 <b>(19) 대한민국특허청(KR)</b> <b>(12) 공개특허공보(A)</b>	<b>(11) 공개번호</b> 10-2010-0121601 <b>(43) 공개일자</b> 2010년11월18일
<p>(51) Int. Cl.  <i>A61K 31/505</i> (2006.01) <i>A61K 31/519</i> (2006.01)  <i>A61K 9/22</i> (2006.01) <i>A61K 9/28</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2010-7015745</p> <p>(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년12월17일          심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2010년07월15일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2008/013805</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2009/078998          국제공개일자 2009년06월25일</p> <p>(30) 우선권주장          61/014,307 2007년12월17일 미국(US)</p>	<p>(71) 출원인          콤비네이토릭스, 인코포레이티드          미국 매사추세츠주 02142 캄브릿지 써드 플로어          퍼스트 스트리트 245</p> <p>(72) 발명자          파드발 마헤쉬 브이.          미합중국 매사추세츠주 02451 월탐 유닛 2 폰드          스트리트 70</p> <p>(74) 대리인          김학제, 문혜정</p>

전체 청구항 수 : 총 58 항

#### (54) 면역염증성 질환의 치료를 위한 치료요법

#### (57) 요약

본 발명은 산성 비드상에 코팅되고 제어 방출용으로 제형화된 디피리다몰을 포함하는 단위 용량형을 면역 염증성 질환의 치료를 요하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 면역 염증성 질환의 치료 방법에 관한 것이다. 또한 본 발명은 디피리다몰의 투여와 동시에 코르티코스테로이드의 투여를 추가로 포함하는 치료 방법에 관한 것이다.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

산성 비드상에 코팅되고 제어 방출용으로 제형화된 디피리다몰을 포함하는 단위 용량형을 면역 염증성 질환의 치료를 요하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 면역 염증성 질환의 치료방법.

### 청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 디피리다몰이 제어방출 코팅물로 코팅되는 치료방법.

### 청구항 3

제 2 항에 있어서, 상기 제어 방출 코팅물이 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트 55, 슈어레아제(등록상표):HPMC E5, 및 유드레기트(등록상표) L100:유드레기트(등록상표) S100을 포함하는 치료방법.

### 청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 단위 용량형은 즉시 방출용으로 제형화된 디피리다몰을 추가로 포함하는 치료방법.

### 청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 단위 용량형은 40 내지 400mg의 디피리다몰을 포함하는 치료방법.

### 청구항 6

제 5 항에 있어서, 상기 단위 용량형은 45mg의 디피리다몰을 포함하는 치료방법.

### 청구항 7

제 5 항에 있어서, 상기 단위 용량형은 90mg의 디피리다몰을 포함하는 치료방법.

### 청구항 8

제 5 항에 있어서, 상기 단위 용량형은 180mg의 디피리다몰을 포함하는 치료방법.

### 청구항 9

제 5 항에 있어서, 상기 단위 용량형은 360mg의 디피리다몰을 포함하는 치료방법.

### 청구항 10

제 5 항 내지 제 9 항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 디피리다몰의 50% 내지 80%는 제어 방출용으로 제형화되고 상기 디피리다몰의 20% 내지 50%는 즉시 방출용으로 제형화되는 치료방법.

### 청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 산성 비드는 타르타르산 비드인 치료방법.

### 청구항 12

제 11 항에 있어서, 디피리다몰 대 타르타르산의 비는 1:0.8인 치료방법.

### 청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 단위 용량형은 하루에 한번 또는 두번 투여되는 치료방법.

### 청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 대상에게 코르티코스테로이드를 투여하는 것을 추가로

포함하는 치료방법.

#### 청구항 15

제 14 항에 있어서, 상기 코르티코스테로이드는 2개의 용량으로 투여되는 치료방법.

#### 청구항 16

제 15 항에 있어서, 상기 제 1 용량은 1.5 내지 2.5mg의 프레드니솔론 또는 등량 또는 등효과량의 또 다른 코르티코스테로이드를 포함하는 단위 용량 제형으로 투여되고, 상기 제 2 용량은 0.75 내지 1.25mg의 프레드니솔론 또는 등량 또는 등효과량의 또 다른 코르티코스테로이드를 포함하는 단위 용량 제형으로 투여되는 치료방법.

#### 청구항 17

제 16 항에 있어서, 상기 제 1 용량은 1.8mg의 프레드니솔론 또는 등량 또는 등효과량의 또 다른 코르티코스테로이드를 포함하는 단위 용량 제형으로 투여되고, 상기 제 2 용량은 0.9mg의 프레드니솔론 또는 등량 또는 등효과량의 또 다른 코르티코스테로이드를 포함하는 단위 용량 제형으로 투여되는 치료방법.

#### 청구항 18

제 14 항 내지 제 17 항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 코르티코스테로이드는 프레드니솔론, 프레드니손, 부테소니드, 메틸프레드니솔론, 플루티카손, 베타메타손, 및 데플라자코르트로 구성된 군으로부터 선택되는 치료방법.

#### 청구항 19

제 18 항에 있어서, 상기 코르티코스테로이드는 프레드니솔론인 치료방법.

#### 청구항 20

제 15 항 내지 제 19 항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제 1 용량은 잠에서 깨어나자마자(upon waking) 상기 대상에게 투여되는 치료방법.

#### 청구항 21

제 15 항 내지 제 20 항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제 2 용량은 상기 제 1 용량 투여 후 4 내지 6시간에 상기 대상에게 투여되는 치료방법.

#### 청구항 22

제 14 항 내지 제 21 항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 코르티코스테로이드는 즉시 방출용으로 제형화되는 치료방법.

#### 청구항 23

제 14 항 내지 제 21 항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 코르티코스테로이드는 제어 방출용으로 제형화되는 치료방법.

#### 청구항 24

제 15 항 내지 제 17 항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제 1 용량은 즉시 방출용으로 제형화된 1.0 내지 2.5mg의 프레드니솔론 또는 등량 또는 등효과량의 또 다른 코르티코스테로이드를 포함하는 단위 용량 제형으로 투여되고, 상기 제 2 용량은 제어 방출용으로 제형화된 0.75 내지 2.0mg의 프레드니솔론 또는 등량 또는 등효과량의 또 다른 코르티코스테로이드를 포함하는 단위 용량 제형으로 투여되는 치료방법.

#### 청구항 25

제 14 항에 있어서, 상기 코르티코스테로이드는, 코르티코스테로이드의 50% 이상이 처음 30분의 시험시간내에 방출되는 시험관내 조건하의 용해 방출 프로파일을 갖는 단위 용량형으로 제형화되되, 상기 시험관내 조건은 처음 2시간 동안은 용해 매질로서 0.1N HCl 중에서 및 그 후에는 매질로서 pH 6.8 인산염 완충액 중에서 37℃ ±

0.5℃ 및 100 rpm에서 USP 용해 장치 No.1을 이용하는, 치료방법.

#### 청구항 26

제 1 항에 있어서, 상기 디피리다몰은, 디피리다몰의 10-55% 이상이 처음 2 시간의 시험시간내에 방출되고 디피리다몰 80% 이상이 8시간내에 방출되는 시험관내 조건하의 용해 방출 프로파일을 갖는 단위 용량형으로 제형화되되, 상기 시험관내 조건은 처음 2시간 동안은 용해 매질로서 0.1N HCl 중에서 및 그 후에는 매질로서 0.25% 나트륨 라우릴 설페이트를 갖는 pH 6.8 인산염 완충액 중에서 37℃ ± 0.5℃ 및 100 rpm에서 USP 용해 장치 No.1을 이용하는, 치료방법.

#### 청구항 27

제 1 항에 있어서, 상기 디피리다몰을 식사를 한 대상에게 투여할 때 0.20 내지 0.90 ℓ/hr의 흡수율 상수를 갖는 단위 용량형으로 제형화되는, 치료방법.

#### 청구항 28

제어 방출용으로 제형화되고 산성 비드 상에 코팅된 디피리다몰을 포함하는 단위 용량형의 약학 조성물.

#### 청구항 29

제 28 항에 있어서, 상기 산성 비드는 타르타르산 비드인 약학 조성물.

#### 청구항 30

제 28 항에 있어서, 상기 디피리다몰은 제어방출 코팅물로 코팅된 약학 조성물.

#### 청구항 31

제 30 항에 있어서, 상기 제어 방출 코팅이 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트 55, 슈어레아제(등록상표):HPMC E5, 및 유드레기트(등록상표) L100:유드레기트(등록상표) S100을 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 32

제 28 항 내지 제 31 항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 단위 용량형이 즉시 방출용으로 제형화된 디피리다몰을 추가로 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 33

제 28 항 내지 제 32 항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 단위 용량형이 40 내지 400mg의 디피리다몰을 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 34

제 33 항에 있어서, 상기 단위 용량형이 45mg의 디피리다몰을 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 35

제 33 항에 있어서, 상기 단위 용량형이 90mg의 디피리다몰을 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 36

제 33 항에 있어서, 상기 단위 용량형이 180mg의 디피리다몰을 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 37

제 33 항에 있어서, 상기 단위 용량형이 360mg의 디피리다몰을 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 38

제 33 항 내지 제 37 항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 디피리다몰의 50% 내지 80%는 제어 방출용으로 제형화되고 상기 디피리다몰의 20% 내지 50%는 즉시 방출용으로 제형화되는 약학 조성물.

#### 청구항 39

제 28 항 내지 제 38 항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 단위 용량형은 즉시 방출용으로 제형화된 0.75 내지 2.5mg의 프레드니솔론 또는 등량 또는 등효과량의 또 다른 코르티코스테로이드를 추가로 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 40

제 28 항 내지 제 39 항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 단위 용량형은 제어 방출용으로 제형화된 0.75 내지 2.5mg의 프레드니솔론 또는 등량 또는 등효과량의 또 다른 코르티코스테로이드를 추가로 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 41

제 39 항에 있어서, 1.8mg의 프레드니솔론 또는 등량 또는 등효과량의 또 다른 코르티코스테로이드를 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 42

제 40 항에 있어서, 0.9mg의 프레드니솔론 또는 등량 또는 등효과량의 또 다른 코르티코스테로이드를 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 43

제 39 항 또는 제 40 항에 있어서, 상기 코르티코스테로이드는 프레드니솔론, 프레드니손, 부데소니드, 메틸프레드니솔론, 플루티카손, 베타메타손, 및 데플라자코르트로 구성된 군으로부터 선택되는 약학 조성물.

#### 청구항 44

제 39 항 또는 제 40 항에 있어서, 상기 코르티코스테로이드는 코팅된 불활성 비드로서 제형화되는 약학 조성물.

#### 청구항 45

제 28 항 내지 제 38 항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 단위 용량형은 0.75 내지 3.75mg의 프레드니솔론을 추가로 포함하되, 상기 프레드니솔론의 50% 내지 80%는 즉시 방출용으로 제형화되고 상기 프레드니솔론의 20% 내지 50%는 제어방출용으로 제형화되는 약학 조성물.

#### 청구항 46

제 45 항에 있어서, 상기 단위 용량형은 제어 방출용으로 제형화된 프레드니솔론을 포함하는 내부 코어 및 즉시 방출용으로 제형화된 프레드니솔론을 포함하는 외부 코팅을 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 47

제 46 항에 있어서, 상기 내부 코어는 제어 방출용으로 제형화된 0.9mg의 프레드니솔론을 포함하고 외부 코팅은 즉시 방출용으로 제형화된 1.8mg의 프레드니솔론을 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 48

제 46 항에 있어서, 상기 내부 코어는 제어 방출용으로 제형화된 0.45mg의 프레드니솔론을 포함하고 외부 코팅은 즉시 방출용으로 제형화된 0.9mg의 프레드니솔론을 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 49

제어방출용으로 제형화된 40 내지 400 mg의 디피리다몰, 및 제어방출 또는 즉시 방출용으로 제형화된, 0.75 내지 3.75 mg의 프레드니솔론 또는 등량 또는 등효과량의 또 다른 코르티코스테로이드를 포함하는 단위 용량형인 약학 조성물.

#### 청구항 50

제 49 항에 있어서, 상기 단위 용량형은 즉시 방출용으로 제형화된 디피리다몰을 추가로 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 51

제 50 항에 있어서, 상기 디피리다몰의 50% 내지 80%는 제어방출용으로 제형화되고 상기 디피리다몰의 20% 내지 50%는 즉시 방출용으로 제형화되는 약학 조성물.

#### 청구항 52

제 49 항에 있어서, 상기 단위 용량형은 제어방출 및 즉시방출용으로 제형화된 프레드니솔론 또는 등량 또는 등효과량의 또 다른 코르티코스테로이드를 추가로 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 53

제 52 항에 있어서, 상기 프레드니솔론의 50% 내지 80% 또는 등량 또는 등효과량의 또 다른 코르티코스테로이드는 즉시 방출용으로 제형화되고 및 상기 프레드니솔론의 20% 내지 50% 또는 등량 또는 등효과량의 또 다른 코르티코스테로이드는 제어 방출용으로 제형화되는 약학 조성물.

#### 청구항 54

제 36 항에 있어서, 상기 코르티코스테로이드는, 코르티코스테로이드의 50% 이상이 처음 30분의 시험시간내에 방출되는 시험관내 조건하의 용해 방출 프로파일을 갖는 단위 용량형으로 제형화되되, 상기 시험관내 조건은 처음 2시간 동안은 용해 매질로서 0.1N HCl 중에서 및 그 후에는 매질로서 pH 6.8 인산염 완충액 중에서  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  및 100 rpm에서 USP 용해 장치 No.1을 이용하는, 약학 조성물.

