



등록특허 10-2790656



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년04월02일

(11) 등록번호 10-2790656

(24) 등록일자 2025년03월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/185 (2017.01)  
A61K 9/50 (2006.01)

(52) CPC특허분류  
A61K 9/0056 (2013.01)  
A61K 31/185 (2023.05)

(21) 출원번호 10-2017-7033137

(22) 출원일자(국제) 2016년05월04일

심사청구일자 2021년05월03일

(85) 번역문제출일자 2017년11월15일

(65) 공개번호 10-2017-0142180

(43) 공개일자 2017년12월27일

(86) 국제출원번호 PCT/US2016/030725

(87) 국제공개번호 WO 2016/179252

국제공개일자 2016년11월10일

(30) 우선권주장

62/156,842 2015년05월04일 미국(US)

62/260,161 2015년11월25일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

JP2014508812 A\*

WO2014197744 A1\*

US20120077878 A1

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

컨플루언스 파마슈티컬스, 엘엘씨

미국 인디애나주 46033 카멜 테어 리지 드라이브  
사우스 4904

(72) 발명자

존스 스티븐 엘.

미국 인디애나주 46033 카멜 테어 리지 드라이브  
사우스 4904

페이 케니스 지.

미국 캘리포니아주 92064 파웨이 해로 플레이스  
14211

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인아주김장리

전체 청구항 수 : 총 20 항

심사관 : 최홍석

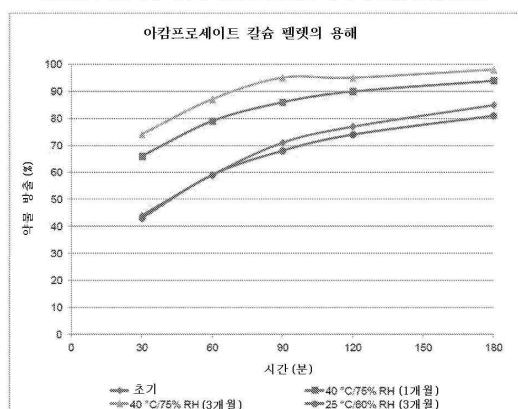
(54) 발명의 명칭 아캄프로세이트의 스프링클 제형

## (57) 요약

본 발명은 다수의 펠렛을 포함하는 경구로 투여할 수 있는 약제학적 제형을 제공하고, 상기 펠렛은 코어, 지속 방출성 코팅 및 장용성 코팅을 포함하고, 상기 코어는 활성 성분 및 희석제를 포함한다.

대표도 - 도1

아캄프로세이트 칼슘 장용성-코팅된 스프링클의 용해 프로파일 (#25/30)



(52) CPC특허분류

*A61K 9/1652* (2013.01)

*A61K 9/5026* (2013.01)

*A61K 9/5042* (2013.01)

*A61K 9/5047* (2013.01)

(72) 발명자

**도니파시 바드리나스 알.**

인도 벵갈루루 560062 가나파티푸라 천치가타 메인  
로드 블록 비 플랫 지16

**무니안자나파 샤이바라이 비.**

인도 벵갈루루 562149 잘라 호블라이 벵갈루루 노  
스 탈루크 반데코다이제나 할리 넘버141

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

다수의 펠렛(pellet)을 포함하는, 경구로 투여할 수 있는 약제학적 스프링클 제형으로서,

상기 펠렛은 코어, 지속 방출성 코팅, 및 장용성 코팅을 포함하고,

상기 코어는 아캄프로세이트 칼슘(acamprosate calcium) 및 희석제를 포함하되, 여기서 상기 희석제는 미정질 셀룰로스 또는 셀룰로스 겔을 포함하고, 상기 아캄프로세이트 칼슘은 상기 코어의 50 w/w% 내지 60 w/w%이고,

상기 지속 방출성 코팅은 에틸 셀룰로스를 포함하며, 여기서 지속 방출성 코팅은 1 w/w% 내지 10 w/w%의 지속 방출성 코팅: 코어이고,

상기 장용성 코팅은 메타크릴산 공중합체를 포함하며, 여기서 장용성 코팅은 35 w/w% 내지 50 w/w%의 장용성 코팅: 코어+지속 방출성 코팅인, 약제학적 스프링클 제형.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 희석제는 미정질 셀룰로스(microcrystalline cellulose)를 포함하는, 약제학적 스프링클 제형.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 상기 희석제는 미정질 셀룰로스인, 약제학적 스프링클 제형.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 지속 방출성 코팅은 에틸 셀룰로스 표준물 20(ethyl cellulose standard 20)을 포함하는, 약제학적 스프링클 제형.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장용성 코팅은 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트를 기반으로 하는 음이온성 공중합체를 포함하는, 약제학적 스프링클 제형.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 상기 장용성 코팅은 메타크릴산-메틸 메타크릴레이트 공중합체를 포함하는, 약제학적 스프링클 제형.

#### 청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다수의 펠렛은 0.5mm 내지 3.1mm 크기의 범위인, 약제학적 스프링클 제형.

#### 청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다수의 펠렛은, ASTM 메쉬를 사용한 측정 시, 0.6mm 내지 1.5 mm 크기의 범위인, 약제학적 스프링클 제형.

#### 청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아캄프로세이트 칼슘은 상기 코어에 균질하게 분산된, 약제학적 스프링클 제형.

#### 청구항 10

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 상기 아캄프로세이트 칼슘의 90% 미만이 pH 6.8에서 30분간 방출되는 방출 프로파일을 특징으로 하는, 지속 방출형 제형인, 약제학적 스프링클 제형.

#### 청구항 11

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다수의 펠렛 내 아캄프로세이트 칼슘의 50% 미만이 pH 1.2에서 120분간 방출되는 방출 프로파일을 특징으로 하는, 약제학적 스프링클 제형.

#### 청구항 12

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 상기 아캄프로세이트 칼슘의 10% 미만이 pH 1.2에서 120분간 방출되는 방출 프로파일을 특징으로 하는, 변형된 방출형 제형인, 약제학적 스프링클 제형.

#### 청구항 13

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지속 방출성 코팅은 3 w/w% 내지 7 w/w%의 지속 방출성 코팅: 코어인, 약제학적 스프링클 제형.

#### 청구항 14

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다수의 펠렛은 사세(sachet) 또는 캡슐에 함유되는, 약제학적 스프링클 제형.

#### 청구항 15

제14항에 있어서, 상기 사세는 아캄프로세이트 칼슘의 단위 용량을 함유하는, 약제학적 스프링클 제형.

#### 청구항 16

제15항에 있어서, 상기 단위 용량은 100mg 내지 2500mg인, 약제학적 스프링클 제형.

#### 청구항 17

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 스프링클 제형을 포함하는, 경도 인지 손상(MCI), 치매, 알츠하이머병(AD), 전구 AD(prodromal AD), 외상후 스트레스 장애(PTSD), 조현병, 양극성 장애, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 정신 지체, 파킨슨병(PD), 자폐증, 강박 행동, 물질 중독, 알코올 의존증, 이명, 수면 무호흡증(sleep apnea), 파킨슨병의 레보도파-유도 운동이상증(levodopa-induced dyskinesia), 헌팅톤병, 피질 확산성 우울증, 편두통, 조현병, 불안증, 지발성 운동이상증(tardive dyskinesia), 경직, 다발성 경화증, 통증, 폭식, 자폐 스펙트럼 장애, 달리 분류되지 않는 범발달 장애(Pervasive Development Disorder-Not Otherwise Specified), 특발성 자폐증, 취약 X 증후군, 아스퍼거 증후군, 레트 증후군(Rhett's Syndrome) 또는 소아기 붕괴성 장애(Childhood Disintegrative Disorder)의 치료에 사용하기 위한, 약제학적 조성물.

#### 청구항 18

제17항에 있어서, 취약 X 증후군을 치료하는데 사용하기 위한, 약제학적 조성물.

#### 청구항 19

제5항에 따른 약제학적 스프링클 제형을 포함하는, 경도 인지 손상(MCI), 치매, 알츠하이머병(AD), 전구 AD(prodromal AD), 외상후 스트레스 장애(PTSD), 조현병, 양극성 장애, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 정신 지체, 파킨슨병(PD), 자폐증, 강박 행동, 물질 중독, 알코올 의존증, 이명, 수면 무호흡증(sleep apnea), 파킨슨병의 레보도파-유도 운동이상증(levodopa-induced dyskinesia), 헌팅톤병, 피질 확산성 우울증, 편두통, 조현병, 불안증, 지발성 운동이상증(tardive dyskinesia), 경직, 다발성 경화증, 통증, 폭식, 자폐 스펙트럼 장애, 달리 분류되지 않는 범발달 장애(Pervasive Development Disorder-Not Otherwise Specified), 특발성 자폐증, 취약 X 증후군, 아스퍼거 증후군, 레트 증후군(Rhett's Syndrome) 또는 소아기 붕괴성 장애(Childhood Disintegrative Disorder)의 치료에 사용하기 위한, 약제학적 조성물.

#### 청구항 20

제19항에 있어서, 취약 X 증후군을 치료하는데 사용하기 위한, 약제학적 조성물.

#### 청구항 21

삭제

#### 청구항 22

삭제

#### 청구항 23

삭제

#### 청구항 24

삭제

#### 청구항 25

삭제

#### 청구항 26

삭제

#### 청구항 27

삭제

#### 청구항 28

삭제

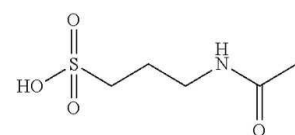
### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 아캄프로세이트 펠렛(acamprosate pellet)의 스프링클 제형 및 약물로서 그들 용도에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0002] 하기 구조의 N-아세틸호모타우린 또는 아캄프로세이트라고도 하는 3-(아세틸아미노)프로필설포산은 중추 신경계(CNS)의 다수 수용체에 영향을 미치는 것으로 보이는  $\gamma$ -아미노부티르산(GABA)의 천연 유래 구조적 유사체인, 호모타우린의 유도체이다:



[0003]

[0004] 항글루탐산성제로서, 아캄프로세이트는 N-메틸-D-아스파테이트(NMDA) 수용체의 길항제로서 신경약물학적 효과를 발휘하는 것으로 여겨진다. 작용 기전은  $Ca^{2+}$  유입을 서행시켜 c-fos의 발현을 감소시키기 위해  $Ca^{2+}$  채널을 차단시켜, 선택된 뇌 영역에서 NMDA 수용체의 서브유닛 구성에 대한 메신저 RNA 전사 및 수반되는 변형의 변화를 초래하는 것을 포함한다고 여겨진다([Zornoza et al., *CNS Drug Reviews*, 2003, 9(4), 359-374]; 및 [Rammes et al., *Neuropharmacology* 2001, 40, 749-760]). 아캄프로세이트는 대체로 흥분성 글루탐산성 신경전달과 상호작용할 수 있고, 구체적으로 대사형 글루타메이트 수용체 아형 5(mGluR5)의 길항제로서 작용할 수 있다는 증거가 또한 존재한다(De Witte et al., *CNS Drugs* 2005, 19(6), 517-37). 아캄프로세이트의 글루탐산성 기전은 알코올 의존성에 대한 아캄프로세이트의 효과를 설명할 수 있어서, 신경보호와 같은, 다른 치료적 활성을 시사한다.

- [0005] 수많은 공보된 특허 및 공개된 특허 출원들이 약물로서 아캄프로세이트의 용도에 관한 것이다. 예를 들어, 미국 특허 제6,391,922호 및 제6,689,816호는 불안 장애, 기분 장애, 정신 장애, 신체형 장애, 및 운동 장애로 인한 신경정신적 증후군을 포함한, 신경정신적 장애에 대한 신규한 치료를 개시한다. 상기 치료는 NMDA-유형 글루타메이트 수용체 길항제 및 GABA-A 수용체 작용제로서 동시에 작용하는 임의의 작용제를 활용한다. 바람직하게는, 이들 2가지 활성은 단일 작용제, 예를 들어, 아캄프로세이트(칼슘 N-아세틸호모타우리네이트)의 특징이다. 대안적으로, 이들 활성을 갖는 개별 작용제가 화합물로서 또는 혼합물로서 조합되어 함께 투여될 수 있다. 상기 발명은 또한 1차 치료의 효과를 증강시키는 비경쟁적 NMDA-수용체 차단제 또는 이온 채널 차단제로서 작용하는 제3 작용제를 제공한다. 특히 바람직한 이온 채널 차단제는 마그네슘이다.
- [0006] 미국 특허 제7,745,493호는 지발성 운동이상증(tardive dyskinesia), 틱장애, 투렛 증후군, 및 안검경련을 포함한, 운동 장애, 및 다른 국소 이긴장증에 대한 신규 치료를 개시한다. 상기 치료는 NMDA-유형 글루타메이트 수용체 길항제 및 GABA-A 수용체 작용제로서 동시에 작용하는 작용제를 활용한다. 바람직하게는, 이들 2가지 활성은 단일 작용제, 예를 들어 아캄프로세이트의 특징이다. 대안적으로, 이들 활성을 갖는 개별 작용제가 조합되어 함께 투여될 수 있다. 상기 발명은 또한 1차 치료의 효과를 증강시키는 비경쟁적 NMDA-수용체 차단제 또는 이온 채널 차단제로서 작용하는 제3 작용제를 제공한다. 특히 바람직한 이온 채널 차단제는 마그네슘이다. 대안적으로, 마그네슘은 운동 장애의 예방 및 치료를 위해 단독으로 투여될 수 있다.
- [0007] 미국 특허 제8,865,769호는 글루타메이트 흥분독성 및 아밀로이드 독성과 관련된 신경학적 장애의 치료를 위한 조합물 및 방법을 개시한다. 보다 구체적으로, 상기 방법은 바클로펜 및 아캄프로세이트 조합을 기반으로 하는, 다발성 경화증, 알츠하이머병, 알츠하이머병 관련 장애, 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병, 헌팅턴병, 신경병증성 통증, 알코올성 신경병증, 알코올 중독 또는 알코올 금단증, 또는 척추 손상의 신규한 병용 요법에 관한 것이다.
- [0008] 공개된 미국 특허 출원 제 2011/0294879호는 취약 X 증후군, 취약 X-연관 진전증/운동실조 증후군, 다운 증후군, 및/또는 이를 앓는 대상체에게 아캄프로세이트의 프로드러그를 투여하는 단계를 포함하는, 치료 방법을 개시한다.
- [0009] WO 2010093859 A1은 동반이환 또는 특발성 자폐증 및 취약 X 증후군으로 진단되고 아캄프로세이트로 치료된 대상체에 관한 것이다. 환자는 대체로 예를 들어, CGI-I(Clinical Global Impressions Improvement) 및 CGI-S(Clinical Global Impressions Severity) 스케일을 포함하는 기능성에 대한 표준 임상 척도를 사용해 평가시 1차 결과에서 현저한 개선을 보였다.
- [0010] 수많은 공보된 특허 및 공개 특허 출원이 아캄프로세이트의 형태 및 제형에 관한 것이다. 예를 들어, 미국 특허 제6,426,087호는 생리적 매질에서 친수성이거나 또는 이온화 가능한 활성 성분의 위장관에서 경막 또는 세포사이 경로에 의한 개선된 흡수를 가능하게 하는 경구로 투여가능한 갈레노스 형태를 개시하는데, 이는 적어도 하나의 그러한 활성 성분, HLB가 8 초과인 흡수 촉진제로서, 폴리솔베이트; 폴리옥시에틸렌 에터; 폴리옥시에틸렌 및 지방산의 에스테르; 지방산; 지방 알코올; 담즙산 및 약제학적으로 허용 가능한 양이온과 그들의 염; 지방산과 C1-C6 알칸올의 에스테르; 지방산과 폴리올의 에스테르로서, 2 내지 6개의 하이드록실 작용기를 포함하는 폴리올; 및 폴리글리콜화 글리세라이드에서 선택된 1종 이상의 지질 물질로 이루어진 흡수 촉진제를 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 조합하여 포함한다. 캡토프릴을 포함하는 약학 형태는 배제한다. 제어 방출형 정제는 (1) 칼슘 아캄프로세이트 50, 겔루시어(Gelucire) 44/14 10, 콤프리트(Compritol) 10, 미정질 셀룰로스 19, 포비돈 10, 및 Mg 스테아레이트 1%를 함유하는 코어, 및 (2) HPMC 64, PEG-4000 15, 및 탈크 21%를 포함하는 필름-코팅을 포함하였다.
- [0011] 미국 특허 제6,512,009호는 (i) 오피오이드 길항제; 및 (ii) NMDA 수용체 복합체 조정인자의 조합물의 치료적 유효량을 포함하는, 알코올 및 약물 의존증의 치료를 위한 약제학적 조성물을 개시한다. 이들 2종 물질을 포함하는, 약학 키트가 또한 제공된다. 오피오이드 길항제는 예를 들어, 날트렉손일 수 있고 NMDA 수용체 복합체 조정인자는 스피미딘 부위 조정인자 예컨대 아캄프로세이트일 수 있다.
- [0012] 미국 특허 제7,994,218호는 아캄프로세이트의 판토산 에스테르 네오펜틸 설포닐 에스테르 프로드러그, 그러한 프로드러그를 포함하는 약제학적 조성물, 및 질환을 치료하기 위해 그러한 프로드러그 및 이들의 조합을 사용하는 방법을 개시한다. 구체적으로, 강화된 경구 생체이용률을 나타내는 아캄프로세이트 프로드러그, 및 신경퇴행성 장애, 정신 장애, 기분 장애, 불안 장애, 신체형 장애, 운동 장애, 물질 남용 장애, 폭식 장애, 피질 확산성 우울증 관련 장애, 이명, 수면 장애, 다발성 경화증, 및 통증을 치료하기 위해 아캄프로세이트 프로드러그를 사

용하는 방법을 개시한다.

