



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0123057
(43) 공개일자 2022년09월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/1652 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7026086
(22) 출원일자(국제) 2020년12월30일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년07월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/067557
(87) 국제공개번호 WO 2021/138483
국제공개일자 2021년07월08일
(30) 우선권주장
62/955,062 2019년12월30일 미국(US)
(뒷면에 계속)

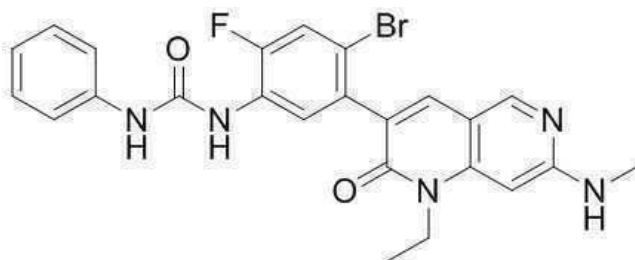
(71) 출원인
데시페라 파마슈티칼스, 엘엘씨.
미국 매사추세츠 (우편번호 02451) 왈담 스미스
스트리트 200
(72) 발명자
코프만, 마이클, 디.
미국 02451 매사추세츠주 월섬 스미스 스트리트
200
본, 스콧
미국 97703 오리건주 벤드 엔더블유 월 스트리트
1201 스위트 200
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 58 항

(54) 발명의 명칭 비정질 키나아제 억제제 제형 및 이의 사용 방법

(57) 요약

화학식 (I)로 표시되는 비정질 화합물이 본원에 제공되며,



화학식 (I)

이는 c-KIT 및 PDGFR α 키나아제, 및 이의 증양된 형태의 활성화와 관련된 장애의 치료에 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/1623 (2013.01)
A61K 9/1635 (2013.01)
A61K 9/2018 (2013.01)
A61K 9/2027 (2013.01)
A61K 9/2054 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 471/04 (2022.08)
C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

블룸, 코리

미국 97703 오리건주 벤드 엔더블유 월 스트리트
 1201 스위트 200

조단, 프레드

미국 97703 오리건주 벤드 엔더블유 월 스트리트
 1201 스위트 200

(30) 우선권주장

62/955,073	2019년12월30일	미국(US)
62/968,695	2020년01월31일	미국(US)
62/968,724	2020년01월31일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

경구 투여를 위한 약학적으로 허용 가능한 조성물로서, 상기 조성물은:

(i) 고형 분산제로서, 상기 고형 분산제는,

화학식 (I)로 표시되는 화합물의 비정질 형태:



화학식 (I)

및 약학적으로 허용 가능한 중합체를 포함하는, 고형 분산제; 및

(ii) 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 약학적으로 허용 가능한 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 고형 분산제는 화합물의 상기 화합물의 임의의 결정질 형태를 약 5% w/w 이하로 갖는, 약학적으로 허용 가능한 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 고형 분산제는 상기 화합물의 임의의 결정질 형태를 실질적으로 검출 가능한 양으로 갖지 않는, 약학적으로 허용 가능한 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 비정질 형태는 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 분말 X-선 회절 패턴을 갖는, 약학적으로 허용 가능한 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 25℃에서 1개월, 3개월 또는 6개월 동안 60%의 상대 습도에 노출될 경우, 응집체 중 상기 화합물의 임의의 결정질 형태를 약 5%(w/w) 이하로 함유하는, 약학적으로 허용 가능한 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 40℃에서 1개월, 3개월 또는 6개월 동안 75%의 상대 습도에 노출될 경우, 응집체 중 상기 화합물의 임의의 결정질 형태를 약 5%(w/w) 이하로 함유하는, 약학적으로 허용 가능한 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 고형 분산제의 총 중량을 기준으로, 상기 화합물을 중량 기준 약 10% 내지 약 30%로 포함하는, 약학적으로 허용 가능한 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 고형 분산제의 총 중량을 기준으로, 상기 화합물을 중량 기준 약 20% 내지 약 30%로 포함하는, 약학적으로 허용 가능한 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 고형 분산제의 총 중량을 기준으로, 상기 화합물을 중량 기준 약 25%로 포함하는, 약학적으로 허용 가능한 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 중합체는, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리(비닐 피롤리돈-코-비닐 아세테이트), 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 카프로락탐 및 폴리비닐 아세테이트로 구성된 그래프트 공중합체, 폴리메타크릴레이트, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 캐스터 오일, 폴리카프로락탐, 폴리락트산, 폴리가리콜산, 폴리(락틱-글리콜)산, 지질, 셀룰로오스, 폴루란, 텍스트란, 말토덱스트린, 히알루론산, 폴리시알산, 콘드로이틴 황산염, 헤파린, 푸코이단, 펜토산 폴리설페이트, 스피룰란, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프로피온산 숙신산염, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜레이트, 메틸 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 테레프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 이소프탈레이트, 카르복시메틸 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프로피오네이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프로피오네이트 트리멜리테이트, 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 텍스트란, 텍스트란 아세테이트, 텍스트란 프로피오네이트, 텍스트란 숙신산염, 텍스트란 아세테이트 프로피오네이트, 텍스트란 아세테이트 숙신산염, 텍스트란 프로피온산 숙신산염, 텍스트란 아세테이트 프로피온산 숙신산염, 폴리(메타크릴산-코-메틸 메타크릴레이트) 1:1, 폴리(메타크릴산-코-메틸 메타크릴레이트) 1:2, 폴리(메타크릴산-코-에틸 아크릴레이트) 1:1, 히드록시에틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스 및 히드록시 프로필 셀룰로오스, 폴리 메타크릴산-에틸 아크릴레이트, 폴리 메타크릴산-메틸 메타크릴레이트, 폴리 메틸 메타크릴레이트-에틸 아크릴레이트, 폴리 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드-메틸 메타크릴레이트-에틸 아크릴레이트 및 폴리(부틸메타크릴레이트-코-(2-디메틸아미노에틸)메타크릴레이트-코-메틸 메타크릴레이트), 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적으로 허용 가능한 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 중합체는, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리(비닐 피롤리돈-코-비닐 아세테이트), 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 카프로락탐 및 폴리비닐 아세테이트로 구성된 그래프트 공중합체, 폴리메타크릴레이트, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 캐스터 오일, 폴리카프로락탐, 폴리락트산, 폴리가리콜산, 폴리(락틱-글리콜)산, 지질, 셀룰로오스, 폴루란, 텍스트란, 말토덱스트린, 히알루론산, 폴리시알산, 콘드로이틴 황산염, 헤파린, 푸코이단, 펜토산 폴리설페이트, 스피룰란, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프로피온산 숙신산염, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜레이트, 메틸 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 테레프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 이소프탈레이트, 카르복시메틸 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프로피오네이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프로피오네이트 트리멜리테이트, 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 텍스트란, 텍스트란 아세테이트, 텍스트란 프로피오네이트, 텍스트란 숙신산염, 텍스트란 아세테이트 프로피오네이트, 텍스트란 아세테이트 숙신산염, 텍스트란 프로피온산 숙신산염, 텍스트란 아세테이트 프로피온산 숙신산염, 폴리(메타크릴산-코-메틸 메타크릴레이트) 1:1, 폴리(메타크릴산-코-메틸 메타크릴레이트) 1:2, 폴리(메타크릴산-코-에틸 아크릴레이트) 1:1, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적으로 허용 가능한 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 중합체는 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염인, 약학적으로 허용 가능한 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 중합체는 약 40:60 내지 약 10:90의 비율의 화합물:중합체의 비율로 존재하는, 약학적으로 허용 가능한 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 중합체는 약 30:70 내지 약 20:80의 비율의 화합물:중합체의 비율로 존재하는, 약학적으로 허용 가능한 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 중합체는 약 25:75의 비율의 화합물:중합체의 비율로 존재하는, 약학적으로 허용 가능한 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 고형 분산제는 고형 분무-건조 분산제인, 약학적으로 허용 가능한 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 고형 분산제는 pH 6.5의 물 중 25℃에서 약 120 $\mu\text{g/mL}$ 의 용해도를 갖는, 약학적으로 허용 가능한 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 고형 분산제는 pH 2의 물 중 25℃에서 약 178 $\mu\text{g/mL}$ 의 용해도를 갖는, 약학적으로 허용 가능한 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (II)로 표시되는 화합물을 중량 기준 약 10% 미만으로 포함하는, 약학적으로 허용 가능한 조성물(화학식 (I)의 화합물의 중량 기준):



화학식 (II)

청구항 20

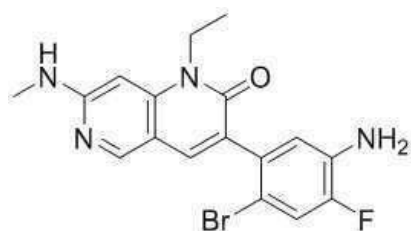
제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (II)로 표시되는 화합물을 중량 기준 약 3% 미만으로 포함하는, 약학적으로 허용 가능한 조성물(화학식 (I)의 화합물의 중량 기준):



화학식 (II)

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (II)로 표시되는 화합물을 중량 기준 약 1% 미만으로 포함하는, 약학적으로 허용 가능한 조성물(화학식 (I)의 화합물의 중량 기준):



화학식 (II)

청구항 22

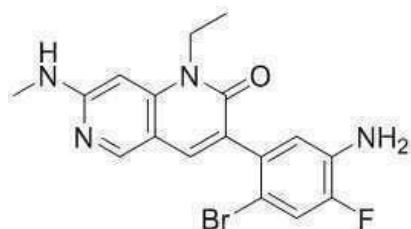
제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (II)로 표시되는 화합물을 중량 기준 약 0.1% 내지 중량 기준 약 0.5%로 포함하는, 약학적으로 허용 가능한 조성물(화학식 (I)의 화합물의 중량 기준):



화학식 (II)

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (II)로 표시되는 화합물을 중량 기준 약 0.01% 내지 중량 기준 약 0.1%로 포함하는, 약학적으로 허용 가능한 조성물(화학식 (I)의 화합물의 중량 기준):



화학식 (II)

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (III)으로 표시되는 화합물을 중량 기준 약 10% 미만으로 포함하는, 약학적으로 허용 가능한 조성물(화학식 (I)의 화합물의 중량 기준):



화학식 (III)

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (III)으로 표시되는 화합물을 중량 기준 약 3% 미만으로 포함하는, 약학적으로 허용 가능한 조성물(화학식 (I)의 화합물의 중량 기준):



화학식 (III)

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (III)으로 표시되는 화합물을 중량 기준 약 1% 미만으로 포함하는, 약학적으로 허용 가능한 조성물(화학식 (I)의 화합물의 중량 기준):



화학식 (III)

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (III)으로 표시되는 화합물을 중량 기준 약 0.1% 내지 중량 기준 약 0.5%로 포함하는, 약학적으로 허용 가능한 조성물(화학식 (I)의 화합물의 중량 기준):



화학식 (III)

청구항 28

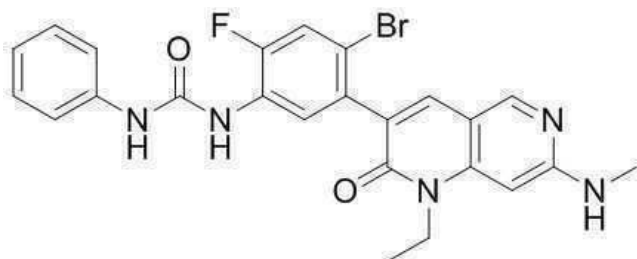
제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (III)으로 표시되는 화합물을 중량 기준 약 0.01% 내지 중량 기준 약 0.1%로 포함하는, 약학적으로 허용 가능한 조성물(화학식 (I)의 화합물의 중량 기준):



화학식 (III)

청구항 29

화학식 (I)로 표시되는 화합물



화학식 (I)

및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적으로 허용 가능한 조성물로서, 여기에서 상기 약학적으로 허용 가능한 조성물에 존재하는 화합물의 약 96%(중량 기준) 초과는 비정질 형태인, 약학적으로 허용 가능한 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서, 비정질 형태는 특징적인 비정질 분말 X-선 회절 halo 패턴을 갖는, 약학적으로 허용 가능한 조성물.

청구항 31

제29항 또는 제30항, 또는 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 비정질 형태는 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 분말 X-선 회절 패턴을 갖는, 약학적으로 허용 가능한 조성물.

청구항 32

제29항 또는 제30항에 있어서, 분말 X-선 회절 스펙트럼은 Cu K α 방사선을 사용하여 취득되는, 약학적으로 허용 가능한 조성물.

청구항 33

제29항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물의 비정질 형태는 약 125℃의 유리 전이 온도를 갖는, 약학적으로 허용 가능한 조성물.

청구항 34

제29항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 검출 가능한 양으로 갖지 않는, 약학적으로 허용 가능한 조성물.

청구항 35

화학식 (I)로 표시되는 화합물의 50 mg을 환자에게 경구로 전달하기 위한 약학적으로 허용 가능한 조성물로서,



화학식 (I)

이는,

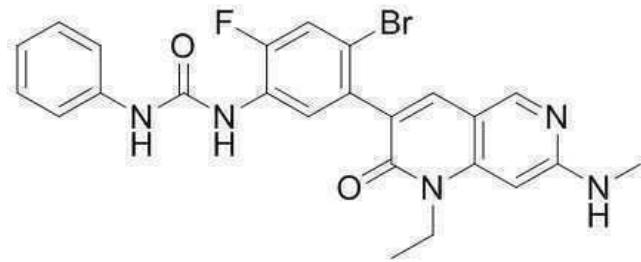
과립내 배합제 및 과립외 배합제를 포함하되, 상기 과립내 배합제는,

50 mg의 상기 화합물(여기에서, 상기 화합물은 비정질 형태로 존재함) 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염을 갖는 고형 분산제; 벌크화제 및/또는 충전제; 및 윤활제 및/또는 활택제를 포함하고;

상기 과립외 배합제는 활택제 및/또는 윤활제를 포함하는, 약학적으로 허용 가능한 조성물.

청구항 36

화학식 (I)로 표시되는 화합물의 50 mg을 환자에게 경구로 전달하기 위한 약학적으로 허용 가능한 조성물로서,



화학식 (I)

이는,

50 mg의 상기 화합물(여기에서, 상기 화합물은 비정질 형태로 존재함) 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염을 갖는 고형 분산제;

벌크화제,

충전제, 및

윤활제 및/또는 활택제를 포함하는, 약학적으로 허용 가능한 조성물.

청구항 37

화학식 (I)로 표시되는 화합물의 50 mg을 갖는 약학적으로 허용 가능한 정제로서,



화학식 (I)

이는,

과립내 배합제 및 과립외 배합제를 포함하되, 상기 과립내 배합제는,

50 mg의 상기 화합물(여기에서, 상기 화합물은 비정질 형태로 존재함) 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염을 갖는 고형 분산제;

상기 약학적 조성물의 총량을 기준으로 중량 기준 약 25 내지 35%의 벌크화제;

상기 약학적 조성물의 총량을 기준으로 중량 기준 약 25 내지 35%의 충전제를 포함하고;

상기 과립외 배합제는 활택제 및/또는 윤활제를 포함하는, 약학적으로 허용 가능한 정제.

청구항 38

제37항에 있어서, 벌크화제는 미정질 셀룰로오스인, 약학적으로 허용 가능한 정제.

청구항 39

제37항 또는 제38항에 있어서, 충전제는 락토오스 또는 이의 수화물인, 약학적으로 허용 가능한 정제.

청구항 40

화학식 (I)로 표시되는 화합물의 50 mg을 갖는 약학적으로 허용 가능한 정제로서,



화학식 (I)

상기 정제는,

50 mg의 상기 화합물(여기에서, 상기 화합물은 비정질 형태로 존재함) 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염을 갖는 고형 분산제;

상기 정제의 총 중량을 기준으로 중량 기준 약 25 내지 35%의 미정질 셀룰로오스; 및

상기 약학적 조성물의 총량을 기준으로 중량 기준 약 25 내지 35%의 락토오스 또는 이의 수화물을 포함하는, 약학적으로 허용 가능한 정제.

청구항 41

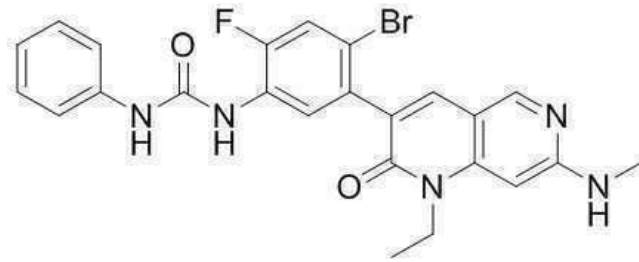
제40항에 있어서, 마그네슘 스테아레이트, 크로스포비돈 및 이산화규소 중 적어도 하나를 추가로 포함하는, 약학적으로 허용 가능한 정제.

청구항 42

제40항 또는 제41항에 있어서, 정제는 미코팅 정제에 대한 미국약전(USP) <701>을 사용하여 시험되었을 때 1분 이내에 분해되는, 약학적으로 허용 가능한 정제.

청구항 43

화학식 (I)로 표시되는 화합물의 50 mg을 경구로 전달하기 위한 약학적으로 허용 가능한 조성물로서,



화학식 (I)

이는,

과립내 배합제 및 과립의 배합제를 포함하되, 상기 과립내 배합제는,

50 mg의 상기 화합물(여기에서, 상기 화합물은 비정질 형태로 존재함) 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염을 갖는 고형 분산제;

상기 약학적 조성물의 총량을 기준으로 중량 기준 약 25 내지 35%의 미정질 셀룰로오스;

상기 약학적 조성물의 총량을 기준으로 중량 기준 약 25 내지 35%의 락토오스 또는 이의 수화물;

상기 약학적 조성물의 총량을 기준으로 중량 기준 약 5%의 크로스포비돈;

상기 약학적 조성물의 총량을 기준으로 중량 기준 약 0.5%의 이산화규소; 및

상기 약학적 조성물의 총량을 기준으로 중량 기준 약 0.5%의 마그네슘 스테아레이트를 포함하고;

상기 과립의 배합제는 상기 약학적 조성물의 총량을 기준으로 중량 기준 약 0.5%의 이산화규소; 및 (ii) 상기 약학적 조성물의 총량을 기준으로 중량 기준 약 0.5%의 마그네슘 스테아레이트를 포함하는, 약학적으로 허용 가능한 조성물.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 37℃에서 75 rpm의 패들 속도로 USP 장치 II(패들 방법)를 사용하여 pH 4.5의 900 mL 아세트산나트륨 완충액에서 조성물을 시험할 때, 해당 조성물 또는 정제는, 10분 내지 40분 후 화합물의 적어도 80%를 방출하는, 약학적으로 허용 가능한 조성물.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 37℃에서 75 rpm의 패들 속도로 USP 장치 II(패들 방법)를 사용하여 pH 4.5의 900 mL 아세트산나트륨 완충액에서 조성물을 시험할 때, 해당 조성물 또는 정제는, 20분 후 화합물의 적어도 80%를 방출하는, 약학적으로 허용 가능한 조성물.

청구항 46

위장 기질 종양(GIST), NF-1 결핍 위장 기질 종양, 숙신산 탈수소효소(SDH) 결핍 위장 기질 종양, KIT 유도 위장 기질 종양, PDGFRA 유도 위장 기질 종양, 흑색종, 급성 골수성 백혈병, 정상피종 또는 이상 생식세포종의 생

식세포 종양, 비만세포증, 비만 세포 백혈병, 폐 선암종, 편평 세포 폐암, 교아세포종, 신경교종, 소아 신경교종, 성상세포종, 육종, 악성 말초신경 외피 육종, 내막 육종, 과호산구 증후군, 특발성 과호산구 증후군, 만성 호산구성 백혈병, 호산구 증가증 관련 급성 골수성 백혈병, 림프모구성 T-세포 림프종, 및 비소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 이를 필요로 하는 환자에서 치료하기 위한 방법으로서, 상기 방법은, 제1항 내지 제42항의 조성물 또는 하나 이상의 정제의 치료적 유효량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 47

위장 기질 종양(GIST), KIT 유도 위장 기질 종양, PDGFRA 유도 위장 기질 종양, 폐암, 교아세포종, 신경교종, 악성 말초신경 외피 육종, 및 호산구 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 이를 필요로 하는 환자에서 치료하기 위한 방법으로서, 상기 방법은, 제1항 내지 제45항의 조성물 또는 하나 이상의 정제의 치료적 유효량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 48

KIT 유도 생식 세포 종양(예를 들어, 고환 생식 세포), KIT 유도 피부암, 또는 KIT 유도 신장 세포 암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 이를 필요로 하는 환자에서 치료하기 위한 방법으로서, 상기 방법은, 제1항 내지 제45항의 조성물 또는 하나 이상의 정제의 치료적 유효량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 49

음경암, PDGFRA 유도 음경암, 전립선암, PDGFRA 유도 전립선암, PDGFRA 유도 비흑색종 피부암, PDGFRA 유래 신경교종, PDGFRA 유도 육종, PDGFRA 유도 교아세포종, 또는 PDGFRA 유도 췌장암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 이를 필요로 하는 환자에서 치료하기 위한 방법으로서, 상기 방법은, 제1항 내지 제45항의 조성물 또는 하나 이상의 정제의 치료적 유효량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 50

질암, 전립선암, 음경암, 비흑색종 피부암, 흑색종, 또는 유방 육종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 이를 필요로 하는 환자에서 치료하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제45항의 조성물 또는 하나 이상의 정제의 치료적 유효량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 질환은 PDGFRAB 돌연변이를 포함하는, 방법.

청구항 51

제46항에 있어서, 질환은 위장 기질 종양(GIST)인, 방법.

청구항 52

위장 기질 종양(GIST), KIT 유도 위장 기질 종양, PDGFRA 유도 위장 기질 종양, 흑색종, 급성 골수성 백혈병, 정상피종 또는 이상 생식세포종의 생식세포 종양, 비만세포증, 비만 세포 백혈병, 폐 선암종, 편평 세포 폐암, 교아세포종, 신경교종, 소아 신경교종, 성상세포종, 육종, 악성 말초신경 외피 육종, 내막 육종, 과호산구 증후군, 특발성 과호산구 증후군, 만성 호산구성 백혈병, 호산구 증가증 관련 급성 골수성 백혈병, 림프모구성 T-세포 림프종, 및 비소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료를 위한 의약의 제조를 위한, 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 따른 조성물 또는 정제의, 용도.

청구항 53

위장 기질 종양(GIST), KIT 유도 위장 기질 종양, PDGFRA 유도 위장 기질 종양, 폐암, 교아세포종, 신경교종, 악성 말초신경 외피 육종, 및 과호산구 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료를 위한 의약의 제조를 위한, 제52항에 따른 조성물의, 용도.

청구항 54

제49항에 있어서, 질환은 위장 기질 종양(GIST)인, 용도.

청구항 55

제46항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환은 c-KIT 및/또는 PDGFRA, 및/또는 이의 종양원성 형태의 키나아제 활성화에 의해 야기되는, 방법 또는 용도.

청구항 56

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제의 제조를 위한 방법으로서,



화학식 (I)

상기 방법은,

- (a) 화학식 (I)의 화합물, 용매, 중합체 및 물을 혼합하여 현탁액을 획득하는 단계;
- (b) 선택적으로 약 10 내지 25℃의 온도를 유지하면서 상기 현탁액을 교반하고/하거나 혼합하는 단계;
- (c) 분무 건조기 내로 도입시키기 전에 상기 현탁액을 가열하여 현탁된 입자를 용해시키는 단계; 및
- (d) 상기 현탁액을 분무-건조시켜 분무 건조 분산제를 획득하는 단계;
- (e) 상기 분무-건조 분산제를 건조시켜 고형 분산제를 획득하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 가열하는 단계는 인라인 열 교환기를 통해 상기 현탁액을 통과시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 58

제55항 또는 제56항의 방법에 의해 생성되는, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제:



화학식 (I)

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2019년 12월 30일에 출원된 미국 특허 제62/955,073호, 2019년 12월 30일에 출원된 미국 특허 제62/955,062호, 2020년 1월 31일에 출원된 미국 특허 제62/968,695호, 및 2020년 1월 31일에 출원된 미국 특허 제62/968,724호에 대한 우선권을 주장하며, 이들 각각의 내용은 참조로서 본원에 통합된다.

배경 기술

[0003] c-KIT(KIT, CD117, 및 줄기세포인자 수용체로도 알려짐)는 유형 III 수용체로서 작용하는 145 kDa 막관통 티로신 키나아제 단백질이다. 염색체 4q11-21 상에 위치한 c-KIT 원발암유전자는 줄기세포 인자(SCF), 줄기세포 성장인자, kit 리간드, 비만세포 성장인자인 리간드를 가진 c-KIT 수용체를 암호화한다. 수용체는 티로신-단백질 키나아제 활성을 가지며, 리간드 SCF의 결합은 c-KIT를 자가인산화시키고 포스포티딜이노시톨 3-키나아제(PI3K)와 같은 기질과 결합시킨다. 단백질 티로신 키나아제에 의한 티로신 인산화는 세포 신호 전달에서 특히 중요하며, 증식, 생존, 분화, 아포토시스, 부착, 침습성 및 이동과 같은 주요 세포 과정을 위한 신호 전달을 매개할 수 있다. c-KIT의 결합은 멜라닌 세포가 결여된 백색 피부 및 모발의 선천성 패치를 특징으로 하는 상염색체 우성 유전적 발달 이상 색소침착증인 부분백색증(piebaldism)의 원인이다. c-KIT 유전자의 기능 획득 돌연변이 및 구성적으로 인산화된 c-KIT의 발현은 대부분의 위장 기질 종양(GIST) 및 비만세포증에서 발견된다. 또한, 거의 모든 생식선 반노마증/이분비종은 c-KIT 막 염색을 나타내고, 여러 보고서는 이의 일부(10 내지 25%)가 c-KIT 유전자 돌연변이를 갖는다는 것을 규명하였다. c-KIT 결합은 또한 생식 세포 종양(GCT) 및 고환 생식 세포 종양(TGCT)을 포함하는 고환 종양과 연관이 있다. C-KIT 돌연변이는 또한 피부 또는 말단 흑색종의 하위군과 연관이 있다.

[0004] PDGFR α 키나아제의 종양 형성 게놈의 변경 또는 PDGFR α 키나아제의 과발현은 인간 암의 원인이 되는 것으로 나타났다. PDGFR α 키나아제의 미스센스 돌연변이는 GIST의 일부 원인이 되는 것으로 나타났다. PDGFR α 돌연변이는 대략 8 내지 10%의 GIST에서의 종양 형성 유발 원인이다. 주된 PDGFR α 돌연변이는 엑손 18 D842V이지만, D846Y, N848K 및 Y849K를 포함하는 엑손 18 돌연변이 및 RD841-842KI, DI842-843-IM 및 HDSN845-848P를 포함하는 다른 엑손 18 삽입-결실 돌연변이(INDELS) 또한 보고되었다. 또한, PDGFR α 엑손 12 및 14에서의 희귀 돌연변이 또한 보고되었다. PDGFR α 엑손 18 결실 돌연변이 Δ D842-H845 및 Δ I843-D846은 GIST에서 보고되었다. PDGFR α 의 증폭 또는 돌연변이는 악성 말초신경 외피 종양(MPNST)을 가진 인간 조직에서 설명되었다. PDGFR α 의 증폭은 미분화 다형성 육종의 다수의 피부 병변 및 내막 육종에서 설명되었다. PDGFR α 의 증폭은 폐암 환자의 하위군과 관련이 있었다. PDGFR α 유전자좌를 함유하는 4q12는 폐 선암종의 3 내지 7% 및 폐 편평 세포 암종의 8 내지 10%에서 증폭된다. PDGFR α 증폭은 소아 및 성인 고등급 성상 세포종에서 빈번히 발생하며, IDH1 돌연변이 교아세포종에서의 불량한 예후군으로 식별된다. PDGFR α 증폭은 소아(29.3%) 및 성인(20.9%) 종양에서 빈번히 발생하였다. PDGFR α 증폭은 등급에 따라 증가하며, 특히 IDH1 돌연변이체 드 노보 GBM(de novo GBM)에서의 덜 유리한 예후와 연관이 있는 것으로 보고되었다. PDGFR α 가 증폭된 신경교종에서의 PDGFR α 의 유전자좌는 PDGFR α 엑손 8, 9번 유전자 내 결실 재배열이 존재하는 것을 입증하였다. 이러한 유전자 내 결실은 일반적이었고, PDGFR α 증폭을 나타내는 다형성 교아세포종(GBM)의 40%에서 존재했다. 이러한 재배열을 갖는 종양은 희소 돌기아교세포종의 조직학적 특징을 나타내었고, PDGFR α 엑손 8, 9번 유전자 내 결실은 구조적으로 상승된 티로신 키나아제 활성을 나타냈다. FIP1L1-PDGFR α 융합 단백질은 과호산구 증후군 환자의 하위군에서 종양 유발성을 갖는다. FIP1L1-PDGFR α 융합은 또한 호산구 연관 급성 골수성 백혈병 및 림프아구성 T 세포 림프종에서 확인되었다.

[0005] 이러한 광범위 c-KIT 억제제 및 이의 제형은 불응성 GIST 환자 및 다른 장애를 앓고 있는 환자의 치료에 있어서 높은 치료적 가치를 가질 것이다. 환자에게 유의미한 안정적인 제품을 제공하는 경구 제형에 대한 필요성이 존재한다. PDGFR α 유전자의 돌연변이, 결실, 재배열 및 증폭은 다수의 고형암 및 혈액암과 관련이 있다. PDGFR α 유전자의 복잡한 기능 및 다양한 고형암 및 혈액암의 치료에서의 PDGFR α 억제제에 대한 잠재적 유용성을 고려할 때, 우수한 치료 특성을 갖는 경구 제형의 억제제에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0006] 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태, 및 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하고 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 경구 투여에 적합한 고형 분산제 및 약학적 조성물이 부분적으로 본원에 제공된다:



화학식 (I)

[0007]

[0008]

예를 들어, 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 비정질 형태 및 약학적으로 허용 가능한 중합체 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 고형 분무 건조 분산제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다. 소정의 구현예에서, 예를 들어, 화학식 (I)의 비정질 형태를 예컨대 본원에 기술된 바와 같은 고형 분산제 중에 포함하는 본원에서 고려되는 조성물은, 예를 들어, 화학식 (I)의 결정질 형태의 투여와 비교하여, 환자에게 투여될 때, 향상된 약동학적 프로파일을 제공할 수 있다. 개시된 조성물(예를 들어, 정제)은, 적어도 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 신속한 방출(예를 들어, 30분 또는 그 이내) 및/또는 신속한 용해를 제공할 수 있다.

[0009]

또한, 일 구현예에서, (a) (i) 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 비정질 형태 및 약학적으로 허용 가능한 중합체를 포함하는 고형 분산제; (ii) 하나 이상의 충전제; (iii) 붕해제; (iv) 활택제; 및 (v) 윤활제를 포함하는 과립내 배합제; 및 (b) (i) 활택제; 및 (ii) 윤활제를 포함하는 과립외 배합제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0010]

일부 구현예에서, 임의의 결정질 형태를 검출 가능한 양으로 갖지 않는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태가 본원에 제공된다.

[0011]

일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 검출 가능한 양으로 갖지 않는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태가 본원에 제공된다.

[0012]

일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 약 5%(w/w) 이하로 갖는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태가 본원에 제공된다.

[0013]

또한, 일 구현예에서, 25 내지 40℃에서 적어도 3개월 동안 0 내지 100%의 상대 습도에 노출될 경우, 임의의 결정질 형태를 약 5%(w/w) 이하로 함유하거나 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 임의의 검출 가능한 양 이하로 함유하는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태가 본원에 제공된다.

[0014]

또한, 일 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기에서 화합물은 약 95% 초과 비정질이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기에서 화합물은 PXRD로 분석했을 때 약 95% 초과 비정질이다.

[0015]

또한, 일 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 임의의 다른 결정질 형태가 실질적으로 없는 비정질 형태의 화학식 (I)의 화합물이 본원에 제공된다.

[0016]

또한, 일 구현예에서, 잔류 용매를 제외하고 적어도 약 95%의 순도를 갖는 결정질 물질이 본질적으로 없는 비정질 형태의 화학식 (I)의 화합물이 본원에 제공된다.