#### 청구항 55

제 28 항에 있어서, 상기 디피리다몰은, 디피리다몰의 10-55% 이상이 처음 2 시간의 시험시간내에 방출되고 디피리다몰 80% 이상이 8시간내에 방출되는 시험관내 조건하의 용해 방출 프로파일을 갖는 단위 용량형으로 제형화되되, 상기 시험관내 조건은 처음 2시간 동안은 용해 매질로서 0.1N HCl 중에서 및 그 후에는 매질로서 0.25% 나트륨 라우릴 설페이트를 갖는 pH 6.8 인산염 완충액 중에서  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  및 100 rpm에서 USP 용해 장치 No.1을 이용하는, 약학 조성물.

#### 청구항 56

제 28 항에 있어서, 상기 디피리다몰이 식사를 한 환자에게 투여되고, 0.20 내지 0.90  $\ell$  /hr의 흡수율 상수를 갖는 단위 용량형으로 제형화되는 약학 조성물.

#### 청구항 57

(i) 제 28 항 내지 제 56 항 중의 어느 한 항에 따르는, 단위 용량형의 약학 조성물; 및 (ii) 면역 염증성 질병의 치료를 위한 약학 조성물의 투여 설명서를 포함하는 키트.

#### 청구항 58

제 57 항에 있어서, 상기 단위 용량형을 하루에 한번 또는 두번 투여하는 설명서를 추가로 포함하는 키트.

### 명세서

#### 배경 기술

[0001] 프레드니솔론과 디피리다몰의 조합은 면역염증성 질환의 치료를 위한 제 2 상 임상 개발에서 경구 이용가능한 상승작용적 약물 후보이다. 상승작용적 약물은 단독으로 및 동일한 용량 수준으로 투여된 성분이 달성할 수 없는 치료 효과를 제공하도록 다수의 경로를 통하여 상승 작용하도록 고안된 두 화합물을 포함한다. 디피리다몰과 프레드니솔론의 조합은 스테로이드 부작용이 반복되지 않으면서, 프레드니솔론의 항염증 및 면역조절 활성의 특정 요소를 선택적으로 증대시키도록 고안되었다.

[0002] 적절한 제형은 상승작용적 약물 조합의 치료 이익을 최대화시키는 데 필수적이다.

#### 발명의 내용

## 해결하려는 과제

- [0003] 한 양상에 있어서, 본 발명은 치료를 요하는 대상의 면역염증성 질환 치료방법에 관한 것으로, 상기 방법은 산성 비드상에 코팅된 디피리다몰을 포함하고 제어 방출용으로 제형화된 단위 용량형을 상기 대상에게 투여(예를 들어 하루에 한번, 두번, 또는 세번)하는 것을 포함한다. 상기 단위 용량형은 40 내지 400mg(예를 들어 45mg, 90mg, 180mg, 또는 360mg)의 디피리다몰을 포함할 수 있다. 몇몇 구현예에서, 상기 디피리다몰은 예를 들어 1 : 0.8, 1 : 0.6, 1 : 0.7, 1 : 0.9, 1 : 1, 1 : 1.1, 또는 1 : 1.2의 중량비(디피리다몰:타르타르산)로 타르타르산 비드상에 코팅된다.
- [0004] 특정 구현예에서, 상기 디피리다몰은 제어 방출 코팅(예를 들어 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트 55, 슈어레아제(Surelease)(등록상표):HPMC E5, 또는 유드레기트(Eudragit)(등록상표) L100:유드레기트(등록상표) S 100)을 이용하여 코팅될 수 있다.
- [0005] 다른 구현예에서, 상기 단위 용량형은 즉시 방출용으로 제형화된 디피리다몰을 포함한다. 제어 방출용으로 제형화된 디피리다몰은 상기 단위 용량형 중의 디피리다몰 함량이 20% 내지 100%(예를 들어 50% 내지 80%, 55% 내지 85%, 60% 내지 90%, 65% 내지 95%, 45% 내지 75%, 45% 내지 55%, 50% 내지 60%, 55% 내지 65%, 70% 내지 80%, 75% 내지 85%, 80% 내지 90%, 또는 85% 내지 95%)일 수 있다.
- [0006] 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 대상에게 코르티코스테로이드(예를 들어 프레드니솔론, 프레드니손, 부테소니드, 메틸프레드니솔론, 플루티카손, 베타메타손, 또는 데플라자코르트)를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 상기 코르티코스테로이드는 2종의 별도 용량으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 제 1 용량은 0.75 내지 3.75mg(예를 들어 1.5 내지 2.5 mg, 0.75 내지 2.0 mg, 2.0 mg 내지 3.75 mg, 0.9 mg, 또는 1.8 mg)의 프레드니솔론, 또는 등량 또는 등효과량의 또 다른 코르티코스테로이드를 포함하는 단위 용량형으로 (예를 들어 깨어났을 때) 투여될 수 있고, 제 2 용량은 0.75 내지 3.75mg(예를 들어 0.75 내지 1.25mg, 1.5 내지 2.5 mg, 0.75 내지 2.0 mg, 2.0 내지 3.75 mg, 0.9 mg, 또는 1.8 mg)의 프레드니솔론, 또는 등량 또는 등효과량의 또 다른 코르티코스테로이드를 포함하는 단위 용량형으로 제 1 용량 투여 후 8시간 이내(예를 들어 제 1 용량 투여 후 4-6, 3-5, 또는 2-4시간)에 투여된다. 코르티코스테로이드의 제 1 용량 및 제 2 용량은 제어 방출 또는 즉시 방출용으로 제형화될 수 있고, 제 1 용량은 즉시 방출용으로 제 2 용량은 제어 방출용으로 제형화될 수 있거나, 또는 제 1 용량은 제어 방출용으로 제 2 용량은 즉시 방출용으로 제형화될 수 있다. 특정한 어느 한 구현예에 있어서, 제 1 용량은 즉시 방출용으로 제형화된 1.0 내지 2.5mg의 프레드니솔론 또는 등량 또는 등효과량의 또 다른 코르티코스테로이드를 포함하는 단위 용량형으로 투여되고, 및 제 2 용량은 제어 방출용으로 제형화된 0.75 내지 2.0mg의 프레드니솔론 또는 등량 또는 등효과량의 또 다른 코르티코스테로이드를 포함하는 단위 용량형으로 투여된다.
- [0007] 관련된 양상에 있어서, 본 발명은 타르타르산 비드상에 코팅된 디피리다몰을 포함하고 제어 방출용으로 제형화된 단위 용량형의 약학 조성물을 특징으로 한다. 상기 단위 용량형은 40 내지 400mg(예를 들어 45mg, 90mg, 180mg, 또는 360mg)의 디피리다몰을 포함할 수 있다. 몇몇 구현예에 있어서, 상기 디피리다몰은 예를 들어 1:0.8, 1:0.6, 1:0.7, 1:0.9, 1:1, 1:1.1 또는 1:1.2의 중량비(wt/wt)로 타르타르산 비드 상에 코팅된다.
- [0008] 특정 구현예에 있어서, 상기 디피리다몰은 제어 방출 코팅(예를 들어 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트 55, 슈어레아제(등록상표):HPMC E5, 또는 유드레기트(등록상표) L100:유드레기트(등록상표) S 100)으로 코팅될 수 있다.
- [0009] 다른 구현예에 있어서, 단위 용량형은 즉시 방출용으로 제형화된 디피리다몰을 포함한다. 제어 방출용으로 제형화된 디피리다몰은 단위 용량형 중의 디피리다몰의 함량이 20% 내지 100%(예를 들어 50% 내지 80%, 55% 내지 85%, 60% 내지 90%, 65% 내지 95%, 45% 내지 75%, 45% 내지 55%, 50% 내지 60%, 55% 내지 65%, 70% 내지 80%, 75% 내지 85%, 80% 내지 90%, 또는 85% 내지 100%)일 수 있다.
- [0010] 이러한 단위 용량형은 대상에게 코르티코스테로이드(예를 들어 프레드니솔론, 프레드니손, 부테소니드, 메틸프레드니솔론, 플루티카손, 베타메타손, 또는 데플라자코르트)를 투여하는 것을 추가로 포함할 수도 있다. 코르티코스테로이드의 제형은 0.75 내지 3.75mg(예를 들어 1.5 내지 2.5 mg, 0.75 내지 2.0 mg, 2.0 mg 내지 3.75 mg, 0.9 mg, 또는 1.8 mg)의 프레드니솔론 또는 등량 또는 등효과량의 또 다른 코르티코스테로이드일 수 있다. 상기 코르티코스테로이드는 제어 또는 즉시 방출 또는 제어 방출과 즉시 방출용의 조합으로 제형화될 수 있다. 제어 방출용으로 제형화된 코르티코스테로이드의 함량이 20% 내지 100%(예를 들어 50% 내지 80%, 55% 내지 85%, 60% 내지 90%, 65% 내지 95%, 45% 내지 75%, 45% 내지 55%, 50% 내지 60%, 55% 내지 65%, 70% 내지 80%, 75% 내지 85%, 80% 내지 90%, 또는 85% 내지 100%)일 수 있다. 제어 방출용으로 제형화된 코르티코스테로이드는 예

를 들어 투여 후 2-8시간, 4-6시간, 또는 3-5시간에 코르티코스테로이드의 상당부를 방출하도록 제형화될 수 있다. 특정한 어느 한 구현예에 있어서, 상기 단위 용량형은 0.75 내지 3.75mg의 프레드니솔론을 포함하고, 여기서 프레드니솔론의 30% 내지 60%, 40% 내지 70%, 50% 내지 80%, 또는 60% 내지 90%는 즉시 방출용으로 제형화되고, 프레드니솔론의 10% 내지 40%, 20% 내지 50%, 30% 내지 60%, 또는 40% 내지 70%가 제어 방출용으로 제형화된다. 특정 구현예에 있어서, 상기 디피리다몰은 산성 비드상에 코팅된다. 다른 구현예에 있어서, 상기 디피리다몰은 균질 비드로써 제형화된다.

[0011] 또 다른 양상에 있어서, 본 발명은 제어 방출용으로 제형화된 40 내지 400mg(예를 들어 45 mg, 90 mg, 180 mg, 또는 360 mg)의 디피리다몰 및 제어 방출 또는 즉시 방출용으로 제형화된 0.75 내지 3.75mg(1.5 내지 2.5 mg, 0.75 내지 2.0 mg, 2.0 mg 내지 3.75 mg, 0.9 mg, 또는 1.8 mg)의 프레드니솔론 또는 등량 또는 등효과량의 또 다른 코르티코스테로이드를 포함하는 단위 용량형의 약학 조성물을 특징으로 한다.

[0012] 특정 구현예에 있어서, 상기 단위 용량형은 즉시 방출용으로 제형화된 디피리다몰을 포함한다. 제어 방출용으로 제형화된 디피리다몰은 단위 용량형으로 디피리다몰의 함량이 20% 내지 100%(예를 들어 50% 내지 80%, 55% 내지 85%, 60% 내지 90%, 65% 내지 95%, 45% 내지 75%, 45% 내지 55%, 50% 내지 60%, 55% 내지 65%, 70% 내지 80%, 75% 내지 85%, 80% 내지 90%, 또는 85% 내지 95%)일 수 있다.

[0013] 또 다른 구현예에 있어서, 상기 단위 용량형은 제어 방출 및 즉시 방출용의 조합으로 제형화된 코르티코스테로이드를 포함한다. 제어 방출용으로 제형화된 코르티코스테로이드의 함량이 20% 내지 100%(예를 들어 50% 내지 80%, 60% 내지 80%, 30% 내지 60%, 40% 내지 70%, 45% 내지 75%, 또는 80% 내지 100%)일 수 있다. 제어 방출용으로 제형화된 코르티코스테로이드는 예를 들어 투여 후 2-8시간, 4-6시간, 또는 3-5시간에 상기 코르티코스테로이드의 상당부를 방출하도록 제형화될 수 있다. 특정한 어느 한 구현예에 있어서, 상기 단위 용량형은 0.75 내지 3.75mg의 프레드니솔론을 포함하고, 여기서 프레드니솔론의 30% 내지 60%, 40% 내지 70%, 50% 내지 80%, 또는 60% 내지 90%는 즉시 방출용으로 제형화되고 프레드니솔론의 10% 내지 40%, 20% 내지 50%, 30% 내지 60%, 또는 40% 내지 70%가 제어 방출용으로 제형화된다.

