

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0090519

(43) 공개일자 2024년06월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/496 (2024.01) A61P 25/28 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/2054 (2013.01)

A61K 31/415 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2024-7016529

(22) 출원일자(국제) 2022년10월18일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2024년05월17일

(86) 국제출원번호 PCT/IL2022/051096

(87) 국제공개번호 WO 2023/067592

국제공개일자 2023년04월27일

(30) 우선권주장

63/257,130 2021년10월19일 미국(US)

(71) 출원인

뉴로센스 테라퓨틱스 엘티디.

이스라엘 헤르츨리야 4676670 메디낫 하예후담 스트리트 85

(72) 발명자

벤 눈, 알론

이스라엘 라마트-하샤론 4720097 하팔마흐 스트리트 23

스터링, 제프리

이스라엘 텔 몬드 40600 핫자바르 스트리트 28

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 무한

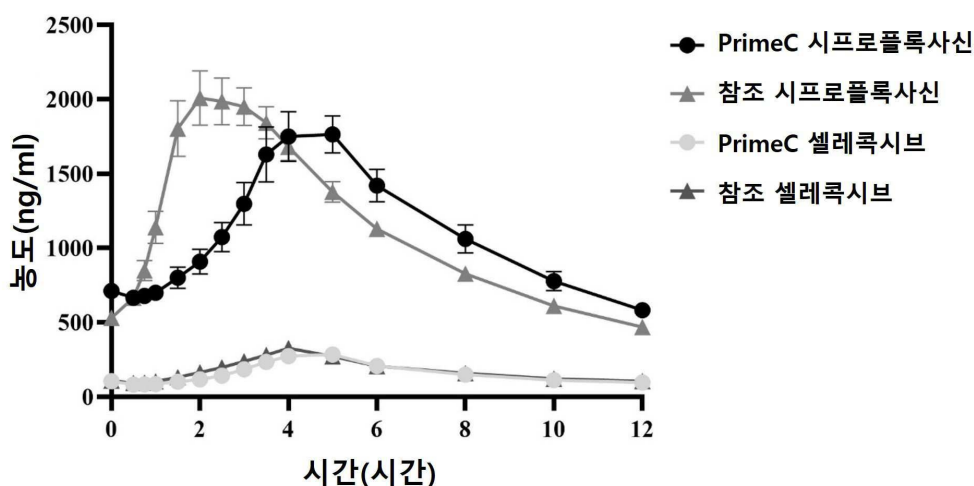
전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 시프로플록사신 및 셀레콕시브를 포함하는 조성물

(57) 요약

양태는 셀레콕시브 및 시프로플록사신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 20° C의 물에서 2% 용액으로 측정할 때 점도가 150cP 미만인 저점도 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스를 포함하는 정제에 관련된 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/496 (2024.01)

A61P 25/28 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

야코비-지비, 오론

이스라엘 카르메이 요세프 9979700 나르키스 스트리트 37

코펜 베레드, 샤론

이스라엘 크파르 사바 4451853 아자르 스트리트 167

명세서

청구범위

청구항 1

셀레콕시브(celecoxib); 시프로플록사신(ciprofloxacin) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및 20℃의 물에서 2% 용액으로 측정할 때 2 cP 내지 150 cP의 점도를 갖는 저점도 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(hydroxypropyl methylcellulose);를 포함하는, 정제(tablet).

청구항 2

제1항에 있어서, 시프로플록사신의 약제학적으로 허용되는 염은 시프로플록사신 HCl인 것인, 정제.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스는 28.0% 내지 30.0%의 메톡실(methoxyl) 치환을 갖고, 7.0% 내지 12.0%의 하이드록시프로폭실(hydroxypropoxyl) 치환을 갖는 것인, 정제.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스는 19.0% 내지 24.0%의 메톡실 치환을 갖고, 7.0% 내지 12.0%의 하이드록시프로폭실 치환을 갖는 것인, 정제.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스는 상기 정제의 3 중량% 내지 10 중량%의 양으로 존재하는 것인, 정제.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스는 상기 정제의 5 중량%의 양으로 존재하는 것인, 정제.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 정제에서 상기 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스는 활성 성분인 시프로플록사신의 약제학적으로 허용되는 염 및 셀레콕시브의 중량에 대하여 4 중량% 내지 15 중량%의 양으로 존재하는 것인, 정제.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스는 상기 활성 성분의 중량에 대하여 6 중량% 내지 8 중량%의 양으로 존재하는 것인, 정제.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 정제는 과립외(extragranular) 성분 및 과립내(intragranular) 성분을 포함하고, 상기 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스는 과립외 성분으로 존재하는 것인, 정제.

청구항 10

제9항에 있어서, 시프로플록사신의 약제학적으로 허용되는 염 및 셀레콕시브는 과립내 성분으로 존재하는 것인, 정제.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 정제는 용해성 충전제(filler), 비용해성 충전제, 및 용해성 충전제와 비용해성 충전제의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 충전제를 더 포함하는, 정제.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 충전제는, 인산 이칼슘(dicalcium phosphate), 전분, 전호화된 전분(pegelatinized starch), 분말 셀룰로오스(powdered cellulose), 미정질 셀룰로오스(microcrystalline cellulose), 만니톨(mannitol), 수크로스(sucrose), 소르비톨(sorbitol), 및 락토오스(lactose)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 정제.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 충전제는 미정질 셀룰로오스, 락토오스, 만니톨, 또는 이들의 조합인 것인, 정제.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 저점도 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스는 20° C 물에서 2% 용액으로 측정할 때 50 cP의 점도를 갖는 것인, 정제.

청구항 15

제1항 내지 제14항에 있어서, 시프로플록사신 유리 염기의 중량에 대한 셀레콕시브의 중량의 비(ratio)는 1:1 내지 1:100인 것인, 정제.

청구항 16

제15항에 있어서, 시프로플록사신 유리 염기의 중량에 대한 셀레콕시브의 중량의 비는 1:10 내지 1:25인 것인, 정제.

청구항 17

제16항에 있어서, 시프로플록사신 유리 염기의 중량에 대한 셀레콕시브의 중량의 비는 1:10인 것인, 정제.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 시프로플록사신의 용해도는 0.1N HCl 750 ml, 유형 II 장치(Type II apparatus)에서, 분당 75회전(75 revolutions per minute; RPM)으로 두었을 때 2시간 내에 70% 미만 및 40% 초과이고;

시프로플록사신의 용해도는 37℃에서, 0.1N HCl 750 ml, 유형 II 장치에서, 75 RPM으로 두고, 그런 다음 2시간 후 매질을 조정하여 1% SLS를 포함하는 pH 6.8의 인산염 완충액을 형성할 때, 6시간 이내에 총 적어도 80%인 것인, 정제.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 셀레콕시브의 용해도는 37℃에서, 0.1N HCl 750 ml, 유형 II 장치에서, 75 RPM으로 두고, 그런 다음 2시간 후 매질을 조정하여 1% SLS를 포함하는 pH 6.8의 인산염 완충액을 형성할 때, 6시간 이내에 80% 미만이고, 12시간 이내에 적어도 80%인 것인, 정제.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 37℃에서, 0.1N HCl 750 ml, 유형 II 장치에서, 75 RPM으로 두고, 그런 다음 2시간 후 매질을 조정하여 1% SLS를 포함하는 pH 6.8의 인산염 완충액을 형성할 때, 3시간 때에 시프로플록사신의 45% 초과 및 셀레콕시브의 45% 초과가 방출되고, 6시간 때에 시프로플록사신의 90% 미만 및 셀레콕시브의 90% 미만이 방출되는 것인, 정제.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 37℃에서, 1% SLS를 포함하는, pH 4.5의 아세테이트 완충액 900 mL, 유형 II 장치에, 75 RPM으로 둘 때, 1시간 때에 시프로플록사신 및 셀레콕시브의 10% 내지 30%가 방출되고, 4시간 때에 시프로플록사신 및 셀레콕시브의 30% 내지 70%가 방출되고, 12시간 때에 시프로플록사신 및 셀레콕시브의 85% 초과가 방출되는 것인, 정제.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 음식 및 물과 함께 7일간 인간 대상체에게 상기 정제를 투여할 때, 상기 대상체의 혈장 내 셀레콕시브의 T_{max} 는 상기 대상체의 혈장 내 시프로플록사신의 T_{max} 의 80% 내지 125% 범위 내에 있는 것인, 정제.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 기재된 정제를 제조하는 방법으로서,

- 셀레콕시브, 및 시프로플록사신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 과립을 형성하는 단계;
 - 20℃의 물에서 2% 용액으로 측정할 때, 점도가 150 cP 미만인 저점도 하이드록시프로필 셀룰로오스를 상기 과립에 첨가하여 혼합물을 형성하는 단계; 및
 - 상기 혼합물을 압축하여 정제를 형성하는 단계;
- 를 포함하는, 방법.

청구항 24

근위축성 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis; ALS)의 치료를 이를 필요로 하는 환자에서 치료하는 방

법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 기재된 정제를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

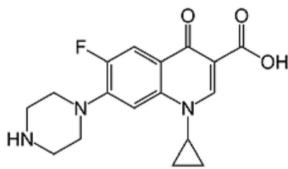
[0002] 2021년 10월 19일에 출원된 미국 가출원 제63/257,130에 대한 이익을 주장하며, 그 내용은 전체가 본 명세서에 참조로 통합된다.

[0003] 분야

[0004] 본 명세서는 시프로플록사신(ciprofloxacin) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 셀레콕시브(celecoxib)를 포함하는 제형을 제공한다.

