

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

(11) 공개번호

10-2006-0096076

(43) 공개일자

2006년09월05일

(21) 출원번호 10-2006-7009334

(22) 출원일자 2006년05월12일

번역문 제출일자 2006년05월12일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2004/003581

(87) 국제공개번호

WO 2005/046644

국제출원일자 2004년11월01일

국제공개일자

2005년05월26일

(30) 우선권주장 60/519,931 2003년11월14일 미국(US)

(71) 출원인 화이자 프로덕츠 인크.
미국 06340 코넥티커트주 그로톤 이스턴 포인트 로드(72) 발명자 프리에센, 드웨인, 토마스
미국 97701 오레곤주 벤드 64550 리서치 로드 벤드 리서치 인크
생커, 라비, 마이소르
미국 06340 코넥티커트주 그로톤 이스턴 포인트 로드 화이자글로벌 리
서치 앤드 디벨롭먼트(74) 대리인 장수길
김영

심사청구 : 있음

(54) 비만 치료를 위한 M T P 저해제의 고형 무정형 분산물

요약

조성물은 (S)-N-{2-[벤질(메틸)아미노]-2-옥소-1-페닐에틸}-1-메틸-5-[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-바이페닐]-2-카복스아미도]-1H-인돌-2-카복스아미드 및 폴리머를 포함하는 고체 무정형 분산물을 포함한다.

색인어

고체 무정형 분산물, 폴리머, 미소체 트리글리세리드 전이 단백질 저해제, 비만

명세서

기술분야

본 발명은 미소체 트리글리세리드 전이 단백질 저해제(Microsomal Triglyceride Transfer Protein inhibitor)(MTP 저해제)를 포함하는 비만 치료를 위한 고체 무정형 분산물에 관한 것이다.

배경기술

비만은 유병율이 증가하고 있고 건강상의 위험과 관련되기 때문에 공중 보건상의 주요 관심사이다. 비만 및 과체중은 일반적으로 전체 체지방과 관련되고 질환의 상대적 위험을 추정할 수 있는 신체비만지수(BMI)에 의해 정의된다. BMI는 개인의 체중(kg)을 신장(m)의 제곱값으로 나누어 산출한다. 과체중은 전형적으로 BMI이 $25-29.9\text{kg}/\text{m}^2$ 인 것으로서 정의되고 비만은 전형적으로 BMI이 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 이상인 것으로 정의된다. 참조, 예: [National Heart, Lung, and Blood Institute, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report, Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, NH publication No. 98-4083 (1998)].

관상동맥 심장 질환, 뇌졸중, 고혈압, 2형 당뇨병, 이상고지질혈증, 수면무호흡, 골관절염, 담낭 질환, 우울증, 및 특정 형태의 암(예: 자궁내막, 유방, 전립선, 및 결장)을 포함하여 비만과 관련된 지나친 건강상의 위험 때문에 비만의 증가는 중요하다. 미국에서는 비만이 건강상에 미치는 부정적인 결과가 예방할 수 있는 사망의 2번째 주된 원인이 되고 있으며 사회에 현저한 경제적 및 정신사회적 효과를 제공한다. 참조, [McGinnis M, Foege WH., "Actual Causes of Death in the United States," *JAMA*, 270, 2207-12(1993)].

비만은 현재 그와 관련된 건강상의 위험을 감소시키기 위하여 치료를 필요로 하는 만성 질환으로서 인식되고 있다. 체중 감량이 중요한 치료 결과이지만, 비만 관리의 주요 목표중 하나는 심장혈관값 및 대사값을 개선시켜 비만-관련 발병율 및 사망율을 감소시키는 것이다. 5-10%의 체중 감량이 실질적으로 대사값, 예로서, 혈당, 혈압, 및 지질 농도를 개선시킬 수 있다고 제시되었다. 따라서, 계획하에 체중을 5-10% 감량할 경우, 발병율 및 사망율을 감소시킬 수 있다고 판단된다.

현재 이용가능한 비만 관리용의 처방 약물은 일반적으로 포만감을 유도하거나 음식물의 지방 흡수를 감소시켜 체중을 감량시킨다. 노르에피네프린, 세로토닌, 또는 둘 모두의 시냅스 수준을 증가시켜 포만감에 이르게 된다. 예를 들면, 세로토닌 수용체 서브타입 1B, 1D, 및 2C 및 1- 및 2-아드레날린 수용체의 자극은 포만감을 조절하여 음식물 섭취를 감소시킨다. 참조, [Bray GA, "The New Era of Drug Treatment. Pharmacologic Treatment of Obesity: Symposium Overview," *Obes Res.*, 3(suppl 4), 415s-7s(1995)]. 아드레날린 약제(예: 디에틸프로피온, 벤즈페타민, 펜디메트라진, 마진돌, 및 펜테르민)는 카테콜아민 방출을 촉진시켜 중추 노르에피네프린 및 도파민 수용체를 조절하여 작용한다. 도파민 경로에 고도로 관여하는 종래의 아드레날린성 체중 감량 약물(예: 암페타민, 메탐페타민, 및 펜메트라진)은 남용의 위험성 때문에 더 이상 권고되지 않고 있다. 식욕을 조절하기 위하여 사용되는 세로토닌 약제인 펜플루라민 및 렉스펜플루라민은 더이상 사용할 수 없다.

MTP 저해가 지방 흡수 및 음식물 섭취를 감소시키는 유일한 접근법을 제공한다. MTP 저해제의 일례는 (S)-N-{2-[벤질(메틸)아미노]-2-옥소-1-페닐에틸}-1-메틸-5-[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-바이페닐]-2-카복스아미도]-1H-인돌-2-카복스아미드(본 원에서 "Drug A"로 언급됨)이다. MTP 저해제는 음식물 섭취를 감소시키고 장내 지방 흡수를 저해하여 체중을 감량시킨다. 그러나, 결정질 Drug A를 사용할 경우 고도의 변이성 및 제한된 효능이 관찰되었고, 이는 낮은 수용성 때문이다.

현재 연구중에 있지만, 체중 증가를 감소시키거나 예방하기 위한 더욱 효과적인 안전한 치료 요법이 여전히 요구되고 있다.

발명의 요약

고체 무정형 분산물은 (S)-N-{2-[벤질(메틸)아미노]-2-옥소-1-페닐에틸}-1-메틸-5-[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-바이페닐]-2-카복스아미도]-1H-인돌-2-카복스아미드(Drug A) 및 폴리머를 포함하되, 적어도 대부분의 Drug A는 무정형 형태로 존재하고 Drug A는 고체 무정형 분산물 중 고체 무정형 분산물 중 적어도 약 40wt%의 양으로 존재한다.

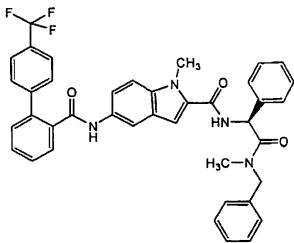
본 발명의 상기 및 다른 목적, 특성, 및 잇점은 이하 본 발명의 상세한 설명을 참작하여 더욱 용이하게 이해될 것이다.

발명의 상세한 설명

바람직한 일례의 상세한 설명

Drug A는 하기 화학식 I의 (S)-N-{2-[벤질(메틸)아미노]-2-옥소-1-페닐에틸}-1-메틸-5-[4'-(트리플루오로메틸)[1,1'-바이페닐]-2-카복스아미도]-1H-인돌-2-카복스아미드이다.

화학식 I



Drug A는 2001년 6월 28일자 출원의 양도된 U.S. 가특허 출원 시리얼 번호 60/301,644, 현 U.S. 특허 번호 6,720,351 (본 원에서 참고 문헌으로서 인용됨)에 기술되어 있다. Drug A의 분자량은 약 674.71이다. Drug A는 그의 약제학적으로 허용가능한 형태의 것을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. "약제학적으로 허용가능한 형태"는 약제학적으로 허용가능한 유도체 또는 변형을 의미하고, 입체이성체, 입체이성체 혼합물, 에난티오머, 용매화물, 수화물, 동형체, 다형체, 위형체 (pseudomorphs), 중성 형태, 염 형태 및 프로드럭을 포함한다.

