

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2017-0017915 (43) 공개일자 2017년02월15일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>A61K 9/14</i> (2006.01) <i>A61K 31/5415</i> (2006.01) <i>A61K 9/16</i> (2006.01) (52) CPC특허분류 <i>A61K 9/14</i> (2013.01) <i>A61K 31/5415</i> (2013.01) (21) 출원번호 10-2016-7034671 (22) 출원일자(국제) 2015년06월09일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2016년12월09일 (86) 국제출원번호 PCT/US2015/034923 (87) 국제공개번호 WO 2015/191595 국제공개일자 2015년12월17일 (30) 우선권주장 62/009,860 2014년06월09일 미국(US) 14/675,410 2015년03월31일 미국(US)		(71) 출원인 아이슈티카 피티와이 리미티드 오스트레일리아, 발카타 더블류에이 6021, 32 머퍼드 플레이스, 유닛 2 (72) 발명자 보쉬, 에이치. 윌리엄 미국, 펜실베이니아 19010, 브린 마, 237 로드니 서클 (74) 대리인 손민
전체 청구항 수 : 총 30 항		
(54) 발명의 명칭 멜록시캄의 신규 제형		

(57) 요약

효과적인 통증 완화를 제공하고 바람직한 약물동태학적 특성을 갖는 5mg 또는 10mg 멜록시캄을 함유하는 멜록시캄의 단위 용량형이 기재되어 있다. 단위 용량형은 단일 단위 용량이 환자에게 투여될 때에 통증 완화를 제공할 수 있고, 멜록시캄에 대한 비교적 낮은 전신 노출시에 골관절염 통증 등의 통증을 치료하는데 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/145 (2013.01)

A61K 9/1617 (2013.01)

A61K 9/1623 (2013.01)

A61K 9/1652 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

5mg의 멜록시캄을 포함하는 약제학적 조성물의 단위 용량형으로서,

단일 용량이, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 7500 내지 20000h*ng/ml의 평균 혈장 AUC(0- ∞)를 제공하는, 단위 용량형.

청구항 2

제1항에 있어서, 단일 용량이, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 350 내지 950ng/ml의 평균 혈장 Cmax를 제공하는, 단위 용량형.

청구항 3

제1항에 있어서, 멜록시캄의 입자가, 용적 평균 기준으로, 100nm 내지 5000nm의 중앙 입자 크기를 갖는, 단위 용량형.

청구항 4

제1항에 있어서, 멜록시캄 입자의 D(0.9)가 3000nm 미만인, 단위 용량형.

청구항 5

제1항에 있어서, 멜록시캄 입자의 표면 가중 평균 직경(D[3,2])이 100nm 내지 800nm인, 단위 용량형.

청구항 6

제1항에 있어서, 멜록시캄 입자의 용적 가중 평균 직경(D[4,3])이 400nm 내지 1300nm인, 단위 용량형.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 용해 속도가, 0.1% 나트륨 라우릴 설페이트(SLS)를 갖는 500mL의 pH 6.1 인산염 완충제에서 37°C $\pm$ 0.5°C에서 100RPM의 회전 속도로 설정된 USP 장치 1(바스켓)을 사용하여 시험하는 경우, 적어도 80%의 멜록시캄이 30분 이하; 20분 이하; 10분 이하; 8분 이하; 7분 이하; 6분 이하; 및 5분 이하로부터 선택된 기간 내에 용해하도록 하는 속도인, 단위 용량형.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 용해 속도가, 0.1% 나트륨 라우릴 설페이트(SLS)를 갖는 500mL의 pH 6.1 인산염 완충제에서 37°C $\pm$ 0.5°C에서 100RPM의 회전 속도로 설정된 USP 장치 1(바스켓)을 사용하여 시험하는 경우, 적어도 90%의 멜록시캄이 30분 이하; 20분 이하; 10분 이하; 8분 이하; 7분 이하; 6분 이하; 및 5분 이하로부터 선택된 기간 내에 용해하도록 하는 속도인, 단위 용량형.

청구항 9

제1항에 있어서, 단일 용량이, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 1 내지 3시간의 중앙 혈장 tmax를 제공하는, 단위 용량형.

청구항 10

제1항에 있어서, 단일 용량이, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 13610ng-h/ml의 80% 내지 125%인 평균 혈장 AUC(0- ∞)를 제공하는, 단위 용량형.

청구항 11

제1항에 있어서, 단일 용량이, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 7.5mg 모빅(Mobic) 정제의

AUC(0-∞)의 60% 내지 80%인 평균 혈장 AUC(0-∞)를 제공하는, 단위 용량형.

청구항 12

제1항에 있어서, 단위 용량이, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 7.5mg 모빅(Mobic) 정제의 C_{max}의 80% 내지 125%인 평균 혈장 C_{max}를 제공하는, 단위 용량형.

청구항 13

10mg의 멜록시캄을 포함하는 단위 용량형으로서,

단위 용량이, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 16000 내지 44000h*ng/ml의 평균 혈장 AUC(0-∞)를 제공하는, 단위 용량형.

청구항 14

제13항에 있어서, 단위 용량이, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 700 내지 1900ng/ml의 평균 혈액 혈장 C_{max}를 제공하는, 단위 용량형.

청구항 15

제13항에 있어서, 멜록시캄 입자가, 용적 평균 기준으로, 100nm 내지 5000nm의 중앙 입자 크기를 갖는, 단위 용량형.

청구항 16

제13항에 있어서, 멜록시캄 입자의 D(0.9)가 3000nm 미만인, 단위 용량형.

청구항 17

제13항에 있어서, 멜록시캄 입자의 표면 가중 평균 직경(D[3,2])이 100nm 내지 800nm인, 단위 용량형.

청구항 18

제13항에 있어서, 멜록시캄 입자의 용적 가중 평균 직경(D[4,3])이 400nm 내지 1300nm인, 단위 용량형.

청구항 19

제13항에 있어서, 상기 용해 속도가, 0.1% 나트륨 라우릴 설페이트(SLS)를 갖는 1000mL의 pH 6.1 인산염 완충제에서 37°C±0.5°C에서 100RPM의 회전 속도로 설정된 USP 장치 1(바스켓)을 사용하여 시험하는 경우, 적어도 80%의 멜록시캄이 30분 이하; 20분 이하; 15분 이하; 14분 이하; 13분 이하; 12분 이하; 11분 이하; 10분 이하; 및 5분 이하로부터 선택된 기간 내에 용해하도록 하는 속도인, 단위 용량형.

청구항 20

제13항에 있어서, 상기 용해 속도가, 0.1% 나트륨 라우릴 설페이트(SLS)를 갖는 1000mL의 pH 6.1 인산염 완충제에서 37°C±0.5°C에서 100RPM의 회전 속도로 설정된 USP 장치 1(바스켓)을 사용하여 시험하는 경우, 적어도 90%의 멜록시캄이 30분 이하; 20분 이하; 15분 이하; 14분 이하; 13분 이하; 12분 이하; 11분 이하; 10분 이하; 및 5분 이하로부터 선택된 기간 내에 용해하도록 하는 속도인, 단위 용량형.

청구항 21

제13항에 있어서, 단위 용량이, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 1 내지 3시간의 중앙 혈장 t_{max}를 제공하는, 단위 용량형.

청구항 22

제13항에 있어서, 단위 용량이, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 29,173ng-h/ml의 80% 내지 125%인 평균 혈장 AUC(0-∞)를 제공하는, 단위 용량형.

청구항 23

제13항에 있어서, 단일 용량이, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 1253ng/ml의 80% 내지 125%인 평균 혈장 C_{max}를 제공하는, 단위 용량형.

청구항 24

제13항에 있어서, 단일 용량이, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 15mg 모빅 정제의 평균 혈장 AUC(0-∞)의 60% 내지 80%인 평균 혈장 AUC(0-∞)를 제공하는, 단위 용량형.

청구항 25

제13항에 있어서, 단일 용량이, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 15mg 모빅 정제의 평균 혈장 C_{max}의 80% 내지 125%인 평균 혈장 C_{max}를 제공하는, 단위 용량형.

청구항 26

10mg의 멜록시캄을 포함하는 약제학적 조성물의 단위 용량형으로서,

단일 용량이, 섭식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 525 내지 1500ng/ml의 평균 혈장 C_{max}를 제공하는, 단위 용량형.

청구항 27

제26항에 있어서, 단일 용량이, 섭식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 3 내지 7시간의 중앙 혈장 T_{max}를 제공하는, 단위 용량형.

청구항 28

제26항에 있어서, 단일 용량이, 섭식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 15000 내지 42000h*ng/ml의 평균 혈장 AUC(0-∞)를 제공하는, 단위 용량형.

청구항 29

제26항에 있어서, 단일 용량이, 섭식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 974ng/ml의 80% 내지 125%인 평균 혈장 C_{max}를 제공하는, 단위 용량형.

청구항 30

제26항에 있어서, 단일 용량이, 섭식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 27,146ng/ml의 80% 내지 125%인 평균 혈장 AUC(0-∞)를 제공하는, 단위 용량형.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 멜록시캄(meloxicam)을 포함하는 조성물, 멜록시캄을 사용하여 제조한 입자 형태의 의약, 및 이러한 의약에 의해 투여된 치료학적 유효량의 멜록시캄을 사용하여 인간을 포함한 동물의 치료 방법에 관한 것이다. 또한, 건식 분쇄 프로세스를 사용하여 멜록시캄의 입자를 제조하는 방법, 및 건식 분쇄에 의해 제조된 물질을 추가로 처리하여 의약을 제조하는 프로세스가 기재되어 있다.

배경 기술

[0002] 비스테로이드성 항-염증성 약물(NSAID)은 급성 및 만성 통증, 염증 및 발열을 치료하기 위해 광범위하게 사용되고 있다. 이들 부류의 활성제의 일부는 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 디클로페낙, 인도메타신, 셀레콕시브 및 멜록시캄을 포함한다. 멜록시캄은 상표명 모빅(Mobic®)(Boehringer Ingelheim)하에 2000년에 미국에서 판매용으로 최초 승인되었다. 이는 경구 정제(7.5mg 및 15mg 효력) 및 경구 현탁액(7.5mg/5mL)로서 입수가능하다. 모빅은 골관절염(osteoarthritis), 류마티스성 관절염 및 소아 류마티스성 관절염의 치료에 적용된다. 권장 개시 및 유지 용량은 1일당 7.5mg이다. 최대 권장된 1일 용량은 1일당 15mg이다. NSAID는 현재 한 진통, 항-염증 및 해열 활성을 갖고, 이들은 또한 소화관 천공 및 출혈 등의 심각한 용량-관련 부작용, 심근

경색을 포함한 심혈관 사상 및 신부전과 연관되어 있다. 그 결과, 멜록시캄을 포함하여 미국 내에서 판매된 FDA-승인된 NSAID 제품은 의사가 최단 지속 시간을 위해 최저 유효량을 사용하도록 처방하는 것을 지시하는 표시문을 함유한다. 따라서, 급성 또는 만성 통증을 앓고 있는 환자에게 현재 이용가능한 것들보다 낮은 약물 용량을 갖는 치료학적으로 효과적인 NSAID 제품을 제공하는 것이 바람직하다.

[0003] 멜록시캄은 NSAID의 에놀산 그룹의 멤버이고, 화학적으로 4-하이드록시-2-메틸-N-(5-메틸-2-티아졸릴)-2H-1,2-벤조티아진-3-카복사미드-1,1-디옥사이드로서 지정되어 있다. 이는 물에 실질적으로 불용성이다. 난용성은 약제, 화장품, 농업 및 식품 산업용 조성물, 특히 생리학적 pH에서 물에 난용성인 생물학적 활성 물질을 함유하는 조성물의 개발에서 직면하는 중요한 문제이다. 다수의 경우, 난용성 화합물은 바람직하지 않은 약물 동태학적 특성, 예를 들면, 느린 용해 및 위장관으로부터 전신 순환까지 저속 또는 불완전한 경구 흡수를 갖는다. 또한, 난용성 활성제는 모세관을 통한 혈류를 차단하는 제제 입자의 위험 때문에 정맥내 투여에 바람직하지 않거나 심지어 안전하지 않은 경향이 있다.

[0004] 입자상 약물의 용해 속도는 표면적의 증가와 함께 증가하는 것이 공지되어 있다. 표면적을 증가시키는 한 가지 방법은 입자 크기를 감소시키는 것이다. 그 결과, 미세 분할된 또는 사이징 약물을 제조하는 방법이 약제학적 조성물을 위한 약물 입자의 크기 및 크기 범위를 조절하는 관점에서 연구되고 있다.

발명의 내용

[0005] 본원에는 효과적인 통증 완화를 제공하고 바람직한 약물동태학적 특성을 갖는 5mg 또는 10mg의 멜록시캄을 함유하는 멜록시캄의 단위 용량형(unit dosage form)이 기재되어 있다. 단위 용량형은, 단위 용량이 환자에게 투여되는 경우, 통증 완화를 제공할 수 있다. 단위 용량형은 멜록시캄에 대한 비교적 낮은 전신 노출시에 골관절염 통증 등의 통증을 치료하는데 유용하다.

[0006] 상기 기재된 5mg 단위 용량형의 일부 실시형태에서, 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 7500 내지 20000h*ng/ml의 평균 혈장 AUC(0-∞)를 제공하고; 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 400 내지 900ng/ml의 평균 혈장 Cmax를 제공하고; 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 1 내지 3시간의 중앙 Tmax를 제공하고; 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 13610ng-h/ml의 80% 내지 125%인 평균 혈장 AUC(0-∞)를 제공하고; 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 642ng/ml의 80% 내지 125%인 평균 혈장 Cmax를 제공한다.

