



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0039876
 (43) 공개일자 2008년05월07일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) Int. Cl.
 <i>A61K 31/192</i> (2006.01) <i>A61K 9/20</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2008-7001758
 (22) 출원일자 2008년01월22일
 심사청구일자 없음
 번역문제출일자 2008년01월22일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2006/028602
 국제출원일자 2006년07월24일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2007/014124
 국제공개일자 2007년02월01일</p> <p>(30) 우선권주장
 60/701,710 2005년07월22일 미국(US)
 60/706,344 2005년08월08일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 미리어드 제네틱스, 인크.
 미국 유타주 84108 솔트 레이크 시티 와카라 웨이 320</p> <p>(72) 발명자
 젠티너 가일렌 엠.
 미국 유타주 84121 솔트 레이크 시티 콜레턴 씨클 6312 에스.
 맥리 제임스 씨.
 미국 유타주 84108 솔트 레이크 시티 와카라 웨이 320
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 장훈</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 51 항

(54) 높은 약물 충전 제형 및 투여형

(57) 요약

본 발명은 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산을 활성 억제학적 성분으로서 포함하는 높은 약물 충전 제형에 관한 것이다.

(72) 발명자

윌리엄스 마크 에스.

미국 미주리주 64083 레이모어 폭스릿지 드라이브
816 에스.

외르트만 그레고리 티.

미국 캔사스주 66223 오버랜드 파크 호르톤 스트리
트 15120

파워스 트레이시 안네트

미국 미주리주 63110 세인트 루이스 하이랜즈 플라
자 닥터 웨스트빌딩 1031 아파트먼트 518

특허청구의 범위

청구항 1

55 내지 90중량%의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 및 10 내지 45중량% 부형제를 포함하고 200mg 이상의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산을 갖는, 단위 투여형.

청구항 2

제1항에 있어서, 200 내지 800mg의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산을 갖는, 단위 투여형.

청구항 3

제1항에 있어서, 300 내지 500mg의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산을 갖는, 단위 투여형.

청구항 4

제3항에 있어서, 단위 투여형의 총 중량이 800mg 이하인, 단위 투여형.

청구항 5

제3항에 있어서, 단위 투여형의 총 중량이 700mg 이하인, 단위 투여형.

청구항 6

제1항에 있어서, 부형제가 미세결정형 셀룰로오스를 포함하는, 단위 투여형.

청구항 7

제1항에 있어서, (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산이 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산의 유리산 형태인, 단위 투여형.

청구항 8

제1항에 있어서, 정제 또는 캡슐인, 단위 투여형.

청구항 9

제1항에 있어서, 정제인, 단위 투여형.

청구항 10

380 내지 420mg의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 및 200 내지 260mg의 부형제를 포함하는, 단위 투여형.

청구항 11

55중량% 초과와 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산인, 200 내지 600mg의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산을 포함하는, 단위 투여형.

청구항 12

제11항에 있어서, 350 내지 450mg의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 및 300mg 미만의 부형제를 갖는, 단위 투여형.

청구항 13

제12항에 있어서, 금식 환자에게 경구로 투여될 때 약 30 내지 약 95 μ g/ml의 C_{max}를 제공하는, 단위 투여형.

청구항 14

제13항에 있어서, 경구 투여에 적합한, 단위 투여형.

청구항 15

제14항에 있어서, 정제 또는 캡슐인, 단위 투여형.

청구항 16

제15항에 있어서, 정제인, 단위 투여형.

청구항 17

55 내지 80중량%의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 및 약 20 내지 45중량%의 부형제를 포함하고 총 중량이 800mg 미만인, 단위 투여형.

청구항 18

제17항에 있어서, 380 내지 420mg의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산을 갖는, 단위 투여형.

청구항 19

제17항에 있어서, 부형제가 미세결정형 셀룰로오스를 포함하는, 단위 투여형.

청구항 20

제19항에 있어서, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스를 추가로 포함하는, 단위 투여형.

청구항 21

제17항에 있어서, 락토즈, 콜로이드성 이산화규소, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 크로스카멜로즈 나트륨 및 마그네슘 스테아레이트를 추가로 포함하는, 단위 투여형.

청구항 22

제21항에 있어서, 피복정인, 단위 투여형.

청구항 23

제21항에 있어서, 약 380mg 내지 420mg의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 약 50mg 내지 70mg의 락토즈, 약 3mg 내지 7mg의 콜로이드성 이산화규소, 약 30mg 내지 50mg의 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 약 70mg 내지 105mg의 미세결정형 셀룰로오스, 약 1mg 내지 5mg의 크로스카멜로즈 나트륨, 약 4mg 내지 8mg의 마그네슘 스테아레이트 및 목적하는 임의의 성분을 갖는, 단위 투여형.

청구항 24

제21항에 있어서, 약 385mg 내지 415mg의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 약 55mg 내지 65mg의 락토즈, 약 3.5mg 내지 6.5mg의 콜로이드성 이산화규소, 약 32mg 내지 48mg의 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 약 75mg 내지 100mg의 미세결정형 셀룰로오스, 약 1.5mg 내지 4.5mg의 크로스카멜로즈 나트륨, 약 4.5mg 내지 7.5mg의 마그네슘 스테아레이트 및 목적하는 임의의 성분을 갖는, 단위 투여형.

청구항 25

제21항에 있어서, 약 390mg 내지 410mg의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 약 56mg 내지 64mg의 락토즈, 약 4.0mg 내지 6.5mg의 콜로이드성 이산화규소, 약 34mg 내지 46mg의 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 약 80mg 내지 95mg의 미세결정형 셀룰로오스, 약 2.0mg 내지 4.0mg의 크로스카멜로즈 나트륨, 약 5.0mg 내지 7.0mg의 마그네슘 스테아레이트 및 목적하는 임의의 성분을 갖는, 단위 투여형.

청구항 26

제21항에 있어서, 약 395mg 내지 405mg의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 약 56mg 내지 64mg의 락토즈, 약 4.0mg 내지 6.0mg의 콜로이드성 이산화규소, 약 34mg 내지 46mg의 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 약 82mg 내지 93mg의 미세결정형 셀룰로오스, 약 2.0mg 내지 4.0mg의 크로스카멜로즈 나트륨, 약 5.0mg 내지 7.0mg

의 마그네슘 스테아레이트 및 목적하는 임의의 성분을 갖는, 단위 투여형.

청구항 27

락토즈, (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 약물 물질 및 콜로이드성 이산화규소를 드럼형 블렌더에 충전하는 단계(a),

성분들을 충분한 시간 동안 함께 블렌딩하고 분쇄기로 도입하는 단계(b),

충분한 크기 스크린을 통해 분쇄하여 약물 물질 중의 거대 입자의 입자 크기를 감소시키고 고전단 과립기로 도입하는 단계(c),

하이드록시프로필 메틸셀룰로오스를 고전단 과립기에 충전하고 건조 블렌딩하는 단계(d),

정제수를 사용하여 물질을 과립화시키는 단계(e),

습윤 과립을 적절한 크기 스크린을 통해 분쇄하는 단계(f),

분쇄된 과립을 건조시키는 단계(g),

건조 과립을 적절한 크기 스크린을 통해 분쇄하는 단계(h),

미세결정형 셀룰로오스, 크로스카멜로즈 나트륨 및 콜로이드성 이산화규소와 함께 건조 과립을 확산 블렌더에 충전하고 물질을 적절한 시간 동안 블렌딩하는 단계(i),

마그네슘 스테아레이트를 확산 블렌더에 충전하고 적절한 시간 동안 블렌딩하는 단계(j),

블렌딩된 분말을 고속 회전 정제기에서 타정하는 단계(k) 및

정제를 필름 코팅하는 단계(l)를 포함하는, (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산을 활성 약제학적 성분으로서 갖는, 정제 단위 투여형의 제조방법.

청구항 28

(R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 하나 이상의 희석제 및 하나 이상의 유동화제를 성분으로서 갖는 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 총 중량의 50 내지 95%의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 총 중량의 1 내지 30%의 존재하는 하나 이상의 희석제 및 총 중량의 0.01 내지 5%의 하나 이상의 유동화제를 갖는 조성물.

청구항 30

제28항에 있어서, 총 중량의 60 내지 95%의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 총 중량의 3 내지 25%의 존재하는 하나 이상의 희석제 및 총 중량의 0.1 내지 5%의 하나 이상의 유동화제를 갖는 조성물.

청구항 31

제28항에 있어서, 총 중량의 70 내지 95%의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 총 중량의 5 내지 20%의 존재하는 하나 이상의 희석제 및 총 중량의 0.1 내지 3%의 하나 이상의 유동화제를 갖는 조성물.

청구항 32

(R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 하나 이상의 희석제, 하나 이상의 유동화제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 습윤제 및 임의로 하나 이상의 추가 성분을 갖는 조성물.

청구항 33

40 내지 95%의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 1 내지 30%의 하나 이상의 희석제, 0.01 내지 10%의 하나 이상의 유동화제, 1 내지 30%의 하나 이상의 결합제, 1 내지 40%의 하나 이상의 습윤제 및 0 내지 20%의 하나 이상의 임의 성분을 갖는 조성물.

청구항 34

45 내지 95%의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 1 내지 20%의 하나 이상의 희석제, 0.01 내지 5%의 하나 이상의 유동화제, 1 내지 20%의 하나 이상의 결합제, 1 내지 25%의 하나 이상의 습윤제 및 1 내지 20%의 하나 이상의 임의 성분을 갖는 조성물.

청구항 35

50 내지 90%의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 5 내지 15%의 하나 이상의 희석제, 0.1 내지 5%의 하나 이상의 유동화제, 1 내지 15%의 하나 이상의 결합제, 5 내지 25%의 하나 이상의 습윤제 및 1 내지 10%의 하나 이상의 임의 성분을 갖는 조성물.

청구항 36

(R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 하나 이상의 희석제, 하나 이상의 결합제 및 하나 이상의 유동화제를 갖는 건조 과립 성분 및 하나 이상의 붕해제를 포함하는 조성물.

청구항 37

제36항에 있어서, 하나 이상의 붕해제가 조성물 총 중량의 1 내지 40%인 조성물.

청구항 38

제36항에 있어서, 하나 이상의 붕해제가 조성물 총 중량의 5 내지 25%인 조성물.

청구항 39

제36항에 있어서, 하나 이상의 붕해제가 조성물 총 중량의 5 내지 20%인 조성물.

청구항 40

치료를 필요로 하는 개인을 확인하고 제1항에 따르는 단위 투여형의 치료학적 유효량을 치료를 필요로 하는 개인에게 투여하는, 단위 투여형의 사용방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 치료를 필요로 하는 개인이 신경퇴행성 장애를 갖는, 단위 투여형의 사용방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 신경퇴행성 장애가 알츠하이머 질환, 치매, 경증 인지장애, 파킨슨병, 헌팅턴병 및 이들의 증상으로부터 선택되는, 단위 투여형의 사용방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 알츠하이머 질환이 전구성 알츠하이머 질환, 경증 알츠하이머 질환, 경증 내지 중등도 알츠하이머 질환, 중등도 알츠하이머 질환, 중등도 내지 중증 알츠하이머 질환 및 중증 알츠하이머 질환으로부터 선택되는, 단위 투여형의 사용방법.

청구항 44

제42항에 있어서, 알츠하이머 질환이 경증 알츠하이머 질환인, 단위 투여형의 사용방법.

청구항 45

제41항에 있어서, 단위 투여형이 1일 2회 투여되는, 단위 투여형의 사용방법.

청구항 46

제41항에 있어서, 단위 투여형이 약 320 내지 480mg의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 또는 등몰량의 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고 개인이 1일 2회 2개의 단위 투여형을 투여받는, 단위 투여형의 사용

방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 개인이 알츠하이머 질환을 갖거나 알츠하이머 질환의 증상의 전개에 대한 예방책이 필요한, 단위 투여형의 사용방법.

청구항 48

제40항에 있어서, 치료를 필요로 하는 개인이 암을 갖는, 단위 투여형의 사용방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 암이 뇌, 폐, 간, 비장, 신장, 림프절, 소장, 췌장, 혈구, 결장, 위, 유방, 자궁내막, 전립선, 고환, 난소, 피부, 두경부, 식도 및 골수 암으로부터 선택되는, 단위 투여형의 사용방법.

청구항 50

제48항에 있어서, 암이 전립선 암인, 단위 투여형의 사용방법.

청구항 51

락토즈, (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 약물 물질, 콜로이드성 이산화규소 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스를 고전단 과립기에 충전하는 단계(a),

락토즈, (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 약물 물질, 콜로이드성 이산화규소 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스를 고전단 과립기 속에서 건조 블렌딩하는 단계(b),

정제수를 사용하여 물질을 과립화시키는 단계(c),

습윤 과립을 적절한 크기 스크린을 통해 분쇄하는 단계(d),

분쇄된 과립을 건조시키는 단계(e),

건조 과립을 적절한 크기 스크린을 통해 분쇄하는 단계(f),

미세결정형 셀룰로오스, 크로스카멜로즈 나트륨 및 콜로이드성 이산화규소와 함께 건조 과립을 확산 블렌더에 충전하고 물질을 적절한 시간 동안 블렌딩하는 단계(g),

마그네슘 스테아레이트를 확산 블렌더에 충전하고 적절한 시간 동안 블렌딩하는 단계(h),

블렌딩된 분말을 고속 회전 정제기에서 타정하는 단계(i) 및

정제를 필름 코팅하는 단계(j)를 포함하는,

(R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산을 활성 약제학적 성분으로서 갖는, 정제 단위 투여형의 제조방법.

명세서

<1> 관련 출원에 대한 상호 참조

<2> 본원은 2005년 7월 22일자로 출원된 미국 가출원 제60/701,710호, 및 2005년 8월 8일자로 출원된 미국 가출원 제60/706,344호(둘 다 이의 전문이 본원에 참조 문헌으로 인용되어 있다)에 대해 35 U.S.C. § 119(e)하에 우선권을 주장한다.

기술분야

<3> 본 발명은 약제학적 제형 및 투여형, 특히 높은 약물 충진을 갖는 약제학적 제형에 관한 것이다.

배경기술

<4> 약사회 및 의사회가 직면하는 특히 어려운 문제점은 투여 요법과 관련된 환자 순응도이다. 투여 요법에 대한 지지의 부족은 파괴적일 수 있다. 일반적으로 말해서, 특정한 치료제의 약동학적 및 약력학적 거동, 및 질환의 성질에 따라, 표적 조직에서의 약물 농도 프로파일은 치료학적 효과를 생성하기 위해 성취되어야 한다. 효과적

인 약물 농도 프로파일은 제어된 임상 실험 동안 임상학적 관련 효과를 생성하는 것으로 나타난 투여 요법에 의해 환자 순응도를 통해 성취된다.