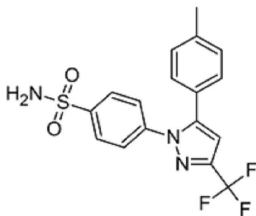
배경 기술

[0005] 시프로플록사신은 다양한 세균 감염의 치료를 위해 많은 국가에서 시판되고 있는 항생제이고 경구 및 추가 경로를 통해 투여될 수 있다. 예를 들어, 염산 염과 같은 염 형태로 제공되며 하기 구조를 갖는다:



[0006]

[0007] 셀레콕시브는 다양한 병증과 관련된 통증이나 염증을 치료하는 데 사용되는 경구용 COX-2 억제제이다. 셀레콕시브의 구조는 다음과 같다:



[0008]

[0009] 본 명세서에 참조로 통합된 PCT 특허 출원 공보 W02018/235082는 근위축성 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis; ALS)을 포함하나 이에 제한되지 않는, 다양한 운동 신경 질환 치료를 위한 시프로플록사신 및 셀레콕시브의 조합을 개시한다.

발명의 내용

[0010] 본 명세서에서는 시프로플록사신 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 셀레콕시브를 포함하는 정제와 같은 서방성 조성물(extended release composition)에 대해 설명한다. 예를 들어, 본 명세서에서는 셀레콕시브, 및 시프로플록사신의 약제학적으로 허용되는 염, 및 20° C의 물에서 2% 용액으로 측정할 때 점도가 2cP 내지 150cP인 저점도 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(hydroxypropyl methylcellulose)를 포함하는 정제가 제공된다.

[0011] 본 명세서에는 하기를 포함하는 정제 제조 공정이 추가로 설명된다: 셀레콕시브 및 시프로플록사신 또는 시프로플록사신의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 과립을 형성하는 단계; 20° C의 물에서 2% 용액으로 측정할 때 점도가 150cP 미만인 저점도 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스를 과립에 첨가하여, 혼합물을 형성하는 단계; 및 혼합물을 압축하여 정제를 형성하는 단계.

[0012] 본 명세서는 근위축성 측삭 경화증(ALS)의 치료를 이를 필요로 하는 환자에서 치료하는 방법으로, 시프로플록사신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 셀레콕시브를 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하

는, 방법을 설명한다.

[0013] 기술한 내용 및 기타 목적, 특징 및 장점은 첨부된 도면을 참조하여 진행되는 다음의 상세한 설명을 통해 더욱 명확해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0014] 도 1은 건강한 지원자에게 시프로플록사신과 셀레코시브 투여 후 투여 7일째의 정규화된 평균 혈장 농도를 보여주는 그래프를 도시하고, 참조 정제(Ref)에 대하여 시프로플록사신과 셀레코시브를 포함하는 복합 정제(Prime C)를 투여를 비교한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 용어

[0016] 별도의 언급이 없는 한, 기술 용어는 일반적인 용법에 따라 사용된다. 분자 생물학의 일반적인 용어에 대한 정의는, Benjamin Lewin, *Genes V*, published by Oxford University Press, 1994 (ISBN 0-19-854287-9); Kendrew *et al.* (eds.), *The Encyclopedia of Molecular Biology*, published by Blackwell Science Ltd., 1994 (ISBN 0-632-02182-9); and Robert A. Meyers (ed.), *Molecular Biology and Biotechnology: a Comprehensive Desk Reference*, published by VCH Publishers, Inc., 1995 (ISBN 1-56081-569-8)에서 찾을 수 있다.

[0017] 달리 정의하지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어들은 본 개시가 속하는 기술분야의 통상의 기술자에게 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 단수 형태 용어, "a", "an" 및 "the"은 문맥상 달리 명시하지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함한다. 마찬가지로, "또는"이라는 단어는 문맥상 달리 명시되지 않는 한 "및"을 포함하도록 의도된다. 또한 핵산 또는 폴리펩티드에 대해 주어진 모든 염기 크기 또는 아미노산 크기, 모든 분자량 또는 분자 질량 값(molecular mass value)은 근사치이며 설명을 위해 제공된 것임을 추가로 이해해야 한다. 본 명세서에서 기술된 것과 유사하거나 등가의 방법 및 재료가 본 개시의 실행 또는 시험에서 이용될 수 있으나, 적합한 방법 및 재료가 하기에 기술된다. "포함하다(comprises)"라는 용어는 "포괄하다(includes)"를 의미한다. 약어 '*e.g.*'는 라틴어 *exempli gratia*에서 파생된 것으로, 본 명세서에서 비제한적인 예시를 지시하는 것으로 사용된다. 따라서, 약어 "*e.g.*"는 "예를 들어"라는 용어와 동의어이다.

[0018] 서로 상충하는 경우에는, 용어의 정의를 포함하는 본 명세서가 우선할 것이다. 또한, 모든 재료, 방법, 및 예시는 단지 설명적인 것이며, 제한적인 것이 아니다.

[0019] **과립외(Extragranular):** 정제를 형성하는 공정에서, 종종, 과립은 활성 성분과 적어도 하나의 부형제를 조합하여 형성된다. 과립화 공정은 미세 분말을 압축하기 쉬운 자유-유동성(free-flowing), 분진-없는 과립으로 전환한다. 그런 다음 과립을 추가 부형제 또는 활성 성분과 블렌딩(blend)함으로써 혼합할 수 있다. 그런 다음 최종 블렌드를 캡슐에 채우거나 정제로 압축한다. "과립 외"라는 용어는 정제에서 과립이 아닌 부분을 의미한다.

[0020] **과립내(Intragranular):** 과립화 공정을 통해 형성된 정제 조성물에서, 과립 내에 있는 조성물의 일부이다.

[0021] **약제학적으로 허용되는 염:** "염"은 시프로플록사신과 같은 활성 화합물의 염으로, 화합물의 산염 또는 염기염으로 만듦으로써 변형한 것이다. 본 발명의 화합물의 비교적 무독성, 무기 및 유기 산 부가염 또는 염기 부가염을 의미한다. 이러한 염은 약제학적 제형을 제조하는 과정에서 *인 시츄(in situ)*로 제조되거나, 본 발명의 유리 염기 형태의 정제된 화합물을 적절한 유기산 또는 무기 산과 반응시키고 형성된 염을 분리함으로써 제조할 수 있다. 대표적인 염은 브롬화수소산염(hydrobromide), 염산염(hydrochloride), 황산염(sulfate), 중황산염(bisulfate), 인산염(phosphate), 질산염(nitrate), 아세트산염(acetate), 발레르산염(valerate), 올레산염(oleate), 팔미트산염(palmitate), 스테아르산염(stearate), 라우린산염(laurate), 벤조산염(benzoate), 젖산염(lactate), 인산염(phosphate), 토실산염(tosylate), 시트르산염(citrate), 말레산염(maleate), 푸마르산염(fumarate), 숙신산염(succinate), 타르타르산염(tartrate), 나프틸산염(naphthylate), 및 메실산염(mesylate)을 포함한다.

[0022] **안정 상태:** 시간 단위의 제거된 약물의 양이 시간 단위의 전신 순환(systemic circulation)에 도달한 약물의 양과 같은 경우이다.

