%의 폴리비닐피롤리돈,
- [0054] e) 약 6% (w/w) 내지 약 8% (w/w)의 소듐 라우릴 숤페이트,
- [0055] f) 약 0.4% (w/w) 내지 약 0.6% (w/w)의 콜로이드성 이산화규소, 및
- [0056] g) 약 0.4% (w/w) 내지 약 0.6% (w/w)의 스테아르산마그네슘.
- [0057] 예를 들어, 또 다른 실시 형태에는 다음을 포함하는 고-부하 고체 정제 제형이 있다:
- [0058] a) 약 70% (w/w)의 이브루티닙,
- [0059] b) 약 5% (w/w)의 만니톨,
- [0060] c) 약 15% (w/w)의 크로스포비돈,
- [0061] d) 약 2% (w/w)의 폴리비닐피롤리돈,
- [0062] e) 약 7% (w/w)의 소듐 라우릴 숤페이트,
- [0063] f) 약 0.5% (w/w)의 콜로이드성 이산화규소, 및
- [0064] g) 약 0.5% (w/w)의 스테아르산마그네슘.
- [0065] 예를 들어, 또 다른 실시 형태에는 다음을 포함하는 고-부하 고체 정제 제형이 있다:
- [0066] a) 약 69% (w/w) 내지 약 71% (w/w)의 이브루티닙,
- [0067] b) 약 4% (w/w) 내지 약 6% (w/w)의 만니톨,
- [0068] c) 약 7% (w/w) 내지 약 8% (w/w)의 크로스포비돈 (과립내),
- [0069] d) 약 7% (w/w) 내지 약 8% (w/w)의 크로스포비돈 (과립외),
- [0070] e) 약 0.5% (w/w) 내지 약 1.5% (w/w)의 소듐 라우릴 숤페이트 (과립내),
- [0071] f) 약 5% (w/w) 내지 약 7% (w/w)의 소듐 라우릴 숤페이트 (과립외),
- [0072] g) 약 1% (w/w) 내지 약 3% (w/w)의 폴리비닐피롤리돈,
- [0073] h) 약 0.4% (w/w) 내지 약 0.6% (w/w)의 콜로이드성 이산화규소, 및
- [0074] i) 약 0.4% (w/w) 내지 약 0.6% (w/w)의 스테아르산마그네슘.
- [0075] 예를 들어, 또 다른 실시 형태에는 다음을 포함하는 고-부하 고체 정제 제형이 있다:
- [0076] a) 약 70% (w/w)의 이브루티닙,
- [0077] b) 약 5% (w/w)의 만니톨,

[0078] c) 약 7.5% (w/w)의 크로스포비돈 (과립내),

[0079] d) 약 7.5% (w/w)의 크로스포비돈 (과립외),

[0080] e) 약 1% (w/w)의 소듐 라우릴 숤페이트 (과립내),

[0081] f) 약 6% (w/w)의 소듐 라우릴 숤페이트 (과립외),

[0082] g) 약 2% (w/w)의 폴리비닐피롤리돈,

[0083] h) 약 0.5% (w/w)의 콜로이드성 이산화규소, 및

[0084] i) 약 0.5% (w/w)의 스테아르산마그네슘.

[0085] 또 다른 양태에는 정제의 총 중량이 약 800 mg인 고-부하 고체 정제 제형이 있다. 또 다른 실시 형태에는 이브루티닙이 약 560 mg의 양으로 존재하는 고-부하 고체 정제가 있다. 또 다른 실시 형태에는 이브루티닙이 미분화 형태로 존재하는 고-부하 고체 정제가 있다.

[0086] 또 다른 양태에는 일일 1회 투약용으로 사용되는 고-부하 고체 정제 제형이 있다. 또 다른 실시 형태에는 경구 투여 형태로 존재하는 고-부하 고체 정제가 있다.

[0087] 또 다른 양태에는 본원에 개시된 제약 조성물 또는 제형의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 질환 치료를 필요로 하는 환자에서 질환을 치료하는 방법이 있다.

[0088] 또 다른 양태에는 본원에 개시된 제약 조성물 또는 제형의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 자가면역 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 환자에서 자가면역 질환 또는 병태를 치료하는 방법이 있다. 일부 실시 형태에서, 자가면역 질환은 류마티스 관절염 또는 루푸스이다.

[0089] 또 다른 양태에는 본원에 개시된 제약 조성물 또는 제형의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이종면역 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 환자에서 이종면역 질환 또는 병태를 치료하는 방법이 있다.

[0090] 또 다른 양태에는 본원에 개시된 제약 조성물 또는 제형의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 암 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 있다. 일부 실시 형태에서, 암은 B-세포 증식 성 질환 (B-cell proliferative disorder)이다. 일부 실시 형태에서, B-세포 증식성 질환은 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종 또는 만성 림프구성 백혈병이다. 일부 실시 형태에서, 암은 B 세포 악성 종양이다. 일부 실시 형태에서, 암은 만성 림프구성 백혈병 (CLL)/ 소림프구성 림프종 (SLL), 맨틀 세포 림프종 (MCL), 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 및 다발성 골수종으로부터 선택되는 B 세포 악성 종양이다. 일부 실시 형태에서, 암은 림프종, 백혈병 또는 고형 종양이다. 일부 실시 형태에서, 암은 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 만성 림프구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병, B-세포 전림프구성 백혈병, 림포형질세포 림프종/발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 비장 변연부 림프종, 형질 세포 골수종, 형질세포종, 림프절외 변연부 B 세포 림프종, 림프절 변연부 B 세포 림프종, 맨틀 세포 림프종, 종격 (흉선) 거대 B 세포 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, 원발성 삼출성 림프종, 버킷 (burkitt) 림프종/백혈병, 또는 림프종양 육아종증이다.

[0091] 또 다른 양태에는 본원에 개시된 제약 조성물 또는 제형의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 비만세포증 치료를 필요로 하는 환자에서 비만세포증을 치료하는 방법이 있다.

[0092] 또 다른 양태에는 본원에 개시된 제약 조성물 또는 제형의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 끌다콩증 또는 끌 흡수 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 끌다콩증 또는 끌 흡수 장애를 치료하는 방법이 있다.

[0093] 또 다른 양태에는 본원에 개시된 제약 조성물 또는 제형의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 염증성 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 환자에서 염증성 질환 또는 병태를 치료하는 방법이 있다.

[0094] 또 다른 양태에는 본원에 개시된 제약 조성물 또는 제형의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 루푸스 치료를 필요로 하는 환자에서 루푸스를 치료하는 방법이 있다.

[0095] 소정 양태에는 제약 조성물 (예를 들어 본원에 개시된 바와 같음) 또는 정제 제형 (예를 들어 본원에 개시된 바와 같음)의 제조 방법이 있으며, 이 방법은 이브루티닙 및 적어도 하나의 부형제를 포함하는 습윤 과립을 습식

과립법에 의해 제조하는 단계를 포함한다.

[0096] 추가의 실시 형태에서 다음이 제공된다:

- 습윤 과립이 이브루티닙, 만니톨, 크로스포비돈 및 소듐 라우릴 숤페이트를 포함하는, 본원에 개시된 바와 같은 방법

- 하기 단계를 추가로 포함하는, 본원에 개시된 바와 같은 방법:

a) 습윤 과립을 건조시켜 건조 과립을 형성하는 단계,

b) 건조 과립을 분쇄하여 분쇄된 과립을 형성하는 단계,

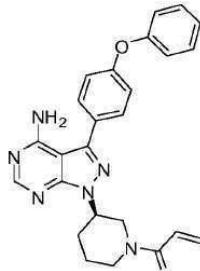
c) 분쇄된 과립을 과립외 부형제와 블렌딩하여 혼합물을 형성하는 단계, 및

d) 상기 혼합물을 압축하여 정제를 형성하는 단계.

- 과립외 부형제가 폴리비닐피롤리돈, 소듐 라우릴 숤페이트, 크로스포비돈, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함하는, 본원에 개시된 바와 같은 방법.

[0104] 소정 실시 형태에서, 본 방법은 하기 단계를 참고하여 설명될 수 있다: (i) 미분화된 이브루티닙, 소듐 라우릴 숤페이트, 크로스포비돈 및 만니톨을 적절한 스크린을 사용하여 분쇄기를 통하여 스크리닝함; (ii) 미분화된 이브루티닙, 소듐 라우릴 숤페이트, 크로스포비돈 및 만니톨을 고 전단 제립 혼합기에서 혼합함; (iii) 정제수에 용해시킨 포비돈 결합제를 이용하여 과립화함; (iv) 유동층 건조기에서 습윤 매스 (mass)를 건조시킴; (v) 건조된 매스를 분쇄기를 통하여 분쇄시킴; (vi) 분쇄한 물질을 콜로이드성 이산화규소와 함께인 체질한 크로스포비돈 및 소듐 라우릴 숤페이트의 과립외 부분과 블렌딩함; (vii) 블렌딩된 과립을 블렌더에서, 체질한 스테아르산마그네슘의 과립외 부분으로 활택화함; (viii) 최종 블렌드를 적합한 공구류를 갖춘 회전 압축기를 이용하여 정제로 압축시킴; (ix) 정제를 코팅기를 이용하여 필름 코팅함; 및 (x) 통상적인 절차를 이용하여 정제를 패키징 함 (package).

[0105] 또 다른 양태에는 이브루티닙을 포함하는 고-부하 고체 정제 제형이 있으며, 여기서, 이브루티닙은 하기 화합물 1의 구조를 갖는 화합물이고, 정제는 약 560 mg의 이브루티닙을 포함한다:



화합물 1

[0106]

[0107] 또 다른 실시 형태에는 이브루티닙이 미분화 형태로 존재하는 고-부하 고체 정제 제형이 있다. 또 다른 실시 형태에서, 이브루티닙은 스프레이-건조된 형태로 존재한다. 또 다른 실시 형태에서, 입자 크기는 약 30 미크론 이하이다. 일 실시 형태에서, 이브루티닙은 미분화 형태로 존재하며 입자 크기는 약 1 내지 30 미크론이다. 또 다른 실시 형태에서, 입자 크기는 약 10 미크론 이하이다. 또 다른 실시 형태에서, 입자 크기는 1 미크론 미만이다. 또 다른 실시 형태에는 정제가 일일 1회 경구 투약용으로 사용되는 고-부하 고체 정제 제형이 있다.

[0108]

또 다른 양태에서, 화합물 1의 투여에 의해 환자를 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 일부 실시 형태에서, 포유동물에서 티로신 키나아제(들), 예컨대 Btk의 활성을 저해하는 방법, 또는 티로신 키나아제(들), 예컨대 Btk의 저해로부터 이익을 얻는 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이 본원에서 제공되며, 이는 포유동물에게 치료적 유효량의 화합물 1, 또는 제약상 허용가능한 염, 제약적 활성 대사 산물, 제약상 허용가능한 프로드러그, 또는 제약상 허용가능한 용매화물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0109]

또 다른 양태에서, 브루톤 티로신 키나아제 (Btk) 활성의 저해 또는 브루톤 티로신 키나아제 (Btk) 활성의 저해로부터 이익을 얻는 질환, 장애 또는 병태의 치료에 있어서의 화합물 1의 용도가 본원에서 제공된다.

[0110]

일부 실시 형태에서, 결정성 화합물 1을 포함하는 제약 조성물이 인간에게 투여된다. 일부 실시 형태에서, 비정질 화합물 1을 포함하는 제약 조성물이 인간에게 투여된다.

- [0111] 일부 실시 형태에서, 결정성 화합물 1을 포함하는 제약 조성물은 경구 투여된다. 일부 실시 형태에서, 비정질 화합물 1을 포함하는 제약 조성물은 경구 투여된다.
- [0112] 일부 실시 형태에서, 결정성 화합물 1을 포함하는 제약 조성물은 티로신 키나아제 활성의 저해를 위한 약제의 제형화에 사용된다. 일부 다른 실시 형태에서, 결정성 화합물 1을 포함하는 제약 조성물은 브루톤 티로신 키나아제 (Btk) 활성의 저해를 위한 약제의 제형화에 사용된다. 일부 실시 형태에서, 비정질 화합물 1을 포함하는 제약 조성물은 티로신 키나아제 활성의 저해를 위한 약제의 제형화에 사용된다. 일부 다른 실시 형태에서, 비정질 화합물 1을 포함하는 제약 조성물은 브루톤 티로신 키나아제 (Btk) 활성의 저해를 위한 약제의 제형화에 사용된다.
- [0113] 일부 실시 형태에서, (조성물, 방법, 용도, 제형, 병용 요법 등을 비롯하여) 본원에 개시된 실시 형태들 중 임의의 것에서, 화합물 1, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물은 광학적으로 순수하다 (즉, HPLC에 의하면 99% 초과의 키랄 순도). 일부 실시 형태에서, (조성물, 방법, 용도, 제형, 병용 요법 등을 비롯하여) 본원에 개시된 실시 형태들 중 임의의 것에서, 화합물 1, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물은 a) 더 낮은 키랄 순도의 화합물 1, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물; b) 임의의 광학 순도의 1-((S)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-파라졸로[3,4-d]페리미딘-1-일)프로프-2-엔-1-온, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물; 또는 c) 라세미 1-(3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-파라졸로[3,4-d]페리미딘-1-일)페페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물로 대체된다.
- [0114] (조성물, 방법, 용도, 제형, 병용 요법 등을 비롯하여) 본원에 개시된 실시 형태들 중 임의의 것에서, 비정질 화합물 1이 사용된다. (조성물, 방법, 용도, 제형, 병용 요법 등을 비롯하여) 본원에 개시된 실시 형태들 중 임의의 것에서, 결정성 화합물 1이 사용된다.
- [0115] 일부 실시 형태에서, (조성물, 방법, 용도, 제형, 병용 요법 등을 비롯하여) 본원에 개시된 실시 형태들 중 임의의 것에서, 화합물 1, 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 화합물 1의 활성 대사 산물로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 상기 활성 대사 산물은 결정성 형태로 존재한다. 일부 실시 형태에서, 상기 활성 대사 산물은 비정질 상으로 존재한다. 추가의 실시 형태에서 상기 대사 산물은 단리된다. 일부 실시 형태에서, (조성물, 방법, 용도, 제형, 병용 요법 등을 비롯하여) 본원에 개시된 실시 형태들 중 임의의 것에서, 화합물 1, 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 화합물 1의 프로드러그, 또는 화합물 1의 중수소화 유사체, 또는 이의 제약상 허용가능한 염으로 대체된다.
- [0116] 본원에 개시된 방법 및 조성물의 다른 목적, 특징 및 장점은 하기 [발명을 실시하기 위한 구체적인 내용]으로부터 명백해질 것이다. 그러나, 본 발명의 사상 및 범주 내에서의 다양한 변화 및 변경은 이러한 [발명을 실시하기 위한 구체적인 내용]으로부터 당업자에게 명백해질 것이기 때문에, [발명을 실시하기 위한 구체적인 내용] 및 특정 실시예는 특정한 실시 형태를 나타내는 것이기는 하지만 단지 예시로 제공됨이 이해되어야 한다. 본원에서 사용되는 섹션 제목은 단지 조직 목적을 위한 것이며, 개시된 요지를 제한하는 것으로 해석되는 것이 아니다. 특히, 특히 출원, 논문, 서적, 매뉴얼, 및 조약을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌 본 출원에 인용된 모든 문헌 또는 문헌의 일부는 모든 목적을 위하여 본원에 그 전체가 참고로 분명히 포함된다.
- [0117] 참고로 포함시킴
- [0118] 본 명세서에 언급된 모든 간행물 및 특히 출원은 적용가능하고 관련 있는 경우 본원에 참고로 포함된다.

### 도면의 간단한 설명

- [0119] 도 1 내지 도 4 전부는 "트리트먼트 A" (이하에 정의된 바와 같음)와 "트리트먼트 B" (또한 이하에 정의됨) 사이의 비교를 나타낸다.
- 도 1은 선형-선형의 평균 혈장중 이브루티닙 농도 대 시간 프로파일 (0 내지 12시간)을 나타낸다.
- 도 2는 로그-선형의 평균 혈장중 이브루티닙 농도 대 시간 프로파일 (0 내지 12시간)을 나타낸다.
- 도 3은 선형-선형의 평균 혈장중 이브루티닙 농도 대 시간 프로파일 (0 내지 48시간)을 나타낸다.
- 도 4는 로그-선형의 평균 혈장중 이브루티닙 농도 대 시간 프로파일 (0 내지 48시간)을 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0120] 다양한 조혈 세포 기능에서 Btk 신호전달이 하는 다양한 역할, 예를 들어 B-세포 수용체 활성화는 소분자 Btk

저해제, 예컨대 화합물 1이 예를 들어 자가면역 질환, 이종면역 병태 또는 질환, 염증성 질환, 암 (예를 들어, B-세포 증식성 질환), 및 혈전색전성 장애를 비롯하여 조혈 계열의 많은 세포 유형에 의해 발생되거나 조혈 계열의 많은 세포 유형에 영향을 주는 다양한 질환의 위험을 감소시키거나 또는 이를 치료하는 데 유용함을 시사한다. 또한, 비가역성 Btk 저해제 화합물, 예컨대 화합물 1은 상기 비가역성 저해제와 공유 결합을 형성할 수 있는 시스테인 잔기 (Cys 481 잔기를 포함함)를 가짐으로써 Btk와의 상동성을 공유하는 다른 티로신 키나아제의 작은 하위세트 (subset)를 저해하는 데 사용될 수 있다.

[0121] 일부 실시 형태에서, 화합물 1을 포함하는 조성물 또는 정제 제형은 포유동물에서의 자가면역 질환의 치료에서 사용될 수 있는데, 이는 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 골관절염, 스틸병 (Still's disease), 연소자성 관절염, 루푸스, 당뇨병, 중증 근무력증, 하시모토 갑상선염 (Hashimoto's thyroiditis), 오드 갑상선염 (Ord's thyroiditis), 그레이브스병 (Graves' disease), 쇼그렌 증후군 (*Sjögren's syndrome*), 다발성 경화증, 길랑-바레 증후군 (*Guillain-Barré syndrome*), 급성 파종성 뇌척수염, 애디슨병 (Addison's disease), 안구간대경련-근간대경련 증후군, 강직성 척추염, 항인지질 항체 증후군, 재생불량성 빈혈, 자가면역성 간염, 셀리악병 (coeliac disease), 굿파스쳐 증후군, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 시신경염, 피부 경화증, 원발성 담즙성 간경변증, 라이터 증후군 (Reiter's syndrome), 타카야수 동맥염 (Takayasu's arteritis), 측두 동맥염, 온난 자가면역성 용혈성 빈혈, 베게너 육아종증 (Wegener's granulomatosis), 건선, 범발성 탈모증, 베체트병 (*Behcet's disease*), 만성 피로, 자율 신경 실조증, 자궁 내막증, 간질성 방광염, 신경근 긴장증, 피부 경화증, 및 외음부통을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0122] 일부 실시 형태에서, 화합물 1을 포함하는 조성물 또는 정제 제형은 포유동물에서의 이종면역 질환 또는 병태의 치료에서 사용될 수 있는데, 이는 이식편 대 숙주 질환, 이식, 수혈, 아나필락시스, 알러지 (예를 들어, 식물꽃가루, 라텍스, 약물, 식품, 곤충 독, 동물 털, 동물 비듬, 먼지 진드기, 또는 코크로치 칼리스 (cockroach calyx)에 대한 알러지), 제I형 과민반응, 알러지성 결막염, 알러지성 비염, 및 아토피성 피부염을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0123] 일부 실시 형태에서, 화합물 1을 포함하는 조성물 또는 정제 제형은 포유동물에서의 염증성 질환의 치료에서 사용될 수 있는데, 이는 천식, 염증성 장질환, 맹장염, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 점액낭염, 자궁경부염, 담관염, 담낭염, 대장염, 결막염, 방광염, 누선염, 피부염, 뇌염, 심내막염, 자궁 내막염, 장염, 전장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 섬유염, 위염, 위장염, 간염, 화농성 한선염, 후두염, 유선염, 수막염, 척수염, 심근염, 근염, 신염, 난소염, 고환염, 골염, 이염, 췌장염, 이하선염, 심낭염, 복막염, 인두염, 늑막염, 정맥염, 폐장염, 폐렴, 직장염, 전립선염, 신우신염, 비염, 난관염, 부비동염, 구내염, 활막염, 건염, 편도선염, 포도막염, 질염, 혈관염, 및 음문염을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 일부 실시 형태에서, 염증성 질환은 천식, 맹장염, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 점액낭염, 자궁경부염, 담관염, 담낭염, 대장염, 결막염, 방광염, 누선염, 피부염, 뇌염, 심내막염, 자궁 내막염, 장염, 전장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 섬유염, 위염, 위장염, 간염, 화농성 한선염, 후두염, 유선염, 수막염, 척수염, 심근염, 근염, 신염, 난소염, 고환염, 골염, 이염, 췌장염, 이하선염, 심낭염, 복막염, 인두염, 늑막염, 정맥염, 폐장염, 폐렴, 직장염, 전립선염, 신우신염, 비염, 난관염, 부비동염, 구내염, 활막염, 건염, 편도선염, 포도막염, 질염, 혈관염, 또는 음문염이다. 일부 실시 형태에서, 자가면역 질환은 염증성 장질환, 관절염, 루푸스, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 골관절염, 스틸병, 연소자성 관절염, 당뇨병, 중증 근무력증, 하시모토 갑상선염, 오드 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 길랑-바레 증후군, 급성 파종성 뇌척수염, 애디슨병, 안구간대경련-근간대경련 증후군, 강직성 척추염, 항인지질 항체 증후군, 재생불량성 빈혈, 자가면역성 간염, 셀리악병, 굿파스쳐 증후군, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 시신경염, 피부 경화증, 원발성 담즙성 간경변증, 라이터 증후군, 타카야수 동맥염, 측두 동맥염, 온난 자가면역성 용혈성 빈혈, 베게너 육아종증, 건선, 범발성 탈모증, 베체트병, 만성 피로, 자율 신경 실조증, 자궁 내막증, 간질성 방광염, 신경근 긴장증, 피부 경화증, 또는 외음부통이다.

[0124] 또 다른 실시 형태에서, 본원에 개시된 방법은 암, 예를 들어, B-세포 증식성 질환의 치료에 사용될 수 있는데, 이는 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 만성 림프구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병, B-세포 전립프구성 백혈병, 림포형질세포 림프종/발텐스트롬 마크로글로불린혈증, 비장 변연부 림프종, 형질 세포 골수종, 형질세포종, 림프절외 변연부 B 세포 림프종, 림프절 변연부 B 세포 림프종, 맨틀 세포 림프종, 종격 (흉선) 거대 B 세포 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, 원발성 삼출성 림프종, 버킷 림프종/백혈병, 및 림프종양 육아종증

을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0125] 추가의 실시 형태에서, 본원에 개시된 방법은 혈전색전성 장애의 치료에 사용될 수 있는데, 이는 심근 경색, 협심증 (불안정형 협심증을 포함함), 혈관성형술 또는 대동맥 관상동맥 바이패스 후 재폐색 또는 재협착, 뇌졸중, 일과성 허혈, 말초 동맥 폐쇄성 장애, 폐 색전증, 및 심부 정맥 혈전증을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0126] 혈액성 악성 종양

[0127] 특정 실시 형태에서, 혈액성 악성 종양 치료를 필요로 하는 개체에서 혈액성 악성 종양을 치료하는 방법이 본원에서 개시되며, 이는 상기 개체에게 소정량의 화합물 1을 포함하는 본원에 개시된 조성물 또는 정제 제형을 투여하는 단계를 포함한다.