- <5> 처방된 투여 요법에의 불순응도(비지지)는 부정적인 임상학적 결과를 갖는다. 순응도의 부족은 표적 조직에서 약물 수준을 낮출 수 있고 질환은 약물이 억제제 농도에 존재하지 않으므로 약물의 효과를 "이탈(escape)"시킬 수 있다. 예를 들면, 항레트로바이러스 억제제에 대한 처방된 치료 요법에의 불순응도는 개체군을 통해 전염되는 약물-내성 HIV 균주를 생성시킨다[참조: Boden et al. JAMA 282:1135-1141 (1999)]. 사실, 순응도가 95%로부터 70%로 내려감으로써, 유지되는 바이러스 개수가 매우 감소하여[참조: Paterson et al. Ann. Int. Med. 133:21-30 (2000)], 환자에 더 큰 문제점을 유발한다.
- <6> 약사회/의사회는 순응도를 향상시키기 위해 간단한 투여 요법에의 약물 전개 임상 실험에 관심을 기울였다. 요즈음, 복잡한 투여 요법을 필요로 하는 약물은 환자가 필요한 투여 요법을 따르지 않거나 따르지 않을 수 있으므로 통상 포기된다. 순응도 및 정제 크기가 약물 전개에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 흥미로운 예의 하나는 단백질 분해 효소 억제제인 암프레나비르 및 포스암프레나비르의 예이다.
- <7> 암프레나비르는 HIV 단백질 분해 효소 억제제로서 1999년에 FDA에 의해 승인받았으나, 인디나비르보다 상당히 덜 효과적인 것으로 밝혀졌으므로 결코 널리 사용되지 않았다. 사실, 현재 가이드라인은 높은 정제 부담 및 순응도에 대한 이의 잠재적 효과로 인해 암프레나비르의 추천을 반대한다[참조: Panel on Clinical Practices for the Treatment of HIV infection, convened by Department of Health and Human Services. HIV 감염 성인 및 청소년에서 항레트로바이러스제의 사용에 대한 가이드라인, 참조: www.Aidsinfo.nih.gov]. 최근에, 포스암프레나비르는 HIV-1 치료용으로 FDA에 의해 승인받았다. 포스암프레나비르는 암프레나비르보다 작은 소량의 정제로 1일 1회 또는 2회 용법이 허용되어, 포스암프레나비르 투여 요법의 환자 수용도를 증가시키고 예상되는 순응도 및 임상 효율을 더욱 증가시키는, 용해도 및 경구 생체이용성이 개선된 암프레나비르의 프로드럭이다.
- <8> 허용되는 투여 요법을 생성시키기 위한 하나의 특별한 문제점은 다량의 약물이 환자에게 전달되는 것이 필요할 때이다. 환자가 삼킬 수 있는 정제의 크기가 제한되고, 환자가 더 많은 정제를 삼켜야만 할수록, 환자가 더욱 실수할 수 있어, 불순응도를 유발한다. 취급 가능한 정제(알약) 부담 및 허용되는 정제 크기로 다량의 약물의 전달에 유용한 제형이 필요하다.
- <9> 약제학적 정제의 제형은 일반적으로 활성 약제학적 성분(API; 약물)을 하나 이상의 불활성 성분(즉, 부형제)과 혼합함을 포함한다. 저용량(예: 투여량당 50mg 미만의 약물)을 포함하는 정제는 종종 중량 기준으로 API보다 많은 부형제로 제형화되어, 제조 공정(예: 압축)을 촉진시킴으로써 환자가 삼키기 용이한 작은 정제를 생성시킨다. 부형제가 총 정제 중량의 실질적인 부분을 포함하므로, 정제의 가공 및 제조는 용이하게 약제의 성질과 무관하게 조정된다.
- <10> 반대로, 높은 용량 약물로, 정제의 특성은 API의 성질에 의해 강하게 영향을 받는다. 이들 성질이 상업상 제조 필요 조건과 맞지 않는다면, 제형업자는 크기가 큰 정제를 제조하거나(제조 문제점을 해결하기 위해 부형제를 첨가하는 것), 다수의 정제(이때, 각각은 낮은 API 백분율을 갖는다)를 투여하는 것이 요구되고, 이들 둘 다는 환자 순응도에 부정적으로 영향을 미친다.
- <11> 통상의 투여 요법으로 환자 순응도를 촉진시키는 크기의 투여형을 제공하기 위해 높은 약물 충진을 포함하는 투여형(이때, 약물은 총 투여형 중량의 높은 백분율을 갖는다)를 포함하는 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산이 필요하다.
- <12> 본 발명의 간단한 요지
- <13> 본 발명은 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산을 활성 약제학적 성분으로서 갖는 높은 약물 충진 제형에 관한 것이다. 본 발명자들은 각각 200mg 이상의 API를 갖고 훌륭한 기계적 성질 및 분해 프로파일 및 치료학적으로 목적하는 약동학적 프로파일을 갖는 정제를 포함하는 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산을 제조하게 하는 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산의 제형을 발견했다. 본 발명의 높은 약물 충진 제형은 55중량% 이상의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산을 갖는 정제가 생성되도록 한다. 본 발명의 조성물은 또한 목적하는 제조 특성을 갖는다. 높은 약물 충진 제형은 알츠하이머 질환과 같이 높은 수준의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산의 투여를 필요로 하는 조건에서 사용하기에 적합하다.
- <14> 제1 양태에서, 본 발명은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제와 혼합된 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 갖는 약제학적 조성물(여기서, (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산의 중량은 단위 투여형의 총 중량의 55% 이상이다)을 제공한다. 당해 양태의 몇몇 측면에

있어서, (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산은 단위 투여형의 총 중량의 57% 이상, 60% 이상 또는 63% 이상일 수 있다. 당해 양태의 몇몇 측면에 있어서, 단위 투여형은 약 200mg, 200mg 이상, 300mg, 300mg 이상, 400mg, 400mg 이상, 500mg, 500mg 이상, 600mg, 600mg 이상, 700mg, 700mg 이상, 800mg 또는 800mg 이상의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산을 갖는다. 당해 양태의 하나의 측면에서, (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 제형은 성분(예: 미세결정형 셀룰로오스 및/또는 크로스카멜로즈 나트륨)으로서 붕해제를 갖는다. 당해 양태의 또 다른 측면에서, (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 제형은 성분(예: 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스)으로서 결합제를 갖는다. 당해 양태의 또 다른 측면에서, (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 제형은 성분(예: 락토즈)으로서 희석제를 갖는다. 당해 양태의 또 다른 측면에서, (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 제형은 성분(예: 콜로이드성 이산화규소)으로서 유동화제를 갖는다. 당해 양태의 또 다른 측면에서, (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 제형은 성분(예: 마그네슘 스테아레이트)으로서 활택제를 갖는다. 본 발명의 당해 양태의 제형 및 단위 투여형은 임의로 코팅제, 착색제, 안정제, 보존제 및/또는 향신료를 가질 수 있다.

<15> 당해 양태의 제형은 경구 투여(예: 정제)에 적합한 단위 투여형으로서 제공될 수 있다. 본 발명의 제1 양태는 추가로 55% 내지 90중량%의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 및 10% 내지 45중량%의 불활성 약제학적 성분을 갖는 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 제형을 제공한다. 하나의 측면에서, 당해 제형은 55% 내지 85중량%의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 및 15% 내지 45중량%의 불활성 약제학적 성분을 갖는다. 하나의 측면에서, 당해 제형은 55% 내지 75중량%의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 및 25% 내지 45중량%의 불활성 성분을 갖는다. 하나의 측면에서, 당해 제형은 60% 내지 70중량%의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 및 30% 내지 40중량%의 불활성 약제학적 성분을 갖는다.

<16> 제2 양태에서, 본 발명은 320 내지 480mg의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 갖는 정제 투여형(이때, 정제의 장축은 약 0.6 내지 0.8inch이고, 정제 너비는 약 0.3 내지 0.4inch이다)을 제공한다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 단위 투여형의 길이는 0.82inch 이하, 0.80inch 이하, 0.77inch 이하, 0.72inch 이하 또는 0.70inch 이하이다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 단위 투여형의 너비는 0.41inch 이하, 0.40inch 이하, 0.38inch 이하 또는 0.35inch 이하이다. 본 발명의 몇몇 측면에 있어서, 단위 투여형의 총 용적은 0.70cm³ 미만, 0.65cm³ 미만, 0.60cm³ 미만, 0.55cm³ 미만, 0.50cm³ 미만 또는 0.45cm³ 미만이다. 당해 양태의 몇몇 측면에 있어서, 각각의 정제는 붕해제, 결합제, 희석제, 유동화제, 활택제, 착색제, 안정제, 보존제 및/또는 향신료로부터 선택된 하나 이상의 부형제를 갖는다. 당해 양태의 몇몇 측면에 있어서, 각각의 정제는 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 및 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 희석제, 하나 이상의 붕해제, 하나 이상의 유동화제, 하나 이상의 활택제 및 목적하는 경우, 하나 이상의 임의의 성분을 갖는다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 정제 단위 투여형은 코팅된다.

<17> 제3 양태에서, 본 발명은 55중량% 이상의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 갖고 도 1 및 도 2에 도시된 하나 이상의 분해 프로파일과 실질적으로 유사한 분해 프로파일을 생성시키는 정제 단위 투여형을 제공한다. 당해 양태의 단위 투여형은 경구 투여에 적합하다. 관련 양태에서, 단위 투여형은 캡슐 투여형이다. 이러한 제3 양태의 하나의 측면에서, 단위 투여형은 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 갖는다. 정제 투여형으로, 하나 이상의 부형제는 붕해제, 결합제, 희석제, 유동화제, 활택제, 착색제, 안정제, 보존제 및/또는 향신료로부터 선택될 수 있다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 단위 투여형은 피복정이다. 당해 양태의 다른 측면에서, 단위 투여형은 도 1 및 도 2에 도시된 하나 이상의 분해 프로파일과 실질적으로 유사한 분해 프로파일을 생성시키기 위해 충분한 양의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 갖는다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 도 1 및 도 2에 도시된 하나 이상의 분해 프로파일과 실질적으로 유사한 분해 프로파일을 생성시키는 320 내지 480mg의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산을 갖는 투여형이 제공된다.

<18> 제4 양태에서, 본 발명은 정제에서 약 400mg의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 55중량% 이상의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산을 포함하는 정제 단위 투여형을 제공한다. 당해 양태에 따르면, 400mg 단위 투여형은 금식 환자에게 표시 투여량의 경구 투여후(예: 2개의 정제, 각각은 총 800mg의 API에 대해 400mg의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산을 포함한다) 도 3에 도시된 약동학적 프로파일과 실질적으로 유사한 약동학적 프로파일(생물학적 동등성)을 생성시킨다. 당해 양태의 단위 투여형은 경구 투여에 적합하다. 관련 양태에서, 단위 투여형은 캡슐 투여형이다.

<19> 이러한 제4 양태의 하나의 측면에서, 단위 투여형은 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 성분으로서 갖는다. 정제 투여형으로, 하나 이상의 부형제는 붕해제, 결합제,

희석제, 유동화제, 활택제, 착색제, 안정제, 보존제 및/또는 향신료로부터 선택될 수 있다. 이러한 제4 양태의 하나의 측면에서, 단위 투여형은 피복적이다. 당해 양태의 또 다른 측면에서, 단위 투여형은 금식 환자에게 경구로 투여할 때 도 3에 도시된 약동학적 프로파일과 실질적인 유사한 약동학적 프로파일(생물학적 동등성)을 생성시키기 위해 충분한 양으로 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 갖는다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 800mg의 BID 용량 그룹(예: 2개의 정제, 각각은 약 400mg (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산을 갖는다)에 대해 도 3에 도시된 약동학적 프로파일과 실질적으로 유사한 약동학적 프로파일(생물학적 동등성)을 생성시키는 320 내지 480mg의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산을 갖는 투여형이 제공된다.

<20> 하나의 측면에서, 본 발명의 양태들 중의 하나에 따르는 단위 투여형은, 37°C에서 USP 장치 2(패들)를 사용하여 회전 속도 75rpm에서 pH 7.2 인산칼륨 완충액 속에서 시험할 때, 85, 80, 75, 70, 65 또는 60중량% 미만의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산이 15분에 방출되게 하는 분해 프로파일을 갖는다. 하나의 측면에서, 본 발명의 양태들 중의 하나에 따르는 단위 투여형은, 37°C에서 USP 장치 2(패들)를 사용하여 회전 속도 75rpm에서 pH 7.2 인산칼륨 완충액 속에서 시험할 때, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70 또는 80중량% 미만의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산이 15분에 방출되게 하는 분해 프로파일을 갖는다. 또 다른 측면에서, 본 발명의 양태들 중의 하나에 따르는 단위 투여형은, 37°C에서 USP 장치 2(패들)를 사용하여 회전 속도 75rpm에서 pH 7.2 인산칼륨 완충액 속에서 시험할 때, 80, 85, 90 또는 95중량% 초과 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산이 45분에 방출되게 하는 분해 프로파일을 갖는다. 또 다른 측면에서, 본 발명의 양태들 중의 하나에 따르는 단위 투여형은, 37°C에서 USP 장치 2(패들)를 사용하여 회전 속도 75rpm에서 pH 7.2 인산칼륨 완충액 속에서 시험할 때, 70, 80, 90, 92, 94 또는 96중량% 초과 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산이 60분에 방출되게 하는 분해 프로파일을 갖는다.

<21> 또 다른 양태에서, 본 발명은 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 활성 약제학적 성분으로서 갖는 단위 투여형을 제조하는 데 유용한 조성물 및 방법을 제공한다. 본 발명의 당해 양태의 하나의 측면에 따르면, 당해 조성물은 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 하나 이상의 희석제 및 하나 이상의 유동화제를 성분으로서 갖는 예비 블렌드 조성물이다. 당해 양태의 몇몇 측면에 있어서, (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산은 예비 블렌드 조성물의 총 중량의 50 내지 95%, 60 내지 95% 또는 70 내지 95%의 양으로 예비 블렌드 조성물 속에 존재한다. 희석제는 다른 제형 성분과 적절히 혼합되게 하고/하거나 제조 동안 적절히 유동성이 되게 하는 충분한 양으로 존재한다. 당해 양태의 몇몇 측면에 있어서, 예비 블렌드 조성물은 예비 블렌드 조성물의 총 중량의 1 내지 30%, 3 내지 25% 또는 5 내지 20%의 양으로 존재하는 하나 이상의 희석제를 갖는다. 유동화제는 분말화된 혼합물(예비 블렌드 조성물)의 적절한 유동 품질을 보증하기 위해 충분한 양으로 존재한다. 당해 양태의 몇몇 측면에 있어서, 예비 블렌드 조성물은 예비 블렌드 조성물의 총 중량의 0.01 내지 5%, 0.1 내지 5% 또는 0.1 내지 3%의 양으로 존재하는 하나 이상의 유동화제를 갖는다. 당해 양태의 몇몇 측면에 있어서, 임의의 성분은 예비 블렌드 조성물의 총 중량의 0 내지 20%, 1 내지 20% 또는 1 내지 10%의 양으로 존재한다. 하나의 측면에서, 당해 방법은 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 하나 이상의 희석제, 하나 이상의 유동화제 및 임의의 성분을 블렌더에 충전한 후, 실질적으로 균일한 예비 블렌드 조성물을 제공하기에 충분한 시간 동안 블렌딩함을 포함한다. 이어서, 예비 블렌드 조성물은 다음 단계 공정 - 분쇄에서 사용할 수 있다. 본 발명의 하나의 측면에 따르면, 예비 블렌드 조성물은 이어서 예비 블렌드 조성물의 거대 입자의 입자 크기를 감소시키기 위해 충분한 크기를 갖는 스크린을 통해 분쇄되어 분쇄된 조성물을 제공한다. 이어서, 분쇄된 조성물은 습윤 과립을 형성하기 위해 사용할 수 있다. 또 다른 측면에서, 당해 물질은 고전단 과립기에 직접 충전하고 습윤 과립 단계 전에 고전단 과립기 속에서 블렌딩할 수 있다.

<22> 또 다른 양태에서, 본 발명은 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 하나 이상의 희석제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 유동화제, 하나 이상의 습윤제 및 임의로 하나 이상의 추가의 성분을 갖는 습윤 과립 조성물을 제공한다. 추가로, 당해 양태는 습윤 과립 조성물의 습윤 과립화를 위한 방법을 제공한다. 당해 양태의 하나의 측면에서, (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산은 습윤 과립 조성물의 총 중량의 40 내지 95%, 45 내지 95% 또는 50 내지 90%의 양으로 습윤 과립 조성물 속에 존재한다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 하나 이상의 희석제는 습윤 과립 조성물의 총 중량의 1 내지 30%, 1 내지 20% 또는 5 내지 15%의 양으로 습윤 과립 조성물 속에 존재한다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 하나 이상의 유동화제는 습윤 과립 조성물의 총 중량의 0.01 내지 10%, 0.01 내지 5% 또는 0.1 내지 5%의 양으로 습윤 과립 조성물 속에 존재한다. 결합제는 코팅된 단위 투여형에 대해 즉시 방출 분해 프로파일을 부여하기에 충분한 양으로 존재한다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 하나 이상의 결합제는 습윤 과립 조성물의 총 중량의 1 내지 30%, 1 내지 20% 또는 1 내지 15%의 양으로 습윤 과립 조성물 속에 존재한다. 습윤제는 정제에 과도한 압력이 필요하도록 충분히 경질인 산제의 형성을 피하고/

하거나(및/또는 용융 외관을 갖는 정제의 형성을 막고/막거나), 지나치게 연질이어서 타점 동안 어려움을 유발하는(및/또는 윤활 동안 파쇄되는) 산제의 생성을 피하기에 충분한 양으로 존재한다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 하나 이상의 습윤제는 습윤 과립 조성물의 총 중량의 1 내지 40%, 1 내지 25% 또는 5 내지 25%의 양으로 습윤 과립 조성물 속에 존재한다. 당해 양태의 몇몇 측면에 있어서, 임의의 성분은 습윤 과립 조성물의 총 중량의 0 내지 20%, 1 내지 20% 또는 1 내지 10%의 양으로 습윤 과립 조성물 속에 존재한다. 당해 양태의 하나의 측면에 따르면, 결합제 및 분쇄된 조성물은 과립기에 충전하고 분쇄된 조성물 및 결합제를 적절히 혼합/블렌딩하기에 충분한 시간 동안 건조 블렌딩한 후(예: 실질적으로 균일한 혼합물을 제공한다), 별개의 산제를 형성시키기에 충분한 시간 동안 습윤제로 고전단 과립화시킨다. 이어서, 습윤 과립은 중간 크기 입자를 감소시키기에 충분한 스크린 크기를 통해 분쇄한다. 이어서, 습윤 과립을 습윤제를 제거하기 위한 적절한 형태의 방법으로 건조시킨다. 이어서, "건조된" 습윤 과립을 적합한 입자 크기를 갖는 과립 조성물(성분)을 생성시키기에 충분한 스크린 크기를 통해 분쇄할 수 있다.

