



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년08월12일

(11) 등록번호 10-2432505

(24) 등록일자 2022년08월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/27 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/2009 (2013.01)

A61K 31/27 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7028214

(22) 출원일자(국제) 2018년03월01일

심사청구일자 2021년02월26일

(85) 번역문제출일자 2019년09월26일

(65) 공개번호 10-2019-0124261

(43) 공개일자 2019년11월04일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/020519

(87) 국제공개번호 WO 2018/160882

국제공개일자 2018년09월07일

(30) 우선권주장

62/465,675 2017년03월01일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

WO2016065103 A1*

J. Med. Chem. 2017, 60, 913-927 (2017. 01. 10.)

Integrated Blood Pressure Control, 2016:9 1-7 (2016. 1. 25.)

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

아레나 파마슈티칼스, 인크.

미국 92121 캘리포니아주 산 디에고 낸시 릿지 드 라이브 6154

(72) 발명자

샤오 제지 제쓰

미국 92130 캘리포니아주 샌 디에고 세들 코브 레 인 11356

플로리다 라이자 베라니아

미국 92027 캘리포니아주 에스콘디도 바우디노트 코트 488

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 24 항

심사관 : 광희찬

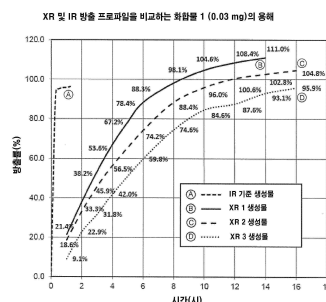
(54) 발명의 명칭 PGI2-수용체 효능제를 포함하는 조성물 및 그의 제조 방법

(57) 요약

본원은 몇몇 실시양태에서 본원에 개시된 바와 같은 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 프로스타사이클린(PGI2) 수용체 효능제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 약학적 조성물

(뒷면에 계속)

대표도



은 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하며, 본원에 개시된 바와 같은 방출률 (a), (b) 및 (c) 중 하나 이상인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출률을 갖는다. 본 발명의 조성물은 PGI2 관련 질병, 예컨대 본원에 개시된 바와 같은 것의 치료에 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/204 (2013.01)
A61K 9/2054 (2013.01)
A61K 9/485 (2013.01)
A61K 9/4866 (2013.01)
A61P 11/00 (2018.01)
A61P 9/12 (2018.01)

(30) 우선권주장

62/468,832	2017년03월08일	미국(US)
62/526,039	2017년06월28일	미국(US)
62/530,515	2017년07월10일	미국(US)

(72) 발명자

리 칭-유안

미국 92130 캘리포니아주 샌 디에고 카미노 산도발
 4215

셀베이 리 알라니

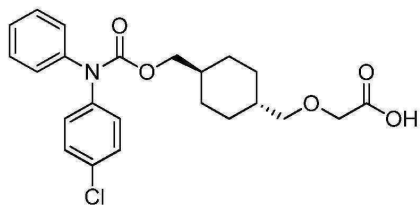
미국 98632 워싱턴주 롱뷰 몬티셀로 드라이브 142

명세서

청구범위

청구항 1

하기 구조를 갖는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산:



(화합물 1)

및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 0.01 mg 내지 1 mg에 해당하는 양으로 포함하는 약학적 조성물로서, 하기 방출률 (a), (b) 및 (c) 중 하나 이상인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출률을 가지며:

- (a) 화합물의 15 중량% 내지 35 중량%가 수성 매체 중에 최초 2 시간에 걸쳐 방출됨;
- (b) 화합물의 24 중량% 내지 59 중량%가 수성 매체 중에 최초 4 시간에 걸쳐 방출됨; 및
- (c) 화합물의 43 중량% 내지 96 중량%가 수성 매체 중에 최초 8 시간에 걸쳐 방출됨,

여기서 방출률은 인산나트륨을 0.04 내지 0.06 M의 농도로 포함하는 400 내지 600 ml의 수성 매체 중에서 6.3 내지 7.3의 pH에서 37°C±0.5°C의 온도에서 USP 장비 1(바스켓)으로 80 내지 120 rpm에서 측정되고,

조성물은 정제이고,

조성물은 제1의 부형제 및 제2의 부형제를 포함하며, 제1의 부형제는 물 중에서 20°C에서 2%의 양으로 존재시 2,300 mPA 초 내지 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 방출 조절제를 포함하며, 제2의 부형제는 물 중에서 20°C에서 2%의 양으로 존재시 75 mPA 초 내지 120 mPA 초의 점도를 갖는 방출 조절제를 포함하고,

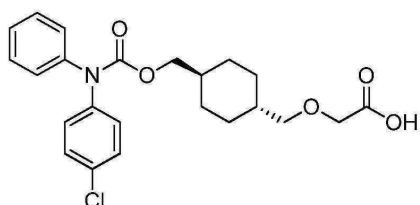
제1의 부형제는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하고, 제2의 부형제는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며,

제1의 부형제는 5 중량% 내지 45 중량%와 동일한 양으로 존재하고, 제2의 부형제는 5 중량% 내지 45 중량%와 동일한 양으로 존재하는

약학적 조성물.

청구항 2

하기 구조를 갖는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산:



(화합물 1)

및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 0.01 mg 내지 1 mg에 해당하는 양으로 포함하는 약학적 조성물로서, 하기 방출률 (a), (b) 및 (c) 중 하나 이상인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출률을 가지며:

- (a) 화합물의 40 중량% 이하가 수성 매체 중에 최초 2 시간에 걸쳐 방출됨;
- (b) 화합물의 40 중량% 내지 60 중량%가 수성 매체 중에 최초 5 시간에 걸쳐 방출됨; 및
- (c) 화합물의 80 중량% 이상이 수성 매체 중에 최초 14 시간에 걸쳐 방출됨,

여기서 방출률은 인산나트륨을 0.04 내지 0.06 M의 농도로 포함하는 400 내지 600 ml의 수성 매체 중에서 6.3 내지 7.3의 pH에서 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 USP 장비 1(바스켓)로 80 내지 120 rpm에서 측정되고,

조성물은 정제이고,

조성물은 제1의 부형제 및 제2의 부형제를 포함하며, 제1의 부형제는 물 중에서 20°C 에서 2%의 양으로 존재시 2,300 mPA 초 내지 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 방출 조절제를 포함하며, 제2의 부형제는 물 중에서 20°C 에서 2%의 양으로 존재시 75 mPA 초 내지 120 mPA 초의 점도를 갖는 방출 조절제를 포함하고,

제1의 부형제는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하고, 제2의 부형제는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며,

제1의 부형제는 5 중량% 내지 45 중량%와 동일한 양으로 존재하고, 제2의 부형제는 5 중량% 내지 45 중량%와 동일한 양으로 존재하는

약학적 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 조성물은 방출률 (a), (b) 및 (c)를 갖고; 방출률은 500 ml의 수성 매체 중에서 6.8의 pH에서 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 USP 장비 1(바스켓)로 100 rpm에서 측정된 방출률이고; 수성 매체는 0.05 M의 농도로 인산나트륨을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 조성물은 방출률 (a), (b) 및 (c)를 갖는 약학적 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 제1의 부형제는 25 중량%와 동일한 양으로 존재하고, 제2의 부형제는 25 중량%와 동일한 양으로 존재하는 약학적 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 정제는 코어 및 코팅을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 코어가 제1의 부형제 및 제2의 부형제를 포함하고, 제1의 부형제는 물 중에서 20°C 에서 2%의 양으로 존재시 2,300 mPA 초 내지 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며, 제2의 부형제는 물 중에서 20°C 에서 2%의 양으로 존재시 75 mPA 초 내지 120 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며, 코팅이 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하지 않는 약학적 조성물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물 1의 양은 조성물의 0.01 중량% 내지 1 중량%인 약학적 조성물.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물이 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1)인 약학적 조성물.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 0.01 mg 내지 0.8 mg의 화합물 1; 물 중에서 20°C 에서 2%의 양으로 존재시 2,300 mPA 초 내지 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 5 mg 내지 45 mg의 히드록시프로필 메틸셀룰로스; 및 물 중에서 20°C

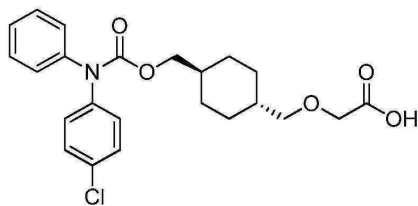
에서 2%의 양으로 존재시 75 mPA 초 내지 120 mPA 초의 점도를 갖는 5 mg 내지 45 mg의 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 물 중에서 20℃에서 2%의 양으로 존재시 2,300 mPA 초 내지 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 25 mg의 히드록시프로필 메틸셀룰로스; 및 물 중에서 20℃에서 2%의 양으로 존재시 75 mPA 초 내지 120 mPA 초의 점도를 갖는 25 mg의 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 12

하기 구조를 갖는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산을 포함하는 약학적 조성물로서:



(화합물 1)

조성물은 정제이고,

0.01 mg 내지 0.8 mg의 화합물 1; 물 중에서 20℃에서 2%의 양으로 존재시 2,300 mPA 초 내지 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 25 mg의 히드록시프로필 메틸셀룰로스; 및 물 중에서 20℃에서 2%의 양으로 존재시 75 mPA 초 내지 120 mPA 초의 점도를 갖는 25 mg의 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 13

제1항, 제2항 및 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 저장 안정성인 약학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 40℃ 및 75% RH에서 1 개월 이상 동안 조성물의 저장 후 화합물의 방출률이 2 시간 이상의 임의의 주어진 용해 시점에서 저장 전 화합물의 방출률의 20% 초과로 변동되지 않으며, 저장 후 및 저장 전의 방출률은 각각 500 ml의 수성 매체 중에서 6.8의 pH에서 37℃±0.5℃의 온도에서 USP 장비 1(바스켓)로 100 rpm에서 측정되며, 수성 매체가 인산나트륨을 0.05 M의 농도로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 15

2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 0.01 mg 내지 1 mg에 해당하는 양으로 포함하는 약학적 조성물로서,

제1의 부형제 및 제2의 부형제를 포함하며, 제1의 부형제는 (a) 제1의 폴리옥시에틸렌 쇠; (b) 제1의 폴리옥시에틸렌 쇠에 결합된 폴리(산화프로필렌) 쇠; 및 (c) 폴리(산화프로필렌) 쇠에 결합된 제2의 폴리옥시에틸렌 쇠를 포함하는 공중합체를 포함하며; 제2의 부형제가 폴리알콜과 지방산의 에스테르를 포함하고,

조성물은 캡슐이며,

조성물은 하기 방출률 (a), (b) 및 (c) 중 하나 이상인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출률을 갖는 것인 약학적 조성물:

(a) 화합물의 15 중량% 내지 35 중량%가 수성 매체 중에 최초 2 시간에 걸쳐 방출됨;

(b) 화합물의 24 중량% 내지 59 중량%가 수성 매체 중에 최초 4 시간에 걸쳐 방출됨; 및

(c) 화합물의 43 중량% 내지 96 중량%가 수성 매체 중에 최초 8 시간에 걸쳐 방출됨.

청구항 16

제15항에 있어서, 제1의 부형제가 폴록사머 188을 포함하고, 제2의 부형제가 글리세롤 모노스테아레이트를 포함하며 90% 이상의 모노에스테르 함유량을 갖는 약학적 조성물.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 경화된 조성물인 약학적 조성물.

청구항 18

제15항 또는 제16항에 있어서, 제1의 부형제 대 제2의 부형제의 중량비가 70:30 내지 10:90인 약학적 조성물.

청구항 19

제15항 또는 제16항에 있어서, 제1의 부형제 대 제2의 부형제의 중량비가 70:30, 50:50, 40:60, 또는 30:70인 약학적 조성물.

청구항 20

제15항에 있어서, 방출률 (a), (b) 및 (c)를 갖는 약학적 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 방출률이 500 mL의 수성 매체 중에서 6.8의 pH에서 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 USP 장비 2(패들)로 50 rpm에서 측정된 방출률이고, 수성 매체는 인산나트륨을 0.05 M의 농도로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 22

제15항 또는 제16항에 있어서, 화합물이 2-(((1r,4r)-4-((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1)인 약학적 조성물.

청구항 23

제1항, 제2항, 제12항 및 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 폐동맥 고혈압(PAH)의 치료 방법에 사용하기 위한 약학적 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 방법은 화합물 1의 치료적 유효량의 투여를 포함하고, 여기서 화합물 1의 치료적 유효량은 1일 0.01 mg, 0.02 mg, 0.025 mg, 0.03 mg, 0.04 mg, 0.05 mg, 0.06 mg, 0.065 mg, 0.07 mg, 0.075 mg, 0.08 mg, 0.09 mg, 0.1 mg, 0.12 mg, 0.15 mg, 0.16 mg, 0.2 mg, 0.25 mg, 0.3 mg, 0.35 mg, 0.4 mg, 0.45 mg, 0.5 mg, 0.55 mg, 0.6 mg, 0.65 mg, 0.7 mg, 0.75 mg, 0.8 mg, 0.85 mg, 0.9 mg, 0.95 mg 및 1.0 mg으로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 몇몇 실시양태에서 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산으로부터 선택된 프로스타사이클린(PGI2) 수용체 효능제(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매 화물 및 수화물의 사용 방법 및 그를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 조성물은 예를 들면 폐동맥 고혈압(PAH); 특발성 PAH; 가족성 PAH; 콜라겐 혈관 질환, 선천성 심질환, 문맥압 항진증, HIV 감염, 약물 또는 독소의 복용, 유전성 출혈성 모세혈관확장증, 비장절제술, 폐정맥 폐쇄증(PVOD) 또는 폐모세혈관 혈관증(PCH)와 관련된 PAH; 상당한 정맥 또는 모세혈관 병발을 갖는 PAH; 혈소판 응집; 관상 동맥 질환; 심근 경색증; 일과성 허혈 발작; 협심증; 뇌졸중; 허혈-재관류 손상; 재협착; 심방 세동; 혈관성형술 또는 관상 우회로 조성술 개체에서 또는 심방 세동을 앓고 있는 개체에서의 혈병 형성; 죽상혈전증; 천식 또는 그의 증상; 당뇨병 관련 질병, 예컨대 당뇨병성 말초 신경병증, 당뇨병성 신증 또는 당뇨병성 망막증; 녹내장 또는 비정상 안압을 갖는 눈의 기타 질환; 고혈압; 염증; 건선; 건선성 관절염; 류마티스 관절염; 크론병; 이식 거부; 다발성 경화증; 전신 홍반 루푸스(SLE); 궤양성 대장염; 죽상동맥경화증; 여드름; 제1형 당뇨병; 제2형 당뇨병; 패혈증; 및 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD)의 치료에 유용하다.

배경 기술

[0002] PGI2는 시클로옥시게나제 경로를 통한 아라키돈산으로부터 유래된 지질 분자이다. 이는 G 단백질-커플링된 수용체(PGI2 수용체; 예를 들면 사람 PGI2 수용체, 진뱅크(GenBank)® 수탁 번호 NP_000951 및 그의 대립유전자)의 효능제로서 그의 효과를 매개하는 강력한 혈관확장성, 항증식성, 항혈전성 및 항혈소판제이다. PGI2(또는 기타 상기 효능제)를 PGI2 수용체에 결합시키는 것은 Gs 단백질과 커플링되어 세포내 cAMP 레벨을 증가시키는 것으로 공지되어 있다(예를 들면 문헌[Zhang et al., *Arch. Biochem. Biophys.*, 2006, 454:80-88] 참조).

[0003] PAH는 진행성 폐 혈관병증에 의하여 우심실 비대를 초래하는 것을 특징으로 하는 생명을 위협하는 질환이다. 치료하지 않고 방치하면 우심실 기능상실이 발생한다. 폐 혈관계통에 대하여 혈관이완성 및 항증식성 효과를 갖는 프로스타사이클린은 정상 대조군에 비하여 PAH를 갖는 환자에게서 낮은 것으로 밝혀졌다. 프로스타사이클린 또는 프로스타사이클린의 유사체(즉, PGI2 수용체의 효능제)의 외인성 투여는 PAH의 치료에서 중요한 전략이 되어 왔다(예를 들면, 문헌[Tuder et al., *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 1999, 159:1925-1932; Humbert et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 43:13S-24S; Rosenzweig, *Expert Opin. Emerging Drugs*, 2006, 11:609-619; McLaughlin et al., *Circulation*, 2006, 114:1417-1431; Rosenkranz, *Clin. Res. Cardiol.*, 2007, 96:527-541; Driscoll et al., *Expert Opin. Pharmacother.*, 2008, 9:2 65-81] 참조).

[0004] 트레포스티닐 및 일로프로스트는 프로스타사이클린과 같이 경구 활성을 갖지 않는 프로스타사이클린의 FDA 승인된 유사체이다. 베라프로스트는 일본에서 PAH의 치료에 대하여 승인된 프로스타사이클린의 경구 활성 유사체이지만, 유럽 및 미국에서는 PAH의 치료에 대한 등록을 실패하였다. FDA 승인된 약물 3 종 중에서, 프로스타사이클린은 PAH 환자에서 최선으로 연구되었다. 상기 약물을 사용한 PAH 치료에 드는 연간 비용 근사치는 투여량에 따라 \$25,000 내지 \$200,000이다. 현재, 다수의 전문가들은 정맥내 프로스타사이클린이 가장 아픈 PAH 환자를 관리하기에 신뢰성이 가장 큰 약제인 것으로 고려된다. 프로스타사이클린의 짧은 반감기로 인하여, 정맥내 치료는 연속 주입에 대한 요구에 의하여 복잡하게 된다. 환자들은 주입이 갑작스럽게 중단될 경우 잠재적으로 치명

적인 반동성 폐 고혈압에 대한 위험뿐 아니라, 패혈증을 포함한 카테터 관련 합병증의 심각한 위험이 있다(예를 들면, 문헌[Rosenzweig, *Expert Opin. Emerging Drugs*, 2006, 11:609-619; Naeije et al., *Expert Opin. Pharmacother*, 2007, 8:2247-2265; Strauss et al., *Clin. Chest. Med*, 2007, 28:127-142; Driscoll et al., *Expert Opin. Pharmacother*, 2008, 9:65-81] 참조).

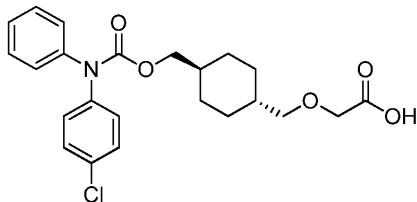
[0005] 현재 입수 가능한 PGI2-수용체 효능제와 유사한 임상적 이득을 제공하는 경구 이용 가능한, 비-프로스타노이드 PGI2-수용체 효능제는 PAH에 대한 진료 표준을 개선시킬 가능성을 갖는다. 본 발명의 조성물은 아레나 파마슈티 칼즈, 인코포레이티드(Arena Pharmaceuticals, Inc.)가 발견하였으며, PAH를 치료하고자 하는 신규한 비-프로스타노이드, 경구 약물 후보인 PGI2-수용체 효능제, 화합물 1을 포함한다. 화합물 1은 본원에 참조로 그 전문이 포함된 PCT 공보 WO2009/117095에 개시되어 있었다. 화합물 1, 그의 관련 염, 프로드러그, 결정질 형태 및 중간체에 대한 다양한 합성 경로는 본원에 참조로 그 전문이 포함된 PCT 공보 WO 2011/037613에 보고되었다, 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1)은 본원에 참조로 그 전문이 포함된 WO 2009/117095에 개시되어 있다.

[0006] 화합물 1은 환자에게 PGI2 수용체를 표적화하는 경구 1일 1회 옵션을 제공하여 PAH에 대한 치료를 개선시킬 가능성을 갖는다. 화합물 1의 효력과 관련하여, 상기 유형의 화합물과 관련된 부작용이 환자에게서 관찰될 수 있다. 상기 부작용의 예는 구역 및 두통을 포함한다.

[0007] 화합물 1은 긴 혈장 반감기(~24 시간)를 갖는다. 다수의 활성 화합물과 달리, 화합물 1의 확장 방출 제형은 1일 1회 투여를 달성하는데 필요하지 않다. 그러나, 부작용(예컨대 구역 및 두통)은 IP 수용체를 표적화하는 화합물의 유형과 관련되어 있으며, 화합물 1은 특히 강력한 IP 수용체 효능제이다. 따라서, 생명을 위협하는 질병을 갖는 환자에 대한 치료를 최적화하기 위하여 개선된 약물동력학과 1일 1회 투여의 균형을 맞추기 위하여 화합물 1의 방출을 조절하는 신규한 약학적 조성물을 개발하는 것이 바람직하다.

발명의 내용

[0008] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 하기 구조를 갖는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산:



(화합물 1)

[0009] 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하며, 하기 방출률 (a), (b) 및 (c) 중 하나 이상인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출률을 갖는 약학적 조성물이 제공된다:

[0011] (a) 화합물의 약 15 중량% 내지 약 35 중량%가 최초 2 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며;

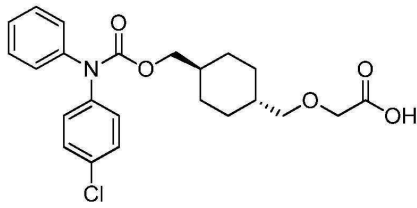
[0012] (b) 화합물의 약 24 중량% 내지 약 59 중량%가 최초 4 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며; 및/또는

[0013] (c) 화합물의 약 43 중량% 내지 약 96 중량%가 최초 8 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출된다.

[0014] 몇몇 실시양태에서, 방출률은 USP 장비 1(바스켓)로 80 내지 120 rpm에서 인산나트륨을 0.04 내지 0.06 M의 농도로 포함하는 400 내지 600 ml의 수성 매체 중에서 6.3 내지 7.3의 pH에서 37°C±0.5°C의 온도에서 측정한다.

[0015] 몇몇 실시양태에서, 방출률은 USP 장비 2(패들)로 40 내지 60 rpm에서 인산나트륨을 0.04 내지 0.06 M의 농도로 포함하는 400 내지 600 ml의 수성 매체 중에서 6.3 내지 7.3의 pH에서 37°C±0.5°C의 온도에서 측정한다.

[0016] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 하기 구조를 갖는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산:



(화합물 1)

[0017]

[0018]

및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하며, 하기 방출률 (a)인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출률을 갖는 약학적 조성물이 제공된다:

[0019]

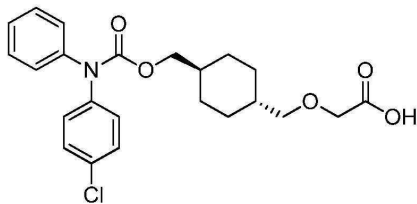
(a) 화합물의 약 15 중량% 내지 약 35 중량%가 최초 2 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며,

[0020]

여기서 방출률은 USP 장비 1(바스켓)로 80 내지 120 rpm에서 인산나트륨을 0.04 내지 0.06 M의 농도로 포함하는 400 내지 600 ml의 수성 매체 중에서 6.3 내지 7.3의 pH에서 37°C ± 0.5°C의 온도에서 측정한다.

[0021]

몇몇 실시양태에서, 본원에는 하기 구조를 갖는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산:



(화합물 1)

[0022]

[0023]

및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하며, 하기 방출률 (b)인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출률을 갖는 약학적 조성물이 제공된다:

[0024]

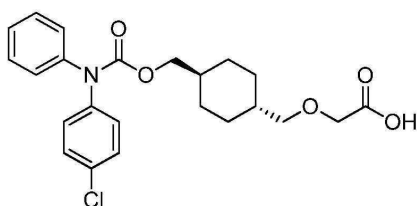
(b) 화합물의 약 24 중량% 내지 약 59 중량%가 최초 4 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며,

[0025]

여기서 방출률은 USP 장비 1(바스켓)로 80 내지 120 rpm에서 인산나트륨을 0.04 내지 0.06 M의 농도로 포함하는 400 내지 600 ml의 수성 매체 중에서 6.3 내지 7.3의 pH에서 37°C ± 0.5°C의 온도에서 측정한다.

[0026]

몇몇 실시양태에서, 본원에는 하기 구조를 갖는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산:



(화합물 1)

[0027]

[0028]

및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하며, 하기 방출률 (c)인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출률을 갖는 약학적 조성물이 제공된다:

[0029]

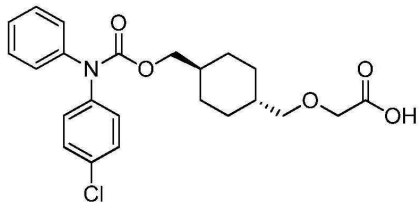
(c) 화합물의 약 43 중량% 내지 약 96 중량%가 최초 8 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며,

[0030]

여기서 방출률은 USP 장비 1(바스켓)로 80 내지 120 rpm에서 인산나트륨을 0.04 내지 0.06 M의 농도로 포함하는 400 내지 600 ml의 수성 매체 중에서 6.3 내지 7.3의 pH에서 37°C ± 0.5°C의 온도에서 측정한다.

[0031]

몇몇 실시양태에서, 본원에는 하기 구조를 갖는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산:



(화합물 1)

[0032]

[0033]

및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하며, 하기 방출률 (a) 및 (b)인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출률을 갖는 약학적 조성물이 제공된다:

[0034]

(a) 화합물의 약 15 중량% 내지 약 35 중량%가 최초 2 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며; 및

[0035]

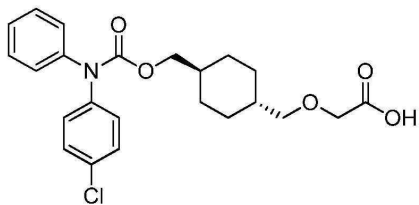
(b) 화합물의 약 24 중량% 내지 약 59 중량%가 최초 4 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며,

[0036]

여기서 방출률은 USP 장비 1(바스켓)로 80 내지 120 rpm에서 인산나트륨을 0.04 내지 0.06 M의 농도로 포함하는 400 내지 600 ml의 수성 매체 중에서 6.3 내지 7.3의 pH에서 37°C ± 0.5°C의 온도에서 측정한다.

[0037]

몇몇 실시양태에서, 본원에는 하기 구조를 갖는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산:



(화합물 1)

[0038]

[0039]

및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하며, 하기 방출률 (a) 및 (c)인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출률을 갖는 약학적 조성물이 제공된다:

[0040]

(a) 화합물의 약 15 중량% 내지 약 35 중량%가 최초 2 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며; 및

[0041]

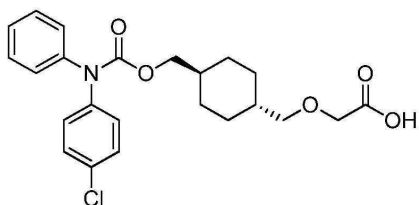
(c) 화합물의 약 43 중량% 내지 약 96 중량%가 최초 8 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며,

[0042]

여기서 방출률은 USP 장비 1(바스켓)로 80 내지 120 rpm에서 인산나트륨을 0.04 내지 0.06 M의 농도로 포함하는 400 내지 600 ml의 수성 매체 중에서 6.3 내지 7.3의 pH에서 37°C ± 0.5°C의 온도에서 측정한다.

[0043]

몇몇 실시양태에서, 본원에는 하기 구조를 갖는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산:



(화합물 1)

[0044]

[0045]

및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하며, 하기 방출률 (b) 및 (c)인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출률을 갖는 약학적 조성물이 제공된다:

[0046]

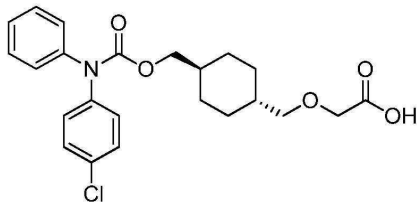
(b) 화합물의 약 24 중량% 내지 약 59 중량%가 최초 4 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며;

[0047]

(c) 화합물의 약 43 중량% 내지 약 96 중량%가 최초 8 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며,

[0048] 여기서 방출률은 USP 장비 1(바스켓)로 80 내지 120 rpm에서 인산나트륨을 0.04 내지 0.06 M의 농도로 포함하는 400 내지 600 mL의 수성 매체 중에서 6.3 내지 7.3의 pH에서 37℃±0.5℃의 온도에서 측정한다.

[0049] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 하기 구조를 갖는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산:



(화합물 1)

[0050]

[0051] 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하며, 하기 방출률 (a), (b) 및 (c)인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출률을 갖는 약학적 조성물이 제공된다:

[0052] (a) 화합물의 약 15 중량% 내지 약 35 중량%가 최초 2 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며;

[0053] (b) 화합물의 약 24 중량% 내지 약 59 중량%가 최초 4 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며;

[0054] (c) 화합물의 약 43 중량% 내지 약 96 중량%가 최초 8 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며,

[0055] 여기서 방출률은 USP 장비 1(바스켓)로 80 내지 120 rpm에서 인산나트륨을 0.04 내지 0.06 M의 농도로 포함하는 400 내지 600 mL의 수성 매체 중에서 6.3 내지 7.3의 pH에서 37℃±0.5℃의 온도에서 측정한다.

[0056] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 수성 매체 중에서 본원에 개시된 바와 같은 화합물의 중량 기준 방출률을 갖는 조성물이 제공되며, 여기서 방출률은 USP 장비 1(바스켓)로 100 rpm에서 인산나트륨을 0.05 M의 농도로 포함하는 500 mL의 수성 매체 중에서 6.8의 pH에서 37℃±0.5℃의 온도에서 측정된 방출률이다.

[0057] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 수성 매체 중에서 본원에 개시된 바와 같은 화합물의 중량 기준 방출률을 갖는 조성물이 제공되며, 여기서 방출률은 방출률 USP 장비 2(패들)로 50 rpm에서 인산나트륨을 0.05 M의 농도로 포함하는 500 mL의 수성 매체 중에서 6.8의 pH에서 37℃±0.5℃의 온도에서 측정한다.

[0058] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 본원에 개시된 바와 같은 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 정제이다. 몇몇 실시양태에서, 본원에는 본원에 개시된 바와 같은 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 습식 과립화를 사용하여 생성된 정제이다.

[0059] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하는 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는 부형제를 포함하며, 여기서 부형제는 약 40 중량% 내지 약 60 중량%에 해당하는 양으로 존재한다.

[0060] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하는 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는 부형제를 포함하며, 여기서 부형제는 약 40 중량% 내지 약 60 중량%에 해당하는 양으로 존재한다.

[0061] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하는 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 제1의 부형제 및 제2의 부형제를 포함하며, 여기서 제1의 부형제는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며, 제2의 부형제는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다.

[0062] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아

세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 본원에 개시된 바와 같은 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하는 약학적 조성물의 제조 방법이 제공되며, 여기서 상기 방법은 상기 화합물, 에탄올, 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는 제1의 부형제, 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는 제2의 부형제를 혼합하여 조성물을 형성하는 것을 포함한다.

[0063] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하는 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 제1의 부형제 및 제2의 부형제를 포함하며, 여기서 제1의 부형제는 (a) 제1의 폴리옥시에틸렌 쇠; (b) 제1의 폴리옥시에틸렌 쇠에 결합된 폴리(산화프로필렌) 쇠; 및 (c) 폴리(산화프로필렌) 쇠에 결합된 제2의 폴리옥시에틸렌 쇠를 포함하는 공중합체를 포함하며; 제2의 부형제는 폴리알콜 및 지방산의 에스테르를 포함한다.

[0064] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물, 제1의 부형제, 제2의 부형제를 포함하는 혼합물을 경화시켜 약학적 조성물을 형성하는 것을 포함하는 방법에 의하여 생성된 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 제1의 부형제는 (a) 제1의 폴리옥시에틸렌 쇠; (b) 제1의 폴리옥시에틸렌 쇠에 결합된 폴리(산화프로필렌) 쇠; 및 (c) 폴리(산화프로필렌) 쇠에 결합된 제2의 폴리옥시에틸렌 쇠를 포함하는 공중합체를 포함하며, 제2의 부형제는 폴리알콜 및 지방산의 에스테르를 포함한다.

[0065] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물, 제1의 부형제 및 제2의 부형제를 포함하는 혼합물을 경화시켜 약학적 조성물을 형성하는 것을 포함하는, 약학적 조성물의 제조 방법이 제공되며, 여기서 제1의 부형제는 (a) 제1의 폴리옥시에틸렌 쇠; (b) 제1의 폴리옥시에틸렌 쇠에 결합된 폴리(산화프로필렌) 쇠; 및 (c) 폴리(산화프로필렌) 쇠에 결합된 제2의 폴리옥시에틸렌 쇠를 포함하는 공중합체를 포함하며, 제2의 부형제는 폴리알콜 및 지방산의 에스테르를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0066] 도 1은 즉각 방출 제형을 사용한 화합물 1의 방출 프로파일을 도시한다.

도 2는 화합물 1(플로우차트에서 "API")을 포함하는 조절 방출 약학적 조성물의 제조 방법의 일례의 플로우차트를 도시한다.

도 3은 다양한 비의 겔루시르(Gelucire)® 50/13:콜리퍼(Kolliphor)® RH40과 함께 화합물 1을 함유하는 캡슐에 대한 용해 프로파일을 도시한다. 즉각 방출(IR) 조성 프로파일(가장 왼쪽의 플롯)도 또한 비교를 위하여 제시한다.

도 4는 다양한 저장 시간에서 75:25 비의 겔루시르® 50/13:콜리퍼® RH40과 함께 화합물 1을 함유하는 캡슐에 대한 용해 프로파일을 도시한다.

도 5a, 5b 및 5c는 겔루시르® 50/13 중의 화합물 1의 0.04 mg 캡슐에 대한 (i) 초기(시간=0), 도 5a; (ii) 18 시간 동안 40℃에서 경화 후, 도 5b; 및 (iii) 40℃ 및 75% RH에서 2 주 동안 저장 후, 도 5c의 용해 프로파일을 도시한다.

도 6은 50:50 폴록사머(Poloxamer) 188:식품 등급 GMS 중의 화합물 1을 함유하는 캡슐에 대한 (i) 미경화(T=0), (ii) 50℃에서 18 시간 동안 경화 후, (iii) 40℃ 및 75% RH에서 1 주 후경화 동안 저장 후, (iv) 40℃ 및 75% RH에서 2 주 후경화 동안 저장 후 및 (v) 40℃ 및 75% RH에서 4 주 후경화 동안 저장 후의 용해 프로파일을 도시한다.

도 7a는 폴록사머 188 및 식품 등급 GMS를 50:50 중량비로 함유하는 캡슐의 (i) 경화 전 및 (ii) 50℃에서 18 시간 동안 경화 후의 분말 X선 회절(PXRD) 스펙트럼의 비교를 도시한다. 도 7a에서 실선은 50:50 폴록사머-GMS 중의 0.04 mg의 화합물 1, 18 시간, 50℃에 관한 것이며, 도 7a에서의 파선은 50:50 폴록사머-GMS 중의 0.04 mg의 화합물 1, T=0에 관한 것이다.

도 7b는 폴록사머 188 및 연구 등급 GMS를 50:50 중량비로 포함하는 캡슐의 (i) 경화 전 및 (ii) 50℃에서 18

시간 동안 경화 후의 분말 X선 회절 스펙트럼을 도시한다. 폴록사머 188 및 연구 등급 GMS를 50:50 중량비로 포함하는 캡슐의 (i) 경화 전 및 (ii) 50℃에서 18 시간 동안 경화 후의 분말 X선 회절 스펙트럼. 또한, 비교를 위하여 (iii) 폴록사머 188 및 식품 등급 GMS를 50:50 중량비로 포함하는 캡슐의 50℃에서 18 시간 동안 경화 후의 PXRD 스펙트럼을 제시한다.

도 7c는 폴록사머 188 및 연구 등급 GMS를 50:50 중량비로 포함하는 캡슐의 (i) 경화 전("미경화"), (ii) 47.5℃에서 10 시간 동안 부분 경화 후("부분 경화") 및 (iii) 50℃에서 18 시간 동안 경화 후("완전 경화")인 3종의 분말 X선 회절 스펙트럼을 도시한다.

도 8은 70:30 중량비의 폴록사머 188 및 식품 등급 GMS 및 0.5 mg의 화합물 1을 함유하는 약학적 조성물의 방출 프로파일을 도시한다.

도 9는 50:50 중량비의 폴록사머 188 및 식품 등급 GMS 및 0.5 mg의 화합물 1을 함유하는 약학적 조성물의 방출 프로파일을 도시한다.

도 10은 30:70 중량비의 폴록사머 188 및 식품 등급 GMS 및 0.5 mg의 화합물 1을 함유하는 약학적 조성물의 방출 프로파일을 도시한다.

도 11a는 하기 조성물의 방출 프로파일을 도시한다: (A) 0.03 mg의 화합물 1을 함유하는 즉각 방출 조성물; (B) 50:50 중량비의 폴록사머 188 및 식품 등급 GMS 및 0.03 mg의 화합물 1을 함유하는 조성물; (C) 40:60 중량비의 폴록사머 188 및 식품 등급 GMS 및 0.03 mg의 화합물 1을 함유하는 조성물; (D) 30:70 중량비의 폴록사머 188 및 식품 등급 GMS 및 0.03 mg의 화합물 1을 함유하는 조성물.

도 11b는 30:70 중량비의 폴록사머 188 및 식품 등급 GMS 및 0.12 mg의 화합물 1을 함유하는 조성물에 대한 방출 프로파일을 도시한다.

도 12는 화합물 1(0.05 mg), 메토셀(Methocel) K4M 프리미엄(Premium) CR(25 mg) 및 메토셀 100 프리미엄 LVCR(25 mg)을 포함하는 정제에 대한 용해 프로파일을 도시한다. 각각의 플롯에 대한 포인트는 평균값을 나타내며; (a) 다이아몬드: 초기 용해 프로파일; (b) 정사각형: 40℃ 및 75% RH에서 6 개월 동안 저장 후 프로파일.

도 13은 화합물 1(0.5 mg), 메토셀 K4M 프리미엄 CR(25 mg) 및 메토셀 100 프리미엄 LVCR(25 mg)을 포함하는 정제에 대한 용해 프로파일을 도시한다. 각각의 플롯에 대한 포인트는 평균값을 나타내며; (a) 다이아몬드: 초기 용해 프로파일; (b) 정사각형: 40℃ 및 75% RH에서 6 개월 동안 저장 후 프로파일.

도 14는 (a) (다이아몬드) 화합물 1(0.05 mg), 메토셀 K4M 프리미엄 CR(25 mg) 및 메토셀 100 프리미엄 LVCR(25 mg)을 포함하는 정제; (b) (정사각형) 화합물 1(0.5 mg), 메토셀 K4M 프리미엄 CR(25 mg) 및 메토셀 100 프리미엄 LVCR(25 mg)을 포함하는 정제; 및 (c) (삼각형) 화합물 1(0.03 mg) 및, 폴록사머 188 대 식품 등급 GMS의 30:70 비로 폴록사머 188 및 식품 등급 GMS를 포함하는 캡슐에 대한 용해 프로파일을 도시한다. 각각의 플롯에 대한 포인트는 평균값을 나타낸다. 3종의 용해 프로파일 모두는 40℃ 및 75% RH에서 6 개월 동안 저장 후 측정하였다. 프로파일 (a) 및 (b)는 USP 1(바스켓)을 사용하여 100 rpm에서 측정하였다. 프로파일 (c)는 USP 2(패들)를 사용하여 50 rpm에서 측정하였다.

도 15는 실시예 8에 기재한 임상 시험에서 투여전 및 4 시간 후투여에서 측정한 화합물 1의 평균 혈장 농도를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0067] 화합물 1은 강력한 IP 수용체 효능제이다. 치료 목적에 필요한 화합물 1의 낮은 투여량으로 인하여, 고체 경구 제형(예컨대 정제)은 함유량 균일성을 달성하기 위하여 광범위한 제형 개발을 필요로 한다. 그러므로, 경질 젤라틴 캡슐 중의 액체는 화합물 1을 사용한 초기 임상 실험에 대한 즉각 방출 제형으로 개발되었다. 그러나, 즉각 방출 캡슐 제형은 높은 C_{max} 및 피크-트로프 변동을 가지며, 이는 내약성 및 환자 순응도에 영향을 미칠 수 있다. 그러한 우려를 완화시키기 위하여, 즉각 방출 캡슐 제형을 위한 투여량은 감소되며, 1일 2회 투여하였다.

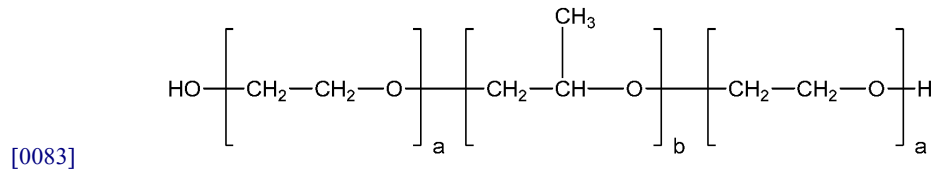
[0068] 조절 방출 캡슐 제형은 즉각 방출 제형의 단점을 다루면서 1일 1회 투여를 달성하기 위한 후속 임상 실험을 위하여 개발되었다. 상기 조절 방출 캡슐 제형은 1일 1회 투여와 안정한 방출 프로파일 및 개선된 약물동력학의 균형인 성질의 바람직한 조합을 입증하였다. 조절 방출 정제 제형은 또한 함유량 균일성을 달성하고, 안정성 및 제조 공정을 추가로 개선시키기 위하여 개발되었다. 본원에는 화합물 1의 상기 조절 방출 제형이 기재되어

있다.

- [0069] 정의
- [0070] 명확성 및 일관성을 위하여, 하기 정의는 본 특허 문헌 전체에서 사용될 것이다.
- [0071] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "효능제"는 G-단백질-커플링된 수용체, 예를 들면 PGI2와 상호작용하여 활성화되며, 그리하여 상기 수용체의 생리학적 또는 약물학적 반응 특징을 개시할 수 있는 모이어티를 지칭한다. 예를 들면, 효능제는 수용체에 결합시 세포내 반응을 활성화시키거나 또는 막으로의 GTP 결합을 향상시킬 수 있다.
- [0072] 치료의 지칭 시 용어 "치료를 필요로 하는" 및 용어 "그를 필요로 하는"은 번갈아 사용되며, 개체 또는 동물이 치료를 필요로 하거나 또는 그로부터 이득을 얻게 될 의료인(예를 들면, 사람의 사례에서 의사, 간호사, 임상 간호사 등; 사람이 아닌 포유동물을 포함한 동물의 사례에서 수의사)에 의하여 이루어진 판단을 지칭한다. 그러한 판단은 의료인의 전문지식의 영역 내에 있으나, 본 발명의 화합물에 의하여 치료 가능한 질환, 병태 또는 질병의 결과로서 개체 또는 동물이 아프거나 또는 아프게 될 것이라는 지식을 포함하는 각종 요인에 기초하여 이루어진다. 따라서, 본 발명의 화합물은 보호적 또는 예방적 방식으로 사용될 수 있거나 또는 본 발명의 화합물은 그러한 질환, 병태 또는 질병을 완화, 억제 또는 향상시키는데 사용될 수 있다.
- [0073] 용어 "개체"는 포유동물을 포함한 임의의 동물, 바람직하게는 마우스, 래트, 기타 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 또는 영장류, 가장 바람직하게는 사람을 지칭한다.
- [0074] 용어 "조정하다 또는 조정하는"은 특정한 활성, 작용 또는 분자의 양, 품질, 반응 또는 효과에서의 증가 또는 감소를 지칭한다.
- [0075] 용어 "조성물"은 적어도 하나의 추가의 성분과 조합하여 본 발명의 화합물의 염, 용매화물 및 수화물을 포함하나 이에 제한되지 않는 화합물을 지칭한다.
- [0076] 용어 "약학적 조성물"은 적어도 하나의 활성 성분, 예컨대 본 발명의 화합물의 염, 용매화물 및 수화물을 포함하나 이에 제한되지 않는 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 포함하는 조성물을 지칭하며, 그리하여 조성물은 포유동물(예를 들면 사람을 포함하나 이에 제한되지 않음)에서 명시된 효과적인 결과를 위하여 조사될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 활성 성분이 기술자의 요구에 기초하여 원하는 효과적인 결과를 갖는지의 여부를 결정하기에 적절한 기술을 이해 및 인지할 것이다.
- [0077] "히드로멜로스"로서 또한 지칭될 수 있는 용어 "히드록시프로필 메틸셀룰로스"는 메틸셀룰로스의 프로필렌 글리콜 에테르를 지칭한다. 히드록시프로필 메틸셀룰로스는 다양한 정도의 점도로 이용 가능하다. 일례로서, 히드록시프로필 메틸셀룰로스는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPa 초 내지 약 3,800 mPa 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스일 수 있다. 일례로서, 히드록시프로필 메틸셀룰로스는 메토셀 K4M 프리미엄 CR일 수 있다. 일례로서, 히드록시프로필 메틸셀룰로스는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPa 초 내지 약 120 mPa 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스일 수 있다. 일례로서, 히드록시프로필 메틸셀룰로스는 메토셀 K100 프리미엄 LVCR일 수 있다.
- [0078] 용어 "(a) 제1의 폴리옥시에틸렌 쇠; (b) 제1의 폴리옥시에틸렌 쇠에 결합된 폴리(산화프로필렌) 쇠; 및 (c) 폴리(산화프로필렌) 쇠에 결합된 제2의 폴리옥시에틸렌 쇠를 포함하는 공중합체"는 폴리(산화에틸렌)-블록-폴리(산화프로필렌)-블록-폴리(산화에틸렌) 블록 공중합체를 지칭한다.
- [0079] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "폴리옥시에틸렌 오일"은 다양한 양의 산화에틸렌과 하나 이상의 히드록실 치환된 지방산으로부터 유도된 하나 이상의 글리세리드의 반응으로부터 얻은 단일 화합물 또는 그러한 화합물의 혼합물을 포함하거나 또는 본질적으로 이루어진 유형의 부형제를 지칭한다. 히드록실 치환된 지방산의 예는 리시놀레산을 포함한다. 하나 이상의 히드록실 치환된 지방산으로부터 유도된 글리세리드의 예는 피마자유를 포함한다. 폴리옥시에틸렌 오일의 예는 콜리퍼® RH40(종래에 크레모포르(Cremophor)® RH40으로 공지됨)(바스프(BASF), 미국 뉴저지주 마운트 올리브 소재)을 포함한다.
- [0080] 용어 "스테아로일 폴리옥실글리세리드"는 글리세롤의 모노에스테르, 디에스테르 및 트리에스테르 및, 300 및 4,000 사이의 공칭 평균 상대적 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜의 모노에스테르 및 디에스테르의 혼합물을 의미한다. 스테아로일 폴리옥실글리세리드의 예는 스테아로일 폴리옥실-32 글리세리드, 예컨대 겔루시르® 50/13(가테포세(Gattefosse), 프랑스 소재) 및 아코논(Acconon)® C-50(아비텍(ABITEC), 미국 소재)을 포함한다.
- [0081] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "폴록사머"는 (a) 제1의 폴리옥시에틸렌 쇠; (b) 제1의 폴리옥시에틸렌 쇠에

결합된 폴리(산화프로필렌)쇄; 및 (c) 폴리(산화프로필렌)쇄에 결합된 제2의 폴리옥시에틸렌쇄를 포함하는 공중합체를 포함하는 부형제를 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 공중합체는 약 17,500 이하, 예컨대 약 7,680 및 약 9,510 사이의 평균 분자량을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 공중합체로 본질적으로 이루어진다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 공중합체이다.