[0017]

또한, 일 구현예에서, HPLC로 분석했을 때 95% 초과 순도를 갖는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0018]

또한, 일 구현예에서, 임의의 결정질 형태를 검출 가능한 양으로 갖지 않는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0019]

일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 검출 가능한 양으로 갖지 않는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

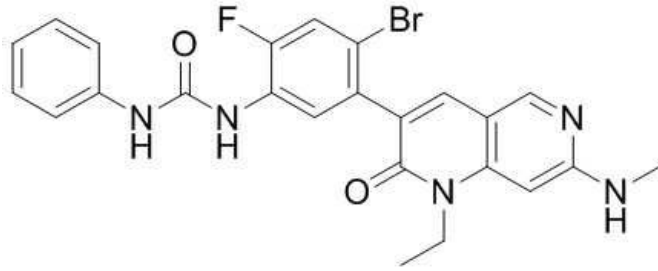
[0020]

일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 5%(w/w) 이하로 갖는 화학식 (I)의 화합물의 비

정질 형태 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

- [0021] 또한, 일 구현예에서, 25 내지 40℃에서 적어도 약 3개월 동안 0 내지 100%의 상대 습도에 노출될 경우, 임의의 결정질 형태를 약 5%(w/w) 이하로 함유하거나 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 임의의 검출 가능한 양 이하로 함유하는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.
- [0022] 또한, 일 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태(여기에서, 화합물은 약 95% 초과 비정질임) 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기에서 화합물은 PXRD로 분석했을 때 약 95% 초과 비정질이다.
- [0023] 또한, 일 구현예에서, 임의의 다른 결정질 형태가 실질적으로 없는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.
- [0024] 또한, 일 구현예에서, HPLC로 분석했을 때 잔류 용매를 제외하고 적어도 약 95%의 순도를 갖는 결정질 물질이 실질적으로 없는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.
- [0025] 또한, 일 구현예에서, HPLC로 분석했을 때 95% 초과 순도를 갖는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태 및 중합체를 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 포함하는 고형 분산제가 본원에 제공된다.
- [0026] 또한, 일 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 중합체, 예를 들어, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염을 포함하는 고형 분산제의 비정질 형태가 본원에 제공되며, 여기에서 비정질 형태는 도 2 θ (degree 2 θ)에서 넓은 피크, 예를 들어, 약 9.5 및 약 17 내지 약 29도에서의 도 2 θ 를 갖는 분말 X-선 회절을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 x-선 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0027] 또한, 일 구현예에서, 임의의 결정질 형태를 검출 가능한 양으로 갖지 않는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 고형 분산제가 본원에 제공된다.
- [0028] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 검출 가능한 양으로 갖지 않는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태 및 중합체를 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 포함하는 고형 분산제가 본원에 제공된다.
- [0029] 또한, 일 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 5%(w/w) 이하로 갖는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태 및 중합체를 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 포함하는 고형 분산제가 본원에 제공된다.
- [0030] 또한, 일 구현예에서, 25 내지 40℃에서 적어도 약 3개월 동안 0 내지 100%의 상대 습도에 노출될 경우, 임의의 결정질 형태를 약 5%(w/w) 이하로 함유하거나 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 임의의 검출 가능한 양 이하로 함유하는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태, 및 중합체를 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 포함하는 고형 분산제가 본원에 제공된다.
- [0031] 또한, 일 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태(여기에서, 화합물은 약 95% 초과 비정질임) 및 중합체를 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 포함하는 고형 분산제가 본원에 제공된다.
- [0032] 또한, 일 구현예에서, 임의의 다른 결정질 형태가 실질적으로 없는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태 및 중합체를 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 포함하는 고형 분산제가 본원에 제공된다.
- [0033] 또한, 일 구현예에서, HPLC로 분석했을 때 잔류 용매를 제외하고 적어도 약 95%의 순도를 갖는 결정질 물질이 실질적으로 없는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태 및 중합체를 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 포함하는 고형 분산제가 본원에 제공된다.
- [0034] 일 구현예에서, 경구 투여를 위한 약학적으로 허용 가능한 조성물이 본원에 제공되며, 조성물은 (i) 화학식

(I)로 표시되는 화합물의 비정질 형태:



화학식 (I)

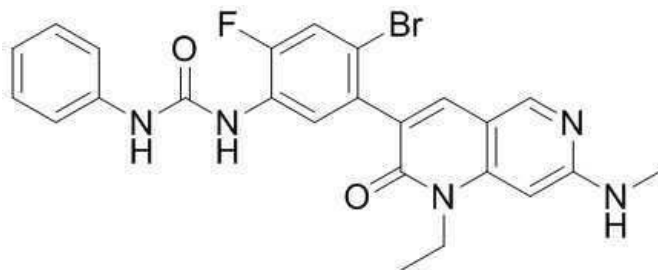
[0035]

[0036]

및 약학적으로 허용 가능한 중합체를 포함하는 고형 분산제; 및 (ii) 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다.

[0037]

또 다른 구현예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물



화학식 (I)

[0038]

[0039]

및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적으로 허용 가능한 조성물이 본원에 제공되며, 여기에서 약학적으로 허용 가능한 조성물에 존재하는 화합물의 약 96%(중량 기준) 초과는 비정질 형태이다.

[0040]

또 다른 구현예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 50 mg을 환자에게 경구로 전달하기 위한 약학적으로 허용 가능한 조성물이 본원에 제공되며,



화학식 (I)

[0041]

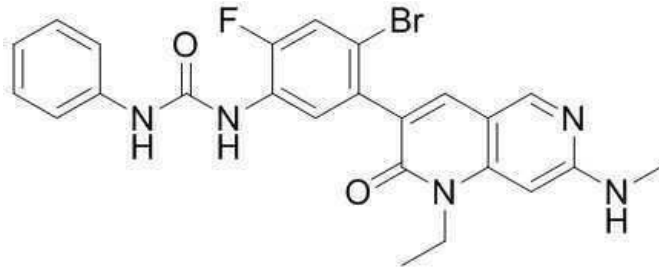
;

[0042]

이는, 과립내 배합제로서, 50 mg의 화합물(여기에서, 화합물은 비정질 형태로 존재함), 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염을 갖는 고형 분산제; 벌크화제 및/또는 충전제; 및 윤활제 및/또는 활택제를 포함하는, 과립내 배합제; 및 활택제 및/또는 윤활제를 포함하는 과립외 배합제를 포함한다.

[0043]

또 다른 구현예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 50 mg을 환자에게 경구로 전달하기 위한 약학적으로 허용 가능한 조성물이 본원에 제공되며,

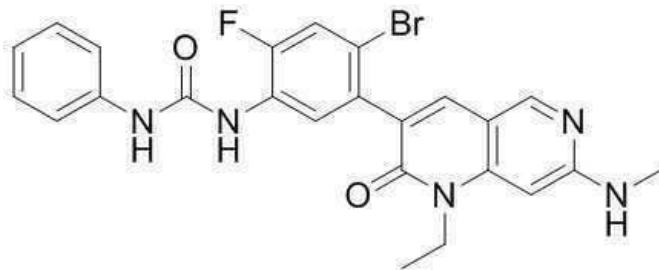


화학식 (I)

[0044] ;

[0045] 이는, 50 mg의 화합물(여기에서, 화합물은 비정질 형태로 존재함) 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염을 갖는 고형 분산제; 벌크화제, 충전제, 윤활제 및/또는 활택제를 포함한다.

[0046] 또 다른 구현예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 50 mg을 갖는 약학적으로 허용 가능한 정제가 본원에 기술되며,

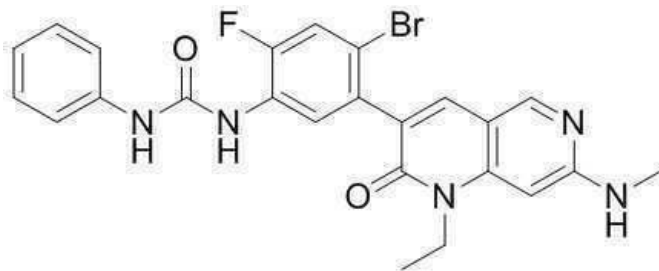


화학식 (I)

[0047] ;

[0048] 이는, 과립내 배합제로서, 50 mg의 화합물(여기에서, 화합물은 비정질 형태로 존재함), 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염을 갖는 고형 분산제; 약학적 조성물의 총량 기준 약 25 내지 35%(중량 기준)의 벌크화제; 약학적 조성물의 총량 기준 약 25 내지 35%(중량 기준)의 충전제를 포함하는, 과립내 배합제; 및 활택제 및/또는 윤활제를 포함하는 과립의 배합제를 포함한다.

[0049] 또 다른 구현예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 50 mg을 갖는 약학적으로 허용 가능한 정제가 본원에 기술되며,

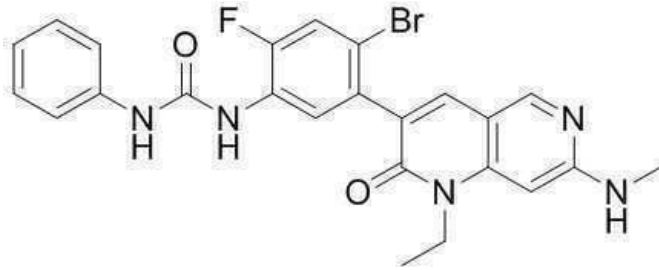


화학식 (I)

[0050] ;

[0051] 여기에서 정제는, 50 mg의 화합물(여기에서, 화합물은 비정질 형태로 존재함), 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염을 갖는 고형 분산제; 정제의 총 중량 기준 약 25 내지 35%(중량 기준)의 미정질 셀룰로오스; 및 약학적 조성물의 총량 기준 약 25 내지 35%(중량 기준)의 락토오스 또는 이의 수화물을 포함한다.

[0052] 또 다른 구현예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 50 mg을 경구로 전달하기 위한 약학적으로 허용 가능한 조성물이 본원에 제공되며,



화학식 (I)

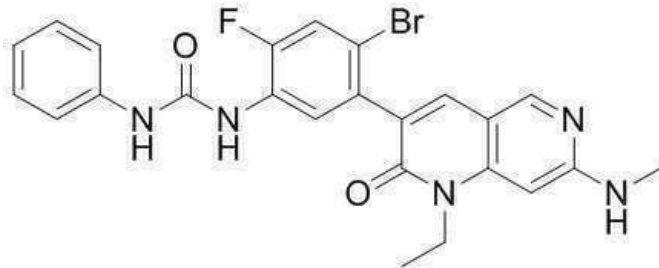
[0053]

[0054]

이는, 과립내 배합제로서, 50 mg의 화합물(여기에서, 화합물은 비정질 형태로 존재함), 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염을 갖는 고형 분산제; 약학적 조성물의 총량 기준 약 25 내지 35%(중량 기준)의 미정질 셀룰로오스; 약학적 조성물의 총량 기준 약 25 내지 35%(중량 기준)의 락토오스 또는 이의 수화물; 약학적 조성물의 총량 기준 약 5%(중량 기준)의 크로스포비돈; 약학적 조성물의 총량 기준 약 0.5%(중량 기준)의 이산화규소; 및 약학적 조성물의 총량 기준 약 0.5%(중량 기준)의 마그네슘 스테아레이트를 포함하는, 과립내 배합제; 및 과립의 배합제로서, 약학적 조성물 총량 기준 약 0.5%(중량 기준)의 이산화규소; 및 (ii) 약학적 조성물의 총량 기준 약 0.5%(중량 기준)의 마그네슘 스테아레이트를 포함하는, 과립의 배합제를 포함한다.

[0055]

또 다른 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태,

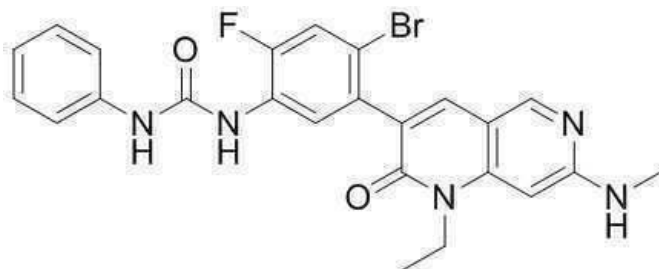


화학식 (I)

[0056]

[0057]

예를 들어, 본원에 기술된 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제의 제조 방법이 본원에 기술되며, 상기 방법은, (a) 화학식 (I)의 화합물, 용매, 중합체 및 물을 혼합하여 현탁액을 수득하는 단계; (b) 선택적으로 약 10 내지 약 25℃의 온도를 유지하면서 현탁액을 교반 및/또는 혼합하는 단계; (c) 분무-건조기 내로 도입하기 전에 현탁액을 가열하여 현탁 입자를 용해시키는 단계; 및 (d) 현탁액을 분무 건조시켜 분무 건조된 분산제를 수득하는 단계; 및 (e) 분무 건조된 분산제를 건조시켜 고형 분산제를 수득하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제는 진술한 방법에 의해 제조된다:



화학식 (I)

[0058]

[0059]

또한, 또 다른 구현예에서, 위장 기질 종양(GIST), KIT 유도 위장 기질 종양, PDGFRA 유도 위장 기질 종양, 흑색종, 급성 골수성 백혈병, 정상피종 또는 이상 생식세포종의 생식세포 종양, 비만세포증, 비만 세포 백혈병, 폐 선암종, 편평 세포 폐암, 교아세포종, 신경교종, 소아 신경교종, 성상세포종, 육종, 악성 말초신경 외피 육종, 내막 육종, 과호산구 증후군, 특발성 과호산구 증후군, 만성 호산구성 백혈병, 호산구 증가증 관련 급성 골수성 백혈병, 림프모구성 T-세포 림프종, 및 비소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 이룰 필요로 하는 환자에서 치료하기 위한 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은, 본원에 기술된 조성물 또는 하나 이

상의 정제의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

- [0060] 또한, 또 다른 구현예에서, 위장 기질 종양(GIST), KIT 유도 위장 기질 종양, PDGFRA 유도 위장 기질 종양, 폐암, 교아세포종, 신경교종, 악성 말초신경 외피 육종, 및 호산구 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 이를 필요로 하는 환자에서 치료하기 위한 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은, 본원에 기술된 조성물 또는 하나 이상의 정제의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0061] 또한, 또 다른 구현예에서, KIT 유도 생식 세포 종양(예를 들어, 고환 생식 세포), KIT 유도 피부암, 또는 KIT 유도 신장 세포 암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 이를 필요로 하는 환자에서 치료하기 위한 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은, 본원에 기술된 조성물 또는 하나 이상의 정제의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0062] 또한, 또 다른 구현예에서, 음경암, PDGFRA 유도 음경암, 전립선암, PDGFRA 유도 전립선암, PDGFRA 유도 비흑색종 피부암, PDGFRA 유래 신경교종, PDGFRA 유도 육종, PDGFRA 유도 교아세포종, 또는 PDGFRA 유도 췌장암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 이를 필요로 하는 환자에서 치료하기 위한 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은, 본원에 기술된 조성물 또는 하나 이상의 정제의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0063] 또한, 또 다른 구현예에서, 질암, 전립선암, 음경암, 비흑색종 피부암, 흑색종, 또는 유방 육종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 PDGFRB 돌연변이를 포함하는 질환을 이를 필요로 하는 환자에서 치료하기 위한 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은, 본원에 기술된 조성물 또는 하나 이상의 정제의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0064] 일부 구현예에서, KIT 돌연변이 또는 PDGFRA 돌연변이에 의해 유도되는 질환을 이를 필요로 하는 환자에서 치료하기 위한 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은, 본원에 기술된 조성물 또는 하나 이상의 정제의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, KIT 돌연변이 및 PDGFRA 돌연변이에 의해 유도되는 질환을 이를 필요로 하는 환자에서 치료하기 위한 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은, 본원에 기술된 조성물 또는 하나 이상의 정제의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, KIT 돌연변이 또는 패신저 PDGFRB 돌연변이를 포함하는 PDGFRA 돌연변이에 의해 유도되는 질환을 이를 필요로 하는 환자에서 치료하기 위한 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은, 본원에 기술된 조성물 또는 하나 이상의 정제의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 위장 기질 종양(GIST), NF-1 결핍 위장 기질 종양, 숙신산 탈수소효소(SDH) 결핍 위장 기질 종양, KIT 유도 위장 기질 종양, PDGFRA 유도 위장 기질 종양, 흑색종(예를 들어, KIT 유도 흑색종 또는 PDGFRA 유도 흑색종 또는 PDGFR 유도 흑색종), 급성 골수성 백혈병, 정상피종 또는 이상 생식세포종의 생식세포 종양, 비만세포종, 비만 세포 백혈병, 폐 선암종, 편평 세포 폐암, 교아세포종, 신경교종, 소아 신경교종, 성상세포종, 육종, 악성 말초신경 외피 육종, 내막 육종, 과호산구 증후군, 특발성 과호산구 증후군, 만성 호산구성 백혈병, 호산구 증가증 관련 급성 골수성 백혈병, 림프모구성 T-세포 림프종, 및 비소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 이를 필요로 하는 환자에서 치료하기 위한 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은, 본원에 기술된 조성물 또는 하나 이상의 정제의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 흑색종은 피부 흑색종 또는 비피부 흑색종이다. 일부 구현예에서, 흑색종은 피부 흑색종이다. 일부 구현예에서, 피부 흑색종은 표재성 확산 흑색종, 결절성 흑색종, 말단-장관성 흑색종, 또는 멜라닌결핍 및 섬유조직형성 흑색종이다. 일부 구현예에서, 흑색종은 비피부(피부 외) 흑색종이다. 일부 구현예에서, 비피부 흑색종은 안구 흑색종 또는 점막 흑색종이다. 일부 구현예에서, 질환은 c-KIT 및/또는 PDGFRA 및/또는 이의 종양 형성원 형태의 키나아제 활성화에 의해 야기된다. 일부 구현예에서, 질환은 KIT 유도 생식 세포 종양(예를 들어, 고환 생식 세포), KIT 유도 피부암(예를 들어, KIT 유도 피부 편평 세포 암종, KIT 유도 메르켈 세포 암종, 포도막 흑색종, 비-흑색종 피부암), 또는 KIT 유도 신장 세포 암종(예를 들어, 신장 세포 암종, 색소체 신장 세포 암종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 질환은 음경암, PDGFRA 유도 음경암, 전립선암, PDGFRA 유도 전립선암, PDGFRA 유도 비흑색종 피부암, PDGFRA 유도 신경교종, PDGFRA 유도 육종, PDGFRA 유도 교아세포종, 또는 PDGFRA 유도 췌장암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, PDGFRB 돌연변이를 포함하는 질환은 질암, 전립선암, 음경암, 비-흑색종 피부암, 흑색종, 또는 유방 육종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0065] 또한, 또 다른 구현예에서, 위장 기질 종양(GIST), KIT 유도 위장 기질 종양, PDGFRA 유도 위장 기질 종양, 흑색종, 급성 골수성 백혈병, 정상피종 또는 이상 생식세포종의 생식세포 종양, 비만세포종, 비만 세포 백혈병, 폐 선암종, 편평 세포 폐암, 교아세포종, 신경교종, 소아 신경교종, 성상세포종, 육종, 악성 말초신경 외피 육종, 내막 육종, 과호산구 증후군, 특발성 과호산구 증후군, 만성 호산구성 백혈병, 호산구 증가증 관련 급성 골

수성 백혈병, 림프모구성 T-세포 림프종, 및 비소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본원에 기술된 조성물 또는 정제의 용도가 본원에 제공된다.

도면의 간단한 설명

도 1은 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제의 분말 X-선 회절(PXRD)을 도시한다.

도 2는 실시예 8의 용해 방법을 사용하는 화합물 1을 함유하는 예시적인 정제의 용해 프로파일을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본 개시의 특징 및 다른 세부 사항이 보다 구체적으로 설명될 것이다. 명세서, 실시예 및 청구 범위에서 사용되는 특정 용어들을 여기에 모았다. 이들 정의는 본 개시의 나머지 부분을 고려하여 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 이해되어야 한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다.

정의

본원에서 사용되는 용어 "부형제"는 활성제와 함께 조성물에 포함되기에 유익할 수 있는 물질을 지칭한다. 용어 "부형제"는 불활성 물질뿐만 아니라 조성물의 유익한 특성을 초래할 수 있는 기능성 부형제를 포함한다. 예시적인 부형제는 중합체, 활택제, 당류, 윤활제, 염, 완충제, 지방, 충전제, 봉해제, 결합제, 계면활성제, 고표면적 기재, 향미제, 담체, 매트릭스 물질 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

본원에서 사용되는 "개체", "환자" 또는 "대상체"는 상호 교환적으로 사용되고, 포유동물, 바람직하게는 마우스, 랫트, 기타 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 또는 영장류, 및 가장 바람직하게는 인간을 포함하는 임의의 동물을 포함한다. 본원에서 기술된 화합물은 인간과 같은 포유동물에게 투여될 수 있지만, 수의학 치료로 필요로 하는 동물과 같은 다른 포유동물, 예를 들어, 가축(예를 들어, 개, 고양이 등), 농장 동물(예를 들어, 젖소, 양, 돼지, 말 등), 및 실험용 동물(예를 들어, 랫트, 마우스, 기니 피그 등)에게 투여될 수 있다.

본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용 가능한" 또는 "약리학적으로 허용 가능한"은, 동물 또는 인간에게 적절하게 투여될 경우, 유해하거나, 알레르기적이거나 다른 바람직하지 않은 반응을 생성하지 않는 분자 엔티티 및 조성물을 포함한다. 인간 투여의 경우, 제제는 FDA 생물학적약품 표준 사무국(FDA Office of Biologics standards)에서 요구하는 무균성, 발열성, 일반 안전 및 순도 표준을 충족해야 한다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용 가능한 담체" 또는 "약학적으로 허용 가능한 부형제"는 약학적 투여와 양립 가능한 임의의 모든 용매, 분산액 배지, 코팅, 등장성 및 흡수 지연제 등을 지칭한다. 약학적으로 활성인 물질에 대한 이러한 배지 및 제제의 사용은 당업계에 공지되어 있다. 조성물은 또한 보충적, 추가적, 또는 향상된 치료 기능을 제공하는 다른 활성 화합물을 함유할 수 있다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 본원에서 사용되는 용어 "약학적 조성물"은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 제형화된 본원에서 개시된 바와 같은 적어도 하나의 화합물을 포함하는 조성물을 지칭한다.

본원에서 사용되는 용어 "불순물 A" 및 "화합물 2"는 각각 화합물 3-(5-아미노-2-브로모-4-플루오로페닐)-1-에틸-7-(메틸아미노)-1,6-나프티리딘-2(1H)-온을 지칭하며, 이는 본원에 기술된 바와 같은 화학식 (II)의 화합물이다. 일부 구현예에서, 아닐린 물질은 불순물 A일 수 있다.

본원에서 사용되는 용어 "치료적 유효량"은 연구원, 의사, 또는 다른 임상가가 추구하는 조직, 시스템, 또는 동물(예를 들어, 포유동물 또는 인간)의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하게 되는 대상 화합물의 양을 의미한다. 본원에 기술된 화합물은 장애를 치료하기 위한 치료적 유효량으로 투여된다.

본원에서 사용되는 용어 "치료"는 병태, 질환, 장애 등의 개선을 초래하는 임의의 효과, 예를 들어, 경감, 감소, 조절, 또는 제거를 포함한다.

본원에서 사용되는 용어 "활성제"는 약물, 의약, 약학적 제제, 치료제, 예를 들어 본원에 기술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물을 의미한다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 본원에서 사용되는 용어 "경구 제형"은 경구 투여에 의해 이를 필요로 하는 대상체에게 본원에 개시된 바와 같은 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물)을 투여하는 데 사용되는 조성물 또는

배지를 지칭한다. 일반적으로, 경구 제형은 구강을 통해 투여되지만, 본원에서 사용되는 "경구 제형"은 대상체에게 투여되고, 예를 들어, 구강, 식도, 위, 소장, 대장 및 결장을 포함하는, 위장관의 막, 예를 들어 점막을 통해 흡수되는 임의의 물질을 포함하는 것으로 의도된다. 일부 구현예에서, 경구 제형은 약학적 조성물이다. 일부 구현예에서, 경구 제형은 구강을 통해 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 약학적 조성물이다.

[0079] 본원에서 사용되는 용어 "가소제"는 적용된 중합체를 가소화할 수 있는 모든 화합물을 포함한다. 일반적으로, 가소제는, 고체 또는 액체 상태에서 첨가될 경우, 가소성 중합체를 연화시켜 용융 압출 공정 동안 중합체 매트릭스의 가요성을 증가시킬 수 있는 첨가제이다. 가소제는 일반적으로 중합체의 유리 전이 온도 및 용융점을 감소시킨다. 가소제는 또한 일반적으로 중합체 용융물의 점도를 감소시킴으로써, 고온 용융 압출 공정의 온도를 낮출 수 있다. 가소제로서 기능할 수 있는 화합물의 예는 글리세린; 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 예를 들어, PEG300, PEG400, PEG1500; 프탈레이트, 예를 들어, 디에틸 프탈레이트; 폴리소르베이트; 소르비톨; 시트르산염 에스테르; 트리아세틴; 플루로닉, 예를 들어, Pluronic P407; 라브라솔; 및 비타민 E TPGS를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0080] 본원에서 사용되는 바와 같이, 본원에서의 용어 "안정적"은, 최대 약 40°C의 온도, 및 약 25% 내지 약 75%의 상대 습도에서 적어도 약 3개월 동안 보관될 경우, 임의의 다른 고형분 형태로 변환되지 않고 총 5%(wt/wt) 미만의 다른 형태(또는, 예를 들어, 4% w/w 미만, 3% w/w 미만, 2% w/w 미만)를 함유하는, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 의미한다.

[0081] 본원에서 사용되는 용어 "고형 분산제"는 적어도 2개의 성분을 갖는 임의의 고형 조성물을 의미한다. 소정의 구현예에서, 본원에 개시된 바와 같은 고형 분산제는 적어도 하나의 다른 성분, 예를 들어 중합체 중에 분산된 화학식 (I)의 활성 성분 화합물을 포함한다.

[0082] "병용 요법"은 2개 이상의 치료제, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물 및 MAPKAP 경로 억제제를 환자에게 투여하는 것을 포함하는 치료이다. 2개 이상의 치료제는, 예를 들어, 별도의 약학적 조성물 또는 동일한 약학적 조성물로 동시에 전달되거나 상이한 시점에 전달될 수 있다. 예를 들어, 이들은 동시에 또는 중첩된 기간 동안 전달될 수 있고/있거나 하나의 치료제가 다른 치료제(들)의 전 또는 후에 전달될 수 있다. 병용 요법을 사용하는 치료는 2개의 제제 모두를 사용하는 동시 치료의 기간 이전 또는 이후에 2개의 제제 중 하나를 사용해 치료하는 것을 선택적으로 포함한다. 그러나, 일부 기간 동안에는, 2개 이상의 치료제의 유효량이 환자 내에 존재하는 것으로 고려된다.

[0083] 일반적으로, 결정 형태 또는 비정질 형태와 같은 고체 형태는 도 1에 "도시된 바와 같은" 또는 "실질적으로 도시된 바와 같은" 그래픽 데이터로 특징으로 하는 것으로 본원에서 지칭될 수 있다. 이러한 데이터는, 예를 들어, 분말 X-선 회절도 및 고상 NMR 스펙트럼을 포함한다. 당업계에 공지된 바와 같이, 그래픽 데이터는, 수치 값 또는 피크 위치만을 참조하여 반드시 설명될 수 없는 각각의 고상 형태(소위 "지문")를 추가로 정의하기 위한 추가적인 기술 정보를 잠재적으로 제공한다. 임의의 경우, 당업자는, 데이터의 이러한 그래픽 표현이, 예를 들어, 당업자에게 공지된, 기기 반응의 변화 및 샘플 농도 및 순도의 변화와 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 특정 인자로 인해 피크 상대 강도 및 피크 위치에 미미한 변화가 있을 수 있음을 이해할 것이다. 결정체는 3D 공간에 주기적으로 배열된 원자로 구성되는 반면, 비정질 물질에서는 원자가 3D 공간에 무작위로 분포된다. 그 결과, 결정질 물질의 X-선 회절도는 (원자의 주기적인 배열로 인해) X-선이 특정 방향으로만 산란된다는 사실로 인해 높은 강도의 좁은 피크를 나타낼 것이다. 대조적으로, 비정질 물질의 X-선 회절도는 일반적으로 낮은 강도의 넓은 피크(할로 패턴)를 나타내는데, 이는 X-선이 많은 상이한 방향으로 산란되어 결과적으로 넓은 범위(2 세타)에 걸쳐 분포된 큰 범프를 초래하기 때문이다.

[0084] 본원에 인용된 모든 범위는 두 값 사이의 범위를 인용하는 것을 포함하여, 그 종점들을 포함한다. 용어 "실질적으로" 및 "약"은 그 용어 또는 값이 절대적이지 않도록 수정하는 것으로 해석되어야 한다. 이는, 적어도, 값을 측정하는 데 사용되는 주어진 기술에 대한 예상 실험 오차, 기술 오차 및 기기 오차의 정도를 포함한다.

[0085] 본 발명은 선택적으로 중합체 매트릭스 내의 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태의 비정질 고형 분산제 및 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태에 관한 것이다. 고형 분산제의 결정질 약물의 비정질 성질 및 양은 분말 X-선 회절(PXRD), 주사 전자 현미경(SEM) 분석, 시차주사 열량측정(DSC) 또는 임의의 다른 표준 정량 측정에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 물질은 PXRD 패턴에서 관찰되는 예리한 피크가 없는 X-선 비정질이며, 오히려 할로 유사 패턴으로 설명된다. 해당 패턴에서 예리한 피크는 결정질 물질의 존재를 나타낸다. 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 x-선 회절 패턴을 특징으로 할 수 있다.

[0086] 비정질 약물은 순수상으로서, 중합체 또는 이들 상태 또는 이들 상태 사이의 임의의 조합에 걸쳐 균질하게 분포된 약물의 고형 용액으로서 고형 비정질 분산제 내에 존재할 수 있다. 분산제는 비정질 약물이 중합체 전체에 걸쳐 가능한 한 균질하게 분산되도록 실질적으로 균질한 것이 바람직하다. 본원에서 사용되는 "실질적으로 균질한"은 고형 분산제 내에서 비교적 순수한 비정질 도메인에 존재하는 약물의 분획이 비교적 작다는 것을 의미한다.

[0087] 방법

[0088] 또한, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제의 제조 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은,

[0089] (a) 화학식 (I)의 화합물, 용매, 중합체 및 물을 칭량하고 분배하는 단계;

[0090] (b) 화학식 (I)의 화합물을 충전하고 현탁하는 단계;

[0091] (c) 선택적으로 약 10 내지 25℃의 온도를 유지하면서 최종 현탁액을 교반하고 혼합하는 단계;

[0092] (d) 분무 건조기 내로 도입시키기 전에 생성된 현탁액을 인라인 열 교환기에 통과시켜 현탁된 입자를 용해시키는 단계; 및

[0093] (e) 선택적으로 화학식 (I)의 분무 건조된 화합물을 건조시키는 단계를 포함한다.

[0094] 예를 들어, 일 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제의 제조 방법이 본원에 제공되며,



화학식 (I)

[0095]

[0096] 상기 방법은, 화학식 (I)의 화합물, 용매, 히드록시 프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염과 같은 중합체 및 물을 혼합하여 현탁액을 수득하는 단계; 선택적으로 약 10 내지 약 25℃의 온도를 유지하면서 현탁액을 교반 및/또는 혼합하는 단계; 분무-건조기 내로 도입하기 전에 현탁액을 가열하여 현탁 입자를 용해시키는 단계; 현탁액을 분무 건조시켜 분무 건조된 분산제를 수득하는 단계; 및 분무 건조된 분산제를 건조시켜 고형 분산제를 수득하는 단계를 포함한다. 소정의 구현예에서, 가열하는 단계는 인라인 열 교환기를 통해 현탁액을 통과시키는 단계를 포함한다.

