



등록특허 10-2738945



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년12월04일

(11) 등록번호 10-2738945

(24) 등록일자 2024년12월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/553 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/553 (2013.01)

A61K 9/2013 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7028037

(22) 출원일자(국제) 2019년03월01일

심사청구일자 2022년02월03일

(85) 번역문제출일자 2020년09월28일

(65) 공개번호 10-2021-0014621

(43) 공개일자 2021년02월09일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2019/055138

(87) 국제공개번호 WO 2019/166626

국제공개일자 2019년09월06일

(30) 우선권주장

62/636,944 2018년03월01일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020160111470 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

아스트라제네카 에이비이

스웨덴 에스-151 85 쇠더텔제

(72) 발명자

비크스트림, 하칸

스웨덴 431 83 뮐른달 예테보리 아스트라제네카 알&디 (내)

루드비크손, 유광 부

스웨덴 431 83 뮐른달 예테보리 아스트라제네카 알&디 (내)

안데르손, 토마스

스웨덴 431 83 뮐른달 예테보리 아스트라제네카 알&디 (내)

(74) 대리인

특허법인(유)남아이피그룹, 특허법인 남앤남

전체 청구항 수 : 총 29 항

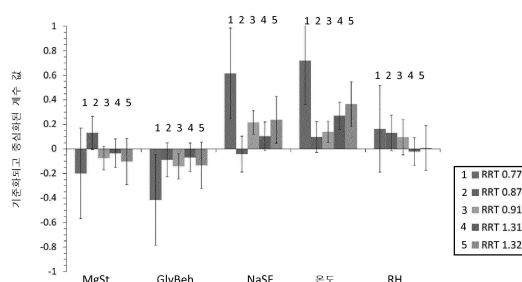
심사관 : 민경남

(54) 발명의 명칭 (2S)-N- {(1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤족사졸-5-일)페닐]에틸} -1,4-옥사제판-2-카복시아미드를 포함하는 약학 조성물

(57) 요약

본 개시는 경구 투여에 적합한 약학 조성물, 및 더욱 특허 (2S)-N- {(1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤족사졸-5-일)페닐]에틸} -1,4-옥사제판-2-카복시아미드(화합물 A) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 함유하는 약학 정제 조성물을 포함하는, 약학 조성물에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 9/2054 (2013.01)

A61K 9/2059 (2013.01)

A61P 11/00 (2018.01)

A61P 11/06 (2018.01)

A61P 43/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

(a) 1.0 wt% 내지 30 wt%의 (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤조사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카복사아미드(화합물 A)의 유리 염기, 또는 화합물 A의 약학적으로 허용되는 염;

(b) 55 wt% 내지 75 wt%의 약학적 희석제, 여기서 약학적 희석제는 미정질 셀룰로스로임;

(c) 15 wt% 내지 25 wt%의 압축 보조제, 여기서 압축 보조제는 이염기성 인산칼슘 이수화물임;

(d) 3.0 wt% 내지 5.0 wt%의 약학적 붕해제, 여기서 약학적 붕해제는 소듐 전분 글리콜레이트임;

(e) 0.00 wt% 내지 1.0 wt%의 약학적 활택제, 여기서 약학적 활택제는 이산화규소임; 및

(f) 2 wt% 내지 6 wt%의 약학적 윤활제, 여기서 약학적 윤활제는 글리세롤 베헤네이트임;

을 포함하고;

성분 (a) 내지 (f)의 중량의 합이 100 wt%인, 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 (a)는 1.0 wt% 내지 30 wt%의 화합물 A의 유리 염기인, 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 (a)는 1.0 wt% 내지 30 wt%의 화합물 A의 약학적으로 허용되는 염인, 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 정제 형태인, 약학 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 정제 코트(tablet coat)를 추가로 포함하는, 약학 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 화합물 A가 3 wt% 내지 10 wt%로 존재하는, 약학 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 글리세롤 베헤네이트가 2.5 wt% 내지 4.5 wt%로 존재하는, 약학 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 이산화규소가 0.05 wt% 내지 0.25 wt%로 존재하는, 약학 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 소듐 전분 글리콜레이트가 3.5 wt% 내지 4.5 wt%로 존재하는, 약학 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 이염기성 인산칼슘 이수화물이 18 wt% 내지 22 wt%로 존재하는, 약학 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 미정질 셀룰로스가 55 wt% 내지 70 wt%로 존재하는, 약학 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 정제 형태인, 약학 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 정제 코트(tablet coat)를 추가로 포함하는, 약학 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 화합물 A가 약학 조성물 중 5 mg 내지 50 mg으로 존재하는, 약학 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 정제 형태인, 약학 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 정제 코트(tablet coat)를 추가로 포함하는, 약학 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서, 화합물 A가 약학 조성물 중 10 mg 내지 40 mg으로 존재하는, 약학 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 정제 형태인, 약학 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 정제 코트(tablet coat)를 추가로 포함하는, 약학 조성물.

청구항 20

제1항에 있어서, 화합물 A가 약학 조성물 중 10 mg으로 존재하는, 약학 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 정제 형태인, 약학 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 정제 코트(tablet coat)를 추가로 포함하는, 약학 조성물.

청구항 23

제1항에 있어서, 화합물 A가 약학 조성물 중 25 mg으로 존재하는, 약학 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 정제 형태인, 약학 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 정제 코트(tablet coat)를 추가로 포함하는, 약학 조성물.

청구항 26

제1항에 있어서, 화합물 A가 약학 조성물 중 40 mg으로 존재하는, 약학 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 정제 형태인, 약학 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 정제 코트(tablet coat)를 추가로 포함하는, 약학 조성물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 기도의 폐쇄성 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게서 기도의 폐쇄성 질환을 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

발명의 설명

기술 분야

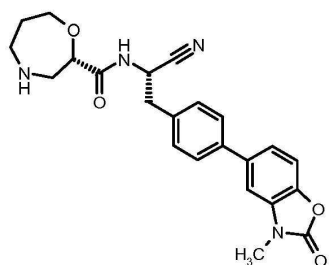
[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2018년 3월 1일자 출원된 미국 가특허 출원 제62/636,944호의 우선권을 주장하며, 그 개시는 본원에 전체가 본 명세서에 참고로 포함된다.

배경 기술

[0003] 발명의 배경

[0004] 본 개시는 화합물 (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카복사아미드(또는 "화합물 A"), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다. 화합물 A는 하기 구조식을 갖는다:



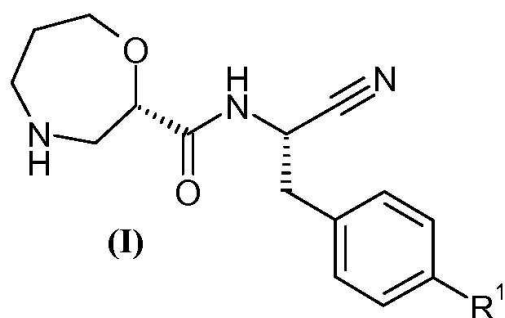
[0005]

[0006] 화합물 A, 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 디펩티딜 펩티다제(DPP1; EC 3.4.14.1)의 억제제로서 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 공개 번호 2015/0210655에 개시되어 있다. 또한, 미국 특허 공개 번호 2015/0210655는 또한 호흡기 질환(예컨대, 천식, 기관지 확장증 및 만성 폐쇄성 폐질환(COPD))을 포함하는 임상 상태의 치료 및/또는 예방에서의 화합물 A의 용도, 화합물 A의 치료적 용도, 화합물 A를 함유하는 약학 조성물 및 화합물 A의 제조 방법을 기술하고 있다.

발명의 내용

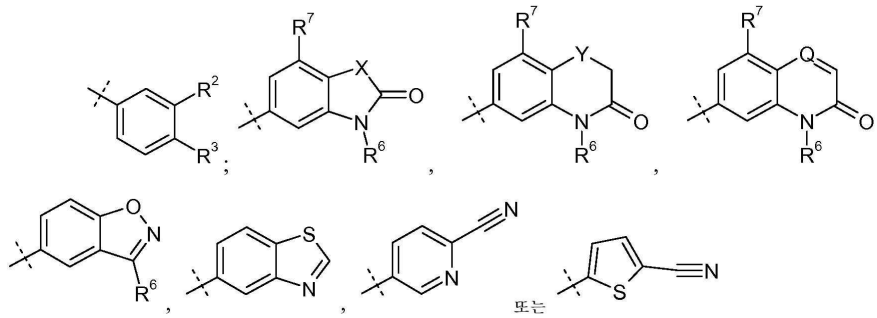
[0007] 발명의 요약

[0008] 일 양태에서, 약 1.0 내지 약 30 wt%의 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물이 제공된다:



[0009]

[0010] 상기 식에서,



- [0011] R¹은 이고;
- [0012] R²는 수소, F, Cl, Br, OSO₂C₁₋₃알킬, 또는 C₁₋₃알킬이고;
- [0013] R³는 수소, F, Cl, Br, CN, CF₃, SO₂C₁₋₃알킬, CONH₂ 또는 SO₂NR⁴R⁵이고, 여기서 R⁴ 및 R⁵는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성하거나;
- [0014] R⁶은 1, 2 또는 3개의 F에 의해 임의로 치환되고/거나 OH, OC₁₋₃알킬, N(C₁₋₃알킬)₂, 사이클로프로필, 또는 테트라 하이드로피란에 의해 임의로 치환되는 C₁₋₃알킬이고;
- [0015] R⁷은 수소, F, Cl 또는 CH₃이고;
- [0016] X는 O, S 또는 CF₂이고;
- [0017] Y는 O 또는 S이고;
- [0018] Q는 CH 또는 N이다.
- [0019] 조성물은 약 55 내지 약 75 wt%의 약학적 희석제, 약 15% 내지 약 25%의 압축 보조제, 약 3.0% 내지 약 5.0 wt%의 약학적 봉해제, 약 0.00 내지 약 1.0 wt%의 약학적 활택제; 및 약 2 내지 약 6 wt%의 약학적 윤활제를 추가로 포함하며; 성분 중량의 합은 100이다.
- [0020] 본원에 제공되는 조성물의 일 구체예에서, 약학 조성물은 약학적 윤활제로서 글리세롤 베헤네이트를 포함한다.
- [0021] 본원에 제공되는 조성물의 일 구체예에서, 약학 조성물은 희석제로서 미정질 셀룰로스를 포함한다.
- [0022] 다른 구체예에서, 본원에 제공되는 약학 조성물은 압축 보조제로서 이염기성 인산칼슘 이수화물을 포함한다.
- [0023] 본원에 제공되는 조성물의 일 구체예는 약학적 봉해제로서 소듐 전분 글리콜레이트를 포함하는 조성물을 포함한다.
- [0024] 또 다른 구체예는 활택제로서 이산화규소를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0025] 일 구체예에서, 약학 조성물은 약 1.0 내지 약 30 wt%의 (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤조사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카복사미드(화합물 A); 약 55 내지 약 75 wt%의 약학적 희석제, 약 15% 내지 약 25%의 압축 보조제, 약 3.0% 내지 약 5.0 wt%의 약학적 봉해제, 약 0.00 내지 약 1.0 wt%의 약학적 활택제; 및 약 2 내지 약 6 wt%의 약학적 윤활제를 포함하고; 성분 중량의 합은 100이다. 추가의 구체예에서, 희석제는 미정질 셀룰로스이고, 압축 보조제는 이염기성 인산칼슘 이수화물이고, 봉해제는 소듐 전분 글리콜레이트이고, 활택제는 이산화규소이고, 윤활제는 글리세롤 베헤네이트이다.
- [0026] 본 발명의 또 다른 양태는 기도의 폐쇄성 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게서 기도의 폐쇄성 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 제공되는 조성물 중 하나를 투여하는 것을 포함한다. 일 구체예에서, 조성물은 화학식(I)의 화합물로서 화합물 A를 포함한다. 추가 구체예에서, 기도의 폐쇄성 질환은 기관지 확장증 또는 낭포성 섬유증이다. 추가 구체예에서, 기도의 폐쇄성 질환은 기관지 확장증이다.
- [0027] 본 발명의 또 다른 양태는 항호중구 세포질 자가 항체(ANCA) 관련 혈관염의 치료를 필요로 하는 환자에게서 ANCA 관련 혈관염을 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 제공된 조

성물 중 하나를 투여하는 것을 포함한다. 일 구체예에서, 조성물은 화학식(I)의 화합물로서 화합물 A를 포함한다. 일 구체예에서, ANCA 관련 혈관염은 다발 혈관염(GPA)을 수반하는 육아종증이다. 다른 구체예에서, ANCA 관련 혈관염은 현미경적 다발 혈관염(MPA)이다. 한 구체예에서, 환자는 활성 ANCA 관련 혈관염(예를 들어, 활성 GPA 또는 MPA)을 갖는다. 다른 구체예에서, 환자는 ANCA 관련 혈관염의 관해 상태(예를 들어, GPA 또는 MPA의 관해 상태)에 있다.

도면의 간단한 설명

- [0028] 도 1은 본 발명의 조성물 중 하나를 제조하는 방법의 일 구체예에 대한 흐름도이다.
- 도 2는 API(화합물 A) 및 표준물과 비교하여 다른 윤활제를 사용하여 시험된 세 가지 조성물의 중첩된 크로마토그램(chromatogram)이다. 크로마토그램은 명확성을 위해 약간 오프셋되어 있다.
- 도 3은 부형제, 온도 또는 상대 습도(RH)의 함수로서 화합물 A의 5개의 분해 생성물에 대한 다중 선형 회귀(MLR) 모델로부터 얻은 기준화되고 중심화된 계수 값을 나타낸다.
- 도 4는 시험된 상이한 부형제에 대한 저장 수명 예측 데이터의 MLR 분석으로부터 기준화되고 중심화된 계수 값을 나타낸다.
- 도 5는 SEM 이미지를 사용하여 캡처된 제조 공정의 단계를 나타낸다.
- 도 6은 제조 공정의 각 단계의 주사 전자 현미경(SEM) 이미지이다.
- 도 7은 제형 N1-N11에 대한 최종 블렌드에 대한 입자 크기 분포의 그래프이다.
- 도 8은 40/75에서 1개월 후 분해에 대한 계수 플롯이다.
- 도 9는 다양한 제형에 대한 압축 압력(MPa)의 함수로서 윤활 시험으로부터의 정제의 인장 강도(MPa) 그래프이다.
- 도 10은 초기 상태에서, 및 1개월 동안 40/75에 저장한 후 제1 윤활 시험으로부터의 5 mg 제형의 용해 프로파일이다.
- 도 11은 초기 상태에서 제1 윤활 시험으로부터 65 mg 제형의 용해 프로파일이다.
- 도 12는 API 용량의 함수로서 부형제 수준(코어 중량의 백분율)의 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

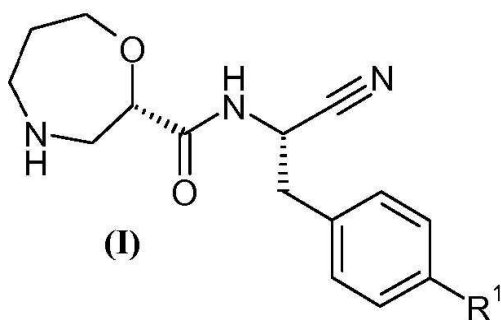
- [0029] **발명의 상세한 설명**
- [0030] 본원에 사용된 "C₁₋₃"은 1, 2 또는 3개의 탄소 원자를 갖는 탄소 기를 의미한다.
- [0031] 용어 "알킬"은 달리 언급되지 않는 한, 직쇄 및 분지쇄 알킬기를 모두 포함하며 치환되거나 비치환될 수 있다. "알킬"기는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 부틸, 펜틸을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0032] 달리 언급되지 않는 한, 용어 "약학적으로 허용되는"은 건전한 의학적 판단에 따라 사용하기에 적합한 모이어티(예를 들어, 염, 투여형 또는 부형제)를 특징화하는 데 사용된다. 일반적으로, 약학적으로 허용되는 모이어티는 모이어티가 가질 수 있는 임의의 유해한 효과를 증가하는 하나 이상의 이점을 갖는다. 유해한 효과는 예를 들어 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 기타 문제 및 합병증을 포함할 수 있다.
- [0033] "유효량" 또는 "치료 유효량"은 요망하는 치료 반응을 야기하기에 충분한 본 발명에서 사용되는, 질환-개질 화합물 A 또는 이의 약학적으로 상 허용되는 염의 양을 의미한다.
- [0034] 당업자는 특정 약학적 부형제가 무수물 형태 또는 하나 이상의 수화된 형태로 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 락토스는 무수 형태 또는 일수화물로 사용될 수 있다. 유사하게, 이염기성 인산칼슘은 무수물 형태 또는 이수화물 형태로 사용될 수 있다. 본 개시에서, 임의의 약학적 부형제의 수화 수준이 명시 적으로 언급되지 않은 경우, 임의의 및 모든 통상적인 수화 수준이 용어에 포함되는 것으로 해석되어야 한다. 따라서, "락토스"(추가 단서 없이)는 락토스 일수화물, 무수물 형태의 락토스 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0035] 유사하게, 인산칼슘이 이염기성 형태 또는 삼염기성 형태로 사용될 수 있음을 당업자는 인식할 것이다. 본 개시에서, "인산칼슘"(추가 단서 없이)은 이염기성 형태, 삼염기성 형태 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0036] 본 명세서에서 'wt%'는 '중량%'를 지칭하며, 기술 분야에서 통상적인 의미를 갖는다. 따라서, 'wt%'는 각각의 경우에 성분 X 및 조성물 Y의 중량을 기준으로 하여 계산된, 조성물 Y 내의 성분 X의 비율을 지칭한다(존재하는 부피 또는 몰수와 같은 다른 물리적 파라미터와는 대조적으로). 예를 들어, 조성물 Y 20g 내에 2g의 성분 X가 있는 경우, 성분 X는 조성물 Y의 10 wt%를 구성한다.

[0037] 본원에 기재된 바와 같이, 약학 조성물의 성분은 '모든 부가 중량 기준'인 '부'로 기재된다. 이러한 언어는 단순히 성분의 상대적 비율을 규정하고, 여기서 비율은 상대적 중량(존재하는 부피 또는 몰수와 같은 다른 물리적 파라미터와는 대조적으로)으로 규정됨을 이해해야 한다. 예를 들어, 성분 X와 성분 Z의 합이 100으로 규정된 혼합물에 성분 X 1g과 성분 Z 4g이 있는 경우, 이 예에서는 혼합물 중 20부의 성분 X 및 80부의 성분 Z가 존재한다.

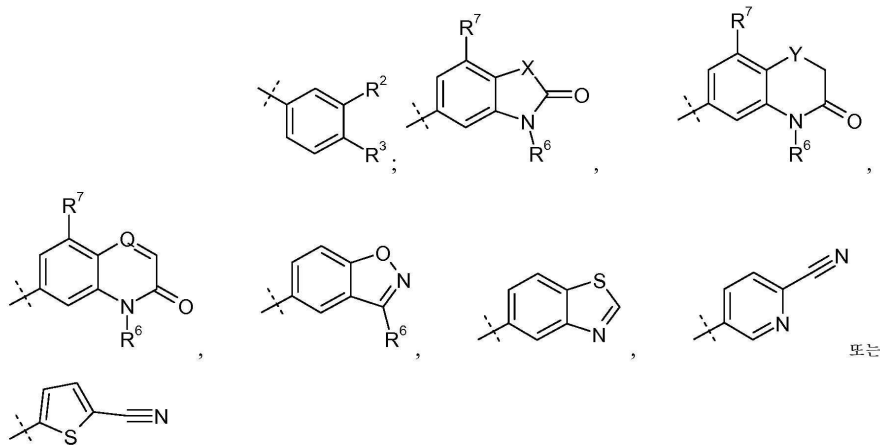
[0038] **조성물**

[0039] 일 양태에서, 본 발명은 하나 이상의 하기 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물에 관한 것이다:



[0040]

[0041] 상기 식에서,



[0042]

[0043] R²는 수소, F, Cl, Br, OSO₂C₁-₃알킬, 또는 C₁-₃알킬이고;

[0044] R³는 수소, F, Cl, Br, CN, CF₃, SO₂C₁-₃알킬, CONH₂ 또는 SO₂NR⁴R⁵이고, 여기서 R⁴ 및 R⁵는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성하거나;

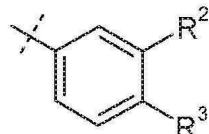
[0045] R⁶은 1, 2 또는 3개의 F에 의해 임의로 치환되고/거나 OH, OC₁-₃알킬, N(C₁-₃알킬)₂, 사이클로프로필, 또는 테트라하이드로피란에 의해 임의로 치환되는 C₁-₃알킬이고;

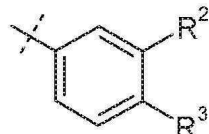
[0046] R⁷은 수소, F, Cl 또는 CH₃이고;

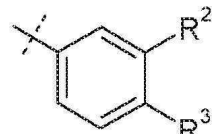
[0047] X는 O, S 또는 CF₂이고;

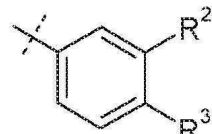
[0048] Y는 O 또는 S이고;

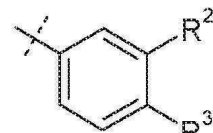
[0049] Q는 CH 또는 N이다.

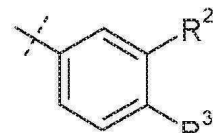


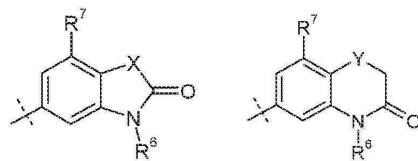
[0050] 일 구체예에서, R¹은  이고; R²는 수소, F, Cl, Br, OSO₂C₁₋₃알킬, 또는 C₁₋₃알킬이고; R³는 수소, F, Cl, Br, CN, CF₃, SO₂C₁₋₃알킬, CONH₂ 또는 SO₂NR^{4,5}이고, R⁴ 및 R⁵는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성한다.

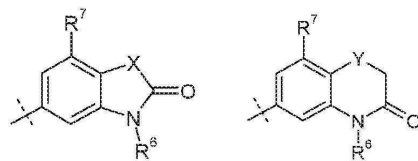
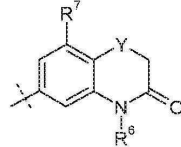


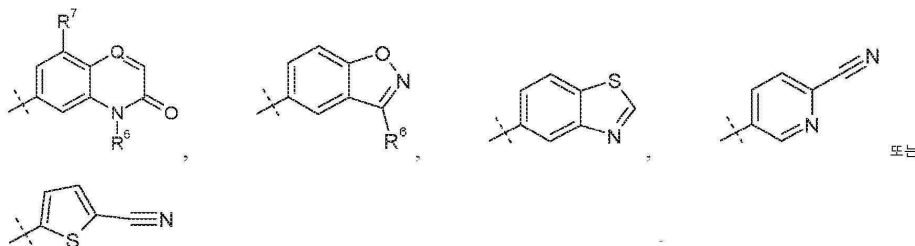
[0051] 추가의 구체예에서, R¹은  이고; R²는 수소, F, Cl 또는 C₁₋₃알킬이고; R³는 수소, F, Cl, CN 또는 SO₂C₁₋₃알킬이다.



[0052] 또 다른 구체예에서, R¹은  이고; R²는 수소, F 또는 C₁₋₃알킬이고, R³는 수소, F 또는 CN이다.

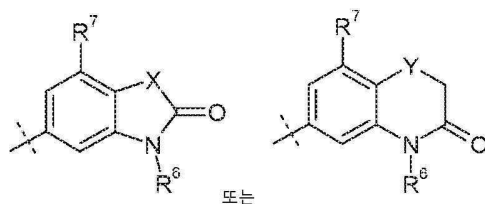


[0053] 또 다른 구체예에서, R¹은  ,  ,

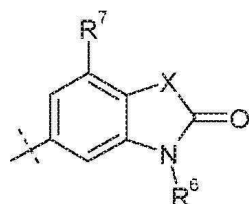


[0054]

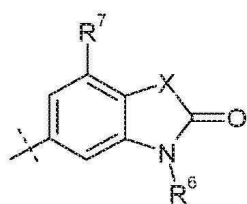
[0055] 이고; X는 O, S 또는 CF₂이고; Y는 O 또는 S이고; Q는 CH 또는 N이고; R⁶는 C₁₋₃알킬이고, C₁₋₃알킬은 1, 2 또는 3개의 F로 임의로 치환되고/거나 OH, OC₁₋₃알킬, N(C₁₋₃알킬)₂, 사이클로프로필, 또는 테트라하이드로피란으로 임의로 치환되고; R⁷은 수소, F, Cl 또는 CH₃이다.



- [0056] 또 다른 구체예에서, R^1 은 C_{1-3} 알킬이고; X는 O, S 또는 CF_2 이고; Y는 O 또는 S이고; R^6 는 1, 2 또는 3개의 F로 임의로 치환되고, OH, OC_{1-3} 알킬, $N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$, 사이클로프로필, 또는 테트라하이드로피란으로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬이고; R^7 은 수소, F, Cl 또는 CH_3 이다.



- [0057] 또 다른 구체예에서, R^1 은 C_{1-3} 알킬이고; X는 O, S 또는 CF_2 이고; R^6 는 C_{1-3} 알킬이고, C_{1-3} 알킬은 1, 2 또는 3개의 F로 임의로 치환되고; R^7 은 수소, F, Cl 또는 CH_3 이다.



- [0058] 또 다른 구체예에서, R^1 은 C_{1-3} 알킬이고; X는 O이고; R^6 는 C_{1-3} 알킬이고, C_{1-3} 알킬은 1, 2 또는 3개의 F로 임의로 치환되고; R^7 은 수소이다.

- [0059] 일 구체예에서, R^2 는 수소, F, Cl, Br, OSO_2C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알킬이다.

- [0060] 추가의 구체예에서, R^2 는 수소, F, Cl 또는 C_{1-3} 알킬이다.

- [0061] 또 다른 구체예에서, R^2 는 수소, F 또는 C_{1-3} 알킬이다.

- [0062] 일 구체예에서, R^3 는 수소, F, Cl, Br, CN, CF_3 , SO_2C_{1-3} 알킬 $CONH_2$ 또는 $SO_2NR^4R^5$ 이고, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성한다.

- [0063] 추가의 구체예에서, R^3 는 수소, F, Cl, CN 또는 SO_2C_{1-3} 알킬로부터 선택된다.

- [0064] 또 다른 구체예에서, R^3 는 수소, F 또는 CN으로부터 선택된다.

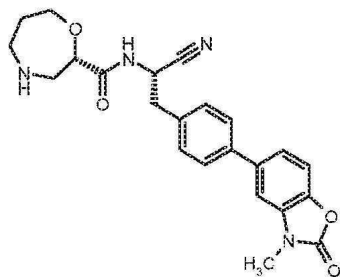
- [0065] 일 구체예에서, R^6 는 C_{1-3} 알킬이고, 상기 C_{1-3} 알킬은 1, 2 또는 3개의 F로 임의로 치환되고, OH, OC_{1-3} 알킬, $N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$, 사이클로프로필, 또는 테트라하이드로피란으로부터 선택된 하나의 치환기로 임의로 치환된다.

- [0066] 추가의 구체예에서, R^6 는 C_{1-3} 알킬이고, 상기 C_{1-3} 알킬은 1, 2 또는 3개의 F로 임의로 치환된다. 또 다른 구체예에서, R^6 는 메틸 또는 에틸이다. 또 다른 구체예에서, R^6 는 메틸이다.

- [0067] 일 구체예에서, R^7 은 수소, F, Cl 또는 CH_3 이다. 추가의 구체예에서, R^7 은 수소이다.

