



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0113988  
(43) 공개일자 2018년10월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/14 (2006.01) A61K 31/575 (2006.01)  
A61K 9/16 (2006.01) C07J 41/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 9/14 (2013.01)  
A61K 31/575 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7019175
- (22) 출원일자(국제) 2016년12월13일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2018년07월04일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/066420
- (87) 국제공개번호 WO 2017/106214  
국제공개일자 2017년06월22일
- (30) 우선권주장  
62/267,540 2015년12월15일 미국(US)

- (71) 출원인  
컨텍스트 바이오파마 인코포레이티드  
미국, 19104 펜실베니아, 필라델피아 슈트 140,  
마켓 스트리트 3025
- (72) 발명자  
브릿테인, 해리 지.  
미국, 08848 뉴저지, 밀포드, 찰스 로드 10  
프로니옥, 스테판  
미국, 78746 텍사스, 오스틴, 스파이글래스 드라  
이브 #399, 1781
- (74) 대리인  
최덕규

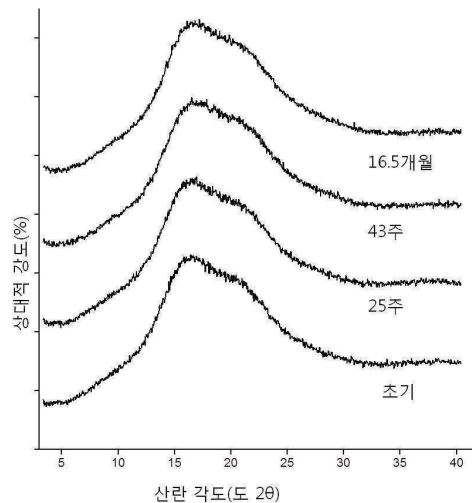
전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 비정질 오나프리스톤 조성물 및 그 제조방법

(57) 요약

본 발명은 비정질 형태의 오나프리스톤 및 이러한 비정질 형태를 제조하는 방법을 제공한다. 본 발명의 비정질 형태는 X-선 분말 회절 패턴 및 다른 성질에 의해 특성화될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61K 9/146* (2013.01)

*A61K 9/1635* (2013.01)

*A61K 9/1641* (2013.01)

*A61K 9/1682* (2013.01)

*C07J 41/0055* (2013.01)

*C07J 41/0083* (2013.01)

*C07B 2200/13* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

오나프리스톤을 물에 용해시켜 오나프리스톤 용액을 형성시키고;

오나프리스톤 용액에 산을 첨가하여 pH가 감소시키고;

오나프리스톤 용액에 염기를 첨가하여 pH를 증가시키고;

용액으로부터 오나프리스톤을 침전시켜 비정질 오나프리스톤을 형성하는;

단계를 포함하고,

상기 침전된 오나프리스톤의 XPRD 패턴은 어떤 실질적으로 날카로운 산란 피크도 형성하지 않는 것을 특징으로 하는 비정질 오나프리스톤의 제조 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 산은 염산, 질산 및 황산으로 구성된 군으로부터 선택된 산을 포함하는 것을 특징으로 하는 비정질 오나프리스톤의 제조 방법.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 염기는 수산화나트륨, 수산화칼륨 및 수산화암모늄으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 비정질 오나프리스톤의 제조 방법.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 산을 첨가한 pH가 1 이하로 감소되고, 및 상기 염기를 첨가한 pH가 10 이상으로 증가되는 것을 특징으로 하는 비정질 오나프리스톤의 제조 방법.

#### 청구항 5

오나프리스톤을 아세톤니트릴, 에탄올, 아세톤 및 이소프로판올로 이루어진 군으로부터 선택된 용매에 용해하여 오나프리스톤 용액을 형성하고; 그리고

상기 오나프리스톤 용액을 건조하여 비정질 오나프리스톤을 형성하는;

단계를 포함하고, 검출가능한 결정질 용매화물이 형성되지 않는 것을 특징으로 하는 비정질 오나프리스톤의 제조 방법.

#### 청구항 6

PVP VA64 공중합체 매트릭스 중에 오나프리스톤(25%)을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 7

메탄올 내에서 약 8% w/w 고형분을 포함하는 용액으로부터 제6항의 조성물을 분무 건조시키는 단계를 포함하고,

상기 오나프리스톤이 비정질인 것을 특징으로 하는 오나프리스톤의 분무 건조 방법.

**청구항 8**

오나프리스톤 및 폴리비닐피롤리돈을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 9**

제8항에 있어서, 약 0.255g의 오나프리스톤 및 약 0.777g의 폴리비닐피롤리돈을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 10**

폴리비닐피롤리돈 30이 녹아서 중합체 용융물을 형성하고 상기 오나프리스톤이 상기 폴리머 용융물에 용해되어 혼합물을 형성할 때까지 제8항의 조성물을 가열하고; 그리고

상기 혼합물을 실온까지 냉각시켜 비정질 오나프리스톤을 함유하는 유리질 고체를 형성하는;

단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 비정질 오나프리스톤 제조 방법.

**청구항 11**

제10항에 있어서, 상기 유리질 고체의 상기 오나프리스톤 함량이 약 24% w/w인 것을 특징으로 하는 비정질 오나프리스톤 제조 방법.

**청구항 12**

오나프리스톤과 폴리에틸렌 글리콜 8000을 함유하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 약 0.241g의 오나프리스톤 및 약 0.700g의 폴리에틸렌 8000을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 14**

폴리에틸렌 8000이 녹아서 중합체 용융물을 형성하고 상기 오나프리스톤이 상기 중합체 용융물에 용해되어 혼합물을 형성할 때까지 제12항의 조성물을 가열하고; 그리고

상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고 비정질 오나프리스톤을 함유하는 유리질 고체를 형성하는;

단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 비정질 오나프리스톤 제조 방법.

**청구항 15**

제14항에 있어서, 상기 유리질 고체의 상기 오나프리스톤 함량이 약 25% w/w인 것을 특징으로 하는 비정질 오나프리스톤 제조 방법.

**청구항 16**

오나프리스톤 및 폴리에틸렌 글리콜 3350을 함유하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 약 0.238g의 오나프리스톤 및 약 0.762g의 폴리에틸렌 글리콜 3350을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 18**

폴리에틸렌 글리콜 3350이 녹아서 중합체 용융물을 형성하고, 오나프리스톤이 상기 중합체 용융물에 용해되어 혼합물을 형성할 때까지 제16항의 조성물을 가열하고; 그리고

상기 혼합물을 실온으로 냉각시켜 오나프리스톤을 함유하는 유리질 고체를 형성하는;

단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 비정질 오나프리스톤 제조 방법.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 상기 유리질 고체의 오나프리스톤 함량이 약 23% w/w인 것을 특징으로 하는 비정질 오나프리스톤 제조 방법.

**청구항 20**

오나프리스톤 및 피롤리돈 K29/32를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 오나프리스톤 약 0.249g 및 피롤리돈 K29/32 약 0.784g을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 22**

피롤리돈 K29/32가 녹아서 중합체 용융물을 형성하고, 오나프리스톤이 상기 중합체 용융물에 녹아서 혼합물을 형성할 때까지 제20항의 조성물을 가열하고; 그리고

상기 혼합물을 실온으로 냉각시켜 비정질 오나프리스톤을 함유하는 유리질 고체를 형성하는;

단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 비정질 오나프리스톤 제조 방법.

**청구항 23**

제22항에 있어서, 상기 유리질 고체의 상기 오나프리스톤 함량은 약 24% w/w인 것을 특징으로 하는 비정질 오나프리스톤 제조방법.

**청구항 24**

오나프리스톤, 폴리비닐 피롤리돈 K29/32, 및 폴리에틸렌 글리콜 3350을 함유하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 25**

제24항에 있어서, 약 0.258g의 오나프리스톤, 약 0.202g의 폴리비닐 피롤리돈 K29/32 및 약 0.503g의 폴리에틸렌 글리콜 3350을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 26**

제24항에 있어서, 약 0.242g의 오나프리스톤, 약 0.373g의 폴리비닐 피롤리돈 K29/32, 및 약 0.384g의 폴리에틸렌 글리콜 3350을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 27**

제24항에 있어서, 약 0.241g의 오나프리스톤, 약 0.547g의 폴리비닐 피롤리돈 K29/32, 및 약 0.197g의 폴리에틸렌 글리콜 3350을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 28**

폴리비닐 피롤리돈 K29/32 및 폴리에틸렌 3350이 녹아서 중합체 용융물을 형성하고, 오나프리스톤이 상기 중합체 용융물에 용해되어 혼합물을 형성할 때까지 제24항의 조성물을 가열하고; 그리고

상기 혼합물을 실온으로 냉각시켜 비정질 오나프리스톤을 포함하는 유리질 고체를 형성하는;

단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 비정질 오나프리스톤 제조 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

**배경 기술**

[0001]

**우선권 주장**

[0002]

본 출원은 2015 년 12 월 15일자로 출원된 미국 가출원 제62/267,540호의 우선권을 주장한다. 상기 언급된 출원은 그 전체로 다시 언급된 것처럼 본원에 참고로 인용된다.

[0003]

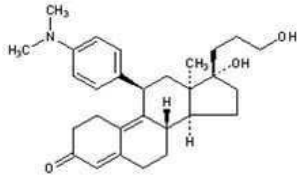
본원에 인용된 모든 문헌은 특허 및 특허출원을 포함하되 이에 국한되지 않는 그 전체로서 참고 문헌으로 인용된다.

[0004]

**배경 기술**

[0005]

오나프리스톤(onapristone: ONA)((8S,11R,13R,14S,17S)-11-[4-(디메틸아미노)페닐]-17-히드록시-17-(3-히드록시프로필)-13-메틸-1,2,6,7,8,11,12,14,15,16-데카히드록사이클로펜타[a]페난트렌-3-온)은 항프로게스틴 약물이며, 프로게스테론 수용체 길항제는 하기 구조를 가진다:



[0006]

[0007]

오나프리스톤은 비정질 화합물로 알려져 있다. 예를 들어, 오나프리스톤은 이전에 비정질 고체 및 황색 오일로 분리되어왔다(Neef, et al. Steroids, 1984, 44, 349; Neef, et al., DE3321826 참조). 오나프리스톤과는 달리, 오나프리스톤의 (3- 아실옥시프로필)-유도체는 결정체로 확인되었다(미국특허 제4,780,461호 참조). 그러나 최근에는 오나프리스톤의 결정체 형태가 확인되었다(예를 들어, 미국특허공개 제2014/0271819호 참조).

