



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0008352
(43) 공개일자 2008년01월23일

(51) Int. Cl.

A61K 9/48 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7026032

(22) 출원일자 2007년11월08일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2007년11월08일

(86) 국제출원번호 PCT/US2006/013121

국제출원일자 2006년04월07일

(87) 국제공개번호 WO 2006/135480

국제공개일자 2006년12월21일

(30) 우선권주장

60/669,699 2005년04월08일 미국(US)

(71) 출원인

아보트 러보러터리즈

미국 일리노이주 60064-6008 아보트 파크 아보트
파크 로드 100 디파트먼트 377 빌딩 에이피6
에이-1

(72) 발명자

주 통

미국 일리노이주 60031 거니 돌체또 레인 1674

주 추치 알

미국 일리노이주 60061 버넌 힐즈 노쓰 버틀러 코
트 1438

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이범래, 장훈

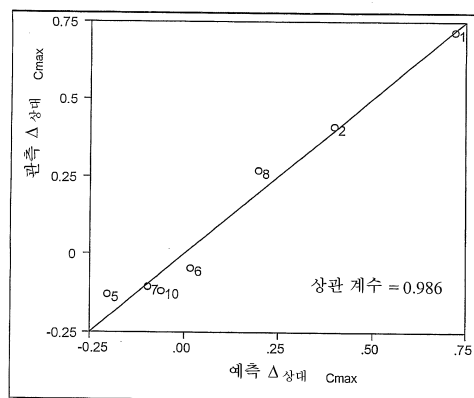
전체 청구항 수 : 총 237 항

(54) 페노피브르산 및/또는 이의 염을 포함하는 경구 억제학적제형

(57) 요약

본 발명은 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산을 포함하는 활성제를 포함하는 경구 제형에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

다빌라 클라우디아 엠

미국 일리노이주 60077 스코키 리밍톤 애비뉴 9409

잉 케빈 알

미국 위스콘신주 53143 케노샤 5번 애비뉴 7843

가오 이

미국 일리노이주 60061 버넌 힐즈 이스트 발투스롤
드라이브 210

거스타브슨 린다 이

미국 일리노이주 60203 에반스톤 처치 스트리트
3500 아파트먼트410

자야라만 샤말라 씨

미국 일리노이주 60031 거니 해들리 씨클 1151

레블론드 데이비드

미국 일리노이주 60083 워즈워드 미들레인 드라이브 3091

리 데니스 와이

미국 일리노이주 60035 하이랜드 파크 하이무어 로드 2560

특허청구의 범위

청구항 1

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 30분에서 70% 이하인 고체 투여 형태.

청구항 2

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 30분에서 0.9% 이상 70% 이하인 고체 투여 형태.

청구항 3

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 60분에서 80% 이하인 고체 투여 형태.

청구항 4

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 60분에서 7.0% 이상 80% 이하인 고체 투여 형태.

청구항 5

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 30분에서 0.9% 이상 70% 이하이고, 60분에서 7.0% 이상 80% 이하인 고체 투여 형태.

청구항 6

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 90분에서 90% 이하인 고체 투여 형태.

청구항 7

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 30분에서 0.9% 이상 70% 이하이고, 60분에서 7.0% 이상 80% 이하이고, 90분에서 90% 이하인 고체 투여 형태.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 하나의 항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 125%를 초과하지 않는 고체 투여 형태.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 하나의 항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 미만인 고체 투여 형태.

청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 하나의 항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 125% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 11

제10항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 120% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 12

제11항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 115% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 13

제12항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 110% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 14

제13항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 105% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 15

제14항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 100% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 16

제15항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 95% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 17

제16항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 90% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 18

제17항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 85% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 19

제18항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물을 투여한 후, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 80% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 20

제1항 내지 제7항 중 어느 하나의 항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 65% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 21

제20항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 70% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 22

제21항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 75% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 23

제22항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 80% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 24

제23항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 85% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 25

제24항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 90% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 26

제25항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 95% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 27

제26항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 100% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 28

제27항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 105% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 29

제28항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 110% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 30

제29항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 115% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 31

제30항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 120% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 32

제31항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 125% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 33

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 0.5시간에서 0.9% 이상 62.0% 이하인 고체 투여 형태.

청구항 34

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 1시간에서 7.0% 이상 71.0% 이하인 고체 투여 형태.

청구항 35

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 0.5시간에서 0.9% 이상 62.0% 이하이고, 1시간에서 7.0% 이상 71.0% 이하인 고체 투여 형태.

청구항 36

제33항 내지 제35항 중 어느 하나의 항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 125% 초과하지 않는 고체 투여 형태.

청구항 37

제33항 내지 제35항 중 어느 하나의 항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 미만인 고체 투여 형태.

청구항 38

제33항 내지 제35항 중 어느 하나의 항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 125% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 39

제38항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 120% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 40

제39항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 115% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 41

제40항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 110% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 42

제41항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 105% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 43

제42항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 100% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 44

제43항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 95%

이상인 고체 투여 형태.

청구항 45

제44항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 90% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 46

제45항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 85% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 47

제46항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물을 투여한 후, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 80% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 48

제33항 내지 제35항 중 어느 하나의 항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 65% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 49

제48항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 70% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 50

제49항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 75% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 51

제50항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 80% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 52

제51항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 85% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 53

제52항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 90% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 54

제53항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 95% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 55

제54항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 100% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 56

제55항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의

105% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 57

제56항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 110% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 58

제57항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 115% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 59

제58항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 120% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 60

제59항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 125% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 61

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 1시간에서 7.0% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 62

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 2시간에서 16.0% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 63

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 3시간에서 24.0% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 64

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 3.5시간에서 28.0% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 65

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 4시간에서 29.0% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 66

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 1시간에서 7.0% 이상이고, 2시간에서 16.0% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 67

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 1시간에서 7.0% 이상이고, 2시간에서 16.0% 이상이고, 3시간에서 24.0% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 68

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 1시간에서 7.0% 이상이고, 2시간에서 16.0% 이상이고, 3시간에서 24.0% 이상이고, 3.5시간에서 28.0% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 69

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 1시간에서 7.0% 이상이고, 2시간에서 16.0% 이상이고, 3시간에서 24.8% 이상이고, 3.5시간에서 28.0% 이상이고, 4시간에서 29.0% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 70

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 1시간에서 41.0% 이하인 고체 투여 형태.

청구항 71

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 2시간에서 79.0% 이하인 고체 투여 형태.

청구항 72

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 1시간에서 41.0% 이하이고, 2시간에서 79.0% 이하인 고체 투여 형태.

청구항 73

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 1시간에서 7.0 내지 41.0%인 고체 투여 형태.

청구항 74

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 2시간에서 16.0 내지 79.0%인 고체 투여 형태.

청구항 75

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 1시간에서 7.0 내지 41.0%이고, 2시간에서 16.0 내지 79.0%인 고체 투여 형태.

청구항 76

제61항 내지 제75항 중 어느 하나의 항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 125%를 초과하지 않는 고체 투여 형태.

청구항 77

제61항 내지 제75항 중 어느 하나의 항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 미만인 고체 투여 형태.

청구항 78

제61항 내지 제75항 중 어느 하나의 항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 125% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 79

제78항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 120% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 80

제79항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 115% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 81

제80항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 110% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 82

제81항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 105% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 83

제82항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 100% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 84

제83항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 95% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 85

제84항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 90% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 86

제85항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 85% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 87

제86항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물을 투여한

후, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 80% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 88

제61항 내지 제75항 중 어느 하나의 항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 65% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 89

제88항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 70% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 90

제89항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 75% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 91

제90항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 80% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 92

제91항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 85% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 93

제92항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 90% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 94

제93항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 95% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 95

제94항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 100% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 96

제95항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 105% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 97

제96항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 110% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 98

제97항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 115% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 99

제98항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 120% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 100

제99항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 125% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 101

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 1시간에서 9.0% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 102

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 2시간에서 21.0% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 103

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 3시간에서 34.0% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 104

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 3.5시간에서 39.0% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 105

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 4시간에서 44.0% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 106

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 1시간에서 9.0% 이상이고, 2시간에서 21.0% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 107

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 1시간에서 9.0% 이상이고, 2시간에서 21.0% 이상이고, 3시간에서 34.0% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 108

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 1시간에서 9.0% 이상이고, 2시간에서 21.0% 이상이고, 3시간에서 34.0% 이상이고, 3.5시간에서 39.0% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 109

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조

일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 1시간에서 9.0% 이상이고, 2시간에서 21.0% 이상이고, 3시간에서 34.0% 이상이고, 3.5시간에서 39.0% 이상이고, 4시간에서 44.0% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 110

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 1시간에서 9.0 내지 41.0%인 고체 투여 형태.

청구항 111

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 2시간에서 21.0 내지 79.0%인 고체 투여 형태.

청구항 112

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 1시간에서 9.0 내지 41.0%이고, 2시간에서 21.0 내지 79.0%인 고체 투여 형태.

청구항 113

제101항 내지 제112항 중 어느 하나의 항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 125%를 초과하지 않는 고체 투여 형태.

청구항 114

제101항 내지 제112항 중 어느 하나의 항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 미만인 고체 투여 형태.

청구항 115

제101항 내지 제112항 중 어느 하나의 항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 125% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 116

제115항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 120% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 117

제116항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 115% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 118

제117항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 110% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 119

제118항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 105% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 120

제119항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 100% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 121

제120항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 95% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 122

제121항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 90% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 123

제122항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 85% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 124

제123항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물을 투여한 후, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 80% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 125

제101항 내지 제112항 중 어느 하나의 항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 65% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 126

제125항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 70% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 127

제126항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 75% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 128

제127항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 80% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 129

제128항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 85% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 130

제129항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 90% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 131

제130항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 95% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 132

제131항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 100% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 133

제132항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 105% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 134

제133항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 110% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 135

제134항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 115% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 136

제135항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 120% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 137

제136항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 125% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 138

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 0.5시간에서 15.0% 이상 71.0% 미만이고, 1시간에서 40.0% 이상 81.0% 미만이고, 추가로 고체 투여 형태의 용해가 시간의 제곱근 프로파일에 따르는 고체 투여 형태.

청구항 139

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 0.5시간에서 15.0% 이상 57.0% 미만이고, 1시간에서 40.0% 이상 70.0% 미만이고, 추가로 고체 투여 형태의 용해가 시간의 제곱근 프로파일에 따르는 고체 투여 형태.

청구항 140

제138항 또는 제139항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 125%를 초과하지 않는 고체 투여 형태.

청구항 141

제138항 또는 제139항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 미만인 고체 투여 형태.

청구항 142

제138항 또는 제139항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 125% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 143

제142항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 120% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 144

제143항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 115% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 145

제144항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 110% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 146

제145항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 105% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 147

제146항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 100% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 148

제147항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 95% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 149

제148항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 90% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 150

제149항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 85% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 151

제150항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물을 투여한 후, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 80% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 152

제151항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 65% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 153

제152항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 70% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 154

제153항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의

75% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 155

제154항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 80% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 156

제155항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 85% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 157

제156항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 90% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 158

제157항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 95% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 159

제158항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 100% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 160

제159항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 105% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 161

제160항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 110% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 162

제161항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 115% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 163

제162항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 120% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 164

제163항에 있어서, 단식 상태의 사람에게 투여한 후, 고체 투여 형태의 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 125% 이상인 고체 투여 형태.

청구항 165

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 이중 pH와 시험관내 용해에서 단일 pH 사이의 차이가 -10.0 내지 17.0이고, 추가로 이중 pH 및 단일 pH에서 용해가 각각 2시간에서 측정되는 고체 투여 형태.

청구항 166

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 이중 pH와 시험관내 용해에서 단일 pH 사이의 차이가 -10.0 내지 9.0이고, 추가로 이중 pH 및 단일 pH에서 용해가 각각 2시간에서 측정되는 고체 투여 형태.

청구항 167

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 시험관내 용해에서 이중 pH와 시험관내 용해에서 단일 pH 사이의 차이가 -10.0 내지 2.0이고, 추가로 이중 pH 및 단일 pH에서 용해가 각각 2시간에서 측정되는 고체 투여 형태.

청구항 168

제165항 내지 제167항 중 어느 하나의 항에 있어서, 급식 상태의 사람에게 경구 투여한 후 투여 형태의 AUC가 단식 상태의 사람에게 경구 투여한 후 당해 투여 형태의 AUC와 비교하여 사실상 상이하지 않은 고체 투여 형태.

청구항 169

제165항 내지 제167항 중 어느 하나의 항에 있어서, 단식 상태에서 투여 형태의 AUC로 나눈 급식 상태에서 투여 형태의 AUC가 0.70 내지 1.43인 고체 투여 형태.

청구항 170

제167항에 있어서, 단식 상태에서 투여 형태의 AUC로 나눈 급식 상태에서 투여 형태의 AUC가 0.80 내지 1.25인 고체 투여 형태.

청구항 171

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 예측 Δ 상대 C_{max} 가 -0.2 내지 +0.8인 고체 투여 형태.

청구항 172

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이며, 예측 Δ 상대 C_{max} 가 -0.2 내지 +0.2인 고체 투여 형태.

청구항 173

제171항 또는 제172항에 있어서, 급식 상태의 사람에게 경구 투여한 후 투여 형태의 AUC가 단식 상태의 사람에게 경구 투여한 후 투여 형태의 AUC와 비교하여 사실상 상이하지 않은 고체 투여 형태.

청구항 174

제171항 또는 제172항에 있어서, 단식 상태에서 투여 형태의 AUC로 나눈 급식 상태에서 투여 형태의 AUC가 0.70 내지 1.43인 고체 투여 형태.

청구항 175

제172항에 있어서, 단식 상태에서 투여 형태의 AUC로 나눈 급식 상태에서 투여 형태의 AUC가 0.80 내지 1.25인 고체 투여 형태.

청구항 176

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산인 경구 제형.

청구항 177

활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산인 방출 조절 경구 제형.

청구항 178

제177항에 있어서, 활성제가 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산인 제형.

청구항 179

제177항에 있어서, 활성제가 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염인 제형.

청구항 180

제179항에 있어서, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염이 콜린, 에탄올아민, 디에탄올아민, 디사이클로헥실아민, 트로메타민, 리신, 피페라진, 칼슘 및 트로메타민으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 제형.

청구항 181

제180항에 있어서, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염이 콜린인 제형.

청구항 182

제177항에 있어서, 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 혼합물을 포함하는 제형.

청구항 183

제177항에 있어서, 하나 이상의 속도 조절 메커니즘을 추가로 포함하는 제형.

청구항 184

제177항에 있어서, 하나 이상의 장용 피복물을 추가로 포함하는 제형.

청구항 185

제177항에 있어서, 코어를 추가로 포함하는 제형.

청구항 186

제185항에 있어서, 코어가 하나 이상의 활성제를 포함하는 제형.

청구항 187

제186항에 있어서, 코어가 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산을 포함하는 제형.

청구항 188

제186항에 있어서, 코어가 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염을 포함하는 제형.

청구항 189

제188항에 있어서, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염이 콜린, 에탄올아민, 디에탄올아민, 디사이클로헥실아민, 트로메타민, 리신, 피페라진, 칼슘 및 트로메타민으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 제형.

청구항 190

제189항에 있어서, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염이 콜린인 제형.

청구항 191

제186항에 있어서, 코어가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 혼합물을 포함하는 제형.

청구항 192

제186항에 있어서, 코어를 둘러싸는 하나 이상의 장용 피복물을 추가로 포함하는 제형.

청구항 193

제186항에 있어서, 코어가 하나 이상의 속도 조절 메커니즘을 추가로 포함하는 제형.

청구항 194

제193항에 있어서, 코어를 둘러싸는 하나 이상의 장용 피복물을 추가로 포함하는 제형.

청구항 195

제193항에 있어서, 코어를 둘러싸거나 코어 상에 피복된 하나 이상의 비-속도 조절 층을 추가로 포함하는 제형.

청구항 196

제195항에 있어서, 하나 이상의 비-속도 조절 층을 둘러싸는 하나 이상의 장용 피복물을 추가로 포함하는 제형.

청구항 197

제186항에 있어서, 코어를 둘러싸거나 코어 상에 피복된 하나 이상의 속도 조절 메커니즘을 추가로 포함하는 제형.

청구항 198

제197항에 있어서, 하나 이상의 속도 조절 메커니즘을 둘러싸는 하나 이상의 장용 피복물을 추가로 포함하는 제형.

청구항 199

제197항에 있어서, 코어와 하나 이상의 속도 조절 메커니즘 사이에 비-속도 조절 층을 추가로 포함하는 제형.

청구항 200

제199항에 있어서, 하나 이상의 속도 조절 메커니즘을 둘러싸는 하나 이상의 장용 피복물을 추가로 포함하는 제형.

청구항 201

제197항에 있어서, 하나 이상의 속도 조절 메커니즘을 둘러싸거나 하나 이상의 속도 조절 메커니즘 상에 피복된 하나 이상의 비-속도 조절 층을 추가로 포함하는 제형.

청구항 202

제201항에 있어서, 하나 이상의 속도 조절 층을 둘러싸는 하나 이상의 장용 피복물을 추가로 포함하는 제형.

청구항 203

제185항에 있어서, 코어가 불활성 기체를 포함하는 제형.

청구항 204

제203항에 있어서, 기체가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조

일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산으로 피복된 제형.

청구항 205

제204항에 있어서, 기재를 둘러싸는 하나 이상의 장용 피복물을 추가로 포함하는 제형.

청구항 206

제204항에 있어서, 기재를 둘러싸거나 기재 상에 피복된 하나 이상의 속도 조절 메카니즘을 추가로 포함하는 제형.

청구항 207

제206항에 있어서, 하나 이상의 속도 조절 층을 둘러싸거나 하나 이상의 속도 조절 층 상에 피복된 하나 이상의 비-속도 조절 층을 추가로 포함하는 제형.

청구항 208

제206항에 있어서, 하나 이상의 속도 조절 메카니즘을 둘러싸는 하나 이상의 장용 피복물을 추가로 포함하는 제형.

청구항 209

제207항에 있어서, 하나 이상의 비-속도 조절 층을 둘러싸는 하나 이상의 장용 피복물을 추가로 포함하는 제형.

청구항 210

제204항에 있어서, 기재를 둘러싸거나 기재 상에 피복된 하나 이상의 비-속도 조절 층을 추가로 포함하는 제형.

청구항 211

제210항에 있어서, 하나 이상의 비-속도 조절 층을 둘러싸는 하나 이상의 장용 피복물을 추가로 포함하는 제형.

청구항 212

제210항에 있어서, 하나 이상의 비-속도 조절 층을 둘러싸거나 하나 이상의 비-속도 조절 층 상에 피복된 하나 이상의 속도 조절 메카니즘을 추가로 포함하는 제형.

청구항 213

제212항에 있어서, 하나 이상의 속도 조절 메카니즘을 둘러싸는 하나 이상의 장용 피복물을 추가로 포함하는 제형.

청구항 214

제183항, 제193항, 제197항, 제206항 또는 제212항 중 어느 하나의 항에 있어서, 하나 이상의 속도 조절 메카니즘이 친수성제, 소수성제 또는 이의 배합물인 제형.

청구항 215

제214항에 있어서, 친수성제가 셀룰로즈, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜, 크산틴 겐, 알기네이트, 폴리비닐 피롤리돈, 전분 또는 아크릴산의 가교 결합 단독 중합체 또는 공중합체인 제형.

청구항 216

제215항에 있어서, 셀룰로즈가 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈 및 하이드록시에틸 셀룰로즈인 제형.

청구항 217

제216항에 있어서, 소수성제가 왁스 또는 불용성체인 제형.

청구항 218

제217항에 있어서, 왁스가 천연 또는 합성 왁스인 제형.

청구항 219

제217항에 있어서, 수불용성제가 암미노메타크릴레이트 공중합체, 셀룰로즈 아세테이트, 셀룰로즈, 셀룰로즈 아세테이트 부티레이트, 셀룰로즈 아세테이트 프로피오네이트, 메타크릴산 에스테르 공중합체, 미정질 셀룰로즈 또는 이염기성 인산칼슘인 제형.

청구항 220

제195항, 제199항, 제201항, 제207항 또는 제210항 중 어느 하나의 항에 있어서, 비-속도 조절 층이 하나 이상의 중합체로 제조되는 제형.

청구항 221

제181항, 제184항, 제192항, 제194항, 제196항, 제200항, 제202항, 제204항, 제208항, 제209항, 제211항 또는 제213항 중 어느 하나의 항에 있어서, 장용 피복물이 하나 이상의 메타크릴산 공중합체, 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로즈 아세테이트 부티레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 아세테이트 석시네이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트, 카복시메틸에틸셀룰로즈 또는 셀락인 제형.

청구항 222

제177항 내지 제213항 중 어느 하나의 항에 있어서, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 추가로 포함하는 제형.

청구항 223

제221항에 있어서, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제가 충전제, 결합제, 윤활제, 활주제, 용해도 증진제, 현탁제, 감미제 및/또는 향미제, 보존제, 완충제, 습윤화제, 붕해제, 비등제, 계면활성제, 습윤제, 용매 또는 이의 배합물인 제형.

청구항 224

제177항에 있어서, 지질 조절제를 추가로 포함하는 제형.

청구항 225

제224항에 있어서, 지질 조절제가 아토르바스타틴, 심바스타틴, 플루바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴, 세리바스타틴, 로수바스타틴, 피타바스타틴, 클로피브르산, 니아신/니코틴산, 토르세트라피브, 콜레스티폴, 오메가-3 산 에틸 에스테르, 콜레세벨람, 콜레스티라민, 에제티미베, MD-0727, 겐피프로질 또는 프로부콜인 제형.

청구항 226

제177항에 있어서, 항고혈압제를 추가로 포함하는 제형.

청구항 227

제226항에 있어서, 항고혈압제가 암로디핀, 베나제프릴, 베니디핀, 칸데사르탄, 카프토프릴, 카르베딜롤, 다로디핀, 딜리타젠, 디아족시드, 독사조신, 에날라프릴, 에플레로논, 에프로사르탄, 펠로디핀, 페놀도팜, 포시노프릴, 구아나벤즈, 일로프로스트, 이르베사르탄, 이스라디핀, 레르카르디니핀, 리시노프릴, 로사르탄, 미녹시딜, 네비볼롤, 니카르디핀, 니페디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 오마파트릴라트, 페녹시벤자민, 프라조신, 퀴나프릴, 레세르핀, 세모티아딜, 시탁스텐탄, 테라조신, 텔미사르탄, 라베톨롤, 발사르탄, 트리암테렌, 메토프롤롤, 메틸도파, 라미프릴, 올메사르탄, 티몰롤, 베라파밀, 클로니딘, 나돌롤, 벤드로메티아지드, 토르세미드, 하이드로클로로티아지드, 스피로놀락톤, 페린도프릴, 하이드랄라진, 베타솔롤, 푸로시미드, 펜부톨롤, 아세부톨롤, 아테놀롤, 비소프롤롤, 나돌롤, 펜부톨롤, 핀돌롤, 프로프라놀롤, 티몰롤, 인다파미드, 트란돌로프릴, 아밀로리드, 모엑시프릴, 메톨로존 또는 발사르탄인 제형.

청구항 228

제177항에 있어서, 항당뇨병제를 추가로 포함하는 제형.

청구항 229

제228항에 있어서, 항당뇨병제가 아카르보제, 경구 인슐린, 아세토헥사미드, 클로르프로파미드, 시글리타존, 파르글리타자르, 글리벤클라미드, 글리클라지드, 글리피지드, 글루카곤, 글리부리드, 글리메피리드, 미글리톨, 피오글리타존, 나테글리니드, 피마게딘, 레파글리니드, 로시글리타존, 톨라자미드, 톨부타미드, 트리암프테린 또는 트로글리타존인 제형.

청구항 230

제177항에 있어서, 체중 감소제를 추가로 포함하는 제형.

청구항 231

제230항에 있어서, 체중 감소제가 펜테르민, 펜디메트라진, 벤즈페타민, 디에틸프로피온, 시부트라민, 오를리스타트 또는 리모나반트인 제형.

청구항 232

제177항에 있어서, 항레트로바이러스제를 추가로 포함하는 제형.

청구항 233

제232항에 있어서, 항레트로바이러스제가 암프레나비르, 티프리나비르, 라미부딘, 인디나비르, 엠트리시타빈, 아바카비르, 엔푸비르티드, 사퀴나비르, 로피나비르, 리토나비르, 포삼프레나비르, 델라비라딘 메실레이트, 지도부딘, 아타자나비르, 에파비렌즈, 테노피비르, 엠트리시타빈, 디다노신, 넬피나비르, 네비라핀 또는 스타부딘인 제형.

청구항 234

제177항에 있어서, 항혈소판제를 추가로 포함하는 제형.

청구항 235

제234항에 있어서, 항혈소판제가 아스피린, 실로스타졸 또는 펜톡시필린인 제형.

청구항 236

제177항에 있어서, 비타민, 미네랄 또는 비타민과 미네랄의 배합물을 추가로 포함하는 제형.

청구항 237

제136항에 있어서, 비타민 또는 미네랄이 엽산, 칼슘 또는 철인 제형.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산을 포함하는 고체 투여 형태에 관한 것이다.

배경기술

<2> 또한 피브레이트의 일원으로부터 "페노피브레이트"로서 공지된 "2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 1-메틸에틸 에스테르는 지질 조절제이다. 페노피브레이트는 예를 들면, 문헌[참조: 미국 특허 제3,907,792호, 제4,895,726호, 제6,074,670호 및 제6,277,405호]에 기술되어 있다. 페노피브레이트는 여러가지의 상이한 제형으로 시판되며, 성인 내인성 고지혈증, 고콜레스테롤혈증

및 고증성지방혈증의 치료에 사용된다. 페노피브레이트의 활성 대사물질은 또한 페노피브르산으로 공지된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이다.