[0014] 특정 구현예에 있어서, 본 발명의 약학 조성물은 제어 방출용으로 제형화된 프레드니솔론을 포함하는 내부 코어 및 즉시 방출용으로 제형화된 프레드니솔론을 포함하는 외부 코팅을 포함한다. 예를 들면, 상기 내부 코어는 제어 방출용으로 제형화된 0.75 내지 1.25mg(예를 들어 0.75 내지 1.1 mg, 0.65 내지 1.1 mg, 0.80 mg 내지 1.0 mg, 또는 0.9 mg)의 프레드니솔론을 포함할 수 있고 외부 코팅은 즉시 방출용으로 제형화된 1.25 내지 2.25mg(예를 들어 1.5 내지 2.0 mg, 1.6 내지 2.0 mg, 1.7 mg 내지 2.0 mg, 또는 1.8 mg)의 프레드니솔론을 포함한다. 다른 구현예에 있어서, 알약의 크기는 줄어든다고 투약 요법은 제어 방출용으로 제형화된 0.25 내지 0.75mg(예를 들어 0.35 내지 0.65 mg, 0.35 내지 0.75 mg, 0.25 mg 내지 0.55 mg, 또는 0.45 mg)의 프레드니솔론을 포함하는 내부 코어를 가지고 즉시 방출용으로 제형화된 0.75 내지 1.25mg(예를 들어 0.75 내지 1.1 mg, 0.65 내지 1.1 mg, 0.80 mg 내지 1.0 mg, 또는 0.9 mg)의 프레드니솔론을 포함하는 외부 코팅을 가짐으로써 증가된다.

[0015] 또한, 본 발명은 진술한 약학 조성물 및 면역염증성 질환의 치료를 위한 약학 조성물의 투여(예를 들어 하루에 한번, 두번 또는 세번)를 위한 설명서를 포함하는 키트를 특징으로 한다.

[0016] 본 발명에 따른 방법, 조성물 및 키트의 한 구현예에 있어서, 본 발명의 약학 조성물은 코르티코스테로이드의 55%, 60%, 65%, 70%, 또는 75% 이상이 처음 2시간의 시험시간내에 방출되는 시험관내(in vitro)조건하의 용해 방출 프로파일을 갖는 단위 용량형으로 제형화된 코르티코스테로이드를 포함하되, 상기 시험관내 조건은 처음 2시간 동안은 용해 매질로서 0.1N HCl 중에서, 그 후에는 pH 6.8 인산염 완충액 중에서 37°C ± 0.5°C 및 100 rpm에서 USP 용해 장치 No.1을 이용한다. 바람직하게, 단위 용량형으로 제형화된 코르티코스테로이드는 상기 코르티코스테로이드의 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 또는 75% 이상이 실험하는 처음 30분, 45분, 또는 60분의 시험시간내에 방출되는 시험관내 조건하의 용해 방출 프로파일을 갖는다. 여기서 시험관내 조건은 처음 2시간 동안은 용해 매질로서 0.1N HCl 중에서, 그 후에는 pH 6.8 인산염 완충액 중에서 37°C ± 0.5°C 및 100 rpm에서 USP 용해 장치 No.1을 이용한다.

[0017] 본 발명에 따른 방법, 조성물 및 키트의 또 다른 구현예에 있어서, 본 발명의 약학 조성물은 디피리다몰 10-55% 이상(즉, 15-55%, 20- 55%, 25-55%, 25-45%, 35-55%, 30-45%, 또는 40-55%) 실험하는 처음 2시간의 시험시간내에 방출되고, 디피리다몰 80%, 82%, 84%, 86%, 88%, 90%, 91%, 93%, 95%, 또는 97%이상이 8시간의 시험시간내에 방출되는 시험관내 조건하의 용해 방출 프로파일을 갖는 단위 용량형으로 제형화된 디피리다몰을 포함하되, 상기 시험관내 조건은 처음 2시간 동안은 용해 매질로서 0.1N HCl 중에서, 그 후에는 매질로서 0.25%



나트륨 라우릴 설페이트를 갖는 pH 6.8 인산염 완충액 중에서 37℃ ± 0.5℃ 및 100 rpm에서 USP 용해 장치 No.1을 이용한다.

[0018] 본 발명에 따른 방법, 조성물 및 키트의 추가적 구현예에 있어서, 본 발명의 약학 조성물은 식사(보통 아침식사)를 한 환자에게 투여했을 시, 0.20 내지 0.40, 0.22 내지 0.42, 0.24 내지 0.44, 0.26 내지 0.46, 0.28 내지 0.48, 0.30 내지 0.50, 0.32 내지 0.52, 0.34 내지 0.54, 0.36 내지 0.56, 0.38 내지 0.58, 0.40 내지 0.60, 0.40 내지 0.60, 0.42 내지 0.62, 0.44 내지 0.64, 0.46 내지 0.66, 0.48 내지 0.68, 0.50 내지 0.70, 0.52 내지 0.72, 0.54 내지 0.74, 0.56 내지 0.76, 0.58 내지 0.78, 0.60 내지 0.80, 0.62 내지 0.82, 0.64 내지 0.84, 0.66 내지 0.86, 0.68 내지 0.88, 0.70 내지 0.90, 0.72 내지 0.92, 0.74 내지 0.94, 0.76 내지 0.96, 0.78 내지 0.98, 0.30 내지 0.66, 0.33 내지 0.69, 0.36 내지 0.72, 0.39 내지 0.75, 0.43 내지 0.78, 0.46 내지 0.80, 0.49 내지 0.83, 0.52 내지 0.86, 또는 0.55 내지 0.89 ℓ/hr의 흡수율 상수를 갖는 단위 용량형으로 제형화된 디피리다몰을 포함한다.

[0019] "흡수율상수"란 용어는 실시예 9에서 기술한 바와 같이, 정상적인 아침식사 후에 12명 또는 그 이상의 대상을 필요로 하는 약동학적 연구(pharmacokinetic study)에서 디피리다몰에 대해 관측되는 평균 흡수율상수를 지칭한다. 상기 흡수율상수는 실시예 9에서 기술한 바와 같이, 식사 후에 복용 대상 각각의 디피리다몰의 순환 농도를 측정하고 상업적으로 이용가능한 알고리즘을 이용하여 각 개별 대상을 위해 생성된 데이터를 맞춤으로써 결정될 수 있다.

[0020] 본원에서 사용된 용어, "치료"는 예방 및/또는 치료 목적으로 약학 조성물을 투여하는 것을 뜻한다. "병을 예방한다"는 것은 특정 질병에 걸리지는 않았지만, 걸릴 수 있거나 위험에 있는 대상의 예방적 치료를 나타낸다. "병을 치료한다"는 것 또는 "치료적처치"는 이미 병으로 고통받는 대상에게 투약 치료를 하여 대상의 상태를 개선시키거나 안정화시키는 것을 의미한다. 그러므로, 청구항 및 구현예에서, 치료는 치료적 또는 예방적 목적의 둘 중 하나로서 대상에게 투여하는 것이다.

[0021] "면역염증성 질환"이란 용어는 자가 면역 질환, 증식성 피부 질환, 및 염증성 피부병을 포함하는 각종 상태를 의미한다. 면역염증성 질환은 염증 진행, 면역계의 조절곤란, 및 불필요한 세포 증식에 의한 건강한 조직의 파괴를 초래한다. 면역염증성 질환의 예는 여드름; 급성 호흡곤란증후군; 에디슨병(Addison's disease); 알레르기성 비염; 알레르기성 안내 염증, 항중성구세포질항체(ANCA)-관련 소혈관 혈관염; 강직 척추염; 관절염, 천식; 죽상동맥경화증; 아토피 피부염; 자가면역 용혈성 빈혈; 자가면역성 간염; 베체트병(Becet's disease); 벨안면 신경마비(Bell's palsy); 수포성 유천포창; 대뇌 허혈; 만성폐쇄폐병; 경화; 코간증후군(Cogan's syndrome); 알레르기접촉피부염; 크론병(Crohn's disease); 쿠싱증후군(Cushing's syndrome); 피부근육염; 당뇨병; 원관양 홍반성 루푸스; 호산구성근육염; 결절홍반; 탈락피부염; 섬유근육통; 국소 사구체경화증; 거대세포 동맥염; 통풍; 통풍관절염; 이식편대숙주병; 손습진; 헤노흐쇼렌라인자색반(Henoch-Schonlein purpura); 임신포진; 다모증; 특발성세라토-공막염; 특발성 폐섬유증; 특발성 혈소판감소자색반; 염증성 장 또는 위장 질환, 염증 피부병; 편평태선; 루푸스신장염; 림프종성 기관기관지염; 황반부종; 다발경화증; 중증근육무력증; 근육염; 골관절염; 체장염; 유사천포창 임신; 보통천포창; 결절다발동맥염; 류마티스성 다발성 근육통; 음낭 가려움증; 소양증/염증, 건선; 건선 관절염; 류마티스 관절염; 재발성 다발신경병증; 장미증 (예를 들어 특히, 사르코이드, 공피증, 스위트 증후군(Sweet's syndrome), 전신홍반루푸스, 두드러기, 대상포진-관련 통증에 의해 야기됨); 사르코이드증; 공피증; 분절성사구체경화증; 패혈쇼크 증후군; 어깨 건염 또는 윤활낭염; 쇼그렌증후군(Sjogren's syndrome); 스틸씨병(Still's disease); 뇌졸중-유발 뇌세포사; 스위트병; 전신홍반루푸스; 전신경화증; 타카야수동맥염(Takayasu's arteritis); 측두동맥염; 독성표피괴사용해; 결핵; 제1형 당뇨병; 궤양성 대장염; 포도막염; 혈관염; 및 베게너육아종증(Wegener's granulomatosis)이다.

[0022] "코르티코스테로이드"는 수소화된 사이클로펜타노퍼하이드로페난트렌고리 시스템을 특징으로 하는 콜레스테롤로부터 유도될 수 있으며 천연 또는 합성 스테로이드 호르몬을 의미한다. 천연 코르티코스테로이드는 일반적으로 부신피질에 의하여 생성된다. 합성 코르티코스테로이드는 할로겐화될 수 있다. 활성을 위해 필요한 작용기는 Δ<sup>4</sup>, C3 케톤, 및 C20 케톤 위치에서 이중결합을 포함한다. 코르티코스테로이드는 당질코르티코이드 및/또는 무기질코르티코이드 활성을 가질 수 있다. 바람직한 구현예에서, 코르티코스테로이드는 프레드니솔론이다. 적절한 코르티코스테로이드는 11-알파, 17-알파, 21-트리하이드록시프레젠-4-엔-3, 20-디온; 11-베타, 16-알파, 17, 21-테트라하이드록시프레젠-4-엔-3, 20-디온; 11-베타, 16-알파, 17, 21-테트라하이드록시프레젠-1, 4-디엔-3, 20-디온; 11-베타, 17-알파, 21-트리하이드록시-6-알파-메틸프레젠-4-엔-3, 20-디온; 11-테하이드로코르티코스테론; 11-테옥시코르티솔; 11-하이드록시-1, 4-안드로스타디엔-3, 17-디온; 11-케토테스토스테론; 14-하이드록시아드로스트-4-엔-3, 6, 17-트리온; 15, 17-디하이드록시프로게스테론; 16-메틸하이드로코르티손; 17, 21-디하이드록시-16-알파-메틸