[0007] 본원에는, 5mg의 멜록시캄 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물의 고체 단위 용량형이 기재되어 있고, 여기서 멜록시캄 입자는, 용적 평균 기준으로, 100nm 내지 5000nm의 중앙 입자 크기를 갖는다. 다양한 경우에, 멜록시캄 입자의 D(0.9)는 3000nm 미만이고; 멜록시캄 입자의 표면 가중 평균 직경(D[3,2])은 100nm 내지 800nm이고; 멜록시캄 입자의 용적 가중 평균 직경(D[4,3])은 400nm 내지 1300nm이고; 단위 용량형의 용해 속도는, 0.1% 나트륨 라우릴 설페이트(SLS)를 갖는 500mL의 pH 6.1 인산염 완충제에서 37°C±0.5°C에서 100RPM의 회전 속도로 설정된 USP 장치 1(바스켓)을 사용하여 시험하는 경우, 적어도 80%의 멜록시캄이 30분 이하; 20분 이하; 10분 이하; 및 5분 이하로부터 선택된 기간 내에 용해하도록 하는 속도이다. 다른 경우에, 단위 용량형의 용해 속도는, 0.1% 나트륨 라우릴 설페이트(SLS)를 갖는 500mL의 pH 6.1 인산염 완충제에서 37°C±0.5°C에서 100RPM의 회전 속도로 설정된 USP 장치 1(바스켓)을 사용하여 시험하는 경우, 적어도 90%의 멜록시캄이 30분 이하; 20분 이하; 10분 이하; 및 5분 이하로부터 선택된 기간 내에 용해하도록 하는 속도이다. 다양한 경우에, 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 7500 내지 20000h*ng/ml의 평균 혈액 혈장 AUC(0-∞)를 제공하고; 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 400 내지 900ng/ml의 평균 혈액 혈장 Cmax를 제공하고; 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 400 내지 900ng/ml의 평균 혈액 혈장 Cmax를 제공하고; 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 7500 내지 20000h*ng/ml의 평균 혈액 혈장 AUC(0-∞)를 제공하고; 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 13610ng-h/ml의 80% 내지 125%인 평균 혈액 혈장 AUC(0-∞)를 제공하고; 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 642ng/ml의 80% 내지 125%인 평균 혈액 혈장 Cmax를 제공한다.

[0008] 또한, 본원에는, 5mg의 멜록시캄을 포함하는 약제학적 조성물의 고체 단위 용량형이 기재되어 있고, 여기서 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 350 내지 950ng/ml의 평균 혈액 혈장 Cmax를 제공한다. 또한, 5mg의 멜록시캄을 포함하는 약제학적 조성물의 고체 단위 용량형이 기재되어 있고, 여기서 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 7500 내지 20000h*ng/ml의 평균 혈액 혈장 AUC(0-∞)를 제공한다. 이들 용량형의 다양한 경우에, 멜록시캄 입자는, 용적 평균 기준으로, 100nm 내지

5000nm의 중앙 입자 크기를 갖는다. 다양한 경우에, 멜록시캄 입자의 D(0.9)는 3000nm 미만이고; 멜록시캄 입자의 표면 가중 평균 직경(D[3,2])은 100nm 내지 800nm이고; 멜록시캄 입자의 용적 가중 평균 직경(D[4,3])은 400nm 내지 1300nm이다.

[0009] 상기 기재된 5mg 단위 용량형의 일부 실시형태에서, 단위 용량형의 용해 속도는, 0.1% 나트륨 라우릴 설페이트(SLS)를 갖는 500mL의 pH 6.1 인산염 완충제에서 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 100RPM의 회전 속도로 설정된 USP 장치 1(바스켓)을 사용하여 시험하는 경우, 적어도 80%의 멜록시캄이 30분 이하; 20분 이하; 10분 이하; 및 5분 이하로부터 선택된 기간 내에 용해하도록 하는 속도이다. 다른 경우에, 단위 용량형의 용해 속도는, 0.1% 나트륨 라우릴 설페이트(SLS)를 갖는 500mL의 pH 6.1 인산염 완충제에서 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 100RPM의 회전 속도로 설정된 USP 장치 1(바스켓)을 사용하여 시험하는 경우, 적어도 90%의 멜록시캄이 30분 이하; 20분 이하; 10분 이하; 및 5분 이하로부터 선택된 기간 내에 용해하도록 하는 속도이다.

[0010] 5mg 단위 용량형의 일부 실시형태에서, 용해 속도는, 0.1% 나트륨 라우릴 설페이트(SLS)를 갖는 500mL의 pH 6.1 인산염 완충제에서 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 100RPM의 회전 속도로 설정된 USP 장치 1(바스켓)을 사용하여 시험하는 경우, 적어도 90%의 멜록시캄이 30분 내에 용해하고; 적어도 90%의 멜록시캄이 20분 내에 용해하고; 적어도 90%의 멜록시캄이 10분 내에 용해하고; 적어도 95%의 멜록시캄이 30분 내에 용해하고; 적어도 95%의 멜록시캄이 20분 내에 용해하고; 적어도 95%의 멜록시캄이 10분 내에 용해하고; 적어도 70%의 멜록시캄이 5분 내에 용해하도록 하는 속도이다.

[0011] 5mg 단위 용량형의 일부 실시형태에서, 단일 용량의 평균 Cmax는, 단일 용량이 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 투여되는 경우, 7.5mg 모빅 정제의 평균 Cmax의 80.00% 내지 125.00% 이내이고; 단일 단위는, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 단일 용량이 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 투여되는 경우, 7.5mg 모빅 정제의 평균 혈액 혈장 AUC(0-∞) 시간의 60% 내지 80%인 평균 혈액 혈장 AUC(0-∞) 시간을 제공하고; 단위 용량형은 캡슐제 또는 정제이고; 단위 용량형은 경질 젤라틴 캡슐제이다.

[0012] 다양한 경우에, 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 7500 내지 20000h*ng/mL의 평균 혈액 혈장 AUC(0-∞)를 제공하고; 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 400 내지 900ng/mL의 평균 혈액 혈장 Cmax를 제공하고; 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 400 내지 900ng/mL의 평균 혈액 혈장 Cmax를 제공하고; 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 7500 내지 20000h*ng/mL의 평균 혈액 혈장 AUC(0-∞)를 제공하고; 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 13610ng-h/mL의 80% 내지 125%인 평균 혈액 혈장 AUC(0-∞)를 제공하고; 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 642ng/mL의 80% 내지 125%인 평균 혈액 혈장 Cmax를 제공한다.

[0013] 또한, 본원에는 10mg의 멜록시캄을 포함하는 단위 용량형이 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 16000 내지 44000h*ng/mL의 평균 혈장 AUC(0-∞)를 제공하고; 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 850 내지 1750ng/mL의 평균 혈장 Cmax를 제공하고; 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 1 내지 3시간의 중앙 혈장 Tmax를 제공하고; 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 29,173ng-h/mL의 80% 내지 125%인 평균 혈장 AUC(0-∞)를 제공하고; 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 1253ng/mL의 80% 내지 125%인 평균 혈장 Cmax를 제공한다.

[0014] 일부 실시형태에서, 10mg 단위 용량형의 용해 속도는, 0.1% 나트륨 라우릴 설페이트(SLS)를 갖는 1000mL의 pH 6.1 인산염 완충제에서 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 100RPM의 회전 속도로 설정된 USP 장치 1(바스켓)을 사용하여 시험하는 경우, 적어도 80%의 멜록시캄이 30분 이하; 20분 이하; 10분 이하; 및 5분 이하로부터 선택된 기간 내에 용해하도록 하는 속도이고; 용해 속도는, 0.1% 나트륨 라우릴 설페이트(SLS)를 갖는 1000mL의 pH 6.1 인산염 완충제에서 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 100RPM의 회전 속도로 설정된 USP 장치 1(바스켓)을 사용하여 시험하는 경우, 적어도 90%의 멜록시캄이 30분 이하; 20분 이하; 10분 이하; 및 5분 이하로부터 선택된 시간 내에 용해하도록 하는 속도이다. 본원에는, 10mg의 멜록시캄 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물의 고체 단위 용량형이 기재되어 있고, 여기서 멜록시캄 입자는, 용적 평균 기준으로, 100nm 내지 5000nm의 중앙 입자 크기를 갖는다. 다양한 경우에, 멜록시캄 입자의 D(0.9)는 3000nm 미만이고; 멜록시캄 입자의 표면 가중 평균 직경(D[3,2])은 100nm 내지 800nm이고; 멜록시캄 입자의 용적 가중 평균 직경(D[4,3])은 400nm 내지 1300nm이고; 단위 용량형의 용해 속도는, 0.1% 나트륨 라우릴 설페이트(SLS)를 갖는 500mL의 pH 6.1 인산염 완충제에서 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 100RPM의 회전 속도로 설정된 USP 장치 1(바스켓)을 사용하여 시험하는 경우, 적어도 80%의 멜

록시카프이 30분 이하; 20분 이하; 10분 이하; 및 5분 이하로부터 선택된 기간 내에 용해하도록 하는 속도이고; 용해 속도는, 0.1% 나트륨 라우릴 설페이트(SLS)를 갖는 500mL의 pH 6.1 인산염 완충제에서 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 100RPM의 회전 속도로 설정된 USP 장치 1(바스켓)을 사용하여 시험하는 경우, 적어도 90%의 멜록시카프이 30분 이하; 20분 이하; 10분 이하; 및 5분 이하로부터 선택된 기간 내에 용해하도록 하는 속도이고; 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 1 내지 3시간의 중앙 혈액 혈장 tmax를 제공하고; 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 16000 내지 44000h*ng/ml의 평균 혈액 혈장 AUC(0- ∞)를 제공하고; 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 850 내지 1750ng/ml의 평균 혈액 혈장 Cmax를 제공하고; 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 29,173ng-h/ml의 80% 내지 125%인 평균 혈액 혈장 AUC(0- ∞)를 제공하고; 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 1253ng/ml의 80% 내지 125%인 평균 혈액 혈장 Cmax를 제공한다.

[0015] 또한, 본원에는, 10mg의 멜록시카프 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물의 고체 단위 용량형이 기재되어 있고, 여기서, 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 16000 내지 44000h*ng/ml의 평균 혈액 혈장 AUC(0- ∞)를 제공한다. 또한, 본원에는 10mg의 멜록시카프 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물의 단위 용량형이 기재되어 있고, 여기서 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 850 내지 1750ng/ml의 평균 혈액 혈장 Cmax를 제공한다. 다양한 실시형태에서, 멜록시카프의 입자는, 용적 평균 기준으로, 100nm 내지 5000nm의 중앙 입자 크기를 갖는다. 다양한 경우에, 멜록시카프 입자의 D(0.9)는 3000nm 미만이고; 멜록시카프 입자의 표면 가중 평균 직경(D[3,2])은 100nm 내지 800nm이고; 멜록시카프 입자의 용적 가중 평균 직경(D[4,3])은 400nm 내지 1300nm이고; 단위 용량형의 용해 속도는, 0.1% 나트륨 라우릴 설페이트(SLS)를 갖는 500mL의 pH 6.1 인산염 완충제에서 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 100RPM의 회전 속도로 설정된 USP 장치 1(바스켓)을 사용하여 시험하는 경우, 적어도 90%의 멜록시카프이 30분 이하; 20분 이하; 10분 이하; 및 5분 이하로부터 선택된 기간 내에 용해하도록 하는 속도이고; 용해 속도는, 0.1% 나트륨 라우릴 설페이트(SLS)를 갖는 500mL의 pH 6.1 인산염 완충제에서 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 100RPM의 회전 속도로 설정된 USP 장치 1(바스켓)을 사용하여 시험하는 경우, 적어도 90%의 멜록시카프이 30분 이하; 20분 이하; 10분 이하; 및 5분 이하로부터 선택된 기간 내에 용해하도록 하는 속도이고; 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 1 내지 3시간의 중앙 혈액 혈장 tmax를 제공하고; 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 29,173ng-h/ml의 80% 내지 125%인 평균 혈액 혈장 AUC(0- ∞)를 제공하고; 단일 용량은, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 1253ng/ml의 80% 내지 125%인 평균 혈액 혈장 Cmax를 제공한다.

[0016] 10mg의 멜록시카프를 함유하는 고체 단위 용량형의 경우에, 일부 실시형태에서, 단일 용량은, 섭식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 525 내지 1500ng/ml의 평균 혈액 혈장 Cmax를 제공하고; 단일 용량은, 섭식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 3 내지 7시간의 중앙 혈액 혈장 tmax를 제공하고; 단일 용량은, 섭식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 15000 내지 42000h*ng/ml의 평균 혈액 혈장 AUC(0- ∞)를 제공하고; 단일 용량은, 섭식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 27,146ng/ml의 80% 내지 125%인 평균 혈액 혈장 Cmax를 제공한다.