[0082] 몇몇 실시양태에서, 공중합체는 하기 화학 구조식에 의하여 나타낸다:



[0084] 상기 식에서, 각각의 경우에서 변수 a에 대한 공중합체에서의 값은 독립적으로 1 내지 약 141, 예컨대 약 64 내지 약 141, 예컨대 약 80 내지 약 101 또는 예컨대 1 내지 약 101이며; 변수 b에 대한 공중합체에서의 값은 1 내지 약 56, 예컨대 약 27 내지 약 56, 예컨대 약 37 내지 약 44이다. 폴록사머는 공지되어 있거나 또는 당업계에서의 방법에 의하여 생성될 수 있다. 다수의 폴록사머는 시판 중이다. 폴록사머의 대표적인 예는 폴록사머 124(플루로닉(Pluronic)® L44NF), 폴록사머 188(플루로닉® F68NF), 폴록사머 237(플루로닉® F87NF), 폴록사머 338(플루로닉® F108NF), 폴록사머 407(플루로닉® F127NF) 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0085] 몇몇 실시양태에서, 변수 a 및 변수 b에 대한 공중합체에서의 값은 하기와 같다:

	a	b
폴록사머 188에서	약 80	약 27
폴록사머 237에서	약 64	약 37
폴록사머 338에서	약 141	약 44
폴록사머 407에서	약 101	약 56

[0086]

[0087] 또한 "글리세릴 모노스테아레이트" 또는 "GMS"로도 지칭되는 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "글리세롤 모노스테아레이트"는 글리세롤 및 스테아르산의 모노에스테르를 포함하는 부형제를 지칭한다.

[0088] 또한 "모노글리세리드 함유량"으로도 지칭되는 용어 "모노에스테르 함유량"은 부형제 중에서 글리세롤과 스테아르산의 모노에스테르, 디에스테르, 글리세롤과 스테아르산의 트리에스테르 및 글리세롤의 양의 합에 대한 부형제 중의 글리세롤과 스테아르산의 모노에스테르의 몰%로서의 양이다. 다양한 형태의 글리세롤 모노스테아레이트(GMS)는 시판 중이다. "연구 등급" GMS는 "NF" 등급 GMS보다 낮은 모노에스테르 함유량을 갖는다. NF 등급 GMS는 "식품 등급" GMS의 것보다 낮은 모노에스테르 함유량을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 식품 등급 GMS를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, "식품 등급" GMS는 적어도 약 95%의 모노에스테르 함유량을 갖는다. 시판 중인 GMS의 대표적인 예는 마이베롤(Myverol)™ 18-04 K, 마이베롤™ 18-06 K, 마이베롤™ 18-06 PK, 마이베롤™ 18-04 K 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0089] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "경화된 조성물"은 함께 경화되는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로 부터 선택된 화합물, 제1의 부형제, 제2의 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 지칭한다.

[0090] 용어 "치료적 유효량"은 하기 중 하나 이상을 포함하는, 연구자, 의사, 의사 또는 기타 임상의 또는 의료인에 의하여 또는 개체에 의하여 추구되는 조직, 계, 동물, 개체 또는 사람에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 활성 화합물 또는 약학적 약제의 양을 지칭한다:

[0091] (1) 질환, 병태 또는 질병에 걸리기 쉬울 수 있으나 질환의 병리 또는 동반증상을 경험하지 않거나 또는 나타내지 않는 개체에서 질환의 예방, 예를 들면 질환, 병태 또는 질병의 예방;

[0092] (2) 질환의 억제, 예를 들면 질환, 병태 또는 질병의 병리 또는 동반증상을 경험하거나 또는 나타내는 개체에서 질환, 병태 또는 질병의 억제(즉, 병리학 및/또는 동반증상의 추가의 발생의 정지); 및

[0093] (3) 질환의 향상, 예를 들면 질환, 병태 또는 질병의 병리 또는 동반증상을 경험하거나 또는 나타내는 개체에서 질환, 병태 또는 질병의 향상(즉, 병리학 및/또는 동반증상의 역전).

[0094] 화합물 1의 양의 언급(예를 들면 0.01 mg의 화합물 1)의 뒤에 오는 용어 "~에 해당하는 양"은 화합물 1의 언급

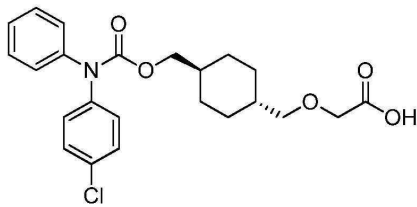
된 양에 해당하는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물의 양을 지칭한다.

[0095] 조성물 중에 존재하는 성분, 예컨대 화합물 1 또는 예컨대 부형제의 양의 지칭시 용어 "중량%"는 성분의 양을 조성물의 중량%로서 지칭한다.

[0096] 또한, 본원에서 화합물과 관련하여 본원에서 "용해율"로도 지칭되는 용어 "방출률"은 명시된 시간 기간에 걸쳐 수성 매체 중에서 방출된 화합물의 퍼센트 양을 지칭한다. 일례로서, "방출률 (a)이며, (a) 화합물의 약 15 중량% 내지 약 35 중량%가 최초 2 시간에 걸쳐 방출되는 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출률" 언급은 최초 2 시간에 걸쳐 방출된 화합물의 중량%가 화합물의 초기 양의 약 15 중량% 내지 약 35 중량%이라는 것을 의미한다. 또한, 본원에서 화합물과 관련하여 "용해 프로파일"로서 지칭되는 용어 "방출 프로파일"은 일정 시간에 걸쳐 수성 매체 중에서 방출되는 화합물의 퍼센트 양을 나타내는 플롯을 지칭한다. 수성 매체는 본원에 기재된 바와 같은 수성 매체일 수 있다.

[0097] 조성물 및 제조 방법

[0098] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 하기 구조를 갖는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산:



(화합물 1)

[0099] 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하며, 하기 방출률 (a), (b) 및 (c) 중 하나 이상인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출률을 갖는 약학적 조성물이 제공된다:

[0101] (a) 화합물의 약 15 중량% 내지 약 35 중량%가 최초 2 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며;

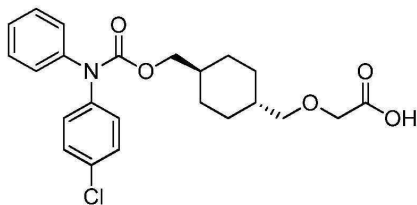
[0102] (b) 화합물의 약 24 중량% 내지 약 59 중량%가 최초 4 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며; 및/또는

[0103] (c) 화합물의 약 43 중량% 내지 약 96 중량%가 최초 8 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출된다.

[0104] 몇몇 실시양태에서, 방출률은 USP 장비 1(바스켓)로 80 내지 120 rpm에서 인산나트륨을 0.04 내지 0.06 M의 농도로 포함하는 400 내지 600 ml의 수성 매체 중에서 6.3 내지 7.3의 pH에서 37°C ± 0.5°C의 온도에서 측정한다.

[0105] 몇몇 실시양태에서, 방출률은 USP 장비 2(패들)로 40 내지 60 rpm에서 인산나트륨을 0.04 내지 0.06 M의 농도로 포함하는 400 내지 600 ml의 수성 매체 중에서 6.3 내지 7.3의 pH에서 37°C ± 0.5°C의 온도에서 측정한다.

[0106] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 하기 구조를 갖는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산:



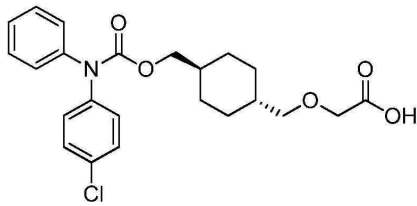
(화합물 1)

[0107] 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하며, 하기 방출률 (a)인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출률을 갖는 약학적 조성물이 제공되며:

[0109] (a) 화합물의 약 15 중량% 내지 약 35 중량%가 최초 2 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며,

[0110] 여기서 방출률은 USP 장비 1(바스켓)로 80 내지 120 rpm에서 인산나트륨을 0.04 내지 0.06 M의 농도로 포함하는 400 내지 600 ml의 수성 매체 중에서 6.3 내지 7.3의 pH에서 37℃±0.5℃의 온도에서 측정한다.

[0111] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 하기 구조를 갖는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산:



(화합물 1)

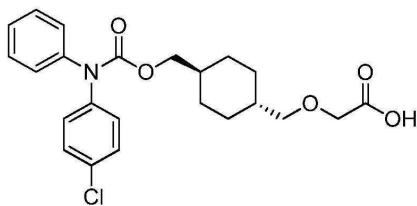
[0112]

[0113] 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하며, 하기 방출률 (b)인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출률을 갖는 약학적 조성물이 제공되며:

[0114] (b) 화합물의 약 24 중량% 내지 약 59 중량%가 최초 4 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며,

[0115] 여기서 방출률은 USP 장비 1(바스켓)로 80 내지 120 rpm에서 인산나트륨을 0.04 내지 0.06 M의 농도로 포함하는 400 내지 600 ml의 수성 매체 중에서 6.3 내지 7.3의 pH에서 37℃±0.5℃의 온도에서 측정한다.

[0116] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 하기 구조를 갖는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산:



(화합물 1)

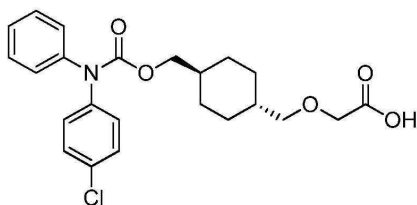
[0117]

[0118] 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하며, 하기 방출률 (c)인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출률을 갖는 약학적 조성물이 제공되며:

[0119] (c) 화합물의 약 43 중량% 내지 약 96 중량%가 최초 8 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며,

[0120] 여기서 방출률은 USP 장비 1(바스켓)로 80 내지 120 rpm에서 인산나트륨을 0.04 내지 0.06 M의 농도로 포함하는 400 내지 600 ml의 수성 매체 중에서 6.3 내지 7.3의 pH에서 37℃±0.5℃의 온도에서 측정한다.

[0121] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 하기 구조를 갖는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산:



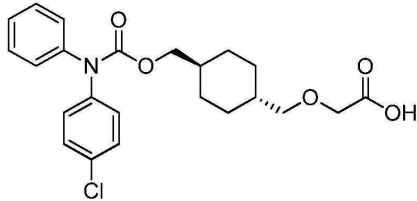
(화합물 1)

[0122]

[0123] 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하며, 하기 방출률 (a) 및 (b)인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출률을 갖는 약학적 조성물이 제공되며;

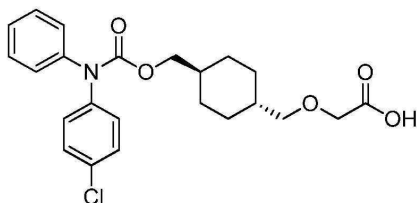
[0124] (a) 화합물의 약 15 중량% 내지 약 35 중량%가 최초 2 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며; 및

- [0125] (b) 화합물의 약 24 중량% 내지 약 59 중량%가 최초 4 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며,
- [0126] 여기서 방출률은 USP 장비 1(바스켓)로 80 내지 120 rpm에서 인산나트륨을 0.04 내지 0.06 M의 농도로 포함하는 400 내지 600 ml의 수성 매체 중에서 6.3 내지 7.3의 pH에서 37℃±0.5℃의 온도에서 측정한다.
- [0127] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 하기 구조를 갖는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산:



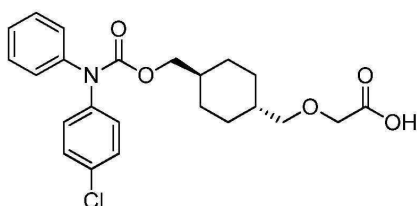
(화합물 1)

- [0128]
- [0129] 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하며, 하기 방출률 (a) 및 (c)인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출률을 갖는 약학적 조성물이 제공되며:
- [0130] (a) 화합물의 약 15 중량% 내지 약 35 중량%가 최초 2 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며; 및
- [0131] (c) 화합물의 약 43 중량% 내지 약 96 중량%가 최초 8 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며,
- [0132] 여기서 방출률은 USP 장비 1(바스켓)로 80 내지 120 rpm에서 인산나트륨을 0.04 내지 0.06 M의 농도로 포함하는 400 내지 600 ml의 수성 매체 중에서 6.3 내지 7.3의 pH에서 37℃±0.5℃의 온도에서 측정한다.
- [0133] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 하기 구조를 갖는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산:



(화합물 1)

- [0134]
- [0135] 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하며, 하기 방출률 (b) 및 (c)인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출률을 갖는 약학적 조성물이 제공되며:
- [0136] (b) 화합물의 약 24 중량% 내지 약 59 중량%가 최초 4 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며;
- [0137] (c) 화합물의 약 43 중량% 내지 약 96 중량%가 최초 8 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며,
- [0138] 여기서 방출률은 USP 장비 1(바스켓)로 80 내지 120 rpm에서 인산나트륨을 0.04 내지 0.06 M의 농도로 포함하는 400 내지 600 ml의 수성 매체 중에서 6.3 내지 7.3의 pH에서 37℃±0.5℃의 온도에서 측정한다.
- [0139] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 하기 구조를 갖는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산:



(화합물 1)

[0140]

- [0141] 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하며, 하기 방출률 (a), (b) 및 (c)인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출률을 갖는 약학적 조성물이 제공되며:
- [0142] (a) 화합물의 약 15 중량% 내지 약 35 중량%가 최초 2 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며;
- [0143] (b) 화합물의 약 24 중량% 내지 약 59 중량%가 최초 4 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며;
- [0144] (c) 화합물의 약 43 중량% 내지 약 96 중량%가 최초 8 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며,
- [0145] 여기서 방출률은 USP 장비 1(바스켓)로 80 내지 120 rpm에서 인산나트륨을 0.04 내지 0.06 M의 농도로 포함하는 400 내지 600 mL의 수성 매체 중에서 6.3 내지 7.3의 pH에서 37°C ± 0.5°C의 온도에서 측정한다.
- [0146] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 수성 매체 중에서 본원에 개시된 바와 같은 화합물의 중량 기준 방출률을 갖는 조성물이 제공되며, 여기서 방출률은 USP 장비 1(바스켓)로 100 rpm에서 인산나트륨을 0.05 M의 농도로 포함하는 500 mL의 수성 매체 중에서 6.8의 pH에서 37°C ± 0.5°C의 온도에서 측정된 방출률이다.
- [0147] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 수성 매체 중에서 본원에 개시된 바와 같은 화합물의 중량 기준 방출률을 갖는 조성물이 제공되며, 여기서 방출률은 USP 장비 2(패들)로 50 rpm에서 인산나트륨을 0.05 M의 농도로 포함하는 500 mL의 수성 매체 중에서 6.8의 pH에서 37°C ± 0.5°C의 온도에서 측정된 방출률이다.
- [0148] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 본원에 개시된 바와 같은 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 정제이다.
- [0149] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 본원에 개시된 바와 같은 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 캡슐이다.
- [0150] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 본원에 개시된 바와 같은 방출률 (a), (b) 및 (c) 중 하나 이상을 갖는 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 (1) 셀룰로스, 예컨대 히드록시프로필 메틸셀룰로스의 에테르, (2) 셀룰로스의 에스테르, (3) 셀룰로스 아세테이트, (4) 에틸 셀룰로스, (5) 폴리비닐 아세테이트, (6) 에틸아크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트에 기초한 중성 공중합체, (7) 아크릴산 및 메타크릴산 에스테르와 4급 암모늄 기의 공중합체, (8) pH-비감응성 암모니오 메타크릴산 공중합체, (9) 폴리산화에틸렌, (10) 폴리비닐피롤리돈, (11) 천연 기원의 다당류, 예컨대 크산탄 껌 및 로커스트 빈 껌, (12) 폴리에틸렌 글리콜, (13) 폴리프로필렌 글리콜, (14) 피마자유, (15) 트리아세틴, (16) 트리부틸 시트레이트, (17) 트리-에틸 시트레이트, (18) 아세틸 트리-n-부틸 시트레이트, (19) 디에틸 프탈레이트, (20) 디부틸 세바케이트, (21) 아세틸화 모노- 및 디-글리세리드 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 부형제를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (1) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (2) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (3) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (4) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (5) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (6) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (7) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (8) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (9) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (10) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (11) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (12) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (13) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (14) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (1), (2) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (1), (3) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (1), (4) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (1), (5) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (1), (6) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (1), (7) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (1), (8) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (1), (9) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (1), (10) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (1), (11) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (1), (12) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (1), (13) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (1), (14) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (2), (3) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제

[illegible]

어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (9), (11) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (9), (12) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (9), (13) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (9), (14) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (10), (11) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (10), (12) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (10), (13) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (10), (14) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (11), (12) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (11), (13) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (11), (14) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (12), (13) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (12), (14) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (13), (14) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0151] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하는 약학적 조성물이 제공되며, 조성물은 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는 부형제를 포함한다.

[0152] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하는 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는 부형제를 포함하며, 여기서 부형제는 약 40 중량% 내지 약 60 중량%에 해당하는 양으로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는 부형제를 포함하며, 여기서 부형제는 약 45 중량% 내지 약 55 중량%에 해당하는 양으로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는 부형제를 포함하며, 여기서 부형제는 약 50 중량%에 해당하는 양으로 존재한다.

[0153] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하는 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는 부형제를 포함한다.

[0154] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는 부형제를 포함하며, 여기서 부형제는 약 40 중량% 내지 약 60 중량%에 해당하는 양으로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는 부형제를 포함하며, 여기서 부형제는 약 45 중량% 내지 약 55 중량%에 해당하는 양으로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는 부형제를 포함하며, 여기서 부형제는 약 50 중량%에 해당하는 양으로 존재한다.

[0155] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하는 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 제1의 부형제 및 제2의 부형제를 포함하며, 여기서 제1의 부형제는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며, 제2의 부형제는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다.

- [0156] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 본원에 개시된 바와 같은 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하는 약학적 조성물의 제조 방법이 제공되며, 여기서 상기 방법은 상기 화합물, 에탄올, 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는 제1의 부형제, 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는 제2의 부형제를 혼합하는 것을 포함한다.
- [0157] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하는 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 제1의 부형제 및 제2의 부형제를 포함하며, 여기서 제1의 부형제는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며, 제2의 부형제는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며,
- [0158] 여기서 조성물은 방출률 (a)인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출률을 가지며:
- [0159] (a) 화합물의 약 15 중량% 내지 약 35 중량%가 최초 2 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며,
- [0160] 여기서 방출률은 USP 장비 1(바스켓)로 80 내지 120 rpm에서 인산나트륨을 0.04 내지 0.06 M의 농도로 포함하는 400 내지 600 mL의 수성 매체 중에서 6.3 내지 7.3의 pH에서 37℃±0.5℃의 온도에서 측정한다.
- [0161] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하는 약학적 조성물이 제공하며, 여기서 조성물은 제1의 부형제 및 제2의 부형제를 포함하며, 여기서 제1의 부형제는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며, 제2의 부형제는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며,
- [0162] 여기서 조성물은 방출률 (b)인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출률을 가지며:
- [0163] (b) 화합물의 약 24 중량% 내지 약 59 중량%가 최초 4 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며,
- [0164] 여기서 방출률은 USP 장비 1(바스켓)로 80 내지 120 rpm에서 인산나트륨을 0.04 내지 0.06 M의 농도로 포함하는 400 내지 600 mL의 수성 매체 중에서 6.3 내지 7.3의 pH에서 37℃±0.5℃의 온도에서 측정한다.
- [0165] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하는 약학적 조성물이 제공하며, 여기서 조성물은 제1의 부형제 및 제2의 부형제를 포함하며, 여기서 제1의 부형제는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며, 제2의 부형제는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며,
- [0166] 여기서 조성물은 방출률 (c)인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출률을 가지며:
- [0167] (c) 화합물의 약 43 중량% 내지 약 96 중량%가 최초 8 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며,
- [0168] 여기서 방출률은 USP 장비 1(바스켓)로 80 내지 120 rpm에서 인산나트륨을 0.04 내지 0.06 M의 농도로 포함하는 400 내지 600 mL의 수성 매체 중에서 6.3 내지 7.3의 pH에서 37℃±0.5℃의 온도에서 측정한다.
- [0169] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하는 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 제1의 부형제 및 제2의 부형제를 포함하며, 여기서 제1의 부형제는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며, 제2의 부형제는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며,
- [0170] 여기서 조성물은 방출률 (a) 및 (b)인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출률을 가지며:

- [0171] (a) 화합물의 약 15 중량% 내지 약 35 중량%가 최초 2 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며; 및
- [0172] (b) 화합물의 약 24 중량% 내지 약 59 중량%가 최초 4 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며,
- [0173] 여기서 방출률은 USP 장비 1(바스켓)로 80 내지 120 rpm에서 인산나트륨을 0.04 내지 0.06 M의 농도로 포함하는 400 내지 600 ml의 수성 매체 중에서 6.3 내지 7.3의 pH에서 37°C ± 0.5°C의 온도에서 측정한다.
- [0174] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하는 약학적 조성물이 제공하며, 여기서 조성물은 제1의 부형제 및 제2의 부형제를 포함하며, 여기서 제1의 부형제는 물 중에서 20°C에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며, 제2의 부형제는 물 중에서 20°C에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며,
- [0175] 여기서 조성물은 방출률 (a) 및 (c)인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출률을 가지며:
- [0176] (a) 화합물의 약 15 중량% 내지 약 35 중량%가 최초 2 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며; 및
- [0177] (c) 화합물의 약 43 중량% 내지 약 96 중량%가 최초 8 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며,
- [0178] 여기서 방출률은 USP 장비 1(바스켓)로 80 내지 120 rpm에서 인산나트륨을 0.04 내지 0.06 M의 농도로 포함하는 400 내지 600 ml의 수성 매체 중에서 6.3 내지 7.3의 pH에서 37°C ± 0.5°C의 온도에서 측정한다.
- [0179] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하는 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 제1의 부형제 및 제2의 부형제를 포함하며, 여기서 제1의 부형제는 물 중에서 20°C에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며, 제2의 부형제는 물 중에서 20°C에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며,
- [0180] 여기서 조성물은 방출률 (b) 및 (c)인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출률을 가지며:
- [0181] (b) 화합물의 약 24 중량% 내지 약 59 중량%가 최초 4 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며;
- [0182] (c) 화합물의 약 43 중량% 내지 약 96 중량%가 최초 8 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며,
- [0183] 여기서 방출률은 USP 장비 1(바스켓)로 80 내지 120 rpm에서 인산나트륨을 0.04 내지 0.06 M의 농도로 포함하는 400 내지 600 ml의 수성 매체 중에서 6.3 내지 7.3의 pH에서 37°C ± 0.5°C의 온도에서 측정한다.
- [0184] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하는 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 제1의 부형제 및 제2의 부형제를 포함하며, 여기서 제1의 부형제는 물 중에서 20°C에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며, 제2의 부형제는 물 중에서 20°C에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며,
- [0185] 여기서 조성물은 방출률 (a), (b) 및 (c)인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출률을 가지며:
- [0186] (a) 화합물의 약 15 중량% 내지 약 35 중량%가 최초 2 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며;
- [0187] (b) 화합물의 약 24 중량% 내지 약 59 중량%가 최초 4 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며;
- [0188] (c) 화합물의 약 43 중량% 내지 약 96 중량%가 최초 8 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며,
- [0189] 여기서 방출률은 USP 장비 1(바스켓)로 80 내지 120 rpm에서 인산나트륨을 0.04 내지 0.06 M의 농도로 포함하는 400 내지 600 ml의 수성 매체 중에서 6.3 내지 7.3의 pH에서 37°C ± 0.5°C의 온도에서 측정한다.
- [0190] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하는 약학적 조성물이 제공하며, 여기서 조성물은 제1의 부형제 및 제2의 부형제를 포함하며, 여기서 제1의 부형제는 물 중에서 20°C에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며, 제2의 부형제는 물 중에서 20°C에서 약

2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며, 여기서 제1의 부형제는 약 5 중량% 내지 약 45 중량%에 상당하는 양으로 존재하며, 제2의 부형제는 약 5 중량% 내지 약 45 중량%에 상당하는 양으로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 제1의 부형제는 약 10 중량% 내지 약 40 중량%에 상당하는 양으로 존재하며, 제2의 부형제는 약 10 중량% 내지 약 40 중량%에 상당하는 양으로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 제1의 부형제는 약 12.5 중량% 내지 약 37.5 중량%에 상당하는 양으로 존재하며, 제2의 부형제는 약 12.5 중량% 내지 약 37.5 중량%에 상당하는 양으로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 제1의 부형제는 약 25 중량%에 상당하는 양으로 존재하며, 제2의 부형제는 약 25 중량%에 상당하는 양으로 존재한다.

[0191]

몇몇 실시양태에서, 본원에는 수성 매체 중에서 본원에 개시된 바와 같은 화합물의 중량 기준 방출물을 갖는 조성물이 제공되며, 여기서 방출물은 USP 장비 1(바스켓)로 100 rpm에서 500 mL의 수성 매체 중에서 6.8의 pH에서 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 측정된 방출물이다. 몇몇 실시양태에서, 수성 매체는 인산나트륨을 0.05 M의 농도로 포함한다.

[0192]

몇몇 실시양태에서, 본원에는 본원에 개시된 바와 같은 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 정제이다. 몇몇 실시양태에서, 정제는 코어 및 코팅을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 코어는 (1) 셀룰로스, 예컨대 히드록시프로필 메틸셀룰로스의 에테르, (2) 셀룰로스의 에스테르, (3) 셀룰로스 아세테이트, (4) 에틸 셀룰로스, (5) 폴리비닐 아세테이트, (6) 에틸아크릴레이트 및 메틸메타크릴레이트에 기초한 중성 공중합체, (7) 아크릴산 및 메타크릴산 에스테르와 4급 암모늄 기의 공중합체, (8) pH-비감응성 암모니오 메타크릴산 공중합체, (9) 폴리산화에틸렌, (10) 폴리비닐피롤리돈, (11) 천연 기원의 다당류, 예컨대 크산탄 껌 및 로커스트 빈 껌, (12) 폴리에틸렌 글리콜, (13) 폴리프로필렌 글리콜, (14) 피마자유, (15) 트리아세틴, (16) 트리부틸 시트레이트, (17) 트리-에틸 시트레이트, (18) 아세틸 트리-n-부틸 시트레이트, (19) 디에틸 프탈레이트, (20) 디부틸 세바케이트, (21) 아세틸화 모노- 및 디-글리세리드 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 부형제를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 코어는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 코팅은 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하지 않는다. 몇몇 실시양태에서, 코팅은 (1) 셀룰로스, 예컨대 히드록시프로필 메틸셀룰로스의 에테르, (2) 셀룰로스의 에스테르, (3) 셀룰로스 아세테이트, (4) 에틸 셀룰로스, (5) 폴리비닐 아세테이트, (6) 에틸아크릴레이트 및 메틸메타크릴레이트에 기초한 중성 공중합체, (7) 아크릴산 및 메타크릴산 에스테르와 4급 암모늄 기의 공중합체, (8) pH-비감응성 암모니오 메타크릴산 공중합체, (9) 폴리산화에틸렌, (10) 폴리비닐피롤리돈, (11) 천연 기원의 다당류, 예컨대 크산탄 껌 및 로커스트 빈 껌, (12) 폴리에틸렌 글리콜, (13) 폴리프로필렌 글리콜, (14) 피마자유, (15) 트리아세틴, (16) 트리부틸 시트레이트, (17) 트리-에틸 시트레이트, (18) 아세틸 트리-n-부틸 시트레이트, (19) 디에틸 프탈레이트, (20) 디부틸 세바케이트, (21) 아세틸화 모노- 및 디-글리세리드 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 부형제를 포함하지 않는다. 몇몇 실시양태에서, 본원에는 본원에 개시된 바와 같은 방출물 (a), (b) 및 (c) 중 하나 이상을 갖는 정제가 제공되며, 여기서 정제는 (1) 셀룰로스, 예컨대 히드록시프로필 메틸셀룰로스의 에테르, (2) 셀룰로스의 에스테르, (3) 셀룰로스 아세테이트, (4) 에틸 셀룰로스, (5) 폴리비닐 아세테이트, (6) 에틸아크릴레이트 및 메틸메타크릴레이트에 기초한 중성 공중합체, (7) 아크릴산 및 메타크릴산 에스테르와 4급 암모늄 기의 공중합체, (8) pH-비감응성 암모니오 메타크릴산 공중합체, (9) 폴리산화에틸렌, (10) 폴리비닐피롤리돈, (11) 천연 기원의 다당류, 예컨대 크산탄 껌 및 로커스트 빈 껌, (12) 폴리에틸렌 글리콜, (13) 폴리프로필렌 글리콜, (14) 피마자유, (15) 트리아세틴, (16) 트리부틸 시트레이트, (17) 트리-에틸 시트레이트, (18) 아세틸 트리-n-부틸 시트레이트, (19) 디에틸 프탈레이트, (20) 디부틸 세바케이트, (21) 아세틸화 모노- 및 디-글리세리드 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 부형제를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (1) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (2) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (3) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (4) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (5) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (6) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (7) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (8) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (9) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (10) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (11) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (12) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (13) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (14) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (1), (2) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (1), (3) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇

[illegible]

의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (7), (10) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (7), (11) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (7), (12) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (7), (13) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (7), (14) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (8), (9) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (8), (10) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (8), (11) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (8), (12) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (8), (13) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (8), (14) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (9), (10) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (9), (11) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (9), (12) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (9), (13) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (9), (14) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (10), (11) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (10), (12) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (10), (13) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (10), (14) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (11), (12) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (11), (13) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (11), (14) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (12), (13) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (12), (14) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 부형제는 (13), (14) 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 코어는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며, 코팅은 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하지 않는다. 몇몇 실시양태에서, 코어는 제1의 부형제 및 제2의 부형제를 포함하며, 여기서 제1의 부형제는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며, 제2의 부형제는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며, 코팅은 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하지 않는다.

- [0193] 몇몇 실시양태에서, 정제는 약 1/4 내지 약 1/3 인치의 직경을 갖는 원형 단면을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 정제는 약 1/4 인치의 직경을 갖는 원형 단면을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 정제는 약 1/3 인치의 직경을 갖는 원형 단면을 갖는다.
- [0194] 몇몇 실시양태에서, 정제는 약 6.35 mm 내지 약 8.46 mm의 직경을 갖는 원형 단면을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 정제는 약 6.35 mm의 직경을 갖는 원형 단면을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 정제는 약 8.46 mm의 직경을 갖는 원형 단면을 갖는다.
- [0195] 몇몇 실시양태에서, 경구 형태는 함유량 균일성(예, 화합물 1에 대한)을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 함유량 균일성은 본원에 참조로 각각 포함되는 국제 약전(IP), 영국 약전(BP), 미국 약전(USP) 또는 유럽 약전(Ph. Eur.)에서의 함유량 균일성 테스트에 의하여 측정된 바와 같다. 몇몇 실시양태에서, 경구 형태는 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 또는 0.5% 함유량 미만 또는 대략 미만인 상대적 표준 편차를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 경구 형태는 상기 범위 밖의 값, 예를 들면 75-125%, 80-125%, 85-120%, 85-115%, 90-120%, 90-110% 또는 95-105% 함유량은 갖지 않는다. 몇몇 실시양태에서, 경구 형태는 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 99.5% 함유량 미만 또는 대략 미만을 갖지 않는다. 몇몇 실시양태에서, 경구 형태는 100.5%, 101%, 102%, 103%, 104%, 105%, 110%, 115%, 120% 또는 125% 함유량 초과 또는 대략 초과를 갖지 않는다.
- [0196] 몇몇 실시양태에서, 정제는 약 5 kp 내지 약 9 kp의 강도를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 정제는 약 6 kp 내지 약 8 kp의 강도를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 정제는 약 7 kp의 강도를 갖는다.
- [0197] 몇몇 실시양태에서, 정제는 약 95 mg 내지 약 105 mg의 코어 중량을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 정제는 약 97.5 mg 내지 약 102.5 mg의 코어 중량을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 정제는 약 99 mg 내지 약 101 mg의 코어 중량을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 정제는 약 100 mg의 코어 중량을 갖는다.
- [0198] 몇몇 실시양태에서, 정제는 약 3 mg 내지 약 5 mg의 코팅을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 정제는 약 3.5 mg 내지

약 4.5 mg의 코어 중량을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 정제는 약 4 mg의 코어 중량을 갖는다.

- [0199] 몇몇 실시양태에서, 정제는 약 98 mg 내지 약 110 mg의 총 중량을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 정제는 약 101 mg 내지 약 107 mg의 총 중량을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 정제는 약 104 mg의 총 중량을 갖는다.
- [0200] 몇몇 실시양태에서, 조성물 중의 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.01 중량% 내지 약 1 중량%, 예컨대 약 0.01 중량% 내지 약 0.6 중량%, 예컨대 약 0.02 중량% 내지 약 0.3 중량%, 예컨대 약 0.03 중량% 내지 약 0.2 중량%, 예컨대 약 0.04 중량% 내지 약 0.12 중량%, 예컨대 약 0.04 중량% 내지 약 0.1 중량%, 예컨대 약 0.05 중량% 내지 약 0.08 중량%, 예컨대 약 0.06 중량%이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.025 중량%이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.03 중량%이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.04 중량%이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.05 중량%이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.06 중량%이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.1 중량%이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.2 중량%이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.25 중량%이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.3 중량%이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.35 중량%이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.4 중량%이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.5 중량%이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.6 중량%이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.7 중량%이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.75 중량%이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.8 중량%이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.9 중량%이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 1.0 중량%이다.
- [0201] 몇몇 실시양태에서, 조성물 중의 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.01 mg 내지 약 1.5 mg, 예컨대 약 0.01 내지 약 1.45 mg, 예컨대 약 0.01 내지 약 1.2 mg, 예컨대 약 0.01 내지 약 1.0 mg, 예컨대 약 0.01 내지 약 0.8 mg, 예컨대 약 0.01 mg 내지 약 0.6 mg, 예컨대 약 0.02 내지 약 0.3 mg, 예컨대 약 0.03 내지 약 0.2 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.12 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.1 mg, 예컨대 약 0.05 내지 약 0.08 mg, 예컨대 약 0.06 mg이다.
- [0202] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 화합물 1의 치료적 유효량은 1일 0.01 mg, 0.02 mg, 0.025 mg, 0.03 mg, 0.04 mg, 0.05 mg, 0.06 mg, 0.065 mg, 0.07 mg, 0.075 mg, 0.08 mg, 0.09 mg, 0.1 mg, 0.12 mg, 0.15 mg, 0.16 mg, 0.2 mg, 0.25 mg, 0.3 mg, 0.35 mg, 0.4 mg, 0.45 mg, 0.5 mg, 0.55 mg, 0.6 mg, 0.65 mg, 0.7 mg, 0.75 mg, 0.8 mg, 0.85 mg, 0.9 mg, 0.95 mg 및 1.0 mg으로부터 선택되거나 또는 대략 상기로부터 선택된다.
- [0203] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 화합물 1의 치료적 유효량은 1일 0.01 mg, 0.02 mg, 0.025 mg, 0.03 mg, 0.04 mg, 0.05 mg, 0.06 mg, 0.065 mg, 0.07 mg, 0.075 mg, 0.08 mg, 0.09 mg, 0.1 mg, 0.12 mg, 0.15 mg, 0.16 mg, 0.2 mg, 0.25 mg, 0.3 mg, 0.35 mg, 0.4 mg, 0.45 mg, 0.5 mg, 0.55 mg, 0.6 mg, 0.65 mg, 0.7 mg, 0.75 mg, 0.8 mg, 0.85 mg, 0.9 mg, 0.95 mg 및 1.0 mg으로부터 선택된다.
- [0204] 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.018 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.025 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.01 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.02 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.025 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.03 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.04 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.05 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.06 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.065 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.07 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.075 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.08 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.09 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.1 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.12 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.15 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.16 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.2 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.25 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.3 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.35 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.4 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.45 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.5

은 유지 투여량이며, 약 0.9 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 유지 투여량이며, 약 0.95 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 유지 투여량이며, 약 1.0 mg이다.

- [0215] 몇몇 실시양태에서, 출발 투여량은 환자에 대한 것이다. 몇몇 실시양태에서, 출발 투여량은 환자 모집단에 대한 것이다. 몇몇 실시양태에서, 최고 허용 투여량은 환자에 대한 것이다. 몇몇 실시양태에서, 최고 허용 투여량은 환자 모집단에 대한 것이다. 몇몇 실시양태에서, 최대 투여량은 환자에 대한 것이다. 몇몇 실시양태에서, 최대 투여량은 환자 모집단에 대한 것이다. 몇몇 실시양태에서, 최대 허용 투여량은 환자에 대한 것이다. 몇몇 실시양태에서, 유지 투여량은 환자에 대한 것이다. 몇몇 실시양태에서, 유지 투여량은 환자 모집단에 대한 것이다.
- [0216] 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 출발 투여량은 1일 1회 0.01, 0.02, 0.025, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.075, 0.08, 0.09 또는 0.1 mg으로부터 선택되거나 또는 대략 그로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 출발 투여량은 1일 1회 0.01 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 출발 투여량은 1일 1회 0.02 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 출발 투여량은 1일 1회 0.05 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 출발 투여량은 1일 1회 0.06 mg이다.
- [0217] 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 투여량은 1일 1회 0.05 mg 정도의 주당 간격으로 1일 1회 0.8 mg까지의 최고 허용 투여량까지 증가된다.
- [0218] 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 투여량은 주당 간격으로 증가된다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 투여량은 격월 간격으로 증가된다.
- [0219] 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 투여량은 1일 1회 0.02 mg, 0.05 mg, 0.75 mg 및 0.1 mg로부터 선택되거나 또는 대략 그로부터 선택된 양 정도로 증가된다.
- [0220] 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 투여량은 1일 1회 0.02 mg, 0.05 mg, 0.75 mg 및 0.1 mg으로부터 선택되거나 또는 대략 그로부터 선택된 양 정도의 주당 간격으로 증가된다.
- [0221] 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최고 허용 투여량은 1일 1회 0.4 mg, 0.45 mg, 0.5 mg, 0.55 mg, 0.6 mg, 0.65 mg, 0.7 mg, 0.75 mg, 0.8 mg, 0.85 mg, 0.9 mg, 0.95 mg 및 1.0 mg으로부터 선택되거나 또는 대략 그로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 투여량은 0.6 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 투여량은 1일 1회 0.75 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 투여량은 1일 1회 0.8 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최고 허용 투여량은 1일 1회 0.4 내지 1.0 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최고 허용 투여량은 1일 1회 0.6 내지 1.0 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최고 허용 투여량은 1일 1회 0.6 내지 0.8 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최고 허용 투여량은 1일 1회 0.65 내지 1.0 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최고 허용 투여량은 1일 1회 0.65 내지 0.8 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최고 허용 투여량은 1일 0.4 mg 초과이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최고 허용 투여량은 1일 0.6 mg 초과이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최고 허용 투여량은 1일 0.8 mg 초과이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최고 허용 투여량은 1일 1.0 mg 초과이다.
- [0222] 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 투여량은 1일 1회 0.4 mg, 0.45 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.65 mg, 0.7 mg, 0.75 mg, 0.8 mg, 0.85 mg, 0.9 mg, 0.95 mg 및 1.0 mg로부터 선택되거나 또는 대략 그로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 투여량은 1일 1회 0.6 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 투여량은 1일 1회 0.75 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 투여량은 1일 1회 0.8 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최고 허용 투여량은 1일 1회 0.4 내지 1.0 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 투여량은 1일 1회 0.6 내지 1.0 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 투여량은 1일 1회 0.6 내지 0.8 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 투여량은 1일 1회 0.65 내지 1.0 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 투여량은 1일 1회 0.65 내지 0.8 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 투여량은 1일 0.4 mg 초과이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 투여량은 1일 0.6 mg 초과이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 투여량은 1일 0.8 mg 초과이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 투여량은 1일 1.0 mg 초과이다.
- [0223] 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 허용 투여량은 1일 1회 0.4 mg, 0.45 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.65 mg, 0.7 mg, 0.75 mg, 0.8 mg, 0.85 mg, 0.9 mg, 0.95 mg 및 1.0 mg으로부터 선택되거나 또는 대략 그로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 허용 투여량은 1일 1회 0.6 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 허용 투여량은 1일 1회 0.75 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 허용 투여량은 1일 1회 0.8 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 허용 투여량은 1일 1회 0.75 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대

허용 투여량은 1일 1회 0.8 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 허용 투여량은 1일 1회 0.4 내지 1.0 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 허용 투여량은 1일 1회 0.6 내지 1.0 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 허용 투여량은 1일 1회 0.6 내지 0.8 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 허용 투여량은 1일 1회 0.65 내지 1.0 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 허용 투여량은 1일 1회 0.65 내지 0.8 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 허용 투여량은 1일 0.4 mg 초과이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 허용 투여량은 1일 0.6 mg 초과이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 허용 투여량은 1일 0.8 mg 초과이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 허용 투여량은 1일 1.0 mg 초과이다.

[0224] 몇몇 실시양태에서, 제형 중의 화합물 1의 최대 투여량은 0.4 mg, 0.45 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.65 mg, 0.7 mg, 0.75 mg, 0.8 mg, 0.85 mg, 0.9 mg, 0.95 mg 및 1.0 mg으로부터 선택되거나 또는 대략 그로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 제형 중의 화합물 1의 최대 투여량은 0.6 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 제형 중의 화합물 1의 최대 투여량은 0.75 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 제형 중의 화합물 1의 최대 투여량은 0.8 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 투여량은 1일 0.4 내지 1.0 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 투여량은 1일 0.6 내지 1.0 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 투여량은 1일 0.6 내지 0.8 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 투여량은 1일 0.65 내지 1.0 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 투여량은 1일 0.65 내지 0.8 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 투여량은 1일 0.4 mg 초과이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 투여량은 1일 0.6 mg 초과이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 투여량은 1일 0.8 mg 초과이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 최대 투여량은 1일 1.0 mg 초과이다.