[0023] **몇 가지 양태의 개요**

- [0024] 본 명세서에는 셀레콕시브 및 시프로플록사신 또는 시프로플록사신의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물이 제공된다.
- [0025] 예를 들어, 시프로플록사신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 셀레콕시브의 비는, 시프로플록사신 유리 염기의 중량에 대한 셀레콕시브의 중량을 기준으로 1:1 내지 1:100, 선택적으로 1:4, 1:10, 1:25인 조성물이 제공된다. 본 명세서에 설명된 예시적인 정제는 정제 당 34mg의 셀레콕시브와 340mg의 시프로플록사신 또는 시프로플록사신의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하며, 340mg의 시프로플록사신(예를 들어, 제형 당 377.41mg의 시프로플록사신 HCl, 또는 340mg의 시프로플록사신 유리 염기에 대응되는 정제)을 전달하기 위한 양으로서 중량 기준 1:10의 셀레콕시브 대 시프로플록사신 유리 염기 비를 갖는다.
- [0026] 일부 양태에 따르면, 셀레콕시브 및 시프로플록사신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물은 다음 용해 특성 중 하나, 또는 하나 이상을 갖는다:
- [0027] 1. 0.1N HCl 750ml, 유형 II 장치에서, 분당 75회전(revolutions per minute; RPM)으로 둘 때, 2시간 이내에 70% 미만, 바람직하게는 40% 내지 65%의 시프로플록사신의 용해도.
- [0028] 2. 37°C에서, 0.1N HCl 750ml, 유형 II 장치에서, 분당 100회전(RPM)으로 둘 때, 2시간 이내에 80% 미만, 바람직하게는 40% 내지 65%의 시프로플록사신의 용해도.
- [0029] 3. 37°C에서, 0.1N HCl 750ml, 유형 II 장치에서, 75RPM으로 두고, 그런 다음 2시간 후 매질을 조정하여 1% SLS를 포함하는 pH 6.8의 인산염 완충액을 형성할 때, 6시간 이내에 적어도 70%의 시프로플록사신의 총 용해도 및/또는 4시간 이내에 75% 미만의 시프로플록사신의 총 용해도.
- [0030] 4. 37°C에서, 0.1N HCl 750ml, 유형 II 장치에서, 100RPM으로 두고, 그런 다음 2시간 후 매질을 조정하여 1% SLS를 포함하는 pH 6.8의 인산염 완충액을 형성할 때, 6시간 이내에 적어도 80%의 시프로플록사신의 총 용해도 및/또는 4시간 이내에 80% 미만의 시프로플록사신의 총 용해도.
- [0031] 5. 37°C에서, 0.1N HCl 750ml, 유형 II 장치에서, 75RPM으로 두고, 그런 다음 2시간 후 매질을 조정하여 1% SLS를 포함하는 pH 6.8의 인산염 완충액을 형성할 때, 12시간 이내에 적어도 80%의 셀레콕시브의 총 용해도 및/또는 8시간 이내에 85% 미만의 셀레콕시브의 총 용해도.
- [0032] 6. 37°C에서, 0.1N HCl 750ml, 유형 II 장치에서, 100RPM으로 두고, 그런 다음 2시간 후 매질을 조정하여 1% SLS를 포함하는 pH 6.8의 인산염 완충액을 형성할 때, 8시간 이내에 적어도 80%의 셀레콕시브의 총 용해도 및/또는 6시간 이내에 80% 미만의 셀레콕시브의 총 용해도.
- [0033] 7. 37°C에서, 0.1N HCl 750ml, 유형 II 장치에서, 75RPM으로 두고, 그런 다음 2시간 후 매질을 조정하여 1% SLS를 포함하는 pH 6.8의 인산염 완충액을 형성할 때, 3시간 때에 시프로플록사신 및 셀레콕시브의 총 용해도가 모두 45% 초과이고, 6시간 때에 시프로플록사신 및 셀레콕시브의 총 용해도가 모두 90% 미만임.
- [0034] 8. 37°C에서, 1% SLS를 포함하는, pH 4.5의 아세테이트 완충액 900ml, 유형 II 장치에서, 75 RPM으로 둘 때, 1시간 때에 10% 내지 30%의 시프로플록사신 및 셀레콕시브의 용해도, 4시간 때에 30% 내지 70%의 시프로플록사신 및 셀레콕시브의 용해도, 및 12시간 때에 85% 초과인 시프로플록사신 및 셀레콕시브의 용해도.
- [0035] 일부 양태에 따르면, 조성물은 저점도 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC)를 포함한다. HPMC는 정제와 같은 경구용 약제학적 제형의 매트릭스 시스템에 사용되는 바인더 및 방출 조절제이다. HPMC는 메틸기와 하이드록시프로필기로 치환된 단량체를 가진 셀룰로오스 백본(backbone)을 포함하는 부형제이다. 치환된 양에 따라 HPMC의 특성이 결정될 수 있다. HPMC의 특성 중 하나는 점성으로, 일반적으로 20° C의 물에서 2% 용액으로 측정된다. 바람직하게는, 본 명세서에 기술된 조성물에 사용되는 HPMC는 점도가 150 센티푸아즈(cP) 미만이고 2 cP 초과인 저점도이다. 바람직하게는, 조성물에 사용되는 HPMC는 40 내지 60cP의 점도를 갖는다.

[0036] 예시적인 HPMC 유형은 아래에 설명되어 있다.

제조사	상표명/지정	점도 (cP)
Shin Etsu, 일본	Pharmacoat 603	3 (2.4-3.6)
Shin Etsu, 일본	Pharmacoat 645	4.5 (3.6-5.4)
Shin Etsu, 일본	Pharmacoat 606	6 (4.7-7.2)
Shin Etsu, 일본	Pharmacoat 615	15 (12.0-18.0)
DuPont de Nemours, Inc, Delaware, 미국 (Dupont)	Methocel E50LV	50
Dupont	Methocel E15 Premium LV	15
Dupont	Methocel K100LV	80-120

[0037]

[0038] Pharmacoat 603, 645, 606 및 615는 점도가 150cP 미만이고, 메톡실: 29%(28.0%-30.0%), 하이드록시프로폭실: 10%(7.0%-12.0%)를 갖는 예시적인 HPMC이다.

[0039] Methocel E50 LV는 점도가 150cP 미만이고 메톡실: 29%(28.0%-30.0%), 하이드록시프로폭실: 10% (7.0%-12.0%)를 갖는 예시적인 HPMC이다.

[0040] Methocel E15 Premium LV는 점도가 150cP 미만이고 메톡실: 29%(28.0%-30.0%), 하이드록시프로폭실: 10%(7.0%-12.0%)를 갖는 예시적인 HPMC이다.

[0041] Methocel K100 LV는 점도가 150cP 미만이고 메톡실: 19.0 - 24.0%, 하이드록시프로폭실: 7.0 - 12.0%, 20° C의 물에서 2%, 점도: 80 - 120cP, 포장된 상태의 수분: 최대 3.0인 예시적인 HPMC이다.

[0042] 바람직하게는, 조성물에 존재하는 HPMC의 양은 조성물의 3 중량% 내지 10 중량%이다. 선택적으로, 조성물에 존재하는 HPMC의 양은 정제 코어(core)의 5 중량%이다.

[0043] 바람직하게는, 조성물에 존재하는 HPMC의 양은 정제의 활성 성분, 셀레콕시브 및 시프로플록사신 염의 총 중량에 대하여 4 % 내지 15 %이다. 바람직하게는, 조성물에 존재하는 HPMC의 중량은 정제의 활성 성분의 합한 중량에 대하여 6 내지 8 %의 양이다. 바람직하게는, HPMC의 양은 제형의 활성 성분의 합한 중량에 대하여 7%의 양이다. 바람직하게는, HPMC는 정제의 과립의 부분에 존재하고, 바람직하게는 활성 성분은 정제의 과립내 부분에 존재한다.

[0044] 예를 들어, 본 명세서에서 시프로플록사신 및 셀코콕시브, 충전제(filler), 바인더 및 선택적으로 습윤제를 포함하는 과립내 성분; 및 HPMC, 충전제, 및 선택적으로 유동제 및/또는 윤활제를 포함하는 과립의 조성물을 갖는 정제가 고려된다.

[0045] 활성 성분인 셀레콕시브와 시프로플록사신 HCl은 서로 다른데, 셀레콕시브는 25° C에서 일반 물에 대한 추정되는 용해도가 약 4.3 mg/L(추정)인 난용성 약물이고, 시프로플록사신 HCl은 물에 대한 용해도가 리터 당 약 30g인 용해성 약물이라는 점에서 차이가 있다. 용해도의 차이는 특히 산성 매질에서 두드러진다. 이론에 얽매이지 않고, 본 명세서에 기술된 조성물은 4시간 초과인 양 성분의 연장된 방출을 통해 전달됨으로써 최적의 치료 효과를 제공할 수 있다. 시험관 내 테스트는, 정제/제형을 0.1N HCl 750ml에, 100 또는 75 RPM으로 2시간 동안 유형 II 장치에 도입한 다음, 매질을 조정하여 1% SLS를 포함하는 pH 6.8 인산염 완충액을 형성하고, 인간 피험체를 대상으로 정제/제형은 정제를 약 2시간 동안 유지되는 위장에 도입하고 그런 다음 장으로 전달되는 것을 나타낸다. 정제는 2시간 초과로 활성 성분(시프로플록사신 및 셀레콕시브)을 천천히 방출한다.

[0046] 사람에서 본 명세서에 기술된 조성물의 테스트는, 섭식 상태에서 투여한 후 그리고 투여 후 '안정 상태'에 도달할 때 셀레콕시브의 최대 혈청 농도(T_{max})가 시프로플록사신의 T_{max} 와 유사한 것을 보여준다. 이론에 얽매이지 않고, 시프로플록사신과 셀레콕시브의 조합의 개선된 시너지 효과는 양 활성 성분의 T_{max} 가 실질적으로 동시에 또는 음식 및 물과 함께 투여 후 시간의 80 내지 125% 이내에 발생할 때 나타난다.

[0047] 치료 방법

[0048] 본 명세서에 기술된 조성물은 이를 필요로 하는 환자의 ALS 치료를 위해 사용될 수 있다. 조성물은 이를 필요로 하는 환자에게 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 또는 1일 4회 투여될 수 있다. 투여는 투여 시 ALS의 증상을 감소 또

는 완화하거나 ALS의 진행을 예방할 수 있다. 이 조성물은 음식 및 물과 함께 투여되는 것이 바람직하다.

다음 실시예는 특정한 개별 특징 및/또는 양태를 설명하기 위하여 제공된다. 이러한 실시예는 본 개시를 기술된 개별 특징 또는 양태로 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

실시예

실시예 1A: 시프로플록사신 HCl과 셀레콕시브를 포함하는 즉시 방출(Immediate Release; IR) 캡슐의 제조

IR 캡슐은 캡슐 당 377.41mg 양의 시프로플록사신 염산염(HCl)과 캡슐 당 34.00mg 양의 셀레콕시브로 혼합하여 제조하였다. 혼합물을 #0 젤라틴 캡슐에 채웠다.

실시예 1B: IR 캡슐 용해

실시예 1A에서와 같이 제조된 IR 캡슐을 0.1N HCl 750ml를 사용하여 1시간 동안 용해 테스트하였고, 그 후 250ml의 인산염 완충액을 첨가하여 1% 라우릴 황산나트륨이 포함된 pH 6.8의 인산염 완충액을 형성하였다.