<23> 또 다른 양태에서, 본 발명은 과립 성분 및 하나 이상의 봉해제를 갖는 예비 정제 조성물을 제공한다. 예비 정제 조성물은 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 하나 이상의 희석제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 유동화제, 하나 이상의 봉해제 및 임의로 하나 이상의 임의의 성분을 갖는다. 당해 양태의 하나의 측면에서, (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산은 예비 정제 조성물의 총 중량의 50 내지 95%, 55 내지 90% 또는 55 내지 85%의 양으로 예비 정제 조성물 속에 존재한다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 하나 이상의 희석제는 예비 정제 조성물의 총 중량의 1 내지 30%, 1 내지 20% 또는 5 내지 15%의 양으로 예비 정제 조성물 속에 존재한다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 하나 이상의 결합제는 예비 정제 조성물의 총 중량의 1 내지 30%, 1 내지 20% 또는 1 내지 15%의 양으로 예비 정제 조성물 속에 존재한다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 하나 이상의 유동화제는 예비 정제 조성물의 총 중량의 0.01 내지 10%, 0.01 내지 5% 또는 0.1 내지 5%의 양으로 예비 정제 조성물 속에 존재한다. 봉해제는 단위 투여형의 즉시 방출 분해 프로파일을 생성시키기에 충분한 양으로 존재한다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 하나 이상의 봉해제는 예비 정제 조성물의 총 중량의 1 내지 40%, 5 내지 25% 또는 5 내지 20%의 양으로 예비 정제 조성물 속에 존재한다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 하나 이상의 임의의 성분은 예비 정제 조성물의 총 중량의 1 내지 20%, 1 내지 25% 또는 5 내지 25%의 양으로 예비 정제 조성물 속에 존재한다. 당해 양태의 하나의 측면에 따르면, 건조 과립은 하나 이상의 봉해제 및 임의의/추가 성분과 함께 블렌더에 충전한 후, 실질적으로 균일한 혼합물을 제공하기 위한 시간 동안 블렌딩한다.

<24> 하나의 양태에서, 본 발명은 예비 정제 조성물 및 하나 이상의 활택제를 갖는 정제 조성물을 제공한다. 따라서, 당해 양태는 API로서의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 하나 이상의 희석제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 유동화제, 하나 이상의 봉해제 및 하나 이상의 활택제를 갖는 제형 및 상기 조성물의 제조 방법에 관한 것이다. 당해 양태의 조성물은 압축 타점에 적합하다. 당해 양태의 하나의 측면에서, (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산은 정제 조성물의 총 중량의 50 내지 95%, 55 내지 90% 또는 55 내지 85%의 양으로 예비 정제 조성물 속에 존재한다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 하나 이상의 희석제는 정제 조성물의 총 중량의 1 내지 30%, 1 내지 20% 또는 5 내지 15%의 양으로 예비 정제 조성물 속에 존재한다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 하나 이상의 결합제는 정제 조성물의 총 중량의 1 내지 30%, 1 내지 20% 또는 1 내지 15%의 양으로 예비 정제 조성물 속에 존재한다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 하나 이상의 유동화제는 정제 조성물의 총 중량의 0.01 내지 10%, 0.01 내지 5% 또는 0.1 내지 5%의 양으로 예비 정제 조성물 속에 존재한다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 하나 이상의 봉해제는 정제 조성물의 총 중량의 1 내지 40%, 5 내지 25% 또는 5 내지 20%의 양으로 예비 정제 조성물 속에 존재한다. 활택제는 정제에 최소 응력으로 다이로부터 깨끗하게 정제를 배출시키기에 충분한 양으로 존재한다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 하나 이상의 활택제는 정제 조성물의 총 중량의 0.01 내지 10%, 0.1 내지 10% 또는 0.1 내지 5%의 양으로 예비 정제 조성물 속에 존재한다. 당해 양태의 몇몇 측면에 있어서, 당해 조성물은 하나 이상의 활택제를 다른 성분(예: 양태 3에 도시된 것)과 함께 확산 블렌더에 충전하고 실질적으로 균일한 혼합물을 생성시키기에 충분한 시간 동안 블렌딩함으로써 제조한다. 이어서, 당해 양태에 따라 제조된 조성물은 적절한 정제기로 정제로 압축할 수 있다. 조성물은, 코팅될 때, 도 1 및 도 2에 도시된 하나 이상의 방출 분해 프로파일과 실질적인 유사한 즉시 방출 분해 프로파일을 생성시키는 정제를 생성시키기 위해 충분히 타정한다.

<25> 또 다른 양태에서, 본 발명은 API로서 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산을 갖는 피복정의 제조방법에 관한 것이다. 정제(즉, 이전 양태에 따라 제조된 것)는 피복정 단위 투여형의 즉시 방출 분해 프로파일을 생성시키고/시키거나 단위 투여형에 충분한 안정성을 제공하기에 충분한 (예: 미국 약전(USP) 표준을 만족시키는) 코팅제로 코팅한다. 당해 양태의 하나의 측면에 따르면, 필름 코팅 현탁액은 적합한 코팅제 및 물로 제조한다. 이어서, 필름 코팅 현탁액은 피복정을 생성시키기 위해, 예를 들면, 타공 코팅 팬 속의 코트 정제에서 사용할

수 있다. 당해 양태의 몇몇 측면에 있어서, 코팅제는 정제의 총 중량의 0.1 내지 15%, 0.1 내지 10% 또는 1 내지 7%의 양으로 존재한다.

<26> 또 다른 양태에서, 본 발명은 도 1 및 도 2에 도시된 하나 이상의 분해 프로파일과 실질적인 유사한 분해 프로파일을 생성시키는 본 발명의 방법에 따라 제조된 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 정제 단위 투여형을 제공한다. 당해 양태의 또 다른 측면에서, 본 발명은 표시된 투여량에 대해 도 3에 도시된 분해 프로파일과 실질적인 유사한 약동학적 프로파일을 생성시키는 본 발명의 방법에 따라 제조된 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 정제 단위 투여형을 제공한다.

<27> 본 발명의 몇몇 측면에 있어서, 본 발명의 정제 단위 투여형의 제조방법은 고전단 습식 과립 공정을 포함한다. 본 발명의 특정 측면에 있어서, 본 발명의 단위 투여형의 제조방법에 대한 일반적인 반응식은 균일한 예비 분쇄 조성물을 제공하기에 충분한 시간 동안 블렌딩된 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 하나 이상의 희석제 및 하나 이상의 유통화제를 갖는 예비 블렌드 조성물을 제조함을 포함한다. 이어서, 예비 분쇄 조성물은 다음 단계의 공정 - 분쇄에서 사용한다. 분쇄된 조성물은 다음에 습윤 과립을 형성하기 위해 사용한다. 이어서, 하나 이상의 결합제 및 분쇄된 조성물을 과립기에 충전하고 건조 블렌딩한 후, 습윤제로 과립화시켜 습윤 과립을 제공한다. 이어서, 습윤 과립을 분쇄하고, 건조시킨 후, 다시 분쇄하여 단위 투여형의 내부 과립 부분을 제공한다. 다음, 하나 이상의 붕해제를 내부 과립 성분에 첨가하고 확산 블렌더 속에서 블렌딩한다. 다음에, 하나 이상의 활택제를 다른 성분과 함께 확산 블렌더에 충전함으로써 조성물을 제조한다. 이어서, 당해 조성물은 압축 타정기로 타정할 준비가 된다. 이어서, 정제 형성 후, 이들을 코팅하여 단위 투여형을 제공한다. 본 발명의 당해 측면의 하나의 예시적인 방법은 도 4에 도시되어 있다.

<28> 상기 기재된 양태의 몇몇 측면에 있어서, 본 발명의 단위 투여형은 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산이 예비 블렌딩되고 하나 이상의 결합제, 예를 들면, 락토즈(예: 무수) 및 하나 이상의 유통화제, 예를 들면, 콜로이드성 이산화규소로 예비 분쇄되는 고전단 과립 공정을 사용하여 제조할 수 있다. 예비 블렌드는 드럼 블렌더 속에서 가공한 후, 분쇄하여 고전단 과립 전에 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 예비 블렌드의 거대 입자의 중간 입자 크기를 감소시킬 수 있다. 일단 과립화시키면, 예비 블렌드는 건조시키고, 분쇄하고, 블렌딩하고, 고속 회전 정제기에서 압축하고 타공 팬 속에서 코팅할 수 있다.

<29> 본 발명의 제형 및 단위 투여형은 높은 수준의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산이 환자에게 전달될 필요가 있는 질환 및 상태를 치료하는 데 유용하다. 몇몇 측면에 있어서, 본 발명은 본 발명의 양태에서 치료를 필요로 하는 개인을 확인하고 개인에게 치료학적 유효량 단위 투여형을 투여함을 포함하는 단위 투여형의 사용 방법을 제공한다. 본 발명의 몇몇 측면에 있어서, 치료로 필요로 하는 개인은 신경퇴행성 장애를 갖는다. 본 발명의 몇몇 측면에 있어서, 신경퇴행성 장애는 알츠하이머 질환, 치매, 경증 인지장애, 파킨슨병, 헌팅턴병 및 이들의 증상으로부터 선택된다. 본 발명의 몇몇 측면에 있어서, 치료를 필요로 하는 개인은 전구성 알츠하이머 질환, 경증 알츠하이머 질환, 경증 내지 중등도 알츠하이머 질환, 중등도 알츠하이머 질환, 중등도 내지 중증 알츠하이머 질환, 중증 알츠하이머 질환, 치매 및/또는 혈관 치매로부터 선택된 알츠하이머 질환의 형태를 갖는다. 본 발명의 몇몇 측면에 있어서, 치료를 필요로 하는 개인은 경증 알츠하이머 질환인 알츠하이머 질환의 형태를 갖는다. 당해 양태의 몇몇 측면에 있어서, 치료를 필요로 하는 개인은 알츠하이머 질환의 전개에 위험을 갖거나 알츠하이머 질환의 발병에 대해 예방책을 필요로 한다. 본 발명의 몇몇 측면에 있어서, 단위 투여형은 1일 2회(예: 아침에 2개의 400mg 정제 및 저녁에 2개의 400mg 정제) 투여한다. 본 발명의 몇몇 측면에 있어서, 단위 투여형은 약 320 내지 480mg의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 또는 이의 등몰량의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고 개인은 단위 투여형을 1일 2회(예: 아침에 2개의 단위 투여형 및 저녁에 2개의 단위 투여형) 투여받는다. 본 발명의 몇몇 측면에 있어서, 치료를 필요로 하는 개인은 알츠하이머 질환을 갖거나 알츠하이머 질환 증상의 전개에 대해 예방책을 필요로 한다. 본 발명의 몇몇 측면에 있어서, 치료를 필요로 하는 개인은 암을 갖는다. 본 발명의 몇몇 측면에 있어서, 치료를 필요로 하는 개인은 뇌, 폐, 간, 비장, 신장, 림프절, 소장, 췌장, 혈구, 결장, 위, 유방, 자궁내막, 전립선, 고환, 난소, 피부, 두경부 암, 식도 및 골수 암으로부터 선택된 암(또는 암의 예방책 강구)을 갖는다. 하나의 측면에서, 치료를 필요로 하는 개인은 전립선 암을 갖는다. 숙련된 당업자는 치료를 필요로 하는 개인을 확인할 수 있다.

<30> 달리 기재되지 않은 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사한 또는 등등한 방법 및 물질이 본 발명의 실행 또는 시험시 사용될 수 있더라도, 적합한 방법 및 물질의 예는 하기에 기재되어 있다. 상반되는 경우에, 정의를 포함한 본 명세서는 조절될 수 있다. 또한, 물질, 방법 및 예는 단지 예시적이며 제한코자

하는 것은 아니다.

<31> 본 발명의 다른 특징 및 이점은 하기 상세한 설명 및 청구의 범위로부터 명확해질 수 있다.

발명의 상세한 설명

<36> 본 발명은 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산을 활성 약제학적 성분으로서 갖는 높은 약물 증진 약제학적 제형에 관한 것이다. 본 발명은 알츠하이머 질환, 전립선 암 및 다른 장애를 치료하고 예방하는 데 특히 유용한 약제학적, 약동학적 및 치료학적 특성을 제공하는 경구 조성물을 포함한다. 본 발명의 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제(불활성 약제학적 성분)와 함께 제형화된다. 본 발명의 약제학적 조성물은 경구 투여(예: 정제 투여형)용으로 제형화된다. 본 발명의 조성물을 포함하는 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산은 치료, 예방(하나 이상의 질환의 증상의 발병을 지연)하기 위한 방법 및 신경퇴행성 장애, 예를 들면, 알츠하이머 질환 또는 신생물성 질환, 예를 들면, 전립선 암에 대한 예방책에서 사용할 수 있다. 본 발명자들은 200mg 이상의 API를 갖고, 훌륭한 제조 성질, 기계적 성질, 분해 프로파일 및 치료학적으로 목적하는 약동학적 프로파일을 갖는 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 정제를 생성시키는 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산의 제형을 개발하였다. 본 발명의 제형은 활성 약제학적 성분의 55중량% 이상을 갖는 정제가 생성되도록 한다.

<37> 또한, 본 발명은 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산을 포함하는 다른 조성물에 비해 하나 이상의 우수한 성질을 나타내는 약제학적 조성물을 제조하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 이들의 우수한 성질은 개선된 생체이용성, 약제학적 조성물의 개선된 용해도, 즉시 방출 경구 투여형에 대한 개선된 봉해 시간, 즉시 방출 경구 투여형에 대한 개선된 분해 시간, 감소된 정제 마션도, 증가된 정제 경도, 경구 투여형에 대한 개선된 안정성, 감소된 수분 함량 및/또는 경구 투여형에 대한 흡습성, 개선된 조성물 습윤성, (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산의 개선된 입자 크기 분포, 개선된 조성물 타정성, 개선된 조성물 유동 성질, 최종 경구 투여형의 개선된 화학적 안정성, 최종 경구 투여형의 개선된 물리적 안정성, 감소된 정제 크기, 개선된 블렌드 균일성, 개선된 투여량 균일성, 습윤 과립 조성물에 대한 증가된 산제 밀도, 습윤 과립화에 대한 감소된 물 필요량, 감소된 습윤 과립화 시간 및/또는 습윤 과립 혼합물에 대한 감소된 건조 시간들 중의 하나 이상을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

<38> 본 발명의 제형 및 단위 투여형은 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산을 활성 약제학적 성분으로서 포함한다. (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산은 플루르비프로펜((R,S)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산)의 "R" 에난티오머이다. (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산은 라세미체 플루르비프로펜을 분리시킴으로써 또는 에난티오머 선택적 또는 에난티오머 특이적 합성을 통해 획득할 수 있다. 플루르비프로펜((R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산)의 R-에난티오머 또는 바람직한 에난티오머 초과량의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산은 널리 공지된 방법에 따라 라세미체 플루르비프로펜을 분리시킴으로써 획득할 수 있고, 또한 상업적으로 이용 가능하다[예: 제조사: 케이먼 케미칼(Caymen Chemical), 소재지: 미국 마이애미주 안 아버]. 라세미체로부터 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산의 분리방법은 라세미체 플루르비프로펜을 α-메틸벤질아민과 반응시켜 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산의 분리 가능한 염을 형성하는 것으로 공지된 미국 특허공보 제5,599,969호[하디(Hardy) 외]에 기재되어 있다. 미국 특허공보 제4,209,638호[부츠 코퍼레이션(Boots Co.)]에는 라세미체를 특정 조건하에 키랄 유기 질소 염기와 혼합한 후, 부분입체이성체 염을 회수하고 분리시킴으로써 플루르비프로펜을 포함하는 2-아릴프로피온산을 분리시키는 방법이 기재되어 있다. 라세미체 아릴프로피온산의 분리공정이 기술된 다른 특허공보는 미국 특허공보 제4,983,765호[파즈(PAZ)]; 미국 특허공보 제5,015,764호[에틸 코퍼레이션(Ethyl Corp.)]; 미국 특허공보 제5,235,100호(에틸 코퍼레이션); 미국 특허공보 제5,574,183호[알버마를 코퍼레이션(Albemarle Corp.)]; 및 미국 특허공보 제5,510,519호[스미토모 화학적 컴퍼니(Sumitomo Company Company)]를 포함한다.

<39> 본 발명의 경구 단위 투여형은 하기의 불활성 성분 또는 유사한 성질의 화합물: 희석제, 예를 들면, 락토즈; 결합제, 예를 들면, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스; 봉해제(봉해제), 예를 들면, 크로스카멜로즈 나트륨 또는 미세결정형 셀룰로오스; 활택제, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트 또는 스테아르산; 유동화제, 예를 들면, 콜로이드성 이산화규소; 및 임의의 성분, 예를 들면, 착색제, 안정제, 보존제 및/또는 향신료를 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 투여형은 용량 단위의 물리적 형태를 개질시키는, 예를 들면, 중합체성 코팅(예: 셀룰로오스성 메타크릴레이트 또는 아크릴레이트), 당 코팅, 셀락 코팅, 칼라 코팅, 왁스 코팅 또는 다른 형태의 코팅의 다양한 다른 물질을 포함할 수 있다.