[0128] 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성 종양은 비-호지킨 림프종 (non-Hodgkin's lymphoma; NHL)이다. 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성 종양은 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 소림프구성 림프종 (SLL), 고위험 CLL, 또는 비-CLL/SLL 림프종이다. 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성 종양은 여포성 림프종 (FL), 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 맨틀 세포 림프종 (MCL), 발텐스트롬 마크로글로불린혈증, 다발성 골수종 (MM), 변연부 림프종, 버킷 림프종, 비-버킷 고도 B 세포 림프종, 또는 림프절외 변연부 B 세포 림프종이다. 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성 종양은 급성 또는 만성 골수성 (또는 골수계) 백혈병, 골수 형성 이상 증후군, 급성 림프모구성 백혈병, 또는 전구 B 세포 급성 림프모구성 백혈병이다. 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성 종양은 만성 림프구성 백혈병 (CLL)이다. 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성 종양은 맨틀 세포 림프종 (MCL)이다. 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성 종양은 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)이다. 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성 종양은 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), ABC 아류형 (subtype)이다. 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성 종양은 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), GCB 아류형이다. 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성 종양은 발텐스트롬 마크로글로불린혈증 (WM)이다. 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성 종양은 다발성 골수종 (MM)이다. 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성 종양은 버킷 림프종이다. 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성 종양은 여포성 림프종 (FL)이다. 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성 종양은 형질전환된 (transformed) 여포성 림프종이다. 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성 종양은 변연부 림프종이다.

[0129] 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성 종양은 재발성 또는 불응성 비-호지킨 림프종 (NHL)이다. 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성 종양은 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 재발성 또는 불응성 맨틀 세포 림프종 (MCL), 재발성 또는 불응성 여포성 림프종 (FL), 재발성 또는 불응성 CLL, 재발성 또는 불응성 SLL, 재발성 또는 불응성 다발성 골수종, 재발성 또는 불응성 발텐스트롬 마크로글로불린혈증, 재발성 또는 불응성 다발성 골수종 (MM), 재발성 또는 불응성 변연부 림프종, 재발성 또는 불응성 버킷 림프종, 재발성 또는 불응성 비-버킷 고도 B 세포 림프종, 재발성 또는 불응성 림프절외 변연부 B 세포 림프종이다. 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성 종양은 재발성 또는 불응성 급성 또는 만성 골수성 (또는 골수계) 백혈병, 재발성 또는 불응성 골수 형성 이상 증후군, 재발성 또는 불응성 급성 림프모구성 백혈병, 또는 재발성 또는 불응성 전구 B 세포 급성 림프모구성 백혈병이다. 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성 종양은 재발성 또는 불응성 만성 림프구성 백혈병 (CLL)이다. 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성 종양은 재발성 또는 불응성 맨틀 세포 림프종 (MCL)이다. 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성 종양은 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)이다. 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성 종양은 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), ABC 아류형이다. 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성 종양은 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), GCB 아류형이다. 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성 종양은 재발성 또는 불응성 발텐스트롬 마크로글로불린혈증 (WM)이다. 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성 종양은 재발성 또는 불응성 다발성 골수종 (MM)이다. 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성 종양은 재발성 또는 불응성 버킷 림프종이다. 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성 종양은 재발성 또는 불응성 림프종이다.

[0130] 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성 종양은 고위험으로 분류된 혈액성 악성 종양이다. 일부 실시 형태에서, 혈액성 악성 종양은 고위험 CLL 또는 고위험 SLL이다.

[0131] B-세포 림프증식성 장애 (B-cell lymphoproliferative disorder; BCCLD)는 혈액의 신생물이며, 특히 비-호지킨 림프종, 다발성 골수종, 및 백혈병을 포함한다. BCCLD는 (림프종의 경우에서와 같이) 림프 조직에서 또는 (백혈병 및 골수종의 경우에서와 같이) 골수에서 비롯될 수 있으며, BCCLD 전부는 림프구 또는 백혈구 세포의 제어되지 않은 성장과 연관된다. BCCLD의 많은 아류형, 예를 들어, 만성 림프구성 백혈병 (CLL) 및 비-호지킨 림프종 (NHL)이 있다. BCCLD의 질환 과정 및 치료는 BCCLD 아류형에 의존하지만, 심지어 각각의 아류형 내에서도 임상 소

견, 형태학적 외관, 및 치료법에 대한 반응은 불균일하다.

[0132] 악성 림프종은 주로 림프양 조직 내에 있는 세포의 신생물 형질전환이다. 두 군의 악성 림프종으로는 호지킨 림프종 및 비-호지킨 림프종 (NHL)이 있다. 상기 둘 다의 유형의 림프종은 세망내피 조직을 침윤시킨다. 그러나, 이들은 기원하는 신생 세포, 질환 부위, 전신 증상의 존재, 및 치료에 대한 반응 면에서 다르다 (문헌[Freedman et al., "Non-Hodgkin's Lymphomas" Chapter 134, Cancer Medicine], (American Cancer Society, B.C. Decker Inc., Hamilton, Ontario, 2003의 승인된 간행물).

#### 비-호지킨 림프종

[0134] 특정 실시 형태에서, 비-호지킨 림프종 치료를 필요로 하는 개체에서 비-호지킨 림프종을 치료하는 방법이 본원에서 개시되며, 이는 상기 개체에게 소정량의 화합물 1을 포함하는 본원에 개시된 조성물 또는 정제 제형을 투여하는 단계를 포함한다.

[0135] 특정 실시 형태에서, 재발성 또는 불응성 비-호지킨 림프종 치료를 필요로 하는 개체에서 재발성 또는 불응성 비-호지킨 림프종을 치료하는 방법이 본원에서 추가로 개시되며, 이는 상기 개체에게 치료적 유효량의 화합물 1을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 비-호지킨 림프종은 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 재발성 또는 불응성 맨틀 세포 림프종, 재발성 또는 불응성 여포성 림프종, 또는 재발성 또는 불응성 CLL이다.

[0136] 비-호지킨 림프종 (NHL)은 주로 B-세포에서 기원하는 다양한 군의 악성 종양이다. NHL은 비장, 림프절 또는 편도선과 같은 림프계와 연관된 임의의 기관에서 발병할 수 있으며, 임의의 연령에서 발생할 수 있다. NHL은 종종 확대된 림프절, 열, 및 체중 감소가 특징이다. NHL은 B-세포 또는 T-세포 NHL 중 어느 하나로 분류된다. 골수 또는 줄기 세포 이식 후 림프증식성 장애와 관련된 림프종은 통상 B-세포 NHL이다. 실용 공식 분류 계획 (Working Formulation classification scheme)에서, NHL은 그의 자연사에 의해 저도, 중등도 및 고도 카테고리로 나뉘어졌다 (문헌["The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project," Cancer 49(1982):2112-2135] 참조). 저도 림프종은 지연성 (indolent)이며, 이때 중앙 생존 기간 (median survival)은 5년 내지 10년이다 (문헌[Horning and Rosenberg (1984) N. Engl. J. Med. 311:1471-1475]). 화학요법은 대다수의 지연성 림프종에서 관해를 유도할 수 있지만, 치유는 드물고, 대부분의 환자는 결국 재발하여 추가 치료법을 필요로하게 된다. 중등도 및 고도 림프종은 더 공격적인 종양이지만, 상기 림프종들은 화학요법에 의한 치유에 대하여 더 많은 기회를 갖는다. 그러나, 이러한 환자 중 유의한 비율은 재발하여 추가 치료를 필요로 할 것이다.

[0137] B-세포 NHL의 비-제한적 목록은 버킷 림프종 (예를 들어, 풍토성 버킷 림프종 및 산발성 버킷 림프종), 피부 B-세포 림프종, 피부 변연부 림프종 (MZL), 미만성 거대 세포 림프종 (DLBCL), 미만성 소세포 및 거대 세포 혼합형 림프종, 미만성 소 분할 세포, 미만성 소림프구성 림프종, 림프절외 변연부 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 여포성 소 분할 세포 (등급 1), 여포성 소 분할 세포 및 거대 세포 혼합형 (등급 2), 여포성 거대 세포 (등급 3), 혈관내 거대 B-세포 림프종, 혈관내 림프종증, 거대 세포 면역모세포 림프종, 거대 세포 림프종 (LCL), 림프모구 림프종, MALT 림프종, 맨틀 세포 림프종 (MCL), 면역모세포 거대 세포 림프종, 전구 B-림프모구 림프종, 맨틀 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병 (CLL)/소림프구성 림프종 (SLL), 림프절외 변연부 B-세포 림프종-점막-연관 림프양 조직 (MALT) 림프종, 종격 거대 B-세포 림프종, 림프절 변연부 B-세포 림프종, 비장 변연부 B-세포 림프종, 원발성 종격 B-세포 림프종, 림포형질세포 림프종, 유모 세포 백혈병, 발텐스트롬 마크로글로불린혈증, 및 원발성 중추 신경계 (CNS) 림프종을 포함한다. 추가의 비-호지킨 림프종이 본 발명의 범주 내에서 고려되며, 이는 당업자에게 명백하다.

#### DLBCL

[0139] 특정 실시 형태에서, DLBCL 치료를 필요로 하는 개체에서 DLCBL을 치료하는 방법이 본원에서 개시되며, 이는 상기 개체에게 소정량의 화합물 1을 포함하는 본원에 개시된 조성물 또는 정제 제형을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 재발성 또는 불응성 DLCBL 치료를 필요로 하는 개체에서 재발성 또는 불응성 DLCBL을 치료하는 방법이 본원에서 추가로 개시되며, 이는 상기 개체에게 치료적 유효량의 화합물 1을 포함하는 본원에 개시된 조성물 또는 정제 제형을 투여하는 단계를 포함한다.

[0140] 본원에서 사용되는 바와 같이, "미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)"이라는 용어는 미만성 성장 패턴 및 고-중간 증식 지수를 갖는 배중심 B 림프구의 신생물을 나타낸다. DLBCL은 모든 림프종의 대략 30%를 나타내며, 중심 모세포, 면역모세포, T 세포/조직구 풍부, 역형성 및 혼질모세포성 아류형을 포함하는 몇몇 형태적 변이체를 줄

수 있다. 유전자 테스트에 의하면 DLBCL의 상이한 아류형들이 있음이 밝혀졌다. 이들 아류형은 상이한 전망(예후) 및 치료에 대한 반응을 갖는 것으로 보인다. DLBCL은 임의의 연령 군에서 발생할 수 있지만, 대부분은 노인에게서 일어난다(평균 연령은 60대 중반임).

[0141] 특정 실시 형태에서, 미만성 거대 B 세포 림프종, 활성화 B 세포-유사 아류형 (ABC-DLBCL)의 치료를 필요로 하는 개체에서 미만성 거대 B 세포 림프종, 활성화 B 세포-유사 아류형 (ABC-DLBCL)을 치료하는 방법이 본원에서 개시되며, 이는 비가역성 Btk 저해제를 일일 300 mg으로부터 일일 1000 mg까지 (1000 mg을 포함함)의 양으로 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. ABC 아류형의 미만성 거대 B-세포 림프종 (ABC-DLBCL)은 형질세포 분화 (plasmatic differentiation) 동안 저지되는 배중심 후 (post germinal center) B 세포에서 생기는 것으로 생각된다. ABC 아류형의 DLBCL (ABC-DLBCL)은 전체 DLBCL 진단 중 대략 30%를 차지한다. 이것은 DLBCL 분자 아류형 중 치유가능성이 가장 적은 것으로 간주되며, 따라서, ABC-DLBCL로 진단된 환자는 전형적으로, 다른 유형의 DLBCL에 걸린 개체와 비교하여 유의하게 감소된 생존률을 나타낸다. ABC-DLBCL은 가장 일반적으로는 배중심 마스터 조절자 (master regulator) BCL6을 조절 해제하는 염색체 전좌와 결부되고, 형질 세포 분화에 필요한 전사 리프레서 (repressor)를 코딩하는 PRDM1 유전자를 불활성화시키는 돌연변이와 결부된다.

[0142] ABC-DLBCL의 발병 과정에서의 특별히 관련된 신호전달 경로는 핵인자 (nuclear factor; NF)-κB 전사 복합체에 의해 매개되는 것이다. NF-κB 패밀리는 호모 및 혼테로이량체를 형성하고 다양한 증식, 아폽토시스 (apoptosis), 엔증 및 면역 반응을 매개하는 전사 인자로서의 기능을 하고 정상 B 세포 발달 및 생존에 결정적인 5가지의 구성원 (p50, p52, p65, c-rel 및 RelB)을 포함한다. NF-κB는 세포 증식 및 세포 생존을 제어하는 유전자의 조절자로서 진핵 세포에 의해 널리 사용된다. 따라서, 많은 상이한 유형의 인간 종양은 잘못 조절된 NF-κB를 가지며, 즉, NF-κB는 구성적 활성을 갖는다. 활성 NF-κB는 세포 증식을 유지하는, 그리고 세포가 아폽토시스를 통하여 죽게 하는 조건으로부터 세포를 보호하는 유전자의 발현을 터온 (turn on) 한다.

[0143] NF-κB에 대한 ABC DLBCL의 의존성은 CARD11, BCL10 및 MALT1로 이루어진 IκB 키나아제 (CBM 복합체)의 상류의 신호전달 경로에 의존한다. CBM 경로의 간섭은 ABC DLBCL 세포에서 NF-κB 신호전달을 소멸시키며, 아폽토시스를 유발한다. NF-κB 경로의 구성적 활성에 대한 분자 기초는 현재의 연구의 주제이지만, ABC DLBCL의 개놈에 대한 일부 체세포적 변경은 명백하게 이 경로를 작동시킨다. 예를 들어, DLBCL에서의 CARD11의 코일드-코일 (coiled-coil) 도메인의 체세포 돌연변이는 이 신호전달 스캐폴드 (scaffold) 단백질이 MALT1 및 BCL10과의 단백질-단백질 상호작용을 자발적으로 핵화하여 IKK 활성화 및 NF-κB 활성화가 야기되도록 한다. B 세포 수용체 신호전달 경로의 구성적 활성은 야생형 CARD11에 의한 ABC DLBCL에 있어서의 NF-κB의 활성화에 연루되었으며, 이는 B 세포 수용체 서브유닛인 CD79A 및 CD79B의 세포질쪽 테일 (tail) 내의 돌연변이와 결부된다. 신호전달 어댑터 (adapter) MYD88에서의 발암 유전자 활성화 돌연변이는 NF-κB를 활성화시키며, ABC DLBCL 세포의 생존성을 지속시키는 데 있어서 B 세포 수용체 신호전달과 상승 작용을 나타낸다. 게다가, NF-κB 경로의 음성 조절자, A20에서의 불활성화 돌연변이가 ABC DLBCL에서 거의 배타적으로 일어난다.

[0144] 실제로, NF-κB 신호전달 경로의 다수의 구성요소에 영향을 주는 유전자 변경은 최근에 50% 초과의 ABC-DLBCL 환자에서 확인되었으며, 여기서, 이들 병변은 구성적 NF-κB의 활성화를 촉진하고, 이에 의해 림프종 성장에 기여한다. 상기 변경은 (MALT1 및 BCL10과 함께) BCR 시그널로좀 (signalosome)을 형성하는 림프구 특이적 세포질 스캐폴딩 단백질인 CARD11의 돌연변이를 포함하는데 (사례들 중 대략 10%), 이는 신호를 항원 수용체로부터 NF-κB 활성화의 하류 매개자로 릴레이한다 (relay). 사례의 훨씬 더 큰 분율 (대략 30%)은 음성 NF-κB 조절자 A20을 불활성화시키는 쌍대립 유전자 손상 (biallelic genetic lesion)을 지닌다. 또한, NF-κB 표적 유전자의 높은 발현 수준이 ABC-DLBCL 종양 샘플에서 관찰되었다. 예를 들어, 문헌[U. Klein et al., (2008), *Nature Reviews Immunology* 8:22-23]; 문헌[R.E. Davis et al., (2001), *Journal of Experimental Medicine* 194:1861-1874]; 문헌[G. Lentz et al., (2008), *Science* 319:1676-1679]; 문헌[M. Compagno et al., (2009), *Nature* 459:712-721]; 및 문헌[L. Srinivasan et al., (2009), *Cell* 139:573-586]을 참조한다.

[0145] OCI-Ly10과 같은 ABC 아류형의 DLBCL 세포는 만성 활성 BCR 신호전달을 가지며, 본원에 기술된 Btk 저해제에 대하여 매우 민감하다. 본원에 기술된 비가역성 Btk 저해제는 OCI-Ly10의 성장을 강력하게 그리고 비가역적으로 저해한다 (계속적인 노출시의 EC<sub>50</sub> = 10 nM, 1시간 펄스 (pulse)시의 EC<sub>50</sub> = 50 nM). 게다가, 캡사아제 활성화, 아넥신 (Annexin)-V 유동 세포 분석법 및 서브 (sub)-G0 분획물의 증가로 나타나는 아폽토시스의 유도가 OCILy10에서 관찰된다. 민감한 세포 및 저항성 세포 둘 다는 Btk를 유사한 수준으로 발현하며, Btk의 활성 부위는 상기 둘 다에서 저해제에 의해 완전히 점유되는데, 이는 형광 표지 친화성 프로브를 이용하여 나타내어지는 바와 같다. OCI-Ly10 세포는 NF-κB로의 만성적 활성 BCR 신호전달을 갖는 것으로 밝혀져 있는데, 이는 본원에

기술된 Btk 저해제에 의해 용량 의존적으로 저해된다. 본원에서 연구된 세포주에서의 Btk 저해제의 활성은 또한, BCR 자극을 하거나 하지 않고서, 신호 전달 프로파일 (Btk, PLC $\gamma$ , ERK, NF- $\kappa$ B, AKT), 사이토카인 분비 프로파일 및 mRNA 발현 프로파일, 및 Btk 저해제 트리트먼트에 대하여 가장 민감한 환자 모집단을 확인해 주는 임상적 바이오마커 (biomarker)에 이르게 되는 이를 프로파일에서의 관찰된 유의한 차이들을 비교함으로써 특성화된다. 미국 특허 제7,711,492호 및 문헌 [Staudt *et al.*, Nature, Vol. 463, Jan. 7, 2010, pp. 88-92]을 참조하는데, 이들의 내용은 그 전체가 참고로 포함된다.

[0146]

#### 여포성 림프종

[0147]

특정 실시 형태에서, 여포성 림프종 치료를 필요로 하는 개체에서 여포성 림프종을 치료하는 방법이 본원에서 개시되며, 이는 상기 개체에게 소정량의 화합물 1을 포함하는 본원에 개시된 조성물 또는 정제 제형을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 재발성 또는 불응성 여포성 림프종 치료를 필요로 하는 개체에서 재발성 또는 불응성 여포성 림프종을 치료하는 방법이 본원에서 추가로 개시되며, 이는 상기 개체에게 치료적 유효량의 화합물 1을 포함하는 본원에 개시된 조성물 또는 정제 제형을 투여하는 단계를 포함한다.

[0148]

본원에서 사용되는 바와 같이, "여포성 림프종"이라는 용어는 림프종성 세포가 소절 또는 여포 내에 클러스터링된 (clustered) 비-호지킨 림프종의 몇몇 유형들 중 임의의 것을 나타낸다. 여포성이라는 용어는, 세포가 림프절에서 원형, 또는 결절형 패턴으로 성장하는 경향이 있기 때문에 사용된다. 이 림프종을 갖는 사람의 평균 연령은 약 60세이다.

[0149]

#### CLL/SLL

[0150]

특정 실시 형태에서, CLL 또는 SLL의 치료를 필요로 하는 개체에서 CLL 또는 SLL을 치료하는 방법이 본원에서 개시되며, 이는 상기 개체에게 소정량의 화합물 1을 포함하는 본원에 개시된 조성물 또는 정제 제형을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 재발성 또는 불응성 CLL 또는 SLL의 치료를 필요로 하는 개체에서 재발성 또는 불응성 CLL 또는 SLL을 치료하는 방법이 본원에서 추가로 개시되며, 이는 상기 개체에게 치료적 유효량의 화합물 1을 포함하는 본원에 개시된 조성물 또는 정제 제형을 투여하는 단계를 포함한다.

[0151]

일반적으로 만성 림프구성 백혈병 및 소림프구성 림프종 (CLL/SLL)은 정후가 약간 상이한 동일 질환으로 생각된다. 암성 세포가 모일 경우 이것이 CLL로 칭해질 것인지 SLL로 칭해질 것인지를 결정한다. 암세포가 림프절, 림프계 (주로 체내에서 발견되는 아주 작은 혈관의 시스템)의 리마콩형 구조체에서 주로 발견될 경우, 이것은 SLL로 칭해진다. SLL은 모든 림프종의 약 5% 내지 10%를 차지한다. 대부분의 암세포가 혈류 및 골수에 있을 경우, 이것은 CLL로 칭해진다.

[0152]

CLL 및 SLL 둘 다는 서서히 성장하는 질환이지만, 훨씬 더 일반적인 CLL은 더욱 느리게 성장하는 경향이 있다. CLL 및 SLL은 동일한 방법으로 치료된다. 이들은 일반적으로 표준 치료에 의해서는 치유가능한 것으로 여겨지지 않지만, 질환의 병기 및 성장 속도에 따라, 대부분의 환자는 10년보다 더 오랫 동안 살아 있다. 가끔은, 시간이 지남에 따라, 이러한 느리게 성장하는 림프종은 더욱 공격적인 유형의 림프종으로 형질전환될 수 있다.

[0153]

만성 림프양 백혈병 (CLL)은 가장 일반적인 유형의 백혈병이다. 미국에서 100,760명의 사람이 CLL에 걸린 채로 살아 있거나 CLL로부터 차도가 있는 것으로 추정된다. CLL로 새롭게 진단된 대부분의 (75% 초과의) 사람은 50세 보다 나이가 더 많다. 현재, CLL 치료는 완전한 치유라기보다는 오히려 상기 질환 및 그의 증상의 제어에 초점을 맞추고 있다. CLL은 화학요법, 방사선 요법, 생물학적 요법, 또는 골수 이식에 의해 치료된다. 때때로, 증상은 외과적으로 (확대된 비장의 비장 절제술에 의한 제거) 또는 방사선 요법 (팽윤된 림프절의 "감축 (de-bulking)")에 의해 치료된다. CLL은 대부분의 사례에서 서서히 진행하지만, 이것은 일반적으로 치유불가능한 것으로 여겨진다. 특정한 CLL은 고위험으로 분류된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "고위험 CLL"은 하기 중 1가지 이상을 특징으로 하는 CLL을 의미한다: 1) 17p13-; 2) 11q22-; 3) ZAP-70+ 및/또는 CD38+과 함께인 비돌연변이 IgVH; 또는 4) 3염색체성 (trisomy) 12. 전형적으로 CLL 트리트먼트는, 상기 질환이 환자의 삶의 질에 영향을 줄 수 있는 지점까지 진행하였음을 환자의 임상적 증상 또는 혈구수가 나타낼 경우 투여된다.

[0154]

소림프구성 백혈병 (SLL)은 상기에 기술된 CLL과 매우 유사하며, 또한 B-세포의 암이다. SLL에서, 비정상 림프구는 주로 림프절에 영향을 준다. 그러나, CLL에서는 비정상 세포가 주로 혈액 및 골수에 영향을 준다. 비장은 상기 둘 다의 병태에서 영향을 받을 수 있다. SLL은 비-호지킨 림프종의 모든 사례 중 약 1/25를 차지한다. 이것은 청소년으로부터 노년까지 임의의 시점에 일어날 수 있지만, 50세 미만의 연령에서는 드물다. SLL은 지연성 림프종으로 여겨진다. 이는 상기 질환이 매우 느리게 진행하며 환자는 진단 후 다년간 살아 있는 경향이 있음을 의미한다. 그러나, 대부분의 환자는 진행된 질환으로 진단되며, SLL이 다양한 화학요법 약물에 잘 응답한다 할

지라도 이것은 일반적으로 치유불가능한 것으로 여겨진다. 일부 암은 어느 한 쪽의 성에서 더욱 흔히 나타나는 경향이 있지만, SLL로 인한 사망 및 사례들은 남성과 여성 사이에서 고르게 나누어진다. 진단 시점의 평균 연령은 60세이다.

[0155] SLL은 지연성이지만, 이것은 지속적으로 진행성이다. 이 질환의 일반적인 패턴으로는 방사선 요법 및/또는 화학 요법에 대한 높은 응답률 중 하나가 있으며, 이때 질환 관해 기간이 있다. 이것에는 필연적인 재발이 수 개월 후 또는 수 년 후에 뒤 따른다. 재치료는 다시 응답에 이르게 되지만, 다시 상기 질환이 재발한다. 이는, SLL의 단기간 예후가 꽤 우수하지만 시간이 지남에 따라 많은 환자는 재발성 질환의 치명적인 합병증이 발생함을 의미 한다. CLL 및 SLL로 전형적으로 진단된 개체의 연령을 고려하면, 환자의 삶의 질을 방해하지 않는 최소 부작용으로, 상기 질환을 간단하고 효과적으로 치료하는 것에 대한 필요성이 당업계에 있다. 본 발명은 이러한 오래된 당업계에서의 필요성을 충족시킨다.

