(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0043024
(43) 공개일자 2023년03월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*A61K 9/20* (2006.01) *A61K 31/439* (2006.01)
*A61K 9/00* (2006.01) *A61P 3/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*A61K 9/2013* (2013.01)
*A61K 31/439* (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7038775
(22) 출원일자(국제) 2021년07월23일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년11월26일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2021/056673
(87) 국제공개번호 WO 2022/018695
국제공개일자 2022년01월27일
(30) 우선권주장
63/056,075 2020년07월24일 미국(US)
21152595.1 2021년01월20일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
**젠자임 코포레이션**
미국 메사추세츠주 02141 캠브리지 워터 스트리트 450
(72) 발명자
**콤베시스, 다니엘**
프랑스 75008 파리 뤼 라 보에티 54 사노피 디파트멍 브레베 내
**장장, 오드리**
프랑스 75008 파리 뤼 라 보에티 54 사노피 디파트멍 브레베 내
*(뒷면에 계속)*
(74) 대리인
**양영준, 임근실**

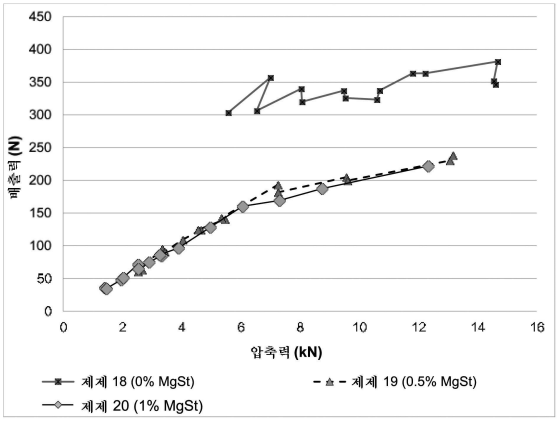
전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 **벤글루스타트를 포함하는 제약 조성물**

## (57) 요 약

본 개시내용은 유리 염기 또는 제약상 허용되는 염 형태의 벤글루스타트, 희석제/충전제 및 윤활제를 임의로 1종 이상의 추가적인 치료제와 조합하여 포함하는 정제 또는 캡슐과 같은 투여 형태를 포함한 제약 조성물, 그의 제조 방법, 및 질환의 치료 또는 예방에서의 사용 방법에 관한 것이다.

*대 표 도* - 도1



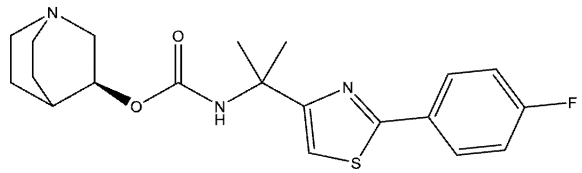
(52) CPC특허분류
*A61K 9/0056* (2013.01)
*A61K 9/2018* (2013.01)
*A61K 9/2095* (2013.01)
*A61P 3/00* (2018.01)
(72) 발명자
**리갈, 다비드**
프랑스 75008 파리 뤼 라 보에티 54 사노피 디파트멍 브레베 내
**호, 크리스**
미국 08807 뉴저지주 브릿지워터 코포레이트 드라이브 55 메일-코드: 55에이-505에이 사노피 유.에스. 내
**타네자, 판카즈**
미국 08807 뉴저지주 브릿지워터 코포레이트 드라이브 55 메일-코드: 55에이-505에이 사노피 유.에스. 내

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

하기 단계를 포함하는, 유리 염기 또는 제약상 허용되는 염 형태의 하기 화학식의 벤글루스타트, (S)-퀴누클리딘-3-일 2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일카르바메이트를 포함하는 경구 제약 조성물의 제조 방법:



(a) 각 성분을 체질하는 단계;

(b) 유리 염기 또는 제약상 허용되는 염 형태의 벤글루스타트를 희석제/충전제, 및 임의로 윤활제, 활택제, 임의의 착색제 또는 향미제, 또는 임의의 기타 부형제, 또는 이들의 조합과 조합하는 단계;

(c) 생성된 혼합물을 블렌딩하고/거나 밀링하고/거나 과립화하는 단계;

(d) 임의로, 생성된 혼합물을 스크리닝하는 단계;

(e) 추가적인 희석제/충전제, 붕해제, 결합제, 윤활제, 또는 임의의 기타 부형제, 또는 이들의 조합과 같은 적어도 1종의 기타 희석제 또는 담체를 혼합물에 첨가하는 단계로서, 단계 (b)에서 윤활제가 벤글루스타트 및 희석제/충전제와 조합되지 않는 경우, 윤활제를 혼합물에 첨가하는 단계;

(f) 생성된 혼합물을 블렌딩하고/거나 밀링하고/거나 과립화하는 단계;

(g) 임의로, 생성된 혼합물을 스크리닝하는 단계;

(h) 윤활제 및 임의의 추가적인 부형제를 첨가하는 단계;

(i) 생성된 혼합물을 블렌딩하고/거나 밀링하는 단계;

(j) 생성된 혼합물을 과립화하는 단계;

(k) 임의로, 생성된 혼합물을 스크리닝하는 단계;

(l) 생성된 재료를 캡슐화하거나; 또는 생성된 재료를 압축하여 정제를 형성하는 단계;

(m) 임의로, 1종 이상의 코팅을 캡슐, 정제 또는 기타 투여 형태에 적용하는 단계; 및

(n) 임의로, 생성된 마감된 투여 형태를 패키징하는 단계.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 벤글루스타트가 벤글루스타트 말레이트인 방법.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 단계 (i), (j) 및/또는 (k)가 단계 (l), (m) 또는 (n)으로의 진행 전에 단계 (h)에서 첨가되는 추가적인 부형제에 대하여 반복되는 것인 방법.

### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 윤활제가 단계 (b)에서 벤글루스타트 및 희석제/충전제와 조합되는 것인 방법.

**청구항 5**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 고체 정제이며, 나트륨 스테아릴 푸마레이트가 조합 단계 (b)에서 제1 윤활제로서 첨가되는 것인 방법.

**청구항 6**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 고체 정제이며, 마그네슘 스테아레이트가 최종 혼합 및 정제를 형성하기 위한 압축 전에 첨가되는 최종 부형제로서 첨가되는 제2 윤활제로 첨가되는 것인 방법.

**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 희석제/충전제가 만니톨이고, 붕해제가 크로스포비돈이고, 결합제가 히드록시프로필 셀룰로스이고, 윤활제가 나트륨 스테아릴 푸마레이트 및/또는 마그네슘 스테아레이트이고, 활택제가 실리카인 방법.

**청구항 8**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 단계를 포함하는 방법:

(a) 1종 이상의 성분, 예를 들어, 모든 성분, 또는 일부 성분만을 체질하는 단계 (예를 들어, 미세결정질 셀룰로스, 및/또는 실리카, 및 윤활제 (마그네슘 스테아레이트 및/또는 나트륨 스테아릴 푸마레이트) 양의 절반을 체질하는 것);

(b) 벤글루스타트 말레이트를 미세결정질 셀룰로스 (제1 부분), 수크랄로스 (해당될 경우), 향미제 (해당될 경우), 및 크로스카르멜로스 나트륨과 조합하는 단계로서, 임의로 여기서 이들 성분은 이전에는 체질되지 않는 것인 단계;

(c) 생성된 혼합물을 블렌딩하고/거나 밀링하고/거나 과립화하는 단계;

(d) 임의로, 생성된 혼합물을 체질하는 단계;

(e) 미세결정질 셀룰로스 (제2 부분), 실리카, 및 윤활제 (마그네슘 스테아레이트 및/또는 나트륨 스테아릴 푸마레이트)의 제1 부분을 단계 (c)로부터의 혼합물에 첨가하는 단계로서, 임의로 이들 첨가된 성분은 이전에 단계 (a)에서 체질되는 것인 단계;

(f) 생성된 혼합물을 블렌딩하고/거나 밀링하고/거나 과립화하는 단계;

(h) 윤활제 (마그네슘 스테아레이트 및/또는 나트륨 스테아릴 푸마레이트)의 나머지 부분을 체질하고/거나, 그를 단계 (f)로부터의 혼합물에 첨가하는 단계;

(i-j) 생성된 혼합물을 블렌딩하고/거나 밀링하고/거나 과립화하는 단계;

(l) 생성된 재료를 경질 캡슐 내에 충전하는 단계; 및

(n) 임의로, 생성된 마감된 투여 형태를 패키징하는 단계.

**청구항 9**

제8항에 있어서, 마그네슘 스테아레이트 윤활제의 제1 및 나머지 부분이 단계 (e) 및 (h)에서 첨가되는 것인 방법.

**청구항 10**

제9항에 있어서, 제1 부분이 첨가되는 총 마그네슘 스테아레이트 윤활제의 15-50 중량%, 또는 20-30 중량%를 포함하며, 나머지 부분이 첨가되는 총 마그네슘 스테아레이트 윤활제의 50-85 중량%, 또는 70-80 중량%를 포함하는 것인 방법.

**청구항 11**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 단계를 포함하는 방법:

(a) 만니톨 (그의 제1 부분), 실리카, 벤글루스타트 말레이트, 수크랄로스 (해당될 경우), 향미제 및 나트륨 스

테아릴 푸마레이트 각각을 체질하는 단계;

(b) 벤글루스타트 말레이트를 체질된 만니톨, 실리카, 수크랄로스 (해당될 경우), 향미제 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트와 조합하는 단계로서, 임의로 여기서 각 성분은 순차적으로 성분을 조합하기 위한 공통 용기로 체질 투입되는 것인 단계;

(c) 생성된 혼합물을 블렌딩하고/거나 밀링하고/거나 과립화하는 단계;

(e) 만니톨 (제2 부분), 저-치환 히드록시프로필 셀룰로스 및 크로스포비돈을 체질하고, 이들 체질된 성분을 단계 (c)로부터의 혼합물에 첨가하는 단계;

(f) 생성된 혼합물을 블렌딩하고/거나 밀링하고/거나 과립화하는 단계;

(h) 마그네슘 스테아레이트를 체질하고, 그를 단계 (f)로부터의 혼합물에 첨가하는 단계;

(i-j) 생성된 혼합물을 블렌딩하고/거나 밀링하고/거나 과립화하는 단계;

(l) 생성된 재료를 압축하여 정제를 형성하는 단계; 및

(n) 임의로, 생성된 마감된 투여 형태를 패키징하는 단계.

**청구항 12**

제11항에 있어서, 나트륨 스테아릴 푸마레이트가 단계 (b)에서 정제 중 2-3 중량%의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 제공하는 양으로 조합되는 것인 방법.

**청구항 13**

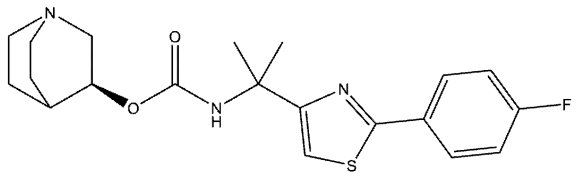
제11항 또는 제12항에 있어서, 마그네슘 스테아레이트가 단계 (h)에서 정제 중 0.1-1 중량%의 마그네슘 스테아레이트를 제공하는 양으로 첨가되는 것인 방법.

**청구항 14**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 제조되거나 또는 제조가능한 조성물.

**청구항 15**

유리 염기 또는 제약상 허용되는 염 형태의 하기 화학식의 벤글루스타트, (S)-퀴누클리딘-3-일 2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일카르바메이트, 희석제/충전제 및 윤활제를 포함하는 경구 제약 조성물.




**청구항 16**

제15항에 있어서, 조성물이 희석제/충전제, 결합제, 붕해제, 윤활제, 활택제, 감미제 또는 향미제, 및 염료 또는 착색제로부터 선택된 1종 이상의 추가적인 제약상 허용되는 부형제를 추가로 포함하는 것인 조성물.

**청구항 17**

제15항 또는 제16항에 있어서, 벤글루스타트가 벤글루스타트 말레이트인 조성물.

**청구항 18**

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 캡슐, 또는 츄어블 정제, 경구-붕해성 정제, 분산성 정제, 또는 전통적인 정제 또는 캐플릿으로부터 선택된 정제로부터 선택된 마감된 투여 형태이며; 임의로 여기서 상기 마감된 투여 형태는 약 2 내지 약 30 mg의 벤글루스타트 (유리 염기 당량으로서 측정됨)를 포함하는 것인 조성물.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 마감된 투여 형태가 (a) 벤글루스타트, (b) 희석제/충전제인 셀룰로스 (예를 들어, 미세결정질 셀룰로스), (c) 윤활제인 마그네슘 스테아레이트, (d) 붕해제인 크로스카르멜로스 나트륨, (e) 활택제인 실리카 (예를 들어, 콜로이드성 및/또는 무수 실리카), (f) 향미제, 감미제 및/또는 착색제, 및 (g) 캡슐 외피를 포함하거나 또는 그로 이루어진 캡슐인 조성물.

**청구항 20**

제18항에 있어서, 마감된 투여 형태가 (a) 벤글루스타트, (b) 희석제/충전제인 만니톨, (c) 윤활제인 마그네슘 스테아레이트 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트, (d) 붕해제인 크로스포비돈, (e) 결합제인 히드록시프로필 셀룰로스 (예를 들어, 저-치환 히드록시프로필 셀룰로스), (f) 활택제인 실리카 (예를 들어, 콜로이드성 및/또는 무수 실리카), 및 (g) 향미제, 감미제 및/또는 착색제를 포함하거나 또는 그로 이루어진 정제인 조성물.

**청구항 21**

제19항 또는 제20항에 있어서, 조성물이 (a) 유리 염기 당량으로서 측정된, 중량 기준 3% 내지 20% (예를 들어, 7.5% 내지 12.5%, 또는 13-20%)의 벤글루스타트; (b) 중량 기준 60-90% (예를 들어, 60-70%)의 희석제(들)/충전제(들); (c) 중량 기준 0.5-6% (예를 들어, 2-4%)의 윤활제(들); (d) 중량 기준 2-15% (예를 들어, 6-10%)의 붕해제(들); (e) 중량 기준 1-12% (예를 들어, 2-6%)의 결합제(들); (f) 중량 기준 0-5% (예를 들어, 0.5-1.5%)의 활택제(들); 및 (g) 중량 기준 0-2%의 향미제(들), 중량 기준 0-2%의 감미제(들), 및/또는 중량 기준 0-2%의 착색제(들)를 포함하는 것인 조성물.

**청구항 22**

제20항에 있어서, 조성물이 (a) 벤글루스타트 유리 염기 당량의 중량 기준 약 9-11% 양의 벤글루스타트 말레이트; (b) 중량 기준 65 내지 70%의 만니톨; (c) 중량 기준 2-3%의 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 및 0.1-1%의 마그네슘 스테아레이트; (d) 중량 기준 7-9%의 크로스포비돈; (e) 중량 기준 4-6%의 저-치환 히드록시프로필 셀룰로스; (f) 중량 기준 0.5-1.5%의 무수 콜로이드성 실리카; (g) 중량 기준 0.5-3%의 향미제; 및 (h) 중량 기준 0-2%의 감미제를 포함하거나 또는 그로 이루어진 것인 조성물.

**청구항 23**

제14항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 즉시-방출용으로 제제화되는 것인 조성물.

**청구항 24**

제14항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이, 예컨대 pH 1.2 (HCl), pH 4.5 (아세테이트 완충제) 또는 pH 6.8 (포스페이트 완충제) 용해 매질 중에서 15분 이내에 적어도 80% 용해, 예를 들어 85-100% 용해 (예를 들어, FDA 및/또는 EMEA 즉시-방출 고체 경구 투여 형태 시험 지침을 사용함)를 제공하는 것인 조성물.

**청구항 25**

제14항 내지 제18항 및 제20항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 0.6 Nm 미만, 또는 0.5 Nm 미만, 또는 0.4 Nm 미만, 또는 0.2 Nm 미만으로부터 선택된 저작 곤란 지수를 갖는 츄어블 정제인 조성물.

**청구항 26**

제14항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 그를 필요로 하는 환자에서 GCS 억제에 의한 치료에 감수성인 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 조성물.