[0097] 또 다른 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제의 제조 방법이 본원에 제공되며,



화학식 (I)

[0098]

[0099] 상기 방법은, (a) 화학식 (I)의 화합물, 용매, 중합체 및 물을 혼합하여 현탁액을 수득하는 단계; (b) 선택적으로 약 10℃ 내지 약 25℃의 온도를 유지하면서 현탁액을 교반 및/또는 혼합하는 단계; (c) 분무-건조기 내로 도입하기 전에 현탁액을 가열하여 현탁 입자를 용해시키는 단계; 및 (d) 현탁액을 분무 건조시켜 분무 건조된 분

산제를 수득하는 단계; 및 (e) 분무 건조된 분산제를 건조시켜 고형 분산제를 수득하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 가열하는 단계는 인라인 열 교환기를 통해 현탁액을 통과시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제는 전술한 방법으로 제조된다:



화학식 (I)

[0100]

[0101]

일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물, 용매, 중합체 및 물이 조합되고, 혼합물은 교반되고 현탁액에 혼합된다. 일부 구현예에서, 용매, 물 및 중합체는 화학식 (I)의 화합물을 첨가하기 전에 조합되고 교반된다. 일부 구현예에서, 용매 및 물은 중합체 및 화학식 (I)의 화합물의 첨가 전에 조합되고 교반된다. 일부 구현예에서, 용매 및 물은 조합되고 교반되고, 이어서 중합체가 첨가되고, 이어서 화학식 (I)의 화합물이 첨가된다.

[0102]

일부 구현예에서, 용매:물 비율은 약 95:5일 수 있고, 이어서 중합체의 첨가 및 용해가 이어진다. 일부 구현예에서, 용매:물 비율은 약 90:10일 수 있고, 이어서 중합체의 첨가 및 용해가 이어진다. 일부 구현예에서, 용매:물 비율은 약 85:15일 수 있고, 이어서 중합체의 첨가 및 용해가 이어진다. 일부 구현예에서, 용매:물 비율은 약 80:20일 수 있고, 이어서 중합체의 첨가 및 용해가 이어진다. 일부 구현예에서, 용매:물 비율은 약 75:25일 수 있고, 이어서 중합체의 첨가 및 용해가 이어진다. 일부 구현예에서, 용매:물 비율은 약 70:30일 수 있고, 이어서 중합체의 첨가 및 용해가 이어진다. 일부 구현예에서, 용매:물 비율은 약 65:35일 수 있고, 이어서 중합체의 첨가 및 용해가 이어진다. 일부 구현예에서, 용매:물 비율은 약 60:40일 수 있고, 이어서 중합체의 첨가 및 용해가 이어진다. 일부 구현예에서, 용매:물 비율은 약 55:45일 수 있고, 이어서 중합체의 첨가 및 용해가 이어진다. 일부 구현예에서, 용매:물 비율은 약 50:50일 수 있고, 이어서 중합체의 첨가 및 용해가 이어진다.

[0103]

일부 구현예에서, 용매는 활성제와 중합체가 상호 가용성인 유기 화합물이다. 일부 구현예에서, 용매는 알코올, 케톤, 에테르, 에스테르, 할로겐화 알칸, 아마이드, 설폰, 산, 또는 니트로 화합물이다. 일부 구현예에서, 용매는 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소-프로판올, 또는 부탄올이다. 일부 구현예에서, 용매는 아세톤, 메틸 에틸 케톤(MEK), 또는 메틸 이소부틸 케톤(MIBK)이다. 일부 구현예에서, 용매는 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 또는 프로필 아세테이트이다. 일부 구현예에서, 용매는 디에틸에테르, 테트라히드로푸란(THF), 2-메틸 THF, 2,5-디메틸 THF, 또는 2,2,5,5-테트라메틸 THF이다. 일부 구현예에서, 용매는 아세토니트릴, 염화메틸렌, 톨루엔, 1,1,1-트리클로로에탄, 디메틸 아세트아미드(DMA), 니트로메탄, 아세트산, 또는 디메틸설폭시드(DMSO)이다. 용매와 물의 혼합물은, 중합체 및 화학식 (I)의 화합물이 분무 건조 공정을 실행 가능하게 하기에 충분히 가용성인 한 적합하다. 일부 구현예에서, 물:용매 혼합물은 물:아세톤이다. 일부 구현예에서, 물:용매 혼합물은 물:THF이다. 일부 구현예에서, 물:용매 혼합물은 물:메탄올이다. 일부 구현예에서, 물:용매 혼합물은 물:에탄올이다. 일부 구현예에서, 물:용매 혼합물은 물:메틸 에틸 케톤이다. 일부 구현예에서, 물:용매 혼합물은 물:에틸 아세테이트이다. 일부 구현예에서, 물:용매 혼합물은 물:염화메틸렌이다. 일부 구현예에서, 용매의 혼합물은, 중합체 및 화학식 (I)의 화합물이 분무 건조 공정을 실행 가능하게 하기에 충분히 가용성인 한 적합하다. 일부 구현예에서, 용매:용매 혼합물은 메탄올:에틸아세테이트이다. 일부 구현예에서, 용매:용매 혼합물은 에탄올:에틸아세테이트이다. 일부 구현예에서, 용매:용매 혼합물은 메탄올:디클로로메탄이다. 일부 구현예에서, 용매:용매 혼합물은 에탄올:디클로로메탄이다.

[0104]

일부 구현예에서, 용매는 활성제가 현탁된 유기 화합물이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 중합체의 첨가 전에 정제수 및 THF의 혼합물 중에 현탁된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 HPMCAS-HG의 첨가 전에 정제수 및 THF의 혼합물 중에 현탁된다.

[0105]

일부 구현예에서, 최종 현탁액의 교반 및 혼합을 위한 온도 범위는 약 0 내지 25℃이다. 일부 구현예에서, 최종 현탁액의 교반 및 혼합을 위한 온도 범위는 약 5 내지 25℃이다. 일부 구현예에서, 최종 현탁액의 교반 및 혼합을 위한 온도 범위는 약 10 내지 25℃이다. 일부 구현예에서, 최종 현탁액의 교반 및 혼합을 위한 온도 범위는 약 15 내지 25℃이다. 일부 구현예에서, 최종 현탁액의 교반 및 혼합을 위한 온도 범위는 약 15 내지 24℃이다.

일부 구현예에서, 최종 현탁액의 교반 및 혼합을 위한 온도 범위는 약 15 내지 23℃이다. 일부 구현예에서, 최종 현탁액의 교반 및 혼합을 위한 온도 범위는 약 15 내지 22℃이다. 일부 구현예에서, 최종 현탁액의 교반 및 혼합을 위한 온도 범위는 약 15 내지 21℃이다. 일부 구현예에서, 최종 현탁액의 교반 및 혼합을 위한 온도 범위는 약 15 내지 20℃이다. 일부 구현예에서, 최종 현탁액의 교반 및 혼합을 위한 온도 범위는 약 17 내지 25℃이다. 일부 구현예에서, 최종 현탁액의 교반 및 혼합을 위한 온도 범위는 약 17 내지 24℃이다. 일부 구현예에서, 최종 현탁액의 교반 및 혼합을 위한 온도 범위는 약 17 내지 23℃이다. 일부 구현예에서, 최종 현탁액의 교반 및 혼합을 위한 온도 범위는 약 17 내지 22℃이다. 일부 구현예에서, 최종 현탁액의 교반 및 혼합을 위한 온도 범위는 약 17 내지 21℃이다. 일부 구현예에서, 최종 현탁액의 교반 및 혼합을 위한 온도 범위는 약 17 내지 20℃이다. 일부 구현예에서, 최종 현탁액의 교반 및 혼합을 위한 온도 범위는 약 18 내지 25℃이다. 일부 구현예에서, 최종 현탁액의 교반 및 혼합을 위한 온도 범위는 약 18 내지 24℃이다. 일부 구현예에서, 최종 현탁액의 교반 및 혼합을 위한 온도 범위는 약 18 내지 23℃이다. 일부 구현예에서, 최종 현탁액의 교반 및 혼합을 위한 온도 범위는 약 18 내지 22℃이다. 일부 구현예에서, 최종 현탁액의 교반 및 혼합을 위한 온도 범위는 약 18 내지 21℃이다. 일부 구현예에서, 최종 현탁액의 교반 및 혼합을 위한 온도 범위는 약 18 내지 20℃이다.

[0106] 일부 구현예에서, 인라인 열 교환기 작동 범위를 통한 현탁액 유량은 약 5 내지 100 kg/시간일 수 있다. 일부 구현예에서, 인라인 열 교환기 작동 범위를 통한 현탁액 유량은 약 5 내지 30 kg/시간일 수 있다. 일부 구현예에서, 인라인 열 교환기 작동 범위를 통한 현탁액 유량은 약 5 내지 25 kg/시간일 수 있다. 일부 구현예에서, 인라인 열 교환기 작동 범위를 통한 현탁액 유량은 약 5 내지 20 kg/시간일 수 있다. 일부 구현예에서, 인라인 열 교환기 작동 범위를 통한 현탁액 유량은 약 5 내지 15 kg/시간일 수 있다. 일부 구현예에서, 인라인 열 교환기 작동 범위를 통한 현탁액 유량은 약 5 내지 10 kg/시간일 수 있다. 일부 구현예에서, 인라인 열 교환기 작동 범위를 통한 현탁액 유량은 약 30 내지 50 kg/시간일 수 있다. 일부 구현예에서, 현탁액 유량은 약 35 내지 45 kg/시간이다. 일부 구현예에서, 현탁액 유량은 약 35 내지 40 kg/시간이다. 일부 구현예에서, 현탁액 유량은 약 40 내지 45 kg/시간이다. 일부 구현예에서, 현탁액 유량은 약 42 내지 48 kg/시간이다. 일부 구현예에서, 현탁액 유량은 약 45 내지 50 kg/시간이다. 일부 구현예에서, 인라인 열 교환기 작동 범위를 통한 현탁액 유량은 약 50 내지 100 kg/시간일 수 있다. 일부 구현예에서, 현탁액 유량은 약 50 내지 90 kg/시간이다. 일부 구현예에서, 현탁액 유량은 약 50 내지 80 kg/시간이다. 일부 구현예에서, 현탁액 유량은 약 50 내지 70 kg/시간이다. 일부 구현예에서, 현탁액 유량은 약 50 내지 60 kg/시간이다.

[0107] 일부 구현예에서, 분무 건조기의 노즐 근처 또는 노즐에서의 용액 온도는 약 110 내지 130℃, 바람직하게는 약 115 내지 125℃, 가장 바람직하게는 약 116℃, 약 117℃, 약 118℃, 약 119℃, 약 120℃, 약 121℃, 약 122℃, 약 123℃, 약 124℃, 약 125℃일 수 있다. 일부 구현예에서, 분무 건조기의 노즐 근처 또는 노즐에서의 용액 온도는 약 15 내지 25℃일 수 있다. 일부 구현예에서, 분무 건조기의 노즐 근처 또는 노즐에서의 용액 온도는 약 20 내지 25℃일 수 있다. 일부 구현예에서, 분무 건조기의 노즐 근처 또는 노즐에서의 용액 온도는 약 10 내지 100℃일 수 있다. 일부 구현예에서, 분무 건조기의 노즐 근처 또는 노즐에서의 용액 온도는 약 20 내지 90℃일 수 있다. 일부 구현예에서, 분무 건조기의 노즐 근처 또는 노즐에서의 용액 온도는 약 20 내지 80℃일 수 있다. 일부 구현예에서, 분무 건조기의 노즐 근처 또는 노즐에서의 용액 온도는 약 20 내지 70℃일 수 있다. 일부 구현예에서, 분무 건조기의 노즐 근처 또는 노즐에서의 용액 온도는 약 20 내지 60℃일 수 있다. 일부 구현예에서, 분무 건조기의 노즐 근처 또는 노즐에서의 용액 온도는 약 20 내지 50℃일 수 있다. 일부 구현예에서, 분무 건조기의 노즐 근처 또는 노즐에서의 용액 온도는 약 20 내지 40℃일 수 있다. 일부 구현예에서, 분무 건조기의 노즐 근처 또는 노즐에서의 용액 온도는 약 20 내지 30℃일 수 있다.

[0108] 일부 구현예에서, 분무 건조 노즐 시스 가스 압력은 약 50 내지 100 psig일 수 있다. 일부 구현예에서, 분무 건조기 벌크 건조 가스 유량은 약 400 내지 500 kg/시간일 수 있다. 일부 구현예에서, 분무 건조기 챔버 유출구 온도는 약 45 내지 75℃일 수 있다. 일부 구현예에서, 분무 건조기 응축기 온도는 약 -5 내지 약 -20℃일 수 있다.

[0109] 분무 건조가 완료된 후, 분무 건조된 중간체는 교반된 진공 건조기에서 선택적인 이차 분무 건조를 거친다. 일부 구현예에서, 건조 온도는 약 30 내지 60℃, 바람직하게는 약 35 내지 55℃, 가장 바람직하게는 약 40 내지 50℃일 수 있다. 일부 구현예에서, 건조 지속 시간은 약 3시간 이상, 바람직하게는 약 6시간 이상, 약 7시간 이상, 약 8시간 이상, 약 9시간 이상일 수 있다. 일부 구현예에서, 챔버 압력은 약 30 내지 60 mbar, 바람직하게는 약 35 내지 55 mbar, 가장 바람직하게는 약 40 내지 50 mbar일 수 있다.

[0110] 일부 구현예에서, 중합체는 이온성일 수 있다. 일부 구현예에서, 중합체는 비이온성일 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 중합체는, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리(비닐

피콜리돈-코-비닐 아세테이트), 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 카프로락탐 및 폴리비닐 아세테이트로 구성된 그래프트 공중합체, 폴리메타크릴레이트, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 캐스터 오일, 폴리카프로락탐, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리(락틱-글리콜)산, 지질, 셀룰로오스, 풀루란, 텍스트란, 말토덱스트린, 히알루론산, 폴리시알산, 콘드로이틴 황산염, 헤파린, 푸코이단, 펜토산 폴리설페이트, 스피룰란, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프로피온산 숙신산염, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜레이트, 메틸 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 테레프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 이소프탈레이트, 카르복시메틸 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프로피오네이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프로피오네이트 트리멜리테이트, 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 텍스트란, 텍스트란 아세테이트, 텍스트란 프로피오네이트, 텍스트란 숙신산염, 텍스트란 아세테이트 프로피오네이트, 텍스트란 아세테이트 숙신산염, 텍스트란 프로피온산 숙신산염, 텍스트란 아세테이트 프로피온산 숙신산염, 폴리(메타크릴산-코-메틸 메타크릴레이트) 1:1, 폴리(메타크릴산-코-메틸 메타크릴레이트) 1:2, 폴리(메타크릴산-코-에틸 아크릴레이트) 1:1, 히드록시에틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스 및 히드록시 프로필 셀룰로오스, 폴리 메타크릴산-에틸 아크릴레이트, 폴리 메타크릴산-메틸 메타크릴레이트, 폴리 메틸 메타크릴레이트-에틸 아크릴레이트, 폴리 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드-메틸 메타크릴레이트-에틸 아크릴레이트 및 폴리(부틸메타크릴레이트-코-(2-디메틸아미노에틸)메타크릴레이트-코-메틸 메타크릴레이트), 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현 예에서, 약학적으로 허용 가능한 중합체는, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리(비닐 피롤리돈-코-비닐 아세테이트), 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 카프로락탐 및 폴리비닐 아세테이트로 구성된 그래프트 공중합체, 폴리메타크릴레이트, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 캐스터 오일, 폴리카프로락탐, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리(락틱-글리콜)산, 지질, 셀룰로오스, 풀루란, 텍스트란, 말토덱스트린, 히알루론산, 폴리시알산, 콘드로이틴 황산염, 헤파린, 푸코이단, 펜토산 폴리설페이트, 스피룰란, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프로피온산 숙신산염, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜레이트, 메틸 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 테레프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 이소프탈레이트, 카르복시메틸 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프로피오네이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프로피오네이트 트리멜리테이트, 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 텍스트란, 텍스트란 아세테이트, 텍스트란 프로피오네이트, 텍스트란 숙신산염, 텍스트란 아세테이트 프로피오네이트, 텍스트란 아세테이트 숙신산염, 텍스트란 프로피온산 숙신산염, 텍스트란 아세테이트 프로피온산 숙신산염, 폴리(메타크릴산-코-메틸 메타크릴레이트) 1:1, 폴리(메타크릴산-코-메틸 메타크릴레이트) 1:2, 폴리(메타크릴산-코-에틸 아크릴레이트) 1:1, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 중합체는 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 카르복시메틸 에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 가수분해된 형태로 이들의 반복 단위의 적어도 일부를 갖는 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 풀록사머, 또는 이들의 배합물이다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 중합체는 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염이다.

[0111] 결정질 및 비정질 형태의 특성 분석

[0112] 하나의 일반적인 양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 유리 염기는 출발 물질로서 사용될 수 있거나, 본원에 참조로서 통합되는 미국 특허 제8,940,756호 및 미국 특허 제8,461,179호에 추가로 기술된 바와 같은 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0113] 하나의 일반적인 양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태가 제공된다.



화학식 (I)

[0114]

[0115]

또 다른 일반적인 양태에서, HPLC로 분석했을 때 95% 초과와 순도 및 약 0.5% 미만의 잔류 용매를 갖는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태가 제공된다.

[0116]

일반적으로, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태에는 실질적으로 잔류 용매가 없다. 용어 "실질적으로 없는"은 약학적 제제에 적합한 허용 가능한 ICH 한계 이내의 잔류 용매를 의미한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 1% 미만의 잔류 용매를 함유한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 0.9% 미만의 잔류 용매를 함유한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 0.8% 미만의 잔류 용매를 함유한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 0.7% 미만의 잔류 용매를 함유한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 0.6% 미만의 잔류 용매를 함유한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 0.5% 미만의 잔류 용매를 함유한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 0.4% 미만의 잔류 용매를 함유한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 0.3% 미만의 잔류 용매를 함유한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 0.2% 미만의 잔류 용매를 함유한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 0.1% 미만의 잔류 용매를 함유한다.

[0117]

또 다른 일반적인 양태에서, HPLC로 분석했을 때 95% 초과와 순도를 갖는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, HPLC로 분석했을 때 순도는 약 96%를 초과한다. 일부 구현예에서, HPLC로 분석했을 때 순도는 약 97%를 초과한다. 일부 구현예에서, HPLC로 분석했을 때 순도는 약 98%를 초과한다. 일부 구현예에서, HPLC로 분석했을 때 순도는 약 99%를 초과한다. 일부 구현예에서, HPLC로 분석했을 때 순도는 약 99.5%를 초과한다. 일부 구현예에서, HPLC로 분석했을 때 순도는 약 99.8%를 초과한다. 일부 구현예에서, HPLC로 분석했을 때 순도는 약 99.9%를 초과한다. 일부 구현예에서, HPLC로 분석했을 때 순도는 약 90%를 초과한다. 일부 구현예에서, HPLC로 분석했을 때 순도는 약 92%를 초과한다. 일부 구현예에서, HPLC로 분석했을 때 순도는 약 94%를 초과한다.

[0118]

또 다른 양태에서, 임의의 다른 결정질 형태가 실질적으로 없는 비정질 형태의 화학식 (I)의 화합물이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 비정질 형태의 화학식 (I)의 화합물은 약 5% 미만의 다른 결정질 형태를 함유한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 임의의 결정질 형태를 약 5%(w/w) 이하로 함유하거나 임의의 결정질 형태를 검출 가능한 양으로 함유하지 않는다. 본원에 제공된 비정질 형태는 다양한 조건에서 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태로 본질적으로 변환되지 않는다. 즉, 화합물 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 약 10%(w/w), 약 5%(w/w), 약 4%(w/w), 약 3%(w/w), 약 2%(w/w), 약 1%(w/w), 약 0.5%(w/w) 이하 ("NMT", not more than)로 함유한다.

[0119]

본원에서 사용되는 "임의의 다른 형태가 실질적으로 없는"은, 화학식 (I) 형태의 화합물의 고상 비정질 형태는, 예를 들어 PXRD로 분석하여 측정되었을 때, 대상 화합물의 임의의 다른 형태를 약 20% 이하, 약 10% 이하, 약 5% 이하, 약 2% 이하, 또는 약 1% 이하, 또는, 예를 들어 PXRD로 분석하여 측정되었을 때, 대상 화합물의 임의의 형태를 약 20% 미만, 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만 또는 약 1% 미만으로 함유한다는 것을 의미한다. 따라서, 임의의 다른 고상 형태가 실질적으로 없는 것으로서의 본원에 기술된 화학식 (I)의 화합물의 고상 비정질 형태는, 화학식 (I)의 화합물의 대상 고상 비정질 형태를 80%(w/w) 초과, 90%(w/w) 초과, 95%(w/w) 초과, 98%(w/w) 초과, 또는 99%(w/w) 초과로 함유하는 것으로 이해될 것이다. 따라서, 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태의 고상 형태는 화학식 (I)의 화합물의 하나 이상의 다른 고상 형태를 1% 내지 20%(w/w), 5% 내지 20%(w/w), 또는 5% 내지 10%(w/w)로 함유할 수 있다.

[0120]

본원에서 사용되는 "임의의 결정질 형태(들)를 검출 가능한 양으로 함유하지 않는"은 화학식 (I) 형태의 화합물

의 고상 비정질 형태가, 검출 및/또는 측정 기구로 분석했을 때, 예를 들어 PXRD로 분석했을 때, 검출 가능한 양 이하의 결정질 형태의 양을 함유한다는 것을 의미한다. 이러한 양은, 예를 들어, PXRD로 분석하여 측정되었을 때, 바람직하게는 약 4% w/w 미만, 약 3% w/w 미만, 약 2% w/w 미만 또는 약 1% w/w 미만의 대상 화합물의 임의의 다른 형태를 포함할 수 있다. 이러한 양은 바람직하게는 4% w/w 미만, 3% w/w 미만, 2% w/w 미만 또는 1% w/w 미만일 수 있다.

[0121] 고상 형태의 함량은 일반적으로 당업자가 이해하는 임의의 적절한 방법, 예를 들어 PXRD, 고상 NMR, IR, Raman, 또는 DSC로 측정된다.

[0122] 예시적인 분석 방법은 다음과 같다: 분말 X-선 회절은 Rigaku D/MAX 2200 VPC 회절계 또는 PANALYTICAL ExpertPro DY2408 또는 실제로 다른 적절한 기계를 사용하여 수행될 수 있고, 분말 X-선 회절 패턴은 광각 각도계, 1° 산란 슬릿, 1° 발산 슬릿, 흑연 이차 단색화 장치(monochromator) 및 모노크로마틱, 및 섬광 계수기를 갖는, X-선 소스로서의 Cu K α 충전 튜브(40 kV, 40 mA)를 사용하여 실온에서 측정되었다. 데이터 수집은 2θ , 2° 내지 40° 범위에서의 0.02° 의 스캔 단계에서 3° /분의 스캔 속도의 연속 스캔 모드에서 수행하였다.

[0123] 일 양태에서, 최대 약 40°C 의 온도 및 약 25% 내지 약 75%의 상대 습도에서 적어도 3개월 동안 보관될 경우, 임의의 결정질 형태를 5%(w/w) 이하로 함유하거나, 임의의 결정질 형태의 검출 가능한 양을 함유하지 않는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태가 본원에 제공된다. 본 발명은 안정한 형태의 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함한다. 일부 구현예에서, 비정질 형태는 다양한 조건에서 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태로 본질적으로 변환되지 않는다. 즉, 임의의 결정질 형태를 10%(w/w), 5%(w/w), 4%(w/w), 3%(w/w), 2%(w/w), 1%(w/w), 0.5%(w/w) 이하("NMT")로 함유한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는, 25°C 에서의 다음의 조건 하에 보관될 경우, 즉 0% 상대 습도에서 3일 동안, 바람직하게는 7일 동안, 또는 20% 상대 습도에서 3일 동안, 바람직하게는 7일 동안, 또는 40% 상대 습도에서 3일 동안, 바람직하게는 7일 동안, 또는 60% 상대 습도에서 3일 동안, 또는 바람직하게는 7일 동안, 또는 80% 상대 습도에서 3일 동안, 바람직하게는 7일 동안, 또는 100% 상대 습도에서 3일 동안, 바람직하게는 7일 동안 보관될 경우, 임의의 결정질 형태를 10%(w/w) 이하로 함유하고, 바람직하게는, 임의의 결정질 형태의 검출 가능한 양을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 25°C 내지 40°C 의 온도 및 0 내지 100%의 상대 습도에서의 적어도 0 내지 360일 동안의 조건 하에서 화학식 (I)의 결정질 화합물로 변환되지 않는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 25°C 및 60% 상대 습도(RH)에서 3일 동안, 바람직하게는 7일 동안 보관될 경우 임의의 결정질 형태를 10%(w/w) 이하로 함유하고, 바람직하게는 검출 가능한 양을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 25°C 및 80% 상대 습도(RH)에서 3일 동안, 바람직하게는 7일 동안 보관될 경우 임의의 결정질 형태를 10%(w/w) 이하로 함유하고, 바람직하게는 검출 가능한 양을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 25°C 에서 7일 동안 0 내지 100%의 상대 습도에 노출될 경우 임의의 결정질 형태를 5% 이하로 함유하고, 바람직하게는 검출 가능한 양을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 25°C 에서 30일 동안 0 내지 100%의 상대 습도에 노출될 경우 임의의 결정질 형태를 5% 이하로 함유하고, 바람직하게는 검출 가능한 양을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 25°C 에서 60일 동안 0 내지 100%의 상대 습도에 노출될 경우 임의의 결정질 형태를 5% 이하로 함유하고, 바람직하게는 검출 가능한 양을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 25 내지 40°C 에서 3개월 동안 0 내지 75%의 상대 습도에 노출될 경우 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 5%(w/w) 이하로 함유하거나, 검출 가능한 양을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 25 내지 40°C 에서 4개월 동안 0 내지 75%의 상대 습도에 노출될 경우 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 5%(w/w) 이하로 함유하거나, 검출 가능한 양을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 25 내지 40°C 에서 5개월 동안 0 내지 75%의 상대 습도에 노출될 경우 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 5%(w/w) 이하로 함유하거나, 검출 가능한 양을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 25 내지 40°C 에서 6개월 동안 0 내지 75%의 상대 습도에 노출될 경우 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 5%(w/w) 이하로 함유하거나, 검출 가능한 양을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 25 내지 40°C 에서 7개월 동안 0 내지 75%의 상대 습도에 노출될 경우 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 5%(w/w) 이하로 함유하거나, 검출 가능한 양을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 25 내지 40°C 에서 8개월 동안 0 내지 75%의 상대 습도에 노출될 경우 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 5%(w/w) 이하로 함유하거나, 검출 가능한 양을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 25 내지 40°C 에서 9개월 동안 0 내지 75%의 상대 습도에 노출될 경우 화학식 (I)의 화합물의 임의의

결정질 형태를 5%(w/w) 이하로 함유하거나, 검출 가능한 양을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 25 내지 40℃에서 10개월 동안 0 내지 75%의 상대 습도에 노출될 경우 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 5%(w/w) 이하로 함유하거나, 검출 가능한 양을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 25 내지 40℃에서 11개월 동안 0 내지 75%의 상대 습도에 노출될 경우 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 5%(w/w) 이하로 함유하거나, 검출 가능한 양을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 25 내지 40℃에서 12개월 동안 0 내지 75%의 상대 습도에 노출될 경우 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 5%(w/w) 이하로 함유하거나, 검출 가능한 양을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 25 내지 40℃에서 13개월 동안 0 내지 75%의 상대 습도에 노출될 경우 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 5%(w/w) 이하로 함유하거나, 검출 가능한 양을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 25 내지 40℃에서 14개월 동안 0 내지 100%의 상대 습도에 노출될 경우 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 5%(w/w) 이하로 함유하거나, 검출 가능한 양을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 25 내지 40℃에서 15개월 동안 0 내지 100%의 상대 습도에 노출될 경우 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 5%(w/w) 이하로 함유하거나, 검출 가능한 양을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 25 내지 40℃에서 16개월 동안 0 내지 100%의 상대 습도에 노출될 경우 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 5%(w/w) 이하로 함유하거나, 검출 가능한 양을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 25 내지 40℃에서 17개월 동안 0 내지 100%의 상대 습도에 노출될 경우 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 5%(w/w) 이하로 함유하거나, 검출 가능한 양을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 25 내지 40℃에서 18개월 동안 0 내지 100%의 상대 습도에 노출될 경우 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 5%(w/w) 이하로 함유하거나, 검출 가능한 양을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 상대 습도는 약 10%이다. 일부 구현예에서, 상대 습도는 약 20%이다. 일부 구현예에서, 상대 습도는 약 30%이다. 일부 구현예에서, 상대 습도는 약 40%이다. 일부 구현예에서, 상대 습도는 약 50%이다. 일부 구현예에서, 상대 습도는 약 60%이다. 일부 구현예에서, 상대 습도는 약 70%이다. 일부 구현예에서, 상대 습도는 약 80%이다. 일부 구현예에서, 상대 습도는 약 90%이다. 일부 구현예에서, 온도는 25℃이다. 일부 구현예에서, 상대 습도는 약 90%이다. 일부 구현예에서, 온도는 30℃이다. 일부 구현예에서, 상대 습도는 약 90%이다. 일부 구현예에서, 온도는 35℃이다. 일부 구현예에서, 상대 습도는 약 90%이다. 일부 구현예에서, 온도는 40℃이다.

[0124] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 고순도의 안정한 형태이다. 고순도 및 비정질 형태는 통상적으로 적어도 95%(w/w), 바람직하게는 적어도 96%(w/w), 바람직하게는 적어도 97%(w/w), 바람직하게는 적어도 98%(w/w), 바람직하게는 적어도 99%(w/w)의 HPLC 순도를 가지며, 전술한 바와 같이 결정질 형태로 변환되지 않는다. 따라서, 본원에 개시된 바와 같이, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 높은 화학적 순도뿐만 아니라 높은 다형성 순도를 가질 수 있다. 화학식 (I)의 화합물의 고순도 비정질 형태는, 하기 실시예 1에 따라 제조된 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하여, 하기 표 2 (a) 내지 (c)에 예시된 바와 같은 조건 하에서 보관될 경우, 임의의 결정질 형태를 10%(w/w) 이하, 5%(w/w) 이하, 4%(w/w) 이하, 3%(w/w) 이하, 2%(w/w) 이하, 1%(w/w) 이하로 함유한다. 특히, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 놀랍게도 매우 안정적이며, 높은 상대 습도 및 고온의 엄격한 조건 하에서 결정질 형태로의 다형성 변환을 나타내지 않는다.

[0125] 일 양태에서, 최대 약 40℃의 온도 및 약 25% 내지 약 75%의 상대 습도에서 적어도 3개월 동안 보관될 경우, 임의의 결정질 형태를 5%(w/w) 이하로 함유하거나, 임의의 결정질 형태의 검출 가능한 양을 함유하지 않는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제가 본원에 제공된다. 본 발명은 안정한 형태의 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제는 다양한 조건에서 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태로 본질적으로 변환되지 않는다. 즉, 임의의 결정질 형태를 10%(w/w), 5%(w/w), 4%(w/w), 3%(w/w), 2%(w/w), 1%(w/w), 0.5%(w/w) 이하("NMT")로 함유한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제는, 25 °C에서의 다음의 조건 하에 보관될 경우, 즉 0% 상대 습도에서 3일 동안, 바람직하게는 7일 동안, 또는 20% 상대 습도에서 3일 동안, 바람직하게는 7일 동안, 또는 40% 상대 습도에서 3일 동안, 바람직하게는 7일 동안, 또는 60% 상대 습도에서 3일 동안, 또는 바람직하게는 7일 동안, 또는 80% 상대 습도에서 3일 동안, 바람직하게는 7일 동안, 또는 100% 상대 습도에서 3일 동안, 바람직하게는 7일 동안 보관될 경우, 임의의 결정질 형태를 10%(w/w) 이하로 함유하고, 바람직하게는, 임의의 결정질 형태의 검출 가능한 양을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 본원에

[illegible]

형태를 5%(w/w) 이하로 함유하거나, 검출 가능한 양을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 상대 습도는 약 10%이다. 일부 구현예에서, 상대 습도는 약 20%이다. 일부 구현예에서, 상대 습도는 약 30%이다. 일부 구현예에서, 상대 습도는 약 40%이다. 일부 구현예에서, 상대 습도는 약 50%이다. 일부 구현예에서, 상대 습도는 약 60%이다. 일부 구현예에서, 상대 습도는 약 70%이다. 일부 구현예에서, 상대 습도는 약 80%이다. 일부 구현예에서, 상대 습도는 약 90%이다. 일부 구현예에서, 온도는 25℃이다. 일부 구현예에서, 상대 습도는 약 90%이다. 일부 구현예에서, 온도는 30℃이다. 일부 구현예에서, 상대 습도는 약 90%이다. 일부 구현예에서, 온도는 35℃이다. 일부 구현예에서, 상대 습도는 약 90%이다. 일부 구현예에서, 온도는 40℃이다.