[0008]

본원에 사용된 용어 "비정질(amorphous)"은 화학적 화합물의 비결정성 형태를 의미한다. 화합물의 결정 형태는 화합물 분자(단위 세포로 알려짐)를 함유하는 기본 단위의 반복적인 축적에 의해 조립된 구조를 특징으로 하는 반면에, 비정질 화합물은 그러한 긴 범위의 반복 구조를 갖지 않으며, 짧은 범위의, 무작위 순서를 특징으로 한다. 결과적으로, 비정질 화합물에 내재하는 결정 구조의 결여는 용해도, 용해 속도, 안정성, 생체 이용률 및 효능과 같은 화합물의 물리적 및 화학적 특성에 현저한 차이를 야기할 수 있다.

[0009]

비정질 형태의 약물 물질은 융합점, 열중량 분석(TGA), 시차 주사 열량계(DSC), X선 분말 회절법(XRPD), 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 라만 현미경, FT-IR 분광학, 및 고체 핵자기 공명(ssNMR) 등을 포함하나 이에 한정되지는 않는 다양한 기법을 사용하여 결정질 형태와 비교될 수 있다. 비정질 형태의 화합물의 물리적 안정성은 예를 들어 환경의 온도 및 습도가 다양한 시간 동안 조절되는 조건 하에서 측정될 수 있다.

[0010]

용어 "공침전물(co-precipitate)"은 용액으로부터 단일상 고체 형태로 둘 이상의 화합물을 동시에 침전시키는 것을 의미한다. "침전물(precipitate)"이란 용어는 액체 용액으로부터 고체를 형성하는 것을 의미한다. 예를 들어, 침전물을 사용하여 화합물의 성질(예: 생체이용률, 약동학, 안정성)을 조절할 수 있다.

[0011]

**발명의 요약**

[0012]

본 명세서에 개시되는 본 발명의 관점은 예를 들어 (1) pH 사이클링, (2) 용매화-탈용매화, (3) 오나프리스톤/중합체 혼합물의 분무 건조, (4) 용액-공침전화 및 (5) 고온 용융물의 응고 등을 포함하여 비정질의 오스프리스톤 조성물 및 비정질의 오나프리스톤을 제조하는 방법을 제공한다.

[0013]

다른 관점은 "pH 사이클링"에 의해 비정질 오나프리스톤을 제조하는 방법을 제공한다. 이 과정에서, 오나프리스톤 벌크 약물 물질을 용매에 용해시키고, 생성된 용액의 pH를 감소시켜 화합물을 용해시킨 후, 생성된 용액의 pH를 증가시켜 비정질 침전물을 형성시킨다.

[0014]

또다른 관점은 오나프리스톤을 적합한 용매에 용해시킨 후, 용액을 증발시켜 용매화물을 수득하고, 이어서 용매화물을 제어된 조건하에서 탈용매화시켜 비정질 약물 물질을 생성시키는 것에 의해 오나프리스톤을 제조하는 방법을 제공한다.

[0015]

다른 관점은 비정질 오나프리스톤 및 중합체성 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다. 이들 조성물들은 예를 들어, 용액으로부터의 분무 건조 또는 침전에 의해 수득 될 수 있다.

[0016]

또다른 관점은 "핫 멜트(hot melt)" 프로세스에 의해 비정질 오나프리스톤을 제조하는 방법을 제공하는데, 오나프리스톤 및 다양한 중합체가 가열되어 오나프리스톤이 생성 혼합물에 용해되는 중합체 용융체를 형성한다. 이어서, 용융물을 냉각시켜 조성물을 얻는다. 오나프리스톤 및 다양한 중합체를 포함하는 조성물이 또한 제공된다.

[0017]

본원에 기술된 바와 같이, 비정질 오나프리스톤은 pH-사이클링 방법의 사용 또는 오나프리스톤의 메탄올 용매화물의 제어된 탈용매화에 의한 순수한 약물 물질로서 제조될 수 있다. pH-사이클링 생성물은 장시간 비정질 상태를 유지한다. 예를 들어, pH-사이클링 생성물은 적어도 16.5개월 동안 비정질로 유지되는 반면, 용매화-탈용매화 생성물은 적어도 29주(즉, 7.25개월) 동안 비정질로 유지되는 것으로 나타났다.

[0018]

적합한 중합체 부형제와 함께 분무 건조될 때, 오나프리스톤은 25% w/w 약물 로딩 수준에서 비정질 분산액의 형태로 수득될 수 있다. 그러한 2개의 분산액은 적어도 15개월 동안 비정질로 남아 있는 것으로 나타났다.

- [0019] 적절한 중합체 부형제와 함께 핫-멜트 절차를 사용하여 가공할 때, 오나프리스톤은 공칭 25% w/w 약물 로딩 수준에서 비정질 분산액의 형태로 수득될 수 있다. 그러한 분산액 7개가 적어도 8주(즉, 2개월) 동안 비정질인 것으로 나타났다.
- [0020] **발명의 효과**
- [0021] 본원에 기술된 바와 같이 제조되고 본원에 기재된 방법에 따라 제조된 비정질 오나프리스톤 조성물들은 그 비정질 상태가 안정하고 대기 조건(ambient condition) 하에서 저장될 때 그들의 비정질 성질을 유지한다.
- [0022] **도면의 간단한 설명**
- [0023] 도 1은 pH-사이클링 방법에 의해 제조된 오나프리스톤의 예시적인 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.
- [0024] 도 2는 분무-건조 방법에 의해 제조되고 다양한 시간 동안 저장되는 25% w/w 오나프리스톤 분산액(폴리비닐 피롤리돈 VA64 함유)의 예시적인 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.
- [0025] 도 3은 분무-건조 방법에 의해 제조되고 다양한 시간 동안 저장되는 25% w/w 오나프리스톤 분산액(히드록시프로필 메틸셀룰로오스 숙시네이트 M 함유)의 예시적인 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.
- [0026] 도 4는 핫-멜트법에 의해 제조되고 다양한 시간 동안 저장되는 약 25% w/w 오나프리스톤 분산액(Kollidon® 30 (폴리비닐 피롤리돈) 함유)의 예시적인 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.
- [0027] 도 5는 핫-멜트법에 의해 제조되고 다양한 시간 동안 저장되는 약 25% w/w 오나프리스톤 분산액(폴리비닐 피롤리돈 K29/32 함유)의 예시적인 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.
- [0028] 도 6은 핫-멜트법에 의해 제조되고 다양한 시간 동안 저장되는 약 25% w/w 오나프리스톤 분산액(폴리에틸렌 글리콜 8000 함유)의 예시적인 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.
- [0029] 도 7은 핫-멜트법에 의해 제조되고, 다양한 시간 동안 저장되는 약 25% w/w 오나프리스톤 분산액(폴리에틸렌 글리콜 3350 함유)의 예시적인 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.
- [0030] 도 8은 핫-멜트법에 의해 제조되고, 다양한 시간 동안 저장되는 약 25% w/w 오나프리스톤 분산액(27.1% w/w 폴리비닐 피롤리돈 K29/32 및 72.9% w/w 폴리에틸렌 글리콜 3350 함유)의 예시적인 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.
- [0031] 도 9는 핫-멜트법에 의해 제조되고, 다양한 시간 동안 저장되는 약 25% w/w 오나프리스톤 분산액(49.3% w/w 폴리비닐 피롤리돈 K29/32 및 50.7% w/w 폴리에틸렌 글리콜 3350 함유)의 예시적인 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0032] 도 10은 핫-멜트 방법에 의해 제조되고, 다양한 시간 동안 저장되는 약 25% w/w 오나프리스톤 분산액(73.5% w/w 폴리비닐 피롤리돈 K29/32 및 26.5% w/w 폴리에틸렌 글리콜 3350 함유)의 예시적인 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.
- [0033] 도 11은 다양한 양의 오나프리스톤을 함유하도록 제조되고 용액상 공침전법(solution-phase coprecipitate method)에 의해 제조된 Kollidon® 30을 함유하는 바이너리(binary) 오나프리스톤 분산액의 예시적인 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.
- [0034] 도 12는 다양한 양의 오나프리스톤을 함유하도록 제조되고 용액상 공침전법에 의해 제조된 폴리비닐 피롤리돈 K29/32를 함유하는 바이너리(binary) 오나프리스톤 분산액의 예시적인 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.
- [0035] 도 13은 다양한 양의 오나프리스톤을 함유하도록 제조되고 용액상 공침전법에 의해 제조된 폴리에틸렌 글리콜 3350을 함유하는 바이너리(binary) 오나프리스톤 분산액의 예시적인 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.
- [0036] 도 14는 다양한 양의 오나프리스톤을 함유하도록 제조되고 용액상 공침전법에 의해 제조된 폴리에틸렌 글리콜 8000을 함유하는 바이너리(binary) 오나프리스톤 분산액의 예시적인 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.
- [0037] 도 15는 용액상 공침전법에 의해 제조된 Kollidon® 30 및 폴리에틸렌 글리콜 8000의 다양한 양을 함유하는 약 25% 오나프리스톤 삼원 분산액(ternary dispersion)의 예시적인 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0038] **발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**
- [0039] 본원에 개시된 여러 예시적인 관점들을 설명하기 전에, 본 발명은 다음의 설명 및 실시예들에 설명된 구성 또는



처리 단계들의 세부 사항들로 제한되지 않는다는 것을 이해해야 한다. 여기에 설명된 관점들은 다양한 방식으로 실시되거나 수행될 수 있다. 본원에 인용된 모든 간행물, 특허 및 특허출원은 그 전체가 참고 문헌으로 포함된다.