#### [0156] 맨틀 세포 림프종

[0157] 특정 실시 형태에서, 맨틀 세포 림프종 치료를 필요로 하는 개체에서 맨틀 세포 림프종을 치료하는 방법이 본원에서 개시되며, 이는 상기 개체에게 소정량의 화합물 1을 포함하는 본원에 개시된 조성물 또는 정제 제형을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 재발성 또는 불응성 맨틀 세포 림프종 치료를 필요로 하는 개체에서 재발성 또는 불응성 맨틀 세포 림프종을 치료하는 방법이 본원에서 추가로 개시되며, 이는 상기 개체에게 치료적 유효량의 화합물 1을 포함하는 본원에 개시된 조성물 또는 정제 제형을 투여하는 단계를 포함한다.

[0158] 본원에서 사용되는 바와 같이, "맨틀 세포 림프종"이라는 용어는 정상 배중심 여포를 둘러싸고 있는 맨틀 구역 내의 CD5 양성 항원-나이브 (naive) 전배중심 (pregerminal center) B-세포로 인한, B-세포 림프종의 아류형을 나타낸다. MCL 세포는 일반적으로 사이클린 D1을 과다발현하며, 이는 DNA에서의 t(11;14) 염색체 전좌로 인한 것이다. 더 구체적으로, 상기 전좌는 t(11;14)(q13;q32)에서의 것이다. 단지 약 5%의 림프종이 이러한 유형의 것이다. 상기 세포는 작은 크기에서 중간 크기의 것이다. 남성에게서 가장 흔히 발생한다. 환자의 평균 연령은 60대 초반이다. 상기 림프종은, 이것이 진단된 때, 일반적으로 널리 퍼져 있으며, 이는 림프절, 골수, 및 매우 흔히는 비장을 포함한다. 맨틀 세포 림프종은 매우 빠르게 성장하는 림프종은 아니지만, 치료가 어렵다.

#### [0159] 변연부 B-세포 림프종

[0160] 특정 실시 형태에서, 변연부 B-세포 림프종 치료를 필요로 하는 개체에서 변연부 B-세포 림프종을 치료하는 방법이 본원에서 개시되며, 이는 상기 개체에게 소정량의 화합물 1을 포함하는 본원에 개시된 조성물 또는 정제 제형을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 재발성 또는 불응성 변연부 B-세포 림프종 치료를 필요로 하는 개체에서 재발성 또는 불응성 변연부 B-세포 림프종을 치료하는 방법이 본원에서 추가로 개시되며, 이는 상기 개체에게 치료적 유효량의 화합물 1을 포함하는 본원에 개시된 조성물 또는 정제 제형을 투여하는 단계를 포함한다.

[0161] 본원에서 사용되는 바와 같이, "변연부 B 세포 림프종"이라는 용어는, 여포성 맨틀 구역 바깥에 군데군데 있는 영역인 변연부에서의 림프양 조직을 포함하는 관련 B 세포 신생물 군을 나타낸다. 변연부 림프종은 림프종의 약 5% 내지 10%를 차지한다. 이들 림프종에서의 세포는 혼미경 하에서 작게 보인다. 3가지의 주요 유형의 변연부 림프종이 있으며, 이는 림프절외 변연부 B 세포 림프종, 림프절 변연부 B 세포 림프종, 및 비장 변연부 림프종을 포함한다.

#### [0162] MALT

[0163] 특정 실시 형태에서, MALT 치료를 필요로 하는 개체에서 MALT를 치료하는 방법이 본원에서 개시되며, 이는 상기 개체에게 소정량의 화합물 1을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 재발성 또는 불응성 MALT 치료를 필요로 하는 개체에서 재발성 또는 불응성 MALT를 치료하는 방법이 본원에서 추가로 개시되며, 이는 상기 개체에게 치료적 유효량의 화합물 1을 포함하는 본원에 개시된 조성물 또는 정제 제형을 투여하는 단계를 포함한다.

[0164] 본원에서 사용되는 바와 같이, "점막-연관 림프양 조직 (MALT) 림프종"이라는 용어는 변연부 림프종의 림프절외 징후를 나타낸다. 대부분의 MALT 림프종은 저도이지만, 소수는 중등도 비-호지킨 림프종 (NHL)으로서 처음에 나타나거나 저도 형태로부터 발달한다. 대부분의 MALT 림프종은 위에서 나타나며, 위 MALT 림프종 중 대략 70%는 헬리코박터 파일로리 (*Helicobacter pylori*) 감염과 연관된다. 몇몇의 세포유전학적 비정상이 확인되었으며, 가장 일반적인 것은 3염색체성 3 또는 t(11;18)이다. 또한 이러한 다른 MALT 림프종 중 다수는 박테리아 또는 바

이러스에 의한 감염과 관련되었다. MALT 림프종에 걸린 환자의 평균 연령은 약 60세이다.

#### [0165] 림프절 변연부 B-세포 림프종

특정 실시 형태에서, 림프절 변연부 B-세포 림프종 치료를 필요로 하는 개체에서 림프절 변연부 B-세포 림프종을 치료하는 방법이 본원에서 개시되며, 이는 상기 개체에게 소정량의 화합물 1을 포함하는 본원에 개시된 조성물 또는 정제 제형을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 재발성 또는 불응성 림프절 변연부 B-세포 림프종 치료를 필요로 하는 개체에서 재발성 또는 불응성 림프절 변연부 B-세포 림프종을 치료하는 방법이 본원에서 추가로 개시되며, 이는 상기 개체에게 치료적 유효량의 화합물 1을 포함하는 본원에 개시된 조성물 또는 정제 제형을 투여하는 단계를 포함한다.

"림프절 변연부 B-세포 림프종"이라는 용어는 대개 림프절에서 발견되는 지연성 B-세포 림프종을 나타낸다. 상기 질환은 드물며, 모든 비-호지킨 림프종 (NHL) 중 단지 1%를 차지한다. 이것은 노인 환자에게서 가장 일반적으로 진단되며, 이때 여성이 남성보다 더 걸리기 쉽다. 상기 질환은 변연부 림프종으로 분류되며, 그 이유는 돌연변이가 B-세포의 변연부에서 나타나기 때문이다. 이 질환은 림프절 내에 국한되므로 림프절 림프종으로도 분류된다.

#### [0168] 비장 변연부 B-세포 림프종

특정 실시 형태에서, 비장 변연부 B-세포 림프종 치료를 필요로 하는 개체에서 비장 변연부 B-세포 림프종을 치료하는 방법이 본원에서 개시되며, 이는 상기 개체에게 소정량의 화합물 1을 포함하는 본원에 개시된 조성물 또는 정제 제형을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 재발성 또는 불응성 비장 변연부 B-세포 림프종 치료를 필요로 하는 개체에서 재발성 또는 불응성 비장 변연부 B-세포 림프종을 치료하는 방법이 본원에서 추가로 개시되며, 이는 상기 개체에게 치료적 유효량의 화합물 1을 포함하는 본원에 개시된 조성물 또는 정제 제형을 투여하는 단계를 포함한다.

"비장 변연부 B-세포 림프종"이라는 용어는 세계 보건 기구 (World Health Organization) 분류 내에 포함된 특정한 저도의 작은 B 세포 림프종을 나타낸다. 특징적인 특징으로는 비장 비대증, 용모 형태를 갖는 중등도의 림프구 증가증, 다양한 기관, 특히 골수가 연루된 시누소이드내(intrasinusoidal) 패턴, 및 상대적으로 지연성인 과정이 있다. 출아형 (blastic form)이 증가된 종양의 진행 및 공격적 거동이 소수의 환자에게서 관찰된다. 분자적 및 세포유전학적 연구에 의하면 불균일한 결과가 나타났으며, 이는 아마도 표준화된 진단 기준의 결여 때문이었다.

#### [0171] 베켓 림프종

특정 실시 형태에서, 베켓 림프종 치료를 필요로 하는 개체에서 베켓 림프종을 치료하는 방법이 본원에서 개시되며, 이는 상기 개체에게 소정량의 화합물 1을 포함하는 본원에 개시된 조성물 또는 정제 제형을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 재발성 또는 불응성 베켓 림프종 치료를 필요로 하는 개체에서 재발성 또는 불응성 베켓 림프종을 치료하는 방법이 본원에서 추가로 개시되며, 이는 상기 개체에게 치료적 유효량의 화합물 1을 포함하는 본원에 개시된 조성물 또는 정제 제형을 투여하는 단계를 포함한다.

"베켓 림프종"이라는 용어는, 일반적으로 아동에게 발생하는 유형의 비-호지킨 림프종 (NHL)을 나타낸다. 이것은, 림프절 이외의 신체 부분에서 흔히 시작되며 상기 신체 부분을 포함하는 고도로 공격적인 유형의 B 세포 림프종이다. 베켓 림프종은, 그의 빠르게 성장하는 성질에도 불구하고, 흔히 현대의 집중 요법으로 치유가능하다. 하기 2가지의 넓은 유형의 베켓 림프종인 산발성 및 풍토성 변종이 있다: 풍토성 베켓 림프종: 상기 질환은 성인보다 훨씬 더 많은 아동을 포함하며, 95%의 사례에 있어서 엡스타인 바 바이러스 (Epstein Barr Virus; EBV) 감염과 관련된다. 이것은 주로 적도 아프리카에서 일어나며, 여기서, 모든 아동 암의 대략 절반이 베켓 림프종이다. 이것은 턱뼈를 포함할 가능성이 특징적으로 높으며, 이는 산발성 베켓 림프종에서는 드문, 상당히 특유한 특징이다. 이것은 또한 일반적으로 복부를 포함한다. 산발성 베켓 림프종: 유럽 및 아메리카를 비롯한 전세계의 나머지에서 발생하는 베켓 림프종의 유형은 산발성 유형이다. 또한 여기서, 이것은 주로 아동에서의 질환이다. 엡스타인 바 바이러스 (EBV)와의 연관성은 풍토성 변종에서만큼 강하지 않지만, EBV 감염의 직접적인 증거가 5명의 환자 중 1명에서 존재한다. 림프절의 연루보다 더 많이 연루된 것은, 90% 초과의 아동에 있어서 현저히 영향을 받는 복부이다. 골수 연루가 산발성 변종에서보다 더 일반적이다.

#### [0174] 발렌스트롬 마크로글로불린혈증

특정 실시 형태에서, 발렌스트롬 마크로글로불린혈증 치료를 필요로 하는 개체에서 발렌스트롬 마크로글로불린

혈증을 치료하는 방법이 본원에서 개시되며, 이는 상기 개체에게 소정량의 화합물 1을 포함하는 본원에 개시된 조성물 또는 정제 제형을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 재발성 또는 불응성 밸덴스트롬 마크로글로불린혈증 치료를 필요로 하는 개체에서 재발성 또는 불응성 밸덴스트롬 마크로글로불린혈증을 치료하는 방법이 본원에서 추가로 개시되며, 이는 상기 개체에게 치료적 유효량의 화합물 1을 포함하는 본원에 개시된 조성물 또는 정제 제형을 투여하는 단계를 포함한다.

[0176] 림포형질세포 림프종으로도 공지된 "밸덴스트롬 마크로글로불린혈증"이라는 용어는 림프구로 칭해지는 백혈구 세포의 아류형을 포함하는 암이다. 이것은 종말에 분화된 B 림프구의 제어되지 않은 클로날 증식을 특징으로 한다. 또한 이것은 면역글로불린 M (IgM)으로 칭해지는 항체를 만드는 림프종 세포를 특징으로 한다. IgM 항체는 다양으로 혈액 중에서 순환하며, 시럽과 같이 혈액의 액체 부분이 증점되게 한다. 이는 많은 기관으로의 혈액 유동을 감소시킬 수 있으며, 이는 뇌 내에서의 불량한 혈액 유동에 의해 야기되는 신경학적 문제 (예컨대 두통, 현기증 및 착란) 및 시력에서의 문제 (눈 뒤에서의 혈관에서의 불량한 순환 때문임)를 야기할 수 있다. 다른 증상은 피곤하고 약하다는 느낌, 및 쉽게 출혈되는 경향을 포함할 수 있다. 근본적인 병인은 완전히 이해된 것은 아니지만, 다수의 위험 인자가 확인되었으며, 이는 6번 염색체 상의 유전자좌 6p21.3을 포함한다. 자가항체에 의한 자가면역 질환의 개인 병력을 갖는 사람에 있어서 MM의 발병의 2배 내지 3배의 위험의 증가가 있으며, 특히, 간염, 인간 면역결핍 바이러스, 및 리케차병과 결부된 상승된 위험이 있다.

#### [0177] 다발성 골수종

[0178] 특정 실시 형태에서, 골수종 치료를 필요로 하는 개체에서 골수종을 치료하는 방법이 본원에서 개시되며, 이는 상기 개체에게 소정량의 화합물 1을 포함하는 본원에 개시된 조성물 또는 정제 제형을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 재발성 또는 불응성 골수종 치료를 필요로 하는 개체에서 재발성 또는 불응성 골수종을 치료하는 방법이 본원에서 추가로 개시되며, 이는 상기 개체에게 치료적 유효량의 화합물 1을 포함하는 본원에 개시된 조성물 또는 정제 제형을 투여하는 단계를 포함한다.

[0179] MM, 골수종, 형질 세포 골수종, 또는 칼러병 (Kahler's disease)(오토 칼러 (Otto Kahler)의 이름을 따서)으로도 공지된 다발성 골수종은 형질 세포로 공지된 백혈구 세포의 암이다. B 세포의 일종인 형질 세포는 인간 및 다른 척추 동물에 있어서 항체의 생성에 책임이 있는 면역계의 결정적인 부분이다. 형질 세포는 골수에서 생성되며, 림프계를 통하여 수송된다.

#### [0180] 백혈병

[0181] 특정 실시 형태에서, 백혈병 치료를 필요로 하는 개체에서 백혈병을 치료하는 방법이 본원에서 개시되며, 이는 상기 개체에게 소정량의 화합물 1을 포함하는 본원에 개시된 조성물 또는 정제 제형을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 재발성 또는 불응성 백혈병 치료를 필요로 하는 개체에서 재발성 또는 불응성 백혈병을 치료하는 방법이 본원에서 추가로 개시되며, 이는 상기 개체에게 치료적 유효량의 화합물 1을 포함하는 본원에 개시된 조성물 또는 정제 제형을 투여하는 단계를 포함한다.

[0182] 백혈병은 혈액 세포, 일반적으로 백혈구 (백혈구 세포)의 비정상적인 증가를 특징으로 하는 혈액 또는 골수의 암이다. 백혈병은 소정 스펙트럼의 질환을 포함하는 넓은 용어이다. 첫 번째 구분은 그의 급성 형태와 만성 형태의 구분이다: (i) 급성 백혈병은 미성숙 혈액 세포의 빠른 증가를 특징으로 한다. 이러한 크라우딩(crowding)은 골수가 건강한 혈액 세포를 생성할 수 없게 한다. 악성 세포의 빠른 진행 및 죽적으로 인하여 즉각적인 치료가 급성 백혈병에서 필요한데, 상기 악성 세포는 그 후 혈류 내로 번져서 신체의 다른 기관으로 퍼진다. 급성 형태의 백혈병은 아동에 있어서 가장 일반적인 형태의 백혈병이다; (ii) 만성 백혈병은 상대적으로 성숙하지만 여전히 비정상적인 백혈구 세포의 과도한 증가로 구별된다. 전형적으로, 진행에 수 개월 또는 수 년이 걸려서, 상기 세포는 정상 세포보다 훨씬 더 빠른 속도로 생성되며, 이는 혈액 중 많은 비정상적인 백혈구 세포를 생성한다. 만성 백혈병은 대개 노인에게서 나타나지만, 이론적으로는 어떠한 연령군에서도 나타날 수 있다. 부가적으로, 상기 질환은 어떤 종류의 혈액 세포가 영향을 받는지에 따라 세분된다. 이러한 분할은 백혈병을 림프모구성 또는 림프구성 백혈병과 골수계 또는 골수성 백혈병으로 나눈다: (i) 림프모구성 또는 림프구성 백혈병, 암화 (cancerous change)는 정상적으로 계속하여 림프구를 형성하는 유형의 골수 세포에서 일어나는데, 상기 림프구는 김염 대량 면역계 세포이다; (ii) 골수계 또는 골수성 백혈병, 암화는 정상적으로 계속하여 적혈구 세포, 일부 다른 유형의 백혈구 세포 및 혈소판을 형성하는 유형의 골수 세포에서 일어난다. 이를 주요 카테고리 내에는 몇몇 하위 카테고리가 있으며, 이는 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 전구 B 세포 급성 림프모구성 백혈병 (전구 B-ALL; 전구 B-림프모구성 백혈병으로도 칭해짐), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 및 유모 세포 백혈병 (HCL)을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 따라서, 특정 실시 형태에서, 필요로 하

는 개체에 있어서 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 전구 B 세포 급성 림프모구성 백혈병 (전구 B-ALL; 전구 B-림프모구성 백혈병으로도 칭해짐), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 또는 유모 세포 백혈병 (HCL)을 치료하는 방법이 본원에서 개시되며, 이는 소정량의 화합물 1을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백혈병은 재발성 또는 불응성 백혈병이다. 일부 실시 형태에서, 백혈병은 재발성 또는 불응성 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 재발성 또는 불응성 전구 B 세포 급성 림프모구성 백혈병 (전구 B-ALL; 전구 B-림프모구성 백혈병으로도 칭해짐), 재발성 또는 불응성 급성 골수성 백혈병 (AML), 재발성 또는 불응성 만성 골수성 백혈병 (CML), 또는 재발성 또는 불응성 유모 세포 백혈병 (HCL)이다.

[0183] 각각의 상기 형태의 증상, 진단 테스트, 및 예후 테스트는 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [*Harrison's Principles of Internal Medicine*<sup>®</sup>, 16th ed., 2004, The McGraw-Hill Companies, Inc. Dey et al. (2006), *Cytojournal* 3(24)], 및 문헌 ["Revised European American Lymphoma" (REAL) classification system] (예를 들어, 미국 국립 암 연구소 (National Cancer Institute)에 의해 유지되는 웹사이트를 참조)을 참조한다.

[0184] 다수의 동물 모델이 임의의 전술한 질환의 치료를 위한, 화합물 1과 같은 비가역성 Btk 저해제 화합물의 치료적 유효 용량의 범위의 확립에 유용하다.

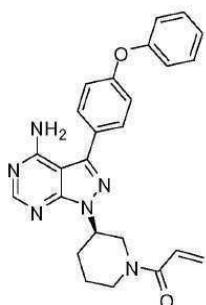
[0185] 전술한 질환 중 어느 하나에 대한 화합물 1의 치료 효능은 치료 과정 동안 최적화될 수 있다. 예를 들어, 치료되는 대상체는, 질환 증상 또는 병상의 경감이, 주어진 용량의 화합물 1의 투여에 의해 달성되는 생체 내 Btk 활성의 저해에 상관되도록 진단적 평가를 겪을 수 있다. 당업계에 공지된 세포 분석법을 이용하여, 비가역성 Btk 저해제의 존재 또는 부재 하에서의 생체 내 Btk 활성을 결정할 수 있다. 예를 들어, 활성화된 Btk는 티로신 223 (Y223) 및 티로신 551 (Y551)에서 포스포릴화되기 때문에, P-Y223 또는 P-Y551 양성 세포의 포스포 특이적 면역세포화학적 염색을 이용하여 세포 집단에서의 Btk의 활성화를 탐지하거나 정량화할 수 있다 (예를 들어, 비 염색된 세포에 대하여 염색된 세포의 FACS 분석에 의해). 예를 들어, 문헌 [Nisitani et al. (1999), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96:2221-2226]을 참조한다. 따라서, 대상체에게 투여되는 Btk 저해제 화합물의 양은 대상체의 질환 상태의 치료에 최적인 Btk 저해 수준을 유지하도록, 필요할 경우 증가되거나 감소될 수 있다. 화합물 1은 Btk를 비가역적으로 저해할 수 있으며, 브루톤 티로신 키나아제 의존성 또는 브루톤 티로신 키나아제 매개 병태 또는 질환을 앓고 있는 포유동물의 치료에 사용될 수 있는데, 상기 병태 또는 질환은 암, 자가면역 질환 및 다른 염증성 질환을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 화합물 1은 본원에 기술된 매우 다양한 질환 및 병태에 대하여 효능을 나타냈다.

[0186] 일부 실시 형태에서, 화합물 1은 임의의 전술한 병태 (예를 들어, 자가면역 질환, 염증성 질환, 알러지 장애, B 세포 증식성 장애, 또는 혈전색전성 장애)의 치료를 위한 약제의 제조에 사용된다.

[0187] 화합물 1, 및 이의 제약상 허용가능한 염

[0188] 본원에 기술된 Btk 저해제 화합물 (즉, 화합물 1)은 Btk, 및 Btk 내의 시스테인 481의 아미노산 서열 위치에 대하여 상동성인 티로신 키나아제의 아미노산 서열 위치 내에 시스테인 잔기를 갖는 키나아제에 대하여 선택성을 갖는다. Btk 저해제 화합물은 (예를 들어, 마이클 (Michael) 반응을 통하여) Btk의 Cys 481과 공유 결합을 형성 할 수 있다.

