(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0035598
(43) 공개일자 2023년03월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/16 (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/1623 (2013.01)
A61K 31/496 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7003869
(22) 출원일자(국제) 2021년07월06일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년02월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/040452
(87) 국제공개번호 WO 2022/010854
국제공개일자 2022년01월13일
(30) 우선권주장
63/048,998 2020년07월07일 미국(US)

(71) 출원인
셀진 코포레이션
미합중국 뉴저지주 07901 써미트 모리스 애비뉴 86
(72) 발명자
아그라왈, 안잘리
미국 07901 뉴저지 서밋 모리스 애비뉴 556 셀진 서밋 웨스트
미트라, 비플룹, 케이.
미국 07901 뉴저지 서밋 모리스 애비뉴 556 셀진 서밋 웨스트
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이귀동

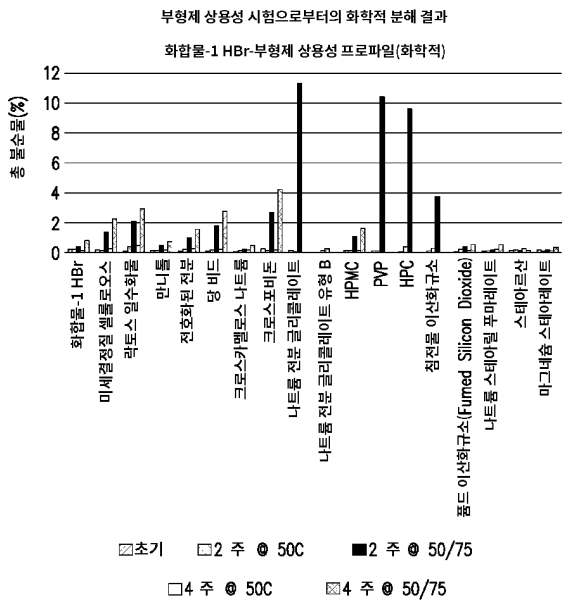
전체 청구항 수 : 총 76 항

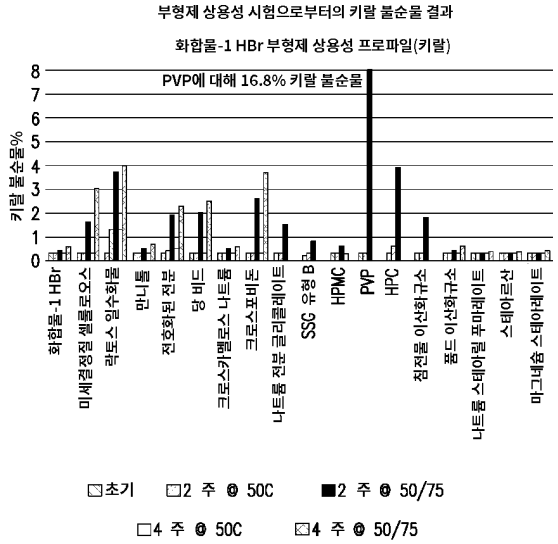
(54) 발명의 명칭 **(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)벤질)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조니트릴을 포함하는 약제학적 조성물 및 이를 사용하는 방법**

(57) 요 약

(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)벤질)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조니트릴, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 동위원소체(isotopolog), 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물(예를 들어, 경구 투여 제형)이 본원에 제공된다. 또한, 약제학적 조성물을 제조하는 방법 및 이를 사용하는 방법이 본원에 제공된다.

대 표 도





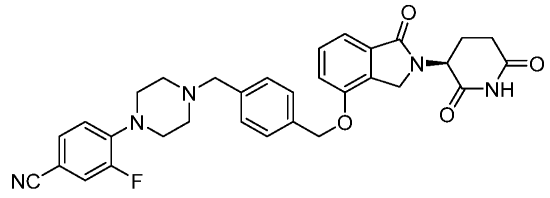
(52) CPC특허분류
A61K 9/1652 (2013.01)
A61K 9/4858 (2013.01)
A61K 9/4866 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(72) 발명자
툴, 프라즈왈, 구난트
미국 07901 뉴저지 서밋 모리스 애비뉴 556 셀진 서밋 웨스트
히긴스-그루버, 섀넌
미국 07901 뉴저지 서밋 모리스 애비뉴 556 셀진 서밋 웨스트
로드리게스, 제니퍼, 알모도바르
미국 07901 뉴저지 서밋 모리스 애비뉴 556 셀진 서밋 웨스트
리우, 데민
미국 07901 뉴저지 서밋 모리스 애비뉴 556 셀진 서밋 웨스트

명 세 서

청구범위

청구항 1

약제학적 조성물로서, 하기 1) 화합물 1의 하이드로브로마이드 염, 2) 만니톨과 셀룰로스의 혼합물 또는 만니톨과 전분의 혼합물, 3) 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), 4) 나트륨 전분 글리콜레이트(SSG), 및 5) 스테아르산을 포함하는 약제학적 조성물:



1 .

청구항 2

제1항에 있어서, 1) 약 0.05 내지 약 3 w/w% 양의 화합물 1의 하이드로브로마이드 염; 2) 약 70 내지 약 98 w/w% 양의 담체 또는 희석제; 3) 약 0.5 내지 약 10 w/w% 양의 HPMC; 4) 약 0.5 내지 약 10 w/w% 양의 SSG; 및 5) 약 0.5 내지 약 8 w/w% 양의 스테아르산을 포함하며; 여기서 담체 또는 희석제는 만니톨과 셀룰로스의 혼합물 또는 만니톨과 전분의 혼합물인, 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물 1의 하이드로브로마이드 염은 화합물 1의 결정질 하이드로브로마이드 염인, 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물 1의 하이드로브로마이드 염은 대략 10.3, 19.3, 및 24.0° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1의 하이드로브로마이드 염의 양은 약 0.1 내지 약 1.5 w/w%인, 약제학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 화합물 1의 하이드로브로마이드 염의 양은 약 0.16 내지 약 0.65 w/w%인, 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 구성요소 2)는 만니톨과 셀룰로스의 혼합물인, 약제학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 셀룰로스는 미세결정질 셀룰로스(MCC)인, 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 구성요소 2)는 만니톨과 전분의 혼합물인, 약제학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 전분은 부분적으로 전호화된 전분인, 약제학적 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 만니톨과 셀룰로스의 혼합물 또는 만니톨과 전분의 혼합물의 양은 약 80 내지 약 90 w/w%인, 약제학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 만니톨과 셀룰로스의 혼합물 또는 만니톨과 전분의 혼합물의 양은 약 85 내지 약 86 w/w%인, 약제학적 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 만니톨의 양은 약 35 내지 약 93 w/w%이고, 셀룰로스 또는 전분의 양은 약 5 내지 약 35 w/w%인, 약제학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 만니톨의 양은 약 50 내지 약 80 w/w%이고, 셀룰로스 또는 전분의 양은 약 10 내지 약 30 w/w%인, 약제학적 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 만니톨의 양은 약 65 내지 약 66 w/w%이고, 셀룰로스 또는 전분의 양은 약 20 w/w%인, 약제학적 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 셀룰로스 또는 전분 대 만니톨의 중량비는 약 1:1 내지 약 1:20인, 약제학적 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 셀룰로스 또는 전분 대 만니톨의 중량비는 약 1:1.7 내지 약 1:8인, 약제학적 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 셀룰로스 또는 전분 대 만니톨의 중량비는 약 1:3.3인, 약제학적 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, HPMC는 HPMC E5인, 약제학적 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, HPMC의 양은 약 3 내지 약 7 w/w%인, 약제학적 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, HPMC의 양은 약 5 w/w%인, 약제학적 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, SSG는 낮은 pH SSG인, 약제학적 조성물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, SSG의 양은 약 3 내지 약 7 w/w%인, 약제학적 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, SSG의 양은 약 5 w/w%인, 약제학적 조성물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 스테아르산의 양은 약 2 내지 약 6 w/w%인, 약제학적 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 스테아르산의 양은 약 4 w/w%인, 약제학적 조성물.

청구항 27

제1항에 있어서, 1) 약 0.16 w/w% 양의 화합물 1의 하이드로브로마이드 염; 2) 약 65.84 w/w% 양의 만니톨 및 약 20 w/w% 양의 미세결정질 셀룰로스; 3) 약 5 w/w% 양의 HPMC E5; 4) 약 5 w/w% 양의 낮은 pH SSG; 및 5) 약 4 w/w% 양의 스테아르산을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 약 70 mg의 총 중량을 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 크기 4의 캡슐에 함유되어 있는, 약제학적 조성물.

청구항 30

제27항에 있어서, 약 140 mg의 총 중량을 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 31

제30항에 있어서, 크기 2의 캡슐에 함유되어 있는, 약제학적 조성물.

청구항 32

제1항에 있어서, 1) 약 0.65 w/w% 양의 화합물 1의 하이드로브로마이드 염; 2) 약 65.35 w/w% 양의 만니톨 및 약 20 w/w% 양의 미세결정질 셀룰로스; 3) 약 5 w/w% 양의 HPMC E5; 4) 약 5 w/w% 양의 낮은 pH SSG; 및 5) 약 4 w/w% 양의 스테아르산을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 33

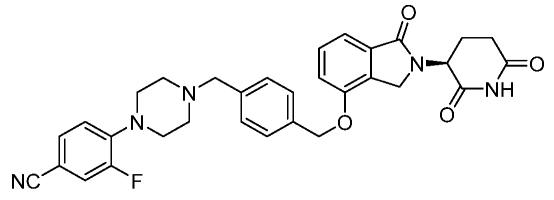
제32항에 있어서, 약 70 mg의 총 중량을 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 34

제33항에 있어서, 크기 3의 캡슐에 함유되어 있는, 약제학적 조성물.

청구항 35

약제학적 조성물로서, 하기 1) 화합물 1, 2) 만니톨과 전분의 혼합물, 3) 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 및 4) 선택적으로 푸마르산을 포함하는 약제학적 조성물:



1 .

청구항 36

제35항에 있어서, 1) 약 0.05 내지 약 4 w/w% 양의 화합물 1; 2) 약 90 내지 약 99.5 w/w% 양의 만니톨과 전분의 혼합물; 3) 약 0.1 내지 약 5 w/w% 양의 나트륨 스테아릴 푸마레이트; 및 4) 약 0 내지 약 10 w/w% 양의 푸

마르산을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 37

제36항에 있어서, 화합물 1은 결정질 화합물 1인, 약제학적 조성물.

청구항 38

제37항에 있어서, 화합물 1은 대략 14.6, 18.2, 및 18.3° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 39

제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1의 양은 약 0.1 내지 약 2 w/w%인, 약제학적 조성물.

청구항 40

제39항에 있어서, 화합물 1의 양은 약 0.13 내지 약 1.33 w/w%인, 약제학적 조성물.

청구항 41

제35항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 전분은 부분적으로 전호화된 전분인, 약제학적 조성물.

청구항 42

제35항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 만니톨과 전분의 혼합물의 양은 약 95 내지 약 99 w/w%인, 약제학적 조성물.

청구항 43

제42항에 있어서, 만니톨과 전분의 혼합물의 양은 약 97 내지 약 99 w/w%인, 약제학적 조성물.

청구항 44

제35항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 만니톨의 양은 약 60 내지 약 89 w/w%이고, 전분의 양은 약 10 내지 약 30 w/w%인, 약제학적 조성물.

청구항 45

제44항에 있어서, 만니톨의 양은 약 77 내지 약 79 w/w%이고, 전분의 양은 약 20 w/w%인, 약제학적 조성물.

청구항 46

제35항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 전분 대 만니톨의 중량비는 약 1:2 내지 약 1:9인, 약제학적 조성물.

청구항 47

제46항에 있어서, 전분 대 만니톨의 중량비는 약 1:3.9인, 약제학적 조성물.

청구항 48

제35항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 나트륨 스테아릴 푸마레이트의 양은 약 0.5 내지 약 2 w/w%인, 약제학적 조성물.

청구항 49

제48항에 있어서, 나트륨 스테아릴 푸마레이트의 양은 약 1 w/w%인, 약제학적 조성물.

청구항 50

제35항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 푸마르산을 함유하지 않는, 약제학적 조성물.

청구항 51

제35항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 푸마르산의 양은 약 0.1 내지 약 10 w/w%인, 약제학적 조성물.

청구항 52

제51항에 있어서, 푸마르산의 양은 약 1 내지 약 3 w/w%인, 약제학적 조성물.

청구항 53

제35항에 있어서, 1) 약 0.13 w/w% 양의 화합물 1; 2) 약 78.87 w/w% 양의 만니톨 및 약 20 w/w% 양의 부분적으로 전호화된 전분; 및 3) 약 1 w/w% 양의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 54

제53항에 있어서, 약 75 mg의 총 중량을 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 55

제54항에 있어서, 크기 4의 캡슐에 함유되어 있는, 약제학적 조성물.

청구항 56

제53항에 있어서, 약 300 mg의 총 중량을 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 57

제56항에 있어서, 크기 1의 캡슐에 함유되어 있는, 약제학적 조성물.

청구항 58

제35항에 있어서, 1) 약 0.27 w/w% 양의 화합물 1; 2) 약 78.73 w/w% 양의 만니톨 및 약 20 w/w% 양의 부분적으로 전호화된 전분; 및 3) 약 1 w/w% 양의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 59

제58항에 있어서, 약 75 mg의 총 중량을 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 60

제59항에 있어서, 크기 4의 캡슐에 함유되어 있는, 약제학적 조성물.

청구항 61

제58항에 있어서, 약 300 mg의 총 중량을 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 62

제61항에 있어서, 크기 1의 캡슐에 함유되어 있는, 약제학적 조성물.

청구항 63

제35항에 있어서, 1) 약 0.5 w/w% 양의 화합물 1; 2) 약 78.5 w/w% 양의 만니톨 및 약 20 w/w% 양의 부분적으로 전호화된 전분; 및 3) 약 1 w/w% 양의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 64

제63항에 있어서, 약 80 mg의 총 중량을 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 65

제64항에 있어서, 크기 4의 캡슐에 함유되어 있는, 약제학적 조성물.

청구항 66

제63항에 있어서, 약 300 mg의 총 중량을 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 67

제66항에 있어서, 크기 1의 캡슐에 함유되어 있는, 약제학적 조성물.

청구항 68

제35항에 있어서, 1) 약 1.33 w/w% 양의 화합물 1; 2) 약 77.67 w/w% 양의 만니톨 및 약 20 w/w% 양의 부분적으로 전호화된 전분; 및 3) 약 1 w/w% 양의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 69

제68항에 있어서, 약 75 mg의 총 중량을 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 70

제69항에 있어서, 크기 4의 캡슐에 함유되어 있는, 약제학적 조성물.

청구항 71

제68항에 있어서, 약 300 mg의 총 중량을 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 72

제71항에 있어서, 크기 1의 캡슐에 함유되어 있는, 약제학적 조성물.

청구항 73

제35항에 있어서, 1) 약 0.5 w/w% 양의 화합물 1; 2) 약 75.5 w/w% 양의 만니톨 및 약 20 w/w% 양의 부분적으로 전호화된 전분; 3) 약 1 w/w% 양의 나트륨 스테아릴 푸마레이트; 및 4) 약 3 w/w% 양의 푸마르산을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 74

제35항에 있어서, 1) 약 1.33 w/w% 양의 화합물 1; 2) 약 76.67 w/w% 양의 만니톨 및 약 20 w/w% 양의 부분적으로 전호화된 전분; 3) 약 1 w/w% 양의 나트륨 스테아릴 푸마레이트; 및 4) 약 1 w/w% 양의 푸마르산을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 75

제35항에 있어서, 1) 약 1.33 w/w% 양의 화합물 1; 2) 약 74.67 w/w% 양의 만니톨 및 약 20 w/w% 양의 부분적으로 전호화된 전분; 3) 약 1 w/w% 양의 나트륨 스테아릴 푸마레이트; 및 4) 약 3 w/w% 양의 푸마르산을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 76

다발성 골수종의 치료 방법으로서, 다발성 골수종 치료를 필요로 하는 환자에게 치료학적 유효량의 제1항 내지 제75항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 다발성 골수종의 치료 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **1. 관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2020년 7월 7일자로 출원된 미국 가출원 번호 63/048,998의 우선권을 주장하며, 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **2. 분야**

[0004] (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)벤질)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조니트릴, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 동위원소체(isotopolog) 또는 약제학적으로 허용되는 염, 및 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 다양한 장애를 치료, 예방 및 관리하기 위한 그러한 약제학적 조성물의 사용 방법이 또한 본원에 제공된다.

배 경 기 술

[0005] **3. 배경**

[0006] 다발성 골수종(MM: multiple myeloma)은 골수의 형질 세포의 암이다. 통상적으로, 형질 세포는 항체를 생성하며, 면역 기능에서 중요한 역할을 한다. 그러나, 이러한 세포의 제어되지 않은 성장은 골의 통증과 골절, 빈혈, 감염 및 다른 합병증을 유발한다. 다발성 골수종은 두 번째로 흔한 혈액학적 악성 종양이지만 다발성 골수종의 정확한 원인은 아직 알려져 있지 않다. 다발성 골수종은 골수종 세포가 이러한 단백질을 분비하지 않는(비-분비성 골수종이라 칭함) 일부 환자(1% 내지 5%로 추정됨)를 제외하고는, 혈액, 소변 및 장기에서 M-단백질 및 기타 면역글로불린(항체), 알부민 및 베타-2-마이크로글로불린을 포함하지만 이에 제한되지 않는 높은 수준의 단백질을 초래한다. 파라단백질로도 공지된 모노클로날 단백질의 약자인 M-단백질은 특히 골수종 형질 세포에 의해 생성되는 비정상적인 단백질로, 비-분비성 골수종 또는 골수종 세포가 중쇄를 갖는 면역글로불린 경쇄를 생성하는 환자를 제외한, 다발성 골수종을 가진 거의 모든 환자의 혈액 또는 소변에서 발견될 수 있다.

[0007] 골 통증을 포함하는 골격 증상은 다발성 골수종의 임상적으로 가장 중요한 증상 중 하나이다. 악성 형질 세포는 파골세포 자극 인자(IL-1, IL-6 및 TNF 포함)를 방출하여 칼슘이 용해성 병변을 야기하는 골에서 침출되도록 하며; 고칼슘혈증은 또 다른 증상이다. 사이토카인으로도 지칭되는 파골세포 자극 인자는 아폽토시스 또는 골수종 세포의 사멸을 예방할 수 있다. 환자의 50%는 진단 시 방사선학적으로 검출 가능한 골수종-관련 골격 병변을 가지고 있다. 다발성 골수종의 다른 흔한 임상 증상은 다발신경병증, 빈혈, 과다점도(hyperviscosity), 감염 및 신기능부전(renal insufficiency)을 포함한다.

[0008] 현재의 다발성 골수종 요법은 환자에서 다발성 골수종 세포를 근절하기 위해 수술, 줄기 세포 이식, 화학요법, 면역 요법 및/또는 방사선 치료 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 현재의 모든 치료 접근법은 환자에게 중요한 단점을 제기한다.

[0009] 지난 10년 동안, 신규한 치료제, 특히 레날리도마이드 및 포말리도마이드와 같은 면역조절 약물은 다발성 골수종 환자에서 반응률을 상당히 증가시키고, 무진행 생존기간(PFS: progression free survival)과 전체 생존기간(OS: overall survival)을 연장시켰다. 그러나, 골수(BM) 모폴로지, 면역고정을 이용한 단백질 전기영동 및 경쇄 정량화의 민감도 미만인 잔존 질환의 지속적인 수준은 이러한 환자가 완전 관해(CR: complete response)를 달성한 후에도 다발성 골수종을 가진 많은 환자에서 존재하며, 결국 질환의 재발을 야기할 것이다. 골수종에서의 미세 잔존 질환(MRD: minimal residual disease)은 무진행 생존기간(PFS)의 독립적인 예측변수이며, 특히 현재 생존의 차이를 확인하기 위해 5년 내지 10년의 추적 조사가 필요한 최전선의 시험에서 효과적인 치료의 확인을 개선하기 위한 대체 시험 종점으로 고려 중이다. 따라서, 다발성 골수종을 가진 환자에서 미세 잔존 질환(MRD)을 모니터링하는 것은 PFS 및 OS를 예측하고 치료 결정을 내리는 데 있어 예후적 가치를 제공한다. 골수종에서 미세 잔존 질환(MRD)의 검출은 치료 후 0.01%의 역치(10^{-4})를 사용할 수 있고, 즉, 총 골수 단핵 세포의 비율로서 다발성 골수종 세포가 10^{-4}개 세포 이하인 경우 MRD-음성으로 간주되며, 10^{-4}개 세포 이상인 경우 MRD-양성으로 간주된다. 10^{-4} MRD 역치는 원래 기술적 역량에 기반한 것이지만, 정량적 MRD 검출은 이제 유세포 분석에 의해 10^{-5} 및 고속 시퀀싱에 의해 10^{-6}에서 가능하다. (Rawstron *et al., Blood* 2015;125(12):1932-1935). MRD를 측정하는 방법은 VDJ의 DNA 시퀀싱, 중합효소 연쇄 반응(PCR: polymerase chain reaction) (대립유전자 특이적 PCR, ASO PCR 포함) 및 다중 매개변수 유세포 분석(MPF: multiparameter flow cytometry)을 포함한다. 예를 들어, 클론형 프로파일 측정에 기반한 MRD에 대한 검정은 또한 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 8,628,927, Faham 등에 기재되어 있다.

[0010] 다발성 골수종이 새로 진단되거나 표준 치료에 불응성인 환자를 포함하여 다발성 골수종을 치료, 예방 및 관리하면서 종래의 요법과 관련된 독성 및/또는 부작용을 감소시키거나 피하기 위한 안전하고 효과적인 화합물 및 방법에 대한 상당한 요구가 있다.

[0011] 다양한 가능한 약제학적 조성물(예를 들어, 상이한 부형제를 포함하는 경구 투여 제형)은 주어진 약제학적 화합

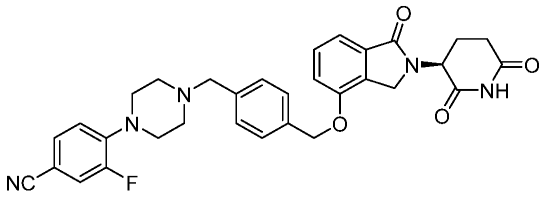
물에 대한 물리적 및 화학적 특성에 있어 잠재적 다양성을 생성한다. 약제학적 조성물의 발견과 선별은 효과적이고 안정적이며 시장성이 있는 약제학적 제품의 개발에서 매우 중요하다.

발명의 내용

[0012] **4. 요약**

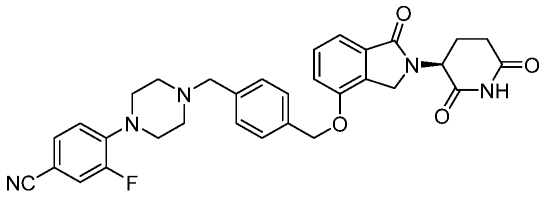
[0013] 화합물 1을 포함하는 특정 약제학적 조성물은 이전에 미국 출원 번호 16/737,721에 기재되어 있으며, 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0014] 하기 1) 화합물 1의 하이드로브로마이드 염, 2) 만니톨과 셀룰로스의 혼합물 또는 만니톨과 전분의 혼합물, 3) 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), 4) 나트륨 전분 글리콜레이트(SSG), 및 5) 스테아르산을 포함하는 약제학적 조성물(예를 들어, 경구 투여 제형)이 본원에 제공된다:



[0015] 1

[0016] 또한, 하기 1) 화합물 1, 2) 만니톨과 전분의 혼합물, 3) 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 및 4) 선택적으로 푸마르산을 포함하는 약제학적 조성물(예를 들어, 경구 투여 제형)이 본원에 제공된다:



[0017] 1

[0018] 화합물 1은 화학명 (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)벤질)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조니트릴을 갖는다. 또한, 약제학적 조성물을 제조하는 방법이 본원에 제공된다.

[0019] 본원에 제공된 약제학적 조성물은 동물 또는 인간에서 사용하기에 유용한 제형이다. 따라서, 본원의 구현예는 최종 의약품으로서 이러한 약제학적 조성물의 사용을 포괄한다. 특정 구현예는 특히, 최종 의약품의 제조, 처리, 제형화 및/또는 보관에 필요한 개선된 특성, 예를 들어, 분말 유동 특성, 압축 특성, 정제화 특성, 안정성 특성 및 부형제 상용성 특성을 갖는 최종 투여형을 제조하는데 유용한 약제학적 조성물을 제공한다.

[0020] 또한, 유효한 농도의 본원에서 제공되는 화합물 1을 함유하는 적절한 경로 및 수단에 의해 투여하기 위해 제형화된 약제학적 조성물이 제공된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 경구 투여 제형이다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 속방성(IR: immediate-release) 경구 투여 제형이다.

[0021] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 다발성 골수종의 치료에 효과적인 양을 전달한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 다발성 골수종의 예방에 효과적인 양을 전달한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 다발성 골수종의 개선에 효과적인 양을 전달한다.

[0022] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 다발성 골수종을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 또한, 요법, 예를 들어, 다발성 골수종 또는 그 증상에 대한 활성을 갖는 또 다른 약제학적 작용제와 조합하여 본원에 제공된 약제학적 조성물을 사용하는 조합 요법이 본원에 제공된다. 본 방법의 범위 내의 요법의 예는 수술, 화학요법, 방사선 요법, 생물학적 요법, 줄기 세포 이식, 세포 요법 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0023] 또한, 하나 이상의 약제학적 조성물의 성분으로 채워진 하나 이상의 용기를 포함하는 약제학적 팩 또는 키트가 제공된다. 선택적으로, 그러한 용기(들)와 관련된 것은 약제학적 제품 또는 생물학적 제품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 통지일 수 있으며, 이 통지는 제조 기관에 의한 승인, 인간 투여를 위한 판매의 용도를 반영한다. 팩 또는 키트는 투여 방식, 약물 투여의 순서(예를 들어, 별도로, 순차적

으로 또는 동시 발생적으로(concurrently)) 등에 관한 정보로 표지될 수 있다.

[0024] 본원에 기재된 특허 대상의 이러한 그리고 다른 양태는 다음의 상세한 설명을 참조하여 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0025] **5. 도면의 간단한 설명**

도 1a 및 **도 1b**는 각각 부형제 상용성 시험으로부터의 총 화학적 불순물 및 키랄 불순물 수준을 나타낸다.

도 2a 및 **도 2b**는 각각 RC 공정에 의해 제조된 프로토타입 제형에 대한 총 화학적 불순물 및 키랄 불순물 수준을 나타낸다.

도 3a, **도 3b**, 및 **도 3c**는 각각 RC 공정에 의해 제조된 프로토타입 제형에 대한 가수분해 분해물 1번, 가수분해 분해물 2번 및 키랄 불순물 수준을 나타낸다.

도 4a 및 **도 4b**는 각각 HSWG 공정에 의해 제조된 프로토타입 제형에 대한 총 화학적 불순물 및 키랄 불순물 수준을 나타낸다.

도 5a, **도 5b**, 및 **도 5c**는 각각 HSWG 공정에 의해 제조된 프로토타입 제형에 대한 가수분해 분해물 1번, 가수분해 분해물 2번 및 키랄 불순물 수준을 나타낸다.

도 6a 및 **도 6b**는 오픈 디쉬(open dish) 및 저장 조건에 각각 기반한 화학적 및 키랄 순도에 대한 스테아르산의 영향을 나타낸다.

도 7은 HSWG 공정에 의해 제조된 프로토타입 제형의 용해 프로파일을 나타낸다.

도 8은 pH 4.5에서 T=0에서 부형제 범위 DoE 배치의 용해 방출 프로파일을 나타낸다.

도 9는 프로토타입 제형을 사용한 용해 성능에 대한 SSG의 영향을 나타낸다.

도 10a는 다양한 제조 공정(DB 대 RC 대 HSWG)을 사용하여 제조된 DP의 비교 안정성(키랄/화학적) 프로파일을 나타낸다; **도 10b**는 비교 용해 프로파일을 나타낸다.

도 11은 pH 2.0에서 부형제 범위 DoE 배치(T=0)의 용해 방출 프로파일을 나타낸다.

도 12a 및 **도 12b**는 각각 부형제 범위 DoE 배치에 대한 관련된 가수분해 불순물 및 키랄 불순물 수준을 나타낸다.

도 13은 2 mg 용량 강도를 사용하여 pH 1.2, 2.0, 4.5 및 6.8에서 3% FA를 포함하는 DB 유리 염기 제형과 HSWG 유리 염기 제형의 비교 다중-매질 용해 프로파일을 나타낸다.

도 14는 0.5 mg 용량 강도에서 3% FA를 포함하는 DB 유리 염기 제형 및 HSWG 유리 염기 제형을 사용하여 약물 침전 위험에 대한 영향을 평가하기 위한 2단계 용해 시험을 나타낸다.

도 15는 2 mg 용량 강도를 사용하여 pH 4.5에서 3% FA를 포함하는 DB 유리 염기 제형과 HSWG 유리 염기 제형의 비교 용해 성능(푸마르산 없음, 1% 및 3% FA 포함)을 나타낸다.

도 16은 2.0 mg의, 3% FA를 포함하는 DB 유리 염기 제형과 HSWG 유리 염기 제형을 사용한 평균 원숭이 PK 데이터를 나타낸다.

도 17은 pH 4.5에서 3% FA를 포함하는 DB 유리 염기 제형, 푸마르산을 포함하거나 포함하지 않는 HSWG 유리 염기 제형, 및 HBr 염을 포함하는 제형의 시험관내 용해 성능을 나타낸다.

도 18은 0.5 mg의, 3% FA를 포함하는 DB 유리 염기 제형 및 HSWG 유리 염기 제형을 사용한 평균 원숭이 PK 데이터를 나타낸다.

도 19는 화합물 1의 유리 염기의 형태 K의 대표적인 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 제공한다.

도 20은 화합물 1의 유리 염기의 형태 K'의 대표적인 XRPD 패턴을 제공한다.

도 21은 화합물 1의 하이드로브로마이드 염의 형태 A의 대표적인 XRPD 패턴을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] **6. 상세한 설명**

[0027] 6.1 정의

[0028] 본원에 사용된 바와 같이, 그리고 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 부정관사 "a" 및 "an" 및 정관사 "the"는 문맥상 명백하게 달리 나타내지 않는 한 단일 지시대상뿐만 아니라 복수의 지시대상을 포함한다.

[0029] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "포함하는(comprising)" 및 "포함하는(including)은 상호교환적으로 사용될 수 있다. 용어 "포함하는(comprising)" 및 "포함하는(including)"은 지칭되는 바와 같이 언급된 특징 또는 구성요소의 존재를 명시하는 것으로 해석되어야 하지만, 하나 이상의 특징 또는 구성요소, 또는 이들의 군의 존재 또는 추가를 배제하지 않는다. 추가적으로, 용어 "포함하는(comprising)" 및 "포함하는(including)"은 용어 "이루어진"에 의해 포괄되는 예를 포함하도록 의도된다. 결과적으로, 용어 "이루어진"은 본 발명의 보다 구체적인 구현예를 제공하기 위해 용어 "포함하는(comprising)" 및 "포함하는(including)" 대신에 사용될 수 있다.

[0030] 용어 "이루어진"은 대상이 대상을 이루는 언급된 특징 또는 구성요소의 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99%를 갖는다는 것을 의미한다. 또 다른 구현예에서, 용어 "이루어진"은 달성될 기술적 효과에 필수적이지 않은 것들을 제외하고, 임의의 다른 특징 또는 구성요소를 임의의 후속하는 인용의 범주로부터 제외한다.

[0031] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "또는"은 임의의 하나 또는 임의의 조합을 의미하는 포괄적인 "또는"으로 해석되어야 한다. 따라서 "A, B 또는 C"는 다음 중 임의의 것을 의미한다: "A; B; C; A 및 B; A 및 C; B 및 C; A, B 및 C". 이러한 정의에 대한 예외는 요소, 기능, 단계 또는 동작의 조합이 어떤 방식으로든 본질적으로 상호 배타적인 경우에만 발생할 것이다.

[0032] 본원에 사용된 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, 조성물 또는 투여형의 성분의 용량, 양 또는 중량%와 관련하여 사용될 때 용어 "약" 및 "대략"은 명시된 용량, 양 또는 중량%로부터 얻어지는 것과 동등한 약리학적 효과를 제공하기 위해 당업자에 의해 인식되는 용량, 양 또는 중량%를 의미한다. 특정 구현예에서, 이러한 맥락에서 사용될 때 용어 "약" 및 "대략"은 명시된 용량, 양 또는 중량%의 30% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 10% 이내 또는 5% 이내의 용량, 양 또는 중량%를 고려한다.

[0033] 본원에 사용된 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, 특정 고체 형태를 특성화하기 위해 제공되는 수치 또는 값의 범위, 예를 들어, 용융, 탈수, 탈용매화 또는 유리 전이 온도를 기술하는 것과 같은 특정 온도 또는 온도 범위; 예를 들어, 온도 또는 습도의 함수로서의 질량 변화와 같은 질량 변화; 예를 들어, 질량 또는 백분율의 측면에서 용매 또는 물 함량; 또는 예를 들어, IR 또는 라만 분광법 또는 XRPD에 의한 분석과 같은 피크 위치와 관련하여 사용될 때 용어 "약" 및 "대략"은 특정 고체 형태를 기술하면서도 당업자에게 합리적인 것으로 간주될 수 있는 정도까지 값 또는 값의 범위가 벗어날 수 있음을 나타낸다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 이러한 맥락에서 사용될 때 용어 "약" 및 "대략"은 수치 또는 값의 범위가 인용된 값 또는 값의 범위의 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1.5%, 1%, 0.5% 또는 0.25% 이내에서 변할 수 있음을 나타낸다. 예를 들어, 일부 구현예에서, XRPD 피크 위치의 값은 여전히 특정 XRPD 피크를 설명하면서 최대 ± 0.2도 2Θ까지 변할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 수치 또는 값의 범위 앞에 있는 물결표(즉, "~")는 "약" 또는 "대략"을 나타낸다.

[0034] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "X선 분말 회절", "분말 X선 회절", "PXRD", 및 "XRPD"는 본 출원에서 상호교환적으로 사용된다.

[0035] 본원에 사용된 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "고체 형태" 및 관련 용어는 주로 액체 또는 가스상 상태가 아닌 물리적 형태를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "고체 형태" 및 "고체 형태들"은 반-고체를 포괄한다. 고체 형태는 결정질, 무정형, 부분적으로 결정질, 부분적으로 무정형 또는 형태들의 혼합물일 수 있다.

[0036] 본원에 사용된 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, 물질, 구성요소, 생성물 또는 형태를 설명하기 위해 사용될 때, 본원에 사용된 용어 "결정질" 및 관련 용어는 물질, 구성요소, 생성물 또는 형태가, 예를 들어, X선 회절에 의해 결정된 바와 같이 실질적으로 결정질임을 의미한다. 예를 들어, 문헌[*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, MD (2005)]; 문헌[*The United States Pharmacopeia*, 23rd edition, 1843-1844 (1995)]을 참조한다.

[0037] 본원에 사용된 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "무정형," "무정형 형태," 및 관

련 용어는 해당 물질, 구성요소 또는 생성물이 X선 회절에 의해 결정된 바와 같이 실질적으로 결정질이 아님을 의미한다. 특히, 용어 "무정형 형태"는 무질서한 고체 형태, 즉, 장거리 결정질 질서가 결여된 고체 형태를 기술한다. 특정 구현예에서, 물질의 무정형 형태는 다른 무정형 형태 및/또는 결정 형태가 실질적으로 없을 수 있다. 다른 구현예에서, 물질의 무정형 형태는 중량 기준으로 하나 이상의 다른 무정형 형태 및/또는 결정 형태를 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% 또는 50% 미만으로 함유할 수 있다. 특정 구현예에서, 물질의 무정형 형태는 물리적 및/또는 화학적으로 순수할 수 있다. 특정 구현예에서, 물질의 무정형 형태는 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 물리적 및/또는 화학적으로 순수할 수 있다. 특정 구현예에서, 물질의 무정형 형태는 추가적인 구성요소 또는 성분 (예를 들어, 무정형 형태를 추가로 안정화시키는 역할을 할 수 있는 첨가제, 중합체 또는 부형제)을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 무정형 형태는 고용체(solid solution)일 수 있다.

[0038] 본원에 사용된 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 무기산 및 유기산을 포함하여 약제학적으로 허용되는 비교적 무독성 산으로부터 제조되는 염을 지칭한다. 특정 구현예에서, 적합한 산은 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포설폰산, 탄산, 시트르산, 디하이드로겐인산, 에텐설폰산, 푸마르산, 갈락투론산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 브롬화수소산, 염산, 요오드화수소산, 이소부티르산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄설폰산, 모노하이드로겐탄산(monohydrogencarbonic acid), 모노하이드로겐-인산, 모노하이드로겐황산, 뮤신산, 질산, 팜산, 판토텐산, 인산, 프탈산, 프로피온산, 수베르산, 석신산, 황산, 타르타르산, 톨루엔설폰산 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다(예를 들어, 문헌[S. M. Berge *et al., J. Pharm. Sci.,* 66:1-19 (1977)]; 및 문헌[*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, P. H. Stahl and C. G. Wermuth, Eds., (2002), Wiley, Weinheim] 참조). 특정 구현예에서, 적합한 산은 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 메탄설폰산, 벤젠 설폰산, 톨루엔 설폰산, 나프탈렌 설폰산, 나프탈렌 디설폰산, 피리딘-설폰산 또는 다른 치환된 설폰산을 포함하지만 이에 제한되지 않는 강산(예를 들어, pKa가 약 1 미만임)이다. 또한, 아미노산, 예컨대 아스파르트산 등 및 다른 화합물, 예컨대 아스피린, 이부프로펜, 사카린 등을 포함하는 산성 특성을 갖는 다른 비교적 무독성 화합물의 염이 포함된다. 산 부가염은 무용매(neat) 또는 적합한 용매에서 중성 형태의 화합물을 충분한 양의 원하는 산과 접촉시켜 얻어질 수 있다. 고체로서, 염은 결정질 또는 무정형 형태 또는 이들의 혼합물로 존재할 수 있다. 염은 또한 다형성 형태로 존재할 수 있다.

[0039] 본원에 사용된 바와 같이, "다발성 골수종"은 악성 형질 세포를 특징으로 하는 혈액학적 질병을 지칭하며, 다음의 장애를 포함한다: 의미불명의 모노클로날 감마글로불린병증(MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance); 저위험, 중간 위험 및 고위험의 다발성 골수종; 새로 진단된 다발성 골수종(저위험, 중간 위험 및 고위험의 새로 진단된 다발성 골수종 포함); 이식 적격 및 이식 부적격 다발성 골수종; 무증상(smoldering) (무통성(indolent)) 다발성 골수종(저위험, 중간 위험 및 고위험 무증상 다발성 골수종 포함); 활성 다발성 골수종(active multiple myeloma); 고립성 형질세포종(solitary plasmacytoma); 골수외 형질세포종; 형질 세포 백혈병; 중추 신경계 다발성 골수종; 경쇄 골수종; 비-분비성 골수종; 면역글로불린 D 골수종; 및 면역글로불린 E 골수종; 및 유전적 이상, 예컨대 사이클린 D 전좌(예를 들어, t(11;14)(q13;q32); t(6;14)(p21;32); t(12;14)(p13;q32); 또는 t(6;20);); MMSET 전좌(예를 들어, t(4;14)(p16;q32)); MAF 전좌(예를 들어, t(14;16)(q32;q32); t(20;22); t(16; 22)(q11;q13); 또는 t(14;20)(q32;q11)); 또는 다른 염색체 인자(예를 들어, 17p13 또는 염색체 13의 결실; del(17/17p), 비고배수체(nonhyperdiploidy) 및 획득(1q))를 특징으로 하는 다발성 골수종.

[0040] 본원에 사용된 바와 같이 그리고 달리 나타내지 않는 한, 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 치료되는 질환 또는 질병, 예를 들어, 다발성 골수종과 관련된 증상의 중증도를 완화 또는 감소시키는 것을 지칭한다.

[0041] 용어 "예방"은 특정 질환 또는 장애, 예를 들어, 다발성 골수종의 증상을 억제하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 다발성 골수종의 가족력이 있는 환자는 예방적 용법에 대한 후보이다. 일반적으로, 용어 "예방하는"은 특히 다발성 골수종의 위험이 있는 환자에게 증상이 발병되기 전에 약물을 투여하는 것을 지칭한다.

[0042] 본원에 사용된 바와 같이 그리고 달리 나타내지 않는 한, 용어 "관리하는"은 다발성 골수종과 같은 특정 질환 또는 장애를 앓고 있는 환자의 재발을 예방하고, 질환 또는 장애를 앓고 있는 환자가 관해로 남아 있는 시간을 연장하고, 환자의 사망률을 감소시키고/시키거나 관리되는 질환 또는 질병과 관련된 증상의 중증도의 감소 또는 회피를 유지하는 것을 포괄한다.

[0043] 본원에 사용된 바와 같이, "대상체" 또는 "환자"는 동물, 전형적으로 인간을 포함하는 포유동물, 예컨대 인간

환자이다.

[0044] 용어 "재발된"은 요법 후 다발성 골수종이 관해된 환자가 골수에서 골수종 세포 및/또는 감소된 정상 세포로 되돌아가는 상황을 지칭한다.

[0045] 용어 "불응성 또는 저항성"은 집중 치료 후에도 환자가 골수에 잔존 골수종 세포 및/또는 감소된 정상 세포를 갖는 상황을 지칭한다.

[0046] 본원에 사용된 바와 같이, "유도 요법"은 질환에 대해 제공되는 최초 치료 또는 암과 같은 질환의 완전 관해를 유도할 목적으로 제공되는 최초 치료를 지칭한다. 단독으로 사용되는 경우, 유도 요법은 이용 가능한 최상의 치료법으로 받아들여지는 것이다. 잔존 암이 검출되면, 환자는 재유도(reinduction)라고 하는 또 다른 요법으로 치료된다. 환자가 유도 요법 후 완전 관해에 있다면, 관해를 연장하거나 환자를 잠재적으로 치료하기 위해 추가적인 공고(consolidation) 및/또는 유지 요법이 제공된다.

[0047] 본원에 사용된 바와 같이, "공고 요법"은 관해가 먼저 달성된 후 질환에 대해 제공되는 치료를 지칭한다. 예를 들어, 암에 대한 공고 요법은 초기 요법 후 암이 사라진 후에 제공되는 치료이다. 공고 요법은 방사선 요법, 줄기 세포 이식 또는 암 약물 요법을 사용한 치료를 포함할 수 있다. 공고 요법은 또한 강화 요법(intensification therapy) 및 관해 후 요법(post-remission therapy)으로도 지칭된다.

[0048] 본원에 사용된 바와 같이, "유지 요법(maintenance therapy)"은 재발을 예방하거나 또는 지연시키기 위해 관해 또는 최상의 반응이 달성된 후 질환에 대해 제공되는 치료를 지칭한다. 유지 요법은 화학요법, 호르몬 요법 또는 표적 요법을 포함할 수 있다.

[0049] 본원에 사용된 "관해"는 암, 예를 들어, 다발성 골수종의 징후 및 증상이 감소하거나 사라지는 것이다. 부분 관해에서는, 암의 징후와 증상이 전부는 아니지만 일부가 사라졌다. 완전 관해에서는, 암의 모든 징후와 증상은 사라졌지만 암이 여전히 체내에 있을 수 있다.