<3> 피브레이트, 예를 들면, 페노피브레이트와 관련된 켈린지 중의 하나는 이들 화합물이 물 중에서 소수성이고 난용성이라는 것이다. 따라서, 이들 화합물의 생이용성(즉, 소화관에서 이의 흡수)은 낮을 수 있다. 물 중에서 페노피브레이트의 소수성 성질 및 난용성에 기인하여, 개체의 소화관에서 페노피브레이트의 흡수는 (단식 상태에서 개체가 페노피브레이트를 섭취한 경우와 비교하여) 개체의 음식물 섭취후 증가한다. 이러한 음식물 영향(food effect)은 급식 상태 대 단식 상태에서 페노피브레이트의 생이용성을 비교하는 경우 바람직하지 않다. 추가로, 개체 순응성(compliance)은 환자가 음식물 섭취와 함께 약물을 공동 투여해야 하므로, 음식물 영향이 있는 약물에서 이슈가 된다. 최근에, 페노피브레이트와 관련된 음식물 영향 이슈를 해결하고자 복잡한 기술이 사용되었다.

<4> 페노피브레이트와 대조적으로, 페노피브르산은 소장 영역에서 용해도가 더 높다. 그러나, 이러한 증가된 용해도는 페노피브르산, 페노피브르산의 염 또는 완충된 페노피브르산의 전달 조절과 관련하여 문제를 야기할 수 있다(예: C_{max} 가 페노피브레이트를 함유하는 참조 약제학적 조성물의 허용된(승인된) 범위를 초과할 수 있음). 예를 들면, 무정형 페노피브르산을 포함하는 즉각 방출 투여 형태는 미국 특허원 제2005/0148594호에 기술되어 있다. 이에 보고된 바와 같이, 무정형 페노피브르산을 포함하는 제형의 생이용성은 개체에게 투여되는 경우, 상기 특허원의 실시예 6에 기술된 페노피브레이트-함유 캡슐 제형의 2배 만큼 높다. 그 결과, 상기 기술한 용해도 차이에 비추어, 활성 성분, 즉 페노피브레이트는 이러한 투여 형태로 페노피브르산을 간단하게 대체할 수 없다. 따라서, 페노피브르산, 페노피브르산의 염 및/또는 완충된 페노피브르산의 방출이 이러한 고체 투여 형태가 환자에게 투여되는 경우, 고체 투여 형태의 C_{max} 가 페노피브레이트를 함유하는 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 125%를 초과하지 않도록 하는 방법으로 조절되는 페노피브르산, 페노피브르산의 염 및/또는 완충된 페노피브르산을 함유하는 고체 투여 형태가 당해 분야에서 필요하다. 고체 투여 형태의 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 125%를 초과하는 경우, 고체 투여 형태가 참조 약제학적 조성물에 필적되는 안전성 프로파일을 제공하는 것으로 예기된다. 효능 이유로, AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC에 유사한 페노피브르산, 페노피브르산의 염 및/또는 완충된 페노피브르산의 고체 투여 형태가 당해 분야에서 필요하다.

<5> 더우기, 급식 상태 또는 단식 상태의 환자에게 투여하는 경우, 유의한 음식물 영향이 결여된 페노피브르산, 페노피브르산의 염 및/또는 완충된 페노피브르산의 고체 투여 형태가 당해 분야에서 필요하다. 이러한 고체 투여 형태는 환자에게 급식 상태 또는 단식 상태에서 이러한 고체 투여 형태 섭취 가요성을 제공함으로써 환자 순응성을 개선시킨다. 그럼에도 불구하고, 이들 고체 투여 형태를 개발하는데 요구되는 시간 및 방법이 상당하다. 고체 투여 형태는 적절한 동물 모델 및/또는 사람에서의 시험을 필요로 한다. 고체 투여 형태가 적절한 C_{max} 및/또는 AUC를 달성하는데 실패하는 경우, 시험관내 시험 및 생체내 시험의 다음 라운드가 요구될 수 있다. 따라서, 하나 이상의 모델이 고체 투여 형태의 시험관내 특성 및 생체내 반응(예: 음식물 영향, 생물학적 동등성 및 C_{max}) 사이의 관계를 설명하고, 상관관계를 제공하기 위해 개발될 수 있는 경우 당해 분야의 숙련가에게 유용할 것이다. 이러한 모델은 고체 투여 형태를 개발하기 위해 요구되는 상당한 시간 및 방법을 감소시킬 것이다. 더우기, 이러한 모델은 고체 투여 형태 개발 및 스크리닝 가이드를 제형업자에게 제공할 수 있다.

<6> 발명의 요약

<7> 한 측면에서, 본 발명은 활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이고, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 (a) 30분에서 70% 이하이거나; (b) 30분에서 0.9% 이상 70% 이하이거나; (c) 60분에서 80% 이하이거나; (d) 60분에서 7.0% 이상 80% 이하이거나; (e) 30분에서 0.9% 이상 70% 이하이고, 60분에서 7.0% 이상 80% 이하이거나; (f) 90분에서 90% 이하이거나; (g) 30분에서 0.9% 이상 70% 이하이고, 60분에서 7.0% 이상 80% 이하이고, 90분에서 90% 이하인 고체 투여 형태에 관한 것이다.

<8> 상기 투여 형태(즉, (a) 내지 (g))는 단식 상태하에 사람에게 투여한 후 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 125%를 초과하지 않는다. 구체적으로, 상기 투여 형태(즉, (a) 내지 (g))의 C_{max} 는 단식 상태하에 사람에게 투여한 후 (1) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 미만이거나; (2) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 125% 이상이거나; (3) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 120% 이상이거나; (4) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 115% 이상이거나; (5) 참조

약제학적 조성물의 C_{max} 의 110% 이상이거나; (6) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 105% 이상이거나; (7) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 100% 이상이거나; (8) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 95% 이상이거나; (9) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 90% 이상이거나; (10) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 85% 이상이거나; (11) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 80% 이상이다.

<9> 더우기, 상기 투여 형태(즉, (a) 내지 (g))의 AUC는 단식 상태하에 사람에게 투여한 후 (1) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 65% 이상이거나; (2) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 70% 이상이거나; (3) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 75% 이상이거나; (4) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 80% 이상이거나; (5) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 85% 이상이거나; (6) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 90% 이상이거나; (7) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 95% 이상이거나; (8) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 100% 이상이거나; (9) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 105% 이상이거나; (10) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 110% 이상이거나; (11) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 115% 이상이거나; (12) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 120% 이상이거나; (13) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 125% 이상이다.

<10> 다른 측면에서, 본 발명은 활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이고, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 (a) 0.5시간에서 15.0% 이상 57.0% 이하이거나; (b) 1시간에서 40.0% 이상 70.0% 이하이거나; (c) 0.5시간에서 15.0% 이상 57.0% 이하이고, 1시간에서 40.0% 이상 70.0% 이하이고, 추가로 고체 투여 형태의 용해 프로파일의 시간의 제곱근에 따르는 고체 투여 형태에 관한 것이다.

<11> 상기 투여 형태의 AUC는 단식 상태의 사람에게 투여한 후, (1) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 65% 이상이거나; (2) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 70% 이상이거나; (3) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 75% 이상이거나; (4) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 80% 이상이거나; (5) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 85% 이상이거나; (6) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 90% 이상이거나; (7) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 95% 이상이거나; (8) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 100% 이상이거나; (9) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 105% 이상이거나; (10) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 110% 이상이거나; (11) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 115% 이상이거나; (12) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 120% 이상이거나; (13) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 125% 이상이다.

<12> 더우기, 상기 투여 형태의 AUC는 단식 상태의 사람에게 투여한 후, (1) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 65% 이상이거나; (2) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 70% 이상이거나; (3) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 75% 이상이거나; (4) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 80% 이상이거나; (5) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 85% 이상이거나; (6) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 90% 이상이거나; (7) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 95% 이상이거나; (8) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 100% 이상이거나; (9) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 105% 이상이거나; (10) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 110% 이상이거나; (11) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 115% 이상이거나; (12) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 120% 이상이거나; (13) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 125% 이상이다.

<13> 다른 측면에서, 본 발명은 활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이고, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 (a) 0.5시간(30분)에서 0.9% 이상 62% 이하이거나; (b) 1시간에서 7.0% 이상 71.0% 이하이거나; (c) 0.5시간(30분)에서 0.9% 이상 62% 이하이고, 1시간에서 7.0% 이상 71.0% 이하이다.

<14> 상기 투여 형태(즉, (a) 내지 (c))는 단식 상태의 사람에게 투여한 후, C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 125%를 초과하지 않는다. 구체적으로, 상기 투여 형태(즉, (a) 내지 (c))의 C_{max} 는 단식 상태의 사람에게 투여한 후, (1) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 미만이거나; (2) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 125% 이상이거나; (3) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 120% 이상이거나; (4) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 115% 이상이거나; (5) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 110% 이상이거나; (6) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 105% 이상이거나; (7) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 100% 이상이거나; (8) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 95% 이상이거나; (9) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 90% 이상이거나; (10) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 85% 이상이거나; (11) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 80% 이상이다.

<15> 더우기, 상기 투여 형태(즉, (a) 내지 (c))의 AUC는 단식 상태의 사람에게 투여한 후, (1) 참조 약제학적 조성

물의 AUC의 65% 이상이거나; (2) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 70% 이상이거나; (3) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 75% 이상이거나; (4) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 80% 이상이거나; (5) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 85% 이상이거나; (6) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 90% 이상이거나; (7) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 95% 이상이거나; (8) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 100% 이상이거나; (9) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 105% 이상이거나; (10) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 110% 이상이거나; (11) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 115% 이상이거나; (12) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 120% 이상이거나; (13) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 125% 이상이다.

<16> 다른 측면에서, 본 발명은 활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이고, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 (a) 1시간에서 7.0% 이상이거나; (b) 2시간에서 16.0% 이상이거나; (c) 3시간에서 24.0% 이상이거나; (d) 3.5시간에서 28.0% 이상이거나; (e) 4시간에서 29.0% 이상이거나; (f) 1시간에서 7.0% 이상이고, 2시간에서 16.0% 이상이거나; (g) 1시간에서 7.0% 이상이고, 2시간에서 16.0% 이상이고, 3시간에서 24.0% 이상이거나; (h) 1시간에서 7.0% 이상이고, 2시간에서 16.0% 이상이고, 3시간에서 24.0% 이상이고, 3.5시간에서 28.0% 이상이거나; (i) 1시간에서 7.0% 이상이고, 2시간에서 16.0% 이상이고, 3시간에서 24.0% 이상이고, 3.5시간에서 28.0% 이상이고, 4시간에서 29.0% 이상이거나; (j) 1시간에서 41.0% 이하이거나; (k) 2시간에서 79.0% 이하이거나; (l) 1시간에서 41.0% 이하이고, 2시간에서 79.0% 이하이거나; (m) 1시간에서 7.0 내지 41.0%이거나; (n) 2시간에서 16.0 내지 79.0%이거나; (o) 1시간에서 7.0 내지 41.0%이고, 2시간에서 16.0 내지 79.0%이다.

<17> 상기 투여 형태(즉, (a) 내지 (o))는 단식 상태의 사람에게 투여한 후, C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 125%를 초과하지 않는다. 구체적으로, 상기 투여 형태(즉, (a) 내지 (o))의 C_{max} 는 단식 상태의 사람에게 투여한 후, (1) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 미만이거나; (2) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 125% 이상이거나; (3) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 120% 이상이거나; (4) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 115% 이상이거나; (5) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 110% 이상이거나; (6) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 105% 이상이거나; (7) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 100% 이상이거나; (8) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 95% 이상이거나; (9) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 90% 이상이거나; (10) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 85% 이상이거나; (11) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 80% 이상이다.

<18> 더우기, 상기 투여 형태(즉, (a) 내지 (o))의 AUC는 단식 상태의 사람에게 투여한 후, (1) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 65% 이상이거나; (2) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 70% 이상이거나; (3) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 75% 이상이거나; (4) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 80% 이상이거나; (5) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 85% 이상이거나; (6) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 90% 이상이거나; (7) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 95% 이상이거나; (8) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 100% 이상이거나; (9) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 105% 이상이거나; (10) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 110% 이상이거나; (11) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 115% 이상이거나; (12) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 120% 이상이거나; (13) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 125% 이상이다.

<19> 다른 측면에서, 본 발명은 활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이고, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 %가 (a) 1시간에서 9.0% 이상이거나; (b) 2시간에서 21.0% 이상이거나; (c) 3시간에서 34.0% 이상이거나; (d) 3.5시간에서 39.0% 이상이거나; (e) 4시간에서 44.0% 이상이거나; (f) 1시간에서 7.0% 이상이고, 2시간에서 21.0% 이상이거나; (g) 1시간에서 9.0% 이상이고, 2시간에서 21.0% 이상이고, 3시간에서 34.0% 이상이거나; (h) 1시간에서 9.0% 이상이고, 2시간에서 21.0% 이상이고, 3시간에서 34.0% 이상이고, 3.5시간에서 39.0% 이상이거나; (i) 1시간에서 9.0% 이상이고, 2시간에서 21.0% 이상이고, 3시간에서 34.0% 이상이고, 3.5시간에서 39.0% 이상이고, 4시간에서 44.0% 이상이거나; (j) 1시간에서 9.0 내지 41.0%이거나; (k) 2시간에서 21.0 내지 79.0%이거나; (l) 1시간에서 9.0 내지 41.0%이고, 2시간에서 21.0 내지 79.0%인 교체 투여 형태에 관한 것이다.

<20> 상기 투여 형태(즉, (a) 내지 (l))는 단식 상태의 사람에게 투여한 후, C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 125%를 초과하지 않는다. 구체적으로, 상기 투여 형태(즉, (a) 내지 (o))의 C_{max} 는 단식 상태의 사람에게 투여한 후, (1) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 미만이거나; (2) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 125% 이상이거나; (3)

참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 120% 이상이거나; (4) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 115% 이상이거나; (5) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 110% 이상이거나; (6) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 105% 이상이거나; (7) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 100% 이상이거나; (8) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 95% 이상이거나; (9) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 90% 이상이거나; (10) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 85% 이상이거나; (11) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 80% 이상이다.

<21> 더우기, 상기 투여 형태(즉, (a) 내지 (1))의 AUC는 단식 상태의 사람에게 투여한 후, (1) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 65% 이상이거나; (2) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 70% 이상이거나; (3) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 75% 이상이거나; (4) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 80% 이상이거나; (5) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 85% 이상이거나; (6) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 90% 이상이거나; (7) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 95% 이상이거나; (8) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 100% 이상이거나; (9) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 105% 이상이거나; (10) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 110% 이상이거나; (11) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 115% 이상이거나; (12) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 120% 이상이거나; (13) 참조 약제학적 조성물의 AUC의 125% 이상이다.

<22> 다른 측면에서, 본 발명은 활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이고, 시험관내 용해에서 이중 pH 및 시험관내 용해에서 단일 pH에서의 차이가 (a) -10.0 내지 17.0; (b) -10.0 내지 9.0; 또는 (c) -10.0 내지 2.0이고, 추가로 이중 pH 및 단일 pH에서 용해가 각각 2시간에서 측정되는 고체 투여 형태에 관한 것이다. 급식 상태의 사람에게 경구 투여함에 따라 상기 고체 투여 형태의 AUC는 단식 상태의 사람에게 경구 투여한 경우 투여 형태의 AUC와 비교하는 경우 사실상 상이하지 않다. 더우기, 단식 상태의 투여 형태의 AUC로 나눈 급식 상태의 투여 형태의 AUC는 (a) 0.7 내지 1.43; 또는 (b) 0.80 내지 1.25이다. 추가로, 상기 투여 형태는 단식 상태의 사람에게 투여한 후, C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 125%를 초과하지 않는다. 구체적으로, 상기 투여 형태의 C_{max} 는 단식 상태의 사람에게 투여한 후, (1) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 미만이거나; (2) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 125% 이상이거나; (3) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 120% 이상이거나; (4) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 115% 이상이거나; (5) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 110% 이상이거나; (6) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 105% 이상이거나; (7) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 100% 이상이거나; (8) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 95% 이상이거나; (9) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 90% 이상이거나; (10) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 85% 이상이거나; (11) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 80% 이상이다.

<23> 다른 측면에서, 본 발명은 활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산이고, 예측 Δ 상태 C_{max} 가 (a) -0.2 내지 +0.8; 또는 (b) -0.2 내지 +0.2인 고체 투여 형태에 관한 것이다. 급식 상태의 사람에게 경구 투여시 상기 고체 투여 형태의 AUC는 단식 상태의 사람에게 경구 투여시 상기 투여 형태의 AUC와 비교하는 경우 사실상 상이하지 않다. 더우기, 단식 상태에서 투여 형태의 AUC로 나눈 급식 상태에서 투여 형태의 AUC는 (a) 0.7 내지 1.43; 또는 (b) 0.80 내지 1.25이다. 추가로, 상기 투여 형태는 단식 상태의 사람에게 투여한 후, C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 125%를 초과하지 않는다. 구체적으로, 상기 투여 형태의 C_{max} 는 단식 상태의 사람에게 투여한 후, (1) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 미만이거나; (2) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 125% 이상이거나; (3) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 120% 이상이거나; (4) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 115% 이상이거나; (5) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 110% 이상이거나; (6) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 105% 이상이거나; (7) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 100% 이상이거나; (8) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 95% 이상이거나; (9) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 90% 이상이거나; (10) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 85% 이상이거나; (11) 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 80% 이상이다.

<24> 다른 측면에서, 본 발명은 하나 이상의 활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염, 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산 또는 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판

산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 혼합물인 신규한 경구 약제학적 제형에 관한 것이다.

<25> 다른 측면에서, 본 발명은 하나 이상의 활성제를 포함하고, 활성제가 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염, 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산 또는 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 혼합물인 신규한 방출 조절 경구 약제학적 제형에 관한 것이다. 임의로, 상기 제형은 하나 이상의 속도 조절막, 하나 이상의 장용 피복물, 또는 하나 이상의 속도 조절막 및 하나 이상의 장용 피복물의 임의 배합물을 포함할 수 있다.

<26> 다른 측면에서, 본 발명의 방출 조절 경구 약제학적 조성물은 하나 이상의 코어를 포함할 수 있다. 본 발명의 제형의 코어는 하나 이상의 활성제를 함유할 수 있다. 예를 들면, 코어는 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산 또는 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 혼합물을 포함할 수 있다. 임의로, 코어는 또한 하나 이상의 속도 조절막을 포함할 수 있다.

<27> 상기 코어는 하나 이상의 비-속도 조절 층, 하나 이상의 속도 조절 메카니즘, 하나 이상의 장용 피복물 또는 이의 임의 배합물에 의해 둘러싸이거나 피복될 수 있다. 예를 들면, 코어는 장용 피복물에 의해 둘러싸일 수 있다. 또는, 코어는 비-속도 조절 층에 의해 둘러싸이거나 피복될 수 있다. 임의로, 이러한 비-속도 조절 층은 속도 조절 메카니즘, 장용 피복물 또는 속도 조절 메카니즘 및 장용 피복물의 배합물로 둘러싸이거나 피복될 수 있다. 또는, 코어는 속도 조절 메카니즘에 의해 둘러싸이거나 피복될 수 있다. 이러한 속도 조절 메카니즘은 비-속도 조절 층, 장용 피복물 또는 비-속도 조절 메카니즘 및 장용 피복물의 배합물에 의해 둘러싸이거나 피복될 수 있다.

<28> 다른 측면에서, 코어는 불활성 기재를 포함할 수 있다. 이러한 불활성 기재는 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염, 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산 또는 하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 혼합물로 피복될 수 있다. 이러한 피복된 기재는 하나 이상의 비-속도 조절 층, 하나 이상의 속도 조절 메카니즘, 하나 이상의 장용 피복물 또는 이의 임의 배합물에 의해 둘러싸이거나 피복될 수 있다. 예를 들면, 코어는 장용 피복물에 의해 둘러싸일 수 있다. 또는, 기재는 비-속도 조절 층에 의해 둘러싸이거나 피복될 수 있다. 임의로, 이러한 비-속도 조절 층은 속도 조절 메카니즘, 장용 피복물 또는 속도 조절 메카니즘 및 장용 피복물의 배합물에 의해 둘러싸이거나 피복될 수 있다. 또는, 기재는 속도 조절 메카니즘에 의해 둘러싸이거나 피복될 수 있다. 이러한 속도 조절 메카니즘은 비-속도 조절 층, 장용 피복물 또는 비-속도 조절 메카니즘 및 장용 피복물의 배합물에 의해 둘러싸이거나 피복될 수 있다.

<29> 상기 기술한 방출 조절 제형은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 함유할 수 있다. 본 발명의 제형에 사용하기에 적합한 약제학적으로 허용되는 부형제, 예를 들면, 이로 한정되지 않는 충전제, 결합제, 윤활제, 활주제, 용해도 증진제, 현탁제, 감미제 및/또는 향미제, 보존제, 완충제, 습윤화제, 붕해제, 비등제, 계면활성제, 습윤제, 용해 지연제 및 이의 배합물이 사용되거나 포함될 수 있다.

<30> 본원에 기술된 하나 이상의 속도 조절 메카니즘은 활성제 또는 활성제를 둘러싸는 피복물(막)을 함유하는 혼합물에 사용될 수 있다. 활성제를 함유하는 혼합물로서 사용되는 경우, 본 발명의 제형에서 사용되는 속도 조절 메카니즘은 친수성제, 소수성제 또는 이의 배합물일 수 있다. 추가로, 본 발명의 속도 조절 메카니즘은 임의로 친수성제 및/또는 소수성제의 친수성 및/또는 소수성을 조절할 수 있는 임의의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있다. 사용될 수 있는 친수성제의 예는 셀룰로즈(예: 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈 및 하이드록시에틸 셀룰로즈), 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜, 크산탄 검, 알기네이트, 폴리비닐 피롤리돈, 전분, 아크릴산의 가교 결합 단독중합체 및 공중합체 및 이의 배합물을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다. 사용할 수 있는 소수성제는 왁스 또는 수불용성제를 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다. 사용될 수 있는 왁스의 예는 천연 및 합성 왁스, 예를 들면, 카르나우바 왁스, 밀랍, 칸델라 왁스, 파라핀 왁스 및 이의 배합물을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다. 사용될 수 있는 수불용성제는 암

모니오메타크릴레이트 공중합체(예: Eudragit[®] RL100 및 RS100), 셀룰로즈, 에틸셀룰로즈, 셀룰로즈 아세테이트, 셀룰로즈 아세테이트 부티레이트, 셀룰로즈 아세테이트 프로피오네이트, 메타크릴산 에스테르 공중합체(예: Eudragit[®] NE30D), 미정질 셀룰로즈 및 이염기성 인산칼슘 및 이의 배합물을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다. 활성제(들)를 둘러싸는 피복물(막)로서 사용되는 경우, 속도 조절 메카니즘은 에틸셀룰로즈(예: Surelease[®] 및 Aquacoat[®] ECD), 암모니오메타크릴레이트 공중합체(예: Eudragit[®] RL30D 및 RS30D) 및 메타크릴산 에스테르 공중합체(예: Eudragit[®] NE30D)을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다.

<31> 상기 기술한 바와 같이, 본 발명의 제형은 하나 이상의 비-속도 조절 층, 막 또는 피복물을 함유할 수 있다. 제형에서 비-속도 조절 층의 위치는 중요하지 않다. 예를 들면, 비-속도 조절 층은 하나 이상의 코어 및 장용 피복물 또는 속도 조절 메카니즘 사이에 존재할 수 있다. 또는, 비-속도 조절 층은 장용 피복물 또는 속도 조절 메카니즘을 둘러싸거나 피복할 수 있다. 비-속도 조절 층은 하나 이상의 중합체 및 당해 분야에 공지된 기타 성분, 예를 들면, 이로 한정되지 않는 가소제, 안료/불투명화제 등으로 제조될 수 있다. 사용될 수 있는 중합체의 예는 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 에틸셀룰로즈, 폴리비닐 알코올 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다. 사용될 수 있는 가소제의 예는 폴리에틸렌 글리콜(들), 글리세린, 트리아세틴, 트리에틸 시트레이트, 디에틸 프탈레이트 및 무기 오일을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다. 사용될 수 있는 안료/불투명화제의 예는 수용성 염료, 안료 및 천연 생성물을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다.

<32> 또한 위에서 기술한 바와 같이, 본 발명의 제형은 또한 하나 이상의 장용 피복물을 포함할 수 있다. 메타크릴산 및 메타크릴산 에스테르 공중합체, 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 아세테이트 석시네이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 에틸 아크릴레이트/메타크릴산 공중합체, 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트, 셀락 및 이의 배합물을 포함하나, 이로 한정되지 않는 장용 피복물을 본 발명에서 사용할 수 있다. 추가로, 본 발명의 제형에서 사용되는 장용 피복물은 단층 또는 다층으로 형성될 수 있다. 피복물의 두께는 당해 분야의 숙련가에 의해 용이하게 결정될 수 있으나, 위의 산성 환경에서 제형을 보호하기에 충분해야 한다.

