



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0097027
(43) 공개일자 2023년06월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/14 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/145 (2013.01)
A61K 31/4709 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7014222
(22) 출원일자(국제) 2021년09월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년04월26일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2021/121696
(87) 국제공개번호 WO 2022/068877
국제공개일자 2022년04월07일
(30) 우선권주장
202011046895.4 2020년09월29일 중국(CN)

(71) 출원인
선전 파마신 컴퍼니 리미티드
중국 광둥 518057, 선전 난산 디스트릭트, 가오신
센트럴 퍼스트 예비뉴 10, 바이오-인큐베이터, 스
위트2-303
(72) 발명자
왕 제런
미국 06488 코네티컷주 사우스버리 엘크 드라이브
88
첸 순
중국 518057 광둥 선전 난산 디스트릭트 가오신
센트럴 퍼스트 예비뉴 10 바이오-인큐베이터 스위
트 2-303
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

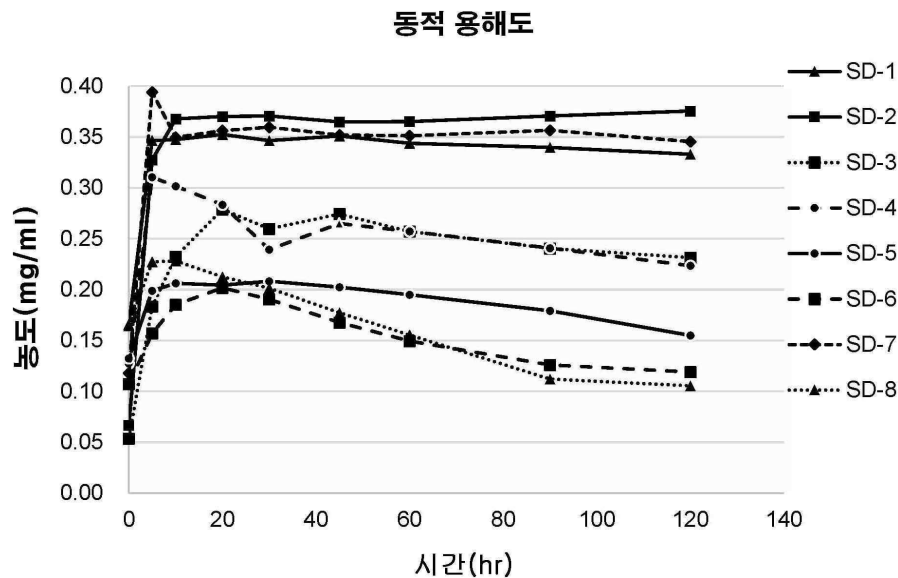
전체 청구항 수 : 총 104 항

(54) 발명의 명칭 비정질 고체 분산체의 약제학적 조성물 및 이의 제조 방법

(57) 요약

활성 약제학적 성분을 포함하는 비정질 고체 분산체 및 비정질 고체 분산체를 포함하는 약제학적 조성물. 또한 이러한 조성물의 제조 및 사용 방법이 본원에 기술되어 있다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 팔보시클립 또는 네라티닙과 같은 활성 약제학적 성분, 하나 이상의 산, 및 고분자량 물질을 포함한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/519 (2013.01)

A61K 9/146 (2013.01)

A61K 9/1617 (2013.01)

A61K 9/1635 (2013.01)

A61K 9/1652 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

선 통웨이

중국 518057 광둥 선전 난산 디스트릭트 가오신 셴
트럴 퍼스트 예비뉴 10 바이오-인큐베이터 스위트
2-303

자오 얀신

중국 518057 광둥 선전 난산 디스트릭트 가오신 셴
트럴 퍼스트 예비뉴 10 바이오-인큐베이터 스위트
2-303

명세서

청구범위

청구항 1

비정질 고체 분산체로서, 비정질 고체 분산체가

- a) 제1 산이 최대 2의 pKa를 갖는 유기산인 제1 산;
- b) 제2 산이 2 초과 pKa를 갖는 것인 제2 산;
- c) 친수성 고분자량 물질; 및
- d) 팔보시클립, 팔보시클립의 염, 또는 이의 임의의 조합을 포함하며;

여기서 제1 산 대 팔보시클립의 물비가 0.5:1 내지 5:1이며,

제2 산 대 팔보시클립의 중량비가 0.1:1 내지 10:1인 비정질 고체 분산체.

청구항 2

제1항에 있어서, 팔보시클립의 염이 제1 산을 포함하는 것인 비정질 고체 분산체.

청구항 3

제1항에 있어서, 팔보시클립이 적어도 부분적으로 양성자화된 것인 비정질 고체 분산체.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 팔보시클립의 염이 1가 팔보시클립 염 또는 2가 팔보시클립 염인 비정질 고체 분산체.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 팔보시클립의 염이

- a) 일양성자화된 팔보시클립, 이양성자화된 팔보시클립, 또는 이의 임의의 조합을 포함하는 하나 이상의 양이온; 및
- b) 제1 산의 짝염기를 포함하는 하나 이상의 음이온을 포함하는 것인 비정질 고체 분산체.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 산이 옥살산, 말레산, 트리클로로아세트산, 디클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 지방족 설키폰산, 또는 방향족 설키폰산인 비정질 고체 분산체.

청구항 7

제6항에 있어서, 제1 산이 메탄설키폰산, 메탄디설키폰산, 트리플릭산, 에탄설키폰산, 에탄디설키폰산, 이세티온산, 2-메르캅토-1-에탄설키폰산, 프로판설키폰산, 부탄설키폰산, 벤질설키폰산, 벤젠설키폰산, 톨릴설키폰산, 또는 나프탈렌설키폰산인 비정질 고체 분산체.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 산이 2 초과 내지 6의 pKa를 갖는 것인 비정질 고체 분산체.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 산이 유기산인 비정질 고체 분산체.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 산이 타르타르산, 푸마르산, 숙신산, 시트르산, 락트산, 말산, 또는 아세트산인 비정질 고체 분산체.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 산이 메탄설포산이고, 제2 산이 타르타르산인 비정질 고체 분산체.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 산 대 팔보시클립의 몰비가 0.5:1 내지 3:1, 바람직하게는 1:1 내지 1.5:1인 비정질 고체 분산체.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 산 대 팔보시클립의 중량비가 약 0.2:1 내지 약 5:1, 바람직하게는 약 0.2:1 내지 약 1.5:1, 및 더 바람직하게는 약 0.2:1 내지 약 1.2:1인 비정질 고체 분산체.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 친수성 고분자량 물질이 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체 (코포비돈), 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리스카라이드, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC 또는 하이프로멜로오스), 히드록시에틸 셀룰로오스(HEC), 히드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 폴리에틸렌 옥사이드, 히드록시프로필- β -시클로덱스트린(HP- β -CD), 설포부틸에테르- β -시클로덱스트린, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그래프트 공중합체(PVAc-PVCap-PEG), 또는 이의 조합을 포함하는 것인 비정질 고체 분산체.

청구항 15

제14항에 있어서, 친수성 고분자량 물질이 PVP, 코포비돈, HPMC, 또는 이의 조합인 비정질 고체 분산체.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 팔보시클립, 메탄설포산, 타르타르산 및 히드록시프로필메틸 셀룰로오스를 포함하는 비정질 고체 분산체.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 약 30-40 중량% 팔보시클립, 약 5-10 중량% 메탄설포산, 약 25-35 중량% 타르타르산 및 약 25-35 중량% 히드록시프로필메틸 셀룰로오스를 포함하는 비정질 고체 분산체.

청구항 18

하기를 포함하는 비정질 고체 분산체:

- i. 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 25% 내지 약 45% 양의 팔보시클립;
- ii. 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 1% 내지 약 15% 양의 제1 산;
- iii. 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 20% 내지 약 40% 양의 제2 산; 및
- iv. 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 20% 내지 약 40% 양의 친수성 고분자량 물질.

청구항 19

하기를 포함하는 비정질 고체 분산체:

- i. 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 35.5% 양의 팔보시클립;
- ii. 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 7.6% 양의 메탄설포산;

- iii. 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 28.4% 양의 타르타르산; 및
- iv. 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 28.4% 양의 HPMC.

청구항 20

약제학적 조성물로서, 약제학적 조성물이

1) 하기를 포함하는 비정질 고체 분산체:

- a) 제1 산이 최대 2의 pKa를 갖는 유기산인 제1 산;
 - b) 제2 산이 2 초과 pKa를 갖는 것인 제2 산;
 - c) 친수성 고분자량 물질; 및
 - d) 팔보시클립, 팔보시클립의 염, 또는 이의 임의의 조합;
- 여기서 제1 산 대 팔보시클립의 몰비가 0.5:1 내지 5:1이며,
제2 산 대 팔보시클립의 중량비가 0.1:1 내지 10:1이고;
및

2) 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 팔보시클립의 염이 제1 산을 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제가 충전제, 결합제, 붕해제, 윤활제, 흡착제, 산 또는 이의 조합을 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 산이 옥살산, 말레산, 트리클로로아세트산, 디클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 타르타르산, 푸마르산, 숙신산, 시트르산, 락트산, 말산, 및 아세트산 지방족 설폰산, 또는 방향족 설폰산으로부터 선택된 외부 유기산인 약제학적 조성물.

청구항 24

제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제가 미세 결정질 셀룰로오스, 락토오스, 크로스포비돈, 스테아르산 마그네슘, 이산화규소, 유기산, 또는 이의 조합을 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 25

제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 40℃ 및 75% 상대 습도에서 적어도 3개월 동안 보관된 후 적어도 98%, 바람직하게는 적어도 99%, 및 더 바람직하게는 적어도 99.8%의 팔보시클립을 보유하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 26

제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 40℃ 및 75% 상대 습도에서 적어도 3개월 동안 보관된 후 약 2% 미만, 바람직하게는 1% 미만, 및 더 바람직하게는 0.2% 미만의 팔보시클립 분해 생성물(초기 팔보시클립의 중량을 기준으로 함)을 함유하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 27

제20항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

- a) 비정질 고체 분산체가 약제학적 조성물의 총 중량의 약 70% 내지 약 80%의 양으로 존재하고,

여기서 비정질 고체 분산체는

- i. 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 25% 내지 약 45% 양의 팔보시클립;
 - ii. 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 1% 내지 약 15% 양의 제1 산;
 - iii. 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 20% 내지 약 40% 양의 제2 산; 및
 - iv. 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 20% 내지 약 40% 양의 친수성 고분자량 물질을 포함하고;
- b) 미세결정질 셀룰로오스가 약제학적 조성물의 총 중량의 약 5% 내지 약 6%의 양으로 존재하며;
- c) 크로스포비돈이 약제학적 조성물의 총 중량의 약 4.5% 내지 약 5.5%의 양으로 존재하고;
- d) 스테아르산 마그네슘이 약제학적 조성물의 총 중량의 약 0.5% 내지 약 1.5%의 양으로 존재하며;
- e) 실리카가 약제학적 조성물의 총 중량의 약 0.5% 내지 약 1.5%의 양으로 존재하고;
- f) 외부 유기산이 약제학적 조성물의 총 중량의 약 11% 내지 약 13%의 양으로 존재하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 28

제20항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

- a) 비정질 고체 분산체가 약제학적 조성물의 총 중량의 약 75.7%의 양으로 존재하고,

여기서 비정질 고체 분산체는

- i. 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 35.5% 양의 팔보시클립;
 - ii. 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 7.6% 양의 메탄설폰산;
 - iii. 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 28.4% 양의 타르타르산; 및
 - iv. 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 28.4% 양의 HPMC를 포함하고;
- b) 미세결정질 셀룰로오스가 약제학적 조성물의 총 중량의 약 5.5%의 양으로 존재하며;
- c) 크로스포비돈이 약제학적 조성물의 총 중량의 약 5%의 양으로 존재하고;
- d) 스테아르산 마그네슘이 약제학적 조성물의 총 중량의 약 1%의 양으로 존재하며;
- e) 실리카가 약제학적 조성물의 총 중량의 약 1%의 양으로 존재하고;
- f) 타르타르산이 약제학적 조성물의 총 중량의 약 11.8%의 양으로 존재하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 29

질환 또는 상태의 치료 방법으로서, 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항의 비정질 고체 분산체 또는 제20항 내지 제28항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 질환 또는 상태의 치료 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 질환 또는 상태가 암인 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 암이 유방암인 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 암이 전이성 유방암인 방법.

청구항 33

제31항 또는 제32항에 있어서, 유방암이 호르몬 수용체(HR) 양성 유방암인 방법.

청구항 34

제31항 내지 제323항 중 어느 한 항에 있어서, 유방암이 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2) 음성 진행성 유방암인 방법.

청구항 35

제29항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 식품과 함께 투여되는 것인 방법.

청구항 36

제29항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 식품의 부재하에 투여되는 것인 방법.

청구항 37

비정질 고체 분산체로서, 비정질 고체 분산체가

- a) 제1 산이 최대 2의 pKa를 갖는 유기산인 제1 산;
- b) 제2 산이 2 초과 pKa를 갖는 것인 제2 산;
- c) 친수성 고분자량 물질; 및
- d) 활성 약제학적 성분(API), API의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 임의의 조합을 포함하며;

여기서 제1 산 대 상기 API의 몰비가 0.5:1 내지 5:1이며,

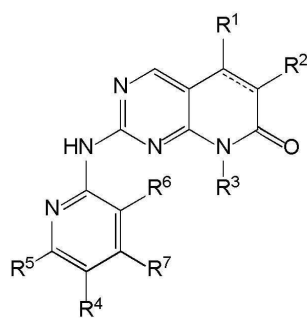
제2 산 대 API의 중량비가 0.1:1 내지 10:1인 비정질 고체 분산체.

청구항 38

제37항에 있어서, API의 염이 제1 산을 포함하는 것인 비정질 고체 분산체.

청구항 39

제37항에 있어서, API가 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하며, 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기 화학식 (I)의 화합물 및 제1 산을 포함하는 것인 비정질 고체 분산체:



화학식 (I)

식 중,

- ----- 은 단일 결합 또는 이중 결합이고;

- R¹은 C₁-C₆ 알킬이며;

- R³은 C₁-C₈ 알콕시, C₃-C₇ 시클로알킬, 또는 C₃-C₇-헤테로시클릴이고;

- R² 및 R⁴는 각기 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₈ 알킬, C₃-C₇ 시클로알킬, C₃-C₇ 헤테로시클로알킬, C₁-C₈ 알

콕시, C_1-C_8 알콕시알킬, C_1-C_8 할로알킬, C_1-C_8 히드록시알킬, C_2-C_8 알케닐, C_2-C_8 알키닐, 니트릴, 니트로, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-N(O)R^{10}R^{11}$, $-P(O)(OR^{10})(OR^{11})$, $-(CR^{10}R^{11})_mNR^{12}R^{13}$, $-COR^{10}$, $-(CR^{10}R^{11})_mC(O)R^{12}$, $-CO_2R^{10}$, $-CONR^{10}R^{11}$, $-C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$, $-NR^{10}SO_2R^{11}$, $-C(O)NR^{10}OR^{11}$, $-S(O)_nR^{10}$, $-SO_2NR^{10}R^{11}$, $-P(O)(OR^{10})(OR^{11})$, $-(CR^{10}R^{11})_mP(O)(OR^{12})(OR^{13})$, $-(CR^{10}R^{11})_m$ -아릴, $(CR^{10}R^{11})_m$ -헤테로아릴, 또는 $-CR^{10}=CR^{11}C(O)R^{12}$ 이며;

- 각각의 R^5 , R^6 , 및 R^7 은 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_8 알콕시, C_1-C_8 알콕시알킬, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-COR^{10}$, $-S(O)_nR^{10}$, $-CONR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}COR^{11}$, $-NR^{10}SO_2R^{11}$, $-SO_2NR^{10}R^{11}$, 또는 $-P(O)(OR^{10})(OR^{11})$ 이고;

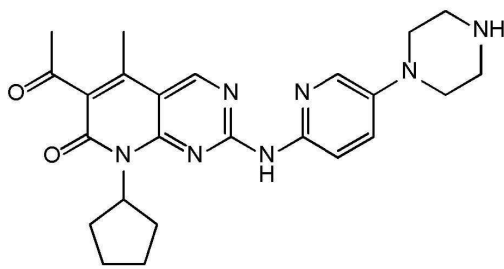
- 각각의 R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, C_2-C_8 알키닐, 아릴알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이며;

- m 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

- n 은 0, 1 또는 2이다.

청구항 40

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 팔보시클롭 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 비정질 고체 분산체:



청구항 41

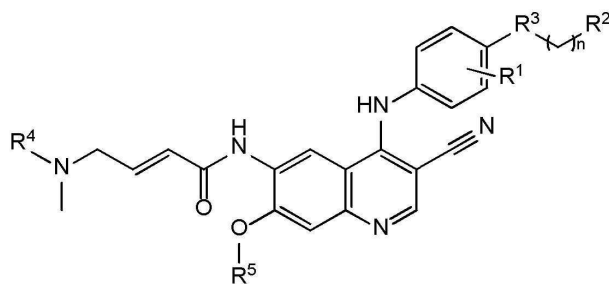
제40항에 있어서, 팔보시클롭의 염이

a) 이양성자화된 팔보시클롭, 이양성자화된 팔보시클롭, 또는 이의 염의 조합을 포함하는 하나 이상의 양이온; 및

b) 제1 산의 짝염기를 포함하는 하나 이상의 음이온을 포함하는 것인 비정질 고체 분산체.

청구항 42

제37항에 있어서, API가 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 것인 비정질 고체 분산체:



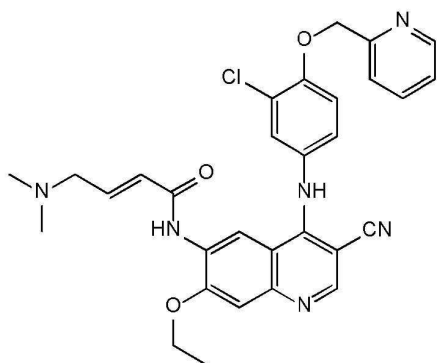
화학식 (II)

식 중,

- R¹은 할로겐이고;
- R²는 피리디닐, 티오펜, 피리미딘, 티아졸, 또는 페닐이며, 이들 각각은 최대 3개의 치환기로 임의로 치환되고;
- R³는 -O- 또는 -S-이며;
- R⁴는 C₁₋₃ 알킬 또는 C₁₋₃ 헤테로알킬이고;
- R⁵는 에틸 또는 메틸이며;
- n은 0 또는 1이다.

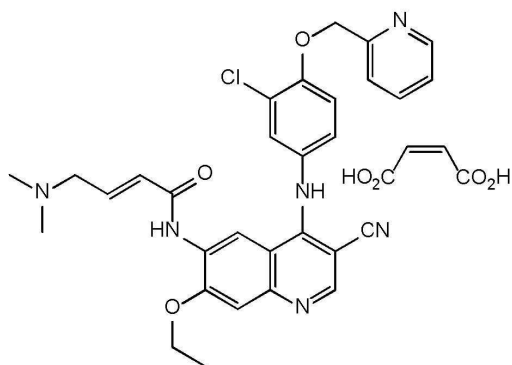
청구항 43

제42항에 있어서, 화학식 (II)의 화합물이 네라티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 비정질 고체 분산체:



청구항 44

제43항에 있어서, 화학식 (II)의 화합물이 네라티닙 말레에이트인 비정질 고체 분산체:



청구항 45

제43항 또는 제44항에 있어서, 네라티닙이 적어도 부분적으로 양성자화된 것인 비정질 고체 분산체.

청구항 46

제43항 또는 제44항에 있어서, 네라티닙의 염이 1가 네라티닙 염 또는 2가 네라티닙 염인 비정질 고체 분산체.

청구항 47

제43항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 네라티닙의 염이

- a) 일양성자화된 네라티닙, 이양성자화된 네라티닙, 또는 이의 임의의 조합을 포함하는 하나 이상의 양이온; 및
- b) 제1 산의 짝염기를 포함하는 하나 이상의 음이온을 포함하는 것인 비정질 고체 분산체.

청구항 48

제37항에 있어서, API가 $\log P > 2$ 를 갖는 것인 비정질 고체 분산체.

청구항 49

제37항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 산이 옥살산, 말레산, 트리클로로아세트산, 디클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 지방족 설폰산, 또는 방향족 설폰산인 비정질 고체 분산체.

청구항 50

제49항에 있어서, 제1산이 메탄설폰산, 메탄디설폰산, 트리플릭산, 에탄설폰산, 에탄디설폰산, 이세티온산, 2-메르캅토-1-에탄설폰산, 프로판설폰산, 부탄설폰산, 벤질설폰산, 벤젠설폰산, 톨릴설폰산, 또는 나프탈렌설폰산인 비정질 고체 분산체.

청구항 51

제50항에 있어서, 제1 산이 메탄설폰산인 비정질 고체 분산체.

청구항 52

제49항에 있어서, 제1 산이 말레산인 비정질 고체 분산체.

청구항 53

제37항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 산이 2 초과 내지 6의 pKa를 갖는 것인 비정질 고체 분산체.

청구항 54

제37항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 산이 유기산인 비정질 고체 분산체.

청구항 55

제37항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 산이 타르타르산, 푸마르산, 숙신산, 시트르산, 락트산, 말산, 또는 아세트산인 비정질 고체 분산체.

청구항 56

제37항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 산이 메탄설폰산이고, 제2 산이 타르타르산인 비정질 고체 분산체.

청구항 57

제37항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 산 대 API의 물비가 0.5:1 내지 3:1인 비정질 고체 분산체.

청구항 58

제37항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 산 대 API의 중량비가 약 0.2:1 내지 약 1.5:1인 비정질 고체 분산체.

청구항 59

제37항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 친수성 고분자량 물질이 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체 (코포비돈), 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리스카라이드, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC 또는 하이프로멜로오스), 히드록시에틸 셀룰로오스(HEC), 히드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 폴리에틸렌 옥사이드, 히드록시프로필- β -시클로덱스트린(HP- β -CD), 설포부틸에테르- β -시클로덱스트린, 히드록시

프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그라프트 공중합체(PVAc-PVCap-PEG), 또는 이의 조합을 포함하는 것인 비정질 고체 분산체.

청구항 60

제59항에 있어서, 친수성 고분자량 물질이 PVP, 코포비돈, HPMC, 또는 이의 조합인 비정질 고체 분산체.

청구항 61

하기를 포함하는 약제학적 조성물:

- 1) 제37항 내지 제60항 중 어느 한 항에 따른 비정질 고체 분산체; 및
- 2) 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제.

청구항 62

제61항에 있어서, 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제가 충전제, 결합제, 붕해제, 윤활제, 흡착제, 산, 또는 이의 조합을 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 63

제62항에 있어서, 산이 옥살산, 말레산, 트리클로로아세트산, 디클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 타르타르산, 푸마르산, 숙신산, 시트르산, 락트산, 말산, 및 아세트산 지방족 설펜산, 또는 방향족 설펜산으로부터 선택되는 외부 유기산인 약제학적 조성물.

청구항 64

제61항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제가 미세 결정질 셀룰로오스, 락토오스, 크로스포비돈, 스테아르산 마그네슘, 이산화규소, 유기산, 또는 이의 조합을 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 65

질환 또는 상태의 치료 방법으로서, 제61항 내지 제64항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 질환 또는 상태의 치료 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 질환 또는 상태가 암인 방법.

청구항 67

제66항에 있어서, 암이 유방암인 방법.

청구항 68

제67항, 제65항에 있어서, 암이 전이성 유방암인 방법.

청구항 69

제67항 또는 제68항에 있어서, 유방암이 호르몬 수용체(HR) 양성 유방암인 방법.

청구항 70

제67항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 유방암이 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2) 음성 진행성 유방암인 방법.

청구항 71

제65항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 식품과 함께 투여되는 것인 방법.

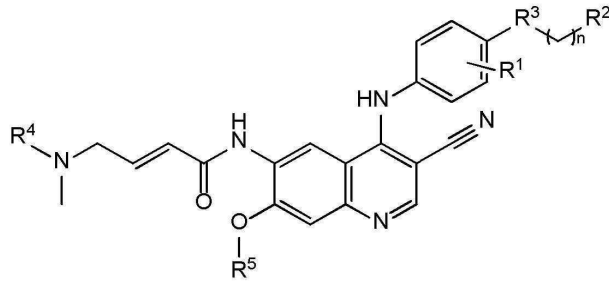
청구항 72

제65항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 식품의 부재하에 투여되는 것인 방법.

청구항 73

비정질 고체 분산체로서, 비정질 고체 분산체가 하기를 포함하는 것인 비정질 고체 분산체:

a) 활성 약제학적 성분(API)이 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 것인 활성 약제학적 성분(API),



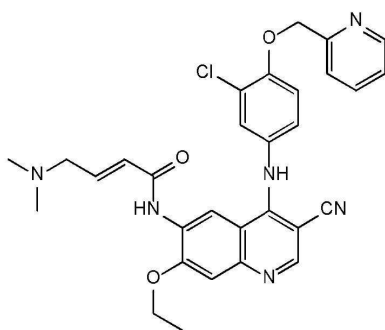
화학식 (II)

식 중,

- R¹은 할로젠이고;
- R²는 피리디닐, 티오펜, 피리미딘, 티아졸, 또는 페닐이며, 이들 각각은 최대 3개의 치환기로 임의로 치환되고;
- R³는 -O- 또는 -S-이며;
- R⁴는 C₁-₃ 알킬 또는 C₁-₃ 헤테로알킬이고;
- R⁵는 에틸 또는 메틸이며;
- n은 0 또는 1이고;
- b) 하나 이상의 산; 및
- c) 친수성 고분자량 물질.

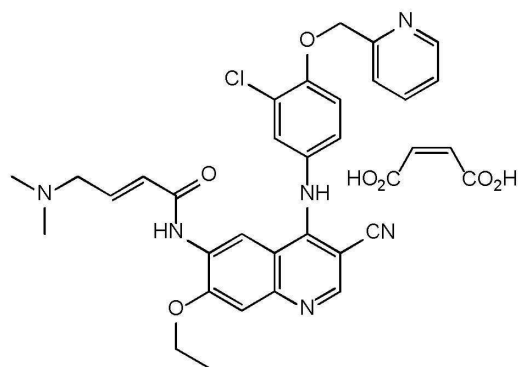
청구항 74

제73항에 있어서, 화학식 (II)의 화합물이 네라티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 비정질 고체 분산체:



청구항 75

제73항 또는 제74항에 있어서, 화학식 (II)의 화합물이 네라티닙 말레에이트인 비정질 고체 분산체:



청구항 76

비정질 고체 분산체로서, 비정질 고체 분산체가

- a) 활성 약제학적 성분(API)이 적어도 2의 logP를 갖는 것인 활성 약제학적 성분(API);
- b) 하나 이상의 산; 및
- c) 친수성 고분자량 물질을 포함하는 것인 비정질 고체 분산체.

청구항 77

제73항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, API가 적어도 부분적으로 양성자화된 것인 비정질 고체 분산체.

청구항 78

제73항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 산이 제1 산 및 제2 산을 포함하는 것인 비정질 고체 분산체.

청구항 79

제78항에 있어서, 제1 산이 옥살산, 말레산, 트리클로로아세트산, 디클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 지방족 설폰산, 또는 방향족 설폰산인 비정질 고체 분산체.

청구항 80

제78항 또는 제79항에 있어서, 제1산이 메탄설폰산, 메탄디설폰산, 트리플릭산, 에탄설폰산, 에탄디설폰산, 이세티온산, 2-메르캅토-1-에탄설폰산, 프로판설폰산, 부탄설폰산, 벤질설폰산, 벤젠설폰산, 톨릴설폰산, 또는 나프탈렌설폰산인 비정질 고체 분산체.

청구항 81

제80항에 있어서, 제1 산이 메탄설폰산인 비정질 고체 분산체.

청구항 82

제78항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 산이 2 초과 내지 6의 pKa를 갖는 것인 비정질 고체 분산체.

청구항 83

제78항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 산이 유기산인 비정질 고체 분산체.

청구항 84

제78항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 산이 타르타르산, 푸마르산, 숙신산, 시트르산, 락트산, 말산, 또는 아세트산인 비정질 고체 분산체.

청구항 85

제7877항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 산이 메탄설폰산이고, 제2 산이 타르타르산인 비정질 고체 분산체.

청구항 86

제7877항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 산 대 API의 몰비가 0.5:1 내지 3:1인 비정질 고체 분산체.

청구항 87

제78항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 산 대 API의 중량비가 약 0.2:1 내지 약 1.5:1인 비정질 고체 분산체.

청구항 88

제73항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 친수성 고분자량 물질이 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체 (코포비돈), 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리스카라이드, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC 또는 하이프로멜로오스), 히드록시에틸 셀룰로오스(HEC), 히드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 폴리에틸렌 옥사이드, 히드록시프로필- β -시클로덱스트린(HP- β -CD), 설포부틸에테르- β -시클로덱스트린, 히드록시 프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그래프트 공중합체(PVAc-PVCap-PEG), 또는 이의 조합을 포함하는 것인 비정질 고체 분산체.

청구항 89

제88항에 있어서, 친수성 고분자량 물질이 PVP, 코포비돈, HPMC, 또는 이의 조합인 비정질 고체 분산체.

청구항 90

약제학적 조성물로서, 약제학적 조성물이

- 1) 제73항 내지 제89항 중 어느 한 항에 따른 비정질 고체 분산체; 및
- 2) 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 91

제90항에 있어서, 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제가 충전제, 결합제, 붕해제, 윤활제, 흡착제, 산, 또는 이의 조합을 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 92

제91항에 있어서, 산이 옥살산, 말레산, 트리클로로아세트산, 디클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 타르타르산, 푸마르산, 숙신산, 시트르산, 락트산, 말산, 및 아세트산 지방족 설폰산, 또는 방향족 설폰산으로부터 선택된 외부 유기산인 약제학적 조성물.

청구항 93

제90항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제가 미세 결정질 셀룰로오스, 락토오스, 크로스포비돈, 스테아르산 마그네슘, 이산화규소, 유기산, 또는 이의 조합을 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 94

질환 또는 상태의 치료 방법으로서, 제90항 내지 제93항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 질환 또는 상태의 치료 방법.

청구항 95

제94항에 있어서, 질환 또는 상태가 암인 방법.

청구항 96

제95항에 있어서, 암이 유방암인 방법.

청구항 97

제96항에 있어서, 암이 전이성 유방암인 방법.

청구항 98

제96항 또는 제97항에 있어서, 유방암이 호르몬 수용체(HR) 양성 유방암인 방법.

청구항 99

제96항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 유방암이 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2) 음성 진행성 유방암인 방법.

청구항 100

제94항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 식품과 함께 투여되는 것인 방법.

청구항 101

제94항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 식품의 부재하에 투여되는 것인 방법.

청구항 102

비정질 고체 분산체로서, 비정질 고체 분산체가 a) 약제학적으로 허용 가능한 네라티닙의 염; 및 b) 친수성 고분자량 물질을 포함하는 것인 비정질 고체 분산체.

청구항 103

약제학적 조성물로서, 약제학적 조성물이

- 1) 제102항에 따른 비정질 고체 분산체; 및
- 2) 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 104

제20항 내지 제28항 및 제61항 내지 제64항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물, 또는 제1항 내지 제19항 및 제37항 내지 제60항 중 어느 한 항에 따른 비정질 고체 분산체를 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 CDK4/6을 억제하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본 출원은 2020년 9월 29일자 출원된 특허 출원 CN 202011046895.4의 이익을 주장하며, 그 개시는 본원에 참조로 그의 전체가 포함된다.

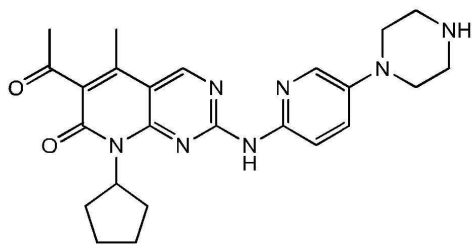
배경 기술

[0003]

배경

[0004]

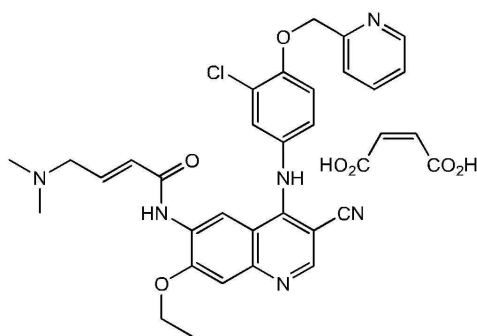
수 난용성 약물은 제한된 용해도 및 일부 경우에 식품이 용해도에 영향을 미치기 때문에 약물 제제화에 도전을 제기한다. 예를 들어, 팔보시클립으로도 알려진 6-아세틸-8-시클로펜틸-5-메틸-2-[(5-피페라진-1-일피리딘-2-일)아미노]피리도[2,3-d]피리미딘-7-온이 하기에 도시되어 있다.



[0005]

[0006]

추가로 예인 네라티닙 말레에이트로도 알려진 (E)-N-(4-((3-클로로-4-(피리딘-2-일메톡시)페닐)아미노)-3-시아노-7-에톡시퀴놀린-6-일)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드 말레에이트가 하기에 도시되어 있다.



[0007]

[0008]

팔보시클립 및 네라티닙은 미국에서 사용 및 판매가 승인되어 있다. 팔보시클립 제품 라벨에 따르면, 환자 7명 중 1명은 팔보시클립 제품 투여 시 불량한 흡수를 갖는다. 약물의 불량한 용해도는 환자에서 불량한 흡수의 원인이 된다. 또한, 네라티닙 말레에이트의 제품 라벨에 따르면, 화합물은 pH 5.0에서 불용성이며 pH 1.2에서는 약간만 가용성이다.

[0009]

따라서 난수용성 약물(예컨대 팔보시클립 또는 네라티닙)의 제형을 개선하여 이의 용해 및 생체이용률을 증가시키도록 하는 것이 필요하다.

발명의 내용

[0010]

간단한 요약

[0011]

본원에 개시된 것은 비정질 고체 분산체의 조성물 및 활성 약제학적 성분(API), 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 이의 제조 및 사용 방법이다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 하나 이상의 산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 제1 산 및 제2 산을 포함한다.

[0012]

본원에 개시된 것은 비정질 고체 분산체이며, 여기서 비정질 고체 분산체는: 제1 산이 최대 2의 pKa를 갖는 유기산인 제1 산; 제2 산이 2 초과 pKa를 갖는 것인 제2 산; 친수성 고분자량 물질; 및 팔보시클립, 팔보시클립의 염, 또는 이의 염의 조합을 포함하며, 여기서 제1 산 대 팔보시클립의 몰비는 약 0.5:1 내지 약 5:1이고, 제2 산 대 팔보시클립의 중량비는 약 0.1:1 내지 약 10:1이다. 일부 실시양태에서, 팔보시클립의 염은 제1 산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 팔보시클립의 염은 팔보시클립 및 제1 산을 포함한다.

[0013]

본원에 개시된 것은 비정질 고체 분산체이며, 여기서 비정질 고체 분산체는: 제1 산이 최대 2의 pKa를 갖는 산인 제1 산; 제2 산이 2 초과 pKa를 갖는 것인 제2 산; 친수성 고분자량 물질; 및 팔보시클립, 팔보시클립의 염, 또는 이의 염의 조합을 포함하며, 여기서 제1 산 대 팔보시클립의 몰비는 약 0.5:1 내지 약 3:1이고, 제2 산 대 팔보시클립의 중량비는 약 0.2:1 내지 약 1.5:1이다. 일부 실시양태에서, 팔보시클립의 염은 제1 산을 포함한다.

[0014]

본원에 개시된 것은 비정질 고체 분산체이며, 여기서 비정질 고체 분산체는: a) 제1 산이 최대 2의 pKa를 갖는 유기산인 제1 산; b) 제2 산이 2 초과 pKa를 갖는 것인 제2 산; c) 친수성 고분자량 물질; 및 d) 활성 약제학적 성분(API), API의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 염의 조합을 포함하며, 여기서 제1 산 대 API의 몰비는 약 0.5:1 내지 약 5:1이고, 제2 산 대 API의 중량비는 약 0.1:1 내지 약 10:1이다. 일부 실시양태에서, API의 염은 제1 산을 포함한다.

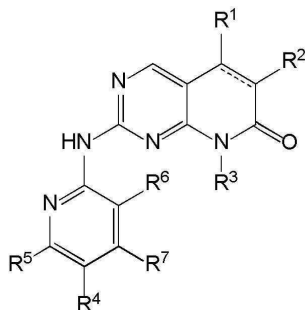
[0015]

본원에 개시된 것은 비정질 고체 분산체이며, 여기서 비정질 고체 분산체는: a) 활성 약제학적 성분(API)이 적

어도 부분적으로 양성자화되고, API가 적어도 2의 logP를 갖는 활성 약제학적 성분(API); b) 하나 이상의 산; 및 c) 친수성 고분자량 물질을 포함하며, 여기서 하나 이상의 산 대 API의 몰비는 약 0.1:1 내지 약 20:1이다.

[0016] 본원에 개시된 것은 비정질 고체 분산체이며, 여기서 비정질 고체 분산체는

[0017] a) 활성 약제학적 성분(API)이 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 것인 활성 약제학적 성분(API),



화학식 (I)

[0018]

[0019] 식 중,

[0020] - ----- 은 단일 결합 또는 이중 결합이고;

[0021] - R¹은 C₁-C₆ 알킬이며;

[0022] - R³는 C₁-C₈ 알콕시, C₃-C₇ 시클로알킬, 또는 C₃-C₇ 헤테로시클릴이고;

[0023] - R² 및 R⁴는 각기 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₈ 알킬, C₃-C₇ 시클로알킬, C₃-C₇ 헤테로시클로알킬, C₁-C₈ 알콕시, C₁-C₈ 알콕시알킬, C₁-C₈ 할로알킬, C₁-C₈ 히드록시알킬, C₂-C₈ 알케닐, C₂-C₈ 알키닐, 니트릴, 니트로, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, -N(O)R¹⁰R¹¹, -P(O)(OR¹⁰)(OR¹¹), -(CR¹⁰R¹¹)_mNR¹²R¹³, -COR¹⁰, -(CR¹⁰R¹¹)_mC(O)R¹², -CO₂R¹⁰, -CONR¹⁰R¹¹, -C(O)NR¹⁰SO₂R¹¹, -NR¹⁰SO₂R¹¹, -C(O)NR¹⁰OR¹¹, -S(O)_nR¹⁰, -SO₂NR¹⁰R¹¹, -P(O)(OR¹⁰)(OR¹¹), -(CR¹⁰R¹¹)_mP(O)(OR¹²)(OR¹³), -(CR¹⁰R¹¹)_m-아릴, (CR¹⁰R¹¹)_m-헤테로아릴, 또는 -CR¹⁰=CR¹¹C(O)R¹²이며;

[0024] - 각각의 R⁵, R⁶, 및 R⁷은 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₈ 알콕시, C₁-C₈ 알콕시알킬, -CN, -NO₂, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, -CO₂R¹⁰, -COR¹⁰, -S(O)_nR¹⁰, -CONR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰COR¹¹, -NR¹⁰SO₂R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, 또는 -P(O)(OR¹⁰)(OR¹¹)이고;

[0025] - 각각의 R¹⁰, R¹¹, R¹² 및 R¹³은 독립적으로 수소, C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, C₂-C₈ 알키닐, 아릴알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이며;

[0026] - m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0027] - n은 0, 1 또는 2이고;

[0028] b) 제1 산이 최대 2의 pKa를 갖는 유기산인 제1 산; c) 제2 산이 2 초과 pKa를 갖는 것인 제2 산; 및 d) 친수성 고분자량 물질을 포함하며, 여기서 제1 산 대 화학식 (I)의 몰비는 약 0.5:1 내지 약 5:1이고, 제2 산 대 화학식 (I)의 중량비는 약 0.1:1 내지 약 10:1이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 염은 제1 산을 포함한다.

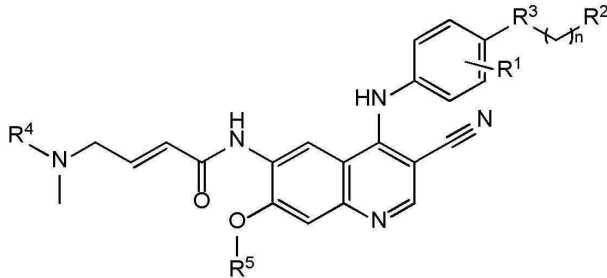
[0029] 본원에 개시된 것은 비정질 고체 분산체이며, 여기서 비정질 고체 분산체는 a) 약제학적으로 허용 가능한 네라티닙의 염; 및 b) 친수성 고분자량 물질을 포함한다.

[0030] 본원에 개시된 것은 비정질 고체 분산체이며, 여기서 비정질 고체 분산체는: a) 네라티닙, 또는 이의 약제학적

으로 허용 가능한 염; b) 2 이상의 약제학적으로 허용 가능한 산; 및 c) 친수성 고분자량 물질을 포함하며, 여기서 약제학적으로 허용 가능한 네라티닙의 염은 네라티닙 및 2 이상의 약제학적으로 허용 가능한 산 중 적어도 하나를 포함하고, 2 이상의 산 대 API의 물비는 약 0.1:1 내지 약 20:1이다.

[0031] 본원에 개시된 것은 비정질 고체 분산체이며, 여기서 비정질 고체 분산체는 하기를 포함한다:

[0032] a) 활성 약제학적 성분(API)이 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 활성 약제학적 성분(API),



화학식 (II)

[0033]

[0034] 식 중,

[0035] - R^1 은 할로겐이고;

[0036] - R^2 는 피리디닐, 티오펜, 피리미딘, 티아졸, 또는 페닐이며, 이들 각각은 최대 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0037] - R^3 는 -O- 또는 -S-이며;

[0038] - R^4 는 C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 헤테로알킬이고;

[0039] - R^5 는 에틸 또는 메틸이며;

[0040] - n은 0 또는 1이고;

[0041] b) 하나 이상의 산; 및 c) 친수성 고분자량 물질.

[0042] 본원에 개시된 것은 약제학적 조성물이며, 여기서 약제학적 조성물은 a) 본원에 기술된 바와 같은 비정질 고체 분산체, 및 b) 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함한다.

[0043] 본원에 개시된 것은 약제학적 조성물이며, 여기서 약제학적 조성물은: a) 비정질 고체 분산체가 i. 활성 약제학적 성분(API), 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 임의의 조합; ii. 하나 이상의 내부 산; iii. 친수성 고분자량 물질; 및 iv. 임의로 흡착제를 포함하는 것인 비정질 고체 분산체; b) 하나 이상의 외부 산; c) 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하며, 여기서 하나 이상의 외부 산 대 API의 질량비는 약 0.1 내지 약 1:1이다.

[0044] 본원에 개시된 것은 비정질 고체 분산체를 포함하는 약제학적 조성물의 제조 방법이며, 상기 방법은 하기 단계를 포함한다: a) (i) 제1산이 최대 2의 pKa를 갖는 유기산인 제1 산; (ii) 제2산이 2초과의 pKa를 갖는 것인 제2 산; 및 (iii) 친수성 고분자량 물질, (iv) 팔보시클립, 팔보시클립의 염, 또는 이의 임의의 조합, 여기서 팔보시클립의 염은 팔보시클립 및 제1 산을 포함하며; 상기 제1 산 대 팔보시클립의 물비는 약 0.5:1 내지 약 5:1이고, 제2 산 대 팔보시클립의 중량비는 약 0.1:1 내지 약 10:1이다, (v) 용매를 조합하여 혼합물을 생성하는 단계; b) 혼합물로부터 용매의 적어도 일부를 제거하여, 비정질 고체 분산체를 생성하는 단계; 및 (c) 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 첨가하는 단계.

[0045] 본원에 개시된 것은 비정질 고체 분산체의 제조 방법이며, 상기 방법은 하기 단계를 포함한다: (a) (i) 팔보시클립이 적어도 부분적으로 양성자화된 것인 팔보시클립; (ii) 제1산이 최대 2의 pKa를 갖는 유기산인 제1 산; (iii) 제2산이 2초과의 pKa를 갖는 것인 제2 산; 및 (iv) 친수성 고분자량 물질, 상기 제1 산 대 팔보시클립의 물비는 약 0.5:1 내지 약 5:1이고, 제2 산 대 팔보시클립의 중량비는 약 0.1:1 내지 약 10:1이다, (v) 용매를

조합하여 혼합물을 생성하는 단계; 및 b) 혼합물로부터 용매의 적어도 일부를 제거하여 비정질 고체 분산체를 생성하는 단계.

[0046] 본원에 개시된 것은 질환 또는 상태의 치료방법으로서 본원에 기술된 억제학적 조성물 또는 비정질 고체 분산체를 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 질환 또는 상태의 치료방법이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 암이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 유방암이다. 본원에 개시된 것은, 대상에서 CDK4/6을 억제하는 방법으로서 본원에 기술된 억제학적 조성물 또는 비정질 고체 분산체를 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 CDK4/6을 억제하는 방법이다.

[0047] 본원에 개시된 것은 대상의 질환 또는 상태를 치료하기 위한 본원에 기술된 비정질 고체 분산체 또는 억제학적 조성물의 용도이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 암이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 유방암이다.

[0048] 일부 실시양태에서, 억제학적 조성물은 식품에 관계없이 투여된다.

[0049] **참조에 의한 통합**

[0050] 본 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특허, 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허, 또는 특허 출원이 참조로 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 나타난 것과 동일한 정도로 본원에 참조로 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0051] 본 발명의 신규한 특징은 첨부된 청구항에서 구체적으로 설명된다. 본 발명의 특징 및 이점의 더 나은 이해는 본 발명의 원리가 이용되는 예시적인 실시양태를 제시하는 하기의 상세한 설명 및 첨부 도면을 참조로 하여 얻어질 것이다:

도 1은 비정질 고체 분산체의 용해 속도의 플롯이다.

도 2는 본원에 기술된 억제학적 조성물을 제조하기 위한 작업흐름이다.

도 3은 내부 및 외부 매트릭스를 갖는 억제학적 조성물의 예시이다.

도 4는 내부 및 외부 매트릭스를 갖는 억제학적 조성물의 예시이다.

도 5는 팔보시클립 ASD 제제 1, 2, 및 3의 XRPD를 나타낸다.

도 6은 팔보시클립 ASD 제제 4, 5, 및 6의 XRPD를 나타낸다.

도 7은 팔보시클립 ASD 제제 7, 8, 9, 및 10의 XRPD를 나타낸다.

도 8은 팔보시클립 ASD 제제 11, 12, 및 13의 XRPD를 나타낸다.

도 9는 ASD 제제 14의 XRPD를 나타낸다.

도 10은 ASD 제제 21의 XRPD를 나타낸다.

도 11은 보관 전후의 팔보시클립 ASD 캡슐 제제 7 및 12의 XRPD 프로파일의 비교를 나타낸다.

도 12는 보관 전후의 팔보시클립 ASD 캡슐 제제 19 및 20의 XRPD 프로파일의 비교를 나타낸다.

도 13은 팔보시클립 ASD 분말의 동적 용해도를 나타낸다.

도 14는 상이한 팔보시클립 제제의 용해 프로파일을 나타낸다.

도 15는 상이한 투약 전처리 후 이브랜스®(IBRANCE®)의 평균 개 혈장 팔보시클립 프로파일을 나타낸다.

도 16은 상이한 투약 전처리 후 제제 18의 평균 개 혈장 팔보시클립 프로파일을 나타낸다.

도 17은 네라티닙 말레에이트 ASD 제제 22, 23, 및 24의 XRPD를 나타낸다.

도 18은 네라티닙 말레에이트 ASD 제제 25의 XRPD를 나타낸다.

도 19는 네라티닙 말레에이트 ASD 제제 26의 XRPD를 나타낸다.

도 20은 네라티닙 말레에이트 ASD 분말의 동적 용해도를 나타낸다.

도 21은 상이한 네라티닙 말레에이트 제제의 용해 프로파일을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

상세한 설명

본 개시는 약제학적 조성물 및 이의 투여 방법에 관한 것으로, 약제학적 조성물은 API를 포함하는 비정질 고체 분산체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개시된 약제학적 조성물은 비정질 고체 분산체를 함유하지 않는 상응하는 약제학적 조성물과 비교하여 증가된 용해도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개시된 약제학적 조성물은 비정질 고체 분산체를 함유하지 않는 상응하는 약제학적 조성물과 비교하여 증가된 생체이용률을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개시된 약제학적 조성물은 비정질 고체 분산체가 없는 상응하는 약제학적 조성물과 비교하여 증가된 용해도 및 생체이용률을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개시된 약제학적 조성물은 비정질 고체 분산체가 없는 상응하는 약제학적 조성물과 비교하여 증가된 흡수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개시된 약제학적 조성물은 비정질 고체 분산체가 없는 상응하는 약제학적 조성물과 비교하여 식품 효과에 덜 민감하다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체에서 활성 약제학적 성분을 제제화하는 것은 약제학적 제제 중의 활성 약제학적 성분의 안정성을 증가시킨다.

예시적인 비정질 고체 분산체는 API로서 팔보시클립을 포함한다. 물 중에서 팔보시클립 유리 염기의 용해도는 불량하며, 이는 불량한 흡수 및 낮은 생체이용률로 이어진다. 또한, 충격시 팔보시클립 유리 염기는 강한 접착 특성을 가지며, 이러한 접착 특성은 입자의 비표면적과 관련되어 있다. 용해도를 증가시키기 위해 팔보시클립 유리 염기를 산과 반응시켜 염을 생성할 경우, 그 염은 불량한 고체 성질을 갖기 때문에 고체 제제로서 개발하는 데 불리하다. 한 실시양태에서, 팔보시클립의 비정질 고체 분산체는 약산(예컨대, 2 초과 pKa를 갖는 산)과 강산(예컨대, 최대 2의 pKa를 갖는 산)의 조합을 포함한다. 출원인은 예기치 않게 강산, 예컨대, pKa가 2 미만인 산은 비정질 고체 분산체 내의 양성자화된 팔보시클립의 안정하고 가용성인 형태를 유지하는 한편, 약한 유기산, 예컨대, 2 초과 pKa를 갖는 유기산은 위장관에서 팔보시클립 활성 성분의 흡수를 가능하게 하여 생체이용률을 증가시킨다는 것을 발견하였다.

더욱이, 강산으로서 유기산을 사용하면 불순물 부산물의 형성을 감소시켜 팔보시클립 활성 성분의 안정성을 증가시킨다는 것이 놀랍게도 발견되었다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 팔보시클립 조성물은 40℃ 및 75% 상대 습도에서 적어도 3개월 동안 보관된 후 팔보시클립의 적어도 98%, 예컨대, 적어도 99%, 또는 적어도 99.8%를 유지한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 팔보시클립 조성물은 40℃ 및 75% 상대 습도에서 적어도 3개월 동안 보관된 후 약 2% 미만, 예컨대, 1% 미만, 또는 0.2% 미만의 팔보시클립 분해 생성물(초기 팔보시클립의 중량을 기준으로 함)을 함유한다.

본 발명의 비정질 고체 분산체는 또한 가공성의 이점도 갖는다. 약산(예컨대, 2 초과 pKa를 갖는 산)과 강산(예컨대, 최대 2의 pKa를 갖는 산)의 조합은 실온 및 대기압에서 분무 건조함으로써 활성 약제학적 성분의 비정질 고체 분산체를 형성할 수 있으므로, 고온과 같은 가혹한 반응 조건을 회피할 수 있다.

일부 실시양태에서, 팔보시클립 활성 성분은 시판되는 조성물에 비해 증가된 용해도 및 생체이용률을 갖는다. 약물의 용해도 및 생체이용률 증가는 약제학적 제제에서 더 낮은 약물 로딩으로 이어질 수 있다. 이러한 더 낮은 로딩은 약제의 비용과 부작용을 감소시킴으로써 환자에게 이익을 제공한다.

한 측면에서, 본 개시는 양성자화된 API를 포함하는 비정질 고체 분산체에 관한 것이다. 약물의 용해도는 약물의 하나 이상의 염기성 부위의 양성자화를 통한 약물의 이온화 예컨대, 약물의 산성 염 형성 및 염 투여에 의해 달성될 수 있다. 그러나 일부 경우, 양성자화된 약물은 안정성을 손실할 수 있으며 보관 조건하에 더 신속하게 분해될 수 있다. 양성자화된 API의 비정질 고체 분산체는 안정성을 향상시킬 수 있다. 따라서, 양성자화된 API를 포함하는 기술된 비정질 고체 분산체를 포함하는 약제학적 제제가 필요하다.

본원에 기술된 제제에 대한 필요성은 위 pH 상승을 초래하는 치료를 필요로 하는 상태를 가진 환자에서 특히 절실하다. 예를 들어, 위식도 역류 질환(GERD: Gastroesophageal Reflux Disease)을 앓고 있는 환자는 양성자 펌프 억제제(PPI) 또는 제산제를 포함하는 약제학적 제제를 투여함으로써 증상을 완화하고 위 pH를 상승시킬 수 있다. 그러나 후속 약물이 위의 양성자화에 의존하여 약물의 용해 및 생체이용률을 증가시키는 경우, 위에서의 상승된 pH는 그의 효능을 감소시킬 것이다. 본원에 기술된 약제학적 조성물 및 방법은 pH 상승 약물의 섭취로 인해 pH 수준이 상승된 위를 가진 대상에서 특정 API의 용해 및 생체이용률을 증가시킨다.

일부 실시양태에서, 본 발명의 비정질 고체 분산체는 식품에 관계없이 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 비

정질 고체 분산체 및/또는 비정질 고체 분산체를 포함하는 약제학적 조성물은 식품의 부재하에 (예컨대, 금식 상태하에) 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체 및/또는 비정질 고체 분산체를 포함하는 약제학적 조성물은 식품의 존재하에(예컨대, 섭식 상태하에) 투여될 수 있다.

[0061] 한 측면에서, 본 개시는 양성자화된 API를 포함하는 비정질 고체 분산체에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 비 양성자화된 API는 물 또는 다른 극성 양성자성 용매에서 난용성이다. API의 비정질 고체 분산체를 형성하기 위해, API가 우선 용해되어 용액을 형성한다. 강산(2 미만의 pKa)은 양성자화된 API가 용액에 용해될 수 있도록 난용성 API를 이온화하는 데 유용할 수 있다.

[0062] 일부 실시양태에서, 양성자화된 API의 비정질 고체 분산체의 대규모 제조는 도전 과제를 제시한다. 이용되는 제조 설비와 관련하여 산의 부식성은 제조 비용에 영향을 미칠 수 있다. 일부 실시양태에서, 제조 설비의 부식을 감소시키기 위해 강한 유기산이 사용된다. 일부 실시예에서, 강한 유기산은 지방족 설폰산 또는 방향족 설폰산이다. 일부 실시양태에서, 강산은 메탄설폰산이다. 일부 실시양태에서, 강산은 에탄설폰산이다. 일부 실시양태에서, 강산은 p-톨루엔 설폰산이다.

[0063] 한 측면에서, 본 개시는 양성자화된 API, 2 미만의 pKa를 갖는 제1 산, 및 2 초과 pKa를 갖는 제2 산을 포함하는 비정질 고체 분산체에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 제1 산은 양성자화된 API가 용액에 용해될 수 있도록 API를 이온화하는 데 유용하다. 따라서 API 대 제1 산의 몰비는 유용한 파라미터가 될 수 있다. 제2 산은 위장관을 통해 나갈 때 API의 용해도를 유지하는 데 유용하다. 따라서 제2 산의 질량비는 유용한 파라미터가 될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 및/또는 제2 산은 물리적으로 안정하고 결정을 형성할 가능성은 없다.

[0064] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 API는 팔보시클립이다. 팔보시클립은 각각 3.9와 7.4의 2개의 pKa 값을 갖는다. pH 값이 4 미만이면 용해도가 높다. pH 값이 4 초과이면 약물의 용해도는 약 0.02 mg/ml 미만으로 유의하게 저하된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 약제학적 조성물은 양성자화된 팔보시클립을 포함하는 비정질 고체 분산체를 포함한다. 비정질 고체 분산체는 특히 상승된 pH 수준을 갖는 위에서 투여 시 팔보시클립의 생체이용률을 실질적으로 증가시킨다.

[0065] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 API는 네라티닙 말레에이트이다. 네라티닙 말레에이트는 각각 4.7 및 7.7의 2개의 pKa 값을 가진다. pH 값이 1.2일 때, 네라티닙 말레에이트의 용해도는 32.90 mg/mL이다. pH 값이 대략 5.0 일 때, 약물의 용해도는 약 0.08 mg/ml 이하로 유의하게 저하된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 약제학적 조성물은 네라티닙 말레에이트를 포함하는 비정질 고체 분산체를 포함한다.

[0066] **정의**

[0067] 구체적으로 언급되거나 문맥상 명백하지 않는 한, 본원에서 사용된 바의, 수치 또는 수치 범위와 관련하여 용어 "약"은 언급된 수치 및 이의 +/- 10% 수치, 또는 범위에 대해 열거된 값에 대하여 열거된 하한의 10% 미만 및 열거된 상한의 10% 초과를 의미하는 것으로 이해된다.

[0068] 단수 형태 "a", "an" 및, "the"는 문맥이 명백하게 달리 지시하지 않는 한, 복수의 지시 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어 "계면활성제(the surfactant)"에 대한 언급은 하나 이상의 특정 계면활성제에 대한 언급을 포함하고, "항산화제(an antioxidant)"에 대한 언급은 하나 이상의 이러한 첨가제에 대한 언급을 포함한다.

