



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년07월11일

(11) 등록번호 10-1418267

(24) 등록일자 2014년07월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) C07D 263/20 (2006.01)
C07D 513/14 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7019569

(22) 출원일자(국제) 2007년02월09일

심사청구일자 2012년02월08일

(85) 번역문제출일자 2008년08월08일

(65) 공개번호 10-2008-0108420

(43) 공개일자 2008년12월15일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/003799

(87) 국제공개번호 WO 2007/092642

국제공개일자 2007년08월16일

(30) 우선권주장

60/771,782 2006년02월09일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US20020103225 A1

전체 청구항 수 : 총 10 항

(73) 특허권자

머크 샤프 앤드 돔 코퍼레이션

미국 뉴저지 (우편번호 07065-0907) 라웨이 이스
트 링컨 애비뉴 126

(72) 발명자

기어스 사라

미국 뉴저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애
비뉴 126

로웁거 마이클

미국 뉴저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애
비뉴 126

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

장훈

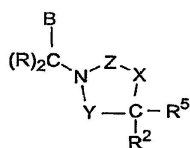
심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 CETP 억제제의 중합체 제형

(57) 요약

본 발명의 약제학적 조성물은 (a) CETP 억제 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, (b) 농도 증가 중합체 및 (c) 임의로 하나 이상의 계면활성제(여기서, 화합물은 하기 화학식 I로 도시된 구조를 갖는다)를 포함한다. 상기 조성물은 HDL 콜레스테롤을 상승시키고 LDL 콜레스테롤을 저하시킨다.

화학식 I



(72) 발명자

맥켈비 크레이그 에이

미국 뉴저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애
비뉴 126

메이어 로버트 에프

미국 뉴저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애
비뉴 126

장 디나

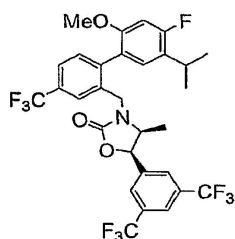
미국 뉴저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애
비뉴 126

특허청구의 범위

청구항 1

- (1) 화학식 II의 콜레스테릴 에스테르 전이 단백질(CETP) 억제 화합물,
- (2) 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 아세테이트 석시네이트(HPMCAS), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 프탈레이트(HPMCP), 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트(CAP), 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트(CAT), 메틸 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로즈 아세테이트 테레프탈레이트, 셀룰로즈 아세테이트 이소프탈레이트, 폴리비닐피롤리디논, 및 폴리비닐피롤리디논-폴리비닐아세테이트 공중합체로 이루어진 그룹으로부터 선택된 농도 증가 중합체, 및
- (3) 임의로, 나트륨 도데실 설페이트; 소르비탄 지방산 에스테르(a), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르(b), 폴리옥시에틸렌 피마자유(c), 폴리옥시에틸렌 수소화 피마자유(d) 및 비타민 E TPGS(e)로부터 선택된 하나 이상의 비이온성 계면활성제; 및 이들의 혼합물로부터 선택된 하나 이상의 계면활성제를 포함하는, 환자에서 HDL 콜레스테롤을 상승시키기 위한 약제학적 조성물.

화학식 II



청구항 2

제1항에 있어서, 상기 농도 증가 중합체가 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 아세테이트 석시네이트(HPMCAS), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 프탈레이트(HPMCP), 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트(CAP) 및 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트(CAT)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 농도 증가 중합체가 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 아세테이트 석시네이트(HPMCAS)인, 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 농도 증가 중합체가 폴리비닐피롤리디논, 및 폴리비닐피롤리디논-폴리비닐아세테이트 공중합체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 농도 증가 중합체가 폴리비닐피롤리디논-폴리비닐아세테이트 공중합체인, 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 조성물이 나트륨 도데실 설페이트; 소르비탄 지방산 에스테르(a), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르(b), 폴리옥시에틸렌 피마자유(c), 폴리옥시에틸렌 수소화 피마자유(d) 및 비타민 E TPGS(e)로부터 선택된 하나 이상의 비이온성 계면활성제; 및 이들의 혼합물로부터 선택된 하나 이상의 계면활성제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 계면활성제가 비타민 E TPGS이고, 상기 농도 증가 중합체가 코포비돈인, 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 조성물이 (1) 화학식 II의 화합물, 농도 증가 중합체, 하나 이상의 임의의 계면활성제 및 하나 이상의 용매를 포함하는 용액의 분무 건조, 및 (2) 화학식 II의 화합물, 농도 증가 중합체 및 하나 이상의 임의의 계면활성제를 포함하는 혼합물의 고온 용융 압출로부터 선택된 방법으로 제조되는, 약제학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 조성물이 화학식 II의 화합물, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 아세테이트 석시네이트 (HPMCAS), 하나 이상의 임의의 계면활성제 및 하나 이상의 용매를 포함하는 용액의 분무 건조에 의해 제조되는, 약제학적 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 조성물이 화학식 II의 화합물, 코포비돈 및 비타민 E TPGS를 포함하는 혼합물의 고온 용융 압출에 의해 제조되는, 약제학적 조성물.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은, 환자에게 투여되는 경우, 생체이용성을 개선시키는 CETP 억제 화합물 부류의 고체 제형에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 아테롬성 동맥경화증 및 이의 임상 경과, 관상 심장 질환(CHD), 뇌졸중 및 말초 혈관 질환은 선진국의 의료 보행 제도에서 사실상 막대한 부담을 나타낸다. 미국에서만, 1천 3백만명의 환자가 CHD로 진단받았으며, 매년 5십만명 이상의 사망이 CHD에 기인한다. 추가로, 이러한 사상자수는 인구의 평균 연령이 증가하고 비만과 당뇨의 유행이 지속적으로 커짐에 따라 이후 사반세기에 걸쳐 증가할 것으로 예상된다.

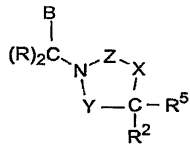
[0003] 콜레스테릴 에스테르 전이 단백질(CETP)의 억제는 아테롬성 동맥경화증 발병률을 감소시키기 위한 유력한 신규 접근법이다. 스타틴은 LDL 콜레스테롤("유해한 콜레스테롤")을 감소시킴으로써 CHD의 발병률을 감소시키는 데에는 중요하지만, HDL 콜레스테롤("유익한 콜레스테롤")의 증가에는 상대적으로 비효과적이다. CETP 억제제는 HDL 콜레스테롤을 증가시키고, 또한 LDL 콜레스테롤을 저하시킬 수 있으며, 따라서 일반적인 집단에서 CHD 및 아테롬성 동맥경화증을 감소시키는 강력한 신규 도구를 제공할 수 있다. CETP 억제제와 스타틴을 사용하는 병행 요법은 HDL 및 LDL 수준 둘 다를 제어하기 위한 유용한 도구가 될 수 있고, 이는 아테롬성 동맥경화증을 치료 및 예방할 수 있게 하고 심지어 아테롬성 동맥경화 판의 형성을 역전시킬 수 있게 한다. 화이저(Pfizer)사의 토르세트라피브는, 장기간 결과 연구에서 대조군 그룹과 비교하여 약물을 섭취한 그룹에서 치사율의 증가를 나타냈기 때문에, 3상 임상 시험에서 철회되었다. 치사율의 증가 원인은 아직 입증되지 않았고, 상기 기작도 또한 아직까지 치사율 증가의 원인으로 여겨지지 않는다.

[0004] CETP 억제제는 일반적으로 매우 친지성이다. 상기 화합물은 일반적으로 물 및 수성 체액에 거의 불용성이다. 통상의 정제 제형을 사용하는 CETP 억제제의 생체이용성은 종종 불량하다. 따라서, 환자에게 투여되는 경우, 화합물을 보다 용이하게 생체이용할 수 있게 하는 경구 제형이 요구된다. 추가로, 고도 불용성 친지성 화합물, 예를 들면, 본원에 사용되는 CETP 억제제를 포함하는 통상적인 다수의 제형은 현저한 "식품 효과"를 나타내고, 환자가 약물의 경구 투여 전에 최종적으로 식사하는 시간 및 환자가 식사와 함께 약물을 섭취하는지의 여부에 따라 체내로의 흡수량 및 흡수율에 큰 차이가 있다. 일반적으로, 환자가 공복 상태에 있는지의 여부 및 또한 환자가 공복 상태에 있지 않는 경우에는 환자가 언제 무엇을 먹는지에 따라 경구 투여 후의 흡수에서 현저한 차이가 관찰된다. 생체이용성을 향상시키기 위한 몇가지 접근법이 특허 및 비특허 문헌에서 제안되었다. 이들 접근법에는 에멀전, 마이크로에멀전, 에멀전과 마이크로에멀전 예비농축물(또한, 자가 유화 약물 전달 시스템(SED) 및 자가 마이크로유화 약물 전달 시스템(SMEDD)으로서 공지되어 있음), 나노입자, 및 담체 중의 무정형 분산액이 포함된다. 상기 화합물이 비결정성 상태에서 중합체에 용해되거나 분산되어 있는 특히 효능있는 부류의 CETP 억제제의 무정형 분산액인 고체 제형이 본원에 기재되어 있다.

[0005] 발명의 요약

[0006] 본 발명은, 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 다음 화학식 I의 CETP 억제제 부류의 경구 생체이용성 고체 제형을 제공한다.

화학식 I



[0007]

[0008]

본 발명의 고체 제형은,

[0009]

(1) 본원에서 상기 및 이하에 기재된 화학식 I 내지 Ij 및 II의 활성 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염,

[0010]

(2) 활성 약물의 생체이용성을 증가시키고, 수용성이거나 용이하게 수분산되는 농도 증가 중합체, 예를 들면, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 아세테이트 석시네이트(HPMCAS), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 프탈레이트(HPMCP), 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트(CAP), 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트(CAT), 메틸 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로즈 아세테이트 테레프탈레이트, 셀룰로즈 아세테이트 이소프탈레이트, 폴리비닐피롤리돈, 비닐 피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체 및 아크릴레이트 및 메타크릴레이트 공중합체, 및

[0011]

(3) 임의로, 이온성 또는 비이온성 계면활성제일 수 있는 하나 이상의 계면활성제를 포함한다.

[0012]

화학식 I의 화합물에서,

[0013]

Y는 $-\text{C}(=\text{O})-$ 및 $-(\text{CRR}^1)-$ 로부터 선택되고,

[0014]

X는 $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_5 \text{ 알킬})-$ 및 $-(\text{CRR}^6)-$ 으로부터 선택되고,

[0015]

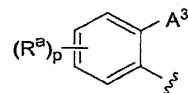
Z는 $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ 및 $-\text{C}(=\text{N}-\text{R}^9)-$ 로부터 선택되고, 여기서, R^9 는 H, $-\text{CN}$, 및 1 내지 11개의 할로젠으로 임의로 치환된 C_1-C_5 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

[0016]

각각의 R은 H, $-\text{C}_1-\text{C}_5$ 알킬 및 할로젠으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서, $-\text{C}_1-\text{C}_5$ 알킬은 1 내지 11개의 할로젠에 의해 독립적으로 임의로 치환되고,

[0017]

B는 A^1 및 A^2 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서, A^1 은 화학식



의 구조를 갖고,

[0018]

삭제

[0019]

R^1 및 R^6 은 각각 H, $-\text{C}_1-\text{C}_5$ 알킬, 할로젠 및 $-(\text{C}(\text{R})_2)_n\text{A}^2$ 로부터 선택되고, 여기서, $-\text{C}_1-\text{C}_5$ 알킬은 1 내지 11개의 할로젠에 의해 독립적으로 임의로 치환되고,

[0020]

R^2 는 H, $-\text{C}_1-\text{C}_5$ 알킬, 할로젠, A^1 및 $-(\text{C}(\text{R})_2)_n\text{A}^2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서, $-\text{C}_1-\text{C}_5$ 알킬은 1 내지 11개의 할로젠으로 임의로 치환되고,

[0021]

여기서, 화학식 I의 화합물이 하나의 A^1 그룹과 하나의 A^2 그룹을 포함하도록, B 및 R^2 중의 하나는 A^1 이고, B, R^1 , R^2 및 R^6 중의 하나는 A^2 또는 $-(\text{C}(\text{R})_2)_n\text{A}^2$ 이며,

[0022]

A^3 은

[0023]

(a) 페닐 및 나프틸로부터 선택된 방향족 환,

[0024]