[0050] 본원에 사용된 바와 같이, "이식"은 줄기 세포 구제를 이용한 고용량 요법을 지칭한다. 조혈(혈액) 또는 골수 줄기 세포는 치료가 아니라, 고용량 요법, 예를 들어, 고용량 화학요법 및/또는 방사선 후 환자를 구제하는데 사용된다. 이식은 환자 자신의 줄기 세포를 수확하여 대체 세포로서 사용하는 것을 지칭하는 "자가" 줄기 세포 이식(ASCT: autologous stem cell transplant)을 포함한다. 일부 구현예에서, 이식은 또한 탠덤 이식 또는 다중 이식을 포함한다.

[0051] 본원에 사용된 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, 화합물의 "치료학적 유효량" 및 "유효량"이란 용어는 질환, 예를 들어, 다발성 골수종의 치료, 예방 및/또는 관리에 치료적 이점을 제공하거나 치료할 질환 또는 장애와 관련된 하나 이상의 증상을 지연 또는 최소화하기에 충분한 양을 지칭한다. 용어 "치료학적 유효량" 및 "유효량"은 전체 요법을 개선하거나, 질환 또는 장애의 증상 또는 원인을 감소 또는 회피하거나, 또 다른 치료제의 치료 효능을 향상시키는 양을 포괄할 수 있다.

[0052] 용어 "공동-투여" 및 "~와 조합하여"는 하나 이상의 치료제(예를 들어, 본원에 제공된 화합물 및 또 다른 항-다발성 골수종 작용제, 암 작용제 또는 지지 치료 작용제(supportive care agent))를 특정 시간 제한 없이 동시에, 동시 발생적으로 또는 순차적으로 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 작용제는 세포 또는 환자의 신체에 동시에 존재하거나, 그들의 생물학적 또는 치료적 효과를 동시에 발휘한다. 일 구현예에서, 치료제는 동일한 조성물 또는 단위 투여형으로 존재한다. 또 다른 구현예에서, 치료제는 별도의 조성물 또는 단위 투여형으로 존재한다.

[0053] 용어 "지지 치료 작용제"는 화합물 1, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 동위원소체 또는 약제학적으로 허용되는 염을 사용한 치료로부터의 부작용을 치료, 예방 또는 관리하는 임의의 물질을 지칭한다.

[0054] 용어 "생물학적 요법"은 제대혈, 줄기 세포, 성장 인자 등과 같은 생물학적 치료제(biological therapeutic)의 투여를 지칭한다.

[0055] 다발성 골수종과 같은 암의 맥락에서, 억제는 특히 질환 진행의 억제, 종양 성장의 억제, 원발성 종양의 감소, 종양-관련 증상의 경감, 종양 분비 인자의 억제, 원발성 또는 이차성 종양의 지연된 출현, 원발성 또는 이차성 종양의 둔화된 발생, 원발성 또는 이차성 종양의 감소된 발생, 질환의 2차적 영향의 둔화된 또는 감소된 중증도, 정지된 종양 성장과 종양의 퇴행, 증가된 진행까지 시간(TTP: Time To Progression), 증가된 무진행 생존기간(PFS), 증가된 전체 생존기간(OS)에 의해 평가될 수 있다. 본원에 사용된 OS는 치료 개시로부터 임의의

원인으로 인한 사망까지의 시간을 의미한다. 본원에 사용된 TTP는 치료 개시로부터 종양 진행까지의 시간을 의미하고; TTP는 사망을 포함하지 않는다. 일 구현예에서, PFS는 치료 개시로부터 종양 진행 또는 사망까지의 시간을 의미한다. 일 구현예에서, PFS는 화합물의 첫 번째 용량으로부터 질환 진행의 첫 번째 발생 또는 임의의 원인으로 인한 사망까지의 시간을 의미한다. 일 구현예에서, PFS 비율은 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 추정치를 사용하여 산출될 것이다. 무재발 생존기간(EFS: event-free survival)은 치료 개시로부터 질환 진행, 임의의 이유로 인한 치료 중단 또는 사망을 포함한 임의의 치료 실패까지의 시간을 의미한다. 일 구현예에서, 객관적 반응률(ORR: overall response rate)은 반응을 달성한 환자의 백분율을 의미한다. 일 구현예에서, ORR은 완전 및 부분 관해를 달성한 환자의 백분율의 합을 의미한다. 일 구현예에서, ORR은 IMWG 통일된 반응 기준(IMWG Uniform Response Criteria)에 따라 최상의 반응 ≥ 부분 반응(PR: partial response)인 환자의 백분율을 의미한다. 일 구현예에서, 반응 기간(DoR: duration of response)은 반응을 달성한 후부터 재발 또는 질환 진행까지의 시간이다. 일 구현예에서, DoR은 반응 ≥ 부분 반응(PR)을 달성한 후부터 재발 또는 질환 진행까지의 시간이다. 일 구현예에서, DoR은 반응의 최초 문서화로부터 진행성 질환 또는 사망의 최초 문서화까지의 시간이다. 일 구현예에서, DoR은 반응 ≥ 부분 반응(PR)의 최초 문서화로부터 진행성 질환 또는 사망의 최초 문서화까지의 시간이다. 일 구현예에서, 반응까지의 시간(TTR: time to response)은 화합물의 최초 투여로부터 반응의 최초 문서화까지의 시간을 의미한다. 일 구현예에서, TTR은 화합물의 최초 투여로부터 반응 ≥ 부분 반응(PR)의 최초 문서화까지의 시간을 의미한다. 극단적으로, 완전한 억제는 본원에서 예방 또는 화학예방으로 지칭된다. 이러한 맥락에서, 용어 "예방"은 임상적으로 명백한 모든 암의 발병을 예방하거나 전임상적으로 명백한 단계의 암의 발병을 예방하는 것을 포함한다. 또한, 이 정의에 포괄되는 것으로 의도되는 것은 악성 세포로의 형질전환을 방지하거나 전악성 세포의 악성 세포로의 진행을 저지 또는 역전시키는 것이다. 이는 암 발병의 위험이 있는 사람들의 예방적 치료를 포함한다.

[0056] 특정 구현예에서, 다발성 골수종의 치료는 아래에 나타낸 반응 및 종점 정의를 사용하여 다발성 골수종에 대한 국제 통일된 반응 기준(IURC: International Uniform Response Criteria)에 의해 평가될 수 있다(문헌[Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, *et al*. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006; (10) 10: 1-7] 참조):

반응 하위범주	**반응 기준** [a]
sCR	아래 정의된 바와 같은 CR 및 정상 FLC 비율 및 면역조직화학 또는 면역형광 검사[c]에 의한 골수에서의 클론 세포의 부재 [b]
CR	혈청 및 소변에 대한 음성 면역고정 및 임의의 연조직 형질세포종의 소멸 및 골수에서의 5% 미만의 형질 세포 [b]
VGPR	혈청 및 소변 M-단백질이 면역고정으로 검출 가능하지만 전기영동으로는 검출 불가능하거나, 혈청 M-단백질 및 소변 M-단백질 수준이 24 시간 당 100 mg 미만으로 90% 이상 감소
PR	혈청 M-단백질의 50% 이상의 감소 및 24 시간 소변 M-단백질의 90% 이상 또는 24 시간 당 200 mg 미만으로의 감소 혈청 및 소변 M-단백질이 측정 불가능한 경우[d], M-단백질 기준을 대신하여 관여 FLC 수준과 비관여 FLC 수준 사이의 차이의 50% 이상의 감소가 필요함 혈청 및 소변 M-단백질이 측정 불가능하며 무혈청 경쇄 검정 또한 측정 불가능한 경우, 기준선 골수 형질 세포 백분율이 30% 이상이라면, M-단백질 대신 형질 세포를 50% 이상의 감소가 필요함 상기 나열된 기준 이외에, 기준선에 존재하는 경우, 연조직 형질세포종의 크기를 50% 이상의 감소가 또한 필요함
SD (반응의 지표로서 사용하는 것은 권장하지 않음; 질환의 안정성은 진행 추정까지의 시간을 제공함으로써 가장 잘 설명됨)	CR, VGPR, PR 또는 진행성 질환에 대한 기준을 충족하지 않음

[0057]

[0058] 약어: CR, 완전 관해; FLC, 유리 경쇄; PR, 부분 반응; SD, 안정병변(stable disease); sCR, 엄격한 완전

관해; VGPR, 매우 우수한 부분 관해.

[0059] [a] 모든 반응 카테고리는 임의의 새로운 요법의 도입 전 언제라도 2회 연속적인 평가가 필요하다; 또한 방사선 촬영 연구가 수행되었던 경우, 모든 카테고리에 진행성 또는 새로운 골 병변의 알려진 증거가 필요하지 않다. 이러한 반응 요구사항을 충족시키기 위해 방사선 촬영 연구가 필요하지 않다.

[0060] [b] 반복적인 골수 생검을 이용한 확인이 필요하지 않다.

[0061] [c] 클론 세포의 유무는 κ/λ 비율에 기반한다. 면역조직화학 및/또는 면역형광에 의한 비정상적인 κ/λ 비율은 분석을 위해 최소 100개의 형질 세포를 필요로 한다. 비정상적인 클론의 존재를 반영하는 비정상적인 비율은 4:1 초과 또는 1:2 미만의 κ/λ이다.

[0062] [d] 하기 측정 중 적어도 하나에 의해 정의된 측정 가능한 질환: 골수 형질 세포가 30% 이상; 혈청 M-단백질이 1 g/dl 이상(10 mg/l 이상)[1 g/l]; 소변 M-단백질이 200 mg/24시간 이상; 혈청 FLC 검정; 관련 FLC 수준이 10 mg/dl 이상(100 mg/l 이상); 혈청 FLC 비율이 비정상인 경우.

[0063] 본원에 사용된 바와 같이, ECOG 상태는 아래 나타낸 바와 같이 동부 협동 종양학 그룹(ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group) 수행 상태(Oken M, *et al* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5(6):649-655)를 지칭한다:

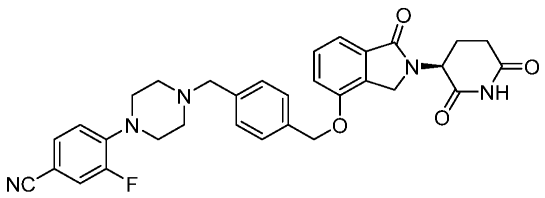
[0064]

점수	설명
0	전체적으로 활동적이며, 제한 없이 질환 전의 모든 활동을 수행할 수 있음
1	육체적으로 격렬한 활동은 제한적이지만, 보행이 가능하며 가볍거나 앉아있는 성질, 예를 들어, 가벼운 집안일, 사무실 작업을 수행할 수 있음
2	보행이 가능하며 자신을 전부 돌볼 수 있지만, 어떤 작업 활동도 수행할 수 없음. 깨어 있는 시간의 약 50% 초과를 일어나 있을 수 있음.
3	자신을 단지 제한적으로 돌볼 수 있고, 깨어 있는 시간의 50% 초과를 침대나 의자에서 생활함
4	완전히 움직이지 못함. 자신을 전혀 돌볼 수 없음. 완전히 침대나 의자에서 생활함
5	사망

[0065] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 제공된 화합물의 묘사된 화학적 구조와 본원에 제공된 화합물의 화학명 사이의 불일치가 있는 경우, 화학적 구조가 제어될 것이다.

[0066] 6.2 화합물 1을 포함하는 약제학적 조성물

[0067] 특정 구현예에서, 하기 화합물 1, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 동위원소체 또는 약제학적으로 허용되는 염, 및 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물(예를 들어, 경구 투여 제형)이 본원에 제공된다:



[0068] 1

[0069] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 환자에게 경구 투여하기에 적합하다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 유리한 물리적 특성 및/또는 약리학적 특성을 나타낸다. 그러한 특성은 검정 용이성, 함량 균일성, 제조를 위한 유동 특성, 용해 및 생체이용률 및 안정성을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 냉장하지 않고 적어도 약 6개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 18개월, 적어도 약 24개월, 적어도 약 30개월 또는 적어도 약 36개월의 저장 수명을 갖는다. 특정 구현예에서, "냉장하지 않고"는 20℃ 이상의 온도를 지칭한다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 냉장 조건 하에 보관된다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 냉장 조건 하에 보관될 때 적어도 약 6개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 18개월, 적어도 약 24개월, 적어도 약 30개월 또는 적어도 약 36개월의 저장 수명을 갖는다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물의 특성은 이들을 속방성(IR)에 적합하도록

한다.

[0070] 본원에 제공된 약제학적 조성물은 경구 투여를 위한 용액, 현탁액, 정제, 분산성 정제, 알약, 캡슐, 분말, 서방출 제형 또는 엘릭시르와 같은 적합한 약제학적 제형, 또는 안구 또는 비경구 투여를 위한 멸균 용액 또는 현탁액뿐만 아니라 경피 패치 제제 및 건조 분말 흡입기로 제형화될 수 있다. 전형적으로, 상기 기재된 화합물은 당업계에 익히 공지된 기술 및 절차를 사용하여 약제학적 조성물로 제형화된다(예를 들어, 문헌[Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Seventh Edition 1999] 참조). 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 경구 투여형이다. 일 구현예에서, 경구 투여 단위 형태는 정제이다. 일 구현예에서, 경구 투여 단위 형태는 당의정이다. 일 구현예에서, 경구 투여 단위 형태는 캡슐이다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 속방성 캡슐이다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 속방성(IR) 캡슐 내 블렌드(BIC)이다.

[0071] 정제, 당의정 및 캡슐은 전형적으로 약 50 mg 내지 약 500 mg의 약제학적 조성물(즉, 활성 성분 및 부형제(들))을 함유한다. 캡슐은 임의의 크기일 수 있다. 표준 크기의 예는 #000, #00, #0, #1, #2, #3, #4 및 #5를 포함한다. 예를 들어, 참조로 포함된 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences*, page 1658-1659 (Alfonso Gennaro ed., Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania, 18th ed., 1990]을 참조한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 캡슐은 크기 #1 이상, #2 이상, #3 이상 또는 #4 이상이다.

[0072] 조성물에서, 하나 이상의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염의 유효한 농도는 적합한 약제학적 담체 또는 비히클과 혼합된다. 특정 구현예에서, 조성물 중 화합물의 농도는 투여 시 다발성 골수종의 증상 및/또는 진행 중 하나 이상을 치료, 예방 또는 개선하는 양의 전달에 효과적이다.

[0073] (a) 화합물 1의 형태

[0074] 화합물 1은 화학명 (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)벤질)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조니트릴이다. 화합물 1의 제조 방법은 미국 특허 번호 10,357,489에 기재되어 있으며, 이는 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0075] 일 구현예에서, 화합물 1, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 동위원소체 또는 약제학적으로 허용되는 염은 고체 형태로 약제학적 조성물로 제공된다. 화합물 1, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 동위원소체, 또는 약제학적으로 허용되는 염의 고체 형태는 미국 출원 번호 16/737,739에 기재되어 있으며, 이는 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0076] 일 구현예에서, 고체 형태는 무정형이다. 일 구현예에서, 고체 형태는 결정질이다. 일 구현예에서, 고체 형태는 수화물이다. 일 구현예에서, 고체 형태는 무수물이다. 일 구현예에서, 고체 형태는 용매화물이다. 일 구현예에서, 고체 형태는 비-용매화된다.

[0077] 고체 형태는 단결정 X선 회절, X선 분말 회절(PXRD), 현미경(예를 들어, 광학 현미경, 주사 전자 현미경(SEM)), 열 분석(예를 들어, 시차 주사 열량계(DSC), 열 중량 분석(TGA) 및 고온 현미경), 동적 증기 흡착(DVS), 분광학(예를 들어, 적외선, 라만 및 핵자기 공명), 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 당업자에게 공지된 다수의 방법을 사용하여 특성화될 수 있다. 본원에 제공된 고체 형태의 입자 크기 및 크기 분포는 레이저 광 산란 기술과 같은 종래의 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0078] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 화합물 1을(즉, 유리 염기로서) 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, "화합물 1" 및 "화합물 1의 유리 염기"는 상호교환적으로 사용된다. 일 구현예에서, 화합물 1의 유리 염기는 무정형이다. 일 구현예에서, 화합물 1의 유리 염기는 결정질이다. 일 구현예에서, 화합물 1의 유리 염기는 무정형 형태와 결정질 형태 중 하나 이상의 혼합물이다.

[0079] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 화합물 1의 염을 포함한다. 일 구현예에서, 염은 하이드로클로라이드 염, 메실레이트 염, 하이드로브로마이드 염, 베실레이트 염, 글리콜레이트 염, L-말레이트 염, 나파디실레이트 염, 설페이트 염, 토실레이트 염, 옥살레이트 염, 이세티오네이트 염, 말레에이트 염, 포스페이트 염, 말로네이트 염, 겐티세이트 염, L-타르트레이트 염, 푸마레이트 염, 시트레이트 염, R-만델레이트 염, L-아스코르베이트 염, 석시네이트 염, 니트레이트 염, 살리실레이트 염, 에디실레이트 염, 사이클라메이트 염, 에실레이트 염, D-글루쿠로네이트 염, 4-아미노살리실레이트 염, 카프로에이트 염, 신나메이트 염, 카프릴레이트 염, 캄포레이트 염, D-아스파르테이트 염 또는 D-글루타메이트 염이다. 일 구현예에서, 화합물 1의 염은 무정형이다. 일 구현예에서, 화합물 1의 염은 결정질이다. 일 구현예에서, 화합물 1의 염은 무정형 형태 및 결정질 형태 중 하나 이상의 혼

합물이다.

[0080] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 화합물 1의 하이드로클로라이드 염을 포함한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 화합물 1의 메실레이트 염을 포함한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 화합물 1의 하이드로브로마이드 염을 포함한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 화합물 1의 베실레이트 염을 포함한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 화합물 1의 글리콜레이트 염을 포함한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 화합물 1의 L-말레이트 염을 포함한다.

[0081] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 화합물 1의 유리 염기의 형태 K, 화합물 1의 유리 염기의 형태 K' 또는 형태 K와 형태 K' 사이의 중간 형태, 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

[0082] 일 구현예에서, 형태 K는 화합물 1의 유리 염기의 채널 수화물이다. 일 구현예에서, 형태 K는 화합물 1의 유리 염기의 일수화물이다. 일 구현예에서, 형태 K'는 형태 K의 탈수된 수화물이다. 일 구현예에서, 특정 이론에 제한되지 않고, 형태 K'는 습도가 증가함에 따라 형태 K로 전환되고, 형태 K는 습도가 감소함에 따라 형태 K'로 전환된다. 따라서, 습도의 정도에 따라 형태 K와 형태 K' 사이의 중간 형태가 존재한다. 일 구현예에서, 수분 활성도가 약 0.11보다 높지 않으면 K에서 형태 K'로 전환된다. 일 구현예에서, 수분 활성도가 약 0.17보다 낮지 않으면 K'에서 형태 K로 전환된다.

[0083] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 대략 14.6, 18.2 및 18.3° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는, 화합물 1의 유리 염기의 형태 K, 형태 K' 또는 형태 K와 형태 K' 사이의 중간 형태 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 대략 22.3 및 23.1° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 대략 20.5 및 20.9° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 대략 8.6, 14.3, 14.6, 16.6, 18.2, 18.3, 20.5, 20.9, 22.3 및 23.1° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 대략 14.2, 18.6 또는 20.3° 2Θ에서 적어도 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는, 화합물 1의 유리 염기의 형태 K를 포함한다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 대략 18.0 또는 18.8° 2Θ에서 적어도 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는, 화합물 1의 유리 염기의 형태 K'를 포함한다.

[0084] 형태 K의 대표적인 XRPD 패턴이 **도 19**에 제공된다.

[0085] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 대략 하기 위치에 위치하는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개 또는 모든 피크를 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다: 8.6, 10.8, 14.2, 14.3, 14.6, 16.6, 17.3, 17.5, 18.2, 18.3, 18.6, 20.3, 20.5, 20.9, 21.8, 22.3, 22.5, 23.1, 24.5, 25.1, 25.7, 26.0, 27.4, 27.9 및 31.4° 2Θ. 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 대략 하기 위치에 위치하는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개 또는 모든 피크를 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다: 8.59, 10.78, 14.21, 14.32, 14.60, 16.55, 17.26, 17.45, 18.21, 18.34, 18.62, 20.25, 20.47, 20.87, 21.79, 22.28, 22.45, 23.05, 24.54, 25.05, 25.67, 26.01, 27.43, 27.89 및 31.44° 2Θ. 일 구현예에서, 고체 형태는 3개의 피크를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 고체 형태는 5개의 피크를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 고체 형태는 7개의 피크를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 고체 형태는 9개의 피크를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 고체 형태는 11개의 피크를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 고체 형태는 모든 피크를 특징으로 한다.

[0086] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 대략 14.2, 14.6, 18.2 및 18.3° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 대략 22.3, 23.1 및 24.5° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 대략 20.5 및 20.9° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 대략 8.6, 14.2, 14.3, 14.6, 16.6, 18.2, 18.3, 20.5, 20.9, 22.3, 23.1, 24.5 및 26.0° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 대략 18.0° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 대략 18.8° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다.

[0087] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 14.2, 14.6, 18.2 및 18.3° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 22.3, 23.1 및 24.5° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.5 및 20.9° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 8.6, 14.2, 14.3, 14.6, 16.6, 18.2, 18.3, 20.5, 20.9, 22.3, 23.1, 24.5 및 26.0° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 포함한다.

일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.0° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.8° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 14.21, 14.60, 18.21 및 18.34° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 22.28, 23.05 및 24.54° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.47 및 20.87° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 8.59, 14.21, 14.32, 14.60, 16.55, 18.21, 18.34, 20.47, 20.87, 22.28, 23.05, 24.54 및 26.01° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.02° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.75° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다.

[0088] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 14.2, 14.6, 18.2 및 18.3° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 22.3, 23.1 및 24.5° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.5 및 20.9° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 8.6, 14.2, 14.3, 14.6, 16.6, 18.2, 18.3, 20.5, 20.9, 22.3, 23.1, 24.5 및 26.0° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.0° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.8° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 14.21, 14.60, 18.21 및 18.34° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 22.28, 23.05 및 24.54° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.47 및 20.87° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 8.59, 14.21, 14.32, 14.60, 16.55, 18.21, 18.34, 20.47, 20.87, 22.28, 23.05, 24.54 및 26.01° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.02° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.75° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다.

[0089] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 14.2, 14.6, 18.2 및 18.3° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 22.3, 23.1 및 24.5° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.5 및 20.9° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 8.6, 14.2, 14.3, 14.6, 16.6, 18.2, 18.3, 20.5, 20.9, 22.3, 23.1, 24.5 및 26.0° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.0° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.8° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 14.21, 14.60, 18.21 및 18.34° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 22.28, 23.05 및 24.54° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.47 및 20.87° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 8.59, 14.21, 14.32, 14.60, 16.55, 18.21, 18.34, 20.47, 20.87, 22.28, 23.05, 24.54 및 26.01° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.02° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.75° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다.

[0090] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 대략 14.6, 18.2, 18.3 및 18.6° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 대략 22.3, 23.1 및 24.5° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 대략 20.5 및 20.9° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 대략 8.6, 14.3, 14.6, 16.6, 18.2, 18.3, 18.6, 20.5, 20.9, 22.3, 23.1, 24.5 및 26.0° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 대략 18.0° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 대략 18.8° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다.

[0091] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 14.6, 18.2, 18.3 및 18.6° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 22.3, 23.1 및 24.5° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.5 및 20.9° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 8.6, 14.3, 14.6, 16.6, 18.2, 18.3, 18.6, 20.5, 20.9, 22.3, 23.1, 24.5 및 26.0° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.0° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.8° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 14.60, 18.21, 18.34 및 18.62° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형

태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 22.28, 23.05 및 24.54° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.47 및 20.87° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 8.59, 14.32, 14.60, 16.55, 18.21, 18.34, 18.62, 20.47, 20.87, 22.28, 23.05, 24.54 및 26.01° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.02° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.75° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다.

[0092] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 14.6, 18.2, 18.3 및 18.6° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 22.3, 23.1 및 24.5° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.5 및 20.9° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 8.6, 14.3, 14.6, 16.6, 18.2, 18.3, 18.6, 20.5, 20.9, 22.3, 23.1, 24.5 및 26.0° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.0° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.8° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 14.60, 18.21, 18.34 및 18.62° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 22.28, 23.05 및 24.54° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.47 및 20.87° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 8.59, 14.32, 14.60, 16.55, 18.21, 18.34, 18.62, 20.47, 20.87, 22.28, 23.05, 24.54 및 26.01° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.02° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.75° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다.

[0093] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 14.6, 18.2, 18.3, 및 18.6° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 22.3, 23.1 및 24.5° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.5 및 20.9° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 8.6, 14.3, 14.6, 16.6, 18.2, 18.3, 18.6, 20.5, 20.9, 22.3, 23.1, 24.5 및 26.0° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.0° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.8° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 14.60, 18.21, 18.34 및 18.62° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 22.28, 23.05, 및 24.54° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.47 및 20.87° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 8.59, 14.32, 14.60, 16.55, 18.21, 18.34, 18.62, 20.47, 20.87, 22.28, 23.05, 24.54, 및 26.01° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.02° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.75° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다.

[0094] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 대략 14.6, 18.2, 18.3, 및 20.3° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 대략 22.3, 23.1, 및 24.5° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 대략 20.5 및 20.9° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 대략 8.6, 14.3, 14.6, 16.6, 18.2, 18.3, 20.3, 20.5, 20.9, 22.3, 23.1, 24.5, 및 26.0° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 대략 18.0° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 대략 18.8° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다.

[0095] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 14.6, 18.2, 18.3, 및 20.3° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 22.3, 23.1, 및 24.5° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.5 및 20.9° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 8.6, 14.3, 14.6, 16.6, 18.2, 18.3, 20.3, 20.5, 20.9, 22.3, 23.1, 24.5, 및 26.0° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.0° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.8° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 14.60, 18.21, 18.34, 및 20.25° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 22.28, 23.05, 및 24.54° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.47 및 20.87° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 8.59, 14.32, 14.60, 16.55, 18.21, 18.34, 20.25, 20.47,

20.87, 22.28, 23.05, 24.54, 및 26.01° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.02° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.75° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다.

[0096] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 14.6, 18.2, 18.3, 및 20.3° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 22.3, 23.1, 및 24.5° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.5 및 20.9° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 8.6, 14.3, 14.6, 16.6, 18.2, 18.3, 20.3, 20.5, 20.9, 22.3, 23.1, 24.5, 및 26.0° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.0° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.8° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 14.60, 18.21, 18.34, 및 20.25° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 22.28, 23.05, 및 24.54° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.47 및 20.87° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 8.59, 14.32, 14.60, 16.55, 18.21, 18.34, 20.25, 20.47, 20.87, 22.28, 23.05, 24.54, 및 26.01° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.02° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.75° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다.

[0097] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 14.6, 18.2, 18.3, 및 20.3° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 22.3, 23.1, 및 24.5° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.5 및 20.9° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 8.6, 14.3, 14.6, 16.6, 18.2, 18.3, 20.3, 20.5, 20.9, 22.3, 23.1, 24.5, 및 26.0° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.0° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.8° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 14.60, 18.21, 18.34, 및 20.25° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 22.28, 23.05, 및 24.54° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.47 및 20.87° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 8.59, 14.32, 14.60, 16.55, 18.21, 18.34, 20.25, 20.47, 20.87, 22.28, 23.05, 24.54, 및 26.01° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.02° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.75° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다.

[0098] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 **도 19**에 제시된 XRPD 패턴과 일치하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다.

[0099] 형태 K'의 대표적인 XRPD 패턴이 **도 20**에 제공된다.

[0100] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 대략 하기 위치에 위치하는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개 또는 모든 피크를 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다: 8.7, 10.8, 14.4, 14.6, 16.6, 17.4, 17.5, 18.0, 18.3, 18.4, 18.8, 20.5, 20.9, 21.8, 22.4, 22.6, 23.2, 24.7, 25.2, 25.8, 26.2, 26.4, 27.5, 28.1, 31.7 및 38.4° 2Θ. 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 대략 하기 위치에 위치하는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개 또는 모든 피크를 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다: 8.65, 10.79, 14.36, 14.63, 16.55, 17.35, 17.53, 18.02, 18.25, 18.40, 18.75, 20.52, 20.92, 21.81, 22.36, 22.64, 23.19, 24.68, 25.20, 25.82, 26.17, 26.39, 27.54, 28.08, 31.69 및 38.41° 2Θ. 일 구현예에서, 고체 형태는 3개의 피크를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 고체 형태는 5개의 피크를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 고체 형태는 7개의 피크를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 고체 형태는 9개의 피크를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 고체 형태는 11개의 피크를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 고체 형태는 모든 피크를 특징으로 한다.

[0101] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 대략 14.6, 18.0, 18.3 및 18.4° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 대략 20.9, 22.4 및 23.2° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 대략 16.6 및 20.5° 2Θ

에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 대략 8.7, 14.4, 14.6, 16.6, 18.0, 18.3, 18.4, 20.5, 20.9, 22.4, 23.2 및 24.7° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 대략 14.2° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 대략 18.6° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 대략 20.3° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다.

[0102] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 14.6, 18.0, 18.3, 및 18.4° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.9, 22.4, 및 23.2° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 16.6 및 20.5° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 8.7, 14.4, 14.6, 16.6, 18.0, 18.3, 18.4, 20.5, 20.9, 22.4, 23.2, 및 24.7° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 14.2° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.6° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.3° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 14.63, 18.02, 18.25, 및 18.40° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.92, 22.36, 및 23.19° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 16.55 및 20.52° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 8.65, 14.36, 14.63, 16.55, 18.02, 18.25, 18.40, 20.52, 20.92, 22.36, 23.19, 및 24.68° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 14.21° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.62° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.25° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다.

[0103] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 14.6, 18.0, 18.3, 및 18.4° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.9, 22.4, 및 23.2° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 16.6 및 20.5° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 8.7, 14.4, 14.6, 16.6, 18.0, 18.3, 18.4, 20.5, 20.9, 22.4, 23.2, 및 24.7° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 14.2° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.6° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.3° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 14.63, 18.02, 18.25, 및 18.40° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.92, 22.36, 및 23.19° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 16.55 및 20.52° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 8.65, 14.36, 14.63, 16.55, 18.02, 18.25, 18.40, 20.52, 20.92, 22.36, 23.19, 및 24.68° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 14.21° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.62° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.25° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다.

[0104] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 14.6, 18.0, 18.3, 및 18.4° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.9, 22.4, 및 23.2° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 16.6 및 20.5° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 8.7, 14.4, 14.6, 16.6, 18.0, 18.3, 18.4, 20.5, 20.9, 22.4, 23.2 및 24.7° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 14.2° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.6° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.3° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 14.63, 18.02, 18.25, 및 18.40° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.92, 22.36, 및 23.19° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 16.55 및 20.52° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 8.65, 14.36, 14.63, 16.55, 18.02, 18.25, 18.40, 20.52, 20.92, 22.36, 23.19, 및 24.68° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 14.21° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.62° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.25° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다.

[0105] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 대략 14.6, 18.3, 18.4, 및 18.8° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 대략

20.9, 22.4, 및 23.2° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 대략 16.6 및 20.5° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 대략 8.7, 14.4, 14.6, 16.6, 18.3, 18.4, 18.8, 20.5, 20.9, 22.4, 23.2 및 24.7° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 대략 14.2° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 대략 18.6° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 대략 20.3° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다.

[0106] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 14.6, 18.3, 18.4, 및 18.8° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.9, 22.4, 및 23.2° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 16.6 및 20.5° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 8.7, 14.4, 14.6, 16.6, 18.3, 18.4, 18.8, 20.5, 20.9, 22.4, 23.2, 및 24.7° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 14.2° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.6° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.3° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 14.63, 18.25, 18.40, 및 18.75° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.92, 22.36, 및 23.19° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 16.55 및 20.52° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 8.65, 14.36, 14.63, 16.55, 18.25, 18.40, 18.75, 20.52, 20.92, 22.36, 23.19, 및 24.68° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 14.21° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.62° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.25° 2Θ ± 0.04° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다.

[0107] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 14.6, 18.3, 18.4, 및 18.8° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.9, 22.4, 및 23.2° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 16.6 및 20.5° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 8.7, 14.4, 14.6, 16.6, 18.3, 18.4, 18.8, 20.5, 20.9, 22.4, 23.2, 및 24.7° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 14.2° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.6° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.3° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 14.63, 18.25, 18.40, 및 18.75° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.92, 22.36, 및 23.19° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 16.55 및 20.52° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 8.65, 14.36, 14.63, 16.55, 18.25, 18.40, 18.75, 20.52, 20.92, 22.36, 23.19, 및 24.68° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 14.21° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.62° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.25° 2Θ ± 0.02° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다.

[0108] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 14.6, 18.3, 18.4, 및 18.8° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.9, 22.4, 및 23.2° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 16.6 및 20.5° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 8.7, 14.4, 14.6, 16.6, 18.3, 18.4, 18.8, 20.5, 20.9, 22.4, 23.2 및 24.7° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 14.2° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.6° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.3° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 14.63, 18.25, 18.40, 및 18.75° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.92, 22.36, 및 23.19° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 16.55 및 20.52° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 8.65, 14.36, 14.63, 16.55, 18.25, 18.40, 18.75, 20.52, 20.92, 22.36, 23.19, 및 24.68° 2Θ에서 피크를 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 14.21° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 18.62° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 20.25° 2Θ에서 피크를 함유하지 않는다.

[0109] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 **도 20**에 제시된 XRPD 패턴과 일치하는 XRPD 패턴을 특징으로

하는 고체 형태인 화합물 1의 유리 염기를 포함한다.

[0110] 일 구현예에서, 임의의 특정 이론에 제한되지 않고, 형태 K와 비교하여, 형태 K'의 XRPD 피크는 더 높은 ° 2Θ 값으로 약간 이동하여, 형태 K'가 약간 수축된 격자(slightly contracted lattice)를 가짐을 시사한다.

[0111] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 화합물 1의 하이드로브로마이드 염의 형태 A를 포함한다.

[0112] 일 구현예에서, 형태 A에서 화합물 1 대 브롬화수소산의 몰비는 약 1:1이다. 일 구현예에서, 형태 A는 화합물 1의 모노-하이드로브로마이드 염이다. 일 구현예에서, 형태 A는 화합물 1의 하이드로브로마이드 염의 비용매화된 형태이다. 일 구현예에서, 형태 A는 화합물 1의 하이드로브로마이드 염의 무수물이다.

[0113] 화합물 1의 하이드로브로마이드 염의 형태 A의 대표적인 XRPD 패턴이 **도 21**에 제공된다.

[0114] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 대략 하기 위치에 위치하는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 또는 모든 피크를 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 하이드로브로마이드 염을 포함한다: 4.3, 10.3, 11.9, 12.8, 14.4, 15.6, 15.9, 17.1, 17.6, 18.8, 19.3, 20.2, 20.7, 22.4, 22.8, 23.3, 24.0, 26.0, 26.4, 26.9, 27.7, 28.5, 29.6, 및 31.1° 2Θ. 일 구현예에서, 고체 형태는 3개의 피크를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 고체 형태는 5개의 피크를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 고체 형태는 7개의 피크를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 고체 형태는 9개의 피크를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 고체 형태는 11개의 피크를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 고체 형태는 모든 피크를 특징으로 한다.

[0115] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 대략 하기 위치에 위치하는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개 또는 모든 피크를 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 하이드로브로마이드 염을 포함한다: 4.3, 10.3, 11.9, 12.8, 15.7, 15.9, 17.1, 17.2, 17.7, 18.8, 19.3, 19.5, 19.6, 20.2, 20.3, 20.7, 22.5, 22.8, 23.3, 23.9, 24.1, 26.0, 26.3, 26.8, 27.7, 및 31.2° 2Θ. 일 구현예에서, 고체 형태는 3개의 피크를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 고체 형태는 5개의 피크를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 고체 형태는 7개의 피크를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 고체 형태는 9개의 피크를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 고체 형태는 11개의 피크를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 고체 형태는 모든 피크를 특징으로 한다.

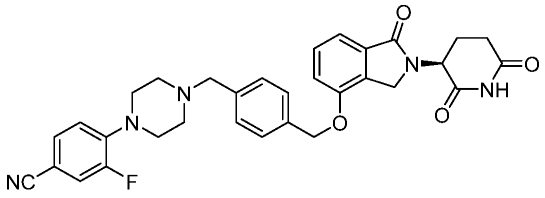
[0116] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 대략 10.3, 19.3, 및 24.0° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 하이드로브로마이드 염을 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 대략 17.1 및 20.7° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 대략 12.8 및 15.6° 2Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, XRPD 패턴은 대략 10.3, 12.8, 15.6, 15.9, 17.1, 17.6, 19.3, 20.7, 24.0, 및 26.0° 2Θ에서 피크를 포함한다.

[0117] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 **도 21**에 제시된 XRPD 패턴과 일치하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 고체 형태인 화합물 1의 하이드로브로마이드 염을 포함한다.

[0118] 일 구현예에서, XRPD 패턴은 Cu Kα 방사선을 사용하여 얻어진다.

[0119] (b) 화합물 1 하이드로브로마이드 염 약제학적 조성물

[0120] 일 구현예에서, 하기 1) 화합물 1의 하이드로브로마이드 염, 2) 만니톨과 셀룰로스의 혼합물 또는 만니톨과 전분의 혼합물, 3) 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), 4) 나트륨 전분 글리콜레이트(SSG), 및 5) 스테아르산을 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다:



[0121] 1

[0122] 일 구현예에서, 1) 약 0.05 내지 약 3 w/w% 양의 화합물 1의 하이드로브로마이드 염; 2) 약 70 내지 약 98 w/w% 양의 담체 또는 희석제; 3) 약 0.5 내지 약 10 w/w% 양의 HPMC; 4) 약 0.5 내지 약 10 w/w% 양의 SSG; 및 5) 약 0.5 내지 약 8 w/w% 양의 스테아르산을 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공되며; 여기서 담체 또는 희

석제는 만니톨과 셀룰로스의 혼합물 또는 만니톨과 전분의 혼합물이다.

[0123] 일 구현예에서, 화합물 1의 하이드로브로마이드 염은 화합물 1의 결정질 하이드로브로마이드 염이다. 일 구현예에서, 화합물 1의 하이드로브로마이드 염은 대략 10.3, 19.3, 및 24.0° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0124] 일 구현예에서, 화합물 1의 하이드로브로마이드 염의 양은 (약제학적 조성물의 총 중량의) 약 0.05 내지 약 3 w/w%이다. 일 구현예에서, 화합물 1의 하이드로브로마이드 염의 양은 약 0.1 내지 약 1.5 w/w%이다. 일 구현예에서, 화합물 1의 하이드로브로마이드 염의 양은 약 0.16 내지 약 0.65 w/w%이다.

[0125] 일 구현예에서, 화합물 1의 하이드로브로마이드 염의 양은 약 0.05, 약 0.06, 약 0.07, 약 0.08, 약 0.09, 약 0.1, 약 0.11, 약 0.12, 약 0.13, 약 0.14, 약 0.15, 약 0.16, 약 0.17, 약 0.18, 약 0.19, 약 0.2, 약 0.25, 약 0.3, 약 0.35, 약 0.4, 약 0.45, 약 0.5, 약 0.55, 약 0.6, 약 0.65, 약 0.7, 약 0.75, 약 0.8, 약 0.85, 약 0.9, 약 0.95, 약 1, 약 1.1, 약 1.2, 약 1.3, 약 1.4, 약 1.5, 약 1.6, 약 1.7, 약 1.8, 약 1.9, 약 2, 약 2.1, 약 2.2, 약 2.3, 약 2.4, 약 2.5, 약 2.6, 약 2.7, 약 2.8, 약 2.9, 또는 약 3 w/w%이다. 일 구현예에서, 양은 약 0.16 w/w%이다. 일 구현예에서, 양은 약 0.65 w/w%이다.

[0126] 일 구현예에서, 구성요소 2)는 만니톨과 셀룰로스의 혼합물이다. 일 구현예에서, 셀룰로스는 미세결정질 셀룰로스(MCC)이다.

[0127] 일 구현예에서, 구성요소 2)는 만니톨과 전분의 혼합물이다. 일 구현예에서, 전분은 부분적으로 전호화된 전분이다.

[0128] 일 구현예에서, 만니톨과 셀룰로스의 혼합물 또는 만니톨과 전분의 혼합물의 양은 (약제학적 조성물의 총 중량의) 약 70 내지 약 98 w/w%이다. 일 구현예에서, 만니톨과 셀룰로스의 혼합물 또는 만니톨과 전분의 혼합물의 양은 약 80 내지 약 90 w/w%이다. 일 구현예에서, 만니톨과 셀룰로스의 혼합물 또는 만니톨과 전분의 혼합물의 양은 약 85 내지 약 86 w/w%이다.

[0129] 일 구현예에서, 만니톨과 셀룰로스의 혼합물 또는 만니톨과 전분의 혼합물의 양은 약 70, 약 71, 약 72, 약 73, 약 74, 약 75, 약 76, 약 77, 약 78, 약 79, 약 80, 약 80.5, 약 81, 약 81.5, 약 82, 약 82.5, 약 83, 약 83.5, 약 84, 약 84.5, 약 85, 약 85.5, 약 86, 약 86.5, 약 87, 약 87.5, 약 88, 약 88.5, 약 89, 약 89.5, 약 90, 약 91, 약 92, 약 93, 약 94, 약 95, 약 96, 약 97, 또는 약 98 w/w%이다. 일 구현예에서, 양은 약 85 w/w%이다. 일 구현예에서, 양은 약 86 w/w%이다. 일 구현예에서, 양은 약 85.35 w/w%이다. 일 구현예에서, 양은 약 85.84 w/w%이다.

[0130] 일 구현예에서, 만니톨의 양은 약 35 내지 약 93 w/w%이고, 셀룰로스 또는 전분의 양은 약 5 내지 약 35 w/w%이다. 일 구현예에서, 만니톨의 양은 약 50 내지 약 80 w/w%이고, 셀룰로스 또는 전분의 양은 약 10 내지 약 30 w/w%이다. 일 구현예에서, 만니톨의 양은 약 65 내지 약 66 w/w%이고, 셀룰로스 또는 전분의 양은 약 20 w/w%이다.

[0131] 일 구현예에서, 만니톨의 양은 약 35, 약 40, 약 45, 약 50, 약 55, 약 60, 약 61, 약 62, 약 63, 약 64, 약 65, 약 66, 약 67, 약 68, 약 69, 약 70, 약 75, 약 80, 약 85, 약 90, 또는 약 93 w/w%이다. 일 구현예에서, 양은 약 65.35 w/w%이다. 일 구현예에서, 양은 약 65.84 w/w%이다.

[0132] 일 구현예에서, 셀룰로스의 양은 약 5, 약 10, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22, 약 23, 약 24, 약 25, 약 30, 또는 약 35 w/w%이다. 일 구현예에서, 양은 약 20 w/w%이다.

[0133] 일 구현예에서, 전분의 양은 약 5, 약 10, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22, 약 23, 약 24, 약 25, 약 30, 또는 약 35 w/w%이다. 일 구현예에서, 양은 약 20 w/w%이다.

[0134] 일 구현예에서, 셀룰로스 또는 전분 대 만니톨의 중량비는 약 1:1 내지 약 1:20이다. 일 구현예에서, 셀룰로스 또는 전분 대 만니톨의 중량비는 약 1:1.3 내지 약 1:15이다. 일 구현예에서, 셀룰로스 또는 전분 대 만니톨의 중량비는 약 1:1.7 내지 약 1:8이다. 일 구현예에서, 셀룰로스 또는 전분 대 만니톨의 중량비는 약 1:2 내지 약 1:4이다. 일 구현예에서, 셀룰로스 또는 전분 대 만니톨의 중량비는 약 1:3.3이다.

[0135] 일 구현예에서, HPMC는 HPMC E5이다.