[0069] 본원에서 사용된 바의 용어 "대상"은 포유동물(예컨대, 인간, 마우스, 래트, 기니피그, 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 또는 비인간 영장류, 예컨대 원숭이, 침팬지 또는 개코원숭이)을 지칭한다.

[0070] 본원에서 사용된 바의 "AUC"는 0시간에서 무한대까지 외삽된 혈장 약물 농도 대 시간 곡선 아래 면적을 지칭한다. 본원에서 사용된 바의 "C_{max}"는 약물의 혈관 외 투여 후 혈장에서 관찰되는 최고 약물 농도를 지칭한다. 본원에서 사용된 바의 "T_{max}"는 최대 혈장 농도에 도달하였을 때 약물 투여 후 시간을 지칭한다.

[0071] 본원에서 기술된 약제학적 조성물과 관련하여 사용되는 경우, "치료학적으로 동등한(therapeutically equivalent)"은 약제학적 활성제의 유리 염기의 치료학적 유효량과 등가인 약제학적 활성제의 약제학적으로 허용 가능한 염의 양 또는 수량을 지칭한다.

[0072] 청구항에서 용어 "또는"의 사용은, 본 개시가 오로지 대안과 "및/또는"을 지칭하는 정의를 지원하지만, 대안만을 지칭하거나 대안이 상호 배타적이라고 명시적으로 나타내지 않는 한 "및/또는"을 의미하는 데 사용된다.

[0073] 용어 "포함한다(comprise)", "가지다(have)" 및 "포함한다(include)"는 개방형 연결 동사이다. 이들 동사 중 하나 이상의 모든 형태 또는 시제 예컨대 "포함한다(comprises)", "포함하는(comprising)", "가지다(has)", "갖

는(having)", "포함한다(includes)" 및 "포함하는(including)"도 또한 개방형이다. 예를 들어, 하나 이상의 단계를 "포함하는", "갖는" 또는 "포함하는" 모든 방법은 이러한 하나 이상의 단계만을 보유하는 것으로 한정되지 않고 열거되지 않은 다른 단계도 또한 포함한다.

[0074] 본원에서 사용된 바의 용어 "치료제(therapeutic)"는 환자의 원치 않는 상태 또는 질환을 치료, 퇴치, 호전, 예방, 또는 개선하기 위해 이용되는 약제를 의미한다.

[0075] 치료제와 함께 사용될 때 "투여"는 치료제를 표적 조직 내로 또는 상에 직접 전신적으로 또는 국부적으로 투여하거나, 치료제가 표적 조직에 긍정적인 영향을 미치도록 환자에게 치료제를 투여하는 것을 의미한다. 따라서 본원에서 사용되는 바의 용어 "투여"는 화합물 A 제제와 함께 사용되는 경우 이것으로 제한되는 것은 아니지만 화합물 A 제제를 표적 조직 내로 또는 상에 제공하는 것; 화합물 A 제제를 예컨대, 경구 투여에 의해 환자에게 전신적으로 제공하여 치료제가 표적 조직 또는 세포에 도달하는 것을 포함할 수 있다. 제제의 "투여"는 경구 투여 또는 다른 방법 단독으로 또는 다른 공지된 기술과 조합하여 달성될 수 있다.

[0076] 본원에서 사용된 바의 "치료학적 유효량" 또는 "유효량"은 연구원, 의사, 또는 기타 임상가가 추구하고 있는 조직, 계, 동물, 개체, 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적인 반응을 이끌어내는 활성 화합물 또는 약제의 양을 지칭하며, 이는 하기 중 하나 이상을 포함한다: (1) 질환 예방; 예를 들어, 질환, 상태, 또는 장애에 취약할 수 있지만 아직 질환의 병리학 또는 증상을 경험하거나 나타내지 않은 개체에서 질환, 상태, 또는 장애의 예방; (2) 질환 억제; 예를 들어, 질환, 상태, 또는 장애의 병리학 또는 증상을 경험하거나 나타내는 개체의 질환, 상태, 또는 장애의 억제(즉, 병리학 및/또는 증상의 추가 전개를 저지), 및 (3) 질환의 호전; 예를 들어, 질환, 상태, 또는 장애의 병리학 또는 증상을 경험하거나 나타내는 개체의 질환, 상태, 또는 장애의 호전(즉, 병리학 및/또는 증상의 역전).

[0077] 명세서 및 첨부된 청구항에서 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, 다음의 용어는 하기에 표시된 의미를 나타낸다.

[0078] "아미노"는 $-NH_2$ 라디칼을 지칭한다.

[0079] "시아노"는 $-CN$ 라디칼을 지칭한다.

[0080] "니트로"는 $-NO_2$ 라디칼을 지칭한다.

[0081] "메톡시"는 $-O-Me$ 라디칼을 지칭한다.

[0082] "옥사"는 $-O-$ 라디칼을 지칭한다.

[0083] "옥소"는 $=O$ 라디칼을 지칭한다.

[0084] "티옥소"는 $=S$ 라디칼을 지칭한다.

[0085] "이미노"는 $=N-H$ 라디칼을 지칭한다.

[0086] "옥시모"는 $=N-OH$ 라디칼을 지칭한다.

[0087] "히드라지노"는 $=N-NH_2$ 라디칼을 지칭한다.

[0088] "히드록시" 또는 "히드록실"은 $-OH$ 라디칼을 지칭한다.

[0089] "히드록시아미노"는 $-NH-OH$ 라디칼을 지칭한다.

[0090] "아실"은 치환 또는 비치환된 알킬카르보닐, 치환 또는 비치환된 알케닐카르보닐, 치환 또는 비치환된 알키닐카르보닐, 치환 또는 비치환된 시클로알킬카르보닐, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬카르보닐, 치환 또는 비치환된 아릴카르보닐, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴카르보닐, 아마이드, 또는 에스테르를 지칭하며, 여기서 카르보닐기의 카르보닐 원자가 결합점이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 명시하지 않는 한, 알킬카르보닐기, 알케닐카르보닐기, 알키닐카르보닐기, 시클로알킬카르보닐기, 아마이드기, 또는 에스테르기는 예를 들어, 옥소, 할로겐, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환된다.

[0091] "아실-설폰아미드"는 카르보닐의 탄소 원자가 설폰아미드기에 결합된 1가 라디칼을 지칭한다. 예시적인 아실-설폰아미드는 $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$, $-C(O)NR^aS(O)_2N(R^a)_2$, $-NR^aS(O)_2C(O)R^a$, $-NR^aS(O)_2C(O)N(R^a)_2$,

$-C(O)NR^aS(O)_2C(O)N(R^a)_2$, $-NR^aS(O)_2NR^aC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aC(O)N(R^a)_2$, 및 $-C(O)S(O)_2N(R^a)_2$ 을 포함하며,

여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬(임의로 할로젠, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 치환됨), 플로우알킬, 시클로알킬(임의로 할로젠, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 치환됨), 시클로알킬알킬(임의로 할로젠, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 치환됨), 아릴(임의로 할로젠, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 치환됨), 아르알킬(임의로 할로젠, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 치환됨), 헤테로시클릴(임의로 할로젠, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 치환됨), 헤테로시클릴알킬(임의로 할로젠, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 치환됨), 헤테로아릴(임의로 할로젠, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 치환됨), 또는 헤테로아릴알킬(임의로 할로젠, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 치환됨)이다.

[0092] "알킬"은 임의로 치환된 직쇄, 또는 임의로 치환된 분지쇄 포화 탄화수소 모노라디칼을 지칭한다. 알킬기는 1 내지 약 20개의 탄소 원자, 1 내지 약 10개의 탄소 원자, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 예로는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-3-부틸, 2,2-디메틸-1-프로필, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, tert-아밀, 및 헥실, 및 더 긴 알킬기, 예컨대 헵틸, 옥틸, 등을 포함한다. 본원에 나타날 때마다 " C_1 - C_6 알킬"과 같은 수치 범위는 알킬기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자 또는 6개의 탄소 원자로 구성됨을 의미하지만, 본 정의는 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 발생도 또한 포함한다. 일부 실시양태에서, 알킬은 C_1 - C_{10} 알킬, C_1 - C_9 알킬, C_1 - C_8 알킬, C_1 - C_7 알킬, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_5 알킬, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_3 알킬, C_1 - C_2 알킬, 또는 C_1 알킬이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 명시하지 않는 한, 알킬기는 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 등으로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬은 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, -NO₂, 또는 -C≡CH로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬은 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0093] "알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 임의로 치환된 직쇄, 또는 임의로 치환된 분지쇄 탄화수소 모노라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 알케닐기는 2 내지 약 10개의 탄소 원자, 또는 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는다. 이 기는 이중 결합(들)에 대해 시스 또는 트랜스 배열일 수 있으며, 두 이성질체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 예로는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 에테닐(-CH=CH₂), 1-프로페닐(-CH₂CH=CH₂), 이소프로페닐[-C(CH₃)=CH₂], 부테닐, 1,3-부타디에닐 등을 포함한다. 본원에 나타날 때마다, " C_2 - C_6 알케닐"과 같은 수치 범위는 알케닐기가 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자, 또는 6개의 탄소 원자로 구성될 수 있음을 의미하지만, 본 정의는 또한 수치 범위가 지정되어 있지 않은 용어 "알케닐"의 발생도 포함한다. 일부 실시양태에서, 알케닐은 C_2 - C_{10} 알케닐, C_2 - C_9 알케닐, C_2 - C_8 알케닐, C_2 - C_7 알케닐, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_5 알케닐, C_2 - C_4 알케닐, C_2 - C_3 알케닐, 또는 C_2 알케닐이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 명시하지 않는 한, 알케닐기는 예를 들어, 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알케닐은 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알케닐은 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알케닐은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0094] "알킬닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 임의로 치환된 직쇄 또는 임의로 치환된 분지쇄 탄화수소 모노라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 알킬닐기는 2 내지 약 10개의 탄소 원자, 더 바람직하게는 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는다. 예로는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 에티닐, 2-프로피닐, 2-부티닐, 1,3-부타다이닐 등을 포함한다. 본원에 나타날 때마다, 수치 범위 예컨대 " C_2 - C_6 알킬닐"은 알킬닐기가 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자, 또는 6개의 탄소 원자로 구성될 수 있음을 의미하지만, 본 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬닐"의 발생도 또한 포함한다. 일부 실시양태에서, 알킬닐은 C_2 - C_{10} 알킬닐, C_2 - C_9 알킬닐, C_2 - C_8 알킬닐, C_2 - C_7 알킬닐, C_2 - C_6 알킬닐, C_2 - C_5 알킬닐, C_2 - C_4 알킬닐,

C₂-C₃ 알킬닐, 또는 C₂ 알킬닐이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 명시하지 않는 한, 알킬닐기는 예를 들어, 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 등으로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬닐은 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬닐은 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬닐은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0095] "알킬렌"은 직쇄 또는 분지쇄 2가 탄화수소 사슬을 지칭한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 명시하지 않는 한, 알킬렌기는 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 할로젠으로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 -CH₂-, -CH₂CH₂-, 또는 -CH₂CH₂CH₂-이다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 -CH₂-이다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 -CH₂CH₂-이다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 -CH₂CH₂CH₂-이다.

[0096] "알킬아미노"는 화학식 -N(R^a)₂의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R^a는 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이거나, 또는 질소 원자와 함께 2개의 R_a는 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 명시하지 않는 한, 알킬아미노기는 예를 들어, 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 알킬아미노는 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬아미노는 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬아미노는 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0097] "알콕시"는 R^a가 정의된 바와 같은 알킬 라디칼인 화학식 -OR^a의 라디칼을 지칭한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 명시하지 않는 한, 알콕시기는 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 알콕시는 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알콕시는 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알콕시는 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0098] "아미노알킬"은 하나 이상의 아민에 의해 치환된, 상기 정의된 바와 같은, 알킬 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 알킬은 하나의 아민으로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬은 1개, 2개, 또는 3개의 아민으로 치환된다. 히드록시아alkyl은 예를 들어 아미노메틸, 아미노에틸, 아미노프로필, 아미노부틸, 또는 아미노펜틸을 포함한다. 일부 실시양태에서, 히드록시아alkyl은 아미노메틸이다.

[0099] "아릴"은 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는 탄화수소 고리계로부터 유도된 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 아릴은 수소 및 6 내지 30개의 탄소 원자를 포함한다. 아릴 라디칼은 융합(시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리와 융합되는 경우, 아릴은 방향족 고리 원자를 통해 결합됨) 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있는 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭, 또는 테트라시클릭 고리계일 수 있다. 일부 실시양태에서, 아릴은 6 내지 10원 아릴이다. 일부 실시양태에서, 아릴은 6원 아릴이다. 아릴 라디칼은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 안트라센, 나프탈렌, 페난트렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 플루오란텐, 플루오렌, 인단, 인텐, 나프탈렌, 페날렌, 페난트렌, 플레이아덴, 피렌, 및 트리페닐렌의 탄화수소 고리계로부터 유도된 아릴 라디칼을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아릴은 페닐이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 명시하지 않는 한, 아릴은 예를 들어 할로젠, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, -S(O)₂NH-C₁-C₆알킬 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 아릴은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHCH₃, -S(O)₂NHCH₂CH₃, -S(O)₂NHCH(CH₃)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, 또는 -S(O)₂NHC(CH₃)₃로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 아릴은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 아릴은 할로젠으로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 아릴은 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로알킬, 또는 헤테로

알킬로 치환되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 헤테로알킬은 독립적으로 비치환되거나 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 치환된다.

[0100]

"시클로알킬"은 안정한, 부분적으로 또는 완전히 포화된 모노시클릭 또는 폴리시클릭 카르보시클릭 고리를 지칭하며, 이는 융합(아릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합되는 경우, 시클로알킬은 방향족이 아닌 고리 원자를 통해 결합됨), 가교 또는 스피로 고리계를 포함할 수 있다. 대표적인 시클로알킬은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 3 내지 15개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬(C₃-C₁₅ 시클로알킬), 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬(C₃-C₁₀ 시클로알킬), 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬(C₃-C₈ 시클로알킬), 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬(C₃-C₆ 시클로알킬), 3 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬(C₃-C₅ 시클로알킬), 또는 3 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬(C₃-C₄ 시클로알킬)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 3 내지 6원 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 5 내지 6원 시클로알킬이다. 모노시클릭 시클로알킬은 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸을 포함한다. 폴리시클릭 시클로알킬 또는 카르보사이클로는, 예를 들어 아다만틸, 노르보르닐, 데칼리닐, 비시클로[3.3.0]옥탄, 비시클로[4.3.0]노난, 시스-데칼린, 트랜스-데칼린, 비시클로[2.1.1]헥산, 비시클로[2.2.1]헵탄, 비시클로[2.2.2]옥탄, 비시클로[3.2.2]노난, 및 비시클로[3.3.2]데칸, 및 7,7-디메틸-비시클로[2.2.1]헵타닐을 포함한다. 부분적으로 포화된 시클로알킬은 예를 들어 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐 및 시클로옥테닐을 포함한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 명시하지 않는 한, 시클로알킬은 예를 들어, 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0101]

"할로" 또는 "할로젠"은 브로모, 클로로, 플루오로 또는 요오도를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 할로젠은 플루오로 또는 클로로이다. 일부 실시양태에서, 할로젠은 플루오로이다.

[0102]

"할로알킬"은 하나 이상의 할로젠으로 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 알킬은 1, 2, 또는 3개의 할로젠으로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 할로젠으로 치환된다. 할로알킬은 예를 들어, 요오도알킬, 브로모알킬, 클로로알킬, 및 플루오로알킬을 포함할 수 있다. 예를 들어, "플루오로알킬"은 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 플루오로 라디칼로 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭하며, 예를 들어 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸 등이다. 일부 실시양태에서, 플루오로알킬 라디칼의 알킬 부분은 알킬기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0103]

"헤테로알킬"은 알킬의 하나 이상의 골격 원자가 탄소 이외의 원자, 예컨대 산소, 질소(예컨대, -NH-, -N(알킬)-), 황 또는 이의 조합으로부터 선택되는 것인 알킬기를 지칭한다. 헤테로알킬은 헤테로알킬의 탄소 원자에서 분자의 나머지에 결합된다. 한 측면에서, 헤테로알킬은 C₁-C₆ 헤테로알킬이고 여기서 헤테로알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자 및 탄소 이외의 하나 이상의 원자, 예컨대, 산소, 질소(예컨대, -NH-, -N(알킬)-), 황, 또는 이의 조합으로 구성되며, 상기 헤테로알킬은 헤테로알킬의 탄소 원자에서 분자의 나머지에 결합된다. 이러한 헤테로알킬의 예는 예를 들어, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃, 또는 -CH(CH₃)OCH₃이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 명시하지 않는 한, 헤테로알킬은 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0104]

"히드록시알킬"은 하나 이상의 히드록실에 의해 치환된 상기 정의된 바의 알킬 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 알킬은 하나의 히드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬은 1개, 2개 또는 3개의 히드록실로 치환된다. 히드록시알킬은 예를 들어 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, 히드록시부틸, 또는 히드록시펜틸을 포함한다. 일부 실시양태에서, 히드록시알킬은 히드록시메틸이다.

[0105]

"헤테로시클릭", "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릭"은 2 내지 12개의 탄소 원자와 질소, 산소 및 황으로부터

선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 포함하는 안정한 3 내지 18원의 방향족이 아닌 고리 라디칼을 지칭한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 명시하지 않는 한, 헤테로시클릴 라디칼은 임의로 융합, 가교, 또는 스피로시클릭 고리계를 포함하는 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리계이다. 헤테로시클릴 라디칼에서 헤테로원자는 임의로 산화된다. 존재하는 경우, 하나 이상의 질소 원자는 임의로 4차화된다. 헤테로시클릴 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 포화된다. 헤테로시클릴은 고리(들)의 임의의 원자를 통해 분자의 나머지에 결합된다. 이러한 헤테로시클릴 라디칼의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카히드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로푸릴, 트리티아닐, 테트라히드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐, 및 1,1-디옥소-티오모르폴리닐을 포함한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 명시하지 않는 한, 용어 "헤테로시클릴"은 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 플루오로알킬, 옥소, 티옥소, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 아르알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-CN$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tR^a$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (여기서 t는 1 또는 2임) 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t는 1 또는 2임)로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 라디칼을 포함하는 것을 의미하며, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬(할로젠, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 플루오로알킬, 시클로알킬(할로젠, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 시클로알킬알킬(할로젠, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아릴(할로젠, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아르알킬(할로젠, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로시클릴(할로젠, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로시클릴알킬(할로젠, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로아릴(할로젠, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 또는 헤테로아릴알킬(할로젠, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨)이고, 각각의 R^b 는 독립적으로 직접 결합 또는 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이며, R^c 는 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고, 각각의 상기 치환기는 달리 표시되지 않는 한 비치환된다.

[0106] "헤테로시클로알킬"은 2 내지 23개의 탄소 원자와 질소, 산소, 인, 및 황으로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 8개의 헤테로원자를 포함하는 안정한 3 내지 24원의 부분적으로 또는 완전히 포화된 고리 라디칼을 지칭한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 명시하지 않는 한, 헤테로시클로알킬 라디칼은 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭, 또는 테트라시클릭 고리계일 수 있으며, 이는 융합(아릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합되는 경우, 헤테로시클로알킬은 방향족이 아닌 고리 원자를 통해 결합됨) 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있고; 헤테로시클로알킬 라디칼에서 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있으며; 질소 원자는 임의로 4차화될 수 있다.

[0107] 대표적인 헤테로시클로알킬은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 2 내지 15개의 탄소 원자를 갖는 헤테로시클로알킬(C_2-C_{15} 헤테로시클로알킬), 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 헤테로시클로알킬(C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬), 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 헤테로시클로알킬(C_2-C_8 헤테로시클로알킬), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 헤테로시클로알킬(C_2-C_6 헤테로시클로알킬), 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 헤테로시클로알킬(C_2-C_5 헤테로시클로알킬), 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 헤테로시클로알킬(C_2-C_4 헤테로시클로알킬)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 3 내지 6원 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 5 내지 6원 헤테로시클로알킬이다. 이러한 헤테로시클로알킬 라디칼의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 아지리디닐, 아제티디닐, 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카히드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로푸릴, 트리티아닐, 테트라히드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모

르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐, 1,1-디옥소-티오모르폴리닐, 1,3-디히드로이소벤조푸란-1-일, 3-옥소-1,3-디히드로이소벤조푸란-1-일, 메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일, 및 2-옥소-1,3-디옥솔-4-일을 포함한다. 용어 헤테로시클로알킬은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 모노사카라이드, 디사카라이드, 및 올리고사카라이드를 비롯한 탄수화물의 모든 고리 형태도 또한 포함한다. 헤테로시클로알킬에서 탄소 원자 수를 언급하는 경우, 헤테로시클로알킬에서 탄소 원자 수는 헤테로시클로알킬을 구성하는 원자(헤테로 원자 포함)의 총 수(즉, 헤테로시클로알킬 고리의 골격 원자)와 동일하지 않음이 이해된다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 명시하지 않는 한, 헤테로시클로알킬은 예를 들어, 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0108] "헤테로아릴"은 탄소 원자(들)과 질소, 산소, 인, 및 황으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자, 및 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는 고리계 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 1 내지 13개의 탄소 원자, 질소, 산소, 인, 및 황으로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 14원 고리계 라디칼이다. 헤테로아릴 라디칼은 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭, 또는 테트라시클릭 고리계일 수 있으며, 이는 융합(시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리와 융합되는 경우, 헤테로아릴은 방향족 고리 원자를 통해 결합됨) 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있고; 헤테로아릴 라디칼에서 질소, 탄소, 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있으며; 질소 원자는 임의로 4차화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 5 내지 10원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 예로는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토프라닐, 벤조사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐(벤조티오펜), 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 카르바졸릴, 신놀리닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오펜, 푸라닐, 푸라노닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 1-옥시도피리디닐, 1-옥시도피리미디닐, 1-옥시도피라지닐, 1-옥시도피리다지닐, 1-페닐-1H-피롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 퀴누클리디닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐, 및 티오펜(즉, 티에닐)을 포함한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 명시하지 않는 한, 헤테로아릴은 예를 들어, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 할로젠으로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0109] 본원에서 사용된 바의 C₁-C_x (또는 C_{1-x})는 C₁-C₂, C₁-C₃... C₁-C_x를 포함한다. 단지 예로서, "C₁-C₄"로 표시된 기는 그 모이어티에 1 내지 4개의 탄소 원자가 있음을 나타낸다, 즉 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 또는 4개의 탄소 원자를 함유하는 기임을 나타낸다. 따라서, 단지 예로서, "C₁-C₄ 알킬"은 알킬기에 1 내지 4개의 탄소 원자가 있음을 나타낸다, 즉 알킬기가 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, 및 t-부틸 중에서 선택됨을 나타낸다.

[0110] 본원에서 사용된 바의 용어 "치료하다", "예방하다", "호전되다" 및 "억제하다"뿐만 아니라 이들로부터 파생된 단어는 반드시 100% 또는 완전한 치료, 예방, 호전 또는 억제를 시사할 필요는 없다. 오히려, 당업자가 잠재적 이점 또는 치료 효과를 갖는 것으로 인식하는 다양한 정도의 치료, 예방, 호전, 및 억제가 있다. 이와 관련하여, 개시된 방법은 포유동물에서 장애의 임의 수준의 임의의 양의 치료, 예방, 호전 또는 억제를 제공할 수 있다. 예를 들어, 이의 증상이나 상태를 포함한 장애는 예를 들어, 약 100%, 약 90%, 약 80%, 약 70%, 약 60%, 약 50%, 약 40%, 약 30%, 약 20%, 또는 약 10% 감소될 수 있다. 또한, 본원에 개시된 방법에 의해 제공되는 치료, 예방, 호전, 또는 억제는 장애, 예컨대, 암 또는 염증성 질환의 하나 이상의 상태 또는 증상의 치료, 예방, 호전, 또는 억제를 포함할 수 있다. 또한, 본원의 목적을 위해 "치료", "예방", "호전", 또는 "억제"는

장애, 또는 이의 증상 또는 상태의 발병을 지연시키는 것을 포함한다. 본원에서 사용된 바의, "치료하는"은 "완화시키는"의 개념을 포함하며, 이는 장애 및/또는 연관된 부작용과 관련된 임의의 증상 또는 기타 악영향의 발생 또는 재발, 또는 중증도의 빈도를 감소시키는 것을 의미한다. 용어 "치료하는"은 또한 환자의 특정 질환 또는 장애의 중증도를 감소시키거나 그의 재발을 지연시키는 것, 예컨대, 질환을 앓았던 환자의 차도 기간을 연장하는 것을 지칭하는 "관리하는"의 개념을 포함한다. 용어 "치료하는"은 "예방하다", "예방하는", 및 "예방"의 개념, 즉, 질환 또는 상태는 없지만 발병 위험이 있거나 발병하기 쉬운 대상에서 질환 또는 상태가 발병할 가능성을 감소시키는 것을 더 포함한다.

[0111] 용어 "임의적(optional)" 또는 "임의로(optionally)"는 이후에 기술된 사례 또는 상황이 발생하거나 발생하지 않을 수 있고, 설명이 상기 사례 또는 상황이 발생하는 경우 및 발생하지 않는 경우를 포함함을 의미한다. 예를 들어, "임의로 치환된 알킬"은 상기 정의된 바의 "알킬" 또는 "치환된 알킬"을 의미한다. 또한, 임의로 치환된 기는 비치환(예컨대, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 완전 치환(예컨대, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$), 단일 치환(예컨대, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$) 또는 완전 치환과 단일 치환 사이의 어딘가의 수준으로 치환(예컨대, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CFHCHF}_2$ 등)될 수 있다.

[0112] 본원에서 사용된 바의 용어 "치환기"는 표시된 원자의 정상 원자가를 초과하지 않는 한, 표시된 원자 위치에서 치환되어 표시된 원자 상의 하나 이상의 수소를 대체하는 코어 분자의 원자 상의 위치 변수를 의미하며, 그 치환은 안정한 화합물을 초래한다. 치환기 및/또는 변수의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 초래하는 경우에만 허용된다. 당업자는 본원에 기술되거나 나타난 바와 같이 만족되지 않는 것으로 보이는 원자가를 갖는 임의의 탄소 및 헤테로원자가 기술되거나 나타난 원자가를 만족시키는 충분한 수의 수소 원자(들)을 갖는 것으로 가정된다는 점에 주목하여야 한다. 특정 예에서 결합점으로서 이중 결합(예컨대, "옥소" 또는 " $=\text{O}$ ")을 갖는 하나 이상의 치환기는 본원에서 치환기 내에서 기술되거나, 나타내거나 열거될 수 있으며, 여기서 구조는 코어 구조에 대한 결합점으로서 단일 결합만을 나타낼 수 있다. 당업자는 단일 결합만을 나타내지만, 이중 결합이 이들 치환기에 대해 의도된다는 것을 이해할 것이다.

[0113] 비정질 고체 분산체

[0114] 한 측면에서, 본 개시는 API를 포함하는 비정질 고체 분산체 및 비정질 고체 분산체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 개시된 비정질 고체 분산체는 API, 제1 산, 제2 산, 및 친수성 고분자량 물질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 개시된 비정질 고체 분산체는 API, 계면활성제, 비이온성 친수성 중합체, 및 임의로 흡착제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개시된 비정질 고체 분산체는 실리카와 같은 흡착제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개시된 비정질 고체 분산체는 양성자화된 API, 유기산의 음이온, 무기산의 음이온, 및 고분자량 물질을 포함한다. 일부 실시양태에서, API는 팔보시클립을 포함한다. 일부 실시양태에서, API는 네라티닙을 포함한다.

[0115] 일부 실시양태에서, API는 적어도 부분적으로 양성자화된다. 일부 실시양태에서, API, 하나 이상의 산 및 친수성 중합체와 같은 비정질 고체 분산체의 각각의 성분은 비정질 상태로 혼합된다. 일부 실시양태에서, API, 하나 이상의 산 및 친수성 중합체와 같은 비정질 고체 분산체의 각각의 성분은 분자 수준에서 혼합된다. 일부 실시양태에서, API는 비양성자화된 형태에서 1 미만의 $\log P$ 를 갖는다. 일부 실시양태에서, API는 비양성자화된 형태에서 0.5 내지 1.0의 $\log P$ 를 갖는다. 일부 실시양태에서, API는 비양성자화된 형태에서 0.6 내지 1.0의 $\log P$ 를 갖는다. 일부 실시양태에서, API는 비양성자화된 형태에서 0.7 내지 1.0의 $\log P$ 를 갖는다. 일부 실시양태에서, API는 비양성자화된 형태에서 0.8 내지 1.0의 $\log P$ 를 갖는다. 일부 실시양태에서, API는 비양성자화된 형태에서 0.9 내지 1.0의 $\log P$ 를 갖는다. 일부 실시양태에서, API는 약 3 내지 약 10의 pKa 를 갖는다. 일부 실시양태에서, API는 비양성자화된 형태에서 1 미만의 $\log P$ 를 갖고 약 3 내지 약 10의 pKa 를 갖는다. 일부 실시양태에서, API는 비양성자화된 형태에서 적어도 약 1의 $\log P$ 를 갖고 약 3 내지 약 10의 pKa 를 갖는다. 예를 들어, API는 팔보시클립, 네라티닙, 엘로티닙, 설파세타미드, 설파클로르피리다진, 설파디아진, 설파디메톡신, 설파구아니딘, 설파메라진, 설파메타진, 설파메티졸, 설파메톡사졸, 설파티아졸, 클로르테트라사이클린, 데메클로사이클린, 독시사이클린, 메클로사이클린, 옥시테트라사이클린, 테트라사이클린, 시프로플록사신, 다노플록사신, 디플록사신, 에녹사신, 엔로플록사신, 플레록사신, 플루메퀸, 로메플록사신, 마르보플록사신, 날리딕스산, 노르플록사신, 페플록사신, 피페미드산, 오픈플록사신, 사라플록사신, 아지트로마이신, 클라리트로마이신, 에리트로마이신, 록시트로마이신, 타이로신, 아목시실린, 암피실린, 페니실린 G, 아세부톨롤, 알프레놀롤, 아테놀롤, 라베탈롤, 메토프롤롤, 오메프라졸, 옥스프레놀롤, 핀돌롤, 프라톨롤, 프로프라놀롤, 소탈롤, 티몰롤, 부티부펜, 카프로펜, 디클로페낙, 펜부펜, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 케토프로펜, 나프록센, 피페라진, 프로카인, 트리메토프림, 제피티닙, 알렉티닙, 엔잘루타미드, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는

용매화물로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.

- [0116] 일부 실시양태에서, 제1 산은 최대 2의 pKa를 갖는 유기산이다. 일부 실시양태에서, 제2 산 대 제1 산의 중량비는 약 0.2:1 내지 약 20:1이다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 고분자 비이온성 계면활성제 및 인지질로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 비정질 고체 분산체는 API, 보조산, 및 친수성 고분자량 물질을 포함하며, 여기서 보조산은 유기산, 무기산 또는 이의 조합이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 비정질 고체 분산체는 균일한 비정질 고체 분산체이다.
- [0117] 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 API(또는 산성 API 염) 및 고분자량 물질이 용질 및 용매로서 작용하는 고체 상태 용액이다. 고체 분산체는 조성 및 샘플 처리 이력에 따라 다중 구조를 형성할 수 있다. API 로딩이 고분자량 물질에서 API의 평형 용해도보다 낮을 때, 약물은 중합체 매트릭스 내에 분자적으로 분산되어 열역학적으로 안정하고 균일한 용액을 형성한다. 균일한 용액은 매우 낮은 API 로딩 및/또는 고온에서 종종 얻을 수 있다. 더 높은 로딩의 경우, 혼합물은 과포화 용액이 되어 약물이 침전될 수 있다. 이로 인해 고분자량 물질 매트릭스 내에 결정질 API 입자의 분산을 초래할 수 있으며, 여기서 약물 농도는 그 온도에서의 평형 용해도에 해당한다. 대안적으로 API 결정화는 느리고 예측할 수 없는 공정일 수 있으므로, 비정질 API가 결정질이 아닌 비정질 상태의 API를 함유하는 고분자량 물질 매트릭스 내에 분자적으로 분산되거나 응집체로서 분산되는 중간 메타 안정성 구조가 형성될 수 있다. 이러한 비정질 고체 분산체는 API의 겉보기 용해도를 증가시킬 수 있으며 결정질 API에 비해 더 우수한 용해 특성을 제공한다.
- [0118] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 비정질 고체 분산체는 유리 염기 형태로 난용성인 API를 포함한다. 일부 실시양태에서, 난용성 API는 양성자화되어 모노, 디, 또는 삼양성자화된 API 염(또는 이의 평형 혼합물)을 형성할 때 향상된 용해도를 나타낸다. 일반적으로 API의 양성자화된 상태가 증가함에 따라 양성자화된 API의 용해도도 또한 증가한다.
- [0119] 양성자화된 API 염을 포함하는 비정질 고체 분산체의 형성은 도전 과제를 제시한다. 높은 격자 에너지를 갖는 양성자화된 API 염은 결정질 상태의 높은 안정성으로 인해 임의의 초기에 형성된 비정질 고체 분산체의 결정화를 유도하는 경향이 있다. 격자 에너지는 API 염의 원자가/전하 또는 양이온 및 음이온과 함께 증가한다. 따라서 API의 양성자화 상태가 증가함에 따라(예컨대, 일양성자화에서 이양성자화, 삼양성자 염으로), API 염의 격자 에너지도 증가한다. 이들 효과는 용이하게 결정화되고 따라서 비정질 고체 분산체로 체제화하기 어려운 고도로 양성자화된 API 염을 생성하도록 합성될 수 있다.
- [0120] API의 산성 염의 경우, 격자 에너지 강도에 기여하는 또 다른 요소는 산의 세기이다. 더 강한 산은 종종 양성자와 짝염기의 더 높은 해리로 인해 더 강한 격자를 초래한다. 또한, 양성자화된 API 염에 대한 짝염기의 크기도 또한 격자 에너지를 결정하는 요인이 될 수 있다. 크기가 같은 양이온과 음이온은 일반적으로 더 강한 격자를 형성한다.
- [0121] 양성자화된 API의 비정질 고체 분산체가 본원에 기술된다. 일부 실시양태에서, API는 특정 부류 및 세기의 2개의 별개의 산에 의해 양성자화된다. 예를 들어, 제1 산이 최대 2의 pKa를 갖는 유기산인 제1 산; 및 제2 산이 2초과의 pKa를 갖는 것인 제2 산을 포함하는 팔보시클립; 및 친수성 고분자량 물질의 비정질 고체 분산체가 본원에 기술된다. 출원인은 놀랍게도, 상기 기술된 파라미터를 갖는 팔보시클립의 비정질 고체 분산체가 비정질 고체 분산체로서 안정하고 동등한 시판 의약품에 비해 우수한 생체이용률을 나타낸다는 것을 발견하였다..
- [0122] 예를 들어, 본 개시에 따른 비정질 고체 분산체는 불순물 부산물의 형성을 감소시킴으로써 팔보시클립 활성 성분의 증가된 안정성을 초래한다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 비정질 고체 분산체가 적어도 3개월 동안 보관된 후에, 적어도 98%, 예컨대, 적어도 98.1%, 98.2%, 98.3%, 98.4%, 98.5%, 98.6%, 98.7%, 98.8%, 98.9%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9%, 또는 100%의 팔보시클립이 유지된다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 비정질 고체 분산체가 적어도 4개월 동안 보관된 후, 팔보시클립의 적어도 98%, 예컨대, 적어도 98.1%, 98.2%, 98.3%, 98.4%, 98.5%, 98.6%, 98.7%, 98.8%, 98.9%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9%, 또는 100%가 유지된다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 비정질 고체 분산체가 적어도 5개월 동안 보관된 후, 팔보시클립의 적어도 98%, 예컨대, 적어도 98.1%, 98.2%, 98.3%, 98.4%, 98.5%, 98.6%, 98.7%, 98.8%, 98.9%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9%, 또는 100%가 유지된다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 비정질 고체 분산체가 적어도 6개월 동안 보관된 후, 팔보시클립의 적어도 98%, 예컨대, 적어도 98.1%, 98.2%, 98.3%, 98.4%, 98.5%, 98.6%, 98.7%, 98.8%, 98.9%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9%, 또는 100%가 유지된다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 비정질 고체 분산체가 적어도 7개월 동안 보관된 후, 팔보시클립의 적어도 98%, 예컨

대, 적어도 98.1%, 98.2%, 98.3%, 98.4%, 98.5%, 98.6%, 98.7%, 98.8%, 98.9%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9%, 또는 100%가 유지된다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 비정질 고체 분산체가 적어도 8개월 동안 보관된 후, 팔보시클립의 적어도 98%, 예컨대, 적어도 98.1%, 98.2%, 98.3%, 98.4%, 98.5%, 98.6%, 98.7%, 98.8%, 98.9%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9%, 또는 100%가 유지된다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 비정질 고체 분산체가 적어도 9개월 동안 보관된 후, 팔보시클립의 적어도 98%, 예컨대, 적어도 98.1%, 98.2%, 98.3%, 98.4%, 98.5%, 98.6%, 98.7%, 98.8%, 98.9%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9%, 또는 100%가 유지된다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 비정질 고체 분산체가 적어도 12개월 동안 보관된 후, 팔보시클립의 적어도 98%, 예컨대, 적어도 98.1%, 98.2%, 98.3%, 98.4%, 98.5%, 98.6%, 98.7%, 98.8%, 98.9%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9%, 또는 100%가 유지된다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 비정질 고체 분산체는 실온, 냉장 온도, 또는 고온에서 보관될 수 있다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 25℃에서 보관된다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 4℃에서 보관된다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 40℃에서 보관된다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 75% 상대 습도(RH)에서 보관된다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 40% RH에서 보관된다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 60% RH에서 보관된다.

[0123]

본 개시에 따른 비정질 고체 분산체는 불순물 부산물의 형성을 감소시킴으로써 팔보시클립 활성 성분의 증가된 안정성을 초래할 수 있다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 1개월 동안 보관 후 약 2% 미만, 예컨대, 약 1.9%, 1.8%, 1.7%, 1.6%, 1.5%, 1.4%, 1.3%, 1.2%, 1.1%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.45%, 0.4%, 0.35%, 0.3%, 0.25%, 0.2%, 0.15%, 0.1%, 또는 0.05% 미만의 팔보시클립 분해 생성물(팔보시클립의 초기 중량 기준)을 함유한다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 2개월 동안 보관 후 약 2% 미만, 예컨대, 약 1.9%, 1.8%, 1.7%, 1.6%, 1.5%, 1.4%, 1.3%, 1.2%, 1.1%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.45%, 0.4%, 0.35%, 0.3%, 0.25%, 0.2%, 0.15%, 0.1%, 또는 0.05% 미만의 팔보시클립 분해 생성물(팔보시클립의 초기 중량 기준)을 함유한다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 3개월 동안 보관 후 약 2% 미만, 예컨대, 약 1.9%, 1.8%, 1.7%, 1.6%, 1.5%, 1.4%, 1.3%, 1.2%, 1.1%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.45%, 0.4%, 0.35%, 0.3%, 0.25%, 0.2%, 0.15%, 0.1%, 또는 0.05% 미만의 팔보시클립 분해 생성물(팔보시클립의 초기 중량 기준)을 함유한다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 6개월 동안 보관 후 약 2% 미만, 예컨대, 약 1.9%, 1.8%, 1.7%, 1.6%, 1.5%, 1.4%, 1.3%, 1.2%, 1.1%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.45%, 0.4%, 0.35%, 0.3%, 0.25%, 0.2%, 0.15%, 0.1%, 또는 0.05% 미만의 팔보시클립 분해 생성물(팔보시클립의 초기 중량 기준)을 함유한다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 9개월 동안 보관 후 약 2% 미만, 예컨대, 약 1.9%, 1.8%, 1.7%, 1.6%, 1.5%, 1.4%, 1.3%, 1.2%, 1.1%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.45%, 0.4%, 0.35%, 0.3%, 0.25%, 0.2%, 0.15%, 0.1%, 또는 0.05% 미만의 팔보시클립 분해 생성물(팔보시클립의 초기 중량 기준)을 함유한다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 12개월 동안 보관 후 약 2% 미만, 예컨대, 약 1.9%, 1.8%, 1.7%, 1.6%, 1.5%, 1.4%, 1.3%, 1.2%, 1.1%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.45%, 0.4%, 0.35%, 0.3%, 0.25%, 0.2%, 0.15%, 0.1%, 또는 0.05% 미만의 팔보시클립 분해 생성물(팔보시클립의 초기 중량 기준)을 함유한다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 18개월 동안 보관 후 약 2% 미만, 예컨대, 약 1.9%, 1.8%, 1.7%, 1.6%, 1.5%, 1.4%, 1.3%, 1.2%, 1.1%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.45%, 0.4%, 0.35%, 0.3%, 0.25%, 0.2%, 0.15%, 0.1%, 또는 0.05% 미만의 팔보시클립 분해 생성물(팔보시클립의 초기 중량 기준)을 함유한다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 24개월 동안 보관 후 약 2% 미만, 예컨대, 약 1.9%, 1.8%, 1.7%, 1.6%, 1.5%, 1.4%, 1.3%, 1.2%, 1.1%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.45%, 0.4%, 0.35%, 0.3%, 0.25%, 0.2%, 0.15%, 0.1%, 또는 0.05% 미만의 팔보시클립 분해 생성물(팔보시클립의 초기 중량 기준)을 함유한다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 1개월 동안 보관 후 약 0.2% 이하의 팔보시클립 분해 생성물(팔보시클립의 초기 중량 기준)을 함유한다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 3개월 동안 보관 후 약 0.2% 이하의 팔보시클립 분해 생성물(팔보시클립의 초기 중량 기준)을 함유한다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 6개월 동안 보관 후 약 0.2% 이하의 팔보시클립 분해 생성물(팔보시클립의 초기 중량 기준)을 함유한다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 9개월 동안 보관 후 약 0.2% 이하의 팔

보시클립 분해 생성물(팔보시클립의 초기 중량 기준)을 함유한다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 12개월 동안 보관 후 약 0.2% 이하의 팔보시클립 분해 생성물(팔보시클립의 초기 중량 기준)을 함유한다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 18개월 동안 보관 후 약 0.2% 이하의 팔보시클립 분해 생성물(팔보시클립의 초기 중량 기준)을 함유한다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 24개월 동안 보관 후 약 0.2% 이하의 팔보시클립 분해 생성물(팔보시클립의 초기 중량 기준)을 함유한다. 일부 실시양태에서, 팔보시클립 분해 생성물(즉, 불순물)은 실시예 15에서 기술된 HPLC 방법 또는 임의의 등가의 방법에 의해 식별 가능한 불순물이다. 일부 실시양태에서, 팔보시클립 분해 생성물은 실시예 15에서 기술된 HPLC 방법, 또는 임의의 등가의 방법에 의해 식별 가능한 상대 체류 시간(RRT: relative retention time) 0.92의 불순물이다. 본 개시의 비정질 고체 분산체는 실온, 냉장 온도, 또는 고온에서 보관될 수 있다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 25℃에서 보관된다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 4℃에서 보관된다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 40℃에서 보관된다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 75% RH에서 보관된다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 40% RH에서 보관된다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 60% RH에서 보관된다.

[0124] 보관 조건은 다양할 수 있고, 예를 들어, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 적어도 12개월, 또는 그 이상일 수 있다. 비정질 고체 분산체는 예컨대, 0%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 95%, 또는 100%의 상대 습도(RH)에 있을 수 있다.

[0125] 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체가 40℃ 및 75% 상대 습도에서 적어도 3개월 동안 보관된 후, 팔보시클립의 적어도 98%, 예컨대, 적어도 99%, 또는 적어도 99.8%가 유지된다. 예를 들어, 조성물이 40℃ 및 75% 상대 습도에서 적어도 3개월 동안 보관된 경우, 약 2% 미만, 예컨대, 1% 미만, 또는 0.2% 미만의 팔보시클립 분해 생성물이 형성된다.

[0126] 본원에 기술된 비정질 고체 분산체는 입자 크기 분포를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체의 중간 직경(median diameter)은 약 10 nm 내지 약 500 μm이다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체의 중간 직경은 약 100 nm 내지 약 300 μm 이다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체의 중간 직경은 약 500 nm 내지 약 50 μm이다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체의 중간 직경은 약 1 μm 내지 약 20 μm이다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체의 중간 직경은 약 1 μm 내지 약 15 μm이다.

[0127] 일부 실시양태에서, 용어 D10, D50, 및 D90은 입자 크기 분포를 기술하기 위해 사용된다. 중간 직경인 D50 값은 입자 모집단의 절반(부피 기준)이 D50 값보다 큰 직경을 갖고 입자 모집단의 절반이 D50 값보다 작은 직경 값을 갖는 직경 값을 지칭한다. 마찬가지로, D90은 입자 모집단의 10%(부피 기준)가 D90 값보다 큰 직경을 갖고 입자 모집단의 90%가 D90 값보다 작은 직경을 갖는 직경 값을 지칭한다. D10은 입자 모집단의 90%(부피 기준)가 D10 값보다 큰 직경을 갖고 입자 모집단의 10%가 D10 값보다 작은 직경을 갖는 직경 값을 지칭한다. 입자 크기 및 크기 분포는 말변 입자 크기 분석기 3000(Malvern Particle Size Analyzer 3000)과 같은 상업적으로 구입 가능한 광 산란 입자 크기 분석기로 측정할 수 있다.

[0128] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 비정질 고체 분산체는 D50 값이 약 100 nm 내지 약 100 μm, 또는 이들 사이의 임의의 범위인 입자 크기 분포를 갖는다. 일부 실시양태에서, D50 값은 약 100 nm, 약 500 nm, 약 1 μm, 약 5 μm, 약 10 μm, 약 15 μm, 약 20 μm, 약 25 μm, 약 30 μm, 약 40 μm, 약 50 μm, 약 60 μm, 약 75 μm, 또는 약 100 μm이다. 일부 실시양태에서, D50 값은 적어도 약 100 nm, 적어도 약 500 nm, 적어도 약 1 μm, 적어도 약 5 μm, 적어도 약 10 μm, 적어도 약 15 μm, 또는 적어도 약 20 μm이다. 일부 실시양태에서, D50 값은 최대 약 500 nm, 최대 약 1 μm, 최대 약 5 μm, 최대 약 10 μm, 최대 약 15 μm, 최대 약 20 μm, 최대 약 50 μm, 또는 최대 약 100 μm이다. 일부 실시양태에서, D50 값은 약 500 nm, 약 1 μm, 약 2 μm, 약 3 μm, 약 4 μm, 또는 약 5 μm 내지 약 8 μm, 약 10 μm, 약 15 μm, 약 20 μm, 또는 약 30 μm 범위이다. 일부 실시양태에서, D50 값은 약 1 μm 내지 약 20 μm, 또는 이들 사이의 임의의 범위이다.

[0129] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 비정질 고체 분산체는 D90 값이 약 100 nm 내지 약 500 μm, 또는 이들 사이의 임의의 범위인 입자 크기 분포를 갖는다. 일부 실시양태에서, D90 값은 약 100 nm, 약 500 nm, 약 1 μm, 약 5 μm, 약 10 μm, 약 15 μm, 약 20 μm, 약 25 μm, 약 30 μm, 약 40 μm, 약 50 μm, 약 60 μm, 약 75 μm, 약 100 μm, 약 200 μm, 또는 약 500 μm이다. 일부 실시양태에서, D90 값은 적어도 약 100 nm, 적어도 약 500 nm, 적어도 약 1 μm, 적어도 약 5 μm, 적어도 약 10 μm, 적어도 약 15 μm, 또는 적어도 약 20 μm이다. 일부 실시양태에서, D90 값은 최대 약 500 nm, 최대 약 1 μm, 최대 약 5 μm, 최대 약 10 μm, 최대 약 15 μm, 최대 약 20 μm, 최대 약 50 μm, 최대 약 100 μm, 최대 약 200 μm, 또는 최대 약 500 μm이다.

일부 실시양태에서, D90 값은 약 500 nm, 약 1 μm, 약 2 μm, 약 3 μm, 약 4 μm, 또는 약 5 μm 내지 약 10 μm, 약 15 μm, 약 20 μm, 또는 약 50 μm 범위이다. 일부 실시양태에서, D90 값은 약 1 μm 내지 약 50 μm, 또는 그 사이의 임의의 범위이다.

[0130] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 비정질 고체 분산체는 20℃ 초과와 유리 전이 온도(Tg)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 적어도 25℃, 적어도 30℃, 적어도 40℃, 적어도 50℃, 적어도 60℃, 적어도 70℃, 적어도 80℃, 적어도 90℃, 또는 적어도 100℃의 Tg를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 비정질 고체 분산체는 적어도 50℃의 Tg를 갖는다.

[0131] **활성 약제학적 성분(API)**

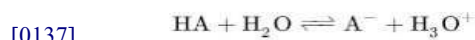
[0132] API를 포함하는 비정질 고체 분산체 및 약제학적 조성물이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, API는 중성 pH에서 물에서의 제한된 또는 낮은 용해도를 갖는다. 일부 실시양태에서, API는 친유성이다. 일부 실시양태에서, API는 API의 유리 염기, API의 염, API의 용매화물, 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, API는 적어도 부분적으로 양성자화된 API를 포함한다. 양성자화된 API는 유리 염기 API와 산의 반응으로 생성된 염이다.

[0133] 일부 실시양태에서, API는 적어도 부분적으로 양성자화된다. 일부 실시양태에서, 적어도 부분적으로 양성자화된 API는 약 1% 이상의 양성자화된 API를 함유한다. 일부 실시양태에서, 적어도 부분적으로 양성자화된 API는 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 그 이상의 양성자화된 API를 함유한다. 일부 실시양태에서, 적어도 부분적으로 양성자화된 API는 일양성자화, 이양성자화, 또는 삼양성자화된 API를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 부분적으로 양성자화된 API는 비양성자화, 일양성자화, 이양성자화 및 삼양성자화된 상태의 하나 이상 중에서 평형인 API를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 부분적으로 양성자화된 API는 비양성자화 상태와 일양성자화 상태 사이에서 평형인 API를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 부분적으로 양성자화된 API는 일양성자화, 이양성자화, 및/또는 삼양성자화된 API를 포함한다.

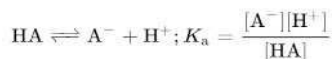
[0134] 양성자화된 API는 염기성 API에 산이 첨가될 때 형성되는 염의 양이온성 부분을 지칭할 수 있다. 일부 실시양태에서, 양성자화된 API는 일양성자화, 이양성자화, 또는 삼양성자화된다. 일부 실시양태에서, 양성자화된 API는 비양성자화, 일양성자화, 이양성자화 및 삼양성자화 상태의 하나 이상 중에서 평형을 이룬다. 일부 실시양태에서, 양성자화된 API는 비양성자화, 일양성자화, 및 이양성자화 상태 사이에서 평형을 이룬다. 일부 실시양태에서, 양성자화된 API는 비양성자화와 일양성자화 상태 사이에서 평형을 이룬다. 일부 실시양태에서, 양성자화된 API는 일양성자화, 이양성자화, 및/또는 삼양성자화된 API를 포함한다.

[0135] 일부 실시양태에서, 양성자화된 API는 API 염이다. 일부 실시양태에서, API 염은 1가 또는 2가이다. 일부 실시양태에서, API 염은 1가 API 염과 2가 API 염의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 1가 염은 API 양이온 또는 +1 전하를 갖는 염이다. API가 단독으로 양성자화되고 별개의 짝산을 갖는 경우에, 염은 1가이다. 예를 들어, 아화학양론적(substoichiometric) 양의 짝산 타르트레이트[C₄H₅O₆]⁻ 및 클로라이드[Cl]⁻를 갖는 일양성자화된 API "[HAPI]⁺"의 염은 1가 염 [HAPI][C₄H₅O₆]_{0.5}[Cl]_{0.5}이다. 추가 예 [HAPI][SO₄]_{0.5}도 또한 1가 염이다. 일부 실시양태에서, 2가 염은 양이온이 +2 전하를 갖는 염이다. 비제한적 예는 이중으로 양성자화되고 -2 전하를 갖는 짝산을 갖는 API 염(예컨대, [H₂API][SO₄])을 포함한다. 추가 예는 이중으로 양성자화되고 -1 전하를 갖는 2개의 짝산을 갖는 API 염[H₂API][C₄H₅O₆][Cl]이다. 일부 실시양태에서, 3가 염은 API 양이온이 +3 전하를 갖고 삼중으로 양성자화된 염이다.

[0136] 산 해리 상수(K_a)는 용액 중의 산의 세기의 정량적 척도이다. 이는 산-염기 반응의 맥락에서 해리로 알려진 화학 반응의 평형 상수이다. 수용액에서, 산 해리의 평형은 하기와 같이 기호로 기재할 있다.



[0138] 식 중 HA는 산과 수소 이온의 짝염기로 알려진 A⁻로 해리되는 일반적인 산이며 수소 이온은 물 분자와 조합하여 히드로늄 이온을 생성한다. 화학종 HA, H₂O, A⁻ 및 H₃O⁺는 농도(하기에서 대괄호 안에 기재됨)가 시간 경과에 따라 변하지 않는 경우 평형에 있다고 한다. 해리 상수는 일반적으로 용매 H₂O가 무시되는 단순화된 반응식에 대해 정의된다:



[0139]

[0140] 많은 실용적인 목적을 위해 로그 상수 pK_a 를 논의하는 것이 더 편리하다:

[0141]

$$pK_a = -\log_{10}(K_a)$$

[0142]

pK_a 의 값이 양수일수록, 임의의 주어진 pH에서의 해리도가 작아지고, 산은 약해진다.

[0143]

일부 실시양태에서, 양성자화된 API는 물에서 측정된 양성자화된 API의 pK_a 에 의해 결정된 바로 약산이다. 일부 실시양태에서, 양성자화된 API는 양성자화된 API의 계산된 pK_a 에 의해 결정된 바로 약산이다. 일부 실시양태에서, API는 약 -2 내지 약 12, 또는 그 사이의 임의 범위의 pK_a 를 갖는다. 일부 실시양태에서, API는 약 1 내지 약 12의 pK_a 를 갖는다. 일부 실시양태에서, API는 약 3 내지 약 8의 pK_a 를 갖는다. 일부 실시양태에서, API는 약 1 내지 약 2, 약 1 내지 약 3, 약 1 내지 약 4, 약 1 내지 약 5, 약 1 내지 약 6, 약 1 내지 약 7, 약 1 내지 약 8, 약 1 내지 약 9, 약 1 내지 약 10, 약 1 내지 약 11, 약 1 내지 약 12, 약 2 내지 약 3, 약 2 내지 약 4, 약 2 내지 약 5, 약 2 내지 약 6, 약 2 내지 약 7, 약 2 내지 약 8, 약 2 내지 약 9, 약 2 내지 약 10, 약 2 내지 약 11, 약 2 내지 약 12, 약 3 내지 약 4, 약 3 내지 약 5, 약 3 내지 약 6, 약 3 내지 약 7, 약 3 내지 약 8, 약 3 내지 약 9, 약 3 내지 약 10, 약 3 내지 약 11, 약 3 내지 약 12, 약 4 내지 약 5, 약 4 내지 약 6, 약 4 내지 약 7, 약 4 내지 약 8, 약 4 내지 약 9, 약 4 내지 약 10, 약 4 내지 약 11, 약 4 내지 약 12, 약 5 내지 약 6, 약 5 내지 약 7, 약 5 내지 약 8, 약 5 내지 약 9, 약 5 내지 약 10, 약 5 내지 약 11, 약 5 내지 약 12, 약 6 내지 약 7, 약 6 내지 약 8, 약 6 내지 약 9, 약 6 내지 약 10, 약 6 내지 약 11, 약 6 내지 약 12, 약 7 내지 약 8, 약 7 내지 약 9, 약 7 내지 약 10, 약 7 내지 약 11, 약 7 내지 약 12, 약 8 내지 약 9, 약 8 내지 약 10, 약 8 내지 약 11, 약 8 내지 약 12, 약 9 내지 약 10, 약 9 내지 약 11, 또는 약 9 내지 약 12의 pK_a 를 갖는다. 일부 실시양태에서, API는 적어도 약 -2, 적어도 약 -1, 적어도 약 0, 적어도 약 1, 적어도 약 2, 적어도 약 3, 적어도 약 4, 적어도 약 5, 적어도 약 6, 적어도 약 7, 적어도 약 8, 적어도 약 9, 또는 적어도 약 10의 pK_a 를 갖는다. 일부 실시양태에서, API는 최대 약 12, 최대 약 11, 최대 약 10, 최대 약 9, 최대 약 8, 최대 약 7, 최대 약 6, 최대 약 5, 최대 약 4, 또는 최대 약 3의 pK_a 를 갖는다.