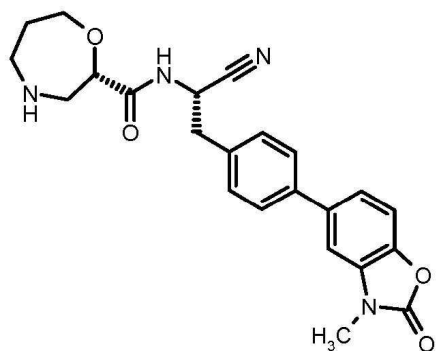
- [0068] 일 구체예에서, 화학식(I)의 화합물은 (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤조사

졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카복스아미드:



- [0069] ; 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0070] 일 구체예에서, 화학식(I)의 화합물은 하기 화합물 중 하나 이상, 또는 전술된 하나 이상의 화합물의 약학적으로 허용되는 염이다:
- [0071] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-(4'-시아노바이페닐-4-일)에틸]-1,4-옥사제판-2-카복스아미드,
- [0072] (2S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤족사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카복스아미드,
- [0073] (2S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[4-(3,7-디메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤족사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카복스아미드,
- [0074] 4'-[(2S)-2-시아노-2-{[(2S)-1,4-옥사제판-2-일카보닐]아미노}에틸]바이페닐-3-일 메탄설포네이트,
- [0075] (2S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-1,2-벤족사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카복스아미드,
- [0076] (2S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[4'-(트리플루오로메틸)바이페닐-4-일]에틸}-1,4-옥사제판-2-카복스아미드,
- [0077] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-(3',4'-디플루오로바이페닐-4-일)에틸]-1,4-옥사제판-2-카복스아미드,
- [0078] (2S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[4-(6-시아노피리딘-3-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카복스아미드,
- [0079] (2S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[4-(4-메틸-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-1,4-벤조티아진-6-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카복스아미드,
- [0080] (2S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[4-(3-에틸-7-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤족사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카복스아미드,
- [0081] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-{4-[3-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤족사졸-5-일]페닐]에틸]-1,4-옥사제판-2-카복스아미드,
- [0082] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-{4-[3-(2,2-디플루오로에틸)-7-플루오로-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤족사졸-5-일]페닐]에틸]-1,4-옥사제판-2-카복스아미드,
- [0083] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-(4-{3-[2-(디메틸아미노)에틸]-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤족사졸-5-일}페닐]에틸]-1,4-옥사제판-2-카복스아미드,
- [0084] (2S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[4-(3,3-디플루오로-1-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카복스아미드,
- [0085] (2S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[4-(7-플루오로-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤족사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카복스아미드,
- [0086] (2S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[4-(3-에틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤족사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카복스아미드,
- [0087] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-{4-[3-(사이클로프로필메틸)-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤족사졸-5-일]페닐]에틸]-1,4-옥사제판-2-카복스아미드,
- [0088] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-{4-[3-(2-메톡시에틸)-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤조티아졸-5-일]페닐]에틸]-1,4-옥사제판-2-카복스아미드,

- [0089] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-{4-[2-옥소-3-(프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1,3-벤족사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카복스아미드,
- [0090] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-[4-(4-메틸-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-일)페닐]에틸]-1,4-옥사제판-2-카복스아미드,
- [0091] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-{4-[3-(2-메톡시에틸)-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤족사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카복스아미드,
- [0092] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-[4-(5-시아노티오펜-2-일)페닐]에틸]-1,4-옥사제판-2-카복스아미드,
- [0093] (2S)-N-[(1S)-2-(4'-카바모일-3'-플루오로바이페닐-4-일)-1-시아노에틸]-1,4-옥사제판-2-카복스아미드,
- [0094] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-[4-(1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-7-일)페닐]에틸]-1,4-옥사제판-2-카복스아미드,
- [0095] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-{4-[2-옥소-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1,3-벤족사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카복스아미드,
- [0096] (2S)-N-[(1S)-2-[4-(7-클로로-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤족사졸-5-일)페닐]-1-시아노에틸]-1,4-옥사제판-2-카복스아미드,
- [0097] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-{4-[3-(2,2-디플루오로에틸)-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤족사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카복스아미드,
- [0098] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-{4-[2-옥소-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3-디하이드로-1,3-벤족사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카복스아미드,
- [0099] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤조티아졸-5-일)페닐]에틸]-1,4-옥사제판-2-카복스아미드,
- [0100] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-[4'-(메틸설포닐)바이페닐-4-일]에틸]-1,4-옥사제판-2-카복스아미드,
- [0101] (2S)-N-[(1S)-2-[4'-(아제티딘-1-일설포닐)바이페닐-4-일]-1-시아노에틸]-1,4-옥사제판-2-카복스아미드,
- [0102] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-(4'-플루오로바이페닐-4-일)에틸]-1,4-옥사제판-2-카복스아미드,
- [0103] (2S)-N-[(1S)-2-[4-(1,3-벤조티아졸-5-일)페닐]-1-시아노에틸]-1,4-옥사제판-2-카복스아미드, 또는
- [0104] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-(4'-시아노바이페닐-4-일)에틸]-1,4-옥사제판-2-카복스아미드.
- [0105] 화학식(I)의 화합물을 합성하는 방법은 PCT 공개 번호 2015/110826에 개시되어 있으며, 그 개시는 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.
- [0106] 일 구체예에서, 화학식(I)의 화합물은 "화합물 A"이다. 본원에서 사용되는 화합물 A는 (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤족사졸-5-일)페닐]에틸]-1,4-옥사제판-2-카복스아미드이다. 또한, INS1007 또는 AZD7986로도 공지되어 있는 화합물 A는 하기 구조식을 갖는다:



- [0107]
- [0108] 화합물 A를 합성하는 방법은 미국 특허 공개 번호 2015/0210655에 개시되어 있으며, 그 개시는 모든 목적을 위

해 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

- [0109] 화합물 A는 유리 염 형태로, 또는 약학적으로 허용되는 염으로서, 또는 이들의 임의의 혼합물로서 사용될 수 있다. 특정 구체예에서, 화합물 A는 유리 염기 형태로 존재한다. "유리 염기 형태"는 화합물 A가 염의 형태로 존재하지 않는 경우를 지칭하는 것으로 이해된다.
- [0110] 본 개시의 일부 구체예에서, 화합물 A는 약학적으로 허용되는 염의 형태로 존재한다.
- [0111] 화합물 A의 약학적으로 허용되는 염은 무기산 또는 유기산을 사용하여 형성될 수 있다. 약학적으로 허용되는 염은, 예를 들어 무기산, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택되는 무기산을 사용하여 형성될 수 있다. 약학적으로 허용되는 염은 또한 유기산, 예를 들어 트리플루오로아세트산, 시트르산, 말레산, 옥살산, 아세트산, 포름산, 벤조산, 푸마르산, 숙신산, 타르타르산, 락트산, 피루브산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산 및 파라-톨루엔설폰산으로부터 선택되는 유기산을 사용하여 형성될 수 있다.
- [0112] 일부 구체예에서, 화합물 A는 화합물 A의 유리 염기 형태의 다형태 A(polymorphic Form A)이다. 화합물 A의 유리 염기 형태의 다형태 A는 미국 특허 공개 번호 2015/0210655에 개시되어 있으며, 그 개시는 그 전체가 모든 목적을 위해 본원에 포함된다.
- [0113] 일부 구체예에서, 화합물 A는 화합물 A의 유리 염기 형태이고, CuK α 방사선을 사용하여 측정되는 경우, 약 $12.2 \pm 0.2(^{\circ} \text{ 2-}\theta\text{)}$ 에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴에 의해 특징된다.
- [0114] 일부 구체예에서, 화합물 A는 화합물 A의 유리 염기 형태이고, CuK α 방사선을 사용하여 측정되는 경우, 약 $20.6 \pm 0.2(^{\circ} \text{ 2-}\theta\text{)}$ 에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴에 의해 특징된다.
- [0115] 일부 구체예에서, 화합물 A는 화합물 A의 유리 염기 형태이고, CuK α 방사선을 사용하여 측정되는 경우, 약 $12.2 \pm 0.2^{\circ}$ 및 약 $20.6 \pm 0.2(^{\circ} \text{ 2-}\theta\text{)}$ 에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴에 의해 특징된다.
- [0116] 일부 구체예에서, 화합물 A는 화합물 A의 유리 염기 형태이고, CuK α 방사선을 사용하여 측정되는 경우, 약 12.2 ± 0.2 , 약 14.3 ± 0.2 , 약 16.2 ± 0.2 , 약 19.1 ± 0.2 및 약 $20.6 \pm 0.2(^{\circ} \text{ 2-}\theta\text{)}$ 에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴에 의해 특징된다.
- [0117] 본원에서 달리 제공되지 않는 한, 본원에 제공되는 API 중량 백분율은 개개의 유리 염기 형태에 대한 것이다.
- [0118] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은 약 1.0 내지 약 30 wt%; 약 1.0 내지 약 25 wt%; 약 1.0 내지 약 20 wt%; 약 1.0 내지 약 15 wt%; 약 1.0 내지 약 10 wt%; 약 1.0 내지 약 5 wt%, 또는 약 1.0 내지 약 3 wt%의 양으로 화학식(I)의 화합물, 예를 들어, 화합물 A를 포함한다.
- [0119] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은 약 1.5 내지 약 30 wt%; 약 1.5 내지 약 25 wt%; 약 1.5 내지 약 20 wt%; 약 1.5 내지 약 15 wt%; 약 1.5 내지 약 10 wt%; 또는 약 1.5 내지 약 5 wt%의 양으로 화학식(I)의 화합물, 예를 들어, 화합물 A를 포함한다.
- [0120] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은 약 3 내지 약 30 wt%; 약 3 내지 약 25 wt%; 약 3 내지 약 20 wt%; 약 3 내지 약 15 wt%; 약 3 내지 약 10 wt%; 또는 약 3 내지 약 5 wt%의 양으로 화학식(I)의 화합물, 예를 들어, 화합물 A를 포함한다.
- [0121] 일 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은 약 1 wt%, 약 2 wt%, 약 3 wt%, 약 4 wt%, 약 5 wt%, 약 6 wt%, 약 7 wt%, 약 8 wt%, 약 9 wt%, 약 10 wt%, 약 11 wt%, 약 12 wt%, 약 13 wt%, 약 14 wt%, 약 15 wt%, 약 16 wt%, 약 17 wt%, 약 18 wt%, 약 19 wt%, 약 20 wt%, 약 21 wt%, 약 22 wt%, 약 23 wt%, 약 24 wt%, 약 25 wt%, 약 26 wt%, 약 27 wt%, 약 28 wt%, 약 29 wt% 또는 약 30 wt%의 양으로 화학식(I)의 화합물, 예를 들어, 화합물 A를 포함한다.
- [0122] 일 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은 10 mg 내지 50 mg, 예를 들어, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg 또는 50 mg의 양으로 화학식(I)의 화합물, 예를 들어, 화합물 A를 포함한다. 추가의 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은 10 mg, 25 mg 또는 40 mg의 양으로 화학식(I)의 화합물을 포함한다. 추가의 구체예에서, 화합물은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0123] 일 양태에서, 본 개시는
- [0124] ● 약 1 내지 약 30 wt%의 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염;

- [0125] ● 약 55 내지 약 75 wt%의 약학적 회석제;
- [0126] ● 약 15 내지 약 25 wt%의 압축 보조제;
- [0127] ● 약 3 내지 약 5 wt%의 약학적 봉해제;
- [0128] ● 약 0.00 내지 약 1 wt%의 약학적 활택제; 및
- [0129] ● 약 2 내지 약 6 wt%의 약학적 윤활제를 포함하며, 성분들의 합이 100 wt%인, 약학 조성물을 제공한다.
- [0130] 특정 구체예에서, 화학식(I)의 화합물은 화합물 A의 유리 염기 형태이다.
- [0131] 본 개시의 약학 조성물은 인간에게 경구 투여하기에 적합한 임의의 고체 투여 형태일 수 있다.
- [0132] 특정 구체예에서, 본 개시의 약학 조성물은 약학적 정제이다. 약학적 정제는 예를 들어, 본원에 기술되는 바와 같은 건식 혼합/직접 압축 공정을 포함하는, 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다(실시에 부분 참고).
- [0133] 일부 구체예에서, 약학적 정제는 정제 코어를 포함하고, 정제 코어는 본원에 정의된 약학 조성물을 포함하고, 정제 코어는 코팅을 갖는다. 일부 구체예에서, 코팅은 막 코팅이다. 적합한 막 코팅이 본원에서 논의된다.
- [0134] 일 구체예에서, 본 개시의 약학 조성물은 하나 이상의 약학적 회석제를 포함한다. 용어 "회석제"는 본원에서 "충전제"와 상호 교환 가능하게 사용된다.
- [0135] 적합한 약학적 회석제는 약학적 제형 과학 분야의 당업자에게 공지되어 있다. 적합한 약학적 회석제는 예를 들어, 미정질 셀룰로스, 탄산칼슘, 인산칼슘, 황산칼슘, 셀룰로스 아세테이트, 에리트리톨, 에틸셀룰로스, 프룩토스, 이눌린, 이소말트, 락티톨, 락토스, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 말티톨, 말토덱스트린, 말토스, 만니톨, 폴리덱스트로스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴루란, 시메티콘, 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 염화나트륨, 소르비톨, 전분, 수크로스, 트레할로스 및 자일리톨을 포함한다.
- [0136] 일 구체예에서, 하나 이상의 약학적 회석제는 미정질 셀룰로스이다. 미정질 셀룰로스는 경구 정제 및 캡슐 제제의 결합제/회석제이며 건식 과립, 습식 과립 및 직접 압축 공정에 사용할 수 있다. 정제 회석제로 사용할 때 전형적인 농도는 20-90%이다.
- [0137] 일부 구체예에서, 본 개시의 약학 조성물은 2개 이상의 약학적 회석제를 포함한다.
- [0138] 일 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은 약 45 내지 약 85 wt%, 약 45 내지 약 80 wt%, 약 45 내지 약 75 wt%, 약 45 내지 약 70 wt%, 약 45 내지 약 65 wt%, 약 45 내지 약 60 wt%, 또는 약 45 내지 약 55 wt%의 양으로 하나 이상의 약학적 회석제를 포함한다. 추가의 구체예에서, 하나 이상의 약학적 회석제는 미정질 셀룰로스를 포함한다. 추가의 구체예에서, 제형 중 API는 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0139] 다른 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은 약 45 내지 약 85 wt%, 약 50 내지 약 85 wt%, 약 50 내지 약 75 wt%, 약 55 내지 약 85 wt%, 약 55 내지 약 70 wt%, 약 60 내지 약 85 wt%, 약 65 내지 약 85 wt%, 약 70 내지 약 85 wt%, 또는 약 75 내지 약 85 wt%의 양으로 하나 이상의 약학적 회석제를 포함한다. 추가의 구체예에서, 하나 이상의 약학적 회석제는 미정질 셀룰로스를 포함한다. 추가의 구체예에서, 제형 중 API는 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0140] 일 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은 약 45 wt%, 약 50 wt%, 약 55 wt%, 약 60 wt%, 약 65 wt%, 약 70 wt%, 약 75 wt%, 약 80 wt% 또는 약 85 wt%의 양으로 하나 이상의 약학적 회석제를 포함한다.
- [0141] 특정 구체예에서, 하나 이상의 약학적 회석제는 미정질 셀룰로스이다. 추가의 이러한 구체예에서, 하나 이상의 약학적 회석제는 탄산칼슘, 인산칼슘, 황산칼슘, 셀룰로스 아세테이트, 에리트리톨, 에틸 셀룰로스, 프룩토스, 이눌린, 이소말트, 락티톨, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 말티톨, 말토덱스트린, 말토스, 만니톨, 폴리덱스트로스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴루란, 시메티콘, 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 염화나트륨, 소르비톨, 전분, 수크로스, 트레할로스 및 자일리톨을 포함한다.
- [0142] 본 명세서에서, 용어 "봉해제" 및 "봉해제들"은 약학 제형 과학의 맥락에서 해석되도록 의도된다. 따라서, 봉해제는 예를 들어 알긴산, 칼슘 알기네이트, 카복시 메틸 셀룰로스 칼슘, 키토산, 크로스카멜로스 소듐, 크로스포비돈, 글리신, 구아검, 하이드록시프로필 셀룰로스, 저-치환된 하이드록시프로필 셀룰로스, 마그네슘 알루미늄

실리케이트, 메틸셀룰로스, 포비돈, 소듐 알기네이트, 소듐 카복시 메틸셀룰로스, 소듐 전분 글리콜레이트, 전분, 또는 이들의 조합물일 수 있다.

[0143] 일 구체예에서, 하나 이상의 봉해제는 소듐 전분 글리콜레이트이다. 제형에 사용되는 농도(중량%)는 일 구체예에서, 2% 내지 8%이다. 추가의 구체예에서, 농도는 약 2 wt%, 약 2.5 wt%, 약 3 wt%, 약 3.5 wt%, 약 4 wt% 또는 약 4.5 wt%이다. 소듐 전분 글리콜레이트의 물리적 성질, 및 이에 따른 봉해제로서의 그것의 효과성은 가교도, 카복시메틸화 정도, 및 순도에 의해 영향을 받는다.

[0144] 일 구체예에서, 하나 이상의 약학적 봉해제는 크로스카르멜로스 소듐을 포함한다.

[0145] 특정 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은 약 1 내지 약 15 wt%, 약 2 내지 약 14 wt%, 약 2 내지 약 13 wt%, 약 2 내지 약 12 wt%, 약 2 내지 약 11 wt%, 약 2 내지 약 10 wt%, 약 2 내지 약 9 wt%, 약 2 내지 약 8 wt%, 약 2 내지 약 7 wt%, 약 2 내지 약 6 wt%, 약 2 내지 약 5 wt%의 양으로 하나 이상의 약학적 봉해제를 포함한다. 추가의 구체예에서, 하나의 이상의 약학적 봉해제는 소듐 전분 글리콜레이트이다. 추가의 구체예에서, 하나 이상의 약학적 희석제는 미정질 셀룰로스를 포함한다. 추가의 구체예에서, 제형 중 API는 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0146] 용어 "활택제" 및 "활주제(gliding agent)"는 약학 제형 과학의 맥락에서 해석되도록 의도된다. 따라서, 활택제는 예를 들어 이산화규소, 콜로이드성 이산화규소, 분말 셀룰로스, 소수성 콜로이드성 실리카, 산화마그네슘, 마그네슘 실리케이트, 마그네슘 트리실리케이트, 소듐 스테아레이트 및 탈크일 수 있다.

[0147] 따라서, 특정 구체예에서, 하나 이상의 약학적 활택제(d)는 이산화규소, 콜로이드성 이산화규소, 분말 셀룰로스, 소수성 콜로이드성 실리카, 산화마그네슘, 마그네슘 실리케이트, 마그네슘 트리실리케이트, 소듐 스테아레이트 및 탈크로부터 선택된 하나 이상의 약학적 활택제를 포함한다.

[0148] 일 구체예에서, 활택제는 이산화규소이다. 그것의 작은 입자 크기 및 큰 비표면적은 정제화 및 캡슐 충전과 같은 여러 공정에서 건조 분말의 유동 성질을 개선하기 위해 활용되는 바람직한 유동 특성을 제공한다. 본원에 사용하기 위한 전형적인 이산화규소 농도는 약 0.05 내지 약 1.0 wt% 범위이다. 또한, 다공성 실리카겔 입자가 활택제로 사용될 수 있으며, 이는 일반적인 농도가 0.25-1%인 일부 제형에 이점이 될 수 있다.

[0149] 일 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은 약 0.00 내지 약 2 wt%; 약 0.00 내지 약 1.75 wt%; 약 0.00 내지 약 1.50 wt%; 약 0.00 내지 약 1.25 wt%; 약 0.00 내지 약 1.00 wt%; 약 0.00 내지 약 0.75 wt%; 약 0.00 내지 약 0.50 wt%; 약 0.00 내지 약 0.25 wt%; 또는 약 0.00 내지 약 0.20 wt%의 양으로 하나 이상의 약학적 활택제를 포함한다. 추가의 구체예에서, 하나의 이상의 약학적 활택제는 이산화규소를 포함한다. 추가의 구체예에서, 하나의 이상의 약학적 봉해제는 소듐 전분 글리콜레이트이다. 추가의 구체예에서, 하나 이상의 약학적 희석제는 미정질 셀룰로스를 포함한다. 추가의 구체예에서, 조성물 중 API는 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0150] 일 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은 약 0.05 내지 약 2 wt%; 약 0.05 내지 약 1.75 wt%; 약 0.05 내지 약 1.50 wt%; 약 0.05 내지 약 1.25 wt%; 약 0.05 내지 약 1.00 wt%; 약 0.05 내지 약 0.75 wt%; 약 0.05 내지 약 0.50 wt%; 약 0.05 내지 약 0.25 wt%; 또는 약 0.05 내지 약 0.20 wt%의 양으로 하나 이상의 약학적 활택제를 포함한다. 추가의 구체예에서, 하나의 이상의 약학적 활택제는 이산화규소를 포함한다. 추가의 구체예에서, 하나의 이상의 약학적 봉해제는 소듐 전분 글리콜레이트이다. 추가의 구체예에서, 하나 이상의 약학적 희석제는 미정질 셀룰로스를 포함한다. 추가의 구체예에서, 조성물 중 API는 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0151] 일 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은 약 0.00 내지 약 2 wt%; 0.05 내지 약 2 wt%; 0.10 내지 약 2 wt%; 0.2 내지 약 2 wt%; 0.3 내지 약 2 wt%; 또는 약 0.40 내지 약 2 wt%의 양으로 하나 이상의 약학적 활택제를 포함한다. 추가의 구체예에서, 하나의 이상의 약학적 활택제는 이산화규소를 포함한다. 추가의 구체예에서, 하나의 이상의 약학적 봉해제는 소듐 전분 글리콜레이트이다. 추가의 구체예에서, 하나 이상의 약학적 희석제는 미정질 셀룰로스를 포함한다. 추가의 구체예에서, 조성물 중 API는 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0152] 본원에 사용되는 용어 "윤활제" 및 "윤활제들"은 약학 제형 과학의 맥락에서 해석되도록 의도된다. 따라서, 윤활제는 예를 들어, 칼슘 스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세린의 베헤네이트 에스테르의 혼합물(예를 들어, 글리세릴 디베헤네이트, 트리베헤닌 및 글리세릴 베헤네이트의 혼합물), 류신, 마그네슘 스테아레이트, 미리스트산, 팔미트산, 폴록사머, 폴리에틸렌 글리

콜, 포타슘 벤조에이트, 소듐 벤조에이트, 소듐 라우릴 설페이트, 소듐 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 스테아르산, 탈크, 트리베헤닌 및 징크 스테아레이트일 수 있다.

- [0153] 따라서, 특정 구체예에서, 하나 이상의 약학적 유효제(e)는 칼슘 스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세린의 베헤네이트 에스테르의 혼합물(예를 들어, 글리세릴 디베헤네이트, 트리베헤닌 및 글리세릴 베헤네이트의 혼합물), 류신, 마그네슘 스테아레이트, 미리스트산, 팔미트산, 폴록사머, 폴리에틸렌 글리콜, 포타슘 벤조에이트, 소듐 벤조에이트, 소듐 라우릴 설페이트, 소듐 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 스테아르산, 탈크, 트리베헤닌 및 징크 스테아레이트로부터 선택된 하나 이상의 약학적 유효제를 포함한다.
- [0154] 다른 특정 구체예에서, 하나 이상의 약학적 유효제(e)는 칼슘 스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세린의 베헤네이트 에스테르의 혼합물(예를 들어, 글리세릴 디베헤네이트, 트리베헤닌 및 글리세릴 베헤네이트의 혼합물), 류신, 마그네슘 스테아레이트, 미리스트산, 팔미트산, 폴록사머, 폴리에틸렌 글리콜, 포타슘 벤조에이트, 소듐 벤조에이트, 소듐 라우릴 설페이트, 소듐 스테아레이트, 스테아르산, 탈크, 트리베헤닌 및 징크 스테아레이트로부터 선택된 하나 이상의 약학적 유효제를 포함한다.
- [0155] 화합물 A를 포함하는 약학 조성물은 소듐 스테아릴 푸마레이트가 유효제일때 특정 분해물을 나타낸다. 표 8(하기)의 데이터는 상대 체류 시간 1.03(즉, 화합물 A-푸마레이트 마이클 첨가 부가물)에서의 불순물이 소듐 스테아릴 푸마레이트가 유효제인 경우에만 존재함을 보여준다. 일부 구체예에서, 약학 조성물은 하나 이상의 약학적 유효제(e)를 포함하고 유효제는 소듐 스테아릴 푸마레이트가 아니다.
- [0156] 일 구체예에서, 본원에 제공되는 제형은 유효제로서 글리세롤 베헤네이트를 포함한다.
- [0157] 본 개시의 일 구체예에 따르면, 하나의 이상의 약학적 유효제(e)는 글리세릴 베헤네이트, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 또는 이들의 조합물을 포함한다.
- [0158] 일 구체예에서, 유효제는 글리세릴 베헤네이트, 마그네슘 스테아레이트, 또는 이들의 조합물이다.
- [0159] 일 구체예에서, 하나의 이상의 약학적 유효제는 소듐 스테아릴 푸마레이트 및/또는 하나 이상의 글리세린의 베헤네이트 에스테르를 포함한다.
- [0160] 일 구체예에 따르면, 약학 조성물은 약 1 wt% 내지 약 10 wt%, 1 wt% 내지 약 9 wt%, 1 wt% 내지 약 8 wt%, 1 wt% 내지 약 7 wt%, 1 wt% 내지 약 6 wt%, 1 wt% 내지 약 5 wt%, 약 2 wt% 내지 약 10 wt%, 약 2.5 wt% 내지 약 10 wt%, 약 2 wt% 내지 약 8 wt%, 약 2 wt% 내지 약 7 wt%, 약 2 wt% 내지 약 6 wt%, 약 2 wt% 내지 약 5 wt%, 약 2 wt% 내지 약 4.5 wt%, 또는 약 2.5 wt% 내지 약 4.5 wt%의 양으로 하나 이상의 약학적 유효제를 포함한다. 추가의 구체예에서, 조성물 중 하나의 이상의 약학적 유효제는 글리세롤 베헤네이트이다. 추가의 구체예에서, 조성물 중 하나의 이상의 약학적 유효제는 이산화규소를 포함한다. 추가의 구체예에서, 조성물 중 하나의 이상의 약학적 봉해제는 소듐 전분 글리콜레이트이다. 추가의 구체예에서, 하나 이상의 약학적 희석제는 미정질 셀룰로스를 포함한다. 추가의 구체예에서, 조성물 중 API는 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0161] 다른 구체예에서, 하나의 이상의 약학적 유효제(e)는 소듐 스테아릴 푸마레이트 및/또는 하나 이상의 글리세린의 베헤네이트 에스테르 또는 이들의 혼합물로 이루어진다.
- [0162] 또 다른 구체예에서, 하나의 이상의 약학적 유효제(e)는 소듐 스테아릴 푸마레이트, 글리세릴 디베헤네이트, 글리세릴 베헤네이트, 트리베헤닌 또는 이들의 임의의 혼합물로 이루어진다.
- [0163] 일 구체예에서, 하나의 이상의 약학적 유효제는 소듐 스테아릴 푸마레이트를 포함한다. 다른 구체예에서, 하나의 이상의 약학적 유효제는 소듐 스테아릴 푸마레이트로 이루어진다.
- [0164] 일 구체예에서, 하나의 이상의 약학적 유효제는 하나 이상의 글리세린의 베헤네이트 에스테르(즉, 글리세릴 디베헤네이트, 트리베헤닌 및 글리세릴 베헤네이트 중 하나 이상)를 포함한다.
- [0165] 일 구체예에서, 본원에 제공되는 제형은 압축 보조제를 포함한다. 추가의 구체예에서, 압축 보조제는 디칼슘 포스페이트 이수화물 이염기성 인산칼슘 이수화물(DCPD)이다. DCPD는 영양 보충제에서 칼슘 및 인의 공급원 및 부형제 둘 모두로 정제 제형에 사용된다.
- [0166] 일 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은 약 10 내지 약 30 wt%, 예로 약 16 wt%, 약 17 wt%, 약 18 wt%, 약 19

wt%, 약 20 wt%, 약 21 wt%, 약 22 wt%, 약 23 wt%, 또는 약 24 wt%의 양으로 압축 보조제, 예를 들어, DCPD를 포함한다. 추가의 구체예에서, 압축 보조제는 약 20%(wt%)로 존재한다.

[0167] 일 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은 약 10 내지 약 25 wt%, 약 10 내지 약 20 wt%, 약 10 내지 약 15 wt%, 약 15 내지 약 25 wt%, 또는 약 20 내지 약 25 wt%의 양으로 압축 보조제, 예를 들어, DCPD를 포함한다. 추가의 구체예에서, 조성물 중 하나의 이상의 약학적 유효제는 글리세롤 베헤네이트이다. 추가의 구체예에서, 조성물 중 하나의 이상의 약학적 유효제는 이산화규소를 포함한다. 추가의 구체예에서, 조성물 중 하나의 이상의 약학적 유효제는 소듐 전분 글리콜레이트이다. 추가의 구체예에서, 하나 이상의 약학적 희석제는 미정질 셀룰로스를 포함한다. 추가의 구체예에서, 조성물 중 API는 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0168] 일 구체예에서, 본원에서 제공되는 조성물은 정제이고, 막 코팅을 갖는다. 막 코팅은 당업자에게 공지되어 있는 통상적인 방법을 사용하여 적용될 수 있다. 기능성 코팅은 예를 들어 수분 침투 또는 빛에 의한 분해로부터 보호하여 제형을 착색하는 데 사용할 수 있다. 추가적으로, 기능성 코팅은 조성물로부터 API의 방출을 개질하거나 제어하기 위해 사용될 수 있다.