[표 1]

시간 (시간)	셀레콕시브(%)	RSD(%)	시프로플록사신(%)	RSD(%)
0.5	0	0	80	1.4
1	0	0	88	2.0
2	73	8.1	85	2.4
3	82	10.6	86	3.0
4	86	11.8	87	4.7
6	90	8.9	87	3.4
8	92	8.7	87	3.9
10	94	7.5	87	3.3
12	96	6.3	88	3.7

이 실시예의 용출 테스트의 조건은 실시예 1A에서와 같이 제조된 캡슐을 인간 환자에게 투여하고, 캡슐이 약 1시간 동안 위 산성 조건에서 유지되고, 그런 다음 pH가 6.8에 가까운 장으로 통과하는 것을 시뮬레이션하도록 설계되었다. 표 1에서 볼 수 있듯이, 0.1N HCl에서 1시간 후, 시프로플록사신은 거의 완전히 용해된 반면, 셀레콕시브는 방출되지 않았다. 250ml 인산염 완충액을 첨가하여 1% 라우릴 황산나트륨을 포함하는 pH 6.8의 인산염 완충액의 형성 후에는, 인간에게 투여된 몇 시간 이내에 셀레콕시브와 시프로플록사신 모두 빠르게 용해되었으며, 시프로플록사신은 모두 방출되었다. 시프로플록사신의 더 긴 방출 시간 프로파일이 필요하였다.

실시예 2A: 시프로플록사신 HCl과 셀레콕시브를 포함하는 서방형(ER) 정제의 제조

시프로플록사신과 셀레콕시브 두 활성 성분의 서로 다른 용해도를 고려하고, 위의 산성 조건에서 시작하여 제형이 장을 통과하는 동안 지속되는 시프로플록사신의 방출 시간을 연장하기 위하여, 정제 매트릭스 조성물(배치 08으로 지정됨)을 개발하였다.

정제 조성물에는 지정된 공급업체로부터 하기 활성 성분 및 부형제가 사용되었다:

시프로플록사신 염산염, USP; Neuland 인도

셀레콕시브, USP; HiKAL, 인도

미정질 셀룰로오스, USP, NF; FMC International, Cork, 아일랜드.

포비돈 K-30 USP, NF; BASF, 독일.

라우릴 황산나트륨, USP, NF; BASF, 독일.

하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, USP, EP Dow

콜로이드 이산화규소 USP, NF Evonik

마그네슘 스테아르산염, Ph. Eur.; Peter Greven, 네덜란드

정제 조성물에 사용된 양은 표 2에 나타난다.

[표 2]

성분	상표명	기능	양(mg)	활성 대비 백분율
시프로플록사신 HCl		활성	377.41	
셀레콕시브		활성	34	
미정질 셀룰로오스	Avicel PH102	충전제	38.59	9.4
포비돈 K-30	Kollidon 30	바인더	25	6.1
라우릴 황산 나트륨	Kolliphor SLS fine	습윤제	3.4	0.8
과립외 물질				
HPMC	Methocel E50 LV	방출 조절/ 바인더 폴리머	28.5	6.9
미정질 셀룰로오스	Avicel PH102	충전제	51.7	12.6
콜로이드 이산화규소	Aerosil 200	유동제	5.7	1.4
마그네슘 스테아르산염		윤활제	5.7	1.4
코어 정제 중량			570	

정제는 다음과 같은 일반적인 절차를 사용하여 제조되었다:

체질(Sifting): 시프로플록사신 염산 염은 #16 메쉬 스크린으로 체질하고, 셀레콕시브는 #16 메쉬 스크린으로 체질하고, 미정질 셀룰로스/락토오스는 수동으로 #40 메쉬 스크린으로 체질하였다.

다량의 라우릴 황산 나트륨 및 포비돈, PVP K-30을 중량함으로써 바인더 용액을 제조하고, 그런 다음 교반하면서 정제수에 첨가하고 투명한 용액을 얻을 때까지 계속하였다.

건조 혼합: 체질된 재료는 급속 혼합기 과립기(10L)에 넣고 느린 임펠러 속도를 사용하여 초퍼를 끈 상태에서 10분 동안 건조 혼합되었다.

과립화: 바인더 용액을 건조 혼합물에 첨가하고 습식 덩어리(mass)를 #10 메쉬 스크린을 수동으로 통과시켰다.

건조: 습식 과립을 Retsch 건조기에서 건조시켰다.

체질 및 밀링(건조된 과립): 건조된 과립을 #20 메쉬 스크린을 통해 체질하고 체질된 과립을 폴리백(polybag)에 모았다.

블렌딩 및 윤활: 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 (METHOCEL E 50 PRE LV), 미정질 셀룰로오스 (Avicel PH102) 및 콜로이드 이산화 규소 (Aerosil 200)를 #40 메쉬 스크린으로 체로 걸러냈다. 그런 다음 과립내 부분의 건조 과립과 과립외 부분의 체질된 재료는 15RPM에서 15분간 함께 블렌딩(Conta 블렌더 10L)하였다.

마그네슘 스테아르산염을 #60 메쉬 스크린으로 체질하고 위의 상기 블렌드에 첨가하고 15 RPM에서 5분간 윤활을 수행하였다. 최종 블렌드가 압축되었다.

실시예 2B: 배치 08의 ER 정제 용해

배치 08의 용해 테스트를 0.1N HCl 750ml에서 2시간 동안 수행한 후, 제형을 100RPM에서 1% SLS, 900mL, 유형 II를 포함하는 pH 6.8 인산염 완충액으로 옮겼다. 다양한 시점의 약물 방출 백분율은 아래 표 3에 자세히 나와 있다.

[표 3]

시간 (시간)	셀레콕시브 방출(%)	시프로플록사신 방출(%)
0	0	0
0.5	2	18
1	5	34
2	8	59
3	13	70
4	16	76
6	26	85
8	36	92
10	46	97
12	50	100

상기 표에서 볼 수 있듯이, 0.1N HCl에서 2시간, 그 후 pH 6.8 + 1% SLS 완충 인산염 매질에서 10시간, 총 12시간 후에 셀레콕시브 약물 물질의 50%만이 방출되었다.

실시예 3A: 시프로플록사신 HCl 및 셀레콕시브를 포함하는 추가 서방형(ER) 정제 제조

이 실시예는 배치 08 조성물에서 과립의 충전제 대신 락토오스 같은 더 잘 녹는 충전제를 사용하여 셀레콕시브의 용해도의 개선을 시도한다. 가용성 충전제(락토오스)를 추가하는 것 더하여, 매트릭스로부터 약물 방출을 조절하고 지연시키며 바인더 특성을 갖는 HPMC(METHOCEL E50 LV) 폴리머를 제거하였다.

실시예 2A에 사용된 일반적인 제조 절차가 사용되었고, 아래 표 4에 설명된 부형제와 함께 배치 36을 형성한다:

[표 4]

성분	상표명	기능	양(mg)	활성 대비 백분율
시프로플록사신 HCl		활성	377.41	
셀레콕시브		활성	34	
미정질 셀룰로오스	Avicel PH102	충전제	38.59	9.4
포비돈 K-30	Kollidon 30	바인더	25	6.1
라우릴 황산 나트륨	Kolliphor SLS fine	습윤제	3.4	0.8
과립외 물질				
무수 락토오스	Super Tab 21 AN	충전제	51.7	12.6
콜로이드 이산화규소	Aerosil 200	유동제	5.7	1.4
마그네슘 스테아르산염		윤활제	5.7	1.4
코어 정제 중량			541.5	

또한, 과립의 충전제로 락토오스를 사용하고 과립 내에서 충전제로 미정질 셀룰로오스 대신 락토오스 일수화물을 사용한 배치 37을 제조하였다. 실시예 2A에 사용된 일반적인 제조 절차가 아래 표 5에 설명된 부형제와 함께 사용되고, 배치 37을 형성하였다.

[0092] [표 5]

성분	상표명	기능	양(mg)	활성 대비 백분율
시프로플록사신 HCL		활성	377.41	
셀레콕시브		활성	34	
락토오스 일수화물	Pharmatose 200M	충전제	38.59	9.4
포비돈 K-30	Kollidon 30	바인더	25	6.1
라우릴 황산 나트륨	Kolliphor SLS fine	습윤제	3.4	0.8
과립외 물질				
무수 락토오스	Super Tab 21 AN	충전제	51.7	12.6
콜로이드 이산화규소	Aerosil 200	유동제	5.7	1.4
마그네슘 스테아르산염		윤활제	5.7	1.4
코어 정제 중량			541.5	

[0093]

[0094] 또한, 락토오스를 과립의 충전제로 사용하여 배치 38이 제조되고, 배치 08의 과립내에서 미정질 셀룰로오스의 일부를 락토오스 일수화물로 치환하였다. 실시예 2A에 사용된 일반적인 제조 절차가 아래 표 6에 설명된 부형제와 함께 사용되고, 배치 38을 형성하였다.

[0095] [표 6]

성분	상표명	기능	양(mg)	활성 대비 백분율
시프로플록사신 HCl		활성	377.41	
셀레콕시브		활성	34	
미정질 셀룰로오스	Avicel PH102	충전제	19	4.6
락토오스 일수화물	Pharmatose 200M	충전제	19.59	4.8
포비돈 K-30	Kollidon 30	바인더	25	6.1
라우릴 황산 나트륨	Kolliphor SLS fine	습윤제	3.4	0.8
과립외 물질				
무수 락토오스	Super Tab 21 AN	충전제	51.7	12.6
콜로이드 이산화규소	Aerosil 200	유동제	5.7	1.4
마그네슘 스테아르산염		윤활제	5.7	1.4
코어 정제 중량			541.5	

[0096]

[0097] 실시예 3B: 배치 08 대비 배치 37의 ER 정제 용해도 비교

[0098] 배치 08에서 제조한 정제와 배치 37에서 제조한 정제를 0.1N HCl에서 2시간 동안 두고 그런 다음 100RPM에서 1% SLS를 포함하는, pH 6.8의 인산염 완충액 900mL, 유형 II로 제형을 옮겨서 용해도를 비교함으로써 용해도 테스트를 수행하였다. 다양한 시점의 약물 방출 백분율은 아래 표 7에 자세히 나와 있다.