Drug A는 비만 치료용의 MTP 저해제이다. 물중 현재 공지되어 있는 최저 에너지 상태의 결정질 형태 Drug A의 용해도는 0.6 μ g/ml 미만이다. Drug A는 비이온화 가능하고 (nonionizable), 약 7.8의 cLog P를 갖는다. 이런 특징이 그의 비수용성 성질의 원인이 된다.

농도-증진

본 발명의 Drug A의 고체 무정형 분산물을 포함하는 조성물은 수성의 사용 환경으로 투여될 때, 즉 하기 조건중 적어도 하나, 및 바람직하게는 둘 모두를 만족할 때 농도를 증진시킨다. 첫번째 조건은 동등량의 최저 에너지 형태의 결정질 Drug A를 단독으로 포함하는 대조군 조성물에 비하여 상기 조성물은 수성의 사용 환경하에서 Drug A의 최대 약물 농도(MDC)를 증가시킨다는 것이다. 대조군 조성물에는 가용화제 또는 실질적으로 수용액중 Drug A의 용해도에 영향을 주는 다른 성분이 존재하지 않는다고 이해되어야 한다. 대조군 조성물에는 현재 공지되어 있는 바와 같은 최저 에너지의 최저 용해성 형태로 결정질 형태의 Drug A가 단독으로 존재한다. 바람직하게, Drug A의 무정형 분산물을 포함하는 조성물은 수성의 사용 환경하에서 대조군 조성물의 적어도 1.25배, 더욱 바람직하게, 적어도 2배, 및 가장 바람직하게, 대조군 조성물의 적어도 3배인 Drug A의 MDC를 제공한다.

두번째 조건은 Drug A의 고체 무정형 분산물을 포함하는 조성물은 현재 공지되어 있는 바와 같은 동등량의 최저 에너지 형태의 결정질 Drug A를 단독으로 포함하는 대조군 조성물에 비하여 상기 조성물은 수성의 사용 환경하에서 시간 곡선에 대한 Drug A의 농도곡선하의 용해 면적(AUC)을 증가시킨다는 것이다. 더욱 특히, 상기 사용 환경하에서 조성물은 약 0 내지 사용 환경으로의 도입 후 약 270분 사이에서 어느 90분간의 주기동안 상기 기술된 대조군 조성물의 적어도 1.25배인 AUC를 제공한다. 바람직하게, 조성물에 의해 제공되는 AUC는 대조군 조성물의 적어도 2배, 더욱 바람직하게, 적어도 3 배이다.

"수성의 사용 환경"은 생체내 환경, 예로서, 동물, 특히 인간의 GI관, 또는 시험 용액의 시험관내 환경, 예로서, 인산 완충처리된 염수(PBS) 용액 또는 절식시킨 모델의 십이지장(Model Fasted Duodenal)(MFD) 용액일 수 있다. 적절한 PBS 용액은 NaOH를 사용하여 pH 6.5로 조절된, 20mM Na₂HPO₄, 47mM KH₂PO₄, 87mM NaCl, 및 0.2mM KCl을 포함하는 수용액이다. 적절한 MFD 용액은 7.3mM 타우로콜산 나트륨 및 1.4mM의 1-팔미토일-2-올레일-sn-글리세로-3-포스포콜린도 포함된 동일한 PBS 용액이다. MFD 용액의 삼투압을 290 밀리오스몰(mOsm)/kg로 조절할 수 있다. 특히, 본 방법에 의해 제조된 조성물을 MFD 또는 PBS 용액에 가하고 교반시킴으로써 용해를 촉진시켜 상기 조성물에 대하여 용해-시험을 실시할 수 있다. 본 발명자는 시험관내 용해 시험이 생체내 작용 (behavior)에 대한 우수한 예측 지표이며, 따라서, 조성물이 시험관내 또는 생체내 사용 환경 중 어느 하나 또는 둘 모두에서 농도를 증진시킨다면 상기 조성물도 본 발명의 범주내 포함된다는 것을 발견하게 되었다. 사용 환경이 동물의 GI관인 경우, 용해된 약물의 농도는 환자에 관을 삽입하고 주기적으로 직접 GI관을 샘플링하여 측정할 수 있다.

수용액중 Drug A의 농도 증진을 평가하는 시험관내 시험은 (1) 교반시키면서, 충분량의 대조군 조성물, 전형적으로 결정질 Drug A를 단독으로 시험관내 시험 매질, 예로서, MFD 또는 PBS 용액에 가하여 Drug A를 평형 농도로 수득하고; (2) 별도의 시험으로, 교반시키면서 충분량의 시험 조성물(예: 무정형 Drug A를 포함하는 조성물)을 동일한 시험 매질에 가하여, 모든 Drug A가 용해되었을 때 Drug A의 이론상의 농도가 Drug A의 평형 농도의 적어도 2배, 및 바람직하게 적어도 10배가 되도록 하고; (3) 시험 매질중 시험 조성물의 측정된 MDC 및/또는 수성 AUC를 대조군 조성물의 평형 농도, 및/또는 수성 ACU와 비교하여 수행할 수 있다. MDC의 최대 증진량을 측량하기 위하여 사용된 시험 조성물 및 대조군 조성물의 양은 MDC 시점에 적어도 일부의 시험 조성물이 시험 매질중 용해되지 않은 상태로 남아 있도록 하여야 한다.

시험 매질을 샘플링하고 시험 매질중 Drug A의 농도를 시간에 대하여 플롯팅하여 용해된 Drug A의 농도를 시간 함수에 따라 전형적으로 측정함으로써 MDC를 확인할 수 있다. 시험 기간동안 측정된, 용해된 Drug A의 최대값을 MDC로 채택한다. 조성물을 수성의 사용 환경으로 도입한 시점(시점=0)부터 사용 환경으로 도입한 후 270분(시점=270분) 사이의 어느 90분간의 주기동안 시간 곡선에 대하여 농도를 적분하여 수성 AUC를 산출한다. 전형적으로, 조성물이 신속하게 약 60분 미만의 시간이 경과한 후 MDC에 도달할 경우, ACU 산출을 위해 사용되는 시간 간격은 시점=0 내지 시점=90이다. 그러나, 상기 기술된 90분간의 시간 주기에 걸친 조성물의 AUC가 본 발명의 기준을 충족시킬 경우, 제조된 조성물은 본 발명의 범주내 포함된다고 판단된다.

오류 측정값을 제공하는 거대 약물 미립자를 회피하기 위하여 시험을 용액을 여과하거나 원심분리한다. "용해된 약물"은 전형적으로 $0.45\mu\text{m}$ 시린지 필터를 통과한 물질, 또는 다르게는 원심분리 후 상등액에 남아있는 물질로서 채택된다. 여과는 상표명 TITAN® 하에 Scientific Resources에 의해 판매되는 13mm, $0.45\mu\text{m}$ 폴리비닐리딘 디플루오라이드 시린지 필터를 사용하여 수행할 수 있다. 원심분리는 전형적으로 폴리프로필렌 미세원심분리기 튜브에서 60초동안 13,000G에서 원심분리하여 수행한다. 다른 유사한 여과 또는 원심분리 방법을 사용할 수 있고 유용한 결과를 수득할 수 있다. 예를 들면, 다른 종류의 마이크로필터를 사용함으로써 상기 기술한 필터를 사용하여 수득하는 것보다 다소 더 높거나 낮은 값($\pm 10\text{--}40\%$)을 수득할 수 있지만, 여전히 바람직한 분산물을 확인할 수 있을 것이다. "용해된 약물"의 정의는 모노머 용해화물 약물 분자뿐만 아니라, 광범위한 종류, 예로서, 크기가 서브마이크론인 폴리머/약물 어셈블리, 예로서, 약물 응집괴, 폴리머 및 약물 혼합물의 응집괴, 미셀, 폴리머 미셀, 콜로이드성 입자 또는 나노결정, 폴리머/약물 캠플렉스, 및 기술한 용해 시험에서 상등액 또는 여액에 존재하는 다른 약물-함유 종류도 포함한다는 것을 인지하여야 한다.

