(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0143497
(43) 공개일자 2019년12월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/28 (2006.01) *A61K 31/47* (2006.01)
A61K 47/32 (2017.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/28 (2013.01)
A61K 31/47 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7037948(분할)
(22) 출원일자(국제) 2009년08월13일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2017-7016117
원출원일자(국제) 2009년08월13일
심사청구일자 2017년07월13일
(85) 번역문제출일자 2019년12월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/004629
(87) 국제공개번호 WO 2010/019239
국제공개일자 2010년02월18일
(30) 우선권주장
61/088,704 2008년08월13일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02210 보스턴 15쓰 플로어 노던 애비뉴 50
(72) 발명자
로우, 윌리엄
미국 02155 메사추세츠주 메드포드 하이랜드 애비뉴 770
허터, 패트리시아
미국 01451 메사추세츠주 하바드 타한토 트레일 49
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

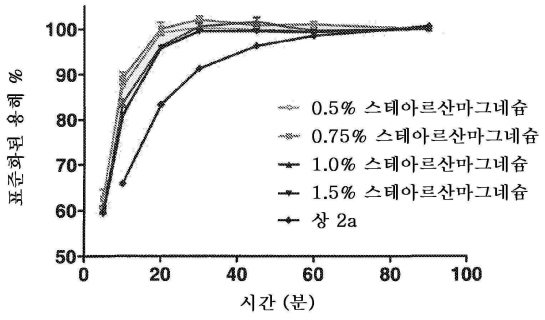
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **제약 조성물 및 그의 투여**

(57) 요 약

본 발명은 N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물, 본 발명의 제약 조성물의 제조 방법 및 본 발명의 제약 조성물의 투여 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 47/32 (2013.01)
A61K 47/38 (2013.01)
A61K 9/20 (2013.01)

(72) 발명자
영, 크리스토퍼
미국 02451 메사추세츠주 월텀 유닛 1 프랜시스 스트리트 42
다인하트, 커크
미국 01746 메사추세츠주 홀리스톤 헴록 드라이브 60
페르비스, 마리누스, 야코부스
미국 01701 메사추세츠주 프래밍험 카터 드라이브 4
오버호프, 커크
미국 02453 메사추세츠주 월텀 앨더 스트리트 넘버25 47
그루테누이스, 페터, 디., 제이.
미국 92130 캘리포니아주 샌디에고 라이딩 리지 로드 4801
보트필드, 마틴
미국 01742 메사추세츠주 콘코드 월든 테라스 47
그로시, 알프레도
미국 02145 메사추세츠주 서머빌 텐 힐스 로드 102

(30) 우선권주장
61/088,801 2008년08월14일 미국(US)
61/090,096 2008년08월19일 미국(US)
61/146,163 2009년01월21일 미국(US)
61/181,527 2009년05월27일 미국(US)
61/183,345 2009년06월02일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

본 명세서에 기재된 것과 같은 고체 분산물을 포함하는 고체 제약 조성물의 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] <관련 출원에 대한 교차 참조>

[0002] 본원은 2008년 8월 13일에 출원된 제USSN 61/088,704호, 2008년 8월 14일에 출원된 제USSN 61/088,801호, 2008년 8월 19일에 출원된 제USSN 61/090,096호, 2009년 1월 21일에 출원된 제USSN 61/146,163호, 2009년 5월 27일에 출원된 제USSN 61/181,527호, 및 2009년 6월 2일에 출원된 제USSN 61/183,345호에 대한 우선권을 주장하며, 상기 출원들은 각각 그 전문이 본원에 참고로 도입된다.

[0003] <기술분야>

[0004] 본 발명은 N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물, 및 N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드를 포함하는 제약 조성물의 제조 및 투여 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 낭포성 섬유증 (CF)은 미국에서 소아 및 성인 대략 30,000명, 및 유럽에서 소아 및 성인 대략 30,000명이 걸리는 열성 유전 질환이다. CF 치료의 발전에도 불구하고 치유법은 없다.

[0006] CF는 다양한 조직에서 염 및 물 흡수 및 분비의 조절을 돕는 역할을 하는 상피 염소 이온 채널을 코딩하는 낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절자 (CFTR) 유전자의 돌연변이에 의해 유발된다. CFTR 채널 개방의 가능성을 증가시키는 상승작용제(potentiator)로서 공지된 작은 분자 약물이 CF 치료를 위한 하나의 잠재적 치료학적 전략을 나타낸다.

[0007] 구체적으로, CFTR은 흡수 상피 세포 및 분비 상피 세포를 포함하는 다양한 세포 유형에서 발현되는 cAMP/ATP-매개 음이온 채널이며, 이는 막을 가로지르는 음이온 흐름, 뿐만 아니라 다른 이온 채널 및 단백질의 활성을 조절한다. 상피 세포에서, CFTR의 정상적인 기능은 호흡 조직 및 소화 조직을 포함하는 신체 전체에 걸친 전해질 수송의 유지에 중요하다. CFTR은 막횡단 도메인 (각각 6개의 막횡단 나선 함유) 및 뉴클레오티드 결합 도메인의 일렬 반복으로 구성된 단백질을 코딩하는 대략 1480개의 아미노산으로 구성된다. 2개의 막횡단 도메인은 채널 활성 및 세포의 트래픽킹(trafficking)을 조절하는 다중 인산화 부위를 갖는 큰 극성 조절 (R)-도메인에 의해 연결된다.

[0008] CFTR을 코딩하는 유전자가 확인되고 서열분석되었다 (문헌 [Gregory, R. J. et al. (1990) Nature 347:382-386]; [Rich, D. P. et al. (1990) Nature 347:358-362], [Riordan, J. R. et al. (1989) Science 245:1066-1073] 참조). 이 유전자의 결함은 인간에서 가장 흔한 치명적인 유전 질환인 낭포성 섬유증 ("CF")을 초래하는 CFTR의 돌연변이를 유발한다. 미국에서 대략 유아 2,500명 당 1명 꼴로 낭포성 섬유증에 걸린다. 일반적인 미국 인구 내에서, 1천만명 이하의 사람들이 명백한 병적 효과 없이 결함있는 유전자의 단일 카피를 가지고 있다. 대조적으로, CF 관련 유전자의 2개의 카피를 갖는 개인은 만성 폐 질환을 비롯한 CF의 쇠약하게 하고 치명적인 효과를 앓는다.

[0009] CF를 갖는 환자에서, 호흡기 상피에서 내인적으로 발현된 CFTR의 돌연변이는 정단 음이온 분비의 감소를 야기하여, 이온 및 유체 수송의 불균형을 초래한다. 얻어진 음이온 수송의 감소는 폐에서 향상된 점막 축적, 및 수반하는 미생물 감염에 기여하며, 이는 궁극적으로 CF 환자의 사망을 초래한다. 호흡기 질환 이외에, CF 환자는 전형적으로 위장관 문제 및 췌장 부전을 앓으며, 이는 치료되지 않으면 사망에 이르게 한다. 또한, 낭포성 섬유증을 갖는 남성의 대다수는 불임이고, 낭포성 섬유증을 갖는 여성에서 출산력이 감소된다. CF 관련 유전자의

2개의 카피의 중증 효과와 대조적으로, CF 관련 유전자의 단일 카피를 갖는 개인은 콜레라 및 설사로부터 기인하는 탈수에 대한 저항성 증가를 나타낸다 (아마도 집단 내에서 CF 유전자의 상대적으로 높은 빈도수를 설명함).

[0010] CF 염색체의 CFTR 유전자의 서열 분석은 다양한 질환 유발 돌연변이를 밝혀내었다 (문헌 [Cutting, G. R. et al. (1990) Nature 346:366-369]; [Dean, M. et al. (1990) Cell 61:863:870]; 및 [Kerem, B-S. et al. (1989) Science 245:1073-1080]; [Kerem, B-S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451]). 지금까지, CF 유전자 내에서 > 1000개의 질환 유발 돌연변이가 확인되었다 (http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/). 가장 일반적인 돌연변이는 CFTR 아미노산 서열의 위치 508에서의 페닐알라닌의 결실이고, 흔히 ΔF508-CFTR이라고 지칭된다. 이 돌연변이는 낭포성 섬유증의 경우의 대략 70%에서 발생하고, 중증 질환과 관련된다.

[0011] ΔF508-CFTR에서 잔기 508의 결실은 발생기 단백질이 올바르게 폴딩하는 것을 방해한다. 이는 ER을 빠져나가지 못하고 원형질막으로 트래픽킹하지 못하는 돌연변이체 단백질의 무능력을 초래한다. 그 결과, 막에 존재하는 채널의 개수는 야생형 CFTR을 발현하는 세포에서 관찰된 것보다 훨씬 더 적다. 트래픽킹 손상 이외에, 돌연변이는 결함있는 채널 개폐를 초래한다. 전체적으로, 막 내의 채널 개수의 감소 및 결함있는 개폐는 상피를 가로지르는 음이온 수송의 감소를 초래하여, 결함있는 이온 및 유체 수송을 초래한다 (문헌 [Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727]). 그러나, 연구는 막 내의 감소된 개수의 ΔF508-CFTR이 야생형 CFTR보다 적긴 하지만 기능적임을 나타내었다 (문헌 [Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354: 526-528]; [Denning et al., supra]; [Pasyk and Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50]). ΔF508-CFTR 이외에, 결함있는 트래픽킹, 합성 및/또는 채널 개폐를 초래하는 CFTR에서의 다른 질환 유발 돌연변이는 상향조절되거나 하향조절되어 음이온 분비를 변화시키고 질환 진행 및/또는 중증도를 변형시킬 수 있다.

[0012] CFTR은 음이온 이외에 다양한 분자를 수송하나, 이 역할 (음이온 수송)이 상피를 가로지르는 이온 및 물을 수송하는 중요한 메커니즘에서 하나의 구성요소를 나타낸다는 것은 명백하다. 다른 구성요소에는 상피 Na+ 채널, ENaC, Na+/2Cl-/K+ 공동수송체, Na+-K+-ATPase 펌프 및 기저외측막 K+ 채널이 포함되며, 이들은 클로라이드의 세포로의 흡수에 관여한다.

[0013] 이들 구성요소는 이들의 선택적인 발현 및 세포 내에서의 국소화를 통해 상피를 가로지르는 지향성 수송을 달성하기 위해 함께 작동한다. 클로라이드 흡수는 정단막 상에 존재하는 ENaC 및 CFTR, 및 세포의 기저외측 표면 상에 발현된 Na+-K+-ATPase 펌프 및 Cl 이온 채널의 공동작용 활성에 의해 발생한다. 관강내측으로부터의 클로라이드의 이차 능동 수송은 세포내 클로라이드 축적을 야기하며, 이는 그 후 Cl-채널을 통해 세포를 수동적으로 빠져나갈 수 있어 벡터 수송을 초래한다. 기저외측 표면 상의 Na+/2Cl-/K+ 공동수송체, Na+-K+-ATPase 펌프 및 기저외측막 K+ 채널, 및 관강내측 상의 CFTR의 배열은 관강내측 상의 CFTR을 통한 클로라이드의 분비를 균형잡히게 한다. 물은 그 자체가 능동적으로 수송되지 않을 것이기 때문에, 상피를 가로지르는 그의 유동은 나트륨 및 클로라이드의 대량 유동에 의해 발생되는 작은 상피횡단 삼투 구배에 의존한다.

[0014] 상기 논의된 바와 같이, ΔF508-CFTR에서 잔기 508의 결실은 발생기 단백질이 올바르게 폴딩하는 것을 방해하여, ER을 빠져나가지 못하고 원형질막으로 트래픽킹하지 못하는 이 돌연변이체 단백질의 무능력을 초래하는 것으로 생각된다. 그 결과, 불충분한 양의 성숙한 단백질이 원형질막에 존재하고 상피 조직 내에서의 클로라이드 수송이 상당히 감소된다. 사실상, ER 기구에 의한 ABC 수송체의 결함있는 ER 프로세싱에 대한 이러한 세포 현상은, CF 질환만이 아니라 광범위한 다른 고립성 질환 및 유전 질환에 대한 기초적인 토대인 것으로 밝혀졌다.

[0015] N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드는 인간 CFTR의 야생형 및 돌연변이체 (예를 들어, ΔF508, R117H 및 G551D 포함) 형태의 강력하고 선택적인 CFTR 상승작용제이다. N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드는 낭포성 섬유증 및 하나 이상의 G551D-CFTR 대립유전자를 갖는 성인 환자의 치료에 유용하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0016] 따라서, CF를 앓는 환자의 치료에 유용한 N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드의 안정한 생체이용가능한 제약 조성물 및 그의 투여 방법에 대한 필요성이 존재한다.

과제의 해결 수단

[0017] <발명의 요약>

[0018] 일반적으로, 본 발명은 N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드 ("화합물 1")의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 제약 조성물은 또한 다음 부형제들 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 충전제, 붕해제, 활택제, 윤활제, 결합제 및 계면활성제.

[0019] 한 실시양태에서, 본 발명은 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 25 mg의 무정형 화합물 1을 포함한다. 특정 실시양태에서, 고체 분산물은 약 25 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0020] 한 실시양태에서, 본 발명은 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 50 mg의 무정형 화합물 1을 포함한다. 특정 실시양태에서, 고체 분산물은 약 50 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0021] 한 실시양태에서, 본 발명은 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 75 mg의 무정형 화합물 1을 포함한다. 특정 실시양태에서, 고체 분산물은 약 75 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0022] 한 실시양태에서, 본 발명은 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 100 mg의 무정형 화합물 1을 포함한다. 특정 실시양태에서, 고체 분산물은 약 100 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0023] 한 실시양태에서, 본 발명은 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 150 mg의 무정형 화합물 1을 포함한다. 특정 실시양태에서, 고체 분산물은 약 150 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0024] 한 실시양태에서, 본 발명은 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 250 mg의 무정형 화합물 1을 포함한다. 특정 실시양태에서, 고체 분산물은 약 250 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0025] 한 측면에서, 제약 조성물 내의 화합물 1의 고체 형태는 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1 및 중합체, 예컨대 히드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC), 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체 (PVP/VA), 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 메타크릴산/메타크릴레이트 공중합체, 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC) 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 고체 분산물이다. 이 측면의 실시양태는 다음 중 하나 이상을 포함한다: 고체 분산물은 약 5 ㎛ 초과의 평균 입자 직경을 갖는 분말이거나, 또는 고체 분산물은 약 0.10 g/cc 이상의 벌크 밀도를 갖는다.

[0026] 일부 예에서, 고체 분산물은 고체 분산물의 중량을 기준으로 20 wt% 이상의 화합물 1의 농도를 갖는다. 다른 예에서, 고체 분산물은 80 wt% 이하의 HPMCAS 또는 PVP/VA를 포함한다. 일부 고체 분산물은 고체 분산물의 중량을 기준으로 약 40 wt% 내지 약 60 wt%의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1, 및 고체 분산물의 중량을 기준으로 약 60 wt% 내지 약 40 wt%의 중합체를 포함한다. 다른 고체 분산물은 고체 분산물의 중량을 기준으로 약 65 wt% 내지 약 95 wt%의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1, 및 고체 분산물의 중량을 기준으로 약 45 wt% 내지 약 5 wt%의 중합체를 포함한다.

[0027] 고체 분산물은 또한 임의로 첨가제, 예컨대 계면활성제 (예를 들어, 나트륨 라우릴 술페이트 (SLS))를 포함할 수 있으며, 이는 고체 분산물의 중량을 기준으로 10 wt% 미만의 계면활성제의 농도로 존재할 수 있다.

[0028] 또 다른 고체 분산물은 고체 분산물의 중량을 기준으로 약 45 wt% 내지 약 85 wt%의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1, 약 0.45 wt% 내지 약 0.55 wt%의 SLS, 및 약 14.45 wt% 내지 약 55.55 wt%의 HPMCAS 또는 PVP/VA를 포함한다.

[0029] 또 다른 추가 실시양태에서, 제약 조성물은 또한 조성물의 중량을 기준으로 약 10 wt% 이상의 농도의 충전제 (예를 들어, 락토스, 소르비톨, 셀룰로스, 인산칼슘, 전분, 당 (예를 들어, 만니톨, 수크로스 등) 또는 이들의 임의의 조합); 조성물의 중량을 기준으로 약 10 wt% 이하의 농도의 붕해제 (예를 들어, 나트륨 크로스카르멜로스, 나트륨 전분 글리콜레이트 또는 이들의 조합); 조성물의 중량을 기준으로 약 10 wt% 이하의 농도의 계면활성제 (예를 들어, 나트륨 라우릴 술페이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 (SSF), 폴리옥시에틸렌 20 소르비탄 모

노-올레에이트 또는 이들의 임의의 조합); 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt% 이상의 농도의 결합제 (예를 들어, 미세결정질 셀룰로스, 이염기성 인산칼슘, 수크로스, 옥수수 (메이즈) 전분, 개질 셀룰로스 (예를 들어, 히드록시메틸 셀룰로스) 또는 이들의 임의의 조합); 조성물의 중량을 기준으로 약 2 wt% 이하의 농도의 활택제 (예를 들어, 콜로이드성 이산화규소, 탈크 또는 이들의 조합); 및 조성물의 중량을 기준으로 약 2 wt% 이하의 농도의 윤활제 (예를 들어, 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 경화유, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 또는 이들의 임의의 조합)를 포함한다.

[0030] 이러한 제약 조성물은 임의로 그의 시각 소구, 맛 및 냄새를 향상시키기 위해 하나 이상의 착색제, 향료 및/또는 향미료를 포함할 수 있다.

[0031] 본 발명의 다른 측면은 고체 분산물, 충전제, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 활택제 및 윤활제를 포함하는 정제로 구성되며, 여기서 정제는 약 30분 내에 약 50% 이상의 용해를 갖고, 고체 분산물은 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함하는 것인 제약 조성물을 제공한다. 하기 주목된 바와 같이, 용해는 약 37℃의 온도에서 DI 물 900 mL (또는 SLS 대 DI 물의 동일한 비율을 갖는 매질의 부피)에 용해된 0.6% 나트륨 라우릴 술페이트의 용해 매질을 사용하는 표준 USP II형 장치로 측정된다. 단일 실험 정제가 장치의 각각의 시험 용기에서 시험된다. 용해는 또한 약 37℃의 온도에서 50 mM 인산나트륨 완충액 (pH 6.8) 900 mL에 용해된 0.7% 나트륨 라우릴 술페이트의 용해 매질을 사용하는 표준 USP II형 장치로 측정될 수 있다. 용해는 또한 약 37℃의 온도에서 50 mM 인산나트륨 완충액 (pH 6.8) 900 mL에 용해된 0.5% 나트륨 라우릴 술페이트의 용해 매질을 사용하는 표준 USP II형 장치로 측정될 수 있다. 단일 실험 정제가 장치의 각각의 시험 용기에서 시험된다.

[0032] 본 발명의 다른 측면은 무정형 또는 실질적으로 무정형 화합물 1 및 HPMCAS 또는 PVP/VA를 포함하는 고체 분산물; 및 충전제, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 활택제 및 윤활제를 포함하는 정제로 구성되며, 여기서 정제는 약 5 Kp 이상의 경도를 갖는 것인 제약 조성물을 제공한다.

[0033] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 정제는 코팅된다.

[0034] 다른 측면에서, 본원에 기재된 코팅된 정제는 착색된다.

[0035] 또 다른 측면에서, 착색된 코팅된 정제는 텍스트 또는 이미지를 포함한다. 예를 들어, 텍스트 또는 이미지는 착색된 코팅된 정제 상에 인쇄될 수 있다. 또 다른 측면에서, 착색된 코팅된 정제는 오파드리(OPADRY)® II와 같은 청색 착색제를 포함하는 약 3 wt%의 필름 코팅을 포함한다. 일부 실시양태에서, 착색된 정제는 오파코드(Opacode)® WB 또는 오파코드® S-1-17823과 같은 흑색 잉크를 사용하여 정제 내의 활성 성분의 강도를 나타내는 로고 및 텍스트로 표지될 수 있다. 또 다른 추가 실시양태에서, 착색된 코팅된 정제는 착색제로 코팅되고, 왁스처리된 후, 적합한 잉크를 사용하여 로고, 다른 이미지 및/또는 텍스트로 표지된다. 일부 실시양태에서, 정제는 약 3 wt%의 착색제로 코팅되고, 출발 정제 코어 중량의 약 0.01 %w/w의 양으로 저울로 배분된 카르나우바 왁스 분말로 왁스처리된다. 왁스처리된 정제는 적합한 잉크를 사용하여 정제 내의 활성 성분의 강도를 나타내는 로고 및 텍스트로 표지될 수 있다.

[0036] 본 발명의 다른 측면은 무정형 화합물 1의 고체 분산물, 결합제, 활택제, 계면활성제, 윤활제, 붕해제 및 충전제의 혼합물을 제공하는 단계, 및 혼합물을 약 30분 내에 약 50% 이상의 용해를 갖는 정제로 압축하는 단계를 포함하는 제약 조성물의 제조 방법을 제공한다. 한 예에서, 혼합물은 약 5 Kp 이상의 경도로 압축된다.

[0037] 본 발명의 다른 측면은 무정형 화합물 1의 고체 분산물, 결합제, 활택제, 계면활성제, 윤활제, 붕해제 및 충전제의 혼합물을 제공하는 단계, 및 혼합물을 약 30분 내에 약 70% 이상의 용해를 갖는 정제로 압축하는 단계를 포함하는 제약 조성물의 제조 방법을 제공한다.

[0038] 본 발명의 다른 측면은 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물, 충전제, 결합제, 활택제, 붕해제, 계면활성제 및 윤활제를 포함하는 1개 이상의 정제를 1일마다 1회 이상 환자에게 경구로 투여함으로써 제약 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 25 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 1일마다 1회 환자에게 경구로 투여된다. 이 방법에 유용한 다른 정제는 약 50 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 함유하는 고체 분산물을 포함한다. 이 방법에 유용한 일부 정제는 약 75 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 함유하는 고체 분산물을 포함한다. 이 방법에 유용한 다른 정제는 약 100 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 함유하는 고체 분산물을 포함한다. 이 방법에 유용한 또 다른 정제는 약 150 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 함유하는 고체 분산물을 포함한다. 다른 방법에서, 투여는 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물, 충전제, 결합제, 활택제, 붕해제, 계면활성제 및 윤활제를 포함하는 1개 이상의 정제

를 1일마다 1회 이상 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 250 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 함유한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 제약 조성물을 1일마다 1회 이상 경구로 투여하는 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 제약 조성물을 1일마다 1회 경구로 투여하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 제약 조성물을 1일마다 2회 경구로 투여하는 방법을 제공한다.

[0039] 한 측면에서, 본 발명은 또한 환자에게 본원에 정의된 바와 같은 조성물 중 하나를 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 질환을 치료하거나 상기 질환의 중증도를 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 질환은 낭포성 섬유증, 천식, 흡연 유발 COPD, 만성 기관지염, 비부비동염, 변비, 췌장염, 췌장 부전, 선천성 양측정관 결손증(CBAVD)에 의해 유발되는 남성 불임, 경증 폐 질환, 특발성 췌장염, 알레르기성 기관지 폐 아스페르길루스증(ABPA), 간 질환, 유전성 폐기종, 유전성 혈색소증, 응고-섬유소용해 결핍, 예컨대 단백질 C 결핍, 1형 유전성 혈관부종, 지질 프로세싱 결핍, 예컨대 가족성 고콜레스테롤혈증, 1형 킬로미크론혈증, 무베타지질단백혈증, 리소좀 축적병, 예컨대 I-세포병/가성-헐러, 점액다당류증, 샌드호프/테이-색스, 크리글러-나자르 II형, 다발성 내분비병증/고인슐린혈증, 당뇨병, 라론 왜소증, 미엘로퍼옥시다제 결핍, 원발성 부갑상선기능저하증, 흑색종, 글리칸증(glycanosis) CDG 1형, 선천성 갑상선기능항진증, 골형성 부전증, 유전성 저섬유소원혈증, ACT 결핍, 요붕증 (DI), 신경성 DI, 신장성 DI, 샤르코-마리 투스 증후군, 펠리체우스-메르츠바허병, 신경변성 질환, 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 진행성 핵상 마비, 피크병, 여러 폴리글루타민 신경계 장애, 예컨대 헌팅톤병, I형 척수소뇌성 실조증, 척수 및 연수 근위축, 치상핵적핵 담창구시상하부 및 근긴장성 이영양증, 뿐만 아니라 해면상 뇌병증, 예컨대 유전성 크로이츠펠트-야콥병 (프리온 단백질 프로세싱 결함으로 인함), 파브리병, 스트라우슬러-쉥크 증후군, COPD, 건성안 질환, 쇼그렌병, 골다공증, 골감소증, 고램 증후군, 클로라이드 채널병증, 예컨대 선천성 근긴장증 (탐슨 및 베커 형태), III형 바터 증후군, 덴트병, 과도한 놀람, 간질, 과도한 놀람, 리소좀 축적병, 안젤만 증후군, 및 원발성 섬모 운동이상증 (PCD) [내장역위 동반 PCD (또한 카르타게너 증후군이라고 공지됨), 내장역위 비동반 PCD 및 섬모 무형성을 포함하는 섬모의 구조 및/또는 기능의 유전 장애에 대한 용어임]으로부터 선택된다.