<40> 본 발명은 단위 투여형의 총 중량의 55% 이상을 구성하는 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 및 하나 이

상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 갖는 약제학적 조성물을 제공한다. 당해 양태의 단위 투여형은 경구 투여(예: 정제)에 적합하다. 당해 양태의 몇몇 측면에 있어서, (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산은 단위 투여형의 총 중량의 57% 이상, 60% 이상 또는 63% 이상이다. 당해 양태의 몇몇 측면에 있어서, 단위 투여형은 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산을 유리 산 형태로 약 200mg, 200mg 이상, 300mg, 300mg 이상, 400mg, 400mg 이상, 800mg 및 800mg 이상 갖는다. (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산은 유리 산 형태로 또는 유리 산의 염 형태로 제형 속에 존재할 수 있다(백분율 및 중량은, 달리 언급되지 않은 한, 유리 산과 관련되어 주어진다; 염 형태 중량 및 백분율은 유리 산으로서 동일한 몰당량을 갖는 것을 기준으로 하여 계산한다). 당해 양태의 하나의 특정 측면에 있어서, 대략 400mg의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 유리 산은 정제 제형 속에 존재하고 정제의 총 중량의 65% 내지 68%를 구성한다.

<41> 본 발명은 55% 내지 90중량%의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 및 10% 내지 45중량%의 불활성 약제학적 성분을 갖는 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 약제학적 제형을 제공한다. 당해 제형은 경구 투여(예: 정제)에 적합한 단위 투여형일 수 있다. 본 발명의 하나의 측면에서, (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 제형은 55% 내지 85중량%의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 및 15% 내지 45중량%의 불활성 약제학적 성분을 갖는다. 본 발명의 또 다른 측면에서, (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 제형은 55% 내지 75중량%의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 및 25% 내지 45%의 불활성 성분을 갖는다. 또 다른 측면에서, (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 제형은 60% 내지 70중량%의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 및 30% 내지 40%의 불활성 약제학적 성분을 갖는다. 당해 양태의 하나의 특정 측면에 따르면, 당해 제형은 55% 내지 90중량%의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 1% 내지 20중량%의 락토스(무수 락토스를 기준으로 계산), 1% 내지 20중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 5% 내지 45중량%의 미세결정형 셀룰로오스 및, 필요한 경우, 임의의 성분을 갖는다.

<42> 본 발명의 약제학적 제형을 포함하는 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산은 일반적으로 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산으로서 단위 투여형의 총 중량의 55% 이상을 갖고, 나머지 중량은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 본 발명의 제형 및 단위 투여형에 사용되는 부형제는 붕해제, 결합제, 희석제, 유동화제 및 활택제 및 목적하는 임의의 성분으로부터 선택된 하나 이상의 부형제를 포함한다. 따라서, 본 발명의 하나의 측면에서, 단위 투여형은 붕해제(예: 미세결정형 셀룰로오스 및/또는 크로스카멜로즈)인 부형제를 갖는다. 약제학적 제형 속의 붕해제의 양은 단위 투여형의 총 중량의 45% 이하, 40% 이하, 35% 이하, 30% 이하 또는 25% 이하일 수 있다. 본 발명의 또 다른 측면에서, 단위 투여형은 결합제(예: 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스)인 부형제를 갖는다. 약제학적 제형 속의 결합제의 양은 단위 투여형의 총 중량의 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하 또는 8% 이하일 수 있다. 본 발명의 또 다른 측면에서, 단위 투여형은 희석제, 예를 들면, 락토스인 부형제를 갖는다. 약제학적 제형 속의 희석제의 양은 단위 투여형의 총 중량의 20% 이하, 17% 이하, 15% 이하 또는 12% 이하일 수 있다. 본 발명의 또 다른 측면에서, 단위 투여형은 유동화제, 예를 들면, 콜로이드성 이산화규소인 부형제를 갖는다. 약제학적 제형 속의 유동화제의 양은 단위 투여형의 총 중량의 7% 이하, 5% 이하, 3% 이하 또는 2% 이하일 수 있다. 본 발명의 또 다른 측면에서, 단위 투여형은 활택제, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트인 부형제를 갖는다. 약제학적 제형 속의 활택제의 양은 단위 투여형의 총 중량의 10% 이하, 5% 이하, 3% 이하 또는 2% 이하일 수 있다. 본 발명의 또 다른 측면에서, (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 단위 투여형은 코팅된다. 본 발명의 하나의 측면에서, 코팅 중량(예: 오파드라이 핑크)은 단위 투여형의 총 중량의 0.1% 내지 10%이다. 하나의 측면에서, 코팅 중량은 단위 투여형의 총 중량의 0.1% 내지 8%이다. 당해 양태의 또 다른 측면에서, 코팅 중량은 단위 투여형의 총 중량의 0.1% 내지 5%이다.

<43> 또한, 본 발명은 단위 투여형의 길이가 0.82inch 이하, 0.80inch 이하, 0.77inch 이하, 0.72inch 이하 또는 0.70inch 이하인 320 내지 480mg의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산을 갖는 투여형을 제공한다. 당해 양태의 제형은 경구 투여(예: 정제)에 적합한 단위 투여형일 수 있다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 단위 투여형의 너비는 0.41inch 이하, 0.40inch 이하, 0.38inch 이하 또는 0.35inch 이하이다. 본 발명의 몇몇 측면에 있어서, 단위 투여형의 총 용적은 0.70cm³ 미만, 0.65cm³ 미만, 0.60cm³ 미만, 0.55cm³ 미만, 0.50cm³ 미만 또는 0.45cm³ 미만이다.

<44> 추가로, 본 발명은 도 1 및 도 2에 도시된 하나 이상의 분해 프로파일과 실질적으로 유사한 분해 프로파일을 생성시키는 55중량% 이상의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산을 갖는 단위 투여형을 제공한다. 당해 양태의 단위 투여형은 경구 투여에 적합하다. 분해 프로파일을 비교할 목적으로, 실시예 3에 기재된 방법을 사용할 수 있다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 단위 투여형은 약 400mg (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산

을 갖고, 도 2에서 제형 1에 도시된 분해 프로파일과 실질적으로 유사한 분해 프로파일을 갖는다.

- <45> 또한, 본 발명은 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 하나 이상의 붕해제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 희석제 및 목적하는 경우, 임의의 성분을 갖는 제형을 제공한다. 당해 양태의 하나의 측면에서, (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산은 55% 내지 90중량%로, 붕해제는 5% 내지 45 중량%로, 결합제는 1% 내지 20 중량%로, 희석제는 1% 내지 20중량%로 존재하고, 임의의 성분이 존재한다. 당해 양태의 단위 투여형은 경구 투여에 적합하다.
- <46> 본 발명의 하나의 측면에 따르면, 당해 제형은 55% 내지 90중량%의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 1% 내지 20중량%의 락토즈, 1% 내지 20중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈, 5% 내지 45중량%의 미세결정형 셀룰로오즈 및 목적하는 경우, 임의의 성분을 갖는다. 당해 양태의 또 다른 측면에 따르면, 당해 제형은 55% 내지 85중량%의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 3% 내지 17중량%의 락토즈, 1% 내지 15중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈, 5% 내지 25중량%의 미세결정형 셀룰로오즈 및 목적하는 경우, 임의의 성분을 갖는다. 당해 양태의 또 다른 측면에 따르면, 당해 제형은 55% 내지 80중량%의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 5% 내지 15중량%의 락토즈, 2% 내지 10중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈, 10% 내지 20 중량%의 미세결정형 셀룰로오즈 및 목적하는 경우, 임의의 성분을 갖는다. 당해 양태의 또 다른 측면에 따르면, 당해 제형은 60% 내지 70중량%의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 8% 내지 12중량% 락토즈, 5% 내지 8중량% 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈, 12% 내지 16중량%의 미세결정형 셀룰로오즈 및 목적하는 경우, 임의의 성분을 갖는다.
- <47> 추가로, 본 발명은 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 락토즈, 콜로이드성 이산화규소, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈, 미세결정형 셀룰로오즈, 크로스카멜로즈 나트륨 및 마그네슘 스테아레이트를 갖는 경구로 이용 가능한 조성물을 제공한다. 당해 양태의 특정 측면에 따르면, 당해 제형은 55% 내지 90중량%의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 1% 내지 20중량%의 락토즈, 0.1% 내지 7중량%의 콜로이드성 이산화규소, 1% 내지 20중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈, 5% 내지 45중량%의 미세결정형 셀룰로오즈, 0.1% 내지 10중량%의 크로스카멜로즈 나트륨, 0.1% 내지 10중량%의 마그네슘 스테아레이트 및 목적하는 경우, 임의의 성분을 갖는다. 당해 양태의 보다 특정 측면에 따르면, 당해 제형은 55% 내지 85중량%의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 3% 내지 17중량%의 락토즈, 0.1% 내지 5중량%의 콜로이드성 이산화규소, 1% 내지 15중량% 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈, 5% 내지 25중량% 미세결정형 셀룰로오즈, 0.1% 내지 5중량%의 크로스카멜로즈 나트륨, 0.1% 내지 5중량%의 마그네슘 스테아레이트 및 목적하는 경우, 임의의 성분을 갖는다. 당해 양태의 훨씬 보다 특정 측면에 따르면, 당해 제형은 55% 내지 80중량%의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 5% 내지 15중량%의 락토즈, 0.1% 내지 3중량%의 콜로이드성 이산화규소, 2% 내지 10중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈, 10% 내지 20중량%의 미세결정형 셀룰로오즈, 0.1% 내지 3중량%의 크로스카멜로즈 나트륨, 0.1% 내지 3 중량%의 마그네슘 스테아레이트 및 목적하는 경우, 임의의 성분을 갖는다. 당해 양태의 또 다른 특정 측면에 따르면, 당해 제형은 60% 내지 70중량%의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 8% 내지 12중량%의 락토즈, 0.5% 내지 2중량%의 콜로이드성 이산화규소, 5% 내지 8중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈, 12% 내지 16중량%의 미세결정형 셀룰로오즈, 0.2% 내지 2중량%의 크로스카멜로즈 나트륨, 0.2% 내지 2중량%의 마그네슘 스테아레이트 및 목적하는 경우, 임의의 성분을 갖는다.
- <48> 하나의 양태에서, 본 발명은 플루르비프로펜으로부터 수득한 55중량% 이상의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산을 갖는 단위 투여형을 제공한다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 플루르비프로펜은 4-브로모-2-플루오로비페닐로부터 제조한다. 당해 양태의 또 다른 측면에서, 단위 투여형 속의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산은 라세미체로부터 키랄 재결정화에 의해 수득한다.
- <49> 또한, 본 발명은 도 3에 도시된 약동학적 프로파일과 실질적으로 생물학적 동등성인 약동학적 프로파일을 생성시키는 55중량% 이상의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산을 갖는 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 단위 투여형에 관한 것이다. 본원에 사용된 실질적으로 생물학적 동등성은 참조 매개변수의 80% 내지 125% 내의 C_{max} (최대 혈장 농도) 및 AUC(곡선하의 면적; 약물 노출) 매개변수를 의미한다. 당해 양태의 단위 투여형은 경구 투여(예: 정제)에 적합하다. 당해 양태의 몇몇 측면에 있어서, 단위 투여형은 피복성이다.
- <50> 하나의 양태에서, 금식 환자에게 본 발명의 제형의 단일 투여량의 경구 투여(예: 각각 400mg의 API를 갖는 2개의 정제)는 투여량당 약 25 내지 200 μ g/ml, 바람직하게는 25 내지 150 μ g/ml, 보다 바람직하게는 30 내지 95 μ g/ml의 C_{max} 를 제공한다. 본 발명의 몇몇 측면에 있어서, 금식 환자에게 본 발명의 제형의 단일 투여량의 경구

투여는 투여량당 25 μ g/ml, 30 μ g/ml, 35 μ g/ml, 40 μ g/ml, 45 μ g/ml, 50 μ g/ml, 55 μ g/ml 또는 60 μ g/ml 초과 C_{max} 를 제공한다. 금식 환자에게 본 발명의 조성물의 단일 투여량의 경구 투여는 약 200hr· μ g/mL 내지 약 600hr· μ g/mL의 AUC(농도 대 시간 곡선하의 면적; 총 약물 노출)를 제공한다. 숙련된 당업자는 약동학적 매개변수는 환자(환자 섭취 약물)에 따라 실질적으로 매우 변할 수 있고 이들 값은 1명의 환자라기보다는 환자 그룹으로부터 수득한 대표적인 매개변수인 것으로 이해한다. 이들 약동학적 매개변수의 수득방법이 기재된 참조문헌으로 본원에 인용된 미국 공개특허공보 제20050042284[USSN 10/889971호(자비츠(Zavitz 외), 2004년 7월 12일자에 출원)]를 참조한다.

<51> 바람직하게는, 본 발명의 제형은 실질적으로 (S)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산을 포함하지 않는다. 하나의 측면에서, 총 2-(2-플루오로-4-비페닐)프로피온산(S + R)에서 90중량% 이상의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 내지 10중량% 이하의 (S)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산이 약제학적 조성물 속에 존재한다. 또 다른 측면에서, 총 2-(2-플루오로-4-비페닐)프로피온산(S + R)에서 95중량% 이상의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 내지 5중량% 이하의 (S)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산이 약제학적 조성물 속에 존재한다. 또 다른 측면에서, 총 2-(2-플루오로-4-비페닐)프로피온산(S + R)에서 99중량% 이상의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 내지 1중량% 이하의 (S)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산이 약제학적 조성물 속에 존재한다. 또 다른 측면에서, 총 2-(2-플루오로-4-비페닐)프로피온산(S + R)에서 99.9중량% 이상의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 내지 0.1중량% 이하의 (S)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산이 약제학적 조성물 속에 존재한다. 하나의 측면에서, 단위 투여형은 정제이다. 또 다른 측면에서, 단위 투여형은 캡슐이다.

<52> 본 발명의 하나의 특정한 양태에서, 약 380mg 내지 420mg의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 약 50mg 내지 70mg의 락토즈, 약 3mg 내지 7mg의 콜로이드성 이산화규소, 약 30mg 내지 50mg의 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈, 약 70mg 내지 105mg의 미세결정형 셀룰로오즈, 약 1mg 내지 5mg의 크로스카멜로즈 나트륨, 약 4mg 내지 8mg의 마그네슘 스테아레이트 및 목적하는 경우, 임의의 성분을 갖는 정제 단위 투여형이 제공된다. 당해 양태의 보다 특정 측면에 따르면, 당해 제형은 약 385mg 내지 415mg의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 약 55mg 내지 65mg의 락토즈, 약 3.5mg 내지 6.5mg의 콜로이드성 이산화규소, 약 32mg 내지 48mg의 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈, 약 75mg 내지 100mg의 미세결정형 셀룰로오즈, 약 1.5mg 내지 4.5mg의 크로스카멜로즈 나트륨, 약 4.5mg 내지 7.5mg의 마그네슘 스테아레이트 및 목적하는 경우, 임의의 성분을 갖는다. 당해 양태의 훨씬 보다 특정 측면에 따르면, 당해 제형은 약 390mg 내지 410mg의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 약 56mg 내지 64mg의 락토즈, 약 4.0mg 내지 6.5mg의 콜로이드성 이산화규소, 약 34mg 내지 46mg의 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈, 약 80mg 내지 95mg의 미세결정형 셀룰로오즈, 약 2.0mg 내지 4.0mg의 크로스카멜로즈 나트륨, 약 5.0mg 내지 7.0mg의 마그네슘 스테아레이트 및 목적하는 경우, 임의의 성분을 갖는다. 당해 양태의 훨씬 보다 특정 측면에서, 당해 제형은 약 395mg 내지 405mg의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 약 56mg 내지 64mg의 락토즈, 약 4.0mg 내지 6.0mg의 콜로이드성 이산화규소, 약 34mg 내지 46mg의 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈, 약 82mg 내지 93mg의 미세결정형 셀룰로오즈, 약 2.0mg 내지 4.0mg의 크로스카멜로즈 나트륨, 약 5.0mg 내지 7.0mg의 마그네슘 스테아레이트 및 목적하는 경우, 임의의 성분을 갖는다.

<53> 정의

<54> 본 발명에 사용된 용어 "(R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산"은 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산의 유리 산 및 등몰량의 다양한 염 형태를 의미하고, 실질적으로 (S)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산을 포함하지 않는다. 용어 "(R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산"이 본원에 사용될 때, 당해 용어는 또한 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 것으로 이해된다. 특정한 양 및 약제학적으로 허용되는 염의 범위와 관련하여, 등몰량의 유리 산으로 이해된다. 다시 말해서, 약제학적으로 허용되는 염이 제형 속에 사용될 때, 이는 특정한 양태에서 기재된 바대로 등몰량의 유리 산 형태를 제공해야 한다.