[0017] 상기 기재된 5mg 및 10mg 단위 용량형의 일부 실시형태에서, 멜록시카프 입자는, 입자 용적 기준으로 측정하여, 100nm 초과 및 5000nm, 4500nm, 4000nm, 3000nm, 2000nm, 1900nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200nm, 1100nm, 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400nm, 300nm 및 200nm로 이루어진 그룹으로부터 선택된 크기 이하인 중앙 입자 크기를 갖는다. 일부 실시형태에서, 입자 용적 기준으로 측정하여, 입자 크기 분포의 D90은 4000nm, 3000nm, 2000nm, 1900nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200nm, 1100nm 또는 1000nm 이하 및, 일부 경우에, 900nm 초과로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0018] 5mg 단위 용량형의 일부 실시형태에서, 용해 속도는, 0.1% 나트륨 라우릴 설페이트(SLS)를 갖는 500mL의 pH 6.1 인산염 완충제에서 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 100RPM의 회전 속도로 설정된 USP 장치 1(바스켓)을 사용하여 시험하는 경우, 적어도 90%의 멜록시카프이 30분 내에 용해하도록 하는 속도이고; 용해 속도는, 0.1% 나트륨 라우릴 설페이트(SLS)를 갖는 500mL의 pH 6.1 인산염 완충제에서 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 100RPM의 회전 속도로 설정된 USP 장치 1(바스켓)을 사용하여 시험하는 경우, 적어도 90%의 멜록시카프이 20분 내에 용해하도록 하는 속도이고; 용해 속도는, 0.1% 나트륨 라우릴 설페이트(SLS)를 갖는 500mL의 pH 6.1 인산염 완충제에서 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 100RPM의 회전 속도로 설정된 USP 장치 1(바스켓)을 사용하여 시험하는 경우, 적어도 90%의 멜록시카프이 10분 내에 용해하도록 하는 속도이고; 용해 속도는, 0.1% 나트륨 라우릴 설페이트(SLS)를 갖는 500mL의 pH 6.1 인산염 완충제에서 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 100RPM의 회전 속도로 설정된 USP 장치 1(바스켓)을 사용하여 시험하는 경우, 적어도 95%의 멜록

시각이 30분 내에 용해하도록 하는 속도이고; 용해 속도는, 0.1% 나트륨 라우릴 설페이트(SLS)를 갖는 500mL의 pH 6.1 인산염 완충제에서 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 100RPM의 회전 속도로 설정된 USP 장치 1(바스켓)을 사용하여 시험하는 경우, 적어도 95%의 멜록시캄이 20분 내에 용해하도록 하는 속도이고; 용해 속도는, 0.1% 나트륨 라우릴 설페이트(SLS)를 갖는 500mL의 pH 6.1 인산염 완충제에서 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 100RPM의 회전 속도로 설정된 USP 장치 1(바스켓)을 사용하여 시험하는 경우, 적어도 95%의 멜록시캄이 10분 내에 용해하도록 하는 속도이고; 용해 속도는, 0.1% 나트륨 라우릴 설페이트(SLS)를 갖는 500mL의 pH 6.1 인산염 완충제에서 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 100RPM의 회전 속도로 설정된 USP 장치 1(바스켓)을 사용하여 시험하는 경우, 적어도 70%의 멜록시캄이 5분 내에 용해하도록 하는 속도이다.

[0019] 5mg 단위 용량형의 일부 실시형태에서, 단일 단위의 평균 Cmax의 90%는, 단일 단위가 금식 상태에서 성인에게 투여되는 경우, 7.5mg 모빅 정제의 평균 Cmax의 80% 내지 125.00%이고; 단일 단위는, 금식 상태에서 성인 환자에게 경구 투여시, 단일 용량이 금식 상태에서 성인에게 투여되는 경우, 7.5mg 모빅 정제의 평균 혈액 혈장 AUC(0-48) 시간의 70% 내지 85%인 평균 혈액 혈장 AUC(0-48) 시간을 제공하고; 단위 용량형은 캡슐제 또는 정제이고; 단위 용량형은 경질 젤라틴 캡슐이다.

[0020] 10mg 용량형의 일부 실시형태에서, 용해 속도는, 0.1% 나트륨 라우릴 설페이트(SLS)를 갖는 1000mL의 pH 6.1 인산염 완충제에서 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 100RPM의 회전 속도로 설정된 USP 장치 1(바스켓)을 사용하여 시험하는 경우, 적어도 90%의 멜록시캄이 30분 내에 용해하도록 하는 속도이고; 용해 속도는, 0.1% 나트륨 라우릴 설페이트(SLS)를 갖는 1000mL의 pH 6.1 인산염 완충제에서 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 100RPM의 회전 속도로 설정된 USP 장치 1(바스켓)을 사용하여 시험하는 경우, 적어도 90%의 멜록시캄이 20분 내에 용해하도록 하는 속도이고; 용해 속도는, 0.1% 나트륨 라우릴 설페이트(SLS)를 갖는 1000mL의 pH 6.1 인산염 완충제에서 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 100RPM의 회전 속도로 설정된 USP 장치 1(바스켓)을 사용하여 시험하는 경우, 적어도 90%의 멜록시캄이 10분 내에 용해하도록 하는 속도이고; 용해 속도는, 0.1% 나트륨 라우릴 설페이트(SLS)를 갖는 1000mL의 pH 6.1 인산염 완충제에서 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 100RPM의 회전 속도로 설정된 USP 장치 1(바스켓)을 사용하여 시험하는 경우, 적어도 95%의 멜록시캄이 30분 내에 용해하도록 하는 속도이고; 용해 속도는, 0.1% 나트륨 라우릴 설페이트(SLS)를 갖는 1000mL의 pH 6.1 인산염 완충제에서 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 100RPM의 회전 속도로 설정된 USP 장치 1(바스켓)을 사용하여 시험하는 경우, 적어도 95%의 멜록시캄이 20분 내에 용해하도록 하는 속도이고; 용해 속도는, 0.1% 나트륨 라우릴 설페이트(SLS)를 갖는 1000mL의 pH 6.1 인산염 완충제에서 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 100RPM의 회전 속도로 설정된 USP 장치 1(바스켓)을 사용하여 시험하는 경우, 적어도 95%의 멜록시캄이 10분 내에 용해하도록 하는 속도이고; 용해 속도는, 0.1% 나트륨 라우릴 설페이트(SLS)를 갖는 1000mL의 pH 6.1 인산염 완충제에서 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 100RPM의 회전 속도로 설정된 USP 장치 1(바스켓)을 사용하여 시험하는 경우, 적어도 70%의 멜록시캄이 5분 내에 용해하도록 하는 속도이고; 평균 Cmax의 90% CI는, 단일 단위가 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 투여되는 경우, 15mg 모빅 정제의 평균 Cmax의 80.00% 내지 125.00%이고; 단일 단위는, 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 경구 투여시, 단일 단위가 금식 상태에서 건강한 성인 모집단에게 투여되는 경우, 15mg 모빅 정제의 평균 혈액 혈장 AUC(0-∞) 시간의 60 내지 80%인 평균 혈액 혈장 AUC(0-∞) 시간을 제공하고; 단위 용량형은 캡슐제 또는 정제이고; 단위 용량형은 경질 젤라틴 캡슐이다.

[0021] 상기 기재된 5mg 및 10mg 단위 용량형의 일부 실시형태에서, 멜록시캄 입자는, 입자 용적 기준으로 측정하여, 100nm 초과이고 5000nm, 4500nm, 4000nm, 3000nm, 2000nm, 1900nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200nm, 1100nm, 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400nm, 300nm 및 200nm로 이루어진 그룹으로부터 선택된 크기 이하인 중앙 입자 크기를 갖는다. 일부 실시형태에서, 입자 크기 분포의 D90은, 입자 용적 기준으로 측정하여, 4000nm, 3000nm, 2000nm, 1900nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200nm, 1100nm 또는 1000nm 및, 일부 경우에, 900nm 초과로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 멜록시캄 입자의 표면 가중 평균 직경(D[3,2])은 100nm 내지 800nm이고; 일부 실시형태에서 멜록시캄 입자의 용적 가중 평균 직경(D[4,3])은 400nm 내지 1300nm이다.

[0022] 인간 대상체에서 약물동태 시험은 본 발명의 5mg 및 10mg 단위 용량의 단일 용량, 모든 시험 물질을 금식 상태에서 복용한 경우, 15mg 용량의 모빅보다 더욱 신속하게 흡수되었음을 입증했다. 5mg 및 10mg 용량에 대한 최대 혈장 농도(Tmax)의 중앙 시간은 2시간인 반면, 15mg 모빅 정제에 대한 Tmax의 중앙 시간은 4시간이었다. 시험은 또한 10mg 단위 용량형의 단일 용량이 통상의 15mg 모빅® 정제의 단일 용량과 비교하여 약 1/3 낮은 전신 노출(AUC)을 나타내는 것을 입증했다. 본원에 기재된 10mg 및 5mg 용량형의 용량-비례성에 기반하여, 5mg 용량형은 통상의 7.5mg 모빅® 정제와 비교하여 약 1/3 낮은 전신 노출을 나타낼 것으로 예상된다. 통상의 15mg 모빅® 정제의 단일 용량과 비교하여 10mg 용량형의 단일 용량에 대해 관찰된 낮은 전신 노출에도 불구하고

고, 10mg 용량형의 단일 용량에 대해 관찰된 피크 혈장 농도(Cmax)는 통상의 15mg 모빅® 정제의 단일 용량과 동등했다.

- [0023] 본원에 기재된 단위 용량형은 통증, 예를 들면, 관절염, 예를 들면, 골관절염 또는 류마티스성 관절염과 연관된 통증을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 단위 용량은 고체 용량형이다. 일부 실시형태에서, 단위 용량은 5mg 또는 10mg의 멜록시캄 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함한다.
- [0024] 5mg 단위 용량형은 각 투여에 있어서 5mg의 전체 용량으로 단일 단위로 각각의 투여시 1일 1 내지 5회 투여할 수 있다. 또는, 5mg 단위 용량형의 2개 단위는 각 투여에 있어서 5mg의 전체 용량으로 단일 단위로 각각의 투여시 1일 1 내지 5회 투여할 수 있다.
- [0025] 10mg 단위 용량형은 각 투여에 있어서 10mg의 전체 용량으로 단일 단위로 각각의 투여시 1일 1 내지 5회 투여할 수 있다.
- [0026] 일부 경우에, 용량형에서 멜록시캄의 결정성 프로파일은 적어도 20%의 생물학적 물질이 결정성인 것, 적어도 30%의 생물학적 활성 물질이 결정성인 것, 적어도 40%의 생물학적 활성 물질이 결정성인 것, 적어도 50%의 생물학적 활성 물질이 결정성인 것, 적어도 60%의 생물학적 활성 물질이 결정성인 것, 적어도 70%의 생물학적 활성 물질이 결정성인 것, 적어도 75%의 생물학적 활성 물질이 결정성인 것, 적어도 85%의 생물학적 활성 물질이 결정성인 것, 적어도 90%의 생물학적 활성 물질이 결정성인 것, 적어도 95%의 생물학적 활성 물질이 결정성인 것 및 적어도 98%의 생물학적 활성 물질이 결정성인 것으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일부 경우에, 생물학적 활성 물질의 결정성 프로파일은 물질이 본원에 기재된 방법에 제공되기 전의 생물학적 활성 물질의 결정성 프로파일과 실질적으로 동등하다.
- [0027] 또한, 본 개시는 복수의 분쇄체, 분쇄가능한 매트릭스 및 촉진제, 예를 들면, 계면활성제의 존재하에 건식 분쇄 멜록시캄을 위한 방법을 포함한다.
- [0028] 일부 실시형태에서, 분쇄 기간은 10분 내지 3시간, 10분 내지 2.5시간, 10분 내지 w시간, 20분 내지 2시간, 20분 내지 90분 및 30분 내지 90분으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 범위이다.
- [0029] 일부 실시형태에서, 분쇄체는 세라믹, 유리, 폴리머, 강자성체 및 금속으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 물질로 형성된다. 일부 경우에, 분쇄체는 1 내지 20mm, 2 내지 15mm 및 3 내지 10mm로 이루어진 그룹으로부터 선택된 직경을 갖는 강 볼이다. 일부 경우에, 분쇄체는 1 내지 20mm, 2 내지 15mm 및 3 내지 10mm로 이루어진 그룹으로부터 선택된 직경을 갖는 산화지르코늄 볼이다. 일부 실시형태에서, 건식 분쇄 장치는 마모 분쇄기(수평 또는 수직), 축회전 분쇄기(nutating mill), 타워 분쇄기, 펄 분쇄기, 유성 분쇄기, 진동 분쇄기, 편심 진동 분쇄기, 중력 의존형 볼 분쇄기, 로드 분쇄기, 롤러 분쇄기 및 파쇄 분쇄기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 분쇄기이다. 일부 경우에, 분쇄 장치 내의 분쇄체는 1, 2 또는 3개 회전축에 의해 기계적으로 교반된다. 일부 경우에, 상기 방법은 생물학적 활성 물질을 연속 방식으로 생성하도록 구성된다.
- [0030] 일부 경우에, 임의의 시점에서 분쇄기 중의 생물학적 활성 물질 및 연마 매트릭스의 전체 합계량은 200g, 500g, 1kg, 2kg, 5kg, 10kg, 20kg, 30kg, 50kg, 75kg, 100kg, 150kg 및 200kg으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 질량 이상이다. 바람직하게는, 생물학적 활성 물질 및 연마 매트릭스의 전체 합계량은 2000kg 미만이다.
- [0031] 일부 실시형태에서, 분쇄가능한 연마 매트릭스는 만니톨, 솔비톨, 이소말트, 크실리톨, 말리톨, 락티톨, 에리트리톨, 아라비톨, 리비톨, 글루코즈, 프럭토즈, 만노즈, 갈락토즈, 무수 락토즈, 락토즈 일수화물, 슈크로즈, 말토즈, 트레할로즈, 말토덱스트린, 텍스트린, 인슐린, 텍스트레이트, 폴리텍스트로즈, 전분, 소맥분, 옥수수분, 미분(rice flour), 미전분(rice starch), 타피오카분, 타피오카 전분, 감자분, 감자 전분, 기타 소맥분 및 전분, 유분, 탈지 유분, 기타 우유 고체 및 유도체, 대두분, 대두밀 또는 기타 대두 생성물, 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈계 공-블렌딩된 물질, 예비젤라틴화(또는 부분적으로) 전분, HPMC, CMC, HPC, 시트르산, 타르타르산, 말산, 말레산, 푸마르산, 아스코르브산, 석신산, 나트륨 시트레이트, 나트륨 타르테이트, 나트륨 말레이트, 나트륨 아스코르베이트, 칼륨 시트레이트, 칼륨 타르테이트, 칼륨 말레이트, 나트륨 아세테이트, 칼륨 아스코르베이트, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산마그네슘, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨, 탄산칼슘, 이염기성 인산칼슘, 제삼인산 칼슘, 황산나트륨, 염화나트륨, 나트륨 메타비설파이트, 나트륨 티오설파이트, 염화암모늄, 글라우버 염, 탄산암모늄, 중황산나트륨, 황산마그네슘, 칼리 명반(potash alum), 탄산칼륨, 염화칼륨, 황산수소나트륨, 수산화나트륨, 결정질 하이드록사이드, 탄산수소, 염화암모늄, 메틸아민 하이드로클로라이드, 브롬화암모늄, 실리카, 열 실리카, 알루미늄, 이산화티탄, 활석, 초크, 미카, 카올린, 벤토나이트, 핵토라이트,