[0225] 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 유지 투여량은 1일 0.01 mg, 0.02 mg, 0.025 mg, 0.03 mg, 0.04 mg, 0.05 mg, 0.06 mg, 0.065 mg, 0.07 mg, 0.075 mg, 0.08 mg, 0.09 mg, 0.1 mg, 0.12 mg, 0.15 mg, 0.16 mg, 0.2 mg, 0.25 mg, 0.3 mg, 0.35 mg, 0.4 mg, 0.45 mg, 0.5 mg, 0.55 mg, 0.6 mg, 0.65 mg, 0.7 mg, 0.75 mg, 0.8 mg, 0.85 mg, 0.9 mg, 0.95 mg 및 1.0 mg으로부터 선택되거나 또는 대략 그로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 유지 투여량은 1일 1회 0.4 내지 1.0 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 유지 투여량은 1일 1회 0.6 내지 1.0 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 유지 투여량은 1일 1회 0.6 내지 0.8 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 유지 투여량은 1일 1회 0.65 내지 1.0 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 유지 투여량은 1일 1회 0.65 내지 0.8 mg이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 유지 투여량은 내약성에 의하여 결정된다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 유지 투여량은 1일 0.4 mg 초과이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 유지 투여량은 1일 0.6 mg 초과이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 유지 투여량은 1일 0.8 mg 초과이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 유지 투여량은 1일 1.0 mg 초과이다.

[0226] 몇몇 실시양태에서, 내성을 가질 수 없는 화합물 1의 투여량을 받는 환자에서, 화합물 1의 투여량은 이전의 허용 투여량으로 감소된다. 몇몇 실시양태에서, 이전의 허용 투여량은 환자에 대하여 최대 허용 투여량이다.

[0227] 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 양은 즉각 방출 형태 및 확장 방출 형태 사이의 생물학적등가에서의 차이를 확인하기 위하여 조절된다. 예를 들면, 몇몇 실시양태에서, 확장 방출 제형 중의 0.8 mg의 화합물 1은 화합물 1의 2개의 0.3 mg 즉각 방출 제형을 균등화시키기 위하여 제공되며, 여기서 확장 방출 제형은 즉각 방출 제형과 100% 미만의 생물학적등가를 갖는다.

[0228] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하는 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 제1의 부형제 및 제2의 부형제를 포함하며, 여기서 제1의 부형제는 (a) 제1의 폴리옥시에틸렌 쇠; (b) 제1의 폴리옥시에틸렌 쇠에 결합된 폴리(산화프로필렌) 쇠; 및 (c) 폴리(산화프로필렌) 쇠에 결합된 제2의 폴리옥시에틸렌 쇠를 포함하는 공중합체를 포함하며; 제2의 부형제는 폴리알콜 및 지방산의 에스테르를 포함한다.

[0229] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물, 제1의 부형제, 제2의 부형제를 포함하는 혼합물을 경화시켜 약학적 조성물을 형성하는 것을 포함하는 방법에 의하여 생성된 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 제1의 부형제는 (a) 제1의 폴리옥시에틸렌 쇠; (b) 제1의 폴리옥시에틸렌 쇠에 결합된 폴리(산화프로필렌) 쇠; 및 (c) 폴리(산화프로필렌) 쇠에 결합된 제2의 폴리옥시에틸렌 쇠를 포함하는 공중합체를 포함하며, 제2의 부형제는 폴리알콜 및 지방산의 에스테르를 포함한다.

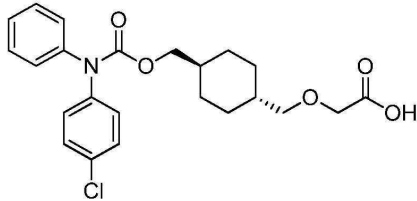
[0230] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물, 제1의 부형제 및

제2의 부형제를 포함하는 혼합물을 경화시켜 약학적 조성물을 형성하는 것을 포함하는, 약학적 조성물의 제조 방법이 제공되며, 여기서 제1의 부형제는 (a) 제1의 폴리옥시에틸렌 쇠; (b) 제1의 폴리옥시에틸렌 쇠에 결합된 폴리(산화프로필렌) 쇠; 및 (c) 폴리(산화프로필렌) 쇠에 결합된 제2의 폴리옥시에틸렌 쇠를 포함하는 공중합체를 포함하며, 제2의 부형제는 폴리알콜 및 지방산의 에스테르를 포함한다.

- [0231] 본원에 제공된 조성물의 몇몇 실시양태에서, 방출물은 본원에 개시된 방출물 (a), (b) 및/또는 (c) 중 하나 이상이다.
- [0232] 몇몇 실시양태에서, 방출물은 USP 장비 1(바스켓)로 100 rpm에서 500 ml의 수성 매체 중에서 6.8의 pH에서 37°C $\pm$ 0.5°C의 온도에서 측정된 방출물이다.
- [0233] 몇몇 실시양태에서, 방출물은 USP 장비 1(바스켓)로 100 rpm에서 인산나트륨을 0.05 M의 농도로 포함하는 500 ml의 수성 매체 중에서 37°C $\pm$ 0.5°C의 온도에서 측정된 방출물이다.
- [0234] USP 장비 1(바스켓)은 예를 들면 본원에 참조로 그 전문이 포함되는 문헌[United States Pharmacopeial Convention, February 1, 2012, Chapter <711> ("Dissolution")]에 기재되어 있다. http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/m99470-gc_711.pdf를 참조한다. USP 장비 1(바스켓) 어셈블리는 도포될 수 있으며, 유리 또는 기타 불활성 투명 소재로 생성될 수 있는 용기; 모터; 금속 구동축; 및 원통형 바스켓으로 이루어진다. 소재는 테스트하고자 하는 검체를 흡수하거나 또는 이와 반응 또는 방해하지 않아야 한다. 용기는 임의의 간편한 크기의 적절한 수조 내에서 부분적으로 액침시키거나 또는 적절한 디바이스, 예컨대 가열 자켓에 의하여 가열한다. 수조 또는 가열 디바이스는 테스트 중에 용기 내부의 온도를 37 $\pm$ 0.5°C로 유지하며, 수조액을 일정하게 고루 섞인 움직임으로 유지시키도록 한다. 어셈블리가 배치된 환경을 포함한 어셈블리의 어느 부분도 순조롭게 회전하는 교반 부재로 인한 것보다 상당한 움직임, 진탕 또는 진동에 기여하지 않는다. 테스트 중에 검체 및 교반 부재의 관찰을 허용하는 장치가 바람직하다. 용기는 원통형이며, 반구형 바닥 및 하기 치수 및 용량 중 하나를 갖는다: 1 l의 공칭 용량, 160 mm 내지 210 mm의 높이, 98 mm 내지 106 mm의 그의 내부 직경; 2 l의 공칭 용량, 280 mm 내지 300 mm의 높이 및 98 mm 내지 106 mm의 그의 내부 직경; 및 4 l의 공칭 용량, 280 mm 내지 300 mm의 높이 및 145 mm 내지 155 mm의 그의 내부 직경. 그의 측면은 상단에 플랜지가 있다. 증발을 지연시키기 위하여 끼워 맞춘 커버를 사용할 수 있다. 커버를 사용할 경우, 온도계를 검체에 삽입 및 뺄 준비가 되어 있도록 하기에 충분한 개구를 제공한다. 축은 용기의 수직축으로부터 임의의 지점에서 2 mm 이하가 되도록 위치하며, 결과에 영향을 미칠 수 있는 상당한 흔들림 없이 부드럽게 회전한다. 블레이드의 수직 중심선은 샤프트의 축을 통과하여 블레이드의 바닥이 샤프트의 바닥과 같은 높이에 있게 한다. 블레이드의 바닥 및 용기의 내부 바닥 사이의 25 $\pm$ 2 mm의 거리는 테스트 중에 유지된다. 금속 또는 적절하게 불활성 경질 블레이드 및 샤프트는 단일 실체를 포함한다. 테스트 중에 어셈블리가 단단하게 맞물려 있다면 적절한 2부분 착탈식 설계를 사용할 수 있다.
- [0235] 샤프트 회전 속도를 $\pm$ 4% 이내의 명시된 속도로 선택 및 유지하도록 하는 속도 조절 디바이스를 사용한다. 교반 부재의 샤프트 및 바스켓 부품은 스테인레스 스틸, 타이프 316 또는 기타 불활성 소재로 제조된다. 약 0.0001 인치(2.5 μ m) 두께의 금 코팅을 갖는 바스켓을 사용할 수 있다. 각각의 테스트 시작에서 투여 단위를 건조 바스켓 내에 배치한다. 용기의 내부 바닥 및 바스켓의 바닥 사이의 거리는 테스트 중에 25 $\pm$ 2 mm에서 유지된다.
- [0236] USP 장비 2(패들 장치)는 예를 들면 본원에 참조로 그 전문이 포함된 문헌[United States Pharmacopeial Convention, February 1, 2012, Chapter <711> ("Dissolution")]에 기재되어 있다. http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/m99470-gc_711.pdf를 참조한다. 블레이드 및 샤프트로부터 형성된 패들을 교반 부재로서 사용한 것을 제외하고, 장치 1로부터의 어셈블리를 사용한다. 샤프트는 그의 축이 용기의 수직축으로부터 임의의 지점에서 2 mm 이하가 되며, 결과에 영향을 미칠 수 있는 상당한 흔들림 없이 부드럽게 회전하도록 위치한다. 블레이드의 수직 중심선은 샤프트의 축을 통과하여 블레이드의 바닥이 샤프트의 바닥과 같은 높이에 있게 한다. 블레이드의 바닥 및 용기의 내부 바닥 사이의 25 $\pm$ 2 mm의 거리는 테스트 중에 유지된다. 금속 또는 적절하게 불활성 경질 블레이드 및 샤프트는 단일 실체를 포함한다. 테스트 중에 어셈블리가 단단하게 맞물려 있다면 적절한 2부분 착탈식 설계를 사용할 수 있다. 패들 블레이드 및 샤프트는 이들이 불활성이 되도록 적절한 코팅으로 코팅될 수 있다. 투여 단위는 블레이드의 회전이 시작되기 전 용기의 바닥으로 가라앉게 한다. 수개의 턴 이하의 와이어 나선과 같이 비반응성 소재의 작고, 느슨한 조각을 부유될 수도 있는 투여 단위에 부착할 수 있다. 기타 인증된 싱커(sinker) 디바이스를 사용할 수 있다.
- [0237] 6.8 미만의 pH를 갖는 물 또는 명시된 비율의 매체를 매체로서 명시할 경우, 동일한 매체를 정제된 펩신을 첨가하여 사용할 수 있으며, 이는 1,000 ml당 750,000 단위 이하의 활성을 초래한다. 6.8 이상의 pH를 갖는 매체의

경우, 판크레아틴을 첨가하여 1,000 ml당 1,750 USP 단위 이하의 프로테아제 활성을 생성할 수 있다.

[0238] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 하기 구조를 갖는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산:



(화합물 1)

[0239]

[0240] 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하며, 하기 방출률 (a), (b) 및 (c) 중 하나 이상인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출률을 갖는 약학적 조성물이 제공되며:

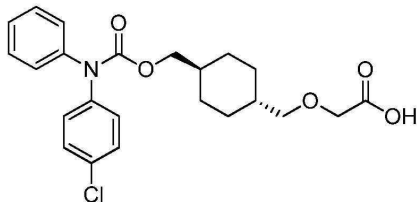
[0241] (a) 화합물의 약 15 중량% 내지 약 35 중량%가 최초 2 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며;

[0242] (b) 화합물의 약 24 중량% 내지 약 59 중량%가 최초 4 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며; 및/또는

[0243] (c) 화합물의 약 43 중량% 내지 약 96 중량%가 최초 8 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며,

[0244] 여기서 방출률은 USP 장비 1(바스켓)로 80 내지 120 rpm에서 인산나트륨을 0.04 내지 0.06 M의 농도로 포함하는 400 내지 600 ml의 수성 매체 중에서 6.3 내지 7.3의 pH에서 37°C ± 0.5°C의 온도에서 측정한다.

[0245] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 하기 구조를 갖는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산:



(화합물 1)

[0246]

[0247] 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하며, 하기 방출률 (a), (b) 및 (c) 중 하나 이상인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출률을 갖는 약학적 조성물이 제공되며:

[0248] (a) 화합물의 약 40 중량% 이하가 최초 2 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며;

[0249] (b) 화합물의 약 40 중량% 내지 약 60 중량%가 최초 5 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며; 및/또는

[0250] (c) 화합물의 약 80 중량% 이상이 최초 14 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며,

[0251] 여기서 방출률은 USP 장비 1(바스켓)로 80 내지 120 rpm에서 인산나트륨을 0.04 내지 0.06 M의 농도로 포함하는 400 내지 600 ml의 수성 매체 중에서 6.3 내지 7.3의 pH에서 37°C ± 0.5°C의 온도에서 측정한다.

[0252] 몇몇 실시양태에서, 조성물은 방출률 (a)를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 방출률 (b)를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 방출률 (c)를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 방출률 (a) 및 (b)를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 방출률 (a) 및 (c)를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 방출률 (b) 및 (c)를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 방출률 (a), (b) 및 (c)를 갖는다.

[0253] 몇몇 실시양태에서, 방출률은 USP 장비 1(바스켓)로 100 rpm에서 500 ml의 수성 매체 중에서 6.8의 pH에서 37°C ± 0.5°C의 온도에서 측정된 방출률이다.

[0254] 몇몇 실시양태에서, 수성 매체는 인산나트륨을 0.05 M의 농도로 포함한다.

[0255] 몇몇 실시양태에서, 방출률은 USP 장비 2(패들)로 50 rpm에서 500 ml의 수성 매체 중에서 6.8의 pH에서 37°C ±

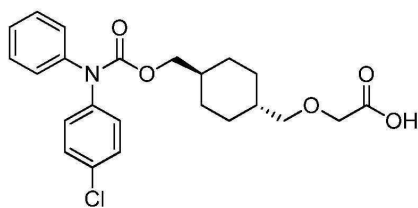
0.5℃의 온도에서 측정된 방출물이며, 여기서 수성 매체는 인산나트륨을 0.05 M의 농도로 포함한다.

- [0256] 몇몇 실시양태에서, 조성물은 정제이다.
- [0257] 몇몇 실시양태에서, 조성물은 캡슐이다.
- [0258] 몇몇 실시양태에서, 약학적 조성물은 정제이다.
- [0259] 몇몇 실시양태에서, 약학적 조성물은 캡슐이다.
- [0260] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하는 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 제1의 부형제 및 제2의 부형제를 포함하며, 여기서 제1의 부형제는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며, 제2의 부형제는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다.
- [0261] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하는 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 제1의 부형제 및 제2의 부형제를 포함하며, 여기서 제1의 부형제는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 방출 조절제를 포함하며, 제2의 부형제는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 방출 조절제를 포함한다.
- [0262] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하는 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 제1의 부형제 및 제2의 부형제를 포함하며, 여기서 제1의 부형제는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며, 제2의 부형제는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며,
- [0263] 하기 방출물 (a), (b) 및 (c) 중 하나 이상인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출물을 가지며:
- [0264] (a) 화합물의 약 15 중량% 내지 약 35 중량%가 최초 2 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며;
- [0265] (b) 화합물의 약 24 중량% 내지 약 59 중량%가 최초 4 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며; 및/또는
- [0266] (c) 화합물의 약 43 중량% 내지 약 96 중량%가 최초 8 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며,
- [0267] 여기서 방출물은 USP 장비 1(바스켓)로 80 내지 120 rpm에서 인산나트륨을 0.04 내지 0.06 M의 농도로 포함하는 400 내지 600 mL의 수성 매체 중에서 6.3 내지 7.3의 pH에서 37℃±0.5℃의 온도에서 측정한다.
- [0268] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하는 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 제1의 부형제 및 제2의 부형제를 포함하며, 여기서 제1의 부형제는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 방출 조절제를 포함하며, 제2의 부형제는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 방출 조절제를 포함하며, 하기 방출물 (a), (b) 및 (c) 중 하나 이상인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출물을 가지며:
- [0269] (a) 화합물의 약 40 중량% 이하가 최초 2 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며;
- [0270] (b) 화합물의 약 40 중량% 내지 약 60 중량%가 최초 5 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며; 및/또는
- [0271] (c) 화합물의 약 80 중량% 이상이 최초 14 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며,
- [0272] 여기서 방출물은 USP 장비 1(바스켓)로 80 내지 120 rpm에서 인산나트륨을 0.04 내지 0.06 M의 농도로 포함하는 400 내지 600 mL의 수성 매체 중에서 6.3 내지 7.3의 pH에서 37℃±0.5℃의 온도에서 측정한다.
- [0273] 몇몇 실시양태에서, 조성물은 방출물 (a)을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 방출물 (b)를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 방출물 (c)를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 방출물 (a) 및 (b)를 갖는다. 몇몇

실시양태에서, 조성물은 방출물 (a) 및 (c)를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 방출물 (b) 및 (c)를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 방출물 (a), (b) 및 (c)를 갖는다.

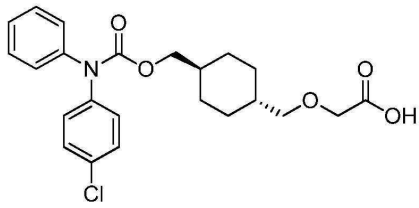
- [0274] 몇몇 실시양태에서, 조성물은 정제이다.
- [0275] 몇몇 실시양태에서, 약학적 조성물은 정제이다.
- [0276] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하는 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 제1의 부형제 및 제2의 부형제를 포함하며, 여기서 제1의 부형제는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며, 제2의 부형제는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며, 여기서 제1의 부형제는 약 5 중량% 내지 약 45 중량%에 해당하는 양으로 존재하며, 제2의 부형제는 약 5 중량% 내지 약 45 중량%에 해당하는 양으로 존재한다.
- [0277] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하는 약학적 조성물이 제공하며, 여기서 조성물은 제1의 부형제 및 제2의 부형제를 포함하며, 여기서 제1의 부형제는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 방출 조절제를 포함하며, 제2의 부형제는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 방출 조절제를 포함하며, 여기서 제1의 부형제는 약 5 중량% 내지 약 45 중량%에 해당하는 양으로 존재하며, 제2의 부형제는 약 5 중량% 내지 약 45 중량%에 해당하는 양으로 존재한다.
- [0278] 몇몇 실시양태에서, 제1의 부형제는 약 10 중량% 내지 약 40 중량%에 해당하는 양으로 존재하며, 제2의 부형제는 약 10 중량% 내지 약 40 중량%에 해당하는 양으로 존재한다.
- [0279] 몇몇 실시양태에서, 제1의 부형제는 약 12.5 중량% 내지 약 37.5 중량%에 해당하는 양으로 존재하며, 제2의 부형제는 약 12.5 중량% 내지 약 37.5 중량%에 해당하는 양으로 존재한다.
- [0280] 몇몇 실시양태에서, 제1의 부형제는 약 25 중량%에 해당하는 양으로 존재하며, 제2의 부형제는 약 25 중량%에 해당하는 양으로 존재한다.
- [0281] 몇몇 실시양태에서, 조성물은 방출물 (a), (b) 및 (c) 중 하나 이상인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출물을 가지며:
- [0282] (a) 화합물의 약 15 중량% 내지 약 35 중량%가 최초 2 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며;
- [0283] (b) 화합물의 약 24 중량% 내지 약 59 중량%가 최초 4 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며; 및/또는
- [0284] (c) 화합물의 약 43 중량% 내지 약 96 중량%가 최초 8 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며,
- [0285] 여기서 방출물은 USP 장비 1(바스켓)로 80 내지 120 rpm에서 인산나트륨을 0.04 내지 0.06 M의 농도로 포함하는 400 내지 600 ml의 수성 매체 중에서 6.3 내지 7.3의 pH에서 37℃±0.5℃의 온도에서 측정한다.
- [0286] 몇몇 실시양태에서, 방출물은 USP 장비 1(바스켓)로 100 rpm에서 500 ml의 수성 매체 중에서 6.8의 pH에서 37℃±0.5℃의 온도에서 측정된 방출물이다.
- [0287] 몇몇 실시양태에서, 수성 매체는 인산나트륨을 0.05 M의 농도로 포함한다.
- [0288] 몇몇 실시양태에서, 방출물은 USP 장비 2(패들)로 50 rpm에서 500 ml의 수성 매체 중에서 6.8의 pH에서 37℃±0.5℃의 온도에서 측정된 방출물이다.
- [0289] 몇몇 실시양태에서, 수성 매체는 인산나트륨을 0.05 M의 농도로 포함한다.
- [0290] 몇몇 실시양태에서, 조성물은 정제이다.
- [0291] 몇몇 실시양태에서, 약학적 조성물은 정제이다.
- [0292] 몇몇 실시양태에서, 정제는 코어 및 코팅을 포함한다.

- [0293] 몇몇 실시양태에서, 코어는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다.
- [0294] 몇몇 실시양태에서, 코팅은 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하지 않는다.
- [0295] 몇몇 실시양태에서, 코어는 제1의 부형제 및 제2의 부형제를 포함하며, 여기서 제1의 부형제는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며, 제2의 부형제는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며, 코팅은 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하지 않는다.
- [0296] 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 1 중량%이다.
- [0297] 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 0.6 중량%이다.
- [0298] 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 조성물의 약 0.02 중량% 내지 약 0.3 중량%이다.
- [0299] 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 조성물의 약 0.03 중량% 내지 약 0.2 중량%이다.
- [0300] 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 조성물의 약 0.04 중량% 내지 약 0.12 중량%이다.
- [0301] 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 조성물의 약 0.04 중량% 내지 약 0.1 중량%이다.
- [0302] 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 조성물의 약 0.04 중량% 내지 약 0.1 중량%이다.
- [0303] 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 조성물의 약 0.05 중량% 내지 약 0.08 중량%이다.
- [0304] 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 조성물의 약 0.06 중량%이다.
- [0305] 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 약 0.01 mg 내지 약 1 mg이다.
- [0306] 몇몇 실시양태에서, 화합물은 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1)이다.
- [0307] 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 대상체에게 1일 1회 투여에 적절하다.
- [0308] 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 환자에게 1일 1회 투여에 적절하다.
- [0309] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 하기 구조를 갖는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산을 포함하는 약학적 조성물이 제공되며:



(화합물 1)

- [0310]
- [0311] 여기서 조성물은 약 0.05 중량%의 화합물 1; 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 약 25 중량%의 히드록시프로필 메틸셀룰로스; 및 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 약 25 중량%의 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다.
- [0312] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 하기 구조를 갖는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산을 포함하는 약학적 조성물이 제공되며:



(화합물 1)

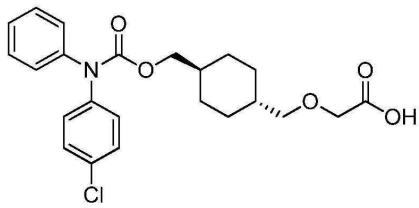
[0313]

[0314]

여기서 조성물은 약 0.05 mg의 화합물 1; 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 약 25 mg의 히드록시프로필 메틸셀룰로스; 및 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 약 25 mg의 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다.

[0315]

몇몇 실시양태에서, 본원에는 하기 구조를 갖는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산을 포함하는 약학적 조성물이 제공되며:



(화합물 1)

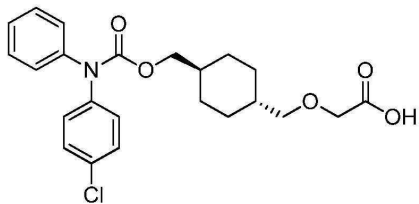
[0316]

[0317]

여기서 조성물은 약 0.01 mg 내지 약 0.8 mg의 화합물 1; 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 약 5 mg 내지 약 45 mg의 히드록시프로필 메틸셀룰로스; 및 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 약 5 mg 내지 약 45 mg의 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다.

[0318]

몇몇 실시양태에서, 본원에는 하기 구조를 갖는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산을 포함하는 약학적 조성물이 제공되며:



(화합물 1)

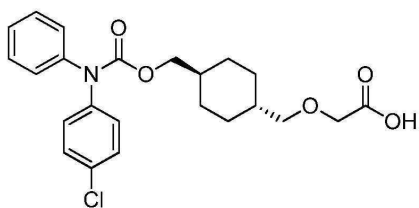
[0319]

[0320]

여기서 조성물은 약 0.01 mg 내지 약 0.6 mg의 화합물 1; 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 약 5 mg 내지 약 45 mg의 히드록시프로필 메틸셀룰로스; 및 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 약 5 mg 내지 약 45 mg의 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다.

[0321]

몇몇 실시양태에서, 본원에는 하기 구조를 갖는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산을 포함하는 약학적 조성물이 제공되며:



(화합물 1)

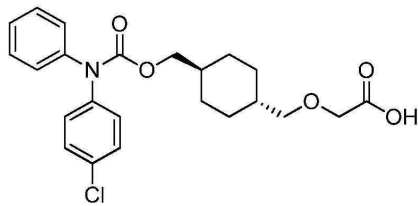
[0322]

[0323]

여기서 조성물은 약 0.01 mg 내지 약 0.8 mg의 화합물 1; 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 약 25 mg의 히드록시프로필 메틸셀룰로스; 및 물 중에서 20℃에서

약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 약 25 mg의 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다.

[0324] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 하기 구조를 갖는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산을 포함하는 약학적 조성물이 제공되며:

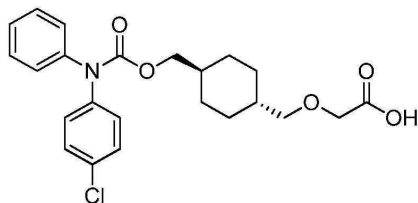


(화합물 1)

[0325]

[0326] 여기서 조성물은 약 0.01 mg 내지 약 0.6 mg의 화합물 1; 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 약 25 mg의 히드록시프로필 메틸셀룰로스; 및 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 약 25 mg의 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다.

[0327] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 하기 구조를 갖는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산을 포함하는 약학적 조성물이 제공되며:

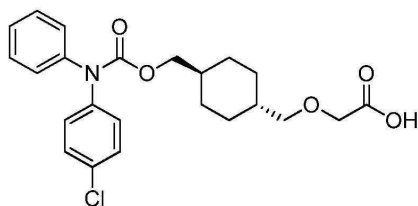


(화합물 1)

[0328]

[0329] 여기서 조성물은 약 0.01 mg 내지 약 0.8 mg의 화합물 1; 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 약 25 mg의 히드록시프로필 메틸셀룰로스; 및 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 약 25 mg의 히드록시프로필 메틸셀룰로스; 약 25 mg의 메토셀™ K4M 프리미엄 CR; 및 약 25 mg의 메토셀™ K100 프리미엄 LVCR을 포함한다.

[0330] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 하기 구조를 갖는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산을 포함하는 약학적 조성물이 제공되며:



(화합물 1)

[0331]

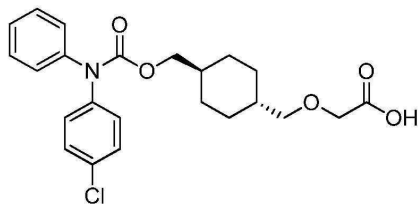
[0332] 여기서 조성물은 약 0.01 mg 내지 약 0.6 mg의 화합물 1; 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 약 25 mg의 히드록시프로필 메틸셀룰로스; 및 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 약 25 mg의 히드록시프로필 메틸셀룰로스; 약 25 mg의 메토셀™ K4M 프리미엄 CR; 및 약 25 mg의 메토셀™ K100 프리미엄 LVCR을 포함한다.

[0333] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 포함하는 약학적 조성물의 제조 방법이 제공되며, 그러한 방법은 상기 화합물을 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는 제1의 부형제, 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는 제2의 부형제 및 임의로 추가적인 약학적 허용가능한 부형제와 혼합하여 약학적 조성물을

형성하는 것을 포함한다.

- [0334] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 포함하는 약학적 조성물의 제조 방법이 제공되며, 그러한 방법은 상기 화합물을 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 방출 조절제를 포함하는 제1의 부형제, 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 방출 조절제를 포함하는 제2의 부형제 및 임의로 추가적인 약학적 허용가능한 부형제를 혼합하여 약학적 조성물을 형성하는 것을 포함한다.
- [0335] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하는 약학적 조성물의 제조 방법이 제공되며, 그러한 방법은 상기 화합물, 에탄올, 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는 제1의 부형제, 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는 제2의 부형제를 혼합하여 조성물을 형성하는 것을 포함한다.
- [0336] 몇몇 실시양태에서, 약학적 조성물은 정제이다.
- [0337] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 저장 안정성을 갖는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0338] 몇몇 실시양태에서, 저장 안정성 조성물은 정제인 약학적 조성물이다.
- [0339] 몇몇 실시양태에서, 저장 안정성 조성물은 캡슐인 약학적 조성물이다.
- [0340] 몇몇 실시양태에서, 저장 안정성 조성물은 40℃ 및 75% RH에서 적어도 약 1 개월 동안 조성물의 저장 후 화합물의 방출률이 2 시간 이상의 임의의 주어진 용해 시점에서 저장 전 화합물의 방출률의 약 20% 초과로 변동되지 않으며, 여기서 저장 후 및 저장 전 방출률은 각각 USP 장비 1(바스켓)로 100 rpm에서 500 ml의 수성 매체 중에서 6.8의 pH에서 37℃±0.5℃의 온도에서 측정하며, 수성 매체는 인산나트륨을 0.05 M의 농도로 포함하는 약학적 조성물이다.
- [0341] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하는 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 제1의 부형제 및 제2의 부형제를 포함하며, 여기서 제1의 부형제는 (a) 제1의 폴리옥시에틸렌 쇄; (b) 제1의 폴리옥시에틸렌 쇄에 결합된 폴리(산화프로필렌) 쇄; 및 (c) 폴리(산화프로필렌) 쇄에 결합된 제2의 폴리옥시에틸렌 쇄를 포함하는 공중합체를 포함하며; 제2의 부형제는 폴리알콜 및 지방산의 에스테르를 포함한다.
- [0342] 몇몇 실시양태에서, 약학적 조성물은 조성물이다.
- [0343] 몇몇 실시양태에서, 제1의 부형제는 폴록사머 188을 포함한다.
- [0344] 몇몇 실시양태에서, 제2의 부형제는 글리세롤 모노스테아레이트를 포함하며, 적어도 약 90%의 모노스테르 함유량을 갖는다.
- [0345] 몇몇 실시양태에서, 제2의 부형제는 글리세롤 모노스테아레이트를 포함하며, 적어도 약 95%의 모노스테르 함유량을 갖는다.
- [0346] 몇몇 실시양태에서, 조성물은 경화된 조성물이다.
- [0347] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물, 제1의 부형제, 제2의 부형제를 포함하는 혼합물을 경화시켜 약학적 조성물을 형성하는 것을 포함하는 방법에 의하여 생성된 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 제1의 부형제는 (a) 제1의 폴리옥시에틸렌 쇄; (b) 제1의 폴리옥시에틸렌 쇄에 결합된 폴리(산화프로필렌) 쇄; 및 (c) 폴리(산화프로필렌) 쇄에 결합된 제2의 폴리옥시에틸렌 쇄를 포함하는 공중합체를 포함하며, 제2의 부형제는 폴리알콜 및 지방산의 에스테르를 포함한다.
- [0348] 몇몇 실시양태에서, 제1의 부형제는 폴록사머 188을 포함하며, 제2의 부형제는 글리세롤 모노스테아레이트를 포함하며, 적어도 약 90%의 모노스테르 함유량을 갖는다.

- [0349] 몇몇 실시양태에서, 제1의 부형제는 폴록사머 188을 포함하며, 제2의 부형제는 글리세롤 모노스테아레이트를 포함하며, 적어도 약 95%의 모노에스테르 함유량을 갖는다.
- [0350] 몇몇 실시양태에서, 혼합물의 경화는 약 45℃ 내지 약 55℃의 온도에서 수행된다.
- [0351] 몇몇 실시양태에서, 혼합물의 경화는 약 12 시간 내지 약 36 시간 동안 약 50℃ 내지 약 55℃의 온도에서 수행된다.
- [0352] 몇몇 실시양태에서, 제1의 부형제 대 제2의 부형제의 중량비는 약 70:30 내지 약 10:90이다.
- [0353] 몇몇 실시양태에서, 제1의 부형제 대 제2의 부형제의 중량비는 약 50:50 내지 약 30:70이다.
- [0354] 몇몇 실시양태에서, 제1의 부형제 대 제2의 부형제의 중량비는 약 70:30이다.
- [0355] 몇몇 실시양태에서, 제1의 부형제 대 제2의 부형제의 중량비는 약 50:50이다.
- [0356] 몇몇 실시양태에서, 제1의 부형제 대 제2의 부형제의 중량비는 약 40:60이다.
- [0357] 몇몇 실시양태에서, 제1의 부형제 대 제2의 부형제의 중량비는 약 30:70이다.
- [0358] 몇몇 실시양태에서, 조성물은 하기 방출률 (a), (b) 및 (c) 중 하나 이상인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출률을 가지며:
- [0359] (a) 화합물의 약 15% 내지 약 35%는 최초 2 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며;
- [0360] (b) 화합물의 약 24% 내지 약 59%는 최초 4 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며; 및/또는
- [0361] (c) 화합물의 약 43% 내지 약 96%는 최초 8 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출된다.
- [0362] 몇몇 실시양태에서, 조성물은 방출률 (a)를 갖는다.
- [0363] 몇몇 실시양태에서, 조성물은 방출률 (b)를 갖는다.
- [0364] 몇몇 실시양태에서, 조성물은 방출률 (c)를 갖는다.
- [0365] 몇몇 실시양태에서, 조성물은 방출률 (a) 및 (b)를 갖는다.
- [0366] 몇몇 실시양태에서, 조성물은 방출률 (a) 및 (c)를 갖는다.
- [0367] 몇몇 실시양태에서, 조성물은 방출률 (b) 및 (c)를 갖는다.
- [0368] 몇몇 실시양태에서, 조성물은 방출률 (a), (b) 및 (c)를 갖는다.
- [0369] 몇몇 실시양태에서, 조성물은 캡슐이다.
- [0370] 몇몇 실시양태에서, 방출률은 USP 장비 2(패들)로 50 rpm에서 500 ml의 수성 매체 중에서 6.8의 pH에서 37℃ ± 0.5℃의 온도에서 측정된 방출률이다.
- [0371] 몇몇 실시양태에서, 수성 매체는 인산나트륨을 0.05 M의 농도로 포함한다.
- [0372] 몇몇 실시양태에서, 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물은 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1)이다.
- [0373] 몇몇 실시양태에서, 조성물은 하기 2θ 값을 갖는 PXRD 스펙트럼에서의 피크를 나타낸다: 19.7° , 20.2° , 20.7° , 22.6° , 23.1° 및 23.7° .
- [0374] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 하기 구조를 갖는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산:



(화합물 1)

- [0375]
- [0376] 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 화합물 1의 치료적 유효량에 해당하는 양으로 포함하며, 하기 방출물 (a), (b) 및 (c) 중 하나 이상인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출물을 갖는 약학적 조성물이 제공하며:
- [0377] (a) 화합물의 약 15 중량% 내지 약 35 중량%가 최초 2 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며;
- [0378] (b) 화합물의 약 24 중량% 내지 약 59 중량%가 최초 4 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며; 및/또는
- [0379] (c) 화합물의 약 43 중량% 내지 약 96 중량%가 최초 8 시간에 걸쳐 수성 매체 중에 방출되며,
- [0380] 여기서 방출률은 USP 장비 1(바스켓)로 80 내지 120 rpm에서 인산나트륨을 0.04 내지 0.06 M의 농도로 포함하는 400 내지 600 ml의 수성 매체 중에서 6.3 내지 7.3의 pH에서 37°C ± 0.5°C의 온도에서 측정하며,
- [0381] 여기서 조성물은 제1의 부형제 및 제2의 부형제를 포함하며, 여기서 제1의 부형제는 (a) 제1의 폴리옥시에틸렌 쇄; (b) 제1의 폴리옥시에틸렌 쇄에 결합된 폴리(산화프로필렌) 쇄; 및 (c) 폴리(산화프로필렌) 쇄에 결합된 제2의 폴리옥시에틸렌 쇄를 포함하는 공중합체를 포함하며; 제2의 부형제는 폴리알콜 및 지방산의 에스테르를 포함한다.
- [0382] 본원에 개시된 약학적 조성물의 몇몇 실시양태에서, 제1의 부형제는 폴록사머 188을 포함한다.
- [0383] 본원에 개시된 약학적 조성물의 몇몇 실시양태에서, 제2의 부형제는 글리세롤 모노스테아레이트를 포함하며, 적어도 약 50%의 모노에스테르 함유량을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 제2의 부형제는 글리세롤 모노스테아레이트를 포함하며, 적어도 약 60%, 예컨대 적어도 약 70%, 예컨대 적어도 약 75%, 예컨대 적어도 약 80%, 예컨대 적어도 약 90%, 예컨대 적어도 약 95%, 예컨대 적어도 약 96%, 예컨대 적어도 약 97%, 예컨대 적어도 약 98%, 예컨대 적어도 약 99%의 모노에스테르 함유량을 갖는다.
- [0384] 본원에 개시된 약학적 조성물의 몇몇 실시양태에서, 제1의 부형제 대 제2의 부형제의 중량비는 약 30:70이다.
- [0385] 본원에 개시된 약학적 조성물의 몇몇 실시양태에서, 제1의 부형제는 폴록사머 188을 포함하며, 제2의 부형제는 글리세롤 모노스테아레이트를 포함하며, 적어도 약 90%의 모노에스테르 함유량을 가지며, 여기서 제1의 부형제 대 제2의 부형제의 중량비는 약 30:70이다.
- [0386] 본원에 개시된 약학적 조성물의 몇몇 실시양태에서, 제1의 부형제는 폴록사머 188을 포함하며, 제2의 부형제는 글리세롤 모노스테아레이트를 포함하며, 적어도 약 95%의 모노에스테르 함유량을 가지며, 여기서 제1의 부형제 대 제2의 부형제의 중량비는 약 30:70이다.
- [0387] 몇몇 실시양태에서, 약학적 조성물은 사이즈 4 젤라틴 캡슐, 예컨대 백색의 불투명한, 경질 젤라틴 캡슐로 이루어진 제형이다. 몇몇 실시양태에서, 약학적 조성물은 사이즈 2 젤라틴 캡슐, 예컨대 백색의 불투명한, 경질 젤라틴 캡슐로 이루어진 제형이다. 몇몇 실시양태에서, 약학적 조성물은 사이즈 4 HPMC 캡슐로 이루어진 제형이다. 몇몇 실시양태에서, 약학적 조성물은 사이즈 2 HPMC 캡슐로 이루어진 제형이다.
- [0388] 본원에 개시된 약학적 조성물의 몇몇 실시양태에서, 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물은 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1)이다.
- [0389] 본원에 개시된 약학적 조성물의 몇몇 실시양태에서, 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물은 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1)의 약학적 허용가능한 염이다.

- [0390] 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 대상체, 예컨대 환자에게 1일 1회 투여에 적절하다.
- [0391] 몇몇 실시양태에서, 화합물 1의 치료적 유효량은 대상체, 예컨대 환자에게 1일 2회 투여에 적절하다.
- [0392] 몇몇 실시양태에서, 약학적 조성물은 방출 조절제를 함유한다. 몇몇 실시양태에서, 방출 조절제는 히드록시프로필 메틸셀룰로스로스이다. 예를 들면 몇몇 실시양태에서, 방출 조절제는 히드록시프로필 메틸셀룰로로스 K4M CR 및/또는 히드록시프로필 메틸셀룰로로스 K100 LVCR이다. 몇몇 실시양태에서, 방출 조절제는 수지이다. 예를 들면 몇몇 실시양태에서, 방출 조절제는 산화에틸렌 수지(예컨대 폴리옥스(Polyox)® 수지)이다. 몇몇 실시양태에서, 방출 조절제는 활성제의 방출을 조절하는 제약 업계에 공지된 또 다른 부형제이다.
- [0393] 몇몇 실시양태에서, 약학적 조성물 충전제를 함유한다. 예를 들면 몇몇 실시양태에서, 약학적 조성물은 미정질 셀룰로스를 함유한다. 몇몇 실시양태에서, 충전제는 제약 업계에 공지된 또 다른 부형제이다. 몇몇 실시양태에서, 약학적 조성물은 활택제를 함유한다. 예를 들면 몇몇 실시양태에서, 약학적 조성물은 이산화규소를 함유한다. 몇몇 실시양태에서, 활택제는 제약 업계에 공지된 또 다른 부형제이다. 몇몇 실시양태에서, 약학적 조성물은 윤활제를 함유한다. 예를 들면 몇몇 실시양태에서, 약학적 조성물은 스테아르산마그네슘을 함유한다. 몇몇 실시양태에서, 윤활제는 제약 업계에 공지된 또 다른 부형제이다. 몇몇 실시양태에서, 약학적 조성물은 막 코팅을 함유한다. 예를 들면 몇몇 실시양태에서, 약학적 조성물은 오파드라이(Opadry)®를 함유한다. 몇몇 실시양태에서, 막 코팅은 제약 업계에 공지된 또 다른 부형제이다.
- [0394] 몇몇 실시양태에서, 약학적 조성물은 예를 들면 캡슐 중의 또는 임의의 기타 적절한 제형 중의 과립, 회전타원체 또는 펠렛의 형태로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 약학적 조성물은 캡슐, 예컨대 경질 젤라틴 캡슐의 형태로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 약학적 조성물은 정제의 형태로 존재한다.
- [0395] 상기 성분 이외에, 약학적 조성물은 제약 업계에서 통상적인 적량의 기타 물질, 예를 들면 안정화제, 희석제, 윤활제, 결합제, 과립화 조제, 착색제, 향료 및 활택제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0396] 몇몇 실시양태에서, 본원에서의 약학적 조성물은 화합물 1; 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로로스; 및 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며, 조성물은 조성물의 중량%로서 약 0.01% 내지 약 1% 화합물 1, 예컨대 조성물의 중량%로서 약 0.02% 내지 약 0.5%, 예컨대 약 0.03% 내지 약 0.4%, 예컨대 약 0.05% 내지 약 0.2%, 예컨대 약 0.03%, 약 0.5%, 약 0.1%, 0.2% 또는 0.5%의 화합물 1을 포함한다.
- [0397] 몇몇 실시양태에서, 약학적 조성물은 약 0.03 중량%의 화합물 1; 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 약 5 중량% 내지 약 45 중량%의 히드록시프로필 메틸셀룰로로스(제1의 부형제); 및 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 약 5 중량% 내지 약 45 중량%의 히드록시프로필 메틸셀룰로로스(제2의 부형제)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 약 0.03 중량%의 화합물 1; 약 10 중량% 내지 약 40 중량%의 제1의 부형제; 및 약 10 중량% 내지 약 40 중량%의 제2의 부형제를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 약 0.03 중량%의 화합물 1; 약 12.5 중량% 내지 약 37.5 중량%의 제1의 부형제; 및 약 12.5 중량% 내지 약 37.5 중량%의 제2의 부형제를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 약 0.03 중량%의 화합물 1; 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 약 25 중량%의 히드록시프로필 메틸셀룰로로스; 및 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 약 25 중량%의 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다.
- [0398] 몇몇 실시양태에서, 약학적 조성물은 약 0.05 중량%의 화합물 1; 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 약 5 중량% 내지 약 45 중량%의 히드록시프로필 메틸셀룰로로스(제1의 부형제); 및 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 약 5 중량% 내지 약 45 중량%의 히드록시프로필 메틸셀룰로로스(제2의 부형제)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 약 0.05 중량%의 화합물 1; 약 10 중량% 내지 약 40 중량%의 제1의 부형제; 및 약 10 중량% 내지 약 40 중량%의 제2의 부형제를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 약 0.05 중량%의 화합물 1; 약 12.5 중량% 내지 약 37.5 중량%의 제1의 부형제; 및 약 12.5 중량% 내지 약 37.5 중량%의 제2의 부형제를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 약 0.05 중량%의 화합물 1; 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 약 25 중량%의 히드록시프로필 메틸셀룰로로스; 및 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 약 25 중량%의 히드록시프로필 메틸

셀룰로스를 포함한다.

