



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0156930
(43) 공개일자 2022년11월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/1635 (2013.01)
A61K 31/415 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7036821
(22) 출원일자(국제) 2021년03월24일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년10월21일
(86) 국제출원번호 PCT/CA2021/050385
(87) 국제공개번호 WO 2021/189141
국제공개일자 2021년09월30일
(30) 우선권주장
62/993,775 2020년03월24일 미국(US)

(71) 출원인
인베르사코 파마 인코포레이티드
캐나다 퀘벡 에이치3비 4엔4 몬트리올 웨스트 르
네-리베스큐 1100
(72) 발명자
라벤넬, 프랑수아즈
캐나다 퀘벡 에이치2지 2케이8 몬트리올 루이즈-
해몽 6387
발데스, 노렐리스
캐나다 퀘벡 에이치1제이 1와이4 몬트리올 누빌
42-8401
(74) 대리인
(뒷면에 계속)
특허법인한성

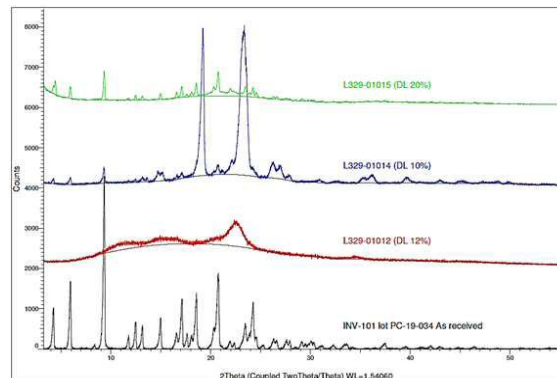
전체 청구항 수 : 총 55 항

(54) 발명의 명칭 무정형 3,4-디페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸 유도체의 고체 분산체, 이를 포함하는 조성물 및 칸나비노이드 CB1 수용체 억제제로서의 이의 용도

(57) 요약

무정형 화합물, 무정형 화합물의 고체 분산체, 이를 포함하는 약학적 조성물 및 칸나비노이드 CB₁ 수용체와 관련 된 질환 및 장애의 치료 및 예방에서의 이들의 용도. 예를 들어, 고체 분산체는 유리 전이 온도가 적어도 50°C인 약학적으로 허용되는 중합체를 포함하는 고체 매트릭스에 분산된 화합물을 포함한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/4439 (2013.01)

A61K 9/1617 (2013.01)

A61K 9/1647 (2013.01)

A61K 9/1652 (2013.01)

A61K 9/2027 (2013.01)

A61K 9/2054 (2013.01)

A61P 1/16 (2018.01)

A61P 3/04 (2018.01)

A61P 3/10 (2018.01)

(72) 발명자

메탄코트, 에이메스터 오.

캐나다 퀘벡 에이치1이 3더블유5 몬트리올 니콜라
스 르블랑 8282

고슬린, 패트릭

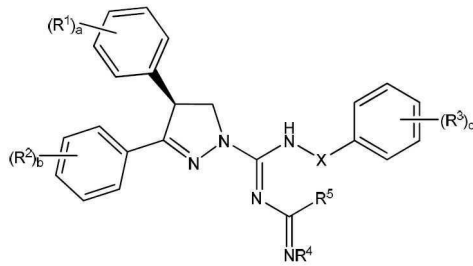
캐나다 퀘벡 에이치7엑스 4에이치1 라발 데스 로지
엑스 423

명세서

청구범위

청구항 1

유리 전이 온도가 적어도 50℃인 약학적으로 허용되는 중합체를 포함하는 고체 매트릭스에 분산된 화합물을 포함하는 고체 분산체로서, 상기 화합물은 하기 화학식 I(a)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염이고:



화학식 I(a)

상기 식에서,

R^2 는 할로젠이고;

R^3 은 할로젠 또는 할로젠화 C_{1-6} 알킬이고;

R^4 는 수소이고;

R^5 는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬 $C(O)NH$ 이고;

X는 SO_2 이고;

a는 0이고 R^1 은 존재하지 않으며;

b 및 c는 각각 1이고;

여기서 중합체:화합물 중량비는 1:2 내지 10:1의 범위 내이고, 고체 분산체 중 화합물 농도는 약 15 내지 약 60 중량%의 범위 내인,

고체 분산체.

청구항 2

제1항에 있어서, R^2 는 염소 원자인, 고체 분산체.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^3 은 트리플루오로메틸인, 고체 분산체.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 메틸 또는 $CH_3C(O)NH$ 인, 고체 분산체.

청구항 5

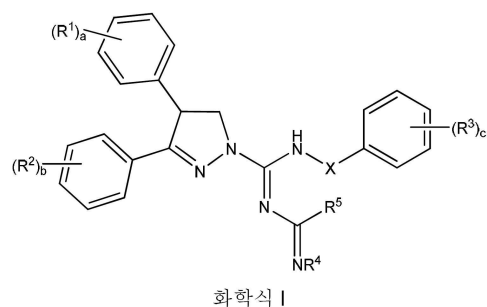
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 중합체:화합물 중량비는 1:1 내지 6:1, 또는 1:1 내지 4:1, 또는 2:1 내지 5:1, 또는 3:1 내지 5:1, 또는 1:1 내지 3:1의 범위 내인, 고체 분산체.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 분산체 중 화합물 농도는 약 18 내지 약 40 중량%의 범위 내, 또는 약 20 내지 약 40 중량%의 범위 내, 또는 약 30 내지 약 50 중량%의 범위 내인, 고체 분산체.

청구항 7

유리 전이 온도가 적어도 50℃인 약학적으로 허용되는 중합체를 포함하는 고체 매트릭스에 분산된 화합물을 포함하는 고체 분산체로서, 상기 화합물은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염이고 실질적으로 무정형인 형태인, 고체 분산체:



상기 식에서,

R^1 , R^2 , 및 R^3 는 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 할로젠, 시아노, 니트로, 하이드록시, 임의로 치환된 알콕시, 아미노, 임의로 치환된 설포닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카복실, 아실, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 포스포닐, 임의로 치환된 포스피닐, 임의로 치환된 보로네이트, 임의로 치환된 실릴, 및 이미노로부터 선택되고;

R^4 는 H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 할로젠, 시아노, 니트로, 하이드록시, 임의로 치환된 알콕시, 아미노, 임의로 치환된 설포닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카복실, 아실, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 포스포닐, 임의로 치환된 포스피닐, 임의로 치환된 보로네이트, 임의로 치환된 실릴, 및 이미노로부터 선택되고;

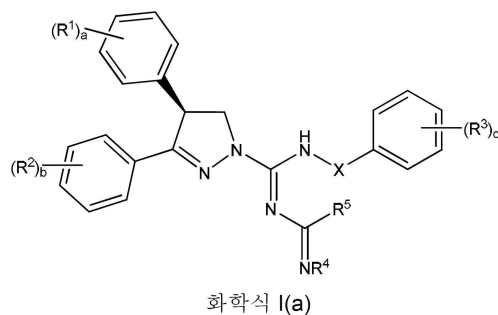
R^5 는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 할로젠, 시아노, 니트로, 하이드록시, 임의로 치환된 알콕시, 아미노, 임의로 치환된 알킬C(O)NH, 임의로 치환된 설포닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카복실, 아실, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 포스포닐, 임의로 치환된 포스피닐, 임의로 치환된 보로네이트, 임의로 치환된 실릴, 및 이미노로부터 선택되고;

X는 SO_2 및 C=O로부터 선택되고;

a, b, 및 c 는 각각 독립적으로, 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

청구항 8

제7항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 I(a), 또는 이의 호변이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염인, 고체 분산체:



상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X, a, b, 및 c는 제7항에 정의된 바와 같다.

청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서, R^4 는 H인, 고체 분산체.

청구항 10

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬C(O)NH인, 고체 분산체.

청구항 11

제10항에 있어서, R^5 는 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸인 고체 분산체.

청구항 12

제10항에 있어서, R^5 는 C_{1-6} 알킬C(O)NH, 예를 들어 $CH_3C(O)NH$ 인, 고체 분산체.

청구항 13

제7항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, X는 SO_2 인, 고체 분산체.

청구항 14

제7항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, a는 0인, 고체 분산체.

청구항 15

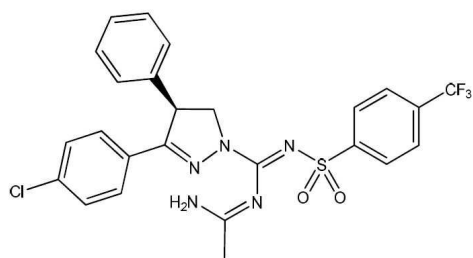
제7항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, b는 1이고 R^2 는 할로젠인, 고체 분산체.

청구항 16

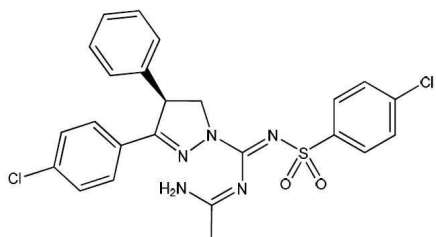
제7항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, c는 1이고 R^3 은 할로젠 또는 할로젠화 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 트리플루오로메틸인, 고체 분산체.

청구항 17

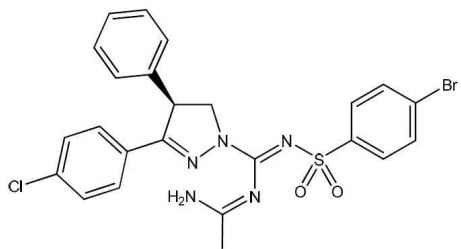
제7항에 있어서, 화합물이 하기 화합물, 또는 이들의 호변이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 고체 분산체:



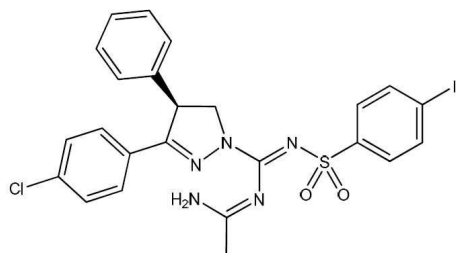
화합물 1



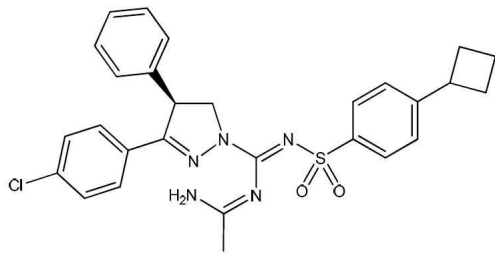
화합물 2



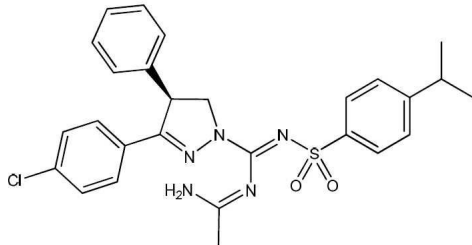
화합물 3



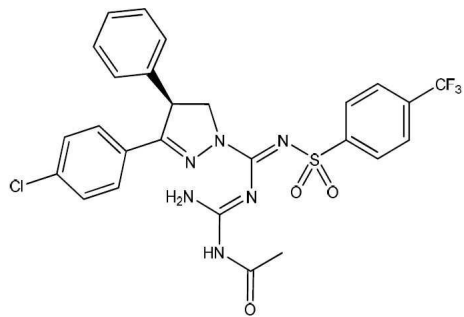
화합물 4



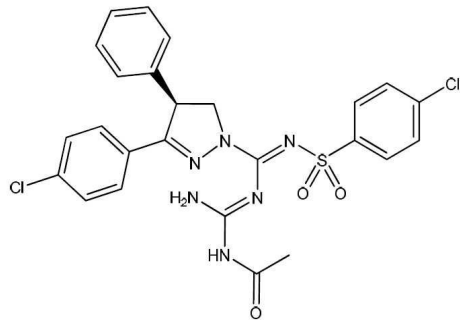
화합물 5



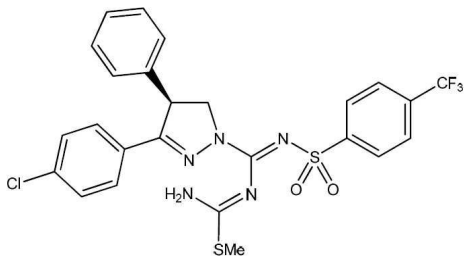
화합물 6



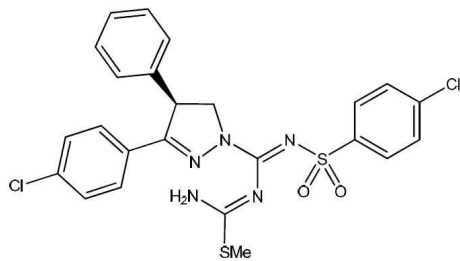
화합물 7



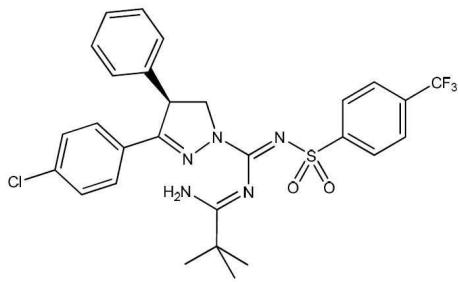
화합물 8



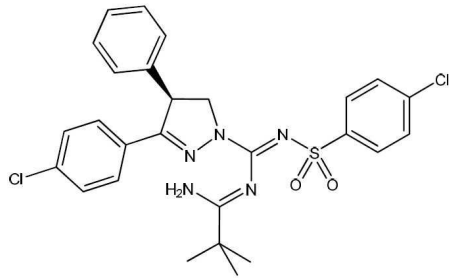
화합물 9



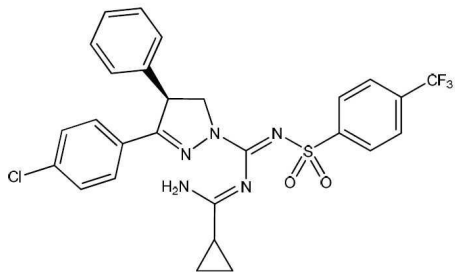
화합물 10



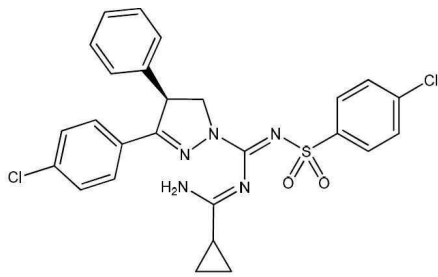
화합물 11



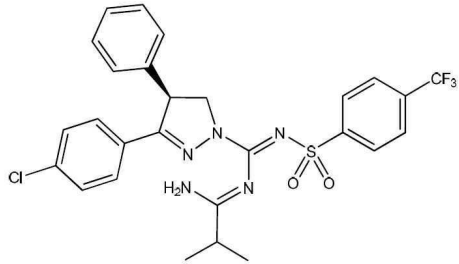
화합물 12



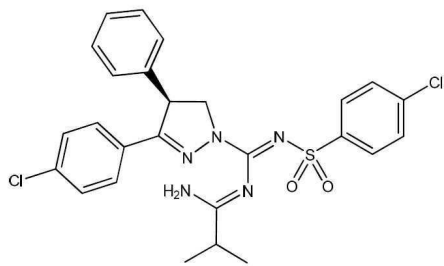
화합물 13



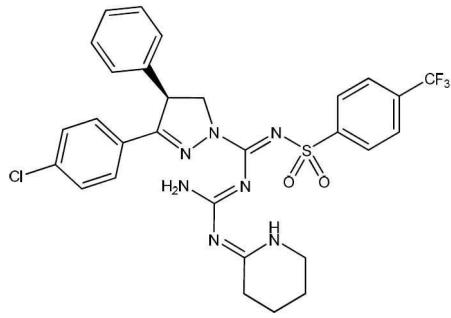
화합물 14



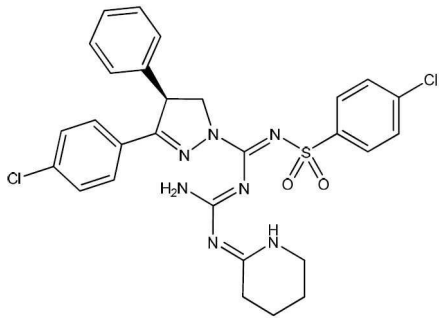
화합물 15



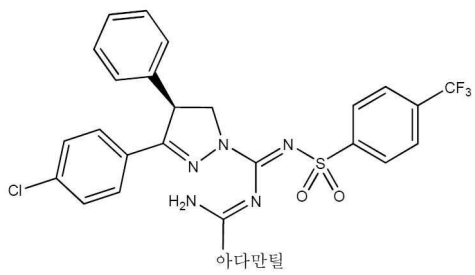
화합물 16



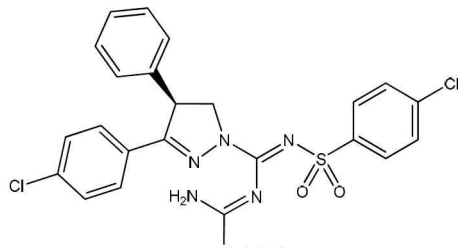
화합물 17



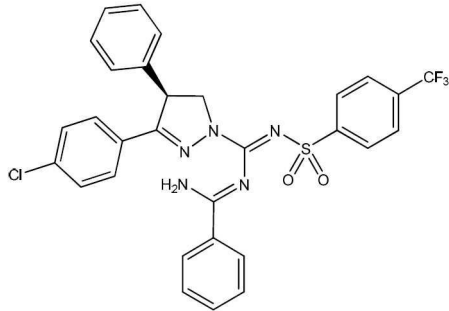
화합물 18



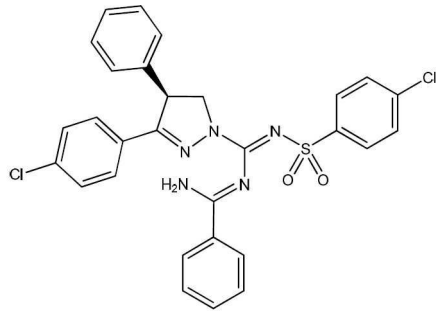
화합물 19



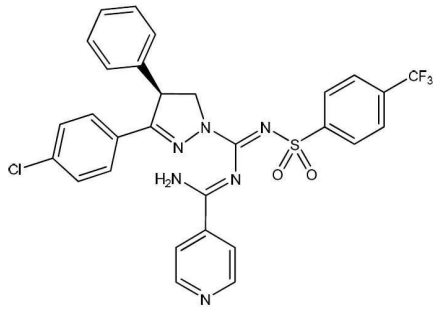
아다만틸
화합물 20



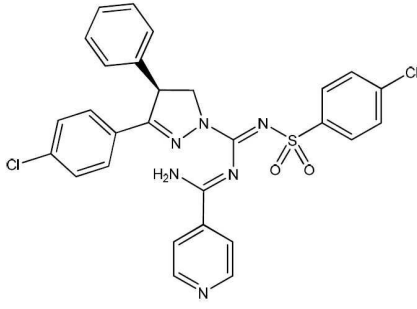
화합물 21



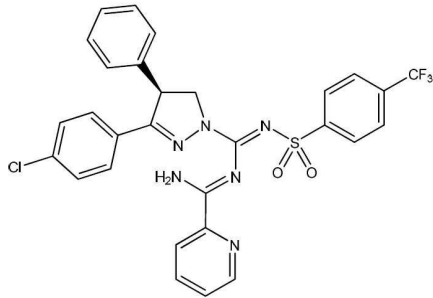
화합물 22



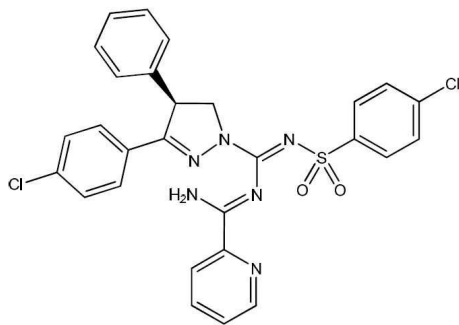
화합물 23



화합물 24



화합물 25



화합물 26

청구항 18

제17항에 있어서, 화합물은 화합물 1 또는 화합물 7인, 고체 분산체.