<33> 본 발명의 제형은 추가로, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산 이외의 활성제를 함유할 수 있다. 제형 내에서 이들 기타 약제의 위치는 중요하지 않다. 또는, 본 발명의 제형은 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 및/또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산 이외의 하나 이상의 약제를 함유하는 하나 이상의 개별 투여 형태와 동시 투여될 수 있다. 사용될 수 있는 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산 이외의 기타 약제의 예는 지질 조절제(예: 이로 한정되지 않는 아토르바스타틴, 심바스타틴, 플루바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴, 세리바스타틴, 로수바스타틴, 피타바스타틴, 클로피브르산, 니아신/니코틴산, 토르세트라피브, 콜레스티폴, 오메가-3 산 에틸 에스테르, 콜레세벨람, 콜레스티라민, 에제티미베, MD-0727, 겐피프로질 또는 프로부콜); 항고혈압제(예: 이로 한정되지 않는 아로디핀, 베나제프릴, 베니디핀, 칸데사르탄, 카프토프릴, 카르베딜롤, 다로디핀, 딜리타젠, 디아족시드, 독사조신, 에날라프릴, 에플레론, 에프로사르탄, 펠로디핀, 페놀도팜, 포시노프릴, 구아나벤즈, 일로프로스트, 이르베사르탄, 이스라디핀, 레르카르디니핀, 리시노프릴, 로사르탄, 미녹시딜, 네비볼롤, 니카르디핀, 니페디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 오마파트릴라트, 페녹시벤자민, 프라조신, 퀴나프릴, 레세르핀, 세모티아딜, 시탁스센탄, 테라조신, 텔미사르탄, 라베톨롤, 발사르탄, 트리아메텐, 메토프롤롤, 메틸도파, 라미프릴, 올메사르탄, 티몰롤, 베라파밀, 클로니딘, 나돌롤, 벤드로메티아지드, 토르세미드, 하이드로클로로티아지드, 스피로놀락톤, 페린도프릴, 하이드랄라진, 베타솔롤, 푸로시미드, 펜부톨롤, 아세부톨롤, 아테놀롤, 비소프롤롤, 나돌롤, 펜부톨롤, 핀돌롤, 프로프라놀롤, 티몰롤, 인다파미드, 트란돌로프릴, 아밀로리드, 모엑시프릴, 메톨로존 또는 발사르탄); 항당뇨병제(예: 이로 한정되지 않는 아카르보제, 경구 인슐린, 아세토헥사미드, 클로르프로파미드, 시글리타존, 파르글리타자르, 글리벤클라미드, 글리클라지드, 글리피지드, 글루카곤, 글리부리드, 글리메피리드, 미글리톨, 피오글리타존, 나테글리니드, 피마게딘, 레파글리니드, 로시글리타존, 톨라자미드, 톨부타미드, 트리아메텐 또는 트로글리타존); 체중 감소제(예: 이로 한정되지 않는 펜테르민, 펜디메트라진, 벤즈페타민, 디에틸프로피온, 시부트라민, 오를리스타트 또는 리모나반트); 항레트로바이러스제(예: 이로 한정되지 않는 암프레나비르, 티프리나비르, 라미부딘, 인디나비르, 엠트리시타빈, 아바카비르, 엔푸비르티드, 사퀴나비르, 로피나비르, 리토나비르, 포삼프레나비르, 델라비라딘 메실레이트, 지

도부딘, 아타자나비르, 에파비렌즈, 테노피비르, 엠트리시타빈, 디다노신, 넬피나비르, 네비라핀 또는 스타부딘); 항혈소판제(예: 이로 한정되지 않는 아스피린, 실로스타졸 또는 펜톡시필린); 또는 비타민, 미네랄 또는 비타민과 미네랄의 배합물(예: 이로 한정되지 않는 엽산, 칼슘 또는 철)을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다.

발명의 상세한 설명

- <38> I. 정의
- <39> 본 명세서 및 첨부된 청구의 범위에서 사용된, 단수 형태의 "a", "an" 및 "the"는 구체적으로 언급하지 않는 한, 다수 형태를 포함한다. 따라서, 예를 들면, "활성제(an active agent)"는 단일 활성제 및 2개 이상의 상이한 활성제의 조합을 포함하며, "부형제(an excipient)"는 단일 부형제 및 2개 이상의 부형제의 혼합물 등을 포함한다.
- <40> 본 발명을 기술하고 청구하면서, 다음의 용어가 이후 정의에 따라 사용된다.
- <41> 본 명세서에서 용어 "약(about)"은 용어 "대략(approximately)"와 동의어로 사용된다. 예시적으로, 용어 "약"의 사용은 수치가 지시된 수치를 약간 벗어남, 즉 $\pm 10\%$ 를 나타낸다. 따라서, 투여량은 용어 "약" 및 "대략"을 인용하는 청구의 범위의 범주에 포함된다.
- <42> 본 명세서에서 사용된 용어 "AUC"는 사다리꼴 공식을 사용하여 계산되고 활성제의 플라스마 농도 시간 곡선 아래의 면적을 나타낸다. 용어 " AUC_t "는 사다리꼴 공식을 사용하여 측정된 $ng \cdot h/mL$ 의 단위로 투여한 후 시간 0 내지 120시간으로부터의 플라스마 농도 시간 곡선 아래의 면적을 의미한다. 용어 " AUC_∞ "는 시간 0 내지 무한대로부터의 혈장 농도 시간 곡선 아래의 면적을 의미한다. AUC_∞ 는 $AUC_t + LMT/(-\beta)$ 로 계산하고, 여기서, "LMT"는 최종 측정 가능한 플라스마 농도이고, β 는 종점 단계 제거 속도 상수이다. 본 명세서에서 달리 언급하지 않는 한, AUC에 대하여 기록된 수치는 AUC의 중심 수치이다.
- <43> 본 명세서에서 사용된 용어 "활성제", "약리학적 활성제" 및 "약물"은 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되며, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산을 나타낸다. 용어는 또한 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 및 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산을 포함한다. 용어 "활성제", "약리학적 활성제" 및 "약물"이 사용되는 경우, 본 출원인은 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산 그 자체 및 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 및 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산을 포함하는 것으로 간주한다. 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염은 콜린, 에탄올아민, 디에탄올아민, 디사이클로헥실아민, 트로메타민, 리신, 피페라진, 칼슘 및 트로메타민을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다. 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산을 제공하기 위해 사용될 수 있는 카운터-이온의 예는 수산화칼슘, 수산화콜린, 디에틸에탄올아민, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 구아니딘, 수산화마그네슘, 메글루민, 에탄올아민, 피페라진, 피페리딘, 수산화나트륨, 트리에틸아민, 트로메타민, 벤자틴, 벤젠-에탄아민, 아데닌, 수산화알루미늄, 수산화암모늄, 시토신, 디에틸아민, 글루코사민, 구아닌, 니코틴아미드, 수산화칼륨, 수산화아연, 하이드라라민, 트리부틸아민, 데아놀, 에폴아민, 수산화리튬, 프로카인, 피리독신, 트리에탄올아민, 오르니틴, 글리신, 리신, 아르기닌, 발린, 세린, 프롤린, 아스파르트산, 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌 또는 트레닌을 포함하나 이로 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 고체 투여 형태의 제조에 사용되는 활성제의 고체 상태는 중요하지 않다. 예를 들면, 고체 투여 형태 제조에 사용되는 활성제는 무정형 또는 결정성일 수 있다. 최종 투여 형태는 적어도 검출 가능한 양의 결정성 활성제를 함유한다. 활성제의 결정성 성질은 분말 X-선 회절 분석, 시차 주사 열량계 또는 당해 분야에 공지된 기타 기술에 의해 측정할 수 있다.
- <44> 본 명세서에서 기술된 2개의 생성물, 고체 투여 형태 또는 방법은 2개의 제형 사이의 AUC 비교시 90% 신뢰 구간("CI")이 0.70 내지 1.43, 보다 바람직하게는 CI가 0.80 내지 1.25인 경우, "생물학적 동등성"으로 간주한다.
- <45> 본 명세서에서 사용된 용어 "CL/F"는 겉보기 경구 청소율이며, 투여량을 AUC로 나누어서 계산한다.
- <46> 본 명세서에서 사용된 용어 " C_{max} "는 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 최대 관측 플라스마 농도이다. 본 명세서에서 달리 언급하지 않는 한, C_{max} 에 대하여 기록된 수치는 C_{max} 의 중심 수치이다.
- <47> 본 명세서에 사용된 용어 "방출 지연"은 약물 투여 형태가 약물 투여 형태의 경구 투여 및 상기 투여 형태로부터

터 약물의 방출 사이에서 시간 지연을 나타내는 방출 조절 형태를 나타낸다. 당해 분야의 숙련가에 널리 공지된 펄싱 방출 시스템(또한 "박동 약물 방출"로서 공지됨) 및 장용 피복물의 용도는 방출 지연 메커니즘의 일례이다.

<48> 본 명세서에서 사용된 구 "델타 용해 시간" 또는 " Δ_{diss_t} "는 다음을 나타낸다:

<49> Δ_{diss_t} = 시간 t에서 용해(이중 pH 방법 사용) - 시간 t에서 용해(단일 pH 방법 사용).

<50> 예를 들면, 시간("t")는 0.5시간(30분), 1.0시간, 2.0시간 등일 수 있다.

<51> 본 명세서에서 사용된 " $\Delta_{diss_{0.5시간}}$ "은 투여 형태에 대하여 0.5시간(30분)에서 이중 pH에서 시험관내 용해 시험 및 상기 동일한 투여 형태에 대하여 0.5시간(30분)에서 단일 pH에서 시험관내 용해 시험을 사용하여 측정된 방출 차이로부터 수득된 수치 또는 수를 나타낸다.

<52> 본 명세서에서 사용된 " $\Delta_{diss_{1.0시간}}$ "은 투여 형태에 대하여 1시간에서 이중 pH에서 시험관내 용해 시험 및 상기 동일한 투여 형태에 대하여 1시간에서 단일 pH에서 시험관내 용해 시험을 사용하여 측정된 방출 차이로부터 수득된 수치 또는 수를 나타낸다.

<53> 본 명세서에서 사용된 " $\Delta_{diss_{2.0시간}}$ "은 투여 형태에 대하여 2시간에서 이중 pH에서 시험관내 용해 시험 및 상기 동일한 투여 형태에 대하여 2시간에서 단일 pH에서 시험관내 용해 시험을 사용하여 측정된 방출 차이로부터 수득된 수치 또는 수를 나타낸다.

<54> 본 명세서에서 사용된 구 "이중 pH에서 용해", "이중 pH" 또는 "이중 pH 시스템"은 본 명세서에서 상호 교환적으로 사용되며 하기 표 1에 기술된 방법을 나타낸다:

표 1

<55>	파라미터	조건
	장치	USP 장치 2(USP 29 NF 24)
	교반	50 RPM $\pm$ 4%
	매질	두 단계: 산 단계 · 500ml의 0.05M 인산나트륨 완충액 + 0.2M NaCl, 500ml, pH 3.5 $\pm$ 0.05, 37 $\pm$ 0.5°C에서 2시간 동안 유지 완충액 단계 · 산 단계 매질에 400ml의 0.05M 인산나트륨(pH 약 11.5) 첨가, 전체 용적 900ml 및 최종 pH 6.8, 37 $\pm$ 0.5°C에서 유지
	샘플링 시점	2.25-12시간(0.05M 인산나트륨 완충액 + 0.02M NaCl (pH 3.5)에서 투여 형태의 드롭핑으로부터 샘플링 시간 시작)
	UV 분광계 분석	300nm

<56> 의심을 피하기 위해, 이중 pH 시스템에서, 상기 시스템에 용해된 활성제의 % 측정은 투여 형태 또는 조성물이 산 단계 매질, pH 3.5에서 2시간 동안 노출된 후 시작한다. 예를 들면, 30분에서 이중 pH 시스템에 용해된 활성제 X의 양은 산 단계 매질이 첨가된 후 2시간 30분에 측정한다. 활성제 X를 함유하는 투여 형태 또는 조성물은 산 단계에서 초기 2시간을 보낸다. 투여 형태가 산 단계(pH 3.5)에서 2시간 노출된 후, 400mL의 0.05M 인산나트륨(pH 약 11.5)을 500mL의 0.05M 인산나트륨 완충액 + 0.2M NaCl(pH 3.5)에 가하여 0.05M 인산나트륨 완충액, pH 6.8 $\pm$ 0.05을 수득한다. 용해된 활성제의 양(즉, % 용해)은 완충액 단계 매질이 첨가된지 30분 후 측정한다. 이러한 이중 pH 방법하에 측정된 % 용해는 투여 형태의 세기를 표준화한다.

<57> 본 명세서에서 사용된 구 "단일 pH에서 용해", "단일 pH" 또는 "단일 pH 시스템"은 본 명세서에서 상호 교환적으로 사용되며 하기 표 2에 기술된 방법을 나타낸다:

표 2

<58>

파라미터	조건
장치	USP 장치 2(USP 29 NF 24)
교반	50 RPM $\pm$ 4%
매질	0.05M 인산나트륨 완충액 900ml, pH 6.8 $\pm$ 0.05, 37 $\pm$ 0.5℃에서 유지
샘플링 시점	30분 내지 10시간
UV 분광계 분석	300nm

<59>

이러한 이중 pH 방법하에 측정된 % 용해는 투여 형태의 세기를 표준화한다.

<60>

활성제의 "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 목적하는 효과를 제공하기에 무독성이나 충분한 양의 활성제를 의미한다. "효과적인" 활성제의 양은 개체의 연령 및 일반적인 상태, 특정 활성제(들) 등에 의존하는 개체에 따라 상이할 수 있다. 따라서, 항상 정확한 "유효량"을 구체화할 수 없다. 그러나, 임의의 개별 경우에서 적절한 "유효량"은 통상의 실험을 사용하는 당해 분야의 숙련가에 의해 결정될 수 있다.

<61>

본 명세서에서 사용된 용어 "방출 연장" 또는 "서방출"은 연장된 시간에 걸쳐 약물의 점진적 방출을 제공하는 약물 제형을 나타낸다.

<62>

본 명세서에서 사용된 "단식" 환자, "단식 상태" 또는 "단식"은 어떠한 음식물도 먹지 않은 환자, 즉 적어도 하나 이상의 활성제를 포함하는 본 발명의 경구 제형의 투여전 10일 동안 단식하고, 적어도 제형의 투여후 4시간 동안 어떠한 음식물도 먹지 않고 계속 단식한 환자를 나타낸다. 제형은 바람직하게는 단식 동안 물 240ml와 함께 투여되며, 물은 섭취 1시간 전 및 섭취 1시간 후 임의로 허락될 수 있다.

<63>

본 명세서에서 사용된 "급식 환자", "급식 상태" 또는 "급식"은 밤새 적어도 10시간 동안 단식한 다음, 시험 제형의 제1 섭취 전 30분에 시작하는 완전 시험 식사를 한 환자를 나타낸다. 본 발명의 제형은 식사 후 5분 내에 물 240ml와 함께 투여된다. 음식물은 투여 후 적어도 4시간 동안 허락되지 않는다. 물은 섭취 1시간 전 및 섭취 1시간 후 임의로 허락될 수 있다. 고지방 시험 식사는 환자에게 약 1000칼로리를 제공하며, 칼로리 함량의 약 50%는 식사의 지방 함량으로부터 유도된다. 대표적인 고지방 고칼로리 시험 식사는 버터로 프라이드된 2개의 달걀, 베이컨 2조각, 버터 토스트 2조각, 헤시 브라운 포테이토 4온스 및 전유 8온스를 포함하여 150 단백질 칼로리, 250 탄수화물 칼로리 및 500 내지 600 지방 칼로리를 제공한다. 고지방 식사는 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 음식물 연구의 임상적 영향에 사용될 수 있다. 이러한 고지방 시험 식사를 한 환자는 본 명세서에서 "고지방 급식 상태"라 한다. 저지방 시험 식사는 환자에게 약 500칼로리를 제공하고, 칼로리 함량의 약 30%는 식사의 지방 함량으로부터 유도된다. 이러한 저지방 시험 식사를 한 환자는 본 명세서에서 "저지방 급식 상태"라 한다.

<64>

본 명세서에서 사용된 용어 "제형", "형태" 또는 "투여 형태"는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되며, 목적하는 치료 효과를 달성하기에 충분한 활성제의 양을 함유하는 약제학적 조성물의 임의의 형태를 나타낸다. 과다 투여 없이 효과적인 방법으로 가장 효과적인 결과를 제공하는 투여 빈도는 약리학적 특성 및 이의 물리적 특성 둘 다를 포함하는 특정 활성제의 특성에 따라 달라질 수 있다.

<65>

본 명세서에서 사용된 용어 "불활성 기재"는 (a) 상이한 옥사이드, 셀룰로즈, 유기 중합체 및 기타 물질을 단독으로 또는 혼합물로 포함하는 수용성 기재 또는 시드; 또는 (b) 상이한 무기 염, 당, 논-파레일(non-pareil) 및 기타 물질을 단독으로 또는 혼합물로 포함하는 수용성 기재 또는 시드를 나타낸다.

<66>

본 명세서에서 사용된 용어 "막"은 수용액 또는 체액에 투과성이고, 활성제에 투과성일 수 있는 필름 또는 층을 나타낸다.

<67>

본 명세서에서 사용된 용어 "조절(modified)"은 약물의 방출이 즉각적이지 않는 약물 함유 제형을 나타낸다(참조: Guidance for Industry SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution, Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation, U.S. Department of Health and Human services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research ("CDER"), September 1997 CMC 8, page 34, 본 명세서 내에서 참조로 인용됨). 조절된 제형에서, 상기 제형의 투여는 흡수 풀(pool)로의 약물 또는 활성제의 즉각 방출을 초래하지 않는다. 이러한 용어는 문헌에 정의된 "비-즉각 방출"과 상호교환적으로 사용된다[참조:

Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)]. 본 명세서에서 사용된 용어 "방출 조절"은 방출 연장, 서방출, 방출 지연 및 방출 제어(controlled) 제형을 포함한다.

<68> 본 명세서에서 사용된 구 "관측 $\Delta_{\text{상대}} C_{\text{max}}$ "는 다음을 나타낸다:

<69> 관측 $\Delta_{\text{상대}} C_{\text{max}} = \text{급식 상태의 상대 } C_{\text{max}} - \text{단식 상태의 상대 } C_{\text{max}}$

<70> 본 명세서에서 사용된 "약제학적으로 허용되는 부형제" 또는 "약제학적으로 허용되는 첨가제"와 같은 인용에서 구 "약제학적으로 허용되는" 무독성이거나 생리학적으로 허용되는 물질을 의미한다.

<71> 본 명세서에서 사용된 용어 "참조 약제학적 조성물" 또는 "참조"는 200mg의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 1-메틸에틸 에스테르를 함유하는 캡슐을 나타낸다. 참조 약제학적 조성물은 저지방 급식 상태의 사람에게 경구 투여된다. 참조 약제학적 조성물은 TRICOR® (제조원: Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois)이다.

<72> 본 명세서에서 사용된 용어 "상대 C_{max} "는 다음을 나타낸다:

<73> 상대 $C_{\text{max}} = \text{관측 } C_{\text{max}} / \text{참조 약제학적 조성물에서 관측 } C_{\text{max}}$

<74> 여기서, "관측 C_{max} "는 시험 투여 형태(예: 이로 한정되지 않은 급식 상태 또는 단식 상태에서 경구 투여한 후 본 발명의 투여 형태)의 C_{max} 이다.

<75> 본 명세서에서 사용된 용어 "유사 인자" 또는 " f_2 "는 다음을 나타낸다:

<76>
$$f_2 = 50 \text{ LOG } \{ [1 + 1 / n \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \times 100 \}$$

<77> 여기서, LOG는 베이스 10에 대한 로그이고, n은 샘플링 시점의 수이고, $\sum$ 는 시점에 걸친 합이고, R_t 는 참조 약제학적 제형의 시점 t에서 평균 용해이고, T_t 는 시험 투여 형태(예: 이로 한정되지 않는 본 발명의 고체 투여 형태)의 시점 t에서 평균 용해이다.

<78> 50 내지 100의 f_2 수치는 2개의 용해 프로파일이 유사함을 나타낸다. 유사 인자 또는 f_2 에 대한 상세한 설명은 본 명세서에서 참조로 인용되는 문헌[참조: the Guidance for Industry SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution, Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research ("CDER"), September 1997 CMC 8, pages 32-33]에 기술되어 있다.

<79> 본 명세서에서 사용된 용어 "개체"는 사람 또는 사람 이외의 동물을 포함하는 동물, 바람직하게는 포유동물을 나타낸다. 용어 환자 및 개체는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용될 수 있다.

<80> 본 명세서에서 사용된 용어 " T_{max} "는 최대 관측 플라스마 농도에 대한 시간을 나타낸다.

<81> 본 명세서에서 사용된 용어 "치료하는" 및 "치료"는 증상의 중합 및/또는 빈도수 감소, 증상 및/또는 기저 원인 제거, 증상 및/또는 이의 기저 원인 발병 예방 및 손상 개선(improvement 또는 remediation)을 나타낸다. 따라서, 예를 들면, 환자를 "치료하는"는 민감한 개체에서 특정 장애 또는 역생리학적 결과의 예방 및 장애 또는 질환의 억제 또는 퇴행을 야기함으로써 임상적으로 증상이 있는 개체의 치료를 포함한다.

<82> 본 발명은 하나 이상의 활성제를 포함하는 고체 투여 형태에 관한 것이다. 본 발명의 고체 투여 형태는 다수의 목적을 달성한다. 첫째로, 본 발명의 고체 투여 형태는 단식 상태의 사람에게 투여하는 경우, C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 를 초과하지 않는다. 이러한 고체 투여 형태는 참조 약제학적 조성물에 필적하는 안전성 프로파일을 제공한다. 두번째로, 본 발명의 고체 투여 형태의 일부는 사람에게 투여하는 경우, AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC와 실질적으로 상이하지 않다. 따라서, 이러한 고체 투여 형태는 참조 약제학적 조성물의 효능과 유사한 효능을 나타낸다. 세번째로, 본 발명의 고체 투여 형태의 몇몇은 급식 상태 및 단식 상태의 개체

에게 투여되는 경우, 상당한 음식물 영향을 나타내지 않는다. 이러한 고체 투여 형태는 개체 편리성을 증가시키고, 개체가 음식물과 함께 또는 음식물 부재하에 투여 형태를 섭취하도록 할 필요가 없으므로 개체 순응성을 증가시킨다. 이는 개체 순응성이 불량한 경우, 약물을 처방하는 의학적 상태가 적절하게 조절될 수 없으므로 중요하다.

<83> 본 발명은 또한 새롭게 개발된 고체 투여 형태가 시험관내 용해 및 생물학적 동등성 사이의 상관관계를 기본으로 참조 약제학적 조성물과 생물학적 동등성인지를 측정하는 방법을 제공한다. 추가로, 본 발명은 새롭게 개발된 고체 투여 형태가 사람에게 투여하는 경우 유의한 음식물 영향을 나타내는지 측정하는 방법을 제공한다. 더우기, 본 발명은 시험관내 용매 및 C_{max} 사이의 상관관계를 기본으로 하는 새롭게 개발된 고체 투여 형태의 C_{max} 를 예측하는 방법을 제공한다. 본 명세서에 기술된 모델은 이러한 고체 형태를 개발하는데 필요한 시간 및 방법을 감소시킨다.

<84> II. 본 발명의 투여 형태

<85> A. 용해

<86> 본 명세서에 나타난 용해 수치는 달리 명시하지 않는 한 활성제 130mg 또는 135mg을 함유하는 종래의 투여 형태를 사용하여 측정하였다.

<87> 한 측면에서, 본 발명은 하나 이상의 활성제를 포함하고, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 활성제 %가 표 3 및 4에 나타난 바와 같은 투여 형태에 관한 것이다. 표 3에 나타난 용해 수치는 135mg의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산(이후, "순수(Neat) 약물"이라 함)을 함유하는 종래의 캡슐로 단일 pH 방법을 사용하여 측정하였다. 실시예에서 표 25 내지 30의 C_{max} 수치를 근거로 하여, 순수 약물의 C_{max} 는 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 를 초과하는 것으로 여겨진다. 표 4에 나타난 용해 수치의 상한선은 표 3으로부터이다. 표 4에 나타난 용해 수치의 하한선은 제형 1-2 및 5-13(실시예에 기술됨)을 사용하는 유사 인자 계산을 근거로 측정하였다. 용해 수치는 상기 제형에 대하여 모든 계산된 유사 인자의 최저 수치를 나타낸다.

표 3

용해된 %	시간
약 70% 이하	약 30분에서
약 80% 이하	약 60분에서
약 90% 이하	약 90분에서

표 4

약 30분에서 약 0.9% 이상 약 70% 이하
약 60분에서 약 7.0% 이상 약 80% 이하
약 30분에서 약 0.9% 이상 약 70% 이하 및 약 60분에서 약 7.0% 이상 약 80% 이하
약 30분에서 약 0.9% 이상 약 70% 이하, 약 60분에서 약 7.0% 이상 약 80% 이하 및 약 90분에서 약 90% 이하

<90> 상기 기술한 투여 형태는 모두 단식 상태의 사람에게 투여한 후, C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 125% 초과하지 않는다. 바람직하게는, 상기 기술한 투여 형태는 모두 단식 상태의 사람에게 투여한 후, C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 미만이다. 추가로, 상기 기술한 투여 형태는 모두 단식 상태의 사람에게 투여한 후, C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 125%, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 120%, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 115%, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 110%, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 105% 또는 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 100%일 수 있다. 더우기, 상기 투여 형태는 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 95%, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 90%, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 85% 또는 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 80%이다. 따라서, 본 명세서에 기술된 투여 형태는 참조 약제학적 조성물에 상당하거나 더 나은 안전성 프로파일을 제공하는 것으로 여겨진다.

<91> 또한, 상기 기술한 투여 형태는 단식 상태의 사람에게 투여한 후, AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 65% 이상이다. 더욱 구체적으로, 상기 기술한 투여 형태는 단식 상태의 사람에게 투여한 후, AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 70% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 75% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 80% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 85% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 90% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 95% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 100% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 105% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 110% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 115% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 120% 또는 참조 약제학적 조성물의 AUC의 125% 이상이다.