**청구항 27**

제14항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, GCS 억제에 의한 치료에 감수성인 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법.

## *발명의 설명*

## 기 술 분 야

[0001] 본 개시내용은 유리 염기 또는 제약상 허용되는 염 형태의 벤글루스타트를 임의로 1종 이상의 추가적인 치료제와 조합하여 포함하는 정제 또는 캡슐과 같은 투여 형태를 포함한 제약 조성물, 그의 제조 방법, 및 질환의 치료 또는 예방에서의 사용 방법에 관한 것이다.

## 배 경 기 술

[0002] 벤글루스타트와 같은 퀴누클리딘 화합물은 효소 글루코실세라미드 신타제 (GCS)의 억제제로서의 활성을 갖는다. 이들 화합물은 일반적으로 리소좀 축적 질환 예컨대 파브리병, 고셔병 및 니만-픽병의 치료에 유용한 것으로 개시되어 있다. 예를 들어, WO 2012/129084 및 U.S. 2016/0361301을 참조한다. GCS 억제를 사용하여 치료될 수 있는 다른 질환은 다낭성 신장 질환, 특히 상염색체성 우성 다낭성 신장 질환 또는 ADPKD (예를 들어, WO 2014/152215), 단백질병증 예컨대 알츠하이머병, 및 파킨슨병 (예를 들어, WO 2016/145046), 및 섬모병증 예컨대 바르데-비들 증후군 (BBS) 및 주버트 증후군 (예를 들어, WO 2020/163337로 공개된 PCT/US2020/016588)이다.

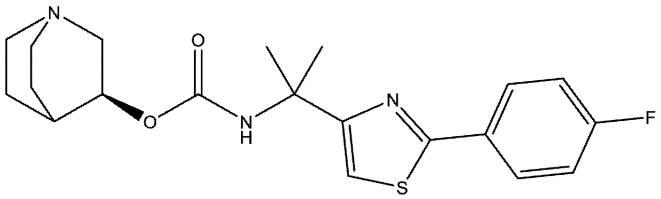
[0003] 예를 들어, 고셔병 (GD)은 희귀, 상염색체 열성 리소좀 축적 질환이다. GD 환자는 베타-글루코세레브로시다제로도 공지된 글루코실세라미다제 (GC)를 코딩하는 *GBA1* 유전자에 돌연변이를 갖는다. 이 효소는 글루코실세라미드 (GLC; 글루코세레브로시드로도 공지됨)를 글루코스글루코스와 세라미드로 분해하는 것과 같이 글리코스핑고리피드를 그의 구성요소로 분해하는 것을 담당한다. 단핵구 및 대식세포는 GLC를 함유한 리소좀의 특히 높은 함량을 가지며, GD 환자에서 이들 세포는 확대되어 독성 농도의 GLC를 축적한다. 이들 소위 "고셔 세포"는 골, 골수, 비장, 간, 폐 및 뇌를 포함한, 몇몇 기관에 축적된다. 전신적으로, 이는 비장종대, 간비대, 빈혈, 혈소판감소증, 백혈구감소증, 골감소증, 골괴사증, 및 기타 병리학적 이상을 초래한다.

[0004] 비-뉴런병증성 GD인 1형 고셔병 (GD-1)은 진단 시 중위 연령이 28세이고, 기대 수명이 약간 감소하는 가장 통상의 형태이다. GD-1에서, GC 효소는 일부 기능을 유지하며, 어떤 신경학적 병발도 없다. 2형 GD는 급성 뉴런병증성 GD이며, 영아기 동안 진단되고, 중증 신경학적 병발, 및 대개 생후 첫 2년 이내에 사망한다. 2형 환자의 GC 효소는 GD-1과 비교하여 기능이 더 심하게 손상된다. 3형 GD는 만성 뉴런병증성 GD이며, 소아기 동안 진단되고, 점차적으로 신경학적 병발이 악화되고, 기대 수명은 대개 30세 이하이다. GD-3의 증상은 비장 및 간 이상, 피로, 출혈, 발작 및 핵상 주시 마비를 포함한다. GD-3 환자의 신경학적 징후는 질환 경과 동안 점차적으로 발현된다.

[0005] 기존의 GD-1 및 GD-3 치료제는 이미글루세라제, 벨라글루세라제, 또는 탈리글루세라제를 사용하는 재조합 효소 대체 요법 (ERT), 및 미글루스타트 또는 엘리글루스타트를 사용하는 기질 감소 요법 (SRT)에 제한되어 있다. 선두적인 치료 요법인 이미글루세라제는 중국 햄스터 난소 세포에서 제조되고 1-2주마다 느린 정맥 주사 (전형적으로 1-2시간에 걸쳐)에 의해 투여되는 인간 GC의 재조합 버전이다. 이는 미국에서 1998 이래로 이용가능하다. 벨라글루세라제는 또 다른 재조합 인간 GC 유사체이며, 이는 섬유육종 세포주에서 제조되었으며, 2010년에 FDA 승인을 받았다. 탈리글루세라제는 유사하게, 유전자 변형 당근 식물 뿌리 세포를 사용하여 제조되었으며, 2012 이래로 승인되었다. 이들 치료법은 모두 병원이나 기타 의료 환경에서 IV 투여를 필요로 하며 재조합 효소는 혈액-뇌 장벽을 가로지르지 않고, 따라서, GD의 신경학적 증상을 치료할 수 없다. 따라서, 이들 ERT 요법이 GD-1 환자를 치료하는데 효과적인 것으로 입증되어 있지만, GD-3 환자에서는 이들은 상기 질환의 비-신경학적 증상을 치료하는데에만 효과적이다.

[0006] 기질-감소 요법은 GD를 치료하는 대안적 접근법이다. 이 요법의 목표는 GLC 합성을 담당하는 효소를 억제하여 GLC의 축적을 감소시키는 것이다. UDP-글루코스 세라미드 신타제로도 공지된 글루코실세라미드 신타제 (GCS)는, 세라미드의 초기 글리코실화 단계를 촉매하여 글루코실세라미드를 형성하는 효소이다.

[0007] 벤글루스타트는 하기 구조를 갖는 (*S*)-퀴누클리딘-3-일 2-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)프로판-2-일카르바메이트이다:



[0008]

[0009] 그러나, 이러한 쇠약성 질환을 치료하기 위한 경구로 가용한 제약 제제에 대한 시급한 필요성이 남아 있다.

## 발명의 내용

[0010] 본 개시내용은 유리 염기 또는 제약상 허용되는 염 형태의 벤글루스타트를, 예컨대, 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제와 조합하여 포함하는, 투여 형태를 포함한 경구 제약 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 투여 형태는 정제이다. 다른 실시양태에서, 투여 형태는 캡슐이다. 일부 실시양태에서, 상기 투여 형태는 1종 이상의 추가적인 치료제를 추가로 포함한다. 이러한 조성물은 기능장애성 스핑고지질 축적 및 처리와 관련된 다양한 질환 및 장애의 치료 또는 예방에 유용하다.

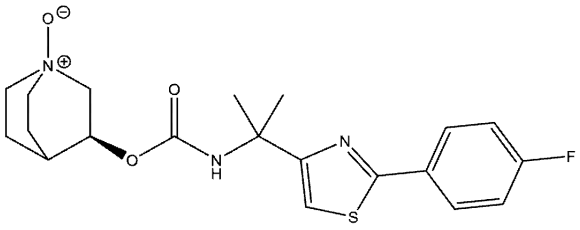
## 도면의 간단한 설명

[0011] 도 1은 스틸캠(Stylcam) 압밀 시뮬레이터 (7 mm 펀치 장착)를 사용한 직접 압축에 의한 본원에 기재된 조성물로부터의 정제의 형성에서의 압축력 및 배출력 특징의 평가 결과를 제시한다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012] 본 개시내용은 특히 파브리병, 고셔병, 파킨슨병 및 다낭성 신장 질환을 포함한 질환으로 고통받는 환자를 위하여 경구 투여용으로 제제화된 벤글루스타트를 제공한다. 벤글루스타트의 환자에는 소아는 물론 운동 기능장애가 있는 성인도 포함된다. 벤글루스타트를 필요로 하는 대부분의 환자가 액체가 있거나 없이 삼키는 것에 의해 고체 경구 투여 형태를 섭취하게 되지만, 벤글루스타트를 필요로 하는 일부 환자는 전통적인 경구 투여 형태를 삼키는데 어려움이 있다. 이에 따라, 본 개시내용은 츄어블 정제 및 경구 붕해성 정제를 포함하여, 삼키는데 어려움이 있는 소아 및 환자에서 사용하기에 안전하고 적합한 경구 투여 형태를 제공한다. 구체적으로, 본 발명에 따른 일부 정제는 (효과적인 흡수를 위해서는 저작되어야 하는 많은 츄어블 정제와 달리) 대부분의 환자에 의해 전체적으로 삼켜질 수 있음은 물론, 삼킴 어려움이 있는 환자에 의해 저작될 수도 있다. 본 개시내용에 따른 제제는 하기 요건을 충족한다: 우수한 물리적 및 화학적 안정성 (즉 성분들 사이의 상용성), 직접 압축 정제화에 대한 적합성, 저작성에 대한 U.S. FDA 요건에 대한 충실성, 식미성, 빠른 붕해, 분쇄에 대한 적합한 내성, 및 적합한 취성. 삼킴 어려움이 있는 환자는 정제를 저작하는 것을 선호할 수 있기 때문에, 상기 정제는 바람직하게는 맛, 식감 및 경도와 관련하여 효과적인 저작성으로 제제화된다. 바람직하게는, 츄어블 정제는 그와 같은 해당 환자 군집 (소아과 환자 및 운동 이상이 있는 성인 환자 포함)에 대하여 만족스러운 것으로 간주되는 0.6 Nm 미만의 저작 곤란 지수를 갖는다. 또한, 본 개시내용에 따른 조성물은 저작을 위한 허용가능한 경도 및 취성과 함께 허용가능한 맛 및 식감을 제공하면서도, 또한 효과적인 제조를 위한 허용가능한 물리적 특성 (예컨대, 공정 기구에 대한 점착성을 방지하는 것) 및 즉각적인 약물 전달을 위한 빠른 수 용해를 유지한다.

[0013] 벤글루스타트는 퀴누클리딘 고리를 포함하는 3급 아민 화합물이다. 퀴누클리딘 고리의 고리 질소는 제약되는 고리 시스템의 형상으로 인하여 상대적으로 고도 반응성이다. 그의 한 가지 결과는 퀴누클리딘이 상대적으로 용이하게 N-산화에 적용되어 하기 화합물 A를 형성한다는 것이다:



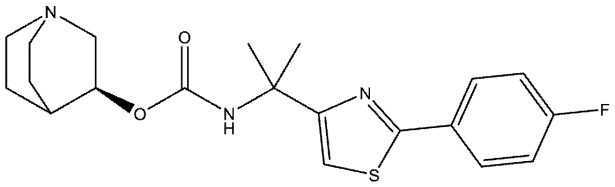
화합물 A

[0014]

[0015] 이와 같은 분해 산물의 점차적인 형성은 벤글루스타트에 대한 경구 투여 형태의 제제화를 어렵게 하는데, API의

형성 및 그의 최종 투여 형태로의 혼입 동안 및 생성된 투여 형태의 저장 동안 둘 다에서 그와 같은 N-옥시드 화합물의 형성을 최소화하기에 충분한 불활성 환경을 벤글루스타트에 제공할 필요가 있기 때문이다.

[0016] 본 개시내용은 유리 염기 또는 제약상 허용되는 염 형태 (예를 들어, 말레이트 염 형태)의 하기 화학식의 벤글루스타트, 희석제/충전제 (예를 들어, 셀룰로스 또는 미세결정질 셀룰로스, 만니톨, 또는 락토스) 및 윤활제 (예를 들어, 마그네슘 스테아레이트 또는 나트륨 스테아릴 푸마레이트)를 포함하는 경구 제약 조성물 (조성물 1)을 제공한다:



[0017]

[0018] 예를 들어, 조성물 1은 하기와 같을 수 있다:

[0019] 1.1. 조성물이 유리 염기 형태의 벤글루스타트를 포함하는 것인 조성물 1;

[0020] 1.2. 조성물이 제약상 허용되는 염 형태의 벤글루스타트를 포함하는 것인 조성물 1;

[0021] 1.3. 조성물이 산 부가 염 형태의 벤글루스타트를 포함하는 것인 조성물 1.2;

[0022] 1.4. 상기 산 부가 염 형태가 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 니트레이트, 술페이트, 비술페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 아세테이트, 락테이트, 시트레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 비타르트레이트, 숙시네이트, 히드록시숙시네이트, 말레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 사카레이트, 벤조에이트, 메탄술포네이트 및 파모에이트로부터 선택된 염인 조성물 1.3;

[0023] 1.5. 산 부가 염 형태가 히드로클로라이드, 히드록시숙시네이트 (예를 들어, 2-히드록시숙시네이트) 및 말레이트로부터 선택되는 것인 조성물 1.4;

[0024] 1.6. 조성물이 수화물, 용매화물 및/또는 다형체 (예컨대 무수 다형체) 형태의 벤글루스타트를 포함하는 것인 조성물 1 또는 1.1-1.5 중 어느 하나;

[0025] 1.7. 벤글루스타트가 고체 결정 형태 (예를 들어, 벤글루스타트의 결정질 말레이트 염 형태 A)인 조성물 1.1-1.6 중 어느 하나;

[0026] 1.8. 벤글루스타트가 고체 비정질 형태인 조성물 1.1-1.6 중 어느 하나;

[0027] 1.9. 경구 투여 형태의 형성에 사용하기 위한 벌크 고체 (예컨대 분말)인 조성물 1 또는 1.1-1.8 중 어느 하나;

[0028] 1.10. 조성물이 마감된 투여 형태, 예컨대 캡슐 (예를 들어, 경질 캡슐) 또는 정제 (예를 들어, 츄어블 정제, 경구-붕해성 정제, 분산성 정제, 또는 전통적인 정제 또는 캐플릿)이며, 임의로 상기 마감된 투여 형태가 약 2 내지 약 30 mg의 벤글루스타트 (유리 염기 당량으로서 측정됨), 예를 들어, 약 4 mg 내지 약 20 mg, 또는 약 8 mg 내지 약 12 mg, 또는 약 4 mg, 또는 약 6 mg, 또는 약 8 mg, 또는 약 12 mg, 또는 약 15 mg의 벤글루스타트 (유리 염기 당량으로서 측정됨)를 포함하는 것인 조성물 1 또는 1.1-1.8 중 어느 하나;

[0029] 1.11. 투여 형태가 전통적인 정제 (예를 들어, 삼킴용), 츄어블 정제, 경구-붕해성 정제 또는 분산성 정제인 조성물 1.10;

[0030] 1.12. 1종 이상의 추가적인 제약상 허용되는 부형제를 추가로 포함하는 조성물 1 또는 1.1-1.11 중 어느 하나;

[0031] 1.13. 1종 이상의 추가적인 제약상 허용되는 부형제가 희석제/충전제 (예를 들어, 셀룰로스 또는 미세결정질 셀룰로스, 만니톨 또는 락토스), 결합제 (예를 들어, 포비돈, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스 (예컨대 저-치환 히드록시프로필 셀룰로스) 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스), 붕해제 (예를 들어, 크로스포비돈, 나트륨 전분 글리콜레이트 또는 크로스카르멜로스 나트륨), 윤활제 (예를 들어, 마그네슘 스테아레이트 또는 나트륨 스테아릴 푸마레이트), 활택제 (예를 들어, 실리카 또는 활석), 감미제 (예를 들어, 수크랄로스, 아세술팜 칼륨, 아스파탐, 사카린, 네오탐 또는 아드반탐), 향미제 (예를 들어, 살구 향미제), 및 염료 또는 착색제 중 1종 이상을 포함하며; 예를 들어 1종 이상의 추가적인 제약상 허용되는 부형제가 결합제,

붕해제, 활택제, 감미제, 향미제, 및 염료 또는 착색제 중 1종 이상을 포함하는 것인 조성물 1.12;

[0032] 1.14. 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제가 1종 이상의 친수성의 수용성이거나 수팽창성인 중합체를 포함하는 것인 조성물 1.12 또는 1.13;