(b) 1 또는 2개의 이중결합을 임의로 포함하는, 5 내지 7원의 비방향족 사이클로알킬 환에 융합된 페닐 환,

- [0025] (c) N, S, O 및 -N(O)-로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖고 또한 1 내지 3개의 이중결합과 카보닐 그룹을 임의로 포함하는 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 환(여기서, A^3 이 부착되어 있는 페닐 환에 대한 A^3 의 부착점은 탄소원자이다) 및
- [0026] (d) O, N 및 -S-로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 및 또한 임의로 1 또는 2개의 이중결합(융합된 페닐 환의 이중결합에 추가하여)을 갖는 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 환에 융합된 페닐 환을 포함하는 벤조헤테로사이클릭 환(여기서 A^3 이 부착되어 있는 페닐 환에 대한 A^3 의 부착점은 탄소원자이다)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,
- [0027] A^2 는
- [0028] (a) 페닐 및 나프틸로부터 선택된 방향족 환,
- [0029] (b) 1 또는 2개의 이중결합을 임의로 포함하는, 5 내지 7원의 비방향족 사이클로알킬 환에 융합된 페닐 환,
- [0030] (c) N, S, O 및 -N(O)-로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖고 또한 1 내지 3개의 이중결합과 카보닐 그룹을 임의로 포함하는 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 환,
- [0031] (d) O, N 및 -S-로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 및 또한 임의로 1 또는 2개의 이중결합(융합된 페닐 환의 이중결합에 추가하여)을 갖는 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 환에 융합된 페닐 환을 포함하는 벤조헤테로사이클릭 환 및
- [0032] (e) 1 내지 3개의 이중결합을 임의로 갖는 $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 환으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,
- [0033] 여기서, A^3 및 A^2 는 R^a 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체 그룹에 의해 각각 임의로 치환되고,
- [0034] 각각의 R^a 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, 1 내지 3개의 이중결합을 임의로 갖는 $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-OC_1-C_6$ 알킬, $-OC_2-C_6$ 알케닐, $-OC_2-C_6$ 알키닐, 1 내지 3개의 이중결합을 임의로 갖는 $-OC_3-C_8$ 사이클로알킬, $-C(=O)C_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-C(=O)H$, $-CO_2H$, $-CO_2C_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)SC_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NR^3R^4$, $-C(=O)NR^3R^4$, $-NR^3C(=O)OC_1-C_6$ 알킬, $-NR^3C(=O)NR^3R^4$, $-S(O)_xC_1-C_6$ 알킬, $-S(O)_yNR^3R^4$, $-NR^3S(O)_yNR^3R^4$, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$; 및 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원의 헤테로사이클릭 환으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 상기 헤테로사이클릭 환은 또한 카보닐 그룹을 임의로 포함하고 또한 1 내지 3개의 이중결합을 임의로 포함하며, R^a 가 부착되는 환에 대한 헤테로사이클릭 환의 부착점은 탄소원자이며, 헤테로사이클릭 환은 할로젠, $-C_1-C_3$ 알킬 및 $-OC_1-C_3$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체 그룹으로 임의로 치환되고, 여기서, $-C_1-C_3$ 알킬 및 $-OC_1-C_3$ 알킬은 1 내지 7개의 할로젠으로 임의로 치환되고,
- [0035] R^a 가 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, 1 내지 3개의 이중결합을 임의로 갖는 $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-OC_1-C_6$ 알킬, $-OC_2-C_6$ 알케닐, $-OC_2-C_6$ 알키닐, 1 내지 3개의 이중결합을 임의로 갖는 $-OC_3-C_8$ 사이클로알킬, $-C(=O)C_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-CO_2C_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)SC_1-C_6$ 알킬, $-NR^3C(=O)OC_1-C_6$ 알킬 및 $-S(O)_xC_1-C_6$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물인 경우, R^a 는 1 내지 15개의 할로젠으로 임의로 치환되고, 또한 (a) $-OH$, (b) $-CN$, (c) $-NR^3R^4$, (d) 1 내지 3개의 이중결합을 임의로 갖고 1 내지 15개의 할로젠으로 임의로 치환된 $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, (e) 1 내지 9개의 할로젠으로 임의로 치환되고 또한 $-OC_1-C_2$ 알킬 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체 그룹으로 임의로 치환된 $-OC_1-C_4$ 알킬, (f) 1 내지 3개의 이중결합을 임의로 갖고 또한 1 내지 15개의 할로젠으로 임의로 치환된 $-OC_3-C_8$ 사이클로알킬, (g) $-CO_2H$, (h) $-C(=O)CH_3$, (i) 1 내지 9개의 할로젠으로 임의로 치환된 $-CO_2C_1-C_4$ 알킬 및 (j) 할로젠, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$ 및 $-OCF_3$ 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환된 페닐로부터 독립적으로 선택된 1 내지

3개의 치환체 그룹으로 임의로 치환되며,

- [0036] 단 B가 A^1 이고 X 및 Y가 $-CH_2-$ 이며 Z가 $-C(=O)-$ 이고 R^2 가 4번 위치에서 치환체 R^a 를 갖는 페닐이고, R^a 가 상기한 바와 같이 임의로 치환되는 $-OC_1-C_6$ 알킬인 경우, R^2 상에는 $-OH$, $-OC_1-C_6$ 알킬, $-OC_2-C_6$ 알케닐, $-OC_2-C_6$ 알키닐, 및 1 내지 3개의 이중결합을 임의로 갖는 $-OC_3-C_8$ 사이클로알킬로부터 선택되는 다른 R^a 치환체(여기서, 이들은 치환되지 않거나 상기한 바와 같이 치환된다)가 존재하지 않으며,
- [0037] n은 0 또는 1이고,
- [0038] p는 0 내지 4의 정수이고,
- [0039] x는 0, 1 또는 2이고,
- [0040] y는 1 또는 2이며,
- [0041] R^3 및 R^4 는 각각 H, $-C_1-C_5$ 알킬, $-C(=O)C_1-C_5$ 알킬 및 $-S(O)_yC_1-C_5$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 모든 경우의 $-C_1-C_5$ 알킬은 1 내지 11개의 할로겐으로 임의로 치환되고,
- [0042] R^5 는 H, $-OH$, $-C_1-C_5$ 알킬 및 할로겐으로부터 선택되고, 여기서, $-C_1-C_5$ 알킬은 1 내지 11개의 할로겐으로 임의로 치환된다.
- [0043] 화학식 I의 화합물 및 상기 화합물의 후속 그룹에서, 알킬, 알케닐 및 알키닐은, 달리 언급되지 않는 한, 직쇄 또는 측쇄일 수 있다.

발명의 상세한 설명

- [0044] 농도 증가 중합체는, 활성 약제학적 성분(API)이 중합체 중에서 결정 또는 결정성 도메인을 형성하지 않는 방식으로, (a) API를 용해시키거나 (b) API와 상호작용함으로써 수불용성이거나 거의 완전히 수불용성인 API와의 무정형 분산액을 형성하는 중합체이다. 농도 증가 중합체는 수용성이거나 용이하게 수분산되므로, 상기 중합체가 물 또는 수성 환경(예를 들면, 위장관(GI) 중의 유체 또는 모의 GI 유체)에 놓이게 되는 경우, API의 용해도 및 /또는 생체이용성은 중합체 부재하의 용해도 또는 생체이용성에 비하여 증가한다.
- [0045] 고체 분산액은, 약물이 일반적으로 무정형이거나 계면활성제 등의 조성물 성분 또는 중합체에 용해되도록, 화합물(약물)이 중합체 중의 분산액(또한 무정형 분산액이라 한다)을 형성하는 데 적합한 방법으로 제조된다. 분산액은 안정하고, 약물은 결정 또는 기타 불용성 입자를 형성하지 않는다. 이러한 방법은 분무 건조, 분무 피복, 동결 건조, 및 진공하에 또는 중합체와 약물의 용액의 가열에 의한 공용매의 증발 등의 용액 방법을 포함한다. 이러한 방법은 또한 고온 용융 압출 등과 같이 용융 상태에서 고체 약물을 중합체와 블렌딩하는 방법, 및 고체 비용융 중합체 및 약물을 가열 및 가압하에 혼합하여 분산액을 형성하는 방법을 포함한다.
- [0046] 농도 증가 중합체를 포함하는 조성물은, 중합체의 부재하에 등가량의 CETP 억제제를 포함하는 대조군 조성물과 비교하여, 수성 환경, 예를 들면, 물, 위장관(GI), 또는 시험관내 실험실 시험용으로 제조한 모의 GI 유체하에서 CETP 억제제의 농도를 증가시킨다. 상기 조성물이 수성 환경에 도입되면, 농도 증가 중합체 및 CETP 억제제를 포함하는 조성물은, 동일한 농도의 CETP 억제제를 포함하지만 농도 증가 중합체를 포함하지 않는 대조군 조성물과 비교하여, 보다 높은 최대 수성 농도의 CETP 억제제를 제공한다. 불활성 충전제는 상기 중합체를 포함하는 조성물에서와 동일한 농도로 CETP 억제제를 유지하기 위해 대조군에서 상기 중합체 대신에 사용될 수 있다. 상기 중합체는 바람직하게는 수용액에서 CETP 억제제의 최대 농도를 25% 이상, 보다 바람직하게는 50% 이상 증가시키고, 보다 바람직하게는 약물 농도를 대조군 조성물과 비교하여 2배 이상 증가시키거나 약물 농도를 대조군 조성물보다 5배 이상 증가시키거나, 약물 농도를 10배 이상 증가시킨다. 이러한 큰 농도 증가는 고도의 수불용성 CETP 억제제가 경구 투여를 통해 유효 혈액 수준을 달성하는 데에 필요할 수도 있다. 이러한 수용액은 일반적으로 CETP 억제제에 대하여 과포화 용액이다.
- [0047] 약물의 농도가 상기 제형을 시험 동물에게 투여한 후에 혈중 또는 혈청에서의 시간의 함수로서 측정되는 생체내 약동학 측정에서, 본원의 조성물은 농도 증가 중합체 부재하에 동일한 양의 콜레스테릴 에스테르 전이 단백질

억제제를 포함하는 대조군 조성물보다 큰 최대 농도 C_{max} 및 농도-시간 곡선 아래의 면적(AUC)을 나타낸다. 농도-시간 곡선 아래의 면적(AUC)은 바람직하게는 대조군 조성물보다 25% 이상, 보다 바람직하게는 대조군 조성물보다 50% 이상 크고, 보다 바람직하게는 상기 면적은 동일한 양의 약물을 함유하지만 중합체를 함유하지 않는 대조군 조성물보다 2배 이상, 5배 이상 또는 10배 이상 크다. C_{max} 는 또한 바람직하게는 25% 이상, 보다 바람직하게는 50% 이상 증가하고, 보다 바람직하게는 C_{max} 는 대조군 조성물보다 2배 이상 또는 대조군 조성물보다 5배 이상 증가하거나, 시험 동물 또는 환자에게 투여한 후에 중합체를 포함하지 않는 대조군 조성물의 약물 농도보다 10배 이상 크다.

[0048] 본원에 기재된 조성물은 농도 증가 중합체를 포함하지 않는 제형과 비교하여 CETP 억제제의 개선된 생체내 생체 이용성을 나타낸다. 활성 CETP 억제제는 이들 제형의 경우 투여 후에 보다 신속하게 흡수된다. 약물의 AUC 및 혈중 또는 혈청 중의 약물의 최대 농도는 상기 제형이 환자에게 투여되는 경우에 증가한다.

[0049] 농도 증가 중합체

[0050] 본 발명에서 사용하기에 적합한 한 가지 중합체 부류는 중성 비셀룰로즈 중합체를 포함한다. 중합체의 예에는 하이드록실, 알킬, 아실옥시 및 사이클릭 아미드인 치환체를 갖는 비닐 중합체 및 공중합체가 있다. 여기에는 적어도 반복 단위의 일부분을 가수분해되지 않은 (비닐 아세테이트) 형태로 갖는 폴리비닐 알콜(예: 폴리비닐 알콜-폴리비닐 아세테이트 공중합체); 폴리비닐 피롤리디논; 폴리에틸렌 폴리비닐 알콜 공중합체; 및 폴리비닐 피롤리디논-폴리비닐 아세테이트 공중합체가 포함된다. 비이온성 비셀룰로즈 중합체의 바람직한 부류는 폴리비닐피롤리디논 및 폴리비닐피롤리디논 공중합체, 예를 들면, 콜리돈(Kollidon) 중합체 및 공중합체로서 시판되는 폴리비닐피롤리디논-폴리비닐 아세테이트 공중합체를 포함한다. 대표적인 공중합체는 콜리돈 VA64(코포비돈)이다.

[0051] 본 발명에서 사용하기에 적합한 또 다른 부류의 중합체는 이온성 비셀룰로즈 중합체를 포함한다. 중합체에는 카복실산 관능화된 비닐 중합체, 예를 들면, 카복실산 관능화된 폴리메타크릴레이트 및 카복실산 관능화된 폴리 아크릴레이트, 예를 들면, 유드라짓(EUDRAGITS) 공중합체(미국 메사추세츠주 말덴 소재의 롬 테크 인코포레이티드(Rohm Tech Inc.)사 제조); 아민 관능화된 폴리아크릴레이트 및 폴리메타크릴레이트; 단백질; 및 카복실산 관능화된 전분(예: 전분 글리콜레이트)이 포함된다.

