



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년10월02일  
(11) 등록번호 10-1313395  
(24) 등록일자 2013년09월24일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/506* (2006.01) *A61K 9/48* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2008-7008450
- (22) 출원일자(국제) 2006년09월11일  
 심사청구일자 2008년05월08일
- (85) 번역문제출일자 2008년04월08일
- (65) 공개번호 10-2008-0055897
- (43) 공개일자 2008년06월19일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2006/053210
- (87) 국제공개번호 WO 2007/031933  
 국제공개일자 2007년03월22일
- (30) 우선권주장  
 PCT/EP2005/009775 2005년09월12일 세계지적재  
 산권기구(WIPO)(WO)
- (56) 선행기술조사문헌  
 KR1020030041577 A\*  
 WO2002053557 A1\*
- \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
 액테리온 파마슈티칼 리미티드  
 스위스 올슈월 4123, 게버베스트라세 16

(72) 발명자  
 아데수이, 차알스 토쿤보  
 영국, 스윈돈 월트셔 에스엔2 8에이유, 티데만 스  
 트리트 고르세힐 32  
 홀만, 로벨라세  
 스위스, 체하-4144 알레스하임, 임리 20  
 (뒷면에 계속)

(74) 대리인  
 이경민, 강명구

전체 청구항 수 : 총 5 항

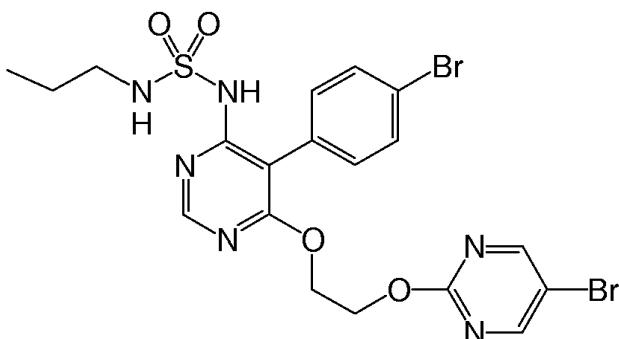
심사관 : 이동욱

(54) 발명의 명칭 피리미딘-설파마이드를 함유하는 안정한 제약학적 조성물

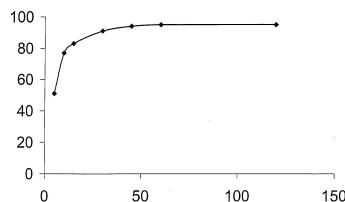
### (57) 요약

본 발명은 하기 화학식 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 수화물 또는 형태학적 형태를 함유하는 안정한 제약학적 조성물에 관계한다.

#### 화학식 I



#### 대 표 도 - 도1



(72) 발명자

램버트, 올리비에

프랑스, 에프-68720 스페크바크-레-하우트, 루에  
데스 베르게르스13

리츠고우, 브루스 해밀턴

영국, 라크홀 베쓰 앤드 사우쓰 이스트 소머셋 비  
에이1 6알피, 비우포트 플레이스 4/비

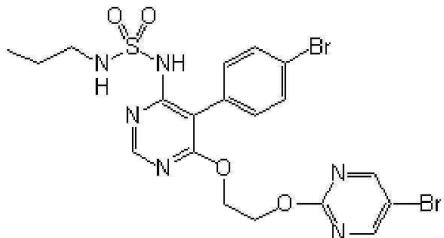
## 특허청구의 범위

### 청구항 1

폐동맥 고혈압(pulmonary arterial hypertension)의 치료에 이용되고 아래의 성분을 함유하는 안정한 제약학적 조성물:

a) 화학식 I 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물 또는 수화물,

#### [화학식 I]



b) 미세결정성 셀룰로오스(microcrystalline cellulose)와 락토즈 일수화물로 구성된 층진제(layer),

c) 나트륨 전분 글리콜레이트 또는 나트륨 전분 글리콜레이트와 폴리비닐파리돈의 조합으로 구성된 분해제,

d) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 중량으로 최대 0.1 내지 3%의 양의 폴리소르베이트로 구성된 계면 활성제,

f) 마그네슘 스테아레이트로 구성된 윤활제.

### 청구항 2

삭제

### 청구항 3

삭제

### 청구항 4

삭제

### 청구항 5

삭제

### 청구항 6

청구항 1에 있어서, 폴리소르베이트는 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 중량으로 0.1% 내지 1%의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

### 청구항 7

청구항 1 또는 6에 있어서, 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 80인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

### 청구항 8

삭제

### 청구항 9

청구항 1 또는 6에 있어서, 캡슐 형태인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

### 청구항 10

청구항 1 또는 6에 있어서, 정체 형태인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

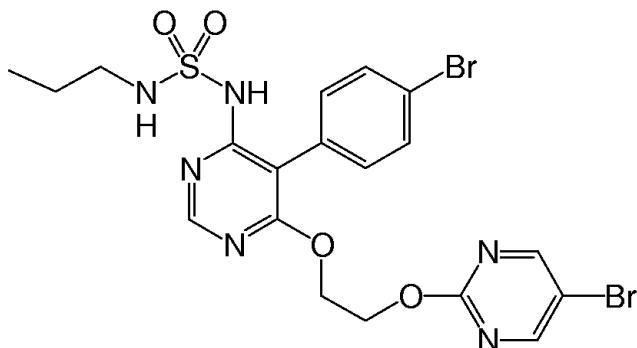
삭제

## 명세서

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 프로필설팜산 [5-(4-브로모-페닐)-6-[2-(5-브로모-피리미딘-2-일옥시)-에톡시]-피리미딘-4-일]-아마이드, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 수화물 또는 형태학적 형태를 함유하는 안정한 제약학적 조성물에 관계하는데, 상기 화합물은 본 명세서에서 화학식 I 화합물로 지칭된다. 화학식 I 화합물은 아래의 화학식을 보유한다:

### 화학식 I



[0002]

### 배경기술

[0003] 화학식 I 화합물은 엔도텔린 수용체(endothelin receptor) 저해물질이고, 엔도텔린 수용체 길항제로서 유용하다. 화학식 I 화합물 및 이의 제조는 WO 02/053557에서 개시된다.

[0004] 본 명세서에서, 화학식 I 화합물에 대한 참조는 달리 명시하지 않고, 적절한 경우에, 화학식 I 화합물의 수화물과 형태학적 형태를 비롯하여 제약학적으로 허용되는 염 또는 용매화합물 역시 지칭하는 것으로 간주된다.

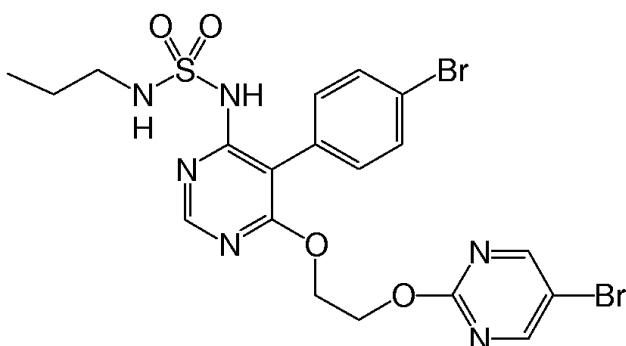
- [0005] 본 발명의 화학식 I 화합물은 현재, 임상 시험에서 평가되고 있고, 따라서, 안정한 제제(formulation)가 개발되어야 한다. 이런 이유로, 본 발명은 화합물 프로필설팜산 [5-(4-브로모-페닐)-6-[2-(5-브로모-페리미딘-2-일옥시)-에톡시]-페리미딘-4-일]-아마이드, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 수화물 또는 형태학적 형태를 함유하는 안정한 제약학적 조성물에 관계한다.

## 발명의 상세한 설명

- [0007] 본 발명에 따른 안정한 제약학적 조성물은 아래의 성분을 함유할 수 있다:

[0008] a) 아래에 도시된 화학식을 보유하는 화학식 I 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 수화물 또는 혼태합성 혼태

[0009] 화학식 1



- [0010]
  - [0011]     b) 충전체,
  - [0012]     c) 봉괴체,
  - [0013]     d) 계면활성제,
  - [0014]     e) 유희체

- [0015]      보 밖명의 바란직한 구체예에 따라 제약한적 조선물은 전제 혼태로 존재하다

- [0016] 본 발명의 다른 바람직한 구체예에 따라 제약학적 조성물을 캐뉼 혼태로 출제한다.

적절하게는, 본 발명에 따른 안정한 제약학적 조성물에서, 충전제는 락토오스(lactose), 옥수수 전분(maize starch), 호화 전분(pregelatinized starch), 이염기성 인산칼슘 이수화물(dibasic calcium phosphate dihydrate)(CaHPO<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O), 미세결정성 셀룰로오스(microcrystalline cellulose), 말토덱스트린(maltodextrin), 만니톨(mannitol) 중에서 하나 이상으로부터 선택되고; 붕괴제는 크로스카멜로스 나트륨(croscarmellose sodium), 나트륨 전분 글리콜레이트(sodium starch glycolate), 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스(calium carboxymethylcellulose), 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스(sodium carboxymethylcellulose), 교차-연결된 폴리비닐파롤리돈(cross-linked polyvinylpyrrolidone), 폴리비닐파롤리돈(polyvinylpyrrolidone), 알гин산(alginic acid), 나트륨 알기네이트(sodium alginate), 호화 전분(pregelatinized starch), 구아 검(guar gum), 점토(clay), 이온 교환 수지(ion exchange resin) 중에서 하나 이상으로부터 선택되고; 계면활성제는 나트륨 라우릴황산염(sodium lauryl sulphate), 폴리소르베이트(polysorbate), 폴리에틸렌 폴리옥시프로필렌 중합체(polyethylene polyoxypropylene polymer), 폴리옥시에틸렌 스테아레이트(polyoxylethylene stearate), 디옥틸나트륨 설포숙시네이트(dioctyl sodium sulfosuccinate), 폴리옥시에틸렌 소르비坦 지방산 에스테르(polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester), 폴리옥시에틸렌 C<sub>1-4</sub>-알킬 에테르(polyoxyethylene C<sub>1-4</sub>-alkyl ether), 수크로오스 모노에스테르(sucrose monoester), 라놀린(lanolin) 에스테르와 에테르에서 선택되고; 윤활제는 마그네슘, 알루미늄 또는 칼슘 스테아레이트(stearate), 스테아린산(stearic acid), 나트륨 스테아릴 푸마레이트(sodium stearyl fumarate), 활석(talc), 벤조산나트륨(sodium benzoate), 글리세릴 모노 지방산(glyceryl mono fatty acid), 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol), 수소화된 면실유(hydrogenated cotton seed oil), 피마자유(castor seed oil), 수크로오스 에스테르(sucrose ester)에서 선택된다.