[0136] 일 구현예에서, HPMC의 양은 (약제학적 조성물의 총 중량의) 약 0.5 내지 약 10 w/w%이다. 일 구현예에서, HPMC의 양은 약 1 내지 약 9 w/w%이다. 일 구현예에서, HPMC의 양은 약 2 내지 약 8 w/w%이다. 일 구현예에서, HPMC

의 양은 약 3 내지 약 7 w/w%이다. 일 구현예에서, HPMC의 양은 약 4 내지 약 6 w/w%이다.

[0137] 일 구현예에서, HPMC의 양은 약 0.5, 약 1, 약 1.5, 약 2, 약 2.5, 약 3, 약 3.5, 약 4, 약 4.5, 약 5, 약 5.5, 약 6, 약 6.5, 약 7, 약 7.5, 약 8, 약 8.5, 약 9, 약 9.5, 또는 약 10 w/w%이다. 일 구현예에서, HPMC의 양은 약 5 w/w%이다.

[0138] 일 구현예에서, SSG는 낮은 pH SSG이다.

[0139] 일 구현예에서, SSG의 양은 (약제학적 조성물의 총 중량의) 약 0.5 내지 약 10 w/w%이다. 일 구현예에서, SSG의 양은 약 1 내지 약 9 w/w%이다. 일 구현예에서, SSG의 양은 약 2 내지 약 8 w/w%이다. 일 구현예에서, SSG의 양은 약 3 내지 약 7 w/w%이다. 일 구현예에서, SSG의 양은 약 4 내지 약 6 w/w%이다.

[0140] 일 구현예에서, SSG의 양은 약 0.5, 약 1, 약 1.5, 약 2, 약 2.5, 약 3, 약 3.5, 약 4, 약 4.5, 약 5, 약 5.5, 약 6, 약 6.5, 약 7, 약 7.5, 약 8, 약 8.5, 약 9, 약 9.5, 또는 약 10 w/w%이다. 일 구현예에서, SSG의 양은 약 5 w/w%이다.

[0141] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 4.2 내지 약 5.8의 pH(예를 들어, 슬러리 pH)를 갖는다. 일 구현예에서, pH는 약 4.4 내지 약 4.8이다. 일 구현예에서, pH는 약 4.5 내지 약 4.7이다. 일 구현예에서, pH는 약 4.5이다. 일 구현예에서, pH는 약 4.6이다. 일 구현예에서, pH는 약 4.7이다.

[0142] 일 구현예에서, 스테아르산의 양은 (약제학적 조성물의 총 중량의) 약 0.5 내지 약 8 w/w%이다. 일 구현예에서, 스테아르산의 양은 약 1 내지 약 7 w/w%이다. 일 구현예에서, 스테아르산의 양은 약 2 내지 약 6 w/w%이다. 일 구현예에서, 스테아르산의 양은 약 3 내지 약 5 w/w%이다.

[0143] 일 구현예에서, 스테아르산의 양은 약 0.5, 약 1, 약 1.5, 약 2, 약 2.5, 약 3, 약 3.5, 약 4, 약 4.5, 약 5, 약 5.5, 약 6, 약 6.5, 약 7, 약 7.5, 또는 약 8 w/w%이다. 일 구현예에서, 스테아르산의 양은 약 4 w/w%이다.

[0144] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 100 내지 약 250 μM의 평균 입자 크기를 갖는다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 15 내지 약 100 μM의 D10을 갖는다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 30 내지 약 100 μM의 D10을 갖는다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 80 내지 약 250 μM의 D50을 갖는다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 100 내지 약 250 μM의 D50을 갖는다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 180 내지 약 650 μM의 D90을 갖는다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 280 내지 약 650 μM의 D90을 갖는다.

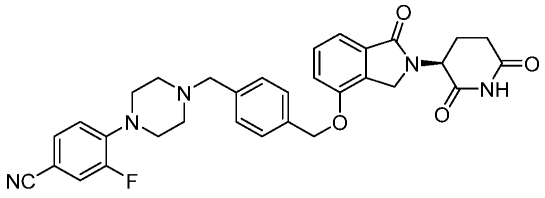
[0145] 일 구현예에서, 1) 약 0.1 내지 약 0.2 w/w% 양의 화합물 1의 하이드로브로마이드 염(예를 들어, 형태 A); 2) 약 64 내지 약 67 w/w% 양의 만니톨 및 약 19 내지 약 21 w/w% 양의 미세결정질 셀룰로스; 3) 약 4 내지 약 6 w/w% 양의 HPMC E5; 4) 약 4 내지 약 6 w/w% 양의 낮은 pH SSG; 및 5) 약 3 내지 약 5 w/w% 양의 스테아르산을 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 일 구현예에서, 1) 약 0.16 w/w% 양의 화합물 1의 하이드로브로마이드 염(예를 들어, 형태 A); 2) 약 65.84 w/w% 양의 만니톨 및 약 20 w/w% 양의 미세결정질 셀룰로스; 3) 약 5 w/w% 양의 HPMC E5; 4) 약 5 w/w% 양의 낮은 pH SSG; 및 5) 약 4 w/w% 양의 스테아르산을 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 70 내지 약 280 mg의 총 중량을 가지며, 일 구현예에서, 약 0.1 내지 약 0.4 mg의 화합물 1(유리 염기)과 동등한 용량 강도를 제공한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 70 mg의 총 중량을 갖는다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 크기 4의 캡슐에 함유되어 있다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 140 mg의 총 중량을 갖는다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 크기 2의 캡슐에 함유되어 있다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 210 mg의 총 중량을 갖는다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 280 mg의 총 중량을 갖는다.

[0146] 일 구현예에서, 1) 약 0.6 내지 약 0.7 w/w% 양의 화합물 1의 하이드로브로마이드 염(예를 들어, 형태 A); 2) 약 64 내지 약 67 w/w% 양의 만니톨 및 약 19 내지 약 21 w/w% 양의 미세결정질 셀룰로스; 3) 약 4 내지 약 6 w/w% 양의 HPMC E5; 4) 약 4 내지 약 6 w/w% 양의 낮은 pH SSG; 및 5) 약 3 내지 약 5 w/w% 양의 스테아르산을 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 일 구현예에서, 1) 약 0.65 w/w% 양의 화합물 1의 하이드로브로마이드 염(예를 들어, 형태 A); 2) 약 65.35 w/w% 양의 만니톨 및 약 20 w/w% 양의 미세결정질 셀룰로스; 3) 약 5 w/w% 양의 HPMC E5; 4) 약 5 w/w% 양의 낮은 pH SSG; 및 5) 약 4 w/w% 양의 스테아르산을 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 70 내지 약 280 mg의 총 중량을 가지며, 일 구현예에서, 약 0.4 내지 약 1.6 mg의 화합물 1(유리 염기)과 동등한 용량 강도를 제공한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 70 mg의 총 중량을 갖는다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 크기 3의 캡슐에 함유되어 있다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 140 mg의 총 중량을 갖는다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약

210 mg의 총 중량을 갖는다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 280 mg의 총 중량을 갖는다.

[0147] (c) 화합물 1 유리 염기 약제학적 조성물

[0148] 일 구현예에서, 하기 1) 화합물 1, 2) 만니톨과 전분의 혼합물, 3) 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 및 4) 선택적으로 푸마르산을 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다:



[0149] 1

[0150] 일 구현예에서, 1) 약 0.05 내지 약 4 w/w% 양의 화합물 1; 2) 약 90 내지 약 99.5 w/w% 양의 만니톨과 전분의 혼합물; 3) 약 0.1 내지 약 5 w/w% 양의 나트륨 스테아릴 푸마레이트; 및 4) 약 0 내지 약 10 w/w% 양의 푸마르산을 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0151] 일 구현예에서, 화합물 1은 결정질 화합물 1이다. 일 구현예에서, 화합물 1은 대략 14.6, 18.2, 및 18.3° 2Θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0152] 일 구현예에서, 화합물 1의 양은 (약제학적 조성물의 총 중량의) 약 0.05 내지 약 4 w/w%이다. 일 구현예에서, 화합물 1의 양은 약 0.1 내지 약 2 w/w%이다. 일 구현예에서, 화합물 1의 양은 약 0.13 내지 약 1.33 w/w%이다. 일 구현예에서, 화합물 1의 양은 약 0.13 내지 약 0.27 w/w%이다. 일 구현예에서, 화합물 1의 양은 약 0.27 내지 약 0.5 w/w%이다. 일 구현예에서, 화합물 1의 양은 약 0.5 내지 약 0.67 w/w%이다. 일 구현예에서, 화합물 1의 양은 약 0.67 내지 약 1.33 w/w%이다. 일 구현예에서, 화합물 1의 양은 약 1.33 내지 약 2.67 w/w%이다.

[0153] 일 구현예에서, 화합물 1의 양은 약 0.05, 약 0.06, 약 0.07, 약 0.08, 약 0.09, 약 0.1, 약 0.11, 약 0.12, 약 0.13, 약 0.14, 약 0.15, 약 0.16, 약 0.17, 약 0.18, 약 0.19, 약 0.2, 약 0.25, 약 0.3, 약 0.35, 약 0.4, 약 0.45, 약 0.5, 약 0.55, 약 0.6, 약 0.65, 약 0.7, 약 0.75, 약 0.8, 약 0.85, 약 0.9, 약 0.95, 약 1, 약 1.1, 약 1.2, 약 1.3, 약 1.4, 약 1.5, 약 1.6, 약 1.7, 약 1.8, 약 1.9, 약 2, 약 2.1, 약 2.2, 약 2.3, 약 2.4, 약 2.5, 약 2.6, 약 2.7, 약 2.8, 약 2.9, 약 3, 약 3.1, 약 3.2, 약 3.3, 약 3.4, 약 3.5, 약 3.6, 약 3.7, 약 3.8, 약 3.9, 또는 약 4 w/w%이다. 일 구현예에서, 양은 약 0.13 w/w%이다. 일 구현예에서, 양은 약 0.27 w/w%이다. 일 구현예에서, 양은 약 0.5 w/w%이다. 일 구현예에서, 양은 약 0.67 w/w%이다. 일 구현예에서, 양은 약 1.33 w/w%이다. 일 구현예에서, 양은 약 2.67 w/w%이다.

[0154] 일 구현예에서, 전분은 부분적으로 전호화된 전분이다.

[0155] 일 구현예에서, 만니톨과 전분의 혼합물의 양은 (약제학적 조성물의 총 중량의) 약 90 내지 약 99.5 w/w%이다. 일 구현예에서, 만니톨과 전분의 혼합물의 양은 약 95 내지 약 99 w/w%이다. 일 구현예에서, 만니톨과 전분의 혼합물의 양은 약 97 내지 약 99 w/w%이다.

[0156] 일 구현예에서, 만니톨과 전분의 혼합물의 양은 약 90, 약 90.5, 약 91, 약 91.5, 약 92, 약 92.5, 약 93, 약 93.5, 약 94, 약 94.5, 약 95, 약 95.5, 약 96, 약 96.5, 약 97, 약 97.5, 약 97.6, 약 97.7, 약 97.8, 약 97.9, 약 98, 약 98.1, 약 98.2, 약 98.3, 약 98.4, 약 98.5, 약 98.6, 약 98.7, 약 98.8, 약 98.9, 약 99, 또는 약 99.5 w/w%이다. 일 구현예에서, 양은 약 98 w/w%이다. 일 구현예에서, 양은 약 99 w/w%이다. 일 구현예에서, 양은 약 97.67 w/w%이다. 일 구현예에서, 양은 약 98.5 w/w%이다. 일 구현예에서, 양은 약 98.73 w/w%이다. 일 구현예에서, 양은 약 98.87 w/w%이다.

[0157] 일 구현예에서, 만니톨의 양은 약 60 내지 약 89 w/w%이고, 전분의 양은 약 10 내지 약 30 w/w%이다. 일 구현예에서, 만니톨의 양은 약 77 내지 약 79 w/w%이고, 전분의 양은 약 20 w/w%이다.

[0158] 일 구현예에서, 만니톨의 양은 약 60, 약 65, 약 70, 약 71, 약 72, 약 73, 약 74, 약 75, 약 76, 약 77, 약 78, 약 79, 약 80, 약 81, 약 82, 약 83, 약 84, 약 85, 또는 약 89 w/w%이다. 일 구현예에서, 양은 약 78 w/w%이다. 일 구현예에서, 양은 약 79 w/w%이다. 일 구현예에서, 양은 약 77.67 w/w%이다. 일 구현예에서, 양은 약 78.5 w/w%이다. 일 구현예에서, 양은 약 78.73 w/w%이다. 일 구현예에서, 양은 약 78.87 w/w%이다.

[0159] 일 구현예에서, 전분의 양은 약 10, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22, 약 23, 약 24,

약 25, 또는 약 30 w/w%이다. 일 구현예에서, 양은 약 20 w/w%이다.

[0160] 일 구현예에서, 전분 대 만니톨의 중량비는 약 1:2 내지 약 1:9이다. 일 구현예에서, 전분 대 만니톨의 중량비는 약 1:2.5 내지 약 1:6이다. 일 구현예에서, 전분 대 만니톨의 중량비는 약 1:3 내지 약 1:4.5이다. 일 구현예에서, 전분 대 만니톨의 중량비는 약 1:3.9이다.

[0161] 일 구현예에서, 나트륨 스테아릴 푸마레이트의 양은 (약제학적 조성물의 총 중량의) 약 0.1 내지 약 5 w/w%이다. 일 구현예에서, 나트륨 스테아릴 푸마레이트의 양은 약 0.1 내지 약 3 w/w%이다. 일 구현예에서, 나트륨 스테아릴 푸마레이트의 양은 약 0.5 내지 약 2 w/w%이다.

[0162] 일 구현예에서, 나트륨 스테아릴 푸마레이트의 양은 약 0.1, 약 0.2, 약 0.3, 약 0.4, 약 0.5, 약 0.6, 약 0.7, 약 0.8, 약 0.9, 약 1, 약 1.1, 약 1.2, 약 1.3, 약 1.4, 약 1.5, 약 1.6, 약 1.7, 약 1.8, 약 1.9, 약 2, 약 2.1, 약 2.2, 약 2.3, 약 2.4, 약 2.5, 약 2.6, 약 2.7, 약 2.8, 약 2.9, 약 3, 약 3.5, 약 4, 약 4.5, 또는 약 5 w/w%이다. 일 구현예에서, 나트륨 스테아릴 푸마레이트의 양은 약 1 w/w%이다.

[0163] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 푸마르산을 함유하지 않는다.

[0164] 일 구현예에서, 푸마르산의 양은 (약제학적 조성물의 총 중량의) 약 0.1 내지 약 10 w/w%이다. 일 구현예에서, 푸마르산의 양은 약 0.1 내지 약 6 w/w%이다. 일 구현예에서, 푸마르산의 양은 약 0.5 내지 약 4 w/w%이다. 일 구현예에서, 푸마르산의 양은 약 1 내지 약 3 w/w%이다.

[0165] 일 구현예에서, 푸마르산의 양은 약 0.1, 약 0.5, 약 1, 약 1.5, 약 2, 약 2.5, 약 3, 약 3.5, 약 4, 약 4.5, 약 5, 약 5.5, 약 6, 약 6.5, 약 7, 약 7.5, 약 8, 약 8.5, 약 9, 약 9.5, 또는 약 10 w/w%이다. 일 구현예에서, 푸마르산의 양은 약 1 w/w%이다. 일 구현예에서, 푸마르산의 양은 약 3 w/w%이다.

[0166] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 2.1 내지 약 8.7의 pH(예를 들어, 슬러리 pH)를 갖는다. 일 구현예에서, pH는 약 4.4 내지 약 4.8이다. 일 구현예에서, pH는 약 4.5 내지 약 4.7이다. 일 구현예에서, pH는 약 4.5이다. 일 구현예에서, pH는 약 4.6이다. 일 구현예에서, pH는 약 4.7이다.

[0167] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 70 내지 약 250 μM의 평균 입자 크기를 갖는다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 120 내지 약 200 μM의 평균 입자 크기를 갖는다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 30 내지 약 100 μM의 D10을 갖는다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 60 내지 약 90 μM의 D10을 갖는다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 110 내지 약 280 μM의 D50을 갖는다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 130 내지 약 250 μM의 D50을 갖는다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 240 내지 약 580 μM의 D90을 갖는다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 350 내지 약 560 μM의 D90을 갖는다.

[0168] 일 구현예에서, 1) 약 0.1 내지 약 0.2 w/w% 양의 화합물 1(예를 들어, 형태 K); 2) 약 78 내지 약 79 w/w% 양의 만니톨 및 약 19 내지 약 21 w/w% 양의 부분적으로 전호화된 전분; 및 3) 약 0.5 내지 약 1.5 w/w% 양의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 일 구현예에서, 1) 약 0.13 w/w% 양의 화합물 1(예를 들어, 형태 K); 2) 약 78.87 w/w% 양의 만니톨 및 약 20 w/w% 양의 부분적으로 전호화된 전분; 및 3) 약 1 w/w% 양의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 75 내지 약 300 mg의 총 중량을 가지며, 일 구현예에서, 약 0.1 내지 약 0.4 mg의 화합물 1(유리 염기)의 용량 강도를 제공한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 75 mg의 총 중량을 갖는다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 크기 4의 캡슐에 함유되어 있다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 300 mg의 총 중량을 갖는다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 크기 1의 캡슐에 함유되어 있다.

[0169] 일 구현예에서, 1) 약 0.2 내지 약 0.3 w/w% 양의 화합물 1(예를 들어, 형태 K); 2) 약 78 내지 약 79 w/w% 양의 만니톨 및 약 19 내지 약 21 w/w% 양의 부분적으로 전호화된 전분; 및 3) 약 0.5 내지 약 1.5 w/w% 양의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 일 구현예에서, 1) 약 0.27 w/w% 양의 화합물 1(예를 들어, 형태 K); 2) 약 78.73 w/w% 양의 만니톨 및 약 20 w/w% 양의 부분적으로 전호화된 전분; 및 3) 약 1 w/w% 양의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 75 내지 약 300 mg의 총 중량을 가지며, 일 구현예에서, 약 0.2 내지 약 0.8 mg의 화합물 1(유리 염기)의 용량 강도를 제공한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 75 mg의 총 중량을 갖는다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 크기 4의 캡슐에 함유되어 있다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 300 mg의 총 중량을 갖는다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 크기 1의 캡슐에 함유되어 있다.

[0170] 일 구현예에서, 1) 약 0.4 내지 약 0.6 w/w% 양의 화합물 1(예를 들어, 형태 K); 2) 약 78 내지 약 79 w/w% 양

의 만니톨 및 약 19 내지 약 21 w/w% 양의 부분적으로 전호화된 전분; 및 3) 약 0.5 내지 약 1.5 w/w% 양의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 일 구현예에서, 1) 약 0.5 w/w% 양의 화합물 1(예를 들어, 형태 K); 2) 약 78.5 w/w% 양의 만니톨 및 약 20 w/w% 양의 부분적으로 전호화된 전분; 및 3) 약 1 w/w% 양의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 80 내지 약 300 mg의 총 중량을 가지며, 일 구현예에서, 약 0.4 내지 약 1.5 mg의 화합물 1(유리 염기)의 용량 강도를 제공한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 80 mg의 총 중량을 갖는다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 크기 4의 캡슐에 함유되어 있다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 300 mg의 총 중량을 갖는다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 크기 1의 캡슐에 함유되어 있다.

[0171] 일 구현예에서, 1) 약 1.2 내지 약 1.4 w/w% 양의 화합물 1(예를 들어, 형태 K); 2) 약 77 내지 약 78 w/w% 양의 만니톨 및 약 19 내지 약 21 w/w% 양의 부분적으로 전호화된 전분; 및 3) 약 0.5 내지 약 1.5 w/w% 양의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 일 구현예에서, 1) 약 1.33 w/w% 양의 화합물 1(예를 들어, 형태 K); 2) 약 77.67 w/w% 양의 만니톨 및 약 20 w/w% 양의 부분적으로 전호화된 전분; 및 3) 약 1 w/w% 양의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 75 내지 약 300 mg의 총 중량을 가지며, 일 구현예에서, 약 1 내지 약 4 mg의 화합물 1(유리 염기)의 용량 강도를 제공한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 75 mg의 총 중량을 갖는다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 크기 4의 캡슐에 함유되어 있다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 300 mg의 총 중량을 갖는다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 크기 1의 캡슐에 함유되어 있다.

[0172] 일 구현예에서, 1) 약 0.4 내지 약 0.6 w/w% 양의 화합물 1(예를 들어, 형태 K); 2) 약 75 내지 약 76 w/w% 양의 만니톨 및 약 19 내지 약 21 w/w% 양의 부분적으로 전호화된 전분; 3) 약 0.5 내지 약 1.5 w/w% 양의 나트륨 스테아릴 푸마레이트; 및 4) 약 2.5 내지 약 3.5 w/w% 양의 푸마르산을 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 일 구현예에서, 1) 약 0.5 w/w% 양의 화합물 1(예를 들어, 형태 K); 2) 약 75.5 w/w% 양의 만니톨 및 약 20 w/w% 양의 부분적으로 전호화된 전분; 3) 약 1 w/w% 양의 나트륨 스테아릴 푸마레이트; 및 4) 약 3 w/w% 양의 푸마르산을 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0173] 일 구현예에서, 1) 약 1.2 내지 약 1.4 w/w% 양의 화합물 1(예를 들어, 형태 K); 2) 약 76 내지 약 77 w/w% 양의 만니톨 및 약 19 내지 약 21 w/w% 양의 부분적으로 전호화된 전분; 3) 약 0.5 내지 약 1.5 w/w% 양의 나트륨 스테아릴 푸마레이트; 및 4) 약 0.5 내지 약 1.5 w/w% 양의 푸마르산을 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 일 구현예에서, 1) 약 1.33 w/w% 양의 화합물 1(예를 들어, 형태 K); 2) 약 76.67 w/w% 양의 만니톨 및 약 20 w/w% 양의 부분적으로 전호화된 전분; 3) 약 1 w/w% 양의 나트륨 스테아릴 푸마레이트; 및 4) 약 1 w/w% 양의 푸마르산을 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0174] 일 구현예에서, 1) 약 1.2 내지 약 1.4 w/w% 양의 화합물 1(예를 들어, 형태 K); 2) 약 74 내지 약 75 w/w% 양의 만니톨 및 약 19 내지 약 21 w/w% 양의 부분적으로 전호화된 전분; 3) 약 0.5 내지 약 1.5 w/w% 양의 나트륨 스테아릴 푸마레이트; 및 4) 약 2.5 내지 약 3.5 w/w% 양의 푸마르산을 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 일 구현예에서, 1) 약 1.33 w/w% 양의 화합물 1(예를 들어, 형태 K); 2) 약 74.67 w/w% 양의 만니톨 및 약 20 w/w% 양의 부분적으로 전호화된 전분; 3) 약 1 w/w% 양의 나트륨 스테아릴 푸마레이트; 및 4) 약 3 w/w% 양의 푸마르산을 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0175] (d) 약제학적 조성물의 추가적인 구현예

[0176] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 선택적으로 하나 이상의 추가적인 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 추가적인 부형제는 습윤제, 가용화제, 결정화 안정화제, 접착방지제 및 침전 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0177] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 선택적으로 폴리소르베이트(예를 들어, Tween 80), 폴록사머(예를 들어, Poloxamer 188), 나트륨 라우릴 설페이트(SLS), HPBCD, VitE-TPGS, HPMCAS(예를 들어, HPMCAS-LF), HPMC(예를 들어, HPMC E3), PVP(예를 들어, PVP VA64 또는 PVP K30), HPC(예를 들어, HPC EXF), 및 활석 중 하나 이상을 추가로 포함한다.

[0178] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 캡슐로 제형화된다. 일 구현예에서, 캡슐은 HPMC 캡슐이다. 일 구현예에서, 캡슐은 젤라틴 캡슐이다.

[0179] 전형적으로, 조성물은 단일 용량 투여용으로 제형화된다. 조성물을 제형화하기 위해, 중량 분율의 화합물이, 치료된 질병이 완화 또는 개선되도록 유효한 농도로 선택된 비히클 내에 용해, 현탁, 분산 또는 그렇지 않으면 혼

합된다. 본원에 제공된 화합물의 투여에 적합한 약제학적 담체 또는 비히클은 특정 투여 방식에 적합한 것으로 당업자에게 공지된 임의의 그러한 담체를 포함한다.

[0180] 또한, 화합물은 조성물 내 유일한 약제학적으로 활성인 성분(pharmaceutically active ingredient)으로서 제형화될 수 있거나, 다른 활성 성분과 조합될 수 있다. 종양-표적화된 리포솜과 같은 조직-표적화된 리포솜을 포함하는 리포솜 현탁액이 또한 약제학적으로 허용되는 담체로서 적합할 수 있다. 이들은 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 리포솜 제형은 당업계에 공지된 바와 같이 제조될 수 있다. 간략하게는, 다층 소포(MLV: multilamellar vesicle)와 같은 리포솜은 플라스크 내부에서 난(egg) 포스파티딜 콜린과 뇌의 포스파티딜 세린(7:3의 몰비)을 건조시킴으로써 형성될 수 있다. 2가 양이온이 결여된 인산 완충 식염수(PBS)에 본원에 제공된 화합물의 용액을 첨가하고, 지질막이 분산될 때까지 플라스크를 진탕시킨다. 생성된 비히클을 세척하여 캡슐화되지 않은 화합물을 제거하고, 원심분리에 의해 펠렛화한 다음, PBS에 재현탁시킨다.

[0181] 활성 화합물은 치료된 환자에게 바람직하지 않은 부작용 없이 치료적으로 유용한 효과를 발휘하기에 충분한 양으로 약제학적으로 허용되는 담체에 포함된다. 치료학적으로 유효한 농도는 본원에 기재된 시험관내 및 생체내 시스템에서 화합물을 시험함으로써 경험적으로 결정될 수 있으며, 이어서 인간에 대한 투여량에 대해 그로부터 외삽될 수 있다.

[0182] 약제학적 조성물 내 활성 화합물의 농도는 활성 화합물의 흡수, 조직 분포, 불활성화, 대사 및 배설 속도, 화합물의 물리화학적 특징, 투여 일정 및 투여되는 양뿐만 아니라 당업자에게 공지된 다른 인자에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 전달되는 양은 고형 종양 및 혈액 매개 종양을 포함하는 암의 증상 중 하나 이상을 개선하기에 충분하다.

[0183] 비경구, 피내, 피하 또는 국소 적용을 위해 사용되는 용액 또는 현탁액은 임의의 하기 구성요소를 포함할 수 있다: 주사용수, 식염수, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 디메틸 아세트아미드 또는 다른 합성 용매와 같은 멸균 희석제; 벤질 알코올 및 메틸 파라벤과 같은 항미생물제; 아스코르브산 및 아황산수소나트륨과 같은 항산화제; 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA)과 같은 킬레이트제; 아세테이트, 시트레이트 및 포스페이트와 같은 완충액; 및 염화나트륨 또는 덱스트로스와 같은 긴장성 조정을 위한 작용제. 비경구 제제는 앰풀, 펜, 1회용 주사기, 또는 유리, 플라스틱 또는 다른 적합한 물질로 만들어진 단일 또는 다중 용량 바이알에 담길 수 있다.

[0184] 화합물이 불충분한 용해도를 나타내는 경우, 화합물을 용해시키는 방법이 사용될 수 있다. 그러한 방법은 당업자에게 공지되어 있으며, 디메틸설폭사이드(DMSO)와 같은 공용매를 사용하는 것, TWEEN®과 같은 계면활성제를 사용하는 것, 또는 수성 중탄산나트륨에 용해시키는 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0185] 화합물(들)의 혼합 또는 첨가 시, 생성된 혼합물은 용액, 현탁액, 에멀션 등일 수 있다. 생성된 혼합물의 형태는 의도된 투여 방식 및 선택된 담체 또는 비히클에서의 화합물의 용해도를 포함하는 여러 인자에 따라 달라진다. 유효한 농도는 치료된 질환, 장애 또는 질병의 증상을 개선하기에 충분하며, 경험적으로 결정될 수 있다.

[0186] 정제, 캡슐, 알약, 분말, 과립, 멸균 비경구 용액 또는 현탁액 및 경구 용액 또는 현탁액, 및 적합한 양의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 오일 물 에멀션과 같은 단위 투여형으로 인간 및 동물에 투여하기 위한 약제학적 조성물이 제공된다. 약제학적으로 치료적으로 활성인 화합물 및 이의 염은 제형화되고, 단위 투여형 또는 다중 투여형으로 투여된다. 본원에 사용된 단위 투여형은 인간 및 동물 대상체에 적합하며, 당업계에 공지된 바와 같이 개별적으로 패키징된 물리적으로 별개의 단위를 지칭한다. 각각의 단위 용량은 필요한 약제학적 담체, 비히클 또는 희석제와 함께 원하는 치료 효과를 생성하기에 충분한 미리 결정된 양의 치료학적으로 활성인 화합물을 함유한다. 단위 투여형의 예는 앰풀과 주사기 및 개별 패키징된 정제 또는 캡슐을 포함한다. 단위 투여형은 이의 분획 또는 다중으로 투여될 수 있다. 다중 투여형은 분리된 단위 투여형으로 투여되도록 단일 용기에 패키징된 복수의 동일한 단위 투여형이다. 다중 투여형의 예는 바이알, 정제 또는 캡슐 병, 또는 핀트 또는 갤런 병을 포함한다. 따라서, 다중 투여형은 패키징으로 분리되지 않은 다중 단위 용량이다.

[0187] 0.005% 내지 100% 범위의 활성 성분을 함유하고 나머지는 무독성 담체로 구성된 투여형 또는 조성물을 제조할 수 있다. 경구 투여의 경우, 약제학적으로 허용되는 무독성 조성물은, 예를 들어, 약제학적 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 셀룰로스 유도체, 크로스카멜로스 나트륨, 글루코스, 수크로스, 탄산마그네슘 또는 사카린나트륨과 같은 일반적으로 사용되는 임의의 부형제의 혼입에 의해 형성된다. 그러한 조성물은 임플란트, 및 미세캡슐화된 전달 시스템, 및 콜라겐, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 폴리오르토에스테르, 폴리락트산 등과 같은 생분해성의 생체적합성 중합체와 같지만 이에 제한되지 않는 용

액, 현탁액, 정제, 캡슐, 분말 및 서방출 제형을 포함한다. 이러한 조성물을 제조하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다.

[0188] 활성 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염은 시간 방출 제형 또는 코팅과 같은 신체로부터의 신속한 제거에 대해 화합물을 보호하는 담체와 함께 제조될 수 있다.

[0189] 조성물은 원하는 특성의 조합을 얻기 위해 다른 활성 화합물을 포함할 수 있다. 본원에 제공된 화합물, 또는 본원에 기재된 바와 같은 이의 약제학적으로 허용되는 염은 또한 산화 스트레스와 관련된 질환과 같은 상기 언급된 질환 또는 의학적 질병 중 하나 이상을 치료하는데 가치가 있는 것으로 당업계에 일반적으로 공지된 또 다른 약리학적 작용제와 함께 치료적 또는 예방적 목적을 위해 유리하게 투여될 수 있다. 그러한 조합 요법은 본원에 제공된 조성물 및 치료 방법의 추가 양태를 구성하는 것으로 이해되어야 한다.

[0190] (e) 투여형의 제조 공정

[0191] 본원에 제공된 약제학적 조성물(투여형)은 임의의 약제학적 방법에 의해 제조될 수 있지만, 모든 방법은 활성 성분을 하나 이상의 필수 성분을 구성하는 부형제와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 조성물은 활성 성분을 액체 부형제 또는 미분된 고체 부형제 또는 둘 모두와 균일하게 혼합(예를 들어, 직접 블렌딩)한 다음, 필요한 경우, 생성물을 원하는 외양으로 성형하여(예를 들어, 롤러 압축(RC), HSWG, 압축 및/또는 캡슐화 공정을 사용하여) 제조된다. 원하는 경우, 정제는 표준 수성 또는 비-수성 기술에 의해 코팅될 수 있다.

[0192] 본원에 제공된 투여형은 선택적으로 하나 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 성형함으로써 제조될 수 있다. 압축 정제는 선택적으로 상기와 같은 부형제 및/또는 계면활성제 또는 분산제와 혼합된 분말 또는 과립과 같은 자유-유동 형태의 활성 성분을 적합한 기계에서 압축함으로써 제조된다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말화된 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다. 본원에 제공된 투여형의 캡슐화는 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 칼슘 알기네이트 또는 젤라틴의 캡슐을 사용하여 수행될 수 있다.

[0193] 일부 구현예에서, 활성 성분 및 부형제는 직접 블렌딩되고, 예를 들어, 캡슐에 로딩되거나 정제로 직접 압축된다. 직접-블렌딩된 투여형은 특정 경우 압축된 (예를 들어, 롤러-압축된) 투여형보다 더 유리할 수 있다. 일부 구현예에서, 직접-블렌딩된 투여형은 직접 블렌딩 공정이 기계적 스트레스(예를 들어, 압축) 시 분해에 민감한 분자에 대해 더 나은 안정성을 초래할 수 있기 때문에, 압축된 (예를 들어, 롤러-압축된) 투여형보다 더 유리할 수 있다. 일부 구현예에서, 직접 블렌딩은 또한 활성 성분의 분해를 최소화하는 데 도움이 된다.

[0194] 일부 구현예에서, 롤러-압축 공정은 과립내 성분을 블렌더에서 혼합하고, 코밀(comil)을 사용하여 응집물을 제거(deagglomerating)하고, 롤러 압축기와 밀을 통과시켜 과립을 생성하는 것을 포함한다. 롤러-압축 공정에서, 압축된 재료는 종종 추가 처리를 위해 더 작은 입자로 밀링된다. 제조에서 이 단계의 목적은 재료 입자 크기를 감소시키는 것이다. 밀링된 재료는 최종 투여형을 제조하기 전에 다른 성분과 블렌딩된다.

[0195] 일부 구현예에서, 고전단 습식 과립화(HSWG) 공정은 과립내 성분 사전-블렌딩, 혼합과 함께 물 추가, 습윤 매싱(wet massing), 유동층 건조, 공동-밀링, 최종 윤활 및 캡슐화를 포함한다.

[0196] 특정 활성 성분의 경우, 특히 용해도가 낮은 화합물의 경우, 활성 성분의 가용화 속도를 증가시키는 것을 돕기 위해 활성 성분의 입자 크기는 미세한 분말로 감소된다. 가용화 속도의 증가는 활성 성분이 위장관에서 효과적으로 흡수되도록 하기 위해 종종 필요하다. 그러나, 미세한 분말을 직접-블렌딩하고 캡슐에 로딩하기 위해, 부형제는 바람직하게는 성분이 직접-블렌딩 공정에 적합하도록 하는 특정 특성을 제공해야 한다. 그러한 특성의 예는 허용되는 유동 특성을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 따라서, 일 구현예에서, 생성된 혼합물을 직접-블렌딩 공정에 적합하도록 하는 특성, 예를 들어, 우수한 유동 특성을 제공할 수 있는 부형제를 포함하는 조성물 및 이의 용도가 본원에 제공된다.

[0197] 6.3 사용 방법

[0198] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 다발성 골수종을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일 구현예에서, 다발성 골수종을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 본원에 제공된 약제학적 조성물이 본원에 제공되며, 여기서 방법은 상기 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0199] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 다발성 골수종을 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 일 구현예에서, 다발성 골수종을 예방하는 방법에서 사용하기 위한 본원에 제공된

약제학적 조성물이 본원에 제공되며, 여기서 방법은 상기 화합물을 환자에게 단계를 포함한다.

[0200] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 다발성 골수종을 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 일 구현예에서, 다발성 골수종을 관리하는 방법에서 사용하기 위한 본원에 제공된 약제학적 조성물이 본원에 제공되며, 여기서 방법은 상기 화합물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0201] 일 구현예에서, 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물을 다발성 골수종을 가진 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 다발성 골수종에 대한 국제 통일 반응 기준(IURC: International Uniform Response Criteria)(문헌[Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, *et al.* International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006; (10) 10: 1-7] 참조)으로 평가되는 치료 반응을 유도하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 또 다른 구현예에서, 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물을 다발성 골수종을 가진 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 다발성 골수종에 대한 국제 통일 반응 기준(IURC)에 의해 결정되는 바와 같은 엄격한 완전 관해, 완전 관해 또는 매우 우수한 부분 반응을 달성하기 위한 방법이 본원에 제공된다. 또 다른 구현예에서, 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물을 다발성 골수종을 가진 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 전체 생존기간, 무진행 생존기간, 무재발 생존기간, 진행까지의 시간 또는 무질환 생존기간의 증가를 달성하기 위한 방법이 본원에 제공된다. 또 다른 구현예에서, 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물을 다발성 골수종을 가진 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 전체 생존기간의 증가를 달성하기 위한 방법이 본원에 제공된다. 또 다른 구현예에서, 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물을 다발성 골수종을 가진 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 무진행 생존기간의 증가를 달성하기 위한 방법이 본원에 제공된다. 다른 구현예에서, 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물을 다발성 골수종을 가진 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 무재발 생존기간의 증가를 달성하기 위한 방법이 본원에 제공된다. 또 다른 구현예에서, 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물을 다발성 골수종을 가진 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 진행까지의 시간의 증가를 달성하기 위한 방법이 본원에 제공된다. 또 다른 구현예에서, 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물을 다발성 골수종을 가진 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 무질환 생존기간의 증가를 달성하기 위한 방법이 본원에 제공된다.

[0202] 또한, 이전에 다발성 골수종에 대한 치료를 받은 적이 있지만 표준 요법에 비-반응성인 환자뿐만 아니라 이전에 치료를 받은 적이 없는 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 다발성 골수종을 치료하기 위해 수술을 받은 적이 있는 환자뿐만 아니라 수술을 받은 적이 없는 환자를 치료하는 방법이 추가로 포괄된다. 또한, 이전에 이식 요법을 받은 적이 있는 환자뿐만 아니라 이식 요법을 받은 적이 없는 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0203] 본원에 제공된 방법은 재발성, 불응성 또는 저항성인 다발성 골수종의 치료를 포함한다. 본원에 제공된 방법은 재발성, 불응성 또는 저항성인 다발성 골수종의 예방을 포함한다. 본원에 제공된 방법은 재발성, 불응성 또는 저항성인 다발성 골수종의 관리를 포함한다. 일부 이러한 구현예에서, 골수종은 원발성, 2차성, 3차성, 4차성 또는 5차성의 재발성 다발성 골수종이다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 미세 잔존 질환(MRD)을 감소, 유지 또는 제거한다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물을 투여함으로써, 의미불명의 모노클로날 감마글로불린병증(MGUS), 저위험, 중간 위험 및 고위험 다발성 골수종, 새로 진단된 다발성 골수종(저위험, 중간 위험 및 고위험의 새로 진단된 다발성 골수종 포함), 이식 적격 및 이식 부적격 다발성 골수종, 무증상(무통성) 다발성 골수종(저위험, 중간 위험 및 고위험 무증상 다발성 골수종 포함), 활성 다발성 골수종, 고립성 형질세포종, 골수외 형질세포종, 형질 세포 백혈병, 중추 신경계 다발성 골수종, 경쇄 골수종, 비-분비성 골수종, 면역글로불린 D 골수종 및 면역글로불린 E 골수종과 같은 다양한 유형의 다발성 골수종을 치료, 예방 또는 관리하는 것을 포괄한다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물을 투여함으로써, 사이클린 D 전좌(예를 들어, t(11;14)(q13;q32); t(6;14)(p21;32); t(12;14)(p13;q32); 또는 t(6;20);); MMSET 전좌(예를 들어, t(4;14)(p16;q32)); MAF 전좌(예를 들어, t(14;16)(q32;q32); t(20;22); t(16; 22)(q11;q13); 또는 t(14;20)(q32;q11)); 또는 다른 염색체 인자(예를 들어, 17p13 또는 염색체 13의 결실; del(17/17p), 비고배수체 및 획득(1q))와 같은 유전적 이상을 특징으로 하는 다발성 골수종을 치료, 예방 또는 관리하는 것을 포괄한다.

[0204] 일부 구현예에서, 방법은 유도 요법으로서 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 공고 요법으로서 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 유지 요법으로서 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학

적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0205] 본원에 기재된 방법의 하나의 특정 구현예에서, 다발성 골수종은 형질 세포 백혈병이다.

[0206] 본원에 기재된 방법의 일 구현예에서, 다발성 골수종은 고위험 다발성 골수종이다. 일부 이러한 구현예에서, 고위험 다발성 골수종은 재발성 또는 불응성이다. 일 구현예에서, 고위험 다발성 골수종은 최초 치료의 12개월 이내에 재발된 다발성 골수종이다. 또 다른 구현예에서, 고위험 다발성 골수종은 유전적 이상, 예를 들어, del(17/17p) 및 t(14;16)(q32;q32) 중 하나 이상을 특징으로 하는 다발성 골수종이다. 일부 이러한 구현예에서, 고위험 다발성 골수종은 1회, 2회 또는 3회의 이전의 치료에 대해 재발성이거나 불응성이다.

[0207] 일 구현예에서, 다발성 골수종은 p53 돌연변이를 특징으로 한다. 일 구현예에서, p53 돌연변이는 Q331 돌연변이이다. 일 구현예에서, p53 돌연변이는 R273H 돌연변이이다. 일 구현예에서, p53 돌연변이는 K132 돌연변이이다. 일 구현예에서, p53 돌연변이는 K132N 돌연변이이다. 일 구현예에서, p53 돌연변이는 R337 돌연변이이다. 일 구현예에서, p53 돌연변이는 R337L 돌연변이이다. 일 구현예에서, p53 돌연변이는 W146 돌연변이이다. 일 구현예에서, p53 돌연변이는 S261 돌연변이이다. 일 구현예에서, p53 돌연변이는 S261T 돌연변이이다. 일 구현예에서, p53 돌연변이는 E286 돌연변이이다. 일 구현예에서, p53 돌연변이는 E286K 돌연변이이다. 일 구현예에서, p53 돌연변이는 R175 돌연변이이다. 일 구현예에서, p53 돌연변이는 R175H 돌연변이이다. 일 구현예에서, p53 돌연변이는 E258 돌연변이이다. 일 구현예에서, p53 돌연변이는 E258K 돌연변이이다. 일 구현예에서, p53 돌연변이는 A161 돌연변이이다. 일 구현예에서, p53 돌연변이는 A161T 돌연변이이다.

[0208] 일 구현예에서, 다발성 골수종은 p53의 동형 접합 결실(homozygous deletion)을 특징으로 한다. 일 구현예에서, 다발성 골수종은 야생형 p53의 동형 접합 결실을 특징으로 한다.

[0209] 일 구현예에서, 다발성 골수종은 야생형 p53을 특징으로 한다.

[0210] 일 구현예에서, 다발성 골수종은 하나 이상의 종양 유발인자(oncogenic driver)의 활성화를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 종양 유발인자는 C-MAF, MAFB, FGFR3, MMset, 사이클린 D1 및 사이클린 D로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 다발성 골수종은 C-MAF의 활성화를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 다발성 골수종은 MAFB의 활성화를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 다발성 골수종은 FGFR3 및 MMset의 활성화를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 다발성 골수종은 C-MAF, FGFR3 및 MMset의 활성화를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 다발성 골수종은 사이클린 D1의 활성화를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 다발성 골수종은 MAFB 및 사이클린 D1의 활성화를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 다발성 골수종은 사이클린 D의 활성화를 특징으로 한다.