[0033] 1.15. 중합체가 천연 또는 변형된 셀룰로스계 중합체, 또는 그의 임의의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물 1.14;

[0034] 1.16. 조성물이 (a) 벤글루스타트 (예를 들어, 벤글루스타트 말레이트), (b) 희석제/충전제인 만니톨 및/또는 셀룰로스 (예를 들어, 미세결정질 셀룰로스), (c) 윤활제인 마그네슘 스테아레이트 및/또는 나트륨 스테아릴 푸마레이트, (d) 붕해제인 크로스카르멜로스 나트륨 및/또는 크로스포비돈, (e) 결합제인 포비돈, 에틸셀룰로스 및/또는 히드록시프로필 셀룰로스 (예를 들어, 저-치환 히드록시프로필 셀룰로스), (f) 활택제인 실리카 (예를 들어, 콜로이드성 및/또는 무수 실리카), 및 (g) 향미제, 감미제 및/또는 착색제를 포함하거나 또는 그로 이루어진 것인 조성물 1 또는 1.1-1.15 중 어느 하나;

[0035] 1.17. 조성물이 (a) 벤글루스타트 (예를 들어, 벤글루스타트 말레이트), (b) 희석제/충전제인 셀룰로스 (예를 들어, 미세결정질 셀룰로스), (c) 윤활제인 마그네슘 스테아레이트, (d) 붕해제인 크로스카르멜로스 나트륨, (e) 활택제인 실리카 (예를 들어, 콜로이드성 및/또는 무수 실리카), (f) 향미제, 감미제 및/또는 착색제 (예를 들어, 캡슐 외피에서의 예컨대 이산화티타늄 및/또는 적색 이산화철), 및 (g) 캡슐 외피 (예를 들어, 젤라틴 외피)를 포함하거나 또는 그로 이루어진 것인 캡슐 (예를 들어, 경질-벽체 캡슐)인 조성물 1.10 또는 그에 종속될 경우의 1.12-1.15 중 어느 하나;

[0036] 1.18. 조성물이 (a) 벤글루스타트 (예를 들어, 벤글루스타트 말레이트), (b) 희석제/충전제인 만니톨 및/또는 셀룰로스 (예를 들어, 미세결정질 셀룰로스), (c) 윤활제인 마그네슘 스테아레이트 및/또는 나트륨 스테아릴 푸마레이트, (d) 붕해제인 크로스카르멜로스 나트륨 및/또는 크로스포비돈, (e) 결합제인 포비돈, 에틸셀룰로스 및/또는 히드록시프로필 셀룰로스 (예를 들어, 저-치환 히드록시프로필 셀룰로스), (f) 활택제인 실리카 (예를 들어, 콜로이드성 및/또는 무수 실리카), 및 (g) 향미제, 감미제 및/또는 착색제를 포함하거나 또는 그로 이루어진 정제 (예를 들어, 츄어블 정제, 경구-붕해성 정제, 분산성 정제, 또는 전통적인 정제 또는 캐플릿)인 조성물 1.10 또는 그에 종속될 경우의 1.12-1.15 중 어느 하나;

[0037] 1.19. 조성물이 (a) 벤글루스타트 (예를 들어, 벤글루스타트 말레이트), (b) 희석제/충전제인 만니톨, (c) 윤활제인 마그네슘 스테아레이트 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트, (d) 붕해제인 크로스포비돈, (e) 결합제인 히드록시프로필 셀룰로스 (예를 들어, 저-치환 히드록시프로필 셀룰로스), (f) 활택제인 무수 콜로이드성 실리카, 및 (g) 향미제, 감미제 및/또는 착색제를 포함하거나 또는 그로 이루어진 정제 (예를 들어, 츄어블 정제, 경구-붕해성 정제, 분산성 정제, 또는 전통적인 정제 또는 캐플릿)인 조성물 1.18;

[0038] 1.20. 상기 희석제/충전제, 상기 윤활제 및 상기 추가적인 제약상 허용되는 부형제 각각 중 임의의 1종 이상이 조성물 중량 기준 0.01 내지 80%, 예컨대 0.1 내지 60%, 또는 0.1 내지 40%, 또는 0.1 내지 30%, 0.01 내지 15%, 또는 0.01 내지 10%, 또는 0.1 내지 20%, 또는 0.1 내지 15% 또는 0.1 내지 10%, 또는 0.5 내지 10%, 또는 0.5 내지 5%, 또는 1 내지 5%, 또는 2.5 내지 5%, 또는 1 내지 3%, 또는 0.1 내지 1%의 양으로 존재하는 것인 조성물 1.12-1.19 중 어느 하나;

[0039] 1.21. 조성물이 (a) 유리 염기 당량으로서 측정된, 중량 기준 3% 내지 20%, 예컨대 5 내지 15%, 또는 4 내지 8%, 또는 10 내지 20%, 또는 7.5 내지 12.5%, 또는 약 4%, 또는 약 10%, 또는 약 15%의 벤글루스타트 (예를 들어, 벤글루스타트 말레이트); (b) 중량 기준 60-95%, 예컨대 60-70%, 또는 70-80%, 또는 65-75%, 또는 65-70%, 또는 약 68%의 희석제(들)/충전제(들); (c) 중량 기준 0.5-5%, 예컨대 1-5%, 또는 2-4%, 또는 2-3%, 또는 약 3%의 윤활제(들); (d) 중량 기준 2-15%, 예컨대 4-12%, 또는 6-10%, 또는 7-9%, 또는 약 8%의 붕해제(들); (e) 중량 기준 0-12%, 예컨대 2-10%, 또는 2-8%, 또는 3-7%, 또는 4-6%, 또는 약 5%의 결합제(들); (f) 중량 기준 0-5%, 예컨대 0.15-4%, 또는 1-3%, 또는 1-2%, 또는 약 1%의 활택제(들); 및 (g) 중량 기준 0-2%의 향미제(들), 중량 기준 0-2%의 감미제(들), 및/또는 중량 기준 0-2%의 착색제(들), 예컨대 각각 약 1%의 향미제(들), 감미제(들) 및/또는 착색제(들)를 포함하는 것인 조성물 1.12-1.20 중 어느 하나;

[0040] 1.22. 조성물이 (a) 유리 염기 당량으로서 측정된, 중량 기준 3% 내지 20%의 벤글루스타트 (예를 들어, 벤글루스타트 말레이트); (b) 중량 기준 60 내지 90%, 예컨대 60 내지 70%의 희석제(들)/충전제(들); (c) 중량 기준 0.5-6%, 예컨대 2-4%의 윤활제(들); (d) 중량 기준 2-15%, 예컨대 6-10%의 붕해제(들); (e) 중량 기준 1-12%, 예컨대 2-6%의 결합제(들); (f) 중량 기준 0-5%, 예컨대 0.5-1.5%의 활택제(들); 및 (g) 중량 기준 0-2%의 향

미제(들), 중량 기준 0-2%의 감미제(들), 및/또는 중량 기준 0-2%의 착색제(들), 예컨대 각각 약 1%의 향미제(들), 감미제(들) 및/또는 착색제(들)를 포함하는 것인 조성물 1.12-1.20 중 어느 하나;

[0041] 1.23. 조성물이 벤글루스타트 (예를 들어, 벤글루스타트 말레이트), 상기 희석제/충전제, 상기 윤활제, 및 상기 1종 이상의 추가적인 제약상 허용되는 부형제의 혼합물을 포함하는 정제인 조성물 1.1-1.16 또는 1.18-1.22 중 어느 하나;

[0042] 1.24. 정제가 벤글루스타트 (예를 들어, 벤글루스타트 말레이트), 상기 희석제/충전제, 상기 윤활제, 및 상기 1종 이상의 추가적인 제약상 허용되는 부형제의 혼합물의 직접 압축에 의해 형성되는 것인 조성물 1.23;

[0043] 1.25. 조성물이 (a) 유리 염기 당량으로서 측정된, 중량 기준 7.5-12.5%의 벤글루스타트 (예를 들어, 벤글루스타트 말레이트); (b) 중량 기준 60 내지 90%, 예컨대 60 내지 70%의 만니톨; (c) 중량 기준 0.5-6%, 예컨대 2-4%의 나트륨 스테아릴 푸마레이트 및 마그네슘 스테아레이트; (d) 중량 기준 2-15%, 예컨대 6-10%의 크로스포비돈; (e) 중량 기준 1-12%, 예컨대 2-6%의 히드록시프로필 셀룰로스 (예를 들어, 저-치환); (f) 중량 기준 0-5%, 예컨대 0.5-1.5%의 무수 콜로이드성 실리카; 및 (g) 중량 기준 0-2%의 향미제(들), 중량 기준 0-2%의 감미제(들), 및/또는 중량 기준 0-2%의 착색제(들), 예컨대 각각 약 1%의 향미제(들), 감미제(들) 및/또는 착색제(들)를 포함하거나 또는 그로 이루어진 것인 조성물 1.23 또는 1.24 중 어느 하나;

[0044] 1.26. 조성물이 (a) 벤글루스타트 유리 염기 당량의 중량 기준 약 9-11% 양의 벤글루스타트 말레이트; (b) 중량 기준 60 내지 75%, 예컨대 65 내지 70%의 만니톨; (c) 중량 기준 1.5-3%, 예컨대 2-3%의 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 및 0.1-3%, 예컨대 0.1-1% 또는 0.25-1%의 마그네슘 스테아레이트; (d) 중량 기준 3-15%, 예컨대 7-9%의 크로스포비돈; (e) 중량 기준 2-8%, 예컨대 4-6%의 히드록시프로필 셀룰로스 (예를 들어, 저-치환); (f) 중량 기준 0.1-3%, 예컨대 0.5-1.5%의 무수 콜로이드성 실리카; (g) 중량 기준 0.5-1.5%의 향미제; 및 (h) 중량 기준 0-2%의 감미제를 포함하거나 또는 그로 이루어진 것인 조성물 1.25;

[0045] 1.27. 조성물이 경질-외피 캡슐이며, 예를 들어, 여기서 상기 캡슐이 벤글루스타트 (예를 들어, 벤글루스타트 말레이트)와 임의의 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제의 혼합물을 함유하고, 상기 벤글루스타트 및 상기 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제 (예를 들어, 기타 희석제/담체)가 과립 또는 펠렛, 또는 분말로서 포함되며, 상기 과립, 펠렛 또는 분말이 캡슐의 외피 내에 함유되는 것인 조성물 1.12-1.17 또는 1.20-1.22 중 어느 하나;

[0046] 1.28. 벤글루스타트가 (a) 5 내지 150 μm, 예컨대 5 내지 120 μm, 5 내지 100 μm, 10 내지 100 μm, 15 내지 85 μm, 20 내지 60 μm, 또는 30 내지 40 μm의 평균 입자 크기; 및/또는 (b) 120 μm 이하, 예컨대 50 내지 100 μm, 70 내지 90 μm, 또는 60 내지 80 μm의 D90; 및/또는 (c) 30 μm 이하, 예컨대 10 내지 25 μm, 10 내지 20 μm 이하, 또는 11 내지 14 μm의 D10으로 존재하는 것인 임의의 선행 조성물;

[0047] 1.29. 조성물이 유효량의 1종 이상의 추가적인 치료제를 추가로 포함하는 것인 임의의 상기 조성물;

[0048] 1.30. 추가적인 치료제가 GCS 억제제인 조성물 1.29;

[0049] 1.31. 추가적인 치료제가 미글루스타트, 엘리글루스타트 또는 미갈라스타트인 조성물 1.29;

[0050] 1.32. 조성물의 성분이 건조-블렌딩 (예를 들어, 정제용) 또는 건조-과립화 공정 (예를 들어, 캡슐용, 예컨대 롤러 압밀에 의함)을 사용하여 혼합되는 것인 임의의 선행 조성물;

[0051] 1.33. 조성물이 하루에 1회, 또는 하루에 2회, 또는 하루에 3회, 또는 격일로, 또는 3일마다 투여되도록 예정되는 것인 임의의 선행 조성물;

[0052] 1.34. 조성물이 블리스터 팩 (예를 들어, 푸시-스루 팩), 예컨대 임의의 적합한 재료 (예를 들어, 알루미늄 호일, 폴리비닐 클로라이드, 폴리비닐리덴 클로라이드, 폴리클로로트리플루오로에틸렌, 고리형 올레핀 공중합체, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌 테레프탈레이트 또는 이들의 조합)로 구성된 블리스터 팩 내에 패키징되는 것인 임의의 선행 조성물;

[0053] 1.35. 조성물이 알루미늄 호일로 구성된 블리스터 팩 내에 패키징되는 것인 임의의 선행 조성물;

[0054] 1.36. 조성물이 즉시-방출용으로 제제화되는 것인 임의의 선행 조성물;

[0055] 1.37. 조성물이, 예컨대 pH 1.2 (HCl), pH 4.5 (아세테이트 완충제) 또는 pH 6.8 (포스페이트 완충제) 용해 매질 중에서 15분 이내에 적어도 80% 용해, 예를 들어 85-100% 용해 또는 95-100% 용해 (예를 들어, FDA 및/또는 EMEA 즉시-방출 고체 경구 투여 형태 시험 지침을 사용함)를 제공하는 것인 임의의 선행 조성물;

[0056] 1.38. 조성물이, 예컨대 pH 1.2 (HCl), pH 4.5 (아세테이트 완충제) 또는 pH 6.8 (포스페이트 완충제) 용해 매질 중에서 5분 이내에 적어도 70% 용해, 예를 들어 75-100% 용해 또는 85-100% 용해 또는 95-100% 용해 (예를 들어, FDA 및/또는 EMEA 즉시-방출 고체 경구 투여 형태 시험 지침을 사용함)를 제공하는 것인 임의의 선행 조성물;

[0057] 1.39. 조성물이 소아과 용도로 적절한 투여 형태 (예를 들어, 유리 염기 당량 기준 약 4-6 mg의 벤글루스타트 (예를 들어, 벤글루스타트 말레이트)를 포함함), 예컨대 길이, 폭 또는 직경이 < 8 mm인 (예를 들어, 길이, 폭 또는 직경이 3-7 mm이거나, 폭 또는 직경이 3-5 mm이거나, 또는 폭이 3-4 mm인) 정제인 임의의 선행 조성물;

[0058] 1.40. 조성물이 중량 기준 0.50% 이하의 화합물 A (예를 들어, HPLC 또는 UPLC에 의해 측정 시), 예를 들어 중량 기준 0.20% 이하 또는 중량 기준 0.10% 이하의 화합물 A를 포함하는 것인 임의의 선행 조성물;

[0059] 1.41. 조성물이 중량 기준 0.001 내지 0.10% 또는 중량 기준 0.01 내지 0.10%의 화합물 A (예를 들어, HPLC 또는 UPLC에 의해 측정 시)를 포함하는 것인 임의의 선행 조성물;

[0060] 1.42. 조성물이 중량 기준 0.20% 이하의 개별적인 양으로 (예를 들어, HPLC 또는 UPLC에 의해 측정 시), 예를 들어 중량 기준 0.10% 이하의 개별적인 양으로 불특정 분해 산물을 포함하는 것인 임의의 선행 조성물;

[0061] 1.43. 조성물이 합쳐서 (화합물 A 포함) 중량 기준 1.5% 이하의 총 분해 산물을 포함하는 것인 임의의 선행 조성물;

[0062] 1.44. 조성물이 화합물 A 및 불특정 분해 산물의 형성을 모니터링하기 위한 HPLC 또는 UPLC 검정을 기준으로, 예를 들어 적어도 6개월, 또는 12개월, 또는 18개월, 24개월, 또는 36개월의 기간 동안 화학적 및/또는 물리적으로 안정한 것인 임의의 선행 조성물;

[0063] 1.45. 조성물이 적어도 6개월, 또는 12개월, 또는 18개월, 24개월, 또는 36개월의 기간 동안 (예를 들어, 30 ℃ 및 65% 상대 습도에서 저장 시), 중량 기준 0.50% 이하, 예컨대 중량 기준 0.20% 이하, 또는 중량 기준 0.10% 이하의 화합물 A (예를 들어, HPLC 또는 UPLC에 의해 측정 시)를 포함하는 것인 조성물 1.44에 따른 조성물;

[0064] 1.46. 조성물이, 예를 들어, 문헌 [Gupta et al., "An index for evaluating difficulty of Chewing Index for chewable tablets" *Drug Develop. & Indus. Pharmacy*, 41:2, 239-243 (2015)]에 기재되어 있는 바와 같은 츄어블 정제 (예를 들어, 0.6 Nm 미만, 또는 0.5 Nm 미만, 또는 0.4 Nm 미만, 또는 0.2 Nm 미만의 저작 곤란 지수를 갖는 정제)이며, 임의로 상기 츄어블 정제가 전체적으로 (예를 들어, 전통적인 정제에서와 같이) 삼켜질 수도 있는 것인 조성물 1.17 또는 1.27을 제외한 임의의 선행 조성물;

[0065] 1.47. 조성물이 유리 염기 당량 기준 약 4 mg 또는 약 6 mg의 벤글루스타트 (예를 들어, 벤글루스타트 말레이트)를 포함하며 0.2 Nm 미만의 저작 곤란 지수를 갖는 츄어블 정제인 조성물 1.46; 또는

[0066] 1.48. 조성물이 유리 염기 당량 기준 약 15 mg의 벤글루스타트 (예를 들어, 벤글루스타트 말레이트)를 포함하며 0.5 Nm 미만의 저작 곤란 지수를 갖는 츄어블 정제인 조성물 1.46.