- [0040] 본원에 기술된 본 발명은 증가된 생체 이용률, 증가된 안정성, 증가된 용해 속도 및 증가된 용해도를 포함하지 만 이에 한정되지 않는 유리한 특성을 갖는 비정질 형태의 오나프리스톤을 제공한다. 하나의 관점에서, 이 특성 들은 오나프리스톤을 적합한 투여형으로 제형화하는 것과 관련하여 이점을 부여할 특성들에 관한 것이다.
- [0041] 비정질 형태의 오나프리스톤은 오나프리스톤의 특정 투여 형태의 안정성에 영향을 줄 수 있는 용해도, 용융 온 도 및 흡수성과 같이 다양한 물리적 및 화학적 특성을 갖는다. 약물 제제 및 제형 선택은 제조 비용에 상당한 영향을 미친다. 흐름, 입자 크기, 표면적 및 경도와 같은 물리적 특성은 약물의 약동학(pharmacokinetics)에 큰 영향을 줄 수 있다. 예를 들어, 약물의 신체 내 용해 및 흡수는 혈액에서의 최대 농도, 약물의 제거 및 약물 이 최적의 기간 동안 신체에 존재하는지 여부에 영향을 미친다.
- [0042] 한 관점에서, 본 발명의 비정질 오나프리스톤은, 오나프리스톤을 물에 첨가하고, 1당량의 산 용액을 첨가하여 오나프리스톤을 물에 용해하고, 이어서 1당량의 염기를 첨가하여 용액의 pH를 증가시킴으로써 형성된다. 이 공 정이 끝나면 비정질 침전물이 형성되어 분리되고 특성이 규명될 수 있다. 또다른 관점에서, 침전된 오나프리스 톤의 XRPD 패턴은 실질적으로 날카로운 산란 피크를 생성하지 않는다. 결정질 물질의 존재는 XRPD 패턴에서 날 카로운 피크(즉, 절반 높이에서의 폭이 0.3 내지 0.5도 2θ 범위인 것)의 존재에 의해 나타내지는 반면, 비정질 물질의 XRPD 패턴은 넓은 산란 피크(즉, 절반 높이에서의 폭이 최소 8 내지 12도 2θ 범위인 것)의 존재를 특징 으로 한다.
- [0043] 한 관점에서, 산 용액은 임의의 적합한 산(예를 들어, 염산(HCl), 질산(HNO<sub>3</sub>) 또는 황산(H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>))을 포함한다. 한 관점에서, 산은 염산이다.
- [0044] 다른 관점에서, 염기는 임의의 적합한 염기(예: 수산화나트륨(NaOH), 수산화칼륨(KOH) 또는 수산화암모늄 (NH<sub>4</sub>OH))이다. 한 관점에서, 염기는 수산화나트륨이다.
- [0045] 또다른 관점에서, pH는 pH=1 이하로 감소된다. 추가의 관점에서, pH가 상승될 때, pH=10 이상으로 증가된다.
- [0046] 다른 관점에서, 오나프리스톤을 먼저 메탄올에 용해시키고, 생성된 용액을 건조시켜 오나프리스톤/메탄올 용매 화물을 수득한다. 이 생성된 용매화 형태가 최소 시간(예를 들어, 10분 미만) 동안 고체를 탈용매화시키는데 충 분한 온도(예를 들어, 약 100°C)에서 가열되면, 비정질 오나프리스톤이 형성된다.
- [0047] 또다른 관점은 폴리비닐피롤리돈 VA64 공중합체 매트릭스(즉, 오나프리스톤/PVP VA 64)에서 오나프리스톤(25 %) 을 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0048] 본 발명의 관점들은 메탄올에 약 8% w/w 고형분을 포함하는 용액으로부터 오나프리스톤/PVP VA 64를 분무 건조 시켜 비정질 오나프리스톤을 얻는 방법을 제공한다.
- [0049] 다른 관점은 오나프리스톤 및 Kollidon® (폴리비닐피롤리돈) 30(오나프리스톤/Kollidon® 30)을 포함하는 조성 물을 제공한다. 다른 관점에서, 조성물은 약 0.255g의 오나프리스톤 및 약 0.777g의 Kollidon® 30을 포함한다.
- [0050] 또다른 관점은 오나프리스톤/Kollidon® 30을 Kollidon® 30이 녹을 때까지 가열하여 비정질 오나프리스톤을 제 조하는 방법을 제공하여, 오나프리스톤이 중합체 용융물에 용해되는 용융 혼합물을 형성한다. 다음으로, 혼합물 을 실온으로 냉각시키고 비정질 오나프리스톤의 유리질 고체를 형성시킨다. 다른 관점에서, 유리질 고체의 오나 프리스톤 함량은 약 24% w/w이다.
- [0051] 또다른 관점은 오나프리스톤 및 폴리에틸렌 글리콜 8000(오나프리스톤/Kollidon® 30)을 포함하는 조성물을 제 공한다. 다른 관점에서, 조성물은 약 0.241g의 오나프리스톤 및 약 0.700g의 폴리에틸렌 글리콜 8000을 포함한 다.
- [0052] 추가의 관점은 폴리에틸렌 글리콜 8000이 용융되어 중합체 용융물을 형성하고, 오나프리스톤이 중합체 용융물에 용해되어 혼합물을 형성할 때까지 오나프리스톤/폴리에틸렌 글리콜 8000을 가열하여 비정질 오나프리스톤을 제 조하는 방법을 제공한다. 다음으로, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 비정질 오나프리스톤의 유리질 고체를 형성 시킨다. 다른 관점에서, 유리질 고체의 오나프리스톤 함량은 약 25% w/w이다.
- [0053] 또다른 관점은 오나프리스톤 및 폴리에틸렌 글리콜 3350(오나프리스톤/폴리에틸렌 글리콜 3350)을 포함하는 조

성물을 제공한다. 다른 관점에서, 조성물은 약 0.238g의 오나프리스톤 및 약 0.762g의 폴리에틸렌 글리콜 3350을 포함한다.

- [0054] 다른 관점은 폴리에틸렌 글리콜 3350이 용융되어 중합체 용융물을 형성하고 오나프리스톤이 중합체 용융물에 용해되어 혼합물을 형성할 때까지 오나프리스톤/폴리에틸렌 글리콜 3350을 가열함으로써 비정질 오나프리스톤을 제조하는 방법을 제공한다. 다음으로, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 비정질 오나프리스톤의 유리질 고체를 형성시킨다. 또다른 관점에서, 유리질 고체의 오나프리스톤 함량은 약 23% w/w이다.
- [0055] 또다른 관점은 오나프리스톤 및 피롤리돈 K29/32(오나프리스톤/피롤리돈 K29/32)를 포함하는 조성물을 제공한다. 다른 관점에서, 조성물은 약 0.249g의 오나프리스톤 및 약 0.784g의 피롤리돈 K29/32를 포함한다.
- [0056] 다른 관점은 피롤리돈 K29/32가 용융되어 중합체 용융물을 형성하고 오나프리스톤이 중합체 용융물에 용해되어 혼합물을 형성할 때까지 오나프리스톤/피롤리돈 K29/32를 가열함으로써 비정질 오나프리스톤을 제조하는 방법을 제공한다. 다음으로, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 비정질 오나프리스톤의 유리질 고체를 형성시킨다. 다른 관점에서, 유리질 고체의 오나프리스톤 함량은 약 24% w/w이다.
- [0057] 다른 관점은 오나프리스톤, 폴리비닐 피롤리돈 K29/32 및 폴리에틸렌 글리콜 3350(오나프리스톤/피롤리돈 K29/32/PEG)을 포함하는 조성물을 제공한다. 다른 관점에서, 조성물은 약 0.258g의 오나프리스톤, 약 0.202g의 폴리비닐 피롤리돈 K29/32 및 약 0.503g의 폴리에틸렌 글리콜 3350을 포함한다. 또다른 관점에서, 조성물은 약 0.242g의 오나프리스톤, 약 0.373g의 폴리비닐 피롤리돈 K29/32 및 약 0.384g의 폴리에틸렌 글리콜 3350을 포함한다. 또다른 관점에서, 조성물은 약 0.241g의 오나프리스톤, 약 0.547g의 폴리비닐 피롤리돈 K29/32 및 약 0.197g의 폴리에틸렌 글리콜 3350을 포함한다.
- [0058] 또다른 관점은 폴리비닐 피롤리돈 K29/32 및 폴리에틸렌 글리콜 3350이 용융되어 중합체 용융물을 형성하고, 오나프리스톤이 중합체 용융물에 용해되어 혼합물을 형성할 때까지 오나프리스톤/피롤리돈 K29/32를 가열하여 비정질 오나프리스톤을 제조하는 방법을 제공한다. 다음으로, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 비정질 오나프리스톤의 유리질 고체를 형성시킨다.
- [0059] 도 1은 초기에 pH-사이클링 방법에 의해 산출하고, 25주, 43주 및 16.5개월 동안 대기 조건하에서 저장된 것으로서 오나프리스톤의 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다.
- [0060] 도 2는 분무 건조법에 의해 제조되고, 12주, 20주, 36주 및 15개월 동안 대기 조건하에 저장된 25% w/w 오나프리스톤 분산액(폴리비닐 피롤리돈 VA64 함유)의 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다.
- [0061] 도 3은 분무 건조법에 의해 제조되고, 대기 조건하에서 12주, 20주, 36주, 및 15개월 동안 저장된 25% w/w 오나프리스톤 분산액(히드록시프로필 메틸올로오스 숙신네이트 M 함유) X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0062] 도 4는 핫-멜트법으로 제조되고 대기 조건하에서 8주 및 8.5개월 저장된 25% w/w 오나프리스톤 분산액(Kollidon® 30 함유)의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0063] 도 5는 핫-멜트법으로 제조되고 대기 조건하에서 8주 및 8.5개월 저장된 공칭 25% w/w 오나프리스톤 분산액(폴리비닐 피롤리돈 K29/32 함유)의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0064] 도 6은 핫-멜트법에 의해 제조되고, 대기 조건하에서 8주 및 8.5개월 저장된 공칭 25% w/w 오나프리스톤 분산액(폴리에틸렌 글리콜 8000 함유)의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 비교 목적으로 폴리에틸렌 글리콜 8000 자체에 대한 XRPD 패턴을 나타내어, 제형의 XRPD에서의 모든 산란 피크가 전체적으로 부형체에 기인한 것을 보였다.
- [0065] 도 7은 핫-멜트법에 의해 제조되고 대기 조건하에서 8주 및 8.5개월 동안 저장된 공칭 2% w/w 오나프리스톤 분산액(폴리에틸렌 글리콜 3350 함유)의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 비교를 위해 폴리에틸렌 글리콜 3350에 대한 XRPD 패턴을 나타내어, 제형의 XRPD에서의 모든 산란 피크가 전적으로 부형체에 기인한 것을 보였다.
- [0066] 도 8은 핫-멜트법에 의해 제조되고 대기 조건하에서 8주 및 8.5개월 동안 저장된 공칭 25% w/w 오나프리스톤 분산액(27.1% w/w 폴리비닐 피롤리돈 K29/32 및 72.9% w/w 폴리에틸렌 글리콜 3350 함유)의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 비교를 위해 폴리에틸렌 글리콜 3350에 대한 XRPD 패턴을 나타내어, 제형의 XRPD에서의 모든 산란 피크가 전적으로 부형체에 기인한 것을 보였다.
- [0067] 도 9는 핫-멜트법에 의해 제조되고 대기 조건하에서 8주 및 8.5개월 동안 저장된 공칭 25% w/w 오나프리스톤 분산액(49.3% w/w 폴리비닐 피롤리돈 K29/32 및 50.7% w/w 폴리에틸렌 글리콜 3350 함유)의 X-선 분말 회절 패턴

을 나타낸다. 비교를 위해 폴리에틸렌 글리콜 3350에 대한 XRPD 패턴을 나타내어, 제제의 XRPD에서의 모든 산란 피크가 전적으로 부형제에 기인한 것을 보였다.