도면의 간단한 설명

[0040] 도 1은 본 발명에 따른 예시적인 정제의 용해 프로파일의 그래프 예시를 나타낸다.

이러한 도면은 예시를 위해 제공되고, 제한하려는 것으로 의도되지 않는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

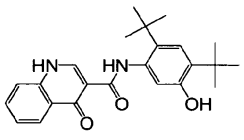
[0041] <상세한 설명>

[0042] 본 발명은 N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물, N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드를 포함하는 제약 조성물의 제조 방법, 및 N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드의 고체 형태를 포함하는 제약 조성물의 투여 방법을 제공한다.

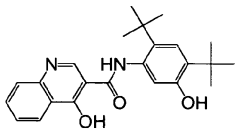
[0043] I. 정의

[0044] 본원에서 사용된 용어 "활성 제약 성분" 또는 "API"는 생물학적으로 활성인 화합물을 지칭한다. 예시적인 API에는 CF 상승작용제 (예를 들어, N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드)가 포함된다.

[0045] 본원에서 사용된 용어 "화합물 1"은 "N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드"와 상호교환가능하게 사용되며, 이는 하기 구조를 갖는다:

[0046] 

[0047] "화합물 1"은 또한 아래와 같은 호변이성질체 형태를 의미한다:

[0048] 

[0049] 본원에서 사용된 용어 "무정형"은 그의 분자의 위치에서 장거리 질서를 갖지 않는 고체 물질을 지칭한다. 무정형 고체는, 분자가 잘-한정된 배열, 예를 들어, 분자 팩킹이 없고 장거리 질서가 없는 무작위 방식으로 배열된, 일반적으로 과냉각된 액체이다. 무정형 고체는 일반적으로 등방성이며, 즉 모든 방향에서 유사한 특성을 나타내고 명확한 융점을 갖지 않는다. 예를 들어, 무정형 물질은 그의 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴에서 첨예한 특징적인 결정질 피크(들)를 갖지 않는 (즉, XRPD에 의해 결정된 바와 같은 결정질이 아닌) 고체 물질이다. 대신에, 1개 또는 여러개의 넓은 피크 (예를 들어, 헤일로(halo))가 그의 XRPD 패턴에서 보인다. 넓은 피크는 무정형 고체의 특징이다. 무정형 물질 및 결정질 물질의 XRPD의 비교에 대해서는 제US 2004/0006237호를 참조한다.

[0050] 본원에서 사용된 용어 "실질적으로 무정형"은 그의 분자의 위치에서 장거리 질서를 거의 또는 전혀 갖지 않는 고체 물질을 지칭한다. 예를 들어, 실질적으로 무정형 물질은 약 15% 미만의 결정도 (예를 들어, 약 10% 미만의 결정도 또는 약 5% 미만의 결정도)를 갖는다. 또한, 용어 "실질적으로 무정형"은 결정도를 갖지 않는 (0% 결정도를 갖는) 물질을 지칭하는 기술어 "무정형"을 포함한다는 것이 주목된다.

[0051] 본원에서 사용된 용어 "분산물"은 하나의 물질 (분산상)이 제2 물질 (연속상 또는 비히클)을 통하여 개별 유닛으로 분포된 분산계를 지칭한다. 분산상의 크기는 상당히 다양할 수 있다 (예를 들어 단일 분자, 나노미터 치수 내지 수 마이크로미터 크기의 콜로이드성 입자). 일반적으로, 분산상은 고체, 액체 또는 기체일 수 있다. 고체 분산물의 경우, 분산상 및 연속상은 둘 모두 고체이다. 제약 적용에서, 고체 분산물은 무정형 중합체 중 무정형 약물; 결정질 중합체 중 무정형 약물; 무정형 중합체 중 결정질 약물; 또는 결정질 중합체 중 결정질 약물을 포함할 수 있다. 본 발명에서, 고체 분산물은 무정형 중합체 중 무정형 약물 또는 결정질 중합체 중 무정형 약물을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 고체 분산물은 분산상을 구성하는 중합체를 포함하고, 약물은 연속상을 구성한다. 또는, 고체 분산물은 분산상을 구성하는 약물을 포함하고, 중합체는 연속상을 구성한다.

[0052] 본원에서 사용된 용어 "고체 분산물"은 일반적으로 2종 이상의 구성성분, 통상적으로 1종의 이상의 약물 (예를 들어, 1종의 약물 (예를 들어, 화합물 1)) 및 중합체의 고체 분산물 (그러나 가능하게는 계면활성제 또는 다른 제약 부형제와 같은 다른 구성성분을 함유함)을 지칭하며, 여기서 약물(들) (예를 들어, 화합물 1)은 결정질 약물 (예를 들어, N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드)의 실질적으로 무정형 (예를 들어, 약 15% 이하 (예를 들어, 약 10% 이하 또는 약 5% 이하)를 갖음) 또는 무정형 (즉, 결정질 약물 비함유)이고, 실질적으로 무정형 또는 무정형 약물의 물리적 안정성 및/또는 용해 및/또는 용해도는 다른 구성성분에 의해 향상된다. 고체 분산물은 전형적으로 적절한 담체 매질, 예컨대 고체 상태 담체에 분산된 화합물을 포함한다. 예를 들어, 담체는 중합체 (예를 들어, 수용성 중합체 또는 부분적으로 수용성인 중합체)를 포함하고, 임의의 부형제, 예컨대 기능성 부형제 (예를 들어, 하나 이상의 계면활성제) 또는 비기능성 부형제 (예를 들어, 하나 이상의 충전제)를 포함할 수 있다. 다른 예시적인 고체 분산물은 하나 이상의 중합체와 N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드의 공침물 또는 공용융물이다.

[0053] "공침물"은 용매 또는 용매 혼합물에 약물 및 중합체를 용해시킨 다음 용매 또는 용매 혼합물을 제거한 후의 생성물이다. 때때로 중합체는 용매 또는 용매 혼합물에 현탁될 수 있다. 용매 또는 용매 혼합물은 유기 용매 및 초임계 유체를 포함한다. "공용융물"은 약물 및 중합체를 용융물로 (임의로 용매 또는 용매 혼합물의 존재하에) 가열한 다음 혼합하고 용매의 적어도 일부를 제거하고 (적용가능하다면) 선택된 속도로 실온으로 냉각한 후의 생성물이다.

[0054] 본원에서 사용된 "결정도"는 고체에서의 구조적 질서의 정도를 지칭한다. 예를 들어, 실질적으로 무정형인 화합물 1은 약 15% 미만의 결정도를 갖거나, 또는 그의 고체 상태 구조는 약 15% 미만의 결정질이다. 다른 예에서, 무정형인 화합물 1은 0 (0%)의 결정도를 갖는다.

[0055] 본원에서 사용된 "CF 상승작용제"는 세포 표면에 대략 야생형 수준으로 존재하는 돌연변이체 CFTR 단백질의 개폐 기능성의 증가를 특징으로 하는 생물학적 활성을 나타내는 화합물을 지칭한다.

[0056] 본원에서 사용된 "부형제"는 제약 조성물 내의 비활성 성분이다. 부형제의 예로는 충전제 또는 희석제, 계면활성제, 결합제, 활택제, 윤활제, 붕해제 등을 들 수 있다.

[0057] 본원에서 사용된 "붕해제"는 제약 조성물을 수화시키고 정제 분산을 보조하는 부형제이다. 붕해제의 예로는 나트륨 크로스카르멜로스 및/또는 나트륨 전분 글리콜레이트를 들 수 있다.

[0058] 본원에서 사용된 "희석제" 또는 "충전제"는 제약 조성물에 벌키성을 부가하는 부형제이다. 충전제의 예로는 락토스, 소르비톨, 셀룰로스, 인산칼슘, 전분, 당 (예를 들어, 만니톨, 수크로스 등) 또는 이들의 임의의 조합을 들 수 있다.

[0059] 본원에서 사용된 "계면활성제"는 제약 조성물에 향상된 용해도 및/또는 습윤성을 부여하는 부형제이다. 계면활성제의 예로는 나트륨 라우릴 술페이트 (SLS), 나트륨 스테아릴 푸마레이트 (SSF), 폴리옥시에틸렌 20 소르비탄 모노-올레에이트 (예를 들어, 트윈(Tween)™) 또는 이들의 임의의 조합을 들 수 있다.

[0060] 본원에서 사용된 "결합제"는 제약 조성물에 향상된 응집력 또는 인장 강도 (예를 들어, 경도)를 부여하는 부형제이다. 결합제의 예로는 이염기성 인산칼슘, 수크로스, 옥수수 (메이즈) 전분, 미세결정질 셀룰로스 및 개질 셀룰로스 (예를 들어, 히드록시메틸 셀룰로스)를 들 수 있다.

[0061] 본원에서 사용된 "활택제"는 제약 조성물에 향상된 유동 특성을 부여하는 부형제이다. 활택제의 예로는 콜로이드성 실리카 및/또는 탈크를 들 수 있다.

[0062] 본원에서 사용된 "착색제"는 제약 조성물에 원하는 색을 부여하는 부형제이다. 착색제의 예로는 시판되는 안료, 예컨대 FD&C 블루(FD&C Blue) #1 알루미늄 레이크, FD&C 블루 #2, 다른 FD&C 블루 색상들, 이산화티타늄, 산화철 및/또는 이들의 조합을 들 수 있다.

[0063] 본원에서 사용된 "윤활제"는 정제로 가압되는 제약 조성물에 첨가되는 부형제이다. 윤활제는 과립의 정제로의 압착 및 다이 프레스로부터의 제약 조성물의 정제의 토출을 돕는다. 윤활제의 예로는 스테아르산마그네슘, 스테아르산 (스테아린), 경화유, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 또는 이들의 임의의 조합을 들 수 있다.

[0064] 본원에서 사용된 "마손도"는 무손상 상태로 유지하고 압력의 외력에도 불구하고 그의 형태를 보류하는 정제의 특성을 지칭한다. 마손도는 하기 수학식 1에 표시된 수리 표식을 이용하여 정량화될 수 있다.

[0065] <수학식 1>

[0066] $$\text{마손도}\% = 100 \times \frac{W_0 - W_f}{W_0}$$

[0067] 여기서, W_0은 정제의 본래 중량이고, W_f는 마손도 시험기를 통해 시험된 후 정제의 최종 중량이다.

[0068] 마손도는 실험 정제를 100회 순환 동안 돌리는 표준 USP 시험 장치를 이용하여 측정된다. 본 발명의 일부 정제는 약 1% 미만 (예를 들어, 약 0.75% 미만, 약 0.50% 미만 또는 약 0.30% 미만)의 마손도를 갖는다.

[0069] 본원에서 사용된 "평균 입자 직경"은 레이저 광 산란, 화상 분석 또는 체 분석과 같은 기술을 이용하여 측정되는 평균 입자 직경이다.

[0070] 본원에서 사용된 "벌크 밀도"는 물질의 입자의 중량을 입자가 차지하는 총 부피로 나눈 것이다. 총 부피는 입자 부피, 입자간 공극 부피 및 내부 구멍 부피를 포함한다. 벌크 밀도는 물질의 고유한 특성이 아니고; 물질이 어떻게 가공되는가에 따라 변할 수 있다.

[0071] II. 제약 조성물

[0072] 한 측면에서, 본 발명은 CF 상승작용제 API (예를 들어, 화합물 1의 고체 분산물)를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0073] 한 실시양태에서, 본 발명은 실질적으로 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 25 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0074] 한 실시양태에서, 본 발명은 실질적으로 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 50 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0075] 한 실시양태에서, 본 발명은 실질적으로 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 75 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0076] 한 실시양태에서, 본 발명은 실질적으로 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 100 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0077] 한 실시양태에서, 본 발명은 실질적으로 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 150 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0078] 한 실시양태에서, 본 발명은 실질적으로 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 250 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0079] 한 실시양태에서, 본 발명은 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 25 mg의 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0080] 한 실시양태에서, 본 발명은 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 50 mg의 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0081] 한 실시양태에서, 본 발명은 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 75 mg의 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0082] 한 실시양태에서, 본 발명은 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 100 mg의 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0083] 한 실시양태에서, 본 발명은 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 150 mg의 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0084] 한 실시양태에서, 본 발명은 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 250 mg의 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0085] 본 발명의 다른 측면은 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 중합체를 포함한다.

[0086] 한 실시양태에서, 본 발명은 실질적으로 무정형 화합물 1 및 HPMCAS의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 25 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0087] 한 실시양태에서, 본 발명은 실질적으로 무정형 화합물 1 및 HPMCAS의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 50 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0088] 한 실시양태에서, 본 발명은 실질적으로 무정형 화합물 1 및 HPMCAS의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 75 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0089] 한 실시양태에서, 본 발명은 실질적으로 무정형 화합물 1 및 HPMCAS의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 100 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0090] 한 실시양태에서, 본 발명은 실질적으로 무정형 화합물 1 및 HPMCAS의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 150 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0091] 한 실시양태에서, 본 발명은 실질적으로 무정형 화합물 1 및 HPMCAS의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 250 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0092] 한 실시양태에서, 본 발명은 무정형 화합물 1 및 HPMCAS의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 25 mg의 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0093] 한 실시양태에서, 본 발명은 무정형 화합물 1 및 HPMCAS의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 50 mg의 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0094] 한 실시양태에서, 본 발명은 무정형 화합물 1 및 HPMCAS의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 75 mg의 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0095] 한 실시양태에서, 본 발명은 무정형 화합물 1 및 HPMCAS의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 100 mg의 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0096] 한 실시양태에서, 본 발명은 무정형 화합물 1 및 HPMCAS의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 150 mg의 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0097] 한 실시양태에서, 본 발명은 무정형 화합물 1 및 HPMCAS의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 250 mg의 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0098] 한 실시양태에서, 본 발명은 실질적으로 무정형 화합물 1 및 PVP/VA의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 25 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0099] 한 실시양태에서, 본 발명은 실질적으로 무정형 화합물 1 및 PVP/VA의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 50 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0100] 한 실시양태에서, 본 발명은 실질적으로 무정형 화합물 1 및 PVP/VA의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 75 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0101] 한 실시양태에서, 본 발명은 실질적으로 무정형 화합물 1 및 PVP/VA의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 100 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0102] 한 실시양태에서, 본 발명은 실질적으로 무정형 화합물 1 및 PVP/VA의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 150 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0103] 한 실시양태에서, 본 발명은 실질적으로 무정형 화합물 1 및 PVP/VA의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 250 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0104] 한 실시양태에서, 본 발명은 무정형 화합물 1 및 PVP/VA의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 25 mg의 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0105] 한 실시양태에서, 본 발명은 무정형 화합물 1 및 PVP/VA의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 50 mg의 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0106] 한 실시양태에서, 본 발명은 무정형 화합물 1 및 PVP/VA의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 75 mg의 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0107] 한 실시양태에서, 본 발명은 무정형 화합물 1 및 PVP/VA의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 100 mg의 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0108] 한 실시양태에서, 본 발명은 무정형 화합물 1 및 PVP/VA의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 150 mg의 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0109] 한 실시양태에서, 본 발명은 무정형 화합물 1 및 PVP/VA의 고체 분산물을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 250 mg의 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0110] 본 발명의 한 측면은 CF 상승작용제 API (예를 들어, 화합물 1의 고체 분산물) 및 다른 부형제 (예를 들어, 충전제, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 활택제, 착색제, 윤활제 또는 이들의 임의의 조합)를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0111] 한 실시양태에서, 본 발명은

[0112] a. 실질적으로 무정형 화합물 1 및 중합체의 고체 분산물;

[0113] b. 충전제;

[0114] c. 붕해제;

[0115] d. 계면활성제;

[0116] e. 결합제;

[0117] f. 활택제; 및

[0118] g. 윤활제

[0119] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 25 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0120] 한 실시양태에서, 본 발명은

[0121] a. 실질적으로 무정형 화합물 1 및 중합체의 고체 분산물;

[0122] b. 충전제;

[0123] c. 붕해제;

[0124] d. 계면활성제;

[0125] e. 결합제;

[0126] f. 활택제; 및

[0127] g. 윤활제

[0128] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 50 ㎎의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0129] 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0130] a. 실질적으로 무정형 화합물 1 및 중합체의 고체 분산물;

[0131] b. 충전제;

[0132] c. 붕해제;

[0133] d. 계면활성제;

[0134] e. 결합제;

[0135] f. 활택제; 및

[0136] g. 윤활제

[0137] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 75 ㎎의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0138] 한 실시양태에서, 본 발명은

[0139] a. 실질적으로 무정형 화합물 1 및 중합체의 고체 분산물;

[0140] b. 충전제;

[0141] c. 붕해제;

[0142] d. 계면활성제;

[0143] e. 결합제;

[0144] f. 활택제; 및

[0145] g. 윤활제

[0146] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 100 ㎎의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0147] 한 실시양태에서, 본 발명은

[0148] a. 실질적으로 무정형 화합물 1 및 중합체의 고체 분산물;

[0149] b. 충전제;

[0150] c. 붕해제;

[0151] d. 계면활성제;

[0152] e. 결합제;

[0153] f. 활택제; 및

[0154] g. 윤활제

[0155] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 150 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0156] 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0157] a. 실질적으로 무정형 화합물 1 및 중합체의 고체 분산물;

[0158] b. 충전제;

[0159] c. 붕해제;

[0160] d. 계면활성제;

[0161] e. 결합제;

[0162] f. 활택제; 및

[0163] g. 윤활제

[0164] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 250 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0165] 한 실시양태에서, 본 발명은

[0166] a. 무정형 화합물 1 및 중합체의 고체 분산물;

[0167] b. 충전제;

[0168] c. 붕해제;

[0169] d. 계면활성제;

[0170] e. 결합제;

[0171] f. 활택제; 및

[0172] g. 윤활제

[0173] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 25 mg의 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0174] 한 실시양태에서, 본 발명은

[0175] a. 무정형 화합물 1 및 중합체의 고체 분산물;

[0176] b. 충전제;

[0177] c. 붕해제;

[0178] d. 계면활성제;

[0179] e. 결합제;

[0180] f. 활택제; 및

[0181] g. 윤활제

[0182] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 50 mg의 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0183] 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0184] a. 무정형 화합물 1 및 중합체의 고체 분산물;

[0185] b. 충전제;

[0186] c. 붕해제;

[0187] d. 계면활성제;

[0188] e. 결합제;

[0189] f. 활택제; 및

[0190] g. 윤활제

[0191] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 75 mg의 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0192] 한 실시양태에서, 본 발명은

[0193] a. 무정형 화합물 1 및 중합체의 고체 분산물;

[0194] b. 충전제;

[0195] c. 붕해제;

[0196] d. 계면활성제;

[0197] e. 결합제;

[0198] f. 활택제; 및

[0199] g. 윤활제

[0200] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 100 mg의 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0201] 한 실시양태에서, 본 발명은

[0202] a. 무정형 화합물 1 및 중합체의 고체 분산물;

[0203] b. 충전제;

[0204] c. 붕해제;

[0205] d. 계면활성제;

[0206] e. 결합제;

[0207] f. 활택제; 및

[0208] g. 윤활제

[0209] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 150 mg의 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0210] 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0211] a. 무정형 화합물 1 및 중합체의 고체 분산물;

[0212] b. 충전제;

[0213] c. 붕해제;

[0214] d. 계면활성제;

[0215] e. 결합제;

[0216] f. 활택제; 및

[0217] g. 윤활제

[0218] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 250 mg의 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0219] 한 실시양태에서, 본 발명은

[0220] a. 실질적으로 무정형 화합물 1 및 PVP/VA의 고체 분산물;

[0221] b. 충전제;

[0222] c. 붕해제;

[0223] d. 계면활성제;

[0224] e. 결합제;

[0225] f. 활택제; 및

[0226] g. 윤활제

[0227] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 25 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0228] 한 실시양태에서, 본 발명은

[0229] a. 실질적으로 무정형 화합물 1 및 PVP/VA의 고체 분산물;

[0230] b. 충전제;

[0231] c. 붕해제;

[0232] d. 계면활성제;

[0233] e. 결합제;

[0234] f. 활택제; 및

[0235] g. 윤활제

[0236] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 50 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0237] 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0238] a. 실질적으로 무정형 화합물 1 및 PVP/VA의 고체 분산물;

[0239] b. 충전제;

[0240] c. 붕해제;

[0241] d. 계면활성제;

[0242] e. 결합제;

[0243] f. 활택제; 및

[0244] g. 윤활제

[0245] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 75 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0246] 한 실시양태에서, 본 발명은

[0247] a. 실질적으로 무정형 화합물 1 및 PVP/VA의 고체 분산물;

[0248] b. 충전제;

[0249] c. 붕해제;

[0250] d. 계면활성제;

[0251] e. 결합제;

[0252] f. 활택제; 및

[0253] g. 윤활제

[0254] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 100 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0255] 한 실시양태에서, 본 발명은

[0256] a. 실질적으로 무정형 화합물 1 및 PVP/VA의 고체 분산물;

[0257] b. 충전제;

[0258] c. 붕해제;

[0259] d. 계면활성제;

[0260] e. 결합제;

[0261] f. 활택제; 및

[0262] g. 윤활제

[0263] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 150 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0264] 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0265] a. 실질적으로 무정형 화합물 1 및 PVP/VA의 고체 분산물;

[0266] b. 충전제;

[0267] c. 붕해제;

[0268] d. 계면활성제;

[0269] e. 결합제;

[0270] f. 활택제; 및

[0271] g. 윤활제

[0272] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 250 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0273] 한 실시양태에서, 본 발명은

[0274] a. 무정형 화합물 1 및 PVP/VA의 고체 분산물;

[0275] b. 충전제;

[0276] c. 붕해제;

[0277] d. 계면활성제;

[0278] e. 결합제;

[0279] f. 활택제; 및

[0280] g. 윤활제

[0281] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 25 mg의 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0282] 한 실시양태에서, 본 발명은

[0283] a. 무정형 화합물 1 및 PVP/VA의 고체 분산물;

[0284] b. 충전제;

[0285] c. 붕해제;

[0286] d. 계면활성제;

[0287] e. 결합제;

[0288] f. 활택제; 및

[0289] g. 윤활제

[0290] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 50 mg의 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0291] 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0292] a. 무정형 화합물 1 및 PVP/VA의 고체 분산물;

[0293] b. 충전제;

[0294] c. 붕해제;

[0295] d. 계면활성제;

[0296] e. 결합제;

[0297] f. 활택제; 및

[0298] g. 윤활제

[0299] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 75 mg의 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0300] 한 실시양태에서, 본 발명은

[0301] a. 무정형 화합물 1 및 PVP/VA의 고체 분산물;

[0302] b. 충전제;

[0303] c. 붕해제;

[0304] d. 계면활성제;

[0305] e. 결합제;

[0306] f. 활택제; 및

[0307] g. 윤활제

[0308] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 100 mg의 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0309] 한 실시양태에서, 본 발명은

[0310] a. 무정형 화합물 1 및 PVP/VA의 고체 분산물;

[0311] b. 충전제;

[0312] c. 붕해제;

[0313] d. 계면활성제;

[0314] e. 결합제;

[0315] f. 활택제; 및

[0316] g. 윤활제

[0317] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 150 mg의 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0318] 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0319] a. 무정형 화합물 1 및 PVP/VA의 고체 분산물;

[0320] b. 충전제;

[0321] c. 붕해제;

[0322] d. 계면활성제;

[0323] e. 결합제;

[0324] f. 활택제; 및

[0325] g. 윤활제

[0326] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 250 mg의 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0327] 한 실시양태에서, 본 발명은

[0328] a. 실질적으로 무정형 화합물 1 및 HPMCAS의 고체 분산물;