삼규산마그네슘, 점토계 물질 또는 규산알루미늄, 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 스테아릴 설페이트, 나트륨 세틸 설페이트, 나트륨 세토스테아릴 설페이트, 나트륨 도쿠세이트, 나트륨 데옥시콜레이트, N-라우로일사르코신 나트륨 염, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세롤 디스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 카프릴레이트, 글리세릴 올레에이트, 벤즈알코늄 클로라이드, CTAB, CTAC, 세트리미드, 세틸피리디늄 클로라이드, 세틸피리디늄 브로마이드, 벤즈에토늄 클로라이드, PEG 40 스테아레이트, PEG 100 스테아레이트, 폴록사머 188, 폴록사머 338, 폴록사머 407, 폴리옥실 2 스테아릴 에테르, 폴리옥실 100 스테아릴 에테르, 폴리옥실 20 스테아릴 에테르, 폴리옥실 10 스테아릴 에테르, 폴리옥실 20 세틸 에테르, 폴리솔베이트 20, 폴리솔베이트 40, 폴리솔베이트 60, 폴리솔베이트 61, 폴리솔베이트 65, 폴리솔베이트 80, 폴리옥실 35 피마자유, 폴리옥실 40 피마자유, 폴리옥실 60 피마자유, 폴리옥실 100 피마자유, 폴리옥실 200 피마자유, 폴리옥실 40 수소화 피마자유, 폴리옥실 60 수소화 피마자유, 폴리옥실 100 수소화 피마자유, 폴리옥실 200 수소화 피마자유, 세토스테아릴 알콜, 마크로겔 15 하이드록시스테아레이트, 솔비탄 모노팔미테이트, 솔비탄 모노스테아레이트, 솔비탄 트리올레에이트, 슈크로즈 팔미테이트, 슈크로즈 스테아레이트, 슈크로즈 디스테아레이트, 슈크로즈 라우레이트, 글리코콜산, 나트륨 글리콜레이트, 콜산, 나트륨 콜레이트, 나트륨 데옥시콜레이트, 데옥시콜산, 나트륨 타우로콜레이트, 타우로콜산, 나트륨 타우로데옥시콜레이트, 타우로데옥시콜산, 대두 레시틴, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린, 포스파티딜이노시톨, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리гно설포네이트 블렌드, 칼슘 도데실벤젠 설페이트, 나트륨 도데실벤젠 설포네이트, 디이소프로필 나프텐설포네이트, 에리트리톨 디스테아레이트, 나프탈렌 설포네이트 포름알데히드 축합물, 노닐페놀 에톡실레이트(poe-30), 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 폴리옥시에틸렌(15) 탈로우알킬아민, 나트륨 알킬, 나프탈렌 설포네이트, 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물, 나트륨 알킬벤젠 설포네이트, 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트, 나트륨 메틸 나프탈렌 포름알데히드 설포네이트, 나트륨 n-부틸 나프탈렌 설포네이트, 트리데실 알콜 에톡실레이트(poe-18), 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르, 트리에탄올아민 트리스티릴포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트, 비스(2-하이드록시에틸)탈로우알킬아민 또는 이의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 바람직하게는, 분쇄가능한 연마 매트릭스의 농도(또는 2개 이상의 분쇄가능한 연마 매트릭스의 합계량)은 5-99 % w/w, 10-95 % w/w, 15-85 % w/w, 20-80 % w/w, 25-75 % w/w, 30-60% w/w, 40-50% w/w로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 바람직하게는, 촉진제의 농도는 0.1-10 % w/w, 0.1-5 % w/w, 0.1-2.5 % w/w, 0.1-2 % w/w, 0.1-1 %, 0.5-5% w/w, 0.5-3% w/w, 0.5-2% w/w, 0.5-1.5%, 0.5-1 % w/w, 0.75-1.25 % w/w, 0.75-1% 및 1% w/w로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0032] 일부 실시형태에서, 촉진제는 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 스테아릴 설페이트, 나트륨 세틸 설페이트, 나트륨 세토스테아릴 설페이트, 나트륨 도쿠세이트, 나트륨 데옥시콜레이트, N-라우로일사르코신 나트륨 염, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세롤 디스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 카프릴레이트, 글리세릴 올레에이트, 벤즈알코늄 클로라이드, CTAB, CTAC, 세트리미드, 세틸피리디늄 클로라이드, 세틸피리디늄 브로마이드, 벤즈에토늄 클로라이드, PEG 40 스테아레이트, PEG 100 스테아레이트, 폴록사머 188, 폴록사머 338, 폴록사머 407 폴리옥실 2 스테아릴 에테르, 폴리옥실 100 스테아릴 에테르, 폴리옥실 20 스테아릴 에테르, 폴리옥실 10 스테아릴 에테르, 폴리옥실 20 세틸 에테르, 폴리솔베이트 20, 폴리솔베이트 40, 폴리솔베이트 60, 폴리솔베이트 61, 폴리솔베이트 65, 폴리솔베이트 80, 폴리옥실 35 피마자유, 폴리옥실 40 피마자유, 폴리옥실 60 피마자유, 폴리옥실 100 피마자유, 폴리옥실 200 피마자유, 폴리옥실 40 수소화 피마자유, 폴리옥실 60 수소화 피마자유, 폴리옥실 100 수소화 피마자유, 폴리옥실 200 수소화 피마자유, 세토스테아릴 알콜, 마크로겔 15 하이드록시스테아레이트, 솔비탄 모노팔미테이트, 솔비탄 모노스테아레이트, 솔비탄 트리올레에이트, 슈크로즈 팔미테이트, 슈크로즈 스테아레이트, 슈크로즈 디스테아레이트, 슈크로즈 라우레이트, 글리코콜산, 나트륨 글리콜레이트, 콜산, 나트륨 콜레이트, 나트륨 데옥시콜레이트, 데옥시콜산, 나트륨 타우로콜레이트, 타우로콜산, 나트륨 타우로데옥시콜레이트, 타우로데옥시콜산, 대두 레시틴, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린, 포스파티딜이노시톨, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물/리гно설포네이트 블렌드, 칼슘 도데실벤젠 설포네이트, 나트륨 도데실벤젠 설포네이트, 디이소프로필 나프텐설포네이트, 에리트리톨 디스테아레이트, 나프탈렌 설포네이트 포름알데히드 축합물, 노닐페놀 에톡실레이트(poe-30), 트리스티릴페놀 에톡실레이트, 폴리옥시에틸렌(15) 탈로우알킬아민, 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트, 나트륨 알킬 나프탈렌 설포네이트 축합물, 나트륨 알킬벤젠 설포네이트, 나트륨 이소프로필 나프탈렌 설포네이트, 나트륨 메틸 나프탈렌 포름알데히드 설포네이트, 나트륨 n-부틸 나프탈렌 설포네이트, 트리데실 알콜 에톡실레이트(poe-18), 트리에탄올아민 이소데칸올 포스페이트 에스테르, 트리에탄올아민 트리스티릴포스페이트 에스테르, 트리스티릴페놀 에톡실레이트 설페이트, 비스(2-하이드록시에틸)탈로우알킬아민 또는 이의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

우알킬아민으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0033]

다른 실시형태에서, 멜록시캄은 락토즈 일수화물 및 알킬 설페이트와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 락토즈 일수화물 및 나트륨 라우릴 설페이트와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 락토즈 일수화물 및 나트륨 옥타데실 설페이트와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 락토즈 일수화물, 알킬 설페이트 및 또 다른 계면활성제 또는 폴리머와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 락토즈 일수화물, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에테르 설페이트와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 락토즈 일수화물, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 락토즈 일수화물, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 락토즈 일수화물, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 락토즈 일수화물, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407과 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 락토즈 일수화물, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338과 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 락토즈 일수화물, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188과 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 락토즈 일수화물, 나트륨 라우릴 설페이트 및 고체 폴리에틸렌 글리콜과 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 락토즈 일수화물, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 6000과 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 락토즈 일수화물, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 3000과 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 락토즈 일수화물 및 폴리에테르 설페이트와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 락토즈 일수화물 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 락토즈 일수화물 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 락토즈 일수화물 및 폴리비닐-피롤리돈과 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 락토즈 일수화물 및 대략 30,000 내지 40,000의 분자량을 갖는 폴리비닐-피롤리돈과 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 락토즈 일수화물 및 알킬 설페이트와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 락토즈 일수화물 및 도쿠세이트 나트륨과 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 락토즈 일수화물 및 계면활성제와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 락토즈 일수화물 및 레시틴과 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 락토즈 일수화물 및 나트륨 n-라우릴 사르코신과 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 락토즈 일수화물 및 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르 계면활성제와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 락토즈 일수화물 및 PEG 6000과 함께 분쇄된다. 또 다른 바람직한 제형에서, 멜록시캄은 락토즈 일수화물 및 실리카와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 락토즈 일수화물 및 에로실 R972 발현 실리카(Aerosil R972 fumed silica)와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 락토즈 일수화물, 타르타르산 및 나트륨 라우릴 설페이트와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 락토즈 일수화물, 중탄산 나트륨 및 나트륨 라우릴 설페이트와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 락토즈 일수화물, 중탄산칼륨 및 나트륨 라우릴 설페이트와 함께 분쇄된다. 또 다른 바람직한 실시형태에서, 멜록시캄은 만니톨 및 알킬 설페이트와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 만니톨 및 나트륨 라우릴 설페이트와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 만니톨 및 나트륨 옥타데실 설페이트와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 만니톨, 알킬 설페이트 및 또 다른 계면활성제 또는 폴리머와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 만니톨, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에테르 설페이트와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 만니톨, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 만니톨, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 만니톨, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 만니톨, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 407과 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 만니톨, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 338과 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 만니톨, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴록사머 188과 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 만니톨, 나트륨 라우릴 설페이트 및 고체 폴리에틸렌 글리콜과 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 만니톨, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 6000과 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 만니톨, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜 3000과 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 만니톨 및 폴리에테르 설페이트와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜 40 스테아레이트와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜 100 스테아레이트와 함께 분쇄된다. 또 다른 바람직한 실시형태에서, 멜록시캄은 만니톨 및 폴리비닐-피롤리돈과 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 만니톨 및 대략 30,000 내지 40,000의 분자량을 갖는 폴리비닐-피롤리돈과 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 만니톨 및 알킬 설페이트와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 만니톨 및 도쿠세이트 나트륨과 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 만니톨 및 계면활성제와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 만니톨 및 레시틴과 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 만니톨 및 나트륨 n-라우로일 사르코신과 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 만니톨 및 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르 계면활성제와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 만니톨 및 PEG 6000과 함께 분쇄된다. 또 다른 바람직한 제형에서, 멜록시캄은 만니톨 및 실리카와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 만니톨 및 에로실 R972 발현 실리카와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 만니톨, 타르타르산 및 나트륨 라우릴 설페이트와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 만니톨, 중탄산나트륨 및 나트륨 라우릴 설페이트와 함께 분쇄되고; 멜록시캄은 만니톨, 중탄산칼륨 및 나트륨 라우릴 설페이트와 함께 분쇄된다.

[0034]

당해 기술분야의 숙련가는 본원에 기재된 개시가 구체적으로 기재된 것들 이외의 변화 및 변형을 받기 쉽다는 것을 이해할 것이다. 본 개시는 이러한 모든 변화 및 변형을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 본 개

시는, 개별적으로 또는 집합적으로 명세서에서 지칭되거나 지시된 모든 단계, 특징, 조성물 및 물질을 포함하고, 임의의 모든 조합 또는 임의의 2개 이상의 단계 또는 특징을 포함한다.