- [0013] 미국 특허 제8,268,352호는 방출 제어제의 분량을 효과적으로 감소시키기 위해 이중 지연 기술을 활용하는, 높은 가용성 활성 성분을 포함하는 신규한 변형된 방출 제형을 개시한다. 상기 제형은 중간 방출 형태 또는 변형된 방출 형태로서 다른 활성 성분을 경우에 따라 포함할 수 있다. 상기 발명은 또한 상기 제형을 제조하기 위한 방법에 관한 것이다.
- [0014] 미국 특허 제9,000,046호는 알코올 의존증, 이명, 수면 무호흡증(sleep apnea), 파킨슨병, 파킨슨병의 레보도파-유도 운동이상증(levodopa-induced dyskinesia), 알츠하이머병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 피질 확산성 우울증, 편두통, 조현병, 불안증, 지발성 운동이상증, 경직, 다발성 경화증, 다양한 유형의 통증, 또는 폭식을 포함하는 장애의 급성 및 장기 치료 둘 다를 위해 1일 1회 또는 1일 2회 투약을 가능케 할 수 있는 아캄프로세이트의 지속 방출을 위한 위 체류 제형을 개시한다. 상기 제형을 사용한 치료 방법 및 상기 제형을 제조하는 방법이 또한 기술되어 있다.
- [0015] 공개된 미국 특허 출원 제2011/0182953호는 B형으로 명명된 칼슘 아세틸-호모타우리네이트의 신규한 다형태, 및 상기 B형 및 기지의 결정형의 제조를 위한 방법을 개시한다.
- [0016] 공개된 미국 특허 출원 제2013/0310456호는 대체로 아캄프로세이트 제형, 제형의 사용 방법, 적어도 하나의 다른 약물과 조합하여 제형을 사용하는 방법, 및 상기 제형 및 적어도 하나의 다른 약물, 예컨대 신경이완제(항정신병제) 및/또는 항우울제 약물을 포함하는 조합 생성물 및 조성물에 관한 실시형태를 개시한다.
- [0017] 아캄프로세이트는 세포막을 가로질러 효과적인 수동 투과성에 필요한 필수 물리화학적 특징이 결여된 극성 분자이다. 그 결과, 인간에서 아캄프로세이트의 경구 생체이용률은 오직 약 11%이고, GI관으로부터 이 약물의 불충분한 흡수가 아마도 이의 제한적인 내성의 원인인 듯하다. 비교적 큰 정제가 치료적 효과를 획득하는데 요구되었다는 것이 한 결과이다.
- [0018] Forest Pharma에서 캠프랄(Campral)(등록상표)로 판매하는, 아캄프로세이트 칼슘은 2004년에 FDA에 의해 처음 승인되었다. 캠프랄은 치료 개시시 금주한 알코올 의존증 환자에서 알코올 금주의 유지를 보여준다. 캠프랄은 경구 투여용의 장용성 코팅 정제로서 공급된다. 각각의 캠프랄 정제는 300mg의 아캄프로세이트와 등량의 아캄프로세이트 칼슘 333mg을 함유한다. 캠프랄 정제 내 불활성 성분은 크로스포비돈, 미정질 셀룰로스, 마그네슘 실리카이트, 나트륨 전분 글리콜레이트, 콜로이드 무수 실리카, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 프로필렌 글리콜 및 유드라짓(Eudragit)(등록상표) L 30 D 또는 등가물을 포함한다. 설파이트가 상기 약물 물질의 합성에 사용되었고, 미량의 잔류 설파이트가 약물 생성물에 존재할 수 있다. 캠프랄 333mg은 장용성-코팅된, 백색의 둥근 양면 볼록 정제로서, 한쪽 면 상에 음각된 "333"으로 식별된다. 캠프랄의 추천 용량은 2개 333mg 정제(각 용량은 총 666mg이어야 함)를 1일 3회 섭취한다. 일부 환자에서 더 낮은 용량이 효과적일 수 있다. 투약은 식사와 무관하게 투여될 수 있지만, 식사와의 투약이 임상 실험 동안 적용되었고 날마다 규칙적으로 3끼 식사를 먹는 환자들에게 제안된다. 장용성-코팅 정제로서, 코팅의 임의 파괴는 상부 소화관을 통하여 흡수를 위한 하부 소화관으로 이동하기 전에 정제의 즉시 용해를 가능하게 한다. 알약의 장용성-코팅이 파괴되면(즉, 씹거나 또는 자르면), 역반응이 조장되고 GI 피로(설사, 구역 및 구토)가 증가된다.
- [0019] 캠프랄의 현형 제형은 고형으로 형성된, 333mg의 둥근 정제이고 크기가 10mm이다. 유럽에서 애오타(AOTAL)로도 알려진, 약물은 400mg 및 800mg 정제로 이용가능하다. 정제의 크기는 소아 및 성인 환자 둘 다에게 도전을 야기한다. FDA는 많은 개체들에게 정제 및 캡슐을 삼키는 어려움을 약속하고 다양한 부작용 및 치료 계획과의 환자 불응성을 초래할 수 있는 제네릭 정제 및 캡슐의 크기, 형상 및 다른 물리적 속성에 관한 초안 지침서를 공표하였다([www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatory\\_information/guidances/ucm377938.pdf](http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatory_information/guidances/ucm377938.pdf)). 상기 지침은 미국 내 1600만명 이상이 정제 또는 캡슐을 삼키는 일부 어려움이 있다고 추산한다. 정제의 크기 및 형상은 인두 및 식도를 통한 생성물의 수송에 영향을 줄 수 있고 생성물을 삼키는 환자의 능력에 직접 영향을 줄 수도 있다. 이는 식도에서 생성물의 봉쇄, 및 레이, 협착 또는 천공을 비롯한 통증, 구토, 숨막힘 및 사례와 같은 다른 부작용의 가능성을 초래할 수 있다. FDA가 제출한 연구들은 직경이 8mm가 넘는 정제가 환자 불만 및 어려움 증가와 연관되고 식도 수송 시간을 증가시킴을 시사한다.
- [0020] 기능성 글루타메이트성 길항제로서 이의 활성과 연관되게, 취약 X 증후군(FXS) 및 동반이환 자폐성 장애를 갖는 대상체에서 캠프랄(아캄프로세이트 칼슘)의 임상 실험은 조사자의 CGI-I로 평가시 상당한 증상 개선이 입증되었고, 의사소통 및 사회적 상호작용 기술의 개선이 특히 주목할만 하였다(Erickson et al, J. autism Dev. Disord. 2010). 위장 피로(구역 및 구토)는 아캄프로세이트를 받는 대상체에서 공통적으로 관찰되는



부작용이고, 부정적인 GI 사건이 이 실험에서 치료된 대부분의 취약 X 대상체에서 관찰되었다.

- [0021] Bailey(Bailey D. B., et.al. Medication Utilization for Targeted Symptoms in Children and Adults with Fragile X Syndrom: US Survey. J Dev Behav Pediatr. 2012 33:62-69)가 수행한 공개된 연구는 취약 X 증후군을 갖는 소아 환자의 40% 내지 90%(n= 1,361 FXS 환자)가 전체 고형 알약을 삼키는데 어려움이 있었음을 더욱 입증해 주었다. 알약 삼킴이 대부분의 소아 환자에게 힘든 활동으로 남아있지만, 연령과 훈련으로 개선된다. 그러나, 이러한 도전은 여전히 적어도 20%의 취약 X 증후군 성인, 노령 환자 또는 연하 곤란이 있는 개체군에게는 남아있다. 이러한 데이터는 Erickson 의사의 임상 경험과 일관성이 있으며 캠프랄을 사용한 공개 파일럿 실험을 위해 환자를 동원하는데 장애가 되었다.
- [0022] 약물의 정제 또는 캡슐 제형을 삼킬 수 없거나 또는 삼킬 수 없을 것 같은 환자를 치료하기 위해 위장 문제를 유도시키지 않는 아캄프로세이트의 신규한 경구 제형에 대한 오랫동안 느끼고 있는 충족하지 못한 필요성이 여전히 존재한다.
- [0023] [도면의 간단한 설명]
- [0024] 도 1은 아캄프로세이트 칼슘 장용성-코팅된 스프링클(#25/30)의 용해 프로파일을 도시한다.
- [0025] 도 2는 5% 에틸 셀룰로스 + 40% 장용성 코팅을 갖는 스프링클에 대한 개방 페트리 플레이트 실험의 용해 프로파일을 도시한다.
- [0026] 도 3은 10% 에틸 셀룰로스 + 40% 장용성 코팅을 갖는 스프링클에 대한 개방 페트리 플레이트 실험의 용해 프로파일을 도시한다.
- [0027] 도 4는 10% 에틸 셀룰로스 + 30% 장용성 코팅을 갖는 스프링클에 대한 개방 페트리 플레이트의 용해 프로파일을 도시한다.
- [0028] 도 5는 아캄프로세이트 칼슘 스프링클(5% 에틸 셀룰로스 + 40% 유드라짓 코팅)의 용해 프로파일을 도시한다.
- [0029] 도 6은 아캄프로세이트 칼슘 스프링클(5% 에틸 셀룰로스 + 50% 유드라짓 코팅)의 용해 프로파일을 도시한다.
- [0030] 도 7은 처음 12시간 기간 동안 1일 PK를 도시한다.
- [0031] 도 8은 666mg BID 실험 동안 1일 PK를 도시한다.
- [0032] 도 9는 캠프랄 대 SF14000999(우)와 비교한 캠프랄 대 SF15000679 대 SF15000775(좌)의 1일 PK - 1332mg(666mg BID)을 도시한다.
- [0033] 도 10은 캠프랄 대 SF15000679 대 SF15000775의 1일 대 4일의 PK - 1332mg(666mg BID)을 도시한다.

## 발명의 내용

- [0034] 제1 양상에서, 본 발명은 다수의 스프링클을 포함하는 경구로 투여할 수 있는 약제학적 제형을 제공하고,
- [0035] 상기 스프링클은 코어, 지속 방출성 코팅, 및 장용성 코팅을 포함하며,
- [0036] 상기 코어는 활성 성분 및 희석제를 포함한다.
- [0037] 제1 실시형태에서, 활성 성분은 아세틸아미노프로판 설포네이트, 아세틸아미노프로판 설포네이트 염, 탈트라이마이드, 및 타우로무스틴으로 이루어진 군에서 선택된 호모타우린 유사체이다.
- [0038] 바람직한 실시형태에서, 활성 성분은 3-아세타마이드프로판-1-설포산 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0039] 바람직한 실시형태에서, 활성 성분은 아캄프로세이트 칼슘이다.
- [0040] 제2 실시형태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스(Microcrystalline Cellulose: MCC) 또는 셀룰로스 겔을 포함한다.
- [0041] 바람직한 실시형태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스(MCC)로 본질적으로 이루어진다.
- [0042] 바람직한 실시형태에서, 희석제는 아비셀(Avicel) PH101을 포함한다.
- [0043] 바람직한 실시형태에서, 희석제는 아비셀 PH101로 본질적으로 이루어진다.
- [0044] 제3 실시형태에서, 지속 방출성 코팅은 열가소성 셀룰로스 에터를 포함한다.



- [0045] 바람직한 실시형태에서, 지속 방출성 코팅은 에틸 셀룰로스를 포함한다.
- [0046] 바람직한 실시형태에서, 지속 방출성 코팅은 에틸 셀룰로스 20 표준물을 포함한다.
- [0047] 바람직한 실시형태에서, 지속 방출성 코팅은 트라이에틸사이트레이트를 더 포함한다.
- [0048] 바람직한 실시형태에서, 에틸 셀룰로스 20 표준물:트라이에틸사이트레이트의 비율은 약 5 대 약 30 w/w%이다.
- [0049] 바람직한 실시형태에서, 에틸 셀룰로스 20 표준물:트라이에틸사이트레이트의 비율은 약 25 w/w%이다.
- [0050] 제4 실시형태에서, 장용성 코팅은 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트를 기반으로 하는 음이온성 공중합체를 포함한다.
- [0051] 바람직한 실시형태에서, 장용성 코팅은 유드라짓을 포함한다.
- [0052] 바람직한 실시형태에서, 장용성 코팅은 유드라짓 S를 포함한다.
- [0053] 바람직한 실시형태에서, 장용성 코팅은 유드라짓 L을 포함한다.
- [0054] 바람직한 실시형태에서, 장용성 코팅은 유드라짓 L100 55를 포함한다.
- [0055] 바람직한 실시형태에서, 장용성 코팅은 트라이에틸사이트레이트를 더 포함한다.
- [0056] 바람직한 실시형태에서, 장용성 코팅은 탈크를 더 포함한다.
- [0057] 바람직한 실시형태에서, 장용성 코팅은 트라이에틸사이트레이트 및 탈크를 더 포함한다.
- [0058] 바람직한 실시형태에서, 유드라짓 L100 55: 트라이에틸사이트레이트: 탈크의 비율은 약 100 대 약 25 대 약 50 w/w%이다.
- [0059] 바람직한 실시형태에서, 유드라짓 L100 55: 트라이에틸사이트레이트: 탈크의 비율은 약 100 대 약 25 대 약 50 w/w%이다.
- [0060] 제5 양상에서, 다수의 펠렛은 스프링클로 표지된 약품에 대한 최대 비드 크기로 결정 시, 약 0.5mm 내지 약 3.1 mm 크기의 범위이다([http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatory\\_information/guidances/ucm240243.pdf](http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatory_information/guidances/ucm240243.pdf)의 현행 US-FDA 지침에 따름)
- [0061] 제6 실시형태에서, 다수의 펠렛은 ASTM 메쉬를 사용해 측정 시, 약 0.6mm 내지 약 1.5mm 크기 범위이다.
- [0062] 제7 실시형태에서, 활성 성분은 펠렛에 균질하게 분산된다.
- [0063] 제8 실시형태에서, 코어의 표면은 질감이 실질적으로 매끈하다.
- [0064] 제9 실시형태에서, 코어의 표면은 실질적으로 비다공성이다.
- [0065] 제10 실시형태에서, 제형은 아캄프로세이트 칼슘의 약 90% 미만이 pH 6.8에서 30분 간 방출되는 방출 프로파일을 특징으로 하는, 아캄프로세이트 칼슘의 지속 방출형 제형이다.
- [0066] 바람직한 실시형태에서, 아캄프로세이트 칼슘의 50% 미만이 pH 1.2에서 120분간 방출된다.
- [0067] 제11 양상에서, 제형은 아캄프로세이트 칼슘의 약 10% 초과가 pH 1.2에서 30분간 방출되는 방출 프로파일을 특징으로 하는 아캄프로세이트 칼슘의 변형된 방출형 제형이다.
- [0068] 바람직한 실시형태에서, 아캄프로세이트 칼슘의 약 10% 초과가 pH 1.2에서 120분간 방출된다.
- [0069] 제12 양상에서, 활성 성분은 코어의 약 5 내지 약 75 w/w%(활성 성분: 희석제)를 차지한다.
- [0070] 바람직하게는, 활성 성분은 코어의 약 5 내지 약 65 w/w%(활성 성분: 희석제)를 차지한다.
- [0071] 바람직한 실시형태에서, 활성 성분은 코어의 약 5 내지 약 60 w/w%(활성 성분: 희석제)를 차지한다.
- [0072] 바람직한 실시형태에서, 활성 성분은 코어의 약 45 내지 약 65 w/w%(활성 성분: 희석제)를 차지한다.
- [0073] 바람직한 실시형태에서, 활성 성분은 코어의 약 50 내지 약 60 w/w%(활성 성분: 희석제)를 차지한다.
- [0074] 바람직한 실시형태에서, 활성 성분은 코어의 약 10 내지 약 40 w/w%(활성 성분: 희석제)를 차지한다.
- [0075] 바람직한 실시형태에서, 활성 성분은 코어의 약 20 내지 약 35 w/w%(활성 성분: 희석제)를 차지한다.

- [0076] 바람직한 실시형태에서, 활성 성분은 코어의 약 50 w/w%(활성 성분: 희석제를 차지한다.
- [0077] 바람직한 실시형태에서, 활성 성분은 코어의 약 60 w/w%(활성 성분: 희석제)를 차지한다.
- [0078] 제13 실시형태에서, 다수의 펠렛이 캡슐에 함유된다.
- [0079] 바람직한 실시형태에서, 캡슐은 활성 성분의 단위 용량을 함유한다.
- [0080] 제14 실시형태에서, 다수의 펠렛은 사세(sachet)에 함유된다.
- [0081] 바람직한 실시형태에서, 사세는 활성 성분의 단위 용량을 함유한다.
- [0082] 바람직한 실시형태에서, 활성 성분은 아캄프로세이트 칼슘이고 단위 용량은 약 100mg 내지 약 2500mg이다.
- [0083] 바람직한 실시형태에서, 단위 용량은 약 333mg이다.
- [0084] 제15 실시형태에서, 지속 방출성 코팅은 약 1 내지 약 30 w/w%(지속 방출성 코팅: 코어)이다.
- [0085] 바람직한 실시형태에서, 지속 방출성 코팅은 약 1 내지 약 10 w/w%(지속 방출성 코팅: 코어)이다.
- [0086] 바람직한 실시형태에서, 지속 방출성 코팅은 약 3 내지 약 7 w/w%(지속 방출성 코팅: 코어)이다.
- [0087] 바람직한 실시형태에서, 지속 방출성 코팅은 약 5 w/w%(지속 방출성 코팅: 코어)이다.
- [0088] 제16 실시형태에서, 장용성 코팅은 약 25 내지 약 60 w/w%(장용성 코팅: 코어)이다.
- [0089] 바람직한 실시형태에서, 장용성 코팅은 약 35 내지 약 55 w/w%(장용성 코팅: 코어)이다.
- [0090] 바람직한 실시형태에서, 장용성 코팅은 약 40 내지 약 50 w/w%(장용성 코팅: 코어)이다.
- [0091] 바람직한 실시형태에서, 장용성 코팅은 약 50 w/w%(장용성 코팅: 코어)이다.
- [0092] 바람직한 실시형태에서, 장용성 코팅은 약 40 w/w%(장용성 코팅: 코어)이다.
- [0093] 제17 실시형태에서, 장용성 코팅은 약 25 내지 약 60 w/w%(장용성 코팅: 코어 + 지속 방출성 코팅)이다.
- [0094] 바람직한 실시형태에서, 장용성 코팅은 약 35 내지 약 55 w/w%(장용성 코팅: 코어 + 지속 방출성 코팅)이다.
- [0095] 바람직한 실시형태에서, 장용성 코팅은 약 40 내지 약 50 w/w%(장용성 코팅: 코어 + 지속 방출성 코팅)이다.
- [0096] 바람직한 실시형태에서, 장용성 코팅은 약 50 w/w%(장용성 코팅: 코어 + 지속 방출성 코팅)이다.
- [0097] 바람직한 실시형태에서, 장용성 코팅은 약 40 w/w%(장용성 코팅: 코어 + 지속 방출성 코팅)이다.
- [0098] 제18 실시형태에서, 약제학적 제형은 윤활제, 착색제, 유동화제, 활택제, 충전제, 향료, 풍미제, 풍미 강화제, 또는 발포제로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 첨가제를 더 포함한다.
- [0099] 제19 실시형태에서, 약제학적 제형은 mGluR 길항제를 더 포함한다.
- [0100] 제20 실시형태에서, 약제학적 제형은 항정신병제를 더 포함한다.
- [0101] 제21 실시형태에서, 약제학적 제형은 항정신병(신경이완) 약제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI), 항우울제, 또는 항불안증제를 포함하여, 더 포함할 수 있다.
- [0102] 제22 실시형태에서, 약제학적 제형은 GABA<sub>A</sub> 작용제 바말루졸, D-사이클로세린, GABA, 가바마이드, GABOB, 가복사돌, 이보텐산, 아이소인페코트산 무시물, 페니부트, 피카미론, 프로가바이드, SL75102, 티오무시물, 또는 GABA<sub>A</sub>의 활성을 증가시키는 양성 알로스테릭 조정인자, 예컨대 알코올, 알프라졸람, 바비투레이트, 벤조다이아제핀 및 비벤조다이아제핀을 더 포함한다.
- [0103] 제23 실시형태에서, 약제학적 제형은 GABA<sub>B</sub> 수용체 작용제, 무스카린성 수용체 길항제, 자극제, 니코틴성 수용체 작용제, 엔도칸나바이노이드 수용체 길항제, AMP A 작용제, 항우울제, α2-아드레날린성 작용제, 또는 항경련제를 더 포함한다.
- [0104] 제2 양상에서, 본 발명은 의학적 병태의 치료를 필요로 하는 환자에게 경구적으로 투여할 수 있는, 본 발명의 약제학적 제형의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 의학 병태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0105] 제1 실시형태에서, 의학적 병태는 나이-관련 인지 손상, 경도 인지 손상(MCI), 치매, 알츠하이머병(AD), 전구

AD, 외상후 스트레스 장애(PTSD), 조현병, 양극성 장애, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 암요법 관련 인지 손상, 약물 유도 또는 독소 유도 인지 손상, 정신 지체, 파킨슨병(PD), 자폐증, 강박 행동, 또는 물질 중독이다.

[0106] 제2 실시형태에서, 의학적 병태는 알코올 의존증, 이명, 수면 무호흡증, 파킨슨병, 파킨슨병의 레보도파-유도 운동이상증, 알츠하이머병, 헌팅톤병, 근위축성 측삭 경화증, 피질 확산성 우울증, 편두통, 조현병, 불안증, 지발성 운동이상증, 경직, 다발성 경화증, 다양한 유형의 통증, 또는 폭식이다.