<92> 제2 측면에서, 본 발명은 고체 투여 형태로부터 하나 이상의 활성제의 방출 특성이 단일 pH에서 시험관내 용해에서 시간(t)의 제공근에 따르는 고체 투여 형태에 관한 것이다. 시간의 제공근에 따르는 용해 프로파일은 당해 분야에 공지되어 있고 예를 들면, 문헌[참조: T. Higuchi, J Pharm. Sci, 52:1145 (1963), Peppas et al., Pharm. Aata. Helv., 60:110-111 (1985); and J.L. Ford et al., Int. J. Pharm., 71:95-104 (1991)]에 기술되어 있다. 본 명세서에서 사용된 시간의 제공근 프로파일은 다음과 같다:

<93> % 용해 = $A + B(t^n)$

<94> 여기서, A는 % 용해의 단위로 추정된 Y-인터셉트이고, B는 용해 속도와 관련된 상수이고, A 및 B는 하나 이상의 활성제를 함유하는 특정 고체 투여 형태의 특징이고, t는 시간(hr)이고, n은 확산 지수이다. 본 발명의 고체 투여 형태에서, n은 약 0.4 내지 약 0.8, 바람직하게는 약 0.4 내지 약 0.7이다.

<95> 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 활성제의 %는 표 5에 나타낸 바와 같다.

표 5

용해된 %	시간
약 15.0% 이상 약 71.0% 이하	약 0.5시간(30분)
약 40.05% 이상 약 81.0% 이하	약 1.0시간

<97> 시험관내 용해에서 단일 pH에서 활성제의 용해는 용해된 %가 약 80% 이전에 선택된 최소 3개의 시점에서 측정한다. 바람직하게는, 시간의 제공근 식에서 사용된 이들 측정으로부터 적어도 3회(다회 반복이 사용될 수 있지만) 및 중간(또한 평균으로서 공지됨)을 반복하여 측정한다. 상기 기술된 투여 형태는 모두 단식 상태의 사람에게 투여 한 후 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 125%를 초과하지 않는다. 바람직하게는, 상기 기술한 투여 형태는 모두 단식 상태의 사람에게 투여한 후, C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 미만이다. 추가로, 상기 기술한 투여 형태는 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 125%, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 120%, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 115%, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 110%, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 105% 또는 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 100%일 수 있다. 더우기, 상기 기술한 투여 형태는 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 95%, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 90%, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 85% 또는 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 80%이다. 따라서, 본 명세서에 기술된 투여 형태는 참조 약제학적 조성물에 상당하거나 보다 나은 안전성 프로파일을 제공하는 것으로 여겨진다.

<98> 또한, 상기 기술한 투여 형태는 단식 상태의 사람에게 투여한 후 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 65% 이상이다. 더욱 구체적으로, 상기 기술한 투여 형태는 단식 상태의 사람에게 투여한 후, AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 70% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 75% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 80% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 85% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 90% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 95% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 100% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 105% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 110% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 115% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 120% 이상 또는 참조 약제학적 조성물의 AUC의 125% 이상이다.

<99> 제3 측면에서, 본 발명은 하나 이상의 활성제를 포함하고, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 활성제의 %가 표 6에 나타낸 바와 같은 투여 형태에 관한 것이다. 표 6에 나타낸 용해 수치는 유사 인자를 사용하여 측정하였다. 표 6에 나타낸 용해의 하한치는 제형 1-2 및 5-13을 사용한 유사 인자 계산을 근거로 측정하였다. 용해 수치는 상기 제형에 대하여 계산된 유사 인자 모두의 최저 수치를 나타낸다. 표 6에서 나타낸

용해 수치의 상한치는 순수 약물을 사용한 유사 인자 계산을 근거로 측정하였다. 용해 수치는 순수 약물에 대하여 계산된 유사 인자의 최저 수치를 나타낸다.

표 6

<100>

용해된 %	시간
56.0% 이하	약 0.25시간(15분)
약 0.9% 이상 약 62.0% 이하	약 0.5시간(30분)
66.0% 이하	약 0.75시간(45분)
약 7.0% 이상 약 71.0% 이하	약 1시간(60분)
79% 이하	약 1.5시간(90분)

<101>

상기 기술된 투여 형태는 모두 단식 상태의 사람에게 투여 한 후 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 125%를 초과하지 않는다. 바람직하게는, 상기 기술한 투여 형태는 모두 단식 상태의 사람에게 투여한 후, C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 미만이다. 추가로, 상기 기술한 투여 형태는 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 125%, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 120%, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 115%, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 110%, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 105% 또는 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 100%일 수 있다. 더우기, 상기 기술한 투여 형태는 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 95%, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 90%, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 85% 또는 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 80%이다. 따라서, 본 명세서에 기술된 투여 형태는 참조 약제학적 조성물에 상당하거나 보다 나은 안전성 프로파일을 제공하는 것으로 여겨진다.

<102>

또한, 상기 기술한 투여 형태는 단식 상태의 사람에게 투여한 후 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 65% 이상이다. 더욱 구체적으로, 상기 기술한 투여 형태는 단식 상태의 사람에게 투여한 후, AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 70% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 75% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 80% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 85% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 90% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 95% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 100% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 105% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 110% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 115% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 120% 이상 또는 참조 약제학적 조성물의 AUC의 125% 이상이다.

<103>

제4 측면에서, 본 발명은 하나 이상의 활성제를 포함하고, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 활성제의 %가 표 7, 8, 9, 10, 11 및 12에 나타난 바와 같은 투여 형태에 관한 것이다. 표 7, 8, 9, 10, 11 및 12에 나타난 용해 수치는 유사 인자를 사용하여 측정하였다. 표 7, 8, 11 및 12에 나타난 용해의 하한치는 제형 1-2 및 5-13을 사용한 유사 인자 계산을 근거로 측정하였다. 용해 수치는 상기 제형에 대하여 계산된 유사 인자 모두의 최저 수치를 나타낸다. 표 9, 10, 11 및 12에서 나타난 용해 수치의 상한치는 제형 1-2 및 5-13을 사용한 유사 인자 계산을 근거로 측정하였다. 용해 수치는 상기 기술한 제형에 대하여 계산된 유사 인자의 최고 수치를 나타낸다.

표 7

<104>

용해된 %	시간
약 7.0% 이상	약 1시간
약 16.0% 이상	약 2시간
약 24.0% 이상	약 3시간
약 28.0% 이상	약 3.5시간
약 29.0% 이상	약 4시간
약 31.0% 이상	약 5시간
약 32.0% 이상	약 6시간
약 35.0% 이상	약 8시간
약 37.0% 이상	약 10시간

표 8

<105>

약 1시간에서 약 7.0% 이상 및 약 2시간에서 약 16.0% 이상
약 1시간에서 약 7.0% 이상, 약 2시간에서 약 16.0% 이상 및 약 3시간에서 약 24.0% 이상
약 1시간에서 약 7.0% 이상, 약 2시간에서 약 16.0% 이상, 약 3시간에서 약 24.0% 이상 및 약 3.5시간에서 약 28.0% 이상
약 1시간에서 약 7.0% 이상, 약 2시간에서 약 16.0% 이상, 약 3시간에서 약 24.0% 이상, 약 3.5시간에서 약 28.0% 이상 및 약 4시간에서 약 29.0% 이상
약 1시간에서 약 7.0% 이상, 약 2시간에서 약 16.0% 이상, 약 3시간에서 약 24.0% 이상, 약 3.5시간에서 약 28.0% 이상, 약 4시간에서 약 29.0% 이상 및 약 5시간에 약 31.0% 이상
약 1시간에서 약 7.0% 이상, 약 2시간에서 약 16.0% 이상, 약 3시간에서 약 24.0% 이상, 약 3.5시간에서 약 28.0% 이상, 약 4시간에서 약 29.0% 이상, 약 5시간에 약 31.0% 이상 및 약 6시간에서 약 32.0% 이상
약 1시간에서 약 7.0% 이상, 약 2시간에서 약 16.0% 이상, 약 3시간에서 약 24.0% 이상, 약 3.5시간에서 약 28.0% 이상, 약 4시간에서 약 29.0% 이상, 약 5시간에 약 31.0% 이상, 약 6시간에서 약 32.0% 이상 및 약 8시간에서 약 35.0% 이상
약 1시간에서 약 7.0% 이상, 약 2시간에서 약 16.0% 이상, 약 3시간에서 약 24.0% 이상, 약 3.5시간에서 약 28.0% 이상, 약 4시간에서 약 29.0% 이상, 약 5시간에 약 31.0% 이상, 약 6시간에서 약 32.0% 이상, 약 8시간에서 약 35.0% 이상 및 약 10시간에서 약 37.0% 이상

표 9

<106>

용해된 %	시간
약 41.0% 이하	약 1시간에서
약 79.0% 이하	약 2시간에서

표 10

<107>

약 1시간에서 약 41.0% 이하 및 약 2시간에서 약 79.0% 이하

표 11

<108>

용해된 %	시간
약 7.0% 이상 약 41.0% 이하	약 1시간
약 16.0% 이상 약 79.0% 이하	약 2시간
약 24.0% 이상 약 100.0% 이하	약 3시간
약 28.0% 이상 약 100.0% 이하	약 3.5시간
약 29.0% 이상 약 100.0% 이하	약 4시간
약 31.0% 이상 약 100.0% 이하	약 5시간
약 32.0% 이상 약 100.0% 이하	약 6시간
약 35.0% 이상 약 100.0% 이하	약 8시간
약 37.0% 이상 약 100.0% 이하	약 10시간

표 12

<109>

약 1시간에서 약 7.0% 이상 약 41.0% 이하 및 약 2시간에서 약 16.0% 이상 약 79.0% 이하
약 1시간에서 약 7.0% 이상 약 41.0% 이하, 약 2시간에서 약 16.0% 이상 약 79.0% 이하 및 약 3시간에서 약 24.0% 이상 약 100.0% 이하
약 1시간에서 약 7.0% 이상 약 41.0% 이하, 약 2시간에서 약 16.0% 이상 약 79.0% 이하, 약 3시간에서 약 24.0% 이상 약 100.0% 이하 및 약 3.5시간에서 약 28.0% 이상 약 100.0% 이하
약 1시간에서 약 7.0% 이상 약 41.0% 이하, 약 2시간에서 약 16.0% 이상 약 79.0% 이하, 약 3시간에서 약 24.0% 이상 약 100.0% 이하, 약 3.5시간에서 약 28.0% 이상 약 100.0% 이하 및 약 4시간에서 약 29.0% 이상 약 100.0% 이하

약 1시간에서 약 7.0% 이상 약 41.0% 이하, 약 2시간에서 약 16.0% 이상 약 79.0% 이하, 약 3시간에서 약 24.0% 이상 약 100.0% 이하, 약 3.5시간에서 약 28.0% 이상 약 100.0% 이하, 약 4시간에서 약 29.0% 이상 약 100.0% 이하 및 약 5시간에 약 31.0% 이상 약 100.0% 이하
약 1시간에서 약 7.0% 이상 약 41.0% 이하, 약 2시간에서 약 16.0% 이상 약 79.0% 이하, 약 3시간에서 약 24.0% 이상 약 100.0% 이하, 약 3.5시간에서 약 28.0% 이상 약 100.0% 이하, 약 4시간에서 약 29.0% 이상 약 100.0% 이하, 약 5시간에 약 31.0% 이상 약 100.0% 이하 및 약 6시간에서 약 32.0% 이상 약 100.0% 이하
약 1시간에서 약 7.0% 이상 약 41.0% 이하, 약 2시간에서 약 16.0% 이상 약 79.0% 이하, 약 3시간에서 약 24.0% 이상 약 100.0% 이하, 약 3.5시간에서 약 28.0% 이상 약 100.0% 이하, 약 4시간에서 약 29.0% 이상 약 100.0% 이하, 약 5시간에 약 31.0% 이상 약 100.0% 이하, 약 6시간에서 약 32.0% 이상 약 100.0% 이하 및 약 8시간에서 약 35.0% 이상 약 100.0% 이하
약 1시간에서 약 7.0% 이상 약 41.0% 이하, 약 2시간에서 약 16.0% 이상 약 79.0% 이하, 약 3시간에서 약 24.0% 이상 약 100.0% 이하, 약 3.5시간에서 약 28.0% 이상 약 100.0% 이하, 약 4시간에서 약 29.0% 이상 약 100.0% 이하, 약 5시간에 약 31.0% 이상 약 100.0% 이하, 약 6시간에서 약 32.0% 이상 약 100.0% 이하, 약 8시간에서 약 35.0% 이상 약 100.0% 이하 및 약 10시간에서 약 37.0% 이상 약 100.0% 이하

<110> 상기 기술된 투여 형태는 모두 단식 상태의 사람에게 투여 한 후 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 125%를 초과하지 않는다. 바람직하게는, 상기 기술한 투여 형태는 모두 단식 상태의 사람에게 투여한 후, C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 미만이다. 추가로, 상기 기술한 투여 형태는 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 125%, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 120%, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 115%, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 110%, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 105% 또는 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 100%일 수 있다. 더우기, 상기 기술한 투여 형태는 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 95%, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 90%, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 85% 또는 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 80%이다. 따라서, 본 명세서에 기술된 투여 형태는 참조 약제학적 조성물에 상당하거나 보다 나은 안전성 프로파일을 제공하는 것으로 여겨진다.

<111> 또한, 상기 기술한 투여 형태는 단식 상태의 사람에게 투여한 후 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 65% 이상이다. 더욱 구체적으로, 상기 기술한 투여 형태는 단식 상태의 사람에게 투여한 후, AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 70% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 75% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 80% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 85% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 90% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 95% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 100% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 105% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 110% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 115% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 120% 이상 또는 참조 약제학적 조성물의 AUC의 125% 이상이다.

<112> 제5 측면에서, 본 발명은 하나 이상의 활성제를 포함하고, 시험관내 용해에서 단일 pH에서 용해된 투여 형태의 활성제의 %가 표 13, 14, 15 및 16에 나타낸 바와 같은 투여 형태에 관한 것이다. 표 13, 14, 15 및 16에 나타낸 용해 수치는 유사 인자를 사용하여 측정하였다. 표 13 및 14에 나타낸 용해의 하한치는 제형 1, 5, 8 및 9-13을 사용한 유사 인자 계산을 근거로 측정하였다. 용해 수치는 상기 제형에 대하여 계산된 유사 인자 모두의 최저 수치를 나타낸다. 표 15 및 16에 나타낸 용해 수치의 상한치는 제형 1, 5, 8 및 9-13을 사용한 유사 인자 계산을 근거로 측정하였다. 용해 수치는 상기 기술한 제형에 대하여 계산된 유사 인자의 최고 수치를 나타낸다.

표 13

<113>

용해된 %	시간
약 9.0% 이상	약 1시간
약 21.0% 이상	약 2시간
약 34.0% 이상	약 3시간
약 39.0% 이상	약 3.5시간
약 44.0% 이상	약 4시간
약 49.0% 이상	약 5시간
약 54.0% 이상	약 6시간

약 60.0% 이상	약 8시간
약 67.0% 이상	약 10시간

표 14

<114>

약 1시간에서 약 9.0% 이상 및 약 2시간에서 약 21.0% 이상
약 1시간에서 약 9.0% 이상, 약 2시간에서 약 21.0% 이상 및 약 3시간에서 약 34.0% 이상
약 1시간에서 약 9.0% 이상, 약 2시간에서 약 21.0% 이상, 약 3시간에서 약 34.0% 이상 및 약 3.5시간에서 약 67.0% 이상
약 1시간에서 약 9.0% 이상, 약 2시간에서 약 21.0% 이상, 약 3시간에서 약 34.0% 이상, 약 3.5시간에서 약 67.0% 이상 및 약 4시간에서 약 44.0% 이상
약 1시간에서 약 9.0% 이상, 약 2시간에서 약 21.0% 이상, 약 3시간에서 약 34.0% 이상, 약 3.5시간에서 약 67.0% 이상, 약 4시간에서 약 44.0% 이상 및 약 5시간에서 약 49.0% 이상
약 1시간에서 약 9.0% 이상, 약 2시간에서 약 21.0% 이상, 약 3시간에서 약 34.0% 이상, 약 3.5시간에서 약 67.0% 이상, 약 4시간에서 약 44.0% 이상, 약 5시간에서 약 49.0% 이상 및 약 6시간에서 약 54.0% 이상
약 1시간에서 약 9.0% 이상, 약 2시간에서 약 21.0% 이상, 약 3시간에서 약 34.0% 이상, 약 3.5시간에서 약 67.0% 이상, 약 4시간에서 약 44.0% 이상, 약 5시간에서 약 49.0% 이상, 약 6시간에서 약 54.0% 이상 및 약 8시간에서 약 60.0% 이상
약 1시간에서 약 9.0% 이상, 약 2시간에서 약 21.0% 이상, 약 3시간에서 약 34.0% 이상, 약 3.5시간에서 약 67.0% 이상, 약 4시간에서 약 44.0% 이상, 약 5시간에서 약 49.0% 이상, 약 6시간에서 약 54.0% 이상, 약 8시간에서 약 60.0% 이상 및 약 10시간에서 약 67.0% 이상

표 15

<115>

용해된 %	시간
약 9.0% 이상 약 41.0% 이하	약 1시간
약 21.0% 이상 약 79.0% 이하	약 2시간
약 34.0% 이상 약 100.0% 이하	약 3시간
약 39.0% 이상 약 100.0% 이하	약 3.5시간
약 44.0% 이상 약 100.0% 이하	약 4시간
약 49.0% 이상 약 100.0% 이하	약 5시간
약 54.0% 이상 약 100.0% 이하	약 6시간
약 60.0% 이상 약 100.0% 이하	약 8시간
약 67.0% 이상 약 100.0% 이하	약 10시간

표 16

<116>

약 1시간에서 약 9.0% 이상 약 41.0% 이하 및 약 2시간에서 약 21.0% 이상 약 79.0% 이하
약 1시간에서 약 9.0% 이상 약 41.0% 이하, 약 2시간에서 약 21.0% 이상 약 79.0% 이하 및 약 3시간에서 약 34.0% 이상 약 100.0% 이하
약 1시간에서 약 9.0% 이상 약 41.0% 이하, 약 2시간에서 약 21.0% 이상 약 79.0% 이하, 약 3시간에서 약 34.0% 이상 약 100.0% 이하 및 약 3.5시간에서 약 39.0% 이상 약 100.0% 이하
약 1시간에서 약 9.0% 이상 약 41.0% 이하, 약 2시간에서 약 21.0% 이상 약 79.0% 이하, 약 3시간에서 약 34.0% 이상 약 100.0% 이하, 약 3.5시간에서 약 39.0% 이상 약 100.0% 이하 및 약 4시간에서 약 44.0% 이상 약 100.0% 이하
약 1시간에서 약 9.0% 이상 약 41.0% 이하, 약 2시간에서 약 21.0% 이상 약 79.0% 이하, 약 3시간에서 약 34.0% 이상 약 100.0% 이하, 약 3.5시간에서 약 39.0% 이상 약 100.0% 이하, 약 4시간에서 약 44.0% 이상 약 100.0% 이하 및 약 5시간에서 약 49.0% 이상 약 100.0% 이하
약 1시간에서 약 9.0% 이상 약 41.0% 이하, 약 2시간에서 약 21.0% 이상 약 79.0% 이하, 약 3시간에서 약 34.0% 이상 약 100.0% 이하, 약 3.5시간에서 약 39.0% 이상 약 100.0% 이하, 약 4시간에서 약 44.0% 이상 약 100.0% 이하, 약 5시간에서 약 49.0% 이상 약 100.0% 이하 및 약 6시간에서 약 54.0% 이상 약 100.0% 이하

약 1시간에서 약 9.0% 이상 약 41.0% 이하, 약 2시간에서 약 21.0% 이상 약 79.0% 이하, 약 3시간에서 약 34.0% 이상 약 100.0% 이하, 약 3.5시간에서 약 39.0% 이상 약 100.0% 이하, 약 4시간에서 약 44.0% 이상 약 100.0% 이하, 약 5시간에서 약 49.0% 이상 약 100.0% 이하, 약 6시간에서 약 54.0% 이상 약 100.0% 이하 및 약 8시간에서 약 60.0% 이상 약 100.0% 이하
약 1시간에서 약 9.0% 이상 약 41.0% 이하, 약 2시간에서 약 21.0% 이상 약 79.0% 이하, 약 3시간에서 약 34.0% 이상 약 100.0% 이하, 약 3.5시간에서 약 39.0% 이상 약 100.0% 이하, 약 4시간에서 약 44.0% 이상 약 100.0% 이하, 약 5시간에서 약 49.0% 이상 약 100.0% 이하, 약 6시간에서 약 54.0% 이상 약 100.0% 이하, 약 8시간에서 약 60.0% 이상 약 100.0% 이하 및 약 10시간에서 약 67.0% 이상 약 100.0% 이하

- <117> 상기 나타낸 용해 수치를 갖는 투여 형태는 단식 상태의 사람에게 투여한 후, AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC와 유사하(즉, 이들은 생물학적 동등성이다). 따라서, 본 명세서에 기술된 투여 형태는 참조 약제학적 조성물에 상당하는 효능을 제공하는 것으로 여겨진다.
- <118> 또한, 상기 기술한 투여 형태는 단식 상태의 사람에게 투여한 후 AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 65% 이상이다. 더욱 구체적으로, 상기 기술한 투여 형태는 단식 상태의 사람에게 투여한 후, AUC가 참조 약제학적 조성물의 AUC의 70% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 75% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 80% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 85% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 90% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 95% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 100% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 105% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 110% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 115% 이상, 참조 약제학적 조성물의 AUC의 120% 이상 또는 참조 약제학적 조성물의 AUC의 125% 이상이다.
- <119> 상기 기술된 투여 형태는 모두 단식 상태의 사람에게 투여 한 후 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 125%를 초과하지 않는다. 바람직하게는, 상기 기술한 투여 형태는 모두 단식 상태의 사람에게 투여한 후, C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 미만이다. 추가로, 상기 기술한 투여 형태는 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 125%, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 120%, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 115%, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 110%, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 105% 또는 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 100%일 수 있다. 더우기, 상기 기술한 투여 형태는 C_{max} 가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 95%, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 90%, 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 85% 또는 참조 약제학적 조성물의 C_{max} 의 약 80%이다. 따라서, 본 명세서에 기술된 투여 형태는 참조 약제학적 조성물에 상당하거나 보다 나은 안전성 프로파일을 제공하는 것으로 여겨진다.
- <120> B. 경구 투여에 대한 유의한 음식물 영향 결여
- <121> 본 발명은 또한 치료를 필요로 하는 한명 이상의 개체에게 투여 형태의 경구 투여시 유의한 음식물 영향이 결여된 하나 이상의 활성제를 함유하는 고체 투여 형태에 관한 것이다. 본 명세서에서 사용된 용어 "유의한 음식물 영향이 결여된"이란 (a) 활성제를 함유하는 본 발명의 고체 투여 형태를 급식 상태의 사람에게 경구 투여하는 경우, 투여 형태의 AUC가 단식 상태의 사람에게 경구 투여 후 투여 형태의 AUC와 유사함(상이하지 않음)(급식 상태의 사람에게 경구 투여 후 본 발명의 투여 형태의 AUC가 음식물에 의해 영향받지 않음을 의미) 또는 (b) 급식 또는 단식 상태의 사람에게 경구 투여 후 본 발명의 고체 투여 형태의 C_{max} (이후, " C_{max} P.I."라 함)가 참조 약제학적 조성물의 C_{max} (이후, " C_{max} R.P.C."라 함)로 나눈 경우, 생성 비가 1.25 미만(즉, [C_{max} P.I.(급식 또는 단식)/ C_{max} R.P.C.(저지방 급식 상태)] < 1.25)임을 의미한다. 바람직하게는, 급식 및 단식 상태의 사람에게 경구 투여시 본 발명의 고체 투여 형태는 AUC(급식)/AUC(단식)가 0.70 내지 1.43 또는 보다 바람직하게는 0.80 내지 1.25이다.
- <122> 한 측면에서, 본 발명은 활성제를 포함하고, $\Delta_{diss_{2.0시간}}$ 이 -10.0 내지 17.0, 바람직하게는 -10.0 내지 9.0, 보다 바람직하게는 -10.0 내지 2.0인 투여 형태에 관한 것이다. $\Delta_{diss_{2.0시간}}$ 이 -10.0 내지 17.0, 바람직하게는 -10 내지 9.0, 보다 바람직하게는 -10.0 내지 2.0(이후, " Δ 용해 범위"라 함)인 투여 형태는 급식 상태의 사람에게 경구 투여시 유의한 음식물 영향이 결여된 것으로 밝혀졌다. Δ 용해 범위를 나타내는 투여 형태는 경구 투여시 유의한 음식물 영향이 결여되고, 상기 기술된 상관관계, 즉 Δ_{diss_t} 를 사용하여 측정된 방출 차이는 고

체 투여 형태의 시험관내 특성(즉, 용해) 및 생체내 특성, 즉 음식물 영향 사이의 관계를 기술하기 위해 사용될 수 있는 예측 모델을 제공한다. 이러한 모델은 활성 성분을 포함하는 신규한 고체 투여 형태의 개발에 도움을 주기 위해 사용될 수 있다. 구체적으로, 이러한 모델은 제형화업자에게 활성 성분을 함유하는 새롭게 개발된 투여 형태가 보다 값비싼 생체내(즉, 사람) 시험을 수행할 필요 없이 급식 상태의 개체에게 경구 투여한 경우 유의한 음식물 영향을 나타내는지 아닌지를 측정하기 위한 시험관내 용해 시험을 비교적 빠르게 수행케 한다. 이러한 모델을 사용하여, 경구 투여시 유의한 음식물 영향을 나타내지 않는 것으로 확인된 투여 형태는 추가의 생성물 개발에 대해 표적화될 수 있으며, 유의한 음식물 영향을 나타내는 것으로 확인된 투여 형태는 추가의 개발로부터 중단될 수 있다.

<123> 상기 모델은 하나 이상의 활성제를 함유하는 7개의 투여 형태(실시예에 보다 상세하게 기술된 투여 형태 1, 2, 5, 6, 7, 8 및 10) 각각에 대하여 우선 $\Delta_{\text{diss}_{2.0\text{시간}}}$ 를 측정하여 개발하였다. 각각의 투여 형태에 대하여 수득한 $\Delta_{\text{diss}_{2.0\text{시간}}}$ 은 C_{max} 와 관련하여 생체내 음식물 영향의 예측자(predictor)인 것으로 간주되었다.