[0169] 개질 및 제어 방출 코팅은 당업자에게 공지되어 있으며, 예를 들어 장용 코팅(예를 들어, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, pH-민감성 메타크릴산/메틸메타크릴레이트 30 코폴리머, 셀락 및 이들의 혼합물), 역장용 코팅(예를 들어, 상품명 Eudragit[®] (유형 E1 00 또는 EPO)으로 입수 가능한 아미노알킬 메타크릴레이트 코폴리머인 말트린, 폴리비닐아세탈 디에틸아미노아세테이트, 예를 들어 Sankyo Company Limited(Tokyo(Japan))로부터 입수 가능한 AEA[®] 등; 및 이들의 혼합물) 및 수불용성 폴리머 코팅(예를 들어, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 트리아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 폴리비닐 아세테이트, 중성 메타크릴산-메틸메타 크릴레이트 코폴리머(예를 들어, Eudragit RL, RS 및 NE30D 등) 및 이들의 혼합물)을 포함한다.

[0170] 본 개시에 따른 조성물에 적용될 수 있는 막 코팅과 같은 적합한 코팅은 막-형성제, 예를 들어 당 또는 더욱 특히 막-형성 폴리머를 포함한다. 적합한 당 코팅은 당업자에게 잘 알려져 있으며, 예를 들어 수크로스 또는 락토스를 포함할 수 있다.

[0171] 일 구체예에서, 막 코팅은 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 이산화티타늄 및 적색 산화철, 황색 산화철 및 흑색 산화철의 혼합물, 예를 들어 상표명 Aquarius Prime Brown BAP 312542(Ashland)으로 판매되는 혼합물을 포함한다.

[0172] 다른 적합한 막 코팅은 조성물에 적용하기 전에 물 및 임의로 셀룰로스 에테르, 예컨대 HPMC 및 가소제, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜로 희석될 수 있는 농축물로서 상업적으로 입수 가능하다. 이러한 농축물에는 Colorcon으로부터의 Opaspray[™] 코팅, 예를 들어 Opaspray[™] Brown M-1-25092 및 Opaspray Yellow M-1-22842가 포함된다.

[0173] 적합한 막-형성제는 예를 들어, 막 형성 폴리머, 예컨대 셀룰로스 에테르, 에스테르 및 혼합 에테르 및 에스테르, 예로, 수용성 셀룰로스 에테르의 에스테르, 예를 들어, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 에틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트; 막-형성 아크릴 폴리머, 예를 들어 메타크릴레이트-메틸메타크릴레이트 코폴리머; 및 막-형성 비닐 폴리머, 예를 들어 폴리비닐 알코올 또는 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트를 포함한다. 일부 구체예에서, 막 형성 폴리머는 수용성 막-형성 폴리머, 특히 수용성 셀룰로스 에테르, 예를 들어 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(특히 2 내지 18cP의 동적 점도(20℃에서 2%w/v 용액 중에서 측정됨))를 갖고, 예를 들어, 상기 정의된 등급 1828, 2208, 2906 및 특히 2910으로부터 선택되는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스이다. 사용되는 막-형성제의 양은 막 코팅의 요망하는 성질에 따라 달라질 것이며, 요망하는 성질을 달성하는 데 필요한 특정 양은 당업자에 의해 선택될 수 있다. 일반적으로, 막 형성제는 막 코팅의 40 내지 90 중량%, 예를 들어 막 코팅의 50 내지 80%의 양으로 존재할 것이다. 특정 구체예에서, 막-형성제는 전형적으로 제형의 약 0.5 내지 5 중량%로 존재한다. 다른 구체예에서, 상기 막-형성제는 제형의 약 2.5 내지 5 중량%로 존재한다.

[0174] 임의로 막 코팅은 가소제, 착색제, 분산 보조제 및 불투명화제와 같은 추가 성분을 포함한다. 가소제는 막 유연성 및 내구성 및 막 코팅의 접착 성질을 향상시키기 위해 사용될 수 있다. 적합한 가소제는 예를 들어, 글리세린, 아세틸화 모노글리세라이드, 시트레이트 에스테르(예를 들어, 트리에틸 시트레이트), 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, 분자량이 200 내지 500, 특히 300인 폴리에틸렌 글리콜), 트리아세틴(글리세롤 트

리-아세테이트), 트리글리세리드(예를 들어, 피마자유) 또는 프탈레이트 에스테르(예를 들어, 디에틸 프탈레이트)를 포함한다. 일반적으로, 가소제는 사용될 때 막 코팅의 1 내지 20 중량%, 예를 들어 5 내지 15 중량%의 양으로 존재한다.

- [0175] 적합한 불투명화제 및 착색제는 잘 알려져 있으며, 예를 들어 이산화티탄, 철 산화물(예를 들어 산화철)을 포함한다.
- [0176] 적합한 분산 보조제는 예를 들어 탈크를 포함한다.
- [0177] 일부 구체예에서, 막 코팅은
- [0178] (i) 50 내지 100부(예를 들어, 50 내지 80부)의 수용성 셀룰로스 에테르(예를 들어, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 특히 2 내지 18cP의 동적 점도(20℃에서 2%w/v 용액 중에서 측정됨)를 갖는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 예를 들어, 5 내지 7cP의 동적 점도를 갖는 상기에서 정의된 등급 2910, 1828, 2208 또는 2906);
- [0179] (ii) 0 내지 25부(특히 5 내지 20부)의 가소제(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어 분자량이 200 내지 500인 폴리에틸렌 글리콜); 및
- [0180] (iii) 0 내지 50부(특히 0 내지 30부)의 충 불투명화제(예를 들어, 이산화티타늄), 착색제(예를 들어, 산화철) 및 분산 보조제를 포함하고;
- [0181] 여기서 모든 부는 중량 기준이고, 부의 합 (i) + (ii) + (iii) = 100이다.
- [0182] 코팅은 예를 들어, 조성물의 0.5 내지 10 wt%, 예를 들어, 약 1 내지 6%, 또는 약 2 내지 5 wt%를 차지할 수 있다.
- [0183] 본원에 제공된 하나 이상의 조성물은 일 구체예에서, 기도의 폐쇄성 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게서 기도의 폐쇄성 질환을 치료하기 위해 사용된다. 일 구체예에서, 기도의 폐쇄성 질환은 간헐적 및 지속적 둘 모두이고 모든 중증도 및 기타 기도 과민 반응의 원인의, 기관지, 알레르기성, 내인성, 외인성, 운동 유발성, 약물 유발성(아스피린 및 NSAID 유발성 포함) 및 먼지 유발성 천식을 포함한 천식; 만성 폐쇄성 폐질환(COPD); 감염성 및 호산구성 기관지염을 포함한 기관지염; 기종; 기관지 확장증; 낭포성 섬유증; 유육종증; 알파-1 항트립신 결핍; 농부의 폐 및 관련 질병; 과민성 폐렴; 특발성 섬유화성 폐포염(cryptogenic fibrosing alveolitis), 특발성 간질성 폐렴, 섬유증 합병 항종양 요법 및 만성 감염증(결핵 및 아스페르길루스증 포함) 및 기타 진균 감염을 포함하는 폐 섬유증; 폐이식 합병증; 폐혈관계의 혈관계 및 혈전 장애 및 폐고혈압; 기도의 염증 및 분비 상태와 관련된 만성 기침 및 의인성 기침의 치료를 포함한 진해 작용; 약제 비염(rhinitis medicamentosa) 및 혈관 운동성 비염을 포함하는 급성 및 만성 비염; 신경성 비염(건초열)을 포함하는 비계절성 및 계절성 알레르기성 비염; 비강 폴립증; 감기를 포함한 급성 바이러스 감염, 호흡기 세포 융합 바이러스, 인플루엔자, 코로나 바이러스(SARS 포함) 및 아데노 바이러스, 급성 폐손상, 성인 호흡 곤란 증후군(ARDS) 및 전술한 각 호흡기 질환 상태의 악화이다. 일 구체예에서, 조성물은 유효량의 화합물 A를 포함한다.
- [0184] 일 구체예에서, 치료는 천식(예를 들어, 기관지, 알레르기성, 내인성, 외인성 또는 먼지 천식, 특히 만성 또는 고질성 천식(예를 들어, 후기 천식 또는 기도 과민 반응)), 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 또는 알레르기성 비염의 치료이다.
- [0185] 본원에 제공되는 조성물은 일 구체예에서 치료를 필요로 하는 기관지 확장증 환자에게 경구 투여될 수 있다. 기관지 확장증은 낭포성 섬유증 환자 또는 낭포성 섬유증이 없는(때때로 "낭포성 섬유증과 무관한 기관지 확장증" 또는 "비-CF 기관지 확장증"으로 지칭됨) 환자일 수 있다. 투여 일정은 방법의 사용자, 예를 들어 처방 의사에 의해 결정될 수 있다. 일 구체예에서, 투여는 1일 1회이다. 다른 구체예에서, 투여는 1일 2회이다. 다른 구체예에서, 투여는 격일로, 주 3회 또는 주 4회이다.
- [0186] 비-CF 기관지 확장증은 유전 질환에서 남아있는 기도 이물질에 이르기까지 다양한 원인에 의해 발생하거나 이와 관련되는 것으로 보고되었으며, 전신 질환, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)와 같은 일반적인 호흡기 질환, 뿐만 아니라 유육종증과 같은 흔하지 않은 질병이 있는 환자에게 존재하는 것으로 보고되었다(Chang and Bilton (2008). Thorax 63, pp. 269-276, 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참고로 포함됨).
- [0187] 기관지 확장증은 많은 질병 과정에서 발생하는 병리학적 종말점으로 간주되며 확장된 두꺼운 벽의 기관지를 특징으로 하는 지속성 또는 진행성 상태이다. 증상은 간헐적으로 발생하는 객담 및 폐 부위에 국한된 감염에서부터 빈번히 많은 양의 화농성 가래의 지속적인 일일 객담에 이르기까지 다양하다. 기관지 확장증은 다른 비특이

적 호흡기 증상과 연관될 수 있다. 이론에 얽매이지 않고, 기관지 확장증의 근본적인 병리학적 과정은 염증이 과정의 중심인 사건 또는 일련의 사건으로 인한 기도 손상으로 보고되었다(Guideline for non-CF Bronchiectasis, Thorax, July 2010, V. 65(Suppl 1), 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참고로 포함됨). 화학식(I)의 화합물을 사용하여 기관지 확장증을 치료하는 방법은 미국 공개 번호 2018/0028541에 기재되어 있으며, 이는 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0188] 일 구체예에서 용어 "치료하는"은 다음을 포함한다: (1) 상태, 장애 또는 병태에 걸려 있거나 소인이 있을 수 있지만, 상태, 장애 또는 병태의 임상적 또는 무증상적 증상을 아직 경험하거나 나타내지 않는 환자에서 발생하는 상태, 장애 또는 병태의 임상적 증상의 출현을 예방 또는 지연하는 것; (2) 상태, 장애 또는 병태를 억제하는 것(즉, 적어도 하나의 임상적 또는 무증상적 증상의 질병의 진행, 또는 유지 치료의 경우에는 그것의 재발을 정지, 감소 또는 지연하는 것); (3) 병태를 완화시키는 것(즉, 상태, 장애 또는 병태 또는 이의 임상적 또는 무증상적 증상 중 적어도 하나의 퇴행을 유발하는 것)을 포함한다. 일 구체예에서, 임상 증상은 폐 악화 및/또는 (4) 기관지 확장증, 예를 들어 비-CF 기관지 확장증의 예방이다.

[0189] 예방은 특히 기관지 확장증의 이전 에피소드를 겪었거나, 달리 기관지 확장증의 위험이 증가된 것으로 간주되는 사람의 치료와 관련이 있을 것으로 예상된다. 이와 같이, 본 발명의 일 구체예에서, 기관지 확장증의 예방을 필요로 하는 환자에게서 기관지 확장증의 예방을 제공하는 방법이 제공된다. 이를 필요로 하는 환자는, 일 구체예에서, 기관지 확장증의 이전 에피소드를 겪었거나, 기관지 확장증으로 진단될 위험이 증가된 상태에 있다. 상기 방법은 본원에 제공된 조성물 중 하나를 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 추가 구체예에서, 화학식(I)의 화합물은 (2S)-N-((1S)-1-시아 노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤조사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사 제 판-2-카복사미드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0190] 본원에 사용되는 "폐 악화"는 환자에 의해 적어도 48시간 동안 나타난, 다음 증상 중 3개 이상이다: (1) 기침 증가; (2) 객담 부피 증가 또는 객담 컨시스턴시(sputum consistency)의 변화; (3) 객담 고름 증가; (4) 호흡 곤란 증가 및/또는 운동 내성 감소; (5) 피로 및/또는 불쾌감; (6) 객혈. 일 구체예에서, 3 개 이상의 증상은 증상을 나타내는 환자에게 의사가 항생제(들)를 처방하는 결정을 하게 한다.

[0191] 일 구체예에서, 본원에 제공된 조성물의 투여를 통한 치료는 치료되지 않은 기관지 확장증 환자에게서 폐 악화까지의 시간과 비교하여 폐 악화까지의 시간을 증가시키는 것을 포함한다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 폐 악화에 걸리는 시간은 치료되지 않은 기관지 확장증 환자에게서 폐 악화에 걸리는 시간과 비교하여 적어도 약 20일 증가된다. 다른 구체예에서, 폐 악화에 걸리는 시간은 치료되지 않은 기관지 확장증 환자에게서 폐 악화에 걸리는 시간과 비교하여 약 20일 내지 약 100일 증가된다. 또 다른 구체예에서, 폐 악화에 걸리는 시간은 치료되지 않은 기관지 확장증 환자에게서 폐 악화에 걸리는 시간과 비교하여 약 25 내지 약 100일, 약 30 내지 약 100일, 약 35 내지 약 100일 또는 약 40 내지 약 100일 증가된다. 다른 구체예에서, 증가는 치료되지 않은 기관지 확장증 환자에게서 폐 악화에 걸리는 시간과 비교하여 약 25 내지 약 75일, 약 30 내지 약 75일, 약 35 내지 약 75일 또는 약 40 내지 약 75일이다. 다른 구체예에서, 폐 악화에 대한 시간 증가는 치료되지 않은 기관지 확장증 환자에게서 폐 악화에 걸리는 시간과 비교하여 약 30 내지 약 60일이다. 추가의 구체예에서, 조성물 중의 화합물은 유효량의 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0192] 일 구체예에서, 폐 악화 사이의 시간 증가는 약 1일, 약 3일, 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 5주 또는 약 6주 증가, 또는 적어도 약 1일, 적어도 약 3일, 적어도 약 1주, 적어도 약 2주, 적어도 약 3주, 적어도 약 4주, 적어도 약 5주 또는 적어도 약 6주 증가를 포함한다. 다른 구체예에서, 증가는 약 20일 내지 약 100일, 또는 약 30일 내지 약 100일, 또는 약 20일 내지 약 75일, 또는 약 20일 내지 약 50일, 또는 약 20일 내지 약 40일의 증가를 포함한다. 추가의 구체예에서, 조성물 중의 화합물은 유효량의 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0193] 또 다른 구체예에서, 본원에 제공된 조성물 중 하나를, 기관지 확장증, 예를 들어 비-CF 기관지 확장증의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 기관지 확장증, 예를 들어 비-CF 기관지 확장증을 치료하는 방법이 제공된다. 일 구체예에서, 화합물은 1일 1회 투여된다. 치료는 치료 전 환자가 경험한 폐 악화 속도와 비교하여 또는 치료되지 않은 기관지 확장증 환자와 비교하여 폐 악화 속도를 감소시키는 것을 포함한다. 폐 악화 속도는 악화 횟수를 특정 기간, 예를 들어, 1일, 1주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 9개월, 약 12개월, 약 15개월, 약 18개월, 약 21개월 또는 약 24개월로 나누어 계산될 수 있다. 악화 속도 감소는 일 구체예에서 치료 전 환자가 경험한 폐 악화 속도와 비교하여, 또는 치료되지 않은 기관지 확장증 환자와 비교하여, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40% 또는 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약

65%, 약 70%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 또는 적어도 약 50%, 적어도 약 70% 감소이다.

- [0194] 또 다른 구체예에서, 악화 속도 감소는, 일 구체예에서, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 또는 적어도 약 50% 감소이다. 일 구체예에서, 조성물 중의 화합물은 유효량의 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0195] 또 다른 구체예에서, 본원에 제공된 조성물 중 하나를, 기관지 확장증, 예를 들어, 비-CF 기관지 확장증의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 기관지 확장증, 예를 들어, 비-CF 기관지 확장증을 치료하는 방법이 제공된다. 일 구체예에서, 화합물은 1일 1회 투여된다. 상기 방법은 치료 전 환자가 경험한 폐 악화 기간과 비교하여, 또는 치료되지 않은 기관지 확장증 환자와 비교하여, 폐 악화 기간을 감소시키는 것을 포함한다. 폐 악화 감소 기간은 약 12시간, 약 24시간, 약 48시간 또는 약 72시간, 적어도 약 6시간, 적어도 약 12시간, 적어도 약 24시간, 적어도 약 48시간, 적어도 약 72시간, 적어도 약 96시간, 적어도 약 120시간, 적어도 약 144시간 또는 적어도 약 168시간의 감소 기간이다. 다른 구체예에서, 폐 악화 감소 기간은 약 6시간 내지 약 96시간, 약 12시간 내지 약 96시간, 약 24시간 내지 약 96시간, 약 48시간 내지 약 96시간 또는 약 48시간 내지 약 168시간의 감소 기간이다. 또 다른 구체예에서, 폐 악화 감소 기간은 약 1일 내지 약 1주, 약 2일 내지 약 1주, 약 3일 내지 약 1주, 약 4일 내지 약 1주, 약 5일 내지 약 1주 또는 약 6일 내지 약 1주의 감소 기간이다. 또 다른 구체예에서, 폐 악화 감소 기간은 약 1일 내지 약 2주, 약 2일 내지 약 2주, 약 4일 내지 약 2주, 약 6일 내지 약 2주, 약 8일 내지 약 2주 또는 약 10일 내지 약 2주의 감소 기간이다.
- [0196] 감소 기간은, 또 다른 구체예에서, 약 6시간 내지 약 96시간, 약 12시간 내지 약 96시간, 약 24시간 내지 약 96시간, 약 48시간 내지 약 96시간 또는 약 48시간 내지 약 168시간 감소이다.
- [0197] 일 구체예에서 감소 기간은 치료 동안 겪은 평균 악화 감소이다. 추가의 구체예에서, 조성물은 유효량의 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0198] 또 다른 구체예에서, 본원에 제공된 조성물 중 하나를, 기관지 확장증, 예를 들어 비-CF 기관지 확장증의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 기관지 확장증, 예를 들어 비-CF 기관지 확장증을 치료하는 방법이 제공된다. 일 구체예에서, 화합물은 1일 1회 경구 투여된다. 이러한 구체예에서, 치료는 치료 전 환자의 폐 악화 관련 입원 횟수와 비교하여, 또는 치료되지 않은 기관지 확장증 환자와 비교하여 환자의 폐 악화 관련 입원 횟수를 감소시키는 것을 포함한다. 일 구체예에서, 입원 횟수는 치료 기간 동안 측정되고 치료 전 또는 치료되지 않은 기관지 확장증 환자에게서 동일한 기간과 비교된다. 추가 구체예에서, 조성물 중의 화합물은 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0199] 본원에 제공되는 방법의 일 구체예에서, 본원에 제공된 조성물 중 하나를, 기관지 확장증, 예를 들어 비-CF 기관지 확장증의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 기관지 확장증, 예를 들어 비-CF 기관지 확장증을 치료하는 방법으로서, 방법은 치료 전 환자의 폐 기능과 비교하거나, 치료되지 않은 기관지 확장증 환자와 비교하여, 환자에게서 폐 기능을 증가시키는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 일 구체예에서, 조성물 중의 화합물은 유효량의 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0200] 일 구체예에서 폐 기능의 증가는 폐활량 측정법(spirometry)에 의해 측정된다.
- [0201] 일 구체예에서, 폐 기능을 증가시키는 것은 치료 전 각각의 값과 비교하여, 또는 치료되지 않은 기관지 확장증 환자와 비교하여, 기관지 확장제 후 1초간 강제 호기량(post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 second)(FEV₁) 증가, 강제 폐활량(forced vital capacity)(FVC) 증가, 최대 호기 유량(peak expiratory flow rate)(PEFR) 증가 또는 25% 내지 75%의 FVC의 강제 중간 호기 유량(forced expiratory flow of the FVC between 25% and 75%)(FEF₂₅₋₇₅) 증가를 포함한다. 증가는, 일 구체예에서, 각각의 값의 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45% 또는 약 50% 증가이다. 증가는 일 구체예에서, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45% 또는 적어도 약 50% 증가이다. 또 다른 구체예에서, 증가는 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 40%, 약 5% 내지 약 30% 또는 약 5% 내지 약 20% 증가이다. 또 다른 구체예에서, 증가는 약 10% 내지 약 50%, 약 15% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 50% 또는 약 25% 내지 약 50% 증가이다.
- [0202] 예를 들어, FEV₁, PEFR 또는 FEF₂₅₋₇₅ 측정을 통한 폐 기능의 평가는, 일 구체예에서, 치료 전, 예를 들어 치료 직전 환자의 폐 기능을 치료 중 시점, 치료 중 또는 치료가 완료된 후 측정치의 평균과 비교하는 것을

포함한다.

- [0203] 본원에서 제공되는, 본 발명의 방법을 통한 치료는, 일 구체예에서, 환자의 폐기능을 향상시키는 것을 포함하며, 폐 기능은 폐활량 측정법에 의해 측정된다. 폐활량 측정법은 개인이 많은 양의 공기를 얼마나 들며 마시고 내쉬는 지를 측정하는 생리학적 시험이다. 폐활량 측정법에서 측정되는 1차 신호는 부피 또는 유량일 수 있다. 본원에 기술되는 방법의 경우, 폐활량 측정법(예를 들어, FEV₁, FVC, PEF_R 및 FEF₂₅₋₇₅)에 의한 폐 기능 시험(PFT)이 미국 흉부 학회(American Thoracic Society)(ATS)/유럽 호흡기 학회(European Respiratory Society)(ERS) 기준에 따라, 예를 들어, 밀러(Miller) 등의 문헌(Miller et al. (2005), Standardization of Spirometry. Eur. Respir. J. 26, pp. 319-38, 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같이 수행된다.
- [0204] 일 구체예에서, 폐활량계는 15초 이상(예를 들어, ≥ 20 초, ≥ 25 초, ≥ 30 초, ≥ 35 초) 동안 부피를 축적할 수 있다. 일 구체예에서 폐활량계는 0과 $14 \text{ L} \cdot \text{s}^{-1}$ 사이의 유량을 사용하여, 적어도 판독 값의 $\pm 3\%$ 또는 $\pm 0.050 \text{ L}$ 중 더 큰 정확도로 $\geq 8 \text{ L}$ (BTPS)의 부피를 측정할 수 있다. 일 구체예에서, $14 \text{ L} \cdot \text{s}^{-1}$ 에서 폐활량계의 기류에 대한 총 저항은 $<1.5 \text{ cmH}_2\text{O} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ($0.15 \text{ kPa} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)이다. 일 구체예에서, 폐활량계의 총 저항은 환자와 폐활량계 사이에 삽입될 수 있는 포함된 임의의 튜브, 밸브, 프리-필터 등으로 측정된다. 수증기 응축으로 인한 저항 변화를 나타내는 장치와 관련하여, 일 실시예에서 폐활량계 정확도 요건은 기기로부터의 자극 없이 10분 기간 동안 수행되는 최대 8회의 연속 FVC 조작에 대해 BTPS(수증기로 포화된, 바디 온도, 주변 압력) 조건 하에서 충족된다.
- [0205] 본원에 기술된 강제 호기 조작과 관련하여, 일 구체예에서, 밀러(Miller) 등의 표 6에 제시된 범위 및 정확도 권장 사항이 부합된다(Miller et al.(2005). Standardization of Spirometry. Eur. Respir. J. 26, pp. 319-38, 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참조로 포함됨).
- [0206] 일 구체예에서, 폐 기능의 개선은 강제 폐활량(FVC), 즉 최대 흡기로부터 최대 강제 노력으로 내쉬는 공기의 최대 부피의 개선이다. 이 측정 값은 수증기로 포화된, 바디 온도 및 주변 압력(BTPS)에서 리터로 표시된다.
- [0207] "강제 폐활량"(FVC)은 완전한 흡기 위치에서 시작하여 완전한 호기시 종료되는 강제 호기 동안 내쉬는 가스의 부피를 나타내며 치료 효능의 한 척도이다. 본원에 제공되는 방법의 일 구체예에서, 환자의 폐 기능을 개선하는 것은 치료 전 환자의 FVC와 비교하여, 또는 치료되지 않은 기관지 확장증 환자와 비교하여 환자의 FVC를 개선하는 것을 포함한다. 일 구체예에서, 치료된 환자의 FVC는 치료 전 환자의 FVC와 비교하여, 또는 치료되지 않은 기관지 확장증 환자와 비교하여, 약 1% 더 크거나, 약 2% 더 크거나, 약 3% 더 크거나, 약 4% 더 크거나, 약 5% 더 크거나, 약 6% 더 크거나, 약 7% 더 크거나, 약 8% 더 크거나, 약 9% 더 크거나, 약 10% 더 크거나, 약 11% 더 크거나, 약 12% 더 크거나, 약 13% 더 크거나, 약 14% 더 크거나, 약 15% 더 크거나, 약 16% 더 크거나, 약 17% 더 크거나, 약 18% 더 크거나, 약 19% 더 크거나, 약 20% 더 크거나, 약 25% 더 크거나, 약 30% 더 크거나, 약 35% 더 크거나, 약 40% 더 크거나, 약 45% 더 크거나, 약 50% 더 크거나, 약 55% 더 크거나, 약 60% 더 크거나, 약 65% 더 크거나, 약 70% 더 크거나, 약 75% 더 크거나, 약 80% 더 크거나, 약 85% 더 크거나, 약 90% 더 크다.
- [0208] FVC 조작은 당업자에게 알려진 절차에 따라 수행될 수 있다. 간단히 말해서, FVC 조작에 대한 3개의 별개의 단계는 (1) 최대 자극; (2) 호기의 "블라스트(blast)" 및 (3) 시험 종료(EOT)까지 계속되는 완전한 호기이다. 조작은 폐쇄 회로 방법 또는 개방 회로 방법을 통해 수행될 수 있다. 어느 경우에서도, 대상체는 총 폐활량(TLC)에서 1초 미만의 일시 정지로 빠르고 완전하게 흡입한다. 이후, 대상체는 곧은 자세를 유지하면서 더 이상 공기가 배출되지 않을 때까지 최대한 숨을 내쉰다. 호기는 폐에서 "블라스트"하는 공기로 시작하고, 이후 완전히 내쉬도록 권장된다. 대상체의 열정적인 코칭은 최소 3회 조작 동안 계속된다.
- [0209] 폐 기능의 개선은, 일 구체예에서, 치료 직전 폐 기능과 비교한, 또는 치료되지 않은 기관지 확장증 환자에 비교한 개선이다. 추가의 구체예에서, 폐 기능을 개선시키는 것은 치료전 환자의 1초간 강제 호기량(FEV₁)과 비교하여, 또는 치료되지 않은 기관지 확장증 환자의 FEV₁과 비교하여, 환자의 FEV₁을 증가시키는 것을 포함한다. FEV는 강제 폐활량 조작이 시작된 후 지정된 시간(일반적으로 1초, 즉 FEV₁)에 내쉬는 가스의 부피이다(Quanjer et al. (1993). Eur. Respir. J. 6, Suppl. 16, pp. 5-40, 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참고로 포함됨).