<55> 본 발명에 사용된 용어 "용량" 또는 "투여량"은 개인이 1회 섭취하거나 투여하는 활성 약제학적 성분의 양을 의미한다. 예를 들면, 800mg의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 용량은, 1일 2회 용량 요법의 경우에, 예를 들면, 개인이 아침에 800mg의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 저녁에 800mg (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산을 섭취하는 상황을 의미한다. 800mg의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 용량은 2개 이상의 투여량 단위, 예를 들면, 2개의 400mg의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 정제 또는 2개의 400mg (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 캡슐로 세분될 수 있다. 본 발명에 사용된 용어 "단위 투여형"은 물리적으로 분리된 단위, 예를 들면, 인간 환자에 대한 단일의 투여량으로 적합한 캡슐 또는 정제를

의미한다. 각각의 단위는 목적하는 치료학적 효과를 생성시키기는 목적하는 약동학적 프로파일을 생성시키기 위해 본 발명의 결과로서 발견되는 사전 측정량의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산을 포함한다.

- <56> 본원에 사용된 구 "실질적인 유사한 분해 프로파일"은 특정한 시점에서 실시예 3에 기재된 절차에 따라 시험할 때 표시된 API 방출의 ± 50 , 40, 30, 20, 10 또는 5% 내의 것을 의미한다.
- <57> 단위 투여형의 제조방법
- <58> 일반적으로, 정제 제조의 3가지 일반적인 방법이 있다:
- <59> (1) 습윤 과립 방법; (2) 건식 과립 방법; 및 (3) 직접 타정. 이들 방법은 당해 분야에 널리 공지되어 있다. 참조[Remington' Pharmaceutical Sciences, 16th and 18th Eds., Mack Publishing Co., Easton, Pa.(1980 및 1990); U.S. Pharmacopeia XXU.S. Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Md.(1985)].
- <60> 하나의 양태에서, (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 정제는 약물 물질 속의 거대 입자의 크기를 감소시키기 위한 혼합, 예비 블렌딩 및 예비 분쇄의 고전단 습윤 과립 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 일단 과립화시키면, 당해 물질은 건조되고, 분쇄되고 다시 블렌딩될 수 있다. 최종 분말 블렌드는 고속 회전 정제기에서 정제로 압축할 수 있고 수득된 정제는 타공 팬 속에서 코팅할 수 있다.
- <61> 활성 약제학적 성분 및 식물성 오일 또는 비수성, 수산화성 물질, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜 등의 혼합물을 포함하는 연질 젤라틴 캡슐을 제조할 수 있다. 경질 젤라틴 캡슐은 활성 약제학적 성분의 고체, 산제화 담체, 예를 들면, 락토즈, 사카로즈, 소르비톨, 만니톨, 감자 전분, 옥수수 전분, 아밀로펙틴, 셀룰로오스 유도체 또는 젤라틴과 배합된 산제를 포함할 수 있다.
- <62> 정제는 일반적으로 성형, 타정 또는 일반적으로 허용되는 타정 형성방법에 의해 제조한다. 따라서, 타정 정제는 일반적으로 대규모 생산 방법에 의해 제조되는 반면, 성형 정제는 종종 소규모 공정을 포함한다.
- <63> 경구용 정제는 다른 기술이 이용될 수 있더라도 하기의 방식으로 일반적으로 제조한다. 고체 물질은 분쇄하거나 목적하는 입자 크기로 체질하고, 결합제를 균질화시키고 적합한 용매 속에 현탁시킨다. 활성 약제학적 성분 및 보조제는 결합제 용액과 혼합한다. 수득된 혼합물을 습윤화시켜 균일한 현탁액을 형성한다. 습윤화는 일반적으로 입자가 약간 응집되게 하고, 수득된 집괴는 온화하게 목적하는 크기를 갖는 스테인레스 스틸 체를 통해 압축된다. 이어서, 혼합물의 층을 목적하는 입자 크기 및 일관성을 성취하기 위해 측정된 시간 동안 제어 건조 단위 속에서 건조시킨다. 건조된 혼합물의 산제는 온화하게 체질하여 여타의 분말을 제거한다. 당해 혼합물에, 붕해제, 감마제 및 항접착제를 첨가한다. 최종적으로, 혼합물을 목적하는 정제 크기를 수득하기 위해 적절한 펀치 및 다이로 기계를 사용하여 정제로 타정한다. 기계의 작동 매개변수는 숙련된 당업자에 의해 선택될 수 있다.
- <64> 다양한 정제 제형은 본 발명에 따라 제조할 수 있다. 이는 정제 투여형, 예를 들면, 당의정, 필름-피복정, 장용-피복정, 다중-압축 정제, 서방 정제 등을 포함한다. 당의정(SCT)은 당 코팅을 포함하는 압축 정제이다. 이러한 코팅은 착색될 수 있고 불쾌한 맛 또는 향을 갖는 약물 물질을 차폐시키고 산화에 민감한 물질을 보호하는데 유리하다. 필름-피복정(FCT)은 박층 또는 수용성 물질의 필름으로 덮힌 압축 정제이다. 필름-형성 성질을 갖는 많은 중합체성 물질을 사용할 수 있다. 필름 코팅은 코팅 작업에 필요한 일반적으로 감소된 시간의 부가 잇점에 의해 당 코팅과 동일한 일반적인 특성을 부여한다. 장용-피복정은 또한 적합한 본 발명에서 사용하기에 적합하다. 장용-피복정(ECT)은 위액 속에서의 분해에 저항적이지만 소장에서 붕해되는 물질로 코팅된 압축 정제이다. 장용-코팅은 위에서 불활성화되거나 파괴되는 약물 물질을 포함하는 정제에 대해, 점막을 자극하는 것에 대해 또는 약제의 지연 방출의 수단으로서 사용할 수 있다.
- <65> 다중 타정 정제(MCT)는 하나 이상의 압축 사이클에 의해 제조된 타정 정제, 예를 들면, 다층 정제 또는 압축-피복정이다. 다층 정제는 이전의 타정 과립화에 의해 추가의 정제 과립을 타정하여 제조한다. 작동용 2개, 3개 이상의 층의 여러 다층 정제를 제조하기 위해 반복할 수 있다. 일반적으로, 특정한 타정기는 다층 정제를 제조하기 위해 필요하다. 본원에 이의 전문으로 참조 문헌으로 인용된, 예를 들면, 미국 특허공보 제5,213,738호를 참조한다.
- <66> 압축 피복정은 다중 타정 정제의 또 다른 형태이다. 건식 피복정으로도 호칭되는 이러한 정제는 이전의 타정 정제를 타정기로 공급하고 미리 형성된 정제 주위에 또 다른 과립 층을 타정함으로써 제조한다. 이들 정제는 타정 정제의 모든 이점, 즉, 슬롯, 모노그램, 붕해 속도 등을 갖는 반면, 코어 정제 속의 약물 물질의 맛을 차폐하는 데 당의정의 속성을 보유한다. 압축-피복정은 불상용성 약물 물질을 분리하는 데 사용할 수도 있다.

추가로, 압축-피복정은 코어 정제에 장용-코팅을 제공하기 위해 사용할 수 있다. 정제(즉, 다층 정제 및 압축-피복정)의 형태 둘 다를, 예를 들면, 본 발명의 서방 투여형의 설계시 사용할 수 있다.

<67> 실질적인 용도에서, (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산은 종래의 약제학적 컴파운딩 기술에 따라 약제학적으로 허용되는 담체와의 밀접한 혼합물로서 활성 약제학적 성분과 배합될 수 있다. 경구 투여형의 조성물의 제조시, 일반적인 약제학적 매질 또는 부형제를 이용할 수 있다. 이는 경구 액체 제제, 예를 들면, 현탁액, 엘릭시르제 및 용액; 또는 에어로졸의 경우에, 예를 들면, 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향신료, 보존제, 착색제 등을 포함하거나, 경구 고체 제제, 예를 들면, 분말, 캡슐, 캡슐 및 정제의 경우에 부형제, 예를 들면, 전분, 당, 미세결정형 셀룰로오즈, 희석제, 과립제, 활택제, 결합제, 붕해제 등을 포함한다. 고체 경구 제제는 일반적으로 액체 제제보다 바람직하다. 이의 투여 용이성으로 인해, 정제 및 캡슐은 가장 유리한 경구 용량 단위 형태이고, 이때 고체의 약제학적 약제학적으로 허용되는 부형제가 명확히 이용된다. 바람직한 경우, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술에 의해 코팅될 수 있다. 바람직한 고체 경구 제제는 정제 및 캡슐이다.

<68> 약제학적 안정제는 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 클라스테이트를 포함하는 조성물을 안정화시키는 데 사용할 수 있다. 허용되는 안정제는 L-시스테인 하이드로클로라이드, 글리신 하이드로클로라이드, 말산, 나트륨 메타비술파이트, 시트르산, 타르타르산 및 L-시스틴 디하이드로클로라이드를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 모두 본원에 참조 문헌으로 인용된, 예를 들면, 미국 특허공보 제5,731,000호; 미국 특허공보 제5,763,493호; 미국 특허공보 제5,541,231호; 및 미국 특허공보 제5,358,970호를 참조한다.

<69> 일반적으로, 당해 조성물은 활성 약제학적 성분을 약제학적으로 허용되는 액체 담체 또는 약제학적으로 허용되는 미분된 고체 담체 또는 둘 다와 함께 균일하고 밀접하게 혼합한 후, 필요한 경우, 생성물을 목적하는 표상으로 성형함으로써 제조한다. 예를 들면, 정제는 임의로 하나 이상의 부속 성분과 함께 타정 또는 성형하여 제조할 수 있다. 타정 정제는 적합한 기계에서 활성 약제학적 성분을 자유 유동 형태, 예를 들면, 분말 또는 산제 속에 타정하고, 임의로 결합제, 활택제, 불활성 희석제, 붕해제 및/또는 표면 활성 또는 분산제와 혼합함으로써 제조할 수 있다. 성형된 정제는 적합한 기계 속에서 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말화 화합물의 혼합물을 성형함으로써 제조할 수 있다.

<70> 본 발명은 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산을 활성 성분으로서 갖는 높은 약물 충전 제형의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명자들은 200mg 이상의 API, 훌륭한 기계적 성질 및 치료학적으로 목적하는 약동학적 프로파일(및 분해 프로파일)을 갖는 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 단위 투여형을 생성시키는 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산의 제형을 발견하였다. 본 발명의 제형은 또한 55중량% 이상의 활성 성분을 갖는 정제가 생성되도록 한다. 특히, 본 발명은 단위 투여형을 포함하는 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산의 제조시 유용한 공정 및 조성물에 관한 것이다.

<71> 본 발명은 활성 약제학적 성분으로서 단위 투여형을 갖는 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산의 제조시 유용한 조성물 및 방법을 제공한다. 본 발명의 하나의 양태에 따르면, 당해 조성물은 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 하나 이상의 희석제 및 하나 이상의 유동화제를 성분으로서 갖는 예비 블렌드 조성물이다. 당해 양태의 몇몇 측면에 있어서, (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산은 예비 블렌드 조성물의 총 중량의 50 내지 95%, 60 내지 95% 또는 70 내지 95%의 양으로 예비 블렌드 조성물 속에 존재한다. 당해 양태의 몇몇 측면에 있어서, 예비 블렌드 조성물은 예비 블렌드 조성물의 총 중량의 1 내지 30%, 3 내지 25% 또는 5 내지 20%의 양으로 존재하는 하나 이상의 희석제를 갖는다. 당해 양태의 몇몇 측면에 있어서, 예비 블렌드 조성물은 예비 블렌드 조성물의 총 중량의 0.01 내지 5%, 0.1 내지 5% 또는 0.1 내지 3%의 양으로 존재하는 하나 이상의 유동화제를 갖는다. 당해 양태의 몇몇 측면에 있어서, 임의의 성분은 예비 블렌드 조성물의 총 중량의 0 내지 20%, 1 내지 20% 또는 1 내지 10%의 양으로 존재한다. 당해 양태의 방법은 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 하나 이상의 희석제, 하나 이상의 유동화제 및 임의의 성분을 블렌더에 충전한 후, 실질적으로 균일한 혼합물을 제공하기에 충분한 시간 동안 블렌딩함을 포함한다. 이어서, 블렌딩된 예비 분쇄 조성물은 다음 단계의 공정 - 분쇄에서 사용할 수 있다. 따라서, 예비 분쇄 조성물은 이어서 예비 분쇄 조성물의 입자 크기를 감소시키기 위해 충분한 스크린을 통해 분쇄한다. 이어서, 분쇄된 조성물은 습윤 과립을 형성하기 위해 사용할 수 있다.

<72> 본 발명은 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 하나 이상의 희석제, 하나 이상의 유동화제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 습윤제 및 임의로 하나 이상의 추가의 성분을 갖는 습윤 과립 조성물을 제공한다. 추가로, 하나의 양태에서, 본 발명은 습윤 과립 조성물의 습윤 과립 방법을 제공한다. 당해 양태의 하나의 측

면에서, (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산은 습윤 과립 조성물의 총 중량의 40 내지 95%, 45 내지 95% 또는 50 내지 90%의 양으로 습윤 과립 조성물 속에 존재한다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 하나 이상의 희석제는 습윤 과립 조성물의 총 중량의 1 내지 30%, 1 내지 20% 또는 5 내지 15%의 양으로 습윤 과립 조성물 속에 존재한다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 하나 이상의 유동화제는 습윤 과립 조성물의 총 중량의 0.01 내지 10, 0.01 내지 5% 또는 0.1 내지 5%의 양으로 습윤 과립 조성물 속에 존재한다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 하나 이상의 결합제는 습윤 과립 조성물의 총 중량의 1 내지 30%, 1 내지 20% 또는 1 내지 15%의 양으로 습윤 과립 조성물 속에 존재한다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 하나 이상의 습윤제는 습윤 과립 조성물의 총 중량의 1 내지 40%, 1 내지 25% 또는 5 내지 25%의 양으로 습윤 과립 조성물 속에 존재한다. 당해 양태의 몇몇 측면에 있어서, 임의의 성분은 습윤 과립 조성물의 총 중량의 0 내지 20%, 1 내지 20% 또는 1 내지 10%의 양으로 습윤 과립 조성물 속에 존재한다. 당해 양태에 따르면, 하나 이상의 결합제, 분쇄된 조성물 및 임의의 성분은 과립기에 충전되고 충분한 시간 동안 건조 블렌딩한 후, 충분한 시간 동안 습윤제로 과립화시킨다. 이어서, 습윤 과립을 스크린을 통해 분쇄한다. 이어서, 습윤 과립을 건조 과립을 형성시키기 위해 습윤제를 제조하는 데 적절한 방법으로 건조시킨다.

<73> 또 다른 양태에서, 본 발명은 건조 과립 성분 및 하나 이상의 붕해제를 갖는 예비 정제 조성물을 제공한다. 따라서, 당해 양태는 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 하나 이상의 희석제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 유동화제, 하나 이상의 붕해제 및 임의로 하나 이상의 임의의 성분을 갖는 예비 정제 조성물 및 예비 정제 조성물의 제조방법을 제공한다. 당해 양태의 하나의 측면에서, (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산은 내부 과립 조성물의 총 중량의 50 내지 95%, 55 내지 90% 또는 55 내지 85%의 양으로 예비 정제 조성물 속에 존재한다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 하나 이상의 희석제는 내부 과립 조성물의 총 중량의 1 내지 30%, 1 내지 20% 또는 5 내지 15%의 양으로 예비 정제 조성물 속에 존재한다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 하나 이상의 유동화제는 내부 과립 조성물의 총 중량의 0.01 내지 10, 0.01 내지 5% 또는 0.1 내지 5%의 양으로 예비 정제 조성물 속에 존재한다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 하나 이상의 결합제는 내부 과립 조성물의 총 중량의 1 내지 30%, 1 내지 20% 또는 1 내지 15%의 양으로 예비 정제 조성물 속에 존재한다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 하나 이상의 붕해제는 내부 과립 조성물의 총 중량의 1 내지 40%, 5 내지 25% 또는 5 내지 20%의 양으로 예비 정제 조성물 속에 존재한다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 하나 이상의 임의의 성분은 내부 과립 조성물의 총 중량의 1 내지 20%, 1 내지 25% 또는 5 내지 25%의 양으로 예비 정제 조성물 속에 존재한다.

<74> 당해 양태의 방법에 따르면, 예비 정제 조성물은 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 유동화제 및 임의의 성분을 블렌더 속에서 충분한 시간 동안 블렌딩한 후, 수득된 블렌드를 API 함유 입자의 크기를 감소시키기 위해 충분한 분량의 크기의 스크린을 통해 분쇄함으로써 제조한다. 이어서, 분쇄된 조성물은 하나 이상의 붕해제 및 임의의 성분과 함께 고전단 과립기 속에 정치시키거나 고전단 과립기로 도입하고, 이들 성분들은 균일한 혼합물을 제공하기 위해 충분한 시간 동안 건조 블렌딩한다. 다음에, 건조 블렌딩된 물질을 정제수(물질의 건조 중량의 5 내지 30% 또는 5 내지 25% 또는 10 내지 22%)로 습윤 과립을 생성시키기에 충분한 시간 동안 과립화시킨다. 다음에, 습윤 과립을 적절한 크기의 스크린을 통해 분쇄한 후, 분쇄된 습윤 과립을 건조시킨다. 마지막으로, 건조된 분쇄된 습윤 과립을 건조 과립(예비 정제 조성물)을 생성시키기 위해 적절한 크기의 스크린을 통해 분쇄한다.