청구항 19

제7항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 중합체:화합물 중량비는 1:2 내지 10:1, 또는 1:1 내지 6:1, 또는 1:1 내지 4:1, 또는 2:1 내지 5:1, 또는 3:1 내지 5:1, 또는 1:1 내지 3:1의 범위 내인, 고체 분산체.

청구항 20

제7항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 분산체 내의 화합물 농도는 약 15 내지 약 60 중량%의 범위 내, 또는 약 18 내지 약 40 중량%의 범위 내, 또는 약 20 내지 약 40 중량%의 범위 내, 또는 약 30 내지 약 50

중량%의 범위 내인, 고체 분산체.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 중합체는 유리 전이 온도가 적어도 80℃, 또는 적어도 100℃, 또는 적어도 120℃, 또는 적어도 140℃, 또는 50℃ 내지 200℃, 또는 80℃ 내지 200℃, 또는 100℃ 내지 180℃인, 고체 분산체.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 중합체는 폴리비닐피롤리돈 또는 이의 공중합체인, 고체 분산체.

청구항 23

제22항에 있어서, 폴리비닐피롤리돈 또는 이의 공중합체는 평균 분자량이 5,000 내지 100,000인, 고체 분산체.

청구항 24

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 중합체는 셀룰로스 또는 셀룰로스 유도체인, 고체 분산체.

청구항 25

제24항에 있어서, 셀룰로스 유도체는 에스테르화된 하이드록시알킬 메틸셀룰로스, 예를 들어 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트인, 고체 분산체.

청구항 26

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 중합체는 폴리에틸렌 글리콜, 폴리락트산 또는 폴리메타크릴레이트인, 고체 분산체.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적으로 허용되는 계면활성제를 추가로 포함하는 고체 분산체.

청구항 28

제27항에 있어서, 약학적으로 허용되는 계면활성제는

- 장쇄 알킬 또는 알케닐 설페이트 염(예를 들어, 소듐 라우릴 설페이트, 소듐 라우레스 설페이트, 암모늄 라우릴 설페이트, 소듐 파레스 설페이트 등과 같은 C₈-C₂₀ 알코올의 설페이트);
- 알킬 설포네이트 염(예를 들어, 퍼플루오로옥탄설포네이트, 퍼플루오로부탄설포네이트, 도쿠세이트 등);
- 소르비탄 장쇄 카복실산 에스테르(예를 들어, 올레에이트, 스테아레이트, 라우레이트 등과 같은 C₈-C₂₀ 카복실산);
- 폐길화된 소르비탄 장쇄 카복실산 에스테르(예를 들어, Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80);
- 폴리에틸렌-폴리프로필렌 글리콜 블록 공중합체(예를 들어, 폴록사머);
- 폐길화 또는 비-폐길화 모노, 디 및 트리글리세리드 장쇄 카복실산 에스테르(예를 들어, PEG-4, -6 또는 -8, C₈-C₂₀ 알킬 카복실산 트리글리세리드);
- 폴리에틸렌 및/또는 폴리프로필렌 글리콜 알콕실레이트;
- 알킬페놀 알콕실레이트;
- 폴리에틸렌 및/또는 폴리프로필렌 글리콜의 알킬페놀 유도체(예를 들어, Triton X-100); 및
- 수크로스 장쇄 카복실산 에스테르로부터 선택되는 적어도 하나의 계면활성제인, 고체 분산체.

청구항 29

제28항에 있어서, 약학적으로 허용되는 계면활성제는 장쇄 알킬 설페이트(예를 들어, 소듐 라우릴 설페이트, 소듐 라우레스 설페이트, 암모늄 라우릴 설페이트, 소듐 파레스 설페이트 등)인, 고체 분산체.

청구항 30

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 중합체:계면활성제 중량비는 5:1 내지 20:1, 또는 10:1 내지 15:1의 범위 내인, 고체 분산체.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 5% 미만의 결정형, 또는 2% 미만의 결정형, 또는 1% 미만의 결정형, 또는 0.5% 미만의 결정형을 포함하는, 고체 분산체.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 분말 형태인 고체 분산체.

청구항 33

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 미립자 형태인 고체 분산체.

청구항 34

화합물과 중합체를 혼합하는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 정의된 고체 분산체의 제조 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 혼합은

- (a) 화합물 및 중합체를 용매에 용해시키는 단계;
- (b) (a)에서 얻은 혼합물을 건조시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 건조는 분무 건조에 의해 수행되는, 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 혼합은 급속 음향 혼합(rapid acoustic mixing), 압출(extrusion), 유성 혼합(planetary mixing) 및 볼 밀링(ball milling)에 의해 수행되는, 방법.

청구항 38

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 정의된 고체 분산체를 포함하는 고체 경구용 약학적 조성물.

청구항 39

제38항에 있어서, 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 추가로 포함하는 고체 경구용 약학적 조성물.

청구항 40

제39항에 있어서, 담체, 희석제 또는 부형제는 결합제인, 고체 경구용 약학적 조성물.

청구항 41

제40항에 있어서, 결합제는 미정질 셀룰로스 및 카복시메틸셀룰로스와 같은 셀룰로스 기반 물질, 및 아카시아

검, 젤라틴, 옥수수 전분, 트라가칸트 검, 알긴산나트륨, 락토스, 소르비톨, 만니톨, 텍스트로스, 카올린, 셀룰로스, 탄산칼슘, 규산칼슘, 인산이칼슘, 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 또는 이들의 조합 등의 기타 결합체로부터 선택되는, 고체 경구용 약학적 조성물.

청구항 42

제41항에 있어서, 결합체는 미정질 셀룰로스인, 고체 경구용 약학적 조성물.

청구항 43

제38항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 조성물 중에 5 중량% 내지 50 중량%, 또는 10 중량% 내지 40 중량%의 농도로 존재하는, 고체 경구용 약학적 조성물.

청구항 44

제38항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 정제 또는 캡슐 형태인 고체 경구용 약학적 조성물.

청구항 45

제38항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 코팅을 추가로 포함하는 고체 경구용 약학적 조성물.

청구항 46

제38항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 용량당 20 내지 200 mg 범위 내의 양으로 화합물을 포함하는 단위 투여 형태의 고체 경구용 약학적 조성물.

청구항 47

비만(I 또는 II형), 비알코올성 및 알코올성 지방간 질환(인슐린 저항성에 대한 위험 인자), 비만 동반 질환, 당뇨병 동반 질환, 프라더-윌리 증후군(Prader-Willi Syndrome: PWS), 프로오피오멜라노코르틴(Pro-opiomelanocortin: POMC) 결핍 비만, LepR 결핍 비만, POMC 이형 결핍 비만, POMC 후성적 장애, 바르데-비들(Bardet-Biedl) 증후군, 알스트룀(Alstroem) 증후군, 동맥경화성 심장 질환을 일으킬 위험이 있는 이상지질혈증, 당뇨병성 신장병, 특발성 폐섬유증(IPF) 및 헤르만스키-푸들라크(Hermansky-Pudlak) 증후군 폐섬유증(HPS-PF)과 같은 섬유증 및 섬유성 질환, 및 통풍으로부터 선택된 질환 또는 장애의 치료를 위한, 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 정의된 고체 분산체 또는 제38항 내지 제46항 중 어느 한 항에 정의된 고체 경구용 약학적 조성물의 용도.

청구항 48

제47항에 있어서, 비만의 동반 질환은 대사 증후군, 치매, 심장 질환, 고혈압, 담낭 질환, 위장 장애, 월경 불순, 퇴행성 관절염, 정맥 울혈성 궤양, 폐 저환기 증후군, 수면 무호흡증, 코골이, 관상동맥 질환, 동맥경화 질환, 가성 뇌종양, 골관절염, 고콜레스테롤, 및 간, 난소, 자궁경부, 자궁, 유방, 전립선 또는 담낭의 악성 종양 발병률 상승으로부터 선택되는, 용도.

청구항 49

제47항에 있어서, 당뇨병(예를 들어, I형)의 동반 질환은 당뇨병성 신병증, 만성 신장 질환, 당뇨병성 망막병증, 및 말초 및 자율 신경병증으로부터 선택되는, 용도.

청구항 50

제47항에 있어서, 질환 또는 장애는 당뇨병(1형 또는 2형), 비만, 및 비-알코올성 지방간 질환(예를 들어, 비-알코올성 지방간염)으로부터 선택되는, 용도.

청구항 51

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 정의된 고체 분산체 또는 제38항 내지 제46항 중 어느 한 항에서 정의된 고체 경구용 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 비만(I 또는 II형), 비알코올성 및 알코올성 지방간 질환(인슐린 저항성에 대한 위험 인자), 비만 동반 질환, 당뇨병 동반 질환, 프라더-윌리 증후군(Prader-Willi Syndrome: PWS), 프로오피오멜라노코르틴(Pro-opiomelanocortin: POMC) 결핍 비만,

LepR 결핍 비만, POMC 이형 결핍 비만, POMC 후성적 장애, 바르데-비들(Bardet-Biedl) 증후군, 알스트룀(Alstroem) 증후군, 동맥경화성 심장 질환을 일으킬 위험이 있는 이상지질혈증, 당뇨병성 신장병, 특발성 폐섬유증(IPF) 및 헤르만스키-푸들라크(Hermansky-Pudlak) 증후군 폐섬유증(HPS-PF)과 같은 섬유증 및 섬유성 질환, 및 통풍으로부터 선택된 질환 또는 장애의 치료 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 비만의 동반 질환은 대사 증후군, 치매, 심장 질환, 고혈압, 당뇨병, 위장 장애, 월경 불순, 퇴행성 관절염, 정맥 울혈성 궤양, 폐 저환기 증후군, 수면 무호흡증, 코골이, 관상동맥 질환, 동맥경화 질환, 가성 뇌종양, 골관절염, 고콜레스테롤, 및 간, 난소, 자궁경부, 자궁, 유방, 전립선 또는 담낭의 악성 종양 발병률 상승으로부터 선택되는, 방법.

청구항 53

제51항에 있어서, 당뇨병(예를 들어, I형)의 동반 질환은 당뇨병성 신병증, 만성 신장 질환, 당뇨병성 망막병증, 및 말초 및 자율 신경병증으로부터 선택되는, 방법.

청구항 54

제51항에 있어서, 질환 또는 장애는 당뇨병(1형 또는 2형), 비만, 및 비-알코올성 지방간 질환(예를 들어, 비-알코올성 지방간염)으로부터 선택되는, 방법.

청구항 55

제7항 내지 제18항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 고체 무정형 화합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 준거법에 따라 2020년 3월 24일에 출원된 미국 가출원 번호 62/993,775를 우선권으로 주장하며, 그 내용은 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로 본원에 포함된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 개시내용은 일반적으로 무정형 화합물, 무정형 화합물의 고체 분산체(solid dispersion), 이들을 포함하는 약학적 조성물, 및 질환 및 장애의 치료 및 예방에서의 이들의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 칸나비노이드 CB₁ 수용체의 활성화는 식욕을 증가시키고, 지질의 생합성 및 저장을 증가시키며, 인슐린 및 렙틴의 작용을 저해하고, 염증 및 섬유증을 촉진시키는 것으로 일반적으로 알려져 있다. 따라서 연구는 대사 증후군으로 일컬어지는 비만 및 이와 관련된 대사 장애의 잠재적인 치료를 위한 CB₁ 수용체 억제제를 개발하는 데 집중되었다. 리모나반트(Rimonabant)는 대사 증후군 치료에 효과적인 것으로 나타났지만 신경정신과적(즉, CNS 관련) 부작용을 일으켜 시장에서 철수되었다.

[0006] 말초 조직(예를 들어, 지방 조직, 간, 근육, 폐, 신장, 대식세포, 췌장 베타 세포 및 위장관)의 CB₁ 수용체를 우선적으로 표적으로 하지만 뇌 조직의 CB₁ 수용체와 상호작용하지 않아 CNS 관련 측면을 피하거나 감소시키는 화합물이 조지 쿠노스 등(George Kunos et al.)에 의한 미국 특허 9,765,031호에 개시되었다.

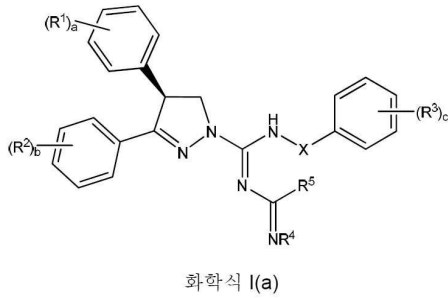
발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 요약

[0008] 한 측면에 따르면, 본 기술은 적어도 50℃의 유리 전이 온도를 갖는 약학적으로 허용되는 중합체를 포함하는 고

체 매트릭스에 분산된 화합물을 포함하는 고체 분산체에 관한 것으로, 여기서 화합물은 하기 화학식 I(a), 또는 이의 호변이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염의 것이다:



[0009]

상기 식에서,

[0010]

R^2 는 할로젠이고;

[0011]

R^3 은 할로젠 또는 할로젠화 C_{1-6} 알킬이고;

[0012]

R^4 는 수소이고;

[0013]

R^5 는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬C(O)NH이고;

[0014]

X는 SO_2 이고;

[0015]

a는 0이고 R^1 은 존재하지 않으며;

[0016]

b 및 c는 각각 1이고;

[0017]

여기서 중합체:화합물 중량비는 1:2 내지 10:1의 범위 내이고, 고체 분산체 중 화합물 농도는 약 15 내지 약 60 중량%의 범위 내이다.

[0018]

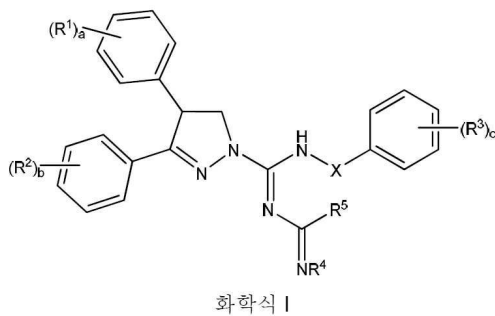
과제의 해결 수단

[0019]

일 실시양태에서, R^2 는 염소 원자이다. 또 다른 실시양태에서, R^3 은 트리플루오로메틸이다. 추가 실시양태에서, R^5 는 메틸 또는 $CH_3C(O)NH$ 이다. 바람직한 실시양태에서, 고체 분산체는 중합체:화합물 중량비가 1:1 내지 6:1, 또는 1:1 내지 4:1, 또는 2:1 내지 5:1, 또는 3:1 내지 5:1, 또는 1:1 내지 3:1 범위 내이다. 또 다른 실시양태에서, 고체 분산체 중 화합물 농도는 약 18 내지 약 40 중량% 범위 내, 또는 약 20 내지 약 40 중량% 범위 내, 또는 약 30 내지 약 50 중량% 범위 내이다.

[0020]

또 다른 측면에 따르면, 본 기술은 적어도 50℃의 유리 전이 온도를 갖는 약학적으로 허용되는 중합체를 포함하는 고체 매트릭스에 분산된 화합물을 포함하는 고체 분산체에 관한 것으로, 여기서 화합물은 하기 화학식 I, 또는 이의 호변이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염의 것이며, 여기서 화합물은 실질적으로 무정형 형태이다:



[0021]

상기 식에서,

[0022]

[0023] R^1 , R^2 , 및 R^3 는 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 할로젠, 시아노, 니트로, 하이드록시, 임의로 치환된 알콕시, 아미노, 임의로 치환된 설포닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카복실, 아실, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 포스포닐, 임의로 치환된 포스피닐, 임의로 치환된 보로네이트, 임의로 치환된 실릴, 및 이미노로부터 선택되고;

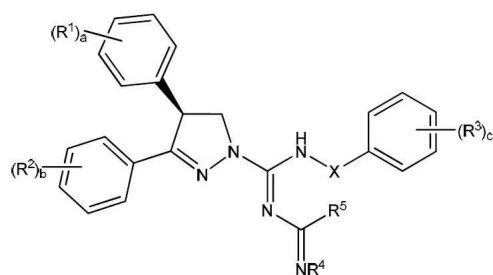
[0024] R^4 는 H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 할로젠, 시아노, 니트로, 하이드록시, 임의로 치환된 알콕시, 아미노, 임의로 치환된 설포닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카복실, 아실, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 포스포닐, 임의로 치환된 포스피닐, 임의로 치환된 보로네이트, 임의로 치환된 실릴, 및 이미노로부터 선택되고;

[0025] R^5 는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 할로젠, 시아노, 니트로, 하이드록시, 임의로 치환된 알콕시, 아미노, 임의로 치환된 알킬C(O)NH, 임의로 치환된 설포닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카복실, 아실, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 포스포닐, 임의로 치환된 포스피닐, 임의로 치환된 보로네이트, 임의로 치환된 실릴, 및 이미노로부터 선택되고;

[0026] X는 SO_2 및 C=O로부터 선택되고;

[0027] a, b, 및 c는 각각 독립적으로, 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0028] 바람직한 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 I(a) 또는 이의 호변이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염의 것이다:



화학식 I(a)

[0029]

[0030] 상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X, a, b, 및 c는 상기 정의된 바와 같다.

[0031] 화학식 I 또는 I(a)의 일 실시양태에서, R^4 는 H이다. 화학식 I 또는 I(a)의 다른 실시양태에서, R^5 는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬C(O)NH이다. 예를 들어, R^5 는 C_{1-6} 알킬 (예를 들어 메틸)이다. 대안적으로, R^5 는 C_{1-6} 알킬C(O)NH(예를 들어 $CH_3C(O)NH$)이다. 전술한 실시양태 중 어느 하나에서, X는 SO_2 일 수 있다. 화학식 I 또는 I(a)의 또 다른 실시양태에서, a는 0이고/거나, b는 1이고, R^2 는 할로젠이고/거나, c는 1이고, R^3 은 할로젠 또는 할로젠화 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 트리플루오로메틸이다.

[0032] 또 다른 실시양태에서, 화합물은 본원에 정의된 바와 같은 화합물 1 내지 26, 또는 이의 호변이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택된다. 예를 들어, 화합물은 화합물 1이다.