[0189] "화합물 1" 또는 "1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온" 또는 "1-((3R)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온" 또는 "2-프로펜-1-온, 1-[(3R)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-페페리디닐-" 또는 이브루티닙 또는 임의의 다른 적합한 명칭은 하기 구조를 갖는 화합물을 나타낸다:



[0190]

- [0191] 매우 다양한 제약상 허용가능한 염이 화합물 1로부터 형성되며, 이는 하기를 포함한다:
- [0192] - 화합물 1을, 예를 들어 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등을 포함하는, 지방족 모노- 및 디카르복실산, 페닐 치환된 알칸산, 히드록실 알칸산, 알칸디오익산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 술폰산, 아미노산 등을 포함하는 유기산과 반응시킴으로써 형성된 산부가염;
- [0193] - 화합물 1을 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 요오드화수소산, 플루오르화수소산, 아인산 등을 포함하는 무기산과 반응시킴으로써 형성된 산 부가염.
- [0194] 화합물 1과 관련하여 "제약상 허용가능한 염"이라는 용어는 투여되는 포유동물에게 유의한 자극을 야기하지 않고 이 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 상당히 없애는 것은 아닌 화합물 1의 염을 나타낸다.
- [0195] 제약상 허용가능한 염에 대한 언급은 용매 부가 형태 (용매화물)를 포함함이 이해되어야 한다. 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매를 함유하며, 제약상 허용가능한 용매, 예컨대 물, 에탄올, 메탄올, 메틸 tert-부틸 에테르 (MTBE), 디이소프로필 에테르 (DIPE), 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 이소프로필 알코올, 메틸 이소부틸 케톤 (MIBK), 메틸 에틸 케톤 (MEK), 아세톤, 니트로메탄, 테트라하이드로푸란 (THF), 디클로로메탄 (DCM), 디옥산, 햅탄, 톨루엔, 아니솔, 아세토니트릴 등을 이용한 생성물 형성 또는 단리 공정 동안 형성된다. 일 양태에서, 용매화물은 클래스 3 용매(들)를 이용하여 형성되지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 용매의 카테고리는 예를 들어 문헌 [International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), "Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (November 2005)]에 정의되어 있다. 수화물은 용매가 물일 경우 형성되거나, 알코올레이트는 용매가 알코올일 경우 형성된다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1, 또는 제약상 허용가능한 이의 염의 용매화물은 본원에 기술된 공정 동안 편리하게 제조되거나 형성된다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1의 용매화물은 무수성이다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1, 또는 제약상 허용가능한 이의 염은 비용매화된 형태로 존재한다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1, 또는 제약상 허용가능한 이의 염은 비용매화된 형태로 존재하며, 무수성이다.
- [0196] 또 다른 실시 형태에서, 화합물 1, 또는 제약상 허용가능한 이의 염은 다양한 형태로 제조되는데, 이는 비정질상, 결정 형태, 분쇄된 형태 및 나노미립자 형태를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1, 또는 제약상 허용가능한 이의 염은 비정질이다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1, 또는 제약상 허용가능한 이의 염은 비정질이고, 무수성이다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1, 또는 제약상 허용가능한 이의 염은 결정성이다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1, 또는 제약상 허용가능한 이의 염은 결정성이고, 무수성이다.
- [0197] 일부 실시 형태에서, 화합물 1은 미국 특허 제7,514,444호에 약술된 바와 같이 제조된다.
- [0198] 특정 용어
- [0199] 달리 정의되지 않으면, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 청구된 발명의 요지가 속하는 기술 분야의 숙련자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 전술한 일반적인 설명 및 하기의 상세한 설명은 단지 예시적이고 설명하는 것으로서, 청구된 어떠한 발명의 요지도 제한하는 것이 아님이 이해되어야 한다. 본 출원에서, 단수형의 사용은 달리 구체적으로 진술되지 않으면 복수형을 포함한다. 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수형 ("a", "an" 및 "the")은 그 문맥이 분명하게 달리 진술하지 않으면 복수형 지시 대상을 포함함이 주지되어야 한다. 본 출원에서, "또는"의 사용은 달리 진술되지 않으면 "및/또는"을 의미한다. 더욱이, "포함하는"이라는 용어와, 다른 형태, 예컨대 "포함하고 있다", "포함하다", 및 "포함된"의 사용은 한정적인 것이 아니다.
- [0200] 본원에서 이용되는 섹션의 제목은 단지 조직 목적을 위한 것이며, 기술된 발명의 요지를 한정하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 특히, 특히 출원, 논문, 책, 매뉴얼, 및 조약을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌, 본 출원에 인용된 모든 문헌, 또는 문헌의 일부는 임의의 목적을 위하여 그 전체가 본원에 명백하게 참고로 포함된다.
- [0201] 수치 값 앞에 사용될 때 "약"이라는 용어는 이 값이 진술된 값의 ±10%, ±5% 또는 ±1% 내에서와 같이 합리적인 범위 내에서 변할 수 있음을 나타낸다.
- [0202] 본원에서 사용되는 바와 같이, "포함하는"이라는 용어는 조성물 및 방법 등이 기재된 요소를 포함하지만 다른 것을 배제하는 것은 아님을 의미하고자 한다. 조성물 및 방법을 규정하는 데 사용될 때 "본질적으로 ~로 이루어

"진"은 의도된 용도를 위한 조합에 대하여 임의의 필수적으로 중요한 다른 요소를 배제시키지만 조성물 또는 방법의 특징(들)에 실질적으로 영향을 주는 것은 아닌 요소는 배제하지 않음을 의미할 것이다. "~로 이루어진"은 구체적으로 기재되지 않은 요소를 배제함을 의미할 것이다. 이러한 연결부 (transition) 용어들 각각에 의해 규정되는 실시 형태는 본 발명의 범주 내에 있다.

[0203] 본원에서 사용되는 바와 같이, 제형, 조성물 또는 성분과 관련하여 "허용가능한" 또는 "제약상 허용가능한"이라는 용어는 치료되는 대상의 종합 건강에 대하여 지속적인 해로운 영향을 주지 않거나 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 없애지 않으며 상대적으로 비독성임을 의미한다.

[0204] 본원에서 사용되는 바와 같이, "작동제"라는 용어는, 화합물의 존재가, 예를 들어 Btk와 같은 단백질에 대한 자연 발생 리간드의 존재에서 생기는 생물학적 활성과 동일한 단백질의 생물학적 활성으로 이어지는 화합물을 나타낸다.

[0205] 본원에서 사용되는 바와 같이, "부분 작동제"라는 용어는 화합물의 존재가, 단백질에 대한 자연 발생 리간드의 존재에서 생기는 것과 동일한 유형인 그러나 더욱 낮은 크기의 단백질의 생물학적 활성으로 이어지는 화합물을 나타낸다.

[0206] 본원에서 사용되는 바와 같이, "길항제"라는 용어는 화합물의 존재가 단백질의 생물학적 활성의 크기를 감소시키는 화합물을 나타낸다. 특정 실시 형태에서, 길항제의 존재는 예를 들어 Btk와 같은 단백질의 생물학적 활성을 완전히 저해한다. 특정 실시 형태에서, 길항제는 저해제이다.

[0207] 본원에서 사용되는 바와 같이, 특정 화합물 또는 제약 조성물의 투여에 의한 특정 질환, 장애 또는 병태의 증상의 "개선"은 영구적이든지 일시적이든지, 지속적이든지 일과성이든지 간에, 그 화합물 또는 조성물의 투여에 기인하거나 상기 투여와 결부될 수 있는, 임의의 중증도의 저하, 발병의 지연, 진행을 늦춤, 또는 지속 기간의 단축을 나타낸다.

[0208] "생체이용률"은 연구되는 동물 또는 인간의 전신 순환계 내로 전달되는, 투약된 화합물 1의 백분율을 나타낸다. 정맥내 투여될 때의 약물의 전체 노출 ( $AUC_{(0-\infty)}$ )은 일반적으로 100% 생체이용률 (F%)로 정의된다. "경구 생체이용률"은 제약 조성물이 정맥내 주사와 비교하여 경구 복약될 때 전신 순환계 내로 화합물 1이 흡수되는 정도를 나타낸다.

[0209] "혈장중 농도"는 대상체의 혈액의 혈장 성분 중 화합물 1의 농도를 나타낸다. 화합물 1의 혈장중 농도는, 대사 및/또는 다른 치료제와의 가능한 상호작용과 관련된 가변성으로 인하여, 대상체들 사이에서 유의하게 달라질 수 있음이 이해된다. 본원에 개시된 일 실시 형태에 따르면, 화합물 1의 혈장중 농도는 대상체마다 달라질 수 있다. 이와 마찬가지로, 최대 혈장중 농도 ( $C_{max}$ ) 또는 최대 혈장중 농도에 도달하는 시간 ( $T_{max}$ ), 또는 혈장중 농도-시간 곡선 하의 총 면적( $AUC_{(0-\infty)}$ )과 같은 값은 대상체마다 달라질 수 있다. 이러한 가변성으로 인하여, 화합물 1의 "치료적 유효량"을 구성하는 데 필요한 양은 대상체마다 달라질 수 있다.

[0210] 본원에서 사용되는 바와 같이, "브루톤 티로신 키나아제"라는 용어는 호모 사피엔스 (*Homo sapiens*) 유래의 브루톤 티로신 키나아제를 나타내며, 이는 미국 특허 제6,326,469호에 개시된 바와 같다 (젠햄크 등록 번호 NP\_000052).

[0211] 본원에서 사용되는 바와 같이, "공동 투여" 등의 용어는 선택된 치료제들을 단일 환자에게 투여하는 것을 포함함을 의미하며, 치료제들이 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 또는 동일하거나 상이한 시점에 투여되는 치료요법을 포함하고자 한다.

[0212] 본원에서 사용되는 바와 같이, "유효량" 또는 "치료적 유효량"이라는 용어는 치료되는 질환 또는 병태의 증상 중 1가지 이상을 어느 정도까지 완화시키기에 충분한 에이전트 또는 화합물의 투여량을 나타낸다. 그 결과는 질환의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 경감, 또는 생물학적 시스템의 임의의 다른 원하는 변경일 수 있다. 예를 들어, 치료 용도에 있어서의 "유효량"은 과도한 유해 부작용 없이 질환 증상의 임상적으로 유의한 감소를 제공하는 데 필요한, 본원에 개시된 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 임의의 개별적인 경우에 있어서의 적절한 "유효량"은 용량 확대 연구와 같은 기술을 이용하여 결정될 수 있다. "치료적 유효량"이라는 용어는 예를 들어 예방적 유효량을 포함한다. 본원에 개시된 화합물의 "유효량"은 과도한 유해 부작용 없이 원하는 약리학적 효과 또는 치료적 개선을 달성하는 데 효과적인 양이다. "유효량" 또는 "치료적 유효량"은, 화합물 1의 대사, 대상체의 연령, 체중, 종합 상태, 치료되는 병태, 치료되는 병태의 중증도, 및 처방한 의사의 판단에 있어서의 변동으로 인하여, 대상체마다 달라질 수 있다. 단지 예로서, 치료적 유효량은 용량 확대식 임상 실험을 포함하

지만 이에 한정되는 것은 아닌 일상적인 실험에 의해 결정될 수 있다.

- [0213] "향상시키다" 또는 "향상시키는"이라는 용어는 지속 기간 또는 효력 중 어느 하나에 있어서 원하는 효과를 증가시키거나 연장시키는 것을 의미한다. 예로서, 치료제의 효과를 "향상시키는" 것은 질환, 장애 또는 병태의 치료 동안, 효력 또는 지속 기간 중 어느 하나에 있어서, 치료제의 효과를 증가시키거나 연장시키는 능력을 나타낸다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "향상시키는 유효량"이라는 것은 질환, 장애 또는 병태의 치료에 있어서 치료제의 효과를 향상시키기에 적당한 양을 나타낸다. 환자에 있어서 사용될 경우, 이러한 용도에 효과적인 양은 질환, 장애 또는 병태의 중증도 및 과정, 이전의 치료법, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 응답, 및 치료 의사의 판단에 따라 달라진다.
- [0214] 본원에서 사용되는 바와 같이, 키나아제를 "저해하다", "저해하는" 또는 키나아제의 "저해제"라는 용어는 포스포트랜스퍼라아제 효소 활성의 저해를 나타낸다.
- [0215] 본원에서 사용되는 바와 같이, "비가역성 저해제"라는 용어는 표적 단백질(예를 들어, 키나아제)과 접촉시에 상기 단백질과의 새로운 공유 결합 또는 상기 단백질 내에서의 새로운 공유 결합의 형성을 야기하는 화합물을 나타내는데, 이에 의해 표적 단백질의 1가지 이상의 생물학적 활성(예를 들어, 포스포트랜스퍼라아제 활성)이 비가역성 저해제의 후속적인 존재 또는 부재에도 불구하고 감소되거나 폐기된다.
- [0216] 본원에서 사용되는 바와 같이, "비가역성 Btk 저해제"라는 용어는 Btk의 아미노산 잔기와 공유 결합을 형성할 수 있는 Btk 저해제를 나타낸다. 일 실시 형태에서, Btk의 비가역성 저해제는 Btk의 Cys 잔기와 공유 결합을 형성할 수 있으며; 특정 실시 형태에서, 비가역성 저해제는 Btk의 Cys481 잔기(또는 이의 상동체) 또는 또 다른 티로신 키나아제의 상동성의 상응하는 위치에서의 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성할 수 있다.
- [0217] 본원에서 사용되는 바와 같이, "조정하다"라는 용어는 단지 예로서 표적의 활성의 향상, 표적의 활성의 저해, 표적의 활성의 제한, 또는 표적의 활성의 확장을 비롯하여, 표적의 활성을 변경하도록 직접적으로 또는 간접적으로 표적과 상호작용함을 의미한다.
- [0218] 본원에서 사용되는 바와 같이, "조정제"라는 용어는 분자의 활성을 변경시키는 화합물을 나타낸다. 예를 들어, 조정제는 조정제의 부재 하에서의 활성의 크기와 비교하여 분자의 특정 활성의 크기의 증가 또는 감소를 야기할 수 있다. 특정 실시 형태에서, 조정제는 분자의 1가지 이상의 활성의 크기를 감소시키는 저해제이다. 특정 실시 형태에서, 저해제는 분자의 1가지 이상의 활성을 완전히 방지한다. 특정 실시 형태에서, 조정제는 분자의 1가지 이상의 활성의 크기를 증가시키는 활성제이다. 특정 실시 형태에서, 조정제의 존재는 조정제의 부재 하에서는 일어나지 않는 활성으로 이어진다.
- [0219] 본원에서 사용되는 바와 같이, "예방적 유효량"이라는 용어는 치료되는 질환, 병태 또는 장애의 증상을 중 1가지 이상을 어느 정도까지 완화시키는, 환자에게 적용되는 조성물의 양을 나타낸다. 이러한 예방적 응용에 있어서, 이러한 양은 환자의 건강 상태, 체중 등에 따라 달라질 수 있다. 용량 확대식 임상 실험을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌 일상적인 실험에 의해 이러한 예방적 유효량을 결정하는 것은 충분히 당업계의 기술 내에 있는 것으로 여겨진다.
- [0220] 본원에서 사용되는 바와 같이, "개체", "대상체" 또는 "환자"라는 용어는 처치, 관찰 또는 실험 대상인 동물을 나타낸다. 단지 예로서, 대상체는 인간을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌 포유동물일 수 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0221] 본원에서 사용되는 바와 같이, "습식 과립화"라는 용어는 과립화 액체(물, 유기 용매 또는 용액)를 사용하여 과립을 형성하는 것을 나타낸다.
- [0222] 본원에서 사용될 경우/본원에서 사용되는 바와 같이, "건식 과립화"라는 용어는 과립화 액체(물, 유기 용매 또는 용액)를 사용하지 않고서 과립을 형성하는 것을 나타낸다.
- [0223] 본원에서 사용되는 바와 같이, "고-부하 고체 정제 제형"이라는 용어는 정제당 적어도 60% (w/w)의 이브루티닙을 포함하는 고체 정제 제형을 나타낸다.
- [0224] 본원에서 사용되는 바와 같이, IC<sub>50</sub>은 최대 응답을 측정하는 분석법에 있어서 Btk의 저해와 같이 최대 응답의 50% 저해를 달성하는 특정 테스트 화합물의 양, 농도 또는 투여량을 나타낸다.
- [0225] 본원에서 사용되는 바와 같이, EC<sub>50</sub>은 특정 테스트 화합물에 의해 유도되거나, 유발되거나 강화되는 특정 응답의 최대 발현의 50%의 용량 의존성 응답을 불러 일으키는 특정 테스트 화합물의 투여량, 농도 또는 양을 나타낸다.

[0226] 제약 조성물/제형

[0227] 본원에서 사용되는 바와 같이, 제약 조성물 또는 제약 제형은 화합물 1과, 다른 화학적 성분, 예컨대 담체, 안정제, 희석제, 분산제, 혼탁제, 증점제 및/또는 부형제와의 혼합물을 나타낸다. 제약 조성물은 본 화합물을 포유동물에게 투여하는 것을 용이하게 한다. 화합물은 단독으로, 또는 혼합물의 성분으로서 1가지 이상의 치료제와 조합되어 사용될 수 있다.

[0228] 본원에서 사용되는 바와 같이, "제약 배합물"이라는 용어는, 1가지 초과의 활성 성분의 혼합 또는 조합에서 생기고 활성 성분들의 고정된 배합물 및 비-고정된 배합물 둘 다를 포함하는 생성물을 의미한다. "고정된 배합물"이라는 용어는 활성 성분들, 예를 들어 화합물 1 및 보조제(co-agent) 둘 다가 단일 엔티티(entity) 또는 투여형의 형태로 환자에게 동시에 투여됨을 의미한다. "비-고정된 배합물"이라는 용어는 활성 성분들, 예를 들어 화합물 1 및 보조제가 특정한 개체 시간 제한 없이 동시에, 함께 또는 순차적으로 개별 엔티티로서 환자에게 투여됨을 의미하며, 여기서, 이러한 투여는 환자의 체내에서 상기 두 화합물의 유효 수준을 제공한다. 또한 후자는 칵테일 요법 (cocktail therapy), 예를 들어 3가지 이상의 활성 성분의 투여에 적용된다.

[0229] 일부 실시 형태에서, 결정성 화합물 1을 제약 조성물 내에 혼입하여 고체 경구 투여 형태, 예컨대 산제, 속방형 제형, 제어 방출형 (controlled release) 제형, 급속 용용 제형, 정제, 캡슐, 환제, 지연 방출 (delayed release) 제형, 서방성 (extended release) 제형, 박동성 방출 제형, 다중미립자 제형, 및 혼합된 속방형 및 제어 방출형 제형을 제공한다.

[0230] 일부 실시 형태에서, 희석제는 락토스, 수크로스 (예를 들어, 디팍 (Dipac)<sup>®</sup>), 텍스트로스, 텍스트레이트, 말토 텍스트린, 만니톨, 자일리톨 (예를 들어, 자일리탭 (Xylitab<sup>®</sup>)), 소르비톨, 시클로텍스트린, 인산칼슘, 황산칼슘, 전분, 개질 전분, 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스 (예를 들어, 아비셀 (Avicel)<sup>®</sup>), 마이크로셀룰로오스, 및 활석으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0231] 소정 양태에서, 이브루티닙의 고-부하 제형은 용량당 하나의 정제의 투여를 허용하기 때문에 유리할 수 있다. 현재 이브루티닙은 진료소에서 420 mg 또는 560 mg의 용량으로 사용될 수 있으며 (이는 캡슐당 140 mg의 이브루티닙을 포함하는 3개 또는 4개의 캡슐로 경구 투여될 수 있음), 따라서 고-부하 정제 제형은 유익할 것이다. 그러나, 투여될 경우 제약상 허용가능한 특성, 예컨대 적합한 압축성, 압밀성, 과립 유동성, 과립 밀도, 제조 동안의 완전성 (integrity), 선적 및 보관성, 적당한 경도, 안정성, 연하성 및 봉해 특성을 충족시키는 고-부하 정제 제형은 정제 특성을 조정하는 데 사용될 수 있는 부형제의 제한된 분량/양으로 인하여 제조가 캡슐 형성보다 상당히 더 어렵다. 또한, 정제 제형은 특히 매우 낮은 수 용해도를 갖는 이브루티닙에 있어서, 투여 후 정제 제형의 봉해 및 흡수 과정으로 인하여 캡슐 제형과 비교하여 더 낮은  $C_{max}$ 를 갖는 경향이 있다. 제약상 허용가능한 특성 및 요망되는 PK 특성 (예컨대 높거나, 비견되거나 충분한  $C_{max}$ ) 둘 다를 보유하는 이브루티닙의 고-부하 정제 제형을 제조하는 것은 어렵다.

[0232] 연하성을 고려하면, 본 제약 조성물 (예를 들어 고-부하 제약 정제 제형)은 실제 활성 성분 (이브루티닙)이 더 많다는 사실에도 불구하고 (예를 들어, 현재의 FDA 승인의 주제인 140 mg의 캡슐 제품과 비교하여 420 mg 또는 560 mg) (예를 들어 노인 환자에서도) 우수한 연하성을 가졌다는 것은 본 발명의 장점일 수 있다. 이것의 이유는 공지된 140 mg 캡슐 제품과 비교할 때 비견될 수 있는 (또는 유리할 수 있는) 제약 제형 (예를 들어 고-부하 정제)의 크기/치수와 관련될 수 있다. 예를 들어, 소정 양태에서, 정제 제형은 특정한 치수의 것일 수 있다. 치수를 고려할 때, 미국 FDA에서 현재 승인된 캡슐은 약 21.7 mm의 길이, 및 약 7.6 mm의 두께를 갖는다. 캡슐의 두께는 그의 실린더형을 고려해 볼 때 균일하다. 그러나, 정제에서는 비-실린더형을 고려하여 폭 및 두께가 주어진다. 오히려, 정제의 형상은 길쭉하거나 가늘고 긴 직사각형 (또는 심지어 타원형이거나, 또는 치수가 허용할 경우, 예를 들어 원주가 15 mm 미만, 예를 들어 10 mm 미만일 경우 원형)이며, 이에 따라 하기 치수를 갖는다:

[0233] 길이 (최대 치수임; 이는 길쭉한/가늘고 긴 직사각형 표면의 한 말단과 다른 말단 사이의 가장 긴 거리의 측정치이되, 단, 상기 거리는 상기 길쭉한/가늘고 긴 직사각형 표면의 가장 긴 직선 에지들과 평행하며; 이것은 종축을 따라 가장 긴 거리로도 칭해질 수 있음);

[0234] 폭 (이는 길쭉한/직사각형 표면의 길이에 수직이고 상기 표면과 동일한 평면 내에 있는 최대 거리의 측정치임); 및

- [0235] 두께 (이는 정제의 "깊이"와 유사하며, 길이 및 폭에 수직이고 길쭉한/가늘고 긴 직사각형 표면으로부터 연장된, 정제의 상부 말단으로부터 하부 말단까지의 최대 거리임).
- [0236] 따라서, 본원에서의 목적을 위하여 (그리고 달리 명시되지 않으면), 길쭉한이란 가늘고 긴 직사각형 형상, 타원형 및 (길이/폭이 실질적으로 동일할 때) 원형을 포함한다. 그러나, 일부 실시 형태에서, 예를 들어 140 mg 초과의 용량의 이브루티닙을 포함하는 제형의 경우, 소정 양태에서, 정제 제형의 형상은 원형이 아니다 (이것은, 예를 들어 길이/폭이 이하에 기술된 실시예에서 상이한 치수로 주어질 때, 명백할 수 있다).
- [0237] 소정 양태에서, 본원에 기술된 바와 같은, 그리고 하기와 같은 치수를 갖는 정제 제형이 제공된다:
- [0238] (i) 140 mg의 이브루티닙을 포함하고, 길이가 10 mm 미만 (예를 들어 5 내지 10 mm, 예컨대 8 내지 10 mm, 예를 들어 약 9 mm)이고, 폭이 10 mm 미만 (예를 들어 5 내지 10 mm, 예컨대 8 내지 10 mm, 예를 들어 약 9 mm)이고, 두께가 5 mm 미만 (예를 들어 3 내지 5 mm, 예컨대 약 4 또는 약 4.5 mm)이고; 소정 양태에서, 그러한 실시 형태는 길이 및 폭이 실질적으로 동일하여서 원을 형성하지만 마찬가지로 그러한 정제 형상은 가늘고 긴 직사각형 또는 타원형일 수 있도록 하는 치수를 가질 수 있음;
- [0239] (ii) 280 mg의 이브루티닙을 포함하고, 길이가 20 mm 미만 (예를 들어 10 내지 20 mm, 예컨대 12 내지 20 mm, 예를 들어 약 15 mm)이고, 폭이 10 mm 미만 (예를 들어 5 내지 10 mm, 예컨대 8 내지 10 mm, 예를 들어 약 7 mm)이고, 두께가 7 mm 미만 (예를 들어 4 내지 7 mm, 예컨대 약 5 또는 약 5.5 mm)이고; 소정 양태에서, 그러한 실시 형태는 가늘고 긴 직사각형 또는 타원형일 수 있음 (그러나 소정 양태에서 원형은 아님);
- [0240] (iii) 420 mg의 이브루티닙을 포함하고, 길이가 20 mm 미만 (예를 들어 10 내지 20 mm, 예컨대 15 내지 20 mm, 예를 들어 약 17 또는 17.5 mm)이고, 폭이 10 mm 미만 (예를 들어 5 내지 10 mm, 예컨대 8 내지 10 mm, 예를 들어 약 7 또는 7.5 mm)이고, 두께가 8 mm 미만 (예를 들어 4 내지 8 mm, 예컨대 약 6 또는 약 6.5 mm)이고; 소정 양태에서, 그러한 실시 형태는 가늘고 긴 직사각형 또는 타원형일 수 있음 (그러나 소정 양태에서 원형은 아님);
- [0241] (iv) 길이가 20 또는 21 mm 미만 (예를 들어 12 내지 21 mm, 예컨대 14 내지 21 mm 또는 16 내지 20 mm, 예를 들어 약 19 mm)이고, 폭이 10 mm 미만 (예를 들어 6 내지 10 mm, 예컨대 7 내지 9 mm, 예를 들어 약 8 mm)이고, 두께가 9 mm 미만 (예를 들어 5 내지 9 mm, 예컨대 약 7 또는 약 7.5 mm)이고; 소정 양태에서, 그러한 치수를 갖는 제형은 560 mg의 이브루티닙을 포함하고; 소정 양태에서, 그러한 실시 형태는 가늘고 긴 직사각형 또는 타원형일 수 있음 (그러나 소정 양태에서 원형은 아님);
- [0242] (v) 길이가 25 mm 미만 (예를 들어 12 내지 25 mm, 예컨대 14 내지 25 mm 또는 16 내지 24 mm 또는 18 내지 23 mm, 예를 들어 약 19 mm, 약 21 mm 또는 약 22 mm)이고, 폭이 12 mm 미만 (예를 들어 7 내지 12 mm, 예컨대 8 내지 11 mm, 예를 들어 약 8 mm, 약 10 mm 또는 약 10.5 mm)이고, 두께가 9 mm 미만 (예를 들어 5 내지 9 mm, 예컨대 약 6 또는 약 6.5 mm)이고; 소정 양태에서, 그러한 치수를 갖는 제형은 560 mg의 이브루티닙, 700 mg의 이브루티닙 또는 840 mg의 이브루티닙을 포함하고; 소정 양태에서, 그러한 실시 형태는 가늘고 긴 직사각형 또는 타원형일 수 있음 (그러나 소정 양태에서 원형은 아님).
- [0243] 치수를 갖는 특정 정제 제형은 본원에서 (예를 들어, 이하에서 실시예에서) 기술될 수 있다.
- [0244] 전체 정제 중량을 고려해 볼 때, 특히 고-부하 용량에 있어서, 정제가 상대적으로 작거나 유리한 치수/크기를 갖는 것이 연하성 면에서 장점이다.
- [0245] 소정 양태에서, 정제의 총 중량은 (예를 들어 560 mg의 이브루티닙 용량의 경우) 약 800 mg의 양이다. 다른 양태에서, 정제의 전체 코어 중량 (코팅을 포함하지 않음)은 약 350 내지 450 mg (예를 들어 280 mg의 이브루티닙 용량의 경우); 약 550 내지 650 mg (예를 들어 420 mg의 이브루티닙 용량의 경우); 약 700 내지 900 mg (예를 들어 560 mg의 이브루티닙 용량의 경우); 및/또는 약 1100 내지 1300 mg (예를 들어 840 mg의 이브루티닙 용량의 경우)일 수 있다.
- [0246] 본 발명의 목적은 적당한 생체이용률 (예를 들어, FDA에 의해 이미 승인된 캡슐과 비교하여 유리한 생체이용률)을 갖는 제형을 제공하는 것이다. 따라서, 소정 양태에서,
- [0247] -  $C_{\max}$ 의 GMR (기하 평균 비 (geometric mean ratio))이 75% 내지 92% (예를 들어 80 내지 85%)의 범위이고/이나;