- [0035] 본 개시는 본원에 기재된 특성의 실시형태에 의해 범위가 제한되지 않고, 이는 단지 예시의 목적으로 의도된다. 기능적 등가의 제품, 조성물 및 방법은 본원에 기재된 개시의 범위 내에 명백하게 포함된다.
- [0036] 본원에 기재된 개시는 하나 이상의 범위의 수치(예: 크기, 농도 등)를 포함할 수 있다. 수치 범위는, 범위를 규정하는 수치, 및 범위의 경계를 규정하는 수치에 바로 인접하는 수치와 동일하거나 실질적으로 동일한 결과를 유도하는 범위에 인접한 수치를 포함하는, 범위 내의 모든 수치를 포함하는 것으로 이해될 것이다.
- [0037] 본원에 인용된 모든 간행물(특허, 특허원, 학술 문헌, 실험 매뉴얼, 서적 또는 기타 문서)의 전체 개시는 이에 의해 참조로서 도입된다. 이러한 포함은, 임의의 참고문헌이 선행 기술을 구성하거나 이러한 개시가 관련하는 분야의 숙련가의 일반 지식의 일부인 것으로 인정되는 것은 아니다.
- [0038] 본 명세서를 통해, 당해 문맥이 달리 요구하지 않는 한, 단어 "포함하다" 또는 변형태, 예를 들면, "포함한다" 또는 "포함하는"은 언급된 정수 또는 정수 그룹의 포함을 의미하지만, 임의의 다른 정수 또는 정수 그룹을 배제하는 것은 아니다. 또한, 본 개시에서 및 특히 특허청구범위 및 단락에서, "포함하다(comprises)", "포함한(comprised)", "포함하는(comprising)" 등은 미국 특허법에서 그것에 귀속하는 의미를 가질 수 있고, 예를 들면, 이들은 "포함하다(includes)", "포함한(included)", "포함하는(including)" 등을 의미할 수 있다.
- [0039] 치료 방법 및 특히 약물 용량과 관련하여 본원에서 사용된 "치료학적 유효량"은 이러한 치료를 필요로 하는 상당수의 대상체에서 약물이 투여되는 특성의 약리학적 반응을 제공하는 용량을 의미해야 한다. 특정 예에서 특정 대상체에게 투여되는 "치료학적 유효량"은, 이러한 용량이 당해 기술분야의 숙련가에 의해 "치료학적 유효량"으로 간주되는 경우에도, 본원에 기재된 질환의 치료에 항상 효과적인 것은 아님을 강조한다. 약물 용량은, 특정 예에서, 경구 용량으로 또는 혈액에서 측정된 약물 수준과 관련하여 측정되는 것이 추가로 이해되어야 한다.
- [0040] 용어 "억제하다"는 진행 또는 중증도, 및 생성 증상에 대한 이러한 작용을 억제, 예방, 억지 및 저하, 정지 또는 역전시키는 것을 포함하는 이의 일반적으로 수용되는 의미를 포함하는 것으로 정의된다. 이러한 본 개시는, 적절한 경우, 의학적 치료 및 예방적 투여 둘 다를 포함한다.
- [0041] **입자 크기**
- [0042] 물질의 입자 크기를 특성화하기 위해 사용될 수 있는 광범위한 기술이 있다. 당해 기술분야의 숙련가는, 어느 것을 규정에 따라 측정할 수 있지만 입자 크기를 나타내는 것으로 해석되는 물리적 현상을 측정할 수 있기 때문에, 거의 모든 이들 기술이 실제 입자 크기를 물리적으로 측정하는 것은 아님을 또한 이해한다.
- [0043] 레이저 회절 기구 또는 당해 기술분야에 공지된 동등한 방법을 사용하여 수행된 측정에 있어서, 용어 "중양 입자 크기"는 동등한 구형 입자 용적 기준으로 측정된 중양 입자 직경으로서 정의된다. 용어 중양이 사용되는 경우, 이는 모집단의 50%가 이 크기보다 크거나 작도록 모집단을 절반으로 분할하는 입자 크기를 기재하는 것으로 이해된다. 중양 입자 크기는 종종 D50, D(0.50) 또는 D[0.5] 등으로 기재된다. 본원에 사용된 바와 같이, D50, D(0.50) 또는 D[0.5] 등은 "중양 입자 크기"를 의미하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0044] 용어 "입자 크기 분포의 Dx"는 분포의 x번째 백분위수를 지칭하고; 따라서, D90은 90번째 백분위수를 지칭하고, D95는 95번째 백분위수 등을 지칭한다. D90을 예로서 취하면, 이는 종종 D(0.90) 또는 D[0.9] 등으로 기재될 수 있다. 중양 입자 크기 및 Dx와 관련하여, 대문자 D 또는 소문자 d는 상호 교대로 사용되고, 동일한 의미를 갖는다. 레이저 회절에 의해 측정된 입자 크기 분포를 기재하는 또 다른 통상 사용되는 방식 또는 당해 기술분야에 공지된 동등한 방법은 지명된 크기의 미만 또는 초과 분포 %를 기재하는 것이다. "%<"로서 또한 기재된 용어 "퍼센트 미만"은 지명된 크기 미만의 입자 크기 분포의 퍼센트(용적), 예를 들면, % < 1000nm로서 정의된다. "%>"로서 또한 기재된 용어 "퍼센트 초과"는 지명된 크기 초과 입자 크기 분포의 퍼센트(용적), 예를 들면, % > 1000nm로서 정의된다.
- [0045] 본 개시의 방법에 따르는 다수의 물질에 있어서, 입자 크기는 용이하게 측정할 수 있다. 활성 물질이 난수용성이고 분쇄되는 매트릭스가 우수한 수용해도를 갖는 경우, 분말은 단순히 수성 용매에 분산시킬 수 있다. 이러한 시나리오에서, 매트릭스는 용매에 분산된 활성 물질을 잔류시키면서 용해한다. 이어서, 이러한 현탁액은 광자 상관 분광법 또는 레이저 회절 등의 기술에 의해 측정할 수 있다.
- [0046] 매트릭스가 수계 분산제에서 낮은 용해도를 갖는 정확한 입자 크기를 측정하는 적합한 방법은 하기 개략되어 있

다.

- [0047] 1. 미정질 셀룰로즈 등의 불용성 매트릭스가 활성 물질의 측정을 방해하는 상황에서, 여과 또는 원심분리 등의 기술을 사용하여 활성 물질 입자로부터 불용성 매트릭스를 분리할 수 있다. 기타 보조적 기술은 또한, 이것이 고려될 수 있도록, 임의의 활성 물질이 분리 기술에 의해 제거되는지를 측정하기 위해 필요할 수 있다.
- [0048] 2. 일부 상황에서, 화상 분석을 사용하여 활성 물질의 입자 크기 분포에 대한 정보를 수득할 수 있다. 적합한 화상 측정 기술은 투과 전자 현미경(TEM), 주사 전자 현미경(SEM), 광학 현미경 및 공초점 현미경을 포함할 수 있다. 이들 표준 기술 이외에, 일부 추가 기술은 활성 매트릭스 및 매트릭스 입자를 구별하기 위해 병렬로 사용하는 것이 요구될 것이다. 수반된 물질의 화학적 조성에 따라, 가능한 기술은 원소 분석, 라만 분광법, FTIR 분광법 또는 형광 분광법일 수 있다.
- [0049] 본 명세서 전체에 걸쳐, 당해 문맥이 달리 요구하지 않는 한, 문구 "건식 분쇄" 또는 변형태, 예를 들면, "건식 분쇄"는 적어도 액체의 실질적 부재하에 분쇄하는 것을 지칭하는 것으로 이해되어야 한다. 액체가 존재하는 경우, 이들은 분쇄기의 내용물이 건조 분말의 특징을 보유하도록 하는 양으로 존재한다.
- [0050] 용어 "분쇄가능한"은 물질이, 사용된 건식 분쇄 조건하에 입자를 감소시킬 수 있음을 의미한다. 일부 경우에, 분쇄된 연마 매트릭스는 생물학적 활성 물질에 동등한 입자 크기의 것이다. 다른 경우에, 매트릭스의 입자 크기는 분쇄함으로써 실질적으로 감소하지만, 수득되는 입자 크기는 분쇄된 생물학적 활성 물질보다 더 크다.
- [0051] **연마 매트릭스**
- [0052] 후술하는 바와 같이, 적절한 연마 매트릭스의 선택은 본 개시의 방법의 특징의 유리한 적용을 제공한다. 또한, 후술하는 바와 같이, 본 개시의 매우 유리한 양태는 본 개시의 방법에서 사용하기에 적절한 특정한 연마 매트릭스가 의약에서 사용하기에 또한 적절하다는 것이다. 본 개시는 멜록시캄 및 연마 매트릭스 둘 다 또는 일부 경우에 아비라테론 아세테이트 및 연마 매트릭스의 일부를 도입한 의약의 제조 방법, 및 의약을 사용한 치료 방법을 포함한다. 의약은 분쇄된 연마 매트릭스와 함께 분쇄된 아비라테론 아세테이트만을 포함할 수 있거나, 보다 바람직하게는, 분쇄된 멜록시캄 및 분쇄된 연마 매트릭스를, 의약의 제조에 통상 사용되는 임의의 목적하는 부형제 또는 기타 유사 제제 뿐만 아니라 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체와 조합할 수 있다.
- [0053] 일부 경우에, 연마 매트릭스의 적어도 하나의 성분은 멜록시캄보다 더 경질이고, 따라서 본 개시의 건식 분쇄 조건하에 멜록시캄의 입자 크기를 감소시킬 수 있다. 또한, 이론에 국한시키고자 하는 것은 아니지만, 이들 상황에서, 분쇄가능한 연마 매트릭스는, 멜록시캄과 보다 큰 상호작용을 가능하게 하는 건식 분쇄 조건하에 생성된 보다 작은 입자의 연마 매트릭스와 함께, 제2 경로를 통해 본 개시의 잇점을 제공하는 것으로 보인다.
- [0054] 멜록시캄의 양에 대한 연마 매트릭스의 양 및 연마 매트릭스의 크기 감소 정도는 활성 물질 입자의 재응집을 억제하기에 충분하다. 일부 실시형태에서, 멜록시캄의 양에 대한 연마 매트릭스의 양 및 연마 매트릭스의 크기 감소 정도는 활성 물질 입자의 재응집을 억제하기에 충분하다.
- [0055] 일부 실시형태에서, 연마 매트릭스는 건식 분쇄 동안 응집하는 경향이 낮다. 분쇄 동안 응집하는 경향을 객관적으로 정량화하는 것은 곤란하지만, 건식 분쇄가 진행됨에 따라, 분쇄기의 분쇄 챔버에서 연마 매트릭스의 "케이킹" 수준을 관찰함으로써 주관적 측정을 수득할 수 있다.
- [0056] 연마 매트릭스는 무기 또는 유기 물질일 수 있다.
- [0057] **분쇄체**
- [0058] 본 개시의 방법에서, 분쇄체는 바람직하게는 화학적으로 불활성 및 강성이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "화학적으로 불활성"은 분쇄체가 멜록시캄 또는 연마 매트릭스와 화학적으로 반응하지 않음을 의미한다.
- [0059] 상기 기재된 바와 같이, 분쇄체는 본질적으로 분쇄 프로세스에서 파쇄 및 부식에 대해 내성이다.
- [0060] 분쇄체는 바람직하게는 바디의 형태로 제공될 수 있고, 이는 다양한 부드러운 규칙적 형상, 평탄 또는 곡면을 가질 수 있고, 예리한 또는 상승된 엣지를 결여한다. 예를 들면, 적합한 분쇄체는 타원형, 난형, 구형 또는 직원주형 형상을 갖는 바디의 형태로 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 분쇄체는 하나 이상의 비드, 볼, 구체, 로드, 직원주형, 드럼 또는 반경-말단 직원주형(즉, 원주형과 동일한 반경을 갖는 반구형 기재를 갖는 직원주형)의 형태로 제공된다.
- [0061] 멜록시캄 및 연마 매트릭스의 성질에 따라, 분쇄체는 바람직하게는 약 0.1 내지 30mm, 보다 바람직하게는 약 1

내지 약 15mm, 보다 바람직하게는 약 3 내지 10mm의 유효 평균 직경을 갖는다.