[0126] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 고형 분산제는 HPLC로 검출할 경우, 약 0.05%(w/w) 미만(예를 들어, 약 0.01% 내지 약 1% w/w, 또는 약 0.01% 내지 약 0.08% w/w)의 3-(5-아미노-2-브로모-4-플루오로페닐)-1-에틸-7-(메틸아미노)-1,6-나프티리딘-2(1H)-온, 아닐린, 또는 이의 조합을 포함한다.

[0127] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 고순도의 안정한 형태이다. 고순도 및 비정질 형태는 통상적으로 적어도 95%(w/w), 바람직하게는 적어도 96%(w/w), 바람직하게는 적어도 97%(w/w), 바람직하게는 적어도 98%(w/w), 바람직하게는 적어도 99%(w/w)의 HPLC 순도를 가지며, 전술한 바와 같이 결정질 형태로 변환되지 않는다. 따라서, 본원에 개시된 바와 같이, 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 고형 분산제는 높은 화학적 순도뿐만 아니라 높은 다형성 순도를 가질 수 있다. 화학식 (I)의 화합물의 고순도 비정질 형태는, 하기 실시예 1에 따라 제조된 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 고형 분산제를 포함하여, 하기 표 2 (a) 내지 (c)에 예시된 바와 같은 조건 하에서 보관될 경우, 임의의 결정질 형태를 10%(w/w) 이하, 5%(w/w) 이하, 4%(w/w) 이하, 3%(w/w) 이하, 2%(w/w) 이하, 1%(w/w) 이하로 함유한다. 특히, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제는 놀랍게도 매우 안정적이며, 높은 상대 습도 및 고온의 엄격한 조건 하에서 결정질 형태로의 다형성 변환을 나타내지 않는다.

[0128] 일 양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 x-선 회절을 특징으로 한다. 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태가 본원에 기술된다. 비정질 형태는 비정질 "할로" PXRD 패턴; 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 x-선 분말 회절 패턴; 및 이러한 데이터의 조합을 특징으로 할 수 있다. 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 화학식 (I)의 화합물을 용해시키는 단계, 화합물의 용액을 분무 건조시키는 단계; 및 분무 건조된 화합물을 건조시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0129] 일 양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제는 예상치 못한 향상된 용해도를 갖는다(표 3). 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제는 결정질 화합물의 용해도보다 약 10배만큼 큰 향상된 용해도를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제는 결정질 화합물의 용해도보다 약 20배만큼 큰 향상된 용해도를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제는 결정질 화합물의 용해도보다 약 30배만큼 큰 향상된 용해도를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제는 결정질 화합물의 용해도보다 약 40배만큼 큰 향상된 용해도를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제는 결정질 화합물의 용해도보다 약 50배만큼 큰 향상된 용해도를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제는 결정질 화합물의 용해도보다 약 60배만큼 큰 향상된 용해도를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제는 결정질 화합물의 용해도보다 약 70배만큼 큰 향상된 용해도를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제는 결정질 화합물의 용해도보다 약 80배만큼 큰 향상된 용해도를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제는 결정질 화합물의 용해도보다 약 90배만큼 큰 향상된 용해도를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제는 결정질 화합물의 용해도보다 약 100배만큼 큰 향상된 용해도를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제는 결정질 화합물의 용해도보다 약 110배만큼 큰 향상된 용해도를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제는 결정질 화합물의 용해도보다 약 120배만큼 큰 향상된 용해도를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제는 결정질 화합물의 용해도보다 약 10배만큼 더 큰 향상된 용해도를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제는 결정질 화합물의 용해도보다 약 100배만큼 더 큰 향상된 용해도를 갖는다.

[0130] 일 양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제는 예상치 못한 향상된 약동학적 프로파일을 갖는다(표 4). 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제는 결정질

화합물의 최대 농도($C_{최대}$)보다 약 5배만큼 큰 최대 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제는 결정질 화합물의 최대 농도($C_{결정}$)보다 약 7배만큼 큰 최대 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제는 결정질 화합물의 최대 농도($C_{결정}$)보다 약 10배만큼 큰 최대 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제는 결정질 화합물의 최대 농도($C_{결정}$)보다 약 12배만큼 큰 최대 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제는 결정질 화합물의 최대 농도($C_{결정}$)보다 약 15배만큼 큰 최대 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제는 결정질 화합물의 최대 농도($C_{결정}$)보다 약 20배만큼 큰 최대 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제는 결정질 화합물의 총 약물 노출($AUC_{(0-\infty)}$)보다 약 5배만큼 큰 총 약물 노출을 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제는 결정질 화합물의 총 약물 노출($AUC_{(0-\infty)}$)보다 약 7배만큼 큰 총 약물 노출을 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제는 결정질 화합물의 총 약물 노출($AUC_{(0-\infty)}$)보다 약 10배만큼 큰 총 약물 노출을 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제는 결정질 화합물의 총 약물 노출($AUC_{(0-\infty)}$)보다 약 12배만큼 큰 총 약물 노출을 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제는 결정질 화합물의 총 약물 노출($AUC_{(0-\infty)}$)보다 약 15배만큼 큰 총 약물 노출을 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제는 결정질 화합물의 총 약물 노출($AUC_{(0-\infty)}$)보다 약 20배만큼 큰 총 약물 노출을 갖는다.

[0131] 분무-건조 분산제

[0132] 본원에 기술된 바와 같은 활성제 및 약학적으로 허용 가능한 중합체의 분산제는 분무 건조 방법으로 제조된다. 본원에서 사용되는 용어 "분무-건조 분산제" 또는 "분무-건조 분말화 분산제"은 분무-건조 방법의 생성물을 의미하며, 여기에서 생성물은 적어도 하나의 활성제 및 적어도 하나의 부형제, 예컨대 중합체의 분산제를 포함한다. 일부 구현예에서, 중합체는, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리(비닐 피롤리돈-코-비닐 아세테이트), 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 카프로락탐 및 폴리비닐 아세테이트로 구성된 그래프트 공중합체, 폴리메타크릴레이트, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 캐스터 오일, 폴리카프로락탐, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리(락틱-글리콜)산, 지질, 셀룰로오스, 폴루란, 텍스트란, 말토덱스트린, 히알루론산, 폴리시알산, 콘드로이틴 황산염, 헤파린, 푸코이단, 켄토산 폴리설페이트, 스피룰란, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프로피온산 숙신산염, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜레이트, 메틸 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 테레프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 이소프탈레이트, 카르복시메틸 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프로피오네이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프로피오네이트 트리멜리테이트, 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 텍스트란, 텍스트란 아세테이트, 텍스트란 프로피오네이트, 텍스트란 숙신산염, 텍스트란 아세테이트 프로피오네이트, 텍스트란 아세테이트 숙신산염, 텍스트란 프로피온산 숙신산염, 텍스트란 아세테이트 프로피온산 숙신산염, 폴리(메타크릴산-코-메틸 메타크릴레이트) 1:1, 폴리(메타크릴산-코-메틸 메타크릴레이트) 1:2, 폴리(메타크릴산-코-에틸 아크릴레이트) 1:1, 히드록시에틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스 및 히드록시 프로필 셀룰로오스, 폴리 메타크릴산-에틸 아크릴레이트, 폴리 메타크릴산-메틸 메타크릴레이트, 폴리 메틸 메타크릴레이트-에틸 아크릴레이트, 폴리 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드-메틸 메타크릴레이트-에틸 아크릴레이트 및 폴리(부틸메타크릴레이트-코-(2-디메틸아미노에틸)메타크릴레이트-코-메틸 메타크릴레이트), 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 약학적으로 허용 가능한 중합체이다.

[0133] 분무-건조 방법에서, 활성제 및 하나 이상의 중합체는 공통 용매에 용해된다. 여기에서 "공통"은 화합물의 혼합물일 수 있는 용매가 활성제 및 중합체(들) 둘 모두를 용해시킬 것임을 의미한다. 활성제 및 중합체 둘 모두가 용해된 후, 분무-건조 장치에서의 증발에 의해 용매는 신속하게 제거되어 실질적으로 균질한 고형 분산제가 형성된다. 이러한 분산제에서, 활성제는 중합체 전반에 걸쳐 가능한 한 균질하게 분산되고, 이는 중합체(들) 중에

분산된 활성제의 고형 용액으로 여겨질 수 있다.

[0134] 용매는 분무-건조 방법에 의해 제거된다. 용어 "분무-건조"는 통상적으로 그리고 광범위하게 사용되는 것으로서, 액체 혼합물을 작은 액적으로 분해(분무)하는 단계, 및 액적으로부터 용매의 증발을 위한 강력한 구동력이 존재하는 분무-건조 장치 중의 혼합물로부터 용매를 신속하게 제거하는 단계를 포함하는 방법을 지칭한다. 분무-건조 방법 및 분무-건조 장치는 대체적으로 Perry의 *Chemical Engineers' Handbook*, 페이지 20-54 내지 20-57(제6판 1984)에 기술되어 있다. 분무-건조 방법 및 장치에 대한 자세한 내용은 Marshall, "Atomization and Spray-Drying," 50 *Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2* (1954), 및 Masters, *Spray Drying Handbook*(제4판 1985)에 검토되어 있다. 또한, 추가적인 방법 및 분무-건조 기술 및 장치는 대체적으로 미국 특허 8,343,550 및 미국 특허 7,780,988에 기술되어 있으며, 그 내용은 모든 목적에 대해 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 용매 증발을 위한 강력한 구동력은 일반적으로 건조 액적의 온도에서 용매의 증기압보다 훨씬 낮게 분무-건조 장치에서 용매의 부분 압력을 유지함으로써 제공된다. 이는 (1) 부분 진공(예를 들어, 0.01 내지 0.50 atm)에서 분무-건조 장치 내의 압력을 유지시키는 단계; 또는 (2) 액체 액적을 따뜻한 건조 가스와 혼합하는 단계; 또는 (3) 단계 (1) 및 단계 (2) 둘 모두에 의해 달성된다. 또한, 용매의 증발에 필요한 열의 일부는 분무 용액을 가열하는 단계에 의해 제공될 수 있다.

[0135] 건조 가스는 거의 모든 가스일 수 있지만, 가연성 증기의 점화로 인한 화재 또는 폭발의 위험을 최소화하고, 약물, 농도-향상 중합체, 또는 분산제 내의 다른 물질의 바람직하지 않은 산화를 최소화하기 위해, 질소, 질소-충진 공기, 또는 아르곤과 같은 불활성 가스가 사용된다. 장치의 가스 유입구에서의 건조 가스의 온도는 일반적으로 약 60°C 내지 약 300°C이다. 수집 콘(cone)의 유출구 또는 원위 단부에서의 생성물 입자, 건조 가스, 및 증발된 용매의 온도는 일반적으로 약 0°C 내지 약 100°C의 범위이다.

[0136] 분무-건조 방법에 적합한 용매는 활성제와 중합체가 상호 가용성인 임의의 유기 화합물일 수 있다. 용매는 상대적으로 독성이 낮아야 하며 국제 (의약품) 조화 위원회(ICH, International Committee on Harmonization) 지침에 따라 허용 가능한 수준까지 분산액에서 제거되어야 한다. 이러한 수준으로 용매를 제거하는 것은 트레이 건조 또는 이차 건조와 같은 후속 처리 단계를 필요로 할 수 있다. 일부 구현예에서, 용매는 알코올, 케톤, 에테르, 에스테르, 할로젠화 알칸, 아마이드, 설펜, 산, 또는 니트로 화합물이다. 일부 구현예에서, 용매는 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소-프로판올, 또는 부탄올이다. 일부 구현예에서, 용매는 아세톤, 메틸 에틸 케톤(MEK), 또는 메틸 이소부틸 케톤(MIBK)이다. 일부 구현예에서, 용매는 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 또는 프로필 아세테이트이다. 일부 구현예에서, 용매는 디에틸에테르, 테트라히드로푸란(THF), 2-메틸 THF, 2,5-디메틸 THF, 또는 2,2,5,5-테트라메틸 THF이다. 일부 구현예에서, 용매는 아세토니트릴, 염화메틸렌, 톨루엔, 1,1,1-트리클로로에탄, 디메틸 아세트아미드(DMA), 니트로메탄, 아세트산, 또는 디메틸설폭시드(DMSO)이다. 용매와 물의 혼합물은, 중합체 및 화학식 (I)의 화합물이 분무 건조 공정을 실행 가능하게 하기에 충분히 가용성인 한 적합하다. 일부 구현예에서, 물:용매 혼합물은 물:아세톤이다. 일부 구현예에서, 물:용매 혼합물은 물:THF이다. 일부 구현예에서, 물:용매 혼합물은 물:메탄올이다. 일부 구현예에서, 물:용매 혼합물은 물:에탄올이다. 일부 구현예에서, 물:용매 혼합물은 물:메틸 에틸 케톤이다. 일부 구현예에서, 물:용매 혼합물은 물:에틸 아세테이트이다. 일부 구현예에서, 물:용매 혼합물은 물:염화메틸렌이다. 일부 구현예에서, 용매의 혼합물은, 중합체 및 화학식 (I)의 화합물이 분무 건조 공정을 실행 가능하게 하기에 충분히 가용성인 한 적합하다. 일부 구현예에서, 용매:용매 혼합물은 메탄올:에틸아세테이트이다. 일부 구현예에서, 용매:용매 혼합물은 에탄올:에틸아세테이트이다. 일부 구현예에서, 용매:용매 혼합물은 메탄올:디클로로메탄이다. 일부 구현예에서, 용매:용매 혼합물은 에탄올:디클로로메탄이다.

[0137] 용매 함유 공급물의 조성은 분산제 중 약물 대 중합체의 원하는 비율 및 용매 중 약물 및 중합체의 용해도에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 고형 비정질 분산제를 형성하기 위해 제거되어야 하는 용매의 총량을 감소시키기 위해, 약물 및 중합체가 상기 방법의 온도 범위에서 용매에 용해되는 경우, 가능한 한 용매 함유 공급물 중 조합된 약물 및 중합체 농도를 높게 사용하는 것이 바람직하다. 일부 구현예에서, 용매 함유 공급물은 적어도 약 0.01 wt% 내지 적어도 약 20 wt%의 조합된 약물 및 중합체 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 용매 함유 공급물은 적어도 약 0.01 wt%의 조합된 약물 및 중합체 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 용매 함유 공급물은 적어도 약 0.1 wt%의 조합된 약물 및 중합체 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 용매 함유 공급물은 적어도 약 0.5 wt%의 조합된 약물 및 중합체 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 용매 함유 공급물은 적어도 약 1.0 wt%의 조합된 약물 및 중합체 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 용매 함유 공급물은 적어도 약 2.0 wt%의 조합된 약물 및 중합체 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 용매 함유 공급물은 적어도 약 3.0 wt%의 조합된 약물 및 중합체 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 용매 함유 공급물은 적어도 약 4.0 wt%의 조합된 약물 및 중합체 농도를 갖는다.

일부 구현예에서, 용매 함유 공급물은 적어도 약 5.0 wt%의 조합된 약물 및 중합체 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 용매 함유 공급물은 적어도 약 6.0 wt%의 조합된 약물 및 중합체 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 용매 함유 공급물은 적어도 약 7.0 wt%의 조합된 약물 및 중합체 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 용매 함유 공급물은 적어도 약 8.0 wt%의 조합된 약물 및 중합체 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 용매 함유 공급물은 적어도 약 9.0 wt%의 조합된 약물 및 중합체 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 용매 함유 공급물은 적어도 약 10.0 wt%의 조합된 약물 및 중합체 농도를 갖는다.

[0138] 건조 챔버 내의 입자의 평균 체류 시간은 적어도 10초, 바람직하게는 적어도 20초이어야 한다. 통상적으로, 고형화 후, 형성된 분말은 약 5 내지 60초 동안 분무 건조 챔버에 남아, 용매를 추가적으로 증발시킨다. 고형 분산제가 건조기를 빠져 나갈 때, 고형 분산제의 최종 용매 함량은 낮아야 하는데, 이는 낮은 용매 함량이 분산제에서 약물 분자의 이동성을 감소시켜, 이의 안정성을 개선시키기 때문이다. 일반적으로, 분산제가 분무 건조 챔버를 빠져 나갈 때의 분산제의 용매 함량은 약 10 wt% 미만이어야 한다. 일부 구현예에서, 분산제가 분무 건조 챔버를 빠져 나갈 때의 분산제의 용매 함량은 약 9 wt% 미만이다. 일부 구현예에서, 분산제가 분무 건조 챔버를 빠져 나갈 때의 분산제의 용매 함량은 약 8 wt% 미만이다. 일부 구현예에서, 분산제가 분무 건조 챔버를 빠져 나갈 때의 분산제의 용매 함량은 약 7 wt% 미만이다. 일부 구현예에서, 분산제가 분무 건조 챔버를 빠져 나갈 때의 분산제의 용매 함량은 약 6 wt% 미만이다. 일부 구현예에서, 분산제가 분무 건조 챔버를 빠져 나갈 때의 분산제의 용매 함량은 약 5 wt% 미만이다. 일부 구현예에서, 분산제가 분무 건조 챔버를 빠져 나갈 때의 분산제의 용매 함량은 약 4 wt% 미만이다. 일부 구현예에서, 분산제가 분무 건조 챔버를 빠져 나갈 때의 분산제의 용매 함량은 약 3 wt% 미만이다. 일부 구현예에서, 분산제가 분무 건조 챔버를 빠져 나갈 때의 분산제의 용매 함량은 약 2 wt% 미만이다. 일부 구현예에서, 분산제가 분무 건조 챔버를 빠져 나갈 때의 분산제의 용매 함량은 약 1 wt% 미만이다. 일부 구현예에서, 분산제가 분무 건조 챔버를 빠져 나갈 때의 분산제의 용매 함량은 약 0.5 wt% 미만이다. 일부 구현예에서, 분산제가 분무 건조 챔버를 빠져 나갈 때의 분산제의 용매 함량은 약 0.3 wt% 미만이다. 일부 구현예에서, 분산제가 분무 건조 챔버를 빠져 나갈 때의 분산제의 용매 함량은 약 0.1 wt% 미만이다. 용매를 전술한 수준까지 제거하기 위해, 트레이 건조와 같은 후속 처리 단계가 사용될 수 있다.

[0139] 고온 용융 분산제

[0140] 본원에 기술된 바와 같은 활성제 및 약학적으로 허용 가능한 중합체의 분산제는 고온 용융 압출에 의해 제조될 수 있다. 일 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태 또는 실질적으로 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제의 제조 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은: (a) 화학식 (I)의 화합물, 하나 이상의 중합체 및 선택적으로 가소제와 같은 하나 이상의 추가 첨가제를 칭량하고 분배하는 단계; (b) 화학식 (I)의 화합물, 전술한 중합체 및 전술한 추가 첨가제를 혼합기 내에서 혼합하는 단계; (c) 혼합된 물질을 제어된 속도 및 제어된 온도의 고온 용융 압출기 내에 공급하는 단계; (d) 압출된 물질을 냉각시키는 단계; (e) 냉각된 고온 용융 압출 물질을 회수하는 단계; (f) 압출된 물질을 추가적인 약학적 부형제와 배합하기에 적합한 형태로 분쇄 또는 밀링하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 고온 용융 압출물은 제어된 속도 및 제어된 온도의 가열된 스크류 고온 용융 압출기에서 제조된다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 고온 용융 압출물은 130 °C 내지 180 °C의 제어된 온도에서 제조된다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 고온 용융 압출물의 하나 이상의 중합체는 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 고온 용융 압출물의 하나 이상의 중합체는 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체(예를 들어, Kollidon® VA64 등)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 고온 용융 압출물의 고형 분산제는 고온 용융 압출물의 총 중량을 기준으로 화학식 (I)의 화합물을 중량 기준 약 10% 내지 약 50%로 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 고온 용융 압출물의 고형 분산제는 고온 용융 압출물의 총 중량을 기준으로 화학식 (I)의 화합물을 중량 기준 약 10% 내지 약 40%로 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 고온 용융 압출물의 고형 분산제는 고온 용융 압출물의 총 중량을 기준으로 화학식 (I)의 화합물을 중량 기준 약 10% 내지 약 30%로 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 고온 용융 압출물의 고형 분산제는 고온 용융 압출물의 총 중량을 기준으로 화학식 (I)의 화합물을 중량 기준 약 20% 내지 약 30%로 포함한다.

[0141] 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가 첨가제는 가소제이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 고온 용융 압출물 중의 첨가제는 PEG400을 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 고온 용융 압출물 중의 첨가제는 PEG1500을 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 고온 용융 압출물 중의 첨가제는 비타민 E TPGS를 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 고온 용융 압출물 중의 첨가제는 라브라솔(Labrasol)을 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 고온 용융 압출물 중의 첨가제는 플루로닉(Pluronic) P407을 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 고온 용융 압출물은 중합체 및 가소제로

이루어진 고온 용융 압출물의 총 중량을 기준으로 화학식 (I)의 화합물을 중량 기준 약 5% 내지 약 30%로 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 고온 용융 압출물은 중합체 및 가소제로 이루어진 고온 용융 압출물의 총 중량을 기준으로 화학식 (I)의 화합물을 중량 기준 약 10% 내지 약 30%로 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 고온 용융 압출물은 중합체 및 가소제로 이루어진 고온 용융 압출물의 총 중량을 기준으로 화학식 (I)의 화합물을 중량 기준 약 20% 내지 약 30%로 포함한다.

[0142] 일부 구현예에서, 약 25%의 화학식 (I)의 화합물, 약 20%의 PEG1500, 및 약 55%의 VA64를 포함하는 화학식 (I)의 화합물의 고온 용융 압출물은 약 160℃에서 압출될 수 있다.

[0143] 일부 구현예에서, 분산제는, 배합기, 셰이커, V-배합기, 또는 밀과 같은 적절한 혼합기에서 모든 개별 성분을 혼합하는 단계, 혼합된 물질을 제어된 속도 및 제어된 온도의 고온 용융 압출기 내로 공급하는 단계, 압출된 물질을 공기 중에서, 또는 기류에 의해, 또는 액체의 풀에서, 또는 표면 또는 이동 벨트 상에서 냉각시키는 단계, 및 냉각된 고온 용융 압출 물질을 회수하는 단계에 의해 제조된다. 일부 구현예에서, 고온 용융 압출 물질은 그대로 사용된다. 일부 구현예에서, 고온 용융 압출 물질은 화학식 (I)의 화합물의 제어된 전달을 위한 제형으로 조정된다.

[0144] 일부 구현예에서, 분산제는, 배합기, 셰이커, V-배합기, 또는 밀과 같은 적절한 혼합기에서 하나 이상의 개별 성분을 혼합하는 단계, 하나 이상의 개별 성분을 제어된 속도 및 제어된 온도의 고온 용융 압출기 내에 압출 공정 중에 첨가하는 단계, 압출된 물질을 공기 중에서, 또는 기류에 의해, 또는 액체의 풀에서, 또는 표면 또는 이동 벨트 상에서 냉각시키는 단계, 및 냉각된 고온 용융 압출 물질을 회수하는 단계에 의해 제조된다. 일부 구현예에서, 고온 용융 압출 물질은 그대로 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 고온 용융 압출 물질은 화학식 (I)의 화합물의 제어된 전달을 위한 제형으로 조정될 수 있다.

[0145] 약학적 조성물 및 제형

[0146] 일 양태에서, HPLC로 분석했을 때 95% 초과 순도를 갖는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다. 일 양태에서, HPLC로 분석했을 때 95% 초과 순도를 갖는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제 및 중합체를 포함하는 고형 분산제가 본원에 제공된다. 일 양태에서, 임의의 결정질 형태를 5%(w/w) 이하로 갖거나 임의의 결정질 형태를 검출 가능한 양으로 갖지 않는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태, 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0147] 이러한 조성물 또는 약학적 조성물은, 예를 들어, 정제, 캡슐, 알약, 분말, 액체, 현탁액, 유화액, 과립, 서방형 제형, 용액 및 현탁액과 같은 형태일 수 있다. 약학적 조성물은 정확한 투여량의 단일 투여에 적합한 경구 제형일 수 있다.

[0148] 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 최종 투여 형태로 형성될 수 있다. 최종 투여 형태는 투여 경로에 따라 액상, 고상 또는 반고체 투여 형태 중 하나 이상을 포함한다.

[0149] 약학적 조성물에 사용되는 부형제는 압축되는 물질에 양호한 분말 흐름 및 압축 특성을 부여할 수 있다. 부형제의 바람직한 특성은, 저 압축력에서 강한 정제를 만들 수 있게 하는 고 압축성; 조성물 중의 다른 부형제의 분말 흐름을 개선할 수 있는 양호한 분말 유동 특성; 및 예를 들어 처리, 배송 및 취급 중에 정제가 부서지는 것을 방지하는 응집성을 포함할 수 있다. 이러한 특성은 약학적 조성물의 (예를 들어 롤러 압축, 슬러깅에 의한) 건조 과립화, 습식 과립화, 분무 건조 구상화(예를 들어, 분무 건조 분산, 고형 나노 분산) 또는 결정화(예를 들어, 염 형태)와 같은 전처리 단계를 통해 이들 부형제에 부여된다. 이들은 최종 정제에서 이들이 수행하는 역할에 따라 분류될 수 있다. 최종 정제에 물리적 특성을 제공하는 다른 부형제는 (예를 들어, 씹을 수 있는 정제의 경우) 착색제 및 향미제이다. 부형제의 예는, 예를 들어, Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, 및 Sian C. Owen에 의해 편집된 *Handbook of Pharmaceutical Excipients*(제5판, 출판사: Pharmaceutical Press)에 기술되어 있다.

[0150] 본원에 기술된 바와 같이, 약학적 조성물은 또한 약학적으로 허용 가능한 중합체를 포함할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 중합체는 이온성 또는 비-이온성일 수 있다. 예시적인 약학적으로 허용 가능한 중합체는, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리(비닐 피롤리돈-코-비닐 아세테이트), 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 카프로락탐 및 폴리비닐 아세테이트로 구성된 그래프트 공중합체, 폴리메타크릴레이트, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 캐스터 오일, 폴리카프

로락탐, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리(락틱-글리콜)산, 지질, 셀룰로오스, 폴루란, 텍스트란, 말토텍스트린, 히알루론산, 폴리시알산, 콘드로이틴 황산염, 헤파린, 푸코이단, 펜토산 폴리설페이트, 스피룰란, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프로피온산 숙신산염, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜레이트, 메틸 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 테레프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 이소프탈레이트, 카르복시메틸 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프로피오네이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프로피오네이트 트리멜리테이트, 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 텍스트란, 텍스트란 아세테이트, 텍스트란 프로피오네이트, 텍스트란 숙신산염, 텍스트란 아세테이트 프로피오네이트, 텍스트란 아세테이트 숙신산염, 텍스트란 프로피온산 숙신산염, 텍스트란 아세테이트 프로피온산 숙신산염, 폴리(메타크릴산-코-메틸 메타크릴레이트) 1:1, 폴리(메타크릴산-코-메틸 메타크릴레이트) 1:2, 폴리(메타크릴산-코-에틸 아크릴레이트) 1:1, 히드록시에틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스 및 히드록시 프로필 셀룰로오스, 폴리 메타크릴산-에틸 아크릴레이트, 폴리 메타크릴산-메틸 메타크릴레이트, 폴리 메틸 메타크릴레이트-에틸 아크릴레이트, 폴리 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드-메틸 메타크릴레이트-에틸 아크릴레이트 및 폴리(부틸메타크릴레이트-코-(2-디메틸아미노에틸)메타크릴레이트-코-메틸 메타크릴레이트), 및 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 중합체는, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리(비닐 피롤리돈-코-비닐 아세테이트), 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 카프로락탐 및 폴리비닐 아세테이트로 구성된 그래프트 공중합체, 폴리 메타크릴레이트, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 캐스터 오일, 폴리카프로락탐, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리(락틱-글리콜)산, 지질, 셀룰로오스, 폴루란, 텍스트란, 말토텍스트린, 히알루론산, 폴리시알산, 콘드로이틴 황산염, 헤파린, 푸코이단, 펜토산 폴리설페이트, 스피룰란, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프로피온산 숙신산염, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜레이트, 메틸 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 테레프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 이소프탈레이트, 카르복시메틸 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프로피오네이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프로피오네이트 트리멜리테이트, 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 텍스트란, 텍스트란 아세테이트, 텍스트란 프로피오네이트, 텍스트란 숙신산염, 텍스트란 아세테이트 프로피오네이트, 텍스트란 아세테이트 숙신산염, 텍스트란 프로피온산 숙신산염, 텍스트란 아세테이트 프로피온산 숙신산염, 폴리(메타크릴산-코-메틸 메타크릴레이트) 1:1, 폴리(메타크릴산-코-메틸 메타크릴레이트) 1:2, 폴리(메타크릴산-코-에틸 아크릴레이트) 1:1, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 중합체는 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염이다.

[0151] 본원에 제공된 약학적 조성물은, 예를 들어, 배합물의 벌크 중량을 증가시켜 압축을 위한 실제적인 크기를 생성하도록 첨가되는, 하나 이상의 충전제를 함유할 수 있다. 사용될 수 있는 충전제는 인산칼슘 이염기와 같은 칼슘 염 및 락토오스, 수크로오스, 텍스트로오스, 미정질 셀룰로오스, 만니톨 및 말토텍스트린과 같은 당 중 하나 이상을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 충전제 및 약학적으로 허용 가능한 희석제의 예는 제과제 당, 압축당, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로오스, 락토오스, 만니톨, 미정질 셀룰로오스, 분말 셀룰로오스, 소르비톨, 수크로오스 및 탈크를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 충전제는 미정질 셀룰로오스이며, 이는 알파-셀룰로오스의 제어된 가수분해에 의해 제조될 수 있다. 적합한 미정질 셀룰로오스는 약 20 nm 내지 약 200 nm의 평균 입자 크기를 가질 것이다. 적절한 미정질 셀룰로오스는, 예를 들어 FMC Corporation에 의해 제조된 Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 103, Avicel PH 105 및 Avicel PH 200을 포함한다. 일부 구현예에서, 충전제는 락토오스이다.

[0152] 약학적 조성물은 또한 윤활제를 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "윤활제"는 일반적으로 정제화 물질이 편치에 달라 붙는 것을 방지하고, 정제 압축 동안 마찰을 최소화하고, 다이로부터 압축된 정제를 제거하는 것이 가능할 수 있도록 첨가된다. 윤활제의 예는, 콜로이드성 실리카, 트리실리산마그네슘, 탈크, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 글리세릴베하프테이트, 폴리에틸렌 글리콜, 에틸렌 옥사이드 중합체(예를 들어, 카로낙스(Carowax)), 라우릴 황산 나트륨, 마그네슘 스테아레이트, 알루미늄 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 스테아릴 푸마르산 나트륨, 마그네슘 스테아레이트, 라우릴 스테아레이트, 및 마그네슘 스테아레이트와 라우린산 황산

나트륨의 혼합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 예시적인 윤활제는 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트 및 스테아릴 푸마르산 나트륨을 포함한다. 일부 구현예에서, 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이다.

[0153] 본원에 제공된 약학적 조성물은 또한 활택제를 함유할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "활택제"는, 예컨대 입자간 마찰을 감소시킴으로써, 유동성을 개선할 수 있는, 분말에 첨가되는 물질이다. 예시적인 활택제는 콜로이드성 실리카, 콜로이드성 이산화규소, 발연 실리카, CAB-O-SIL[®] M-5P, AEROSIL[®], 탈크, Syloid[®], 전분, 및 마그네슘 알루미늄 실리케이트를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 활택제는 이산화규소이다. 부형제는 여러 기능을 수행할 수 있음에 주목해야 한다. 일부 구현예에서, 윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트는 또한 활택제로서 기능할 수 있다.