<75> 또 다른 양태에서, 본 발명은 예비 정제 조성물 및 하나 이상의 활택제를 갖는 정제 조성물의 제조방법을 제공한다. 따라서, 당해 양태는 API로서 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산, 하나 이상의 희석제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 유동화제, 하나 이상의 붕해제 및 하나 이상의 활택제를 갖는 제형 및 상기 조성물의 제조방법에 관한 것이다. 당해 양태의 조성물은 압축 정제에 적합하다. 당해 양태의 하나의 측면에서, (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산은 정제 조성물의 총 중량의 50 내지 95%, 55 내지 90% 또는 55 내지 85%의 양으로 예비 정제 조성물 속에 존재한다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 하나 이상의 희석제는 정제 조성물의 총 중량의 1 내지 30%, 1 내지 20% 또는 5 내지 15%의 양으로 정제 조성물 속에 존재한다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 하나 이상의 결합제는 정제 조성물의 총 중량의 1 내지 30%, 1 내지 20% 또는 1 내지 15%의 양으로 정제 조성물 속에 존재한다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 하나 이상의 유동화제는 정제 조성물의 총 중량의 0.01 내지 10, 0.01 내지 5% 또는 0.1 내지 5%의 양으로 정제 조성물 속에 존재한다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 하나 이상의 붕해제는 정제 조성물의 총 중량의 1 내지 40%, 5 내지 25% 또는 5 내지 20%의 양으로 정제 조성물 속에 존재한다. 활택제는 정제를 정제에 최소 응력으로 다이로부터 깨끗하게 사출시키기에 충분한 양으로 존재한다. 당해 양태의 하나의 측면에서, 하나 이상의 활택제는 정제 조성물 속에 당해 양태의 조성물의 총 중량의 0.01 내지 10%, 0.1 내지 10% 또는 0.1 내지 5%의 양으로 존재한다. 당해 양태의 방법에 따르면, 조성물은 하나 이상의 활택제를 다른 성분(예: 양태 4에 기재된 것)과 함께 확산 블렌더에 충전하고 균일한 혼합물

을 제조하기에 충분한 시간 동안 블렌딩함으로써 제조한다. 이어서, 당해 양태에 따라 제조된 조성물은 적절한 정제기로 정제로 압축한다. 조성물은, 코팅될 때, 도 1 및 도 2에 도시된 하나 이상의 분해 프로파일과 유사한 즉시 방출 분해 프로파일을 생성시키는 정제를 생성시키기 위해 충분히 압축한다.

- <76> 또 다른 양태에서, 본 발명은 API로서 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산을 갖는 피복정의 제조방법에 관한 것이다. 정제(즉, 제4 양태에 따라 제조된 것)는 피복정 단위 투여형의 즉시 방출 분해 프로파일을 생성시키고/시키거나 단위 투여형에 충분한 안정성을 부여하기에 충분한 코팅액으로 코팅한다. 당해 양태에 따르면, 필름 코팅 현탁액은 적합한 코팅제 및 물로 제조한다. 이어서, 필름 코팅 현탁액은 정제, 예를 들면, 타공 코팅 팬 속에서 코팅하여 피복정을 생성시키기 위해 사용할 수 있다. 당해 양태의 몇몇 측면에 있어서, 코팅액은 정제의 총 중량의 0.1 내지 15%, 0.1 내지 10% 또는 1 내지 7%의 양으로 존재한다.
- <77> 또 다른 양태에서, 본 발명은 도 1 및 2에 도시된 하나 이상의 분해 프로파일과 유사한 분해 프로파일 및/또는 도 3에 도시된 하나 이상의 약동학적 프로파일과 생물학적 동등성인 약동학적 프로파일을 생성시키는 본 발명의 방법에 따라 제조된 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 정제 단위 투여형을 제공한다.
- <78> 특정 양태에서, (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 정제는 약물 물질 속의 거대 입자의 크기를 감소시키기 위해 혼입, 예비 블렌딩 및 예비 분쇄하는 고전단 과립 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 일단 과립화시키면, 당해 물질은 건조시키고, 분쇄하고 다시 블렌딩한다. 최종 분말 블렌드는 고속 회전 정제기에서 정제로 압축하고 수득된 정제는 타공 팬 속에서 제피한다. 벌크 피복정은 임상학적 포장 전에 선적용으로 벌크-포장한다.
- <79> 상기 기재된 양태의 몇몇 측면에 있어서, 본 발명의 단위 투여형은 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산이 예비 블렌딩되고 하나 이상의 결합제, 예를 들면, 무수 락토즈 및 하나 이상의 유동화제, 예를 들면, 콜로이드성 이산화규소와 예비 분쇄되는 고전단 과립 공정을 사용하여 제조할 수 있다. 예비 블렌드는 드럼 블렌더 속에서 가공한 후, 분쇄하여 고전단 과립 전에 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 예비 블렌드의 거대 입자의 중간 입자 크기를 감소시킬 수 있다. 일단 과립화시키면, 예비 블렌드는 건조시키고, 분쇄하고, 블렌딩하고, 고속 회전 정제기에서 압축하고 타공 팬 속에서 코팅할 수 있다.
- <80> 하나의 측면에서, 본 발명은
- <81> (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 약물 물질, 콜로이드성 이산화규소 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스를 고전단 과립기에 충전하는 단계(a),
- <82> 락토즈, (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 약물 물질, 콜로이드성 이산화규소 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스를 고전단 과립기 속에서 블렌딩(건조 블렌딩)하는 단계(b),
- <83> 정제수를 사용하여 물질을 과립화시키는 단계(c),
- <84> 습윤 과립을 적절한 크기 스크린을 통해 분쇄하는 단계(d),
- <85> 분쇄된 과립을 건조시키는 단계(e),
- <86> 건조 과립을 적절한 크기 스크린을 통해 분쇄하는 단계(f),
- <87> 미세결정형 셀룰로오스, 크로스카멜로즈 나트륨 및 콜로이드성 이산화규소와 함께 건조 과립을 확산 블렌더에 충전하고 물질을 적절한 시간 동안 블렌딩하는 단계(g),
- <88> 마그네슘 스테아레이트를 확산 블렌더에 충전하고 적절한 시간 동안 블렌딩하는 단계(h),
- <89> 블렌딩된 분말을 고속 회전 정제기에서 타정시키는 단계(i) 및
- <90> 정제를 필름 코팅하는 단계(j)를 포함하는, (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산을 활성 약제학적 성분으로서 갖는 정제 단위 투여형의 제조방법을 제공한다.
- <91> 불활성 약제학적 성분
- <92> 본 발명의 제형 및 단위 투여형은 많은 상이한 성분을 가질 수 있다. 투여량 농도에 따라, 단위 투여형은 표적 개체군에서 치료학적 효과를 성취하기 위해 충분한 활성 약제학적 성분(API)의 양을 갖는다. 추가로, "불활성 약제학적 성분"은 API의 치료학적으로 효과적인 방출을 성취하기 위해 존재할 필요가 있다. 따라서, 불활성 성분의 양 및 형태는 치료제의 치료학적으로 효과적인 방출을 성취하는 것을 돕는다. 본 발명의 하나의 측면에서, 하기의 불활성 성분들을 갖는 정제 단위 투여형이 제공된다: 투여 후 정제의 파쇄(분해)를 촉진시키

는(예: 즉시 방출 분해 프로파일을 제공하는) 데 충분한 양의 하나 이상의 붕해제, 정제에 적절한 접착성을 부여하고/하거나 목적하는 크기/경도의 산제의 제형에 의해 적절한 자유 유동 품질을 제공하는 데 충분한 양의 하나 이상의 결합제, 성공적인 타정 특성을 부여하는 데 충분한 양의 하나 이상의 희석제, 과립의 적절한 유속을 제공하고/하거나 물질의 다이/편치로의 접착을 막고, 입자간 마찰을 감소시키고/시키거나 다이로부터의 사출을 촉진시키기에 충분한 양의 하나 이상의 활택제 및 목적하는 경우, 임의의 성분.

<93> 수성 환경(예: 환자의 위) 속의 압축된 고체 약제학적 제형의 붕해 속도 및 종종 분해 속도는 붕해제의 제형으로의 첨가에 의해 증가할 수 있다. 붕해제는 알긴산, 카복시메틸셀룰로오스 칼슘, 카복시메틸셀룰로오스 나트륨(예: Ac-Di-Sol[®], 프리멜로즈(Primellose)[®]), 콜로이드성 이산화규소, 크로스카멜로즈 나트륨, 크로스포비돈(예: 콜리돈(Kollidon)[®], 폴리플라스돈(plasdone)[®]), 구아 검, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 메틸 셀룰로오스, 미세결정형 셀룰로오스, 폴라크릴린 칼륨, 분말화 셀룰로오스, 예비 젤라틴화 전분, 나트륨 알기네이트, 나트륨 전분 글리콜레이트(예: 엑스프로탭(Explotab)[®]) 및 전분을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

<94> 투여형, 예를 들면, 정제로 압축된 고체 약제학적 제형은 부형제를 포함할 수 있고, 이의 기능은 타정 후 활성 약제학적 성분이 다른 부형제와 함께 결합되는 것을 돕는 것을 포함한다. 고체 약제학적 제형용 결합제는 아카시아, 알긴산, 카보머(예: 카보폴), 카복시메틸셀룰로오스 나트륨, 텍스트린, 에틸 셀룰로오스, 젤라틴, 구아 검, 수소화 식물성 오일, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스(예: 클루셀(Klucel)[®]), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(예: 메토셀(Methocel)[®]), 락토스, 액체 수크로스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 말토텍스트린, 메틸셀룰로오스, 폴리메타크릴레이트, 포비돈(예: 콜리돈[®], 플라스돈[®]), 예비 젤라틴화 전분, 나트륨 알기네이트 및 전분을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 유동화제는 비압축 고체 제형의 유동성을 개선시키고 용량의 정확성을 개선시키기 위해 첨가할 수 있다. 유동화제로서 기능할 수 있는 부형제는 콜로이드성 이산화규소, 마그네슘 트리실리케이트, 분말화 셀룰로오스, 전분, 탈크 및 3염기성 인산칼슘을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

<95> 투여형, 예를 들면, 정제를 분말화 제형의 압축으로 제조할 때, 당해 제형은 편치 및 다이로부터 압력하에 놓인다. 몇몇 부형제 및 활성 약제학적 성분은 편치 및 다이의 표면에 접착하는 경향을 갖고, 이는 생성물이 우묵파이고 다른 표면 불규칙성을 갖도록 한다. 활택제는 접착성을 감소시키고 생성물이 다이로부터 용이하게 방출 되도록 당해 제형에 첨가할 수 있다. 활택제는 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 수소화 캐스터유, 수소화 식물성 오일, 광유, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 스테아르산, 탈크 및 아연 스테아레이트를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

<96> 희석제의 예로는 탄산칼슘, 인산칼슘, 칼슘 설페이트, 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 압축성 당, 분당, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로즈, 에틸 셀룰로오스, 프록토즈, 푸마르산, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 수소화 식물성 오일, 카올린, 락티톨, 락토스, 마그네슘 카보네이트, 산화마그네슘, 말토텍스트린, 말토스, 만니톨, 중쇄 글리세라이드, 미세결정형 셀룰로오스, 폴리텍스트로즈, 폴리메틸아크릴레이트, 시메티콘, 나트륨 알기네이트, 나트륨 클로라이드, 소르비톨, 전분, 예비 젤라틴화 전분, 무균성 옥수수, 수크로스, 설탕핵, 탈크, 트라가칸스, 트레할로즈 및 자일리톨을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

<97> 붕해제의 예로는 알긴산, 인산칼슘, 카복시메틸 셀룰로오스 칼슘, 카복시메틸 셀룰로오스 나트륨, 분말화 셀룰로오스, 키토산, 크로스포비돈, 도쿠세이트 나트륨, 구아 검, 하이드록실프로필 셀룰로오스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 메틸셀룰로오스, 포비돈, 나트륨 알기네이트, 나트륨 전분 글리콜레이트, 전분 및 예비 젤라틴화 전분을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

<98> 결합제(결합제)의 예로는 아카시아, 알긴산, 카보머, 카복시메틸 셀룰로오스 나트륨, 카라기난, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 세라토니아, 키토산, 분당, 면실유, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로즈, 에틸셀룰로오스, 젤라틴, 수크로스, 글리세릴 베헤네이트, 구아 검, 수소화 식물성 오일, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸메틸 셀룰로오스, 하이드록실프로필 셀룰로오스, 히프로멜로즈, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 말토텍스트린, 말토텍스트린, 말토스, 메틸셀룰로오스, 미세결정형 셀룰로오스, 폴록사머, 폴리텍스트로즈, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리메틸 아크릴레이트, 포비돈, 나트륨 알기네이트, 전분, 예비 젤라틴화 전분, 스테아르산, 수크로스, 해바라기유 및 제인을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

<99> 활택제의 예로는 칼슘 스테아레이트, 글리세린 모노스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 팔미토스테아

레이트, 수소화 캐스터유, 수소화 식물성 오일, 경광유, 마그네슘 라우릴 설페이트, 마그네슘 스테아레이트, 중쇄 트리글리세라이드, 광유, 폴록사머, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 클로라이드, 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 스테아르산, 탈크 및 아연 스테아레이트를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

- <100> 유동화제의 예로는 인산칼슘, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스 분말화, 콜로이드성 이산화규소, 마그네슘 실리케이트, 마그네슘 트리실리케이트, 이산화규소, 전분 및 탈크를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- <101> API의 적합한 약제학적으로 허용되는 염의 예로는 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 또한, 제한함이 없이 리신, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민(N-메틸글루카민), 프로카인 및 트리스의 염을 포함하는 유기 염이 사용될 수도 있다.
- <102> 본 발명의 제형 속의 임의의 성분은 향료, 착색제 및 안정제를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- <103> 향신료 및 향 강화제는 투여형이 환자에게 보다 맛있게 만든다. 본 발명의 제형 속에 함유될 수 있는 약제학적 생성물에 대한 일반적인 향신료 및 향 강화제는 말톨, 바닐린, 에틸 바닐린, 멘톨, 시트르산, 푸마르산, 에틸 말톨 및 타르타르산을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- <104> 고체 및 액체 제형은 이의 외관을 개선시키고/시키거나 제품 및 단위 용량 수준의 환자 확인을 촉진시키기 위해 약제학적으로 허용되는 착색제를 사용하여 염색할 수도 있다.
- <105> 하나의 양태에서, 정제 단위 투여형은 과도한 마선도를 피하기 위해 약 5kp(kilopond) 이상, 약 7kp 이상, 약 9kp 이상, 약 11kp 이상 및 약 13kp 이상의 경도를 갖고, 약 20kp 이하, 약 19kp 이하, 약 18kp 이하, 약 17kp 이하 및 약 16kp 이하의 경도는 위액에 노출될 때 정제를 수화시키는 데 있어서의 후속적인 어려움을 피하기 위해 바람직하다. 당해 양태의 몇몇 측면에 있어서, 정제 단위 투여형의 경도는 9kp 내지 18kp, 11kp 내지 17kp 및 13kp 내지 17kp이다. 경도가 허용되는 범위에 있을 때, 정제 마선도는 표준 시험에서 일반적으로 약 1.0% 미만, 바람직하게는 약 0.8% 미만, 보다 바람직하게는 약 0.5% 미만이다. 숙련된 당업자가 경도를 측정하기 위해 이용 가능한 다양한 기술이 있다는 것을 인지하더라도, 비교의 목적상, (실시예 6에 도시된 바대로) 본 발명의 단위 투여형의 정제 경도를 측정하기 위해 사용되는 방법이 사용되어야 한다. 정제 경도에서 변화를 일으킬 수 있는 몇몇 논점은 불일치 정제 중량, 입자 크기 변경, 열악한 분말 타정성 및 불충분한 결합제 수준이다.
- <106> 정제 단위 투여형이 직면하는 하나의 문제점은 이들이 종종 우수한 높은 마선도를 나타낼 수 있다는 것이다. 마선도는 물리적인 변동을 견디는 정제의 능력과 관련된 고체 투여형의 물리적 매개변수이다. 마선도는 정제가 파괴되거나 쪼개지거나, 깨지는 경향이다. 높은 마선도를 갖는 투여형은 빨리 분해되거나 봉해될 수 있다. 최적 단위 투여형은 빨리 분해되거나 봉해될 수 있고 낮은 수준의 마선도를 갖는다. 본 발명은 높은 약물 충전 제형에서 이들 목적하는 특징들의 조합을 제공한다. 상세하게는, 본 발명의 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 투여형은 훌륭한 분해 프로파일 및 목적하는 취약성을 갖는다. 본 발명의 정제는 약 1% 미만의 마선도를 갖고, 이는 당해 정제가 정제 마선도에 대해 (1% 미만의 마선도를 요구하는) 미국 약전의 표준을 만족시킨다는 것을 의미한다. 숙련된 당업자가 정제 마선도를 측정하기 위해 이용 가능한 다양한 기술이 있다는 것을 인지하더라도, 비교의 목적상, (실시예 7에 도시된 바대로) 본 발명의 단위 투여형의 마선도를 측정하기 위해 사용되는 방법이 사용되어야 한다. 정제 경도에서 변화를 일으킬 수 있는 몇몇 논점은 불일치 정제 중량, 입자 크기 변경, 열악한 분말 압축성 및 불충분한 결합제 수준이다. 취성 정제는 낮은 수분 함량, 불충분한 결합제, 정제 배열(예: 사선 테두리 대 가파름)에 의해 유발될 수 있다.
- <107> 몇몇 측면에 있어서, 본 발명의 정제 단위 투여형은 (모두 100rev에서) 약 1% 미만, 약 0.9% 미만, 약 0.8% 미만, 약 0.7% 미만, 약 0.6% 미만, 약 0.5% 미만 및 약 0.4% 미만의 마선도를 갖는다.
- <108> 열악한 봉해는 너무 경질로 타정된 정제, 불충분한 봉해제 수준 또는 너무 많은 결합제로부터 유발될 수 있다.
- <109> 본 발명의 몇몇 측면에 있어서, 단위 투여형의 총 용적은 0.7cm³ 미만, 0.65cm³ 미만, 0.60cm³ 미만, 0.55cm³ 미만, 0.50cm³ 미만 또는 0.45cm³ 미만이다.
- <110> 본 발명은 특히 바람직한 양태가 기재된 하기 실시예들을 참조로 하여 하기에 기재되어 있다. 그러나, 이들 양태는 예시적이고 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다는 것에 주의해야 한다.