[0099] [표 7]

시간(시간)	배치 08		배치 37	
	셀레콕시브 방출(%)	시프로플록사신 방출(%)	셀레콕시브 방출(%)	시프로플록사신 방출(%)
0	0	0	0	0
0.5	2	18	0	13
1	5	34	0	19
2	8	59	1	27
3	13	70	17	37
4	16	76	27	47
6	26	85	44	64
8	36	92	59	78
10	46	97	74	88
12	50	100	86	95
16	n/a	n/a	94	99

[0100]

[0101] 배치 08의 정제와 배치 37의 정제를 비교했을 때, 배치 08에 비해 배치 37에서 12시간 때 셀레콕시브의 개선된 용해(86%)가 분명하다. 그러나, 배치 08의 용해도가 50% 초과(59%)에 비해 배치 37의 용해도가 27%인 것에서 알 수 있듯이, 시프로플록사신은 2시간 내에 산성 매질에 충분히 용해되지 않았다. 배치 37에서 용해도가 높은 과립의 충전제 및 과립내 충전제를 사용함에도 불구하고, 시프로플록사신의 용해도는 부정적인 영향을 받았다.

[0102] 실시예 3C: 배치 08 대비 배치 36, 37, 및 38의 ER 정제 용해도

[0103] 100 RPM에서 2시간 동안 유형 II, 0.1N HCl에서, 배치 08로부터 제조된 정제의 용해도와 배치 37로부터 제조된 정제의 용해도를 비교함으로써, 용해도 테스트를 수행하였다. 다양한 시점의 약물 방출 백분율은 아래 표 8에 자세히 나와 있다. 용해는 12개의 용해 장치에서 각 배치 마다 3개의 정제로 동시에 수행하였다.

[0104] [표 8]

배치 번호	08		36		37		38	
시간 (시간)	셀레콕시브 방출(%)	시프로플록사신 방출(%)	셀레콕시브 방출(%)	시프로플록사신 방출(%)	셀레콕시브 방출(%)	시프로플록사신 방출(%)	셀레콕시브 방출(%)	시프로플록사신 방출(%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	0	21	0	13	0	13	0	12
1	2	38	0	19	0	18	0	18
2	4	61	0	28	0	28	0	26

[0105]

[0106] 표 8에서 알 수 있듯이, 0.1N HCl에서 배치 36, 37, 및 38의 용해는 정제로부터 50% 미만(심지어 30% 미만)의 시프로플록사신의 불충분한 용해를 나타냈다. 놀랍게도, 배치 08의 정제가 HPMC 폴리머와 불용성 충전제인 미정질 셀룰로오스를 포함함에도 배치 08의 정제로부터 시프로플록사신이 보다 빠르게 방출되었다. 이론에 얽매이지 않고 이는 시프로플록사신의 방출 속도에 영향을 미치는, 락토오스에 비하여 더 빠른 HPMC의 수분 흡수력 때문일 수 있다. HPMC는 매트릭스에 더 많은 유체를 흡수하여 겔화를 가능하게 한다. 이 겔화 기간 동안, 용해액이 존재하면, 시프로플록사신은 0.1N HCl에서 셀레콕시브보다 용해도가 높기 때문에 더 빠른 속도로 용액에 들어가기 시작한다. 그러나 셀레콕시브의 용해도는 0.1N HCl에서 매우 낮기 때문에 셀레콕시브의 약물 방출은 이러한 현상으로 인해 최소한의 영향을 받고, 2시간 후 제형을 인산염 완충액으로 옮길 때 약물 방출은 용해성 락토오스 충전제의 존재로 인해 더 빠른 약물 방출을 유발하는 것에 더 영향을 많이 받는다.

[0107] 실시예 4A: 시프로플록사신 HCl 및 셀레콕시브를 포함하는 추가 서방형(ER) 정제 제조

[0108] 배치 08과 유사한 방법으로 추가 정제 조성물을 제조하였다. 배치 39A는 아래 표 9에 설명된 부형제를 사용하여 제조하였다.

[0109] [표 9]

성분	상표명	기능	양(mg)	활성 대비 백분율
시프로플록사신 HCl		활성	377.41	
셀레콕시브		활성	34	
락토오스 일수화물	Pharmatose 200 M	충전제	38.59	9.4
포비돈 K-30	Kollidon 30	바인더	25	6.1
라우릴 황산 나트륨	Kolliphor SLS fine	습윤제	3.4	0.8
과립외 물질				
HPMC	Methocel E15 LV	바인더 및 방출 조절 폴리머	28.5	6.9
무수 락토오스	Super Tab 21 AN	충전제	51.7	12.6
콜로이드 이산화규소	Aerosil 200	유동제	5.7	1.4
마그네슘 스테아르산염		윤활제	5.7	1.4
코어 정제 중량			570	

[0110]

[0111] 코어 정제는 정제 당 17.1mg의 양으로 오파드리 블루(Opadry Blue)로 코팅되었다. 이 조성물에서, 락토오스는 과립내 충전제로 사용되었고 배치 08에서 미정질 셀룰로오스 대신에 과립외 충전제로 사용되었다. 다른 HPMC 폴리머인 Methocel E15 LV도 사용되었다.

[0112] 배치 39B는 아래 표 10에 설명된 부형제를 사용하여 제조되었다.

[0113] [표 10]

성분	상표명	기능	양(mg)	활성 대비 백분율
시프로플록사신 HCl		활성	377.41	
셀레코시브		활성	34	
락토오스 일수화물	Pharmatose 200M	충전제	38.59	9.4
포비돈 K-30	Kollidon 30	바인더	25	6.1
라우릴 황산 나트륨	Kolliphor SLS fine	습윤제	3.4	0.8
과립외 물질				
HPMC	Pharmacoat 606	방출 조절 폴리머	28.5	6.9
무수 락토오스	Super Tab 21 AN	충전제	51.7	12.6
콜로이드 이산화규소	Aerosil 200	유동제	5.7	1.4
마그네슘 스테아르산염		윤활제	5.7	1.4
코어 정제 중량			570	

[0114]

[0115] 코어 정제는 정제 당 17.1mg의 양으로 오파드리 블루로 코팅되었다. 배치 39B에 따라 만들어진 정제는 배치 39A의 정제와 유사한데, 다른 유형의 HPMC가 사용되었다는 차이점이 있다.

[0116] 배치 40A는 아래 표 11에 설명된 부형제를 사용하여 제조하였다.

[0117] [표 11]

성분	상표명	기능	양(mg)	활성 대비 백분율
시프로플록사신 HCl		활성	377.41	
셀레코시브		활성	34	
락토오스 일수화물	Pharmatose 200M	충전제	38.59	9.4
포비돈 K-30	Kollidon 30	바인더	25	6.1
라우릴 황산 나트륨	Kolliphor SLS fine	습윤제	3.4	0.8
과립외 물질				
HPMC	Methocel E15 LV	바인더&방출 조절 폴리머	28.5	6.9
미정질 셀룰로오스	Avicel PH102	충전제	51.7	12.6
콜로이드 이산화규소	Aerosil 200	유동제	5.7	1.4
마그네슘 스테아르산염		윤활제	5.7	1.4
코어 정제 중량			570	

[0118]

[0119] 코어 정제는 정제 당 17.1mg의 양으로 오파드리 블루로 코팅되었다. 이 조성물은 배치 08과 유사하지만, 다른 HPMC 폴리머인 Methocel E15 LV를 사용한 차이점이 있다.

[0120] 배치 40B는 아래 표 12에 설명된 부형제를 사용하여 제조하였다.

[0121] [표 12]

성분	상표 명	기능	양(mg)	활성 대비 백분율
시프로플록사신 HCl		활성	377.41	
셀레콕시브		활성	34	
락토오스 일수화물	Pharmatose 200M	충전제	38.59	9.4
포비돈 K-30	Kollidon 30	바인더	25	6.1
라우릴 황산 나트륨	Kolliphor SLS fine	습윤제	3.4	0.8
과립외 물질				
HPMC	Pharmacoat 606	바인더&방출 조절 폴리머	28.5	6.9
미정질 셀룰로오스	Avicel PH102	충전제	51.7	12.6
콜로이드 이산화규소	Aerosil 200	유동제	5.7	1.4
마그네슘 스테아르산염		윤활제	5.7	1.4
코어 정제 중량			570	

[0122]

[0123] 코어 정제는 정제 당 17.1mg의 양으로 오파드리 블루로 코팅되었다. 이 조성물은 배치 08과 유사하지만, 다른 HPMC 폴리머인 Methocel E15 LV를 사용한 차이점이 있다.

[0124] 실시예 4B: ER 정제의 용해

[0125] 배치 39A, 39B, 40A 및 40B에서 제조된 정제를 0.1N HCl에서 2시간 동안, 유형 II, 100 RPM에서의 용해를 비교하여 용해 테스트를 수행하였다. 다양한 시점의 약물 방출 백분율(분 단위)은 아래 표 13에 자세히 나와 있다.

[0126] [표 13]

배치	39A		39B		40A		40B	
활성 성분 방출(%) 분	셀레콕시브	시프로플록사신	셀레콕시브	시프로플록사신	셀레콕시브	시프로플록사신	셀레콕시브	시프로플록사신
30	1	25	1	22	1	15	1	14
60	5	48	5	43	3	31	4	27
120	7	79	7	73	6	55	6	50

[0127]

[0128] 배치 39A, 39B, 40A 및 40B에서와 같이 다양한 유형의 저점도 HPMC의 존재는, 시프로플록사신을 0.1N HCl에서 2시간 동안 50% 이상의 허용 가능한 수준으로 용해시키는 데 효과적이었다. 배치 39A와 39B의 용해도를 배치 40A와 40B의 용해도와 비교했을 때, 미정질 셀룰로오스 대신 락토오스를 희석제로 사용하는 것이 더 빠른 시프로플록사신 용해도를 제공하는 것으로 나타났다.