[0107] 제3 실시형태에서, 의학적 병태는 정신 장애 진단 및 통계 편람 IV(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV)을 더 참조시 자폐 스펙트럼 장애, 달리 분류되지 않는 범발달 장애(Pervasive Development Disorder-Not Otherwise Specified), 특발성 자폐증, 취약 X 증후군, 아스퍼거 증후군, 레트 증후군(Rhett's Syndrome), 또는 소아기 붕괴성 장애(Childhood Disintegrative Disorder)이다.

[0108] 바람직한 실시형태에서, 의학적 병태는 취약 X 증후군이다.

[0109] 제4 실시형태에서, 의학적 병태는 글루타메이트-GABA 불균형을 특징으로 하는 신경전달 또는 인지 장애; 파괴되거나 또는 이상조절된 ERK 신호전달 경로를 특징으로 하는 장애; 또는 두뇌 발달, 학습, 기억 또는 인지의 이상을 유발시키는 ras병증(rasopathy)이다.

[0110] 제5 실시형태에서, 투여 단계는 섭취 전에 약 5.5 미만의 pH를 갖는 음식에 약제학적 제형을 살포하는 단계를 포함한다.

[0111] 바람직한 실시형태에서, 식품은 사과 소스 또는 요거트이다.

[0112] 제6 실시형태에서, 활성 성분의 단일 단위 용량은 1일 당 1 내지 4회 투여된다.

[0113] 바람직한 실시형태에서, 단일 단위 용량은 1일 당 2 내지 3회 투여된다.

[0114] 상기 및 본 출원의 그외 다른 곳에 기술된 양상들/실시형태들의 모든 허용될 수 있는 조합이 본 발명의 추가 양상들/실시형태들로서 고려된다는 것을 고려하고, 이해하게 될 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0115] 본원에서 사용 시,

[0116] "생체이용률"은 대상체에게 약물의 투여 후 대상체의 전신 순환에 도달하고, 예를 들어 약물에 대한 혈장 또는 혈액 농도 대 시간 프로파일을 평가하여 결정될 수 있는, 약물의 속도 및 양을 의미한다.

[0117] "장용성 코팅"은 위의 낮은 pH로부터 약물을 보호하여 위의 자극 및 용해를 피하기 위해 경구 약제에 또는 그 위해 적용되는 중합체 장벽을 의미한다.

[0118] "약학적으로 허용되는"은 연방 정부 또는 주정부의 규제 기관이 승인하였거나 또는 승인할 수 있거나 또는 미국 약전 또는 동물, 보다 구체적으로 인간에 사용을 위한 다른 일반적으로 인정된 약전에 열거된 것을 의미한다.

[0119] "약제학적으로 허용 가능한 염"은 부모 화합물의 바람직한 약리학적 활성을 보유하는, 화합물의 염을 의미한다. 활성 성분이 아캅로세이트인 경우, 바람직한 염은 칼슘 염이다.

[0120] "약제학적 조성물"은 적어도 하나의 활성 성분 및 대상체에게 적어도 하나의 활성 성분과 투여되는 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 비히클을 의미한다.

[0121] "염"은 양이온과 음이온의 집합으로 이루어진 화학적 화합물을 의미한다. 본원의 화합물의 염은 염의 화학량론적 형태 및 비화학량론적 형태를 포함한다. 일정 실시형태에서, 이의 약으로서의 잠재적인 용도 때문에, 활성 성분의 염은 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0122] "스프링클 제형"은 형상이 구형일 수 있고 FDA에 의해 크기는 .82mm 내지 3.04mm(+ 또는 - 10% 편차)로 현재 정의되며 썩거나 또는 썩지 않고 식품과 경구로 투여될 수 있는 장용성-코팅 비드 또는 펠렛을 의미한다. 스프링클은 몇몇 형상 예컨대 그 형상이 원통형, 둥근 말단의 원통형, 아령형, 타원형 또는 구형으로 제작될 수 있다. 문헌 [ "Guidance for Industry Size of Beads in Drug Products Labeled for Sprinkle," U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research(CDER) May 2012 CMC Rev. 1]을 참조한다.

[0123] "샤세"는 예를 들어, 모든 4개 면 상에 함께 2개 층을 결합시켜 제조된 소형의 탄성 패키지이다. 약학

분야에서, 이 용어는 종종, 액체, 분말, 크림, 페이스트 또는 과립으로 존재할 수 있는 제형의 용량을 함유하는 1회용의 밀봉된, 탄성 알루미늄 파우치를 의미한다.

- [0124] "대상체"는 포유동물, 예를 들어 인간을 의미한다.
- [0125] "지속 방출"은 동일한 투여 경로에 의해 동일 화합물의 즉시 방출 제형의 투여로 획득되는 것과 비교하여 장기간 동안 대상체의 전신 순환에서, 화합물, 또는 이의 활성 대사산물의 치료적 또는 예방적 농도를 획득하기에 효과적인 속도로 약제학적 조성물의 제형으로부터 화합물의 방출을 의미한다. 일부 실시형태에서, 화합물의 방출은 적어도 약 4시간, 적어도 약 8시간, 적어도 약 12시간, 적어도 약 16시간, 적어도 약 20시간, 및 일부 실시형태에서, 적어도 약 24시간의 시간 기간 동안 일어난다.
- [0126] 임의 질환의 "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 질환 또는 질병의 적어도 하나의 임상적 증상의 중지 또는 완화, 질환 또는 적어도 질환의 적어도 하나의 임상적 증상의 획득 위험성의 감소, 질환 또는 질환의 임상적 증상의 적어도 하나의 발병 감소 또는 질환 또는 질환의 임상적 증상의 적어도 하나의 발병 위험성의 감소를 의미한다. "치료하는" 또는 "치료"는 또한 물리적으로(예를 들어, 인식이 가능한 증상의 안정화), 생리학적으로(예를 들어, 물리적 매개변수의 안정화) 또는 둘 다의 억제, 및 대상체에게 인식할 수 있거나 또는 인식할 수 없는 적어도 하나의 물리적 매개변수의 억제를 의미한다. 일정 실시형태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 대상체가 질환의 증상을 아직 경험하지 않았거나 또는 보여주지 않았을 지라도 질환 또는 질병에 노출될 수 있거나 또는 질환 또는 질병의 성향이 있을 수 있는 대상체에서 질환 또는 이의 적어도 하나의 증상의 개시를 지연시키는 것을 의미한다.
- [0127] "치료적 유효량"은 질환, 또는 질환의 적어도 하나의 임상적 증상을 치료하기 위해 대상체에게 투여시, 그러한 질환 또는 이의 증상의 치료에 영향을 미치기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. "치료적 유효량"은 예를 들어, 화합물, 질환 및/또는 질환의 증상, 질환 및/또는 질환 또는 질병의 증상의 중증도, 치료하려는 대상체의 연령, 체중 및/또는 건강, 및 처방 의사의 판단에 따라 가변적일 수 있다. 임의의 소정 사례에서 적절한 양은 당업자가 확정할 수 있거나 또는 통상의 실험으로 결정할 수 있다.
- [0128] "치료적 유효량"은 대상체에서 질환 또는 질병의 효과적인 치료를 제공하는 용량을 의미한다. 치료적 유효량은 화합물에 따라서, 그리고 대상체에 따라서 가변적일 수 있고 대상체의 상태 및 전달 경로 등과 같은 인자들에 의존적일 수 있다. 치료적 유효량은 당업자에게 공지된 통상의 약학적 절차에 따라 결정될 수 있다.
- [0129] 화합물, 조성물, 및 방법의 일정 실시형태를 이제 보다 상세하게 참조한다. 개시된 실시형태들은 청구항을 한정하려는 의도가 아니다. 반대로, 청구항은 모든 대안, 변형, 및 균등물을 포괄하고자 한다.
- [0130] 제형에 관한 일반 기술
- [0131] 본 발명의 펠렛 코어는 1종 이상의 활성 성분을 포함한다. 생성물은 예를 들어, 아캄프로세이트 및 적어도 하나의 제2 약제를 포함하거나, 또는 그로 본질적으로 이루어진 단일 단위 제형을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 활성 성분은 아세틸아미노프로판 설포네이트, 아세틸아미노프로판 설포네이트 염, 탈트라이마이드, 및 타우로무스틴으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 호모타우린 유사체를 포함한다. 바람직한 활성 성분은 아캄프로세이트이다.
- [0132] 아캄프로세이트 및 이의 유도체는 자폐 스펙트럼 장애, 취약 X 증후군, 다운 증후군 및 다른 정신 지체 형태를 치료하기 위해 단일 작용제로서 또는 mGluR 길항제와의 병용 요법으로 사용될 수 있다. 적합한 mGluR 길항제는 예를 들어, 2-메틸-6-(페닐에티닐)-피리딘(MPEP), (E)-6-메틸-2-스티릴피리딘(SIB 1893), 6-메틸-2-(페닐아조)-3-피리디놀 및 α-메틸-4-카복시페닐글리신(MCPG)을 포함한, I군 mGluR 길항제이다.
- [0133] 단일 작용제로서 또는 펠렛 코어에 조합하여 사용할 수 있는 다른 I군 mGluR 길항제는 미국 특허 제6,890,931호 및 제6,916,821호에 기술되어 있다. 다른 적합한 mGluR 길항제는 WO 01166113, WO 01132632, WO 01/14390, WO 01108705, WO 01/05963, WO 01/02367, WO 01/02342, WO 01102340, WO 00/20001, WO 5 00173283, WO 00/69816, WO 00/63166, WO 00/26199, WO 00/26198, EP-A-0807621, WO 99/54280, WO 99/44639, WO 99/26927, WO 99108678, WO 99102497, WO 98/45270, WO 98/34907, WO 97/48399, WO 97/48400, WO 97/48409, WO 98/53812, WO 96115100, WO 95/25110, WO 98/06724, WO 96/15099 WO 97/05109, WO 97/05137, 및 미국 특허 제6,218,385호, 제5,672,592호, 제5,795,877호, 제5,863,536호, 제5,880,112호 및 제5,902,817호에 기술된 mGluR5 길항제이다.
- [0134] 아캄프로세이트와 병용 요법으로 또는 펠렛 코어에 단일하게 사용될 수 있는 다른 화합물은 취약 X 증후군, 다



운 증후군 및 다른 정신 지체의 형태, 또는 자폐증을 치료하기 위한 항정신병제이다. 병용 치료에서 사용하기 위한 비정형 항정신병제 화합물을 포함하여, 항정신병제는 예를 들어, 아바페리돈, 아세토펜나진 말레에이트, 알렌테몰 하이드로브로마이드, 알펄틴, 아미설프라이드, 아리피프라졸, 아자페론, 바텔라핀 말레에이트, 벤페리돌, 벤즈인도핀린 하이드로클로라이드, 브로폭신, 브롬페리돌, 부타크라몰 하이드로클로라이드, 부타페라진, 칼페나진 말레에이트, 칼보트롤린 하이드로클로라이드, 클로르프로마진, 클로르프로티센, 신페렌, 신트라이아마이드, 클로마크란 포스페이트, 클로펜티솔, 클로피모자이드, 클로피파잔 메실레이트, 클로로페론 하이드로클로라이드, 클로티아핀, 클로틱사마이드 말레에이트, 클로자핀, 사이클로페나진 하이드로클로라이드, 드로페리돌, 에타졸레이트 하이드로클로라이드, 페니미드, 플루신돌, 플루메자핀, 플루페나진 데카노에이트, 플루페나진 에난테이트, 플루페나진 하이드로클로라이드, 플루스피페론, 플루스피릴렌, 플루트롤린, 게보트롤린 하이드로클로라이드, 할로페미드, 할로페리돌, 일로페리돈, 이미돌라인 하이드로클로라이드, 렌페론, 록사핀, 리툼, 마자펠틴 숙시네이트, 메소리다진, 메티아핀, 밀렌페론, 밀리펄린, 몰린돈 하이드로클로라이드, 나랄놀 하이드로클로라이드, 네플루모자이드 하이드로클로라이드, 네모나프라이드, 오키페리돈, 올란자핀, 옥시페로마이드, 펜플루리돌, 펜티아핀 말레에이트, 페로스피론, 펠페나진, 피모자이드, 피녹세핀 하이드로클로라이드, 피팜페론, 피퍼라세타진, 피포티아진 팔미테이트, 피퀸돈 하이드로클로라이드, 프로클로르페라진 에디실레이트, 프로클로르페라진 말레에이트, 프로마진 하이드로클로라이드, 퀘티아핀, 레목시프라이드, 레목시프라이드 하이드로클로라이드, 리스페리돈, 림카졸 하이드로클로라이드, 릴루졸, 세페리돌 하이드로클로라이드, 설틴돌, 세토펜, 스피페론, 설피라이드, 티오리다진, 티오틱센, 토라진, 티오펜리돈 하이드로클로라이드, 티오스피론 하이드로클로라이드, 트라이플루오페라진 하이드로클로라이드, 트라이플루페리돌, 트라이플루프로마진, 지프라시돈 하이드로클로라이드, 조테핀, 주클로펜티솔을 비롯하여, 이의 유사체, 유도체 및 조합물을 포함한다.

[0135] 항정신병(신경이완) 약제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI), 항우울제, 항불안제 등을 포함하는 다른 화합물들이 아캄프로세이트와 병용 요법으로 또는 펠렛 코어에 단일하게 사용될 수 있다. 항정신병 약제는 예를 들어, 제1 세대 또는 제2 세대 항정신병제일 수 있다. 제1 또는 제2 세대 항정신병제는 예를 들어, 티오리다진, 클로르프로마진, 티오틱센, 트라이플루오페라진, 플루페나진, 할로페리돌, 펠페나진, 록사핀, 몰린돈, 메토클로프라마이드, 아리피프라졸, 아세나핀, 일로페리돈, 루라시돈, 올란자핀, 팔리페리돈, 퀘티아핀, 리스페리돈, 지프라시돈 등 중 1종 이상일 수 있다. SSRI 또는 SNRI는, 예를 들어, 시탈로프람, 데스펜라팍신, 독세핀, 돌록세틴, 에시탈로프람, 플루옥세틴, 플루복사민, 밀나시프란, 파록세틴, 설트랄린, 벤라팍신 등 중 1종 이상일 수 있다.

[0136] 다른 실시형태에서, 아캄프로세이트 칼슘의 화합물은 단일하게 또는 GABA<sub>A</sub> 작용제 바말루졸, D-사이클로세린, GABA, 가바마이드, GABOB, 가복사돌, 이보텐산, 아이소인페코트산 무시물, 페니부트, 피카미론, 프로가바이드, SL75102, 티오무시물, 및 GABA<sub>A</sub>의 활성을 증가시키는 양성 알로스테릭 조정인자 예컨대 알코올, 알프라졸람, 바비투레이트, 벤조다이아제핀 및 비벤조다이아제핀으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 화합물과 병용 요법에서 사용될 수 있다.

[0137] 다른 실시형태에서, 아캄프로세이트 칼슘의 화합물은 취약 X 증후군, 다운 증후군 및 다른 정신 지체의 형태, 또는 자폐증을 치료하기 위해 단일하게 또는 GABA<sub>B</sub> 수용체 작용제, 무스카린성 수용체 길항제, 자극제, 니코틴성 수용체 작용제, 엔도카나비노이드 수용체 길항제, AMP A 작용제, 항우울제, α2-아드레날린성 작용제, 또는 항경련제로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 화합물과 병용 요법으로 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, GABA<sub>B</sub> 수용체 작용제는 예를 들어, 미국 특허 제7,109,239호 및 제7,300,956호에 개시된 바와 같이, 바클로펜, R-바클로펜, 또는 이의 프로드러그이다. 다른 실시형태에서, 무스카린성 수용체 길항제는 아트로핀, 벤트트로핀, 바이페리덴, 다이사이클로민, 이프라트로프륨, 프로사이클리딘, 스코폴라민, 티오토로프, 텔렌제핀 또는 트라이헥시페니딜이다. 다른 실시형태에서, 자극제는 아만타딘, 부프로피온, 아토목세틴, 텍스트로암페타민, 모다피닐, 카페인, 메틸페니데이트, 니코틴, 슈도에페드린, 및 암페타민을 비롯하여, 이의 대사산물, 이성질체 또는 프로드러그이다.

[0138] 활성 화합물은 코어에 바람직하게 균질하게 분산되고 주변의 장용성 코팅이 용해된 후 서서히 방출된다. 본 발명의 펠렛 코어는 임의의 허용되는 희석제, 예컨대 아카시아, 젤라틴, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 포비돈, 수크로스, 전분, 또는 이들의 임의의 혼합물을 포함할 수 있다. 메틸셀룰로스는 바람직한 희석제이다.

[0139] 본 발명의 펠렛은 방출 변형제, 예컨대 에틸 셀룰로스, 카르나우바 왁스, 셀락, 또는 임의의 이들의 혼합물을

포함하는 코팅을 포함한다. 에틸 셀룰로스가 바람직하다.