적어도 일시적으로 GI관에서 Drug A의 용해도를 개선시키는 것도 바람직하고, 약물의 효능을 유지시키면서 Drug A에 대한 전신 노출을 제한하는 것도 역시 바람직하다. 지방 흡수는 창자의 장세포에서 저해된다. MTP 저해제의 전신 노출(즉, MTP 저해제의 혈액으로의 흡수)은 요구되지도, 바람직하지도 않다. 따라서, GI관중 용해된 약물의 농도는 바람직하게 효능(즉, 음식물 섭취 및 지방 흡수의 감소)을 제공하기에는 충분히 높지만, Drug A의 혈액으로의 흡수는 제한하기에는 충분히 낮은 수준으로 유지된다. 따라서, 바람직한 일례로 본 발명은 GI관과 같은 수성의 사용 환경하에서 결정질 약물에 비하여 고농도로 용해된 Drug A를 제공하여 환자의 체중 감량에는 유효하지만, GI관중 용해된 약물의 농도는 충분히 낮아 혈액으로의 흡수는 제한되는 무정형 Drug A를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

고체 무정형 분산물

조성물은 Drug A 및 폴리머의 고체 무정형 분산물을 포함한다. "무정형"은 Drug A가 "결정질"이 아닌 것을 의미한다. "결정질"은 약물이 각 치수당 적어도 100개의 리피트 유니트를 갖는 긴 영역(long-range)의 3차원 구조를 나타내는 것을 의미한다. 따라서, 용어 무정형은 본질적으로 구조를 갖지 않는 물질뿐만 아니라, 3차원 이하이고/거나 단지 단거리에 걸친 구조를 일부 저수준으로 갖는 물질을 포함하고자 한다. 무정형 물질은 본 분야에 공지된 기술, 예로서, 분말 X-선 회절(PXRD), 결정술, 고체 상태 NMR, 또는 온도 기법, 예로서, 시차주사열량측정법(DSC)에 의해 특징화될 수 있다.

본 발명의 조성물은 무정형 및 결정질 Drug A 둘 모두를 포함할 수 있지만, 조성물중 적어도 대부분의 Drug A가 무정형 형태로 존재하는 것이 바람직하다. "대부분"은 적어도 60wt%인 것을 의미한다. 바람직하게, 조성물중 적어도 75wt%의 Drug A가 무정형 형태로 존재하고, 더욱 바람직하게, 적어도 90wt%의 Drug A가 무정형 형태로 존재한다. 가장 바람직하게, 고체 무정형 분산물에는 실질적으로 결정질 Drug A가 존재하지 않는다. 결정질 Drug A의 양은 분말 X-선 회절(PXRD), 주사전자 현미경검사(SEM) 분석법, 시차주사열량측정법(DSC), 또는 다른 표준 측량 측정법에 의해 측정할 수 있다.

폴리머는 무정형 Drug A를 통해 균질하게 분포되어 있는 폴리머의 고용체(solid solution) 또는 그 사이의 중간에 위치하는 전자(those) 상태 또는 후자(these) 상태의 배합물로서, 고체 무정형 분산물내 상대적으로 순수한 영역 또는 부위에 존

제할 수 있다. 고체 무정형 분산물은 바람직하게 실질적으로 균질하기 때문에 무정형 Drug A 및 폴리머는 가능하게는 서로의 전역에 균질하게 분포되어 있다. 본 원에서 사용되는 바, "실질적으로 균질"은 고체 무정형 분산물내 상대적으로 순수한 무정형 약물 영역 또는 부위에 존재하는 Drug A의 분획은 20wt% 미만인 것을 의미한다. 바람직하게, 고체 무정형 분산물은 거의 완전하게 균질성이고, 이는 순수한 약물 영역에 존재하는 약물 분획은 약물 총량의 10wt% 미만인 것을 의미한다. 적어도 실질적으로 균질한 고체 무정형 분산물은 비균질 분산물에 비하여 물리적으로 더욱 안정적이고 개선된 농도-증진 성질 및 궁극적으로는 개선된 생체이용성을 갖는다. 바람직한 일례로, 고체 무정형 분산물은 약물 및 폴리머의 중간인 적어도 하나의 유리 전이 온도를 갖고, 이는 적어도 일부의 약물 및 폴리머가 분자적으로 분산되어 있음을 나타낸다. 더욱 바람직한 일례로, 고체 무정형 분산물은 약물 및 폴리머의 중간인 단일 유리 전이 온도를 갖고, 이는 고체 무정형 분산물이 완전하게 균일하다(즉, 고용체)는 것을 나타낸다.

폴리머는 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트(HPMCP), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC), 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트(CAT), 카복시 메틸 에틸 셀룰로오스(CMEC), 및 그의 혼합물로 구성된 그룹으로부터 선택될 수 있다.

바람직한 일례로, 폴리머는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(또는 "HMPCAS")이다. 본 원 및 청구 범위에서 사용되는 바, "HMPCAS"는 2-하이드록시프로포시 그룹(-OCH₂CH(CH₃)OH, 이하, 하이드록시프로포시 그룹으로서 언급됨), 메톡시 그룹(-OCH₃), 아세틸 그룹(-COCH₃), 및 숙시노일 그룹(-COCH₂CH₂COOH)을 포함하는 셀룰로오스 폴리머를 의미한다. 다른 치환체가 물질적으로 HPMCAS의 수행능 및 성질에 영향을 주지 않는다면, 소량으로 폴리머상에 포함될 수 있다.

일반적으로, 폴리머의 다른 조건을 충족시키는 한, 각 치환체 그룹의 치환도는 0.1 내지 2.9 범위일 수 있다. HPMCAS상의 그룹 또는 치환체의 "치환도"는 셀룰로오스 쇄상의 사카라이드 리피트 유니트상에서 치환된 치환체의 평균 갯수를 의미한다. 치환체는 사카라이드 리피트 유니트상의 3개의 하이드록실중 어느 것의 치환에 의해 사카라이드 리피트 유니트에 직접 부착될 수 있거나, 사카라이드 리피트 유니트상의 3개의 하이드록실중 어느 것의 치환에 의해 사카라이드 리피트 유니트에 부착되는 하이드록시프로포시 치환체를 통해 부착될 수 있다. 예를 들면, 사카라이드 리피트 유니트상의 3개의 하이드록실중 2개가 메톡시 그룹으로 치환된 경우, 메톡시 그룹의 치환도는 2.0일 것이다.

상표명 "AQOAT"로 공지된 HPMCAS를 Shin-Etsu Chemical(Tokyo, Japan)로부터 상업적으로 이용할 수 있다. Shin-Etsu는 다양한 pH 수준에서 장을 보호하는 상이한 치환 패턴을 갖는 3개 등급의 AQOAT를 생산한다. AS-LF 및 AS-LG 등급("F"는 미립자(fine)을 나타내고 "G"는 과립을 나타낸다)은 약 5.5 이하의 pH에서 장 보호를 제공한다. AS-MF 및 AS-MG는 약 6.0 이하의 pH에서 장을 보호하는 반면, AS-HF 및 AS-HG 등급은 약 6.8 이하의 pH에서 장을 보호한다. 그러나, 본 발명의 분산물중 HPMCAS를 사용하는 목적은 장을 보호하기 위함이 아닌, Drug A의 수성 농도를 증가시키기 위함인 것을 인지하여야 한다.

Shin Etsu는 상기 3개 등급의 AQOAT 폴리머에 대한 설명을 하기에 제공한다:

치환체	Shin Etsu's AQOAT 폴리머의 조성(wt%)		
	L 등급	M 등급	H 등급
메톡실 함량	20.0-24.0	21.0-25.0	22.0-26.0
하이드록시프로포실 함량	5.0-9.0	5.0-9.0	6.0-10.0
아세틸 함량	5.0-9.0	7.0-11.0	10.0-14.0
숙시노일	14.0-18.0	10.0-14.0	4.0-8.0

바람직한 폴리머는 H 등급의 HPMCAS이다.