[0129] 실시예 5: 대체 용해 방법

[0130] 실시예 2B에 설명된 방법은 12시간 후 제한된(50%) 셀레콕시브 방출만을 보였다. 산성 매질에서 시프로플록사신의 빠른 방출은 정제의 부분적인 분해를 야기할 수 있고, 그러므로 정제는 산성 매질로부터 완전히 전달되지 않을 수 있으며, 그러므로 대체 방법 또한 사용되었다.

[0131] 정제를 0.1N HCl 750ml에 2시간 동안 넣은 다음, 250ml를 추가하여 1% SLS를 포함하는 pH 6.8의 인산염 완충액을 형성하는 대체 방법이 수행되었다. 이 과정은 100RPM에서 교반하면서 수행된다. 이 방법은 정제의 취급과 매질 간 전달을 방해한다.

[0132] 배치 08의 정제에서 수행된 용해 테스트의 결과가 아래 표 14에 나와있다.

[0133] [표 14]

시간(시간)	셀레콕시브 방출(%)	시프로플록사신 방출(%)
0	0	0
0.5	0	20
1	0	36
2	2	60
3	65	71
4	70	76
6	78	85
8	85	92
10	90	97
12	95	100

[0134]

[0135] 정제를 0.1N HCl 750ml에 2시간 동안 넣은 다음, 250ml를 추가하여 1% SLS를 포함하는 pH 6.8의 인산염 완충액을 형성하는 대체 방법이 수행되었다. 이 과정은 75RPM으로 교반하면서 수행된다. 배치 08의 정제에서 수행된 용해 테스트의 결과가 아래 표 15에 나와 있다.

[0136] [표 15]

시간	배치 08		배치 39B	
	셀레콕시브(%)	시프로플록사신(%)	셀레콕시브(%)	시프로플록사신(%)
0.5	0	17	0	17
1	1	30	1	33
2	2	51	3	60
3	54	60	61	67
4	56	63	65	71
6	64	72	73	79
8	71	79	79	85
10	78	87	85	90
12	84	93	91	95
14	89	97	95	99
16	94	100	99	102

[0137]

[0138] 이 방법을 사용할 때 표 14 및 15에서 알 수 있듯이, 표 3에 나타난 방법과 비교할 때, 배치 08, 39B에서 셀레콕시브의 80% 초과 수준에서 거의 완전한 용해가 100 RPM에서 8 내지 12시간, 또는 75 RPM에서 12 내지 16시간 후에 이루어진다. 배치 39A, 40A 및 40B의 조성물은 이 방법을 적용할 때 비슷하게 작동한다. 용해성 충전제와 비용해성 충전제를 갖는 조성물을 비교할 때, 용해도가 크게 다르지 않았다.

[0139] 요약하자면, 저점도 HPMC을 포함하는 조성물은 0.1N HCl에서 2시간 동안 70% 미만의 허용 가능한 수준의 시프로플록사신의 용해, 바람직하게는 40% 내지 65%의 용해에 효과적이었으며, 이 방법에서 75RPM으로 10시간 동안 80% 초과 용해 수준을 유지하고, 100RPM으로 6시간 동안 80% 이상의 용해 수준을 유지하였다.

[0140] 실시예 6A: 추가 정제 조성물

[0141] 배치 08과 유사한 방법으로 추가 정제 조성물을 제조하였다. 배치 2D는 아래 표 16에 설명된 부형제를 사용하여 제조하였다. 배치 2D는 HPMC의 양이 정제 중량의 20%인 배치를 나타낸다.

[0142] [표 16]

성분	상표 명	기능	양(mg)	활성 대비 백분율
시프로플록사신 HCl		활성	377.41	
셀레코시브		활성	34	
미정질 셀룰로오스	Avicel PH102	충전제	38.59	9.4
포비돈 K-30	Kollidon 30	바인더	18.2	4.4
라우릴 황산 나트륨	Kolliphor SLS fine	습윤제	3.4	0.8
과립외 물질				
HPMC	Methocel K100 L V	바인더 및 방출 조절 폴리머	140	34
미정질 셀룰로오스	Avicel PH102	충전제	74.4	18.1
콜로이드 이산화규소	Aerosil 200	유동제	7	1.7
마그네슘 스테아르산염		윤활제	7	1.7
코어 정제 중량			700	

[0143]

[0144] 배치 05E는 아래 표 17에 설명된 부형제를 사용하여 제조하였으며 HPMC의 양이 정제 중량의 10%인 배치를 나타낸다.

[0145] [표 17]

성분	상표 명	기능	양(mg)	활성 대비 백분율
시프로플록사신 HCl		활성	377.41	
셀레코시브		활성	34	
미정질 셀룰로오스	Avicel PH102	충전제	38.59	9.4
포비돈 K-30	Kollidon 30	바인더	25.0	6.1
라우릴 황산 나트륨	Kolliphor SLS fine	습윤제	3.4	0.8
과립외 물질				
HPMC	Methocel E50LV	바인더 및 방출 조절 폴리머	60.0	14.6
미정질 셀룰로오스	Avicel PH102	충전제	49.6	12.1
콜로이드 이산화규소	Aerosil 200	유동제	6.0	1.5
마그네슘 스테아르산염		윤활제	6.0	1.5
코어 정제 중량			600	

[0146]

[0147] 배치 08과 유사한 방법으로 추가 정제 조성물을 제조하였다. 배치 05B는 아래 표 18에 설명된 부형제를 사용하여 제조하였다. 배치 05B는 정제 중량의 5%의 양인 HPMC 유형이 Methocel K100 LV인 배치를 나타낸다.

[0148] [표 18]

성분	상표 명	기능	양(mg)	활성 대비 백분율
시프로플록사신 HCl		활성	377.41	
셀레콕시브		활성	34	
미정질 셀룰로오스	Avicel PH102	충전제	38.59	9.4
포비돈 K-30	Kollidon 30	바인더	18.2	4.4
라우릴 황산 나트륨	Kolliphor SLS fine	습윤제	3.4	0.8
과립외 물질				
HPMC	Methocel K100 LV	바인더 및 방출 조절 폴리머	30	7.3
미정질 셀룰로오스	Avicel PH102	충전제	50.20	12.2
콜로이드 이산화 규소	Aerosil 200	유동제	5.70	1.4
마그네슘 스테아르산염		윤활제	5.70	1.4
코어 정제 중량			570	

[0149]

[0150] 배치 05F는 배치 08과 같이 HPMC Methocel E50LV의 양이 정제 중량의 5%인 배치를 나타낸다.

[0151] [표 18-1]

성분	상표 명	기능	양(mg)	활성 대비 백분율
시프로플록사신 HCl		활성	377.41	
셀레콕시브		활성	34	
미정질 셀룰로오스	Avicel PH102	충전제	38.59	9.4
포비돈 K-30	Kollidon 30	바인더	18.2	4.4
라우릴 황산 나트륨	Kolliphor SLS fine	습윤제	3.4	0.8
과립외 물질				
HPMC	Methocel E 50 LV	바인더 및 방출 조절 폴리머	28.50	7.3
미정질 셀룰로오스	Avicel PH102	충전제	51.70	12.2
콜로이드 이산화규소	Aerosil 200	유동제	5.70	1.4
마그네슘 스테아르산염		윤활제	5.70	1.4
코어 정제 중량			570	

[0152]

[0153] 실시예 6B: 배치 2D 대비 배치 05E 및 05B의 ER 정제 용해

[0154] 배치 2D, 05E 및 05B에서 제조한 정제를 75 RPM에서 pH 12의 매질에서 용해도를 비교하며 용해 테스트를 수행했다. 다양한 시점의 약물 방출 백분율(분 단위)은 아래 표 19에 자세히 나와 있다.

[0155] [표 19]

배치	2D		05E		05B		05F	
활성	셀레콕시브	시프로플록사신	셀레콕시브	시프로플록사신	셀레콕시브	시프로플록사신	셀레콕시브	시프로플록사신
30	6	9	12	13	18	21	16	19
60	13	17	26	28	35	38	34	37
120	30	35	51	53	64	67	65	68
180	46	51	71	73	81	83	84	87
240	데이터 없음	데이터 없음	87	89	92	93	97	99

[0156]

[0157] 셀레콕시브 즉시 방출 정제의 약제학적 테스트 관점에서 pH 12의 매질을 사용했다. 표 19에서 볼 수 있듯이, 배치 05B 및 배치 05F의 조성물은 배치 08과 마찬가지로 pH 12 매질에서 각 활성 성분의 유사한 용해 프로파일 방출을 제공한다. 10 중량%의 HPMC Methocel E 50 LV를 갖는 배치 05E, 5 중량%의 HPMC Methocel K100LV를 갖는 배치 05B의 조성물은 2시간 이내에 40% 초과, 심지어 50% 초과 활성 물질을 방출하는 유망한 방출 프로파일을 보여주었다. HPMC Methocel K 100 LV의 양이 정제 중량의 20%인 배치 2D의 조성물은 pH 12 매질에서 양 활성 성분의 더 느린 용해 프로파일 방출을 제공한다.

[0158] 실시예 6C:

[0159] 배치 08과 유사한 방법으로 추가 정제 조성물을 제조하였다. 배치 19C는 아래 표 20에 설명된 부형제를 사용하여 제조하였다. 배치 19C는 HPMC의 양이 정제 중량의 3%인 배치를 나타낸다.