[0052] 농도 증가 중합체는 또한 양친매성인 비셀룰로즈 중합체일 수 있고, 이들은 비교적 친수성 및 비교적 소수성 단량체의 공중합체이다. 이의 예는 상기 언급된 아크릴레이트 및 메타크릴레이트 공중합체(EUDRAGITS)이다. 양친매성 중합체의 또 다른 예는 에틸렌 옥사이드(또는 글리콜)과 프로필렌 옥사이드(또는 글리콜)의 블록 공중합체(여기서, 폴리(프로필렌 글리콜) 올리고머 단위는 비교적 소수성이고, 폴리(에틸렌 글리콜) 단위는 비교적 친수성이다)이다. 이들 중합체는 종종 상표명 폴록사머(Poloxamer)로서 시판되고 있다.

[0053] 바람직한 중합체 부류는, 중합체가 각각의 치환체에 대해 0.1 이상의 치환도를 갖는 하나 이상의 에스테르 결합된 치환체 및/또는 에테르 결합된 치환체를 갖는 이온성 및 중성 셀룰로즈 중합체를 포함한다. 본원에 사용된 명명법에서, 에테르 결합된 치환체는 에테르 결합에 의해 셀룰로즈 골격에 부착된 잔기로서 "셀룰로즈" 앞에 언급되며, 예를 들면, "에틸벤조산 셀룰로즈"는 셀룰로즈 골격에 에톡시벤조산 치환체를 갖는다. 유사하게는, 에스테르 결합된 치환체는 카복실레이트로서 "셀룰로즈" 이후에 언급되고, 예를 들면, "셀룰로즈 프탈레이트"는 중합체에 에스테르 결합된 각각의 프탈레이트 잔기의 하나의 카복실산을 갖고, 프탈레이트 그룹의 다른 카복실산 그룹은 유리 카복실산 그룹으로서 유지된다.

[0054] 또한, "셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트"(CAP) 등의 중합체 명칭은 셀룰로즈 중합체의 하이드록실 그룹의 상당한 분획에 대한 에스테르 결합을 통해 부착된 아세테이트 및 프탈레이트 그룹을 갖는 셀룰로즈 중합체 부류를 의미한다. 일반적으로, 각각의 치환체 그룹의 치환도는, 중합체의 다른 기준이 충족되는 한, 0.1 내지 2.9 범위에 있을 수 있다. "치환도"는 치환된 셀룰로즈 쇄 위의 다당류 반복 단위당 3개 하이드록실의 평균수를 의미한다. 예를 들면, 셀룰로즈 쇄 위의 모든 하이드록실이 프탈레이트로 치환된 경우, 프탈레이트 치환도는 3이다.

[0055] 또한, 중합체의 성능을 실질적으로 변경시키지 않는 비교적 소량으로 첨가된 추가의 치환체를 갖는 셀룰로즈 중합체도 각각의 중합체 계열 유형에 포함된다.

[0056] 양친매성 셀룰로즈는 각각의 다당류 반복 단위에 존재하는 임의의 또는 모든 3개 하이드록실 치환체에서 셀룰로즈를 하나 이상의 비교적 소수성 치환체로 치환함으로써 제조할 수 있다. 소수성 치환체는, 고도의 치환 수준

또는 치환도로 치환되는 경우, 셀룰로즈 중합체를 필수적으로 수불용성으로 되게 할 수 있는, 실질적으로 임의의 치환체일 수 있다. 중합체의 친수성 영역은, 치환되지 않은 하이드록실 자체가 비교적 친수성이기 때문에, 비교적 치환되지 않은 부분일 수 있거나, 친수성 치환체로 치환된 영역일 수 있다. 소수성 치환체의 예에는 에테르 결합된 알킬 그룹(예: 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 등); 또는 에스테르 결합된 알킬 그룹(예: 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트 등); 및 에테르 결합된 아릴 그룹 및/또는 에스테르 결합된 아릴 그룹(예: 페닐, 벤조에이트 또는 페닐레이트)을 포함한다. 친수성 그룹은 에테르 결합된 비이온성 그룹 또는 에스테르 결합된 비이온성 그룹(예: 하이드록시알킬 치환체, 하이드록시에틸, 하이드록시프로필) 및 알킬 에테르 그룹(예: 에톡시에톡시 또는 메톡시에톡시)을 포함한다. 특히 바람직한 친수성 치환체는 에테르 결합된 이온성 그룹 또는 에스테르 결합된 이온성 그룹인 것들(예: 카복실산, 티오카복실산, 치환된 페녹시 그룹, 아민, 포스페이트 또는 설포네이트)이다.

[0057] 셀룰로즈 중합체의 한 가지 부류는 중성 중합체를 포함하고, 이는 상기 중합체가 수용액에서 실질적으로 비이온성임을 의미한다. 이러한 중합체는 에테르 결합되거나 에스테르 결합될 수 있는 비이온성 치환체를 함유한다. 에테르 결합된 비이온성 치환체의 예는 알킬 그룹(예: 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 등); 하이드록시알킬 그룹(예: 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 하이드록시프로필 등) 및 아릴 그룹(예: 페닐)이 포함된다. 에스테르 결합된 비이온성 그룹의 예에는 알킬 그룹(예: 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트 등) 및 아릴 그룹(예: 페닐레이트)가 포함된다. 그러나, 아릴 그룹이 포함되는 경우, 상기 중합체는 충분한 양의 친수성 치환체를 포함하여 1 내지 8의 임의의 생리학적 관련 pH에서 적어도 약간의 수용해성을 가질 필요가 있다.

[0058] 중합체로서 사용될 수 있는 비이온성 중합체의 예에는 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 아세테이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 하이드록시에틸 메틸 셀룰로즈, 하이드록시에틸 셀룰로즈 아세테이트 및 하이드록시에틸 에틸 셀룰로즈가 포함된다.

[0059] 중성 셀룰로즈 중합체의 바람직한 세트는 양친매성인 것들이다. 중합체의 예에는 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 및 하이드록시프로필 셀룰로즈 아세테이트가 포함되며, 여기서, 비치환된 하이드록실 또는 하이드록시프로필 치환체와 비교하여 비교적 높은 수의 메틸 또는 아세테이트 치환체를 갖는 셀룰로즈 반복 단위는, 중합체 상의 다른 반복 단위와 비교하여, 소수성 영역을 구성한다.

[0060] 바람직한 부류의 셀룰로즈 중합체는 생리학적 관련 pH에서 적어도 부분적으로 이온성이고 하나 이상의 이온성 치환체를 포함하는 중합체를 포함하고, 이들은 에테르 결합되거나 에스테르 결합될 수 있다. 에테르 결합된 이온성 치환체의 예에는 카복실산(예: 아세트산, 프로피온산, 벤조산, 살리실산, 알콕시벤조산, 예를 들면, 에톡시벤조산 또는 프로콕시벤조산), 알콕시프탈산의 각종 이성체(예: 에톡시프탈산 및 에톡시이소프탈산), 알콕시니코틴산의 각종 이성체(예: 에톡시니코틴산) 및 피콜린산의 각종 이성체(예: 에톡시피콜린산 등); 티오카복실산(예: 5 티오아세트산); 치환된 페녹시 그룹(예: 하이드록시페녹시 등); 아민(예: 아미노에톡시, 디에틸아미노에톡시, 트리메틸아미노에톡시 등); 포스페이트(예: 포스페이트 에톡시) 및 설포네이트(예: 설포네이트 에톡시)가 포함된다. 에스테르 결합된 이온성 치환체의 예에는 카복실산(예: 석시네이트, 시트레이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 이소프탈레이트, 트리멜리테이트 및 피리딘디카복실산의 각종 이성체 등); 티오카복실산(예: 티오석시네이트); 치환된 페녹시 그룹(예: 아미노살리실산); 아민(예: 천연 또는 합성 아미노산, 예를 들면, 알라닌 또는 페닐알라닌); 포스페이트(예: 아세틸 포스페이트) 및 설포네이트(예: 아세틸 설포네이트)가 포함된다. 요구되는 수용해도를 갖는 방향족 치환된 중합체의 경우, 하이드록시프로필 또는 카복실산 관능성 그룹 등의 충분한 친수성 그룹이 중합체에 부착되어, 이온성 그룹을 이온화시키는 pH 값에서 상기 중합체를 적어도 수용성으로 되게 하는 것이 바람직하다. 일부 경우, 방향족 그룹(예: 프탈레이트 또는 트리멜리테이트 치환체) 자체는 이온성일 수 있다.

[0061] 생리학적 관련 pH에서 적어도 부분적으로 이온화되는 셀룰로즈 중합체의 예에는 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 아세테이트 석시네이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 석시네이트, 하이드록시프로필 셀룰로즈 아세테이트 석시네이트, 하이드록시에틸 메틸 셀룰로즈 석시네이트, 하이드록시에틸 셀룰로즈 아세테이트 석시네이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 프탈레이트, 하이드록시에틸 메틸 셀룰로즈 아세테이트 석시네이트, 하이드록시에틸 메틸 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 카복시에틸 셀룰로즈, 카복시메틸 셀룰로즈, 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 메틸 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 에틸 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 셀룰로즈 아세테이트 석시네이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 아세테이트 석시네이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 석시네이트 프탈레이트, 셀룰로즈 프로피오네이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 셀룰로즈 부티레이트 프탈레이트, 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트, 메틸 셀룰로즈 아세테이트

트리멜리테이트, 에틸 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트, 하이드록시프로필 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트, 하이드록시프로필 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트 석시네이트, 셀룰로즈 프로피오네이트 트리멜리테이트, 셀룰로즈 부티레이트 트리멜리테이트, 셀룰로즈 아세테이트 테레프탈레이트, 셀룰로즈 아세테이트 이소프탈레이트, 셀룰로즈 아세테이트 피리딘디카복실레이트, 살리실산 셀룰로즈 아세테이트, 하이드록시프로필 살리실산 셀룰로즈 아세테이트, 에틸벤조산 셀룰로즈 아세테이트, 하이드록시프로필 에틸벤조산 셀룰로즈 아세테이트, 에틸 프탈산 셀룰로즈 아세테이트, 에틸 니코틴산 셀룰로즈 아세테이트 및 에틸 피콜린산 셀룰로즈 아세테이트가 포함된다.

[0062] 친수성 및 소수성 영역을 갖는 양친매성의 정의를 충족시키는 셀룰로즈 중합체의 예에는 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트 및 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트 등의 중합체가 포함되고, 여기서, 하나 이상의 아세테이트 치환체를 갖는 셀룰로즈 반복 단위는, 아세테이트 치환체를 갖지 않거나 하나 이상의 이온화 프탈레이트 또는 트리멜리테이트 치환체를 갖는 것들과 비교하여, 소수성이다.

[0063] 셀룰로즈 이온성 중합체의 특히 바람직한 하위 세트는 카복실산 관능성 방향족 치환체와 알킬레이트 치환체 둘 다를 포함하여 양친매성인 것들이다. 중합체의 예에는 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 메틸 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 에틸 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트 석시네이트, 셀룰로즈 프로피오네이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 셀룰로즈 부티레이트 프탈레이트, 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트, 메틸 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트, 에틸 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트, 하이드록시프로필 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트, 하이드록시프로필 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트 석시네이트, 셀룰로즈 프로피오네이트 트리멜리테이트, 셀룰로즈 부티레이트 트리멜리테이트, 셀룰로즈 아세테이트 테레프탈레이트, 셀룰로즈 아세테이트 이소프탈레이트, 셀룰로즈 아세테이트 피리딘디카복실레이트, 살리실산 셀룰로즈 아세테이트, 하이드록시프로필 살리실산 셀룰로즈 아세테이트, 에틸벤조산 셀룰로즈 아세테이트, 하이드록시프로필 에틸벤조산 셀룰로즈 아세테이트, 에틸 프탈산 셀룰로즈 아세테이트, 에틸 니코틴산 셀룰로즈 아세테이트 및 에틸 피콜린산 셀룰로즈 아세테이트가 포함된다.

[0064] 셀룰로즈 이온성 중합체의 또 다른 특히 바람직한 하위 세트는 비방향족 카복실레이트 치환체를 포함하는 것들이다. 중합체의 예에는 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 아세테이트 석시네이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 석시네이트, 하이드록시프로필 셀룰로즈 아세테이트 석시네이트, 하이드록시에틸 메틸 셀룰로즈 아세테이트 석시네이트, 하이드록시에틸 메틸 셀룰로즈 석시네이트 및 하이드록시에틸 셀룰로즈 아세테이트 석시네이트가 포함된다.