- [0399] 몇몇 실시양태에서, 약학적 조성물은 약 0.1 중량%의 화합물 1; 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 약 5 중량% 내지 약 45 중량%의 히드록시프로필 메틸셀룰로스(제1의 부형제); 및 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 약 5 중량% 내지 약 45 중량%의 히드록시프로필 메틸셀룰로스(제2의 부형제)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 약 0.1 중량%의 화합물 1; 약 10 중량% 내지 약 40 중량%의 제1의 부형제; 및 약 10 중량% 내지 약 40 중량%의 제2의 부형제를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 약 0.1 중량%의 화합물 1; 약 12.5 중량% 내지 약 37.5 중량%의 제1의 부형제; 및 약 12.5 중량% 내지 약 37.5 중량%의 제2의 부형제를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 약 0.1 중량%의 화합물 1; 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 약 25 중량%의 히드록시프로필 메틸셀룰로스; 및 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 약 25 중량%의 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다.
- [0400] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.03 mg의 화합물 1; 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 약 25 mg의 히드록시프로필 메틸셀룰로스; 및 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 약 25 mg의 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다.
- [0401] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.05 mg의 화합물 1; 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 약 25 mg의 히드록시프로필 메틸셀룰로스; 및 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 약 25 mg의 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다.
- [0402] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.1 mg의 화합물 1; 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 약 25 mg의 히드록시프로필 메틸셀룰로스; 및 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 약 25 mg의 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다.
- [0403] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.01 mg 내지 약 0.6 mg, 예컨대 약 0.02 내지 약 0.3 mg, 예컨대 약 0.03 내지 약 0.2 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.12 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.1 mg, 예컨대 약 0.05 내지 약 0.08 mg, 예컨대 약 0.06 mg의 화합물 1; 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 약 5 mg 내지 약 45 mg, 예컨대 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg 또는 약 40 mg; 및 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 약 5 mg 내지 약 45 mg, 예컨대 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg 또는 약 40 mg에 해당하는 양을 포함한다.
- [0404] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.01 mg 내지 약 0.6 mg, 예컨대 약 0.02 내지 약 0.3 mg, 예컨대 약 0.03 내지 약 0.2 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.12 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.1 mg, 예컨대 약 0.05 내지 약 0.08 mg, 예컨대 약 0.06 mg의 화합물 1; 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 약 25 mg의 히드록시프로필 메틸셀룰로스; 및 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 약 25 mg의 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다.
- [0405] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.01 mg 내지 약 0.6 mg, 예컨대 약 0.02 내지 약 0.3 mg, 예컨대 약 0.03 내지 약 0.2 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.12 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.1 mg, 예컨대 약 0.05 내지 약 0.08 mg, 예컨대 약 0.06 mg의 화합물 1; 약 25 mg의 메토셀™ K4M 프리미엄 CR; 및 약 25 mg의 메토셀™ K100 프리미엄 LVCR를 포함한다.
- [0406] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 화합물 1; 폴록사머 188; 및 식품 등급 글리세롤 모노스테아레이트를 포함하며; 조성물은 조성물의 중량%로서 약 0.0066 중량% 내지 약 0.666%의 화합물 1을 포함한다.
- [0407] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 화합물 1; 폴록사머 188; 및 식품 등급 글리세롤 모노스테아레이트를 포함하며; 조성물은 조성물의 중량%로서 약 0.0066 중량% 내지 약 0.4%의 화합물 1을 포함한다.
- [0408] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 화합물 1; 폴록사머 188; 및 식품 등급 글리세롤 모노스테아레이트

의 화합물 1을 포함한다.

- [0425] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 화합물 1; 폴록사머 188; 및 적어도 약 95%의 모노에스테르 함유량을 갖는 글리세롤 모노스테아레이트를 포함하며; 조성물은 조성물의 중량%로서 약 0.0333 중량% 내지 약 0.066%의 화합물 1을 포함한다.
- [0426] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 화합물 1; 폴록사머 188; 및 적어도 약 95%의 모노에스테르 함유량을 갖는 글리세롤 모노스테아레이트를 포함하며; 조성물은 조성물의 중량%로서 약 0.04%의 화합물 1을 포함한다.
- [0427] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 화합물 1 약 0.01 mg 내지 약 0.6 mg, 예컨대 약 0.02 내지 약 0.3 mg, 예컨대 약 0.03 내지 약 0.2 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.12 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.1 mg, 예컨대 약 0.05 내지 약 0.08 mg, 예컨대 약 0.06 mg; 식품 등급 GMS 약 45 mg 내지 약 135 mg, 예컨대 약 45 mg, 약 60 mg, 약 75 mg, 약 90 mg, 약 105 mg, 약 120 mg 또는 약 135 mg; 및 폴록사머 188 약 105 mg 내지 약 15 mg, 예컨대 약 105 mg, 약 90 mg, 약 75 mg, 약 60 mg, 약 45 mg, 약 30 mg 또는 약 15 mg에 해당하는 양을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 본원의 조성물은 약 0.01 mg, 약 0.02 mg, 약 0.03 mg, 약 0.04 mg, 약 0.05 mg, 약 0.06 mg, 약 0.07 mg, 약 0.08 mg, 약 0.09 mg, 약 0.1 mg, 약 0.12 mg, 약 0.2 mg, 약 0.3 mg 또는 약 0.5 mg 또는 약 0.6 mg의 화합물 1; 약 45 mg 내지 약 135 mg, 예컨대 약 60 mg, 약 75 mg, 약 90 mg, 약 105 mg, 약 120 mg 또는 약 135 mg의 식품 등급 GMS; 및 약 105 mg 내지 약 15 mg, 예컨대 약 105 mg, 약 90 mg, 약 75 mg, 약 60 mg, 약 45 mg, 약 30 mg 또는 약 15 mg의 폴록사머 188을 포함한다.
- [0428] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.01 mg 내지 약 0.6 mg, 예컨대 약 0.02 내지 약 0.3 mg, 예컨대 약 0.03 내지 약 0.2 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.12 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.1 mg, 예컨대 약 0.05 내지 약 0.08 mg, 예컨대 약 0.06 mg의 화합물 1; 약 75 mg의 폴록사머 188; 및 약 75 mg의 식품 등급 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0429] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.01 mg 내지 약 0.6 mg, 예컨대 약 0.02 내지 약 0.3 mg, 예컨대 약 0.03 내지 약 0.2 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.12 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.1 mg, 예컨대 약 0.05 내지 약 0.08 mg, 예컨대 약 0.06 mg의 화합물 1; 약 45 mg의 폴록사머 188; 및 약 105 mg의 식품 등급 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0430] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.01 mg 내지 약 0.6 mg, 예컨대 약 0.02 내지 약 0.3 mg, 예컨대 약 0.03 내지 약 0.2 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.12 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.1 mg, 예컨대 약 0.05 내지 약 0.08 mg, 예컨대 약 0.06 mg의 화합물 1; 약 105 mg의 폴록사머 188; 및 약 45 mg의 식품 등급 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0431] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.01 mg 내지 약 0.6 mg, 예컨대 약 0.02 내지 약 0.3 mg, 예컨대 약 0.03 내지 약 0.2 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.12 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.1 mg, 예컨대 약 0.05 내지 약 0.08 mg, 예컨대 약 0.06 mg의 화합물 1; 약 75 mg의 폴록사머 188; 및 적어도 약 90%의 모노에스테르 함유량을 갖는 약 75 mg의 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0432] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.01 mg 내지 약 0.6 mg, 예컨대 약 0.02 내지 약 0.3 mg, 예컨대 약 0.03 내지 약 0.2 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.12 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.1 mg, 예컨대 약 0.05 내지 약 0.08 mg, 예컨대 약 0.06 mg의 화합물 1; 약 45 mg의 폴록사머 188; 및 적어도 약 90%의 모노에스테르 함유량을 갖는 약 105 mg의 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0433] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.01 mg 내지 약 0.6 mg, 예컨대 약 0.02 내지 약 0.3 mg, 예컨대 약 0.03 내지 약 0.2 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.12 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.1 mg, 예컨대 약 0.05 내지 약 0.08 mg, 예컨대 약 0.06 mg의 화합물 1; 약 105 mg의 폴록사머 188; 및 적어도 약 90%의 모노에스테르 함유량을 갖는 약 45 mg의 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0434] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.01 mg 내지 약 0.6 mg, 예컨대 약 0.02 내지 약 0.3 mg, 예컨대 약 0.03 내지 약 0.2 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.12 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.1 mg, 예컨대 약 0.05 내지 약 0.08 mg, 예컨대 약 0.06 mg의 화합물 1; 약 75 mg의 폴록사머 188; 및 약 75 mg의 적어도 약 95%의 모노에스테르 함유량을 갖는 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0435] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.01 mg 내지 약 0.6 mg, 예컨대 약 0.02 내지 약 0.3 mg, 예컨대 약 0.03 내지 약 0.2 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.12 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.1 mg, 예컨대 약 0.05 내지 약 0.08 mg, 예컨대 약 0.06 mg의 화합물 1; 약 105 mg의 폴록사머 188; 및 적어도 약 90%의 모노에스테르 함유량을 갖는 약 45 mg의 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.

대 약 0.03 내지 약 0.2 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.12 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.1 mg, 예컨대 약 0.05 내지 약 0.08 mg, 예컨대 약 0.06 mg의 화합물 1; 약 45 mg의 폴록사머 188; 및 약 105 mg의 적어도 약 95%의 모노에스테르 함유량을 갖는 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.

- [0436] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.01 mg 내지 약 0.6 mg, 예컨대 약 0.02 내지 약 0.3 mg, 예컨대 약 0.03 내지 약 0.2 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.12 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.1 mg, 예컨대 약 0.05 내지 약 0.08 mg, 예컨대 약 0.06 mg의 화합물 1; 약 105 mg의 폴록사머 188; 및 약 45 mg의 적어도 약 95%의 모노에스테르 함유량을 갖는 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0437] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.01 mg 내지 약 0.6 mg, 예컨대 약 0.02 내지 약 0.3 mg, 예컨대 약 0.03 내지 약 0.2 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.12 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.1 mg, 예컨대 약 0.05 내지 약 0.08 mg, 예컨대 약 0.06 mg의 화합물 1; 약 75 mg의 폴록사머 188; 및 약 75 mg의 마이베를™ 18-04 K를 포함한다.
- [0438] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.01 mg 내지 약 0.6 mg, 예컨대 약 0.02 내지 약 0.3 mg, 예컨대 약 0.03 내지 약 0.2 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.12 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.1 mg, 예컨대 약 0.05 내지 약 0.08 mg, 예컨대 약 0.06 mg의 화합물 1; 약 45 mg의 폴록사머 188; 및 약 105 mg의 마이베를™ 18-04 K를 포함한다.
- [0439] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.01 mg 내지 약 0.6 mg, 예컨대 약 0.02 내지 약 0.3 mg, 예컨대 약 0.03 내지 약 0.2 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.12 mg, 예컨대 약 0.04 내지 약 0.1 mg, 예컨대 약 0.05 내지 약 0.08 mg, 예컨대 약 0.06 mg의 화합물 1; 약 105 mg의 폴록사머 188; 및 약 45 mg의 마이베를™ 18-04 K를 포함한다.
- [0440] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.03 mg의 화합물 1; 약 75 mg의 폴록사머 188; 및 약 75 mg의 식품 등급 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0441] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.03 mg의 화합물 1; 약 45 mg의 폴록사머 188; 및 약 105 mg의 식품 등급 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0442] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.03 mg의 화합물 1; 약 105 mg의 폴록사머 188; 및 약 45 mg의 식품 등급 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0443] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.03 mg의 화합물 1; 약 75 mg의 폴록사머 188; 및 적어도 약 90%의 모노에스테르 함유량을 갖는 약 75 mg의 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0444] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.03 mg의 화합물 1; 약 45 mg의 폴록사머 188; 및 적어도 약 90%의 모노에스테르 함유량을 갖는 약 105 mg의 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0445] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.03 mg의 화합물 1; 약 105 mg의 폴록사머 188; 및 적어도 약 90%의 모노에스테르 함유량을 갖는 약 45 mg의 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0446] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.03 mg의 화합물 1; 약 75 mg의 폴록사머 188; 및 적어도 약 95%의 모노에스테르 함유량을 갖는 약 75 mg의 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0447] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.03 mg의 화합물 1; 약 45 mg의 폴록사머 188; 및 적어도 약 95%의 모노에스테르 함유량을 갖는 약 105 mg의 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0448] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.03 mg의 화합물 1; 약 105 mg의 폴록사머 188; 및 적어도 약 95%의 모노에스테르 함유량을 갖는 약 45 mg의 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0449] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.03 mg의 화합물 1; 약 75 mg의 폴록사머 188; 및 약 75 mg의 마이베를™ 18-04 K를 포함한다.
- [0450] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.03 mg의 화합물 1; 약 45 mg의 폴록사머 188; 및 약 105 mg의 마이베를™ 18-04 K를 포함한다.
- [0451] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.03 mg의 화합물 1; 약 105 mg의 폴록사머 188; 및 약 45 mg의 마이베를™ 18-04 K를 포함한다.
- [0452] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.5 mg의 화합물 1; 약 75 mg의 폴록사머 188; 및 약 75 mg의

식품 등급 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.

- [0453] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.5 mg의 화합물 1; 약 45 mg의 폴록사머 188; 및 약 105 mg의 식품 등급 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0454] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.5 mg의 화합물 1; 약 105 mg의 폴록사머 188; 및 약 45 mg의 식품 등급 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0455] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.5 mg의 화합물 1; 약 75 mg의 폴록사머 188; 및 적어도 약 90%의 모노스테르 함유량을 갖는 약 75 mg의 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0456] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.5 mg의 화합물 1; 약 45 mg의 폴록사머 188; 및 적어도 약 90%의 모노스테르 함유량을 갖는 약 105 mg의 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0457] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.5 mg의 화합물 1; 약 105 mg의 폴록사머 188; 및 적어도 약 90%의 모노스테르 함유량을 갖는 약 45 mg의 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0458] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.5 mg의 화합물 1; 약 75 mg의 폴록사머 188; 및 적어도 약 95%의 모노스테르 함유량을 갖는 약 75 mg의 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0459] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.5 mg의 화합물 1; 약 45 mg의 폴록사머 188; 및 적어도 약 95%의 모노스테르 함유량을 갖는 약 105 mg의 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0460] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.5 mg의 화합물 1; 약 105 mg의 폴록사머 188; 및 적어도 약 95%의 모노스테르 함유량을 갖는 약 45 mg의 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0461] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.5 mg의 화합물 1; 약 75 mg의 폴록사머 188; 및 약 75 mg의 마이베를™ 18-04 K를 포함한다.
- [0462] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.5 mg의 화합물 1; 약 45 mg의 폴록사머 188; 및 약 105 mg의 마이베를™ 18-04 K를 포함한다.
- [0463] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.5 mg의 화합물 1; 약 105 mg의 폴록사머 188; 및 약 45 mg의 마이베를™ 18-04 K를 포함한다.
- [0464] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.12 mg의 화합물 1; 약 75 mg의 폴록사머 188; 및 약 75 mg의 식품 등급 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0465] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.12 mg의 화합물 1; 약 45 mg의 폴록사머 188; 및 약 105 mg의 식품 등급 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0466] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.12 mg의 화합물 1; 약 105 mg의 폴록사머 188; 및 약 45 mg의 식품 등급 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0467] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.12 mg의 화합물 1; 약 75 mg의 폴록사머 188; 및 적어도 약 90%의 모노스테르 함유량을 갖는 약 75 mg의 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0468] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.12 mg의 화합물 1; 약 45 mg의 폴록사머 188; 및 적어도 약 90%의 모노스테르 함유량을 갖는 약 105 mg의 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0469] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.12 mg의 화합물 1; 약 105 mg의 폴록사머 188; 및 적어도 약 90%의 모노스테르 함유량을 갖는 약 45 mg의 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0470] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.12 mg의 화합물 1; 약 75 mg의 폴록사머 188; 및 적어도 약 95%의 모노스테르 함유량을 갖는 약 75 mg의 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0471] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.12 mg의 화합물 1; 약 45 mg의 폴록사머 188; 및 적어도 약 95%의 모노스테르 함유량을 갖는 약 105 mg의 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0472] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.12 mg의 화합물 1; 약 105 mg의 폴록사머 188; 및 적어도 약 95%의 모노스테르 함유량을 갖는 약 45 mg의 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다.
- [0473] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.12 mg의 화합물 1; 약 75 mg의 폴록사머 188; 및 약 75 mg의

마이베를™ 18-04 K를 포함한다.

- [0474] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.12 mg의 화합물 1; 약 45 mg의 폴록사머 188; 및 약 105 mg의 마이베를™ 18-04 K를 포함한다.
- [0475] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 약 0.12 mg의 화합물 1; 약 105 mg의 폴록사머 188; 및 약 45 mg의 마이베를™ 18-04 K를 포함한다.
- [0476] 조성물이 적어도 약 95%의 모노에스테르 함유량을 갖는 글리세롤 모노스테아레이트를 포함하는 임의의 실시양태에서, 글리세롤 모노스테아레이트는 적어도 약 96%, 예컨대 적어도 약 97%, 예컨대 적어도 약 98%, 예컨대 적어도 약 99%인 모노에스테르 함유량을 가질 수 있다.
- [0477] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 본원에 개시된 하기 방출물 (a), (b) 및/또는 (c) 중 하나 이상인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출물을 갖는 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 제1의 부형제 및 제2의 부형제를 포함하며, 여기서 제1의 부형제는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며, 제2의 부형제는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며, 여기서 제1의 부형제 대 제2의 부형제의 중량비는 약 50:50이며, 여기서 방출물은 USP 장비 1(바스켓)로 100 rpm에서 500 ml의 수성 매체 중에서 37℃±0.5℃의 온도에서 약 6.8의 pH에서 측정된 방출물이며, 여기서 수성 매체는 인산나트륨을 0.05 M의 농도로 함한다.
- [0478] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 본원에 개시된 방출물 (a), (b) 및/또는 (c) 중 하나 이상인 수성 매체 중의 화합물의 중량 기준 방출물을 갖는 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 제1의 부형제 및 제2의 부형제를 포함하며, 여기서 제1의 부형제는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 2,300 mPA 초 내지 약 3,800 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며, 제2의 부형제는 물 중에서 20℃에서 약 2%의 양으로 존재시 약 75 mPA 초 내지 약 120 mPA 초의 점도를 갖는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하며, 여기서 제1의 부형제는 약 25 중량%에 상당하는 양으로 존재하며, 제2의 부형제는 약 25 중량%에 상당하는 양으로 존재하며, 여기서 방출물은 USP 장비 1(바스켓)로 100 rpm에서 500 ml의 수성 매체 중에서 37℃±0.5℃의 온도에서 약 6.8의 pH에서 측정된 방출물이며, 여기서 수성 매체는 인산나트륨을 0.05 M의 농도로 포함한다.
- [0479] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 본원의 방출물 (a), (b) 및 (c) 중 하나 이상인 수성 매체 중에서 화합물 1의 중량 기준 방출물을 갖는 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 제1의 부형제 및 제2의 부형제를 포함하며, 여기서 제1의 부형제는 폴록사머 188이며, 제2의 부형제는 적어도 약 95%의 모노에스테르 함유량을 갖는 글리세롤 모노스테아레이트를 포함하며, 여기서 제1의 부형제 대 제2의 부형제의 중량비는 약 30:70이며, 여기서 방출물은 USP 장비 2(패들)로 50 rpm에서 500 ml의 수성 매체 중에서 37℃±0.5℃의 온도에서 약 6.8의 pH에서 측정된 방출물이다. 몇몇 실시양태에서, 수성 매체는 인산나트륨을 0.05 M의 농도로 포함하는 수성 매체이다.
- [0480] 몇몇 실시양태에서, 본 발명은 화합물 1을 포함하는 약학적 조성물의 제조 방법에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 상기 방법은 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 본원에 개시된 바와 같은 제1의 부형제, 본원에 개시된 바와 같은 제2의 부형제 및 임의로 추가적인 약학적 허용가능한 부형제와 혼합하여 약학적 조성물을 형성하는 것을 포함한다.
- [0481] 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 캡슐의 형태로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 본원의 약학적 조성물은 정제의 형태로 존재한다.
- [0482] 본원에 개시된 약학적 조성물 및/또는 방법의 몇몇 실시양태에서, 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물, 본원에 개시된 바와 같은 제1의 부형제, 본원에 개시된 바와 같은 제2의 부형제를 포함하는 혼합물은 임의의 순서로 형성될 수 있다. 예를 들면 몇몇 실시양태에서, 화합물 및 2종의 부형제의 혼합물의 형성은 2종의 부형제를 혼합하여 초기 혼합물을 형성할 수 있다. 2종의 부형제의 혼합은 2종의 부형제를 함께 용융시키는 것을 포함할 수 있다. 그 후, 초기 혼합물을 상기 화합물과 혼합하여 상기 화합물 및 2종의 부형제의 혼합물을 형성할 수 있다.
- [0483] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물, 제1의 부형제, 제2의 부형제를 포함하는 혼합물을 경화시켜 약학적 조성물을 형성하는 것을 포함하는 방법에 의하여 생성된 약학

적 조성물이 제공되며, 여기서 제1의 부형제는 (a) 제1의 폴리옥시에틸렌 쇠; (b) 제1의 폴리옥시에틸렌 쇠에 결합된 폴리(산화프로필렌) 쇠; 및 (c) 폴리(산화프로필렌) 쇠에 결합된 제2의 폴리옥시에틸렌 쇠를 포함하는 공중합체를 포함하며, 제2의 부형제는 폴리알콜 및 지방산의 에스테르를 포함한다.

[0484] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물, 제1의 부형제, 제2의 부형제를 포함하는 혼합물을 경화시켜 약학적 조성물을 형성하는 것을 포함하는, 약학적 조성물의 제조 방법이 제공되며, 여기서 제1의 부형제는 (a) 제1의 폴리옥시에틸렌 쇠; (b) 제1의 폴리옥시에틸렌 쇠에 결합된 폴리(산화프로필렌) 쇠; 및 (c) 폴리(산화프로필렌) 쇠에 결합된 제2의 폴리옥시에틸렌 쇠를 포함하는 공중합체를 포함하며, 제2의 부형제는 폴리알콜 및 지방산의 에스테르를 포함한다.

[0485] 본원에 개시된 약학적 조성물 및/또는 방법의 몇몇 실시양태에서, 혼합물의 경화는 약 40℃ 내지 약 70℃, 예컨대 약 45℃ 내지 약 70℃, 예컨대 약 45℃ 내지 약 65℃, 예컨대 약 45℃ 내지 약 60℃, 예컨대 약 45℃ 내지 약 55℃, 예컨대 약 50℃ 내지 약 55℃, 예컨대 약 45℃, 약 46℃, 약 47℃, 약 48℃, 약 49℃, 약 50℃, 약 51℃, 약 52℃, 약 53℃, 약 54℃ 또는 약 55℃의 온도에서 수행된다. 혼합물의 경화가 수행되는 온도는 또한 경화 온도로 지칭된다. 혼합물을 경화 온도에서 경화시키는 것을 수행하는 시간은 또한 경화 시간으로 지칭된다. 몇몇 실시양태에서, 화합물의 경화는 약 10 시간 내지 약 1 주 동안 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 화합물의 경화는 약 10 시간 내지 약 48 시간 동안, 예컨대 약 12 시간 내지 약 36 시간 동안, 예컨대 약 16 시간 내지 약 24 시간 동안, 예컨대 약 18 시간 동안 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 화합물의 경화는 약 40℃ 내지 약 70℃, 예컨대 약 50℃ 내지 약 60℃, 예컨대 약 50℃ 또는 약 55℃의 온도에서 약 10 시간 내지 약 48 시간 동안, 예컨대 약 12 시간 내지 약 36 시간 동안, 예컨대 약 16 시간 내지 약 24 시간 동안, 예컨대 약 18 시간 동안 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 화합물의 경화는 약 50℃의 온도에서 약 18 시간 동안 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 화합물의 경화는 약 55℃의 온도에서 약 36 시간 동안 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 화합물의 경화는 약 50℃ 내지 약 60℃, 예컨대 약 50℃ 또는 약 55℃의 온도에서 약 10 시간 내지 약 48 시간 동안, 예컨대 약 12 시간 내지 약 36 시간 동안, 예컨대 약 16 시간 내지 약 24 시간 동안, 예컨대 약 18 시간 동안 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 화합물의 경화는 약 50℃의 온도에서 약 18 시간 동안 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 화합물의 경화는 약 55℃의 온도에서 약 36 시간 동안 수행된다.

[0486] 본원에 개시된 약학적 조성물의 몇몇 실시양태에서, 제1의 부형제 및 제2의 부형제 중 적어도 하나는 약 45℃ 내지 약 70℃의 용점을 갖는다. 본원에 개시된 약학적 조성물의 몇몇 실시양태에서, 제1의 부형제 및 제2의 부형제 중 적어도 하나는 약 45℃ 내지 약 65℃의 용점을 갖는다. 본원에 개시된 약학적 조성물의 몇몇 실시양태에서, 제1의 부형제 및 제2의 부형제 중 적어도 하나는 약 45℃ 내지 약 60℃의 용점을 갖는다. 본원에 개시된 약학적 조성물의 몇몇 실시양태에서, 제1의 부형제 및 제2의 부형제 중 적어도 하나는 약 45℃ 내지 약 55℃의 용점을 갖는다. 본원에 개시된 약학적 조성물의 몇몇 실시양태에서, 제1의 부형제 및 제2의 부형제 중 적어도 하나는 약 50℃ 내지 약 60℃의 용점을 갖는다. 본원에 개시된 약학적 조성물의 몇몇 실시양태에서, 제1의 부형제 및 제2의 부형제 중 적어도 하나는 약 50℃ 내지 약 55℃의 용점을 갖는다. 본원에 개시된 약학적 조성물의 몇몇 실시양태에서, 제1의 부형제 및 제2의 부형제 중 적어도 하나는 약 45℃, 약 46℃, 약 47℃, 약 48℃, 약 49℃, 약 50℃, 약 51℃, 약 52℃, 약 53℃, 약 54℃, 약 55℃, 약 56℃, 약 57℃, 약 58℃, 약 59℃ 또는 약 60℃인 용점을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 제1의 부형제 및 제2의 부형제 각각은 독립적으로 약 45℃, 약 46℃, 약 47℃, 약 48℃, 약 49℃, 약 50℃, 약 51℃, 약 52℃, 약 53℃, 약 54℃ 또는 약 55℃인 용점을 갖는다.

[0487] 본원에 개시된 약학적 조성물의 몇몇 실시양태에서, 조성물은 경화된 조성물이다. 몇몇 실시양태에서, 경화된 조성물은 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물, 제1의 부형제, 제2의 부형제를 함께 본원에 개시된 바와 같은 경화 온도에서 경화시킨 조성물이다. 몇몇 실시양태에서, 경화된 조성물은 본원에 개시된 바와 같은 혼합물을 경화시키는 것을 포함하는 방법에 의하여 생성된다.

[0488] 몇몇 실시양태에서, 혼합물의 경화는 분말 X선 회절(PXRD) 스펙트럼에서의 변화를 초래한다. 몇몇 실시양태에서, 약학적 조성물은 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물; 폴록사머 188; 및 글리세롤 모노스테아레이트를 포함하며; 여기서 조성물은 19.7°, 20.2°, 20.7°, 21.6°, 22.6°, 23.1° 및 23.7° 인 2θ 값을 갖는 PXRD 스펙트럼에서의 피크를 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 19.7°, 20.2°, 20.7°, 22.6°, 23.1° 및 23.7° 인 2θ 값을 갖는 PXRD 스펙트럼에서의 피크를 나타낸다.

상기 보고된 각각의 PXRD 피크 값은 ± 0.2 2θ 정도로 변동될 수 있다. 본원에 개시된 바와 같은 PXRD 스펙트럼에서의 피크를 갖는 조성물의 몇몇 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 90%, 예컨대 적어도 약 95%의 모노에스테르 함유량을 갖는 글리세롤 모노스테아레이트를 포함한다. 본원에 개시된 바와 같은 PXRD 스펙트럼에서의 피크를 갖는 조성물의 몇몇 실시양태에서, 조성물은 폴록사머 188 및 적어도 약 90%, 예컨대 적어도 약 95%의 모노에스테르 함유량을 갖는 글리세롤 모노스테아레이트를 약 70:30 내지 10:90, 예컨대 60:40 내지 약 20:80, 예컨대 약 50:50 내지 약 30:70, 예컨대 약 50:50, 예컨대 약 40:60, 예컨대 약 30:70인 폴록사머 188:글리세롤 모노스테아레이트의 중량비로 포함한다.

[0489] 제1의 부형제가 (a) 제1의 폴리옥시에틸렌 쇠; (b) 제1의 폴리옥시에틸렌 쇠에 결합된 폴리(산화프로필렌) 쇠; 및 (c) 폴리(산화프로필렌) 쇠에 결합된 제2의 폴리옥시에틸렌 쇠를 포함하는 공중합체를 포함하는 몇몇 실시양태에서, 제1의 부형제는 본질적으로 공중합체로 이루어진다.

[0490] 제1의 부형제가 폴록사머 188을 포함하는 몇몇 실시양태에서, 제1의 부형제는 본질적으로 폴록사머 188로 이루어진다.

[0491] 제1의 부형제가 본원에서 정의된 바와 같은 공중합체를 포함하는 몇몇 실시양태에서, 제1의 부형제는 공중합체이다.

[0492] 제1의 부형제가 폴록사머 188을 포함하는 몇몇 실시양태에서, 제1의 부형제는 폴록사머 188이다.

[0493] 제2의 부형제가 글리세롤 모노스테아레이트를 포함하는 몇몇 실시양태에서, 제2의 부형제는 본질적으로 글리세롤 모노스테아레이트로 이루어진다. 예를 들면 제2의 부형제가 글리세롤 모노스테아레이트를 포함하며, 적어도 약 50%의 모노에스테르 함유량을 갖는 몇몇 실시양태에서, 제2의 부형제는 본질적으로 글리세롤 모노스테아레이트로 이루어지며, 적어도 약 50%의 모노에스테르 함유량을 갖는다. 예를 들면 제2의 부형제가 글리세롤 모노스테아레이트를 포함하며, 적어도 약 60%, 예컨대 적어도 약 70%, 예컨대 적어도 약 75%, 예컨대 적어도 약 80%, 예컨대 적어도 약 90%, 예컨대 적어도 약 95%, 예컨대 적어도 약 96%, 예컨대 적어도 약 97%, 예컨대 적어도 약 98%, 예컨대 적어도 약 99%의 모노에스테르 함유량을 갖는 몇몇 실시양태에서, 제2의 부형제는 본질적으로 글리세롤 모노스테아레이트로 이루어지며, 적어도 약 60%, 예컨대 적어도 약 70%, 예컨대 적어도 약 75%, 예컨대 적어도 약 80%, 예컨대 적어도 약 90%, 예컨대 적어도 약 95%, 예컨대 적어도 약 96%, 예컨대 적어도 약 97%, 예컨대 적어도 약 98%, 예컨대 적어도 약 99%의 모노에스테르 함유량을 갖는다.

[0494] 제2의 부형제가 글리세롤 모노스테아레이트를 포함하는 몇몇 실시양태에서, 제2의 부형제는 글리세롤 모노스테아레이트이다. 예를 들면 제2의 부형제가 글리세롤 모노스테아레이트를 포함하며, 적어도 약 50%의 모노에스테르 함유량을 갖는 몇몇 실시양태에서, 제2의 부형제는 적어도 약 50%의 모노에스테르 함유량을 갖는 글리세롤 모노스테아레이트이다. 예를 들면 제2의 부형제가 글리세롤 모노스테아레이트를 포함하며, 적어도 약 60%, 예컨대 적어도 약 70%, 예컨대 적어도 약 75%, 예컨대 적어도 약 80%, 예컨대 적어도 약 90%, 예컨대 적어도 약 95%, 예컨대 적어도 약 96%, 예컨대 적어도 약 97%, 예컨대 적어도 약 98%, 예컨대 적어도 약 99%의 모노에스테르 함유량을 갖는 몇몇 실시양태에서, 제2의 부형제는 적어도 약 60%, 예컨대 적어도 약 70%, 예컨대 적어도 약 75%, 예컨대 적어도 약 80%, 예컨대 적어도 약 90%, 예컨대 적어도 약 95%, 예컨대 적어도 약 96%, 예컨대 적어도 약 97%, 예컨대 적어도 약 98%, 예컨대 적어도 약 99%의 모노에스테르 함유량을 갖는 글리세롤 모노스테아레이트이다.

[0495] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물, 제1의 부형제, 제2의 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 제1의 부형제는 (a) 제1의 폴리옥시에틸렌 쇠; (b) 제1의 폴리옥시에틸렌 쇠에 결합된 폴리(산화프로필렌) 쇠; 및 (c) 폴리(산화프로필렌) 쇠에 결합된 제2의 폴리옥시에틸렌 쇠를 포함하는 공중합체를 포함하며, 제2의 부형제는 폴리알콜 및 지방산의 에스테르를 포함한다.

[0496] 몇몇 실시양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 바와 같은 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 포함하는 저장 안정성 약학적 조성물에 관한 것이다. 본원에서 사용된 바와 같은 "저장 안정성"은 화합물의 방출률이 40℃ 및 75% RH에서 저장 후 실질적으로 동일하다는 것을 의미한다. 저장 안정성 조성물의 몇몇 실시양태에서, 화합물의 방출률은 40℃ 및 75% RH에서 적어도 약 1 개월 동안 저장 후 실질적으로 동일하다. 저장 안정성 조성물의 몇몇 실시양태에서, 화합물의 방출률은 40℃ 및 75% RH에서 적어도 약 6 개월 동안 저장 후 실질적으로 동일하다. 저장 안정성 조성물의 몇몇 실시양태에서, 화합물의 방출률은 25℃ 및 60% RH에

매체는 인산나트륨을 0.05 M의 농도로 포함한다.

[0499] 몇몇 실시양태에서, 25℃ 및 60 RH에서 적어도 약 2 년 동안 조성물의 저장 후 화합물의 방출률은 임의의 주어진 용해 시점에서 저장 전 화합물의 방출률의 약 20% 초과로 변동되지 않는다. 몇몇 실시양태에서, 25℃ 및 60 RH에서 적어도 약 2 년 동안 조성물의 저장 후 화합물의 방출률은 임의의 주어진 용해 시점에서 저장 전 화합물의 방출률의 약 20% 초과로 변동되지 않으며, 여기서 저장 후 및 저장 전 방출률은 각각 USP 장비 1(바스켓)로 100 rpm에서 500 ml의 수성 매체 중에서 6.8의 pH에서 37℃±0.5℃의 온도에서 측정하며, 여기서 수성 매체는 인산나트륨을 0.05 M의 농도로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 25℃ 및 60 RH에서 적어도 약 2 년 동안 조성물의 저장 후 화합물의 방출률은 2 시간 이상의 임의의 주어진 용해 시점에서 저장 전 화합물의 방출률의 약 10% 초과로 변동되지 않으며, 여기서 저장 후 및 저장 전 방출률은 각각 USP 장비 1(바스켓)로 100 rpm에서 500 ml의 수성 매체 중에서 6.8의 pH에서 37℃±0.5℃의 온도에서 측정하며, 여기서 수성 매체는 인산나트륨을 0.05 M의 농도로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 25℃ 및 60 RH에서 적어도 약 2 년 동안 조성물의 저장 후 화합물의 방출률은 2 시간 이상의 임의의 주어진 용해 시점에서 저장 전 화합물의 방출률의 약 10% 초과로 변동되지 않으며, 여기서 저장 후 및 저장 전 방출률은 각각 USP 장비 1(바스켓)로 100 rpm에서 500 ml의 수성 매체 중에서 6.8의 pH에서 37℃±0.5℃의 온도에서 측정하며, 여기서 수성 매체는 인산나트륨을 0.05 M의 농도로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 25℃ 및 60 RH에서 적어도 약 2 년 동안 조성물의 저장 후 화합물의 방출률은 2 시간 이상의 임의의 주어진 용해 시점에서 저장 전 화합물의 방출률의 약 20% 초과로 변동되지 않으며, 여기서 저장 후 및 저장 전 방출률 각각은 USP 장비 2(패들)로 50 rpm에서 500 ml의 수성 매체 중에서 6.8의 pH에서 37℃±0.5℃의 온도에서 측정하며, 여기서 수성 매체는 인산나트륨을 0.05 M의 농도로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 25℃ 및 60 RH에서 적어도 약 2 년 동안 조성물의 저장 후 화합물의 방출률은 2 시간 이상의 임의의 주어진 용해 시점에서 저장 전 화합물의 방출률의 약 10% 초과로 변동되지 않으며, 여기서 저장 후 및 저장 전 방출률 각각은 USP 장비 2(패들)로 50 rpm에서 500 ml의 수성 매체 중에서 6.8의 pH에서 37℃±0.5℃의 온도에서 측정하며, 여기서 수성 매체는 인산나트륨을 0.05 M의 농도로 포함한다.

[0500] 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 방출률은 HPLC에 의하여 측정된 바와 같은 방출률이다.

[0501] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 본원에 개시된 임의의 정제 제형, 예컨대 하기 표 4에 개시된 정제 제형인 조성물이 제공된다.

[0502] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 화합물 1의 에스테르가 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산, 에탄올 에스테르가 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산, 에틸렌 글리콜 에스테르가 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산, 글리세롤 에스테르가 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산, 폴리에틸렌 글리콜 에스테르가 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 본원에는 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산, 프로필렌 글리콜 에스테르가 제공된다.

[0503] 본원에 개시된 약학적 조성물에 적절한 제조 방법의 일례는 도 2에 도시한다.

[0504] 본원에 제공된 화합물 또는 조성물은 당업자에게 잘 공지된 기술을 사용하여 약학적 조성물로 제제화될 수 있다. 본원에 언급된 것 이외에 적절한 약학적 허용가능한 담체는 당업계에 공지되어 있으며; 예를 들면 문헌 [Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro et al.)]을 참조한다.

[0505] 본원에 기재된 특정한 화합물은 비대칭일 수 있다(예를 들면 하나 이상의 입체중심을 갖는다). 달리 나타내지 않는다면 모든 입체이성질체, 예컨대 거울상이성질체 및 부분입체이성질체도 포함된다. 비대칭 치환된 탄소 원자를 함유하는 본 발명의 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 분리될 수 있다. 광학적 활성 출발 물질로부터 광학적 활성 형태를 생성하는 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 예컨대 라세미 혼합물의 분해에 의하여 또는 입체선택적 합성에 의하여 실시된다.

- [0506] 화합물의 라세미 혼합물의 분해는 당업계에 공지된 임의의 다수의 방법에 의하여 실시될 수 있다. 일례의 방법은 광학적 활성, 염 형성 유기 산인 "키랄 분해 산"을 사용하는 분별 재결정화(예를 들면 부분입체이성질체 염 분해)를 포함한다. 분별 재결정화 방법에 대한 적절한 분해제는 예를 들면 광학 활성 산, 예컨대 타르타르산, 디아세틸타르타르산, 디벤조일타르타르산, 만델산, 말산, 락트산 또는 각종 광학 활성 캄포르술폰산, 예컨대 β -캄포르술폰산의 D 및 L 형태이다. 분별 결정화에 적절한 기타 분해제는 β -메틸벤질아민의 입체이성질체 순수한 형태(예, S 및 R 형태 또는 부분입체이성질체 순수한 형태), 2-페닐글리시놀, 노르에페드린, 에페드린, N-메틸에페드린, 시클로헥실에틸아민, 1,2-디아미노시클로헥산 등을 포함한다.
- [0507] 라세미 혼합물의 분해는 또한 광학 활성 분해제(예, 디니트로벤조일페닐글리신)가 팩킹된 컬럼 상에서 용리에 의하여 실시될 수 있다. 적절한 용리 용매 조성물은 당업자에 의하여 결정될 수 있다.
- [0508] 본원에 기재된 화합물은 또한 중간체 또는 최종 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함할 수 있다. 동위원소는 원자 번호는 동일하지만 질량수가 상이한 원자를 포함한다. 예를 들면 수소의 동위원소는 삼중수소 및 중수소를 포함한다.
- [0509] 본원에 기재된 화합물은 또한 호변이성질체형태, 예컨대 케토-에놀 호변이성질체를 포함할 수 있다. 호변이성질체 형태는 평형 상태를 이룰 수 있거나 또는 적절한 치환에 의하여 하나의 형태로 입체적으로 로킹될 수 있다.
- [0510] 명확성을 위하여 별도의 실시양태의 문맥에서 기재된 본원에 개시된 특정한 특징은 또한 단일 실시양태에서 조합하여 제공될 수 있는 것으로 이해된다. 반대로, 간결성을 위하여 단일 실시양태의 문맥에서 기재된 다양한 특징은 또한 별도로 제공될 수 있거나 또는 임의의 적절한 하위조합으로 제공될 수 있다.
- [0511] 징후 및 치료 방법
- [0512] 본원에 개시된 조성물은 PGI₂ 수용체 활성의 조정과 관련된 질환 및 질병의 치료에서 및 그의 증상의 향상에서 유용하다. 따라서, 본 발명의 몇몇 실시양태는 PGI₂ 수용체를 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물과 접촉시켜 상기 수용체의 활성을 조정하는 방법에 관한 것이다.
- [0513] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 PGI₂ 수용체를 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물과 접촉시켜 수용체를 효능작용화시키는 방법이 제공된다.
- [0514] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 PGI₂ 수용체 매개된 질병의 치료를 위한 방법이 제공된다.
- [0515] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 요법에 의하여 사람 또는 동물 신체의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.
- [0516] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 PGI₂ 수용체의 활성을 조정하는 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.
- [0517] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 PGI₂ 수용체의 효능작용화 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.
- [0518] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 PGI₂ 수용체 매개된 질병의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.
- [0519] 본원에 개시된 조성물은 PGI₂ 수용체 활성의 조정과 관련된 기타 질환 및 질병의 치료에서 및 그의 증상의 향상에서 유용하며, 이는 하기를 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0520] 1. 폐동맥 고혈압(PAH)
- [0521] 폐동맥 고혈압(PAH)은 다인성 병리생물학을 갖는다. 혈관수축, 폐 혈관 벽의 재형성 및 혈전증은 PAH에서 증가된 폐 혈관 내성에 기여한다(Humbert et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 43:13S-24S).
- [0522] 본원에 개시된 본 발명의 약학적 조성물은 폐동맥 고혈압(PAH) 및 그의 증상의 치료에 유용하다. PAH는 폐동맥 고혈압의 2003 세계 보건 기구(WHO) 임상 분류에 기재된 폐동맥 고혈압의 하기 형태를 포함하는 것으로 이해하여야 한다: 특발성 PAH(IPAH); 가족성 PAH(FPAH); 기타 병태와 관련된 PAH(APAH), 예컨대 콜라겐 혈관 질환과 관련된 PAH, 선천성 체-폐동맥 단락술과 관련된 PAH, 문맥압 항진증과 관련된 PAH, HIV 감염과 관련된 PAH, 약물 또는 독소와 관련된 PAH 또는 기타와 관련된 PAH; 및 상당한 정맥 또는 모세혈관 병발과 관련된 PAH.