[0067] 일부 실시양태에서, 결합제에는 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈 (포비돈), 가교-결합된 폴리비닐피롤리돈 (크로스포비돈), 폴리비닐 알콜, 아라비아 검 분말, 젤라틴, 풀룰란 등 중 1종 이상이 포함될 수 있다.

[0068] 일부 실시양태에서, 붕해제에는 카르멜로스 칼슘, 크로스카르멜로스 나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 가교-결합된 폴리비닐피롤리돈 (크로스포비돈), 히드록시프로필 셀룰로스, 분말화된 아가 등 중 1종 이상이 포함될 수 있다.

[0069] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 적절한 양의 향미제, 윤활제, 착색제 등, 또는 생약 제제를 제조하는데 통상적으로 사용되는 다양한 첨가제를 추가로 포함한다. 캡슐 투여 형태의 경우, 그와 같은 첨가제 중 어느 것도 캡슐 외피 내에, 또는 캡슐 내에, 또는 둘 다에 포함될 수 있다. 캡슐 내에 포함되는 경우, 그와 같은 첨가제는 벤글루스타트를 포함하는 과립, 펠렛 또는 분말 재료 내에 혼입될 수 있거나, 또는 그와 같은 첨가제는 벤글루스타트를 포함하는 과립, 펠렛 또는 분말과 별도인 과립, 펠렛 또는 분말 재료에 포함될 수 있다.

[0070] 일부 실시양태에서, 윤활제에는 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 수크로스 지방산 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜, 활석, 스테아르산, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 등이 포함될 수 있다. 일부 실시양태에서, 착색제에는 식품 착색제 예컨대 식품 옐로우 no. 5, 식품 레드 no. 2, 식품 블루 no. 2, 식품 레이크 착색제, 이산

화티타늄, 철 세스퀴옥시드 등이 포함될 수 있다.

[0071] 정제는 원형, 정사각형, 직사각형, 구형, 타원형, 편구형, 난형, 또는 캡슐-형상 (즉 캐플릿)을 포함한 임의의 다른 적합한 형상일 수 있다. 정제는 임의로는 더 용이한 절단을 위하여 눈새김될 수 있으며, 임의로 각인될 수 있다.

[0072] 경질-외피 캡슐은 고체 재료의 2-피스 겔 캡슐화이다. 캡슐 외피는 외부 절반부 및 내부 절반부의 2개 절반부로 구성되며, 이들은 결합 및 밀봉되어 거기에 함유되어 있는 고체 재료를 위한 밀봉된 봉입체를 형성한다. 활성 제약 성분, 예컨대 벤글루스타트는 분말로서, 또는 1종 이상의 과립 또는 펠렛으로서 캡슐 내에 포함될 수 있다. 그와 같은 과립 또는 펠렛은 롤러 압밀을 포함한 임의의 적합한 수단에 의해 제조될 수 있다.

[0073] 활성 제약 성분 (API)으로서 패키징될 때, 본 개시내용의 조성물은 통상적으로 분말 (미세 또는 조질 중 어느 하나)로서 제공되어, 백 또는 드럼과 같은 멸균 용기 내에 패키징된다.

[0074] 일부 실시양태에서는, 생성물에 외관의 균질성을 도입하고/거나 임의의 광-민감성 성분을 보호하기 위하여 착색제가 사용될 수 있다. 적합한 착색제에는 비제한적으로 FD&C 옐로우 #6, FD&C 블루 #1, FD&C 레드 #3, 흑색 산화철, 적색 산화철, 이산화티타늄, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하여 미국 식품 의약국(U.S. Food and Drug Administration)에 의해 승인된 모든 색소, 염료 및 레이크 (예를 들어, FD&C 착색제)가 포함된다. 캡슐의 경우, 착색제는 캡슐 외피 내에, 캡슐 충전물 내에, 또는 둘 다에 포함될 수 있다.

[0075] 일부 실시양태에서는, 불쾌한 맛을 차폐하거나 원하는 맛을 달성하기 위하여 감미제가 사용될 수 있다. 감미제의 예로는 글루코스, 소르비톨, 글리세롤, 수크랄로스, 아세술팜 칼륨, 아스파탐, 네오탐, 아드반탐, 사카린 및 네오헤스페리딘 디히드로찰콘이 있다. 맛은 1종 이상의 향미제 물질의 첨가에 의해 추가로 최적화될 수 있다. 적합한 향미제 물질로는 과실 향미제 예컨대 체리, 라스베리, 블랙베리, 레몬, 살구 또는 딸기 향미제, 또는 기타 향미제 예컨대 감초, 아니스, 페퍼민트, 캐러멜 및 투티 프루티가 있다.

[0076] 본 개시내용의 조성물은 롤러 압밀기와 같은 기계를 사용하여 유리 염기 또는 제약상 허용되는 염 형태의 벤글루스타트 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제, 예를 들어 결합제 (붕해제가 추가로 함유될 수도 있음)를 건조 과립화하는 것; 붕해제 (윤활제가 추가로 함유될 수도 있음)를 과립에 블렌딩하는 것; 및 이후 캡슐화에 적용하여 캡슐을 형성하거나 압축에 적용하여 정제를 형성하는 것에 의해 제조될 수 있다.

[0077] 벤글루스타트의 적합한 형태에는 그의 비정질 고체 분산물을 포함한 유리 염기 형태, 그의 결정 형태를 포함한 제약상 허용되는 염 형태, 및 제약상 허용되는 공동-결정 형태가 포함된다. 달리 표시되지 않는 한, "제약상 허용되는 염"이라는 용어에는 산의 구조에 의해 허용되는 임의의 몰 비의 벤글루스타트와 임의의 제약상 허용되는 산 (예를 들어, 브뢴스테드 산) 사이의 산 부가 염이 포함된다. 일부 실시양태에서, 염은 결정질 고체 (예를 들어, 염 결정)이다. 일 실시양태에서, 벤글루스타트의 결정질 염 형태는 예컨대 US 2016/0039805 (그의 내용은 그 전문이 참조로 포함됨)에 개시되어 있는 바와 같은 결정질 말레이트 염 형태 A로서, 특히 상기 문서의 단락 [0005] 내지 [0010] 및 도 1을 참조한다.

[0078] 제2 측면에서, 본 개시내용은 조성물 1, 또는 1.1-1.48 중 어느 하나의 제조 방법 (방법 1)을 제공하며, 상기 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0079] (a) 각 성분을 체질하는 단계 (예를 들어, 별도로);

[0080] (b) 유리 염기 또는 제약상 허용되는 염 형태 (예를 들어, 말레이트 염 형태)의 벤글루스타트를 희석제/충전제 (예를 들어, 만니톨), 및 임의로 활택제 (예를 들어, 실리카), 윤활제 (예를 들어, 나트륨 스테아릴 푸마레이트), 임의의 착색제 또는 향미제, 또는 임의의 기타 부형제, 또는 이들의 조합과 조합하는 단계;

[0081] (c) 생성된 혼합물을 블렌딩하고/거나 밀링하고/거나 과립화 (예를 들어, 건조 과립화)하는 단계;

[0082] (d) 임의로, 생성된 혼합물을 여과 (예를 들어, 스크리닝)하는 단계;

[0083] (e) 추가적인 희석제/충전제 (예를 들어, 만니톨), 붕해제 (예를 들어, 크로스포비돈), 결합제 (예를 들어, 히드록시프로필 셀룰로스), 윤활제 (예를 들어, 나트륨 스테아릴 푸마레이트), 또는 임의의 기타 부형제, 또는 이들의 조합과 같은 적어도 1종의 기타 희석제 또는 담체를 혼합물에 첨가하는 단계로서, 단계 (b)에서 윤활제 (예를 들어, 나트륨 스테아릴 푸마레이트)가 벤글루스타트 및 희석제/충전제와 조합되지 않는 경우, 윤활제 (예를 들어, 마그네슘 스테아레이트)를 혼합물에 첨가하는 단계;

[0084] (f) 생성된 혼합물을 블렌딩하고/거나 밀링하고/거나 과립화 (예를 들어, 건조 과립화)하는 단계;

[0085] (g) 임의로, 생성된 혼합물을 여과 (예를 들어, 스크리닝)하는 단계;

[0086] (h) 윤활제 (예를 들어, 마그네슘 스테아레이트) 및 임의의 추가적인 부형제를 첨가하는 단계;

[0087] (i) 생성된 혼합물을 블렌딩하고/거나 밀링하는 단계;

[0088] (j) 임의로, 생성된 혼합물을 과립화 (예를 들어, 건조 과립화)하는 단계;

[0089] (k) 임의로, 생성된 혼합물을 여과 (예를 들어, 스크리닝)하는 단계;

[0090] (l) 생성된 재료를 예컨대 경질-벽체 캡슐 내에 캡슐화하거나; 또는 생성된 재료를 압축하여, 예컨대 정제를 형성하는 단계;

[0091] (m) 임의로, 1종 이상의 코팅을 캡슐, 정제 또는 기타 투여 형태에 적용하는 단계; 및

[0092] (n) 임의로, 생성된 마감된 투여 형태를, 예를 들어, 알루미늄 호일 블리스터 팩 내에 패키징하는 단계.

[0093] 일부 실시양태에서, 단계 (i), (j), 및/또는 (k)는 단계 (l), (m) 또는 (n)으로의 진행 전에 필요에 따라 단계 (h)에서 첨가되는 임의의 추가적인 부형제에 대하여 반복될 수 있다.

[0094] 단계 (b) 또는 단계 (e) 중 어느 하나에서 첨가되는 윤활제는 단계 (h)에서 첨가되는 윤활제와 동일하거나 상이할 수 있다. 실시양태에서, 윤활제는 단계 (b)에서 벤글루스타트 및 희석제/충전제와 조합된다.

[0095] 일부 실시양태에서, 조성물이 고체 정제인 경우, 윤활제는 단계 (b)에서 첨가되며 (예를 들어, 나트륨 스테아릴 푸마레이트), 단계 (h)에서 첨가되는 윤활제와 상이하다 (예를 들어, 마그네슘 스테아레이트). 바람직하게는, 조성물이 고체 정제인 경우에서 제2 윤활제로서 마그네슘 스테아레이트가 첨가되는 경우, 이와 같은 윤활제는 최종 혼합 및 정제를 형성하기 위한 압축 전에 첨가되는 최종 부형제로서 첨가되어야 한다. 일부 실시양태에서, 조성물이 캡슐인 경우, 윤활제는 단계 (e)에서 첨가되며 (예를 들어, 마그네슘 스테아레이트의 제1 부분), 단계 (h)에서 첨가되는 윤활제와 동일하다 (예를 들어, 마그네슘 스테아레이트의 나머지 부분).

[0096] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0097] (a) 1종 이상의 성분 (예를 들어, 별도로), 예를 들어, 모든 성분, 또는 일부 성분만을 체질하는 단계 (예를 들어, 미세결정질 셀룰로스, 실리카 및 윤활제 (마그네슘 스테아레이트 및/또는 나트륨 스테아릴 푸마레이트) 양의 절반을 체질하는 것);

[0098] (b) 벤글루스타트 말레이트를 미세결정질 셀룰로스 (제1 부분), 수크랄로스 (해당될 경우), 향미제 (해당될 경우), 및 크로스카르멜로스 나트륨과 조합하는 단계로서, 임의로 여기서 이들 성분은 이전에는 체질되지 않는 것인 단계;

[0099] (c) 생성된 혼합물을 블렌딩하고/거나 밀링하고/거나 과립화 (예를 들어, 건조 과립화)하는 단계;

[0100] (d) 임의로, 생성된 혼합물을 체질하는 단계;

[0101] (e) 미세결정질 셀룰로스 (제2 부분), 실리카, 및 윤활제의 제1 부분 (마그네슘 스테아레이트 및/또는 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 예컨대 첨가되는 총 마그네슘 스테아레이트 윤활제의 중량 기준 15-50%, 또는 중량 기준 20-30%와 같은 마그네슘 스테아레이트의 제1 부분)을 단계 (c)로부터의 혼합물에 첨가하는 단계로서, 임의로 이들 첨가된 성분은 이전에 단계 (a)에서 체질되는 것인 단계;

[0102] (f) 생성된 혼합물을 블렌딩하고/거나 밀링하고/거나 과립화 (예를 들어, 건조 과립화)하는 단계;

[0103] (h) 윤활제의 나머지 부분 (예를 들어, 마그네슘 스테아레이트 및/또는 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 예컨대 마그네슘 스테아레이트의 나머지 부분 - 예를 들어 첨가되는 총 마그네슘 스테아레이트 윤활제의 중량 기준 50-85%, 또는 중량 기준 70-80%)을 체질하고/거나, 그를 단계 (f)로부터의 혼합물에 첨가하는 단계;

[0104] (i-j) 생성된 혼합물을 블렌딩하고/거나 밀링하고/거나 과립화 (예를 들어, 건조 과립화)하는 단계;

[0105] (l) 생성된 재료를 예컨대 경질 캡슐 (예를 들어, 크기 3 캡슐) 내에 충전하는 단계; 및

[0106] (n) 임의로, 생성된 마감된 투여 형태를, 예를 들어, 중합체 필름 블리스터 팩 (예를 들어, 폴리프로필렌, 폴리비닐 클로라이드, 폴리에틸렌 테레프탈레이트 및/또는 폴리클로로트리플루오로에틸렌) 내에 패키징하는 단계.

[0107] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0108] (a) 만니톨 (그의 제1 부분), 실리카, 벤글루스타트 말레이트, 수크랄로스 (해당될 경우), 향미제 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트 각각을 (예를 들어, 별도로) 체질하는 단계;

[0109] (b) 벤글루스타트 말레이트를 체질된 만니톨, 실리카, 수크랄로스 (해당될 경우), 향미제 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트 (예를 들어, 중량 기준 2-3%의 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함하는 조성물을 제공하는 양)와 조합하는 단계로서, 임의로 여기서 각 성분은 순차적으로 성분을 조합하기 위한 공통 용기 (예를 들어, 탱크 또는 백)로 체질 투입되는 것인 단계;

[0110] (c) 생성된 혼합물을 블렌딩하고/거나 밀링하고/거나 과립화 (예를 들어, 건조 과립화)하는 단계;

[0111] (e) 만니톨 (제2 부분), 저-치환 히드록시프로필 셀룰로스 및 크로스포비돈을 체질하고, 이들 체질된 성분을 단계 (c)로부터의 혼합물에 첨가하는 단계;

[0112] (f) 생성된 혼합물을 블렌딩하고/거나 밀링하고/거나 과립화 (예를 들어, 건조 과립화)하는 단계;

[0113] (h) 마그네슘 스테아레이트를 체질하고, 그를 단계 (f)로부터의 혼합물에 첨가하는 단계 (예를 들어, 중량 기준 0.1-1%의 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 조성물을 제공하는 양);

[0114] (i-j) 생성된 혼합물을 블렌딩하고/거나 밀링하고/거나 과립화 (예를 들어, 건조 과립화)하는 단계;

[0115] (l) 생성된 재료를 압축하여 정제를 형성하는 단계; 및

[0116] (n) 임의로, 생성된 마감된 투여 형태를, 예를 들어, 알루미늄 호일 블리스터 팩 내에 패키징하는 단계.