[0329] b. 충전제;

[0330] c. 붕해제;

[0331] d. 계면활성제;

[0332] e. 결합제;

[0333] f. 활택제; 및

[0334] g. 윤활제

[0335] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 25 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0336] 한 실시양태에서, 본 발명은

[0337] a. 실질적으로 무정형 화합물 1 및 HPMCAS의 고체 분산물;

[0338] b. 충전제;

[0339] c. 붕해제;

[0340] d. 계면활성제;

[0341] e. 결합제;

[0342] f. 활택제; 및

[0343] g. 윤활제

[0344] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 50 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0345] 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0346] a. 실질적으로 무정형 화합물 1 및 HPMCAS의 고체 분산물;

[0347] b. 충전제;

[0348] c. 붕해제;

[0349] d. 계면활성제;

[0350] e. 결합제;

[0351] f. 활택제; 및

[0352] g. 윤활제

[0353] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 75 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0354] 한 실시양태에서, 본 발명은

[0355] a. 실질적으로 무정형 화합물 1 및 HPMCAS의 고체 분산물;

[0356] b. 충전제;

[0357] c. 붕해제;

[0358] d. 계면활성제;

[0359] e. 결합제;

[0360] f. 활택제; 및

[0361] g. 윤활제

[0362] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 100 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0363] 한 실시양태에서, 본 발명은

[0364] a. 실질적으로 무정형 화합물 1 및 HPMCAS의 고체 분산물;

[0365] b. 충전제;

[0366] c. 붕해제;

[0367] d. 계면활성제;

[0368] e. 결합제;

[0369] f. 활택제; 및

[0370] g. 윤활제

[0371] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 150 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0372] 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0373] a. 실질적으로 무정형 화합물 1 및 HPMCAS의 고체 분산물;

[0374] b. 충전제;

[0375] c. 붕해제;

[0376] d. 계면활성제;

[0377] e. 결합제;

[0378] f. 활택제; 및

[0379] g. 윤활제

[0380] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 250 mg의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0381] 한 실시양태에서, 본 발명은

[0382] a. 무정형 화합물 1 및 HPMCAS의 고체 분산물;

[0383] b. 충전제;

[0384] c. 붕해제;

[0385] d. 계면활성제;

[0386] e. 결합제;

[0387] f. 활택제; 및

[0388] g. 윤활제

[0389] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 25 mg의 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0390] 한 실시양태에서, 본 발명은

[0391] a. 무정형 화합물 1 및 HPMCAS의 고체 분산물;

[0392] b. 충전제;

[0393] c. 붕해제;

[0394] d. 계면활성제;

[0395] e. 결합제;

[0396] f. 활택제; 및

[0397] g. 윤활제

[0398] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 50 mg의 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0399] 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0400] a. 무정형 화합물 1 및 HPMCAS의 고체 분산물;

[0401] b. 충전제;

[0402] c. 붕해제;

[0403] d. 계면활성제;

[0404] e. 결합제;

[0405] f. 활택제; 및

[0406] g. 윤활제

[0407] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 75 mg의 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0408] 한 실시양태에서, 본 발명은

[0409] a. 무정형 화합물 1 및 HPMCAS의 고체 분산물;

[0410] b. 충전제;

[0411] c. 붕해제;

[0412] d. 계면활성제;

[0413] e. 결합제;

[0414] f. 활택제; 및

[0415] g. 윤활제

[0416] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 100 mg의 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0417] 한 실시양태에서, 본 발명은

[0418] a. 무정형 화합물 1 및 HPMCAS의 고체 분산물;

[0419] b. 충전제;

[0420] c. 붕해제;

[0421] d. 계면활성제;

[0422] e. 결합제;

[0423] f. 활택제; 및

[0424] g. 윤활제

[0425] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 150 mg의 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0426] 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0427] a. 무정형 화합물 1 및 HPMCAS의 고체 분산물;

[0428] b. 충전제;

[0429] c. 붕해제;

[0430] d. 계면활성제;

[0431] e. 결합제;

[0432] f. 활택제; 및

[0433] g. 윤활제

[0434] 를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 250 mg의 무정형 화합물 1을 포함하는 것인, 제약 조성물을 제공한다.

[0435] 한 실시양태에서, 제약 조성물은 고체 분산물, 충전제, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 활택제 및 윤활제를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 화합물 1 및 중합체를 포함한다.

[0436] 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 고체 분산물, 충전제, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 활택제 및 윤활제를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 분산물의 중량을 기준으로 약 45 wt% 내지 약 65 wt% (예를 들어, 약 50 wt%)의 화합물 1 및 중합체를 포함한다.

[0437] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 고체 분산물, 충전제, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 활택제 및 윤활제를 포함하며, 여기서 고체 분산물은 분산물의 중량을 기준으로 약 75 wt% 내지 약 95 wt% (예를 들어, 약 80 wt%)의 화합물 1 및 중합체를 포함한다.

[0438] 화합물 1, 즉, N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드의 적합한 고체 분산물에는 제한 없이 PCT 공개 제WO 2007/079139호에 기재된 분산물이 포함되며, 상기 공개는 그 전문이 본원에 참고로 도입된다.

[0439] 한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 화합물 1의 고체 분산물을 포함한다. 예를 들어, 고체 분산물은 실질적으로 무정형 화합물 1 (여기서 화합물 1은 약 15% 미만 (예를 들어, 약 10% 미만 또는 약 5% 미만) 결정질임) 및 하나 이상의 중합체를 포함한다. 다른 예에서, 고체 분산물은 무정형 화합물 1 (즉, 화합물 1이 약 0% 결정도를 갖음)을 포함한다. 고체 분산물 내의 화합물 1의 농도는 원하는 양의 화합물 1을 제공하는데 필요한 제약 조성물의 양 및 제약 조성물의 원하는 용해 프로파일과 같은 여러 인자에 의존한다.

[0440] 이들 고체 분산물에 유용한 중합체는 물 또는 생체액에서 적어도 부분적으로 가용성인 불활성의 제약상 허용되는 중합체이다. 중합체로는 단독중합체 (예를 들어, 다당류) 또는 공중합체 (예를 들어, 블록 공중합체)를 들 수 있다. 한 예에서, 고체 분산물은 실질적으로 무정형 또는 무정형 N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드, 및 히드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC), 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체 (PVP/VA), 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 메타크릴산/메타크릴레이트 공중합체, 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC) 또는 이들의 임의의 조합에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 중합체를 포함한다. 다른 예에서, 고체 분산물은 실질적으로 무정형 또는 무정형 N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드 및 HPMCAS 또는 PVP/VA를 포함한다.

[0441] 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 실질적으로 무정형 화합물 1 및 HPMCAS 또는 PVP/VA를 함유하는 고체 분산물을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 5 ㎛ 초과 (예를 들어, 약 6 ㎛ 초과, 약 7 ㎛ 초과, 약 8 ㎛ 초과 또는 약 10 ㎛ 초과)의 평균 입자 직경 (광 산란에 의해 측정됨 (예를 들어, 영국의 맬번 인스트루먼츠(Malvern Instruments)로부터 이용가능한 맬번 매스터사이저(Malvern Mastersizer) 이용))을 갖는다. 예를 들어, 제약 조성물은 무정형 화합물 1 및 HPMCAS 또는 PVP/VA를 함유하는 고체 분산물을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 5 ㎛ 초과 (예를 들어, 약 6 ㎛ 초과, 약 7 ㎛ 초과, 약 8 ㎛ 초과 또는 약 10 ㎛ 초과)의 평균 입자 직경 (광 산란에 의해 측정됨)을 갖는다. 다른 예에서, 제약 조성물은 실질적으로 무정형 화합물 1 및 HPMCAS를 포함하는 고체 분산물을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 7 ㎛ 내지 약 25 ㎛의 평균 입자 직경 (광 산란에 의해 측정됨)을 갖는다. 예를 들어, 제약 조성물은 무정형 화합물 1 및 HPMCAS를 포함하는 고체 분산물을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 7 ㎛ 내지 약 25 ㎛의 평균 입자 직경 (광 산란에 의해 측정됨)을 갖는다. 또 다른 예에서, 제약 조성물은 실질적으로 무정형 화합물 1 및 HPMCAS를 포함하는 고체 분산물을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 10 ㎛ 내지 약 35 ㎛의 평균 입자 직경 (광 산란에 의해 측정됨)을 갖는다. 예를 들어, 제약 조성물은 무정형 화합물 1 및 HPMCAS를 포함하는 고체 분산물을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 10 ㎛ 내지

약 35 ㎛의 평균 입자 직경 (광 산란에 의해 측정됨)을 갖는다. 다른 예에서, 제약 조성물은 실질적으로 무정형 화합물 1 및 HPMCAS 또는 PVP/VA를 포함하는 고체 분산물을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 0.10 g/cc 이상 (예를 들어, 0.15 g/cc 이상, 0.17 g/cc 이상)의 벌크 밀도를 갖는다. 예를 들어, 제약 조성물은 무정형 화합물 1 및 HPMCAS 또는 PVP/VA를 포함하는 고체 분산물을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 0.10 g/cc 이상 (예를 들어, 0.15 g/cc 이상, 0.17 g/cc 이상)의 벌크 밀도를 갖는다. 다른 예에서, 제약 조성물은 실질적으로 무정형 화합물 1 및 HPMCAS 또는 PVP/VA를 포함하는 고체 분산물을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 0.10 g/cc 내지 약 0.45 g/cc (예를 들어, 약 0.15 g/cc 내지 약 0.42 g/cc, 또는 약 0.17 g/cc 내지 약 0.40 g/cc)의 벌크 밀도를 갖는다. 또 다른 예에서, 제약 조성물은 무정형 화합물 1 및 HPMCAS 또는 PVP/VA를 포함하는 고체 분산물을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 0.10 g/cc 내지 약 0.45 g/cc (예를 들어, 약 0.15 g/cc 내지 약 0.42 g/cc, 또는 약 0.17 g/cc 내지 약 0.40 g/cc)의 벌크 밀도를 갖는다. 다른 예에서, 제약 조성물은 실질적으로 무정형 화합물 1 및 HPMCAS를 포함하는 고체 분산물을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 0.10 g/cc 내지 약 0.45 g/cc (예를 들어, 약 0.15 g/cc 내지 약 0.42 g/cc, 또는 약 0.17 g/cc 내지 약 0.40 g/cc)의 벌크 밀도를 갖는다. 예를 들어, 제약 조성물은 무정형 화합물 1 및 HPMCAS를 포함하는 고체 분산물을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 0.10 g/cc 내지 약 0.45 g/cc (예를 들어, 약 0.15 g/cc 내지 약 0.42 g/cc, 또는 약 0.17 g/cc 내지 약 0.40 g/cc)의 벌크 밀도를 갖는다.

[0442] 대안의 고체 분산물은 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1 및 HPMCAS 또는 PVP/VA를 포함하며, 여기서 실질적으로 무정형 화합물 1 또는 무정형 화합물 1은 고체 분산물의 중량을 기준으로 20 wt% 이상 (예를 들어, 40 wt% 이상, 45 wt% 이상, 49 wt% 이상 또는 50 wt% 이상)의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 고체 분산물은 HPMCAS 또는 PVP/VA, 및 고체 분산물의 중량을 기준으로 약 20 wt% 내지 약 99 wt% (예를 들어, 약 40 wt% 내지 약 90 wt%, 약 42 wt% 내지 약 88 wt%, 약 45 wt% 내지 약 85 wt%, 또는 약 50 wt% 내지 약 80 wt%)의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함한다. 예를 들어, 고체 분산물은 HPMCAS 또는 PVP/VA, 및 고체 분산물의 중량을 기준으로 약 40 wt% 내지 약 60 wt% (예를 들어, 약 42 wt% 내지 약 57 wt%, 약 45 wt% 내지 약 55 wt%, 또는 약 47 wt% 내지 약 53 wt%)의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함한다. 다른 예에서, 고체 분산물은 HPMCAS 또는 PVP/VA, 및 고체 분산물의 중량을 기준으로 약 65 wt% 내지 약 95 wt% (예를 들어, 약 67 wt% 내지 약 92 wt%, 약 70 wt% 내지 약 90 wt%, 또는 약 72 wt% 내지 약 88 wt%)의 실질적으로 무정형 화합물 1 또는 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0443] 다른 실시양태에서, 고체 분산물은 고체 분산물의 중량을 기준으로 80 wt% 이하 (예를 들어, 60 wt% 이하, 55 wt% 이하 또는 50 wt% 이하)의 중합체 (예를 들어, HPMCAS, PVP/VA, PVP, 메타크릴산/메타크릴레이트 공중합체, HPC 또는 이들의 임의의 조합)를 포함한다. 일부 예에서, 고체 분산물은 약 1 wt% 내지 약 80 wt% (예를 들어, 약 10 wt% 내지 약 60 wt%)의 중합체 (예를 들어, HPMCAS, PVP/VA, PVP, 메타크릴산/메타크릴레이트 공중합체, HPC 또는 이들의 임의의 조합)를 포함한다.

[0444] 일부 고체 분산물은 고체 분산물의 중량을 기준으로 약 40 wt% 내지 약 60 wt% (예를 들어, 약 42 wt% 내지 약 57 wt%, 약 45 wt% 내지 약 55 wt%, 또는 약 47 wt% 내지 약 53 wt%)의 실질적으로 무정형 화합물 1, 및 약 60 wt% 내지 약 40 wt%의 중합체 (예를 들어, HPMCAS, PVP/VA, PVP, 메타크릴산/메타크릴레이트 공중합체, HPC 또는 이들의 임의의 조합)를 포함한다. 대안의 고체 분산물은 고체 분산물의 중량을 기준으로 약 40 wt% 내지 약 60 wt% (예를 들어, 약 42 wt% 내지 약 57 wt%, 약 45 wt% 내지 약 55 wt%, 또는 약 47 wt% 내지 약 53 wt%)의 무정형 화합물 1, 및 약 60 wt% 내지 약 40 wt%의 중합체 (예를 들어, HPMCAS, PVP/VA, PVP, 메타크릴산/메타크릴레이트 공중합체, HPC 또는 이들의 임의의 조합)를 포함한다.

[0445] 다른 고체 분산물은 고체 분산물의 중량을 기준으로 약 65 wt% 내지 약 95 wt% (예를 들어, 약 67 wt% 내지 약 92 wt%, 약 70 wt% 내지 약 90 wt%, 또는 약 72 wt% 내지 약 88 wt%)의 실질적으로 무정형 화합물 1, 및 약 45 wt% 내지 약 5 wt%의 중합체 (예를 들어, HPMCAS, PVP/VA, PVP, 메타크릴산/메타크릴레이트 공중합체, HPC 또는 이들의 임의의 조합)를 포함한다. 예를 들어, 고체 분산물은 고체 분산물의 중량을 기준으로 약 65 wt% 내지 약 95 wt% (예를 들어, 약 67 wt% 내지 약 92 wt%, 약 70 wt% 내지 약 90 wt%, 또는 약 72 wt% 내지 약 88 wt%)의 무정형 화합물 1, 및 약 45 wt% 내지 약 5 wt%의 중합체 (예를 들어, HPMCAS, PVP/VA, PVP, 메타크릴산/메타크릴레이트 공중합체, HPC 또는 이들의 임의의 조합)를 포함한다.

[0446] 본 발명의 실시양태에 유용한 고체 분산물은 임의로 계면활성제를 포함할 수 있다. 적합한 계면활성제에는 나트륨 라우릴 술페이트 (SLS), 나트륨 스테아릴 푸마레이트 (SSF), 폴리옥시에틸렌 20 소르비탄 모노-올레에이트 (예를 들어, 트윈™), 이들의 임의의 조합 등이 포함된다. 한 예에서, 고체 분산물은 고체 분산물의 중량을 기준으로 5 wt% 미만 (3.0 wt% 미만, 1.5 wt% 미만 또는 1.0 wt% 미만)의 계면활성제를 포함한다. 다른 예에

서, 고체 분산물은 고체 분산물의 중량을 기준으로 약 0.30 wt% 내지 약 0.80 wt% (예를 들어, 약 0.35 wt% 내지 약 0.70 wt%, 약 0.40 wt% 내지 약 0.60 wt%, 또는 약 0.45 wt% 내지 약 0.55 wt%)의 계면활성제를 포함한다.

[0447] 대안의 실시양태에서, 고체 분산물은 고체 분산물의 중량을 기준으로 약 45 wt% 내지 약 85 wt%의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1, 약 0.45 wt% 내지 약 0.55 wt%의 SLS, 및 약 14.45 wt% 내지 약 55.55 wt%의 HPMCAS 또는 PVP/VA를 포함한다. 한 예시적인 고체 분산물은 고체 분산물의 중량을 기준으로 약 50 wt%의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1, 약 49.5 wt%의 HPMCAS 또는 PVP/VA, 및 약 0.5 wt%의 SLS를 함유한다. 다른 예시적인 고체 분산물은 약 80 wt%의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1, 약 19.5 wt%의 HPMCAS 또는 PVP/VA, 및 약 0.5 wt%의 SLS를 함유한다.

[0448] 대안의 실시양태에서, 고체 분산물은 고체 분산물의 중량을 기준으로 약 45 wt% 내지 약 85 wt%의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1, 약 0.45 wt% 내지 약 0.55 wt%의 SLS, 및 약 14.45 wt% 내지 약 55.55 wt%의 HPMCAS를 포함한다. 한 예시적인 고체 분산물은 고체 분산물의 중량을 기준으로 약 50 wt%의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1, 약 49.5 wt%의 HPMCAS, 및 약 0.5 wt%의 SLS를 함유한다. 다른 예시적인 고체 분산물은 약 80 wt%의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1, 약 19.5 wt%의 HPMCAS 또는 PVP/VA, 및 약 0.5 wt%의 SLS를 함유한다.

[0449] 화합물 1의 고체 분산물 이외에, 본 발명의 제약 조성물은 또한 하나 이상의 부형제, 예컨대 충전제, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 활택제, 윤활제, 착색제 또는 향료를 포함한다.

[0450] 본 발명에 적합한 충전제는 제약 조성물의 성분들과 양립가능하다, 즉, 이는 제약 조성물의 용해도, 경도, 화학적 안정성, 물리적 안정성 또는 생물학적 활성을 실질적으로 감소시키지 않는다. 예시적인 충전제에는 락토스, 소르비톨, 셀룰로스, 인산칼슘, 전분, 당 (예를 들어, 만니톨, 수크로스 등) 또는 이들의 임의의 조합이 포함된다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 10 wt% 이상 (예를 들어, 약 20 wt% 이상, 약 25 wt% 이상 또는 약 27 wt% 이상)의 양으로 하나 이상의 충전제를 포함한다. 예를 들어, 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 10 wt% 내지 약 60 wt% (예를 들어, 약 20 wt% 내지 약 55 wt%, 약 25 wt% 내지 약 50 wt%, 또는 약 27 wt% 내지 약 45 wt%)의 충전제를 포함한다. 다른 예에서, 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 20 wt% 이상 (예를 들어, 25 wt% 이상 또는 27 wt% 이상)의 락토스를 포함한다. 또 다른 예에서, 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 20 wt% 내지 약 60 wt% (예를 들어, 약 25 wt% 내지 약 55 wt%, 또는 약 27 wt% 내지 약 45 wt%)의 락토스를 포함한다.

[0451] 본 발명에 적합한 붕해제는 제약 조성물의 분산을 향상시키고, 제약 조성물의 성분들과 양립가능하다, 즉, 이는 제약 조성물의 화학적 안정성, 물리적 안정성, 경도 또는 생물학적 활성을 실질적으로 감소시키지 않는다. 예시적인 붕해제에는 나트륨 크로스카르멜로스, 나트륨 전분 글리콜레이트 또는 이들의 조합이 포함된다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 10 wt% 이하 (예를 들어, 약 7 wt% 이하, 약 6 wt% 이하 또는 약 5 wt% 이하)의 양으로 붕해제를 포함한다. 예를 들어, 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt% 내지 약 10 wt% (예를 들어, 약 1.5 wt% 내지 약 7.5 wt%, 또는 약 2.5 wt% 내지 약 6 wt%)의 붕해제를 포함한다. 다른 예에서, 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 10 wt% 이하 (예를 들어, 7 wt% 이하, 6 wt% 이하 또는 5 wt% 이하)의 나트륨 크로스카르멜로스를 포함한다. 또 다른 예에서, 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt% 내지 약 10 wt% (예를 들어, 약 1.5 wt% 내지 약 7.5 wt%, 또는 약 2.5 wt% 내지 약 6 wt%)의 나트륨 크로스카르멜로스를 포함한다. 일부 예에서, 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 0.1 wt% 내지 약 10 wt% (예를 들어, 약 0.5 wt% 내지 약 7.5 wt%, 또는 약 1.5 wt% 내지 약 6 wt%)의 붕해제를 포함한다. 또 다른 예에서, 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt% 내지 약 10 wt% (예를 들어, 약 1.5 wt% 내지 약 7.5 wt%, 또는 약 2.5 wt% 내지 약 6 wt%)의 붕해제를 포함한다.

[0452] 본 발명에 적합한 계면활성제는 제약 조성물의 용해도를 향상시키고, 제약 조성물의 성분들과 양립가능하다, 즉, 이는 제약 조성물의 화학적 안정성, 물리적 안정성, 경도 또는 생물학적 활성을 실질적으로 감소시키지 않는다. 예시적인 계면활성제에는 나트륨 라우릴 술페이트 (SLS), 나트륨 스테아릴 푸마레이트 (SSF), 폴리옥시에틸렌 20 소르비탄 모노-올레에이트 (예를 들어, 트윈™), 이들의 임의의 조합 등이 포함된다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 10 wt% 이하 (예를 들어, 약 5 wt% 이하, 약 2 wt% 이하, 약 1 wt% 이하, 약 0.8 wt% 이하 또는 약 0.6 wt% 이하)의 양으로 계면활성제를 포함한다. 예를 들어, 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 10 wt% 내지 약 0.1 wt% (예를 들어, 약 5 wt% 내지 약 0.2 wt%, 또

는 약 2 wt% 내지 약 0.3 wt%)의 계면활성제를 포함한다. 다른 예에서, 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 10 wt% 이하 (예를 들어, 약 5 wt% 이하, 약 2 wt% 이하, 약 1 wt% 이하, 약 0.8 wt% 이하 또는 약 0.6 wt% 이하)의 양으로 나트륨 라우릴 술페이트를 포함한다. 또 다른 예에서, 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 10 wt% 내지 약 0.1 wt% (예를 들어, 약 5 wt% 내지 약 0.2 wt%, 또는 약 2 wt% 내지 약 0.3 wt%)의 나트륨 라우릴 술페이트를 포함한다.

[0453] 본 발명에 적합한 결합제는 제약 조성물의 정제 강도를 향상시키고, 제약 조성물의 성분들과 양립가능하다, 즉, 이는 제약 조성물의 화학적 안정성, 물리적 안정성 또는 생물학적 활성을 실질적으로 감소시키지 않는다. 예시적인 결합제에는 미세결정질 셀룰로스, 이염기성 인산칼슘, 수크로스, 옥수수 (메이즈) 전분, 개질 셀룰로스 (예를 들어, 히드록시메틸 셀룰로스) 또는 이들의 임의의 조합이 포함된다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt% 이상 (예를 들어, 약 10 wt% 이상, 약 15 wt% 이상, 약 20 wt% 이상 또는 약 22 wt% 이상)의 양으로 결합제를 포함한다. 예를 들어, 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 5 wt% 내지 약 50 wt% (예를 들어, 약 10 wt% 내지 약 45 wt%, 또는 약 20 wt% 내지 약 45 wt%)의 결합제를 포함한다. 다른 예에서, 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt% 이상 (예를 들어, 약 10 wt% 이상, 약 15 wt% 이상, 약 20 wt% 이상 또는 약 22 wt% 이상)의 미세결정질 셀룰로스를 포함한다. 또 다른 예에서, 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 5 wt% 내지 약 50 wt% (예를 들어, 약 10 wt% 내지 약 45 wt%, 또는 약 20 wt% 내지 약 45 wt%)의 미세결정질 셀룰로스를 포함한다.