- [0210] FEV₁의 증가는, 일 구체예에서, 적어도 약 5%, 예를 들어, 약 5% 내지 약 50%, 또는 약 10% 내지 약 50%, 또는 약 15% 내지 약 50%의 증가이다. 다른 구체예에서, 치료된 환자의 FEV₁은 치료 전 환자의 FEV₁과 비교하여, 또는 치료되지 않은 기관지 확장증 환자와 비교하여, 약 1% 더 크거나, 약 2% 더 크거나, 약 3% 더 크거나, 약 4% 더 크거나, 약 5% 더 크거나, 약 6% 더 크거나, 약 7% 더 크거나, 약 8% 더 크거나, 약 9% 더 크거나, 약 10% 더 크거나, 약 11% 더 크거나, 약 12% 더 크거나, 약 13% 더 크거나, 약 14% 더 크거나, 약 15% 더 크거나, 약 16% 더 크거나, 약 17% 더 크거나, 약 18% 더 크거나, 약 19% 더 크거나, 약 20% 더 크거나, 약 25% 더 크거나, 약 30% 더 크거나, 약 35% 더 크거나, 약 40% 더 크거나, 약 45% 더 크거나, 약 50% 더 크거나, 약 55% 더 크거나, 약 60% 더 크거나, 약 65% 더 크거나, 약 70% 더 크거나, 약 75% 더 크거나, 약 80% 더 크거나, 약 85% 더 크거나, 약 90% 더 크다.
- [0211] 다른 구체예에서, 폐 기능을 개선시키는 것은 환자의 FEV₁을 치료 전 환자의 FEV₁과 비교하여, 또는 치료되지 않은 기관지 확장증 환자와 비교하여, 약 25 mL 내지 약 500 mL, 또는 약 25 mL 내지 약 250 mL, 또는 약 50 mL 내지 약 200 mL 증가시키는 것을 포함한다.
- [0212] 일 구체예에서, 폐 기능을 개선시키는 것은 치료 전 환자의 치료 전 환자의 25% 내지 75% FVC의 평균 강제 중간 호기 유량(FEF₂₅₋₇₅)(최대 중간-호기 유량으로도 지칭됨)과 비교하여, 또는 치료되지 않은 기관지 확장증 환자와 비교하여, 환자의 FEF₂₅₋₇₅를 개선시키는 것을 포함한다. 측정은 FVC 측정의 유효성 및 호기 노력의 수준에 따라 달라진다. FEF₂₅₋₇₅ 지수는 FEV₁과 FVC의 가장 큰 합을 갖는 취입(blow)으로부터 취한다.
- [0213] 일 구체예에서, 폐 기능을 개선시키는 것은 환자의 최대 호기 유량(peak expiratory flow rate)(PEFR)을 개선시키는 것을 포함한다. 개선은 치료 직전 PEFR과 비교한, 또는 치료되지 않은 기관지 확장증 환자에 비교한 개선이다. PEFR은 대상체에 의해 호기될 수 있는 가장 빠른 공기 속도를 측정한다. 일 구체예에서, 치료된 환자의 PEFR은 치료 전 환자의 PEFR과 비교하여, 또는 치료되지 않은 기관지 확장증 환자와 비교하여, 약 1% 더 크거나, 약 2% 더 크거나, 약 3% 더 크거나, 약 4% 더 크거나, 약 5% 더 크거나, 약 6% 더 크거나, 약 7% 더 크거나, 약 8% 더 크거나, 약 9% 더 크거나, 약 10% 더 크거나, 약 11% 더 크거나, 약 12% 더 크거나, 약 13% 더 크거나, 약 14% 더 크거나, 약 15% 더 크거나, 약 16% 더 크거나, 약 17% 더 크거나, 약 18% 더 크거나, 약 19% 더 크거나, 약 20% 더 크거나, 약 25% 더 크거나, 약 30% 더 크거나, 약 35% 더 크거나, 약 40% 더 크거나, 약 45% 더 크거나, 약 50% 더 크거나, 약 55% 더 크거나, 약 60% 더 크거나, 약 65% 더 크거나, 약 70% 더 크거나, 약 75% 더 크거나, 약 80% 더 크거나, 약 85% 더 크거나, 약 90% 더 크다.
- [0214] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 기관지 확장증의 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에서 제공되는 조성물 중 어느 하나를 투여하는 것을 포함하는, 기관지 확장증을 치료하는 방법이 제공되며, 치료는 치료 전 환자의 삶의 질(quality of life)(QOL), 예를 들어 기본값과 비교하여 환자의 QOL을 증가시키는 것을 포함한다. 추가의 구체예에서, 조성물 중의 화합물은 유효량의 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0215] 일 구체예에서, 환자의 QOL는 삶의 질-기관지 확장증(Quality of Life-Bronchiectasis)(QOL-B) 설문지를 통해 평가된다. QOL-B 설문지는 기관지 확장증이있는 대상체의 증상, 기능 및 건강 관련 QOL을 평가하는 검증된 자가 관리 환자 보고 결과(PRO)이다(Quittner et al. (2014). Chest 146 (2), pp. 437-448; Quittner et al. (2015) Thorax 70 (1), pp. 12-20, 각각은 모든 목적을 위해 그 전체가 참고로 포함됨). QOL-B에는 8개 영역(호흡기 증상, 신체 기능, 역할 기능, 정서 기능, 사회적 기능, 활력, 건강 인식 및 치료 부담)에 대한 37개 항목을 함유한다.
- [0216] 다른 구체예에서, 환자의 QOL은 레스터 기침 설문지(Leicester Cough Questionnaire)(LCQ)를 통해 평가된다. QOL의 개선은, 일 구체예에서, 환자의 기준선(치료 전)으로부터의 LCQ 점수 변화이다. LCQ는 기관지 확장증, 및 기침이 흔한 증상인 다른 병태를 갖는 대상체의 QOL에 대한 기침을 평가하는 검증된 설문지이다(Murray et al. (2009). Eur Respir J. 34: 125-131, 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참고로 포함됨). LCQ는 19개의 항목으로 구성되며 완료하는 데 5 내지 10분이 소요된다. 각 항목은 7점 리커트 척도(seven-point Likert scale)로 마지막 2주 동안의 증상 또는 증상의 영향을 평가한다. 세 영역(신체적, 심리적, 사회적)의 점수는 각 영역(범위 1 내지 7)의 평균으로 계산된다. 총 점수(범위 3 내지 21) 또한 영역 점수를 함께 더하여 계산된다. 점수가 높을수록 보다 우수한 QOL을 나타낸다.
- [0217] 다른 구체예에서, 환자의 QOL은 세인트 조지의 호흡기 설문지(St. George's Respiratory Questionnaire)(SGRQ)를 통해 평가된다. 일 구체예에서, QOL의 개선은 환자에 대한 SGRQ 점수의 기준선(치료 전)으로부터의 변화이

다. 세인트 조지의 호흡기 설문지(SGRQ)는 만성 기류 제한이 있는 대상체의 건강 관련 건강 상태를 측정하고 정량화하기 위해 설계된 50개의 질문으로 자가 관리된다(Jones et al. (1991). Respir Med. 85 Suppl B 25-31; discussion 33-7, 모든 목적을 위해 전체가 본원에 참고로 포함됨). SGRQ는 3가지 건강 영역을 평가하여 건강 관련 삶의 질을 평가한다: (1) 증상(호흡기 증상으로 인한 고통), (2) 활동(이동성 및 신체 활동에 대한 장애의 영향), (3) 영향(고용, 개인의 건강 관리, 약물의 필요성과 같은 요인에 대한 질병의 영향). 이는 천식 및 COPD가 있는 대상체에서 3개 영역의 확립된 측정치와 잘 연관되는 것으로 나타났다. 또한 NCFBE에서 사용하도록 검증되었다. 종합 총점은 증상, 활동 및 영향에 대한 영역 점수의 합계로 산출되며 가능한 최상의 점수는 0이고 가능한 최악의 점수는 100이다. 4 단위의 점수 감소는 일반적으로 QOL에서 임상적으로 의미있는 개선으로 인식된다.

[0218] 본원에 제공된 기관지 확장증을 치료하는 방법의 또 다른 구체예에서, 본원에 제공된 조성물 중 하나가 치료를 필요로 하는 환자에게 투여되며, 방법은 치료전 환자의 객담 농도와 비교하여 활성 호중구 엘라스타제(neutrophil elastase)(NE) 객담 농도를 감소시키는 것을 포함한다. 일 구체예에서, 화학식(I)의 화합물을 포함하는 조성물이 경구 투여를 통해 투여된다. 추가 구체예에서, 투여는 1일 1회, 격일로, 주 2회, 주 3회 또는 주 4회이다. 추가 구체예에서, 조성물 중의 화합물은 유효량의 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0219] 활성 NE 객담 농도를 감소시키는 것은, 일 구체예에서, 약 10%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 또는 약 80% 감소시키는 것을 포함한다. 다른 구체예에서, 활성 NE 객담 농도를 감소시키는 것은 적어도 약 1%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80% 감소시키는 것을 포함한다.

[0220] 본원에서 제공되는 기관지 확장증을 치료하는 방법의 또 다른 구체예에서, 본원에 제공되는 조성물 중 하나가 치료를 필요로 하는 환자에게 투여되며, 방법은 치료전 환자의 객담 색과 비교하여, 머레이(Murray) 2009의 객담 색 차트에 의해 측정되는 환자의 객담 색을 연하게 하는 것을 포함한다(Murray et al. (2009). Eur Respir J. 2009; 34:361-364, 모든 목적을 위해 본원에 참고로 포함됨). 일 구체예에서, 화학식(I)의 화합물을 포함하는 조성물이 경구 투여를 통해 투여된다. 추가 구체예에서, 투여는 1일 1회, 격일로, 주 2회, 주 3회 또는 주 4회이다. 조성물 중의 화합물은, 일 구체예에서, 유효량의 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0221] 일 구체예에서, 색의 연해짐은 단일 그라데이션(single gradation)에 의한 연해짐이다. 예를 들어, 일 구체예에서, 연해짐은 화농성(진황색 및/또는 진녹색)에서 점액 화농성(담황색 및/또는 담녹색)으로 변하는 것이다. 다른 구체예에서, 연해짐은 점액 화농성(담황색 및/또는 담녹색)에서 점액성(투명)으로 변하는 것이다.

[0222] 다른 구체예에서, 색의 변화는 두 가지 그라데이션의 연해짐이다. 즉, 연해짐은 화농성(진황색 및/또는 진녹색)에서 점액성(투명)으로 변하는 것이다.

[0223] 환자가 스스로 객담을 만들어 낼 수 없는 경우 객담 유도를 시행한다. 일 구체예에서, 객담 유도는 식염수액의 환자 분무를 통해 시작된다. 식염수의 퍼센트, 예를 들어, 3% 또는 7% 또는 10% 또는 13%는 사용자가 선호하는 방법에 따라 결정된다. 선택한 염수를 분무기에 넣고 대상자는 앉거나 반-파울러 자세를 취한다. 일 구체예에서 대상체는 분무 동안 코 클립을 착용한다. 대상체는 염수 미스트를 흡입하는 분무기 마우스 피스를 통해 천천히 깊게 숨을 쉰다. 대상체는 빨리 숨을 쉬지 말고 입자가 쌓일 수 있도록 최고 들숨에서 멈추면서 천천히 심호흡을 하도록 상기된다. 일 구체예에서 분무 시간은 10분이다.

[0224] 분무 종료시, 대상체는 심호흡을 몇 번하고 입에 있는 여분의 타액을 삼키고 객담 샘플을 기침해 나오도록 한다. 대상체는 깊은 기침 방법 및/또는 "호핑(huffing)" 기침 방법을 사용하여 강제로 기침하도록 권고된다. 모든 객담은 검체 용기에 보관된다. 수집된 객담의 양, 예를 들어, 1 mL 미만, 2 mL 미만 또는 3 mL 미만이 충분하지 않은 경우에는 절차가 반복될 수 있다.

[0225] 본원에 제공되는 조성물은 일 구체예에서 ANCA 관련 혈관염(예를 들어, GPA 또는 MPA)의 치료를 필요로 하는 환자에게 경구 투여될 수 있다. 화학식(I)의 화합물을 사용하여 ANCA 관련 혈관염(예를 들어, GPA 또는 MPA)을 치료하는 방법은 미국 출원 번호 16/269,191에 기재되어 있으며, 이는 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0226] GPA는 드문 전신 자가 면역 괴사성 육아종성 염증 및 작은 혈관의 전신 혈관염이다(Pagnoux (2016). Eur J Rheumatol. 3 (3), pp. 122-33; Schönermarck et al. (2015). Nephrol Dial Transplant. 2015; 30 (Suppl1): i46-52, 각각은 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참고로 포함됨). GPA는 가장 일반적으로 상기도 및/또는 하기도, 신장, 피부 및 말초 신경에 영향을 미친다. GPA의 병인은 호중구 및 ANCA를 포함한다. 대부분

의 GPA 환자에서 ANCA는 막 결합 PR3(mPR3)에 결합하여 활성 NSP(PR3, NE 및 Cat G)를 포함한 ROS 및 프로테아제의 방출로 호중구 활성화를 유발한다. 이러한 세포의 단백질 분해 활성은 GPA 환자에서 관찰되는 내피 세포의 혈관 괴사에 기여한다(Jerke et al. (2015). *Kidney Int.* 88 (4):764-775; Kettritz (2016). *Immunol Rev.* 273 (1) : 232-248, 각각의 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참고로 포함됨).

[0227] 치료하지 않고 방치하면, GPA는 다중시스템 장기 부전(multisystem organ failure)에서부터 사망에 이르게 되는 중증의 진행성 질환이다(Millet et al.(2013). *Ann Rheum Dis.* 72(8): 1273-9; Yates and Watts(2017). *Clin Med(Lond).* 17(1): 60-64, 각각은 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참고로 포함됨). 표준 요법에는 사이클로포스파미드와 같은 세포 독성 면역 억제제, 및 가장 최근에 고용량 글루코코르티코이드와 결합된 리툽시마이 포함된다. 치료에도 불구하고 질병 재발은 흔하고(Guillevin et al.(2014). *N Engl J Med.* 371(19): 1771-80; Jayne et al.(2003). *N Engl J Med.* 2003; 349(1): 36-44; Pagnoux et al.(2008). *N Engl J Med.* 359(26): 2790-2803, 각각은 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참고로 포함됨), 사망률은 여전히 높다(Heijl et al.(2017). *RMD open*; Volume 3, Issue 1, p: e000435; Pearce et al.(2017). *Rheumatology(Oxford).* 56(4): 589-96, 각각은 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참고로 포함됨). 또한 전신 독성으로 인해 현재 치료법의 안전 한계는 좁다. 종합하면, GPA의 적절한 치료, 특히 관해 유지에 대해 높은 충족되지 않은 요구가 여전히 존재한다. 이러한 남아있는 충족되지 않은 요구는 본 발명의 방법에 의해 달성될 수 있는 것과 같은 새로운 치료 전략을 개발할 필요성을 강조한다.

[0228] 일부 구체예에서, 본원에 제공되는 방법은 ANCA 관련 혈관염, 예컨대, 비제한적으로 GPA 및/또는 MPA를 치료 방법에서 화학식(I)의 리소솜 시스테인 프로테아제 디펩티딜 펩티다제 1(DPP1)의 가역적 억제제를 사용한다. 이론에 얽매이지 않고, 본원에 제공되는 방법을 통해 투여되는 화학식(I)의 화합물은 DPP1의 상류 억제를 통한 PR3 활성화의 억제를 통해 유익한 효과를 갖는 것으로 사료된다. 이론에 얽매이지 않고, DPP1의 억제는 호중구 탈과립 동안 방출될 수 있는 활성화된 NSP의 양을 감소시킨다. 더욱이, PR3 활성화의 억제는 또한 호중구 막 표면(mPR3)에서 PR3 상호 작용 및 발현의 결여로 이어진다. 감소된 mPR3은 또한 PR3-특이적 ANCA가 결합할 수 있는 표적물을 제한할 수 있고, 또한 호중구 활성화를 약화시킬 수 있다. 더욱이, 이론에 얽매이지 않고, MPA 환자의 자가 항체는 표면 PR3에 결합하고/거나 NSP 방출 및 후속 조직 손상을 자극하기 때문에 호중구에 대한 화합물 A의 약리학적 효과는 NSP의 활동을 감소시켜 호중구 탈과립 후 조직 손상을 감소시킴으로써 MPA 및 그 밖의 미엘로퍼옥시다제(myeloperoxidase)(MPO)-ANCA 관련 질환을 치료할 수 있다.

[0229] 염증 부위에서 호중구 활성화시 세포의 환경으로 풍부하게 분비되는 3개의 NSP는 반응성 산소 종과 함께 작용하여 포식리소솜(phagolysosome) 내부에 포획된 미생물의 분해를 돕는 것으로 여겨진다. 방출된 프로테아제의 일부는 원형질막의 외부 표면에 활성 형태로 결합되어 있어 가용성 및 막 결합 NSP는 둘 모두 케모카인, 사이토카인, 성장 인자 및 세포 표면 수용체와 같은 다양한 생체 분자의 활동을 조절할 수 있다. 조절은 각 생체 분자를 활성 형태로 전환하거나 단백질 분해 절단에 의해 생체 분자를 분해하여 발생하는 것으로 여겨진다. 분비된 프로테아제는 점액 분비를 자극하고 점액 섬모청소능(mucociliary clearance)을 억제할 수 있지만 림프구를 활성화하고 세포 사멸 및 부착 분자를 절단할 수도 있다(Bank and Ansorge (2001). *J Leukoc Biol.* 69, pp. 197-206; Pham (2006). *Nat Rev Immunol.* 6, pp. 541-550; Meyer-Hoffert (2009). *Front Biosci.* 14, pp. 3409-3418; Voynow et al. (2004). *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 287, pp. L1293-302; 각각의 개시는 모든 목적을 위해 그 전체가 참고로 포함됨).

[0230] 일부 구체예에서, 본원에 제공되는 치료 방법은 ANCA 관련 혈관염의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일 구체예에서, 유효량의 화학식(I)의 화합물을 포함하는 조성물은 경구 투여된다. 일 구체예에서, 화합물은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 추가의 구체예에서, 투여는 1일 1회, 1일 2회, 격일에 1회, 3일에 1회, 4일에 1회, 주 2회, 주 3회 또는 주 4회이다. 추가의 구체예에서, 투여는 1일 1회이다. 추가의 구체예에서, 투여는 1일 1회 경구이다.

[0231] 본원에 제공된 치료 방법의 일 구체예에서, ANCA 관련 혈관염에 대해 환자를 치료하는 것은 치료 전 BVAS 점수와 비교하여, 환자에 대한 버밍엄 혈관염 활성 점수(Birmingham Vasculitis Activity Score)(BVAS)를 감소시키는 것을 포함한다(Suppiah et al. (2011). *Rheumatology* 50, pp. 899-905; Mukhtyar et al (2009). "Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3) *ARD* 2009 68:1827, 각각은 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참고로 포함됨). 일 구체예에서 이러한 감소는 0으로의 감소일 수 있다. 즉, 치료하는 것이 ANCA 관련 혈관염의 관해를 달성하는 경우이다.

- [0232] 또 다른 구체예에서, 환자를 치료하는 것은 BVAS 점수를 0으로 유지하는 것, 즉 관해를 유지하는 것을 포함한다. BVAS 점수는 다양한 전신 혈관염이 있는 환자의 질병 활성을 측정하고 활성 혈관염의 존재로 인한 이상을 점수화한다(Selga et al. (2006). *Rheumatology* 45, pp. 1276-1281, 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참고로 포함됨).
- [0233] BVAS 평가 양식은 9개의 그룹 및 "기타" 섹션으로 특징화된 56개의 질병 항목을 포함한다. BVAS 평가 양식의 항목은 활성 혈관염에 기인한 경우에만 계산된다. 가능한 최대 점수는 63점이다. 점수 0은 질병 관해를 나타내고, 점수 ≥ 1 은 활성 질병 상태를 나타낸다(Suppiah et al. (2011). *Rheumatology* 50, pp. 899-905, 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참고로 포함됨).
- [0234] 일 구체예에서, ANCA 관련 혈관염은 현미경적 다발 혈관염(MPA)이고 MPA 관해의 환자를 치료하고 환자에서 관해를 유지하기 위한 방법이 제공된다. 상기 방법은 유효량의 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일 구체예에서, 관해는 치료 전 0의 BVAS 점수 및 치료 동안 또는 치료 후에 0의 BVAS 점수에 의해 측정된다. 추가 구체예에서, 화학식(I)의 화합물은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일 구체예에서, 조성물은 경구 투여된다. 추가의 구체예에서, 투여는 1일 1회, 1일 2회, 격일에 1회, 3일에 1회, 4일에 1회, 주 2회, 주 3회 또는 주 4회이다. 추가의 구체예에서, 투여는 1일 1회이다. 추가의 구체예에서, 투여는 1일 1회 경구이다.
- [0235] 일 구체예에서, ANCA 관련 혈관염은 현미경적 다발 혈관염(MPA)이고, MPA 환자를 치료하는 방법은 환자의 BVAS 점수를 BVAS 점수 ≥ 1 에서 0으로 감소시키는 것을 포함한다. 상기 방법은 유효량의 화학식(I)의 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 추가의 구체예에서, 화학식(I)의 화합물은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일 구체예에서, 조성물은 경구 투여된다. 추가의 구체예에서, 투여는 1일 1회, 1일 2회, 격일에 1회, 3일에 1회, 4일에 1회, 주 2회, 주 3회 또는 주 4회이다. 추가의 구체예에서, 투여는 1일 1회이다. 추가의 구체예에서, 투여는 1일 1회 경구이다.
- [0236] 일 구체예에서, ANCA 관련 혈관염은 다발 혈관염을 동반한 육아종증(GPA)이고, GPA의 치료를 필요로 하는 환자에서 GPA를 치료하는 방법이 제공된다. 환자는 예를 들어 베게너 육아종증에 특이적인 버밍엄 혈관염 활성 점수(BVAS/WG)에 의해 측정된 바와 같이 활성 질병 상태 또는 관해 상태일 수 있다(Stone et al. (2001). *A disease-specific activity index for Wegener's Granulomatosis. Arthritis & Rheumatism* 44(4), pp. 912-920, 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참고로 포함됨).
- [0237] BVAS/WG 평가 양식은 (1) 9개 그룹으로 분류된 34개의 개별 질병 항목; (2) "기타" 섹션; (3) 15개의 주 항목(즉, 환자의 생명 또는 중요한 장기의 기능에 즉각적인 위협을 구성하는 항목)의 별표; (4) 신규/악성 또는 지속적인 질병을 나타내는 체크 박스; (5) 점수를 합산할 영역; (6) 질병 상태 지정 섹션; (7) 질병 활성 척도에 대한 의사의 종합 평가(PGA); 및 (8) 환자 식별 코드 및 임상 센터에 대한 정보가 포함된 관리용 박스. BVAS/WG 평가 양식의 항목은 이전의 활성 WG 또는 다른 의학적 상태로 인한 손상이 아닌 활성 WG로부터 발생한 경우에만 계산된다. BVAS/WG는 질병 상태 정의에 주요 항목 및 소 항목을 통합하는 범주별 등급을 포함한다(Stone et al. (2001). *Arthritis & Rheumatism* 44 (4), pp. 912-920, 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참고로 포함됨). 4개의 질병 상태는 다음과 같다:
- [0238] (1) 심각한 질병/악화(flare)(임의의 신규/악성 주요 항목의 발생),
- [0239] (2) 제한된 질병/악화(임의의 신규/악성 소 항목의 발생),
- [0240] (3) 지속적인 질병(환자의 이전 평가 이후 계속된 활성 질병을 나타내는 ≥ 1 항목의 존재) 및
- [0241] (4) 관해(활성 질병 없음, 즉, 신규/악성 및 지속성 항목 없음).
- [0242] BVAS/WG 점수는 주요 항목(신규/악성 또는 지속성)의 수에 3을 곱하고 이 수치를 총 소 항목 수에 더하여 계산된다. 따라서 최대 BVAS/WG 점수는 1 이하의 주요 항목 및 1의 소 "기타" 항목이 존재한다고 가정할 때 68점이다(Stone et al. (2001). *Arthritis & Rheumatism* 44 (4), pp. 912-920, 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참고로 포함됨).
- [0243] 활성 질병 상태에 있는 환자의 경우, 일 구체예에서, 방법은 치료 전 BVAS/WG 점수와 비교하여, 환자에 대한 베게너 육아종증에 특이적인 버밍엄 혈관염 활성 점수(BVAS/WG)를 감소시키는 것을 포함한다. 추가의 구체예에서, 유효량의 화학식(I)의 화합물을 포함하는 조성물은 경구 투여된다. 추가의 구체예에서, 화학식(I)의 화합물은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 추가의 구체예에서, 투여는 1일 1회, 1일 2회, 격일에 1회,

3일에 1회, 4일에 1회, 주 2회, 주 3회 또는 주 4회이다. 추가의 구체예에서, 투여는 1일 1회이다. 추가의 구체예에서, 투여는 1일 1회 경구이다.

[0244] 본원에 제공된 치료 방법의 일 구체예에서, GPA의 치료를 필요로 하는 환자에서 GPA를 치료하는 것은 GPA 악화를 억제하는 것을 포함한다. 본원에서 사용되는 GPA 악화는, 일 구체예에서, BVAS/WG 점수가 1점 이상 증가하는 것으로서 정의된다. 추가의 구체예에서, 유효량의 화학식(I)의 화합물을 포함하는 조성물은 GPA 악화를 억제하기 위해 경구 투여된다. 추가의 구체예에서, 화학식(I)의 화합물은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 추가의 구체예에서, 투여는 1일 1회, 1일 2회, 격일에 1회, 3일에 1회, 4일에 1회, 주 2회, 주 3회 또는 주 4회이다. 추가의 구체예에서, 투여는 1일 1회이다. 추가의 구체예에서, 투여는 1일 1회 경구이다.

[0245] 또 다른 구체예에서, ANCA 관련 혈관염은 다발 혈관염을 동반한 육아종증(GPA)이고, 환자는 예를 들어 0의 BVAS/WG에 의해 표시된 바와 같이 GPA 관해 상태에 있다. 일 구체예에서 방법은 환자에서 GPA의 관해를 유지하는 것을 포함한다. 환자는 치료 전 적어도 30, 60, 90 또는 120일 동안 관해 상태에 있을 수 있다. 일 구체예에서, 환자는 치료 동안 및/또는 치료 후에 관해를 유지한다. 일 구체예에서, 관해는 치료 후 1일, 7일, 14일, 30일, 60일, 90일 또는 120일에 측정될 수 있다. 일 구체예에서, 본원에 제공된 방법 중 하나로 치료된 환자는 항-CD20 항체(예를 들어, 리툽시맵), 사이클로포스파미드 또는 스테로이드(예를 들어, 코르티코스테로이드, 예컨대 글루코코르티코이드)를 사용하는 GPA 요법을 받았거나 현재 받고있다. 일 구체예에서, 화학식(I)의 화합물은 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일 구체예에서, 조성물은 경구 투여된다. 추가의 구체예에서, 투여는 1일 1회, 1일 2회, 격일에 1회, 3일에 1회, 4일에 1회, 주 2회, 주 3회 또는 주 4회이다. 추가의 구체예에서, 투여는 1일 1회이다. 추가의 구체예에서, 투여는 1일 1회 경구이다. 일 구체예에서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 1일 1회 약 10 mg 내지 약 50 mg, 또는 약 20 mg 내지 약 45 mg, 예를 들어 10 mg, 25 mg, 30 mg 또는 40 mg으로 경구 투여된다. 또 다른 구체예에서, 화합물 A는 1일 1회 40 mg으로 경구 투여된다.

[0246] 본 개시의 치료 방법은 관해를 유지하기 위해 GPA 관해 상태의 환자를 치료하는데 사용될 수 있다. 대안적으로, 본 개시의 방법은 환자의 관해에 영향을 미치기 위해 활성 GPA가 있는 환자를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0247] 일부 구체예에서, 치료 효능은 본원에 제공된 방법 중 하나를 통해 치료되지 않은 환자와 비교하여 재발 결여 또는 재발 둔화에 의해 정의된다. 재발은 주요 재발 또는 경미한 재발일 수 있다. 주요 재발은 (1) BVAS/WG > 0 및 적어도 하나의 주요 기관의 침범, (2) 생명을 위협하는 증상, 또는 (3) (1) 및 (2) 둘 모두가 있는 질병의 재발 또는 악화로 정의된다. 경미한 재발은 BVAS/WG > 0인 질병의 재발 또는 악화로 정의되며, 주요 재발에 해당하지 않지만 가벼운 치료 강화를 요한다.

[0248] 효능의 다른 측정은 악화 속도, 재발까지의 시간, 기준선으로부터 혈관염 손상 지수(VDI)의 변화, 총 경구 코르티코스테로이드 용량 및 경구 코르티코스테로이드 사용 기간에 기초한 전신 코르티코스테로이드 사용, 및 예를 들어, 약식 건강 조사 설문지(SF-36) 점수(하기에서 논의됨)에 의해 측정된 기준선으로부터 삶의 질의 변화를 포함한다.

[0249] VDI는 전신 혈관계 손상의 표준화된 임상 측정이다. 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 문헌(Exley et al. (1997), Arthritis Rheum. 40(2): 371-80)을 참고하라. VDI는 다음과 같이 10개의 장기 기반 시스템 및 하나의 일반 범주를 포함하는 11개의 그룹으로 구분된 64개의 손상 항목의 유무를 기록한다.