- [0068] 도 10은 핫-멜트법으로 제조되고 8주 및 8.5개월 동안 대기 조건하에서 저장된 공칭 25% w/w 오나프리스톤 분산액(73.5% w/w 폴리비닐 피롤리돈 K29/32 및 26.5% w/w 폴리에틸렌 글리콜 3350 함유)의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 비교를 위해 폴리에틸렌 글리콜 3350 자체에 대한 XRPD 패턴을 나타내어, 제제의 XRPD에서의 모든 산란 피크가 전체적으로 부형제에 기인한 것임을 보여준다.
- [0069] 도 11은 용액상 공침전법에 의해 제조된 Kollidon® 30을 함유하는 오나프리스톤 분산액의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 분산액의 공칭 오나프리스톤 농도가 표시되며, Kollidon® 30 자체의 XRPD 패턴을 비교 목적으로 나타내었다.
- [0070] 도 12는 용액상 공침전법에 의해 제조된 폴리비닐 피롤리돈 K29/32를 함유하는 오나프리스톤 분산액의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 분산액의 공칭 오나프리스톤 농도를 표시하였으며, 폴리비닐 피롤리돈 K29/32 그 자체의 XRPD 패턴을 비교 목적으로 나타내었다.
- [0071] 도 13은 용액상 공침전법에 의해 제조된 폴리에틸렌 글리콜 3350을 함유하는 오나프리스톤 분산액의 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다. 분산액의 공칭 오나프리스톤 농도가 표시되고, 폴리에틸렌 글리콜 3350 자체의 XRPD 패턴이 비교 목적으로 제시된다(제제의 XRPD에서의 모든 산란 피크가 전체적으로 부형제에 기인한 것을 나타낸다).
- [0072] 도 14는 용액상 공침전법에 의해 제조된 폴리에틸렌 글리콜 8000을 함유하는 오나프리스톤 분산액의 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다. 분산액의 공칭 오나프리스톤 농도가 표시되고, 폴리에틸렌 글리콜 8000 자체의 XRPD 패턴이 비교 목적으로 제시된다(제제의 XRPD에서의 모든 산란 피크가 전체적으로 부형제에 기인한 것으로 나타낸다).
- [0073] 도 15는 용액상 공침전법에 의해 제조된 Kollidon 30 및 폴리에틸렌 글리콜 8000의 다양한 양을 함유하는 공칭 25% 오나프리스톤 분산액의 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다. 두 중합체의 상대 백분율이 표시되어 있다.
- [0074] 오나프리스톤 비정질 형태는 본원에 기술된 바와 같이 치료가 필요한 환자를 치료하는데 사용될 수 있다. 여기에 사용된 "치료", "예방" 또는 이와 유사한 용어는 반드시 100% 또는 완전한 치료 또는 예방을 의미하는 것은 아니다.
- [0075] 그보다는 이러한 용어는 해당 분야에서 유익하다고 인식되는 특정 질병의 치료 또는 예방의 다양한 정도의 치료(예: 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 5%, 또는 1%)를 가리킨다. "치료" 또는 "예방"이란 용어는 또한 일정 기간 동안 질병의 발병을 지연시키거나 발병을 무기한 연기하는 것을 의미한다. "치료" 또는 "치료하는"이란 용어는 환자 또는 제3자(예: 관리인, 가족 구성원 또는 건강관리 전문가)가 약물을 투여하거나 치료를 시행할 때 환자에게 약물을 투여하거나 치료를 시행하거나 약물을 처방하는 것을 가리킨다.
- [0076] 오나프리스톤 비정질 형태는 또한 유도체(derivative)를 포괄한다. 한 구체예에서, "유도체"라는 용어는 에테르 유도체, 산 유도체, 아마이드 유도체, 에스테르 유도체 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 이들 유도체를 제조하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 에테르 유도체는 상응하는 알콜의 커플링에 의해 제조된다. 아마이드 및 에스테르 유도체는 각각 아민 및 알콜과의 반응에 의해 상응하는 카르복실산으로부터 제조된다.
- [0077] 오나프리스톤 비정질 형태는 또한 오나프리스톤 비정질 또는 결정 형태(예를 들어, 반수화물, 일수화물, 이수화물, 삼수화물 등)의 수화물 또는 용매화물을 포함한다. 오나프리스톤의 수화물 또는 용매화물은 오나프리스톤을 적합한 조건하에서 물 또는 용매와 접촉시켜 예를 들어 본원에 기재된 바와 같이 선택되는 수화물 또는 용매화물을 생성함으로써 제조될 수 있다.
- [0078] 오나프리스톤 비정질 형태는 또한 오나프리스톤 비정질 형태의 대사 산물을 포함한다. "대사 산물" 또는 "대사 산물들"은 신진대사에 의해 또는 살아있는 세포 또는 기관의 대사 과정을 통해 다른 물질로부터 생성된 물질을 의미한다.
- [0079] 본원에 기재된 임의의 비정질 오나프리스톤 형태는 경구, 비경구(IV, IM, 디포(depot)-IM, SQ 및 디포-SQ), 설하, 비강내(흡입), 경막내, 국소, 직장내 등으로 투여되거나 투여를 위한 출발 물질로서 사용될 수 있다. 당업자에게 공지된 투여량 형태는 본원에 기재된 오나프리스톤 비정질 형태의 전달에 적합하다.
- [0080] 오나프리스톤 비정질 화합물은 경구투여용 정제, 캡슐 또는 엘릭서 또는 비경구 투여용 멸균 용액 또는 현탁액

과 같은 적합한 약학 제제로 제형화될 수 있다. 본원에 기술된 오나프리스톤 비정질 화합물은 당업계에 공지된 기술 및 절차를 사용하여 약제학적 조성물로 제제화될 수 있다.

- [0081] 한 관점에서, 약 10 내지 약 200mg의 오나프리스톤 비정질 화합물, 또는 그의 생리학적으로 허용되는 염, 전구-약물(pro-drug) 또는 공결정(co-crystal)은 허용되는 약제학적 실무에 의해 요구되는 단위 용량으로 생리학적으로 허용가능한 비히클, 담체, 부형제, 결합제, 방부제, 안정제, 향료 등과 배합하거나 배합하기 위한 출발물질로서 사용될 수 있다. 오나프리스톤 비정질 화합물을 포함하는 조성물 또는 제제 중의 활성 물질의 양은 지시된 범위 내에서 적절한 투여량이 얻어지도록 한다.
- [0082] 다른 관점에서, 조성물은 단위 투약 형태로 제형화될 수 있으며, 각각의 투약량은 약 1mg 내지 약 1.2g, 또는 약 2.5 내지 약 200mg의 활성 성분을 함유한다. "단위 투여 형태"라는 용어는 인간 대상 및 다른 포유 동물을 위한 단일 투여량으로서 적합한 물리적으로 별개의 단위를 가리키며, 각각의 단위는 하나 또는 그 이상의 적합한 약제학적 부형제와 관련하여 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 활성 물질의 미리 정해진 양을 포함한다.
- [0083] 한 관점에서, 하나 또는 그 이상의 오나프리스톤 비정질 화합물은 조성물을 형성하기 위하여 적합한 약제학적으로 적합한 담체와 혼합되거나 또는 혼합된 출발 물질로서 사용된다. 화합물(들)의 혼합 또는 첨가시, 생성된 혼합물은 용액, 현탁액, 에멀전 등일 수 있다. 리포솜 현탁액은 또한 약학적으로 허용 가능한 담체로서 사용될 수 있다. 이들은 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 생성된 혼합물의 형태는 의도된 투여 방식 및 선택된 담체 또는 비히클 중의 화합물의 용해도를 포함하는 다수의 요인에 의존한다. 한 관점에서, 유효 농도는 치료되는 질환, 장애 또는 상태의 적어도 하나의 증상을 경감시키거나 완화시키기에 충분하며, 경험적으로 결정될 수 있다.
- [0084] 본원에 기술된 오나프리스톤 비정질 화합물의 투여에 적합한 제약 담체 또는 비히클은 특정 투여 방식에 적합한 임의의 그러한 담체들을 포함한다. 또한, 활성 물질은 원하는 작용을 손상시키지 않는 다른 활성 물질 또는 원하는 작용을 보충하는 물질과 혼합되거나 다른 작용을 가질 수 있다. 화합물은 조성물 중 유일한 약학적 활성 성분으로서 제제화되거나 다른 활성 성분과 배합될 수 있다.
- [0085] 다른 관점에서, 오나프리스톤 비정질 화합물이 불충분한 용해도를 나타내는 경우, 가용화 방법이 사용될 수 있다. 이러한 방법은 공지되어 있고 디메틸설폭시 (DMSO)와 같은 공용매(co-solvent) 사용, 트윈(TWEEN)과 같은 계면 활성제 사용 및 수성 중탄산나트륨 중 용해를 포함하지만 이에 국한되지는 않는다. 염 또는 전구 약물과 같은 화합물의 유도체도 효과적인 약제학적 조성물을 제제화하는 데 사용될 수 있다.
- [0086] 화합물의 농도는 화합물이 투여 대상이 되는 장애의 적어도 하나의 징후를 경감시키거나 완화시키는 투여량의 전달에 효과적이다. 전형적으로, 조성물은 단일 투여량 투여를 위해 제형화된다.
- [0087] 또다른 관점에서, 본원에 기재된 오나프리스톤 비정질 화합물은 시간-방출 제형 또는 코팅과 같은 신체로부터의 신속한 제거로부터 이들을 보호하는 담체와 함께 제조될 수 있다. 이러한 담체는 마이크로캡슐화된 전달 시스템과 같은 제어 방출 제제를 포함하지만 이에 국한되지는 않는다. 활성 화합물은 치료를 받는 환자에게 환자에게 바람직하지 않은 부작용이 없을 때 치료학적으로 유용한 효과를 발휘하기에 충분한 양으로 약제학적으로 허용되는 담체에 포함될 수 있다. 치료 유효 농도는 치료되는 장애에 대해 공지된 체외 또는 체내 모델 시스템에서 화합물을 시험함으로써 경험적으로 결정될 수 있다.
- [0088] 다른 관점에서, 본원에 기술된 오나프리스톤 비정질 화합물 및 조성물은 다중 또는 단일 투여 용기에 봉입될 수 있다. 봉입된 화합물 및 조성물은, 예를 들어, 사용을 위해 조립될 수 있는 구성 요소를 포함하는 키트로 제공될 수 있다. 예를 들어, 오나프리스톤 비정질 화합물은 동결 건조된 형태를 위한 출발 물질로서 사용될 수 있고, 적합한 희석제가 사용 전에 조합을 위한 별도의 성분으로서 제공될 수 있다. 키트는 오나프리스톤 비정질 화합물 및 동시 투여용 제2 치료제를 포함할 수 있다. 오나프리스톤 비정질 화합물 및 제2 치료제는 별도의 구성 요소로서 제공될 수 있다. 키트는 복수의 용기를 포함할 수 있으며, 각각의 용기는 본원에 기재된 오나프리스톤 비정질 화합물의 하나 이상의 단위 투여량을 보유한다. 한 관점에서, 용기는 경구 투여를 위한 정제, 껌, 캡슐, 서방형(sustained-release) 캡슐 등; 비경구투여를 위하여 디포 제품, 미리 채워진 주사기, 앰플, 바이알 등; 및 국소 투여를 위하여 패치, 메디 패드, 크림 등을 포함하나 이에 국한되지는 않는 투여를 위한 바람직한 형태를 위하여 적합화될 수 있다.
- [0089] 약학 조성물 중의 오나프리스톤 비정질 화합물의 농도는 활성 화합물의 용해, 흡수, 대사 및 배설 속도, 투여 스케줄 및 투여량 뿐만 아니라 당업자에게 공지된 다른 요인들에 의존할 것이다.