- [0018] 특히, 본 발명에 따른 안정한 제약학적 조성물은
- [0019] a) 앞서 정의된 화학식 I 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 수화물 또는 형태학적 형태,
- [0020] b) 락토오스, 옥수수 전분, 호화 전분, 칼슘 수소 인산염(calcium hydrogen phosphate), 미세결정성 셀룰로오스(microcrystalline cellulose)에서 선택되는 하나이상의 부형제,
- [0021] c) 폴리비닐파롤리돈,
- [0022] d) 나트륨 전분 글리콜레이트,
- [0023] e) 계면활성제,
- [0024] f) 윤활제를 함유할 수 있다.
- [0025] 더욱 구체적으로, 본 발명에 따른 안정한 제약학적 조성물은
- [0026] a) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 최대 50중량%의 총량(가령, 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 1 내지 50중량%, 바람직하게는, 5 내지 30중량%, 특히 바람직하게는, 10 내지 20중량%의 양)으로 앞서 정의된 화학식 I 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 수화물 또는 형태학적 형태,
- [0027] b) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 10 내지 95중량%의 총량(가령, 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 30 내지 90중량%, 바람직하게는, 50 내지 80중량%, 특히 바람직하게는, 60 내지 75중량%의 양)으로 락토오스, 옥수수 전분, 호화 전분, 칼슘 수소 인산염(calcium hydrogen phosphate), 미세결정성 셀룰로오스(microcrystalline cellulose)에서 선택되는 하나이상의 부형제,
- [0028] c) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 최대 20중량%의 총량(가령, 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 0.5 내지 10중량%, 바람직하게는, 1 내지 5중량%, 특히 바람직하게는, 2 내지 4중량%의 양)으로 폴리비닐파롤리돈,
- [0029] d) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 최대 30중량%의 총량(가령, 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 0.5 내지 20중량%, 바람직하게는, 1 내지 10중량%, 특히 바람직하게는, 2 내지 6중량%의 양)으로 나트륨 전분 글리콜레이트,
- [0030] e) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 최대 7중량%의 총량(가령, 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 0.01 내지 5중량%, 바람직하게는, 0.05 내지 1중량%, 특히 바람직하게는, 0.1 내지 0.5중량%의 양)으로 계면활성제,
- [0031] f) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 최대 10중량%의 총량(가령, 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 0.05 내지 5중량%, 바람직하게는, 0.1 내지 2중량%, 특히 바람직하게는, 0.25 내지 1.5중량%의 양)으로 윤활제를 함유할 수 있다.
- [0032] 가령, 본 발명에 따른 안정한 제약학적 조성물은
- [0033] a) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 최대 50중량%의 총량(가령, 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 1 내지 50중량%, 바람직하게는, 5 내지 30중량%, 특히 바람직하게는, 10 내지 20중량%의 양)으로 앞서 정의된 화학식 I 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 수화물 또는 형태학적 형태,
- [0034] b) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 10 내지 75중량%의 총량(가령, 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 30 내지 70중량%, 바람직하게는, 45 내지 65중량%, 특히 바람직하게는, 52 내지 60중량%의 양)으로 락토오스 또는 락토오스 모노수화물,
- [0035] c) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 0 내지 20중량%의 총량(가령, 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 1 내지 10중량%, 바람직하게는, 2 내지 8중량%, 특히 바람직하게는, 4 내지 6중량%의 양)으로 미세결정성 셀룰로오스,
- [0036] d) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 최대 20중량%의 총량(가령, 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 0.5 내지 10중량%, 바람직하게는, 1 내지 5중량%, 특히 바람직하게는, 2 내지 4중량%의 양)으로 폴리비닐파롤리돈,
- [0037] e) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 최대 30중량%의 총량(가령, 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하

여 0.5 내지 20중량%, 바람직하게는, 1 내지 10중량%, 특히 바람직하게는, 2 내지 6중량%의 양)으로 나트륨 전분 글리콜레이트,

[0038] f) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 최대 7중량%의 총량(가령, 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 0.01 내지 5중량%, 바람직하게는, 0.05 내지 1중량%, 특히 바람직하게는, 0.1 내지 0.5중량%의 양)으로 계면활성제,

[0039] g) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 최대 10중량%의 총량(가령, 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 0.05 내지 5중량%, 바람직하게는, 0.1 내지 2중량%, 특히 바람직하게는, 0.25 내지 1.5중량%의 양)으로 윤활제를 함유할 수 있다.

[0040] 특히, 본 발명에 따른 제약학적 조성물은

[0041] a) 앞서 정의된 화학식 I 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 수화물 또는 형태학적 형태,

[0042] b) 락토오스 또는 락토오스 모노수화물,

[0043] c) 미세결정성 셀룰로오스,

[0044] d) 폴리비닐피롤리돈,

[0045] e) 나트륨 전분 글리콜레이트,

[0046] f) 계면활성제,

[0047] g) 윤활제를 함유할 수 있다.

[0048] 앞서 언급된 조성물의 바람직한 구체예에 따라, 계면활성제는 폴리소르베이트이다.

[0049] 앞서 언급된 조성물의 다른 바람직한 구체예에 따라, 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이다.

[0050] 선택적으로, 본 발명의 안정한 제약학적 조성물은 활택제(glidant) 역시 함유할 수 있다. 이런 이유로, 본 발명에서는

[0051] a) 화학식 I 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 수화물 또는 형태학적 형태,

[0052] b) 충전제,

[0053] c) 봉과제,

[0054] d) 계면활성제,

[0055] e) 활택제,

[0056] f) 윤활제를 함유하는 안정한 제약학적 조성물을 제시한다.

[0057] 본 발명에 따른 충전제에는 락토오스(lactose), 옥수수 전분(maize starch), 호화 전분(pregelatinized starch), 이염기성 인산칼슘 이수화물(dibasic calcium phosphate dihydrate)(CaHPO<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O), 미세결정성 셀룰로오스(microcrystalline cellulose), 말토덱스트린(maltodextrin), 만니톨(mannitol) 중에서 하나 이상이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 적절하게는, 락토오스와 미세결정성 셀룰로오스 조합, 락토오스와 옥수수 전분 조합, 호화 전분과 미세결정성 셀룰로오스 조합, 또는 이염기성 인산칼슘 이수화물과 미세결정성 셀룰로오스 조합이 이용된다. 특히, 락토오스 모노수화물(가령, Pharmatose<sup>®</sup> 200 Mesh)과 미세결정성 셀룰로오스 (가령, Avicel<sup>®</sup> PH101) 조합이 바람직하다.

[0058] 본 발명에 따른 봉과제에는 크로스카멜로스 나트륨(croscarmellose sodium), 나트륨 전분 글리콜레이트(sodium starch glycolate), 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스(calcium carboxymethylcellulose, CMC-Ca), 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스(sodium carboxymethylcellulose, CMC-Na), 교차-연결된 폴리비닐피롤리돈[가령, Crospovidone(PVP XL; Polyplasdone(ISP company) 또는 Kollidon<sup>®</sup> XL(BASF))], 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone, PVP)), 알긴산(alginic acid), 나트륨 알기네이트(sodium alginate), 호화 전분(pregelatinized starch), 구아 검(guar gum), 점토(clay), 이온 교환 수지(ion exchange resin) 중에서 하나 이상이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 적절하게는, 나트륨 전분 글리콜레이트, 또는 나트륨 전분 글리콜

레이트와 PVP 조합이 붕괴제로서 이용된다.

- [0059] 본 발명에 따른 계면활성제에는 나트륨 라우릴 황산염(sodium lauryl sulphate), 폴리소르베이트(polysorbate)(Tween<sup>®</sup>), 폴리에틸렌 폴리옥시프로필렌 중합체(polyethylene polyoxypropylene polymer)(Pluronic F65), 폴리옥시에틸렌 스테아레이트(polyoxylethylene stearate)(MYRJ), 디옥틸 나트륨 설포숙시네이트(dioctyl sodium sulfosuccinate), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르(polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester)(Nikko Chemicals로부터 구입가능), 폴리옥시에틸렌 C<sub>1-4</sub>-알킬 에테르(polyoxyethylene C<sub>1-4</sub>-alkyl ether), 수크로오스 모노에스테르(sucrose monoester), 라놀린(lanolin) 에스테르와 에테르 중에서 하나 이상이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 적절하게는, 나트륨 라우릴 황산염이 계면활성제로서 이용된다.
- [0060] 본 발명에 따른 조성물에 내포되는 폴리소르베이트는 20 내지 100개(바람직하게는, 대략 80개) 단량체 단위(monomer unit)의 평균 중합도(mean polymerisation degree)를 보유하고, 예로써, 폴리소르베이트 80일 수 있다. 적절하게는, 폴리소르베이트는 식물-유래된다.
- [0061] 본 발명에 따른 활택제에는 실리카(silica); 콜로이드성 이산화규소(colloidal silicon dioxide), 예를 들면, 콜로이드성 무수성 실리카(colloidal silica anhydrous)(가령, Aerosil<sup>®</sup> 200), 삼규산마그네슘(magnesium trisilicate), 분말 셀룰로오스(powdered cellulose), 전분(starch), 활석(talc) 중에서 하나 이상이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 적절하게는, 콜로이드성 이산화규소가 이용된다.
- [0062] 본 발명에 따른 윤활제에는 마그네슘(Mg), 알루미늄(Al) 또는 칼슘(Ca) 스테아레이트(stearate), 스테아린산(stearic acid), 나트륨 스테아릴 푸마레이트(sodium stearyl fumarate), 활석(talc), 벤조산나트륨(sodium benzoate), 예로써 200 내지 800 달톤(Dalton)의 분자량을 갖는 글리세릴 모노 지방산(glyceryl mono fatty acid)(예를 들면, 글리세릴 모노스테아레이트(glyceryl monostearate)(가령, Danisco, UK)), 글리세릴 디베헤네이트(glyceryl dibehenate)(가령, CompritolAT0888<sup>TM</sup>, Gattefoss<sup>¶</sup> France), 글리세릴 팔미토-스테아린산 에스테르(glyceryl palmito-stearic ester)(가령, Precirol<sup>TM</sup>, Gattefoss<sup>¶</sup> France)), 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol, PEG)(BASF), 수소화된 면실유(hydrogenated cotton seed oil)(Lubitab, Edward Mendell Co Inc.), 피마자유(castor seed oil)(Cutina HR, Henkel), 수크로오스 에스테르(sucrose ester)(Surfhope SE, Mitsubishi-Kagaku Foods Co.) 중에서 하나 이상이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 적절하게는, 마그네슘 스테아레이트가 이용된다.
- [0063] 임의의 정해진 부형제는 예로써, 충전제, 붕괴제, 계면활성제, 활택제 및/또는 윤활제로서 하나이상의 기능을 수행할 수도 있다.
- [0064] 선택적으로, 본 발명의 안정한 제약학적 조성물(활택제의 함유 여부에 상관없이)은 주석산을 함유할 수 있다.
- [0065] 상업적 공급업체로부터 구입가능한 락토오스, 바람직하게는, 락토오스-모노수화물(가령, Pharmatose<sup>®</sup> 200M, DMV International)이 본 발명에 이용된다.
- [0066] 상업적 공급업체로부터 구입가능한 옥수수 전분, 바람직하게는, Roquette로부터 옥수수 전분이 본 발명에 이용된다.
- [0067] 상업적 공급업체로부터 구입가능한 호화 전분, 바람직하게는, Starch 1500(Colorcon)이 본 발명에 이용된다.
- [0068] 상업적 공급업체로부터 구입가능한 이염기성 인산칼슘 이수화물, 바람직하게는, 제분되지 않은 형태로 이염기성 인산칼슘 이수화물, 예를 들면, Calipharm A 또는 A-Tab이 본 발명에 이용된다.
- [0069] 상업적 공급업체로부터 구입가능한 미세결정성 셀룰로오스, 바람직하게는, Avicel PH101(FMC international)이 본 발명에 이용된다.
- [0070] 상업적 공급업체로부터 구입가능한 폴리비닐피롤리돈(PVP), 바람직하게는, BASF로부터 폴리비닐피롤리돈이 본 발명에 이용된다.
- [0071] 상업적 공급업체로부터 구입가능한 나트륨 전분 글리콜레이트, 바람직하게는, Roquette로부터 나트륨 전분 글리콜레이트가 본 발명에 이용된다.
- [0072] 상업적 공급업체로부터 구입가능한 나트륨 라우릴 황산염, 바람직하게는, Ellis & Everard로부터 나트륨 라우릴

황산염이 본 발명에 이용된다.