[0117] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 임의로 고체 입자의 크기를 분말-규모에서 과립-규모로 증가시키는 작용을 하는 1종 이상의 건조 과립화 단계 (예를 들어, 롤러 압밀 또는 슬러깅)를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 블렌딩 단계는 롤러 압밀기를 통하여 블렌드를 이동시키는 것, 및 임의로 이후에 롤러 압밀기 리본을 밀링하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서는, 임의의 건조 과립화 단계 후, 생성된 과립을 1종 이상의 기타 부형제 (예를 들어, 윤활제)와 블렌딩하기 위한 블렌딩 단계가 이어질 수 있다.

[0118] 제3 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 방법 1 또는 그의 임의의 실시양태에 의해 제조되거나 또는 제조가능한 조성물을 제공한다.

[0119] 제4 측면에서, 본 개시내용은 유효량의 제약 조성물 1 또는 1.1-1.48 중 어느 하나를 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, GCS 억제에 의한 치료에 감수성인 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법 (방법 1)을 제공한다.

[0120] 제5 측면에서, 본 개시내용은 GCS 억제에 의한 치료에 감수성인 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 제약 조성물, 예컨대 조성물 1 또는 1.1-1.48 중 어느 하나를 제공한다.

[0121] 일부 실시양태에서, GCS 억제에 의한 치료에 감수성인 상기 질환 또는 장애는 리소좀 축적 질환, 예컨대 고셔병 유형 2 또는 유형 3이다. 일부 실시양태에서, 상기 질환 또는 장애는 다낭성 신장 질환 (PKD), 특히 상염색체성 우성 다낭성 신장 질환 (ADPKD), 고셔병, 파브리병, 알츠하이머병, 파킨슨병, 바르데-비들 증후군, 주버트 증후군, GM2, GM3, 또는 US 2014/0255381, US 2015/0210681, US 2016/0039806, US 2016/0361301, US 2018/0036295, PCT/US2020/016588 (WO 2020/163337로 공개), PCT/US2020/016440 (WO 2020/163244로 공개) 및 PCT/US2020/016441 (WO 2020/163245로 공개) (그 각각의 내용은 그 전문이 참조로 포함됨) 중 어느 것에 개시되어 있는 바와 같은 임의의 기타 질환 또는 장애로부터 선택된다.

[0122] "치료" 및 "치료하는"이라는 단어는 질환 증상의 예방 및 치료 또는 개선 및/또는 질환 원인의 치료를 포괄하는 것으로 적절하게 이해되어야 한다. 특정한 실시양태에서, "치료" 및 "치료하는"이라는 단어는 질환 증상의 예방 또는 개선을 지칭한다.

[0123] "환자"라는 용어에는 인간 또는 비-인간 환자가 포함될 수 있다.

[0124] 벤글루스타트 및 그의 염 및 다형체의 합성 방법에 대해서는 관련 기술분야에 알려져 있으며, US 2016/0039805, US 2014/0255381, US 2015/0210681, US 2016/0039806, US 2016/0361301 및 US 2018/0036295 (그 각각의 내용은 그 전문이 참조로 포함됨)에 개시되어 있는 방법이 포함된다.

[0125] 본 발명 화합물 부분입체이성질체의 단리 또는 정제는 관련 기술분야에 알려져 있는 통상적인 방법, 예컨대 칼럼 정제, 정제용 박층 크로마토그래피, 정제용 HPLC, 결정화, 연화, 모의 이동상 등에 의해 달성될 수 있다.

[0126] 벤글루스타트의 제약상 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의한 적합한 산과의 반응에 의해 염기성 잔기를 포함하는 유리 염기 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 그와 같은 염은 해당 화합물의 유리 염기 형태를 수중, 또는 유기 용매 중, 또는 상기 2종의 혼합물 중에서 화학량론적 양의 적절한 산과 반응시키는 것에 의해 제조될 수 있는데; 일반적으로는 비-수성 매질 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴이 바람직하다.

[0127] 본 개시내용을 실시하는데 이용되는 투여량은 물론, 예를 들어, 치료될 특정한 질환 또는 병태, 사용되는 특정한 활성 화합물, 투여 양식, 환자의 연령 (예를 들어, 성인 대 소아), 경구 투여 형태를 삼키는 환자의 능력, 및 원하는 치료법에 따라 달라지게 된다. 달리 표시되지 않는 한, 투여를 위한 활성 화합물의 양은 (유리 염기로서 투여되는지 또는 염 형태로 투여되는지에 관계없이) 유리 염기 형태 화합물의 양을 지칭하거나, 그를 기준으로 한다.

[0128] 혼선의 방지를 위하여, 숫자 범위에 대한 임의의 개시내용, 예컨대 "X 이하"의 양은 상위 숫자 한계 X를 포함하고자 하는 것이다. 따라서, "60 mg 이하"라는 개시내용은 60 mg을 포함한다. 유사하게, 숫자 범위에 대한 임의의 개시내용은 하위 숫자 한계, 예컨대 "A 내지" 또는 "적어도 A"를 포함하고자 하는 것이기도 하다. 따라서, "5 mg 내지 50 mg" 또는 "적어도 5 mg"이라는 개시내용은 5 mg을 포함한다.

[0129] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 관련 기술분야의 통상의 지식을 가진 자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것들과 유사하거나 등가인 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있긴 하지만, 예시적인 방법, 장치, 및 물질이 이제 기재된다. 본원에 인용된 모든 기술 및 특허 간행물은 그 전문이 참조로 본원에 포함된다. 본원의 어떠한 내용도 본 발명이 선행 발명으로 인해 이러한 개시내용보다 선행할 자격이 없음을 인정하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0130] 범위를 포함한, 모든 숫자 지정, 예를 들어, pH, 온도, 시간, 농도, 분자량은 적절한 경우 0.1 또는 1.0의 증분으로 변경되는 ( + ) 또는 ( - ) 근사치이다. 항상 명시적으로 언급된 것은 아니긴 하지만, 모든 숫자 지정은 용어 "약" 앞에 온다는 것을 이해하여야 한다. 임의의 숫자 값과 연계되는 "약"이라는 용어는 통상적인 범위 내에서의 그 값 주변의 가변성을 표시한다. 예를 들어, 숫자 값은 ±10%, ±5%, ±1.0% 또는 ±0.5%만큼 가변적일 수 있다. 또한, 항상 명시적으로 언급된 것은 아니긴 하지만, 본원에 기재된 시약은 단지 예시적이며 이와 등가물이라는 것이 관련 기술분야에 공지되어 있음을 이해하여야 한다.

[0131] 본원에 사용된 바와 같이, 물질의 양이 % 기준으로 기재되는 경우, 달리 표시되지 않는 한, 이는 "중량%"를 지칭하고자 하는 것이다.

[0132] 본원에 사용된 바와 같이, "의 치료 또는 예방에서"라는 어구 (예컨대 "통증의 치료 또는 예방에서"라는 어구)는 "치료 또는 예방 방법에서"라는 어구 (예컨대 "통증의 치료 또는 예방 방법에서"라는 어구)와 등가인 것을 의미한다.

[0133] 명세서 및 청구범위에 사용된 바와 같이, 단수 형태는 문맥이 달리 명시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 예를 들어, 용어 "세포"는 그의 혼합물을 포함한, 복수개의 세포를 포함한다. 구체적으로 언급되거나 문맥상 명백하지 않는 한, 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "또는"은 포괄적인 것으로 이해된다. 용어 "포함한"은 본원에 어구 "포함하나 이에 제한되지 않는"을 의미하고, 이와 상호교환적으로 사용된다.

[0134] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "포함하는" 또는 "포함하다"는 조성물 및 방법이 인용된 요소를 포함하나, 다른 것을 배제하지 않는 것을 의미하도록 의도된다. 조성물 및 방법을 정의하는데 사용되는 경우 "로 본질적으로 이루어진"은 명시된 목적을 위한 조합에 대해 임의의 본질적으로 중요한 다른 요소를 배제하는 것을 의미한다. 따라서, 본원에 정의된 바와 같은 요소로 본질적으로 이루어진 조성물은 단리 및 정제 방법으로부터 미량 오염물 및 제약상 허용되는 담체, 예컨대 인산염 완충 식염수, 보존제 등을 배제하지 않을 것이다. "로 이루어진"은 다른 성분의 미량 원소 초과를 배제하고 본 발명의 조성물을 투여하기 위한 실질적인 방법 단계 또는 조성물을 생성하거나 의도된 결과를 달성하기 위한 공정 단계를 의미할 것이다. 이들 전환 용어 각각에 의해 정의된 실시양태는 본 발명의 범위 내에 있다. 본원에 용어 "포함하는"의 용도는 "로 본질적으로 이루어진" 및 "로 이루어진"을 포괄하고 개시하도록 의도된다.

[0135] 용어 "대상체", "개체" 및 "환자"는 본원에 상호교환적으로 사용되며, 척추동물, 예컨대 포유동물을 지칭한다. 포유동물은 뮤린, 래트, 토끼, 유인원, 소, 양, 돼지, 개, 고양이, 농장 동물, 스포츠 동물, 애완동물, 말, 영장류, 및 인간을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 포유동물은 말, 개, 및 고양이를 포함

한다. 한 실시양태에서, 포유동물은 인간이다.

[0136] 질환을 "치료하는" 또는 질환의 "치료"는 (1) 질환을 억제하는 것, 즉, 질환 또는 그의 임상 증상의 진행을 억제하거나 감소시키는 것; 및/또는 (2) 질환을 경감시키는 것, 즉, 질환 또는 그의 임상 증상의 퇴행을 야기하는 것을 포함한다.

[0137] 질환을 "예방하는" 또는 질환의 "예방"은 질환에 걸리기 쉬울 수 있으나 아직 질환의 증상을 경험하거나 나타내지 않는 환자에서 질환의 임상 증상이 발생하지 않도록 하는 것을 포함한다.

[0138] 용어 "치료"와 관련하여 용어 "앓고 있는"은 질환으로 진단받은 환자 또는 개체를 지칭한다. 용어 "예방"과 관련하여 "용어 "앓고 있는"은 질환에 걸리기 쉬운 환자 또는 개체를 지칭한다. 환자는 또한 그의 가족 혈통의 질환 이력 때문에 또는 질환과 연관된 유전적 돌연변이의 존재 때문에 질환을 "앓을 위험이 있는" 것으로 지칭될 수 있다. 질환의 위험이 있는 환자는 질환의 특징적인 병리의 전부 또는 일부가 아직 발생하기 않았다.

[0139] "유효량" 또는 "치료 유효량"은 유익하거나 원하는 결과를 달성하기에 충분한 양이다. 유효량은 하나 이상의 투여, 적용 또는 투여량으로 투여될 수 있다. 이 정의와 일치하여, 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료 유효량"은 본원에 개시된 질환 또는 장애와 연관된 하나 이상의 증상을 치료하기 (예를 들어, 개선하기)에 충분한 양이다.

[0140] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "제약상 허용되는 부형제"는 유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태 (예를 들어, 말레이트)의 벤글루스타트가 의약 제제에서 사용하기 위해 제제화되는 것을 가능하게 하는, 희석제 및 담체를 포함한 표준 제약용 부형제 중 어느 하나를 포괄한다.

[0141] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "제약상 허용되는 염"은 함유될 수 있는 제약 조성물의 임의의 다른 성분과 함께 임의의 결과적인 실질적인 바람직하지 않은 생물학적 효과(들) 또는 임의의 결과적인 유해한 상호작용(들) 없이 투여될 수 있는 현재 개시된 화합물의 제약상 허용되는 산 부가 염 또는 제약상 허용되는 염기 부가 염을 의미한다.

[0142] 벤글루스타트는 (*S*) 입체화학적 배향을 갖는 키랄성 (예를 들어, 광학적으로 활성인) 화합물이다. 바람직하게는, (*S*)- 이성질체는 적어도 약 5%, 10%, 25%, 40%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99%, 예를 들어, 약 100%의 거울상이성질체 과잉률로 존재한다.

[0143] 본원 전체에서 사용될 때, 달리 제공되지 않는 한, "벤글루스타트"라는 단어는 유리 염기 형태 또는 임의의 제약상 허용되는 염 형태인 벤글루스타트를 의미한다.

[0144] 동위원소-표지된 화합물도 본 개시내용의 범위 내에 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "동위원소-표지된 화합물"은, 1개 이상의 원자가 대개 자연에서 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된 본원에 각각 기재된 바와 같은, 제약 염 및 그의 전구약물을 포함한 벤글루스타트를 지칭한다. 현재 개시된 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린 및 염소의 동위원소, 예컨대 $^{2}H$, $^{3}H$, $^{13}C$, $^{14}C$, $^{15}N$, $^{18}O$, $^{17}O$, $^{31}P$, $^{32}P$, $^{35}S$, $^{18}F$, 및 $^{36}Cl$ 각각을 포함한다.

[0145] 참조 논문, 특허, 특허 출원, 및 과학 문헌, 및 본원에서 언급되거나 지칭되는 기타 인쇄 공개물은 그 전문이 참조로 본원에 포함된다.

[0146] 관련 기술분야 통상의 기술자라면, 본 발명의 취지를 벗어나지 않으면서 본 발명의 바람직한 실시양태에 대한 수많은 변화 및 변형이 이루어질 수 있다는 것을 인지할 것이다. 모든 이러한 변화는 본 발명의 범주에 속하는 것으로 의도된다.

[0147] 실시예

[0148] 벤글루스타트 및 벤글루스타트 말레이트를 포함한 그의 염 형태는 WO 2012/129084, WO 2014/151291, WO 2014/152215, U.S. 9,126,993, U.S. 9,518,049, U.S. 9,682,975, U.S. 10,065,949 및 U.S. 10,604,518 (그 각각의 내용은 그 전문이 참조로 포함됨)에 기재된 절차에 따라 제조될 수 있다. 특히, 예컨대 U.S. 9,518,049의 실시예 1 및 2에 기재된 바와 같은 결정질 벤글루스타트 말레이트 형태 A의 제조를 참조할 수 있다.

[0149] **실시예 1**: 전통적인 캡슐 및 정제 제제

[0150] 벤글루스타트 말레이트는 BCS 클래스 1 약물 물질이다. 그의 결정질 형태 A에서, 그것은 물 (> 50 mg/mL) 및 1.2 내지 6.8 pH의 수성 완충제 (적어도 10 mg/mL)에 고도로 가용성이다. 즉시-방출 고체 경구 투여 형태를 제

제화하고자 하였다. 4 및 15 mg 경질-벽체 캡슐, 및 4, 6 및 15 mg 정제를 제조하기 위한 개선된 건조-과립화 제조 방법을 개발하였다.

[0151] 경질 캡슐의 개발

[0152] 하기 배합을 기준으로 경질 캡슐의 최초 배치를 제조하였다:

| 캡슐 제제 A | | |
|---|---|---|
| 성분 | 4 mg 캡슐 (중량%) | 15 mg 캡슐 (중량%) |
| 벤글루스타트 말레이트 | 5.4% (5.38 mg) | 20.2% (20.16 mg) |
| 미세결정질 셀룰로스 (희석제) | Q.S. (~90%) | Q.S. (~76%) |
| 크로스카르멜로스 소듐 (붕해제) | 3.0% | 3.0% |
| 콜로이드성 실리카 (활택제) | 0.2% | 0.2% |
| 소듐 스테아릴 푸마레이트 (윤활제) | 1.0% | 1.0% |
| 캡슐 충전물 질량 | 100 mg | 100 mg |
| 캡슐 크기 | #3 | #3 |

[0153]

[0154] 하기 단계에 따라 캡슐 제제 A를 제조하였다: (a) 1.2 mm 스크린 메시를 사용하여 모든 성분을 개별적으로 체질하는 단계; (b) 미세결정질 셀룰로스의 대략 절반, 벤글루스타트 말레이트 및 크로스카르멜로스 나트륨을 조합하고, 전도 블렌더에서 10 rpm으로 10분 동안 블렌딩하는 단계; (c) 나머지 미세결정질 셀룰로스, 실리카, 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트의 대략 절반을 단계 (b)로부터의 블렌드에 첨가하고, 혼합물을 10 rpm으로 15분 동안 전도 블렌딩하는 단계; (d) 단계 (c)로부터의 혼합물을 회전 통합 밀링을 사용하는 롤러 압밀기로 통과시키는 단계; (e) 나머지 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 단계 (d)로부터의 과립상 블렌드에 첨가하고, 혼합물을 10 rpm으로 5분 동안 전도 블렌딩하는 단계; 및 (f) 혼합물을 캡슐당 100 mg의 충전물 중량으로 크기 3 불투명 경질 캡슐에 충전하는 단계.