- [0248] - AUC<sub>last</sub>의 GMR이 85% 내지 110% (예를 들어 85 내지 100%, 또는 85 내지 95%)이고/이거나;
- [0249] - AUC<sub>inf</sub> (또는 AUC<sub>\*?\*</sub>)의 GMR이 80% 내지 105% (예를 들어 95 내지 105%)의 범위인 제형이 제공된다.
- [0250] 노출과 관련된 그러한 특징은 본원에 개시된 실시 형태들 중 임의의 것의 일부일 수 있다.
- [0251] 일부 실시 형태에서, 붕해제는 천연 전분, 예비겔라틴화 전분, 소듐 전분, 메틸크리스탈린 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스 (예를 들어, 메토셀 (Methocel)<sup>®</sup>), 크로스카르멜로스, 크로스카르멜로스 소듐, 가교결합 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 가교결합 카르복시메틸셀룰로오스, 가교결합 크로스카르멜로스, 가교결합 전분, 예컨대 소듐 전분 글리콜레이트, 가교결합 중합체, 예컨대 크로스포비돈, 가교결합 폴리비닐피롤리돈, 알진산나트륨, 점토, 및 검으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0252] 일부 실시 형태에서, 결합제는 폴리비닐피롤리돈 (예를 들어, PVP K15, PVP K19, PVP K25, PVP K30, 포비돈 (Povidone)<sup>®</sup> CL, 콜리돈 (Kollidon)<sup>®</sup> CL, 폴리플라스돈 (Polyplasdone)<sup>®</sup> XL-10, 및 포비돈<sup>®</sup> K-12)이다.
- [0253] 일부 실시 형태에서, 계면활성제는 소듐 라우릴 슬레이트이다.
- [0254] 일부 실시 형태에서, 활택제는 스테아르산마그네슘이다.
- [0255] 게다가, 화합물 1을 포함하는 본원에 개시된 제약 조성물은 고체 경구 투여 형태, 제어 방출형 제형, 급속 용융 제형, 밸포성 제형, 정제, 산제, 환제, 캡슐, 자연 방출형 제형, 서방성 제형, 박동성 방출 제형, 다중미립자 제형, 및 혼합된 속방형 및 제어 방출형 제형을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌 임의의 적합한 투여 형태로 제형화될 수 있다.
- [0256] 일부 실시 형태에서, 본원에 개시된 고체 투여 형태는 혼탁 정제, 급속 용융 정제, 저작 (bite)-붕해 정제, 급속 붕해 정제, 밸포정, 또는 캡플렛 (caplet)을 포함하는 정제의 형태로 존재할 수 있다. 다른 실시 형태에서, 제약 제형은 산제의 형태로 존재한다. 또 다른 실시 형태에서, 제약 제형은 급속 용융 정제를 포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌 정제의 형태로 존재한다. 부가적으로, 본원에 개시된 제약 제형은 단회 캡슐 또는 다회 캡슐 투여 형태로 투여될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제약 제형은 2개, 또는 3개, 또는 4개의 정제로 투여된다.
- [0257] 일부 실시 형태에서, 본원에 개시된 조성물은 화합물 1의 입자를 하나 이상의 제약 부형제와 혼합하여 별크 블렌드 조성물을 형성함으로써 제조된다. 이러한 별크 블렌드 조성물을 균질한 것으로서 언급하는 경우에, 이는, 화합물 1의 입자가 상기 조성물 전체에 고르게 분산되어 상기 조성물이 동등하게 유효한 단위 투여 형태, 예컨대, 정제, 환제, 및 캡슐로 용이하게 세분될 수 있음을 의미한다. 개별적인 단위 투여형은 경구 섭취시에 또는 회석제와의 접촉시에 붕해되는 필름 코팅을 또한 포함할 수 있다.
- [0258] 본원에 개시된 제약 조성물 또는 제형은 착향제, 감미제, 착색제, 산화방지제, 방부제, 또는 이들의 하나 이상의 조합물을 추가로 포함할 수 있다. 또 다른 양태에서, 표준 코팅 절차, 예컨대 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)]에 기술된 것을 이용하여 화합물 1의 제형 주위에 필름 코팅을 제공한다. 일 실시 형태에서, 화합물 1의 입자의 일부 또는 전부가 코팅된다. 또 다른 실시 형태에서, 화합물 1의 입자의 일부 또는 전부가 미세캡슐화된다. 또 다른 실시 양태에서, 화합물 1의 입자는 미세캡슐화되지 않으며, 비코팅된다.
- [0259] 예를 들어 본원에 개시된 조성물 또는 제형에서 사용하기에 적합한 산화방지제는, 예를 들어 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 아스코르브산나트륨 및 토코페롤을 포함한다.
- [0260] 본원에 개시된 고체 투여 형태에서 사용되는 첨가제들 사이에는 상당한 중복이 있음을 알아야 한다. 따라서, 상기에 열거된 첨가제들은 본원에 개시된 조성물 또는 제형에 포함될 수 있는 첨가제의 유형을 단순히 예시하는 것으로 여겨져야 하며 한정하는 것으로 여겨져서는 안 된다. 그러한 첨가제의 양은 요망되는 특정한 특성에 따라 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다.
- [0261] 압축 정제는 상기에 기술된 제형들의 별크 블렌드의 압밀에 의해 제조된 고체 투여 형태이다. 다양한 실시 형태에서, 입에서 용해되도록 설계된 압축 정제는 하나 이상의 착향제를 포함할 것이다. 다른 실시 형태에서, 압축 정제는 최종 압축 정제를 둘러싸고 있는 필름을 포함할 것이다. 일부 실시 형태에서, 필름 코팅은 제형으로부터의 화합물 1의 자연된 방출을 제공할 수 있다. 다른 실시 형태에서, 필름 코팅은 환자 순응성에 도움을 준다 (예를 들어, 오파드라이 (Opadry)<sup>®</sup> 코팅 또는 당 코팅). 오파드라이<sup>®</sup>를 포함하는 필름 코팅은 전형적으로 정제

중량의 약 1% 내지 약 3%의 범위이다. 다른 실시 형태에서, 압축 정제는 하나 이상의 부형제를 포함한다.

[0262] 일부 실시 형태에서, 본원에 개시된 조성물 또는 제형은 장용 코팅된 지연 방출형 경구 투여 형태로서, 즉, 위장관의 소장에서의 방출에 영향을 주기 위하여 장용 코팅을 이용하는 본원에 개시된 제약 조성물의 경구 투여 형태로서 제형화될 수 있다. 장용 코팅 투여 형태는 활성 성분 및/또는 다른 조성물 구성 성분 (이는 그 자신이 코팅되거나 비코팅됨)의 과립, 분말, 펠렛, 비드 또는 입자를 포함하는 압축 또는 성형 또는 압출 정제/몰드 (mold) (코팅되거나 비코팅됨)일 수 있다. 장용 코팅 경구 투여 형태는 또한, 그 자신이 코팅되거나 비코팅된 조성물 또는 고체 담체의 펠렛, 비드 또는 과립을 포함하는 캡슐 (코팅되거나 비코팅됨)일 수 있다.

[0263] 본원에서 사용되는 바와 같이, "지연 방출"이라는 용어는 지연 방출 변경이 없었을 경우 성취되었을 위치에 대하여 더 원위인 장관에서의 몇몇의 일반적으로 예측가능한 위치에서 방출이 성취될 수 있도록 하는 전달을 나타낸다. 일부 실시 형태에서, 방출의 지연을 위한 방법으로는 코팅이 있다. 전체 코팅이 약 5 미만의 pH의 위장관 액에서는 용해되지 않지만 약 5 이상의 pH에서는 용해되도록 하기에 충분한 두께까지 임의의 코팅이 적용되어야 한다. pH-의존성 용해도 프로파일을 나타내는 임의의 음이온성 중합체가 하부 위장관으로의 전달의 달성을 위하여 본원에 개시된 방법 및 조성물에서 장용 코팅으로 사용될 수 있을 것으로 예상된다. 일부 실시 형태에서, 본원에 개시된 중합체는 음이온성 카르복실릭 중합체이다. 다른 실시 형태에서, 중합체들 및 이들의 상용성 혼합물들, 및 이들의 특성들 중 일부는 하기를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다:

[0264] 곤충의 수지성 분비물로부터 얻어지는 정련된 생성물인 (정제된 락 (lac)으로도 불리는) 헬락 (Shellac). 이 코팅은 pH 7 초과의 매질에서 용해된다;

[0265] 아크릴 중합체. 아크릴 중합체의 성능 (주로 생물학적 유체에서의 그의 용해도)은 치환의 정도 및 유형에 기초하여 달라질 수 있다. 적합한 아크릴 중합체의 예는 메타크릴산 공중합체 및 암모늄 메타크릴레이트 공중합체를 포함한다. 유드라기트 (Eudragit) 시리즈 E, L, S, RL, RS 및 NE (롬 파마 (Rohm Pharma))는 유기 용매에 용해된 것으로, 수성 분산액으로, 또는 건조 분말로 입수 가능하다. 유드라기트 시리즈 RL, NE 및 RS는 위장관에서 불용성이지만 투과성 (permeable)이고 주로 결장 표적화에 사용된다. 유드라기트 시리즈 E는 위에서 용해된다. 유드라기트 시리즈 L, L-30D 및 S는 위에서 불용성이고 장에서 용해된다;

[0266] 셀룰로오스 유도체. 적합한 셀룰로오스 유도체의 예로는, 에틸 셀룰로오스; 셀룰로오스의 부분적 아세테이트 에스테르와 프탈산 무수물의 반응 혼합물이 있다. 성능은 치환의 정도 및 유형에 기초하여 달라질 수 있다. 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 (CAP)는 6 초과의 pH에서 용해된다. 아쿠아테릭 (Aquateric) (FMC)은 수성계 시스템이고 1  $\mu\text{m}$  미만의 입자를 갖는 분무 전조된 CAP 슈도라텍스 (psuedolatex)이다. 아쿠아테릭 중의 다른 성분은 플루로닉, 트윈 (Tween), 및 아세틸화된 모노글리세라이드를 포함할 수 있다. 다른 적합한 셀룰로오스 유도체는 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트 (이스트맨 (Eastman)); 메틸셀룰로오스 (파마코트 (Pharmacoat), 메토셀 (Methocel)); 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트 (HPMCP); 히드록시프로필메틸셀룰로오스 숙시네이트 (HPMCS); 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 (예를 들어, AQOAT (신에츠 (Shin Etsu)))를 포함한다. 성능은 치환의 정도 및 유형에 기초하여 달라질 수 있다. 예를 들어, HPMCP, 예컨대 HP-50, HP-55, HP-55S, HP-55F 등급이 적합하다. 성능은 치환의 정도 및 유형에 기초하여 달라질 수 있다. 예를 들어, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트의 적합한 등급은 pH 5에서 용해되는 AS-LG (LF), pH 5.5에서 용해되는 AS-MG (MF), 및 더 높은 pH에서 용해되는 AS-HG (HF)를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 이를 중합체는 과립으로서 제공되거나, 또는 수성 분산액을 위한 미세 분말로서 제공된다 (폴리 비닐 아세테이트 프탈레이트 (PVAP)). PVAP는 5 초과의 pH에서 용해되며, 수증기 및 위액 투과성이 훨씬 더 작다.

[0267] 일부 실시 형태에서, 코팅은 가소제, 및 가능하게는 본 기술 분야에서 잘 공지되어 있는 다른 코팅 부형제, 예컨대, 착색제, 활석 및/또는 스테아르산마그네슘을 함유할 수 있으며, 보통 함유한다. 적합한 가소제는 트리에틸 시트레이트 (시트로플렉스 (Citroflex) 2), 트리아세틴(글리세릴 트리아세테이트), 아세틸 트리에틸 시트레이트 (시트로플렉 (Citroflec) A2), 카르보왁스 (Carbowax) 400 (폴리에틸렌 글리콜 400), 디에틸 프탈레이트, 트리부틸 시트레이트, 아세틸화된 모노글리세라이드, 글리세롤, 지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜, 및 디부틸 프탈레이트를 포함한다. 특히, 음이온성 카르복실 아크릴 중합체는 보통 10 중량% 내지 25 중량%의 가소제, 특히 디부틸 프탈레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 트리에틸 시트레이트 및 트리아세틴을 함유할 것이다. 통상적인 코팅 기술, 예컨대, 분무 또는 팬 코팅이 코팅을 적용하는 데 이용된다. 코팅 두께는 경구 투여 형태가 장관 내의 원하는 국소 전달 부위에 도달할 때까지 온전하게 남아있는 것을 보장하기에 충분하여야 한다.

[0268] 가소제 외에 착색제, 접착방지제 (detackifier), 계면활성제, 소포제, 활택제 (예를 들어, 카르나우바 왁스 또는 PEG)를 코팅에 첨가하여 코팅 물질을 가용화시키거나 분산시키고, 코팅 성능 및 코팅된 생성물을 개선할 수

있다.

[0269] 다른 실시 형태에서, 화합물 1을 포함하는, 본원에 개시된 제형은 박동성 투여 형태를 사용하여 전달된다. 박동성 투여 형태는 제어된 지체 시간 후 소정의 시점에 또는 특정 부위에서 1회 이상의 즉시 방출 폴스를 제공할 수 있다. 많은 다른 유형의 제어 방출 시스템이 당업자에게 공지되어 있으며 본원에 개시된 제형과 함께 사용하기에 적합하다. 그러한 전달 시스템의 예는, 예를 들어, 중합체-기반 시스템, 예컨대, 폴리락트산 및 폴리글리콜산, 폴리무수물 및 폴리카프로락톤; 다공성 매트릭스; 스테롤, 예컨대, 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르 및 지방산, 또는 중성 지방, 예컨대, 모노-, 디- 및 트리글리세라이드를 포함하는 지질인 비중합체-기반 시스템; 하이드로겔 방출 시스템; 실라스틱 (silastic) 시스템; 웨티드-기반 시스템; 왁스 코팅; 생침식성 투여 형태; 통상적인 결합제를 사용하는 압축 정제 등을 포함한다. 예를 들어, 문헌[Liberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2 Ed., Vol. 1, pp. 209-214 (1990)]; 문헌[Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2<sup>nd</sup> Ed., pp. 751-753 (2002)]; 미국 특허 제4,327,725호, 미국 특허 제4,624,848호, 미국 특허 제4,968,509호, 미국 특허 제5,461,140호, 미국 특허 제5,456,923호, 미국 특허 제5,516,527호, 미국 특허 제5,622,721호, 미국 특허 제5,686,105호, 미국 특허 제5,700,410호, 미국 특허 제5,977,175호, 미국 특허 제6,465,014호 및 미국 특허 제6,932,983호 (이들 각각은 구체적으로 참고로 포함됨)를 참조한다.

[0270] 일부 실시 형태에서, 화합물 1의 입자 및 하나 이상의 분산제 또는 혼탁제를 포함하는, 대상체에게 경구 투여하기 위한 제약 제형이 제공된다. 상기 제형은 혼탁을 위한 산체 및/또는 과립일 수 있으며, 물과의 혼합시에 실질적으로 균일한 혼탁액이 얻어진다.

[0271] 주어진 첨가제는 종종 현장의 상이한 의사에 의해 상이하게 분류되거나 또는 보통 임의의 몇몇 상이한 기능들을 위해 사용되기 때문에, 본원에 기술된 수성 분산액 또는 혼탁액에서 사용되는 상기에 열거된 첨가제들 사이에 중복이 있음을 알아야 한다. 따라서, 상기에 열거된 첨가제들은 본원에 개시된 제형에 포함될 수 있는 첨가제의 유형을 단순히 예시하는 것으로 여겨져야 하며 한정하는 것으로 여겨져서는 안 된다. 그러한 첨가제의 양은 요망되는 특정한 특성에 따라 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다.

#### 투약 및 치료 요법

[0273] 일부 실시 형태에서, 포유동물에 투여되는 화합물 1의 양은 300 mg/일 내지 1000 mg/일이다. 일부 실시 형태에서, 포유동물에 투여되는 화합물 1의 양은 420 mg/일 내지 840 mg/일이다. 일부 실시 형태에서, 포유동물에 투여되는 화합물 1의 양은 약 420 mg/일, 약 560 mg/일, 또는 약 840 mg/일이다. 일부 실시 형태에서, 포유동물에 투여되는 화합물 1의 양은 약 420 mg/일이다. 일부 실시 형태에서, 포유동물에 투여되는 화합물 1의 양은 약 560 mg/일이다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1의 AUC<sub>0-24</sub>는 약 150 내지 약 3500 ng\*h/mL이다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1의 AUC<sub>0-24</sub>는 약 500 내지 약 1100 ng\*h/mL이다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1은 경구 투여된다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1은 일일 1회, 일일 2회, 또는 일일 3회 투여된다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1은 매일 투여된다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1은 매일 1회 투여된다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1은 격일로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1은 유지 요법이다.

[0274] 화합물 1은 Btk 또는 이의 상동체의 저해를 위한 약제, 또는 혈액성 악성 종양으로 진단된 대상체를 비롯하여, Btk 또는 이의 상동체의 저해로부터 적어도 부분적으로 이익을 얻는 질환 또는 병태의 치료를 위한 약제의 제조에서 사용될 수 있다. 게다가, 치료를 필요로 하는 대상체에서 본원에 기술된 질환 또는 병태 중 임의의 것을 치료하는 방법은 치료적 유효량의, 화합물 1, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 제약상 허용가능한 N-옥시드, 제약적 활성 대사 산물, 제약상 허용가능한 프로드러그, 또는 제약상 허용가능한 용매화물을 함유하는 제약 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0275] 화합물 1을 함유하는 조성물은 예방적 치료, 치료적 치료 또는 유지 치료용으로 투여될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1을 함유하는 조성물은 치료적 응용으로 투여된다 (예를 들어, 혈액성 악성 종양으로 진단된 대상체에게 투여된다). 일부 실시 형태에서, 화합물 1을 함유하는 조성물은 치료적 응용으로 투여된다 (예를 들어, 혈액성 악성 종양에 걸리기 쉽거나 또는 달리 혈액성 악성 종양의 발병 위험이 있는 대상체에게 투여된다). 일부 실시 형태에서, 화합물 1을 함유하는 조성물은 유지 요법으로서 관해 상태에 있는 환자에게 투여된다.

[0276] 화합물 1의 양은 용도 (예를 들어, 치료적 용도, 예방적 용도 또는 유지 용도)에 따라 달라진다. 화합물 1의 양은 질환 또는 병태의 중증도 및 과정, 이전의 요법, 환자의 건강 상태, 체중, 및 약물에 대한 응답과, 치료 의사의 판단에 따라 달라진다. (용량 확대식 임상 실험을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌) 일상적인 실험에

의해 이러한 치료적 유효량을 결정하는 것은 충분히 당업계의 기술 내에 있는 것으로 여겨진다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1의 양은 300 mg/일 내지 1000 mg/일이다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1의 양은 420 mg/일 내지 840 mg/일이다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1의 양은 400 mg/일 내지 860 mg/일이다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1의 양은 약 360 mg/일이다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1의 양은 약 420 mg/일이다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1의 양은 약 560 mg/일이다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1의 양은 약 840 mg/일이다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1의 양은 2 mg/kg/일 내지 13 mg/kg/일이다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1의 양은 2.5 mg/kg/일 내지 8 mg/kg/일이다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1의 양은 2.5 mg/kg/일 내지 4 mg/kg/일이다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1의 양은 약 2.5 mg/kg/일이다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1의 양은 약 8 mg/kg/일이다. 일부 실시 형태에서, 본원에 개시된 제약 조성물은 약 140 mg의 화합물 1을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 약 140 mg의 화합물 1을 포함하는 정제 제형이 제조된다. 일부 실시 형태에서, 2, 3, 4, 또는 5개의 정제 제형이 매일 투여된다. 일부 실시 형태에서, 3 또는 4개의 캡슐이 매일 투여된다. 일부 실시 형태에서, 정제는 매일 1회 투여된다. 일부 실시 형태에서, 캡슐은 매일 1회 투여된다. 다른 실시 형태에서, 정제는 일일 다회 투여된다.

[0277] 일부 실시 형태에서, 화합물 1은 매일 투여된다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1은 격일로 투여된다.

[0278] 일부 실시 형태에서, 화합물 1은 일일 1회 투여된다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1은 일일 2회 투여된다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1은 일일 3회 투여된다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1은 일일 4회 투여된다.

[0279] 일부 실시 형태에서, 화합물 1은 질환의 진전, 허용불가능한 독성, 또는 개인의 선택이 있을 때까지 투여된다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1은 질환의 진전, 허용불가능한 독성, 또는 개인의 선택이 있을 때까지 매일 투여된다. 일부 실시 형태에서, 화합물 1은 질환의 진전, 허용불가능한 독성, 또는 개인의 선택이 있을 때까지 격일로 투여된다.

[0280] 환자의 상태가 개선된 경우에, 의사의 재량에 따라 화합물의 투여는 계속적으로 주어질 수 있으며, 대안적으로, 투여되는 약물의 용량은 특정한 길이의 시간 동안 일시적으로 감소되거나 일시적으로 유예될 수 있다 (즉, "약물 휴식"). 약물 휴식의 길이는 단지 예로서, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 35일, 50일, 70일, 100일, 120일, 150일, 180일, 200일, 250일, 280일, 300일, 320일, 350일, 또는 365일을 포함하여, 2일 내지 1년으로 다양할 수 있다. 약물 휴식 동안의 용량 감소율은 단지 예로서 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%를 포함하여 10% 내지 100%일 수 있다.

[0281] 일단 환자의 병태의 개선이 일어났으면, 필요할 경우 유지 용량이 투여된다. 후속적으로, 투여량 또는 투여 빈도, 또는 이들 둘 다는 증상의 함수로서, 개선된 질환, 장애 또는 병태가 유지되는 수준까지 감소될 수 있다. 그러나, 환자는 증상의 임의의 재발시에 간헐적 치료를 장기적으로 필요로 할 수 있다.