Drug A는 고체 무정형 분산물중 적어도 약 40wt%(또는 폴리머에 대한 약물의 비= 적어도 약 0.66)의 양으로 고체 무정형 분산물에 존재한다. Drug A는 더 많은 양으로 존재할 수 있고, 적어도 약 50wt%(또는 폴리머에 대한 약물의 비= 적어도 약 1)의 양으로, 적어도 약 60wt%(또는 폴리머에 대한 약물의 비= 적어도 약 1.5)의 양으로, 또는 적어도 약 75wt%(또는 폴리머에 대한 약물의 비= 적어도 약 3)의 양으로 고체 무정형 분산물에 존재할 수 있다. 바람직한 일례로, Drug A는 고체 무정형 분산물중 적어도 약 85wt%(또는 폴리머에 대한 약물의 비= 적어도 약 5.7)의 양으로 고체 무정형 분산물에 존재한다. 다량의 약물 적재량을 갖는 분산물은 더욱 소량의 약물 적재량을 갖는 고체 무정형 분산물에 비하여 더욱 저농도 용해된 약물을 제공하는 경향이 있다. 다량의 약물 적재량을 갖는 분산물은 수성 환경하에서 결정질 약물에 비하여 더욱 고농

도로 용해된 약물을 수득할 수 있고, 더욱 소량의 약물 적재량을 갖는 분산물에 비하여 전신 노출을 제한한다. 고체 무정형 분산물은 적어도 약 90wt%, 또는 적어도 약 95wt%의 Drug A를 포함할 수 있다. 따라서, 예를 들면, 고체 무정형 분산물의 폴리머에 대한 약물의 비는 적어도 약 9, 또는 적어도 약 19일 수 있다.

일례로, 고체 무정형 분산물은 약 85wt% 내지 약 98wt%의 Drug A, 및 약 15wt% 내지 약 2wt%의 폴리머를 포함한다. 바람직한 일례로, 고체 무정형 분산물은 약 90wt% 내지 약 97wt%의 Drug A, 및 약 10wt% 내지 약 3wt%의 폴리머를 포함한다. 더욱 바람직한 일례로, 고체 무정형 분산물은 약 92wt% 내지 약 96wt%의 Drug A, 및 약 8wt% 내지 약 4wt%의 폴리머를 포함한다.

고체 무정형 분산물의 제조

대부분(적어도 60%)의 Drug A를 무정형 상태로 수득할 수 있는 통상의 방법에 따라 Drug A의 고체 무정형 분산물을 제조할 수 있다. 상기 방법은 기계적, 온도 및 용매 방법을 포함한다. 대표적인 기계적 방법은 분쇄 및 압출; 고온 융합, 용매-변형 융합 및 용융-동결 공정을 포함하는 용융 방법; 및 비용매 침전, 스프레이 코팅 및 분무건조를 포함하는 용매 방법을 포함한다. 주로, 2종 이상의 방법을 조합하여 분산물을 제조할 수 있다. 예를 들면, 압출 방법을 사용할 때 기계적(전단) 및 온도 수단(열) 둘 모두를 사용하여 분산물을 제조하기 위하여 압출기를 승온하에서 작동시킬 수 있다. 대표적인 방법의 일례는 하기 U.S. 특허(본 원에서 그의 관련 문헌은 참고 문헌으로서 인용된다): 제 5,456,923 호 및 제 5,939,099호(압출 방법에 의한 분산물 제조가 기술되어 있다); 제 5,340,591 호 및 제 4,673,564 호(분쇄 방법에 의한 분산물 제조가 기술되어 있다); 및 제 5,707,646 호 및 제 4,894,235 호(용융 동결 방법에 의한 분산물 제조가 기술되어 있다)에 기술되어 있다.

분산물을 제조하는 바람직한 방법은 일반 용매중 적어도 일부의 약물 및 적어도 일부의 폴리머의 용해로 구성된 "용매 방법"이다. 용어 "용매"는 광범위하게 사용되고, 용매 혼합물을 포함한다. 본 원에서 "일반"은 화합물의 혼합물일 수 있는 용매가 적어도 일부의 약물 및 폴리머를 용해시키는 것을 의미한다. 바람직하게, 약물 및 폴리머는 일반 용매에 완전히 용해된다.

각각의 약물 및 폴리머를 적어도 일부 용해시킨 후, 증발시키거나 비용매와 혼합하여 용매를 신속하게 제거한다. 대표적인 방법은 분무건조, 스프레이 코팅(팬-코팅, 유동층 코팅 등), 및 약물 및 폴리머 용액과 CO₂, 헥산, 햅탄, 적절한 pH의 물, 일부의 다른 비용매의 신속한 혼합에 의한 침전이다. 바람직하게, 용매를 제거하여 실질적으로 균질한 고체 분산물을 수득한다. 상기 목적을 달성하기 위하여 일반적으로 용매를 용액으로부터 신속하게 제거하는 것, 예를 들면, 용액을 분무하고 약물 및 폴리머를 신속하게 고형화시키는 방법이 바람직할 수 있다.

생성된 고체 무정형 분산물은 상 분리될 수 있거나, 즉, 약물 및 폴리머가 각각 상기 기술된 분산물내 별개 영역에 존재할 수 있거나, 생성된 고체 무정형 분산물은 서로의 전역에 균질하게 분포하여 단일 상을 형성할 수 있다. 바람직하게, 용매를 제거하여 실질적으로 균질한 고체 무정형 분산물을 형성한다. 상기 분산물에서 Drug A 및 폴리머는 서로의 전역에 가능한 균질하게 분포되고, 열역학적으로 안정적인 고체 무정형 분산물에서 Drug A 및 폴리머는 Drug A중 분산된 폴리머 고용체로서 간주될 수 있고, 이는 Drug A중 폴리머의 농도가 평형치 이하임을 의미하거나, Drug A중 폴리머 농도가 그의 평형치를 초과하는 과포화 고체 용액인 것으로 판단될 수 있다.

분무건조에 의해 용매를 제거할 수 있다. 용어 "분무건조"는 통상적으로 사용되고, 광범위하게는 액상 혼합물을 작은 드로플렛으로 분열시키고(분무화) 드로플렛으로부터의 용매 증발에 대한 강력한 추진력을 갖는 분무건조기에서 상기 혼합물로부터 용매를 신속하게 제거하는 것을 포함하는 방법을 언급한다. 분무건조 방법 및 분무건조 장치는 일반적으로 [Perry's *Chemical Engineers' Handbook*, pages 20-54 to 20-57(sixth Edition 1984)]에 기술되어 있다. 분무건조 방법 및 장치에 대한 더욱 상세한 설명은 Marshall["Atomization and Spray-Drying," 50 *Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2*(1954), and Masters, *Spray Drying Handbook*(Fourth Edition 1985)]에 의해 리뷰되었다. 용매 증발에 대한 강력한 추진력은 일반적으로 분무건조기중 용매의 부분압을 건조 드로플렛의 온도에서 용매의 증기압 미만으로 유지시킴으로써 제공된다. 상기는 (1) 부분 진공하에 분무건조기중 압력을 유지시키거나(예: 0.01 내지 0.50atm); (2) 액상 드로플렛을 가온 건조 가스와 혼합하거나; (3) (1) 및 (2) 둘 모두를 통해 달성된다. 추가로, 용매 증발을 위해 필요한 적어도 일부의 열은 분무 용액을 가열하여 제공할 수 있다.

분무건조에 적절한 용매는 Drug A 및 폴리머가 서로 가용성인 화합물일 수 있다. 바람직하게, 용매는 또한 휘발성이고, 150°C 이하의 끓는점을 갖는다. 추가로, 용매는 상대적으로 비독성이어야 하고, International Committee on Harmonization(ICH) 가이드라인에 따라 허용가능한 수준까지 고체 무정형 분산물로부터 제거되어야 한다. 상기 수준까지 용매를 제거하기 위해서는 트레이-건조(tray-drying)와 같은 차후 공정 단계가 필요할 수 있다. 바람직한 용매는 알코올,

예로서 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소-프로판올, 및 부탄올; 케톤, 예로서, 아세톤, 메틸 에틸 케톤 및 메틸 이소-부틸 케톤; 에스테르 예로서, 에틸 아세테이트 및 프로필아세테이트; 및 다양한 다른 용매 예로서, 아세토니트릴, 메틸렌 클로라이드, 톨루엔, 1,1,1-트리클로로에탄, 및 테트라하이드로푸란을 포함한다. 용매 혼합물 또한 사용할 수 있다.

분무 용액중 Drug A 및 폴리머의 양은 분무 용액중 각각의 용해도 및 생성된 고체 무정형 분산물중 폴리머에 대한 약물의 바람직한 비에 의존한다. 바람직하게, 분무 용액은 적어도 약 1wt%, 더욱 바람직하게 적어도 약 3wt%, 및 더욱 바람직하게 적어도 약 10wt%의 용해된 고체를 포함한다.