[0454] 본 발명에 적합한 활택제는 제약 조성물의 유동 특성을 향상시키고, 제약 조성물의 성분들과 양립가능하다, 즉, 이는 제약 조성물의 용해도, 경도, 화학적 안정성, 물리적 안정성 또는 생물학적 활성을 실질적으로 감소시키지 않는다. 예시적인 활택제에는 콜로이드성 이산화규소, 탈크 또는 이들의 조합이 포함된다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 2 wt% 이하 (예를 들어, 1.75 wt%, 1.25 wt% 이하 또는 1.00 wt% 이하)의 양으로 활택제를 포함한다. 예를 들어, 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 2 wt% 내지 약 0.05 wt% (예를 들어, 약 1.5 wt% 내지 약 0.07 wt%, 또는 약 1.0 wt% 내지 약 0.09 wt%)의 활택제를 포함한다. 다른 예에서, 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 2 wt% 이하 (예를 들어, 1.75 wt%, 1.25 wt% 이하 또는 1.00 wt% 이하)의 콜로이드성 이산화규소를 포함한다. 또 다른 예에서, 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 2 wt% 내지 약 0.05 wt% (예를 들어, 약 1.5 wt% 내지 약 0.07 wt%, 또는 약 1.0 wt% 내지 약 0.09 wt%)의 콜로이드성 이산화규소를 포함한다.

[0455] 본 발명에 적합한 윤활제는 압축 및 다이 프레스로부터의 압축된 제약 조성물의 토출을 개선시키고, 제약 조성물의 성분들과 양립가능하다, 즉, 이는 제약 조성물의 용해도, 경도 또는 생물학적 활성을 실질적으로 감소시키지 않는다. 예시적인 윤활제에는 스테아르산마그네슘, 스테아르산 (스테아린), 경화유, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 또는 이들의 임의의 조합이 포함된다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 2 wt% 이하 (예를 들어, 1.75 wt%, 1.25 wt% 이하 또는 1.00 wt% 이하)의 양으로 윤활제를 포함한다. 예를 들어, 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 2 wt% 내지 약 0.10 wt% (예를 들어, 약 1.5 wt% 내지 약 0.15 wt%, 또는 약 1.3 wt% 내지 약 0.30 wt%)의 윤활제를 포함한다. 다른 예에서, 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 2 wt% 이하 (예를 들어, 1.75 wt%, 1.25 wt% 이하 또는 1.00 wt% 이하)의 스테아르산마그네슘을 포함한다. 또 다른 예에서, 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 2 wt% 내지 약 0.10 wt% (예를 들어, 약 1.5 wt% 내지 약 0.15 wt%, 또는 약 1.3 wt% 내지 약 0.30 wt%)의 스테아르산마그네슘을 포함한다.

[0456] 본 발명의 제약 조성물은 임의로 조성물의 시각 소구, 맛 및/또는 냄새를 향상시키기 위해 하나 이상의 착색제, 향미료 및/또는 향료를 포함할 수 있다. 적합한 착색제, 향미료 또는 향료는 제약 조성물의 성분들과 양립가능하다, 즉, 이들은 제약 조성물의 용해도, 화학적 안정성, 물리적 안정성, 경도 또는 생물학적 활성을 실질적으로 감소시키지 않는다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 착색제, 향미료 및/또는 향료를 포함한다. 예를 들어, 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt% 미만 (예를 들어, 약 0.75 wt% 미만 또는 약 0.5 wt% 미만)의 각각의 임의의 성분, 즉, 착색제, 향미료 및/또는 향료를 포함한다. 다른 예에서, 제약 조성물은 약 1 wt% 미만 (예를 들어, 약 0.75 wt% 미만 또는 약 0.5 wt% 미만)의 착색제를 포함한다. 또 다른 예에서, 제약 조성물은 약 1 wt% 미만 (예를 들어, 약 0.75 wt% 미만 또는 약 0.5 wt% 미만)의 청색 착색제 (예를 들어, 미국 펜실베니아주 웨스트 포인트의 컬러콘, 인크.(Colorcon, Inc.)로부터 시판되는 FD&C 블루 #1 및/또는 FD&C 블루 #2 알루미늄 레이크)를 포함한다.

[0457] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 정제로 제조될 수 있고, 정제는 착색제로 코팅되고, 임의로 적합한 잉크를 사용하여 로고, 다른 이미지 및/또는 텍스트로 표지될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 정제로

제조될 수 있고, 정제는 착색제로 코팅되고, 왁스처리되고, 임의로 적합한 잉크를 사용하여 로고, 다른 이미지 및/또는 텍스트로 표지될 수 있다. 적합한 착색제 및 잉크는 제약 조성물의 성분들과 양립가능하다, 즉, 이들은 제약 조성물의 용해도, 화학적 안정성, 물리적 안정성, 경도 또는 생물학적 활성을 실질적으로 감소시키지 않는다. 적합한 착색제 및 잉크는 임의의 색일 수 있고, 물 기재 또는 용매 기재이다. 한 실시양태에서, 제약 조성물로부터 제조된 정제는 착색제로 코팅된 후, 적합한 잉크를 사용하여 로고, 다른 이미지 및/또는 텍스트로 표지된다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물을 포함하는 정제는 약 3 wt% (예를 들어, 약 6 wt% 미만 또는 약 4 wt% 미만)의 착색제를 포함하는 필름 코팅으로 코팅될 수 있다. 착색된 정제는 적합한 잉크를 사용하여 정제 내의 활성 성분의 강도를 나타내는 로고 및 텍스트로 표지될 수 있다. 다른 예에서, 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물을 포함하는 정제는 약 3 wt% (예를 들어, 약 6 wt% 미만 또는 약 4 wt% 미만)의 청색 착색제 (예를 들어, 미국 펜실베니아주 웨스트 포인트의 컬러콘, 인크.로부터 시판되는 오파드리® II)를 포함하는 필름 코팅으로 코팅될 수 있다. 착색된 정제는 흑색 잉크 (예를 들어, 미국 펜실베니아주 웨스트 포인트의 컬러콘, 인크.로부터 시판되는 오파코드® WB)를 사용하여 정제 내의 활성 성분의 강도를 나타내는 로고 및 텍스트로 표지될 수 있다. 다른 실시양태에서, 제약 조성물로부터 제조된 정제는 착색제로 코팅되고, 왁스처리된 후, 적합한 잉크를 사용하여 로고, 다른 이미지 및/또는 텍스트로 표지된다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물을 포함하는 정제는 약 3 wt% (예를 들어, 약 6 wt% 미만 또는 약 4 wt% 미만)의 착색제를 포함하는 필름 코팅으로 코팅될 수 있다. 착색된 정제는 출발 정제 코어 중량의 약 0.01 % w/w의 양으로 저울로 배분된 카르나우바 왁스 분말로 왁스처리될 수 있다. 왁스처리된 정제는 적합한 잉크를 사용하여 정제 내의 활성 성분의 강도를 나타내는 로고 및 텍스트로 표지될 수 있다. 다른 예에서, 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물을 포함하는 정제는 약 3 wt% (예를 들어, 약 6 wt% 미만 또는 약 4 wt% 미만)의 청색 착색제 (예를 들어, 미국 펜실베니아주 웨스트 포인트의 컬러콘, 인크.로부터 시판되는 오파드리® II)를 포함하는 필름 코팅으로 코팅될 수 있다. 착색된 정제는 출발 정제 코어 중량의 약 0.01 %w/w의 양으로 저울로 배분된 카르나우바 왁스 분말로 왁스처리될 수 있다. 왁스처리된 정제는 흑색 잉크 (예를 들어, 미국 펜실베니아주 웨스트 포인트의 컬러콘, 인크.로부터 시판되는 오파코드® S-1-17823 - 용매 기재 잉크)를 사용하여 정제 내의 활성 성분의 강도를 나타내는 로고 및 텍스트로 표지될 수 있다.

[0458] 한 예시적인 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 5 wt% 내지 약 50 wt% (예를 들어, 약 5 wt% 내지 약 25 wt%, 약 15 wt% 내지 약 40 wt%, 또는 약 30 wt% 내지 약 50 wt%)의 고체 분산물 (분산물의 중량을 기준으로 약 40 wt% 내지 약 60 wt%의 실질적으로 무정형 화합물 1, 및 분산물의 중량을 기준으로 약 60 wt% 내지 약 40 wt%의 중합체를 포함함); 약 25 wt% 내지 약 50 wt%의 충전제; 약 1 wt% 내지 약 10 wt%의 붕해제; 약 2 wt% 내지 약 0.3 wt%의 계면활성제; 약 5 wt% 내지 약 50 wt%의 결합제; 약 2 wt% 내지 약 0.05 wt%의 활택제; 및 약 2 wt% 내지 약 0.1 wt%의 윤활제를 포함한다. 또는, 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 5 wt% 내지 약 50 wt% (예를 들어, 약 5 wt% 내지 약 25 wt%, 약 15 wt% 내지 약 40 wt%, 또는 약 30 wt% 내지 약 50 wt%)의 고체 분산물 (분산물의 중량을 기준으로 약 40 wt% 내지 약 60 wt%의 무정형 화합물 1, 및 분산물의 중량을 기준으로 약 60 wt% 내지 약 40 wt%의 중합체를 포함함); 약 25 wt% 내지 약 50 wt%의 충전제; 약 1 wt% 내지 약 10 wt%의 붕해제; 약 2 wt% 내지 약 0.3 wt%의 계면활성제; 약 5 wt% 내지 약 50 wt%의 결합제; 약 2 wt% 내지 약 0.05 wt%의 활택제; 및 약 2 wt% 내지 약 0.1 wt%의 윤활제를 포함한다.

[0459] 다른 예시적인 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 5 wt% 내지 약 50 wt% (예를 들어, 약 5 wt% 내지 약 25 wt%, 약 15 wt% 내지 약 40 wt%, 또는 약 30 wt% 내지 약 50 wt%)의 고체 분산물 (분산물의 중량을 기준으로 약 70 wt% 내지 약 90 wt%의 실질적으로 무정형 화합물 1, 및 분산물의 중량을 기준으로 약 30 wt% 내지 약 10 wt%의 중합체를 포함함); 약 25 wt% 내지 약 50 wt%의 충전제; 약 1 wt% 내지 약 10 wt%의 붕해제; 약 2 wt% 내지 약 0.3 wt%의 계면활성제; 약 5 wt% 내지 약 50 wt%의 결합제; 약 2 wt% 내지 약 0.05 wt%의 활택제; 및 약 2 wt% 내지 약 0.1 wt%의 윤활제를 포함한다. 또는, 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 5 wt% 내지 약 50 wt% (예를 들어, 약 5 wt% 내지 약 25 wt%, 약 15 wt% 내지 약 40 wt%, 또는 약 30 wt% 내지 약 50 wt%)의 고체 분산물 (분산물의 중량을 기준으로 약 70 wt% 내지 약 90 wt%의 무정형 화합물 1, 및 분산물의 중량을 기준으로 약 30 wt% 내지 약 10 wt%의 중합체를 포함함); 약 25 wt% 내지 약 50 wt%의 충전제; 약 1 wt% 내지 약 10 wt%의 붕해제; 약 2 wt% 내지 약 0.3 wt%의 계면활성제; 약 5 wt% 내지 약 50 wt%의 결합제; 약 2 wt% 내지 약 0.05 wt%의 활택제; 및 약 2 wt% 내지 약 0.1 wt%의 윤활제를 포함한다.

[0460] 본 발명의 한 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 15 wt%의 고체 분산물 (분산물의 중량을 기준으로 약 50 wt%의 실질적으로 무정형 화합물 1, 분산물의 중량을 기준으로 약 49.5 wt%의 HPMCAS, 및 분산물의 중

량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS를 포함함); 조성물의 중량을 기준으로 약 35 wt%의 미세결정질 셀룰로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 43 wt%의 락토스; 조성물의 중량을 기준으로 약 5 wt%의 나트륨 크로스카르멜로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS; 조성물의 중량을 기준으로 약 0.125 wt%의 콜로이드성 이산화규소; 및 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 스테아르산마그네슘을 포함한다. 또는, 본 발명의 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 15 wt%의 고체 분산물 (분산물의 중량을 기준으로 약 50 wt%의 무정형 화합물 1, 분산물의 중량을 기준으로 약 49.5 wt%의 HPMCAS, 및 분산물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS를 포함함); 조성물의 중량을 기준으로 약 35 wt%의 미세결정질 셀룰로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 43 wt%의 락토스; 조성물의 중량을 기준으로 약 5 wt%의 나트륨 크로스카르멜로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS; 조성물의 중량을 기준으로 약 0.125 wt%의 콜로이드성 이산화규소; 및 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 스테아르산마그네슘을 포함한다.

[0461] 본 발명의 다른 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 31 wt%의 고체 분산물 (분산물의 중량을 기준으로 약 50 wt%의 실질적으로 무정형 화합물 1, 분산물의 중량을 기준으로 약 49.5 wt%의 HPMCAS, 및 분산물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS를 포함함); 조성물의 중량을 기준으로 약 25 wt%의 미세결정질 셀룰로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 38 wt%의 락토스; 조성물의 중량을 기준으로 약 5 wt%의 나트륨 크로스카르멜로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS; 조성물의 중량을 기준으로 약 0.125 wt%의 콜로이드성 이산화규소; 및 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 스테아르산마그네슘을 포함한다. 또는, 본 발명의 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 31 wt%의 고체 분산물 (분산물의 중량을 기준으로 약 50 wt%의 무정형 화합물 1, 분산물의 중량을 기준으로 약 49.5 wt%의 HPMCAS, 및 분산물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS를 포함함); 조성물의 중량을 기준으로 약 25 wt%의 미세결정질 셀룰로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 38 wt%의 락토스; 조성물의 중량을 기준으로 약 5 wt%의 나트륨 크로스카르멜로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS; 조성물의 중량을 기준으로 약 0.125 wt%의 콜로이드성 이산화규소; 및 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 스테아르산마그네슘을 포함한다.

[0462] 본 발명의 다른 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 40 wt%의 고체 분산물 (분산물의 중량을 기준으로 약 80 wt%의 실질적으로 무정형 화합물 1, 분산물의 중량을 기준으로 약 19.5 wt%의 PVP/VA, 및 분산물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS를 포함함); 조성물의 중량을 기준으로 약 27 wt%의 미세결정질 셀룰로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 27 wt%의 락토스; 조성물의 중량을 기준으로 약 3 wt%의 나트륨 크로스카르멜로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS; 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt%의 콜로이드성 이산화규소; 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt%의 스테아르산마그네슘, 및 조성물의 중량을 기준으로 약 0.4 wt%의 착색제를 포함한다. 또는, 본 발명의 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 40 wt%의 고체 분산물 (분산물의 중량을 기준으로 약 80 wt%의 무정형 화합물 1, 분산물의 중량을 기준으로 약 19.5 wt%의 PVP/VA, 및 분산물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS를 포함함); 조성물의 중량을 기준으로 약 27 wt%의 미세결정질 셀룰로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 27 wt%의 락토스; 조성물의 중량을 기준으로 약 3 wt%의 나트륨 크로스카르멜로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS; 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt%의 콜로이드성 이산화규소; 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt%의 스테아르산마그네슘, 및 조성물의 중량을 기준으로 약 0.4 wt%의 착색제를 포함한다.

[0463] 본 발명의 다른 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 40 wt%의 고체 분산물 (분산물의 중량을 기준으로 약 80 wt%의 실질적으로 무정형 화합물 1, 분산물의 중량을 기준으로 약 19.5 wt%의 HPMCAS, 및 분산물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS를 포함함); 조성물의 중량을 기준으로 약 27 wt%의 미세결정질 셀룰로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 27 wt%의 락토스; 조성물의 중량을 기준으로 약 3 wt%의 나트륨 크로스카르멜로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS; 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt%의 콜로이드성 이산화규소; 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt%의 스테아르산마그네슘, 및 조성물의 중량을 기준으로 약 0.4 wt%의 착색제를 포함한다. 또는, 본 발명의 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 40 wt%의 고체 분산물 (분산물의 중량을 기준으로 약 80 wt%의 무정형 화합물 1, 분산물의 중량을 기준으로 약 19.5 wt%의 HPMCAS, 및 분산물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS를 포함함); 조성물의 중량을 기준으로 약 27 wt%의 미세결정질 셀룰로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 27 wt%의 락토스; 조성물의 중량을 기준으로 약 3 wt%의 나트륨 크로스카르멜로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS; 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt%의 콜로이드성 이산화규소; 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt%의 스테아르산마그네슘, 및 조성물의 중량을 기준으로 약 0.4 wt%의 착색제를 포함한다.

[0464] 본 발명의 또 다른 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 34.5 wt%의 고체 분산물 (분산물의 중량을 기

준으로 약 80 wt%의 실질적으로 무정형 화합물 1, 분산물의 중량을 기준으로 약 19.5 wt%의 HPMCAS, 및 분산물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS를 포함함); 조성물의 중량을 기준으로 약 30 wt%의 미세결정질 셀룰로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 30 wt%의 락토스; 조성물의 중량을 기준으로 약 3 wt%의 나트륨 크로스카르멜로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS; 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt%의 콜로이드성 이산화규소; 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt%의 스테아르산마그네슘을 포함한다.

[0465] 본 발명의 또 다른 추가 제약 조성물에서, 9.5 Kp ± 15%의 경도를 갖는 카플렛형 제약 정제 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 34 wt%의 고체 분산물 (분산물의 중량을 기준으로 약 80 wt%의 실질적으로 무정형 화합물 1, 분산물의 중량을 기준으로 약 19.5 wt%의 HPMCAS, 및 분산물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS를 포함함); 조성물의 중량을 기준으로 약 30 wt%의 미세결정질 셀룰로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 30 wt%의 락토스; 조성물의 중량을 기준으로 약 3 wt%의 나트륨 크로스카르멜로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS; 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt%의 콜로이드성 이산화규소; 및 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt%의 스테아르산마그네슘을 포함한다. 특정 실시양태에서, 카플렛형 제약 정제는 150 mg의 화합물 1을 함유한다. 특정 실시양태에서, 카플렛형 제약 정제는 100 mg의 화합물 1을 함유한다.

[0466] 본 발명의 또 다른 제약 조성물에서, 11 Kp ± 20%의 초기 경도를 갖는 카플렛형 제약 정제 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 40 wt%의 고체 분산물 (분산물의 중량을 기준으로 약 80 wt%의 실질적으로 무정형 화합물 1, 분산물의 중량을 기준으로 약 19.5 wt%의 HPMCAS, 및 분산물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS를 포함함); 조성물의 중량을 기준으로 약 30 wt%의 미세결정질 셀룰로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 30 wt%의 락토스; 조성물의 중량을 기준으로 약 3 wt%의 나트륨 크로스카르멜로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS; 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt%의 콜로이드성 이산화규소; 및 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt%의 스테아르산마그네슘을 포함한다. 특정 실시양태에서, 카플렛형 제약 정제는 150 mg의 화합물 1을 함유한다.

[0467] 본 발명의 또 다른 제약 조성물에서, 11 Kp ± 20%의 초기 경도를 갖는 카플렛형 제약 정제 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 34.1 wt%의 고체 분산물 (분산물의 중량을 기준으로 약 80 wt%의 실질적으로 무정형 화합물 1, 분산물의 중량을 기준으로 약 19.5 wt%의 HPMCAS, 및 분산물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS를 포함함); 조성물의 중량을 기준으로 약 30 wt%의 미세결정질 셀룰로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 30.4 wt%의 락토스; 조성물의 중량을 기준으로 약 3 wt%의 나트륨 크로스카르멜로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS; 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt%의 콜로이드성 이산화규소; 및 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt%의 스테아르산마그네슘을 포함한다. 일부 실시양태에서, 카플렛형 제약 정제 조성물은 100 mg의 화합물 1을 함유한다. 다른 측면에서, 카플렛형 제약 정제 조성물은 착색제 코팅 및 인쇄된 로고 또는 텍스트를 포함한다. 이 측면의 일부 실시양태에서, 카플렛형 제약 정제 조성물은 청색 오파드리® II 코팅 및 물 또는 용매 기재 잉크 로고 또는 텍스트를 포함한다. 특정 실시양태에서, 카플렛형 제약 정제는 150 mg의 화합물 1을 함유한다.

[0468] 본 발명의 다른 제약 조성물에서, 약 6 내지 16 Kp의 초기 경도를 갖는 카플렛형 제약 정제 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 34.1 wt%의 고체 분산물 (분산물의 중량을 기준으로 약 80 wt%의 실질적으로 무정형 화합물 1, 분산물의 중량을 기준으로 약 19.5 wt%의 HPMCAS, 및 분산물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS를 포함함); 조성물의 중량을 기준으로 약 30.5 wt%의 미세결정질 셀룰로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 30.4 wt%의 락토스; 조성물의 중량을 기준으로 약 3 wt%의 나트륨 크로스카르멜로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS; 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 콜로이드성 이산화규소; 및 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt%의 스테아르산마그네슘을 포함한다. 일부 실시양태에서, 카플렛형 제약 정제 조성물은 100 mg의 화합물 1을 함유한다. 일부 추가 측면에서, 카플렛형 제약 정제 조성물은 착색제 코팅, 왁스 코팅 및 인쇄된 로고 또는 텍스트를 포함한다. 이 측면의 일부 실시양태에서, 카플렛형 제약 정제는 청색 오파드리® II 코팅 및 물 또는 용매 기재 잉크 로고 또는 텍스트를 포함한다. 일부 예에서, 착색제 코팅은 청색 오파드리® II이다. 일부 예에서, 왁스 코팅은 카르나우바 왁스를 포함한다. 특정 측면에서, 인쇄된 로고 또는 텍스트를 위한 잉크는 용매 기재 잉크이다. 일부 실시양태에서, 카플렛형 제약 정제 조성물은 150 mg의 화합물 1을 함유한다.

[0469] 본 발명의 또 다른 제약 조성물에서, 약 9 내지 21 Kp의 초기 경도를 갖는 제약 정제 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 34.1 wt%의 고체 분산물 (분산물의 중량을 기준으로 약 80 wt%의 실질적으로 무정형 화합물 1, 분산물의 중량을 기준으로 약 19.5 wt%의 HPMCAS, 및 분산물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS를 포함함); 조성물의 중량을 기준으로 약 30.5 wt%의 미세결정질 셀룰로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 30.4 wt%의 락토스; 조성물의 중량을 기준으로 약 3 wt%의 나트륨 크로스카르멜로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%

의 SLS; 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 콜로이드성 이산화규소; 및 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt%의 스테아르산마그네슘을 포함한다. 일부 실시양태에서, 카플렛형 제약 정제 조성물은 150 mg의 화합물 1을 함유한다. 일부 실시양태에서, 카플렛형 제약 정제 조성물은 착색제 코팅, 왁스 코팅 및 인쇄된 로고 또는 텍스트를 추가로 포함한다. 일부 예에서, 정제는 청색 오파드리® II 코팅 및 물 또는 용매 기재 잉크 로고 또는 텍스트를 포함한다. 또 다른 예에서, 왁스 코팅은 카르나우바 왁스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 인쇄된 로고 또는 텍스트를 위한 잉크는 용매 기재 잉크이다. 일부 실시양태에서, 카플렛형 제약 정제 조성물은 100 mg의 화합물 1을 함유한다.

[0470] 본 발명의 또 다른 추가 제약 조성물에서, 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 34 wt%의 고체 분산물 (분산물의 중량을 기준으로 약 80 wt%의 실질적으로 무정형 화합물 1, 분산물의 중량을 기준으로 약 19.5 wt%의 HPMCAS, 및 분산물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS를 포함함); 조성물의 중량을 기준으로 약 30 wt%의 미세결정질 셀룰로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 30 wt%의 락토스; 조성물의 중량을 기준으로 약 3 wt%의 나트륨 크로스카르멜로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS; 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt%의 콜로이드성 이산화규소; 및 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt%의 스테아르산마그네슘을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 150 mg의 화합물 1을 함유한다. 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 100 mg의 화합물 1을 함유한다.

[0471] 본 발명의 또 다른 제약 조성물에서, 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 40 wt%의 고체 분산물 (분산물의 중량을 기준으로 약 80 wt%의 실질적으로 무정형 화합물 1, 분산물의 중량을 기준으로 약 19.5 wt%의 HPMCAS, 및 분산물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS를 포함함); 조성물의 중량을 기준으로 약 30 wt%의 미세결정질 셀룰로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 30 wt%의 락토스; 조성물의 중량을 기준으로 약 3 wt%의 나트륨 크로스카르멜로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS; 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt%의 콜로이드성 이산화규소; 및 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt%의 스테아르산마그네슘을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 150 mg의 화합물 1을 함유한다. 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 100 mg의 화합물 1을 함유한다.