[0155] 캡슐 제제 A는 물리적 및 화학적으로 안정하며 모든 다른 제원을 충족하는 것으로 밝혀졌다. 그러나, 블렌딩된 최종 약물 물질로 경질-외피 캡슐을 충전하는데 있어서, 캡슐 충전 기구에 대한 어느 정도의 바람직하지 않은 블렌드의 점착이 발생한다는 것이 관찰되었다. 따라서, 하기 배합에 따라 개선된 캡슐 제제 B를 개발하였다:

| 캡슐 제제 B | |
|---|---|
| 성분 | 15 mg 캡슐 (중량%) |
| 벤글루스타트 말레이트 | 12.2% (20.16 mg) |
| 미세결정질 셀룰로스 (희석제) | Q.S. (~83%) |
| 크로스카르멜로스 소듐 (붕해제) | 3.0% |
| 콜로이드성 실리카 (활택제) | 0.2% |
| 마그네슘 스테아레이트 (윤활제) | 2.0% |
| 캡슐 충전물 질량 | 165 mg |
| 캡슐 크기 | #3 |

[0156]

[0157] 하기 단계에 따라 캡슐 제제 B를 제조하였다: (a) 미세결정질 셀룰로스의 대략 절반, 벤글루스타트 말레이트 및 크로스카르멜로스 나트륨을 조합하고, 전도 블렌더에서 10 rpm으로 10분 동안 블렌딩하는 단계; (b) 생성된 혼합물을 회전 밀(mill)에서 1.2 mm 스크린을 사용하여 체질하는 단계; (c) 나머지 미세결정질 셀룰로스, 실리카, 및 마그네슘 스테아레이트의 대략 절반을 회전 밀에서 1.2 mm 스크린을 사용하여 체질한 다음, 단계 (b)로부터의 블렌드에 첨가하는 단계; (d) 생성된 혼합물을 10 rpm으로 15분 동안 전도 블렌딩하는 단계; (e) 단계 (d)로부터의 혼합물을 회전 통합 밀링을 사용하는 롤러 압밀기로 통과시키는 단계; (f) 나머지 마그네슘 스테아레이트를 1.0 mm 스크린으로 체질한 다음, 단계 (e)로부터의 과립상 블렌드에 첨가하고, 혼합물을 10 rpm으로 5분 동안 전도 블렌딩하는 단계; 및 (g) 혼합물을 캡슐당 165 mg의 충전물 중량으로 크기 3 불투명 경질 캡슐에 충전하는 단계.

[0158] 이와 같이 개선된 제제는 1.0% 나트륨 스테아릴 푸마레이트 대신 윤활제로서 2.0% 마그네슘 스테아레이트를 사용하였으며, 상응하여 더 낮은 활성 성분 농도 및 더 높은 희석제 농도를 사용하는 더 큰 캡슐당 총 충전물 질량을 사용하였다.

[0159] 캡슐 제제 A 및 B에 따른 15 mg 캡슐의 용해 프로파일을 표준 조건 (500 mL의 매질; 패들 장치를 사용하여 37 ℃에서 60분 동안 50 rpm으로 교반)하에서 비교하였다. 하기 3종의 용해 매질을 사용하였다: (1) pH 1.2의 수성 HCl; (2) pH 4.5의 수성 아세테이트 완충제; 및 (3) pH 6.8의 수성 포스페이트 완충제. 0 내지 50분의 % 용해 결과는 하기 표에 나타냈다 (평균, n=12, % 용해):

| 수성 HCl (pH 1.2) | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 시간 (min): | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 |
| A | 83.6 | 86.6 | 88.8 | 90.6 | 92.0 | 93.1 | 94.1 | 95.0 | 95.8 | 96.4 | 97.0 | 97.4 |
| B | 85.2 | 88.2 | 90.5 | 92.0 | 93.2 | 94.0 | 94.8 | 95.4 | 95.8 | 96.2 | 96.6 | 96.9 |
| 수성 아세테이트 (pH 4.5) | | | | | | | | | | | | |
| 시간 (min): | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 |
| A | 92.2 | 94.3 | 95.8 | 96.7 | 97.5 | 98.1 | 98.7 | 99.2 | 99.5 | 99.9 | 100 | 100 |
| B | 82.6 | 88.3 | 90.6 | 92.1 | 93.3 | 84.2 | 95.0 | 95.6 | 96.2 | 96.7 | 97.1 | 97.6 |
| 수성 포스페이트 (pH 6.8) | | | | | | | | | | | | |
| 시간 (min): | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 |
| A | 83.3 | 87.4 | 89.4 | 90.9 | 92.2 | 93.2 | 94.1 | 94.9 | 95.5 | 96.0 | 96.5 | 97.0 |
| B | 83.8 | 89.5 | 91.3 | 92.6 | 93.6 | 94.3 | 94.9 | 95.4 | 95.9 | 96.3 | 96.6 | 96.9 |

[0160]

[0161] 정제의 개발

[0162] 정제의 요건은 하기와 같았다: 물리적 및 화학적 안정성 (즉 성분들 사이의 상용성), 직접 압축 정제화에 대한 적합성, 저작성에 대한 U.S. FDA 요건에 대한 충실성, 식미성, 빠른 붕해 (즉시 방출 약물 물질로서의 적합성), 분쇄에 대한 적합한 내성 및 적합한 취성.

[0163] 정제 개발은 하기 선택된 부형제를 기준으로 진행하였다:

| | |
|---|---|
| 희석제/충전제 | 만니톨 (펄리톨 100SD 또는 파르텍 M100)<br>미세결정질 셀룰로스 (아비셀 PH102) |
| 윤활제 | 소듐 스테아릴 푸마레이트 (프루브)<br>마그네슘 스테아레이트 (하이쿠알) |
| 붕해제 | 크로스카르멜로스 소듐 (Ac-디-졸)<br>크로스포비돈 유형 A (콜리돈 CL)<br>크로스포비돈 유형 B (폴리플라스돈 XL)<br>크로스포비돈 유형 C (폴리플라스돈 XL-10) |
| 결합제 | 포비돈 K25 (콜리돈 25)<br>에틸 셀룰로스 (아쿠알론 T10)<br>저-치환 히드록시프로필 셀룰로스 (“L-HPC”; NBD22) |
| 활택제 | 콜로이드성 비정질 실리카 (HDK N20 파르마) |
| 감미제 | 수크랄로스<br>감미 조정제 (칼륨 아세술팜 E950 (46.7%) 및 천연 향미를 함유하는 혼합물) |
| 향미 | 살구 |

[0164]

[0165] 다양한 비로 상기 부형제 선택물을 조합하는 (각 범주별로 적어도 1종) 다양한 제제를 제조하였다. 제제에서

시험된 것은 하기였다 (모든 값은 중량%로 나타내었으며, 0 또는 1 소수 자리로 제공하였음):

| 번호: | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 벤글루스타트 말레이트 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 |
| 펄리톨 | 65 | 65 | 72 | 70 | 72 | 74 | | | 70 | 70 | | | | |
| 파르텍 | | | | | | | 72 | 70 | | | 70 | 60 | 74 | 70 |
| 아비셀 | | | | | | | | | | | | 10 | | |
| Ac-디-졸 | 8 | | | | | | | | | | | | | |
| 콜리돈 CL | | 8 | 8 | 8 | | 8 | 8 | | | 8 | | 8 | 4 | 8 |
| 폴리. XL | | | | | | | | | | | 8 | | | |
| 폴리. XL-10 | | | | | 8 | | | 8 | 8 | | | | | |
| 포비돈 | 10 | 10 | 3 | | | 3 | 3 | | | | | | | |
| L-HPC | | | | 5 | | | | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 아쿠알론 T10 | | | | | 3 | | | | | | | | | |
| 프루브 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 |
| 하이쿠알 | | | | | | 0.8 | | | | | | | | |
| 실리카 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

[0166]

[0167] 희석제로서의 미세결정질 셀룰로스는 높은 점착성을 갖는 제제를 초래하는 경향이 있다는 것이 발견되었다. 만니톨이 희석제로 사용되는 경우, 정제를 저작할 때 우수한 식감이 제공된다.

[0168] 각 붕해제의 사용이 성공적인 것으로 밝혀지기는 하였지만, 예상 밖으로 크로스포비돈 유형 A (콜리돈 CL)가 다른 붕해제에 비해 더 빠른 붕해 시간을 제공한다는 것이 발견되었다. 8% 크로스포비돈을 사용하면 4% 크로스포비돈에 비해 더 빠른 붕해를 제공한다는 것도 발견되었다.

[0169] 각 결합제가 허용되는 제제를 제공하는 것으로 밝혀지기는 하였지만, 예상 밖으로 저-치환 HPC (히드록시프로필 셀룰로스)의 사용이 더 우수한 전체 정제 경도의 조절을 가능하게 한다는 것이 발견되었다. HPC의 높은 팽창 속도 역시 빠른 붕해에 도움을 주었다. 또한, 포비돈은 유지되지 않았는데, 포비돈의 사용이 저장 동안 점차적으로 경화되게 되는 정제를 초래한다는 것이 발견되었기 때문이다.

[0170] 윤활제의 선택과 관련하여는, 제1 시험 라운드가 마그네슘 스테아레이트 (하이쿠알)는 사용될 수 없다는 것을 시사하였기 때문에, 대신 나트륨 스테아릴 푸마레이트 (프루브(Pruv))를 사용하여 대부분의 시험을 수행하였다. 경질-캡슐 제제에서의 마그네슘 스테아레이트의 효과적인 사용과 달리, 윤활제로서 마그네슘 스테아레이트를 보유하는 정제 배치는 정제화 동안 과도한 점착을 야기한다는 것이 발견되었다.

[0171] 그러나, 이러한 최초 실험은 윤활제가 다른 부형제와 함께 단일 제1 혼합 단계에서 조성물에 첨가되어 수행된 것이었다. 제형 및 제조 방법의 추가적인 개발은 예상 밖으로 제1 혼합 단계에서 나트륨 스테아릴 푸마레이트 윤활제를 사용한 후 이어서 정제화 직전에 후기 혼합 단계에서 마그네슘 스테아레이트 윤활제를 첨가하는 것에 의해 더 우수한 결과가 수득될 수 있다는 것을 밝혔다. 예상 밖으로, 마그네슘 스테아레이트의 조기 도입은 다른 부형제의 혼합을 방해하는 것으로 밝혀졌다. 또한, 역시 예상 밖으로, 제1 혼합 단계에서의 나트륨 스테아릴 푸마레이트의 제거는 다소 저조한 균질성 및 정제화 동안의 추가적인 어려움을 나타내는 블렌드를 초래하였다. 제1 혼합 단계 ("내부 단계")에서의 나트륨 스테아릴 푸마레이트의 포함 및 제3 또는 최종 혼합 단계 ("외부 단계")에서의 마그네슘 스테아레이트의 포함 둘 다가 높은 혼합물 균질성 및 정제화 동안의 최소한의 점착을 나타내는 가장 최적인 정제화 공정으로 이어진다는 것이 밝혀졌다.

[0172] 하기 표는 내부 단계에 도입된 0%의 나트륨 스테아릴 푸마레이트 (외부 단계에서도 0%) 및 직접 압축을 통한 정제로의 형성 전에 외부 단계에서 도입된 여러 농도의 마그네슘 스테아레이트 (0%, 0.5% 및 1% 마그네슘 스테아레이트)를 포함하여 조사된 추가적인 제제를 포함한다.

| 번호: | 15 | 16 | 17 |
|---|---|---|---|
| 벤글루스타트 말레이트 | 13.5 | 13.4 | 13.4 |
| 펄리톨 | | | |
| 파르텍 | 69.4 | 69.1 | 68.7 |
| 아비셀 | | | |
| Ac-디-졸 | | | |
| 콜리돈 CL | 8.0 | 8.0 | 7.9 |
| 폴리. XL | | | |
| 폴리. XL-10 | | | |
| 포비돈 | | | |
| L-HPC | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| 아쿠알론 T10 | | | |
| 프루브 | | | |
| 하이쿠알 | | 0.5 | 1.0 |
| 실리카 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 살구 향미 분말 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 수크랄로스 분말 | 2.01 | 2.0 | 2.0 |

[0173]

[0174] 제제 15 내지 17은 하기 단계에 따라 제조하였다: (a) 610 mm 스크린을 사용하여 만니톨의 대략 절반 내지 3분의 2, 벤글루스타트 말레이트, 향미제 (살구) 및 감미제 (수크랄로스), 실리카를 체질하는 단계; (b) 체질된 성분을 조합하고, 전도 블렌더에서 10 rpm으로 14분 동안 블렌딩하는 단계; (c) 나머지 만니톨, 저-치환 히드록시프로필 셀룰로스 및 크로스포비돈을 체질한 다음, 단계 (b)로부터의 블렌드에 첨가하는 단계; (d) 생성된 혼합물을 10 rpm으로 14분 동안 전도 블렌딩하는 단계; (e) 500 mm 스크린을 사용하여 마그네슘 스테아레이트 (해당될 경우)를 체질한 다음, 단계 (d)로부터의 블렌드에 첨가하는 단계; (f) 혼합물을 난류 블렌더에서 34 rpm으로 5분 동안 블렌딩하는 단계; 및 (g) 혼합물을 압축하여 150 mg 정제 (총 중량)를 형성하는 단계.

[0175] 제제 15 내지 17 각각은 허용되는 유동 거동을 나타냄으로써, 15 mg (유리 염기 당량) 정제를 형성하기 위한 페테(Fette) 102i 회전 정제 프레스 (7 mm 펀치 ("7R7") 장착)를 사용한 직접 압축용으로 그를 적합하게 한다는 것이 밝혀졌다. 그러나, 제제 15는 균질성 면에서 비-적격인 것으로 밝혀졌다. 제제 16 (0.5% 마그네슘 스테아레이트 포함)의 정제화 동안에는, 정제 프레스에서의 배출력이 그의 한계 (점착으로 표시됨)에 도달하였으며, 낮은 압축력에서는 캡핑(capping)이 발생하였다. 제제 17 (1% 마그네슘 스테아레이트 포함)의 정제화 동안에도 내부 단계에서 도입되는 2.5% 나트륨 스테아릴 푸마레이트 및 외부 단계에서 도입되는 0.5% 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 제제에 비해 상당히 더 높은 정제화 동안의 배출력이 요구되었다. 이러한 결과는 외부 단계에서 도입되는 마그네슘 스테아레이트와의 조합으로서의 내부 단계에서 도입되는 나트륨 스테아릴 푸마레이트의 존재와 연관되는 성능 개선을 부각하고 있다.

[0176] 하기 표는 내부 단계에 도입된 2.5%의 나트륨 스테아릴 푸마레이트 및 직접 압축을 통한 정제로의 형성 전에 외부 단계에서 추가로 도입된 다양한 농도의 마그네슘 스테아레이트 (0%, 0.5% 및 1% 마그네슘 스테아레이트)를 포함하여 조사된 추가적인 제제를 포함한다.

| 번호: | 18 | 19 | 20 |
|---|---|---|---|
| 벤글루스타트 말레이트 | 13.4 | 13.4 | 13.3 |
| 펄리톨 | | | |
| 파르텍 | 68.1 | 67.7 | 67.4 |
| 아비셀 | | | |
| Ac-디-졸 | | | |
| 콜리돈 CL | 8.0 | 7.9 | 8.0 |
| 폴리. XL | | | |
| 폴리. XL-10 | | | |
| 포비돈 | | | |
| L-HPC | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| 아쿠알론 T10 | | | |
| 프루브 | 2.5 | 2.5 | 2.5 |
| 하이쿠알 | | 0.5 | 1.0 |
| 실리카 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 살구 향미 분말 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 감미 조정제* | 1.0 | 1.0 | 1.0 |

[0177]

[0178] * 칼륨 아세술팜 E950 (46.7%)과 천연 향미제를 함유하는 혼합물.