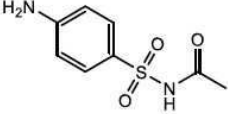
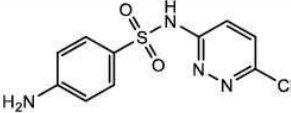
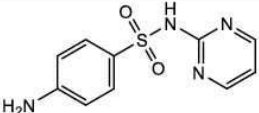
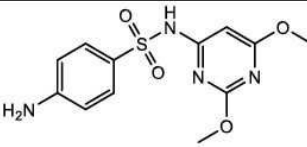
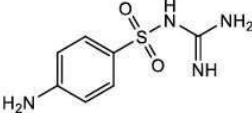
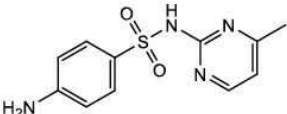
[0144]

약 -2 내지 약 12의 계산된 pK_a 를 갖는 예시적인 소분자 API는, 제한함이 없이, 하기 표 A에 열거된 API를 포함한다. 표 A에서 API의 pK_a 를 측정하기 위한 기술은 문헌 [Babic, S.; Horvat, J.M.; Pavlovic, D. M.; Kastelan-Macan, M.; Trends in Anal. Chem.; 26, 11, 2007]에 기술된 것과 같이 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, API의 pK_a 값은 전위차 적정, 분광광도법, NMR 적정, 액체 크로마토그래피, 모세관 전기영동(CE: capillary electrophoresis) 또는 계산 방법에 의해 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 전위차 적정에서 적정 곡선으로부터 pK_a 값을 유도하는 데 사용되는 분석 방법은 그랜스(Grans) 플롯, 2차 미분($\Delta^2 \text{pH}/\Delta V^2$) 및 최소 제곱 비선형 회귀를 포함한다.

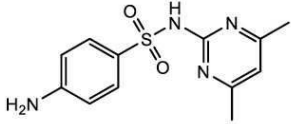
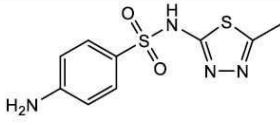
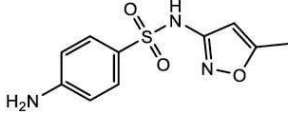
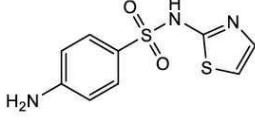
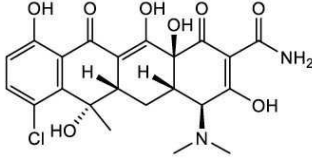
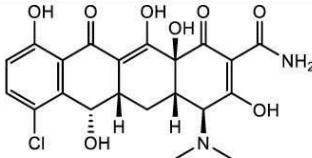
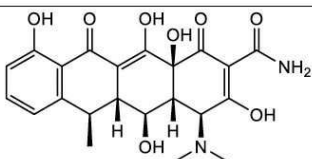
[0145]

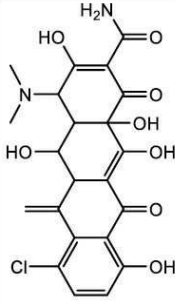
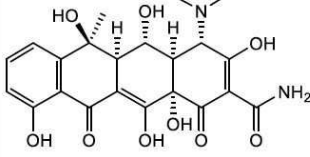
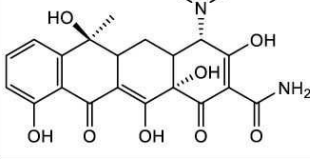
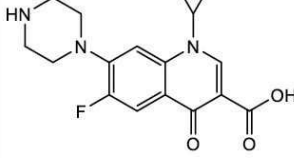
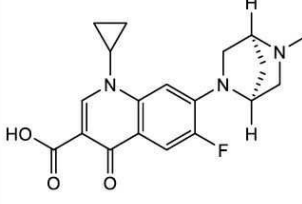
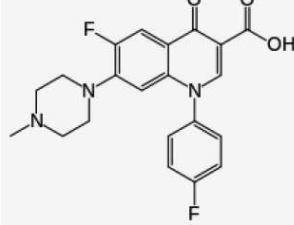
[표 A]

예시적인 소분자 API

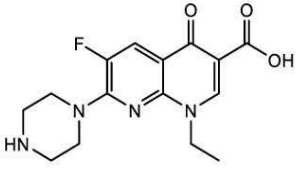
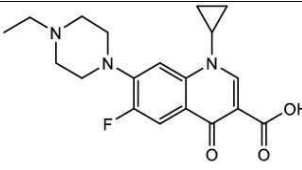
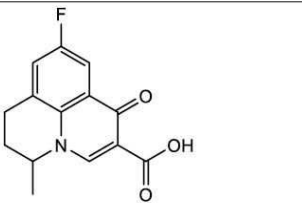
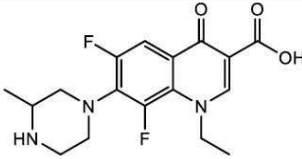
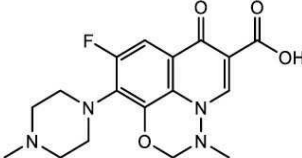
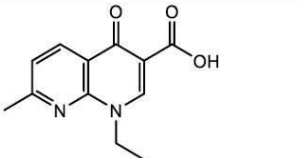
명칭	측정 또는 계산된 pK _a	화학 구조
설파세타미드	1.95 ± 0.11; 5.30 ± 0.05	
설파클로르피리다진	1.87 ± 0.30; 5.45 ± 0.06	
설파디아진	2.10; 6.28	
설파디메톡신	2.13 ± 0.30; 6.08 ± 0.09	
설파구아니딘	1.55; 11.24	
설파메라진	2.17; 6.77	

[0146]

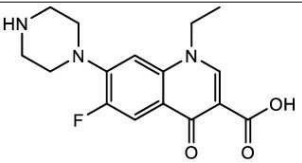
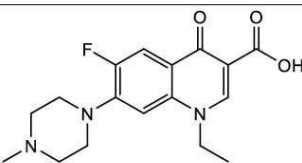
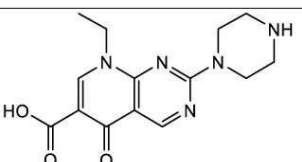
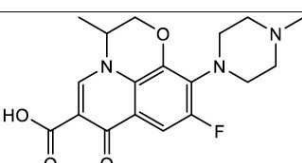
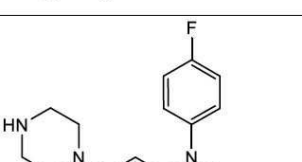
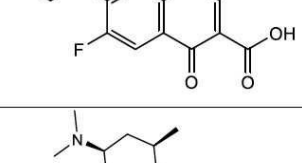
설파메타진	2.28; 7.42	
설파메티졸	1.86 ± 0.30; 5.29 ± 0.04	
설파메톡사졸	1.83; 5.57	
설파티아졸	2.08; 7.07	
클로르테트라사이클린	3.33 ± 0.30; 7.55 ± 0.02	
데메클로사이클린	3.37 ± 0.30; 7.36 ± 0.03	
독시사이클린	3.02 ± 0.30; 7.97 ± 0.15	

메클로사이클린	4.05 ± 0.30; 6.87 ± 0.39	
옥시테트라사이클린	3.04; 8.00	
테트라사이클린	3.32 ± 0.30; 7.78 ± 0.05; 9.58 ± 0.30	
시프로플록사신	5.86 ± 0.05; 8.24 ± 0.07	
다노플록사신	6.07 ± 0.06; 8.56 ± 0.07	
디플록사신	5.66 ± 0.04; 7.24 ± 0.06	

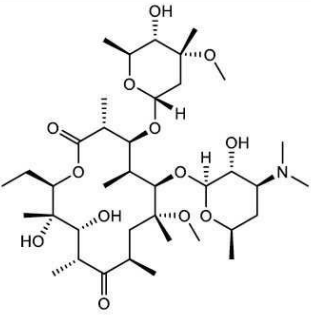
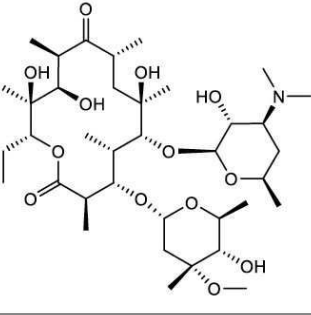
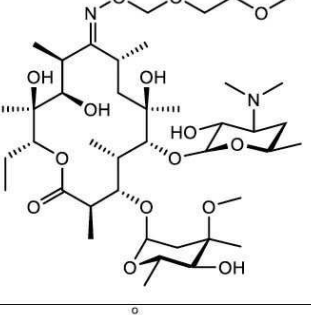
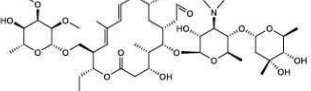
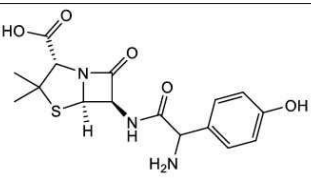
[0147]

에녹사신	5.05 ± 0.08 ; 6.25 ± 0.05	
엔로플록사신	5.88 ± 0.03 ; 7.74 ± 0.03	
플레록사신	5.46; 8.00	
플루메퀸	6.35 ± 0.01	
로메플록사신	5.00 ± 0.10 ; 6.25 ± 0.05 ; 9.00 ± 0.03	
마르보플록사신	5.69 ± 0.10 ; 8.02 ± 0.20	
날리딕스산	6.01 ± 0.05	

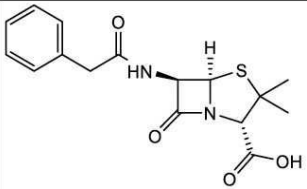
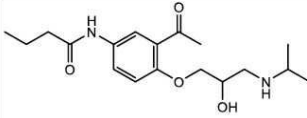
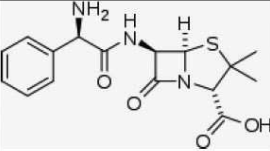
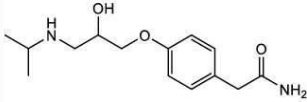
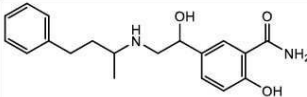
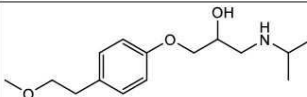
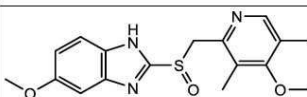
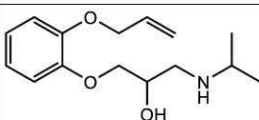
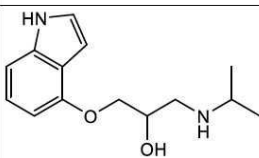
[0148]

노르플록사신	5.94 ± 0.05 ; 8.22 ± 0.07	
페플록사신	6.21 ± 0.12 ; 7.87 ± 0.10	
피페미드산	5.42 ± 0.05 ; 8.18 ± 0.09	
오픈플록사신	6.22 ± 0.05 ; 7.81 ± 0.08	
사라플록사신	5.62 ± 0.08 ; 8.18 ± 0.09	
아지트로마이신	7.34	

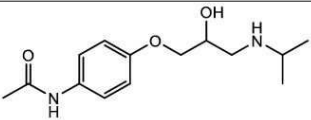
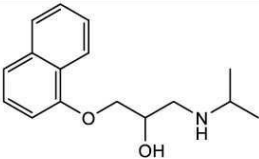
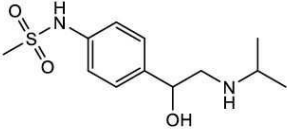
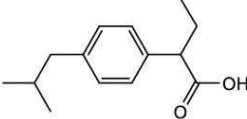
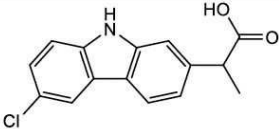
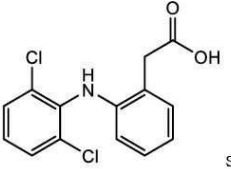
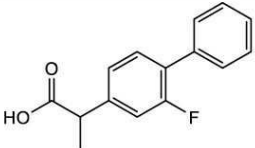
[0149]

클라리트로마이신	7.25	
에리트로마이신	8.90 ± 0.15	
룩시트로마이신	9.17 ± 0.30	
타이로신	3.31 ± 0.30; 7.50 ± 0.13	
아목시실린	3.39, 6.71; 9.41	
암피실린	2.55 ± 0.01; 7.14 ± 0.01	

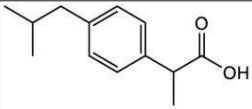
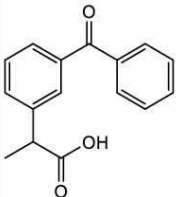
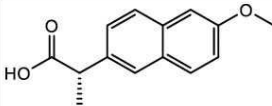
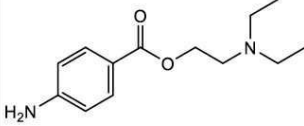
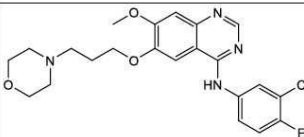
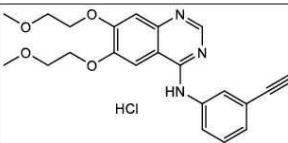
[0150]

페니실린 G	3.42	
아세부롤롤	9.21	
알프레놀롤	9.38 ± 0.1	
아테놀롤	9.48 ± 0.01	
라베탈롤	7.35	
메토프롤롤	9.44 ± 0.1	
오메프라졸	4.14; 8.90	
옥스프레놀롤	9.62	
핀돌롤	9.16	

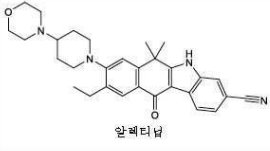
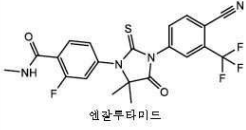
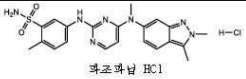
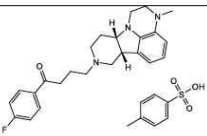
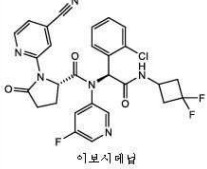
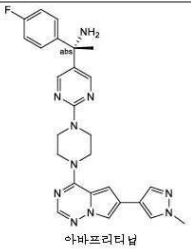
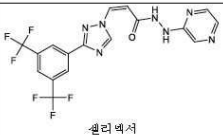
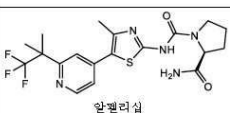
[0151]

프락톨롤	9.41	
프로프라놀롤	9.49 ± 0.2	
소탈롤	9.01	
티몰롤	9.34	
부티부펜	4.64	
카프로펜	4.63	
디클로페낙	4.16	
펜부펜	4.56	

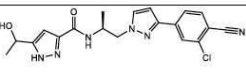
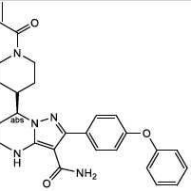
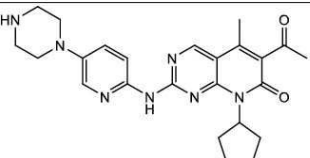
[0152]

플루르비프로펜	4.35	
이부프로펜	4.51	
케토프로펜	4.36	
나프록센	4.38 ± 0.03	
피페라진	5.33; 9.73	
프로카인	2.28 ± 0.08; 9.02 ± 0.01	
트리메토프림	3.23 ± 0.30; 6.76 ± 0.12	
제피티닙	7.2	
엘로티닙	5.4	

[0153]

알렉티닙	7.05 (염기)	 알렉티닙
엔잘루타미드	3 -11	 엔잘루타미드
파조파닙 HCl	2.1, 6.4, 10.2	 파조파닙 HCl
루마테페론 토실레이트	가장 강한 산성: 16.61 가장 강한 염기성: 8.47	 루마테페론 토실레이트
이보시테닙	가장 강한 산성: 12.14 가장 강한 염기성: 1.81	 이보시테닙
아바프리티닙	6.97, 4.57, 3.50, 1.51	 아바프리티닙
셀리넥서	가장 강한 산성: 12.18 가장 강한 염기성: 1.34	 셀리넥서
알펠리십	3.3, 9.4	 알펠리십

[0154]

다로루타미드	11.75	 다로루타미드
자누브루티닙	가장 강한 산성: 13.81 가장 강한 염기성: 2.68	 자누브루티닙
팔보시클립	7.4, 3.9	 팔보시클립

[0155]

[0156]

본원에서 언급된 바의 분배 계수(P: partition-coefficient)는 평형에서 2개의 비혼화성 용매 상 사이에서의 화합물의 농도 비이다. 가장 일반적으로, 용매 중 하나는 물이고 다른 하나는 소수성, 전형적으로 1-옥탄올이다.

비의 로그는 하기에 나타낸 바와 같이 $\log P$ 이다(일반적으로 친유성 상은 분자이고, 친수성 상은 분모이다). 따라서, $\log P$ 는 친유성 또는 소수성의 척도이다.

$$\log P_{\text{유기상/물}} = \log \left(\frac{[\text{용질}]_{\text{유기상}}}{[\text{용질}]_{\text{물}}} \right)$$

[0157]

[0158]

분배 계수는 실험적으로 측정되거나 계산을 통해 추정될 수 있다. $\log P$ 를 계산(또는 예측)하기 위한 다양한 방법이 개발되었으며, 전형적으로 계산된 $\log P$ 값을 대부분 약물과 같은 수천 개의 분자 트레이닝 세트에 대해 실험적으로 측정된 $\log P$ 값과 피팅하는 방식으로 개발되었다. 측정된 $\log P$ 와 구별하기 위해, 계산된 $\log P$ 는 때때로 $c\log P$ 로 표기한다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에서 사용된 바의 " $\log P$ "는 실험 $\log P$ 값을 지칭한다. $\log P$ 값을 실험적으로 결정하는 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어, 문헌 [J.M. Palliser, C. Calvet, A. Port, **M. Rosés, C. Ràfols**, E. Bosch, Journal of Chromatography A 1240 (2012) 113-122]를 참조하고, 그 내용은 전체가 본원에 포함된다.

[0159]

일부 실시양태에서, API는 친유성이다. 일부 실시양태에서, API 유리 염기는 친유성이다. 일부 실시양태에서, API는 유리 염기 또는 비양성자화된 형태로 적어도 약 1, 적어도 약 2, 적어도 약 3, 적어도 약 4, 또는 적어도 약 5의 $\log P$ 를 갖는다. 일부 실시양태에서, API는 적어도 약 0.8의 $\log P$ 를 갖는다. 일부 실시양태에서, API는 적어도 약 0.9의 $\log P$ 를 갖는다. 일부 실시양태에서, 물에서의 양성자화된 API의 용해도 대 유리 염기로서의 API의 용해도의 비는 적어도 1.5:1, 적어도 2:1, 적어도 3:1, 적어도 5:1, 적어도 10:1, 적어도 20:1, 적어도 50:1, 적어도 100:1 또는 적어도 200:1이다. 일부 실시양태에서, 양성자화된 API의 용해도 대 유리 염기로서의 API의 용해도의 비는 적어도 10:1이다.

[0160]

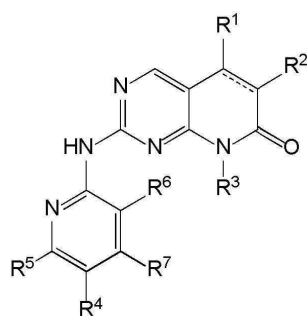
일부 실시양태에서, API는 약 6-8의 pH에서 낮은 용해도를 갖는다. 일부 실시양태에서, API는 약 6-8의 pH를 갖는 수용액에서 10 mg/ml 미만, 1.0 mg/ml 미만, 0.5 mg/ml 미만, 0.1 mg/ml 미만, 0.05 mg/ml 미만, 0.04 mg/ml 미만, 0.03 mg/ml 미만, 0.02 mg/ml 미만, 0.01 mg/ml 미만, 0.002 mg/ml 미만, 또는 0.001 mg/ml 미만의 용해도를 갖는다. 일부 실시양태에서, API는 6 미만의 pH에서 더 높은 용해도를 갖는다. 일부 실시양태에서, API는 6 미만의 pH를 갖는 수용액에서 적어도 0.02 mg/ml, 적어도 0.05 mg/ml, 적어도 0.1 mg/ml, 적어도 0.2 mg/ml, 적어도 0.5 mg/ml, 적어도 0.7 mg/ml, 적어도 1 mg/ml, 적어도 5 mg/ml, 또는 적어도 10 mg/ml의 용해도를 갖는다.

[0161]

일부 실시양태에서, API는 5 이상의 pH에서 낮은 용해도를 갖는다. 일부 실시양태에서, API는 5 이상의 pH를 갖는 수용액에서 10 mg/ml 미만, 1.0 mg/ml 미만, 0.5 mg/ml 미만, 0.1 mg/ml 미만, 0.05 mg/ml 미만, 0.04 mg/ml 미만, 0.03 mg/ml 미만, 0.02 mg/ml 미만, 0.01 mg/ml 미만, 또는 0.001 mg/ml 미만의 용해도를 갖는다. 일부 실시양태에서, API는 4 이하의 pH에서 높은 용해도를 갖는다. 일부 실시양태에서, API는 4 이하의 pH를 갖는 수용액에서 적어도 0.02 mg/ml, 적어도 0.05 mg/ml, 적어도 0.1 mg/ml, 적어도 0.2 mg/ml, 적어도 0.5 mg/ml, 적어도 0.7 mg/ml, 적어도 1 mg/ml, 적어도 5 mg/ml, 또는 적어도 10 mg/ml의 용해도를 갖는다.

[0162]

한 측면에서, 본원에서 기술된 것은 하기를 포함하는 비정질 고체 분산체이다: (a) 활성 약제학적 성분(API)이 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 것인 활성 약제학적 성분(API),



화학식 (I)

[0163]

[0164]

식 중,

- [0165] - ----- 은 단일 결합 또는 이중 결합이고;
- [0166] - R^1 은 C_1 - C_6 알킬이며;
- [0167] - R^3 는 C_1 - C_8 알콕시, C_3 - C_7 시클로알킬, 또는 C_3 - C_7 헤테로시클릴이고;
- [0168] - R^2 및 R^4 는 각기 독립적으로 수소, 할로젠, C_1 - C_8 알킬, C_3 - C_7 시클로알킬, C_3 - C_7 헤테로시클로알킬, C_1 - C_8 알콕시, C_1 - C_8 알콕시알킬, C_1 - C_8 할로알킬, C_1 - C_8 히드록시알킬, C_2 - C_8 알케닐, C_2 - C_8 알키닐, 니트릴, 니트로, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{N}(\text{O})\text{R}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{10})(\text{OR}^{11})$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_m\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{COR}^{10}$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_m\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{OR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{10})(\text{OR}^{11})$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_m\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})(\text{OR}^{13})$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_m$ -아릴, $(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_m$ -헤테로아릴, 또는 $-\text{CR}^{10}=\text{CR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 이며;
- [0169] - 각각의 R^5 , R^6 , 및 R^7 은 독립적으로 수소, 할로젠, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_8 알콕시, C_1 - C_8 알콕시알킬, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{10}$, $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{COR}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, 또는 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{10})(\text{OR}^{11})$ 이고;
- [0170] - 각각의 R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 수소, C_1 - C_8 알킬, C_2 - C_8 알케닐, C_2 - C_8 알키닐, 아릴알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이며;
- [0171] - m 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;
- [0172] - n 은 0, 1 또는 2이며;
- [0173] 여기서 API는 적어도 부분적으로 양성자화되고;
- [0174] (b) 제1 산이 최대 2의 pKa를 갖는 유기산인 제1 산; (c) 제2 산이 2 초과 pKa를 갖는 것인 제2 산; 및 (d) 친수성 고분자량 물질, 여기서 제2 산 대 제1 산의 중량비는 약 0.2:1 내지 약 20:1이다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 임의적 흡착제를 더 포함한다.
- [0175] 한 측면에서, 본원에서 기술된 것은 하기를 포함하는 비정질 고체 분산체이다: (a) 활성 약제학적 성분(API)이 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 것인 활성 약제학적 성분(API) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물; (b) 계면활성제가 고분자 비이온성 계면활성제 및 인지질로부터 선택된 것인 계면활성제; (c) 비이온성 친수성 중합체; 및 (d) 임의로 흡착제. 일부 실시양태에서, API, 또는 이의 염 또는 용매화물은 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 5% 내지 약 70%로 포함된다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 고분자 비이온성 계면활성제이다. 일부 실시양태에서, 고분자 비이온성 계면활성제는 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜의 블록 공중합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 고분자 비이온성 계면활성제는 폴록사머 188(Poloxamer 188)이다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 하나 이상의 인지질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 하나 이상의 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜세린, 플라스말로젠, 스펅고미엘린, 및 포스파티드산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 레시틴을 포함한다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 5% 내지 약 70%로 포함된다. 일부 실시양태에서, API 또는 이의 염 또는 용매화물 대 계면활성제의 중량비는 약 10:1 내지 약 1:10이다.
- [0176] 일부 실시양태에서, API는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하며, ----- 은 이중 결합을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^5 , R^6 , 및 R^7 은 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 C_1 - C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^5 , R^6 , 및 R^7 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 메틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 수소, 할로젠, C_1 - C_8 알킬, C_3 - C_7 시클로알킬, C_3 - C_7 헤테로시클로알킬, C_1 - C_8 알콕시, C_1 - C_8 알콕시알킬, C_1 - C_8 할로알킬, C_1 - C_8 히드록시알킬, C_2 - C_8 알케닐, C_2 - C_8 알키닐, 니트릴, 니트로, $-\text{COR}^{10}$ 또

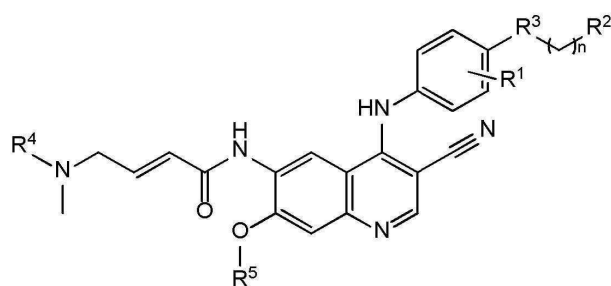
는 OR^{10} 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 C_3-C_7 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 COR^{10} 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-(CO)CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^3 는 C_3-C_7 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^3 는 시클로펜틸이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, 할로겐, C_1-C_8 알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_3-C_7 헤테로시클로알킬, C_1-C_8 알콕시, C_1-C_8 알콕시알킬, C_1-C_8 할로알킬, C_1-C_8 히드록시알킬, C_2-C_8 알케닐, C_2-C_8 알키닐, 니트릴, 니트로, 또는 OR^{10} 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 C_3-C_7 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 C_3-C_7 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 함유하는 6원 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 피페라진-1-일이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

[0177] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 API는 적어도 부분적으로 양성자화된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 API는 팔보시클립 또는 이의 염 또는 용매화물이다.

[0178] 팔보시클립은 CDK4/6의 선택적 억제제이며 그의 화학명은 6-아세틸-8-시클릭-5-메틸-2-[[5-(피페라진-1-기제)피리딘-2-염기]-8H-피리딘]이며 [2, 피리미딘 + 케톤, 피리딘 및 피리미딘의 범주에 속한다. 선택적 억제제인 CDK4와 CDK6의 IC50(종양 세포가 전체 세포의 50%를 차지할 때의 농도)은 각각 11 nmol/L 및 15 nmol/L인 반면, CDK2, CDK1, 및 CDK5의 IC50은 10nmol/L 초과이었다.

[0179] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 억제학적 조성물 및/또는 비정질 고체 분산체는 팔보시클립인 API를 포함한다. 팔보시클립의 짝산은 물에서 3.9 및 7.4의 pKa를 갖는다. 일부 실시양태에서, 양성자화된 API는 양성자화된 팔보시클립이다. 일부 실시양태에서, API는 일양성자화된 팔보시클립을 포함한다. 일부 실시양태에서, API는 이양성자화된 팔보시클립을 포함한다. 일부 실시양태에서, API는 팔보시클립 유리 염기, 일양성자화된 팔보시클립, 이양성자화된 팔보시클립, 또는 이의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, API는 일양성자화된 팔보시클립, 이양성자화된 팔보시클립, 또는 둘 모두를 포함한다. 일부 실시양태에서, API는 평형 상태의 팔보시클립 유리 염기, 일양성자화된 팔보시클립 및/또는 이양성자화된 팔보시클립을 포함한다. 일부 실시양태에서, API는 평형 상태의 팔보시클립 유리 염기 및 일양성자화된 팔보시클립을 포함한다. 일부 실시양태에서, 팔보시클립은 2차 피페라진 질소에서 양성자화된다. 일부 실시양태에서, 팔보시클립은 피리딘 질소, 2차 피페라진 질소, 또는 둘 모두에서 양성자화된다.

[0180] 한 측면에서, 본원에서 기술된 것은 하기를 포함하는 비정질 고체 분산체이다: (a) 활성 억제학적 성분(API)이 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 것인 활성 억제학적 성분(API),



화학식 (II)

[0181]

[0182] 식 중,

[0183] - R^1 은 할로겐이고;

[0184] - R^2 는 피리디닐, 티오펜, 피리미딘, 티아졸, 또는 페닐이며, 이들 각각은 최대 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0185] - R^3 는 -O- 또는 -S-이며;

[0186] - R⁴는 C₁₋₃ 알킬 또는 C₁₋₃ 헤테로알킬이고;

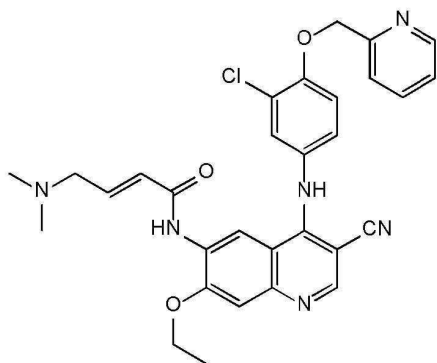
[0187] - R⁵는 에틸 또는 메틸이며;

[0188] - n 은 0 또는 1이고;

[0189] b) 하나 이상의 산; 및

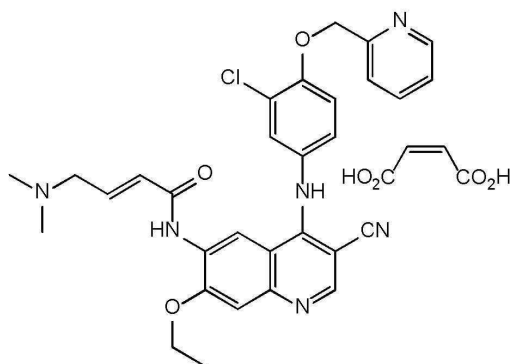
[0190] c) 친수성 고분자량 물질.

[0191] 일부 실시양태에서, API는 R¹이 염소인 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, R²는 피리디닐이다. 일부 실시양태에서, R³는 -O-이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 메틸이다. 일부 실시양태에서, R⁵는 에틸이다. 일부 실시양태에서, n은 1이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 네라티닌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0192]

[0193] 일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 말레에이트 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 네라티닙 말레에이트이다.



[0194]

[0195] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 API는 적어도 부분적으로 양성자화된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 API는 네라티닙 또는 이의 염 또는 용매화물이다.

[0196] 한 측면에서, 본원에 기술된 것은 하기를 포함하는 비정질 고체 분산체이다: (a) 활성 약제학적 성분(API)이 화학식 (II)의 화합물을 포함하는 것인 활성 약제학적 성분(API) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물; (b) 계면활성제가 고분자 비이온성 계면활성제 및 인지질로부터 선택되는 것인 계면활성제; (c) 비이온성 친수성 중합체; 및 (d) 임의로 흡착제.

[0197] 네라티닙은 보조 트라스투주맙 기반 요법에 따르는 초기 단계 HER2 과발현/증폭 유방암이 있는 성인 환자의 연장된 보조 치료를 위해 지시된 키나아제 억제제이다. 네라티닙은 단백질 키나아제 억제제의 4-아닐리노 퀴놀리딘 계열의 구성원이다. 네라티닙 말레에이트의 분자식은 $C_{30}H_{29}ClN_6O_3 \cdot C_4H_4O_4$ 이며 분자량은 673.11 달톤이다. 화학명은 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(피리딘-2-일 메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시퀴놀린-6-일}-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드 말레에이트이다. 네라티닙은 표피 성장 인자 수용체(EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor), 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor), 및 HER4에 비가역

적으로 결합하는 키나아제 억제제이다. 시험관 내에서, 네라티닙은 EGFR 및 HER2 자가인산화, 다운스트림 MAPK 및 AKT 신호 전달 경로를 감소시키고, EGFR 및/또는 HER2 발현 암종 세포주에서 항종양 활성을 나타낸다. 네라티닙 인간 대사산물 M3, M6, M7 및 M11은 시험관 내에서 EGFR, HER2 및 HER4의 활성을 억제하였다. 생체 내에서, 네라티닙의 경구 투여는 HER2 및 EGFR을 발현하는 종양 세포주가 있는 마우스 이종이식편 모델에서 종양 성장을 억제하였다.

[0198] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물 및/또는 비정질 고체 분산체는 네라티닙인 API를 포함한다. 네라티닙 말레에이트와 같은 네라티닙의 짝산은 물에서 4.66 및 7.65의 pK_a 를 가진다. 일부 실시양태에서, 양성자화된 API는 양성자화된 네라티닙이다. 일부 실시양태에서, API는 일양성자화된 네라티닙을 포함한다. 일부 실시양태에서, API는 이양성자화된 네라티닙을 포함한다. 일부 실시양태에서, API는 네라티닙 유리 염기, 일양성자화된 네라티닙, 이양성자화된 네라티닙, 또는 이의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, API는 일양성자화된 네라티닙, 이양성자화된 네라티닙, 또는 둘 모두를 포함한다. 일부 실시양태에서, API는 평형 상태의 네라티닙 유리 염기, 일양성자화된 네라티닙, 및/또는 이양성자화된 네라티닙을 포함한다. 일부 실시양태에서, API는 평형 상태의 네라티닙 유리 염기 및 일양성자화된 네라티닙을 포함한다.

[0199] 일부 실시양태에서, 기술된 비정질 고체 분산체는 적어도 부분적으로 양성자화된 API를 포함한다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 양성자화된 API, 유기산 또는 무기산의 음이온, 및 고분자량 물질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 기술된 비정질 고체 분산체는 API의 염을 포함하며, 여기서 염의 양이온은 양성자화된 API이다. 일부 실시양태에서, API의 염은 산과 API 유리 염기(또는 이의 염)의 반응 생성물이다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 API의 염을 포함하며, 여기서 염은 계 내에서 형성된다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 팔보시클립의 염을 포함하며, 여기서 염은 산과 팔보시클립 유리 염기의 반응 생성물이다. 일부 실시양태에서, 적어도 부분적으로 양성자화된 API는 API의 유리 염기와 제1 산의 반응 생성물이다. 일부 실시양태에서, API는 적어도 부분적으로 양성자화된 팔보시클립을 포함한다. 일부 실시양태에서, 부분적으로 양성자화된 팔보시클립은 팔보시클립 유리 염기 또는 이의 염과 제1 산의 반응 생성물이다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 팔보시클립 메실레이트와 같은 API의 메실레이트 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, API의 메실레이트 염(예컨대, 팔보시클립 메실레이트)은 계 내에서 형성된다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 네라티닙의 염을 포함하며, 여기서 염은 산과 네라티닙 유리 염기의 반응 생성물이다. 일부 실시양태에서, 적어도 부분적으로 양성자화된 API는 API의 유리 염기와 제1 산의 반응 생성물이다. 일부 실시양태에서, API는 적어도 부분적으로 양성자화된 네라티닙을 포함한다. 일부 실시양태에서, 부분적으로 양성자화된 네라티닙은 네라티닙 유리 염기 또는 이의 염과 제1 산의 반응 생성물이다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 네라티닙 말레에이트와 같은 API의 말레에이트 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, API의 말레에이트 염(예컨대, 네라티닙 말레에이트)은 계 내에서 형성된다.

[0200] 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 API의 유리 염기, 제1 산, 제2 산, 및 친수성 고분자량 중합체를 포함한다. 이러한 비정질 고체 분산체는 API의 산성 염, 제2 산, 및 친수성 고분자량 중합체를 포함하는 비정질 고체 분산체와 상호 교환 가능하며, 여기서 API의 산성 염은 유리 염기 API와 제1 산의 반응으로부터 형성된다. 일부 실시양태에서, API의 산성 염은 계 내에서 생성된다. 일부 실시양태에서, API의 산성 염은 고체 상태이고 비정질 고체 분산체의 형성 동안 용해된다.

[0201] 본원에 개시된 비정질 고체 분산체는 API의 염을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 약제학적으로 허용 가능한 염에 존재하는 양이온을 포함하는 적어도 부분적으로 양성자화된 API를 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 금속염, 예컨대 나트륨염, 칼륨염, 및 리튬염; 알칼리 토금속염, 예컨대 칼슘염, 마그네슘염 등; 유기 아민염, 예컨대 트리에틸아민염, 피리딘염, 피콜린염, 에탄올아민염, 트리에탄올아민염, 디시클로헥실아민염, N,N'-디벤질에틸렌디아민염 등; 무기산 염, 예컨대 히드로클로라이드 염, 히드로브로마이드염, 설페이트염, 포스페이트염 등; 유기산 염, 예컨대 포르메이트염, 아세테이트염, 트리플루오로아세테이트염, 말레에이트염, 타르트레이트염 등; 설포네이트염, 예컨대 메탄설포네이트염, 벤젠설포네이트염, p-톨루엔설포네이트염 등; 및 아미노산염, 예컨대 아르기네이트염, 아스파르기네이트염, 글루타메이트염 등을 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 제한 없이 비타르테이트, 비타르테이트 히드레이트, 히드로클로라이드, p-톨루엔설포네이트, 포스페이트, 설페이트, 트리플루오로아세테이트, 비타르테이트 헤미펜타히드레이트, 펜타플루오로프로피오네이트, 히드로브로마이드, 뮤케이트, 올레에이트, 포스페이트 이염기성, 포스페이트 일염기성, 아세테이트 트리히드레이트, 비스(헵타플루오로부티레이트), 비스(펜타플루오로프로피오네이트), 비스(피리딘 카복실레이트), 비스(트리플루오로아세테이트), 클로르히드레이트, 및 설페이트 펜타히드레이트를 더 포함한다. 다른 대표적인 약제학적으로 허용 가능한 염은 예컨대, 수용성 및 수불

용성 염, 예컨대 아세테이트, 암소네이트(4,4-디아미노스티벤-2,2-디설포네이트), 벤젠설포네이트, 벤조네이트, 비카르보네이트, 비설페이트, 비타르테이트, 보레이트, 부티레이트, 칼슘 에테데이트, 캄포설포네이트, 캄실레이트, 카르보네이트, 시트레이트, 클라불라리에이트, 디히드로클로라이드, 에테데이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 피우나레이트, 푸마레이트, 글루세이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 헥사플루오로포스페이트, 헥실레소르시네이트, 히드라바민, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드록시나프토에이트, 요오다이드, 이소티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸설페이트, 뮤케이트, 나프실레이트, 니트레이트, N-메틸글루카민 암모늄 염, 3-히드록시-2-나프토에이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트(1,1-메텐-비스-2-히드록시-3-나프토에이트, 에인보네이트), 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 피크레이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, p-톨루엔설포네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 숙시네이트, 설페이트, 설포살리실레이트, 수라메이트, 탄네이트, 타르테이트, 테오클레이트, 토실레이트, 트리에티오다이드, 및 발레이트 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, API의 염은 API 유리 염기를 산, 예컨대 본 개시에 기술된 산과 반응시킴으로써 형성될 수 있다. 일부 실시양태에서 API는 팔보시클립 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시양태에서 API는 네라티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 예컨대 네라티닙 말레에이트이다. 일부 실시양태에서, API는 표 A에서 열거된 것, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물 및/또는 비정질 고체 분산체는 API(예컨대 팔보시클립 또는 네라티닙)를 10 mg 내지 1000 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, API는 20 mg 내지 500 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, API는 25 mg 내지 250 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, API는 약 50 mg, 약 100 mg 또는 약 125 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 약제학적 조성물 및/또는 비정질 고체 분산체는 API(예컨대 팔보시클립 또는 네라티닙)를 약 1 mg 내지 약 500 mg, 약 10 mg 내지 약 400 mg, 약 10 mg 내지 약 250 mg, 약 5 mg 내지 약 250 mg, 약 25 mg 내지 약 250 mg, 약 25 mg 내지 약 200 mg, 약 50 mg 내지 약 200 mg, 약 50 mg 내지 약 150 mg, 약 75 mg 내지 약 150 mg, 약 100 mg 내지 약 150 mg, 약 125 mg 내지 약 150 mg, 약 75 mg 내지 약 125 mg, 약 100 mg 내지 약 125 mg, 약 75 mg 내지 약 125 mg, 약 50 mg 내지 약 125 mg, 약 25 mg 내지 약 125 mg, 약 75 mg 내지 약 100 mg, 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 25 mg 내지 약 100 mg, 약 5 mg 내지 약 100 mg, 약 50 mg 내지 약 75 mg, 약 25 mg 내지 약 75 mg, 약 5 mg 내지 약 75 mg, 약 50 mg 내지 약 55 mg, 약 5 mg 내지 약 25 mg, 약 10 mg 내지 약 25 mg, 약 5 mg 내지 약 50 mg, 약 10 mg 내지 약 50 mg, 또는 약 25 mg 내지 약 50 mg, 또는 그 사이의 임의의 범위의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, API를 적어도 10 mg, 적어도 20 mg, 적어도 25 mg, 적어도 30 mg, 적어도 40 mg, 적어도 50 mg, 적어도 60 mg, 적어도 70 mg, 적어도 75 mg, 적어도 80 mg, 적어도 90 mg, 적어도 100 mg, 적어도 110 mg, 적어도 120 mg, 적어도 125 mg, 적어도 130 mg, 적어도 140 mg, 적어도 150 mg, 적어도 160 mg, 적어도 170 mg, 적어도 175 mg, 적어도 180 mg, 적어도 190 mg, 또는 적어도 200 mg의 양으로 포함하는 약제학적 조성물 및/또는 비정질 고체 분산체가 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 약제학적 조성물은 API를 약 5 mg 내지 약 200 mg의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, API를 최대 1000 mg의 양으로 포함하는 약제학적 조성물 및/또는 비정질 고체 분산체가 제공된다. 일부 실시양태에서, API는 최대 750 mg, 최대 500 mg, 최대 400 mg, 최대 300 mg, 최대 250 mg, 최대 225 mg, 최대 200 mg, 최대 175 mg, 최대 150 mg, 최대 125 mg, 최대 100 mg, 최대 90 mg, 최대 80 mg, 최대 75 mg, 최대 60 mg, 최대 55 mg, 최대 50 mg, 최대 25 mg, 또는 최대 10 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, API는 유리 염기 형태이다. 일부 실시양태에서, API는 양성자화되거나 부분적으로 양성자화된다. 일부 실시양태에서, API는 염 또는 용매화물 형태이다. 일부 실시양태에서 API는 팔보시클립 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다. 일부 실시양태에서 API는 네라티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 예컨대 네라티닙 말레에이트이다. 일부 실시양태에서, API는 표 A에 열거된 것, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

[0202] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물 및/또는 비정질 고체 분산체는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 약 1.0 mg, 1.5 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 4.0 mg, 5.0 mg, 6.0 mg, 6.5 mg, 7.0 mg, 7.5 mg, 8.0 mg, 8.5 mg, 9.0 mg, 9.5 mg, 10.0 mg, 10.5 mg, 11.0 mg, 12.0 mg, 12.5 mg, 13.0 mg, 13.5 mg, 14.0 mg, 14.5 mg, 15.0 mg, 15.5 mg, 16 mg, 16.5 mg, 17 mg, 17.5 mg, 18 mg, 18.5 mg, 19 mg, 19.5 mg, 20 mg, 20.5 mg, 21 mg, 21.5 mg, 22 mg, 22.5 mg, 23 mg, 23.5 mg, 24 mg, 24.5 mg, 25 mg, 25.5 mg, 26 mg, 26.5 mg, 27 mg, 27.5 mg, 28 mg, 28.5 mg, 29 mg, 29.5 mg, 30 mg, 30.5 mg, 31 mg, 31.5 mg, 32 mg, 32.5 mg, 33 mg, 33.5 mg, 36 mg, 36.5 mg, 37 mg, 37.5 mg, 38 mg, 38.5 mg, 39 mg, 39.5 mg, 40 mg, 40.5 mg, 41 mg, 41.5 mg, 42 mg, 42.5 mg, 43 mg, 43.5 mg, 44 mg, 44.5 mg, 45 mg, 45.5 mg, 46 mg, 46.5 mg, 47 mg, 47.5 mg, 48 mg, 48.5 mg, 49 mg, 49.5 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg,

105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, 300 mg, 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 325 mg, 326 mg, 326.5 mg, 327 mg, 327.5 mg, 328 mg, 328.5 mg, 329 mg, 329.5 mg, 330 mg, 330.5 mg, 331 mg, 331.5 mg, 332 mg, 332.5 mg, 333 mg, 333.5 mg, 334 mg, 334.5 mg, 335 mg, 335.5 mg, 336 mg, 336.5 mg, 337 mg, 337.5 mg, 338 mg, 338.5 mg, 339 mg, 339.5 mg, 340 mg, 340.5 mg, 341 mg, 341.5 mg, 342 mg, 342.5 mg, 343 mg, 343.5 mg, 344 mg, 344.5 mg, 345 mg, 345.5 mg, 346 mg, 346.5 mg, 347 mg, 347.5 mg, 348 mg, 348.5 mg, 349 mg, 349.5 mg, 350 mg, 350.5 mg, 351 mg, 351.5 mg, 352 mg, 352.5 mg, 353 mg, 353.5 mg, 354 mg, 354.5 mg, 355 mg, 355.5 mg, 356 mg, 356.5 mg, 357 mg, 357.5 mg, 358 mg, 358.5 mg, 359 mg, 359.5 mg, 360 mg, 360.5 mg, 361 mg, 361.5 mg, 362 mg, 362.5 mg, 363 mg, 363.5 mg, 364 mg, 364.5 mg, 365 mg, 365.5 mg, 366 mg, 366.5 mg, 367 mg, 367.5 mg, 368 mg, 369.5 mg, 370 mg, 370.5 mg, 371 mg, 371.5 mg, 372 mg, 372.5 mg, 373 mg, 373.5 mg, 374 mg, 374.5 mg, 375 mg, 375.5 mg, 376 mg, 376.5 mg, 377 mg, 377.5 mg, 378 mg, 378.5 mg, 379 mg, 379.5 mg, 380 mg, 380.5 mg, 381 mg, 381.5 mg, 382 mg, 382.5 mg, 383 mg, 383.5 mg, 384 mg, 384.5 mg, 385 mg, 385.5 mg, 386 mg, 386.5 mg, 387 mg, 387.5 mg, 388 mg, 388.5 mg, 389 mg, 389.5 mg, 390 mg, 390.5 mg, 391 mg, 391.5 mg, 392 mg, 392.5 mg, 393 mg, 393.5 mg, 394 mg, 394.5 mg, 395 mg, 395.5 mg, 396 mg, 396.5 mg, 397 mg, 397.5 mg, 398 mg, 398.5 mg, 399 mg, 399.5 mg, 400 mg, 405 mg, 410 mg, 415 mg, 420 mg, 425 mg, 430 mg, 435 mg, 440 mg, 445 mg, 450 mg, 455 mg, 460 mg, 465 mg, 470 mg, 475 mg, 480 mg, 485 mg, 490 mg, 495 mg, 500 mg, 505 mg, 510 mg, 515 mg, 520 mg, 525 mg, 530 mg, 535 mg, 540 mg, 545 mg, 550 mg, 555 mg, 560 mg, 565 mg, 570 mg, 575 mg, 580 mg, 585 mg, 590 mg, 595 mg, 600 mg, 605 mg, 610 mg, 615 mg, 620 mg, 625 mg, 630 mg, 635 mg, 640 mg, 645 mg, 650 mg, 655 mg, 660 mg, 665 mg, 675 mg, 680 mg, 685 mg, 690 mg, 695 mg, 700 mg, 705 mg, 710 mg, 715 mg, 720 mg, 725 mg, 730 mg, 735 mg, 740 mg, 745 mg, 750 mg, 755 mg, 760 mg, 765 mg, 770 mg, 775 mg, 780 mg, 785 mg, 790 mg, 795 mg, 800 mg, 805 mg, 810 mg, 815 mg, 820 mg, 825 mg, 830 mg, 835 mg, 840 mg, 845 mg, 850 mg, 855 mg, 860 mg, 865 mg, 870 mg, 875 mg, 880 mg, 885 mg, 890 mg, 895 mg, 900 mg, 905 mg, 910 mg, 915 mg, 920 mg, 925 mg, 930 mg, 935 mg, 940 mg, 945 mg, 950 mg, 955 mg, 960 mg, 965 mg, 970 mg, 975 mg, 980 mg, 985 mg, 990 mg, 995 mg, 또는 1000 mg을 포함하는 약 1.0 mg 내지 약 1000 mg의 양으로 존재하는 API(예컨대 팔보시클립 또는 네라티닙)를 포함한다. 일부 실시양태에서, API는 유리 염기 형태이다. 일부 실시양태에서, API는 양성자화되거나 부분적으로 양성자화된다. 일부 실시양태에서, API는 염 또는 용매화물 형태이다. 일부 실시양태에서, API는 표 A에 열거된 것, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

[0203]

일부 실시양태에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물 및/또는 비정질 고체 분산체는 팔보시클립을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 약제학적 조성물은 팔보시클립 또는 이의 염 또는 용매화물을 50 mg의 팔보시클립 유리 염기와 등가인 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 약제학적 조성물은 팔보시클립 또는 이의 염 또는 용매화물을 75 mg의 팔보시클립 유리 염기와 등가인 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 약제학적 조성물은 팔보시클립 또는 이의 염 또는 용매화물을 100 mg의 팔보시클립 유리 염기와 등가인 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 약제학적 조성물은 팔보시클립 또는 이의 염 또는 용매화물을 125 mg 팔보시클립 유리 염기와 등가인 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 약제학적 조성물은 팔보시클립 또는 이의 염 또는 용매화물을 약 75 내지 약 125 mg의 팔보시클립 유리 염기와 등가인 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 약제학적 조성물은 팔보시클립 또는 이의 염 또는 용매화물을 약 25 내지 약 500 mg의 팔보시클립 유리 염기와 등가인 양, 또는 그 사이의 임의의 범위로 포함한다. 일부 실시양태에서, 팔보시클립은 적어도 부분적으로 양성자화된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 팔보시클립 아세테이트, 팔보시클립 클로라이드, 팔보시클립 타르트레이트, 팔보시클립 메실레이트, 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 팔보시클립 타르트레이트, 팔보시클립 메실레이트, 또는 둘 모두를 포함한다.

[0204]

일부 실시양태에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물 및/또는 비정질 고체 분산체는 네라티닙을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 약제학적 조성물은 네라티닙 또는 이의 염 또는 용매화물을 20 mg의 네라티닙 유리 염기와 등가의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 약제학적 조성물 네라티닙 또는 이의 염 또는 용매화물을 40 mg의 네라티닙 유리 염기와 등가의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 약제학적 조성물은 네라티닙 또는 이의 염 또는 용매화물을 60 mg의 네라티닙 유리 염기와 등가의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 약제학적 조성물 네라티닙 또는 이의 염 또는 용매화물을 100 mg의 네라

티닙 유리 염기와 등가의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 약제학적 조성물은 네라티닙 또는 이의 염 또는 용매화물을 약 20 내지 약 100 mg의 네라티닙 유리 염기와 등가의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 약제학적 조성물은 네라티닙 또는 이의 염 또는 용매화물을 약 30 내지 약 50 mg의 네라티닙 유리 염기와 등가의 양으로, 또는 그 사이의 임의의 범위로 포함한다. 일부 실시양태에서, 네라티닙은 적어도 부분적으로 양성자화된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 네라티닙 말레이트, 네라티닙 말레이트, 네라티닙 타르트레이트, 네라티닙 메실레이트, 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 네라티닙 말레이트, 네라티닙 메실레이트, 또는 둘 모두를 포함한다.

[0205]

일부 실시양태에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물 및/또는 비정질 고체 분산체는 조성물의 총 중량의 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 또는 약 70%의 양으로 API(예컨대 팔보시클립 또는 네라티닙)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물 및/또는 비정질 고체 분산체는 API(예컨대 팔보시클립 또는 네라티닙)를 조성물의 총 중량의 약 25%, 약 26%, 약 27%, 약 28%, 약 29%, 약 30%, 약 31%, 약 32%, 약 33%, 약 34%, 약 35%, 약 36%, 약 37%, 약 38%, 약 39%, 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 또는 약 50%의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물 및/또는 비정질 고체 분산체는 API(예컨대 팔보시클립 또는 네라티닙)를 조성물의 총 중량의 약 0.1% 내지 약 99%, 약 0.1% 내지 약 80%, 약 0.1% 내지 약 60%, 약 0.1% 내지 약 40%, 약 0.1% 내지 약 20%, 약 0.1% 내지 약 10%, 약 0.1% 내지 약 1%, 약 20% 내지 약 99%, 약 20% 내지 약 80%, 약 20% 내지 약 60%, 약 20% 내지 약 40%, 약 25% 내지 약 45%, 약 25% 내지 약 50%, 약 25% 내지 약 60%, 약 25% 내지 약 75%, 약 30% 내지 약 99%, 약 30% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 60%, 약 30% 내지 약 50%, 약 30% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 99%, 약 40% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 60%, 약 40% 내지 약 50%, 또는 약 40% 내지 약 45%의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, API는 유리 염기 형태이다. 일부 실시양태에서, API는 양성자화되거나 부분적으로 양성자화된다. 일부 실시양태에서, API는 염 또는 용매화물 형태이다. 일부 실시양태에서, API는 팔보시클립 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다. 일부 실시양태에서 API는 네라티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 예컨대 네라티닙 말레이트이다. 일부 실시양태에서, API는 표 A에 열거된 것, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

[0206]

산

[0207]

한 측면에서, API 및 하나 이상의 산을 포함하는 비정질 고체 분산체가 본원에 기술된다. API 및 하나 이상의 산을 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 또한 기술된다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 API, 하나 이상의 산, 및 친수성 고분자량 물질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 API, 제1 산, 제2 산, 및 친수성 고분자량 물질을 포함한다. 일부 실시양태에서, API는 적어도 부분적으로 양성자화된다.

[0208]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 비정질 고체 분산체 및/또는 약제학적 조성물은 하나 이상의 유기산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유기산은 1 미만의 pKa를 갖는다. 일부 실시양태에서, 유기산은 최대 2인 pKa를 갖는다. 일부 실시양태에서, 유기산은 최대 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 4.0, 또는 5.0인 pKa를 갖는다. 일부 실시양태에서, 유기산은 완전히 이온화된다. 일부 실시양태에서, 유기산은 부분적으로 이온화된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유기산은 하나 이상의 아세트산, 아크릴산, 아디프산, 알긴산, 아미노산, 아스코르브산, 벤조산, 벤젠설폰산, 부티르산, 탄산, 시트르산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 이소아스코르빈산, 락트산, 말레산, 말산, 메탄설폰산, 플루오르화산, 트리플루오로메탄설폰산, 트리플루오로아세트산, 옥살산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 탄닌산, 타르타르산, 티오글리콜산, 지방족 설폰산(예컨대, 메탄설폰산, 메탄디설폰산, 트리플릭산, 에탄설폰산, 에탄디설폰산, 이세티온산, 2-메르캅토-1-에탄설폰산, 프로판설폰산, 부탄설폰산), 방향족 설폰산(예컨대, 벤젠설폰산, 톨릴설폰산, 또는 나프탈렌설폰산 등) 및 요산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유기산은 메탄설폰산, 타르타르산, 또는 둘 모두를 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유기산은 메탄설폰산 및 타르타르산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유기산은 아세트산을 제외한다.

[0209]

일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 API, 하나 이상의 산, 및 친수성 고분자량 물질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 산은 최대 2의 pKa를 갖는 제1 산 및 2 초과인 pKa를 갖는 제2 산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 산은 유기산이다. 일부 실시양태에서, 제1 산은 옥살산, 말레산, 트리클로로아세트산, 디클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 지방족 설폰산, 또는 방향족 설폰산이다. 일부 실시양태에서, 지방족 설폰산은 메탄설폰산, 메탄디설폰산, 트리플릭산, 에탄설폰산, 에탄디설폰산, 이세티온산, 2-메르캅토-1-에탄설폰산, 프로판설폰산, 부탄설폰산, 벤질설폰산이다. 일부 실시양태에서, 방향족 설폰산은 벤젠설폰산, 톨릴설폰산, 또는 나프탈렌설폰산이다. 일부 실시양태에서, 제1 산은 메탄설폰산, 메탄디설폰산, 트리플릭산, 에탄설폰산,

에탄디설펜산, 이세티온산, 2-메르캅토-1-에탄설펜산, 프로판설펜산, 부탄설펜산, 벤질설펜산, 벤젠설펜산, 톨릴설펜산, 또는 나프탈렌설펜산이다. 일부 실시양태에서, 제2 산은 타르타르산, 푸마르산, 숙신산, 시트르산, 락트산, 말산, 또는 아세트산이다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 API 유리 염기와 제1 산 간에 형성된 API의 염을 포함한다.

[0210] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유기산은 비정질 고체 분산체 및/또는 약제학적 조성물 중에 총 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 99 중량%의 양으로 존재한다.