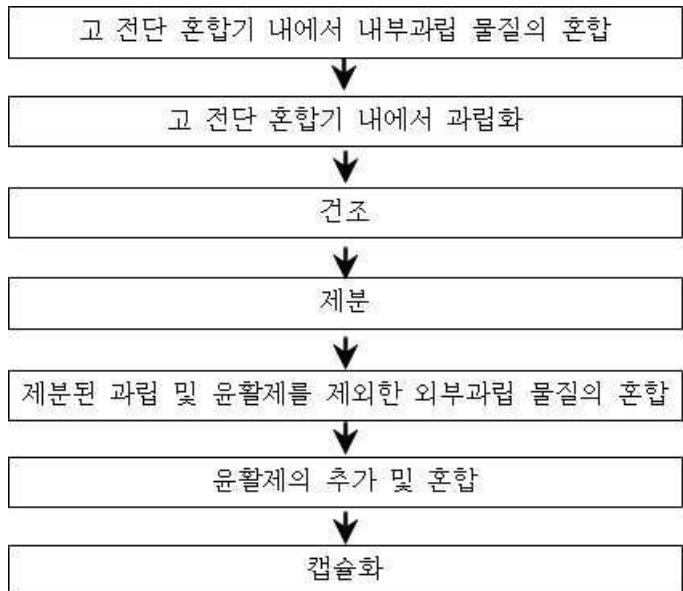
- [0073] 상업적 공급업체로부터 구입가능한 콜로이드성 이산화규소, 바람직하게는, Aerosil(Degussa AG)이 본 발명에 이용된다.
- [0074] 상업적 공급업체로부터 구입가능한 마그네슘 스테아레이트, 바람직하게는, Peter Greven으로부터 마그네슘 스테아레이트가 본 발명에 이용된다.
- [0075] 단독으로 또는 다른 기와 조합으로, "C<sub>1-4</sub>-알킬"은 1개 내지 4개의 탄소 원자를 보유하는 직쇄(straight-chain) 또는 분지쇄(branched-chain) 알킬 기를 의미한다. 직쇄와 분지쇄 C<sub>1-C<sub>4</sub></sub> 알킬 기의 실례는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸이다.
- [0076] 본 명세서에서, 수치 "X" 앞에 놓여진 "대략"이라는 표현은 X의 -10% 내지 +10%, 바람직하게는, X의 -5% 내지 +5% 범위의 간격을 지칭한다.
- [0077] 제약학적으로 허용되는 염은 생명체에 비-독성인 무기산(inorganic acid) 또는 유기산(organic acid), 예를 들면, 염화수소산(hydrochloric acid) 또는 브롬화수소산(hydrobromic acid), 황산(sulfuric acid), 인산(phosphoric acid), 구연산(citric acid), 포름산(formic acid), 아세트산(acetic acid), 말레산(maleic acid), 주석산, 벤조산(benzoic acid), 메탄설휐산(methanesulfonic acid), p-톨루엔설휐산(toluenesulfonic acid) 등과의 염, 또는 화학식 I 화합물이 산성인 경우에, 무기 염기(inorganic base), 예를 들면, 수산화나트륨(sodium hydroxide), 수산화칼륨(potassium hydroxide), 수산화칼슘(calcium hydroxide) 등과 같은 알칼리 염기 또는 토류 알칼리 염기와의 염을 포함한다.
- [0078] ww%는 고려되는 조성물의 전체 중량과 비교되는 중량 백분율을 지칭한다.
- [0079] 본 발명의 바람직한 구체예에서, 제약학적 조성물은 락토오스(lactose), 옥수수 전분(maize starch), 호화 전분(pregelatinized starch), 이염기성 인산칼슘 이수화물(dibasic calcium phosphate dihydrate)(CaHPO<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O), 미세결정성 셀룰로오스(microcrystalline cellulose), 말토덱스트린(maltodextrin), 만니톨(mannitol) 중에서 하나 이상으로부터 선택되는 충전제; 크로스카멜로스 나트륨(croscarmellose sodium), 나트륨 전분 글리콜레이트(sodium starch glycolate), CMC-Ca, CMC-Na, 교차-연결된 PVP, PVP, 알긴산(alginic acid), 나트륨 알기네이트(sodium alginate), 호화 전분(pregelatinized starch), 구아 검(guar gum), 점토(clay), 이온 교환 수지(ion exchange resin) 중에서 하나 이상으로부터 선택되는 봉과제; 나트륨 라우릴 황산염(sodium lauryl sulphate), 폴리소르베이트(polysorbate), 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 중합체(polyethylene polyoxypolypropylene polymer), 폴리옥시에틸렌 스테아레이트(polyoxylethylene stearate), 디옥틸 나트륨 설포숙시네이트(diethyl sodium sulfosuccinate), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르(polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester), 폴리옥시에틸렌 C<sub>1-4</sub>-알킬 에테르(polyoxyethylene C<sub>1-4</sub>-alkyl ether), 수크로오스 모노에스테르(sucrose monoester), 라놀린(lanolin) 에스테르와 에테르에서 선택되는 계면활성제; 이산화규소(silicon dioxide), 콜로이드성 실리카(colloidal silica), 삼규산마그네슘(magnesium trisilicate), 분말 셀룰로오스(powdered cellulose), 전분(starch), 활석(talc)에서 선택되는 활택제; 마그네슘(Mg), 알루미늄(Al) 또는 칼슘(Ca) 스테아레이트(stearate), 스테아린산(stearic acid), 나트륨 스테아릴 푸마레이트(sodium stearyl fumarate), 활석(talc), 벤조산나트륨(sodium benzoate), 글리세릴 모노 지방산(glyceryl mono fatty acid), 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol), 수소화된 면실유(hydrogenated cotton seed oil), 피마자유(castor seed oil), 수크로오스 에스테르(sucrose ester)에서 선택되는 윤활제를 함유한다.
- [0080] 본 발명의 다른 바람직한 구체예에서, 제약학적 조성물은
- [0081] a) 락토오스, 옥수수 전분, 호화 전분, 인산 수소 칼슘(calcium hydrogen phosphate), 미세결정성 셀룰로오스에서 선택되는 아래의 부형제 중에서 하나 이상의 혼합물,
- [0082] b) 폴리비닐피롤리돈,
- [0083] c) 나트륨 전분 글리콜레이트,
- [0084] d) 나트륨 라우릴 황산염,
- [0085] e) 콜로이드성 이산화규소,
- [0086] f) 마그네슘 스테아레이트를 함유한다.

- [0087] 본 발명의 다른 바람직한 구체예에서, 제약학적 조성물은
- [0088] a) 락토오스, 옥수수 전분, Starch 1500, Calipharm A, Avicel PH101에서 선택되는 아래의 부형제 중에서 하나 이상의 혼합물,
- [0089] b) 폴리비닐피롤리돈,
- [0090] c) 나트륨 전분 글리콜레이트,
- [0091] d) 나트륨 라우릴 황산염,
- [0092] e) Aerosil,
- [0093] f) 마그네슘 스테아레이트를 함유한다.
- [0094] 본 발명의 다른 바람직한 구체예에서, 제약학적 조성물은
- [0095] a) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 최대 50중량%의 총량으로 화학식 I 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 수화물 또는 형태학적 형태,
- [0096] b) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 10-95중량%의 총량으로 충전제 중에서 하나 이상의 혼합물,
- [0097] c) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 최대 20중량%의 총량으로 폴리비닐피롤리돈,
- [0098] d) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 최대 30중량%의 총량으로 나트륨 전분 글리콜레이트,
- [0099] e) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 최대 7중량%의 총량으로 계면활성제,
- [0100] f) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 최대 5중량%의 총량으로 활택제,
- [0101] g) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 최대 10중량%의 총량으로 윤활제를 함유하고,
- [0102] 여기서 제약학적 조성물의 총 ww%는 100이다.
- [0103] 본 발명의 다른 바람직한 구체예에서, 제약학적 조성물은
- [0104] a) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 최대 50중량%의 총량으로 화학식 I 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 수화물 또는 형태학적 형태,
- [0105] b) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 30-85중량%의 총량으로 충전제 중에서 하나 이상의 혼합물,
- [0106] c) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 2 내지 10중량%의 총량으로 폴리비닐피롤리돈,
- [0107] d) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 최대 10중량%의 총량으로 나트륨 전분 글리콜레이트,
- [0108] e) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 최대 3중량%의 총량으로 계면활성제,
- [0109] f) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 최대 2.5중량%의 총량으로 활택제,
- [0110] g) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 최대 7중량%의 총량으로 윤활제를 함유하고,
- [0111] 여기서 제약학적 조성물의 총 ww%는 100이다.
- [0112] 본 발명의 다른 바람직한 구체예에서, 제약학적 조성물은
- [0113] a) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 최대 50중량%의 총량으로 화학식 I 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 수화물 또는 형태학적 형태,
- [0114] b) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 30-85중량%의 총량으로 충전제 중에서 하나 이상의 혼합물,
- [0115] c) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 2 내지 5중량%의 총량으로 폴리비닐피롤리돈,
- [0116] d) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 최대 5중량%의 총량으로 나트륨 전분 글리콜레이트,
- [0117] e) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 최대 3중량%의 총량으로 계면활성제,
- [0118] f) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 최대 1중량%의 총량으로 활택제,
- [0119] g) 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 최대 3중량%의 총량으로 윤활제를 함유하고,