[0033] 상기 고체 분산체의 추가 실시양태에서, 중합체는 적어도 80℃, 또는 적어도 100℃, 또는 적어도 120℃, 또는 적어도 140℃, 또는 50℃ 내지 200℃, 또는 80℃ 내지 200℃, 또는 100℃ 내지 180℃의 유리 전이 온도를 갖는다. 예를 들어, 이러한 중합체는 평균 분자량이 5,000 내지 100,000인 폴리비닐피롤리돈과 같은 폴리비닐피롤리돈 또는 이의 공중합체이다. 다른 예에서, 중합체는 셀룰로스 또는 에스테르화된 하이드록시알킬 메틸셀룰로스 와 같은 셀룰로스 유도체, 예를 들어 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트이다. 또 다른 예에서, 중합체는 폴리에틸렌 글리콜, 폴리락트산 또는 폴리메타크릴레이트이다.

[0034] 일부 실시양태에서, 중합체:화합물 중량비는 1:2 내지 10:1, 또는 1:1 내지 6:1, 또는 1:1 내지 4:1, 또는 2:1

내지 5:1, 또는 3:1 내지 5:1, 또는 1:1 내지 3:1이다.

[0035] 다른 실시양태에서, 고체 분산체는 약학적으로 허용되는 계면활성제를 추가로 포함한다. 예를 들어, 약학적으로 허용되는 계면활성제는 장쇄 알킬 또는 알케닐 설페이트 염(예를 들어, C_8 - C_{20} 알코올의 설페이트, 예컨대 소듐 라우릴 설페이트, 소듐 라우레스 설페이트, 암모늄 라우릴 설페이트, 소듐 파레스 설페이트 등); 알킬 설페이트 염(예를 들어, 퍼플루오로옥탄설페이트, 퍼플루오로부탄설페이트, 도쿠세이트 등); 소르비탄 장쇄 카복실산 에스테르(예를 들어, 올레에이트, 스테아레이트, 라우레이트 등과 같은 C_8 - C_{20} 카복실산); 폐길화된 소르비탄 장쇄 카복실산 에스테르(예를 들어, Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80); 폴리에틸렌-폴리프로필렌 글리콜 블록 공중합체(예를 들어, 폴록사머); 폐길화 또는 비폐길화 모노, 디 및 트리글리세리드 장쇄 카복실산 에스테르(예를 들어, PEG-4, -6 또는 -8, C_8 - C_{20} 알킬 카복실산 트리글리세리드); 폴리에틸렌 및/또는 폴리프로필렌 글리콜 알콕실레이트; 알킬페놀 알콕실레이트; 폴리에틸렌 및/또는 폴리프로필렌 글리콜의 알킬페놀 유도체(예를 들어, Triton X-100); 및 수크로스 장쇄 카복실산 에스테르로부터 선택된 적어도 하나의 계면활성제를 포함한다. 일 실시양태에서, 약학적으로 허용되는 계면활성제는 장쇄 알킬 설페이트(예를 들어, 소듐 라우릴 설페이트, 소듐 라우레스 설페이트, 암모늄 라우릴 설페이트, 소듐 파레스 설페이트 등)이다. 일부 실시양태에 따르면, 중합체:계면활성제 중량비는 5:1 내지 20:1, 또는 10:1 내지 15:1의 범위 내이다.

[0036] 바람직한 실시양태에 따르면, 화합물은 5% 미만의 결정형, 또는 2% 미만의 결정형, 또는 1% 미만의 결정형, 또는 심지어 0.5% 미만의 결정형을 포함한다. 일부 예에서, 본원에 기술되고 전술한 실시양태 중 임의의 것에 따른 고체 분산체는 분말 형태이다. 대안적으로, 본원에 기술되고 전술한 실시양태 중 임의의 것에 따른 고체 분산체는 미립자 형태이다.

[0037] 또 다른 측면에 따르면, 본 기술은 화합물과 중합체를 혼합하는 단계를 포함하는, 본원에 정의된 고체 분산체의 제조 방법에 관한 것이다. 일 실시양태에서, 혼합 단계는 (a) 화합물 및 중합체를 용매에 용해시키는 단계; 및 (b) (a)에서 얻은 혼합물을 건조시키는 단계를 포함한다. 예를 들어, 건조 단계는 분무 건조에 의해 수행된다. 또 다른 실시양태에서, 혼합 단계는 급속 음향 혼합(rapid acoustic mixing), 압출(extrusion), 유성 혼합(planetary mixing) 및 볼 밀링(ball milling)에 의해 수행된다.

[0038] 추가 측면에 따르면, 본 기술은 본원에 정의된 고체 분산체를 포함하는 고체 경구용 약학적 조성물에 관한 것이다. 일 실시양태에서, 고체 경구용 약학적 조성물은 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 추가로 포함한다. 예를 들어, 상기 담체, 희석제 또는 부형제는 미정질 셀룰로스 및 카복시메틸셀룰로스와 같은 셀룰로스계 물질, 및 아카시아 검, 젤라틴, 옥수수 전분, 트라가칸트 검, 알긴산나트륨, 락토스, 소르비톨, 만니톨, 텍스트로스, 카울린, 셀룰로스, 탄산칼슘, 규산칼슘, 인산칼슘, 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 예를 들어, 미정질 셀룰로스 등의 기타 결합체로부터 선택되는 결합제 등의 결합제이다.

[0039] 일 실시양태에서, 화합물은 5 중량% 내지 50 중량%, 또는 10 중량% 내지 40 중량%의 농도로 조성물에 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 고체 경구용 약학적 조성물은 정제 또는 캡슐의 형태이다. 추가 실시양태에서, 고체 경구용 약학적 조성물은 코팅을 추가로 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 고체 경구용 약학적 조성물은 용량당 20 내지 200 mg 범위 내의 양으로 화합물을 포함하는 단위 투여 형태이다.

[0040] 또 다른 측면에 따르면, 본 기술은 비만(I 또는 II형), 비알코올성 및 알코올성 지방간 질환(인슐린 저항성에 대한 위험 인자), 비만 동반 질환, 당뇨병 동반 질환, 프라더-윌리 증후군(Prader-Willi Syndrome: PWS), 프로 오피오멜라노코르틴(Pro-opiomelanocortin: POMC) 결핍 비만, LepR 결핍 비만, POMC 이형 결핍 비만, POMC 후성적 장애, 바르데-비들(Bardet-Biedl) 증후군, 알스트룀(Alstroem) 증후군, 동맥경화성 심장 질환을 일으킬 위험이 있는 이상지질혈증, 당뇨병성 신장병, 특발성 폐섬유증(IPF) 및 헤르만스키-푸들라크(Hermansky-Pudlak) 증후군 폐섬유증(HPS-PF)과 같은 섬유증 및 섬유성 질환, 및 통풍으로부터 선택된 질환 또는 장애의 치료를 위한 본원에 정의된 바와 같은 고체 분산체 또는 본원에 정의된 바와 같은 고체 경구용 약학적 조성물의 용도에 관한 것이다. 일 실시양태에서, 비만의 동반 질환은 대사 증후군, 치매, 심장 질환, 고혈압, 당뇨병, 위장 장애, 월경 불순, 퇴행성 관절염, 정맥 울혈성 궤양, 폐 저환기 증후군, 수면 무호흡증, 코골이, 관상동맥 질환, 동맥경화 질환, 가성 뇌종양, 골관절염, 고콜레스테롤, 및 간, 난소, 자궁경부, 자궁, 유방, 전립선 또는 담낭의 악성 종양 발병률 상승으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 당뇨병(예를 들어, I형)의 동반 질환은 당뇨병성 신병증, 만성 신장 질환, 당뇨병성 망막병증, 및 말초 및 자율 신경병증으로부터 선택된다. 추가 실시양태에서, 질환 또는 장애는 당뇨병(1형 또는 2형), 비만, 및 비-알코올성 지방간 질환(예를 들어, 비-알코올성 지방간염)으로부터 선택된다.

[0041] 본 기술의 다른 측면은 본원에 정의된 바와 같은 고체 분산체 또는 본원에 정의된 바와 같은 고체 경구용 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 비만, 당뇨병(I형 또는 II형), 비알코올성 및 알코올성 지방간 질환(인슐린 저항성에 대한 위험 인자), 비만 동반 질환, 당뇨병 동반 질환, 프라더-윌리 증후군(PWS), 프로오피오멜라노코르틴(POMC) 결핍 비만, LepR 결핍 비만, POMC 이형 결핍 비만, POMC 후성적 장애, 바르데-비들 증후군, 알스트롬 증후군, 동맥경화성 심장 질환을 일으킬 위험이 있는 이상지질혈증, 당뇨병성 신병증, 예를 들어 특발성 폐섬유증(IPF) 및 허만스키-푸들라 증후군 폐 섬유증(HPS-PF)과 같은 섬유증 및 섬유증 질환, 및 통풍으로부터 선택된 질환 또는 장애의 치료 방법에 관한 것이다. 일 실시양태에서, 비만의 동반 질환은 대사 증후군, 치매, 심장 질환, 고혈압, 담낭 질환, 위장 장애, 월경 불순, 퇴행성 관절염, 정맥 울혈성 폐양, 폐 저환기 증후군, 수면 무호흡증, 코골이, 관상동맥 질환, 동맥경화 질환, 가성 뇌종양, 골관절염, 고콜레스테롤, 및 간, 난소, 자궁경부, 자궁, 유방, 전립선 또는 담낭의 악성 종양 발병률 상승으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 당뇨병(예를 들어, I형)의 동반 질환은 당뇨병성 신병증, 만성 신장 질환, 당뇨병성 망막병증, 및 말초 및 자율 신경병증으로부터 선택된다. 추가 실시양태에서, 질환 또는 장애는 당뇨병(1형 또는 2형), 비만, 및 비-알코올성 지방간 질환(예를 들어, 비-알코올성 지방간염)으로부터 선택된다.

[0042] 본 화합물의 추가 목적 및 특징, 조성물, 방법 및 용도는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 되는 예시적인 실시양태 및 실시예 섹션의 하기 비제한적인 설명을 읽으면 더욱 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0043] 도 1은 실시예 2에 기술된 바와 같은 제형 F1의 x-선 분말 회절 패턴을 F-MP, F-SEDDS 및 화합물 1과 비교하여 나타낸다.

도 2는 실시예 2에 기재된 바와 같은 제형 F2, F3, F4, F5 및 화합물 1의 x-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0044] 상세한 설명

[0045] 본원에서 사용되는 모든 기술적, 과학적 용어 및 표현은 본 기술이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 정의를 갖는다. 그럼에도 불구하고 사용된 일부 용어 및 표현의 정의가 아래에 제공된다. 본원에 참조로 포함된 간행물, 특허 및 특허 출원에 있는 용어의 정의가 본원에 기재된 정의에 반하면, 본원의 정의가 우선한다. 본원에 사용된 섹션 제목은 조직화 목적으로만 사용되며 개시된 주제를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0046] 본원에 설명된 화학 구조는 기존 표준에 따라 묘사된다. 또한, 묘사된 원자, 예컨대 탄소 원자가 불완전한 원자가를 포함하는 것처럼 보이면, 원자가는 반드시 명시적으로 묘사된 것은 아닐지라도 하나 이상의 수소 원자에 의해 충족된 것으로 받아들여야 한다. 수소 원자는 화합물의 일부를 뜻하는 것으로 이해되어야 한다.

[0047] 본원에서 사용된 용어는 단지 특정 실시양태를 설명하기 위해 사용된 것으로, 한정하려는 의도는 아니다. 단수형 "a", "an" 및 "the"는 내용이 달리 명시하지 않는 한 복수형도 포함한다는 점에 유의해야 한다. 따라서, 예를 들어 "화합물"을 함유하는 조성물에 대한 언급은 또한 2 이상의 화합물의 혼합물을 고려한다. 또한 "또는"이라는 용어는 문맥이 명백하게 달리 지시하지 않는 한 "및/또는"을 포함하는 의미로 일반적으로 사용된다는 점에 유의해야 한다. 또한, 용어 "포함한", "포함한다", "가지는", "가진다", "함께" 또는 이들의 변형이 상세한 설명 및/또는 청구범위에서 사용되는 한, 이러한 용어는 "포함하는"이라는 용어와 유사한 방식으로 포괄적인 것으로 의도된다.

[0048] 용어 "약" 또는 "대략"은 해당 분야의 숙련자에 의해 결정된 특정 값에 대해 허용 가능한 오차 범위 내를 의미하며, 이는 값이 어떻게 측정 또는 결정되는지, 즉 측정 시스템의 제한에 따라 부분적으로 달라질 것이다. 예를 들어, "약"은 당업계의 관행에 따라 1 이내 또는 1 초과의 표준 편차 이내를 의미할 수 있다. 대안적으로, "약"은 주어진 값의 20% 이하, 바람직하게는 10% 이하, 보다 바람직하게는 5% 이하, 더욱 바람직하게는 1% 이하의 범위를 의미할 수 있다. 대안적으로, 특히 생물학적 시스템 또는 과정과 관련하여, 상기 용어는 값의 10배 수 이내, 바람직하게는 5배 이내, 더욱 바람직하게는 2배 이내를 의미할 수 있다. 특정 값이 출원 및 청구범위에 기재된 경우, 달리 언급되지 않는 한 "약"이라는 용어는 특정 값에 대해 허용 가능한 오차 범위 내를 의미하는 것으로 받아들여야 한다.

[0049] 본원에 사용된 용어 "화합물", "활성 성분" 및 등가 표현은 임의로 적용 가능한 실시양태 중 임의의 것을 참조

하여 본 출원 및 미국 특허 제9,765,031호에 기재된 화합물, 예를 들어 구조식 I 및 I(a)에 포함되는 화합물을 지칭하고, 또한 예시적인 화합물, 예컨대 화합물 1 내지 3, 뿐만 아니라 적용 가능한 경우 이들의 약학적으로 허용되는 염, 호변이성질체 형태, 용매화물, 에스테르 및 전구약물을 포함한다. 화합물은 실제 용도로 중성 형태로 표시될 수 있지만, 화합물은 양쪽성 이온 형태도 포함하는 것으로 이해된다. 본원의 실시양태는 또한 화합물 중 하나 이상을 제외할 수 있다. 화합물은 화학 구조 또는 화학명으로 식별될 수 있다. 화학 구조와 화학명이 상충하는 경우 화학 구조가 우선한다.

[0050] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 적용 가능한 경우 구조의 모든 이성질체(예를 들어, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 및 기하학적(또는 형태적)) 형태; 예를 들어, 각 비대칭 중심에 대한 R 및 S 구성을 포함하는 것을 의미한다. 따라서, 단일 입체화학적 이성질체 뿐만 아니라 본 화합물의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 및 기하(또는 형태적) 혼합물 또한 본 설명의 범위 내에 있다. 달리 언급되지 않는 한, 치료 화합물은 또한 존재하는 경우 예시된 화합물의 모든 가능한 호변이성질체 형태를 포함한다. 이 용어는 또한 하나 이상의 원자가 자연에서 가장 풍부하게 발견되는 원자 질량과 다른 원자 질량을 갖는 동위원소 표지된 화합물을 포함한다. 본 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 ^2H (D), ^3H (T), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , 황의 동위원소 중 어느 하나 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 화합물은 또한 수화된 형태를 포함하는 용매화 형태 뿐만 아니라 비용매화 형태로 존재할 수 있다. 화합물은 다중 결정질 또는 무정형 형태로 존재할 수 있다. 그러나, 무정형 또는 실질적으로 무정형인 형태가 본원에서 고려하는 제형에 대해 바람직하다.

[0051] "무정형"이라는 표현은 일반적으로 결정의 장거리 질서 특성이 결여된 비결정 상태를 나타낸다. 본원에 사용된 "실질적으로 무정형"이라는 표현은 주로 무정형 상태인 고체 상태, 예를 들어 5 중량% 미만의 결정질 고체를 함유하는 고체 상태를 지칭한다. 고체의 무정형 특성은 X선 분말 회절(XRPD), 시차 주사 열량계(DSC) 또는 푸리에 변환(FT) 라만 분광법을 포함한 표준 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0052] 특정 거울상 이성질체가 바람직한 경우, 일부 실시양태에서 상응하는 거울상 이성질체가 실질적으로 없이 제공될 수 있고 또한 거울상 이성질체가 풍부할 수 있다. "거울상 이성질체가 풍부한"은 화합물이 하나의 거울상 이성질체의 비율이 훨씬 더 많은 것으로 구성되어 있음을 의미한다. 특정 실시양태에서, 화합물은 적어도 약 90 중량%의 바람직한 거울상 이성질체로 구성된다. 다른 실시양태에서, 화합물은 적어도 약 95 중량%, 98 중량%, 또는 99 중량%의 바람직한 거울상 이성질체로 구성된다. 바람직한 거울상 이성질체는 키랄 지지체 상의 고압 액체 크로마토그래피(HPLC) 또는 초임계 유체 크로마토그래피(SFC)를 포함하는 당업자에게 공지된 임의의 방법에 의해, 또는 키랄 염의 형성 및 결정화에 의해 라세미 혼합물로부터 분리될 수 있거나, 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다.

[0053] "약학적으로 허용되는 염"이라는 표현은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 본 명세서의 화합물의 염을 지칭한다. 약학적으로 허용되는 염은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 에스. 엠. 버지 등(S. M. Berge, et al.)은 [*J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977)]에 약학적으로 허용되는 염을 자세히 설명하였다. 염은 본 발명의 화합물의 최종 단위 및 정제 동안 동소에서 제조되거나, 화합물의 유리 염기 작용기를 적합한 유기 또는 무기산과 반응시키거나(산 부가염), 화합물의 산성 작용기를 적절한 유기 또는 무기 염기와 반응시킴으로써(염기 부가염) 별도로 제조될 수 있다.

[0054] 용어 "용매화물"은 물 및 비수성 용매 분자를 포함하는 하나 이상의 용매 분자와 본 화합물 중 하나의 물리적 회합을 지칭한다. 이 물리적 결합에는 수소 결합이 포함될 수 있다. 특정 예에서, 용매화물은, 예를 들어 하나 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입된 경우 분리될 수 있을 것이다. 용어 "용매화물"은 용액상 및 단리가능한 용매화물 모두를 포함한다. 예시적인 용매화물은 제한 없이 수화물, 반수화물, 에탄올레이트, 헤미에탄올레이트, n-프로판올레이트, 이소-프로판올레이트, 1-부탄올레이트, 2-부탄올레이트, 및 *International Conference on Harmonization (ICH), Guide for Industry, Q3C Impurities: Residual Solvents* (1997)에 기술된 클래스 3 용매와 같은 기타 생리학적으로 허용되는 용매의 용매화물을 포함한다. 따라서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 또한 각각의 이의 용매화물 및 이의 혼합물을 포함한다.

[0055] 본원에 사용된 "약학적으로 허용되는 에스테르"라는 표현은 생체 내에서 가수분해될 수 있고 인체에서 쉽게 분해되어 모 화합물 또는 이의 염을 남길 수 있는 것을 포함하는 본 설명의 방법에 의해 형성된 화합물의 에스테르를 지칭한다. 적합한 에스테르 기는 예를 들어 약학적으로 허용되는 지방족 카복실산, 특히 알칸산, 알켄산, 사이클로알칸산 및 알칸디오산으로부터 유도된 것을 포함하며, 여기서 각각의 알킬 또는 알케닐 부분은 유리하게는 6개 이하의 탄소 원자를 갖는다. 특정 에스테르의 예는 하이드록실기의 포르메이트, 아세테이트, 프로피오

네이트, 부티레이트, 아크릴레이트 및 에틸숙시네이트, 및 산성 기의 알킬 에스테르를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 다른 에스테르 그룹에는 설포네이트 또는 설페이트 에스테르가 포함된다.