[0160] [표 20]

성분	상표 명	기능	양(mg)	활성 대비 백분율
시프로플록사신 HCl		활성	377.41	
셀레콕시브		활성	34	
미정질 셀룰로오스	Avicel PH102	충전제	38.59	9.4
포비돈 K-30	Kollidon 30	바인더	25.0	6.1
라우릴 황산 나트륨	Kolliphor SLS fine	습윤제	3.4	0.8
과립외 물질				
HPMC	Methocel E50 LV	바인더 및 방출 조절 폴리머	17.10	4.2
미정질 셀룰로오스	Avicel PH102	충전제	63.10	15.3
클로이드 이산화규소	Aerosil 200	유동제	5.70	1.4
마그네슘 스테아르산염		윤활제	5.70	1.4
코어 정제 중량			570	

[0161]

[0162] 실시예 6D: 배치 19C의 ER 정제 용해

[0163] 용해 테스트를 수행하여 900ml 0.1N HCl의 매질, 100 RPM으로 2시간 동안 배치 19C에서 제조된 정제의 용해도를 확인하였다. 다양한 시점의 약물 방출 백분율(분 단위)은 아래 표 21에 자세히 나와 있다.

[0164] [표 21]

배치	19C	
활성	셀레콕시브 방출(%)	시프로플록사신 방출(%)
30	1	22
60	4	43
120	7	69

[0165]

[0166] 정제 코어 무게의 3%, 활성 성분 대비 4.1%의 배치 19C에 사용된 HPMC의 비교적 적은 양에도 불구하고, 0.1N HCl 매질에서 2시간 후 시프로플록사신의 용해도는 50% 초과였다.

[0167] 실시예 6E: "섭식" 조건과 유사한 조건에서의 ER 정제의 용해

[0168] 서방형(ER) 정제는 각 정제가 17.10 mg/정제의 양으로 하이프로멜로오스 기반 필름인 Opadry® Blue, (Opadry blue 13B 5050008 IH; Colorcon, India)를 사용하여 필름 코팅으로 코팅되었다는 점을 제외하고는 실시예 2A와 동일하게 제조되었다. 이러한 정제는 ERPC로 지정되었다.

[0169] 75 RPM에서 아세트이트 완충액 1% SLS, 900ml, USP II, 싱커(sinker)를 사용하여 pH 4.5의 매질에서 배치 08 및 ERPC로부터 제조된 정제의 용해도를 비교하는 용해 테스트를 수행하였다. 다양한 시점의 약물 방출 백분율(분 단위)은 아래 표 22에 자세히 나와 있다. 이 매질은 섭식 조건에서 피험자에게 투여되는 것을 반복하기 위하여 선택되었다.

[0170] [표 22]

시간 (시간)	셀레콕시브의 약물 방출(%)				시프로플록사신의 약물 방출(%)			
	08		ERPC		08		ERPC	
	방출(%)	RSD(%)	방출(%)	RSD(%)	방출(%)	% RSD	방출(%)	RSD(%)
1	9	44.0	12	39.5	17	21.3	20	21.9
2	20	42.7	24	39.5	32	22.6	36	23.2
4	43	29.0	46	32.0	57	18.0	61	19.6
6	59	17.8	66	24.7	75	10.5	80	14.1
8	77	12.7	84	13.8	90	7.5	94	7.5
10	91	7.7	94	4.8	98	3.3	100	1.9
12	99	1.4	98	0.8	102	1.2	102	0.8
16	100	0.8	98	0.7	103	0.8	102	0.6
20	100	0.6	99	0.4	103	0.3	102	0.8
24	101	0.4	98	0.7	103	0.5	102	0.8

[0171]

[0172] 용해 테스트 1시간 후, 셀레콕시브와 시프로플록사신의 평균 방출량은 모두 10% 내지 30%이었다. 용해 테스트 4시간 후, 셀레콕시브와 시프로플록사신의 평균 방출량은 모두 30% 내지 70%이었다. 12시간 때 셀레콕시브와 시프로플록사신의 평균 용해도는 모두 85% 초과였다. 이러한 결과는 섭식 조건에서 이러한 조성물이 셀레콕시브와 시프로플록사신 모두에서 인체 내 유사한 용해 프로파일을 제공할 수 있음을 나타낸다.

[0173] 실시예 7: 셀레콕시브 및 시프로플록사신 HCl를 포함하는 정제의 인체 내 테스트

[0174] 서방형(ER) 정제는 각 정제가 17.10 mg/정제의 양으로 하이프로멜로오스 기반 필름인 Opadry® Blue, (Opadry blue 13B 5050008 IH; Colorcon, India)를 사용하여 필름 코팅으로 코팅되었다는 점을 제외하고는 실시예 2A와 동일하게 제조되었다. 이 정제는 인체 실험에 사용되었으며 ERPC로 지정되었다.

[0175] 셀레콕시브와 시프로플록사신 HCl로 구성된 고정 용량 복합 정제인 ERPC의 생체이용률을 참조 제품과 비교하여 비교 평가하기 위하여, 공개-라벨, 무작위 배정, 다회-용량, 2개-치료법(two-treatment), 교차 연구를 수행하였다. 참조 제품은, CELBREX® 캡슐(셀레콕시브, Pfizer)와 병용-투여되는 CIPRO® 정제(시프로플록사신 HCl, Bayer)으로 섭식 조건에서 건강한 성인 남성과 여성을 대상으로 총 13회 투여로 6.5일 동안 12시간마다 투여된다.

- [0176] 약동학 분석:
- [0177] 농도 데이터를 체크하여 1일차 아침 용량에 대하여 C_{max} 의 5%를 초과하는 투여 전 농도를 확인하였다. 1일차 아침 용량에 대하여 투여 전 농도가 C_{max} 의 5%를 초과한 피험자는 없었다.
- [0178] 약동학 파라미터 요약:
- [0179] 시프로플록사신과 셀레콕시브의 예상 농도 대 시간 프로파일을 채용하고, Phoenix® WinNonlin® Version 8.3 (Certara L.P.)의 비구획 모델을 사용하여, 시프로플록사신과 셀레콕시브의 약동학 파라미터를 계산하였다.
- [0180] 테스트 치료는 ERPC 2정 형태의 680mg의 시프로플록사신 경구 용량 및 68mg의 셀레콕시브 경구 용량의, ERPC 2정 아침 용량과; 680mg의 시프로플록사신 경구 용량 및 68mg의 셀레콕시브 경구 용량을 포함하는 ERPC 2정 저녁 용량으로 이루어진다. 참조 치료는, Celebrex® 캡슐(1X200mg 캡슐)의 200mg의 셀레콕시브 경구 용량과 병용-투여되는 Cipro® 정제(1X500mg 정제 및 1X250mg 정제)의 750mg의 시프로플록사신 경구 용량의 아침 용량; 및 Celebrex® 캡슐(1X200mg 캡슐)의 200mg의 셀레콕시브 경구 용량과 병용-투여되는 Cipro® 정제(1X500mg 정제 및 1X250mg 정제)의 750mg의 시프로플록사신 경구 용량의 저녁 용량으로 이루어진다. 두 연구 모두에서, 피험자들은 1~7일차에 최소 10시간의 금식 후 정상 칼로리 식사를 시작한 후 30분에 아침 용량을 투여받았다. 피험자들은 1~6일차 최소 2시간의 금식 후 정상 칼로리 식사를 시작한 후 30분에 저녁 용량을 투여받았다. 시프로플록사신과 셀레콕시브의 약동학 파라미터(평균)를 계산하여 아래 표 23에 시프로플록사신 값을 표시하였고 표 24에 셀레콕시브 값을 표시하였다:

[표 23]

일 수	파라미터(단위)	평균 ± SD (변환되지 않은 데이터)	
		테스트 치료 (N = 19)	참조 제품 (N = 19)
1일차	$T_{max,D1}$ (h)*	5.00 (3.00 – 10.00)	3.00 (1.50 – 5.05)
	$C_{max,D1}$ (ng/mL)	888.671 ± 274.2466	1072.119 ± 606.2951
	$AUC_{0-12,D1}$ (ng.h/mL)	4268.911 ± 1337.1035	5543.366 ± 2528.2761
	$\lambda_{z,D1}$ (h ⁻¹)	0.156 ± 0.0368	0.153 ± 0.0338
	$t_{1/2,D1}$ (h)	4.796 ± 1.7320	4.807 ± 1.3240
7일차	$T_{max,D7}$ (h)*	4.00 (2.50 – 8.00)	2.00 (1.50 – 4.00)
	$C_{max,D7}$ (ng/mL)	2086.968 ± 684.6861	2468.529 ± 747.0566
	$AUC_{0-12,D7}$ (ng.h/mL)	13178.286 ± 3929.9265	14879.645 ± 3363.7439
	$C_{av,D7}$ (ng/mL)	1098.190 ± 327.4939	1239.970 ± 280.3120
	$C_{min,D7}$ (ng/mL)	569.564 ± 196.7133	508.100 ± 113.1697
	$C_{trough,D7}$ (ng/mL)	582.824 ± 218.4362	516.784 ± 107.8804
	$\lambda_{z,D7}$ (h ⁻¹)	0.085 ± 0.0148	0.080 ± 0.0204
	$t_{1/2,D7}$ (h)	8.437 ± 1.5356	9.377 ± 3.3112
	%변동 _{D7}	137.808 ± 27.6395	155.579 ± 27.9694
	%스윙 _{D7}	279.625 ± 99.2218	395.274 ± 150.1218

[0182]

[0183] [표 24]