프레즈나-1,4,9(11)-트리엔-3,20-디온; 17-알파-하이드록시프레즈-4-엔-3,20-디온; 17-알파-하이드록시프레그네놀론; 17-하이드록시-16-베타-메틸-5-베타-프레즈-9(11)-엔-3,20-디온; 17-하이드록시-4,6,8(14)-프레즈나트리엔-3,20-디온; 17-하이드록시프레즈나-4,9(11)-디엔-3,20-디온; 18-하이드록시코르티코스테론; 18-하이드록시코르티손; 18-옥소코르티솔; 21-아세톡시프레그네놀론; 21-데옥시알도스테론; 21-데옥시코르티손; 2-데옥시엑디손; 2-메틸코르티손; 3-데하이드로엑디손; 4-프레즈넨-17-알파,20-베타,21-트리올-3,11-디온; 6,17,20-트리하이드록시프레즈-4-엔-3-온; 6-알파-하이드록시코르티솔; 6-알파-플루오르프레드니솔론, 6-알파-메틸프레드니솔론, 6-알파-메틸프레드니솔론 21-아세테이트, 6-알파-메틸프레드니솔론 21-헤미석시네이트 나트륨 염, 6-베타-하이드록시코르티솔, 6-알파, 9-알파-디플루오르프레드니솔론 21-아세테이트 17-부티레이트, 6-하이드록시코르티코스테론; 6-하이드록시텍사메타손; 6-하이드록시프레드니솔론; 9-플루오르코르티손; 알클로메타손 디프로피오네이트; 알도스테론; 알케스톤; 알파덤; 아마디논; 암시노나이드; 아나게스톤; 안드로스텐디온; 아네코르테이브 아세테이트; 베클로메타손; 베클로메타손 디프로피오네이트; 베타메타손 17-발러레이트; 베타메타손 나트륨 아세테이트; 베타메타손 나트륨 포스페이트; 베타메타손 발러레이트; 볼라스테론; 부테소니드; 칼루스테론; 클로르마디논; 클로로프레드니손; 클로로프레드니손 아세테이트; 콜레스테롤; 시클레소니드; 클로베타솔; 클로베타솔 프로피오네이트; 클로베타손; 클로코르톨론; 클로코르톨론 피발레이트; 클로게스톤; 클로프레드놀; 코르티코스테론; 코르티솔; 코르티솔 아세테이트; 코르티솔 부티레이트; 코르티솔 시피오네이트; 코르티솔 옥타노에이트; 코르티솔 나트륨 포스페이트; 코르티솔 나트륨 석시네이트; 코르티솔 발러레이트; 코르티손; 코르티손 아세테이트; 코르티바졸; 코르토독손; 다투라올론; 테플라자코르트, 21-데옥시코르티솔, 데하이드로에피안드로스테론; 텔마디논; 데옥시코르티코스테론; 데프로돈; 데시놀론; 데소니드; 데스옥시메타손; 텍사젠; 텍사메타손; 텍사메타손 21-아세테이트; 텍사메타손 아세테이트; 텍사메타손 나트륨 포스페이트; 디클로리손; 디플로라손; 디플로라손 디아세테이트; 디플루코르톨론; 디플루프레드네이트; 디하이드로엘라터리신 a; 도모프레드네이트; 독시베타솔; 엑디손; 엑디스테론; 엠목솔론; 엔드리손; 엔눅솔론; 플루아자코르트; 플루시놀론; 플루클로로니드; 플루드로코르티손; 플루드로코르티손 아세테이트; 플루게스톤; 플루메타손; 플루메타손 피발레이트; 플루목소니드; 플루니솔라이드; 플루오시놀론; 플루오시놀론 아세토니드; 플루오시노니드; 플루오코르틴 부틸; 9-플루오르코르티손; 플루오코르톨론; 플루오르하이드록시안드로스텐디온; 플루오르메톨론; 플루오르메톨론 아세테이트; 플루옥시메스테론; 플루페톨론 아세테이트; 플루프레드니텐; 플루프레드니솔론; 플루란드레놀리드; 플루티카손; 플루티카손 프로피오네이트; 포르메볼론; 포르메스탄; 포르모코르탈; 게스토노론; 글리데리닌; 할시노니드; 할로베타솔 프로피오네이트; 할로메타손; 할로프레돈; 할로프로게스테론; 하이드로코르티메이트; 하이드로코르티손 시피오네이트; 하이드로코르티손; 하이드로코르티손 21-부티레이트; 하이드로코르티손 아세포네이트; 하이드로코르티손 아세테이트; 하이드로코르티손 부트프레이트; 하이드로코르티손 부티레이트; 하이드로코르티손 시피오네이트; 하이드로코르티손 헤미석시네이트; 하이드로코르티손 프로부테이트; 하이드로코르티손 나트륨 포스페이트; 하이드로코르티손 나트륨 석시네이트; 하이드로코르티손 발러레이트; 하이드록시프로게스테론; 이노코스테론; 아이소플루프레돈; 아이소플루프레돈 아세테이트; 아이소프레드니텐; 로테프레드놀 에타보네이트; 메클로리손; 메코르톨론; 메드로게스톤; 메드록시프로게스테론; 메드리손; 메게스트롤; 메게스트롤 아세테이트; 멜렌게스트롤; 메프레드니손; 메탄드로스테놀론; 메틸프레드니솔론; 메틸프레드니솔론 아세포네이트; 메틸프레드니솔론 아세테이트; 메틸프레드니솔론 헤미석시네이트; 메틸프레드니솔론 나트륨 석시네이트; 메틸테스토스테론; 메트리볼론; 모메타손; 모메타손 푸로에이트; 모메타손 푸로에이트 모노하이드레이트; 니손; 노메게스트롤; 노르게스토메트; 노르비니스테론; 옥시메스테론; 파라메타손; 파라메타손 아세테이트; 포나스테론; 프레드니카브에이트; 프레드니솔라메이트; 프레드니솔론; 프레드니솔론 21-디에틸아미노아세테이트; 프레드니솔론 21-헤미석시네이트; 프레드니솔론 아세테이트; 프레드니솔론 파르네실레이트; 프레드니솔론 헤미석시네이트; 프레드니솔론-21(베타-D-글루쿠로니드); 프레드니솔론 메타설폰벤조에이트; 프레드니솔론 나트륨 포스페이트; 프레드니솔론 스테아글레이트; 프레드니솔론 테부테이트; 프레드니솔론 테트라하이드로프탈레이트; 프레드니손; 프레드니발; 프레드닐리덴; 프레그네놀론; 프로시노니드; 트랄로니드; 프로게스테론; 프로메게스톤; 라폰티스테론; 리멕솔론; 록시볼론; 루브로스테론; 스티조필린; 텍소코르톨; 탐테론; 트리암시놀론; 트리암시놀론 아세토니드; 트리암시놀론 아세토니드 21-팔미테이트; 트리암시놀론 베네토니드; 트리암시놀론 디아세테이트; 트리암시놀론 헥사아세토니드; 트리메게스톤; 투르케스테론; 및 위트마닌을 포함한다. 바람직한 코르티코스테로이드는 프레드니솔론이다.

[0023]

"산성비드"는 장에 노출되었을 때, 디피리다몰이 녹을 수 있을 정도로 국부 pH를 충분히 낮춰주는 산성 핵을 갖는 비드를 의미한다. 산성비드는 푸마르산, 말산, 타르타르산, 구연산, 석신산, 및/또는 아스코르브산을 포함할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 산성비드는 타르타르산 비드이다. 디피리다몰로 코팅된 산성비드는 미국특허 제 4,361,546호 및 제 4,367,217호에 기술되어 있다.

- [0024] "효과적인 양"은 본 발명의 결합에서 면역염증성 질환을 치료하거나 또는 예방하는데 필요한 화합물의 양을 의미한다. 염증성 질병에 기여하거나 또는 염증성 질병에 의해 야기된 이상의 치료적 처치를 위한 본 발명을 수행하는 데 사용된 활성화된 화합물의 효과적인 양은 투약 방식, 처리되는 면역염증성 질환, 나이, 몸무게, 및 환자의 일반적인 건강상태에 따라서 달라진다. 궁극적으로, 주치의인 내과 의사 또는 수의사는 적절한 양 및 투약 계획을 결정할 것이다. 그러한 양을 효과적인 양이라고 일컫는다.
- [0025] "등량 또는 등효과량"은 프레드니솔론의 상기 용량과 같이 환자에게 동일한 항-염증 효과를 일으키는 코르티코스테로이드의 용량을 의미한다.
- [0026] "즉시 방출"은 치료적 활성 조성물(예를 들어 코르티코스테로이드)이 제형으로부터 조성물의 80%, 85%, 90%, 또는 심지어 95%가 경구 투약후 2시간 내에 환자의 혈류속으로 흡수되어 제형으로부터 즉시 방출되는 것을 의미한다. 약학 조성물이 즉시 방출용으로 제형화되었는지 여부는 제형의 약동학적 프로파일을 측정함으로써 결정될 수 있다.
- [0027] "제어 방출"은 즉시 방출용으로 제형화된 치료적 활성 조성물의 동일한 복용량과 비교하여 주어진 복용량에서  $C_{max}$ 가 감소되어 제한된 시간에 걸쳐 제형으로부터 치료적 활성 조성물이 방출되는 것을 의미한다. 제어 방출 제형에서  $T_{max}$ 는 변경되거나 또는 변경되지 않을 수 있다.
- [0028] "약학적으로 허용가능한 염"이란 용어는 현명한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없는 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하는데 적합하고 합리적인 이익/위험 비에 적합한 염을 나타낸다. 약학적으로 허용가능한 염은 당해 기술분야에서 잘 알려져 있다. 상기 염은 본 발명의 화합물의 최종적인 분리 및 정제 도중 자체 공지된 방법으로 또는 별도로 적절한 유기산과 자유염기 작용기를 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 대표적인 산 부가 염은 아세테이트, 아스코르베이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 시트레이트, 디글루코네이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 헤미셀페이트, 헵토네이트, 헥사노에이트, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드로요오다이드, 락테이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메실레이트, 옥살레이트, 포스페이트, 석시네이트, 셀페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 발러레이트 염 등을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속염은 무독성암모늄, 4차 암모늄, 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘; 및 제한되지는 않지만, 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에틸아민 등을 포함한 아민 양이온을 포함한다.
- [0029] "단위 용량형" 및 "단위 용량 제형"이란 용어는 예를 들어 알약, 정제, 당의정(caplet), 경질 캡슐, 또는 연질 캡슐과 같은 단위 용량형으로서 적절한 물리적으로 구별된 단위를 나타내고, 각 단위는 예비 결정된 양의 디피리다몰 및/또는 코르티코스테로이드를 포함한다.
- [0030] 본 명세서에서 사용된 "균질 비드"란 용어는 다른 약학적으로 허용가능한 첨가제(예를 들어 희석제 및 결합제)와 더불어 비드 전체에 분포된 디피리다몰을 포함하는 비드 제형을 나타낸다.
- [0031] 본 명세서에서 사용된 "코팅된"이란 용어는 예를 들어 불활성 시드(non-pareil seed) 또는 타르타르산 비드와 같은 담체의 표면에 도포된 프레드니솔론과 같은 코르티코스테로이드를 포함하는 비드 제형을 나타낸다. 코팅된 비드는 실시예에서 기술된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0032] 본 발명의 다른 특징 및 이점은 하기에 기술된 설명, 도면, 및 청구항에 의해서 명백해 질 것이다.
- [0033] 도면의 간단한 설명
- [0034] 도 1 은 프레드니솔론의 제조공정을 도시한 공정흐름도이다.
- [0035] 도 2 는 디피리다몰 비드의 제조공정을 도시한 공정흐름도이다.
- [0036] 도 3a 및 도 3b 는 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트 55로 코팅된 디피리다몰 비드의 제조공정을 도시한 공정흐름도이다.
- [0037] 도 4a 및 도 4b 는 슈어레아제(등록상표):HPMC E5로 코팅된 디피리다몰 비드의 제조공정을 도시한 공정흐름도이다.
- [0038] 도 5a 및 도 5b 는 유드레기트(등록상표) L100:유드레기트(등록상표) S100으로 코팅된 디피리다몰 비드의 제조공정을 도시한 공정흐름도이다.
- [0039] 도 6 은 디피리다몰/프레드니솔론 캡슐의 제조공정을 도시한 공정흐름도이다.

- [0040] 도 7 은 약물 방출률(%)을 표시된 제어 방출 제형(변형 B-D)의 시간의 함수로서 보여주는 그래프이다. 이 데이 터는 제어 방출 코팅의 차이가 상이한 약물 방출 프로파일을 결과함을 보여준다.
- [0041] 도 8 은 제형 변형 D1 및 D2로부터 디피리다몰을 위한 시험관 내 용해 프로파일을 보여주는 그래프이다.
- [0042] 도 9 는 제형 변형 E 및 F로부터 프레드니솔론을 위한 시험관 내 용해 프로파일을 보여주는 그래프이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0043] 본 발명은 선택적으로는 코르티코스테로이드를 갖는 디피리다몰을 함유하는 단위 용량형의 약학 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 예를 들어 면역염증성 질환의 치료에 유용하다. 몇몇 제형이 제조되었고 실시예에서 기술 되었다. (실시예 1(변형 B), 실시예 2 (변형 C), 실시예 3, (변형 D), 실시예 4, (변형 D1), 실시예 5 (변형 D2), 실시예 6(변형 E), 및 실시예 7(변형 F)).
- [0044] 코르티코스테로이드
- [0045] 본 발명의 화합물은 선택적인 당질 코르티코이드 수용체 작용제(SEGRAs) 군으로부터 선택된 코르티코스테로이드 를 포함하고, 이는 제한되지는 않지만, 하기 예들을 포함한다: 11-알파,17-알파,21-트리하이드록시프레즌-4-엔-3,20-디온; 11-베타,16-알파,17,21-테트라하이드록시프레즌-4-엔-3,20-디온; 11-베타,16-알파,17,21-테트라하이드록시프레즌-1,4-디엔-3,20-디온; 11-베타,17-알파,21-트리하이드록시-6-알파-메틸프레즌-4-엔-3,20-디온; 11-데하이드로코르티코스테론; 11-데옥시코르티솔; 11-하이드록시-1,4-안드로스타디엔-3,17-디온; 11-케토테스 토스테론; 14-하이드록시안드로스트-4-엔-3,6,17-트리온; 15,17-디하이드록시프로게스테론; 16-메틸하이드로코 르티손; 17,21-디하이드록시-16-알파-메틸프레즈나-1,4,9(11)-트리엔-3,20-디온; 17-알파-하이드록시프레즌-4-엔-3,20-디온; 17-알파-하이드록시프레그네놀론; 17-하이드록시-16-베타-메틸-5-베타-프레즌-9(11)-엔-3,20-디온; 17-하이드록시-4,6,8(14)-프레즈나트리엔-3,20-디온; 17-하이드록시프레즈나-4,9(11)-디엔-3,20-디 온; 18-하이드록시코르티코스테론; 18-하이드록시코르티손; 18-옥소코르티솔; 21-아세톡시프레그네놀론; 21-데 옥시알도스테론; 21-데옥시코르티손; 2-데옥시엑디손; 2-메틸코르티손; 3-데하이드로엑디손; 4-프레즈넨-17-알 파,20-베타,21-트리올-3,11-디온; 6,17,20-트리하이드록시프레즌-4-엔-3-온; 6-알파-하이드록시코르티솔; 6-알 파-플루오르프레드니솔론, 6-알파-메틸프레드니솔론, 6-알파-메틸프레드니솔론 21-아세테이트, 6-알파-메틸프레 드니솔론 21-헤미석시네이트 나트륨 염, 6-베타-하이드록시코르티솔, 6-알파, 9-알파-디플루오르프레드니솔론 21-아세테이트 17-부티레이트, 6-하이드록시코르티코스테론; 6-하이드록시텍사메타손; 6-하이드록시프레드니솔 론; 9-플루오르코르티손; 알클로메타손 디프로피오네이트; 알도스테론; 알게스톤; 알파덤; 아마디논; 암시노나 이드; 아나게스톤; 안드로스텐디온; 아네코르테이브 아세테이트; 베클로메타손; 베클로메타손 디프로피오네이트; 베타메타손 17-발러레이트; 베타메타손 나트륨 아세테이트; 베타메타손 나트륨 포스페이트; 베타메타손 발러레이트; 볼라스테론; 부테소니드; 칼루스테론; 클로르마디논; 클로로프레드니손; 클로로프레드 니손 아세테이트; 콜레스테롤; 시클레소니드; 클로베타솔; 클로베타솔 프로피오네이트; 클로베타손; 클로코르톨 론; 클로코르톨론 피발레이트; 클로게스톤; 클로프레드놀; 코르티코스테론; 코르티솔; 코르티솔 아세테이트; 코 르티솔 부티레이트; 코르티솔 시피오네이트; 코르티솔 옥타노에이트; 코르티솔 나트륨 포스페이트; 코르티솔 나 트륨 석시네이트; 코르티솔 발러레이트; 코르티손; 코르티손 아세테이트; 코르티바졸; 코르토독손; 다투라울론; 데플라자코르트, 21-데옥시코르티솔, 데하이드로에피안드로스테론; 델마디논; 데옥시코르티코스테론; 데프로돈; 데시놀론; 데소니드; 데스옥시메타손; 텍사펜; 텍사메타손; 텍사메타손 21-아세테이트; 텍사메타손 아세테이트; 텍사메타손 나트륨 포스페이트; 디클로리손; 디플로라손; 디플로라손 디아세테이트; 디플루코르톨론; 디플루프 레드네이트; 디하이드로엘라터리신 a; 도모프레드네이트; 독시베타솔; 엑디손; 엑디스테론; 엠목솔론; 엔드리손; 엔녹솔론; 플루아자코르트; 플루시놀론; 플루클로로니드; 플루드로코르티손; 플루드로코르티손 아세 테이트; 플루게스톤; 플루메타손; 플루메타손 피발레이트; 플루목소니드; 플루니솔라이드; 플루오시놀론; 플루 오시놀론 아세토니드; 플루오시노니드; 플루오코르틴 부틸; 9-플루오르코르티손; 플루오코르톨론; 플루오르하이 드록시안드로스텐디온; 플루오르메톨론; 플루오르메톨론 아세테이트; 플루옥시메스테론; 플루페콜론 아세테이트; 플루프레드니텐; 플루프레드니솔론; 플루란드레놀리드; 플루티카손; 플루티카손 프로피오네이트; 포르메볼론; 포르메스탄; 포르모코르탈; 게스토노론; 글리데리닌; 할시노니드; 할로베타솔 프로피오네이트; 할 로메타손; 할로프레돈; 할로프로게스테론; 하이드로코르타메이트; 하이드로코르티손 시피오네이트; 하이드로코 르티손; 하이드로코르티손 21-부티레이트; 하이드로코르티손 아세포네이트; 하이드로코르티손 아세테이트; 하이 드로코르티손 부트프레이트; 하이드로코르티손 부티레이트; 하이드로코르티손 시피오네이트; 하이드로코르티손 헤미석시네이트; 하이드로코르티손 프로부테이트; 하이드로코르티손 나트륨 포스페이트; 하이드로코르티손 나트 른 석시네이트; 하이드로코르티손 발러레이트; 하이드록시프로게스테론; 이노코스테론; 아이소플루프레돈; 아이