[0211] 일 구현예에서, 다발성 골수종은 하나 이상의 염색체 전좌(chromosomal translocation)를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 염색체 전좌는 t(14;16)이다. 일 구현예에서, 염색체 전좌는 t(14;20)이다. 일 구현예에서, 염색체 전좌는 t(4;14)이다. 일 구현예에서, 염색체 전좌는 t(4;14) 및 t(14;16)이다. 일 구현예에서, 염색체 전좌는 t(11;14)이다. 일 구현예에서, 염색체 전좌는 t(6;20)이다. 일 구현예에서, 염색체 전좌는 t(20;22)이다. 일 구현예에서, 염색체 전좌는 t(6;20) 및 t(20;22)이다. 일 구현예에서, 염색체 전좌는 t(16;22)이다. 일 구현예에서, 염색체 전좌는 t(14;16) 및 t(16;22)이다. 일 구현예에서, 염색체 전좌는 t(14;20) 및 t(11;14)이다.

[0212] 일 구현예에서, 다발성 골수종은 Q331 p53 돌연변이, C-MAF의 활성화 및 t(14;16)에서의 염색체 전좌를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 다발성 골수종은 p53의 동형 접합 결실, C-MAF의 활성화 및 t(14;16)에서의 염색체 전좌를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 다발성 골수종은 K132N p53 돌연변이, MAFB의 활성화 및 t(14;20)에서의 염색체 전좌를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 다발성 골수종은 야생형 p53, FGFR3과 MMset의 활성화 및 t(4;14)에서의 염색체 전좌를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 다발성 골수종은 야생형 p53, C-MAF의 활성화 및 t(14;16)에서의 염색체 전좌를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 다발성 골수종은 p53의 동형 접합 결실, FGFR3, MMset 및 C-MAF의 활성화 및 t(4;14)와 t(14;16)에서의 염색체 전좌를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 다발성 골수종은 p53의 동형 접합 결실, 사이클린 D1의 활성화 및 t(11;14)에서의 염색체 전좌를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 다발성 골수종은 R337L p53 돌연변이, 사이클린 D1의 활성화 및 t(11;14)에서의 염색체 전좌를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 다발성 골수종은 W146 p53 돌연변이, FGFR3과 MMset의 활성화 및 t(4;14)에서의 염색체 전좌를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 다발성 골수종은 S261T p53 돌연변이, MAFB의 활성화 및 t(6;20)와 t(20;22)에서의 염색체 전좌를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 다발성 골수종은 E286K p53 돌연변이, FGFR3과 MMset의 활성화 및 t(4;14)에서의 염색체 전좌를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 다발성 골수종은 R175H p53 돌연변이, FGFR3과 MMset의 활성화 및 t(4;14)에서의 염색체 전좌를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 다발성 골수종은 E258K p53 돌연변이, C-MAF의 활성화 및 t(14;16)와 t(16;22)에서의 염색체 전좌를 특징으로 한다. 일 구

현예에서, 다발성 골수종은 야생형 p53, MAFB와 사이클린 D1의 활성화 및 t(14;20)와 t(11;14)에서의 염색체 전좌를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 다발성 골수종은 A161T p53 돌연변이, 사이클린 D의 활성화 및 t(11;14)에서의 염색체 전좌를 특징으로 한다.

[0213] 본원에 기재된 방법의 일부 구현예에서, 다발성 골수종은 새로 진단된 이식 적격 다발성 골수종이다. 또 다른 구현예에서, 다발성 골수종은 새로 진단된 이식 부적격 다발성 골수종이다.

[0214] 또 다른 구현예에서, 다발성 골수종은 초기 치료 후 조기 진행(예를 들어, 12개월 미만)을 특징으로 한다. 또 다른 구현예에서, 다발성 골수종은 자가 줄기 세포 이식 후 조기 진행(예를 들어, 12개월 미만)을 특징으로 한다. 다른 구현예에서, 다발성 골수종은 레날리도마이드에 대해 불응성이다. 또 다른 구현예에서, 다발성 골수종은 포말리도마이드에 대해 불응성이다. 일부 이러한 구현예에서, 다발성 골수종은 (예를 들어, 분자 특성화에 의해) 포말리도마이드에 대해 불응성일 것으로 예측된다. 또 다른 구현예에서, 다발성 골수종은 프로테아솜 억제제(예를 들어, 보르테조밉, 카필조밉, 익사조밉, 오프로조밉 또는 마리조밉) 및 면역조절 화합물(예를 들어, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 포말리도마이드, 이베르도마이드 또는 아바도마이드)에 노출되고 3회 이상의 치료에 대해 재발성 또는 불응성이거나, 프로테아솜 억제제 및 면역조절 화합물에 대해 이중 불응성(double refractory)이다. 또 다른 구현예에서, 다발성 골수종은 예를 들어, CD38 모노클로날 항체(CD38 mAb, 예를 들어, 다라투무맙 또는 이사툭시맙), 프로테아솜 억제제(예를 들어, 보르테조밉, 카필조밉, 익사조밉 또는 마리조밉) 및 면역조절 화합물(예를 들어, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 포말리도마이드, 이베르도마이드 또는 아바도마이드)을 포함하는 3회 이상의 이전 요법에 대해 재발성 또는 불응성이거나, 프로테아솜 억제제 또는 면역조절 화합물 및 CD38 mAb에 대해 이중 불응성이다. 또 다른 구현예에서, 다발성 골수종은 삼중 불응성(triple refractory)이며, 예를 들어, 다발성 골수종은 프로테아솜 억제제(예를 들어, 보르테조밉, 카필조밉, 익사조밉, 오프로조밉 또는 마리조밉), 면역조절 화합물(예를 들어, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 포말리도마이드, 이베르도마이드 또는 아바도마이드) 및 본원에 기재된 바와 같은 하나의 다른 활성제에 대해 불응성이다.

[0215] 특정 구현예에서, 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물을 신장 기능 장애(impaired renal function)를 가진 재발성/불응성 다발성 골수종을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 신장 기능 장애 또는 이의 증상을 갖는 환자에서 재발성/불응성 다발성 골수종을 포함하는 다발성 골수종을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법이 본원에 제공된다.

[0216] 특정 구현예에서, 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물을 다발성 골수종을 갖는 허약한(frail) 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 허약한 환자에서 재발성 또는 불응성 다발성 골수종을 포함하는 다발성 골수종 또는 이의 증상을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 이러한 구현예에서, 허약한 환자는 유도 요법에 대한 부적격성 또는 덱사메타손 치료에 대한 불내성을 특징으로 한다. 일부 이러한 구현예에서, 허약한 환자는 노인, 예를 들어 65세 초과이다.

[0217] 특정 구현예에서, 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 다발성 골수종을 치료, 예방 또는 관리하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 다발성 골수종은 4차(fourth line) 재발성/불응성 다발성 골수종이다.

[0218] 특정 구현예에서, 유도 요법으로서 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 다발성 골수종을 치료, 예방 또는 관리하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 다발성 골수종은 새로 진단된, 이식 적격 다발성 골수종이다.

[0219] 특정 구현예에서, 다른 요법 또는 이식 후 유지 요법으로서 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 다발성 골수종을 치료, 예방 또는 관리하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 다발성 골수종은 다른 요법 또는 이식 전에 새로 진단된, 이식 적격 다발성 골수종이다.

[0220] 특정 구현예에서, 다른 요법 또는 이식 후 유지 요법으로서 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 다발성 골수종을 치료, 예방 또는 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 다발성 골수종은 다른 요법 및/또는 이식 전 새로 진단된, 이식 적격 다발성 골수종이다. 일부 구현예에서, 이식 전 다른 요법은 화학요법 또는 화합물 1을 사용한 치료이다.

[0221] 특정 구현예에서, 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 다발성 골수종을 치료, 예방 또는 관리하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 다발성 골수종은 1회, 2회 또는 3회의 이전 치료에 대해 재발성 또는 불응성인 고위험 다발성 골수종이다.

[0222] 특정 구현예에서, 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 다

발성 골수종을 치료, 예방 또는 관리하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 다발성 골수종은 새로 진단된, 이식 부적격 다발성 골수종이다.

[0223] 특정 구현예에서, 화합물의 치료학적 또는 예방학적 유효량은 하루에 약 0.01 내지 약 25 mg, 하루에 약 0.01 내지 약 10 mg, 하루에 약 0.01 내지 약 5 mg, 하루에 약 0.01 내지 약 2 mg, 하루에 약 0.01 내지 약 1 mg, 하루에 약 0.01 내지 약 0.5 mg, 하루에 약 0.01 내지 약 0.25 mg, 하루에 약 0.1 내지 약 25 mg, 하루에 약 0.1 내지 약 10 mg, 하루에 약 0.1 내지 약 5 mg, 하루에 약 0.1 내지 약 2 mg, 하루에 약 0.1 내지 약 1 mg, 하루에 약 0.1 내지 약 0.5 mg, 하루에 약 0.1 내지 약 0.25 mg, 하루에 약 0.5 내지 약 25 mg, 하루에 약 0.5 내지 약 10 mg, 하루에 약 0.5 내지 약 5 mg, 하루에 약 0.5 내지 약 2 mg, 하루에 약 0.5 내지 약 1 mg, 하루에 약 1 내지 약 25 mg, 하루에 약 1 내지 약 10 mg, 하루에 약 1 내지 약 5 mg, 하루에 약 1 내지 약 2.5 mg, 또는 하루에 약 1 내지 약 2 mg이다. 일 구현예에서, 화합물 1의 치료학적 또는 예방학적 유효량은 하루에 약 0.1 mg 내지 하루에 약 0.4 mg이다.

[0224] 특정 구현예에서, 치료학적 또는 예방학적 유효량은 하루에 약 0.1, 약 0.2, 약 0.3, 약 0.4, 약 0.5, 약 0.6, 약 0.7, 약 0.8, 약 0.9, 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 15, 약 20, 또는 약 25 mg이다. 일부 이러한 구현예에서, 치료학적 또는 예방학적 유효량은 하루에 약 0.1, 약 0.2, 약 0.3, 약 0.4, 약 0.5, 약 0.6 또는 약 0.7 mg이다.

[0225] 일 구현예에서, 화합물 1의 권장 1일 용량 범위는, 본원에 기재된 질병의 경우 하루에 약 0.1 mg 내지 약 25 mg의 범위 내에 있으며, 바람직하게는 1일 1회 단일 용량으로서 또는 하루에 걸쳐 분할 용량으로 제공된다. 다른 구현예에서, 투여량은 하루에 약 0.1 내지 약 10 mg의 범위이다. 구체적인 하루 용량은 하루에 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25 mg을 포함한다. 보다 구체적인 하루 용량은 하루에 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 또는 0.5 mg을 포함한다.

[0226] 구체적인 구현예에서, 권장 시작 투여량은 하루에 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 또는 25 mg일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 권장 시작 투여량은 하루에 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 또는 0.5 mg일 수 있다. 용량은 하루에 1, 2, 3, 4, 또는 5 mg으로 증량될 수 있다.

[0227] 특정 구현예에서, 치료학적 또는 예방학적 유효량은 약 0.001 내지 약 5 mg/kg/일, 약 0.001 내지 약 4 mg/kg/일, 약 0.001 내지 약 3 mg/kg/일, 약 0.001 내지 약 2 mg/kg/일, 약 0.001 내지 약 1 mg/kg/일, 약 0.001 내지 약 0.05 mg/kg/일, 약 0.001 내지 약 0.04 mg/kg/일, 약 0.001 내지 약 0.03 mg/kg/일, 약 0.001 내지 약 0.02 mg/kg/일, 약 0.001 내지 약 0.01 mg/kg/일, 또는 약 0.001 내지 약 0.005 mg/kg/일이다.

[0228] 투여된 용량은 또한 mg/kg/일 이외의 단위로 표시될 수 있다. 예를 들어, 비경구 투여를 위한 용량은 mg/m^2/일로서 표시될 수 있다. 당업자는 용량을 주어진 대상체의 키 또는 체중 또는 둘 모두에 대해 mg/kg/일에서 mg/m^2/일로 변환하는 방법을 쉽게 알 것이다(www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm 참조). 예를 들어, 65 kg 인간의 경우 1 mg/kg/일의 용량은 대략 38 mg/m^2/일과 같다.

[0229] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법 중 하나로 치료될 환자는 본원에 제공된 약제학적 조성물의 투여 전에 다발성 골수종 요법으로 치료되지 않았다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법 중 하나로 치료될 환자는 본원에 제공된 약제학적 조성물의 투여 전에 다발성 골수종 요법으로 치료되었다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법 중 하나로 치료될 환자는 항-다발성 골수종 요법에 대한 약물 저항성이 발생하였다. 일부 이러한 구현예에서, 환자는 1회, 2회 또는 3회의 항-다발성 골수종 요법에 대한 저항성이 발생하였으며, 여기서 요법은 CD38 모노클로날 항체(CD38 mAb, 예를 들어, 다라투무맙 또는 이사툭시맙), 프로테아솜 억제제(예를 들어, 보르테조밉, 카필조밉, 익사조밉 또는 마리조밉) 및 면역조절 화합물(예를 들어, 탈리도마이드, 레날리도미드, 포말리도미드, 이베르도미드 또는 아바도미드)로부터 선택된다.

[0230] 본원에 제공된 방법은 환자의 연령에 관계없이 환자를 치료하는 것을 포괄한다. 일부 구현예에서, 대상체는 18세 이상이다. 다른 구현예에서, 대상체는 18세, 25세, 35세, 40세, 45세, 50세, 55세, 60세, 65세 또는 70세 초과이다. 다른 구현예에서, 대상체는 65세 미만이다. 다른 구현예에서, 대상체는 65세 초과이다. 일 구현예에서, 대상체는 65세 초과의 대상체와 같은 노인 다발성 골수종 대상체이다. 일 구현예에서, 대상체는 75세 초과의 대상체와 같은 노인 다발성 골수종 대상체이다.

[0231] 치료될 질환 및 대상체의 질병의 상태에 따라, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 경구, 비경구(예를 들어, 근육내, 복강내, 정맥내, CIV, 수조내(intracisternal) 주사 또는 주입, 피하 주사 또는 이식), 흡입, 비강, 질, 직

장, 설하 또는 국소(예를 들어, 경피 또는 국부) 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 본원에 제공된 약제학적 조성물은 각각의 투여 경로에 적절한 약제학적으로 허용되는 부형제, 담체, 애쥬번트 및 비히클과 함께 적합한 투여 단위로 단독으로 또는 함께 제형화될 수 있다.

[0232] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 경구로 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 비경구로 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 정맥내로 투여된다.

[0233] 본원에 제공된 약제학적 조성물은, 예를 들어, 단일 볼루스 주사 또는 경구 정제 또는 알약과 같은 단일 용량으로서; 또는 예를 들어, 시간 경과에 따른 연속 주입 또는 시간 경과에 따른 분할된 볼루스 용량과 같이 시간 경과에 따라 전달될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 필요한 경우, 예를 들어, 환자가 안정병변 또는 퇴행(regression)을 경험할 때까지 또는 환자가 질환의 진행 또는 허용되지 않는 독성을 경험할 때까지 반복적으로 투여될 수 있다. 안정병변 또는 이의 결여는 환자 증상의 평가, 신체 검사, X선, CAT, PET 또는 MRI 스캔을 사용하여 이미지화된 종양의 시각화 및 기타 일반적으로 허용되는 평가 양식과 같은 당업계에 공지된 방법에 의해 결정된다.

[0234] 본원에 제공된 약제학적 조성물은 1일 1회(QD 또는 qd) 투여되거나, 1일 2회(BID 또는 bid), 1일 3회(TID 또는 tid), 및 1일 4회(QID 또는 qid)와 같은 다중 1일 용량으로 분할하여 투여될 수 있다. 또한, 투여는 연속적(즉, 연속적인 날 동안 매일(daily) 또는 매일(every day)), 예를 들어, 주기로(즉, 약물 없이 쉬는 일, 주 또는 개월을 포함) 간헐적일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "매일"은 치료 화합물이, 예를 들어, 일정 기간 동안 매일 1회 또는 1회 초과 투여됨을 의미하는 것으로 의도된다. 용어 "연속적인"은 치료 화합물이 적어도 7일 내지 52주의 중단되지 않은 기간 동안 매일 투여됨을 의미하는 것으로 의도된다. 본원에 사용된 용어 "간헐적인" 또는 "간헐적으로"는 규칙적 또는 불규칙적 간격으로 중단 및 시작하는 것을 의미하도록 의도된다. 예를 들어, 본원에 제공된 약제학적 조성물의 간헐적 투여는 주당 1 내지 6일 동안 투여, 주기로 투여(예를 들어, 연속 2주 내지 8주 동안 매일 투여한 다음, 최대 1주 동안 투여하지 않는 휴약기), 또는 격일 투여이다. 본원에 사용된 용어 "주기"는 치료 화합물이 매일 또는 연속적으로 투여되지만 휴약기를 가지고 투여됨을 의미하는 것으로 의도된다. 일부 이러한 구현예에서, 2일 내지 6일 동안 하루에 1회 투여되고, 이어서 5일 내지 7일 동안은 투여되지 않는 휴약기이다.

[0235] 일부 구현예에서, 투여 빈도는 약 1일 용량 내지 약 1개월 용량의 범위이다. 특정 구현예에서, 투여는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 격일로 1회, 1주 2회, 매주 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회이다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 1일 1회 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 1일 2회 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 1일 3회 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 1일 4회 투여된다.

[0236] 일 구현예에서, 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물은 최대 20일의 투여 기간에 이어서 휴약기를 포함하는 치료 주기로 투여된다. 일 구현예에서, 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물은 최대 15일의 투여 기간에 이어서 휴약기를 포함하는 치료 주기로 투여된다. 일 구현예에서, 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물은 최대 10일의 투여 기간에 이어서 휴약기를 포함하는 치료 주기로 투여된다. 일 구현예에서, 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물은 최대 7일의 투여 기간에 이어서 휴약기를 포함하는 치료 주기로 투여된다. 일 구현예에서, 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물은 최대 5일의 투여 기간에 이어서 휴약기를 포함하는 치료 주기로 투여된다. 일 구현예에서, 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물은 최대 4일의 투여 기간에 이어서 휴약기를 포함하는 치료 주기로 투여된다. 일 구현예에서, 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물은 최대 3일의 투여 기간에 이어서 휴약기를 포함하는 치료 주기로 투여된다.

[0237] 일 구현예에서, 치료 주기는 최대 14일의 투여 기간에 이어서 휴약기를 포함한다. 일 구현예에서, 치료 주기는 최대 10일의 투여 기간에 이어서 휴약기를 포함한다. 일 구현예에서, 치료 주기는 최대 7일의 투여 기간에 이어서 휴약기를 포함한다. 일 구현예에서, 치료 주기는 최대 5일의 투여 기간에 이어서 휴약기를 포함한다. 일 구현예에서, 치료 주기는 최대 4일의 투여 기간에 이어서 휴약기를 포함한다. 일 구현예에서, 치료 주기는 최대 3일의 투여 기간에 이어서 휴약기를 포함한다.

[0238] 일 구현예에서, 휴약기는 약 2일에서 최대 약 11일이다. 일 구현예에서, 휴약기는 약 2일에서 최대 약 10일이다. 일 구현예에서, 휴약기는 약 2일이다. 일 구현예에서, 휴약기는 약 3일이다. 일 구현예에서, 휴약기는 약 4일이다. 일 구현예에서, 휴약기는 약 5일이다. 일 구현예에서, 휴약기는 약 6일이다. 또 다른 구현예에서, 휴약기는 약 7일이다. 또 다른 구현예에서, 휴약기는 약 8일이다. 또 다른 구현예에서, 휴약기는 약 9일이

다. 또 다른 구현예에서, 휴약기는 약 10일이다. 또 다른 구현예에서, 휴약기는 약 11일이다.

[0239] 일 구현예에서, 치료 주기는 최대 15일의 투여 기간에 이어서 약 2일에서 최대 약 10일의 휴약기를 포함한다. 일 구현예에서, 치료 주기는 최대 10일의 투여 기간에 이어서 약 2일에서 최대 약 10일의 휴약기를 포함한다. 일 구현예에서, 치료 주기는 최대 7일의 투여 기간에 이어서 약 2일에서 최대 약 10일의 휴약기를 포함한다. 일 구현예에서, 치료 주기는 최대 5일의 투여 기간에 이어서 약 2일에서 최대 약 10일의 휴약기를 포함한다. 일 구현예에서, 치료 주기는 최대 3일의 투여 기간에 이어서 약 10일에서 최대 약 15일의 휴약기를 포함한다. 일 구현예에서, 치료 주기는 최대 3일의 투여 기간에 이어서 약 3일에서 최대 약 15일의 휴약기를 포함한다.

[0240] 일 구현예에서, 치료 주기는 최대 15일의 투여 기간에 이어서 7일의 휴약기를 포함한다. 일 구현예에서, 치료 주기는 최대 10일의 투여 기간에 이어서 5일의 휴약기를 포함한다. 일 구현예에서, 치료 주기는 최대 10일의 투여 기간에 이어서 4일의 휴약기를 포함한다. 일 구현예에서, 치료 주기는 최대 10일의 투여 기간에 이어서 3일의 휴약기를 포함한다. 일 구현예에서, 치료 주기는 최대 10일의 투여 기간에 이어서 2일의 휴약기를 포함한다. 일 구현예에서, 치료 주기는 최대 7일의 투여 기간에 이어서 7일의 휴약기를 포함한다. 일 구현예에서, 치료 주기는 최대 5일의 투여 기간에 이어서 5일의 휴약기를 포함한다. 일 구현예에서, 치료 주기는 최대 3일의 투여 기간에 이어서 11일의 휴약기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 치료 주기는 최대 5일의 투여 기간에 이어서 9일의 휴약기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 치료 주기는 최대 5일의 투여 기간에 이어서 2일의 휴약기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 치료 주기는 최대 3일의 투여 기간에 이어서 4일의 휴약기를 포함한다.

[0241] 일 구현예에서, 치료 주기는 28일 주기 중 1일 내지 5일차에 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물의 투여를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 치료 주기는 28일 주기 중 1일 내지 10일차에 본원에 제공된 약제학적 조성물의 투여를 포함한다. 일 구현예에서, 치료 주기는 28일 주기 중 1일 내지 21일차에 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물의 투여를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 치료 주기는 7일 주기 중 1일 내지 5일차에 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물의 투여를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 치료 주기는 7일 주기 중 1일 내지 7일차에 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물의 투여를 포함한다. 일 구현예에서, 치료 주기는 28일 주기 중 1일 내지 10일차 및 15일 내지 24일차에 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물의 투여를 포함한다(본원에서 20/28 투여 주기로 칭함). 일 구현예에서, 치료 주기는 28일 주기 중 1일 내지 3일차 및 15일 내지 18일차에 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물의 투여를 포함한다. 일 구현예에서, 치료 주기는 28일 주기 중 1일 내지 7일차 및 15일 내지 21일차에 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물의 투여를 포함한다(본원에서 14/28 투여 주기로 칭함). 일 구현예에서, 치료 주기는 28일 주기 중 1일 내지 5일차 및 15일 내지 19일차에 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물의 투여를 포함한다(본원에서 10/28 투여 주기로 지칭함). 일 구현예에서, 치료 주기는 28일 주기 중 1일 내지 3일차 및 15일 내지 17일차에 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물의 투여를 포함한다(본원에서 6/28 투여 주기로 지칭함).

[0242] 일 구현예에서, 치료 주기는 21일 주기 중 1일 내지 14일차에 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물의 투여를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 치료 주기는 21일 주기 중 1일 내지 4일차 및 8일 내지 11일차에 본원에 제공된 약제학적 조성물의 투여를 포함한다. 일 구현예에서, 치료 주기는 21일 주기 중 1일 내지 5일차 및 8일 내지 12일차에 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물의 투여를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 치료 주기는 21일 주기 중 1일 내지 5일차 및 11일 내지 15일차에 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물의 투여를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 치료 주기는 21일 주기 중 1일 내지 5일차, 8일 내지 12일차 및 15일 내지 19일차에 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물의 투여를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 치료 주기는 21일 주기 중 1일 내지 4일차, 8일 내지 11일차 및 15일 내지 18일차에 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물의 투여를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 치료 주기는 21일 주기 중 1일 내지 4일차, 8일 내지 10일차 및 15일 내지 17일차에 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물의 투여를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 치료 주기는 21일 주기 중 1일 내지 3일차 및 8일 내지 11일차에 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물의 투여를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 치료 주기는 21일 주기 중 1일 내지 3일차 및 11일 내지 13일차에 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물의 투여를 포함한다.

[0243] 본원에 기재된 임의의 치료 주기는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 이상의 주기 동안 반복될 수 있다. 특정 경우에서, 본원에 기재된 바와 같은 치료 주기는 1주기 내지 약 24주기, 약 2주기 내지 약 16주기 또는 약 2주기 내지 약 4주기를 포함한다. 특정 경우에서, 본원에 기재된 바와 같은 치료 주기는 1주기 내지 약 4주기를 포함한다. 특정 구현예에서, 주기 1 내지 4는 모두 28일 주기이다. 일부 구현예에서, 치료학적 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물은 28일의 1주기 내지 13주기(예를 들어, 약 1년) 동안 투여된다. 특정 경우에서, 주기 요법은 주

기의 수로 제한되지 않으며, 요법은 질환의 진행 때까지 지속된다. 주기는 특정 예에서 본원에 기재된 투여 기간의 지속 및/또는 휴약기의 변화를 포함할 수 있다.

[0244] 일 구현예에서, 치료 주기는 본원에 제공된 약제학적 조성물을 하루에 1회 투여되는 약 0.1 mg/일, 0.2 mg/일, 0.3 mg/일, 0.4 mg/일, 0.5 mg/일, 0.6 mg/일, 0.7 mg/일, 0.8 mg/일, 0.9 mg/일, 1.0 mg/일, 5.0 mg/일 또는 10 mg/일의 투여량으로 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 치료 주기는 본원에 제공된 약제학적 조성물을 하루에 1회 투여되는 약 0.1 mg/일, 0.2 mg/일, 0.3 mg/일, 0.4 mg/일, 0.5 mg/일, 0.6 mg/일, 0.7 mg/일 또는 0.8 mg/일의 투여량으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 이러한 구현예에서, 치료 주기는 본원에 제공된 약제학적 조성물을 28일 주기 중 1일 내지 10일차에 1일 1회 약 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg 또는 0.5 mg의 투여량으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 이러한 구현예에서, 치료 주기는 본원에 제공된 약제학적 조성물을 28일 주기 중 1일 내지 10일차 및 15일 내지 24일차에 1일 1회 약 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg 또는 0.5 mg의 투여량으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 이러한 구현예에서, 치료 주기는 본원에 제공된 약제학적 조성물을 28일 주기 중 1일 내지 10일차 및 15일 내지 24일차에 1일 1회 약 0.1 mg의 투여량으로 투여하는 것을 포함한다. 다른 구현예에서, 치료 주기는 본원에 제공된 약제학적 조성물을 28일 주기 중 1일 내지 3일차에 1일 2회 약 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg 또는 0.5 mg의 투여량으로 투여하는 것을 포함한다. 다른 구현예에서, 치료 주기는 본원에 제공된 약제학적 조성물을 28일 주기 중 1일 내지 3일차 및 15일 내지 19일차에 1일 2회 약 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg 또는 0.5 mg의 투여량으로 투여하는 것을 포함한다. 다른 구현예에서, 치료 주기는 본원에 제공된 약제학적 조성물을 28일 주기 중 1일 내지 3일차 및 15일 내지 17일차에 1일 2회 약 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg 또는 0.5 mg의 투여량으로 투여하는 것을 포함한다. 다른 구현예에서, 치료 주기는 본원에 제공된 약제학적 조성물을 28일 주기 중 1일 내지 3일차 및 15일 내지 17일차에 1일 2회 약 0.2 mg의 투여량으로 투여하는 것을 포함한다. 하나의 그러한 구현예에서, 약제학적 조성물은, 예를 들어, 주기 1에서, 28일 주기 중 1일 내지 3일차(아침 및 저녁), 14일차(저녁에만), 15일과 16일차(아침 및 저녁) 및 17일차(아침에만)에 투여된다.

[0245] 명확성을 위해, 달리 명시되지 않는 한, 본원에 언급된 화합물 1의 용량은 유리 염기 형태의 화합물 1의 양을 지칭한다는 점에 유의한다. 예를 들어, 약제학적으로 허용되는 화합물 1의 염이 사용되는 경우, 상기 제공된 양은 그에 따라 조정될 필요가 있을 것이다.

[0246] 6.4 제2 활성제와의 조합 요법

[0247] 본원에 제공된 약제학적 조성물은 또한 수술, 생물학적 요법(예를 들어, 체크포인트 억제제를 이용한 면역요법을 포함), 방사선 요법, 화학요법, 줄기 세포 이식, 세포 요법 또는 다발성 골수종을 치료, 예방 또는 관리하는 데 현재 사용되는 기타 비-약물 기반 요법을 포함하지만 이에 제한되지 않는 종래의 요법과 (예를 들어, 이전, 도중 또는 이후에) 조합되거나 조합되어 함께 사용될 수 있다. 본원에 제공된 화합물 및 종래의 요법의 조합 사용은 특정 환자에서 예기치 않게 효과적인 고유의 치료 용법을 제공할 수 있다. 이론에 제한되지 않고, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 종래의 요법과 동시 발생적으로 제공될 때 부가적 또는 상승적 효과를 제공할 수 있는 것으로 여겨진다.

[0248] 본원의 다른 곳에서 논의된 바와 같이, 수술, 화학요법, 방사선 요법, 생물학적 요법 및 면역요법을 포함하지만 이에 제한되지 않는 종래의 요법과 관련된 부작용 또는 원치 않는 효과를 감소, 치료 및/또는 예방하는 방법이 본원에 포괄된다. 본원에 제공된 약제학적 조성물 및 기타 활성 성분은 종래의 요법과 관련된 부작용의 발생 이전, 도중 또는 이후에 환자에게 투여될 수 있다.

[0249] 본원에 제공된 약제학적 조성물은 또한 본원에 기재된 다발성 골수종의 치료 및/또는 예방에 유용한 다른 치료제와 조합되거나 조합되어 함께 사용될 수 있다.

[0250] 일 구현예에서, 하나 이상의 제2 활성제와 조합하여 그리고 선택적으로 방사선 요법, 혈액 수혈 또는 수술과 조합하여 본원에 제공된 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 다발성 골수종을 치료, 예방 또는 관리하는 방법이 본원에 제공된다.

[0251] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "조합하여"는 하나 초과의 요법(예를 들어, 하나 이상의 예방제 및/또는 치료제)의 사용을 포함한다. 그러나, 용어 "조합하여"의 사용은 요법(예를 들어, 예방제 및/또는 치료제)이 질환 또는 장애를 가진 환자에게 투여되는 순서를 제한하지 않는다. 제1 요법(예를 들어, 본원에 제공된 약제학적 조성물과 같은 예방제 또는 치료제는 제2 요법(예를 들어, 예방제 또는 치료제)의 투여 이전(예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4

주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 전), 그와 동시 발생적으로 또는 그 이후에(예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 후) 대상체에게 투여될 수 있다. 삼중 요법(triple therapy)은 또한 사중 요법(quadruple therapy)과 마찬가지로 본원에서 고려된다. 일 구현예에서, 제2 요법은 덱사메타손이다.

[0252] 본원에 제공된 약제학적 조성물 및 하나 이상의 제2 활성제를 환자에게 투여하는 것은 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 동시에 또는 순차적으로 발생할 수 있다. 특정 활성제에 대해 사용되는 특정 투여 경로의 적합성은 활성제 자체(예를 들어, 혈류에 들어가기 전에 분해되지 않고 경구 투여될 수 있는지의 여부)에 따라 달라질 것이다.

[0253] 본원에 제공된 약제학적 조성물의 투여 경로는 제2 요법의 투여 경로와는 무관하다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 경구로 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 정맥내로 투여된다. 따라서, 이러한 구현예에 따라, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 경구 또는 정맥내로 투여되며, 제2 요법은 경구로, 비경구로, 복강내로, 정맥내로, 동맥내로, 경피로, 설하로, 근육내로, 직장으로, 구강으로, 비강내로, 리포솜으로, 흡입을 통해, 질로, 안내로, 카테터(catheter) 또는 스텐트(stent)에 의한 국부 전달을 통해, 피하로, 지방내로, 관절내로, 척수강내로 또는 느린 방출 투여형으로 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물 및 제2 요법은 동일한 투여 방식에 의하여, 경구로 또는 IV로 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 하나의 투여 방식, 예를 들어, IV에 의해 투여되는 반면, 제2 작용제(항-다발성 골수종 작용제)는 또 다른 투여 방식, 예를 들어, 경구로 투여된다.

[0254] 일 구현예에서, 제2 활성제는 정맥내 또는 피하로 약 1 내지 약 1000 mg, 약 5 내지 약 500 mg, 약 10 내지 약 350 mg 또는 약 50 내지 약 200 mg의 양으로 1일 1회 또는 2회로 투여된다. 제2 활성제의 구체적 양은 사용된 특정 작용제, 치료 또는 관리될 다발성 골수종의 유형, 질환의 중증도 및 단계, 및 본원에 제공된 약제학적 조성물, 및 환자에게 동시 발생적으로 투여되는 임의의 선택적 추가적인 활성제의 양에 따라 달라질 것이다.

[0255] 하나 이상의 제2 활성 성분 또는 작용제는 본원에 제공된 방법 및 조성물에서 본원에 제공된 약제학적 조성물과 함께 사용될 수 있다. 제2 활성제는 거대 분자(예를 들어, 단백질), 소분자(예를 들어, 합성 무기 분자, 유기금속 분자 또는 유기 분자) 또는 세포 요법(예를 들어, CAR 세포)일 수 있다.

[0256] 본원에 기재된 방법 및 조성물에 사용될 수 있는 제2 활성제의 예는 멜팔란, 빈크리스틴, 사이클로포스파마이드, 에토포사이드, 독소루비신, 벤다무스틴, 오비누투주맙, 프로테아솜 억제제(예를 들어, 보르테조밉, 카필조밉, 익사조밉, 오프로조밉 또는 마리조밉), 히스톤 데아세틸라제 억제제(예를 들어, 파노비노스타트, ACY241), BET 억제제(예를 들어, GSK525762A, OTX015, BMS-986158, TEN-010, CPI-0610, INCB54329, BAY1238097, FT-1101, ABBV-075, BI 894999, GS-5829, GSK1210151A(I-BET-151), CPI-203, RVX-208, XD46, MS436, PFI-1, RVX2135, ZEN3365, XD14, ARV-771, MZ-1, PLX5117, 4-[2-(사이클로프로필메톡시)-5-(메탄설포닐)페닐]-2-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온, EP11313 및 EP11336), BCL2 억제제(예를 들어, 베네토클락스 또는 나비토클락스), MCL-1 억제제(예를 들어, AZD5991, AMG176, MIK665, S64315 또는 S63845), LSD-1 억제제(예를 들어, ORY-1001, ORY-2001, INCB-59872, IMG-7289, TAK-418, GSK-2879552, 4-[2-(4-아미노-피페리딘-1-일)-5-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리미딘-4-일]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 이의 염), 코르티코스테로이드(예를 들어, 프레드니손), 덱사메타손; 항체(예를 들어, CS1 항체, 예컨대 엘로투주맙; CD38 항체, 예컨대 다라투무맙 또는 이사툭시맙; 또는 BCMA 항체 또는 항체-접합체, 예컨대 GSK2857916 또는 BI 836909), 체크포인트 억제제(본원에 기재된 바와 같음) 또는 CAR 세포(본원에 기재된 바와 같음) 중 하나 이상을 포함한다.

[0257] 일 구현예에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물에서 본원에 제공된 약제학적 조성물과 함께 사용되는 제2 활성제는 덱사메타손이다.

[0258] 일부 구현예에서, 덱사메타손은 21일 주기 중 1일 및 8일차에 4 mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 구현예에서, 덱사메타손은 21일 주기 중 1일, 4일, 8일 및 11일차에 4 mg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 덱사메타손은 28일 주기 중 1일, 8일 및 15일차에 4 mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 구현예에서, 덱사메타손은 28일 주기 중 1일, 4일, 8일, 11일, 15일 및 18일차에 4 mg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 덱사메타손은 28일 주기 중 1일, 8일, 15일 및 22일차에 4 mg 용량으로 투여된다. 하나의 그러한 구현예에서, 덱사메타손은 주기 1의 1일, 10일, 15일 및 22일차에 4 mg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 덱사메타손은 28일 주기 중 1일, 3일, 15일 및 17일차에 4 mg 용량으로 투여된다. 하나의 그러한 구현예에서, 덱사메타손은 주기 1의 1일, 3일, 14일 및 17일차에 4 mg 용량으로 투여된다.

[0259] 일부 다른 구현예에서, 덱사메타손은 21일 주기 중 1일 및 8일차에 8 mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 구현예에서, 덱사메타손은 21일 주기 중 1일, 4일, 8일 및 11일차에 8 mg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 덱사메타손은 28일 주기 중 1일, 8일 및 15일차에 8 mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 구현예에서, 덱사메타손은 28일 주기 중 1일, 4일, 8일, 11일, 15일 및 18일차에 8 mg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 덱사메타손은 28일 주기 중 1일, 8일, 15일 및 22일차에 8 mg 용량으로 투여된다. 하나의 그러한 구현예에서, 덱사메타손은 주기 1의 1일, 10일, 15일 및 22일차에 8 mg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 덱사메타손은 28일 주기 중 1일, 3일, 15일 및 17일차에 8 mg 용량으로 투여된다. 하나의 그러한 구현예에서, 덱사메타손은 주기 1의 1일, 3일, 14일 및 17일차에 8 mg 용량으로 투여된다.

[0260] 일부 구현예에서, 덱사메타손은 21일 주기 중 1일 및 8일차에 10 mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 구현예에서, 덱사메타손은 21일 주기 중 1일, 4일, 8일 및 11일차에 10 mg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 덱사메타손은 28일 주기 중 1일, 8일 및 15일차에 10 mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 구현예에서, 덱사메타손은 28일 주기 중 1일, 4일, 8일, 11일, 15일 및 18일차에 10 mg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 덱사메타손은 28일 주기 중 1일, 8일, 15일 및 22일차에 10 mg 용량으로 투여된다. 하나의 그러한 구현예에서, 덱사메타손은 주기 1의 1일, 10일, 15일 및 22일차에 10 mg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 덱사메타손은 28일 주기 중 1일, 3일, 15일 및 17일차에 10 mg 용량으로 투여된다. 하나의 그러한 구현예에서, 덱사메타손은 주기 1의 1일, 3일, 14일 및 17일차에 10 mg 용량으로 투여된다.

[0261] 일부 구현예에서, 덱사메타손은 21일 주기 중 1일 및 8일차에 20 mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 구현예에서, 덱사메타손은 21일 주기 중 1일, 4일, 8일 및 11일차에 20 mg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 덱사메타손은 28일 주기 중 1일, 8일 및 15일차에 20 mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 구현예에서, 덱사메타손은 28일 주기 중 1일, 4일, 8일, 11일, 15일 및 18일차에 20 mg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 덱사메타손은 28일 주기 중 1일, 8일, 15일 및 22일차에 20 mg 용량으로 투여된다. 하나의 그러한 구현예에서, 덱사메타손은 주기 1의 1일, 10일, 15일 및 22일차에 20 mg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 덱사메타손은 28일 주기 중 1일, 3일, 15일 및 17일차에 20 mg 용량으로 투여된다. 하나의 그러한 구현예에서, 덱사메타손은 주기 1의 1일, 3일, 14일 및 17일차에 20 mg 용량으로 투여된다.

[0262] 일부 구현예에서, 덱사메타손은 21일 주기 중 1일 및 8일차에 40 mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 구현예에서, 덱사메타손은 21일 주기 중 1일, 4일, 8일 및 11일차에 40 mg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 덱사메타손은 28일 주기 중 1일, 8일 및 15일차에 40 mg 용량으로 투여된다. 하나의 그러한 구현예에서, 덱사메타손은 주기 1의 1일, 10일, 15일 및 22일차에 40 mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 구현예에서, 덱사메타손은 28일 주기 중 1일, 4일, 8일, 11일, 15일 및 18일차에 40 mg 용량으로 투여된다. 다른 이러한 구현예에서, 덱사메타손은 28일 주기 중 1일, 8일, 15일 및 22일차에 40 mg 용량으로 투여된다. 다른 이러한 구현예에서, 덱사메타손은 28일 주기 중 1일, 3일, 15일 및 17일차에 40 mg 용량으로 투여된다. 하나의 그러한 구현예에서, 덱사메타손은 주기 1의 1일, 3일, 14일 및 17일차에 40 mg 용량으로 투여된다.

[0263] 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물에서 본원에 제공된 약제학적 조성물과 함께 사용되는 제2 활성제는 보르테조밉이다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물에서 본원에 제공된 약제학적 조성물과 함께 사용되는 제2 활성제는 다라투무맙이다. 일부 이러한 구현예에서, 방법은 추가적으로 덱사메타손의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 본원에 기재된 바와 같은 프로테아솜 억제제, 본원에 기재된 바와 같은 CD38 억제제 및 본원에 기재된 바와 같은 코르티코스테로이드와 함께 본원에 제공된 약제학적 조성물의 투여를 포함한다.

[0264] 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물에서 본원에 제공된 약제학적 조성물과 함께 사용되는 제2 활성제는 파노비노스타트이다. 일부 이러한 구현예에서, 방법은 추가적으로 덱사메타손의 투여를 포함한다.

[0265] 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물에서 본원에 제공된 약제학적 조성물과 함께 사용되는 제2 활성제는 ACY241이다. 일부 이러한 구현예에서, 방법은 추가적으로 덱사메타손의 투여를 포함한다.

[0266] 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물에서 본원에 제공된 약제학적 조성물과 함께 사용되는 제2 활성제는 빈크리스틴이다. 일부 이러한 구현예에서, 방법은 추가적으로 덱사메타손의 투여를 포함한다.

[0267] 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물에서 본원에 제공된 약제학적 조성물과 함께 사용되는 제2 활성제는 사이클로포스파마이드이다. 일부 이러한 구현예에서, 방법은 추가적으로 덱사메타손의 투여를 포함한다.

[0268] 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물에서 본원에 제공된 약제학적 조성물과 함께 사용되는 제2 활성제는 에토포사이드이다. 일부 이러한 구현예에서, 방법은 추가적으로 덱사메타손의 투여를 포함한다.

[0269] 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물에서 본원에 제공된 약제학적 조성물과 함께 사용되는 제2 활성제는 독소루비신이다. 일부 이러한 구현예에서, 방법은 추가적으로 덱사메타손의 투여를 포함한다.

[0270] 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물에서 본원에 제공된 약제학적 조성물과 함께 사용되는 제2 활성제는 베네토클락스이다. 일부 이러한 구현예에서, 방법은 추가적으로 덱사메타손의 투여를 포함한다.

[0271] 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물에서 본원에 제공된 약제학적 조성물과 함께 사용되는 제2 활성제는 AMG176이다. 일부 이러한 구현예에서, 방법은 추가적으로 덱사메타손의 투여를 포함한다.

[0272] 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물에서 본원에 제공된 약제학적 조성물과 함께 사용되는 제2 활성제는 MIK665이다. 일부 이러한 구현예에서, 방법은 추가적으로 덱사메타손의 투여를 포함한다.

[0273] 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물에서 본원에 제공된 약제학적 조성물과 함께 사용되는 제2 활성제는 GSK525762A이다. 일부 이러한 구현예에서, 방법은 추가적으로 덱사메타손의 투여를 포함한다.

[0274] 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물에서 본원에 제공된 약제학적 조성물과 함께 사용되는 제2 활성제는 OTX015이다. 일부 이러한 구현예에서, 방법은 추가적으로 덱사메타손의 투여를 포함한다.

[0275] 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물에서 본원에 제공된 약제학적 조성물과 함께 사용되는 제2 활성제는 4-[2-(사이클로프로필메톡시)-5-(메탄설포닐)페닐]-2-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온이다. 일부 이러한 구현예에서, 방법은 추가적으로 덱사메타손의 투여를 포함한다.