[0056] 본원에 사용된 "약학적으로 허용되는 전구약물"이라는 표현은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고 합리적인 이점/위험 비율에 상응하고 의도된 용도에 효과적인 본 설명의 방법에 의해 형성된 화합물의 전구약물을 지칭한다. 본원에 사용된 "전구약물"은 대사 수단(예를 들어, 가수분해에 의해)에 의해 생체내에서 전환되어 본 설명의 화학식에 의해 기술된 임의의 화합물을 제공할 수 있는 화합물을 의미한다.

[0057] 달리 언급되지 않는 한, 약어가 또한 출원 전반에 걸쳐 사용될 수도 있으며, 이들 약어는 해당 분야에서 일반적으로 이해되는 의미를 갖도록 의도된다. 이러한 약어의 예에는 Me(메틸), Et(에틸), Pr(프로필), i-Pr(이소프로필), Bu(부틸), t-Bu(tert-부틸), i-Bu(이소부틸), s-Bu(sec-부틸), c-Bu(사이클로부틸), Ph(페닐), Bn(벤질), Bz(벤조일), CBz 또는 Cbz 또는 Z(카보벤질옥시), Boc 또는 BOC(tert-부톡시카보닐), 및 Su 또는 Suc(숙신이미드)가 포함된다.

[0058] 탄화수소 치환기에서 탄소 원자 수는 점두사 " C_x-C_y " 또는 " C_{x-y} "로 표시될 수 있으며, 여기서 x는 치환기에서 탄소 원자의 최소 수이고 y는 최대 수이다. 그러나, 점두사 " C_x-C_y " 또는 " C_{x-y} "가 정의에 의해 하나 이상의 헤테로 원자(들)를 포함하는 그룹과 연관되는 경우(예를 들어, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴 등), x 및 y는 탄소 원자뿐만 아니라 헤테로 원자(들)를 포함해 각각 사이클에서 원자의 최소 및 최대 수를 정의한다.

[0059] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 전형적으로 1 내지 20개의 탄소 원자를 함유하는 포화된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예를 들어, " C_1-C_8 알킬"은 1 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다. 알킬 라디칼의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, 네오펜틸, n-헥실, 헵틸, 옥틸 라디칼 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0060] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 하나 이상의 이중 결합 및 전형적으로 2 내지 20개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 예를 들어, " C_{2-8} 알케닐"은 2 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다. 알케닐 기는 예를 들어 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 1-메틸-2-부텐-1-일, 헵테닐, 옥테닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0061] 본원에 사용된 용어 "알킬닐"은 하나 이상의 삼중 결합 및 전형적으로 2 내지 20개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 예를 들어, " C_{2-8} 알킬닐"은 2 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다. 대표적인 알킬닐 기는 예를 들어 에티닐, 1-프로피닐, 1-부티닐, 헵티닐, 옥티닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0062] 용어 "사이클로알킬", "지환식", "탄소환식" 및 등가 표현은 3 내지 15개의 고리 구성원을 갖는 스피로(하나의 원자 공유), 융합(적어도 하나의 결합 공유) 또는 가교된(2개 이상의 결합 공유) 탄소환식 고리 시스템을 포함하는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 고리 시스템에서 포화 또는 부분 불포화(비방향족) 탄소환식 고리를 포함하는 기를 지칭한다. 사이클로알킬 기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥센-1-일, 사이클로헥센-2-일, 사이클로헥센-3-일, 사이클로헥실, 사이클로헥센-1-일, 사이클로헥센-2-일, 사이클로헥센-3-일, 사이클로헵틸, 비사이클로[4,3,0]노나닐, 노르보르닐 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 사이클로알킬이라는 용어는 비치환된 사이클로알킬 기 및 치환된 사이클로알킬 기 둘 다를 포함한다. 용어 " C_3-C_n 사이클로알킬"은 고리 구조에 3 내지 표시된 "n"개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬 기를 지칭한다. 탄소 수가 달리 명시되지 않는 한, 본원에 사용된 "저급 사이클로알킬" 기는 고리 구조에 3개 이상 8개 이하의 탄소 원자를 갖는다.

[0063] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클로알킬", "헤테로사이클릴", "복소환식 라디칼" 및 "복소환식 고리"는 상호교환가능하게 사용되며 화학적으로 안정한 3 내지 7-원 모노사이클릭 또는 7 내지 10-원의 포화되거나 부분적으로 불포화되고, 탄소 원자 외에, 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 4개의 상기 정의된 헤테로원자를 갖는 비사이클릭 복소환식 부분을 지칭한다. 헤테로사이클의 고리 원자와 관련하여 사용될 때, 용어 "질소"는 치환된 질소를 포함한다. 예로서, 산소, 황 또는 질소로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 고리에서, 질소는 N(3,4-디하이드로-2H-피롤에서와 같이), NH(피롤리딘에서와 같이), 또는 NR(N-치환된 피롤리딘에서와 같이)일 수 있다. 복소환식 고리는 화학적으로 안정한 구조를 초래하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 이의 펜던트 기에 부착될 수 있고 임의의 고리 원자는 임의로 치환될

수 있다. 헤테로사이클로알킬 기의 예는 1,3-디옥솔라닐, 피롤리디닐, 피롤리도닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 테트라하이드로디티에닐, 테트라하이드로티에닐, 티오모르폴리노, 티옥사닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 디티아닐, 디티올라닐, 디하이드로피라닐, 디하이드로티에닐, 디하이드로푸라닐, 3-아자비사이클로[3,1,0]헥사닐, 3-아자비사이클로[4,1,0]헵타닐, 퀴놀리지닐, 퀴누클리디닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다, 복소환식 기는 또한 복소환식 고리가 하나 이상의 아릴, 헤테로아릴, 또는 지환식 고리에 융합된 기, 예컨대 인돌리닐, 3H-인돌릴, 크로마닐, 크로메닐, 페난트리디닐, 2-아자비사이클로[2.2.1]헵타닐, 옥타하이드로인돌릴, 또는 테트라하이드로퀴놀리닐를 포함하며, 여기서 라디칼 또는 부착점은 헤테로사이클릴 고리 상에 있다. 헤테로사이클릴 기는 모노사이클릭 또는 비사이클릭일 수 있다. 용어 "헤테로사이클릴알킬"은 헤테로사이클릴에 의해 치환된 알킬 기를 지칭하며, 여기서 알킬 및 헤테로사이클릴 부분은 독립적으로 임의로 치환된다. 용어 " C_{3-n} 헤테로사이클로알킬"은 탄소 원자 및 헤테로원자를 포함하는 고리 구조에서 3 내지 표시된 "n"개의 원자수를 갖는 헤테로사이클로알킬 기를 지칭한다.

[0064] 본원에 사용된 용어 "부분 불포화"는 고리 원자 사이에 하나 이상의 이중 또는 삼중 결합을 포함하지만 방향족이 아닌 고리 부분을 지칭한다. "부분적으로 불포화된"이라는 용어는 다중 불포화 부위를 갖는 고리를 포함하도록 의도되지만, 본원에 정의된 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴 부분을 포함하는 것으로 의도되지 않는다.

[0065] 단독으로 또는 "아르알킬", "아르알콕시", "아릴옥시" 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 더 큰 부분의 일부로 사용되는 용어 "아릴"은 $4n+2$ 개의 공액 π (파이) 전자를 갖는 방향족 기를 지칭하며, 여기서 n은 총 6 내지 15개의 고리 구성원을 갖는 모노사이클릭 부분 또는 비사이클릭 또는 트리사이클릭 융합 고리 시스템에서 1 내지 3의 정수이며, 상기 시스템 내의 적어도 하나의 고리는 방향족이고, 시스템 내의 각 고리는 3 내지 7개의 고리 구성원을 포함한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 고리"와 상호교환적으로 사용될 수 있다. 본 설명의 특정 실시양태에서, "아릴"은 각각 하나 이상의 치환기를 가질 수 있는 페닐, 비페닐, 나프틸, 아줄레닐, 안트라실 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 방향족 고리 시스템을 지칭한다. 용어 "아르알킬" 또는 "아릴알킬"은 아릴 고리에 부착된 알킬 잔기를 지칭한다. 아르알킬의 예는 벤질, 페네틸 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 또한, 본원에서 사용되는 용어 "아릴"의 범위에는 방향족 고리가 하나 이상의 비방향족 고리에 융합된 기, 예컨대 인다닐, 인테닐, 프탈이미딜, 나프티미딜, 플루오레닐, 페난트리디닐, 또는 테트라하이드로나프틸 등이 포함된다. 용어 " C_{6-n} 아릴"은 고리 구조에 6 내지 표시된 "n"개의 원자수를 갖는 아릴 기를 지칭한다.

[0066] 단독으로 또는 예를 들어 "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아르알콕시"에서와 같이 더 큰 부분의 일부로서 사용되는 용어 "헤테로아릴"은 $4n+2$ 개의 공액 π (파이) 전자를 갖는 방향족 기를 지칭하며, 여기서 n은 1 내지 3의 정수이고(예를 들어, 5 내지 18개의 고리 원자를 갖고, 바람직하게는 5, 6, 또는 9개의 고리 원자를 가지며; 사이클릭 배열에서 공유되는 6, 10 또는 14개의 π 전자를 가짐); 탄소 원자 외에 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는다. 용어 "헤테로원자"는 질소, 산소 또는 황을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 질소 또는 황의 임의의 산화된 형태, 및 염기성 질소의 임의의 4급화 형태를 포함한다. 헤테로아릴은 단일 고리, 또는 2개 이상의 융합 고리일 수 있다. 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 또한 헤테로방향족 고리가 하나 이상의 아릴, 지환식 또는 복소환식 고리에 융합된 기를 포함하며, 여기서 라디칼 또는 부착 지점은 헤테로방향족 고리 상에 있다. 헤테로아릴 기의 비제한적인 예는 티에닐, 푸라닐(푸릴), 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 벤조티에닐(벤조티오페닐), 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 피롤로피리디닐(예를 들어, 피롤로[3,2-b]피리디닐 또는 피롤로[3,2-c]피리디닐), 피라졸로피리디닐(예를 들어, 피라졸로[1,5-a]피리디닐), 푸로피리디닐, 퓨리닐, 이미다조피라지닐(예를 들어, 이미다조[4,5-b]피라지닐), 퀴놀릴(퀴놀리닐), 이소퀴놀릴(이소퀴놀리닐), 퀴놀로닐, 이소퀴놀로닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀살리닐, 4H-퀴놀리지닐, 나프티리디닐 및 프테리디닐 카바졸릴, 아크리디닐, 페난트리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사진, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 및 피리도[2,3-b]-1,4-옥사진-3(4H)-온을 포함한다. 헤테로아릴 기는 모노- 또는 비사이클릭일 수 있다. 헤테로아릴 기는 임의로 치환된 고리를 포함한다. 용어 "헤테로아르알킬"은 헤테로아릴에 의해 치환된 알킬 기를 지칭하며, 여기서 알킬 및 헤테로아릴 부분은 독립적으로 임의로 치환된다. 예는 피리디닐메틸, 피리미디닐메틸 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 용어

"C_{5-n} 헤테로아릴"은 탄소 원자 및 헤테로원자를 포함하는 고리 구조에 5 내지 표시된 "n"개의 원자수를 갖는 헤테로아릴 기를 지칭한다.

[0067] 용어 "할로젠"은 할로젠 원자, 즉 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자, 바람직하게는 불소 또는 염소를 나타낸다.

[0068] 본원에 기재된 바와 같이, 본 명세서의 화합물은 "임의로 치환된" 부분을 함유할 수 있다. 일반적으로, "임의로"라는 용어가 앞에 오든 그렇지 않든, 용어 "치환된"은 지정된 부분의 하나 이상의 수소가 적합한 치환기로 대체됨을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, "임의로 치환된" 기는 기의 각 치환 가능한 위치에 적합한 치환기를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조에서 하나 이상의 위치가 특정 기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있는 경우, 치환기는 각 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 본 명세서에서 구상되는 치환기의 조합은 바람직하게는 화학적으로 안정하거나 화학적으로 실현가능한 화합물의 형성을 초래하는 것이다. 본원에 사용된 용어 "화학적으로 안정한"은 이들의 생성, 검출, 및 특정 실시양태에서 이들의 회수, 정제 및 본원에 개시된 목적 중 하나 이상을 위한 사용을 허용하는 조건에 놓이는 경우 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 지칭한다.

[0069] 따라서 용어 "임의로 치환된"은 해당 기에서의 1, 2 또는 3개 이상의 수소 원자가 F, Cl, Br, I, OH, CO₂H, 알콕시, 옥소, 티오옥소, NO₂, CN, CF₃, NH₂, NH알킬, NH알케닐, NH알키닐, NH사이클로알킬, NH아릴, NH헤테로아릴, NH복소환식, 디알킬아미노, 디아릴아미노, 디헤테로아릴아미노, O-알킬, O-알케닐, O-알키닐, O-사이클로알킬, O-아릴, O-헤테로아릴, O-할로알킬, O-복소환식, C(O)알킬, C(O)알케닐, C(O)알키닐, C(O)사이클로알킬, C(O)아릴, C(O)헤테로아릴, C(O)헤테로사이클로알킬, CO₂알킬, CO₂알케닐, CO₂알키닐, CO₂사이클로알킬, CO₂아릴, CO₂헤테로아릴, CO₂헤테로사이클로알킬, OC(O)알킬, OC(O)알케닐, OC(O)알키닐, OC(O)사이클로알킬, OC(O)아릴, OC(O)헤테로아릴, OC(O)헤테로사이클로알킬, C(O)NH₂, C(O)NH알킬, C(O)NH알케닐, C(O)NH알키닐, C(O)NH사이클로알킬, C(O)NH아릴, C(O)NH헤테로아릴, C(O)NH헤테로사이클로알킬, OCO₂알킬, OCO₂알케닐, OCO₂알키닐, OCO₂사이클로알킬, OCO₂아릴, OCO₂헤테로아릴, OCO₂헤테로사이클로알킬, OC(O)NH₂, OC(O)NH알킬, OC(O)NH알케닐, OC(O)NH알키닐, OC(O)NH사이클로알킬, OC(O)NH아릴, OC(O)NH헤테로아릴, OC(O)NH헤테로사이클로알킬, NHC(O)알킬, NHC(O)알케닐, NHC(O)알키닐, NHC(O)사이클로알킬, NHC(O)아릴, NHC(O)헤테로아릴, NHC(O)헤테로사이클로알킬, NHC(O)NH₂, NHC(O)NH알킬, NHC(O)NH알케닐, NHC(O)NH알키닐, NHC(O)NH사이클로알킬, NHC(O)NH아릴, NHC(O)NH헤테로아릴, NHC(O)NH헤테로사이클로알킬, NHC(S)NH₂, NHC(S)NH알킬, NHC(S)NH알케닐, NHC(S)NH알키닐, NHC(S)NH사이클로알킬, NHC(S)NH아릴, NHC(S)NH헤테로아릴, NHC(S)NH헤테로사이클로알킬, NHC(NH)NH₂, NHC(NH)NH알킬, NHC(NH)NH알케닐, NHC(NH)NH알키닐, NHC(NH)NH사이클로알킬, NHC(NH)NH아릴, NHC(NH)NH헤테로아릴, NHC(NH)NH헤테로사이클로알킬, NHC(NH)알킬, NHC(NH)알케닐, NHC(NH)알키닐, NHC(NH)사이클로알킬, NHC(NH)아릴, NHC(NH)헤테로아릴, NHC(NH)헤테로사이클로알킬, C(NH)NH알킬, C(NH)NH알케닐, C(NH)NH알키닐, C(NH)NH사이클로알킬, C(NH)NH아릴, C(NH)NH헤테로아릴, C(NH)NH헤테로사이클로알킬, S(O)알킬, S(O)알케닐, S(O)알키닐, S(O)사이클로알킬, S(O)아릴, S(O)₂알킬, S(O)₂알케닐, S(O)₂알키닐, S(O)₂사이클로알킬, S(O)₂아릴, S(O)헤테로아릴, S(O)헤테로사이클로알킬, SO₂NH₂, SO₂NH알킬, SO₂NH알케닐, SO₂NH알키닐, SO₂NH사이클로알킬, SO₂NH아릴, SO₂NH헤테로아릴, SO₂NH헤테로사이클로알킬, NHSO₂알킬, NHSO₂알케닐, NHSO₂알키닐, NHSO₂사이클로알킬, NHSO₂아릴, NHSO₂헤테로아릴, NHSO₂헤테로사이클로알킬, CH₂NH₂, CH₂SO₂CH₃, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬, 탄소환식, 복소환식, 폴리알콕시알킬, 폴리알콕시, 메톡시메톡시, 메톡시메톡시, SH, S-알킬, S-알케닐, S-알키닐, S-사이클로알킬, S-아릴, S-헤테로아릴, S-헤테로사이클로알킬, 또는 메틸티오메틸을 포함하나 이에 제한되지 않는 치환기로 독립적인 대체에 의해 치환되거나 치환되지 않은 기를 지칭한다.

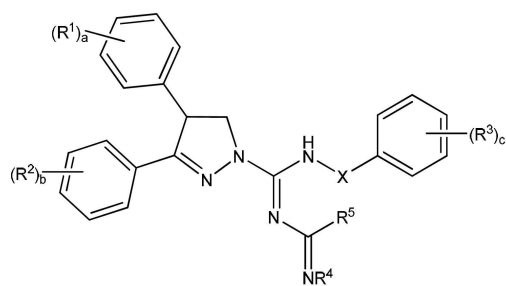
[0070] 개발 노력을 하는 동안, 본원의 화합물, 특히 하기 화합물 1은 결정형인 경우 본질적으로 불용성이어서 경구 생체이용률이 매우 낮다는 것을 발견하였다. 따라서, 실질적으로 향상된 경구 생체이용률을 달성하기 위한 적절한 공정 및 제형을 확인하려는 데 노력을 기울였다.

[0071] 따라서, 본 기술은 화합물이 이의 결정형으로 되돌아가는 것을 방지하는 고체 매트릭스 중의 무정형 화합물의

고체 분산체의 제조, 이러한 고체 분산체, 이를 포함하는 조성물 및 고체 투여 형태 및 이의 의학적 용도에 관한 것이다. 고체 분산체는 예를 들어 입자, 분말 등의 형태일 것이다.

[0072] 본 발명의 고체 분산체에 대해 고려되는 화합물은 모든 목적을 위해 그 전체가 참고로 본 명세서에 포함되는 미국 특허 제9,765,031호에 정의된 것과 같으며, 다음 단락에서 본 명세서에 정의된 것들을 포함한다. 화학적 부분을 언급할 때, 변수의 정의에서 화학 기들 목록의 언급은 단일 기 또는 나열된 기의 조합으로 해당 변수의 정의를 포함한다. 유사하게, 본원에서 실시양태에 대한 언급은 그 실시양태를 임의의 단일 실시양태로서 또는 임의의 다른 실시양태 또는 이의 부분과 조합하여 포함한다. 이와 같이, 다음 실시양태들은 단독으로 또는 적용 가능한 경우 조합하여 존재한다.