[0472] 본 발명의 또 다른 제약 조성물에서, 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 34.1 wt%의 고체 분산물 (분산물의 중량을 기준으로 약 80 wt%의 실질적으로 무정형 화합물 1, 분산물의 중량을 기준으로 약 19.5 wt%의 HPMCAS, 및 분산물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS를 포함함); 조성물의 중량을 기준으로 약 30 wt%의 미세결정질 셀룰로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 30.4 wt%의 락토스; 조성물의 중량을 기준으로 약 3 wt%의 나트륨 크로스카르멜로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS; 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt%의 콜로이드성 이산화규소; 및 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt%의 스테아르산마그네슘을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 100 mg의 화합물 1을 함유한다. 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 150 mg의 화합물 1을 함유한다. 다른 측면에서, 제약 조성물은 착색제 코팅 및 인쇄된 로고 또는 텍스트를 포함하는 정제 조성물로서 형성된다. 이 측면의 일부 실시양태에서, 제약 정제 조성물은 청색 오파드리® II 코팅 및 물 또는 용매 기재 잉크 로고 또는 텍스트를 포함한다.

[0473] 본 발명의 다른 제약 조성물에서, 제약 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 34.1 wt%의 고체 분산물 (분산물의 중량을 기준으로 약 80 wt%의 실질적으로 무정형 화합물 1, 분산물의 중량을 기준으로 약 19.5 wt%의 HPMCAS, 및 분산물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS를 포함함); 조성물의 중량을 기준으로 약 30.5 wt%의 미세결정질 셀룰로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 30.4 wt%의 락토스; 조성물의 중량을 기준으로 약 3 wt%의 나트륨 크로스카르멜로스; 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 SLS; 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt%의 콜로이드성 이산화규소; 및 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt%의 스테아르산마그네슘을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 정제는 100 mg의 화합물 1을 함유한다. 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 150 mg의 화합물 1을 함유한다. 일부 추가 측면에서, 제약 조성물은 정제로서 형성되고, 착색제 코팅, 왁스 코팅 및 인쇄된 로고 또는 텍스트를 포함한다. 이 측면의 일부 실시양태에서, 제약 정제는 청색 오파드리® II 코팅 및 물 또는 용매 기재 잉크 로고 또는 텍스트를 포함한다. 일부 예에서, 착색제 코팅은 청색 오파드리® II이다. 일부 예에서, 왁스 코팅은 카르나우바 왁스를 포함한다. 특정 측면에서, 인쇄된 로고 또는 텍스트를 위한 잉크는 용매 기재 잉크이다.

[0474] 또한, 본 발명의 제약 조성물이 정제 형태, 캡슐 형태 또는 경구 투여에 적합한 현탁액으로 가공될 수 있거나, 또는 경구, IV 또는 흡입 (예를 들어, 연무기) 투여를 위해 수성 용매 (예를 들어, DI 물 또는 염수) 중에 재구성될 수 있다는 것이 주목된다.

[0475] 본 발명의 다른 측면은 CF 상승작용제 API (예를 들어, N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드의 고체 분산물) 및 다른 부형제 (예를 들어, 충전제, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 활택제, 착색제, 윤활제 또는 이들의 임의의 조합) (이들은 각각 상기 및 하기 실시예에 기재됨)를 포함하는 정제로 구성되며, 여기서 정제는 약 30분 내에 약 50% 이상 (예를 들어, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상 또는 약 99% 이상)의 용해를 갖는 것인 제약 조성물을 제공한다. 한 예에서, 제약 조성물은 CF 상승작용제 API (예를 들어, 화합물 1의 고체 분산물) 및 다른 부형제 (예를 들어, 충전제, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 활택제, 착색제, 윤활제 또는 이들의 임의의 조합) (이들은 각각 상기 및 하기 실시예에 기재됨)를 포함하는 정제로 구성되며, 여기서 정제는 약 30분 내에 약 50% 내지 약 100% (예를 들어, 약 55% 내지 약 95%, 또는 약 60% 내지 약 90%)의 용해를 갖는다. 다른 예에서, 제약 조성물은 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1 및 HPMCAS 또는 PVP/VA를 포함하는 고체 분산물; 및 충전제, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 활택제 및 윤활제를 포함하는 정제로 구성되며, 여기서 정제는 약 30분 내에 약 50% 이상 (예를 들어, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상 또는 약 99% 이상)의 용해를 갖는다. 또 다른 예에서, 제약 조성물은 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1 및 HPMCAS 또는 PVP/VA를 포함하는 고체 분산물; 및 충전제, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 활택제 및 윤활제를 포함하는 정제로 구성되며, 여기서 정제는 약 30분 내에 약 50% 내지 약 100% (예를 들어, 약 55% 내지 약 95%, 또는 약 60% 내지 약 90%)의 용해를 갖는다.

[0476] 한 실시양태에서, 정제는 약 25 mg 이상 (예를 들어, 약 30 mg 이상, 약 40 mg 이상 또는 약 50 mg 이상)의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1; 및 PVP/VA 및 SLS를 포함하는 고체 분산물을 포함한다. 다른 실시양태에서, 정제는 약 25 mg 이상 (예를 들어, 약 30 mg 이상, 약 40 mg 이상, 약 50 mg 이상, 약 100 mg 이상 또는 약 150 mg 이상)의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1; 및 HPMCAS 및 SLS를 포함하는 고체 분산물을 포함한다.

[0477] 용해는 약 37℃의 온도에서 약 50 내지 75 rpm에서 교반되는 DI 물 900 mL에 용해된 0.6% 나트륨 라우릴 술페이트의 용해 매질을 사용하는 표준 USP II형 장치로 측정될 수 있다. 단일 실험 정제가 장치의 각각의 시험 용기에서 시험된다. 용해는 또한 약 37℃의 온도에서 약 65 rpm에서 교반되는 50 mM 인산나트륨 완충액 (pH 6.8) 900 mL에 용해된 0.7% 나트륨 라우릴 술페이트의 용해 매질을 사용하는 표준 USP II형 장치로 측정될 수 있다. 단일 실험 정제가 장치의 각각의 시험 용기에서 시험된다. 용해는 또한 약 37℃의 온도에서 약 65 rpm에서 교반되는 50 mM 인산나트륨 완충액 (pH 6.8) 900 mL에 용해된 0.5% 나트륨 라우릴 술페이트의 용해 매질을 사용하는 표준 USP II형 장치로 측정될 수 있다. 단일 실험 정제가 장치의 각각의 시험 용기에서 시험된다.

[0478] 본 발명의 다른 측면은 CF 상승작용제 API (예를 들어, 화합물 1의 고체 분산물) 및 다른 부형제 (예를 들어, 충전제, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 활택제, 착색제, 윤활제 또는 이들의 임의의 조합) (이들은 각각 상기 및 하기 실시예에 기재됨)를 포함하는 정제로 구성되며, 여기서 정제는 약 5 Kp 이상의 경도를 갖는 것인 제약 조성물을 제공한다. 한 예에서, 제약 조성물은 CF 상승작용제 API (예를 들어, 화합물 1의 고체 분산물) 및 다른 부형제 (예를 들어, 충전제, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 활택제, 착색제, 윤활제 또는 이들의 임의의 조합) (이들은 각각 상기 및 하기 실시예에 기재됨)를 포함하는 정제로 구성되며, 여기서 정제는 약 5 Kp 이상 (예를 들어, 약 5.5 Kp 이상, 약 6 Kp 이상 또는 약 7 Kp 이상)의 경도를 갖는다.

[0479] III. 제약 조성물의 제조 방법

[0480] 본 발명의 다른 측면은 실질적으로 무정형 또는 무정형 N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드의 고체 분산물, 결합제, 활택제, 계면활성제, 윤활제, 붕해제 및 충전제의 혼합물을 제공하는 단계, 및 혼합물을 약 30분 내에 약 50% 이상의 용해를 갖는 정제로 압축하는 단계를 포함하는, 제약 조성물의 제조 방법을 제공한다.

[0481] 이 혼합물의 성분들 각각은 상기 및 하기 실시예에 기재되어 있다. 더욱이, 혼합물은 상기 및 하기 실시예에 기재된 바와 같은 임의의 첨가제, 예컨대 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향미료 및/또는 하나 이상의 향료를 포함할 수 있다. 그리고, 혼합물 내의 이들 성분들 (및 임의의 임의 첨가제) 각각의 상대 농도 (예를 들어, wt%)는 또한 상기 및 하기 실시예에 제공된다. 혼합물을 구성하는 성분들은 순차적으로 또는 임의의 첨가 조합으로 제공될 수 있고; 성분들 또는 성분들의 조합은 임의의 순서로 제공될 수 있다. 한 실시양태에서 윤활제는 혼합물에 첨가되는 마지막 구성성분이다.

[0482] 한 실시양태에서, 혼합물은 실질적으로 무정형 화합물 1의 고체 분산물, 결합제, 활택제, 계면활성제, 윤활제, 붕해제 및 충전제를 포함하며, 여기서 이들 성분들 각각은 분말 형태 (예를 들어, 250 ㎛ 이하 (예를 들어, 150

㎛ 이하, 100 ㎛ 이하, 50 ㎛ 이하, 45 ㎛ 이하, 40 ㎛ 이하 또는 35 ㎛ 이하)의 평균 직경 (광 산란에 의해 측정됨)을 갖는 입자로서 제공됨)로 제공된다. 예를 들어, 혼합물은 무정형 화합물 1의 고체 분산물, 결합제, 활택제, 계면활성제, 윤활제, 붕해제 및 충전제를 포함하며, 여기서 이들 성분들 각각은 분말 형태 (예를 들어, 250 ㎛ 이하 (예를 들어, 150 ㎛ 이하, 100 ㎛ 이하, 50 ㎛ 이하, 45 ㎛ 이하, 40 ㎛ 이하 또는 35 ㎛ 이하)의 평균 직경 (광 산란에 의해 측정됨)을 갖는 입자로서 제공됨)로 제공된다.

[0483] 다른 실시양태에서, 혼합물은 실질적으로 무정형 화합물 1의 고체 분산물, 결합제, 활택제, 계면활성제, 윤활제, 붕해제 및 충전제를 포함하며, 여기서 이들 성분들 각각은 물을 실질적으로 함유하지 않는다. 성분들 각각은 성분의 중량을 기준으로 5 wt% 미만 (예를 들어, 2 wt% 미만, 1 wt% 미만, 0.75 wt% 미만, 0.5 wt% 미만 또는 0.25 wt% 미만)의 물을 포함한다. 예를 들어, 혼합물은 무정형 화합물 1의 고체 분산물, 결합제, 활택제, 계면활성제, 윤활제, 붕해제 및 충전제를 포함하며, 여기서 이들 성분들 각각은 물을 실질적으로 함유하지 않는다. 더 정확히 말해서, 성분들 각각은 성분의 중량을 기준으로 5 wt% 미만 (예를 들어, 2 wt% 미만, 1 wt% 미만, 0.75 wt% 미만, 0.5 wt% 미만 또는 0.25 wt% 미만)의 물을 포함한다.

[0484] 다른 실시양태에서, 혼합물을 정제로 압축하는 것은 형틀 (예를 들어, 주형)을 혼합물로 충전시키고 혼합물에 압력을 가함으로써 달성된다. 이는 다이 프레스 또는 다른 유사한 장치를 이용하여 달성될 수 있다. 또한, 형틀 내의 혼합물에 압력을 가하는 것은 각각의 압축 동안 동일한 압력을 사용하여 또는 압축 동안 상이한 압력을 사용하여 반복될 수 있다는 것이 주목된다. 다른 예에서, 혼합물은 약 30분에 약 50% 이상 (예를 들어, 약 30분에 약 55% 이상 또는 약 30분에 약 60% 이상)의 용해를 갖는 정제를 형성하도록 충분한 압력을 가하는 다이 프레스를 사용하여 압축된다. 예를 들어, 혼합물은 약 5 Kp 이상 (약 5.5 이상 Kp, 약 6 Kp 이상, 약 7 Kp 이상, 약 11 Kp 이상 또는 약 21 Kp 이상)의 정제 경도를 생성하도록 다이 프레스를 사용하여 압축된다. 일부 예에서, 혼합물은 약 6 내지 21 Kp의 정제 경도를 생성하도록 압축된다.

[0485] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물을 포함하는 정제는 정제의 중량을 기준으로 약 3.0 wt%의 착색제를 포함하는 필름 코팅으로 코팅될 수 있다. 특정 예에서, 정제를 코팅하기 위해 사용되는 착색제 현탁액 또는 용액은 착색제 현탁액 또는 용액의 중량을 기준으로 약 20 %w/w의 고체를 포함한다. 또 다른 추가 예에서, 코팅된 정제는 로고, 다른 이미지 또는 텍스트로 표지될 수 있다.

[0486] 다른 실시양태에서, 제약 조성물의 제조 방법은 실질적으로 무정형 화합물 1의 고체 분산물, 결합제, 활택제, 계면활성제, 윤활제, 붕해제 및 충전제의 혼합물을 제공하는 단계; 혼합물이 실질적으로 균질해질 때까지 혼합물을 혼합하는 단계, 및 혼합물을 상기 또는 하기 실시예에 기재된 바와 같은 정제로 압축시키는 단계를 포함한다. 또는, 제약 조성물의 제조 방법은 무정형 화합물 1의 고체 분산물, 결합제, 활택제, 계면활성제, 윤활제, 붕해제 및 충전제의 혼합물을 제공하는 단계; 혼합물이 실질적으로 균질해질 때까지 혼합물을 혼합하는 단계, 및 혼합물을 상기 또는 하기 실시예에 기재된 바와 같은 정제로 압축시키는 단계를 포함한다. 예를 들어, 혼합물은 수동 혼합, 혼합기, 블렌더, 이들의 임의의 조합 등을 이용하여 교반, 블렌딩, 진탕 등에 의해 혼합된다. 성분들 또는 성분들의 조합을 순차적으로 첨가하는 경우, 혼합은 순차적 첨가 사이에, 성분 첨가 전체에 걸쳐 연속적으로, 모든 성분들 또는 성분들의 조합의 첨가 후, 또는 이들의 임의의 조합으로 수행될 수 있다. 혼합물은 실질적으로 균질한 조성물이 될 때까지 혼합된다.

[0487] IV. 제약 제형의 투여

[0488] 다른 측면에서, 본 발명은 또한 환자에게 본원에 정의된 바와 같은 조성물 중 하나를 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 질환을 치료하거나 상기 질환의 중증도를 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 질환은 낭포성 섬유증, 천식, 흡연 유발 COPD, 만성 기관지염, 비부비동염, 변비, 췌장염, 췌장 부전, 선천성 양측정관 결손증(CBAVD)에 의해 유발되는 남성 불임, 경증 폐 질환, 특발성 췌장염, 알레르기성 기관지 폐 아스페르길루스증(ABPA), 간 질환, 유전성 폐기종, 유전성 혈색소증, 응고-섬유소용해 결핍, 예컨대 단백질 C 결핍, 1형 유전성 혈관부종, 지질 프로세싱 결핍, 예컨대 가족성 고콜레스테롤혈증, 1형 킬로미크론혈증, 무베타지질단백혈증, 리소좀 축적병, 예컨대 I-세포병/가성-헐러, 점액다당류증, 샌드호프/테이-색스, 크리글러-나자르 II형, 다발성 내분비병증/고인슐린혈증, 당뇨병, 라론 왜소증, 미엘로퍼옥시다제 결핍, 원발성 부갑상선기능저하증, 흑색종, 글리칸증 CDG 1형, 선천성 갑상선기능항진증, 골형성 부전증, 유전성 저섬유소원혈증, ACT 결핍, 요붕증 (DI), 신경성 DI, 신장성 DI, 샤르코-마리 투스 증후군, 펠리체우스-메르츠바허병, 신경변성 질환, 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 진행성 핵상 마비, 피크병, 여러 폴리글루타민 신경계 장애, 예컨대 헌팅톤병, I형 척수소뇌성 실조증, 척수 및 연수 근위축, 치상핵적핵 담창구시상하부 및 근긴장성 이영양증, 뿐만 아니라 해면상 뇌병증, 예컨대 유전성 크로이츠펠트-야콥병 (프리온 단백질 프로세싱 결함으로 인함),

파브리병, 스트라우슬러-쉥크 증후군, COPD, 건성안 질환, 또는 쇼그렌병, 골다공증, 골감소증, 고램 증후군, 클로라이드 채널병증, 예컨대 선천성 근긴장증 (탐슨 및 베커 형태), III형 바터 증후군, 덴트병, 과도한 놀람, 간질, 과도한 놀람, 리소좀 축적병, 안젤만 증후군, 및 원발성 섬모 운동이상증 (PCD) [내장역위 동반 PCD (또한 카르타게너 증후군이라고 공지됨), 내장역위 비동반 PCD 및 섬모 무형성을 포함하는 섬모의 구조 및/또는 기능의 유전 장애에 대한 용어임]으로부터 선택된다.

[0489] 본 발명의 다른 측면은 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 조성물을 1일마다 1회 이상 환자에게 경구로 투여함으로써 제약 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 25 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0490] 본 발명의 다른 측면은 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 조성물을 1일마다 1회 이상 환자에게 경구로 투여함으로써 제약 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 50 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0491] 본 발명의 다른 측면은 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 조성물을 1일마다 1회 이상 환자에게 경구로 투여함으로써 제약 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 75 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0492] 본 발명의 다른 측면은 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 조성물을 1일마다 1회 이상 환자에게 경구로 투여함으로써 제약 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 100 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0493] 본 발명의 다른 측면은 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 조성물을 1일마다 1회 이상 환자에게 경구로 투여함으로써 제약 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 150 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0494] 본 발명의 다른 측면은 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 조성물을 1일마다 1회 이상 환자에게 경구로 투여함으로써 제약 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 250 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0495] 본 발명의 다른 측면은 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 조성물을 1일마다 2회 환자에게 경구로 투여함으로써 제약 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 25 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0496] 본 발명의 다른 측면은 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 조성물을 1일마다 2회 환자에게 경구로 투여함으로써 제약 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 50 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0497] 본 발명의 다른 측면은 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 조성물을 1일마다 2회 환자에게 경구로 투여함으로써 제약 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 75 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0498] 본 발명의 다른 측면은 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 조성물을 1일마다 2회 환자에게 경구로 투여함으로써 제약 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 100 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0499] 본 발명의 다른 측면은 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 조성물을 1일마다 2회 환자에게 경구로 투여함으로써 제약 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 150 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0500] 본 발명의 다른 측면은 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 조성물을 1일마다 2회 환자에게 경구로 투여함으로써 제약 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 250 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0501] 본 발명의 다른 측면은 12시간마다 1회 환자에게 경구로 투여함으로써 제약 조성물을 투여하는 방법을 제공한다. 조성물은 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 25 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0502] 본 발명의 다른 측면은 12시간마다 1회 환자에게 경구로 투여함으로써 제약 조성물을 투여하는 방법을

제공한다. 조성물은 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 50 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0503] 본 발명의 다른 측면은 12시간마다 1회 환자에게 경구로 투여함으로써 제약 조성물을 투여하는 방법을 제공한다. 조성물은 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 75 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0504] 본 발명의 다른 측면은 12시간마다 1회 환자에게 경구로 투여함으로써 제약 조성물을 투여하는 방법을 제공한다. 조성물은 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 100 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0505] 본 발명의 다른 측면은 12시간마다 1회 환자에게 경구로 투여함으로써 제약 조성물을 투여하는 방법을 제공한다. 조성물은 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 150 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0506] 본 발명의 다른 측면은 12시간마다 1회 환자에게 경구로 투여함으로써 제약 조성물을 투여하는 방법을 제공한다. 조성물은 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 250 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0507] 본 발명의 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물은 24시간마다 1회 환자에게 경구로 투여된다.

[0508] 본 발명의 다른 측면은 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 조성물을 1일마다 1회 환자에게 경구로 투여함으로써 제약 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 25 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0509] 본 발명의 다른 측면은 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 조성물을 1일마다 1회 환자에게 경구로 투여함으로써 제약 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 50 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0510] 본 발명의 다른 측면은 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 조성물을 1일마다 1회 환자에게 경구로 투여함으로써 제약 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 75 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0511] 본 발명의 다른 측면은 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 조성물을 1일마다 1회 환자에게 경구로 투여함으로써 제약 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 100 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0512] 본 발명의 다른 측면은 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 조성물을 1일마다 1회 환자에게 경구로 투여함으로써 제약 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 150 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0513] 본 발명의 다른 측면은 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물을 포함하는 조성물을 1일마다 1회 환자에게 경구로 투여함으로써 제약 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 250 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0514] 본 발명의 다른 측면은 실질적으로 무정형 화합물 1의 고체 분산물, 충전제, 결합제, 활택제, 붕해제, 계면활성제 및 윤활제 (이들은 각각 상기 및 하기 실시예에 기재됨)를 함유하는 제약 조성물을 포함하는 1개 이상의 정제를 1일마다 1회 이상 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 투여 방법을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 25 mg 이상 (예를 들어, 35 mg 이상, 40 mg 이상 또는 45 mg 이상)의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0515] 일부 실시양태에서, 본 발명은

[0516] a. 약 25 mg의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함하는 고체 분산물;

[0517] b. 충전제;

[0518] c. 붕해제;

[0519] d. 계면활성제;

[0520] e. 결합제;

[0521] f. 활택제; 및

[0522] g. 윤활제

[0523] 를 포함하는 1개 이상의 정제를 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 투여 방법을 제공한다.

[0524] 일부 실시양태에서, 본 발명은

[0525] a. 약 50 mg의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함하는 고체 분산물;

[0526] b. 충전제;

[0527] c. 붕해제;

[0528] d. 계면활성제;

[0529] e. 결합제;

[0530] f. 활택제; 및

[0531] g. 윤활제

[0532] 를 포함하는 1개 이상의 정제를 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 투여 방법을 제공한다.

[0533] 일부 실시양태에서, 본 발명은

[0534] a. 약 75 mg의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함하는 고체 분산물;

[0535] b. 충전제;

[0536] c. 붕해제;

[0537] d. 계면활성제;

[0538] e. 결합제;

[0539] f. 활택제; 및

[0540] g. 윤활제

[0541] 를 포함하는 1개 이상의 정제를 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 투여 방법을 제공한다.

[0542] 일부 실시양태에서, 본 발명은

[0543] a. 약 100 mg의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함하는 고체 분산물;

[0544] b. 충전제;

[0545] c. 붕해제;

[0546] d. 계면활성제;

[0547] e. 결합제;

[0548] f. 활택제; 및

[0549] g. 윤활제

[0550] 를 포함하는 1개 이상의 정제를 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 투여 방법을 제공한다.

[0551] 일부 실시양태에서, 본 발명은

[0552] a. 약 150 mg의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함하는 고체 분산물;

[0553] b. 충전제;

[0554] c. 붕해제;

[0555] d. 계면활성제;

[0556] e. 결합제;

[0557] f. 활택제; 및

[0558] g. 윤활제

[0559] 를 포함하는 1개 이상의 정제를 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 투여 방법을 제공한다.

[0560] 일부 실시양태에서, 본 발명은

[0561] a. 약 250 mg의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함하는 고체 분산물;

[0562] b. 충전제;

[0563] c. 붕해제;

[0564] d. 계면활성제;

[0565] e. 결합제;

[0566] f. 활택제; 및

[0567] g. 윤활제

[0568] 를 포함하는 1개 이상의 정제를 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 투여 방법을 제공한다.

[0569] 일부 실시양태에서, 본 발명은

[0570] a. 약 25 mg의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1 및 PVP/VA를 포함하는 고체 분산물;

[0571] b. 충전제;

[0572] c. 붕해제;

[0573] d. 계면활성제;

[0574] e. 결합제;

[0575] f. 활택제; 및

[0576] g. 윤활제

[0577] 를 포함하는 1개 이상의 정제를 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 투여 방법을 제공한다.

[0578] 일부 실시양태에서, 본 발명은

[0579] a. 약 50 mg의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1 및 PVP/VA를 포함하는 고체 분산물;

[0580] b. 충전제;

[0581] c. 붕해제;

[0582] d. 계면활성제;

[0583] e. 결합제;

[0584] f. 활택제; 및

[0585] g. 윤활제

[0586] 를 포함하는 1개 이상의 정제를 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 투여 방법을 제공한다.