- [0120] 여기서 제약학적 조성물의 총 ww%는 100이다.
- [0121] 본 발명에 따른 제약학적 조성물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 수화물 또는 형태학적 형태는 약제(medicament)로서 이용될 수 있다.
- [0122] 본 발명에 따른 제약학적 조성물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 수화물 또는 형태학적 형태는 폐동맥 고혈압(PAH)의 치료에 사용되는 약제의 제조에 이용될 수 있다.
- [0123] 본 명세서에서 언급된 이들 제약학적으로 허용되는 부형제와 절차에 관하여 광범위한 기준 문헌, 특히, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Third Edition, edited by Arthur H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, USA and *Pharmaceutical Press*, London 및 *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete* edited by H. P. Fiedler, 4th Edition, *Edito Cantor*, Aulendorf를 참조한다.
- [0124] 본 발명에 따라, 화학식 I 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 수화물 또는 형태학적 형태의 양은 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 최대 90중량%의 총량일 수 있다. 적절하게는, 화학식 I 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 수화물 또는 형태학적 형태의 양은 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 최대 50중량%의 총량이다. 더욱 적절하게는, 화학식 I 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 수화물 또는 형태학적 형태의 양은 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 1 내지 50%, 바람직하게는, 5 내지 30%, 특히 바람직하게는, 10 내지 20중량%이다.
- [0125] 본 발명에 따라, 충전제의 양은 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 10 내지 95%, 특히 바람직하게는, 30 내지 85%, 더욱 바람직하게는, 30 내지 50중량%의 범위에서 변한다.
- [0126] 붕괴제의 양은 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 1 내지 20%, 바람직하게는, 2 내지 10%(가령, 3 내지 8%), 특히 바람직하게는, 2 내지 5중량%의 범위에서 변한다. 가령, 조성물은 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 2 내지 4중량%(가령, 3중량%) 붕괴제를 함유한다.
- [0127] 계면활성제의 양은 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 0.01 내지 7%, 바람직하게는, 0.1 내지 3%, 특히 바람직하게는, 0.1 내지 1중량%의 범위에서 변한다.
- [0128] 조성물 내에 존재하는 활택제의 양은 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 0.1 내지 5%, 바람직하게는, 0.1 내지 2.5%, 특히 바람직하게는, 0.5 내지 1.0중량%의 범위에서 변한다.
- [0129] 윤활제의 양은 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 0.05 내지 10%, 바람직하게는, 0.05 내지 7%, 더욱 바람직하게는, 0.1 내지 3.0%, 특히 바람직하게는, 0.1 내지 1중량%의 범위에서 변한다.
- [0130] 조성물 내에 존재하는 주석산의 양은 제약학적 조성물의 전체 중량에 기초하여 0.1 내지 10%, 바람직하게는, 1 내지 10%, 가장 바람직하게는, 4 내지 6중량%의 범위에서 변한다.
- [0131] 제약학적으로 허용되는 각 부형제의 절대량(absolute amount) 및 제약학적으로 허용되는 다른 부형제에 상대적인 양은 정제의 원하는 특성에 좌우되고, 통상적인 실험으로 선택될 수 있다.
- [0132] 제약학적 조성물의 총 중량 백분율(total weight percent)은 100이다.
- [0133] 본 발명에 따른 제약학적 조성물은 특정 기간 동안, 화학식 I 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 수화물 또는 형태학적 형태의 최초량(initial content)의 70%, 바람직하게는, 80%, 가장 바람직하게는, 95%가 상기 기간 동안 유지되면 "안정한" 것으로 간주된다.
- [0134] 제약학적 조성물의 안정성(stability)은 예로써, 일정한 기간 동안 25°C와 60% 상대 습도(relative humidity)에서 및/또는 40°C와 75% 상대 습도에서 보관후 화학식 I 화합물과 이의 분해 산물, 용해(dissolution), 과쇄성(friability), 붕괴 시간(disintegration time), 외관 및/또는 검경(microscopy)의 측정으로 통상적인 방식에 의해 조사될 수 있다.
- [0135] 용해 검사 절차의 한 가지 예는 하기 실시예에서 실험 부분에서 제공된다.
- [0136] 적절하게는, 본 발명의 고형 조성물은 5 내지 50°C의 온도에 유지되면 적어도 6 개월 또는 12 개월 동안 안정하다. 더욱 적절하게는, 이들은 15 내지 45°C의 온도에 유지되면 적어도 6 개월 또는 12 개월 동안 안정하다. 가장 적절하게는, 이들은 25 내지 40°C의 온도에 유지되면 적어도 6 개월 또는 12 개월 동안 안정하다.

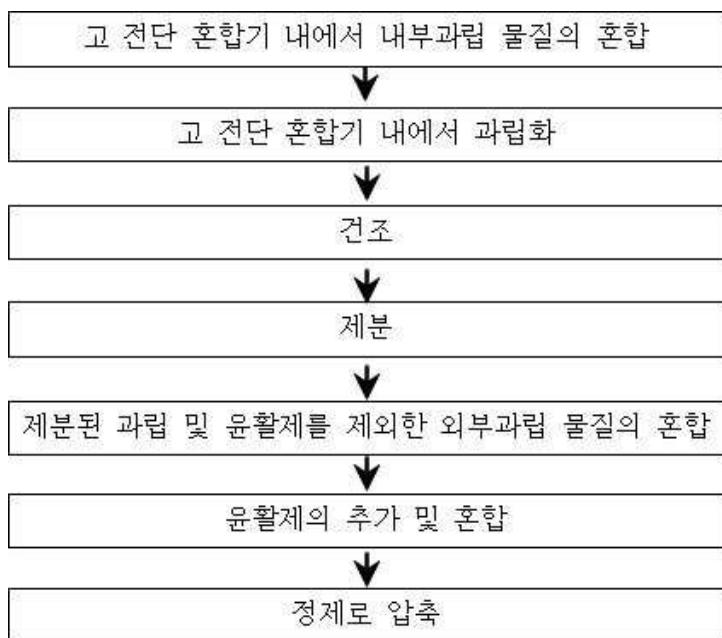
- [0137] 더욱 바람직한 구체예에서, 제약학적 조성물은 1년, 바람직하게는, 2년의 기간 동안 안정하다. 더욱 적절하게는, 제약학적 조성물은 3년 동안 안정하다.
- [0138] 캡슐 또는 정제 내에서 화합물 1과 이의 분해 산물의 함량은 HPLC를 통하여 평가하였다.
- [0139] 제약학적 조성물은 캡슐과 정제로 제제화될 수 있다. 가령, 1 mg 용량 강도(dosage strength)의 1625 g(6500 캡슐)의 배치 크기(batch size)는 아래와 같이 제조된다:
- | 물질(화학명)  | 기능   | 배합<br>백분율<br>(%w/w)                     | 단위<br>용량<br>(mg)                       | 6500<br>캡슐의<br>경우 (g)                   |  |
|----------|--|---|--|---|--|
| 내부<br>과립 | 화학식 I 화합물<br>호화 옥수수 전분, EP/BP/NF<br>미세결정성 셀룰로오스, EP<br>나트륨 전분 글리콜레이트, EP<br>나트륨 라우릴 황산염, EP/NF | 활성 물질<br>희석제<br>희석제/붕괴제<br>붕괴제<br>계면활성제 | 0.40<br>73.30<br>10.00<br>2.00<br>1.00 | 1.00<br>183.25<br>25.00<br>5.00<br>2.50 | 6.5<br>1191.125<br>162.500<br>32.500<br>16.250 |
| 외부<br>과립 | 미세결정성 셀룰로오스, EP<br>나트륨 전분 글리콜레이트, EP<br>콜로이드성 이산화규소, EP/NF<br>마그네슘 스테아레이트, EP/BP               | 희석제/붕괴제<br>붕괴제<br>활택제<br>윤활제            | 10.00<br>2.00<br>0.30<br>1.00          | 25.00<br>5.00<br>0.75<br>2.50           | 162.500<br>32.500<br>4.875<br>16.250           |
| 총합       |  |   | 100.000                                | 250.00                                  | 1625.00  |
- [0141] 내부과립(intragranular) 물질은 고 전단 혼합기, 예를 들면, Diosna(6 ℥ 사발) 내에서 5분간 미리-혼합하였다. 적당한 과립이 형성될 때까지 혼합하면서, 65 g/minute의 속도로 대략 731 - 893 g의 물을 이들 내부과립 물질에 추가하였다. 내부과립 물질은 2분간 추가로 혼합하였다. 이후, 이들은 과립 전조에서 손실이 6 - 9% w/w가 될 때까지 60°C의 급기 온도(inlet air temperature)로 유통충 건조기(fluid bed dryer) 내에서 건조시켰다. 그 다음, 이들 과립은 813  $\mu\text{m}$  스크린이 구비된 공동-제분기(co-mill)에 통과시켰다. 마그네슘 스테아레이트를 제외한 모든 외부과립 물질은 1000  $\mu\text{m}$  스크린에 통과시키고, 10 ℥ Pharmatech 이중 원뿔 캡슐 혼합기(double cone shell mixer) 내에서 25 rpm으로 25분간 이들 과립과 혼합하였다. 마그네슘 스테아레이트는 500  $\mu\text{m}$  체를 통하여 거르고 혼합기 내에 나머지 분말 혼합물에 추가하고 추가로 3분간 혼합하였다.
- [0142] 상기 분말은 크기 "0", 화이트 오paque(white-opaque) 경성 젤라틴(hard gelatine) 캡슐 내에 채워 넣었다.
- [0143] 본 발명의 한 측면에서, 하나 이상의 윤활제가 압축(compression)에 앞서 정제화(tabletting) 기계의 압착 도구(pressing tool), 예를 들면, 펀치(punch) 및/또는 다이(die)의 물질 접촉 표면(material contacting surface) 상에 뿐려진다.
- [0144] 이들 캡슐의 크기는 예로써 1 내지 "00"에서 변한다.
- [0145] 본 발명에 따라, 정제 역시 생산될 수 있다. 이들 정제는 형상에서 다양한데, 예로써, 원형, 타원형, 직사각형, 실린더형, 클로버형 또는 임의의 다른 적절한 형상일 수 있다.
- [0146] 본 발명의 한 구체예에서, 획득된 정제는 클로버형 또는 원형이다. 이들 정제의 모서리는 경사지거나 둥글게 된다. 다른 구체예에서, 정제는 경사진 모서리를 갖는 클로버형이다. 본 발명에 따른 정제는 금이 새겨지거나 조각될 수 있다.
- [0147] 본 발명에 따른 정제는 4면에 경사진 모서리를 갖는 클로버형일 수도 있다. 이는 5 내지 15  $\text{mm}$  범위의 직경(가령, 5 내지 8  $\text{mm}$ 의 직경, 예를 들면, 6  $\text{mm}$ 의 직경), 바람직하게는, 8 내지 15  $\text{mm}$  범위의 직경, 특히 바람직하게는, 9 내지 11  $\text{mm}$  범위의 직경을 갖는다. 이의 두께(코팅에 앞서, 정제에 코팅 피막이 적용되는 경우)는 2.5 내지 4.5  $\text{mm}$ , 바람직하게는, 2.9 내지 3.9  $\text{mm}$ 이다.
- [0148] 본 발명에 따른 캡슐과 정제는 특유의 외관을 부여하고 즉시 인식될 수 있도록 하기 위하여 착색 및/또는 인장될 수 있다. 염료의 이용은 외관을 개선할 뿐만 아니라 정제를 확인시키는 기능을 할 수 있다. 약학 분야에 적합한 염료에는 전형적으로, 카로티노이드(carotinoid), 산화철(iron oxide) 또는 클로로필(chlorophyll)이 포함된다. 본 발명의 정제는 각인 코드(imprint code)를 이용하여 인장될 수 있다.

- [0149] 본 발명의 캡슐과 정제는 PAH의 치료에 유용하고 우수한 약동학적 프로필(pharmacokinetic profile)을 보인다.
- [0150] 이용되는 절차는 통상적이거나, 당분야에 공지되어 있거나, 또는 L. Lachman et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd Ed., 1986; H. Sucker et al., *Pharmazeutische Technologie*, Thieme, 1991; Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 4th Ed. (Springer Verlag, 1971); Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 13th Ed., (Mack Publ., Co., 1970) 등에 기술된 것들과 같은 절차에 기초할 수 있다.
- [0151] 본 발명에 따라 캡슐 형태로 제약학적 조성물의 제조를 위한 공정은 아래의 공정 흐름도(process flow chart)에 따라 수행될 수 있다:



- [0153] 건조 단계는 특히, 유동층 건조기(fluid bed dryer)를 이용하여 수행될 수 있다.