용매를 포함하는(solvent-bearing) 피드(feed)를 광범위한 조건하에서 분무건조시킬 수 있고 허용가능한 성질을 갖는 무정형 약물 또는 고체 무정형 분산물을 수득할 수 있다. 예를 들면, 다양한 종류의 노즐을 사용하여 분무 용액을 분무하여 분무 용액을 작은 드로플렛 콜렉션으로서 분무건조 챔버내로 도입할 수 있다. 본질적으로, 형성되는 드로플렛이 충분히 작아 충분히 건조됨으로써(용매의 증발에 기인) 분무건조 챔버 벽에 부착되거나 그를 코팅시키지 않는 한, 용액을 분무하기 위하여 어느 종류의 노즐도 사용할 수 있다.

최대 드로플렛 크기는 분무건조기내 흐름 패턴, 모양, 및 크기 함수에 따라 광범위하게 달라지지만, 일반적으로 드로플렛이 노즐을 통과할 때 그의 지름은 약 $500\mu\text{m}$ 미만이어야 한다. 고체 무정형 분산물을 제조하기 위하여 사용할 수 있는 대표적인 노즐의 종류로서 2-유동층(2-fluid) 노즐, 분출형(fountain-type) 노즐, 평판 부채꼴형(flat fan-type) 노즐, 압력 노즐 및 회전식 분무기를 포함한다. 바람직한 일례로, 2002년 2월 1일에 출원된 U.S. 가출원 번호 60/353,986의 우선권을 주장하는 양도된 공동 계류중인 U.S. 특허 출원 시리얼 번호 10/351,568(본 원에서 참고 문헌으로서 인용된다)에 상세히 기술되어 있는 바, 압력 노즐이 사용된다.

분무액을 광범위한 온도 및 유속으로 분무 노즐 또는 노즐들에 전달할 수 있다. 일반적으로, 분무액 온도는 대략 용매의 빙점에서 그의 주변압 비등점보다 약 20°C 높은 정도(용액에 가압하여)의 범위 및 일부 경우 그 이상의 범위일 수 있다. 분무 노즐로의 분무액의 유속은 노즐의 종류, 분무건조기의 크기 및 분무건조 조건, 예로서, 주입구 온도 및 건조 가스의 유속에 따라 광범위하게 달라질 수 있다. 일반적으로, 분무건조 공정에서 분무액으로부터 용매 증발에 대한 에너지는 주로 건조 가스로부터 발생된다.

대체로, 건조 가스는 본질적으로 어느 가스일 수 있지만, 안전상의 이유 및 고체 무정형 분산물중 Drug A 또는 다른 물질의 바람직하지 못한 산화를 최소화하기 위해서는 불활성 가스, 예로서, 질소, 질소-강화 대기 또는 아르곤을 사용한다. 건조 가스를 전형적으로 약 60 내지 약 300°C 사이, 및 바람직하게 약 80 내지 약 240°C 사이의 온도에서 건조 챔버내로 삽입시킨다.

드로플렛의 표면적 대 용적의 비가 크고 용매 증발에 대한 추진력이 크기 때문에 드로플렛은 신속하게 고형화된다. 고형화 시간은 약 20초 미만, 바람직하게 약 10초 미만, 및 더욱 바람직하게 1초 미만이어야 한다. 상기와 같이 신속한 고형화는 주로 Drug A가 풍부한 상 및 폴리머가 풍부한 상으로 분리시키는 대신, 균등하고 균질한 분산물을 유지시키는 입자에 중요하다. 바람직한 일례로, 2002년 2월 1일에 출원된 U.S. 가출원 번호 60/354,080의 우선권을 주장하는 양도된 공동 계류중인 U.S. 특허 출원 시리얼 번호 10/353,746, 현 U.S. 특허 번호 6,763,607(본 원에서 참고 문헌으로서 인용된다)에 상세히 기술되어 있는 바와 같이, 분무건조기에 작용하기 전에 드로플렛을 충분한 시간동안 건조시키기 위하여 분무건조기의 높이 및 용적을 조절한다.

고형화시킨 후, 고체 분말을 전형적으로 약 5 내지 60초동안 분무건조 챔버에 방치하고, 추가로, 용매를 고체 분말로부터 증발시킨다. 고체 무정형 분산물중 Drug A 분자의 유동성을 저하시켜 그의 안정성을 개선시키기 때문에 고체 분산물중 최종 용매 함량은 그가 건조기로부터 배출됨에 따라 낮아져야 한다. 일반적으로, 분무건조 챔버로부터 배출됨에 따라 고체 무정형 분산물의 용매 함량은 10wt% 미만 및 바람직하게 2wt% 미만이어야 한다.

제조 후, 적절한 건조 방법, 예로서, 트레이 건조, 진공 건조, 유동층 건조, 마이크로웨이브 건조, 벨트식 건조, 회전식 건조, 및 본 분야에 공지된 다른 건조 방법을 사용하여 고체 무정형 분산물을 건조시켜 잔여 용매를 제거할 수 있다. 바람직한 2차 건조 방법은 주변 조건하의 트레이 건조 또는 진공 건조를 포함한다. 건조시키는 동안 화학적 분해를 최소화하기 위하여 불활성 가스, 예로서 질소하에서 건조시킬 수 있거나, 진공하에서 건조시킬 수 있다.

고체 무정형 분산물은 통상 작은 입자 형태로 존재한다. 평균 입자 크기는 지름 $500\mu\text{m}$ 미만, 지름 $200\mu\text{m}$ 미만, 지름 $100\mu\text{m}$ 미만, 또는 지름 $50\mu\text{m}$ 미만일 수 있다. 일례로, 평균 입자 지름은 1 내지 100 마이크론, 및 바람직하게 1 내지 50 마이크론

범위이다. 고체 무정형 분산물을 분무건조에 의해 제조할 때, 생성된 분산물은 상기와 같은 작은 입자 형태로 존재하다. 고체 무정형 분산물을 다른 방법, 예로서, 용융-동결 또는 압출 방법에 의해 제조할 때, 생성된 분산물을 시빙하고, 분쇄하거나 다르게 처리하여 다수의 작은 입자를 수득할 수 있다.

용이한 처리를 위해 건조된 입자는 특정의 밀도 및 크기상의 특징을 가질 수 있다. 일례로, 생성된 고체 무정형 분산물 입자는 분무건조에 의해 제조되고, 약 4cc/g 이하, 및 더욱 바람직하게 약 3.5cc/g 이하의 벌크 비 용적을 가질 수 있다. 입자는 약 3cc/g 이하, 및 더욱 바람직하게 약 2cc/g 이하의 특정 텁(tapped) 용적을 가질 수 있다. 입자는 약 3 이하, 및 더욱 바람직하게 약 2 이하의 Hausner 비(벌크 비 용적 대 텁 비 용적 비)를 갖는다. 입자는 약 3 이하, 및 더욱 바람직하게 약 2.5 이하의 스판(Span)을 가질 수 있다. 본 원에서 사용되는 바, "스팬"은 하기로 정의된다:

$$\text{스팬} = \frac{D_{90} - D_{10}}{D_{50}}$$

(여기에서, D_{10} 은 동등하거나 그보다 작은 지름을 갖는 입자를 포함하는 총 용적의 10%를 차지하는 입자의 지름에 상응하는 지름이고, D_{50} 은 동등하거나 그보다 작은 지름을 갖는 입자를 포함하는 총 용적의 50%를 차지하는 입자의 지름에 상응하는 지름이고, D_{90} 은 동등하거나 그보다 작은 지름을 갖는 입자를 포함하는 총 용적의 90%를 차지하는 입자의 지름에 상응하는 지름이다).