[0065] 위에 기재된 바와 같이, 다양한 중합체를 사용하여 CETP 억제제의 무정형 분산액을 형성할 수 있다. 한 가지 바람직한 하위 그룹은 비이온화 상태에서 수용성이고 이온화 상태에서도 또한 수용성인 셀룰로즈 중합체를 포함한다. 이러한 중합체의 특정한 하위 부류는 소위 "장용성" 중합체이고, 여기에는, 예를 들면, 특정한 등급의 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트 및 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트가 포함된다. 이러한 중합체로부터 형성된 분산액은 일반적으로 결정성 약물 대조군과 비교하여 용해도 시험에서 최대 약물 농도의 대폭적인 증가를 나타낸다. 또한, 밀접하게 관련된 셀룰로즈 중합체 뿐만 아니라 비장용성 등급의 이러한 중합체는 CETP 억제제 부류 내에서 물성의 유사성에 기인하여 양호하게 작동할 것으로 예상된다.

[0066] 셀룰로즈 중합체의 특히 바람직한 그룹은 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 아세테이트 석시네이트(HPMCAS), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 프탈레이트(HPMCP), 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트(CAP), 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트(CAT), 메틸 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로즈 아세테이트 테레프탈레이트 및 셀룰로즈 아세테이트 이소프탈레이트를 포함한다. 가장 바람직한 중합체는 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 아세테이트 석시네이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 프탈레이트, 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트 및 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트이다.

[0067] 본 발명의 구성물에 사용하기에 적합한 특정한 중합체를 블렌딩하는 경우, 이러한 중합체의 블렌드도 또한 적합할 수 있다. 따라서, 용어 "중합체"는 중합체의 단일 종류 이외에 중합체의 블렌드를 포함하는 것으로 의도된다.

[0068] 화학식 I의 CETP 억제제 및 농도 증가 중합체의 무정형 분산액은, CETP 억제제의 적어도 주요 분획(60% 이상, 바람직하게는 80% 이상, 보다 바람직하게는 90% 이상)이 무정형 상태로 존재하게 하는 임의의 공지된 방법에 따라 제조할 수 있다. 여기에는 기계적 방법(예: 분쇄 및 압출); 용융 방법(예: 고온 용융, 고온 용융 압출, 용

매 개질 융합 및 용융 동결 방법) 및 용매 방법(비용매 침전 방법, 분무 피복 및 분무 건조를 포함함)이 포함된다. 본 발명의 분산액은 이들 방법 중의 임의의 방법으로 제조할 수 있지만, 무정형 분산액 중의 CETP 억제제가 실질적으로 무정형이고 상기 중합체 전체에 실질적으로 균일하게 분포되는 것이 일반적으로 바람직하다. 화학식 I의 결정성 및 무정형 CETP 억제제의 상대량은 시차 주사 열량계(DSC) 및 x선 분말 회절(XRPD)을 포함하는 몇몇 분석법으로 측정할 수 있다.

[0069] 농도 증가 중합체 중의 화학식 I의 화합물의 무정형 분산액을 제조하는 바람직한 방법은 (a) 고온 용융 압출 및 (b) 분무 건조를 포함한다. 이들 방법에서 사용하기에 바람직한 중합체는 폴리비닐피롤리디논, 폴리비닐피롤리디논-폴리비닐아세테이트 공중합체(예: Kollidon), HPC, HPMCAS, HPMC, HPMCP, CAP 및 CAT이다. 고온 용융 압출에 사용하기에 바람직한 중합체는 폴리비닐피롤리디논 및 폴리비닐피롤리디논-폴리비닐아세테이트 공중합체(Kollidon)이고, 콜리돈(Kollidon) VA64 (코포비돈)이 가장 바람직한 중합체이며, 분무 건조에 바람직한 중합체는 HPC, HPMCAS, HPMC, HPMCP, CAP 및 CAT이고, HPMCAS가 가장 바람직한 중합체이다. 이들 방법 둘 다는 당해 기술분야에 공지되어 있다. 분무 건조에서는, 중합체, 활성 화합물 및 기타 임의의 성분(예: 계면활성제)을 용매에 용해시킨 다음, 노즐을 통해 챔버내로 미세 분무로서 분무하고, 챔버에서는 용매가 신속하게 증발되어 중합체, 약물 및 임의의 기타 성분을 포함하는 미립자가 제조된다. 용매는 조성물의 성분 모두가 가용성이고 분무 건조기에서 용이하게 증발되는 모든 용매이다. 이러한 용매는 또한 약제 조성물의 제조에서 사용하기에 적합해야 한다. 용매의 예에는 아세톤, 메탄올 및 에탄올이 있다. 메탄올 및 아세톤이 바람직하다. 고온 용융 압출에서는, 중합체, 약물 및 임의의 계면활성제를 습식 과립화 공정 또는 기타 혼합 공정으로 함께 혼합한 다음, 중합체, 약물 및 계면활성제의 혼합물을 압출기(바람직하게는, 이축 압출기)의 챔버에 공급하여 보다 양호한 혼합을 수득하고, 이어서 전체적으로 용융시키고 혼합하여 무정형 분산액을 제조한다.

[0070] 무정형 분산액은 제형에 포함된 하나 이상의 계면활성제를 임의로 포함할 수 있다. 계면활성제는 습윤을 촉진시켜 용해 속도를 증가시킴으로써 용해된 약물의 최대 농도를 증가시킬 수 있다. 계면활성제는 또한 분산액의 가공을 보다 용이하게 할 수 있다. 계면활성제는 또한 착물화, 봉입 착물의 형성, 미셀의 형성 및 고체 약물 표면에 대한 흡수 등과 같은 기작에 의해 용해된 약물과 상호작용하여 약물의 결정화 또는 침전을 억제함으로써 무정형 분산액을 안정화시킬 수 있다. 적합한 계면활성제는 양이온성, 음이온성 및 비이온성 계면활성제를 포함한다. 여기에는, 예를 들면, 지방산 및 알킬 설포네이트; 양이온성 계면활성제, 예를 들면, 벤즈알코늄 클로라이드(미국 뉴저지주 페어론 소재의 론자 인코포레이티드(Lonza, Inc.)사에서 시판하는 하이아민(Hyamine) 1622); 음이온성 계면활성제, 예를 들면, 디옥틸 나트륨 설퍼산시네이트(미국 미주리주 세인트 루이스 소재의 말린크로트 스펙 켐(Mallinckrodt Spec. Chem.)사에서 시판하는 도쿠세이트 나트륨(Docusate Sodium)) 및 나트륨 라우릴 설페이트(나트륨 도데실 설페이트); 소르비탄 지방산 에스테르(SPAN 시리즈의 계면활성제); 비타민 E TPGS; 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르(트윈 시리즈의 계면활성제, 미국 델라웨어주 윌밍톤 소재의 ICI 아메리카 인코포레이티드(ICI Americas Inc.)사에서 시판); 폴리옥시에틸렌 피마자유 및 수소화 피마자유, 예를 들면, 크레모포어(Cremophor) RH-40 및 크레모포어 EL; 리포소브(Liposorb) P-20(미국 뉴저지주 패터슨 소재의 리포켄 인코포레이티드(Lipochem Inc.)사에서 시판); 캡물(Capmul) POE-0(미국 위스콘신주 제인스빌 소재의 아비텍 코퍼레이션(Abitec Corp.)사에서 제조) 및 천연 계면활성제, 예를 들면, 나트륨 타우로콜산, 1-팔미토일-2-올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린, 레시틴 및 기타 인지질 및 모노글리세라이드 및 디글리세라이드가 포함된다.

[0071] 본원에 기재된 제형은 CETP 억제제로 치료할 수 있는 질환, 예를 들면, 아테롬성 동맥경화증, 말초 혈관 질환, 이상지혈증, 고베타지단백혈증, 저알파지단백혈증, 고콜레스테롤혈증, 파트리글리세라이드혈증, 가족성 고콜레스테롤혈증, 심혈관 질환, 협심증, 허혈, 심장 허혈, 뇌졸중, 심근경색증, 재관류 손상, 혈관성형 재협착증, 고혈압, 당뇨병 혈관 합병증, 비만 및 내독소증의 치료에 유용하고, 여기서, 각각의 질환은 본원에 기재된 제형을 이러한 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 치료되고, 각각의 제형은 특정 질환에 치료적인 양으로 투여된다.

[0072] 본원에 기재된 제형은 또한 상술한 질환을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용된다.

[0073] 특정한 질환의 경우, 예를 들면, 아테롬성 동맥경화증, 말초 혈관 질환, 심혈관 질환, 허혈, 심장 허혈, 뇌졸중, 심근경색증, 재관류 손상, 혈관성형 재협착증 및 당뇨병 혈관 합병증의 경우, 상기 제형은 질환의 발병 위험이 있는 환자에서 질환을 예방하거나 질환의 발병을 지연시키는 데 적합할 수 있다. 또한, 상기 제형은 심근경색증, 허혈, 심장 허혈 및 뇌졸중 등의 특정 질환의 재발 또는 부작용을 예방하거나 지연시키는 데 유용할 수 있다.

[0074] 화학식 I 내지 Ij 및 II의 화합물을 포함하는 제형은 LDL 콜레스테롤이 상승된 환자에서 LDL 콜레스테롤의 저하에 유용하다. 상기 제형은 또한 HDL 콜레스테롤이 낮은 환자에서 HDL 콜레스테롤의 상승에 유용하다. 상기 제형은 HDL 콜레스테롤을 상승시키고 LDL 콜레스테롤을 감소시켜 HDL:LDL 콜레스테롤의 비율을 증가시킴으로써 환자에게 특히 유리할 수 있다. HDL:LDL 콜레스테롤의 비율 증가는 일반적으로 심장 발작 위험 감소의 지표인 것으로 생각된다. 또한, 본원에 기재된 제형은, 토르세트라피브를 복용한 일부 환자에서 발생한 것과 같이, 혈압을 증가시키지 않는 것으로 관찰되었다.

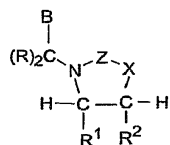
[0075] CETP 억제제 부류와 관련하여, 화학식 I의 화합물의 다수의 양태가 이하에서 기재된다:

[0076] 화학식 I의 화합물의 바람직한 하위 세트에서, X는 -O-, -NH- 및 -N(C₁-C₃ 알킬)-로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. X는 또한 -O-, -NH- 및 -N(CH₃)-으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 매우 바람직한 하위 세트에서, X는 O이다.

[0077] 다수의 양태에서, Z는 -C(=O)-이다.

[0078] 화합물의 바람직한 하위 그룹은 화학식 Ie의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함한다.

화학식 Ie



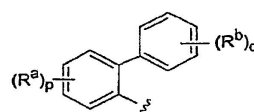
[0079]

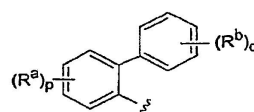
[0080] 상기 화학식 Ie에서,

[0081] X는 -O-, -NH-, -N(C₁-C₅ 알킬)- 및 -(CH₂)-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

[0082] Z는 -C(=O)-, -S(O)₂- 및 -C(=N-R⁹)-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서, R⁹는 H, -CN, 및 1 내지 11개의 할로젠으로 임의로 치환된 C₁-C₅ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

[0083] 각각의 R은 H 및 -CH₃으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,



[0084] B는 A¹ 및 A²로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서, A¹은 화학식 의 구조를 갖고,

[0085] 삭제

[0086] R¹은 H, -C₁-C₅ 알킬 및 -(C(R)₂)_nA²로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서, -C₁-C₅ 알킬은 1 내지 11개의 할로젠으로 임의로 치환되고,

[0087] R²는 H, -C₁-C₅ 알킬, A¹ 및 -(C(R)₂)_nA²로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서, -C₁-C₅ 알킬은 1 내지 11개의 할로젠으로 임의로 치환되고,

[0088] 여기서, 화학식 Ie의 화합물이 하나의 그룹 A¹과 하나의 그룹 A²을 포함하도록, B 및 R² 중의 하나는 A¹이고 B, R¹ 및 R² 중의 하나는 A² 또는 -(C(R)₂)_nA²이며,

[0089] A²는 페닐, 사이클로헥실 및 피리딜로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, A²는 할로젠, -C₁-C₄ 알킬 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며, 여기서, -C₁-C₄ 알킬은 1 내지 3개의 할로젠으로 임의로 치환되고,

[0090] 각각의 R^a 는 $-C_1-C_3$ 알킬 및 할로겐으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, $-C_1-C_3$ 알킬은 1 내지 3개의 할로겐으로 임의로 치환되고,

[0091] 각각의 R^b 는 Cl, F, $-C_1-C_4$ 알킬 및 $-OC_1-C_4$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, $-C_1-C_4$ 알킬 및 $-OC_1-C_4$ 알킬은 1 내지 5개의 F로 임의로 치환되고,

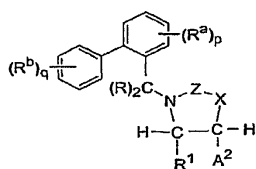
[0092] n은 0 또는 1이고,

[0093] p는 0 내지 2의 정수이고,

[0094] q는 0 내지 3의 정수이다.

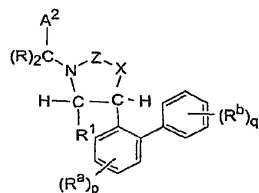
[0095] 화학식 Ie의 의합물의 하위 세트는 화학식 If, Ig 및 Ih의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함한다.