[0282] 이러한 양에 상응하는 주어진 에이전트의 양은 특정 화합물, 질환의 중증도, 치료를 필요로 하는 대상체 또는 숙주의 아이덴티티 (identity) (예를 들어, 체중)와 같은 요인에 따라 달라지지만, 그럼에도 불구하고, 상기 양은 예를 들어 투여되는 특정 에이전트, 투여 경로 및 치료되는 대상체 또는 숙주를 비롯하여 사례를 둘러싸고 있는 특정한 상황에 따라 당업계에 공지된 방식으로 일상적으로 결정될 수 있다. 그러나, 일반적으로, 성인 치료에 이용되는 용량은 전형적으로 일일 0.02 내지 5000 mg, 또는 일일 약 1 내지 1500 mg의 범위이다. 원하는 용량은 단회 용량으로, 또는 동시에 (또는 짧은 기간에 걸쳐) 또는 적절한 간격으로 투여되는 분할된 용량으로, 예를 들어, 일일 2회, 3회, 4회 또는 이보다 더 많은 하위용량 (sub-dose)으로 편리하게 주어질 수 있다.

[0283] 본원에 개시된 제약 조성을 또는 제형은 정확한 투여량의 단회 투여에 적합한 단위 투여 형태로 존재할 수 있다. 단위 투여 형태에서, 제형은 적당량의 1가지 이상의 화합물을 함유하는 단위 용량으로 나누어진다. 단위 투여형은 개별적인 양의 제형을 포함하는 패키지의 형태로 존재할 수 있다. 비제한적인 예로는 패키징된 정제 또는 캡슐, 및 바이알 또는 앰풀 중 산체가 있다. 수성 혼탁 조성을 단회 용량의 재밀폐가능하지 않은 용기 중에 패키징될 수 있다. 대안적으로, 다회 용량 재밀폐가능 용기가 사용될 수 있으며, 이 경우, 조성을 중에 방부제를 포함시키는 것이 전형적이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 단위 투여 형태는 140 mg의 화합물 1을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 개체에게는 일일 1개의 단위 투여 형태가 투여된다. 일부 실시 형태에서, 개체에게는 일일 2개의 단위 투여 형태가 투여된다. 일부 실시 형태에서, 개체에게는 일일 3개의 단위 투여 형태가 투여된다. 일부 실시 형태에서, 개체에게는 일일 4개의 단위 투여 형태가 투여된다.

[0284] 전술한 범위는 단지 제안적인 것이며, 그 이유는 개별 치료 요법과 관련된 변수들의 수가 크고, 이러한 권장된

값으로부터 상당히 벗어나는 경우가 흔하기 때문이다. 이러한 투여량은 사용되는 화합물의 활성, 치료되는 질환 또는 병태, 투여 양식, 개별 대상체의 요건, 치료되는 질환 또는 병태의 중증도, 및 의사의 판단에 한정되지 않는 다수의 변수에 따라 변경될 수 있다.

[0285] 이러한 치료 요법의 독성 및 치료 효능은 세포 배양물 또는 실험 동물에서의 표준적인 제약적 절차에 의해 결정될 수 있는데, 이는 LD<sub>50</sub> (모집단의 50%에 대하여 치명적인 용량) 및 ED<sub>50</sub> (모집단의 50%에서 치료적으로 유효한 용량)의 결정을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 독성 효과와 치료 효과 사이의 용량비가 치료 지수이며, 이것은 LD<sub>50</sub>과 ED<sub>50</sub> 사이의 비로서 표현될 수 있다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 세포 배양 분석 및 동물 연구로부터 수득된 데이터는 인간에서 사용하기 위한 소정 범위의 투여량을 제형화하는데 사용될 수 있다. 이러한 화합물의 투여량은 독성을 최소화하여, ED<sub>50</sub>을 포함하는 소정 범위의 순환 농도 내에 있는 것이 바람직하다. 투여량은 이용되는 투여 형태 및 이용되는 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 달라질 수 있다.

#### [0286] 병용 요법

[0287] 특정한 경우에, 화합물 1을 또 다른 치료제와 조합하여 투여하는 것이 적절하다.

[0288] 일 실시 형태에서, 본원에 개시된 조성물 및 방법은 또한, 치료 중인 병태에 대한 특정 유용성을 위하여 선택된 다른 치료용 시약과 함께 사용된다. 일반적으로, 본원에 개시된 조성물, 및 병용 요법이 이용되는 실시 형태에 있어서 다른 에이전트는 동일 제약 조성물 형태로 투여될 필요는 없으며, 상이한 물리적 및 화학적 특성 때문에 상이한 경로에 의해 투여된다. 일 실시 형태에서, 처음 투여는 확립된 프로토콜에 따라 이루어지며, 그 후, 관찰된 효과를 기반으로 하여, 투여량, 투여 양식 및 투여 횟수가 추가로 변형된다.

[0289] 다양한 실시 형태에서, 화합물은 질환의 성질, 환자의 상태, 및 사용되는 화합물의 실제 선택에 따라 함께 (예를 들어, 동시에, 본질적으로 동시에 또는 동일 처리 프로토콜 내에서) 또는 순차적으로 투여된다. 특정 실시 형태에서, 투여 순서의 결정, 및 치료 프로토콜 동안의 각각의 치료제의 투여 반복 횟수는 치료 중인 질환의 평가 및 환자의 상태를 기반으로 한다.

[0290] 본원에 기술된 병용 요법에 있어서, 공동 투여되는 화합물의 투여량은 이용되는 보조 약물 (co-drug)의 유형, 이용되는 특정 약물, 치료되는 질환 또는 병태 등에 따라 달라진다.

[0291] 이러한 배합물의 개별 화합물들은 별개의 제약 제형으로 또는 조합된 제약 제형으로 순차적으로 또는 동시에 투여된다. 일 실시 형태에서, 개별 화합물들은 조합된 제약 제형으로 동시에 투여된다. 공지된 치료제의 적절한 용량은 당업자가 알 것이다.

[0292] 본원에서 언급된 배합물은 편리하게는 제약상 허용가능한 희석제(들) 또는 담체(들)과 함께 제약 조성물의 형태로 사용하기 위한 것으로 주어진다.

[0293] 특정 실시 형태에서, 암 치료를 필요로 하는 개체에서 암을 치료하는 방법이 본원에서 개시되며, 이는 상기 개체에게 소정량의 화합물 1을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 제2 암 치료 요법제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0294] 일부 실시 형태에서, 제2 암 치료 요법제 이전에 Btk 저해제를 투여하는 것은 제2 암 치료 요법제에 대한 면역 매개 반응을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 오파투무맙 이전에 화합물 1을 투여하는 것은 오파투무맙에 대한 면역 매개 반응을 감소시킨다.

[0295] 일부 실시 형태에서, 제2 암 치료 요법제는 화학요법제, 스테로이드, 면역치료제, 표적화된 요법제, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 암 치료 요법제는 B 세포 수용체 경로 저해제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, B 세포 수용체 경로 저해제는 CD79A 저해제, CD79B 저해제, CD19 저해제, Lyn 저해제, Syk 저해제, PI3K 저해제, B1nk 저해제, PLC $\gamma$  저해제, PKC $\beta$  저해제, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시 형태에서, 제2 암 치료 요법제는 항체, B 세포 수용체 신호전달 저해제, PI3K 저해제, IAP 저해제, mTOR 저해제, 면역화학요법제, 방사면역치료제 (radioimmunotherapeutic), DNA 손상제, 프로테오좀 (proteosome) 저해제, Cyp3A4 저해제, 히스톤 데아세틸라아제 저해제, 단백질 키나아제 저해제, 헤지호그 (hedgehog) 저해제, Hsp90 저해제, 텔로머라 아제 저해제, Jak1/2 저해제, 프로테아제 저해제, PKC 저해제, PARP 저해제, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0296] 일부 실시 형태에서, 제2 암 치료 요법제는 클로람부실, 이포스파미드, 독소루비신, 메살라진, 탈리도미드, 레날리도미드, 템시롤리무스, 에베롤리무스, 플루다라빈, 포스타마티닙, 파클리탁셀, 도세탁셀, 오파투무맙, 리툭

시맙, 텍사메타손, 프레드니손, CAL-101, 이브리투모맙, 토시투모맙, 보르테조밉, 웬토스타틴, 엔도스타틴, EPOCH-R, DA-EPOCH-R, 리팜핀, 셀리넥소르, 챔시타빈, 오비누투주맙, 카르무스틴, 사이타라빈, 멜팔란, 우블리톡시맙, 팔보시클립, ACP-196 (아세르타 파르마 (Acerta Pharma) BV), TGR-1202 (티지 테라퓨틱스, 인크. (TG Therapeutics, Inc.)), TEDDI, TEDD, MEDI4736 (아스트라제네카 (AstraZeneca)), ABT-0199 (애브비 (AbbVie)), CC-122 (셀젠 코포레이션 (Celgene Corporation)), LD-AraC, 케토코나졸, 에토포시드, 카르보플라틴, 목시플록사신, 시트로보룸, 메토트렉세이트, 필그라스팀, 메스나, 빈크리스틴, 시클로포스파미드, 에리트로마이신, 보리코나졸, 니볼루맙, 또는 이들의 조합을 포함한다.

- [0297] 일부 실시 형태에서, 제2 암 치료 요법제는 시클로포스파미드, 히드록시다우노루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니손과, 선택적으로, 리툭시맙을 포함한다.
- [0298] 일부 실시 형태에서, 제2 암 치료 요법제는 벤다무스틴, 및 리툭시맙을 포함한다.
- [0299] 일부 실시 형태에서, 제2 암 치료 요법제는 플루다라빈, 시클로포스파미드, 및 리툭시맙을 포함한다.
- [0300] 일부 실시 형태에서, 제2 암 치료 요법제는 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 및 프레드니손과, 선택적으로, 리툭시맙을 포함한다.
- [0301] 일부 실시 형태에서, 제2 암 치료 요법제는 에토포시드, 독소루비신, 빈리스틴, 시클로포스파미드, 프레드니솔론, 및 선택적으로, 리툭시맙을 포함한다.
- [0302] 일부 실시 형태에서, 제2 암 치료 요법제는 텍사메타손 및 레날리도미드를 포함한다.
- [0303] 일부 실시 형태에서, 제2 암 치료제는 프로테아좀 저해제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 치료제는 보르테조밉을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 암 치료제는 에폭시케톤을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 암 치료제는 에폭소미신을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 암 치료제는 테트라펩티드 에폭시케톤을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 암 치료제는 카르필조밉을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 암 치료제는 디술프람, 에피갈로카테킨-3-갈레이트, 살리노스포라미드 A, ONX 0912m CEP-18770, MLN9708, 또는 MG132를 포함한다.
- [0304] 일부 실시 형태에서, 제2 암 치료제는 Cyp3A4 저해제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 암 치료제는 인디나비르, 넬피나비르, 리토나비르, 클라리트로마이신, 이트라코나졸, 케토코나졸, 네파조돈을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 암 치료제는 케토코나졸을 포함한다.
- [0305] 일부 실시 형태에서, 제2 암 치료제는 야누스 키나아제 (Janus Kinase) (JAK) 저해제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 치료제는 레스타우르티닙 (Lestaurtinib), 토파시티닙 (Tofacitinib), 룩솔리티닙 (Ruxolitinib), CYT387, 바리시티닙 (Baricitinib) 또는 파크리티닙 (Pacritinib)을 포함한다.
- [0306] 일부 실시 형태에서, 제2 암 치료제는 히스톤 데아세틸라아제 저해제 (HDAC 저해제, HDI)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 암 치료제는 히드록삼산 (또는 히드록사메이트), 예컨대 트리코스타틴 A, 보리노스탕 (SAHA), 벨리노스탕 (PXD101), LAQ824, 및 파노비노스탕 (LBH589), 환형 테트라펩티드, 예컨대 트라폭신 B, 텁시펩티드, 벤자미드, 예컨대 엔티노스탕 (MS-275), CI994, 및 모세티노스탕 (MGCD0103), 친전자성 케톤, 또는 지방족 산화합물, 예컨대 폐닐부티레이트 및 발프로익산을 포함한다.
- [0307] 추가의 암 치료 요법제는 질소 머스타드 (Nitrogen Mustard), 예를 들어 벤다무스틴, 클로람부실, 클로르메틴, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란, 프레드니무스틴, 트로포스파미드; 알킬 술포네이트, 예컨대 부술판, 만노술판, 트레오술판; 에틸렌 이민, 예컨대 카르보쿠온, 티오태파, 트리아지쿠온; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴, 세무스틴, 스트렙토조신; 에폭시드, 예를 들어 에토글루시드; 다른 알킬화제, 예를 들어 다카르바진, 미토브로니톨, 피포브로만, 테모졸로미드; 폴산 유사체, 예를 들어 메토트렉세이트, 페르메트렉세드, 프랄라트렉세이트, 랄티트렉세드; 퓨린 유사체, 예를 들어 클라드리빈, 클로파라빈, 플루다라빈, 메르캅토퓨린, 넬라라빈, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예를 들어 아자시티딘, 카페시타빈, 카르모푸르, 사이타라빈, 데시타빈, 플루오로우라실, 캡시타빈, 테가푸르; 빈카 알칼로이드, 예를 들어 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 빈플루닌, 비노렐빈; 포도필로톡신 (Podophyllotoxin) 유도체, 예를 들어 에토포시드, 테니포시드; 콜히친 유도체, 예를 들어 데메콜신; 탁산, 예를 들어 도세탁센, 파클리탁센, 파클리탁센 폴리글루멕스; 다른 식물 알칼로이드 및 친연 생성물, 예를 들어 트라백테딘; 악티노마이신, 예를 들어 닉티노마이신; 안트라사이클린, 예를 들어 아클라루비신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미톡산트론, 피라루비신, 발루비신, 조루빈신; 다른 세포독성 항생제, 예를 들어 블레오마이신, 익사베필론, 미토마이신, 플리카마이신; 백금 화합물, 예를 들어 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 사트라플라틴; 메틸히

드라진, 예를 들어 프로카르바진; 감작제, 예를 들어 아미노레불린산, 에파프록시랄, 메틸 아미노레불리네이트, 포르피메르 나트륨, 테모포르핀; 단백질 키나아제 저해제, 예를 들어 다사티닙, 에베롤리무스, 게피티닙, 이마티닙, 라파티닙, 닐로티닙, 파조나닙, 소라페닙, 수니티닙, 템시롤리무스; 다른 항신생물제, 예를 들어 알리트레티노인, 알트레타민, 암자크린, 아나그렐리드, 삼산화비소, 아스파라기나아제, 벡사로텐, 보르테조닙, 셀레콕시브, 데닐류킨 디프리토스, 에스트라무스틴, 히드록시카르바미드, 이리노테칸, 로니다민, 마소프로콜, 밀테포세인, 미토구아존, 미토탄, 오블리메르센, 폐가스파르가아제, 펜토스타틴, 로미펩신, 시티마겐 세라데노벡, 티아조푸린, 토포테칸, 트레티노인, 보리노스탕; 에스트로겐, 예를 들어 디에틸스틸베놀, 에티닐에스트라디올, 포스페스트롤, 폴리에스트라디올 포스페이트; 프로게스토겐, 예를 들어 게스토노론, 메드록시프로게스테론, 메게스트롤; 성선 자극 호르몬 방출 호르몬 유사체, 예를 들어 부세렐린, 고세렐린, 류프로렐린, 트립토렐린; 항에스트로겐, 예를 들어 풀베스트란트, 타목시펜, 토레미펜; 항안드로겐, 예를 들어 비칼루타미드, 플루타미드, 닐루타미드, 효소 저해제, 아미노글루테티미드, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 포르메스탄, 레트로졸, 보로졸; 다른 호르몬 길항제, 예를 들어 아바렐릭스, 데가렐릭스; 면역자극제, 예를 들어 히스타민 2염산염, 미파무르티드, 피도티모드, 플레릭사포르, 로쿠이니벡스, 타이모펜틴; 면역억제제, 예를 들어 에베롤리무스, 구스페리무스, 레플루노미드, 마이코페놀산, 시롤리무스; 칼시뉴린 저해제, 예를 들어 시클로스포린, 타크롤리무스; 다른 면역억제제, 예를 들어 아자티오프린, 레날리도미드, 메토트렉세이트, 탈리도미드; 및 방사성 의약품, 예를 들어, 이오벤구안을 포함한다.

[0308] 추가의 암 치료 요법제는 인터페론, 인터류킨, 종양 피사 인자, 성장 인자 등을 포함한다.

[0309] 추가의 암 치료 요법제는 면역자극제, 예를 들어 안세스팀, 필그라스팀, 레노그라스팀, 몰그라모스팀, 페그필그라스팀, 사르그라모스팀; 인터페론, 예를 들어 천연 인터페론 알파, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파콘-1, 인터페론 알파-n1, 천연 인터페론 베타, 인터페론 베타-1a, 인터페론 베타-1b, 인터페론 감마, 페그인터페론 알파-2a, 페그인터페론 알파-2b; 인터류킨, 예를 들어 알데스류킨, 오프렐베킨; 다른 면역자극제, 예를 들어 BCG 백신, 글라티라메르 아세테이트, 히스타민 2염산염, 이뮤노시아닌, 렌티난, 흑색종 백신, 미파무르티드, 폐가데마아제, 피도티모드, 플레릭사포르, 폴리 I:C, 폴리 ICLC, 로쿠이니벡스, 타소네르민, 타이모펜틴; 면역억제제, 예를 들어 아바타셉트, 아베티무스, 알레파셉트, 항림프구 면역글로불린 (말), 항흉선세포 면역글로불린 (토끼), 에콜리주맙, 에팔리주맙, 에베롤리무스, 구스페리무스, 레플루노미드, 무로맙-CD3, 마이코페놀산, 나탈리주맙, 시롤리무스; TNF 알파 저해제, 예를 들어 아달리무맙, 아펠리모맙, 세르톨리주맙 폐골, 에타네르셉트, 골리무맙, 인플릭시맙; 인터류킨 저해제, 예를 들어 아나킨라, 바실릭시맙, 카나키누맙, 다클리주맙, 메풀리주맙, 릴로나셉트, 토실리주맙, 우스테키누맙; 칼시뉴린 저해제, 예를 들어 시클로스포린, 타크롤리무스; 다른 면역억제제, 예를 들어 아자티오프린, 레날리도미드, 메토트렉세이트, 탈리도미드를 포함한다.

[0310] 추가의 암 치료 요법제는 아달리무맙, 알렘투주맙, 바실릭시맙, 베바시주맙, 세록토리주맙 폐골, 다클리주맙, 에콜리주맙, 에팔리주맙, 겹투주맙, 이브리투모맙 티옥세탄, 인플릭시맙, 무로모맙-CD3, 나탈리주맙, 파니투무맙, 라니비주맙, 리툭시맙, 토시투모맙, 트라스투주맙 등, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0311] 추가의 암 치료 요법제는 단클론 (Monoclonal) 항체, 예를 들어 알렘투주맙, 베바시주맙, 카투막소맙, 세록시맙, 에드레콜로맙, 겹투주맙, 오파투무맙, 파니투무맙, 리툭시맙, 트라스투주맙, 면역억제제, 에콜리주맙, 에팔리주맙, 무로맙-CD3, 나탈리주맙; TNF 알파 저해제, 예를 들어 아달리무맙, 아펠리모맙, 세르톨리주맙 폐골, 골리무맙, 인플릭시맙, 인터류킨 저해제, 바실릭시맙, 카나키누맙, 다클리주맙, 메풀리주맙, 토실리주맙, 우스테키누맙, 방사성 의약품, 이브리투모맙 티옥세탄, 토시투모맙; 다른 단클론 항체, 예를 들어 아바고보맙, 아테카투무맙, 알렘투주맙, 항-CD30 단클론 항체 Xmab2513, 항-MET 단클론 항체 MetMab, 아폴리주맙, 아포맙, 아르시투모맙, 바실릭시맙, 2특이성 항체 2B1, 블리나투모맙, 브렌톡시맙 베도틴, 카프로맙 웬데티드, 식수투무맙, 클라우더시맙, 코나투무맙, 다세투주맙, 데노수맙, 에콜리주맙, 에프라투주맙, 에프라투주맙, 에르투막소맙, 에타라시주맙, 피기투무맙, 프레솔리무맙, 갈릭시맙, 가니투맙, 겹투주맙 오조가미신, 글램바투무맙, 이브리투모맙, 이노투주맙 오조가미신, 이필리무맙, 렉사투무맙, 런투주맙, 런투주맙, 루카투무맙, 마파투무맙, 마투주맙, 밀라투주맙, 단클론 항체 CC49, 네시투무맙, 니모투주맙, 오파투무맙, 오레고보맙, 페르투주맙, 라마쿠리맙, 라니비주맙, 시플리주맙, 소넵시주맙, 타네주맙, 토시투모맙, 트라스투주맙, 트레멜리무맙, 투코투주맙 셀모류킨, 벤투주맙, 비실리주맙, 불로식시맙, 잘루투무맙을 포함한다.

[0312] 추가의 암 치료 요법제는 종양 미세환경, 예컨대 세포 신호전달 네트워크 (예를 들어, 포스파티딜이노시톨 3-키나아제 (PI3K) 신호전달 경로, B 세포 수용체 및 IgE 수용체로부터의 신호전달)에 영향을 주는 에이전트를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 에이전트는 PI3K 신호전달 저해제 또는 syc 키나아제 저해제이다. 일 실시 형태

에서, syk 저해제는 R788이다. 또 다른 실시 형태에는 단지 예로서 엔자스타우린과 같은 PKC γ 저해제가 있다.

[0313] 종양 미세 환경에 영향을 주는 에이전트의 예는 PI3K 신호전달 저해제, syc 키나아제 저해제, 단백질 키나아제 저해제, 예를 들어 다사티닙, 에를로티닙, 에베롤리무스, 게피티닙, 이마티닙, 라파티닙, 닐로티닙, 파조나닙, 소라페닙, 수니티닙, 템시룰리무스; 다른 혈관신생 저해제, 예를 들어 GT-111, JI-101, R1530; 다른 키나아제 저해제, 예를 들어 AC220, AC480, ACE-041, AMG 900, AP24534, Arry-614, AT7519, AT9283, AV-951, 악시티닙, AZD1152, AZD7762, AZD8055, AZD8931, 바페티닙, BAY 73-4506, BGJ398, BGT226, BI 811283, BI6727, BIBF 1120, BIBW 2992, BMS-690154, BMS-777607, BMS-863233, BSK-461364, CAL-101, CEP-11981, CYC116, DCC-2036, 디나시클립, 도비티닙 락테이트, E7050, EMD 1214063, ENMD-2076, 포스타마티닙 2나트륨, GSK2256098, GSK690693, INCB18424, INNO-406, JNJ-26483327, JX-594, KX2-391, 리니파닙, LY2603618, MGCD265, MK-0457, MK1496, MLN8054, MLN8237, MP470, NMS-1116354, NMS-1286937, ON 01919.Na, OSI-027, OSI-930, Btk 저해제, PF-00562271, PF-02341066, PF-03814735, PF-04217903, PF-04554878, PF-04691502, PF-3758309, PHA-739358, PLC3397, 프로게니포이에틴, R547, R763, 라무시루맙, 레고라페닙, R05185426, SAR103168, SCH 727965, SGI-1176, SGX523, SNS-314, TAK-593, TAK-901, TKI258, TLN-232, TTP607, XL147, XL228, XL281R05126766, XL418, XL765를 포함한다.

[0314] Btk 저해제 화합물과 조합하여 사용하기 위한 항암제의 추가의 예는 미토겐 활성화되는 단백질 키나아제 신호전달의 저해제, 예를 들어 U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, 워트만닌, 또는 LY294002; Syk 저해제; mTOR 저해제; 및 항체 (예를 들어, 리툭산)를 포함한다.