[0587] 일부 실시양태에서, 본 발명은

[0588] a. 약 75 mg의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1 및 PVP/VA를 포함하는 고체 분산물;

[0589] b. 충전제;

[0590] c. 붕해제;

[0591] d. 계면활성제;

[0592] e. 결합제;

[0593] f. 활택제; 및

[0594] g. 윤활제

[0595] 를 포함하는 1개 이상의 정제를 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 투여 방법을 제공한다.

[0596] 일부 실시양태에서, 본 발명은

[0597] a. 약 100 mg의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1 및 PVP/VA를 포함하는 고체 분산물;

[0598] b. 충전제;

[0599] c. 붕해제;

[0600] d. 계면활성제;

[0601] e. 결합제;

[0602] f. 활택제; 및

[0603] g. 윤활제

[0604] 를 포함하는 1개 이상의 정제를 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 투여 방법을 제공한다.

[0605] 일부 실시양태에서, 본 발명은

[0606] a. 약 150 mg의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1 및 PVP/VA를 포함하는 고체 분산물;

[0607] b. 충전제;

[0608] c. 붕해제;

[0609] d. 계면활성제;

[0610] e. 결합제;

[0611] f. 활택제; 및

[0612] g. 윤활제

[0613] 를 포함하는 1개 이상의 정제를 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 투여 방법을 제공한다.

[0614] 일부 실시양태에서, 본 발명은

[0615] a. 약 250 mg의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1 및 PVP/VA를 포함하는 고체 분산물;

[0616] b. 충전제;

[0617] c. 붕해제;

[0618] d. 계면활성제;

[0619] e. 결합제;

[0620] f. 활택제; 및

[0621] g. 윤활제

[0622] 를 포함하는 1개 이상의 정제를 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 투여 방법을 제공한다.

[0623] 일부 실시양태에서, 본 발명은

[0624] a. 약 25 mg의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1 및 HPMCAS를 포함하는 고체 분산물;

[0625] b. 충전제;

[0626] c. 붕해제;

[0627] d. 계면활성제;

[0628] e. 결합제;

[0629] f. 활택제; 및

[0630] g. 윤활제

[0631] 를 포함하는 1개 이상의 정제를 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 투여 방법을 제공한다.

[0632] 일부 실시양태에서, 본 발명은

[0633] a. 약 50 mg의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1 및 HPMCAS를 포함하는 고체 분산물;

[0634] b. 충전제;

[0635] c. 붕해제;

[0636] d. 계면활성제;

[0637] e. 결합제;

[0638] f. 활택제; 및

[0639] g. 윤활제

[0640] 를 포함하는 1개 이상의 정제를 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 투여 방법을 제공한다.

[0641] 일부 실시양태에서, 본 발명은

[0642] a. 약 75 mg의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1 및 HPMCAS를 포함하는 고체 분산물;

[0643] b. 충전제;

[0644] c. 붕해제;

[0645] d. 계면활성제;

[0646] e. 결합제;

[0647] f. 활택제; 및

[0648] g. 윤활제

[0649] 를 포함하는 1개 이상의 정제를 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 투여 방법을 제공한다.

[0650] 일부 실시양태에서, 본 발명은

[0651] a. 약 100 mg의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1 및 HPMCAS를 포함하는 고체 분산물;

[0652] b. 충전제;

[0653] c. 붕해제;

[0654] d. 계면활성제;

[0655] e. 결합제;

[0656] f. 활택제; 및

[0657] g. 윤활제

[0658] 를 포함하는 1개 이상의 정제를 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 투여 방법을 제공한다.

[0659] 일부 실시양태에서, 본 발명은

[0660] a. 약 150 mg의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1 및 HPMCAS를 포함하는 고체 분산물;

[0661] b. 충전제;

[0662] c. 붕해제;

[0663] d. 계면활성제;

[0664] e. 결합제;

[0665] f. 활택제; 및

[0666] g. 윤활제

[0667] 를 포함하는 1개 이상의 정제를 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 투여 방법을 제공한다.

[0668] 일부 실시양태에서, 본 발명은

[0669] a. 약 250 mg의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1 및 HPMCAS를 포함하는 고체 분산물;

[0670] b. 충전제;

[0671] c. 붕해제;

[0672] d. 계면활성제;

[0673] e. 결합제;

[0674] f. 활택제; 및

[0675] g. 윤활제

[0676] 를 포함하는 1개 이상의 정제를 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 투여 방법을 제공한다.

[0677] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 제약 조성물을 1일마다 1회 경구로 투여하는 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 제약 조성물을 1일마다 2회 경구로 투여하는 방법을 제공한다.

[0678] 본 발명의 다른 측면은 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물, 충전제, 결합제, 활택제, 붕해제, 계면활성제 및 윤활제를 포함하는 1개 이상의 정제를 1일마다 1회 이상 환자에게 경구로 투여함으로써 제약 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 25 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 1일마다 1회 환자에게 경구로 투여된다. 다른 방법에서, 투여는 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물, 충전제, 결합제, 활택제, 붕해제, 계면활성제 및 윤활제를 포함하는 1개 이상의 정제를 1일마다 2회 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 25 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 함유한다. 이 방법에 유용한 일부 정제는 약 50 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 함유하는 고체 분산물을 포함한다. 다른 방법에서,

투여는 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물, 충전제, 결합제, 활택제, 붕해제, 계면활성제 및 윤활제를 포함하는 1개 이상의 정제를 1일마다 2회 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 50 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 함유한다. 이 방법에 유용한 일부 정제는 약 75 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 함유하는 고체 분산물을 포함한다. 다른 방법에서, 투여는 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물, 충전제, 결합제, 활택제, 붕해제, 계면활성제 및 윤활제를 포함하는 1개 이상의 정제를 1일마다 2회 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 75 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 함유한다. 본 발명의 다른 측면은 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물, 충전제, 결합제, 활택제, 붕해제, 계면활성제 및 윤활제를 포함하는 1개 이상의 정제를 1일마다 1회 이상 환자에게 경구로 투여함으로써 제약 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 고체 분산물은 약 100 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 1일마다 1회 환자에게 경구로 투여된다. 다른 방법에서, 투여는 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물, 충전제, 결합제, 활택제, 붕해제, 계면활성제 및 윤활제를 포함하는 1개 이상의 정제를 1일마다 2회 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 100 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 함유한다. 이 방법에 유용한 다른 정제는 약 150 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 함유하는 고체 분산물을 포함한다. 다른 방법에서, 투여는 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물, 충전제, 결합제, 활택제, 붕해제, 계면활성제 및 윤활제를 포함하는 1개 이상의 정제를 1일마다 2회 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 150 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 함유한다. 다른 방법에서, 투여는 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물, 충전제, 결합제, 활택제, 붕해제, 계면활성제 및 윤활제를 포함하는 1개 이상의 정제를 1일마다 1회 이상 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 250 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 함유한다. 다른 방법에서, 투여는 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물, 충전제, 결합제, 활택제, 붕해제, 계면활성제 및 윤활제를 포함하는 1개 이상의 정제를 1일마다 1회 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 250 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 함유한다. 다른 방법에서, 투여는 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물, 충전제, 결합제, 활택제, 붕해제, 계면활성제 및 윤활제를 포함하는 1개 이상의 정제를 1일마다 2회 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 250 mg 이상의 실질적으로 무정형 또는 무정형 화합물 1을 함유한다.

[0679] 한 실시양태에서, 제약 조성물의 투여 방법은 무정형 화합물 1의 고체 분산물, 충전제, 결합제, 활택제, 붕해제, 계면활성제 및 윤활제 (이들은 각각 상기 및 하기 실시예에 기재됨)를 함유하는 제약 조성물을 포함하는 1개 이상의 정제를 1일마다 1회 이상 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 25 mg 이상 (예를 들어, 35 mg 이상, 40 mg 이상 또는 45 mg 이상)의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0680] 한 실시양태에서, 제약 조성물의 투여 방법은 실질적으로 무정형 화합물 1의 고체 분산물, 충전제, 결합제, 활택제, 붕해제, 계면활성제 및 윤활제를 함유하는 제약 조성물을 포함하는 1개 이상의 정제를 1일마다 1회 이상 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 30 mg 내지 약 300 mg (예를 들어, 약 40 mg 내지 약 280 mg, 또는 약 45 mg 내지 약 260 mg, 또는 약 50 mg 내지 약 200 mg)의 실질적으로 무정형 화합물 1을 포함한다. 또는, 제약 조성물의 투여 방법은 무정형 화합물 1의 고체 분산물, 충전제, 결합제, 활택제, 붕해제, 계면활성제 및 윤활제를 함유하는 제약 조성물을 포함하는 1개 이상의 정제를 1일마다 1회 이상 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 약 30 mg 내지 약 300 mg (예를 들어, 약 40 mg 내지 약 280 mg, 또는 약 45 mg 내지 약 260 mg, 또는 약 50 mg 내지 약 200 mg)의 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0681] 다른 실시양태에서, 제약 조성물의 투여 방법은 화합물 1의 고체 분산물, 충전제, 결합제, 활택제, 붕해제, 계면활성제 및 윤활제 (이들은 각각 상기 및 하기 실시예에 기재됨)를 함유하는 제약 조성물을 포함하는 1개 이상의 정제를 1일마다 1회 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 25 mg 이상 (예를 들어, 35 mg 이상, 40 mg 이상, 45 mg 이상, 75 mg 이상, 약 100 mg 이상, 약 150 mg 이상 또는 250 mg 이상)의 실질적으로 무정형 화합물 1 또는 무정형 화합물 1을 포함한다. 예를 들어, 제약 조성물의 투여 방법은 화합물 1의 고체 분산물, 충전제, 결합제, 활택제, 붕해제, 계면활성제 및 윤활제를 함유하는 제약 조성물을 포함하는 1개의 정제를 1일마다 1회 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 75 mg 이상 (예를 들어, 100 mg 이상, 125 mg 이상, 140 mg 이상, 150 mg 이상 또는 250 mg 이상)의 실질적으로 무정형 화합물 1 또는 무정형 화합물 1을 포함한다. 다른 예에서, 제약 조성물의 투여 방법은 복수개의 정제 (예를 들어, 2개의 정제, 3개의 정제, 4개 또는 5개의 정제)를 1일마다 1회 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 각각의 정제는 실질적으로 무정형 화합물 1 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물, 충전제, 결합제, 활택

제, 붕해제, 계면활성제 및 윤활제를 포함하는 제약 조성물을 포함하며, 고체 분산물은 25 mg 이상 (예를 들어, 35 mg 이상, 40 mg 이상, 45 mg 이상, 75 mg 이상, 약 150 mg 이상 또는 250 mg 이상)의 실질적으로 무정형 화합물 1 또는 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0682] 다른 실시양태에서, 제약 조성물의 투여 방법은 화합물 1의 고체 분산물, 충전제, 결합제, 활택제, 붕해제, 계면활성제 및 윤활제 (이들은 각각 상기 및 하기 실시예에 기재됨)를 함유하는 제약 조성물을 포함하는 1개 이상의 정제를 1일마다 2회 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 25 mg 이상 (예를 들어, 35 mg 이상, 40 mg 이상, 45 mg 이상, 50 mg 이상, 75 mg 이상, 약 150 mg 이상 또는 250 mg 이상)의 실질적으로 무정형 화합물 1 또는 무정형 화합물 1을 포함한다. 예를 들어, 제약 조성물의 투여 방법은 화합물 1의 고체 분산물, 충전제, 결합제, 활택제, 붕해제, 계면활성제 및 윤활제를 함유하는 제약 조성물을 포함하는 1개의 정제를 1일마다 2회 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 고체 분산물은 75 mg 이상 (예를 들어, 100 mg 이상, 125 mg 이상, 140 mg 이상, 150 mg 이상 또는 250 mg 이상)의 실질적으로 무정형 화합물 1 또는 무정형 화합물 1을 포함한다. 다른 예에서, 제약 조성물의 투여 방법은 복수개의 정제 (예를 들어, 2개의 정제, 3개의 정제, 4개 또는 5개의 정제)를 1일마다 2회 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 각각의 정제는 실질적으로 무정형 화합물 1 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물, 충전제, 결합제, 활택제, 붕해제, 계면활성제 및 윤활제를 포함하는 제약 조성물을 포함하며, 고체 분산물은 25 mg 이상 (예를 들어, 35 mg 이상, 40 mg 이상, 45 mg 이상, 50 mg 이상, 75 mg 이상, 약 150 mg 이상 또는 250 mg 이상)의 실질적으로 무정형 화합물 1 또는 무정형 화합물 1을 포함한다.

[0683] 본 발명의 투여 방법이 임의로 음료 (물, 우유 등), 음식, 및/또는 추가 API를 포함하는 추가 제약 조성물을 경구로 투여하는 것을 포함할 수 있다는 것이 주목된다. 투여 방법이 음료 (물, 우유 등), 음식 (표준 고지방 고칼로리 CF 식사 또는 스낵 포함), 및/또는 추가 API를 포함하는 추가 제약 조성물을 경구로 투여하는 것을 포함하는 경우, 음료, 음식 및/또는 추가 API의 경구 투여는 정제의 경구 투여와 동시에, 정제의 경구 투여 전에 및/또는 정제의 투여 후에 수행될 수 있다. 예를 들어, 한 예에서, 제약 조성물의 투여 방법은 실질적으로 무정형 화합물 1 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물, 충전제, 결합제, 활택제, 붕해제, 계면활성제, 윤활제 및 제2 API를 함유하는 제약 조성물을 포함하는 1개 이상의 정제를 1일마다 1회 이상 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함한다. 다른 예에서, 제약 조성물의 투여 방법은 실질적으로 무정형 화합물 1 또는 무정형 화합물 1의 고체 분산물, 충전제, 결합제, 활택제, 붕해제, 계면활성제 및 윤활제를 포함하는 제약 조성물을 포함하는 1개 이상의 정제를 1일마다 1회 이상 환자에게 경구로 투여하고 (여기서 고체 분산물은 25 mg 이상 (예를 들어, 35 mg 이상, 45 mg 이상 또는 50 mg 이상)의 실질적으로 무정형 화합물 1 또는 무정형 화합물 1을 포함함), 제2 API를 포함하는 제2 제약 조성물을 1일마다 1회 이상 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 예에서, 제약 조성물의 투여 방법은 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물을 포함하는 1개 이상의 정제를 12시간마다 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 정제는 고지방 고칼로리 CF 식사 또는 스낵을 먹은 후 약 30분에 투여된다.

[0684] 또한, 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 조성물이 조합 치료요법에서 사용될 수 있다, 즉 화합물 및 제약상 허용되는 조성물이 하나 이상의 다른 원하는 치료법 또는 의료 처치와 동시에, 전에 또는 후에 투여될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 조합 처방계획에서 사용되는 치료요법 (치료법 또는 처치)의 특정 조합은 원하는 치료법 및/또는 처치의 양립가능성 및 달성되는 원하는 치료 효과를 고려할 것이다. 또한, 사용되는 치료요법이 동일한 장애에 대한 원하는 효과를 달성할 수 있거나 (예를 들어, 본 발명의 화합물이 동일한 장애의 치료에 사용되는 다른 작용제와 동시에 투여될 수 있음), 또는 상이한 효과 (예를 들어, 임의의 부작용의 제어)를 달성할 수 있다는 것이 이해될 것이다. 본원에서 사용된 바와 같이, 특정 질환 또는 상태의 치료 또는 예방을 위해 통상적으로 투여되는 추가 치료제는 "치료될 질환 또는 상태에 적절하다"고 공지되어 있다.

[0685] 한 실시양태에서, 추가 작용제는 점액용해제, 기관지확장제, 항생제, 항감염제, 항염증제, 본 발명의 화합물 1 이외의 CFTR 조정인자 또는 영양제로부터 선택된다.

[0686] 한 실시양태에서, 추가 작용제는 항생제이다. 본원에 유용한 예시적인 항생제에는 토브라마이신 (토브라마이신 흡입형 분말 (TIP) 포함), 아지트로마이신, 아즈트레오남 (아즈트레오남의 에어로졸화 형태 포함), 아미카신 (그의 리포솜 제형 포함), 시프로플록사신 (흡입에 의한 투여에 적합한 그의 제형 포함), 레보플록사신 (그의 에어로졸화 제형 포함), 및 2종의 항생제의 조합 (예를 들어, 포스포마이신 및 토브라마이신)이 포함된다.

[0687] 다른 실시양태에서, 추가 작용제는 점액용해제이다. 본원에 유용한 예시적인 점액용해제에는 풀모자임 (Pulmozyme)®이 포함된다.

[0688] 다른 실시양태에서, 추가 작용제는 기관지확장제이다. 예시적인 기관지확장제에는 알부테롤, 메타프로테네롤 술페이트, 피르부테롤 아세테이트, 살메테롤 또는 테트라불린 술페이트가 포함된다.

[0689] 다른 실시양태에서, 추가 작용제는 폐 기도 표면 액체의 복구에 효과적이다. 이러한 작용제는 세포내 및 세포외에서의 염의 이동을 개선시켜, 폐 기도 내의 점막을 더 축축하게 하여, 그러므로, 보다 용이하게 세정되게 한다. 예시적인 이러한 작용제에는 고장성 염수, 데누포솔 사나트륨 ([[(3S,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1-일)-3-히드록시옥솔란-2-일]메톡시-히드록시포스포릴][[[(2R,3S,4R,5R)-5-(2,4-디옥소피리미딘-1-일)-3,4-디히드록시옥솔란-2-일]메톡시-히드록시포스포릴]옥시-히드록시포스포릴]인산수소) 또는 브론키톨 (만니톨의 흡입 제형)이 포함된다.

[0690] 다른 실시양태에서, 추가 작용제는 항염증제, 즉, 폐에서 염증을 감소시킬 수 있는 작용제이다. 본원에 유용한 예시적인 이러한 작용제에는 이부프로펜, 도코사헥산산 (DHA), 실데나필, 흡입형 글루타티온, 피오글리타존, 히드록시클로로퀸 또는 심바스타틴이 포함된다.

[0691] 다른 실시양태에서, 추가 작용제는 화합물 1 이외의 CFTR 조정인자, 즉, CFTR 활성을 조정하는 효과를 갖는 작용제이다. 예시적인 이러한 작용제에는 아탈루렌 ("PTC124®"; 3-[5-(2-플루오로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]벤조산), 시나풀티드, 란코부티드, 데퓔레스타트 (인간 재조합 호중구 엘라스타제 억제제), 코비프로스톤 (7-{(2R,4aR,5R,7aR)-2-[(3S)-1,1-디플루오로-3-메틸펜틸]-2-히드록시-6-옥소옥타히드로시클로펜타[b]피란-5-일}헵탄산) 또는 (3-(6-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)시클로프로판카르복스아미도)-3-메틸피리딘-2-일)벤조산이 포함된다. 다른 실시양태에서, 추가 작용제는 (3-(6-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)시클로프로판카르복스아미도)-3-메틸피리딘-2-일)벤조산이다.

[0692] 다른 실시양태에서, 추가 작용제는 영양제이다. 예시적인 이러한 작용제에는 췌장리파아제 (췌장 효소 대체물), 예를 들어 판크레아제(Pancrease)®, 판크레아카르브(Pancreacarb)®, 울트라제(Ultrase)® 또는 크레온(Creon)®, 리프로토마제(Liprotomase)® (이전에 트리지테크(Trizytek)®), 아쿠아덱스(Aquadeks)® 또는 글루타티온 흡입제가 포함된다. 한 실시양태에서, 추가 영양제는 췌장리파아제이다.

[0693] VI. 실시예

[0694] 본원에 기재된 본 발명을 더 충분히 이해할 수 있게 하기 위해, 하기 실시예가 기재되어 있다. 이들 실시예는 오직 예시를 위한 것이고 어떤 방법으로도 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다는 것을 이해해야 한다.

[0695] A. 정제의 제조

[0696] 중간체 A

[0697] 90 wt% MEK/10 wt% DI 물 비율에 따라 제제화된 메틸에틸 케톤 (MEK) 및 DI 물의 용매계를 자성 교반기 및 열회로가 장착된 반응기에 첨가하였다. 이 용매계에, 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 중합체 (HG 등급, 비들 소이여 코포레이션(Biddle Sawyer Corporation) (미국 뉴욕주 뉴욕시 소재) 또는 신에쓰 케미칼 캄파니(Shin-Etsu Chemical Co.) (일본 도쿄 소재)로부터 시판됨), 나트륨 라우릴 술페이트 (SLS) 및 N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드를 49.5 wt% 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트/0.5 wt% 나트륨 라우릴 술페이트 (SLS)/50 wt% N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드 비율에 따라 첨가하였다. 생성된 혼합물은 20 wt% 용해된 고체를 함유하였다. 이 혼합물을 생성하기 위해 사용된 성분의 실제량 및 용매의 양은 하기 표 A1에 언급되어 있다.

[0698] <표 A1>

중간체 A를 위한 고체 분무 분산물 성분

	단위	배치
N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드	Kg	9.00
히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트	Kg	8.91
SLS	Kg	0.09
총 고체	**Kg**	**18.00**
MEK	Kg	64.80
물	Kg	7.20
총 용매	**Kg**	**72.00**
총 분무 용액 중량	**Kg**	**90.00**

[0699]

[0700] 혼합물이 실질적으로 균질해지고 모든 구성성분이 실질적으로 용해될 때까지 혼합물을 실온에서 혼합하였다.

[0701] 분무 건조 용기의 상단으로부터 대략 5 cm에 배치된 1.3 mm 2-유체 미립화기가 설비된 분무 건조기 (연장된 챔버를 갖는 니로 모바일 마이너(Niro Mobile Minor) 분무 건조기)를 표 A2의 분무 건조 파라미터에 따라 사용하였다.

[0702] <표 A2>

중간체 A를 생성하기 위해 사용된 건조 분무 공정 파라미터

파라미터	값
미립화 유동 속도	10.5 kg/hr
공급 유동 속도	7 kg/hr
입구 온도	~105 ℃
출구 온도	40 ℃ ± 5 ℃
진공 건조기 온도	55 ℃
진공 건조 시간	24시간

[0703]

[0704] 관성 사이클론은 공정 기체 및 용매 증기로부터 생성물을 분리하였고, 필터 백은 사이클론에 의해 분리되지 않은 미세 입자를 수집하였다. 생성된 생성물을 건조를 위해 진공 트레이 건조기로 이동시켜, 잔류 용매를 약 5000 ppm 미만의 수준으로 감소시키고 건조 중간체 A를 생성시켰다.

[0705] 중간체 B

[0706] 65 wt% MEK/9 wt% DI 물/26 wt% 아세톤 비율에 따라 제제화된 MEK, DI 물 및 아세톤의 용매계를 자성 교반기 및 열 회로가 장착된 반응기에서 20 내지 30℃의 온도로 가열하였다. 이 용매계에, 비닐피롤리돈 및 비닐아세테이트폴리비닐피롤리돈 (PVP VA-64, 상하이 라이트 케미칼 테크놀로지 캄파니, 리미티드(Shanghai Lite Chemical Technology Co., Ltd.) (중국 상하이 소재)로부터 시판됨), SLS 및 N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드의 공중합체를 19.5 wt% PVPVA-64/0.5 wt% 나트륨 라우릴 술페이트/80 wt% N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드 비율에 따라 첨가하였다. 생성된 혼합물은 11.5 wt% 고체를 함유하였다. 이 혼합물을 생성하기 위해 사용된 성분 및 용매의 실제량은 하기 표 B1에 언급되어 있다.

[0707] <표 B1>

중간체 B를 위한 고체 분무 분산물 성분

	단위	배치 1
N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드	Kg	24.00
PVPVA-64	Kg	5.850
SLS	Kg	0.1500
총 고체	**Kg**	**30.00**
MEK	Kg	150.1
물	Kg	20.78
아세톤	Kg	60.03
총 용매	**Kg**	**230.9**
총 분무 용액 중량	**Kg**	**260.9**

[0708]

[0709] 혼합물을 20 내지 30℃의 온도에서 유지시키고, 실질적으로 균질해지고 모든 구성성분이 실질적으로 용해될 때

까지 혼합하였다.

[0710] 압력 노즐 (오리피스 크기 72를 갖는 스프레이 시스템스 맥시멈 패시지(Spray Systems Maximum Passage) 시리즈 SK-MFP)이 설비된 분무 건조기 (니로 프로덕션 마이너(Niro Production Minor) 분무 건조기)를 통상적인 분무 건조 방식 하에 하기 표 B2에 언급된 건조 분무 공정 파라미터에 따라 사용하였다. 분무 노즐을 분무 건조 용기의 상단으로부터 대략 5 cm에 배치하였다.