화학식 If



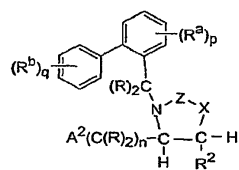
[0096]

화학식 Ig



[0097]

화학식 Ih



[0098]

[0099] 상기 화학식 If, Ig 및 Ih에서,

[0100] R^1 및 R^2 는 각각 H 및 $-C_1-C_5$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, $-C_1-C_5$ 알킬은 1 내지 11개의 할로겐으로 임의로 치환된다. 다른 그룹은 상기 정의한 바와 같다.

[0101] 상기 기재한 화합물의 하위 세트에서, A^2 는 페닐, 사이클로헥실 및 피리딜로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있고, 여기서, A^2 는 할로겐, $-CH_3-CF_3$ 및 $-CN$ 으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0102] 상기 기재한 화합물의 하위 세트에서, R^a 는 각각 $-CF_3$ 및 Cl로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

[0103] 상기 기재한 화합물의 하위 세트에서, R^b 는 각각 $-C_1-C_3$ 알킬, $-OCH_3$ 및 F로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

[0104] 상기 기재한 화합물의 하위 세트에서, R^1 및 R^2 는 각각 H 및 $-C_1-C_2$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로

선택된다.

[0105] 상기 기재한 화합물의 하위 세트에서, X는 -O-, -NH-, -N(CH₃)- 및 -CH₂-로부터 선택된다.

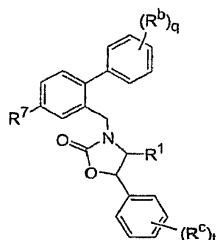
[0106] 상기 기재한 화합물의 하위 세트에서, Z는 -C(=O)-, -S(O)₂- 및 -C(=N-CN)-으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0107] 상기 기재한 화합물의 하위 세트에서, p는 1이다.

[0108] 상기 기재한 화합물의 하위 세트에서, q는 2 또는 3이다.

[0109] 상기 정의한 화합물의 하위 세트는 화학식 Ii의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함한다.

화학식 Ii



[0110]

상기 화학식 Ii에서,

[0111]

R⁷은 Cl 및 -CF₃으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

[0112]

R^c는 할로젠, -CH₃-CF₃ 및 -CN으로 이루어진 그룹으로부터 선택되며,

[0113]

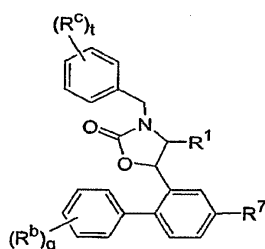
t는 0 내지 2의 정수이다. 다른 그룹은 상기 정의한 바와 같다.

[0114]

상기 정의한 화합물의 하위 세트는 화학식 Ij의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함한다.

[0115]

화학식 Ij



[0116]

상기 화학식 Ij에서,

[0117]

R⁷은 Cl 및 -CF₃으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

[0118]

R^c는 할로젠, -CH₃-CF₃ 및 -CN으로 이루어진 그룹으로부터 선택되며,

[0119]

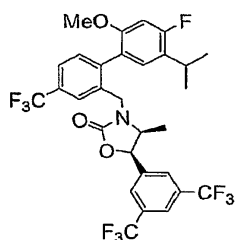
t는 0 내지 2의 정수이다. 다른 그룹은 상기 정의한 바와 같다.

[0120]

본 발명의 특히 바람직한 양태는 화학식 II의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

[0121]

화학식 II



[0122]

[0123] 화학식 II의 화합물을 포함한 상기 기재한 화합물 부류는 통상 양도된 국제 공개특허공보 제WO 2006/014413호 및 제WO 2006/014357호에 기재되어 있다. 이들 화합물의 합성법은 상기 인용된 특허원에서 제공된다. 화학식 II의 화합물 및 관련 화합물들의 합성법이 이하에서 또한 제공된다.

[0124] 정의

[0125] 본원, 특히 실시예 전체에 사용된 용어는 공정 연구 및 약제 연구 분야에서 일하는 화학자에게 일반적으로 공지되어 있다. 이들 용어중 일부는 다음에 정의되어 있다:

[0126] "EDC"는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보다이미드이다.

[0127] "DIPEA"는 디이소프로필에틸아민이다.

[0128] "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다.

[0129] "HOBT"는 1-하이드록시벤조트리아졸이다.

[0130] "IPAC"는 이소프로필 아세테이트이다.

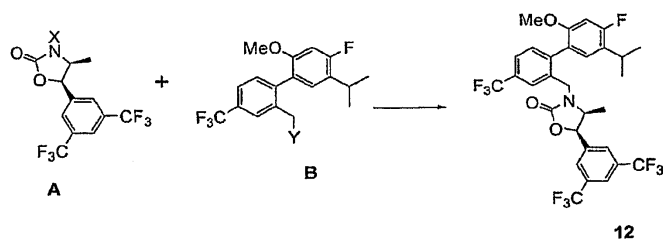
[0131] "Me"는 메틸을 나타낸다.

[0132] "NaHMDS"는 나트륨 헥사메틸디실라지드이다.

[0133] "베인레브 아민"은 N,O-디메틸하이드록실아민이다.

[0134] 화합물(II) 및 관련 화합물의 합성

[0135] 본원에서 제형으로 제조되는 CETP 억제제는, 화합물(12)로서 다음 반응식에서 나타내어진 화학식 I의 화합물에 대해 하기 반응식에 도시된 고도 수렴성 합성법으로 제조된다. 합성법은 2개의 주요 중간체, 즉 A 및 B의 합성을 포함한다. 이어서, 주요 중간체(A 및 B)를 옥사졸리디논과 Y로 치환된 바이페닐알킬 그룹과의 알킬화 반응으로 커플링시켜 최종 생성물(12)을 수득한다.



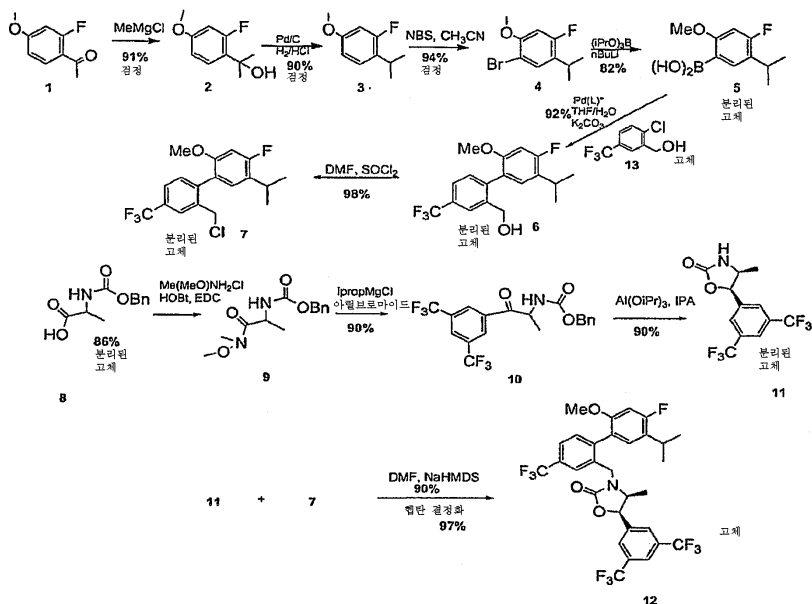
[0136]

[0137] 상기 순서에서, 중간체(A)의 X는 H, 또는 아민의 공액 염기 상의 1족 금속(예: Na, K, Li 또는 Cs)의 양이온이고, 이들은 금속 하이드라이드 또는 알킬 금속 화합물을 유리 아민과 반응시켜 수득할 수 있다. 이의 예에는 시약(X=H)으로서 유리 옥사졸리디논, 또는 탈양성자화된 옥사졸리디논의 Na, K, Li 또는 Cs 염을 포함하고, 나트륨 아마이드, NaHMDS 또는 KHMDS 등의 시약과 옥사졸리디논을 반응시켜 제조할 수 있다. 바람직한 X 그룹은 H 또는 Na이다. 이러한 특정 반응에 가장 바람직한 그룹은 Na이다.

[0138] Y는 이탈 그룹(즉, 용이하게 치환되는 그룹)이다. 이탈 그룹은 치환된 후에 통상적으로 음이온성이다. 가장

통상적인 이탈 그룹은 할로젠(예: Cl, Br, I 또는 F)이다. 이탈 그룹은 또한 유기 산의 탈양성자화된 형태, 예를 들면, 트리플레이트 또는 트리플루오로아세테이트일 수 있다. 가장 바람직한 이탈 그룹 Y는 할로젠, Br, Cl 및 I이다. 화합물(12)의 전체 합성법이 이하에 제시되어 있다. 이러한 화합물 및 관련 CETP 억제제 화합물의 합성법은 통상 양도된 국제 특허원 제US/2005/023775호 및 미국 특허원 제11/173295호에 제공되어 있다.

반응식 1

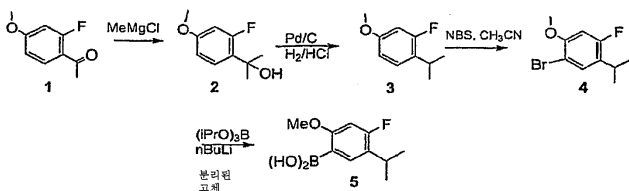


중간체(7)의 합성

중간체(7)는 용이하게 입수가 가능한 물질로부터 6단계로 제조된다. 합성은 봉산 중간체(5)의 4단계 합성으로서 이하에 요약되어 있고, 중간체(5)는 고체 물질로서 분리된다. 이어서, 봉산을 2단계 이상의 단계로 계속 처리하여 주요 중간체(7)를 수득하고, 이는 또한 고체 생성물로서 분리된다.

봉산 중간체는 하기 도시되고 반응식 2에 요약된 바와 같이 4단계로 합성된다. 생성물은 또한 반응식 2에 도시되어 있다.

반응식 2



화합물(1)의 화합물(2)로의 전환:

THF(24L)를 실온에서 100L 원통형 용기에 첨가하였다. 여기에 CeCl_3 2.75kg을 첨가하였다. 생성된 슬러리를 실온에서 1.5시간 동안 정치하였다. 이어서, 샘플을 현미경으로 검사하여, 목적하는 형태의 변화가 발생했는지를 확인하였다. 슬러리를 9℃로 냉각시키고, MeMgCl을 첨가하였다. 첨가 속도를 조절하여 내부 온도를 19℃ 미만으로 유지하였다. 혼합물을 -11℃로 냉각시키고, 내부 온도를 0℃ 미만으로 유지하면서 아세트페논(1) 용액(THF에 의해 10L로 희석된 4.0kg)를 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 1시간 동안 0℃ 미만의 온도에서 정치시켰다. 반응물을 내부 온도를 15℃ 미만으로 유지하면서 3N HCl 5.7L로 적가 방식으로 반응정지시켰다. 이어서, 반응정지된 반응 혼합물을 5 내지 10℃에서 1.5시간 동안 정치시킨 다음, 솔카 플록(Solka Floc)의 플러그를 통해 여과하였다.

[0146] 화합물(2)의 화합물(3)로의 수소화:

[0147] 화합물(2)의 THF 용액을 에탄올(약 18L 용적)으로 용매 교환하고, HCl 1.9L를 첨가한 다음, 10% Pd/C(50% 물) 190g을 첨가하였다. 혼합물을, 반응이 HPLC 분석에 기초하여 완결될 때까지, 15psi 수소하에서 40℃에 두었다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 필터 보조제로서 숄카 플록을 사용하여 촉매를 여과에 의해 제거하였다. 이어서, 에탄올 중의 아니솔 생성물을 다음 단계를 위해 아세토니트릴로 교환하였다.

[0148] 화합물(3)의 화합물(4)로의 브롬화:

[0149] 아니솔(3)을 아세토니트릴(1.72L, 4mL MeCN/mMol 3)에서 희석시켰다. 이 혼합물을 35℃로 가온하고, NBS(1.1당량, 84g)을 단일 고체 첨가로 첨가하였다. 반응을 35℃에서 유지시키고, 2 내지 4시간 이내에 완결시켰다. 용액을 총 400mL 용적으로 농축시키고, 톨루엔 1L로 희석시켰다. 이어서, 용액을 나트륨 티오설파이트 및 물로 세척하여 석신이미드 부생성물을 제거하였다. 이어서, 유기 층을 농축시키고, 용매를 톨루엔으로 교환하였다.