[0250] (1) 근골격계; (2) 피부; (3) 귀, 코, 및 목; (4) 폐; (5) 심혈관; (6) 신장; (7) 위장; (8) 말초 혈관; (9) 안구; (10) 신경 정신과; 및 (11) 기타 손상.

[0251] VDI 점수는 손상 항목과 누적된 항목의 단순 합계이다. 즉, 이전에 점수화된 모든 항목은 각 후속 평가로 이월되므로 안정하게 유지하거나 증가할 수만 있다.

[0252] 본원에 제공된 치료 방법의 또 다른 구체예에서, 치료를 필요로 하는 환자를 치료하는 것은 치료 전 환자의 SF-36 점수와 비교하여, 환자에 대한 약식 건강 조사 설문지(SF-36) 점수를 개선시키는 것을 포함한다. SF-36은 8가지 척도를 측정한다: 신체 기능(PF), 신체적 역할(RP), 신체 통증(BP), 일반 건강(GH), 활력(VT), 사회적 기능(SF), 감정 역할(RE), 및 정신 건강(MH). 예를 들어, 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 문헌(Lins and Carvalho (2016). SAGE Open Medicine 4, pp. 1-12)을 참고하라. 추가의 구체예에서, 유효량의 화학식(I)의 화합물을 포함하는 조성물은 경구 투여된다. 추가의 구체예에서, 화학식(I)의 화합물은 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 추가의 구체예에서, 투여는 1일 1회, 1일 2회, 격일에 1회, 3일에 1회, 4일에 1회, 주 2회, 주 3회 또는 주 4회이다. 추가의 구체예에서, 투여는 1일 1회이다. 추가의 구체예에서, 투여

는 1일 1회 경구이다.

[0253] 본원에 제공된 ANCA 관련 혈관염을 치료하는 방법의 또 다른 구체예에서, 유효량의 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물이 이를 필요로 하는 환자에게 투여된다. 이 방법은 치료 전에 환자의 백혈구내 PR3 활성과 비교하여, 백혈구내 프로테이나제 3(PR3) 활성을 감소시키는 것을 포함한다. 추가의 구체예에서, 화학식(I)의 화합물은 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일 구체예에서, 조성물은 치료를 필요로 하는 환자에게 경구 투여된다. 추가의 구체예에서, 투여는 1일 1회, 1일 2회, 격일에 1회, 3일에 1회, 4일에 1회, 주 2회, 주 3회 또는 주 4회이다. 추가의 구체예에서, 투여는 1일 1회이다. 추가의 구체예에서, 투여는 1일 1회 경구이다.

[0254] 일 구체예에서, PR3 활성은 환자의 전혈에서 얻은 백혈구(예를 들어, 호중구)에서 측정된다. 다른 구체예에서, PR3 활성은 환자의 객담으로부터 얻은 백혈구(예를 들어, 호중구)에서 측정된다. 일 구체예에서, 감소는 약 10%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 또는 약 80%이다. 다른 구체예에서, PR3 활성을 감소시키는 것은 적어도 약 1%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80% 감소시키는 것을 포함한다. 일 구체예에서, 화학식(I)의 화합물은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일 구체예에서, 조성물은 경구 투여된다. 추가의 구체예에서, 투여는 1일 1회, 1일 2회, 격일에 1회, 3일에 1회, 4일에 1회, 주 2회, 주 3회 또는 주 4회이다. 추가의 구체예에서, 투여는 1일 1회이다. 추가의 구체예에서, 투여는 1일 1회 경구이다.

[0255] 본원에 제공된 치료 방법의 또 다른 구체예에서, 치료를 필요로 하는 환자를 치료하는 것은 유효량의 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제 조성물을 환자에게 투여하고, 치료 전 프로테이나제 3의 호중구 세포 표면 발현과 비교하여, 환자의 프로테이나제 3의 호중구 세포 표면 발현을 감소시키는 것을 포함한다. 일 구체예에서, 감소시키는 것은 PR3 호중구 세포 표면 발현을 약 10%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 또는 약 80% 감소시키는 것을 포함한다. 다른 구체예에서, 프로테이나제 3 세포 표면 발현을 감소시키는 것은 적어도 약 1%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80% 감소시키는 것을 포함한다. 일 구체예에서, 화학식(I)의 화합물은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 추가의 구체예에서, 조성물은 경구 투여된다. 추가의 구체예에서, 투여는 1일 1회, 1일 2회, 격일에 1회, 3일에 1회, 4일에 1회, 주 2회, 주 3회 또는 주 4회이다. 추가의 구체예에서, 투여는 1일 1회이다. 이와 같이, 일 구체예에서, 조성물은 1일 1회 경구 투여된다.

[0256] ANCA 관련 혈관염(예를 들어, GPA 또는 MPA)을 치료하기 위한 방법의 또 다른 구체예에서, 유효량의 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물은 치료를 필요로 하는 환자에게 투여되고, 이 방법은 치료 전 환자의 호중구 세린 프로테아제(neutrophil serine protease)(NSP) 활성과 비교하여, 환자의 혈액 중 NSP 활성을 감소시키는 것을 포함한다. 일 구체예에서, 화학식(I)의 화합물은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일 구체예에서, 조성물은 경구 투여된다. 일 구체예에서, 투여는 1일 1회, 1일 2회, 격일에 1회, 3일에 1회, 4일에 1회, 주 2회, 주 3회 또는 주 4회이다. 추가의 구체예에서, 투여는 1일 1회이다. 추가의 구체예에서, 투여는 1일 1회 경구이다. 추가의 구체예에서, 화학식(I)의 화합물은 화합물 A이다. NSP는 호중구 엘라스타제(NE), 프로테이나제 3(PR3) 및/또는 카텝신 G(CatG)일 수 있다. 일 구체예에서, NSP 활성 감소는 약 10%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 또는 약 80%이다. 다른 구체예에서, NSP 활성을 감소시키는 것은 NSP 활성을 적어도 약 1%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80% 감소시키는 것을 포함한다.

[0257] 본원에서 제공된 ANCA 관련 혈관염(예를 들어, GPA 또는 MPA)을 치료하기 위한 방법의 또 다른 구체예에서, 유효량의 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 본원에서 제공된 조성물은 치료를 필요로 하는 환자에게 투여되고, 이 방법은 치료 전 환자의 ANCA 혈액 농도와 비교하여, 환자의 ANCA 혈액 농도를 감소시키는 것을 포함한다. 일 구체예에서, 조성물은 경구 투여를 통해 투여된다. 일 구체예에서 화학식(I)의 화합물은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일 구체예에서, ANCA 혈액 농도는 환자의 혈장 또는 혈청에서 측정된다. 추가의 구체예에서, 투여는 1일 1회, 1일 2회, 격일에 1회, 3일에 1회, 4일에 1회, 주 2회, 주 3회 또는 주 4회이다. 일 구체예에서, 투여는 1일 1회 경구이다.

[0258] 일 구체예에서, 상기 방법은 환자의 ANCA 혈액 농도를 약 10%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 또는 약 80% 감소시키는 것을 포함한다. 다른 구체예에서, ANCA 혈액 농도를 감소시키는 것은 적

어도 약 1%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80% 감소시키는 것을 포함한다. 일 구체예에서, ANCA 혈액 농도는 환자의 혈장 또는 혈청에서 측정된다.

[0259] 일 구체예에서, ANCA 항체 농도를 감소시키는 것은 치료 전 PR3 ANCA 항체 농도와 비교하여, 환자의 PR3 ANCA 항체 농도를 감소시키는 것을 포함한다. 다른 구체예에서, ANCA 항체 농도를 감소시키는 것은 치료 전 MPO ANCA 항체 농도와 비교하여, 환자의 MPO ANCA 항체 농도를 감소시키는 것을 포함한다.

[0260] 본원에서 제공된 ANCA 관련 혈관염(예를 들어, GPA 또는 MPA)을 치료하기 위한 방법의 또 다른 구체예에서, 유효량의 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는, 본원에서 제공된 조성물은 치료를 필요로 하는 환자에게 투여되고, 이 방법은 치료 전 환자의 CD19+ B-세포 수와 비교하여, 환자의 CD19+ B-세포 수를 감소시키는 것을 포함한다. 일 구체예에서, 화학식(I)의 화합물은 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일 구체예에서, 조성물은 경구 투여를 통해 투여된다. 추가의 구체예에서, 투여는 1일 1회, 1일 2회, 격일에 1회, 3일에 1회, 4일에 1회, 주 2회, 주 3회 또는 주 4회이다. 일 구체예에서, 투여는 1일 1회이다. 또 다른 구체예에서, 투여는 1일 1회 경구이다.

[0261] 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물은 또한 본원에 기재된 방법 중 하나를 통해 ANCA 관련 혈관염(예를 들어, GPA 또는 MPA)의 치료에 사용되는 추가의 화합물과 함께 투여될 수 있다.

[0262] 추가의 화합물은 ANCA 관련 혈관염의 치료를 위해 화학식(I)의 화합물을 포함하는 조성물과 동시에, 순차적으로 또는 혼합하여 투여된다.

[0263] 일 구체예에서 추가의 화합물은 항-TNF- α 항체, 예를 들어 인플릭시맵(infliximab), 아달리무맵(adalimumab), 세르톨리주맵 페골(certolizumab pegol) 및 골리무맵(golimumab)이다. 추가의 구체예에서, 항-TNF- α 항체는 인플릭시맵이다.

[0264] 다른 구체예에서, 추가의 화합물은 항-CD20 항체, 예를 들어 리툽시맵, 오크 텔리주맵(ocrelizumab), 오비누투주맵(obinutuzumab), 오파투무맵(ofatumumab), 이브리투모맵 티우세탄(ibritumomab tiuxetan), 토시투모맵(tositumomab) 및 우블리툽시맵(ublrituximab)이다. 추가의 구체예에서, 항-CD20 항체는 리툽시맵이다.

[0265] 또 다른 구체예에서, 추가의 화합물은 스테로이드이다. 추가의 구체예에서, 스테로이드는 코르티코스테로이드이다. 추가의 구체예에서, 추가의 화합물은 글루코코르티코이드이다.

[0266] 또 다른 구체예에서, 추가의 화합물은 단독 또는 하나 이상의 글루코코르티코이드와 조합되는 사이클로포스파미드(CYC)이다.

[0267] 하나의 병용 요법 구체예에서, 본 개시의 조성물은 상기 제공된 것들 중 하나 이상으로부터 선택된 하나 이상의 추가의 활성 성분과 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 예를 들어, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물은 ANCA 관련 혈관염의 치료를 위한 의약으로서 사용하기 위한 추가의 약제 조성물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 추가의 약제 조성물은 환자가 이미 처방받을 수 있는 의약(예를 들어, 기존의 표준 치료 약제)일 수 있고, 그 자체가 상기 정의된 것들로부터 선택된 하나 이상의 활성 성분을 포함하는 조성물일 수 있다.

[0268] 실시예

[0269] 본 발명은 하기 실시예를 참조하여 추가로 설명된다. 그러나, 이들 실시예는 상기 기술된 구체예와 같이 예시적인 것이며 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하지 않는 것으로 해석되어야 한다는 점에 유의한다.

[0270] 실시예 1 - 화합물 A를 포함하는 막-코팅된 정제의 제조

[0271] 막-코팅된 정제는 건식 과립화 공정에 이어 정제 압축을 사용하여 제조된다. 이후, 정제는 코팅 부형제가 정제 수에 현탁되어 있는 하이프로멜로스-기반 막 코팅으로 코팅된다. 제조에 유기 용매는 사용되지 않는다.

[0272] 코어 정제 제조 공정에 대한 간략한 요약 및 코팅 공정의 요약은 다음과 같다. 화합물 A는 미정질 셀룰로스, 이염기성 인산 칼슘 이수화물, 소듐 전분 글리콜레이트 및 이산화규소와 건식 블렌딩된다. 화합물 A는 필요한 경우 분배하기 전에 덩어리를 제거할 수 있다. 화합물 A의 양은 순도를 위해 수정되고 이에 따라 미정질 셀룰로스를 희생시키면서 포뮬라(formula) 조정된다.

[0273] 블렌드가 공동-밀링된 후, 과립내 글리세릴 베헤네이트와 건식 블렌딩된다. 운할제는 첫 번째 건식 혼합 단계에

서 제외된 유사한 부피의 미정질 셀룰로스와 함께 충전될 수 있다.

[0274] 리본은 윤활된 건식 블랜드를 롤러 압축하여 생성된다. 이어서, 리본은 과립으로 밀링된다. 과립은 정제 코어로 압축되기 전에 과립의 글리세릴 베헤네이트와 블렌딩된다.

[0275] 끝으로, 정제 코어는 비기능성 심미적 막 코팅으로 코팅된다. 막 코팅 혼합물은 적절한 크기의 용기에서 혼합하면서 코팅 부형제를 정제수에 첨가하여 제조된다. 분무 공정 파라미터는 정제당 목표 중량 증가를 달성하기 위해 공정 전반에 걸쳐 조정될 수 있다. 완료되면 정제는 건조되고, 적절한 벌크 용기로 배출된다.

[0276] 정제 코어의 부형제 및 해당 표준은 하기 표 1에 요약되어 있다.

표 1. 정제 코어의 부형제에 대한 설명	
성분 ^a	표준물
셀룰로스, 미정질/미정질 셀룰로스	Ph, Eur 또는 NF
인산수소칼슘 이수화물 / 이염기성 인산칼슘 이수화물	Ph, Eur 또는 USP
소동 전분 글리콜레이트	Ph, Eur 또는 NF
실리카, 콜로이드성 수화된 / 이산화규소	Ph, Eur 또는 NF
글리세롤 디베헤네이트/ 글리세릴 베헤네이트	Ph, Eur 또는 NF
^a 동물 기원 물질이 약물 제품에 포함되지 않음.	

[0277]

[0278] 정제 코팅에 포함된 부형제 및 이의 상응하는 표준물은 표 2에 요약되어 있다. 이들은 독점적 합성물, 예를 들어 Aquarius Prime BAP312542로서 첨가될 수 있다.

표 2. 막-코팅의 부형제에 대한 설명	
성분 ^a	표준물
하이프로멜로스	Ph, Eur 또는 USP
마크로골 /폴리에틸렌 글리콜	Ph, Eur 또는 NF
이산화티타늄	Ph, Eur 또는 USP
적색 산화철	E172 또는 NF
황색 산화철	E172 또는 NF
흑색 산화철	E172 또는 NF
^a 동물 기원 물질이 약물 제품에 포함되지 않음.	

[0279]

[0280] 실시예 2 - 화합물 A와의 부형제 상용성

[0281] 부형제 상용성 실험은 2개 이상의 수준의 정성 인자를 갖는 선형 D-최적 설계로 설계되었다. 이 실험에 사용된 제형은 정제로 직접 압축될 수 있다. 건식 가공의 경우, 세 개의 인자, 즉, 이원 충전제 조합, 봉해제 선택 및 윤활제 선택이 평가되었다. 하기 기재된 실험 설계(표 3 참조)에서 HPMC 기반 막 코트의 효과 뿐만 아니라 콜로이드성 이산화규소의 첨가는 반복 코너를 사용하여 평가되었다.

[0282] 부형제 상용성을 위해 2개의 상이한 충전제의 조합, 즉 인산이칼슘 이수화물(DCPD)와 조합된 미정질 셀룰로스(MCC) 및 MCC와 조합된 만니톨(MAN)이 선택되었다.

[0283] 이 연구에서 세 개의 봉해제가 평가되었다: (i) 크로스카멜로스 나트륨(내부 가교된 카복시메틸 셀룰로스 나트륨 또는 NaCMC), (ii) 저-치환된 하이드록시 프로필 셀룰로스(L-HPC) 및 (iii) 전분 글리콜산 나트륨(NaSG). 봉해제의 양은 유사한 봉해력을 얻기 위해 변경되었다.

[0284] 윤활제인 마그네슘 스테아레이트(MgSt) 및 나트륨 스테아릴푸마레이트(NaSF)가 글리세릴 베헤네이트와 비교되었다. 윤활제의 양은 유사한 윤활 효과를 얻기 위해 변경되었다.

[0285] 화합물 A의 응집 특성으로 인해, 약물 부하가 높은 약물 생성물에 대해 활택제가 평가되었다. 따라서, 이 연구에는 콜로이드성 이산화규소(SiO₂)가 포함되었다. 2개의 실험에서 정제는 전 세계적으로 허용되는 세 가지 산화철을 함유하는 막-코트로 코팅되었다.

표 3. 실시예 1 에 사용된 물질.				
명칭	약어	공급업체	등급	양 [%]*
화합물 A	API	AstraZeneca	C2b-I	1.25%
미정질 셀룰로스	MCC	FMC BioPolymer	Avicel PH-102	~60% 또는 25%
만니톨	MAN	Roquette	Pearlitol 100SD	~68%
이염기성 인산칼슘 이수화물	DCPD	JRS Pharma	Emcompress	25%
크로스카르멜로스	NaCMC	FMS BioPolymer	Ac-Di-Sol	3%
소동 전분 글리콜레이트	NaSG	JRS Pharma	Explotab	4%
저치환된 하이드록시프로필 셀룰로스	L-HPC	Shin Etsu	LH-B1	5%
마그네슘 스테아레이트	MgSt	Peter Greven	Ligamed MF-2-V	1%
소동 스테아릴 푸마레이트	NaSF	Moehs	PRUV	2%
글리세롤 베헤네이트	GlyBeh	Gattefossé	Compritol 888 ATO	3%
콜로이드성 이산화규소	SiO ₂	Cabot	Cab-O-Sil	0.25%
막-코트 프리믹스	코트	Colorcon	Opadry Beige 03B27164	4%

표 4. 화합물 A 부형제 상용성 연구에 대한 실험 설계

실험명	실행 순서	충전제 조합	붕해제	윤활제	비고
N1	1	MCC / DCPD	NaCMC	MgSt	
N2	9	MAN / MCC	L-HPC	MgSt	
N3	4	MAN / MCC	NaSG	MgSt	
N4	6	MAN / MCC	NaCMC	GlyBeh	
N5	8	MAN / MCC	L-HPC	GlyBeh	
N6	5	MCC / DCPD	NaSG	GlyBeh	
N7	7	MAN / MCC	NaCMC	NaSF	
N8	2	MCC / DCPD	L-HPC	NaSF	
N9	3	MAN / MCC	NaSG	NaSF	
N10	10	MCC / DCPD	NaCMC	MgSt	코팅된 N1
N11	11	MAN / MCC	L-HPC	GlyBeh	SiO ₂ 코팅된 N5
N12	12	MCC / DCPD	NaCMC	MgSt	SiO ₂ 90 mg RC 코팅된 N1

[0286]

[0287]

N1(표 4)은 초기에 1차 선택으로 간주되었으므로, 하나의 반복 코너로서 사용되었으며, 그러한 반복 실험은 막 코팅되었다. N5는 N1의 반대이고, 다른 반복 코너로서 사용되었다. 콜로이드성 이산화규소가 반복 실험에 추가되었다. 끝으로, 약물 부하가 높은 개질된 N1 제형이 롤러 압축(RC)되어 제조 경로를 사용하는 것과 관련이 없는지 확인하였다.

[0288]

사용된 가속 안정성 프로그램은 하기 표 5에 기재된다. 순수 약물 물질은 모든 조건에서 참조로 포함되었다.

표 5. 화합물 A 가속화 안정성 평가 프로그램			
조건 [°C / % RH]	제 1 시점 [일]	제 2 시점 [일]	제 3 시점 [일]
50 / XX	21 ²	45	65 ¹
50 / 75	21	45 ¹	65 ¹
60 / 40	21 ²	45 ¹	65 ¹
70 / XX	21 ²	45 ³	65 ²
70 / 75	2 ¹	6	21 ³
RH: 상대 습도; XX: 주위 상대 습도 (~5%로 추정됨)			
1 평가되지 않음; 2 시험되지 않음; 3 저장 수명 예측 모델에 사용되지 않음			

[0289]

[0290]

결과

[0291]

시험된 정제의 약물 제품은 시험된 모든 조건에서 순수 약물 물질(즉, 화합물 A)보다 상당히 더 빠른 속도로 분해된다. 따라서, 모든 부형제 간에 비상용성이 있지만, 일부 부형제는 다른 부형제보다 분해를 더 가속화시킨다. 이는 도 2에 도시되어 있으며, 여기서 45일 동안 50/75로 저장된 정제가 동일한 조건에서 저장된 순수 약물 물질 뿐만 아니라 동일한 약물 물질 배치에서 새로 준비된 표준 용액과 비교된다. 크로마토그램은 분해 순서대로 적층된다(명확성을 위해 약간 이동).

[0292]

윤활제로서 NaSF를 함유하는 Batch N7에서 가장 많은 분해가 보인다. 대부분의 분해 피크가 다른 배치보다 상당히 크고, 한 피크는 다른 배치에는 존재하지 않았다. 이 피크는 NaSF와 화합물 A 사이의 특이적 비상용성과 연관될 수 있다. 또한, N1은 N4보다 약간 더 분해되지만 안정성에 대한 약물 물질과 새로 준비된 표준물 간의 거의 차이가 없다.

[0293]

21일 동안 70/75로 저장된 배치의 데이터는 2차 분해를 포함하여 극단적 수준의 분해를 나타내었으며, 따라서 그러한 데이터는 부형제의 상대적 안정성에 대한 결론을 도출하는 데 사용되지 않았다. 그러나, 다른 조건의 일반적인 추세는 여전히 볼 수 있었다. 70/XX에서 분해 프로파일은 다른 조건과 상당히 다르게 보였다. 이것은 특정 이론에 얽매이지 않고 화합물 A의 물리적 형태 변화와 관련이 있는 것으로 여겨진다. 50/XX 및 70/75에 대해 관찰된 분해 프로파일은 50/75 및 60/40의 것과 일치하므로 약물 물질은 적어도 조사된 기간 동안, 그러한 조건에서 물리적으로 안정된 것으로 여겨진다. 이를 바탕으로 하여, 70/XX 데이터는 저장 수명 예측 모델에서 생략되었다.

[0294]

2 메가파스칼(MPa) 초과인 정제 인장 강도(TS)는 150 MPa 압축 압력(CP)보다 훨씬 낮게 달성되었다(표 6). 모든 배치에 대한 정규화된 압축 압력(CP_{norm})은 100 MPa 미만으로 우수하다. 끝으로, 질량 변동성은 모두 1.5% 미만이고 대부분은 1% RSD 미만이다. 그러나, 이러한 값은 롤러 압축도 포함된 최적의 제형 및 공정의 경우 크게 변경될 것이다.

표 6. 정제 성능 데이터.				
실험	CP [MPa]	TS [MPa]	CP _{norm} [MPa]	m _{var} [% RSD]
N1	85	2.3	75	1.0
N2	113	2.5	88	0.9
N3	122	2.8	87	0.4
N4	117	2.7	85	0.3
N5	114	2.6	88	0.7
N6	83	2.3	71	0.7
N7	125	2.7	94	0.4
N8	94	2.2	85	1.3
N9	132	2.9	92	0.3
N10*	—	—	—	—
N11	118	2.6	91	0.6
N12*	—	—	—	—
RSD: 상대 표준 편차				
* 정제 성능 데이터가 결정되지 않았음				

[0295]

[0296]

5개의 상이한 조건에서 5개의 상이한 피크를 모니터링하였다. 그러나, 위에서 논의된 바와 같이, 70/XX 조건은 형태 B로의 가능한 전환에 기초하여 제외되었다. 전반적으로, 글리세릴 베헤네이트를 함유하는 정제의 화합물 A는 마그네슘 스테아레이트보다 약간 덜 분해되는 것으로 보인다.

[0297]

MCC/DCPD는 습한 조건에서 약간 유리할 수 있는 반면, MAN/MCC는 건조한 조건에서 이점이 있었다. 그러나, 차이가 미미하였기 때문에 압축 성질이 충전제의 최종 선택을 결정하였다.

[0298]

일부 조건에서, L-HPC는 덜 안정한 것처럼 보였고, 다른 조건에서 NaCMC가 덜 안정한 것으로 보였다. 따라서, NaSG는 화학적 상용성 측면에서 최적인 것으로 보인다.

[0299]

N10은 약물 제품의 안정성에 대한 HPMC 기반 막 코팅의 효과를 평가하기 위해 N1과 직접 비교될 수 있다. N11은 N5와 직접 비교하여 콜로이드성 이산화규소의 효과를 평가할 수 있다. N12는 N1을 기반으로 하지만 롤러 압축되

고, 1.25%가 아닌 25% 약물 부하를 함유한다. 따라서, 그러한 배치의 주요 목적은 제안된 제조 경로가 높은 약물 부하 약물 제품에 대해 실행 가능한 지 확인하는 것이었다.

[0300] 다중 선형 회귀(MLR) 분해 모니터링

[0301] 안정성 조건은 온도, 습도 및 선택된 부형제에 기초하여 분해를 결정하기 위해 실험 설계 방식으로 선택되었다. 따라서, 데이터는 다중 선형 회귀(MLR)를 사용하여 평가되었다. 45일 동안 70/XX에 저장할 때 형태가 변경될 가능성이 있으므로 그러한 데이터는 제외되었다. 상기 평가에서 N1 및 N5의 변화가 사소하지 않은 것으로 나타났기 때문에, N10, N11 및 N12의 데이터도 마찬가지로이다.

[0302] 5개의 분해 생성물에 대한 MLR 모델의 기준화되고 중심화된 계수가 도 3에 도시되어 있다. 간단히 말해서, GlyBeh가 MgSt보다 더 나아보이지만 가장 중요한 선택은 NaSF를 멀리하는 것이다. 습도는 큰 문제가 아니지만 온도를 높이면 성능이 더 저하된다.

[0303] 저장 수명 예측

[0304] 부형제와 화합물 A 사이의 화학적 비상용성은 식 1에 나타난 변형된 아레니우스 식을 사용하여 평가되었다. 이 접근법은 다른 조건에서의 저장 수명을 예측하기 위해 상이한 저장 조건에서 규격 한계까지의 시간을 사용한다 (표 7 참조).

[0305] 식 1:
$$k = k_0 e^{-\frac{E_a}{RT}} e^{bH_r}$$

[0306] 여기서, k는 분해 생성물에 대한 분해 속도 상수이고, k_0 는 전지수 계수(pre-exponential factor)이고, T는 절대 온도(켈빈 단위), E_a 는 분해에 대한 활성화 에너지이고, R은 범용 기체 상수이고, b는 습도 감도 계수이고, H_r 은 상대 습도이다.

[0307] 표 7에 기재된 결과는 계산에서 70/XX 데이터를 제외하여 생성되었다. 또한, 신뢰할 수 없는 임의의 모델은 나타난 결과에서 무시되었다. 예를 들어, RRT 0.91 피크의 경우 신뢰할 수 있는 모델을 만들 수 없었다. 그러나, 그러한 분해 생성물은 어떠한 실험에서도 결코 가장 크지 않았으므로 저장 수명을 제한할 가능성이 낮다. 표 7의 정보는 약물 생성물 저장 수명에 대한 각 부형제의 영향을 이해하기 위해 MLR로 추가 평가되었다. 모델은 0.96의 R^2 및 0.52의 Q^2 를 제공하였다. 계수 플롯은 도 4에 도시되어 있다. 이 모델은 상기에서 논의한 결과를 지지하며, 여기서 GlyBeh는 화합물 A의 화학적 안정성 측면에서 MgSt보다 더 안전한 선택이다.

표 7. 25/60 에서의 저장 수명 예측		
실험	예상된 저장 수명	95% 미만 백분위수
N1	2.2	2.0
N2	3.0	2.7
N3	4.0	3.5
N4	4.5	3.9
N5	4.0	3.5
N6	6.4	5.2
N7	0.08*	N/A
N8	0.21*	N/A
N9	0.21*	N/A
* NaSF 저하에 대해 특정한, RRT 1.03 피크를 기반으로 수동 결정됨		

[0308]

[0309] 본원에 기재된 분해 피크는 아마도 하기 표 8에 따라 지정될 수 있다. 부분 입체 이성질체 AZ13703978 및 이량체 AZ13785489는 부형제 상용성 연구에서 크게 변하지 않았으므로, 여기에서 논의되지 않는다.

표 8. 화합물 A 분해 피크 지정		
상대적 체류 시간 (RRT)	가능한 분해 생성물	분자 구조
1.00	화합물 A	
0.77	AZ1370214	
0.87	아직 명명되지 않음	
0.91	아직 결정되지 않음	N/A
1.03	아직 명명되지 않음 (소듐 스테아릴 푸마레이트와 함께만 존재함)	
1.31	AZ13785488*	
1.32	AZ13910537*	

* 현재 부분입체이성질체 AZ13785488 및 AZ13910537 를 지정할 수 없음.