- [0062] 분쇄체는 다양한 물질, 예를 들면, 세라믹, 유리, 금속 또는 폴리머 조성물을 입자상 형태로 포함할 수 있다. 적합한 금속 분쇄체는 전형적으로 구체이고, 일반적으로 양호한 경도(즉 RHC 60-70), 진원도(roundness), 높은 내마모성 및 좁은 크기 분포를 갖고, 예를 들면, 유형 52100 크롬 강, 유형 304, 316 또는 440C 스테인레스 강 또는 유형 1065 고탄소 강으로 제조된 볼을 포함할 수 있다.
- [0063] 세라믹은, 예를 들면, 바람직하게는 분쇄 동안 이들이 깨지거나 파쇄되는 것을 회피할 수 있도록 충분한 경도 및 내성을 갖고 또한 충분히 높은 밀도를 갖는 광범위한 세라믹으로부터 선택될 수 있다. 분쇄체를 위한 적합한 밀도는 약 1 내지 15g/cm^3 , 바람직하게는 약 1 내지 8g/cm^3 의 범위일 수 있다. 세라믹은 스테아타이트, 산화알루미늄, 산화지르코늄, 지르코니아-실리카, 이트리아-안정화된 산화지르코늄, 마그네시아-안정화된 산화지르코늄, 질화규소, 탄화규소, 코발트-안정화된 탄화텅스텐 등, 및 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있다.
- [0064] 유리 분쇄체는 구상(예: 비드)이고, 좁은 크기 분포를 갖고, 내구성이 있고, 예를 들면, 납-비함유 소다 라임 유리 및 보로실리케이트 유리를 포함한다. 폴리머 분쇄체는 바람직하게는 실질적으로 구상이고, 분쇄 동안 이들이 깨지거나 파쇄되는 것을 회피할 수 있도록 충분한 경도 및 파쇄성을 갖고, 생성물의 오염을 제공하는 마모를 최소화하기 위한 내마모성, 및 금속, 용매 및 잔류 단량체 등의 불순물로부터의 자유를 갖는 광범위한 폴리머 수지로부터 선택될 수 있다.
- [0065] 분쇄체는 폴리머 수지로 형성될 수 있다. 폴리머 수지는, 예를 들면, 가교결합된 폴리스티렌, 예를 들면, 디비닐벤젠과 가교결합된 폴리스티렌, 스티렌 공중합체, 폴리아크릴레이트, 예를 들면, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리카보네이트, 폴리아세탈, 비닐 클로라이드 폴리머 및 공중합체, 폴리우레탄, 폴리아미드, 고밀도 폴리에틸렌, 폴리프로필렌 등으로부터 선택될 수 있다. 매우 작은 입자 크기(기계화학적 합성과 반대로)로 재료를 하향 연마하기 위한 폴리머 분쇄체의 사용은, 예를 들면, 미국 특허 제5,478,705호 및 제5,500,331호에 개시되어 있다. 폴리머 수지는 전형적으로 약 0.8 내지 3.0g/cm^3 범위의 밀도를 가질 수 있다. 고밀도 폴리머 수지가 일반적으로 바람직하다. 또는, 분쇄체는 상부에 부착된 폴리머 수지를 갖는 조밀한 코어체를 포함하는 복합체일 수 있다. 코어 입자는 분쇄체로서 유용한 것으로 공지된 물질, 예를 들면, 유리, 알루미늄, 지르코니아 실리카, 산화지르코늄, 스테인레스 강 등으로부터 선택될 수 있다. 코어 물질은 약 2.5g/cm^3 초과 밀도를 갖는다.
- [0066] 본 개시의 한 가지 실시형태에서, 분쇄체는 강자성 물질로 형성되고, 이에 의해 자기 분리 기술의 사용에 의해 분쇄체의 마모로부터 발생하는 오염물의 제거를 촉진시킨다.
- [0067] 분쇄체의 각 유형은 이의 자신의 잇점을 갖는다. 예를 들면, 금속은 증가된 충격 에너지에 기인하여 연마 효율을 증가시키는 최고 비중을 갖는다. 금속 비용은 낮은 것부터 높은 것까지의 범위이지만, 최종 생성물의 금속 오염은 문제가 될 수 있다. 유리는 낮은 비용의 0.004mm 정도의 낮은 작은 비드 크기의 가용성(availability)의 관점에서 유리하다. 그러나, 유리의 비중은 다른 바디보다 낮고, 상당히 많은 분쇄 시간이 필요하다. 마지막으로, 세라믹은 낮은 마모 및 오염, 용이한 세정 및 높은 경도의 관점에서 유리하다.
- [0068] **건식 분쇄**
- [0069] 본 개시의 건식 분쇄 프로세스에서, 결정, 분말 등의 형태의 멜록시캄 및 연마 매트릭스는, 소정의 교반 강도로 소정의 기간 동안 기계적으로 교반되는 분쇄 챔버에서 복수의 분쇄체의 존재 또는 부재하에 적합한 비율로 조합된다. 전형적으로, 분쇄 장치는, 다양한 병진, 회전 또는 반전 동작 또는 이의 조합이 분쇄 챔버 또는 이의 내용물에 적용되는 교반의 외부 적용, 건조 기체의 스트림 또는 기타 힘에 의해, 또는 블레이드, 프로펠러, 임펠러 또는 패들에서 회전축 종단을 통한 교반의 내부 적용에 의해, 또는 두 작용의 조합에 의해 임의의 분쇄체를 포함하는 분쇄 내용물에 작용을 부여하기 위해 사용된다.
- [0070] 분쇄 동안, 분쇄체 또는 분쇄 시스템을 통한 기체 유동에 부여된 동작은, 분쇄 성분, 즉 사용된 분쇄체 및 멜록시캄 입자 및 연마 매트릭스 사이에서 현저한 강도를 갖는 복수의 충격 또는 충돌 뿐만 아니라 전단력의 적용을 제공할 수 있다. 분쇄체에 의해 멜록시캄 및 연마 매트릭스에 적용된 힘의 성질 및 강도는, 분쇄 장치의 유형; 생성된 힘의 강도, 프로세스의 운동학적 양태; 사용된 임의의 분쇄체의 크기, 밀도, 형상 및 조성; 멜록시캄 및 연마 매트릭스 대 분쇄체의 중량비; 분쇄 기간; 멜록시캄 및 연마 매트릭스 둘 다의 물성; 분쇄 동안 존재하는 대기 등을 포함하는 광범위한 처리 파라미터에 의해 영향을 받는다.
- [0071] 유리하게는, 분쇄기는 기계적 압축력 및 전단력을 멜록시캄 및 연마 매트릭스에 반복적으로 또는 연속적으로 적용할 수 있다. 명세서 나머지 전체에 걸쳐, 건식 분쇄는 볼 밀에 의해 수행되는 것을 참조할 수 있다. 이러한

분쇄기 유형의 예는 마모 분쇄기, 축회전 분쇄기, 타워 분쇄기, 유성 분쇄기, 진동 분쇄기, 중력 의존형 볼 분쇄기, 로드 분쇄기, 롤러 분쇄기 또는 파쇄 분쇄기이다. 본 개시의 방법에 따르는 건식 분쇄는 임의의 적합한 분쇄 방법 또는 수단에 의해 달성될 수 있는 것으로 이해될 것이다.

[0072] 일부 경우에, 본원에 기재된 방법에 따르는 건식 분쇄 전에 멜록시캄의 입자 크기는 체 분석에 의해 측정된 바와 같이 약 1000 μ m 미만이다. 멜록시캄의 입자 크기가 약 1000 μ m를 초과하는 경우, 멜록시캄 기질의 입자는 본원에 기재된 방법에 따라 건식 분쇄 전에 또 다른 입자 크기 감소 방법을 사용하여 크기를 1000 μ m 미만으로 감소시키는 것이 바람직하다.

[0073] **처리 후의 멜록시캄의 응집체**

[0074] 본원에 명시된 범위 내의 입자 크기를 갖는 멜록시캄 입자를 포함하는 응집체는, 응집체가 상기 명시된 범위를 초과하는지의 여부에 무관하게, 본 개시의 범위 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

[0075] **처리 시간**

[0076] 일부 실시형태에서, 멜록시캄 및 연마 매트릭스는 분쇄 프로세스 및/또는 사용된 임의의 분쇄체로부터 모든 가능한 오염을 최소화시키는데 필요한 최단 시간 동안 건식 분쇄된다. 이러한 시간은 멜록시캄 및 연마 매트릭스에 따라 크게 달라지고, 짧게는 1분 내지 수시간까지의 범위일 수 있다.

[0077] 적합한 교반 속도 및 전체 분쇄 시간은 분쇄 장치의 유형 및 크기, 사용된 임의의 분쇄 매질의 유형 및 크기, 멜록시캄 및 연마 매트릭스 혼합물 대 사용될 수 있는 복수의 분쇄체의 중량비, 멜록시캄 및 연마 매트릭스의 화학적 및 물리적 특성, 및 실험적으로 최적화할 수 있는 기타 파라미터를 위해 조정된다.

[0078] 일부 실시형태에서, 연마 매트릭스(멜록시캄과 함께 분쇄된 물질)은 멜록시캄으로부터 분리되지 않지만, 최종 생성물에 멜록시캄과 함께 유지된다. 일부 실시형태에서, 연마 매트릭스는 일반적으로 의약품에 대해 안전한 것으로 인정되는 것(Generally Regarded as Safe: GRAS)으로 간주된다.

[0079] 대체 양태에서, 연마 매트릭스는 멜록시캄으로부터 분리된다. 한 가지 양태에서, 연마 매트릭스가 충분히 분쇄되지 않는 경우, 분쇄되지 않은 연마 매트릭스는 멜록시캄으로부터 분리된다. 추가의 양태에서, 분쇄된 연마 매트릭스의 적어도 일부는 멜록시캄으로부터 분리된다.

[0080] 이로써 한정되는 것은 아니지만, 10%, 25%, 50%, 75%, 또는 실질적으로 모든 연마 매트릭스를 포함하는 임의 부분의 연마 매트릭스가 제거될 수 있다.

[0081] 본 개시의 일부 실시형태에서, 상당 부분의 분쇄된 연마 매트릭스는 멜록시캄을 포함하는 입자와 유사하고/하거나 작은 크기의 입자를 포함할 수 있다. 멜록시캄을 포함하는 입자로부터 분리되는 분쇄된 연마 매트릭스의 일부가 멜록시캄을 포함하는 입자와 유사하고/하거나 작은 크기의 입자를 포함하는 경우, 크기 분포에 기반한 분리 기술은 적용할 수 없다. 이들 상황하에, 본 개시의 방법은, 이로써 한정되는 것은 아니지만, 정전 분리, 자기 분리, 원심분리(밀도 분리), 유체역학적 분리 및 부유 선풍을 포함하는 기술에 의해 멜록시캄으로부터 분쇄된 연마 매트릭스의 적어도 일부를 분리하는 것을 수반할 수 있다. 유리하게는, 멜록시캄으로부터 분쇄된 연마 매트릭스의 적어도 일부를 제거하는 단계는 선택적 용해, 세척 또는 승화 등의 수단을 통해 수행할 수 있다.

[0082] 본 개시의 유리한 양태는, 적어도 하나의 성분이 수용해성이고 적어도 하나의 성분이 낮은 수용해도를 갖는 2개 이상의 성분을 갖는 연마 매트릭스의 사용일 것이다. 이 경우에, 세척은, 잔류 매트릭스 성분에 분산된 멜록시캄을 잔류시키는 수용해성 매트릭스 성분을 제거하기 위해 사용할 수 있다. 본 개시의 매우 유리한 양태에서, 낮은 용해도를 갖는 매트릭스는 기능적 부형제이다.

[0083] 본 개시의 매우 유리한 양태는 본 개시의 방법에서 사용하기에 적절한 특정 연마 매트릭스가 또한 약제학적으로 허용되고 따라서 의약에서 사용하기에 적절하다는 것이다. 본 개시의 방법이 멜록시캄으로부터 연마 매트릭스의 완전한 분리를 수반하지 않는 경우, 본 개시는 멜록시캄 및 분쇄된 연마 매트릭스의 적어도 일부 둘 다를 도입하는 의약의 제조 방법, 이렇게 제조된 의약, 및 치료학적 유효량의 상기 멜록시캄을 사용하여 상기 의약에 의해 인간을 포함하는 동물의 치료 방법을 포함한다.

[0084] **용량형**

[0085] 본 개시의 용량형은, 임의로 연마 매트릭스 또는 연마 매트릭스의 적어도 일부와 함께, 분쇄 보조제, 촉진제의 존재 또는 부재하에, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 및 약제학적으로 허용되는 조성물의 제조에 통상 사용되는 기타 제제와 조합하여 멜록시캄을 포함할 수 있다.