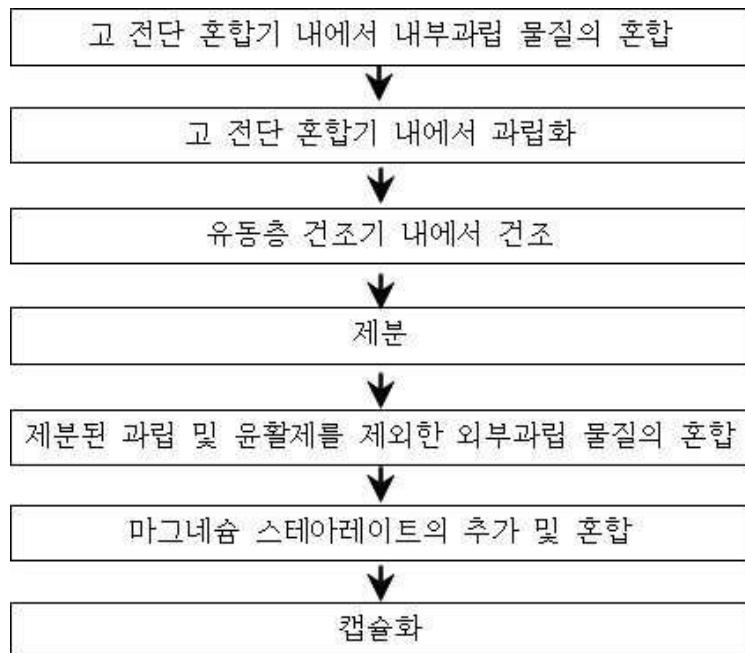
- [0154] 제조되는 제약학적 조성물이 정제 형태이면, 본 발명에 따른 제조 공정은 아래의 공정 흐름도(process flow chart)에 따라 수행될 수 있다:



- [0156] 이러한 공정의 2가지 변형이 수행될 수 있는데, 한 변형은 습식 과립화(wet granulation)(즉, 약간의 물이 내부 과립 물질에 추가되는 상기 흐름도에 도시된 바와 같은 공정, 여기서 물은 건조 단계에 의해 제거된다)를 수반하고, 다른 변형은 직접 압축(direct compression)(즉, 건조 단계가 없는 상기 흐름도에 도시된 바와 같은 공정, 여기서 건조 단계는 불필요한데, 그 이유는 물이 내부과립 물질에 추가되지 않기 때문이다)을 수반한다.
- [0157] 이러한 공정의 바람직한 변형에 따라, 앞서 설정된 제조 공정으로 획득되는 정제는 보호 피막에 의해 코팅된다. 상기 보호 피막은 특히, 정제와 수분의 직접적인 접촉을 예방한다; 이들은 또한, 정제 내에 각인을 용이하게 한다.
- [0158] 본 발명에서, 중량으로 코팅 물질의 양은 코팅에 앞서 정제 중량의 2 내지 8%, 바람직하게는, 3 내지 7%, 더욱 바람직하게는, 4 내지 6%이다.
- [0159] 보호 피막을 만드는 코팅 물질은 낮은 수증기 투과성 중합체(예를 들면, 폴리비닐 알코올(가령, Opadry<sup>®</sup> AMB) 또는 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트(dimethylaminoethyl methacrylate)(가령, EUDRAGIT<sup>®</sup> E PO))를 포함한다. 이러한 코팅 물질은 가소제(가령, 폴리프로필렌 글리콜, 트리아세틴(triacetyn), 디부틸 푸탈레이트(dibutyl phthalate) 또는 디부틸 세바케이트(dibutyl sebacate)), 계면활성제(가령, 나트륨 라우릴 황산염 또는 Tween과 같은 폴리소르베이트) 및/또는 윤활제/활택제(가령, 스테아린산, 마그네슘 또는 칼슘 스테아레이트, 또는 활석)를 더욱 포함할 수 있다. 게다가 코팅 물질은 정제에 착색된 외관을 제공하는 색소(가령, 산화철(II), 산화철(III) 또는 산화티타늄(titanium oxide)) 역시 포함할 수 있다.
- [0160] 아래의 무제한적 실시예는 본 발명을 예시한다.

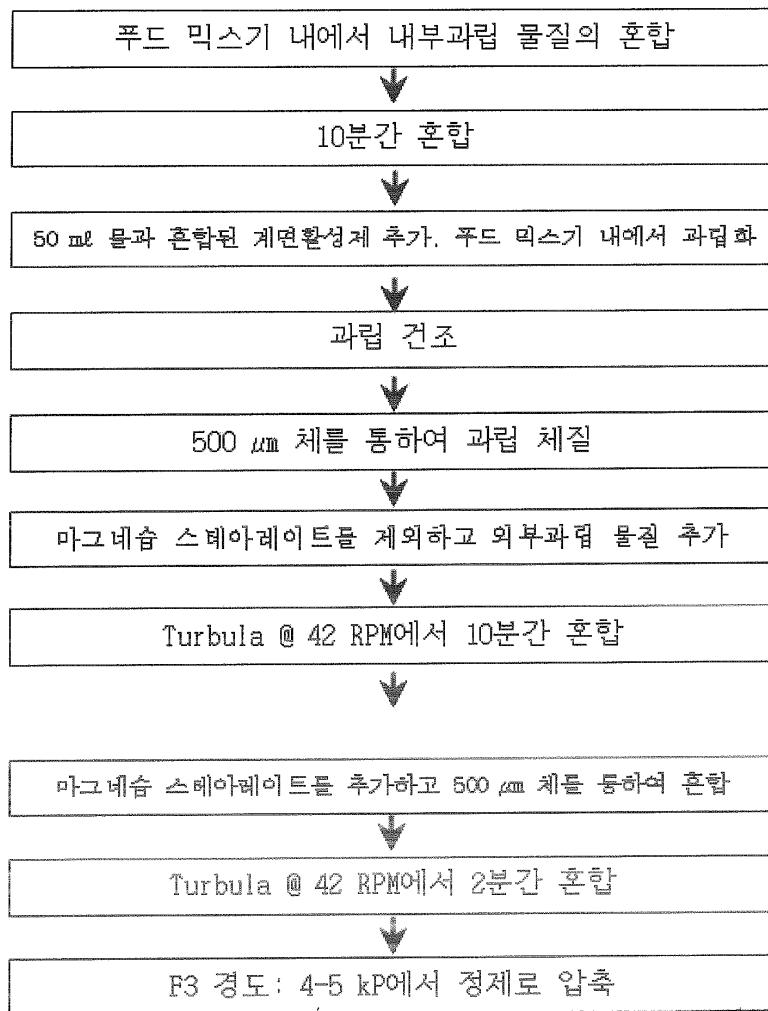
### 실시예

- [0161] 실시예 1-15의 제약학적 조성물은 아래의 흐름도에 의해 요약되는 공정에 따라 제조하였다:



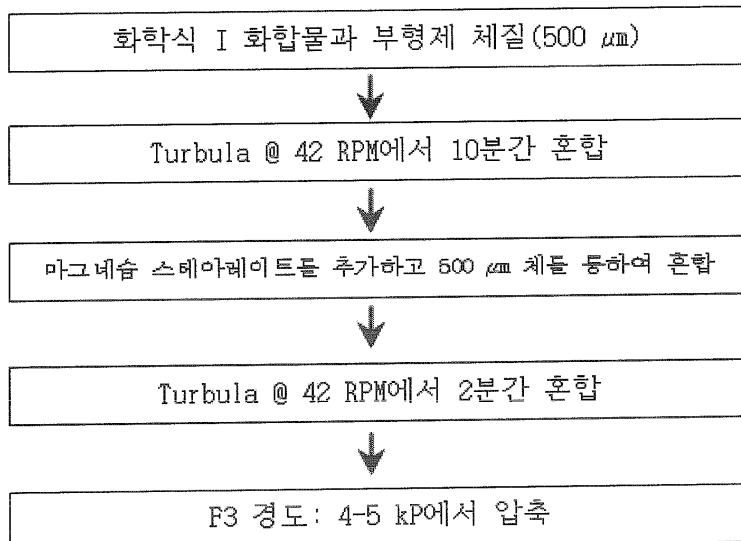
[0162]

- [0163] 실시예 16-33의 제약학적 조성물은 아래의 흐름도에 의해 요약되는 습식 과립화 공정에 따라 제조하였다:



[0164]

[0165] 최종적으로, 실시예 34-35의 제약학적 조성물은 아래의 흐름도에 의해 요약된 직접 압축 공정에 따라 제조하였다:



[0166]

[0167] (주의: 상기 흐름도에서, RPM은 분당 회전수(rotations per minute)를 의미한다)

[0168] Opadry<sup>®</sup> AMB로 정제의 코팅과 관련하여, 하기에 상세하게 기술된 방법(이후, "Opadry<sup>®</sup> AMB로 전반적인 정제 코팅 방법"으로 지칭됨)을 이용하였다.

[0169] Opadry<sup>®</sup> AMB 코팅된 정제에 대한 코팅 용액은 실온에서 스테인리스 스틸 용기 내에 정제된 물에서 Opadry<sup>®</sup> AMB(미세한 백색 분말)의 20% w/w 분산액을 제조함으로써 획득하였다. 상기 분산액은 이용에 앞서 45분간 및 전체 코팅 과정 동안, 스테인리스 스틸 패들이 구비된 Heidolph 교반기를 이용하여 교반하였다. 코팅 팬(coating pan)은 정제로 충전에 앞서, 설정된 온도(60°C)로 평형화시켰다. 정제는 코팅에 앞서, 10분간 건조 팬 내에서 평형화시켰다. 가열, 코팅, 건조 단계에서 동일한 온도와 기류(airflow)가 이용되었다.

[0170] 화학식 I 화합물을 함유하는 정제를 코팅하는데 이용되는 파라미터는 아래와 같다:

|   |  |
|---|--|
| 코팅 팬(coating pan)   | Manesty Flowtab 단위가 구비된 Accelacota 24" |
| 입구 온도(inlet temperature)  | 60°C                                   |
| 배기 온도(exhaust temperature)  | 40°C                                   |
| 드럼 속도(drum speed)   | 12 -14 RPM                             |
| 분사율(spray rate)   | 60분 분사후 10 g/min에서 15 g/min으로 증가       |
| 유체 노즐(fluid nozzle)(mm)   | 1.2 mm                                 |
| 분사총(spray gun)  | Manesty MK-2                           |
| 원자화 기압(Atomising Air Pressure)  | 50 psi                                 |
| 팬 너비 기압(Fan width Air Pressure)   | 50 psi                                 |
| 정제 베드(tablet bed)를 벌크 아웃(bulk out)<br>하는데 이용되는 더미 정제(dummy tablet)의 중량(g) | 7000                                   |
| 활성 정제의 중량(g)  | 300                                    |
| 활성 정제의 ~ No.  | 4300                                   |
| 정제 베드의 총량(g)  | 7300                                   |

[0172] 코팅 팬 내에서 기류는 코팅 시점에 측정하지 않고 차후에 측정하였는데, 시간당 대략 250 m<sup>3</sup>인 것으로 밝혀졌다. 필름 코팅(film coating)은 완결하는데 110 내지 120분이 소요되었다(1460 g의 용액이 분사되면 코팅을 중단하였다). 정제는 코팅후 팬 내에서 10분간 건조시켰다.