[0310]

[0311]

타정 성능 데이터가 수집되었다. 얻은 모델은 회귀 계수(R^2)가 0.98이고 상호-상관 계수(Q2)가 0.90으로 매우 우수하였다. 결과는 MCC/DCPD가 MAN/MCC보다 선호되며 L-HPC 및 NaSF가 각각 붕해제 및 윤활제에 대해 최적으로 수행됨을 나타냈다.

[0312]

실시예 3 - 정량적 제형 개발

[0313]

화합물 A 성능에 대한 부형제 범위 및 하나의 중요한 공정 파라미터의 영향을 평가하기 위해, 부분 요인 해상도 (Fractional Factorial Resolution) III 실험 설계가 설정되었다(표 9). 이 실험에 사용된 물질이 표 10에 제공된다.

표 9. 실험 설계.								
실험명	실행 순서	화합물 A	MCC	DCPD	NaSG	SiO ₂	GlyBeh	롤 압력 (RP)
N1 ^{D,I}	3	1.25	76.25	15	2	0.5	5	8
N2 ^{D,I}	6	16.25	63.25	15	2	0.5	3	4
N3 ^I	11	1.25	66.75	25	2	0	5	4
N4	4	16.25	53.75	25	2	0	3	8
N5 ^{D,I}	1	1.25	74.75	15	6	0	3	8
N6 ^D	7	16.25	57.75	15	6	0	4	4
N7 ^I	9	1.25	64.25	25	6	0.5	3	4
N8 ^{D,I}	2	16.25	47.25	25	6	0.5	5	8
N9	8	8.75	63	20	4	0.25	4	6
N10 ^{D,I}	5	8.75	63	20	4	0.25	4	6
N11	10	8.75	63	20	4	0.25	4	6

D: 안정성에 대한 용해 시험 (조사된 화합물 A, NaSG 및 GlyBeh)
I: 안정성에 대한 분해 시험 (조사된 DCPD, SiO₂ 및 GlyBeh)

[0314]

표 10. 실시예 3에 사용된 물질.				
명칭	약어	공급업체	등급	양 [%]*
화합물 A	API	AstraZeneca	C2b-I	1.25%
미정질 셀룰로스	MCC	FMC BioPolymer	Avicel PH-102	~68% 또는 25%
이염기성 인산칼슘 이수화물	DCPD	JRS Pharma	Emcompress	15-25%
소듐 전분 글리콜레이트	NaSG	JRS Pharma	Explotab	2-6%
글리세롤 베헤네이트	GlyBeh	Gattefossé	Compritol 888 ATO	3-5%
이산화규소	SiO ₂	Grace	Syloid 244FP	0-0.5%
막-코트 프리믹스	Coat	Colorcon	Opadry Beige 03B27164	4%

[0315]

[0316] 약물 부하

[0317] 화합물 A에 대한 가능한 용량 범위는 5 mg 내지 65 mg이고, 따라서 약물 부하는 1.25% 내지 16.25%로 전환되는 범위를 수용하도록 선택되었다. 1:1(mol/mol) 수분 함량을 제외하고는 약물 물질의 양은 순도가 보장되지 않았다. 8.75%의 중심점 수준이 선택되었다.

[0318] 이성분 충전제 수준

[0319] 1차 충전제인 미정질 셀룰로스는 조성물의 다른 모든 변화를 설명하기 위해 자유롭게 변하도록 허용되었다. 2차 충전제인 이염기성 인산칼슘 이수화물은 15% 내지 25% 사이에서 변경되었다. 이러한 수준은 각 제형의 항복 압력 및 변형률 감도가 각각 110-160 MPa 및 2%-25%이도록 선택되었다. 미정질 셀룰로스의 최대량 및 최소량은 각각 76% 및 47%였다.

[0320] 붕해제의 양

[0321] 붕해제의 양은 약학적 부형제의 사용 명세서, 즉 제형에 사용되는 일반적인 농도가 2% 내지 8%라는 것을 기반으로 하였다. 많은 경우에, 사용된 농도는 약 4%이지만 많은 경우 2%이면 충분하다. 따라서, 2%는 낮은 수준으로 서, 그리고 4%는 중심점으로 선택되었다. 대칭에 따라, 6%는 높은 수준으로 사용되었다.

[0322] 활택제의 양

[0323] 붕해에 대한 활택제의 효과는 실시예 2에서 명확하지 않지만, 화합물 A와 콜로이드성 이산화규소 사이의 비상용성 표시가 발견되었다. 이러한 이유로, 낮은 수준은 0%로 설정되었다. 실시예 2의 상용성 연구에서, 0.25% SiO₂가 사용되었으므로이 수준이 중심점으로 선택되었다. 실시예 2에서, 콜로이드성 이산화규소, Cab-O-Sil(Cabot Corp., Boston, MA, USA)이 사용되었지만, 이 실험에서는 취급 개선을 위해 이산화규소 Syloid 244FP가 선택되

었다. 대칭 이유로, 0.5%의 상위 수준이 선택되었다.

[0324] 윤활제의 양

[0325] 실시예 2에서, 2% 글리세릴 베헤네이트가 1.25% 약물 부하를 함유하는 직접 압축된 제형을 윤활하기에는 불충분하다는 것이 주지되었다. 3% 글리세릴 베헤네이트를 사용하는 추가 실험은 충분한 양의 윤활제를 사용할 때 글리세릴 베헤네이트에서 볼 수 있는 안정성 이점이 감소하지 않도록 하기 위해 제작되었으며, 3%가 윤활제의 낮은 수준으로서 선택되었다. 약물 물질이 상당히 점착성이기 때문에, 약물 부하가 높을수록 더 많은 윤활이 필요하므로 5%가 상위 수준으로서 선택되고, 4%가 중심으로 사용되었다.

[0326] 막 코트의 양

[0327] 실시예 3 코팅 실험을 위해, 4.8 mg/cm^2 에 해당하는 3% 코팅 고형물의 총량이 선택되었다.

[0328] 공정 파라미터 변동

[0329] 압축력은 제형 공정이 상호 작용하는 방식을 이해하기 위해 변경되었다. Vector TFC-Labo 롤러 압축기의 적합한 범위는 4MPa 내지 8MPa이다.

[0330] 실험 설계 평가

[0331] 실험 설계는 다중 선형 회귀(MLR)를 사용하여 하기 논의된 반응과 관련하여 평가되었다. 주로 선형 계수만 평가되었지만 상기에서 논의한 바와 같이 부분 요인 실험 설계에서는 상호 작용 계수도 평가될 수 있을 것이다. 안정성 데이터는 감소된 실험 설계를 사용하여 평가되었다.

[0332] 주사 전자 현미경

[0333] 주사 전자 현미경(SEM) 이미지는 중심점 배치 중 하나, 즉 N11에서 모든 단계에 대해 수집되었다. Cressington 108 Auto 금 스퍼터가 재료를 금으로 코팅하였다. 이미지는 Everhart Thornley(SE) 검출기가 장착된 FEI Quanta 200 주사 전자 현미경을 사용하여 캡처한 것이다.

[0334] 롤 압축 특징화

[0335] 리본 특징화

[0336] 대표적인 2차 블렌드의 실제 밀도는 AccuPyc 1330을 사용하여 이중으로 결정되었다. 리본의 엔벨로프 밀도(envelope density)는 GeoPyc 1360 엔벨로프 밀도 분석기를 사용하여 측정되었다. 분석은 다음 설정을 사용하여 이중으로 수행되었다:

[0337] 샘플량: 약 2g

[0338] 샘플 챔버 직경: 25.4 mm

[0339] 사이클 수: 7

[0340] 통합력: 51 N

[0341] 변환 계수: $0.5153 \text{ cm}^3/\text{mm}$

[0342] 재료의 나머지 상용성의 양호한 척도인 리본의 상대 밀도는 리본 엔벨로프 밀도를 대표적인 2차 블렌드의 실제 밀도로 나누어 계산되었다.

[0343] 미세분(fines)의 양

[0344] 미세분의 기초적인 측정은 롤러 압축기로부터 2mm 메쉬로 리본을 수집함으로써 결정되었다. 리본은 스크린 상에서 먼지를 털어내고, 메쉬를 통과하는 모든 것이 칭량되고, 미세분이라 칭하였다. 이것이 롤러 압축기를 빠져나가는 물질의 총량과 비교되었다.

[0345] 과립 특징화

[0346] 롤러 압축 공정에 의해 가해지는 밀도 증가의 척도로서 2차 블렌드의 벌크 밀도가 최종 블렌드의 벌크 밀도와 비교되었다. 벌크 밀도는 USP에 따라 결정되었다.

[0347] 과립 크기 분포

- [0348] Malvern Mastersizer 2000(Malvern Instruments Ltd, Malvern, UK) 레이저 회절 분석기가 입자 크기 분포(PSD) 측정에 사용되었다. 샘플 준비는 분산 장치에 놓기 전에 측정 트레이 상에 샘플 1g을 부드럽게 첨가함으로써 수행되었다. 각 샘플에 대해 세 가지 측정이 수행되었고, 평균 $d[0.1]$, $d[0.2]$, $d[0.5]$, $d[0.8]$ 및 $d[0.9]$ 가 Malvern 소프트웨어에서 계산되었다. 또한 Span은 크기 분포 폭의 척도로서 계산되었다.
- [0349] 유동성 결정
- [0350] 투과성(Permeability)
- [0351] Freeman Technology FT4 분말 레오미터(Freeman Technology, Tewkesbury, UK)가 분말 베드에 걸친 압력 강하를 측정하기 위해 사용되었다. 측정은 1 내지 30 kPa 사이의 수직 응력 증가 및 2 mm/s의 일정한 기류 속도로 수행되었다. 각각의 정상 응력에서, 기류 속도가 2 mm/s에서 평형에 도달한 후, 분말 베드에서 압력 강하가 측정되었다. 적용된 수직 응력의 함수로서 분말 베드 전체의 압력 강하를 나타내는 산점도 플롯팅(scatter chart plotting)이 구성되었다. 데이터 분석은 FT4 데이터 분석 소프트웨어에서 수행되었다.
- [0352] 벽 마찰각(wall friction angle)
- [0353] 벽 마찰 시험은 FT4 분말 레오미터를 사용하여 감소하는 패턴으로 샘플에 벽 수직 응력을 적용하여 수행된다. 측정을 시작하기 전에, 블레이드를 사용하여 샘플을 컨디셔닝하고 국부적인 응력 및 과잉 공기를 제거한다. 이후, 통기된 금속 피스톤이 위에서 압력을 가하여 분말 베드를 압축한다. 끝으로, 홈 깊이 1.2 μm 의 스테인레스 강판이 있는 금속 피스톤은 마찰 저항을 측정하기 위해 회전하는 동안 분말 샘플을 압축한다. 부하는 1 kPa 내지 15 kPa에서 다양하였다. 벽 마찰 디스크의 거칠기 R_a 는 1.2 μm 이다. 30° 이상의 각도는 접착성으로 간주된다. 15° 보다 훨씬 낮은 각도는 롤러 압축 동안 그림이 불충분하고 정제 압축 동안 압축 성질이 불량하고, 상당한 과잉 윤활과 관련된 경우 용해 문제가 발생할 수 있다.
- [0354] 질량 유량
- [0355] 질량 유량은 Erweka GTB 유량 시험기로 측정되었다. 유량 시험기는 특정 기간(s) 동안 호퍼에서 배출되는 분말(g)의 사전 규정된 양을 측정한다(Erweka GmbH, Heusenstamm, Germany). 10 mm의 오리피스가 사용되었다. 시험 시간은 교반기 설정이 2인 상태에서 10초로 설정되었다. 전형적으로 정제 압축 동안 적절한 다이 충전을 위해 5 g/s 이상의 값이 필요하다.
- [0356] 약물 제품 특징화
- [0357] 압축 성질
- [0358] 압축 성질은 Erweka MultiCheck Turbo 3을 사용하여 결정되었다.
- [0359] 용해
- [0360] 용해는 모든 배치에 대해 초기에 결정되었지만, 표 9에 따라 안정성 저장 동등안 결정되었다.
- [0361] 분해
- [0362] 분석 및 유기 불순물은 모든 배치에 대해 초기에 결정되었지만, 표 9에 따라 안정성 저장 분해 동안 결정되었다.
- [0363] 결과
- [0364] 다이형 롤은 매끄러운 표면을 가졌지만, 초기에 롤러 압축기는 톱니 모양의 표면을 가진 편치형 롤로 설정되었다. 매끄러운 롤에 대한 그림은 불충분하였고, 이에 따라 롤러 압축이 작동하지 않았다. 이후, 매끄러운 편치형 롤이 톱니 모양의 표면으로 변경되었고, 전체 실험 설계가 이 설정으로 완료되었다. 처음 두 실험은 다시 실행되었지만, 여기서는 N5 및 N8로 지칭되었다.
- [0365] 롤러 압축 특징화
- [0366] 롤러 압축 공정은 각 배치에 대한 엔벨로프 밀도(ED)를 결정한 후, 리본의 상대 밀도(RD)를 계산하여 연구되었다.
- [0367] 분말 및 과립 벌크 밀도(각각 PDB 및 GBD)는 공정을 확장할 때 충전 부피를 이해하기 위해 결정되었다. 그러나, 밀도 증가 값(DI)은 또한 롤러 압축 유닛 작동동안 물질의 치밀화를 측정하는 척도로서 계산되었다. 배치 N1은 매우 작은 치밀화로서 두드러진 반면, N6은 벌크 밀도가 75% 증가하였다. N11은 다른 두 중심점에 비해 명확한

특이치이다.

[0368] 끝으로, 롤러 압축 유닛 작동 후 남아 있는 미세분의 양이 결정되었다. 배치간 미세분의 차이는 관련 척도인 것으로 여겨지지만, 측면 시일(seal) 마모로 인해 이 연구에 사용된 소규모 장비에서 전체 미세분 수준은 더 크다.

[0369] 유동성 결정

[0370] 최종 블렌드의 유동성은 세 가지 다른 방법론을 사용하여 분석되었다(표 11). 투과성은 최종 블렌드의 응집 특성의 척도인 반면 벽 마찰각은 블렌드의 접착성을 결정한다. 끝으로, 질량 유량은 블렌드 유동성의 직접적인 척도이다.

표 11. 최종 블렌드에 대한 유동성			
실험명	질량 유량 [g/s]	벽 마찰각 [°]	투과성@ 50 kPa x10 ⁹ [cm ²]
N1	14.8	25.1	90
N2	9.5	ND	14
N3	9.8	ND	115
N4	4.0	30.2	17
N5	10.4	ND	84
N6	4.0	29.7	14
N7	14.6	23.8	78
N8	9.5	ND	10
N9	11.9	ND	39
N10	12.5	28.7	40
N11	5.5	ND	35
ND: 결정되지 않음			

[0371]

[0372] 약물 제품 특징화

[0373] 가장 관련성이 높은 물리적 정제 특성이 표 12에 기재된다. CPnorm은 2.0 MPa의 인장 강도를 갖는 정제를 생산하는 데 필요한 압축 압력의 근사치이다. 질량 변동성은 10개의 정제 중량에 대한 상대 표준 편차이다. 표 12의 데이터에서 알 수 있듯이, 모든 배치의 질량 변동성은 1.0% 이하이다.

표 12. 모든 배치의 물리적 정제 특성.		
실험명	CPnorm [MPa]	Mvar [% RSD]
N1	126	0.54
N2	136	1.03
N3	295	0.77
N4	N/A	N/A
N5	172	0.41
N6	202	0.86
N7	121	0.49
N8	188	0.79
N9	163	0.71
N10	161	0.33
N11	150	0.90
배치 N4는 정제로 압출될 수 없었음.		

[0374]

[0375] 모든 배치에 대한 용해 데이터가 표 13에 열거되어 있다. 모든 배치는 15분 이내에 85% 용해되고, N1을 제외한 모든 배치의 경우, 모든 화합물 A는 10분 이내에 방출된다.

표 13. 화합물 A 용해 결과[용해된 화합물 A %]										
시간 [분]	N1	N2	N3	N5	N6	N7	N8	N9	N10	N11
5	69	89	89	106	92	99	90	119	130	134
10	85	94	99	109	96	101	96	129	136	139
15	93	95	101	109	97	102	97	132	136	139
20	97	95	101	109	97	102	97	133	136	139
25	99	95	101	109	97	102	97	134	136	139
30	101	95	101	109	97	102	97	134	136	139
45	103	96	101	109	98	102	98	135	137	139
60	103	96	101	109	98	102	98	135	137	139
75	103	96	102	109	98	102	98	136	137	140
90	104	97	102	110	98	102	98	136	137	140
105	104	97	102	110	98	102	98	136	137	140
120	104	97	102	110	99	102	98	137	138	140
135	104	98	102	110	99	102	99	138	138	140
150	104	98	102	110	99	102	99	138	138	140

[0376]

[0377]

6개의 선택된 배치가 안정성 저장소에 넣어져 용해에 대해 분석되었다. N1만 1개월 후 다양한 저장 조건에 의해 영향을 받았다(표 14, 표 15 및 표 16 참조).

표 14. 1 개월 후 10 분 시점에서의 용해 안정성 결과.					
실험명	초기	25/60 개방	40/75 폐쇄	40/75 개방	50/XX 폐쇄
N1	85	66	71	75	67
N2	94	96	95	94	97
N5	109	108	110	110	108
N6	96	97	96	97	97
N8	96	96	96	96	97
N10	97	93	94	96	98

[0378]

표 15. 1 개월 후 30 분 시점에서의 용해 안정성 결과.					
실험명	초기	25/60 개방	40/75 폐쇄	40/75 개방	50/XX 개방
N1	101	94	96	97	92
N2	95	97	96	95	97
N5	109	109	110	110	109
N6	97	98	97	97	98
N8	97	97	97	96	98
N10	97	96	97	96	98

[0379]

표 16. 1 개월 후 150 분 시점에서의 용해 안정성 결과.					
실험명	초기	25/60 개방	40/75 폐쇄	40/75 개방	50/XX 개방
N1	104	103	102	103	104
N2	98	98	98	98	99
N5	110	109	110	111	109
N6	99	100	100	100	99
N8	99	99	100	99	99
N10	99	98	99	98	99

[0380]

[0381]

1개월 안정성 저장에서 얻은 유기 불순물 데이터도 다양한 조건에서 수집되었다. 5/XX와 25/60에서의 저장 사이에 큰 차이가 발견되지 않았으며 전체적으로 낮은 약물 부하로 인해 분해가 증가하였다. 분해는 40/75 및 50/XX 모두에서 현저하였다.

[0382]

최종 약물 제품에 대한 처리 경로의 영향을 더 잘 이해하기 위해 제조 공정의 각 단계에 대한 SEM 이미지를 캡처하였다. 도 5는 SEM 이미지를 사용하여 캡처한 제조 공정의 단계를 보여준다. 제조 공정의 각 단계로부터 선택한 SEM 이미지가 도 6에 보여진다. 여기에 제시된 결과 및 여러 단계의 물질 이미지를 기반으로 밀링된 블렌드 및 활택제 블렌드 단계가 이점을 거의 제공하지 않는다는 결론이 도출되었고, 이들이 제조 경로에서 배제되

면 상업용 약물 제품 구현을 고려할 때 약물 제품의 제조 가능성 측면을 향상시킬 것이다.

[0383] 모든 배치의 최종 블렌드에 대한 입자 크기 분포(PSD)는 도 7에서 보여진다. 모든 분포는 3봉이다. 10 μm 미만의 폭이 하나 있는데, 이는 압축되지 않은 API와 관련이 있을 가능성이 높다. 가장 눈에 띄는 피크는 100 μm 가 조금 넘으며, 이는 압축되지 않은 물질과 관련이 있다. 마지막 피크는 최종 블렌드의 과립 양과 관련이 있다.

[0384] 용해는 여전히 빠른 용해를 보인 N1을 제외한 모든 시험 배치에 대해 즉각적이었다. 약물 방출은 배치 N1을 제외하고는 저장 중에 크게 영향을 받지 않았으며, 이는 1개월 저장 후에는 용해가 현저히 감소함을 나타냈다. 그러나, 각 조건에서, 약 85% 용해는 20분 이내에 도달하였다.

[0385] 통계적 평가

[0386] 모든 결과는 실험 설계의 인자와 관련된 각 반응에 대한 모델을 구축하기 위해 다중 선형 회귀를 사용하여 평가되었다. 앞서 언급한 바와 같이, 배치 N11은 다른 두 중심점 N9 및 N10에 비해 특이치이다. 임의의 관련 모델을 구성하기 위해, N11의 결과는 모든 모델에서 제외되어야 하였다. 대부분의 인자가 낮은 수준의 극단 코너인 N1은 PSD 모델 뿐만 아니라 과립 밀도와 같은 PSD 모델과 관련된 것들에서 제외되어야 하였다. 끝으로, 배치 N4는 그러한 배치에서 정제를 생산할 수 없었기 때문에 최종 약물 제품의 모든 모델에서 제외되어야 하였다.

[0387] 표 17에는 가장 관련성이 높은 모델이 요약되어 있다. 상관 계수 R2는 데이터가 모델에 얼마나 잘 맞는 지에 대한 설명이다. 상호 상관 계수 Q2는 모델의 예측 분말에 대한 설명이다. 포지티브 및 네거티브 컬럼에는 모델에 유의하거나 거의 유의한 인자가 중요도 순으로 나열된다. 예를 들어, 분말 밀도의 경우 DCPD는 분말 밀도 증가에 가장 영향을 미치는 인자이다. 화합물 A의 양은 모델에 부정적인 영향을 미치며, 이는 제형에서 화합물 A의 양이 증가하면 분말 벌크 밀도가 감소할 것임을 의미한다.

표 17. 모델 통계 요약					
반응	R2	Q2	포지티브	네거티브	예외
분말 밀도	0.991	0.915	DCPD, SiO ₂ , NaSG	API	N11
상대 밀도	0.681	0.418	API, GlyBeh		N1, N11
과립 밀도	0.779	0.598	GlyBeh, SiO ₂		N1, N11
밀도 증가	0.987	0.953	API, GlyBeh	DCPD	N1, N11
D[0.5]	0.923	0.311	GlyBeh, SiO ₂ , RP	DCPD	N1, N11
폭(Span)	0.958	0.510	GlyBeh, RP	APIP, DCPD, NaSG	N1, N11
질량 유량	0.891	0.795	SiO ₂	API	N11
투과성	0.905	0.826		API	N11
CPnorm	0.820	0.268	DCPD, GlyBeh	SiO ₂	N4, N11
분해 1 m 40/75 개방	0.996	0.959	API, NaSG	GlyBeh	N3, N4, N7, N11
분해 1 m 40/75 폐쇄	0.996	0.969	API, NaSG	GlyBeh	N3, N4, N7, N11
RRT 0.68 1 m	0.848	0.405	SiO ₂	API	N4, N6, N9, N11
RRT 1.38 1 m	0.827	0.718		API	N4, N6, N9, N11
총 분해	0.878	0.535	SiO ₂	API	N4, N6, N9, N11
분해 @ 25/60	0.860	0.698		API	N4, N6, N9, N11
분해 @ 40/75	0.945	0.591	SiO ₂	API, NaSG	N4, N6, N9, N11

[0388]

[0389] 봉해제의 양이 증가하면 용해가 개선되었다. 다소 낮은 약물 방출 프로파일을 보인 유일한 배치는 최소 봉해제 수준에서의 한 배치였기 때문에 그보다 위의 봉해제의 양은 충분해야 한다. 또한, API의 양이 증가하면 전체 용해에 도움이 되었지만, 유효제 증가는 용해에 해로운 영향을 미쳤다. 또한, 약물 부하는 유효성을 감소시켰지만 용해에 긍정적인 영향을 미쳤다.

[0390] 약물 제품의 분해와 관련하여, SiO₂는 일부 피크의 분해를 증가시키는 반면, 예상대로 약물 부하의 감소가 또한 전체 분해를 증가시켰다(도 8 참조).

[0391] 부형제 수준 선택

[0392] DCPD는 일부 반응에 약간의 부정적인 영향을 미쳤지만, 제형의 변형률 민감도를 제어하는 데 필요하므로, DCPD를 20%의 중심점 수준으로 유지하는 것으로 결론지었다. NaSG는 약물 방출에 유익했고 중심점 수준은 15분 내에 완전한 용해를 보장하기에 충분하였다. 윤활제 글리세릴 베헤네이트는 압축 특성 및 용해에 부정적인 영향을 주었지만 롤러 압축에는 긍정적인 영향을 미쳤다.

[0393] 가장 영향력 있는 부형제는 이산화규소였다. 이 연구에서는, 수화된 이산화규소(Syloid 244FP)가 사용되었다. 본원에서의 결과에 기초하면, SiO₂는 분해에 부정적인 영향을 미친다. 그러나, SiO₂는 제형의 유동성 및 압축 성질을 개선시켰다. 가장 낮은 약물 부하에서는 SiO₂가 제형에 포함되지 않는 것이 제한되지만, 약물 부하가 증가하면 SiO₂ 수준도 증가한다.

[0394] **실시예 4 - 윤활제 스크린**

[0395] 다른 윤활제 및 양이 조사되었다. 세 가지 윤활제를 조사하였으며 이들은 글리세릴 베헤네이트(GlyBeh), 마그네슘 스테아레이트(MgSt) 및 스테아르산(StAc)이었다. 정제는 직접 압축하거나 건식 과립화 공정을 사용하여 생산되었다. 직접 압축된 저용량 정제의 유기 불순물을 분석한 후, StAc는 그 제형이 다른 두 가지보다 약간 더 나쁜 분해 프로파일을 보였기 때문에 연구에서 제외되었다.

[0396] 세 가지 다른 윤활제(GlyBeh, MgSt 및 StAc)가 조사되고, 세 가지 다른 용량 강도(5, 25 및 65mg)로 정제가 생산되었다. 저용량 정제는 세 가지 다른 조건, 즉, 40°C/75 RH(폐쇄), 50°C(개방) 및 50°C/75 RH(개방)에서 저장되었다. 이후, 두 가지 윤활제(GlyBeh 및 MgSt)가 선택되었고 두 가지 다른 용량 강도(5 및 45mg)로 생산되었다. 끝으로, 최종 윤활제인 GlyBeh가 포함된 정제는 세 가지 다른 용량 강도(4.8, 24 및 43mg)로 제조되었다. 최종 제형은 1.3% 내지 11.4%의 약물 부하를 가졌으며, 이는 순도를 고려할 때 1.2% 내지 10.7%에 해당한다. 정제의 안정성이 조사되었고, 5가지 조건, 즉 -20°C, 25°C/60 RH, 30°C/75 RH, 40°C/75 RH 및 50°C에서 저장되었다.

[0397] 이 연구에서 사용된 물질은 표 19에 제공되어 있다.

표 19. 실시예 4에 사용된 물질.			
명칭	약어	공급업체	등급
화합물 A	API	AstraZeneca	C628/1 ^a , C628/2 ^b , C610/2 ^c
미정질 셀룰로스	MCC	FMC BioPolymer	Avicel PH-102
이염기성 인산칼슘 이수화물	DCPD	JRS Pharma	Emcompress
소듐 전분 글리콜레이트	NaSG	JRS Pharma	Explotab
이산화규소	SiO ₂	Grace	Siloid 944 FP
글리세릴 베헤네이트	GlyBeh	Gattefossé	Compritol 888 ATO
스테아르산	StAc	Peter Greven	Ligamed SA-1-V
코팅 프리- 믹스 ^d	Coat	Ashland	Aquarius Prime Brown BAP 312542
^a 제 1 윤활 시험; ^b 제 2 윤활 시험; ^c 제 3 윤활 시험; ^d 프리-믹스는 하이프로멜로스, 폴리에틸렌 글리콜, 이산화티타늄 및 적색 산화철, 황색 산화철 및 흑색 산화철을 포함함			

[0398]

[0399] **장비 및 설정**

[0400] 롤러 압축(RC)을 사용하여 정제가 제조되었다. 그러나, 제1 윤활 시험에서는 5 mg 1% IG GlyBeh 제형을 제외하고 제형은 직접 압축되었다. 다른 모든 배치는 RC를 사용하여 생산되었다. RC에 의해 제조된 제형에 사용된 약학적 단위 작업은 블렌딩, 공동 밀링, 블렌딩, 롤러 압축, 밀링, 최종 블렌딩 및 압축이었고, 직접 압축에 의해 생성된 정제의 경우, 제조 단계는 블렌딩, 공동 밀링, 최종 블렌딩 및 압축이었다. 지지 안정성 시험에서 정제

는 또한 막-코팅되었다. 모든 장비와 설정은 표 20에 열거되어 있다.