[0154] 봉해제는 용해를 촉진하기에(예를 들어, 정제의 봉해 속도를 증가시키기에) 필요한 양으로 존재할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "봉해제"는 경구 제형이 수성 환경에 놓일 때, 정제 또는 캡슐 내 입자 결합의 물리적 힘을 무력화할 수 있는 부형제를 지칭한다. 봉해제는 전분 유도체 및 카르복시메틸셀룰로오스의 염을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 봉해제의 예는, 전분, 예를 들어, 전분 글리콜산나트륨, 전호화 전분; 점토; 셀룰로오스; 알긴산염; 겔; 가교 결합된 중합체, 예를 들어, 가교 결합된 폴리비닐 피롤리돈(polypladoneTM, 폴리비닐 폴리피롤리돈, 크로스포비돈), 가교 결합된 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘 및 가교 결합된 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨(크로스카멜로오스 나트륨), 및 대두 다당류를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 봉해제는 크로스포비돈(예를 들어, PVP-XL)이다.

[0155] 또한, HPLC로 분석했을 때 95% 초과 순도를 갖는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태 및 중합체를 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 포함하는 약학적 조성물을 포함하는 고형 분산제가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, HPLC로 분석했을 때 95% 초과 순도를 갖는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태 및 중합체를 하나 이상의 약학적 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 포함하는 비정질 고형 분산제가 제공된다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태 및 중합체를 포함하는 고형 분산제가 제공되며, 여기에서 고형 분산제에는 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태가 본질적으로 없다. 일부 구현예에서, 임의의 결정질 형태를 5%(w/w) 이하로 갖거나 임의의 결정질 형태를 검출 가능한 양으로 갖지 않는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태, 및 중합체를 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 포함하는 고형 분산제가 제공된다.

[0156] 일부 구현예에서, HPLC로 분석했을 때 95% 초과 순도를 갖는, 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태 및 중합체를 포함하는 약학적 조성물이 제공되며, 여기에서 고형 분산제에는 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태가 본질적으로 없다. 일부 구현예에서, 임의의 결정질 형태를 5%(w/w) 이하로 갖거나 임의의 결정질 형태를 검출 가능한 양으로 갖지 않는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태, 및 약학적으로 허용 가능한 중합체를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0157] 일부 구현예에서, 고형 분산제는 고형 분산제의 총 중량을 기준으로, 화학식 (I)로 표시되는 화합물을 중량 기준 약 10% 내지 약 50%, 또는 약 10% 내지 약 30%, 또는 약 20% 내지 약 30%로 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 고형 분산제의 총 중량을 기준으로, 화학식 (I)로 표시되는 화합물을 중량 기준 약 25%로 포함할 수 있다.

[0158] 본원에 제공된 고형 분산제는, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리(비닐 피롤리돈-코-비닐 아세테이트), 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 카프로락탐 및 폴리비닐 아세테이트로 구성된 그래프트 공중합체, 폴리메타크릴레이트, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 캐스터 오일, 폴리카프로락탐, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리(락틱-글리콜)산, 지질, 셀룰로오스, 풀루란, 텍스트란, 말토덱스트린, 히알루론산, 폴리시알산, 콘드로이틴 황산염, 헤파린, 푸코이단, 펜토산 폴리설페이트, 스피룰란, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프로피온산 숙신산염, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜레이트, 메틸 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 테레프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 이소프탈레이트, 카르복시메틸 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프로피오네이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프로피오네이트 트리멜리테이트, 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 텍스트란, 텍스트란 아세테이트, 텍스트란 프로피오네이트, 텍

스트란 숙신산염, 텍스트란 아세테이트 프로피오네이트, 텍스트란 아세테이트 숙신산염, 텍스트란 프로피온산 숙신산염, 텍스트란 아세테이트 프로피온산 숙신산염, 폴리(메타크릴산-코-메틸 메타크릴레이트) 1:1, 폴리(메타크릴산-코-메틸 메타크릴레이트) 1:2, 폴리(메타크릴산-코-에틸 아크릴레이트) 1:1, 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 약학적으로 허용 가능한 중합체를 포함한다. 예를 들어, 본원에 제공된 제형의 약학적으로 허용 가능한 중합체는 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염이다.

[0159]

일부 구현예에서, 경구 투여를 위한 약학적으로 허용 가능한 조성물이 본원에 기술되며, 조성물은 (i) 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 비정질 형태:



화학식 (I)

[0160]

[0161]

및 약학적으로 허용 가능한 중합체를 포함하는 고형 분산제; 및 (ii) 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다.

[0162]

일부 구현예에서, 고형 분산제는 화합물의 임의의 결정질 형태를 약 5% w/w 이하로 갖는다. 일부 구현예에서, 고형 분산제는 화합물의 임의의 결정질 형태를 실질적으로 검출 가능한 양으로 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 비정질 형태는 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 일부 구현예에서, 조성물은 25℃에서 1개월, 3개월 또는 6개월 동안 60%의 상대 습도에 노출될 경우, 응집체 중 화합물의 임의의 결정질 형태를 약 5%(w/w) 이하로 함유한다. 일부 구현예에서, 조성물은 40℃에서 1개월, 3개월 또는 6개월 동안 75%의 상대 습도에 노출될 경우, 응집체 중 화합물의 임의의 결정질 형태를 약 5%(w/w) 이하로 함유한다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 조성물은 고형 분산제의 총 중량을 기준으로, 화합물을 중량 기준 약 10% 내지 약 30%로 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 조성물은 고형 분산제의 총 중량을 기준으로, 화합물을 중량 기준 약 20% 내지 약 30%로 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 조성물은 고형 분산제의 총 중량을 기준으로, 화합물을 약 25%로 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 중합체는, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리(비닐 피롤리돈-코-비닐 아세테이트), 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공담체, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 카프로락탐 및 폴리비닐 아세테이트로 구성된 그래프트 공담체, 폴리메타크릴레이트, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 캐스터 오일, 폴리 카프로락탐, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리(락틱-글리콜)산, 지질, 셀룰로오스, 폴루란, 텍스트란, 말토덱스트린, 히알루론산, 폴리시알산, 콘드로이틴 황산염, 헤파린, 푸코이단, 펜토산 폴리설페이트, 스피룰란, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프로피온산 숙신산염, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜레이트, 메틸 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 테레프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 이소프탈레이트, 카르복시메틸 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프로피오네이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프로피오네이트 트리멜리테이트, 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 텍스트란, 텍스트란 아세테이트, 텍스트란 프로피오네이트, 텍스트란 숙신산염, 텍스트란 아세테이트 프로피오네이트, 텍스트란 아세테이트 숙신산염, 텍스트란 프로피온산 숙신산염, 텍스트란 아세테이트 프로피온산 숙신산염, 폴리(메타크릴산-코-메틸 메타크릴레이트) 1:1, 폴리(메타크릴산-코-메틸 메타크릴레이트) 1:2, 폴리(메타크릴산-코-에틸 아크릴레이트) 1:1, 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 중합체는 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염이다. 일부 구현예에서, 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 중합체는 약 40:60 내지 약 10:90의 비율의 화합물:중합체의 비율로 존재한다. 일부 구현예에서, 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 중합체는 약 30:70 내지 약 20:80의 비율의 화합물:중합체의 비율로 존재한다. 일부 구현예에서, 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 중합체는 약 25:75의 비율의 화합물:중합체의 비율로 존재한다. 일부 구현예에서, 고형 분산제는 고형 분무-건조 분산제이다. 일부

구현예에서, 고형 분산제는 pH 6.5의 물 중 25℃에서 약 100 $\mu\text{g/mL}$ 내지 25℃에서 약 200 $\mu\text{g/mL}$ 의 용해도를 갖는다. 일부 구현예에서, 고형 분산제는 pH 6.5의 물 중 25℃에서 약 120 $\mu\text{g/mL}$ 의 용해도를 갖는다. 일부 구현예에서, 고형 분산제는 pH 2의 물 중 25℃에서 약 150 $\mu\text{g/mL}$ 내지 25℃에서 약 300 $\mu\text{g/mL}$ 의 용해도를 갖는다. 일부 구현예에서, 고형 분산제는 pH 2의 물 중 25℃에서 약 178 $\mu\text{g/mL}$ 의 용해도를 갖는다.

[0163] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 조성물은 화학식 (II)로 표시되는 화합물을 중량 기준 약 10% 미만으로 포함한다(화학식 (I)의 화합물의 중량 기준):



화학식 (II)

[0164]

[0165] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 조성물은 화학식 (II)로 표시되는 화합물을 중량 기준 약 3% 미만으로 포함한다(화학식 (I)의 화합물의 중량 기준):



화학식 (II)

[0166]

[0167] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 조성물은 화학식 (II)로 표시되는 화합물을 중량 기준 약 1% 미만으로 포함한다(화학식 (I)의 화합물의 중량 기준):



화학식 (II)

[0168]

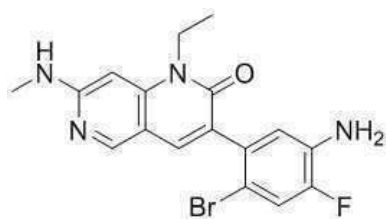
[0169] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 조성물은 화학식 (II)로 표시되는 화합물을 중량 기준 약 0.1% 내지 중량 기준 약 0.5%로 포함한다(화학식 (I)의 화합물의 중량 기준):



화학식 (II)

[0170]

[0171] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 조성물은 화학식 (II)로 표시되는 화합물을 중량 기준 약 0.01% 내지 중량 기준 약 0.1%로 포함한다(화학식 (I)의 화합물의 중량 기준):



화학식 (II)

[0172]

[0173]

일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 조성물은 화학식 (III)으로 표시되는 화합물을 중량 기준 약 10% 미만으로 포함한다(화학식 (I)의 화합물의 중량 기준):



화학식 (III)

[0174]

[0175]

일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 조성물은 화학식 (III)으로 표시되는 화합물을 중량 기준 약 3% 미만으로 포함한다(화학식 (I)의 화합물의 중량 기준):



화학식 (III)

[0176]

[0177]

일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 조성물은 화학식 (III)으로 표시되는 화합물을 중량 기준 약 3% 미만으로 포함한다(화학식 (I)의 화합물의 중량 기준):



화학식 (III)

[0178]

[0179]

일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 조성물은 화학식 (III)으로 표시되는 화합물을 중량 기준 약 1% 미만으로 포함한다(화학식 (I)의 화합물의 중량 기준):



화학식 (III)

[0180]

- [0181] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 조성물은 화학식 (III)으로 표시되는 화합물을 중량 기준 약 0.1% 내지 중량 기준 약 0.5%로 포함한다(화학식 (I)의 화합물의 중량 기준):



화학식 (III)

[0182]

- [0183] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 조성물은 화학식 (III)으로 표시되는 화합물을 중량 기준 약 0.01% 내지 중량 기준 약 0.1%로 포함한다(화학식 (I)의 화합물의 중량 기준):



화학식 (III)

[0184]

- [0185] 또 다른 구현예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물



화학식 (I)

[0186]

- [0187] 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적으로 허용 가능한 조성물이 본원에 제공되며, 여기에서 약학적으로 허용 가능한 조성물에 존재하는 화합물의 약 96%(중량 기준) 초과는 비정질 형태이다.

[0188]

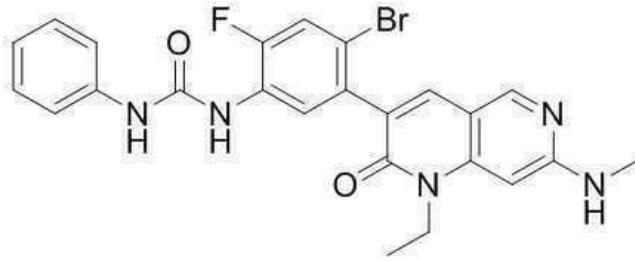
일부 구현예에서, 비정질 형태는 특징적인 비정질 분말 X-선 회절 halo 패턴을 갖는다. 일부 구현예에서, 비정질 형태는 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다.

[0189]

일부 구현예에서, 분말 X-선 회절 스펙트럼은 Cu K 방사선을 사용하여 취득된다. 일부 구현예에서, 화합물의 비정질 형태는 약 125℃의 유리 전이 온도를 갖는다. 일부 구현예에서, 조성물은 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 검출 가능한 양으로 갖지 않는다.

[0190]

일 구현예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 50 mg을 환자에게 경구로 전달하기 위한 약학적으로 허용 가능한 조성물이 본원에 제공되며,



화학식 (I)

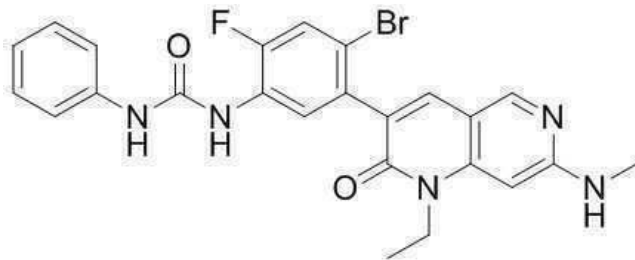
[0191]

[0192]

이는, 과립내 배합제로서, 50 mg의 화합물(여기에서, 화합물은 비정질 형태로 존재함), 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염을 갖는 고형 분산제; 벌크화제 및/또는 충전제; 및 윤활제 및/또는 활택제를 포함하는, 과립내 배합제; 및 활택제 및/또는 윤활제를 포함하는 과립외 배합제를 포함한다.

[0193]

일 구현예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 50 mg을 환자에게 경구로 전달하기 위한 약학적으로 허용 가능한 조성물이 본원에 제공되며,



화학식 (I)

[0194]

[0195]

이는, 50 mg의 화합물(여기에서, 화합물은 비정질 형태로 존재함) 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염을 갖는 고형 분산제; 벌크화제, 충전제, 윤활제 및/또는 활택제를 포함한다.

[0196]

일부 구현예에서, 고형 분산제는 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 비정질 형태 및 약학적으로 허용 가능한 중합체를 약 40:60 내지 약 10:90 또는 약 30:70 내지 약 20:80의 비율로 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 비정질 형태 및 약학적으로 허용 가능한 중합체는 약 25:75의 비율로 존재할 수 있다.

[0197]

또한, (a) (i) 화학식 (I)로 표시되는 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 중합체를 포함하는 고형 분무-건조 분산제; (ii) 하나 이상의 충전제; (iii) 봉해제; (iv) 활택제; 및 (v) 윤활제를 포함하는 과립내 배합제; 및 (b) (i) 활택제; 및 (ii) 윤활제를 포함하는 과립외 배합제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0198]

일부 구현예에서, 과립내 배합제 및 과립외 배합제는 약 90:10 내지 약 99.5:0.5의 비율로 존재한다. 예를 들어, 과립내 배합제 및 과립외 배합제는 약 99:1의 비율로 존재할 수 있다.

[0199]

일부 구현예에서, 과립내 배합제의 고형 분산제는 고형 분무-건조 분산제의 총 중량을 기준으로, 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 비정질 형태를 중량 기준 약 10% 내지 약 50%, 또는 약 10% 내지 약 30%, 또는 약 20% 내지 약 30%로 포함한다. 일부 구현예에서, 고형 분무-건조 분산제는 고형 분무-건조 분산제의 총 중량을 기준으로, 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 비정질 형태를 중량 기준 약 25%로 포함할 수 있다.

[0200]

일부 구현예에서, 약학적 조성물은, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리(비닐 피롤리돈-코-비닐 아세테이트), 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 카프로락탐 및 폴리비닐 아세테이트로 구성된 그래프트 공중합체, 폴리메타크릴레이트, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 캐스터 오일, 폴리카프로락탐, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리(락틱-글리콜)산, 지질, 셀룰로오스, 폴루란, 텍스트란, 말토덱스트린, 히알루론산, 폴리시알산, 콘드로이틴 황산염, 헤파린, 푸코이단, 펜토산 폴리설페이트, 스피룰란, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프로피온산 숙신산염, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜레이트, 메틸 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 테레프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 이소프탈레이트, 카르복시메틸 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 프탈

레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프로피오네이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프로피오네이트 트리멜리테이트, 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 텍스트란, 텍스트란 아세테이트, 텍스트란 프로피오네이트, 텍스트란 숙신산염, 텍스트란 아세테이트 프로피오네이트, 텍스트란 아세테이트 숙신산염, 텍스트란 프로피온산 숙신산염, 텍스트란 아세테이트 프로피온산 숙신산염, 폴리(메타크릴산-코-메틸 메타크릴레이트) 1:1, 폴리(메타크릴산-코-메틸 메타크릴레이트) 1:2, 폴리(메타크릴산-코-에틸 아크릴레이트) 1:1, 또는 이들의 혼합물로부터 선택되는 약학적으로 허용 가능한 중합체를 포함한다. 예를 들어, 약학적으로 허용 가능한 중합체는 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염이다.

[0201] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 비정질 형태 및 약학적으로 허용 가능한 중합체를 약 40:60 내지 약 10:90 또는 약 30:70 내지 약 20:80의 비율로 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 비정질 형태 및 약학적으로 허용 가능한 중합체는 약 25:75의 비율로 존재할 수 있다.

[0202] 일부 구현예에서, 약학적 조성물의 과립내 배합제는 하나 이상의 충전제를 포함하며, 여기에서 하나 이상의 필러의 총량은 약학적 조성물의 총 중량을 기준으로 중량 기준 약 40% 내지 약 80%이다. 하나 이상의 충전제는 락토오스, 말토덱스트린, 만니톨, 미정질 셀룰로오스, 전호화 전분, 수크로스 에스테르, 또는 이의 수화물이다. 일부 구현예에서, 과립내 배합제는 2개의 충전제를 포함한다. 과립내 배합제가 2개의 충전제를 포함하는 경우, 각각의 충전제는 독립적으로 약제학적 조성물의 총 중량을 기준으로 중량 기준 약 20% 내지 약 40%, 예를 들어 약 33%의 양으로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 하나의 충전제는 미정질 셀룰로오스일 수 있고, 다른 하나의 충전제는 락토오스 일수화물일 수 있다.

[0203] 일부 구현예에서, 약학적 조성물의 과립내 배합제는 붕해제를 약학적 조성물의 총 중량을 기준으로 중량 기준 약 1% 내지 약 10%, 예를 들어 약 5%로 포함한다. 붕해제는 크로스포비돈, 크로스카멜로오스 나트륨, 전분 글리콜산나트륨, 미정질 셀룰로오스, 또는 전호화 전분이다. 일부 구현예에서, 과립내 배합제 중 붕해제는 크로스포비돈일 수 있다.

[0204] 일부 구현예에서, 과립내 배합제의 활택제는 약학적 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.1% 내지 약 1%, 예를 들어 약 0.5%의 양으로 존재한다. 예를 들어, 과립내 배합제의 활택제는 이산화규소일 수 있다.

[0205] 일부 구현예에서, 과립의 배합제의 활택제는 약학적 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.1% 내지 약 1%, 예를 들어 약 0.5%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 과립의 배합제의 활택제는 이산화규소일 수 있다.

[0206] 일부 구현예에서, 과립내 배합제의 윤활제는 약학적 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.1% 내지 약 1%, 예를 들어 약 0.5%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 과립내 배합제의 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 수소화 캐스터 오일, 라우릴 황산나트륨, 스테아릴 푸마르산 나트륨, 아연 스테아레이트, 탈크, 미정질 셀룰로오스, 또는 수크로오스 에스테르이다. 예를 들어, 과립내 배합제의 윤활제는 마그네슘 스테아레이트일 수 있다.

[0207] 일부 구현예에서, 과립의 배합제의 윤활제는 약학적 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.1% 내지 약 1%, 예를 들어 약 0.5%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 과립의 배합제의 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 수소화 캐스터 오일, 라우릴 황산나트륨, 스테아릴 푸마르산 나트륨, 아연 스테아레이트, 탈크, 미정질 셀룰로오스, 또는 수크로오스 에스테르이다. 예로서, 과립의 배합제의 윤활제는 마그네슘 스테아레이트일 수 있다.

[0208] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다: (a) (i) 약학적 조성물, HPLC로 분석했을 때 95% 초과와 순도를 갖는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분무-건조 분산제, 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염의 총 중량을 기준으로, 중량 기준 약 33%의 고형 분무-건조 분산제(여기에서, 고형 분무-건조 분산제는 고형 분무-건조 분산제의 총 중량을 기준으로 화학식 (I)로 표시되는 화합물을 중량 기준 약 25%로 포함함); (ii) 약학적 조성물의 총 중량을 기준으로 중량 기준 약 30%의 미정질 셀룰로오스; (iii) 약학적 조성물의 총 중량을 기준으로 중량 기준 약 30%의 락토오스 일수화물; (iv) 약학적 조성물의 총 중량을 기준으로 중량 기준 약 5%의 크로스포비돈; (v) 약학적 조성물의 총 중량을 기준으로 중량 기준 약 0.5%의 이산화규소; 및 (vi) 약학적 조성물의 총 중량을 기준으로 중량 기준 약 0.5%의 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 과립내 배합제; 및 (b) (i) 약학적 조성물의 총 중량을 기준으로 중량 기준 약 0.5%의 이산화규소; 및 (ii) 약학적 조성물의 총 중량을 기준으로 중량 기준 약 0.5%의 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 과립의 배합제.

[0209] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다: (a) (i) 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 비정질 형태 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염을 포함하는 약 200 mg의 고형 분무-건조 분산제(여기에서, 고형 분무-건조 분산제는 약 50 mg의 화학식 (I)로 표시되는 화합물을 포함함); (ii) 약 179 mg의 미정질 셀룰로오스; (iii) 약 179 mg의 락토오스 일수화물; (iv) 약 30 mg의 크로스포비돈; (v) 약 3 mg의 이산화규소; 및 (vi) 약 3 mg의 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 과립내 배합제; 및 (b) (i) 약 3 mg의 이산화규소; 및 (ii) 약 3 mg의 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 과립외 배합제.

[0210] 정제

[0211] 약학적 조성물은 또한 정제로서 제공될 수 있다. 정제는 미코팅, 필름, 설탕 코팅, 이분화, 엠보싱, 일반형, 적층형, 또는 서방형일 수 있다. 이들은 다양한 크기, 형상 및 색상으로 제조될 수 있다. 정제는 삼켜지거나, 씹혀지거나, 구강 내 또는 혀 아래에 용해될 수 있다.

[0212] 일 구현예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 50 mg을 갖는 약학적으로 허용 가능한 정제가 본원에 기술되며,



화학식 (I)

[0213] ;

[0214] 이는, 과립내 배합제로서, 50 mg의 화합물(여기에서, 화합물은 비정질 형태로 존재함), 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염을 갖는 고형 분산제; 약학적 조성물의 총량 기준 약 25 내지 35%(중량 기준)의 벌크화제; 약학적 조성물의 총량 기준 약 25 내지 35%(중량 기준)의 충전제를 포함하는, 과립내 배합제; 및 활택제 및/또는 윤활제를 포함하는 과립외 배합제를 포함한다. 일부 구현예에서, 벌크화제는 미정질 셀룰로오스이다. 일부 구현예에서, 충전제는 락토오스 또는 이의 수화물이다.

[0215] 일 구현예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 10 mg을 갖는 약학적으로 허용 가능한 정제가 본원에 기술되며,

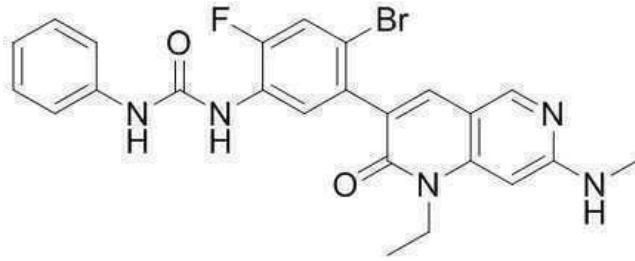


화학식 (I)

[0216] ;

[0217] 이는, 과립내 배합제로서, 10 mg의 화합물(여기에서, 화합물은 비정질 형태로 존재함), 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염을 갖는 고형 분산제; 약학적 조성물의 총량 기준 약 25 내지 35%(중량 기준)의 벌크화제; 약학적 조성물의 총량 기준 약 25 내지 35%(중량 기준)의 충전제를 포함하는, 과립내 배합제; 및 활택제 및/또는 윤활제를 포함하는 과립외 배합제를 포함한다. 일부 구현예에서, 벌크화제는 미정질 셀룰로오스이다. 일부 구현예에서, 충전제는 락토오스 또는 이의 수화물이다.

[0218] 또 다른 구현예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 50 mg을 갖는 약학적으로 허용 가능한 정제가 본원에 제공되며,

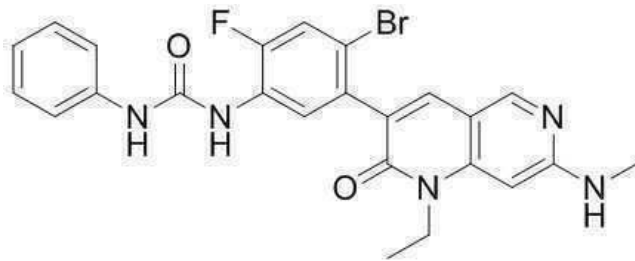


화학식 (I)

[0219] ;

[0220] 여기에서 정제는, 50 mg의 화합물(여기에서, 화합물은 비정질 형태로 존재함), 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염을 갖는 고형 분산제; 정제의 총 중량 기준 약 25 내지 35%(중량 기준)의 미정질 셀룰로오스; 및 약학적 조성물의 총량 기준 약 25 내지 35%(중량 기준)의 락토오스 또는 이의 수화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 정제는 마그네슘 스테아레이트, 크로스포비돈 및 이산화규소 중 적어도 하나를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 정제는 미코팅 정제에 대한 미국약전(USP) <701>을 사용하여 시험되었을 때 1분 이내에 붕해된다.

[0221] 또 다른 구현예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 10 mg을 갖는 약학적으로 허용 가능한 정제가 본원에 제공되며,

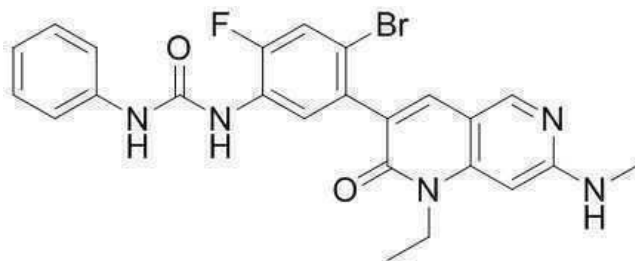


화학식 (I)

[0222] ;

[0223] 여기에서 정제는, 10 mg의 화합물(여기에서, 화합물은 비정질 형태로 존재함), 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염을 갖는 고형 분산제; 정제의 총 중량 기준 약 25 내지 35%(중량 기준)의 미정질 셀룰로오스; 및 약학적 조성물의 총량 기준 약 25 내지 35%(중량 기준)의 락토오스 또는 이의 수화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 정제는 마그네슘 스테아레이트, 크로스포비돈 및 이산화규소 중 적어도 하나를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 정제는 미코팅 정제에 대한 미국약전(USP) <701>을 사용하여 시험되었을 때 1분 이내에 붕해된다.

[0224] 또 다른 구현예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 50 mg을 경구로 전달하기 위한 약학적으로 허용 가능한 조성물이 본원에 제공되며,



화학식 (I)

[0225] ;

[0226] 이는, 과립내 배합제로서, 50 mg의 화합물(여기에서, 화합물은 비정질 형태로 존재함), 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염을 갖는 고형 분산제; 약학적 조성물의 총량 기준 약 25 내지 35%(중량 기준)의 미정질 셀룰로오스; 약학적 조성물의 총량 기준 약 25 내지 35%(중량 기준)의 락토오스 또는 이의 수화물; 약학적 조성물의 총량 기준 약 5%(중량 기준)의 크로스포비돈; 약학적 조성물의 총량 기준 약 0.5%(중량 기준)의 이산화규소; 및 약학적 조성물의 총량 기준 약 0.5%(중량 기준)의 마그네슘 스테아레이트를 포함하는, 과립내 배

합제; 및 과립의 배합제로서, 약학적 조성물 총량 기준 약 0.5%(중량 기준)의 이산화규소; 및 (ii) 약학적 조성물의 총량 기준 약 0.5%(중량 기준)의 마그네슘 스테아레이트를 포함하는, 과립의 배합제를 포함한다. 일부 구현예에서, 37℃에서 75 rpm의 패들 속도로 USP 장치 II(패들 방법)를 사용하여 pH 4.5의 900 mL 아세트산나트륨 완충액에서 조성물을 시험할 때, 해당 조성물 또는 정제는, 10분 내지 40분 후 화합물의 적어도 80%를 방출한다. 일부 구현예에서, 37℃에서 75 rpm의 패들 속도로 USP 장치 II(패들 방법)를 사용하여 pH 4.5의 900 mL 아세트산나트륨 완충액에서 조성물을 시험할 때, 해당 조성물 또는 정제는, 10분 후 화합물의 적어도 80%를 방출한다. 일부 구현예에서, 37℃에서 75 rpm의 패들 속도로 USP 장치 II(패들 방법)를 사용하여 pH 4.5의 900 mL 아세트산나트륨 완충액에서 조성물을 시험할 때, 해당 조성물 또는 정제는, 20분 후 화합물의 적어도 80%를 방출한다. 일부 구현예에서, 37℃에서 75 rpm의 패들 속도로 USP 장치 II(패들 방법)를 사용하여 pH 4.5의 900 mL 아세트산나트륨 완충액에서 조성물을 시험할 때, 해당 조성물 또는 정제는, 30분 후 화합물의 적어도 80%를 방출한다. 일부 구현예에서, 37℃에서 75 rpm의 패들 속도로 USP 장치 II(패들 방법)를 사용하여 pH 4.5의 900 mL 아세트산나트륨 완충액에서 조성물을 시험할 때, 해당 조성물 또는 정제는, 40분 후 화합물의 적어도 80%를 방출한다.

[0227] 일부 구현예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 비정질 형태의 약 50 mg을 제공하는 정제가 본원에 제공되며, 여기에서 정제는 다음을 포함한다: (a) (i) 약 50 mg의 화합물 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염을 포함하는, 약 195 mg 내지 약 205 mg의 고정 분무-건조 분산제; (ii) 약 177 mg 내지 약 181 mg의 미정질 셀룰로오스; (iii) 약 177 mg 내지 약 181 mg의 락토오스 일수화물; 및 (iv) 약 28 mg 내지 약 32 mg의 크로스포비돈을 포함하는 과립내 배합제; 및 (b) (i) 약 2 mg 내지 약 4 mg의 이산화규소; 및 (ii) 약 2 mg 내지 약 4 mg의 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 과립의 배합제. 일부 구현예에서, 미정질 셀룰로오스는 락토오스로 대체될 수 있다. 일부 구현예에서, 미정질 셀룰로오스는 만니톨로 대체될 수 있다. 일부 구현예에서, 미정질 셀룰로오스는 변형된 전분으로 대체될 수 있다.

[0228] 일부 구현예에서, 약 600 mg의 중량을 갖고, 약 25 mg의 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 비정질 형태를 제공하는 정제가 본원에 제공되며, 여기에서 정제는 다음을 포함한다: (a) (i) 약 25 mg의 화합물 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염을 포함하는 고정 분무-건조 분산제로서 정제의 총 중량의 16.7%; (ii) 미정질 셀룰로오스로서 정제의 총 중량의 약 37.7%; (iii) 락토오스 일수화물로서 정제의 총 중량의 약 37.6%; (iv) 크로스카멜로오스 나트륨으로서 정제의 총 중량의 약 6.0%; (v) 이산화규소로서 정제의 총 중량의 약 0.5%; 및 (vi) 마그네슘 스테아레이트로서 정제의 총 중량의 약 0.5%를 포함하는 과립내 배합제; 및 (b) (i) 이산화규소로서 정제의 총 중량의 약 0.5%; 및 (ii) 마그네슘 스테아레이트로서 정제의 총 중량의 약 0.5%를 포함하는 과립의 배합제.

[0229] 일부 구현예에서, 약 600 mg의 중량을 갖고, 약 25 mg의 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 비정질 형태를 제공하는 정제가 본원에 제공되며, 여기에서 정제는 다음을 포함한다: (a) (i) 약 25 mg의 화합물 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염을 포함하는 고정 분무-건조 분산제로서 정제의 총 중량의 16.7%; (ii) 미정질 셀룰로오스로서 정제의 총 중량의 약 38.2%; (iii) 락토오스 일수화물로서 정제의 총 중량의 약 38.1%; (iv) 크로스포비돈으로서 정제의 총 중량의 약 5.0%; (v) 이산화규소로서 정제의 총 중량의 약 0.5%; 및 (vi) 마그네슘 스테아레이트로서 정제의 총 중량의 약 0.5%를 포함하는 과립내 배합제; 및 (b) (i) 이산화규소로서 정제의 총 중량의 약 0.5%; 및 (ii) 마그네슘 스테아레이트로서 정제의 총 중량의 약 0.5%를 포함하는 과립의 배합제.