[0173] EUDRAGIT<sup>®</sup> E PO로 정제의 코팅과 관련하여, 하기에 상세하게 기술된 방법(이후, "EUDRAGIT<sup>®</sup> E PO로 전반적인 정제 코팅 방법"으로 지칭됨)을 이용하였다.

[0174] 코팅 트레일(coating trail)은 L<sup>o</sup>dige LHC 25에서 수행하였다. 분사총 유형은 1.2 mm의 노즐 직경(nozzle diameter)을 갖는 에어본 분사총(airborne spray gun) Schlick 970/7-1 S75이었다. 분사 혼탁액(spraying suspension)에 대한 전달 장치로서, Verder CD 70 연동 펌프(peristaltic pump) 및 2 mm 내부 직경(internal diameter)을 갖는 실리콘 투브(silicone tube)가 이용되었다.

[0175] EUDRAGIT<sup>®</sup> E PO 코팅된 정제에 대한 코팅 혼탁액은 아래와 같이 획득하였다. 용기 내에 물을 제공하고, 적절한 양의 나트륨 라우릴 황산염을 추가하고, ULTRA Turrax를 이용하여 혼합물을 5분간 균질화시켰다. 이후, 적절한 양의 스테아린산을 소량으로 추가하고, 5-10분간 균질화시켰다. 이러한 균질화 이후, EUDRAGIT<sup>®</sup> E PO를 소량으로 천천히 추가하고 30분간 균질화시켰다. 이후, ULTRA Turrax를 이용하여 물에서 15% 혼탁액으로서 적절한 양의 마그네슘 스테아레이트를 제조하고 균질화시켰다. 이러한 마그네슘 스테아레이트 혼탁액은 EUDRAGIT<sup>®</sup> E PO 용액에 제공하였다. 최종 코팅 혼탁액은 이러한 공정 동안 통상적인 프로펠러 교반기(propeller stirrer)로 지속적으로 교반하였다.

[0176] 실시예 1

[0177] 배치 크기: 20 g

[0178]

| 물질               | % w/w |
|------------------|-------|
| 화학식 I 화합물        | 40.0  |
| Pharmatose DCL11 | 28.7  |
| Starch 1500      | 25.0  |
| 나트륨 전분 글리콜레이트    | 4.0   |
| 나트륨 라우릴 황산염      | 1.0   |
| 콜로이드성 이산화규소      | 0.3   |
| 마그네슘 스테아레이트      | 1.0   |
| 총합               | 100.0 |

[0179] 실시예 2와 3

[0180] 배치 크기: 625 g

[0181]

| 물질               | 실시예 2 | 실시예 3 |
|------------------|-------|-------|
| 화학식 I 화합물        | 0.08  | 0.08  |
| Pharmatose DCL11 | 68.62 | —     |
| Starch 1500      | —     | 93.62 |
| Avicel PH101     | 25.00 | —     |
| 나트륨 전분 글리콜레이트    | 4.00  | 4.00  |
| 나트륨 라우릴 황산염      | 1.00  | 1.00  |
| Aerosil 200      | 0.30  | 0.30  |
| 마그네슘 스테아레이트      | 1.00  | 1.00  |
|                  | 100   | 100   |

[0182] 실시예 4-11

[0183]

| 내부과립 물질 |                  |      |            |      |       |      |        |      |          | 외부과립 물질 |        |      |         |      |             |
|---------|------------------|------|------------|------|-------|------|--------|------|----------|---------|--------|------|---------|------|-------------|
| %w/w    | 화학식              | %w/w | Pharmatose | %w/w | 옥수수   | %w/w | Starch | %w/w | 아라비닐피롤리돈 | %w/w    | 나트륨 전분 | %w/w | 나트륨 라우릴 | %w/w | 마그네슘 스테아레이트 |
|         | I<br>화<br>합<br>물 |      |            |      |       |      |        |      |          |         |        |      |         |      |             |
|         | 2000M            |      |            |      |       |      |        |      |          |         |        |      |         |      |             |
| 0.08    | 70.62            | —    | —          | —    | 10.00 | 3.00 | 2.00   | 1.00 | —        | 10.00   | 2.00   | 0.30 | 1.00    |      |             |
| 0.08    | —                | —    | 73.62      | —    | 10.00 | —    | 2.00   | 1.00 | —        | 10.00   | 2.00   | 0.30 | 1.00    |      |             |
| 40.00   | 30.70            | —    | —          | —    | 10.00 | 3.00 | 2.00   | 1.00 | —        | 10.00   | 2.00   | 0.30 | 1.00    |      |             |
| 40.00   | —                | —    | 33.70      | —    | 10.00 | —    | 2.00   | 1.00 | —        | 10.00   | 2.00   | 0.30 | 1.00    |      |             |
| 0.40    | 70.30            | —    | —          | —    | 10.00 | 3.00 | 2.00   | 1.00 | —        | 10.00   | 2.00   | 0.30 | 1.00    |      |             |

|      |       |       |       |       |       |      |      |      |  |       |      |      |      |
|------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|--|-------|------|------|------|
| 0.40 | -     | -     | 73.30 | -     | 10.00 | -    | 2.00 | 1.00 |  | 10.00 | 2.00 | 0.30 | 1.00 |
| 0.08 | 70.62 | 20.00 | -     | -     | -     | 3.00 | 2.00 | 1.00 |  | -     | 2.00 | 0.30 | 1.00 |
| 0.08 | -     | -     | -     | 70.62 | 10.00 | 3.00 | 2.00 | 1.00 |  | 10.00 | 2.00 | 0.30 | 1.00 |

[0184] 실시예 12

[0185]

화학식 I 화합물 캡슐 0.2 mg

| 물질(화학명) |                     | 기능      | 배합 비율<br>(%w/w) | 단위 용량<br>(mg) | 전형적인 배치 양<br>(g) |
|---------|---------------------|---------|-----------------|---------------|------------------|
| 내부과립    | 화학식 I 화합물           | 활성 물질   | 0.08            | 0.20          | 0.600            |
|         | 호화 옥수수 전분, EP/BP/NF | 희석제     | 73.62           | 184.05        | 552.15           |
|         | 미세결정성 셀룰로오스, EP     | 희석제/붕괴제 | 10.00           | 25.00         | 75.00            |
|         | 나트륨 전분 글리콜레이트, EP   | 붕괴제     | 2.00            | 5.00          | 15.00            |
|         | 나트륨 라우릴 황산염, EP/NF  | 계면활성제   | 1.00            | 2.50          | 7.50             |
| 외부과립    | 미세결정성 셀룰로오스, EP     | 희석제/붕괴제 | 10.00           | 25.00         | 75.00            |
|         | 나트륨 전분 글리콜레이트, EP   | 붕괴제     | 2.00            | 5.00          | 15.00            |
|         | 콜로이드성 이산화규소, EP/NF  | 활택제     | 0.30            | 0.75          | 2.25             |
|         | 마그네슘 스테아레이트, EP/BP  | 윤활제     | 1.00            | 2.50          | 7.50             |
| 총합      |                     |         | 100.000         | 250.00        | 750.00           |

[0186] 실시예 13:

[0187]

화학식 I 화합물 캡슐 1.0 mg

| 물질(화학명) |                     | 기능      | 배합 비율<br>(%w/w) | 단위 용량<br>(mg) | 전형적인 배치 양<br>(g) |
|---------|---------------------|---------|-----------------|---------------|------------------|
| 내부과립    | 화학식 I 화합물           | 활성 물질   | 0.40            | 1.00          | 3.000            |
|         | 호화 옥수수 전분, EP/BP/NF | 희석제     | 73.30           | 183.25        | 549.75           |
|         | 미세결정성 셀룰로오스, EP     | 희석제/붕괴제 | 10.00           | 25.00         | 75.00            |
|         | 나트륨 전분 글리콜레이트, EP   | 붕괴제     | 2.00            | 5.00          | 15.00            |
|         | 나트륨 라우릴 황산염, EP/NF  | 계면활성제   | 1.00            | 2.50          | 7.50             |
| 외부과립    | 미세결정성 셀룰로오스, EP     | 희석제/붕괴제 | 10.00           | 25.00         | 75.00            |
|         | 나트륨 전분 글리콜레이트, EP   | 붕괴제     | 2.00            | 5.00          | 15.00            |
|         | 콜로이드성 이산화규소, EP/NF  | 활택제     | 0.30            | 0.75          | 2.25             |
|         | 마그네슘 스테아레이트, EP/BP  | 윤활제     | 1.00            | 2.50          | 7.50             |
| 총합      |                     |         | 100.000         | 250.00        | 750.00           |

[0188] 실시예 14:

[0189]

화학식 I 화합물 캡슐 10 mg

| 물질(화학명) |                     | 기능      | 배합 비율<br>(%w/w) | 단위 용량<br>(mg) | 전형적인 배치 양<br>(g) |
|---------|---------------------|---------|-----------------|---------------|------------------|
| 내부과립    | 화학식 I 화합물           | 활성 물질   | 4.00            | 10.00         | 30.00            |
|         | 호화 옥수수 전분, EP/BP/NF | 희석제     | 69.70           | 174.25        | 522.75           |
|         | 미세결정성 셀룰로오스, EP     | 희석제/붕괴제 | 10.00           | 25.00         | 75.00            |
|         | 나트륨 전분 글리콜레이트, EP   | 붕괴제     | 2.00            | 5.00          | 15.00            |
|         | 나트륨 라우릴 황산염, EP/NF  | 계면활성제   | 1.00            | 2.50          | 7.50             |

|      |                    |         |         |        |        |
|------|--------------------|---------|---------|--------|--------|
| 외부과립 | 미세결정성 셀룰로오스, EP    | 희석제/붕괴제 | 10.00   | 25.00  | 75.00  |
|      | 나트륨 전분 글리콜레이트, EP  | 붕괴제     | 2.00    | 5.00   | 15.00  |
|      | 콜로이드성 이산화규소, EP/NF | 활택제     | 0.30    | 0.75   | 2.25   |
|      | 마그네슘 스테아레이트, EP/BP | 윤활제     | 1.00    | 2.50   | 7.50   |
|      | 총합                 |         | 100.000 | 250.00 | 750.00 |

[0190] 실시예 15:

[0191]

| 화학식 I 화합물 캡슐 100 mg |                     |         |                 |               |                     |
|---------------------|---------------------|---------|-----------------|---------------|---------------------|
| 물질(화학명)             |                     | 기능      | 배합 비율<br>(%w/w) | 단위 용량<br>(mg) | 전형적인<br>배치 양<br>(g) |
| 내부과립                | 화학식 I 화합물           | 활성 물질   | 40.00           | 100.00        | 300.00              |
|                     | 호화 옥수수 전분, EP/BP/NF | 희석제     | 33.70           | 84.25         | 252.75              |
|                     | 미세결정성 셀룰로오스, EP     | 희석제/붕괴제 | 10.00           | 25.00         | 75.00               |
|                     | 나트륨 전분 글리콜레이트, EP   | 붕괴제     | 2.00            | 5.00          | 15.00               |
|                     | 나트륨 라우릴 황산염, EP/NF  | 계면활성제   | 1.00            | 2.50          | 7.50                |
| 외부과립                | 미세결정성 셀룰로오스, EP     | 희석제/붕괴제 | 10.00           | 25.00         | 75.00               |
|                     | 나트륨 전분 글리콜레이트, EP   | 붕괴제     | 2.00            | 5.00          | 15.00               |
|                     | 콜로이드성 이산화규소, EP/NF  | 활택제     | 0.30            | 0.75          | 2.25                |
|                     | 마그네슘 스테아레이트, EP/BP  | 윤활제     | 1.00            | 2.50          | 7.50                |
|                     | 총합                  |         | 100.000         | 250.00        | 100.000             |