<124> $\Delta_{\text{diss}_{2.0\text{시간}}}$ 이외에, 관측 Δ 상대 C_{max} 는 상기 기술한 7개의 투여 형태 각각에 대하여 측정하였다. 각각의 투여 형태에 대하여 수득한 관측 Δ 상대 C_{max} 는 기율기 및 인터셉트만을 포함하는 최소 제곱 소급 예측 방정식을 수득하기 위해 간단한 선형 소급을 사용한 $\Delta_{\text{diss}_{2.0\text{시간}}}$ 에 소급되었다. 이러한 소급 예측 방정식을 사용하여 예측 Δ 상대 C_{max} (이후, "예측 Δ 상대 C_{max} "라 함)을 수득하였다. 최소 및 최대 예측 Δ 상대 C_{max} 수치는 예측 Δ 상대 C_{max} 에 대하여 허용되는 범위로서 취하였다. $\Delta_{\text{diss}_{2.0\text{시간}}}$ 에 대하여 연합된 허용되는 범위(즉, 상기 기술한 Δ 용해 범위)는 예측 Δ 상대 C_{max} 에 대하여 최소 및 최대 범위에서 $\Delta_{\text{diss}_{2.0\text{시간}}}$ 에 대한 소급 예측 방정식을 풀어서 수득하였다(참조: 도 2).

<125> 다른 측면에서, 본 발명은 활성제를 포함하고, 예측 Δ 상대 C_{max} 가 -0.2 내지 +0.8, 바람직하게는 -0.2 내지 +0.2(이후, "예측 Δ 상대 C_{max} 범위"라 함)인 투여 형태에 관한 것이다. 고체 투여 형태의 예측 Δ 상대 C_{max} 가 -0.2 내지 +0.8인지를 측정하기 위해, 다음식이 사용된다:

<126> 예측 Δ 상대 $C_{\text{max}} = 0.096 - 0.035 \Delta_{\text{diss}_{0.5\text{시간}}} + 0.082 \Delta_{\text{diss}_{1.0\text{시간}}} + 0.037 \Delta_{\text{diss}_{2.0\text{시간}}}$

<127> 예측 Δ 상대 C_{max} 가 상기 기술한 예측 Δ 상대 C_{max} 범위(즉, -0.2 내지 +0.8, 바람직하게는 -0.2 내지 +0.2)를 벗어나는 투여 형태는 급식 또는 단식 상태의 개체에게 경구 투여하는 경우, 유의한 음식물 영향을 결여한다. 예측 Δ 상대 C_{max} 범위 내의 수치를 갖는 투여 형태는 경구 투여시 유의한 음식물 영향이 결여되고, 상기 기술된 상관관계는 고체 투여 형태의 시험관내 특성(즉, 용해) 및 생체내 특성, 즉 음식물 영향 사이의 관계를 기술하기 위해 사용될 수 있는 예측 모델을 제공한다. 이러한 모델은 활성 성분을 포함하는 신규한 고체 투여 형태의 개발에 도움을 주기 위해 사용될 수 있다. 구체적으로, 이러한 모델은 제형화업자에게 활성 성분을 함유하는 새롭게 개발된 투여 형태가 보다 값비싼 생체내(즉, 사람) 시험을 수행할 필요 없이 급식 상태의 개체에게 경구 투여한 경우 유의한 음식물 영향을 나타내는지 아닌지를 측정하기 위한 시험관내 용해 시험을 비교적 빠르게 수행케 한다. 이러한 모델을 사용하여, 경구 투여시 유의한 음식물 영향을 나타내지 않는 것으로 확인된 투여 형태는 추가의 생성물 개발에 대해 표적화될 수 있으며, 유의한 음식물 영향을 나타내는 것으로 확인된 투여 형태는 추가의 개발로부터 중단될 수 있다.

<128> 상기 모델은 7개의 제형(실시예에 보다 상세하게 기술된 투여 형태 1, 2, 5, 6, 7, 8 및 10) 각각에 대하여 우선 $\Delta_{\text{diss}_{0.5\text{시간}}}$, $\Delta_{\text{diss}_{1.0\text{시간}}}$ 및 $\Delta_{\text{diss}_{2.0\text{시간}}}$ 를 측정하여 개발하였다. 각각의 투여 형태에 대하여 수득한 $\Delta_{\text{diss}_{0.5\text{시간}}}$, $\Delta_{\text{diss}_{1.0\text{시간}}}$ 및 $\Delta_{\text{diss}_{2.0\text{시간}}}$ 은 C_{max} 와 관련하여 생체내 음식물 영향의 예측자인 것으로 간주되었다.

<129> $\Delta_{\text{diss}_{0.5\text{시간}}}$, $\Delta_{\text{diss}_{1.0\text{시간}}}$ 및 $\Delta_{\text{diss}_{2.0\text{시간}}}$ 이외에, 관측 Δ 상대 C_{max} 는 상기 기술한 7개의 투여 형태 각각에 대하여 측정하였다. 각각의 투여 형태에 대하여 수득한 관측 Δ 상대 C_{max} 는 최소 제곱 소급 예측 방정식을 수득하

기 위해 다중 선형 소급을 사용한 $\Delta_{\text{diss}_{0.5\text{시간}}}$, $\Delta_{\text{diss}_{1.0\text{시간}}}$ 및 $\Delta_{\text{diss}_{2.0\text{시간}}}$ 에 소급되었다. 수득된 소급 예측 방정식(이후 "RPE"라 함)은 상기 기술한 예측 Δ 상대 C_{max} 에 대하여 사용된 방정식과 동일하다(즉, 예측 Δ 상대 $C_{\text{max}} = 0.096 - 0.035 \Delta_{\text{diss}_{0.5\text{시간}}} + 0.082 \Delta_{\text{diss}_{1.0\text{시간}}} + 0.037 \Delta_{\text{diss}_{2.0\text{시간}}}$). 따라서, 이러한 방정식을 사용하여 예측 Δ 상대 C_{max} 를 수득하였다. 최소 및 최대 예측 Δ 상대 C_{max} 수치는 예측 Δ 상대 C_{max} 에 대하여 허용되는 범위로서 취하였다. 최소 및 최대 예측 Δ 상대 C_{max} (X 측)에 대하여 관측 Δ 상대 C_{max} (Y 측)의 상관 플롯을 도 1에 나타내었다. 상관 계수는 0.986으로 측정되었다.

<130> III. 본 발명의 투여 형태의 조성 및 제조 방법

<131> 본 발명의 투여 형태의 이점은 활성제의 방출을 조절하는 투여 형태로 수득할 수 있다. 사용될 수 있는 이러한 투여 형태의 예는 매트릭스 시스템, 막 조절 시스템(또한 "저장소 시스템"이라 함), 펄스 방출 시스템 또는 삼투 펌프를 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다. 이들 시스템 각각은 본 명세서에서 상세하게 기술된다. 이러한 투여 형태의 상세한 설명은 문헌[참조: (i) Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, ed. D. L. Wise, et al., Marcel Dekker, Inc., New York, New York (2000), and (ii) Treatise on Controlled Drug Delivery, Fundamentals, Optimization, and Applications, ed. A. Kydonieus, Marcel Dekker, Inc., New York, New York (1992)]에 기술되어 있다.

<132> 매트릭스 시스템은 당해 분야의 숙련가에게 널리 공지되어 있다. 본 발명의 투여 형태에서, 하나 이상의 활성제는 임의로 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께 하나 이상의 속도 조절 메카니즘에 균일하게 분산된다. 이러한 혼합물은 투여 형태, 예를 들면, 이로 한정되지 않는 분말, 과립, 비드, 펠렛, 미립자, 정제, 미니 정제 또는 응집체로 제조될 수 있다. 본 발명은 또한 투여 형태, 예를 들면, 이로 한정되지 않는 분말, 과립, 비드, 펠렛, 미립자, 정제, 미니 정제 또는 응집체를 개체 소비를 위해 적절한 드링크에 용해시키거나 음식물에 뿌릴 수 있다. 본 발명은 또한 투여 형태를 제조한 후 임의로 이후 보다 상세하게 기술된 하나 이상의 속도 조절 층 및/또는 하나 이상의 장용 피복물에 의해 둘러싸거나 피복할 수 있다.

<133> 본 명세서에 사용된 용어 "하나 이상의 속도 조절 메카니즘"은 투여 형태로부터 활성제의 방출 속도를 조절(control 또는 modulate)하는 제제를 나타낸다. 하나 이상의 속도 조절 메카니즘은 일반적으로 사용 환경에서 적어도 부분적으로 및 일반적으로 사실상 완전히 침식성인 불활성 무독성 물질을 포함한다. 본 발명의 속도 조절 메카니즘에 적합한 물질의 선택은 당해 분야의 숙련가에게 널리 공지된 투여 형태로부터의 활성제의 목적하는 방출 시간에 따를 수 있다.

<134> 매트릭스 투여 형태에서 사용된 속도 조절 메카니즘은 친수성제, 소수성제 또는 이의 배합물일 수 있다. 추가로, 본 발명의 속도 조절 메카니즘은 임의로 친수성제 및/또는 소수성제의 친수성 및/또는 소수성을 조절할 수 있는 임의의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있다. 사용될 수 있는 친수성제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 하이드록시에틸 셀룰로즈, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜("PEG"), 크산탄 검, 알기네이트, 폴리비닐 피롤리돈, 전분, 아크릴산의 가교 결합 단독중합체 및 공중합체 및 팽윤 및/또는 겔 형성 특성이 있는 기타 약제학적으로 허용되는 물질 및 이의 배합물을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다. 사용할 수 있는 소수성제는 왁스 또는 수불용성제를 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다. 사용할 수 있는 왁스의 예는 천연 및 합성 왁스, 예를 들면, 카르나우바 왁스, 밀랍, 칸델릴라 왁스, 파라핀 왁스 및 이의 배합물을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다. 수불용성제는 암모니오메타크릴레이트 공중합체(예: Eudragit[®] RL100, RS100), 셀룰로즈, 에틸셀룰로즈, 셀룰로즈 아세테이트, 셀룰로즈 아세테이트 부티레이트, 셀룰로즈 아세테이트 프로피오네이트, 메타크릴산 에스테르 공중합체(예: Eudragit[®] NE30D), 미정질 셀룰로즈 및 이염기성 인산칼슘 및 이의 배합물을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다. 피복물 또는 막의 형태로 사용되는 속도 조절 메카니즘의 예는 에틸셀룰로즈(예: Surelease[®] 및 Aquacoat[®] ECD), 암모니오메타크릴레이트 공중합체(예: Eudragit[®] RL30D 및 RS30D) 및 메타크릴산 에스테르 공중합체(예: Eudragit[®] NE30D)을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다.

<135> 당해 분야의 숙련가는 이러한 매트릭스 투여 형태에 적합하고 적당한 약제학적으로 허용되는 부형제의 유형 및 양을 결정할 수 있다. 본 발명의 투여 형태에 사용될 수 있는 약제학적으로 허용되는 부형제의 예는 이로 한정되지 않는 하나 이상의 충전제, 결합제, 윤활제/활주제, 용해도 증진제, 현탁제, 감미제 및/또는 향미제, 보존

제, 완충제, 습윤화제, 붕해제, 비등제, 계면활성제, 습윤제, 용해 지연제, 흡수제, 용매, 기타 약제학적으로 허용되는 첨가제 및 이의 배합물을 포함한다.

- <136> 본 발명에서 사용될 수 있는 충전제는 전분, 락토즈, 미정질 셀룰로즈, 슈크로즈, 글루코즈, 소르비톨, 만니톨 및 이의 배합물을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다. 사용될 수 있는 충전제의 예는 미정질 셀룰로즈, 예를 들면, Avicel® PH101 및 Avicel® PH102; 락토즈, 예를 들면, 락토즈 일수화물, 락토즈 무수물 및 Pharmatose DCL21; 이염기성 인산칼륨, 예를 들면, Emcompress®이다.
- <137> 사용될 수 있는 결합제는 셀룰로즈, 예를 들면, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐 피롤리돈, 전분 및 점착 특성을 갖는 기타 약제학적으로 허용되는 물질을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다.
- <138> 본 발명에서 사용될 수 있는 윤활제 및 활주제는 콜로이드성 이산화규소, 예를 들면, Aerosil® 200, 탈크, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 실리카 겔 및 이의 혼합물과 윤활 또는 활주 특성을 갖는 기타 물질을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다.
- <139> 사용될 수 있는 용해도 증진제는 공용매, 예를 들면, 에탄올 또는 프로필렌 글리콜, 계면활성제 및 중합체성 물질, 예를 들면, 폴리소르베이트, 폴리알킬렌 글리콜, 폴록사머 또는 폴리비닐피롤리돈 및 유성 지방산 및 이들의 모노- 또는 디글리세릴 에스테르, 예를 들면, 리놀레산 또는 글리세릴 모노라우레이트를 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다.
- <140> 사용될 수 있는 현탁제는 카복시메틸셀룰로즈, 비검, 트라가칸트, 벤토나이트, 메틸셀룰로즈 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다.
- <141> 본 발명에서 사용될 수 있는 감미제는 임의 천연 또는 인공 감미제, 예를 들면, 이로 한정되지 않는 슈크로즈, 크실리톨, 나트륨 사카린, 시클라메이트, 아스파르탐 및 아세설팜이다. 향미제의 예는 Magnasweet®, 버블 감향, 과일 향 등이다.
- <142> 본 발명에서 사용할 수 있는 보존제는 칼륨 소르베이트, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 벤조산 및 이의 염, 파라하이드록시벤조산의 기타 에스테르, 예를 들면, 부틸파라벤, 알코올, 예를 들면, 에틸 또는 벤질 알코올, 페놀계 화합물, 예를 들면, 페놀 또는 4급 화합물, 예를 들면, 벤즈알코늄 클로라이드를 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다.
- <143> 본 발명에서 사용될 수 있는 적합한 완충액은 인산염, 아세테이트, 시트레이트, 석시네이트 및 히스티딘 완충액을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다.
- <144> 본 발명에서 사용될 수 있는 습윤화제는 암모늄 라우릴 설페이트 및 나트륨 라우릴 설페이트를 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다.
- <145> 본 발명에서 사용될 수 있는 적합한 붕해제는 가교 결합 폴리비닐 피롤리돈, 옥수수 전분, 감자 전분, 옥수수 전분 및 개질 전분, 아가-아가, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 알긴산, 크로스카멜로즈 나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 미정질 셀룰로즈 및 이의 혼합물을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다.
- <146> 본 발명에서 사용될 수 있는 적합한 비등제는 비등 커플, 예를 들면, 이로 한정되지 않는 유기산 및 탄산염 또는 중탄산염이다. 적합한 유기산은 시트르산, 타르타르산, 말산, 푸마르산, 아디프산, 석신산 및 알긴산 및 무수물 및 산 염을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다. 적합한 탄산염 및 중탄산염은 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산칼륨, 탄산마그네슘, 나트륨 글리신 카보네이트, L-리신 카보네이트 및 아르기닌 카보네이트를 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다.
- <147> 용어 "계면활성제"는 본 발명에서 통상의 의미로 사용된다. 양쪽성, 비-이온성, 양이온성 또는 음이온성 계면활성제가 적합하다. 적합한 계면활성제의 예는 나트륨 라우릴 설페이트, 폴리소르베이트, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트, 모노라우레이트, 모노팔미테이트, 몬스테아레이트 또는 폴리옥시에틸렌 소르비탄의 다른 에스테르(예: 시판되는 Tweens®, 예를 들면, Tween® 20 및 Tween® 80(제조원: ICI Speciality Chemicals)), 나트륨 디옥틸설포석시네이트(DOSS), 레시틴, 스테아릴 알코올, 세토스테아릴 알코올, 콜레스테롤, 폴리옥시에틸렌 리진 오일, 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세라이드, 폴록사머(예: Pluronic F68®

및 F108[®], 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 블록 공중합체); 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체 또는 이의 혼합물을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다.

<148> 사용될 수 있는 습윤제의 예는 글리세롤, 소르비톨, 펜타톨, 폴리에틸렌 글리콜 또는 프로필렌 글리콜을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다.

<149> 사용될 수 있는 흡수제의 예는 카올린 및 벤토나이트를 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다.

<150> 투여 형태는 임의로 하나 이상의 비-속도 조절 층에 의해 둘러싸이거나 피복될 수 있다. 비-속도 조절 층의 기능은 활성제에 대한 안정성 제공, 가공 보조제로서의 기능 및/또는 제형의 향장 증진을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다. 비-속도 조절 층은 단층, 피복물 또는 막 또는 다수의 단층, 피복물 또는 막으로서 형성될 수 있다.

<151> 투여 형태가 비-속도 조절 층을 함유하는 경우, 비-속도 조절 층은 하나 이상의 중합체 및 당해 분야에 공지된 기타 성분, 예를 들면, 이로 한정되지 않는 가소제, 안료/불투명화제, 왁스 등으로 제조될 수 있다. 사용될 수 있는 중합체의 예는 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 폴리비닐 알코올 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다. 사용될 수 있는 가소제의 예는 폴리에틸렌 글리콜(들), 글리세린, 트리아세틴, 트리에틸 시트레이트, 디에틸 프탈레이트 및 무기 오일을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다. 사용될 수 있는 안료/불투명화제의 예는 수용성 염료(예: 선셋 옐로우, 퀴놀린 옐로우, 에리트로신 및 타르트라진), 안료(예: 알루미늄 레이크, 산화티탄, 산화철 및 탈크) 및 천연 생성물(예: 리보플라빈, 카로테노이드, 클로로필, 안토시아닌 및 카르민)을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다. 사용될 수 있는 왁스의 예는 파라핀 왁스이다.

<152> 매트릭스 투여 형태는 당해 분야에 널리 공지된 표준 기술, 직접 블렌딩, 무수 과립화(볼러 압착), 습윤 과립화(고전단 과립화), 밀링 또는 체질, 건조(습윤 과립화가 사용되는 경우), 압출/구형화, 볼링 또는 압축, 및 임의로, 피복을 사용하여 제조할 수 있다. 예를 들면, 이러한 투여 형태는 하나 이상의 활성제, 하나 이상이 속도 조절 메카니즘 및 임의로, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 혼합하여 분말 블렌드를 수득함으로써 제조할 수 있다. 분말 블렌드를 캡슐에 충전하거나 정제로 압축할 수 있다. 추가로, 분말 블렌드를 과립화 또는 압출하고, 과립 또는 압출물을 당해 분야에 공지된 통상의 기술을 사용하여 정제로 형성시키거나 캡슐로 충전시킬 수 있다. 이러한 매트릭스 투여 형태는 활성제를 투여 형태의 최종 중량을 기준으로 하여 중량 대 중량 기준으로 약 10 내지 약 85%의 양으로 함유할 수 있다. 나머지 투여 형태는 상기 기술한 성분을 목적하는 활성제 방출 프로파일을 달성하기 위해 조절될 수 있는 양으로 함유할 수 있으며, 이러한 기술은 당해 분야에 공지되어 있다.

<153> 본 발명은 또한 상기 기술한 매트릭스 투여 형태가 캡슐로 충전되거나 정제로 압축된 후 하나 이상의 장용 피복물로 피복될 수 있다. 이러한 피복에 사용될 수 있는 장용 피복물은 본 명세서에서 상세하게 기술되어 있다. 예를 들면, 이러한 투여 형태는 하나 이상의 활성제 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 혼합하여 분말 블렌드를 수득함으로써 제조할 수 있다. 분말 블렌드를 장용 피복하거나, 장용 피복될 수 있는 정제로 압축하거나, 장용 피복될 수 있는 캡슐에 충전시킬 수 있다. 또한, 분말 블렌드를 당해 분야에 공지된 통상의 기술을 사용하여 추가 과립화하고, 생성된 과립을 장용 피복할 수 있다. 생성된 과립을 캡슐에 충전시키고, 캡슐을 하나 이상의 장용 피복물을 사용하여 당해 분야에 공지된 통상의 기술을 사용하여 피복할 수 있다.

<154> 본 발명의 투여 형태를 제조하기 위해 사용될 수 있는 다른 시스템은 저장소 시스템이다. 이러한 시스템에서, 하나 이상의 활성제를 함유하거나 포함하는 하나 이상의 코어를 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 피복물, 층 또는 막으로 피복하거나 층화시킨다. 피복물, 층 또는 막 및 이의 상대 양은 저장소로부터 위장관으로 활성제 확산에 예정된 내성을 부여한다. 따라서, 활성제는 코어로부터 위장관으로 점진적으로 방출되어 하나 이상의 활성제의 목적하는 서방출을 제공한다.

<155> 상기 간략하게 언급한 바와 같이, 저장소 시스템 및 이러한 투여 형태를 제조하기 위한 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들면, 본 명세서에서 참조문헌으로 인용되는 미국 특허 제5,286,497호 및 제5,737,320호는 이러한 투여 형태 및 이의 제조방법이 기술되어 있다. 본 발명의 투여 형태에서, 코어(들)는 과립, 비드, 펠릿, 미립자, 미소구, 미니 정제, 정제 또는 응집체일 수 있다. 코어는 여러가지의 상이한 방법으로 제조할 수 있다. 예를 들면, 코어는 하나 이상의 활성제 및 상기 기술한 하나 이상의 속도 조절 메카니즘의 혼합물 및 임의로 상기 기술한 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있다. 또는, 코어는 하나 이상의 활성제 및 임의로 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있고, 추가로, 하나 이상의 속도 조

절 메카니즘에 의해 둘러싸이거나 피복될 수 있다. 또는, 코어는 하나 이상의 활성제 및 임의로 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제가 적용되는 불활성 기재를 포함할 수 있다. 또한, 기재는 추가로 하나 이상의 속도 조절 메카니즘, 하나 이상의 비-속도 조절 층, 하나 이상의 장용 피복물 또는 이의 배합물로 둘러싸이거나 피복될 수 있다.

- <156> 임의로, 코어는 또한 하나 이상의 비-속도 조절 층, 예를 들면, 상기 기술한 비-속도 조절 층을 함유할 수 있다. 제형에서 비-속도 조절 층의 위치는 중요하지 않다. 예를 들면, 비-속도 조절 층은 코어 및 장용 피복물 또는 기타 중합체성 피복물 사이에 존재할 수 있다. 또는, 비-속도 조절 층은 장용 피복물 또는 기타 중합체성 피복물을 둘러싸거나 피복할 수 있다.
- <157> 코어는 활성제를 코어의 최종 중량을 기준으로 하여 중량 대 중량 기준으로 약 10 내지 약 99%의 양으로 함유할 수 있다. 코어의 나머지는 목적하는 활성제 방출 프로파일을 달성하기 위해 조절될 수 있는 양으로 상기 성분을 함유할 수 있으며, 이의 기술은 당해 분야에 공지되어 있다.
- <158> 코어는 당해 분야에 공지된 통상의 기술, 예를 들면, 이로 한정되지 않는 직접 블렌딩, 무수 과립화(몰러 압착), 습윤 과립화(고전단 과립화), 밀링 또는 체질, 건조(습윤 과립화가 사용되는 경우), 압출/구형화, 볼링 또는 압축, 및 임의로, 피복을 사용하여 제조할 수 있다.
- <159> 저장소 시스템의 제2 주 성분은 투여 형태로부터 활성제의 방출을 조절하는데 사용되는 하나 이상의 피복물, 층 또는 막이다. 사용될 수 있는 피복물, 층 또는 막의 예는 중합체성 피복물이다. 사용될 수 있는 적합한 중합체의 예는 에틸셀룰로즈, 셀룰로즈 아세테이트, 셀룰로즈 프로피오네이트(저분자량, 중간 분자량 또는 고분자량), 셀룰로즈 아세테이트 프로피오네이트, 셀룰로즈 아세테이트 부티레이트, 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로즈 트리아세테이트, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(에틸 메타크릴레이트), 폴리(부틸 메타크릴레이트), 폴리(이소부틸 메타크릴레이트), 폴리(헥실 메타크릴레이트), 폴리(이소데실 메타크릴레이트), 폴리(라우릴 메타크릴레이트), 폴리(페닐 메타크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 폴리(옥타데실 아크릴레이트), 폴리(에틸렌), 폴리(에틸렌) 저밀도, 폴리(에틸렌) 고밀도, 폴리(프로필렌), 폴리(에틸렌 옥사이드), 폴리(에틸렌 테레프탈레이트), 폴리(비닐 이소부틸 에테르), 폴리(비닐 아세테이트), 폴리(비닐 클로라이드) 또는 폴리우레탄 또는 이의 혼합물을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다.
- <160> 중합체성 피복물은 당해 분야에 공지된 방법 및 기술을 사용하여 코어에 적용될 수 있다. 적합한 피복 장치의 예는 유동상 피복기 및 팬 피복기를 포함한다. 적용 기술은 문헌에 상세하게 기술되어 있다[참조: i) Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical compositions, ed. J. W. McGinity, Marcel Dekker, Inc. New York, New York (1997); and ii) Pharmaceutical compositions: Tablets Vol. 3. ed. H. A. Lieberman, L. Lachman and J. B. Schwartz, Marcel Dekker, Inc. New York, New York pp. 77-287, (1990)].
- <161> 코어에 적용될 수 있는 다른 피복물, 층 또는 막은 하나 이상의 장용 피복물이다. 하나 이상의 장용 피복물을 코어에 적용할 수 있다(코어는 하나 이상의 속도 조절 층, 비-속도 조절 층 또는 속도 조절 층과 비-속도 조절 층의 배합물을 함유하거나 함유하지 않을 수 있다). 예를 들면, 장용 피복물은 물 또는 적합한 유기 용매에 분산 또는 용해될 수 있고, 코어에 분무되거나 코어에 무수 피복물로서 적용될 수 있다. 장용 피복물, 예를 들면, 이로 한정되지 않는 메타크릴산 및 메타크릴산 에스테르 공중합체, 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 아세테이트 석시네이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 에틸 아크릴레이트/메타크릴산 공중합체, 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트, 셀락 및 이의 배합물의 용액 또는 분산액을 본 발명에서 사용할 수 있다. 환경적인 이유로, 수계 피복물도 본 발명에서 사용할 수 있다. 사용될 수 있는 수계 피복물의 예는 메타크릴산 및 메타크릴산 에스테르 공중합체, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 아세테이트 석시네이트, 에틸 아크릴레이트/메타크릴산 공중합체, 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트 및 이의 배합물을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다.
- <162> 장용 피복물은 단층 또는 다층으로서 형성될 수 있다. 피복물의 두께는 당해 분야의 숙련자에게 의해 용이하게 결정될 수 있으나, 위의 산성 환경하에 투여 형태를 보호하기에 충분해야 한다.
- <163> 장용 피복물(들)은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 가소제(목적하는 기계적 특성, 예를 들면, 이로 한정되지 않는 개선된 가요성 및 장용 피복물의 세기를 수득하기 위해), 예를 들면, 이로 한정되지 않는 트리아세틴, 시트르산 에스테르, 프탈산 에스테르, 디부틸 세바케이트, 세틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리소르베이트를 함유할 수 있다. 사용되는 가소제의 유형 및 양은 장용 피복물의 목적하는 조성에 따라 다르며, 당해 분야의

숙련가에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 하나 이상의 가소제 이외에, 장용 피복물은 또한 항-케이킹제, 예를 들면, 탈크, 및 분산제, 착색제, 안료, 소포제 및 장용 피복물의 두께를 증가시키고/시키거나 코어로의 산성 위액의 확산을 조절하기 위한 기타 약제학적으로 허용되는 제제를 함유할 수 있다.