표 20. 실시예 4 연구에서 사용된 장비 및 설정		
공정	장비	설정
블렌딩	Turbula T2C	2L 용기 크기, 30 rpm, 10 + 5 ^a 또는 10 ^b 분
공동-밀링	Quadro Comil U5	등근 개구가 있는 813 μ m 스크린, 1500 rpm
롤러 압축	Vector TFC-Labo	유효 롤 폭 14 mm, 톱니 모양의 요철 롤, 롤 속도 3 rpm, 이송 나사 속도 21-24 rpm, 롤 압력 5-6 MPa
밀링	Vector TFC-Labo	밀 속도 143 rpm, 스크린 크기 1.29 mm
최종 블렌딩	Turbula T2C	2L 용기 크기, 30 rpm, 10 min
압축	Korsch EK0 ^a	틀링 10 mm 원형, 목표 정제 중량 400mg
	Korsch XL 100 ^b	틀링 유형 B, 중력 공급기, 틀링 10mm 원형, 2 개 또는 5 개의 펀치, 압축 속도 20 rpm, 충전 캠 4-10 또는 8-14, 목표 정제 중량 400 mg
코팅	Vector LDCS	팬 속도 25 rpm, 팬 크기 0.5 L, 공기 흐름 60 m ³ /h, 출구 공기 온도 40°C, 목표 중량 증가 비율 3%
^a 제 1 윤활 시험; ^b 제 2 윤활 시험		

[0401]

[0402]

블렌딩 I

[0403]

제1 혼합 단계 API에서, MCC, DCPD, NaSG 및 SiO₂(존재하는 경우)는 30 rpm에서 10분 동안 2L 용기에서 혼합되었다.

[0404]

공동-밀링

[0405]

분말 블렌드는 밀링되어 블렌드에서 이산화규소를 더 잘 분배하여 후속 장치 작업에 충분한 흐름을 보장하였다. 1차 입자가 손상되지 않았는 지 확인하기 위해 813 μ m의 스크린이 사용되었고, 물질에 가해지는 에너지를 낮게 유지하기 위해 1500 rpm의 속도가 사용되었다. 공동-밀링 단계 이후에 성분에 대한 물리적 변화는 발견되지 않았다.

[0406]

블렌딩 II

[0407]

제2 블렌딩 단계에서, 윤활제의 총량의 50%가 첨가되었다(제1 윤활 시험에서는 윤활제 총량의 60%가 첨가되었다). 0.5 mm 시이브를 통해 소량의 블렌드 I에 윤활제를 첨가하여 예비-블렌드가 제조되었다. 예비-블렌드가 수동으로 혼합되고, 블렌드 I에 첨가된 후, 30 rpm에서 5분(제1 윤활 시험) 또는 10분(제2 윤활 시험 및 지지 안정성) 동안 블렌딩되었다. 분석을 위해 샘플(RC 블렌드)이 회수되었다.

[0408]

롤러 압축 및 밀링

[0409]

이후, 블렌드는 표 20의 설정에 따라 롤러 압축되었다. 공정 동안 리본 샘플이 수집되었다. 리본 및 미세분은 칭량되고 밀링되었다.

[0410]

최종 블렌딩

[0411]

최종 블렌딩에서 윤활제 총량의 나머지 50%(제1 윤활 시험의 경우 40%)가 첨가되었다. 0.5 mm 시이브를 통해 소량의 과립에 윤활제를 첨가함으로써 예비-블렌드가 제조되었다. 예비-블렌드가 수동으로 혼합되고, 나머지 과립에 첨가된 후, 30 rpm에서 10분 동안 블렌딩되었다. 분석을 위해 최종 블렌드의 샘플이 회수되었다.

[0412]

압축

[0413]

정제 중량은 모든 배치에 대해 400 mg이었다. 제1 윤활 시험은 Korsch EK0으로 압축되었고 다른 두 시험은

Korsch XL-100으로 압축되었다. 압축 프로파일은 다른 압축력(낮음, 중간 및 높음)에서 정제를 제2 윤활 시험에서 압축하여 조사되었다. 각 압축력에서 정제의 두께 및 파단력이 측정되어 IPC와 압축력 간의 관계를 확립하였다. 나머지 물질은 인장 강도가 2 MPa인 정제로 압축되었으며, 이는 제1 윤활 시험 및 지지 안정성으로부터의 모든 물질에 대해 마찬가지였다.

[0414] 막 코팅

[0415] 지지 안정성 시험으로부터의 정제는 표 20의 설정에 따라 Vector LDCS를 사용하여 Ashland 프리믹스로 코팅되었다. 프리믹스는 정제수 중 10-15% 고체 현탁액으로서 적용되었다. 첨가된 양은 정제당 약 4.8 mg/cm^2 중량 증가에 해당한다.

[0416] 분석 및 대응

[0417] 유동 함수 계수(Flow function coefficient) 및 벽 마찰각

[0418] 블렌딩 II 후 회수된 분말 블렌드는 숄츠 고리 전단(Schulze Ring Shear) 시험기를 사용하여 유동 함수 계수(ffc) 및 벽 마찰각에 대해 분석되었다. 사용된 설정은 표 21에 제시되어 있으며, 시험은 지지 안정성 시험의 블렌드에 대해 한번 수행되고, 다른 시험에 대해 두번 수행되었다. 유동 함수 계수는 Jenike에 따라 분류되었다(표 22에서 알 수 있는 바와 같이, 고체의 저장 및 흐름)

표 21. 숄츠 고리 전단 시험기(Schulze ring shear tester)에 대한 설정		
	유동 함수 계수	벽 마찰각
셀	셀 부피: 31.37 cm³	벽 마찰 셀
제어 화일	4000 Pa PreShear.ctf	4000 Pa PreShear wall test.ctw
전단전 부하 (Pa)	4000	4000
전단시 부하 (Pa)	1000	4000
	1400	3200
	2000	2400
	2600	1200
	1000	800
		400
벽 마찰 샘플	0.02 또는 0.85 Ra ^a	
배킹 디스크	10	
^a 지지 안정성 시험에 사용된 Ra 0.85, 다른 제형에 사용된 Ra 0.2.		

표 22. Ffc의 분류

Ffc	분류
< 1	흐르지 않음
1-2	매우 응집성
2-4	응집성
4-10	용이한 유동
> 10	자유-유동

[0421] 분말 밀도

[0422] 지지 안정성 시험에서 얻은 Blend II의 실제 밀도는 다음 설정으로 AccuPyc 1330을 사용하여 분석되었다: 20회 퍼지 및 20회 실행이 4.8 mg 제형에 사용된 것을 제외하고, 10 ml 샘플 셀, 퍼지 충전 압력 19.5 psi에서 10회 퍼지, 실행 충전 압력 19.5 psi에서 10회 실행, 평형 속도 0.02 psi/min. 두번의 반복이 실행되었다.

[0423] 리본 밀도

[0424] 리본의 엔벨로프 밀도는 GeoPyc 1360 엔벨로프 밀도 분석기를 사용하여 측정되었다. 분석은 샘플 챔버 직경 25.4 mm, 사이클 수 5, 통합력 51 N 및 변환 계수 $0.5153 \text{ cm}^3/\text{mm}$ 의 설정을 사용하여 이중으로 수행되었다.

[0425] 정제 성질

[0426] 제2 윤활 시험 및 지지 안정성 시험의 정제는 Erweka Multicheck Turbo 3 정제 시험기를 사용하여 중량, 두께 및 파괴력에 대해 분석되었다(제2 윤활 시험의 정제의 경우 $n = 10$, 지지 안정성의 정제의 경우 $n = 20$). 생성된 데이터는 중량 변화(% RSD) 및 정제 인장 강도를 계산하는 데 사용되었다.

[0427] 유기 불순물

[0428] 제1 윤활 시험(EB15-329701, EB15-329706 및 EB15-329704)의 5 mg 정제는 0.03% TFA가 첨가된, 물:아세트 니트릴 50/50(v/v)로 이루어진 희석제에 용해된 샘플당 5개의 정제의 UPLC 구배 용리 분석에 의해 분해 생성물에 대해 조사되었다. 샘플 농도는 0.1-0.5 mg/mL였다. 크로마토그래피 컬럼은 길이가 50 mm 또는 100 mm이고, 내경이 2.1 mm였으며 Waters Acquity BEH C18 입자 $1.7 \mu\text{m}$ 로 패키징되었다. 2 개의 이동상 성분은 수 중 0.03% TFA 및 아세트니트릴 중 0.03% TFA였다. 선형 구배 용리 및 등용매 용리의 조합이 적용되었으며 총 분석 시간은 18분이었다. 샘플 불순물 프로파일은 227nm에서 UV 검출로 이어졌다.

[0429] 용해

[0430] 제1 윤활 시험(EB15-329701, EB15-329706, EB15-329704, EB15-329703 및 EB15-329707)의 용량 강도가 5 및 65 mg인 정제는 용해에 대해 분석되었다. 용해 시험은 3개의 정제를 사용하여 50 rpm의 회전 속도로 USP 장치 2를 사용하여 37°C의 HCl 0.1M에서 수행되었다. 샘플은 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75, 90, 105 및 120분에 제거되었다. 시험 종료시, 무한대 시점으로서 회전 속도가 200 rpm으로 증가되었고, 135분 및 150분에서의 추가 측정이 수행되었다. 사용된 설정에 대한 추가 정보는 표 23에 표시된다.

표 23. 용해 파라미터	
파라미터	설정
기기	자동 용해 워크 스테이션, 다중투여 G3
중간 부피(mL)	1000
광학 경로 길이(mm)	10
정량 파장(nm)	226 nm (5 mg), 277 nm (65 mg)
배경 보정 파장(nm)	350 nm
샘플링 필터	Millipore 자동화 호환 25mm 주사기 필터, APFB 0.1um 필터 (유리 섬유 프리-필터)
샘플링 부피(mL)	20 (용기로 재순환 됨)

[0431]

[0432] 제1 윤활 시험(EB15-329701, EB15-329706 및 EB15-329704)에서 5 mg 제형의 롤러 압축은 분말이 물을 잡지 않고 견고한 리본을 형성할 수 없기 때문에 작동하지 않았다. 이는 제형의 과도한 윤활을 나타내며, 이는 또한 벽 마찰각을 나타낸다. 롤러 압축 문제로 인해 모든 5 mg 제형이 직접 압축되고, 생성된 정제가 안정성 저하에 대해 분석되었다. 유기 불순물의 결과는, StAc는 분해 생성물과 관련하여 최악의 선택인 반면, GlyBeh가 최상의 프로파일을 가졌고, MgSt가 가까이 뒤따르는 것을 나타내었다.

[0433] 저용량 제형의 유기 불순물을 분석한 후, StAc는 연구에서 제외되었으며 GlyBeh 및 MgSt로 높은 약물 부하 제형 (65 mg)이 생산되었다. 이러한 배치의 롤러 압축은 다소 잘 작동하였다. MgSt를 함유하는 제형에는 어려움이 없었으나 GlyBeh를 함유하는 제형의 경우, 윤활 상태(WFA=28°)를 나타내는 물을 덮는 분말에 문제가 있었다. RC 공정이 중단되어야 했고, 공정 중에 물이 세정되어야 했다.

[0434] 모든 배치의 용해 프로파일은 GlyBeh가 가장 빠른 용해 프로파일을 보였고 MgSt 및 StAc가 뒤따랐다.

[0435] 처음 5 mg 제형이 과도하게 윤활되었으므로 새로운 5 mg 제형은 윤활제 및 활택제없이 생산되었다. 이 제형의 롤러 압축은 작동하지 않았고, 물은 윤활 상태에서 빼겨거리는 소리를 냈다. 1%의 과립내 GlyBeh가 첨가되었고, 롤러 압축은 잘 진행되었다(EB16-257401). 그러나, 리본이 너무 얇아서(상대 밀도<0.5) 윤활제의 양 및 롤러 압축기의 다른 공정 파라미터에 대한 추가 실험이 조사되어야 한다.

[0436] 제2 윤활 시험에서는 GlyBeh 및 MgSt가 윤활제로 사용되었으며 용량 강도가 5 및 45 mg인 제형이 생산되었다.

45 mg GlyBeh 제형을 제외하고 이러한 배치의 물러 압축은 잘 진행되었다. 분말은 물에 대해 오리피스에서 플러그를 형성하여, RC 공정을 중단하고 갈때기 및 물이 세정되어야 했다. 피더(feeder) 나사 속도를 24 rpm에서 21 rpm으로 낮추고 소량의 물질만 첨가한 경우, RC 공정이 만족스러운 방식으로 진행되었다. 정제 특성화 데이터는, MgSt를 함유하는 정제가 GlyBeh를 함유하는 정제에 비해 인장 강도가 낮음을 나타내었다. 따라서, GlyBeh는 제조 과정 동안의 경험 및 GlyBeh가 MgSt에 비해 더 나은 용해 프로파일 및 정제 인장 강도를 갖는다는 사실을 바탕으로 하여 최종 유효제로 선택되었다.

[0437] 지지 안정성

[0438] 3개월 저장 후의 분해, 용해 및 유기 불순물에 대해 논의된다. 분해 분석은 Erweka ZT32(n = 3, MilliQ 수, 37 °C, 디스크 없음)를 사용하여 수행되었다.

[0439] 결과

[0440] 리본 밀도 및 분말 밀도

[0441] 평균 리본 밀도 및 분말 밀도의 결과가 표 24에 제시되어 있다.

표 24. 리본 밀도 및 분말 밀도				
시험	샘플	배치 ID	분말 밀도 [g/mL]	리본 밀도 [g/mL]
제1 유효 시험	유효제 없이 5 mg	NA	NT	1.14
	5 mg 1% GlyBeh	EB16-257401	NT	0.82
	65 mg MgSt	EB15-329707	NT	1.09 ^a
제2 유효 시험	5 mg GlyBeh	EB16-024901	NT	0.92
	45 mg GlyBeh	EB16-024903	NT	0.94
	5 mg MgSt	EB16-024902	NT	1.05 ^a
	45 mg MgSt	EB16-024904	NT	1.07 ^a
지지 안정성	4.8 mg GlyBeh	EB16-029123	1.73	1.02
	24 mg GlyBeh	EB16-029130	1.70	0.96
	43 mg GlyBeh	EB16-029134	1.67	1.14
NT 시험되지 않음; ^a 1회 측정				

[0442]

[0443] 유동 함수 계수 및 벽 마찰각

[0444] 블렌드 II의 유동 함수 계수 및 벽 마찰각의 결과는 표 25에 제시되어 있다. Jenike의 분류 시스템에 따르면, 모든 블렌드 II는 용이한-흐름(ffc 4-10) 또는 자유-흐름(ffc > 10)으로 분류된다.

표 25. 유동 함수 계수 및 벽 마찰각의 결과				
시험	샘플	배치 ID	유동 함수 계수	벽 마찰각 [°]
제1 유효 시험	유효제 없이 5 mg	EB15-329701	15.5	13.9 ^a
	5 mg 1% GlyBeh	EB16-257401	NT	20.6 ^a
	유효제 없이 5 mg	NA	NT	18.6 ^a
	25 mg GlyBeh	EB15-329702	8.36	17.3 ^a
	65 mg GlyBeh	EB15-329703	6.83	27.9 ^a
	5 mg MgSt	EB15-329706	23.6	11.7 ^a
	65 mg MgSt	EB15-329707	7.25	19.1 ^a
	5 mg StAc	EB15-329704	21.4	14.2 ^a
	65 mg StAc	EB15-329705	7.95	21.5 ^a
제2 유효 시험	5 mg GlyBeh	EB16-024901	NT	11.2 ^a
	5 mg MgSt	EB16-024902	NT	10.9 ^a
지지 안정성	4.8 mg GlyBeh	EB16-029123	16.0	27.7 ^b
	24 mg GlyBeh	EB16-029130	14.1	28.1 ^b
	43 mg GlyBeh	EB16-029134	10.6	31.1 ^b
NT 시험되지 않음; ^a Ra 0.2; ^b Ra 0.85				

[0445]

[0446] 정제 특성화

[0447] 정제 성질의 결과가 표 26에 평균으로서 요약되어 있다. 도 9에는 제2 윤활 시험에서 얻은 정제의 압축 압력 및 인장 강도의 플롯이 제시되어 있다.

[0448] 제2 윤활 시험에서 정제의 평균 정제 중량은 높았다. 지지 안정성 시험의 평균 정제 중량은 명목에 가깝고 정제 중량 변화(% RSD)는 24 및 43 mg 정제에서 낮았지만(0.6-1.1%), 저용량에서는 높았다(3.6%). 지지 안정성 시험에서 정제의 압축과 관련하여, 모든 배치는 흐름이 양호하였지만 편차 분리 및 충전 깊이 조정에 민감하였다.

표 26. 정제 성질								
시험	샘플	배치 ID	압축력[kN]	정규화된 압축 압력[MPa]	인장 강도 [MPa]	정제 중량[mg]	%RSD 정제 중량	정제 높이 [mm]
제2 윤활 시험	5 mg GlyBeh	EB16- 024901	8.7	133	1.71	397.2	3.14	4.56
	5 mg GlyBeh	EB16- 024901	12.9	127	2.66	417.7	1.43	4.60
	5 mg GlyBeh	EB16- 024901	24.9	179	3.66	416.2	1.38	4.45
	5 mg GlyBeh	EB16- 024901	30.4	190	4.21	418.2	1.34	4.36
	45 mg GlyBeh	EB16- 024903	8.7	106	2.15	415.7	1.23	4.72
	45 mg GlyBeh	EB16- 024903	20.7	278	1.95	420.3	1.84	5.01
	45 mg GlyBeh	EB16- 024903	38.5	245	4.13	416.5	1.27	4.35
	5 mg MgSt	EB16- 024902	9.1	169	1.41	420.0	1.36	4.85
	5 mg MgSt	EB16- 024902	12.1	188	1.69	420.7	1.83	4.81
	5 mg MgSt	EB16- 024902	12.5	164	2.00	416.3	1.41	4.63
	5 mg MgSt	EB16- 024902	14.2	161	2.31	413.5	1.60	4.44
	5 mg MgSt	EB16- 024902	14.7	176	2.19	422.3	1.71	4.69
	45 mg MgSt	EB16- 024904	17.5	227	2.02	424.7	4.70	4.50
	45 mg MgSt	EB16- 024904	29.8	302	2.59	425.4	3.41	4.36
지지 안정성	4.8 mg GlyBeh	EB16- 029123	10.0	111	2.37	396.2	3.61	4.39
	24 mg GlyBeh	EB16- 029130	12.0	128	2.45	398.5	0.63	4.42
	43 mg GlyBeh	EB16- 029134	12.0	137	2.29	403.5	1.06	4.42

[0449]

[0450] 유기 불순물

[0451] 1개월 동안 40℃/75(폐쇄), 50℃(개방) 및 50℃/75(개방)에서 저장된 제1 윤활 시험(EB15-329701, EB15-329706 및 EB15-329704)에서 세 가지 다른 윤활제 GlyBeh, StAc 및 MgSt를 사용한 5 mg 정제의 분해 생성물 프로파일이 분석되었다. 윤활제로서 GlyBeh를 함유한 정제는 또한 상기에서 언급된 환경에서 3개월 저장 후 유기 불순물에 대해 분석되었다.

[0452] 시간 0에서 유기 불순물은 API의 불순물 프로파일에 해당하는 세 가지 5 mg 정제 유형 모두에서 0.7%였다. 따라서, 약물 제품 제조 공정은 분해 생성물을 증가시키지 않았다.

[0453] 40℃/75% RH(폐쇄)에서 1개월 동안 저장으로 총 유기 불순물은 0.9%(GlyBeh), 1.0%(StAc) 및 1.1%(MgSt)가 되었다. API의 기여도를 차감하는 경우, 유기 불순물 수준의 증가는 0.2%(GlyBeh), 0.3%(StAc) 및 0.4%(MgSt)였다.

[0454] 50℃(개방)에서 1개월 동안 저장으로 총 유기 불순물은 2.8%(GlyBeh), 6.7%(StAc) 및 3.0%(MgSt)가 되었다. API의 기여도를 차감하는 경우, 유기 불순물 수준의 증가는 2.1%(GlyBeh), 6.0%(StAc) 및 2.3%(MgSt)였다. 불

순물의 증가는 주로 화합물 A 피크에 가까운 피크로 구성되었다. 불순물 AZ13701214는 세 가지 정제 모두에서 약 0.1% 증가한 반면, 7.7분에 용리되는 두 개의 부분 입체 이성질체는 StAc 정제에서 크게 증가하였다.

[0455] 50℃/75% RH(개방)에서 1개월 동안 저장으로 총 유기 불순물 수준은 4.8%(GlyBeh), 5.0%(StAc) 및 4.5%(MgSt)가 되었다. 물질의 기여도를 차감하는 경우, 유기 불순물 수준의 증가는 4.1%(GlyBeh), 4.3%(StAc) 및 3.8%(MgSt)였다. 화합물 A 피크에 가까운 피크뿐만 아니라 12분에서의 느리게 용리되는 불순물 뿐만 아니라 합성 불순물 AZ13701214이 증가하였다.

[0456] 1개월 동안 세 가지 다른 조건에서 저장한 후 유기 불순물의 결과는 윤활제로서 StAc를 사용한 제형이 다른 두 제형에 비해 약간 더 나쁜 분해 프로파일을 가짐을 보여주었다.

[0457] 40℃/75%(폐쇄), 50℃(개방) 및 50℃/75% RH(폐쇄)에서 3개월 저장 후 윤활제(EB15-329701)로 GlyBeh를 사용하는 5 mg 정제의 분해 생성물이 또한 분석되었다. 40℃/75% RH(폐쇄)에서 3개월 저장 후 총 불순물 양은 시간 0에서 0.7 면적%에서 1.4면적%(0.7 면적%(시간 0)-0.9 면적%(1개월)-1.4 면적%(3개월))로 증가하였다. 3개월 후, RRT 0.79에서 AZ13701214는 0.3 면적%에서 0.5 면적%로 증가하였다. RRT 1.31에서 포름아미드/부분 입체 이성질체 AZ13785488 중 하나는 동일한 조건에서 0.2 면적%에서 0.3 면적%로 약간 증가하였다.

[0458] 50℃(개방)에서 3개월 저장한 후, 총 불순물은 시간 0에서, 0.7 면적%에서 4.4 면적%로 증가하였다(0.7 면적%(시간 0)-2.8 면적%(1개월)-4.4 면적%(3개월)). 주로 화합물 A의 주요 피크 이후 용리되는 불순물이 증가하였다. RRT 1.05에서의 불순물은 시간 0에 <0.05 면적%에서 3개월 후 1.0 면적%로 증가하였다. RRT 1.30 및 RRT 1.31에서 포름아미드 부분 입체 이성질체 AZ13785488 및 AZ13910537은 각각 0.2 면적%에서 0.7 면적% 및 0.8 면적%로 증가하였다.

[0459] 50℃/75% RH(개방)에서 3개월 저장한 후 총 불순물은 시간 0에서, 0.7 면적%에서 9.9 면적%(0.7 면적%(시간 0)-4.8 면적%(1개월)-9.9 면적%(3개월))로 증가하였다. 이러한 조건 하에서, 화합물 A 주요 피크 전후 둘 모두에 용리되는 불순물의 증가가 관찰되었다. 예를 들어, RRT 0.79에서 불순물 AZ13701214는 시간 0에서, 0.3 면적%에서 3개월 후 2.5 면적%로 증가하였다. RRT 0.9 및 1.1에서 용리되는 다른 불순물은 시간 0에서, <0.05 면적%에서 3개월 저장 후 약 1.4 면적%로 증가하였다.

[0460] 227 nm에서 낮은 UV 흡광도를 갖는, AZ13701214 바로 앞 RRT 0.76에서 용리되는 합성 부산물 AZ13905472는 상이한 정제 조성 및 저장 조건에 의해 영향을 받지 않는 것으로 나타났다.

[0461] 유기 불순물의 총량은 40℃/75% RH에서 3개월 동안 밀폐 저장 후 0.5 면적% 증가하였다. 50℃에서 3개월 동안 개방 저장하면 50℃/75% RH에서 총 불순물 양이 3.7 면적% 및 9.2 면적% 증가하였다.

[0462] 용해

[0463] 제1 윤활 시험

[0464] 제1 윤활 시험에서 얻은 정제의 용해 프로파일이 도 10 및 도 11에 제시되어 있다. 도 10에서는, 초기 조건 및 1개월 동안 40℃/75%에서 저장 후 5 mg 정제(EB15-329701, EB15-329706 및 EB15-329704)로부터의 결과가 제시되어 있다. 도 11에는 초기 상태에서 65 mg 정제(EB15-329703 및 EB15-329707)의 결과가 표시된다. 용해는 두 용량 강도 모두에서 빠르며, 80%가 10분 이내에 용해된다.

[0465] 지지 안정성 - 유기 불순물

[0466] -20℃, 25℃/60, 40℃/75 및 50℃에서 1개월 및 3개월 동안 저장된 정제의 유기 불순물 분석 결과가 4.8, 24 및 43 mg에 대해 각각 표 27, 표 28 및 표 29에 제시되어 있다. 검출 가능한 모든 피크가 사양 내에 있었다.

표 27. 초기 단계 및 1개월 및 3개월 저장 후 유기 불순물 4.8mg (EB16-029123)									
4.8 mg		-20 °C	25 °C / 60% RH	40 °C / 75% RH	50 °C	-20 °C	25 °C / 60% RH	40 °C / 75% RH	50 °C
	초기	1개월	1개월	1개월	1개월	3개월	3개월	3개월	3개월
AZ13701214	< 0.05	NT	< 0.05			< 0.05	< 0.05		< 0.05
AZ14102478	ND	NT	ND	ND	0.08	ND	ND	ND	ND
AZ13785488	0.14	NT	0.15	0.20	0.36	0.13	0.13	0.24	0.14
AZ13910537	0.13	NT	0.14	0.18	0.27	0.13	0.13	0.21	0.32
총	0.95	NT	0.95	1.11	1.74	0.87	0.85	1.46	2.33

[0467]

표 28. 초기 단계 및 1 개월 및 3 개월 저장 후 유기 불순물 24 mg (EB16-029130)					
		25 °C / 60% RH	40 °C / 75% RH	25 °C / 60% RH	40 °C / 75% RH
	초기	1	1	3 개월	3 개월
AZ13701214	< 0.05	NT	0.05	< 0.05	0.13
AZ14102478	ND	NT	ND	ND	0.05
AZ13785488	0.12	NT	0.14	0.14	0.17
AZ13910537	0.11	NT	0.13	0.12	0.15
총	0.89	NT	0.96	0.81	1.16

[0468]

표 29. 초기 단계 및 1 개월 및 3 개월 저장 후 유기 불순물 43 mg (EB16-029134)									
		- 20 °C	25 °C / 60% RH	40 °C / 75% RH	50 °C	-20 °C	25 °C / 60% RH	40 °C / 75% RH	50 °C
	초기	1 개월	1 개월	1 개월	1 개월	3 개월	3 개월	3 개월	3 개월
AZ13701214	< 0.05	NT	< 0.05	0.05	0.16	< 0.05	< 0.05	0.13	0.22
AZ14102478	ND	NT	ND	ND	0.07	ND	ND	0.06	0.11
AZ13785488	0.11	NT	0.13	0.14	0.16	0.114	0.12	0.15	0.17
AZ13910537	0.11	NT	0.11	0.13	0.15	0.10	0.11	0.13	0.16
Total	0.82	NT	0.94	0.93	1.22	0.77	0.79	1.08	1.31

[0469]

[0470]

용해

[0471]

표 30에는 모든 용량 강도에 대해 초기 상태 및 -20°C, 25°C/60, 40°C/75 및 50°C에서 3개월 저장 후의 용해 결과가 제시되어 있다. 결과는 3회 측정(초기 상태의 경우 6회)의 평균으로 표시되며, 보고된 값은 15분에 읽은 시간이다. 용해는 모든 조건에서 모든 용량 강도에 대해 빠르며 15분에 모든 배치에 대해 100%에 가깝게 용해된다.

표 30. 3 개월 저장 후 용해 (라벨 클레임의 %).					
투여량[mg]	초기	-20 °C	25 °C / 60% RH	40 °C / 75% RH	50 °C
4.8	103	98	98	98	99
24	94 ^a	98	100	98	99
43	96 ^b	99	99	100	100
^a 시험이 코팅되지 않은 정제 및 변형된 방법, 1000 mL 매질 및 75 rpm 대신에 900 mL 매질 및 50 rpm를 사용하여 수행되었음. ^b 2회 측정					

[0472]

[0473]

분해

[0474]

표 31에서, 3개월 동안 5 가지 다른 조건에서 저장된 코팅된 정제의 분해 시간(들)의 결과가 최대 3개의 정제로서 제시된다. 분해 시간은 모든 배치에서 빠르며(4분 10초 이내), 약물 부하가 증가하고 온도/습도가 증가함에 따라 시간이 증가하였다.