- [0086] 본원에 사용된 바와 같이, "약제학적으로 허용되는 담체"는, 생리학적으로 적합한 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 향균제 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 바람직하게는, 담체는 비경구 투여, 정맥내, 복강내, 근육내, 설하, 폐, 경피 또는 경구 투여에 적합하다. 약제학적으로 허용되는 담체는 멸균 수용액 또는 분산액 및, 멸균 주사가 가능한 용액 또는 분산액의 즉시 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 의 약의 제조를 위한 이러한 매질 및 제제의 사용은 당해 기술분야에 공지되어 있다. 임의의 통상의 매질 또는 제제가 약제학적으로 허용되는 물질에 부적합한 것을 제외하고는, 본 개시에 따르는 약제학적 조성물의 제조에서 이의 사용이 의도된다.
- [0087] 본 개시에 따르는 약제학적으로 허용되는 담체는 하나 이상의 하기 예를 포함할 수 있다:
- [0088] (1) 이로써 한정되는 것은 아니지만, 폴리에틸렌글리콜(PEG), 폴리비닐피롤리돈(PVP), 폴리비닐알콜, 크로스포비돈, 폴리비닐피롤리돈-폴리비닐아크릴레이트 공중합체, 셀룰로즈 유도체, 하이드록시프로필메틸 셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 카복시메틸에틸 셀룰로즈, 하이드록시프로필메틸 셀룰로즈 프탈레이트, 폴리아크릴레이트 및 폴리메타크릴레이트, 우레아, 당, 폴리올 및 이들의 폴리머, 유화제, 당 검, 전분, 유기 산 및 이들의 염, 비닐 피롤리돈 및 비닐 아세테이트를 포함하는 계면활성제 및 중합체;
- [0089] (2) 결합제, 예를 들면, 다양한 셀룰로즈 및 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 미정질 셀룰로즈; 및/또는
- [0090] (3) 충전제, 예를 들면, 락토즈 일수화물, 락토즈 무수물, 미정질 셀룰로즈 및 다양한 전분; 및/또는
- [0091] (4) 윤활제, 예를 들면, 콜로이드성 이산화규소, 탈크, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 실리카 겔을 포함하여, 압축되는 분말의 유동성에 작용하는 제제; 및/또는
- [0092] (5) 감미제, 예를 들면, 슈크로즈, 크실리톨, 나트륨 사카린, 사이클라메이트, 아스파르탐 및 악셀팜 K를 포함하는 임의의 천연 또는 합성 감미제; 및/또는
- [0093] (6) 향미제; 및/또는
- [0094] (7) 보존제, 예를 들면, 칼륨 솔베이트, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 벤조산 및 이의 염, 파라하이드록시벤조산의 기타 에스테르(예: 부틸파라벤), 알콜(예: 에틸 또는 벤질 알콜), 페놀계 화합물(예: 페놀) 또는 4급 화합물(예: 벤즈알코늄 클로라이드); 및/또는
- [0095] (8) 완충제; 및/또는
- [0096] (9) 희석제, 예를 들면, 약제학적으로 허용되는 불활성 충전제, 예를 들면, 미정질 셀룰로즈, 락토즈, 이염기성 인산칼슘, 사카라이드 및/또는 상기 임의의 혼합물; 및/또는
- [0097] (10) 습윤제, 예를 들면, 곡물 전분, 감자 전분, 옥수수 전분 및 개질된 전분, 크로스카멜로즈 나트륨, 크로스포비돈, 나트륨 전분 글리콜레이트 및 이들의 혼합물; 및/또는
- [0098] (11) 봉해제; 및/또는
- [0099] (12) 발포제, 예를 들면, 발포성 커플, 예를 들면, 유기산(예: 시트르산, 타르타르산, 말산, 푸마르산, 아디프산, 석신산 및 알긴산 및 무수물 및 산 염), 또는 탄산염(예: 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산마그네슘, 나트륨 글리신 카보네이트, L-리신 카보네이트 및 아르기닌 카보네이트) 또는 중탄산염(예: 중탄산나트륨 또는 중탄산칼륨); 및/또는
- [0100] (13) 기타 약제학적으로 허용되는 부형제.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0101] 실시예
- [0102] 하기 실시예는 예시의 목적으로만 제공되고, 본 개시의 프로세스 또는 조성물의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다.
- [0103] 실시예 1: 펠록시감을 함유하는 마멸된 블렌드의 생성
- [0104] 펠록시감은 락토즈 일수화물 및 나트륨 라우릴 설페이트의 존재하에 분쇄체로 분쇄기에서 건식 분쇄하여 마멸된 블렌드를 생성했다. 마멸된 블렌드에서, 펠록시감의 입자 크기는 출발 물질과 비교하여 감소된다. 이러한 방식으로 생성된 마멸된 블렌드 중에는 표 1에 하기 기재된 2개가 있다.

표 1

[0105] 2개의 마멸된 블렌드의 조성

성분	마멸된 블렌드 1(% w/w)	마멸된 블렌드 2(% w/w)
멜록시캄	18.00	7.14
락토즈 일수화물	74.44	89.86
나트륨 라우릴 설페이트	7.56	3.00

[0106] 마멸된 블렌드 중의 물질의 입자 크기 분포(PSD)는 말베른 하이드로(Malvern Hydro) 2000S 펌프 유닛을 부착한 말베른 마스터사이저(Malvern Mastersizer) 2000을 사용하여 측정할 수 있다. 측정 설정은 다음과 같을 수 있다: 측정 시간: 12초, 측정 사이클: 3. 최종 결과는 3회 측정치를 평균하여 생성했다. 샘플은 200mg의 분쇄된 물질을 10mM 염산(HCl) 중의 5.0mL의 1% PVP에 첨가하고, 1분 동안 와동(vortexing)시킨 다음, 초음파처리하여 제조할 수 있다. 이로부터 충분한 현탁액을 분산제(10mM HCl)에 첨가하여 목적하는 불투명 수준을 수득한다. 필요한 경우, 추가 1 내지 2분의 초음파 처리는 측정 셀에서 내부 초음파 프로브를 사용하여 적용한다. 측정되는 활성 성분의 굴절률은 1.49 내지 1.73의 범위였다.

[0107] 상기 기재된 마멸된 블렌드를 제조하는데 사용된 것과 유사한 방식으로 제조한 2개의 상이한 마멸된 블렌드 중의 멜록시캄의 입자 크기는 본질적으로 상기한 바와 같이 측정했다. 하기 값이 수득되었다:

[0108] 마멸된 블렌드 A

[0109] 비표면적: $31.8\text{m}^2/\text{g}$

[0110] 표면 가중 평균 $D[3,2]$: $0.189\mu\text{m}$

[0111] 용적 가중 평균 $D[4,3]$: $0.707\mu\text{m}$

[0112] $D(10)$ 또는 $D(0.1)$: $0.082\mu\text{m}$

[0113] $D(50)$ 또는 $D(0.5)$: $0.260\mu\text{m}$

[0114] $D(90)$ 또는 $D(0.9)$: $1.945\mu\text{m}$

[0115] $D(98)$ 또는 $D(0.98)$: $3.553\mu\text{m}$

[0116] 마멸된 블렌드 B

[0117] 비표면적: $33\text{m}^2/\text{g}$

[0118] 표면 가중 평균 $D[3,2]$: $0.182\mu\text{m}$

[0119] 용적 가중 평균 $D[4,3]$: $0.638\mu\text{m}$

[0120] $D(10)$ 또는 $D(0.1)$: $0.081\mu\text{m}$

[0121] $D(50)$ 또는 $D(0.5)$: $0.242\mu\text{m}$

[0122] $D(90)$ 또는 $D(0.9)$: $1.768\mu\text{m}$

[0123] $D(98)$ 또는 $D(0.98)$: $3.327\mu\text{m}$

[0124] **실시예 2: 용량형의 제조**

[0125] 마멸된 블렌드를 과립내 부형제(미정질 셀룰로즈, 크로스카멜로즈 나트륨 및 나트륨 라우릴 설페이트)와 조합하고, 롤러를 리본으로 압축했다. 리본을 과립으로 분쇄하고, 과립의 부형제(크로스카멜로즈 나트륨, 나트륨 라우릴 설페이트 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트)와 블렌딩하여 고속 자동화 캡슐화에 적합한 최종 블렌드를 생성했다. 최종 블렌드를 캡슐화시켜 5mg 또는 10mg의 멜록시캄을 함유하는 조성물을 생성했다. 최종 블렌드의 성분은 하기 표 2에 제시된 바와 같다.

표 2

[0126] 캡슐의 제조를 위한 최종 블렌드의 성분

성분	최종 블렌드 (% w/w)
멜록시캄	4.00
락토즈 일수화물	16.54
나트륨 라우릴 설페이트	1.68
미정질 셀룰로즈 - 과립내	69.78
크로스카멜로즈 나트륨 - 과립내	3.00
나트륨 라우릴 설페이트 - 과립내	0.50
나트륨 스테아릴 푸마레이트 - 과립내	1.00
크로스카멜로즈 나트륨 - 과립외	3.00
나트륨 라우릴 설페이트 - 과립외	0.50
합계	100.0

[0127] 멜록시캄 5mg 및 10mg 캡슐의 용해 속도를 분석했다. 5mg 캡슐의 경우, 용해 조건은 0.1% 나트륨 라우릴 설페이트(SLS)를 갖는 500mL의 pH 6.1 인산염 완충제에서 37°C±0.5°C에서 100RPM의 회전 속도로 설정된 USP 장치 1(바스켓)이었다. 10mg 캡슐의 경우, 용해 조건은 0.1% 나트륨 라우릴 설페이트(SLS)를 갖는 1000mL의 pH 6.1 인산염 완충제에서 37°C±0.5°C에서 100RPM의 회전 속도로 설정된 USP 장치 1(바스켓)이었다. 5mg 캡슐의 경우, 적어도 90%의 멜록시캄은 5분 내에 용해되었다. 10mg 캡슐의 경우, 적어도 90%의 멜록시캄은 10분 내에 용해되었다.

[0128] 실시예 3: 약물동태학적 시험

[0129] 인간 임상 시험은 상기 기재된 멜록시캄 5mg 및 10mg 멜록시캄에 대한 약물동태학적 데이터를 획득하기 위해 사용했다. 또한, 모빅® 15mg 정제를 시험했다. 결과는 표 3에 제공되어 있다.

표 3

[0130] 혈장 약물동태학적 파라미터의 개요

파라미터 (단위)	평균 ± SD(N)			
	멜록시캄 캡슐 10mg (금식)	멜록시캄 캡슐 10mg (섭식)	멜록시캄 캡슐 5mg (금식)	모빅 15mg 정제 (금식)
C _{max} (ng/mL)	1252.78 ± 254.22 (27)	973.88 ± 165.36 (26)	642.39 ± 138.49 (26)	1288.81 ± 424.40 (27)
t _{max} * (h)	2.00(1.00, 5.00) (27)	5.00(1.50, 16.02) (26)	2.00(0.50, 4.07) (26)	4.00(2.02, 8.00) (27)
AUC _{0-t} (ng*h/mL)	28190.52 ± 9264.72 (27)	26681.19 ± 9748.03 (26)	14206.47 ± 5415.31 (26)	39093.82 ± 16500.17 (27)
AUC _{0-∞} (ng*h/mL)	29173.01 ± 11042.09 (26)	27145.85 ± 11469.51 (24)	13610.54 ± 3342.69 (24)	40875.58 ± 11733.47 (23)
t _{1/2} (h)	22.04 ± 10.08 (27)	22.27 ± 9.88 (26)	22.32 ± 10.91 (26)	23.64 ± 10.04 (27)

[0131] N = 랜덤화된 대상체의 수

[0132] *t_{max}는 중앙치(최소, 최대)로서 제시된다.

[0133] 실시예 4: 골관절염(osteoarthritis: OA)-관련 통증을 앓고 있는 환자에서 임상 시험

[0134] 상 3, 멀티센터, 랜덤화, 이중-블라인드, 이중-더미(double-dummy), 위약-조절된, 고정-용량, 병렬-그룹 시험은, NSAID 또는 아세트아미노펜 치료를 필요로 하는 골관절염(OA)-관련 통증의 임상적 및 방사선학적 증거를 갖는 403명 대상체를 포함했다.

[0135] 대상체 모집단은 아세트아미노펜 또는 NSAID 치료를 필요로 하는 활성 OA를 갖는 환자를 대표하는 것이고, 평균

연령 전체는 60.7세이고, 대상체는 일반적으로 과체중이었다(평균 BMI, 30.94kg/m^2).