[0073] 본원에 정의된 예시적인 화합물은 화학식 I, 또는 이의 호변이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염으로 나타내어지고, 여기서 화합물은 실질적으로 무정형이다:



화학식 I

[0074]

[0075] 상기 식에서,

[0076] R^1 , R^2 , 및 R^3 는 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 할로젠, 시아노, 니트로, 하이드록시, 임의로 치환된 알콕시, 아미노, 임의로 치환된 설포닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카복실, 아실, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 포스포닐, 임의로 치환된 포스피닐, 임의로 치환된 보로네이트, 임의로 치환된 실릴, 및 이미노로부터 선택되고;

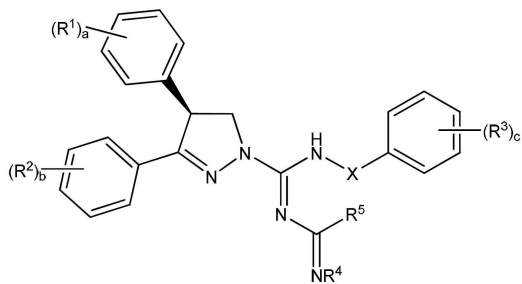
[0077] R^4 는 H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 할로젠, 시아노, 니트로, 하이드록시, 임의로 치환된 알콕시, 아미노, 임의로 치환된 설포닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카복실, 아실, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 포스포닐, 임의로 치환된 포스피닐, 임의로 치환된 보로네이트, 임의로 치환된 실릴, 및 이미노로부터 선택되고;

[0078] R^5 는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 할로젠, 시아노, 니트로, 하이드록시, 임의로 치환된 알콕시, 아미노, 임의로 치환된 알킬C(O)NH, 임의로 치환된 설포닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카복실, 아실, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 포스포닐, 임의로 치환된 포스피닐, 임의로 치환된 보로네이트, 임의로 치환된 실릴, 및 이미노로부터 선택되고;

[0079] X는 SO_2 및 C=O로부터 선택되고;

[0080] a, b, 및 c 는 각각 독립적으로, 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0081] 상기 화학식에서, 바람직한 예는 S 배열의 것, 예를 들어 화학식 I(a)의 것을 포함한다:



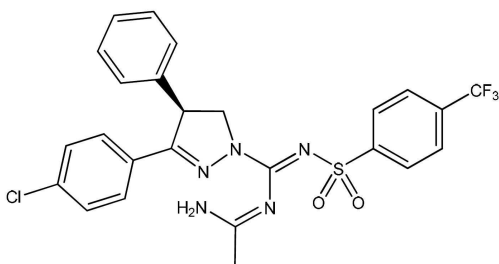
화학식 I(a)

[0082]

[0083] 상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X, a, b, 및 c는 상기 정의된 바와 같다.

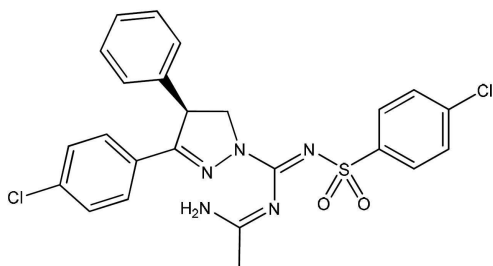
[0084] 화학식 I 및 I(a)의 화합물의 일부 예에서, R^4 는 H이다. 다른 예에서, R^5 는 CC_{1-6} 알킬 (예를 들어 메틸) 또는 C_{1-6} 알킬C(O)NH (예를 들어 $CH_3C(O)NH$)이다. 바람직한 예에서, X는 SO_2 이다. 일부 경우에, a는 0이고 R^1 은 존재하지 않으며, 즉, 아릴 기의 5개 유리 탄소 원자 모두가 수소 원자에 연결되어 있다. 바람직하게는, b는 1이고 R^2 는 할로젠이고/거나, c는 1이고 R^3 은 할로젠(예를 들어, 염소) 또는 할로젠화 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 트리플루오로메틸이다.

[0085] 화학식 I(a)의 화합물의 예는 미국 특허 제9,765,031호에 기재되어 있다. 예를 들어, 화합물은 화합물 1 내지 26, 또는 이의 호변이성질체 또는 염으로부터 선택된다:



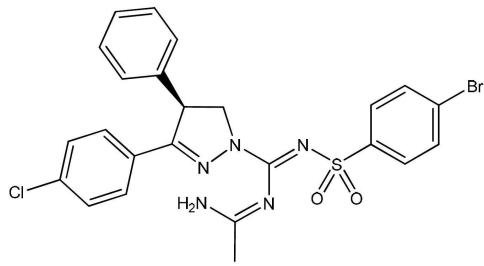
화합물 1

[0086]

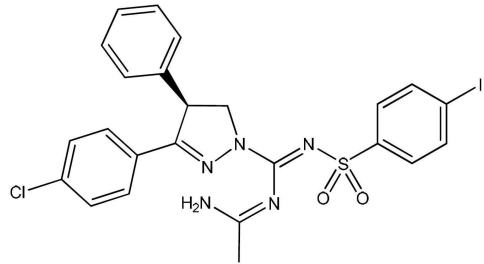


화합물 2

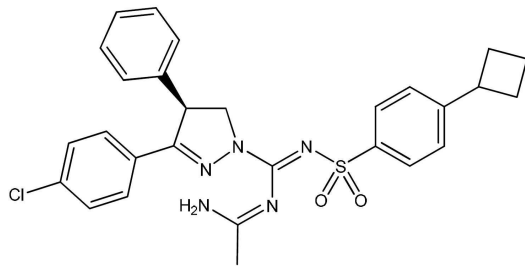
[0087]



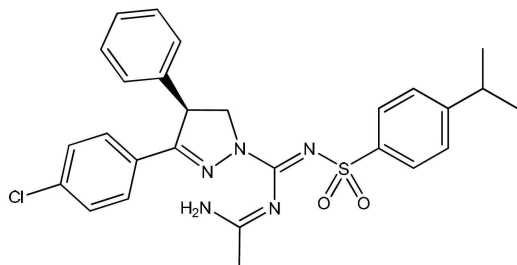
화합물 3



화합물 4



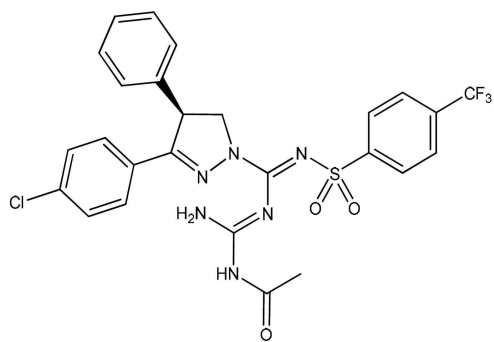
화합물 5



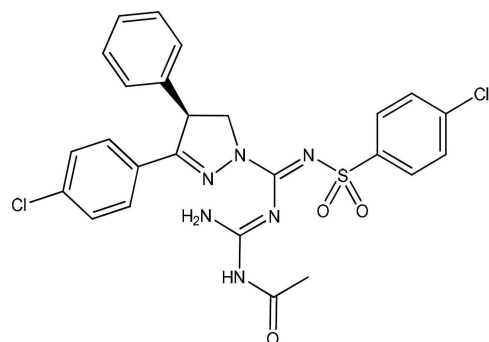
화합물 6

[0088]

[0089]

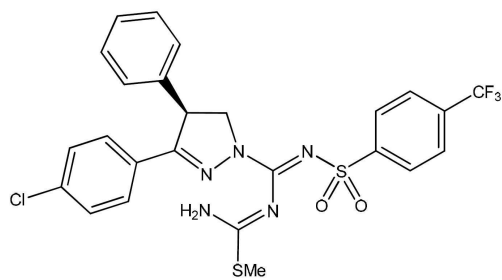


화합물 7

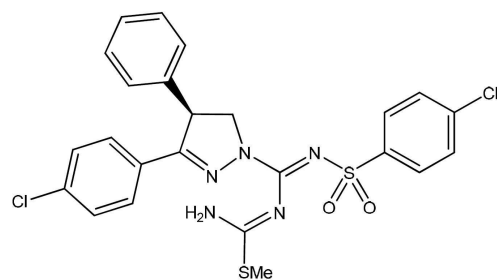


화합물 8

[0090]

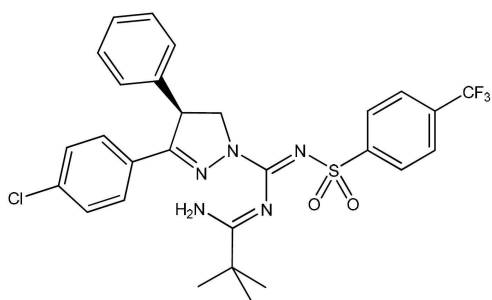


화합물 9

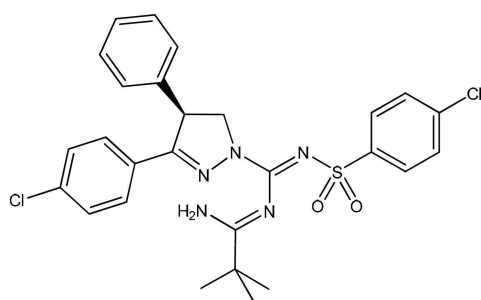


화합물 10

[0091]

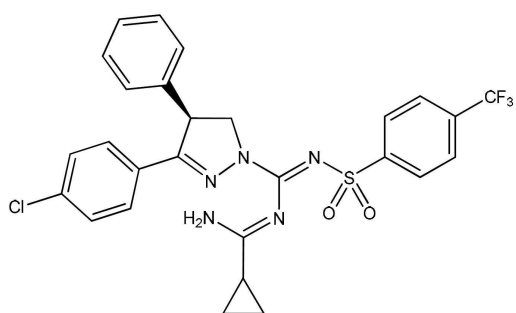


화합물 11

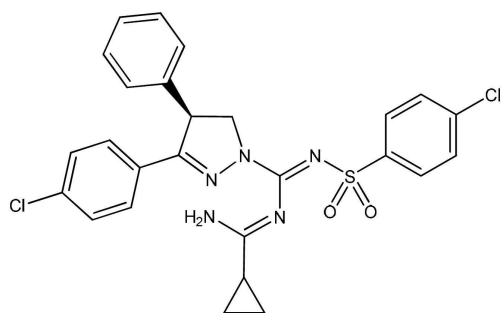


화합물 12

[0092]

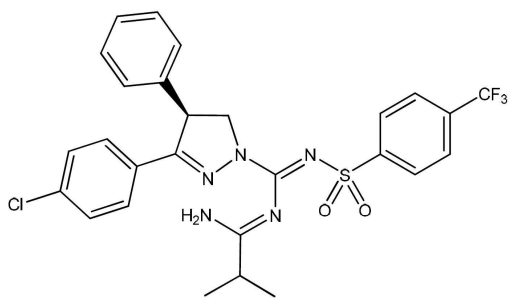


화합물 13

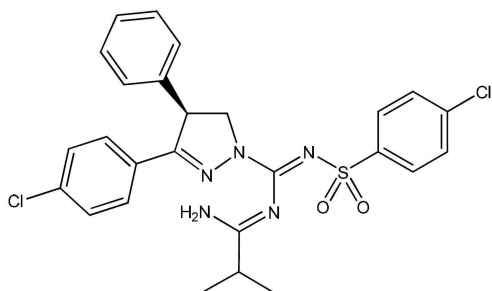


화합물 14

[0093]

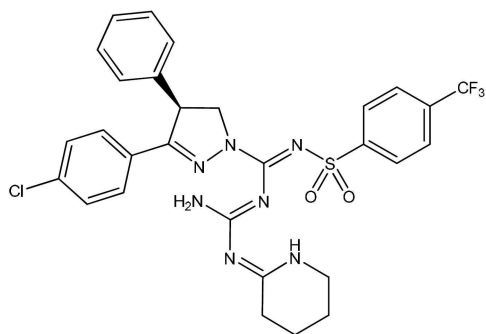


화합물 15

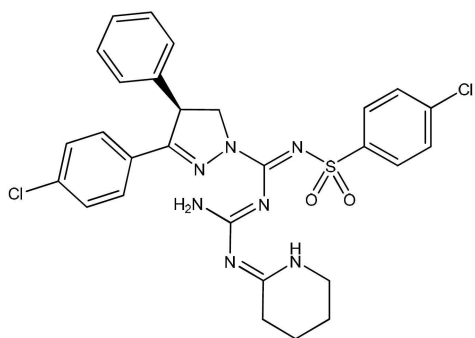


화합물 16

[0094]

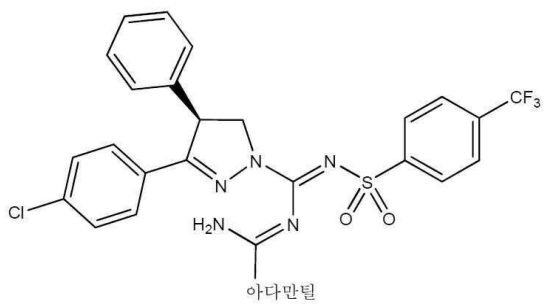


화합물 17



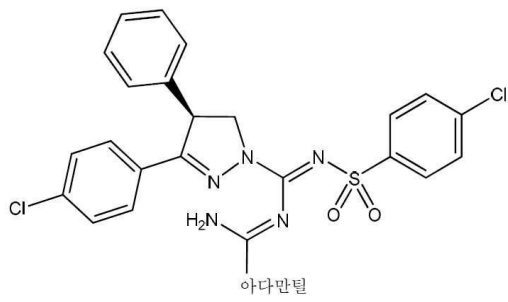
화합물 18

[0095]

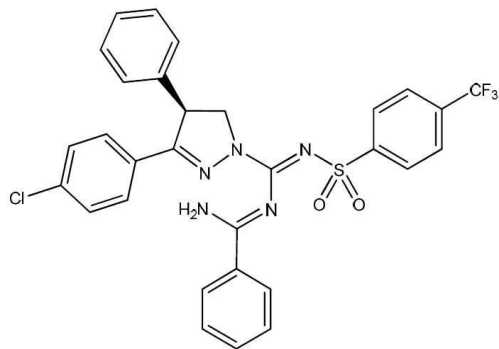


화합물 19

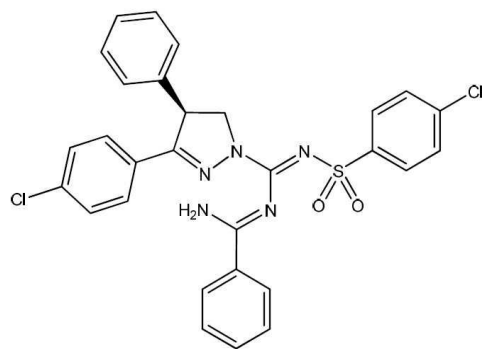
[0096]



화합물 20

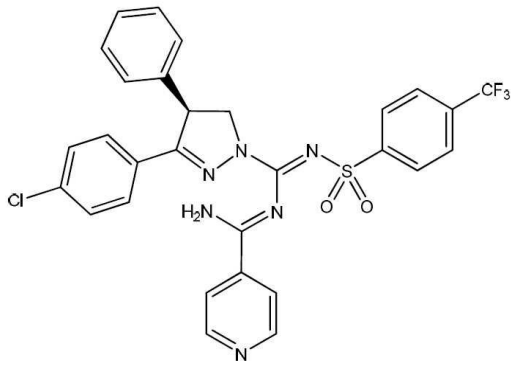


화합물 21

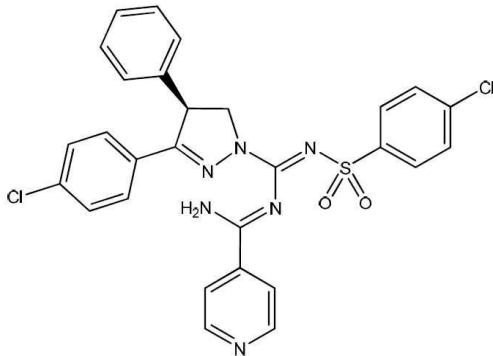


화합물 22

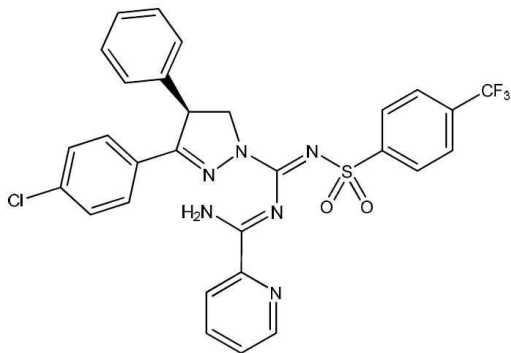
[0097]



화합물 23

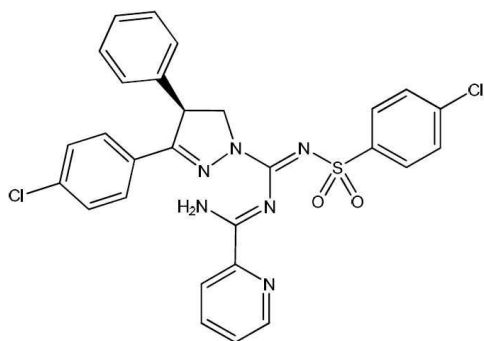


화합물 24



화합물 25

[0098]



화합물 26

[0099]

[0100]

이들 화합물은 미국 특허 제9,765,031호에 기재된 바와 같은 통상적인 화학적 합성에 의해 제조될 수 있다. 당업자에 의해 인식될 수 있는 바와 같이, 본원의 화학식의 화합물을 합성하는 추가 방법은 당업자들에게 자명할 것이다. 추가로, 다양한 합성 단계는 원하는 화합물을 제공하기 위해 다른 차례 또는 순서로 수행될 수 있다.

[0101]

상기 나타난 바와 같이, 화합물은 본 고체 분산체에 포함되는 경우 실질적으로 무정형 상태일 것이다. 예를 들어, 고체 분산체 내 화합물은 5% 미만의 결정형, 또는 2% 미만의 결정형, 또는 1% 미만의 결정형, 또는 심지어

는 0.5% 미만의 결정형을 포함한다.