- [0523] 특발성 PAH는 원인 불명의 PAH를 지칭한다.
- [0524] 가족성 PAH는 유전성 전염이 의심되거나 또는 증명된 PAH를 지칭한다.
- [0525] 콜라겐 혈관 질환과 관련된 PAH는 공피증과 관련된 PAH, CREST(피부 석회증, 레이노병, 식도 운동이상, 가락피 부정화증 및 모세혈관확장증) 증후군과 관련된 PAH, 전신 홍반 루푸스(SLE)와 관련된 PAH, 류마티스 관절염과 관련된 PAH, 타카야수 동맥염과 관련된 PAH, 다발근육염과 관련된 PAH 및 피부근육염과 관련된 PAH를 포함하는 것으로 이해하여야 한다.
- [0526] 선천성 체-폐동맥 단락술과 관련된 PAH는 심방 중격 결손(ASD)과 관련된 PAH, 심실 중격 결손(VSD)과 관련된 PAH 및 동맥관 개존증과 관련된 PAH를 포함하는 것으로 이해하여야 한다.
- [0527] 약물 또는 독소와 관련된 PAH는 아미노렉스의 복용과 관련된 PAH, 펜플루라민 화합물의 복용과 관련된 PAH(예, 펜플루라민의 복용과 관련된 PAH 또는 텍스펜플루라민의 복용과 관련된 PAH), 특정 독성 오일의 복용과 관련된 PAH(예, 평지씨유의 복용과 관련된 PAH), 피롤리딘 알칼로이드의 복용과 관련된 PAH(예, 부쉬 티의 복용과 관련된 PAH) 및 모노크로탈린의 복용과 관련된 PAH를 포함하는 것으로 이해하여야 한다.
- [0528] 기타와 관련된 PAH는 갑상선 질환과 관련된 PAH, 당원 축적병과 관련된 PAH, 고셔병과 관련된 PAH, 유전성 출혈성 모세혈관확장증과 관련된 PAH, 혈색소병증과 관련된 PAH, 골수증식 질환과 관련된 PAH 및 비장절제술과 관련된 PAH를 포함하는 것으로 이해하여야 한다.
- [0529] 상당한 정맥 또는 모세혈관 병발과 관련된 PAH는 폐정맥 폐쇄증(PVOD)과 관련된 PAH 및 폐모세혈관 혈관증(PEH)과 관련된 PAH를 포함하는 것으로 이해하여야 한다.
- [0530] (예를 들면 문헌[Simonneau et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 43:5S-12S; McGoon et al., *Chest*, 2004, 126:14S-34S; Rabinovitch, *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 2007, 2:369-399; McLaughlin et al., *Circulation*, 2006, 114:1417-1431; Strauss et al., *Clin. Chest. Med.*, 2007, 28:127-142; Taichman et al., *Clin. Chest. Med.*, 2007, 28:1-22] 참조).
- [0531] PAH와 공피증의 관련 증거 및 PAH에 대한 PGI₂ 수용체의 효능제의 이로운 효과는 문헌[Badesch et al., *Ann. Intern. Med.*, 2000, 132:425-434]에 제시되어 있다. PAH와 콜라겐 혈관 질환 혼합 결합 조직병(MCTD), 전신 홍반 루푸스(SLE), 쇼그렌 증후군 및 CREST 증후군의 관련 증거 및 PAH에 대한 PGI₂ 수용체의 효능제의 이로운 효과는 문헌[Humbert et al., *Eur. Respir. J.*, 1999, 13:1351-1356]에 제시되어 있다. PAH와 CREST 증후군의 관련 증거 및 PAH에 대한 PGI₂ 수용체의 효능제의 이로운 효과는 문헌[Miwa et al., *Int. Heart J.*, 2007, 48:417-422]에 제시된다. PAH와 SLE의 관련 증거 및 PAH에 대한 PGI₂ 수용체의 효능제의 이로운 효과는 문헌[Robbins et al., *Chest*, 2000, 117:14-18]에 제시된다. PAH와 HIV 감염의 관련 증거 및 PAH에 대한 PGI₂ 수용체의 효능제의 이로운 효과는 문헌[Aguilar et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, 162:1846-1850]에 제시된다. PAH와 선천성 심장 질환(ASD, VSD 및 동맥관 개존증 포함)의 관련 증거 및 PAH에 대한 PGI₂ 수용체의 효능제의 이로운 효과는 문헌[Rosenzweig et al., *Circulation*, 1999, 99:1858-1865]에 제시된다. PAH와 펜플루라민 및 텍스펜플루라민, 식욕억제제의 관련 증거는 문헌[Archer et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, 158:1061-1067]에 제시된다. PAH와 유전성 출혈성 모세혈관확장증의 관련 증거는 문헌[McGoon et al., *Chest*, 2004, 126:14-34]에 제시된다. PAH와 비장절제술의 관련 증거는 문헌[Hoeper et al., *Ann. Intern. Med.*, 1999, 130:506-509]에 제시된다. PAH와 문맥압 항진증의 관련 증거 및 PAH에 대한 PGI₂ 수용체의 효능제의 이로운 효과는 문헌[Hoeper et al., *Eur. Respir. J.*, 2005, 25:502-508]에 제시된다.
- [0532] PAH의 증상은 호흡곤란, 협심증, 실신 및 부종을 포함한다(McLaughlin et al., *Circulation*, 2006, 114:1417-1431). 본원에 개시된 본 발명의 약학적 조성물은 PAH의 증상의 치료에 유용하다.
- [0533] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 폐동맥 고혈압(PAH)의 치료 방법이 제공된다.
- [0534] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 특발성 PAH의 치료 방법이 제공된다.
- [0535] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 가족성 PAH의 치료 방법이 제공된다.
- [0536] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투

여하는 것을 포함하는, 개체에서 콜라겐 혈관 질환과 관련된 PAH의 치료 방법이 제공된다.

- [0537] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 공피증, CREST 증후군, 전신 홍반 루푸스(SLE), 류마티스 관절염, 타카야수 동맥염, 다발근육염 및 피부근육염으로부터 선택된 콜라겐 혈관 질환과 관련된 PAH의 치료 방법이 제공된다.
- [0538] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 선천성 심질환과 관련된 PAH의 치료 방법이 제공된다.
- [0539] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 심방 중격 결손(ASD), 심실 중격 결손(VSD) 및 동맥관 개존증으로부터 선택된 선천성 심질환과 관련된 PAH의 치료 방법이 제공된다.
- [0540] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 문맥압 항진증과 관련된 PAH의 치료 방법이 제공된다.
- [0541] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 HIV 감염과 관련된 PAH의 치료 방법이 제공된다.
- [0542] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 약물 또는 독소와 관련된 PAH의 복용의 치료 방법이 제공된다.
- [0543] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 유전성 출혈성 모세혈관확장증과 관련된 PAH의 치료 방법이 제공된다.
- [0544] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 비장절제술과 관련된 PAH의 치료 방법이 제공된다.
- [0545] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 상당한 정맥 또는 모세혈관 병발과 관련된 PAH의 치료 방법이 제공된다.
- [0546] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 폐정맥 폐쇄증(PVOD)과 관련된 PAH의 치료 방법이 제공된다.
- [0547] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 폐모세혈관 혈관증(PCH)과 관련된 PAH의 치료 방법이 제공된다.
- [0548] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.
- [0549] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 특발성 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.
- [0550] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 가족성 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.
- [0551] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 콜라겐 혈관 질환과 관련된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.
- [0552] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 공피증, CREST 증후군, 전신 홍반 루푸스(SLE), 류마티스 관절염, 타카야수 동맥염, 다발근육염 및 피부근육염으로부터 선택된 콜라겐 혈관 질환과 관련된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.
- [0553] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 선천성 심질환과 관련된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.
- [0554] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 심방 중격 결손(ASD), 심실 중격 결손(VSD) 및 동맥관 개존증으로부터 선택된 선천성 심질환과 관련된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.
- [0555] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 문맥압 항진증과 관련된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.

- [0556] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 HIV 감염과 관련된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.
- [0557] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 약물 또는 독소의 복용과 관련된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.
- [0558] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 유전성 출혈성 모세혈관확장증과 관련된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.
- [0559] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 비장절제술과 관련된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.
- [0560] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 상당한 정맥 또는 모세혈관 병발과 관련된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.
- [0561] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 폐정맥 폐쇄증(PVOD)과 관련된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.
- [0562] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 폐모세혈관 혈관증(PCH)과 관련된 PAH의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.
- [0563] 2. 항혈소판 요법(혈소판 응집과 관련된 병태)
- [0564] 항혈소판 제제(항혈소판제)는 각종 병태에 대하여 처방된다. 예를 들면 관상 동맥 질환에서 이들은 폐쇄성 혈병(예, 관상 혈전증)이 발생할 우려가 있는 환자에서 심근 경색증 또는 뇌졸중의 예방을 돕는데 사용된다.
- [0565] 심근 경색증("MI" 또는 "심장 마비")에서, 심장 근육은 관상 혈관에서의 차단 결과로서 산소 풍부한 혈액을 충분히 받지 못한다. 발작이 진행되거나 또는 직후에(바람직하게는 30 분 이내에) 복용시 항혈소판제는 심장의 손상을 감소시킬 수 있다.
- [0566] 일과성 허혈 발작("TIA" 또는 "미니뇌졸중")은 일반적으로 방해되는 혈병으로 인하여 동맥을 통한 감소된 혈류로 인하여 뇌의 산소 흐름의 일시적 차단이다. 항혈소판제는 TIA를 예방하는데 효과적인 것으로 밝혀졌다.
- [0567] 협심증은 심장의 일부 부분으로의 부적절한 산소 풍부한 혈류(허혈)에 의하여 야기되는 일시적이며, 종종 재발되는 흉통, 압박 또는 불편이다. 협심증 환자에서, 항혈소판 요법은 협심증의 효과 및 심근 경색증의 위험을 감소시킬 수 있다.
- [0568] 뇌졸중은 일반적으로 혈병에 의한 뇌혈관의 막힘으로 인하여 뇌가 산소 풍부한 혈액을 받지 못하는 사례이다. 고 위험 환자에서, 항혈소판제의 주기적 복용은 1차 또는 2차 뇌졸중을 야기하는 혈병의 형성을 방지하는 것으로 밝혀졌다.
- [0569] 혈관성형술은 혈병에 의하여 막힌 동맥을 뚫는데 사용되는 카테터를 사용한 기술이다. 동맥을 뚫린 상태로 유지하기 위한 상기 기술 직후 스텐트 수술을 수행하는지의 여부와는 상관 없이, 항혈소판제는 수술(들)후 추가의 혈병을 형성할 위험을 감소시킬 수 있다.
- [0570] 관상 우회로 조성술은 동맥 또는 정맥을 신체의 다른 곳으로부터 취하여 막힌 관상 동맥에 이식하여 막힌 부위 주위에서 및 새로이 연결된 혈관을 통하여 혈액의 경로를 바꾸는 외과적 술식이다. 그러한 술식 후, 항혈소판제는 2차 혈병의 위험을 감소시킬 수 있다.
- [0571] 심방 세동은 가장 흔한 유형의 지속된 불규칙한 심장 리듬(부정맥)이다. 심방 세동은 매년 약 2백만명의 미국인에게서 발병한다. 심방 세동에서, 심방(심장의 윗방)은 전기 신호를 빠르게 보내어 정상적으로 수축하지 않고 떨게 한다. 결과는 비정상적으로 빠르고, 매우 불규칙적인 심박동이 된다. 심방 세동이 발생한 후 제시될 때 항혈소판제는 심장에 혈병이 발생되어 뇌로 이동하는 것(색전증)을 감소시킬 수 있다.
- [0572] PGI₂ 수용체 효능제가 혈소판 응집을 억제하여 항혈소판 요법으로서 잠재적 치료가 될 것이라는 증거가 존재한다(예를 들면 문헌[Moncada et al., *Lancet*, 1977, 1:18-20] 참조). 마우스에서 PGI₂ 수용체의 유전적 결핍은 혈전증에 대한 경향을 증가시키는 것으로 밝혀졌다(Murata et al., *Nature*, 1997, 388:678-682).
- [0573] PGI₂ 수용체 효능제는 예를 들면 절뚝거림 또는 말초 동맥 질환뿐 아니라, 심혈관 합병증, 동맥 혈전증, 죽상동맥경화증, 세로토닌에 의하여 야기된 혈관수축, 허혈-재관류 손상 및, 혈관성형술 또는 스텐트 장착 후 동맥의

재협착을 치료하는데 사용될 수 있다(예를 들면 문헌[Fetalvero et al., *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2007, 82:109-118; Arehart et al., *Curr. Med. Chem*, 2007, 14:2161-2169; Davi et al., *N. Engl. J. Med*, 2007, 357:2482-2494; Fetalvero et al., *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol*, 2006, 290:H1337-H1346; Murata et al., *Nature*, 1997, 388:678-682; Wang et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, 103:14507-14512; Xiao et al., *Circulation*, 2001, 104:2210-2215; McCormick et al., *Biochem. Soc. Trans*, 2007, 35:910-911; Arehart et al., *Circ. Res*, 2008, Mar 6 Epub ahead of print] 참조).

[0574] PGI2 수용체 효능제는 또한 단독으로 사용하거나 또는 혈전용해 요법, 예를 들면 조직형 플라스미노겐 활성화인자(t-PA)와 병용하여 MI 또는 허혈후 심근 기능이상 후의 심장보호 또는 그로부터 발생한 합병증을 포함한, 경피 관상 인터벤션 등 중에 허혈 손상으로부터의 보호를 제공할 수 있다. PGI2 수용체 효능제는 항혈소판 요법에서 예를 들면 알파-토코페롤(비타민 E), 에치스타틴(디신테그린) 또는 응고항진성의 상태로 헤파린과 병용할 수 있다(예를 들면 문헌[Chan, *J. Nutr*, 1998, 128:1593-1596; Mardla et al., *Platelets*, 2004, 15:319-324; Bernabei et al., *Ann. Thorac. Surg*, 1995, 59:149-153; Gainza et al., *J. Nephrol*, 2006, 19:648-655] 참조).

[0575] 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제는 예를 들면 상기 기재된 징후를 포함하나 이에 제한되지 않는 혈소판 응집의 혈관수축성 생성물을 효능작용화시켜 항혈소판 요법을 필요로 하는 환자에게 미세순환에서의 이로운 개선을 제공한다. 따라서, 몇몇 실시양태에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 바와 같은 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 혈소판 응집을 감소시키는 방법을 제공한다. 추가의 실시양태에서, 본 발명은 관상 동맥 질환, 심근 경색증, 일과성 허혈 발작, 협심증, 뇌졸중, 심방 세동 또는 상기 중 임의의 것의 증상의 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 바와 같은 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 관상 동맥 질환, 심근 경색증, 일과성 허혈 발작, 협심증, 뇌졸중, 심방 세동 또는 상기 중 임의의 것의 증상의 치료 방법을 제공한다.

[0576] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 혈관성형술 또는 관상 우회로 조성술 환자 또는 심방 세동을 앓고 있는 환자에게 본원에 개시된 바와 같은 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 상기 위험이 존재하는 시간에 투여하는 것을 포함하는, 혈관성형술 또는 관상 우회로 조성술 환자 또는 심방 세동을 앓고 있는 환자에서 합병 형성의 위험을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0577] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 혈소판 응집의 치료 방법이 제공된다.

[0578] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 관상 동맥 질환, 심근 경색증, 일과성 허혈 발작, 협심증, 뇌졸중, 허혈-재관류 손상, 재협착 또는 심방 세동의 치료 방법이 제공된다.

[0579] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 혈관성형술 또는 관상 우회로 조성술 개체에서 합병 형성의 위험을 감소시키는 방법이 제공된다.

[0580] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 심방 세동을 앓고 있는 개체에서 합병 형성의 위험을 감소시키는 방법이 제공된다.

[0581] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 혈소판 응집의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.

[0582] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 관상 동맥 질환, 심근 경색증, 일과성 허혈 발작, 협심증, 뇌졸중, 허혈-재관류 손상, 재협착 또는 심방 세동의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.

[0583] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 혈관성형술 또는 관상 우회로 조성술 개체에서 합병 형성의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.

- [0584] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 심방 세동을 앓고 있는 개체에서 혈병 형성의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.
- [0585] 3. 죽상동맥경화증
- [0586] 죽상동맥경화증은 염증, 지질 축적, 세포사 및 섬유증을 특징으로 하는 복합 질환이다. 이는 미국을 포함한 다수의 국가에서 사망률의 주된 원인이 된다. 본원에서 사용되는 용어인 죽상동맥경화증은 평활근 세포 및 지질의 내막 내에 점진적으로 축적되는 커다란 및 중간 크기의 동맥의 질환을 포함하는 것으로 이해하여야 한다.
- [0587] PGI2 수용체의 효능제는 죽상동맥경화증, 예컨대 죽상혈전증으로부터의 보호를 부여할 수 있는 것으로 밝혀졌다(Arehart et al., *Curr. Med. Chem.*, 2007, 14:2161-2169; Stitham et al., *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 2007, 82:95-108; Fries et al., *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2005, :445-451; Egan et al., *Science*, 2004, 306:1954-1957; Kobayashi et al., *J. Clin. Invest.*, 2004, 114:784-794; Arehart et al., *Circ. Res.*, 2008, Mar 6 Epub ahead of print).
- [0588] 결손 PGI2 수용체 신호는 사람에서 죽상혈전증을 가속시키는 것을 나타내며, 즉 PGI2 수용체의 효능제는 사람에서 죽상혈전증으로부터의 보호를 부여할 수 있는 것으로 밝혀졌다(Arehart et al., *Circ. Res.*, 2008, Mar 6 Epub ahead of print).
- [0589] 본원에 개시된 본 발명의 약학적 조성물은 죽상동맥경화증의 치료 및 그의 증상의 치료에 유용하다. 따라서, 몇몇 실시양태에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 바와 같은 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 상기 환자에서 죽상동맥경화증의 치료 방법을 제공한다. 추가의 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 바와 같은 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 죽상동맥경화증의 증상의 치료 방법이 제공된다.
- [0590] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 죽상동맥경화증의 치료 방법이 제공된다.
- [0591] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 죽상혈전증의 치료 방법이 제공된다.
- [0592] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 죽상동맥경화증의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.
- [0593] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 죽상혈전증의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.
- [0594] 4. 천식
- [0595] 천식은 기도 호산구증가증, 배상 세포에 의한 증가된 점액 생성 및, 기도벽의 구조적 재형성을 특징으로 하는 림프구 매개 염증성 기도 질환이다. 천식의 유병률은 최근 수십 년 동안 전세계적으로 크게 증가하였다. 마우스에서 PGI2 수용체의 유전적 결핍은 알러지 기도 염증을 증가시키는 것으로 밝혀졌다(Takahashi et al., *Br J Pharmacol.*, 2002, 137:315-322). 기도 내의 항원 제시 수지상 세포의 기능을 크게 방해하여(Idzko et al., *J. Clin. Invest.*, 2007, 117:464-472; Zhou et al., *J. Immunol.*, 2007, 178:702-710; Jaffar et al., *J. Immunol.*, 2007, 179:6193-6203; Jozefowski et al., *Int. Immunopharmacol.*, 2003, 3:865-878) PGI2 수용체의 효능제는 적어도 부분적으로 민감화 단계 중에 제공시 천식의 발생뿐 아니라, 유발 단계 중에 제공시 실험적 천식의 중요한 특징을 억제할 수 있는 것으로 밝혀졌다(Idzko et al., *J. Clin. Invest.*, 2007, 117:464-472; Nagao et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2003, 29:314-320). 민감화 마우스에서 2차 유발 중에 기도 수지상 세포의 결핍은 야생형 수지상 세포의 입양 전달에 의하여 완전 복구될 수 있는 효과인, 천식의 모든 특징적인 특징을 폐지시키므로, 상기 세포는 알레르기성 천식의 개시 및 유지 단계 둘다에 대하여 중요하다(van Rijt et al., *J. Exp. Med.*, 2005, 201:981-991). 또한, PGI2 수용체의 효능제는 사람 폐포 대식세포에 의한 전염증성 시토킨 분비를 억제할 수 있는 것으로 밝혀졌다(Raychaudhuri et al., *J. Biol. Chem.*, 2002, 277:33344-33348). 본원에 개시된 본 발명의 약학적 조성물은 천식의 치료 및 그의 증상의 치료에 유용하다. 따라서, 몇몇 실시양태에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 바와 같은 2-(((1r,4r)-4-

((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 천식의 치료 방법을 제공한다. 추가의 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 바와 같은 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산(화합물 1) 및 그의 약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 천식의 증상의 치료 방법이 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 천식의 치료 방법이 제공된다.

[0596] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 천식의 증상의 치료 방법이 제공된다.

[0597] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 천식의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.

[0598] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 천식의 증상의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.

[0599] 5. 당뇨병 관련 병리학

[0600] 고혈당증이 당뇨병 합병증, 예컨대 당뇨병성 말초 신경병증(DPN), 당뇨병성 신증(DN) 및 당뇨병성 망막증(DR)의 발병기전에 대한 주요한 원인인기는 하나, 당뇨병 환자에서의 향상된 혈관수축 및 혈소판 응집은 또한 질환 진행에서 역할을 한다는 것을 시사하였다(Cameron et al., *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol*, 2003, 367:607-614). PGI2 수용체의 효능제는 혈관확장을 촉진하며, 혈소판 응집을 억제한다. 미세혈관 혈류의 개선은 당뇨병 합병증에 이로울 수 있다(Cameron, *Diabetologia*, 2001, 44:1973-1988).

[0601] PGI2 수용체의 효능제는 스트렙토조토신-당뇨병 래트에서 운동 및 감각 말초 신경 전도 비정상을 예방 및 역전시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다(Cotter et al., *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol*, 1993, 347:534-540). 당뇨병성 말초 신경병증의 치료에서 PGI2 수용체의 효능제의 이로온 효과에 대한 추가의 증거는 문헌[Hotta et al. (*Diabetes*, 1996, 45:361-366, Ueno et al. (*Jpn. J. Pharmacol*, 1996, 70:177-182), Ueno et al. (*Life Sci*, 1996, 59:PL105-PL110), Hotta et al. (*Prostaglandins*, 1995, 49:339-349), Shindo et al. (*Prostaglandins*, 1991, 41:85-96), Okuda et al. (*Prostaglandins*, 1996, 52:375-384) 및 Koike et al. (*FASEB J*, 2003, 17:779-781)]에서 제시된다. 당뇨병성 신증의 치료에서 PGI2 수용체의 효능제의 이로온 효과에 대한 증거는 문헌[Owada et al. (*Nephron*, 2002, 92:788-796) 및 Yamashita et al. (*Diabetes Res. Clin. Pract*, 2002, 57:149-161)]에 제시된다. 당뇨병성 망막증의 치료에서 PGI2 수용체의 효능제의 이로온 효과에 대한 증거는 문헌[Yamagishi et al. (*Mol. Med*, 2002, 8:546-550), Burnette et al. (*Exp. Eye Res*, 2006, 83:1359-1365) 및 Hotta et al. (*Diabetes*, 1996, 45:361-366)]에 제시된다. PGI2 수용체의 효능제는 당뇨병 환자에서 증가된 종양 괴사 인자- α (TNF- α) 레벨을 감소시킬 수 있으며, 이는 PGI2 수용체의 효능제가 당뇨병 합병증에서의 진행을 방지하는데 기여할 수 있다는 것을 나타낸다(Fujiwara et al., *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2004, 112:390-394).

[0602] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 당뇨병 관련 질병의 치료 방법이 제공된다.

[0603] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 당뇨병성 말초 신경병증의 치료 방법이 제공된다.

[0604] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 당뇨병성 신증의 치료 방법이 제공된다.

[0605] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 당뇨병성 망막증의 치료 방법이 제공된다.

[0606] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 당뇨병 관련 질병의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.

[0607] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 당뇨병성 말초 신경병증의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시

양태에 의한 조성물이 제공된다.

- [0608] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 당뇨병성 신증의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.
- [0609] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 당뇨병성 망막증의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.
- [0610] 6. 녹내장
- [0611] PGI2 수용체의 효능제의 국소 투여가 토끼 및 개에서 안압(IOP)을 증가시켜 녹내장의 치료에서 이로온 효과를 갖는다는 증거는 문헌[Hoyng et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1987, 28:470-476]에 제시되어 있다.
- [0612] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 녹내장 또는 비정상 안압을 갖는 눈의 기타 질환의 치료 방법이 제공된다.
- [0613] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 녹내장 또는 비정상 안압을 갖는 눈의 기타 질환의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.
- [0614] 7. 고혈압
- [0615] PGI2 수용체의 효능제는 혈관 긴장도의 조절, 혈관확장 및 폐 고혈압의 향상에 대한 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다(예를 들면 문헌[Strauss et al., *Clin Chest Med*, 2007, 28:127-142; Driscoll et al., *Expert Opin. Pharmacother*, 2008, 9:65-81] 참조). 고혈압의 치료에서 PGI2 수용체의 효능제의 이로온 효과에 대한 증거는 문헌[Yamada et al., *Peptides*, 2008, 29:412-418]에 제시되어 있다. PGI2 수용체의 효능제가 대뇌 허혈에 대하여 보호할 수 있다는 증거는 문헌[Dogan et al., *Gen. Pharmacol*, 1996, 27:1163-1166 및 Fang et al., *J. Cereb. Blood Flow Metab*, 2006, 26:491-501]에 제시된다.
- [0616] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 고혈압의 치료 방법이 제공된다.
- [0617] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 대뇌 허혈에 대한 보호를 제공하고자 하는 고혈압의 치료 방법이 제공된다.
- [0618] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 고혈압의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.
- [0619] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 대뇌 허혈에 대한 보호를 제공하고자 하는 고혈압의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.
- [0620] 8. 항염증 요법
- [0621] 항염증제는 각종 병태에 대하여 처방된다. 예를 들면 염증성 질환에서 이는 근본적인 유해를 방해하여 감소시키는데 사용된다. PGI2 수용체 효능제가 염증을 억제시켜 항염증 요법으로서 잠재적인 치료가 될 수 있다는 증거가 있다. PGI2 수용체의 효능제는 전염증성 시토킨 및 케모킨(인터류킨-12(IL-12), 종양 괴사 인자- α (TNF- α), IL-1 α , IL-6, 대식세포 염증성 단백질-1 α (MIP-1 α), 단핵구 화학유인물질 단백질-1(MCP-1)) 생성 및 수지상 세포의 T 세포 자극 기능을 억제할 수 있다는 것으로 밝혀졌다(Jozefowski et al., *Int. Immunopharmacol*, 2003, 865-878; Zhou et al., *J. Immunol*, 2007, 178:702-710; Nagao et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*, 2003, 29:314-320; Idzko et al., *J. Clin. Invest*, 2007, 117:464-472). PGI2 수용체의 효능제는 대식세포에 의한 전염증성 시토킨(TNF- α , IL-1 β , IL-6, 과립구 대식세포 자극 인자(GM-CSF)) 생성을 억제할 수 있는 것으로 밝혀졌다(Raychaudhuri et al., *J. Biol. Chem*, 2002, 277:33344-33348; Czeslick et al., *Eur. J. Clin. Invest*, 2003, 33:1013-1017; Di Renzo et al., *Prostaglandin Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2005, 73:405-410; Shinomiya et al., *Biochem. Pharmacol*, 2001, 61:1153-1160). PGI2 수용체의 효능제는 수지상 세포에 의한 항염증성 시토킨(IL-10) 생성을 자극할 수 있는 것으로 밝혀졌다(Jozefowski et al., *Int. Immunopharmacol*, 2003, 865-878; Zhou et al., *J. Immunol*, 2007, 178:702-710). PGI2 수용체의 효능제는 대식세포에 의한 항염증성 시토킨(IL-10) 생성을 자극시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다(Shinomiya et al., *Biochem. Pharmacol*, 2001, 61:1153-1160). PGI2 수용체의 효능제는 백혈구(CD4⁺ Th2 T 세포)의 케모킨(CCL17)-유발된 화학주성을 억제할 수 있는 것으로 밝혀졌다(Jaffar et al., *J. Immunol*, 2007, 179:6193-6203). PGI2 수용체의 효능제는 죽상동맥경화증, 예컨대 죽상혈전증으로부터 보호를 부여할 수 있는 것으로 밝혀졌다(Arehart et

al., *Curr. Med. Chem*, 2007, 14:2161-2169; Stitham et al., *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2007, 82:95-108; Fries et al., *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2005, 445-451; Egan et al., *Science*, 2004, 306:1954-1957; Kobayashi et al., *J. Clin. Invest*, 2004, 114:784-794; Arehart et al., *Circ. Res*, 2008, Mar 6 Epub ahead of print). PGI2 수용체의 효능제는 천식을 약화시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다(Idzko et al., *J. Clin. Invest*, 2007, 117:464-472; Jaffar et al., *J. Immunol*, 2007, 179:6193-6203; Nagao et al., *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol*, 2003, 29:314-320). PGI2 수용체의 효능제는 제2형 당뇨병 환자에서 TNF- α 생성을 감소시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다(Fujiwara et al., *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2004, 112:390-394; Goya et al., *Metabolism*, 2003, 52:192-198). PGI2 수용체의 효능제는 허혈-재관류 손상을 억제할 수 있는 것으로 밝혀졌다(Xiao et al., *Circulation*, 2001, 104:2210-2215). PGI2 수용체의 효능제는 재협착을 억제할 수 있는 것으로 밝혀졌다(Cheng et al., *Science*, 2002, 296:539-541). PGI2 수용체의 효능제는 패혈 쇼크의 래트 모델에서 폐 혈관 손상 및 쇼크를 약화시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다(Harada et al., *Shock*, 2008, Feb 21 Epub ahead of print). PGI2 수용체의 효능제는 류마티스 관절염을 갖는 환자에서 생체내 TNF- α 의 혈청 레벨을 감소시킬 수 있으며, 이는 질환의 임상 과정에서의 개선과 관련되어 있는 것으로 밝혀졌다(Gao et al., *Rheumatol. Int*, 2002, 22:45-51; Boehme et al., *Rheumatol. Int*, 2006, 26:340-347).

- [0622] 본원에 개시된 본 발명의 약학적 조성물은 염증의 이로운 감소를 제공한다. 본원에 개시된 본 발명의 약학적 조성물은 염증성 질환과 관련된 해로운 염증성 반응의 이로운 감소를 제공한다. 따라서, 몇몇 실시양태에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 바와 같은 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 염증의 감소 방법을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 바와 같은 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 IL-12, TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, MIP-1 α 또는 MCP-1 생성을 감소시키는 방법을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 바와 같은 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 TNF- α 생성을 감소시키는 방법을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 바와 같은 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 IL-10 생성을 증가시키는 방법을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 바와 같은 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 염증성 질환과 관련된 유해한 염증성 반응을 감소시키는 방법을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 바와 같은 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 염증성 질환 또는 그의 증상을 치료하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 바와 같은 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 염증성 질환 또는 그의 증상의 치료 방법을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 바와 같은 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 염증성 질환은 건선, 건선성 관절염, 류마티스 관절염, 크론병, 이식 거부, 다발성 경화증, 전신 홍반 루푸스(SLE), 궤양성 대장염, 허혈-재관류 손상, 재협착, 죽상동맥경화증, 여드름, 당뇨병(제1형 당뇨병 및 제2형 당뇨병 포함), 패혈증, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD) 및 천식으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 상기 환자에서 염증성 질환 또는 그의 증상의 치료 방법을 제공한다.
- [0623] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 염증의 치료 방법이 제공된다.
- [0624] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 염증성 질환의 치료 방법이 제공된다.
- [0625] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 건선, 건선성 관절염, 류마티스 관절염, 크론병, 이식 거부, 다발성 경화증, 전신 홍반 루푸스(SLE), 궤양성 대장염, 허혈-재관류 손상, 재협착, 죽상동맥경화증, 여드름, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 패혈증, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD) 및 천식으로부터 선택된 염증성 질환의 치료 방법이 제공된다.
- [0626] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 염증의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.
- [0627] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 염증성 질환의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.
- [0628] 몇몇 실시양태에서, 본원에는 건선, 건선성 관절염, 류마티스 관절염, 크론병, 이식 거부, 다발성 경화증, 전신 홍반 루푸스(SLE), 궤양성 대장염, 허혈-재관류 손상, 재협착, 죽상동맥경화증, 여드름, 제1형 당뇨병, 제2형

당뇨병, 패혈증, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD) 및 천식으로부터 선택된 염증성 질환의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 의한 조성물이 제공된다.

[0629] 본 발명의 조성물의 사용시 투여량은 넓은 한계 내에서 통상적인 및 의사에게 공지되어 있는 바와 같이 변동될 수 있으며, 각각의 개체의 사례에서 개체의 병태에 따라 조절되어야 한다. 이는 예를 들면 처치하고자 하는 병의 성질 및 경중도, 환자의 병태, 사용된 화합물 또는 급성 또는 만성 질환 상태를 치료하거나 또는 예방이 수행되는지의 여부 또는 본원에 개시된 바와 같은 약학적 조성물 이외에 추가의 활성 화합물을 투여하는지의 여부에 의존한다. 복수의 투여량은 특히 비교적 다량이 요구되는 것으로 여겨질 때 1일 동안 예를 들면 2, 3 또는 4회 투여로 투여될 수 있다. 개체에 의존하여 및 환자의 의사 또는 의료인으로부터 적절한 것으로 여겨지는 바와 같이, 본원에 기재된 투여량으로부터 상향 또는 하향으로 벗어나야만 할 수도 있다.

[0630] 치료에 사용하는데 요구되는 활성 성분 또는 그의 활성 염 또는 유도체의 양은 선택된 특정한 염뿐 아니라, 투여 경로, 처치되는 병태의 성질 및 환자의 연령 및 병태에 따라 변동될 것이며, 궁극적으로 주치의 또는 임상사의 판단에 따를 것이다. 일반적으로, 당업자는 모델계, 통상적으로 동물 모델에서 얻은 생체내 데이터를 또다른 모델, 예컨대 사람에게 외삽시키는 방법을 이해한다. 몇몇 상황에서, 상기 외삽은 단순히 또 다른 동물 모델, 예컨대 포유동물, 바람직하게는 사람에 비하여 동물 모델의 체중을 기준으로 할 것이지만, 보다 종종, 상기 외삽은 단순히 체중을 기준으로 하지 않으며, 그보다는 각종 요인을 포함할 것이다. 대표적인 요인은 환자의 유형, 연령, 체중, 성별, 식이 및 의학적 병태, 질환의 경중도, 사용된 특정한 화합물의 투여 경로, 약물학 고려사항, 예컨대 활성, 효능, 약물동력학 및 독성학 프로파일, 약물 전달계를 사용하는지의 여부, 급성 또는 만성 질환 상태가 치료 또는 예방적으로 수행되는지의 여부, 본 발명의 화합물 이외에 추가의 활성 화합물이 투여되는지의 여부 및 약물 병용의 일부로서 포함한다. 본 발명의 화합물 및/또는 조성물을 사용한 질환 병태의 치료를 위한 투여 섭생은 상기 언급된 바와 같은 각종 요인에 따라 선택된다. 그래서, 사용된 실제의 투여량 섭생은 넓게 변동될 수 있으므로, 바람직한 투여 섭생으로부터 벗어날 수 있으며, 당업자는 상기 통상의 범위 밖의 투여량 및 투여 섭생은 테스트될 수 있으며, 적절할 경우 본 발명의 방법에 사용될 수 있다는 것을 인지할 것이다.

[0631] 원하는 투여량은 단일 투여량으로 또는 적절한 간격으로, 예를 들면 1일당 2, 3, 4 또는 그보다 많은 하위투여량으로서 투여되는 분할 투여량으로서 간편하게 제시될 수 있다. 하위투여량 그 자체는 예를 들면 다수의 별개의 느슨하게 떨어진 투여로 추가로 분할될 수 있다. 1일 투여량은 적절한 것으로 여겨지는 바와 같이 비교적 다량 투여시 수회, 예를 들면 2, 3 또는 4개의 부분 투여로 분할될 수 있다. 적절할 경우, 개체 거동에 의존하여 제시된 1일 투여량으로부터 상향 또는 하향으로 벗어나야만 할 수 있다.

[0632] 약학적 제제는 단위 제형으로 존재하는 것이 바람직하다. 상기 형태에서, 제제는 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여로 하위분할된다. 단위 제형은 포장된 제제일 수 있으며, 패키지는 별개의 양의 제제를 함유한다.

[0633] 본원에 개시된 조성물은 사람에게 사용만을 의도하지 않으며, 또한 비-사람 포유동물에게 사용하고자 한다. 동물 건강 관리의 분야에서의 최근의 진전은 반려 동물(예, 고양이, 개 등) 및 가축(예, 말, 소 등)에서의 PGI₂-수용체 관련 질환 또는 질병의 치료를 위한 활성제, 예컨대 화합물 1의 사용에 대하여 고려사항을 제시하는 것을 지시한다. 당업자는 상기 설정에서 상기 화합물의 유용성을 이해하는 것으로 쉽게 여겨진다.

[0634] 병용 요법

[0635] 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 임의의 화합물 실시양태에 의한 적어도 하나의 화합물은 적어도 하나의 공지의 약학적 약제와 조합하여 투여된다. 적어도 하나의 화합물 및 적어도 하나의 공지의 약학적 약제의 투여는 동시에 또는 순차적으로 투여의 동일하거나 또는 상이한 경로에 의하여 실시될 수 있다.

[0636] 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 공지의 약학적 약제는 적어도 하나의 화합물 투여의 개시 이전에 환자에게 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 공지의 약학적 약제는 적어도 하나의 화합물 투여의 개시 이전에 적어도 1주 또는 적어도 2주 또는 적어도 3주 또는 적어도 1 개월 또는 적어도 2개월 또는 적어도 3개월 동안 투여된다.

[0637] 특정한 공지의 약학적 약제에 사용된 투여의 특정한 경로의 적합성은 공지의 약학적 약제 그 자체(예, 혈류에 들어가기 전에 분해되지 않고 경구 또는 국소 투여될 수 있는지의 여부) 및 처치되는 대상체에 의존할 것이다. 공지의 약학적 약제 또는 성분 투여의 특정한 경로는 당업자에게 공지되어 있다.

[0638] 공지된 약학적 약제의 투여량은 사용되는 특정한 약제, 처치되는 대상체, 질환의 경중도 및 단계 및 환자에게

동시 투여되는 적어도 하나의 화합물 및 임의의 임의적인 추가의 공지된 약학적 약제의 양(들)에 기초하여 결정될 수 있다. 본원에 개시된 임의의 화합물 실시양태에 의한 적어도 하나의 화합물과 병용시 적어도 하나의 공지된 약학적 약제는 예를 들면 의사용 탁상 편람(PDR)에 나타난 양으로 또는 달리 당업자 중 하나에 의하여 결정되는 바와 같이 사용될 수 있다.

- [0639] 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 공지된 약학적 약제의 투여량은 본원에 개시된 임의의 화합물 실시양태에 의한 적어도 하나의 화합물과 병용시 감소된다. 몇몇 실시양태에서, 투여량은 감소되지 않는다.
- [0640] 본 발명의 몇몇 실시양태는 본원에 개시된 임의의 화합물 실시양태에 의한 적어도 하나의 화합물을 본원에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 공지된 약학적 약제 및 약학적 허용가능한 담체와 함께 혼합하는 것을 포함하는 "병용 요법"에 대한 약학적 조성물의 생성 방법을 포함한다.
- [0641] 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 공지된 약학적 약제는 경구 질환 특이성 PAH 요법이다. 몇몇 실시양태에서, 경구 질환 특이성 PAH 요법은 PDE-5 억제제 및 sGC 자극제를 포함한 NO 경로 상에 작용하는 약제 및/또는 ERA로부터 선택된다.
- [0642] 몇몇 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 적어도 하나의 화합물의 투여 개시 이전에 적어도 3 개월 동안 안정한 투여량의 경구 질환 특이성 PAH 요법을 복용하였다.
- [0643] 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 공지된 약학적 약제는 혈관확장제(칼슘 채널 차단제 포함), 디곡신, 스피로놀락톤 및 L-아르기닌 보충제로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 적어도 하나의 화합물 투여 개시전 적어도 1 개월 동안 안정한 투여량의 적어도 하나의 공지된 약학적 약제를 복용하였다. 몇몇 실시양태에서, 스피로놀락톤 및/또는 디곡신의 투여량은 유지되거나 또는 감소되었다.
- [0644] 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 공지된 약제는 이뇨제이다.
- [0645] 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 공지된 약제는 PDE-5 억제제이다.
- [0646] 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 공지된 약제는 지지 요법, 예컨대 이뇨제, 항고혈압제, 항혈전제, 베타 차단제 및 심장약을 위한 것이다.
- [0647] 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 공지된 약학적 약제는 암브리센탄, 보센탄, 마시텐탄, 리오시구아트, 실데나필, 실데나필 시트레이트 및 타달라필로부터 선택된 PAH 질환 특이성 약제이다.
- [0648] 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 공지된 약학적 약제는 아세노쿠마를, 아세틸살리실산, 와파린, 예녹사파린 소듐, 아픽사반, 달테파린, 헤파린 소듐, 나드로파린 칼슘, 슬로텍시드 및 티카그렐로르이다.
- [0649] 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 공지된 약학적 약제는 에날라프릴, 리시노프릴, 발사르탄, 히자르, 페린도프릴 아르기닌, 라미프릴 및 제스토레티크로부터 선택된 레닌-안지오텐신계에 작용하는 약제이다.
- [0650] 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 공지된 약학적 약제는 비소프롤롤, 네비볼롤, 비소프롤롤 푸마레이트, 메토프롤롤, 메토프롤롤 숙시네이트 및 날돌롤로부터 선택된 베타 차단제이다.
- [0651] 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 공지된 약학적 약제는 니페디핀, 펠도핀, 베라파밀, 암로디핀, 암로디핀 베실레이트 및 딜티아젬으로부터 선택된 칼슘 채널 차단제이다.
- [0652] 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 공지된 약학적 약제는 디곡신, 이바브라딘, 노르에피네프린, 아미오다론, 아미오다론 히드로클로라이드, 아트로핀, 도부타민, 에피네프린, 트리메타지딘 및 트리메타지딘 히드로클로라이드로부터 선택된 심장 요법용 약제이다.
- [0653] 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 임의의 화합물 실시양태에 의한 적어도 하나의 화합물은 정맥내 수축촉진제와 병용하여 투여하지 않는다.
- [0654] 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 임의의 화합물 실시양태에 의한 적어도 하나의 화합물은 프로스타사이클린 또는 프로스타사이클린 유사체의 만성 투여(예컨대 >30 일)와 조합하여 투여하지 않는다.
- [0655] 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 공지된 약학적 약제는 cAMP-상승제 또는 cGMP-상승제, 예컨대 가용성 구아닐레이트 시클라제(sGC) 자극제, 예컨대 리오시구아트가 아니다.
- [0656] 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 공지된 약학적 약제는 리오시구아트, 베리시구아트, 아타시구아트, 벨로시구아트, 리피시구아트, IW-1701, IW-1973, IWP-051, IWP-121, IWP-427, IWP-953, BAY-60-2770, A-344905, A-

350619, A-778935, BI-684067, BI-703704, BAY-41-2272 또는 BAY-41-8543이 아니다.