제형

조성물은 약물 투여를 위해 다양한 제형으로 사용될 수 있다. 대표적인 제형은 경구적으로 복용할 수 있거나 물 또는 다른 액체를 가하여 재구성함으로써 페이스트, 슬러리, 혼탁제 또는 액제를 형성할 수 있는 분제 또는 과립제; 정제; 캡슐제; 다중 미립자; 및 환제이다. 다양한 첨가제를 본 발명의 조성물과 함께 혼합하거나, 분쇄하거나 과립화시켜 상기의 제형에 적절한 물질을 형성할 수 있다. 본 발명의 조성물을 다양한 형태로 제조하여 액상 비히클중 입자의 혼탁제로서 전달되도록 한다. 상기 혼탁제는 제조시 액제 또는 페이스트로 제조될 수 있거나, 이후에 단, 경구 투여전에 액체, 전형적으로 물이 첨가되는 건성 분제로서 제조될 수 있다. 혼탁제로 구성되는 분제는 종종 세세(sachets) 또는 제조용 경구 분제(oral powder for constitution(OPC)) 제형으로 명명된다. 상기 제형은 공지된 방법을 통해 제형화되거나 재구성될 수 있다. 가장 간단한 접근법은 간단하게 물을 첨가하고 교반시켜 재구성되는 건성 분제로서 제형을 제형화하는 것이다. 다르게는, 제형은 배합하고 교반시켜 경구용 혼탁제를 제조하는 액제 및 건성 분제로서 제형화될 수 있다. 또 다른 일례로, 제형은 1차로 물을 하나의 분제에 가하여 액제를 형성한 후, 교반시키면서 상기에 제 2의 분제를 배합하여 혼탁제를 형성함으로써 재구성되는 2개의 분제로서 제형화될 수 있다.

일례로, 제형은 즉시 방출형 정제이다. 정제는 고체 무정형 분산물, 희석제 예로서, 미세결정질 셀룰로오스(Avicel[®] PH102), 및 락토오스 모노하이드레이트(Fast Flo316[®]), 봉해제 예로서, 소듐 스타치 글리콜레이트(Explotab[®]), 및 윤활제 예로서, 마그네슘 스테아레이트로 구성된다. 대표적인 정제는 약 5wt%의 고체 무정형 분산물, 59wt%의 미세결정질 셀룰로오스, 32wt%의 락토오스 모노하이드레이트, 및 3wt%의 소듐 스타치 글리콜레이트를 혼화하여 제조될 수 있다. 이어서, 0.5wt%의 윤활제 마그네슘 스테아레이트를 가하고 혼합물을 다시 혼화시킨다. 이어서, 혼합물을 롤러 압착기로 과립화시킨 후 분쇄시킨다. 추가의 0.5wt%의 윤활제 마그네슘 스테아레이트를 가하고 혼합물을 다시 혼화시킨다. 이어서, 생성된 혼합물을 정제 프레스에 놓고 압축시킨다.

본 발명의 다른 특성 및 일례는 하기 실시예로부터 자명하게 될 것이며, 하기 실시예는 의도하는 범위를 제한하기 보다는 본 발명을 설명하기 위하여 제공될 것이다.

실시예

실시예 1

본 실시예를 통해 분무건조시켜 95wt%의 Drug A와 5wt%의 폴리머의 고체 무정형 분산물을 제조하였다. 먼저, 9.5wt%의 Drug A, 0.5wt%의 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)(상표명 AQUAT-HG하에 판매됨, Shin Etsu(Tokyo, Japan)으로부터 입수가능), 및 90wt%의 아세톤을 포함하는 분무액을 하기와 같이 제조하였다. HPMCAS 및 아세톤을 용기에서 배합하고, 약 2시간동안 혼합하여 HPMCAS를 용해시켰다. 전량의 폴리머를 가한 후 생성된 혼합물을 미세하게 연무를 가졌다. 이어서, Drug A를 직접 상기 혼합물에 가하고, 혼합물을 추가의 4시간동안 교반

하였다. 이어서, 선별 크기가 200 μm 인 필터에 통과시켜 혼합물을 여과하여 혼합물로부터 거대 불용성 물질을 제거하여 분무액을 제조하였다. 이어서, 하기 방법을 사용하여 고체 무정형 분산물을 제조하였다. 고압 펌프를 사용하여 압력 노즐(Spraying Systems Pressure Nozzle and Body)(SK 78-21)이 장착된 분무건조기(리퀴드-피드 프로세스 베슬을 포함하는 니로 타입 XP 포터블 스프레이-드라이어(Niro type XP Portable Spray-Dryer with a Liquid-Feed Process Vessel) ("PSD-1"))로 분무액을 펌핑하였다. PSD-1에 5피트 9인치의 챔버 확장자를 장착시켰다. 챔버 확장자를 분무건조기에 가하여 건조기의 세로 길이를 증가시켰다. 증가된 길이는 건조기내 잔류 시간을 증가시켜 산물이 분무건조기의 각진 부분에 도달하기 전에 건조될 수 있도록 하였다. 분무건조기에 1%의 개방구를 갖는, 1/16-인치의 천공 구멍을 포함하는 316 SS 환상 확산기 플레이트도 장착시켰다. 상기 작은 개방구를 건조 가스의 흐름에 향하도록 하여 분무건조기내 산물의 재순환을 최소화시켰다. 작동시 노즐을 확산기 플레이트와 동일 평면이 되도록 적합화시켰다. 분무액을 약 163g/분으로 100psig의 압력하에 노즐로 전달하였다. 펌프에 이어 맥동 완충 장치에 의해 노즐에서의 맥동을 최소화시켰다. 건조 가스(예: 질소)를 2,100g/분의 유속으로 주입구의 온도가 110°C인 확산기 플레이트를 통해 전달하였다. 증발된 용매 및 습윤성 건조 가스는 50°C의 온도에서 분무건조기로부터 배출되었다. 상기 방법에 의해 제조된 분무건조된 분산물(344g)을 사이클론에서 수거하고, 24시간동안 50°C에서 작동하는 Gruenberg 싱글-패스 대류 트레이 건조기를 사용하여 건조시켰다. 건조시킨 후, 분산물을 2시간동안 주변 대기 및 습도(21°C/45% RH)로 평형화시켰다. 2차 건조 후, 분산물의 성질은 하기와 같았다:

[표 1]

벌크 성질(2차 건조 후)	50°C에서 트레이 건조시킴
벌크 비 용적(cc/g)	2.9
탭 비 용적(cc/g)	1.9
Hausner 비	1.53
평균 입자 지름(μm)	10
$D_{10}, D_{50}, D_{90}^*(\mu\text{m})$	3, 8, 20
스팬($D_{90}-D_{10}$)/ D_{50}	2.1
잔류 아세톤(2차 건조 전)	2.2%

* 10vol%의 입자는 D_{10} 보다 작은 지름을 갖고; 50vol%의 입자는 D_{50} 보다 작은 지름을 갖고, 90vol%의 입자는 D_{90} 보다 작은 지름을 갖는다.

대조군

대조군 1은 융점이 119°C인 결정질 Drug A(C1)로만 구성되었다.

시험관내 용해 시험에서 농도 증진

고체 무정형 분산물은 결정질 약물에 비하여 Drug A의 농도를 증진시킨다는 것을 입증하기 위하여 실시예 1을 사용하여 시험관내 용해 시험을 실시하였다. 실시예 1의 샘플 및 대조군 C1을 이중으로 각각의 미세원심분리기 투브에 가하였다. 상기 시험을 위해 충분량의 물질을 가하여 모든 약물이 용해되었을 때 이론상의 약물의 최대 농도(MTC)가 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이 되도록 하였다. 투브를 37°C 온도-조절 챔버에 놓고 1.8 mL의 절식시킨 모델의 십이지장액, 또는 "MFDS"를 각각의 투브에 가하였다. MFDS는 0.5wt%의 타우로콜산 나트륨 및 1-팔미토일-2-올레일-sn-글리세로-3-포스포콜린(NaTC/POPC, 4/1의 중량비)를 포함하는 pH 6.5의 1.8 mL PBS로 구성되고, NaCl:KCl(20.4:1 wt/wt)를 사용하여 290mOsm/kg로 조절하였다. 약 60초동안 교반 혼합기를 사용하여 샘플을 신속하게 혼합하였다. 샘플을 13,000G에서 1분동안 37°C에서 원심분리하였다. 이어서, 생성된 상등액을 샘플링하고 메탄올을 사용하여 1:6(용적)로 희석시킨 후 유속 1ml/분에서 70:30(vol:vol) 아세토니트릴:물로 구성된 유동상을 사용하는 Phenomenex Luna, 페닐-헥실 5 μm 칼럼을 사용하여 고성능 액상 크로마토그래피(HPLC)에 의해 분석하였다. 241nm에서의 UV 흡광도를 사용하여 약물 농도를 측정하였다. 각 투브의 내용물을 교반 혼합기에서 혼합하고 다음 샘플을 취할 때까지 37°C에 방치하였다. 샘플을 4, 10, 20, 40, 및 90분째 수거하였다. 표 2에 결과를 나타낸다.