[0179] 제제 18 내지 20은 하기 단계에 따라 제조하였다: (a) 610-813 mm 스크린을 사용하여 만니톨의 대략 절반 내지 3분의 2, 벤글루스타트 말레이트, 향미제 (살구), 감미제, 실리카 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 체질하는 단계; (b) 체질된 성분을 조합하고, 전도 블렌더에서 10 rpm으로 14분 동안 블렌딩하는 단계; (c) 나머지 만니톨, 저-치환 히드록시프로필 셀룰로스 및 크로스포비돈을 체질한 다음, 단계 (b)로부터의 블렌드에 첨가하는 단계; (d) 생성된 혼합물을 10 rpm으로 14분 동안 전도 블렌딩하는 단계; (e) 500 mm 스크린을 사용하여 마그네슘 스테아레이트를 체질한 다음, 단계 (d)로부터의 블렌드에 첨가하는 단계; (f) 혼합물을 10 rpm으로 15분 동안 전도 블렌딩하는 단계; 및 (g) 혼합물을 압축하여 150 mg 정제 (총 중량)를 형성하는 단계.

[0180] 제제 18 내지 20 각각은 15 mg (유리 염기 당량) 정제를 형성하기 위하여 스틸캠 압밀 시뮬레이터 (7 mm 펀치 ("7R7") 장착)를 사용하여 압축하였다. 제제 18의 경우, 외부 단계 동안 도입되는 마그네슘 스테아레이트의 부재가 정제화 동안 훨씬 더 높은 배출력이 요구되는 것으로 이어진 반면, 외부 단계에서 도입된 0.5% 내지 1% 마그네슘 스테아레이트의 존재는 첨부된 도 1에 제시된 바와 같이 배출력의 실질적인 감소를 가능하게 하였다. 제제 19 및 20은 제제 18에 비해 실질적으로 더 낮은 정제화 후 질량 가변성도 나타내었다. 도 1은 또한 제제 19 및 20 (각각 외부 단계에서 도입되는 0.5% 및 1%의 마그네슘 스테아레이트를 포함함)에서 매우 유사한 결과가 달성된다는 것을 또한 제시함으로써, 1% 미만의 농도에서 마그네슘 스테아레이트의 존재와 연관된 완전한 정도의 이점이 도출될 수 있다는 것을 표시한다.

[0181] 하기 표는 내부 단계에 도입된 1.5%의 나트륨 스테아릴 푸마레이트 및 직접 압축을 통한 정제로의 형성 전에 외부 단계에서 추가로 도입된 0.5%의 마그네슘 스테아레이트를 포함하여 조사된 다른 추가적인 제제를 포함한다.

| 번호: | 21 |
|---|---|
| 벤글루스타트 말레이트 | 13.6 |
| 펄리톨 | |
| 파르텍 | 67.4 |
| 아비셀 | |
| Ac-디-졸 | |
| 콜리돈 CL | 8.0 |
| 폴리. XL | |
| 폴리. XL-10 | |
| 포비돈 | |
| L-HPC | 5.0 |
| 아쿠알론 T10 | |
| 프루브 | 1.5 |
| 하이쿠알 | 0.5 |
| 실리카 | 1.0 |
| 살구 향미 분말 | 1.0 |
| 수크랄로스 분말 | 2.0 |

[0182]

[0183] 제제 21은 하기 단계에 따라 제조하였다: (a) 610-813 mm 스크린을 사용하여 만니톨의 대략 절반 내지 3분의 2, 벤글루스타트 말레이트, 향미제 (살구), 감미제, 실리카 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 체질하는 단계; (b) 체질된 성분을 조합하고, 전도 블렌더에서 10 rpm으로 14분 동안 블렌딩하는 단계; (c) 나머지 만니톨, 저-치환 히드록시프로필 셀룰로스 및 크로스포비돈을 체질한 다음, 단계 (b)로부터의 블렌드에 첨가하는 단계; (d) 생성된 혼합물을 10 rpm으로 14분 동안 전도 블렌딩하는 단계; (e) 500 mm 스크린을 사용하여 마그네슘 스테아레이트를 체질한 다음, 단계 (d)로부터의 블렌드에 첨가하는 단계; (f) 혼합물을 34 rpm으로 5분 동안 전도 블렌딩하는 단계; 및 (g) 혼합물을 압축하여 20 mg 정제 (총 중량)를 형성하는 단계.

[0184] 제제 21은 2 mg (유리 염기 당량) 정제를 형성하기 위하여 페테 102i 회전 프레스 (3.2 mm 펀치 ("3.2R4") 장착)를 사용하여 압축하였는데, 허용되는 정제화 동안의 배출력을 갖는 것으로 밝혀졌다. 그러나, 그럼에도 불구하고 제제 21은 내부 단계에서 도입되는 2.5% 나트륨 스테아릴 푸마레이트 (1.5%와 대조됨) 및 외부 단계에서 도입되는 동일한 양의 마그네슘 스테아레이트 (0.5%)를 포함하는 유사한 제제에 비해서는 약간 더 높은 정제화 동안 배출력을 필요로 하는 것으로 밝혀졌다 (더 높은 용량 정제에 대하여 정규화된 값을 사용한 비교 기준). 따라서, 내부 단계에서 도입되는 더 높은 나트륨 스테아릴 푸마레이트 함량 (2.5%)의 사용은 점착 문제를 방지하기 위하여 허용되는 정제화 동안 배출력을 달성하는데 필요한 마그네슘 스테아레이트의 양을 감소시키는 동시에, 또한 외부 단계에서 마그네슘 스테아레이트 윤활 증가 시 관찰되는 정제 붕해 시간의 임의의 불필요한 증가를 방지하는데 최적인 것으로 생각되었다.

[0185] 이에 따라, 최적의 정제 조성물은 하기인 것으로 밝혀졌다:

| 정제 제제 A-1 | |
|---|---|
| 성분 | 15 mg (유리 염기 당량) 정제 (중량%) |
| 벤글루스타트 말레이트 | 13.4% (20.16 mg) |
| 만니톨 | Q.S. |
| 크로스포비돈 (유형 A) | 8.0% |
| 저-치환 HPC | 5.0% |
| 콜로이드성 실리카 | 1.0% |
| 소듐 스테아릴 푸마레이트 | 2.5% |
| 마그네슘 스테아레이트 | 0.5% |
| 향미 | 1.0% |
| 감미제 | 2.0% |
| 정제 중량 | 150 mg |

| 정제 제제 A-2 | |
|---|---|
| 성분 | 15 mg (유리 염기 당량) 정제 (중량%) |
| 벤글루스타트 말레이트 | 13.4% (20.16 mg) |
| 만니톨 | Q.S. |
| 크로스포비돈 (유형 A) | 8.0% |
| 저-치환 HPC | 5.0% |

[0186]

| | |
|---|---|
| 콜로이드성 실리카 | 1.0% |
| 소듐 스테아릴 푸마레이트 | 2.5% |
| 마그네슘 스테아레이트 | 0.5% |
| 향미 | 1.0% |
| 감미제 | 1.0% |
| 정제 중량 | 150 mg |

| 정제 제제 A-3 | |
|---|---|
| 성분 | 15 mg (유리 염기 당량) 정제 (중량%) |
| 벤글루스타트 말레이트 | 13.4% (20.16 mg) |
| 만니톨 | Q.S. |
| 크로스포비돈 (유형 A) | 8.0% |
| 저-치환 HPC | 5.0% |
| 콜로이드성 실리카 | 1.0% |
| 소듐 스테아릴 푸마레이트 | 2.5% |
| 마그네슘 스테아레이트 | 0.5% |
| 향미 | 1.0% |
| 감미제 | 0% |
| 정제 중량 | 150 mg |

[0187]

[0188] 정제 제제 A (A-1, A-2 및 A-3)는 하기 단계에 따라 제조된다: (a) 710-1140 μm 스크린을 사용하여 만니톨의 대략 절반 내지 3분의 2, 벤글루스타트 말레이트, 향미제 (살구), 감미제 (수크랄로스, 해당될 경우), 실리카 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 체질하는 단계; (b) 체질된 성분을 조합하고, 전도 블렌더에서 블렌딩하는 단계; (c) 나머지 만니톨, 저-치환 히드록시프로필 셀룰로스 및 크로스포비돈을 체질한 다음, 단계 (b)로부터의 블렌드에 첨가하는 단계; (d) 생성된 혼합물을 7 rpm으로 20분 동안 전도 블렌딩하는 단계; (e) 500 μm 스크린을 사용하여 마그네슘 스테아레이트를 체질한 다음, 단계 (d)로부터의 블렌드에 첨가하는 단계; (f) 혼합물을 7 rpm으로 3분 동안 전도 블렌딩하는 단계; 및 (g) 혼합물을 압축하여 150 mg 정제를 형성하는 단계.

[0189] 각각 40 mg, 60 mg 및 150 mg의 총 정제 중량에 상응하는 4 mg, 6 mg 및 15 mg 정제 (유리 염기 당량)의 형성에 필요한 만큼 적절한 양의 제제 (조성은 상사함)를 사용하였다. 4 mg 정제는 4.5 mm 직경을 갖는 원형이었다. 6 mg 정제는 3.8 x 7 mm 치수를 갖는 타원형이었다. 15 mg 정제는 7 mm 직경을 갖는 원형이었다. 중요한 것은 모든 정제가 8 mm 미만의 치수를 가지고 있기 때문에, 삼킴 어려움이 있는 환자에게 정제가 효과적일 것이라는 것이다. 삼킴 어려움이 있는 환자는 정제를 저작하는 것을 선호할 수 있기 때문에, 맛, 식감 및 경도를 포함하여, 정제는 효과적인 저작성용으로 각각 제제화된다. 4, 6 및 15 mg 정제 각각은 이와 같은 환자 군집에서 만족스러운 것으로 간주되는 0.6 Nm 미만의 저작 곤란 지수를 갖는 것으로 밝혀졌다. 정제 제제 A에

따른 15 mg 정제는 0.5 Nm 미만의 저작 곤란 지수를 갖는 반면, 4 및 6 mg 정제는 0.2 Nm 미만의 저작 곤란 지수를 갖는다.

[0190] 용해 시험은 선행 섹션에서 기재된 바와 같이 수행하였다. 정제 제제 A-1에 따라 제조된 정제에 대하여 하기 결과를 수득하였다 (평균, n=12, % 용해):

| 수성 HCl (pH 1.2) | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 시간 (분): | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 |
| Tab. A-1 | 99.3 | 98.3 | 98.2 | 98.2 | 98.1 | 98.1 | 98.1 | 98.2 | 98.2 | 98.3 | 98.4 | 98.2 |
| 수성 아세테이트 (pH 4.5) | | | | | | | | | | | | |
| 시간 (분): | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 |
| Tab. A-1 | 97.0 | 96.0 | 96.0 | 96.0 | 96.0 | 96.0 | 96.0 | 96.0 | 96.0 | 95.9 | 95.9 | 95.9 |
| 수성 포스페이트 (pH 6.8) | | | | | | | | | | | | |
| 시간 (분): | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 |
| Tab. A-1 | 91.1 | 94.1 | 94.6 | 94.7 | 94.8 | 94.7 | 95.0 | 95.1 | 95.0 | 95.0 | 94.9 | 95.0 |

[0191]

[0192] 결과는 정제 제제 A-1에 따른 정제가 광범위한 pH 범위에 걸쳐 빠른 용해를 진행한다는 것을 제시한다. 동일한 특성이 정제 제제 A-2 및 A-3에서 예상될 수 있다. 정제 제제 A-3에서 용해 연구를 수행하였으며, 하기 결과를 수득하였다:

| 수성 HCl (pH 1.2) (n=12) | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 시간 (분): | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | | | |
| Tab. A-3 | 96.0 | 96.2 | 96.3 | 96.2 | 96.2 | 96.1 | 96.6 | 96.7 | 96.5 | | | |
| 수성 아세테이트 (pH 4.5) | | | | | | | | | | | | |
| 시간 (분): | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 |
| Tab. A-3 | 96.7 | 97.7 | 98.2 | 98.2 | 98.2 | 98.2 | 98.3 | 98.4 | 98.3 | 98.2 | 98.4 | 98.3 |
| 수성 포스페이트 (pH 6.8) | | | | | | | | | | | | |
| 시간 (분): | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 |
| Tab. A-3 | 94.6 | 96.7 | 97.6 | 97.8 | 97.9 | 97.8 | 97.8 | 97.8 | 97.8 | 97.8 | 97.8 | 97.8 |

[0193]

[0194] 식미성은 삼킴 어려움으로 인하여 해당 정제를 저작하는 환자에게 중요한 관심사가 된다. 벤글루스타트 말레이트는 쓴맛의 물질이며, 그에 따라 환자의 순응도를 확보하기 위해서는 그와 같은 맛을 차폐하는 것이 필수적이다.

[0195] 감미제로서의 수크랄로스 2% 및 살구 향미제 1%를 함유하는 정제 제제 A-1에 따른 정제를 최초로 개발하였다. 이후, 12명의 건강한 성인 자원자에서 최고 강도 (15 mg)로 식미성 연구를 수행하였다. 그들에서 살구 향미제 또는 감미제가 없는 대조 제제와 비교하여 서로 다른 백분율의 살구 향미제 (0 내지 1%) 및 감미제로서의 수크랄로스 (1 내지 2%)를 포함하는 5종의 서로 다른 벤글루스타트 츄어블 정제 제제의 관능적 특징을 시험하였다. 결과는 수크랄로스 감미제로부터의 훨씬 더 제한된 영향을 동반하여 (즉 1 내지 2% 감미제에서 유사한 맛) 향미제의 긍정적인 효과를 입증하였다. 최적의 결과는 1% 살구 향미제 및 1% 수크랄로스를 포함하는 것 (정제 제제 A-2)에서 수득된 것으로 보였다.

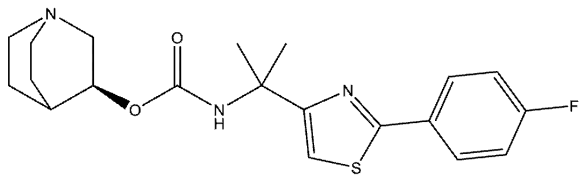
[0196] 제제 개발에 있어서의 중요한 고려사항은 활성 성분의 화학적 안정성이다. UPLC 분석은 C18 액퀴티(Acquity) CSH 워터스(Waters) 고정상 및 0.4 mL/분의 물/아세토니트릴 (0.1% v/v TFA) 이동상을 사용하는 역상 구배 용리를 사용하여 수행된다. 만족스러운 결과는 주요 벤글루스타트 분해 산물인 N-옥시드 (화학식 A의 화합물)가 UPLC에 의해 0.50% 이하로 존재할 것, 다른 불특정 분해 산물이 개별적으로 0.20% 이하에 달할 것, 그리고 총 분해 산물이 합쳐서 (N-옥시드 포함) 1.5% 이하에 달할 것을 필요로 한다. 마감된 15 mg 정제의 분석은 N-옥시드가 검출가능하지 않다는 것, 그리고 불특정 분해 산물이 0.10% 초과로 존재하지 않는다는 것을 표시한다.

[0197] 다음에는, 1 중량%의 살구 향미제 및 2 중량%의 수크랄로스를 포함하는 정제 제제 A-1에 따른 포뮬라를 갖는 4 mg, 6 mg 및 15 mg 투여량의 정제에서 안정성 연구를 수행하였다. 30 ℃ 및 65% 상대 습도에서의 18개월까지, 그리고 40 ℃ 및 75%에서의 6개월까지에 걸쳐 안정성을 평가하였다. UPLC 검정 (분해 산물 포함), 용해 프로파일, 수분 함량, 붕해, 분쇄/파손에 대한 내성 및 미생물 조사를 포함한 모든 중요한 파라미터에서 만족스러운 결과가 수득되었다.