소플루프레돈 아세테이트; 아이소프레드니텐; 로테프레드놀 에타보네이트; 메클로리손; 메코르톨론; 메드로게스톤; 메드록시프로게스테론; 메드리손; 메게스트롤; 메게스트롤 아세테이트; 멜렌게스트롤; 메프레드니손; 메탄드로스테놀론; 메틸프레드니솔론; 메틸프레드니솔론 아세포네이트; 메틸프레드니솔론 아세테이트; 메틸프레드니솔론 헤미석시네이트; 메틸프레드니솔론 나트륨 석시네이트; 메틸테스토스테론; 메트리볼론; 모메타손; 모메타손 푸로에이트; 모메타손 푸로에이트 모노하이드레이트; 니손; 노메게스트롤; 노르게스토메트; 노르비니스테론; 옥시메스테론; 파라메타손; 파라메타손 아세테이트; 포나스테론; 프레드니카브에이트; 프레드니솔라메이트; 프레드니솔론; 프레드니솔론 21-디에틸아미노아세테이트; 프레드니솔론 21-헤미석시네이트; 프레드니솔론 아세테이트; 프레드니솔론 파르네실레이트; 프레드니솔론 헤미석시네이트; 프레드니솔론-21(베타-D-글루쿠로니드); 프레드니솔론 메타실포벤조에이트; 프레드니솔론 나트륨 포스페이트; 프레드니솔론 스테아글레이트; 프레드니솔론 테부테이트; 프레드니솔론 테트라하이드로프탈레이트; 프레드니손; 프레드니발; 프레드닐리텐; 프레그네놀론; 프로시노니드; 트칼로니드; 프로게스테론; 프로메게스톤; 라폰티스테론; 리벡솔론; 록시볼론; 루브로스테론; 스티조필린; 텍소코르톨; 탐테론; 트리암시놀론; 트리암시놀론 아세토니드; 트리암시놀론 아세토니드 21-팔미테이트; 트리암시놀론 베네토니드; 트리암시놀론 디아세테이트; 트리암시놀론 헥사아세토니드; 트리메게스톤; 투르케스테론; 및 워트만닌.

[0046] 다양한 스테로이드/질병 조합의 표준 권장 용량을 하기 표 1에 나타내었다.

[0047] 표 1

표준 권장 코르티코스테로이드 용량

증 상	경로	약	용 량	스케줄
건 선	경 구	프레드니솔론	7.5 - 60mg	1일 1회 또는 1일 2회
	경 구	프레드니손	7.5 - 60mg	1일 1회 또는 1일 2회
천 식	흡 입	베클로메타손 디프로피오네이트	(42µg/한 모금)	4-8 모금씩 1일 2회
	흡 입	부데소니드	(200µg/흡입)	1-2 흡입씩 1일 2회
	흡 입	플루니솔라이드	(250µg/한 모금)	2-4 모금씩 1일 2회
	흡 입	플루티카손 프로피오네이트	(44,110 또는 220µg/한 모금)	2-4 모금씩 1일 2회
	흡 입	트리암시놀론 아세토니드	(100µg/한 모금)	2-4 모금씩 1일 2회
COPD	경 구	프레드니손	30 - 40mg	1일 1회
크론병	경 구	부데소니드	9mg	1일 1회
퀘양성 대장염	경 구	프레드니손	40 - 60mg	1일 1회
	경 구	하이드로코르티손	300mg(IV)	1일 1회
	경 구	메틸프레드니솔론	40 - 60mg	1일 1회
류마티스 관절염	경 구	프레드니손	10mg	1일 1회

[0048]

[0049] 코르티코스테로이드에 대한 다른 표준 권장 용량은, 문헌[Merck Manual of Diagnosis & Therapy (17th Ed. MH Beers et al., Merck & Co.) and Physicians' Desk Reference 2003 (57th Ed. Medical Economics Staff et al., Medical Economics Co., 2002)]에 기재되어 있다. 한 구현예에서, 투여된 코르티코스테로이드의 용량은 본 명세서에서 정의된 프레드니솔론 용량과 동일한 용량이다. 예를 들어 코르티코스테로이드의 저용량은 프레드니솔론의 저용량과 동일한 용량으로 고려될 수 있다. 2개 또는 그 이상의 코르티코스테로이드가 동일 치료시 투여될 수 있다.

[0050] 임상의 용량에서 동등한 효능은 잘 알려져 있다. 동등한 코르티코스테로이드 용량에 관련된 정보는 문헌 [British National Formulary (BNF), 37 March 1999]에서 찾을 수 있으며, 그 내용을 본 명세서에 참조로서 편입되어있다.

[0051] BNF 가이드라인은 하기 표 2에 나타내었다. 보다 구체적으로, 표 2는 본 발명에 따른 방식으로 투여될 경우 프레드니솔론 1mg 및 프레드니솔론 5mg에 동등한 코르티코스테로이드 용량을 제공한다.

[0052] 표 2

프레드니솔론 동등 용량

약	5mg 프레드니솔론 동등량	1mg 프레드니솔론 동등량
베타메타손	750 µg	150 µg
코르티손 아세테이트	25 mg	5 mg
데플라자코르트	6 mg	1.2 mg
덱사메타손	750 µg	150 µg
하이드로코르티손	20 mg	4 mg
메틸 프레드니손	4 mg	0.8 mg
트리암시놀론	4 mg	0.8 mg

[0053]

[0054] 이는 또한 트리암시놀론, 플루티카손, 및 부테소니드의 용량이 경비 투여시 대략적으로 유사(110 µg, 100 µg, 및 200 µg)한 임상의 동등한 용량으로 알려져있다(문헌[BNF 37 March 1999]).

[0055] 두 용량 또는 그 이상의 코르티코스테로이드가 동일 치료시 투여될 수 있거나 또는 동일 키트 또는 단위 용량 제형으로 존재할 수 있다.

[0056] **디피리다몰**

[0057] 본 발명은 20 내지 400mg (예를 들어 20, 30, 45, 90, 120, 180, 360, 또는 400 mg)의 디피리다몰 단위 용량형을 특징으로 한다. 이 용량들은 제어방출(예를 들어 지연 방출 및 지속 방출) 또는 본원에서 기술된 조성물 및 방법을 이용한 즉시방출용으로 제형화될 수 있다.

[0058] **제형**

[0059] 본 발명에 따른 조합은 통상적으로 제약산업에서 이용되는 무독성 산 부가 염 또는 금속 복합체와 같은 약학적으로 허용가능한 염으로서 임의로 투여될 수도 있다. 산 부가 염은 예를 들어 유기산으로서 아세트산, 락트산, 파모인산, 말레인산, 시트르산, 말산, 아스코르브산, 석신산, 벤조산, 팔미트산, 수베르산, 살리실산, 타르타르산, 메탄설폰산, 톨루엔설폰산, 또는 트리플루오로아세트산등 ; 중합체산 예를 들어 타닌산, 카복시메틸셀룰로오스등; 무기산 예를 들어 염산, 황산, 인산 등을 포함한다. 금속 복합체는 아연, 철 등을 포함한다.

[0060] 경구 사용을 위한 제형은 무독성의 약학적으로 허용가능한 첨가제, 바람직하게는 GRAS 목록에 있는 첨가제가 있는 혼합물에 활성 성분을 함유하는 정제를 포함한다. 상기 첨가제는 예를 들어 불활성 희석제 또는 충전제(예를 들어 자당 및 소르비톨), 윤활제, 활택제(glidants), 및 항접착제(antiadhesives)(예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 스테아르산, 실리카, 수소화된 야유, 또는 활석)일 수 있다.

[0061] 또한, 경구 사용을 위한 제형은 저장성 정제, 정제, 당의정, 또는 캡슐(예를 들어 활성 성분이 불활성 고체 희석제와 혼합된 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐)로서 단위 용량형에 제공될 수 있다.

[0062] 본 발명의 제형은 희석제(예를 들어 그 중에서도 특히, 락토즈 모노하이드레이트, 셀룰로오스, 글리세릴 모노스테아레이트, 및/또는 2염기 칼슘 포스페이트) 및 결합제(예를 들어 폴리비닐피롤리돈, 하이프로멜로즈, 수크로즈, 구아 검, 및/또는 녹말)를 포함한다. 당해 기술분야에 알려진 임의의 희석제 또는 결합제가 본 발명의 방법, 조성물, 및 키트에서 사용될 수 있다.

[0063] 또한, 본 발명의 제형은 제어 방출 코팅을 포함할 수 있다. 상기 코팅은 유드레기트 RL(등록상표), 유드레기트 RS(등록상표), 에틸셀룰로즈 수계 분산과 같은 셀룰로즈 파생물 (아쿠아코트(AQUACOAT)(등록상표), 슈어레아제(등록상표)), 하이드록시에틸 셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체, 및 오파드라이(OPADRY)(등록상표)를 포함한다.

[0064] **키트**

[0065] 본 발명의 개별적으로 또는 별도로 제형화된 약제는 함께 또는 개별적으로 한 키트로 포장될 수 있다. 제한없이 포장은 예컨대 알약 2개, 알약 1개 및 캡슐 1개, 다중 비드 제형을 함유하는 캡슐 1개 등을 함유하는 키트를 포함한다. 추가로 단위 용량 키트는 조성물의 투여 및 준비에 대한 설명서를 함유할 수 있다. 키트는 한 명의 환자를 위한 1회 사용 단위 용량, (일정한 용량이 필요하거나 개별화합물이 치료 진척에 따라 효능이 변할 수 있는) 특정 환자를 위한 다중 사용용으로 제조될 수 있다; 또는 키트는 다수의 환자들에 대한 투여에 적당한 다수 용량을 포함할 수 있다(벌크 포장). 키트 구성요소들은 종이상자, 수포팩(blister pack), 병, 튜브

[0066] 등 내에 포장될 수 있다. 또한 키트는 임의의 표식을 이용한 약학 조성물 투여 및/또는 본 명세서에 기술된 복용 요법에 대한 설명서를 포함할 수 있다. 추가로 키트의 설명은 실시예에서 제공된다.