[0276] 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물에서 본원에 제공된 약제학적 조성물과 함께 사용되는 제2 활성제는 4-[2-(4-아미노-피페리딘-1-일)-5-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리미딘-4-일]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 이의 염(예를 들어, 베실레이트 염)이다. 일부 이러한 구현예에서, 방법은 추가적으로 덱사메타손의 투여를 포함한다.

[0277] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 체크포인트 억제제와 조합하여 투여된다. 일 구현예에서, 하나의 체크포인트 억제제가 본원에 제공된 방법과 관련하여 본원에 제공된 약제학적 조성물과 조합하여 사용된다. 또 다른 구현예에서, 2개의 체크포인트 억제제가 본원에 제공된 방법과 관련하여 본원에 제공된 약제학적 조성물과 조합하여 사용된다. 또 다른 구현예에서, 3개 이상의 체크포인트 억제제가 본원에 제공된 방법과 관련하여 본원에 제공된 약제학적 조성물과 조합하여 사용된다.

[0278] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "면역 체크포인트 억제제" 또는 "체크포인트 억제제"는 하나 이상의 체크포인트 단백질을 전적으로 또는 부분적으로 감소, 억제, 방해 또는 조절하는 분자를 지칭한다. 특정 이론에 제한되지 않고, 체크포인트 단백질은 T-세포 활성화 또는 기능을 조절한다. CTLA-4 및 이의 리간드 CD80과 CD86; 및 리간드 PD-L1과 PD-L2를 갖는 PD-1과 같은 많은 체크포인트 단백질이 공지되어 있다(Pardoll, *Nature Reviews Cancer*, 2012, 12, 252-264). 이러한 단백질은 T-세포 반응의 공동-자극 또는 억제 상호작용을 담당하는 것으로 보인다. 면역 체크포인트 단백질은 자기-관용(self-tolerance) 및 생리학적 면역 반응의 지속기간과 폭을 조절하고 유지하는 것으로 보인다. 면역 체크포인트 억제제는 항체를 포함하거나 항체로부터 유래된다.

[0279] 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 CTLA-4 억제제이다. 일 구현예에서, CTLA-4 억제제는 항-CTLA-4 항체이다. 항-CTLA-4 항체의 예는 미국 특허 번호: 5,811,097; 5,811,097; 5,855,887; 6,051,227; 6,207,157; 6,682,736; 6,984,720; 및 7,605,238에 기재된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이들 특허 모두는 그 전문이 본원에 포함된다. 일 구현예에서, 항-CTLA-4 항체는 트레멜리무맙(티실리무맙 또는 CP-675,206으로도 공지됨)이다. 또 다른 구현예에서, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙(MDX-010 또는 MDX-101로도 공지됨)이다. 이필리무맙은 CTLA-4에 결합하는 완전한 인간 모노클로날 IgG 항체이다. 이필리무맙은 상표명 Yervoy™로 판매된다.

[0280] 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 PD-1/PD-L1 억제제이다. PD-1/PD-L1 억제제의 예는 미국 특허 번호 7,488,802; 7,943,743; 8,008,449; 8,168,757; 8,217,149, 및 PCT 특허 출원 공개 번호 WO2003042402, WO2008156712, WO2010089411, WO2010036959, WO2011066342, WO2011159877, WO2011082400, 및 WO2011161699에 기재된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이들 특허 모두는 그 전문이 본원에 포함된다.

[0281] 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 PD-1 억제제이다. 일 구현예에서, PD-1 억제제는 항-PD-1 항체이다. 일 구현예에서, 항-PD-1 항체는 BGB-A317, 니볼루맙(ONO-4538, BMS-936558, 또는 MDX1106으로도 공지됨) 또는 펨브

롤리주맙(MK-3475, SCH 900475, 또는 람브롤리주맙으로도 공지됨)이다. 일 구현예에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙이다. 니볼루맙은 인간 IgG4 항-PD-1 모노클로날 항체이며, 상표명 Opdivo™로 판매된다. 또 다른 구현예에서, 항-PD-1 항체는 펨브롤리주맙이다. 펨브롤리주맙은 인간화 모노클로날 IgG4 항체이며 상표명 Keytruda™로 판매된다. 또 다른 구현예에서, 항-PD-1 항체는 인간화 항체인 CT-011이다. 단독 투여된 CT-011은 재발 시 급성 골수성 백혈병(AML) 치료에서 반응을 나타내지 못하였다. 또 다른 구현예에서, 항-PD-1 항체는 융합 단백질인 AMP-224이다. 또 다른 구현예에서, PD-1 항체는 BGB-A317이다. BGB-A317은 모노클로날 항체이며 여기서 Fc 감마 수용체 I에 결합하는 능력이 특이적으로 조작되며, PD-1에 고유한 결합 시그니처를 높은 친화도 및 탁월한 표적 특이성과 함께 갖는다.

[0282] 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 PD-L1 억제제이다. 일 구현예에서, PD-L1 억제제는 항-PD-L1 항체이다. 일 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 MEDI4736(두르발루맙)이다. 또 다른 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 BMS-936559(MDX-1105-01로도 공지됨)이다. 또 다른 구현예에서, PD-L1 억제제는 아테졸리주맙(MPDL3280A 및 Tecentriq®로도 공지됨)이다.

[0283] 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 PD-L2 억제제이다. 일 구현예에서, PD-L2 억제제는 항-PD-L2 항체이다. 일 구현예에서, 항-PD-L2 항체는 rHIgM12B7A이다.

[0284] 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 림프구 활성화 유전자-3(LAG-3) 억제제이다. 일 구현예에서, LAG-3 억제제는 가용성 Ig 융합 단백질인 IMP321이다(Brignone *et al.*, *J. Immunol.*, 2007, 179, 4202-4211). 또 다른 구현예에서, LAG-3 억제제는 BMS-986016이다.

[0285] 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 B7 억제제이다. 일 구현예에서, B7 억제제는 B7-H3 억제제 또는 B7-H4 억제제이다. 일 구현예에서, B7-H3 억제제는 MGA271, 항-B7-H3 항체이다(Loo *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 2012, 3834).

[0286] 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 TIM3(T-세포 면역글로불린 도메인 및 뮤신 도메인 3) 억제제이다(Fourcade *et al.*, *J. Exp. Med.*, 2010, 207, 2175-86; Sakuishi *et al.*, *J. Exp. Med.*, 2010, 207, 2187-94).

[0287] 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 OX40(CD134) 효능제이다. 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 항-OX40 항체이다. 일 구현예에서, 항-OX40 항체는 항-OX-40이다. 또 다른 구현예에서, 항-OX40 항체는 MEDI6469이다.

[0288] 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 GITR 효능제이다. 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 항-GITR 항체이다. 일 구현예에서, 항-GITR 항체는 TRX518이다.

[0289] 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 CD137 효능제이다. 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 항-CD137 항체이다. 일 구현예에서, 항-CD137 항체는 우렐루맙이다. 또 다른 구현예에서, 항-CD137 항체는 PF-05082566이다.

[0290] 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 CD40 효능제이다. 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 항-CD40 항체이다. 일 구현예에서, 항-CD40 항체는 CF-870,893이다.

[0291] 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 재조합 인간 인터류킨-15(rhIL-15)이다.

[0292] 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 IDO 억제제이다. 일 구현예에서, IDO 억제제는 INCB024360이다. 또 다른 구현예에서, IDO 억제제는 인독시모드이다.

[0293] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 조합 요법은 본원에 기재된 체크포인트 억제제(동일하거나 상이한 부류의 체크포인트 억제제 포함) 중 2개 이상을 포함한다. 또한, 본원에 기재된 조합 요법은 본원에 기재되고 당업계에서 이해되는 질환을 치료하는 데 적절한 경우 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 제2 활성제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0294] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 이들의 표면(예를 들어, 변형된 면역 세포) 상에 하나 이상의 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 하나 이상의 면역 세포와 조합하여 사용될 수 있다. 일반적으로, CAR은 제1 단백질(예를 들어, 항원-결합 단백질)로부터의 세포외 도메인, 막관통 도메인, 및 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 일단 세포외 도메인이 표적 단백질, 예컨대 종양-연관 항원(TAA) 또는 종양-특이적 항원(TSA)에 결합하면, 예를 들어, 표적 단백질을 발현하는 세포를 표적으로 하고 사멸시키기 위해, 면역 세포를 활성화시키는 세포내 신호전달 도메인을 통해 신호가 생성된다.

[0295] 세포외 도메인: CAR의 세포외 도메인은 관심 항원에 결합한다. 특정 구현예에서, CAR의 세포외 도메인은 상기

항원에 결합하는 수용체, 또는 수용체의 일부를 포함한다. 특정 구현예에서, 세포외 도메인은 항체 또는 이의 항원-결합 부분을 포함하거나, 항체 또는 이의 항원-결합 부분이다. 구체적 구현예에서, 세포외 도메인은 단일 쇄 Fv(scFv) 도메인을 포함하거나, scFv 도메인이다. 단일 쇄 Fv 도메인은, 예를 들어, 가요성 링커에 의해 V_H에 연결된 V_L을 포함할 수 있으며, 여기서 상기 V_L 및 V_H는 상기 항원에 결합하는 항체로부터 유래된 것이다.

[0296] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 폴리펩티드의 세포외 도메인에 의해 인식되는 항원은 종양-연관 항원(TAA) 또는 종양-특이적 항원(TSA)이다. 다양한 구체적 구현예에서, 종양-연관 항원 또는 종양-특이적 항원은, 제한 없이, Her2, 전립선 줄기 세포 항원(PSCA), 알파-태아단백(AFP), 암종배아 항원(CEA), 암 항원-125(CA-125), CA19-9, 칼레티닌, MUC-1, B 세포 성숙화 항원(BCMA), 상피막 단백질(EMA), 상피 종양 항원(ETA), 티로시나제, 흑색종-24 연관 항원(MAGE), CD19, CD22, CD27, CD30, CD34, CD45, CD70, CD99, CD117, EGFRvIII(표피 성장 인자 변이체 III), 메조텔린, PAP(전립선 산 포스파타제), 프로스테인, TARP(T 세포 수용체 감마 대체 판독 프레임 단백질), Trp-p8, STEAP1(전립선 1의 6-관통 상피 항원), 크로모그라닌, 시토케라틴, 데스민, 신경교 섬유질 산성 단백질(GFAP), 총 낭성 질환 유체 단백질(GCDFP-15), HMB-45 항원, 단백질 멜란-A(T 림프구에 의해 인식되는 흑색종 항원; MART-I), myo-D1, 근육-특이적 액틴(MSA), 신경필라멘트, 뉴런-특이적 에놀라제(NSE), 태반 알칼리성 포스파타제, 시냅토피시스(synaptophysis), 티로글로불린, 갑상선 전사 인자-1, 피루베이트 키나제 동종효소 유형 M2의 이량체 형태(종양 M2-PK), 비정상 ras 단백질, 또는 비정상 p53 단백질이다. 특정 다른 구현예에서, CAR의 세포외 도메인에 의해 인식되는 TAA 또는 TSA는 인테그린 αvβ3(CD61), 갈락틴, 또는 Ral-B이다.

[0297] 특정 구현예에서, CAR의 세포외 도메인에 의해 인식되는 TAA 또는 TSA는 암/고환(CT) 항원, 예를 들어, BAGE, CAGE, CTAGE, FATE, GAGE, HCA661, HOM-TES-85, MAGEA, MAGEB, MAGEC, NA88, NY-ESO-1, NY-SAR-35, OY-TES-1, SPANXBI, SPA17, SSX, SYCPI, 또는 TPTE이다.

[0298] 특정 다른 구현예에서, CAR의 세포외 도메인에 의해 인식되는 TAA 또는 TSA는 탄수화물 또는 강글리오시드, 예를 들어, fuc-GMI, GM2(종양태아 항원-면역원-1; OFA-I-1); GD2(OFA-I-2), GM3, GD3 등이다.

[0299] 특정 다른 구현예에서, CAR의 세포외 도메인에 의해 인식되는 TAA 또는 TSA는 알파-액티닌-4, Bage-l, BCR-ABL, Bcr-Abl 융합 단백질, 베타-카테닌, CA 125, CA 15-3 (CA 27.29\BCAA), CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, Casp-8, cdc27, cdk4, cdkn2a, CEA, coa-l, dek-can 융합 단백질, EBNA, EF2, 엡스타인 바르 바이러스 항원, ETV6-AML1 융합 단백질, HLA-A2, HLA-All, hsp70-2, KIAA0205, Mart2, Mum-1, 2, 및 3, neo-PAP, 미오신 부류 I, OS-9, pml-RARα 융합 단백질, PTPRK, K-ras, N-ras, 트리오세포스페이트 이소머라제, Gage 3,4,5,6,7, GnTV, Herv-K-mel, Lage-1, NA-88, NY-Eso-1/Lage-2, SP17, SSX-2, TRP2-Int2, gp100(Pmel17), 티로시나제, TRP-1, TRP-2, MAGE-1, MAGE-3, RAGE, GAGE-1, GAGE-2, p15(58), RAGE, SCP-1, Hom/Mel-40, PRAME, p53, HRas, HER-2/neu, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, 인간 유두종바이러스(HPV) 항원 E6 및 E7, TSP-180, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6, p185erbB2, p180erbB-3, c-met, nm-23H1, PSA, TAG-72-4, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, 13-카테닌, Mum-1, p16, TAGE, PSMA, CT7, 텔로머라제, 43-9F, 5T4, 791Tgp72, 13HCG, BCA225, BTAA, CD68\KP1, CO-029, FGF-5, G250, Ga733(EpCAM), HTgp-175, M344, MA-50, MG7-Ag, MOV18, NB\70K, NY-CO-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90, TAAL6, TAG72, TLP, 또는 TPS이다.

[0300] 다양한 구체적 구현예에서, 종양-연관 항원 또는 종양-특이적 항원은 문헌(S. Anguille et al., *Leukemia*(2012), 26, 2186-2196)에 기재된 바와 같은 AML-연관 종양 항원이다.

[0301] 다른 종양-연관 및 종양-특이적 항원이 당업자에게 공지되어 있다.

[0302] 키메라 항원 수용체를 구축하는 데 유용한, TSA 및 TAA에 결합하는 수용체, 항체, 및 scFv는 이들을 코딩하는 뉴클레오티드 서열과 마찬가지로 당업계에 공지되어 있다.

[0303] 특정 구체적 구현예에서, 키메라 항원 수용체의 세포외 도메인에 의해 인식되는 항원은 일반적으로 TSA 또는 TAA로 간주되지 않는 항원이지만, 이는 그럼에도 불구하고 종양 세포, 또는 종양에 의해 야기된 손상과 연관되어 있다. 특정 구현예에서, 예를 들어, 항원은, 예를 들어, 성장 인자, 사이토카인, 또는 인터류킨, 예를 들어, 혈관신생 또는 맥관신생과 연관된 성장 인자, 사이토카인, 또는 인터류킨이다. 그러한 성장 인자, 사이토카인, 또는 인터류킨은, 예를 들어, 혈관 내피 성장 인자(VEGF), 염기성 섬유모세포 성장 인자(bFGF), 혈소판-유래 성장 인자(PDGF), 간세포 성장 인자(HGF), 인슐린-유사 성장 인자(IGF), 또는 인터류킨-8(IL-8)을 포함할 수 있다. 종양은 또한 종양에 국소적인 저산소 환경을 생성할 수 있다. 이와 같이, 다른 구체적 구현예에서, 항원은 저산소증-연관 인자, 예를 들어, HIF-1α, HIF-1β, HIF-2α, HIF-2β, HIF-3α, 또는 HIF-3β이다. 종양은

또한 정상 조직에 국부적 손상을 야기하여, 손상 연관 분자 패턴 분자(DAMP, 알라민으로도 공지됨)로 공지된 분자의 방출을 야기할 수 있다. 따라서, 특정 다른 구체적 구현예에서, 항원은 DAMP, 예를 들어, 열 충격 단백질, 염색질-연관 단백질 고이동성 그룹 박스 1(HMGB 1), S100A8(MRP8, 칼그래뉼린 A), S100A9(MRP14, 칼그래뉼린 B), 혈청 아밀로이드 A(SAA)이거나, 데옥시리보핵산, 아데노신 트리포스페이트, 요산, 또는 헤파린 설페이트일 수 있다.

[0304] 막관통 도메인: 특정 구현예에서, CAR의 세포외 도메인은 링커, 스페이서 또는 힌지 폴리펩티드 서열, 예를 들어, CD28로부터의 서열 또는 CTLA4로부터의 서열에 의해 폴리펩티드의 막관통 도메인에 연결된다. 막관통 도메인은 임의의 막관통 단백질의 막관통 도메인으로부터 수득되거나 유래될 수 있고, 그러한 막관통 도메인의 모두 또는 일부를 포함할 수 있다. 구체적 구현예에서, 막관통 도메인은, 예를 들어, CD8, CD16, 사이토카인 수용체, 및 인터류킨 수용체, 또는 성장 인자 수용체 등으로부터 수득되거나 유래될 수 있다.

[0305] 세포내 신호전달 도메인: 특정 구현예에서, CAR의 세포내 도메인은 T 세포의 표면 상에서 발현되고 상기 T 세포의 활성화 및/또는 증식을 촉발하는 단백질의 세포내 도메인 또는 모티프이거나 이를 포함한다. 그러한 도메인 또는 모티프는 CAR의 세포외 부분에 대한 항원의 결합에 대한 반응으로 T 림프구의 활성화에 필요한 1차 항원-결합 신호를 전달할 수 있다. 전형적으로, 이 도메인 또는 모티프는 ITAM(면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프)을 포함하거나, ITAM이다. CAR에 적합한 ITAM-함유 폴리펩티드는, 예를 들어, 제타 CD3 쇄(CD3ζ) 또는 이의 ITAM-함유 부분을 포함한다. 구체적 구현예에서, 세포내 도메인은 CD3ζ 세포내 신호전달 도메인이다. 다른 구체적 구현예에서, 세포내 도메인은 림프구 수용체 쇄, TCR/CD3 복합체 단백질, Fe 수용체 서브유닛 또는 IL-2 수용체 서브유닛으로부터 유래된다. 특정 구현예에서, CAR은, 예를 들어, 폴리펩티드의 세포내 도메인의 일부로서 하나 이상의 공동-자극 도메인 또는 모티프를 추가로 포함한다. 하나 이상의 공동-자극 도메인 또는 모티프는 공동-자극 CD27 폴리펩티드 서열, 공동-자극 CD28 폴리펩티드 서열, 공동-자극 OX40(CD134) 폴리펩티드 서열, 공동-자극 4-1BB(CD137) 폴리펩티드 서열, 또는 공동-자극 유도성 T-세포 공동 자극(ICOS) 폴리펩티드 서열, 또는 다른 공동 자극 도메인 또는 모티프, 또는 이의 임의의 조합 중 하나 이상일 수 있거나, 이를 포함할 수 있다.

[0306] CAR은 또한 T 세포 생존 모티프를 포함할 수 있다. T 세포 생존 모티프는 항원에 의한 자극 후 T 림프구의 생존을 용이하게 하는 임의의 폴리펩티드 서열 또는 모티프일 수 있다. 특정 구현예에서, T 세포 생존 모티프는 CD3, CD28, IL-7 수용체(IL-7R)의 세포내 신호전달 도메인, IL-12 수용체의 세포내 신호전달 도메인, IL-15 수용체의 세포내 신호전달 도메인, IL-21 수용체의 세포내 신호전달 도메인, 또는 형질전환 성장 인자 β(TGFβ) 수용체의 세포내 신호전달 도메인이거나, 이로부터 유래된다.

[0307] CAR을 발현하는 변형된 면역 세포는, 예를 들어, T 림프구(T 세포, 예를 들어, CD4+ T 세포 또는 CD8+ T 세포), 세포독성 림프구(CTL) 또는 자연 살해(NK) 세포일 수 있다. 본원에 제공된 조성물 및 방법에서 사용된 T 림프구는 나이브 T 림프구 또는 MHC-제한 T 림프구일 수 있다. 특정 구현예에서, T 림프구는 종양 침윤 림프구(TIL)이다. 특정 구현예에서, T 림프구는 종양 생검으로부터 단리되었거나, 종양 생검으로부터 단리된 T 림프구로부터 확장되었다. 특정 다른 구현예에서, T 세포는 말초 혈액, 제대혈, 또는 림프로부터 단리된 T 림프구로부터 단리되거나, 이로부터 확장된다. CAR을 발현하는 변형된 면역 세포를 생성하기 위해 사용될 면역 세포는 당업계에서 허용되는 일상적인 방법, 예를 들어, 혈액 수집 후 성분채집술 및 선택적으로 항체-매개 세포 단리 또는 분류를 사용하여 단리될 수 있다.

[0308] 변형된 면역 세포는 바람직하게는 변형된 면역 세포가 투여될 개체에 자가조직이다. 특정 다른 구현예에서, 변형된 면역 세포는 변형된 면역 세포가 투여될 개체에 대해 동종이계이다. 동종이계 T 림프구 또는 NK 세포를 사용하여 변형된 T 림프구를 제조하는 경우, 개체에서 이식편-대-숙주 질환(GVHD)의 가능성을 감소시킬 T 림프구 또는 NK 세포를 선택하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 바이러스-특이적 T 림프구가 변형된 T 림프구의 제조를 위해 선택되고; 그러한 림프구는 결합하는 고유 능력이 크게 감소하여, 임의의 수령자 항원에 의해 활성화될 것으로 예상된다. 특정 구현예에서, 동종이계 T 림프구의 수령자-매개 거부는 하나 이상의 면역억제제, 예를 들어, 사이클로스포린, 타크롤리무스, 시롤리무스, 사이클로포스파미드 등을 숙주에 공동-투여함으로써 감소될 수 있다.

[0309] T 림프구, 예를 들어, 비변형 T 림프구, 또는 CD3 및 CD28을 발현하거나 CD3ζ 신호전달 도메인 및 CD28 공동자극 도메인을 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 T 림프구는 CD3 및 CD28에 대한 항체, 예를 들어, 비드에 부착된 항체를 사용하여 확장될 수 있으며; 예를 들어, 미국 특허 번호 5,948,893; 6,534,055; 6,352,694; 6,692,964; 6,887,466; 및 6,905,681을 참조한다.

[0310] 변형된 면역 세포, 예를 들어, 변형된 T 림프구는, 요망되는 경우, 실질적으로 모든 변형된 면역 세포의 사멸을 가능하게 하는 "자살 유전자" 또는 "안전 스위치"를 선택적으로 포함할 수 있다. 예를 들어, 변형된 T 림프구는, 특정 구현예에서, HSV 티미딘 키나제 유전자(HSV-TK)를 포함할 수 있으며, 이는 간시클로비르와 접촉 시 변형된 T 림프구의 사멸을 야기한다. 또 다른 구현예에서, 변형된 T 림프구는 유도성 카스파제, 예를 들어, 유도성 카스파제 9(i카스파제9), 예를 들어, 구체적 소분자 약제를 사용하여 이량체화를 허용하는 카스파제 9와 인간 FK506 결합 단백질 사이의 융합 단백질을 포함한다. 문헌[Straathof *et al.*, *Blood* 105(11):4247-4254(2005)]을 참조한다.

[0311] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 키메라 항원 수용체(CAR) T-세포와 조합하여 다양한 유형 또는 단계의 다발성 골수종을 가진 환자에게 투여된다. 특정 구현예에서, 조합 내의 CAR T 세포는 B 세포 성숙 항원(BCMA)을 표적으로 하고, 더욱 구체적인 구현예에서, CAR T 세포는 bb2121 또는 bb21217이다. 일부 구현예에서, CAR T 세포는 JCARH125이다.

[0312] **7. 실시예**

[0313] 본 발명의 특정 구현예는 다음의 비제한적인 실시예에 의해 설명된다.

[0314] **화합물 1 HBr 제형의 개발**

[0315] 7.1 약물-부형제 상용성 연구

[0316] 캡슐 제형에 적합한 부형제를 확인하기 위해 이원 약물-부형제 상용성 연구를 수행하였다. 평가된 다양한 기능 부류의 부형제 목록이 다음 표에 열거되어 있다. 희석제가 조성물의 대부분을 구성하는 저용량 제형을 고려하면, API 대 희석제 비율은 1:400이었고; 다른 부형제의 경우, 비율은 1:50이었다.

[0317] [표 1]

[0318] 약물 물질과의 상용성에 대해 평가된 샘플 목록

[0319]

기능	부형제	등급	비율
API	화합물 1 HBr	NA	1
희석제	미세결정질 셀룰로스	Avicel 102	1:400
	분무 건조 락토스 일수화물	Fast Flo 316	1:400
	만니톨	Pearlitol SD100	1:400
	부분적으로 전호화된 전분	Lycatab C(Starch 1500)	1:400
비드	당 비드(25/30) 메쉬	Suglets	1:400
붕해제	크로스카멜로스 나트륨	Ac-di-Sol SD-711	1:50
	크로스포비돈/폴리비닐폴리피롤리돈	Kollidon CL	1:50
	나트륨 전분 글리콜레이트	Explotab 유형 A	1:50
	나트륨 전분 글리콜레이트(낮은 pH 등급)	Explotab 유형 B	1:50
결합제/결정화 안정화제	HPMC E5	Hypromellose E5	1:50
	PVP K90	Plasdone K90	1:50
	HPC EXF	Klucel EXF	1:50
활택제	침전된 이산화규소	Syloid 244FP	1:50
	퓸드 이산화규소	Cabosil M5P	1:50
윤활제	나트륨 스테아릴 푸마레이트	PRUV	1:50
	스테아르산	Kolliwax	1:50
	마그네슘 스테아레이트	Hyqual	1:50

[0320] 약물 물질 및 부형제를 미리 결정된 비율로 분배하고 와류 혼합기를 사용하여 30초 동안 혼합한 다음, 안정성 연구를 위해 필요한 수의 바이알에 분배하였다. 이들 바이알(오픈 디쉬 조건)을 각각 2주 및 4주 동안 50℃/0% RH 및 50℃/75% RH 조건에 노출시켰다. 대조군 샘플을 5℃에서 냉장고에 보관하였다. 2주 후에 화학적 분해물 및 키랄 순도 손실(S-이성질체에서 R-이성질체로의 전환)에 대해 선택적 샘플을 시험하였다. >3% 화학적 분해를 나타낸 샘플은 4주 후 시험에서 제외되었다.

[0321] 다음은 저장 수명을 제한할 수 있는 주요 분해 경로이다: (1) 가수분해; (2) 산화; 및 (3) 키랄 순도의 손실. 2주 및 4주 동안 스트레스를 가한 후 샘플의 총 화학적 불순물 및 키랄 불순물 수준을 각각 **도 1a** 및 **도 1b**에 나

타낸 대조군 샘플과 비교한다.

[0322] **화합물 1 HBr 약물 물질:** 대조군 샘플은 0.2%의 화학적 불순물 및 0.3%의 키랄 불순물을 나타내었다. 화학적 불순물 수준은 50℃/75% RH 조건에서 2주 노출 후 0.35% 그리고 4주 노출 후 0.77%로 증가하였다. 키랄 불순물은 이 조건에서 4주 후에 0.4%로만 증가하였다. 건조 조건(50℃)에서는 화학적 불순물이나 키랄 불순물의 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

[0323] **희석제:** 미세결정질 셀룰로스, 만니톨, 부분적으로 전호화된 전분, 및 락토스 일수화물을 희석제 또는 담체로서 평가하였다. 만니톨은 화학적 및 키랄 불순물 수준을 기반으로 가장 적합했고; 분해 프로파일은 약물 물질 자체의 프로파일과 유사하였다. 나머지 3가지 경우, 전분이 MCC보다 상용성이 더 높았고 락토스가 그 뒤를 이었다. 건조 상태에서, 전분은 MCC보다 약간 더 나은 상용성을 나타냈고 50℃/75% RH에서 전분은 MCC보다 더 우수했다. 4가지 희석제 중에서, 락토스는 화학적 및 키랄 둘 모두에서 그리고 50℃ 및 50℃/75% RH 조건 둘 모두에서 가장 많이 분해되는 것으로 나타났다. 전반적으로, 희석제는 다음과 같이 가장 상용성인 것부터 가장 상용성이 낮은 것까지 순위가 매겨졌다: 만니톨 > 전분 > MCC > 락토스.

[0324] **붕해제**: 크로스카멜로스 나트륨(2주 및 4주 데이터) 및 낮은 pH 나트륨 전분 글리콜레이트(2주 데이터)는 최상의 상용성을 나타내었고; 화학적 및 키랄 불순물 수준은 약물 물질 자체와 유사하거나 더 우수하였다. 나트륨 전분 글리콜레이트 유형 A는 50℃/75% RH에서 2주 후에 가장 낮은 화학적 상용성(6% 불순물)을 나타내었고 추가 평가에서 제외되었다. 크로스포비돈은 두 번째로 높은 수준의 화학적 분해와 가장 높은 키랄 불순물을 나타냈다. 건조 상태에서, 4개의 붕해물 모두 순수 약물 물질과 유사한 안정성을 나타냈다. 전반적으로, 붕해제는 다음과 같이 순위가 매겨졌다: 크로스카멜로스 나트륨 ≧ 나트륨 전분 글리콜레이트 유형 B > 크로스포비돈 >> 나트륨 전분 글리콜레이트 유형 A.

[0325] **결합제:** 결합제 및 결정화 안정화제로서 평가된 중합체 중, PVP K90 및 HPC EXF는 키랄 순도의 유의한 감소와 총 상대 불순물의 유의한 증가를 야기했지만 HPMC E5만이 상용성인 것으로 입증되었다.

[0326] **활택제/접착방지제:** 침전된 이산화규소는 화학적 분해를 촉매하는 것으로 나타났으며 또한 키랄 순도의 손실을 초래하였다. 그러나, 퓸드 이산화규소(fumed silicon dioxide)는 우수한 상용성을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0327] **윤활제:** 평가된 3가지 윤활제 모두는 총 상대 불순물 및 키랄 불순물의 주목할 만한 증가 없이 탁월한 상용성을 갖는 것으로 나타났다. 특히, 스테아르산은 다른 두 윤활제에 비해 총 관련 불순물(화학 분해물)의 양이 가장 적은 것으로 나타났다.

[0328] 약물-부형제 상용성 연구를 위해 평가된 부형제 중, 9개는 약물 물질에 대한 화학적 및 키랄 분해 위험에 대한 영향을 기반으로 제형 및 공정 설계 고려 사항에 대해 최종 후보로 선정되었다. 요약하면, 미세결정질 셀룰로스, 만니톨, 전호화된 전분, 크로스카멜로스 나트륨, 스테아르산, HPMC E5, 나트륨 전분 글리콜레이트 유형 B, 퓸드 이산화규소 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 블렌드에서 추가 평가를 위해 선택하였다.

[0329] 7.2 RC 공정에 의한 프로토타입 제형 개발

[0330] 하기 표에 열거된 프로토타입 배치는 RC 공정을 사용하여 제조되었다. 배치 크기는 500 g이었다. 블렌드는 ~0.75의 SF, 1 rpm 롤 속도 및 2 mm 롤 갭을 달성하기 위해 예측된 롤 힘(4-4.5 kN)에서 압축되었다. 캡슐을 가속 오픈 디쉬 조건(50℃/0% RH 및 50℃/75% RH)에 노출시키고 2주 및 4주 후에 화학적 및 키랄 안정성을 평가하였다. 본 연구에서, 유리 염기에 대한 HSWG 제형을 기준선으로서 사용하였다.

[0331] [표 2]

[0332] RC를 잠재적 제조 플랫폼으로서 사용하여 화학적 및 키랄 안정성을 평가하기 위해 제조된 프로토타입 배치 조성

[0333]

성분	PD02-247A	PD02-247B	PD02-247C	PD02-247E	PD02-247F
	w/w%				
화합물 1 HBr*	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
부분적으로 전호화된 전분(Starch 1500)	0.0	20.0	20.0	20.0	0.0
미세결정질 셀룰로스(Avicel PH 102)	0.0	0.0	0.0	0.0	33.0
만니톨(Pearlitol SD100)	97.85	77.85	76.85	77.85	64.85
이산화규소(Cab-O-Sil M5P)	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0
나트륨 스테아릴 푸마레이트(PRUV)	2.0	2.0	2.0	0.0	2.0
스테아르산(Kolliwax)	0.0	0.0	0.0	2.0	0.0
총(%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

[0334] ** 0.8752의 이론적 효능을 기반으로 함*

[0335] 화학적 안정성 결과는 **도 2a**에 요약되어 있다. 제형 PD02-247B는 최상의 화학적 안정성을 나타내지 않았다. 그러나, 이러한 제형 중 전분의 존재는 제형 PD02-247A 및 MCC 함유 제형 PD02-247F와 비교할 때 안정성을 개선시켰다. 콜로이드성 이산화규소가 이원 연구에서 탁월한 상용성을 나타냈지만 이산화규소를 함유하는 제형 PD02-247C는 최악의 화학적 안정성을 나타냈다. 스테아르산을 윤활제로서 포함하는 제형 PD02-247E는 평가된 모든 프로토타입 제형 중에서 유의하게 더 나은 화학적 안정성 프로파일을 나타냈다. **도 2b**에 나타낸 바와 같이, 제형의 키랄 안정성 프로파일은 유사한 경향을 따랐다. 추가 평가를 위해 만니톨, 전분 및 스테아르산을 포함하는 제형 PD02-247E를 선택하였다.

[0336] 7.3 RC 공정을 위한 리드 프로토타입 제형의 선택

[0337] 0.15% DL(0.1 mg 캡슐)에서 제형의 안정성에 대한 붕해제 및 결합제 첨가의 영향을 평가했으며, 이는 과립화 견고성, 안정성 및 용해에 영향을 미칠 수 있다. 하기 표에 나타낸 바와 같이, 배치 PD02-292A2, PD02-292B 및 PD02-292C는 각각, 붕해제 없이 제조되고 크로스카멜로스 나트륨(CCS)을 포함하며 제조되고 낮은 pH 나트륨 전분 글리콜레이트(낮은 pH SSG)를 포함하며 제조되었다. 또한, 결합제의 영향을 평가하기 위해, HPMC E5 및 CCS를 포함하는 제형 PD02-332를 제조하였다. 캡슐의 용해에 대한 붕해제의 영향을 평가하기 위해, 붕해제가 없는 제형, CCS를 포함하는 제형 및 CCS 및 HPMC E5를 포함하는 세 번째 제형을 1.5% DL(2 mg 캡슐)로 제조하였다. 이러한 배치 모두는 롤러 압축 공정을 사용하여 제조되었다. 캡슐은 안정성 및 용해 연구 둘 모두를 위해 50℃/0% RH 및 50℃/75% RH 오픈 디쉬 조건에 노출되었다.

[0338] [표 3]

[0339] 안정성을 평가하기 위해 제조된 프로토타입 배치

[0340]

배치	PD02-292A2	PD02-292B	PD02-292C	PD02-332
성분	w/w%			
화합물 1 HBr	0.15	0.15	0.15	0.15
Starch 1500	20	20	20	20
만니톨(Pearlitol SD 100)	77.85	72.85	72.85	67.85
크로스카멜로스 나트륨(Ac-di-Sol SD-711)	0	5	0	5
낮은 pH 나트륨 전분 글리콜레이트(Explotab 유형-B)	0	0	5	0
HPMC E5	0	0	0	5
스테아르산	1	1	1	1
소계	99	99	99	99
과립외 스테아르산	1	1	1	1
총	100	100	100	100

[0341] 가수분해 및 키랄 분해는 **도 3a**, **도 3b**, 및 **도 3c**에 요약되어 있다. 어떠한 붕해제도 없는 제형 PD02-292A2와 크로스카멜로스 나트륨을 포함하는 제형 PD02-292B를 비교하면, 4주 시점에서 유사한 분해가 관찰되었다. 크로스카멜로스 나트륨(CCS)을 포함하는 제형 PD02-292B와 나트륨 전분 글리콜레이트-유형 B(SSG)를 포함하는 제형 PD02-292C를 비교하면, SSG-유형 B를 포함하는 제형은 상당히 더 나은 안정성 프로파일을 나타냈다. PD02-292C의 경우 50℃ 및 50℃/75% RH에서의 7주는 PD02-292B의 경우 50℃ 및 50℃/75% RH에서의 4주와 심지어 필적할 만하다. 마지막으로, CCS를 함유하는 제형 PD02-292B와 CCS 및 HPMC를 둘 모두 포함하는 제형 PD02-332를 비교하면, HPMC의 존재는 50℃ 및 50℃/75% RH에서 2주 동안 유사한 화학적 및 키랄 안정성을 나타냈다.

[0342] 선택된 프로토타입 제형의 슬러리 pH를 측정하여 미세환경 pH를 평가하고 제형에서 HBr 염(pKa 6.62, pH_{max} 4.62)의 불균형 성향을 확인하였다. 하기 표에 나타낸 바와 같이, 제형(PD02-292C)에서의 낮은 pH SSG의 존재는 가장 낮은 슬러리 pH, 4.65를 초래했으며, 이는 염의 pH_{max}에 근접한다. 반면, 붕해제가 없는 제형, 및 CCS 또는 CCS 및 HPMC E5를 포함하는 제형의 슬러리 pH는 5.61 이상이었다.

[0343] [표 4]

[0344] RC 공정을 사용하여 평가된 프로토타입 제형의 슬러리 pH

[0345]

배치 번호	슬러리 pH
PD02-292A1-최종 블렌드(붕해제 없음)	5.61
PD02-292B-최종 블렌드(CCS)	5.64
PD02-292C-최종 블렌드(SSG-B)	4.65
PD02-332-최종 블렌드(CCS 및 HPMC)	5.73

[0346] 가수분해 및 키랄 안정성 및 슬러리 pH에 기반하여, 만니톨, 전분, 낮은 pH SSG, HPMC E5 및 스테아르산을 함유하는 제형이 롤러 압축 공정을 위한 리드 프로토타입 제형으로서 선택되었다.

[0347] 7.4 RC 공정의 제조 가능성 평가

[0348] 하기 표에 나타낸 바와 같이 리드 프로토타입 제형 PD02-366은 제형의 제조 가능성을 평가하기 위해 RC 공정을 사용하여 제조하였다. 이론적인 배치 크기는 5 kg이었다. 모든 과립내 성분을 블렌더에서 혼합하고, 코밀을 사용하여 응집물을 제거하고, 롤러 압축기와 밀을 통과시켜 과립을 생성하였다. 배치 PD02-366의 경우, 밀링된 과립의 대략 절반을 이어서 과립외 윤활제와 혼합하여 최종 블렌드를 얻었고, 이는 이후 Vcaps Plus HPMC 캡슐 쉘에 캡슐화되었다. 배치 PD02-366A의 경우, 나머지 절반을 과립외 만니톨 및 윤활제와 혼합하여 최종 블렌드를 얻었으며, 이는 이후 Vcaps Plus HPMC 캡슐 쉘에 캡슐화되었다. CU 시험을 위해 계층화된 캡슐 샘플을 수집하였다.

[0349] [표 5]

[0350] 잠재적 제조 플랫폼으로서 RC를 평가하기 위해 제조된 프로토타입 배치

[0351]

배치 번호	PD02-366	PD02-366A
리본 고체 분획	0.67	
성분	w/w%	
화합물 1 HBr	0.163	0.138
만니톨(Pearlitol 100 SD)	65.84	55.77
부분적으로 전호화된 전분(Starch 1500)	20	16.94
나트륨 전분 글리콜레이트 유형 B	5	4.24
HPMC E5	5	4.24
스테아르산	2	1.69
과립외		
만니톨 SD100	0	15.00
스테아르산	2.00	2.00
총	100.00	100.00

[0352] PD02-366 및 PD02-366A와 15% 과립외 만니톨 SD100의 최종 블렌드의 유동성을 시험하였다. PD02-366 및 PD02-366A에 대해 각각 4.8 및 5.9의 FFc 값이 발견되었으며, 이는 여분의 과립형 만니톨이 최종 블렌드 유동을 개선한다는 것을 입증한다. PD02-366은 4.54의 슬러리 pH를 갖는다. 캡슐 중량 제어는 1.65%-2.84% 범위에 있는 PD02-366에 비해 RSD%가 1.17%-1.68% 범위에 있는 PD02-366A에 대해 더 엄격했다.

[0353] 과립외 제형 PD02-366A는 잠재적으로 과립외(15 w/w%) 만니톨 100SD의 혼입으로 유동성이 개선되었기 때문에 낮은 AV와 보다 엄격한 RSD%를 산출했다. 평균 표시량(LC%: label claim), RSD% 및 허용값(AV: acceptance value)은 하기 표에 나타낸다.

[0354] [표 6]

[0355] 프로토타입 RC 배치의 평균 표시량(LC%) 및 허용값(AV)

배치 번호	표시량 %	가중치 보정된 LC%	허용 값	RSD%	가중치 보정된 RSD%
PD02-366	100.7	100.4	10.8	4.5	2.2
PD02-366A	101.8	103.3	5.1	2.0	1.6

[0356]

[0357] 결론적으로, 롤러 압축 공정은 의약품의 중요한 품질 속성을 충족하는 실현 가능한 제조 공정인 것으로 밝혀졌다. PD02-366A는 롤러 압축 공정을 위한 리드 프로토타입 제형으로서 선택되었다. 약물 로딩은 0.1 내지 1.6 mg 강도 캡슐을 얻기 위해 0.164% 내지 0.653%로 다양할 수 있다. PD02-366A 캡슐 배치는 ICH 안정성 연구를 위해 100 cc HDPE 병당 7개의 카운트와 2 g의 건조제로서 패키징되었다.

[0358] 7.5 HSWG 공정에 의한 프로토타입 제형 개발

[0359] 하기 표에 열거된 소규모 프로토타입 배치는 고전단 습식 과립(HSWG) 공정을 사용하여 제조되었다. 배치 크기는 500 g이었다. 제조 공정은 하기로 구성되었다: 과립기 보울에서 과립내 성분의 사전-블렌딩, 혼합과 함께 물 추가, 습식 매싱, 유동층 건조, 공동-밀링, 최종 윤활 및 캡슐화. 이들 캡슐 배치의 화학적 및 키랄 안정성은 하기 저장 조건에서 오픈 디쉬 안정성을 사용하여 평가하였다: 각각 2주 및 4주 동안 50℃/0% RH 및 50℃/75% RH.

[0360] [표 7]

[0361] 잠재적 제조 플랫폼으로서 HSWG를 평가하기 위해 제조된 소규모 프로토타입 배치

성분	PD02-248A	PD02-248B	PD02-248C	PD02-248F
	w/w%			
화합물 1 HBr*	0.15	0.15	0.15	0.15
MCC Avicel PH101	0.0	0.0	33.0	33.0
Starch 1500	20.0	20.0	0.0	0.0
만니톨(Pearlitol 50C)	77.85	72.85	59.85	54.85
SSG, Explotab 유형 B	0.0	0.0	0.0	5.0
HPMC E5	0.0	5.0	5.0	5.0
과립외				
나트륨 스테아릴 푸마레이트	2.0	2.0	2.0	2.0
총	100	100	100	100

[0362]

[0363] **0.8752의 이론적 효능을 기반으로 함*

[0364] 소규모 프로토타입 안정성 연구(**도 4a** 및 **도 4b**)에 기반하여, 하기 관찰이 이루어졌고, 아래에 요약되어 있다: PD02-248A 및 248B(HPMC 포함)를 비교하면, 결합제로서 HPMC를 포함하는 제형은 안정성을 실질적으로 개선시켰다. PD02-248B(전분 포함) 및 PD02-248C(MCC 포함)를 비교하면, 희석제로서의 MCC는 전분을 포함하는 제형보다 약간 더 나은 안정성을 제공하였다. PD02-248C 및 PD02-248F(SSG-유형 B 포함)를 비교하면, SSG-유형 B를 포함하는 제형이 최상의 전반적인 화학적 및 키랄 안정성 프로파일을 나타내었다. 초기 프로토타입 제형 스크리닝으로부터, 추가 평가를 위해 만니톨, 전분, MCC, SSG-유형 B, HPMC 및 SSF를 선택하였다.