[0211] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유기산은 비정질 고체 분산체 및/또는 약제학적 조성물 중에 총 조성물의 약 1 중량% 내지 약 80 중량%, 약 1 중량% 내지 약 60 중량%, 약 1 중량% 내지 약 50 중량%, 약 1 중량% 내지 약 25 중량%, 약 1 중량% 내지 약 10 중량%, 약 1 중량% 내지 약 5 중량%, 약 10 중량% 내지 약 80 중량%, 약 10 중량% 내지 약 60 중량%, 약 10 중량% 내지 약 50 중량%, 약 20 중량% 내지 약 80 중량%, 약 20 중량% 내지 약 60 중량%, 약 20 중량% 내지 약 50 중량%, 약 30 중량% 내지 약 80 중량%, 약 30 중량% 내지 약 60 중량%, 약 30 중량% 내지 약 50 중량%, 또는 약 30 중량% 내지 약 40 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유기산은 비정질 고체 분산체 및/또는 약제학적 조성물 중에 총 조성물의 약 25 중량%, 약 26 중량%, 약 27 중량%, 약 28 중량%, 약 29 중량%, 약 30 중량%, 약 31 중량%, 약 32 중량%, 약 33 중량%, 약 34 중량%, 약 35 중량%, 약 36 중량%, 약 37 중량%, 약 38 중량%, 약 39 중량%, 약 40 중량%, 약 41 중량%, 약 42 중량%, 약 43 중량%, 약 44 중량%, 또는 약 45 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유기산은 타르타르산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유기산은 메탄설펜산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유기산은 비정질 고체 분산체 및/또는 약제학적 조성물 중에 이것으로 제한되는 것은 아니지만 약 5.0 mg, 10.0 mg, 15.0 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, 300 mg, 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 325 mg, 330 mg, 335 mg, 340 mg, 345 mg, 또는 350 mg을 포함하는 약 1.0 mg 내지 약 1000 mg의 양으로 존재한다.

[0212] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유기산은 비정질 고체 분산체 및/또는 약제학적 조성물 중에 1 mg 내지 500 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유기산은 약 10 mg 내지 약 400 mg, 20 mg 내지 약 300 mg, 약 25 mg 내지 약 200 mg, 약 50 mg 내지 약 150 mg, 약 75 mg 내지 약 125 mg, 약 75 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 125 mg, 약 1 mg 내지 약 200 mg, 또는 약 50 mg 내지 약 200 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유기산은 25 mg 내지 250 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유기산은 150 mg 내지 250 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유기산은 50 mg 내지 150 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유기산은 75 mg 내지 150 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유기산은 75 mg 내지 125 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유기산은 90 mg 내지 120 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유기산은 100 mg 내지 120 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유기산은 110 mg 내지 120 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유기산은 110 mg 내지 115 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유기산은 150 mg 내지 200 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유기산은 50 mg 내지 200 mg의 양으로 존재한다.

[0213] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유기산은 0.5:1 초과, 1:1 초과, 1.5:1 초과, 2:1 초과, 2.5:1 초과, 또는 3:1 초과인 API에 대한 몰비로 존재한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유기산은 약 0.5:1 내지 약 1:1, 약 0.5:1 내지 약 1.5:1, 약 0.5:1 내지 약 2:1, 약 0.5:1 내지 약 2.5:1, 약 0.5:1 내지 약 3:1, 약 1:1 내지 약 1.5:1, 약 1:1 내지 약 2:1, 약 1:1 내지 약 2.5:1, 약 1:1 내지 약 3:1, 약 1.5:1 내지 약 2:1, 약 1.5:1 내지 약 2.5:1, 약 1.5:1 내지 약 3:1, 약 2:1 내지 약 2.5:1, 약 2:1 내지 약 3:1, 또는 약 2.5:1 내지 약 3:1의 API에 대한 몰비로 존재한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유기산은 타르타르산 및 메탄설펜산을 포함한다.

[0214] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 비정질 고체 분산체는 API, 하나 이상의 산, 및 친수성 고분자량 물질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 산은 더 강한 산인 제1 산, 및 더 약한 산인 제2 산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 산은 최대 2의 pKa를 갖는 제1 산 및 2 초과인 pKa를 갖는 제2 산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 산 대 API의 몰비는 약 1:20 내지 약 20:1이다. 일부 실시양태에서, 제1 산 대 API의 몰비는 약 1:10 내지 약 10:1이다. 일부 실시양태에서, 제1 산 대 API의 몰비는 약 1:5 내지 약 5:1이다. 일부 실시양

태에서, 제1 산 대 API의 몰비는 약 1:3 내지 약 3:1이다. 일부 실시양태에서, 제1 산 대 API의 몰비는 약 1:2 내지 약 2:1이다. 일부 실시양태에서, 제1 산 대 API의 몰비는 약 1:1.5 내지 약 1.5:1이다. 일부 실시양태에서, 제1 산 대 API의 몰비는 약 1이다. 일부 실시양태에서, 제1 산 대 API의 몰비는 약 0.1:1 내지 약 10:1, 약 0.5:1 내지 약 5:1, 약 0.5:1 내지 약 3:1, 약 0.5:1 내지 약 1:1, 약 0.5:1 내지 약 1.5:1, 약 0.5:1 내지 약 2:1, 약 0.5:1 내지 약 2.5:1, 약 0.5:1 내지 약 3:1, 약 1:1 내지 약 1.5:1, 약 1:1 내지 약 2:1, 약 1:1 내지 약 2.5:1, 약 1:1 내지 약 3:1, 약 1.5:1 내지 약 2:1, 약 1.5:1 내지 약 2.5:1, 약 1.5:1 내지 약 3:1, 약 2:1 내지 약 2.5:1, 약 2:1 내지 약 3:1, 또는 약 2.5:1 내지 약 3:1이다. 일부 실시양태에서, 제2 산 대 API의 중량비는 약 0.1:1 내지 약 10:1이다. 일부 실시예에서, 제2 산 대 API의 중량비는 약 0.2:1 내지 약 5:1이다. 일부 실시양태에서, 제2 산 대 API의 중량비는 약 0.1:1 내지 약 10:1, 약 1:1 내지 약 8:1, 약 2:1 내지 약 7:1, 약 4:1 내지 약 7:1, 약 0.5:1 내지 약 3:1, 약 0.5:1 내지 약 1:1, 약 0.5:1 내지 약 1.5:1, 약 0.5:1 내지 약 2:1, 약 0.5:1 내지 약 2.5:1, 약 0.5:1 내지 약 3:1, 약 1:1 내지 약 1.5:1, 약 1:1 내지 약 2:1, 약 1:1 내지 약 2.5:1, 약 1:1 내지 약 3:1, 약 1.5:1 내지 약 2:1, 약 1.5:1 내지 약 2.5:1, 약 1.5:1 내지 약 3:1, 약 2:1 내지 약 2.5:1, 약 2:1 내지 약 3:1, 또는 약 2.5:1 내지 약 3:1이다. 일부 실시양태에서, 제2 산 대 API의 질량비는 약 0.1:1 내지 약 10:1, 약 0.2:1 내지 약 5:1, 약 0.5:1 내지 약 3:1, 약 0.2:1 내지 약 1.2:1, 약 0.4:1 내지 약 1:1, 약 0.5:1 내지 약 1:1, 약 0.5:1 내지 약 1.5:1, 약 0.5:1 내지 약 2:1, 약 0.5:1 내지 약 2.5:1, 약 0.5:1 내지 약 3:1, 약 1:1 내지 약 1.5:1, 약 1:1 내지 약 2:1, 약 1:1 내지 약 2.5:1, 약 1:1 내지 약 3:1, 약 1.5:1 내지 약 2:1, 약 1.5:1 내지 약 2.5:1, 약 1.5:1 내지 약 3:1, 약 2:1 내지 약 2.5:1, 약 2:1 내지 약 3:1, 또는 약 2.5:1 내지 약 3:1이다. 일부 실시양태에서, 제2 산 대 API의 중량비는 약 1:20 내지 약 20:1이다. 일부 실시양태에서, 제2 산 대 API의 중량비는 약 1:10 내지 약 10:1이다. 일부 실시양태에서, 제2 산 대 API의 중량비는 약 1:5 내지 약 5:1이다. 일부 실시양태에서, 제2 산 대 API의 중량비는 약 1:3 내지 약 3:1이다. 일부 실시양태에서, 제2 산 대 API의 중량비는 약 1:2 내지 약 2:1이다.

[0215] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 비정질 고체 분산체 및/또는 약제학적 조성물은 하나 이상의 무기산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 무기산은 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산, 붕산, 및 인산 중 하나 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 무기산은 염산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 무기산은 완전히 이온화된다. 일부 실시양태에서, 무기산은 부분적으로 이온화된다. 일부 실시양태에서, 부분적 이온화는 무기산의 1% 이상이 이온화되는 평형을 지칭한다.

[0216] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 무기산은 비정질 고체 분산체 및/또는 약제학적 조성물 중에 총 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 99 중량%의 양으로 존재한다.

[0217] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 무기산은 비정질 고체 분산체 및/또는 약제학적 조성물 중에 총 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 80 중량%, 1 중량% 내지 약 80 중량%, 약 1 중량% 내지 약 60 중량%, 약 1 중량% 내지 약 50 중량%, 약 10 중량% 내지 약 80 중량%, 약 10 중량% 내지 약 60 중량%, 약 10 중량% 내지 약 50 중량%, 약 20 중량% 내지 약 80 중량%, 약 20 중량% 내지 약 60 중량%, 약 20 중량% 내지 약 50 중량%, 약 30 중량% 내지 약 80 중량%, 약 30 중량% 내지 약 60 중량%, 약 30 중량% 내지 약 50 중량%, 또는 약 30 중량% 내지 약 40 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 무기산은 비정질 고체 분산체 및/또는 약제학적 조성물 중에 총 조성물의 약 0.1%, 약 0.5%, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 또는 약 45%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 무기산은 염산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 무기산은 비정질 고체 분산체 및/또는 약제학적 조성물 중에 이것으로 제한되는 것은 아니지만 약 1.0 mg, 2.0 mg, 3.0 mg, 4.0 mg, 5.0 mg, 10.0 mg, 15.0 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, 300 mg, 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 325 mg, 330 mg, 335 mg, 340 mg, 345 mg, 또는 350 mg을 포함하는 약 1.0 mg 내지 약 1000 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 무기산은 약 0.1 mg 내지 약 100 mg, 약 1 mg 내지 약 50 mg, 약 2 mg 내지 약 20 mg, 약 5 mg 내지 약 15 mg, 약 7 mg 내지 약 25 mg, 약 7 mg 내지 약 20 mg, 또는 약 10 mg 내지 약 18 mg의 양으로 존재한다.

[0218] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 비정질 고체 분산체는 제1 산 및 제2 산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제

2 산 대 제1 산의 몰비는 약 0.05:1 내지 약 20:1이다. 일부 실시양태에서, 제2 산 대 제1 산의 몰비는 약 0.5:1 내지 약 10:1이다. 일부 실시양태에서, 제2 산 대 제1 산의 몰비는 약 1:1 내지 약 4:1이다. 일부 실시양태에서, 제2 산 대 제1 산의 몰비는 약 2:1이다. 일부 실시양태에서, API 대 제1 산의 몰비는 약 0.1:1 내지 약 10:1이다. 일부 실시양태에서, API 대 제1 산의 몰비는 약 0.2:1 내지 약 5:1 또는 약 0.5:1 내지 약 2:1이다. 일부 실시양태에서, API 대 제1 산의 몰비는 약 1:1이다. 일부 실시양태에서, API 대 제2 산의 질량비는 약 0.05:1 내지 약 20:1이다. 일부 실시양태에서, API 대 제2 산의 질량비는 약 0.1:1 내지 약 5:1 또는 약 0.2:1 내지 약 1:1이다. 일부 실시양태에서, API 대 제2 산의 질량비는 약 0.5:1이다.

[0219] 일부 실시양태에서, 제1 산은 1 미만의 pKa를 갖는다. 일부 실시양태에서, 제1 산은 최대 2인 pKa를 갖는다. 일부 실시양태에서, 제1 산은 유기산이다. 일부 실시양태에서, 제1 산은 무기산이다. 일부 실시양태에서, 제2 산은 유기산이다. 일부 실시양태에서, 제2 산은 무기산이다. 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 산은 모두 유기산이다. 일부 실시양태에서, 제1 산은 메탄설폰산이다. 일부 실시양태에서, 제2 산은 타르타르산이다. 일부 실시양태에서, 제1 산은 비정질 고체 분산체 및/또는 약제학적 조성물 중에 5 mg 내지 200 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제1 산은 약 10 mg 내지 약 100 mg, 약 15 mg 내지 약 50 mg, 약 20 mg 내지 약 40 mg, 약 20 mg 내지 약 30 mg, 또는 약 25 mg 내지 약 30 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제2 산은 비정질 고체 분산체 및/또는 약제학적 조성물 중에 5 mg 내지 400 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제2 산은 약 10 mg 내지 약 400 mg, 약 20 mg 내지 약 300 mg, 약 50 mg 내지 약 200 mg, 약 50 mg 내지 약 150 mg, 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 30 mg 내지 약 60 mg, 약 25 mg 내지 약 75 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 200 mg의 양으로 존재한다.

[0220] 친수성 고분자량 물질

[0221] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 비정질 고체 분산체 및/또는 약제학적 조성물은 친수성 고분자량 물질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질은 적어도 하나의 폴리비닐피롤리돈(포비돈)(예컨대, PVP-K30), 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체(코포비돈 또는 PVP-VA64, 예컨대, 상표명 콜리돈(Kollidon)® VA 64로 시판됨), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리스카라이드, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC 또는 하이프로멜로오스; 예컨대, HPMC-E5), 히드록시에틸 셀룰로오스(HEC), 히드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 폴리에틸렌 옥사이드, 히드록시프로필-β-시클로덱스트린(HP-β-CD), 설포부틸에테르-β-시클로덱스트린, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMC-AS-HF), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그래프트 공중합체(PVAc-PVCap-PEG, 예컨대, 상표명 솔루플러스(Soluplus)로 시판됨), 폴리스카라이드, 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질은 PVP, 코포비돈, 크로스포비돈, HPMC, 또는 이의 조합이다. 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질 HPMC 및 크로스포비돈을 포함한다. 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질은 HPMC 및 PVP를 포함한다. 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질은 HPMC 및 코포비돈을 포함한다. 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질은 코포비돈 및 크로스포비돈을 포함한다.

[0222] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 비정질 고체 분산체는 친수성 고분자량 물질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질은 적어도 하나의 폴리비닐피롤리돈(포비돈)(예컨대, PVP-K30), 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체(코포비돈 또는 PVP-VA64), 솔루플러스, 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리스카라이드, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC 또는 하이프로멜로오스; 예컨대, HPMC-E5), 히드록시에틸 셀룰로오스(HEC), 히드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 폴리에틸렌 옥사이드, 히드록시프로필-β-시클로덱스트린(HP-β-CD), 설포부틸에테르-β-시클로덱스트린, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMC-AS-HF), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그래프트 공중합체(PVAc-PVCap-PEG, 예컨대, 상표명 솔루플러스로 시판됨), 폴리스카라이드, 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 PVP, HPMC, 크로스포비돈, 크로스포비돈, 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 HPMC를 포함한다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 PVP를 포함한다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 크로스포비돈을 포함한다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 크로스포비돈을 포함한다.

[0223] 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질은 개시된 비정질 고체 분산체 및/또는 개시된 약제학적 조성물 중에 적어도 10 mg, 적어도 20 mg, 적어도 25 mg, 적어도 30 mg, 적어도 40 mg, 적어도 50 mg, 적어도 60 mg, 적어도 70 mg, 적어도 75 mg, 적어도 80 mg, 적어도 90 mg, 적어도 100 mg, 적어도 110 mg, 적어도 120 mg, 적어도 125 mg, 적어도 130 mg, 적어도 140 mg, 적어도 150 mg, 적어도 160 mg, 적어도 170 mg, 적어도 175 mg, 적어도 180 mg, 적어도 190 mg, 또는 적어도 200 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질

은 개시된 비정질 고체 분산체 및/또는 개시된 약제학적 조성물 중에 최대 30 mg, 최대 40 mg, 최대 50 mg, 최대 60 mg, 최대 70 mg, 최대 75 mg, 최대 80 mg, 최대 90 mg, 최대 100 mg, 최대 110 mg, 최대 120 mg, 최대 125 mg, 최대 130 mg, 최대 140 mg, 최대 150 mg, 최대 160 mg, 최대 170 mg, 최대 175 mg, 최대 180 mg, 최대 190 mg, 최대 200 mg, 최대 250 mg, 또는 최대 300 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질은 개시된 비정질 고체 분산체 및/또는 개시된 약제학적 조성물 중에 약 10 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 약 100 mg, 약 105 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 125 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 또는 약 250 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질은 개시된 비정질 고체 분산체 및/또는 개시된 약제학적 조성물 중에 10 mg 내지 1000 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질은 약 50 mg 내지 약 150 mg, 약 55 mg 내지 약 150 mg, 약 60 mg 내지 약 150 mg, 약 65 mg 내지 약 150 mg, 약 70 mg 내지 약 150 mg, 약 75 mg 내지 약 150 mg, 약 80 mg 내지 약 150 mg, 약 85 mg 내지 약 150 mg, 약 90 mg 내지 약 150 mg, 약 95 mg 내지 약 150 mg, 약 100 mg 내지 약 150 mg, 약 105 mg 내지 약 150 mg, 약 110 mg 내지 약 150 mg, 약 115 mg 내지 약 150 mg, 약 120 mg 내지 약 150 mg, 약 125 mg 내지 약 150 mg, 약 130 mg 내지 약 150 mg, 약 135 mg 내지 약 150 mg, 약 140 mg 내지 약 150 mg, 약 145 mg 내지 약 150 mg, 약 50 mg 내지 약 145 mg, 약 50 mg 내지 약 140 mg, 약 50 mg 내지 약 130 mg, 약 50 mg 내지 약 135 mg, 약 50 mg 내지 약 125 mg, 약 50 mg 내지 약 120 mg, 약 50 mg 내지 약 115 mg, 약 50 mg 내지 약 110 mg, 약 50 mg 내지 약 105 mg, 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 50 mg 내지 약 95 mg, 약 50 mg 내지 약 90 mg, 약 50 mg 내지 약 85 mg, 약 50 mg 내지 약 80 mg, 약 50 mg 내지 약 75 mg, 약 50 mg 내지 약 70 mg, 약 50 mg 내지 약 65 mg, 약 50 mg 내지 약 60 mg, 또는 약 50 mg 내지 약 55 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질은 20 mg 내지 500 mg, 20 mg 내지 400 mg, 20 mg 내지 300 mg, 25 mg 내지 250 mg, 30 mg 내지 200 mg, 50 mg 내지 200 mg, 50 mg 내지 150 mg, 50 mg 내지 125 mg, 75 mg 내지 200 mg, 75 mg 내지 150 mg, 100 mg 내지 125 mg, 또는 100 mg 내지 150 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질은 PVP, HPMC, 코포비돈, 크로스포비돈, 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 약 100 mg의 HPMC를 포함한다.

[0224]

일부 실시양태에서 이것으로 제한되는 것은 아니지만 약 1.0 mg, 1.5 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 4.0 mg, 5.0 mg, 6.0 mg, 6.5 mg, 7.0 mg, 7.5 mg, 8.0 mg, 8.5 mg, 9.0 mg, 9.5 mg, 10.0, 10.5 mg, 11.0 mg, 12.0 mg, 12.5 mg, 13.0 mg, 13.5mg, 14.0 mg, 14.5 mg, 15.0 mg, 15.5 mg, 16 mg, 16.5 mg, 17 mg, 17.5 mg, 18 mg, 18.5 mg, 19 mg, 19.5 mg, 20 mg, 20.5 mg, 21 mg, 21.5 mg, 22 mg, 22.5 mg, 23 mg, 23.5 mg, 24 mg, 24.5 mg, 25 mg, 25.5 mg, 26 mg, 26.5 mg, 27 mg, 27.5 mg, 28 mg, 28.5 mg, 29 mg, 29.5 mg, 30 mg, 30.5 mg, 31 mg, 31.5 mg, 32 mg, 32.5 mg, 33 mg, 33.5 mg, 36 mg, 36.5 mg, 37 mg, 37.5 mg, 38 mg, 38.5 mg, 39 mg, 39.5 mg, 40 mg, 40.5 mg, 41 mg, 41.5 mg, 42 mg, 42.5 mg, 43 mg, 43.5 mg, 44 mg, 44.5 mg, 45 mg, 45.5 mg, 46 mg, 46.5 mg, 47 mg, 47.5 mg, 48 mg, 48.5 mg, 49 mg, 49.5 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, 300 mg, 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 325 mg, 326 mg, 326.5 mg, 327 mg, 327.5 mg, 328 mg, 328.5 mg, 329 mg, 329.5 mg, 330 mg, 330.5 mg, 331 mg, 331.5 mg, 332 mg, 332.5 mg, 333 mg, 333.5 mg, 334 mg, 334.5 mg, 335 mg, 335.5 mg, 336 mg, 336.5 mg, 337 mg, 337.5 mg, 338 mg, 338.5 mg, 339 mg, 339.5 mg, 340 mg, 340.5 mg, 341 mg, 341.5 mg, 342 mg, 342.5 mg, 343 mg, 343.5 mg, 344 mg, 344.5 mg, 345 mg, 345.5 mg, 346 mg, 346.5 mg, 347 mg, 347.5 mg, 348 mg, 348.5 mg, 349 mg, 349.5 mg, 350 mg, 350.5 mg, 351 mg, 351.5 mg, 352 mg, 352.5 mg, 353 mg, 353.5 mg, 354 mg, 354.5 mg, 355 mg, 355.5 mg, 356 mg, 356.5 mg, 357 mg, 357.5 mg, 358 mg, 358.5 mg, 359 mg, 359.5 mg, 360 mg, 360.5 mg, 361 mg, 361.5 mg, 362 mg, 362.5 mg, 363 mg, 363.5 mg, 364 mg, 364.5 mg, 365 mg, 365.5 mg, 366 mg, 366.5 mg, 367 mg, 367.5 mg, 368 mg, 369.5 mg, 370 mg, 370.5 mg, 371 mg, 371.5 mg, 372 mg, 372.5 mg, 373 mg, 373.5 mg, 374 mg, 374.5 mg, 375 mg, 375.5 mg, 376 mg, 376.5 mg, 377 mg, 377.5 mg, 378 mg, 378.5 mg, 379 mg, 379.5 mg, 380 mg, 380.5 mg, 381 mg, 381.5 mg, 382 mg, 382.5 mg, 383 mg, 383.5 mg, 384 mg, 384.5 mg, 385 mg, 385.5 mg, 386 mg, 386.5 mg, 387 mg, 387.5 mg, 388 mg, 388.5 mg, 389 mg, 389.5 mg, 390 mg, 390.5 mg, 391 mg, 391.5 mg, 392 mg, 392.5 mg, 393 mg, 393.5 mg, 394 mg, 394.5 mg, 395 mg, 395.5 mg, 396 mg, 396.5 mg, 397 mg, 397.5 mg, 398 mg, 398.5 mg, 399 mg, 399.5 mg, 400 mg, 405 mg, 410 mg, 415 mg, 420 mg, 425 mg, 430 mg, 435 mg, 440 mg, 445 mg, 450 mg, 455

mg, 460 mg, 465 mg, 470 mg, 475 mg, 480 mg, 485 mg, 490 mg, 495 mg, 500 mg, 505 mg, 510 mg, 515 mg, 520 mg, 525 mg, 530 mg, 535 mg, 540 mg, 545 mg, 550 mg, 555 mg, 560 mg, 565 mg, 570 mg, 575 mg, 580 mg, 585 mg, 590 mg, 595 mg, 600 mg, 605 mg, 610 mg, 615 mg, 620 mg, 625 mg, 630 mg, 635 mg, 640 mg, 645 mg, 650 mg, 655 mg, 660 mg, 665 mg, 675 mg, 680 mg, 685 mg, 690 mg, 695 mg, 700 mg, 705 mg, 710 mg, 715 mg, 720 mg, 725 mg, 730 mg, 735 mg, 740 mg, 745 mg, 750 mg, 755 mg, 760 mg, 765 mg, 770 mg, 775 mg, 780 mg, 785 mg, 790 mg, 795 mg, 800 mg, 805 mg, 810 mg, 815 mg, 820 mg, 825 mg, 830 mg, 835 mg, 840 mg, 845 mg, 850 mg, 855 mg, 860 mg, 865 mg, 870 mg, 875 mg, 880 mg, 885 mg, 890 mg, 895 mg, 900 mg, 905 mg, 910 mg, 915 mg, 920 mg, 925 mg, 930 mg, 935 mg, 940 mg, 945 mg, 950 mg, 955 mg, 960 mg, 965 mg, 970 mg, 975 mg, 980 mg, 985 mg, 990 mg, 995 mg, 또는 1000 mg을 포함하는 약 1.0 mg 내지 약 1000 mg의 양으로 존재하는 친수성 고분자량 물질(예컨대 HPMC, PVP, 코포비돈, 또는 이의 혼합물)을 포함하는 조성물이 제공된다.

[0225] 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질은 비정질 고체 분산체의 총 중량의 5% 내지 80%의 양으로 개시된 비정질 고체 분산체 중에 존재한다. 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질은 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 10% 내지 약 60%, 약 30% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 60%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 40%, 약 25% 내지 약 35%, 약 28% 내지 약 32%, 약 25% 내지 약 30%, 또는 약 20% 내지 약 30%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질은 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 20% 내지 약 50%로 포함된다. 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질은 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 20% 내지 약 40%로 포함된다. 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질은 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 27%, 약 28%, 약 29%, 약 30%, 약 31%, 약 32%, 약 33%, 약 34%, 약 35%, 약 36%, 약 37%, 약 38%, 약 39%, 또는 약 40%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질은 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 28%의 양으로 존재한다.

[0226] 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질은 약제학적 조성물의 총 중량의 5% 내지 80%의 양으로 개시된 약제학적 조성물 중에 존재한다. 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질은 약제학적 조성물의 총 중량의 약 10% 내지 약 60%, 약 30% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 60%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 40%, 약 25% 내지 약 35%, 약 28% 내지 약 32%, 약 25% 내지 약 30%, 또는 약 20% 내지 약 30%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질은 약제학적 조성물의 총 중량의 약 20% 내지 약 50%로 포함된다. 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질은 약제학적 조성물의 총 중량의 약 20% 내지 약 40%로 포함된다. 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질은 약제학적 조성물의 총 중량의 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 27%, 약 28%, 약 29%, 약 30%, 약 31%, 약 32%, 약 33%, 약 34%, 약 35%, 약 36%, 약 37%, 약 38%, 약 39%, 또는 약 40%의 양으로 존재한다.

[0227] 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질은 부형제로서 개시된 약제학적 조성물 중에 존재한다. 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질은 약제학적 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%, 약 3 중량% 내지 약 8 중량%, 약 1 중량%, 약 2 중량%, 약 3 중량%, 약 5 중량%, 약 6 중량%, 약 7 중량%, 약 8 중량%, 약 9 중량% 또는 약 10% 중량%를 포함하는, 약 0.1 중량% 내지 약 20 중량%의 양으로 비정질 고체 분산체의 부형제로서 개시된 약제학적 조성물 중에 존재한다. 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질은 약제학적 조성물의 약 5 중량%의 양으로 비정질 고체 분산체의 부형제로서 개시된 약제학적 조성물 중에 존재한다.

[0228] 친수성 고분자량 물질은 저점도, 중간점도, 또는 고점도를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질의 점도는 20℃의 물 중에 2%에서 측정될 때 약 4.0 내지 6.0 cP이다. 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질의 점도는 20℃의 물 중에 2%에서 측정될 때 약 4.0 내지 6.0 cP이다. 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질의 점도는 20℃의 물 중에 2%에서 측정될 때 약 120 cP 미만이다. 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질의 점도는 20℃의 물 중에 2%에서 측정될 때 약 100 cP 내지 약 20,000 cP이다. 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질의 점도는 20℃의 물 중에 2%에서 측정될 때 약 4000 cP 미만이다. 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질의 점도는 20℃의 물 중에 2%에서 측정될 때 약 4000 cP 내지 약 100,000 cP이다.

[0229] 친수성 고분자량 물질은 입자 크기 분포를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질의 중간 직경은 500 μm 미만, 250 μm 미만, 150 μm 미만, 125 μm 미만, 100 μm 미만, 75 μm 미만, 50 μm 미만, 40 μm 미만, 30 μm 미만, 20 μm 미만, 또는 10 μm 미만이다. 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질의 중간 직경은 적어도 100 nm, 적어도 500 nm, 적어도 1 μm, 적어도 5 μm, 적어도 10 μm, 적어도 20 μm, 적어도 25 μm, 적어도 50 μm, 적어도 75 μm, 적어도 100 μm, 적어도 125 μm, 또는 적어도 150 μm이다. 일부 실시양태에서, 친수성 고분자량 물질의 중간 직경은 약 50 nm 내지 약 1000 μm, 약 100 nm 내지 약 500 μm, 약

1 μm 내지 250 μm , 약 1 μm 내지 약 200 μm , 약 1 μm 내지 약 150 μm , 또는 약 50 μm 내지 약 150 μm 이다.

[0230] **기타 부형제 및 첨가제**

[0231] 본 개시는 약제학적 조성물 및 이의 투여 방법에 관한 것으로, 약제학적 조성물은 API를 포함하는 비정질 고체 분산체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 하나 이상의 부형제 또는 첨가제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 API, 하나 이상의 산, 및 제1 산이 유기산인 제1산; 제2 산; 및 고분자량 물질을 포함한다. 일부 실시양태에서, API는 적어도 부분적으로 양성자화된다. 일부 실시양태에서, API는 염 또는 용매화물 형태이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 산은 2개의 유기산을 포함한다.

[0232] 기술된 약제학적 조성물에 사용될 수 있는 부형제 및 첨가제는 당업계에 공지된 첨가제를 포함한다. 이러한 첨가제는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 부착 방지제(점착 방지제, 활택제, 흐름 촉진제, 윤활제)(예컨대, 탈크, 스테아르산 마그네슘, 흙 실리카(카르보실(Carbosil), 에어로실(Aerosil)), 미분화된 실리카(실로이드(Syloid) 번호 FP 244, 그레이스 미국), 폴리에틸렌 글리콜, 계면활성제, 왁스, 스테아르산, 스테아르산 염, 스테아르산 유도체, 전분, 수소 첨가 식물성 오일, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 류신, PEG-4000 및 마그네슘라우릴 설페이트) 항응고제(예컨대, 아세틸화 모노글리세라이드), 소포제(예를 들어, 장쇄 알코올 및 실리콘 유도체), 항산화제(예컨대, BHT, BHA, 갈산, 프로필 갈레이트, 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 4-히드록시메틸-2,6-디-tert-부틸 페놀, 토코페롤 등), 결합제(접착제), 즉, 입자-입자 결합을 통해 분말화된 물질에 응집성을 부여하는 제제(예컨대, 매트릭스 결합제(건조 전분, 건조 당), 필름 결합제(PVP, 전분 페이스트, 셀룰로오스, 벤토나이트, 수크로오스), 화학적 결합제(예를 들어, 고분자 셀룰로오스 유도체, 예컨대 카르복시 메틸 셀룰로오스, 크로스포비돈(즉, 가교된 폴리비닐 N-피롤리돈), HPC, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC) 등, 당시럽, 옥수수 시럽, 수용성 폴리사카라이드(예컨대, 아카시아, 트라가칸트, 구아, 알기네이트 등), 젤라틴, 젤라틴 가수분해물, 한천, 수크로오스, 텍스트로오스, 비 셀룰로오식 결합제(예컨대, PVP, PEG, 비닐 피롤리돈 공중합체, 전호화 전분, 소르비톨, 글루코오스 등), 킬레이팅제(예컨대, EDTA 및 EDTA 염), 응고제(예컨대, 알기네이트) 착색제 또는 불투명화제(예컨대, 이산화티타늄, 식품 염료, 레이크(lake), 천연 식물성 착색제, 산화철, 실리케이트, 설페이트, 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄), 냉각제(예컨대, 할로젠화탄화수소(예컨대, 트리클로로에탄, 트리클로로에틸렌, 디클로로메탄, 플루오르트리클로로메탄), 디에틸에테르 및 액체 질소) 동결 보호제(예컨대, 트레할로스, 포스페이트, 젤라틴, 텍스트란, 만니톨 등), 희석제 또는 충전제(예컨대, 락토오스, 만니톨, 탈크, 스테아르산 마그네슘, 염화나트륨, 염화칼륨, 시트르산, 분무 건조된 락토오스, 가수분해된 전분, 직접 압축 가능한 전분, 미세결정질 셀룰로오스(MCC), 셀룰로오식, 소르비톨, 수크로오스, 수크로오스 기재 물질, 황산칼슘, 제이인산칼슘 및 텍스트로오스 봉해제 또는 초 봉해제(예컨대, 크로스카르멜로스 나트륨, 전분, 전분 유도체, 점토, 검, 셀룰로오스, 셀룰로오스 유도체, 알기네이트, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 나트륨 전분 글리콜레이트 및 미세결정질 셀룰로오스), 수소 결합제(예컨대, 산화마그네슘), 향미제 또는 탈감작제(desensitizer), (예컨대, 분무 건조된 향료, 정유 및 에틸 바닐린), 이온 교환수지(예컨대, 스티렌/디비닐 벤젠 공중합체, 및 4차 암모늄 화합물), 가소제(예컨대, 폴리에틸렌 글리콜, 시트레이트 에스테르(예컨대, 트리에틸 시트레이트, 아세틸 트리에틸 시트레이트, 아세틸트리부틸 시트레이트), 아세틸화 모노글리세라이드, 글리세린, 트리아세틴, 프로필렌 글리콜, 프탈레이트 에스테르(예컨대, 디에틸 프탈레이트, 디부틸 프탈레이트), 피마자유, 소르비톨 및 디부틸 세케이트), 보존제, 파라벤, 페놀, 벤질 알코올, 및 4차 암모늄 화합물), 용매(예컨대, 알코올, 케톤, 에스테르, 염소화 탄화수소 및 물) 천연 감미료(예컨대, 말토오스, 수크로오스, 글루코오스, 소르비톨, 글리세린 및 텍스트린), 및 인공 감미료(예컨대, 아스파탐, 사카린 및 사카린 염)를 포함하는 감미료 및 증점제(점도 조절제, 증점제)(예컨대, 당, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오식, 중합체 및 알기네이트)를 포함한다.

[0233] 첨가제는 또한 단백질(예컨대, 콜라겐, 젤라틴, 제인(Zein), 글루텐, 홍합 단백질(mussel protein), 지단백질), 탄수화물(예컨대, 알기네이트, 카라기난, 셀룰로오스 유도체, 펙틴, 전분, 키토산), 검(예컨대, 크산탄 검, 아라비아 검), 경랍(spermaceti), 천연 또는 합성 왁스, 카르누아바 왁스, 지방산(예컨대, 스테아르산, 히드록시스테아르산), 지방 알코올, 당, 셀락, 예컨대 당(예컨대, 락토오스, 수크로오스, 텍스트로오스) 또는 전분 기재의 것, 폴리사카라이드 기재 중합체(예컨대, 말토덱스트린 및 말토덱스트린 유도체, 텍스트레이트, 시클로덱스트린 및 시클로덱스트린 유도체), 셀룰로오식 기재 중합체(예컨대, 미세결정질 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 니트레이트, 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로오스 아세테이트, 트리멜리테이트, 카르복시메틸에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 프탈레이트), 무기물(예컨대, 인산이칼슘, 히드

록시아파타이트, 인산삼칼슘, 탈크 및 티타니아), 폴리올(예컨대, 만니톨, 자일리톨 및 소르비톨 폴리에틸렌 글리콜 에스테르) 및 중합체(예컨대, 알기네이트, 폴리(락타이드 코글리콜라이드), 젤라틴, 가교 결합된 젤라틴 및 한천)과 같은 물질을 포함할 수 있다.

[0234] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 하나 이상의 보존제를 포함한다. 보존제에는 항미생물제, 항산화제 및 무균성을 향상시키는 제제가 포함될 수 있다. 예시적인 보존제는 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화히드록시아니솔(BHA), 부틸화히드록시톨루엔(BHT), 프로필 갈레이트, 시트르산, EDTA 및 그의 염, 에리트로브산, 푸마르산, 말산, 프로필 갈레이트, 아스코르브산나트륨, 중황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨, 과라벤(예컨대 메틸과라벤, 에틸과라벤, 프로필과라벤, 부틸과라벤 및 이들의 염), 벤조산, 벤조산나트륨, 소르브산칼륨, 바닐린 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 비정질 고체 분산체 조성물 또는 약제학적 조성물은 항산화제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항산화제는 α-토코페롤 아세테이트, 아세톤 중아황산나트륨, 아세틸시스테인, 아스코르브산, 비타민 E, 아스코르빌 팔미테이트, BHA, BHT, 시스테인, 시스테인 히드로클로라이드, d-α-토코페롤(천연 또는 합성), 디티오프레이톨, 모노티오글리세롤, 노르디히드로구아아레트산, 프로필 갈레이트, 중아황산나트륨, 포름알데히드 설폭실산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨, 티오황산나트륨, 티오우레아, 또는 토코페롤을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항산화제 또는 항산화제의 혼합물은 고체 분산체의 일부로 포함된다. 예시적인 항산화제는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 BHT, BHA, 갈산, 프로필 갈레이트, 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 4히드록시메틸-2,6-디-tert-부틸 페놀, 및 토코페롤을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약 0.001 중량% 내지 약 10 중량%의 보존제(예컨대, 항산화제)를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 보존제 또는 항산화제의 중량 퍼센트는 약 0.001 % 내지 약 0.01 %, 약 0.001 % 내지 약 0.1 %, 약 0.001 % 내지 약 1 %, 약 0.001 % 내지 약 5 %, 약 0.001 % 내지 약 10 %, 약 0.01 % 내지 약 1 %, 약 0.01 % 내지 약 5 %, 약 0.01 % 내지 약 10 %, 약 0.1 % 내지 약 1 %, 약 0.1 % 내지 약 2 %, 약 0.1 % 내지 약 3 %, 약 0.1 % 내지 약 4 %, 약 0.1 % 내지 약 5 %, 약 0.1 % 내지 약 6 %, 약 0.1 % 내지 약 7 %, 약 0.1 % 내지 약 8 %, 약 0.1 % 내지 약 10 %, 약 1 % 내지 약 2 %, 약 1 % 내지 약 5 %, 약 1 % 내지 약 6 %, 약 1 % 내지 약 7 %, 약 1 % 내지 약 8 %, 또는 약 1 % 내지 약 10 %이다.

[0235] 일부 실시양태에서, 부형제 또는 첨가제는 충전제, 결합제, 붕해제, 윤활제, 흡착제, 산 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 충전제 및/또는 결합제는 미세결정질 셀룰로오스, 크로스포비돈, 락토오스, 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 붕해제는 미세결정질 셀룰로오스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산 마그네슘(MgSt로 약칭함)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 산은 타르타르산과 같은 유기산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 흡착제는 실리카이다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 미세결정질 셀룰로오스, 락토오스, 크로스포비돈, 스테아르산 마그네슘, 이산화규소, 유기산, 또는 이의 조합을 포함한다.

[0236] 일부 실시양태에서, 부형제 대 API의 중량비는 약 0.1:1 내지 약 10:1이다.

[0237] 일부 실시양태에서, 부형제 대 API의 중량비는 약 0.5:1 내지 약 5:1, 약 0.5:1 내지 약 4:1, 약 0.5:1 내지 약 3:1, 약 0.6:1 내지 약 4:1, 약 0.7:1 내지 약 3:1, 약 0.8:1 내지 약 2:1, 약 0.9:1 내지 약 1.1:1, 약 1:1 내지 약 3:1, 약 1:1 내지 약 4:1, 약 1:1 내지 약 5:1, 또는 약 1:1 내지 약 6:1이다.

[0238] 주어진 성분은 종종 해당 분야의 다른 실무자에 의해 상이하게 분류되거나, 임의의 여러 다른 기능에 일반적으로 사용되거나, 조성물 내의 수준에 따라 상이한 기능을 가질 수 있기 때문에, 통상적인 사용에서 상기 열거된 성분들 간에 상당한 중복이 존재함을 이해하여야 한다. 따라서, 상기 열거된 성분은 단지 본 발명의 조성물에 포함될 수 있는 성분의 유형에 대한 비제한적인 예시로 간주되어야 한다.

[0239] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 비정질 고체 분산체는 API, 계면활성제, 비이온성 친수성 중합체, 및 임의로 흡착제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 고분자 비이온성 계면활성제 및 인지질로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 고분자 비이온성 계면활성제는 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜의 블록 공중합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 고분자 비이온성 계면활성제는 폴록사머 188이다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 하나 이상의 인지질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 하나 이상의 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜세린, 플라스말로겐, 스펅고미엘린, 및 포스파티드산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 레시틴을 포함한다.

[0240] 비이온성 친수성 중합체

[0241] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 비정질 고체 분산체는 비이온성 친수성 중합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 비이온성 친수성 중합체는 올리고사카라이드, 폴리사카라이드, 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체(코

포비돈), 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리사카라이드, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC 또는 하이프로멜로오스), 히드록시에틸 셀룰로오스(HEC), 히드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 폴리에틸렌 옥시드, 히드록시프로필- β -시클로덱스트린(HP- β -CD), 설포부틸에테르- β -시클로덱스트린, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그라프트 공중합체(PVAc-PVCap-PEG), 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 비이온성 친수성 중합체는 HPMC, 코포비돈, PVP, HP- β -CD, PVA, HPMCAS, PVAc-PVCap-PEG, 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 비이온성 친수성 중합체는 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 5% 내지 약 70%로 포함된다. 일부 실시양태에서, 비이온성 친수성 중합체는 비정질 고체 분산체 총 중량의 약 5% 내지 약 60%, 약 5% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 40%, 약 20% 내지 약 40%, 또는 약 20% 내지 약 30%로 포함된다.

[0242] 흡착제

[0243] 본원에 기술된 비정질 고체 분산체는 흡착제를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 개시된 비정질 고체 분산체는 API, 하나 이상의 산, 흡착제 및 친수성 고분자량 물질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 기술된 약제학적 조성물의 부형제 또는 첨가제는 흡착제를 포함한다. 흡착제는 고체, 다공성 또는 초 다공성(super porous) 흡착 물질일 수 있다. 이들은 구조 내에 다수의 마이크로 또는 나노 기공을 포함할 수 있으며, 그 결과 예를 들어 $500 \text{ m}^2/\text{g}$ 보다 큰 매우 큰 표면적을 초래한다. 예시적인 흡착제는 제한함이 없이 이산화규소, 활성탄, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 규조토, 미세결정질 셀룰로오스(MCC), 규화 미세결정질 셀룰로오스(SMCC), 탈크, 가교된 포비돈, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 전분, 및 또한 당 또는 당 알코올 예컨대 소르비톨, 만니톨, 락토오스, 시클로덱스트린, 및 말토덱스트린을 포함한다. 일부 실시양태에서, 흡착제는 이산화규소이다.

[0244] 일부 실시양태에서, 이산화규소와 같은 흡착제는 본원에 기술된 약제학적 조성물 중에 적어도 5 mg, 적어도 10 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 190 mg, 또는 200 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 흡착제는 약 10 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 225 mg, 또는 250 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 흡착제는 300 mg, 250 mg, 225 mg, 200 mg, 175 mg, 150 mg, 125 mg, 100 mg, 90 mg, 80 mg, 75 mg, 60 mg, 55 mg, 50 mg, 또는 25 mg 이하의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 흡착제는 약 0.1 mg 내지 약 500 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 흡착제는 약 0.1 mg, 약 0.2 mg, 약 0.5 mg, 약 1 mg, 또는 약 2 mg, 약 1 mg 내지 약 5 mg, 약 10 mg, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 또는 약 200 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 흡착제는 약 1 mg 내지 약 50 mg, 약 1 mg 내지 약 20 mg, 약 1 mg 내지 약 10 mg, 또는 약 1 mg 내지 약 5 mg의 양으로 존재한다.

[0245] 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 과립화되고 여분의 과립 첨가제와 함께 약제학적 조성물에 혼입된다. 일부 실시양태에서, 이산화규소는 여분의 과립 첨가제(extra-granular additive)로서 비정질 고체 분산체 외부에 존재한다. 일부 실시양태에서, 이산화규소는 비정질 고체 분산체에 존재할 뿐만 아니라 추가 과립 첨가제이다.

[0246] 일부 실시양태에서, 이산화규소와 같은 흡착제는 개시된 비정질 고체 분산체 중에 존재한다. 일부 실시양태에서, 흡착제는 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 1% 내지 약 50%로 포함된다. 일부 실시양태에서, 흡착제는 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 1% 내지 약 40%, 약 1% 내지 약 30%, 약 1% 내지 약 25%, 약 1% 내지 약 20%, 약 1% 내지 약 15%, 약 1% 내지 약 10%, 약 5% 내지 약 40%, 약 5% 내지 약 25%, 약 5% 내지 약 20%, 약 5% 내지 약 15%, 또는 약 5% 내지 약 10%로 포함된다.

[0247] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 흡착제는 중간 직경이 1-1000 nm이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 흡착제는 약 1 nm 내지 약 750 nm, 약 1 nm 내지 약 500 nm, 약 1 nm 내지 약 250 nm, 약 1 nm 내지 약 150 nm, 약 1 nm 내지 약 100 nm, 약 1 nm 내지 약 50 nm, 약 1 nm 내지 약 25 nm, 약 10 nm 내지 약 500 nm, 약 10 nm 내지 약 250 nm, 약 10 nm 내지 약 150 nm, 약 10 nm 내지 약 100 nm, 약 10 nm 내지 약 50 nm, 약 10 nm 내지 약 25 nm, 약 50 nm 내지 약 500 nm, 약 50 nm 내지 약 250 nm, 약 50 nm 내지 약 150 nm, 약 50 nm 내지 약 100 nm, 또는 약 25 nm 내지 약 50 nm의 중간 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 흡착제는 약 100 nm 내지 약 1000 nm, 약 100 nm 내지 약 750 nm, 약 200 nm 내지 약 1000 nm, 약 200 nm 내지 약 750 nm, 약 500 nm 내지 약 1000 nm, 또는 약 500 nm 내지 약 750 nm의 중간 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에

기술된 흡착제는 1000 nm 초과와 중간 직경을 갖는다.

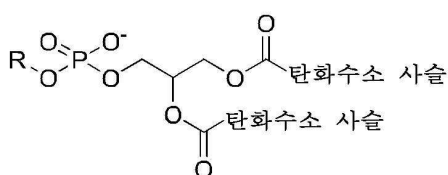
[0248] 계면활성제

[0249] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 약제학적 조성물은 API(예컨대 팔보시클립 또는 네라티닙, 또는 이의 염 또는 용매화물), 친수성 중합체, 및 계면활성제를 포함한다. 일부 실시양태에서, API, 친수성 중합체, 및 계면활성제는 비정질 고체 분산체로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 고분자 비이온성 계면활성제 및 인지질로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 소수성 기(일반적으로 탄화수소 사슬) 및 친수성 기를 포함하는 화합물 또는 화합물의 혼합물이다. 이들은 용해도 증강제, 생체이용률 증강제, 안정성 증강제, 항산화제 및 유화제를 포함하는 하나 이상의 역할을 수행할 수 있다. 계면활성제의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 인지질, 지방산의 수크로오스 에스테르, 폴리옥실 스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 수소 첨가 피마자유, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 글리콜, 소르비탄 세스퀴올레이트, 소르비탄 트리올레이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노라우레이트, 폴리소르베이트, 글리세틸 모노스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 도데실 설페이트, 라우로마크로콜 아를라솔브(Arlasolve), 폴록사머, 라브라필(Labrafil), 라브라솔(Labrasol), 트윈 80, 토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트(간단히 TPGS 또는 비타민 E TPGS) 등을 포함한다.

[0250] 일부 실시양태에서, 본 개시에서 사용된 계면활성제는 비이온성 계면활성제일 수 있다. 비이온성 계면활성제는 그의 헤드에 하전된 기가 없다. 예시적인 비이온성 계면활성제는 제한함이 없이 지방 알코올, 세틸 알코올, 스테아릴 알코올, 세토스테아릴 알코올 및 올레일 알코올을 포함한다. 예시적인 비이온성 계면활성제는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 폴리에틸렌 글리콜 알킬 에테르(예컨대 옥타에틸렌 글리콜 모노도데실 에테르, 펜타에틸렌 글리콜 모노도데실 에테르), 폴리프로필렌 글리콜 알킬 에테르, 글루코시드 알킬 에테르(예컨대 데실 글루코시드, 라우릴 글루코시드, 옥틸 글루코시드), 폴리에틸렌 글리콜 옥틸페닐 에테르(예컨대 트리톤(Triton) X-100), 폴리에틸렌 글리콜 알킬페닐 에테르(예컨대 노녹시놀-9), 글리세롤 알킬 에스테르(예컨대 글리세틸 라우레이트), 폴리옥시에틸렌 글리콜 소르비탄 알킬 에스테르(예컨대 폴리소르베이트), 소르비탄 알킬 에스테르(예컨대 Spans), 코카미드 MEA, 코카미드 DEA, 도데실디메틸아민 옥시드, 폴리에틸렌 글리콜과 폴리프로필렌 글리콜의 블록 공중합체(예컨대 폴록사머), 폴리옥시알킬레이트드 탈로우 아민(POEA: polyethoxylated tallow amine) 및 토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트(간단히 TPGS 또는 비타민 E TPGS)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 폴리옥시알킬렌 단위와 같은 2 이상의 반복 단위를 포함한다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 비이온성 계면활성제이다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 폴리에틸렌 글리콜과 폴리프로필렌 글리콜의 블록 공중합체이다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 폴록사머 188과 같은 폴록사머이다.

[0251] 일부 실시양태에서, 비이온성 계면활성제는 약 1000 내지 약 100,000 Da, 2000 내지 약 20,000 Da, 약 4000 내지 약 15,000 Da, 약 6000 내지 약 12,000 Da, 또는 약 7000 내지 약 10,000 Da의 수 평균 분자량을 갖는다. 일부 실시양태에서, 비이온성 계면활성제는 약 7000 내지 약 10,000 Da의 수 평균 분자량을 갖는다. 일부 실시양태에서, 비이온성 계면활성제는 약 30 중량% 내지 약 99 중량%, 약 50 중량% 내지 약 95 중량%, 약 60 중량% 내지 약 95 중량%, 약 75 중량% 내지 약 90 중량%, 또는 약 80 중량% 내지 약 85 중량%의 에틸렌 글리콜 함량을 갖는다. 일부 실시양태에서, 비이온성 계면활성제는 약 80 중량% 내지 약 85 중량%의 에틸렌 글리콜 함량을 갖는다.

[0252] 일부 실시양태에서, 계면활성제는 지방산, 인지질, 스펅고지질, 사카로지질, 폴리케타이드, 스테롤 지질, 프레놀 지질 등으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 인지질은 포스페이트 기가 결합된 글리세롤 및 2개의 지방산으로 구성된다. 인지질에 대한 당업계의 다른 용어는 글리세로인지질, 포스포글리세라이드, 디아실글리세라이드 등을 포함한다. 포스페이트 기는 변형되지 않거나(즉, 하기 R=H 구조에서) 또는 단순 유기 분자, 예컨대 이것으로 제한되는 것은 아니지만 콜린, 에탄올아민 또는 세린에 결합에 의해 변형될 수 있다(즉, 하기 R≠H 구조에서). 인지질은 탄화수소 사슬에 대하여 하나 이상에서 치환하여 더 변형될 수 있다.

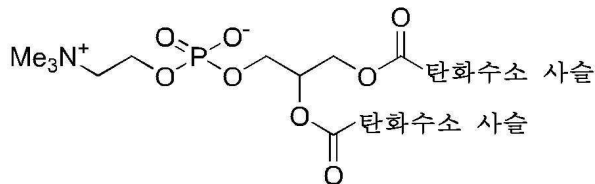


[0253]

[0254] 일부 실시양태에서, 인지질은 글리세로인지질, 스펡고지질, 및/또는 인지질 유도체로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 글리세로인지질은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 포스파티딜콜린, 포스파티딜 에탄올아민, 포스파티딜 에탄올아민, 포스파티딜세린, 포스파티딜 글리세롤, 디포스파티딜글리세롤, 포스파티딜이노시톨, 및 이의 혼합물을 포함한다. 본 발명에 따른 인지질 유도체는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 디올레오일포스파티딜콜린, 디미리스토일포스파티딜콜린, 디펜타데아노일포스파티딜콜린, 디라우로일포스파티딜콜린, 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 디스테아로일포스파티딜콜린(DSPC), 디아라키도닐포스파티딜콜린(DAPC), 디올레오일포스파티딜 에탄올아민, 디팔미토일포스파티딜에탄올아민(DPPE), 및 디스테아로일포스파티딜에탄올아민(DSPE), 디스테아로일포스파티딜글리세롤(DSPG), 포스파티딜이노시톨, 디팔미토일포스파티드산(DPPA), 디스테아로일포스파티드산(DSPA), 등, 및 이의 혼합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인지질은 중량으로 적어도 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%의 포스파티딜콜린을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인지질은 80% 초과와 포스파티딜콜린을 포함한다.

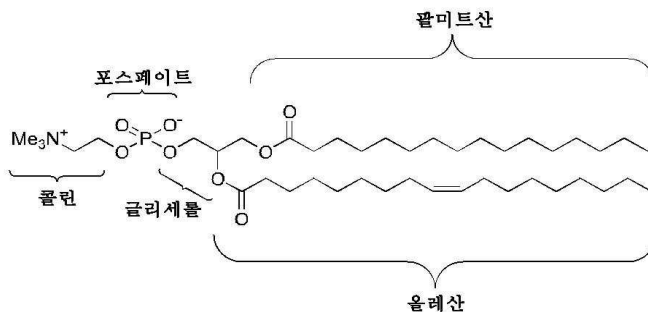
[0255] 일부 실시양태에서, 인지질은 약제학적 조성물 및/또는 비정질 고체 분산체중에 약 25 mg 내지 약 200 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 인지질은 약 50 mg 내지 150 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 인지질은 약제학적 조성물의 총 중량의 2.5%-20%로 포함된다. 일부 실시양태에서, 인지질은 약제학적 조성물의 총 중량의 5%-17%로 포함된다. 일부 실시양태에서, 인지질은 80% 초과와 포스파티딜콜린을 포함한다.

[0256] 포스파티딜콜린은 콜린 기($\text{Me}_3\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$)가 포스페이트 기에 결합된 인지질을 지칭할 수 있다.



[0257]

[0258] 포스파티딜콜린의 비제한적인 예는 하기에 나타낸 바와 같은 1-올레오일-2-팔미토일-포스파티딜 콜린이다:



[0259]

[0260] 일부 실시양태에서, 계면 활성제는 인지질이다. 일부 실시양태에서, 인지질은 포스파티딜콜린이다. 일부 실시양태에서, 인지질은 포스파티딜콜린을 포함하는 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 레시틴이다. 일부 실시양태에서, 레시틴은 포스파티딜콜린으로 구성된다. 일부 실시양태에서, 레시틴은 25% 초과와 포스파티딜콜린을 함유한다. 일부 실시양태에서, 레시틴은 80% 초과와 포스파티딜콜린을 함유한다. 일부 실시양태에서, 포스파티딜콜린은 계란 유래이다. 일부 실시양태에서, 포스파티딜콜린은 대두 유래이다.

[0261] 일부 실시양태에서, 계면활성제는 레시틴이다. 레시틴의 USP 40 정의는 "주로 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티리노시톨, 및 포스파티드산으로 구성된 아세톤 불용성 포스파티드의 복합 혼합물이며, 식물성 원유로부터 분리된 것으로서 트리글리세라이드, 지방산, 및 탄수화물과 같은 다양한 양의 기타 물질과 함께 존재하는 것"이다. 일부 실시양태에서, 레시틴은 인지질의 혼합물이다. 레시틴은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 달걀, 대두, 우유, 해양 공급원, 평지씨, 목화씨 및 해바라기를 포함하는 다양한 공급원으로부터 분리될 수 있다. 일부 실시양태에서, 개시된 비정질 고체 분산체 및/또는 약제학적 조성물에 사용되는 레시틴은 난황으로부터 분리된다.

[0262] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 약제학적 조성물은 API, 친수성 중합체, 및 계면활성제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 약제학적 조성물은 API, 친수성 중합체, 및 인지질 또는 폴록사머를 포함한다. 일부

실시양태에서 API는 팔보시클립 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시양태에서, API는 팔보시클립이다. 일부 실시양태에서, API는 팔보시클립의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시양태에서 API는 네라티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 예컨대 네라티닙 말레이트이다. 일부 실시양태에서 API는 네라티닙이다. 일부 실시양태에서 API는 네라티닙 말레이트이다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 본원에 개시된 비정질 고체 분산체 및/또는 약제학적 조성물 중에 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 225 mg, 또는 250 mg 이상의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 본원에 개시된 비정질 고체 분산체 및/또는 약제학적 조성물 중에 25 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 300 mg, 또는 500 mg 이하의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 본원에 개시된 비정질 고체 분산체 및/또는 약제학적 조성물 중에 약 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 225 mg, 또는 250 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 50 mg 내지 500 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 75 mg 내지 300 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 100 mg 내지 200 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 125 mg 내지 175 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 폴록사머 또는 레시틴과 같은 인지질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 폴록사머와 같은 고분자 비이온성 계면활성제이다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 레시틴과 같은 인지질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 약제학적 조성물은 하나 이상의 흡착제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 약제학적 조성물은 하나 이상의 기타 첨가제를 더 포함한다. 일부 실시양태에서, 기타 첨가제는 유기산 및 무기산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 기타 첨가제는 항산화제를 포함한다.