[0067] 다음의 실시예는 본 명세서에 청구된 화합물 및 방법이 수행되고, 만들어지고, 평가된 방법의 기술 및 완전한 공개를 당업자에게 제공하기 위함이며, 본 발명의 순전히 모범적인 예로 의도되었고, 발명의 범위를 제한하기 위해 의도되지는 않았다.

[0068] **약물 제형**

[0069] 디피리다몰 및 프레드니솔론은 비드 폼에서 제형화되고 표준 크기 '0' 캡슐에서 캡슐에 들어갔다. 6개의 구별된 캡슐 양은 오전 및 오후에 주어진 프레드니솔론의 동일하지 않은 양을 수용하고, 용량 범위를 감안하도록 제조되었다. 08:00시에 투여된 1.8mg 프레드니솔론 + 180mg 디피리다몰 다음에 13:00시에 투여된 0.9mg 프레드니솔론 + 180mg 디피리다몰을 포함하는 복용 요법은 류마티스 관절염(RA) 및 골관절염(OA)를 가진 대상에게 효능이 있음을 보였다. 본 사전 연구에서 활성 성분은 둘 다 즉시 방출용으로 제형화되었다. 표 3에 그 양을 나타내었다.

[0070] 표 3

캡슐 내의 프레드니솔론 및 디피리다몰 양

복용 시간	프레드니솔론 양 / 캡슐	디피리다몰 양 / 캡슐
08:00 시		
	1.8mg	45mg
	1.8mg	90mg
	1.8mg	180mg
13:00 시		
	0.9mg	45mg
	0.9mg	90mg
	0.9mg	180mg

[0071]

[0072] 상기 캡슐의 정량적 조성물은 표 4 및 표 5에 나타내었고 표 4는 다양한 디피리다몰 양과 0.9mg 프레드니솔론을 함유하는 3개의 복용 용량의 정량적 조성을 나타내고, 표 5는 1.8mg 프레드니솔론을 함유하는 3개의 복용 용량의 정량적 조성을 나타낸다.

[0073] 표 4

0.9mg 프레드니솔론을 함유하는 약물 제품 제형의 조성

캡슐당량					
성분	기능	표준	0.9/45mg	0.9/90mg	0.9/180mg
미분화된 무수 프레드니솔론	활성	USP/EP	0.90 mg	0.90 mg	0.90 mg
디피리다몰	활성	USP/EP/BP	45.00 mg	90.00 mg	180.00 mg
미정질 셀룰로즈 (Celphere CP-708)	프레드니솔론 담체	USP/NF/EP	87.03 mg	87.03 mg	87.03 mg
미정질 셀룰로즈 (Avicel PH 102)	희석제	USP/NF/EP	11.30 mg	22.54 mg	45.10 mg
폴리비닐피롤리돈 (콜리돈 30)	결합제	USP/EP	3.29 mg	5.99 mg	11.39 mg
예비젤라틴화된 전분	희석제, 결합제	USP	11.30mg	22.54 mg	45.10 mg
정제수 <sup>b</sup>	과립화제	USP	QS	QS	QS

<sup>b</sup> 공정 도중 제거

약어 설명: EP=유럽약전(European Pharmacopeia); NF=국가처방서(National Formulary); QS=충분한 양; USP=미국약전(United States Pharmacopeia)

[0074]

[0075] 표 5

1.8 mg 프레드니솔론을 함유하는 약물 제품 제형의 조성

캡슐당량					
성분	기능	표준	1.8/45mg	1.8/90mg	1.8/180mg
미분화된 무수 프레드니솔론	활성	USP/EP	1.80 mg	1.80 mg	0.90 mg
디피리다몰	활성	USP/EP/BP	45.00 mg	90.00 mg	180.00 mg
미정질 셀룰로즈 (Celphere CP-708)	프레드니솔론 담체	USP/NF/EP	87.03 mg	87.03 mg	87.03 mg
미정질 셀룰로즈 (Avicel PH 102)	희석제	USP/NF/EP	11.30 mg	22.54 mg	45.10 mg
폴리비닐피롤리돈 (콜리돈 30)	결합제	USP/EP	3.87 mg	6.57 mg	11.97 mg
예비젤라틴화된 전분	희석제, 결합제	USP	11.30mg	22.54 mg	45.10 mg
정제수 <sup>b</sup>	과립화제	USP	QS	QS	QS

<sup>b</sup> 공정 도중 제거

약어 설명: EP=유럽약전(European Pharmacopeia); NF=국가처방서(National Formulary); QS=충분한 양; USP=미국약전(United States Pharmacopeia)

[0076]



- [0077] 제조과정
- [0078] 본 발명에 따른 조합 제형에 대한 제조공정은 3단계의 제조단계 후에 포장 하는 것을 포함한다, 단계는 프레드니솔론 비드 제조, 디피리다몰 비드 제조, 및 캡슐 제조 및 포장이다.
- [0079] 프레드니솔론 비드 제조과정
- [0080] 상기 프레드니솔론 비드는 프레드니솔론과 불활성 시드를 코팅함으로써 제조된다. 공정은 하기에 더 상세하게 기술되어있고, 도 1에 도식으로 도시되어 있다. PVP (콜리돈 30 (Kollidon 30))는 라이트닌(Lightnin)' 믹서 또는 다른 유사한 믹서를 사용하여 정제수에서 용해된다. 그런 다음, 프레드니솔론을 PVP 용액 및 물에 첨가하고 균일한 현탁액이 형성될 때까지 섞는다. MCC(Celphere CP-708) 불활성 시드를 유동층 코터 용기에 채우고 층을 유동화시킴으로써 40-50℃ 온도로 예비 컨디셔닝한다. 프레드니솔론 현탁액을 과도하게 젖어서 비드 복합체가 없음을 담보하는 ~100g/분의 일정한 속도로 유동화시키는 미리 조절된 불활성 시드상에 분무한다. 프레드니솔론의 분무 건조를 막기 위하여 적절한 분무 속도가 유지되는 것을 보장하도록 관리한다. 생성 층 온도는 주입구 공기 온도범위를 60-70℃로 유지함으로써 40-50℃ 범위내에서 유지된다. 분무 공정 완료시에, 비드에 로딩된 프레드니솔론은 2% 미만의 수분함량으로 건조된다. 건조 비드는 방출되어 #20 메쉬 스크린을 통하여 선별하여 임의의 복합체를 제거한다. 선별된 비드는 폴리에틸렌 봉지로 이열 라이닝된 섬유관 드럼에서 실온 25℃(15 내지 30℃)에서 저장된다. 프레드니솔론 비드는 캡슐의 제조에 있어서 적절한 충전 중량을 결정하기 위해 효력검정으로 분석된다. 표 6은 프레드니솔론 캡슐의 정량적 조성을 요약한다.
- [0081] 표 6

프레드니솔론 캡슐의 조성

성분	기능	표준	0.9 mg	1.8 mg
미분화된 우수 프레드니솔론	활성	USP/EP	0.9 mg	1.80 mg
미정질 셀룰로즈 (Celphere CP-708)	프레드니솔론 담체	USP/NF/EP	87.03 mg	87.03 mg
폴리비닐 피롤리돈 (콜리돈 30)	결합제	USP/EP	0.585 mg	1.17 mg
정제수 <sup>b</sup>	과립화제	USP	QS	QS

<sup>b</sup> 공정 도중 제거

약어 설명: EP=유럽약전(European Pharmacopeia); NF=국가처방서(National Formulary); QS=충분한 양; USP=미국약전(United States Pharmacopeia)

- [0082]
- [0083] 디피리다몰 균질 비드 제조과정
- [0084] 상기 디피리다몰 비드는 압출 구형화에 의해 제조된다. 디피리다몰 비드의 제조공정은 하기에 보다 상세하게 기술되어 있고 도 2 에 도식으로 도시되었다. 디피리다몰은 #20 메쉬 스크린을 구비한 진동 밀(oscillating mill)을 사용하여 선별하고, 고전단과립화기(high shear granulator)의 용기로 운반된다. MCC, 예비젤라틴화된전분, 및 PVP를 진동밀에 첨가하여 성공적으로 남은 디피리다몰을 씻어낸다. 분쇄된 물질은 5분간 건조 혼합되는 고전단과립화기의 용기로 운반된다. 건조 혼합물의 수분시료는 단지 정보 목적으로 취해진다. 그런 다음, 건조 디피리다몰 혼합물은 반죽이 형성될 때까지 1200g/분의 분무속도에서 과립화체로서 정제수를 이용하여 습식 과립화된다. 시료들은 수분 함량의 확인을 위해 제거된다. 디피리다몰 반죽 습식 덩어리는 압출기의 0.8mm 스크린을 통하여 지나가고, 구형 비드가 형성될 때까지 800rpm에서 약 7분간 구형화된다. 습식 비드는 60℃ 오븐 세트에서 수분 함량이 1.4% 미만인 될 때까지 건조된다. 건조된 비드는 폴리에틸렌 봉지로 이열 라이닝된 섬유관 드럼에서 실온 25℃(15 내지 30℃)에서 저장된다. 최종 비드는 캡슐의 제조에 있어서 적절한 충전 중량을 결정하기 위해 효력검정으로 분석된다. 표 7은 디피리다몰 캡슐의 정량적 조성을 요약한다.

[0085] 표 7

디피리다몰 균질 비드를 함유하는 캡슐의 조성

캡슐당량					
성분	기능	표준	45 mg	90 mg	180 mg
디피리다몰	활성	USP/EP/BP	45.00 mg	90.00 mg	180.00 mg
미정질 셀룰로즈 (Avice PH 102)	희석제	USP/NF/BP	11.30 mg	22.54 mg	45.10 mg
예비젤라틴화된전분	희석제, 결합제	USP	11.30 mg	22.54 mg	45.10 mg
폴리비닐피롤리돈 (콜리돈 30)	결합제	USP/EP	2.70 mg	5.40 mg	10.80 mg
미정질 셀룰로즈 (Celphre CP-708)	충전제	USP/NF/BP	100 mg	—	—
정제수 <sup>b</sup>	과립화제	USP	QS	QS	QS

<sup>b</sup> 공정 도중 제거

약어 설명: EP=유럽약전(European Pharmacopeia); NF=국가처방서(National Formulary); QS=충분한 양;  
USP=미국약전(United States Pharmacopeia)

[0086]

[0087] 비드 코팅된 디피리다몰 제조공정

[0088] 본 발명은 디피리다몰(DP) 비드의 제어방출을 특징으로 한다. 상기 비드의 예는 디피리다몰로 코팅된 타르타르산 비드를 포함한다(예를 들어 디피리다몰 대 타르타르산 비, 1:0.8). 상기 비드는 제어방출 코팅으로 추가로 코팅된다. 제어 층 방출을 위한 적절한 물질은 유드레기트 RL(등록상표), 유드레기트 RS(등록상표), 에틸셀룰로즈 수계 분산과 같은 셀룰로즈 파생물 (아쿠아코트(등록상표), 슈어레아제(등록상표)), 하이드록시에틸셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체, 및 오파드라이(등록상표)를 포함한다. 디피리다몰 코팅된 산성 비드(예를 들어 타르타르산 비드)의 생성을 위한 제조공정의 예는 다음의 실시예에 나타내었다.

[0089] 캡슐 제조공정

[0090] 캡슐 제조공정은 하기에 기술되어 있고, 도 6에 도식으로 도시되어 있다. 각 캡슐의 충전 중량은 프레드니솔론 및 디피리다몰 비드의 퍼센트 중량/중량 효능 값에 기초하여 계산된다. 캡슐의 바람직한 수에 대한 각 종류의 비드의 양을 중량을 측정하고 보쉬(Bosch) GKF 400 캡슐기에 빈 캡슐과 더불어 첨가한다. 프레드니솔론 및 디피리다몰 비드는 크기 "0" 회색/회색 캡슐안으로 충전된다. 캡슐화 공정 동안, 캡슐은 충전 중량 변화 및 적절한 캡슐 폐쇄를 위해 미리 결정된 간격에서 확인된다. 상기 기계는 설정된 충전 중량에서 어떤 편차가 발견되는 경우 조절된다. 충전된 캡슐은 폴리에틸렌 봉지로 이열 라이닝된 섬유관 드럼에서 실온 25℃(15 내지 30℃)조건에서 저장된다. 최종 캡슐은 방출에 앞서 활성 성분, 프레드니솔론 및 디피리다몰의 효능, 내용물 균질성, 용해, 존재 및 관련된 물질 및 미생물학적 상태(bioburden)의 양의 동정을 위해 시험된다.

[0091] 포장

[0092] 디피리다몰/프레드니솔론 캡슐은 Uhlman 포장 기계를 이용하여 수포팩에 포장된다. 벌크캡슐을 울만(Uhlman) 포장기의 트레이에 놓고 수포 공동에 분류이송시킨다. 밀봉층은 각각 다섯 개의 캡슐을 함유하는 조각(strip)위에 놓여지고 가열 밀봉되어 이동한다. 밀봉된 조각은 공정의 처음과 끝 및 적절한 밀봉 및 잘못된 공동을 위해 공정 중에 30분 간격으로 검사되고, 만족스러운 경우 표지된 보관 용기에 놓여진다. 상기 보관 용기는 2차 포장을 위해 창고에 보관된다.