실시예

<111> 실시예 1: 정제 제형을 포함하는 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산의 성분.

<112> 당해 정제 제형의 성분들은 표 1에 기재되어 있다. 정제를 제조하기 위한 예시적인 방법은 실시예 2에 기재되어 있는 반면, 배치 제제 및 별개의 정제 둘 다에서 정량적 조성은 표 2에 기재되어 있다.

표 1

<113> 400mg 정제의 성분

성분	사양서/등급
약물 물질: (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산	제조자의 사양
락토즈, 무수물 ¹	EP, USP
콜로이드성 이산화규소(Cab-O-Sil M5P)	EP, USP
하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 E-5	EP, USP
미세결정형 셀룰로오즈(아비셀 PH 302)	EP, USP
크로스카멜로즈 나트륨 A형(Ac-Di-Sol)	EP, USP
마그네슘 스테아레이트, 소-유래 아님 ¹	EP, USP
정제수	EP, USP
오파드라이 핑크 03K94003	하우스 사양 ²

<114>

표 2

<115> (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 400mg 정제의 정량적 조성

성분	중량 (mg/정제)	대표적인 배치 (g/배치)
약물 물질: (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산	400.00	300,000
락토즈, 무수물	59.60	44,700
콜로이드성 이산화규소(Cab-O-Sil M5P)	2.70	2,025
하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 E-5	39.00	29,250
정제수	건조 동안 필수적으로 제거됨	70,200 ¹
총 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 과립:		375,975
(R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 과립		375,975
미세결정형 셀룰로오즈(아비셀 PH 302)	87.00	65,250
크로스카멜로즈 나트륨(Ac-Di-Sol)	3.00	2,250
콜로이드성 이산화규소(Cab-O-Sil M5P)	2.70	2,025
마그네슘 스테아레이트, 소-유래 아님	6.00	4,500
압축용 총 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 블렌드:		450,000
(R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 정제 코어		450,000
오파드라이 핑크 03K94003	18.56	13,920
정제수	건조 동안 필수적으로 제거됨	102,075
총:	618.6	463,920

<116>

<117> 제형 1 블렌드 성질

<118> 벌크 밀도: 0.51g/ml

<119> 탭 밀도: 0.62g/ml

<120> 유속 지수: 4.664kg/sec

<121> 체 분석

메쉬 크기/보유(%)	메쉬 크기/보유(%)
40메쉬: 22%	80메쉬: 45%
100메쉬: 6%	140메쉬: 8%
200메쉬: 6%	325메쉬: 7%
팬: 6%	

<123> 제형 1 정제 물리적인 성질

<124> 중량 변화: 0.598g 평균(1.11% RSD)

<125> 경도: 15.2kp 평균(3.8% RSD)

<126> 두께: 5.30 평균(0.54% RSD)

<127> 붕해(min:sec): 22:55, 24:15, 26:30

<128> 마선도: 100rev. 0.28%, 400rev. 0.82%

<129> 제형 1 피복정 분해

<130> 실제 필름 코트: 2.2%

<131> 15분: 51.9%(8.0)

<132> 30분: 96.1%(1.2)

<133> 45분: 98.5%(1.5)

<134> 60분: 99.0%(1.4)

<135> 90분: 99.4%(1.2)

<136> 실시예 1의 단위 투여형은 본 발명의 하나의 바람직한 단위 투여형이다. 따라서, 단위 투여형은, 예를 들면, 15분에서 50% 초과 API의 방출, 30분에서 60% 초과 API의 방출, 45분에서 80% 이상의 API의 방출, 60분에서 80% 이상의 API의 방출, 90분에서 80% 이상의 API의 방출을 가질 수 있다.

<137> 실시예 2: 정제 제형을 포함하는 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산의 제조방법

<138> 실시예 1에서 정제 단위 투여형은 하기 프로토콜에 따라 제조할 수 있다.

<139> 제조 절차는 약물 물질 중의 거대 입자의 크기를 감소시키기 위해 혼입, 예비 블렌딩 및 예비 분쇄하는 고전단 과립 공정이다. 일단 과립화시키면, 물질을 건조시키고, 분쇄하고 다시 블렌딩한다. 최종 분말 블렌드를 고속 회전 정제기에서 정제로 압축하고 수득된 정제를 타공 팬 속에서 코팅한다. 제조의 윤곽은 하기 기재되어 있다.

<140> 1. 락토즈 무수물, (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 약물 물질 및 콜로이드성 이산화규소를 드럼형 블렌더에 충전한다.

<141> 2. 성분들을 충분한 시간(예: 5분) 동안 함께 블렌딩하고 분쇄기[예: 코밀(Comil) U20 또는 등가물]로 도입한다.

<142> 3. 충분한 크기 스크린(예: 0.018")을 통해 분쇄하여 약물 물질 중의 거대 입자의 입자 크기를 감소시킨다. 고전단 과립기[예: 피엘더(Fielder) PMA300(영국 햄프셔주 이스트레이그 소재) 또는 등가물]로 도입한다.

<143> 4. 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스를 고전단 과립기에 충전하고 건조 블렌딩한다(대략 3분).

<144> 5. 물질을 정제수(예: 14.5% 내지 18.9%의 건조 중량 물질; 대략 10분 동안 설정 1에서 과립화시킨다)를 사용하여 과립화시킨다.

<145> 6. 습윤 과립을 적절한 크기 스크린(예: 코밀 U20 또는 등가물; 0.250" 스크린)을 통해 분쇄한다.

- <146> 7. 분쇄된 과립[예: 에어로매틱(Aeromatic) T5 유동상(영국 험프셔주 이스트레이그 소재) 또는 등가물; ca. 70 °C 인렛, ca. 30°C 아웃렛; LOD < 2.0%로 건조시킨다; ca. 20 내지 25분]을 건조시킨다.
- <147> 8. 건조 과립을 적절한 크기 스크린[예: 코밀 U20(제조사: 쿼드로(Quadro), 소재지: 캐나다 온타리오주 워터루) 또는 등가물; 0.055" 스크린]을 통해 분쇄한다.
- <148> 주의: 단계 1 내지 단계 8은 배치 크기를 조정할 수 있도록 서브-롯트 과립으로서 예비 형성할 수 있다.
- <149> 9. 미세결정형 셀룰로오스, 크로스카멜로즈 나트륨 및 콜로이드성 이산화규소와 함께 건조 과립을 확산 블렌더 [예: 보레(Bohle) PM1000 또는 등가물]에 충전한다. 물질을 적절한 시간(예: 6rpm에서 25분) 동안 블렌딩한다.
- <150> 10. 마그네슘 스테아레이트를 확산 블렌더에 충전한다. 적절한 시간(예: 6rpm에서 5분) 동안 블렌딩한다.
- <151> 11. 블렌딩된 분말을 고속 회전 정제기에서 MY4로 음각화된 변형된 타원형 정제 600mg(총 정제 중량)으로 타정한다.
- <152> 12. 오파드라이 핑크를 12중량% 고체 농도에 대해 정제수와 혼합하여 필름-코팅 현탁액을 제조한다.
- <153> 13. 정제를 타공 코팅 팬[예: 로디지 엘에이치씨130 하이-코터(Lodige LHC130 Hi-Coater)] 속에서 오파드라이 핑크로 대략 3%의 이론적 중량이 획득될 때까지 필름 코팅한다.
- <154> 주의: 단계 12 내지 단계 13은 서브-롯트 코팅으로서 수행할 수 있고, 이러한 경우에 단계 14(서브-롯트의 통합)가 필요하다.
- <155> 14. 필요한 만큼 서브-롯트를 통합한다.
- <156> 실시예 3: 분해
- <157> (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 400mg 정제의 분해 시험은 75rpm의 회전 속도에서 USP 장치 2(패들)를 사용하여 37°C에서 pH 7.2 인산칼륨 완충액 900mL 속에서 수행한다. 적절한 시간 간격으로, 액적을 회수하고 용해된 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산의 양을 등용매 HPLC 분석으로 측정한다. HPLC 시스템은 pH 3.0 인산칼륨 완충액:아세트니트릴(30:70)의 이동상을 갖는 조르박스(Zorbax) 5 μ m, SB C18, 250mm \times 4.6mm i.d. 컬럼으로 이루어진다. 유속은 1.0mL/min으로 설정하고 247 nm에서 UV 흡수로 측정한다. 참조: 도 1 및 도 2에서 분해 프로파일을 획득하기 위해 사용된 표준 정제의 설명에 대한 미국 특허공보 제2005042284호.
- <158> 실시예 4: 함량 균일성
- <159> (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 정제의 함량 균일성은 역상 HPLC로 측정한다. (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산은 30분 동안 메탄올 속에 진탕시킴으로써 별개의 10개의 정제로부터 추출한다. 이어서, 수득된 용액의 액적을 물:아세트니트릴(55:45)로 희석시키고 0.45 μ m 나일론 아크로디스크(Acrodisc) 시린저 필터를 통해 여과시킨다. 이어서, 용액을 30°C에서 유지되는 워터스 노바-팩(Waters Nova-Pak) C18, 150 \times 3.9 mm, 4 μ m 컬럼을 이용하는 HPLC 시스템에 주입한다. 주입 용적은 10 μ L이고 이동상은 물:아세트니트릴:빙초산(55:40:5)으로 이루어진다. 유속은 1.5mL/min이고 254 nm에서 UV 흡수로 측정한다.
- <160> 실시예 5: 분해 속도
- <161> 본 발명의 단위 투여형의 분해 시간은 USP XXIV 분해 장치[참조: United State Pharmacopeia XXIV(United State Pharmacopeia commission, Rockville, MD, USA) 1941쪽]를 사용하여 측정한다.
- <162> 실시예 6: 정제 경도
- <163> 키 인터내셔널(Key International)(미국 오레곤주 코티지 그로브 소재) 경도 테스터는 정제 경도를 측정하기 위해 사용된다.
- <164> 실시예 7: 정제 마선도
- <165> 반데르캠프 프리아블레이터(Vanderkamp Friabulator) 정제 테스터[제조사: 반켈 인더스트리즈 인코포레이티드(Vankel Industries, Inc.), 소재지: 미국 노스캐롤라니아 캐리]는 본 발명의 단위 투여형의 마선도를 측정하기 위해 사용한다[참조: Journal of American Pharmaceutical Assoc. vol. XLV, No. 2(1956년 2월판)].
- <166> 실시예 8: 유속
- <167> 유속 지수는 유속, 공급 및 저장소 밀도 및 설정 저장소 매개변수를 기준으로 한 스프링 백(Spring back) 지수

를 측정하는 제이.알. 요한슨 플로우 인디사이저(J.R. Johanson Flow Indicizer)[제조사: 제이.알. 요한슨 인코포레이티드(J.R. Johanson, Inc.), 소재지: 미국 캘리포니아주 샌 루이스 오비스포]를 사용하여 수득한다.

<168> 실시예 5: 제형

<169> 하기의 제형들은 제형들을 예시하고 단위 투여형은 도 1 및 도 2에 도시된 분해 프로파일을 측정하기 위해 사용된 것이다. 당해 정제를 제조하기 위해 사용될 수 있는 공정은 실시예 2에 기재되어 있다.

<170> 제형 2

<171> 제형 2는 1.5중량% PVP 내부 과립(intra-granular)과 0.5중량% 악디솔(AcDiSol) 외부-과립(extra-granular)을 갖는 고전단 과립을 갖는다. 당해 제형은 하기 성분들을 갖는다.

<172> 내부 과립

성분	mg/정제	W/W%
(R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 약물 물질	400.00	66.667
락토즈, 무수물	77.60	12.933
Cab-O-Sil M5P	2.70	0.45
포비돈, K29/32(PVP)	9.00	1.50
정제수	---	---
총 내부 과립	489.30	81.55

<174> 외부-과립

성분	mg/정제	W/W%
아비셀 [®] PH302	99.00	16.50
Ac-Di-Sol [®]	3.00	0.50
Cab-O-Sil M5P	2.70	0.45
마그네슘 스테아레이트 NF	6.00	1.00
총	600.00	100.00

<176> 제형 2 블렌드 성질

<177> 벌크 밀도: 0.56g/ml

<178> 탭 밀도: 0.73g/ml

<179> 유속 지수: 0.913kg/sec

<180> 체 분석

메쉬 크기/보유(%)	메쉬 크기/보유(%)
40메쉬: 23.5%	80메쉬: 35.7%
100메쉬: 6.1%	140메쉬: 8.6%
200메쉬: 6.8%	325메쉬: 8.7%
팬: 10.6%	

<182> 제형 2 정제 성질

<183> 중량 변화: 0.600g 평균(0.67% RSD)

<184> 경도: 15.2kp 평균(7.0% RSD)

<185> 두께: 5.38 평균(0.53% RSD)

<186> 분해(min:sec): 23:07, 24:40, 25:19

<187> 마선도: 100rev. 0.26%, 400rev. 0.87%

<188> 제형 2 피복정 분해

<189> 실제 필름 코트: 2.3%

<190> 15분: 41.0%(4.3)

<191> 30분: 93.8%(1.5)

<192> 45분: 98.3%(0.7)

<193> 60분: 99.2%(0.6)

<194> 90분: 99.5%(0.6)

<195> 제형 3

<196> 제형 3은 1.5중량% PVP 및 1.5중량% 악디솔 둘 다를 내부 과립으로 갖고, 5중량% StaRx 1500을 외부-과립으로 갖는 고전단 과립을 갖는다. 제형 3은 하기 성분들을 갖는다.

<197> 내부 과립

성분	mg/정제	W/W%
(R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 약물 물질	400.00	66.667
락토즈, 무수물	59.60	9.933
Cab-O-Sil M5P	2.70	0.45
Ac-Di-Sol [®]	9.00	1.50
포비돈, K29/32(PVP)	9.00	1.50
정제수	---	---
총 내부 과립	480.30	80.55

<199> 외부-과립

성분	mg/정제	W/W%
아비셀 [®] PH302	81.00	13.50
예비 젤라틴화 전분 StaRx 1500	30.00	5.00
Cab-O-Sil M5P	2.70	0.45
마그네슘 스테아레이트 NF	6.00	1.00
총	600.00	100.00

<201> 제형 3 블렌드 성질

<202> 벌크 밀도: 0.50g/ml

<203> 탭 밀도: 0.65g/ml

<204> 유속 지수: 2.619kg/sec

<205> 체 분석

메쉬 크기/보유(%)	메쉬 크기/보유(%)
40메쉬: 5.4%	80메쉬: 42.5%
100메쉬: 8.0%	140메쉬: 14.4%
200메쉬: 11.9%	325메쉬: 13.0%
팬: 10.6%	

<207> 제형 3 정제 성질

<208> 중량 변화: 0.604g 평균(0.68% RSD)

- <209> 경도: 14.4kp 평균(5.2% RSD)
- <210> 두께: 5.41 평균(0.34% RSD)
- <211> 봉해(min:sec): 11:45, 12:00, 12:29
- <212> 마선도: 100rev. 0.27%, 400rev. 0.95%
- <213> 제형 3 피복정 분해
- <214> 실제 필름 코트: 2.4%
- <215> 15분: 70.0%(3.2)
- <216> 30분: 99.5%(0.7)
- <217> 45분: 99.7%(0.5)
- <218> 60분: 99.7%(0.7)
- <219> 90분: 99.9%(0.5)

<220> **제형 4**

<221> 제형 4는 1.5중량% PVP 결합제 및 1.5중량% Ac-Di-Sol 봉해제 내부 과립을 갖는 고전단 과립을 갖는다. 제형 4는 하기 성분들을 갖는다.