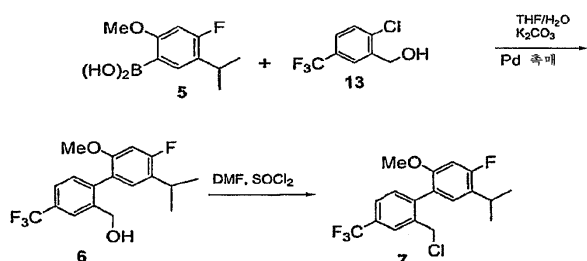
[0150] 아릴 브로마이드(4)의 붕산(5)으로의 전환:

[0151] 75L 유리 반응 용기에 아릴 브로마이드(4)(7.6Mol) 1.87kg을 충전시키고, 이는 톨루엔 중의 화합물(4)의 29.1중량% 용액 6.4kg으로서 첨가하였다. 이 용액을 THF 5.6L로 희석시켰다. 용기를 질소로 플러싱(flushing)시키고, 트리-이소프로필보레이트(1.35당량, 2.35L, 10.3Mol)를 첨가하였다.

[0152] 혼합물을 -70℃ 미만으로 냉각시켰다. 이어서, 온도를 -55℃ 미만으로 유지하면서, 헥산(9.5Mol) 중의 1.6M n-BuLi 5.9L를 4시간에 걸쳐 서서히 첨가하였다. n-BuLi 첨가를 완료한지 30분 후, 반응은 LC 분석으로 완결되었다. 반응물을 -35℃로 가온하고, 3.0M H₂SO₄ 용액(5.6L)으로 반응정지시켰다. 반응정지 후의 수성 상은 산성(pH 약 2)이어야 한다. MTBE(7.5L)을 혼합물에 첨가하여 유기 층을 희석시켰다. 혼합물을 교반(15분)하고, 수성 층을 제거하였다. 유기 층을 3.0M H₂SO₄ 용액(15분) 5.6L로 추가로 세척하였다. 층을 다시 분리한 후, 유기 MTBE/톨루엔 층을 1M KOH로 2회 추출하였다(먼저 15.1L 및 이어서 7.6L). 2개의 KOH 추출물을 합하고, 2-프로판올(6.4L)로 희석시키고, 15℃로 냉각시켰다. 이어서, 온도를 15 내지 20℃로 유지하면서, 3.0M 황산(약 7.6L)를 사용하여 용액을 pH 약 2로 서서히 산성화시켰다. 생성된 슬러리를 1시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 필터 케이크를 물(2 × 6L)로 세척하고, 공기 유동하에 1일 동안 건조시켰다. 여과된 고체를 2 내지 3일 동안 50℃에서 진공 오븐에 넣어 디아릴 불순물을 분해시키고, 붕산(5)인 회백색 결정성 고체를 건조시켰다.

[0153] 이어서, 붕산(5)를 2단계로 바이아릴 중간체(7)로 전환시키고, 이는 하기 반응식 3에 요약되어 있고 후속 공정에서 상세히 기재되어 있다.

반응식 3



[0154]

[0155] 단계 1: 화합물(6)을 수득하기 위한 붕산(5)과 아릴 클로라이드(13)의 스즈키 커플링 반응

[0156] 3M K₂CO₃ 용액은 물 10.3L에 고체 K₂CO₃ 4.71kg을 첨가하여 제조하였다. 냉각시켜 용액을 20 내지 25℃로 유지시킨다. THF(12L), 아릴 클로라이드(13)(2.69kg) 및 붕산(5)(2.74kg)을 K₂CO₃에 첨가한 다음, 1L THF로 세정한다. HPLC 분석을 사용하여 화합물(5)/화합물(13)의 1.00/1.00 비율을 확인한다. 용액을 질소 기체로 70분 동안 살포하여 탈기시킨다. 촉매, 1,1 비스(디-3급-부틸포스포노)페로센 팔라듐 디클로라이드(42g)을 고체로서 첨가하고, 탈기된 THF(1.5L)로 세정한다. 유기 층은 즉시 암갈색으로 변한다. 2상 혼합물을 격렬한 교반하에

36 내지 40℃에서 정치시킨다. HPLC가 완전한 전환(15 내지 18시간)을 나타낸 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 수성 층을 제거한다. 유기 층에 헵탄(25.6L) 및 물(25.6L)를 첨가하고, 층을 제거한다. 유기 층을 물(19L)로 세척한다. 유기 층을 다르코(Darco) KB-B 680g으로 실온에서 60분 동안 처리하고, 솔라 플록을 통해 10% THF/헵탄으로 세정(약 15L)하면서 여과하였다. 용매를, 0.5용적% 미만의 THF가 잔류할 때까지, 약 45 내지 50℃에서 헵탄(약 35L)으로 교환하였다. 보다 많은 헵탄을 첨가하여 총 용적을 약 45 내지 50L로 되게 하였다. 어떠한 시드 층도 형성되지 않으면, 용액을 초기 작동으로부터 수득한 결정에 시딩한다. 슬러리를 실온에서 서서히 냉각시키고, 이어서 -15℃로 냉각시킨다. -15℃에서 1 내지 2시간 동안 정치시킨 후, 상청액의 LC는 상청액 중에 생성물 약 2g/L의 소실을 나타내고, 슬러리를 여과하고, 생성물을 냉각 헵탄(약 25L)으로 세척하여 화합물(6)을 수득한다.

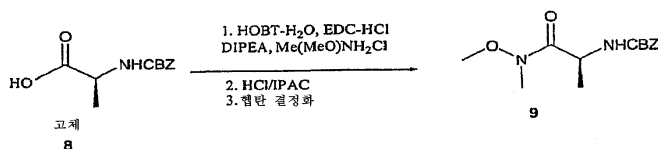
[0157] 단계 2: 화합물(6)의 화합물(7)로의 염소화

[0158] 10℃에서 유지시킨 DMF(17L) 중의 바이아릴 화합물(6)(3.4kg)의 용액에 티오닐 클로라이드(940ml)를 첨가한 다음, 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 혼합물을, HPLC로 99.8% 초과로 전환이 측정될 때까지, 정치시켰다. 이어서, 물(3.4L)를 첨가하였다. 시드 결정(1중량%)을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 추가로 정치시킨 다음, 약 1시간에 걸쳐 추가의 물 5.1L를 서서히 첨가하였다. 고체를 여과하고, 먼저 20L의 1:1 DMF:물 및 이어서 3×20L의 물로 세척하였다. 고체 생성물(7)을, 0.1중량% 미만의 물이 잔류할 때까지, 20℃에서 건조시켰다.

[0159] (4S,5R)-5-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-4-메틸-1,3-옥사졸리딘-2-온(11)의 키랄 합성

[0160] 옥사졸리딘은 중간체(11)는 하기 도시된 3단계 경로에 의해 키랄 출발 물질 CBZ-L-알라닌(8)으로부터 직접 제조하였다. 이 화합물 (4R,5S)-5-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-4-메틸-1,3-옥사졸리딘-2-온의 에난티오머는 CBZ-D-알라닌을 출발물질로 하여 유사한 경로에 의해 제조할 수 있다.

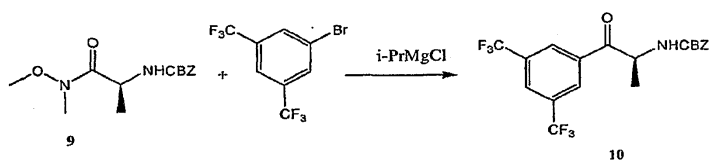
[0161] 단계 1: 화합물(8)의 화합물(9)로의 전환:



[0162]

[0163] CBZ-L-알라닌(6.5kg, 28.5mol), HOBT 수화물(4.8kg, 34.8mol), 베인레브 아민-HCl 염(3.4kg, 36.2mol) 및 THF(32L)를 질소하에 투명한 플라스크에 충전시켰다. 혼합물을 0 내지 10℃로 냉각시킨 다음, DIPEA(12.4L)를 25℃ 미만의 온도에서 서서히 첨가하였다. 이어서, EDC-HCl(7Kg, 36.2mol)를 15 내지 25℃에서 냉각시키면서 서서히 첨가하였다. 슬러리를 밤새 20 내지 25℃에서 정치시켰다. 이어서, 혼합물을 0 내지 10℃로 냉각시키고, 3N HCl(12L)을 서서히 첨가하였다. 이어서, IPAC(32L)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 HCl(13L)로 1회 및 8% NaHCO₃(13L)(주의: 발포)로 2회 세척하였다. 이어서, 유기 층을 진공하에 약 15L로 50℃에서 농축시켰다. 투명한 용액을 실온으로 서서히 냉각시켜, 생성물을 결정화시킨다. 헵탄(약 70L)을 서서히 첨가하였다. 슬러리를 여과하고, 헵탄(18L)으로 세척하고, 필터 포트에 실온에서 건조시켰다. 키랄 HPLC로 측정한 99.9%ee 초과 생성물이 수득되었다.

[0164] 단계 2: 화합물(9)의 화합물(10)으로의 전환

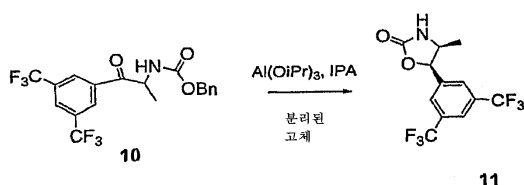


[0165]

[0166] 상기 단계로부터의 베인레브 아마이드(9)(6kg, 22.5mol) 및 3,5-비스(트리플루오로메틸)브로모벤젠(4.85L, 28.1mol)을 무수 THF(24L)에 용해시켰다. 용액에 질소를 퍼징하여 산소를 제거하였다. 이 시점에서 함수량은 500ppm 미만이어야 한다. 대기 증류를 수행하여 필요한 경우 물을 공비 제거할 수 있다. 용액을 -10℃로 냉각시키고, 반응 온도를 5℃ 이하로 유지하면서, THF(56.4mol) 중의 이소-PrMgCl을 부가 깔때기를 통해 반응물에 서서히 첨가하였다(2시간). 용액을, 20℃로 가온시키고, 아마이드가 0.5 LCAP 미만으로 될 때까지, 20℃에서 밤새 정치시켰다. 이어서, 반응물을 질소하에 -10℃로 냉각시키고, 0 내지 5℃로 유지된 5N HCl(14L)로 2시간에 걸쳐 서서히 반응정지시켰다. MTBE(12L)를 첨가하고, 2상 혼합물을 5분 동안 진탕시켰다. 20 내지 25℃로 가온한 후, 30분 동안 침전시킨 다음, 층을 분리하였다. 유기 층을 물(12L)로 2회 세척하였다.

[0167] 유기 층을 1μ의 인라인 PTFE 필터를 통해 증류 플라스크로 진공하에 옮긴 다음, 진공하에(내부 온도 40℃ 미만에서) 약 12L로 농축시켜 최소 진탕 용적을 수득하였다. 이어서, 용액을 톨루엔으로 공비 건조시키고, 최소 진탕 용적을 다시 수득하였다. 케톤(10)을 함유하는 용액을 다음 단계에서 직접 사용한다.

[0168] 단계 3: 케톤(10)의 키랄 옥사졸리디논(11)로의 환원:

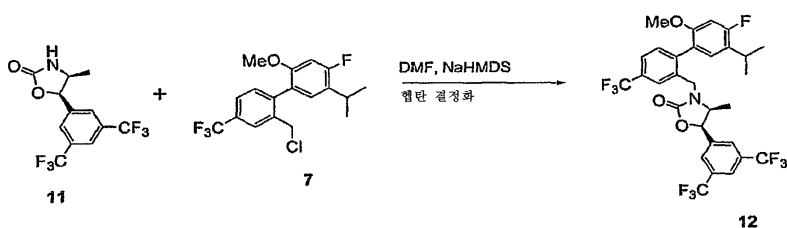


[0169]

[0170] 케톤(10)(6kg)을 IPA 12L 및 톨루엔 18L 중의 Al(O-i-Pr)₃(790g) 0.3당량과 함께 15.5시간 동안 50℃에서 가열시켰다. 용액을 주위 온도로 냉각시키고, 고체 KOH 펠렛(1.35kg)을, 온도를 25℃ 미만으로 유지하면서, 격렬한 진탕하에 서서히 첨가하였다. 약 2시간 후, HPLC가 99.5% 초과로 결정화를 나타내면, 1N HCl 용액 33L를 첨가하여, 25℃ 미만으로 유지되는 반응을 정지시켰다. 고체의 파편 층이 형성되면, 여과 제거해야 한다. 파편 층은 라세미체 옥사졸리디논이고, 제거는 에난티오머 과량을 증가시킨다. 이어서, 유기 층을 먼저 0.5N HCl 36L로 세척한 다음, 물 45L와 배합한 IPA 6L로 세척하고, 마지막으로 물 36L와 배합한 IPA 6L로 세척한다. 유기 층을 인라인 필터를 통해 옮긴다. 용매를, 톨루엔 2용적% 미만이 잔류할 때까지, 약 40℃에서 헵탄(목적 용적은 약 42L임)으로 교환하였다. 실온에서 2시간 동안 정치시켜 고체 생성물(11)을 수득하였다.