[0711] <표 B2>

중간체 B를 생성하기 위해 사용된 건조 분무 공정 파라미터

파라미터	값
공급 압력	30 – 100 bar
공급 유동 속도	15 – 25 Kg/hr
입구 온도	85 – 125 ℃
출구 온도	45 – 75 ℃
진공 건조기 온도	55 ℃ ± 5 ℃
진공 건조 시간	24시간

[0712]

[0713] 고효율 사이클론은 분무 기체 및 용매 증기로부터 습윤 생성물을 분리하였다. 습윤 생성물을 건조를 위해 트레이 진공 건조기로 이동시켜, 잔류 용매를 약 5000 ppm 미만의 수준으로 감소시키고 건조 중간체 B를 생성시켰다.

[0714] 중간체 C:

[0715] 90 wt% MEK/10 wt% DI 물 비율에 따라 제제화된 MEK 및 DI 물의 용매계를 자성 교반기 및 열 회로가 장착된 반응기에서 20 내지 30℃의 온도로 가열하였다. 이 용매계에, 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 중합체 (HPMCAS)(HG 등급), SLS 및 N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드를 19.5 wt% 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트/0.5 wt% SLS/80 wt% N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드 비율에 따라 첨가하였다. 생성된 혼합물은 12.5 wt% 고체를 함유하였다. 이 혼합물을 생성하기 위해 사용된 성분 및 용매의 실제량은 하기 표 C1에 언급되어 있다.

[0716] <표 C1>

중간체 C를 위한 고체 분무 분산물 성분

	단위	배치
N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드	Kg	24.00
HPMCAS	Kg	5.850
SLS	Kg	0.1500
총 고체	**Kg**	**30.00**
MEK	Kg	189.0
물	Kg	21.00
총 용매	**Kg**	**210.0**
총 분무 용액 중량	**Kg**	**260.9**

[0717]

[0718] 혼합물을 20 내지 30℃의 온도에서 유지시키고, 실질적으로 균질해지고 모든 구성성분이 실질적으로 용해될 때까지 혼합하였다.

[0719] 압력 노즐 (오리피스 크기 72를 갖는 스프레이 시스템스 맥시멈 패시지 시리즈 SK-MFP)이 설비된 분무 건조기 (니로 프로덕션 마이너 분무 건조기)를 통상적인 분무 건조 방식 하에 하기 표 C2에 언급된 건조 분무 공정 파라미터에 따라 사용하였다. 분무 노즐을 분무 건조 용기의 상단으로부터 대략 5 cm에 배치하였다.

[0720] <표 C2>

중간체 C를 생성하기 위해 사용된 건조 분무 공정 파라미터

파라미터	표적 값
공급 압력	30 – 100 bar
공급 유동 속도	15 – 25 Kg/hr
입구 온도	85 – 125 ℃
출구 온도	45 – 75 ℃
진공 건조기 온도	55 ℃ (+/-5 ℃)
진공 건조 시간	24 시간

[0721]

[0722] 고효율 사이클론은 분무 기체 및 용매 증기로부터 습윤 생성물을 분리하였다. 습윤 생성물을 건조를 위해 트레이 진공 건조기로 이동시켜, 잔류 용매를 약 5000 ppm 미만의 수준으로 감소시키고 건조 중간체 C를 생성시켰다.

[0723] 중간체 D:

[0724] 90 wt% MEK/10 wt% DI 물 비율에 따라 제제화된 MEK 및 DI 물의 용매계를 자성 교반기 및 열 회로가 장착된 반응기에서 20 내지 30℃의 온도로 가열하였다. 이 용매계에, 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 중합체(HPMCAS)(HG 등급), SLS 및 N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드를 19.5 wt% 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트/0.5 wt% SLS/80 wt% N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드 비율에 따라 첨가하였다. 생성된 혼합물은 12.5 wt% 고체를 함유하였다. 이 혼합물을 생성하기 위해 사용된 성분 및 용매의 실제량은 하기 표 D1에 언급되어 있다.

[0725] <표 D1>

중간체 D를 위한 고체 분무 분산물 성분

	단위	배치
N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드	Kg	1.60
HPMCAS	Kg	0.390
SLS	Kg	0.010
총 고체	Kg	**2.00**
MEK	Kg	12.6
물	Kg	1.40
총 용매	Kg	**14.0**
총 분무 용액 중량	Kg	**16.0**

[0726]

[0727] 혼합물을 20 내지 30℃의 온도에서 유지시키고, 실질적으로 균질해지고 모든 구성성분이 실질적으로 용해될 때까지 혼합하였다.

[0728] 1.0 mm 2 유체 노즐이 설비된 분무 건조기 (니로 모바일 마이너 분무 건조기)를 통상적인 분무 건조 방식 하에 하기 표 D2에 언급된 건조 분무 공정 파라미터에 따라 사용하였다.

[0729] <표 D2>

중간체 D를 생성하기 위해 사용된 건조 분무 공정 파라미터

파라미터	값
미립화 비율	1.5
공급 유동 속도	4.5 – 5.0 Kg/hr
출구 온도	60℃
진공 건조기 온도	55 ℃ (+/-5 ℃)
진공 건조 시간	192 시간

[0730]

[0731] 고효율 사이클론은 분무 기체 및 용매 증기로부터 습윤 생성물을 분리하였다. 습윤 생성물은 6.3% MEK 및 0.7 % 물을 함유하였고, 7 um의 평균 입자 크기 및 0.23 g/cc의 벌크 밀도를 가졌다. 습윤 생성물을 건조를 위해 트레이 진공 건조기로 이동시켜, 잔류 용매를 약 5000 ppm 미만의 수준으로 감소시키고 건조 중간체 D를 생성시켰다. 건조 중간체 D는 <0.5% MEK 및 0.3% 물을 함유하였다.

[0732] 중간체 E:

[0733] 90 wt% MEK/10 wt% DI 물 비율에 따라 제제화된 MEK 및 DI 물의 용매계를 자성 교반기 및 열 회로가 장착된 반응기에서 20 내지 30℃의 온도로 가열하였다. 이 용매계에, 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 중합체(HPMCAS)(HG 등급), SLS 및 N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드를 19.5 wt% 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트/0.5 wt% SLS/80 wt% N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드 비율에 따라 첨가하였다. 생성된 혼합물은 10.5 wt% 고체를 함유하였다. 이 혼합물을 생성하기 위해 사용된 성분 및 용매의 실제량은 하기 표 E1에 언급되어 있다.

[0734] <표 E1>

중간체 E를 위한 고체 분무 분산물 성분

	단위	배치
N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드	Kg	43.93
HPMCAS	Kg	10.72
SLS	Kg	0.2750
총 고체	**Kg**	**54.93**
MEK	Kg	421.8
물	Kg	46.90
총 용매	**Kg**	**468.7**
총 분무 용액 중량	**Kg**	**523.6**

[0735]

[0736] 혼합물 온도를 30 내지 45℃의 범위로 조정하고, 실질적으로 균질해지고 모든 구성성분이 실질적으로 용해될 때까지 혼합하였다.

[0737] 수염현상방지 캡이 장착된, 압력 노즐 (오리피스/코어 크기 54/21, 53/21 또는 52/21을 갖는 스프레이 시스템스 맥시멈 패시지 시리즈 SK-MFP)이 설비된 분무 건조기 (니로(Niro) PSD4 상업용 분무 건조기)를 통상적인 분무 건조 방식 하에 하기 표 E2에 언급된 건조 분무 공정 파라미터에 따라 사용하였다.

[0738] <표 E2>

중간체 E를 생성하기 위해 사용된 건조 분무 공정 파라미터

파라미터	값
공급 압력	20 – 40 bar
공급 유동 속도	90 – 160 Kg/hr
입구 온도	75 – 125 ℃
출구 온도	35 – 55 ℃
진공 건조기 온도	80 ℃ (+/-5 ℃)
진공 건조 시간	156 시간

[0739]

[0740] 고효율 사이클론은 분무 기체 및 용매 증기로부터 습윤 생성물을 분리하였다. 습윤 생성물은 8.8 내지 12.5 % wt. MEK/물을 함유하였고, 16 내지 24 um의 평균 입자 크기 및 0.28 내지 0.36 g/cc의 벌크 밀도를 가졌다. 습윤 생성물을 건조를 위해 350 L 스테인레스 스틸 더블콘 진공 건조기로 이동시켜, 잔류 용매를 약 5000 ppm 미만의 수준으로 감소시키고 건조 중간체 E를 생성시켰다. 건조 중간체 E는 <0.3% MEK 및 0.8% 물을 함유하였다.

[0741] 중간체 F:

[0742] 90 wt% MEK/10 wt% DI 물 비율에 따라 제제화된 MEK 및 DI 물의 용매계를 자성 교반기 및 열 회로가 장착된 반응기에서 20 내지 30℃의 온도로 가열하였다. 이 용매계에, 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 중합체 (HPMCAS)(HG 등급), SLS 및 N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드를 19.5 wt% 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트/0.5 wt% SLS/80 wt% N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드 비율에 따라 첨가하였다. 생성된 혼합물은 10.5 wt% 고체를 함유하였다. 이 혼합물을 생성하기 위해 사용된 성분 및 용매의 실제량은 하기 표 F1에 언급되어 있다.

[0743] <표 F1>

중간체 F를 위한 고체 분무 분산물 성분

	단위	배치
N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드	Kg	70.0
HPMCAS	Kg	17.1
SLS	Kg	0.438
총 고체	**Kg**	**87.5**
MEK	Kg	671
물	Kg	74.6
총 용매	**Kg**	**746**
총 분무 용액 중량	**Kg**	**833**

[0744]

[0745] 혼합물 온도를 20 내지 45℃의 범위로 조정하고, 실질적으로 균질해지고 모든 구성성분이 실질적으로 용해될 때

까지 혼합하였다.

[0746] 수염현상방지 캡이 장착된, 압력 노즐 (오리피스/코어 크기 54/21을 갖는 스프레이 시스템스 맥시멈 패시지 시리즈 SK-MFP)이 설비된 분무 건조기 (니로 PSD4 상업용 분무 건조기)를 통상적인 분무 건조 방식 하에 하기 표 F2에 언급된 건조 분무 공정 파라미터에 따라 사용하였다.

[0747] <표 F2>

중간체 F를 생성하기 위해 사용된 건조 분무 공정 파라미터

파라미터	값
공급 압력	20 bar
공급 유동 속도	92 – 100 Kg/hr
입구 온도	93 – 99 ℃
출구 온도	53 – 57 ℃
진공 건조기 온도	2시간 동안 80℃, 이어서 110 ℃ (+/-5 ℃)
진공 건조 시간	20 내지 24 시간

[0748]

[0749] 고효율 사이클론은 분무 기체 및 용매 증기로부터 습윤 생성물을 분리하였다. 습윤 생성물은 8.5 내지 9.7% MEK 및 0.56 내지 0.83% 물을 함유하였고, 17 내지 19 um의 평균 입자 크기 및 0.27 내지 0.33 g/cc의 벌크 밀도를 가졌다. 습윤 생성물을 건조를 위해 4000 L 스테인레스 스틸 더블콘 진공 건조기로 이동시켜, 잔류 용매를 약 5000 ppm 미만의 수준으로 감소시키고 건조 중간체 F를 생성시켰다. 건조 중간체 F는 <0.03% MEK 및 0.3% 물을 함유하였다.

[0750] 중간체 G:

[0751] 90 wt% MEK/10 wt% DI 물 비율에 따라 제제화된 MEK 및 DI 물의 용매계를 자성 교반기 및 열 회로가 장착된 반응기에서 20 내지 30℃의 온도로 가열하였다. 이 용매계에, 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 중합체 (HPMCAS)(HG 등급), SLS 및 N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드를 19.5 wt% 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트/0.5 wt% SLS/80 wt% N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드 비율에 따라 첨가하였다. 생성된 혼합물은 10.5 wt% 고체를 함유하였다. 이 혼합물을 생성하기 위해 사용된 성분 및 용매의 실제량은 하기 표 G1에 언급되어 있다.

[0752] <표 G1>

중간체 G를 위한 고체 분무 분산물 성분

	단위	배치
N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드	Kg	24.0
HPMCAS	Kg	5.85
SLS	Kg	0.15
총 고체	**Kg**	**30.0**
MEK	Kg	230.1
물	Kg	25.6
총 용매	**Kg**	**255.7**
총 분무 용액 중량	**Kg**	**285.7**

[0753]

[0754] 혼합물 온도를 20 내지 45℃의 범위로 조정하고, 실질적으로 균질해지고 모든 구성성분이 실질적으로 용해될 때까지 혼합하였다.

[0755] 압력 노즐 (오리피스 크기 72를 갖는 스프레이 시스템스 맥시멈 패시지 시리즈 SK-MFP)이 설비된 분무 건조기 (니로 프로덕션 마이너 분무 건조기)를 통상적인 분무 건조 방식 하에 하기 표 G2에 언급된 건조 분무 공정 파라미터에 따라 사용하였다.

[0756] <표 G2>

중간체 G를 생성하기 위해 사용된 건조 분무 공정 파라미터

파라미터	값
공급 압력	33 bar
공급 유동 속도	18 – 24 Kg/hr
입구 온도	82 – 84 °C
출구 온도	44 – 46 °C
진공 건조기 온도	2시간 동안 80℃, 이어서 110 °C (+/-5 °C)
진공 건조 시간	48 시간

[0757]

[0758] 고효율 사이클론은 분무 기체 및 용매 증기로부터 습윤 생성물을 분리하였다. 습윤 생성물은 10.8% MEK 및 0.7% 물을 함유하였고, 19 um의 평균 입자 크기 및 0.32 g/cc의 벌크 밀도를 가졌다. 습윤 생성물을 건조를 위해 4000 L 스테인레스 스틸 더블콘 진공 건조기로 이동시켜, 잔류 용매를 약 5000 ppm 미만의 수준으로 감소시키고 건조 중간체 G를 생성시켰다. 건조 중간체 G는 <0.05% MEK 및 0.7% 물을 함유하였다.

[0759] 실시예 1: 예시적인 정제 1 (25 mg의 화합물 1을 갖도록 제제화됨)

[0760] 하기 표 1에 언급된 성분의 양을 사용하여 정제 당 대략 25 mg의 화합물 1을 갖도록 원형 코어 3/8" 정제의 배치를 제제화하였다.

표 1

예시적인 정제 1을 위한 성분

정제 제형	용량 백분율 %Wt./Wt.	용량 (mg)	배치 (g)
중간체 A	15.29%	51.23	512.5
미세결정질 셀룰로스	35.00%	117.25	1172
락토스	43.85%	146.00	1460
나트륨 크로스카르멜로스	5.000%	16.75	167.5
SLS	0.500%	1.675	16.75
콜로이드성 이산화규소	0.125%	0.4188	4.188
스테아르산마그네슘	0.50%	1.675	16.75
총	**100%**	**335**	**3350**

[0761]

[0762] 중간체 A, 미세결정질 셀룰로스 (FMC MCC 아비셀(Avicel)® PH102, 미국 펜실베니아주 필라델피아의 FMC 바이오폴리머 코포레이션(FMC BioPolymer Corporation)으로부터 시판됨), 락토스 (포모스트 패스트플로(Foremost FastFlo)® 락토스 #316, 미국 위스콘신주 바라부의 포모스트 팜스(Foremost Farms) USA로부터 시판됨), 나트륨 크로스카르멜로스 (FMC 악-디-솔(Ac-Di-Sol)®, 미국 펜실베니아주 필라델피아의 FMC 바이오폴리머 코포레이션으로부터 시판됨), SLS 및 콜로이드성 이산화규소 (캐보트(Cabot) 캡-오-실(Cab-O-Sil)® M-5P 발연 이산화규소, 미국 조지아주 알파레타의 캐보트 코포레이션(Cabot Corporation)으로부터 시판됨)를 20 메쉬 스크린을 통해 체질하여 덩어리를 제거하였다.

[0763] 체질된 성분 각각을 하기 순서로 16 쿼트 V-블렌더에 첨가하였다:

[0764] 1) 락토스;

[0765] 2) SLS;

[0766] 3) 나트륨 크로스카르멜로스;

[0767] 4) 콜로이드성 이산화규소;

[0768] 5) 중간체 A; 및

[0769] 6) 미세결정질 셀룰로스 PH101

[0770] 혼합물을 V-블렌더에서 20 내지 24 rpm에서 25분 동안 블렌딩하였다. 스테아르산마그네슘을 30 메쉬 스크린을 통해 체질하여 덩어리를 제거하고, 혼합물에 첨가하였으며, 이를 추가 3분 동안 블렌딩하였다.

[0771] 최종 블렌딩이 완료되면, 혼합물을 압축을 위해 피콜라 B-툴링(Piccola B-Tooling), 10 스테이션(Station) 회전식 정제 프레스 (절반 연장화)로 이동시켰다. 혼합물을 정제로 가압하여, 대략 25 mg의 N-[2,4-비스(1,1-디메

틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드를 갖는 3/8" 원형 정제를 생성시켰다.

[0772] 실시예 2: 예시적인 정제 2 (50 mg의 화합물 1을 갖도록 제제화됨)

[0773] 하기 표 2에 언급된 성분의 양을 사용하여 정제 당 대략 약 50 mg의 화합물 1을 갖도록 원형 코어 3/8" 정제의 배치를 제제화하였다.

표 2

예시적인 정제 2를 위한 성분

정제 제형	용량 백분율 %Wt./Wt.	용량 (mg)	배치 (g)
중간체 A	30.60%	102.50	1025.0
미세결정질 셀룰로스	25.00%	83.75	837.5
락토스	38.28%	128.23	1282.3
나트륨 크로스카르멜로스	5.000%	16.75	167.5
SLS	0.500%	1.675	16.75
콜로이드성 이산화규소	0.125%	0.4188	4.188
스테아르산마그네슘	0.50%	1.675	16.75
총	**100%**	**335**	**3350**

[0774]

[0775] 중간체 A, 미세결정질 셀룰로스, 락토스, 나트륨 크로스카르멜로스, SLS 및 콜로이드성 이산화규소를 20 메쉬 스크린을 통해 체질하여 덩어리를 제거하고, 체질된 성분 각각을 하기 순서로 16 쿼트 V-블렌더에 첨가하였다:

[0776] 1) 락토스;

[0777] 2) SLS;

[0778] 3) 나트륨 크로스카르멜로스;

[0779] 4) 콜로이드성 이산화규소;

[0780] 5) 중간체 A; 및

[0781] 6) 미세결정질 셀룰로스 PH101

[0782] 혼합물을 V-블렌더에서 20 내지 24 rpm에서 25분 동안 블렌딩하였다. 스테아르산마그네슘을 30 메쉬 스크린을 통해 체질하여 덩어리를 제거하고, 혼합물에 첨가하였으며, 이를 추가 3분 동안 블렌딩하였다.

[0783] 최종 블렌딩이 완료되면, 혼합물을 압축을 위해 피콜라 B-툴링, 10 스테이션 회전식 정제 프레스 (절반 연장화)로 이동시켰다. 혼합물을 정제로 가압하여, 대략 50 mg의 N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드를 갖는 3/8" 원형 정제를 생성시켰다.

[0784] 실시예 3: 예시적인 정제 3 (150 mg의 화합물 1을 갖도록 PVP/VA 중합체로 제제화됨)

[0785] 하기 표 3에 언급된 성분의 양을 사용하여 정제 당 대략 약 150 mg의 화합물 1을 갖도록 카플렛형 정제의 배치를 제제화하였다.

표 3

예시적인 정제 3을 위한 성분

정제 제형	용량 백분율 %Wt./Wt.	용량 (mg)	배치 (g)
중간체 B	40.000%	187.50	240.00
미세결정질 셀룰로스	27.063%	126.86	162.38
락토스	27.063%	126.86	162.38
나트륨 크로스카르멜로스	3.000%	14.06	18.00
SLS	0.500%	2.34	3.00
콜로이드성 이산화규소	1.000%	4.69	6.00
착색제	0.375%	1.76	2.25
스테아르산마그네슘	1.000%	4.69	6.00
총	**100%**	**469**	**600**

[0786]

[0787] 콜로이드성 이산화규소 (캐보트 캡-오-실® M-5P 발연 이산화규소) 및 SLS의 활택제 블렌드를, 표 3에 주어진 양의 이들 2종의 성분을 수동 혼합하고, 생성된 믹스를 70 메쉬 스크린 체를 통해 여과함으로써 생성시켰다. 착색제 (컬러콘(Colorcon) 블루 #1 알루미늄 레이크 #5516) 및 나트륨 크로스카르멜로스 (FMC 악-디-솔®)의 착색제 블렌드를, 표 3에 주어진 양의 이들 2종의 성분을 수동 혼합하고, 생성된 믹스를 70 메쉬 스크린 체를 통해 여과함으로써 생성시켰다. 활택제 블렌드 및 착색제 블렌드를 수동 혼합하고, 2 L 블렌딩 컨테이너에 첨가하였다. 중간체 B를 2 L 블렌딩 컨테이너 내의 이 혼합물에 첨가하고, 2 L 블렌딩 컨테이너의 내용물을 수동 혼합하고, 30 메쉬 스크린 체를 통해 여과하였다. 생성된 혼합물을 터불라(Turbula) 혼합기에서 22 rpm의 속도로 20분 동안 혼합하였다.

[0788] 미세결정질 셀룰로스 (FMC MCC 아비셀® PH102) 및 락토스 (포모스트 패스트플로® 락토스 #316)를 각각 30 메쉬 스크린 체를 통해 여과하고, 블렌딩 컨테이너에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 터불라 혼합기에서 22 rpm의 속도로 20분 동안 혼합하였다.

[0789] 스테아르산마그네슘을 70 메쉬 스크린 체를 통해 여과하고, 블렌딩 컨테이너 내의 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 22 rpm의 속도로 5분 동안 혼합하였다.

[0790] 생성된 혼합물을 0.64" × 0.32" 카플렛 유형 B 연장 세트로 연장화된 중력 공급 부트를 이용하여 정제로 압축하여, 약 8 Kp ± 15%의 초기 경도를 갖는 정제를 생성시켰다.

[0791] 실시예 4: 예시적인 정제 4 (150 mg의 화합물 1을 갖도록 HPMCAS 중합체로 제제화됨)

[0792] 하기 표 4에 언급된 성분의 양을 사용하여 정제 당 약 150 mg의 화합물 1을 갖도록 카플렛형 정제의 배치를 제제화하였다.

표 4

예시적인 정제 4를 위한 성분

[0793]

정제 제형	용량 백분율 %Wt./Wt.	용량 (mg)	배치 (g)
중간체 C	34.091%	187.50	204.55
미세결정질 셀룰로스	30.017%	165.09	180.10
락토스	30.017%	165.09	180.10
나트륨 크로스카르멜로스	3.000%	16.50	18.00
SLS	0.500%	2.75	3.00
콜로이드성 이산화규소	1.000%	5.50	6.00
착색제	0.375%	2.06	2.25
스테아르산마그네슘	1.000%	5.50	6.00
총	100%	550	600

[0794] 콜로이드성 이산화규소 (캐보트 캡-오-실® M-5P 발연 이산화규소) 및 SLS의 활택제 블렌드를, 표 4에 주어진 양의 이들 2종의 성분을 수동 혼합하고, 생성된 믹스를 70 메쉬 스크린 체를 통해 여과함으로써 생성시켰다. 착색제 (컬러콘 블루 #1 알루미늄 레이크 #5516) 및 나트륨 크로스카르멜로스 (FMC 악-디-솔®)를 포함하는 착색제 블렌드를, 표 4에 주어진 양의 이들 2종의 성분을 수동 혼합하고, 생성된 믹스를 70 메쉬 스크린 체를 통해 여과함으로써 생성시켰다. 활택제 블렌드 및 착색제 블렌드를 수동 혼합하고, 2 L 블렌딩 컨테이너에 첨가하였다. 중간체 C를 2 L 블렌딩 컨테이너 내의 이 혼합물에 첨가하고, 2 L 블렌딩 컨테이너의 내용물을 수동 혼합하고, 30 메쉬 스크린 체를 통해 여과하였다. 생성된 혼합물을 터불라 혼합기에서 22 rpm의 속도로 20분 동안 혼합하였다.

[0795] 미세결정질 셀룰로스 (FMC MCC 아비셀® PH102) 및 락토스 (포모스트 패스트플로® 락토스 #316)를 각각 30 메쉬 스크린 체를 통해 여과하고, 블렌딩 컨테이너에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 터불라 혼합기에서 22 rpm의 속도로 20분 동안 혼합하였다.