[0315] Btk 저해제 화합물과 조합되어 이용될 수 있는 다른 항암제는 아드리아마이신, 닥티노마이신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 시스플라틴, 아시비신; 아클라루비신; 아코다졸 염산염; 아크로닌; 아도젤레신; 알데스류킨; 알트레타민; 암보마이신; 아메탄트론 아세테이트; 아미노글루테티미드; 암사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아스파라기나아제; 아스페를린; 아자시티딘; 아제테파; 아조토마이신; 바티마스탓; 벤조데파; 비칼루타미드; 비산트렌 염산염; 비스나피드 디메실레이트; 비겔레신; 블레오마이신 슬레이트; 브래퀴나르 나트륨; 브로피리민; 부술판; 각티노마이신; 칼루스테론; 카라세미드; 카르베티메르; 카르보플라틴; 카르무스틴; 카루비신 염산염; 카르젤헤신; 세데핀골; 클로람부실; 시룰레마이신; 클라드리빈; 크리스나톨 메실레이트; 시클로포스파미드; 사이타라빈; 다카르바진; 다우노루비신 염산염; 데시타빈; 엑소르마플라틴; 데자구아닌; 데자구아닌 메실레이트; 디아지쿠온; 독소루비신; 독소루비신 염산염; 드롤록시펜; 드롤록시펜 시트레이트; 드로모스타놀론 프로페오네이트; 두아조마이신; 에다트렉세이트; 에플로르니틴 염산염; 엘사미트루신; 엔로플라틴; 엔프로메이트; 에피프로피딘; 에피루비신 염산염; 에르볼로졸; 에소루비신 염산염; 에스트라무스틴; 에스트라무스틴 포스페이트 나트륨; 에타니다졸; 에토포시드; 에토포시드 포스페이트; 에토프린; 파드로졸 염산염; 파자라빈; 펜테티니드; 플록수리딘; 플루다라빈 포스페이트; 플루오로우라실; 플루오로시타빈; 포스쿠이돈; 포스트리에신 나트륨; 켐시타빈; 켐시타빈 염산염; 히드록시우레아; 이다루비신 염산염; 이포스파미드; 이이모포신; 인터류킨 II (재조합 인터류킨 II, 또는 rIL2를 포함함), 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n1; 인터페론 알파-n3; 인터페론 베타-1a; 인터페론 감마-1b; 이프로플라틴; 이리노테칸 염산염; 란레오티드 아세테이트; 레트로졸; 류프롤리드 아세테이트; 리아로졸 염산염; 로메트렉솔 나트륨; 로무스틴; 로속산트론 염산염; 마소프로콜; 마이탄신; 메클로레타민 염산염; 메게스트롤 아세테이트; 멜렌게스트롤 아세테이트; 멜팔란; 메노가릴; 메르캅토퓨린; 메토트렉세이트; 메토트렉세이트 나트륨; 메토프린; 메투레데파; 미틴도미드; 미토카르신; 미토크로민; 미토길린; 미토말신; 미토마이신; 미토스페르; 미토탄; 미톡산트론 염산염; 마이코페놀산; 노코다조이에; 노갈라마이신; 오르마플라틴; 옥시수란; 폐가스파르가아제; 펠리오마이신; 펜타무스틴; 폐플로마이신 슬레이트; 퍼포스파미드; 퍼포브로만; 퍼포술판; 퍼록산트론 염산염; 폴리카마이신; 폴로메스탄; 포르피메르 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카르바진 염산염; 퓨로마이신; 퓨로마이신 염산염; 퍼라조푸린; 리보프린; 로글레티미드; 사핀골; 사핀골 염산염; 세무스틴; 심트라젠; 스파르포세이트 나트륨; 스파르소마이신; 스피로게르마늄 염산염; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 술로페누르; 텔리소마이신; 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔록산트론 염산염; 테모포르핀; 테니포시드; 테록시론; 테스토락톤; 티아미프린; 티오구아닌; 티오테파; 티아조푸린; 티라파자민; 토레미펜 시트레이트; 트레스톨론 아세테이트; 트리시리빈 포스페이트; 트리메트렉세이트; 트리메트렉세이트 글루큐로네이트; 트립토렐린; 투불로졸 염산염; 우라실 머스타드; 우레데파; 바프레오티드; 베르테포르핀; 빈블라스틴 슬레이트; 빈크리스틴 슬레이트; 빈데신; 빈데신 슬레이트; 비네페인 슬레이트; 빈글리시네이트 슬레이트; 빈류로신 슬레이트; 비노렐빈 타르트레이트; 빈로시딘 슬레이트; 빈줄리딘 슬레이트; 보로졸; 제니플라틴; 지노스타틴; 조루비신 염산염을 포함한다.

[0316] Btk 저해제 화합물과 조합되어 이용될 수 있는 다른 항암제는 20-에피(epi)-1, 25 디히드록시비타민 D3; 5-에

티닐우라실; 아비라테론; 아클라루비신; 아실풀벤; 아데사이페놀; 아도젤레신; 알데스류킨; ALL-TK 길항제; 알트레타민; 암바무스틴; 암비독스; 암미포스틴; 암노레불린산; 암루비신; 암사크린; 아나그렐리드; 아나스트로졸; 안드로그라폴리드; 혈관신생 저해제; 길항제 D; 길항제 G; 안타렐릭스; 항-배방화 형태형성 단백질-1; 항안드로겐, 전립선 암종; 항에스트로겐; 항신생물약; 안티센스 (antisense) 올리고뉴클레오티드; 아피디콜린 글리시네이트; 아폽토시스 유전자 조정제; 아폽토시스 조절제; 아퓨린산; 아라 (ara)-CDP-DL-PTBA; 아르기닌 데아미나아제; 아술라크린; 아타메스탄; 아트리무스틴; 악시나스타틴 1; 악시나스타틴 2; 악시나스타틴 3; 아자세트론; 아자톡신; 아자티로신; 박카틴 III 유도체; 발라놀; 바티마스탕; BCR/ABL 길항제; 벤조클로린; 벤조일스타우로스포린; 베타 락탐 유도체; 베타 알레틴; 베타클라마이신 B; 베타루란산; bFGF 저해제; 비칼루타미드; 비산트렌; 비스아지리디닐스페민; 비스나페드; 비스트라텐 A; 비젤레신; 브레플레이트; 브로파리민; 부도티탄; 부티오닌 술폭시민; 칼시포트리올; 칼포스틴 C; 캄포테신 유도체; 카나리폭스 IL-2; 카페시타빈; 카르복사미드-아미노-트리아졸; 카르복시아미도트리아졸; CaRest M3; CARN 700; 연골 유래된 저해제; 카르겔레신; 카제인 키나아제 저해제(ICOS); 카스타노스페민; 세크로핀 B; 세트로렐릭스; 클로를른스; 클로로퀴녹살린술폰아미드; 시카프로스트; 시스-포피린; 클라드리빈; 클로미펜 유사체; 클로트리마졸; 콜리스마이신 A; 콜리스마이신 B; 콤브레타스타틴 A4; 콤브레타스타틴 유사체; 코나게닌; 크람베쉬딘 816; 크리스나톨; 크립토피신 8; 크립토피신 A 유도체; 큐라신 A; 시클로펜탄트라퀴논; 시클로플라탐; 사이페마이신; 사이타라빈 옥포스페이트; 세포용해 인자; 사이토스타틴; 다클럭시맙; 데시타빈; 데히드로디엠닌 B; 데슬로렐린; 텍사메타손; 텍시포스파미드; 텍스라족산; 텍스베라파밀; 디아지쿠온; 디템닌 B; 디독스; 디에틸노르스페민; 디히드로-5-아자시티딘; 9-디옥사마이신; 디페닐 스퍼로무스틴; 도코사놀; 돌라세트론; 독시플루리딘; 드롤록시펜; 드로나비놀; 듀오카르마이신 SA; 앱셀렌; 에코무스틴; 에델포신; 에드레콜로맙; 에플로르니틴; 엘레멘; 에미테푸르; 에피루비신; 에프리스테리드; 에스트라무스틴 유사체; 에스트로겐 작동제; 에스트로겐 길항제; 에타니다졸; 에토포시드 포스페이트; 액세메스탄; 파드로졸; 파자라빈; 펜레티니드; 필그라스팀; 피나스테리드; 플라보피리돌; 플레겔라스틴; 플루아스테론; 플루다라빈; 플루오로다우노루니신 염산염; 포르페니멕스; 포르메스탄; 포스트리에신; 포테무스틴; 가돌리늄 텍사피린; 질산갈륨; 갈로시타빈; 가니렐릭스; 젤라티나아제 저해제; 겹시타빈; 글루타티온 저해제; 헵술팜; 헤레굴린; 헥사메틸렌 비스아세트아미드; 하이페리신; 이반드론산; 이다루비신; 이독시펜; 이드라만톤; 일모포신; 일로마스탕; 이미다조아크리돈; 이미퀴모드; 면역자극 웨პ티드; 인슐린, 예를 들어 성장 인자-1 수용체 저해제; 인터페론 작동제; 인터페론; 인터류킨; 이오벤구안; 요오도독소루비신; 이포메아놀, 4-; 이로플락트; 이르소글라딘; 이소벤가졸; 이소호모할리콘드린 B; 이타세트론; 자스플라키놀리드; 카힐랄리드 F; 라멜라린-N 트리아세테이트; 란레오티드; 레이나마이신; 레노그라스팀; 렌티난 술페이트; 렙톨스타틴; 레트로졸; 백혈병 저해 인자; 백혈구 알파 인터페론; 류프롤리드+에스트로겐+프로게스테론; 류프로렐린; 레바미솔; 리아로졸; 선형 폴리아민 유사체; 친유성 이당 웨პ티드; 친유성 백금 화합물; 리소클리나미드 7; 로바플라틴; 롬브리신; 로메트렉솔; 로니다민; 로속산트론; 로바스타틴; 록소리빈; 루르토테칸; 루테튬 텍사피린; 라이소필린; 용해성 (lytic) 웨პ티드; 마이탄신; 만노스타틴 A; 마리마스탕; 마소프로콜; 마스핀; 마트리라이신 저해제; 매트릭스 메탈로프로테이나아제 저해제; 메노가릴; 메르바론; 메테렐린; 메티오니나아제; 메토클로프라미드; MIF 저해제; 미페프리스톤; 밀테포신; 미리모스팀; 미스매치 (mismatched) 이중 가닥 RNA; 미토구아존; 미토락톨; 미토마이신 유사체; 미토나페드; 미토톡신(mitotoxin) 섬유모세포 성장 인자-사포린; 미톡산트론; 모파로텐; 몰그라모스팀; 단클론 항체, 인간 융모성 성선 자극 호르몬; 모노포스포릴지질 A+미오박테륨 (myobacterium) 세포벽 sk; 모피다몰; 다중 약물 내성 유전자 저해제; 다중 종양 억제자 1-기반의 치료제; 머스타드 항암제; 마이카페록시드 B; 마이코박테리아 세포벽 추출물; 마이리아포론; N-아세틸디날린; N-치환 벤자미드; 나파렐린; 나그레스틴; 날록손+웬타조신; 나파빈; 나프테르핀; 나르토그라스팀; 네다풀라틴; 네모루비신; 네리드론산; 중성 엔도웨პ티다아제; 닐루타미드; 니사마이신; 니트릭 옥시드 조정제; 니트록시드 산화방지제; 니트룰린; 06-벤질구아닌; 옥트레오티드; 오키세논; 올리고뉴클레오티드; 오나프리스톤; 온단세트론; 온단세트론; 오라신; 경구 사이토카인 유도제; 오르마플라틴; 오사테론; 옥살리플라틴; 옥사우노마이신; 팔라우아민; 팔미토일리족신; 파미드론산; 파낙시트리올; 파노미펜; 파라박틴; 파젤파린; 페가스파르가아제; 펠데신; 펜토산 폴리솔페이트 나트륨; 펜토스타틴; 펜트로졸; 퍼플루브론; 퍼포스파미드; 페릴릴알코올; 페나지노마이신; 페닐아세테이트; 포스파타아제 저해제; 피시바닐; 필로카르핀 염산염; 피라루비신; 피리트렉심; 플라세틴 A; 플라세틴 B; 플라스미노겐 활성자 저해제; 백금 치약; 백금 화합물; 백금-트리아민 치약; 포르피메르 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니손; 프로필 비스-아크리돈; 프로스타글란дин J2; 프로테아좀 저해제; 단백질 A-기반의 면역 조정제; 단백질 키나아제 C 저해제; 미세조류 (microalgal) 단백질 키나아제 C 저해제; 단백질 티로신 포스파타아제 저해제; 퓨린 뉴클레오시드 포스포릴라아제 저해제; 푸르퓨린; 피라졸로아크리딘; 피리독실화 (pyridoxylated) 헤모글로빈 폴리옥시에틸렌 콘쥬게이트 (conjugate); raf 길항제; 랄티트렉세드; 라모세트론; ras 파르네실 단백질 트랜스퍼라아제 저해제; ras 저해제; ras-GAP 저해제; 테메틸화된

(demethylated) 레텔립틴; 레늄 Re 186 에티드로네이트; 리족신; 리보자임; RII 레틴아미드; 로글레티미드; 로히투킨; 로무르티드; 로쿠이니멕스; 루비기논 B1; 루복실; 사핀콜; 사인토핀; SarCNU; 사르코피톨 A; 사르그라모스팀; Sdi 1 모방체; 세무스틴; 노화 유래 저해제 1; 센스(sense) 올리고뉴클레오티드; 신호 전달 저해제; 신호 전달 조정제; 단쇄 항원 결합 단백질; 시조피란; 소부족산; 나트륨 보로캅테이트; 나트륨 페닐아세테이트; 솔베를; 소마토메딘 결합 단백질; 소네르민; 스파르포스산; 스피카마이신 D; 스피로무스틴; 스플레노웬틴; 스폰기스타틴 1; 스쿠알라민; 줄기 세포 저해제; 줄기 세포 분열 저해제; 스티파이아미드; 스트로멜라이신 저해제; 술피노신; 초활성 혈관작용성 장 템퍼드 길항제; 수라디스타; 수라민; 스와인소닌; 합성 글리코스아미노글리칸; 탈리무스틴; 타목시펜 메티오디드; 타우로무스틴; 타자로텐; 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔루라피릴륨; 텔로미라아제 저해제; 테모포르핀; 테모졸로미드; 테니포시드; 테트라클로로데카옥시드; 테트라조민; 탈리블라스틴; 티오코랄린; 트롬보포이에틴; 트롬보포이에틴 모방체; 타이말파신; 타이모포이에틴 수용체 작동제; 타이모트리난; 갑상선 자극 호르몬; 주석 에틸 에티오푸르퓨린; 티라파자민; 티타노센 비클로라이드; 톱센틴; 토레미펜; 만능 줄기 세포 인자; 번역 저해제; 트레티노인; 트리아세틸우리딘; 트리시리빈; 트리메트렉세이트; 트립토렐린; 트로피세트론; 투로스테리드; 티로신 키나아제 저해제; 타이르포스틴; UBC 저해제; 우베니멕스; 요생식동 유래된 성장 저해 인자; 유로키나아제 수용체 길항제; 바프레오티드; 바리올린 B; 벡터 시스템, 적혈구 유전자 치료제; 벨라레솔; 베라민; 베르딘; 베르테포르핀; 비노렐빈; 빈살틴; 비탁신; 보로졸; 자노테론; 제니플라틴; 질라스코르브; 및 지노스타틴 스티말라머를 포함한다.

[0317]

Btk 저해제 화합물과 조합되어 이용될 수 있는 또 다른 항암제는 알킬화제, 대사 길항 물질, 천연 생성물, 또는 호르몬, 예를 들어, 질소 머스타드 (예를 들어, 메클로로에타민, 시클로포스파미드, 클로람부실 등), 알킬 술포네이트 (예를 들어, 부술판), 니트로소우레아 (예를 들어, 카르무스틴, 로무스틴 등), 또는 트리아젠 (데카르바진 등)을 포함한다. 대사 길항 물질의 예는 폴산 유사체 (예를 들어, 메토트렉세이트), 또는 피리미딘 유사체 (예를 들어, 사이타라빈), 퓨린 유사체 (예를 들어, 메르캅토퓨린, 티오구아닌, 웬토스타틴)를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0318]

Btk 저해제 화합물과 조합되어 이용될 수 있는 알킬화제의 예는 질소 머스타드 (예를 들어, 메클로로에타민, 시클로포스파미드, 클로람부실, 멜팔란 등), 에틸렌이민 및 메틸멜라민 (예를 들어, 헥사메틸멜라민, 티오텐파), 알킬 술포네이트 (예를 들어, 부술판), 니트로소우레아 (예를 들어, 카르무스틴, 로무스틴, 세무스틴, 스트렙토조신 등), 또는 트리아젠 (데카르바진 등)을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 대사 길항 물질의 예는 폴산 유사체 (예를 들어, 메토트렉세이트), 또는 피리미딘 유사체 (예를 들어, 플루오로우라실, 플록소우리딘, 사이타라빈), 퓨린 유사체 (예를 들어, 메르캅토퓨린, 티오구아닌, 웬토스타틴)를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0319]

안정화된 미세소관으로 인하여 G2-M기에서 세포를 저지함으로써 작용하고 Btk 저해제 화합물과 조합되어 사용될 수 있는 항암제의 예는, 제한 없이, 하기의 시판 약물 및 개발 중인 약물을 포함한다: 에르불로졸 (Erbulozole) (R-55104로도 공지됨), 돌라스타틴 (Dolastatin) 10 (DLS-10 및 NSC-376128로도 공지됨), 미보불린 이세티오네이트 (Mivobulin isethionate) (CI-980으로도 공지됨), 빙크리스틴, NSC-639829, 디스코데르몰리드 (Discodermolide) (NVP-XX-A-296로도 공지됨), ABT-751 (애보트 (Abbott), E-7010로도 공지됨), 알토리르틴 (Altorhydrin) (예컨대 알토리르틴 A 및 알토리르틴 C), 스폰기스타틴 (Spongistatin)(예컨대 스폰기스타틴 1, 스폰기스타틴 2, 스폰기스타틴 3, 스폰기스타틴 4, 스폰기스타틴 5, 스폰기스타틴 6, 스폰기스타틴 7, 스폰기스타틴 8, 및 스폰기스타틴 9), 세마도틴 (Cemadotin) 염산염 (LU-103793 및 NSC-D-669356으로도 공지됨), 에포틸론 (Epothilone) (예컨대 에포틸론 A, 에포틸론 B, 에포틸론 C (데속시에포틸론 A 또는 dEpoA로도 공지됨), 에포틸론 D (KOS-862, dEpoB, 및 데속시에포틸론 B로도 칭해짐), 에포틸론 E, 에포틸론 F, 에포틸론 B N-옥시드, 에포틸론 A N-옥시드, 16-아자-에포틸론 B, 21-아미노에포틸론 B (BMS-310705로도 공지됨), 21-히드록시에포틸론 D (데속시에포틸론 F 및 dEpoF로도 공지됨), 26-플루오로에포틸론), 아우리스타틴 (Auristatin) PE (NSC-654663로도 공지됨), 소블리도틴 (Soblidotin) (TZT-1027로도 공지됨), LS-4559-P (파마시아 (Pharmacia), LS-4577로도 공지됨), LS-4578 (파마시아, LS-477-P로도 공지됨), LS-4477 (파마시아), LS-4559 (파마시아), RPR-112378 (아벤티스 (Aventis)), 빙크리스틴 솔레이트, DZ-3358 (다이이치 (Daiichi)), FR-182877 (후지사와 (Fujisawa), WS-9885B로도 공지됨), GS-164 (타케다 (Takeda)), GS-198 (타케다), KAR-2 (헝가리 과학원 (Hungarian Academy of Sciences)), BSF-223651 (巴斯夫 (BASF), ILX-651 및 LU-223651로도 공지됨), SAH-49960 (릴리 (Lilly)/노바티스 (Novartis)), SDZ-268970(릴리/노바티스), AM-97(아르마드 (Armad)/쿄와 하코 (Kyowa Hakko)), AM-132(아르마드), AM-138 (아르마드/쿄와 하코), IDN-5005 (인데나 (Indena)), 크립토피신 52 (LY-355703로도 공지됨), AC-7739 (아지노모토 (Ajinomoto), AVE-8063A 및 CS-39.HCl로도 공지됨), AC-7700 (아지노모토, AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-LSer.HCl, 및 RPR-258062A로도 공지됨), 비틸레부아미드

(Vitilevuamide), 투불라이신 (Tubulysin) A, 카나덴솔 (Canadensol), 센타우레이딘 (Centaureidin) (NSC-106969로도 공지됨), T-138067 (툴라릭 (Tularik), T-67, TL-138067 및 TI-138067로도 공지됨), COBRA-1 (파커 휴즈 인스티튜트 (Parker Hughes Institute), DDE-261 및 WHI-261로도 공지됨), H10 (캔자스 스테이트 유니버시티 (Kansas State University)), H16 (캔자스 스테이트 유니버시티), 온코시딘 (Oncocidin) A1 (BTO-956 및 DIME로도 공지됨), DDE-313 (파커 휴즈 인스티튜트), 피지아놀리드 (Fijianolide) B, 라울리말리드 (Laulimalide), SPA-2 (파커 휴즈 인스티튜트), SPA-1 (파커 휴즈 인스티튜트, SPIKET-P로도 공지됨), 3-IAABU (사이토스켈레톤(Cytoskeleton)/마운트 시나이 스쿨 오브 메디슨 (Mt. Sinai School of Medicine), MF-569로도 공지됨), 나르코신 (Narcosine) (NSC-5366으로도 공지됨), 나스카핀 (Nascapine), D-24851 (아스타 메디카 (Asta Medica)), A-105972 (애보트), 헤미아스테를린 (Hemiassterlin), 3-BAABU (사이토스켈레톤/마운트 시나이 스쿨 오브 메디슨, MF-191로도 공지됨), TMPN (애리조나 스테이트 유니버시티 (Arizona State University)), 바나도센 (Vanadocene) 아세틸아세토네이트, T-138026 (툴라릭), 몬사트롤 (Monsatrol), 이나노신 (Inanocine) (NSC-698666로도 공지됨), 3-IAABE (사이토스켈레톤/마운트 시나이 스쿨 오브 메디슨), A-204197 (애보트), T-607 (툴라릭 (Tularik), T-900607로도 공지됨), RPR- 115781(아벤티스), 엘류테로빈 (Eleutherobin) (예컨대 디스메틸엘류테로빈, 디사에틸엘류테로빈, 이소엘류테로빈 (Isoeleutherobin) A, 및 Z-엘류테로빈), 카리바에오시드 (Caribaeoside), 카리바에올린 (Caribaeolin), 할리콘드린 (Halichondrin) B, D-64131 (아스타 메디카), D-68144 (아스타 메디카), 디아조나미드 (Diazonamide) A, A-293620 (애보트), NPI-2350 (네레우스 (Nereus)), 타칼로놀리드 (Taccalonolide) A, TUB-245 (아벤티스), A-259754 (애보트), 디오조스타틴 (Diozostatin), (-)-페닐아히스틴 (Phenylahistin) (NSCL-96F037로도 공지됨), D-68838 (아스타 메디카), D-68836 (아스타 메디카), 마이오세베린 (Myoseverin) B, D-43411 (젠타리스 (Zentaris), D-81862로도 공지됨), A-289099 (애보트), A-318315 (애보트), HTI-286 (SPA-110로도 공지됨, 트리플루오로아세테이트염)(와이에트 (Wyeth)), D-82317 (젠타리스), D-82318 (젠타리스), SC-12983 (엔씨아이 (NCI)), 레스베라스타틴 (Resverastatin) 포스페이트 나트륨, BPR-OY-007 (미국 국립 보건 연구원(National Health Research Institutes)), 및 SSR-250411 (사노피 (Sanofi)).