- [0102] 화합물은 결정질 상태로의 재전환을 방지하는 매트릭스에 분산된다. 바람직하게는, 매트릭스는 적어도 50℃, 또는 적어도 80℃, 또는 적어도 100℃, 또는 적어도 120℃, 또는 적어도 140℃, 또는 50℃ 내지 200℃, 또는 80℃ 내지 200℃, 또는 100℃ 내지 180℃의 유리 전이 온도를 갖는 약학적으로 허용되는 중합체를 포함한다.
- [0103] 중합체의 예는 적어도 50℃의 유리 전이 온도를 갖는 폴리비닐피롤리돈 및 이의 공중합체, 셀룰로스 및 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리락트산 및 폴리메타크릴레이트를 포함한다. 이들 중합체는 또한 유기 용매에 용해되어야 하고 경시적으로 화학적으로 안정해야 한다. 예를 들어, 중합체는 평균 분자량이 5,000 내지 100,000인 폴리비닐피롤리돈 또는 이의 공중합체(예를 들어, N-비닐-2-피롤리돈 및 비닐 아세테이트 공중합체)이다. 대안적으로, 중합체는 에스테르화된 하이드록시알킬 메틸셀룰로스와 같은 셀룰로스 유도체이며, 그 예로는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트가 있다.
- [0104] 고체 분산체에서 중합체와 화합물의 중량비는 화합물의 안정적인 무정형 상태를 달성하기 위해 조정될 수 있으며, 이는 화합물에 따라 달라질 것이다. 중합체:화합물 중량비의 예는 1:2 내지 10:1, 또는 1:1 내지 6:1, 또는 1:1 내지 4:1, 또는 2:1 내지 5:1, 또는 3:1 내지 5:1, 또는 1:1 내지 3:1이다.
- [0105] 일부 바람직한 대안에서, 고체 분산체는 약학적으로 허용되는 계면활성제를 추가로 포함한다. 계면활성제의 예는 장쇄 알킬 또는 알케닐 설페이트 염(예를 들어, C₈-C₂₀ 알코올의 설페이트, 예컨대 소듐 라우릴 설페이트, 소듐 라우레스 설페이트, 암모늄 라우릴 설페이트, 소듐 파레스 설페이트 등); 알킬 설포네이트 염(예를 들어, 퍼플루오로옥탄설포네이트, 퍼플루오로부탄설포네이트, 도쿠세이트 등); 소르비탄 장쇄 카복실산 에스테르(예를 들어, 올레에이트, 스테아레이트, 라우레이트 등과 같은 C₈-C₂₀ 카복실산); 폐길화된 소르비탄 장쇄 카복실산 에스테르(예를 들어, Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80); 폴리에틸렌-폴리프로필렌 글리콜 블록 공중합체(예를 들어, 폴록사머); 폐길화 또는 비폐길화 모노, 디 및 트리글리세리드 장쇄 카복실산 에스테르(예를 들어, PEG-4, -6 또는 -8, C₈-C₂₀ 알킬 카복실산 트리글리세리드); 폴리에틸렌 및/또는 폴리프로필렌 글리콜 알콕실레이트; 알킬페놀 알콕실레이트; 폴리에틸렌 및/또는 폴리프로필렌 글리콜의 알킬페놀 유도체(예를 들어, Triton X-100); 및 수크로스 장쇄 카복실산 에스테르, 또는 이들의 조합을 포함한다. 예를 들어, 계면활성제는 소듐 라우릴 설페이트, 소듐 라우레스 설페이트, 암모늄 라우릴 설페이트, 소듐 파레스 설페이트 등과 같은 장쇄 알킬 설페이트이다.
- [0106] 계면활성제가 존재하는 경우, 고체 분산체 중 중합체 대 계면활성제의 중량비는 균질한 분산체를 얻도록 조정될 것이며, 사용된 화합물, 중합체 및 계면활성제에 따라 달라진다. 중합체:계면활성제의 중량비는 5:1 내지 20:1, 또는 10:1 내지 15:1의 범위이다.
- [0107] 본 발명의 고체 분산체는 건식 또는 습식 혼합 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 방법은 고속 음향 혼합, 압출, 유성 혼합, 볼 밀링 및 기타 유사한 혼합 방법을 포함하거나, 중합체 및 선택적인 계면활성제와 함께 용해되고 분무 건조와 같은 방법으로 건조되어 고체 분산체를 형성할 수 있다.
- [0108] 본원에 정의된 고체 분산체는 대상체에 투여하기 위한 고체의 경구 약학적 조성물로 제형화될 수 있으며, 고체 분산체는 임의로 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 혼합된다. 일부 예에서, 활성 화합물은 5 중량% 내지 50 중량%, 또는 10 중량% 내지 40 중량%의 농도로 경구 제형에 존재한다.
- [0109] "약학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제"라는 표현 및 등가 표현은 화합물의 약리학적 활성 또는 제형화되는 고체 분산체의 무결성을 파괴하지 않는 무독성 담체, 희석제 또는 부형제를 지칭한다. 본 개시내용의 조성물에 사용될 수 있는 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제는 결합제, 감미료, 붕해제, 희석제, 향미제, 코팅제, 보존제, 윤활제, 및/또는 중합체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0110] 결합제의 예로는 미정질 셀룰로스 및 카복시메틸셀룰로스와 같은 셀룰로스 기반 물질 및 아카시아 검, 젤라틴, 옥수수 전분, 트라가칸트 검, 알긴산나트륨 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)과 같은 기타 결합제가 포함된다. 감미료의 예로는 수크로스, 락토스, 글루코스, 아스파탐 또는 사카린이 포함된다. 붕해제는 옥수수 전분, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 크산탄 검, 벤토나이트, 알긴산 또는 한천을 포함한다. 희석제의 예는 락토스, 소르비톨, 만니톨, 텍스트로스, 카올린, 셀룰로스, 탄산칼슘, 규산칼슘 또는 인산칼슘을 포함한다. 향미제에는 페퍼민트 오일, 윈터그린 오일, 체리, 오렌지 또는 라즈베리 향미제가 포함된다. 코팅제는 아크릴산 및/또는 메타크릴산 및/또는 이들 에스테르의 중합체 또는 공중합체, 왁스, 지방 알코올, 제인, 셀락 또는 글루텐을 포함한다. 적합한 방부제는 벤조산나트륨, 비타민 E, 알파-토코페롤, 아스코르브산, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤 또는 중

아황산나트륨을 포함한다. 적합한 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 올레산나트륨, 염화나트륨 또는 활석을 포함한다. 부형제의 예는 폴리비닐피롤리돈(PVP), 폴리비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체(PVP-VA), 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 히프로멜로스-아세테이트-숙시네이트(HPMCAS) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 중합체를 추가로 포함할 수 있다.

[0111] 예를 들어, 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 캡슐, 정제, 환제 및 과립을 포함한다. 바람직한 대안에서, 조성물은 본원에 기재된 고체 분산체 및 선행 단락에서 정의된 바와 같은 적어도 하나의 결합제를 포함하는 고체 투여 형태이며, 결합제는 바람직하게는 미정질 셀룰로스를 포함한다.

[0112] 고체 분산체 및 조성물은 또한 연질 및 경질 충전 캡슐의 충전제로서 사용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 셀, 예컨대 장용 코팅 및 제약 제형화 기술 분야에 널리 공지된 기타 코팅으로 제조될 수 있다. 이들은 선택적으로 불투명화제를 함유할 수 있고 또한 장관의 특정 부분에서 선택적으로 지연된 방식으로 활성 성분(들)만을 또는 우선적으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 조성물은 또한 상기 언급된 바와 같은 하나 이상의 부형제와 함께 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다.

[0113] 본원에 사용된 용어 "유효량"은 예를 들어 연구원 또는 임상의가 찾고 있는 조직, 시스템, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어 낼 약물 또는 약제의 양을 의미한다. 또한, "치료적 유효량"이라는 용어는 그러한 양을 투여받지 않은 해당 대상체와 비교하여 질환, 장애 또는 이의 증상의 치료, 치유, 예방 또는 개선, 또는 질환이나 장애의 진행 속도의 감소를 초래하는 임의의 양을 의미한다. 이 용어는 또한 정상적인 생리 기능을 향상시키는 데 효과적인 양을 그 범위 내에 포함한다.

[0114] 본원에 사용된 용어 "치료", "치료한다" 및 "치료하는"은 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 장애, 또는 이의 하나 이상의 증상을 역전시키거나, 완화시키거나, 발병을 지연시키거나 진행을 억제하는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 치료는 하나 이상의 증상이 발생한 후에 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 치료는 증상의 부재하에 투여될 수 있다. 예를 들어, 치료는 증상의 발병 이전에 감수성인 개체에게 투여될 수 있다(예를 들어, 증상의 이력에 비추어 및/또는 유전적 또는 기타 감수성 인자에 비추어). 예를 들어, 증상의 재발을 예방하거나 지연시키기 위해 증상이 해결된 후에도 치료를 계속할 수 있다.

[0115] 본원에 사용된 용어 "환자" 또는 "대상체"는 포유동물과 같은 동물을 지칭한다. 따라서 대상체는 예를 들어 마우스, 래트, 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 기니피그, 인간을 포함한 영장류 등을 지칭할 수 있다. 바람직하게는 대상은 인간이다.

[0116] 본 발명의 고체 분산체에 포함된 화합물은 예를 들어 미국 특허 제9,765,031호에 기술된 것과 같이 칸나비노이드 수용체 CB₁의 역제가 나타나는 질환 및 장애의 치료에 유용하다. 이러한 질환 및 장애는 일반적으로 당뇨병 및 대사 장애(예를 들어, 대사 증후군)와 관련이 있다. 바람직하게는, 활성 성분은 말초 조직(예를 들어, 지방 조직, 간, 근육, 폐, 신장, 대식세포, 체장 베타 세포 및 위장관)의 CB₁ 수용체를 선택적으로 표적화하지만, 뇌 조직의 CB₁ 수용체와 상호작용하지 않음으로써 CNS 관련 부작용을 피하거나 감소시킨다.

[0117] 본 화합물의 효과는 음식물 섭취 감소, 체중 감소, 인슐린 및 렙틴 저항성 역전, 간 지방증(지방간) 역전 및 이상지질혈증 개선을 포함할 수 있다. 치료하고자 하는 질환 및 장애의 예로는 비만, 당뇨병(I형 또는 II형), 비알코올성 및 알코올성 지방간 질환(인슐린 저항성에 대한 위험 인자), 비만 동반 질환, 당뇨병 동반 질환, 프라더-윌리 증후군(PWS), 프로오피오멜라노코르틴(POMC) 결핍 비만, LepR 결핍 비만, POMC 이형 결핍 비만, POMC 후성적 장애, 바르데-비들 증후군, 알스트룽 증후군, 동맥경화성 심장 질환을 일으킬 위험이 있는 이상지질혈증, 당뇨병성 신장병, 특발성 폐섬유증(IPF) 및 헤르만스키-푸들라크 증후군 폐섬유증(HPS-PF)과 같은 섬유증 및 섬유성 질환, 및 통풍을 포함한다. 예를 들어, 비만의 동반 질환은 대사 증후군, 치매, 심장 질환, 고혈압, 당뇨병, 위장 장애, 월경 불순, 퇴행성 관절염, 정맥 울혈성 궤양, 폐 저환기 증후군, 수면 무호흡증, 코골이, 관상동맥 질환, 동맥경화 질환, 가성 뇌종양, 골관절염, 고콜레스테롤, 및 간, 난소, 자궁경부, 자궁, 유방, 전립선 또는 담낭의 악성 종양 발병률 상승으로부터 선택된다. 바람직한 예에서, 질환 또는 장애는 당뇨병(1형 또는 2형), 비만, 및 비-알코올성 지방간 질환(예를 들어, 비-알코올성 지방간염)을 포함한다. 당뇨병(1 또는 2형)의 동반 질환은 당뇨병성 신병증, 만성 신장 질환, 당뇨병성 망막병증, 및 말초 및 자율 신경병증을 포함한다.

[0118] 본 발명의 고체 분산체 및 조성물은 또한 대상체에서 지방 조직의 침착을 예방하거나 역전시키는 방법에 사용될 수 있으며, 비만의 발병률 또는 중증도의 감소에 기여하고 차례로 관련된 동반 질환의 발병률 또는 중증도를 감

소시킬 것으로 예상된다.

- [0119] 본 설명은 본 설명의 고체 분산체 또는 조성물을 이를 필요로 하는 것으로 확인된 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 장애(본원에 설명됨)를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 기재된 장애에 대한 치료를 필요로 하는 환자의 식별은 당업자의 능력 및 지식 범위 내에 있다. 당해 방법으로 치료될 수 있는 상기 장애가 발생할 위험이 있는 환자를 식별하는 특정 방법은 가족력 및 대상 환자에서 해당 질환 상태의 발병과 관련된 위험 요소의 존재와 같이 의료 분야에서 인정되는 것이다. 당업자는 예를 들어 임상 검사, 신체 검사, 병력/가족력 및 유전적 결정을 사용하여 이러한 후보 환자를 쉽게 식별할 수 있다.
- [0120] 대상체에서 치료의 효능을 평가하는 방법은 당업계에 잘 알려진 방법에 의해 장애의 치료전 증상을 결정한다. 다음, 치료적 유효량의 본 설명의 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 화합물 투여 후 적절한 기간(예를 들어, 1주, 2주, 1개월, 6개월) 후, 장애의 증상이 다시 결정된다. 장애의 증상 및/또는 바이오마커의 변조(예를 들어, 감소)는 치료의 효능을 나타낸다. 장애의 증상 및/또는 바이오마커는 치료 전반에 걸쳐 주기적으로 결정될 수 있다. 예를 들어, 장애의 증상 및/또는 바이오마커는 치료의 추가 효능을 평가하기 위해 수일, 수주 또는 수개월마다 확인될 수 있다. 장애의 증상 및/또는 바이오마커의 감소는 치료가 효과적임을 나타낸다.
- [0121] 본원에 제공된 약학적 조성물은 경구 투여에 적합하다. 이러한 제형은 음식과 함께 또는 음식 없이 투여될 수 있다. 고체 분산체 또는 조성물은 투여의 용이성과 투여량의 균일성을 위해 단위 투여 형태로 제형화된다. 본원에 사용된 표현 "단위 투여 형태"는 치료될 환자에 적합한 물리적으로 분리된 제제 단위를 지칭한다. 그러나, 본 개시내용의 고체 분산체 및 조성물의 총 일일 사용량은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 주치의에 의해 결정될 것임이 이해될 것이다.
- [0122] 단일 투여 형태에 포함될 수 있는 고체 분산체의 양은 치료할 환자(예를 들어, 어린이 대 성인 등) 및 분산체에 포함된 특정 화합물에 따라 달라질 것이다. 제공된 조성물은, 예를 들어 0.01 내지 20 mg/kg 체중/일의 화합물의 총 1일 투여량이 이러한 조성물을 투여받는 환자에게 투여될 수 있도록 제형화될 수 있다. 단일 용량 조성물은 이러한 양을 함유할 수 있거나, 총 1일 용량이 다중 복용 형태로 나뉘어 예를 들어 1일 1회, 2회 또는 3회 복용될 수 있다. 예를 들어, 단일 용량은 5 내지 500 mg, 또는 20 내지 200 mg의 활성 성분을 포함할 수 있다. 치료 요법은 단일 용량으로 또는 다중 용량으로 나누어 하루에 약 10 mg 내지 약 1000 mg의 본 발명의 화합물(들)의 총량을 환자에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0123] 화합물의 총 1일 용량은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 주치의에 의해 결정될 것임이 이해될 것이다. 예를 들어, 특정 환자에 대한 특정 용량 또는 치료 요법은 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 배설 속도, 약물 조합, 치료 의사의 판단, 질환 또는 장애와 관련된 증상의 중증도를 비롯한 다양한 요인에 따라 달라질 것이다.
- [0124] 치료될 질환 또는 장애에 따라, 추가 치료제가 또한 본 개시내용의 조성물에 존재하거나 별도로 공동-투여될 수 있다. 본 발명의 고체 분산체 및 제형과 조합하여 사용될 수 있는 추가 치료제의 비제한적인 예는 항당뇨병제, 콜레스테롤 저하제, 항염증제, 항균제, 기질 메탈로프로테이나제 억제제, 리폭시게나제 억제제, 사이토카인 길항제, 면역억제제, 항암제, 항바이러스제, 사이토카인, 성장 인자, 면역조절제, 프로스타글란딘, 또는 항혈관과증식 화합물을 포함한다. 치료는 또한 수술, 방사선 요법(예를 들어, 감마 방사선, 중성자빔 방사선 요법, 전자빔 방사선 요법, 양성자 요법, 근접 요법 및 전신 방사성 동위원소), 생물학적 반응 조절제(예를 들어, 인터페론, 인터루킨, 종양 괴사 인자(TNF)), 및 본 화합물 또는 공동-투여되는 성분의 부작용을 약화시키는 데 사용되는 제제를 포함한다.
- [0125] 본원에서 가변적인 실시양태의 언급은 임의의 단일 실시양태로서 또는 임의의 다른 실시양태 또는 이의 부분과 조합된 실시양태를 포함한다. 본원에서 실시양태의 언급은 그 실시양태를 임의의 단일 실시양태로서 또는 임의의 다른 실시양태 또는 이의 부분과 조합하여 포함한다.
- [0126] **실시예**
- [0127] 하기 비제한적 실시예는 예시적인 실시양태이며 본 발명의 범위를 추가로 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 이들 실시예는 첨부된 도면을 참조하면 더 잘 이해될 것이다.
- [0128] 달리 표시되지 않는 한, 명세서 및 청구범위에 사용된 성분, 반응 조건, 농도, 특성, 안정성 등의 양을 나타내는 모든 숫자는 모든 경우에 "약"이라는 용어에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 최소한 각 수치 파라미터는 보고된 유효 자릿수의 관점에서 그리고 일반적인 반응 기술 적용하여 해석되어야 한다. 따라서, 달리 표시되지 않는 한, 본 명세서 및 이어지는 청구범위에 기재된 수치 파라미터는 얻고자 하는 특성에 따라 변할

수 있는 근사치이다. 실시예의 넓은 범위를 설명하는 수치 범위 및 파라미터가 근사치임에도 불구하고, 특정 실시예에서 설명된 수치 값은 가능한 한 정확하게 보고된다. 그러나 모든 수치에는 본질적으로 실험, 시험 측정, 통계 분석 등의 변화로 인한 특정 오차가 포함되어 있다.

[0129] 실시예 1 - 고체 분산체 및 조성물

[0130] (a) 용융 중합체 중의 고체 분산체(비교용 F-MP)

[0131] 폴리소르베이트 80(Protameen Chemicals)을 용융된 PEG-8000(Spectrum)에 첨가하고 2분 동안 혼합하였다. 화합물 1을 첨가하고 임펠러를 이용하여 60℃, 핫플레이트에서 30분간 격렬하게 혼합하였다. 그런 다음 용융된 재료를 알루미늄 호일 전체에 펼쳤다. 약 2 mm 두께의 고화된 필름을 1200 rpm에서 1575 μ m 강판 원형 오프닝 스크린에 이어 1143 μ m 정사각형 스크린 및 원형 임펠러(0.25 인치 스페이서)가 장착된 Quadro Comil(원추형 밀)로 밀링하였다. F-MP 제형 조성은 표 1에 자세히 설명되어 있다.