[0365] 7.6 HSWG 공정을 위한 리드 프로토타입 제형 선택

[0366] 본 연구에서는 선택된 HSWG 제형에서 결합제 및 붕해제의 효과를 평가하였다. 하기 표에 표시된 바와 같이 프로토타입 배치를 제조하고 화학적 및 키랄 안정성, 함량 균일성 및 용해에 대해 평가하였다. 배치 크기는 3 kg이었다. 제조 단계는 다음을 포함한다: 2분 동안 과립내 부형제의 백(bag) 블렌딩, 과립기에서의 사전-혼합, 과립화(물 첨가 100 g/분), 유동층 건조, 공동 밀링, 최종 블렌딩/윤활 및 캡슐화.

[0367] [표 8]

[0368] 안정성을 평가하기 위해 제조된 프로토타입 배치

배치 #	PD02-316	PD02-315	PD02-314	PD02-324	PD02-323	PD02-328	PD02-329
	w/w%						
화합물 1 HBr	0.152	0.152	0.152	1.37	1.37	1.37	1.37
만니톨 50C	67.848	67.848	54.85	58.63	53.63	53.63	53.63
Starch 1500	20	20	0	0	0	0	0
MCC PH101	0	0	33	33	33	33	33
HPMC E5	5(건조)	5(건조)	5(건조)	5(건조)	5(건조)	5(건조)	5(sol)
크로스카멜로스 나트륨	5	0	5	0	5	0	0
SSG 유형 B	0	5	0	0	0	5	5
소계	98	98	98	98	98	98	98
과립외 SSF	2	2	2	2	2	2	2
총	100	100	100	100	100	100	100

[0369]

[0370] 가수분해 및 키랄 분해는 **도 5a**, **도 5b**, 및 **도 5c**에 요약되어 있다. 어떠한 붕해제도 없는 제형은 PD02-248A에서 볼 수 있는 바와 같이 훨씬 더 많은 양의 분해를 나타내었다. PD02-248F(SSG-유형 B) 및 PD02-314(CCS)를 비교하면, SSG-유형 B는 다시 훨씬 더 나은 안정성을 나타내었다. 11일째에 50℃/75% RH에서의 분해는 14일째에 PD02-248F보다 PD02-314에서 이미 더 높았다. PD02-315(SSG-유형 B) 대 PD02-316(CCS)에 대해서도 유사한 관찰이 나타났고, CCS는 PD02-316 제형에서 더 높은 분해를 야기하였다. 다시, 희석제로서의 MCC(PD02-314)는 전분을 사용한 제형(PD02-316)보다 약간 더 나은 안정성을 제공하였다.

[0371] 선택된 프로토타입 제형의 안정성에 대한 윤활제로서의 스테아르산 대 SSF의 효과를 평가하기 위해, PD02-373 및 PD02-373A를 제조하였다. 배치 크기는 500 g이었다. 제조 공정은 과립기 보울에서 과립내 성분의 사전-블렌딩, 이어서 물을 첨가하면서 혼합하여 과립화, 습식 매싱, 유동층 건조, 공동-밀링, 윤활 및 캡슐화로 이루어진다. 조성물은 하기 표에 나타낸다.

[0372] [표 9]

[0373] 안정성에 대해 스테아린산을 평가하기 위해 제조된 프로토타입 제형

배치#	PD02-373	PD02-373A
성분	양(w/w %)	
화합물 1 HBr	0.152	0.152
만니톨 50C	55.85	55.85
MCC PH101	30	30
HPMC E5	5	5
낮은 pH SSG	5	5
스테아르산	0	4
나트륨 스테아릴 푸마레이트	4	0
총	100%	100%

[0374]

[0375] 스테아르산은 **도 6a**에 나타낸 바와 같이 오픈 디쉬 안정성 데이터에 기반하여 허용 가능한 화학적 및 키랄 안정성을 제공하였다. PD02-373A는 또한 개발 ICH 안정성 연구를 위해 100 mL HDPE 병에 2 g의 건조제를 포함하거나 포함하지 않는 7개 카운트로서 패키징되었다. 1개월 및 3개월의 안정성 결과는 **도 6b**에 요약되어 있다. 제형은 안정성 조건에 걸쳐 탁월한 안정성을 나타내었다. 가수분해 분해물은 25℃/60% RH에서보다 40℃/75% RH에서 약간 더 높았다. 건조제의 존재는 25℃/60% RH 및 40℃/75% RH 조건 둘 모두에서 가수분해 분해제의 수준을 감소시켰다. 키랄 불순물은 40℃/75% RH에서 약간만 증가했으며 불순물 수준은 건조제의 영향을 받지 않았다. 또한, 스테아르산은 RC 공정에서 제형 안정성을 극적으로 증가시키는 것으로 입증되었다. 마지막으로, 스테아르산은 염 불균형 위험도 최소화한다. 따라서, 스테아르산은 추가 평가를 위해 윤활제로서 선택되었다.

[0376] 제형의 용해에 대한 붕해제 및 결합제의 영향을 결정하기 위해, 2 mg 캡슐(배치 PD02-323, 324, 328 및 329)을 매질로서 pH 4.5 시트레이트 완충액을 사용하여 시험관내 용해에 대해 시험하였다. 용해 시험은 T=0에서 2주 동안 50℃/0% RH 및 50℃/75% RH를 적용한 후 수행하였다. **도 7**에 나타낸 바와 같이, 제형 PD02-324(붕해제 없음)는 45분에 대략 80%로 가장 느린 방출을 나타냈다. 제형 PD02-323(붕해제로서 CCS) 및 PD02-328(SSG-유형 B

포함)은 매우 필적할 만한 용해 프로파일을 나타냈고, 붕해제로서 CCS와 SSG-유형 B 사이에 유의한 차이가 없음을 입증했다. 결합제 용액(PD02-329)으로서 첨가된 HPMC는 45분 시점에서 약 94% 방출로 약물 방출 동역학을 개선하였다. 용해 안정성 성능은 모든 배치에 대해 T=0 또는 50℃/75% RH에서 2주 동안 보관한 후 유의하게 차이가 없는 것으로 나타났다.

[0377] 마지막으로, 선택된 프로토타입 제형의 슬러리 pH를 측정하여 미세환경 pH를 평가하고 제형에서 HBr 염(pKa 6.62, pH_{max} 4.62)의 불균형 성향을 확인하였다. 하기 표에 나타낸 바와 같이, 제형 PD02-315 및 PD02-328에서 낮은 pH SSG의 존재는 각각 4.67 및 4.65의, 더 낮은 슬러리 pH를 초래하였다. 반면, 붕해제가 없거나 CCS를 포함하는 제형의 슬러리 pH는 5.4 초과였다.

[0378] [표 10]

[0379] HSWG 공정으로 평가된 프로토타입 제형의 슬러리 pH

[0380]

배치 번호	슬러리 pH
PD02-314(MNT/ST/CCS)	5.61
PD02-315(MNT/ST/SSG-B)	4.67
PD02-316(MNT/ST/CCS)	5.58
PD02-323(MNT/ST/CCS)	5.66
PD02-324(MNT/MCC)	5.44
PD02-328(MNT/MCC/SSG-B)	4.65
PD02-373A(MNT/MCC/SSG-B)	4.52

[0381] 가수분해 및 키랄 안정성, 용해 성능 및 슬러리 pH에 기반하여, 만니톨, MCC, 낮은 pH SSG, HPMC 및 스테아르산을 함유하는 제형이 HSWG 공정을 위한 리드 프로토타입 제형으로서 선택되었다.

[0382] 7.7 HSWG 공정의 제조 가능성 평가

[0383] 안정성 및 용해에 대한 평가 이외에, 배치 PD02-314, PD02-315, PD02-316, PD02-323, PD02-324, PD02-328 및 PD02-329를 과립 특성 및 캡슐 중량 가변성에 대해 특성화하였다. 배치 PD02-314, 316, 328 및 329의 캡슐을 검정을 위해 평가하였다.

[0384] 입자 크기, 벌크 및 탭 밀도, 공정 중 캡슐 중량 RSD%와 같은 최종 블렌드의 물리적 속성은 하기 표에 나타낸다. 모든 배치는 우수한 과립 성장을 나타냈으며 최종 블렌드의 D_{50}은 120 μm 내지 250 μm로 다양하였다. 모든 과립은 우수한 유동(Hausner 비율은 1.29 미만일 것임)을 나타내었고 마찬가지로 우수한 캡슐 중량 제어를 나타내었다. 전반적으로, 공정 중 캡슐 중량 RSD는 1.5% 미만이었다. 선택된 배치(PD02-314, 316, 328 및 329)의 효능 값은 허용 가능하고 96.9-103.0% 범위 내에 있었다.

[0385] [표 11]

[0386] 프로토타입 HSWG 배치의 최종 블렌드의 입자 크기 분포, 밀도 및 공정 중 가중치 변동(RSD%)

[0387]

배치 번호	평균 입자 크기 (μm)	D10 (μm)	D50 (μm)	D90 (μm)	BD (g/mL)	TD (g/mL)	공정 중 RSD 중량%
PD02-314	115.2	~80	~150	~280	0.47	0.60	0.96-1.46
PD02-315	210.4	~80	~200	~600	0.61	0.77	0.99-1.10
PD02-316	149.3	~50	~150	~450	0.56	0.72	1.18-1.46
PD02-323	116.6	~80	~120	~280	0.54	0.66	0.47-0.61
PD02-324	218.8	~100	~250	~550	0.59	0.70	0.38-0.47
PD02-328	144.7	~80	~150	~350	0.56	0.67	0.43-0.67
PD02-329	229.7	~80	~200	~650	0.57	0.71	0.43-0.58

[0388] 결론적으로, 허용 가능한 오픈 디쉬 안정성 및 신속한 용해 방출 프로파일뿐만 아니라 상기 입증된 허용 가능한 검정 데이터에 기반하여, HSWG 공정은 의약품의 중요한 품질 속성을 충족하는 실현 가능한 제조 공정인 것으로 밝혀졌다.

[0389] 7.8 화합물 1 HBr 제형에 대한 부형제 범위 찾기 연구

[0390] 중추적 연구를 위한 화합물 1 HBr 의약품의 정량적 조성물을 확인하기 위해, 선택된 과립내 부형제의 수준이 캡슐의 제조 가능성 및 품질 속성에 미치는 영향을 결정하였다. 연구 설계는 하기 표에 나타낸 바와 같이 2개의 중심점(center point) 배치가 있는 2^3개의 완전 요인 DoE로 구성되었다. 연구의 3가지 변수는 MCC, HPMC 및 SSG

수준이었다. API 수준을 0.653 w/w%로 고정하여 충전 중량을 변경하여 캡슐 강도(0.4 내지 1.6 mg)를 얻었다. 과립외 스테아르산 수준도 이 연구에서 4 w/w%로 고정되었다. 만니톨 수준을 합산하여 100%가 되도록 조정하였다.

[0391] [표 12]

[0392] 부형제 범위 연구의 연구 설계

MCC PH101	HPMC E5	SSG 유형 B	만니톨 50C	스테아르산	화합물 1 HBr	총	배치 번호
w/w%							
10	3	3	79.347	4	0.653	100	PD02-401
30	7	7	51.347	4	0.653	100	PD02-402
20	5	5	65.347	4	0.653	100	PD02-403
30	3	3	59.347	4	0.653	100	PD02-404
10	7	3	75.347	4	0.653	100	PD02-405
30	7	3	55.347	4	0.653	100	PD02-406
10	3	7	75.347	4	0.653	100	PD02-407
30	3	7	55.347	4	0.653	100	PD02-408
10	7	7	71.347	4	0.653	100	PD02-409
20	5	5	65.347	4	0.653	100	PD02-410

[0393]

[0394] 밀링된 과립의 입자 크기 분포와 최종 블렌드의 벌크 및 탭 밀도는 하기 표에 열거되어 있다. 일반적으로, 결합제로서 더 높은 비율의 HPMC를 함유하는 배치는 더 큰 평균 입자 크기를 갖는 과립을 초래하였고; 반면, 최고 수준의 MCC와 최저 수준의 HPMC의 조합을 함유하는 배치는 각각 가장 낮은 평균 입자 크기(PD02-404 및 PD02-408)를 생성하였다. 추세 분석은 평가된 모든 변수가 MCC 및 HPMC에 대해 각각 0.00038 및 0.00302인 p-값을 갖는 과립의 물리적 특성에 통계적으로 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났다. 개별 구성요소의 경우, MCC의 수준은 PSD 및 밀도와 음의 상관관계를 가지며, 여기서 MCC 수준이 증가하면 밀도가 낮은 더 작은 과립이 생성되는 것으로 밝혀졌다. 반대로, HPMC 수준이 증가함에 따라 밀도와 PSD의 양의 상관관계가 확립되었다. 유사하게, 연구된 SSG의 수준은 PSD에 실질적인 영향을 미치지 않았지만 P-값이 0.026인 밀도에 영향을 미쳤다.

[0395] [표 13]

[0396] 밀링된 과립의 입자 크기 분포와 최종 블렌드의 밀도

배치 번호	평균 입자 크기 (μm)	D10 (μm)	D50 (μm)	D90 (μm)	BD (g/mL)	TD (g/mL)
PD02-401	178.5	~50	~200	~480	0.63	0.82
PD02-402	157.1	~75	~190	~380	0.50	0.61
PD02-403	160.9	~50	~200	~400	0.56	0.68
PD02-404	109.4	~50	~120	~280	0.53	0.67
PD02-405	213.6	~80	~250	~550	0.59	0.75
PD02-406	168.6	~100	~220	~380	0.54	0.66
PD02-407	109.3	~30	~100	~320	0.57	0.71
PD02-408	109.9	~50	~140	~280	0.50	0.64
PD02-409	234.4	~90	~250	~650	0.59	0.80
PD02-410	159.4	~80	~180	~400	0.54	0.67

[0397]

[0398] 선택된 최종 블렌드의 점착 평가는 최종 블렌드가 캡슐화 공정 동안 탬핑 핀 면(tamping pin face)에 점착하는 경향이 낮다는 것을 나타내었다.

[0399] 모든 배치로부터의 최종 블렌드에 대한 유동 평가는 링 전단 셀 테스터를 사용하여 수행되었다. 유동 데이터는 모든 배치가 자유-유동 용법(ffc > 10)에 속함을 나타낸다. 캡슐 중량 가변성에 대한 분말 유동의 영향은 매우 낮을 것으로 예상되었다.

[0400] 제형에서 유리 염기에 대한 염 불균형의 위험을 확인하기 위해, 최종 블렌드 상의 슬러리 pH를 측정하였다. 모든 블렌드의 슬러리 pH는 4.43 내지 4.72의 범위였다. 이론적으로, 불균형의 정도는 제형의 4.43 내지 4.72의 미세환경 pH 범위에서 ~1%일 수 있다(API pKa는 6.62임).

[0401] 과립화의 균질성을 평가하기 위해, 선택된 배치의 밀링된 과립에 대해 체 절단 검정(sieve cut assay)을 수행하였다. 시험된 배치의 평균 체 절단 검정은 ~93 내지 98%로 다양했고 RSD는 15% 미만이었다. 결과에 기반하여,

시험된 과립은 허용 가능한 균질성을 나타내었고 CU 위험은 낮은 것으로 간주되었다.

[0402] 캡슐은 계층화된 함량 균일성 시험을 위해 캡슐화 공정 동안 일정한 간격으로 샘플링되었다. 모든 배치는 우수한 캡슐 중량 제어를 나타내었다; 배치의 평균 캡슐 중량은 100±1% 범위 내에 있었고 RSD%는 0.95% 내지 2.45%로 다양하였다. 모든 배치는 허용 가능한 함량 균일성을 나타내었다; 평균 CU 값은 100 ± 2% 범위 사이에서 다양하였고, RSD는 4.7% 이하였으며, AV 값은 배치 PD02-405(AV 11.4, RSD 4.7%)를 제외하고는 7 미만이었다. 모든 배치의 개별 캡슐 효능은 93 내지 107% 내로 다양하였다. 배치 PD02-405의 높은 CU 가변성은 상대적으로 더 높은 중량 가변성(RSD 2.45%)에 기인할 수 있다. 가중치 보정 후, CU RSD 값은 4.7%에서 3%로 감소하였다. 캡슐화 매개변수의 최적화는 캡슐 중량 가변성 및 따라서 CU 가변성을 더욱 향상시킬 것이다. 추세 분석은 제형 변수(MCC, HPMC 또는 SSG의 수준)가 가중치 보정된 CU 평균 및 RSD에 유의하게 영향을 미치지 않는다는 것을 나타내었다.

[0403] 배치 PD02-403, 406, 407의 1.6 mg 캡슐의 용해 성능을 50 rpm에서 USP 유형-II 용해 장치를 사용하여 pH 4.5(중간 부피 500 mL)에서 평가하였다. 결과(**도 8**)는 3개의 배치의 용해 프로파일이 유사하다는 것을 나타내지만, MCC 및 HPMC의 최저 수준 및 낮은 pH SSG의 최고 수준을 갖는 극단적인 배치인 PD02-407은 다른 두 배치와 비교할 때 전반적으로 더 신속한 용해를 나타내었다.

[0404] 50℃/0% RH 및 50℃/75% RH에서 2주간의 오픈 디쉬 가속 안정성 연구를 수행하여 제형 변수가 화학적 및 키랄 안정성에 미치는 영향을 평가하였다. 3개의 배치 PD02-401, 402, 403을 평가하였다. 데이터는 이 연구에서 평가된 부형제 수준 범위가 제형의 화학적 또는 키랄 안정성에 영향을 미치지 않는다는 것을 나타내었다.

[0405] 부형제 범위 DoE 연구는 이 연구에서 평가된 부형제 수준이 CU, 용해, 화학적 및 키랄 안정성과 같은 제품 품질 속성에 임의의 실질적인 영향을 미치지 않음을 입증하였다. 중심점 배치는 재현 가능하게 제조되었으며 우수한 안정성 및 용해 프로파일을 나타냈다. 이러한 관찰에 기반하여, 하기 표에 열거된 중심점 제형이 인간 생체이용률(BA) 연구를 위한 의약품으로서 제안되었다. 약물 물질 수준은 0.164% 내지 0.653%로 다양할 수 있으며 만니톨 수준은 그에 따라 조정될 것이다. 0.1 mg 내지 1.6 mg의 잠재적 캡슐 강도는 캡슐 충전 중량을 70 mg 내지 280 mg으로 변화시킴으로써 달성될 수 있었다.

[0406] [표 14]

[0407] 인간 BA 연구를 위한 부형제 범위 DoE 연구를 기반으로 HSWG 공정에 의한 최적화된 제형 조성물 선택

[0408]

성분	양 (w/w %)	
	0.164% DL	0.653% DL
화합물 1 HBr	0.164	0.653
만니톨 50C	65.836	65.347
MCC PH101	20	20
HPMC E5	5	5
낮은 pH SSG	5	5
스테아르산	4	4
총	100%	100%
잠재적 투여량 강도 (mg)	0.1 내지 0.4	0.4 내지 1.6
충전 중량 (mg)	70 - 280	70 - 280

[0409] 7.9 제조 공정 설명

[0410] 과립내 성분 API, 만니톨, MCC, 낮은 pH SSG 및 HPMC를 재료 명세서(Bill of Materials)에 따라 분배하고 과립기 보울에 넣었다. 과립기 보울의 분말층 상에 미리 결정된 양의 물을 첨가하여 재료를 건식 혼합하고 과립화하였다. 이어서, 습식 과립을 유동층 건조기로 이송하고, 미리 설정된 유입 공기 온도(inlet air temperature)에서 건조시켰다. 허용 가능한 유동층 높이를 유지하기 위해 유입 공기량을 조정하였다. 건조된 과립을 코밀에 통과시키고, 밀링된 과립을 빈 블렌더(bin blender)에서 미리 체질된 스테아르산과 추가로 혼합하여 최종 블렌드를 얻었다. 이어서, 최종 블렌드를 미리 결정된 충전 중량으로 Vcaps Plus HPMC 캡슐 쉘에 충전하였다. 마지막으로 캡슐의 먼지를 제거하고 무게를 분류하였다.

[0411] **화합물 1 유리 염기 제형의 개발**

[0412] 하기 화합물 1 유리 염기 제형은 이전에 미국 출원 번호 16/737,721에 기재되었으며, 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. 참조의 편의를 위해, 일부 구현예에서 이들 제형은 이후 푸마르산(FA)과의 직접 블렌드(DB) 유리 염기(FB) 제형으로 지칭된다.

[0413] [표 15]

[0414] 직접 블렌딩 공정에 의한 0.13%, 0.5% 및 1% DL의 유리 염기 제형 조성

[0415]

성분	0.1 mg	0.5 mg	2 mg
	w/w%	w/w%	w/w%
화합물 1	0.133	0.5	1.0
실리카 디메틸 실릴레이트 (Aerosil R972)	0.5		
콜로이드성 이산화규소 (Aerosil 200 Pharma)		1.0	2.0
만니톨 (Pearlitol 200 SD)	92.37	91.5	90.0
푸마르산 약제학적 등급 (분말)	3.0	3.0	3.0
스테아르산 (Hystrene 5016 Veg)	4.0	4.0	4.0
총 충전 중량	100.00	100.00	100.00

[0416] ASAP 모델링과 함께 ICH 안정성 연구는 직접 블렌딩 공정으로 제조된 유리 염기 제형의 0.1 mg 및 0.5 mg 캡슐 둘 모두 2 g 건조제와 함께 HDPE 병에 패키징될 때 허용 가능한 안정성을 가질 것임을 나타내었다. 놀랍게도, 접착방지제(또는 활택제)로서 Aerosil 200 수준이 더 높을뿐만 아니라 DL이 더 높은 2 mg 강도 캡슐은 최악의 안정성을 나타내었다. 이 관찰은 직관적이지 않으며 제형의 Aerosil 수준에 의해 기여하는 것으로 나타났다. 또한 0.1 mg 캡슐에 사용되는 Aerosil 등급은 세계 시장에서 허용되지 않는다.

[0417] 부형제 또는 그들의 수준이 제품 품질(안정성, 용해 등) 또는 제조 가능성(예를 들어, 점착)에 미치는 영향을 평가하고 잠재적인 대체 부형제를 확인하기 위해 여러 연구가 수행되었다.

[0418] 7.10 콜로이드성 이산화규소의 효과 평가

[0419] 제형으로부터 Aerosil을 제거하는 타당성을 평가하기 위해, Aerosil이 없는 배치의 제조 가능성을 평가하였다. 제형에 Aerosil이 없는 경우, 캡슐화 공정 동안 탬핑 핀에 분말이 점착하는 것이 관찰되었으며 캡슐 검정은 낮았다. 대체 접착방지제인 Cab-O-Sil M5P는 가속화된 오픈 디쉬 연구에서 안정성 프로파일을 개선하지 않았다.

[0420] 7.11 대체 윤활제 평가

[0421] Aerosil이 없는 제형의 잠재적인 점착 문제를 완화하기 위해, SSF 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 보다 효율적인 윤활제를 포함하는 제형의 제조 가능성을 평가하였다. 대용물로서, 4% SA, 4% SSF 또는 2% 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 가장 높은(2.56 w/w%) 계획된 약물 로딩에서의 제형의 점착 평가를 압축 시뮬레이터를 사용하여 수행하였다. 더 높은 수준의 SA(8 w/w%)도 평가하였다. 조성물은 하기 표에 표시되어 있다.

[0422] [표 16]

[0423] 직접 블렌딩 공정에 의한 푸마르산을 포함하는 프로토타입 유리 염기 제형 - 점착 가능성에 대한 대체 윤활제 평가

[0424]

배치 번호	PD01-408-A	PD01-408-B	PD01-408-C	PD01-408-D
성분	w/w%	w/w%	w/w%	w/w%
화합물 1	2.56	2.56	2.56	2.56
만니톨 (Pearlitol 200 SD)	90.44	86.44	90.44	92.44
푸마르산 약제학적 등급 (분말)	3.00	3.00	3.00	3.00
스테아르산 (Hystrene 5016 Veg 등급)	4	8		
나트륨 스테아릴 푸마레이트 (PRUV)			4	
마그네슘 스테아레이트 (Hyqual Veg 등급)				2
총	100.00	100.00	100.00	100.00

[0425] 점착/박막화(filming) 가능성을 평가하기 위해, 각 압축력(100 N, 500 N 및 2500 N)에서 9 mm 평평한 면 툴링(flat face tooling)을 사용하여 10개의 콤팩트를 연속적으로 만들었다. 펀치 면(punch face)은 확대 렌즈 하에 검사하고 하기 기준을 기반으로 박막화 또는 점착에 대해 순위가 매겨졌다: 헤이즈가 보이지 않고 사실상 깨끗

함(순위 0); 가벼운 먼지(최소 헤이즈/분말, 선명한 반사)(순위 1); 약간의 헤이즈(약간 난반사)(순위 2); 중간 정도의 헤이즈(특히 확산 및 반사 감소)(순위 3); 짙은 헤이즈(사실상 빛 반사 없음)(순위 4); 약간의 왁스 축적(waxy build-up)(< 1 mm^2)(순위 5); 중간 정도의 왁스 축적(1 내지 2 mm^2)(순위 6); 디보싱(debossing)의 여러 영역에 걸친 광범위한 왁스 축적(순위 7); 디보싱이 축적에 의해 대부분 덮여 있음(순위 8). 디보싱이 보이지 않음(순위 9); 점착이 정제 무게에 영향을 미침(순위 10). 점착/박막화 관찰의 순위는 하기 표에 요약되어 있다. 결과는 4% SSF가 다른 3가지 조성보다 약간만 더 나은 것으로 나타났다.

[0426] [표 17]

[0427] 프로토타입 제형을 사용하여 10개의 연속 콤팩트를 압축한 후의 점착/박막화 경향의 요약

[0428]

힘 (뉴턴)	PD01-408-A (4% SA)	PD01-408-B (8% SA)	PD01-408-C (4% SSF)	PD01-408-D (2% Mg 스테아레이트)
100	3 또는 4	1 또는 2	1	1 또는 2
500	4	3	2 또는 3	3 또는 4
2500	6	6	5	5 또는 6

[0429] 오픈 디쉬 가속 안정성 연구에서, 직접 블렌딩 공정에 의해 제조된 SSF(PD01-405A) 또는 Mg 스테아레이트(PD01-405B)를 포함하는 프로토타입 제형의 0.1 mg 강도 캡슐은 Aerosil 972(Cap-16)를 사용한 0.1 mg 직접 블렌드 캡슐보다 더 나은 안정성을 나타냈다. 그러나, 앞서 언급된 바와 같이, 후자의 제형 및 Aerosil 200을 포함하는 0.5 mg 직접 블렌드 캡슐은 패키징된 구성에서 안정성이 우수하다. 안정성 결과는 적절한 패키징 구성으로 이 3가지 윤활제 중 어느 하나를 직접 블렌드 제형에 사용할 수 있음을 시사한다.

[0430] [표 18]

[0431] 0.14% DL에서 대체 윤활제(PD01-405-A/B)를 사용한 DB 공정에 의한 프로토타입 유리 염기 제형

[0432]

배치 번호	PD01-405-A	PD01-405-B	Cap-16	
성분	w/w%	w/w%	w/w%	
화합물 1	0.14	0.14	0.13	
만니톨 (Pearlitol 200 SD)			91.87	
만니톨 (펄리톨 플래시(Pearlitol Flash))*		92.86	94.86	
푸마르산 약제학적 등급 (분말)		3.00	3.00	3.00
실리카 디메틸 실릴레이트(Aerosil® R972)				2.00
스테아르산 (Hystrene 5016 Veg 등급)				3.00
나트륨 스테아릴 푸마레이트 (PRUV)		4.000		
마그네슘 스테아레이트(Hyqual Veg 등급)			2.00	
총		100.00	100.00	100.00

[0433] *펄리톨 플래시는 만니톨과 전호화된 전분 (~80% 내지 20 w/w%)의 동시 처리된 혼합물이다.*

[0434] 7.12 산성화제의 수준 평가

[0435] 다양한 수준(0 내지 4 w/w%)의 FA를 포함하는 프로토타입 유리 염기 제형을 건식 블렌딩 공정을 사용하여 제조하였다. 제형 조성물은 하기 표에 열거되어 있다. 제형은 희석제로서 펄리톨 플래시(Pearlitol flash)를 함유하고 Aerosil은 함유하지 않았다. 제형의 슬러리 pH는 0% FA에서 4.3 내지 4% FA에서 2.2의 범위였다. 가속 오픈 디쉬 연구에서, 고온 및 고습 조건에서도, 최대 3% FA를 함유하는 제형의 전체 안정성은 직접 블렌드 유리 염기 제형 Cap-16보다 우수했다. 조성물을 하기 표에 나타낸다.

[0436] [표 19]

[0437] 직접 블렌딩에 의해 제조된 프로토타입 유리 염기 제형화 - FA 수준 평가

[0438]

배치 번호	PD01-403-A	PD01-403-B	PD01-403-C	PD01-403-D	PD01-403-E	PD01-403-F
성분	w/w%	w/w%	w/w%	w/w%	w/w%	w/w%
화합물 1	0.133	0.133	0.133	0.133	0.133	0.133
만니톨 (펄리톨 플래시)*	95.867	95.367	94.867	93.867	92.867	91.867
푸마르산 약제학적 등급 (분말)		0.500	1.000	2.000	3.000	4.000
스테아르산 (Hystrene 5016 Veg)	4.000	4.000	4.000	4.000	4.000	4.000
총	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

[0439] *펄리톨 플래시는 만니톨과 전호화된 전분(~80%-20% w/w)의 동시 처리된 혼합물이다.

[0440] 7.13 대체 희석제 평가

[0441] 임상 배치 제조 동안, DB 공정은 특히 낮은 약물 로딩(0.13 w/w%) 배치의 경우 CU의 변동으로 인해 견고하지 않은 것으로 밝혀졌다. 저용량 제품을 제조하기 위한 직접 블렌드 공정의 고유한 CU 위험을 고려하여, 잠재적인 CU 위험을 완화하기 위해 HSWG, FBG, RC와 같은 대체 제조 플랫폼(들)을 평가하였다.

[0442] 제조 공정에 도움이 되는 만니톨, MCC, 전분, 공동-처리된 만니톨/전분 조합(펄리톨 플래시)과 같은 대체 희석제를 평가하였다. 평가된 제형 조성물은 하기 표에 열거되어 있다. 펄리톨 플래시를 포함하는 배치 PD01-403A는 직접 압축 공정을 사용하여 제조한 반면, 만니톨 50C, MCC PH101 및 전호화된 전분을 함유하는 배치 PD01-596은 HSWG 공정에 의해 제조되었다. 제조 공정, 희석제 및 심지어 윤활제의 차이에도 불구하고 두 제형 모두 우수한 안정성을 나타냈다.

[0443] [표 20]

[0444] 직접 블렌딩 및 HSWG 공정에 의해 제조된 프로토타입 유리 염기 조성물 - 대체 희석제 평가

[0445]

배치 번호	PD01-403-A	PD01-596
성분	w/w%	w/w%
화합물 1	0.133	0.14
만니톨 (Pearlitol 50C)		56.86
만니톨 (펄리톨 플래시)*	95.867	
미세결정질 셀룰로스 (Avicel PH 101)		20.00
부분적으로 전호화된 전분 (Starch-1500)		20.00
스테아르산 (Hystrene 5016 Veg)	4.000	
나트륨 스테아릴 푸마레이트 (PRUV)		3.00
총	100.00	100.00

[0446] *펄리톨 플래시는 만니톨과 전호화된 전분(~80%-20% w/w)의 동시 처리된 혼합물이다.

[0447] MCC 함유 배치 PD01-596의 시험관내 용해를 평가하였다. pH 2.0 매질에서, 약물 방출은 불완전했으며, 초기 캡슐 샘플의 경우 60분에 ~85% 내지 90%만 방출되고 40℃/75% RH에서 3개월 동안 보관한 후 방출되었다. MCC 함유 제형으로부터의 불완전한 약물 방출은 잠재적으로 생체 성능에 영향을 미칠 수 있다.

[0448] 7.14 붕해제로서의 SSG 평가

[0449] MCC 함유 제형의 불완전 용해를 완화하기 위해, 캡슐의 용해에 대한 붕해제로서의 SSG의 효과는 화합물 1 유리 염기와 상용성인 것으로 평가되었다. 본 연구에서 평가된 4가지 제형의 조성물을 하기 표에 나타낸다. 배치 PD01-597, 597A, 660 및 660A는 각각 SSG 없음, 과립외 SSG만, 과립내 SSG와 과립외 SSG 둘 모두, 및 과립내 SSG만으로 제조되었다. 용해 연구를 위한 2 mg 강도 캡슐을 얻기 위한 약물 로딩은 2.72%였다. 모든 배치는 HSWG 공정에 의해 제조되었다.

[0450] [표 21]

[0451] HSWG 공정에 의해 제조된 프로토타입 유리 염기 제형 - 붕해제의 영향 평가

[0452]

배치 번호	PD01-597	PD01-597-A	PD01-660	PD01-660-A
성분	w/w%	w/w%	w/w%	w/w%
과립내 부형제				
화합물 1	2.72	2.72	2.77	2.77
만니톨 (Pearlitol 50C)	54.28	44.28	51.23	53.23
부분적으로 전호화된 전분 (Starch 1500)	20.00	20.00	20.00	20.00
미세결정질 셀룰로스 (Avicel MCC, PH-101)	20.00	20.00	20.00	20.00
나트륨 전분 글리콜레이트 (Explotab®)			3.00	3.00
과립외 부형제				
나트륨 전분 글리콜레이트 (Explotab®)		10.00	2.00	
나트륨 스테아릴 푸마레이트 (PRUV)	3.00	3.00	1.00	1.00
총	100.00	100.00	100.00	100.00

[0453] 4개의 배치 모두의 pH 2 매질에서의 용해 프로파일을 **도 9**에 나타낸다. SSG가 없는 배치(PD0-597)의 용해는 불완전하였으며, 전체 방출은 60분 시점에서 단지 ~80%였다. 과립외 SSG만의 혼입으로는 용해 프로파일이 개선되지 않았다(PD01-597A). 대조적으로, 과립내 SSG만 첨가(PD01-660A)와 과립내 SSG와 과립외 SSG 둘 모두의 첨가(PD01-660)는 방출 속도를 유의하게 개선시켰다; 전체 방출은 60분에 ~93%였다. 결과는 MCC 함유 제형이 개발되기 위해서는, 용해 프로파일을 개선하기 위해 적어도 과립 내로 SSG를 첨가할 수 있음을 시사하였다.

[0454] 7.15 제조 공정 개발

[0455] 확장 가능할 뿐만 아니라 의약품의 모든 중요한 품질 속성을 유지해야 하는 적합한 제조 공정을 식별하기 위해 다양한 제조 플랫폼, 즉 직접 혼합, 롤러 압축 및 고전단 습식 과립을 평가하였다. **도 10a**에 나타낸 바와 같이, 각 공정에 대해 동일한 조성(아래 표 참조)을 사용하는 유리 염기 제형의 화학적 및 키랄 안정성은 RC 공정과 비교할 때 HSWG/FBD 및 DB 공정에 대해 상당히 더 나은 것으로 밝혀졌다. 제조 가능성(높은 검정 회수율 및 엄격한 CU 제어)은 DB 또는 RC 공정과 비교할 때 HSWG/FBD 공정을 사용하여 달성될 수 있다. **도 10b**에 나타낸 바와 같이, HSWG/FBD 공정을 사용하여 제조되었을 때 더 높은 약물 로딩 제형(아래 표 참조)의 시험관내 용해가 우수하고 완전하였다. 제조 플랫폼의 전체 순위 순서는 HSWG/FBD > DB > RC였다.

[0456] [표 22]

[0457] DB/RC/HSWG 공정 평가를 위한 유리 염기 제형 조성

[0458]

HSWG 배치 #	PD01-511	PD01-599
RC 배치 #	PD01-521A/B	PD01-522 A/B
DB 배치 #	PD01-521 C	PD01-522 C
성분	양 (w/w%)	양 (w/w%)
화합물 1	0.13	2.7
만니톨	76.87	74.3
전분	20	20
SSF	3	3
총	100	100

[0459] A=적은 힘, B=큰 힘

[0460] 7.16 부형제 범위 찾기 연구

[0461] 상기 논의된 바와 같이, 유동층 건조(FBD: fluid bed drying)와 조합된 고전단 습식 과립화(HSWG)는 화합물 1 캡슐의 실행 가능한 제조 공정으로 확인되었다. 제형의 약물 로딩 범위는 크기 0보다 크지 않은 캡슐 크기에서 0.1 mg 내지 10 mg 캡슐 강도의 예상 용량 범위를 달성하기 위해 대략 0.13% 내지 2.7 w/w%였다.

[0462] HSWG/FBD 공정에 대한 제형을 최적화하기 위해, MNT/전분/SSF 및 MNT/전분/MCC/SSF 제형으로 구성된 프로토타입 제형을 3 kg 배치 크기에서 추가로 평가하였다. 과립화 유체의 유형(물 또는 15% 전분 슬러리), 과립화 유체 수준, 분무 속도 및 습식 매싱 시간 등과 같은 요인도 평가되었다. SSF(윤활제) 수준은 최종 블렌딩 동안 평가된 모든 제형에 대해 1%로 일정하게 유지되었다. 수득된 과립은 품질이 우수하였고 유동성이 우수하였으며, 그 결과 중량 가변성이 엄격한 캡슐을 생성하였다. 캡슐화 동안 탬핑 핀의 표면 상으로의 점착이 관찰되지 않았다. 두 제형(MNT/전분 및 MNT/전분/MCC) 모두 우수한 CU를 생성하였지만; 평균 표시량 값은 제조된 배치의 경우 약 5 내지 8% 더 높았다. T = 0에서의 용해는 MCC 함유 제형보다 MNT/전분 제형에서 더 빨랐다. 오픈 디쉬 안정성 연구는 평가된 제형 둘 모두에 대해 우수한 화학적 및 키랄 안정성을 나타냈다. 물 또는 전분 슬러리를 분무해도 수득된 과립에 영향을 미치지 않았다. 예비 결과로부터, MCC는 과립화 성장 또는 과립화 종점 제어에 중요하지 않은 것으로 밝혀졌다. 또한, 이는 시험관내 용해 성능에 부정적인 영향을 미쳤다. 상기 결과를 기반으로, MNT/전분/SSF 기반 제형이 HSWG/FBD 공정을 위한 리드 프로토타입 제형으로서 선택되었다.

[0463] HSWG 공정에 의한 MNT/전분/SSF 기반 제형의 정량적 조성물을 확인하기 위해 부형제 수준이 제품 품질 속성에 미치는 영향을 평가하였다. 상세한 부형제 범위 연구 조성물은 하기 표에 열거되어 있다. 배치는 물이 과립화 유체로서 분무되는 3 kg 규모에서 HSWG/FBD 공정을 사용하여 제조되었다.

[0464] [표 23]

[0465] HSWG 공정을 위한 부형제 범위 연구를 위한 제형 조성

[0466]

배치 번호	PD01-692	PD01-693	PD01-696	PD01-697	PD01-701	PD01-702
성분	w/w%	w/w%	w/w%	w/w%	w/w%	w/w%
과립내 부형제						
화합물 1	0.133	0.133	0.667	0.667	2.667	2.667
만니톨 (Pearlitol 50C)	88.867	68.867	78.333	78.333	66.333	86.333
부분적으로 전호화된 전분 (Starch 1500)	10.00	30.00	20.00	20.00	30.00	10.00
정제수*	18.65	30.67	27.84	26.50	32.46	15.22
과립외 부형제						
나트륨 스테아릴 푸마레이트 (PRUV)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
총	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

[0467] **건조 시 정제수가 제거되었다*

[0468] 수득된 과립은 용이한 유동과 자유 유동 사이에 이르는 유동 특성을 갖는 우수한 품질인 것으로 밝혀졌다. 최종 블렌드의 물리적 특성 요약은 하기 표에 열거되어 있다.

[0469] [표 24]

[0470] 최종 블렌드를 사용한 부형제 범위 DoE 제형의 물리적 특성 요약

[0471]

배치 번호	평균 입자 크기 (μm)	D10	D50	D90	BD (g/mL)	TD (g/mL)
PD01-692	144.6	~NMT 75μm	~165μm	~NMT 375μm	0.63	0.83
PD01-693	175.8	~NMT 87μm	~212μm	~NMT 430μm	0.65	0.87
PD01-697	173.7	~NMT 60μm	~230μm	~NMT 430μm	0.62	0.86
PD01-696	193.9	~NMT 90μm	~245μm	~NMT 490μm	0.63	0.88
PD01-701	197.4	~NMT 88μm	~200μm	~NMT 560μm	0.64	0.87
PD01-702	125.6	~NMT 70μm	~135μm	~NMT 350μm	0.63	0.83

[0472] 모든 배치의 캡슐화로 캡슐 중량에 대해 엄격하게 제어된 캡슐을 생성하였다. 하기 표에 열거된 바와 같이, 조사된 모든 배치의 CU 평균은 약간 더 높았지만(101.6 내지 104.3%), CU RSD는 엄격하고 모든 AV 값은 허용 범위 내에 있었다.

[0473] [표 25]

[0474] 제형 범위 DoE 배치의 함량 균일성 요약

[0475]

용량 (mg)	0.1		0.5		2	
배치 #	PD01-692	PD01-693	PD01-697	PD01-696	PD01-701	PD01-702
평균	101.6	103.1	104.3	104.2	103.0	101.8
RSD%	2.6	1.7	1.1	1.2	1.9	2.0
표준 편차	2.6	1.7	1.2	1.2	1.9	2.1
AV	6.3	5.8	5.7	5.7	6.1	5.2

[0476] 제조된 모든 배치의 pH 2.0(T=0)에서의 용해 방출은 또한 **도 11**에 나타낸 바와 같이 신속하고 완전한 방출 프로파일을 나타내었다. 70℃/0% RH 및 60℃/75% RH에서의 오픈 디쉬 화학적(**도 12a**) 및 키랄(**도 12b**) 안정성은 각각 3일 및 7일 동안 저장 시 안정한 의약품을 나타내었다. 또한, 의약품의 안정성은 더 높은 DL 제형이 더 나은 화학적 및 키랄 안정성을 나타내는 약물 로딩과 선형 관계를 따랐다. 그러나, 30 w/w% 전분을 포함하는 0.13% DL 배치는 상대적으로 더 높은 수준의 RRT 0.41 불순물 프로파일을 나타내었다.

[0477] 부형제 범위 DoE 연구로부터, 평가된 매개변수 중 어느 것도 제품 속성(CU, 용해 및 RI/키랄 안정성)에 어떠한 유의한 영향도 미치지 않았음을 추론할 수 있다; 그러나, 10% 전분을 포함하는 배치는 20 w/w% 또는 30 w/w% 전분을 포함하는 배치와 비교할 때 좁은 과립화 종점 윈도우를 제공하였다. 이러한 관찰에 기반하여, 20% 전분을 포함하는 제형이 추가 개발을 위해 선택되었다.

[0478] 7.17 유리 염기 제형 조성

[0479] 프로토타입 제형 스크리닝 및 제형 범위 찾기 연구에 기반하여, 만니톨-전분-SSF로 구성된 조성물은, 예를 들어, 하기 표에 열거된 바와 같이 상이한 용량 강도를 산출할 수 있는 0.13%, 0.26%, 0.5% 및 1.33%의 DL을 갖는 추가 연구를 위해 선택되었다.