- [0140] 본 발명의 펠렛의 장용성 코팅은 제형이 위를 떠난 후에만 용해되어야 한다. 이러한 코팅은 종래에 개시되었다 (예를 들어, EP 0 453 001 A1). 본 발명에 따른 바람직한 장용성 코팅은 메타크릴산 공중합체 또는 메틸하이드록시프로필셀룰로스 프탈레이트를 포함한다. 상품명 유드라짓(Eudragit) L 또는 S 하에 획득할 수 있고 작용기로서 자유 카복실 기를 갖는, 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트)가 바람직하다. 이들 중합체는 위액에서 불용성이지만, 작용성 카복실 기의 수에 따라 pH 5.5-7 이상의 소화액에서 용해된다. 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:1(유드라짓 L 100; 메타크릴산 공중합체, USP/NF A형) 및 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:2(유드라짓 S; 메타크릴산 공중합체, USP/NF B형)가 특히 바람직하다. 유드라짓 L 100이 가장 바람직하다. 언급된 코팅제, 구체적으로 유드라짓 L 및 유드라짓 S의 혼합물이 또한 사용될 수 있다.
- [0141] 본 발명의 펠렛 제형은 경우에 따라 1종 이상의 통상적인 첨가제 예컨대 윤활제, 착색제, 유동화제, 활택제, 충전제, 향료, 풍미제, 풍미 강화제, 예컨대 감미제(인공 및 천연 둘 다), 및 다른 통상의 약학 첨가제, 예를 들어 발포제를 함유할 수 있다.
- [0142] 예를 들어, 윤활제 예컨대 아디프산, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 수소화 식물성 오일, 나트륨 클로라이드, 스테로텍스, 폴리옥시에틸렌, 글리세릴 모노스테아레이트, 탈크, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 마그네슘 라우릴 설페이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 경질 광유 등이 적용될 수 있고, 나트륨 스테아릴 푸마레이트가 바람직하다. "캠프리트올(Campritrol)" 생성물로 판매되는, 왁시 지방산 에스테르, 예컨대 글리세릴 베헤네이트가 사용될 수 있다. 다른 유용한 시판 윤활제는 "스테아르-오-웻(Stear-O-Wet)" 및 "미바텍스(Myvatex) TL"을 포함한다. 혼합물이 사용될 수 있다.
- [0143] 활택제 예컨대 전분, 탈크, 락토스, 스테아레이트, 2염기 칼슘 포스페이트, 마그네슘 카보네이트, 마그네슘 옥사이드, 칼슘 실리케이트, 카보실(Cabosil), 실로이드(Syloid), 및 규소 다이옥사이드 에어로겔이 적용될 수 있다.
- [0144] 충전제가 예를 들어, 사세의 부피를 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 상용되는 충전제의 일부는 2염기성 및 3염기성의 칼슘 설페이트; 전분; 칼슘 카보네이트; 미정질 셀룰로스; 변성 전분, 락토스, 수크로스; 만니톨; 및 솔비톨이다.
- [0145] 풍미제는 천연 및 합성 풍미액에서 선택될 수 있다. 그러한 작용제의 예시적인 목록은 휘발유, 합성 풍미유, 풍미성 방향족 화합물, 오일, 액체, 올레오레신 및 식물, 잎, 꽃, 과일, 줄기 및 이들의 조합에서 유도된 추출물을 포함한다. 이들의 비제한적인 대표 목록은 레몬, 오렌지, 포도, 라임 및 자몽과 같은 시트르산 오일, 사과, 배, 복숭아, 포도, 딸기, 라즈베리, 체리, 자두, 파인애플, 살구 또는 다른 과일 풍미제를 포함한, 과일 에센스를 포함한다. 다른 유용한 풍미제는 알데하이드 및 에스테르, 예컨대 벤즈알데하이드(체리, 아몬드); 시트랄, 즉, 알파-시트랄(레몬, 라임); 네랄, 즉, 베타-시트랄(레몬, 라임); 데카날(오렌지, 레몬); 알데하이드 C-8(감귤류 과일); 알데하이드 C-9(감귤류 과일); 알데하이드 C-12(감귤류 과일); 톨릴 알데하이드(체리, 아몬드); 2,6-다이메틸옥타날(녹색 과일); 2-도데케날(감귤류, 귤); 이의 혼합물 등을 포함한다.
- [0146] 감미제는 다음의 비제한적인 목록에서 선택될 수 있다: 포도당(옥수수 시럽), 텍스트로스, 전화당, 프룩토스, 및 이의 혼합물(담체로 사용되지 않을 경우); 사카린 및 이의 다양한 염, 예컨대 나트륨 염; 다이캅타이드 감미제 예컨대 아스파탐; 다이하이드로-칼콘 화합물, 글리시리진; 스테비아 레바우디아나(*Stevia Rebaudiana*)(스테비오사이드); 클로로 유도체 또는 수크로스 예컨대 수크랄로스; 및 당알코올 예컨대 솔비톨, 만니톨, 자일리톨 등. 수첨 전분 가수분해물 및 합성 감미제 예컨대 3,6-다이하이드로-6-메틸-1-1-1,2,3-옥사티아진-4-온-2,2-다이옥사이드, 특히 이의 칼륨 염(아세설파-K), 및 나트륨 및 칼슘 염이 또한 고려된다.
- [0147] 일부 실시형태는 활성 성분의 불쾌한 맛을 차폐하는데 도움을 주는 발포제, 예컨대 비타민, 약 및/또는 미네랄 등을 포함한다. 입안에서 발포성 작용으로 획득되는 긍정적인 관능적 감각을 비롯하여, 봉해의 감촉, 속도 및 감각은 바람직하지 않은 풍미 특징을 차폐시키는데 도움을 준다.
- [0148] 색상 첨가제가 사용될 수 있다. 그러한 색상 첨가제는 식품, 약물 및 화장품 색상(FD&C), 약물 및 화장품 색상(D&C) 또는 외용 약물 및 화장품 색상(Ext. D&C)을 포함한다. 이들 색상은 염료, 레이크 및 일정 천연 및 유도 착색제이다. 유용한 레이크는 알루미늄 하이드록사이드 또는 다른 적합한 담체 상에 흡수되는 염료를 포함한다.
- [0149] 본원에서 제공되는 약제학적 조성물은 경구 투여시 활성 성분의 지속 방출을 제공하도록 적합화된 제형으로 이용될 수 있다. 지속 방출 경구 제형은 장기간 동안 약물을 방출시키는데 사용될 수 있고 약물 또는 약물 형태가 하부 위장관으로 전달되는 것이 바람직할 때 유용하다. 지속 방출 경구 제형은 장기간 동안 생물학적 유체 예컨대

대 혈장, 혈액, 뇌척수액, 또는 조직 또는 장기에서 약물의 치료적 농도를 유지시키는 임의의 경구 제형을 포함한다. 지속 방출 경구 제형은 확산-제어 시스템 예컨대 리저버 장치 및 매트릭스 장치, 용해-제어 시스템, 삼투압 시스템, 및 침식-제어 시스템을 포함한다. 지속 방출 경구 제형 및 이의 제조 방법은 당분야에서 잘 알려져 있다.

[0150] 사용된 제어 방출 경구 제형의 특정 유형과 무관하게, 활성 성분은 대상체의 혈장 및/또는 혈액에서 활성 성분의 장기간 치료적 농도를 제공하기에 충분한 시간 기간 동안 경구로 투여되는 제형으로부터 방출될 수 있다. 경구 투여 후, 활성 성분을 포함하는 제형은 연속된 시간 기간, 예를 들어 적어도 약 4시간 동안, 적어도 약 8시간 동안, 적어도 약 12시간 동안, 적어도 약 16시간 동안, 일정 실시형태에서, 대상체에게 제형의 경구 투여 후 적어도 약 20시간 동안 대상체의 혈장 및/또는 혈액에서 상응하는 약물의 치료적으로 유효한 농도를 제공할 수 있다. 약물의 치료적으로 효과적인 농도가 유지되는 연속된 시간 기간은 동일할 수 있거나 또는 다를 수 있다. 약물의 치료적으로 유효한 혈장 농도가 유지되는 연속된 시간 기간은 경구 투여 직후 또는 시간 간격 후에 시작될 수 있다.

[0151] 활성 성분 또는 활성 성분을 포함하는 약제학적 조성물의 적절한 용량은 몇몇 잘 확립된 프로토콜 중 어느 하나에 따라 결정될 수 있다. 예를 들어, 동물 실험 예컨대 마우스, 래트, 개, 및/또는 원숭이를 사용한 실험이 약학 화합물의 적절한 용량을 결정하는데 사용될 수 있다. 동물 실험의 결과는 다른 중, 예컨대 예를 들어 인간에 사용을 위한 용량을 결정하는데 외삽시킬 수 있다.

[0152] 제형의 용도

[0153] 일부 실시형태에서, 본원은 글루타메이트-GABA 불균형을 특징으로 하는 임의의 신경전달 또는 인지 장애, 파괴되거나 또는 이상 조절된 ERK 신호전달 경로를 특징으로 하는 임의의 질병 또는 두뇌 발달, 학습, 기억 및 인지의 이상을 유발시키는 ras병증의 치료 방법에서 사용하기 위한 약물의 제조에서 아캅프로세이트 경구 펠렛 제형에 관한 것이다. 이들은 제한없이, 자폐 스펙트럼 장애, 달리 분류되지 않는 범발달 장애, 특발성 자폐증, 취약 X 증후군, 아스퍼거 증후군, 레트 증후군, 정신 장애 진단 및 통계 편람 V를 더욱 참조시 소아기 붕괴성 장애, 알코올 의존증, 이명, 수면 무호흡증, 파킨슨병, 파킨슨병의 레보도파-유도 운동이상증, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 피질 확산성 우울증, 편두통, 조현병, 불안증, 지발성 운동이상증, 경직, 다발성 경화증, 다양한 유형의 통증, 또는 폭식, 나이-관련 인지 손상을 갖거나 또는 위험성이 있는 대상체, 경도 인지 손상(MCI), 치매, 알츠하이머병(AD), 전구 AD, 외상후 스트레스 장애(PTSD), 양극성 장애, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 암요법 관련 인지 손상, 약물 유도 또는 독소 유도 인지 손상s, 강박 행동, 및 물질 중독을 포함한다.

[0154] 본원은 또한 신경 결합 또는 질병(예를 들어, 양성 유아기 간질, 측두엽 간질, 시공간 결합, 불안증, 공격성, 과잉행동, 흥분, 반복 행동, 비정상적 또는 제한적 사회 상호작용, 언어 및 학습 곤란, 및/또는 이들의 조합)과 연관된 증상 중 하나 이상을 감소시키거나, 중단시키거나, 경감시키거나 또는 예방하기 위해 취약 X 증후군, 자폐 스펙트럼 장애, 다운 증후군, 신경 장애 및/또는 정신 지체를 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 일정 실시형태에서, 정신 지체, 자폐 스펙트럼 장애, 다운 증후군 및 취약 X 증후군을 갖는 아동을 본 발명의 제형으로 치료할 수 있다. 아동은 유아기(약 0세 내지 약 1세), 아동기(유아기와 사춘기 사이의 기간) 및 사춘기(약 8세 내지 약 18세) 동안 치료될 수 있다.

[0155] 일정 실시형태에서, 본원에 개시된 방법은 정신 지체, 취약 X 증후군, 자폐 스펙트럼 장애 및/또는 다운 증후군을 갖는 성인(약 18세 초과)을 치료하는데 사용될 수 있다. 일정 실시형태에서, 취약 X 증후군, 자폐 스펙트럼 장애, 정신 지체 및/또는 다운 증후군을 갖는 대상체(아동 및 성인 모두)에서 불안증 및 간질은 본 발명의 제형을 대상체에게 투여하여 치료될 수 있다.

[0156] 투약 및 투여

[0157] 대상체에서 질환의 치료에 유효한 활성 성분의 양은 부분적으로, 병태의 성질에 의존적일 것이며 당분야에 공지된 표준 임상 기술로 결정할 수 있다. 또한, 시험관 내 또는 생체 내 검정법을 적용하여 최적 용량 범위를 식별하는데 도움을 줄 수 있다. 투여되는 활성 성분의 치료적 유효량은 또한 다른 인자들 중에서도, 치료하려는 대상체, 대상체의 체중, 질환의 중증도, 투여 방식, 및 처방 의사의 판단에 의존적일 수 있다.

[0158] 약물의 단위 용량은 대체로 약 100mg 내지 약 2500mg이다. 바람직하게는, 단위 용량은 약 200 내지 약 500mg(예를 들어, 약 333mg)이다. 단위 용량 형태는 전형적으로 1일 당 1 내지 4회, 바람직하게는 1일 당 2 내지 3회 투여된다.

[0159] 본 발명의 펠렛 제형은 전형적으로 경구 투여를 의도한다. 예를 들어, 펠렛은 사용 시에 개방되는 사체에 포장



될 수 있고, 약물 생성물이 섭취를 위해 음식 상에 살포될 수 있다. 바람직한 음식은 pH가 약 5.5 미만인, 예컨대 사과 소스 및 요거트이다. 펠렛은 또한 그 자체로 섭취될 수 있는 캡슐에 내포될 수 있거나, 또는 캡슐을 개봉하여 그 내용물을 섭취를 위해 음식에 살포할 수 있다.

#### [0160] 실시예

[0161] 스프링클 제형용 아캄프로세이트 칼슘 장용성-코팅 펠렛을 개발하고 알루미늄 파우치/샤세에 포장된 이들 원형 스프링클의 안정성을 확립하는 것이 본 발명의 목적이다. 아캄프로세이트 스프링클 제형의 표적 생성물 속성을 표 1에 요약한다.

표 1

아캄프로세이트 스프링클 표적 약물 생성물 속성

제형	스프링클
강도	333 mg
포장 형태	알루미늄 샤세에 포장
일상 안정성 실험	25°C/60% RH 최대 6 개월 40°C/75% RH 최대 6 개월 에서 평가

[0163] API는 GI 자극을 초래하는 것으로 알려져 있고 2종의 현재 판매되는 제형은 장용성-코팅된 정제, 캄프랄(캄프랄은 Forest Laboratories가 제조하여 미국에서 판매하고 있는데 반해, 미국 이외에서는 Merck KGaA가 판매함) 및 아캄프랄(Acampral)(Sun Pharmaceuticals)이다. 상기 제형 개발 접근법은 경구적으로 투여 시 위에서 API의 방출을 피하거나 또는 최소화하기 위해 장용성 중합체를 갖는 펠렛 스프링클 및 코팅을 제조하는 것이었다. 목적에는 2가지 상이한 크기/직경의 저장 안정성 평가와 함께 약물 방출을 최적화하기 위해, 적합한 부형제 및 펠렛의 코팅으로, 아캄프로세이트 칼슘의 펠렛을 제작하는 것이 포함되었다. 2가지 상이한 크기/직경을 갖는 스프링클이 약물 방출 프로파일을 기반으로 바람직한 크기/직경으로 선택을 더 좁혀서 디자인되었다.

[0164] 제형 개발에 사용된 상이한 로트로부터의 약물 물질의 특성을 표 2에 요약한다. 표 3에 언급된 부형제가 스프링클 제형 개발 실험에 사용되었다.

표 2

아캄프로세이트 칼슘 약물 물질의 특성

배치/로트 번호	배치 설명	외관	검정 (% w/w)	입자 크기 (d <sub>90</sub> (μm))	CoA
F041020015	IndSwift에서 입수	백색 분말	100.0	133	부록 1
F041020016	IndSwift에서 입수	거의 백색 분말	99.5	149	부록 2

표 3

아캄프로세이트 칼슘 스프링클에 사용된 부형제의 목적

일련 번호	성분	기능 분류	로스/배취 번호 또는 AR 번호	제조사	약품설명 등급
1	아캄프로세이트 칼슘	활성 성분	F041020015/	Ind Swift	Ph.Eur
2	미정질 셀룰로스 (아비셀 PH 101)	희석제	61418C	FMC Biopolymer	USPNF/
4	에틸 셀룰로스 (에토셀 표준물 20 프리미엄)	지속 방출제	GA374542	Colorcon	USP
5	트라이에틸 사이트레이트	가소제	K43383059	Merck	USP/NF
6	탈크	부착방지제	S191/13	Luzenac	USP/NF
7	유드라짓 L 100 55	장용성 코팅 중합체	B130404014	Evonik	Ph.Eur/USP

[0166]

[0167] 아캄프로세이트 칼슘 스프링클의 제형 및 분석적 개발에 사용된 장비의 상세 사항이 표 4에 표시되어 있다.

표 4

아캄프로세이트 칼슘 스프링클 개발에 사용된 장비의 상세사항

일련 번호	장비	제조사	모델
1	압출기 및 스페로나이저	Umang Pharma	NA
1	분석 저울	Sartorius	GP5205
2	안정성 챔버	WiseCube, Wisdom Laboratory Instruments	TEMI850
3	용해계	Lab India	DS-8000
4	GPCG 1.1	Glatt	GPCG 1.1

[0168]

[0169] 스프링클의 평가에 사용된 분석적 방법, 예컨대 검정법 및 용해 방법을 표 5 내지 표 7에 요약하였다.

표 5

아캄프로세이트 칼슘 스프링클에 대한 검정 방법의 상세사항

매개변수	
검정	완충액 : pH 를 4.0으로 조정 한 TEA (0.5%)
	이동상 : 완충액
	희석제 : 밀리 Q수(Milli Q Water)
	크로마토그래피 시스템 : LC
	검출기 : 210 nm
	칼럼 : 코스모실 5C18-PAQ (4.6*250mm, 5 $\mu$ ) (C18)
	유속 : 0.7 mL /분
	체류 시간 : 20분
	칼럼 온도 : 25 °C

[0170]

표 6

아캄프로세이트 칼슘 스프링클에 대한 관련 물질 방법 상세사항

매개변수	
불순물 A	완충액 : pH를 6.5로 조정 한 $\text{KH}_2\text{PO}_4$
	희석제 : 보레이트 완충액 pH 10.4
	이동상 : 완충액 : 아세토니트릴 : 메탄올 (80:10:10)
	샘플 제조 : 플루오레사민 유도체화
	크로마토그래피 시스템 : LC
	검출기 : 261 nm
	칼럼 : 디스커버리 HS C18, 15cm*4.6mm, 3 $\mu$ m
	유속 : 1 ml/분
	체류 시간 : 60분
다른 불순물	완충액 : pH를 4.0으로 조정 한 TEA (0.5%)
	이동상 : 완충액
	희석제 : 밀리 Q 수
	크로마토그래피 시스템 : LC
	검출기 : 210 nm
	칼럼 : 코스모실 5C18-PAQ (4.6*250mm, 5 $\mu$ m)
	유속 : 0.7 ml/분
	체류 시간 : 60분
	칼럼 온도 : 25°C
	총 불순물 : 방법 A + 방법 B 불순물

[0171]

표 7

아캄프로세이트 칼슘 스프링클에 대한 용해 방법 상세사항

용해 매질	2 시간 동안 pH 1.2 이후 3 시간 동안 pH 6.8
장치	USP-II (패들)
온도	37°C ± 0.5°C

[0172]

[0173]

2종의 상이한 판매되는 장용성-코팅된 정제를 용해에 대해 평가하였고, 생성물 및 용해 결과의 상세 사항은 표 8 및 표 9에 나타내었다.

표 8

아캄프로 333mg 정제의 용해

정제 번호	pH 1.2	pH 6.8 사이트레이트 완충액, 바스켓, 180 RPM				
	120 분	30 분	60 분	90 분	120 분	180 분
1	0	46	70	89	90	91
2	1	44	63	81	89	95
3	0	66	87	93	95	96
평균	0	52	73	88	91	94
표준편차	0.6	12.2	12.3	6.1	3.2	2.6
RSD	0.00	23.46	16.85	6.93	3.52	2.77

[0174]

표 9

캠프랄 333mg 정제 (배취 번호- A416140)의 용해

정제 번호	pH 1.2	pH 6.8 사이트레이트 완충액, 바스켓, 180 RPM				
	120 분	30 분	60 분	90 분	120 분	180 분
1	0	30	73	93	99	99
2	0	28	67	89	99	99
3	0	27	62	87	98	98
평균	0	28	67	90	99	99
표준편차	0.0	1.5	5.5	3.1	0.6	0.6
RSD	0	5.36	8.21	3.44	0.61	0.61

[0175]

[0176]

판매되는 생성물의 용해 결과는 pH 1.2 완충액에서 무시할만하거나 또는 0의 약물 방출이 일어 났고, pH 6.8 완충액에서는 완전 방출이 일어났다. 처음 30분간 2종의 판매되는 정제 간 방출 프로파일에 차이가 관찰되었다.

[0177]

1. 아캄프로세이트 칼슘 장용성-코팅된 스프링클:(제 1세대 실험)

[0178]

판매되는 생성물과 비교하여, pH 1.2 완충액에서 10% 미만의 방출(가능하면 거의 0에 가까운 약물 방출) 및 pH 6.8 완충액에서 완전 방출을 획득하기 위한 스프링클 제형을 개발하는 것이 본 발명의 추가 목적이다. 2가지 상이한 크기(#16/20 및 #25/30)를 갖는 스프링클을 제작하여 약물 방출 프로파일(용해)을 기반으로 한 형식으로 선택을 좁혔다.

[0179]

아캄프로세이트 칼슘 스프링클(#16/20 ASTM)의 제작

[0180]

스프링클의 제작을 위한 배합 조성은 표 10에 도시하였다. 스프링클은 1.2mm의 메쉬 크기를 통해 API+아비셀 PH 101의 습윤 질량의 압출로 제작하였다. 압출된 재료를 10분간 2.1의 플레이트 RPM에서 스페로나이저에 충전시켜

서 구형체로 성형된 스프링클을 얻었다.

표 10

아캄프로세이트 칼슘 스프링클 (배취 번호 SF14000746)의 조성

일련 번호	조성	분류	g/배취
1	아캄프로세이트 칼슘*	활성	500
2	아비셀 PH 101	희석제	500
전체			1000 g

검정법 및 용해를 스프링클 제형에 대해 수행하였다. 각 200mg의 스프링클은 100mg의 아캄프로세이트 칼슘 API와 등가였다. 스프링클의 검정: 98.0% w/w.