- [0136] OA-연관된 통증의 평가 및 기능과 강성의 측정은 WOMAC 스케일, OA 치료용 약리학적 및 비-약리학적 개입의 유용성을 평가하기 위해 광범위하게 사용되는 표준 장치를 이용했다. 추가의 측정은 투약 전과 투약 2시간 후의 11점 수치 통증 스케일에 의해 평가된 통증 강도, 및 12주에서 변화의 환자 및 임상 전반 평가를 포함했다.
- [0137] 랜덤화 전에 기준선에서 WOMAC 통증 서브스케일 스코어는 높았고, 이는 시험 대상체에서 고도의 OA를 나타내며, 치료 그룹 사이에서 유사했고; 평균 종합 스코어(72.64mm)는 시험 도입(40mm)에 필요한 최소 스코어의 거의 2배였다.
- [0138] 본원에 기재된 바와 같이 제조된 멜록시캅 캡슐 5mg 및 10mg의 유효성은 1차, 2차 및 사후 분석에서 임상적으로 의미있고 통계학적으로 유의한 결과의 조합에 의해 입증되었다. 1차 유효성 파라미터, WOMAC 통증 서브스케일 스코어(MMRM 분석)에서 기준선으로부터 12주까지의 변화는 위약과 비교하여 5mg($P=0.0005$) 및 10mg($P=0.0059$) 용량 수준에서 1일 1회 멜록시캅 캡슐에 대한 통계학적으로 유의한 치료 잇점을 입증했다.
- [0139] 유효성을 확립하기 위해 보다 보수적 요건을 포함하는 감도 분석은 이 분석에 사용된 모델이 강력하고 신뢰성이 있음을 입증했다. 전체적으로, 제한된 수(낮은 중도탈락 비율에 기인)가 누락 데이터 메카니즘을 적절하게 평가하는 것을 어렵게 하였지만, 1차 유효성 분석은 적절하고, MMRM 모델 가정을 사용하는데 요구된 랜덤(MAR) 가정에서의 누락은 합리적으로 나타나는 것으로 결론지었다.
- [0140] 구조 의약(rescue medication) 용도의 효과를 평가하는 감도 분석은 또한 1차 유효성 분석과 일치하였다. 구조 의약 사용 및 WOMAC 통증 서브스케일 스코어를 동시에 고려하는 실버맨(Silverman) 통합 랭크 분석은 위약과 비교하여 멜록시캅 캡슐 5mg($P<0.0001$) 및 10mg($P<0.0001$) 그룹 둘 다에 대한 기준선으로부터 12주까지의 LS 평균 변화의 통계학적으로 유의한 차이를 입증했다.
- [0141] WOMAC 통증 서브스케일 스코어의 2차 유효성 분석은 1차 유효성 분석의 결과를 확인시켰다. 1일 1회 멜록시캅 5mg을 사용한 치료는, 위약과 비교하여, 2주($P=0.0003$) 및 6주($P=0.0004$)에서 및 12주 시험 기간($P<0.0001$)의 평균에 대해 WOMAC 통증 서브스케일 스코어에서 기준선으로부터 유의한 변화를 제공했다. 유효성의 증거는 또한 각각의 시험 방문시에 멜록시캅 캡슐 10mg 치료 그룹에서 주목되었고; 위약과 비교하여 유의한 개선은 기준선으로부터 6주($P=0.0008$)까지의 변화 및 12주 기간($P=0.0024$)에 걸친 평균에 대해 관찰되었다.
- [0142] WOMAC 통증 서브스케일에 기반한 결과와 유사하게, WOMAC 기능 서브스케일 스코어에 있어서 기준선으로부터의 LS 평균 변화에서 위약에 대한 유의한 차이가 2주($P=0.0001$), 6주($P=0.0012$), 12주($P=0.0014$)에서 및 12주 기간($P<0.0001$)에 걸친 평균에 대해 멜록시캅 캡슐 5mg 그룹에 의해 달성되었다. 위약에 대한 유의한 차이는 또한 6주($P=0.0014$), 12주($P=0.0014$)에서 및 12주 기간($P=0.0018$)에 걸친 평균에 대해 멜록시캅 10mg 치료의 경우에 주목되었다. WOMAC 강성 서브스케일 스코어에서 유의한 차이는 2주, 6주, 12주, 및 12주 기간(5mg: $P\leq 0.0001$, 10mg: $P\leq 0.0379$)에 걸친 평균에 대해 멜록시캅 5mg 및 10mg 그룹 둘 다에 의해 달성되었다. 이들 결과는 멜록시캅 캡슐의 두 용량 섭생이 OA와 연관된 통증의 완화를 제공할 뿐만 아니라, 또한 OA와 연관된 기능적 결손 및 강성을 개선시킨다는 것을 입증한다.
- [0143] 함께 WOMAC 스코어는, 기능, 강성 및 통증을 포함하여 OA와 연관된 전체 증상의 개선의 유용한 척도를 제공한다. 멜록시캅 캡슐 5mg 및 10mg 치료 그룹에서 대상체는 위약 그룹과 비교하여 각각의 기준선후 시험 방문에서 보다 낮은 평균 스코어를 달성했다. 함께 WOMAC 스코어에 있어서 기준선으로부터 LS 평균 변화에서 위약에 대한 유의한 차이는 각각의 시험 방문에서 12주 기간($P\leq 0.0014$)에 걸쳐 멜록시캅 캡슐 5mg에 의해 달성되었다. 위약에 대한 유의한 차이는 6주, 12주, 및 12주 시험 기간($P\leq 0.0020$)에 걸친 평균에서 멜록시캅 캡슐 10mg 치료 그룹의 경우에 주목되었다.
- [0144] 멜록시캅 캡슐 5mg 그룹에서 유의한 수의 대상체는 2주 및 6주에서 기준선으로부터 WOMAC 통증 서브스케일 스코어(10mm)의 최소 차이에 기반한 시험 약물 치료에 대한 반응자, 및 위약과 비교하여 투여 개시후 2주, 6주 및 12주에서 기준선으로부터 WOMAC 통증 서브스케일 스코어의 임상적으로 의미있는(즉, $\geq 30\%$ 및 $\geq 50\%$) 감소인 것으로 보였다. 멜록시캅 캡슐 5mg 그룹에서 다수의 대상체는 또한 12주에서 기준선으로부터 WOMAC 통증 서브스케일 스코어의 $\geq 10\text{mm}$ 감소를 달성했다. 멜록시캅 캡슐 10mg 그룹에서 유의한 수의 대상체는 위약과 비교하여 6주(WOMAC 통증 서브스케일에서 $\geq 10\text{mm}$, $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ 감소) 및 12주(WOMAC 통증 서브스케일에서 $\geq 50\%$ 감소)에서 반응자인 것으로 보였다. 보다 유의한 반응자는 변형된 OMERACT-OARSI 표준을 사용하는 위약과 비교하여 멜록시캅 캡슐 5mg 및 10mg에서 주목되었다.

- [0145] WOMAC 통증 서브스케일 스코어에 기반하는 연속 반응자 분석에서, 멜록시캅 캡슐 5mg 및 10mg 그룹에서 보다 높은 비율의 대상체는 각각의 시험 방문에서 위약과 비교하여 멜록시캅 캡슐 5mg 및 10mg 치료 그룹에 있어서 명백한 곡선 분리와 함께 WOMAC 통증 서브스케일의 감소를 경험했다.
- [0146] 환자-보고된 결과는 대상체의 시점으로부터 관찰된 치료 잇점의 임상적 유의성의 중요한 척도를 제공한다. 멜록시캅 캡슐 5mg 치료 그룹(50.0%) 및 10mg 치료 그룹(52.8%) 둘 다에서 보다 많은 대상체는 시험 약물을 사용한 치료 후에 이들의 전체 상태를 "매우 개선된" 또는 "대폭 개선된" 것으로 평가되었다. 이는 위약 그룹에서 단지 40.0%의 대상체와는 대조적이다.
- [0147] 의사는 멜록시캅 캡슐을 제공받은 다수의 대상체: 멜록시캅 캡슐 5mg 치료 그룹에서 51.1% 대상체 및 멜록시캅 캡슐 10mg 치료 그룹에서 52.8% 대상체에 있어서 대상체의 전체 상태를 "매우 개선된" 또는 "대폭 개선된" 것으로 평가했다. 이는, 의사의 단지 38.5%만이 대상체의 전체 상태를 "매우 개선된" 또는 "대폭 개선된" 것으로 평가한 위약 그룹과 대조적이다. "매우 개선된" 및 "대폭 개선된"의 평가는 OA와 연관된 전체 증상에서 임상적으로 유의한 치료 잇점 및 개선을 나타낸다.
- [0148] 2차 유효성 분석에서, 기준선으로부터 12주까지 변화의 환자 전반 평가(patient global impression of change: PGIC) 및 변화의 임상 전반 평가(clinical global impression of change: CGIC)는 일반적으로 상기 지시된 바와 같은 두 척도에 의해 양성이었다. 멜록시캅 캡슐 5mg 및 10mg 둘 다는 PGIC(각각 $P=0.0049$ 및 $P=0.0012$) 및 CGIC(각각 $P=0.0070$ 및 $P=0.0013$)에 있어서 전반적 반응 패턴에서 위약과 비교하여 유의한 차이를 입증했다. 이들 결과는 두 용량 섭생에 대한 대상체는 기준선과 비교하여 12주에서의 상태에서 이들 변화의 양호한 전반 평가에 의해 입증된 바와 같이 위약과 비교하여 전반적 치료 잇점을 유도했음을 나타낸다.
- [0149] LS 평균 1일 구조 의약 사용은 멜록시캅 캡슐 10mg 치료 그룹(313.6mg, $P=0.0024$ 대 위약)에서 가장 낮았다. 멜록시캅 캡슐 5mg 치료 그룹(LS 평균 25.3일, $P=0.0007$ 대 위약) 및 멜록시캅 캡슐 10mg 치료 그룹(LS 평균 23.5일, $P=0.0001$ 대 위약)에서 대상체는 위약 그룹(LS 평균 33.9일)과 비교하여 구조 의약 사용의 보다 적은 평균 일수를 입증했다.
- [0150] 사후 분석(post hoc analysis)은 1일 시간(4회 6시간 간격에 걸쳐) 및 경과된 치료 기간(시험상의 일수)과 관련하여 구조 의약 사용을 검사했다. 이들 분석은 일반적으로 모든 치료 그룹에 걸쳐 시험 의약에 대한 일수가 증가함에 따라 구조 의약 사용량의 완만한 감소를 나타냈다. 추가로, 사후 분석은 구조 의약 사용이 치료 기간 전체에 걸쳐 대부분의 시간 간격에 있어서 위약과 비교하여 멜록시캅 캡슐 대상체 중에서 보다 낮았음을 입증했다. 저녁 시간 동안 구조 의약 사용은 위약과 비교하여 멜록시캅 캡슐 대상체에서 더욱 낮았고, 가장 강력한 차이는 10mg 치료 그룹의 이들 대상체에서 주목되었다.
- [0151] 탐색적 분석은 멜록시캅 캡슐의 PK 특성이 관찰된 최대 혈장 농도(2시간)에 상응하는 시간에서 아침 용량의 투여 후에 진통작용에 대한 측정가능한 영향과 연관될 수 있는지를 평가했다. 멜록시캅 캡슐 5mg 및 10mg 치료 그룹 및 위약 그룹에서의 대상체는 투여전에 2주 방문의 완료 1주일 이내 및 2시간의 투여후 시점에서 1일에 대한 11점 NPRS를 사용하여 이들의 OA 통증을 평가했다. 멜록시캅 캡슐 5mg 및 10mg 치료 그룹의 대상체는 위약과 비교하여 NPRS 스코어에서 보다 큰 비율의 감소를 입증했다. 투여전부터 투여후 평가까지 NPRS 스코어에 있어서 생 평균 변화(raw mean change) 및 LS 평균 변화에서 위약에 대한 실질적 차이는 멜록시캅 캡슐 5mg 그룹에서 주목되었지만; 이들 변화는 비율 변화($P=0.0294$)를 위한 LS 평균 분석에 대해서만 유의했다. BOCF 귀속(imputation)을 사용하여 탐색적 유효성 분석의 감도 분석에 대한 결과는 1차 탐색적 유효성 분석과 유사했다.
- [0152] 전체적으로, 1일 1회 멜록시캅 캡슐 5mg 및 10mg은 일반적으로 양호한 내용인성을 나타냈다. 시험 수행 동안 보고된 TEAE의 수 및 유형을 기대했고 이러한 시험 모집단에서 전형적이었다. 113명의 전체 대상체는 시험 동안 적어도 1 TEAE를 경험했다. 위약(32.3%) 치료 그룹에서 보다 높은 비율의 대상체는 5mg(25.4%) 및 10mg(26.7%) 그룹과 비교하여 적어도 1 TEAE를 경험했다. 모든 치료 그룹에서 어떠한 대상체도 SAE를 경험하지 않았고, 이러한 시험의 수행 동안 어떠한 사망도 발생하지 않았다. 3명의 전체 대상체는 전반적으로 심각한 강도로 간주되는 TEAE를 경험했고; 위약 치료 그룹(1.5%)에서 보다 높은 비율의 대상체는 멜록시캅 캡슐 5mg(0.0%) 및 10mg(0.8%) 그룹과 비교하여 심각한 TEAE를 경험했다.
- [0153] 전반적으로, 두통은 모든 대상체(2.7%)에서 가장 빈번하게 보고된 TEAE였다. 두통 및 설사는 조합된 멜록시캅 캡슐 그룹(2.6%)에서 가장 통상적인 TEAE였고, 이어서 오심(2.2%)이었다. 조합된 멜록시캅 캡슐 그룹에서 보다 높은 비율의 대상체는, 위약(각각 0.0% 및 0.8%)에서의 대상체와 비교하는 경우, 오심(2.2%) 및 설사(2.6%)를 보고했다. 두통(3.8%) 및 복부 불편감(2.3%)은 멜록시캅 캡슐 10mg 그룹에서 보다 빈번하게 발생한 반면,

OA(2.9%)의 악화는 멜록시캄 캡슐 5mg 그룹에서 더욱 빈번하게 관찰되었다. 모든 기타 TEAE는 치료 그룹 전체에서 유사한 비율의 대상체에 의해 보고되는 것으로 보였다.

[0154] 12명의 대상체는 TEAE에 기인하여 시험 약물을 중단했다. 2개의 활성 치료 그룹의 합계 6명 대상체 및 위약 그룹의 6명 대상체는 시험 약물 중단을 유도하는 사상을 경험했다.

[0155] 바이탈 사인 값, 혈액 검사치, 뇨 검사치, 신체 검사 소견 및 ECG 소견은 일반적으로 치료 그룹 사이에서 정상, 안정 및 유사했다. 일부 화학 검사치(알칼리 포스파타제, ALT, AST, 빌리루빈, BUN, 크레아티닌, 글루코즈 및 칼륨)의 임상적으로 유의한 변화가 관찰되었고, 이들중 일부는 이들과 연관된 TEAE를 가졌지만 어떤 것도 심각하지는 않았다.

[0156] 전체적으로, 1차, 2차 및 사후 분석은 OA-관련 통증의 치료를 위해 1일 1회 투여된 멜록시캄 캡슐 5mg 및 10mg에 대해 유효성의 실질적 증거를 제공한다. 멜록시캄에 대한 용량 반응을 나타내는 결과가 모든 유효성 평가가 아닌 일부에 대해서 주목되었지만, 용량 효과의 증거는 구조 의약의 사용을 포함하는 복수의 2차 및 사후 분석, 유효성 결여에 기인한 철회, 변형된 OMERACT-OARSI 반응자 분석 및 임상- 및 대상체-보고된 결과 전체에서 입증되었다.

[0157] 안전성 결과는 멜록시캄 캡슐 5mg 및 10mg이 일반적으로 멜록시캄의 공지된 안전성 프로파일과 일치하는 안전성 프로파일에서 허용되는 것을 나타낸다. 중요하게는, 모든 치료 그룹에서 NSAID 사용과 연관되는 유형의 유의한 심혈관, GI 또는 신장 TEAE는 없었다.

[0158] 종합하면, 이러한 시험 결과는 OA 증상과 연관된 통증의 치료를 위해 1일 1회 멜록시캄 캡슐 5mg 및 10mg의 치료 잇점을 강조한다. 추가로, 멜록시캄 캡슐을 사용한 치료는 OA의 기타 증상의 의미있는 개선, 즉 기능, 강성 및 전반적 상태의 개선을 제공하는 것으로 보인다.