표 1

F-MP의 조성

성분	% w/w	mg/캡슐
화합물 1	10	50
PEG-8000	87.5	437.5
폴리소르베이트 80	2.5	12.5
총계:	100	500

[0133] (b) 고체 자가 유화 약물 전달 시스템(F-SEDDS)(비교용)

[0134] Kollipho™ HS 15(BASF)를 약 5 g의 물에 용해시키고 Labrasol™(Gattefosse)과 혼합하였다. 고전단 과립기 GMX 0.1을 사용하여 화합물 1을 이 용액과 60 rpm에서 5분 동안 혼합하였다. 마그네슘 알루미늄노메타실리케이트(Fuji Chemical Industry Co., Ltd.제인 Neusilin™ UFL 2)를 크림 같은 혼합물에 첨가하고 325 rpm/1800 rpm 임펠러/초퍼 속도에서 2분 동안 혼합하였다. 저치환 하이드록시프로필 셀룰로스(HPC, Nisso America, Inc.)를 잔여 물에 용해시키고 용액을 10 g/분으로 첨가한 다음, 325 rpm/1800 rpm 임펠러/초퍼 속도에서 분말 혼합물과 혼합하였다. 배치 크기가 작기 때문에 과립을 채래식 오븐에서 60℃로 2.5시간 동안 건조하였다. 건조된 물질을 18-메쉬 체를 사용하여 손으로 과립화하였다. 윤활제(소듐 스테아릴 푸마레이트, JRS Pharma)를 40 메쉬 체를 통해 체질하고 V-블렌더를 이용하여 25 rpm에서 2분간 과립과 혼합하였다. F-SEDDS 제형 조성은 표 2에 자세히 설명되어 있다.

표 2

F-SEDDS의 조성

성분	% w/w	mg/캡슐
화합물 1	20	50
Neusilin™ UFL 2	40	100
Labrasol™ ALF	26.7	66.7
Kolliphor™ HS 15	5	12.5
HPC	5	12.5
물	(60)	-
소듐 스테아릴 푸마레이트	3.3	8.3
총계:	100	250

[0136] (공정 중에 증발)

[0137] (c) PVP 중의 고체 분산체(F1)

[0138] 화합물 1(1%), 폴리비닐 피롤리돈(4%)(Plasdone™ K29/32, Ashland) 및 디클로로메탄/메탄올(95%)의 20:80 w/w 혼합물로 구성된 용액으로부터 무정형 공동 침전물을 얻었다. 용액을 내부 노즐 직경이 711 μ m인 Yamato Lab 분무 건조기 모델 GB22를 사용하여 입구 온도 65℃, 분무 공기 0.1 MPa, 건조 공기 흐름 0.5 m³/분 및 분무 속

도 20 g/분으로 분무 건조하였다. 그 다음, V-블렌더에서 25 rpm으로 5분 동안 미정질 셀룰로스(Tabulose 102, Blanver)와 무정형 공침전물을 혼합하여 제형을 제조하였다. 제형 F1의 조성은 표 3에 요약되어 있다.

표 3

F1의 조성

성분	% w/w	mg/캡슐
화합물 1/PVP	12/55	50/228
미정질 셀룰로스	33	139
총계:	100	417

(d) 계면활성제를 포함하는 PVP 중의 고체 분산체(F2(a) 내지 F2(e))

먼저 포비돈(Plasdone K29/32) 15 g 및 소듐 라우릴 설페이트(Stepan 제품) 1 g을 디클로로메탄/메탄올(20:80 v/v) 400 g에 용해시켜 제형 F2(a) 내지 F2(e)를 얻었다. 화합물 1(4 g)을 용액에 첨가하고 용해시켰다. 용액을 내부 노즐 직경이 711 μm 인 Yamato Lab 분무 건조기 모델 GB210을 사용하여 입구 온도 65°C, 분무 공기 0.15 MPa, 건조 공기 흐름 0.4 $\text{m}^3/\text{분}$ 및 분무 속도 22 g/분으로 분무 건조하였다.

그 다음, 분무 건조 분산체(SDD)를 트레이에 펼치고 2차 건조 단계를 위해 60°C에서 60분 동안 Fisher Scientific Istotemp Model 655F 오븐에 두었다. 1.7 g의 미정질 셀룰로스(Tabulose 102)와 8.3 g의 SDD를 V-블렌더에서 25 rpm으로 5분 동안 혼합하여 최종 블렌드를 제조하였다. PVP의 강력한 결합 특성으로 인해 캡슐 내용물의 적절한 봉해를 보장하기 위해 셀룰로스를 첨가하였다. 다양한 화합물 1 용량을 달성하기 위해 최종 블렌드 F2를 HPMC "0" 유형 또는 젤라틴 AAA 유형 캡슐에 채웠다. 최종 F2(a) 내지 F2(e) 캡슐 조성을 표 4에 나타내었다.

표 4

F2(a) 내지 F2(e) 캡슐의 조성

성분	mg/캡슐				
	F2(a)	F2(b)	F2(c)	F2(d)*	F2(e)
화합물 1	50	22	35	150	150
포비돈	187.5	82.5	131.25	562.5	562.5
소듐 라우릴 설페이트	12.5	5.5	8.75	37.5	37.5
미정질 셀룰로스	50	22	35	150	150
캡슐 유형	HPMC "0"	HPMC "0"	HPMC "0"	HPMC "0"	젤라틴 AAA
총계:	300	132	210	900	900

*조성물 F2(d)는 각각 50 mg의 화합물 1을 함유하는 3 HPMC 크기 "0" 캡슐을 포함한다.

(e) HPMC-AS 중의 고체 분산체(F3)

하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트(16 g, HPMC-AS-MF, Ashland)를 먼저 400 g의 디클로로메탄/메탄올(50:50 v/v)에 용해시켰다. 화합물 1(4 g)을 용액에 첨가하고 용해시켰다. 용액을 내부 노즐 직경이 711 μm 인 Yamato Lab 분무 건조기 모델 GB210을 사용하여 입구 온도 65°C, 분무 공기 0.15 MPa, 건조 공기 흐름 0.4 $\text{m}^3/\text{분}$ 및 분무 속도 22 g/분으로 분무 건조하였다. 2차 건조는 필요없었다. SDD를 크기 0 HPMC 캡슐에 채웠다. 최종 F3 캡슐 조성은 표 5에 나와 있다.

표 5

F3 캡슐의 조성

성분	mg/캡슐
화합물 1	50
HPMC-AS	200

총계:	250
-----	-----

[0148] (f) 계면활성제를 포함하는 PVP 중의 고체 분산체(F4)

[0149] 본 실시예에서 사용된 SDD는 (d)에서 제조된 것과 동일한 성분으로 구성되었지만 40%의 더 높은 약물 부하를 가진다. 포비돈 및 소듐 라우릴 설페이트를 디클로로메탄/메탄올(20:80 v/v)에 즉시 용해시켰다. 33:67(v/v)의 최종 용매 시스템 조성물에 더 많은 디클로로메탄(200 mL)을 첨가하여 화합물 1을 완전히 용해시켰다. 용해된 고형분 함량은 3.3%(w/w)였다. 용액을 내부 노즐 직경이 711 μm 인 Yamato Lab 분무 건조기 모델 GB210을 사용하여 입구 온도 65°C, 분무 공기 0.15 MPa, 건조 공기 흐름 0.4 $\text{m}^3/\text{분}$ 및 분무 속도 22 g/분으로 분무 건조하였다. 분무 건조 후 SDD를 트레이에 펼치고 2차 건조 단계를 위해 60°C에서 60분 동안 Fisher Scientific Istotemp Model 655F 오븐에 두었다. 1.7 g의 미정질 셀룰로스 102와 8.3 g의 SDD를 V-블렌더에서 25 rpm으로 5분 동안 혼합하여 최종 블렌드를 제조하였다. 최종 블렌드를 크기 0 HPMC 캡슐에 채웠다(표 6).

표 6

[0150] F4 캡슐의 조성

성분	mg/캡슐
화합물 1	50
포비돈	68.8
소듐 라우릴 설페이트	6.3
미정질 셀룰로스	24.9
총계:	150

[0151] (g) 계면활성제를 포함하는 노이실린 중의 고체 분산체(F5)

[0152] 화합물 1(4 g)을 먼저 400 g의 디클로로메탄/메탄올(50:50 v/v)에 용해시켰다. Labrasol™(8 g)을 용액에 첨가하고 용해시켰다. Neusilin™(8 g)을 용액에 분산시키고 15분 동안 혼합하였다. 분산체를 내부 노즐 직경이 711 μm 인 Yamato Lab 분무 건조기 모델 GB210을 사용하여 입구 온도 75°C, 분무 공기 0.15 MPa, 건조 공기 흐름 0.4 $\text{m}^3/\text{분}$ 및 분무 속도 22 g/분으로 분무 건조하였다. 현탁액을 공정 내내 교반하였다. 분무 건조 후 SDD(표 2)를 트레이에 펼치고 2차 건조 단계를 위해 60°C에서 60분 동안 Fisher Scientific Istotemp 모델 655F 오븐에 두었다. SDD를 크기 0 HPMC 캡슐에 채웠다. 최종 F5 캡슐 조성은 표 7에 나타내었다.

표 7

[0153] F5 캡슐의 조성

성분	mg/캡슐
화합물 1	50
Labrasol™	100
Neusilin™	100
총계:	250

[0154] (h) 계면활성제를 포함하는 PVP 중의 고체 분산체 - 정제 제형(F6(a) 내지 F6(d))

[0155] 표 8의 첫 번째 섹션에 표시된 중량 비율(즉, 약 40 중량%의 약물 부하) 및 용매로 33:67 비율의 디클로로메탄/메탄올을 사용하여 실시예 1(d)에 설명된 절차에 따라 고체 분산체를 먼저 제조하였다. 고체 분산체로부터 건식 과립화(롤러 압축)에 의해 정제를 제조하였다. 표 8의 과립내 성분을 30호 체(600 μm 공칭 구경)를 통해 체질하고 V-블렌더를 사용하여 25 rpm에서 2분 동안 혼합하였다(예비 혼합). 과립내 유허제를 40호 체(425 μm 공칭 구경)를 통해 체질하고 25 rpm에서 2분 동안 예비 혼합물에 첨가하였다. 유허 혼합물을 TFC-Labo™ 롤러 압착기(Vector Corporation)를 사용하여 롤러 압착하였다. 750 psi의 롤 힘과 $3.5 \pm 0.5/40 \pm 5$ rpm의 롤/스크류 공급기 속도를 각각 사용하여 약 0.8 mm 두께의 리본을 얻었다. 20호 메쉬 체(850 μm 공칭 구경)를 사용하여 리본을 과립화하였다. 생성된 과립을 V-블렌더로 옮기고 40호 체로 미리 체질한 과립의 유허제와 25 rpm으로 2분간 혼합하였다. 정제(F6(a) 내지 F6(c))를 중력 피더 및 20 mg 및 35 mg 정제용 7 mm, 8 mm 원형 도구 및 100 mg

정제용 6.05 x 17.75 mm 캡슐형 도구가 장착된 KORSCH XP1™ 원-스테이션 정제 프레스로 각각 압축하였다. 목표 정제 중량은 20 mg, 35 mg 및 100 mg 강도에 대해 각각 114 mg, 200 mg 및 571 mg이었다. 30분 아래 표적 분해로 강도를 조절하였다.

표 8

[0156] F6(a) 내지 F6(c) 정제의 조성

성분	기능	mg/정제		
		F6(a)	F6(b)	F6(c)
화합물 1	고체 분산체	35.0	20.0	100.0
포비돈		48.2	27.5	137.5
소듐 라우릴 설페이트		4.4	2.5	12.5
미정질 셀룰로스	부형제 (과립내)	50.4	28.8	143.9
락토스		46.0	26.3	131.3
소듐 라우릴 설페이트		4.0	2.3	11.4
크로스카멜로스		10.0	5.7	28.6
마그네슘 스테아레이트	윤활제(과립외)	1.5	0.83	4.28
마그네슘 스테아레이트		0.5	0.27	1.42
총계:		200	114	571

[0157] 제형 F6(b)를 캡슐에 도입하여 F6(d) 제형을 또한 제조하였다.

[0158] (i) 계면활성제를 포함하는 PVP 중의 고체 분산체(F7)

[0159] 실시예 1(d)에 설명된 절차에 따라 소듐 라우릴 설페이트를 Poloxamer™로 대체하고 표 9에 표시된 중량 비율을 사용하여 고체 분산체를 먼저 제조하였다.

표 9

[0160] F7 캡슐의 조성

성분	mg/캡슐
화합물 1	22
포비돈	82.5
Poloxamer™	5.5
미정질 셀룰로스	22
총계:	132

[0161] (j) 계면활성제를 포함하는 HPMC-AS 중의 고체 분산체(F8)

[0162] 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 및 소듐 라우릴 설페이트를 먼저 디클로로메탄/메탄올(50:50 v/v)에 용해시켰다. 화합물 1을 용액에 첨가하고 용해시켰다. 용액을 내부 노즐 직경이 711 μm인 Yamato Lab 분무 건조기 모델 GB210을 사용하여 입구 온도 65℃, 분무 공기 0.15 MPa, 건조 공기 흐름 0.4 m³/분 및 분무 속도 22 g/분으로 분무 건조하였다. 2차 건조는 필요없었다. SDD를 크기 0 HPMC 캡슐에 채웠다. 최종 F8 캡슐 조성은 표 10에 나타내었다.

표 10

[0163] F8 캡슐의 조성

성분	mg/캡슐
화합물 1	15
HPMC-AS	56.3
소듐 라우릴 설페이트	3.8
총계:	75

[0164] (k) 계면활성제를 포함하는 PVP 중의 고체 분산체(F9 내지 F13)

[0165] 디클로로메탄과 메탄올의 1:1 혼합물 중에 화합물 1, 포비돈 및 소듐 라우릴 설페이트(용해된 고체 4.8 중량%, 비율에 대해서는 표 11의 첫 번째 섹션 참조)를 포함하는 용액을 내부 노즐 직경이 711 μm 인 Yamato Lab 분무 건조기 모델 GB22를 사용하여 입구 온도 65°C, 분무 공기 0.15 MPa, 건조 공기 흐름 0.4 $\text{m}^3/\text{분}$ 및 분무 속도 25 ± 2 g/분으로 분무 건조하여 고체 분산체를 얻었다. 잠재적인 잔류 용매를 제거하기 위해, 분무 건조된 물질을 트레이에 펼치고 Fisher Scientific Istotemp Model 655F 재래식 오븐에서 60°C에서 2시간 동안 2차 건조하여 SDD를 제공하였다.

[0166] 최종 블렌드를 건식 과립화(롤러 압축)에 의해 40 g 배치 크기로 제조하였다. 과립내 성분(즉, 표 11의 두 번째 섹션의 성분과 혼합된 SDD)을 30호 체(600 μm 공칭 구멍)를 통해 체질하고 V-블렌더를 사용하여 25 rpm에서 2분 동안 혼합하였다(예비 혼합). 과립내 윤활제를 40호 체(425 μm 공칭 구멍)를 통해 체질하고 25 rpm에서 2분 동안 예비 혼합물과 혼합하였다.

[0167] 이어서, 윤활 혼합물을 TFC-Labo™ 롤러 압착기(Vector Corporation)를 사용하여 롤러 압착하였다. 700 psi의 롤 힘과 3 및 38 rpm의 롤/스크류 공급기 속도를 각각 사용하여 두께가 약 1 mm인 리본을 얻고 20호 메쉬 체(850 μm 공칭 구멍)를 사용하여 과립화하였다.

[0168] 생성된 과립을 V-블렌더로 옮기고 40호 체로 미리 체질한 과립의 부형제(표 11의 마지막 섹션 참조)와 25 rpm으로 2분 동안 혼합하고 40호 체로 미리 체질한 마그네슘 스테아레이트와 함께 25 rpm으로 2분 동안 혼합하여 윤활 처리하였다.

[0169] 정제

[0170] 17.5%의 약물 부하(SDD 40% DL)를 갖는 20 mg 정제를 7 mm 원형 표준 도구가 장착된 KORSCH XP1™ 원-스테이션 정제 프레스로 정제 중량 114 $\pm$ 3 mg 및 정제 경도 4 $\pm$ 1 kp로 압축하였다.

[0171] 26.3%의 약물 부하(SDD 60% DL)를 갖는 20 mg 정제를 6 mm 원형 표준 도구가 장착된 KORSCH XP1™ 원-스테이션 정제 프레스로 정제 중량 76 $\pm$ 2 mg 및 정제 경도 3 $\pm$ 1kp로 압축하였다.

[0172] 35.0%의 약물 부하(SDD 80% DL)를 갖는 20 mg 정제를 5 mm 원형 표준 공구가 장착된 KORSCH XP1™ 원-스테이션 정제 프레스로 정제 중량 57 $\pm$ 1 mg 및 정제 경도 3 $\pm$ 1 kp로 압축하였다.

[0173] 의약품 조성을 하기 표 11에 요약하여 나타내었다.

표 11

[0174] F9 내지 F13 정제의 조성

성분	mg/정제				
	F9	F10	F11	F12	F13
화합물 1	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
포비돈	29.9	27.5	26.0	11.7	3.7
소듐 라우릴 설페이트	1.0	2.5	4.0	1.7	1.3
미정질 셀룰로스	28.5	27.0	28.5	19.0	14.3
락토스 일수화물	26.4	26.2	26.4	17.6	13.2
소듐 라우릴 설페이트	2.3	2.3	2.3	1.5	1.1
크로스카멜로스 나트륨	2.9	2.9	2.9	1.9	1.4
마그네슘 스테아레이트	0.9	0.9	0.9	0.6	0.4
소듐 라우릴 설페이트	--	1.7	--	--	--
크로스카멜로스 나트륨	2.9	2.9	2.9	1.9	1.4
마그네슘 스테아레이트	0.3	0.3	0.3	0.2	0.1
합계:	114	114	114	76	57

[0175] (l) HPMC-AS 중의 고체 분산체(F14)

[0176] 내부 노즐 직경이 711 μm 인 Yamato Lab 분무 건조기 모델 GB22를 사용한 분무 건조에 의해 HPMC-AS 중의 화합물 7의 고체 분산체를 얻었다. 아세톤 중의 용액(5% 고체)을 60-65°C의 입구 온도, 0.15 MPa의 분무 공기, 0.4

m³/분의 건조 공기 흐름 및 20 g/분의 분무 속도로 분무 건조하였다. 잠재적인 잔류 용매를 제거하기 위해, 분무 건조된 물질을 또한 Fisher Scientific Isotemp 모델 280A 진공 오븐에서 15분 내지 1시간 동안 60℃ 및 -18 in Hg로 이차 건조시켰다.

[0177] 제형을 20 mg 화합물 7 캡슐에 적절한 크기의 경질 젤라틴 캡슐에 수동으로 채웠다. 다른 재료는 첨가하지 않았다. 최종 의약품 제형을 표 12에 나타내었다. 총 중량에서 캡슐의 중량은 제외된다.

표 12

[0178] F14 캡슐의 조성

성분	mg/캡슐
화합물 7	20.0
HPMC-AS	91.1
합계:	111.1 mg

[0179] (m) HPMC-AS 중의 고체 분산체(F15(a) 및 F15(b))

[0180] 내부 노즐 직경이 711 μm인 Yamato Lab 분무 건조기 모델 GB22를 사용한 분무 건조에 의해 HPMC-AS 중의 화합물 7의 고체 분산체를 얻었다. 디클로로메탄과 메탄올의 1:1 혼합물 중의 용액(5% 고체)을 60-65℃의 입구 온도, 0.15 MPa의 분무 공기, 0.4 m³/분의 건조 공기 흐름 및 20 g/분의 분무 속도로 분무 건조하였다. 잠재적인 잔류 용매를 제거하기 위해, 분무 건조된 물질을 또한 Fisher Scientific Isotemp 모델 280A 진공 오븐에서 15분 내지 1시간 동안 60℃ 및 -18 in Hg로 이차 건조시켰다.