표 11

pH 6.8 완충액 중 아캄프로세이트 칼슘 스프링클의 용해

	30 분	60 분	90 분	120 분	180 분	무한대
평균 (n=3)	98	98	99	99	99	99
표준편차	1.7	1.0	1.0	1.2	1.2	1.0
RSD	1.73	1.02	1.01	1.21	1.21	1.01

표 11에 도시된 바와 같이, 처음 30분간 관찰된 완전한 약물 방출은 방출 제어(지속 방출)가 판매 생성물과 비교하여 최대 3시간의 기간 동안 약물 방출을 획득하기 위해 요구되었다는 것을 의미하였다. 스프링클 상에 최대 20%의 에틸 셀룰로스 코팅은 장용성 코팅 다음으로 pH 6.8 완충액에서 약물 방출을 지속시키는 것으로 여겨졌다. 에틸 셀룰로스 지속 방출성 코팅의 배합 조성은 표 12에 도시하였고, 에틸 셀룰로스 코팅의 제작 과정은 표 13에 도시하였다.

표 12

에틸 셀룰로스 코팅(배취 번호 SF14000938)의 배합 조성

성분	% w/w 증체량	200 g 배취 크기에 대한 분량(g)
에틸 셀룰로스 20 표준물 프리미엄	-	38.4 g
트라이에틸 사이트레이트	25%	9.6 g
IPA : 정제수	1:1	충분량

표 13

에틸 셀룰로스 코팅에 대한 제조 과정

용액 제조	기계 제어 (GPCG 1.1 바닥 스프레이)
20 % W/W 증체량으로 제조된 용액	노즐 직경 - 0.8 mm
20 % W/W 증체량에 고려된 과잉량	바닥 플레이트 - C 형
교반하면서 IPA: 물 용액에 에틸 셀룰로스 첨가됨	입구 온도 - 35°C - 50°C
에틸 셀룰로스 용액에 트라이에틸 사이트레이트 첨가됨	생성물 온도 - 30°C - 40°C
코팅에 사용 전 용액은 ASTM 60# 메쉬를 통해 통과함	배출 온도 - 40°C - 50°C

[0186]

[0187]

에틸 셀룰로스 코팅된 스프링클은 장 보호를 위해 유드라짓 L 100 55 중합체로 더욱 코팅한다. 장용성 코팅에 대한 배합 조성은 표 14에 도시하였고, 장용성 코팅의 제조 과정을 표 15에 도시하였다.

표 14

장용성 코팅의 배합 조성 (배취 번호 SF14000938)

성분	% w/w 증체량	200 g 배취 크기에 대한 분량(g)
유드라짓 L 100 55	-	68.57 g
트라이에틸 사이트레이트	25	17.14
탈크	50	34.28
아세톤 : IPA: 정제수 (희석제)	38.1: 57.13: 4.77	충분량

[0188]



표 15

장용성 코팅의 제조 과정

용액 제조	기계 제어 (GPCG 1.1 바닥 스프레이)
50 % W/W 증체량으로 제조된 용액	노즐 직경 - 1.2 mm
20 % W/W 증체량에 고려된 과잉량	바닥 플레이트 - C 형
유드라짓 L100 55 는 교반 하에 50%의 희석제에 첨가하였음	입구 온도 - 25°C - 35°C
호모게나이저 하에서 50% 희석제에 탈크 및 트라이에틸 사이트레이트를 첨가하였음	생성물 온도 - 25°C - 30°C
균질화된 현탁물을 교반하에 유드라짓 L 100 55 에 첨가하였음	배출 온도 - 30°C - 40°C
코팅에 사용하기 전 용액은 ASTM 60# 메쉬를 통해 통과함	

[0189]

[0190]

pH 6.8에 이어서 pH 1.2에서 아캄프로세이트 칼슘 장용성-코팅된 스프링클(25% w/w)의 용해 결과를 표 16에 도시하였다. 300mg의 스프링클은 100mg의 아캄프로세이트 칼슘 API와 동가이다. 검정: 105.2 % w/w

표 16

25% 장용성-코팅된 스프링클의 용해

배치 번호 : SF14000938 (#16/20 ASTM 스프링클)									
코팅 비율 : 25% W/W 장용성-코팅된 스프링클 (유드라짓 L100 55)									
산성 단계 pH 1.2					완충액 단계 pH 6.8				
	15 분	30 분	60 분	120 분	30 분	60 분	90 분	120 분	180 분
1	1	3	8	23	62	72	79	84	90
2	1	3	7	21	59	68	75	81	87
3	0	2	5	17	53	64	71	76	84
평균	1	3	7	20	58	68	75	80	87

[0191]

[0192]

장용성-코팅된 스프링클에 대한 pH 1.2 완충액에서 20%의 약물 방출은 25% 코팅이 10% 미만으로 약물 방출을 제어하는데 충분하지 않았음을 의미한다. 그러므로, 더 높은 비율의 유드라짓 코팅, 예컨대 50%가 고려되었다.

[0193]

pH 6.8 완충액에 이어서 pH 1.2에서 아캄프로세이트 칼슘 장용성-코팅된 스프링클(50% w/w)의 용해 결과는 표 17에 도시하였다. 360mg의 스프링클은 100mg의 아캄프로세이트 칼슘 API와 동가이다. 검정: 108.5 %.



표 17

50% 장용성-코팅된 스프링클의 용해

배취 번호 : SF14000938 (#16/20 ASTM 스프링클)									
코팅 비율 : 50% W/W 장용성-코팅된 스프링클 (유드라짓 L100 55)									
산성 단계 pH 1.2					완충액 단계 pH 6.8				
	15 분	30 분	60 분	120 분	30 분	60 분	90 분	120 분	180 분
1	0	0	1	4	46	58	67	73	81
2	0	0	1	4	46	59	68	74	82
3	0	0	1	3	45	57	65	72	80
평균	0	0	1	4	46	58	67	73	81

[0194]

[0195] pH 1.2 완충액에서 10% 미만의 표적 약물방출을 50% w/w 장용성 코팅을 갖는 스프링클에 대해 획득하였다. 따라서, 50% 장용성 코팅이 바람직한 것으로 간주되었다.

[0196] 아캄프로세이트 칼슘 스프링클 #25/30 ASTM 메쉬 크기의 제작

[0197] 보다 작은 크기의 스프링클이 또한 1:1 혼합물에서 보다 큰 크기의 스프링클과 유사한 API 및 아비셀 PH 101을 사용하여 제작되었다. 보다 큰 스프링클에 대한 1.2mm와 비교하여 작은 스프링클의 메쉬 크기는 0.8mm였다.

[0198] 20% 에틸 셀룰로스 지속 방출성 코팅에 대한 배합 조성은 표 18에 도시하였고, 제작 과정은 표 19에 도시하였다.

표 18

에틸 셀룰로스 코팅(배취 번호 SF14000999)의 배합 조성

성분	% w/w 증체량	200 g 배취 크기에 대한 분량(g)
에틸 셀룰로스 20 표준물 프리미엄	-	38.4 g
트라이에틸 사이트레이트	25%	9.6 g
IPA : 정제수	1:1	충분량

[0199]

표 19

에틸 셀룰로스 코팅의 제조 과정

용액 제조	기계 제어 (GPCG 1.1 바닥 스프레이)
20 % W/W 증체량으로 제조된 용액	노즐 직경 - 0.8 mm
20 % W/W 증체량에 고려된 과잉량	바닥 플레이트 - C 형
교반하면서 IPA: 물 용액에 에틸 셀룰로스 첨가됨	입구 온도 - 35°C - 50°C
에틸 셀룰로스 용액에 트라이에틸 사이트레이트 첨가됨	생성물 온도 - 30°C - 40°C
용액은 코팅에 사용하기 전 ASTM 60# 메쉬를 통해 통과함	배출 온도 - 40°C - 50°C

[0200]

[0201]

에틸 셀룰로스 코팅된 스프링클(20% w/w)에 대한 용해 결과는 표 20에 도시하였다. 300mg의 스프링클은 100mg의 아캄프로세이트 칼슘 API와 동가이다. 검정: 103.5 % w/w.

표 20

20% 에틸 셀룰로스 코팅된 스프링클의 용해

배치 번호 : SF14000999 (#25/30 ASTM 스프링클)											
코팅 비율 : 20% W/W 에틸 셀룰로스 코팅											
산성 단계 pH 1.2					완충액 단계 pH 6.8						
	15 분	30 분	60 분	120 분	30 분	60 분	90 분	120 분	180 분	300 분	24 시간
평균	4	12	27	51	61	67	71	75	79	89	103
표준 편차	0.6	1.0	2.0	1.7	2.5	2.6	2.5	2.1	2.1	1.5	0.6
RSD	15.00	8.33	7.41	3.33	4.10	3.88	3.52	2.80	2.66	1.69	0.58

[0202]

[0203]

약물 방출은 5시간 후에 90%인 것으로 확인 되었고, 24시간 종료 후 완전한 방출은 100% 약물이 스프링클에 존 재함을 의미한다.

[0204]

다음으로, 스프링클을 장용성 코팅에 대해 사용하였다. 장용성 코팅의 배합 조성은 표 21에 도시하였고, 제작 과정은 표 22에 도시하였다.

표 21

장용성-코팅 (배치 번호 SF14000999)의 배합 조성

성분	% w/w 증체량	200 g 배치 크기에 대한 분량(g)
유드라짓 L 100 55	-	68.57 g
트라이에틸 사이트레이트	25	17.14
탈크	50	34.28
아세톤 : IPA: 정제수 (희석제)	38.1: 57.13: 4.77	충분량

[0205]

표 22

장용성 코팅의 제조 과정

용액 제조	기계 제어 (GPCG 1.1 바닥 스프레이)
50 % W/W 증체량으로 제조된 용액	노즐 직경 - 1.2 mm
20 % W/W 증체량에 고려된 과잉량	바닥 플레이트 - C 형
교반 하에 유드라짓 L100 55 를 50%의 희석제에 첨가하였음	입구 온도 - 25°C - 35°C
탈크 및 트라이에틸 사이트레이트를 호모게나이저 하에 50%의 희석제에 첨가하였음	생성물 온도 - 25°C - 30°C
균질화된 현탁물을 교반 하에 유드라짓 L 100 55 에 첨가하였음	배출 온도 - 30°C - 40°C
코팅에 사용 전 용액을 ASTM 60# 메쉬를 통해 통과시킴	

[0206]

[0207]

pH 6.8 완충액에 이어서 pH 1.2에서 아캄프로세이트 칼슘 장용성-코팅된 스프링클(50% w/w)의 용해 결과는 표 23에 도시하였다. 360mg의 스프링클은 100mg의 아캄프로세이트 칼슘 API와 동가이다. 검정: 103.5 %

표 23

50% 장용성-코팅된 스프링클의 용해

배치 번호 : SF14000999 (#25/30 ASTM 스프링클)										
코팅 비율 : 50% W/W 장용성-코팅된 스프링클 (유드라짓 L100 55)										
산성 단계 pH 1.2					완충액 단계 pH 6.8					
	15 분	30 분	60 분	120 분	30 분	60 분	90 분	120 분	180 분	300 분
평균	0	0	0	3	44	59	71	77	85	107
표준 편차	0.0	0.0	0.6	0.0	3.5	2.6	3.1	2.5	1.5	0.6
RSD	0	0	0	0.00	7.95	4.41	4.37	3.25	1.76	0.56

[0208]

[0209]

pH 1.2 완충액 중 10% 미만의 표적 약물 방출은 50% w/w 장용성 코팅을 갖는 스프링클에 대해 획득되었다. 따라서, 50% 장용성 코팅은 보다 작은 크기의 스프링클에 대해서도 바람직한 것으로 간주되었다. #16/20 및 #25/30 ASTM의 스프링클의 용해 및 검정에서 주목할 만한 차이는 없었다.

[0210]

스프링클은 식용 매트릭스, 예컨대 사과 소스 또는 요거트에 투여하고자 한다. 대부분의 사과 소스 상표가 3-3.6 범위의 pH를 갖는다. pH 3.0 및 4.5에서 약물 방출을 결정하기 위해, 용해 실험을 스프링클에 대해 수행하였고, 그 결과를 표 24 및 25에 도시하였다.

표 24

pH 3.0 완충액에서 50% 장용성-코팅된 스프링클의 용해

	30 분	60 분	120 분	180 분
샘플 1	0	0	0	1
샘플 2	0	0	0	2
샘플 3	0	0	0	1
평균	0	0	0	1
표준편차	0.0	0.0	0.0	0.6
RSD	0	0	0	60.00

[0211]

표 25

pH 4.5 완충액 에서 50% 장용성-코팅된 스프링클의 용해

	30 분	60 분	120 분	180 분
샘플 1	0	0	1	2
샘플 2	0	0	1	3
샘플 3	0	0	1	2
평균	0	0	1	2
표준편차	0	0	0	0.6
RSD	0	0	0	30.00

[0212]

[0213] pH 3.0 및 4.5에서 스프링클의 약물 방출은 120분 이후에 NMT 2%로 관찰되었다.

[0214] #25/30 스프링클의 안정성 실험

[0215] 원형을 안정성에 대해 위치시켰고 실험 상세 사항은 하기에 언급하였다.

[0216] 배취(batch) 번호: SF14000999

[0217] 포장: 스프링클을 칭량하여 알루미늄 샤세에 넣고 밀봉하였다.

[0218] 충전 중량: 배취 번호 SF14000999의 1080mg 스프링클(칭량된 스프링클은 300mg 아캄프로세이트 칼슘 API와 등가임)

[0219] 조건: 25℃/60% RH 및 40℃/75% RH

[0220] 시점: 초기, 1, 3 및 6개월

[0221] 평가: 검정, 관련 물질 및 용해

[0222] 초기 원형의 안정성 실험의 결과는 표 26 및 27에 요약하였고, 도 1에는 용해 프로파일을 도시하였다.

표 26

40°C/75% RH 에서 아캄프로세이트 칼슘 스프링클의 검정 및 용해 결과

배취 번호 - SF14000999 (저장 조건 - 40°C /75% RH)								
시간 간격	초기		1 개월		3 개월		6 개월	
검정 (%)	103.51%		98.79%		107.0%		100.0%	
용해								
시간	평균 (N=3)	RSD (%)	평균 (N=3)	RSD (%)	평균 (N=3)	RSD (%)	평균 (N=3)	RSD (%)
120 분 (pH 1.2 완충액)	3	0	3	20	0	0	3	0
pH 6.8 완충액 중 용해								
30 분	44	7.95	66	4.70	74	4.73	88	0
60 분	59	4.41	79	5.32	87	4.14	100	0.6
90 분	71	4.37	86	5.35	95	2.42	104	1.15
120 분	77	3.25	90	4.67	95	2.74	106	1.42
180 분	85	1.76	94	5.43	98	2.35	107	0.56
300 분	107	0.56	103	4.56	수행 안함	수행 안함	수행 안함	수행 안함

[0223]

표 27

25°C/60% RH 에서 아캄프로세이트 칼슘 스프링클의 검정 및 용해 결과

배취 번호 - SF14000999 (저장 조건 - 25°C /60% RH)						
시간 간격	초기		3 개월		6 개월	
검정 (%)	103.51%		92.3%		96.2	
용해						
시간	평균 (N=3)	RSD (%)				
120 분 (pH 1.2 완충액)	3	20	3	20	3	20
pH 6.8 완충액 중 용해						
30 분	44	7.95	43	2.79	50	2
60 분	59	4.41	59	1.02	67	2.54
90 분	71	4.37	68	0.88	72	1.67
120 분	77	3.25	74	0.81	80	2.13
180 분	85	1.76	81	0.74	85	0
300 분	107	0.56	수행 안함	수행 안함	수행 안함	수행 안함

[0224]

[0225] 25°C/60% RH 및 40°C/75% RH에서 초기 3 및 6개월 안정성 샘플의 용해 프로파일은 시간 경과에 따라 더 빠르게 방출된다. 또한 관련 물질 결과는 펠렛이 시험된 조건에서 최대 6개월의 기간 동안 안정함을 의미한다. 또한, 관련 물질은 펠렛이 시험된 조건에서 최대 6개월의 기간 동안 안정함을 의미한다.

[0226] 개 PK 실험을 위한 아캄프로세이트 칼슘 스프링클의 제작

[0227] 아캄프로세이트 칼슘 장용성-코팅된 스프링클은 #25/30 ASTM 스프링클을 사용해 제작되었다. 코팅은 표적 용해 프로파일을 획득하기 위해서 20% 에틸 셀룰로스(지속 방출)와 후속하여 50% 장용성 코팅(유드라짓 L 100 55)을



사용해 수행하였다. 동일한 코팅 과정을 배합 조성을 포함하는 에틸 셀룰로스 및 장용성 코팅에 대한 이전 부분에 도시된 대로 후속하였다. PK 배취에 대한 배취 번호는 SF14001404이다.

**#25/30 스프링클(개 PK 배취)의 안정성 실험**

원형을 안정성 상에 적재하였고 실험 상세 사항은 아래에 언급하였다:

배취 번호: SF14001404

포장: 스프링클을 칭량하여 알루미늄 사체에 넣고 밀봉하였다.

충전 중량: 배취 번호 SF14001404의 1199mg 스프링클(칭량된 스프링클은 333mg 아캄프로세이트 칼슘 API와 등가임)

조건: 25℃/60% RH 및 40℃/75% RH

시점: 초기, 1, 3 및 6개월

평가: 검정, 관련 물질 및 용해

PK 배취 원형의 초기 결과는 표 28에 요약하였다.

**표 28**

**아캄프로세이트 칼슘 스프링클 (PK 배취)의 초기 결과**

배취 번호 - SF14001404			40°C /75% RH)				25°C /60% RH)	
시간 간격	초기		1 개월		3 개월		3 개월	
검정 (%)	98.2%		95.3		95.8%		96.5	
용해								
시간	평균 (n=3)	RSD (%)	평균 (n=3)	RSD (%)	평균 (n=3)	RSD (%)	평균 (n=3)	RSD (%)
120 분 (pH 1.2 완충액)	2	20	2	30	2	30	4	15
pH 6.8 완충액 중 용해								
30 분	26	2.31	32	1.88	29	7.93	26	9.62
60 분	42	1.43	49	0	49	3.06	40	7.75
90 분	53	1.13	60	0	62	4.68	51	6.08
120 분	61	0.98	68	0	71	2.96	58	5.52
180 분	72	1.39	78	0	81	2.1	67	4.78

2종의 상이한 크기(#16/20 및 #25/30)로 제작된 아캄프로세이트 칼슘 스프링클은 판매 생성물과 비교시 필수 표적 생성물 속성을 충족하는 것으로 확인되었다. 20%에서 에틸 셀룰로스 코팅은 일정 시간 기간 동안 방출을 지속시키는데 필요하고 장용성 코팅은 스프링클의 경구 투여 시 위액에서 방출을 피하는데 필요하다.

**2. 아캄프로세이트 칼슘 장용성-코팅된 스프링클:(제2 세대 실험)**

약물 적재량, 에틸 셀룰로스 및 유드라짓 코팅 비율에 있어서 스프링클 제형에 대한 아캄프로세이트 칼슘 장용성-코팅된 펠렛을 개발하고 최적화하며, 알루미늄 파우치/사체에 포장된 이들 원형 스프링클의 안정성을 확립하는 것이 본 발명의 또 다른 추가 목적이다.

이하에 기술된 제형 개발에서 사용되는 상이한 로트로부터의 약물 물질의 특성은 표 29에 요약하였다.