[0171] 화합물(7)에 의한 옥사졸리디논(11)의 알킬화

[0172] 옥사졸리디논(11)을 화합물(7)로 알킬화시켜 목적 생성물 (4S,5R)-5-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-3-{{[4'-플루오로-5'-이소프로필-2'-메톡시-4-(트리플루오로메틸)바이페닐-2-일]메틸}-4-메틸-1,3-옥사졸리딘-2-온(12)을 수득한다:



[0173]

[0174] 상기 제조한 키랄 중간체 (4S,5R)-5-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-4-메틸-1,3-옥사졸리딘-2-온(11)을 DMF(32.7L 중의 2.8kg)에 용해시키고, -15℃로 냉각시켰다. 이어서, 2.0M NaHMDS(3.92L, 1.05당량)을 1.5시간에 걸쳐 첨가한 다음, DMF 중의 바이아릴 클로라이드(7)(2.8kg)을 첨가하였다. 혼합물을 +12℃로 가온하고, 완전한 전환이 발생할 때까지 정치시켰다. 이어서, 5N HCl(3.4L)를 첨가한 다음, 온도를 전체적으로 10 내지 20℃로 유지하면서, 10% IPAC/헵탄 16L 및 물 34L를 첨가하였다. 층을 제거하고, 유기 층을 1:1 DMF:물 14L로 2회 세척한 다음 물 14L로 2회 세척하였다. 유기 층을 수율에 대해 분석한 다음, 실리카 겔 2.4kg을 통해 여과하여 과량의 옥사졸리디논을 0.5% 미만까지 제거한다. 실리카를 5% IPAC/헵탄으로 세척하였다. 합한 유기 용

액을 증류시켜 IPAC를 1% 미만까지 제거하였다. 이어서, 따뜻한 헵탄 용액을, 시드 10중량%를 함유하는 20℃ 헵탄 용액으로 서서히 옮겼다. 이어서, 슬러리를 -20℃로 냉각시키고, 여과하였다. 필터 케이크를 냉각 헵탄으로 세척한 다음, 건조시켜 목적 생성물(12)을 수득하였다.

실시예

- [0175] 다음 실시예는 본 발명을 보다 상세하게 설명하기 위해 제공되고, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않으며, 본 발명은 첨부된 청구의 범위에 의해 한정된다.
- [0176] 약제학적 제형의 제조 실시예가 다음에 제공된다. 생체이용성은, 활성 약제 성분(API)의 시험 제형 및/또는 다른 제형을 붉은털 원숭이(통상 시험당 3마리 원숭이)에게 API 1mg/kg의 양으로 투여한 다음, 시간의 함수로서 혈청 또는 혈중 API의 양을 측정함으로써 생체내에서 측정한다. 대조군은, 동일한 양 및 동일한 농도의 API, 예를 들면, 통상의 부형제를 포함하는 고체 제형 또는 동일 중량부의 트윈 80과 크레모포어 EL 및 다양한 양의 API를 함유하는 액체 충전된 젤라틴 캡슐로 제조된다. API는 화학식 I 내지 Ij의 임의의 화합물이고, 화학식 II의 화합물이 가장 일반적이다.
- [0177] 물 또는 모의 장액 중에서 제형의 용해를 관찰 및 측정하여, 본 발명의 제형 또는, 본 발명의 제형을 사용하는 용해도 향상을 측정하기 위한 대조군으로서 통상의 부형제를 갖는 제형을 포함하는 기타 제형을 사용하여, 유체 중에서 활성 CETP 억제제의 농도 및 용해 속도를 결정할 수 있다.
- [0178] 실시예 1: 분무 건조 제형
- [0179] 제형 1:
- [0180] 분무 건조 제형은 화합물(II)(10 내지 20% w/w), 및 임의의 계면활성제, 예를 들면, (1) 2 내지 4% SDS(나트륨 도데실 설페이트), (2) 5% 비타민 E TPGS, (3) 2% 트윈 80, (4) 2% 스팬(Span) 80 또는 (5) 2% 크레모포어 EL, 또는 이들 계면활성제의 2종 이상의 혼합물을 포함하고, 나머지는 HPMCAS-L(신 에쓰(Shin Etsu)사에서 AQOAT로서 구입함)이다. 성분들을 아세톤 또는 메탄올(0.5 내지 18% w/v 고체)에 용해 또는 현탁시킨 다음, 하기 기재한 바와 같이 분무 건조시켰다.
- [0181] 제형 2:
- [0182] 분무 건조 제형은 화합물(II)(20% w/w) 및 10% SDS(나트륨 도데실 설페이트)를 포함하고, 나머지는 코포비돈(바스프사에서 콜리돈 VA64로서 구입함)이다. 성분들을 메탄올(0.5% w/v 고체)에 용해 또는 현탁시킨 다음, 하기 기재한 바와 같이 분무 건조시켰다.
- [0183] 제형 3:
- [0184] 분무 건조 제형은 화합물(II)(10% w/w) 및 2% SDS(나트륨 도데실 설페이트)를 포함하고, 나머지는 하이프로멜로즈 프탈레이트(신 에쓰사에서 HPMCP로서 구입함)이다. 성분들을 아세톤(1% w/v 고체)에 용해 또는 현탁시킨 다음, 하기 기재한 바와 같이 분무 건조시켰다.
- [0185] 제형 4:
- [0186] 분무 건조 제형은 화합물(II)(10% w/w); 5 내지 10% 비타민 E TPGS를 포함하고, 나머지는 하이프로멜로즈(신 에쓰사에서 HPMC로서 구입함)이다. 성분들은 메탄올(1 내지 10% w/v 고체)에 용해 또는 현탁시킨 다음, 하기 기재한 바와 같이 분무 건조시켰다.
- [0187] 용액 제조:
- [0188] 화합물(II), 임의의 계면활성제 또는 계면활성제들 및 중합체를 다음과 같이 아세톤 또는 메탄올과 혼합하여,

용액(이는 구조화된 현탁액일 수 있다)을 수득하였다. 중합체를 용매에 용해시킨 다음, 기타 성분들을 첨가하였다. 중합체를 서서히 용해시키고, 고전단 혼합기 또는 자기 교반 바 및 교반 플레이트를 사용하는 것과 같은 격렬한 교반과 함께 연장된 시간에 걸쳐 용매에 첨가하였다. 중합체를 용매에 용해시킨 후(시각적 외관에 근거함, 혼탁 또는 흐림), 1시간 이상 동안 교반하였다. 이어서, 계면활성제를 중합체 용액/현탁액에 유사한 방식으로 용해시키고, 약물을 마지막으로 첨가하였다. 현탁액 및 약물은 완전히 용해시킨다. 생성된 용액/현탁액을 추가로 30분 이상 동안 교반한 다음, 분무 건조시킨다.

[0189] 분무 건조 공정 1:

[0190] 분무 건조는 니로(Niro) SD 마이크로 분무 건조기에서 수행한다. 가열시킨 무수 질소 및 제형 용액을 연속적으로 2개의 유체 노즐(30° 각도)에 공급한 다음, 추가의 가열 기체와 함께 건조 챔버내로 분무로서 방출시키고, 신속히 증발시켜 입자를 형성한다. 건조된 입자는 사이클론 및 이어서 수거용 백 필터 챔버로 처리 기체에 의해 운반한다. 3개의 처리 속도, 즉 (1) 용액 공급 속도, (2) 처리 질소 유동 속도 및 (3) 분무 질소 유동 속도를 조절하고 모니터링한다. 용액 공급 속도는 외부 연동 펌프로 조절하고, 실험실 규모에서 약 5 내지 20ml/분이다. 분무 질소 속도 및 처리 질소 속도는 분무 질소의 경우 2 내지 3kg/hr이고 처리 질소의 경우 20 내지 30kg/hr이다. 건조 챔버 출구에서 목적 처리 기체 온도는 용매의 비점이거나 이보다 약간 낮고, 44 내지 70℃의 온도 범위가 적절한 것으로 판명되었으며, 입구 챔버 온도(노즐 출구)를 조절하여 목적하는 출구 온도를 수득한다. 80 내지 90℃의 입구 온도 설정이 통상적이다. 생성물 중의 잔류 용매 수준은 통상적으로 낮다(<1% w/w).

[0191] 분무 건조 공정 2:

[0192] 처리 순서는 공정 1과 유사하지만, 분무 건조는 1mm의 오리피스를 갖는 2개의 유체 노즐이 구비된 니로 PSD-1 연장 챔버 분무 건조기에서 수행한다. 다음의 처리 조건을 조절 또는 모니터링한다: 제형 용액 공급 속도(2 내지 7.6 kg/hr), 처리 기체 유동 속도(35 내지 38 mm H₂O), 분무 비율(분무 기체 유동 속도 대 공급 속도의 비율)(0.9 내지 2.8), 분무 압력(0.25 내지 1.5 bar), 출구 기체 온도(43 내지 70℃) 및 입구 기체 온도(61 내지 134℃).

[0193] 분무 건조 처리 후:

[0194] 보다 작은 처리 규모에서, 물질 수집은 2부분, 즉 사이클론 및 백 필터 챔버에서 수행한다. 분무 건조 공정 1로부터 수득한 통상적인 평균 입자 크기는 1 내지 30 μ m이고, 사이클론 수집 부분에서 샘플링된 개개 입자는 1 μ m 미만 내지 100 μ m 초과인 것으로 측정된다. 백 필터 중의 입자 대부분은 1 μ m 이하이고, 상기 입자는 고도로 응집되어 있다. 분무 건조 공정 2 조건하에서, 입자는 사이클론 수집 챔버 단독으로부터 수거하며, 통상적인 평균 입자 크기는 통상적으로 5 내지 70 μ m 범위로서 훨씬 클 수 있다.

[0195] 분무 건조 입자는 다음과 같이 과립으로 제조된다. 입자를 아비셀(충전제), 락토즈(충전제), 크로스카멜로즈 나트륨(붕해제) 및 마그네슘 스테아레이트(윤활제) 등의 미정질 셀룰로스와 함께 적합한 블렌더(V 또는 보홀)에서 블렌딩한다. 이어서, 블렌딩된 분말을 과립으로 롤러 압축하고, 규격외 과립을 윤활 처리하고, 캡슐에 충전시켰다.

[0196] 8.8%(w/w) 화합물(II), 35.2% HPMCAS-LF, 25.75% 락토즈 1수화물, 25.75% 미정질 셀룰로즈(아비셀 PH 102), 3% 크로스카멜로즈 나트륨, 0.5% 콜로이드성 이산화규소 및 1% 마그네슘 스테아레이트로 이루어진 상기 기재한 제형을 캡슐(568mg 충전 중량)으로 옮기고, 각각의 캡슐은 화합물(II) 5mg을 함유한다. 상기 조성물의 약동학 프로파일을 1mg/kg의 단일 용량으로 3마리의 금식 붉은털 원숭이의 폐널에서 시험한다. 24시간의 기간 동안 화합물(II)의 약동학 측정치는 다음과 같다: AUC₀₋₂₄는 1.99 $\pm$ 1.10 μ M*hr이고, C_{max}는 0.12 $\pm$ 0.08 μ M이며, T_{max}는 6.7 $\pm$ 2.3 hr이다.

[0197] 비교를 위해, 중합체 부재하에 화합물(II)을 함유하는 제형을 다음과 같이 제조하여 시험하였다. 비중합체 제형은 5% 화합물(II), 5% SDS 계면활성제, 1.5% HPC-EXF, 1% 크로스카멜로즈 나트륨 및 87.5% 락토즈를 함유하고, 습식 과립화에 의해 제조하며, 건조 충전된 캡슐에서 사용된다. 상기 조성물의 약동학 프로파일은 3마리의

금식 붉은털 원숭이의 패넬에게 단일 1mg/kg 양을 투여한 다음, 24시간 이상의 기간 동안 원숭이의 혈액 중의 화합물(II)의 양을 측정하여 측정한다. 약동학 데이터는 다음과 같다: AUC_0-24 는 $0.67 \pm 0.032 \mu M \cdot hr$ 이고, C_{max} 는 $0.04 \pm 0.03 \mu M$ 이며, T_{max} 는 $18.7 \pm 9.2hr$ 이다. 약동학은, 대조군으로 사용된 "통상적" 제형이 계면활성제를 포함하더라도, 중합체 제형에 대한 것만큼 "통상적" 제형에서 우수하지 않았다.

[0198] 일반적으로, API 및 임의의 계면활성제를 갖는 HPMCAS의 제형은 4% 내지 30% API 및 0 내지 12% 계면활성제를 포함하고, 제형의 나머지는 HPMCAS이다.

[0199] 실시예 2: 고온 용융 압출

[0200] 다음 2개의 제형을 고온 용융 압출에 의해 제조하였다. 양은 중량%로서 표시된다. 콜리돈(Kollidon) VA64는 공단량체 비율이 약 1.2:1인 폴리비닐피롤리디논과 폴리비닐 아세테이트의 공중합체이다. 코포비돈으로도 공지되어 있다. 이는 유리전이온도(T_g)가 약 $110^\circ C$ 이고, 약 $140^\circ C$ 에서 용융한다. 각각의 제형은 200g 규모로 제조된다:

[0201] (1) 화합물(II) 30%; 비타민 E TPGS 15%; 콜리돈 VA64 55%.