- [0090] 또다른 관점에서, 활성 성분은 한 번에 투여 될 수 있거나, 또는 시간 간격으로 투여될 다수의 더 작은 투여량으로 나누어질 수 있다. 정확한 투여량 및 치료 기간은 치료되는 질환의 함수이며, 공지된 시험 프로토콜을 사용하거나 체내 또는 체외 시험 데이터로부터 외삽하여 경험적으로 결정될 수 있다. 농도 및 투여량 값은 또한 경감되는 증상의 중증도에 따라 달라질 수 있음에 유의해야 한다. 임의의 특정 대상에 대하여, 특정 투여량 요법은 조성물의 투여를 투여 또는 감독하는 개인의 필요 및 전문적 판단에 따라 시간에 따라 조정되어야 하고, 본원에 기재된 농도 범위는 단지 예시적인 것이며 청구된 조성물의 범위 또는 실시를 제한하려는 것은 아니다.
- [0091] 경구 투여가 바람직한 경우, 상기 화합물은 위의 산성 환경으로부터 상기 화합물을 보호하는 조성물로 제공될 수 있다. 예를 들어, 상기 조성물은 위장에서의 완전성을 유지하고 장에서 활성 화합물을 방출하는 장용 코팅제로 제제화될 수 있다. 상기 조성물은 또한 제산제 또는 다른 그러한 성분과 조합하여 제제화될 수 있다.
- [0092] 경구용 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용 담체를 포함하며, 정제로 압축되거나 젤라틴 캡슐에 봉입될 수 있다. 구강 치료학적 투여를 위해, 활성 화합물 또는 화합물은 부형제와 혼합될 수 있고 정제, 캡슐 또는 트로키(troche)의 형태로 사용될 수 있다. 약학적으로 적합한 결합제 및 보조제 물질은 조성물의 일부로서 포함될 수 있다.
- [0093] 정제, 환제, 캡슐제, 트로키제 등은 유사한 성질의 다음의 성분 또는 화합물 중 임의의 것을 함유할 수 있다: 예를 들어, 트라가칸트 검, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴과 같은, 그러나 이에 국한되지는 않는 결합제; 예를 들어, 미세 결정질 셀룰로오스, 전분 또는 락토오스와 같은 부형제; 알긴산 및 옥수수 전분과 같은 그러나 이에 국한되지는 않는 붕괴제; 마그네슘 스테아레이트와 같은, 그러나 이에 국한되지는 않는 윤활제; 제한되지는 콜로이드성 이산화 규소와 같은 유동화제 (glidant); 수크로스 또는 사카린과 같은 감미제; 및 페퍼민트, 메틸살리실레이트 또는 과일 향료와 같은 향미제.
- [0094] 투여 단위 형태가 캡슐일 때, 상기 유형의 물질 이외에, 지방성 오일과 같은 액체 담체를 함유할 수 있다. 또한, 투약 단위 형태는 투약 단위의 물리적 형태를 변형시키는 다양한 다른 물질, 예를 들어 설탕 및 다른 장용 물질의 코팅을 포함할 수 있다. 화합물은 또한 엘릭서, 현탁액, 시럽, 웨이퍼, 츄잉검 등의 성분으로서 투여될 수 있다. 시럽은 활성 화합물 이외에 감미제로서 수크로스, 및 특정 방부제, 염료 및 착색료, 및 향료를 포함할 수 있다.
- [0095] 활성 물질은 또한 원하는 작용을 저해하지 않는 다른 활성 물질 또는 원하는 작용을 보충하는 물질과 혼합될 수 있다. 오나프리스톤 비정질 화합물은 예를 들어 항종양제, 호르몬, 스테로이드 또는 레티노이드와 함께 조합하여 사용될 수 있다. 상기 항종양제는 다수의 케모테라피제 중 하나일 수 있다(예: 에버롤리무스, 트라스투주맙, TM1-D, 항 HER2 약물, 베바시맙, 파클리탁셀, 도세탁셀, 탁산, 독소루비신, 리포솜성 독소루비신, 폐결핵 리포솜성 독소루비신, 안트라사이클린, 안트라센디온, 카보플라틴, 시스플라틴, 5-FU, 겐티타민 및 시클로포스파미드).
- [0096] 한 관점에서, 비경구, 피내, 피하 또는 국소 적용에 사용되는 용액 또는 현탁액은 다음 성분 중 임의의 것을 포함할 수 있다: 주사용수, 식염수, 고정유, 참기름, 코코넛 오일, 땅콩 오일, 면실유 등과 같은 자연 발생 식물성 오일, 또는 에틸 올레에이트 등과 같은 합성 지방성 비히클, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항균제, 예컨대 벤질 알콜 및 메틸 파라벤; 아스코르브산 및 소듐 바이설파이트와 같은 항산화제; 에틸렌 디아민테트라 아세트산(EDTA) 또는 이의 디나트륨 염과 같은 킬레이트제; 아세테이트, 시트레이트 및 포스페이트와 같은 완충제; 및 염화나트륨 및 텍스트로스와 같은 장력 조절제. 비경구제는 앰플, 일회용 주사기, 또는 유리, 플라스틱 또는 다른 적절한 재료로 제조된 다중 용량 바이알에 봉입될 수 있다. 완충제, 방부제, 항산화제 등을 필요에 따라 혼합시킬 수 있다.
- [0097] 정맥 내에 투여되는 경우, 적합한 담체는 생리 식염수, 인산염 완충된 염수(PBS), 및 포도당, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜 및 이들의 혼합물과 같은 증점제 및 용해제를 함유하는 용액을 포함하지만 이에 국한되지는 않는다. 조직-표적화 리포솜을 포함하는 리포솜성 현탁액은 또한 약학적으로 허용가능한 담체로서 적합할 수 있다. 이들은 당업계에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [0098] 또다른 관점에서, 오나프리스톤 비정질 화합물은 시간-방출 제형 또는 코팅과 같은 신체로부터의 신속한 제거로부터 화합물을 보호하는 담체와 함께 제조될 수 있다. 이러한 담체는 임플란트 및 마이크로 캡슐화된 전달 시스템 및 콜라겐, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리안하이드라이드, 폴리글리콜 산, 폴리오르토에스테르, 폴리락트산, 히드록실 프로필 메틸셀룰로스(HPMC), 다른 셀룰로오스 유도체 등과 같은 생분해성 생체적합성 중합체들과 같은 제어된 방출 제제를 포함하지만 이에 국한되지는 않는다. 이러한 제제의 제조 방법은 당업자에게 공지되어

있다.

[0099] 또다른 관점에서, 본원의 방법에 사용되는 화합물은 장내 또는 비경구로 투여될 수 있다. 경구 투여되는 경우, 본원의 방법에 사용되는 화합물은 당업자에게 공지된 바와 같이 경구 투여용 통상의 투여 형태로 투여될 수 있다. 이들 투약 형태들은 통상적인 고체 단위 투약 형태의 정제 및 캡슐뿐만 아니라 액체 투약 형태, 예컨대 용액, 현탁액 및 엘릭서를 포함한다. 고체 투여 형태가 사용되는 경우, 본원에 기재된 방법에 사용된 화합물이 1일 1회 또는 2회만 투여될 필요가 있는 서방형 유형일 수 있다.

[0100] 경구 투여형은 1일 1, 2, 3 또는 4회 환자에게 투여될 수 있다. 본원에 기술된 오나프리스톤 비정질 화합물은 1일 3회 이하, 또는 1회 또는 2회 투여될 수도 있다. 따라서, 본 발명의 방법에 사용되는 오나프리스톤은 경구 투여 형태로 투여될 수 있다. 어떤 경구 투여 형태가 사용되든지, 이들은 위에서 설명한 방법에서 사용된 화합물을 위의 산성 환경으로부터 보호하도록 디자인될 수 있다. 장용 코팅 정제는 당업자에게 잘 알려져 있다. 또한, 산성 위로부터 보호하기 위해 각각 코팅된 작은 구체로 채워진 캡슐도 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0101] "치료학적 유효량" 및 "치료학적 유효 기간"이라는 용어는 종양 세포 성장을 감소시키는 데 효과적인 치료 투여량 및 시간적 기간을 나타내는데 사용된다. 상기한 바와 같이, 그러한 투여는 비경구, 경구, 설하, 경피, 국소, 비내 또는 직장내(intrarectal)일 수 있다. 한 관점에서, 시스템적으로 투여될 때, 치료 조성물은 약 0.01 $\mu$ M 내지 약 20 $\mu$ M의 화합물의 혈중 농도를 달성하기에 충분한 투여량으로 투여될 수 있다. 국부 투여의 경우 이보다 훨씬 낮은 농도가 효과적일 수 있으며, 훨씬 더 높은 농도가 허용될 수 있다. 당업자는 ONA 비정질 화합물의 보다 낮은 유효 농도를 야기하는 그러한 치료 효과가 조직, 기관 또는 치료될 특정 동물 또는 환자에 따라 상당히 변할 수 있음을 인식할 것이다. 또한 환자가 한 용량으로 시작될 수 있지만, 그 용량은 환자의 상태가 변화함에 따라 시간이 지나면서 달라질 수 있음을 이해할 수 있다. 한 관점에서, 오나프리스톤 비정질 화합물은 유방, 뇌, 수막종, 전립선, 난소, 자궁 내막, 자궁 근근종, 폐 및 자궁 조직을 포함하는 조직 유래의 종양의 성장을 억제하는 데 사용될 수 있다.

[0102] 투여의 정확한 투여량 및 빈도는 이 기술분야의 투여 의사에게 잘 알려져 있는 대로, 투여되는 개시의 방법에 채택된 특정 화합물, 치료되는 특정 상태, 치료되는 상태의 중증도, 특정 환자의 나이, 체중, 일반적인 신체 상태, 개인이 복용하고 있을 수도 있는 약물 등에 의존할 것이라는 것은 당업자에게 명확할 것이다.