표 29

아캄프로세이트 칼슘 약물 물질의 특성

배취/로트 번호	배취 설명	외관	검정 (% w/w)	입자 크기 (d <sub>90</sub> (μm))
G041020031	IndSwift에서 입수	백색 분말	99.4%	116

[0242]

[0243]

표 30에 언급된 부형제를 스프링클 제형 개발 실험에서 사용하였다.

표 30

아캄프로세이트 칼슘 스프링클에 사용된 부형제의 목록

일련 번호	성분	로트/배취 번호 또는 A.R.번호	제조사	약품설명 등급
1	아캄프로세이트 칼슘	F041020015/	Ind Swift	Ph.Eur
2	미경질 셀룰로스 (아비셀 PH 101)	61418C	FMC Biopolymer	USPNF/
4	에틸 셀룰로스 (에톡셀 표준물 20 프리미엄)	GA374542	Colorcon	USP
5	트라이에틸 사이트레이트	K43383059	Merck	USP/NF
6	탈크	S191/13	Luzenac	USP/NF
7	유드라짓 L 100 55	B130404014	Evonik	Ph.Eur/USP

[0244]

[0245]

아캄프로세이트 칼슘 스프링클의 제형 및 분석적 개발에서 사용된 장비의 상세 사항은 표 31에 도시하였다.

표 31

아캄프로세이트 칼슘 스프링클 개발에 사용된 장비의 상세사항

일련 번호	장비	제조사	모델
1	분석 저울	Sartorius	GP5205
2	안정성 챔버	WiseCube, Wisdom Laboratory Instruments	TEMI850
3	용해계	Lab India	DS-8000
4	GPCG 1.1	Glatt	GPCG 1.1

[0246]

[0247]

제1 세대 실험의 스프링클 제형은 50% 약물 적체 아캄프로세이트 칼슘 펠렛, 지속 방출을 위한 20% 에틸 셀룰로스 코팅 및 장 보호를 위한 50% 유드라짓 코팅을 갖는 배합 조성으로 개 PK 실험에서 평가하였다. 펠렛은 개의 대변에서 관찰되었고, AUC는 캄프랄 정제와 비교하여 더 낮았으며 Tmax는 개 PK 실험에서 12-16시간이었다. 따라서, 스프링클의 추가 개발 및 최적화는 펠렛 내 약물 적재량을 증가시키고, 약물 방출을 촉진하고 장용성 코팅을 최적화/낮추기 위해 에틸 셀룰로스 비율을 낮추는 것에 집중하였다.

[0248]

스프링클의 평가에 사용된 분석적 방법, 예컨대 검정, 관련 물질 및 용해 방법은 표 32 내지 표 34에 요약하였다.



표 32

아캄프로세이트 칼슘 스프링클에 대한 검정 방법 상세사항

매개변수	
검정	완충액 : pH를 4.0으로 조정한 TEA (0.5%)
	이동상 : 완충액
	회석제 : Milli Q 물
	크로마토그래피 시스템 : LC
	검출기 : 210 nm
	칼럼 : 코스모실 5C18-PAQ (4.6*250mm, 5μ) (C18)
	유속 : 0.7 mL /분
	체류 시간 : 20분
	칼럼 온도 : 25 °C

[0249]

표 33

아캄프로세이트 칼슘 스프링클에 대한 관련 물질 방법 상세사항

매개변수	
불순물 A	완충액 : pH를 6.5로 조정한 KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>
	회석제 : 보레이트 완충액 pH 10.4
	이동상 : 완충액 : 아세토니트릴 : 메탄올 (80:10:10)
	샘플 제조 : 플루오레사민 유도체화
	크로마토그래피 시스템 : LC
	검출기 : 261 nm
	칼럼 : 디스커버리 HS C18, 15cm*4.6mm,3μm
	유속 : 1 ml/분
	체류 시간 : 60분
다른 불순물	완충액 : pH를 4.0으로 조정한 TEA (0.5%)
	이동상 : 완충액
	회석제 : Milli Q 물
	크로마토그래피 시스템 : LC
	검출기 : 210 nm
	칼럼 : 코스모실 5C18-PAQ (4.6*250mm, 5μm)
	유속 : 0.7 ml/분
	체류 시간 : 60분
	칼럼 온도 : 25°C

[0250]

표 34

아캄프로세이트 칼슘 스프링클에 대한 용해 방법 상세사항

용해 매질	2 시간 동안 pH 1.2 이후 3 시간 동안 pH 6.8
장치	USP-II (패들)
온도	37°C ± 0.5°C

[0251]

[0252] 스프링클은 각 용량에 대해 투여되는 스프링클의 분량 및 부형제의 분량을 감소시키기 위해 50% 내지 60% w/w(API:MCC=60:40%)로 약물 적재량을 증가시켜 제작하였다. 스프링클의 제작을 위한 배합 조성은 표 35에 도시하였다.

표 35

아캄프로세이트 칼슘 스프링클의 조성

일련 번호	조성	분류	kg/배취
1	아캄프로세이트 칼슘	활성	1.5
2	아비셀 PH 101	회석제	1.0
합계			2.5 kg

[0253]

[0254]

스프링클의 제작 과정은 하기에 요약한 대로, 압출 시기와 후속하여 구상체화 시기를 포함한다:

[0255]

압출

[0256]

단계 1: 아캄프로세이트 및 아비셀 PH 101을 불에서 60:40 비율로 혼합하였다.

[0257]

단계 2: 물을 서서히 부가하여 습윤 덩어리를 제조하였다.

[0258]

단계 3: 습윤 덩어리를 0.8mm 단일 콘 스크린으로 100 rpm 압출기 속도에서 압출기를 통해 통과시켰다.

[0259]

단계 4: 압출물을 구상체화를 위해 더욱 얻었다.

[0260]

구상체화

[0261]

단계 1: 2.11mm 체크 플레이트를 구상체화에 사용되었다.

[0262]

단계 2: 수집된 압출물을 스페로나이저 불에 첨가하였다.

[0263]

단계 3: 스페로나이저는 500 rpm 내지 800 rpm 속도에서 작동시켰다.

[0264]

단계 4: 5 내지 10 mL의 물을 구상체화 동안 점적하였다.

[0265]

단계 5: 펠렛을 열기 오븐에서 더 건조시켰다.

[0266]

펠렛용 에틸 셀룰로스 코팅에 대한 배합 조성은 표 38에 도시하였고, 표 39에 제작 과정을 도시하였다.

표 36

에틸 셀룰로스 코팅의 배합 조성

성분	% w/w 증체량	200 g 배취 크기에 대한 분량(g)*
<b>5% w/w 에틸 셀룰로스 코팅 (배취 번호 SF15000616)의 경우</b>		
에틸 셀룰로스 20 표준물 프리미엄	-	9.6 g
트라이에틸 사이트레이트	25%	2.4 g
IPA: 정제수	1:1	충분량
<b>5% w/w 에틸 셀룰로스 코팅 (배취 번호 SF15000679)의 경우- PK 배취</b>		
에틸 셀룰로스 20 표준물 프리미엄	-	9.6 g
트라이에틸 사이트레이트	25%	2.4 g
IPA: 정제수	1:1	충분량
<b>10% w/w 에틸 셀룰로스 코팅 (배취 번호 SF15000713)의 경우</b>		
에틸 셀룰로스 20 표준물 프리미엄	-	19.2 g
트라이에틸 사이트레이트	25%	4.8 g
IPA: 정제수	1:1	충분량
<b>5% w/w 에틸 셀룰로스 코팅 (배취 번호 SF15000775)의 경우- PK 배취</b>		
에틸 셀룰로스 20 표준물 프리미엄	-	9.6 g
트라이에틸 사이트레이트	25%	2.4 g
IPA: 정제수	1:1	충분량

\* 코팅 용액 조성물 중 20% 과잉량은 과정 손실을 보상하는 것으로 간주함

[0267]

표 37

에틸 셀룰로스 코팅의 제작 과정

용액 제조	기계 제어 (GPCG 1.1 바닥 스프레이)
5-10 % w/w 증체량에 대해 제조된 용액	노즐 직경 - 0.8 mm
20 % w/w 증체량에 고려된 과잉량	바닥 플레이트 - C 형
교반하면서 IPA: 물 용액에 에틸 셀룰로스 첨가	입구 온도 - 35°C - 50°C
에틸 셀룰로스 용액에 트라이에틸 사이트레이트 첨가	생성물 온도 - 30°C - 40°C
코팅에 사용 전 ASTM 60# 메쉬를 통해 용액을 통과시킴	배출 온도 - 40°C - 50°C

[0268]

[0269]

에틸 셀룰로스 코팅된 스 프팅클은 장 보호를 위한 유드라짓 L 100 55 중합체로 더 코팅된다. 장용성 코팅에 대한 배합 조성은 표 38에 도시하였고 제작 과정은 표 39에 도시하였다.

표 38

장용성 코팅의 배합 조성

성분	% w/w 증체량	200 g 배취 크기에 대한 분량(그램) <sup>a</sup>
<b>30% w/w 장용성 코팅 (배취 번호 SF15000616)의 경우</b>		
유드라짓 L 100 55	-	68.57 <sup>b</sup>
트라이에틸 사이트레이트	25	17.15
탈크	50	34.27
아세톤 : IPA: 정제수 (희석제)	38.1: 57.13: 4.77	충분량
<b>40 및 50% w/w 장용성 코팅 (배취 번호 SF15000679)<sup>c</sup>의 경우</b>		
유드라짓 L 100 55	-	68.57
트라이에틸 사이트레이트	25	17.15
탈크	50	34.27
아세톤 : IPA: 정제수 (희석제)	38.1: 57.13: 4.77	충분량
<b>30, 40 및 50% w/w 장용성 코팅 (배취 번호 SF15000713)<sup>d</sup>의 경우</b>		
유드라짓 L 100 55	-	68.57
트라이에틸 사이트레이트	25	17.15
탈크	50	34.27
아세톤 : IPA: 정제수 (희석제)	38.1: 57.13: 4.77	충분량
<b>40% w/w 장용성 코팅 (배취 번호 SF15000775)의 경우</b>		
유드라짓 L 100 55	-	54.86
트라이에틸 사이트레이트	25	13.71
탈크	50	27.43
아세톤 : IPA: 정제수 (희석제)	38.1: 57.13: 4.77	충분량

<sup>a</sup> 코팅 용액 조성 중 20% 과잉량은 과정 손실의 보상으로 간주함

<sup>b</sup> 코팅 용액은 50% w/w 증체량에 대해 제조되었지만, 코팅은 최대 30% w/w 로 수행함

<sup>c</sup> 샘플은 40% w/w 후에 수집하였고 배취는 50% w/w 샘플을 얻도록 계속함

<sup>d</sup> 샘플은 30%, 40% w/w 후에 수집하였고 배취는 50% w/w 샘플을 얻도록 계속함

[0270]

표 39

장용성 코팅의 제작 과정

용액 제조	기계 제어 (GPCG 1.1 바닥 스프레이)
50 % W/W 증체량으로 제조된 용액	노즐 직경 - 1.2 mm
20 % W/W 증체량에 고려된 과잉량	바닥 플레이트 - C 형
유드라짓 L100 55 는 교반 하에 50%의 회석제에 첨가하였음	입구 온도 - 25°C - 35°C
호모게나이저 하에 50%의 회석제에 탈크 및 트라이에틸 사이트레이트를 첨가하였음	생성물 온도 - 25°C - 30°C
균질화된 현탁물을 교반 하에 유드라짓 L 100 55 에 첨가하였음	배출 온도 - 30°C - 40°C
코팅에 사용 전 용액은 ASTM 60# 메쉬를 통해 통과시킴	

[0271]

[0272] 아캄프로세트 칼슘 장용성-코팅된 스프링클의 검정 및 용해 결과는 표 40에 도시하였다.

표 40

아캄프로세이트 칼슘 펠렛의 검정 및 용해

배치 번호 : SF154000616						
검정: 100.5% w/w						
30% w/w 장용성 코팅된 스프링클 (유드라짓 L100 55)						
산성 단계 pH 1.2		완충액 단계 pH 6.8				
	120 분	30 분	60 분	90 분	120 분	180 분
1	21	95	102	104	106	108
2	22	96	100	102	103	104
3	22	97	101	102	90	104
평균	22	96	101	103	100	105

배치 번호 : SF154000713						
검정: 100.3% w/w						
10% w/w 에틸 셀룰로스 및 30% w/w 장용성 코팅된 스프링클						
산성 단계 pH 1.2		완충액 단계 pH 6.8				
	120 분	30 분	60 분	90 분	120 분	180 분
1	18	60	68	80	85	91
2	14	55	67	77	82	90
3	15	55	67	76	83	88
평균	16	57	67	78	83	90

10% w/w 에틸 셀룰로스 및 40% w/w 장용성 코팅된 스프링클						
검정: 101.5% w/w						
산성 단계 pH 1.2		완충액 단계 pH 6.8				
	120 분	30 분	60 분	90 분	120 분	180 분
1	9	51	64	71	75	83
2	8	48	63	69	75	83
3	10	52	66	72	76	83
평균	9	50	64	71	75	83

10% w/w 에틸 셀룰로스 및 50% w/w 장용성 코팅된 스프링클						
검정: 100.7% w/w						
산성 단계 pH 1.2		산성 단계 pH 1.2				
	120 분	30 분	60 분	90 분	120 분	180 분
1	6	50	64	70	80	84
2	6	46	60	69	76	86
3	6	52	63	72	76	86
평균	6	49	62	70	77	85

배치 번호 : SF15000679						
5% w/w 에틸 셀룰로스 및 40% w/w 장용성 코팅된 스프링클						
산성 단계 pH 1.2		완충액 단계 pH 6.8				
	120 분	30 분	60 분	90 분	120 분	180 분
1	6	30	91	90	101	104
2	8	79	95	98	103	106
3	9	81	95	100	103	105
평균	8	63	94	96	102	105

5% w/w 에틸 셀룰로스 및 50% w/w 장용성 코팅된 스프링클						
산성 단계 pH 1.2		완충액 단계 pH 6.8				
	120 분	30 분	60 분	90 분	120 분	180 분
1	4	82	75	97	97	104
2	4	72	82	94	96	101
3	4	71	85	92	95	98
평균	4	75	81	94	96	101

[0273]

배치 번호 : SF15000775						
검정: 101.8% w/w						
코팅 비율 : 5% SR 및 40% w/w 장용성-코팅된 스프링클						
산성 단계 pH 1.2		완충액 단계 pH 6.8				
	120 분	30 분	60 분	90 분	120 분	180 분
1	11	78	89	94	96	100
2	11	82	92	97	101	99
3	11	78	89	94	97	99
평균	11	79	90	95	98	99

[0274]

[0275] 배치 번호: SF15000616

[0276] 장용성-코팅된 스프링클에 대한 pH 1.2 완충액 중 30%의 약물 방출은 30% 코팅이 10% 미만으로 약물 방출을 제



어하는데 충분하지 않았음을 의미한다. 따라서, 더 높은 비율의 유드라짓 코팅, 예컨대 40 내지 50% 장용성 코팅이 고려되었다.

[0277] 배취 번호: SF15000679

[0278] 5% 에틸 셀룰로스 및 후속한 40% 장용성 코팅 스프링클의 약물 방출은 pH 1.2에서 8%인 것으로 확인되었고, 5% 에틸 셀룰로스 및 후속한 50% 장용성 코팅의 약물 방출은 pH 1.2에서 4%인 것으로 확인되었다. 그러나, 완충액 단계에서 약물 방출은 빠른 것으로 확인되었다.

[0279] 배취 번호: SF15000713

[0280] 10% 에틸 셀룰로스 코팅과 후속한 30%, 40% 및 50% 장용성 코팅의 약물 방출은 2시간 후 산성 단계에서, 각각 15%, 9% 및 6%로 확인되었다. 완전한 약물 방출은 완충액 단계에서 10% 에틸 셀룰로스 코팅된 펠렛에 대해 관찰되지 않았다.

[0281] 이들 결과를 기반으로, 배취 번호: SF15000679(5% SR 코팅과 후속된 50% 장용성 코팅) 및 배취 번호: SF15000775(5% SR 코팅 및 40% 장용성 코팅)가 PK 배취로서 선택되었다.

#### [0282] 약물 방출에 대한 온도 효과의 평가

[0283] 특히 40℃/75% RH에서, SF14000999에 대한 안정성 실험 동안, 완충액 단계시 시간에 따라 더 빠른 약물 방출이 관찰되었다. 이는 에틸 셀룰로스 코팅층의 표면으로 가소제의 이동과 그에 따른 고온에서 보다 빠른 약물 방출에 기인한 것이라 가정할 수 있다/생각할 수 있다. 신속하게 동일한 것을 평가하기 위해, 40℃/75% RH에서 2주 동안 개방 페트리 플레이트에서 노출시켰다.

[0284] 펠렛을 페트리 플레이트에 직접 첨가하였고 알루미늄 호일을 덮고 핀 홀을 내서 개방 조건을 생성시키고 40℃/75% RH에 저장하였다. 상이한 셀룰로스 및 유드라짓 코팅 비율의 초기 및 개방 페트리 플레이트 실험의 용해 결과는 표 41에 편집해 두었고 프로파일은 도 2 내지 도 4에 도시하였다.

표 41

개방 페트리 플레이트 실험을 수행한 스프링클의 용해 결과

배취 설명	pH 1.2 완충액 중 120 분간 약물 방출률%	pH 6.8 완충액 중 약물 방출 프로파일%					
		30 분	60 분	90 분	120 분	180 분	완전 방출
5% 에틸 셀룰로스 코팅 및 40% 장용성 코팅(초기)	8	63	94	96	102	105	
5% 에틸 셀룰로스 코팅 및 40% 장용성 코팅(40℃/75% RH 에서 2주간 개방 페트리 플레이트 실험)	5	80	87	97	101	102	
10% 에틸 셀룰로스 코팅 및 40% 장용성 코팅(초기)	8	49	62	71	77	84	102
10% 에틸 셀룰로스 코팅 및 40% 장용성 코팅(40℃/75% RH 에서 2주간 개방 페트리 플레이트 실험)	7	72	82	87	95	94	104
10% 에틸 셀룰로스 코팅 및 30% 장용성 코팅(초기)	15	56	67	75	79	85	100
10% 에틸 셀룰로스 코팅 및 30% 장용성 코팅(40℃/75% RH 에서 2주간 개방 페트리 플레이트 실험)	19	86	92	97	98	101	

[0285]

[0286] 산성 단계에서 아캄프로세이트 칼슘 펠렛의 약물 방출은 초기 용해와 비교하여 유사한 것으로 확인되어서, 유드라짓 코팅이 온전하고 더 빠른 방출에 영향이 없다는 것을 의미한다. 5% 에틸 셀룰로스에서, 완충액 단계의 방출 속도는 개방 노출 동안 초기 및 2주 시점 둘 다에 유사하였다. 완충액 단계에서 약물 방출은 10% 에틸 셀룰로스 코팅에 대해 더 빠른 것으로 확인되어, 더 높은 에틸 셀룰로스 비율이 고온에서 더 빠른 약물 방출을 보여줌을 의미한다.

[0287] **아캄프로세이트 칼슘 펠렛의 안정성 실험**

[0288] PK 공급을 위해 제조된 원형을 저장성 상에 적재하였고 상세 사항은 하기에 언급한다:

[0289] 배취 번호: SF15000679, SF15000775

[0290] 포장: 스프링클을 칭량하여 알루미늄 사체에 넣고 밀봉하였다.