[0230] 일부 구현예에서, 약 600 mg의 중량을 갖고, 약 25 mg의 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 비정질 형태를 제공하는 정제가 본원에 제공되며, 여기에서 정제는 다음을 포함한다: (a) (i) 약 25 mg의 화합물 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염을 포함하는 고정 분무-건조 분산제로서 정제의 총 중량의 16.7%; (ii) 미정질 셀룰로오스로서 정제의 총 중량의 약 32.7%; (iii) 락토오스 일수화물로서 정제의 총 중량의 약 32.6%; (iv) 크로스카멜로오스 나트륨으로서 정제의 총 중량의 약 6.0%; (v) 70/30 TPGS/Cabosil로서 정제의 총 중량의 약 10.0%; (vi) 이산화규소로서 정제의 총 중량의 약 0.5%; 및 (vii) 마그네슘 스테아레이트로서 정제의 총 중량의 약 0.5%를 포함하는 과립내 배합제; 및 (b) (i) 이산화규소로서 정제의 총 중량의 약 0.5%; 및 (ii) 마그네슘 스테아레이트로서 정제의 총 중량의 약 0.5%를 포함하는 과립의 배합제.

[0231] 치료 방법

[0232] 화학식 (I)의 화합물은 c-KIT의 광범위 억제제이다. 화학식 (I)의 화합물로 치료될 수 있는 질환은 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는다: 위장 기질 종양(GIST), NF-1-결핍 위장 기질 종양, 숙신산 탈수소효소(SDH) 결핍

위장 기질 종양, KIT 유도 위장 기질 종양, PDGFRA 유도 위장 기질 종양, 흑색종, 급성 골수성 백혈병, 정상피종 또는 이상 생식세포종의 생식세포 종양, 비만세포증, 비만 세포 백혈병, 폐 선암종, 편평 세포 폐암, 교아세포종, 신경교종, 소아 신경교종, 성상세포종, 육종, 악성 말초신경 외피 육종, 내막 육종, 과호산구 증후군, 특발성 과호산구 증후군, 만성 호산구성 백혈병, 호산구 증가증 관련 급성 골수성 백혈병, 림프모구성 T-세포 림프종, 비소세포 폐암, 폐암, 교아세포종, 신경교종, 악성 말초신경 외피 육종, 과호산구 증후군, KIT 유도 생식세포 종양(예를 들어, 고환 생식 세포), KIT 유도 피부암, KIT 유도 신장 세포 암종, 음경암, PDGFRA 유도 음경암, 전립선암, PDGFRA 유도 전립선암, PDGFRA 유도 비흑색종 피부암, PDGFRA 유도 신경교종, PDGFRA 유도 육종, PDGFRA 유도 교아세포종, PDGFRA 유도 췌장암, 또는 질환 질환, 전립선암, 음경암, 비흑색종 피부암, 흑색종, 또는 유방 육종(예를 들어, PDGFRB 돌연변이를 포함하는, 질환, 전립선암, 음경암, 비흑색종 피부암, 흑색종, 또는 유방 육종).

[0233] 따라서, 또 다른 구현예에서, 위장 기질 종양(GIST), KIT 유도 위장 기질 종양, PDGFRA 유도 위장 기질 종양, 흑색종, 급성 골수성 백혈병, 정상피종 또는 이상 생식세포종의 생식세포 종양, 비만세포증, 비만 세포 백혈병, 폐 선암종, 편평 세포 폐암, 교아세포종, 신경교종, 소아 신경교종, 성상세포종, 육종, 악성 말초신경 외피 육종, 내막 육종, 과호산구 증후군, 특발성 과호산구 증후군, 만성 호산구성 백혈병, 호산구 증가증 관련 급성 골수성 백혈병, 림프모구성 T-세포 림프종, 및 비소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 이룰 필요로 하는 환자에서 치료하기 위한 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은, 본원에 기술된 조성물 또는 하나 이상의 정제의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0234] 또한, 또 다른 구현예에서, 위장 기질 종양(GIST), KIT 유도 위장 기질 종양, PDGFRA 유도 위장 기질 종양, 폐암, 교아세포종, 신경교종, 악성 말초신경 외피 육종, 및 호산구 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 이룰 필요로 하는 환자에서 치료하기 위한 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은, 본원에 기술된 조성물 또는 하나 이상의 정제의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 질환은 위장 기질 종양(GIST)이다.

[0235] 또한, 또 다른 구현예에서, KIT 유도 생식 세포 종양(예를 들어, 고환 생식 세포), KIT 유도 피부암, 또는 KIT 유도 신장 세포 암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 이룰 필요로 하는 환자에서 치료하기 위한 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은, 본원에 기술된 조성물 또는 하나 이상의 정제의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0236] 또한, 또 다른 구현예에서, 음경암, PDGFRA 유도 음경암, 전립선암, PDGFRA 유도 전립선암, PDGFRA 유도 비흑색종 피부암, PDGFRA 유래 신경교종, PDGFRA 유도 육종, PDGFRA 유도 교아세포종, 또는 PDGFRA 유도 췌장암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 이룰 필요로 하는 환자에서 치료하기 위한 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은, 본원에 기술된 조성물 또는 하나 이상의 정제의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0237] 또한, 또 다른 구현예에서, 질환, 전립선암, 음경암, 비흑색종 피부암, 흑색종, 또는 유방 육종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 PDGFRB 돌연변이를 포함하는 질환을 이룰 필요로 하는 환자에서 치료하기 위한 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은, 본원에 기술된 조성물 또는 하나 이상의 정제의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0238] 일부 구현예에서, KIT 돌연변이 또는 PDGFRA 돌연변이에 의해 유도되는 질환을 이룰 필요로 하는 환자에서 치료하기 위한 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은, 본원에 기술된 조성물 또는 하나 이상의 정제의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, KIT 돌연변이 및 PDGFRA 돌연변이에 의해 유도되는 질환을 이룰 필요로 하는 환자에서 치료하기 위한 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은, 본원에 기술된 조성물 또는 하나 이상의 정제의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, KIT 돌연변이 또는 패신저 PDGFRB 돌연변이를 포함하는 PDGFRA 돌연변이에 의해 유도되는 질환을 이룰 필요로 하는 환자에서 치료하기 위한 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은, 본원에 기술된 조성물 또는 하나 이상의 정제의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0239] 일부 구현예에서, 위장 기질 종양(GIST), KIT 유도 위장 기질 종양, PDGFRA 유도 위장 기질 종양, 흑색종(예를 들어, KIT 유도 흑색종 또는 PDGFRA 유도 흑색종 또는 PDGFR 유도 흑색종), 급성 골수성 백혈병, 정상피종 또는 이상 생식세포종의 생식세포 종양, 비만세포증, 비만 세포 백혈병, 폐 선암종, 편평 세포 폐암, 교아세포종, 신경교종, 소아 신경교종, 성상세포종, 육종, 악성 말초신경 외피 육종, 내막 육종, 과호산구 증후군, 특발성 과호산구 증후군, 만성 호산구성 백혈병, 호산구 증가증 관련 급성 골수성 백혈병, 림프모구성 T-세포 림프종, 및 비소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 이룰 필요로 하는 환자에서 치료하기 위한 방법이 본

원에 제공되며, 상기 방법은, 본원에 기술된 조성물 또는 하나 이상의 정제의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 흑색종은 피부 흑색종 또는 비피부 흑색종이다. 일부 구현예에서, 흑색종은 피부 흑색종이다. 일부 구현예에서, 피부 흑색종은 표재성 확산 흑색종, 결절성 흑색종, 말단-장관성 흑색종, 또는 멜라닌결핍 및 섬유조직형성 흑색종이다. 일부 구현예에서, 흑색종은 비피부(피부 외) 흑색종이다. 일부 구현예에서, 비피부 흑색종은 안구 흑색종 또는 점막 흑색종이다. 일부 구현예에서, 질환은 c-KIT 및/또는 PDGFRA 및/또는 이의 종양 형성원 형태의 키나아제 활성화에 의해 야기된다. 일부 구현예에서, 질환은 KIT 유도 생식 세포 종양(예를 들어, 고환 생식 세포), KIT 유도 피부암(예를 들어, KIT 유도 피부 편평 세포 암종, KIT 유도 메르켈 세포 암종, 포도막 흑색종, 비-흑색종 피부암), 또는 KIT 유도 신장 세포 암종(예를 들어, 신장 세포 암종, 색소체 신장 세포 암종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 질환은 음경암, PDGFRA 유도 음경암, 전립선암, PDGFRA 유도 전립선암, PDGFRA 유도 비흑색종 피부암, PDGFRA 유도 신경교종, PDGFRA 유도 육종, PDGFRA 유도 교아세포종, 또는 PDGFRA 유도 체장암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, PDGFRB 돌연변이를 포함하는 질환은 질암, 전립선암, 음경암, 비-흑색종 피부암, 흑색종, 또는 유방 육종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0240] 또한, 또 다른 구현예에서, 위장 기질 종양(GIST), KIT 유도 위장 기질 종양, PDGFRA 유도 위장 기질 종양, 흑색종, 급성 골수성 백혈병, 정상피종 또는 이상 생식세포종의 생식세포 종양, 비만세포증, 비만 세포 백혈병, 폐 선암종, 편평 세포 폐암, 교아세포종, 신경교종, 소아 신경교종, 성상세포종, 육종, 악성 말초신경 외피 육종, 내막 육종, 과호산구 증후군, 특발성 과호산구 증후군, 만성 호산구성 백혈병, 호산구 증가증 관련 급성 골수성 백혈병, 림프모구성 T-세포 림프종, 및 비소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본원에 기술된 조성물 또는 정제의 용도가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 위장 기질 종양(GIST), KIT 유도 위장 기질 종양, PDGFRA 유도 위장 기질 종양, 폐암, 교아세포종, 신경교종, 악성 말초신경 외피 육종, 및 과호산구 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료를 위한 의약의 제조가 본원에 제공된다.

[0241] 본원에 기술된 바와 같은, HPLC로 측정했을 때 95% 초과 순도를 갖는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 c-KIT의 광범위 억제제이다. 일부 구현예에서, 위장 기질 종양(GIST), KIT 유도 위장 기질 종양, PDGFRA 유도 위장 기질 종양, 흑색종(예를 들어, 피부 흑색종, 비피부흑색종, KIT 유도 흑색종 또는 PDGFRA 유도 흑색종 또는 PDGFR 유도 흑색종), 급성 골수성 백혈병, 정상피종 또는 이상 생식세포종의 생식세포 종양, 비만세포증, 비만 세포 백혈병, 폐 선암종, 편평 세포 폐암, 교아세포종, 신경교종, 소아 신경교종, 성상세포종, 육종, 악성 말초신경 외피 육종, 내막 육종, 과호산구 증후군, 특발성 과호산구 증후군, 만성 호산구성 백혈병, 호산구 증가증 관련 급성 골수성 백혈병, 림프모구성 T-세포 림프종, 및 비소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 치료하기 위한 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은, HPLC로 측정했을 때 95% 초과 순도를 갖는 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 질환은 c-KIT 및/또는 PDGFRA 및/또는 이의 종양 형성원 형태의 키나아제 활성화에 의해 야기된다. 일부 구현예에서, 질환은 위장 기질 종양(GIST)이다. 일부 구현예에서, 질환은 KIT 유도 위장 기질 종양이다. 일부 구현예에서, 질환은 PDGFRA 유도 위장 기질 종양이다. 일부 구현예에서, 질환은 폐암이다. 일부 구현예에서, 질환은 교아세포종이다. 일부 구현예에서, 질환은 신경교종이다. 일부 구현예에서, 질환은 악성 말초신경 외피 육종이다. 일부 구현예에서, 질환은 과호산구 증후군이다. 일부 구현예에서, 종양 진행에서의 PDGFR 키나아제 매개 종양 성장을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 HPLC로 측정했을 때 95% 초과 순도를 갖는 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0242] 일부 구현예에서, 종양 성장 또는 종양 진행은 PDGFR α 키나아제 과발현, 종양 형성원 PDGFR α 미스센스 돌연변이, 종양 형성원 결실 PDGFR α 돌연변이, PDGFR α 융합 단백질을 초래하는 종양 형성원 PDGFR α 유전자 재배열, PDGFR α 유전자 내의 프레임 내 결실, 및/또는 종양 형성원 PDGFR α 유전자 증폭에 의해 야기된다. 일부 구현예에서, HPLC로 측정했을 때 95% 초과 순도를 갖는 화학식 (I)의 화합물이 암 환자에게 투여되며, 여기에서, 암은 PDGFRA 유도 위장 기질 종양, 폐선암, 편평 세포 폐암, 교모세포종, 신경교종, 소아 신경교종, 성상세포종, 육종, 위장관 기질 종양, 악성 말초신경 외피 육종, 내피 육종, 과호산구 증후군, 특발성 과호산구 증후군, 만성 호산구 백혈병, 호산구 증가증 연관 급성 골수성 백혈병 또는 림프아구성 T-세포 림프종이다. 일부 구현예에서, 질환은 PDGFRA 유도 위장 기질 종양(GIST)이다. 일부 구현예에서, 질환은 폐암이다. 일부 구현예에서, 질환은 교아세포종이다. 일부 구현예에서, 질환은 신경교종이다. 일부 구현예에서, 질환은 악성 말초신경 외피 육종이다. 일부 구현예에서, 질환은 과호산구 증후군이다. 일부 구현예에서, HPLC로 측정했을 때 95% 초과 순도를 갖는 화학식 (I)의 화합물인, 화학식 (I)의 화합물은 단일 제제로서 투여되거나 다른 암 표적 치

료제, 암-표적 생물학적 제제, 면역 관문 억제제, 또는 화학요법제와 조합하여 투여된다.

[0243] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 치료 방법은 (신보조 요법으로서) 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태 또는 이의 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 수술 전에 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 치료 방법은 (보조 요법으로서) 본원에 기술된 화학식 (I)의 화합물의 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 수술 후에 투여하는 단계를 포함한다.

[0244] 본원에 기술된 바와 같은 임의의 결정질 형태를 검출 가능한 양으로 갖지 않는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 c-KIT의 광범위 억제제이다. 일부 구현예에서, 위장 기질 종양(GIST), KIT 유도 위장 기질 종양, PDGFRA 유도 위장 기질 종양, 흑색종(예를 들어, 피부 흑색종, 비피부흑색종, KIT 유도 흑색종 또는 PDGFRA 유도 흑색종 또는 PDGFR 유도 흑색종), 급성 골수성 백혈병, 정상피종 또는 이상 생식세포종의 생식세포 종양, 비만세포증, 비만 세포 백혈병, 폐 선암종, 편평 세포 폐암, 교아세포종, 신경교종, 소아 신경교종, 성상세포종, 육종, 악성 말초신경 외피 육종, 내막 육종, 과호산구 증후군, 특발성 과호산구 증후군, 만성 호산구성 백혈병, 호산구 증가증 관련 급성 골수성 백혈병, 림프모구성 T-세포 림프종, 및 비소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 치료하기 위한 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은, 임의의 결정질 형태를 검출 가능한 양으로 갖지 않는 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 질환은 c-KIT 및/또는 PDGFRA 및/또는 이의 종양 형성원 형태의 키나아제 활성화에 의해 야기된다. 일부 구현예에서, 질환은 위장 기질 종양(GIST)이다. 일부 구현예에서, 질환은 KIT 유도 위장 기질 종양이다. 일부 구현예에서, 질환은 PDGFRA 유도 위장 기질 종양이다. 일부 구현예에서, 질환은 폐암이다. 일부 구현예에서, 질환은 교아세포종이다. 일부 구현예에서, 질환은 신경교종이다. 일부 구현예에서, 질환은 악성 말초신경 외피 육종이다. 일부 구현예에서, 질환은 과호산구 증후군이다. 일부 구현예에서, 종양 진행에서의 PDGFR 키나아제 매개 종양 성장을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 임의의 결정질 형태를 검출 가능한 양으로 갖지 않는 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 종양 성장 또는 종양 진행은 PDGFR α 키나아제 과발현, 종양 형성원 PDGFR α 미스센스 돌연변이, 종양 형성원 결실 PDGFR α 돌연변이, PDGFR α 융합 단백질을 초래하는 종양 형성원 PDGFR α 유전자 재배열, PDGFR α 유전자 내의 프레임 내 결실, 및/또는 종양 형성원 PDGFR α 유전자 증폭에 의해 야기된다. 일부 구현예에서, 임의의 결정질 형태를 검출 가능한 양으로 갖지 않는 화학식 (I)의 화합물이 암 환자에게 투여되며, 여기에서, 암은 PDGFRA 유도 위장 기질 종양, 폐선암, 편평 세포 폐암, 교모세포종, 신경교종, 소아 신경교종, 성상세포종, 육종, 위장관 기질 종양, 악성 말초신경 외피 육종, 내피 육종, 과호산구 증후군, 특발성 과호산구 증후군, 만성 호산구 백혈병, 호산구 증가증 연관 급성 골수성 백혈병 또는 림프아구성 T-세포 림프종이다. 일부 구현예에서, 질환은 PDGFRA 유도 위장 기질 종양(GIST)이다. 일부 구현예에서, 질환은 폐암이다. 일부 구현예에서, 질환은 교아세포종이다. 일부 구현예에서, 질환은 신경교종이다. 일부 구현예에서, 질환은 악성 말초신경 외피 육종이다. 일부 구현예에서, 질환은 과호산구 증후군이다. 일부 구현예에서, 임의의 결정질 형태를 검출 가능한 양으로 갖지 않는 화학식 (I)의 화합물인, 화학식 (I)의 화합물은 단일 제제로서 투여되거나 다른 암 표적 치료제, 암-표적 생물학적 제제, 면역 관문 억제제, 또는 화학요법제와 조합하여 투여된다.

[0245] 본원에 기술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 5%(w/w) 이하로 갖거나 임의의 결정질 형태를 검출 가능한 양으로 갖지 않는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 c-KIT의 광범위 억제제이다. 일부 구현예에서, 위장 기질 종양(GIST), KIT 유도 위장 기질 종양, PDGFRA 유도 위장 기질 종양, 흑색종(예를 들어, 피부 흑색종, 비피부흑색종, KIT 유도 흑색종 또는 PDGFRA 유도 흑색종 또는 PDGFR 유도 흑색종), 급성 골수성 백혈병, 정상피종 또는 이상 생식세포종의 생식세포 종양, 비만세포증, 비만 세포 백혈병, 폐 선암종, 편평 세포 폐암, 교아세포종, 신경교종, 소아 신경교종, 성상세포종, 육종, 악성 말초신경 외피 육종, 내막 육종, 과호산구 증후군, 특발성 과호산구 증후군, 만성 호산구성 백혈병, 호산구 증가증 관련 급성 골수성 백혈병, 림프모구성 T-세포 림프종, 또는 비소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 치료하기 위한 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은, 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 5%(w/w) 이하로 갖거나 임의의 결정질 형태를 검출 가능한 양으로 갖지 않는 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 질환은 c-KIT 및/또는 PDGFRA 및/또는 이의 종양 형성원 형태의 키나아제 활성화에 의해 야기된다. 일부 구현예에서, 질환은 위장 기질 종양(GIST)이다. 일부 구현예에서, 질환은 KIT 유도 위장 기질 종양이다. 일부 구현예에서, 질환은 PDGFRA 유도 위장 기질 종양이다. 일부 구현예에서, 질환은 폐암이다. 일부 구현예에서, 질환은 교아세포종이다. 일부 구현예에서, 질환은 신경교종이다. 일부 구현예에서, 질환은 악성 말초신경 외피 육종이다. 일부 구현예에서, 질환은 과호산구 증후군이다. 일부 구현예에서, 종양 진행에서의 PDGFR 키나아제 매개 종양 성장을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 화학

식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 5%(w/w) 이하로 갖거나 임의의 결정질 형태를 검출 가능한 양으로 갖지 않는 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 종양 성장 또는 종양 진행은 PDGFR α 키나아제 과발현, 종양 형성원 PDGFR α 미스센스 돌연변이, 종양 형성원 결실 PDGFR α 돌연변이, PDGFR α 융합 단백질을 초래하는 종양 형성원 PDGFR α 유전자 재배열, PDGFR α 유전자 내의 프레임 내 결실, 및/또는 종양 형성원 PDGFR α 유전자 증폭에 의해 야기된다. 일부 구현예에서, 임의의 결정질 형태를 검출 가능한 양으로 갖지 않는 화학식 (I)의 화합물이 암 환자에게 투여되며, 여기에서, 암은 PDGFRA 유도 위장 기질 종양, 폐선암, 편평 세포 폐암, 교모세포종, 신경교종, 소아 신경교종, 성상세포종, 육종, 위장관 기질 종양, 악성 말초신경 외피 육종, 내피 육종, 과호산구 증후군, 특발성 과호산구 증후군, 만성 호산구 백혈병, 호산구 증가증 연관 급성 골수성 백혈병 또는 림프아구성 T-세포 림프종이다. 일부 구현예에서, 질환은 PDGFRA 유도 위장 기질 종양(GIST)이다. 일부 구현예에서, 질환은 폐암이다. 일부 구현예에서, 질환은 교아세포종이다. 일부 구현예에서, 질환은 신경교종이다. 일부 구현예에서, 질환은 악성 말초신경 외피 육종이다. 일부 구현예에서, 질환은 과호산구 증후군이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 5%(w/w) 이하로 갖거나 임의의 결정질 형태를 검출 가능한 양으로 갖지 않는 화학식 (I)의 화합물인, 화학식 (I)의 화합물은 단일 제제로서 투여되거나 다른 암 표적 치료제, 암-표적 생물학적 제제, 면역 관문 억제제, 또는 화학요법제와 조합하여 투여된다.

[0246]

본원에 기술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 5%(w/w) 이하로 갖는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 c-KIT의 광범위 억제제이다. 일부 구현예에서, 위장 기질 종양(GIST), KIT 유도 위장 기질 종양, PDGFRA 유도 위장 기질 종양, 흑색종(예를 들어, 피부 흑색종, 비피부흑색종, KIT 유도 흑색종 또는 PGDFRA 유도 흑색종 또는 PGDFR 유도 흑색종), 급성 골수성 백혈병, 정상피종 또는 이상 생식세포종의 생식세포 종양, 비만세포종, 비만 세포 백혈병, 폐 선암종, 편평 세포 폐암, 교아세포종, 신경교종, 소아 신경교종, 성상 세포종, 육종, 악성 말초신경 외피 육종, 내막 육종, 과호산구 증후군, 특발성 과호산구 증후군, 만성 호산구성 백혈병, 호산구 증가증 관련 급성 골수성 백혈병, 림프모구성 T-세포 림프종, 또는 비소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 치료하기 위한 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은, 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 약 5%(w/w) 이하로 갖는 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 질환은 위장 기질 종양(GIST)이다. 일부 구현예에서, 질환은 KIT 유도 위장 기질 종양이다. 일부 구현예에서, 질환은 PDGFRA 유도 위장 기질 종양이다. 일부 구현예에서, 질환은 폐암이다. 일부 구현예에서, 질환은 교아세포종이다. 일부 구현예에서, 질환은 신경교종이다. 일부 구현예에서, 질환은 악성 말초신경 외피 육종이다. 일부 구현예에서, 질환은 과호산구 증후군이다. 일부 구현예에서, 종양 진행에서의 PDGFR 키나아제 매개 종양 성장을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 약 5%(w/w) 이하로 갖는 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 종양 성장 또는 종양 진행은 PDGFR α 키나아제 과발현, 종양 형성원 PDGFR α 미스센스 돌연변이, 종양 형성원 결실 PDGFR α 돌연변이, PDGFR α 융합 단백질을 초래하는 종양 형성원 PDGFR α 유전자 재배열, PDGFR α 유전자 내의 프레임 내 결실, 및/또는 종양 형성원 PDGFR α 유전자 증폭에 의해 야기된다. 일부 구현예에서, 임의의 결정질 형태를 검출 가능한 양으로 갖지 않는 화학식 (I)의 화합물이 암 환자에게 투여되며, 여기에서, 암은 PDGFRA 유도 위장 기질 종양, 폐선암, 편평 세포 폐암, 교모세포종, 신경교종, 소아 신경교종, 성상세포종, 육종, 위장관 기질 종양, 악성 말초신경 외피 육종, 내피 육종, 과호산구 증후군, 특발성 과호산구 증후군, 만성 호산구 백혈병, 호산구 증가증 연관 급성 골수성 백혈병 또는 림프아구성 T-세포 림프종이다. 일부 구현예에서, 질환은 PDGFRA 유도 위장 기질 종양 (GIST)이다. 일부 구현예에서, 질환은 폐암이다. 일부 구현예에서, 질환은 교아세포종이다. 일부 구현예에서, 질환은 신경교종이다. 일부 구현예에서, 질환은 악성 말초신경 외피 육종이다. 일부 구현예에서, 질환은 과호산구 증후군이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 약 5%(w/w) 이하로 갖는 화학식 (I)의 화합물인, 화학식 (I)의 화합물은 단일 제제로서 투여되거나 다른 암 표적 치료제, 암-표적 생물학적 제제, 면역 관문 억제제, 또는 화학요법제와 조합하여 투여된다.

[0247]

일부 구현예에서, HPLC로 측정했을 때 95% 초과 순도를 갖는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는, 위장 기질 종양(GIST), KIT 유도 위장 기질 종양, PDGFRA 유도 위장 기질 종양, 흑색종(예를 들어, 피부 흑색종, 비피부흑색종, KIT 유도 흑색종 또는 PGDFRA 유도 흑색종 또는 PGDFR 유도 흑색종), 급성 골수성 백혈병, 정상피종 또는 이상 생식세포종의 생식세포 종양, 비만세포종, 비만 세포 백혈병, 폐 선암종, 편평 세포 폐암, 교아세포종, 신경교종, 소아 신경교종, 성상세포종, 육종, 악성 말초신경 외피 육종, 내막 육종, 과호산구 증후군, 특발성 과호산구 증후군, 만성 호산구성 백혈병, 호산구 증가증 관련 급성 골수성 백혈병, 림프모구성 T-세포 림프종, 및 비소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료를 위한 의약의 제조에 사용된다. 일부 구

현예에서, 질환은 c-KIT 및/또는 PDGFRA 및/또는 이의 종양 형성원 형태의 키나아제 활성화에 의해 야기된다. 일부 구현예에서, 질환은 위장 기질 종양(GIST)이다. 일부 구현예에서, 질환은 KIT 유도 위장 기질 종양이다. 일부 구현예에서, 질환은 PDGFRA 유도 위장 기질 종양이다. 일부 구현예에서, 질환은 폐암이다. 일부 구현예에서, 질환은 교아세포종이다. 일부 구현예에서, 질환은 신경교종이다. 일부 구현예에서, 질환은 악성 말초신경 외피 육종이다. 일부 구현예에서, 질환은 과호산구 증후군이다. 일부 구현예에서, HPLC로 측정했을 때 95% 초과 순도를 갖는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 종양의 PDGFR 키나아제 매개 종양 성장을 치료하거나 예방하기 위한 의약의 제조에 사용된다. 일부 구현예에서, 종양 성장 또는 종양 진행은 PDGFR α 키나아제 과발현, 종양 형성원 PDGFR α 미스센스 돌연변이, 종양 형성원 결실 PDGFR α 돌연변이, PDGFR α 융합 단백질을 초래하는 종양 형성원 PDGFR α 유전자 재배열, PDGFR α 유전자 내의 프레임 내 결실, 및/또는 종양 형성원 PDGFR α 유전자 증폭에 의해 야기된다. 일부 구현예에서, HPLC로 측정했을 때 95% 초과 순도를 갖는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 질환의 치료를 위한 의약의 제조에 사용되며, 여기에서, 질환은 PDGFRA 유도 위장 기질 종양, 폐선암, 편평 세포 폐암, 교모세포종, 신경교종, 소아 신경교종, 성상세포종, 육종, 위장관 기질 종양, 악성 말초신경 외피 육종, 내피 육종, 과호산구 증후군, 특발성 과호산구 증후군, 만성 호산구 백혈병, 호산구 증가증 연관 급성 골수성 백혈병 또는 림프아구성 T-세포 림프종이다. 일부 구현예에서, 질환은 PDGFRA 유도 위장 기질 종양(GIST)이다. 일부 구현예에서, 질환은 폐암이다. 일부 구현예에서, 질환은 교아세포종이다. 일부 구현예에서, 질환은 신경교종이다. 일부 구현예에서, 질환은 악성 말초신경 외피 육종이다. 일부 구현예에서, 질환은 과호산구 증후군이다.

[0248] 일부 구현예에서, 임의의 결정질 형태를 검출 가능한 양으로 갖지 않는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는, 위장 기질 종양(GIST), KIT 유도 위장 기질 종양, PDGFRA 유도 위장 기질 종양, 흑색종(예를 들어, 피부 흑색종, 비피부흑색종, KIT 유도 흑색종 또는 PDGFRA 유도 흑색종 또는 PDGFR 유도 흑색종), 급성 골수성 백혈병, 정상피종 또는 이상 생식세포종의 생식세포 종양, 비만세포종, 비만 세포 백혈병, 폐 선암종, 편평 세포 폐암, 교아세포종, 신경교종, 소아 신경교종, 성상세포종, 육종, 악성 말초신경 외피 육종, 내막 육종, 과호산구 증후군, 특발성 과호산구 증후군, 만성 호산구성 백혈병, 호산구 증가증 관련 급성 골수성 백혈병, 림프모구성 T-세포 림프종, 및 비소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료를 위한 의약의 제조에 사용된다. 일부 구현예에서, 질환은 c-KIT 및/또는 PDGFRA 및/또는 이의 종양 형성원 형태의 키나아제 활성화에 의해 야기된다. 일부 구현예에서, 질환은 위장 기질 종양(GIST)이다. 일부 구현예에서, 질환은 KIT 유도 위장 기질 종양이다. 일부 구현예에서, 질환은 PDGFRA 유도 위장 기질 종양이다. 일부 구현예에서, 질환은 폐암이다. 일부 구현예에서, 질환은 교아세포종이다. 일부 구현예에서, 질환은 신경교종이다. 일부 구현예에서, 질환은 악성 말초신경 외피 육종이다. 일부 구현예에서, 질환은 과호산구 증후군이다. 일부 구현예에서, 임의의 결정질 형태를 검출 가능한 양으로 갖지 않는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 종양의 PDGFR 키나아제 매개 종양 성장을 치료하거나 예방하기 위한 의약의 제조에 사용된다. 일부 구현예에서, 종양 성장 또는 종양 진행은 PDGFR α 키나아제 과발현, 종양 형성원 PDGFR α 미스센스 돌연변이, 종양 형성원 결실 PDGFR α 돌연변이, PDGFR α 융합 단백질을 초래하는 종양 형성원 PDGFR α 유전자 재배열, PDGFR α 유전자 내의 프레임 내 결실, 및/또는 종양 형성원 PDGFR α 유전자 증폭에 의해 야기된다. 일부 구현예에서, 임의의 결정질 형태를 검출 가능한 양으로 갖지 않는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 질환의 치료를 위한 의약의 제조에 사용되며, 여기에서, 질환은 PDGFRA 유도 위장 기질 종양, 폐선암, 편평 세포 폐암, 교모세포종, 신경교종, 소아 신경교종, 성상세포종, 육종, 위장관 기질 종양, 악성 말초신경 외피 육종, 내피 육종, 과호산구 증후군, 특발성 과호산구 증후군, 만성 호산구 백혈병, 호산구 증가증 연관 급성 골수성 백혈병 또는 림프아구성 T-세포 림프종이다. 일부 구현예에서, 질환은 PDGFRA 유도 위장 기질 종양(GIST)이다. 일부 구현예에서, 질환은 폐암이다. 일부 구현예에서, 질환은 교아세포종이다. 일부 구현예에서, 질환은 신경교종이다. 일부 구현예에서, 질환은 악성 말초신경 외피 육종이다. 일부 구현예에서, 질환은 과호산구 증후군이다.