- [0657] 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 공지의 약학적 약제는 프로스타노이드, 예컨대 트레프로스티닐 또는 일로프로스트가 아니다.
- [0658] 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 공지의 약학적 약제는 프로스타사이클린 수용체 효능제가 아니다.
- [0659] 수화물 및 용매화물
- [0660] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "수화물"은 비공유 분자간 힘에 의하여 결합된 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 물을 추가로 포함하는 화합물 또는 그의 염을 의미한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "용매화물"은 비공유 분자간 힘에 의하여 결합된 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매를 추가로 포함하는 화합물 또는 그의 염을 의미한다. 바람직한 용매는 휘발성, 비독성이며 및/또는 사람에게 미량으로 투여하기에 허용 가능하다.
- [0661] 어구 "약학적 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물" 또는 어구 "약학적 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물"이 본원에 기재된 화합물을 지칭하는데 사용시 화합물의 약학적 허용가능한 용매화물 및/또는 수화물, 화합물의 약학적 허용가능한 염뿐 아니라, 화합물의 약학적 허용가능한 염의 약학적 허용가능한 용매화물 및/또는 수화물을 포함하는 것으로 이해한다. 또한, 어구 "약학적 허용가능한 용매화물들 및 수화물들" 또는 어구 "약학적 허용가능한 용매화물 또는 수화물"을 본원에 기재된 염을 지칭할 때 사용하는 경우 이는 상기 염의 약학적 허용가능한 용매화물 및/또는 수화물을 포함하는 것으로 이해한다.
- [0662] 본원에 기재된 조성물이 활성 성분으로서 본원에 기재된 화합물 또는 약학적 허용가능한 염 또는 그의 약학적 허용가능한 용매화물 또는 수화물을 포함할 수 있다는 것은 당업자에게 자명할 것이다. 게다가, 본원에 기재된 화합물 및 그의 염의 각종 수화물 및 용매화물은 약학적 조성물의 제조에서 중간체로서의 용도를 발견할 것이다. 본원에 언급된 것을 제외하고 적절한 수화물 및 용매화물을 제조 및 확인하기 위한 통상의 절차는 당업자에게 널리 공지되어 있으며; 예를 들면 문헌[pages 202-209 of K.J. Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids," in: *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, ed. Harry G. Britain, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc, New York, 1999]을 참조한다. 따라서, 본 발명의 한 측면은 당업계에 공지된 방법, 예컨대 열중량 분석(TGA), TGA-질량 분석, TGA-적외선 분광, 분말 X선 회절(XRPD), 칼 피셔(Karl Fisher) 적정, 고 분해 X선 회절 등에 의하여 단리 및 특징화될 수 있는 본원에 기재된 화합물의 수화물 및 용매화물 및/또는 그의 약학적 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 방법에 관한 것이다. 통상의 기준에 대하여 용매화물 및 수화물을 확인하기 위한 신속하며 효율적인 서비스를 제공하는 상업적 독립체가 수 개 존재한다. 그러한 서비스를 제공하는 회사의 예는 윌밍턴 파마테크(Wilmington PharmaTech)(미국 델라웨어주 윌밍턴 소재), 아반티움 테크놀로지스(Avantium Technologies)(암스테르담 소재) 및 애플이트(미국 코네티컷주 그리니치 소재)를 포함한다.
- [0663] 결정질 형태
- [0664] 다형성은 결정 격자에서의 분자의 상이한 배열 및/또는 형태를 갖는 2개 이상의 결정질 상으로 존재하는 물질의 능력이다. 다형체는 액체 또는 기체 상태에서는 동일한 성질을 나타내지만, 고체 상태에서는 상이하게 거동한다.
- [0665] 단일 성분 다형태 이외에, 약물은 또한 염 및 기타 다성분 결정질 상으로서 존재할 수 있다. 예를 들면 용매화물 및 수화물은 API 호스트 및, 게스트로서 용매 또는 물 분자를 함유할 수 있다. 유사하게, 게스트 화합물이 실온에서 고체일 때 생성된 형태는 종종 공결정으로 지칭된다. 염, 용매화물, 수화물 및 공결정도 마찬가지로 다형성을 나타낼 수 있다. 동일한 API 호스트를 공유하지만, 그의 게스트에 대하여 상이한 결정질 상은 서로의 유사다형체로 지칭될 수 있다.
- [0666] 용매화물은 유한의 결정 격자에서 결정화의 용매의 분자를 함유한다. 결정화 용매가 물인 용매화물은 수화물로 지칭한다. 물은 대기의 성분이므로, 약물의 수화물은 다소 쉽게 형성될 수 있으며, 무수 다형태보다 열역학적으로 바람직할 수 있다.
- [0667] 예를 들면, Stahly는 최근 화합물의 약 90%가 복수의 고체 형태를 나타내는 것으로 밝혀진 "광범위한 구조 유형"으로 이루어진 화합물 245종의 다형태 스크린을 발표하였다. 종합적으로, 화합물의 대략 절반은 종종 1 내지 3종의 형태를 갖는 다형태이었다. 화합물의 약 1/3은 수화물을 형성하며, 형성된 화합물의 약 1/3은 용매화물을 형성한다. 64종의 화합물의 공결정 스크린으로부터의 데이터는 60%가 수화물 또는 용매화물이 아닌 공결정을 형성하였다는 것을 나타냈다(G. P. Stahly, *Crystal Growth & Design* (2007), 7(6), 1007-1026).

- [0668] 결정질 형태는 예를 들면 시차 주사 열량법(DSC), X선 분말 회절(PXRD) 및 기타 고체 상태 방법에 대하여 그의 독특한 고체 상태 시그니처에 의하여 확인될 수 있다. 본 발명의 결정질 형태의 물 또는 용매 함유량에 대한 추가의 특징화는 예를 들면 열중량 분석(TGA), DSC 등과 같은 방법 중 임의의 것에 의하여 게이지될 수 있다. DSC의 경우, 관찰된 열 사례에 해당하는 온도는 샘플 온도, 온도 변화의 속도뿐 아니라, 사용된 샘플 제조 기술 및 특정한 기기에 의존하는 것으로 공지되어 있다.
- [0669] 화합물 1 및 그의 특정한 염의 결정질 형태는 WO 2009/117095에 개시되어 있다(본원에 그 전문이 참조로 포함됨). 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 WO 2009/117095에 개시된 바와 같은 2θ 피크 값으로 PXRD 스펙트럼을 갖는 결정질 형태의 화합물 1을 포함한다.
- [0670] PXRD는 또한 본원에 개시된 약학적 조성물에 대한 경화 효과를 분석하는데 사용할 수 있다. 본원에 개시된 PXRD 스펙트럼은 Cu-Kα 방사를 사용하는 필립스 엑스퍼트(Phillips X'Pert) PRO MPD 분말 회절계로 얻었다. PXRD의 경우, 조성물은 레이저 날을 사용하여 분말로 감소시킨다. 그 후, 분말을 샘플 플레이트에 로딩하고, 유산지 및 스파출라를 사용하여 부드럽게 평편하게 만든다.
- [0671] 도 7a는 (i) 경화 전 및 (ii) 50℃에서 18 시간 동안 경화 후 50:50 중량비로 폴록사머 188 및 식품 등급 GMS를 포함하는 캡슐의 분말 X선 회절 스펙트럼을 개시한다. 경화 전, 폴록사머 188 PXRD 스펙트럼은 약 19.3° 및 약 23.5°의 2θ 값에서 피크를 포함하며, 식품 등급 GMS PXRD 스펙트럼은 약 21.6°의 2θ 값에서 넓은 피크를 포함한다. 18 시간 동안 경화 후 약학적 조성물의 PXRD 스펙트럼은 (a) 경화 전에 대한 감소된 강도의 21.6° 2θ 피크 및 (b) 19.7°, 20.2°, 20.7°, 22.6°, 23.1° 및 23.7° 피크의 2θ 값에서의 피크를 나타낸다. 상기 값보다 높게 보고된 각각의 PXRD 피크 값은 ±0.2 2θ 정도로 변동될 수 있다.
- [0672] 도 7b는 (i) 경화 전 및 (ii) 50℃에서 18 시간 동안 경화 후 50:50 중량비로 폴록사머 188 및 연구 등급 GMS를 포함하는 캡슐의 분말 X선 회절 스펙트럼을 도시한다. 18 시간 동안 경화 후 약학적 조성물의 PXRD 피크의 2θ 값은 경화 전 폴록사머 188 PXRD 및 연구 등급 GMS PXRD의 2θ 값과는 실질적으로 상이하지 않다.
- [0673] 특정한 조건 하에서, 경화는 생성된 PXRD에 의하여 나타낸 바와 같이 부분적이다. 도 7c는 (i) 경화 전("미경화"), (ii) 47.5℃에서 10 시간 동안 부분 경화 후("부분 경화") 및 (iii) 50℃에서 18 시간 동안 경화 후("완전 경화") 50:50 중량비로 폴록사머 188 및 연구 등급 GMS를 포함하는 캡슐의 3종의 분말 X선 회절 스펙트럼을 나타낸다. (ii)를 언급하면, 부분 경화 후 20.2°, 20.7°의 2θ 값에서의 피크가 나타난다. 또한 (i)에 제시된 21.6°의 2θ 값에서의 피크는 (ii)에서 여전히 보인다.
- [0674] 기타 유용성
- [0675] 개시된 조성물의 기타 용도는 특히 본 개시내용의 검토에 기초하여 당업자에게 자명할 것이다.
- [0676] 인지되는 바와 같이, 본 발명의 방법의 단계는 임의의 특정한 횟수로 또는 임의의 특정한 시퀀스로 수행될 필요가 없다. 본 발명의 추가의 목적, 잇점 및 신규한 특징은 그의 하기 실시예의 조사시 당업자에게 자명할 것이며, 이는 단지 예시를 위한 것이며, 본 발명을 제한하고자 하지 않는다.
- [0677] 실시예
- [0678] 본원에 개시된 약학적 조성물 및 그의 제조는 하기 실시예에 의하여 추가로 예시된다. 하기 실시예는 본 발명을 이들 실시예의 특징으로 한정하지 않으면서 본 발명을 추가로 정의하는데 제공된다. 상기 및 하기의 본원에 기재된 화합물은 CS 쉼드로우 울트라 버전(ChemDraw Ultra Version) 7.0.1, 오토놈 버전(AutoNom version) 2.2, CS 쉼드로우 울트라 버전 9.0.7 또는 CS 쉼드로우 울트라 버전 12.0에 따라 명명한다. 특정한 사례에서, 관용명을 사용하며, 그러한 관용명은 당업자에 의하여 인지될 수 있는 것으로 이해한다.
- [0679] 액체 충전된 경질 젤라틴 캡슐의 제조
- [0680] 화합물 1에 대한 부형제의 선택에서, 다음 단계의 제형 개발에 적절한 부형제의 선택의 최종 목적으로 수개의 요인을 고려하였다. 용해도, 적합성, 점도 및 안정성에 기초한 기준은 하기에 상술한다. 게다가, 선택된 부형제는 수재(compendial) 방출 테스트를 허용하도록 안전성 프로파일 및 USP/NF 모노그래프를 입증하여야만 하는 것이 바람직하다. 게다가, 상기 부형제는 기타 생성물에 통상적으로 사용되는 절차이어야 하며, 다음 단계의 임상 시험 및 상업화에 충분한 양으로 생성되어야 한다.
- [0681] 비교예 1

[0682] 즉각 방출 제형

[0683] 즉각 방출 제형은 예를 들면 도 2에 기재된 바와 유사한 방식으로 생성될 수 있다. 즉각 방출(IR) 제형에 적절한 부형제는 콜리퍼® RH40이다. 화합물 1이 0.01 mg, 0.02 mg, 0.03 mg, 0.04 mg 또는 0.1 mg의 양으로 존재하는 콜리퍼® RH40을 함유하는 즉각 방출(IR) 제형은 하기 표 1에 기재한다.

[0684] 표 1

성분	등급	기능	mg/캡슐				
			0.01 mg	0.02 mg	0.03 mg	0.04 mg	0.1 mg
화합물 1		약물 물질	0.01	0.02	0.03	0.04	0.10
폴리옥실 40 수소화 피마자유 (콜리퍼® RH40)	USP/NF	부형제	148.46	148.45	148.44	148.43	148.37
부틸화 히드록시톨루엔	USP/NF	산화방지제	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
콜로이드성 이산화규소	USP/NF	중점제	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50
총 충전 중량			150.00	150.00	150.00	150.00	150.00
경질 젤라틴 캡슐 ^a (백색, 리캡스(Licaps)®)	캡슐겔(Capsugel)® 내부	캡슐 외피	38.00	38.00	38.00	38.00	38.00
총 캡슐 목표 중량 ^b			188.00	188.00	188.00	188.00	188.00
^a 대략적인 중량. 캡슐 요건에 기초함.							
^b 충전 및 비어 있는 캡슐 중량을 함께 합하여 계산한 이론적 총 중량.							

[0685]

[0686] 도 1은 0.5 mg의 화합물 1; 0.03 mg BHT; 1.50 mg 이산화규소; 및 147.97 mg 콜리퍼® RH40을 갖는 즉각 방출 캡슐에 대한 방출 프로파일을 도시한다.

[0687] 실시예 1. 조절 방출 조성물 - 캡슐

[0688] 조절 방출 조성물의 바람직한 특징은 안정한 방출 프로파일, 즉 약물의 방출률이 시간 경과에 따라 실질적으로 변동되지 않는 것이다. 예를 들면 바람직한 특징은 약물이 저장되는 시간 기간 동안 실질적으로 변동되지 않는 방출률이다. 따라서, 시간 경과에 따라 안정한 화합물 1의 방출률을 갖는 조성물을 얻는 목적으로 부형제의 다양한 조합을 테스트하였다.

[0689] 적절한 조성물의 예는 캡슐 형태의 조성물이다. 경질 젤라틴 캡슐의 예는 하기 표 2에 제시한다.

[0690] 표 2

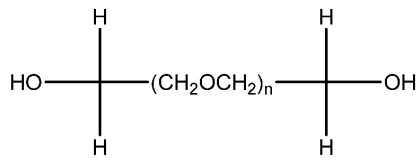
사이즈 2 리캡스® 규격	
중량 (mg)	61 ± 4
용량 (mL)	0.33
캡슐 바디의 길이 (mm)	15.27 ± 0.46
캡슐 캡의 길이 (mm)	8.94 ± 0.46
캡슐 바디의 외부 직경 (mm)	6.07
캡슐 캡의 외부 직경 (mm)	6.35
닫은 총 길이 (mm)	18.0 ± 0.3

[0691]

[0692] 실시예 2: 젤루시르® 50/13을 함유하는 조절 방출 조성물을 함유하는 캡슐의 제조

[0693] 약 50℃의 융점 및 13의 친수성-친유성 균형을 갖는 젤루시르® 50/13(또한 스테아로일 폴리옥실-32 글리세리드, 수소화 야자유 PEG-32 에스테르, PEG 글리세릴 스테아레이트 및 스테아로일 폴리옥실글리세리드 또는 공지됨)은 수소화 야자유와 PEG 1500의 반응에 의하여 생성된 부형제이다. 그의 조성은 약 20% 모노-, 디-

및 트리-글리세리드, 약 72% PEG 1500의 모노- 및 디-지방산 에스테르 및 약 8% PEG 1500이며, 여기서 본원에 사용된 바와 같은 PEG 1500은 하기를 지칭한다:



(n=약 28 내지 약 36)

PEG 1500

테스트한 겔루시르® 50/13을 함유하는 조절 방출 조성물은 실시예 2에서 (a) 콜리퍼® RH40 이외에 겔루시르® 50/13을 증가되는 양으로 사용하며, (b) 콜로이드성 이산화규소가 본 실시예의 조성물에서 증점제로서 필요하지 않다는 것을 제외하고, 비교예 1의 표 1에 기재된 것과 유사하였다. 콜로이드성 이산화규소는 콜리퍼® RH40 캡슐에 대한 캡슐 누출 가능성을 최소로 하기 위하여 표 1의 조성에서 약 1% w/w의 레벨로 존재하였다. 겔루시르® 50/13은 상온에서 왁스 상태이므로, 콜로이드성 이산화규소의 사용은 실시예 2의 조절 방출 조성물에서 요구되지 않았다.

생성된 방출 프로파일은 도 3에 도시한다. 달리 명시하지 않는다면, 캡슐에 대한 방출 프로파일은 USP 장비 2 (패들)를 사용하여 측정하였다. 도 3이 명백하게 도시하는 바와 같이, 겔루시르® 50/13은 즉각 방출 조성물에 대한 화합물 1의 방출률을 조절한다. 특히, 방출률은 즉각 방출 조성물(도 3에서 왼쪽 끝에 있는 플롯)로부터 50:50 비의 겔루시르® 50/13 대 콜리퍼® RH40을 갖는 조성물(도 3에서 좌측으로부터 두번째 플롯 - 데이터 포인트는 원으로 나타냄)로 실질적으로 감소되었다. 방출률은 80:20 비의 겔루시르® 50/13 대 콜리퍼® RH40의 조성물로부터 90:10 비를 갖는 조성물(마지막 데이터 포인트는 도 3에서 정사각형으로 나타냄)로 추가로 감소되었다.

방출 프로파일은 시간 경과에 따른 저장 후 변화되는 것으로 밝혀졌다. 특히, 도 4에 도시한 바와 같이, 화합물 1의 방출률은 시간 경과에 따라 40°C 및 75% RH에서 저장 후 크게 증가되었다. 유사하게, 겔루시르® 50/13 중의 0.04 mg의 화합물 1의 조성물은 도 5에 도시된 바와 같이 40°C 및 75% RH에서 2 주 동안 저장 후 화합물 1의 방출률에서의 신속한 증가를 나타냈다.

시간 경과에 따른 조성물의 방출 프로파일에서의 변화와 관련하여 겔루시르® 50/13을 함유하는 조성물의 방출률을 안정화시키고자 각종 요인을 고려하였다. 이는 하기를 포함하였다:

- 조성물의 성분의 혼합을 개선시킴;
- 겔루시르® 50/13을 용융된 콜리퍼 RH40에 고체로서 직접 첨가함;
- 미리 가열하지 않은 원료만을 사용함;
- 용해시 BHT, SiO₂, TiO₂, 탈크 및 HMPC의 첨가제의 충격의 평가;
- 다양한 경화 시간 및 온도의 영향의 평가;
- 임의의 "미량" 고체를 제거하기 위하여 70 내지 80°C에서 캡슐의 충전 매체의 예열.

저장 후 화합물 1의 방출률 증가의 문제를 극복하는데 있어서 상기 시도는 성공적이지 못하였다.

그리하여, 하기 부형제를 그의 방출 성질 및 시간 경과에 따른 방출률의 안정성에 대하여 평가하였다:

- 폴록사머 188
- PEG6000
- HPMC E5
- 겔루시르 44/14
- 겔루시르 43/01
- HMPC K4M

- [0714] · 콤프리톨 888 AT0
- [0715] · 프레시볼 AT0 5
- [0716] · HPMC E50
- [0717] · 젤레올
- [0718] · 글리세롤 모노스테아레이트(GMS)
- [0719] · 스테아르산
- [0720] · 밀납
- [0721] · 세틸 알콜
- [0722] · 스테아릴 알콜
- [0723] · 폴록사머 407
- [0724] · 폴록사머 338
- [0725] · 세토스테아릴 알콜
- [0726] · 카르복시메틸셀룰로스(CMC)

[0727] 상기 평가 후, 폴록사머 188 및 GMS를 추가의 실험을 위하여 선택하였다.

[0728] 실시예 3: 폴록사머 188 및 식품 등급 GMS를 함유하는 조절 방출 조성물을 함유하는 캡슐의 제조 및 시험

[0729] 하기 표 3a는 조성물의 3종의 예시의 실시양태인 캡슐 A, B 및 C를 도시한다. 캡슐은 2종의 부형제인 폴록사머 188 및 식품 등급 GMS의 비가 상이하다. 캡슐 A는 70:30의 폴록사머 188:식품 등급 GMS 비를 갖는다. 캡슐 B는 50:50의 폴록사머 188:식품 등급 GMS 비를 갖는다. 캡슐 C는 30:70의 폴록사머 188:식품 등급 GMS 비를 갖는다.

[0730] 표 3a

			mg/캡슐		
성분	등급	기능	캡슐 A	캡슐 B	캡슐 C
화합물 1		약물 물질	0.030	0.030	0.030
글리세롤 모노스테아레이트 (GMS)	식품 등급	부형제	104.979	74.985	44.991
폴록사머 188	NF	부형제	44.991	74.985	104.979
충전 중량			150.000	150.000	150.000
경질 젤라틴 캡슐 ^a (백색, 리캡스 [®])	캡슐겔 [®] 내부	캡슐 외피	38.00	38.00	38.00
총 캡슐 목표 중량 ^b			188.00	188.00	188.00
a. 대략적인 중량. 캡슐 요건에 기초함.					
b. 충전 및 비어 있는 캡슐 중량을 함께 합하여 계산한 이론적 총 중량.					

[0731]

[0732] 약학적 조성물은 실링이 없는 사이즈 4 젤라틴 캡슐 중에 존재하였다. 추가의 코팅은 적용하지 않았다. 조성물에 이산화규소를 첨가하지 않았다. 조성물은 실온에서 경질 왁스 상태이므로, 예컨대 이산화규소의 첨가 및/또는 밴드-실링의 수행과 같이 누출을 방지하기 위한 대책이 필요하지 않았다. 표 3a의 캡슐은 본원에 개시된 바와 같은 제조 방법, 예컨대 도 2에 개략적으로 도시된 방법에 의하여 생성하였다. 유사하게, 150.000 mg의 총 충전 중량(fill weight)을 갖는 표 3a의 캡슐과 유사한 캡슐은 본원에 개시된 바와 같은 제조 방법에 의하여 유사하게 생성할 수 있다. 상기 캡슐에서 화합물 1의 중량은 예를 들면 약 0.01 mg, 약 0.02 mg, 약 0.03 mg, 약 0.04 mg, 약 0.05 mg, 약 0.06 mg, 약 0.07 mg, 약 0.08 mg, 약 0.09 mg, 약 0.1 mg, 0.12 mg, 약 0.2 mg, 약 0.3 mg 또는 약 0.5 mg 또는 약 0.6 mg의 화합물 1일 수 있으며, 폴록사머 188:글리세롤 모노스테아레이트 중량 비는 약 70:30 내지 10:90, 예컨대 60:40 내지 약 20:80, 예컨대 약 50:50 내지 약 30:70, 예컨대 약 50:50, 예컨대 약 40:60, 예컨대 약 30:70이다.

[0733] 0.12 mg의 화합물 1을 함유하는 캡슐의 예시의 제조는 하기와 같다:

- [0734] 419.66 g의 마이베를™ 18-04 K 및 179.86 g의 폴록사머 188을 1 ℓ 스테인레스 스틸 비이커로 계량한다. 비이커를 핫 플레이트 교반기에 놓고, 가열 맨틀 및 호일로 덮는다. 2" 4 블레이드 임펠러를 갖는 오버헤드 교반기를 스테인레스 스틸 비이커에 비이커의 바닥으로부터 약 1 cm에 두었다. 핫플레이트를 90℃로 설정하고, 핫플레이트 및 가열 맨틀을 90±5℃의 일정한 온도를 유지할 때까지 조절한다. 비이커를 질소 기체로 퍼징한다. 퍼징 및 가열을 밤새 유지하여 혼합물을 용융시킨다. 오버헤드 교반기를 270 rpm으로 설정하고, 교반을 개시한다. 핫플레이트 온도를 72.5±2.5℃의 일정한 온도로 조절한다. 0.4800 g의 화합물 1을 테어 보트(tare boat) 내에서 계량하고, 스테인레스 스틸 비이커의 와류에 직접 첨가하여 혼합물을 형성한다. 1 ℓ 스테인레스 스틸 비이커를 질소 기체로 퍼징하고, 알루미늄 호일로 덮는다. 오버헤드 교반기를 270 rpm으로 설정하고, 내용물을 최소 30 분 동안 교반한다. 진공 오븐(원하는 온도에 도달할 때까지 밤새 미리 방치함)을 72.5℃± 2.5℃의 온도로 조절한다. 스테인레스 스틸 비이커를 오븐으로 옮겼다. 혼합물을 최소 2 시간 동안 탈기시킨다.
- [0735] 비이커를 다시 핫 플레이트 교반기에 놓고, 질소로 퍼징하고, 핫플레이트 온도를 72.5±2.5℃의 일정한 값으로 조절하면서 270 rpm에서 교반한다. 시험 계량에 기초하여, 오토랩(Autorep) E 피켓의 부피는 150 mg의 혼합물을 분배하도록 설정한다. 혼합물을 비이크로부터 사이즈 4, 백색 불투명 캡슐로 오토랩 피켓 및 예열된 프라이밍 처리된 테플론(Teflon)으로 랩핑된 피켓 팁을 사용하여 옮겼다. 원하는 개수의 캡슐을 충전할 때까지 옮기는 것을 반복한다. 각각의 캡슐 내의 혼합물이 굳으면 제자리에 고정될 때까지 캡슐의 바디에 각각의 캡슐 캡을 눌렀다.
- [0736] 캡슐을 함유하는 지퍼백을 50℃에서 설정된 오븐으로 옮겼다. 캡슐을 편평하게 놓고, 고르게 펴고, 오븐 내에서 36 시간 - 38 시간 동안 두었다.
- [0737] 다양한 중량비의 폴록사머 188 대 식품 등급 GMS를 함유하는 캡슐을 하기 조건에서 별도의 실시로 경화되는 것으로 밝혀졌다:
- [0738] 폴록사머 188 및 식품 등급 GMS를 70:30 중량비로 함유하는 조성물
- | [0739] | 실시 | 온도 | 시간(들) |
|--------|----|-------|-------|
| [0740] | 1 | 47.5℃ | 18 시간 |
| [0741] | 2 | 50℃ | 27 시간 |
| [0742] | 3a | 52.5℃ | 18 시간 |
| [0743] | 3b | 52.5℃ | 39 시간 |
| [0744] | 3c | 52.5℃ | 10 시간 |
| [0745] | 4a | 55℃ | 27 시간 |
| [0746] | 4b | 55℃ | 10 시간 |
- [0747] 폴록사머 188 및 식품 등급 GMS를 50:50 중량비로 함유하는 조성물
- | [0748] | 실시 | 온도 | 시간(들) |
|--------|----|-------|-------|
| [0749] | 1 | 40℃ | 1 주 |
| [0750] | 2a | 50℃ | 18 시간 |
| [0751] | 2b | 50℃ | 39 시간 |
| [0752] | 3 | 52.5℃ | 27 시간 |
| [0753] | 4a | 55℃ | 18 시간 |
| [0754] | 4b | 55℃ | 39 시간 |
- [0755] 폴록사머 188 및 식품 등급 GMS를 30:70 중량비로 함유하는 조성물
- | [0756] | 실시 | 온도 | 시간(들) |
|--------|----|-----|-------|
| [0757] | 1 | 50℃ | 27 시간 |

[0758]	2a	52.5℃	18 시간
[0759]	2b	52.5℃	39 시간
[0760]	2c	52.5℃	10 시간
[0761]	3a	55℃	27 시간
[0762]	3b	55℃	10 시간

[0763] 도 6은 폴록사머 188 및 식품 등급 GMS를 50:50 중량비로 함유하는 캡슐에서의 0.04 mg의 화합물 1에 대한 방출 프로파일을 도시한다. 18 시간 동안 경화 후 방출 프로파일이 초기 방출 프로파일과는 상이하며(도면에서 최저 플롯), 1 주, 2 주 및 4 주 후경화에서 실질적으로 동일하게 유지되었다(도 6, 도면에서 나머지 4개의 플롯)는 사실에 의하여 나타났으므로, 약학적 조성물의 경화는 방출 프로파일을 안정화시켰다. 이는 또한 하기 표 3b에 제시한다. 하기 표는 방출된 화합물 1의 %가 18 시간 동안 경화 후의 조성물에 대하여 실질적으로 동일하게 유지되었으며, 그 후 조성물은 다양한 기간의 시간에 걸쳐 저장되었다는 것을 나타낸다.

[0764] 표 3b. T=0(경화 전), 18 시간(경화), 1 주(저장), 2 주(저장) 및 4 주(저장)에서의 방출률 (시간 경과에 따라 방출된 화합물 1의 퍼센트 비율)

시간(분)	T=0	18 시간 (50℃)	1 주 (40℃)	2 주 (40℃)	4 주 (40℃)
30	11.0	14.3	11.1	10.8	7.3
60	18.3	21.8	22.6	18.3	17.7
120	30.1	39.9	40.1	36.8	37.4
180	39.6	56.3	59.2	52.9	54.6
240	48.8	72.6	71.8	67.4	70.3
360	64.1	89.2	88.4	83.3	87.5
480	72.7	93.5	92.2	90.3	90.9
600	79.8	95.7	96.2	93.8	93.2
720	83.1	96.9	95.3	93.7	95.0
735	84.6	95.6	96.1	94.3	94.3

[0765]

[0766] 방출 프로파일의 안정화에 효과적인 경화의 경우, 식품 등급 글리세롤 모노스테아레이트(식품 등급 GMS)는 적절한 것으로 밝혀졌다. 더 낮은 모노스테레이트 함유량을 갖는 연구 등급 GMS를 사용하는 경우, 경화는 방출 프로파일의 안정화에 효과적이지는 않았다.

[0767] 폴록사머 188 및 식품 등급 GMS를 70:30 중량비, 50:50 중량비 및 30:70 중량비로 함유하며, 각각 0.5 mg의 화합물 1을 갖는 약학적 조성물의 방출 프로파일은 각각 도 8, 9 및 10에 도시한다. 도 8-10은 각각의 조성물이라도 3의 왼쪽 끝의 플롯에서 도 1에 도시된 즉각 방출 조성물보다 더 느린 속도로 화합물 1의 방출을 제공하였다는 것을 나타낸다. 도 8-10의 조성물은 또한 도 4 및 5의 조절 방출 조성물과 달리 40℃ 및 75% RH에서 약 1 개월 동안 저장 후 실질적으로 동일한 속도로 화합물 1의 방출을 제공하였다.

[0768] 방출률(중량%)의 추가의 예는 하기 표 3c-3p에 제시된다. 표 3c-3p에 개시된 모든 방출 프로파일은 USP 장비 2 (패들)로 50 rpm에서 0.05 M의 농도의 500 mL의 수성 인산나트륨(pH=6.8) 중에서 측정하였다. 제시된 표에서의 값은 동일한 배취로부터 얻은 캡슐에 관한 것이다. 제시된 값은 각각의 경우에서 용해 테스트의 횟수(각각의 표에서 "n")에 대한 평균값을 나타낸다.

[0769] 표 3c - 0.03 mg의 화합물 1 및 폴록사머 188:식품 등급 GMS 70:30(중량비)을 함유하는 사이즈 4 캡슐에 대하여 방출된 화합물 1의 % - 폴록사머 188 + 식품 등급 GMS의 총 중량=149.97 mg

	20*	30*	45*	60*	90*	120*
방출된 화합물 1의 %의 평균 값 (n = 6)	14.8	36.1	65.4	83.8	95.5	98.4
%RSD**	44.8	38.3	29.7	24.4	15.8	9.6

*시간(분)

**방출된 화합물 1의 평균 값의 퍼센트로서 RSD

[0770]

[0771] 표 3d - 0.5 mg의 화합물 1 및 폴록사머 188:식품 등급 GMS 70:30(중량비)을 함유하는 사이즈 4 캡슐에 대하여 방출된 화합물 1의 % - 폴록사머 188 + 식품 등급 GMS의 총 중량=149.5 mg

	30*	60*	120*
방출된 화합물 1 의 %의 평균 값 (n = 4)	13.8	60.2	92.1
%RSD**	42.4	8.5	8.5

*시간 (분)

**방출된 화합물 1 의 평균 값의 퍼센트로서 RSD

[0772]

[0773]

표 3e - 0.5 mg의 화합물 1 및 폴록사머 188:식품 등급 GMS 70:30(중량비)을 함유하는 사이즈 4 캡슐에 대하여 방출된 화합물 1의 % - 폴록사머 188 + 식품 등급 GMS의 총 중량=149.5 mg

	30*	60*	120*
방출된 화합물 1 의 %의 평균 값 (n = 4)	17.7	56.9	95.1
%RSD**	79.1	31.5	6.7

*시간 (분)

**방출된 화합물 1 의 평균 값의 퍼센트로서 RSD

[0774]

[0775]

표 3f - 0.5 mg의 화합물 1 및 폴록사머 188:식품 등급 GMS 70:30(중량비)을 함유하는 사이즈 4 캡슐에 대하여 방출된 화합물 1의 % - 폴록사머 188 + 식품 등급 GMS의 총 중량=149.5 mg

	30*	60*	120*
방출된 화합물 1 의 %의 평균 값 (n = 4)	19.3	61.9	98.1
%RSD**	74.7	42.7	2.5

*시간 (분)

**방출된 화합물 1 의 평균 값의 퍼센트로서 RSD

[0776]

[0777]

표 3g-1 - 저장 시간=0: 0.5 mg의 화합물 1 및 폴록사머 188:식품 등급 GMS 70:30(중량비)을 함유하는 사이즈 4 캡슐에 대하여 방출된 화합물 1의 % - 폴록사머 188 + 식품 등급 GMS의 총 중량=149.5 mg

	30*	45*	60*
방출된 화합물 1 의 %의 평균 값 (n = 4)	33.0	64.2	86.0
%RSD**	56.4	32.4	19.6

*시간 (분)

**방출된 화합물 1 의 평균 값의 퍼센트로서 RSD

[0778]

[0779]

표 3g-2 - 저장 시간=2 주: 0.5 mg의 화합물 1 및 폴록사머 188:식품 등급 GMS 70:30(중량비)을 함유하는 사이즈 4 캡슐에 대하여 방출된 화합물 1의 % - 폴록사머 188 + 식품 등급 GMS의 총 중량=149.5 mg

	30*	45*	60*
방출된 화합물 1 의 %의 평균 값 (n = 4)	33.0	64.2	86.0
%RSD**	56.4	32.4	19.6

	30*	45*	60*
방출된 화합물 1 의 %의 평균 값 (n = 4)	34.8	67.9	89.4
%RSD**	52.3	24.6	9.2

[0780]

[0781]

표 3h - 0.03 mg의 화합물 1 및 폴록사머 188:식품 등급 GMS 50:50(중량비)을 함유하는 사이즈 4 캡슐에 대하여 방출된 화합물 1의 % - 폴록사머 188 + 식품 등급 GMS의 총 중량=149.97 mg

	60*	120*	180*	240*	300*	360*	480*
방출된 화합물 1 의 %의 평균 값 (n = 6)	17.9	35.9	51.7	67.9	83.6	92.3	98.1
%RSD**	11.7	7.1	6.8	5.0	6.2	6.3	4.3

*시간 (분)

**방출된 화합물 1 의 평균 값의 퍼센트로서 RSD

[0782]

[0783] 표 3i - 0.5 mg의 화합물 1 및 폴록사머 188:식품 등급 GMS 50:50(중량비)을 함유하는 사이즈 4 캡슐에 대하여 방출된 화합물 1의 % - 폴록사머 188 + 식품 등급 GMS의 총 중량=149.5 mg

	30*	60*	120*	180*	240*	360*	480*
방출된 화합물 1의 %의 평균 값 (n = 4)	7.5	21.1	41.1	58.9	75.3	94.3	100.0
%RSD**	25.6	8.1	5.7	5.3	5.0	3.2	1.0

*시간 (분)

**방출된 화합물 1의 평균 값의 퍼센트로서 RSD

[0784]

[0785] 표 3j - 0.5 mg의 화합물 1 및 폴록사머 188:식품 등급 GMS 50:50(중량비)을 함유하는 사이즈 4 캡슐에 대하여 방출된 화합물 1의 % - 폴록사머 188 + 식품 등급 GMS의 총 중량=149.5 mg

	30*	60*	120*	180*	240*	360*	480*
방출된 화합물 1의 %의 평균 값 (n = 4)	7.8	19.5	38.6	56.8	72.9	90.7	97.4
%RSD**	17.1	8.3	7.5	5.3	3.6	2.0	1.7

*시간 (분)

**방출된 화합물 1의 평균 값의 퍼센트로서 RSD

[0786]

[0787] 표 3k - 0.03 mg의 화합물 1 및 폴록사머 188:식품 등급 GMS 50:50(중량비)을 함유하는 사이즈 4 캡슐에 대하여 방출된 화합물 1의 % - 폴록사머 188 + 식품 등급 GMS의 총 중량=149.97 mg

	30*	60*	120*	180*	240*	360*	480*
방출된 화합물 1의 %의 평균 값 (n = 6)	8.5	18.0	39.3	58.6	75.2	91.4	98.3
%RSD**	80.5	11.1	10.1	7.3	5.2	2.5	3.8

*시간 (분)

**방출된 화합물 1의 평균 값의 퍼센트로서 RSD

[0788]

[0789] 표 3l - 0.5 mg의 화합물 1 및 폴록사머 188:식품 등급 GMS 50:50(중량비)을 함유하는 사이즈 4 캡슐에 대하여 방출된 화합물 1의 % - 폴록사머 188 + 식품 등급 GMS의 총 중량=149.5 mg

	30*	60*	120*	180*	240*	360*	480*
방출된 화합물 1의 %의 평균 값 (n = 4)	9.9	22.2	42.9	61.5	76.9	92.2	96.7
%RSD**	12.4	8.6	10.5	8.9	5.9	4.0	2.1

*시간 (분)

**방출된 화합물 1의 평균 값의 퍼센트로서 RSD

[0790]

[0791] 표 3m - 0.03 mg의 화합물 1 및 폴록사머 188:식품 등급 GMS 30:70(중량비)을 함유하는 사이즈 4 캡슐에 대하여 방출된 화합물 1의 % - 폴록사머 188 + 식품 등급 GMS의 총 중량=149.97 mg

	60*	120*	180*	240*	360*	480*	600*	720*	840*
방출된 화합물 1의 %의 평균 값 (n = 6)	15.3	27.4	38.4	49.0	70.1	85.9	93.5	97.6	99.0
%RSD**	8.8	8.7	3.5	4.0	3.5	2.2	1.9	0.9	1.0

*시간 (분)

**방출된 화합물 1의 평균 값의 퍼센트로서 RSD

[0792]

[0793] 표 3n - 0.5 mg의 화합물 1 및 폴록사머 188:식품 등급 GMS 30:70(중량비)을 함유하는 사이즈 4 캡슐에 대하여 방출된 화합물 1의 % - 폴록사머 188 + 식품 등급 GMS의 총 중량=149.5 mg

	30*	60*	120*	180*	240*	360*	480*	600*	720*	735*
방출된 화합물 1의 %의 평균 값 (n = 4)	7.9	15.5	26.9	37.9	48.8	68.7	83.4	90.6	94.7	95.7
%RSD**	14.7	5.1	5.6	5.7	6.0	5.2	2.6	2.0	1.9	1.5

*시간 (분)

**방출된 화합물 1의 평균 값의 퍼센트로서 RSD

[0794]

[0795] 표 3o - 0.5 mg의 화합물 1 및 폴록사머 188:식품 등급 GMS 30:70(중량비)을 함유하는 사이즈 4 캡슐에 대하여 방출된 화합물 1의 % - 폴록사머 188 + 식품 등급 GMS의 총 중량=149.5 mg

	30*	60*	120*	180*	240*	360*	480*	600*	720*	735*
방출된 화합물 1의 %의 평균 값 (n = 4)	5.6	13.3	25.5	37.7	49.7	71.2	84.0	89.7	93.1	94.8
%RSD**	17.5	6.7	7.4	5.9	4.7	3.4	1.2	0.7	0.8	1.2

*시간 (분)

**방출된 화합물 1의 평균 값의 퍼센트로서 RSD

[0796]

[0797] 표 3p - 0.5 mg의 화합물 1 및 폴록사머 188:식품 등급 GMS 30:70(중량비)을 함유하는 사이즈 4 캡슐에 대하여 방출된 화합물 1의 % - 폴록사머 188 + 식품 등급 GMS의 총 중량=149.5 mg

	30*	60*	120*	180*	240*	360*	480*	600*	720*	735*
방출된 화합물 1의 %의 평균 값 (n = 4)	7.3	14.3	26.1	38.5	51.1	74.3	87.0	92.3	95.0	96.1
%RSD**	7.7	8.1	5.4	5.2	7.4	10.0	7.7	4.9	2.9	2.2

*시간 (분)

**방출된 화합물 1의 평균 값의 퍼센트로서 RSD

[0798]

[0799] 표 3q - 0.5 mg의 화합물 1 및 폴록사머 188:식품 등급 GMS 30:70(중량비)을 함유하는 사이즈 4 캡슐에 대하여 방출된 화합물 1의 % - 폴록사머 188 + 식품 등급 GMS의 총 중량=149.5 mg

	30*	60*	120*	180*	240*	360*	480*	600*	720*	735*
방출된 화합물 1의 %의 평균 값 (n = 4)	6.2	13.7	27.3	40.3	52.5	74.2	85.5	91.5	93.4	94.5
%RSD**	18.6	9.6	6.7	9.2	9.8	10.7	7.7	6.4	4.3	3.5

*시간 (분)

**방출된 화합물 1의 평균 값의 퍼센트로서 RSD

[0800]

[0801] 표 3r - 0.03 mg의 화합물 1 및 폴록사머 188:식품 등급 GMS 30:70(중량비)을 함유하는 사이즈 4 캡슐에 대하여 방출된 화합물 1의 % - 폴록사머 188 + 식품 등급 GMS의 총 중량=149.97 mg

	60*	120*	180*	240*	360*	480*	600*	720*	840*
방출된 화합물 1의 %의 평균 값 (n = 6)	11	23	33	43	62	77	87	91	95
%RSD**	2.4	1.7	1.9	2.3	2.8	3.5	2.8	3.6	2.7

*시간 (분)

**방출된 화합물 1의 평균 값의 퍼센트로서 RSD

[0802]

[0803] 표 3s-1 - 저장 시간=0: 0.03 mg의 화합물 1 및 폴록사머 188:식품 등급 GMS 30:70(중량비)을 함유하는 사이즈 4 캡슐에 대하여 방출된 화합물 1의 % - 폴록사머 188 + 식품 등급 GMS의 총 중량=149.97 mg

	60*	120*	180*	240*	360*	480*	600*
방출된 화합물 1의 %의 평균 값 (n = 6)	16.7	27.5	38.3	50.3	72.3	88.7	96.0
%RSD**	5.5	5.8	5.8	5.5	6.2	4.3	3.2

[0804]

[0805] 표 3s-2 - 저장 시간=2 주: 0.03 mg의 화합물 1 및 폴록사머 188:식품 등급 GMS 30:70(중량비)을 함유하는 사이즈 4 캡슐에 대하여 방출된 화합물 1의 % - 폴록사머 188 + 식품 등급 GMS의 총 중량=149.97 mg

	60*	120*	180*	240*	360*	480*	600*
방출된 화합물 1의 %의 평균 값 (n = 6)	16.0	27.7	39.7	52.2	74.6	89.4	96.7
%RSD**	2.3	4.6	3.6	4.3	4.0	3.0	2.1

[0806]

[0807] 실시예 4. 조절 방출 조성물 - 정제

[0808] 적절한 조성물의 예는 정제 형태의 조성물이다. 화합물 1의 각종 투여량에서 조절 방출 정제의 예는 하기 표 4

에 제시한다.

표 4

성분	% (w/w)	mg /정제	% (w/w)	mg /정제	% (w/w)	mg /정제
화합물 1	0.00	0.00	0.05	0.05	0.10	0.10
HPMC (메토셀 K4M 프리미엄 CR)	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
HPMC (메토셀 K100 프리미엄 LVCR)	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
미정질 셀룰로스 (아비셀 PH102)	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00
만니톨 (펠리톨 100SD)	18.75	18.75	18.70	18.70	18.65	18.65
이산화규소	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
스테아르산마그네슘	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
총합 (코어 정제)	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
습식 과립화 액체의 제조용 에탄올 ^a	15.00	-	15.00	-	15.00	-
용기 헹굼용 에탄올 ^a	5.00	-	5.00	-	5.00	-
사용된 에탄올의 총량	20.00	-	20.00	-	20.00	-
오파드라이 II 오렌지 89F130009	-	4.00	-	4.00	-	4.00

^a가공 중에 본질적으로 제거됨

표 4 (연속)

성분	% (w/w)	mg/정제	% (w/w)	mg/정제
화합물 1	0.20	0.20	0.50	0.50
HPMC (메토셀 K4M 프리미엄 CR)	25.00	25.00	25.00	25.00
HPMC (메토셀 K100 프리미엄 LVCR)	25.00	25.00	25.00	25.00
미정질 셀룰로스 (아비셀 PH102)	30.00	30.00	30.00	30.00
만니톨 (펠리톨 100SD)	18.55	18.55	18.25	18.25
이산화규소	0.25	0.25	0.25	0.25
스테아르산마그네슘	1.00	1.00	1.00	1.00
총합 (코어 정제)	100.00	100.00	100.00	100.00
습식 과립화 액체의 제조용 에탄올 ^a	15.00	-	15.00	-
용기 헹굼용 에탄올 ^a	5.00	-	5.00	-
사용된 에탄올의 총량	20.00	-	20.00	-
오파드라이 II 오렌지 89F130009		4.00		4.00

^a가공 중에 본질적으로 제거됨

[0813] 표 4 (연속)

성분	등급	기능	단위 제형(mg)		
코어			0.05 mg 활성	0.25 mg 활성	0.40 mg 활성
화합물 1		약물 물질	0.05	0.25	0.40
에틸 알콜 ^a	USP	비히클	0.00	0.00	0.00
히드록시프로필 메틸셀룰로스 K4MCR	유럽 약전/USP	방출 조절제	25.00	25.00	25.00
히드록시프로필 메틸셀룰로스 K100 LVCR	유럽 약전/USP	방출 조절제	25.00	25.00	25.00
미정질 셀룰로스 (아비셀 PH102)	유럽 약전/USP	충전제	30.00	30.00	30.00
만니톨 (펄리톨 100 SD)	유럽 약전/USP	충전제	18.70	18.50	18.35
콜로이드성 이산화규소	유럽 약전/USP	활택제	0.25	0.25	0.25
스테아르산마그네슘	유럽 약전/USP	윤활제	1.00	1.00	1.00
정제 코어			100.00	100.00	100.0
필름 코팅					
오파드라이® II 오렌지 89F130009 ^b	칼라콘 요건	컬러 필름 코트	4.00	4.00	4.00
정제수 ^a	USP	가공 조제/용매	0.00	0.00	0.00
필름 코팅			4.00	4.00	4.00
총합			104.00	104.00	104.00

^a 습식 과립화 유체, 가공 중에 본질적으로 제거됨.
^b 칼라콘(Colorcon) 제조; 상세한 정보 및 정성적 조성에 대한 섹션 3.2.P.4 및 DMF 721 을 지칭함.