[0291] 충전 중량: 배취 번호 SF15000679의 874mg 스프링클

[0292] 배취 번호 SF15000775의 816mg 스프링클(칭량된 스프링클은 333mg 아캄프로세이트 칼슘과 등가임)

[0293] 조건: 25℃/60% RH 및 40℃/75% RH

[0294] 시점: 초기, 1, 3, 6 및 12개월

[0295] 평가: 검정, 관련 물질 및 용해

[0296] PK 실험을 위해 제조된 스프링클 원형의 안정성 실험의 결과는 표 42 및 43에 요약하였고, 용해 프로파일은 도 5 및 6에 도시하였다.

**표 42**

**40℃/75% RH 에서 아캄프로세이트 칼슘 스프링클의 검정 및 용해 결과**

배취 번호 - SF15000679 (저장 조건 - 40°C /75% RH)								
시간 간격	초기		1 개월		3 개월		6 개월	
검정 (%)	97.8		99.6		99.10		98.4	
용해								
시간	평균 (N=3)	RSD (%)	평균 (N=3)	RSD (%)	평균 (N=3)	RSD (%)	평균 (N=3)	RSD (%)
120 분 (pH 1.2 완충액)	4	0	4	15.75	3	19.23	3	0.00
pH 6.8 완충액 중 용해								
30 분	75	8.13	79	0.73	75	0.77	82	1.86
60 분	81	6.30	89	0.65	85	1.80	93	4.17
90 분	94	2.66	88	1.74	89	2.59	98	5.39
120 분	96	1.04	96	0.60	91	4.44	101	0.66
180 분	101	2.97	98	0.00	92	3.92	103	1.54
배취 번호 - SF15000775 (저장 조건 - 40°C /75% RH)								
시간 간격	초기		1 개월		3 개월		6 개월	
검정 (%)	101.8		99.9		98.5		98.4	
용해								
시간	평균 (N=3)	RSD (%)	평균 (N=3)	RSD (%)	평균 (N=3)	RSD (%)	평균 (N=3)	RSD (%)
120 분 (pH 1.2 완충액)	11	0	7	14.29	5	0.00	3	0.0
pH 6.8 완충액 중 용해								
30 분	79	2.92	82	1.87	84	4.12	82	2.53
60 분	90	1.92	93	2.15	95	1.61	93	4.17
90 분	95	1.82	99	3.26	99	0.58	95	5.39
120 분	98	2.7	100	2.07	100	1.16	99	0.66
180 분	99	0.58	103	1.49	104	2.78	101	1.54

[0297]



표 43

25 °C/60% RH 에서 아캄프로세이트 칼슘 스프링클의 검정 및 용해 결과

배취 번호 - SF15000679 (저장 조건 - 25°C /60% RH)										
시간 간격	초기		1 개월		3 개월		6 개월		12 개월	
검정 (%)	97.8		100.8		96		96.6			
용해										
시간	평균 (N=3)	RSD (%)	평균 (N=3)	RSD (%)	평균 (N=3)	RSD (%)	평균 (N=3)	RSD (%)	평균 (N=3)	RSD (%)
120 분 (pH 1.2 완충액)	3	0	3	17.32	2.0	28.85	3	0.0		
pH 6.8 완충액 중 용해										
30 분	75	8.13	69	7.67	71	0.81	73	7.25		
60 분	81	6.30	81	4.45	85	0.68	83	4.17		
90 분	94	2.66	92	0.63	90	0.0	85	5.39		
120 분	96	1.04	92	1.09	92	0.63	88	0.66		
180 분	101	2.97	94	1.06	95	0.61	99	1.54		
배취 번호 - SF15000775 (저장 조건 - 25°C /60% RH)										
시간 간격	초기		1 개월		3 개월		6 개월		12 개월	
검정 (%)	101.8		97.75		98.20		98.90			
용해										
시간	평균 (N=3)	RSD (%)	평균 (N=3)	RSD (%)	평균 (N=3)	RSD (%)	평균 (N=3)	RSD (%)	평균 (N=3)	RSD (%)
120 분 (pH 1.2 완충액)	11	0.00	9	0.00	7	8.24	3	0.00		
pH 6.8 완충액 중 용해										
30 분	79	2.92	81	1.42	82	7.69	89	1.12		
60 분	90	1.92	92	1.65	90	0.64	98	4.17		
90 분	95	1.82	99	2.10	96	0.60	102	5.39		
120 분	98	2.7	101	0.57	98	1.02	100	0.66		
180 분	99	0.58	103	1.06	99	1.17	103	1.54		

[0298]

[0299]

5% 에틸 셀룰로스 및 40% 내지 50% 유드라짓 코팅으로 제조된 아캄프로세이트 칼슘 스프링클은 표적 생성물 속성을 충족시키는 것으로 확인되었고, 6개월의 기간 동안 안정한 것으로 확인되었다.

[0300]

## 2. 개 실험

[0301]

### a. 캠프랄 실험

[0302]

약동학적 실험 '537을 코반스의 매디슨, 위스콘신 시설에서 비글개로 수행하였다. 이러한 용인된 동물 실험은 우리의 약물 활성 성분이 어떻게 흡수되고, 분포되며 제거되는지 이해하는데 사용된다. 비글개는 캠프랄에 대한 동물 모델로 사용되었고, 공개된 연구가 비교를 위해 이용가능함을 주목한다(Kathleen Haberny-FDA Review, Adam Wasserman-FDA review and Rhee et al., 2008 a, b). 실험 '537은 몇몇 용량 범위에 걸쳐 현존하는 333mg 장용성-코팅된 정제에 대한 기본 프로파일을 검증할 수 있게 하며, 동시에 활성 성분이 수용액에 용해된 부형제가 없는 단순한 "나형" 제형을 비교할 수 있게 한다.

[0303]

실험은 3가지 결과를 확인하였는데, 체내에서 활성 약물의 초기 피크 농도(Cmax)는 비장용성 코팅 용액으로 전달하더라도 실질적으로 증가하였고, 2번째 "나형" 약물 전신 이용률(생체이용률)의 양은 캠프랄 정제보다 상당히 높았으며, 마지막으로, "나형" 약물은 모든 개에서 모든 용량에 걸쳐 G.I. 불내성이 실질적으로 증가하였다. 완료된 제형 실험은 단순한, "나형" 수용액의 챌린지가 이 약물을 투여하기에 실행불가능한 경로임을 입증하였다.

[0304]

### b. 아캄프로세이트 칼슘 장용성-코팅된 스프링클:(제1 세대 실험)

[0305]

2가지 소아-친화적 제형 기술에 대한 하기의 표적 생성물 프로파일은 경구 고착 문제(저작, 구토 및 삼킴 불능)로 인한 알약 섭취 곤란을 비롯하여 이러한 BCS III 화합물의 챌린지를 수용하는 문제 동안 색상, 감촉 및 맛에 대한 민감성을 경험한 취약 X 증후군 환자 개체군의 특정 요구를 충족할 수 있는 것이 개발되었다. 2가지 제형이 아캄프로세이트 칼슘에 대한 표적 생성물 프로파일에 고려되었는데, 표 44에 기술된 바와 같이, 미세-크

기 입자 및 소형-입자 스프링클이었다.

표 44

API 명칭	아캄프로세이트 칼슘
제형	샤세 내 소형 입자 스프링클 제형 균일한 현탁물을 얻기 위해 물로 구성되는 미세크기 입자
용량 농도	샤세 내 300 mg 등가의 과립 - 사과 소스, 요거트, 푸딩용 300 mg/5 mL(600 b.i.d) - 병에 구성 후
포장	단일 용량 샤세 또는 HDPE 병
약물 생성물 안정성 프로그램	원형의 일상 안정성 40°C /75% RH - 초기, 1 M, 3 M 및 6 M 25°C /60% RH - 1 M, 3 M 및 6 M
분석 방법 요건	검정 및 관련 물질(HPLC에 의함), 용해
전달가능	추가 개발을 위해 1-2 원형 공급

[0306]

[0307]

제형 개발 활동은 사전제형 프로파일링, 약물 부형제 상용성 실험, 약물 생성물 방법 개발, 제형 개발 및 개발된 제형의 일상 안정성을 포함하였다. 수많은 미세-크기 입자 원형은 표적 생성물 프로파일을 충족하는 원형없이 몇몇 상이한 방법론을 사용해 만들었다. 개발 팀은 용해를 지연시키기 위해 API 미세입자를 일관적으로 코팅할 수 없었다.

[0308]

대안적인 제형 접근법으로서, 개발팀은 지속 방출 중합체 및 장용성 코팅된 중합체로 균일하게 코팅된 스프링클/펠렛을 고려하였다. 미세-크기 입체 제형 노력을 경험하면서, 개발팀은 산성(pH=1.2) 및 완충액(pH=6.8) 단계 둘 다에서 TPP를 맞춘 용해 특징을 갖는 몇몇 스프링클 원형을 디자인하였다. 원형이 식용 매트릭스 예컨대 사과 소스, 푸딩 또는 요거트로 투여되도록 하였기 때문에, 용해 실험도 역시 이들 매트릭스와 일관되는 pH 범위에서 수행하였다. 개발 활동으로, 원형 SF14000999는 표적 생성물 프로파일을 충족시키는 것으로 나타났다.

[0309]

SF14000999의 개발은 팀이 캠프랄 정제와 비교하여 SF14000999의 PK 및 내성 프로파일을 분석한 개 실험 '752로 진행되었다. 이러한 7일 실험은 1일 당 2,664mg의 총 노출을 위해 1,332mg BID로 매일 개에게 투약하였다. 모든 개들은 코반스 스톡 군체로부터의 숫컷 유경험 비글개였다. 투약 시, 동물은 체중이 9.4 내지 12.0 kg이었고 어린 성체/성체였다. 동물들은 개별적으로 번호매긴 케이지 카드 또는 이식가능한 마이크로칩 식별 장치(IMID)로 식별하였다. 동물들은 전반적인 건강 및 체중을 기반으로 시험에 선택하였다. 실험은 공급 조건 하에서 수행하였고 동물들은 허가된 개 식이 #5007이 주어졌고 음식은 임의로 제공되었다. 물은 날마다 신선하게 임의로 제공되었다. 동물들은 20 내지 26°C의 온도, 50 ± 20%의 상대 습도, 및 12시간 명/12시간 암 주기를 유지하도록 설정된 방의 스테인레스강 케이지에 수용시켰다. 필요하다면, 12시간 암 주기는 실험 절차를 수용하도록 일시적으로 중단시켰다. 스프링클은 코반스에서 신속 용해 캡슐에 충전시켰고 투약 기간 전반에서 1일 2회 투여를 위해 분배하였다. 캠프랄 정제는 투약 기간 전반에서 1일 2회 투여되었다. 임의의 잔여 정제 또는 충전된 캡슐은 대기 온도에서 저장하였다. 개별 용량은 동물 당 4캡슐/정제의 고정 용량(동물 당 1332mg)으로서, 1일 2회, 대략 12시간 간격으로 투여되었고, 1일 당 8 캡슐/정제의 총 용량(동물 당 2664mg)에 후속하여 대략 10 mL의 물을 주었다.

[0310]

1일 2회(오전 및 오후), 동물은 폐사율 및 통증 및 고통의 징후에 대해 관찰되었다. 일반 건강 및 외형에 대한 케이지측면 관찰이 1일 1회 수행되었다. 실험 지속 기간 전반에서 주목된 임의의 예외적인 관찰은 미가공 데이터로 기록하였다. 체중은 동물 선택 시 및 용량 투여 1일에 잰다. 1일 및 7일에, 투약전 및 투약 후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 및 48시간(7일만)에 혈액(대략 2 mL)을 경정맥으로 부터 채취하여 K<sub>2</sub>EDTA 항응고제를 함유하는 튜브에 넣었다. 12시간 혈액 샘플은 12시간 투약 전에 채취하였고 24시간 혈액 샘플은 2일 투약 전에 채취하였다.

[0311]

실험의 결과는 모든 개에서 높은 가변성, GI 장애(비형성 또는 액체 대변) 및 이 그룹의 모든 개의 대변에 스프링클의 존재를 보여주었다. 도 7은 처음 12시간 기간 동안 이 실험에 대한 1일 PK를 도시한다.

[0312]

제2 개 실험 '326은 SF14000999에 대한 매우 높은 약물 노출이 GI 장애의 원인이고 스프링클이 방출하는데 불충분한 시간을 더욱 야기하는지를 결정하기 위해 수행하였다. 실험 '326은 1,332mg의 총 1일 노출을 위해 666mg BID에서 투약된 SF14000999 및 캠프랄을 비교하였다. 프로토콜은 다음을 제외하고 비교적 같게 유지하였다: 실험

험은 4일까지 단축하였고 용량은 1일 당 1,332mg으로 감소시켰다. 개별 용량은 1일 당 4 캡슐/정제의 총 용량(동물 당 1332mg)에 대해, 대략 12시간 간격으로, 1일 2회, 동물 당 2 캡슐/정제의 고정 용량(동물 당 666mg)으로 투여하였다. 캡슐/정제 용량을 경구로 투여한 후, 대략 10 mL의 물을 주었다.

[0313] 1일 2회(오전 및 오후), 동물을 폐사율 및 통증 및 고통의 징후에 대해 관찰하였다. 이반 건강 및 외관에 대해 케이지측면 관찰을 1일 1회 수행하였다. 실험 지속 기간 전반에서 주목된 임의의 예외적인 관찰은 미가공 데이터로 기록하였다. 각각의 케이지측면 관찰 후, 대변을 케이지로부터 모아서 버렸다. 선택된 대변 샘플은 보유하고 오직 정보 목적으로 사진을 찍었다. 체중은 동물 서택 시 및 용량 투여의 1일에 잰다. 1일에, 투여전 및 투여 후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12(다음 용량 이전), 13, 16, 20, 및 24시간에 혈액(대략 2 mL)을 각 동물의 경정맥을 통해 채취하여 K<sub>2</sub>EDTA 항응고제를 함유하는 튜브에 넣었다.

[0314] 도 8은 666mg BID 실험에 대한 1일 PK를 보여준다. 이 데이터는 노출(C<sub>max</sub>/AUC)이 캠프랄보다 스프링클 원형 SF14000999에 대해 더 낮았음을 입증하였다. 스프링클은 캠프랄(T<sub>max</sub> 4.7시간)에 비해 지연된 개시(T<sub>max</sub> 13.5시간)를 입증하였다. 우리는 실험 8321752 및 8326326으로부터 SF14000999 원형이 적합하지 않고 바람직한 표적 생성물 PK 및 내성 특징을 개선하고 충족하도록 더욱 정제가 필요하다고 결론내렸다.

[0315] **c. 아캄프로세이트 칼슘 장용성-코팅된 스프링클:(2세대 실험)**

[0316] 원형 SF14000999로부터의 학습으로, 2가지 신규한 배합 원형을 개발하였다: SF15000679 및 SF15000775. 두 가지 신규한 원형은 캠프랄 및 SF14000999와 비교하여 양호한 방출 프로파일을 입증하였다. 양쪽 스프링클 배합에 대해 가소제 및 장용성 코팅을 감소시켜서, SF15000679 및 SF15000775는 동일하거나 또는 더 적은 입자 크기를 유지하면서 스프링클 입자 당 더 높은 약물 적재량을 야기시켰다.

[0317] 개 실험 '326과 동일한 기본 프로토콜을 모사하여, 2가지 신규한 원형을 장용성 코팅된 캠프랄 정제와 비교하는 PK 및 내성 실험을 반복하였다. 다시 한번, 이는 4일 실험으로 1일 내지 3일에 666mg BID(총 1,332 mg/일)를 투약하였고 4일은 단일 666mg 아침 용량이었다. PK - 1332mg(666mg BID) 1일 결과는 도 9에 도시한 반면, PK - 1332mg(666mg BID) 1일 대 4일 결과는 도 10에 도시하였다. 결과는 표 45에 표로 작성하였다.

표 45

1 일	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (hr*ng/mL)	AUC <sub>12-24</sub> (hr*ng/mL)	AUC 최종 (hr*ng/mL)
캠프랄 정제	6.0	5060	16100	16200	32300
SF775	9.0	4900	16700	27900	44700
SF679	11.3	6040	31600	25700	57300

4 일	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (hr*ng/mL)	AUC <sub>12-24</sub> (hr*ng/mL)	AUC 최종 (hr*ng/mL)
캠프랄 정제	2.0	4020	26700		32200
SF775	3.5	5480	32500		36400
SF679	4.0	7180	37500		39800

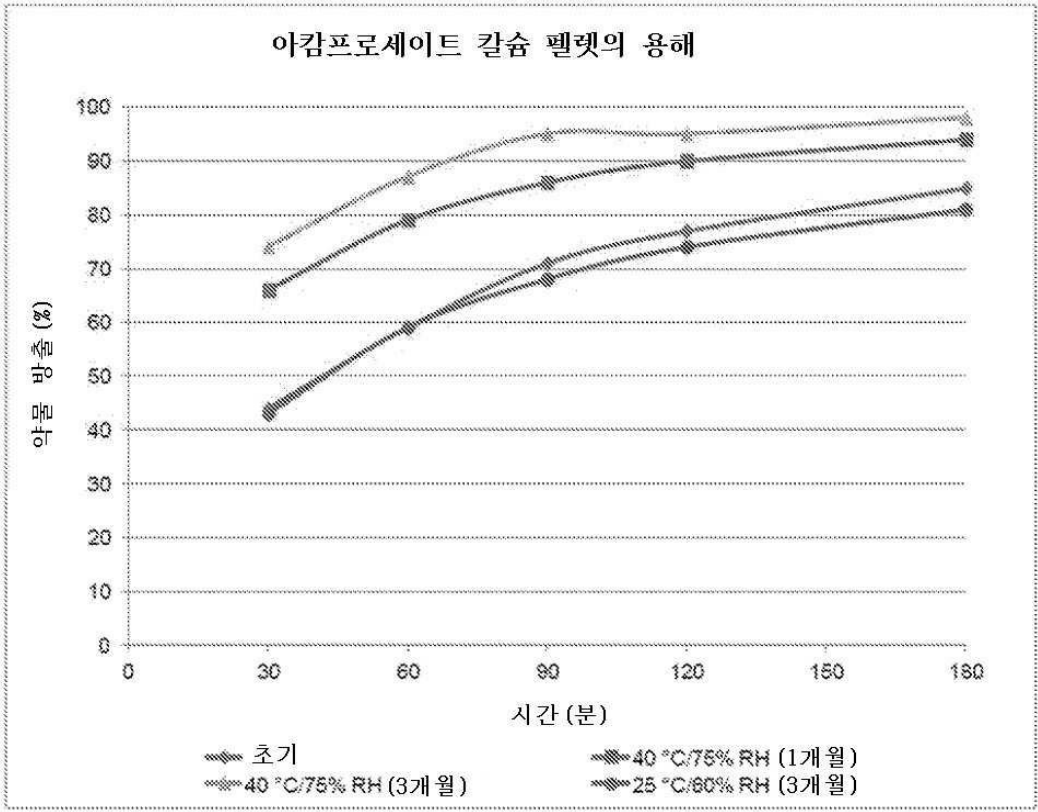
[0318]

[0319] 이 실험의 결과는 신규한 스프링클 원형이 SF14000999에 비해 증가된 노출을 보임을 입증하였다. SF15000679의 T<sub>max</sub>는 SF15000775 및 캠프랄 정제와 비교하여 약간 지연되었다. 생체이용률은 캠프랄 정제와 비교하여 SF15000679의 경우 77%까지 증가되었다. 요약하면, 원형 SF15000679 및 SF15000775에 대한 개 PK 및 내성 실험은 SF14000999 및 캠프랄과 비교하여 우수한 방출 특징 및 더 높은 생체이용률을 갖는다는 것을 입증하였다.