[0192] 실시예 16-20:

[0193] 배치 크기: 1 kg

[0194]

| 화학식 I 화합물 정제(70 mg) |                 |             |           |
|---------------------|-----------------|-------------|-----------|
| 물질(화학명)             |                 | 배합 비율(%w/w) | 단위 용량(mg) |
| 내부과립                | 화학식 I 화합물       | 14.29       | 10.00     |
|                     | Pharmatose 200M | 56.51       | 39.56     |
|                     | Avicel PH101    | 5.00        | 3.50      |
|                     | Povidone K30    | 3.00        | 2.10      |
|                     | 나트륨 전분 글리콜레이트   | 2.00        | 1.40      |
|                     | Tween 80V       | 0.20        | 0.14      |
|                     | 물               | qs          | qs        |
| 외부과립                | Avicel PH101    | 17.50       | 12.25     |
|                     | 나트륨 전분 글리콜레이트   | 2.00        | 1.40      |
|                     | 마그네슘 스테아레이트     | 0.50        | 0.35      |
| 총합                  |                 | 100.00      | 70.00     |

[0195] 상기 표에 제시된 조성의 70 mg 정제를 제조하기 위하여 아래의 파라미터가 이용되었다:

[0196]

| 실시예 No. | 압력 설정 | 평균 경도(Kp) | 평균 두께(mm) |
|---------|-------|-----------|-----------|
| 16      | 19    | 1.81      | 3.348     |
| 17      | 21    | 7.11      | 2.944     |
| 18      | 23    | 8.10      | 2.875     |
| 19      | 25    | 8.56      | 2.864     |
| 20      | 27    | 8.85      | 2.886     |

[0197] 실시예 21-25:

[0198] 배치 크기: 1 kg

[0199]

| 화학식 I 화합물 정제 (70 mg) |                 |           |       |
|----------------------|-----------------|-----------|-------|
| 물질(화학명)              | 배합 비율(%w/w)     | 단위 용량(mg) |       |
| 내부<br>과립             | 화학식 I 화합물       | 0.43      | 0.30  |
|                      | Pharmatose 200M | 68.37     | 47.86 |
|                      | Avicel PH101    | 5.00      | 3.50  |
|                      | Povidone K30    | 4.00      | 2.80  |
|                      | 나트륨 전분 글리콜레이트   | 2.00      | 1.40  |
|                      | Tween 80V       | 0.20      | 0.14  |
|                      | 물               | qs        | qs    |
| 외부<br>과립             | Avicel PH101    | 17.50     | 12.25 |
|                      | 나트륨 전분 글리콜레이트   | 2.00      | 1.40  |
|                      | 마그네슘 스테아레이트     | 0.50      | 0.35  |
| 총합                   |                 | 100.00    | 70.00 |

[0200] 상기 표에 제시된 조성의 70 mg 정제를 제조하기 위하여 아래의 파라미터가 이용되었다:(경도와 두께 파라미터는 가능한 코팅 이전에 측정되었다):

[0201]

| 실시예 No. | 압력 설정 | 평균 경도(Kp) | 평균 두께(mm) |
|---------|-------|-----------|-----------|
| 21      | 19    | 1.52      | 3.339     |
| 22      | 21    | 5.77      | 3.048     |
| 23      | 23    | 6.32      | 2.989     |
| 24      | 25    | 6.88      | 3.059     |
| 25      | 27    | 6.95      | 3.006     |

[0202] 실시예 26-30:

[0203] 배치 크기: 1 kg

[0204]

| 화학식 I 화합물 정제 (70 mg) |                 |           |       |
|----------------------|-----------------|-----------|-------|
| 물질(화학명)              | 배합 비율(%w/w)     | 단위 용량(mg) |       |
| 내부<br>과립             | 화학식 I 화합물       | 0.43      | 0.30  |
|                      | Pharmatose 200M | 68.37     | 47.86 |
|                      | Avicel PH101    | 5.00      | 3.50  |
|                      | Povidone K30    | 3.00      | 2.10  |
|                      | 나트륨 전분 글리콜레이트   | 2.00      | 1.40  |
|                      | Tween 80V       | 0.20      | 0.14  |
|                      | 물               | qs        | qs    |
| 외부<br>과립             | Avicel PH101    | 17.50     | 12.25 |
|                      | 나트륨 전분 글리콜레이트   | 2.00      | 1.40  |
|                      | 마그네슘 스테아레이트     | 1.50      | 1.05  |
| 총합                   |                 | 100.00    | 70.00 |

[0205] 상기 표에 제시된 조성의 70 mg 정제를 제조하기 위하여 아래의 파라미터가 이용되었다:(경도와 두께 파라미터는 가능한 코팅 이전에 측정되었다):

| 실시예 No. | 압력 설정 | 평균 경도(Kp) | 평균 두께(mm) |
|---------|-------|-----------|-----------|
| 26      | 19    | 2.23      | 2.774     |
| 27      | 20    | 2.53      | 2.734     |
| 28      | 21    | 2.88      | 2.713     |
| 29      | 22    | 3.30      | 2.699     |
| 30      | 23    | 3.51      | 2.657     |

[0207] **실시예 31:**

[0208] 배치 크기: 500 g

[0209] 1 mg의 화학식 I 화합물을 함유하는 250 mg 정제는 상기 실시예 16-30의 파라미터와 유사한 파라미터를 이용하여 하기 표에서 지시된 조성으로 제조되었다:

[0210]

| 화학식 I 화합물 정제(250 mg) |               |           |        |
|----------------------|---------------|-----------|--------|
| 물질(화학명)              | 배합 비율(%w/w)   | 단위 용량(mg) |        |
| 내부<br>과립             | 화학식 I 화합물     | 0.40      | 1.00   |
|                      | Starch 1500   | 74.60     | 186.50 |
|                      | Avicel PH101  | 10.00     | 25.00  |
|                      | 나트륨 전분 글리콜레이트 | 2.00      | 5.00   |
|                      | 물             | qs        | qs     |
| 외부<br>과립             | Avicel PH101  | 10.00     | 25.00  |
|                      | 나트륨 전분 글리콜레이트 | 2.00      | 5.00   |
|                      | 마그네슘 스테아레이트   | 1.00      | 2.50   |
| 총합                   |               | 100.00    | 250.00 |

[0211] **실시예 32:**

[0212] 배치 크기: 500 g

[0213] 1 mg의 화학식 I 화합물을 함유하고 4 kP의 평균 경도를 보유하는 70 mg 정제는 상기 실시예 16-30의 파라미터와 유사한 파라미터를 이용하여 하기 표에서 지시된 조성으로 제조되었다:

[0214]

| 화학식 I 화합물 정제 (70 mg) |               |           |       |
|----------------------|---------------|-----------|-------|
| 물질(화학명)              | 배합 비율(%w/w)   | 단위 용량(mg) |       |
| 내부<br>과립             | 화학식 I 화합물     | 1.43      | 1.00  |
|                      | 200M lactose  | 70.86     | 49.60 |
|                      | Maize starch  | 20.00     | 14.00 |
|                      | Povidone K30  | 3.00      | 2.10  |
|                      | 나트륨 전분 글리콜레이트 | 2.00      | 1.40  |
|                      | Tween 80V     | 0.14      | 0.10  |
|                      | 물             | qs        | qs    |
| 외부<br>과립             | 나트륨 전분 글리콜레이트 | 2.00      | 1.40  |
|                      | 마그네슘 스테아레이트   | 0.57      | 0.40  |
| 총합                   |               | 100.00    | 70.00 |

[0215] **실시예 33:**

[0216] 배치 크기: 500 g

[0217] 1 mg의 화학식 I 화합물을 함유하는 70 mg 정제는 상기 실시예 16-30의 파라미터와 유사한 파라미터를 이용하여 하기 표에서 지시된 조성으로 제조되었다:

[0218]

| 화학식 I 화합물 정제 (70 mg) |               |             |           |
|----------------------|---------------|-------------|-----------|
| 물질(화학명)              |               | 배합 비율(%w/w) | 단위 용량(mg) |
| 내부<br>과립             | 화학식 I 화합물     | 1.40        | 0.98      |
|                      | 200M 락토오스     | 62.50       | 43.75     |
|                      | Avicel PH101  | 5.00        | 3.50      |
|                      | Povidone K30  | 3.00        | 2.10      |
|                      | 나트륨 전분 글리콜레이트 | 2.00        | 1.40      |
|                      | Tween 80V     | 0.10        | 0.07      |
|                      | 주석산           | 6.00        | 4.20      |
|                      | 물             | qs          | qs        |
| 외부<br>과립             | Avicel PH101  | 17.50       | 12.25     |
|                      | 나트륨 전분 글리콜레이트 | 2.00        | 1.40      |
|                      | 마그네슘 스테아레이트   | 0.50        | 0.35      |
| 총합                   |               | 100.00      | 70.00     |

[0219] 실시예 34

[0220] 배치 크기: 500 g

[0221]

| 물질            | 배합 비율(%w/w) | 단위 용량(mg) |
|---------------|-------------|-----------|
| 화학식 I 화합물     | 1.40        | 0.98      |
| 무수성 락토오스      | 71.60       | 50.12     |
| Avicel PH112  | 22.50       | 15.80     |
| 나트륨 전분 글리콜레이트 | 4.00        | 2.80      |
| 마그네슘 스테아레이트   | 0.50        | 0.40      |
| 총합            | 100.0       | 70.00     |

[0222] 실시예 35

[0223] 배치 크기: 500 g

[0224]

| 물질               | 배합 비율(%w/w) | 단위 용량(mg) |
|------------------|-------------|-----------|
| 화학식 I 화합물        | 1.40        | 0.98      |
| Mannitol (SD200) | 71.60       | 50.12     |
| Avicel PH112     | 22.50       | 15.80     |
| 나트륨 전분 글리콜레이트    | 4.00        | 2.80      |
| 마그네슘 스테아레이트      | 0.50        | 0.40      |
| 총합               | 100.0       | 70.00     |

[0225] 실시예 36

[0226] 상기 실시예 17에서처럼 제조된 10 mg의 화학식 I 화합물을 함유하는 70 mg 정제는 아래의 특정 코팅 파라미터를 갖는 앞서 기술된 Opadry® AMB로 전반적인 정제 코팅 방법을 이용하여 코팅하였다(NB: 고체와 코팅 용액에 대하여 언급된 이들 양은 7300 g의 코팅되지 않은 정제의 배치의 코팅을 가능하게 한다):