[0198] 그러나, 놀랍게도, 추가적인 만니톨 희석제 (만니톨은 약간 감미인 당 알콜임)를 사용한 수크랄로스의 대체가 저작을 위한 충분한 식미성을 제공한다는 것이 발견되었다. 따라서, 상기 기재된 식미성 연구 동안 평가된 포뮬라의 비교에 의해, 살구 향미제에 기인하는 긍정적인 효과이면, 제제에서의 수크랄로스의 부재를 상쇄하기에 충분할 수 있을 것으로 기대된다.

[0199] 본 개시내용은 또한 하기 항목에 따른 조성물, 그의 제조 방법, 및 치료 방법을 제공한다:

[0200] 1. 유리 염기 또는 제약상 허용되는 염 형태 (예를 들어, 말레이트 염 형태)의 하기 화학식의 벤글루스타트를 포함하는 경구 제약 조성물.




[0201]

[0202] 2. 조성물이 제약상 허용되는 염 형태, 예를 들어, 산 부가 염 형태의 벤글루스타트를 포함하는 것인 항목 1의 조성물.

[0203] 3. 산 부가 염 형태가 히드로클로라이드, 히드록시숙시네이트 및 말레이트로부터 선택되는 것인 항목 2의 조성물.

[0204] 4. 산 부가 염 형태가 말레이트 염 형태인 항목 2의 조성물.

[0205] 5. 조성물이 마감된 투여 형태, 예컨대 캡슐 또는 정제이며, 임의로 여기서 상기 마감된 투여 형태는 약 2 내지 약 30 mg의 벤글루스타트 (유리 염기 당량으로서 측정됨), 예를 들어, 약 4 mg 내지 약 20 mg, 또는 약 8 mg 내지 약 12 mg, 또는 약 4 mg, 또는 약 6 mg, 또는 약 8 mg, 또는 약 12 mg, 또는 약 15 mg의 벤글루스타트 (유리 염기 당량으로서 측정됨)를 포함하는 것인 항목 1-4 중 어느 하나의 조성물.

[0206] 6. 정제가 츄어블 정제, 경구-붕해성 정제, 분산성 정제, 또는 전통적인 정제 또는 캐플릿로부터 선택되는 것인 항목 5의 조성물.

[0207] 7. 정제가 약 4 mg 내지 약 20 mg의 벤글루스타트 (유리 염기 당량으로서 측정됨)를 포함하는 것인 항목 6의 조성물.

[0208] 8. 조성물이 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 추가로 포함하는 것인 항목 1-7 중 어느 하나의 조성물.

[0209] 9. 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제가 (a) 희석제/충전제, (b) 결합제, (c) 붕해제, (d) 윤활제, (e) 활택제, (f) 감미제 또는 (g) 향미제, 및 (h) 염료 또는 착색제 중 1종 이상을 포함하는 것인 항목 8의 조성물.

[0210] 10. 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제가 (a) 셀룰로스 또는 미세결정질 셀룰로스, 만니톨 또는 락토스로부터 선택된 희석제/충전제, (b) 포비돈, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 저-치환 히드록시프로필 셀룰로스 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스로부터 선택된 결합제, (c) 크로스포비돈, 나트륨 전분 글리콜레이트 또는 크로스카르멜로스 나트륨로부터 선택된 붕해제, (d) 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트로부터 선택된 윤활제, (e) 실리카 또는 활석으로부터 선택된 활택제, (f) 수크랄로스, 아세술팜 칼륨,

아스파탐, 사카린, 네오탐, 아드반탐으로부터 선택된 감미제, 또는 (g) 살구 향미제, 및 (h) 염료 또는 착색제 중 1종 이상을 포함하는 것인 항목 9의 조성물.

[0211] 11. 조성물이 (a) 벤글루스타트, (b) 희석제/충전제인 만니톨 및/또는 셀룰로스, (c) 윤활제인 마그네슘 스테아레이트 및/또는 나트륨 스테아릴 푸마레이트, (d) 붕해제인 크로스카르멜로스 나트륨 및/또는 크로스포비돈, (e) 결합제인 포비돈, 에틸셀룰로스 및/또는 히드록시프로필 셀룰로스, (f) 활택제인 실리카, 및 (g) 향미제, 감미제 및/또는 착색제를 포함하거나 또는 그로 이루어진 것인 항목 1 내지 8 중 어느 하나의 조성물.

[0212] 12. 조성물이 (a) 벤글루스타트, (b) 희석제/충전제인 셀룰로스, (c) 윤활제인 마그네슘 스테아레이트, (d) 붕해제인 크로스카르멜로스 나트륨, (e) 활택제인 실리카, (f) 향미제, 감미제 및/또는 착색제, 및 (g) 캡슐 외피를 포함하거나 또는 그로 이루어진 캡슐인 항목 11의 조성물.

[0213] 13. 조성물이 (a) 벤글루스타트, (b) 희석제/충전제인 만니톨 및/또는 셀룰로스, (c) 윤활제인 마그네슘 스테아레이트 및/또는 나트륨 스테아릴 푸마레이트, (d) 붕해제인 크로스카르멜로스 나트륨 및/또는 크로스포비돈, (e) 결합제인 포비돈, 에틸셀룰로스 및/또는 히드록시프로필 셀룰로스, (f) 활택제인 실리카, 및 (g) 향미제, 감미제 및/또는 착색제를 포함하거나 또는 그로 이루어진 정제인 항목 11의 조성물.

[0214] 14. 셀룰로스가 미세결정질 셀룰로스인 항목 10-13 중 어느 하나의 조성물.

[0215] 15. 실리카가 콜로이드성 및/또는 무수 실리카인 항목 10-14 중 어느 하나의 조성물.

[0216] 16. 조성물이 (a) 벤글루스타트, (b) 희석제/충전제인 만니톨, (c) 윤활제인 마그네슘 스테아레이트 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트, (d) 붕해제인 크로스포비돈, (e) 결합제인 히드록시프로필 셀룰로스, (f) 활택제인 무수 콜로이드성 실리카, 및 (g) 향미제, 감미제 및/또는 착색제를 포함하거나 또는 그로 이루어진 정제인 항목 11의 조성물.

[0217] 17. 히드록시프로필 셀룰로스가 저-치환 히드록시프로필 셀룰로스인 항목 10-16 중 어느 하나의 조성물.

[0218] 18. 조성물이 (a) 유리 염기 당량으로서 측정된, 중량 기준 3% 내지 20%의 벤글루스타트; (b) 중량 기준 60-90%의 희석제(들)/충전제(들); (c) 중량 기준 0.5-6%의 윤활제(들); (d) 중량 기준 2-15%의 붕해제(들); (e) 중량 기준 1-12%의 결합제(들); (f) 중량 기준 0-5%의 활택제(들); 및 (g) 중량 기준 0-2%의 향미제(들), 중량 기준 0-2%의 감미제(들) 및/또는 중량 기준 0-2%의 착색제(들)를 포함하는 것인 항목 1 내지 17 중 어느 하나의 조성물.

[0219] 19. 조성물이 (a) 유리 염기 당량으로서 측정된, 중량 기준 3% 내지 20%의 벤글루스타트; (b) 중량 기준 60 내지 90%의 희석제(들)/충전제(들); (c) 중량 기준 0.5-6%의 윤활제(들); (d) 중량 기준 2-15%의 붕해제(들); (e) 중량 기준 1-12%의 결합제(들); (f) 중량 기준 0-5%의 활택제(들); 및 (g) 중량 기준 0-2%의 향미제(들), 중량 기준 0-2%의 감미제(들) 및/또는 중량 기준 0-2%의 착색제(들)를 포함하는 것인 항목 1 내지 18 중 어느 하나의 조성물.

[0220] 20. 조성물이 (a) 유리 염기 당량으로서 측정된, 중량 기준 13-20%의 벤글루스타트; (b) 중량 기준 60-70%의 희석제(들)/충전제(들); (c) 중량 기준 2-4%의 윤활제(들); (d) 중량 기준 6-10%의 붕해제(들); (e) 중량 기준 2-6%의 결합제(들); (f) 중량 기준 0.5-1.5%의 활택제(들); 및 (g) 중량 기준 0-2%의 향미제(들), 중량 기준 0-2%의 감미제(들) 및/또는 중량 기준 0-2%의 착색제(들)를 포함하는 것인 항목 19의 조성물.

[0221] 21. 조성물이 (a) 유리 염기 당량으로서 측정된, 중량 기준 7.5 내지 12.5%의 벤글루스타트; (b) 중량 기준 60 내지 90%의 만니톨; (c) 중량 기준 0.5-6%의 나트륨 스테아릴 푸마레이트 및 마그네슘 스테아레이트; (d) 중량 기준 2-15%의 크로스포비돈; (e) 중량 기준 1-12%의 히드록시프로필 셀룰로스; (f) 중량 기준 0-5%의 무수 콜로이드성 실리카; 및 (g) 중량 기준 0-2%의 향미제(들), 중량 기준 0-2%의 감미제(들) 및/또는 중량 기준 0-2%의 착색제(들)를 포함하거나 또는 그로 이루어진 것인 항목 1 내지 19 중 어느 하나의 조성물.

[0222] 22. 조성물이 (a) 유리 염기 당량으로서 측정된, 중량 기준 7.5 내지 12.5%의 벤글루스타트; (b) 중량 기준 60 내지 70%의 만니톨; (c) 중량 기준 2-4%의 나트륨 스테아릴 푸마레이트 및 마그네슘 스테아레이트; (d) 중량 기준 6-10%의 크로스포비돈; (e) 중량 기준 2-6%의 히드록시프로필 셀룰로스; (f) 중량 기준 0.5-1.5%의 무수 콜로이드성 실리카; 및 (g) 중량 기준 0-2%의 향미제(들), 중량 기준 0-2%의 감미제(들) 및/또는 중량 기준 0-2%의 착색제(들)를 포함하거나 또는 그로 이루어진 것인 항목 21의 조성물.

[0223] 23. 조성물이 경질-외피 캡슐이며, 예를 들어, 여기서 상기 캡슐이 벤글루스타트와 임의의 1종 이상의 제약상

허용되는 부형제의 혼합물을 함유하고, 상기 벤글루스타트 및 기타 희석제/담체가 과립 또는 펠렛, 또는 분말로서 포함되며, 상기 과립, 펠렛 또는 분말이 캡슐의 외피 내에 함유되는 것인 항목 1 내지 5 중 어느 하나, 또는 항목 8 내지 12, 14, 15 및 17 내지 22 중 어느 하나의 조성물.

[0224] 24. 조성물이 벤글루스타트와 임의의 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제의 혼합물의 직접 압축에 의해 형성되는 정제인 항목 1 내지 11 및 13 내지 22 중 어느 하나의 조성물.

[0225] 25. 벤글루스타트가 벤글루스타트 말레이트인 항목 1 내지 24 중 어느 하나의 조성물.

[0226] 26. 조성물이 (a) 벤글루스타트 유리 염기 당량의 중량 기준 약 9-11% 양의 벤글루스타트 말레이트; (b) 중량 기준 60 내지 70%의 만니톨; (c) 중량 기준 2-6%의 나트륨 스테아릴 푸마레이트 및 0.1-3%의 마그네슘 스테아레이트; (d) 중량 기준 5-15%의 크로스포비돈; (e) 중량 기준 2-8%의 히드록시프로필 셀룰로스; (f) 중량 기준 0.1-3%의 무수 콜로이드성 실리카; (g) 중량 기준 0.5-3%의 향미제; 및 (h) 중량 기준 0-2%의 감미제를 포함하거나 또는 그로 이루어진 것인 항목 25의 조성물.

[0227] 27. 조성물이 (a) 벤글루스타트 유리 염기 당량의 중량 기준 약 9-11% 양의 벤글루스타트 말레이트; (b) 중량 기준 65 내지 70%의 만니톨; (c) 중량 기준 2-3%의 나트륨 스테아릴 푸마레이트 및 0.1-1%의 마그네슘 스테아레이트; (d) 중량 기준 7-9%의 크로스포비돈; (e) 중량 기준 4-6%의 저-치환 히드록시프로필 셀룰로스; (f) 중량 기준 0.5-1.5%의 무수 콜로이드성 실리카; (g) 중량 기준 0.5-3%의 향미제; 및 (h) 중량 기준 0-2%의 감미제를 포함하거나 또는 그로 이루어진 것인 항목 26의 조성물.

[0228] 28. 조성물이 즉시-방출용으로 제제화되는 것인 항목 1 내지 27 중 어느 하나의 조성물.

[0229] 29. 조성물이, 예컨대 pH 1.2 (HCl), pH 4.5 (아세테이트 완충제) 또는 pH 6.8 (포스페이트 완충제) 용해 매질 중에서 15분 이내에 적어도 80% 용해, 예를 들어 85-100% 용해 (예를 들어, FDA 및/또는 EMEA 즉시-방출 고체 경구 투여 형태 시험 지침을 사용함)를 제공하는 것인 항목 1 내지 28 중 어느 하나의 조성물.

[0230] 30. 조성물이 15분 이내에 85-100% 용해를 제공하는 것인 항목 29의 조성물.

[0231] 31. 조성물이 츄어블 정제인 항목 1 내지 11, 13 내지 22 및 24 내지 30 중 어느 하나의 조성물.

[0232] 32. 츄어블 정제가 0.6 Nm 미만, 또는 0.5 Nm 미만, 또는 0.4 Nm 미만, 또는 0.2 Nm 미만으로부터 선택된 저작 곤란 지수를 갖는 것인 항목 31의 조성물.

[0233] 33. 하기 단계를 포함하는, 항목 1 내지 32 중 어느 하나에 따른 조성물의 제조 방법:

[0234] (a) 각 성분을 체질하는 단계;

[0235] (b) 유리 염기 또는 제약상 허용되는 염 형태의 벤글루스타트를 희석제/충전제, 및 임의로 활택제, 윤활제, 임의의 착색제 또는 향미제, 또는 임의의 기타 부형제, 또는 이들의 조합과 조합하는 단계;

[0236] (c) 생성된 혼합물을 블렌딩하고/거나 밀링하고/거나 과립화하는 단계;

[0237] (d) 임의로, 생성된 혼합물을 여과하는 단계;

[0238] (e) 추가적인 희석제/충전제, 붕해제, 결합제, 또는 임의의 기타 부형제, 또는 이들의 조합과 같은 적어도 1종의 기타 희석제 또는 담체를 혼합물에 첨가하는 단계;

[0239] (f) 생성된 혼합물을 블렌딩하고/거나 밀링하고/거나 과립화하는 단계;

[0240] (g) 임의로, 생성된 혼합물을 여과하는 단계;

[0241] (h) 임의의 추가적인 부형제, 예컨대 윤활제를 첨가하는 단계;

[0242] (i) 생성된 혼합물을 블렌딩하고/거나 밀링하는 단계;

[0243] (j) 생성된 혼합물을 과립화하는 단계;

[0244] (k) 임의로, 생성된 혼합물을 여과하는 단계;

[0245] (l) 생성된 재료를 캡슐화하거나; 또는 생성된 재료를 압축하여 정제를 형성하는 단계;

[0246] (m) 임의로, 1종 이상의 코팅을 캡슐, 정제 또는 기타 투여 형태에 적용하는 단계; 및

[0247] (n) 임의로, 생성된 마감된 투여 형태를 패키징하는 단계.

[0248] 34. 벤글루스타트가 벤글루스타트 말레이트이며, 희석제/충전제가 만니톨이고, 붕해제가 크로스포비돈이고, 결합제가 히드록시프로필 셀룰로스이고, 윤활제가 나트륨 스테아릴 푸마레이트 및 마그네슘 스테아레이트이고, 활택제가 실리카인 항목 33에 따른 방법.

[0249] 35. 항목 1 내지 32 중 어느 하나에 따른 조성물을 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, GCS 억제에 의한 치료에 감수성인 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법.

## 도면

### 도면1