도면

도면1

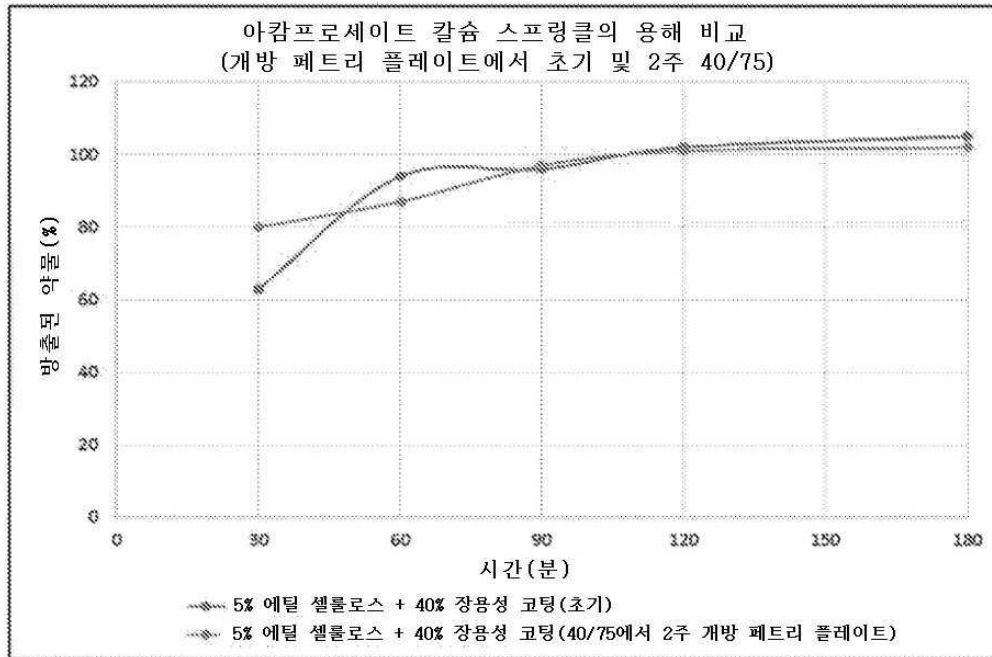
아캄프로세이트 칼슘 장용성-코팅된 스프링클의 용해 프로파일 (#25/30)





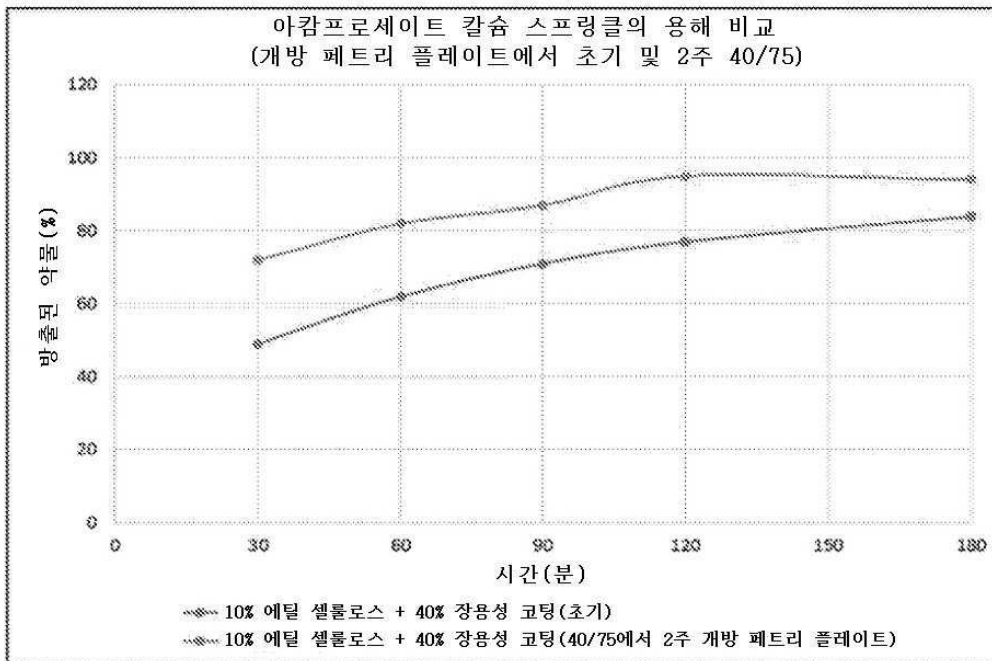
도면2

5% 에틸 셀룰로스 + 40% 장용성 코팅을 갖는 스프링클에 대한  
개방 페트리 플레이트 실험의 용해 프로파일



도면3

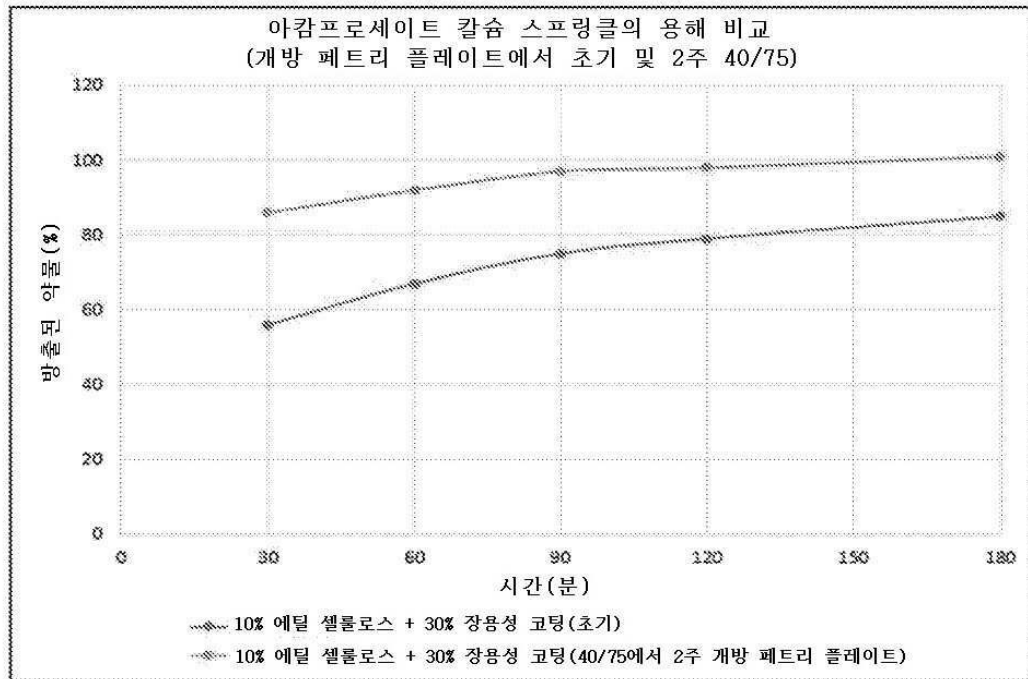
10% 에틸 셀룰로스 + 40% 장용성 코팅을 갖는 스프링클에 대한  
개방 페트리 플레이트 실험의 용해 프로파일





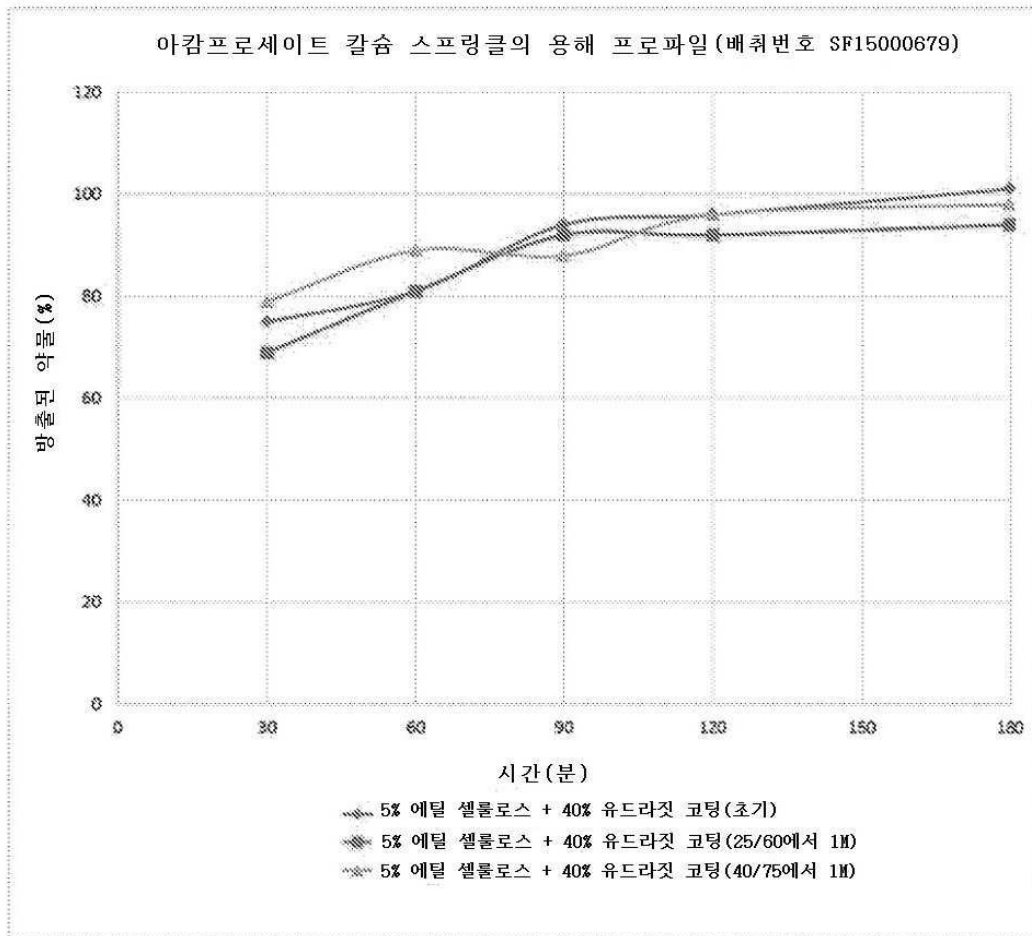
도면4

10% 에틸 셀룰로스 + 30% 장용성 코팅을 갖는 스프링클에 대한  
개방 페트리 플레이트 실험의 용해 프로파일



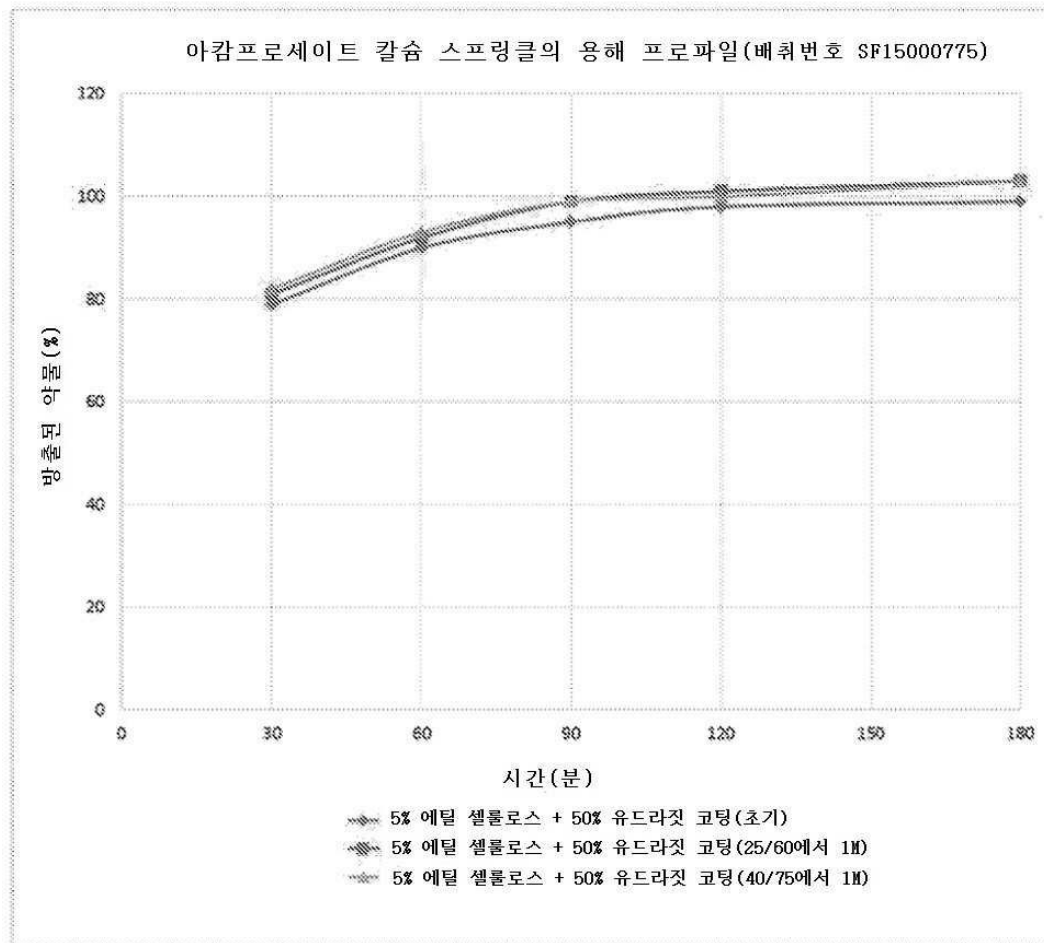
도면5

아캄프로세이트 칼슘 스프링클의 용해 프로파일  
(5% 에틸 셀룰로스 + 40% 유드라짓 코팅)



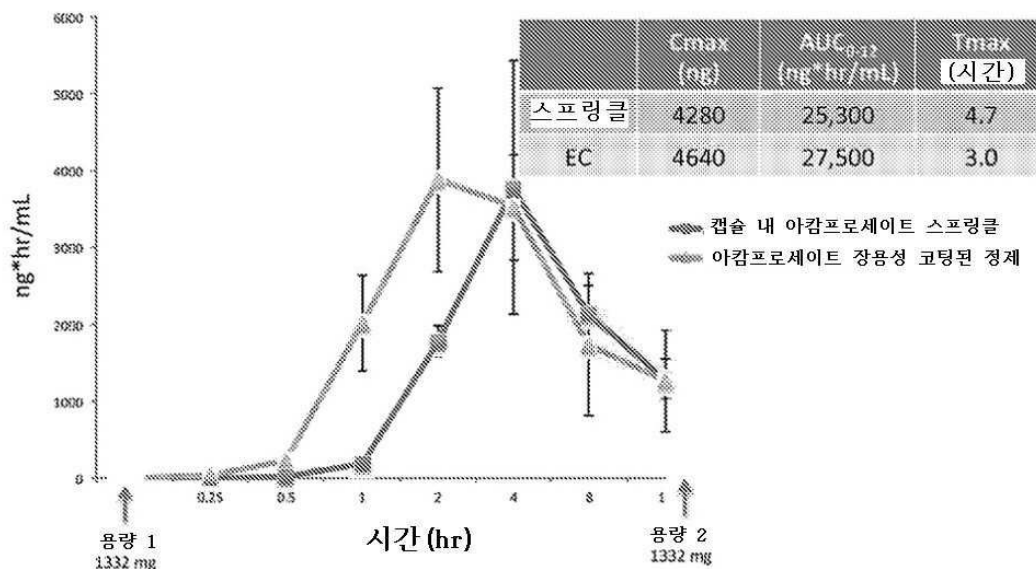
도면6

아캠프로세이트 칼슘 스프링클의 용해 프로파일  
(5% 에틸 셀룰로스 + 40% 유드라짓 코팅)



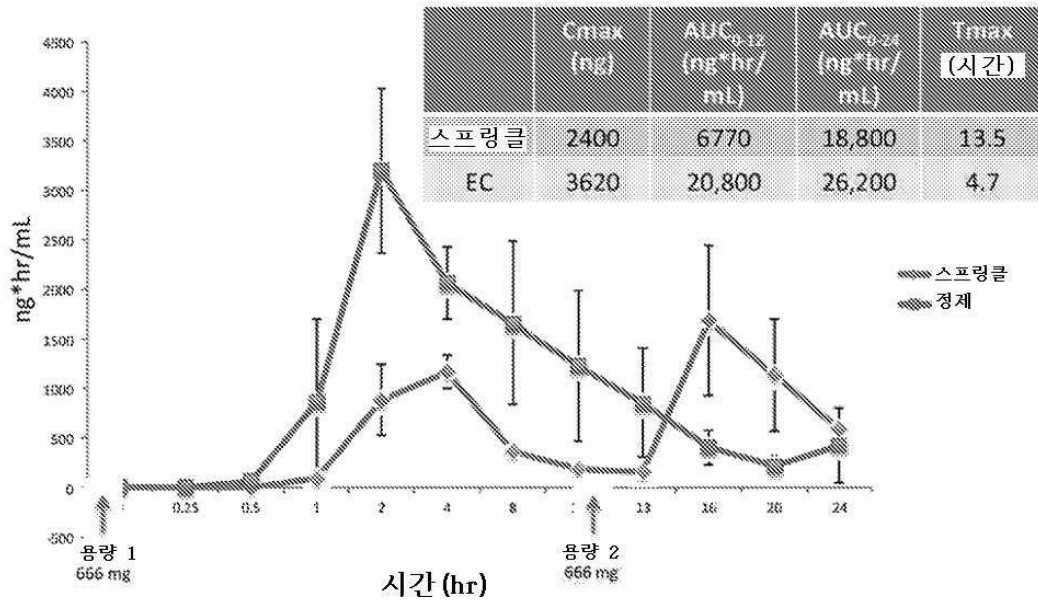
도면7

처음 12시간 기간 동안 1일 PK



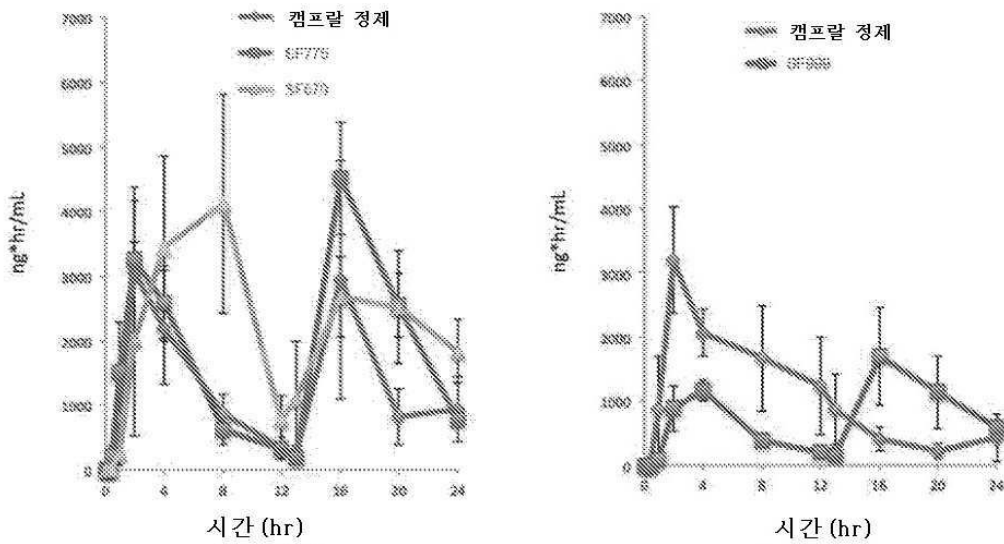
도면8

666 mg BID 실험에 대한 1일 PK



도면9

PK- 1332 mg (666 mg BID) 1일 - 캠프랄 대 SF999 (우) 와 비교한 캠프랄 대 SF679 대 SF775 (좌)



도면10

PK- 1332 mg (666 mg BID) 1일 대 4일 - 캄프랄 대 SF679 대 SF775