[0181] 제형을 건식 과립화를 사용하여 가공하였다. 윤활제(마그네슘 스테아레이트) 및 제2인산칼슘을 제외한 고체 분산체 및 분말을 30 메쉬(600 μm)체로 스크리닝한 후 V-블렌더를 이용하여 25 rpm에서 2분간 혼합하였다. 과립 내 마그네슘 스테아레이트를 40 메쉬(425 μm) 체를 통해 스크리닝하고 V-블렌더를 사용하여 25 rpm에서 2분 동안 윤활되지 않은 예비 혼합물과 혼합하였다. 블렌드를 TFC-Lab™ 롤러 압착기(Vector Corporation)를 사용하여 롤러 압착하였다. 700 psi의 롤 힘, 2.5±0.5 rpm의 롤 속도 및 25±5 rpm의 스크류 피더 속도를 사용하여 두께가 약 1 mm인 리본을 얻었다. 리본을 20 메쉬(850 μm) 체를 사용하여 과립화하였다. 과립 및 외부상 봉해제(크로스카멜로스) 및 윤활제(마그네슘 스테아레이트)를 V-블렌더를 사용하여 25 rpm에서 각각 2분 혼합하였다.

[0182] 5 및 50 mg 정제를 중력 피더 및 5 및 12 mm 원형 표준 오목 도구가 장착된 Korsch™ XP1을 사용하여 각각 압축하였다. 정제의 조성은 표 13에 요약되어 있다.

표 13

[0183] F15(a) 및 F15(b) 정제의 조성

성분	기능	mg/정제	
		F15(a)	F15(b)
화합물 7	고체 분산체	5.0	50.0
HPMC-AS		7.5	75.1
미정질 셀룰로스	부형제 (과립내)	20.4	204.0
무수 제2인산칼슘		21.1	210.9
메글루민		1.2	12.0
소듐 라우릴 설페이트		1.2	12.0
크로스카멜로스		1.5	15.0
마그네슘 스테아레이트		0.45	4.5
크로스카멜로스	부형제 (과립외)	1.5	15.0
마그네슘 스테아레이트		0.15	1.5
총계:		60	600

[0184] (n) 제면활성제를 포함하는 PVP 중의 고체 분산체(F16(a) 및 F16(b))

[0185] 내부 노즐 직경이 711 μm인 Yamato Lab 분무 건조기 모델 GB22를 사용하여 분무 건조에 의해 PVP 및 소듐 라우

릴 설페이트 중 화합물 7의 고체 분산체를 얻었다. 디클로로메탄과 메탄올의 1:1 혼합물 중 용액(5% 고체)을 60-65℃의 입구 온도, 0.15 MPa의 분무 공기, 0.4 m³/분의 건조 공기 흐름 및 20 g/분의 분무 속도로 분무 건조하였다. 잠재적인 잔류 용매를 제거하기 위해, 분무 건조된 물질을 또한 Fisher Scientific Isotemp 모델 280A 진공 오븐에서 15분 내지 1시간 동안 60℃ 및 -18 in Hg로 이차 건조시켰다.

20 mg 정제:

건식 과립화를 사용하여 20 mg 투여 형태를 가공하였다. 윤활제(마그네슘 스테아레이트)를 제외한 분말을 30 메쉬(600 μm) 체로 스크리닝하고 V-블렌더를 사용하여 25 rpm에서 2분 동안 혼합하였다. 과립내 마그네슘 스테아레이트를 40 메쉬(425 μm) 체를 통해 스크리닝하고 V-블렌더를 사용하여 25 rpm에서 2분 동안 윤활되지 않은 예비 혼합물과 혼합하였다. 블렌드를 TFC-Lab™ 롤러 압착기(Vector Corporation)를 사용하여 롤러 압착하였다. 700 psi의 롤 힘, 3.5±0.5 rpm의 롤 속도 및 45±5 rpm의 스크류 피더 속도를 사용하여 두께가 약 1 mm인 리본을 얻었다. 리본을 20 메쉬(850 μm) 체를 사용하여 과립화하였다. 과립 및 외부 상 윤활제를 V-블렌더를 사용하여 25 rpm에서 2분 동안 혼합하였다. 20 mg 화합물 7 정제를 중력 피더 및 7 mm 원형 표준 오목 도구가 장착된 Korsch™ XP 1을 사용하여 압축하였다.

100 mg 정제:

20 mg 정제와 동일한 SDD를 사용하지만 건식 롤러 압축 대신 슬러깅 방법을 사용하여 100 mg 정제를 제조하였다. 윤활제를 제외한 모든 성분을 30 메쉬 체로 스크리닝한 후 막자사발을 이용하여 2분간 혼합하였다. 중량 352±2 mg, 두께 5±1 mm, 경도 1.8±0.2 kp인 슬러그를 Carver 수동 유압 벤치탑 랩 프레스를 사용하여 500 lbf에서 압축하였다. 슬러그를 분쇄하고 850 μm 체를 통해 과립화하였다. 과립을 막자사발을 사용하여 1분 동안 외부 윤활제와 혼합하여 윤활하였다. 100 mg 화합물 7 정제를 중력 피더가 장착된 Korsch™ XP 1을 사용하여 압축하였다.

표 14에 20 mg 및 100 mg F16(a) 및 F16(b) 정제에 대한 조성을 요약하였다.

표 14

F16(a) 및 F16(b) 정제의 조성

성분	기능	mg/정제	
		F16(a)	F16(b)
화합물 7	고체 분산체	20.0	100.0
포비돈		27.5	137.5
소듐 라우릴 설페이트		2.5	12.5
미정질 셀룰로스	내부상 부형제	26.7	133.3
락토스 일수화물		25.6	127.8
소듐 라우릴 설페이트		2.2	11.1
크로스카멜로스 나트륨		5.6	27.8
마그네슘 스테아레이트	외부상 부형제	0.8	4.2
마그네슘 스테아레이트		0.3	1.4
총계:		111.1	555.6

(o) 계면활성제를 포함하는 PVP 중의 고체 분산체(F17(a) 및 F17(b))

하기 표 15에 기재된 중량비를 사용하여 1(n)에서와 같이 소듐 라우릴 설페이트 및 PVP 중 화합물 7의 고체 분산체를 얻었다.

이어서, 건식 과립화 공정을 사용하여 최종 블렌드를 제조하였다. 윤활제(마그네슘 스테아레이트)를 제외한 분말을 30 메쉬(600 μm) 체로 스크리닝하고 V-블렌더를 사용하여 25 rpm에서 2분 동안 혼합하였다. 과립내 마그네슘 스테아레이트를 40 메쉬(425 μm) 체를 통해 스크리닝하고 V-블렌더를 사용하여 25 rpm에서 2분 동안 비윤활 예비 혼합물과 혼합하였다. 블렌드를 TFC-Lab™ 롤러 압착기(Vector Corporation)를 사용하여 롤러 압착하였다. 700 psi의 롤 힘, 2.5±0.5 rpm의 롤 속도 및 25±5 rpm의 스크류 피더 속도를 사용하여 두께가 약 1 mm인 리본을 얻었다. 리본을 20 메쉬(850 μm) 체를 사용하여 과립화하였다. 과립 및 외부 상 윤활제(마그네슘 스테아레이트)를 25 rpm에서 V-블렌더를 사용하여 각각 2분 간 혼합하였다.

[0195] 이어서, 중력 피더 및 5 및 12 mm 원형 표준 오목 도구가 장착된 Korsch™ XP1을 각각 사용하여 5 및 50 mg 정제를 압축하였다.

[0196] 최종 F17(a) 및 F17(b) 제형을 하기 표 15에 나타내었다.

표 15

[0197] F17(a) 및 F17(b) 정제의 조성

성분	기능	mg/정제	
		F17(a)	F17(b)
화합물 7	고체 분산체	5.0	50.0
포비돈		6.9	68.8
소듐 라우릴 설페이트		0.6	6.3
미정질 셀룰로스	내부상 부형제	21.0	210.0
락토스 일수화물		21.7	216.9
소듐 라우릴 설페이트		1.2	12.0
크로스카멜로스		3.0	30.0
마그네슘 스테아레이트		0.45	4.5
마그네슘 스테아레이트		0.15	1.5
총계:		60	600

[0198] (p) 계면활성제를 포함하는 PVP 중의 고체 분산체(F18(a) 및 F18(b))

[0199] 락토스를 과립내 성분 중에 무수 제2인산칼슘 및 메글루민으로 대체하고 크로스카멜로스가 외부 상에도 존재하는 것을 제외하고 F18(a) 및 F18(b) 제형을 1(o)에서와 같이 제조하였다. 과립화 공정은 1(o)에 제시된 것과 동일하다. 최종 제형을 하기 표 16에 나타내었다.

표 16

[0200] F18(a) 및 F18(b) 정제의 조성

성분	기능	mg/정제	
		F18(a)	F18(b)
화합물 7	고체 분산체	5.0	50.0
포비돈		6.9	68.8
소듐 라우릴 설페이트		0.6	6.3
미정질 셀룰로스	내부상 부형제	20.4	204.0
무수 제2인산칼슘		21.1	210.9
메글루민		1.2	12.0
소듐 라우릴 설페이트		1.2	12.0
크로스카멜로스		1.5	15.0
마그네슘 스테아레이트		0.45	4.5
마그네슘 스테아레이트	외부상 부형제	0.15	1.5
크로스카멜로스		1.5	15.0
총계:		60	600

[0201] (q) 계면활성제를 포함하는 PVP 중의 고체 분산체(F19(a) 및 F19(b))

[0202] 중탄산나트륨이 과립내 성분에 첨가되는 것을 제외하고 1(p)에서와 같이 F19(a) 및 F19(b) 제형을 제조하였다. 과립화 공정은 1(o)에 제시된 것과 동일하다. 최종 제형을 하기 표 17에 나타내었다.

표 17

[0203] F19(a) 및 F19(b) 정제의 조성

성분	기능	mg/정제	
		F19(a)	F19(b)

화합물 7	고체 분산체	5.0	50.0
포비돈		6.9	68.8
소듐 라우릴 설페이트		0.6	6.3
미정질 셀룰로스	내부상 부형제	20.4	204.0
락토스 일수화물		21.1	210.9
중탄산나트륨		1.2	12.0
소듐 라우릴 설페이트		1.2	12.0
크로스카멜로스		1.5	15.0
마그네슘 스테아레이트	외부상 부형제	0.45	4.5
마그네슘 스테아레이트		0.15	1.5
크로스카멜로스		1.5	15.0
총계:		60	600

[0204] 실시예 2 - 물리화학적 특성

[0205] 결정 상태를 X-선 분말 회절(XRPD)로 확인하였다. LynxEye 검출기를 갖춘 Bruker D2 Phaser X-선 분말 회절기(Cu K α 방사선($\lambda=1.5406$ Å))를 사용하여 분석하는 동안 15 rpm의 일정한 회전 하에 유지되는 저용량 샘플 홀더($\varnothing$ 20 mm $\times$ 0.5 mm 샘플 캐비티가 있는 Si 저 백그라운드 샘플 홀더($\varnothing$ 51.5 mm))를 사용하여 분말을 분석하였다. 2.5 mm 검출기 창이 있는 0.6 mm 개방 슬릿을 사용하여 0.2초 스텝 시간으로 0.01° 2 θ 증분으로 3-56° 2 θ 의 범위에 걸쳐 획득을 수행하였다.

[0206] 먼저 분무 건조된 제형 F1(계면활성제 없음)에 대해 XRPD 패턴을 측정하고, 다른 방법에 의해 제조된 고체 분산체(F-MP 및 F-SEDDS) 및 참조로서 화합물 1의 XRPD 패턴과 비교하였다. XRPD 패턴은 도 1에 나와 있다. 그 결과 화합물 1의 완전한 무정형 전환은 높은 유리 전이 온도 중합체(F1에서)에서만 달성된 반면, 용융된 중합체 및 S-SEDDS 제형은 화합물 1로부터 잔류 피크를 나타낸 것으로 나타났다.

[0207] 제형 F2 내지 F5에 대해서도 XRPD 패턴을 측정하고 도 2에 도시된 바와 같이 화합물 1과 비교하였다. 4가지 제형 모두에 대해 무정형 형태가 확인되었다.

[0208] 실시예 3 - 생물학적 특성

[0209] 약동학적 특성을 비글견에서 측정하였다. 경구적으로 투여를 행하고 정맥 투여와 비교하였다(2 mg/kg, 10:20:25:45 DMSO/테트라글리콜/PEG400/물 중). 각 제형을 5마리의 동물에서 시험된 F6(b)를 제외하고 3마리의 동물에서 단일 용량으로 시험하였다. 0, 1h, 4h, 8h, 12h, 24h, 36h, 48h 및 72h 시간에 개를 샘플링하여 전체 시간-농도 프로파일을 제공하였다. 모든 시험은 먹이를 섭취한 개에 대해 수행된 F-SEDDS를 이용하여 일반 개를 대상으로 한 시험을 제외하고는 금식한 개를 대상으로 실시하였다. 시험 조건 및 경구 생체 이용률 결과를 표 18 및 19에 요약하여 나타내었다. 결과는 시험 동물 간의 평균으로 제시된다.

표 18

[0210] 화합물 1 제형에 대한 약동학적 결과

제형	개 코호트 ^a	용량 (mg/정제)	Dose (mg/kg)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng/mL*h)	T _{1/2} (h)	경구 F%
i.v.	소형	N/A	2	N/A	C ₀ 1823	9100	6.26	N/A
i.v.	보통	N/A	2	N/A	C ₀ 2221	15,417	5.88	N/A
F-MP	소형	50	6.7	3	23.8	779	41.3	2.6
F-SEDDS	소형	50	6.7	2	3.4	133	33	0.4
F-SEDDS	보통	50	4.5	5.7	27	680	26	2
F1	소형	50	6.7	4	209	2755	24.4	9.2
F2(a)	보통	50	4.5	4	1270	20,811	9.8	59.9
F2(b)	보통	22	2	4	594	8298	18.4	51.7
F2(c)	소형	35	4.7	1	728	9368	16.1	45.2
F2(d)	소형	150	20	2	2010	30,057	13.3	38.8
F3	소형	50	6.7	3	412	6266	25.1	20.9
F4	보통	50	6.7	2.0	1501	23,893	9.7	68.7
F5	보통	50	6.7	9.3	126	2572	35.5	12.6

F6(a)	소형	35	4.7	1	923	11,039	12.6	55.7
F6(b)	소형	20	2.2	3.8	563	6890	9.7	65.9
F6(d)	소형	20	2.3	1	493	5,015	6.9	45.1
F7	보통	22	2	9.7	84.9	2002	18.4	12.9
F8	소형	15	2	3	322	4778	27.4	51
F9	소형	20	2.4	1.0	181	2588	6.3	23.1
F10	소형	20	2.5	1.0	369	4719	8.1	41.5
F11	소형	20	2.5	3.0	321	3621	7.3	17.2
F12	소형	20	2.5	12.3	232	3737	6.7	29.8
F13	소형	20	2.5	1.0	47.3	795	10.2	4.4

a. 소형: 평균 체중 약 7.5 kg; 정상: 평균 체중 약 11 kg

표 19

화합물 7 제형에 대한 약동학적 결과

제형	개 평균 BW ^a	용량 (mg/정제)	용량 (mg/kg)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng/mL*h)	T _{1/2} (h)	경구 F%
F14	8.72 kg	20	2.3	3.3	449	16599	29.0	61.3
F16(a)	8.41 kg	20	2.4	2.7	369	11134.	20.0	40.1
F16(b)	8.17 kg	100	12.24	4.0	681	19196	18.5	11.1

b. BW= 체중

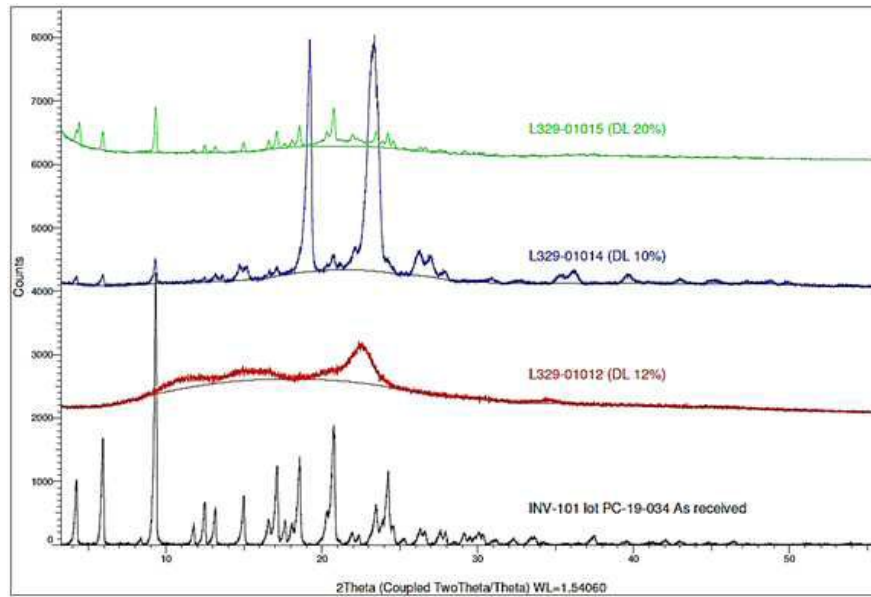
시험된 다른 제형은 장용 코팅이 있거나 없는 습식 과립, 용융 과립 및 건식 과립을 포함하였다. 이들 제형에 대해 관찰된 경구 생체이용률은 2% 내지 5% 범위였다. 표 18로부터 알 수 있는 바와 같이, F1 및 F3과 같이 계면활성제가 없는 고 T_g 중합체 매트릭스는 용융 중합체(F-MP) 및 고체 자가-유화 약물 전달 시스템(F-SEDDS)에 비해 생체이용률이 크게 개선되었다. 그외에, 데이터는 또한 중합체 매트릭스를 함유하는 계면활성제가 무기 노이실린 매트릭스를 함유하는 대응물(F5)에 비해 개선된 생체이용률로 이어짐을 제시한다. 생체이용률 결과의 가장 높은 개선은 일반적으로 소듐 라우릴 설페이트와 같은 약 5 중량% 농도의 계면활성제와 함께 고체 분무 건조 분산체 중에 약 20% 내지 약 60%(w/w)의 약물 부하로 얻어졌다.

본 발명의 제형에 대해 안정성 시험도 수행하였다. 예를 들어, 가속 분해 1개월 시험에서 중합체로 HPMC-AS를 포함하는 제형에서 일부 분해(약 1%)가 관찰되었다. PVP 및 SLS를 함유하는 제형은 일반적으로 시험 조건에서 더 안정한 것으로 밝혀졌다.

본 발명의 범위를 벗어나지 않고 위에서 설명된 임의의 실시양태에 대해 수많은 변형이 행해질 수 있다. 본 문서에 언급된 모든 참조, 특허 또는 과학 문헌 문서는 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로 본원에 포함된다.

도면

도면1



도면2