<222> 내부 과립

성분	mg/정제	W/W%
(R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 약물 물질	400.00	66.667
락토즈, 무수물	74.60	12.433
Cab-O-Sil M5P	2.70	0.45
Ac-Di-Sol [®]	9.00	1.50
포비돈, K29/32(PVP)	9.00	1.50
정제수	---	---
총 내부 과립	495.30	82.55

<224> 외부-과립

성분	mg/정제	W/W%
아비셀 [®] PH302	96.00	16.00
Cab-O-Sil M5P	2.70	0.45
마그네슘 스테아레이트 NF	6.00	1.00
총	600.00	100.00

<226> 제형 4 블렌드 성질

<227> 벌크 밀도: 0.52g/cc

<228> 탭 밀도: 0.66g/cc

<229> 유속 지수: 2.86kg/sec

<230> 체 분석

메쉬 크기/보유(%)	메쉬 크기/보유(%)
40: 23.6%	80: 33.2%
100: 6.8%	140: 10.5%
200: 7.6%	325: 8.6%
팬: 9.7%	

- <232> 제형 4 정제 성질
- <233> 중량 변화: 0.604g(0.75% RSD)
- <234> 경도: 14.4kp(5.3% RSD)
- <235> 두께: 5.42mm(0.69% RSD)
- <236> 봉해(min:sec): 10:42, 11:00, 11:15
- <237> 마선도: 100rev. 0.3509% 손실, 400rev. 1.0461% 손실

<238> 제형 4 피복정 분해

- <239> 실제 필름 코트: 1.6중량%
- <240> 15분: 63.8(2.4%)
- <241> 30분: 96.8(2.1%)
- <242> 45분: 98.2(1.1%)
- <243> 60분: 98.4(1.0%)
- <244> 90분: 98.6(0.9%)

<245> 제형 5

<246> 제형 5는 1.5중량% PVP 결합제 및 0중량% 봉해제 내부 과립과 1.5중량% 예비 젤라틴화 전분 외부 과립을 갖는 고전단 과립을 갖는다. 제형 5의 성분들은 하기와 같다.

<247> 내부 과립

<248>

성분	mg/정제	W/W%
(R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 약물 물질	400.00	66.667
락토즈, 무수물	71.60	6.933
Cab-O-Sil M5P	2.70	0.45
PVP K29/32	9.00	1.50
정제수	---	---
총 내부 과립	483.30	80.55

<249> 외부-과립

<250>

성분	mg/정제	W/W%
아비셀 [®] PH302	99.00	16.50
Cab-O-Sil M5P	2.70	0.45
예비 젤라틴화 전분	9.00	1.50
마그네슘 스테아레이트 NF	6.00	1.00
총	600.00	100.00

<251> 제형 5 블렌드 성질

- <252> 벌크 밀도: 0.56g/cc
- <253> 탭 밀도: 0.74g/cc
- <254> 유속 지수: 0.844kg/sec

<255> 체 분석

메쉬 크기/보유(%)	메쉬 크기/보유(%)
40: 10.5%	80: 33.4%
100: 6.0%	140: 9.6%
200: 10.0%	325: 13.7%
팬: 16.8%	

<257> 제형 5 정제 성질

<258> 중량 변화: 0.5992g(0.4% RSD)

<259> 경도: 15.8kp(5.4% RSD)

<260> 두께: 5.31mm(0.4% RSD)

<261> 붕해(min:sec): 37:15, 38:22, 38:29

<262> 마선도: 100rev. 0.33%, 400rev. 1.6%

<263> 제형 5 피복정 분해

<264> 실제 필름 코트: 1.8%

<265> 15분: 7.7(27.4%)

<266> 30분: 23.6(19.9%)

<267> 45분: 41.4(24.3%)

<268> 60분: 66.8(28.3%)

<269> 90분: 96.9(2.0%)

<270> 제형 6

<271> 제형 6은 6.5중량% HPMC 및 1.5중량% 붕해제 내부 과립과 5중량% 예비 젤라틴화 전분 전분 외부 과립을 갖는 고전단 과립을 갖는다. 제형 6의 성분들은 하기와 같다.

<272> 내부 과립

성분	mg/정제	W/W%
(R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 약물 물질	400.00	66.667
락토즈, 무수물	41.60	6.933
Cab-O-Sil M5P	2.70	0.45
PVP K29/32	9.00	1.50
정제수	---	---
총 내부 과립	492.30	82.05

<274> 외부-과립

성분	mg/정제	W/W%
아비셀 [®] PH302	69.00	11.50
Cab-O-Sil M5P	2.70	0.45
예비 젤라틴화 전분	30.00	5.00
마그네슘 스테아레이트 NF	6.00	1.00
총	600.00	100.00

<276> 제형 6 블렌드 성질

- <277> 벌크 밀도: 0.47g/cc
- <278> 탭 밀도: 0.59g/cc
- <279> 유속 지수: 4.4kg/sec
- <280> 체 분석

메쉬 크기/보유(%)	메쉬 크기/보유(%)
40: 4.1%	80: 27.7%
100: 10.5%	140: 24.5%
200: 16.6%	325: 11.9%
팬: 4.9%	

- <282> 제형 6 정제 성질
- <283> 증량 변화: 0.601g(0.48% RSD)
- <284> 경도: 14.8kp(5.0% RSD)
- <285> 두께: 5.35mm(0.45% RSD)
- <286> 봉해(min:sec): 11:28, 11:40, 12:45
- <287> 마선도: 100rev. 0.33%, 400rev. 1.6%

- <288> 제형 6 피복정 분해
- <289> 실제 필름 코트: 2.0%
- <290> 15분: 5.8(22.7%)
- <291> 30분: 17.5(21.0%)
- <292> 45분: 33.1.4(22.4%)
- <293> 60분: 64.2(26.7%)
- <294> 90분: 94.6(5.6%)

<295> **제형 7**

<296> 제형 7은 5중량% HPMC 결합제 및 0중량% 봉해제를 갖는 고전단 과립을 갖는다. 제형 7의 성분들은 하기와 같다.

<297> 내부 과립

성분	mg/정제	W/W%
(R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 약물 물질	400.00	66.667
락토즈, 무수물	68.60	11.433
Cab-O-Sil M5P	2.70	0.45
HPMC E-5	30.00	5.00
정제수	---	---
총 내부 과립	501.30	83.55

<299> 외부-과립

성분	mg/정제	W/W%
아비셀 [®] PH302	90.00	15.00
Cab-O-Sil M5P	2.70	0.45
마그네슘 스테아레이트 NF	6.00	1.00
총	600.00	100.00

- <301> 제형 7 블렌드 성질
- <302> 벌크 밀도: 0.54g/cc
- <303> 탭 밀도: 0.68g/cc
- <304> 유속 지수: 3.14kg/sec
- <305> 체 분석

<306>

메쉬 크기/보유(%)	메쉬 크기/보유(%)
40: 22.8%	80: 37.2%
100: 6.8%	140: 9.9%
200: 6.9%	325: 8.9%
팬: 7.4%	

- <307> 제형 7 정제 성질
- <308> 중량 변화: 0.604g(0.793% RSD)
- <309> 경도: 14.9kp(6.3% RSD)
- <310> 두께: 5.27mm(0.81% RSD)
- <311> 봉해(min:sec): 46:21, 51:22, 54:20
- <312> 마선도: 100rev. 0.2988%, 400rev. 0.8675%

<313> 제형 7 피복정 분해

- <314> 실제 필름 코트: 2.2%
- <315> 15분: 3.1(21.7%)
- <316> 30분: 9.8(40.8%)
- <317> 45분: 32.9(50.9%)
- <318> 60분: 82.7(12.4%)
- <319> 90분: 96.7(3.1%)

<320> 제형 8

<321> 제형 8은 8중량% HPMC 결합제 및 0중량% 봉해제를 갖는 고전단 과립을 갖는다. 제형 8의 성분들은 하기와 같다.

<322> 내부 과립

<323>

성분	mg/정제	W/W%
(R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 약물 물질	400.00	66.667
락토즈, 무수물	56.60	9.433
Cab-O-Sil MSP	2.70	0.45
HPMC E-5	48.00	8.00
정제수	---	---
총 내부 과립	507.30	84.55

<324> 외부-과립

<325>

성분	mg/정제	W/W%
아비셀 [®] PH302	84.00	14.00
Cab-O-Sil M5P	2.70	0.45
마그네슘 스테아레이트 NF	6.00	1.00
총	600.00	100.00

<326>

제형 8 블렌드 성질

<327>

벌크 밀도: 0.56g/cc

<328>

탭 밀도: 0.71g/cc

<329>

유속 지수: 1.78kg/sec

<330>

체 분석

<331>

메쉬 크기/보유(%)	메쉬 크기/보유(%)
40: 30.0%	80: 26.8%
100: 6.6%	140: 9.5%
200: 7.4%	325: 9.2%
팬: 19.4%	

<332>

제형 8 정제 성질

<333>

중량 변화: 0.602g(0.398% RSD)

<334>

경도: 14.6kp(4.1% RSD)

<335>

두께: 5.33mm(0.1%RSD)

<336>

붕해(min:sec): 52:31, 54:50, 56:33

<337>

마선도: 100rev. 0.3099%, 400rev. 0.8804%

<338>

제형 8 피복정 분해

<339>

실제 필름 코트: 2.3%

<340>

15분: 5.8(22.7%)

<341>

30분: 17.5(21.0%)

<342>

45분: 33.1(22.4%)

<343>

60분: 64.2(26.7%)

<344>

90분: 94.6(5.6%)

<345>

제형 9 표준 정제

<346>

코어 정제 성분

<347>

성분	mg/정제	정제의 W/W %
(R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산	400	50%
미세결정형 셀룰로오즈(아비셀 [®] 102)	392	49%
콜로이드성 이산화규소(Cab-O-Sil M5)	4	0.5%
마그네슘 스테아레이트	4	0.5%
총	800	100

<348> 피복정

성분	mg/정제	피복정의 W/W %
코어 정제	800	93%
코팅(오파드라이-II)	56	7%
총	856	100%

<350> 본원에 기재된 모든 공보 및 특허 공보는 본 발명이 속하는 기술 분야에서의 숙련된 당업자의 수준을 나타낸다. 본원에서 모든 공보 및 특허 공보는 각각의 공보 또는 특허 공보가 명확하게 개별적으로 참조 문헌으로 인용된 것으로 나타난다면 동일한 정도로 참조 문헌으로 인용된다. 공보 및 특허 공보의 단순한 언급은 이들이 본 발명에 선행 기술이라는 입장을 반드시 구성하는 것은 아니다.

<351> 상술한 본 발명이 명확한 이해의 목적상 예시 및 실시예의 방식으로 자세히 기재되어 있더라도, 몇몇 변경 및 변화가 첨부된 청구의 범위 내에서 실행할 수 있다는 것은 자명하다.

도면의 간단한 설명

<32> 도 1에는 PVP 결합제를 갖는 정제를 포함하는 다양한 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산의 분해 프로파일이 도시되어 있다. 실험에 대한 자세한 사항은 실시예 3을 참조한다.

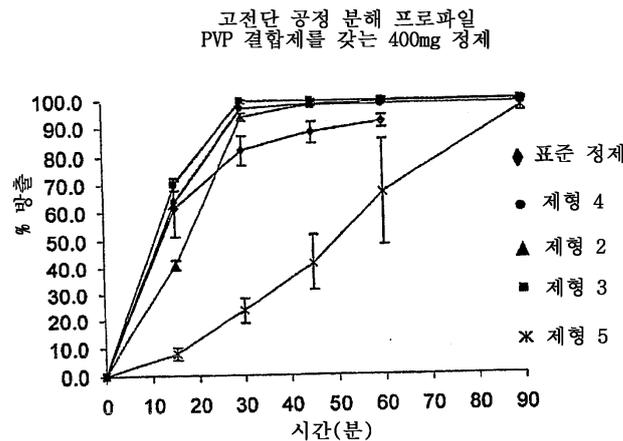
<33> 도 2에는 HPMC 결합제를 갖는 정제를 포함하는 다양한 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산의 분해 프로파일이 도시되어 있다. 실험에 대한 자세한 사항은 실시예 3을 참조한다.

<34> 도 3에는 (R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산의 농도가 지속된 기간에 걸쳐 치료학적 수준에서 유지되어야 하는 장애의 치료에 효과적인 PK 프로파일이 도시되어 있다. 당해 프로파일은 개인이 음식 후 표시된 투여량(200mg API, 400mg API 또는 800mg API)을 섭취하기 전에 정류 상태 약물 농도를 성취하기 위해 충분한 시간 동안 BID 투여 요법(예: 800 BID는 1일 2회 800mg API를 의미한다)에 놓이는 조건하에 수득한다.

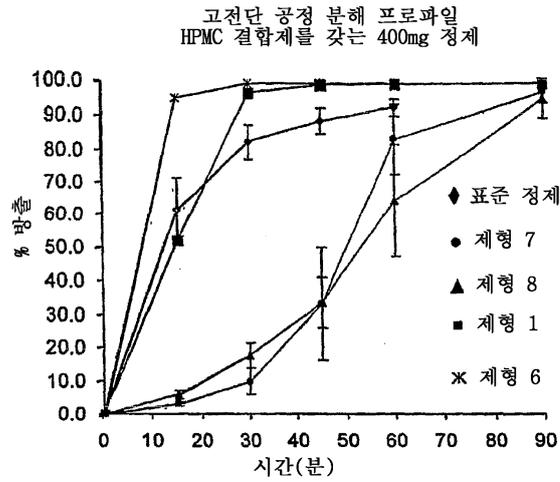
<35> 도 4는 본 발명의 공정을 나타내는 예시적인 흐름 차트이다.

도면

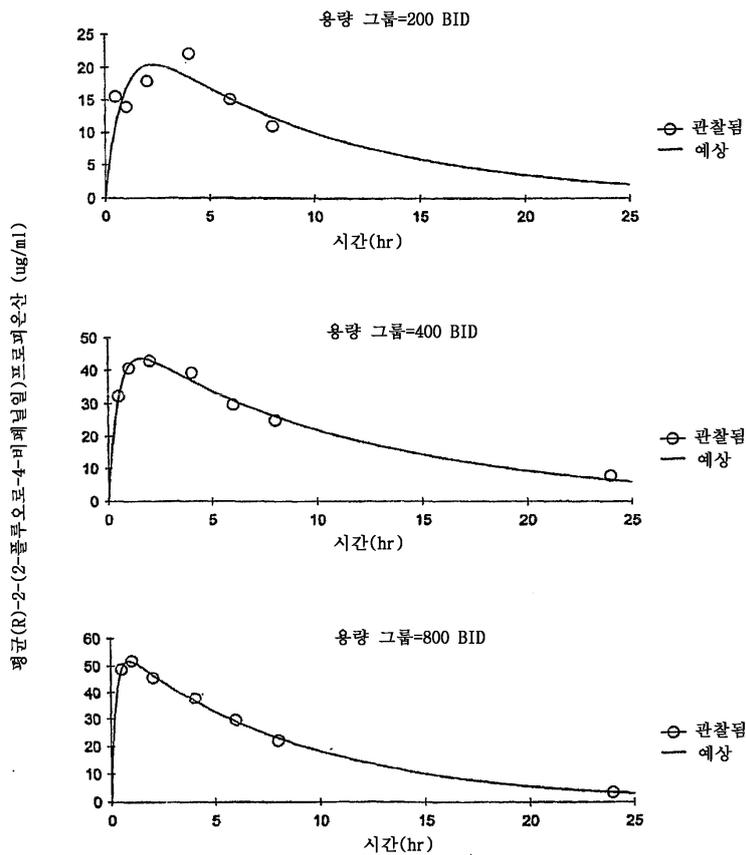
도면1



도면2



도면3



평균(R)-2-(2-플루오로-4-비페닐일)프로피온산 (ug/ml)

평균 값 하나의 구획 PK 분석

용량 그룹	K10 _{HL} (hr)	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	C _{max} (μM)	AUC (hr*ug/mL)	CL _F (mL/hr)
200 BID	6.56	2.28	20.4	83.8	246	812
400 BID	8.04	1.58	43.4	178	577	693
800 BID	5.90	0.86	51.7	212	487	1642

도면4