[0249] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 약 5%(w/w) 이하로 갖는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는, 위장 기질 종양(GIST), KIT 유도 위장 기질 종양, PDGFRA 유도 위장 기질 종양, 흑색종(예를 들어, 피부 흑색종, 비피부흑색종, KIT 유도 흑색종 또는 PDGFRA 유도 흑색종 또는 PDGFR 유도 흑색종), 급성 골수성 백혈병, 정상피종 또는 이상 생식세포종의 생식세포 종양, 비만세포종, 비만 세포 백혈병, 폐 선암종, 편평 세포 폐암, 교아세포종, 신경교종, 소아 신경교종, 성상세포종, 육종, 악성 말초신경 외피 육종, 내막 육종, 과호산구 증후군, 특발성 과호산구 증후군, 만성 호산구성 백혈병, 호산구 증가증 관련 급성 골수성 백혈병, 림프모구성 T-세포 림프종, 및 비소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료를 위한 의약의 제조에 사용된다. 일부 구현예에서, 질환은 c-KIT 및/또는 PDGFRA 및/또는 이의 종양 형성원 형태의 키나아제 활성화에 의해 야기된다. 일부 구현예에서, 질환은 위장 기질 종양(GIST)이다. 일부 구현예에서, 질환은 KIT 유도 위

장 기질 종양이다. 일부 구현예에서, 질환은 PDGFRA 유도 위장 기질 종양이다. 일부 구현예에서, 질환은 폐암이다. 일부 구현예에서, 질환은 교아세포종이다. 일부 구현예에서, 질환은 신경교종이다. 일부 구현예에서, 질환은 악성 말초신경 외피 육종이다. 일부 구현예에서, 질환은 과호산구 증후군이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 약 5%(w/w) 이하로 갖는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 종양의 PDGFR 키나아제 매개 종양 성장을 치료하거나 예방하기 위한 의약의 제조에 사용된다. 일부 구현예에서, 종양 성장 또는 종양 진행은 PDGFR α 키나아제 과발현, 종양 형성원 PDGFR α 미스센스 돌연변이, 종양 형성원 결실 PDGFR α 돌연변이, PDGFR α 융합 단백질을 초래하는 종양 형성원 PDGFR α 유전자 재배열, PDGFR α 유전자 내의 프레임 내 결실, 및/또는 종양 형성원 PDGFR α 유전자 증폭에 의해 야기된다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 약 5%(w/w) 이하로 갖는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 질환의 치료를 위한 의약의 제조에 사용되며, 여기에서, 질환은 PDGFRA 유도 위장 기질 종양, 폐선암, 편평 세포 폐암, 교모세포종, 신경교종, 소아 신경교종, 성상세포종, 육종, 위장관 기질 종양, 악성 말초신경 외피 육종, 내피 육종, 과호산구 증후군, 특발성 과호산구 증후군, 만성 호산구 백혈병, 호산구 증가증 연관 급성 골수성 백혈병 또는 림프아구성 T-세포 림프종이다. 일부 구현예에서, 질환은 PDGFRA 유도 위장 기질 종양(GIST)이다. 일부 구현예에서, 질환은 폐암이다. 일부 구현예에서, 질환은 교아세포종이다. 일부 구현예에서, 질환은 신경교종이다. 일부 구현예에서, 질환은 악성 말초신경 외피 육종이다. 일부 구현예에서, 질환은 과호산구 증후군이다.

[0250]

일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 약 5%(w/w) 이하로 갖거나, 임의의 결정질 형태를 검출 가능한 양으로 갖지 않는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는, 위장 기질 종양(GIST), KIT 유도 위장 기질 종양, PDGFRA 유도 위장 기질 종양, 흑색종(예를 들어, 피부 흑색종, 비피부흑색종, KIT 유도 흑색종 또는 PDGFRA 유도 흑색종 또는 PDGFR 유도 흑색종), 급성 골수성 백혈병, 정상피종 또는 이상 생식세포종의 생식세포 종양, 비만세포종, 비만 세포 백혈병, 폐 선암종, 편평 세포 폐암, 교아세포종, 신경교종, 소아 신경교종, 성상 세포종, 육종, 악성 말초신경 외피 육종, 내막 육종, 과호산구 증후군, 특발성 과호산구 증후군, 만성 호산구성 백혈병, 호산구 증가증 관련 급성 골수성 백혈병, 림프모구성 T-세포 림프종, 및 비소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료를 위한 의약의 제조에 사용된다. 일부 구현예에서, 질환은 c-KIT 및/또는 PDGFRA 및/또는 이의 종양 형성원 형태의 키나아제 활성에 의해 야기된다. 일부 구현예에서, 질환은 위장 기질 종양(GIST)이다. 일부 구현예에서, 질환은 KIT 유도 위장 기질 종양이다. 일부 구현예에서, 질환은 PDGFRA 유도 위장 기질 종양이다. 일부 구현예에서, 질환은 폐암이다. 일부 구현예에서, 질환은 교아세포종이다. 일부 구현예에서, 질환은 신경교종이다. 일부 구현예에서, 질환은 악성 말초신경 외피 육종이다. 일부 구현예에서, 질환은 과호산구 증후군이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 약 5%(w/w) 이하로 갖거나, 임의의 결정질 형태를 검출 가능한 양으로 갖지 않는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 종양의 PDGFR 키나아제 매개 종양 성장을 치료하거나 예방하기 위한 의약의 제조에 사용된다. 일부 구현예에서, 종양 성장 또는 종양 진행은 PDGFR α 키나아제 과발현, 종양 형성원 PDGFR α 미스센스 돌연변이, 종양 형성원 결실 PDGFR α 돌연변이, PDGFR α 융합 단백질을 초래하는 종양 형성원 PDGFR α 유전자 재배열, PDGFR α 유전자 내의 프레임 내 결실, 및/또는 종양 형성원 PDGFR α 유전자 증폭에 의해 야기된다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태를 약 5%(w/w) 이하로 갖거나, 임의의 결정질 형태를 검출 가능한 양으로 갖지 않는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 질환의 치료를 위한 의약의 제조에 사용되며, 여기에서, 질환은 PDGFRA 유도 위장 기질 종양, 폐선암, 편평 세포 폐암, 교모세포종, 신경교종, 소아 신경교종, 성상세포종, 육종, 위장관 기질 종양, 악성 말초신경 외피 육종, 내막 육종, 과호산구 증후군, 특발성 과호산구 증후군, 만성 호산구 백혈병, 호산구 증가증 연관 급성 골수성 백혈병 또는 림프아구성 T-세포 림프종이다. 일부 구현예에서, 질환은 PDGFRA 유도 위장 기질 종양(GIST)이다. 일부 구현예에서, 질환은 폐암이다. 일부 구현예에서, 질환은 교아세포종이다. 일부 구현예에서, 질환은 신경교종이다. 일부 구현예에서, 질환은 악성 말초신경 외피 육종이다. 일부 구현예에서, 질환은 과호산구 증후군이다.

[0251]

따라서, 기술한 약학적 조성물 및 본원에 기술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 약학적 조성물은 이를 필요로 하는 환자에서 특정 장애의 치료에 유용할 수 있다. 일부 구현예에서, 이러한 질환은 c-KIT 및/또는 PDGFRA 및 이의 종양 형성원 형태의 키나아제 활성에 의해 야기된다. 일부 구현예에서, 질환은 위장 기질 종양(GIST), KIT 유도 위장 기질 종양, PDGFRA 유도 위장 기질 종양, 흑색종(예를 들어, 피부 흑색종, 비피부흑색종, KIT 유도 흑색종 또는 PDGFRA 유도 흑색종 또는 PDGFR 유도 흑색종), 급성 골수성 백혈병, 정상피종 또는 이상 생식세포종의 생식세포 종양, 비만세포종, 비만 세포 백혈병, 폐 선암종, 편평 세포 폐암, 교아세포종, 신경교종, 소아 신경교종, 성상세포종, 육종, 악성 말초신경 외피 육종, 내막 육종, 과호산구 증후군, 특발성 과호산구 증후군, 만성 호산구성 백혈병, 호산구 증가증 관련 급성 골수성 백혈병, 림프모구성 T-세포 림프종, 또는 비소세포 폐암이다. 일부 구현예에서, 질환은 위장 기질 종양(GIST)이다. 일부 구현예에서, 질환은 위장 기질 종양(GIST)이다. 일부 구현예에서, 질환은 위장 기질 종양(GIST)이다. 일부 구현예에서, 질환은 위장 기질 종양(GIST)이다.

환은 KIT 유도 위장 기질 종양이다. 일부 구현예에서, 질환은 PDGFRA 유도 위장 기질 종양이다. 일부 구현예에서, 질환은 폐암이다. 일부 구현예에서, 질환은 교아세포종이다. 일부 구현예에서, 질환은 신경교종이다. 일부 구현예에서, 질환은 악성 말초신경 외피 육종이다. 일부 구현예에서, 질환은 과호산구 증후군이다.

[0252] 일부 구현예에서, 이러한 질환은 종양의 PDGFR 키나아제 매개 종양 성장이다. 일부 구현예에서, 종양 성장 또는 종양 진행은 PDGFR α 키나아제 과발현, 종양 형성원 *PDGFR α* 미스센스 돌연변이, 종양 형성원 결실 *PDGFR α* 돌연변이, PDGFR α 융합 단백질을 초래하는 종양 형성원 *PDGFR α* 유전자 재배열, *PDGFR α* 유전자 내의 프레임 내 결실, 및/또는 종양 형성원 *PDGFR α* 유전자 증폭에 의해 야기된다. 일부 구현예에서, 이러한 질환은, PDGFRA 유도 위장 기질 종양, 폐선암, 편평 세포 폐암, 교모세포종, 신경교종, 소아 신경교종, 성상세포종, 육종, 위장관 기질 종양, 악성 말초신경 외피 육종, 내피 육종, 과호산구 증후군, 특발성 과호산구 증후군, 만성 호산구 백혈병, 호산구 증가증 연관 급성 골수성 백혈병 또는 림프아구성 T-세포 림프종이다. 일부 구현예에서, 질환은 PDGFRA 유도 위장 기질 종양(GIST)이다. 일부 구현예에서, 질환은 폐암이다. 일부 구현예에서, 질환은 교아세포종이다. 일부 구현예에서, 질환은 신경교종이다. 일부 구현예에서, 질환은 악성 말초신경 외피 육종이다. 일부 구현예에서, 질환은 과호산구 증후군이다.

[0253] 본원에 제공된 약학적 조성물은 최적의 약학적 효능을 제공할 투여량으로 이러한 치료를 필요로 하는 환자(동물 및 인간)에게 투여될 수 있다. 임의의 특정 적용에 사용하기 위해 필요한 투여량은 환자마다 상이할 것이고, 선택된 특정 화합물 또는 조성물에 의해서뿐만 아니라, 투여 경로, 치료되는 병태의 성질, 환자의 연령 및 상태, 이후 환자에게 이어지는 병용 약물 또는 특별 식단, 및 당업자가 인식하게 될 다른 인자에 따라 상이하며, 적절한 투여량은 궁극적으로 담당 의사의 재량에 따른다.

[0254] 치료는 원하는 만큼의 장기간 또는 단기간 동안 계속될 수 있다. 조성물은, 예를 들어 일일 1회 내지 4회 또는 그 이상의 처방으로 투여될 수 있다. 적절한 치료 기간은, 예를 들어, 적어도 약 1주, 적어도 약 2주, 적어도 약 1개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 1년, 또는 무기한일 수 있다. 치료 기간은 목적하는 결과가 달성될 때 종료될 수 있다.

[0255] 병용 요법

[0256] 본 개시는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태 또는 화학식 (I)의 비정질 형태 화합물을 포함하는 조성물, 및 하나 이상의 치료제의 투여를 포함하는 병용 요법을 기술한다. 본원에 기술된 병용 요법은 그 자체로 사용되거나, 하나 이상의 추가적인 치료제(예를 들어, 후술하는 하나 이상의 추가적인 치료제)와 추가적으로 조합하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (I)의 비정질 형태를 포함하는 조성물은 암 표적 치료제, 암 표적 생물학적 제제, 면역 관문 억제제, 또는 화학요법제와 함께 투여될 수 있다. 병용 요법에서, 치료제는 본원에 기술된 또 다른 치료제와 함께 투여되거나 순차적으로 투여될 수 있다.

[0257] 병용 요법은 각각이 별도로 제형화되고 투여되는 둘 이상의 치료제를 투여함으로써 달성될 수 있다. 대안적으로, 병용 요법은 2개 이상의 치료제를 단일 제형으로 투여함으로써 달성될 수 있다.

[0258] 또 다른 조합 또한 병용 요법에 포함된다. 병용 요법에서, 둘 이상의 제제는 동시에 투여될 수 있지만, 반드시 그럴 필요는 없다. 예를 들어, 제1 제제(또는 제제의 조합)의 투여는 제2 제제(또는 제제의 조합) 투여보다 몇 분, 몇 시간, 몇 일 또는 몇 주만큼 선행할 수 있다. 따라서, 2개 이상의 제제는 서로 몇 분 간격으로, 또는 서로 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 또는 24시간 간격으로, 또는 서로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 일 간격으로, 또는 서로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9주 또는 그 이상의 간격으로 투여될 수 있다. 일부 경우, 훨씬 긴 간격이 가능하다. 많은 경우 병용 요법에 사용되는 둘 이상의 제제는 환자의 신체 내에 동시에 존재하는 것이 바람직하지만, 그럴 필요는 없다.

[0259] 병용 요법은 또한 구성 성분 제제를 다른 순서로 사용하는 조합에 사용되는 제제 중 하나 이상을 2회 이상 투여하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제제 X 및 제제 Y가 조합으로 사용되는 경우, 이들은 임의의 조합으로 1회 이상 순차적으로, 예를 들어, X-Y-X, X-X-Y, Y-X-Y, Y--Y-X, X-X-Y-Y 등의 순서로 투여될 수 있다.

[0260] 일부 구현예에서, 본 개시에 따라 투여될 수 있는 하나 이상의 추가적인 치료제는 세포독성제, 시스플라틴, 독소루비신, 에토포시드, 이리노테칸, 토포테칸, 파클리탁셀, 도세탁셀, 에포싸일론, 타목시펜, 5-플루오로우라실, 메토트렉세이트, 테모졸로미드, 사이클로포스파미드, 로나파니브, 티피파닙, 4-((5-((4-(3-클로로페닐)-3-옥소피페라진-1-일)메틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)벤조나이트릴 염산염, (R)-1-((1H-이미다졸-5-일)메틸)-3-벤질-4-(티오펜-2-일설포닐)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조 디아제핀-7-카보니트릴, 세록시맙, 이마티닙, 인터페론 알파-2b, 페그인터페론 알파-2b, 아로마테이스 조합, 켄시타빈, 유라실 머스타드,

클로르메틴, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌티오포스포라민, 부설판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카바진, 플록스유리딘, 시타라빈, 6-메르캅토프린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 류코보린, 옥살리플라틴, 펜토스타틴, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미스라마이신, 디옥시코포르마이신, 미토마이신 C, L-아스파라지네이즈, 테니포시드 17 α -에틸닐 에스트라디올, 테스토스테론, 프레드니손, 플루옥시메스테론, 프로피온산 드로모스타놀론, 테스토라톤, 아세트산 메세스트롤, 메틸프레드니솔론, 메틸테스토스테론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 클로로트리아니신, 17 α -히드록시프로게스테론, 아미노글루테티미드, 에스트라머스틴, 아세트산 메드록시프로게스테론, 아세트산 류프로렐린, 플루타미드, 시트르산 토레미펜, 아세트산, 고세레린, 카보플라틴, 히드록시우레아, 암사크린, 프로카바진, 미토테인, 미톡산트론, 레바미졸, 비노렐빈, 아나스트라졸, 레트로졸, 카페시타빈, 라록시펜, 드로록사핀, 핵사메틸멜라민, 베바시주맵, 트라스투주맵, 토시투모맵, 보르테조미, 이브리투모맵 튜세탄, 삼산화 비소, 포르피머 나트륨, 세톡시맵, 티오테파, 알트레타민, 플베스트란트, 엑스메스테인, 리톡시맵, 알렘투주맵, 텍사메타손, 비칼루타미드, 클로람부실, 및 발루비신을 포함하나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0261] 일부 구현예에서, 투여될 수 있는 추가적인 치료제는 AKT 억제제, 알킬화제, 올트랜스레티노인산, 항안드로젠, 아자시티딘, BCL2 억제제, BCL-XL 억제제, BCR-ABL 억제제, BTK 억제제, BTK/LCK/LYN 억제제, CDK1/2/4/6/7/9 억제제, CDK4/6 억제제, CDK9 억제제, CBP/p300 억제제, EGFR 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, RAF 억제제, MEK(미토겐-활성화 단백질 키나아제 키나아제) 억제제, ERK 억제제, 파르네실 전달효소 억제제, FLT3 억제제, 당질코르티코이드 수용체 작용제, HDM2 억제제, 히스톤 탈아세틸화효소 억제제, IKK β 억제제, 면역조절 의약품(IMiD), 인게놀, ITK 억제제, JAK1/JAK2/JAK3/TYK2 억제제, MTOR 억제제, PI3 키나아제 억제제, PI3 키나아제 겸 MTOR 억제제, 프로테아좀 억제제, 단백질 키나아제 C 작용제, SUV39H1 억제제, TRAIL, VEGFR2 억제제, Wnt/ β -카테닌 신호전달 억제제, 데시타빈, 및 항-CD20 단클론 항체를 포함할 수 있으며, 이들로 한정되지는 않는다.

[0262] 일부 구현예에서, 추가적인 치료제는, 이필리무맵 및 트레멜리무맵을 포함하되 이들로 한정되지는 않는 CTLA4 억제제; 팜브롤리주맵 및 니볼루맵을 포함하되 이들로 한정되지는 않는 PD1 억제제; 아테졸리주맵(종래의 MPDL3280A), 두발루맵(종래의 MEDI4736), 아벨루맵, PDR001을 포함하되 이들로 한정되지는 않는 PDL1 억제제; 우렐루맵 및 PF-05082566을 포함하되 이들로 한정되지는 않는 4-1BB 또는 4-1BB 리간드 억제제; MEDI6469를 포함하되 이들로 한정되지는 않는 OX40 리간드 작용제; TRX518을 포함하되 이에 한정되지는 않는 GITR 제제; 발리루맵을 포함하되 이에 한정되지는 않는 CD27 억제제; TNFRSF25 또는 TL1A 억제제; CP-870893을 포함하되 이에 한정되지는 않는 CD40 작용제; HVEM 또는 LIGHT 또는 LTA 또는 BTLA 또는 CD160 억제제; BMS-986016을 포함하되 이에 한정되지는 않는 LAG3 억제제; TIM3 억제제; 시글릭(Siglec) 억제제; ICOS 또는 ICOS 리간드 작용제; MGA271을 포함하되 이에 한정되지는 않는 B7 H3 억제제; B7 H4 억제제; VISTA 억제제; HHLA2 또는 TMIGD2 억제제; BTNL2 억제제를 포함하는 부티로필린 억제제; CD244 또는 CD48 억제제; TIGIT 및 PVR군 구성원 억제제; 리릴루맵을 포함하되 이에 한정되지는 않는 KIR 억제제; ILT 및 LIR 억제제; IPH2201을 포함하되 이에 한정되지는 않는 NKG2D 및 NKG2A 억제제; MICA 및 MICB 억제제; CD244 억제제; 에막투주맵, 카비라리주맵, 펙시다티닙, ARRY382, BLZ945를 포함하되 이들로 한정되지는 않는 CSF1R 억제제; INCB024360을 포함하되 이에 한정되지는 않는 IDO 억제제; 갈루니서티를 포함하되 이에 한정되지는 않는 탈리도미드, 레날리도미드, TGF β 억제제; 아데노신 또는 CD39 또는 CD73 억제제; 울로쿠플루맵 및 (3S,6S,9S,12R,17R,20S,23S,26S,29S,34aS)-N-((S)-1-아미노-5-구아니디노-1-옥소펜탄-2-일)-26,29-비스(4-아미노부틸)-17-((S)-2-((S)-2-((S)-2-(4-플루오로벤자미도)-5-구아니디노펜타나미도)-5-구아니디노펜타나미도)-3-(나프탈렌-2-일)프로파나미도)-6-(3-구아니디노프로필)-3,20-비스(4-히드록시벤질)-1,4,7,10,18,21,24,27,30-노나옥소-9,23-비스(3-유레이도프로필)트리아콘타히드로-1H,16H-피롤로[2,1-p][1,2]디티아[5,8,11,14,17,20,23,26,29]노나아자시클로도트리아콘틴-12-카르복사미드 BKT140을 포함하되 이들로 한정되지는 않는 CXCR4 또는 CXCL12 억제제; 바비투시맵을 포함하되 이에 한정되지는 않는 포스파티딜세린 억제제; CC-90002를 포함하되 이에 한정되지는 않는 SIRPA 또는 CD47 억제제; 베바시주맵을 포함하되 이에 한정되지는 않는 VEGF 억제제; 및 MNRP1685A를 포함하되 이에 한정되지는 않는 뉴로필린 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 면역조절제이다.

[0263] 일부 구현예에서, 추가적인 치료제는, 항-튜블린 제제(파클리탁셀, nab-파클리탁셀과 같은 주사 가능 현탁액용 파클리탁셀 단백질 결합 입자, 에리불린, 도세탁셀, 익사페멜론, 빈크리스틴), 비노렐빈, DNA-알킬화제(시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 테모졸로미드를 포함함), DNA 삼입제(독소루비신, 폐결화된 리포좀 독소루비신, 다우노루비신, 이다루비신, 및 에피루비신을 포함함), 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 시타라빈, 데시타빈, 5-아자 시타딘, 젬시타빈 및 메토트렉세이트를 포함하나 이에 한정되지

않는 화학요법제로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학요법제이다.

[0264] 일부 구현예에서, 추가적인 치료제는, 파클리탁셀, 주사 가능 현탁액용 파클리탁셀 단백질 결합 입자, 에리블린, 도세탁셀, 익사베필론, 빈크리스틴, 비노렐빈, 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 테모졸로미드, 독소루비신, 폐결화된 리포좀 독소루비신, 다우노루비신, 이다루비신, 에피루비신, 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 시타라빈, 데시타빈, 5-아자시타딘, 젬시타빈, 메토트렉세이트, 엘로티닙, 게피티닙, 라파티닙, 에베롤리무스, 템시로리무스, LY2835219, LEE011, PD 0332991, 크리조티닙, 카보잔티닙, 수니티닙, 파조파닙, 소라페닙, 레고라페닙, 엑시티닙, 다사티닙, 이마티닙, 닐로티닙, 베무라페닙, 다브라페닙, 트라메티닙, 이텔라십, 퀴자르티닙, 타목시펜, 폴베스트란트, 아나스트로졸, 레트로졸, 엑세메스탄, 아비라테론 아세테이트, 엔잘루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 플루타미드, 시프로테론 아세테이트, 프레드니손, 텍사메타손, 이리노테칸, 캄프토테신, 토포테칸, 에토포시드, 에토포시드 인산염, 미톡산트론, 보리노스타트, 로미테신, 파노비노스타트, 벨프로산, 벨리노스타트, DZNep 5-아자-2'-데옥시시타딘, 보르테조미, 카르필조미, 탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 트라스투주맙, 퍼투주맙, 세톡시맙, 파니투무맙, 이필리무맙, 라브롤리주맙, 니볼루맙, MPDL3280A, 베마시주맙, 애플리버셉트, 브렉트키맙 베도틴, 아도-트라스투주맙 엠탄신, 방사선요법, 및 시푸류셀 T로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0265] 일부 구현예에서, 추가적인 치료제는 엘로티닙, 게피티닙, 라파타닙, 에베롤리무스, 템시로리무스, LY2835219, LEE011, PD 0332991, 크리조티닙, 카보잔티닙, 수니티닙, 파조파닙, 소라페닙, 레고라페닙, 엑시티닙, 다사티닙, 이마티닙, 닐로티닙, 베무라페닙, 다브라페닙, 트라메티닙, 이텔라십, 및 퀴자르티닙으로 이루어진 군으로부터 선택되는 키나아제 억제제이다.

[0266] 일부 구현예에서, 추가적인 치료제는 항-PD1 치료제이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 본원에 기술된 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물과 조합하여 투여될 수 있는 항-PD1 치료제의 예는 니볼루맙, 피딜리주맙, 세미플리맙, 티스렐리주맙, AMP-224, AMP-514, 및 켈브롤리주맙을 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다.

[0267] 일부 구현예에서, 추가적인 치료제는, 항-PD-L1 치료제(아테졸리주맙, 더발루맙, BMS-936559, 및 아벨루맙 포함), 항-TIM3 치료제(TSR-022 및 MBG453 포함), 항-LAG3 치료제(릴래틀리맙, LAG525, 및 TSR-033 포함), CD40 작용제 치료제(SGN-40, CP-870,893, 및 R07009789 포함), 항-CD47 치료제(Hu5F9-G4 포함), 항-CD20 치료제, 항-CD38 치료제, 및 다른 면역조절 치료제(탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 프레드니손, 및 텍사메타손 포함)을 포함하나 이들로 한정되지 않는 면역 조절제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 추가적인 치료제는 아벨루맙이다.

[0268] 일부 구현예에서, 추가적인 치료제는, 항-튜블린 제제(예를 들어, 파클리탁셀, 주사용 현탁액용 파클리탁셀 단백질 결합 입자, 에리블린, 아브락산, 도세탁셀, 익사베필론, 탁시테렘, 빈크리스틴, 또는 비노렐빈), LHRH 길항제(류프롤리드, 고세렐린, 트립토텐린, 또는 히스트렐린을 포함하되 이들로 한정되지는 않음), 항-안드로겐 제제(아비라테론, 플루타미드, 비칼루타마이드, 닐루타미드, 시프로테론 아세테이트, 엔잘루타미드, 및 아팔루타미드를 포함하되 이들로 한정되지는 않음), 항-에스트로겐 제제(타목시펜, 폴베스트란트, 아나스트로졸, 레트로졸, 및 엑세메스탄을 포함하되 이들로 한정되지는 않음), DNA-알킬화제(시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 및 테모졸로미드 포함), DNA 삽입제(독소루비신, PEG-화된 리포좀 독소루비신, 다우노루비신, 이다루비신, 및 에피루비신 포함), 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 시타라빈, 데시타빈, 5-아자 시타딘, 젬시타빈 메토트렉세이트, 보르테조미, 및 카르필조미로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학요법제이다.

[0269] 일부 구현예에서, 추가적인 치료제는, 키나아제 억제제(엘로티닙, 게피티닙, 라파타닙, 에베롤리무스, 템시로리무스, 아베마시클립, LEE011, 팔보시클립, 크리조티닙, 카보잔티닙, 수니티닙, 파조파닙, 소라페닙, 레고라페닙, 악시티닙, 다사티닙, 이마티닙, 닐로티닙, 베무라페닙, 다브라페닙, 트라메티닙, 코비메티닙, 비니메티닙, 이텔라십, 퀴자르티닙, 아바프리티닙, BLU-667, BLU-263, Loxo 292, 라로트렉티닙, 및 퀴자르티닙), 항-에스트로겐 제제(타목시펜, 폴베스트란트, 아나스트로졸, 레트로졸, 및 엑세메스탄을 포함하되 이들로 한정되지는 않음), 항-안드로겐 제제(아비라테론 아세테이트, 엔잘루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 플루타미드, 시프로테론 아세테이트를 포함하되 이들로 한정되지는 않음), 스테로이드제(프레드니손 및 텍사메타손을 포함하되 이들로 한정되지는 않음), PARP 억제제(네라파립, 올라파립, 및 루카파립을 포함하되 이들로 한정되지는 않음), 국소이성화효소 I 억제제(이리노테칸, 캄프토테신, 및 토포테칸을 포함하되 이들로 한정되지는 않음), 국소이성화효소 II 억제제(에토포시드, 에토포시드 포스페이트, 및 미톡산트론을 포함하되 이들로 한정되지는 않음), 히

스톤 탈아세틸효소(Histone Deacetylase, HDAC) 억제제(보리노스타트, 로미렙신, 파노비노스타트, 발프로산, 및 벨리노스타트를 포함하되 이들로 한정되지는 않음), DNA 메틸화 억제제(DZNep 및 5-아자-2'-데옥시시티딘을 포함하되 이들로 한정되지는 않음), 프로테아좀 억제제(보르테조미드 및 카르필조미드, 탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드를 포함하되 이들로 한정되지는 않음), 생물학적 제제(트라스투주맵, 아도-트라스투주맵, 퍼투주맵, 세톡시맵, 파니투주맵, 이필리무맵, 트레멜리무맵을 포함하되 이들로 한정되지는 않음), 백신(시플루셀-T를 포함하되 이에 한정되지는 않음), 및 방사선 요법을 포함하는 표적화 치료제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0270] 일부 구현예에서, 추가적인 치료제는 레바스티넵 또는 ARRY-614를 포함하는 TIE2 면역кина아제의 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0271] 일부 구현예에서, 추가적인 치료제는 레바스티넵 또는 ARRY-614를 포함하는 TIE2 면역кина아제의 억제제, 및 항-PD1 치료제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0272] 일부 구현예에서, 추가적인 치료제는, AMG386, 베바시주맵 및 애플리버셉트를 포함하는 항-혈관형성 제제, 및 브렌톡시맵 베도틴, 트라스투주맵 엠탄신을 포함하는 항체-약물-접합체(ADC), 및 캄페토텐신 유도체, 피롤로벤조디아제핀 이량체(PBD), 인돌리노벤조디아제핀 이량체(IGN), DM1, DM4, MMAE, 또는 MMAF와 같은 페이로드를 함유하는 ADC로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0273] 일부 구현예에서, 추가적인 치료제는 고세렐린 및 루프롤리드를 포함하는 황체 형성 호르몬 방출 호르몬(LHRH) 유사체로부터 선택된다.