[0320]

개체가 자가면역 질환, 염증성 질환, 또는 알러지 질환을 앓고 있거나 상기 질환을 앓을 위험이 있는 경우, 화합물 1은 임의로 조합된 하기 치료제 중 1가지 이상과 함께 사용될 수 있다: 면역억제제 (예를 들어, 타크롤리무스, 시클로스포린, 라파마이신, 메토트렉세이트, 시클로포스파미드, 아자티오프린, 메르캅토퓨린, 마이코페놀레이트, 또는 FTY720), 글루코코르티코이드 (예를 들어, 프레드니손, 코르티손 아세테이트, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 베타메타손, 트리암시놀론, 베클로메타손, 플루드로코르티손 아세테이트, 데옥시코르티코스테론 아세테이트, 알도스테론), 비스테로이드계 항염증약 (예를 들어, 살리실레이트, 아릴알칸산, 2-아릴프로피온산, N-아릴안트라닐산, 옥시캄, 콕시브, 또는 숀폰아닐리드), Cox-2-특이적 저해제 (예를 들어, 발데콕시브, 셀레콕시브, 또는 로페콕시브), 레플루노미드, 금 티오글루코스, 금 티오말레이트, 아우로핀, 술파살라진, 히드록시클로로퀴닌, 미노사이클린, TNF- $\alpha$  결합 단백질(예를 들어, 인플릭시맙, 에타네르셉트, 또는 아달리무맙), 아바타셉트, 아나킨라, 인터페론- $\beta$ , 인터페론- $\gamma$ , 인터류킨-2, 알러지 백신, 항히스타민, 항류코트리엔, 베타-작동제, 테오필린, 또는 항콜린제.

[0321]

키트/제조 물품

[0322]

본원에 기술된 치료적 이용 방법에서 사용하기 위한 키트 및 제조 물품이 또한 본원에 기술된다. 이러한 키트는 바이알, 튜브 등과 같은 1개 이상의 용기를 수용하도록 구획화된 용기, 패키지, 또는 캐리어를 포함하는데, 상기 용기(들) 각각은 본원에 기술된 방법에서 사용되는 별개 요소들 중 하나를 포함한다. 적합한 용기는 예를 들어 보틀 (bottle), 바이알, 시린지 및 테스트 튜브를 포함한다. 일 실시 형태에서, 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 재료로 형성된다.

[0323]

본원에 제공된 제조 물품은 패키징 재료를 포함한다. 의약품의 패키징에 사용하기 위한 패키징 재료는 예를 들어 미국 특허 제5,323,907호의 것을 포함한다. 의약품 패키징 재료의 예는 블리스터 팩, 보틀, 튜브, 백, 용기, 보틀, 및 선택된 제형 및 의도된 투여 양식 및 치료에 적합한 임의의 패키징 재료를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0324]

일부 실시 형태에서, 본원에 기술된 화합물 또는 조성물은 활성 성분을 함유하는 1개 이상의 단위 투여 형태를 포함할 수 있는 패키지 또는 디스펜서 (dispenser) 디바이스 형태로 제시된다. 본원에 기술된 화합물 또는 조성물은 단독으로 패키징되거나, 또 다른 화합물 또는 또 다른 성분 또는 첨가제와 함께 패키징된다. 일부 실시 형태에서, 패키지는 제약 조성물의 성분들 중 1가지 이상으로 충전된 1개 이상의 용기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 패키지는 금속 또는 플라스틱 포일, 예컨대 블리스터 팩을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 패키지 또는

디스펜서 디바이스는 투여에 대한 설명서, 예컨대 신생물 질환 치료용 화합물 또는 조성물의 투여에 대한 설명서를 동반한다. 일부 실시 형태에서, 패키지 또는 디스펜서는 의약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 용기와 결부된 통지서를 동반하며, 상기 통지서는 인간 투여용 또는 수의학적 투여용 약물의 형태에 대한 상기 기관에 의한 승인을 반영한다. 일부 실시 형태에서, 이러한 통지서는 예를 들어 처방약에 대한 미국 식품의약국 (U.S. Food and Drug Administration)에 의해 승인된 라벨링, 또는 승인된 제품에 대한 인서트 (insert)이다. 일부 실시 형태에서, 상용성의 제약 담체 중에 제형화된 본원에 기술된 화합물을 포함하는 조성물이 제조되며, 이는 적절한 용기 내에 넣어지고, 지시된 병태의 치료용으로 라벨링된다. 예를 들어, 용기(들)는 선택적으로 조성물 형태의 또는 또 다른 에이전트와 조합된 화합물 1을 포함하는데, 이는 본원에 개시된 바와 같다. 이러한 키트는 선택적으로, 본원에 기술된 방법에서의 그의 사용과 관련한 설명서 또는 확인 설명 (identifying description) 또는 라벨을 포함한다.

[0325] 전형적으로 키트는 내용물을 열거하는 라벨 및/또는 사용 설명서, 및 패키지 인서트 (사용 설명서와 함께임)를 포함한다. 설명서 세트가 또한 전형적으로 포함된다.

[0326] 일 실시 형태에서, 라벨은 용기 상에 있거나 용기와 결부되어 있다. 일 실시 형태에서, 라벨은, 라벨을 형성하는 문자, 숫자 또는 다른 캐릭터가 용기 그 자체 내로 에칭되거나, 용기 내에 몰딩되거나 (molded), 부착될 경우 용기 상에 있는 것이며, 라벨은 용기를 또한 붙들고 있는 리셉터를 (receptacle) 또는 캐리어 내에 존재할 경우, 예를 들어, 패키지 인서트로서 존재할 경우 용기와 결부된 것이다. 일 실시 형태에서, 라벨은 내용물이 특정한 치료적 응용에 사용되어야 함을 나타내기 위하여 사용된다. 또한 라벨은 본원에 기술된 방법에서와 같이, 내용물의 사용에 대한 지시를 나타낸다.

[0327] 특정한 실시 형태에서, 제약 조성물은 본원에 제공된 화합물을 함유하는 1개 이상의 단위 투여 형태를 포함하는 팩 또는 디스펜서 디바이스 형태로 제시된다. 팩은 예를 들어 금속 또는 플라스틱 포일, 예컨대 블리스터 팩을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 팩 또는 디스펜서 디바이스는 투여에 대한 설명서를 동반한다. 일 실시 형태에서, 팩 또는 디스펜서는 의약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 용기와 결부된 통지서를 또한 동반하며, 상기 통지서는 인간 투여용 또는 수의학적 투여용 약물의 형태에 대한 상기 기관에 의한 승인을 반영한다. 이러한 통지서는 예를 들어 처방약에 대한 미국 식품의약국에 의해 승인된 라벨링, 또는 승인된 제품에 대한 인서트이다. 일 실시 형태에서, 상용성의 제약 담체 중에 제형화된 본원에 제공된 화합물을 함유하는 조성물이 또한 제조되며, 적절한 용기 내에 넣어지고, 지시된 병태의 치료용으로 라벨링된다.

#### [0328] 실시예

[0329] 다음 실시예는 본 발명을 설명하고자 하는 것이며, 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

#### [0330] 실험 섹션

##### [0331] 실시예 1

[0332] 이러한 조성물의 예는 다음과 같이 표 1에 설명되어 있을 수 있으며, 여기서, 본 발명의 특정 조성물을 제조하였다:

[0333]

[표 1]

## 이브루티닙 필름 코팅 정제의 정성적 및 정량적 조성

성분	품질 기준	기능	“A”		“B”	
			560 mg		140 mg	
			mg/정제	% w/w	mg/정제	% w/w
<b>과립내</b>						
이브루티닙 <sup>a</sup>	회사 표준	활성제	560	67.96	140	67.96
만니톨 <sup>a</sup>	Ph.Eur.	총전제	40	4.85	10	4.85
소듐 라우릴 설페이트	Ph.Eur.	습윤제	8	0.97	2	0.97
크로스포비돈	Ph.Eur.	봉해제	60	7.28	15	7.28
포비돈	Ph.Eur.	결합제	16	1.94	4	1.94
정제수 <sup>c</sup>	회사 표준	비히클	적당량		적당량	
<b>과립외</b>						
소듐 라우릴 설페이트	Ph.Eur.	습윤제	48	5.83	12	5.83
크로스포비돈	Ph.Eur.	봉해제	60	7.28	15	7.28
콜로이드성 이산화규소	Ph.Eur.	글리단트	4	0.49	1	0.49
마그네슘	Ph.Eur.	활택제	4	0.49	1	0.49
<b>비코팅된 정제의 총 중량 (mg)</b>			<b>800</b>		<b>200</b>	
오파드라이 (화이트)	회사 표준	필름 코팅제	24	2.91	6	2.91
정제수 <sup>c</sup>	회사 표준	비히클	적당량		적당량	
<b>코팅된 정제의 총 중량</b>			<b>824</b>	100	<b>206</b>	1

<sup>a</sup> 이브루티닙의 순도를 기반으로 하여 양을 조정함<sup>b</sup> 비-소 (non-bovine) 등급<sup>c</sup> 미량으로 잔존하는 것을 제외하고는 피니싱된 (finished) 생성물에 잔존하지 않음

[0334]

[0335] 실시예 2

[0336]

하기 제형도 본원에 설명된 절차에 따라 제조하였다 (그리고, 정제가 필름-코팅될 때, 본원에서 "트리트먼트 B"로 칭한다):

	WG, 70% API, 1: 10 API: SLS, 크로스포비돈, 만니톨	
배치 (batch)	개발 및 규모 확대용 배치	
	mg/정제	% (w/w)
<b>과립내 총</b>		
PCI-32765 ("이브루티닙")	560.0	70.0
만니톨 (펄리톨) (Pearlitol) SD 200)	40.0	5.0
SLS (콜리포르 파인) (Kolliphor Fine))	8.0	1.0
크로스포비돈 XL	60.0	7.5
PVP K29/32	16.0	2.0
<b>과립외 총</b>		
SLS (콜리포르 파인)	48.0	6.0
크로스포비돈 XL	60.0	7.5
이산화규소 (에어로실 (Aerosil) 200)	4.0	0.5
스테아르산마그네슘	4.0	0.5
<b>합계</b>	<b>800.0</b>	<b>100.0</b>

[0337]

[0338] 또한, 필름-코팅을 실시예 1에서 이용한 바와 같이 이용할 수 있다 (예를 들어 필름-코팅제, 예컨대 오파드라이 및 정제수 (비히클로서)). 이 경우, w/w 백분율은 이에 따라 변할 수 있다. 상기 실시예 2를 실시예 1의 제형 "A"에서 설명한 바와 같이 필름-코팅하고, 본원에서 "트리트먼트 B"로 칭한다.

[0339]

#### 제형 치수

[0340]

본원에 나타낸 바와 같이, 하기 표에 나타낸 바와 같은 하기 치수를 갖는 본 발명의 정제 제형을 제조하였다 (그러나 마지막 컬럼은 이미 FDA 승인의 주제인 캡슐의 치수를 나타내며; 균일하고 따라서 폭이 없는 캡슐의 "두께"가 명시됨):

	140 mg	280 mg	420 mg	560 mg	840 mg	"트리트먼트 A" (140 mg 캡슐)
길이 (mm)		15.2	17.7	19.2	22	21.7
폭 (mm)	9.1	7.2	7.6	8.3	10.5	
두께 (mm)	4.1	5.1	6.1	6.7	6.3	7.6
코어 중량 (mg)	200	400	600	800	1200	330-333 (충전제)
코팅됨 (mg)	206	412	618	924	1236	425

[0341]

[0342] 상기에 설명한 140 mg 용량 정제 제형에 있어서, 길이가 폭과 실질적으로 유사하고 따라서 정제 형상이 실질적으로 원형이기 때문에 길이를 명시하지 않는다. 나머지 제형에 있어서, 길이, 폭 및 두께가 명시되는 경우, 정제 형상은 실질적으로 길쭉하다 (또는 가늘고 긴 직사각형이다).

[0343]

#### 실시예 - 제약 제형/제조 방법

[0344]

이러한 제약 제형의 제조 방법에 대한 예를 다음과 같이 설명할 수 있다:

[0345]

1. 미분화된 이브루티닙, 소듐 라우릴 숤페이트, 크로스포비돈 및 만니톨을 적절한 스크린을 이용하여 분쇄기를 통하여 스크리닝함.

[0346]

2. 미분화된 이브루티닙, 소듐 라우릴 숤페이트, 크로스포비돈 및 만니톨을 고 전단 제립 혼합기에서 혼합함.

[0347]

3. 정제수에 용해시킨 포비돈 결합제를 이용하여 과립화함.

[0348]

4. 유동층 건조기에서 습윤 매스를 건조시킴.

[0349]

5. 건조된 매스를 분쇄기를 통하여 분쇄시킴.

[0350]

6. 분쇄한 물질을 콜로이드성 이산화규소와 함께인 체질한 크로스포비돈 및 소듐 라우릴 숤페이트의 과립외 부분과 블렌딩함.

[0351]

7. 블렌딩된 과립을 블렌더에서, 체질한 스테아르산마그네슘의 과립외 부분으로 홀택화함.

[0352]

8. 최종 블렌드를 적합한 공구류를 갖춘 회전 압축기를 이용하여 정제로 압축시킴.

[0353]

9. 정제를 코팅기를 이용하여 필름 코팅함.

[0354]

10. 통상적인 절차를 이용하여 정제를 패키징함.

[0355]

상기 공정은 또한 제약 조성물에 포함되는 성분에 따라 수정될/보정될 수 있다.

[0356]

#### 생물학적 실시예

[0357]

이브루티닙 캡슐 "트리트먼트 A"와 비교하여, 건강한 성인 대상체에서 이브루티닙 정제 제형의 약동학적 특성을 평가하기 위한 단회-투여, 공개, 무작위 배정, 교차 연구

[0358]

이것은 건강한 성인에서의 단일 기관, 공개, 무작위 배정, 교차, 단회-투여 연구이다. 서면으로 된 고지에 입각

한 동의서를 제공한 후, 대상체를 21일 내에 스크리닝하였다 (제-21일에서 제-2일까지).

[0359] **주요 포함 기준:** 18세 내지 55세; 18 내지  $30 \text{ kg/m}^2$  의 체질량 지수 (body mass index; BMI), 및 50 kg 이상의 체중의 건강한 남성 및 여성. 여성은 폐경기 후이거나 수술에 의한 불임이어야 한다.

[0360] 적격 대상체는 단회 경구 용량의 이브루티닙 560 mg을 다음의 것으로서 받았다:

[0361] - 이하에서/도면에서 "트리트먼트 A"로 칭해지는, 캡슐당 (캡슐 제형에 대해서는 하기 참조) 140 mg의 이브루티닙을 포함하는 4개의 캡슐로서; 또는

[0362] - 정제당 (이하에서 그리고 도면에서 "트리트먼트 B"로 칭해지는, 상기에 설명한 바와 같이 추가로 필름-코팅된, 본 발명의 제형, 구체적으로 실시예 2의 제형당) 560 mg의 이브루티닙을 포함하는 정제 제형으로서 (각각의 투약 전 적어도 10시간의 공복 후 각각의 처리 기간의 제1일째에 무탄산수 240 mL과 함께). 각각을 투약한지 2시간 후 시작하여 물을 무제한 허용하였으며, 각각을 투약한지 4시간 후에 시작하여 점심을 제공하였다.

[0363] 이브루티닙 캡슐 140 mg (4개의 캡슐 = "트리트먼트 A")

[0364] 이 캡슐 제조 공정은 하기 단계를 포함한다: 지시된 양의 성분들을 칭량하는 단계, 함께 혼합하는 단계, 적절한 크기의 캡슐 내에 첨가하는 단계, 및 캡슐을 닫는 단계:

제형 - 캡슐	140 mg 캡슐
공정	--
성분	% (w/w)
이브루티닙	42.0
락토스 1 수화물 NF	0
미정질 셀룰로오스 NF	46.5
히드록시프로필 셀룰로오스 NF	0
크로스카르멜로스 소듐 NF	7.0
소듐 라우릴 술페이트 NF	4.0
콜로이드성 이산화규소 NF	0
스테아르산마그네슘 NF	0.5
정제 중량	333.3

[0365]

[0366] 캡슐을 사용할 때까지 실온에서 보관한다. 이러한 캡슐은 미국 FDA에 의해 승인된 것이다.

[0367] 도면의 목적을 위하여, "트리트먼트 C"는 이 경우 논의되지 않은/개시되지 않은 상이한 제형이며, 무시될 수 있다. "트리트먼트 B"는 상기에 설명한 바와 같이 본 발명의 특정 제형이다.

[0368] 이브루티닙의 약동학적 (PK) 분석을 위한 혈액 샘플을 각각의 처리 기간에서 투약 후 48시간 넘어서, 그리고 투약 전에 수집하였다.

[0369] 전체 연구 기간은 대략 70일이었다 (21일의 스크리닝 기간, 3일의 처리 기간 4회 (이때 상기 기간들 사이에 7일간의 휴약), 및 7일간의 추적기).

[0370] 하기를 포함하는 PK 파라미터를 계산하고, 하기 약어를 사용하였다:

- [0371]  $C_{\max}$ : 최대 관찰 농도

[0372]  $T_{\max}$ : 최대 관찰 농도에 도달하는 시간

[0373]  $AUC_{last}$ : 시간 0으로부터 마지막 시점까지의 농도-시간 곡선 하의 면적

[0374]  $AUC_{\infty}$ : 시간 0으로부터 무한 시간까지의 농도-시간 곡선 하의 면적

[0375]  $t_{1/2}$ : 반로그 약물 농도-시간 곡선의 종단 기울기와 연관된 겉보기 제거 반감기

[0376] 일부 실시 형태에서, 고 부하 정제 제형은 제약상 허용가능한 특성 및 원하는 PK 특성, 예컨대 고  $C_{\max}$  (캡슐 제형의 것과 유사함)를 보유한다. 이것은 도 1, 도 2, 도 3 및 도 4에 예시되어 있으며, 여기서, "트리트먼트 A" ( $n = 32$ ; 여기서  $n$ 은 성인 대상체의 수임)와 "트리트먼트 B" ( $n = 23$ ) 사이의 비교를 볼 수 있다.

[0377] 상기 결과를 기반으로 하여, 본 발명의 정제 제형들의 상대적인 생체이용률을 계산할 수 있으며, 기준 캡슐 제형과 비교한 노출을 측정할 수 있다. 예를 들어 하기 표에서:

[0378] **약동학적 파라미터 및 결과**

## 약동학적 파라미터 및 결과

트리트먼트	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h) - 중간값	AUC <sub>last</sub> (ng <sup>*</sup> h/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng <sup>*</sup> h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
트리트먼트 A 이브루티닙 캡슐 제형 A (4 x 140 mg/캡슐)	32	평균	48.6	1.00	379	465 <sup>a</sup>
		SD	36.0		248	3.5
트리트먼트 B 이브루티닙 정제 제형 (습식 과립화 공정, 및 코팅됨) - 560 mg/정제	23	평균	37.8	1.00	348	399 <sup>b</sup>
		SD	18.8		163	191
						2.6

<sup>a</sup> n = 22; <sup>b</sup> n = 12; <sup>c</sup> n = 13 (그리고 n = 성인 대상체의 수임)

- [0380] 상기 표에서, 제공된 "평균"의 옆에서 예외가 있으며, 여기서, " $T_{\max}$  (h)"는 중간값이다. 트리트먼트 B 및 C에 있어서, 대상체내 가변성은  $C_{\max}$ 에 대해서는 상대적으로 높지만  $AUC_{last}$  및  $AUC_{inf}$  (또는  $AUC_{\infty}$ )에 대해서는 중간 정도였다.

[0381] 상기 결과를 기반으로 하여, 다음을 알 수 있다:

[0382] - 트리트먼트 B의 반감기는 트리트먼트 A의 것과 유사함

[0383] - 트리트먼트 B의 상대적인 생체이용률은 트리트먼트 A와 유리하게 비교될 수 있음

[0384] - 트리트먼트 B는 트리트먼트 A와 유사한 노출을 제공할 수 있음

[0385] 상기 결과를 기반으로 하면, 소정 양태에서,

[0386] -  $C_{\max}$ 의 GMR (기하 평균 비 (geometric mean ratio))이 75% 내지 92% (예를 들어 80 내지 85%)의 범위이고/이거나;

[0387] -  $AUC_{last}$ 의 GMR이 85% 내지 110% (예를 들어 85 내지 100%, 또는 85 내지 95%)이고/이거나;

[0388] -  $AUC_{inf}$  (또는  $AUC_{\infty}$ )의 GMR이 80% 내지 105% (예를 들어 95 내지 105%)의 범위인 제형이 제공된다.

[0389] 노출과 관련된 그러한 특징은 본원에 개시된 실시 형태들 중 임의의 것의 일부일 수 있다.

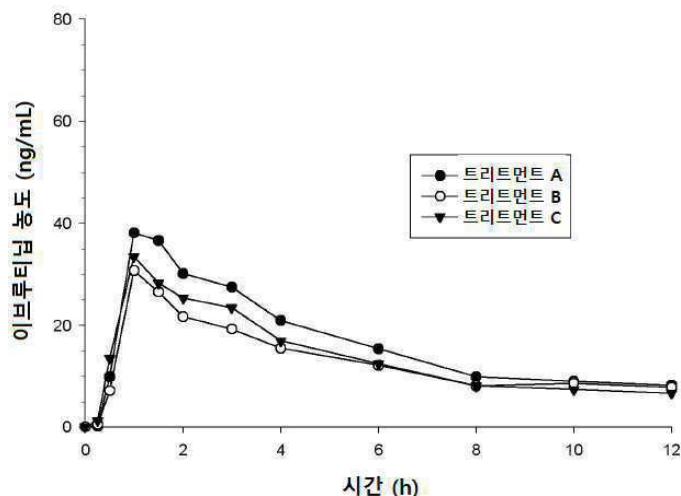
[0390] 이브루티닙은 건강한 대상체에서 (상기 본 발명의 특정 제형 "트리트먼트 B"를 사용한) 단회-용량 투여 후 내용성이 우수하였다. 새로운 또는 예기치 못한 안전성 신호는 확인되지 않았다.

#### 추가의 생물학적 실시예

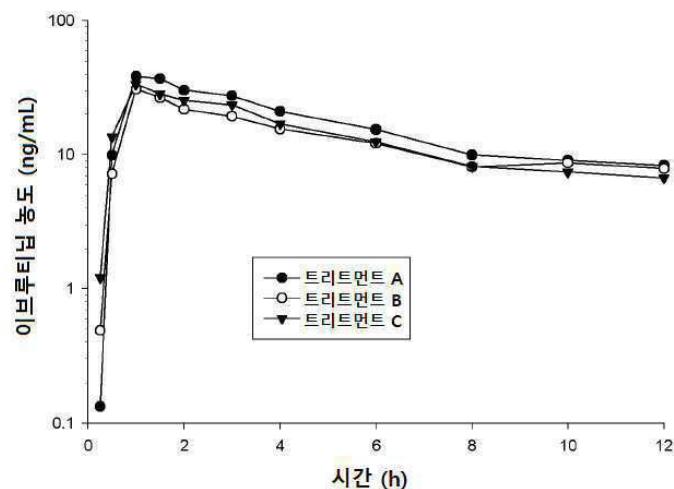
[0392] 본원에 정의된 바와 같은 질환 (예를 들어 만성 림프구성 백혈병, 재발성/불응성 맨틀 세포 림프종 등)을 갖는 대상체에서 본 발명의 제형 (특히 고-부하 560 mg 제형)의 안전성, 내약성 및/또는 효능을 테스트하기 위한 연구를 수행하였다. 조합된 그러한 제형들 (본원에 기술된 바와 같음)을 테스트하기 위하여 유사한 연구를 또한 수행하였다.

## 도면

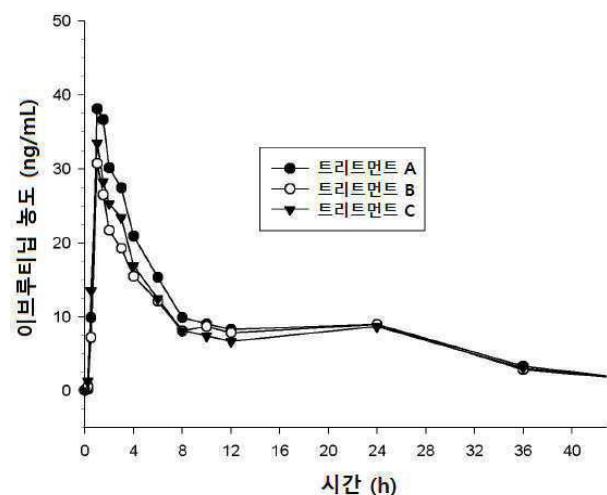
### 도면1



## 도면2



## 도면3



## 도면4