[0103] 실시예

[0104] 실시예 1

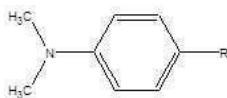
[0105] 오나프리스톤 화합물의 물리적 형태

[0106] 대량의 약물 성분이거나 또는 조성으로서 오나프리스톤의 물리적 형태는 XRPD(X-선 분말 회절)를 사용하여 확립되었다. XRPD 패턴은 Rigaku MiniFlex 분말 회절 시스템을 사용하여 얻었는데,  $\theta/2\theta$ 로 작동하는 수평 고니오미터가 장착된 것이다. X-선원은 구리 (1.54184 앙스트롬)의 니켈-필터링된 K $\alpha$  방출이었다. 백필 (back-fill) 절차를 사용하여 샘플을 샘플 홀더에 포장하고 0.5도  $2\theta$ /분의 스캔 속도로 3.5 내지 40도  $2\theta$ 의 범위에서 스캔하였다. 초당 1포인트의 데이터 수집 속도를 사용하여, 이러한 스캐닝 매개 변수는 0.0084도  $2\theta$ 의 단계 크기와 동일하다. 회절계 시스템의 캘리브레이션은 정제된 탈크를 기준 물질로서 사용하여 수행하였다. 모든 회절 패턴의 강도 스케일을 정규화하여 패턴에서 가장 강한 피크의 상대 강도가 100%가 되도록 하였다.

[0107] 실시예 2

[0108] 비정질 오나프리스톤을 수득하기 위한 pH-사이클링 방법

[0109] 오나프리스톤 분자는 실질적으로 치환된 아닐린인 작용기를 함유한다:



[0110] 한 관점에서, 이 그룹은 다소 산성일 것으로 예상할 것이다. "Physical Chemistry Program Suite (Advanced Chemical Laboratories, Toronto, CA)"의 pKa-프리딕터 모듈을 사용하여 이 그룹의 pKa는  $5.30 \pm 0.25$ 로 예측되었다. ACD 프로그램의 예측 용해도 모듈을 사용하여, 중성 형태는 물에 비교적 불용성일 것으로 예상되는 반면, 양성자화된 형태의 화합물은 물에 상당히 용해될 것으로 예상된다.

[0112] 한 관점에서, 0.408g의 오나프리스톤(0.91mmol)을 25m의 물 중에서 슬러리 화 시킨 후, 0.5m의 2N

HCl(1.0mmol)을 첨가하였다. 고체는 약 5분 내에 완전히 용해되었고, 이때 2.0mL의 0.5N NaOH(1.0 mmol)가 첨가되었다. 침전된 오나프리스톤을 흡인-여과하고, 밤새 공기 건조시켰다.

[0113] 이 생성물의 XRPD 패턴을 얻었고, 날카로운 산란 피크가 없기 때문에 비정질임이 입증되었다. 초기 특성화 후, 물질을 유리 바이알에 넣고 대기 조건(22-24 °C의 온도)하에 저장했다. 이어서, 대기 조건하에 25주, 43주 및 16.5개월 동안 저장한 후에 생성물을 얻었다. 도 1에서 볼 수 있듯이, pH-사이클링이 된 오나프리스톤은 16.5개월의 저장 기간 동안 비정질을 유지했다.

[0114] 실시예 3

[0115] 비정질 오나프리스톤을 수득하기 위한 분무-건조법

[0116] 부형제와 함께 분무-건조된 오나프리스톤의 2개의 샘플이 다음과 같은 조성을 가지도록 제조되었다:

[0117] PVP VA64로 구성된 매트릭스 중에 25 % 오나프리스톤을 포함하는 샘플 ID = SSF-PDS-027-001A를 사용하고 메탄올 중 8% w/w 고형분으로 이루어진 용액으로부터 분무-건조시켰다.

[0118] HPMCAS-M으로 구성된 매트릭스 중에 25% 오나프리스톤을 포함하는 샘플 ID=SSF-PDS-027-001B를 사용하고, 메탄올 중 8% w/w 고형분으로 이루어진 용액으로부터 분무-건조시켰다.

[0119] 이들 샘플의 XRPD 패턴은 처음에 받았을 때와 12주, 20주, 36주 및 15개월 경과후 얻어졌다. 샘플 SSF-PDS-027-001A에서 얻은 XRPD 패턴을 도 2에 수집하고, 샘플 SSF-PDS-027-001B에서 얻은 XRPD 패턴을 도 3에 수집하였다.

[0120] 도 2와 도 3을 보면 분무-건조된 분산액은 처음 제조할 때 비정질이었으며, 둘 다 315개월의 보존 기간 동안 비정질이었던 것으로 나타났다.

[0121] 실시예 4

[0122] 비정질 오나프리스톤을 수득하기 위한 핫-멜트법

[0123] 바이너리 제제(Binary Formulation)

[0124] 핫-멜트 절차가 비정질 오나프리스톤을 함유하는 분산액을 생성할 수 있는가를 결정하기 위하여 4개의 제제를 제조하였다. 이들 제제와 관련된 실험 세부 사항은 다음과 같다:

[0125] 제조 1: 0.255g의 오나프리스톤 및 0.777g의 Kollidon® 30을 150mL 비이커에 직접 칭량한 후, 중합체가 녹고 오나프리스톤이 용융물에 용해될 때까지 핫 플레이트상에서 가열하였다. 그 후, 비이커 및 내용물을 실온으로 냉각시킨 후, 유리질 고체를 분쇄하고 분말로 분쇄하였다. 이 샘플의 오나프리스톤 함량은 24.7% w/w이었다.

[0126] 제조 2: 0.241g의 오나프리스톤 및 0.700g의 폴리에틸렌 글리콜 8000을 150mL 비커에 직접 칭량한 후, 중합체가 녹고 오나프리스톤이 용융물에 용해될 때까지 핫 플레이트상에서 가열하였다. 그 후, 비이커 및 내용물을 실온으로 냉각시킨 후, 유리질 고체를 분쇄하고 분말로 분쇄하였다. 이 샘플의 오나프리스톤 함량은 25.6% w/w이었다.

[0127] 제조 3: 0.238g의 오나프리스톤 및 0.762g의 폴리에틸렌 글리콜 3350을 150 mL의 비이커에 직접 칭량한 다음 중합체가 녹고 오나프리스톤이 용융물에 용해될 때까지 핫 플레이트상에서 가열 하였다. 그 후, 비이커 및 내용물을 실온으로 냉각시킨 후, 유리질 고체를 분쇄하고 분말로 분쇄하였다. 이 샘플의 오나프리스톤 함량은 23.8% w/w 였다.

[0128] 제조 4: 0.249g의 오나프리스톤 및 0.784g의 폴리비닐 피롤리돈 K29/32를 150mL 비이커에 직접 칭량한 후, 중합체가 녹고 오나프리스톤이 용융물에 용해될 때까지 핫 플레이트상에서 가열 하였다. 그 후, 비이커 및 내용물을 실온으로 냉각시킨 후, 유리질 고체를 분쇄하고 분말로 분쇄하였다. 이 샘플의 오나프리스톤 함량은 24.1% w/w 였다.

[0129] 폴리비닐 피롤리돈(즉, 제제 1 및 4)을 함유하는 제제의 XRPD 패턴을 각각 도 4 및 5에 나타내었다. 도 4 및 5에는 또한 각각 8 주 및 8.5 개월의 기간 동안 대기 조건하에 저장된 후의 동일한 제품의 XRPD 패턴이 나타나고 있다. 결정질 오나프리스톤에 기인한 날카로운 봉우리가 제제의 XRPD에서 검출되지 않았기 때문에, 약제 물질은 8.5개월 보존 기간 동안 비정질인 것으로 결론지었다.

[0130] 폴리에틸렌 글리콜을 함유하는 제제(즉, 제제 2 및 제제 3)의 XRPD 패턴을 도 6 및 7에 나타내었다. 도 6 및 도

7에는 또한 각각 8주 및 8.5개월의 기간 동안 대기 조건하에서 저장한 후의 동일한 제품의 XRPD 패턴이 나타나 있으며, 뿐만 아니라 생성물을 형성하는데 사용된 폴리에틸렌 글리콜 중합체의 XRPD 패턴을 포함한다.

[0131] 다수의 약한 산란 특징에 더하여, PEG 중합체 생성물의 XRPD 패턴은 약 19 및 23도 2θ에서 2개의 산란 피크에 의해 지배된다. 모든 중합체 피크가 분산액의 XRPD 패턴에서 관찰되었지만, 생성물의 XRPD 패턴에서 결정질 오나프리스톤에 기인한 추가 피크는 검출되지 않았다. 따라서 약제는 약 8.5개월의 보존 기간 동안 비정질로 유지되었다.

[0132] 삼원 제제(Ternary Formulations)

[0133] 다양한 양의 폴리에틸렌 글리콜을 함유하는 것이 핫-멜트 절차를 사용하여 제조된 제품에 대해 덜 부서지기 쉬운 분산을 생성할 수 있는지를 결정하기 위해 3종의 추가적 제제(formulation)를 제조하였다. 이들 제제와 관련된 실험 세부 사항은 다음과 같다:

[0134] 제조 5: 0.258g의 오나프리스톤, 0.202g의 폴리비닐 피롤리돈 K29/32 및 0.543g의 폴리에틸렌 글리콜 3350을 150mL의 비이커에 직접 칭량한 후, 중합체가 녹고 오나프리스톤이 용융물에 용해될 때까지 핫 플레이트상에서 가열하였다. 그 후, 비이커 및 내용물을 실온으로 냉각시킨 후, 유리질 고체를 분쇄하고 분말로 분쇄하였다. 이 샘플의 오나프리스톤 함량은 25.7% w/w 이었고, 이 샘플의 PVP 함량은 27.1% w/w (전체 중합체 농도 대비)이었다.

[0135] 제조 6: 0.242g의 오나프리스톤, 0.373g의 폴리비닐 피롤리돈 K29/32 및 0.384g의 폴리에틸렌 글리콜 3350을 150mL의 비이커에 직접 칭량한 후, 중합체가 녹고 오나프리스톤이 용융물에 용해될 때까지 핫 플레이트상에서 가열하였다. 그 후, 비이커 및 내용물을 실온으로 냉각시킨 후, 유리질 고체를 분쇄하고 분말로 분쇄하였다. 이 샘플의 오나프리스톤 함량은 24.2% w/w 이었고, 이 샘플의 PVP 함량은 49.3% w/w(전체 중합체 농도 대비)이었다.

[0136] 제조 7: 0.241g의 오나프리스톤, 0.547g의 폴리 비닐 피롤리돈 K29/32 및 0.197g의 폴리에틸렌 글리콜 3350을 150mL비이커에 직접 칭량한 다음, 중합체가 녹고 오나프리스톤이 용융물에 용해될 때까지 핫 플레이트상에서 가열하였다. 그 후, 비이커 및 내용물을 실온으로 냉각시킨 후, 유리질 고체를 분쇄하고 분말로 분쇄하였다. 이 샘플의 오나프리스톤 함량은 24.5% w/w 이고, 이 샘플의 PVP 함량은 73.5% w/w(전체 중합체 농도 대비)이었다.