[0814]
 [0815] 정제의 각종 성분 에 대한 공급업체 및 등급은 하기 표 5에 제시한다.

[0816] 표 5

성분	제조업자	공급처 등급
화합물 1	아레나(Arena)	내부
에탄올	파마-아퍼(Pharma-Aaper)	200 프루프(Proof)
히드록시프로필 메틸셀룰로스	더 다우 컴파니 (The Dow Company)	메토셀 K4M 프리미엄 CR
히드록시프로필 메틸셀룰로스	더 다우 컴파니	메토셀 K100 프리미엄 LVCR
미정질 셀룰로스	에프엠씨 바이오폴리머 (FMC Biopolymer)	아비셀(Avicel) PH102
만니톨	로케트(Roquette)	펄리톨(Pearlitol) 100SD
이산화규소	에보닉(Evonik)	에어로실(Aerosil)® 200 파마(Pharma)
스테아르산마그네슘	말린크로트(Mallinckrodt)	하이쿠알(Hyqual) 5712 베지터블
오파드라이 II 오렌지	칼라콘	89F130009

[0817]
 [0818] 실시예 5. 조절 방출 정제의 제조

[0819] 조절 방출 정제의 제조에 대한 예시의 방법은 하기와 같다.

[0820] 습식 과립화 액체는 하기와 같이 생성한다. 에탄올을 계량하고, 비이커에 첨가한다. 4-블레이드 프로펠러를 IKA RW20 오버헤드 혼합기에 부착시키고, 비이커로 내린다. 화합물 1을 계량하고, 비이커에 서서히 첨가하고, 용해 될 때까지 혼합한다.

[0821] 과립화는 하기와 같이 생성한다. 히드록시프로필 메틸셀룰로스(메토셀 K4M CR)을 계량하고, R045 스크린을 갖는 코밀(Comil)을 통하여 체질하였다. 체질한 분말을 고 전단 혼합기의 가공 보울에 첨가한다. 임펠러 속도를 100

rpm으로 설정한다. 혼합을 개시하고, 습식 과립화 액체를 상부 포트를 통하여 1-2 분 이내에 즉시 부었다. 혼합 속도를 250 rpm으로 증가시키고, 첨가를 완료한 후 혼합을 2 분 동안 지속시킨다. 행굼 에탄올의 절반을 계량하여 습식 과립화 액체를 생성하는데 사용되는 비이커를 행군다. 임펠러 속도를 250 rpm으로 설정하고, 초퍼 속도를 1,000 rpm으로 설정한다. 혼합을 개시하고, 행굼액을 상부 포트를 통하여 1 분 이내에 즉시 붓는다. 첨가를 완료한 후 혼합을 2 분 동안 지속한다. 행굼 에탄올의 나머지 절반을 계량하여 2차 습식 과립화 액체의 생성에 사용되는 비이커를 행군다. 임펠러 속도를 250 rpm으로 설정하고, 초퍼 속도를 1,000 rpm으로 설정한다. 혼합을 개시하고, 행굼액을 상부 포트를 통하여 1 분 이내에 즉시 붓는다. 첨가를 완료한 후 2 분 동안 혼합을 지속한다. 젖은 과립을 방출한다.

- [0822] 건조를 오븐 내에서 밤새 40°C(±5°C)에서 수행한다. 제조 과정의 시험을 수행하여 잔류 에탄올 레벨을 측정한다.
- [0823] 제분, 블렌딩 및 윤활은 하기와 같이 수행한다. 성분을 R045 스크린 및 라운드 바아 임펠러를 갖는 코밀을 통하여 1,500 rpm에서 만니톨, 메토셀 K100 LVCR, 건조된 과립, 이산화규소 및 미정질 셀룰로스의 순서로 체질한다. 제분된 과립 및 부형제를 V-블렌더에 첨가한다. V-블렌더를 24 rpm으로 설정하고, 블렌딩을 10 분 동안 수행한다. 분말 블렌드를 방출하고, 다시 코밀을 통하여 체질한다. 체질한 분말 블렌드를 다시 V-블렌더에 첨가한다. V-블렌더를 24 rpm으로 설정하고, 블렌딩을 10 분 동안 수행한다. 스테아르산마그네슘을 20 메쉬 스크린을 통하여 체질한다. 스테아르산마그네슘을 V-블렌더에 첨가한다. V-블렌더를 24 rpm으로 설정하고, 블렌딩을 5 분 동안 수행한다. 최종 분말 블렌드를 방출한다.
- [0824] 회전 정제 프레스 상에서 1/4" 편평하고, 둥근 오목 공구를 사용하여 최종 블렌드의 압축을 수행하여 100 mg의 목표 정제 중량 및 7 kp의 목표 경도를 달성한다.
- [0825] 컬러 필름 코팅은 하기와 같이 수행한다. 정제수를 비이커에 첨가한다. 오파드라이 II 오렌지(Orange)를 첨가하고, 혼합을 약 45 분 동안 고체가 균질하게 분산될 때까지 수행한다. 코팅 현탁액은 사전결정된 양의 현탁액이 분무될 때까지 적용한다.
- [0826] 조절 방출 정제의 제조에는 하기와 같다:
- [0827] (a) 화합물 1 0.5 mg과 40% HPMC K4M CR의 0.5 kg 블렌드를 생성하였다. 12개의 정제를 100 mg 목표 정제 사이즈 및 7 kP 목표 경도에서 압축시키고, 방출 프로파일을 측정하였다. 정제의 방출물은 조절 방출 캡슐의 것보다 더 빠른 것으로 밝혀졌다.
- [0828] (b) 습식 과립화에 의한 화합물 1 분말 블렌드와 40% HPMC K4M 및 10% HPMC K100 LVCR의 0.5 kg 배치를 생성하였다. 100 mg 목표 정제 사이즈 및 7 kP 목표 경도에서의 12개의 정제를 압축시키고, 방출 프로파일을 측정하였다. 정제의 방출물은 <6 시간의 시점에서 조절 방출 캡슐의 것보다 더 빠르지만, ≥6 시간의 시점에서 조절 방출 캡슐의 것보다는 더 느린 것으로 밝혀졌다.
- [0829] (c) 습식 과립화에 의한 30% HPMC K4M 및 20% HPMC K100 LVCR과 화합물 1 분말 블렌드의 0.5 kg 배치를 생성하였다. 100 mg 목표 정제 사이즈 및 7 kP 목표 경도에서 12개의 정제를 압축시키고, 방출 프로파일을 측정하였다. 정제의 방출물은 조절 방출 캡슐의 것보다 약간 더 빠른 것으로 밝혀졌다.
- [0830] (d) 화합물 1 0.5 mg XR 오렌지 필름 코팅된 정제를 제조하였다. 30% HPMC K4M 및 25% HPMC K100 LVCR과의 분말 블렌드는 습식 과립화에 의하여 습식 과립화 용매로서 0.5 g 스케일에서 에탄올을 사용하여 생성하였다. 분말 블렌드를 압축시켜 100 mg 코어 정제를 생성하였다. 코어 정제를 오파드라이 II 오렌지 89F130009로 필름 코팅하여 ≥4%의 중량 이득을 달성하였다. 조성 및 분산된 양은 하기 표에 제시한다:

성분	% (w/w)	정제당 양 (mg)	분말 블렌드 중의 목표량 (g)	분산된 양 (g)	추가된 단계
화합물 1	0.50	0.50	2.50	2.50	습식 과립화
HPMC K4M CR	30.00	30.00	150.00	150.00	
HPMC K100 LVCR	25.00	25.00	125.00	125.00	건조된 과립을 사용한 제분 및 블렌딩
미정질 셀룰로스	30.00	30.00	150.00	150.00	
만니톨 (펠리톨 100SD)	13.25	13.25	66.25	66.25	
이산화규소	0.25	0.25	1.25	1.25	윤회
스테아르산마그네슘	1.00	1.00	5.00	5.00	
총합 (코어 정제)	100.00	100.00	500.00	500.00	-
API 용액 제조용 EtOH*	15.00	-	75.00	75.00	습식 과립화
용기 헹굼용 EtOH*	5.00	-	25.00	25.10	
사용된 EtOH 총량	20.00	-	100.00	100.10	

* 가공 중에 본질적으로 제거됨

(e) d)와 유사한 절차를 사용하여 0.05 mg 화합물 1을 갖는 정제를 제조하였다(사용된 만니톨의 양은 d)에서보다 0.45 mg 더 많았다). 조성 및 분산된 양은 하기 표에 제시한다:

성분	% (w/w)	정제당 양 (mg)	분말 블렌드 중의 목표량 (g)	분산된 양 (g)	추가된 단계
화합물 1	0.05	0.05	0.25	0.25	습식 과립화
HPMC K4M CR	30.00	30.00	150.00	150.00	
HPMC K100 LVCR	25.00	25.00	125.00	125.00	건조된 과립을 사용한 제분 및 블렌딩
미정질 셀룰로스	30.00	30.00	150.00	150.00	
만니톨 (펠리톨 100SD)	13.70	13.70	68.50	68.50	
이산화규소	0.25	0.25	1.25	1.25	윤회
스테아르산마그네슘	1.00	1.00	5.00	5.00	
총합 (코어 정제)	100.00	100.00	500.00	500.00	-
API 용액 제조용 EtOH*	15.00	-	75.00	75.00	습식 과립화
용기 헹굼용 EtOH*	5.00	-	25.00	25.38	
사용된 EtOH 총량	20.00	-	100.00	100.38	

* 가공 중에 본질적으로 제거됨

(f) 화합물 1 0.05 mg XR 오렌지 필름 코팅된 정제를 제조하였다. 분말 블렌드는 습식 과립화에 의하여 습식 과립화 용매로서 0.5 kg 스케일에서 에탄올을 사용하여 생성하였다. 분말 블렌드를 압축시켜 100 mg 코어 정제를 목표 7 kp 경도에서 생성하였다. 약 380 g의 100 mg 코어 정제를 생성하였다. 코어 정제를 오파드라이 II 오렌지 89F130009로 필름 코팅하여 4.43%의 실제 중량 이득을 얻었다.

[0835] 조성 및 분산된 양은 하기 표에 제시한다:

성분	% (w/w)	정제당 양 (mg)	분말 블렌드 중의 목표량 (g)	분산된 양 (g)	추가된 단계
화합물 1	0.05	0.05	0.25	0.25	습식 과립화 건조된 과립을 사용한 제분 및 블렌딩
HPMC K4M CR	25.00	25.00	125.00	125.00	
HPMC K100 LVCR	25.00	25.00	125.00	125.00	
미정질 셀룰로스	30.00	30.00	150.00	150.00	
만니톨 (펠리톨 100SD)	18.70	18.70	93.50	93.50	
이산화규소	0.25	0.25	1.25	1.25	
스테아르산마그네슘	1.00	1.00	5.00	5.00	윤활
총합 (코어 정제)	100.00	100.00	500.00		-
API 용액 제조용 EtOH*	15.00	-	75.00	75.00	습식 과립화
용기 헹굼용 EtOH*	5.00	-	25.00	25.00	
사용된 EtOH 총량	20.00	-	100.00	100.00	

* 가공 중에 본질적으로 제거됨

[0836]

[0837] (g) f)와 유사한 절차를 사용하여 0.5 mg 화합물 1을 갖는 정제를 제조하였다(사용된 만니톨의 양은 f)에서보다 0.45 mg 더 적었다): 조성 및 분산된 양은 하기 표에 제시한다:

성분	% (w/w)	정제당 양 (mg)	분말 블렌드 중의 목표량 (g)	분산된 양 (g)	추가된 단계
화합물 1	0.50	0.50	2.50	2.50	습식 과립화 건조된 과립을 사용한 제분 및 블렌딩
HPMC K4M CR	25.00	25.00	125.00	125.00	
HPMC K100 LVCR	25.00	25.00	125.00	125.00	
미정질 셀룰로스 (아비셀 PH102)	30.00	30.00	150.00	150.00	
만니톨 (펠리톨 100SD)	18.25	18.25	91.25	91.30	
이산화규소	0.25	0.25	1.25	1.25	
스테아르산마그네슘	1.00	1.00	5.00	5.00	윤활
총합 (코어 정제)	100.00	100.00	500.00		-
API 용액 제조용 EtOH*	15.00	-	75.00	75.00	습식 과립화
용기 헹굼용 EtOH*	5.00	-	25.00	25.00	
사용된 EtOH 총량	20.00	-	100.00	100.00	

* 가공 중에 본질적으로 제거됨

[0838]

[0839] 실시예 6. 방출 프로파일

[0840] 조절 방출 정제에 대한 방출 프로파일은 USP 장비 1(바스켓)을 사용하여 측정하였다.

[0841] 예시의 방출 프로파일은 도 12-14에 도시한다. 3종의 사례 모두에서, 방출물은 도 1의 즉각 방출 제형의 것과 실질적으로 관계가 있다는 것을 쉽게 알 수 있다. 방출 프로파일은 시간 경과에 따라 저장 후 크게 변경되지 않았다. 특히, 각각의 도 12 및 13은 초기 방출 프로파일 및 40℃ 및 75% RH에서 6 개월 동안 저장 후 방출 프로파일을 도시한다. 각각의 도면에서, 2 시간 이상의 임의의 시점에서, 초기 방출 프로파일에서 방출된 화합물의 중량%는 저장 후 방출 프로파일에서 방출된 화합물의 중량%의 10% 이내인 것으로 밝혀졌다.

[0842] 방출물(중량%)의 예는 하기 표 6a-6d에 제시한다. 표 6a-6d에 개시된 모든 방출 프로파일은 USP 장비 1(바스켓)로 100 rpm에서 0.05 M의 농도의 500 ml의 수성 인산나트륨(pH 6.8) 중에서 측정하였다. 표에 제시된 값은 동일한 배취로부터 얻은 정제에 관한 것이다. 제시된 값은 각각의 사례에서 용해 테스트의 횟수(각각의 표에서 "n")에 대한 평균 값을 나타낸다.

[0843] 표 6a - 초기 방출 프로파일: 0.05 mg의 화합물 1, 25 mg의 메토셀 K4M 프리미엄 CR 및 25 mg의 메토셀 K100 프

리미엄 LVCR을 함유하는 정제에 대하여 방출된 화합물 1의 %

	60*	120*	180*	240*	360*	480*	600*	840*
방출된 화합물 1의 %의 평균 값 (n = 6)	6.9	25.3	35.8	45.1	62	74.8	86.6	100.4
%RSD**	1.7	2	3.3	3.9	5.7	6.9	5.3	2

*시간 (분)

**방출된 화합물 1의 평균 값의 퍼센트로서 RSD

[0844]

[0845]

표 6b - 초기 방출 프로파일: 0.5 mg의 화합물 1, 25 mg의 메토셀 K4M 프리미엄 CR 및 25 mg의 메토셀 K100 프리미엄 LVCR을 함유하는 정제에 대하여 방출된 화합물 1의 %

	60*	120*	180*	240*	360*	480*	600*	840*
방출된 화합물 1의 %의 평균 값 (n = 6)	17.9	27.3	36.9	45.5	61.1	74.2	84.8	98.1
%RSD**	1.2	1.2	1.6	1.9	3.2	4	3.9	2.8

*시간 (분)

**방출된 화합물 1의 평균 값의 퍼센트로서 RSD

[0846]

[0847]

표 6c - 40℃ 및 75% RH에서 6 개월 동안 저장 후 방출 프로파일: 0.05 mg의 화합물 1, 25 mg의 메토셀 K4M 프리미엄 CR 및 25 mg의 메토셀 K100 프리미엄 LVCR을 함유하는 정제에 대한 방출된 화합물 1의 %

	60*	120*	180*	240*	360*	480*	600*	840*
방출된 화합물 1의 %의 평균 값 (n = 6)	17	27.1	36.9	45.4	61.1	75.8	86.9	100
%RSD**	2.3	2.5	3.2	4.3	5.1	3.7	2.5	1.4

*시간 (분)

**방출된 화합물 1의 평균 값의 퍼센트로서 RSD

[0848]

[0849]

표 6d - 40℃ 및 75% RH에서 6 개월 동안 저장 후 방출 프로파일: 0.5 mg의 화합물 1, 25 mg의 메토셀 K4M 프리미엄 CR 및 25 mg의 메토셀 K100 프리미엄 LVCR을 함유하는 정제에 대한 방출된 화합물 1의 %

	60*	120*	180*	240*	360*	480*	600*	840*
방출된 화합물 1의 %의 평균 값 (n = 6)	6.8	24.3	33	41.3	55.5	67.9	79.4	94.7
%RSD**	2.4	2.8	4.3	5.6	7.5	8.3	6.7	4.3

*시간 (분)

**방출된 화합물 1의 평균 값의 퍼센트로서 RSD

[0850]

[0851]

실시예 7. 임상 시험

[0852]

A. 건강한 남성 및 임신하지 않고, 수유 중이 아닌 여성 대상체의 2개의 코호트의 개방 표지, 고정된 시퀀스, 비무작위 실험을 수행하였다. 각각 12명의 대상체를 갖는 2개의 코호트를 등록하여 코호트당 10명의 평가 가능한 대상체에서의 데이터를 확보하였다.

[0853]

코호트 1에서의 각각의 대상체에게는 각각 금식 상태로 4개의 처치 기간에 걸쳐 순차적 방식으로 하기 섭생을 받았다:

[0854]

· 섭생 A(0.03 mg 즉각 방출 화합물 1): 1×0.03 mg 화합물 1 즉각 방출 캡슐.

[0855]

· 섭생 B(0.06 mg 조절 방출 화합물 1): 1×0.06 mg 본원에 개시된 바와 같은 화합물 1 조절 방출 정제.

[0856]

· 섭생 C(0.12 mg 조절 방출 화합물 1): 2×0.06 mg 본원에 개시된 바와 같은 화합물 1 조절 방출 정제.

[0857]

· 섭생 D(0.18 mg 조절 방출 화합물 1): 3×0.06 mg 본원에 개시된 바와 같은 화합물 1 조절 방출 정제.

[0858]

코호트 1에서의 대상체는 이들이 0.06 mg 및 0.12 mg 화합물 1 조절 방출 정제 투여량 둘다 및 참조 화합물 1 즉각 방출 캡슐을 받을 경우 평가 가능한 것으로 간주하였다.

[0859]

코호트 2에서의 각각의 대상체는 각각 금식 상태로 3개의 처치 기간에 걸쳐 순차적 방식으로 하기 섭생을 받았다:

- [0860] ·섭생 E(0.2 mg 셀렉시파(Selexipag)): 1×셀렉시파(업트라비(Uptravi)®) 200 μ g 필름 코팅된 정제.
- [0861] ·섭생 F(0.4 mg 셀렉시파): 2×셀렉시파(업트라비®) 200 μ g 필름 코팅된 정제.
- [0862] ·섭생 G(0.6 mg 셀렉시파): 3×셀렉시파(업트라비®) 200 μ g 필름 코팅된 정제.
- [0863] 코호트 2에서의 대상체는 이들이 0.2 mg 및 0.4 mg 투여량의 셀렉시파 둘다를 받을 경우 평가 가능한 것으로 간주하였다.
- [0864] 대상체는 1일차 아침에 최소 8 시간의 밤새 금식 후 각각의 섭생을 받았다. PK 샘플을 대상체로부터 72 시간 투여후에 취하였다. 임상 시험용 의약품(IMP)(즉, 셀렉시파 필름 코팅된 정제(들), 화합물 1 즉각 방출 캡슐(들) 및/또는 화합물 1 조절 방출 정제(들))의 각각의 투여 사이에 7 일의 최소 휴약기를 두었다.
- [0865] 코호트 1의 경우, 대상체는 연속하는 처치 기간에서 순차적 방식으로 섭생 A, B 및 C를 받았다. 이전의 모든 섭생에서 IMP를 견디는 대상체는 실험에서 최종 투여를 계속 받았으며(섭생 D); IMP를 견디지 못하는 대상체는 실험을 완료한 것으로 간주하여 최종 투여를 받지 않았다.
- [0866] 코호트 2의 경우, 대상체는 연속 처치 기간에 연속 방식으로 섭생 E 및 F를 받았다. 이전의 모든 섭생에서 IMP를 견디는 대상체는 실험에서 최종 투여를 계속 받았으며(섭생 G); IMP를 견디지 못하는 대상체는 실험을 완료한 것으로 간주하여 최종 투여를 받지 않았다.
- [0867] 약물동력학 평가:
- [0868] 정맥 혈액 샘플을 일정한 시간 각격으로 채혈하였다. 화합물 1 및 셀렉시파 모(parent) 및 활성 대사산물에 대한 혈장 농도 데이터는 적절한 비구획 기술을 사용하여 하기 파라미터 중 하나 이상의 평가를 얻었다:
- [0869] · T_{lag}
- [0870] · T_{max}
- [0871] · C_{max}
- [0872] · C_{12}
- [0873] · C_{24}
- [0874] · $AUC_{(0-last)}$
- [0875] · $AUC_{(0-inf)}$
- [0876] · $AUC_{\%extrap}$
- [0877] · 람다-z
- [0878] · $T1/2el$
- [0879] · CL/F
- [0880] · $Frel$: 참조 0.03 mg 화합물 1 캡슐과 비교한 0.06 mg 화합물 1 정제의 상대적 생체이용률
- [0881] 약역학적 평가:
- [0882] 혈소판 응집은 코호트 1에서 섭생 C 및 임의적인 섭생 D 및, 코호트 2에서 섭생 F 및 임의적인 섭생 G에 대하여 평가하였다.
- [0883] 하기 비교를 화합물 1 및 셀렉시파에 대하여 평가하였다:
- [0884] · 혈소판 응집(기준선으로부터의 변화율(%)) 대 시간.
- [0885] · 혈소판 응집 대 혈장 농도.
- [0886] · 혈소판 응집에 대한 최대 효율(E_{max}) 및 효율 곡선 아래의 면적(AUEC)(기준선으로부터의 변화율(%)).
- [0887] 상기 약물동력학 파라미터 중 하나 이상은 하기 시점 중 하나 이상에서 측정하였다: 투여전 및 (투여후 시간을

지침함): 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 36, 48 및 72 시간.

- [0888] 상기 약역학적 파라미터 중 하나 이상은 하기 시점 중 하나 이상에서 측정하였다: 투여전 및 (투여후 시간을 지침함): 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 36, 48 및 72 시간.
- [0889] 약물동력학 결과는 조절 방출 정제가 유사한 총 혈장 농도를 실질적으로 유지하면서 C_{max} 를 감소시키며, T_{max} 를 증가시킨다는 것을 나타냈다. 가장 흔한 처치 응급 유해 사례는 화합물 1의 단일 상승 투여 실험에서 나타난 것과 유사하였다.
- [0890] 0.06, 0.12 및 0.18 mg의 화합물 1의 조절 방출 정제의 단일 경구 투여 후, 중앙 T_{max} 는 약 4 및 10 시간 사이에서 발생하였다. 기하 평균 반감기는 모든 투여 레벨에서 약 19 내지 23 시간 범위 내이었다.
- [0891] 화합물 1의 조절 방출 정제 제형의 경구 투여 후 화합물 1로의 전신 노출(C_{max} 및 AUC)은 투여량 비례 방식보다 약간 더 크게 증가하였다.
- [0892] 24 시간 후투여에서의 혈장 농도는 즉각 방출-제형에 비하여 화합물 1의 조절 방출 정제 제형의 투여후 더 높으며, 용량 증가에 따라 증가된다.
- [0893] 투여량 조절된 피크 혈장 노출(C_{max}/D) 측정치는 즉각 방출 제형에 비하여 조절 방출에 대하여 더 낮았다[기하 평균비(GMR)는 28.7-41.2% 범위내이었다]. 투여량 조절된 총 혈장 노출(AUC/D) 측정치는 즉각 방출 제형(63.3-97.9% 범위내의 GMR)에 비하여 조절 방출과 유사 내지는 다소 더 낮은 범위내이었다. 개체 투여량 조절된 피크 혈장 농도(C_{max})에 기초한 상대적 생체이용률은 즉각 방출 캡슐보다 0.06, 0.12 및 0.18 mg의 화합물 1의 조절 방출 정제 제형에 대하여 통계적으로 유의적으로 더 낮았다. $AUC_{(0-last)}$ 의 개체 투여량 조절된 비에 기초한 상대적 생체이용률은 0.06 및 0.12 mg의 화합물 1의 조절 방출 정제 제형보다 통계적으로 유의적으로 더 낮았으며, 0.18 mg의 화합물 1의 조절 방출 정제 제형은 0.03 mg의 즉각 방출 캡슐에 비하여 유사한 투여량 조절된 총 노출($AUC_{(0-last)}$)을 입증하였다. $AUC_{(0-inf)}$ 의 개체 투여량 조절된 비에 기초한 상대적 생체이용률은 $AUC_{(0-last)}$ 와 유사한 경향을 나타냈다.
- [0894] 전반적으로, 화합물 1의 조절 방출 정제 제형은 약물 노출을 연장하고, C_{max} 를 최소화하여 1일 1회 투여의 경우 즉각 방출 캡슐 제형에 비하여 개선된 성능을 제공한다.
- [0895] B. 제2의 개방 표지, 비무작위 약물동력학 실험은 건강한 대상체에서 실시하였다. 금식(코호트 1; n=19) 또는 급식한 상태(코호트 2, n=18) 대상체는 25 일에 걸쳐 투여량 단계적 확대 시퀀스로 화합물 1의 조절 방출 정제 제형을 받았다(1일 1회 투여는 0.06 mg에서 출발하였으며, 개개의 대상체 내약성에 의존하여 5일마다 0.3 mg 이하로 1일 1회 추가의 0.06 mg 투여량 증분에 의하여 서서히 적정하였다).
- [0896] 2개의 코호트를 등록하여 코호트당 12명의 평가 가능한 대상체에서 데이터를 확보하였다.
- [0897] 각각의 대상체는 5 일 동안 조절 방출 화합물 1의 1일 1회 투여를 받았으며, 5일마다 4회까지의 순차적 투여량 단계적 확대를 받았다:
- [0898] · 섭생 A(0.06 mg 조절 방출 화합물 1): 5 일 동안 1×0.06 mg 화합물 1 조절 방출 정제
- [0899] · 섭생 B(0.12 mg 조절 방출 화합물 1): 5 일 동안 2×0.06 mg 화합물 1 조절 방출 정제
- [0900] · 섭생 C(0.18 mg 조절 방출 화합물 1): 5 일 동안 3×0.06 mg 화합물 1 조절 방출 정제
- [0901] · 섭생 D(0.24 mg 조절 방출 화합물 1): 5 일 동안 4×0.06 mg 화합물 1 조절 방출 정제
- [0902] · 섭생 E(0.30 mg 조절 방출 화합물 1): 5 일 동안 5×0.06 mg 화합물 1 조절 방출 정제
- [0903] 투여량 의존성 혈장 노출 측정치는 1일 1회 제공된 조절 방출 정제 제형에 대하여 관찰되었으며, 피크-트로프 변동이 적으며, 투여량 레벨에서 식품에 대한 영향이 거의 없었다. 다소 더 높은 평균 혈장 노출 측정치는 남성 에 비하여 여성에게서 관찰되었다.
- [0904] 축적 지수(0.60 mg에서 5 일 투여)는 급식 및 금식 상태 모두에서 약 2.1배($AUC_{(0-24)}$)이었다. 급식 및 금식 상태에서의 노출은 단일 투여 후 및 정상 상태에서 유사하였으나, T_{max} 는 금식 상태에서 지연되었다. 피크 노출은 남성 대상체에서보다 여성 대상체에서 훨씬 더 컸으며, 정상 상태에서 C_{max} 의 경우 42% 초과로 증가되었다.

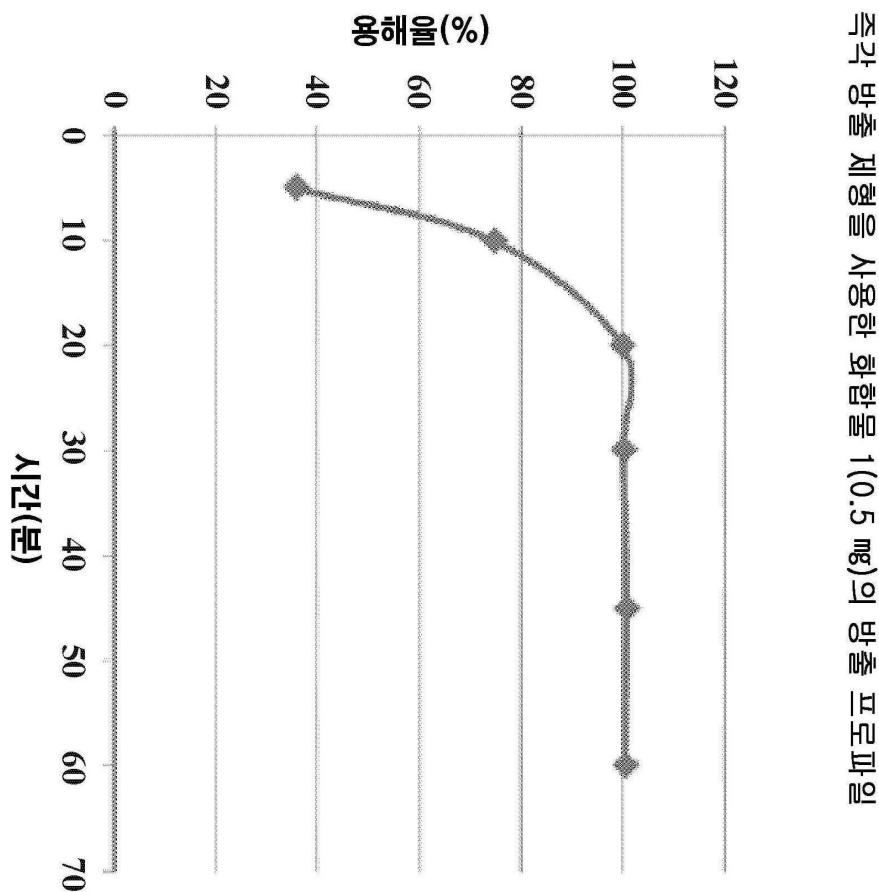
그러나, 정상 상태에서 $AUC_{(0-24)}$ 의 차이는 상당한 증가를 나타내지 않았다.

- [0905] 화합물 1의 조절 방출 정제 제형은 연장된 약물 노출 및 낮은 피크-트로프 변동으로 1일 1회 투여를 제공하여 화합물 1의 즉각 방출 캡슐 및 셀렉시파 즉각 방출 정제 제형 모두에 비하여 개선된 약물동력학 성능을 제공하였다.
- [0906] 실시예 8. 임상 시험
- [0907] 9 주까지의 투여량 적정 기간으로 22주 무작위 이중 맹검 플라시보 제어된 실험을 수행하였다. 61명의 환자를 2:1 화합물 1 대 플라시보로 무작위로 나누었다. 우심 도자술(RHC) 측정은 실험 전 투여량 적정 기간의 1일차 및 22주차에 얻었다. 하기 값을 얻었으며, 보고하였다: 폐 동맥압(PAP)(수축기, 이완기 및 평균), 심박수(HR), 우심방 압력(RAP), 폐 모세혈관 폐기압(PCWP), 우심실 압력(RVP) 및 심장 박출량(CO), 폐 혈관 저항(PVR), 동맥 및 혼합 정맥 산소 포화도(FiO_2)(적용 가능한 경우), 전신 혈관 저항(SVR)은 혈압 측정으로부터 상정하였다. 6 분 보행 테스트(6MWD)는 미국 흉부 학회가 발행한 개정 가이드라인에 따라 수행하였다. 문헌[*Am J Respir Crit Care Med* 166:111-117, 2002]을 참조한다.
- [0908] 실험에 대한 1차 효능 종점은 a) 처치 22 주 후 PVR에서 기준선으로부터의 변화 및 b) 처치 22 주후 6 MWD에서 기준선으로부터의 변화이었다.
- [0909] 화합물 1은 캡슐로서 0.01, 0.02, 0.03, 0.04 및 0.10 mg 투여량 강도로 투여하였다. 제형은 화합물 1, 폴리옥실 40 수소화된 피마자유(콜리퍼® RH40) NF, 부틸화 히드록시톨루엔(BHT) NF 및 콜로이드성 이산화규소 NF를 함유하는 액체가 충전된, 사이즈 4, 경질 젤라틴 캡슐로서 공급되었다.
- [0910] 화합물 1의 출발 투여량은 1일 2회 0.01 mg이었다. 화합물 1의 투여량은 환자 내약성에 따라 적정하였다. 초기 투여량을 견딜 경우(0.01 mg 1일 2회), 투여량을 주당 1회 하기 방식으로 증가하였다: 0.02 mg 1일 2회, 0.03 mg 1일 2회, 0.04 mg 1일 2회, 0.06 mg 1일 2회, 0.08 mg, 0.1 mg 1일 2회, 0.2 mg 1일 2회 및 0.3 mg 1일 2회. 투여량은 내약성이 될 때까지 0.6 mg의 가능한 최대 총 1일 투여량으로(0.3 mg 1일 2회) 임의로 단계적 확대하였다. 투여량을 견디지 못할 경우, 화합물 1을 이전의 투여량 레벨로 임의로 감소시켰다. 1일 2회 0.01 mg의 초기 투여량을 견디지 못할 경우, 투여량을 1일 1회 0.01 mg으로 임의로 감소시켰다.
- [0911] 대상체는 투여량이 스크리닝 개시전 적어도 3 개월 동안 안정하게 유지되는 경우에만 수반되는 경구 질환 특이성 PAH 요법을 받았다. 그러한 요법은 PDE-5 억제제 및 sGC 자극제를 포함한 NO 경로 상에 작용하는 약제 및/또는 ERA로 이루어졌다. 대상체는 실험 기간 동안 상기 약제의 동일한 투여량 및 섭생을 지속하도록 지시받았다.
- [0912] PAH에 영향을 미칠 수 있는 하기 요법의 사용은 또한 대상체가 스크리닝 전 1 개월 동안 안정한 투여를 받으면 허용되었으며, 투여량은 실험 기간 전체 동안 불변하였다: 혈관확장제(칼슘 채널 차단제 포함), 디곡신, 스피로놀락톤 및 L-아르기닌 보충제.
- [0913] 스피로놀락톤 및 디곡신의 투여는 필요할 경우 유지 또는 감소하여 대상체의 안전을 보호하였다. 1일차 전 1개월 이내에 및 제어된 실험 동안 투여량을 증가시키지 않았다.
- [0914] 이노제는 실험 전체 동안 임상적으로 지시된 바와 같이 처방되었다.
- [0915] 추가로, 발기장애(ED)에 대하여 필요한 바와 같은 PDE-5 억제제의 사용은 대상체가 임의의 기준선 또는 연구 관련 효능 평가의 48 시간 이내에 투여량을 복용하지 않는 한 허용되었다. 게다가, 대상체는 ED에 대하여 1개월당 8개의 실테나필 정제, 6개의 바르테나필 또는 4개의 타달라필 정제보다 많이 복용하지 않아야 한다.
- [0916] 안전성 또는 내약성 문제로 처치가 중단되는 경우 프로스타사이클린 또는 프로스타사이클린 유사체의 이전의 투여는 허용되지 않았다. 게다가, 스크리닝 1 개월 이내에 정맥내 수축촉진제를 허용하지 않았다.
- [0917] 모든 대상체는 PAH 질환 특이성 약제를 복용하였다. 대다수의 대상체는 PAH의 치료를 위한 실험 동안 ERA 또는 PDE-5 억제제를 복용하였다. 대부분의 대상체는 연구 중에 지지 요법을 받았다.
- [0918] 화합물 1 혈장 레벨은 투여전 및 투여후 4 시간에 측정하였다. 시간 경과에 따른 화합물 1의 평균 농도는 도 15에 도시한다. 평균 투여전 및 투여후 4 시간 혈장 농도는 9주 투여 적정 기간 동안 계속 증가되었다. 그 후, 평균 정상 상태 투여전 및 투여후 4 시간 혈장 농도는 13주 유지 기간 전체에 걸쳐 유지되었다. 전반적으로, 화합물 1의 관찰된 평균 투여전 및 투여후 4 시간 혈장 레벨은 동일한 투여 섭생의 투여시 건강한 사람 대상체에서 종래에 관찰되었던 것과 유사하게 나타난다.

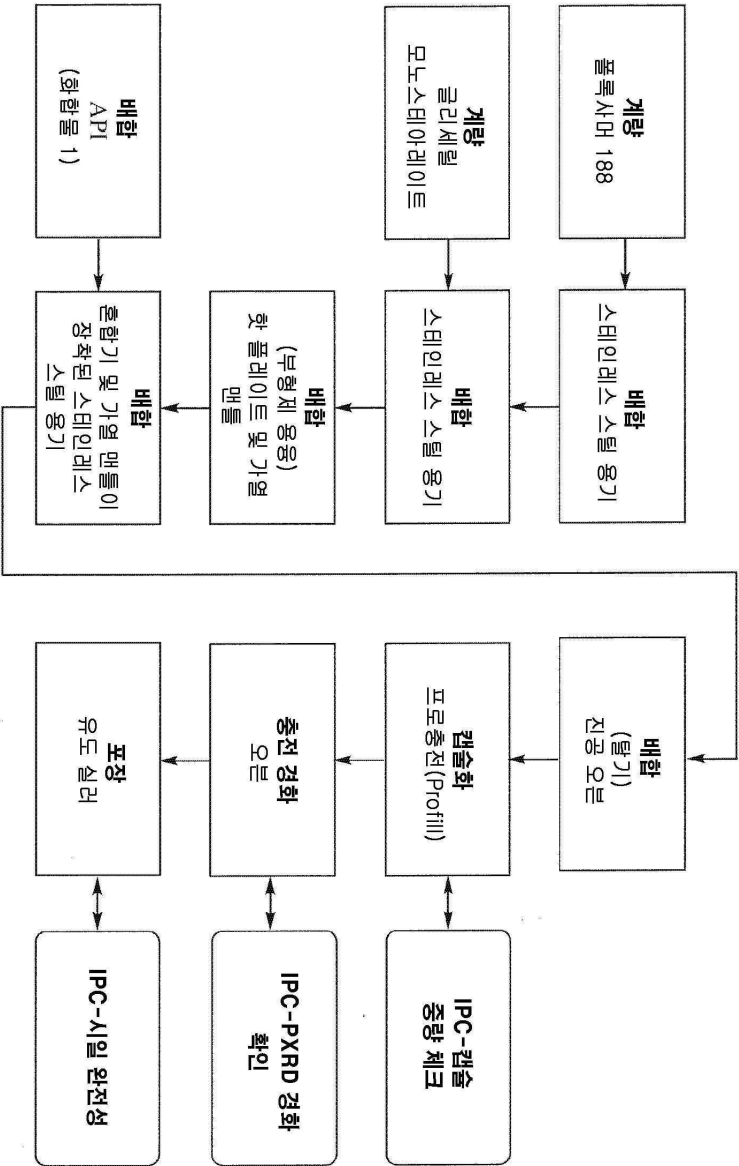
- [0919] 화합물 1은 플라시보에 비하여 폐 혈관 저항(PVR)에서 기준선으로부터 통계적으로 유의한 변화를 갖는 1차 종점을 달성하였다. 화합물 1은 또한 6 분 보행 거리(6MWD)에서 수치 개선을 입증하였다. 화합물 1의 4 시간 투여후 혈장 농도 및 PVR 및 6MWD에서 기준선으로부터의 변화율 사이의 강력하며 긍정적인 상관관계가 존재하였다.
- [0920] 실험에서 관찰된 유해 사례는 PAH의 관리를 위한 기타 프로스타사이클린 처리와 일치하였다. 화합물 1을 받는 환자의 경우 유지 투여량의 분포는 하기와 같았다: 0.02 mg(n=1), 0.03 mg(n=1), 0.04 mg(n=0), 0.06 mg(n=3), 0.08 mg(n=3), 0.12 mg(n=5), 0.16 mg(n=4), 0.2 mg(n=6), 0.4 mg(n=12) 및 0.6 mg(n=5).
- [0921] 당업자는 본원에 명시된 예시의 실시예에 대한 각종 수정예, 첨가예 및 치환예가 본 발명의 정신으로부터 벗어남이 없이 이루어질 수 있으므로, 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 인식될 것이다.