<164> 하나 이상의 장용 피복물이 사용되는 경우, 코어 및 장용 피복물 사이에 피복물이 사용될 수 있다(이러한 피복물은 종종 "서브피복물"이라 함). 임의의 필름 형성 중합체가 서브피복물로서 사용될 수 있다. 예를 들면, 중합체, 예를 들면, 폴리비닐 알코올, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈를 사용할 수 있다.

<165> 삼투 펌프 시스템에서, 코어는 하나 이상의 오리피스를 갖는 반투과성 막에 넣는다. 반투과성 막은 물에 투과성이나 활성제에 불투과성이다. 시스템이 체액에 노출되는 경우, 물은 반투과성 막을 통해 삼투 부형제 및 하나 이상의 활성제를 함유하는 정제 코어로 투과될 것이다. 삼투압은 투여 형태 내에서 증가되고, 활성제는 오리피스를 통해 방출되어 압력은 균등해진다.

<166> 보다 복잡한 펌프에서, 코어는 다발성 내부 구획을 함유할 수 있다. 예를 들면, 제1 구획은 하나 이상의 활성제를 함유하고, 제2 구획은 유체와 접촉시 팽윤되는 하나 이상의 중합체를 함유할 수 있다. 섭취 후, 중합체는 예정된 속도로 활성제 함유 구획으로 팽윤되고, 이러한 속도로 투여 형태로부터 활성제를 내보낸다.

<167> 필싱 방출 시스템은 또한 당해 분야에 숙련가에게 널리 공지되어 있다. 필싱 방출 시스템은 하나 이상의 활성제를 필스 형태로(즉, 상이한 시점에서) 방출한다. 필싱 방출 시스템은 또한 즉각 방출 및 연장 방출 조합을 포함할 수 있다. 다중 배치는 활성제의 필싱 방출 투여 형태에 적합하다.

<168> 삼투 펌프는 당해 분야에 널리 공지되어 있고, 문헌에 기술되어 있다. 예를 들면, 이의 전문이 본 명세서에서 참조로 인용되는 미국 특허 제4,088,864호, 제4,200,098호 및 제5,573,776호에는 삼투 펌프 및 이의 제조방법이 기술되어 있다.

<169> 일반적으로, 삼투 펌프는 전형적으로 삼투 활성 약물(또는 삼투 활성제 또는 오스마젠트(osmagent)와의 배합물 중 삼투 불활성 약물)의 정제를 압축하고, 정제를 외부 수계 유체에 투과성이나 약물 및/또는 오스마젠트의 통과에 불투과성인 반투과성 막으로 피복하여 형성된다. 하나 이상의 전달 오리피스는 반투과성 막 벽을 통해 드릴링될 수 있다. 또는, 벽을 통하여 오리피스(들)는 그 자체가 용탈성(leachable) 공극 형성 물질을 벽에 혼입하여 형성될 수 있다. 작동에서, 외부 수계 유체는 반투과성 막 벽을 통해 흡수되고, 하나 이상의 활성제와 접촉하여 활성제의 용액 또는 현탁액을 형성한다. 활성제 용액 또는 현탁액은 오리피스를 통해 "펌핑" 아웃되면서, 신선한 유체가 반투과성 막을 통해 흡수된다.

<170> 위에서 언급한 바와 같이, 삼투 펌프는 상이한 다중 구획을 함유할 수 있다. 제1 구획은 상기 기술한 활성제를 함유할 수 있고, 제2 구획은 활성제의 의해 차지하는 용적을 감소시키기 위해 작용하여 연장된 시간 동안에 걸쳐 조절된 속도로 장치로부터 활성제를 전달하는 팽윤성 친수성 중합체의 층으로 이루어진 확장성 구동막을 함유할 수 있다. 또는, 구획은 하나 이상의 활성제의 개별 투여량을 함유할 수 있다.

<171> 사용될 수 있는 반투과성 막은 삼투성 및 역삼투성 막으로서 당해 분야에 공지된 반투과성 중합체, 예를 들면, 셀룰로즈 아실레이트, 셀룰로즈 디아실레이트, 셀룰로즈 트리아실레이트, 셀룰로즈 아세테이트, 셀룰로즈 디아세테이트, 셀룰로즈 트리아세테이트, 아가 아세테이트, 아밀로즈 트리아세테이트, 베타 글루칸 아세테이트, 아세트알데하이드 디메틸 아세테이트, 셀룰로즈 아세테이트 에틸 카바메이트, 폴리아미드, 폴리우레탄, 설포화 폴리스티렌, 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로즈 아세테이트 메틸 카바메이트, 셀룰로즈 아세테이트 석시네이트, 셀룰로즈 아세테이트 디메틸 아미노아세테이트, 셀룰로즈 아세테이트 에틸 카바메이트, 셀룰로즈 아세테이트 클로르아세테이트, 셀룰로즈 디팔미테이트, 셀룰로즈 디옥타노에이트, 셀룰로즈 디카프릴레이트, 셀룰로즈 디펜탄레이트, 셀룰로즈 아세테이트 발레레이트, 셀룰로즈 아세테이트 석시네이트, 셀룰로즈 프로피오네이트, 석시네이트, 메틸 셀룰로즈, 셀룰로즈 아세테이트 p-톨루엔 설포네이트, 셀룰로즈 아세테이트 부티레이트, 다중 음이온 및 다중 양이온의 공침전에 의해 형성된 가교 결합 선택적 반투과성 중합체(참조: 미국 특허 제 3,173,876호, 제3,276,586호, 제3,541,005호, 제3,541,006호 및 제3,546,142호), 반투과성 중합체(참조: Loeb 및 Sourirajan의 미국 특허 제3,133,132호), 약하게 가교 결합된 폴리스티렌 유도체, 가교 결합된 폴리(나트륨 스티렌 설포네이트), 폴리(비닐벤질트리메틸 암모늄 클로라이드), 치환도가 1 이하이고 아세틸 함량이 50% 이하인 셀룰로즈 아세테이트, 치환도가 1 내지 2이고 아세틸 함량이 21 내지 35%인 셀룰로즈 디아세테이트, 치환도가 2 내지 3이고 아세틸 함량이 35 내지 44.8%인 셀룰로즈 트리아세테이트(참조: 미국 특허 제4,160,020호)를 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다.

- <172> 하나 이상의 활성제 자체가 충분히 삼투적으로 활성이지 않는 경우 사용될 수 있는 펌프에 존재하는 삼투압제는 펌프에 들어가고, 외부 유체에 대하여 반투과성 벽을 통해 삼투압 구배를 나타내는 유체에 가용성인 삼투적으로 효과적인 화합물이다. 본 목적에 유용한 삼투적으로 효과적인 오스마젠트는 황산마그네슘, 황산칼슘, 염화마그네슘, 염화나트륨, 염화리튬, 황산칼륨, 탄산나트륨, 아황산나트륨, 황산리튬, 염화칼륨, 황산나트륨, d-만니톨, 우레아, 소르비톨, 이노시톨, 라피노즈, 슈크로즈, 글루코즈, 친수성 중합체, 예를 들면, 셀룰로즈 중합체, 이의 혼합물 등을 포함한다. 오스마젠트는 과량으로 존재할 수 있고, 임의 물리적 형태, 예를 들면, 입자, 분말, 과립 등으로 존재할 수 있다. 본 발명에 적합한 오스마젠트의 대기에서 삼투압은 0atm 초과 약 500atm 이하 또는 그 이상일 수 있다.
- <173> 확장성 구동 부재는 물 및 수성 생물학적 유체와 상호 반응하고 평형 상태로 팽윤 또는 확장되는 팽윤성 친수성 중합체일 수 있다. 중합체는 물에서 팽윤되고 중합체 구조 내에서 흡수된 물의 유의한 부분을 유지하는 능력을 나타낸다. 중합체는 고도로 팽윤 또는 팽창되며, 통상적으로는 2 내지 50배 용적 증가를 나타낸다. 중합체는 가교 결합될 수 있거나 가교 결합되지 않을 수 있다. 팽윤성 친수성 중합체는 약하게 가교 결합될 수 있고, 이러한 가교 결합은 공유 이온 결합 또는 수소 결합에 의해 형성된다. 중합체는 식물, 동물 또는 합성 기원일 수 있다. 본 발명에서 사용될 수 있는 친수성 중합체는 분자량이 30,000 내지 5,000,000인 폴리(하이드록시 알킬 메타크릴레이트); 카파 카라기난, 분자량이 10,000 내지 360,000인 폴리비닐피롤리돈; 음이온성 및 양이온성 하이드로겔; 고분자전해질 착화합물; 아세테이트 잔류물 함량이 낮고 글리옥살, 포름알데하이드 또는 글루타르알데하이드로 가교 결합되고, 중합도가 200 내지 30,000인 폴리(비닐 알코올); 메틸 셀룰로즈의 혼합물; 가교 결합된 아가 및 카복시메틸 셀룰로즈; 공중합체 중 말레산 무수물 1mol당 포화 가교 결합체 0.001 내지 약 0.5mol로 가교 결합된 말레산 무수물과 스티렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌 또는 이소부틸렌의 미분된 공중합체의 분산액을 형성시켜 제조한 수불용성, 수 팽윤성 공중합체; N-비닐 락탐의 수팽윤성 중합체 등을 포함한다.
- <174> 본 명세서에서 사용된 용어 "오리피스"는 삼투 시스템으로부터 하나 이상의 활성제를 방출시키는데 적합한 수단 및 방법을 나타낸다. 표현은 기계적 방법으로 반투과성 막을 통해 구멍을 뚫은 하나 이상의 구멍 또는 오리피스를 포함한다. 또는, 오리피스는 반투과성 막에 침식성 부재, 예를 들면, 젤라틴 플러그를 혼입시켜 형성시킬 수 있다. 반투과성 막이 활성제의 통과에 충분히 투과성인 경우, 막에서 공극은 플라즈마 문턱(threshold)에 부합되기에 충분한 양으로 하나 이상의 활성제를 방출하기에 충분할 수 있다. 이러한 경우에서, 용어 "통로"는 구멍 또는 기타 오리피스가 드릴링되어 있지 않더라도 막 벽 내의 공극을 나타낸다. 삼투 통로 및 통로의 최대 및 최소 치수의 상세한 설명은 이의 전문이 본 명세서 내에서 참조로 인용되는 미국 특허 제 3,845,770호 및 제3,916,899호에 기술되어 있다.
- <175> 삼투 펌프는 당해 분야에 숙련자에게 공지된 통상의 기술을 사용하여 제조할 수 있다. 예를 들면, 하나의 양태에서, 하나 이상 활성제, 하나 이상의 속도 조절 메카니즘 및 임의로 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제는 통로에 인접한 구획의 한 영역에 하우징될 수 있고, 구획의 영역의 내부 치수에 상응하는 치수를 갖는 고체로 프레스되고, 하나 이상의 활성제가 차지하거나, 활성제, 속도 조절 메카니즘 및 부형제 및 용매를 통상의 방법, 예를 들면, 이로 한정되지 않는 볼 밀링, 캐린더링, 교반 또는 롤 밀링에 의해 고체 또는 반고체 형태로 혼합하고, 미리 선택된 형태로 프레스된다. 다음에, 친수성 중합체의 층을 유사한 방법으로 약물의 층과 접촉 위치시키고, 2개의 층을 반투과성 벽으로 둘러싼다. 약물 제형 및 친수성 중합체의 층화는 통상의 2층 프레스 기술에 의해 제조할 수 있다. 벽 형성 물질로 프레스 형태를 성형, 분무 또는 디핑하여 벽을 적용할 수 있다. 벽을 적용하는데 사용될 수 있는 다른 기술은 공기 현탁 방법이다. 이러한 방법은 벽이 제제-친수성 중합체 복합물에 적용될때까지 공기 및 벽 형성 조성물의 흐름으로 프레스제 및 무수 친수성 중합체를 현탁 및 텀블링시키는 것으로 이루어진다. 공기 현탁 방법은 문헌[참조: 미국 특허 제2,799,241호; J. Am. Pharm. Assoc., 48:451-459 (1979)]에 기술되어 있다. 기타 제조 방법은 문헌[참조: Modern Plastics Encyclopedia, Vol. 46, pp. 62-70 (1969); and Pharmaceutical Sciences, by Remington, Fourteenth Edition, pp. 1626-1678 (1970), published by Mack Publishing Company, Easton, PA]에 기술되어 있다.
- <176> 상기 언급한 바와 같이, 본 발명은 경구 투여에 적합한 투여 형태, 예를 들면, 이로 한정되지 않은 캡슐, 정제, 환제, 분말 등을 포함한다. 경구 투여에 적합한 액체 투여 형태 또한 본 발명에서 포함되고, 이로 한정되지 않는 약제학적으로 허용되는 유액, 용액, 현탁액 또는 시럽을 포함한다.
- <177> 당해 분야의 숙련가는 투여 형태에 함유된 유효량의 하나 이상의 활성제가 통상의 실험을 사용하여 경험적으로 결정될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 본 발명의 제형에서 활성제의 정확한 투여 수준은 목적하는 치료 효과를 달성하기에 효과적인 양의 활성제를 수득하기 위해 상이할 수 있다. 선택된 투여 수준은 목적하는 치료 효

과, 투여 경로, 투여된 활성제의 효능, 목적하는 치료 기간 및 기타 인자에 따라 달라진다.

IV. 기타 약제학적으로 허용되는 활성제 및 배합 치료

본 발명의 고체 투여 형태는 또한 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 및/또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산 이외의 약제학적으로 허용되는 활성제(2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 및/또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산 이외의 활성제는 집약적으로 본 명세서에서 "기타 약제"라 함)을 포함할 수 있다. 추가로, 이들 기타 약제는 본 발명의 투여 형태 내에 공패킹되거나 하나 이상의 개별적이고 상이한 투여 형태로서 본 발명의 고체 투여 형태와 동시 투여될 수 있다. 이들 기타 약제는 활성제와 동일한 치료 부류(예: 지질 조절 약제학적 제제)이거나 상이한 치료 부류(예: 항고혈압 약제학적 제제)일 수 있다. 본 발명의 투여 형태 중 또는 일부로서 포함되거나 본 발명의 제형과 동시 투여될 수 있는 기타 약제의 예는 지질 조절제, 항고혈압제, 항당뇨병제, 체중 감소제, 항레트로바이러스제, 항혈소판제 또는 비타민 및 미네랄을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다.

이러한 기타 활성제의 예는 다음을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다:

· 지질 조절제(예: 이로 한정되지 않는 아토르바스타틴, 심바스타틴, 플루바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴, 세리바스타틴, 로수바스타틴, 피타바스타틴, 클로피브르산, 니아신/니코틴산, 토르세트라피브, 콜레스티폴, 오메가-3 산 에틸 에스테르, 콜레세벨람, 콜레스티라민, 에체티미베, MD-0727, 겐피프로질 또는 프로부콜);

· 항고혈압제(예: 이로 한정되지 않는 암로디핀, 베나제프릴, 베니디핀, 칸데사르탄, 카프토프릴, 카르베딜롤, 다로디핀, 딜리타젠, 디아족시드, 독사조신, 에날라프릴, 에플레로논, 에프로사르탄, 펠로디핀, 페놀도팜, 포시노프릴, 구아나벤즈, 일로프로스트, 이르베사르탄, 이스라디핀, 레르카르디니핀, 리시노프릴, 로사르탄, 미녹시딜, 네비볼롤, 니카르디핀, 니페디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 오마파트릴라트, 페녹시벤자민, 프라조신, 퀴나프릴, 레세르핀, 세모티아딜, 시탁스텐탄, 테라조신, 텔미사르탄, 라베톨롤, 발사르탄, 트리암테렌, 메토프롤롤, 메틸도파, 라미프릴, 올메사르탄, 티몰롤, 베라파밀, 클로니딘, 나돌롤, 벤드로메티아지드, 토르세미드, 하이드로클로로티아지드, 스펜로놀락톤, 페린도프릴, 하이드랄라진, 베타솔롤, 푸로시미드, 펜부톨롤, 아세부톨롤, 아테놀롤, 비소프롤롤, 나돌롤, 펜부톨롤, 핀돌롤, 프로프라놀롤, 티몰롤, 인다파미드, 트란돌로프릴, 아밀로리드, 모엑시프릴, 메톨로존 또는 발사르탄);

· 항당뇨병제(예: 이로 한정되지 않는 아카르보제, 경구 인슐린, 아세트헥사미드, 클로르프로파미드, 시글리타존, 파르글리타자르, 글리베클라미드, 글리클라지드, 글리피지드, 글루카곤, 글리부리드, 글리페피리드, 미글리톨, 피오글리타존, 나테글리니드, 피마게딘, 레파글리니드, 로시글리타존, 톨라자미드, 톨부타미드, 트리암프테린 또는 트로글리타존);

· 체중 감소제(예: 이로 한정되지 않는 펜테르민, 펜디메트라진, 벤즈페타민, 디에틸프로피온, 시부트라민, 오를리스타트 또는 리모나반트);

· 항레트로바이러스제(예: 이로 한정되지 않는 암프레나비르, 티프리나비르, 라미부딘, 인디나비르, 엠트리시타빈, 아바카비르, 엔푸비르티드, 사퀴나비르, 로피나비르, 리토나비르, 포삼프레나비르, 델라비라딘 메실레이트, 지도부딘, 아타자나비르, 에파비렌즈, 테노피비르, 엠트리시타빈, 디다노신, 넬피나비르, 네비라핀 또는 스타부딘);

· 항혈소판제(예: 이로 한정되지 않는 아스피린, 실로스타졸 또는 펜톡시필린); 또는

· 비타민, 미네랄 또는 비타민과 미네랄의 배합물(예: 이로 한정되지 않는 엽산, 칼슘 또는 철).

본 명세서에서 간략하게 나타낸 바와 같이, 기타 약제(들)는 본 발명의 투여 형태에 포함될 수 있다. 본 발명의 투여 형태에 포함되는 기타 약제(들)의 정확한 위치 및 양은 당해 분야의 숙련가에 의해 용이하게 결정되고, 전달되는 기타 약제(들) 및 제공할 치료에 따라 달라진다. 기타 약제(들)가 본 발명의 투여 형태에 포함되는 경우, 활성제(하나 이상의 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 염 및/또는 완충된 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산) 및 기타 약제(들)는 단일 형태로 투여된다. 또는, 기타 약제(들) 및 활성제는 각각 개별 투여 형태에 함유될 수 있고 동시에 또는 연속적으로 투여될 수 있다.

V. 본 발명의 투여 형태의 사용 방법

<190> 본 발명의 경구 제형은 각종 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 경구 제형이 하나 이상의 활성제 및 이의 배합물을 함유하는 경우, 이러한 제형은 질환, 예를 들면, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 심혈관 질환, 관상동맥 질환, 말초 혈관 질환(증상 경동맥 질환 포함) 및 대사 질환(예: 이로 한정되지 않는 비만, 당뇨병, 과식증, 내분비계 이상, 트리글리세라이드 저장 질환, 바르데 비들 증후군(Bardet-Biedl syndrome), 로렌스-문 증후군(Lawrence-Moon syndrome), 프라더-랍하르트-빌리 증후군(Prader-Labhart-Willi syndrome), 하이포파지아(hypophagia), 거식증 및 악액질) 치료에 사용될 수 있다. 더욱이, 이들 제형은 주 고콜레스테롤혈증 또는 혼합 지질대사이상(프레드릭슨형(Fredrickson Types) IIa 및 IIb) 성인에서 저밀도 리포단백질 콜레스테롤(이후 "LDL-C"), 전체 콜레스테롤(이후 "전체-C"), 트리글리세라이드 및 아포리포단백질 B(이후 "Apo B")의 감소를 위한 보조 요법으로 사용될 수 있다. 이들 조성물은 고중성지방혈증(프레드릭슨형 IV 및 V 고지질혈증) 성인의 치료를 위한 보조 요법으로 사용될 수 있다. 현저하게 상승된 수준의 혈청 트리글리세라이드(예: >2000mg/dL)는 췌장염 발병 위험을 증가시킬 수 있다. 추가로, 이들 제형은 지질 조절제가 통상적으로 사용되는 기타 질환에 추가로 사용될 수 있다.

<191> 한정하지 않고 예시하고자, 본 발명의 실시예가 제공된다.

<192> 실시예 1: 약제학적 제형

<193> 다음의 제형이 제조되고 시험관내 및 건강한 사람에서 시험되었다: (a) 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산을 함유하는 3개의 미니 정제 제형(각각은 장용 피복물을 함유하지 않음)(제형 1, 2 및 8); (b) 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 콜린 염을 함유하는 6개의 장용 피복된 미니 정제 제형(제형 5 및 9-13); (c) 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 콜린 염을 함유하는 단일-유닛(single-unit) 장용 피복 정제(제형 6); 및 (d) 캡슐 중에 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산을 함유하는 피복 과립(제형 7). 제형 3 및 4(2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산)의 콜린 염 함유)는 제조되고 시험관내에서 시험되나, 사람에서는 시험되지 않는다. 또한, 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산의 콜린 염을 함유하는 원형 삼투 펌프는 시험관내에서 시험되나, 사람에서 시험되지 않는다.

<194> 상기 제형의 조성은 표 15 내지 24에 나타내었다(이들 제형은 후속 실시예에서 "제형 1(또는 Form 1)", "제형 5(또는 "Form 5)" 또는 "제형 10(또는 "Form 10)" 등으로 각각 나타낸다). 모든 제형은 피복 공정만 제외하고는 유사한 제조 공정을 사용하여 제조된다. 구체적으로, 고전단 과립화 공정이 사용되어 활성 성분 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 과립에 혼합한다. 과립을 체질하고, 건조하고, 체질(또는 밀링)하고, 나머지 성분과 혼합하여 최종 분말 블렌드를 형성시킨다. 이로부터, 각종 공정을 수행한다. 제형 7을 제외한 모든 제형에 대하여, 최종 분말 블렌드를 추가로 회전 압축을 사용하여 추가로 압축시켜 정제를 제조한다. 제형 5-6 및 9-13에 대하여, 정제를 장용 피복물로 피복한다. 제형 1, 2, 3 및 8은 피복하지 않는다. 제형 7로부터의 분말 블렌드 및 제형 4의 미니 정제는 속도 조절 메카니즘(즉, 속도 조절 중합체)로 피복하였다.

<195> 모든 제조 공정의 상세한 설명은 다음에 제공한다.

<196> [표 15]

<197> 제형 1(캡슐 중 장용 피복되지 않은 미니 정제)의 조성. 각각의 정제의 크기는 직경이 약 2mm이다. 각각의 캡슐의 용량 세기는 130mg 유리산 등가이다.

<198>

성분	%W/W (코어 정제 중량 기준)
코어	
과립내(intra-granular)	
2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산	35%
HPMC K15M	10%
Avicel PH101	12%
PVP 30	2.25%
과립외(extra-granular)	
콜로이드성 이산화규소	0.5%
HPMC K15M	40%
마그네슘 스테아레이트	0.25%
피복	적용하지 않음

제형 1의 제조방법

단계	
1	적당량의 각각의 성분을 계량한다. 과립내 성분을 고전단 과립기에 가하고, 약 1분 동안 무수 혼합한다.
2	적당량의 물을 상기 고전단 과립기에 첨가하고, 과립화를 시작한다.
3	물 첨가를 중단하고, 예정된 종점까지 적당량의 시간 동안 계속 과립화한다(예: 전력 또는 시간).
4	상기 과립을 메쉬 스크린에 통과시키고, 건조를 위해 유동상 건조기에 넣는다.
5	무수 과립을 체질한다.
6	과립의 HPMC K15M 및 콜로이드성 이산화규소를 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 블렌더에 가하고, 2분 동안 블렌딩한다.
7	단계 5로부터의 건조하고 체질한 과립을 블렌더에 가하고, 5분 동안 블렌딩한다.
8	마그네슘 스테아레이트를 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 상기 블렌더에 가하고, 1분 동안 블렌딩한다.
9	단계 8로부터의 상기 분말 블렌드를 회전 프레스 기계에 통과시킨다. 정제를 표적 정제 중량으로 압축한다.
10	피복된 정제를 캡슐내에 캡슐화한다. 캡슐의 금속 검출을 수행하고, 불합격된 캡슐은 처분한다. 허용되는 캡슐을 임상 공급을 위해 병에 패키징한다.