[0093] 다음의 실시예는 본 명세서에 청구된 화합물 및 방법이 수행되고, 만들어지고, 평가된 방법의 기술 및 완전한 공개를 당업자에게 제공하기 위함이며, 본 발명의 순전히 바람직한 예로 의도되었고, 발명의 범위를 제한하기 위해 의도되지는 않았다.

- [0094] **실시예 1: 변형 B.**
- [0095] 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트 55 제어 방출 코팅을 이용한 디피리다몰 비드의 제조에서 사용된 성분의 함량은 표 8-11(변형 B)에 나타내었다. 제조공정은 도 3에 도식으로 도시되었고 하기에 보다 상세하게 기술되었다.
- [0096] 제조는 타르타르산, 파마코트(Pharmacoat) 603, 이소프로필 알콜, 및 물로 구성된 코팅 용액을 사용하여 셀렛(Cellets) 또는 대체 프탈레이트 물질의 유동층 코팅으로 시작한다. 층형성 공정을 코어 상에 로딩된 타르타르산이 총 89.1%(w/w)가 될 때까지 계속한다. 그런 다음 89.1% 타르타르산 펠릿은 유동층에서 콜리돈 30, 활석, 이소프로필 알콜 및 물로 구성된 보호 밀봉 코팅으로 유동층 상에서 20% 중량 이득 수준까지 코팅된다.
- [0097] 약물 로딩(Drug loading)
- [0098] 디피리다몰, 콜리돈 30 및 물로 구성된 분산제는 유동층을 이용하여 밀봉 코팅된 타르타르산 코어 상에 분무된다. 이 코어상에 분무된 양은 1:0.8 (디피리다몰:타르타르산)의 최종비를 허용한다.
- [0099] 개질 방출 코팅(Modified release coating)
- [0100] 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트 55(HPMC P-55), 트리에틸 시트레이트, 에탄올 및 물로 구성된 코팅 용액은 디피리다몰 층화된 펠릿 상에 분무된다. DP 펠릿 상에 분무된 개질 방출 코팅의 이론적 중량 이득은 20%이다. 그런 다음, 코팅된 펠릿은 2시간 동안 40℃에서 건조 오븐 트레이에서 경화된다.
- [0101] 프로토콜
- [0102] 다음의 프로토콜은 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트 55 로 코팅된 비드 제조를 위한 바람직한 것이다.
- [0103] 약물 현탁액의 제조
- [0104] 콜리돈 30을 볼텍스하에서 오버헤드 교반기를 사용하여 이소프로필 알콜에서 용해시켜 투명 용액을 수득한다. 상기 용액에 디피리다몰을 분산시켜(#40 체 통과) 균질 현탁액을 수득한다. #60 체를 통과시켜 현탁액을 선별한다. 유동층 프로세서에 바닥 스프레이 및 위스터(wurster) 칼럼을 배열한다. 위스터에 밀봉 코팅된 타르타르산 비드를 로딩한다. 디피리다몰 현탁액을 바람직한 분무속도로 연동 펌프를 이용하여 타르타르산 비드 상에 분무한다. 상기 현탁액을 코팅 공정 전반에 걸쳐 계속 교반하고 있음을 확실히 한다. 타르타르산 비드에 약물 현탁액을 코팅한다. 분무가 완료된 후에 유동층에서 비드 층화된 약물을 건조시킨다.
- [0105] 지연 방출 코팅 현탁액의 제조
- [0106] HPMC P-55를 볼텍스 교반하에서 오버헤드 교반기를 사용하여 에탄올 및 정제수의 혼합물에 용해시킨다. 트리에틸 시트레이트를 첨가하고 20분간 용액을 교반시킨다. 상기 용액을 #80 체를 통과시키고 코팅용으로 사용한다.
- [0107] 지연 방출 코팅
- [0108] 유동층 프로세서에 바닥 스프레이 및 위스터(wurster) 칼럼을 배열한다. 위스터에 비드 로딩된 약물을 로딩한다. 바람직한 분무 속도에서 연동 펌프를 사용하여 비드 로딩된 약물상에 중합용액을 분무하고 코팅용액이 코팅 공정 전반에 걸쳐 계속 교반되고 있음을 확실히 한다. 비드 코팅된 중합체를 2시간동안 건조시키고 경화시킨다.

[0109] 표 8

첨가제

첨가제	화학명	기능
디피리다몰	-	API
콜리돈 30	폴리비닐피롤리돈	비기능 코팅제
셀렛(Celllets)	미정질 셀룰로즈 구 (Microcrystalline Cellulose Spheres)	불활성 입자
타르타르산	-	용해제
파마코트(Pharmacoat) 603	하이프로멜로즈	결합제
하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트 55	-	기능 코팅제
트리에틸 시트레이트	-	가소제
활석	-	활택제 (Glidant)
이소프로필 알콜*	-	용매
정제수*	-	용매
에탄올*	-	용매

\* 공정에 포함되나, 최종 생성물이 아님

[0110]

[0111] 표 9

캡슐 당 화합물량

		캡슐당 화합물량 (mg)
I .	약물 로딩	
1.	디피리다몰 USP	100.00
2.	폴리비닐피롤리돈 K30 USP 콜리돈 30 -BASF	28.60
3.	밀봉 코팅 타르타르산 비드 (74.2% 타르타르산)	107.90
II .	지연 방출 코팅	
4.	하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레 이트 55	39.50
5.	트리에틸 시트레이트 USP	4.00
	총계	280.00

[0112]

[0113] 표 10

비드 성분들의 함량(중량 %)

일련 번호	성분	등급/RMS No.	% w/w	표준 1회 용량	단 위
1.	*디피리다몰	USP	35.0		g
2.	콜리돈-30	USP	10.0	74.3	g
3.	이소프로필 알콜 (IPA)	IP	55.0	408.6	g
	총계		100.0		g
4.	*밀봉 코팅 타 르타르산 비드 (74.2% 타르타 르산)			215.8	g

[0114]

[0115] 표 11.

지연 방출 코팅 성분들의 함량(중량 %)

일련 번호	성분	등급/RMS No.	% w/w	표준 1회 용량	단 위
5.	하이드록시프로 필 메틸셀룰로즈 프탈레이트 55	USP	5.0	180.6	g
6.	트리에틸 시트레 이트	USP	0.5	18.06	g
7.	에탄올	IP	75.5	2727.06	g
8.	정제수	IP	19.0	686.28	g
	총계		100.0	3612	g
9.	경질 젤라틴 캡 슐 크기 "2"			4000캡슐 에 64.5g	g
10.	실리카 겔 봉지 (50g)			07	nos

[0116]

[0117] 실시예 2: 변형 C.

- [0118] 슈어레아제(등록상표) 및 HPMC E5 (80:20의 비율)의 제어방출 코팅을 이용한 디피리다몰 비드의 제조에서 사용된 성분들의 함량은 표 12-14(변형 C)에 나타내었다. 상기 제조공정은 도 4에 도식으로 도시하였고 하기에 보다 상세하게 기술되었다.
- [0119] 제조는 타르타르산, 파마코트 603, 이소프로필 알콜, 및 물로 구성된 코팅 용액을 사용하여 셀렛의 유동층 코팅으로 시작한다. 층형성 공정을 코어 상에 로딩된 타르타르산이 총 89.1%w/w가 될 때까지 계속한다. 그런 다음 89.1% 타르타르산 펠릿은 유동층에서 콜리돈 30, 활석, 이소프로필 알콜 및 물로 구성된 보호 밀봉 코팅으로 유동층 상에서 20% 중량 이득 수준까지 코팅된다.
- [0120] 약물 로딩
- [0121] 디피리다몰, 콜리돈 30 및 물로 구성된 분산제는 유동층을 이용하여 밀봉 코팅된 타르타르산 코어 상에 분무된다. 이 코어상에 분무된 양은 1:0.8 (디피리다몰:타르타르산)의 최종비를 허용한다.
- [0122] 개질 방출 코팅
- [0123] 슈어레아제(등록상표) 및 HPMC E5 (80:20), 글리세린 및 물로 구성된 코팅 용액은 디피리다몰 층화된 펠릿 상에 분무된다. DP 펠릿 상에 분무된 개질 방출 코팅의 이론적 중량 이득은 15%이다. 그런 다음, 코팅된 펠릿은 2시간 동안 건조되고 경화된다.
- [0124] 프로토콜
- [0125] 콜리돈 30을 볼텍스하에서 오버헤드 교반기를 사용하여 이소프로필 알콜에서 용해시켜 투명 용액을 수득한다. 상기 용액에 디피리다몰을 분산시켜(#40 체 통과) 균질 현탁액을 수득한다. #60 체를 통과시켜 현탁액을 선별한다. 유동층 프로세서에 바닥 스프레이 및 위스터 칼럼을 배열한다. 위스터에 밀봉 코팅된 타르타르산 비드를 로딩한다. 디피리다몰 현탁액을 바람직한 분무속도로 연동 펌프를 이용하여 타르타르산 비드 상에 분무한다. 상기 현탁액을 코팅 공정 전반에 걸쳐 계속 교반하고 있음을 확실히 한다. 타르타르산 비드에 약물 현탁액을 코팅한다. 분무가 완료된 후에 유동층에서 비드 층화된 약물을 건조시킨다.
- [0126] 지연 방출 코팅 현탁액의 제조
- [0127] HPMC P-55를 오버헤드 교반기를 사용하여 60-70℃ 물에 용해시킨다. 실온이 될 때까지 용액을 냉각시키고 교반하면서 글리세린을 첨가한다. 물을 첨가함으로써 용액을 슈어레아제 상의 바람직한 농도로 희석한다. 용액을 #80 체에 통과시켜 코팅용으로 사용한다. 코팅 공정 전반에 걸쳐서 계속하여 용액을 교반시킨다. 2시간 동안 코팅된 비드를 건조 및 경화시킨다.
- [0128] 표 12

첨가제

첨가제	화학명	기능
디피리다몰	-	API
콜리돈 30	폴리비닐피롤리돈	비기능 코팅제
셀렛	미정질 셀룰로즈 구	불활성 입자
타르타르산	-	용해제
파마코트(Pharmacoat) 603	하이프롬멜로즈	결합제
HPMC E5	하이프롬멜로즈 (5cps)	기능 코팅제
슈어레아제(등록상표)	에틸셀룰로즈 분산체	기능 코팅제
글리세린	-	가소제
활석	-	활택제
이소프로필 알콜*	-	용매
정제수*	-	용매

\* 공정에 포함되나, 최종 생성물이 아님

[0129]



[0130] 표 13

캡슐 당 화합물량

		캡슐당 화합물량 (mg)
I .	약물 로딩	
1.	디피리다몰 USP	100.00
2.	폴리비닐피롤리돈 K30 USP 콜리돈 30 -BASF	28.60
3.	밀봉 코팅 타르타르산 비드 (74.2% 타르타르산)	107.90
II .	수정 방출 코팅	
4.	에틸 셀룰로즈	27.97
5.	하이드록시프로필메틸셀룰로즈 5cps	7.0
6.	글리세린	0.53
	총계	272.0

[0131]

[0132] 표 14

지연 방출 코팅 성분들의 함량(중량 %)

일련 번호	성분	등급/RMS No.	% w/w	표준 1회 용량	단 위
5.	슈어레아제(등록 상표) (에틸셀룰로즈 25% 수계 분산)	집안	33.56	469.51	g
6.	HPMC E5	USP	2.10	29.38	g
7.	글리세린	USP	0.16	2.24	g
8.	물	IP	64.18	897.88	g
	총계		100.0	1399.01	g
9.	경질 젤라틴 캡 슐 크기 "1"	집안	-	4000캡슐 에 304g	g
10.	실리카 겔 봉지 (50g)			07	nos

[0133]

- [0134] 실시예 3: 변형 D.
- [0135] 유드레기트(등록상표) S100 및 유드레기트(등록상표) L100 (75:25의 비율)의 제어방출 코팅을 이용한 디피리다몰 비드의 제조에서 사용된 성분들의 함량은 표 15-17(변형 D)에 나타내었다. 상기 제조공정은 도 5에 도식으로 도시하였고 하기에 보다 상세하게 기술되었다.
- [0136] 제조는 타르타르산, 파마코트 603, 이소프로필 알콜, 및 물로 구성된 코팅 용액을 사용하여 셀렛의 유동층 코팅으로 시작한다. 층형성 공정을 코어 상에 로딩된 타르타르산이 총 89.1%(w/w)가 될 때까지 계속한다. 그런 다음 89.1% 타르타르산 펠릿은 유동층에서 콜리돈 30, 활석, 이소프로필 알콜 및 물로 구성된 보호 밀봉 코팅으로 유동층 상에서 20% 중량 이득 수준까지 코팅된다.
- [0137] 약물 로딩
- [0138] 디피리다몰, 콜리돈 30 및 물로 구성된 분산제는 유동층을 이용하여 밀봉 코팅된 타르타르산 코어 상에 분무된다. 이 코어상에 분무된 양은 1:0.8 (디피리다몰:타르타르산)의 최종비를 허용한다.
- [0139] 개질 방출 코팅
- [0140] 유드레기트(등록상표) S100 : 유드레기트(등록상표) L100 (75:25), 트리에틸 시트레이트, 활석, 이소프로필 알콜 및 물로 구성된 코팅 용액은 디피리다몰 층화된 펠릿 상에 분무된다. DP 펠릿 상에 분무된 개질 방출 코팅의 이론적 중량 이득은 20%이다. 그런 다음, 코팅된 펠릿은 2시간 동안 40℃에서 건조 오븐 트레이에서 경화된다.
- [0141] 프로토콜
- [0142] 다음의 프로토콜은 유드레기트(등록상표) S100 : 유드레기트(등록상표) L100 (75:25)로 코팅된 비드 제조를 위한 바람직한 것이다.
- [0143] 약물 현탁액의 제조
- [0144] 콜리돈 30을 볼텍스하에서 오버헤드 교반기를 사용하여 이소프로필 알콜에서 용해시켜 투명 용액을 수득한다. 상기 용액에 디피리다몰을 분산시켜(#40 체 통과) 균질 현탁액을 수득한다. #60 체를 통과시켜 현탁액을 선별한다. 유동층 프로세서에 바닥 스프레이 및 워스터 칼럼을 배열한다. 워스터에 밀봉 코팅된 타르타르산 비드를 로딩한다. 디피리다몰 현탁액을 바람직한 분무속도로 연동 펌프를 이용하여 타르타르산 비드 상에 분무한다. 상기 현탁액을 코팅 공정 전반에 걸쳐 계속 교반하고 있음을 확실히 한다. 분무가 완료된 후에 유동층에서 비드를 건조시킨다.
- [0145] 지연 방출 코팅 현탁액의 제조
- [0146] 유드레기트(등록상표) S100 및 유드레기트(등록상표) L100을 오버헤드 교반기를 사용하여 IPA에 분산시킨다. 정제수를 용액에 첨가하고 교반시켜 투명 용액을 수득한다. 교반하면서 상기 용액에 트리에틸 시트레이트 및 활석을 첨가한다. #80 체를 통과시키고 코팅용으로 사용한다. 코팅 공정 전반에 걸쳐 용액을 계속 교반시킨다. 코팅된 비드를 2시간동안 건조 및 경화시킨다.