[0137] 이들 3가지 제제의 XRPD 패턴이 폴리에틸렌 글리콜 3350 부형제의 XRPD 패턴과 함께 각각 도 8 내지 도 10에 나타나 있다. 또한 도 8-10에는 8주 및 8.5개월의 기간 동안 대기 조건하에 각각 저장한 후의 동일한 제품의 XRPD 패턴이 도시되어 있다. 핫-멜트 분산액의 XRPD 패턴은 PEG-3350과 관련된 두 개의 산란 피크(약 19 및 23도 2θ에서)에 의해 지배되었지만, 결정질 오나프리스톤에 기인한 추가 피크는 제제의 XRPD에서 검출되지 않았다. 따라서, 약물 물질은 8주간의 저장 기간 동안 비정질을 유지했다. 또한 세 가지 분산액은 모두 비이커에서 쉽게 빠져 나갔고, 분말로의 변환은 간단했다.

[0138] 실시예 5

[0139] 비정질 오나프리스톤을 수득하기 위한 용액상 방법

[0140] 바이너리 제제(Binary Formulation)

[0141] 4개의 제제 시스템을 준비하여 용액상 공정이 비정질 오나프리스톤을 함유하는 분산액을 생성할 수 있는지를 결정하였다. 각 시스템은 특정 중합체의 사용을 기반으로 하지만, 다른 양의 오나프리스톤을 함유하고 있다. 이들 제제와 관련된 실험 세부 사항은 다음과 같다.

[0142] Kollidon® 30 시스템 내에서의 제조를 위해 필요량의 오나프리스톤과 Kollidon® 30을 150mL 비이커에 직접 칭량한 다음, 30mL의 절대 이소프로판올을 비이커에 추가하였다. 내용물의 용해가 완료될 때까지 교반한 후, 용액을 증발 접시에 붓고 완전히 공기 건조시켰다. Kollidon® 30 제조물은 다음과 같은 조성을 가진다:



공칭 중합체 퍼센트	오나프리스톤 질량 (g)	Kollidon® 30 질량(g)	실제 중합체 퍼센트
6	0.0314	0.4734	6.22
12	0.0594	0.4466	11.74
18	0.0918	0.4178	18.01
24	0.1252	0.3812	24.72

[0143]

[0144]

Kollidon® 30 제제 시리즈에서 얻은 XRPD 패턴이 도 11에 나타나 있다. 제제의 XRPD에서 결정질 오나프리스톤에 의한 날카로운 피크가 검출되지 않았으므로 제제 물질은 제형에서 비정질 것으로 결론지었다.

[0145]

폴리비닐 피롤리돈 K29/32 시스템 내에서의 제조를 위해 필요한 양의 나프리스톤과 Kollidon® 30을 150mL 비커에 비커에 직접 칭량한 다음, 30mL의 절대 이소프로판올을 비커에 추가하였다. 내용물은 용해가 완료될 때까지 교반 한 후, 용액을 증발 접시에 붓고 완전히 공기 건조시켰다. 폴리비닐 피롤리돈 K29/32 제제는 하기 조성을 가졌다:

공칭 중합체 퍼센트	오나프리스톤 질량 (g)	PVP K29/32 질량 (g)	실제 중합체 퍼센트
6	0.0313	0.4717	6.22
12	0.0604	0.4399	12.07
18	0.0903	0.4087	18.10
24	0.1212	0.3881	23.80

[0146]

[0147]

폴리비닐 피롤리돈 K29/32 제형 시리즈에 대해 획득된 XRPD 패턴을 도 12에 나타내었다. 제제의 XRPD에서 결정질 오나프리스톤에 기인한 날카로운 피크가 검출되지 않았기 때문에, 약물 물질은 제형에서 비정형인 것으로 결론지었다.

[0148]

폴리에틸렌 글리콜 3350 시스템 내에서의 제조를 위해 필요한 양의 오나프리스톤과 폴리에틸렌 글리콜 3350을 150mL 비커에 직접 칭량한 다음, 30mL의 절대 이소프로판올을 비커에 추가하였다. 내용물을 가열하고 용해가 완료될 때까지 교반한 후, 용액을 증발 접시에 붓고 완전히 공기 건조시켰다. 폴리에틸렌 글리콜 3350 제제는 하기 조성을 가졌다:

공칭 중합체 퍼센트	오나프리스톤 질량 (g)	PEG 3350 질량(g)	실제 중합체 퍼센트
6	0.0311	0.4651	6.27
12	0.0598	0.4400	11.96
18	0.0907	0.4127	18.02
24	0.1183	0.3846	23.52

[0149]

[0150]

폴리에틸렌 글리콜 3350 제제 시리즈에 대해 얻어진 XRPD 패턴을 도 13에 나타내었다. 모든 관찰된 산란 피크는 폴리에틸렌 글리콜 3350과 관련되어 있으며, 결정성 오나프리스톤에 기인한 날카로운 피크는 제제의 XRPD에서 검출되지 않았다. 약물 물질은 제형에서 비정질이었다.

[0151]

폴리에틸렌 글리콜 8000 시스템 내에서의 제조를 위해, 필요한 양의 오나프리스톤과 폴리에틸렌 글리콜 8000을 150mL 비커에 직접 칭량한 다음, 30mL의 절대 이소프로판올을 비커에 넣었다. 내용물을 가열하고 용해가 완료될 때까지 교반한 후, 용액을 증발 접시에 붓고 완전히 공기 건조시켰다. 폴리에틸렌 글리콜 8000 제제는 하기 조성을 가졌다:

공칭 중합체 퍼센트	오나프리스톤 질량 (g)	PEG 8000 질량(g)	실제 중합체 퍼센트
6	0.0318	0.4829	6.18
12	0.0628	0.4329	12.67
18	0.0900	0.4107	17.97
24	0.1174	0.3778	23.71

[0152]

[0153]

폴리에틸렌 글리콜 8000 제제 시리즈에 대해 얻어진 XRPD 패턴을 도 14에 나타내었다. 모든 관찰된 산란 피크는 폴리에틸렌 글리콜 8000과 관련되어 있으며, 결정성 오나프리스톤에 기여한 날카로운 피크는 제제의 XRPD에서 검출되지 않았다. 약물 물질은 제형에서 비정형이었다.

[0154]

삼원 제제(Ternary Formulations)

[0155]

뛰어난 취급 특성을 갖는 공침전 제제는 종종 하나 이상의 중합체의 사용을 통해 제조될 수 있기 때문에, Kollidon® 30/폴리에틸렌 글리콜8000 시스템을 검토하여 용액상 절차가 비정질 오나프리스톤을 함유한 분산액을 생산할 수 있는지를 결정하였다. 이 시스템은 오나프리스톤의 공칭 25% 양을 함유하고 다음과 같은 조성을 가지고 있다:

공칭 PVP/PEG 퍼센트	오나프리스 톤 질량(g)	실제 오나프리스 톤 퍼센트	Kollidon® 30 질량(g)	PEG 8000 질량(g)	실제 중합체 퍼센트
26% PVP / 74% PEG	0.128	24.52	0.103	0.291	PVP=26.14% PEG=73.86%
50% PVP / 50% PEG	0.123	23.61	0.198	0.200	PVP=49.75% PEG=50.25%
74% PVP / 26% PEG	0.123	22.61	0.312	0.109	PVP=74.11% PEG=25.89%

[0156]

[0157]

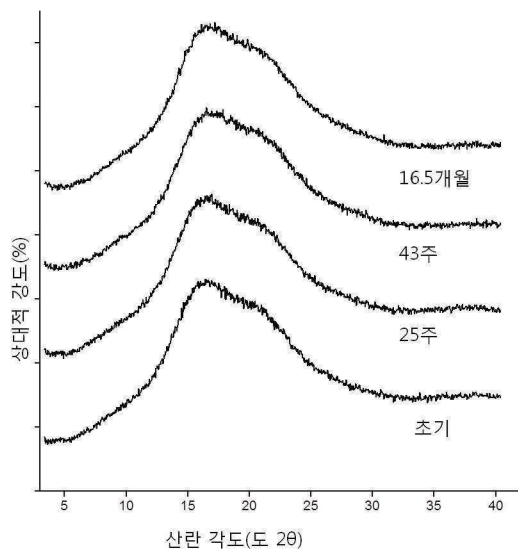
용액-상 3원 공침전물 제제(formulation)에 대해 얻어진 XRPD 패턴들을 도 15에 나타내었다. 모든 관찰된 산란 피크는 폴리에틸렌 글리콜 8000과 관련되어 있으며, 결정성 오나프리스톤에 기인한 날카로운 피크는 제제의 XRPD에서 검출되지 않았다. 3원 제제에서 약물 물질은 비정질이였다.

[0158]

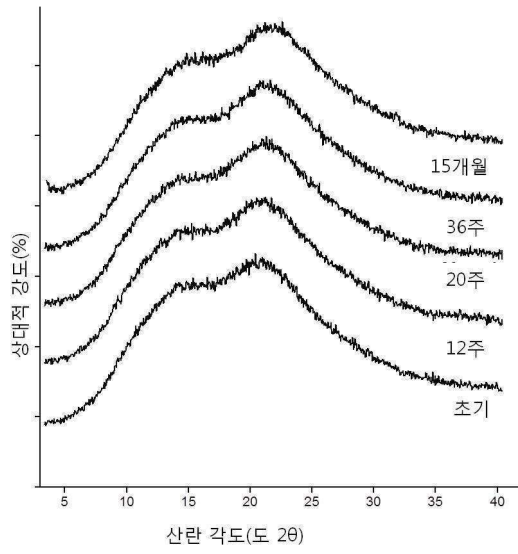
상기 설명은 특정 관점들을 언급하고 있지만, 이들 관점들은 단지 예시적인 것임을 이해해야 한다. 본원에 기재된 비정질 형태 및 방법에 대해 다양한 수정 및 변형이 가능함은 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, 본 설명은 첨부된 특허청구범위 및 그 등가물의 범위 내에 있는 수정 및 변형을 포함하는 것으로 의도된다.