[표 16]

제형 2(캡슐 중 장용 피복되지 않은 미니 정제)의 조성. 각각의 정제의 크기는 직경이 약 3.2mm이다. 각각의 캡슐의 용량 세기는 130mg 유리산 등가이다.

성분	%W/W (코어 정제 중량 기준)
코어	
2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산	40%
이염기성 인산칼슘	15%
Avicel PH101	24%
PVP 30	5%
락토스 일수화물	15%
마그네슘 스테아레이트	1%
피복	적용하지 않음

제형 2의 제조방법

단계	
1	적당량의 각각의 성분을 계량한다. 모든 성분(마그네슘 스테아레이트 제외)를 고전단 과립기에 가하고, 약 1분 동안 무수 혼합한다.
2	적당량의 물을 상기 고전단 과립기에 첨가하고, 과립화를 시작한다.
3	물 첨가를 중단하고, 예정된 종점까지 적당량의 시간 동안 계속 과립화한다(예: 전력 또는 시간).
4	상기 과립을 메쉬 스크린을 통해 통과시키고, 건조를 위해 오븐에 넣는다.
5	무수 과립을 밀링하고, 블렌더에 가한다.
6	마그네슘 스테아레이트를 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 상기 블렌더에 가하고, 적당량의 시간 동안 블렌딩한다.
7	상기 분말 블렌드를 회전 프레스 기계에 통과시킨다. 정제를 표적 정제 중량으로 압축한다.
8	피복된 정제를 캡슐내에 수동으로 캡슐화한다. 캡슐의 금속 검출을 수행하고, 불합격된 캡슐은 처분한다. 허용되는 캡슐을 임상 공급을 위해 병에 패키징한다.

표 17

<206> 제형 3(피복물 부재하의 단일-유닛 HPMC계 정제)의 조성. 각각의 캡슐의 용량 세기는 130mg 유리산 등가이다.

성분	%W/W (코어 정제 중량 기준)
코어	
과립내	
2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산 콜린 염	61.0%
HPMC K15M	30.25%
Avicel PH101	5.0%
PVP 30	3.0%
과립외	
콜로이드성 이산화규소	0.25%
마그네슘 스테아레이트	0.5%
피복	적용하지 않음

<207> 제형 3의 제조방법

단계	
1	적당량의 각각의 성분을 계량한다. 과립내 성분을 고전단 과립기에 가하고, 균일해질때까지 무수 혼합한다.
2	적당량의 물을 상기 고전단 과립기에 첨가하고, 과립화를 시작한다.
3	물 첨가를 중단하고, 예정된 종점까지 적당량의 시간 동안 계속 과립화한다(예: 전력 또는 시간).
4	상기 과립을 메쉬 스크린에 통과시키고, 건조를 위해 오븐에 넣는다.
5	메쉬 스크린을 통해 무수 과립을 통과시킨다. 스크린 상에 보유된 과립을 밀링한다.
6	스크리닝되고 밀링한 과립을 V-블렌더에 가한다. 메쉬 스크린을 통해 콜로이드성 이산화규소를 스크리닝하고, 동일한 V-블렌더에 가한다. 균일해질때까지 블렌딩한다.
7	마그네슘 스테아레이트를 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 상기 V-블렌더에 가한다. 균일해질때까지 블렌딩한다.
8	상기 분말 블렌드를 회전 프레스 기계에 통과시킨다. 정제를 표적 정제 중량으로 압축한다.
9	정제를 임상 공급을 위해 병에 패키징한다.

표 18

<209> 제형 4(캡슐 중 피복 미니 정제)의 조성. 각각의 캡슐의 용량 세기는 130mg 유리산 등가이다.

성분	%W/W (코어 정제 중량 기준)
코어	
과립내	
2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산 콜린 염	40.0%
Avicel PH101	24.0%
인산이칼슘	15.0%
락토스 일수화물	15.0%
PVP 30	5.0%
과립외	
마그네슘 스테아레이트	1.0%
피복	
Surelease E-7-19010(고체 함량)	6.0%
Opadry Clear	1.5%

제형 4의 제조방법

단계	
1	적당량의 각각의 성분을 계량한다. 과립내 성분을 고전단 과립기에 가하고, 균질해질때까지 무수 혼합한다.
2	적당량의 물을 상기 고전단 과립기에 첨가하고, 과립화를 시작한다.
3	물 첨가를 중단하고, 예정된 종점까지 적당량의 시간 동안 계속 과립화한다(예: 전력 또는 시간).
4	상기 과립을 메쉬 스크린에 통과시키고, 건조를 위해 오븐에 넣는다.
5	무수 과립을 메쉬 스크린을 통해 통과시킨다. 스크린에 보유된 과립을 밀링한다.
6	스크리닝 및 밀링된 과립을 V-블렌더에 통과시킨다
7	마그네슘 스테아레이트를 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 상기 V-블렌더에 가한다. 균일해질때까지 블렌딩한다.
8	상기 분말 블렌드를 회전 프레스 기계에 통과시킨다. 정제를 표적 정제 중량으로 압축한다.
9	물, 탈크 및 트리에틸 시트레이트를 컨테이너에 가하고, 혼합하고, Surelease 및 Opadry와 잘 혼합한다.
10	상기 압축된 정제를 Wuster 피복기에 가하고, 예비 혼합된 피복 용액을 사용하여 피복을 시작한다. 표적 피복 수준에 도달하면 피복을 중단한다.
11	피복된 정제를 캡슐로 수동으로 캡슐화한다. 캡슐의 금속 검출을 수행하고, 불합격된 캡슐은 처분한다. 허용되는 캡슐을 임상 공급을 위해 병에 패키징한다.

표 19

제형 5(캡슐 중에 장용 피복된 미니 정제)의 조성. 각각의 정제의 크기는 직경이 약 3.2mm이다. 각각의 캡슐의 용량 세기는 130mg 유리산 등가이다.

성분	%W/W (코어 정제 중량 기준)
코어	
과립내	
2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산 콜린 염	49.9%
HPMC K15M	35.0%
Avicel PH101	11.1%
PVP 30	3%
과립외	
콜로이드성 이산화규소	0.5%
마그네슘 스테아레이트	0.5%
피복	
Eudragit® L30 D55	10.4%
탈크	5.2%
트리에틸 시트레이트	1.6%

제형 5의 제조방법

단계	
1	적당량의 각각의 성분을 계량한다. 과립내 성분을 고전단 과립기에 가하고, 1분 동안 무수 혼합한다.
2	적당량의 물을 상기 고전단 과립기에 첨가하고, 과립화를 시작한다.
3	물 첨가를 중단하고, 예정된 종점까지 적당량의 시간 동안 계속 과립화한다(예: 전력 또는 시간).
4	상기 과립을 메쉬 스크린에 통과시키고, 건조를 위해 오븐에 넣는다.
5	무수 과립을 메쉬 스크린을 통해 통과시킨다. 스크린에 보유된 과립을 밀링한다.
6	스크리닝 및 밀링된 과립을 V-블렌더에 통과시킨다. 콜로이드성 이산화규소를 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 동일한 V-블렌더에 기한다. 5분 동안 블렌딩한다.

7	마그네슘 스테아레이트를 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 상기 V-블렌더에 가한다. 5분 동안 블렌딩한다.
8	상기 분말 블렌드를 회전 프레스 기계에 통과시킨다. 정제를 표적 정제 중량으로 압축한다.
9	물, 탈크 및 트리에틸 시트레이트를 콘테이너에 가하고, 혼합하고, Eudragit® L30 D55 현탁액과 잘 혼합한다.
10	상기 압축된 정제를 Wuster 피복기에 가하고, 예비 혼합된 피복 용액을 사용하여 피복을 시작한다. 표적 피복 수준에 도달하면 피복을 중단한다.
11	피복된 정제를 캡슐로 수동으로 캡슐화한다. 캡슐의 금속 검출을 수행하고, 불합격된 캡슐은 처분한다. 허용되는 캡슐을 임상 공급을 위해 병에 패키징한다.

표 20

제형 6(단일 유닛 장용 피복된 정제)의 조성. 각각의 캡슐의 용량 세기는 130mg 유리산 등가이다.

성분	%W/W (코어 정제 중량 기준)
코어	
과립내	
2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산 콜린 염	65%
HPMC K15M	15%
Avicel PH101	10.75%
PVP 30	3%
과립외	
Avicel PH102	5.0%
콜로이드성 이산화규소	0.75%
마그네슘 스테아레이트	0.5%
피복	
Eudragit® L30 D55	9.5%
탈크	4.8%
트리에틸 시트레이트	1.4%

제형 6의 제조방법

단계	
1	적당량의 각각의 성분을 계량한다. 과립내 성분을 고전단 과립기에 가하고, 균질해질때까지 무수 혼합한다.
2	적당량의 물을 상기 고전단 과립기에 첨가하고, 과립화를 시작한다.
3	물 첨가를 중단하고, 예정된 중점까지 적당량의 시간 동안 계속 과립화한다(예: 전력 또는 시간).
4	상기 과립을 메쉬 스크린에 통과시키고, 건조를 위해 오븐에 넣는다.
5	무수 과립을 메쉬 스크린을 통해 통과시킨다. 스크린에 보유된 과립을 밀링한다.
6	스크리닝 및 밀링된 과립을 V-블렌더에 통과시킨다. 콜로이드성 이산화규소 및 Avicel®을 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 동일한 V-블렌더에 가한다. 균질해질때까지 블렌딩한다.
7	마그네슘 스테아레이트를 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 상기 V-블렌더에 가한다. 균일해질때까지 블렌딩한다.
8	상기 분말 블렌드를 회전 프레스 기계에 통과시킨다. 정제를 표적 정제 중량으로 압축한다.
9	물, 탈크 및 트리에틸 시트레이트를 콘테이너에 가하고, 혼합하고, Eudragit® L30 D55 현탁액과 잘 혼합한다.
10	상기 압축된 정제를 피복기에 가하고, 예비 혼합된 피복 용액을 사용하여 피복을 시작한다. 표적 피복 수준에 도달하면 피복을 중단한다.
11	허용되는 정제를 임상 공급을 위해 병에 패키징한다.

표 21

제형 7(캡슐 중에 피복된 과립)의 조성. 각각의 캡슐의 용량 세기는 130mg 유리산 등가이다.

성분	%W/W (충전 중량 기준)
과립내	
2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산	91.4%
Eudragit® NE30D	4.9%
PVP 30	2.7%
과립외	
마그네슘 스테아레이트	1.0%
피복	
Eudragit® NE30D	7.0
탈크	7.0

제형 7의 제조방법

단계	
1	적당량의 각각의 성분을 계량한다. 과립내 성분을 고전단 과립기에 가하고, 균질해질때까지 무수 혼합한다.
2	적당량의 Eudragit® NE30D 현탁액을 상기 고전단 과립기에 첨가하고, 과립화를 시작한다.
3	Eudragit® NE30D 현탁액 첨가를 중단하고, 예정된 종점까지 적당량의 시간 동안 계속 과립화한다(예: 전력 또는 시간).
4	상기 과립을 메쉬 스크린에 통과시키고, 건조를 위해 유동상 건조기에 넣는다.
5	무수 과립을 체질한다.
7	단계 5로부터의 건조하고 체질한 과립을 블렌더에 가하고 균일해질때까지 블렌딩한다.
8	마그네슘 스테아레이트를 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 상기 블렌더에 가하고, 균질해질때까지 블렌딩한다.
9	물 및 탈크를 콘테이너에 가하고, 혼합하고, Eudragit® L30 D 55 현탁액과 잘 혼합한다.
10	상기 과립을 피복기에 가하고, 예비 혼합된 피복 용액을 사용하여 피복을 시작한다. 표적 피복 수준에 도달하면 피복을 중단한다.
11	피복된 과립을 캡슐로 캡슐화한다. 캡슐의 금속 검출을 수행하고, 불합격된 캡슐은 처분한다. 허용되는 정제를 임상 공급을 위해 병에 패키징한다.

표 22

제형 8(캡슐 중에 피복 부재하의 미니 정제)의 조성. 각각의 정제의 크기는 직경이 약 2.0mm이다. 각각의 캡슐의 용량 세기는 130mg 유리산 등가이다.

성분	%W/W (코어 정제 중량 기준)
과립내	
2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산	91.8%
Eudragit® NE30D	5.0%
PVP 30	2.8%
과립외	
마그네슘 스테아레이트	0.5%

제형 8의 제조방법

단계	
1	적당량의 각각의 성분을 계량한다. 과립내 성분을 고전단 과립기에 가하고, 균질해질때까지 무수 혼합한다.
2	적절한 Eudragit® NE30D를 상기 고전단 과립기에 첨가하고, 과립화를 시작한다.
3	Eudragit® NE30D 첨가를 중단하고, 예정된 종점까지 적당량의 시간 동안 계속 과립화한다(예: 전력 또는 시간).
4	상기 과립을 메쉬 스크린에 통과시키고, 건조를 위해 유동상 건조기에 넣는다.
5	무수 과립을 메쉬 체질한다.
6	단계 5로부터의 건조하고 체질한 과립을 블렌더에 가한다.
7	마그네슘 스테아레이트를 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 상기 V-블렌더에 가하고, 균일해질때까지 블렌딩한다.
8	상기 분말 블렌드를 회전 프레스 기계에 통과시킨다. 정제를 표적 정제 중량으로 압축한다.
9	정제를 캡슐로 수동으로 캡슐화한다. 캡슐의 금속 검출을 수행하고, 불합격된 캡슐은 처분한다. 허용되는 캡슐을 병에 패키징한다.

표 23

제형 9, 10 및 11(캡슐 중에 장용 피복된 미니 정제)의 조성. 각각의 정제의 크기는 직경이 약 3mm이다. 각각의 캡슐의 용량 세기는 135mg 유리산 등가이다.

제형 9, 10 및 11의 조성

성분	제형 9 (%W/W)	제형 10 (%W/W)	제형 11 (%W/W)
과립내			
페노피브르산, 콜린 염	57.5	65.5	71.5
HPMC K15M	37	27	21
PVP K30	3	3	3
과립외			
HPC EXF	3	3	3
콜로이드성 이산화규소	0.5	0.5	0.5
나트륨 스테아릴 푸마레이트	1	1	1
피복			
Eudragit® L30-D55	9.9	9.9	9.9
탈크	4.55	4.55	4.55
트리에틸 시트레이트	1.36	1.36	1.36

제형 9, 10 및 11의 제조방법

단계	
1	적당량의 각각의 성분을 계량한다. 과립내 성분을 고전단 과립기에 가하고, 균질해질때까지 무수 혼합한다.
2	적당량의 물을 상기 고전단 과립기에 첨가하고, 과립화를 시작한다.
3	물 첨가를 중단하고, 예정된 종점까지 적당량의 시간 동안 계속 과립화한다(예: 전력 또는 시간).
4	상기 과립을 메쉬 스크린에 통과시키고, 건조를 위해 오븐에 넣는다.
5	무수 과립을 메쉬 스크린을 통해 통과시킨다. 스크린에 보유된 과립을 밀링한다.
6	스크리닝 및 밀링된 과립을 V-블렌더에 통과시킨다. 콜로이드성 이산화규소 및 HPC EXF를 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 동일한 V-블렌더에 가한다. 균질해질때까지 블렌딩한다.
7	마그네슘 스테아레이트를 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 상기 V-블렌더에 가한다. 균일해질때까지 블렌딩한다.

8	상기 분말 블렌드를 회전 프레스 기계에 통과시킨다. 정제를 표적 정제 중량으로 압축한다.
9	물, 탈크 및 트리에틸 시트레이트를 콘테이너에 가하고, 혼합하고, Eudragit® L30 D55 현탁액과 잘 혼합한다.
10	상기 압축된 정제를 Wuster 피복기에 가하고, 예비 혼합된 피복 용액을 사용하여 피복을 시작한다. 표적 피복 수준에 도달하면 피복을 중단한다.
11	피복 정제를 캡슐로 수동으로 캡슐화한다. 캡슐의 금속 검출을 수행하고, 불합격된 캡슐을 처분한다. 허용되는 캡슐을 임상 공급을 위해 병에 패키징한다.

표 24

제형 12 및 13(캡슐 중에 장용 피복된 미니 정제)의 조성. 각각의 정제의 크기는 직경이 각각 약 3mm 및 약 4mm이다. 각각의 캡슐의 용량 세기는 135mg 유리산 등가이다.

제형 12 및 13의 조성

성분	제형 12 (%W/W)	제형 13 (%W/W)
과립내		
페노피브르산, 콜린 염	65.5	65.5
HPMC K15M	5	27
HPMC K100LV	22	0
PVP K30	3	3
과립외		
HPC EXF	3	3
콜로이드성 이산화규소	0.5	0.5
나트륨 스테아릴 푸마레이트	1	1
피복		
Eudragit® L30-D55	9.9	9.9
탈크	4.55	4.55
트리에틸 시트레이트	1.36	1.36

제형 12 및 13의 제조방법

단계	
1	적당량의 각각의 성분을 계량한다. 과립내 성분을 고전단 과립기에 가하고, 균질해질때까지 무수 혼합한다.
2	적당량의 물을 상기 고전단 과립기에 첨가하고, 과립화를 시작한다.
3	물 첨가를 중단하고, 예정된 중점까지 적당량의 시간 동안 계속 과립화한다(예: 전력 또는 시간).
4	상기 과립을 메쉬 스크린에 통과시키고, 건조를 위해 오븐에 넣는다.
5	무수 과립을 메쉬 스크린을 통해 통과시킨다. 스크린에 보유된 과립을 밀링한다.
6	스크리닝 및 밀링된 과립을 V-블렌더에 통과시킨다. 콜로이드성 이산화규소 및 HPC EXF를 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 동일한 V-블렌더에 가한다. 균질해질때까지 블렌딩한다.
7	마그네슘 스테아레이트를 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 상기 V-블렌더에 가한다. 균일해질때까지 블렌딩한다.
8	상기 분말 블렌드를 회전 프레스 기계에 통과시킨다. 정제를 표적 정제 중량으로 압축한다.
9	물, 탈크 및 트리에틸 시트레이트를 콘테이너에 가하고, 혼합하고, Eudragit® L30 D55 현탁액과 잘 혼합한다.
10	상기 압축된 정제를 Wuster 피복기에 가하고, 예비 혼합된 피복 용액을 사용하여 피복을 시작한다. 표적 피복 수준에 도달하면 피복을 중단한다.
11	피복 정제를 캡슐로 수동으로 캡슐화한다. 캡슐의 금속 검출을 수행하고, 불합격된 캡슐을 처분한다. 허용되는 캡슐을 임상 공급을 위해 병에 패키징한다.

- <230> 실시예 2: 용해 방법
- <231> 실시예 1에 기술된 제형 1-2 및 5-13으로부터의 용해 데이터를 수거하고, 단일 pH 방법을 사용하여 도 3에 나타내었다.
- <232> 실시예 1에 기술된 제형 1-2 및 5-13으로부터의 용해 데이터를 수거하고, 이중 pH 방법을 사용하여 도 4에 나타내었다.
- <233> 실시예 3: 사람 생물연구
- <234> 실시예 4, 5, 6 및 7에 기술된 연구의 목적은 제형 1-2 및 5-13의 생이용성을 측정하기 위한 것이다. 이들은 크로스오버 디자인에 따라 수행된 단계 1, 단일 용량, 개방-레벨 연구를 이용한다. 개체의 수는 연구마다 상이하다. 연구에 도입되고, 적어도 일부의 연구를 완료한 개체의 수는 본 명세서에 기술된 각각의 실시예에 나타내었다. 개체는 연구에 도입되고, 각각의 연구 시간에서 다음 섭생 중의 하나를 섭취하기 위해 할당되었다: (1) 참조; (2) 고지방 급식 상태의 시험 제형; 또는 (3) 단식 상태의 시험 제형. 섭생의 순서는 예정된 수의 개체가 연구 완료시 모든 섭생을 섭취하고, 다른 쪽은 섭생의 일부만 섭취한다. 전형적으로 약 14일의 위시아웃(washout) 간격은 2개의 연속 시간에서 투여를 분리한다. 일반적으로 건강한 남성 및 여성이 연구에 선택 참여하였다.
- <235> 전형적인 연구에서, 개체를 연구 장소에 감금하고, 각각의 연구 시기에서 약 6일 동안 관리하였다. 각각의 시기에서 감금은 연구일 -1(투여일 1일전)의 오후에 시작하고, 12시간 혈액의 수집후 종료하며, 계획된 연구 방법은 연구일 6의 아침에 완료하였다. 감금 동안 격렬한 활동은 허락하지 않는다.
- <236> 각각의 시기에서 연구일 1의 아침을 제외하고는, 감금 동안 모든 식사에 대하여 1일당 지방으로부터 약 34% 칼로리를 제공하는 표준 식이를 개체는 섭취한다. 단식 상태하에 시험 제형을 섭취한 개체에 대하여 갈증 해소를 위한 물을 제외하고는, 음식물 또는 음료를 투여 10시간 전 및 다음날(연구일 1)에 4시간 혈액 샘플 수집후까지 계속 허락하지 않는다. 유체를 투여 1시간 전 및 투여 1시간 후까지 허락하지 않는다. 각각의 시간에서 투여일 1의 아침에, 이들의 할당된 섭생에 상응하는 식사를 제공하거나 제공하지 않는다. 급식 상태에서 시험 제형을 섭취한 할당된 개체에게 투여 30분 전 지방으로부터 50%의 칼로리 및 약 1000Kcal를 제공하는 고지방 아침을 제공한다.
- <237> 연구일 1에, 모든 개체에게 4시간 혈액 샘플 수집에 이어 점심을 주고, 10시간 혈액 샘플 수집에 이어 저녁을 주고, 저녁 약 4시간 후 간식을 준다. 아침을 제외한 식사 내용물은 모든 4개의 시기의 집중 약동학 샘플링 일(연구일 1)에 동일하다.
- <238> 전형적으로, 혈액 샘플을 각각의 시기에서 개체로부터 투여 전에 및 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 48, 72, 96 및 120시간에 수집하였다. 혈액 샘플을 원심분리하여 플라즈마를 분리하였다. 플라즈마 샘플을 분석할때까지 동결 저장하였다.
- <239> 페노피브르산의 플라즈마 농도를 매쓰 분광계 검출과 비준된 액체 크로마토그래피 방법을 사용하여 측정하였다.
- <240> 페노피브르산의 약동학 파라미터의 수치를 비구획 방법을 사용하여 평가하였다. 우선, 최대 관측 플라즈마 농도(C_{max}) 및 C_{max} 까지의 시간(피크 시간, T_{max})을 플라즈마 농도-시간 데이터로부터 직접 측정하였다. 두번째로, 종말 단계 제거 속도 상수(λ_z)의 수치를 프로파일의 종말 로그-선형 단계로부터의 시간 데이터에 대하여 플라즈마 농도의 로그의 최소 제곱 선형 소급의 기울기로부터 획득하였다. 3개의 농도-시간 데이터 포인트의 최소를 사용하여 λ_z 를 측정하였다. 종말 단계 제거 반감기($t_{1/2}$)를 $\ln(2)/\lambda_z$ 로서 계산하였다. 세번째로, 시간 0에서 마지막 측정 가능한 농도의 시간(AUC_t)까지의 플라즈마 농도 시간 곡선 아래의 면적(AUC)을 선형 사다리꼴 규칙으로 계산하였다. AUC 를 시간 0으로부터 무한대(AUC_{∞})까지의 AUC 를 획득하기 위해, 마지막 측정 가능한 플라즈마 농도(C_t)를 λ_z 로 나누어 무한대로 외삽하였다.
- <241> 변화 분석(ANOVA)을 T_{max} 및 C_{max} 및 AUC 의 자연 로그에 대하여 수행하였다. 모델은 순서, 순서내에 포함된 개체, 시기 및 섭생 영향을 포함한다. 순서, 시기 및 섭생의 영향은 고정되고, 개체의 영향은 랜덤하다. 순서 영향에 대한 시험에서, F 통계치의 스퀘어의 분모 합은 순서내에 포함된 개체의 스퀘어의 합이다. 시기 및 섭생 영향 시험에서, 스퀘어의 분모 합은 스퀘어의 나머지 합이다. 통계 시험은 유의 수준 0.05에서 수행하였다.

- <242> 단식 상태의 생이용성에 대하여 고지방 식사 섭생의 생이용성은 90% 신뢰 구간을 통해 2개의 원-사이드(one-side) 시험 방법으로 평가하였다.
- <243> 투여 후 페노피브르산의 약동학 파라미터에 대하여 관측 최대 및 최소 수치 및 평균±표준 편차(SD)는 실시예 4, 5, 6 또는 7에 나타난 표에 나타내었다. 4, 5, 6 및 7에 나타난 표에서, 달리 언급하지 않는 한, 각각의 셀에 나타난 상단 수치는 평균±SD이다. 각각의 셀에서 나타난 중간 수치는 최소이다. 각각의 셀에서 나타난 하단 수치는 최대이다.
- <244> 실시예 4: 음식물 영향 - 제형 1, 2, 5, 6, 7 및 8
- <245> 제형 1 및 2, 5 및 6, 7 및 8을 실시예 3에 기술된 단식 및 급식 상태의 건강한 개체에서 시험하였다. 플라즈마에서 페노피브르산 함량을 각각의 샘플에 대하여 측정하였다. 이들 연구 데이터는 표 25-27에 요약하였다.