[0227]

|                    |      |
|--------------------|------|
| 정제 코팅에 대한 목표 % w/w | 4%   |
| 코팅에 필요한 고체의 중량(g)  | 292  |
| 코팅 용액의 % w/w       | 20%  |
| 필요한 코팅 용액의 중량(g)   | 1460 |

[0228] **실시예 37**

[0229] 상기 실시예 17에서처럼 제조된 10 mg의 화학식 I 화합물을 함유하는 70 mg 정제는 아래의 특정 코팅 파라미터를 갖는 앞서 기술된 Opadry® AMB로 전반적인 정제 코팅 방법을 이용하여 코팅하였다(NB: 고체와 코팅 용액에 대하여 언급된 이들 양은 7300 g의 코팅되지 않은 정제의 배치의 코팅을 가능하게 한다):

## [0230]

|                    |      |
|--------------------|------|
| 정제 코팅에 대한 목표 % w/w | 6%   |
| 코팅에 필요한 고체의 중량(g)  | 438  |
| 코팅 용액의 % w/w       | 20%  |
| 필요한 코팅 용액의 중량(g)   | 2190 |

[0231] **실시예 38**

[0232] 상기 실시예 17에서처럼 제조된 10 mg의 화학식 I 화합물을 함유하는 70 mg 정제(5 mm의 직경과 3.1 mm의 높이 보유)는 앞서 언급된 EUDRAGIT® E PO로 전반적인 정제 코팅 방법을 이용하여 코팅하였다. 코팅되지 않은 정제 배치 크기는 500 g이었다. 아래의 양의 EUDRAGIT® E PO, 나트륨 라우릴 황산염, 스테아린산, 마그네슘 스테아레이트, 물이 이용되었다:

## [0233]

|                   |       |
|-------------------|-------|
| EUDRAGIT® E PO(g) | 26.3  |
| 나트륨 라우릴 황산염(g)    | 2.6   |
| 스테아린산(g)          | 3.9   |
| 마그네슘 스테아레이트(g)    | 9.2   |
| 물                 | 238.4 |

[0234] **실시예 39**

[0235] 상기 실시예 28에서처럼 제조된 0.3 mg의 화학식 I 화합물을 함유하는 70 mg 정제(5 mm의 직경과 2.9 mm의 높이 보유)는 앞서 언급된 EUDRAGIT® E PO로 전반적인 정제 코팅 방법을 이용하여 코팅하였다. 코팅되지 않은 정제 배치 크기는 600 g이었다. 아래의 양의 EUDRAGIT® E PO, 나트륨 라우릴 황산염, 스테아린산, 마그네슘 스테아레이트, 물이 이용되었다:

## [0236]

|                   |       |
|-------------------|-------|
| EUDRAGIT® E PO(g) | 92.0  |
| 나트륨 라우릴 황산염(g)    | 9.2   |
| 스테아린산(g)          | 13.8  |
| 마그네슘 스테아레이트(g)    | 32.2  |
| 물                 | 834.3 |

[0237] **본 발명의 제약학적 조성물의 실험적 연구:**[0238] **용해 검사:**[0239] **장치**

[0240] 아래의 장치가 용해 검사에 이용된다:

[0241] - Type USP 장치 2: SOTAX AT7 용해 검사 스테이션 또는 등가물, 6 x 1000 ml 용해 용기와 6개의 패들.

[0242] - 데이터 수집 장치(Chemstation Plus)가 구비된 HPLC system Agilent 1100.

[0243] - Analysis Balance METTLER AX 205 DR

[0244] - Milli-Q gradient A10 MILLIPORE, F1KN13093 H

[0245] 이들 장치의 작업 조건

[0246] 아래의 조건이 용해 검사에 이용된다:

[0247] 용해 장치:

[0248] - 온도: 37.0 ± 0.5°C

[0249] - 속도: 50 ± 2 rpm

[0250] - 부피: 900 ml

[0251] - 용해 매체: 0.05% Tween 80을 포함하는 완충액 pH=6.8

[0252] - 샘플링 부피: 매체 대체 없이 12 ml

[0253] - 샘플링 시점: 5, 10, 15, 30, 45, 60분 시점에 프로필

[0254] HPLC 장치:

|            |  |
|------------|--|
| 정지상:       | EC 250/3 Nucleodur C18 중력 3μm(cat. No. 7600820.30)               |
| 칼럼:        | 250 mm x 3.00 mm 3μm(Macherey-Nagel)                             |
| 이동상:       | 동용매  |
| 주입된 부피:    | 10 μl  |
| 칼럼 온도:     | 25°C   |
| 자동 채취기 온도: | 25°C   |
| 유속:        | 0.5 ml/min   |
| 압력:        | 149 bar  |
| 탐지 파장:     | 260 nm   |
| 크로마토그램 시간: | 10 min   |
| 이동상:       | 850 ml 아세토니트릴, 150 ml 물, 5 ml 트리플루오르아세트산을 충분히 혼합한다. 이용에 앞서 탈기한다. |

[0256] 프로토콜

[0257] 10 l의 상기 용해 매체는 아래와 같이 제조된다: 79.85 g의 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O, 69.55 g의 Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 5 g의 Tween 80은 10 l의 총부피로 물로 희석한다.

[0258] 화학식 I 화합물의 참고 표준 용액은 이중으로 제조한다. 이들 참고 표준 용액 중의 하나는 작업 참고 표준 용액(working reference standard solution)으로 이용되고, 다른 표준 용액은 대조 참고 표준 용액(control reference standard solution)으로 이용된다. 화학식 I 화합물의 참고 표준 용액은 아래와 같이 획득된다:

[0259] 55 mg의 화학식 I 화합물은 250 ml 용적측정 플라스크(volumetric flask) 내에서 청량하고 4 ml 아세토니트릴을 추가한다. 혼합물은 5분간 초음파처리한다. 화학식 I 화합물의 완전한 용해후, 250 ml까지 용해 매체를 추가한다. 피펫으로 상기 용액 10.0 ml를 200 ml 용적측정 플라스크 내로 채취하고, 250 ml까지 용해 매체를 추가한다. 참고 표준 용액 내에서 화학식 I 화합물이 농도는 11 μg/ml이다.

[0260] 용해 샘플 용액은 아래와 같이 제조된다:

[0261] 900 ml의 용해 매체를 용해 장치의 각 용기 내로 이전한다. 용해 매체는 용해 배치(dissolution batch) 내에서 적어도 30분간 37°C ± 0.5°C에서 평형화시킨다. 화학식 I 화합물의 10 mg 정제를 각 용기 내로 주입한다. 5, 10, 15, 30, 45, 60분 시점에 각 용기로부터 12 ml의 샘플 용액을 채취한다. 매체 대체물은 필요하지 않다. 샘플 용액은 지체 없이, Gelman 1μm 유리 섬유 아크로디스크 세척기 필터(acrodisk syringe filter)를 통하여 HPLC 바이알 내로 여과하고 실온으로 냉각한다.

[0262] HPLC 분석을 수행하기 위하여 아래의 주입 순서가 이용된다:

- [0263] - 용해 매체를 1회 주입한다;
- [0264] - 작업 참고 표준 용액을 6회 연속으로 주입한다;
- [0265] - 대조 참고 표준 용액을 2회 주입한다;
- [0266] - 각 샘플 용액을 1회 주입한다.
- [0267] 6개 샘플 주입후, 시스템 드리프트(system drift)가 한계(2.0%) 내에 존재하도록 담보하기 위하여 작업 참고 표준 용액을 재-주입한다.
- [0268] 아래의 기준이 충족되어야 한다:
- [0269] - 작업 참고 표준 용액은 6회 연속으로 주입된다. 반응 인자(response factor)로부터 % RSD(즉, 참고 용액의 피크 면적에 의해 나눗셈된 참고 용액의 농도)가  $\leq 2.0\%$ 이어야 한다. 전체 실험 동안 주입된 작업 참고 표준 용액 내에서 화학식 I 화합물의 반응 인자의 전체 RSD는  $\leq 2.0\%$ 이어야 한다.
- [0270] - 작업 참고 표준 용액의 6회 주입의 평균 반응 인자 및 대조 참고 표준 용액의 2회 주입의 평균 사이의 상대적 차이(relative difference)가  $\leq 1.5\%$ 이어야 한다.
- [0271] 이들 결과는 아래의 공식을 이용하여 산정될 수 있다:

$$D(\%) = \frac{C_n V_n + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V_r}{T} \times 100$$

$$V_n = V - V_r(n-1)$$

$$C = \frac{A_{spl}}{A_{std}} \times c_{std}$$

$$C_{std} = \frac{W_{std}}{DF_{std}} \times \frac{P_{std}}{100}$$

[0272]

| N  | 샘플링 시점(min) | $\sum_{i=1}^{n-1} C_i V_r$         |
|----|-------------|------------------------------------|
| 1  | 5           | 0                                  |
| 2  | 10          | $C_1 V_r$                          |
| 3  | 15          | $(C_1 + C_2)V_r$                   |
| 4  | 30          | $(C_1 + C_2 + C_3)V_r$             |
| 5  | 45          | $(C_1 + C_2 + C_3 + C_4)V_r$       |
| 6  | 60          | $(C_1 + C_2 + C_3 + C_4 + C_5)V_r$ |
| 기타 |             |                                    |

[0274] 여기서

|       |   |   |
|-------|---|---|
| D(%)  | = | 표기된 양에 기초하여 용해된 화학식 I 화합물                         |
| $C_n$ | = | n번째 주입을 위한 화학식 I 화합물의 농도( $\text{mg}/\text{mL}$ ) |
| $V$   | = | 용해 매체의 최초 부피( $\text{mL}$ ) = 900                 |
| $V_r$ | = | 각 주입을 위하여 제거된 용해 매체의 부피( $\text{mL}$ ) = 12       |
| $V_n$ | = | n번째 주입을 위한 용해 매체의 실제 부피( $\text{mL}$ )            |

|                   |   |   |
|-------------------|---|---|
| T                 | = | 정제당 화학식 I 화합물의 표지된 양 = 10 mg            |
| n                 | = | n번째 샘플링                                 |
| A <sub>sp1</sub>  | = | 샘플 용액으로부터 획득된 화학식 I 화합물의 피크 면적          |
| A <sub>std</sub>  | = | 작업 참고 표준 용액으로부터 획득된 화학식 I 화합물의 피크 면적    |
| C <sub>std</sub>  | = | 작업 참고 표준 용액 내에서 화학식 I 화합물의 농도(mg/ml)    |
| W <sub>std</sub>  | = | 작업 참고 표준 용액 내에서 화학식 I 화합물의 중량(mg)       |
| P <sub>std</sub>  | = | 화학식 I 화합물 참고 물질의 효능(%)                  |
| DF <sub>std</sub> | = | 표준 용액의 희석률(dilution factor)(ml) = 5,000 |

[0276] 본 발명에 따른 제약학적 조성물에 대한 결과:

[0277] 앞서 기술된 프로토콜을 이용하여 조사된 실시예 16-20의 조성물은 도 1에 도시된 용해 프로필(dissolution profile)을 도시한다(여기서, 용해 비율(percentage dissolution)(Y-축)은 시간(min)(X-축)의 함수로 표시된다).

### 도면의 간단한 설명

[0006] 도 1에서는 본 발명에 따른 조성물의 용해 프로필(dissolution profile)을 도시한다.

### 도면

#### 도면1