[표 2]

실시예	시간(분)	Drug A 농도($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC(분 $^*\mu\text{g}/\text{mL}$)
1	0	0	0
	4	7.0	14
	10	6.7	55
	20	5.4	120
	40	4.6	220
	90	5.9	480
	1200	4.8	6,400
C1	0	0	0
	4	0.0*	0
	10	2.6	8
	20	3.1	37
	40	2.6	93
	90	0.4	170
	1200	0.8	800

* 검출 한도 이하

상기 샘플에서 수득한 약물의 농도를 사용하여 90분째 용해된 약물의 최대 농도(MDC)를 측정하고 초기 90분동안 시간 곡선에 대한 용해된 약물의 농도와 면적(AUC_{90})을 측정하였다. 결과를 표 3에 나타낸다.

[표 3]

실시예	분산물중 약물 농도 (활성, wt%)	폴리머	매질	MTC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MDC_{90} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{90} (분 $^*\mu\text{g}/\text{mL}$)
1	95	HPMCAS	MFDS	500	7.0	480
C1	--	--	MFDS	500	3.1	170

데이터로부터 알 수 있는 바와 같이, 고체 무정형 분산물은 결정질 약물 단독인 것의 경우에 비하여 농도를 증진시켰다. 실시예 1에 대한 MDC_{90} 은 결정질 대조군 C1의 2.3배이고, 실시예 1에 대한 AUC_{90} 은 결정질 대조군 C1의 2.8배였다.

실시예 2

생체내 시험 - 개

본 시험을 통해 95wt%의 Drug A 및 5wt%의 HPMCAS로 구성된 고체 무정형 분산물이 개에서 Drug A의 효능을 제공한다는 것을 입증하였다. 95wt%의 Drug A 및 5wt%의 HPMCAS로 구성된 고체 무정형 분산물을 실시예 1에서와 같이 제조하였다(Shin Etsu(Tokyo, Japan)에 의해 판매되는 AQOAT-HG 등급의 HMPCAS).

치료 개시 시점에 체중이 15-19kg인, 건강하고 어린 성체(2-4세) 수컷 및 암컷 비글 개를 시험 대상자로서 사용하였다. 본 연구는 각각 3마리의 수컷 및 3마리의 암컷 개를 포함하는 2개의 동물 그룹으로 구성되었다. 결정질 약물 또는 고체 무정형 분산물을 투여받도록 6마리의 동물로 구성된 각 그룹을 무작위적으로 지정하였다. 시험 화합물은 분제로서 제공하였다. 경구적 위관 삽입에 의해 투여되는 1회분의 혼탁제를 시험 비허클로서 0.5% 메틸셀룰로오스/0.1% Tween 80 수용액을 사용하여 제공하였다. 0.08mg/ml의 활성으로 1회분의 혼탁제를 제공하여 0.4 mg/kg의 투여량으로 1kg(체중)당 5ml가 전달되도록 하였다. 7일간의 기준 순화 기간 후, 7일간의 평가 연구를 수행하였다. 연구 0일 내지 6일째, 급식 튜브를 통해 각 투여일 0일째 단일 투여량으로서 투여되는 1회분의 혼탁제를 각각의 개에 투여하였다. 이어서, 0.25mg/kg의 물

로 세정하여 1회분의 액제를 확실하게 전량 전달하였다. 연구 기간동안 매일 및 투여 후 대략 0.5-1시간동안 각각의 시험 동물이 물 및 IAMS Mini-Chunks®(The Iams Company, P. O. Box 14597, Dayton, OH) 건조 사료에 임의로 접근할 수 있도록 하였다.

급식 전 매일 및 순화 기간동안 및 다시 치료 평가 기간동안 매 24시간의 소비 기간 끝에 각개 사료 바구니의 중량을 측정하여 사료 섭취량의 감소량을 측량하였다. 24시간의 소비 기간 끝에 남아 있는 사료의 양 및 바구니의 중량과 급식 전 전체 바구니의 중량 사이의 차이가 사료 섭취량의 감소량을 의미한다.

최초 투여전 2일째("-2일째") 및 평가 연구 7일째 각개 개의 체중을 측량하여 체중의 감소량을 측량하였다. -2일째 체중 및 7일째 체중의 차이가 체중 감소량을 의미한다.

1회분의 혼탁제 투여 전 및 0 내지 7일째 매 24시간마다 각각의 개로부터 전체 배출물을 수거하고, 지방인 배설물의 습식 중량%를 측정하여 배설물의 지방%의 증가를 측량하였다. 5일 내지 7일째 배설물의 평균 지방 습식 중량% 및 0일째 배설물의 지방 습식 중량%의 차이가 배설물의 지방 증가를 의미한다. 배설물의 지방 습식 중량%는 하기와 같이 측정하였다. 각각의 배설물 샘플을 수거한 후 냉동시킨 후, 실온에서 밤새도록 해동시키고, 동량의 물을 첨가한 후 균질하게 완전히 혼합하였다. 분취량(약 5g)을 전체 샘플로부터 취하고, 테어드(tared) 50mL 원심분리 튜브로 이동시키고 중량을 측정하였다(정확도 0.01g). 이어서, 무수 에탄올 중 10mL의 0.4% 아밀 알코올 및 약 10g의 유리 비드를 각 튜브에 가하고, 평상형 진탕기상에서 고속으로 12분동안 튜브를 수평으로 진탕시켰다. 3mL의 2N HCl을 사용하여 샘플을 산성화시키고 30mL의 페트롤륨 에테르를 가하였다. 튜브를 상기와 같이 2분동안 진탕시킨 후 1,000rpm에서 5분동안 원심분리하여 상을 분리시켰다. 각 튜브로부터의 25mL 분취량의 페트롤륨 에테르 총을 사전 중량 측정된 결정화 디쉬로 이동시켰다. 추가의 25mL의 페트롤륨 에테르를 각 튜브에 가하고 튜브를 1-2분동안 진탕시키고 상기와 같이 원심분리하였다. 다시, 25mL의 페트롤륨 에테르총을 적절한 결정화 디쉬로 이동시켰다. 상기 단계를 반복하였다. 결정화 디쉬를 화장지로 덮고 밤새도록 후드에 방치시켜 증발시켰다. 다음날 아침, 결정화 디쉬를 다시 중량 측정하여 수거된 배설물의 지방량을 측정하였다. 각 샘플로부터 회수된 배설물의 지방%를 산출하였다.

투여 후 0시간째 상응하는 시간, 투여 하루 전("-1일") 내지 8일째 정맥천자에 의해 3mL의 혈액을 채혈하여 혈청 콜레스테롤 농도의 감소량을 측량하였다. -1일 내지 0일째의 평균 혈청 콜레스테롤 농도 및 7일째 혈청 콜레스테롤 농도의 차이는 혈청 콜레스테롤 감소를 의미한다.

상기 결과는 주로 생체내 GI관내에서 용해된 약물의 농도가 결정질 약물에 비하여 더욱 고농도인 것에 기인하여, 고체 무정형 분산물을 단독의 결정질 약물에 비하여 더욱 개선된 효능을 제공한다는 것을 제시하였다. 무정형 분산물은 음식물 섭취량 및 체중을 감소시켰다. 추가로, 배설물의 지방 함량은 증가시켰다. 고체 무정형 분산물은 음식물 섭취량을 2.1배 감소시켰고, 체중은 1.5배 감량으로 개선시켰고, 배설물의 지방 함량은 1.7배 증가로 개선시켰고, 혈청 콜레스테롤은 1.7배 감량으로 개선시켰다.

실시예 3-4

"미니" 분무건조 기기를 사용하여 약물 대 농도-증진 폴리머의 다양한 비 및 다양한 농도-증진 폴리머를 사용하여 Drug A의 고체 무정형 분산물을 제조하였다. 표 4에 각 분산물중의 약물 농도 및 사용된 농도-증진 폴리머를 열거한다.