[0202] (2) 화합물(II) 20%; 트윈 80 1.5%; 스팬 80 1.5%; 크레모포어 EL 1.5%; 콜리돈 VA64 75.5%.

[0203] 제형 1

[0204] 제형 1은 먼저 성분들의 과립화 혼합물인 예비 압출 블렌드를 제조한 다음, 과립화 혼합물을 2축 압출기에 공급하여 제조한다. 과립화 혼합물은, 콜리돈 VA64 중합체 및 화합물(II)를 실온에서 4호 사발(2L)이 구비된 보홀(Bohle) BMG 과립화기 속에서 배합한 다음, 과립화기에서 교반시키면서, 과립화 유체로서 용융 비타민 E TPGS를 혼합물에 적가함으로써 제조한다. 비타민 E TPGS는 약 $40^\circ C$ 의 용융 온도보다 다소 높은 온도에서 가열하여, 액체로서 첨가할 수 있다. 절단 속도는 1000rpm이고, 임펠러 속도는 400rpm이다.

[0205] 예비 압출 블렌드를 써모 프리즘(Thermo Prism) 16mm L/D 40:1 고온 용융 2축 압출기에 공급한다. 압출기의 배럴은 1부터 10까지 번호가 매겨진 10개 온도 영역을 갖고, 배럴의 도입 말단이 영역 1이고 다이 직전이 영역 10이다. 영역 1은 가열되지 않고, 온도 측정도 없다. 영역 2 내지 10은 각각 온도 조절을 갖고, 이들 영역 각각의 온도를 측정할 수 있다. 다이의 온도는 조절되지 않지만, 측정될 수는 있다. 공급물을 공급 유입구를 통해 영역 2에 도입한다. 축은, 혼합이 2개 위치, 즉 영역 6과 7 및 또한 영역 8과 9를 통해 발생되도록 설정한다. 혼합은 통풍 포트의 통과 직후에 종료한다. 과립화된 예비 압출 혼합물을 K 트론 공급기로부터 압출기의 공급 포트에 약 10g/분으로 공급한다. 축 속도는 100rpm이다.

[0206] 영역 2 내지 10에 대해서 압출기 중의 온도 설정 프로파일은 다음과 같다: 영역 2 내지 5, $20^\circ C$; 영역 6 내지 10, $130^\circ C$. 이들 영역에서의 실제 온도는 다음과 같다: 영역 2 내지 3, 22 내지 $23^\circ C$; 영역 4, $28^\circ C$; 영역 5, $48^\circ C$; 영역 6 내지 9, $130^\circ C$; 영역 10, $133^\circ C$. 영역 10은 초기에 $150^\circ C$ 로 설정하여 개시 동안의 가압을 방지한 다음, 압출이 개시되면, 온도 설정치를 $130^\circ C$ 로 저하시킨다. 다이로부터 배출되는 용융 중합체의 온도는 107 내지 $108^\circ C$ 이다. 다이 압력의 어떠한 인식가능한 증가도 없었다. 압출물은 투명하고, 균질하게 보였다.

[0207] 이어서, 고체 압출된 중합체를 나이프 배치 및 전방 충격을 갖는 피츠 분쇄기(Fitz Mill)를 사용하여, 7500rpm에서 1722-0033 스크린으로 연마한다.

[0208] 제형 2

[0209] 제형 2는 제형 1에 사용된 공정과 동일한 공정을 사용하여 제조하지만, 예비 압출 블렌드가 제조되면, 과립화된 화합물의 교반을 유지하면서, 3개의 계면활성제를 각각 과립화기에 개별적으로 적가한다. 스팬 80 및 트윈 80은 실온에서 액체이고, 따라서 가열하지 않은 다음, 혼합물에 첨가하여 과립화기에서 교반한다.

[0210] 압출은 제형 1의 압출과 동일한 일반 조건하에 수행한다. 유일한 변화는, 영역 10의 온도를 $145^\circ C$ 로 설정하는 것이다. 다이로부터 배출된 용융 압출물의 온도는 121 내지 $125^\circ C$ 이다. 다이 압력은 1 내지 5bar이다. 압출물은 제형 1에 사용된 방법과 동일한 방법을 사용하여 연마한다.

[0211] 실시예 3: HME에 의한 정제용 제형

[0212] 화합물(II)을 12%, 10% 및 8% 함유하는 정제를 제조하기 위한 3개 제형의 조성은 다음 표에 제시되어 있다. 마지막 3열은, 상기 제형의 단일 용량을 3마리의 금식 붉은털 원숭이의 패널에게 1mg/kg의 양으로 투여한 다음, 24시간 이상의 기간 동안 혈중 화합물(II)의 농도를 측정하여 수득한 약동학 데이터를 요약한 것이다. 조성물을 보다 광범위하게 변화시켜 표 다음에 요약된 바와 같은 목적하는 특성을 수득할 수 있다.

[0213]

성분	양(총 제형의 중량%)		
화합식 II의 화합물	12%	10%	8%
코포비돈	42%	35%	28%
비타민 E TPGS	6%	5%	4%
미정질 셀룰로스(충전제)	22.16%	29%	35.7%
락토스(충전제)	11.08%	14.5%	17.8%
크로스카멜로스 나트륨(붕해제)	6%	6%	6%
마그네슘 스테아레이트(윤활제)	0.5%	0.5%	0.5%
콜로이드성 이산화규소* (활택제)	0.25%	0.25%	0.25%
AUC(0 내지 24시간)	2.29±0.21	1.62±0.27	1.73±0.28
C _{max} ($\mu\text{M} \times \text{hr}$)	0.13±0.01	0.10±0.01	0.10±0.01
T _{max} (hrs)	6.7±1.2	5.3±2.0	4.0±2.0

[0214] 사용될 수 있는 성분의 대표적인 양 범위 및 이들의 기능은 다음과 같다: API, 0.5 내지 15%; 코포비돈(HME 중합체), 2 내지 60%; 비타민 E TPGS(계면활성제), 0.25 내지 10%; 미정질 셀룰로스(충전제), 5 내지 95%; 락토스(충전제), 5 내지 95%; 크로스카멜로스 나트륨(붕해제), 1 내지 15%; 마그네슘 스테아레이트(윤활제), 0.1 내지 2% 및 콜로이드성 이산화규소(활택제), 0 내지 1%. 콜로이드성 이산화규소는 놀랍게도 붕해 시간에 영향을 미치지 않고서 정제의 인장 강도를 증가시켰다. API, 코포비돈 및 비타민 E TPGS의 대표적인 양 범위는 각각 1 내지 35%, 5 내지 90% 및 0.5 내지 25%이다.

[0215] 상기 기재한 중합체 및 부형제의 대체물에는, 이로써 한정되는 것은 아니지만, 다음의 중합체 및 부형제가 포함된다. 특히, 상표명 및 브랜드명이 사용되는 경우, 다른 브랜드명 또는 상표명을 갖는 동일한 물질도 포함된다: HME 중합체 - 유드라짓(아크릴레이트-메타크릴레이트 공중합체), PVP, HPC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, CAS, CAP 및 CAT; 계면활성제 - SDS, 크레모포어(각종 등급), 폴리솔베이트(각종 등급), 솔루톨(Solutol), 젤루시레스(Gelucires), 스판(Spans)(각종 등급), PEG; 충전제 - 인산이칼슘, 규화 미정질 셀룰로스, 전분, 만니톨; 붕해제 - 크로스코비돈, 나트륨 전분 글리콜레이트, 칼슘 실리케이트, 전분; 임의의 착색제 - 적색 산화철, 황색 산화철, 흑색 산화철, 이산화티탄, FD&C 블루 #2; 및 임의의 피복제 - 오파드리(Opadry) I, 오파드리 II, 오파드리 II HP.

[0216] 상기 표 중의 제형은 다음 공정에 의해 고온 용융 압출로 제조된다. 화합물(II)는 배럴 부분의 상부 공급 포트를 통해 압출기 배럴 영역 1에서 크트론(Ktron) K20 2축 분말 공급기를 사용하여 공급한다(2kg/시간). 중합체(콜리돈 VA64)는 배럴 부분에서 상부 통풍 포트를 갖는 2축 레이스트리즈 측면 충전기를 통해 압출기 배럴 영역 2에서 크트론 K20 2축 분말 공급기를 사용하여 공급한다(7kg/시간). 용융 비타민 E TPGS는, 인라인 유동 속도 및 압력 게이지를 측정하여 인라인 온도 프로브와 함께 액체 공급물 안정성(또한 안전성)을 평가하기 위해 코리올리 계측기를 사용하는 가열 스테인레스 강 라인을 통한 제니쓰 기어 펌프를 사용하여 공급한다. 액체는 0.5mm의 직경의 노즐을 사용하여 배럴 영역 3의 상부에서 표준 리에스트리즈(Liestritz) 액체 주입 노즐을 통해 압출기에 펌핑된다. 액체는 약 100℃ 및 1kg/시간으로 주입된다.

[0217] 통풍구(또는 2개의 통풍구)는 배럴 영역 7, 8 및/또는 9에 배치되어 있다. 이들은 공기 통풍되어 수증기를 제거한다. 나머지 배럴 부분은 밀폐되어 있다. 모든 공급물을 적재 셀에 위치시켜 중량 변화를 연속적으로 모니터링한다. 배럴 온도는 영역 1에서 실온이고, 온도는 영역 3 또는 4에서 약 130℃이다. 영역 5 내지 10은 약 130℃로 가열된다.

[0218] 통상의 다이 어댑터를 사용하여 NIR 및 라만의 인라인 투과율을 측정함으로써 약물 농도, TPGS 농도 및 잠재적으로는 생성물 품질 및 기타 특성을 온-라인으로 연속 측정할 수 있다. 4구 스트랜드 다이를 사용하여, 물질을

써모일렉트론(ThermoElectron)으로 제조한 냉각 물 장치로 압출한다. 냉각 물 장치는 냉각 수를 사용하여 압출물의 취성 시트를 생성하며, 이는 후속적으로 "키블러(kibbler)"에 의해 입자로 쪼개진다(기본적으로, 수직 페그를 갖는 로터는 상기 로터로 수송되는 취성 시트에서 극단적이다).

[0219] 압출기의 축 설계는 기본적으로 처음 3 내지 4개 영역, 및 이어서 10개의 전방 30° 혼합 패들, 10개의 전방 60° 혼합 패들 및 25개의 90° 혼합 패들로 이루어진 긴 단일 혼합 영역을 위한 1.5D 피치의 전방 수송 완전 맞물림 부재이다. 이러한 혼합 영역 이후에는 주요 1D 피치의 완전 맞물림 부재로 이루어진 간단한 수송 부분이 있다.

[0220] 상기 키블러로부터의 입자는 하부 스트립 처리/정제화 전에 피츠 분쇄기를 사용하여 연마한다. 이어서, 연마 압출물을 적합한 블렌더(V 또는 Tote)에서 미정질 셀룰로즈(예: 아비셀)(충전제), 락토스(충전제), 크로스카멜로즈 나트륨(붕해제) 및 콜로이드성 실리카(활택제)와 블렌딩한다. 콜로이드성 실리카는 단독으로 체질하거나 충전제와 함께 동시 체질한 다음, 블렌딩할 수 있다.

[0221] 이어서, 블렌드를 마그네슘 스테아레이트와 함께 매끄럽게 처리한다. 매끄럽게 처리된 블렌드를 정제로 압축한다. 압축 정제는 임의로 피복할 수 있다.

[0222] 실시예 4

[0223] 실시예 1에 기재된 바와 같이 분무 건조된 HPMCAS를 사용하는 100mg 정제의 제형은 다음에 제시되어 있다.

[0224]

단위당 mg(정제)	성분	중량%
100.0	화학식 II의 화합물	15.0
400.0	HPMCAS	60.0
115.0	락토스, 1수화물	17.3
40.0	크로스카멜로즈 나트륨	6.0
5.0	이산화규소, 콜로이드성	0.75
6.7	마그네슘 스테아레이트	1.0
	단위당 666.7mg(정제)	100.0

[0225] 실시예 1에 기재된 바와 같이 분무 건조된 HPMCAS를 사용하는 150mg 정제의 제형은 다음에 제시되어 있다.

[0226]

단위당 mg(정제)	성분	중량%
150.0	화학식 II의 화합물	15.0
600.0	HPMCAS	60.0
172.5	락토스, 1수화물	17.3
60.0	크로스카멜로즈 나트륨	6.0
7.5	이산화규소, 콜로이드성	0.75
10.0	마그네슘 스테아레이트	1.0
	단위당 1000.0mg(정제)	100.0