표 25

제형 1 및 2로부터의 페노피브르산의 약동학 파라미터					
약동학 파라미터 (단위)	섭생 ^ε				
	A: 참조 저지방 식사 (N=48)	B: 제형 1, 고지방 식사 (N=18)	C: 제형 1, 단식 (N=30)	D: 제형 2, 고지방 식사 (N=18)	E: 제형 2, 단식 (N=30)
T _{max} (h)	4.8±2.0	5.9±1.5	4.5±2.9 [†]	9.6±3.9 [†]	6.1±3.8
	2.0	4.0	2.0	5.0	3.0
	12.0	9.0	18.0	18.0	24.0
C _{max} (μg/mL)	5.89±1.67	7.62±1.32 [§]	3.92±1.55 ^{††}	5.03±1.74 [†]	2.96±1.59 [*]
	3.23	5.43	1.90	2.51	0.86
	11.26	11.27	8.72	8.72	7.59
AUC _∞ [§] (μg•h/mL)	112.2±41.3	111.3±31.4 [§]	99.6±37.4 ^{††}	97.7±40.3 [†]	71.7±43.3 [*]
	51.3	60.6	31.2	40.6	23.7
	231.5	175.3	194.0	187.7	204.8
t _{1/2} [¶] (h)	15.9	14.4	14.8 [*]	14.4	15.1
	9.4	8.4	9.5	8.8	8.4
	29.4	22.5	26.3	31.9	26.1

^ε 섭생 B, C, D 및 E는 130mg 페노피브르산 캡슐로서 투여되었다.

섭생 A는 200mg 페노피브레이트 캡슐로서 투여되었다.

^{*} 섭생 A와 통계적 유의적 차 (ANOVA, p<0.05).

[§] 섭생 C와 통계적 유의적 차 (ANOVA, p<0.05).

[†] 섭생 E와 통계적 유의적 차 (ANOVA, p<0.05).

[¶] 하모닉 평균, t_{1/2} 평가는 λ_z에 대한 통계 시험을 근거로 하였다.

<246>

표 26

제형 5 및 6으로부터의 페노피브르산의 약동학 파라미터

약동학 파라미터 (단위)		섭생 [‡]				
		A: 참조 저지방 식사 (N = 41)	B: 제형 5, 고지방 식사 (N = 21)	C: 제형 5, 단식 (N = 21)	D: 제형 6, 고지방 식사 (N = 21)	E: 제형 6, 단식 (N = 21)
T _{max}	(h)	4.6 ± 1.3	12.8 ± 4.5 [§]	5.0 ± 2.1	18.5 ± 14.2 [†]	7.9 ± 3.3
		3.0	7.0	3.0	5.0	4.0
		10.0	24.0	10.0	72.0	18.0
C _{max}	(µg/mL)	8.53 ± 2.27	5.51 ± 1.54 [§]	6.40 ± 0.93 [*]	4.04 ± 2.49 [*]	4.03 ± 1.46 [*]
		3.19	3.12	4.60	0.89	1.96
		12.48	9.78	8.01	10.68	8.43
AUC _t	(µg·h/mL)	154.4 ± 43.2	136.1 ± 34.2 [*]	143.5 ± 41.1	106.9 ± 52.3 [*]	108.4 ± 34.0 [*]
		77.5	70.2	77.9	38.8	64.6
		243.8	205.6	224.7	231.1	170.6
AUC _∞ [§]	(µg·h/mL)	159.6 ± 46.7	140.3 ± 35.6 [*]	148.4 ± 44.5	115.2 ± 56.9 [*]	110.4 ± 34.9 [*]
		79.5	70.8	78.8	51.4	65.4
		257.9	212.0	238.4	239.9	174.2
t _{1/2} ^{‡§}	(h)	22.27 ± 6.50	20.47 ± 5.98 [*]	21.34 ± 7.36	19.27 ± 5.27 [*]	18.71 ± 5.14 [*]
		11.79	12.81	11.98	11.60	9.71
		47.07	35.58	34.83	69.46	25.01
CL/F	(L/h)	NA	0.99 ± 0.29	0.95 ± 0.29	1.36 ± 0.54	1.29 ± 0.38
			0.61	0.55	0.54	0.75
			1.84	1.65	2.53	1.99

‡ 섭생 B 및 C는 130mg 페노피브르산에 상당하는 페노피브르산 풀린 염 미니 정제를 함유하는 단일 캡슐로서 투여되었다. 섭생 D 및 E는 130mg 페노피브르산에 상당하는 페노피브르산 풀린 염을 함유하는 단일 유닛 정제로서 투여되었다.
§ 섭생 A는 200mg 페노피브레이트 캡슐로서 투여되었다.

* 섭생 A와 통계적 유의적 차 (ANOVA, p < 0.05).

§ 섭생 C와 통계적 유의적 차 (ANOVA, p < 0.05).

† 섭생 E와 통계적 유의적 차 (ANOVA, p < 0.05).

‡ 하모닉 평균 및 슈도-표준 편차, t_{1/2}의 하모닉 평균 평가는 λz에 대한 통계 시험을 근거로 하였다.

§ 섭생 D, N=20, AUC_∞ 및 t_{1/2}

<247>

표 27

제형 7 및 8로부터의 페노피브르산의 약동학 파라미터

약동학 파라미터 (단위)	섭생 [£]				
	A: 참조 제형, 저지방 식사 (N = 39)	B: 제형 7, 고지방 식사 (N = 19)	C: 제형 7, 단식 (N = 19)	D: 제형 8, 고지방 식사 (N = 20)	E: 제형 8, 단식 (N = 18)
T _{max} (h)	4.8 ± 0.9	9.9 ± 1.4 [§]	4.7 ± 2.0	9.7 ± 2.6 [*]	9.8 ± 3.6 [*]
	3.0	7.0	3.0	5.0	4.0
	7.0	12.0	10.0	18.0	18.0
C _{max} (µg/mL)	7.53 ± 2.44	4.16 ± 1.28 [*]	4.89 ± 1.22 [*]	5.77 ± 2.12 [†]	3.68 ± 1.13 [*]
	1.21	2.20	3.10	1.78	1.68
	11.64	7.31	7.70	9.77	6.02
AUC _t (µg·h/mL)	149.5 ± 47.7	122.3 ± 47.3 [*]	121.2 ± 38.1 [*]	120.3 ± 38.7 [*]	114.4 ± 30.5 [*]
	39.6	52.9	50.8	65.5	69.6
	241.3	244.8	209.1	186.1	179.7
AUC _∞ (µg·h/mL)	156.3 ± 54.2	131.8 ± 58.6 [*]	128.9 ± 50.8 [*]	123.3 ± 41.7 [*]	117.6 ± 32.6 [*]
	41.6	53.6	51.7	66.4	70.5
	277.5	294.9	272.6	197.4	192.6
t _{1/2} [¶] (h)	20.29 ± 6.50	20.18 ± 8.22	20.18 ± 8.79	18.73 ± 4.27 [†]	19.91 ± 4.33
	10.70	9.80	9.96	13.33	14.18
	62.47	51.07	64.19	39.11	31.00
CL/F (L/h)	NA	1.18 ± 0.53	1.15 ± 0.46	1.18 ± 0.40	1.19 ± 0.33
		0.44	0.48	0.66	0.68
		2.43	2.52	1.96	1.84

£ 섭생 B 및 C는 파립으로서 130mg 페노피브르산의 1개의 캡슐로서 투여하였다.

섭생 D 및 E는 미니 정제로서 130mg 페노피브르산의 1개의 캡슐로서 투여하였다.

섭생 A는 200mg 페노피브레이트 캡슐로서 투여하였다.

* 섭생 A와 통계적 유의적 차 (ANOVA, p < 0.05).

§ 섭생 C와 통계적 유의적 차 (ANOVA, p < 0.05).

† 섭생 E와 통계적 유의적 차 (ANOVA, p < 0.05).

¶ 하모닉 평균 및 슈도-표준 편차, t_{1/2}의 하모닉 평균 평가는 λ_z에 대한 통계 시험을 근거로 하였다.

NA = 적용하지 않음

<248>

<249>

실시에 5 - 제형 10의 음식물 영향

<250>

제형 10을 단식 및 고지방 급식 상태의 건강한 개체에서 시험하였다. 제형을 실시에 3에서 기술한 단일 투여량, 개방 라벨, 랜덤, 크로스오버 연구에서 이용하였다. 플라즈마 중의 페노피브르산 함량을 각각의 샘플에 대하여 측정하였다. 이들 연구로부터의 데이터를 표 28에 나타내었다.

표 28

제형 10으로부터의 페노피브르산의 약동학 파라미터

		페노피브르산 약동학 파라미터 (단위)				
섭생	N	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC _t (µg·h/mL)	AUC _∞ (µg·h/mL)	t _{1/2} [†] (h)
제형 10 (급식)	24	10.3 ± 4.8	6.85 ± 1.91	140.4 ± 38.1	143.0 ± 40.1	18.4
		5.0	3.299	86.236	86.909	11.16
		24.0	11.225	261.952	272.830	30.02
제형 10 (단식)	24	4.3 ± 1.2	8.01 ± 2.01	137.8 ± 46.1	139.9 ± 47.6	18.0
		3.0	5.207	56.173	56.938	12.22
		8.0	13.268	283.220	291.581	28.84
참조	24	4.6 ± 0.9	9.81 ± 2.21	159.2 ± 47.5	162.3 ± 49.6	19.0
		3.0	6.439	74.933	76.492	11.98
		7.0	13.511	285.132	296.475	30.58

† 하모닉 평균

<251>

<252>

실시에 6 - 제형 9, 10 및 11의 생물학적 동등성

<253>

제형 9, 10 및 11을 실시에 3에서 기술한 단일 투여량, 개방 라벨, 랜덤, 3 주기, 크로스오버 연구에서 건강한 단식 개체에서 시험하였다. 플라즈마 중의 페노피브르산 함량을 각각의 샘플에 대하여 측정하였다. 이들 연구로부터의 데이터를 표 29에 나타내었다.

표 29

제형 9, 10 및 11로부터의 페노피브르산의 약동학 파라미터

페노피브르산 약동학 파라미터 (단위)						
시험	N	T _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC _t (μg·h/mL)	AUC _∞ (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)
참조	40	4.7 ± 1.2	9.86 ± 2.44	163 ± 49	166 ± 51	19.3
		3.0	3.81	89.9	90.6	12.30
		9.0	15.21	308.3	315.6	35.00
제형 9	40	4.6 ± 1.5	7.56 ± 1.97	141 ± 44	143 ± 45	17.5
		3.0	4.06	71.5	71.9	12.58
		12.0	12.10	242.8	246.8	34.48
제형 10	40	4.3 ± 1.2	8.08 ± 2.37	142 ± 45	144 ± 47	17.9
		3.0	2.82	73.5	73.9	11.07
		9.0	14.72	249.7	254.9	35.54
제형 11	40	4.3 ± 1.3	9.14 ± 2.78	143 ± 45	145 ± 47	17.3
		3.0	3.84	65.6	66.3	12.27
		8.0	15.96	247.0	254.5	34.73

<254>

<255>

<256>

실시에 7 - 제형 10, 12 및 13의 생물학적 동등성

제형 10, 12 및 13을 단식 상태의 건강한 개체에서 시험하였다. 각각의 제형을 실시에 3에서 기술한 단일 투여량, 개방 라벨, 랜덤, 크로스오버 연구에서 이용하였다. 플라스마 중의 페노피브르산 함량을 각각의 샘플에 대하여 측정하였다. 이들 연구로부터의 데이터를 표 30에 나타내었다. 표 30에서 "참조" 생성물은 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산(또한 "순수 약물"이라 함) 135mg을 함유하는 통상의 캡슐이다.

표 30

제형 10, 12 및 13으로부터의 페노피브르산의 약동학 파라미터

페노피브르산 약동학 파라미터 (단위)						
시험	N	T _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC _t (μg·h/mL)	AUC _∞ (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)
순수 약물	24	2.6 ± 0.9	11.24 ± 2.24	166.0 ± 57.3	168.9 ± 59.7	20.4
		1.5	8.16	95.64	95.98	13.27
		4.0	16.86	326.32	332.59	28.19
제형 12	24	4.1 ± 1.6	8.70 ± 2.38	156.2 ± 47.6	159.5 ± 50.2	20.5
		2.0	4.29	98.29	98.29	13.67
		10.0	13.59	297.56	297.56	28.46
제형 10	24	3.9 ± 0.8	8.01 ± 1.59	161.5 ± 50.1	165.6 ± 53.9	20.5
		2.0	4.81	90.19	91.19	13.85
		5.0	11.26	271.94	289.99	31.78
제형 13	24	6.0 ± 2.5	5.59 ± 1.31	147.9 ± 45.5	152.0 ± 48.2	21.5
		3.0	2.84	78.54	79.14	14.12
		12.0	7.99	238.46	249.80	35.65

<257>

<258>

<259>

실시에 8 - 약동학 파라미터의 요약

표 31은 실시에 4 내지 7에 기술된 연구에서 제형 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 및 13의 C_{max} 및 AUC의 요약된 점 추정(point estimate)을 제공한다.

표 31

<260>

참조에 대한 제형 1-2 및 5-13으로부터의 페노피브르산의 약동학 파라미터의 요약

	참조에 대한 시험 제형의 C _{max} 의 점 추정(단식)	참조에 대한 시험 제형의 C _{max} 의 점 추정(급식)	참조에 대한 시험 제형의 AUC _∞ 의 점 추정(단식)	참조에 대한 시험 제형의 AUC _∞ 의 점 추정(급식)
제형 1	0.63	1.40	0.85	1.04
제형 2	0.44	0.86	0.58	0.91

제형 5	0.83	0.70	0.95	0.90
제형 6	0.43	0.44	0.67	0.68
제형 7	0.66	0.56	0.761	0.761
제형 8	0.52	0.79	0.868	0.86
제형 9	0.765		0.859	
제형 10 (실시예 6)	0.808		0.862	
제형 10 (실시예 7)	0.814	0.69	0.857	0.89
제형 11	0.911		0.868	
제형 12	N/A	N/A	N/A	N/A
제형 13	N/A	N/A	N/A	N/A

<261> N/A: 200mg 페노피브레이트 캡슐에 대하여 시험하지 않음.

<262> + 로그의 최소 제곱 평균의 차이의 역대수(시험 - 참조).

<263> * AUC 수치는 200mg 페노피브레이트 참조에 상응한다.

<264> 실시예 9 - 삼투 펌프 제형

<265> 본 실시예는 페노피브르산 콜린 염을 포함하는 삼투 펌프 제형의 제조 방법을 기술한다. 각각의 정제의 크기는 직경이 약 2mm이다. 제형은 표 32에 기술된 성분을 함유한다.

표 32

<266>

성분	%W/W (코어 정제 중량 기준)
코어	
과립내	
2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로판산 콜린 염	12.0%
인산이칼슘, 무수	15.0%
Aviel PH101	24.0%
PVP 30	5.0%
락토즈 일수화물	43.0%
과립외	
마그네슘 스테아레이트	1.0%
피복	
Opadry Clear	2.0%
Eudragit® NE30D 및 탈크	~26.6%

<267> 홀은 상기 피복된 정제 상에 푸시 핀을 사용하여 생성시켰다.

<268> 상기 삼투 펌프 제형의 제조 공정은 다음과 같다:

<269>

1	과립내 성분을 고전단 과립기에 가하고, 균질해질때까지 무수 혼합한다.
2	적당량의 물을 상기 고전단 과립기에 첨가하고, 과립화를 시작한다.
3	물 첨가를 중단하고, 적당량의 시간 동안 계속 과립화한다.
4	상기 과립을 메쉬 스크린에 통과시키고, 건조를 위해 오븐에 넣는다.
5	무수 과립을 메쉬 스크린을 통해 통과시킨다. 스크린에 보유된 과립을 밀링한다.
6	마그네슘 스테아레이트를 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 상기 블렌더에 가한다. 적당량의 시간 동안 블렌딩한다.
7	상기 분말 블렌드를 회전 프레스 기계에 통과시킨다. 정제를 표적 정제 중량으로 압축한다.
8	물, 탈크 및 Eudragit®을 컨테이너에 가하고, 혼합한다.

9	상기 압축된 정제를 Wuster 피복기에 가하고, Opadry Clear로 표적 중량까지 피복을 시작한다. Eudragit®로 표적 중량까지 계속 피복한다.
10	각각의 피복된 정제 상에서 푸시 핀을 사용하여 홀을 드릴링한다.

<270> 상기 수득한 삼투 펌프 제형의 용해 수치는 표 33에 나타난 교반 속도 100 RPM에서 단일 pH 용해 매질로부터 2회 평균을 취해 측정하였다. 표 33에 나타난 바와 같이, 원형 삼투 펌프로부터의 용해 속도(% 방출)는 치료학적으로 효과적인 고체 투여 형태에 적합한 생체내 특성을 달성하는 것으로 여겨지지 않는다. 그럼에도 불구하고, 당해 분야의 숙련가는 개질 및/또는 최적화가 홀의 면적 증가(즉, 홀에 의해 둘러싸인 직경 증가 또는 홀의 수 증가 중의 하나 또는 이들 둘 다) 또는 장용 피복물 및 속도 조절 메카니즘 중의 하나 또는 이들 둘 다의 두께 조절을 포함하는 삼투 펌프의 용해 속도를 개선시키기 위해 사용될 수 있음을 인지할 것이다.

표 33

<271>	시간(hr)	0	1	2	4	6	8	12	16
	% 방출	0	11.6	6.6	15	26.1	38.6	62.5	80.7

<272>

<273> 실시예 10 - 제형 3 및 4의 용해 수치

<274> 제형 3 및 4의 용해 수치는 표 34에 나타난 교반 속도 75 RPM(제형 3) 또는 100 RPM(제형 4)에서 단일 pH 용해 매질로부터 6회 평균을 취하여 측정하였다.

표 34

<275>	시간(hr)	0	1	2	4	6	8	12	16	20
	제형 3	0	18.4	31.1	52.4	68.8	80.9	97.2	105.3	107.2
	제형 4	0	64.0	79.1	90.6	95.3	98.2	101.8	103.8	105.1

<276> 당해 분야의 숙련가는 본 발명이 목적을 수행하고, 언급된 결과 및 이점 뿐만 아니라 본 명세서의 고유의 것을 달성하기 위해 잘 변형될 수 있음을 인지할 것이다. 본 명세서에 기술된 조성물, 제형, 방법, 절차, 처리, 분자, 특정 화합물은 바람직한 양태를 대표하며, 예시이며, 본 발명의 범위를 한정하고자 하는 것은 아니다. 본 발명의 범위 및 범주를 벗어나지 않으면서, 본 명세서에 기술된 발명을 치환 및 변형할 수 있다는 것이 당해 분야의 숙련가에게 명백할 것이다.

<277> 명세서에 언급된 모든 특허 및 공보는 본 발명이 속하는 당해 분야의 숙련가의 수준을 나타낸다. 모든 특허 및 공보는 각각의 개별 공보가 참조문헌으로 구체적이고 개별적으로 언급된 경우와 같이 동일한 정도로 본 명세서에서 참조로 인용된다.

<278> 본 명세서에서 예시적으로 기술된 발명은 적합하게는 본 명세서에 구체적으로 기술되지 않은 임의 요소(들), 제한(들)의 부재하에 수행될 수 있다. 따라서, 예를 들면, 각각의 예에서, 용어 "포함하는", "본질적으로 이루어진" 및 "이루어진"은 다른 2개의 용어 중의 어느 하나로 대체될 수 있다. 사용된 용어 및 표현은 제한 없이 기술 용어로서 사용되며, 이러한 용어 및 표현의 사용에서, 나타난 양태의 등가물 및 이의 부분을 배제하지 않으나, 청구된 발명의 범위 내에서 각종 변형이 가능하다는 것을 인지할 것이다. 따라서, 본 발명이 바람직한 양태 및 임의 요소에 의해 구체적으로 기술되었지만, 본 명세서에 기술된 개념은 당해 분야의 숙련가에 의해 변형 및 변화될 수 있고, 이러한 변형 및 변화는 첨부된 청구의 범위에 정의된 본 발명의 범주 내에 포함된다.

도면의 간단한 설명

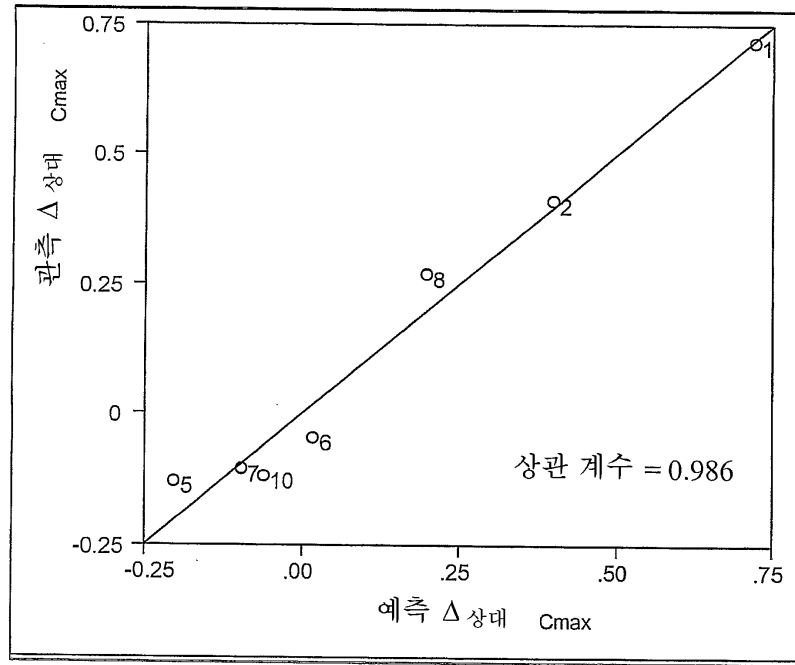
<34> 도 1은 0.5, 1.0 및 2.0시간 시점에서 시험관내 용해 차이로부터의 생체내 C_{max} 음식물 영향의 예측을 나타낸 것이다.

<35> 도 2는 2.0시간 시점에서 시험관내 용해 차이로부터의 생체내 C_{max} 음식물 영향의 예측을 나타낸 것이다.

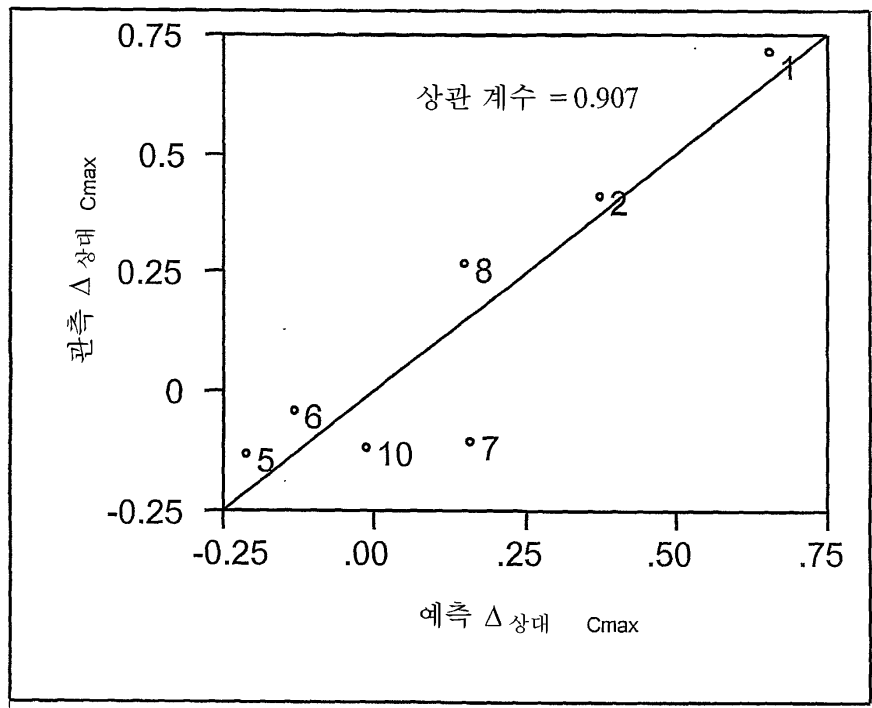
- <36> 도 3은 단일 pH 방법을 사용하여 제형 1 내지 13의 용해 프로파일을 나타낸 것이다.
- <37> 도 4는 이중 pH 방법을 사용하여 제형 1 내지 13의 용해 프로파일을 나타낸 것이다.

도면

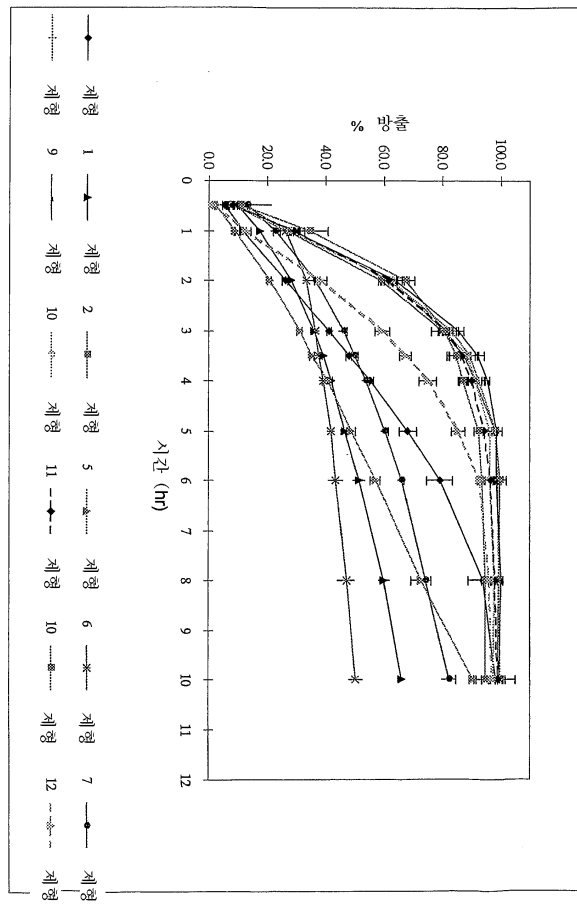
도면1



도면2



도면3



도면4