[0263] 일부 실시양태에서, 계면활성제(예컨대, 고분자 비이온성 계면활성제 또는 인지질)은 본원에 개시된 비정질 고체 분산체 및/또는 약제학적 조성물 중에 이것으로 제한되는 것은 아니지만 약 1.0 mg, 1.5 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 4.0 mg, 5.0 mg, 6.0 mg, 6.5 mg, 7.0 mg, 7.5 mg, 8.0 mg, 8.5 mg, 9.0 mg, 9.5 mg, 10.0, 10.5 mg, 11.0 mg, 12.0 mg, 12.5 mg, 13.0 mg, 13.5 mg, 14.0 mg, 14.5 mg, 15.0 mg, 15.5 mg, 16 mg, 16.5 mg, 17 mg, 17.5 mg, 18 mg, 18.5 mg, 19 mg, 19.5 mg, 20 mg, 20.5 mg, 21 mg, 21.5 mg, 22 mg, 22.5 mg, 23 mg, 23.5 mg, 24 mg, 24.5 mg, 25 mg, 25.5 mg, 26 mg, 26.5 mg, 27 mg, 27.5 mg, 28 mg, 28.5 mg, 29 mg, 29.5 mg, 30 mg, 30.5 mg, 31 mg, 31.5 mg, 32 mg, 32.5 mg, 33 mg, 33.5 mg, 36 mg, 36.5 mg, 37 mg, 37.5 mg, 38 mg, 38.5 mg, 39 mg, 39.5 mg, 40 mg, 40.5 mg, 41 mg, 41.5 mg, 42 mg, 42.5 mg, 43 mg, 43.5 mg, 44 mg, 44.5 mg, 45 mg, 45.5 mg, 46 mg, 46.5 mg, 47 mg, 47.5 mg, 48 mg, 48.5 mg, 49 mg, 49.5 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 455 mg, 460 mg, 465 mg, 470 mg, 475 mg, 480 mg, 485 mg, 490 mg, 495 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 또는 1000 mg을 포함하는 약 1.0 mg 내지 약 1000 mg의 양으로 존재한다.

[0264] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 약제학적 조성물 및/또는 비정질 고체 분산체는 API, 친수성 중합체 및 계면활성제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 계면활성제(예컨대, 고분자 비이온성 계면활성제 또는 인지질)는 본원에 기술된 조성물의 총 중량의 0.1%-50%로 포함된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 비정질 고체 분산체이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약제학적 조성물이다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 조성물의 총 중량의 1%-30%로 포함된다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 조성물의 총 중량의 5%-20%로 포함된다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 조성물의 총 중량의 10%-17%로 포함된다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 조성물의 총 중량의 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 또는 약 20%로 포함된다. 일부 실시양태에서, 친수성 중합체 대 계면활성제(예컨대, 고분자 비이온성 계면활성제 또는 인지질)의 중량비는 적어도 0.75:1, 적어도 1:1, 적어도 1.1:1, 적어도 1.2:1, 적어도 1.3:1, 적어도 1.4:1, 적어도 1.5:1, 또는 적어도 2:1이다.

[0265] 본원에서 제공된 조성물은 단위 제형 또는 다중 제형일 수 있다. 본원에서 사용된 바의 단위 제형은 인간 또는 비인간 동물 대상에 투여하기에 적합하고 개별적으로 포장된 물리적으로 분리된 단위를 지칭한다. 각각의 단위 용량은 필요한 약제학적 담체 또는 부형제와 연관하여 원하는 치료 효과를 생성하기에 충분한 소정량의 활성 성분(들)을 함유할 수 있다. 단위 제형의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 개별 포장된 정제 및 캡슐을 포

함한다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 캡슐로서 투여된다.

[0266] 조성물은 또한 즉시-, 지연(delayed)-, 연장(extended)-, 연기(prolonged), 지속(sustained)-, 박동(pulsatile)-, 제어(controlled)-, 연장, 가속(accelerated)- 및 급속(fast)-, 표적(targeted)-, 프로그램화-방출, 및 위 정체(gastric retention) 제형을 포함하는 변형 방출 제형으로서 제제화될 수도 있다. 이들 제형은 공지된 방법 및 기술에 따라 제조될 수 있다(참조, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra; Modified-Release Drug Delivery Technology, Rathbone et al., Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: New York, N.Y., 2002; Vol. 126], 이들 전체는 참조로 본원에 포함된다).

[0267] **약제학적 조성물**

[0268] 본원에 개시된 것은 API를 포함하는 비정질 고체 분산체를 포함하는 약제학적 조성물이다. 일부 실시양태에서, API는 팔보시클립 또는 이의 염 또는 용매화물이다. 일부 실시양태에서, API는 팔보시클립이고, 여기서 팔보시클립은 적어도 부분적으로 양성자화된 것이다. 일부 실시양태에서, API는 네라티닙 또는 이의 염 또는 용매화물이다. 일부 실시양태에서, API는 네라티닙이고, 여기서 네라티닙은 적어도 부분적으로 양성자화된 것이다. 일부 실시양태에서, API는 표 A에 열거된 것이다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 약제학적 조성물의 최대 99 중량%, 최대 90 중량%, 최대 85 중량%, 최대 80 중량%, 최대 75 중량%, 최대 70 중량%, 최대 65 중량%, 최대 60 중량%, 최대 55 중량%, 최대 50 중량%, 최대 45 중량%, 또는 최대 40 중량%로 포함된다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 약제학적 조성물의 10 중량% 내지 90 중량%, 20 중량% 내지 90 중량%, 30 중량% 내지 90 중량%, 40 중량% 내지 90 중량%, 50 중량% 내지 90 중량%, 60 중량% 내지 90 중량%, 70 중량% 내지 90 중량%, 80 중량% 내지 90 중량%, 30 중량% 내지 80 중량%, 40 중량% 내지 80 중량%, 50 중량% 내지 80 중량%, 60 중량% 내지 80 중량%, 20 중량% 내지 90 중량%, 20 중량% 내지 80 중량%, 20 중량% 내지 70 중량%, 20 중량% 내지 60 중량%, 또는 20 중량% 내지 50 중량%로 포함된다.

[0269] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 약제학적 조성물의 총 중량의 약 50% 내지 약 95%의 양의 비정질 고체 분산체; 약제학적 조성물의 총 중량의 약 1% 내지 약 12% 양의 미세결정질 셀룰로오스; 약제학적 조성물의 총 중량의 약 0.2% 내지 약 5% 양의 스테아르산 마그네슘; 약제학적 조성물의 총 중량의 약 0.2% 내지 약 5% 양의 실리카; 및 약제학적 조성물의 총 중량의 약 5% 내지 약 20% 양의 유기산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 약제학적 조성물의 총 중량의 약 70% 내지 약 80%로 포함되는 비정질 고체 분산체; 약제학적 조성물의 총 중량의 약 5% 내지 약 6% 양의 미세결정질 셀룰로오스; 약제학적 조성물의 총 중량의 약 4.5% 내지 약 5.5% 양의 크로스포비돈; 약제학적 조성물의 총 중량의 약 0.5% 내지 약 1.5% 양의 스테아르산 마그네슘; 약제학적 조성물의 총 중량의 약 0.5% 내지 약 1.5% 양의 실리카; 및 약제학적 조성물의 총 중량의 약 11% 내지 약 13% 양의 유기산을 포함한다.

[0270] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 약제학적 조성물은 팔보시클립 또는 이의 염 또는 용매화물, 메탄설폰산, 타르타르산, 및 HPMC로부터 선택된 하나 이상의 부형제를 포함하는 비정질 고체 분산체; 미세결정질 셀룰로오스; 크로스포비돈; 스테아르산 마그네슘; 실리카; 및 산(예컨대 타르타르산)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 팔보시클립은 적어도 부분적으로 양성자화된다. 일부 실시양태에서, 팔보시클립의 염은 팔보시클립 메실레이트이다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 약제학적 조성물의 총 중량의 약 60% 내지 약 90%로 포함된다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 약제학적 조성물의 총 중량의 약 75.7%로 포함된다. 일부 실시양태에서, 팔보시클립 또는 이의 염 또는 용매화물은 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 30% 내지 약 40%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 팔보시클립 또는 이의 염 또는 용매화물은 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 35.5%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 팔보시클립의 메실레이트 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 비정질 분산체의 총 중량의 약 5% 내지 약 15%, 약 2% 내지 약 10%, 또는 약 2% 내지 약 15%의 양으로 메탄설폰산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 비정질 분산체의 총 중량의 약 7.6%의 양으로 메탄설폰산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 비정질 분산체의 총 중량의 약 20% 내지 약 40% 또는 약 25% 내지 약 30%의 양으로 타르타르산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 비정질 분산체의 총 중량의 약 28.4%의 양으로 타르타르산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 비정질 분산체의 총 중량의 약 20% 내지 약 40% 또는 약 25% 내지 약 30%의 양으로 친수성 고분자량 물질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 비정질 분산체의 총 중량의 약 28.4%의 양으로 HPMC를 포함한다. 일부 실시양태에서, 미세결정질 셀룰로오스는 약제학적 조성물의 총 중량의 약 1% 내지 약 10%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 미세결정질 셀룰로오스는 약제학적 조성물의 총 중량의 약 5.5%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 크로스포비돈은 약제학적 조성물의 총 중량의 약 1% 내지 약 10%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 크로스포비돈은 약제학적 조성물의 총 중량의 약 5%의 양으로 존재한다.

로 존재한다. 일부 실시양태에서, 스테아르산 마그네슘은 약제학적 조성물의 총 중량의 약 0.1% 내지 약 5%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 스테아르산 마그네슘은 약제학적 조성물의 총 중량의 약 1%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 실리카는 약제학적 조성물의 총 중량의 약 0.1% 내지 약 5%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 실리카는 약제학적 조성물의 총 중량의 약 1%의 양으로 존재한다.

[0271] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 약제학적 조성물은 팔보시클립, 메탄설폰산, 타르타르산, HPMC, 미세결정질 셀룰로오스, 크로스포비돈, 스테아르산 마그네슘, 실리카, 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 75 mg, 100 mg, 또는 125 mg의 팔보시클립 유리 염기와 등가인 양으로 팔보시클립을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 약제학적 조성물은 약 20 mg 내지 30 mg의 메탄설폰산, 약 125 mg 내지 175 mg의 타르타르산, 약 75 mg 내지 100 mg의 HPMC, 약 20 mg 내지 30 mg의 미세결정질 셀룰로오스, 약 20 mg 내지 30 mg의 크로스포비돈, 약 1 mg 내지 10 mg의 스테아르산 마그네슘, 및 약 1 mg 내지 10 mg의 실리카를 더 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 약제학적 조성물은 약 26.7 mg의 메탄설폰산, 약 155 mg의 타르타르산, 약 100 mg의 HPMC, 약 25.5 mg의 미세결정질 셀룰로오스, 약 23.3 mg의 크로스포비돈, 약 4.7 mg의 스테아르산 마그네슘, 및 약 4.7 mg의 실리카를 포함한다.

[0272] 본원에 기술된 약제학적 조성물은 임의로 API의 비정질 고체 분산체를 포함하는 내부 매트릭스, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 외부 매트릭스를 포함한다. 일부 실시양태에서, API는 팔보시클립이다. 일부 실시양태에서 API는 네라티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 예컨대 네라티닙 말레이트이다. 일부 실시양태에서, API는 표 A에 열거된 것이다. 일부 실시양태에서, 내부 매트릭스는 비정질 고체 분산체 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 내부 매트릭스는 비정질 고체 분산체를 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합하고, 혼합물을 압축하며, 압축된 혼합물을 밀링하고, 밀링된 압축 혼합물을 스크리닝하여 약 1000, 900, 800, 700, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 200, 또는 100 미크론 미만 크기의 미립자를 생성함으로써 형성된다. 일부 실시양태에서, 외부 매트릭스는 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 내부 매트릭스의 미립자와 혼합함으로써 첨가된다. 일부 실시양태에서, 외부 매트릭스는 내부 매트릭스 입자를 캡슐화한다. 일부 실시양태에서, 외부 매트릭스는 내부 매트릭스 미립자를 부분적으로 캡슐화한다. 일부 실시양태에서, 외부 매트릭스는 대부분의 내부 매트릭스 미립자 사이에 얇은 경계를 생성한다. 일부 실시양태에서, API의 농도는 외부 매트릭스에 비해 내부 매트릭스에서 더 높다. 일부 실시양태에서, 내부 및 외부 매트릭스는 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 공유한다. 일부 실시양태에서, 내부 및 외부 매트릭스에서 적어도 하나의 공유된 약제학적으로 허용 가능한 부형제의 농도는 동일하지 않다. 일부 실시양태에서, 조성물 중의 API의 20% 미만은 외부 매트릭스에 존재한다. 일부 실시양태에서, 조성물 중의 API의 10% 미만은 외부 매트릭스에 존재한다. 일부 실시양태에서, 조성물 중의 API의 5% 미만은 외부 매트릭스에 존재한다. 일부 실시양태에서, 조성물 중의 API의 1% 미만은 외부 매트릭스에 존재한다.

[0273] 본 발명의 약제학적 조성물은 용액, 현탁액, 에멀션, 정제, 환제, 펠릿, 캡슐, 액체 함유 캡슐, 분말, 좌제, 에멀션, 현탁액, 또는 사용하기에 적합한 임의의 다른 형태를 취할 수 있다. 바람직한 약제학적 조성물은 경구 전달을 위해 제제화된다. 한 실시양태에서, 약제학적으로 허용 가능한 비히클은 캡슐이다. 캡슐은 경질 캡슐 또는 연질 캡슐, 젤라틴으로 제조된 푸시 핏 캡슐뿐만 아니라 젤라틴과 가소제(예컨대 글리세롤 또는 소르비톨)로 만들어진 연질, 밀봉 캡슐일 수 있다. 일부 실시양태에서, 캡슐은 약 1000 mg의 약제학적 조성물을 함유한다. 일부 실시양태에서, 캡슐은 1000 mg 미만의 약제학적 조성물을 함유한다. 캡슐은 임의의 크기가 될 수 있다. 표준 크기의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 표 B에 열거된 것(#000, #00, #0, #1, #2, #3, #4 및 #5)을 포함한다. 예컨대, 참고로 포함된 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, page 1658-1659(Alfonso Gennaro ed., Mack Publishing Company, Easton Pa., 18th ed., 1990)]을 참조한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 사용된 캡슐은 크기 #00 또는 #0이다.

[0274] [표 B]

크기	부피(mL)	로킹 길이(mm)	외경(mm)
000	1.37	26.1	9.9
00	0.91	23.3	8.5
0	0.68	21.7	7.6
1	0.50	19.4	6.9
2	0.37	18.0	6.3
3	0.30	15.9	5.8
4	0.21	14.3	5.3

[0275]

[0276] 본원에 기술된 비정질 고체 분산체는 예컨대 도 1에 나타난 바와 같이 API의 용해 속도를 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, API의 약 80% 이상이 약 10분 이내에 용해된다. 일부 실시양태에서, API의 약 70% 이상이 약 10분 이내에 용해된다. 일부 실시양태에서, API의 약 60% 이상이 약 10분 이내에 용해된다. 일부 실시양태에서, API의 약 50% 이상이 약 10분 이내에 용해된다. 일부 실시양태에서, API의 약 80% 이상이 약 20분 이내에 용해된다. 일부 실시양태에서, API의 약 70% 이상이 약 20분 이내에 용해된다. 일부 실시양태에서, API의 약 60% 이상이 약 20분 이내에 용해된다. 일부 실시양태에서, API의 약 50% 이상이 약 20분 이내에 용해된다. 일부 실시양태에서, API의 약 80% 이상이 약 30분 이내에 용해된다. 일부 실시양태에서, API의 약 70% 이상이 약 30분 이내에 용해된다. 일부 실시양태에서, API의 약 60% 이상이 약 30분 이내에 용해된다. 일부 실시양태에서, API의 약 50% 이상이 약 30분 이내에 용해된다. 일부 실시양태에서, API의 약 80% 이상이 약 60분 이내에 용해된다. 일부 실시양태에서, API의 약 70% 이상이 약 60분 이내에 용해된다. 일부 실시양태에서, API의 약 60% 이상이 약 60분 이내에 용해된다. 일부 실시양태에서, API의 약 50% 이상이 약 60분 이내에 용해된다.

[0277] **치료 방법**

[0278] 한 측면에서, 본원에 개시된 것은 본원에 기술된 약제학적 조성물 또는 비정질 고체 분산체를 투여하는 것을 포함하는 질환의 치료 방법이다. 본원에 기술된 약제학적 조성물은 질환의 치료 또는 예방을 위해 투여될 수 있다. 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위해 사용되는 경우, 약제학적 조성물은 단독으로, 또는 기타 약제와 조합하여 투여 또는 적용될 수 있다. 약제학적 조성물은 또한 기타 약제학적 활성제와 조합하여 단독으로 투여되거나 적용될 수 있다. 본원에 제공된 것은 본 발명의 약제학적 조성물의 치료학적 유효량을 이러한 치료를 필요로 하는 대상에게 투여함으로써 치료 및 예방하는 방법이다. 대상은 동물, 예컨대, 인간과 같은 포유동물일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 약제학적 조성물은 경구로 투여된다.

[0279] 본원에 기술된 약제학적 조성물은 처방된 요법으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 1일 3회, 1일 2회, 1일 1회, 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 5일마다 1회, 6일마다 1회, 매주 1회, 매월 2회, 또는 매일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, API의 투여량은 50 mg이고 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, API의 투여량은 75 mg이고 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, API의 투여량은 100 mg이고 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, API의 투여량은 125 mg이고 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, API의 투여량은 150 mg이고 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, API의 투여량은 200 mg이고 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, API의 투여량은 240 mg이고 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 매일 75 mg의 팔보시클립 유리 염기와 등가의 양으로 대상에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 매일 100 mg의 팔보시클립 유리 염기와 등가의 양으로 대상에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 매일 125 mg의 팔보시클립 유리 염기와 등가의 양으로 대상에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 개시 용량으로서 21일 동안 매일 125 mg의 팔보시클립 유리 염기와 등가의 양으로 대상에게 투여되고 이어서 치료를 7일 중단한다. 일부 실시양태에서, 240 mg의 네라티닙 말레에이트가 매일 투여된다. 일부 실시양태에서, 네라티닙 말레에이트는 트라투즈맙 기반 요법 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 네라티닙 말레에이트는 1년 동안 매일 투여된다. 일부 실시양태에서, 로페라미드는 네라티닙 말레에이트의 제1 용량과 함께 투여되고 투약은 50일 초과 동안 계속된다. 일부 실시양태에서, 240 mg의 네라티닙 말레에이트가 최대 1년 동안 매일 투여된다. 일부 실시양태에서, 240 mg의 네라티닙 말레에이트가 1-14일에 카페스타빈과 조합하여 21일 동안 매일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 240 mg의 투여량은 6개의 40 mg 정제로 분할된다. 일부 실시양태에서, 투여량은 240 mg 미만이다.

- [0280] 본원에 기술된 약제학적 조성물은 식품과 함께 또는 식품 없이 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 식품과 함께 경구로 대상에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 식품 없이 경구로 대상에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 21일 동안 식품과 함께 대상에게 경구 투여하고, 이어서 7일 치료를 중단한다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 21일 동안 식품과 함께 또는 식품 없이 대상에게 경구 투여하고, 이어서 7일 치료를 중단한다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 1 내지 7주 동안 대상에게 투여한 후, 1 내지 2주 치료를 중단한다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 1일 내지 1년 동안 대상에게 투여한다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 매일 대략 동일한 시간에 투여한다.
- [0281] 본원에 기술된 약제학적 조성물은 1 내지 56주의 주기 동안 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 주기는 약제학적 조성물을 투여하는 연속 21일 및 치료 중단 7일을 포함하는 28일을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 1일, 15일 및 29일에 그리고 그 후 매월 1회 500 mg의 폴베스트란트를 투여하는 것을 포함한다.
- [0282] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물의 투여량이 조정된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물의 개시 용량은 1일 125 mg의 팔보시클립 유리 염기와 등가이다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물의 개시 용량은 1일 100 mg의 팔보시클립 유리 염기와 등가이다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물의 개시 용량은 1일 50 mg의 팔보시클립 유리 염기와 등가이다. 일부 실시양태에서, 질환의 치료 방법은 개체의 안전성 및 내약성에 기초하여 용량의 중단 및/또는 용량의 감소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 용량 감소는 1일 100 mg의 팔보시클립 유리 염기와 등가인 양으로 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 용량 감소는 1일 75 mg의 팔보시클립 유리 염기와 등가인 양으로 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0283] 본원에 기술된 약제학적 조성물은 대상에서 질환 또는 상태를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상은 암으로 진단된다. 일부 실시양태에서, 대상은 암이 있는 성인 환자이다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 유방암, 간암, 난소 상피 암종, 백혈병, 비소세포 폐암, 다발성 골수종, 결장직장암(colorectal cancer), 지방육종, 흑색종, 흑색종 세포 림프종, 또는 고형 종양을 치료 또는 예방하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 약제학적 조성물은 고형암을 치료하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 암은 호르몬 수용체(HR) 음성, 프로게스테론 수용체(PR) 양성, 및/또는 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2) 양성 유방암이다. 일부 실시양태에서, 암은 유방암이다. 일부 실시양태에서, 암은 호르몬 수용체(HR) 양성, 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2) 음성 진행성, 또는 전이성 유방암이다. 일부 실시양태에서, 암은 호르몬 수용체(HR) 양성, HER2 음성 진행성 또는 전이성 유방암이다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 아로마타아제 억제제와 조합하여 사용되며, 여기서 아로마타아제 억제제는 폐경 후 여성의 초기 내분비 기반 요법이다. 일부 실시양태에서, 아로마타아제 억제제는 아나스트로졸, 엑세메스탄, 또는 레트로졸이다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 폴베스트란트와 조합하여 사용되며, 여기서 대상은 내분비 요법 후 질환 진행이 있는 여성이다. 일부 실시양태에서, 남성 또는 폐경 후 여성의 경우, 본원에 기술된 조성물은 초기 내분비 기반 요법으로서 아로마타아제 억제제와 조합하여 사용된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 전이성 환경에서 2개 이상의 이전 항-HER2 기반 요법을 받은 진행성 또는 전이성 HER2 양성 유방암이 있는 성인 환자의 치료를 위해 카페시타빈과 조합하여 사용된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 보조 트라스투주맙 기반 요법을 따르는 초기 단계 HER2 양성 유방암이 있는 성인 환자의 연장된 보조 치료에 사용된다. 일부 실시양태에서, 대상은 여성이다. 일부 실시양태에서, 대상은 남성이다.
- [0284] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 유방암으로 구성된 군으로부터 선택된 암을 치료하기 위해 사용되며, 암은 급성 림프모구 백혈병(acute lymphoblastic leukemia), 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia), 부신 피질 암종(adrenocortical carcinoma), AIDS 관련 암, AIDS 관련 림프종, 항문암(anal cancer), 맹장암(appendix cancer), 성상세포종(astrocytoma), 기저 세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 뇌종양, 예컨대 소뇌 성상세포종(cerebellar astrocytoma), 대뇌 성상세포종(cerebral astrocytoma)/악성 신경교종(malignant glioma), 뇌실막종(ependymoma), 수모세포종(medulloblastoma), 천막상부 원시 신경외배엽 종양(supratentorial primitive neuroectodermal tumor), 시각 경로 및 시상하부 신경교종(visual pathway and hypothalamic glioma), 기관지 선종(bronchial adenoma), 버킷 림프종(Burkitt lymphoma), 원발 불명의 암종(carcinoma of unknown primary origin), 중추신경계 림프종, 소뇌 성상세포종, 자궁경부암, 소아암, 만성 림프구 백혈병(chronic lymphocytic leukemia), 만성 골수 백혈병(chronic myelogenous leukemia), 만성 골수 증식성 장애(chronic myeloproliferative disorder), 결장암, 피부 T-세포 림프종, 결합조직성 소원형 세포 종양(desmoplastic small round cell tumor), 자궁내막암, 뇌실막종, 식도암, 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 생식 세포 종양(germ cell tumor), 담낭암(gallbladder cancer), 위암, 위장관 카르시노이드 종양(gastrointestinal carcinoid tumor), 위장관 기질 종양(gastrointestinal stromal tumor), 신경교종(glioma), 모양 세포 백혈병

(hairy cell leukemia), 두경부암, 심장암, 간세포(간)암, 호지킨 림프종, 하인두암(Hypopharyngeal cancer), 안구 내 흑색종(intraocular melanoma), 섬세포 암종(islet cell carcinoma), 카포시 육종(Kaposi sarcoma), 신장암, 후두암(laryngeal cancer), 구순 및 구강암(lip and oral cavity cancer), 지방육종, 간암, 폐암, 예컨대 비소세포 폐암 및 소세포 폐암, 림프종, 백혈병, 매크로글로불린혈증(macroglobulinemia), 뼈/골육종의 악성 섬유 조직구종(malignant fibrous histiocytoma of bone/osteosarcoma), 수모세포종, 흑색종, 중피종(mesothelioma), 잠재 원발 전이성 편평상피 경부암(metastatic squamous neck cancer with occult primary), 구강암(mouth cancer), 다발성 내분비 신생물 증후군(multiple endocrine neoplasia syndrome), 골수이형성 증후군(myelodysplastic syndrome), 골수성 백혈병, 비강 및 부비동암(cavity and paranasal sinus cancer), 비인두 암종(nasopharyngeal carcinoma), 신경모세포종(neuroblastoma), 비호지킨 림프종, 비소세포 폐암, 구강암(oral cancer), 구인두암(oropharyngeal cancer), 뼈의 골육종/악성 섬유 조직구종, 난소암, 난소 상피암, 난소 생식세포 종양, 췌장암, 췌장 섬세포 암(pancreatic cancer islet cell), 부비동암 및 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 크롬친화성세포종(pheochromocytoma), 송과체 성상세포종(pineal astrocytoma), 송과체 종자세포종(pineal germinoma), 뇌하수체 선종(pituitary adenoma), 가슴막폐모세포종(pleuropulmonary blastoma), 형질 세포 신생물, 원발 중추신경계 림프종(primary central nervous system lymphoma), 전립선암, 직장암, 신세포 암종, 신우뇨관 이행 세포암(renal pelvis and ureter transitional cell cancer), 망막모세포종(retinoblastoma), 횡문근육종(rhabdomyosarcoma), 침샘암(salivary gland cancer), 육종, 피부암, 피부 암종 메르켈 세포, 소장암, 연조직 육종, 편평 세포 암종(squamous cell carcinoma), 위암, T-세포 림프종, 인후암(throat cancer), 흉선종(thymoma), 흉선 암종, 갑상선암, 영양막 종양(trophoblastic tumor)(임신), 원발 부위 불명 암(cancers of unknown primary site), 요도암(urethral cancer), 자궁 육종, 질암, 외음부암, 발렌 스트롬 매크로글로불린혈증, 및 윌름스 종양(Wilms tumor)으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0285] 한 측면에서, 본원에 개시된 것은 본원에 기술된 억제학적 조성물 또는 비정질 고체 분산체를 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 CDK4/6을 억제하는 방법이다. 한 측면에서, 본원에 개시된 것은 본원에 기술된 억제학적 조성물 또는 비정질 고체 분산체를 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 CDK4/6을 조절하는 방법이다. 일부 실시양태에서, 대상은 암을 갖는다.

[0286] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 억제학적 조성물은 제2 치료제와 조합하여 사용된다. 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 아로마타아제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 아로마타아제 억제제는 아나스트로졸, 엑세메스탄, 또는 레트로졸이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 억제학적 조성물은 폐경후 여성에서 초기 내분비 기반 요법으로서 아로마타아제 억제제와 조합하여 사용된다. 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 에스트로겐 수용체 분해제이다. 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 폴베스트란트이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 억제학적 조성물은 폴베스트란트와 조합하여 사용된다. 폴베스트란트, 또는 7 α -[9-[(4,4,5,5,5-펜타플로로우로펜틸)-설퍼닐]노닐]에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3,17 β -디올은 선택적 에스트로겐 수용체 분해제(SERD: selective estrogen receptor degrader)이다. 폴베스트란트는 파슬로텍스라는 상표명으로 판매되고 있으며, 폴베스트란트의 대체 명칭은 ICI-182780, ZD-182780, 및 ZD-9238을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 억제학적 조성물은 내분비 요법 후에 질환이 진행된 환자에서 폴베스트란트와 조합하여 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 억제학적 조성물은 식품과 함께 경구 섭취된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 억제학적 조성물은 아로마타아제 억제제 또는 폴베스트란트와 조합하여 식품과 함께 경구로 섭취된다. 일부 실시양태에서, 개시 용량은 21일 동안 식품과 함께 1일 1회 섭취하는 팔보시클립 125 mg이다. 일부 실시양태에서, 개시 용량은 21일 동안 식품과 함께 1일 1회 섭취되고 이어서 7일 치료를 중단한다. 일부 실시양태에서, 개시 용량은 7일 내지 30일 동안 섭취하고, 이어서 적어도 1일 치료를 중단한다.

[0287] 제조 방법

[0288] 한 측면에서, 본원에 개시된 것은 비정질 고체 분산체를 포함하는 억제학적 조성물의 제조 방법이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바의 비정질 고체 분산체의 제조 방법은 (i) 용매, 친수성 고분자량 물질, 및 API 또는 이의 염 또는 용매화물을 조합하여, 조합된 혼합물을 생성하는 단계; 및 (ii) 혼합물로부터 용매의 적어도 일부를 제거하여 비정질 고체 분산체를 생성하는 단계로부터 선택된 하나 이상의 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 비정질 고체 분산체의 제조 방법은 (i) 용매, 친수성 고분자량 물질, 및 API 또는 이의 염 또는 용매화물을 조합하여 조합된 혼합물을 생성하는 단계; (ii) 흡착제와 조합된 혼합물을 접촉하는 단계; 및 (iii) 혼합물로부터 용매의 적어도 일부를 제거하여 비정질 고체 분산체를 생성하는 단계로부터 선택된 하나 이상의 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 비정질 고체 분산체를 포함하는 억제학적 조성물의 제조 방법은 (i) 용매, 친수성 고분자량 물질, 및 API 또는 이의 염 또는 용매화물을

조합하여 조합된 혼합물을 생성하는 단계; (ii) 흡착제와 조합된 혼합물을 접촉하는 단계; (iii) 혼합물로부터 용매의 적어도 일부를 제거하여 비정질 고체 분산체를 생성하는 단계; 및 (iv) 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체와 비정질 고체 분산체를 혼합하는 단계로부터 선택된 하나 이상의 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, API 또는 이의 염 또는 용매화물은 적어도 부분적으로 양성자화된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 것은 API가 팔보시클립인 비정질 고체 분산체를 포함하는 약제학적 조성물의 제조 방법이다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 팔보시클립의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 팔보시클립 메실레이트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 팔보시클립의 염은 혼합물 중에 계 내에서 형성된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 것은 API가 네라티닙인 비정질 고체 분산체를 포함하는 약제학적 조성물의 제조 방법이다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 네라티닙의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 비정질 고체 분산체는 네라티닙 말레이트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 네라티닙의 염은 혼합물 중의 계 내에서 형성된다.

[0289] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물의 제조 방법은 용매, 친수성 고분자량 물질, 및 API 또는 이의 염 또는 용매화물을 동시에 조합하는 단계 및 조합된 혼합물을 흡착제와 접촉시키는 단계; 이어서 혼합물로부터 용매(또는 이의 일부)를 제거하는 단계를 포함한다. 흡착제는 API 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 친수성 고분자량 물질 및 용매 중 어느 하나의 이전, 동시, 또는 후의 혼합물에 첨가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 흡착제는 용매에 첨가된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물의 제조 방법은 먼저 용매, 친수성 고분자량 물질, 및 API 또는 이의 염 또는 용매화물을 조합한 다음, 생성된 혼합물을 흡착제와 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 비정질 고체 분산체를 포함하는 약제학적 조성물의 제조 방법은 용매, 친수성 고분자량 물질, 및 API 또는 이의 염 또는 용매화물을 조합하는 단계; 조합된 혼합물을 흡착제와 접촉시키는 단계; 혼합물로부터 용매(또는 이의 일부)를 제거하여, 비정질 고체 분산체를 생성하는 단계; 및 비정질 고체 분산체를 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체와 혼합하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흡착제는 실리카이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 산은 혼합물에서 API 또는 이의 염 또는 용매화물과 조합된다. 일부 실시양태에서, 혼합물 중의 하나 이상의 산은 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산, 붕산, 및 인산, 타르타르산, 푸마르산, 숙신산, 시트르산, 락트산, 말산, 아세트산, 옥살산, 지방족 설폰산, 방향족 설폰산, 또는 이의 조합을 포함한다.

[0290] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물의 제조 방법은 용매, 친수성 고분자량 물질, 및 API 또는 이의 염 또는 용매화물을 조합하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합 단계는 API 또는 이의 염 또는 용매, 및 친수성 고분자량 물질을 용매에 용해시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 하나 이상의 유기 용매, 물, 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 물을 포함하고, 여기서 물 대 API 또는 이의 염 또는 용매화물의 비는 20:1 초과이다. 일부 실시양태에서, 용매는 물을 포함하고, 여기서 물 대 API 또는 이의 염 또는 용매화물의 비는 15:1 또는 10:1 초과이다. 일부 실시양태에서, 용매는 에탄올과 같은 알코올을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합 단계는 혼합물을 30℃, 45℃, 50℃, 또는 60℃와 같은 특정 온도로 가열하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합 단계는 혼합물 중의 기타 성분과 API를 혼합하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 디클로로메탄, 물, 알코올, 또는 아세톤을 포함한다. 일부 실시양태에서, 알코올은 메탄올, 에탄올, 프로판올, 임의의 이성질체 또는 프로판올, 또는 이의 임의의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 용매는 물 및 하나 이상의 알코올 예컨대 메탄올, 에탄올, 프로판올 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 물 및 아세톤을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 디클로로메탄을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 디클로로메탄 및 하나 이상의 알코올을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 디클로로메탄 및 아세톤을 포함한다.

[0291] 일부 실시양태에서, 제조 방법은 용매, 또는 이의 일부를 제거하여 비정질 고체 분산체를 생성하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 혼합물로부터 용매 또는 이의 일부를 제거하는 단계는 분무 건조 또는 로터 증발을 포함한다. 일부 실시양태에서, 혼합물은 분무 건조 동안 40℃와 같은 고온에서 유지된다. 일부 실시양태에서, 혼합물은 실온에서 유지된다, 즉, 분무 건조 동안 어떠한 가열도 필요로 하지 않는다. 일부 실시양태에서, 용매는 2시간 내지 96시간에 걸쳐 제거된다. 일부 실시양태에서, 용매는 24시간 내지 72시간에 걸쳐 제거된다. 일부 실시양태에서, 분무 건조를 위한 용액 또는 혼합물 중의 총 고체 함량은 5%(w/v) 이상이다. 일부 실시양태에서, 분무 건조를 위한 용액 또는 혼합물 중의 총 고체 함량은 2% (w/v), 5%(w/v), 10%(w/v), 15%(w/v), 20%(w/v), 25%(w/v), 또는 30%(w/v) 이상이다. 일부 실시양태에서, 분무 건조 동안 분무 건조기에서 샘플 용기에 수집된 비정질 고체 분산체는 50%(w/w) 초과이다. 일부 실시양태에서, 분무 건조 동안 분무 건조기에서 샘플 용기에 수집된 비정질 고체 분산체는 적어도 20 %(w/w), 적어도 30 %(w/w), 적어도 40 %(w/w), 적어도 50 %(w/w), 적어도 60 %(w/w), 적어도 70 %(w/w), 또는 적어도 80 %(w/w)이다. 일부 실시양태에서, 용매 또는 이의 일부를 제거

하는 단계는 분무 건조기를 사용하여 혼합물을 분무하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 분무 건조기는 1.5 bar 초과와 압력에서 분무 건조하도록 구성된다. 일부 실시양태에서, 분무 건조기는 2.0 내지 2.5 bar 초과와 압력에서 분무 건조하도록 구성된다. 일부 실시양태에서, 분무 건조기는 1 mL/min 초과와 공급 속도에서 분무 건조하도록 구성된다. 일부 실시양태에서, 분무 건조기는 약 5-12 mL/min의 공급 속도에서 분무 건조하도록 구성된다. 일부 실시양태에서, 분무 건조기는 약 5.8-9.8 mL/min의 공급 속도에서 분무 건조하도록 구성된다. 일부 실시양태에서, 분무 건조기는 수분 함량이 10% 미만인 비정질 고체 분산체의 미립자를 생성하도록 구성된다. 일부 실시양태에서, 분무 건조기는 수분 함량이 8% 미만인 비정질 고체 분산체의 미립자를 생성하도록 구성된다.

[0292] 일부 실시양태에서, 용매 또는 이의 일부를 제거하는 단계는 혼합물을 흡착제에 분무하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제거 단계는 유동층 설비에서 건조하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체와 함께 비정질 고체 분산체를 압축, 밀링 또는 스크리닝하여 미립자를 형성하는 것을 더 포함한다.

[0293] 일부 실시양태에서, 비정질 분산체의 성분은 용매에서 혼합 및 가열되며, 용매를 제거하여 비정질 고체 분산체를 형성한다. 일부 실시양태에서, 용매는 물이다. 일부 실시양태에서, 용매는 극성 유기 용매이다. 일부 실시양태에서, 용매는 양성자성 용매이다. 일부 실시양태에서, 용매는 물, n-부탄올, n-프로판올, 이소프로판올, 포름산, 니트로메탄, 에탄올, 메탄올, 아세트산, N-메틸피롤리돈, 테트라히드로푸란, 에틸 아세테이트, 디메틸포름아미드, 아세트니트릴, 디메틸 설펍사이드, 및 이의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 용매는 물, n-부탄올, n-프로판올, 이소프로판올, 포름산, 니트로메탄, 에탄올, 메탄올, 아세트산 및 이의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 용매는 물, 에탄올 및 이소프로판올로부터 선택된다.

[0294] 예시적인 제조 작업흐름에서, 비정질 고체 분산체는 먼저 물에 타르타르산과 염산을 혼합하여 투명한 용액을 형성함으로써 형성된다. 도 2를 참조한다. 다음으로, API와 코포비돈을 산성의 투명한 용액에 첨가하고, 혼합물을 혼합하고 투명한 용액이 형성될 때까지 45°C로 가열한다. 그 후 API, 산 및 코포비돈을 포함하는 투명한 용액을 분무 건조하여 비정질 고체 분산체를 형성한다. 비정질 고체 분산체의 형성에 이어, 비정질 고체 분산체는 미세 결정질 셀룰로오스, 락토오스, 제제에 사용된 총 크로스포비돈의 약 50%, 제제에 사용된 총 스테아르산 마그네슘의 약 50%, 및 제제에 사용된 총 이산화규소의 약 50%와 혼합된다. 그 후 혼합물을 정제로 압축한다. 그 후 정제를 밀링하고 스크리닝하여 입자를 형성한다. 그 후 입자를 제제에 사용된 총 크로스포비돈의 약 50%, 제제에 사용된 총 스테아르산 마그네슘의 약 50%, 및 총 이산화규소의 약 25%와 혼합한다. 그 후 혼합물을 사용하여 캡슐을 충전한다. 일부 실시양태에서, 염산은 메탄설폰산으로 대체된다.

[0295] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 a) 비정질 고체 분산체가 (i) 활성 약제학적 성분(API), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; (ii) 하나 이상의 내부 산; (iii) 친수성 고분자량 물질; 및 (iv) 임의로, 흡착제를 포함하는 것인 비정질 고체 분산체; b) 하나 이상의 외부 산; 및 c) 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하며, 여기서 하나 이상의 외부 산 대 API의 질량비가 약 0.1 내지 약 1:1이다. 비정질 고체 분산체(ASD)는 하나 이상의 외부 산과 접촉함이 없이 하나 이상의 내부 산으로 형성된다. ASD의 형성에 이어, ASD, 하나 이상의 외부 산, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 혼합하여 캡슐을 충전하는데 사용한다.

[0296] 일부 실시양태에서, 내부 및 외부 매트릭스의 다중 구성이 본원에 개시된다. 제1 예시적 구성에서, 캡슐 또는 정제(301)는 내부 매트릭스(302) 및 외부 매트릭스(303)를 가지며, 여기서 내부 매트릭스(302)는 본원에 기술된 비정질 고체 분산체를 포함한다. 외부 매트릭스(303)는 내부 매트릭스 입자 사이의 공간에 있다. 도 3 참조. 일부 실시양태에서, 특히 내부 매트릭스(302)의 중량 퍼센트가 외부 매트릭스의 중량 퍼센트보다 큰 경우, 외부 매트릭스(303)는 내부 매트릭스의 미립자 사이에 경계를 형성할 수 있다. 내부 매트릭스(302)의 중량 퍼센트가 외부 매트릭스(303)의 중량 퍼센트보다 큰 일부 실시양태에서, 외부 매트릭스(303)는 공간을 충전하거나 내부 매트릭스(302)의 미립자 사이에 포켓을 형성할 수 있다. 내부 매트릭스의 중량 퍼센트가 외부 매트릭스의 중량 퍼센트보다 작은 일부 실시양태에서, 외부 매트릭스는 대부분의 내부 매트릭스(302) 입자를 둘러쌀 수 있다. 제2 구성에서, 캡슐(401)은 내부 매트릭스(402) 및 외부 매트릭스(403)를 가지며, 여기서 내부 매트릭스는 본원에 기술된 비정질 고체 분산체를 포함한다. 외부 매트릭스(403)는 내부 매트릭스를 전체적으로 또는 부분적으로 캡슐화하여 캡슐 내에 더 큰 미립자를 형성한다. 도 4에서, (401)은 캡슐이며, 캡슐은 조성물의 성분으로 부분적으로 충전될 수 있고, 공기 또는 질소와 같은 가스(404)로 부분적으로 충전될 수 있다. 도 3 및 도 4에 기술된 약제학적 조성물은 본원에 기술된 기타 형태 중에서 캡슐 또는 정제 형태일 수 있다.

- [0297] 본 발명의 바람직한 실시양태가 본원에 나타나고 기술되었지만, 이러한 실시양태는 단지 예로서 제공되었음은 당업자에게 명백할 것이다. 이제 본 발명을 벗어남이 없이 당업자에게 수많은 변형, 변경, 및 대체가 일어날 것이다. 본 원에 기술된 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는데 이용될 수 있음을 이해하여야 한다. 하기 청구항은 본 발명의 범위를 정의하고 이들 청구항의 범위 및 그의 등가물 내의 방법 및 구조는 이에 의해 포함되는 것으로 의도된다.
- [0298] **추가 실시양태**
- [0299] 실시양태 1. 비정질 고체 분산체로서, 비정질 고체 분산체가
- [0300] a) 제1 산이 최대 2의 pKa를 갖는 유기산인 제1 산;
- [0301] b) 제2 산이 2 초과 pKa를 갖는 것인 제2 산;
- [0302] c) 친수성 고분자량 물질; 및
- [0303] d) 팔보시클립, 팔보시클립의 염, 또는 이의 임의의 조합을 포함하며;
- [0304] 여기서 제1 산 대 팔보시클립의 몰비가 0.5:1 내지 5:1이며,
- [0305] 제2 산 대 팔보시클립의 중량비가 0.1:1 내지 10:1인 비정질 고체 분산체.
- [0306] 실시양태 2. 팔보시클립의 염이 제1 산을 포함하는 것인 실시양태 1의 비정질 고체 분산체.
- [0307] 실시양태 3. 비정질 고체 분산체로서, 비정질 고체 분산체가
- [0308] a) 제1 산이 최대 2의 pKa를 갖는 유기산인 제1 산;
- [0309] b) 제2 산이 2 초과 pKa를 갖는 것인 제2 산;
- [0310] c) 친수성 고분자량 물질; 및
- [0311] d) 팔보시클립, 팔보시클립의 염, 또는 이의 임의의 조합을 포함하며; 여기서 팔보시클립의 염은 팔보시클립 및 제1 산을 포함하고,
- [0312] 제1 산 대 팔보시클립의 몰비는 약 0.5:1 내지 약 5:1이며,
- [0313] 제2 산 대 팔보시클립의 중량비는 약 0.1:1 내지 약 10:1인 비정질 고체 분산체.
- [0314] 실시양태 4. 팔보시클립이 적어도 부분적으로 양성자화된 것인 실시양태 1-3 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0315] 실시양태 5. 팔보시클립의 염이 1가 팔보시클립 염 또는 2가 팔보시클립 염인 실시양태 1-4 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0316] 실시양태 6. 팔보시클립의 염이 하기를 포함하는 것인 실시양태 1-5 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체:
- [0317] a) 일양성자화된 팔보시클립, 이양성자화된 팔보시클립, 또는 이의 임의의 조합을 포함하는 하나 이상의 양이온; 및
- [0318] b) 제1 산의 짝염기를 포함하는 하나 이상의 음이온.
- [0319] 실시양태 7. 적어도 부분적으로 양성자화된 팔보시클립이 약 1% 이상의 양성자화된 팔보시클립을 함유하는 것인 실시양태 6의 비정질 고체 분산체.
- [0320] 실시양태 8. 적어도 부분적으로 양성자화된 팔보시클립이 약 10% 이상의 양성자화된 팔보시클립을 함유하는 것인 실시양태 6의 비정질 고체 분산체.
- [0321] 실시양태 9. 적어도 부분적으로 양성자화된 팔보시클립이 약 50% 이상의 양성자화된 팔보시클립을 함유하는 것인 실시양태 8의 비정질 고체 분산체.
- [0322] 실시양태 10. 제1 산이 옥살산, 말레산, 트리클로로아세트산, 디클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 지방족 설폰산, 또는 방향족 설폰산인 실시양태 1-9 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0323] 실시양태 11. 제1 산이 최대 1의 pKa를 갖는 것인 실시양태 1-10 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.

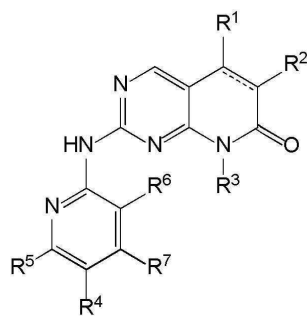
- [0324] 실시양태 12. 제1 산이 메탄설폰산, 메탄디설폰산, 트리플릭산, 에탄설폰산, 에탄디설폰산, 이세티온산, 2-메르캅토-1-에탄설폰산, 프로판설폰산, 부탄설폰산, 벤질설폰산, 벤젠설폰산, 톨릴설폰산, 또는 나프탈렌설폰산인 실시양태 1-11 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0325] 실시양태 13. 제1 산이 지방족 설폰산인 실시양태 1-10 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0326] 실시양태 14. 제1 산이 메탄설폰산인 실시양태 13의 비정질 고체 분산체.
- [0327] 실시양태 15. 제1 산이 말레산인 실시양태 1-10 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0328] 실시양태 16. 제2 산이 3 초과인 pKa를 갖는 것인 실시양태 1-15 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0329] 실시양태 17. 제2 산이 약 2 내지 약 6의 pKa를 갖는 것인 실시양태 1-15 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0330] 실시양태 18. 제2 산이 무기산인 실시양태 1-17 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0331] 실시양태 19. 제2 산이 유기산인 실시양태 1-17 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0332] 실시양태 20. 제2 산이 타르타르산, 푸마르산, 숙신산, 시트르산, 락트산, 말산, 또는 아세트산인 실시양태 19의 비정질 고체 분산체.
- [0333] 실시양태 21. 제2 산이 타르타르산인 실시양태 20의 비정질 고체 분산체.
- [0334] 실시양태 22. 제1 산 대 팔보시클립의 몰비가 약 0.5:1 내지 약 3:1인 실시양태 1-21 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0335] 실시양태 23. 제1 산 대 팔보시클립의 몰비가 약 1:1 내지 약 1.5:1인 실시양태 1-22 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0336] 실시양태 24. 제2 산 대 팔보시클립의 중량비가 약 0.2:1 내지 약 5:1인 실시양태 1-23 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0337] 실시양태 25. 제2 산 대 팔보시클립의 중량비가 약 0.2:1 내지 약 1.2:1인 실시양태 1-24 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0338] 실시양태 26. 팔보시클립이 피리딘 질소, 2차 피페라진 질소, 또는 둘 모두에서 양성자화된 것인 실시양태 1-25 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0339] 실시양태 27. 적어도 부분적으로 양성자화된 팔보시클립이 제1 산과 팔보시클립 유리 염기 또는 이의 염의 반응 생성물인 실시양태 1-26 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0340] 실시양태 28. 비정질 고체 분산체가 팔보시클립의 염을 포함하고, 상기 염은 팔보시클립 유리 염기와 제1 산의 반응 생성물인 실시양태 1 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0341] 실시양태 29. 팔보시클립의 염이 계 내에서 형성되는 것인 실시양태 23의 비정질 고체 분산체.
- [0342] 실시양태 30. 비정질 고체 분산체가 팔보시클립 메실레이트, 타르타르산, 친수성 고분자량 물질, 및 임의적 흡착제로 구성된 것인 실시양태 1 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0343] 실시양태 31. 친수성 고분자량 물질이 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체(코포비돈), 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리스카라이드, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC 또는 하이프로멜로오스), 히드록시에틸 셀룰로오스(HEC), 히드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 폴리에틸렌 옥사이드, 히드록시프로필-β-시클로덱스트린(HP-β-CD), 설포부틸에테르-β-시클로덱스트린, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그래프트 공중합체(PVAc-PVCap-PEG), 또는 이의 조합을 포함하는 것인 실시양태 1 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0344] 실시양태 32. 친수성 고분자량 물질이 PVP, 코포비돈, HPMC, 또는 이의 조합인 실시양태 31의 비정질 고체 분산체.
- [0345] 실시양태 33. 친수성 고분자량 물질이 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 10% 내지 약 80%로 포함되는 것인 실시양태 1-31 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.

- [0346] 실시양태 34. 친수성 고분자량 물질이 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 20% 내지 약 50%로 포함되는 것인 실시양태 1-33 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0347] 실시양태 35. 팔보시클립의 염이 비정질 고체 분산체의 총 중량의 20% 내지 60%의 양으로 존재하는 팔보시클립 메실레이트이고,
- [0348] 제2 산이 비정질 고체 분산체의 총 중량의 20% 내지 40%의 양으로 존재하는 타르타르산을 포함하며,
- [0349] 친수성 고분자량 물질이 비정질 고체 분산체의 총 중량의 20% 내지 40%의 양으로 존재하고,
- [0350] 여기서 친수성 고분자량 물질이 HPMC, PVP, 및 코포비돈으로부터 선택되는 것인 실시양태 1-34 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0351] 실시양태 36. 팔보시클립의 염이 비정질 고체 분산체의 총 중량의 40% 내지 45%의 양으로 존재하는 팔보시클립 메실레이트이고,
- [0352] 제2 산이 비정질 고체 분산체의 총 중량의 25% 내지 30%의 양으로 존재하는 타르타르산을 포함하며,
- [0353] 친수성 고분자량 물질이 비정질 고체 분산체의 총 중량의 25% 내지 30%의 양으로 존재하고, 여기서 친수성 고분자량 물질이 HPMC, PVP, 및 코포비돈으로부터 선택된 것인 실시양태 1-35 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0354] 실시양태 37. 팔보시클립의 염이 비정질 고체 분산체의 총 중량의 25% 내지 45%의 양으로 존재하는 팔보시클립 메실레이트이고,
- [0355] 제1 산이 비정질 고체 분산체의 총 중량의 1% 내지 15%의 양으로 존재하는 메탄설폰산을 포함하며,
- [0356] 제2 산이 비정질 고체 분산체의 총 중량의 20% 내지 40%의 양으로 존재하는 타르타르산을 포함하고,
- [0357] 친수성 고분자량 물질이 비정질 고체 분산체의 총 중량의 20% 내지 40%의 양으로 존재하며, 상기 친수성 고분자량 물질은 HPMC, PVP 및 코포비돈으로부터 선택되는 것인 실시양태 1-36 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0358] 실시양태 38. 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 5% 내지 약 50%의 양으로 비정질 고체 분산체에 존재하는 흡착제를 더 포함하는 것인 실시양태 1-37 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0359] 실시양태 39. 실리카, 활성탄, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 규조토, 미세결정질 셀룰로오스(MCC), 규화 미세결정질 셀룰로오스(SMCC), 탈크, 당(sugar), 및 당 알코올을 더 포함하는 실시양태 1-38 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0360] 실시양태 40. 흡착제가 실리카인 실시양태 39의 비정질 고체 분산체.
- [0361] 실시양태 41. 약 30-40 중량% 팔보시클립, 약 5-10 중량% 메탄설폰산, 약 25-35 중량% 타르타르산 및 약 25-35 중량% 히드록시프로필메틸 셀룰로오스를 포함하는 실시양태 1-40 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0362] 실시양태 42. 35.5 중량% 팔보시클립, 7.6 중량% 메탄설폰산, 28.4 중량% 타르타르산 및 28.4 중량% 히드록시프로필메틸 셀룰로오스를 포함하는 실시양태 1-41 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0363] 실시양태 43. 비정질 고체 분산체로서, 비정질 고체 분산체가
- [0364] a) 제1 산이 최대 2의 pKa를 갖는 산인 제1 산;
- [0365] b) 제2 산이 2 초과 pKa를 갖는 것인 제2 산;
- [0366] c) 친수성 고분자량 물질; 및
- [0367] d) 팔보시클립, 팔보시클립의 염, 또는 이의 임의의 조합을 포함하며, 여기서 팔보시클립의 염은 팔보시클립 및 제1 산을 포함하고,
- [0368] 제1 산 대 팔보시클립의 몰비가 약 0.5:1 내지 약 3:1이며,
- [0369] 제2 산 대 팔보시클립의 중량비가 약 0.2:1 내지 약 1.5:1인 비정질 고체 분산체.
- [0370] 실시양태 44. 팔보시클립이 적어도 부분적으로 양성자화된 것인 실시양태 43의 비정질 고체 분산체.
- [0371] 실시양태 45. 팔보시클립의 염이 1가 팔보시클립 염 또는 2가 팔보시클립 염인 실시양태 43 또는 44의 비정질 고체 분산체.

- [0372] 실시양태 46. 팔보시클립의 염이 하기를 포함하는 것인 실시양태 43-45 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체:
- [0373] a) 일양성자화된 팔보시클립, 이양성자화된 팔보시클립, 또는 이의 임의의 조합을 포함하는 하나 이상의 양이온; 및
- [0374] b) 제1 산의 짝염기를 포함하는 하나 이상의 음이온.
- [0375] 실시양태 47. 적어도 부분적으로 양성자화된 팔보시클립이 약 1% 이상의 양성자화된 팔보시클립을 함유하는 것인 실시양태 44의 비정질 고체 분산체.
- [0376] 실시양태 48. 적어도 부분적으로 양성자화된 팔보시클립이 약 10% 이상의 양성자화된 팔보시클립을 함유하는 것인 실시양태 44의 비정질 고체 분산체.
- [0377] 실시양태 49. 적어도 부분적으로 양성자화된 팔보시클립이 약 50% 이상의 양성자화된 팔보시클립을 함유하는 것인 실시양태 44의 비정질 고체 분산체.
- [0378] 실시양태 50. 제1 산이 옥살산, 말레산, 트리클로로아세트산, 디클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 지방족 설폰산, 또는 방향족 설폰산인 실시양태 43 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0379] 실시양태 51. 제1 산이 최대 1의 pKa를 갖는 것인 실시양태 43-50 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0380] 실시양태 52. 제1 산이 메탄설폰산, 메탄디설폰산, 트리플릭산, 에탄설폰산, 에탄디설폰산, 이세티온산, 2-메르캅토-1-에탄설폰산, 프로판설폰산, 부탄설폰산, 벤질설폰산, 벤젠설폰산, 톨릴설폰산, 또는 나프탈렌설폰산인 실시양태 43-51 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0381] 실시양태 53. 제1 산이 지방족 설폰산인 실시양태 43-52 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0382] 실시양태 54. 제1 산이 메탄설폰산인 실시양태 53의 비정질 고체 분산체.
- [0383] 실시양태 55. 제1 산이 말레산인 실시양태 43-52 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0384] 실시양태 56. 제1 산이 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 및 질산으로부터 선택된 것인 실시양태 43-55 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0385] 실시양태 57. 제2 산이 3 초과 pKa를 갖는 것인 실시양태 43-56 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0386] 실시양태 58. 제2 산이 약 2 내지 약 6의 pKa를 갖는 것인 실시양태 43-56 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0387] 실시양태 59. 제2 산이 무기산인 실시양태 43-58 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0388] 실시양태 60. 제2 산이 유기산인 실시양태 43-58 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0389] 실시양태 61. 제2 산이 타르타르산, 푸마르산, 숙신산, 시트르산, 락트산, 말산, 및 아세트산으로부터 선택된 것인 실시양태 60의 비정질 고체 분산체.
- [0390] 실시양태 62. 제2 산이 타르타르산인 실시양태 61의 비정질 고체 분산체.
- [0391] 실시양태 63. 제1 산 대 팔보시클립의 몰비가 약 1:1 내지 약 1.5:1인 실시양태 43-62 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0392] 실시양태 64. 제2 산 대 팔보시클립의 중량비가 약 0.2:1 내지 약 1.2:1인 실시양태 43-63 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0393] 실시양태 65. 팔보시클립이 피리딘 질소, 2차 피페라진 질소, 또는 둘 모두에서 양성자화된 것인 실시양태 43-64 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0394] 실시양태 66. 적어도 부분적으로 양성자화된 팔보시클립이 팔보시클립 유리 염기 또는 이의 염과 제1 산의 반응 생성물인 실시양태 43-65 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0395] 실시양태 67. 비정질 고체 분산체가 팔보시클립의 염을 포함하고, 상기 염은 팔보시클립 유리 염기와 제1 산의 반응 생성물인 실시양태 43-66 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0396] 실시양태 68. 팔보시클립의 염이 계 내에서 형성되는 것인 실시양태 67의 비정질 고체 분산체.
- [0397] 실시양태 69. 비정질 고체 분산체가 팔보시클립 메실레이트, 타르타르산, 친수성 고분자량 물질, 및 임의적 흡

착제로 구성된 것인 실시양태 43-68 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.