도면

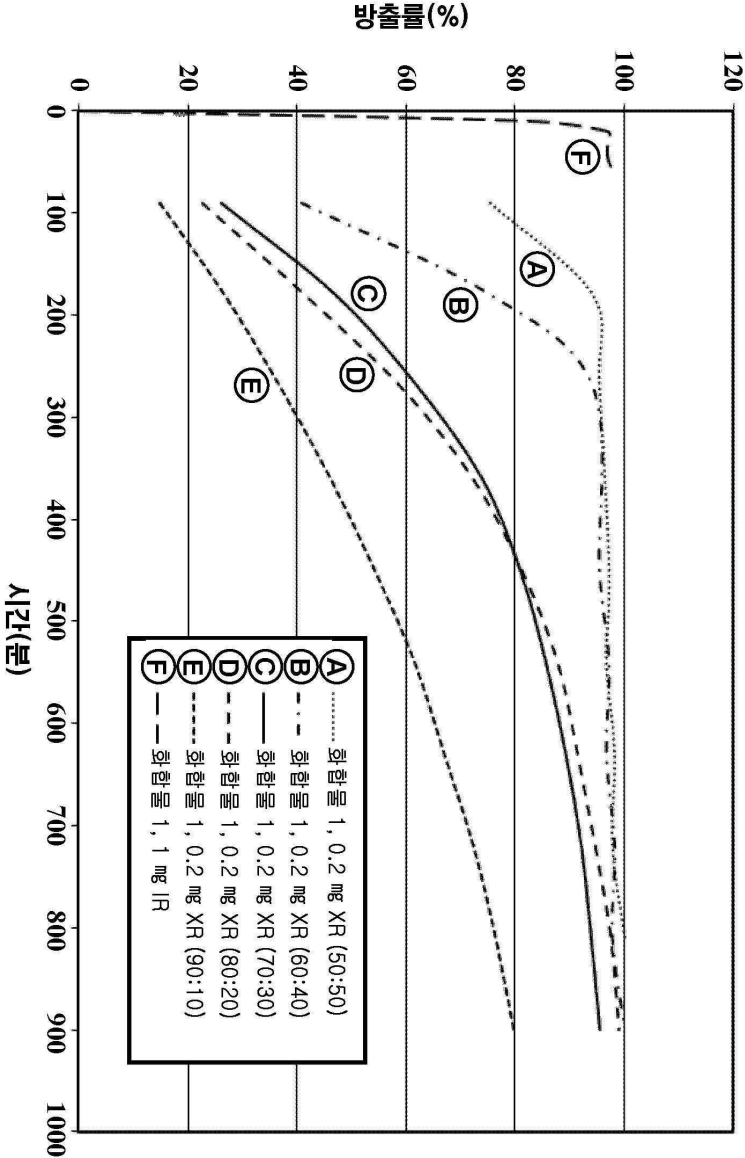
도면1



화합물 1 (플로우차트에서 "API")을 포함하는 조성물 제조 방법의 일례의 플로우차트



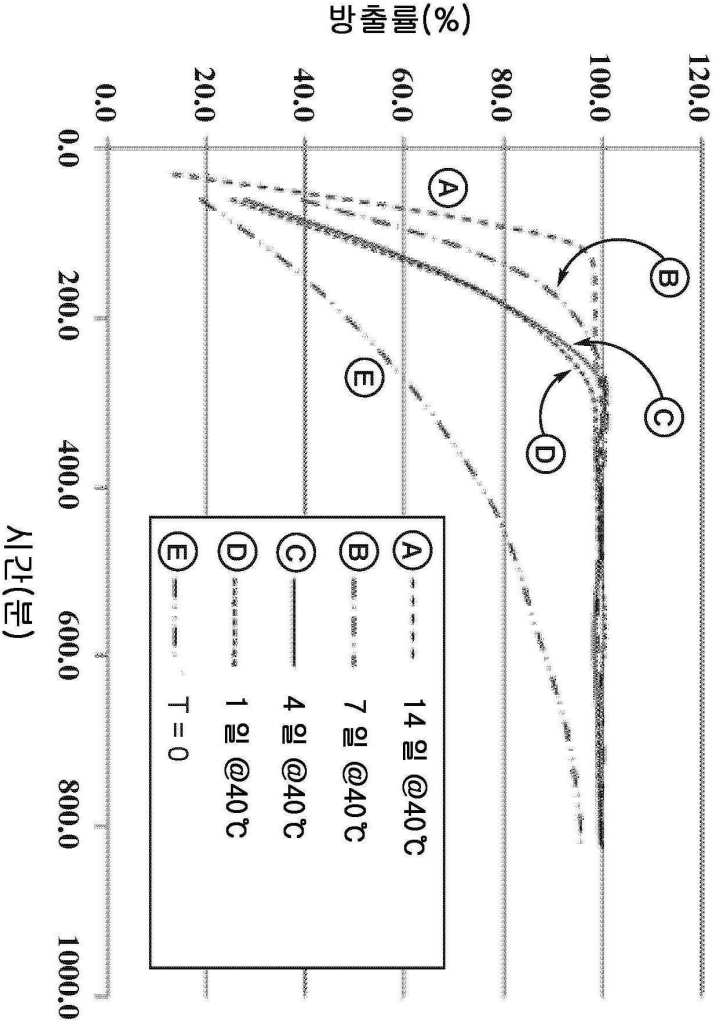
50:50 내지 90:10의 다양한 비의 겔루시르® 50/13:콜리퍼® RH40과 함께 화합물 1을 함유하는 캡슐에 대한 용해 프로파일 (즉각 방출(IR) 조성 프로파일(가장 왼쪽의 플롯)도 또한 비교를 위하여 제시함)



도면3

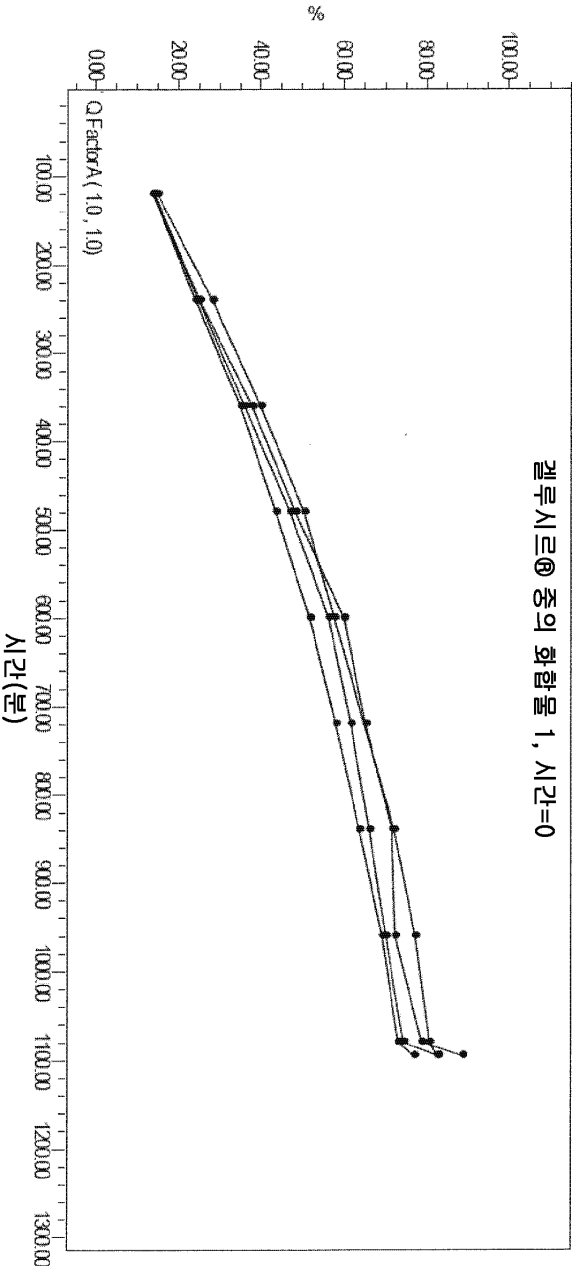
다양한 저장 시간에서 75:25 비의 겔루시트® 50/13:콜리퍼® RH40과 함께
화합물 1을 함유하는 캡슐에 대한 용해 프로파일

화합물 1, 0.02 mg XR 캡슐
(75:25 겔루시트® 50/13:콜리퍼® RH40)



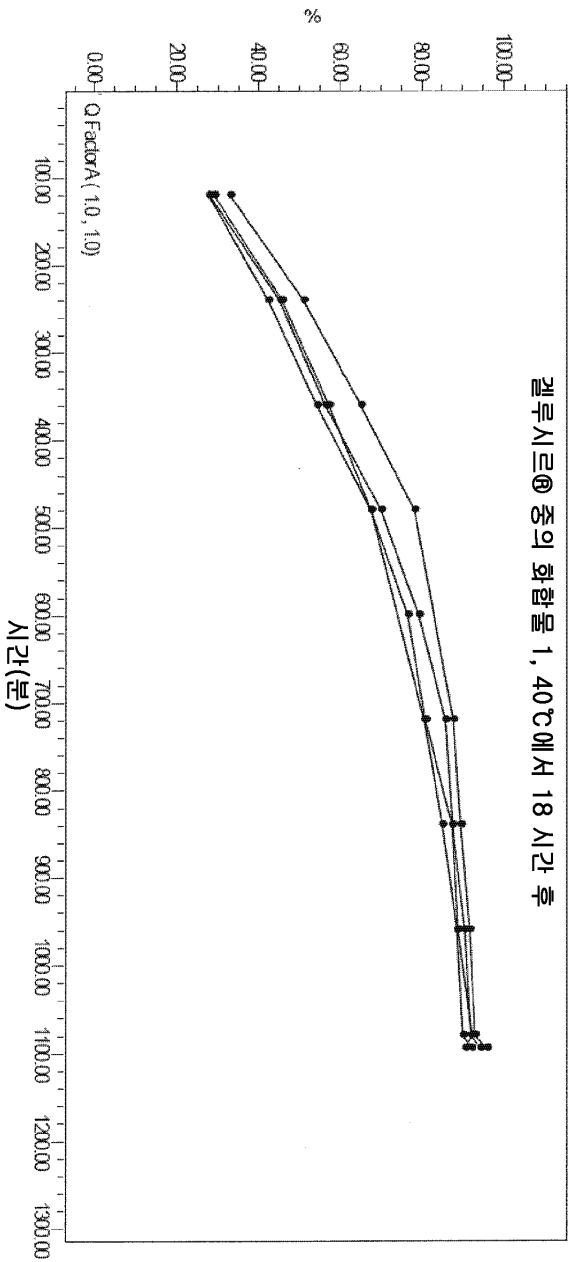
도면4

도면5a



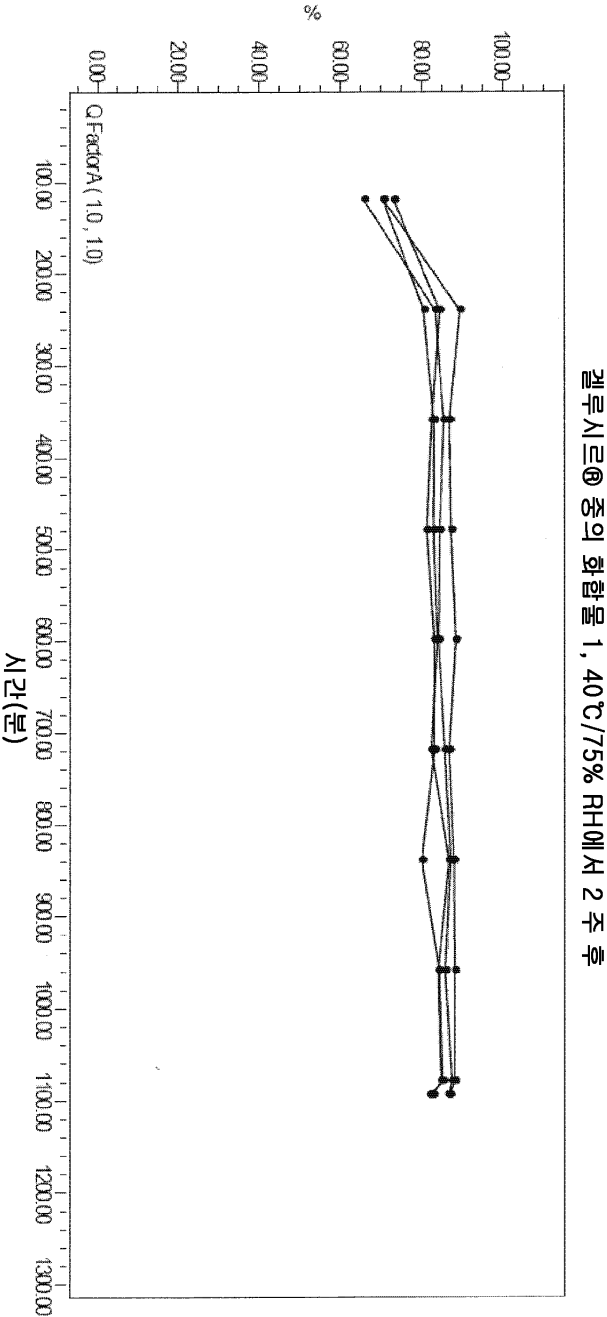
겔루시르® 50/13 중의 화합물 1의 0.04 mg 캡슐에 대한
(i) 초기(시간=0), 도 5a;
(ii) 18 시간 동안 40℃에서 경화 후, 도 5b; 및
(iii) 40℃ 및 75% RH에서 2 주 동안 저장 후, 도 5c의 용해 프로파일

겔루시르® 50/13 중의 화합물 1의 0.04 mg 캡슐에 대한
(i) 초기(시간=0), 도 5a;
(ii) 18 시간 동안 40℃에서 경화 후, 도 5b; 및
(iii) 40℃ 및 75% RH에서 2 주 동안 저장 후, 도 5c의 용해 프로파일



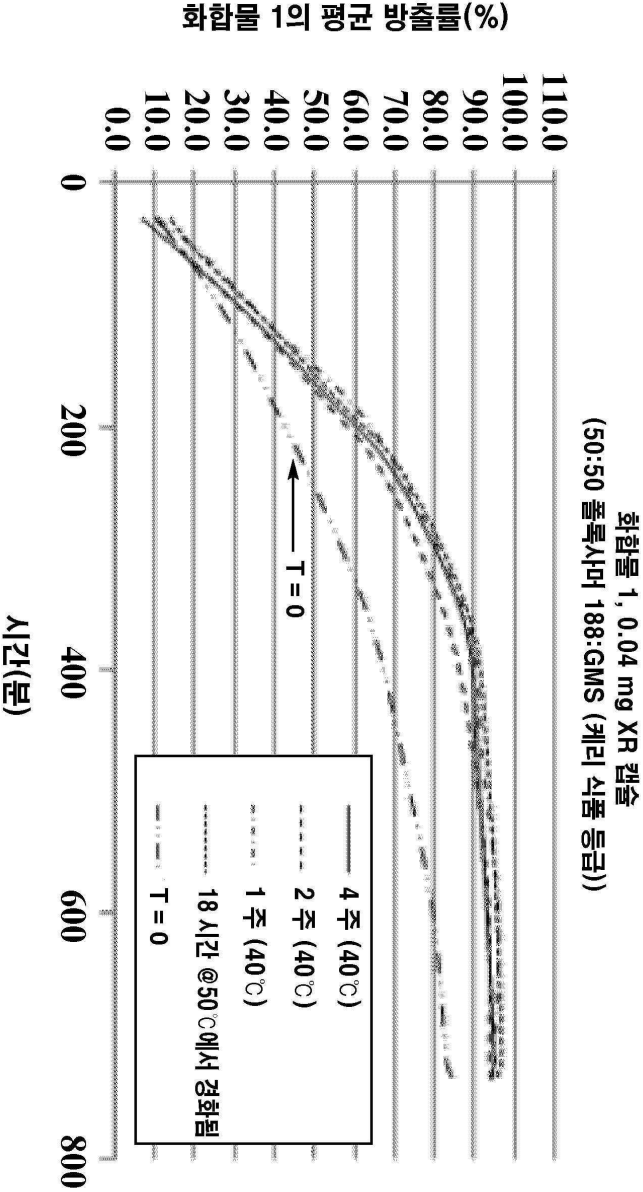
도면5b

- 겔루시르® 50/13 종의 화합물 1의 0.04 mg 캡슐에 대한
- (i) 초기(시간=0), 도 5a;
 - (ii) 18 시간 동안 40℃에서 경화 후, 도 5b; 및
 - (iii) 40℃ 및 75% RH에서 2 주 동안 저장 후, 도 5c의 용해 프로파일



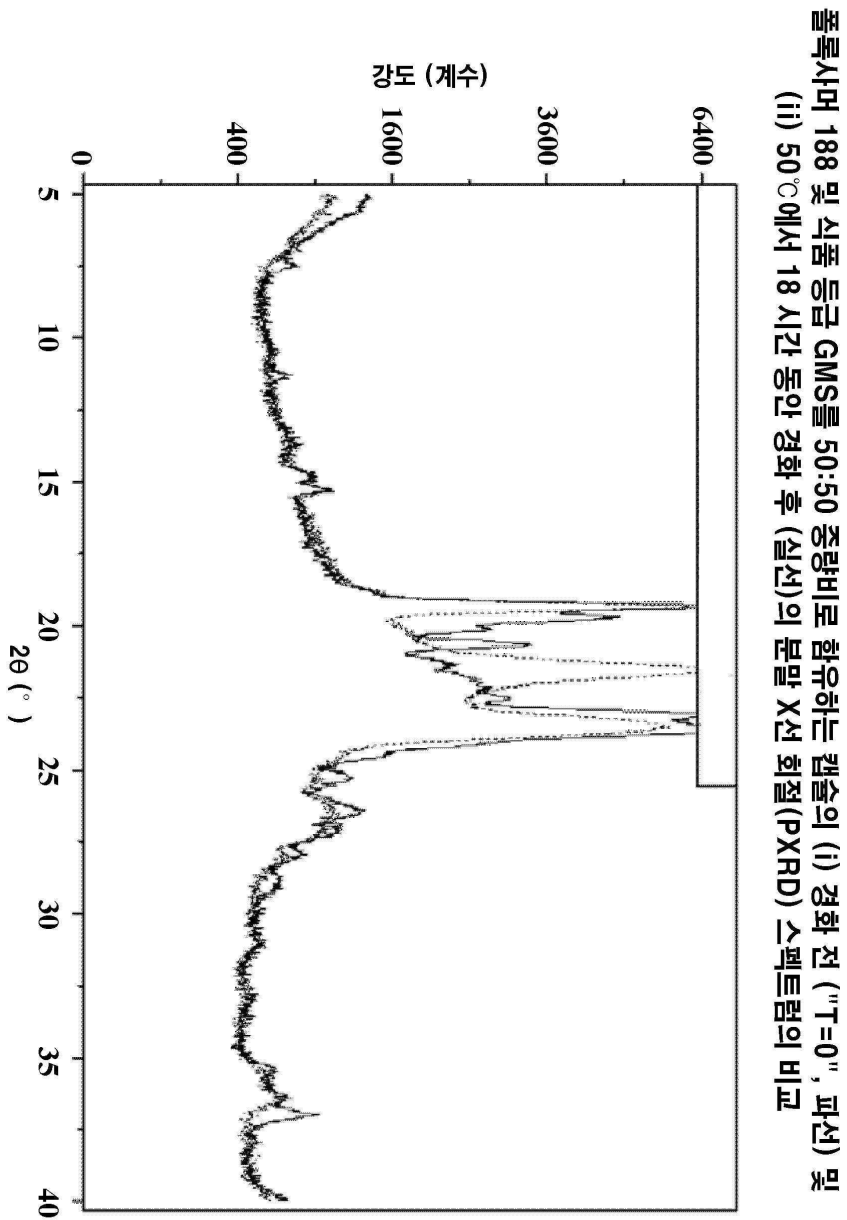
도면5c

50:50 폴록사머 188:식품 등급 GMS 중의 화합물 1을 함유하는 캡슐에 대한 (i) 미경화(도면에서 T=0), (ii) 50℃에서 18 시간 동안 경화 후, (iii) 40℃ 및 75% RH에서 1 주 후경화 동안 저장 후, (iv) 40℃ 및 75% RH에서 2 주 후경화 동안 저장 후 및 (v) 40℃ 및 75% RH에서 4 주 후경화 동안 저장 후의 용해 프로파일

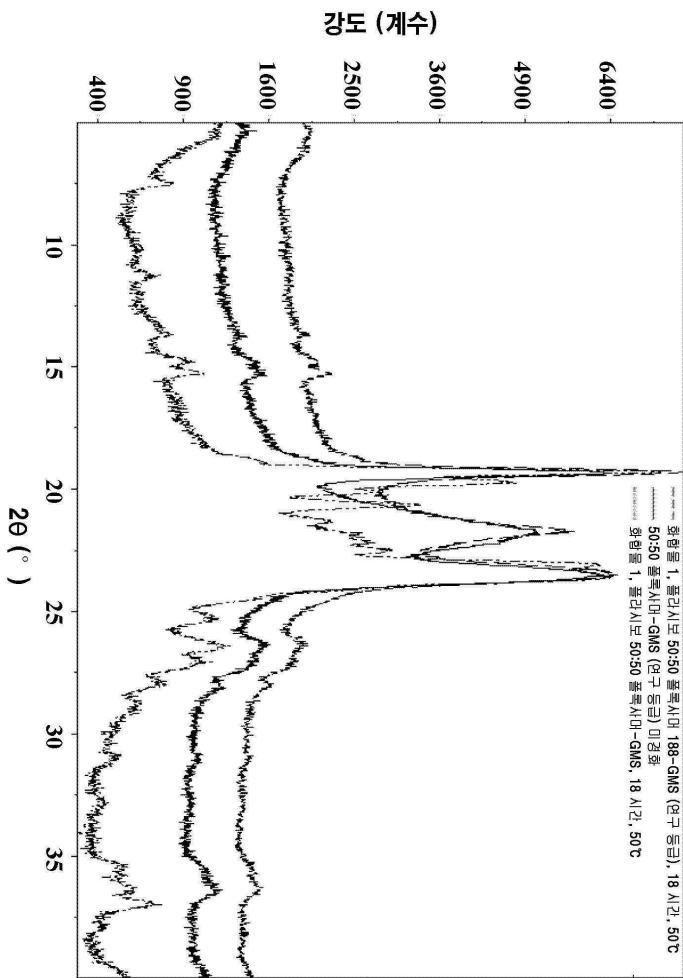


도면6

도면7a

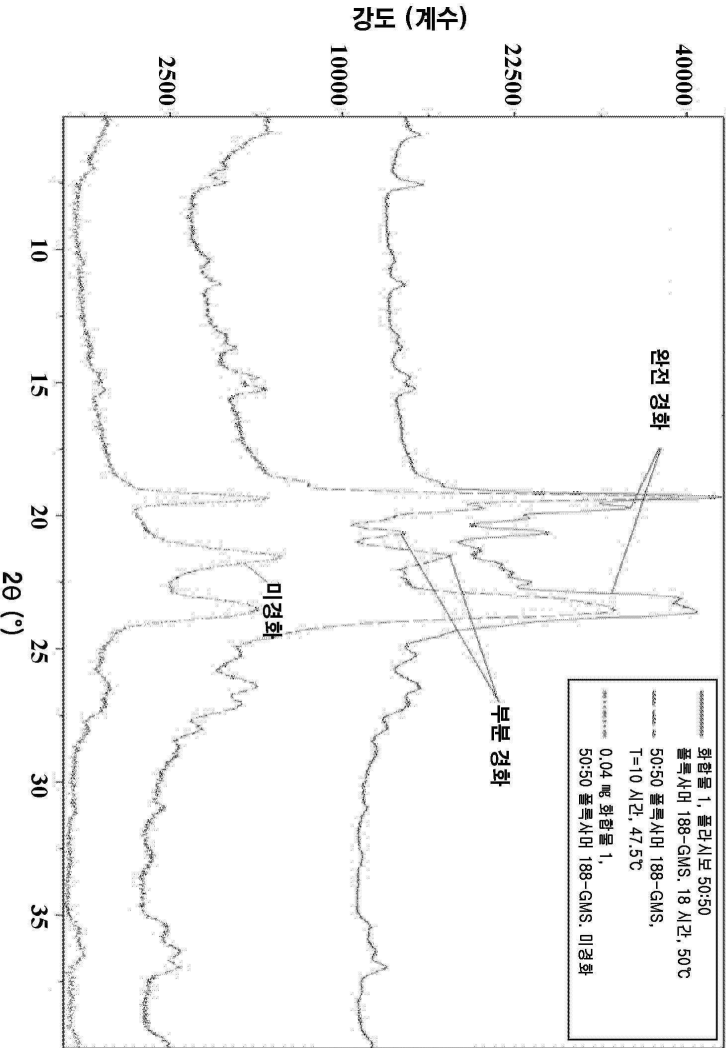


폴록시머 188 및 연구 등급 GMS를 50:50 중량비로 포함하는 캡슐의 (i) 경화 전 및 (ii) 50℃에서 18 시간 동안 경화 후의 분말 X선 회절 스펙트럼. 또한, 비교를 위하여 (iii) 폴록시머 188 및 식품 등급 GMS를 50:50 중량비로 포함하는 캡슐의 50℃에서 18 시간 동안 경화 후의 PXRD 스펙트럼을 제시함



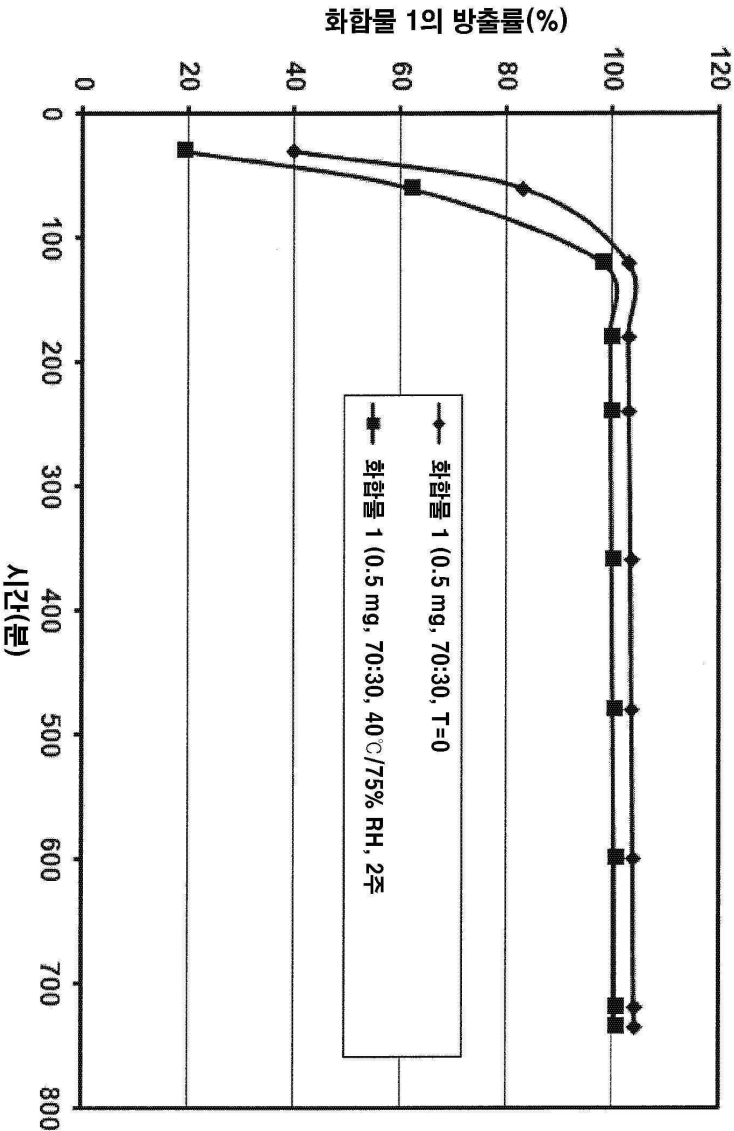
도면7b

폴록시머 188 및 연구 등급 GMS를 50:50 중량비로 포함하는 캡슐의 (i) 경화 전("미경화"), (ii) 47.5℃에서 10 시간 동안 부분 경화 후("부분 경화") 및 (iii) 50℃에서 18 시간 동안 경화 후("완전 경화")인 분말 X선 회절 스펙트럼



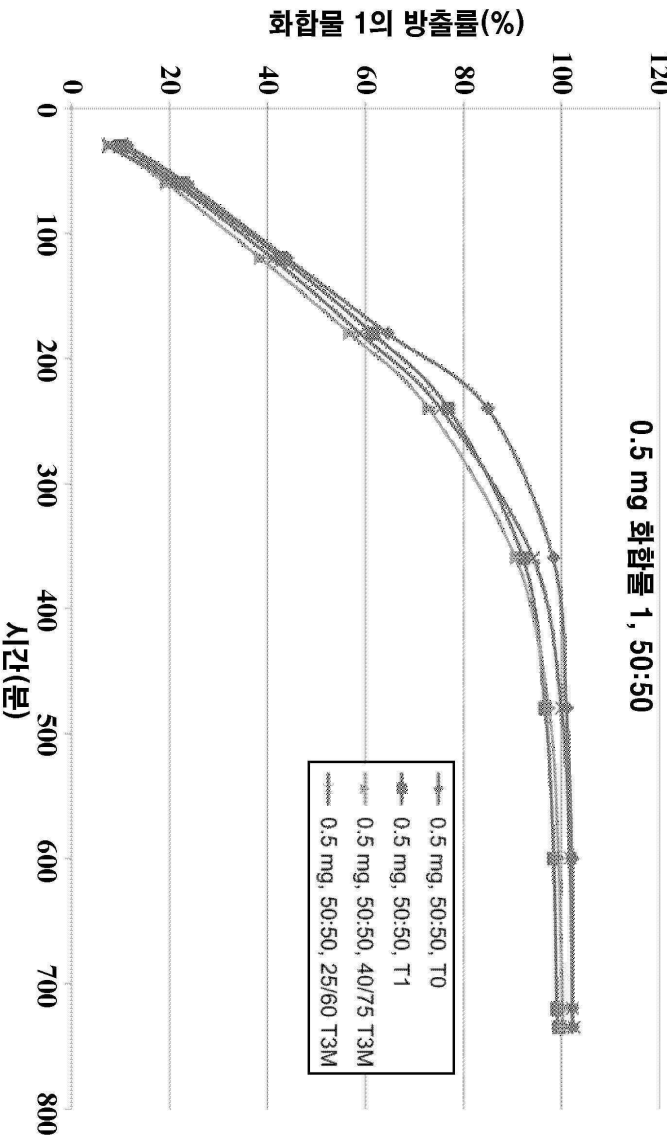
도면7c

70:30 중량비의 폴록사머 188 및 식품 등급 GMS 및 0.5 mg의 화합물 1을 함유하는 약학적 조성물의 (a) 50 °C에서 18 시간 동안 경화 후(다이아몬드) 및 (b) 40 °C에서 75% RH에서 1 개월 동안 저장 후(정사각형)의 방출 프로파일



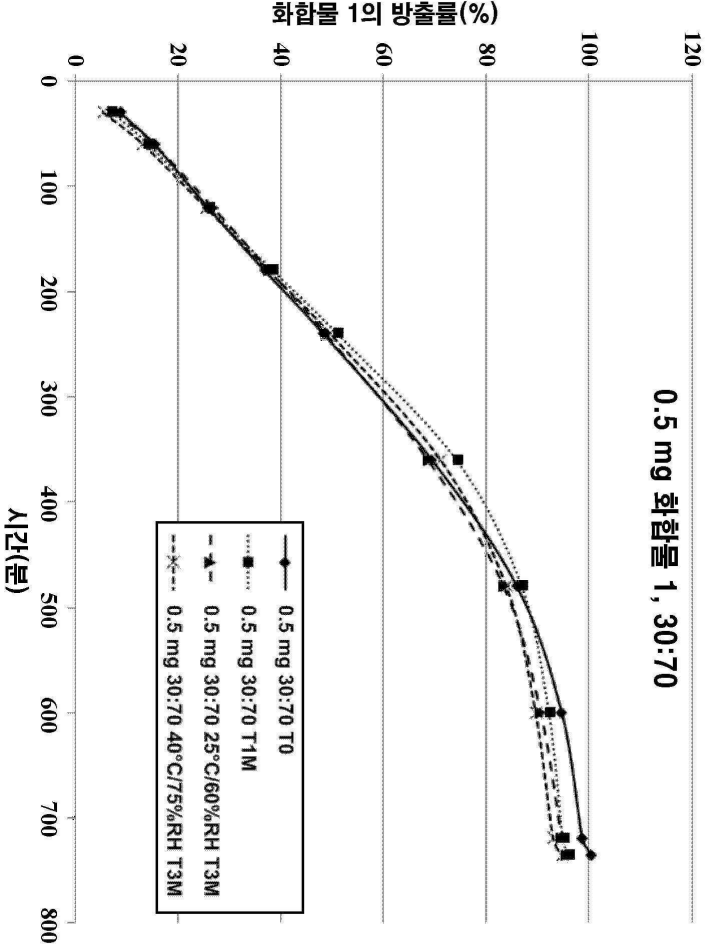
도면8

50:50 중량비의 폴록사머 188 및 식육 등급 GMS 및 0.5 mg의 화합물 1을 함유하는 약학적 조성물의 (a) 50℃에서 18 시간 동안 경화 후(다이아몬드), (b) 40℃에서 75% RH에서 1개월 동안 저장 후(정사각형), (c) 40℃에서 75% RH에서 3개월 동안 저장 후(×)의 방출 프로파일



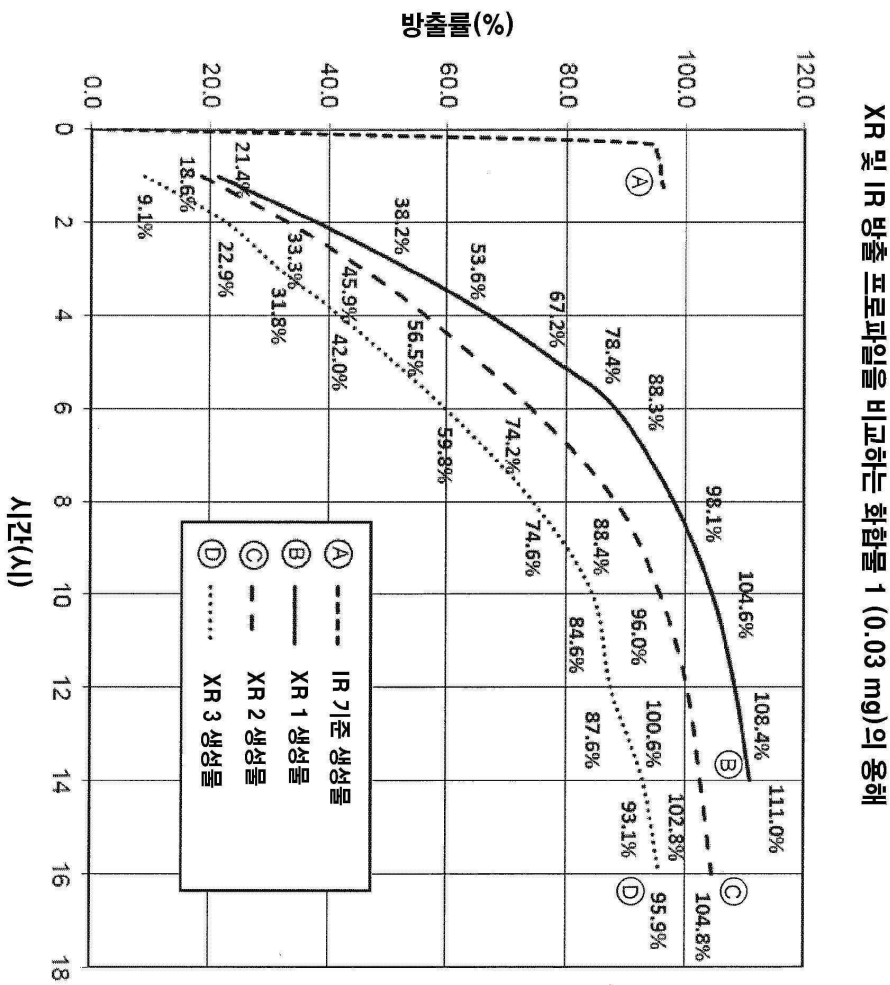
도면9

30:70 중량비의 폴록사머 188 및 식염 등극 GMS 및 0.5 mg의 화합물 1을 함유하는 약학적 조성물의 (a) 50℃에서 18 시간 동안 경화 후(다이아몬드), (b) 40℃에서 75% RH에서 1개월 동안 저장 후(정사각형), (c) 25℃에서 60% RH에서 3개월 동안 저장 후(삼각형) 및 (d) 40℃에서 75% RH에서 3개월 동안 저장 후(×)의 방출 프로파일

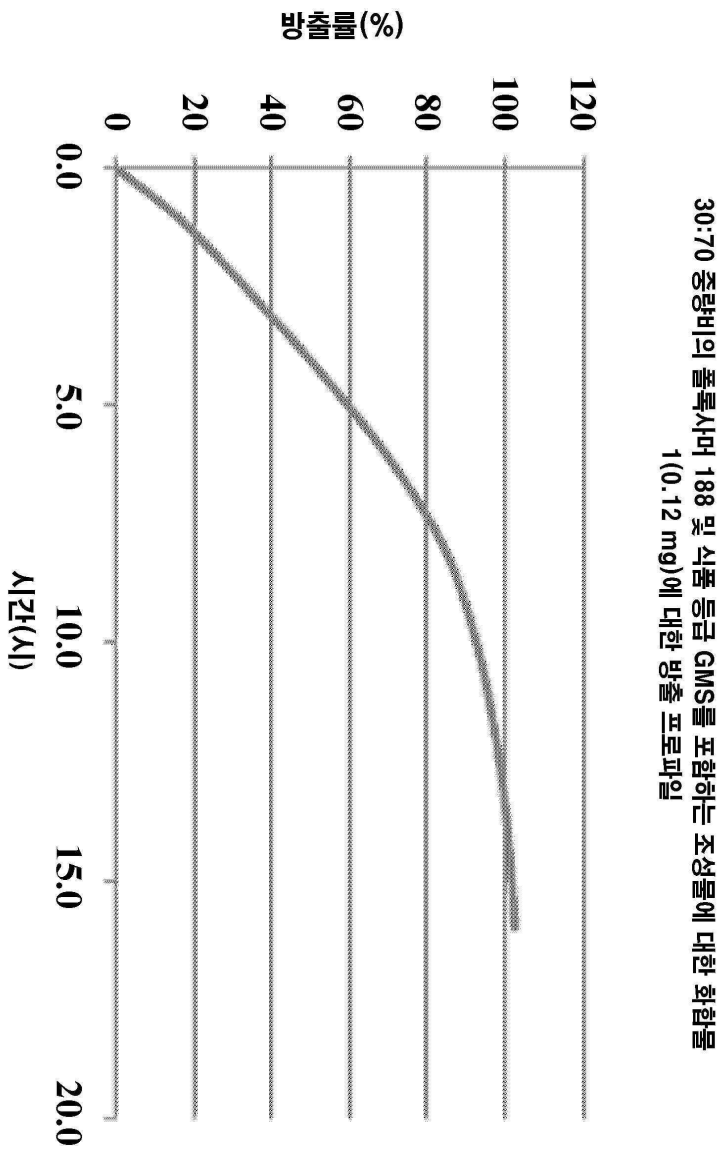


도면10

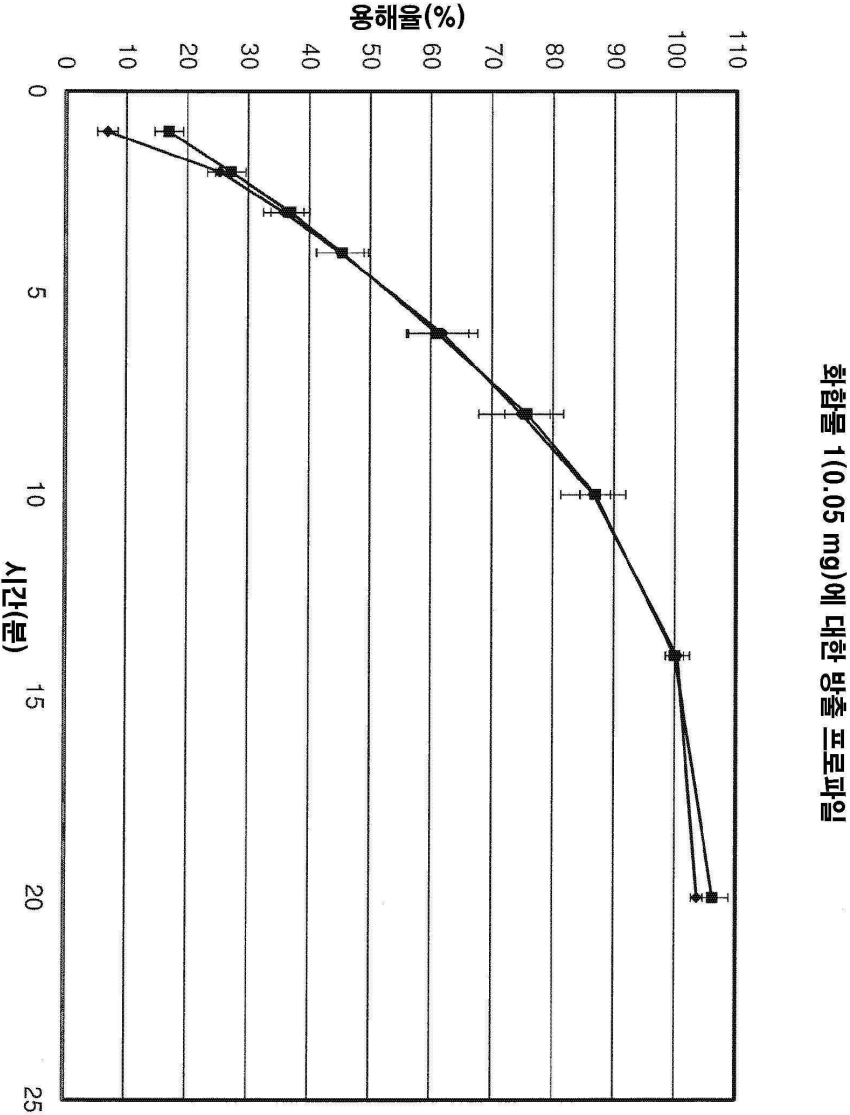
도면11a



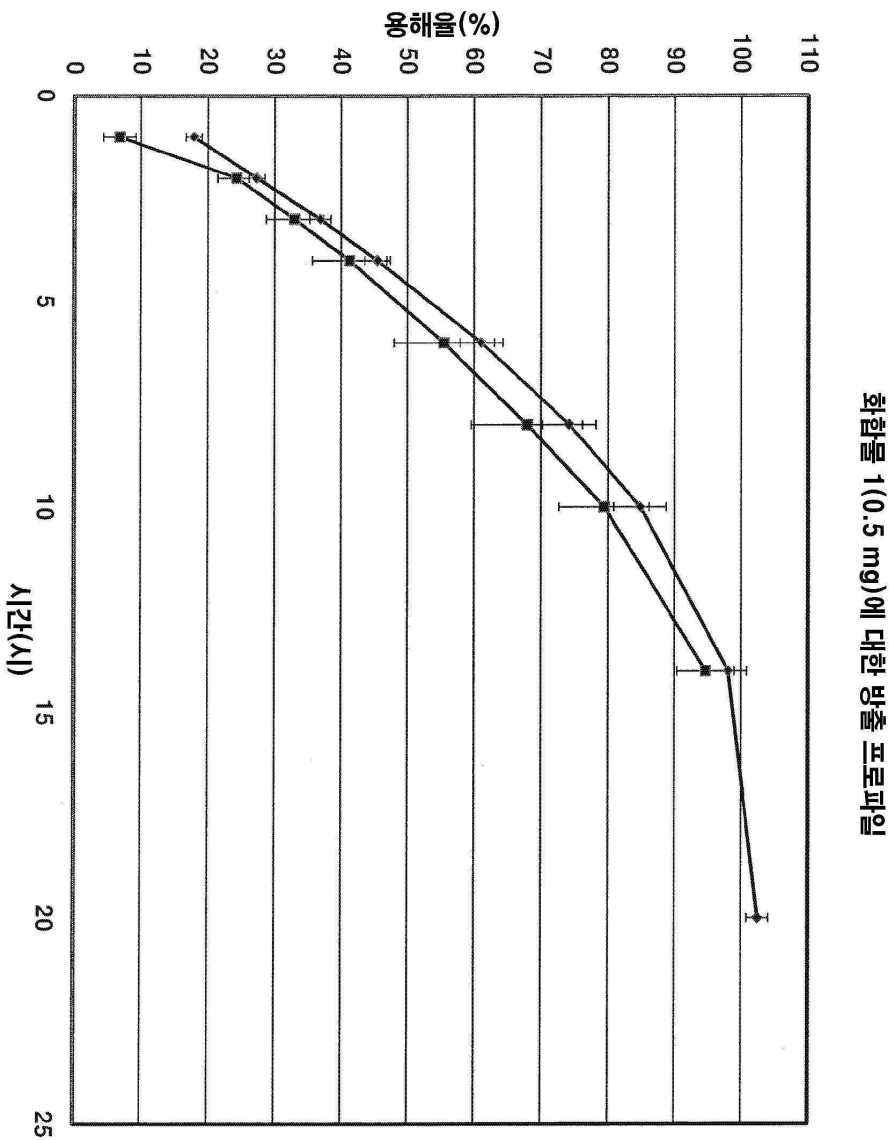
도면11b



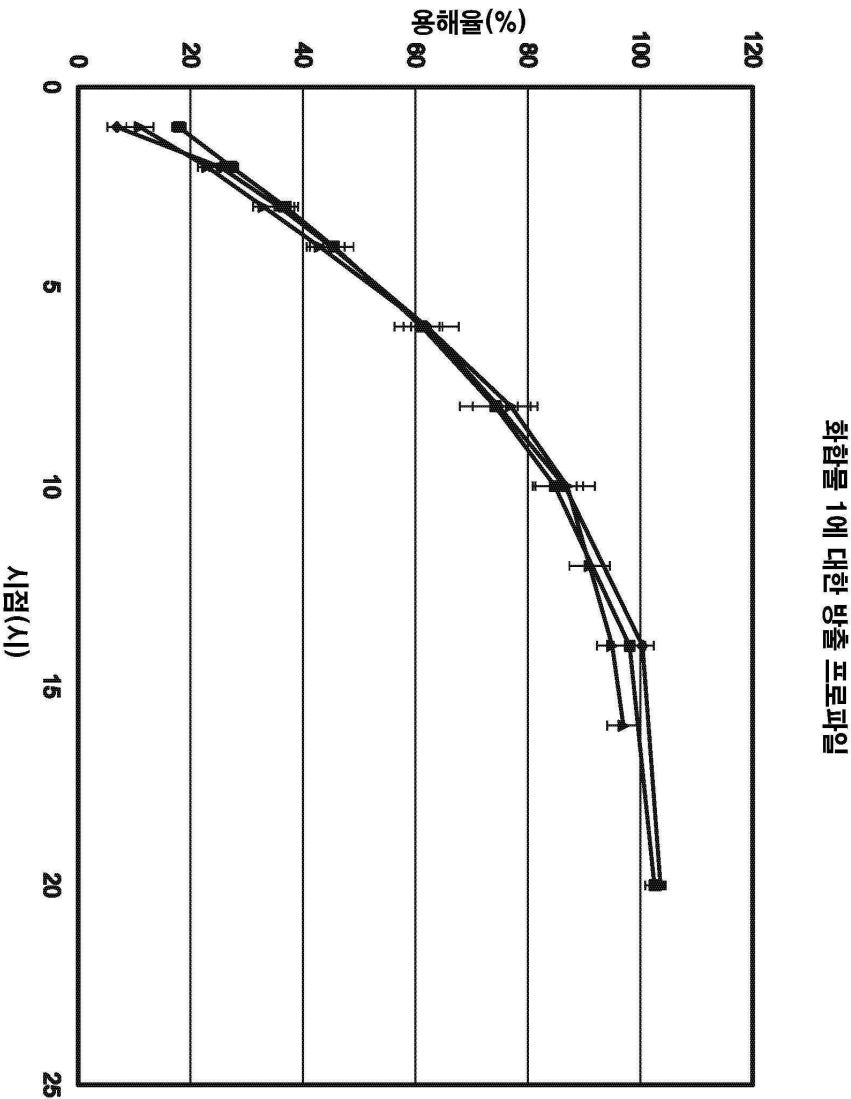
도면12



도면13



도면14



도면15