[0274] 일부 구현예에서, 추가적인 치료제는 에베롤리무스, 트라벡테딘, 아브락산, TLK 286, AV-299, DN-101, 파조파닙, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244(ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, 엔자스타우린, 반테타닙, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, 페메트렉시드, 엘로티닙, 다사티닙, 닐로티닙, 데카타닙, 파니투주맵, 암루비신, 오레고보맵, Lep-etu, 놀라트렉시드, azd2171, 바타블린, 오파투주맵, 자놀리무맵, 에도테카린, 테트란트린, 루비테칸, 테스밀리펜, 오블리메르센, 티실리무맵, 이필리무맵, 고시폴, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, 실렌지타이드, 지마테칸, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR1 KRX-0402, 루칸톤, LY 317615, 뉴라디아, 비테스판, Rta 744, Sdx 102, 탈람파넬, 아트라센탄, Xr 311, 로미렙신, ADS-100380, 수니티닙, 5-플루오로우라실, 보리노스타트, 에토포시드, 켄시타빈, 독소루비신, 이리노테칸, 리포솜 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘, 빈크리스틴, 테모졸로미드, ZK-304709, 셀리시클립; PD0325901, AZD-6244, 카페시타빈, L-글루탐산, N-[4-[2-(2-아미노-4,7-디히드로-4-옥소-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)-에틸]벤조일]-, 이나트륨염, 칠수화물, 캄프토텐신, PEG-표지된 이리노테칸, 타목시펜, 토레미펜 구연산염, 아나스트라졸, 엑세메스탄, 레트로졸, DES(디에틸스틸베스트롤), 에스트라디올, 에스트로겐, 접합된 에스트로겐, 베바시주맵, IMC-1C11, CHIR-258,); 3-[5-(메틸술폰닐피페라딘메틸)-인돌릴-퀴놀린, 바탈라닙, AG-013736, AVE-0005, [D-Ser(Bu t) 6, Azgly 10] (pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu t)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂ 아세테이트 [C₅₉H₈₄N₁₈Oi₄-(C₂H₄O₂)x, 식 중 x = 1 내지 2.4임]의 아세트산염, 고세렐린 아세테이트, 류프롤리드 아세테이트, 트립토텐린 파모에이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 히드록시프로게스테론 카프로에이트, 메게스트롤 아세테이트, 탈록시펜, 비칼루타미드, 플루타미드, 닐루타미드, 메게스트롤 아세테이트, CP-724714; TAK-165, HKI-272, 엘로티닙, 라파티닙, 카네르티닙, ABX-EGF 항체, 에르비투스, EKB-569, PKI-166, GW-572016, 이노나파닙, BMS-214662, 티니파닙; 아미포스틴, NVP-LAQ824, 수베로일아날리드 히드록산산, 발프로산, 트리코스타틴 A, FK-228, SU11248, 소라페닙, KRN951, 아미노글루테티미드, 아르사크린, 아나그렐리드, L-아사프라기나아제, 바실리우스 칼메트-게랑(Bacillus Calmette-Guerin, BCG) 백신, 블레오마이신, 부세렐린, 부술판, 카보플라틴, 카르무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, 시프로테론, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 디에틸스틸베스트롤, 에피루비신, 플루다라빈, 플루드로코르티손, 플루옥시메스테론, 플루타미드, 켄시타빈, 글리백, 히드록시우레아, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙, 류프롤리드, 레바미솔, 로무스틴, 메클로레타민, 멜팔란, 6-메르캅토피린, 메스나, 메토크세이트, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 닐루타미드, 옥트레오티드, 옥살리플라틴, 파미드로네이트, 펜토스타틴, 플리카마이신, 포르피머, 프로카바진, 랄티트렉시드, 리톡시맵, 스트렙토조신, 테니포시드, 테스토스테론, 탈리도미드, 티오구아닌, 티오테파, 트레티노인, 빈데신, 13-시스-레티노산, 페닐알라닌 머스타드, 우라실 머스타드, 에스트라무스틴, 알트레타민, 플록수리딘, 5-데옥시우리딘, 시토신 아라비노시드, 6-메르캅토피린, 데옥시코포르마이신, 칼시트리올, 발루비신, 미트라마이신, 빈플라스틴, 비노렐빈, 토포테칸, 라족신, 마리마스타트, COL-3, 네오바스타트, BMS-275291, 스쿠알라민, 엔도스타틴, SU5416, SU6668, EMD121974, 인터류킨-12, IM862, 안지오스타틴, 비탁신, 드롤록시펜, 이독시펜, 스피로놀락톤, 피나스테리드, 시미티딘, 트라스투주맵,

데닐류킨 디프티톡스, 제피티닙, 보르테지밐, 이리노테칸, 토포테칸, 독소루비신, 도세탁셀, 비노렐빈, 베바시주맵(단클론 항체)과 에르비톡스, 크레모포르 비함유 파클리탁셀, 에피틸론 B, BMS-247550, BMS-310705, 드롤록시펜, 4-히드록시타목시펜, 피펜독시펜, ERA-923, 아르족시펜. 폴베스트란트, 아콜비펜, 라소폭시펜, 이독시펜, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, 라파마이신, 40-O-(2-히드록시에틸)-라파마이신, 템시롤리무스, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, 보르트만닌, ZM336372, L-779,450, PEG-필그라스티م, 다베포에틴, 에리트로포이에틴, 과립구 콜로니 자극 인자, 졸렌드로네이트, 프로드니손, 세특시맵, 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자, 히스트렐린, PEG-화 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2a, PEG-화 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2b, 아자시티딘, PEG-L-아스파라기나아제, 레날리도미드, 켈투주맵, 히드로코르티손, 인터류킨-11, 텍스타족산, 알렘투주맵, 올-트랜스레티노산, 케토코나졸, 인터류킨-2, 메게스트롤, 면역 글로불린, 질소 머스타드, 메틸프레드니솔론, 이브리투모맵 티옥세탄, 안드로젠, 데시타빈, 헥사메틸멜라민, 백사로텐, 토시투모맵, 삼산화비소, 코르티손, 에디트로네이트, 미토탄, 시클로스포린, 리포솜 다우로루비신, 에드위나-아스파라기나아제, 스트론튬 89, 카소피탄트, 네투피탄트, NK-1 수용체 길항제, 팔로노세트론, 아프레피탄트, 디펜히드라민, 히드록시진, 메토클로프라마이드, 로라제팜, 알프라졸람, 할로페리돌, 드로페리돌, 드로나비롤, 텍사메타손, 메틸프레드니솔론, 프로클로로페라진, 그라니세트론, 온단세트론, 둘라세트론, 트로피세트론, 페그필그라스티م, 에리트로포이에틴, 에포에틴 알파와 다베포에틴 알파, 이필리무맵, 베무라페닙, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0275] 일부 구현예에서, 추가적인 치료제는 HSP90 억제제(예를 들어, AT13387)이다. 일부 구현예에서, 추가적인 치료제는 시클로포스파마이드이다. 일부 구현예에서, 추가적인 치료제는 AKT 억제제(예를 들어, 페리포신)이다. 일부 구현예에서, 추가적인 치료제는 BCR-ABL 억제제(예를 들어, 닐로티닙)이다. 일부 구현예에서, 추가적인 치료제는 mTOR 억제제(예를 들어, RAD001)이다. 일부 구현예에서, 추가적인 치료제는 FGFR 억제제(예를 들어, 에르다피티닙, K0947, 또는 BGJ398)이다. 일부 구현예에서, 추가적인 치료제는 항-PDL1 치료제이다. 일부 구현예에서, 추가적인 치료제는 Bcl2 억제제(예를 들어, 베네토클락스)이다. 일부 구현예에서, 추가적인 치료제는 자가포식 억제제(예를 들어, 히드록시클로로퀸)이다. 일부 구현예에서, 추가적인 치료제는 MET 억제제이다.

[0276] 실시예

[0277] 본 개시는 본 개시의 몇몇 양태의 예시로서 의도되는 실시예에 개시된 특정 구현예에 의해 그 범위가 제한되지 않으며, 이와 기능적으로 균등한 모든 구현예는 본 개시의 범위 내에 있다. 실제로, 본원에 도시되고 설명된 것들 이외의 다양한 변형이 당업자에게 명백해질 것이고, 이는 첨부된 청구범위의 범위 내에 속하는 것으로 의도된다.

[0278] 아래에 제공된 실시예에서, 다음의 약어가 사용된다: "HPMCAS-HG"는 히드록시메틸프로필 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염(높은 pH 용해도 등급; 과립형)을 지칭하고; "SDD"는 분무-건조 분산제를 지칭하며; "PVP-XL"은 가교 결합된 폴리비닐피롤리돈을 지칭한다. 아래에 제공된 실시예에서, "화합물 1"은 본원에 기술된 화학식 (I)의 화합물을 지칭한다. "불순물 A" 및 "화합물 2"는 각각 본원에 기술된 화학식 (II)의 화합물을 지칭한다. "화합물 3"은 본원에 기술된 화학식 (III)의 화합물을 지칭한다.

[0279] 아래의 실시예 1에서 사용된 바와 같이, "w/w 현탁액 분율"은 현탁액 중 화합물 1의 양을 기준으로 분무 건조 분산제를 제조하는 데 사용된 현탁액의 중량 백분율로서의 성분의 분율이다.

[0280] 실시예 1. 화합물 1 및 HPMCAS-HG를 포함하는 분무-건조 분산제의 제조.

[0281] **현탁액 제조.** HPMCAS-HG를 정제수 및 아세톤 용액에 첨가하고 혼합하여 중합체가 용해되도록 한다. 결정질 화합물 1을 용액에 첨가하고, 현탁액을 15 내지 25℃의 온도에서 혼합한다. 혼합은 분무 건조 방법의 잔여 시간 동안 계속 유지된다.

[0282] **시작/종료 용매 준비 및 사용.** 정제수와 아세톤을 혼합한다. 시작 및 종료 용매는 분무 건조 사이클의 시작 및 종료 시에 분무된다.

[0283] **분무 건조.** 현탁액을 분무 건조 전에 현탁 입자를 용해시키기 위해 현탁액을 112 내지 124℃의 온도 범위로 가열하는 인라인 열 교환기(38 내지 51 kg/시간의 유속)에 통과시킨다. 그런 다음, 400 내지 500 kg/시간의 벌크 건조 가스, 50 내지 70℃의 챔버 유출구 온도 및 -10℃의 응축기 온도를 사용하여 65 내지 85 psig의 질소 시스 가스 압력을 지원하는 모세관 노즐이 구비된 약학적 분무 건조기(PSD-2 또는 등가물)에서 용액을 분무 건조시킨다.

[0284] **2차 건조.** 40 내지 50℃의 온도 범위 및 40 내지 50 mbar의 챔버 압력에서 교반 진공 건조기를 사용하여 전술한

제조 단계로부터 생성된 부분적인 습식 분무-건조된 중간체를 건조시켜 화합물 1 및 HPMCAS-HG를 포함하는 SDD를 제공한다.

실시예 2. 화합물 1 및 HPMCAS-HG를 포함하는 분무-건조 분산제의 제조.

용액 제조. 결정질 화합물 1을 정제수 및 THF 용액에 첨가하고 혼합하여 화합물을 용해시킨다. HPMCAS-HG를 용액에 첨가하고, 중합체가 용해될 때까지 실온에서 혼합한다.

시작/종료 용매 준비 및 사용. 정제수와 THF를 혼합한다. 시작 및 종료 용매는 분무 건조 사이클의 시작 및 종료 시에 분무된다.

분무 건조. 그런 다음, 1550 내지 2150 g/분의 벌크 건조 가스 유속 및 40 내지 50℃의 챔버 유출구 온도를 사용하는 175 내지 205 g/분의 분무 속도로 약학적 분무 건조기에서 용액을 분무 건조시킨다.

2차 건조. 15 내지 45℃의 온도 범위에서 트레이 건조기를 사용하여 전술한 제조 단계로부터 생성된 부분적인 습식 분무-건조된 중간체를 건조시켜 화합물 1 및 HPMCAS-HG를 포함하는 SDD를 제공한다.

실시예 3. 화학식 (I)의 비정질 화합물을 포함하는 고형 분산제의 HPLC 측정에 의한 순도.

표 1은 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 각각 포함하는 고형 분산제의 HPLC 측정에 의한 순도를 나타낸다. 각각의 로트(로트 1, 로트 2, 로트 3, 및 로트 4)는 실시예 1에 개략된 방법에 따라 제조하였다.

표 1

화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제.					
로트 번호		로트 1	로트 2	로트 3	로트 4
형상		백색 분말	백색 분말	백색 분말	백색 분말
식별(HPLC)		반복 1: 100.0% 반복 2: 99.9%	반복 1: 100.0% 반복 2: 100.0%	반복 1: 100.0% 반복 2: 100.0%	반복 1: 100.0% 반복 2: 100.0%
분석(% w/w)		24.8	24.9	24.9	24.9
고상 형태	PXRD	결정도 부재 4% 이하 (LOD = 4%)	결정도 부재 4% 이하 (LOD = 4%)	결정도 부재 4% 이하 (LOD = 4%)	결정도 부재 4% 이하 (LOD = 4%)
	T _g (° C)	125	125	미시험	125
화합물 2(화합물 1 중량에 대한 % w/w)		0.14	0.13	0.13	0.13
화합물 3(화합물 1 중량에 대한 % w/w)		0.3	0.2	0.2	0.2
수분 함량(% w/w)		0.26	0.52	0.59	0.40
아세톤(ppm)		1837	1642	1552	711
입자 크기(μm)		D ₁₀ : 5D ₅₀ : 15 D ₉₀ : 32	D ₁₀ : 5 D ₅₀ : 14 D ₉₀ : 29	D ₁₀ : 6 D ₅₀ : 15 D ₉₀ : 30	D ₁₀ : 5 D ₅₀ : 14 D ₉₀ : 29
탭 밀도(g/mL)		0.44	0.43	0.43	0.42
범례: LOD: 검출 수준					

실시예 4. 고형 분산제 중 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태의 안정성 연구.

고형 분산제 중 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태에 대한 연구가 기술된다. 표 2(a) 내지 (c)는, 표시된 시점에서의 적용된 조건(온도 및 상대 습도), 유리 전이 온도(T_g), XPRD에 의한 결정도 평가, 및 샘플 내 불순물 A의 양 결정을 포함하는, 실시예 1의 방법에 따라 제조된 샘플(로트 5, 로트 6, 및 로트 7)에 대한 이들 연구를 기술한다. 본 연구는 화학식 (I)의 비정질 화합물을 포함하는 고형 분산제는 놀랍게도 매우 안정적이며, 높은 상대 습도 및 고온의 엄격한 조건 하에서 결정질 형태로의 다형성 변환을 나타내지 않음을 나타낸다.

[0296] [표 2(a)] 실시예 1의 방법에 따라 제조된 로트 5의 연구.

SDI 로트	조건	시점	PXRD 에 의한 고상 형태	T _g (°C)	불순물 A (%)
실시예 1 의 방법에 따라 제조된 로트 5	NA	시작	결정도 부재(LOD = 4%)	122	0.13
	5°C	1 개월	결정도 부재(LOD = 4%)	124	0.15
	25°C/60%RH 폐쇄		결정도 부재(LOD = 4%)	123	0.17
	40°C/75%RH 폐쇄		결정도 부재(LOD = 4%)	123	0.34
	40°C/75%RH 개방		결정도 부재(LOD = 4%)	125	0.37
	5°C	3 개월	결정도 부재(LOD = 4%)	125	0.14
	25°C/60%RH 폐쇄		결정도 부재(LOD = 4%)	125	0.21
	40°C/75%RH 폐쇄		결정도 부재(LOD = 4%)	124	0.64
	40°C/75%RH 개방		결정도 부재(LOD = 4%)	124	0.76
	5°C	6 개월	결정도 부재(LOD = 4%)	125	0.14
	25°C/60%RH 폐쇄		결정도 부재(LOD = 4%)	125	0.25
	40°C/75%RH 폐쇄		결정도 부재(LOD = 4%)	124	1.10
	40°C/75%RH 개방		결정도 부재(LOD = 4%)	124	1.26
	5°C	12 개월	결정도 부재(LOD = 4%)	124	0.13
	25°C/60%RH 폐쇄		결정도 부재(LOD = 4%)	123	0.31

[0297]

[0298] [표 2(b)] 실시예 1의 방법에 따라 제조된 로트 6의 연구.

SDI 로트	조건	시점	PXRD 에 의한 고상 형태	T _g (°C)	불순물 A (%)
실시예 1 의 방법에 따라 제조된 로트 6	NA	시작	결정도 부재(LOD = 4%)	124	0.15
	5°C	1 개월	결정도 부재(LOD = 4%)	124	0.17
	25°C/60%RH 폐쇄		결정도 부재(LOD = 4%)	124	0.18
	40°C/75%RH 폐쇄		결정도 부재(LOD = 4%)	124	0.35
	40°C/75%RH 개방		결정도 부재(LOD = 4%)	125	0.39
	5°C	3 개월	결정도 부재(LOD = 4%)	125	0.16
	25°C/60%RH 폐쇄		결정도 부재(LOD = 4%)	125	0.22
	40°C/75%RH 폐쇄		결정도 부재(LOD = 4%)	126	0.65
	40°C/75%RH 개방		결정도 부재(LOD = 4%)	125	0.76
	5°C	6 개월	결정도 부재(LOD = 4%)	125	0.16
	25°C/60%RH 폐쇄		결정도 부재(LOD = 4%)	124	0.27
	40°C/75%RH 폐쇄		결정도 부재(LOD = 4%)	124	1.06
	40°C/75%RH 개방		결정도 부재(LOD = 4%)	124	1.15
	5°C	12 개월	결정도 부재(LOD = 4%)	125	0.14
	25°C/60%RH 폐쇄		결정도 부재(LOD = 4%)	124	0.32

[0299]

[0300] [표 2(c)] 실시예 1의 방법에 따라 제조된 로트 7의 연구.

SDI 로트	조건	시점	PXRD 에 의한 고상 형태	T _g (°C)	불순물 A (%)
실시예 1 에 개략된 단계에 따라 제조된 로트 7	NA	시작	결정도 부재(LOD = 4%)	124	0.14
	5°C	1 개월	결정도 부재(LOD = 4%)	125	0.16
	25°C/60%RH 폐쇄		결정도 부재(LOD = 4%)	124	0.17
	40°C/75%RH 폐쇄		결정도 부재(LOD = 4%)	124	0.34
	40°C/75%RH 개방		결정도 부재(LOD = 4%)	125	0.37
	5°C	3 개월	결정도 부재(LOD = 4%)	125	0.15
	25°C/60%RH 폐쇄		결정도 부재(LOD = 4%)	125	0.20
	40°C/75%RH 폐쇄		결정도 부재(LOD = 4%)	125	0.63
	40°C/75%RH 개방		결정도 부재(LOD = 4%)	125	0.75
	5°C	6 개월	결정도 부재(LOD = 4%)	124	0.14
	25°C/60%RH 폐쇄		결정도 부재(LOD = 4%)	124	0.25
	40°C/75%RH 폐쇄		결정도 부재(LOD = 4%)	124	1.05
	40°C/75%RH 개방		결정도 부재(LOD = 4%)	124	1.24
	5°C	12 개월	결정도 부재(LOD = 4%)	124	0.13
	25°C/60%RH 폐쇄		결정도 부재(LOD = 4%)	124	0.31

[0301]

[0302] 일 양태에서, 화학식 (I)의 비정질 화합물은 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 x-선 회절을 특징으로 한다.

화학식 (I)의 비정질 화합물이 본원에 기술된다. 비정질 형태는 비정질 "할로" PXRD 패턴; 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 x-선 분말 회절 패턴; 및 이러한 데이터의 조합을 특징으로 할 수 있다. 화학식 (I)의 비정질 화합물은 화학식 (I)의 화합물을 용해시키는 단계, 화합물의 용액을 분무 건조시키는 단계; 및 분무 건조된 화합물을 건조시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

실시예 5. 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제의 용해도 연구.

실시예 1에서 제조된 비정질 화합물 1(25%)/HPMCAS-HG의 고형 분산제의 용해도를 선택된 pH 값에서 평가하였다. 특히, 표 3은 선택된 pH 값에서의, 결정질 화합물 1 및 비정질 화합물 1(25%)/HPMCAS-HG의 고형 분산제의 의 동역학적 용해도를 나타낸다. 표 3은 화합물 1의 결정질 형태와 비교하여, 고형 분산제의 유의미한 향상된 용해도를 입증한다.

표 3

선택된 pH에서의, 결정질 화합물 1 및 비정질 형태를 포함하는 고형 분산제의 동역학적 용해도.		
pH	동역학적 용해도(μg/mL)	
	결정질 화합물 1	비정질 25% 화합물 1/HPMCAS-HG
2	6	178
6.5	1	120
pH의 함수로서의, 결정질 또는 비정질 SDI 고형 형태 중 25° C에서의 화합물 1의 동역학적 수성 용해도		

실시예 6. 화합물 1의 분무-건조 분산제의 약동학적 연구.

실시예 1에서 제조된 비정질 화합물 1(25%)의 고형 분산제와 결정질 화합물 1의 약동학을 비교하는 연구를 랫트를 대상으로 수행하였다. 두 연구 모두에서의 투여량은 10 mg/kg이었다(화합물 1 기준). 20% 캡티솔(Captisol)/0.4% HPMC의 비히클 중 경구 현탁액으로서의 결정질 화합물 1을 pH 2로 랫트에게 투여하였다. 0.5% 메토셀(Methocel) 비히클을 사용하여, 경구 현탁액으로서의 비정질 화합물 1을 랫트에게 투여하였다. 연구 결과는 표 4에 나타나 있으며, 이는 고형 분산제에 대한 예상치 못한 향상된 약동학적 프로파일을 입증한다.

표 4

약동학 데이터.		
파라미터(단위)	정질 화합물 1 유리 염기	정질 화합물 1(SDD 중 25%)
T _{최대} (시간)	1.67	4.00
C _{최대} (ng/mL)	20.2	437
AUC _(0-t) (ng · hr/mL)	111	2570
AUC _(0-∞) (ng · hr/mL)	131	2584
t _{1/2} (시간)	8.76	3.43
랫트에게 결정질 화합물 1 유리 염기의 경구 투여 후 화합물 1에 대한 약동학적 파라미터 ; 랫트에게 비정질 25% 분무 건조 분산제(SDD)의 경구 투여 후 화합물 1에 대한 약동학적 파라미터.		

실시예 7. 정제의 제조.

실시예 1에서와 같은 화합물 1 및 HPMCAS-HG의 분무-건조 분산제를 적절한 확산 혼합기(빈 블렌더 또는 등가물)에서 윤활제 마그네슘 스테아레이트를 제외한 모든 과립내 성분과 초기에 배합한다. 마그네슘 스테아레이트를 첨가하고 (윤활제 배합 후) 배합하기 전, 초기 사전 배합물을 스크리닝 밀(예를 들어, 코밀(comil) 또는 등가물)을 통해 덩어리를 제거하고 (윤활제 혼합 전) 재배합한다. 최종 배합제는 적절한 전력 보조식 회전 정제 프레스를 사용하여 정제로 압축된다. 25 mg의 화합물 1 또는 50 mg의 화합물 1을 포함하는 예시적인 정제의 조성이 아래의 표 5 및 표 6에 각각 제공된다. 표 5에서, 정제 1, 2 및 3의 분무-건조 중간체는 실시예 2의 방법으로 각각 제조되었다. 표 6에서, 정제 4의 분무-건조 중간체는 실시예 2의 방법으로 제조되었고, 정제 5의 분무-건조 중간체는 실시예 1의 방법으로 제조되었다.

표 5

[0311]

25 mg의 화합물 1을 함유하는 예시적인 정제.				
성분	기능	제형 배치		
		정제 1	정제 2	정제 3
과립내 부형제		%배합제		
25% 화합물 1 HMP-CAS-HG	활성	16.67%	16.67%	16.67%
미정질 셀룰로오스 (Avicel PH101)	벌크화제	37.67%	38.17%	32.67%
락토오스 일수화물(Lactose 310)	충전제	37.67%	38.17%	32.67%
크로스카멜로오스 나트륨 (Ac-Di-Sol®)	붕해제	6.00%	NA	6.00%
크로스포비돈 (PVP-XL: 폴리비닐피롤리돈)	붕해제	NA	5.00%	NA
70/30 TPGS/카보실	가용화제	NA	NA	10.00%
이산화규소 (CabOSil® M5P)	활택제	0.50%	0.50%	0.50%
마그네슘 스테아레이트	윤활제	0.50%	0.50%	0.50%
과립의 부형제				
이산화규소(CabOSil® M5P)	활택제	0.50%	0.50%	0.50%
마그네슘 스테아레이트	윤활제	0.50%	0.50%	0.50%
정제 특성 분석				
총 정제 중량		600 mg	600 mg	600 mg
고형 분율		약 87.6%	약 87.2%	약 94.7%
인장 강도(MPa)		1.95	2.00	1.98
붕해 시간(분:초)		0:20	0:10	2:24

표 6

[0312]

50 mg의 화합물 1을 함유하는 예시적인 정제.						
성분	기능	등급	조성			
			정제 4 중량%	정제 5 중량%	정제 4 (mg)	정제 5 (mg)
분무-건조 중간체						
화합물 1	활성	자체	8.42%	8.33%	50.0	50.0
HPMCAS-HG	분산제	NF	25.25%	25.0%	150.0	150.0
과립내(IG) 부형제						
미정질 셀룰로오스 (Avicel PH101)	벌크화제	NF	30.13	29.84%	179.0	179.0
락토오스 일수화물 (Lactose 310)	충전제	NF	30.13	29.83%	179.0	179.0
크로스포비돈 (PVP-XL: 폴리비닐피롤리돈)	붕해제	NF	5.05%	5.0%	30.0	30.0
이산화규소 (CabOSil® M5P)	활택제	NF	0.5%	0.5%	3.0	N/A
이산화규소(Syloid 244FP)	활택제	NF	0.5%	0.5%	N/A	3.0
마그네슘 스테아레이트	윤활제	NF	0.5%	0.5%	3.0	3.0
과립외 부형제						
CabOSil® M5P (콜로이드성 이산화규소)	활택제	NF	0%	0.5%	3.0	N/A
이산화규소	활택제	NF	0.51%	0.5%	N/A	3.0
마그네슘 스테아레이트	윤활제	NF	0%	0.5%	3.0	3.0
합계			100%	100%	600	600.0
NF = 국가 처방전; USP = 미국 약전; N/A = 지정된 제형과 함께 사용되지 않음.						

[0313] 실시예 8. 정제의 용해 시험

[0314] 표 7에 기술된 용해 장치 기기 파라미터 및 표 8의 용해 샘플 분석을 위한 HPLC 기기 파라미터를 사용하여, 실시예 7에 기술된 방법 및 제형을 사용하여 제조된 정제에 대한 용해 시험을 수행하였다.

표 8

[0315]

용해.	
장치	동화된 샘플링 장치가 있거나 없는 USP 장치 2(패들).
용기	1-L 용해 용기
패들 교반 속도	75 ± 3 rpm
중간 온도	37.0°C ± 0.5°C
샘플 크기	용기당 1정, 총 6정.
용해 배지	pH 4.5의 10 mM 아세트산나트륨 완충액 중 0.25% (wt/v) 라우릴 황산나트륨.
배지 부피	900 mL

표 9

[0316]

용해 샘플의 HPLC 분석.	
HPLC 시스템	검출기 및 데이터 시스템이 구비된 적절한 RP-HPLC
컬럼	Zorbax Bonus RP, 3.5 μm, 4.6 mm x 50 mm (Agilent), 또는 동가물
컬럼 온도	30°C
자동 샘플러 온도	실온
유속	1.0 mL/분
주입량	10 μL
검출	252 nm에서의 UV
획득 실행 시간	8분(등용매)
이동상	65:35:0.1(v/v/v) 물:아세트오니트릴:포름산
분석 후 컬럼 세척	분석 후 컬럼 세척은 시험 부위 절차에 따라 수행되어야 함.

[0317] 전술한 용해 방법을 사용하는, 시간의 함수로서 방출된 용해%를 포함하는, 예시적인 50 mg의 화합물 1 정제(DOE 1, DOE 2, DOE 3, 및 DOE 4)의 시험 속성에 대한 연구. 도 2는 표 10에서 연구된 각 정제의 용해 프로파일을 요약한 것이다.

표 10

[0318]

정제 속성					
		DOE 1	DOE 2	DOE 3	DOE 4
평균 정제 중량(mg) (%RSD)	시작	601(0.6)	601(0.6)	607(0.8)	602(0.9)
	종료	600(0.6)	599(0.7)	602(0.8)	600(0.9)
마손도(%)	시작	0.05	0.01	0.03	0.01
	종료	0.06	0.00	0.02	0.00
붕해(분:초)	시작	0:16	1:34	0:16	1:23
	중간	0:18	1:37	0:17	2:01
	종료	0:16	1:36	0:17	2:02
분석		97.3	97.6	98.8	98.4
화합물 2 (화합물 1 중량에 대한 % w/w)		0.13	0.13	0.13	0.14
투여량의 균일성	평균	2.9	3.6	2.8	1.9
	%RSD	0.8	0.9	0.7	0.6

방출된 용해% (n = 12)	5분	50	34	41	31
	10분	70	54	62	51
	15분	81	67	74	65
	20분	87	75	82	73
	30분	93	86	91	84
	40분	96	91	94	90
	60분	97	96	97	96

[0319] 또한, 표 11은 실시예 7(표 5)에 기술된 방법으로 제조된 50 mg의 화합물 1 정제의 3개의 예시적인 배치(batch)의 용해 및 다른 속성을 나타낸다. 분무-건조 중간체를 실시예 1의 절차에 따라 제조하였다. 전술한 용해 시험 방법을 사용하여 용해% 방출을 측정하였다.

[0320] [표 11] 예시적인 배치

정제 배치 번호		1	2	3
정제 중량 (mg)	정제 수	220	240	170
	전체 평균	602	601	595
	전체 %RSD	1.3	1.3	1.4
	정제 10 정의 평균	590-612	584-614	584-610
마손도(%)		0.0	0.0	0.0
붕해(분:초)		00:35	00:27	00:36
분석		100.5	99.9	98.0
	화합물 2(% w/w)	0.2	0.2	0.2
	화합물 3 (화합물 1 중량에 대한 % w/w)	0.3	0.2	0.2
	총 불순물 (화합물 1의 중량에 대한 % w/w)	0.5	0.4	0.4
수분 함량%		3.5	3.4	3.4
XRPD 로 측정된 고상 형태		결정도 부재 (LOD = 6 %)	결정도 부재 (LOD = 6 %)	결정도 부재 (LOD = 6 %)
방출된 용해% (n = 6)	5 분	46	44	40
	10 분	69	67	62
	15 분	82	79	75
	20 분	88	87	83
	30 분	95	93	91
	40 분	97	96	95
	60 분	98	97	97

[0321]

[0322] 실시예 9. 화학식 (III) 참조 표준의 화합물의 제조.

[0323]

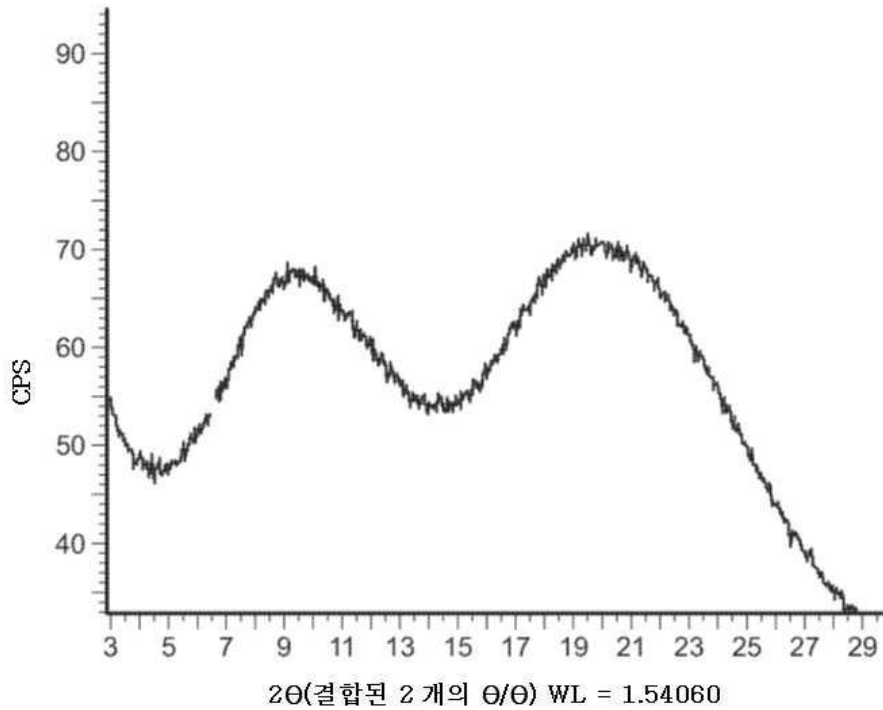
3-(5-아미노-2-브로모-4-플루오로페닐)-1-에틸-7-(메틸아미노)-1,6-나프티리딘-2(1H)-온(40 g), 페닐 이소시아네이트(30 g, 2.7 당량), 피리딘(3 당량) 및 메탄설폰산(1 당량)을 1-메틸-2-피롤리디논(10 부피) 및 테트라히드로푸란(5 부피)으로 이루어진 용매 중에서 조합하였다. 혼합물을 50℃에서 7일 동안 교반시키며, 가끔씩 0.1 내지 0.2 당량의 페닐 이소시아네이트(0.1 내지 0.2당량)를 첨가하여, 미정제 1-(3-(2-브로모-4-플루오로-5-(3-페닐우레이도)페닐)-1-에틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,6-나프티리딘-7-일)-1-메틸-3-페닐우레아 습식 케이크를 수득하였다. 미정제 습식 케이크를 1-메틸-2-피롤리디논(4 부피) 및 메탄올(8 부피)로부터 결정화시켜 57g의 1-(3-(2-브로모-4-플루오로-5-(3-페닐우레이도)페닐)-1-에틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,6-나프티리딘-7-일)-1-메틸-3-페닐우레아를 수득하였다. MS m/z: 629 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.44 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.29 및 8.27 (d, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.72 및 7.70 (d, 1 H), 7.59 및 7.57 (d, 2 H), 7.45 및 7.43 (d, 2 H), 7.34-7.26 (m, 4 H), 7.24 (s, 1 H), 7.06-6.97 (m, 2 H), 4.35-4.28 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 1.27-1.23 (t, 3 H).

[0324] 균등물

[0325] 당업자는 단지 통상적 실험을 사용하여, 구체적으로 본원에 기술된 특정 구현예에 대한 수많은 균등물을 인식하게 되거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등물은 다음 청구항의 범위에 포함되도록 의도된다.

도면

도면1



도면2