**도면**

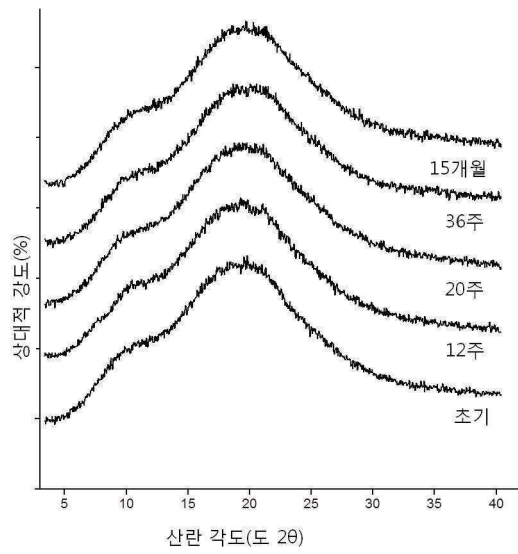
**도면1**



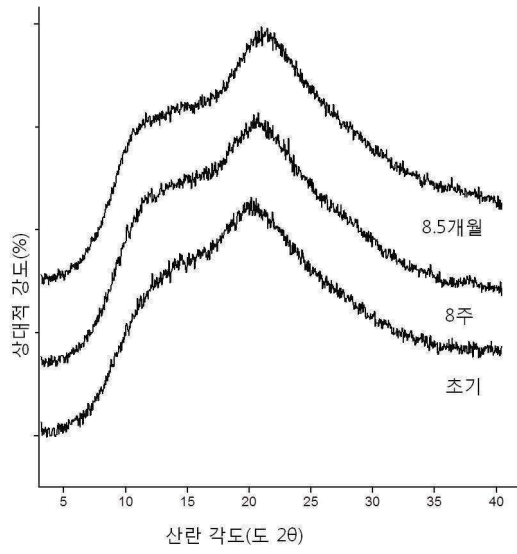
도면2



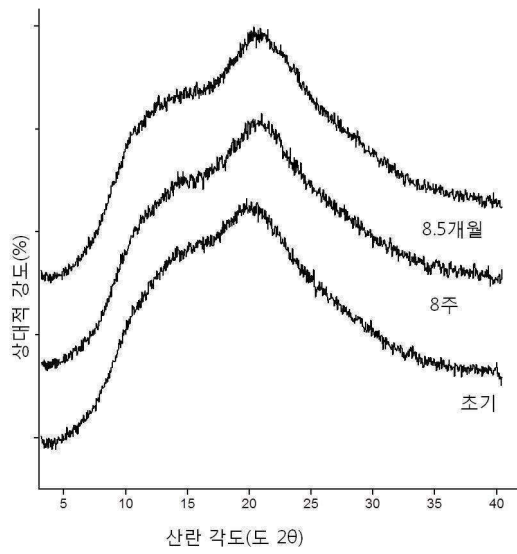
도면3



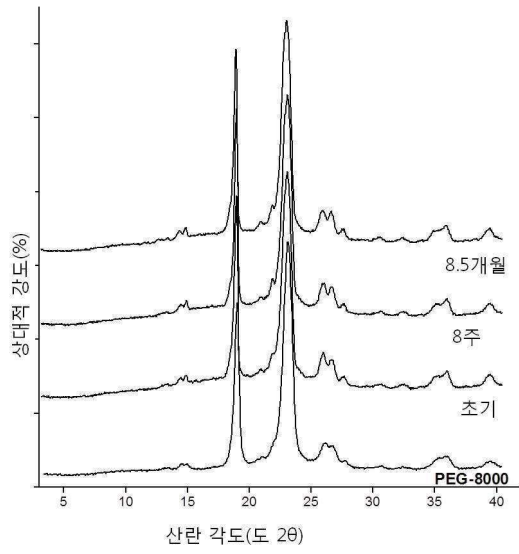
도면4



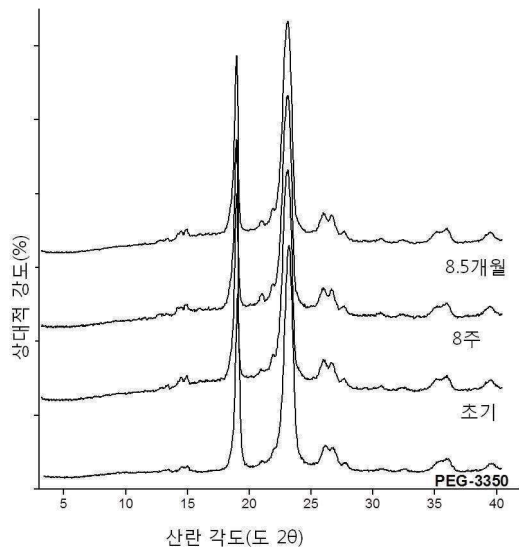
도면5



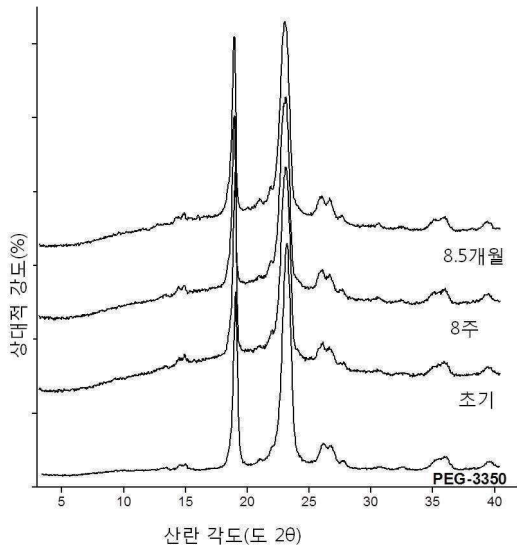
도면6



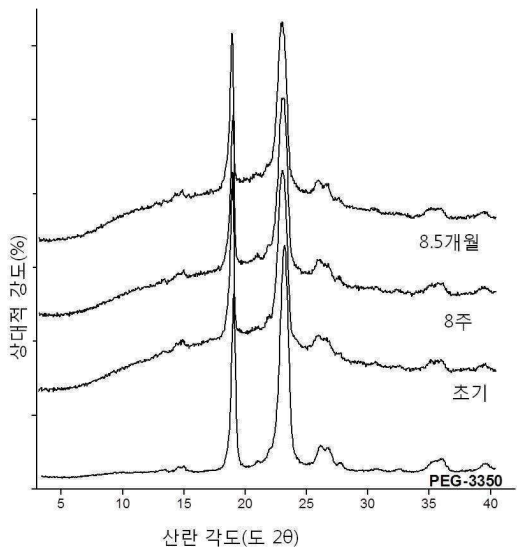
도면7



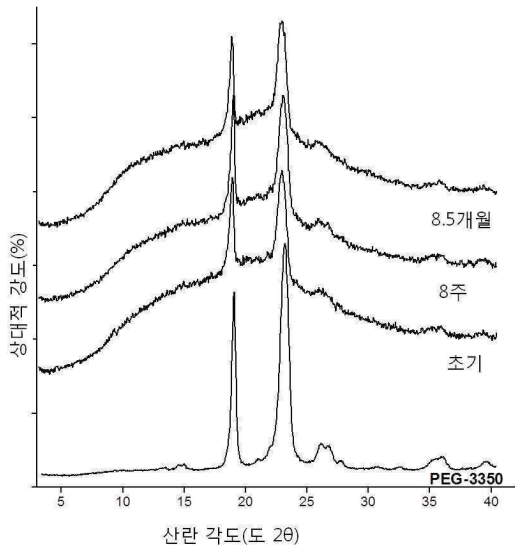
도면8



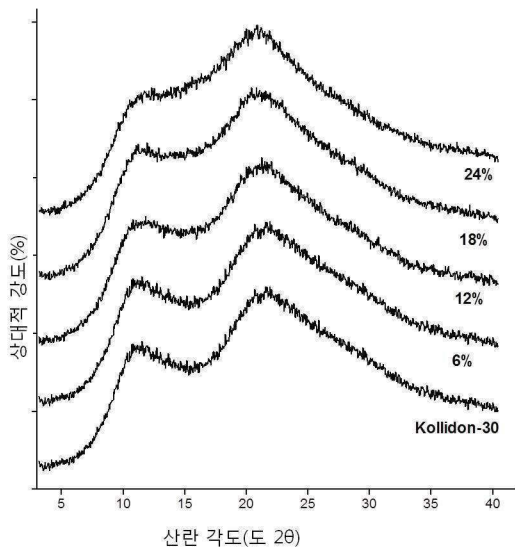
도면9



도면10

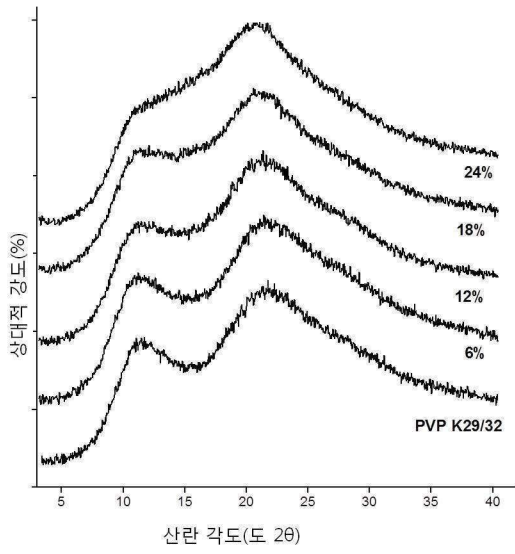


도면11

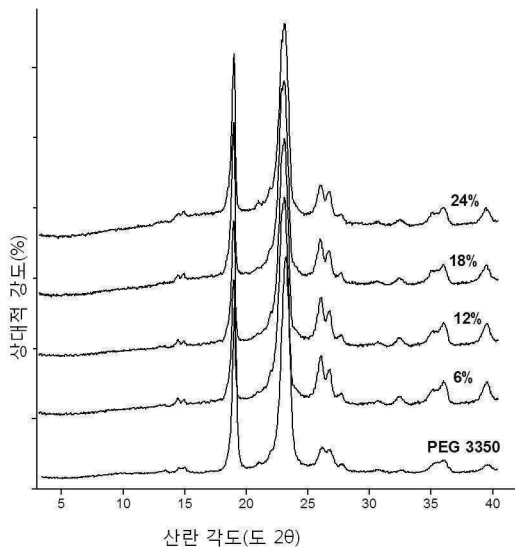




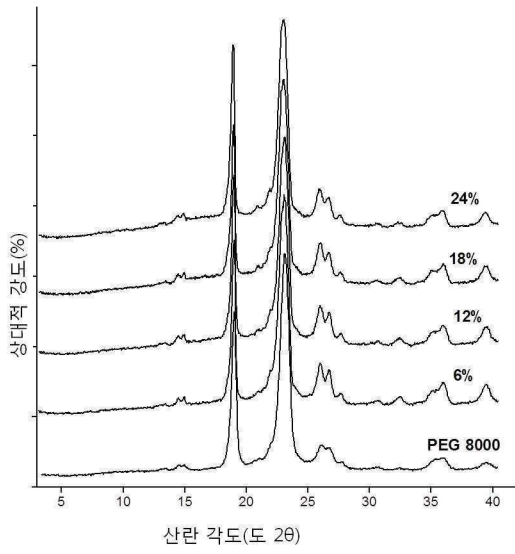
도면12



도면13



도면14



도면15