[0480] [표 26]

[0481] 0.13%, 0.27%, 0.5% 및 1.33% 약물 로딩에서 화합물 1의 단위 식

[0482]

과립내 성분	w/w%		w/w%		w/w%		w/w%	
화합물 1	0.13		0.27		0.5		1.33	
만니톨 50C	78.87		78.73		78.50		77.67	
부분적으로 전호화된 전분 (Starch 1500)	20.00		20.00		20.00		20.00	
정제수	Q. S		Q. S		Q. S		Q. S	
과립외 성분	w/w%		w/w%		w/w%		w/w%	
나트륨 스테아릴 푸마레이트 (Pruv)	1.00		1.00		1.00		1.00	
총 (% w/w)	100.00		100.00		100.00		100.00	
총 캡슐 충전 중량 (mg)	75	300	75	300	80	300	75	300
용량 강도 (mg)	0.1	0.4	0.2	0.8	0.4	1.5	1.0	4.0
HPMC Vcap 및 캡슐 쉘	4	1	4	1	4	1	4	1

[0483] **건조 시 정제수를 제거하였다*

[0484] 7.18 다중-매질 용해 연구

[0485] 이 연구의 목표는 직접 블렌딩(DB) 공정을 사용하여 제조된 유리 염기 제형과 비교할 때 제형 구성요소(참조의 편의를 위해, 이하 HSWG 유리 염기 제형으로 칭함) 및 이의 제조 공정의 변화에 따라 생체내 성능을 예측할 수 있는 시험관내 예측 도구를 개발하는 것이었다. 시험관내 다중-매질 용해 연구는 pH 2.0, 4.5 및 6.8에서 수행되었다.

[0486] 다중-매질 용해 매질의 영향을 평가하기 위해, 2 mg의 용량 강도를 평가하였다. 이 연구의 결과는 **도 13**에 나타낸다. pH 2.0에서, DB 및 HSWG 유리 염기 제형 둘 모두는 필적할 만한 것으로 밝혀진 반면, pH가 4.5 및 6.8로 이동되었을 때, HSWG 유리 염기 제형의 용해 프로파일은 DB 제형과 비교할 때 더 느린 것으로 밝혀졌다.

[0487] 위에서 생리적 pH가 1.2(0 내지 30분)에서 장에서 6.8(30 내지 90분)로 전환될 때 침전 위험을 평가하기 위해 2단계 용해 시험도 수행되었다. 0.5 mg 용량으로 DB 및 HSWG 유리 염기 제형 둘 모두의 캡슐을 평가하였다. **도 14**에 나타낸 바와 같은 2단계 용해 시험으로부터의 결과를 기반으로, 침전 위험이 낮을 것으로 예상되었음을 유추할 수 있다.

[0488] 7.19 푸마르산을 포함하는 프로토타입 유리 염기 제형

[0489] 상기 논의된 바와 같이, 제안된 HSWG 유리 염기 제형은 생체-관련 용해 매질에서 더 느린 것으로 밝혀졌다. 1% 및 3% 푸마르산을 포함하는 대체 제형을 2 mg 용량 강도로 제조하였다. 조성물은 하기 표에 열거되어 있다. 제형에 푸마르산을 첨가하는 이유는 약물 물질이 pH 의존적 용해도 특성으로 인해 더 낮은 pH에서 용해되기 때문에 산성 범위의 미세-환경 pH를 유지하기 위한 것이었다. 시험관내 용해 성능은 pH 4.5에서 평가되었는데, 이는 다른 용해 매질에 비해 최대 판별력(discriminatory power)을 포함하는 것으로 밝혀졌기 때문이다.

[0490] [표 27]

[0491] 2 mg 용량 강도에서 원숭이 PK 연구를 위한 FA를 포함하는 HSWG 유리 염기 제형의 조성

제품 설명	2 mg DB 유리 염기 제형 (3% FA 포함)	1% FA 를 포함하는 2 mg HSWG 유리 염기 제형	3% FA 를 포함하는 2 mg HSWG 유리 염기 제형	2 mg HSWG 유리 염기 제형 (FA 없음)
제품 배치 번호	1354-8-2-4	PD01-874	PD01-873	PD01-870
API PSD $D_{50/90}$ (SSA)	15/31 um (0.94 m^2/g)		22/49 um (1.04 m^2/g)	
성분	mg/캡슐 (또는 wt%)	mg/캡슐 (또는 wt%)	mg/캡슐 (또는 wt%)	mg/캡슐 (또는 wt%)
화합물 1 API*	1.00	1.333	1.333	1.333
만니톨 (Pearlitol 50C)**	0.00	76.667	74.667	77.667
만니톨 (Pearlito SD 200)**	90.00	0.00	0.00	0.00
Starch 1500 (부분적으로 전호화된 옥수수 전분)	0.00	20.00	20.00	20.00
푸마르산 (펜타-분말)	3.00	1.00	3.00	0.00
콜로이드성 이산화규소 (Aerosil 200)	2.00	0.00	0.00	0.00
스테아르산 (Hystrene 5016 Veg)	4.00	0.00	0.00	0.00
나트륨 스테아릴 푸마레이트 (PRUV)	0.00	1.00	1.00	1.00
총	100.00	100.00	100.00	100.00
* DS 의 이론적 효능에 기반함; 양은 있는 그대로의 효능으로 수정되었다.				
** 실제 효능에 기반하여 API 양의 차이를 보상하기 위해 양을 변경하였다.				

[0492]

[0493] 1% 및 3% FA를 포함하는 HSWG FB 제형의 용해 방출 성능은 **도 15**에 나타낸 바와 같이, FA를 포함하는 DB FB 제형 또는 FA가 없는 HSWG FB 제형과 비교했을 때 상당히 더 신속하고 더 높은 것으로 밝혀졌다. 이 연구는 푸마르산의 혼입이 더 높은 약물 용해도에 도움이 되는 유리한 미세-환경 pH를 유지함으로써 더 높은 약물 용해를 돕는다는 가설을 확증하였다.

[0494] 7.20 동물 PK 연구-I

[0495] pH 4.5 용해와 원숭이의 PK 프로파일 사이에 임의의 상관관계가 있는지 알아보기 위해 수컷 원숭이의 동물 PK 연구를 수행하였다. 각각의 코호트에 하기 제형의 2 mg 캡슐을 투여하였다: DB FB 제형(3% FA), FA가 없는 HSWG FB 제형, 1% FA를 포함하는 HSWG FB 제형, 및 3% FA를 포함하는 HSWG FB 제형.

[0496] 코호트당 4마리의 수컷 원숭이를 포함하는 교차 연구 설계(적어도 1주 휴약기(washout period))는 상이한 제형을 받았다. 또한, 원숭이는 밤새 그리고 투여 후 4시간 동안 절식시켰다. *PK* 샘플은 투약 후 최대 24시간까지 수집되었다. FA가 없는 HSWG FB 제형은 가장 낮은 노출(AUC) 및 더 높은 가변성을 나타냈고, 이어서 3% FA를 포함하는 DB FB 제형이 뒤따르는 반면, 1% 및 3% FA를 포함하는 HSWG FB 제형은 **도 16**에 나타낸 바와 같이 유사하고 유의하게 더 높은 노출을 나타냈다.

[0497] 마찬가지로, 시험관내 용해 순위 순서는 우수한 시험관내-생체내 상관관계를 정량적으로 나타내는 생체내 AUC 순위 순서와 유사한 것으로 밝혀졌다. pH 4.5에서의 시험관내 용해 및 생체내 원숭이 *AUC* 데이터에 기반하여, 제형은 다음과 같이 순위가 매겨졌다: 3% FA를 포함하는 HSWG FB 제형 ≥ 1% FA를 포함하는 HSWG FB 제형 >>> DB FB 제형(3% FA) > HSWG FB 제형(FA 없음).

[0498] 7.21 대체 HSWG 제형으로서 브롬화수소산 염 옵션 평가

[0499] 시험관내 성능에 대한 화합물 1의 HBr 염의 영향을 평가하기 위해, 푸마르산이 없는 HBr 염의 대체 HSWG 제형을 제조하였다. 0.5 mg 용량 강도에서 HSWG HBr 제형의 조성물은 하기 표에 열거되어 있다.

[0500] [표 28]

[0501] 원숭이 PK 연구-2를 위한 0.5 mg 캡슐의 조성물: DB FB 제형, HSWG FB 제형 및 3% FA를 포함하는 HSWG FB 제형 및 HSWG HBr 제형

제품 설명	DB FB 제형 (0.5 mg)	3% FA 를 포함하는 HSWG FB 제형 (0.5 mg)	HSWG HBr 제형 (0.5 mg)	HSWG FB 제형 (0.5 mg)
제품 배치 번호	19B0011	PD02-016	PD02-029	PD01-869
API PSD $D_{50/90}$ (SSA)	19/64 um (0.84 m^2/g)	22/49 um (1.04 m^2/g)	사용할 수 없는 데이터	22/49 um (1.04 m^2/g)
성분	mg/캡슐 (또는 wt%)	mg/캡슐 (또는 wt%)	mg/캡슐 (또는 wt%)	mg/캡슐 (또는 wt%)
화합물 1 API*	0.5	0.5	0.57	0.5
만니톨 (Pearlitol 50C)**	0	75.5	78.43	78.5
만니톨 (Pearlitol SD 200)**	91.5	0	0	0
Starch 1500 (부분적으로 전호화된 옥수수 전분)	0	20	20	20
푸마르산 (펜타-분말)	3	3	0	0
콜로이드성 이산화규소(Aerosil 200)	1	0	0	0
스테아르산 (Hystrene 5016 Veg)	4	0	0	0
나트륨 스테아릴 푸마레이트 (PRUV)	0	1	1	1
총	100	100	100	100
* DS 의 이론적 효능에 기반함; 양은 있는 그대로의 효능으로 수정되었다.				
** 실제 효능에 기반하여 API 양의 차이를 보상하기 위해 양을 변경하였다.				

[0502]

[0503] HSWG HBr 조성물을 최적화하지 않았으며, 대신 약물 물질 형태(유리 염기 대 HBr 염)의 정면 비교(head-on comparison)를 위해 조성물 및 제조 공정을 변경하지 않고 그대로 두었다.

[0504] 0.5 mg 용량 강도에서 HSWG HBr 제형의 용해 성능은 **도 17**에 나타낸 바와 같이 pH 4.5에서 DB FB 및 HSWG FB 제형 및 3% FA를 포함하는 HSWG FB 제형에 대해 평가하였다.

[0505] HSWG HBr 제형은 pH 4.5 매질에서 DB FB, 또는 HSWG FB 또는 또는 3% FA 제형을 포함하는 HSWG FB와 비교할 때 더 신속하고 거의 완전한 용해를 나타낸다.

[0506] 7.22 동물 PK 연구-II

[0507] 또 다른 원숭이 *PK* 연구는 다음 4개의 코호트(코호트당 4마리 원숭이)를 포함하는 0.5 mg 용량 강도에 대해 설계되었다: DB FB, HSWG FB, 3% FA를 포함하는 HSWG FB, 및 HSWG HBr 제형. 모든 제형의 조성물은 상기 섹션에 명시되어 있다.

[0508] 본 연구로부터, HSWG HBr 제형 및 3% FA를 포함하는 HSWG FB 제형은 DB FB 및 HSWG FB 제형보다 훨씬 더 높은 흡수를 나타냈고; 여기서 HSWG HBr 제형은 모든 제형 중에서 가장 높은 AUC를 나타냈다. DB FB 및 HSWG FB 제형 둘 모두 **도 18**에 나타낸 바와 같이 필적할 만한 생체성능을 나타내는 것으로 관찰되었다. AUC에 기반한 제형 순위 순서는 다음과 같다: HSWG HBr 제형 > 3% FA를 포함하는 HSWG FB 제형 >>> 3% FA를 포함하는 DB FB 제형 = HSWG FB 제형.

[0509] [표 29]

[0510] 0.5 mg 용량 강도 경구 투여 후 원숭이(수컷) PK 데이터 요약

제형	T_{max}(hr)	C_{max}(ng/mL)	AUC_t (ng*hr/mL)	HSWG/DB 비율
DB FB 제형 (3% FA)	2.8 (1-4)	1.5 (44)	6.0 (39)	--
HSWG FB 제형 (w/o FA)	2.5 (2-4)	1.4 (62)	7.3 (38)	C_{max} 는 DB FB 보다 7% 낮고 AUC_t 는 20% 높음
3% FA 를 포함하는 HSWG FB 제형	1.8 (1-2)	7.1 (41)	27.5 (42)	C_{max} & AUC_t DB FB 보다 ~4.5 배 더 높음
HSWG HBr 제형	2.0 (2)	8.7 (43)	33.1 (37)	C_{max} & AUC_t DB FB 보다 ~5.5 더 높음

[0511]

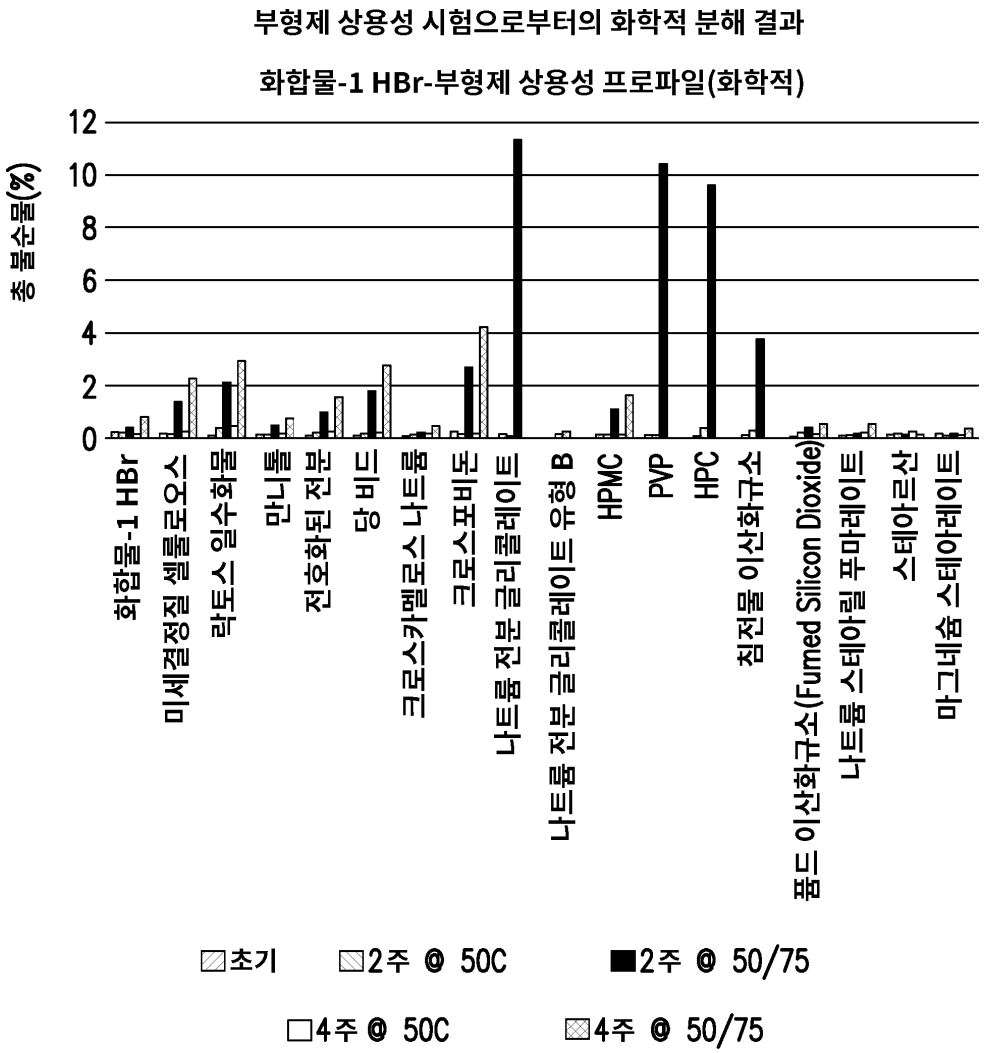
[0512] 본원에 제공된 구현예는 제공되는 구현예의 몇 가지 양태의 예시로서 의도되는 실시예에 제공된 특정 구현예에

의해 범위가 제한되는 것은 아니며, 기능적으로 동등한 임의의 구현예는 본 개시내용에 포괄된다. 실제로, 본원에 나타내고 기재된 것 이외의, 본원에 제공된 구현예의 다양한 변형은 당업자에게 명백할 것이며, 첨부된 청구범위의 범위 내에 속하는 것으로 의도된다.

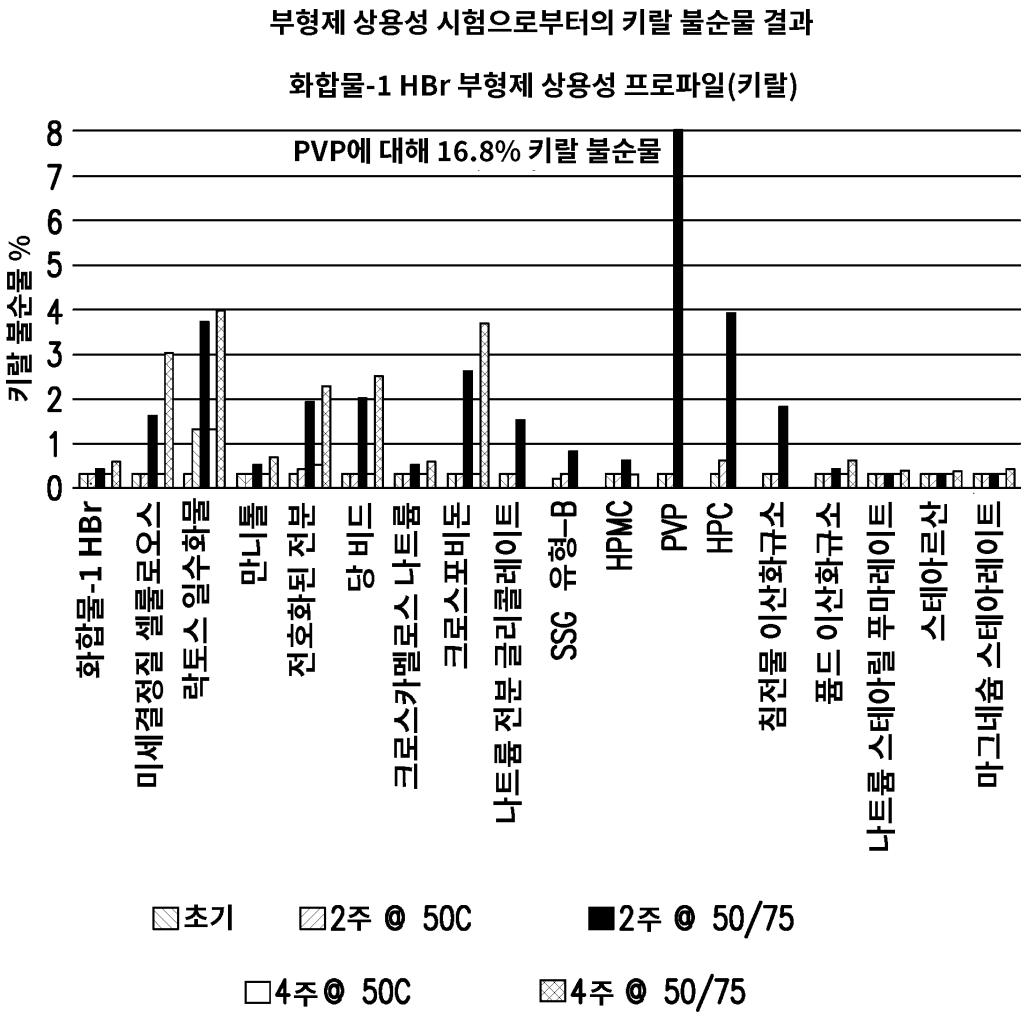
[0513] 다수의 참조문헌이 인용되어 있으며, 그 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

도면

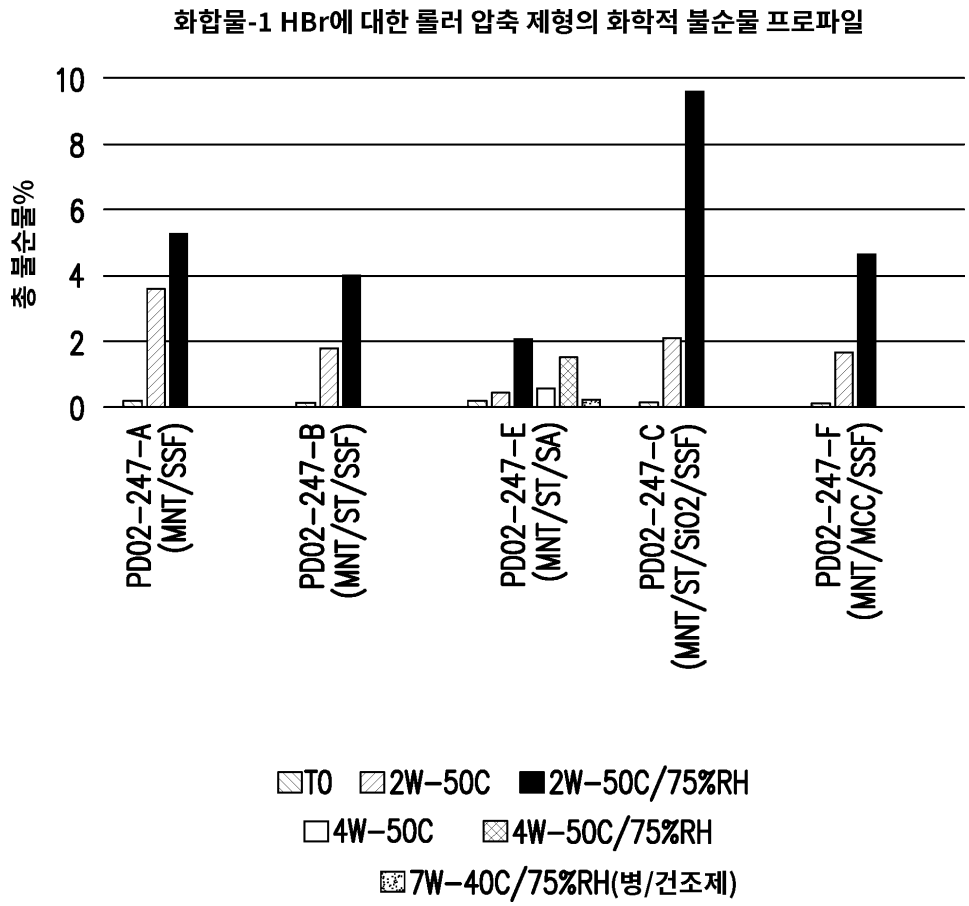
도면1a



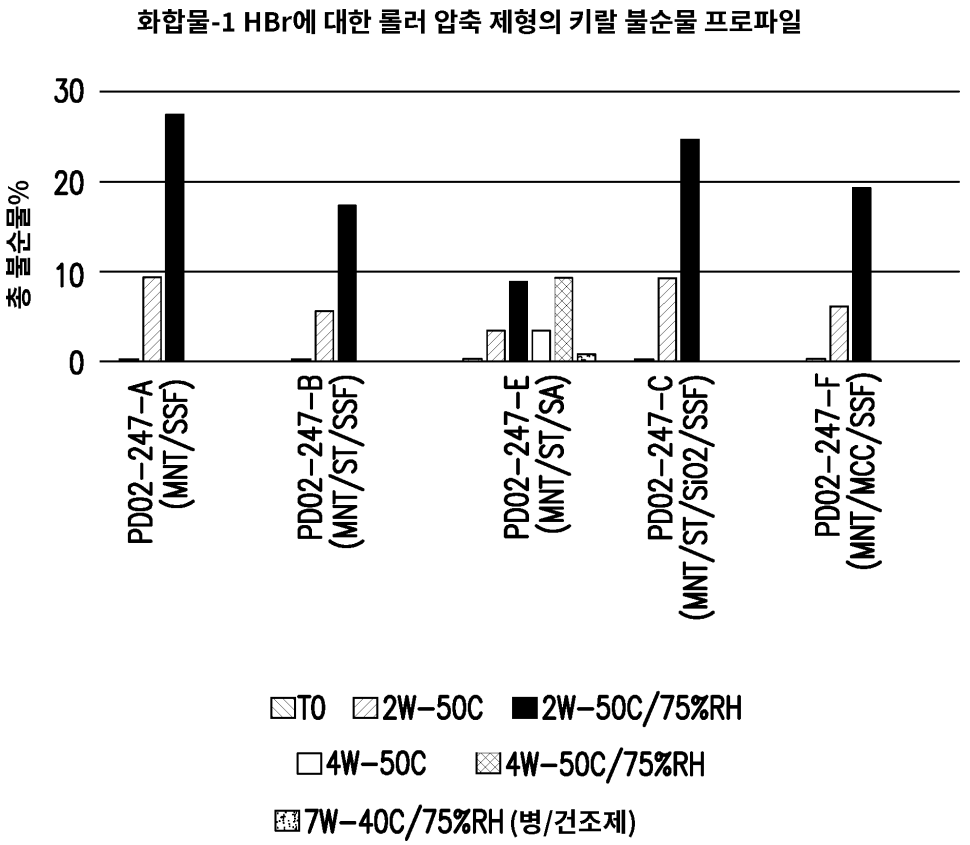
도면1b


부형제 상용성 시험으로부터의 키랄 불순물 결과
화합물-1 HBr 부형제 상용성 프로파일(키랄)
PVP에 대해 16.8% 키랄 불순물
키랄 불순물 %
0
1
2
3
4
5
6
7
8
화합물-1 HBr
미세결정질 셀룰로오스
락토스 일수화물
만니톨
전호화된 전분
당 비드
크로스카멜로스 나트륨
크로스포비돈
나트륨 전분 글리콜레이트
SSG 유형-B
HPMC
PVP
HPC
침전물 이산화규소
퓸드 이산화규소
나트륨 스테아릴 푸마레이트
스테아르산
마그네슘 스테아레이트
초기
2주 @ 50C
2주 @ 50/75
4주@ 50C
4주 @ 50/75

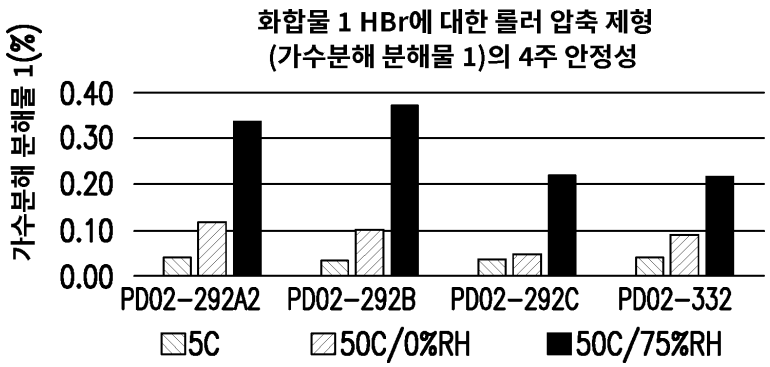
도면2a


화합물-1 HBr에 대한 롤러 압축 제형의 화학적 불순물 프로파일
총 불순물%
10
8
6
4
2
0
PD02-247-A (MNT/SSF)
PD02-247-B (MNT/ST/SSF)
PD02-247-E (MNT/ST/SA)
PD02-247-C (MNT/ST/SiO2/SSF)
PD02-247-F (MNT/MCC/SSF)
T0
2W-50C
2W-50C/75%RH
4W-50C
4W-50C/75%RH
7W-40C/75%RH(병/건조제)

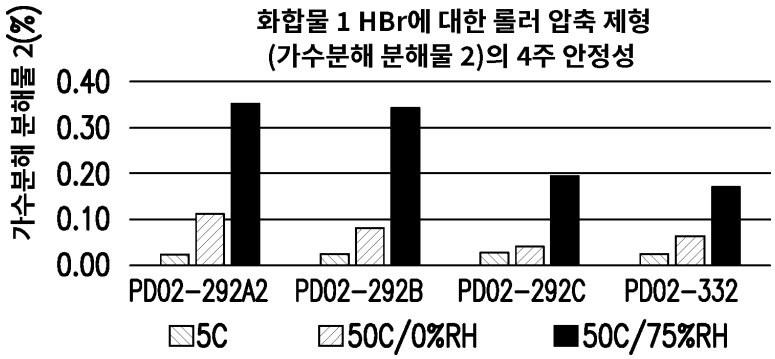
도면2b



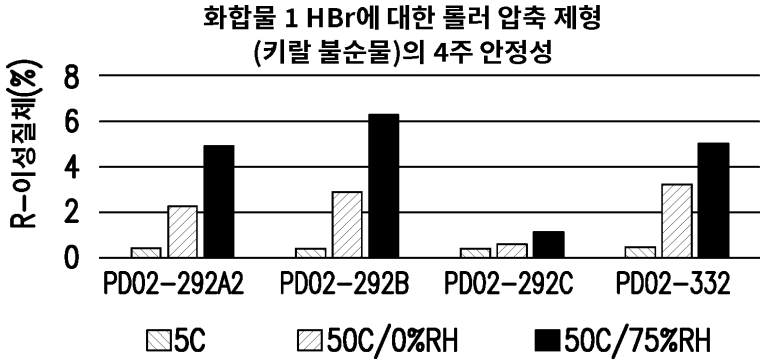
도면3a



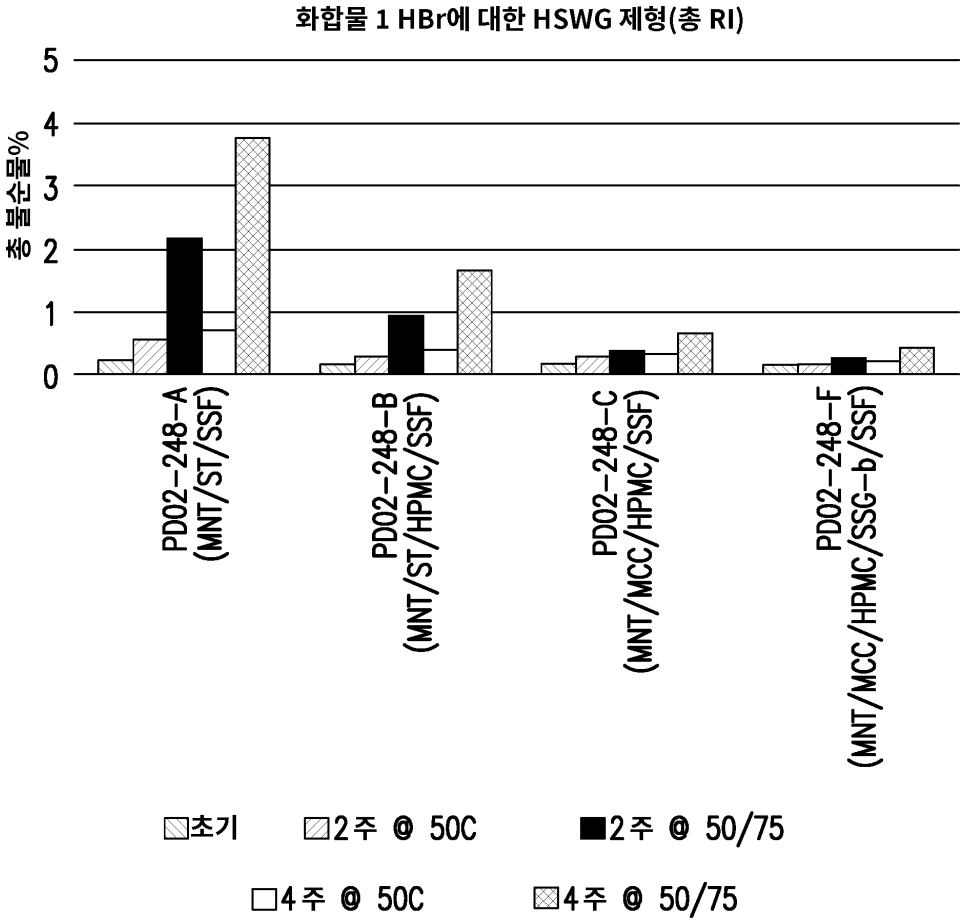
도면3b



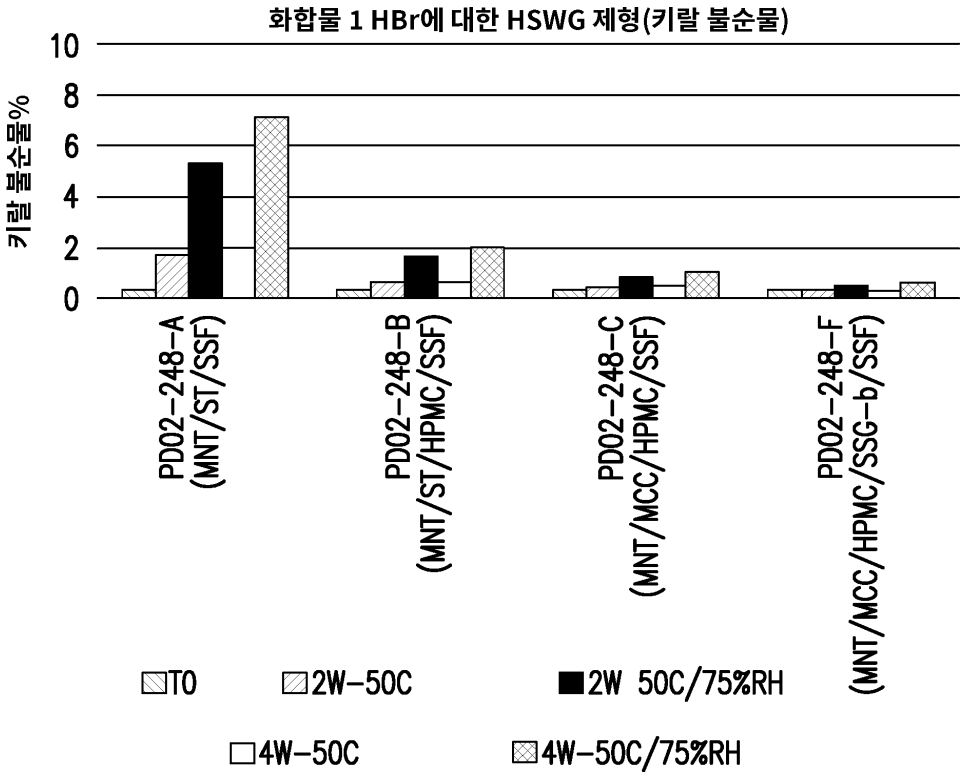
도면3c


화합물 1 HBr에 대한 롤러 압축 제형
(키랄 불순물)의 4주 안정성
R-이성질체(%)
8
6
4
2
0
PD02-292A2
PD02-292B
PD02-292C
PD02-332
5C
50C/0%RH
50C/75%RH

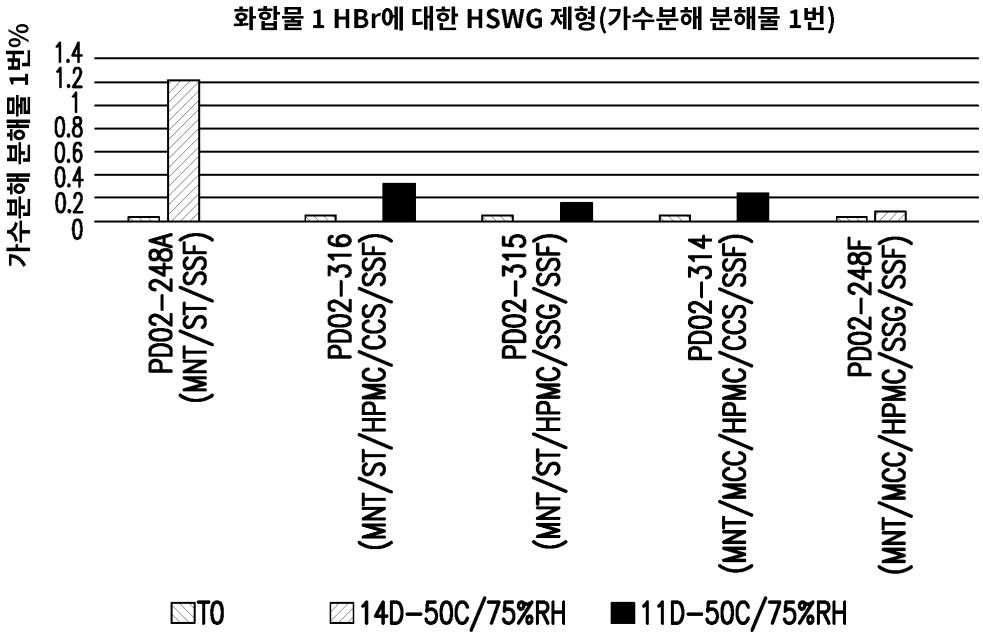
도면4a


화합물 1 HBr에 대한 HSWG 제형(총 RI)
총 불순물%
5
4
3
2
1
0
PD02-248-A
(MNT/ST/SSF)
PD02-248-B
(MNT/ST/HPMC/SSF)
PD02-248-C
(MNT/MCC/HPMC/SSF)
PD02-248-F
(MNT/MCC/HPMC/SSG-b/SSF)
초기
2주 @ 50C
2주 @ 50/75
4주 @ 50C
4주 @ 50/75

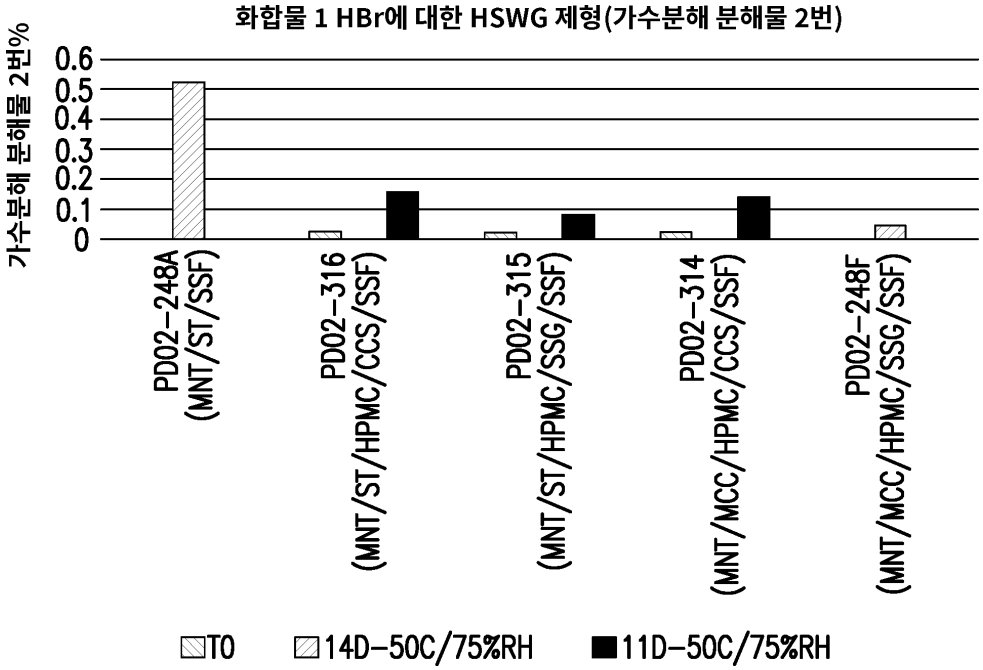
도면4b


화합물 1 HBr에 대한 HSWG 제형(키랄 불순물)
키랄 불순물%
10
8
6
4
2
0
PD02-248-A (MNT/ST/SSF)
PD02-248-B (MNT/ST/HPMC/SSF)
PD02-248-C (MNT/MCC/HPMC/SSF)
PD02-248-F (MNT/MCC/HPMC/SSG-b/SSF)
T0
2W-50C
2W 50C/75%RH
4W-50C
4W-50C/75%RH

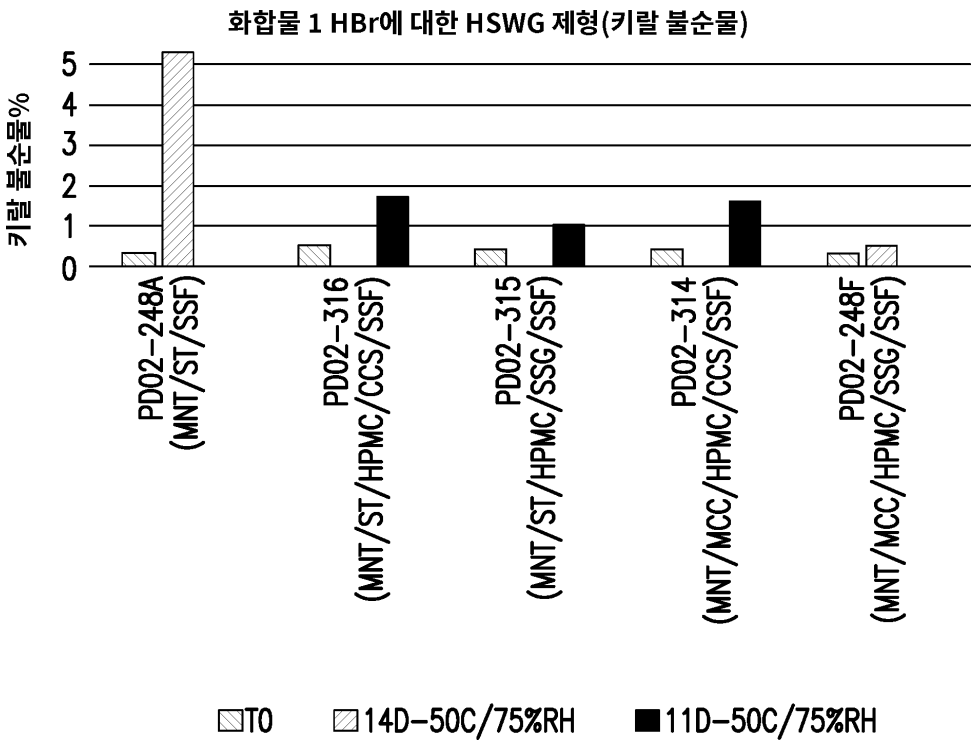
도면5a


화합물 1 HBr에 대한 HSWG 제형(가수분해 분해물 1번)
가수분해 분해물 1번%
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
PD02-248A (MNT/ST/SSF)
PD02-316 (MNT/ST/HPMC/CCS/SSF)
PD02-315 (MNT/ST/HPMC/SSG/SSF)
PD02-314 (MNT/MCC/HPMC/CCS/SSF)
PD02-248F (MNT/MCC/HPMC/SSG/SSF)
T0
14D-50C/75%RH
11D-50C/75%RH

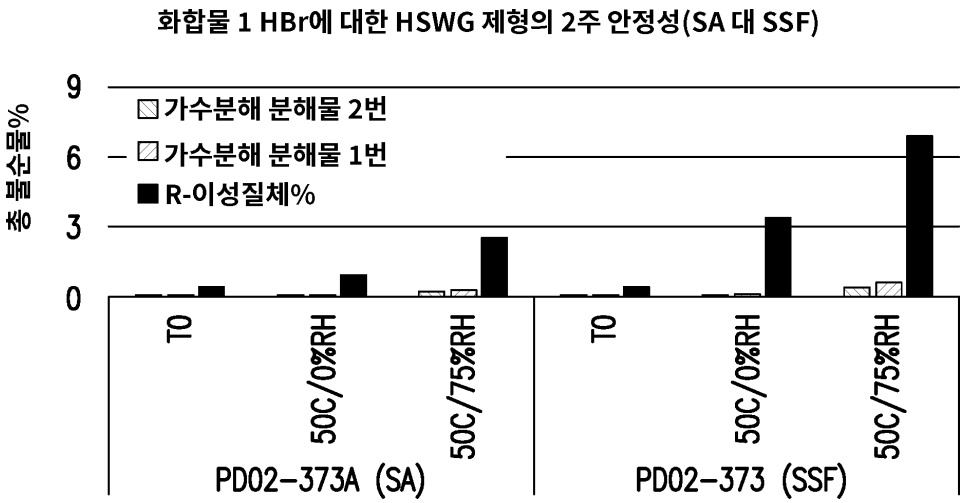
도면5b


화합물 1 HBr에 대한 HSWG 제형(가수분해 분해물 2번)
가수분해 분해물 2번%
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
PD02-248A (MNT/ST/SSF)
PD02-316 (MNT/ST/HPMC/CCS/SSF)
PD02-315 (MNT/ST/HPMC/SSG/SSF)
PD02-314 (MNT/MCC/HPMC/CCS/SSF)
PD02-248F (MNT/MCC/HPMC/SSG/SSF)
T0
14D-50C/75%RH
11D-50C/75%RH