- [0398] 실시양태 70. 친수성 고분자량 물질이 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체(코포비돈), 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리사카라이드, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC 또는 하이프로멜로오스), 히드록시에틸 셀룰로오스(HEC), 히드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 폴리에틸렌 옥사이드, 히드록시프로필-β-시클로덱스트린(HP-β-CD), 설포부틸에테르-β-시클로덱스트린, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그래프트 공중합체(PVAc-PVCap-PEG), 또는 이의 조합을 포함하는 것인 실시양태 43-69 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0399] 실시양태 71. 친수성 고분자량 물질이 PVP, 코포비돈, HPMC, 또는 이의 조합인 실시양태 70의 비정질 고체 분산체.
- [0400] 실시양태 72. 친수성 고분자량 물질이 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 10% 내지 약 80%로 존재하는 것인 실시양태 43-71 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0401] 실시양태 73. 친수성 고분자량 물질이 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 20% 내지 약 50%로 존재하는 것인 실시양태 43-72 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0402] 실시양태 74. 팔보시클립의 염이 비정질 고체 분산체의 총 중량의 20% 내지 60% 양으로 존재하는 팔보시클립 메실레이트이고,
- [0403] 제2 산이 비정질 고체 분산체의 총 중량의 20% 내지 40% 양으로 존재하는 타르타르산을 포함하며,
- [0404] 친수성 고분자량 물질이 비정질 고체 분산체의 총 중량의 20% 내지 40%로 존재하고, 상기 친수성 고분자량 물질은 HPMC, PVP, 및 코포비돈으로부터 선택되는 것인 실시양태 43-73 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0405] 실시양태 75. 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 40% 내지 약 45% 양의 팔보시클립 메실레이트;
- [0406] 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 25% 내지 약 30% 양의 타르타르산; 및
- [0407] 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 25% 내지 약 30% 양의 친수성 고분자량 물질을 포함하며, 상기 친수성 고분자량 물질은 HPMC, PVP, 및 코포비돈으로부터 선택되는 것인 실시양태 43-74 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0408] 실시양태 76. 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 5% 내지 약 50%의 양으로 비정질 고체 분산체에 존재하는 흡착제를 더 포함하는 것인 실시양태 43-75 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0409] 실시양태 77. 실리카, 활성탄, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 규조토, 미세결정질 셀룰로오스(MCC), 규화 미세결정질 셀룰로오스(SMCC), 탈크, 당, 및 당 알코올로부터 선택된 흡착제를 더 포함하는 것인 실시양태 43-76 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0410] 실시양태 78. 흡착제가 실리카인 실시양태 77의 비정질 고체 분산체.
- [0411] 실시양태 79. 약 30-40 중량%의 팔보시클립, 약 5-10 중량%의 메탄설폰산, 약 25-35 중량%의 타르타르산 및 약 25-35 중량%의 히드록시프로필메틸 셀룰로오스를 포함하는 실시양태 43-78 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0412] 실시양태 80. 35.5 중량%의 팔보시클립, 7.6 중량%의 메탄설폰산, 28.4 중량%의 타르타르산 및 28.4 중량%의 히드록시프로필메틸 셀룰로오스를 포함하는 것인 실시양태 43-79 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0413] 실시양태 81. 비정질 고체 분산체가 하기를 포함하는 것인 비정질 고체 분산체:
- [0414] a) 활성 약제학적 성분(API)이 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 것인 활성 약제학적 성분(API),



화학식 (I)

[0415]

[0416]

[0417]

[0418]

[0419]

[0420]

[0421]

[0422]

[0423]

[0424]

[0425]

[0426]

[0427]

[0428]

[0429]

[0430]

[0431]

[0432]

식 중,

- ===== 은 단일 결합 또는 이중 결합이고;

- R¹은 C₁-C₆ 알킬이며;

- R³은 C₁-C₈ 알콕시, C₃-C₇ 시클로알킬, 또는 C₃-C₇-헤테로시클릴이고;

- R² 및 R⁴는 각기 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₈ 알킬, C₃-C₇ 시클로알킬, C₃-C₇ 헤테로시클로알킬, C₁-C₈ 알콕시, C₁-C₈ 알콕시알킬, C₁-C₈ 할로알킬, C₁-C₈ 히드록시알킬, C₂-C₈ 알케닐, C₂-C₈ 알키닐, 니트릴, 니트로, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, -N(O)R¹⁰R¹¹, -P(O)(OR¹⁰)(OR¹¹), -(CR¹⁰R¹¹)_mNR¹²R¹³, -COR¹⁰, -(CR¹⁰R¹¹)_mC(O)R¹², -CO₂R¹⁰, -CONR¹⁰R¹¹, -C(O)NR¹⁰SO₂R¹¹, -NR¹⁰SO₂R¹¹, -C(O)NR¹⁰OR¹¹, -S(O)_nR¹⁰, -SO₂NR¹⁰R¹¹, -P(O)(OR¹⁰)(OR¹¹), -(CR¹⁰R¹¹)_mP(O)(OR¹²)(OR¹³), -(CR¹⁰R¹¹)_m-아릴, (CR¹⁰R¹¹)_m-헤테로아릴, 또는 -CR¹⁰=CR¹¹C(O)R¹²이며;

- 각각의 R⁵, R⁶, 및 R⁷은 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, -C₁-C₆ 할로알킬, -C₁-C₈ 알콕시, -C₁-C₈ 알콕시알킬, -CN, -NO₂, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, -CO₂R¹⁰, -COR¹⁰, -S(O)_nR¹⁰, -CONR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰COR¹¹, -NR¹⁰SO₂R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, 또는 -P(O)(OR¹⁰)(OR¹¹)이고;

- 각각의 R¹⁰, R¹¹, R¹² 및 R¹³은 독립적으로 수소, C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, C₂-C₈ 알키닐, 아릴알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이며;

- m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

- n은 0, 1 또는 2이고;

b) 제1 산이 최대 2의 pKa를 갖는 유기산인 제1 산;

c) 제2 산이 2 초과 pKa를 갖는 것인 제2 산; 및

d) 친수성 고분자량 물질,

여기서 제1 산 대 화학식 (I)의 물비가 약 0.5:1 내지 약 5:1이며,

제2 산 대 화학식 (I)의 중량비가 약 0.1:1 내지 약 10:1이다.

실시양태 82. 화학식(I)의 염이 화학식(I) 및 제1 산을 포함하는 것인 실시양태 81의 비정질 고체 분산체.

실시양태 83. ===== 이 이중 결합을 나타내는 것인 실시양태 81 또는 82의 비정질 고체 분산체.

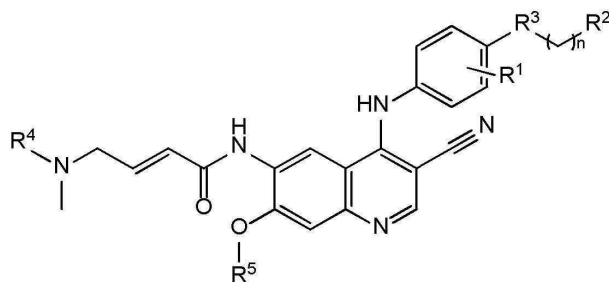
실시양태 84. 각각의 R⁵, R⁶, 및 R⁷이 수소인 실시양태 81-83 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.

- [0433] 실시양태 85. R^1 이 메틸인 실시양태 81-84 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0434] 실시양태 86. R^2 가 $-(CO)CH_3$ 인 실시양태 81-85 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0435] 실시양태 87. R^3 이 C_3-C_7 시클로알킬인 실시양태 81-86 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0436] 실시양태 88. R^3 이 시클로펜틸인 실시양태 81-87 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0437] 실시양태 89. R^4 가 C_3-C_7 헤테로시클로알킬인 실시양태 81-88 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0438] 실시양태 90. R^4 가 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 함유하는 6원 헤테로시클로알킬인 실시양태 81-89 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0439] 실시양태 91. R^4 가 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 모르폴리닐인 실시양태 81-90 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0440] 실시양태 92. R^4 가 피페라지닐인 실시양태 91의 비정질 고체 분산체.
- [0441] 실시양태 93. API가 화학식(I)의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하고, 여기서 화학식(I)의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1가 염 또는 2가 염인 실시양태 69-92 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0442] 실시양태 94. API가 화학식(I)의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하고, 여기서 화학식(I)의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기를 포함하는 것인 실시양태 69-93 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체:
- [0443] a) 일양성자화된 API, 이양성자화된 API, 또는 이의 임의의 조합을 포함하는 하나 이상의 양이온; 및
- [0444] b) 제1 산의 짝염기를 포함하는 하나 이상의 음이온.
- [0445] 실시양태 95. 제1 산이 옥살산, 트리클로로아세트산, 디클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 지방족 설폰산, 또는 방향족 설폰산인 실시양태 69-94 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0446] 실시양태 96. 제1 산이 1 미만의 pKa를 갖는 것인 실시양태 69-95 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0447] 실시양태 97. 제1 산이 메탄설폰산 또는 벤젠설폰산인 실시양태 69-96 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0448] 실시양태 98. API가 일양성자화된 API, 이양성자화된 API, 또는 둘 모두를 포함하는 것인 실시양태 69-97 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0449] 실시양태 99. 제2 산이 1 초과 pKa를 갖는 것인 실시양태 69-98 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0450] 실시양태 100. 제2 산이 무기산인 실시양태 69-99 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0451] 실시양태 101. 제2 산이 유기산인 실시양태 69-99 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0452] 실시양태 102. 제2 산이 타르타르산, 푸마르산, 숙신산, 시트르산, 락트산, 말산, 아세트산, 지방족 설폰산, 및 방향족 설폰산으로부터 선택되는 것인 실시양태 101의 비정질 고체 분산체.
- [0453] 실시양태 103. 제2 산이 타르타르산인 실시양태 102의 비정질 고체 분산체.
- [0454] 실시양태 104. 제1 산 대 API의 몰비가 약 0.5:1 내지 약 3:1인 실시양태 69-103 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0455] 실시양태 105. 제1 산 대 API의 몰비가 약 1:1 내지 약 1.5:1인 실시양태 69-104 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0456] 실시양태 106. 제2 산 대 API의 중량비가 약 0.2:1 내지 약 5:1인 실시양태 69-105 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0457] 실시양태 107. 제2 산 대 API의 중량비가 약 0.2:1 내지 약 1.2:1인 실시양태 69-106 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.

- [0458] 실시양태 108. 친수성 고분자량 물질이 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체(코포비돈), 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리스카라이드, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC 또는 하이프로멜로오스), 히드록시에틸 셀룰로오스(HEC), 히드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 폴리에틸렌 옥사이드, 히드록시프로필- β -시클로덱스트린(HP- β -CD), 설포부틸에테르- β -시클로덱스트린, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그래프트 공중합체(PVAc-PVCap-PEG), 또는 이의 조합을 포함하는 것인 실시양태 69-107 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0459] 실시양태 109. 친수성 고분자량 물질이 PVP, 코포비돈, HPMC, 또는 이의 조합인 실시양태 108의 비정질 고체 분산체.
- [0460] 실시양태 110. 친수성 고분자량 물질이 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 10% 내지 약 80%로 포함되는 것인 실시양태 69-109 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0461] 실시양태 111. 친수성 고분자량 물질이 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 30% 내지 약 50%로 포함되는 것인 실시양태 69-110 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0462] 실시양태 112. API가 비정질 고체 분산체의 총 중량의 20% 내지 60% 양의 메실레이트 염이고,
- [0463] 제2 산이 비정질 고체 분산체의 총 중량의 20% 내지 40% 양으로 존재하는 타르타르산을 포함하며,
- [0464] 친수성 고분자량 물질이 비정질 고체 분산체의 총 중량의 20% 내지 40% 양으로 존재하며, 여기서 친수성 고분자량 물질은 HPMC, PVP, 및 코포비돈으로부터 선택되는 것인 실시양태 69-111 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0465] 실시양태 113. API가 비정질 고체 분산체의 총 중량의 25% 내지 45%로 존재하는 API;
- [0466] 제1 산이 비정질 고체 분산체의 총 중량의 1% 내지 15%의 양으로 존재하는 메탄설폰산을 포함하며;
- [0467] 제2 산이 비정질 고체 분산체의 총 중량의 20% 내지 40%의 양으로 존재하는 타르타르산을 포함하고,
- [0468] 친수성 고분자량 물질이 비정질 고체 분산체의 총 중량의 20% 내지 40%의 양으로 존재하며, 여기서 친수성 고분자량 물질은 HPMC, PVP, 및 코포비돈으로부터 선택되는 것인 실시양태 69-112 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0469] 실시양태 114. 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 5% 내지 약 50%의 양으로 비정질 고체 분산체에 존재하는 흡착제를 더 포함하는 것인 실시양태 69-113 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0470] 실시양태 115. 실리카, 활성탄, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 규조토, 미세결정질 셀룰로오스(MCC), 규화 미세결정질 셀룰로오스(SMCC), 탈크, 당, 및 당 알코올로부터 선택된 흡착제를 더 포함하는 것인 실시양태 69-114 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0471] 실시양태 116. 흡수제가 실리카인 실시양태 114의 비정질 고체 분산체.
- [0472] 실시양태 117. 약 30-40 중량%의 팔보시클립, 약 5-10 중량%의 메탄설폰산, 약 25-35 중량%의 타르타르산 및 약 25-35 중량%의 히드록시프로필메틸 셀룰로오스를 포함하는 실시양태 69-116 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0473] 실시양태 118. 35.5 중량%의 팔보시클립, 7.6 중량%의 메탄설폰산, 28.4 중량%의 타르타르산 및 28.4% 중량%의 히드록시프로필메틸 셀룰로오스를 포함하는 실시양태 69-117 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0474] 실시양태 119. 비정질 고체 분산체가 하기를 포함하는 것인 비정질 고체 분산체:
- [0475] a) 약제학적으로 허용 가능한 네라티닙의 염; 및
- [0476] b) 친수성 고분자량 물질.
- [0477] 실시양태 120. 약제학적으로 허용 가능한 네라티닙의 염이 1가 네라티닙 염 또는 2가 네라티닙 염인 실시양태 119의 비정질 고체 분산체.
- [0478] 실시양태 121. 약제학적으로 허용 가능한 네라티닙의 염이 하기를 포함하는 것인 실시양태 120의 비정질 고체 분산체:

- [0479] a) 일양성자화된 네라티닙, 이양성자화된 네라티닙, 또는 이의 임의의 조합을 포함하는 하나 이상의 양이온; 및
- [0480] b) 산의 짝염기를 포함하는 하나 이상의 음이온.
- [0481] 실시양태 122. 친수성 고분자량 물질이 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체(코포비돈), 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리사카라이드, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC 또는 하이프로멜로오스), 히드록시에틸 셀룰로오스(HEC), 히드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 폴리에틸렌 옥사이드, 히드록시프로필- β -시클로덱스트린(HP- β -CD), 설포부틸에테르- β -시클로덱스트린, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그래프트 공중합체(PVAc-PVCap-PEG), 또는 이의 조합을 포함하는 것인 실시양태 119 또는 120의 비정질 고체 분산체.
- [0482] 실시양태 123. 친수성 고분자량 물질은 PVP, 코포비돈, HPMC, 또는 이의 조합인 실시양태 122의 비정질 고체 분산체.
- [0483] 실시양태 124. 친수성 고분자량 물질이 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 10% 내지 약 60%로 존재하는 것인 실시양태 119-123 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0484] 실시양태 125. 비정질 고체 분산체로서, 비정질 고체 분산체가
- [0485] a) 네라티닙, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염;
- [0486] b) 2개 이상의 약제학적으로 허용 가능한 산; 및
- [0487] c) 친수성 고분자량 물질을 포함하며,
- [0488] 여기서 하나 이상의 산 대 API의 몰비는 약 0.1:1 내지 약 20:1인 비정질 고체 분산체.
- [0489] 실시양태 126. 약제학적으로 허용 가능한 네라티닙의 염이 1가 네라티닙 염 또는 2가 네라티닙 염인 실시양태 125의 비정질 고체 분산체.
- [0490] 실시양태 127. 약제학적으로 허용 가능한 네라티닙의 염이 하기를 포함하는 것인 실시양태 126의 비정질 고체 분산체:
- [0491] a) 일양성자화된 네라티닙, 이양성자화된 네라티닙, 또는 이의 임의의 조합을 포함하는 하나 이상의 양이온; 및
- [0492] b) 2개 이상의 약제학적으로 허용 가능한 산 중 적어도 하나의 짝염기를 포함하는 하나 이상의 음이온.
- [0493] 실시양태 128. 2개 이상의 약제학적으로 허용 가능한 산이 유기산인 실시양태 125-127 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0494] 실시양태 129. 유기산이 옥살산, 말레산, 트리클로로아세트산, 디클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 타르타르산, 푸마르산, 숙신산, 시트르산, 락트산, 말산, 아세트산, 지방족 설펜산, 및 방향족 설펜산으로부터 선택되는 것인 실시양태 125-128 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0495] 실시양태 130. 지방족 설펜산 또는 방향족 설펜산이 메탄설펜산, 메탄디설펜산, 트리플릭산, 에탄설펜산, 에탄디설펜산, 이세티온산, 2-메르캅토-1-에탄설펜산, 프로판설펜산, 부탄설펜산, 벤질설펜산, 벤젠설펜산, 톨릴설펜산, 또는 나프탈렌설펜산인 실시양태 129의 비정질 고체 분산체.
- [0496] 실시양태 131. 제1 산이 지방족 설펜산인 실시양태 125-130 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0497] 실시양태 132. 제1 산이 메탄설펜산인 실시양태 131의 비정질 고체 분산체.
- [0498] 실시양태 133. 제1 산이 말레산인 실시양태 125-132 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0499] 실시양태 134. 2개 이상의 약제학적으로 허용 가능한 산 대 네라티닙의 몰비가 약 2:1 내지 약 10:1인 실시양태 125-133 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0500] 실시양태 135. 산 대 네라티닙의 몰비가 약 2:1 내지 약 5:1인 실시양태 125-134 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0501] 실시양태 136. 2개 이상의 약제학적으로 허용 가능한 산 대 네라티닙의 몰비가 약 3:1 내지 약 4:1인 실시양태 125-135 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.

- [0502] 실시양태 137. 네라티닙의 염이 2개 이상의 약제학적으로 허용 가능한 산 중 적어도 하나와 계 내에서 형성되는 것인 실시양태 125-136 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0503] 실시양태 138. 비정질 고체 분산체가 네라티닙 말레에이트, 네라티닙 메실레이트, 또는 이의 조합을 포함하는 것인 실시양태 125-137 중 어느 하나의 비정질 고체 분산물.
- [0504] 실시양태 139. 친수성 고분자량 물질이 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체(코포비돈), 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리스카라이드, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC 또는 하이프로멜로오스), 히드록시에틸 셀룰로오스(HEC), 히드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 폴리에틸렌 옥사이드, 히드록시프로필-β-시클로덱스트린(HP-β-CD), 설포부틸에테르-β-시클로덱스트린, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그래프트 공중합체(PVAc-PVCap-PEG), 또는 이의 조합을 포함하는 것인 실시양태 125-138 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0505] 실시양태 140. 친수성 고분자량 물질이 PVP, 코포비돈, HPMC, 또는 이의 조합인 실시양태 139의 비정질 고체 분산체.
- [0506] 실시양태 141. 친수성 고분자량 물질이 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 10% 내지 약 60%로 존재하는 것인 실시양태 125-140 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0507] 실시양태 142. 친수성 고분자량 물질이 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 20% 내지 약 50%로 존재하는 것인 실시양태 125-141 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0508] 실시양태 143. 하기를 포함하는 실시양태 125-141 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체:
- [0509] 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 20% 내지 약 60% 양의 네라티닙 말레에이트;
- [0510] 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 10% 내지 약 40% 양의 산; 및
- [0511] 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 20% 내지 약 40% 양의 HPMC, PVP, 또는 코포비돈.
- [0512] 실시양태 144. 비정질 고체 분산체가 하기를 포함하는 것인 비정질 고체 분산체:
- [0513] a) 활성 약제학적 성분(API)이 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 것인 활성 약제학적 성분(API),



화학식 (II)

- [0514] 식 중,
- [0515] - R¹은 할로젠이고;
- [0517] - R²는 피리디닐, 티오펜, 피리미딘, 티아졸, 또는 페닐이며, 이들 각각은 최대 3개의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0518] - R³는 -O- 또는 -S-이며;
- [0519] - R⁴는 C₁₋₃ 알킬 또는 C₁₋₃ 헤테로알킬이고;
- [0520] - R⁵는 에틸 또는 메틸이며;

- [0521] - n은 0 또는 1이고;
- [0522] b) 하나 이상의 산; 및
- [0523] c) 친수성 고분자량 물질.
- [0524] 실시양태 145. R^1 이 염소인 실시양태 144의 비정질 고체 분산체.
- [0525] 실시양태 146. R^2 가 피리디닐인 실시양태 144 또는 145의 비정질 고체 분산체.
- [0526] 실시양태 147. R^3 가 -O-인 실시양태 144-146 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0527] 실시양태 148. R^4 가 메틸인 실시양태 144-147 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0528] 실시양태 149. R^5 가 에틸인 실시양태 144-148 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0529] 실시양태 150. n이 1인 실시양태 144-149 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0530] 실시양태 151. 화학식(II)의 화합물이 말레이트 염인 실시양태 144-150 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0531] 실시양태 152. 하나 이상의 산이 제1 산 및 제2 산을 포함하는 것인 실시양태 144-151 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0532] 실시양태 153. 제1 산이 최대 2의 pKa를 가지며, 제2 산은 2초과의 pKa를 갖는 것인 실시양태 152의 비정질 고체 분산체.
- [0533] 실시양태 154. 제1 산이 최대 1의 pKa를 가지며, 제2 산은 1초과의 pKa를 갖는 것인 실시양태 152의 비정질 고체 분산체.
- [0534] 실시양태 155. 제1 산 대 API의 몰비가 약 0.5:1 내지 약 5:1이고 제2 산 대 API의 중량비가 약 0.1:1 내지 약 10:1인 실시양태 152의 비정질 고체 분산체.
- [0535] 실시양태 156. API가 화학식(II)의 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 여기서 화학식(II)의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1가 염 또는 2가 염인 실시양태 152의 비정질 고체 분산체.
- [0536] 실시양태 157. API가 화학식(II)의 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 상기 화학식(II)의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기를 포함하는 것인 실시양태 156의 비정질 고체 분산체:
- [0537] a) 일양성자화된 API, 이양성자화된 API, 또는 이의 염의 조합을 포함하는 하나 이상의 양이온; 및
- [0538] b) 제1 산의 짝염기를 포함하는 하나 이상의 음이온.
- [0539] 실시양태 158. 비정질 고체 분산체가 하기를 포함하는 것인 비정질 고체 분산체:
- [0540] a) 활성 약제학적 성분(API),
- [0541] 여기서 API는 적어도 부분적으로 양성자화되고,
- [0542] API는 적어도 2의 logP를 가지고;
- [0543] b) 하나 이상의 산; 및
- [0544] c) 친수성 고분자량 물질,
- [0545] 여기서 하나 이상의 산 대 API의 몰비는 약 0.1:1 내지 약 20:1이다.
- [0546] 실시양태 159. API가 네라티닙, 엘로티닙, 설파세타미드, 설파클로르피리다진, 설파디아진, 설파디메톡신, 설파구아니딘, 설파메라진, 설파메타진, 설파메티졸, 설파메톡사졸, 설파티아졸, 클로르테트라사이클린, 데메클로사이클린, 독시사이클린, 메클로사이클린, 옥시테트라사이클린, 테트라사이클린, 시프로플록사신, 다노플록사신, 디플록사신, 에녹사신, 엔로플록사신, 플레록사신, 플루메퀸, 로메플록사신, 마르보플록사신, 날리딕스산, 노르플록사신, 페플록사신, 피페미드산, 오픈록사신, 사라플록사신, 아지트로마이신, 클라리트로마이신, 에리트로마이신, 록시트로마이신, 타이로신, 아목시실린, 암피실린, 페니실린 G, 아세부톨롤, 알프레놀롤, 아테놀롤, 라베탈롤, 메토프롤롤, 오메프라졸, 옥스프레놀롤, 핀돌롤, 프락톨롤, 프로프라놀롤, 소탈롤, 티몰롤, 부티부펜, 카

프로펜, 디클로페낙, 펜부펜, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 케토프로펜, 나프록센, 피페라진, 프로카인, 트리메토프림, 제피티닙, 알렉티닙, 엔잘루타미드, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로 구성된 군 으로부터 선택되는 것인 실시양태 158의 비정질 고체 분산체.

- [0547] 실시양태 160. 양성자화된 API가 약 2 내지 약 10의 pKa를 갖는 것인 실시양태 158 또는 159의 비정질 고체 분산체.
- [0548] 실시양태 161. 양성자화된 API가 약 3 내지 약 9의 pKa를 갖는 것인 실시양태 158-160 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0549] 실시양태 162. 비양성자화된 API가 0.1 mg/mL 미만의 용해도를 갖는 것인 실시양태 158-161 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0550] 실시양태 163. 비양성자화된 API가 0.05 mg/mL 미만의 용해도를 갖는 것인 실시양태 158-162 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0551] 실시양태 164. 비양성자화된 API가 0.01 mg/mL 미만의 용해도를 갖는 것인 실시양태 158-163 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0552] 실시양태 165. API가 제피티닙, 엘로티닙, 또는 네라티닙, 또는 이의 염 또는 용매화물인 실시양태 158-164 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0553] 실시양태 166. 실시양태 158-165 중 어느 하나에 있어서, 양성자화된 API의 용해도 대 유리 염기로서의 API의 용해도의 비가 물에서 적어도 10:1인 비정질 고체 분산체.
- [0554] 실시양태 167. 양성 자화된 API의 용해도 대 유리 염기로서의 API의 용해도의 비가 물에서 적어도 100:1인 실시양태 158-166 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0555] 실시양태 168. API가 일양성자화된 API, 이양성자화된 API, 또는 둘 모두를 포함하는 것인 실시양태 158-167 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0556] 실시양태 169. 하나 이상의 산이 부분적으로 또는 완전히 이온화된 산인 실시양태 158-168 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0557] 실시양태 170. 하나 이상의 산이 유기산을 포함하는 것인 실시양태 158-169 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0558] 실시양태 171. 유기산이 옥살산, 말레산, 트리클로로아세트산, 디클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 타르타르산, 푸마르산, 숙신산, 시트르산, 락트산, 말산, 및 아세트산 지방족 설펜산, 또는 방향족 설펜산인 실시양태 170의 비정질 고체 분산체.
- [0559] 실시양태 172. 지방족 설펜산 또는 방향족 설펜산이 메탄설펜산, 메탄디설펜산, 트리플릭산, 에탄설펜산, 에탄디설펜산, 이세티온산, 2-메르캅토-1-에탄설펜산, 프로판설펜산, 부탄설펜산, 벤질설펜산, 벤젠설펜산, 톨릴설펜산, 또는 나프탈렌설펜산인 실시양태 171의 비정질 고체 분산체.
- [0560] 실시양태 173. 하나 이상의 산이 무기산을 포함하는 것인 실시양태 158의 비정질 고체 분산체.
- [0561] 실시양태 174. 무기산이 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산, 붕산 및 인산으로부터 선택된 것인 실시양태 173의 비정질 고체 분산체.
- [0562] 실시양태 175. 하나 이상의 산이 HCl을 포함하는 것인 실시양태 174의 비정질 고체 분산체.
- [0563] 실시양태 176. 하나 이상의 산이 타르타르산을 포함하는 것인 실시양태 171의 비정질 고체 분산체.
- [0564] 실시양태 177. 하나 이상의 산이 제1 산 및 제2 산을 포함하는 것인 실시양태 158-176 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0565] 실시양태 178. 제1 산이 최대 2의 pKa를 가지며, 제2 산은 2 초과 pKa를 갖는 것인 실시양태 177의 비정질 고체 분산체.
- [0566] 실시양태 179. 제1 산이 최대 1의 pKa를 가지며, 제2 산은 1 초과 pKa를 갖는 것인 실시양태 177의 비정질 고체 분산체.

- [0567] 실시양태 180. 제1 산이 HCl이고 제2 산이 타르타르산인 실시양태 177의 비정질 고체 분산체.
- [0568] 실시양태 181. 제1 산이 메탄설폰산이고 제2 산은 타르타르산인 실시양태 177의 비정질 고체 분산체.
- [0569] 실시양태 182. 제1 산이 유기산 또는 무기산이고, 제2 산은 유기산인 실시양태 177의 비정질 고체 분산체.
- [0570] 실시양태 183. 제1 산이 1 이하의 pKa를 갖고, 제2 산은 1 초과와 pKa를 갖는 것인 실시양태 177의 비정질 고체 분산체.
- [0571] 실시양태 184. API가 적어도 부분적으로 양성자화되고 API의 유리 염기와 제1 산의 반응 생성물인 실시양태 177-183 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0572] 실시양태 185. 비정질 고체 분산체가 API의 염을 포함하고, 상기 염은 계 내에서 형성되는 것인 실시양태 158-184 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0573] 실시양태 186. 비정질 고체 분산체가 API의 메실레이트 염 또는 API의 히드로클로라이드 염을 포함하는 것인 실시양태 158-185 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0574] 실시양태 187. 하나 이상의 산 대 API의 몰비가 약 1:1 내지 약 4:1인 실시양태 158-186 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0575] 실시양태 188. 친수성 고분자량 물질이 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체(코포비돈), 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리스카라이드, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC 또는 하이프로멜로오스), 히드록시에틸 셀룰로오스(HEC), 히드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 폴리에틸렌 옥사이드, 히드록시프로필-β-시클로덱스트린(HP-β-CD), 설포부틸에테르-β-시클로덱스트린, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그래프트 공중합체(PVAc-PVCap-PEG), 또는 이의 조합을 포함하는 것인 실시양태 158-187 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0576] 실시양태 189. 친수성 고분자량 물질이 PVP, 코포비돈, HPMC, 또는 이의 조합인 실시양태 188의 비정질 고체 분산체.
- [0577] 실시양태 190. 친수성 고분자량 물질이 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 10% 내지 약 80%로 존재하는 것인 실시양태 158-189 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0578] 실시양태 191. 친수성 고분자량 물질이 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 30% 내지 약 50%로 존재하는 것인 실시양태 158-190 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0579] 실시양태 192. API가 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 25% 내지 약 45%의 양으로 존재하며;
- [0580] 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 20% 내지 약 40%의 양으로 존재하는 타르타르산을 포함하는 하나 이상의 산; 및
- [0581] 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 20% 내지 약 40% 양의 코포비돈인 실시양태 158-191 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0582] 실시양태 193. 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 40% 내지 약 60%로 포함되는 API의 염, 여기서 API의 염은 양성자화된 API인 양이온 및 하나 이상의 산으로부터의 음이온을 포함하고, 상기 하나 이상의 산은 이온화되며;
- [0583] 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 40% 내지 약 60% 양의 코포비돈인 실시양태 158-192 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0584] 실시양태 194. 하나 이상의 산이 이온화된 HCl인 실시양태 158-193 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0585] 실시양태 195. 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 5% 내지 약 50%의 양으로 비정질 고체 분산체에 존재하는 흡수제를 더 포함하는 것인 실시양태 158-194 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0586] 실시양태 196. 실리카, 활성탄, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 규조토, 미세결정질 셀룰로오스(MCC), 규화 미세결정질 셀룰로오스(SMCC), 탈크, 당, 및 당 알코올로부터 선택된 흡착제를 더 포함하는 것인 실시양태 158-195 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0587] 실시양태 197. 흡착제가 실리카인 실시양태 196의 비정질 고체 분산체.

- [0588] 실시양태 198. 비정질 고체 분산체로서, 비정질 고체 분산체가
- [0589] a) 제1 산이 최대 2의 pKa를 갖는 유기산인 제1 산;
- [0590] b) 제2 산이 2 초과 pKa를 갖는 것인 제2 산;
- [0591] c) 친수성 고분자량 물질; 및
- [0592] d) 활성 약제학적 성분(API), API의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 임의의 조합을 포함하며, 여기서 API의 약제학적으로 허용 가능한 염은 API 및 제1 산을 포함하고,
- [0593] 제1 산 대 API의 몰비가 약 0.5:1 내지 약 5:1이며,
- [0594] 제2 산 대 API의 중량비가 약 0.1:1 내지 약 10:1인 비정질 고체 분산체.
- [0595] 실시양태 199. API의 약제학적으로 허용 가능한 염이 1가 염 또는 2가 염인 실시양태 198의 비정질 고체 분산체.
- [0596] 실시양태 200. API의 약제학적으로 허용 가능한 염이 하기를 포함하는 것인 실시양태 199의 비정질 고체 분산체:
- [0597] a) 일양성자화된 API, 이양성자화된 API, 또는 이의 임의의 조합을 포함하는 하나 이상의 양이온; 및
- [0598] b) 제1 산의 짝염기를 포함하는 하나 이상의 음이온.
- [0599] 실시양태 201. 제1 산 대 API의 몰비가 약 0.5:1 내지 약 3:1이고, 제2 산 대 API의 중량비가 약 0.2:1 내지 약 1.5:1인 실시양태 198-200 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0600] 실시양태 202. 제1 산이 옥살산, 말레산, 트리클로로아세트산, 디클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 지방족 설폰산, 또는 방향족 설폰산인 실시양태 198-201 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0601] 실시양태 203. 제1 산이 지방족 설폰산인 실시양태 202의 비정질 고체 분산체.
- [0602] 실시양태 204. 제1 산이 메탄설폰산, 메탄디설폰산, 트리플릭산, 에탄설폰산, 에탄디설폰산, 이세티온산, 2-메르캅토-1-에탄설폰산, 프로판설폰산, 부탄설폰산, 벤질설폰산, 벤젠설폰산, 톨릴설폰산, 또는 나프탈렌설폰산인 실시양태 202 또는 203의 비정질 고체 분산체.
- [0603] 실시양태 205. 제1 산이 메탄설폰산인 실시양태 204의 비정질 고체 분산체.
- [0604] 실시양태 206. 제1 산이 말레산인 실시양태 198-202 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0605] 실시양태 207. 제2 산이 무기산인 실시양태 198-201 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0606] 실시양태 208. 제2 산이 유기산인 실시양태 198-201 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0607] 실시양태 209. 제2 산이 타르타르산, 푸마르산, 숙신산, 시트르산, 락트산, 말산, 및 아세트산으로부터 선택되는 것인 실시양태 208의 비정질 고체 분산체.
- [0608] 실시양태 210. 제1 산 대 API의 몰비가 약 0.8:1 내지 약 2:1인 실시양태 198-209 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0609] 실시양태 211. 제1 산 대 API의 몰비가 약 1:1 내지 약 1.5:1인 실시양태 198-210 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0610] 실시양태 212. 제2 산 대 API의 중량비가 약 0.2:1 내지 약 1.2:1인 실시양태 198-211 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0611] 실시양태 213. 비정질 고체 분산체가 API의 염을 포함하고, 상기 염은 제1 산과 API 유리 염기의 반응 생성물인 실시양태 198-212 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0612] 실시양태 214. API의 염이 계 내에서 형성되는 것인 실시양태 213의 비정질 고체 분산체.
- [0613] 실시양태 215. 친수성 고분자량 물질이 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체(코포비돈), 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리스카라이드, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC 또는 하이프로멜로오스), 히드록시에틸 셀룰로오스(HEC), 히드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 폴리에틸렌 옥사이드, 히드록시프

로필-β-시클로텍스트린(HP-β-CD), 설포부틸에테르-β-시클로텍스트린, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그래프트 공중합체(PVAc-PVCap-PEG), 또는 이의 조합을 포함하는 것인 실시양태 198-214 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.

- [0614] 실시양태 216. 친수성 고분자량 물질이 PVP, 코포비돈, HPMC, 또는 이의 조합인 실시양태 215의 비정질 고체 분산체.
- [0615] 실시양태 217. 친수성 고분자량 물질이 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 10% 내지 약 80%로 존재하는 것인 실시양태 198-216 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0616] 실시양태 218. 친수성 고분자량 물질이 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 20% 내지 약 50%로 존재하는 것인 실시양태 198-217 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0617] 실시양태 219. 하기를 포함하는 실시양태 198-218 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체:
- [0618] 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 20% 내지 약 60% 양의 API;
- [0619] 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 20% 내지 약 40% 양의 산; 및
- [0620] 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 20% 내지 약 40% 양의 친수성 고분자량 물질.
- [0621] 실시양태 220. 하기를 포함하는 실시양태 198-219 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체:
- [0622] 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 40% 내지 약 45% 양의 API;
- [0623] 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 25% 내지 약 30% 양의 산; 및
- [0624] 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 25% 내지 약 30% 양의 친수성 고분자량 물질.
- [0625] 실시양태 221. 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 5% 내지 약 50%의 양으로 비정질 고체 분산체에 존재하는 흡착제를 더 포함하는 것인 실시양태 198-220 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체.
- [0626] 실시양태 222. 흡착제가 실리카, 활성탄, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 규조토, 미세결정질 셀룰로오스(MCC), 규화 미세결정질 셀룰로오스(SMCC), 탈크, 당, 및 당 알코올로부터 선택되는 것인 실시양태 221의 비정질 고체 분산체.
- [0627] 실시양태 223. 흡착제가 실리카인 실시양태 222의 비정질 고체 분산체.
- [0628] 실시양태 224. 약제학적 조성물이 하기를 포함하는 것인 약제학적 조성물:
- [0629] a) 실시양태 1 내지 223 중 어느 하나의 비정질 고체 분산체, 및
- [0630] b) 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제.
- [0631] 실시양태 225. 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제가 충전제, 결합제, 붕해제, 윤활제, 흡착제, 산, 또는 이의 조합을 포함하는 것인 실시양태 224의 약제학적 조성물.
- [0632] 실시양태 226. 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제가 미세결정질 셀룰로오스, 락토오스, 크로스포비돈, 스테아르산 마그네슘, 이산화규소, 유기산, 또는 이의 조합을 포함하는 것인 실시양태 224 또는 225의 약제학적 조성물.
- [0633] 실시양태 227. a) 비정질 고체 분산체가 약제학적 조성물의 총 중량의 약 50% 내지 약 95%의 양으로 존재하고;
- [0634] b) 미세결정질 셀룰로오스가 약제학적 조성물의 총 중량의 약 1% 내지 약 12%의 양으로 존재하며;
- [0635] c) 크로스포비돈이 약제학적 조성물의 총 중량의 약 1% 내지 약 10%의 양으로 존재하고;
- [0636] d) 스테아르산 마그네슘이 약제학적 조성물의 총 중량의 약 0.2% 내지 약 5%의 양으로 존재하며;
- [0637] e) 실리카가 약제학적 조성물의 총 중량의 약 0.2% 내지 약 5%의 양으로 존재하고;
- [0638] f) 유기산이 약제학적 조성물의 총 중량의 약 5% 내지 약 20%의 양으로 존재하는 것인 실시양태 224-226 중 어느 하나의 약제학적 조성물.
- [0639] 실시양태 228. a) 비정질 고체 분산체가 약제학적 조성물의 총 중량의 약 70% 내지 약 80%의 양으로 존재하고,

- [0640] 여기서 비정질 고체 분산체는 하기를 포함한다:
- [0641] i. 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 25% 내지 약 45% 양의 팔보시클립;
- [0642] ii. 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 1% 내지 약 15% 양의 제1 산;
- [0643] iii. 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 20% 내지 약 40% 양의 제2 산; 및
- [0644] iv. 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 20% 내지 약 40% 양의 친수성 고분자량 물질;
- [0645] b) 미세결정질 셀룰로오스가 약제학적 조성물의 총 중량의 약 5% 내지 약 6%의 양으로 존재하며;
- [0646] c) 크로스포비돈이 약제학적 조성물의 총 중량의 약 4.5% 내지 약 5.5%의 양으로 존재하고;
- [0647] d) 스테아르산 마그네슘이 약제학적 조성물의 총 중량의 약 0.5% 내지 약 1.5%의 양으로 존재하며;
- [0648] e) 실리카가 약제학적 조성물의 총 중량의 약 0.5% 내지 약 1.5%의 양으로 존재하고;
- [0649] f) 유기산이 약제학적 조성물의 총 중량의 약 11% 내지 약 13%의 양으로 존재하는 것인 실시양태 224-227 중 어느 하나의 약제학적 조성물.
- [0650] 실시양태 229. a) 비정질 고체 분산체가 약제학적 조성물의 총 중량의 약 75.7%의 양으로 존재하고,
- [0651] 여기서 비정질 고체 분산체는 하기를 포함한다:
- [0652] i. 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 35.5% 양의 팔보시클립;
- [0653] ii. 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 7.6% 양의 메탄설폰산;
- [0654] iii. 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 28.4% 양의 타르타르산; 및
- [0655] iv. 비정질 고체 분산체의 총 중량의 약 28.4% 양의 HPMC;
- [0656] b) 미세결정질 셀룰로오스가 약제학적 조성물의 총 중량의 약 5.5%의 양으로 존재하며;
- [0657] c) 크로스포비돈이 약제학적 조성물의 총 중량의 약 5%의 양으로 존재하고;
- [0658] d) 스테아르산 마그네슘이 약제학적 조성물의 총 중량의 약 1%의 양으로 존재하며;
- [0659] e) 실리카가 약제학적 조성물의 총 중량의 약 1%의 양으로 존재하고;
- [0660] f) 타르타르산이 약제학적 조성물의 총 중량의 약 11.8%의 양으로 존재하는 실시양태 224-228 중 어느 하나의 약제학적 조성물.
- [0661] 실시양태 230. a) 팔보시클립이 팔보시클립 유리 염기 125 mg과 등가인 양으로 존재하고;.
- [0662] b) 메탄설폰산이 약 26.7 mg의 양으로 존재하며;
- [0663] c) 타르타르산이 약 155 mg의 양으로 존재하고;
- [0664] d) HPMC가 약 100 mg의 양으로 존재하며;
- [0665] e) 미세결정질 셀룰로오스가 약 25.5 mg의 양으로 존재하며;
- [0666] f) 크로스포비돈이 약 23.3 mg의 양으로 존재하고;
- [0667] g) 스테아르산 마그네슘이 약 4.7 mg의 양으로 존재하며;
- [0668] h) 실리카가 약 4.7 mg의 양으로 존재하는 것인 실시양태 224-229 중 어느 하나의 약제학적 조성물.
- [0669] 실시양태 231. 팔보시클립이 약 75 mg, 약 100 mg, 또는 약 125 mg의 팔보시클립 유리 염기와 등가인 양으로 존재하는 실시양태 224-229 중 어느 하나의 약제학적 조성물.
- [0670] 실시양태 232. 약제학적 조성물이
- [0671] a) 비정질 고체 분산체가 하기를 포함하는 것인 비정질 고체 분산체:
- [0672] i. 활성 약제학적 성분(API), 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 임의의 조합;

- [0673] ii. 하나 이상의 내부 산;
- [0674] iii. 친수성 고분자량 물질; 및
- [0675] iv. 임의로, 흡착제;
- [0676] b) 하나 이상의 외부 산;
- [0677] c) 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하며,
- [0678] 여기서 하나 이상의 외부 산 대 API의 질량비는 약 0.1 내지 약 1:1인 약제학적 조성물.
- [0679] 실시양태 233. API의 약제학적으로 허용 가능한 염이 1가 염 또는 2가 염인 실시양태 232의 약제학적 조성물.
- [0680] 실시양태 234. API의 약제학적으로 허용 가능한 염이 하기를 포함하는 것인 실시양태 233의 비정질 고체 분산체:
- [0681] a) 일양성자화된 API, 이양성자화된 API, 또는 이의 임의의 조합을 포함하는 하나 이상의 양이온; 및
- [0682] b) 내부 산의 짝염기를 포함하는 하나 이상의 음이온.
- [0683] 실시양태 235. 하나 이상의 외부 산 대 API의 질량비가 약 0.2 내지 약 0.7:1인 실시양태 232-234 중 어느 하나의 약제학적 조성물.
- [0684] 실시양태 236. 하나 이상의 외부 산 대 API의 질량비가 약 0.3 내지 약 0.5:1인 실시양태 232-235 중 어느 하나의 약제학적 조성물.
- [0685] 실시양태 237. 하나 이상의 내부 산 대 API의 몰비가 약 0.1:1 내지 약 20:1인 실시양태 232-236 중 어느 하나의 약제학적 조성물.
- [0686] 실시양태 238. 하나 이상의 내부 산 대 API의 몰비가 약 0.1:1 내지 약 10:1인 실시양태 232-237 중 어느 하나의 약제학적 조성물.
- [0687] 실시양태 239. 하나 이상의 내부 산 대 API의 몰비가 약 1:1 내지 약 5:1인 실시양태 232-238 중 어느 하나의 약제학적 조성물.
- [0688] 실시양태 240. 하나 이상의 외부 산이 하나 이상의 유기산을 포함하는 것인 실시양태 232-239 중 어느 하나의 약제학적 조성물.
- [0689] 실시양태 241. 하나 이상의 외부 산이 옥살산, 말레산, 트리클로로아세트산, 디클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 타르타르산, 푸마르산, 숙신산, 시트르산, 락트산, 말산, 및 아세트산 지방족 설펜산, 또는 방향족 설펜산인 실시양태 232-240 중 어느 하나의 약제학적 조성물.
- [0690] 실시양태 242. 지방족 설펜산 또는 방향족 설펜산이 메탄설펜산, 메탄디설펜산, 트리플릭산, 에탄설펜산, 에탄디설펜산, 이세티온산, 2-메르캅토-1-에탄설펜산, 프로판설펜산, 부탄설펜산, 벤질설펜산, 벤젠설펜산, 톨릴설펜산, 또는 나프탈렌설펜산인 실시양태 241의 약제학적 조성물.
- [0691] 실시양태 243. 하나 이상의 외부 산이 제1 산 및 제2 산을 포함하는 것인 실시양태 232-242 중 어느 하나의 약제학적 조성물.
- [0692] 실시양태 244. 제1 산이 지방족 설펜산인 실시양태 243의 약제학적 조성물.
- [0693] 실시양태 245. 제1 산이 메탄설펜산인 실시양태 244의 약제학적 조성물.
- [0694] 실시양태 246. 제1 산이 말레산인 실시양태 243의 약제학적 조성물.
- [0695] 실시양태 247. 하나 이상의 외부 산이 타르타르산인 실시양태 232-241 중 어느 하나의 약제학적 조성물.
- [0696] 실시양태 248. 하나 이상의 외부 산이 하나 이상의 무기산을 포함하는 것인 실시양태 232-239 중 어느 하나의 약제학적 조성물.
- [0697] 실시양태 249. 무기산이 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산, 붕산, 및 인산으로부터 선택되는 것인 실시양태 248의 약제학적 조성물.
- [0698] 실시양태 250. 양성자화된 API가 약 2 내지 약 10의 pKa를 갖는 것인 실시양태 232-249 중 어느 하나의 약제학

적 조성물.

- [0699] 실시양태 251. 양성자화된 API가 약 3 내지 약 9의 pKa를 갖는 것인 실시양태 232-250 중 어느 하나의 약제학적 조성물.
- [0700] 실시양태 252. 비양성자화된 API가 0.1 mg/mL 미만의 용해도를 갖는 것인 실시양태 232-251 중 어느 하나의 약제학적 조성물.
- [0701] 실시양태 253. 비양성자화된 API가 0.05 mg/mL 미만의 용해도를 갖는 것인 실시양태 232-252 중 어느 하나의 약제학적 조성물.
- [0702] 실시양태 254. 비양성자화된 API가 0.01 mg/mL 미만의 용해도를 갖는 것인 실시양태 232-253 중 어느 하나의 약제학적 조성물.
- [0703] 실시양태 255. API가 팔보시클립, 제피티닙, 엘로티닙, 또는 네라티닙, 또는 이의 염 또는 용매화물인 실시양태 232-254 중 어느 하나의 약제학적 조성물.
- [0704] 실시양태 256. 비정질 고체 분산체 중의 하나 이상의 내부 산이 유기산을 포함하는 것인 실시양태 232-255 중 어느 하나의 약제학적 조성물.
- [0705] 실시양태 257. 유기산이 옥살산, 말레산, 트리클로로아세트산, 디클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 타르타르산, 푸마르산, 숙신산, 시트르산, 락트산, 말산, 및 아세트산 지방족 설펜산, 또는 방향족 설펜산인 실시양태 256의 약제학적 조성물.
- [0706] 실시양태 258. 지방족 설펜산 또는 방향족 설펜산이 메탄설펜산, 메탄디설펜산, 트리플릭산, 에탄설펜산, 에탄디설펜산, 이세티온산, 2-메르캅토-1-에탄설펜산, 프로판설펜산, 부탄설펜산, 벤질설펜산, 벤젠설펜산, 톨릴설펜산, 또는 나프탈렌설펜산인 실시양태 257의 약제학적 조성물.
- [0707] 실시양태 259. 하나 이상의 내부 산이 타르타르산을 포함하는 것인 실시양태 232-257 중 어느 하나의 약제학적 조성물.
- [0708] 실시양태 260. 하나 이상의 내부 산이 말레산을 포함하는 것인 실시양태 232-257 중 어느 하나의 약제학적 조성물.
- [0709] 실시양태 261. 비정질 고체 분산체 중의 하나 이상의 내부 산이 무기산을 포함하는 것인 실시양태 232-255 중 어느 하나의 약제학적 조성물.
- [0710] 실시양태 262. 무기산이 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산, 붕산, 및 인산으로부터 선택되는 것인 실시양태 261의 약제학적 조성물.
- [0711] 실시양태 263. 하나 이상의 내부 산이 염산을 포함하는 것인 실시양태 232-255 중 어느 하나의 약제학적 조성물.
- [0712] 실시양태 264. 하나 이상의 내부 산이 제1 산 및 제2 산을 포함하는 것인 실시양태 232-263 중 어느 하나의 약제학적 조성물.
- [0713] 실시양태 265. 제1 산이 최대 2의 pKa를 가지며, 제2 산은 2 초과 pKa를 갖는 것인 실시양태 264의 약제학적 조성물.
- [0714] 실시양태 266. 제1 산이 최대 1의 pKa를 가지며, 제2 산은 1 초과 pKa를 갖는 것인 실시양태 265의 약제학적 조성물.
- [0715] 실시양태 267. 제1 산이 HCl이고 제2 산은 타르타르산인 실시양태 265의 약제학적 조성물.
- [0716] 실시양태 268. 제1 산이 유기산 또는 무기산이고, 제2 산은 유기산인 실시양태 265의 약제학적 조성물.
- [0717] 실시양태 269. 제1 산이 지방족 설펜산인 실시양태 264의 약제학적 조성물.
- [0718] 실시양태 270. 제1 산이 메탄설펜산인 실시양태 269의 약제학적 조성물.
- [0719] 실시양태 271. 제1 산이 말레산인 실시양태 264의 약제학적 조성물.
- [0720] 실시양태 272. 제1 산이 메탄설펜산이고 제2 산은 타르타르산인 실시양태 264-270 중 어느 하나의 약제학적 조

성물.

- [0721] 실시양태 273. 친수성 고분자량 물질이 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체(코포비돈), 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리스카라이드, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC 또는 하이프로멜로오스), 히드록시에틸 셀룰로오스(HEC), 히드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 폴리에틸렌 옥시드, 히드록시프로필- β -시클로덱스트린(HP- β -CD), 설포부틸에테르- β -시클로덱스트린, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그래프트 공중합체(PVAc-PVCap-PEG), 또는 이의 조합을 포함하는 것인 실시양태 232-272 중 어느 하나의 약제학적 조성물.
- [0722] 실시양태 274. 친수성 고분자량 물질이 PVP, 코포비돈, HPMC, 또는 이의 조합인 실시양태 273의 약제학적 조성물.
- [0723] 실시양태 275. 비정질 고체 분산체를 포함하는 약제학적 조성물의 제조 방법에 있어서, 상기 방법은 하기 단계를 포함하는 것인 방법:
 - [0724] (a) 하기를 조합하여 혼합물을 생성하는 단계
 - [0725] (i) 활성 약제학적 성분(API) 또는 이의 염 또는 용매화물;
 - [0726] (ii) 친수성 고분자량 물질; 및
 - [0727] (ii) 용매;
 - [0728] (b) 혼합물을 흡착제와 접촉시키는 단계; 및
 - [0729] (c) 혼합물로부터 용매의 적어도 일부를 제거하여 비정질 고체 분산체를 생성하는 단계.
- [0730] 실시양태 276. 제거 단계가 분무 건조 또는 로터 증발을 포함하는 것인 실시양태 275의 방법.
- [0731] 실시양태 277. 흡착제가 실리카인 실시양태 275 또는 276의 방법.
- [0732] 실시양태 278. 제거 단계가 유동층 설비에서 건조하는 것을 포함하는 것인 실시양태 275-277 중 어느 하나의 방법.
- [0733] 실시양태 279. 조합 단계가 API 또는 이의 염 또는 용매, 및 친수성 고분자량 물질을 용매에 용해시키는 것을 포함하는 것인 실시양태 275-278 중 어느 하나의 방법.
- [0734] 실시양태 280. 용매가 하나 이상의 유기 용매, 또는 이의 조합을 포함하는 것인 실시양태 275-279 중 어느 하나의 방법.
- [0735] 실시양태 281. 용매가 알코올을 포함하는 것인 실시양태 275-280 중 어느 하나의 방법.
- [0736] 실시양태 282. 용매가 물인 실시양태 275-281 중 어느 하나의 방법.
- [0737] 실시양태 283. 용매 대 API 또는 이의 염 또는 용매화물의 중량비가 10:1 보다 높은 것인 실시양태 275-282 중 어느 하나의 방법.
- [0738] 실시양태 284. 비정질 고체 분산체를 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체와 혼합하는 것을 더 포함하는 것인 실시양태 275-283 중 어느 하나의 방법.
- [0739] 실시양태 285. 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체와 비정질 고체 분산체를 압축, 밀링 또는 스크리닝하여 미립자를 형성하는 것을 더 포함하는 것인 실시양태 275-284 중 어느 하나의 방법.
- [0740] 실시양태 286. 비정질 고체 분산체를 포함하는 비정질 고체 분산체의 제조 방법에 있어서, 상기 방법은 하기 단계를 포함하는 것인 방법:
 - [0741] (a) 하기를 조합하여 혼합물을 생성하는 단계
 - [0742] (i) 제1 산이 최대 2의 pKa를 갖는 유기산인 제1 산;
 - [0743] (ii) 제2 산이 2 초과 pKa를 갖는 것인 제2 산; 및
 - [0744] (iii) 친수성 고분자량 물질,

- [0745] (iv) 팔보시클립, 팔보시클립의 염, 또는 이의 염의 조합, 여기서 팔보시클립의 염은 팔보시클립 및 제1 산을 포함하고;
- [0746] 제1 산 대 팔보시클립의 몰비는 약 0.5:1 내지 약 5:1이며,
- [0747] 제2 산 대 팔보시클립의 중량비는 약 0.1:1 내지 약 10:1이다.
- [0748] (v) 용매; 및
- [0749] (b) 혼합물로부터 용매의 적어도 일부를 제거하여 비정질 고체 분산체를 생성하는 단계.
- [0750] 실시양태 287. 흡착제를 혼합물에 첨가하는 단계를 더 포함하는 실시양태 286의 방법.
- [0751] 실시양태 288. 제거 단계가 분무 건조 또는 로터 증발을 포함하는 것인 실시양태 286 또는 287의 방법.
- [0752] 실시양태 289. 제거 단계가 혼합물을 흡착제 상에 분무하는 것을 포함하는 것인 실시양태 286-288 중 어느 하나의 방법.
- [0753] 실시양태 290. 흡착제가 실리카인 실시양태 289의 방법.
- [0754] 실시양태 291. 제거 단계가 유동층 설비에서 건조하는 것을 포함하는 것인 실시양태 286-290 중 어느 하나의 방법.
- [0755] 실시양태 292. 조합 단계가 API 또는 이의 염 또는 용매, 및 친수성 고분자량 물질을 용매에 용해시키는 것을 포함하는 것인 실시양태 286-291 중 어느 하나의 방법.
- [0756] 실시양태 293. 용매가 하나 이상의 유기 용매, 또는 이의 조합을 포함하는 것인 실시양태 286-292 중 어느 하나의 방법.
- [0757] 실시양태 294. 용매가 알코올을 포함하는 것인 실시양태 286-293 중 어느 하나의 방법.
- [0758] 실시양태 295. 용매가 물인 실시양태 286-294 중 어느 하나의 방법.
- [0759] 실시양태 296. 용매 대 제1 산, 제2 산, 친수성 고분자량 물질, 및 팔보시클립 또는 팔보시클립의 염의 총 중량의 중량비가 20:1 미만인 실시양태 286-295 중 어느 하나의 방법.
- [0760] 실시양태 297. 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체와 비정질 고체 분산체를 혼합하는 것을 더 포함하는 것인 실시양태 286-296 중 어느 하나의 방법.
- [0761] 실시양태 298. 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체와 비정질 고체 분산체를 압축, 밀링 또는 스크리닝하여 미립자를 형성하는 것을 더 포함하는 것인 실시양태 286-297 중 어느 하나의 방법.
- [0762] 실시양태 299. 질환 또는 상태를 치료하는 방법으로서 실시양태 1 내지 274 중 어느 하나의 약제학적 조성물 또는 비정질 고체 분산체를 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하고, 바람직하게는 질환 또는 상태가 암인, 질환 또는 상태를 치료하는 방법.
- [0763] 실시양태 300. 비정질 고체 분산체 또는 약제학적 조성물이 팔보시클립 또는 이의 염을 포함하는 것인 실시양태 299의 방법.
- [0764] 실시양태 301. 팔보시클립 또는 이의 염이 식품과 함께 또는 식품 없이 투여되는 것인 실시양태 300의 방법.
- [0765] 실시양태 302. 방법이 팔보시클립을 21일 동안 매일 125 mg의 팔보시클립 유리 염기와 등가인 양으로 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 것인 실시양태 299의 방법.
- [0766] 실시양태 303. 암이 고형암인 실시양태 299-302 중 어느 하나의 방법.
- [0767] 실시양태 304. 암이 유방암인 실시양태 299-302 중 어느 하나의 방법.
- [0768] 실시양태 305. 암이 전이성 유방암인 실시양태 304의 방법.
- [0769] 실시양태 306. 암이 호르몬 수용체(HR) 양성, 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2) 음성 진행성 또는 전이성 유방암인 실시양태 305의 방법.
- [0770] 실시양태 307. 폐경 후 여성에서 초기 내분비 기반 요법으로서 아로마타아제 억제제를 투여하는 것을 더 포함하는 실시양태 300-306 중 어느 하나의 방법.