일 수	파라미터(단위)	평균 ± SD (변환되지 않은 데이터)	
		테스트 치료 (N = 19)	참조 제품 (N = 19)
1일차	$T_{\max,D1}$ (h)*	5.00 (3.50 – 10.00)	4.00 (2.50 – 5.05)
	$C_{\max,D1}$ (ng/mL)	301.468 ± 99.7215	801.742 ± 273.1573
	$AUC_{0-12,D1}$ (ng.h/mL)	1561.687 ± 450.3979	4501.058 ± 1393.8031
	$\lambda_{z,D1}$ (h ⁻¹)	0.181 ± 0.0687	0.165 ± 0.0552
	$t_{1/2,D1}$ (h)	4.467 ± 1.9011	4.891 ± 2.3143
7일차	$T_{\max,D7}$ (h)*	5.00 (3.50 – 8.00)	4.00 (2.50 – 6.00)
	$C_{\max,D7}$ (ng/mL)	326.616 ± 117.8864	1028.828 ± 550.2233
	$AUC_{0-12,D7}$ (ng.h/mL)	1926.863 ± 758.4068	6254.998 ± 2434.3707
	$C_{av,D7}$ (ng/mL)	160.572 ± 63.2006	521.250 ± 202.8642
	$C_{\min,D7}$ (ng/mL)	77.147 ± 45.9512	259.338 ± 159.6484
	$C_{\text{trough},D7}$ (ng/mL)	96.084 ± 48.7142	308.641 ± 168.2967
	$\lambda_{z,D7}$ (h ⁻¹)	0.086 ± 0.0250	0.086 ± 0.0248
	$t_{1/2,D7}$ (h)	8.746 ± 2.4298	8.881 ± 2.9696
	%변동 _{D7}	162.696 ± 46.5619	151.932 ± 72.2780
	%스윙 _{D7}	408.389 ± 200.0599	374.791 ± 251.9866

[0184]

[0185]

도 1은 투여 7일 후 지원자의 시프로플록사신 및 셀레콕시브의 평균 혈장 농도를 나타낸다. ERPC(PrimeC으로 지정됨) 및 참조 정제를 받은 그룹에서 투여량이 다르므로, 시프로플록사신 참조 농도는 (680/750)=0.906667를 곱하고, 셀레콕시브 기준 농도는 (68/200)=0.34를 곱하여 그래프내 농도를 정규화하였다. 위쪽 선은 투여 후 시프로플록사신 농도를 나타내고, 아래쪽 선은 셀레콕시브 농도를 나타낸다. ERPC 그룹 농도는 원으로 표시되고 참조 그룹 농도는 삼각형으로 표현된다.

[0186]

상기의 표들과 도 1에서 볼 수 있듯이, 테스트 치료의 투여 후 7일째에 셀레콕시브와 시프로플록사신의 $T_{\max}$ 값을 비교할 때, 테스트 제품을 수일 동안 투여하여 안정 상태에 도달하면, 셀레콕시브의 $T_{\max}$ 값(5시간)은 시프로플록사신의 $T_{\max}$ (4시간)의 80% 내지 125%의 범위에 있다. 도 1에서 시프로플록사신과 셀레콕시브의 농도 피크가 비교적 동시에 발생하는 것이 분명하다. 그러나, 참조 치료 투여 후 7일째에 셀레콕시브와 시프로플록사신의 $T_{\max}$ 값을 비교하면, 셀레콕시브의 $T_{\max}$ 값은 시프로플록사신의 $T_{\max}$ 값의 200%에 달한다. 시프로플록사신 참조 제품의 농도 피크가 셀레콕시브 참조 제품의 농도 피크보다 일찍 발생하는 것이 분명하다.

[0187]

본 명세서에 설명된 양태에 따르면, 셀레콕시브 및 시프로플록사신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 20 ° C의 물에서 2% 용액으로 측정할 때 점도가 2cP 내지 150cP인 저점도 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스를 포함하는 정제가 본 명세서에서 설명된다. 선택적으로, 시프로플록사신의 약제학적으로 허용되는 염은 시프로플록사신 HCl이다. 선택적으로, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스는 28.0% 내지 30.0%의 메톡실 치환과 7.0% 내지 12.0%의 하이드록시프로폭실 치환을 갖는다. 선택적으로, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스는 19.0% 내지 24.0%의 메톡실 치환과 7.0% 내지 12.0%의 하이드록시프로폭실 치환을 갖는다. 선택적으로, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스는 정제의 3 중량% 내지 10 중량%의 양으로 존재한다. 선택적으로, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스는 정제의 5 중량%의 양으로 존재한다. 선택적으로, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스는 정제에서 활성 성분인 시프로플록사신의 약제학적으로 허용되는 염 및 셀레콕시브의 중량에 대해 4 중량% 내지 15 중량%의 양으로 존재한다. 선택적으로, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스는 활성 성분의 중량에 대해 6 중량% 내지 8 중량%의 양으로 존재한다. 선택적으로, 정제는 과립의 성분과 과립내 성분을 포함하며, 이때 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스는 과립의 성분으로 존재한다. 선택적으로, 셀레콕시브, 및 시프로플록사신의 약제학적으로 허용되는 염은 과립내 성분으로 존재한다. 선택적으로, 정제는 용해성 충전제, 비용해성 충전제, 및 용해성 충전제와 비용해성 충전제의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 충전제를 더 포함한다. 선택적으로, 충전제는 인산이칼슘(dicalcium phosphate), 전분, 전호화된 전분(pregelatinized starch), 분말 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 만니톨, 수크로스, 소르비톨 및 락토오스로 이루어진 군으로부터 선택된다. 선택적으로, 충전제는 미정질 셀룰로오스, 락토오스, 만니톨, 또는 이들의 조합이다. 선택적으로, 저점도 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스는 20 ° C의 물에서 2% 용액으로 측정할 때 50cP의 점도를 갖는다. 선택적으로, 시프로플록사신 유리 염기의 중량에 대한

셀레콕시브의 중량의 비는 1:1 내지 1:100이다. 선택적으로, 시프로플록사신의 유리 염기의 중량에 대한 셀레콕시브의 중량의 비는 1:10 내지 1:25이다. 선택적으로, 시프로플록사신 유리 염기의 중량에 대한 셀레콕시브의 중량의 비는 1:10이다. 선택적으로, 시프로플록사신의 용해도는 0.1N HCl 750 ml, 유형 II 장치, 분당 75회전 (75 revolutions per minute; RPM)으로 두었을 때 2시간 이내에 70% 미만 및 40% 초과이고, 시프로플록사신의 용해도는 37℃에서 0.1N HCl 750 ml, 유형 II 장치, 75 RPM으로 두고, 그런 다음 2시간 후 매질을 조정하여 1% SLS를 포함하는 pH 6.8의 인산염 완충액을 형성할 때 6시간 이내에 총 적어도 80%이다. 선택적으로, 셀레콕시브의 용해도는, 37℃에서, 0.1N HCl 750ml, 유형 II 장치에서, 75 RPM으로 두고, 그런 다음 2시간 후 매질을 조정하여 1% SLS를 포함하는 pH 6.8의 인산염 완충액을 형성할 때, 6시간 이내에 80% 미만이고, 12시간 이내에 적어도 80%이다. 선택적으로, 37℃에서 0.1N HCl 750ml, 유형 II 장치에서, 75RPM으로 두고, 그런 다음 2시간 후에 매질을 조정하여 1% SLS를 포함하는 pH 6.8의 인산염 완충액을 형성할 때, 3시간 때에 시프로플록사신의 45% 초과 및 셀레콕시브의 45% 초과가 방출되고, 6시간 때에 시프로플록사신의 90% 미만 및 셀레콕시브의 90% 미만이 방출된다. 선택적으로, 37℃에서, 1% SLS를 포함하는, pH 4.5의 아세트이트 완충액 900ml, 유형 II 장치에서, 75 RPM으로 둘 때, 1시간 때에 시프로플록사신 및 셀레콕시브의 10% 내지 30%가 방출되고, 4시간 때에 시프로플록사신 및 셀레콕시브의 30% 내지 70%가 방출되고, 12시간 때에 시프로플록사신 및 셀레콕시브의 85% 초과가 방출된다. 선택적으로, 7일 동안 음식 및 물과 함께 정제를 인간 피험자에게 투여했을 때, 피험자의 혈청 내 셀레콕시브의 T_{max} 는 피험자의 혈청 내 시프로플록사신의 T_{max} 의 80% 내지 125% 범위 내에 있다.

[0188] 본 명세서에서 추가로 설명되는 정제의 제조 공정은 하기를 포함한다: 셀레콕시브, 및 시프로플록사신 또는 이의 약제학적 조성물을 포함하는 과립을 형성하는 단계; 20° C 물에서 2% 용액으로 측정할때 점도가 150cP 미만인 저점도 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 과립에 첨가하여 혼합물을 형성하는 단계; 및 혼합물을 압축하여 정제를 형성하는 단계;를 포함한다.

[0189] 나아가 근위축성 측삭 경화증(ALS)의 치료로서 이를 필요로 하는 환자에 대한 치료 방법을 기술하고, 치료 방법은 상기 설명된 정제를 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0190] 개시된 본 발명의 원리가 적용될 수 있는 많은 가능한 양태를 고려할 때, 예시된 양태는 본 발명의 바람직한 실시예일 뿐이며 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 받아들여져서는 안 된다는 점을 인식해야 한다. 오히려 본 발명의 범위는 다음의 청구항에 의해 정의된다. 따라서 이 청구항의 범위와 정신에 포함되는 모든 것을 우리의 발명으로 청구한다.

도면

도면1