[0796] 스테아르산마그네슘을 70 메쉬 스크린 체를 통해 여과하고, 블렌딩 컨테이너 내의 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 22 rpm의 속도로 5분 동안 혼합하였다.

[0797] 생성된 혼합물을 0.64" × 0.32" 카플렛 유형 B 연장 세트로 연장화된 정제 프레스를 이용하여 정제로

압축하여, 약 9.5 Kp ± 15%의 초기 경도를 갖는 정제를 생성시켰다.

[0798] 실시예 5: 예시적인 정제 5 (150 mg의 화합물 1을 갖도록 HPMCAS 중합체로 제제화됨)

[0799] 하기 표 5에 언급된 성분의 양을 사용하여 정제 당 약 150 mg의 화합물 1을 갖도록 카플렛형 정제의 배치를 제제화하였다.

표 5

예시적인 정제 5를 위한 성분

[0800]

정제 제형	용량 백분율 %Wt./Wt.	용량 (mg)	배치 (g)
중간체 G	34.564%	190.10	21000.00
미세결정질 셀룰로스	29.968%	164.82	18207.62
락토스	29.968%	164.82	18207.62
나트륨 크로스카르멜로스	3.000%	16.50	1822.71
SLS	0.500%	2.75	303.78
콜로이드성 이산화규소	1.000%	5.50	607.57
스테아르산마그네슘	1.000%	5.50	607.57
총	**100%**	**550**	**607560**

[0801] 콜로이드성 이산화규소 (캐보트 캡-오-실® M-5P 발연 이산화규소), SLS, 나트륨 크로스카르멜로스 (FMC 악-디-솔®) 및 표 5에 제공된 락토스 (포모스트 패스트플로® 락토스 #316)의 대략 10%의 블렌드를, 이들 성분들을 V-블렌더에서 혼합하여 약 125회 반전을 제공함으로써 생성시켰다. 이 혼합물 (프리블렌드(Preblend) 1)을 40 메쉬 스크린 체를 통해 콘-밀링하고, 수집하고, 차후 사용을 위해 저장하였다.

[0802] 표 5에 제공된 락토스 (포모스트 패스트플로® 락토스 #316)의 대략 20%를 30 메쉬 스크린 체를 통해 콘-밀링하고, 수집하고, 프리블렌드 2로서 차후 사용을 위해 저장하였다. 중간체 G를 30 메쉬 스크린을 통해 여과하고, 수집하고, 프리블렌드 3으로서 차후 사용을 위해 저장하였다. 미세결정질 셀룰로스 (FMC MCC 아비셀® PH102)를 30 메쉬 스크린을 통해 여과하고, 수집하고, 프리블렌드 4로서 차후 사용을 위해 저장하였다.

[0803] V-블렌더를 프리블렌드 2, 표 3에 제공된 락토스 (포모스트 패스트플로® 락토스 #316)의 나머지 70%, 프리블렌드 3, 프리블렌드 1 및 프리블렌드 4로 이 순서로 충전하고, 약 500회 반전으로 블렌딩하였다. 블렌딩된 혼합물을 균일성에 대해 시험하였다.

[0804] 스테아르산마그네슘을 70 메쉬 스크린 체를 통해 여과하고, 블렌딩 컨테이너 내의 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 혼합하여 약 125회 반전을 제공하였다.

[0805] 생성된 혼합물을 0.64" × 0.32" 카플렛 유형 B 연장 세트로 연장화된 킬리안(Killian) T100 프레스를 이용하여 정제로 압축하여, 약 11 Kp ± 20%의 초기 경도를 갖는 정제를 생성시켰다.

[0806] 실시예 6: 예시적인 정제 6 (100 mg의 화합물 1을 갖도록 HPMCAS 중합체로 제제화됨)

[0807] 하기 표 6에 언급된 성분의 양을 사용하여 정제 당 약 150 mg의 화합물 1을 갖도록 카플렛형 정제의 배치를 제제화하였다.

표 6

예시적인 정제 6을 위한 성분

[0808]

정제 제형	용량 백분율 %Wt./Wt.	용량 (mg)	배치 (g)
중간체 G	34.564%	126.73	9000.06
미세결정질 셀룰로스	29.968%	109.88	7803.32
락토스	29.968%	109.88	7803.32
나트륨 크로스카르멜로스	3.000%	11.00	781.17
SLS	0.500%	1.83	130.19
콜로이드성 이산화규소	1.000%	3.67	260.39
스테아르산마그네슘	1.000%	3.67	260.39
총	**100%**	**367**	**26040**

[0809] 콜로이드성 이산화규소 (캐보트 캡-오-실® M-5P 발연 이산화규소), SLS, 나트륨 크로스카르멜로스 (FMC 악-디-솔®) 및 표 6에 제공된 락토스 (포모스트 패스트플로® 락토스 #316)의 대략 10%의 블렌드를, 이들 성분들을 V-블렌더에서 혼합하여 약 125회 반전을 제공함으로써 생성시켰다. 이 혼합물 (프리블렌드 1)을 40 메쉬 스크린 체를 통해 콘-밀링하고, 수집하고, 차후 사용을 위해 저장하였다.

[0810] 표 6에 제공된 락토스 (포모스트 패스트플로® 락토스 #316)의 대략 20%를 30 메쉬 스크린 체를 통해 콘-밀링하고, 수집하고, 프리블렌드 2로서 차후 사용을 위해 저장하였다. 중간체 G를 30 메쉬 스크린을 통해 여과하고, 수집하고, 프리블렌드 3으로서 차후 사용을 위해 저장하였다. 미세결정질 셀룰로스 (FMC MCC 아비셀® PH102)를 30 메쉬 스크린을 통해 여과하고, 수집하고, 프리블렌드 4로서 차후 사용을 위해 저장하였다.

[0811] V-블렌더를 프리블렌드 2, 표 3에 제공된 락토스 (포모스트 패스트플로® 락토스 #316)의 나머지 70%, 프리블렌드 3, 프리블렌드 1 및 프리블렌드 4로 이 순서로 충전하고, 약 500회 반전으로 블렌딩하였다. 블렌딩된 혼합물을 균일성에 대해 시험하였다.

[0812] 스테아르산마그네슘을 70 메쉬 스크린 체를 통해 여과하고, 블렌딩 컨테이너 내의 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 혼합하여 약 125회 반전을 제공하였다.

[0813] 생성된 혼합물을 0.64" × 0.32" 카플렛 유형 B 연장 세트로 연장화된 킬리안 T100 프레스를 이용하여 정제로 압축하여, 약 11 Kp ± 20%의 초기 경도를 갖는 정제를 생성시켰다.

[0814] 실시예 7: 예시적인 정제 7 및 8 (분무-코팅에 의한 정제 5 및 6)

[0815] 실시예 5 및 6으로부터의 카플렛형 정제의 배치를 표 7의 파라미터로 구성된 24" 코팅 팬을 이용하여 오파드리® II (블루, 컬러콘)로 약 3.0%의 중량 획득으로 분무-코팅한 다음, 오파코드® WB (블랙, 컬러콘)를 사용하여 로고 인쇄하였다.

표 7

분무-코팅 공정 파라미터

[0816]

코팅 파라미터 24" 팬	표적
팬 하중 (kg)	15
입구 온도 (℃)*	*
팬 속도 (rpm)	14
조그 타임 (Jog Time)	TBD
분무 총의 #	2
고체 함량 (%w/w)	20
총에서 베드까지의 거리 (인치)	6
입구 공기 유동 (cfm)	250, 300**
분무 속도 (g/분)	70
배기 온도 (℃)	50
미립화 압력 (psi)	25
패턴 압력 (psi)	25

[0817] * 표적 배기 온도를 달성하기 위해 입구 온도를 모니터링한다. 초기 입구 온도는 표적 배기 온도를 달성하기 위해 약 75℃로 설정되어야 한다.

[0818] ** 표적 입구 공기 유동은 정제 7 및 정제 8에 대해 각각 250, 300이었다.

[0819] 오파드리® II와 조합시 20 %w/w의 총 고체 함량을 생성시키는 탈이온수의 양을 측정함으로써 오파드리® II 현탁액을 제조하였다. 물을 볼텍스로 혼합한 다음, 대략 5분의 기간에 걸쳐 오파드리® II를 첨가하였다. 오파드리® II 분말을 습윤화한 다음, 모든 고체 물질이 잘 분산되었다는 것을 확실하게 하기 위해 계속 혼합하였다. 그 후, 현탁액을 표 7에 요약된 코팅 조건을 이용하여 토마스(Thomas) 24" 팬 코팅 기기에 충전하였다.

[0820] 코어 정제를 코팅 팬에 위치시키고, 예비가온하였다. 입구 온도를 실온에서 약 55℃로 증가시킨 후, 필요에 따라 증가시켜 표 7의 배기 온도를 제공하였다. 코팅 공정을 20 %w/w 오파드리® II (85 시리즈 블루) 코팅 분산물로 수행하여, 약 3%의 표적 중량 획득을 얻었다. 그 후, 코팅된 정제를 분무 없이 약 2분 동안 돌렸다. 그 후, 베드 온도를 약 35℃로 냉각시켰다.

[0821] 오파드리® II로 코팅한 후, 오파코드® WB로 충전된 하르트네트 델타(Hartnett Delta) 정제 인쇄기를 이용하여 정제를 표지하였다.

[0822] 실시예 8: 예시적인 정제 9 (100 mg의 화합물 1을 갖도록 HPMCAS 중합체로 제제화됨)

[0823] 하기 표 8에 언급된 성분의 양을 사용하여 정제 당 약 100 mg의 화합물 1을 갖도록 카플렛형 정제의 배치를 제제화하였다.

표 8

예시적인 정제 9를 위한 성분

[0824]

정제 제형	용량 백분율 %Wt./Wt.	용량 (mg)	배치 (g)
중간체 F	34.09%	125.1	23.86
미세결정질 셀룰로스	30.51%	112.0	21.36
락토스	30.40%	111.6	21.28
나트륨 크로스카르멜로스	3.000%	11.01	2.100
SLS	0.500%	1.835	0.3500
콜로이드성 이산화규소	0.500%	1.835	0.3500
스테아르산마그네슘	1.000%	3.670	0.7000
총	**100%**	**367**	**70**

[0825] 콜로이드성 이산화규소 (캐보트 캡-오-실® M-5P 발연 이산화규소) 및 미세결정질 셀룰로스 (FMC MCC 아비셀® PH102)를 30 메쉬 스크린을 통해 통과시켰다.

[0826] 나트륨 크로스카르멜로스 (FMC 악-디-솔®), SLS, 중간체 F 및 락토스 (포모스트 패스트플로® 락토스 #316)를 또한 개별적으로 이전 순서로 동일한 30 메쉬 스크린을 통해 통과시켰다. 중간체 F를 스크리닝할 때 질소 퍼지를 사용하였다. 스크리닝된 구성성분을 10 세제곱 피트 V-블렌더에 하중시키고, 이를 질소로 퍼징하고, 약 180 (+/- 10)회 반전으로 블렌딩하였다.

[0827] 스테아르산마그네슘을 40 메쉬 스크린 체를 통해 블렌딩 컨테이너로 여과하고, 혼합하여 약 54회 반전을 제공하였다.

[0828] 생성된 혼합물을 0.568" x 0.2885" 카플렛 유형 B 연장 세트를 갖는 완전 연장화된 36 페테(Fette) 2090 프레스를 이용하여 정제로 압축하여, 약 10 Kp ± 20%의 초기 표적 경도를 갖는 정제를 생성시켰다.

[0829] 실시예 9: 예시적인 정제 10 (분무-코팅에 의한 정제 9)

[0830] 실시예 8로부터의 카플렛형 정제의 배치를 표 9의 파라미터로 구성된 24" 코팅 팬을 이용하여 오파드리® II (블루, 컬러콘)로 약 3.0%의 중량 획득으로 분무-코팅한 다음, 왁스 코팅한 후, 오파코드® S-1-17823 (용매 기재 블랙, 컬러콘)을 사용하여 인쇄하였다.

표 9

분무-코팅 공정 파라미터

[0831]

코팅 파라미터 24" 팬	표적
팬 하중(kg)	14
입구 온도(°C)*	*
팬 속도(rpm)	10
조그 타임 (초)	
분무 총의 #	2
고체 함량(%w/w)	20
총에서 베드까지의 거리 (인치)	6
입구 공기 유동(cfm)	300
분무 속도 (g/분)	35
배기 온도(°C)	50
미립화 압력(psi)	42

[0832] * 표적 배기 온도를 달성하기 위해 입구 온도를 모니터링한다. 초기 입구 온도는 표적 배기 온도를 달성하기 위해 약 75℃로 설정되어야 한다.

[0833] 오파드리® II와 조합시 20 %w/w의 총 고체 함량을 생성시키는 탈이온수의 양을 측정함으로써 오파드리® II 현탁액을 제조하였다. 물을 볼텍스로 혼합한 다음, 대략 5분의 기간에 걸쳐 오파드리® II를 첨가하였다. 오

파드리® II 분말을 습윤화한 다음, 모든 고체 물질이 잘 분산되었다는 것을 확실하게 하기 위해 계속 혼합하였다. 그 후, 현탁액을 표 9에 요약된 코팅 조건을 이용하여 토마스 24" 팬 코팅 기기에 충전하였다.

[0834] 코팅되지 않은 정제를 코팅 팬에 위치시키고, 예비가온하였다. 입구 온도를 실온에서 약 55℃로 증가시킨 후, 필요에 따라 증가시켜 표 9의 배기 온도를 제공하였다. 코팅 공정을 20 %w/w 오파드리® II (85 시리즈 블루) 코팅 분산물로 수행하여, 약 3%의 표적 중량 획득을 얻었다. 그 후, 코팅된 정제를 분무 없이 약 2분 동안 돌렸다. 그 후, 베드 온도를 약 35℃로 냉각시켰다.

[0835] 냉각시, 카르나우바 왁스 분말을 출발 정제 코어 중량의 약 0.01 %w/w의 양으로 저울로 배분하였다. 공기 유동을 끈 상태로, 카르나우바 왁스 분말을 정제 베드 상에 고르게 흩뿌렸다. 팬 베드를 표 9에 지정된 속도로 작동시켰다. 5분 후, 공기 유동을 표 9에 지정된 셋팅으로 작동시켰다 (가열 없이). 약 1분 후, 공기 유동 및 팬을 껐다.

[0836] 오파드리® II로 코팅한 후, 오파코드® S-1-17823으로 충전된 하르트네트 델타 정제 인쇄기를 이용하여 정제를 표지하였다.

[0837] 실시예 10: 예시적인 정제 11 (150 mg의 화합물 1을 갖도록 HPMCAS 중합체로 제제화됨)

[0838] 하기 표 11에 언급된 성분의 양을 사용하여 정제 당 약 100 mg의 화합물 1을 갖도록 카플렛형 정제의 배치를 제제화하였다.

표 10

예시적인 정제 11을 위한 성분

[0839]

정제 제형	용량 백분율 %Wt./Wt.	용량 (mg)	배치 (g)
중간체 F	34.09%	187.5	23.86
미세결정질 셀룰로스	30.51%	167.8	21.36
락토스	30.40%	167.2	21.28
나트륨 크로스카르멜로스	3.000%	16.50	2.100
SLS	0.500%	2.750	0.3500
콜로이드성 이산화규소	0.500%	2.750	0.3500
스테아르산마그네슘	1.000%	5.500	0.7000
총	**100%**	**550**	**70**

[0840] 콜로이드성 이산화규소 (캐보트 캡-오-실® M-5P 발연 이산화규소) 및 미세결정질 셀룰로스 (FMC MCC 아비셀® PH102)를 30 메쉬 스크린을 통해 통과시켰다.

[0841] 나트륨 크로스카르멜로스 (FMC 악-디-솔®), SLS, 중간체 F 및 락토스 (포모스트 패스트플로® 락토스 #316)를 또한 개별적으로 이전 순서로 동일한 30 메쉬 스크린을 통해 통과시켰다. 중간체 F를 스크리닝할 때 질소 퍼지를 사용하였다. 스크리닝된 구성성분을 10 세제곱 피트 V-블렌더에 하중시키고, 이를 질소로 퍼징하고, 약 180 (+/- 10)회 반전으로 블렌딩하였다.

[0842] 스테아르산마그네슘을 40 메쉬 스크린 체를 통해 블렌딩 컨테이너로 여과하고, 혼합하여 약 54회 반전을 제공하였다.

[0843] 생성된 혼합물을 0.568" x 0.2885" 카플렛 유형 B 연장 세트를 갖는 완전 연장화된 36 페테 2090 프레스를 이용하여 정제로 압축하여, 약 10 Kp ± 20%의 초기 표적 경도를 갖는 정제를 생성시켰다.

[0844] 실시예 11: 예시적인 정제 12 (분무-코팅에 의한 정제 11)

[0845] 실시예 10으로부터의 카플렛형 정제의 배치를 표 11의 파라미터로 구성된 24" 코팅 팬을 이용하여 오파드리® II (블루, 컬러콘)로 약 3.0%의 중량 획득으로 분무-코팅한 다음, 왁스 코팅한 후, 오파코드® S-1-17823 (용매 기재 블랙, 컬러콘)을 사용하여 인쇄하였다.

표 11

분무-코팅 공정 파라미터

[0846]

코팅 파라미터 24" 팬	표적
팬 하중(kg)	14
입구 온도(°C)*	*
팬 속도(rpm)	10
조그 타임 (초)	60초마다 2 내지 5초
분무 총의 #	2
고체 함량(%w/w)	20
총에서 베드까지의 거리 (인치)	6
입구 공기 유동(cfm)	300
분무 속도 (g/분)	35
배기 온도(°C)	50
미립화 압력 (psi)	42

[0847] * 표적 배기 온도를 달성하기 위해 입구 온도를 모니터링한다. 초기 입구 온도는 표적 배기 온도를 달성하기 위해 약 75℃로 설정되어야 한다.

[0848] 오파드리® II와 조합시 20 %w/w의 총 고체 함량을 생성시키는 탈이온수의 양을 측정함으로써 오파드리® II 현탁액을 제조하였다. 물을 볼텍스로 혼합한 다음, 대략 5분의 기간에 걸쳐 오파드리® II를 첨가하였다. 오파드리® II 분말을 습윤화한 다음, 모든 고체 물질이 잘 분산되었다는 것을 확실하게 하기 위해 계속 혼합하였다. 그 후, 현탁액을 표 11에 요약된 코팅 조건을 이용하여 토마스 24" 팬 코팅 기기에 충전하였다.

[0849] 코팅되지 않은 정제를 코팅 팬에 위치시키고, 예비가온하였다. 입구 온도를 실온에서 약 55℃로 증가시킨 후, 필요에 따라 증가시켜 표 9의 배기 온도를 제공하였다. 코팅 공정을 20 %w/w 오파드리® II (85 시리즈 블루) 코팅 분산물로 수행하여, 약 3%의 표적 중량 획득을 얻었다. 그 후, 코팅된 정제를 분무 없이 약 2분 동안 돌렸다. 그 후, 베드 온도를 약 35℃로 냉각시켰다.

[0850] 냉각시, 카르나우바 왁스 분말을 출발 정제 코어 중량의 약 0.01 %w/w의 양으로 저울로 배분하였다. 공기 유동을 끈 상태로, 카르나우바 왁스 분말을 정제 베드 상에 고르게 흩뿌렸다. 팬 베드를 표 11에 지정된 속도로 작동시켰다. 5분 후, 공기 유동을 표 11에 지정된 셋팅으로 작동시켰다 (가열 없이). 약 1분 후, 공기 유동 및 팬을 껐다.

[0851] 오파드리® II로 코팅한 후, 오파코드® S-1-17823으로 충전된 하르트네트 델타 정제 인쇄기를 이용하여 정제를 표지하였다.

[0852] B. 제약 제형의 투여

[0853] 실시예 12: 예시적인 투여 A

[0854] 인간 환자에게 표 12에 따라 제약 제형을 경구로 투여하였다.

표 12

본 발명의 제약 제형의 예시적인 투여 A

[0855]

투여 빈도 (1일당)	정제 설명	조건
1회 투여	3×실시예 2의 50 mg 정제	공복 조건 하에 물 240 mL와 함께 투여함
1회 투여	실시예 3의 150 mg 정제	공복 조건 하에 물 240 mL와 함께 투여함
1회 투여	실시예 3의 150 mg 정제	고지방 아침식사 개시 후 30분에 물 240 mL와 함께 투여함
1회 투여	실시예 4의 150 mg 정제	공복 조건 하에 물 240 mL와 함께 투여함
1회 투여	실시예 4의 150 mg 정제	고지방 아침식사 개시 후 30분에 물 240 mL와 함께 투여함

[0856] 제약 제형을 7:00 AM과 9:00 AM 사이에 대상체에게 투여하고, 제약 제형을 각 투여 기회에 대략 동일한 시간에 (1-시간 창 내에) 제공하였다. 환자 공복 하에 투여의 경우, 제약 제형을 투여한 후 4 시간에 음식을 허용하였다. 식사가 허용된 투여의 경우, 아침식사는 투여 시간전 약 30분에 제공하였고, 약 25분 내에 먹었다. 이들 투여 각각에서, 환자에게 연구 약물을 섭취한 후 4 시간 동안 눕지 말라고 지시하였다.

[0857] 실시예 13: 예시적인 투여 B

[0858] 인간 환자에게 표 13에 따라 제약 제형을 경구로 투여하였다.

표 13

본 발명의 제약 제형의 예시적인 투여 B

[0859]

투여 빈도	투여량
12시간 간격	실시예 1의 25 mg 정제
12시간 간격	1×실시예 1의 25 mg 정제 및 1×실시예 2의 50 mg 정제
12시간 간격	3×실시예 2의 50 mg 정제
12시간 간격	5×실시예 2의 50 mg 정제
12시간 간격	실시예 5의 150 mg 정제
12시간 간격	실시예 6의 100 mg 정제

[0860] 제약 제형을 대략 12시간마다 환자에게 투여하였다.

[0861] 실시예 14: 여러 예시적인 정제의 용해 프로파일

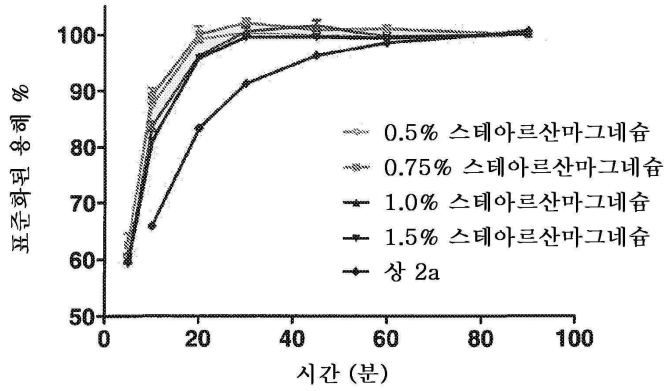
[0862] 도 1에 관하여, 여러 예시적인 정제의 용해 프로파일을 그래프로 예시하였다. 도 1에 예시된 예시적인 정제 각각은 약 30분에 50% 이상 용해하였다는 것을 주목한다.

[0863] 기타 실시양태

[0864] 본 개시물에 언급된 모든 공개 및 특허는 각 개별 공개 또는 특허 출원이 구체적으로 및 개별적으로 참고로 도입된 것과 동일한 정도로 본원에 참고로 도입된다. 참고로 도입된 임의의 특허 또는 공개에서의 용어의 의미가 본 개시물에서 사용된 용어의 의미와 모순되는 경우, 본 개시물에서의 용어의 의미가 지배적인 것으로 의도된다. 더욱이, 상기 논의는 본 발명의 예시적인 실시양태를 단순히 개시하고 기재한다. 당업자는 다양한 변화, 변형 및 변이를 하기 청구항에 정의된 바와 같은 본 발명의 취지 및 범위에서 벗어나지 않으면서 본원에서 수행할 수 있다는 것을 이러한 논의로부터 및 첨부된 도면 및 청구항으로부터 쉽게 이해할 것이다.

도면

도면1


표준화된 용해 %
100
90
80
70
60
50
0
20
40
60
80
100
시간 (분)
0.5% 스테아르산마그네슘
0.75% 스테아르산마그네슘
1.0% 스테아르산마그네슘
1.5% 스테아르산마그네슘
상 2a