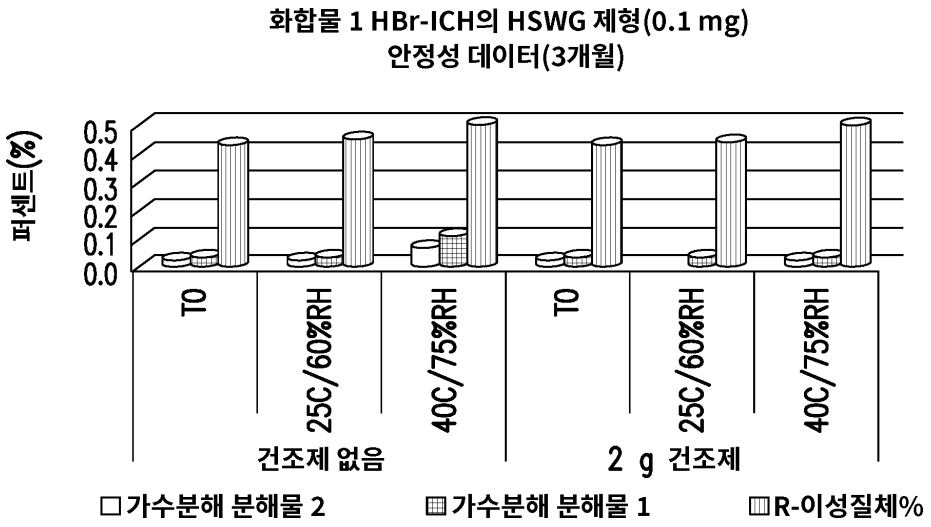
도면5c


화합물 1 HBr에 대한 HSWG 제형(키랄 불순물)
키랄 불순물%
5
4
3
2
1
0
PD02-248A (MNT/ST/SSF)
PD02-316 (MNT/ST/HPMC/CCS/SSF)
PD02-315 (MNT/ST/HPMC/SSG/SSF)
PD02-314 (MNT/MCC/HPMC/CCS/SSF)
PD02-248F (MNT/MCC/HPMC/SSG/SSF)
T0
14D-50C/75%RH
11D-50C/75%RH

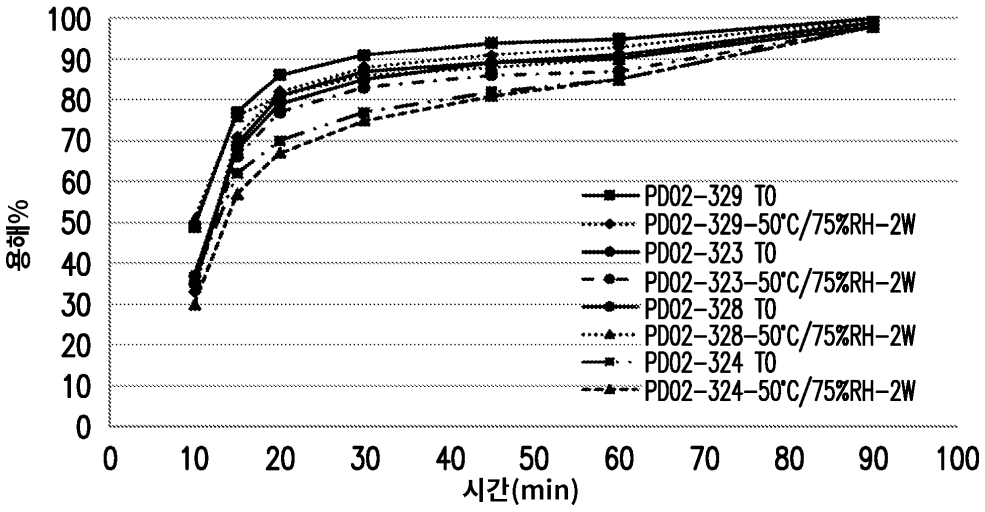
도면6a



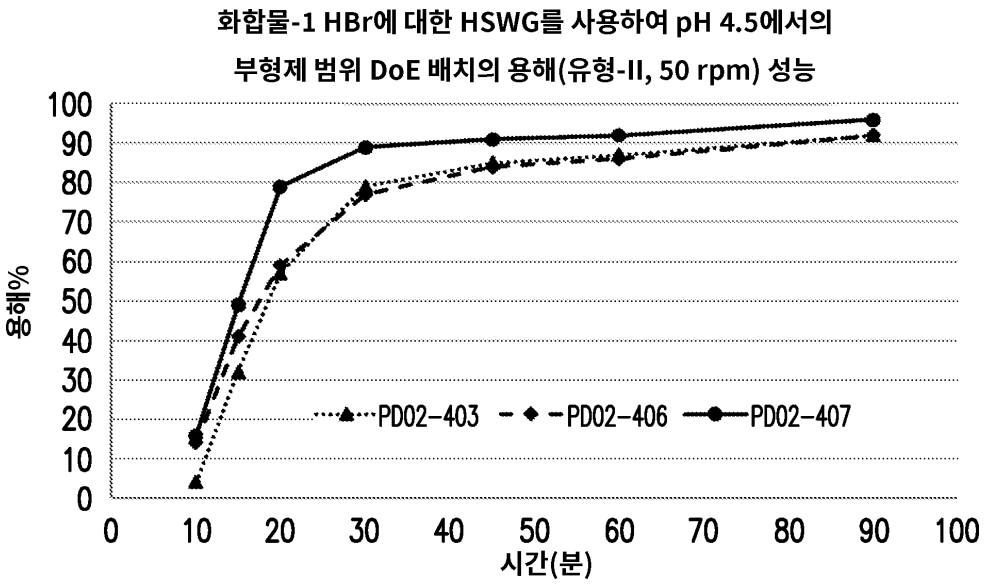
도면6b



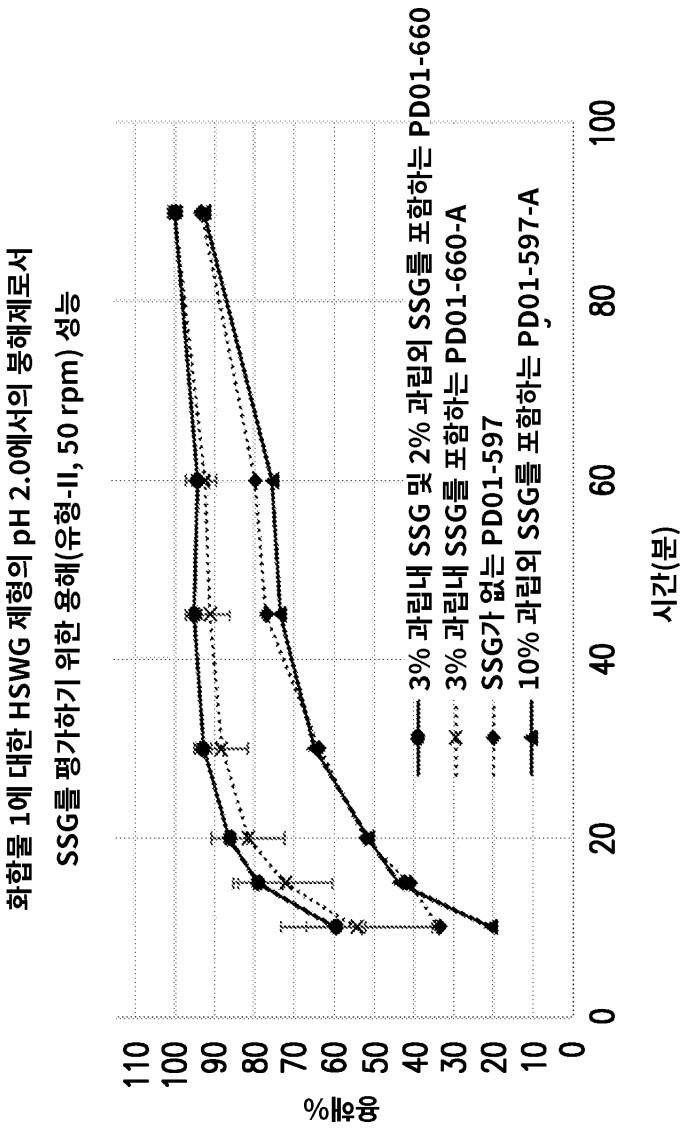
도면7



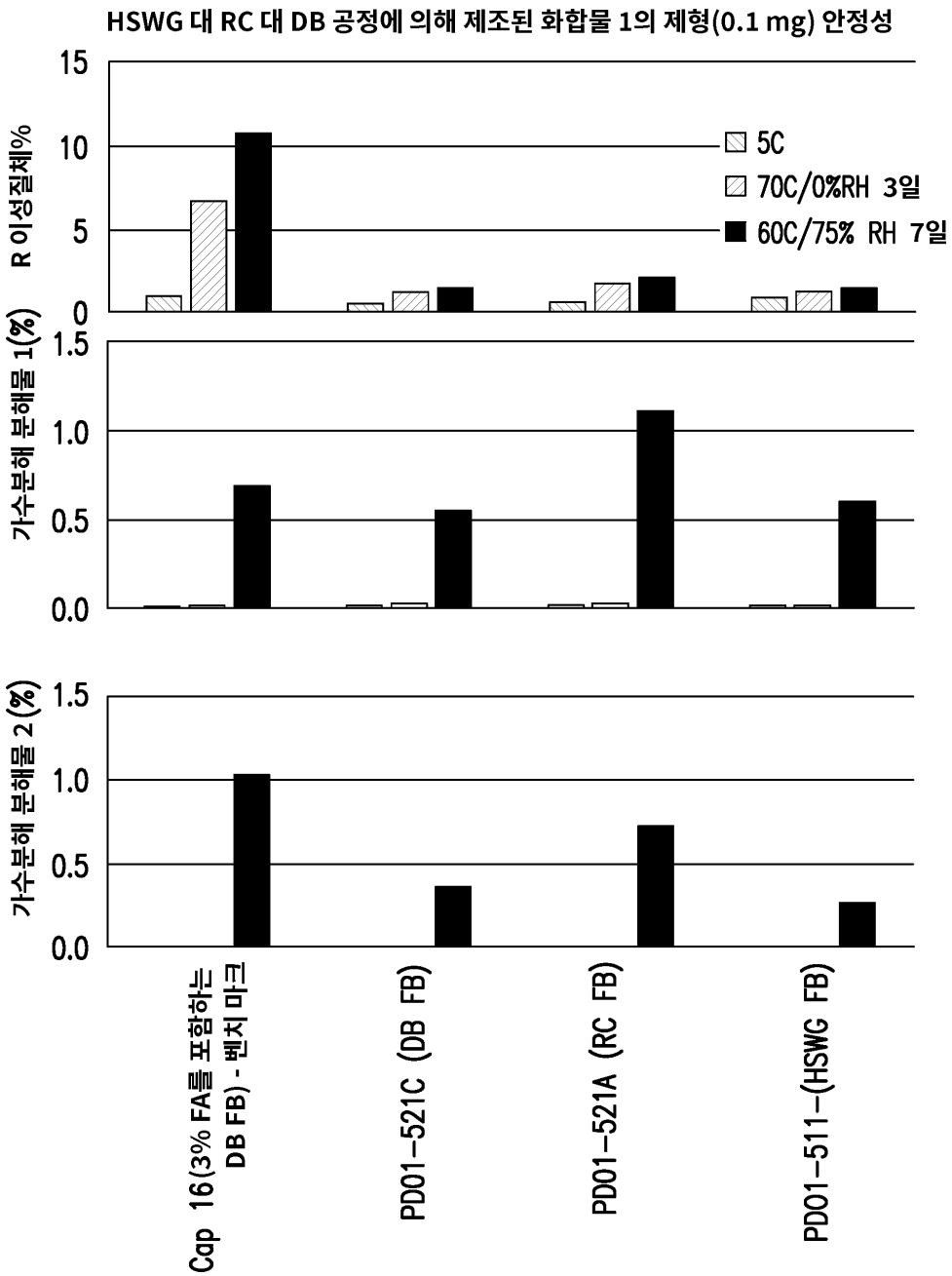
도면8


화합물-1 HBr에 대한 HSWG를 사용하여 pH 4.5에서의
부형제 범위 DoE 배치의 용해(유형-II, 50 rpm) 성능
용해%
시간(분)
PD02-403
PD02-406
PD02-407

도면9

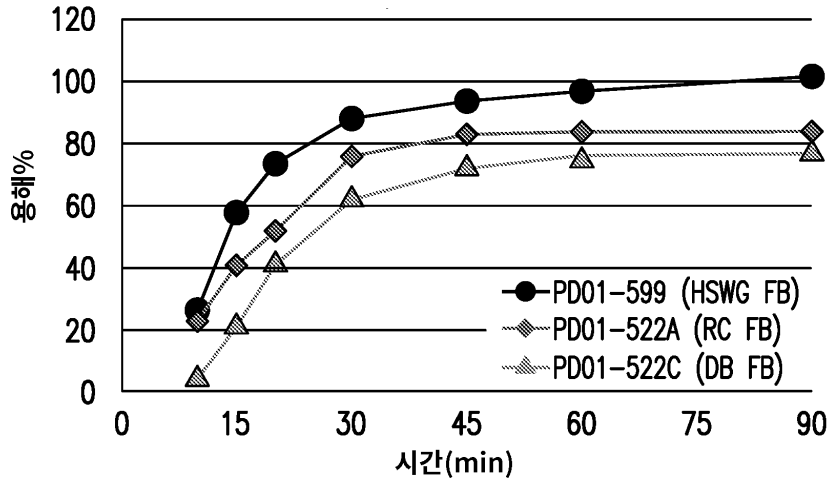

화합물 1에 대한 HSWG 제형의 pH 2.0에서의 붕해제로서
SSG를 평가하기 위한 용해(유형-II, 50 rpm) 성능
용해%
시간(분)
3% 과립내 SSG 및 2% 과립외 SSG를 포함하는 PD01-660
3% 과립내 SSG를 포함하는 PD01-660-A
SSG가 없는 PD01-597
10% 과립외 SSG를 포함하는 PD01-597-A

도면10a


HSWG 대 RC 대 DB 공정에 의해 제조된 화합물 1의 제형(0.1 mg) 안정성
R 이성질체%
15
10
5
0
5C
70C/0%RH 3일
60C/75% RH 7일
가수분해 분해물 1(%)
1.5
1.0
0.5
0.0
가수분해 분해물 2(%)
1.5
1.0
0.5
0.0
Cap 16(3% FA를 포함하는 DB FB) - 벤치 마크
PD01-521C (DB FB)
PD01-521A (RC FB)
PD01-511-(HSWG FB)

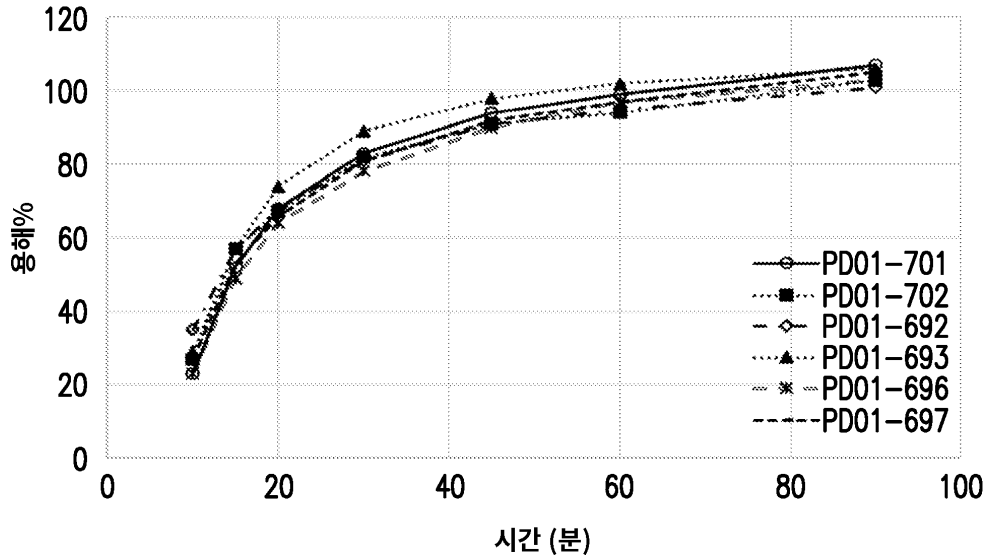
도면10b

HSWG 대 RC 대 DB 공정에 의해 제조된 화합물 1의 제형(2 mg)의 pH 2 용해

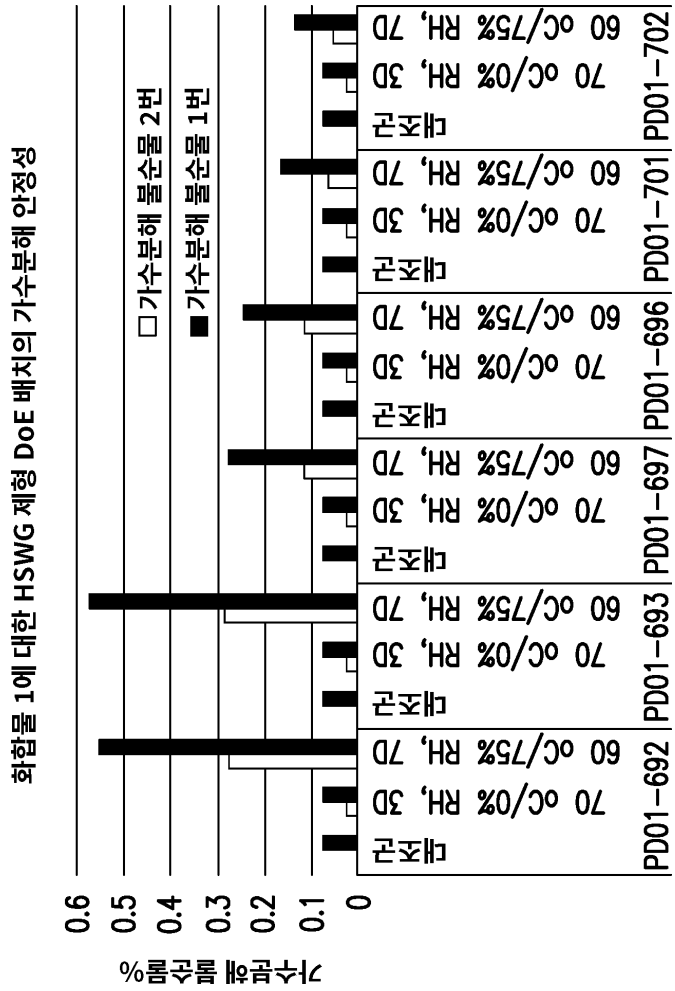


도면11

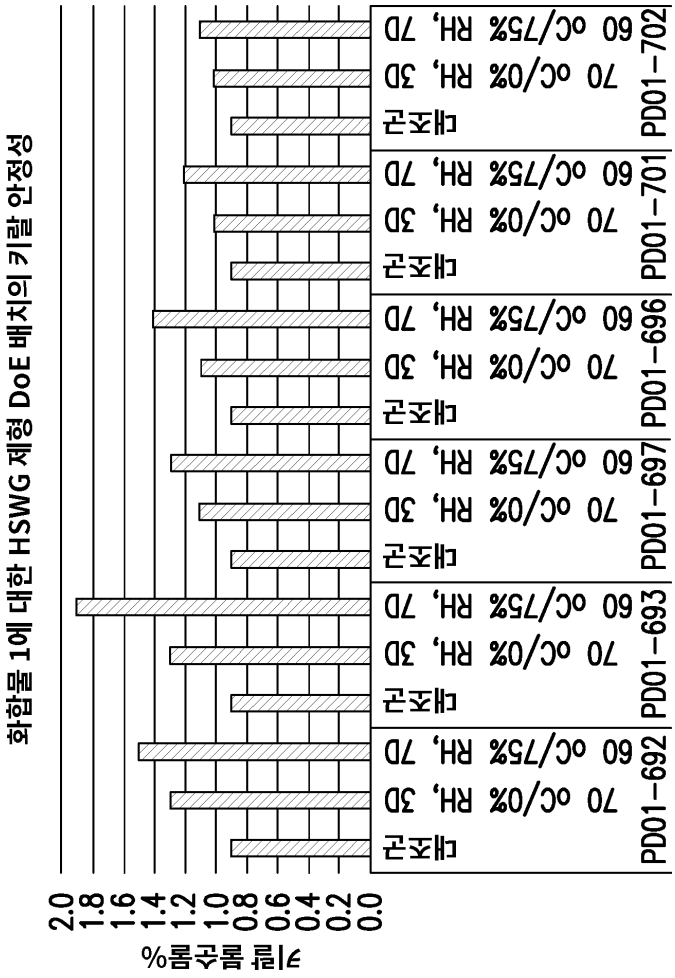
화합물 1에 대한 pH 2에서의 HSWG 제형 DoE 배치의 용해(유형-II, 50 rpm) 성능



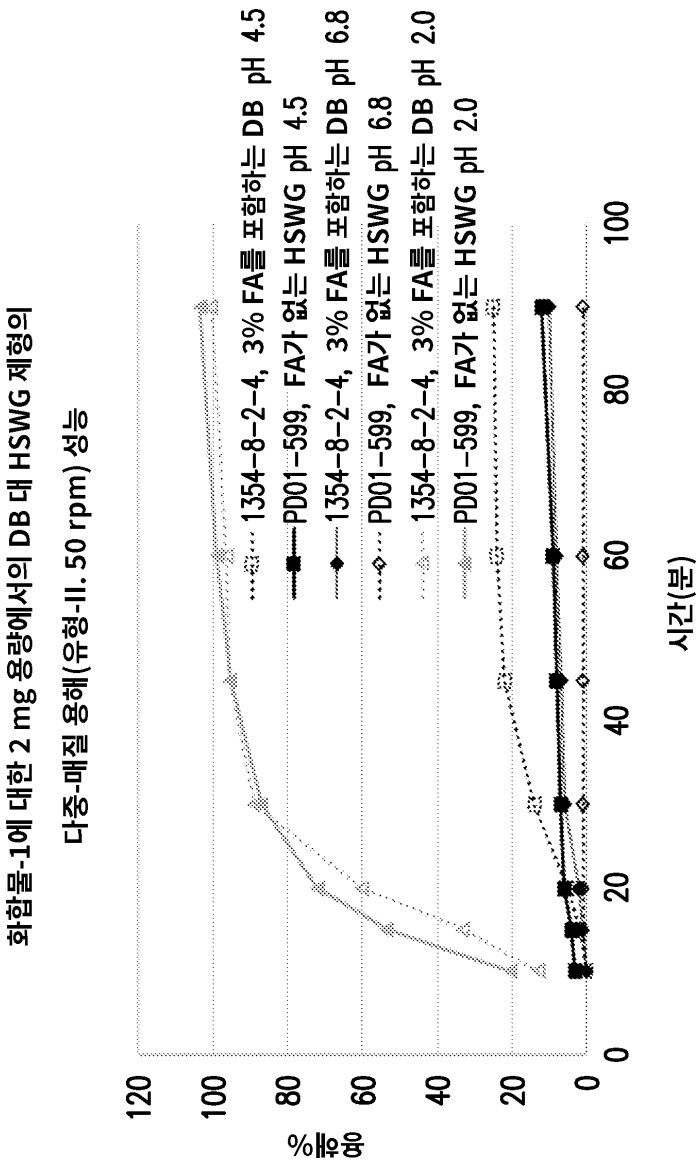
도면12a


화합물 1에 대한 HSWG 제형 DoE 배치의 가수분해 안정성
□가수분해 불순물 2번
■가수분해 불순물 1번
가수분해 불순물%
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
PD01-692
PD01-693
PD01-697
PD01-696
PD01-701
PD01-702
대조군
70 oC/0% RH, 3D
60 oC/75% RH, 7D

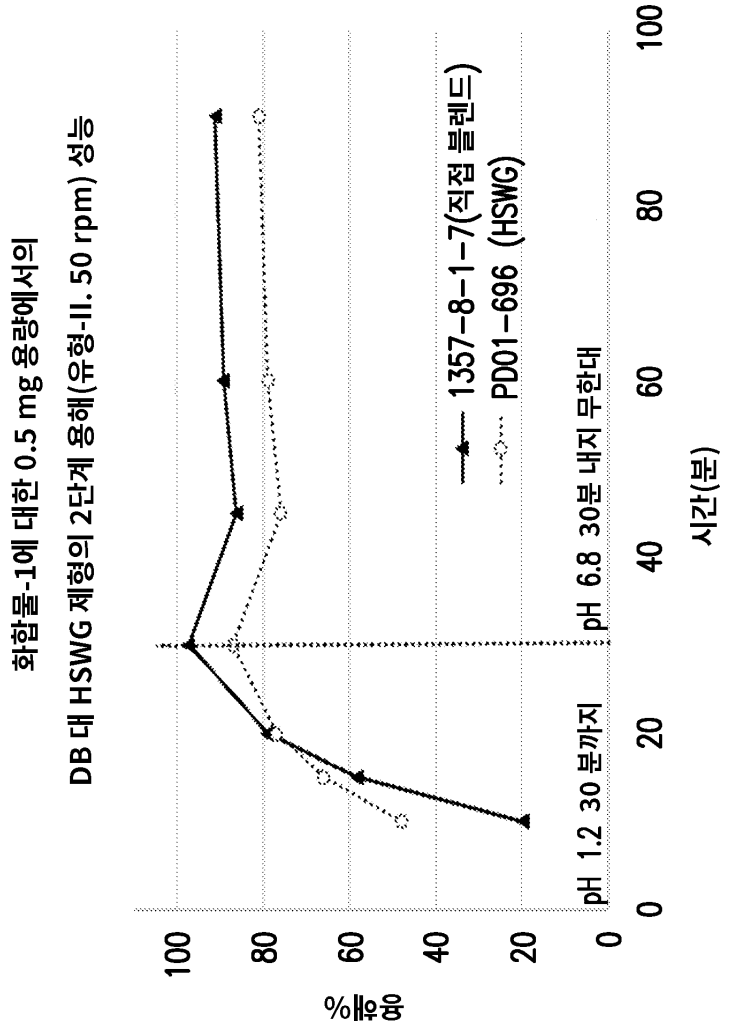
도면12b


화합물 1에 대한 HSWG 제형 DoE 배치의 키랄 안정성
키랄 불순물%
2.0
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
PD01-692
PD01-693
PD01-697
PD01-696
PD01-701
PD01-702
대조군
70 oC/0% RH, 3D
60 oC/75% RH, 7D

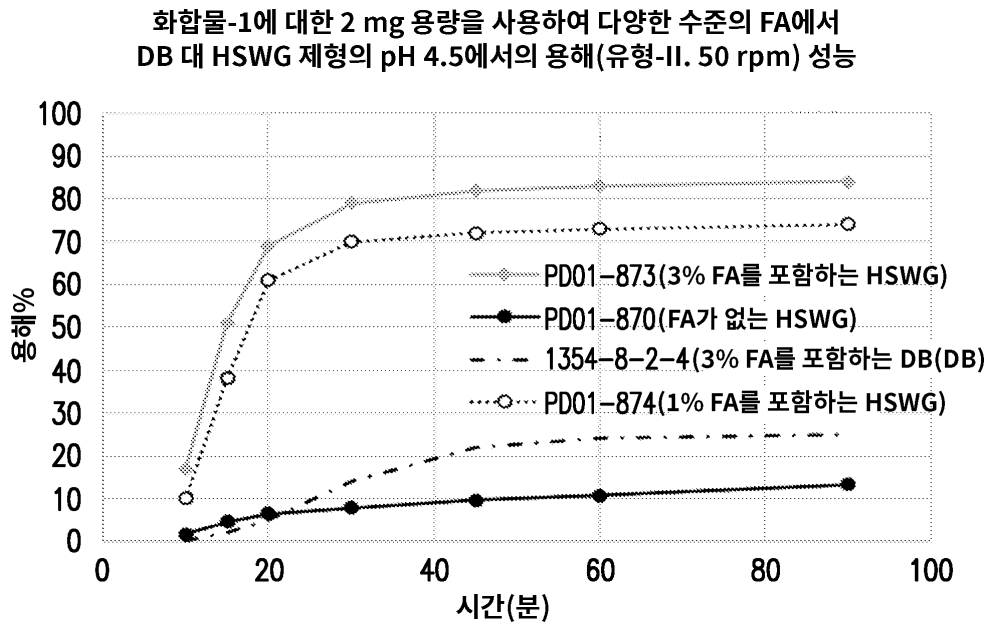
도면13


화합물-1에 대한 2 mg 용량에서의 DB 대 HSWG 제형의
다중-매질 용해(유형-II, 50 rpm) 성능
1354-8-2-4, 3% FA를 포함하는 DB pH 4.5
PD01-599, FA가 없는 HSWG pH 4.5
1354-8-2-4, 3% FA를 포함하는 DB pH 6.8
PD01-599, FA가 없는 HSWG pH 6.8
1354-8-2-4, 3% FA를 포함하는 DB pH 2.0
PD01-599, FA가 없는 HSWG pH 2.0
용해%
120
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
시간(분)

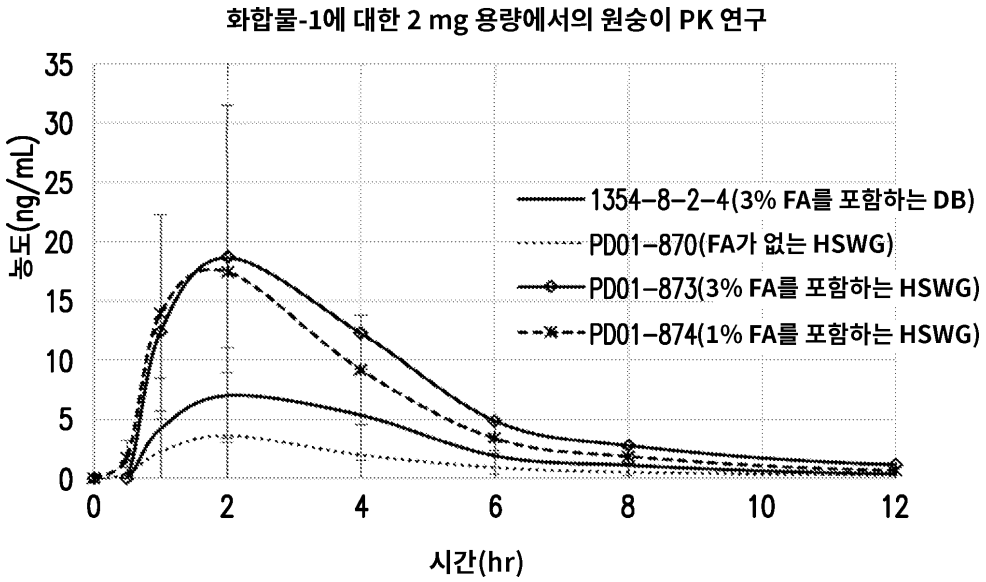
도면14


화합물-1에 대한 0.5 mg 용량에서의
DB 대 HSWG 제형의 2단계 용해(유형-II. 50 rpm) 성능
1357-8-1-7(직접 블렌드)
PD01-696 (HSWG)
pH 6.8 30분 내지 무한대
pH 1.2 30 분까지
%해융
시간(분)
0
20
40
60
80
100

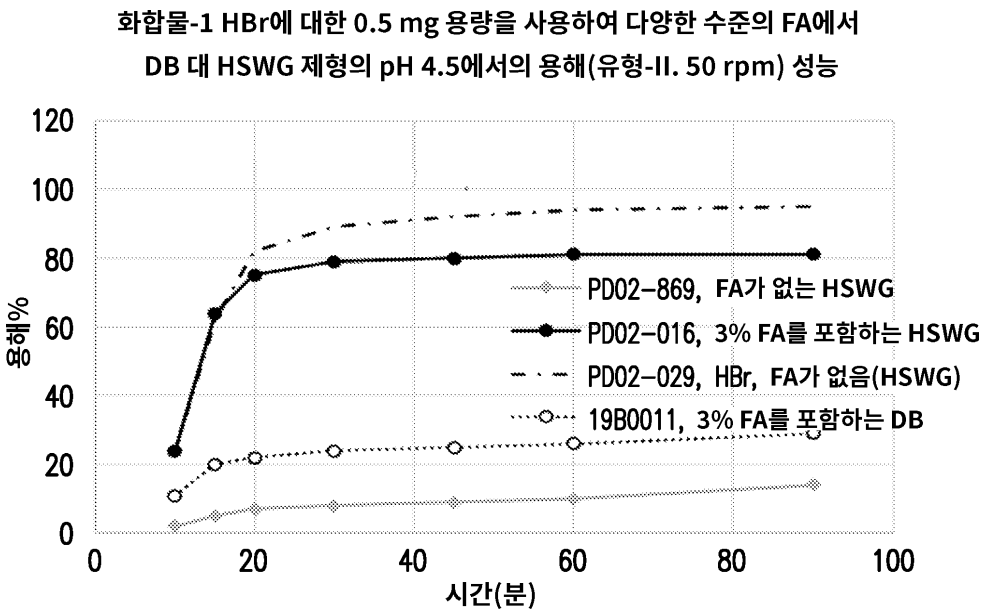
도면15


화합물-1에 대한 2 mg 용량을 사용하여 다양한 수준의 FA에서
DB 대 HSWG 제형의 pH 4.5에서의 용해(유형-II. 50 rpm) 성능
용해%
시간(분)
PD01-873(3% FA를 포함하는 HSWG)
PD01-870(FA가 없는 HSWG)
1354-8-2-4(3% FA를 포함하는 DB(DB)
PD01-874(1% FA를 포함하는 HSWG)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
0
20
40
60
80
100

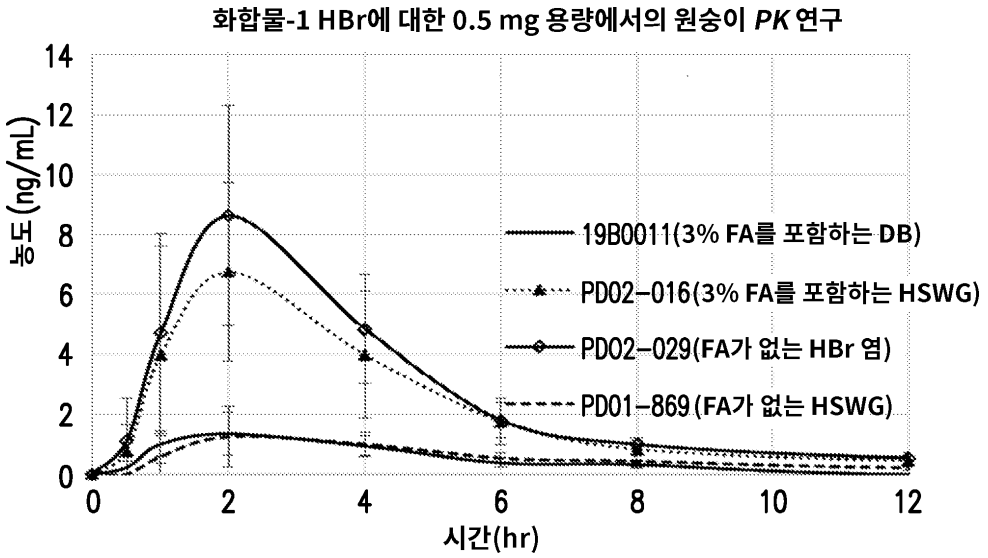
도면16


화합물-1에 대한 2 mg 용량에서의 원숭이 PK 연구
농도(ng/mL)
35
30
25
20
15
10
5
0
0
2
4
6
8
10
12
시간(hr)
1354-8-2-4(3% FA를 포함하는 DB)
PD01-870(FA가 없는 HSWG)
PD01-873(3% FA를 포함하는 HSWG)
PD01-874(1% FA를 포함하는 HSWG)

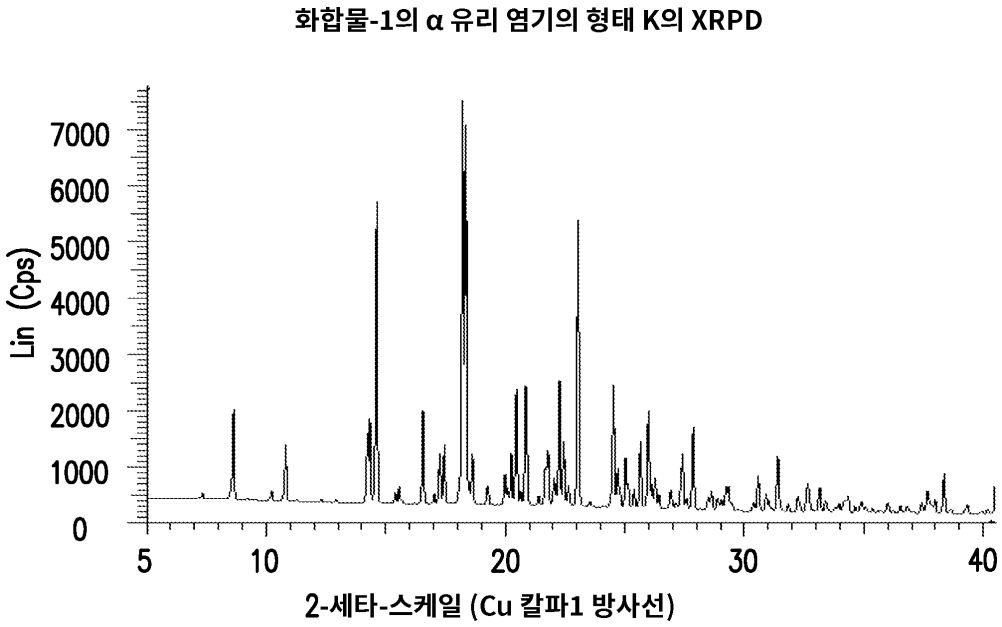
도면17


화합물-1 HBr에 대한 0.5 mg 용량을 사용하여 다양한 수준의 FA에서
DB 대 HSWG 제형의 pH 4.5에서의 용해(유형-II. 50 rpm) 성능
용해%
120
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
시간(분)
PD02-869, FA가 없는 HSWG
PD02-016, 3% FA를 포함하는 HSWG
PD02-029, HBr, FA가 없음(HSWG)
19B0011, 3% FA를 포함하는 DB

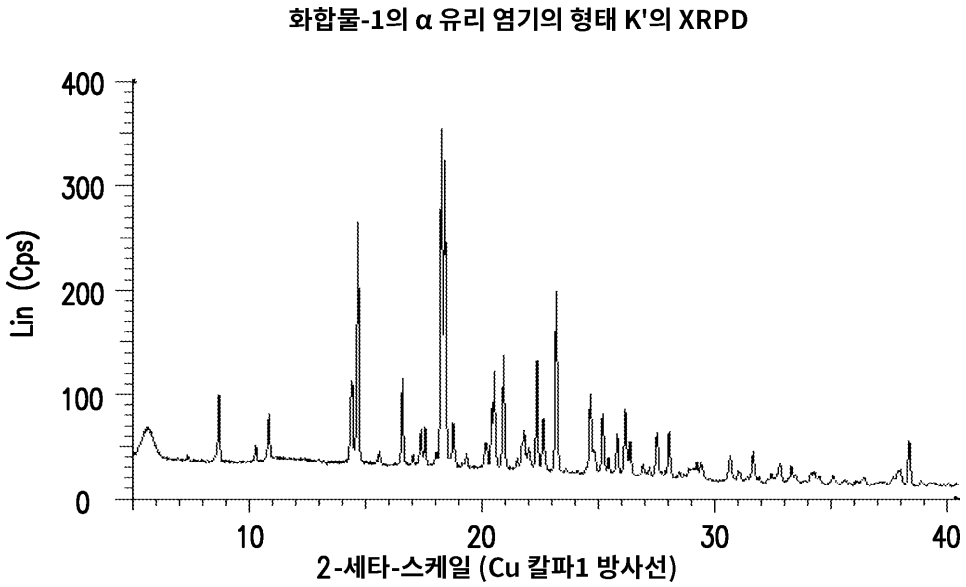
도면18


화합물-1 HBr에 대한 0.5 mg 용량에서의 원숭이 PK 연구
농도(ng/mL)
14
12
10
8
6
4
2
0
0
2
4
6
8
10
12
시간(hr)
19B0011(3% FA를 포함하는 DB)
PD02-016(3% FA를 포함하는 HSWG)
PD02-029(FA가 없는 HBr 염)
PD01-869 (FA가 없는 HSWG)

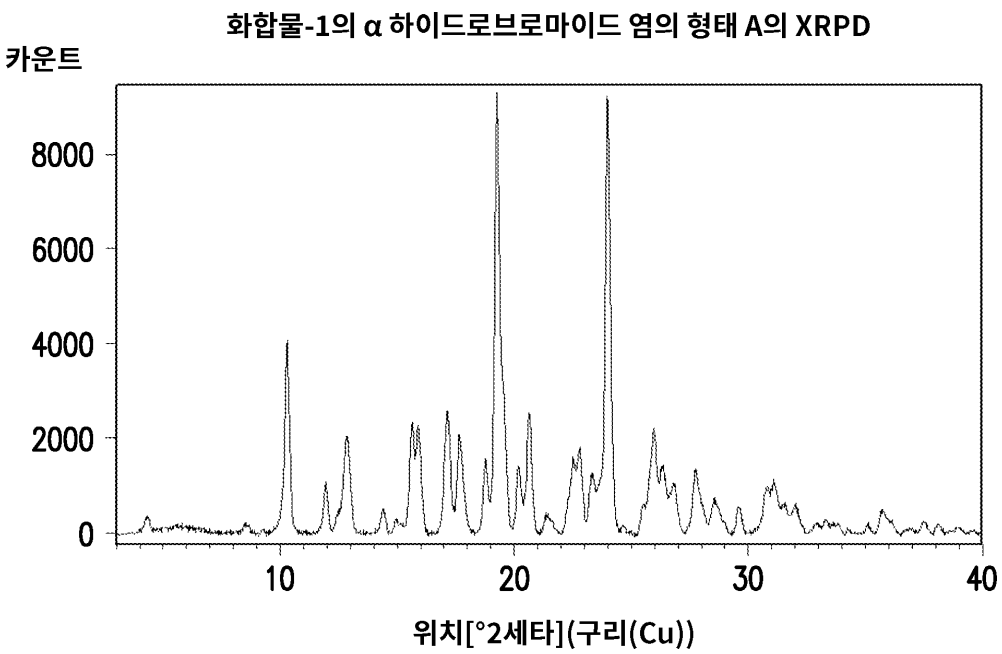
도면19


화합물-1의 α 유리 염기의 형태 K의 XRPD
Lin (Cps)
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
5
10
20
30
40
2-세타-스케일 (Cu 칼파1 방사선)

도면20


화합물-1의 α 유리 염기의 형태 K'의 XRPD
400
300
200
100
0
Lin (Cps)
10
20
30
40
2-세타-스케일 (Cu 칼파1 방사선)

도면21


화합물-1의 α 하이드로브로마이드 염의 형태 A의 XRPD
카운트
8000
6000
4000
2000
0
10
20
30
40
위치[°2세타](구리(Cu))