[표 4]

실시예 번호	분산물중 약물 농도 (활성, wt%)	폴리머*
3	50	HPMCAS-MF
4	50	HPMCP

* 폴리머의 명칭: HPMCAS = 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, HPMCP = 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트

하기 폴리머를 사용하여 분산물을 제조하였다. AQUAT-MF("미디움, 파인") (미디움의 의미는 용액의 상대적인 pH를 언급하고, 파인의 의미하는 분체 형태를 언급한다)로서 HPMCASMF(하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트)를 Shin Etsu(Tokyo, Japan)로부터 입수하였다. HPMCP HP-55(하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트)도 Shin Etsu로부터 입수하였다.

미니 분무건조기를 사용하여 분산물을 제조하기 위하여 아세톤중에서 Drug A를 폴리머와 함께 혼합하여 분무액을 제조하였다. Cole Parmer 74900 시리즈 속도-조절 시린지 펌프를 통해 1.3ml/분의 속도로 각 용액을 "미니" 분무건조 기기내로 펌프하였다. 열기 질소 흐름(70°C)을 사용하여 Spraying Systems Co.의 2-유동총 노즐(모델 번호 SU1A)을 통해 약물/폴리머 용액을 분무하였다. 분무액을 지름이 11cm인 스테인레스 스틸 챔버내로 분무하였다. 생성된 고체 무정형 분산물을 여과지에서 수거하고, 진공하에서 건조시키고 데시케이터에 저장하였다. 분무액 조성을 표 5에 제시한다.

[표 5]

실시예 번호	약물 질량 (mg)	폴리머	폴리머 질량 (mg)	아세톤 질량 (g)
3	75	HPMCAS-MF	75	9.8
4	75	HPMCP	75	10

시험관내 용해 시험

본 시험을 통해 본 발명의 무정형 분산물은 시험관내에서 Drug A의 농도를 증가시킨다는 것을 입증하였다. 각 시험에 대하여 분산물을 이중으로 미세원심분리기 투브에 가하였다. 상기 시험을 위해 충분량의 물질을 가하여 모든 약물이 용해되었을 때 이론상의 약물의 최대 농도(MTC)가 500 μ g/mL이 되도록 하였다. 투브를 37°C 온도-조절 챔버에 놓고, pH 6.5 및 290mOsm/kg의 0.5wt%의 타우로콜산 나트륨 및 1-팔미토일-2-올레일-sn-글리세로-3-포스포콜린(NaTC/POPC, 4/1의 중량비)를 포함하는 1.8mL의 PBS(절식시킨 모델의 십이지장액, 또는 "MFDS")를 각각의 투브에 가하였다. 약 60초동안 교반 혼합기를 사용하여 샘플을 신속하게 혼합하였다. 샘플을 13,000G에서 1분동안 37°C에서 원심분리하였다. 이어서, 생성된 상등액을 샘플링하고 메탄올을 사용하여 1:6(용적)으로 희석시킨 후 상기 기술된 바와 같이 HPLC에 의해 분석하였다. 각 투브의 내용물을 교반 혼합기에서 혼합하고 다음 샘플을 취할 때까지 37°C에 방치하였다. 샘플을 4, 10, 20, 40, 및 90분째 수거하였다. 표 6에 결과를 나타낸다.

[표 6]

실시예	시간(분)	Drug A 농도(μ g/mL)	AUC(분 \cdot μ g/mL)
3	0	0	0
	4	49	100
	10	15	300
	20	13	400
	40	16	700
	90	24	1700
4	0	0	0
	4	54	100
	10	76	500
	20	121	1500
	40	196	4700
	90	259	16,000

C1 MFDS종 결정질 Drug A	0	0	0
	4	0	0
	10	3	0
	20	3	0
	40	3	100
	90	0	200

상기 샘플에서 수득한 약물의 농도를 사용하여 초기 90분동안 MDC_{90} 및 AUC_{90} 을 측정하였다. 결과를 표 7에 나타낸다.

[豆 7]

실시예	분산물중 약물 농도 (활성, wt%)	폴리머	매질	MTC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MDC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC ₉₀ (분 $^*\mu\text{g}/\text{mL}$)
3	50	HPMCAS-MF	MFDS	500	49	1700
4	50	HPMCP	MFDS	500	259	16,000
C1	--	--	MFDS	500	3	200

데이터로부터 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 분산물은 결정질 약물 단독인 것의 경우에 비하여 농도를 증진시켰다.

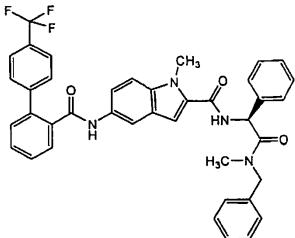
상기 명세서에서 사용된 용어 및 표현은 본 원에서 제한하기 위함이 아닌, 설명을 위해 사용되고, 상기 용어 및 표현의 사용에서 제시하고 설명한 성질과 동등한 것 또는 그의 일부를 제외하고자 함이 아니며, 본 발명의 범위는 하기 청구 범위에 의해서만 정의되고 한정된다는 점을 이해하여야 한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 및 폴리머를 포함하되, 상기 화합물이 고체 무정형 분산물중 적어도 약 40wt%의 양으로 존재하는 고체 무정형 분산물.

〈화학식 I〉



청구항 2.

제 1항에 있어서, 화합물이 분산물 중 적어도 약 50wt%의 양으로 존재하는 고체 무정형 분산물.

청구항 3.

제 1항에 있어서, 화합물이 분산물중 적어도 약 75wt%의 양으로 존재하는 고체 무정형 분산물.

청구항 4.

제 1항에 있어서, 화합물이 분산물중 적어도 약 85wt%의 양으로 존재하는 고체 무정형 분산물.

청구항 5.

제 1항에 있어서, 화합물이 분산물중 적어도 약 90wt%의 양으로 존재하는 고체 무정형 분산물.

청구항 6.

제 1항에 있어서, 화합물이 분산물중 적어도 약 95wt%의 양으로 존재하는 고체 무정형 분산물.

청구항 7.

제 1항에 있어서, 화합물이 분산물중 약 85wt% 내지 약 98wt%의 양으로 존재하는 고체 무정형 분산물.

청구항 8.

제 1항에 있어서, 화합물이 분산물중 약 90wt% 내지 약 97wt%의 양으로 존재하는 고체 무정형 분산물.

청구항 9.

제 1항에 있어서, 폴리머가 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트(HPMCP), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC), 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 (CAP), 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트(CAT), 및 카복시 메틸 에틸 셀룰로오스(CMEC) 및 그의 혼합물로 구성된 그룹으로부터 선택되는 고체 무정형 분산물.

청구항 10.

제 1항에 있어서, 폴리머가 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트인 고체 무정형 분산물.

청구항 11.

제 8항에 있어서, 폴리머가 H 등급의 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트인 고체 무정형 분산물.

청구항 12.

제 1항에 있어서, 수성의 사용 환경하에서 본질적으로 동등량의 결정질 형태의 화합물로 구성된 대조군 조성물중의 화합물 농도의 적어도 1.25배인 상기 화합물의 최대 농도를 제공하는 고체 무정형 분산물.

청구항 13.

제 1항에 있어서, 수성의 사용 환경하에서 사용 환경으로의 도입 시점 내지 사용 환경으로의 도입 후 약 270분 사이에서 적어도 90분간의 주기동안 시간 곡선에 대하여, 본질적으로 동등량의 결정질 형태의 화합물로 구성된 대조군 조성물의 적어도 약 1.25배인 곡선하 면적을 제공하는 고체 무정형 분산물.

청구항 14.

제 1항에 있어서, 평균 입자 지름이 약 100 마이크론 미만인 고체 무정형 분산물.

청구항 15.

제 1항에 있어서, 정제로 혼입되는 고체 무정형 분산물.

청구항 16.

(a) 용매중 하기 화학식 I의 화합물 및 폴리머를 용해시켜 분무액을 제조하고; (b) 상기 용매를 상기 분무액으로부터 신속하게 증발시켜 고체 무정형 분산물을 제조하는 것을 포함하는, 고체 무정형 분산물 제조 방법.

<화학식 I>