표 31. 초기 단계 및 3 개월 저장 후 분해 시간(초).						
투여량 [mg]	초기	-20 °C	25 °C / 60% RH	30 °C / 75% RH	40 °C / 75% RH	50 °C
4.8	19 ^a	64	70	70	94	115
24	20 ^a	70	62	76	100	144
43	33 ^a	90	95	121	145	247
^a 코팅되지 않은 정제						

[0475]

[0476]

비기능성 심미적 하이프로멜로스 기반 막 코팅이 코팅제로 사용된다. 정제 크기에 관계없이 우수한 코팅 커버리지를 보장하기 위해 막 코팅의 양은 정제 표면적에 따라 달라진다. 대략 4.8 mg/cm²의 막 코팅이 약물 제품에 적용되며, 400 mg(본원에서 사용되는 10 mm 정상 오목 원형)의 정제 코어에 대해 3%, 및 300 mg(9 mm 정상 오목 원형)의 정제 코어에 대해 3.3%에 해당한다.

[0477] 3개의 제조된 지지 안정성 배치의 조성은 표 32에 보여진다.

표 32. 화합물 A 지지 안정성 배치에서의 성분			
성분	4.8 mg 제형에서의 양 [%]	24 mg 제형에서의 양 [%]	43 mg 제형에서의 양 [%]
화합물 A	1.2 ^a (1.3) ^b	6.0 ^a	10.7 ^a (11.4) ^b
미정질 셀룰로스	72.7	65.8	59.3
이염기성 인산칼슘 이수화물	20.0	19.8	19.7
소듐 전분 글리콜레이트	4.0	4.0	3.9
폴로이드성 이산화규소	0.0	0.15	0.30
글리세릴 베헤네이트	2.2	4.3	6.1
^a 약물 물질의 양이 AZD7896 유리 염기의 순도를 고려하여 조정됨.			
^b 순도를 고려하지 않은 약물 물질의 양			

[0478]

[0479] 실시예 5-예시적 조성물

[0480] 400 mg 정제의 경우, 45 mg의 화합물 A를 포함하는 투여 형태는 400 mg 정제에 대해 11.25% 약물 부하를 가질 것이고, 5 mg의 화합물 A는 400 mg 정제에 대해 1.25% 약물 부하를 가질 것이다. 가능한 최저 용량은 5 mg이므로, 동일한 400 mg 코어 중량에 대해 1.25%의 약물 부하가 요구될 것이다. 약물 제품은 약물 물질로서, 화합물 A, 희석제로서 미정질 셀룰로스 및 이염기성 인산칼슘 이수화물, 붕해제로서 소듐 전분 글리콜레이트, 활택제로서 이산화규소, 및 윤활제로서 글리세릴 베헤네이트를 함유한다. 글리세릴 베헤네이트는 과립 내 및 외 둘 모두에 첨가된다. 임상 연구를 위해 크기가 일치하는 약물 제품을 제공하기 위해, 이산화규소 및 글리세릴 베헤네이트는 약물 부하에 따라 달라져 제형의 응집성 및 접착 성질의 균형을 맞추면서 우수한 약물 제품 안정성을 유지한다. 또한, 미정질 셀룰로스의 양을 변경하여 약물 제품의 목표 중량을 얻을 뿐만 아니라 약물 물질 순도를 보장한다. 각 성분의 양이 표 33에 따라 계산된다. 정제 코어의 조성은 표 34에 제시되어 있다.

표 33. 화합물 A 제형에서의 성분	
성분	양 [%]
화합물 A	투여량[mg] / 코어 중량[mg] × 100
미정질 셀룰로스	100 - 다른 성분의 합 [%]
이염기성 인산칼슘 이수화물	20.0
소듐 전분 글리콜레이트	4.0
이산화규소	0.03 × 화합물 A [%] - 0.05 (0.00 (화합물 A ≤ 1.67%인 경우))
글리세릴 베헤네이트	0.36 × 화합물 A [%] + 1.5
코트	4.8 [mg/cm ²]

[0481]

표 34. 정제 코어의 조성물		
성분	최저 약물 부하 정제 코어에서의 양 [%]	최고 약물 부하 정제 코어에서의 양 [%]
화합물 A	1.2 ^a	11.4 ^a
미정질 셀룰로스	72.9 ^a	58.7 ^a
이염기성 인산칼슘 이수화물	20.0	20.0
소듐 전분 글리콜레이트	4.0	4.0
이산화규소	0.0	0.3
글리세릴 베헤네이트	1.9	5.6
^a 순도를 고려하여 조정됨		

[0482]

[0483] 예시적인 조성물, 예를 들어, 화합물 A의 10 mg, 25 mg 및 40 mg 조성물이 도 12 및 하기 표 35, 36, 38 및 39 및 36에 제공된다.

표 35. 예시적인 10 mg 제형		
성분	단위당 양(mg)	배치당 양(g)
정제 코어		
화합물 A	10.0 ^a	500
미정질 셀룰로스/ 셀룰로스, 미정질	210 ^a	10488
이염기성 인산칼슘 이수화물/ 인산수소칼슘 이수화물	60.0	3000
소듐 전분 글리콜레이트, 타입 A	12.0	600
이산화규소	0.15	7.5
글리세릴 베헤네이트/ 글리세릴 디베헤네이트	8.1	405
정제 코어 중량	300	15000
정제 코트		
하이프로멜로스	6.25 ^b	313 ^b
폴리에틸렌 글리콜/ 마크로겔	1.25 ^b	62.5 ^b
이산화티타늄	1.45 ^b	72.5 ^b
적색 산화제 2 철/적색 산화철	0.30 ^b	15.0 ^b
황색 산화제 2 철/ 황색 산화철	0.55 ^b	27.5 ^b
흑색 산화제 2 철/흑색 산화철	0.20 ^b	10.0 ^b
정제수/물, 정제됨	73.3 ^c	3667 ^c
코팅된 정제 중량	310	15500
^a 약물 물질의 양이 화합물 A 유리 염기의 순도를 고려하여 조정될 것임. 이후, 미정질 셀룰로스의 양이 이에 따라 동일한 정제 중량을 유지하기 위해 조정될 것임. ^b 독점 코팅 프리믹스로서, 예를 들어, Aquarius Prime BAP312542 가 정제수와 함께 10% 내지 15% 고체 현탁액으로 첨가될 수 있음. ^c 정제수는 막 코팅시 용매 / 담체 유체로 사용되고, 공정 중에 제거됨. 물의 양은 12% 고체 현탁액의 양에 해당함.		

[0484]

표 36. 예시적인 10 mg 제형		
성분	단위당 양(mg)	배치당 양(g)
정제 코어		
화합물 A	10.0 ^a	500
미정질 셀룰로스/ 셀룰로스, 미정질	204 ^a	10200
이염기성 인산칼슘 이수화물/ 인산수소칼슘 이수화물	60.0	3000
소동 전분 글리콜레이트, 타입 A	12.0	600
이산화규소	0.60	7.5
글리세릴 베헤네이트/ 글리세롤 디베헤네이트	13.5	405
정제 코어 중량	300	15000
정제 코트		
하이드로멜로스	6.25 ^b	313 ^b
폴리에틸렌 글리콜/ 마크로겔	1.25 ^b	62.5 ^b
이산화티타늄	1.45 ^b	72.5 ^b
적색 산화제 2 철/ 적색 산화철	0.30 ^b	15.0 ^b
황색 산화제 2 철/ 황색 산화철	0.55 ^b	27.5 ^b
흑색 산화제 2 철/ 흑색 산화철	0.20 ^b	10.0 ^b
정제수/물, 정제됨	73.3 ^c	3667 ^c
코팅된 정제 중량	310	15500
a 약물 물질의 양이 화합물 A 유리 염기의 순도를 고려하여 조정될 것임. 이후, 미정질 셀룰로스의 양이 이에 따라 동일한 정제 중량을 유지하기 위해 조정될 것임. b 독점 코팅 프리믹스로서, 예를 들어, Aquarius Prime BAP312542 가 정제수와 함께 10% 내지 15% 고체 현탁액으로 첨가될 수 있음. c 정제수는 막 코팅시 용매 / 담체 유체로 사용되고, 공정 중에 제거됨. 물의 양은 12% 고체 현탁액의 양에 해당함.		

[0485]

표 37. 예시적인 25 mg 제형		
성분	단위당 양(mg)	배치당 양(g)
정제 코어		
화합물 A	25.0 ^a	1250 ^a
미정질 셀룰로스/ 셀룰로스, 미정질	189 ^a	9445 ^a
이염기성 인산칼슘 이수화물/ 인산수소칼슘 이수화물	60.0	3000
소듐 전분 글리콜레이트, 타입 A	12.0	600
이산화규소	0.60	30
글리세릴 베헤네이트/ 글리세롤 디베헤네이트	13.5	675
정제 코어 중량	300	15000
정제 코트		
하이프로멜로스	6.25 ^b	313 ^b
폴리에틸렌 글리콜/ 마크로겔	1.25 ^b	62.5 ^b
이산화티타늄	1.45 ^b	72.5 ^b
적색 산화제 2 철/ 적색 산화철	0.30 ^b	15.0 ^b
황색 산화제 2 철/ 황색 산화철	0.55 ^b	27.5 ^b
흑색 산화제 2 철/ 흑색 산화철	0.20 ^b	10.0 ^b
정제수/물, 정제됨	73.3 ^c	3667 ^c
코팅된 정제 중량	310	15500
a 약물 물질의 양이 화합물 A 유리 염기의 순도를 고려하여 조정될 것임. 이후, 미정질 셀룰로스의 양이 이에 따라 동일한 정제 중량을 유지하기 위해 조정될 것임. b 독점 코팅 프리믹스로서, 예를 들어, Aquarius Prime BAP312542 가 정제수와 함께 10% 내지 15% 고체 현탁액으로 첨가될 수 있음. c 정제수는 막 코팅시 용매 / 담체 유체로 사용되고, 공정 중에 제거됨. 물의 양은 12% 고체 현탁액의 양에 해당함.		

[0486]

표 38. 예시적인 40 mg 제형		
성분	단위당 양(mg)	배치당 양(g)
정제 코어		
화합물 A	40.0 ^a	1250 ^a
미정질 셀룰로스/ 셀룰로스, 미정질	174 ^a	8700 ^a
이염기성 인산칼슘 이수화물/ 인산수소칼슘 이수화물	60.0	3000
소듐 전분 글리콜레이트, 타입 A	12.0	600
이산화규소	0.60	30
글리세릴 베헤네이트/ 글리세롤 디베헤네이트	13.5	675
정제 코어 중량	300	15000
정제 코트		
하이프로멜로스	6.25 ^b	313 ^b
폴리에틸렌 글리콜/ 마크로겔	1.25 ^b	62.5 ^b
이산화티타늄	1.45 ^b	72.5 ^b
적색 산화제 2 철/ 적색 산화철	0.30 ^b	15.0 ^b
황색 산화제 2 철/ 황색 산화철	0.55 ^b	27.5 ^b
흑색 산화제 2 철/ 흑색 산화철	0.20 ^b	10.0 ^b
정제수/물, 정제됨	73.3 ^c	3667 ^c
코팅된 정제 중량	310	15500
a 약물 물질의 양이 화합물 A 유리 염기의 순도를 고려하여 조정될 것임. 이후, 미정질 셀룰로스의 양이 이에 따라 동일한 정제 중량을 유지하기 위해 조정될 것임. b 독점 코팅 프리믹스로서, 예를 들어, Aquarius Prime BAP312542 가 정제수와 함께 10% 내지 15% 고체 현탁액으로 첨가될 수 있음. c 정제수는 막 코팅시 용매 / 담체 유체로 사용되고, 공정 중에 제거됨. 물의 양은 12% 고체 현탁액의 양에 해당함.		

[0487]

[0488]

* * * * *

[0489]

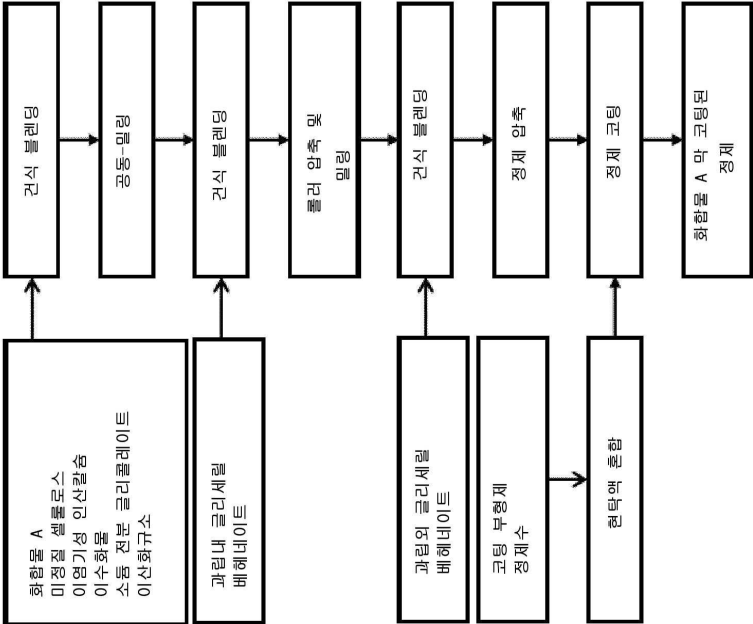
본 출원 전반에 걸쳐 인용된 모든 문서, 특허, 특허 출원, 간행물, 제품 설명 및 프로토콜은 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0490]

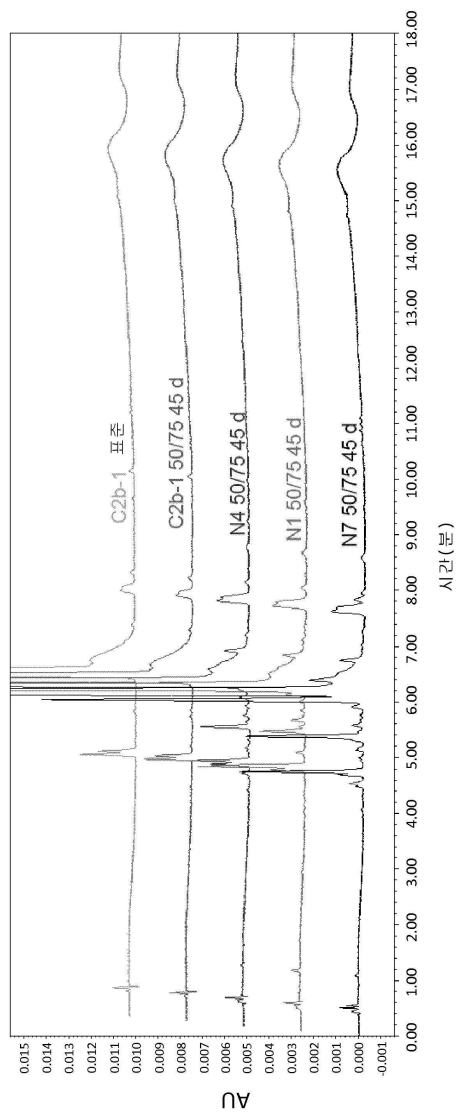
본 명세서에 예시되고 논의된 구체에는 본 발명을 만들고 사용하기 위해 발명자들에게 알려진 최선의 방법을 당업자에게 교시하기 위한 것일 뿐이다. 상기 교시에 비추어 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 본 발명의 상기 기술된 구체예의 수정 및 변형은 본 발명을 벗어나지 않고 가능하다. 따라서, 청구 범위 및 그 균등 물의 범위 내에서, 본 발명은 구체적으로 기술된 것과 달리 실시될 수 있음이 이해된다.

도면

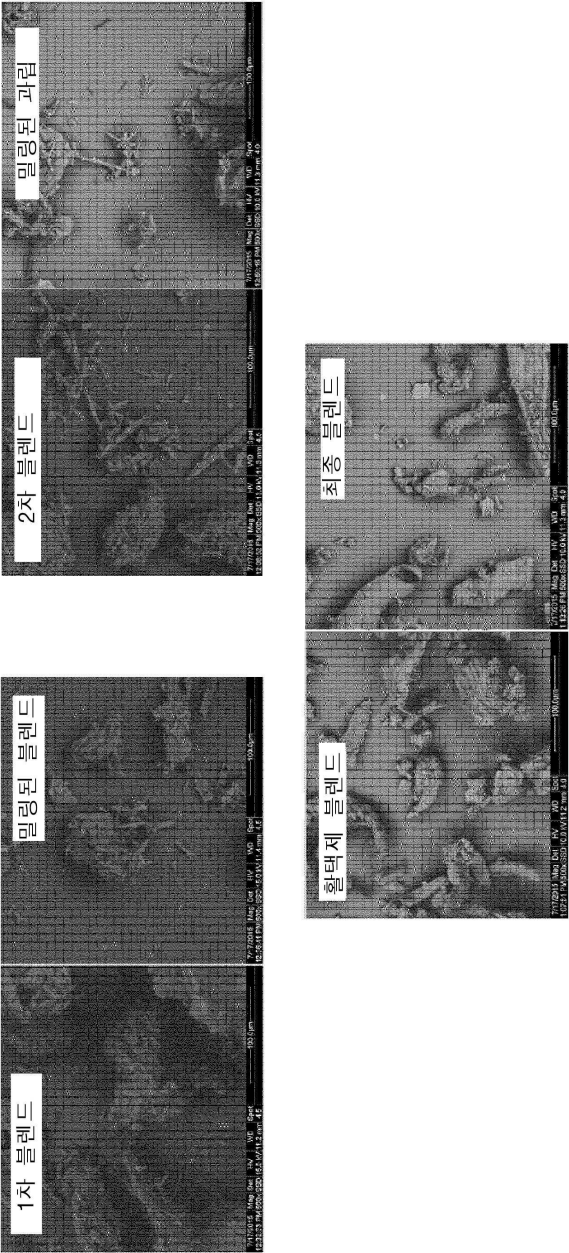
도면1



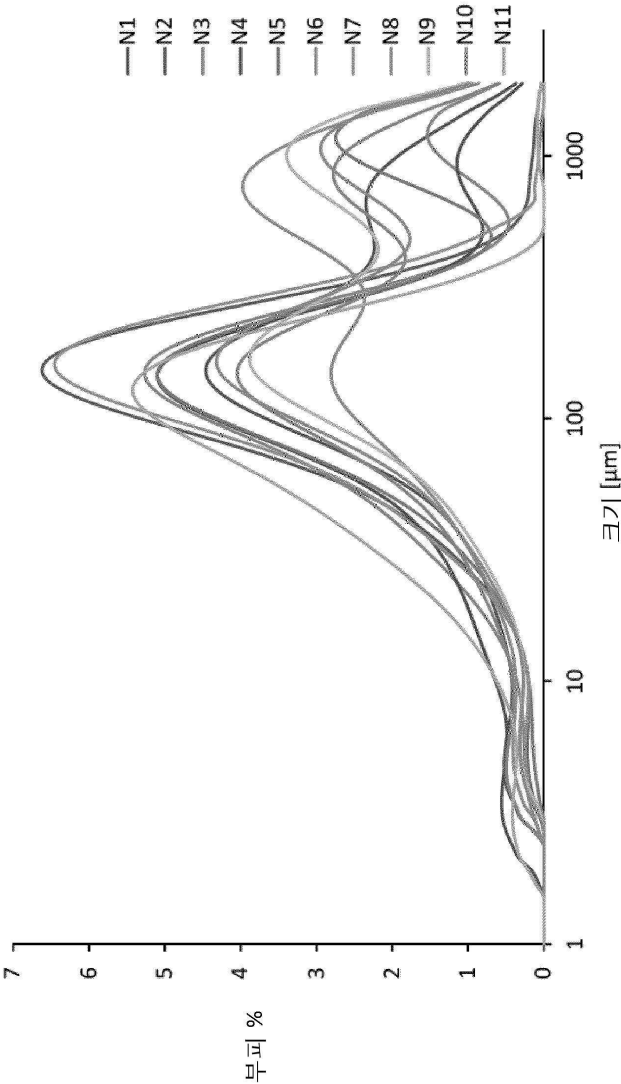
도면2



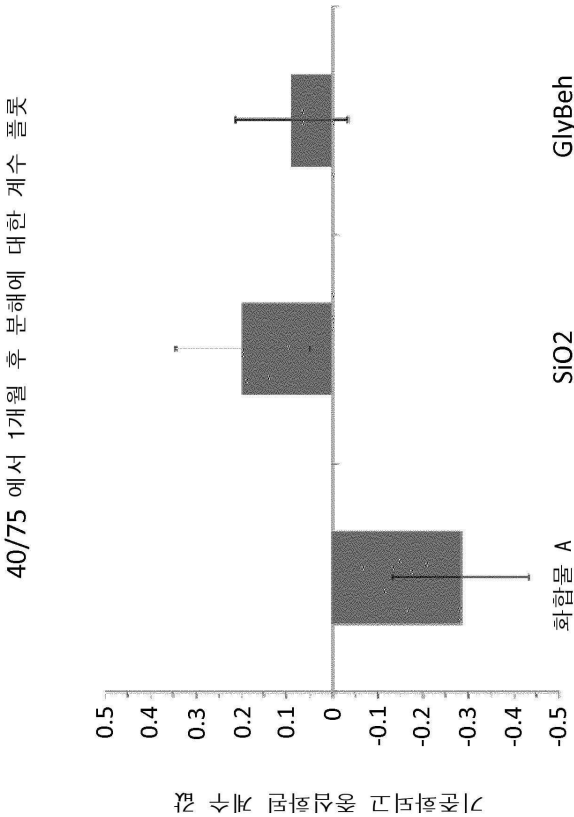
도면6



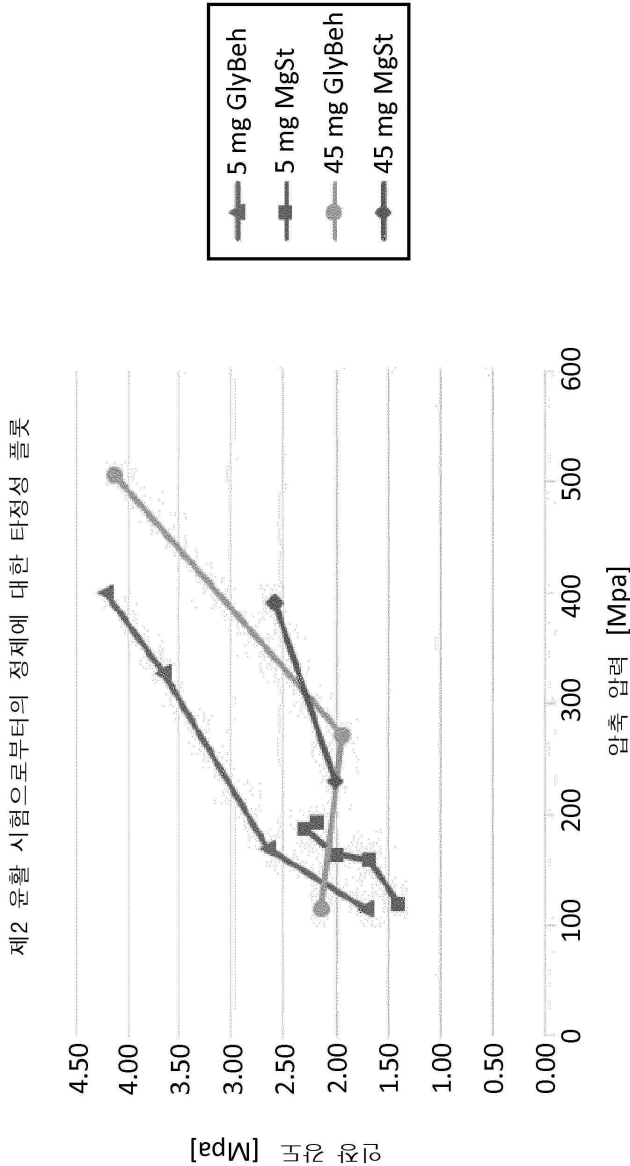
도면7



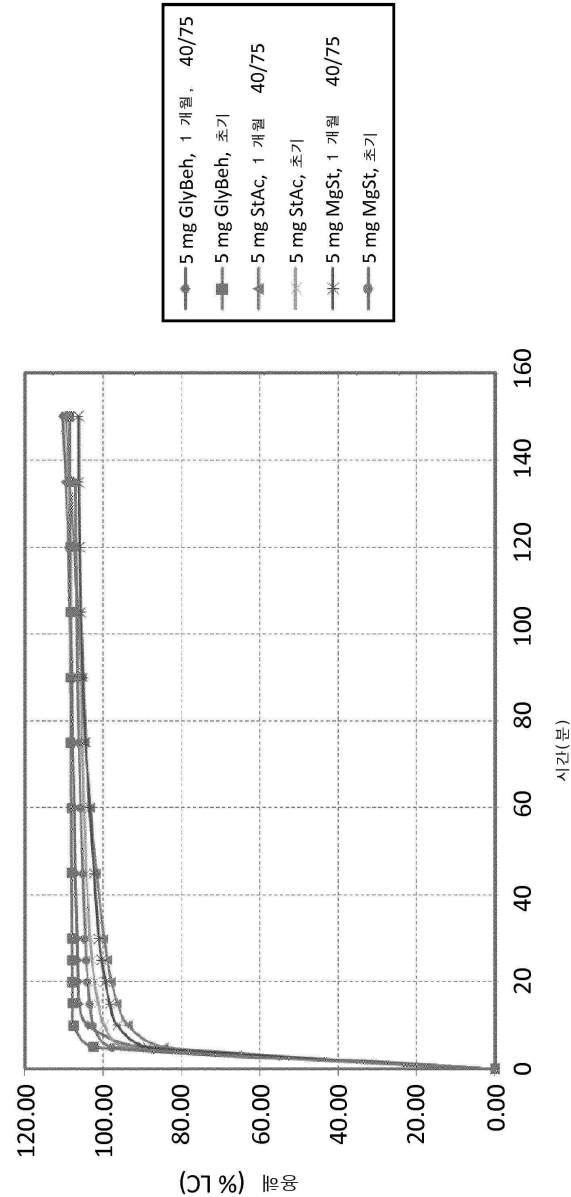
도면8



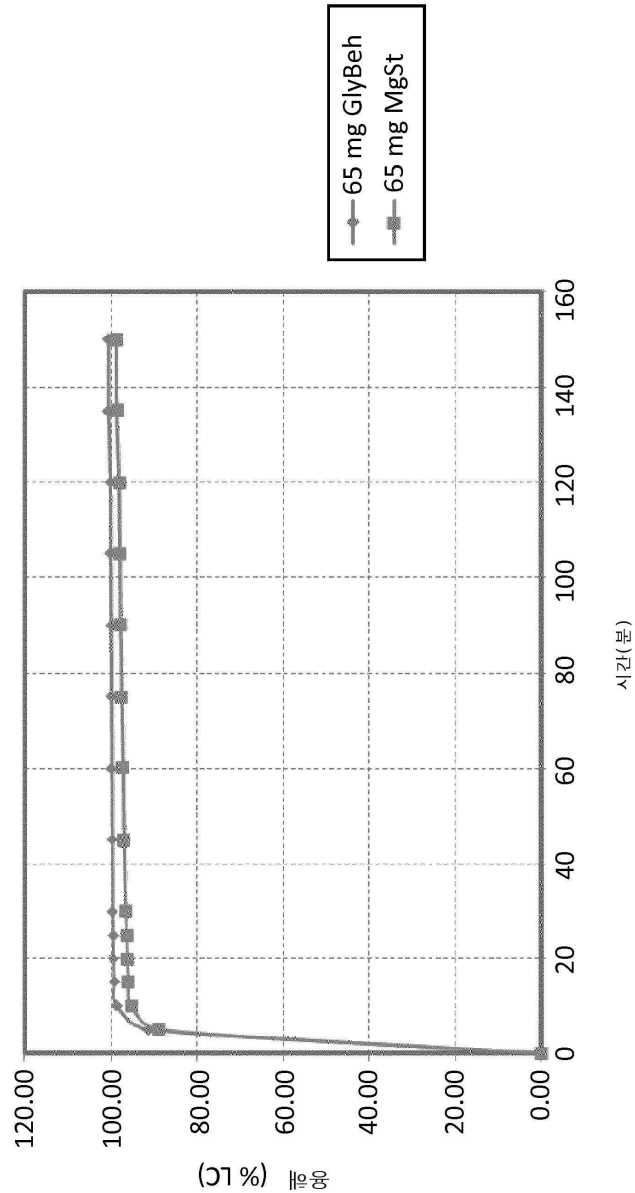
도면9



도면10



도면11



도면12