- [0771] 실시양태 308. 아로마타아제 억제제가 아나스트로졸, 엑세메스탄, 또는 레트로졸인 실시양태 307의 방법.
- [0772] 실시양태 309. 대상이 내분비 요법 후 질환 진행이 있는 여성인 것인 폴베스트란트를 투여하는 것을 더 포함하는 실시양태 300-306 중 어느 하나의 방법.
- [0773] 실시양태 310. 대상에서 암을 치료하기 위한 실시양태 1 내지 274 중 어느 하나의 약제학적 조성물 또는 비정질 고체 분산체의 용도.
- [0774] 실시양태 311. 비정질 고체 분산체 또는 약제학적 조성물이 팔보시클립 또는 이의 염을 포함하는 것인 실시양태 310의 용도.
- [0775] 실시양태 312. 팔보시클립 또는 이의 염이 식품과 함께 또는 식품 없이 투여되는 것인 실시양태 311의 용도.
- [0776] 실시양태 313. 팔보시클립이 21일 동안 매일 125 mg의 팔보시클립 유리 염기와 등가인 양으로 1일 1회 투여되는 것인 실시양태 311의 용도.
- [0777] 실시양태 314. 암이 고형암인 실시양태 311의 용도.
- [0778] 실시양태 315. 암이 유방암인 실시양태 311의 용도.
- [0779] 실시양태 316. 암이 전이성 유방암인 실시양태 315의 용도.
- [0780] 실시양태 317. 암이 호르몬 수용체(HR) 양성, 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2) 음성 진행성 또는 전이성 유방암인 실시양태 316의 용도.
- [0781] 실시양태 318. 약제학적 조성물 또는 비정질 고체 분산체가 아로마타아제 억제제와 조합하여 사용되며, 상기 아로마타아제 억제제는 폐경 후 여성에서 초기 내분비 기반 요법인 실시양태 311의 용도.
- [0782] 실시양태 319. 아로마타아제 억제제가 아나스트로졸, 엑세메스탄, 또는 레트로졸인 실시양태 311의 용도.
- [0783] 실시양태 320. 약제학적 조성물 또는 비정질 고체 분산체가 폴베스트란트와 조합하여 사용되며, 대상은 내분비 요법 후 질환 진행이 있는 여성인 실시양태 311의 용도.
- [0784] 실시양태 321. API의 C_{max} 값은 약제학적 조성물이 섭식 상태 또는 금식 상태로 투여되는 경우 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40% 또는 50%를 초과하여 변화하지 않는 것인 실시양태 299-309 중 어느 하나의 방법.
- [0785] **실시예**
- [0786] 활성 약제학적 성분, 하나 이상의 산, 및 친수성 고분자량 물질을 포함하는 비정질 고체 분산체가 본원에 개시된다. 비정질 고체 분산체는 분무 건조 또는 진공 건조를 통해 제조되었다. 진공 건조에 의한 제조는 전형적으로 소규모, 벤치 스케일 제조에 이용되었다. 분무 건조 기술은 중간 및 대규모 제조에 이용되었다.
- [0787] **실시예 1: 팔보시클립 비정질 고체 분산체(ASD)의 소규모 조성물의 제제화**
- [0788] 진공 건조 공정
- [0789] 활성 약제학적 성분(팔보시클립), 하나 이상의 산, 임의적 추가 부형제, 및 친수성 고분자량 중합체를 실온에서 용매 또는 용매 혼합물에 용해시키고 임의로 가열 및/또는 초음파 처리하여 투명한 용액을 형성하였다. 용액을 교반하면서 이질소 가스를 살포하고 35℃ 초과로 가열하여 과량의 물을 제거하였다. 용액이 젤라틴화되면 가열, 살포, 및 교반을 중단하였다. 젤을 함유하고 있는 용기를 진공 건조기에 넣고 밤새 40℃에서 건조하고 다음날 제거하여 비정질 고체 분산체를 수득하였다.
- [0790] 산 및 중합체를 포함하는 팔보시클립 비정질 고체 분산체의 조성물
- [0791] 하기 표, 표 1 내지 표 2는 상기 벤치 탑 분무 건조 기술에 의해 제조된 일부 비정질 고체 분산체의 조성물을 열거한다. 비정질 고체 분산체 시스템 SD-1 내지 SD-8의 용해는 도 1에 나타낸다.

표 1

제제	SD-1	SD-2	SD-3	SD-4	SD-5*
API	팔보시클립 - 125mg	팔보시클립 - 125mg	팔보시클립 - 125mg	팔보시클립 - 125mg	팔보시클립 - 125mg
제 1 산	염산 - 15.3 mg	염산 - 15.3 mg	염산 - 10 mg	염산 - 15.3 mg	없음
제 2 산	타르타르산 - 50 mg	타르타르산 - 100 mg	아세트산 - 15 mg	없음	아세트산 - 30 mg
중합체	코포비돈 - 100 mg	코포비돈 - 100 mg	코포비돈 - 100 mg	코포비돈 - 100 mg	코포비돈 - 100 mg

*130℃로 가열

표 2

제제	SD-6**	SD-7	SD-8
API	팔보시클립 - 125mg	팔보시클립 - 125mg	팔보시클립 - 125mg
제 1 산	없음	염산 - 15.3 mg	없음
제 2 산	아세트산 - 30 mg	숙신산- 50 mg	아세트산 - 33.5 mg; 말산- 50 mg
중합체	코포비돈 - 100 mg	코포비돈 - 100 mg	코포비돈 - 100 mg

**180℃로 가열

실시예 2: 팔보시클립 비정질 고체 분산체(ASD)의 중간 및 대규모 조성물의 제제화

벤치 탑 분무 건조기를 사용한 분무 건조 공정

활성 약제학적 성분(팔보시클립), 산성 약제학적 부형제(들), 및 중합체를 실온 및 최고 45℃에서 용매 또는 용매 혼합물에 용해시켜 투명한 용액을 형성하였다. 벤치 탑 분무 건조기(상표: LabPlant; 모델 번호: SD-06AG, 제조업체: Lab-Plant UK, Ltd.)를 정상 상태(steady state)에 도달할 때까지 예열하였다. 그 후 용액을 약 3-10 rpm의 공급 속도, 약 120-200℃의 입구 건조 가스 온도, 및 약 63-93℃의 출구 온도, 및 약 2-3 bar의 압력에서 플래시 분무화(flash atomization)를 통해 분무 건조기에 도입하였다. 수집 후, 입자를 60℃에서 작동되는 진공 트레이 건조기에 넣었다.

실험실 규모의 분무 건조기를 사용한 분무 건조 공정

활성 약제학적 성분(팔보시클립), 산 약제학적 부형제(들), 및 중합체를 실온 및 최고 45℃에서 용매 또는 용매 혼합물에 용해시켜 투명한 용액을 형성하였다. 파일럿 규모 분무 건조기(Mobile Minor, GEA)를 정상 상태에 도

달할 때까지 예열하였다. 그 후 용액을 약 35-50 rpm의 공급 속도, 약 180-200℃의 입구 건조 가스 온도, 및 약 80-85℃의 출구 온도, 및 약 4-6 bar의 압력에서 플래시 분무화를 통해 분무 건조기에 도입하였다. 수집 후, 입자를 60℃에서 작동되는 진공 트레이 건조기에 넣었다.

[0799] 강산 및 중합체를 포함하는 팔보시클립 비정질 고체 분산체의 조성물

[0800] 하기 표, 표 3 내지 표 4는 분무 건조에 의해 제조된 일부 비정질 고체 분산체의 조성물을 열거한다.

표 3

	제제 1			제제 2		
	1 회 용량 내의 양(mg)	제제 내의 %	제조 중의 양(g)	1 회 용량 내의 양(mg)	제제 내의 %	제조 중의 양(g)
API	팔보시클립 - 125 mg	52.0 %	62.5	팔보시클립 - 125 mg	53.1 %	6.25
강산	HCl - 15.3 mg ¹	6.4 %	7.7 ²	HCl - 10.2 mg ³	4.3 %	0.51 ⁴
중합체	코포비돈 - 100 mg	42.6 %	50.0	HPMC E5LV - 100 mg	42.5 %	5.00
총	240.3 mg	100 %	120.2	235.2 mg	100 %	11.76
용매	분무 건조 후 제거		물 - 1000 g	분무 건조 후 제거		물 -49.9 g, 에탄올 49.9 g

¹팔보시클립 대 HCl 의 몰비는 1:1.5 이다.

²HCl 을 20.8g 의 37% 농축 HCl 로 첨가하였다.

³팔보시클립 대 HCl 의 몰비는 1:1.0 이다.

⁴HCl 을 1.38 g 의 37% 농축 HCl 로 첨가하였다.

[0801]

표 4

	제제 3		
	1 회 용량 내의 양(mg)	제제 내의 %	제조 중의 양(g)
API	팔보시클립 - 125 mg	49.6 %	6.25
강산	MeSO ₃ H - 26.8 mg ¹	10.6 %	1.34
중합체	HPMC E5LV - 100 mg	39.7 %	5.00
총	251.8 mg	100 %	12.59
용매	분무 건조 후 제거		물 - 99.91g

¹ 팔보시클립 대 메탄설폰산(MeSO₃H)의 몰비는 1:1 이다.

[0802]

[0803] 상기 2개의 표에서 이들 3가지 제제의 비정질 고체 분산체 분말은 XRPD에 의해 도 5에서 비정질인 것으로 나타났다. 이들 3가지 제제의 분무 건조 공정은 30% 초과 수율이었다.

[0804] 유기산 및 중합체를 포함하는 팔보시클립 비정질 고체 분산체의 조성물

[0805] 하기 표, 표 5 내지 표 6은 실시예 2에 나타난 제조 공정에 따라 수성 용매에 가용화된 팔보시클립, 유기산 및 중합체를 분무 건조하여 제조한 일부 비정질 고체 분산체의 조성물을 열거한다.

표 5

	제제 4			제제 5		
	1 회 용량 내의 양(mg)	제제 내의 %	제조 중의 양(g)	1 회 용량 내의 양(mg)	제제 내의 %	제조 중의 양(g)
API	팔보시클립 - 125 mg	26.3 %	12.5	팔보시클립 - 125 mg	33.3 %	6.25
유기산	타르타르산 - 250 mg ¹	52.6 %	25.0	시트르산 - 150 mg ²	40.0 %	7.50
중합체	HPMC E5LV - 100 mg	21.1 %	10.0	코포비돈 - 100 mg	26.7 %	5.00
총	475 mg	100 %	47.5	375 mg	100 %	18.75
용매	분무 건조 후 제거		물 - 427.5 g	분무 건조 후 제거		물 - 308.75 g

¹ 팔보시클립 대 타르타르산의 중량비는 1:2 이고, 이들의 몰비는 1:6 이다.

² 팔보시클립 대 시트르산의 중량비는 1:1.2 이고, 이들의 몰비는 1:2.8 이다.

[0806]

표 6

	제제 6		
	1 회 용량 내의 양(mg)	제제 내의 %	제조 중의 양(g)
API	팔보시클립- 125 mg	38.2 %	18.75
유기산	타르타르산 - 100 mg	30.5 %	15.00
중합체	코포비돈 - 100 mg	30.5 %	15.00
항산화제	BHA - 2 mg, BHT - 0.4 mg	BHA - 0.6 %, BHT - 0.1 %	BHA - 0.3 g, BHT - 0.06 g
총	327.4 mg	100 %	49.11
용매	분무 건조 후 제거		에탄올 - 711 g 물 - 900 g

¹팔보시클립 대 타르타르산의 중량비는 1:0.8 이고, 이들의 볼비는 1:2.4 이다.

[0807]

[0808]

고체 함량, 분무 건조 용액 중 용질의 총량의 백분율은 제제 4가 10.0%, 제제 5가 5.7%, 및 제제 6이 3.0%이었다.

[0809]

이들 3가지 제제의 비정질 고체 분산체 분말은 XRPD에 의해 도 6에서 비정질인 것으로 나타났다. 제제 4의 분무 건조 공정의 수율은 30% 미만이었다. 제제 5 및 제제 6의 수율은 30% 초과이었다.

[0810]

제제 6의 비정질 고체 분산체 분말에 존재하는 항산화제는 임의적이다.

[0811]

강산, 유기산 및 중합체를 포함하는 팔보시클립 비정질 고체 분산체의 조성물

[0812]

하기 표, 표 7 내지 표 10은 분무 건조에 의해 제조된 일부 비정질 고체 분산체의 조성물을 열거한다. 이들 실시예에서, HCl 또는 메탄설폰산을 제1 산으로서 사용하여 수성 용매(물 또는 물 알코올 혼합물) 중에 팔보시클립 유리 염기를 용해시켰다. 제2 산 및 중합체는 실온 또는 최고 45℃까지 가열된 용액에서 더 용해시켰다. 용액을 실시예 2에 기술된 분무 건조 공정에 따라 벤치 탑 분무 건조기(제제 7 내지 제제 10) 또는 실험실 규모 분무 건조기(제제 11 내지 제제 13)에서 분무 건조하였다.

표 7

	제제 7			제제 8		
	1 회 용량 내의 양(mg)	제제 내의 %	제조 중의 양(g)	1 회 용량 내의 양(mg)	제제 내의 %	제조 중의 양(g)
API	팔보시클립 - 125 mg	36.7 %	125.0	팔보시클립- 125 mg	36.7 %	7.50
제 1 산	HCl - 15.3 mg ¹	4.5 %	15.3 ²	HCl - 15.3 mg ¹	4.5 %	0.92 ²
제 2 산	타르타르산 - 100 mg ³	29.4 %	100.0	타르타르산- 100 mg ³	29.4 %	6.00
증합체	코포비돈 - 100 mg	29.4 %	100.0	PVP K30 - 100 mg	29.4 %	6.00
총	340.3 mg	100 %	340.3	340.3 mg	100 %	20.42
용매	분무 건조 후 제거		물 - 2000 g	분무 건조 후 제거		물 - 120 g

¹ 팔보시클립 대 HCl 의 몰비는 1:1.5 이다.

² HCl 을 제제 7 에서 41.4 g 의 37% 농축 HCl 로 첨가하고, 제제 8 에서 2.49 g 의 37% 농축 HCl 로 첨가하였다.

³ 팔보시클립 대 타르타르산의 중량비는 1:0.8 이고, 이들의 몰비는 1:2.4 이다.

[0813]

표 8

	제제 9			제제 10		
	1 회 용량 내의 양(mg)	제제 내의 %	제조 중의 양(g)	1 회 용량 내의 양(mg)	제제 내의 %	제조 중의 양(g)
API	팔보시클립 - 125 mg	36.7 %	5.00	팔보시클립 - 125 mg	43.1 %	62.5
제 1 산	HCl - 15.3 mg ¹	4.5 %	0.61 ²	HCl - 15.3 mg ¹	5.3 %	7.65 ²
제 2 산	타르타르산 - 100 mg ³	29.4 %	4.00	타르타르산- 50 mg ⁴	17.2 %	25.0
중합체	HPMC E5LV - 100 mg	29.4 %	4.00	코포비돈 - 100 mg	34.4 %	50.0
총	340.3 mg	100 %	13.61	290.3 mg	100 %	145.15
용매	분무 건조 후 제거		물 - 80 g	분무 건조 후 제거		물 - 1000 g

¹ 팔보시클립 대 HCl 의 몰비는 1:1.5 이다.

² HCl 을 제제 9 에서 1.65 g 의 37% 농축 HCl 로 첨가하고, 제제 10 에서 20.68 g 의 37% 농축 HCl 로 첨가하였다.

³ 팔보시클립 대 타르타르산의 중량비는 1:0.8 이고, 이들의 몰비는 1:2.4 이다.

⁴ 팔보시클립 대 타르타르산의 중량비는 1:0.4 이고, 이들의 몰비는 1:1.2 이다.

[0814]

표 9

	제제 11			제제 12		
	1 회 용량 내의 양(mg)	제제 내의 %	제조 증의 양(g)	1 회 용량 내의 양(mg)	제제 내의 %	제조 증의 양(g)
API	팔보시클립 - 125 mg	36.7 %	250.0	팔보시클립 - 125 mg	35.5 %	625.0
제 1 산	HCl - 15.3 mg ¹	4.5 %	30.6 ²	MeSO ₃ H - 26.8 mg ³	7.6 %	138.5
제 2 산	타르타르산 - 100 mg ⁴	29.4 %	200.0	타르타르산 - 100 mg ⁴	28.4 %	500.0
중합체	코포비돈 - 100 mg	29.4 %	200.0	HPMC E5LV - 100 mg	28.4 %	500.0
총	340.3 mg	100 %	680.6	351.8 mg	100 %	1763.5
용매	분무 건조 후 제거		에탄올 - 1580 g 물 - 2000 g	분무 건조 후 제거		물 - 9070 g

¹팔보시클립 대 HCl 의 몰비는 1:1.5 이다.

²HCl 을 제제 11 에서 82.7 g 의 37% 농축 HCl 로 첨가하였다.

³팔보시클립 대 메탄설폰산(MeSO₃H)의 몰비는 1:1 이다.

⁴팔보시클립 대 타르타르산의 중량비는 1:0.8 이고, 이들의 몰비는 1:2.4 이다.

[0815]

[0816]

항산화제는 표 10(제제 13)에 나타난 바와 같이 팔보시클립의 비정질 고체 분산체에 임의로 첨가된다.

표 10

	제제 13		
	1 회 용량 내의 양(mg)	제제 내의 %	제조 중의 양(g)
API	팔보시클립 - 125 mg	36.5 %	1125
제 1 산	HCl - 15.3 mg ¹	4.5 %	137.7 ²
제 2 산	타르타르산 - 100 mg	29.2 %	900
중합체	코포비돈 - 100 mg	29.2 %	900
항산화제	BHA - 2 mg, BHT - 0.4 mg	BHA - 0.6 %, BHT - 0.1 %	BHA - 18 g, BHT - 3.6 g
총	342.7 mg	100 %	3084.3
용매	분무 건조 후 제거		에탄올 - 7110 g 물 - 9000 g

¹팔보시클립 대 HCl 의 몰비는 1:1.5 이다.

²HCl 을 372.2 g 의 37 % 농축 HCl 로 첨가하였다.

[0817]

[0818]

상기 표에서 제제의 비정질 고체 분산체 분말은 XRPD에 의해 도 7 및 도 8에서 비정질임을 나타내었다. 이들 제제의 분무 건조 공정의 수율은 30% 초과이었다. 또한, 제제 11, 제제 12 및 제제 13은 실험실 규모 분무 건조기에 의해 더 큰 배치 규모로 제조되었으며, 이는 분무 건조 공정이 확장 가능함을 나타낸다.

[0819]

팔보시클립 염의 비정질 고체 분산체의 조성물

[0820]

팔보시클립 메실레이트 염은 먼저 하기 공정으로 제조하였다.

[0821]

1275.2g의 아세트니트릴과 283.2g의 정제수의 혼합물이 담긴 비이커에 500g의 팔보시클립 유리 염기를 첨가하고 용매에서 잘 혼합하였다. 또한, 108.3g의 메탄설폰산을 첨가하고 현탁액을 24시간 동안 교반하였다. 고체를 여과로 수집한 후, 진공 하에 60℃에서 15시간 동안 건조하였다. 최종 고체를 NMR 및 황 원소 분석으로 시험하고, 그 결과는 팔보시클립 메실레이트의 구조와 화학양론적으로 일치하는 것으로 밝혀졌다.

[0822]

팔보시클립 메실레이트 염을 더 사용하여 표 11의 제제 14의 조성물 및 실시예 2에 나타낸 공정에 따라 벤치 탑 분무 건조기에 의해 비정질 고체 분산체를 제조하였다.

표 11

	제제 14		
	1 회 용량 내의 양(mg)	제제 내의 %	제조 중의 양(g)
API	팔보시클립 메실레이트 - 151.8 mg	43.1 %	1.52
유기산	타르타르산 - 100 mg	28.4 %	1.0
중합체	코포비돈 - 100 mg	28.4 %	1.0
총	351.8 mg	100 %	3.52
용매	분무 건조 후 제거		물 - 19.93 g

[0823]

[0824]

상기 표에서 제제의 비정질 고체 분산체 분말은 XRPD에 의해 도 9에서 비정질임을 나타내었다. 이 실시예는 제제 12에 나타낸 바와 같이, 제1 산이 약물의 염의 일부로서 사용될 수 있거나 비정질 고체 분산체의 제조 중에 사용될 수 있음을 나타낸다.

[0825]

실시예 3: 팔보시클립 비정질 고체 분산체의 캡슐 제제

[0826]

실시예 2에 나타낸 일부의 팔보시클립의 비정질 고체 분산체를 표 12 및 표 13에 따라, 캡슐 제제로 더 가공하였다.

[0827]

표 12의 제제는 건식 과립화를 위한 기타 부형제와 비정질 고체 분산체의 상대량을 혼합하여 제조하였다. 건식 과립화는 슬러깅, 밀링 및 스크리닝을 수행하여 건식 과립을 형성한 다음 크기 0 젤라틴 캡슐에 수동으로 충전하였다. 이용된 제조 작업 흐름은 일반적으로 도 2에 요약되어 있다. 이들 캡슐 제제는 이후의 실시예 5 및 6에 나타낸 바와 같이, 개 및 인간에서의 시험관 내 용해 및 생체 내 노출을 평가하기 위해 사용되었다.

표 12

	제제 15	제제 16	제제 17	제제 18
건식 과립화 물질	제제 1 ASD - 240.3 mg	제제 6 ASD - 327.4 mg	제제 10 ASD - 290.3 mg	제제 11 ASD - 340.3 mg
	크로스포비돈 - 23.3 mg	크로스포비돈 - 23.3 mg	크로스포비돈 - 23.3 mg	크로스포비돈 - 23.3 mg
	MCC KG802 - 46.5 mg	MCC KG802 - 49.8 mg	MCC KG802 - 46.5 mg	MCC KG802 - 46.5 mg
	락토오스- 41.2 mg	락토오스 - 42.5 mg	락토오스 - 41.2 mg	락토오스 - 41.2 mg
	실리카- 9.3 mg	실리카 - 4.7 mg	실리카 - 9.3 mg	실리카 - 9.3 mg
	MgSt - 4.7 mg	MgSt - 4.7 mg	MgSt - 4.7 mg	MgSt - 4.7 mg
총 중량	365.3 mg	452.4 mg	415.3 mg	465.3 mg

[0828]

[0829]

표 13의 제제는 건식 과립화를 위한 "추가의 건식 과립화 물질"과 비정질 고체 분산체의 상대량을 혼합하여 제조하였다. 건식 과립화는 롤러 압축, 밀링 및 스크리닝을 수행하여 건식 과립을 형성하고 추가의 윤활제와 더 혼합한 다음 캡슐화 기계로 크기 0 HPMC 캡슐에 충전하였다. 이들 캡슐 제제는 이후의 실시예 6에 나타난 바와 같이, 시험관 내 용해 및 인간에서 생체 내 노출을 평가하기 위해 사용하였다.

표 13

	제제 19	제제 20
건식 과립화 물질	제제 13 ASD - 342.7 mg	제제 12 ASD - 351.8 mg
	크로스포비돈 - 23.3 mg	크로스포비돈 - 23.3 mg
	MCC KG802 - 41.7 mg	MCC KG802 - 25.5 mg
	락토오스- 42.6 mg	L- 타르타르산 - 55.0 mg
	실리카- 4.7 mg	실리카 - 4.7 mg
	MgSt - 2.35 mg	MgSt - 2.35 mg
외부 부형제	MgSt - 2.35 mg	MgSt - 2.35 mg
총 중량	459.7 mg	465.0 mg

[0830]

[0831] 계면활성제를 포함하는 팔보시클립의 비정질 고체 분산체의 조성물

[0832] 계면활성제를 함유하는 팔보시클립의 비정질 고체 분산체는 표 14의 제제 21의 조성물 및 벤치 탑 분무 건조기에 의해 실시예 1에 나타난 공정에 의해 제조하였다. 이 실시예에서, 레시틴을 계면활성제로 사용하였다. 레시틴은 제제 표에 나타난 조성물에서 물에 용해되지 않기 때문에, 분무 전 건조 용액은 실제로 에멀션이다.

표 14

	제제 21		
	1 회 용량 내의 양(mg)	제제 내의 %	제조 중의 양(g)
API	팔보시클립- 125 mg	31.1 %	12.5
강산	MeSO ₃ H - 26.8 mg ³	6.7 %	2.68
유기산	타르타르산- 100 mg ⁴	24.9 %	10.0
중합체	HPMC E5LV - 100 mg	24.9 %	10.0
계면활성제	레시틴 - 50 mg	12.4	5.0
총	401.8 mg	100 %	40.18
용매	분무 건조 후 제거		물 - 209.8 g

[0833]

[0834] 상기 표에 있는 제제의 비정질 고체 분산체 분말은 XRPD에 의해 도 10에서 완전히 비정질임을 나타내었다. 이 실시예는 레시틴과 같은 계면활성제가 상기 제제에서 나타난 바와 같이 비정질 고체 분산체의 일부로 첨가될 수 있음을 나타낸다.

[0835] 실시예 4: 팔보시클립 ASD 제제의 시험관 내 성능 및 비교

[0836] 팔보시클립 비정질 고체 분산체 및 캡슐 제제의 물리적 안정성

[0837] 팔보시클립 비정질 고체 분산체(ASD)(제제 7 및 제제 12)를 장기간 물리적 안정성에 대해 평가하였다. ASD 제제를 4% 미만의 수분으로 건조시키고, HPMC 캡슐에서 캡슐화하고, 건조제가 있는 밀봉된 HDPE 병에서 40°C 및 75% RH에서 보관한 경우, ASD 제제는 도 11에 나타난 바와 같이, 6개월 후에 XRPD에 의해 비정질임을 나타내었다.

[0838] 팔보시클립 ASD의 캡슐 제제(제제 19 및 제제 20)를 이들의 장기간 물리적 안정성에 대해 평가하였다. 캡슐 제제를 수분 6% 미만으로 제어하고, HPMC 캡슐 내에 캡슐화하고, 40°C 및 75% RH에서 건조제가 있는 밀봉된 HDPE 병에 보관한 경우, 도 12에 나타난 바와 같이, 6개월 후에 추가의 XRPD 피크는 나타나지 않았고, 이는 캡슐 제제가 물리적으로 안정함을 나타내는 것이다.

[0839] 팔보시클립 ASD 분말의 동적 용해도 프로파일

[0840] 팔보시클립 ASD 분말의 상이한 조성에 대한 동적 용해도 프로파일을 평가하였다. 동적 용해도 프로파일은 팔보시클립 ASD 분말(팔보시클립 유리 염기 125 mg 함유)을 37°C의 용해 조에서 pH 6.5 포스페이트 완충 용액 300 ml에 첨가하고 200rpm에서 교반하여 수행하였다. 상이한 시점에서 용액 내의 팔보시클립의 농도를 HPLC 방법으

로 결정하였다.

[0841] 산성 부형제 및 중합체를 포함하는 팔보시클립의 ASD 제제의 동적 용해도 프로파일을 산성 부형제를 포함하지 않는 팔보시클립의 기준 ASD 제제와 비교하였다. 이러한 기준 ASD는 아세트산 수용액(API 대 아세트산의 중량비가 125:33.5이며 이는 1:2의 물비와 등가임) 내에 팔보시클립 유리 염기 API 및 중합체 PVP/VA 64(API 대 중합체의 중량비가 125:100임)를 용해시켜 제조하였다. 이 용액의 총 고체 함량은 약 16%이다. 실시예 2에 나타난 공정 조건을 적용하여 이 기준 물질을 제조하였다. 용액 중의 아세트산을 분무 건조 공정 동안 건조시켰다. 따라서, 물질은 API와 중합체의 단순 비정질 고체 분산체이다. 이 ASD는 XRPD에 의해 결정된 바와 같이 비정질이었다.

[0842] 동적 용해도 프로파일의 비교를 도 13에 나타낸다. 팔보시클립 결정질 유리 염기의 용해도는 0.01 mg/mL 미만이다. 기준 ASD의 동적 용해도는 결정질 팔보시클립과 비교하여 개선되었다. 그러나 ASD 기준은 산성 부형제를 함유하는 ASD보다 유의하게 낮았다. 용해 실험은 또한 제제 7의 ASD가 제제 10보다 우수함을 나타내었다. 제제 10은 제제 7의 타르타르산의 절반을 가졌다.

[0843] 도 13의 데이터는 용해된 팔보시클립 농도로 제시된다. 이들 데이터는 또한 용해된 팔보시클립의 퍼센트로 제시될 수도 있다. 제제 7은 대략 88%의 용해 퍼센트를 갖는 것으로 나타났다.

[0844] 팔보시클립 캡슐 제제의 시험관 내 용해

[0845] 여러 팔보시클립 제제를 이들의 시험관 내 용해 프로파일에 대해 평가하였다. 이 연구에서, 제제 18은 산성 부형제를 포함하는 팔보시클립의 비정질 고체 분산체를 나타내기 위해 사용되었다. 이 제제의 시험관 내 용해 프로파일을 하기의 3가지 기준 제제와 비교하였다.

[0846] 기준 1은 산성 성분을 전혀 함유하지 않는 기준 ASD의 캡슐 제제이다. 기준 1은 125 mg 팔보시클립 및 100 mg PVP/VA 64의 ASD 이었다. 표 12와 유사한 추가의 부형제를 사용하여 건식 과립을 형성한 다음 과립을 캡슐에 충전하였다. 이 제제는 팔보시클립과 친수성 중합체의 단순 ASD 제제를 나타내기 위해 제조하였다.

[0847] 기준 2는 산성 부형제를 포함하는 종래의 팔보시클립의 습식 과립화 제제이다. 결정질 팔보시클립 유리 염기 API 및 타르타르산(API 및 중합체의 중량비는 125:100임)을 기타 종래의 부형제와 조합하여 습식 과립화하고 캡슐화하였다. 이 제제는 산성 부형제의 단순 혼합물을 포함하는 종래의 팔보시클립의 단순 제제를 나타내기 위해 제조하였다.

[0848] 기준 3은 현재 시장에서 승인된 제품인 입랜스[®]이다.

[0849] 용해는 37℃의 pH 6.5 포스페이트 완충액 900 ml에서, 50 rpm의 패들법 및 용해 매질에 캡슐을 보유하는 싱커를 사용하여 수행하였다.

[0850] 도 14에 나타난 바와 같이, 산성 부형제를 포함하는 팔보시클립 ASD의 캡슐 제제인 제제 19는 3개의 기준 제제의 프로파일과 비교하여 유의하게 더 높은 용해를 나타내었다.

[0851] **실시예 5: 개의 생체 내 성능 및 팔보시클립 ASD 제제의 비교**

[0852] 상이한 전처리 하에 입랜스[®]의 개 약동학적 연구

[0853] 기준 제품인 입랜스[®] 캡슐은 3가지 방식의 교차 설계를 사용하여 3가지 상이한 투약 전처리 하에 6마리의 비글 개에서 경구로 시험하였다. 이들 3가지 투약 전처리에는 투약 45분 전 6 µg/kg 펜타가스트린의 근육 내 주사(결과에서 산성화 군으로 표지됨), 투약 60분 전 50 mg 라니티딘 히드로클로라이드의 정맥 내 주사(결과에서 제산제 군으로 표지됨), 및 뜨거운 버터 16.4 g(약 500칼로리)과 균일하게 혼합된 100 g의 개 사료를 섭취시킴(결과에서 섭식 군으로 표지됨)을 포함하였다. 연구 동안, 개는 자유롭게 물을 마실 수 있었고, 투여 전 12시간 동안 금식시켰다. 섭식 군을 제외하고, 모든 개는 약물 투여 4시간 후에 사료를 제공한다. 각각의 개에게 입랜스[®] 125 mg 캡슐 1개를 물 50 ml와 함께 투여하였다.

[0854] 혈액 샘플은 약물 투여 후 0 h(시험 약물 투여 전), 및 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12, 24, 32 및 48h의 시점에서, 동물의 각 군으로부터 채취하였다. 팔보시클립 혈장 농도는 LC-MS/MS 방법으로 분석하였다. 소프트웨어 WinNonlin의 비구획 모델을 사용하여 각각의 개의 약동학적 파라미터, C_{max} , AUC_t 및 AUC_{inf} 를 계산하였다. 각 파라미터의 기하학적 평균은 상이한 전처리 수행 하에 생체 내 흡수의 비교를 위해 사용하였다.

[0855] 표 15는 3개의 투약 군의 약동학적 파라미터의 기하 평균값뿐만 아니라 변동 계수(CV)를 나타내고, 표 16은 이들 3개의 투약 군의 약동학적 파라미터의 기하 평균 비를 나타낸다.

표 15

		Cmax	AUClast	AUCINF_obs
		ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL
산성화 (R1)	기하 평균	735.6	16451.7	18211.0
	CV(%)	28.8%	21.4%	24.0%
섭식 (R2)	기하 평균	724.7	16237.8	18490.3
	CV(%)	39.5%	34.7%	34.5%
제산제 (R3)	기하 평균	195.6	4940.8	7439.7
	CV(%)	81.1%	71.4%	64.2%

[0856]

표 16

기하 평균 비	Cmax	AUClast	AUCINF_obs
R2/R1	98.5%	98.7%	101.5%
R3/R1	26.6%	30.0%	40.9%
R3/R2	27.0%	30.4%	40.2%

[0857]

[0858] 이들 2개의 표의 결과는 입랜스[®]가 제산제 제품과 공동 투여될 때 생체 내 노출이 유의하게 감소됨을 나타낸다. 이들 3개의 군의 팔보시클립 농도의 평균 혈장 프로파일을 도 15에 나타낸다.

[0859] 상이한 투약 전처리 하에 팔보시클립 ASD 제제(제제 18)의 개 약동학적 연구

[0860] 팔보시클립 ASD 캡슐 제제, 제제 18은 3가지 방식의 교차 설계를 사용하여 3가지 상이한 투약 전처리 하에 6마리의 비글 개에서 경구로 시험하였다. 실험 설계는 입랜스[®] 개 연구에 대해 기술된 것과 정확히 동일하였다.

[0861] 표 17은 3개의 투약 군의 약동학적 파라미터의 기하 평균값뿐만 아니라 변동 계수(CV)를 나타내고, 표 18은 이들 3개의 투약 군의 약동학적 파라미터의 기하 평균 비를 나타낸다.

표 17

		Cmax	AUClast	AUCINF_obs
		ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL
산성화 (T1)	평균	884.7	19278.4	22667.6
	CV(%)	25.2%	28.1%	27.4%
섭식 (T2)	평균	811.0	18455.8	21308.8
	CV(%)	19.3%	14.7%	16.5%
제산제 (T3)	평균	816.3	18168.3	20677.5
	CV(%)	17.7%	20.0%	20.1%

[0862]

표 18

기하 평균 비	C _{max}	AUC _{Iast}	AUCINF_obs
T2/T1	91.7%	95.7%	94.0%
T3/T1	92.3%	94.2%	91.2%
T3/T2	100.7%	98.4%	97.0%

[0863]

[0864]

이들 2개의 표의 결과는 팔보시클립 ASD 캡슐 제제, 제제 18이 제산제 제품과 공동 투여될 때, 그의 생체 내 노출이 유의하게 영향을 받지 않는다는 것을 나타낸다. 이들 3개의 군의 팔보시클립 농도의 평균 혈장 프로파일은 도 16에서 서로 유사한 것임을 나타낸다.

[0865]

상이한 수준의 타르타르산을 포함하는 팔보시클립 ASD 제제의 개 약동학적 파라미터의 비교

[0866]

상이한 수준의 유기산 부형제를 포함하는 팔보시클립 ASD 제제는 또한 3가지 방식의 교차 설계로 개의 연구에서 시험하여 ASD 제제 내의 산성 부형제 수준에 의해 영향을 받는 생체 내 노출을 평가하였다. 연구는 상기 설계된 것과 동일한 설계를 따랐고 모든 개는 제산제의 공동 투여로 전처리하였다. 3가지 팔보시클립 ASD 제제 모두 1.5 M의 HCl을 함유하지만, 0, 50 mg 및 100 mg의 타르타르산을 포함한다(제제 15, 제제 17 및 제제 18). 그 결과를 표 19 및 표 20에 나타낸다.

표 19

		C _{max}	AUC _t	AUC _{inf}
		mg/mL	h*mg/mL	h*mg/mL
제제 18 (T1)	기하 평균	795.3	18307.1	22025.5
	CV(%)	20.7%	18.1%	21.0%
제제 17 (T2)	기하 평균	813.5	19592.8	23311.8
	CV(%)	29.2%	29.6%	35.0%
제제 15 (T3)	기하 평균	774.6	16574.6	18986.6
	CV(%)	27.9%	39.2%	43.9%

[0867]

표 20

기하 평균 비	C _{max}	AUC _t	AUC _{inf}
T2/T1	102.3%	107.0%	105.8%
T3/T1	97.4%	90.5%	86.2%

[0868]

[0869]

표는 추가의 타르타르산을 포함하는 ASD 제제(제제 17 또는 T2, 제제 18 또는 T1)에 비해 1.5 M HCl만을 포함하고 타르타르산을 포함하지 않는 ASD 제제(상기 표에서 제제 15 또는 T3)에 대한 생체 내 노출의 현저하지만 작은(10% 전후) 감소가 있음을 나타낸다. 50 mg 및 100 mg의 타르타르산을 포함하는 ASD 제제 간에 더 작은 차이가 관찰되었다. 제산제와 공동 투여된 경우 입랜스의 생체 내 노출의 유의한 감소(표 16에 나타냄)와 비교하여, 이 결과는 제산제와 공동 투여된 경우 팔보시클립 ASD 제제에 포함된 소량의 산으로도 팔보시클립의 생체 내 노출을 개선함을 나타낸다.

[0870]

중래의 팔보시클립 제제와 팔보시클립 ASD 제제에 대한 개의 약동학적 파라미터의 비교

[0871]

팔보시클립 결정질 유리 염기 API와 타르타르산의 단순 습식 과립화 제제, 실시예 4에 기술된 기준 2 제제의 생체 내 노출은 표 21 및 표 22에 나타낸 바와 같이, 타르타르산을 포함하는 팔보시클립 ASD 제제와 비교하여 제산제 약제와 공동 투여된 경우 감소된 것으로 나타났다. 이러한 개에 대한 연구는 상기 기술된 바와 동일한 교

차 설계로 수행하였다.

표 21

		C _{max}	AUC _t	AUC _{inf}
		ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL
제제 18 (T1)	기하 평균	802.5	15448.8	17501.5
	CV(%)	11.2%	10.0%	10.3%
기준 2 (T2)	기하 평균	661.5	13086.0	14847.8
	CV(%)	29.3%	17.5%	18.3%

[0872]

표 22

기하 평균 비	C _{max}	AUC _t	AUC _{inf}
T2/T1	80.5%	84.0%	84.0%

[0873]

이 결과는 산성 부형제를 포함하는 팔보시클립 ASD 제제의 생체 내 노출이 산성 부형제를 포함하는 종래의 API 제제의 생체 내 노출보다 우수함을 나타낸다.

[0874]

산성 부형제 유무에 의한 팔보시클립 ASD 제제의 개 약 동학적 파라미터의 비교

[0875]

실시예 4에 기술된 기준 1에 나타낸 바와 같이, 임의의 산성 부형제가 없는 단순 팔보시클립 ASD 제제의 생체 내 노출은 표 23 및 표 24에 나타낸 바와 같이, 타르타르산을 포함하는 팔보시클립 ASD 제제와 비교하여 제산제 약제와 공동 투여하였을 때 유의한 감소를 나타내었다. 이러한 개 연구는 상기 기술된 바와 동일한 교차 설계에서 수행하였다.

[0876]

표 23

		C _{max}	AUC _t	AUC _{inf}
		ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL
제제 18 (T1)	기하 평균	871.2	15613.3	19399.7
	CV(%)	25.0%	17.4%	18.9%
기준 1 (T2)	기하 평균	397.7	10587.8	13846.8
	CV(%)	29.4%	46.6%	58.7%

[0877]

표 24

기하 평균 비	C _{max}	AUC _t	AUC _{inf}
T2/T1	45.1%	63.7%	65.2%

[0878]

이 결과는 산성 부형제를 포함하는 팔보시클립 ASD 제제의 생체 내 노출이 친수성 중합체만을 포함하는 단순 ASD 제제 API의 생체 내 노출보다 우수함을 나타낸다.

[0879]

확장 가능한 팔보시클립 ASD 캡슐의 개 약 동학적 파라미터의 비교

[0880]

2개의 확장 가능한 팔보시클립 ASD 캡슐 제제의 개 연구 결과를 표 25 및 표 26에 나타낸다. 제제 19 및 제제 20 둘 모두는 확장 가능한 제제임을 나타내는 킬로 규모로 실험실 규모 설비로 제조하였다.

[0881]

[0882]

3가지 방식의 교차 개 연구를 수행하여 상기 기술된 개 연구 설계에 따라 이들 2개의 캡슐 제제의 약동학적 파라미터를 평가 및 비교하였다. 이 연구에서, 제제 19 및 제제 20은 모두 밤새 금식 후에 제공하였다. 또한, 제제 20도 역시 제산제 약제(라니티딘)와 공동 투여하였다.

표 25

		C_{max}	AUC_t	AUC_{inf}
		ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL
제제 19 (T1)	기하 평균	1084.6	20533.8	22413.7
	CV(%)	12.0%	22.1%	23.7%
제제 20 (T2)	기하 평균	1045.4	20104.7	21732.3
	CV(%)	13.2%	14.9%	14.2%
제제 20 - 제산제 (T3)	기하 평균	1082.7	19910.1	22036.1
	CV(%)	15.4%	23.3%	25.9%

[0883]

표 26

기하 평균 비	C_{max}	AUC_t	AUC_{inf}
T2/T1	96.4%	97.9%	97.0%
T3/T1	99.8%	97.0%	98.3%
T3/T2	99.0%	99.0%	101.4%

[0884]

[0885]

상기 2개 표의 결과는 이들 두 제제의 생체 내 거동이 동일함을 나타낸다. 또한, 제제 20의 생체 내 거동은 제산제와 공동 투여하는 것에 영향을 받지 않는다.

[0886]

실시예 6: 팔보시클립 ASD 제제의 임상 성능 및 비교

[0887]

입랜스[®] 캡슐과 팔보시클립 ASD 제제 캡슐의 임상 비교

[0888]

제제 18과 유사한 125 mg 팔보시클립을 함유하는 캡슐 제제는 입랜스[®] 125 mg 캡슐과 인간에서의 생체 내 성능을 비교하기 위한 임상 연구에서 시험되었다. 2가지 교차 연구를 수행하여 섭식 및 금식 상태하에 건강한 지원자의 두 제품에 대한 약동학적 파라미터를 비교하였다. 금식 상태의 경우, 대상은 약물 투여 전에 밤새 금식시켰다. 섭식 상태의 경우, 투약 전에 고지방, 고칼로리 아침 식사(단백질, 탄수화물, 및 지방으로부터 각각 150, 250, 및 500 내지 600 칼로리로 대략 800 내지 1000 칼로리)를 끝냈다. 혈액 샘플은 하기의 시점에서 각각의 대상 군으로부터 채취하였다: 0 h(시험 약물 투여 전), 및 약물 투여 후 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 9.0, 10.0, 11.0, 12.0, 14.0, 16.0, 24, 48, 72, 96, 120 및 144 h. 총 14명의 건강한 지원자가 연구를 완료하였다. 팔보시클립 혈장 농도는 LC-MS/MS 방법으로 분석하였다. 소프트웨어 WinNonlin[®]의 비구획 모델을 사용하여 각 대상의 약동학적 파라미터인 C_{max} , AUC_t 및 AUC_{inf} 를 계산하였다. 파라미터의 기하 최소 제곱 평균을 사용하여 상이한 제품의 생체 내 흡수를 비교하였다. 금식 연구 결과는 표 27에 나타내었고 섭식 연구 결과는 표 28에 나타내었다. 기하 최소 제곱 평균 비의 90% 신뢰 구간을 계산하여 두 제품의 인간 생체 내 노출을 비교하는 데 사용하였다. 전형적으로, 시험 제품을 기준 제품과 비교할 때, 두 제품이 생물학적 동등성으로 간주하려면 파라미터의 90% 신뢰 구간이 80.00% 내지 125.00% 내에 있어야 한다.

표 27

		C_{max}	AUC_t	AUC_{inf}
		ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL
입랜스 (R)	기하 최소 제곱 평균	50.2	1801.8	1843.5
팔보시클립 ASD (I)	기하 최소 제곱 평균	66.4	2159.4	2200.0
T/R	기하 최소 제곱 평균 비	132.18%	119.85%	119.34%
90% 신뢰 구간				
T/R	하한	103.82%	103.40%	103.10%
	상한	168.27%	138.92%	138.14%

[0889]

표 28

		C_{max}	AUC_t	AUC_{inf}
		ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL
입랜스 (R)	기하 최소 제곱 평균	75.1	2334.9	2377.0
팔보시클립 ASD (I)	기하 최소 제곱 평균	77.2	2269.5	2393.0
T/R	기하 최소 제곱평균 비	102.8%	97.2%	100.7%
90% 신뢰 구간				
T/R	하한	96.62%	88.13%	94.35%
	상한	109.44%	107.20%	107.43%

[0890]

[0891] 상기 2개의 표로부터의 결과는 현재 기술로 개발된 팔보시클립 ASD 제품이 섭식 상태하에 입랜스[®]와 생물학적으로 동등하고 금식 상태하에 입랜스[®]보다 우수함을 나타낸다.

[0892] 입랜스[®] 캡슐 제품 라벨은 밤새 금식 상태하에 투여하였을 때 제품의 C_{max} 및 AUC_{inf} 의 약동학적 파라미터는 고지방, 고칼로리 식품과 함께 제공하였을 때의 제품의 파라미터보다 각각 약 38% 및 21% 더 높다. 금식 상태에서 투여하였을 때 생체 내 노출이 낮기 때문에, 입랜스[®] 캡슐 제품은 식품과 함께 복용할 필요가 있다.

[0893] 이 연구에서 팔보시클립 ASD 캡슐 제품은 입랜스[®] 캡슐 제품의 파라미터와 비교하여 각각 약 32% 및 19% 더 높은 C_{max} 및 AUC_{inf} 를 나타내었다. 결과적으로, 이 결과는 팔보시클립 ASD 캡슐 제품의 식품 효과가 낮거나 없음을 나타낸다.

[0894] 팔보시클립 ASD 캡슐 제품의 임상 약물-약물 상호작용 연구

[0895] 팔보시클립 ASD 캡슐 제품, 제제 19(팔보시클립 125 mg 함유)는 임상 연구에서 양성자 펌프 억제제(PPI)와의 약물-약물 상호작용(DDI: drug-drug interaction)에 대해 연구되었다. 이 연구는 금식 상태하의 건강한, 성인, 인간 대상에서 팔보시클립 ASD 캡슐 제품 125 mg에 대한 오메프라졸 지연 방출 캡슐 40 mg의 효과를 평가하기 위한 공개 라벨, 비 무작위, 2회 치료, 2 주기, 단일 용량, 약물-약물 상호 작용 연구이다.

[0896] 적어도 10.0시간의 밤새 금식 후, 시험 제품의 1개 캡슐의 단일 경구 용량을 1일차에 금식 상태하에 대략 240 mL의 실온의 물과 함께 투여하였다(주기 1 수행). 오메프라졸 40 mg 지연 방출 캡슐의 단일 경구 용량은 8일차 내지 14일 차에 매일 아침 대략 240 mL의 실온의 물과 함께 식사 전에 1회 투여하였다. 적어도 10.0시간의 밤새 금식 후, 시험 제품의 1개 캡슐의 단일 경구 용량을 14일 차에 금식 상태하에 대략 240 mL의 실온의 물과 함께 투여하였다(주기 2 수행). 혈액 샘플은 하기 시점에서 각각 수행한 후 대상으로부터 채취하였다: 0h(시험 약물 투여 전), 및 약물 투여 후 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 8.5, 9.0, 10.0, 11.0, 12.0, 14.0, 16.0, 24, 48, 72, 96, 120 및 144 h. 시험 제품 단독 및 다중 용량 오메프라졸 지연 방출 캡슐 40 mg 투여 후의 흡수 속도 및 정도를 계산하고 WinNonlin[®] 소프트웨어를 사용하여 비교하였다. 그 결과를 하기 표 29에 나타낸다.

표 29

		C_{max}	AUC_t	AUC_{inf}
		ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL
제제 19 (T1)	기하 최소 제곱 평균	46.68	1164.9	1210.6
제제 19+PPI (T2)	기하 최소 제곱 평균	43.57	1180.4	1228.0
T2/T1	기하 최소 제곱 평균 비	93.34%	101.33%	101.44%
90% 신뢰 구간				
T2/T1	하한	88.61%	95.89%	96.14%
	상한	98.32%	107.08%	107.02%

[0897]

[0898]

상기 표는 팔보시클립 ASD 제품인 제제 19의 흡수 속도 및 정도가 강력한 제산제 약제인 양성자 펌프 억제제에 의해 영향을 받지 않는다는 것을 나타낸다. 이 제품은 PPI와 함께 또는 공동 투여되었을 때 생물학적으로 동등한 것으로 간주된다. 그러나 대조적으로, 입랜스 캡슐 제품 라벨에는 금식 상태하에 단일 용량의 입랜스와 다중 용량의 PPI를 공동 투여하면 단독 투여된 입랜스의 단일 용량과 비교할 때 팔보시클립 C_{max} 및 AUC_{inf} 가 각각 80% 및 62% 감소했음이 명시되어 있다.

[0899]

팔보시클립 ASD 캡슐 제품의 임상 식품 효과 연구

[0900]

125 mg의 팔보시클립을 함유하는 팔보시클립 ASD 캡슐 제품인 제제 19를 임상 연구에서 그의 식품 효과에 대해 연구하였다. 이 연구는 금식 및 섭식 상태하에 건강한 성인 인간 대상에서 시험 제품의 공개 라벨, 무작위, 1회 치료, 2기간, 단일 용량, 경구 생체이용률 연구이다.

[0901]

금식 상태하에 투약된 대상의 경우, 적어도 10.0시간의 밤새 금식 후, 금식 상태하에 대략 240 mL의 실온의 물과 함께 시험 제품의 1개 캡슐의 단일 경구 용량을 투여하였다. 섭식 상태하에 투약된 대상의 경우, 적어도 10.0시간의 밤새 금식 후, 그리고 고지방 고칼로리 아침 식사를 제공한 후 정확히 30분에 시험 제품인 1개의 캡슐의 단일 경구 용량을 섭식 상태하에 대략 240 mL의 실온의 물과 함께 투여하였다. 금식 및 섭식 상태하에 시험 제품의 단일 용량의 흡수 속도 및 정도를 계산하고 WinNonlin[®] 소프트웨어를 사용하여 비교하였다. 결과를 하기 표 30에 나타낸다.

표 30

		C_{max}	AUC_t	AUC_{inf}
		ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL
제제 19 섭식(T1)	기하 최소 제곱 평균	46.57	1125.3	1183.1
제제 19 금식(T2)	기하 최소 제곱 평균	39.81	979.4	1031.9
T2/T1	기하 최소 제곱 평균 비	85.48%	87.03%	87.22%
90% 신뢰 구간				
T2/T1	하한	80.30%	83.04%	83.36%
	상한	90.99%	91.21%	91.26%

[0902]

[0903]

상기 표는 팔보시클립 ASD 제품인 제제 19의 흡수 속도 및 정도가 식품에 의해 최소한으로 영향을 받는다는 것을 나타낸다. 이 제품은 고지방, 고칼로리 식품의 유무에 관계없이 투여되는 경우 생물학적으로 동등한 것으로 간주된다. 그러나 이와는 대조적으로, 입랜스[®] 캡슐 제품 라벨에는 밤새 금식 상태하에 제공된 입랜스와 비교하여 고지방, 고칼로리 식품과 함께 제공하였을 때 제품의 C_{max} 및 AUC_{inf} 의 약동학적 파라미터가 각각 약 38% 및 21% 증가했음이 명시되어 있다.

[0904]

실시예 7: 팔보시클립 ASD 제제 20의 임상 성능 및 비교

[0905]

입랜스[®] 캡슐과 팔보시클립 ASD 제제 캡슐의 임상 비교

[0906]

제제 20과 유사한 125 mg 팔보시클립을 함유하는 캡슐 제제는 인간에서의 생체 내 성능을 입랜스[®] 125 mg 캡슐

과 비교하기 위한 임상 연구에서 시험된다. 2가지 교차 연구를 수행하여 섭식 및 금식 상태하에 건강한 지원자에서 두 제품의 약동학적 파라미터를 비교하였다. 금식 상태의 경우, 대상은 약물 투여 전 밤새 금식한다. 섭식 상태의 경우, 투약 전에 고지방, 고칼로리 아침 식사(단백질, 탄수화물, 및 지방으로부터 각각 150, 250, 및 500 내지 600칼로리로 대략 800 내지 1000 칼로리)를 끝냈다. 혈액 샘플은 하기의 시점에서 각각의 대상 군으로부터 채취하였다: 0 h(시험 약물 투여 전), 및 약물 투여 후 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 9.0, 10.0, 11.0, 12.0, 14.0, 16.0, 24, 48, 72, 96, 120 및 144 h. 팔보시클립 혈장 농도는 LC-MS/MS 방법으로 분석하였다. 소프트웨어 WinNonlin[®]의 비구획 모델을 사용하여 각 대상의 약동학적 파라미터인 C_{max} , AUC_t 및 AUC_{inf} 를 계산하였다. 파라미터의 기하 최소 제곱 평균은 상이한 제품의 생체 내 흡수를 비교하기 위해 사용된다.

[0907] 팔보시클립 ASD 캡슐 제품의 임상 약물-약물 상호작용 연구

[0908] 팔보시클립 ASD 캡슐 제품, 제제 20(팔보시클립 125 mg 함유)은 임상 연구에서 양성자 펌프 억제제(PPI)와의 약물-약물 상호작용(DDI)에 대하여 연구된다. 이 연구는 금식 상태하의 건강한, 성인, 인간 대상에서 팔보시클립 ASD 캡슐 제품 125 mg에 대한 오메프라졸 지연 방출 캡슐 40 mg의 효과를 평가하기 위한 공개 라벨, 비 무작위, 2회 치료, 2 주기, 단일 용량, 약물-약물 상호 작용 연구이다.

[0909] 적어도 10.0시간의 밤새 금식 후, 시험 제품의 1개 캡슐의 단일 경구 용량을 1 일차에 금식 상태하에 대략 240 mL의 실온의 물과 함께 투여한다(주기 1 수행). 오메프라졸 40 mg 지연 방출 캡슐의 단일 경구 용량은 8 일차 내지 14 일차에 매일 아침 대략 240 mL의 실온의 물과 함께 식사 전에 1회 투여한다. 적어도 10.0시간의 밤새 금식 후, 시험 제품의 1개 캡슐의 단일 경구 용량을 14 일차에 금식 상태하에 대략 240 mL의 실온의 물과 함께 투여한다(주기 2 수행). 혈액 샘플은 하기 시점에서 각각 투약 후 대상으로부터 채취한다: 0시간(시험 약물 투여 전), 및 약물 투여 후 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 8.5, 9.0, 10.0, 11.0, 12.0, 14.0, 16.0, 24, 48, 72, 96, 120 및 144 h. 시험 제품 단독 및 다중 용량 오메프라졸 지연 방출 캡슐 40 mg 투여 후의 흡수 속도 및 정도를 계산하고 WinNonlin[®] 소프트웨어를 사용하여 비교한다.

[0910] 팔보시클립 ASD 캡슐 제품의 임상 식품 효과 연구

[0911] 125 mg의 팔보시클립을 함유하는 팔보시클립 ASD 캡슐 제품인 제제 20을 임상 연구에서 그의 식품 효과에 대해 연구한다. 이 연구는 금식 및 섭식 상태하에 건강한 성인 인간 대상에서 시험 제품의 공개 라벨, 무작위, 1회 치료, 2 기간, 단일 용량, 경구 생체이용률 연구이다.

[0912] 금식 상태하에 투약된 대상의 경우, 적어도 10.0시간의 밤새 금식 후, 금식 상태하에 대략 240 mL의 실온의 물과 함께 시험 제품의 1개 캡슐의 단일 경구 용량을 투여한다. 섭식 상태하에 투약된 대상의 경우, 적어도 10.0시간의 밤새 금식 후, 그리고 고지방 고칼로리 아침 식사를 제공한 후 정확히 30분에 시험 제품인 1개 캡슐의 단일 경구 용량을 섭식 상태하에 대략 240 mL의 실온의 물과 함께 투여한다. 금식 및 섭식 상태하에 시험 제품의 단일 용량의 흡수 속도 및 정도를 계산하고 WinNonlin[®] 소프트웨어를 사용하여 비교한다.

[0913] **실시예 8: 네라티닙 말레에이트 비정질 고체 분산체의 분무 건조 공정**

[0914] 벤치 탑 분무 건조기를 사용한 분무 건조 공정

[0915] 활성 약제학적 성분(네라티닙 말레에이트), 산 약제학적 부형제(들), 및 중합체를 실온에서 용매 또는 용매 혼합물에 용해시켜 투명한 용액을 형성하였다. 벤치 탑 분무 건조기(상표: LabPlant; 모델 번호: SD-06AG, 제조업체: Lab-Plant UK, Ltd.)를 정상 상태에 도달할 때까지 예열하였다. 그 후 용액을 약 3-10 rpm의 공급 속도, 사용된 용매에 따라 약 50-80℃의 입구 건조 가스 온도, 및 약 35-60℃의 출구 온도, 및 약 2-3 bar의 압력에서 플래시 분무화를 통해 분무 건조기에 도입하였다. 수집 후, 입자를 40℃에서 작동되는 진공 트레이 건조기에 넣었다.

[0916] **실시예 9: 네라티닙 말레에이트 비정질 고체 분산체(ASD)의 제제 조성물**

[0917] 유기산 및 중합체를 포함하는 네라티닙 말레에이트 비정질 고체 분산체의 조성물

[0918] 하기 표, 표 31 및 표 32는 실시예 8에 나타난 제조 공정에 따라 DCM 및 메탄올의 혼합물 용매에서 가용화된 네라티닙 말레에이트, 유기산 및 중합체를 분무 건조하여 제조된 일부 비정질 고체 분산체의 조성물을 열거한다.

표 31

	제제 22			제제 23		
	1 회 용량 내의 양(mg)	제제 내의 %	제조 중의 양(g)	1 회 용량 내의 양(mg)	제제 내의 %	제조 중의 양(g)
API	네라티닙 말레에이트 - 48.31 mg	44.6 %	3.00	네라티닙 말레에이트 - 48.31 mg	37.6 %	2.5
유기산	말레산 - 20 mg ¹	18.5 %	1.24	말레산 - 40 mg ²	31.2 %	2.07
중합체	코포비돈 - 40 mg	36.9 %	2.48	PVP K30 - 40 mg	31.2 %	2.07
총	108.31 mg	100 %	6.72	128.31 mg	100 %	6.64
용매	분무 건조 후 제거		DCM - 47.57 g 메탄올 - 12.19 g	분무 건조 후 제거		DCM - 47.57 g 메탄올 - 12.19 g

¹ 네라티닙 유리 염기 대 말레산의 중량비는 2:1 이고, 네라티닙 유리 염기 대 말레산의 몰비는 1:2.4 이다.

² 네라티닙 유리 염기 대 말레산의 중량비는 1:1 이고, 네라티닙 유리 염기 대 말레산의 몰비는 1:4.8 이다.

[0919]

표 32

	제제 24		
	1 회 용량 내의 양(mg)	제제 내의 %	제조 중의 양(g)
API	네라티닙 말레에이트 - 48.31 mg	37.6 %	2.5
유기산	말산- 40 mg ¹	31.2 %	2.07
중합체	코포비돈 - 40 mg	31.2 %	2.07
총	128.31 mg	100 %	6.64
용매	분무 건조 후 제거		DCM - 47.57 g 메탄올 - 12.19 g

¹ 네라티닙 유리 염기 대 말산의 중량비는 1:1 이고, 네라티닙 유리 염기 대 말산의 몰비는 1:4.2 이다.

[0920]

[0921] 제제 22 내지 24의 고체 함량, 분무 건조 용액 내의 용질의 총량의 백분율은 10.0%이었다. 이들 3가지 제제의 비정질 고체 분산체 분말은 XRPD에 의해 도 17에서 비정질임을 나타내었다.

[0922] 강산, 유기산 및 중합체를 포함하는 네라티닙 말레에이트 비정질 고체 분산체의 조성물

[0923] 하기 표는 분무 건조에 의해 제조된 비정질 고체 분산체의 조성물을 열거한다. 이 실시예에서, 메탄설폰산을 제1 산으로서 사용하였고, 제2 산 및 중합체를 실온에서 더 용해시켜 완전한 용해를 달성하였다. 용액을 실시예 8에 기술된 분무 건조 공정에 따라 벤치 탑 분무 건조기에서 더 분무 건조하였다.

표 33

제제 25			
	1 회 용량 내의 양(mg)	제제 내의 %	제조 중의 양(g)
API	네라티닙 말레에이트 - 48.31 mg	41.9	3.0
제 1 산	메탄설폰산 - 6.9 mg ¹	6.1	0.44
제 2 산	말레산 - 20 mg ²	17.3	1.24
중합체	코포비돈 -40 mg	34.7	2.48
총	115.2 mg	100 %	7.16
용매	분무 건조 후 제거		물: 21.09 메탄올: 38.98

¹ 네라티닙 유리 염기 대 메탄설폰산의 몰비는 1:1 이다.

² 네라티닙 유리 염기 대 말레산의 중량비는 2:1 이고, 네라티닙 유리 염기 대 말레산의 몰비는 1:2.4 이다.

[0924]

[0925] 상기 표에서 제제의 비정질 고체 분산체 분말은 XRPD에 의해 도 18에서 비정질임을 나타내었다.

[0926] 유기산, 계면활성제 및 중합체를 포함하는 네라티닙 말레에이트 비정질 고체 분산체의 조성물

[0927] 하기 표는 분무 건조에 의해 제조된 비정질 고체 분산체의 조성물을 열거한 것이다. 이 예에서 유기산, 계면활성제 및 중합체를 실온에서 용해하여 용액을 형성하였다. 용액을 실시예 8에 기술된 분무 건조 공정에 따라 벤치 탑 분무 건조기에서 더 분무 건조하였다.

표 34

제제 26			
	1 회 용량 내의 양(mg)	제제 내의 %	제조 중의 양(g)
API	네라티닙 말레에이트 - 48.31 mg	37.6	3.00
유기산	말레산 - 20 mg ¹	15.6	1.24
중합체	PVP K30- 40 mg	31.1	2.48
계면활성제	레시틴 - 20 mg	15.7	1.25
총	148.4 mg	100 %	7.97
용매	분무 건조 후 제거		DCM - 57.31g 메탄올 - 14.63 g

¹ 네라티닙 유리 염기 대 말레산의 중량비는 2:1 이고, 네라티닙 유리 염기 대 말레산의 몰비는 1:2.4 이다.

[0928]

[0929] 표 34에서 제제의 비정질 고체 분산체 분말은 XRPD에 의해 도 19에서 비정질임을 나타내었다.

[0930] **실시예 10: 네라티닙 말레에이트 비정질 고체 분산체의 정제 제제**

[0931] 실시예 9에 나타난 네라티닙 말레에이트의 일부 비정질 고체 분산체를 정제 제제로 더 가공하였다.

[0932] 표 35에서 제제는 상대량의 비정질 고체 분산체를 타정용 기타 부형제와 혼합하여 제조하였다. 이들 정제 제제를 사용하여 이들의 시험관 내 용해를 평가하였다.

표 35

	제제 27	제제 28
건식 과립화 물질	제제 22 ASD - 108.4 mg	제제 25 ASD - 115.3 mg
	크로스포비돈 - 25.6 mg	크로스포비돈 - 25.6 mg
	MCC PH101 - 86.8 mg	MCC PH101 - 66.8 mg
	만니톨 - 96 mg	만니톨 - 96 mg
	실리카 - 1.6 mg	실리카 - 1.6 mg
	MgSt - 1.6 mg	MgSt - 1.6 mg
총 중량	320 mg	320 mg

[0933]

[0934] 실시예 11: 네라티닙 말레에이트 ASD 제제의 시험관 내 성능 및 비교

[0935] 네라티닙 말레에이트 ASD 분말의 동적 용해도 프로파일

[0936] 네라티닙 말레에이트 ASD 분말의 상이한 조성에 대한 동적 용해도 프로파일을 평가하였다. 동적 용해도 프로파일은 네라티닙 말레에이트 ASD 분말(네라티닙 유리 염기 240 mg 함유)을 37℃의 용해 조에서 pH 4.0 프탈산 완충 용액 250 ml에 첨가하고 100rpm에서 교반하여 수행하였다. 상이한 시점에서 용액 내 네라티닙 말레에이트의 농도를 HPLC 방법으로 결정하였다.

[0937] 이 연구에서, 산성 부형제 및 중합체를 포함하는 네라티닙 말레에이트의 ASD 제제의 동적 용해도 프로파일을 기준 네라티닙 말레에이트와 비교하였다. 제제 A 및 제제 B는 네라티닙 말레에이트, 말레산 및 중합체를 상이한 비로 사용하여 제조된 ASD 분말이다. 네라티닙 유리 염기 대 말레산 대 중합체의 중량비는 제제 A에서 3:1:2이고 제제 B에서 1:1:1이다.

[0938] 동적 용해도 프로파일의 비교를 도 20에 나타낸다. 네라티닙 말레에이트 결정질 유리 염기의 용해도는 0.3 mg/mL 미만이다. ASD의 동적 용해도는 결정질 네라티닙 말레에이트에 비해 개선된다.

[0939] 네라티닙 말레에이트 정제 제제의 시험관 내 용해

[0940] 여러 네라티닙 말레에이트 제제를 이들의 시험관 내 용해 프로파일에 대해 평가하였다. 이 연구에서 제제 27 및 28은 산성 부형제를 포함하는 네라티닙 말레에이트의 비정질 고체 분산체를 나타내는 데 사용되었다. 이들 제제의 시험관 내 용해 프로파일을 하기의 3가지 기준 제제와 비교하였다.

[0941] 기준 1은 습식 과립화에 의한 네라티닙 말레에이트 결정질 API의 종래 제제의 정제 제제이다. 이 제제는 네라티닙 말레에이트의 단순 기준 제제를 나타내기 위해 제조하였다.

[0942] 기준 2는 산성 부형제를 포함하는 네라티닙 말레에이트 결정질 API의 종래의 습식 과립화 제제이다. 결정질 네라티닙 말레에이트 API 및 말레에이트산(유리 염기로서 API 및 산의 중량비는 40:20임)은 기타 종래의 부형제와 조합하여 습식 과립화하고 정제를 위해 압축하였다. 이 제제는 산성 부형제의 단순 혼합물을 포함하는 네라티닙 말레에이트의 종래의 단순 제제를 나타내기 위해 제조하였다.

[0943] 용해는 37℃의 pH 4.0 프탈산 완충액 500 ml에서, 50 rpm의 패들법을 사용하여 수행하였다.

[0944] 도 21에 나타난 바와 같이, 산성 부형제를 포함하는 네라티닙 말레에이트 ASD의 캡슐 제제인 제제 27 및 제제 28은 2개의 기준 제제의 프로파일과 비교하여 유의하게 더 높은 용해를 나타내었다. 기준 2의 용해 프로파일도 또한 개선되어 산성 부형제의 이점을 입증한다. 이 결과는 산성 부형제, API 및 친수성 중합체를 조합하여 비정질 고체 분산체를 형성하는 조합 이점을 나타낸다.

[0945] 실시예 12: 엘로티닙의 비정질 고체 분산체의 제조

[0946] 3.20 g의 메탄올을 용기에 첨가한 후, 7.95 g의 디클로로메탄을 첨가하여 용매(분무 건조 후 제거됨)를 형성하였다. 이를 잘 혼합하고 100 mg의 엘로티닙 히드로클로라이드를 첨가한 후 100 mg의 코포비돈을 첨가하였다. 표 36에 나타난 제제의 용액을 제조하고 실온으로 유지하고, 이를 완전히 용해될 때까지 계속 혼합하였다. 그 후 용액을 분무 건조하였다. 분무 건조기는 75℃의 입구 건조 가스 온도에서 예열하였다. 분무 건조기가 정상 상태에 도달하면, 미리 혼합된 용액을 2.0-2.5 bar의 압력 및 10 rpm(20 g/min)의 공급 속도로 분무 건조기에 도입하였다. 입자는 44℃의 온도로 설정된 분무 건조기의 출구에서 수집하였다. 이 분무 건조된 분산체의 XRPD 프로파일은 결정화도가 검출되지 않는 비정질임을 나타내었다.

표 36

	물질	목표 중량(g)	SDD 중의 %	용액 중의 %
용매 (건식 분무 후 제거됨)	메탄올	3.20	/	28.19
	디클로라이드 메탄	7.95	/	70.05
SDD 중의 물질	엘로티닙	0.100	50.00	0.88
	히드로클로라이드			
	코포비돈	0.100	50.00	0.88
총		11.35	100	100

[0947]

[0948] 실시예 13: 엘로티닙의 비정질 고체 분산체의 제조

[0949] 3.20 g의 메탄올을 용기에 첨가한 후, 7.95 g의 디클로로메탄을 첨가하여 용매(분무 건조 후 제거됨)를 형성하였다. 이를 잘 혼합하고 100 mg의 엘로티닙 히드로클로라이드를 첨가한 후 100 mg의 타르타르산에 이어 100 mg의 PVP-VA64를 첨가하였다. 표 37에 나타난 제제의 용액을 제조하고 실온으로 유지하고, 이를 완전히 용해될 때까지 계속 혼합하였다. 그 후 용액을 분무 건조하였다. 분무 건조기는 73℃의 입구 건조 가스 온도에서 예열하였다. 분무 건조기가 정상 상태에 도달하면, 미리 혼합된 용액을 2.0-2.5 bar의 압력 및 10 rpm(20 g/min)의 공급 속도로 분무 건조기에 도입하였다. 입자는 43℃의 온도로 설정된 분무 건조기의 출구에서 수집하였다. 이 분무 건조된 분산체의 XRPD 프로파일은 결정화도가 검출되지 않는 비정질임을 나타내었다.

표 37

	물질	목표 중량 (g)	SDD 중의 %	용액 중의 %
용매 (건식 분무 후 제거됨)	메탄올	3.20	/	27.95
	디클로라이드 메탄	7.95	/	69.44
SDD 중의 물질	엘로티닙	0.100	33.33	0.87
	히드로클로라이드			
	타르타르산	0.100	33.33	0.87
	코포비돈	0.100	33.33	0.87
총		11.45	100	100

[0950]

[0951] 실시예 14: 제피티닙의 비정질 고체 분산체의 제조

[0952] 7.50 g의 메탄올을 용기에 첨가한 후, 2.5 g의 물을 첨가하여 용매(분무 건조 후 제거됨)를 형성하였다. 이를 잘 혼합하고 100 mg의 제피티닙을 첨가한 후 100 mg의 타르타르산에 이어 100 mg의 PVP-VA64를 첨가하였다. 표

38에 나타난 제제의 용액을 제조하고 실온으로 유지하고, 이를 완전히 용해될 때까지 계속 혼합하였다. 그 후 용액을 분무 건조하였다. 분무 건조기는 148℃의 입구 건조 가스 온도에서 예열하였다. 분무 건조기가 정상 상태에 도달하면, 미리 혼합된 용액을 2.0-2.5 bar의 압력 및 10 rpm(20 g/min)의 공급 속도로 분무 건조기에 도입하였다. 입자는 73℃의 온도로 설정된 분무 건조기의 출구에서 수집하였다. 이 분무 건조된 분산체의 XRPD 프로파일은 결정화도가 검출되지 않는 비정질임을 나타내었다.

표 38

	물질	목표 중량 (g)	SDD 중의 %	용액 중의 %
용매 (건식 분무 후 제거됨)	메탄올	7.50	/	72.82
	물	2.50 g	/	24.27
SDD 중의 물질	제피티닙	0.100	33.33	0.97
	타르타르산	0.100	33.33	0.97
	코포비돈	0.100	33.33	0.97
총		10.30	100	100

실시예 15: 팔보시클립 비정질 고체 분산체의 안정성 연구

실시예 1에 나타난 2개의 팔보시클립 비정질 고체 분산체(ASD)의 안정성을 비교하였다: (a) 타르타르산 및 염산을 함유하는 제제(표 9, 제제 11) 및 타르타르산 및 메탄설폰산을 함유하는 제제(표 9, 제제 12). 본원에 기술된 바와 같은 HPLC 방법 또는 임의의 등가의 방법에 의해 확인 가능한 산화 불순물(RRT 0.92)을 사용하여 안정성을 비교하였다.

1. 안정성 연구 설계

제제 19(HCl 기재 ASD) 및 제제 20(메탄설폰산 기재 ASD)을 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC) 캡슐에서 캡슐화하고 고밀도 폴리에틸렌(HDPE) 병에 포장하였다. 각각의 병은 21개의 캡슐 및 4 g의 건조제를 함유하였다. 병은 보관 조건이 40℃ 및 75 % 상대 습도(RH)로 설정된 안정성 챔버에서 보관하였다. 특정 시점에서, 캡슐 샘플을 HPLC 방법에 따라 불순물에 대하여 분석하였다.

2. 분석 방법

하기 HPLC 조건을 사용하였다:

- 파장: 230 nm;
- 주입 부피: 20 μ L;
- 유동: 1mL/min;
- 컬럼 온도: 40℃;
- 컬럼: GL Sciences Wondal Sil C18 5 μ 4.6X250mm;
- 이동 상 A: 아세트니트릴;
- 이동 상 B: pH 6.0 0.1% 트리에틸아민
- 유속은 표 39에 열거되어 있다.

표 39

시간	A	B
0	10	90
40	90	10
45	90	10
45.1	10	90
55	10	90

[0968]

[0969]

결과

[0970]

샘플의 주요 불순물은 0.92의 상대 체류 시간에서 HPLC 다이어그램에 나타났다. 이 불순물의 사양은 0.2% 이하이다. 안정성 결과(즉, RRT 0.92인 불순물의 출현율)를 하기 표 40에 나타낸다.

표 40

개월	제제 19	제제 20
0	0.11 %	0.06 %
1	0.12 %	0.07 %
2	0.10 %	0.10 %
3	0.13 %	0.11 %
6	0.15 %	0.10 %

[0971]

[0972]

또한, 분무 건조 공정이 제조 중에 수일간 계속되기 때문에, 분무 건조 용액의 안정성을 평가하였다. HCl 제제(제제 11)의 분무 건조 용액은 그다지 안정하지 않은 것으로 밝혀졌다. 항산화제(제제 13)는 분무 건조 용액을 안정화하고 용액 저장 동안 불순물 수준을 감소시키기 위해 필요하다. 그러나 메탄설폰산을 함유하는 제제(제제 12)의 분무 건조 용액의 경우, 용액은 매우 안정적이었고 항산화제가 필요하지 않다.

[0973]

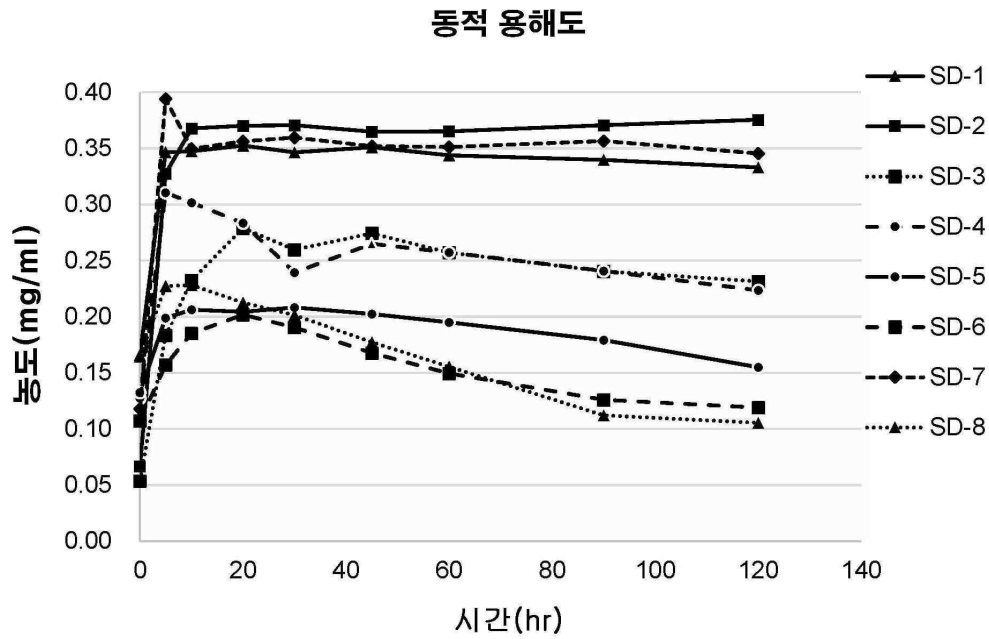
결론

[0974]

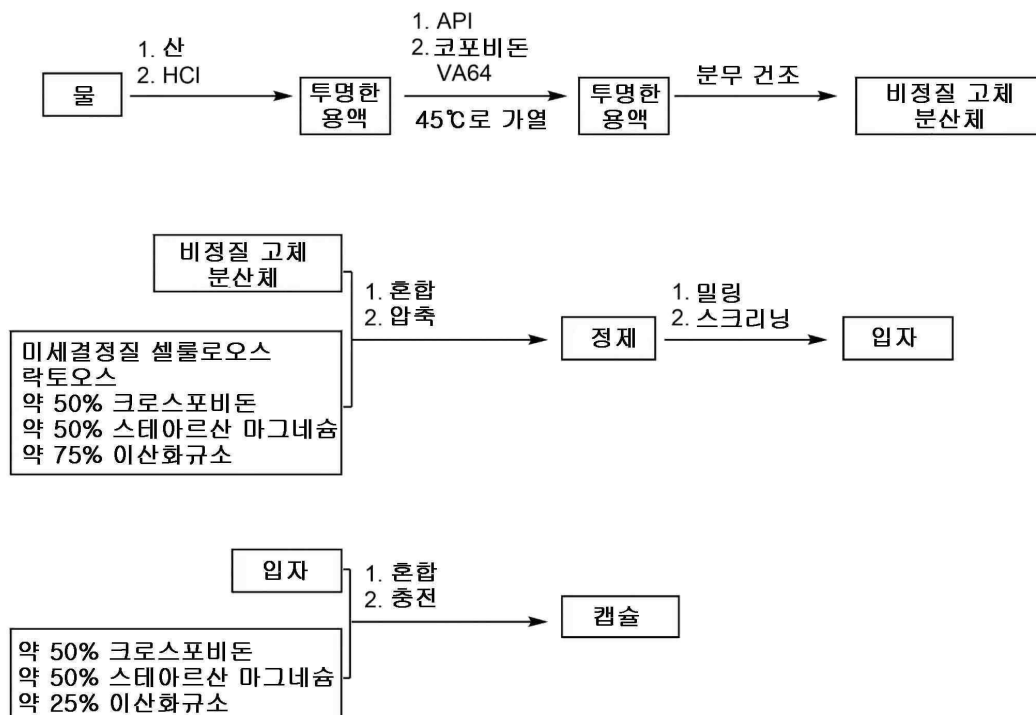
결과는 최대 2의 pKa를 갖는 제2 유기산(메탄설폰산)을 포함하는 팔보시클립의 비정질 고체 분산체가 무기산(HCl)을 포함하는 제제에 비해 안정성을 더욱 향상시킨다는 것을 입증한다. 구체적으로, HCl을 포함하는 제제와 비교하여 메탄설폰산을 포함하는 제제에서 불순물 퍼센트로 측정된 바의 분해가 유의하게 감소되었다. 또한, 팔보시클립 및 최대 2의 pKa를 갖는 유기산(메탄설폰산)을 포함하는 분무 건조된 용액은 무기산(HCl)을 포함하는 분무 건조된 용액에 비해 더 안정하다.

도면

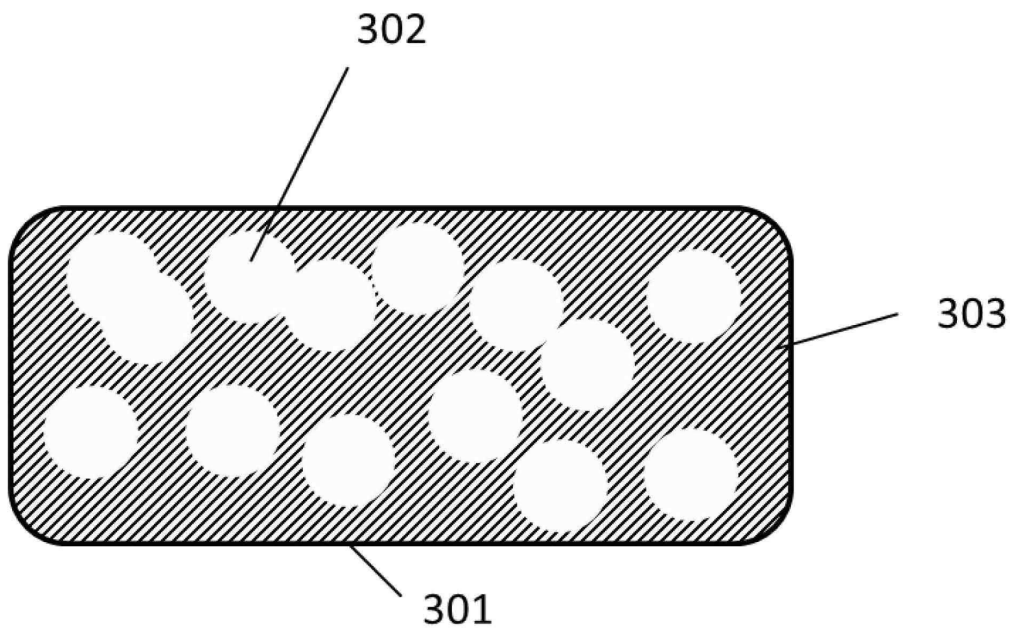
도면1



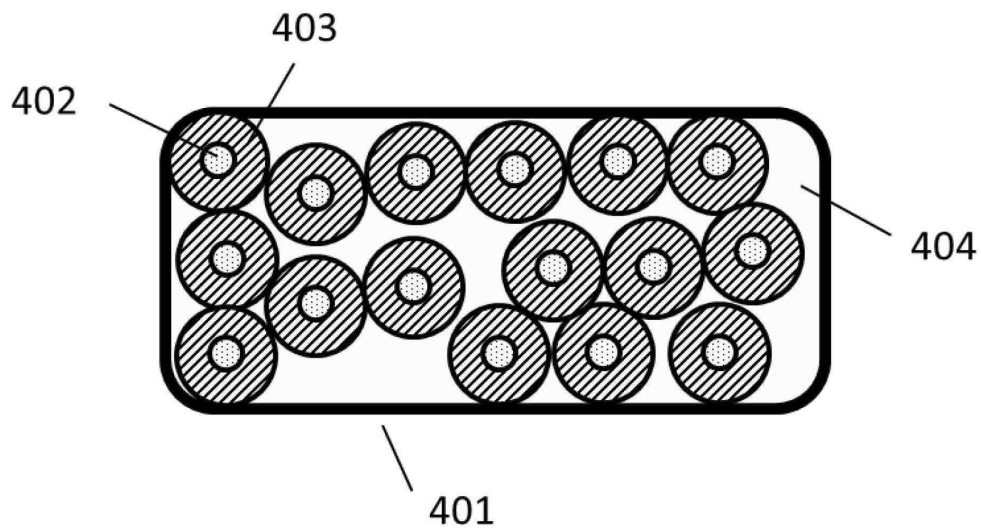
도면2



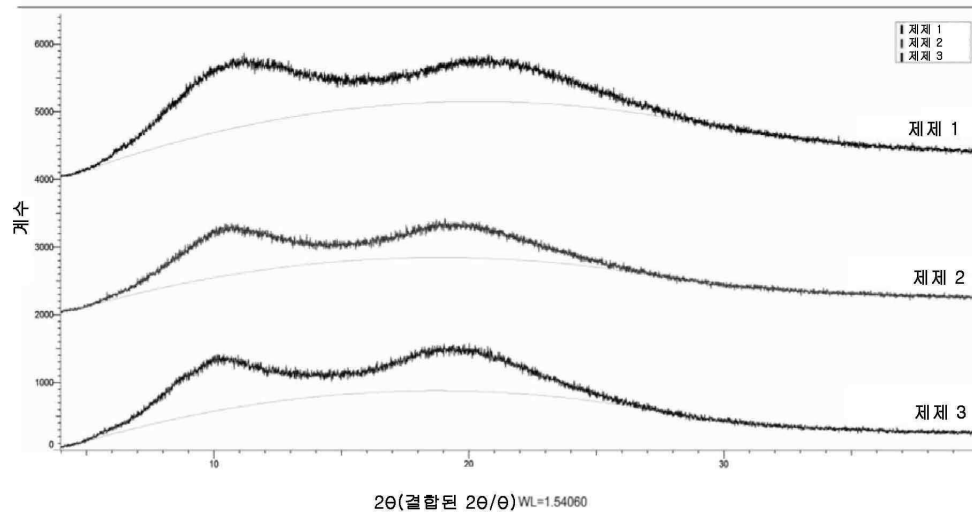
도면3



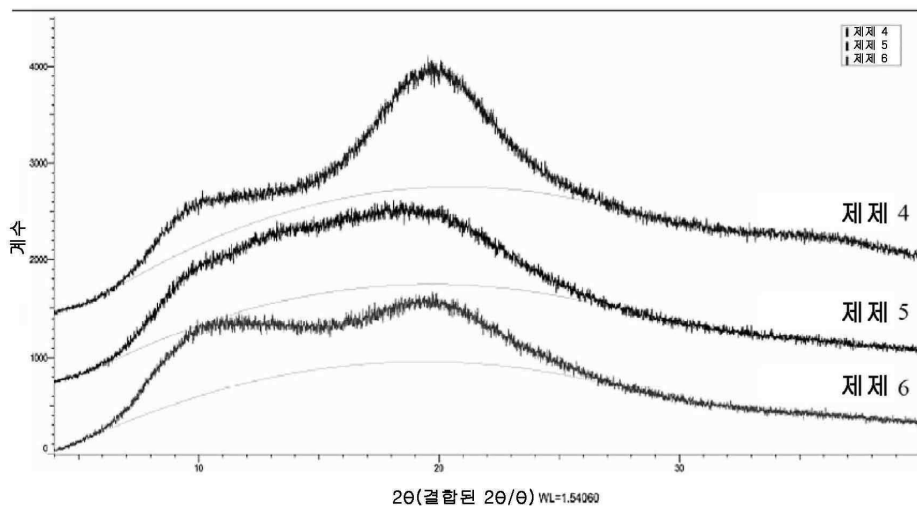
도면4



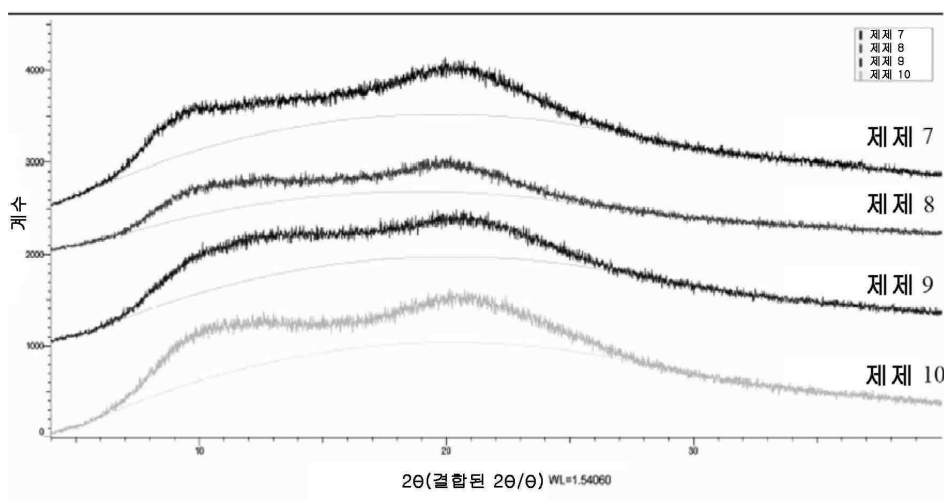
도면5



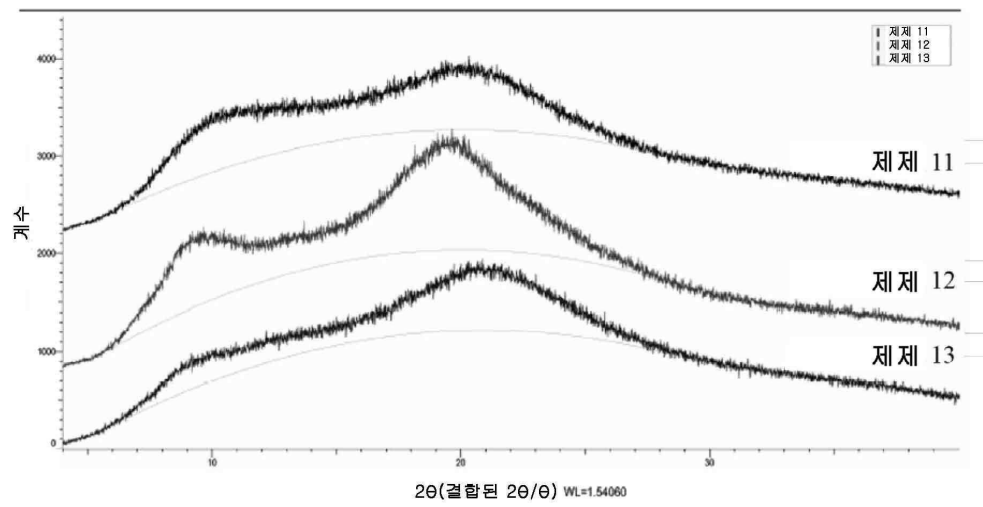
도면6



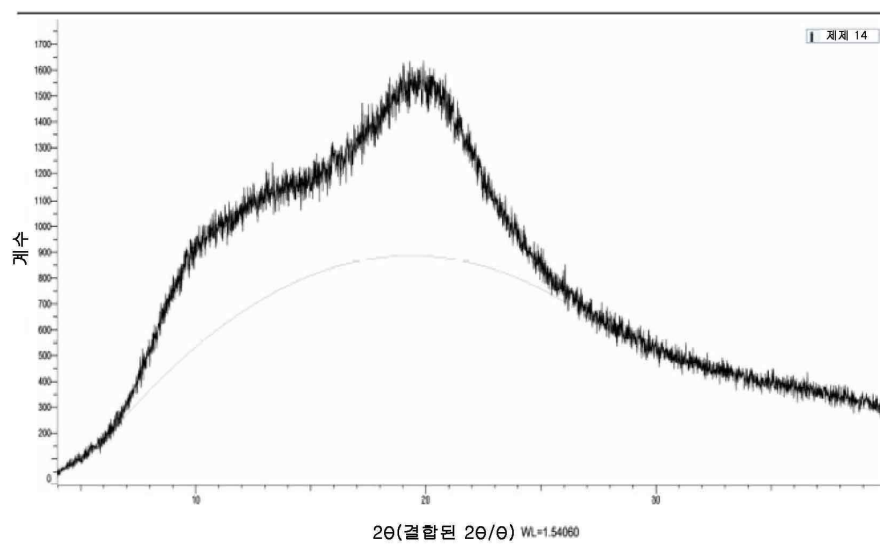
도면7



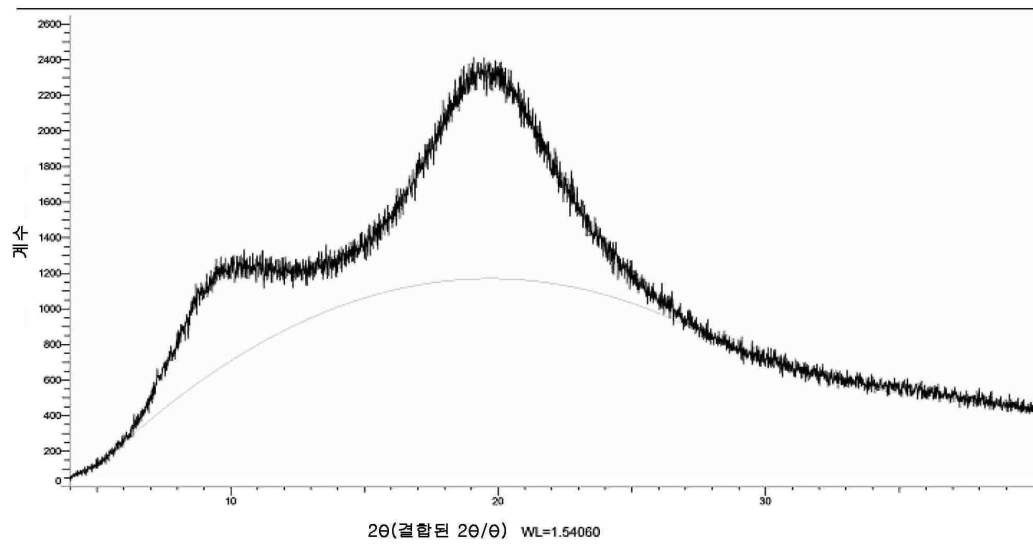
도면8



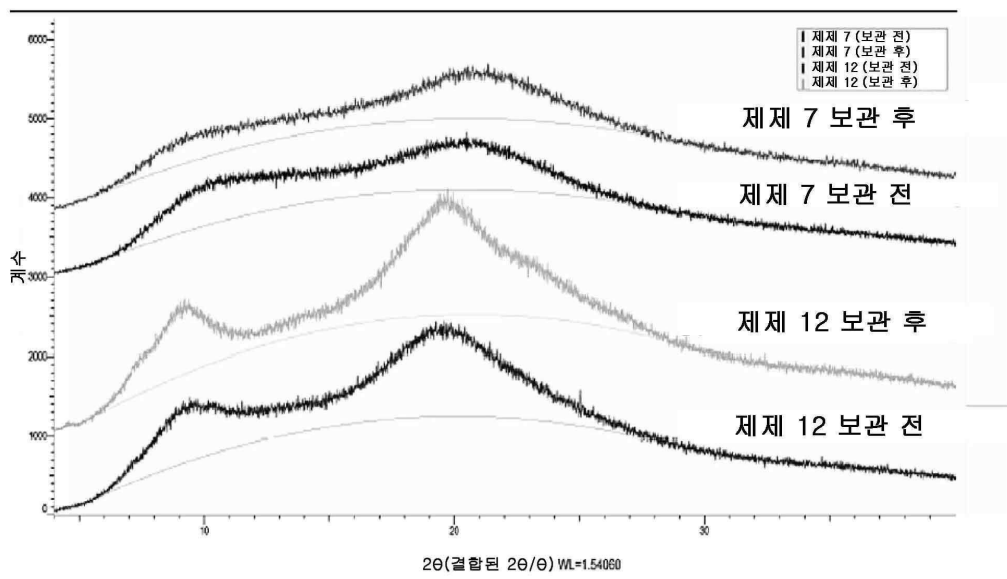
도면9



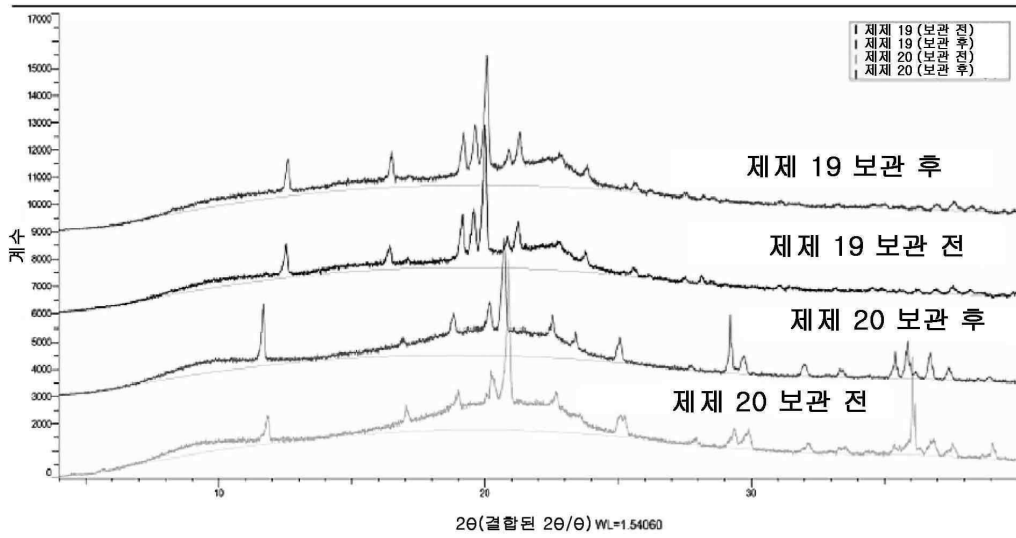
도면10



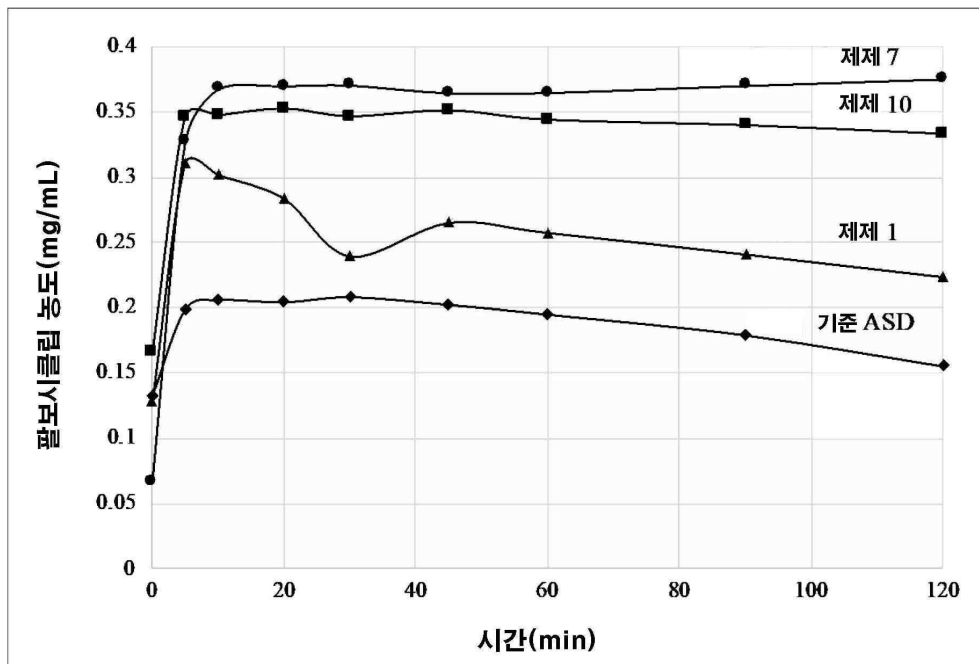
도면11



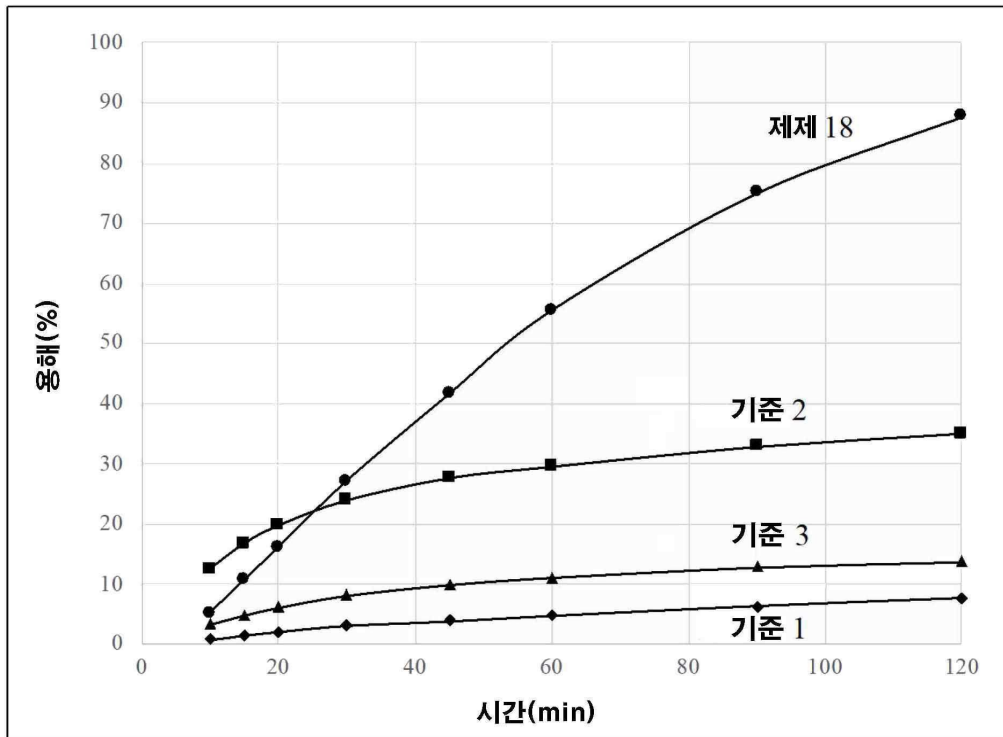
도면12



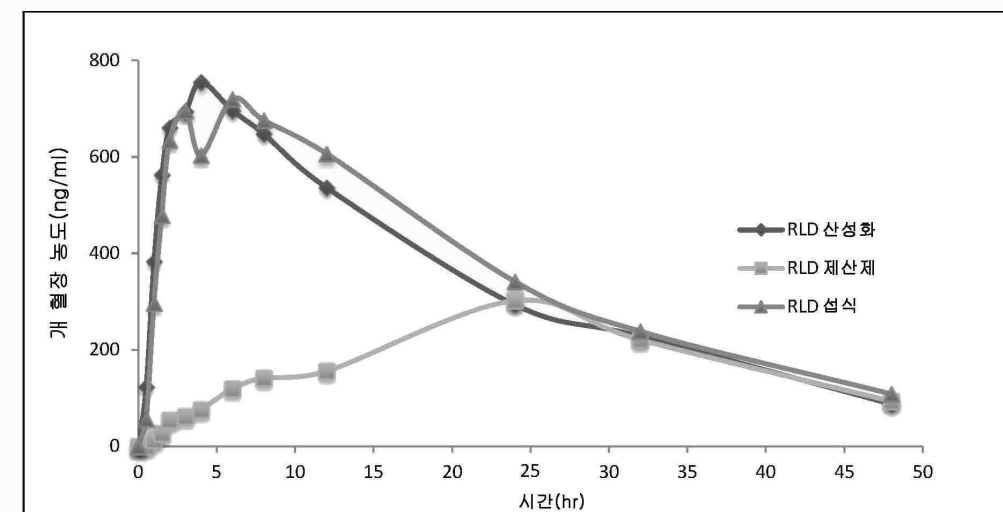
도면13



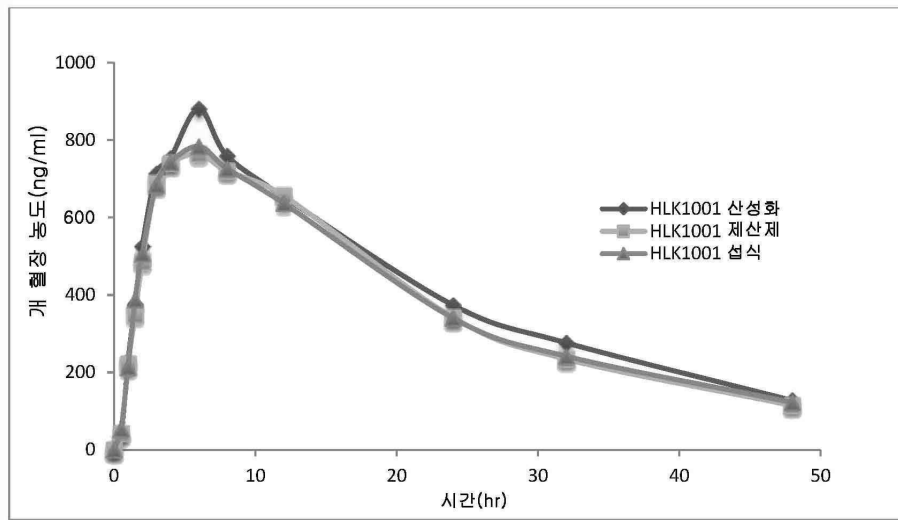
도면14



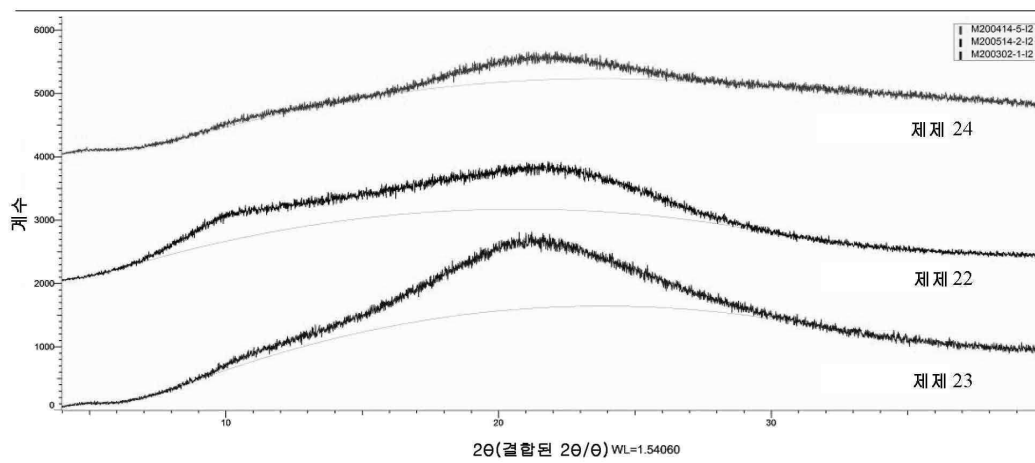
도면15



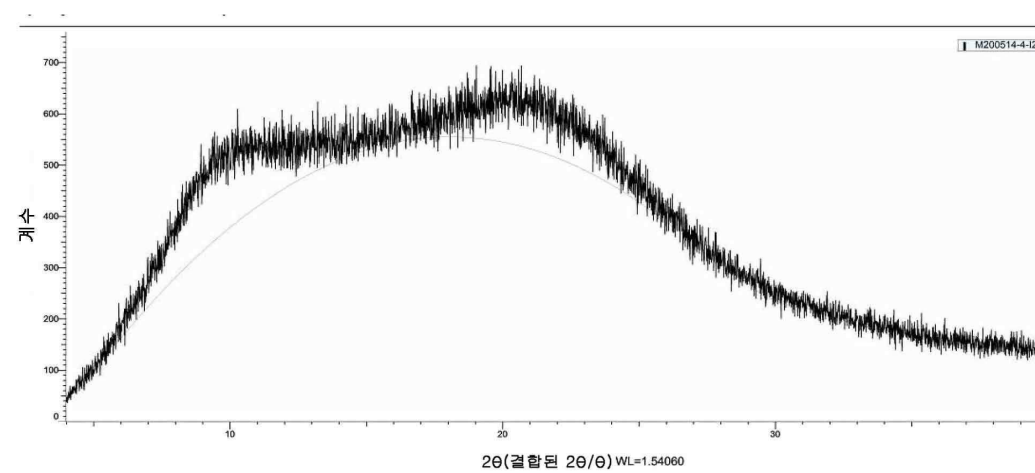
도면16



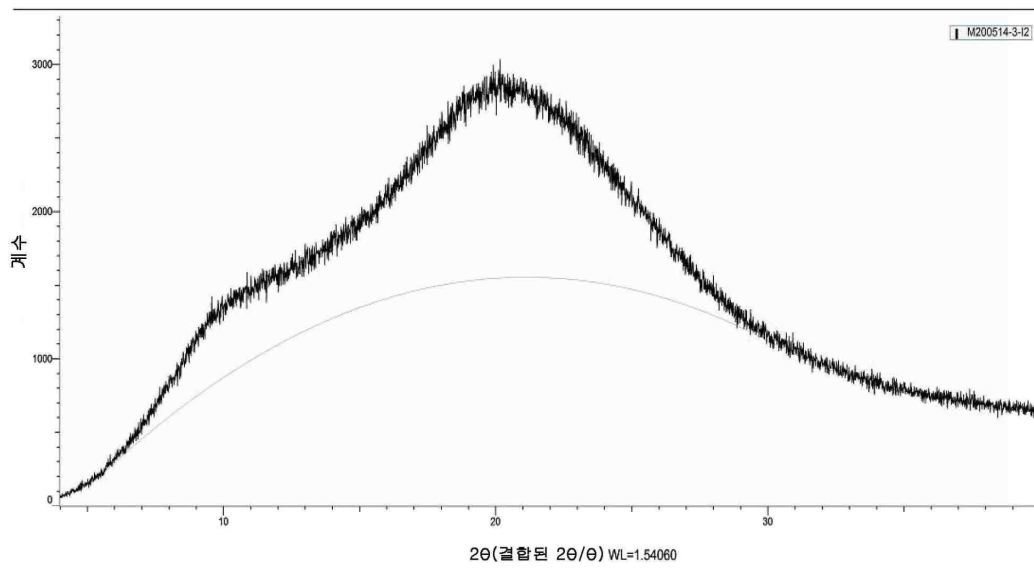
도면17



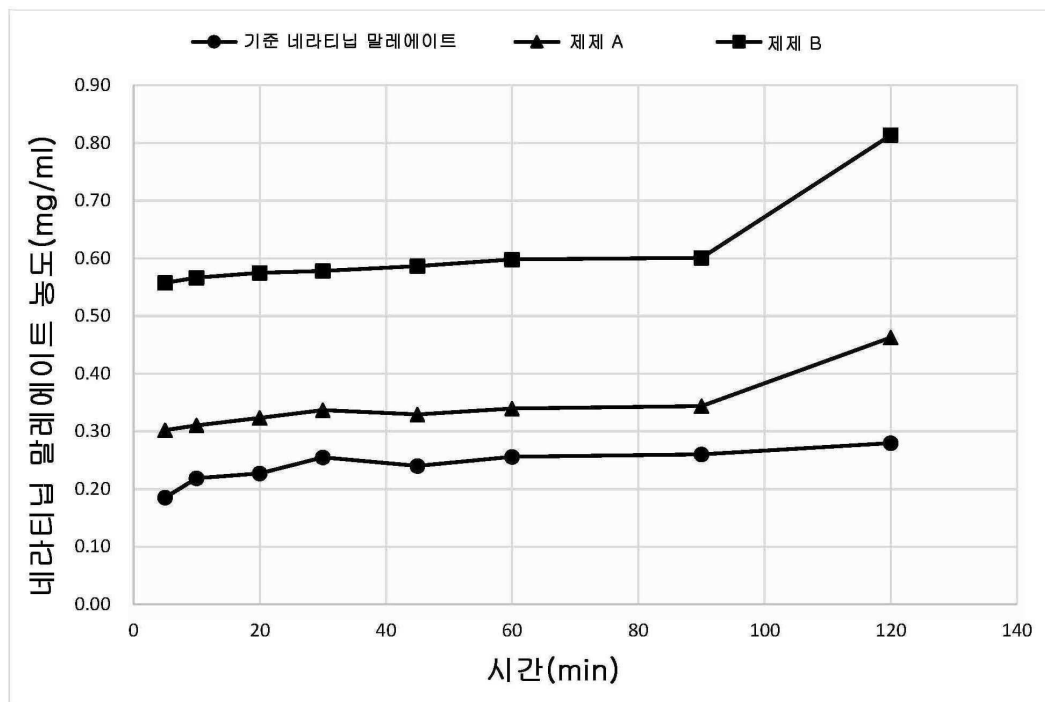
도면18



도면19



도면20



도면21