[0147] 표 15

첨가제

첨가제	화학명	기능
디피리다몰	-	API
콜리돈 30	폴리비닐피롤리돈	비기능 코팅제
셀렛	미정질 셀룰로즈 구	불활성 입자
타르타르산	-	용해제
파마코트 603	하이프로멜로즈	결합제
유드레기트 (등록상표) L100	메타크릴산 중합체	기능 코팅제
유드레기트 (등록상표) S100	메타크릴산 중합체	기능 코팅제
트리에틸 시트레이트	-	가소제
활석	-	활택제
이소프로필 알콜*	-	용매
정제수*	-	용매

\* 공정에 포함되나, 최종 생성물이 아님

[0148]

[0149] 표 16

캡슐 당 화합물량

		캡슐당 화합물량 (mg)
I .	약물 로딩	
1.	디피리다몰 USP	100.00
2.	폴리비닐피롤리돈 K30 USP 콜리돈 30 -BASF	28.60
3.	밀봉 코팅 타르타르산 비드 (74.2% 타르타르산)	107.90
II .	수정 방출 코팅	
4.	유드레기트 (등록상표) S 100	22.20
5.	유드레기트 (등록상표) L 100	7.40
6.	트리에틸 시트레이트	2.90
7.	활석	14.80
	총계	283.80

[0150]

[0151] 표 17

지연 방출 코팅 성분들의 함량(중량 %)

일련 번호	성분	등급/RMS No.	% w/w	표준 1회 용량	단 위
5.	유드레기트(등록상표) S 100	USP	4.5	93.12	g
6.	유드레기트(등록상표) L 100	USP	1.5	31.04	g
7.	트리에틸 시트레이트	USP	0.60	12.42	g
8.	활석	USP	3.00	62.08	g
9.	정제수	IP	5.00	103.47	g
10.	이소프로필 알콜	USP	85.40	1767.18	g
11.	총계		100.0	2069.31	g
12.	경질 젤라틴 캡슐 크기 "1"	RMS/169	-	4000캡슐 에 304g	g
13.	실리카 겔 봉지 (50g)			07	nos

[0152]

[0153] 실시예 4: 변형 D1

[0154] 유드레기트(등록상표) S100 및 유드레기트(등록상표) L100 (75:25의 비율)의 제어방출 코팅을 이용한 디피리다몰 비드의 제조에서 사용된 성분들의 함량은 표 18-20(변형 D1)에 나타내었다. 상기 제조공정은 하기에 보다 상세하게 기술되었다.

[0155] 제조는 타르타르산, 파마코트 603, 이소프로필 알콜, 및 물로 구성된 코팅 용액을 사용하여 셀렛의 유동층 코팅으로 시작한다. 층형성 공정을 코어 상에 로딩된 타르타르산이 총 89.1%(w/w)가 될 때까지 계속한다. 그런 다음 89.1% 타르타르산 펠릿은 유동층에서 콜리돈 30, 활석, 이소프로필 알콜 및 물로 구성된 보호 밀봉 코팅으로 유동층 상에서 20% 중량 이득 수준까지 코팅된다.

[0156] 약물 로딩

[0157] 디피리다몰, 콜리돈 30 및 이소프로필 알콜로 구성된 분산제는 유동층을 이용하여 밀봉 코팅된 타르타르산 코어 상에 분무된다. 이 코어상에 분무된 양은 1:0.8 (디피리다몰:타르타르산)의 최종비를 허용한다.

[0158] 개질 방출 코팅

[0159] 유드레기트(등록상표) S100 : 유드레기트(등록상표) L100 (75:25), 트리에틸 시트레이트, 활석, 이소프로필 알콜 및 물로 구성된 코팅 용액은 디피리다몰 층화된 펠릿 상에 분무된다. DP 펠릿 상에 분무된 개질 방출 코팅의 이론적 중량 이득은 10%이다. 그런 다음, 코팅된 펠릿은 2시간 동안 40℃에서 건조 오븐 트레이에서 경화된다.

[0160] 프로토콜

[0161] 다음의 프로토콜은 유드레기트(등록상표) S100 : 유드레기트(등록상표) L100 (75:25)로 코팅된 비드 제조를 위한 바람직한 것이다.

[0162] 약물 현탁액의 제조

[0163] 콜리돈 30을 볼텍스하에서 오버헤드 교반기를 사용하여 이소프로필 알콜에서 용해시켜 투명 용액을 수득한다. 상기 용액에 디피리다몰을 분산시켜 균질 현탁액을 수득한다. #100 메시 체를 통과시켜 현탁액을 선별한다. 유동층 프로세서에 바닥 스프레이 및 위스터 칼럼을 배열한다. 위스터에 밀봉 코팅된 타르타르산 비드를 로딩한다. 디피리다몰 현탁액을 바람직한 분무속도로 연동 펌프를 이용하여 타르타르산 비드 상에 분무한다. 상기 현탁액을 코팅 공정 전반에 걸쳐 계속 교반하고 있음을 확실히 한다. 분무가 완료된 후에 유동층에서 비드를

건조시킨다.

[0164] 지연 방출 코팅 현탁액의 제조

[0165] 유드레기트(등록상표) S100 및 유드레기트(등록상표) L100을 오버헤드 교반기를 사용하여 물 및 90% IPA에 분산시킨다. 정제수를 용액에 첨가하고 교반시켜 투명 용액을 수득한다. 트리에틸 시트레이트를 첨가하고 15분 이상 혼합한다. 분리된 용기에 물, 10% IPA 및 활석을 첨가한 후 10분간 균질화하여 분산제를 형성한다. 활석 분산제 및 유드레기트 용액을 결합하고 코팅하기 전에 30분 이상 혼합한다. 코팅 공정 전반에 걸쳐 코팅 용액을 계속 교반시킨다. 코팅된 비드를 2시간동안 건조 및 경화시킨다.

[0166] 표 18

첨가제

첨가제	화학명	기능
디피리다몰	-	API
콜리돈 30	폴리비닐피롤리돈	비기능코팅제/ 결합제
셀렛	미정질 셀룰로즈 구	불활성 입자
타르타르산	-	용해제
파마코트 603	하이프로멜로즈	결합제
유드레기트(등록상표)L100	메타크릴산 중합체	기능 코팅제
유드레기트(등록상표)S100	메타크릴산 중합체	기능 코팅제
트리에틸 시트레이트	-	가소제
활석	-	활택제
이소프로필 알콜*	-	용매
정제수*	-	용매

\* 공정에 포함되나, 최종 생성물이 아님

[0167]

[0168] 표 19

캡슐 당 화합물량

		캡슐당 화합물량 (mg)
I .	약물 로딩	
1.	디피리다몰 USP	180.00
2.	폴리비닐피롤리돈 K30 USP 콜리돈 30 -BASF	58.21
3.	밀봉 코팅 타르타르산 비드 (74.2% 타르타르산)	168.51
II .	수정 방출 코팅	
4.	유드레기트(등록상표) S 100	19.25
5.	유드레기트(등록상표) L 100	6.27
6.	트리에틸 시트레이트	2.69
7.	활석	12.83
	총계	447.76

[0169]

[0170] 표 20

지연 방출 코팅 성분들의 함량(중량 %)

일련 번호	성분	등급/RMS No.	% w/w	표준 1회 용량	단 위
5.	유드레기트(등록상표) S 100	USP	4.5	56.2	g
6.	유드레기트(등록상표) L 100	USP	1.5	18.7	g
7.	트리에틸 시트레이트	USP	0.60	7.5	g
8.	활석	USP	3.0	37.4	g
9.	정제수	IP	5.0	62.6	g
10.	이소프로필 알콜	USP	85.4	1067.6	g
11.	총계		100.0	1250.0	g
12.	경질 젤라틴 캡슐 크기 "OCS"	RMS/169	-	2000캡슐 에 895.5g	g

[0171]

[0172] 실시예 5: 변형 D2

[0173] 유드레기트(등록상표) S100 및 유드레기트(등록상표) L100 (75:25의 비율)의 제어방출 코팅을 이용한 디피리다몰 비드의 제조에서 사용된 성분들의 함량은 표 21-23(변형 D2)에 나타내었다. 상기 제조공정은 하기에 보다 상세하게 기술되었다.

[0174] 제조는 타르타르산, 파마코트 603, 이소프로필 알콜, 및 물로 구성된 코팅 용액을 사용하여 펠렛의 유동층 코팅으로 시작한다. 층형성 공정을 코어 상에 로딩된 타르타르산이 총 89.1%(w/w)가 될 때까지 계속한다. 그런 다음 89.1% 타르타르산 펠렛은 유동층에서 HPMC 프탈레이트 PH-55, 트리에틸 시트레이트, 이소프로필 알콜 및 아세톤으로 구성된 보호 밀봉 코팅으로 유동층 상에서 15% 중량 이득 수준까지 코팅된다.

[0175] 약물 로딩

[0176] 디피리다몰, 콜리돈 30 및 이소프로필 알콜로 구성된 분산제는 유동층을 이용하여 밀봉 코팅된 타르타르산 코어 상에 분무된다. 이 코어 상에 분무된 양은 1:0.8(디피리다몰:타르타르산)의 최종비를 허용한다.

[0177] 개질 방출 코팅

[0178] 유드레기트(등록상표) S100 : 유드레기트(등록상표) L100 (75:25), 트리에틸 시트레이트, 활석, 이소프로필 알콜 및 물로 구성된 코팅 용액은 디피리다몰 층화된 펠렛 상에 분무된다. DP 펠렛 상에 분무된 개질 방출 코팅의 이론적 중량 이득은 10%이다. 그런 다음, 코팅된 펠렛은 2시간 동안 40℃에서 건조 오븐 트레이에서 경화된다.

[0179] 프로토콜

[0180] 다음의 프로토콜은 유드레기트(등록상표) S100 : 유드레기트(등록상표) L100 (75:25)로 코팅된 비드 제조를 위한 바람직한 것이다.

[0181] 약물 현탁액의 제조

[0182] 콜리돈 30을 볼텍스하에서 오버헤드 교반기를 사용하여 이소프로필 알콜에서 용해시켜 투명 용액을 수득한다. 상기 용액에 디피리다몰을 분산시켜 균질 현탁액을 수득한다. #100 메시 체를 통과시켜 현탁액을 선별한다. 유동층 프로세서에 바닥 스프레이 및 위스터 칼럼을 배열한다. 위스터에 밀봉 코팅된 타르타르산 비드를 로딩한다. 디피리다몰 현탁액을 바람직한 분무속도로 연동 펌프를 이용하여 타르타르산 비드 상에 분무한다. 상기 현탁액을 코팅 공정 전반에 걸쳐 계속 교반하고 있음을 확실히 한다. 건조: 분무가 완료된 후에 유동층에서 비드를 건조시킨다.

[0183] 지연 방출 코팅 현탁액의 제조

[0184] 유드레기트(등록상표) S100 및 유드레기트(등록상표) L100을 오버헤드 교반기를 사용하여 물 및 90% IPA에 분산시킨다. 정제수를 용액에 첨가하고 교반시켜 투명 용액을 수득한다. 트리에틸 시트레이트를 첨가하고 15분 이상 혼합한다. 분리된 용기에 물, 10% IPA 및 활석을 첨가한 후 10분간 균질화하여 분산제를 형성한다. 활석 분산제 및 유드레기트 용액을 결합하고 코팅하기 전에 30분 이상 혼합한다. 코팅 공정 전반에 걸쳐 코팅 용액을 계속 교반시킨다. 코팅된 비드를 2시간동안 건조 및 경화시킨다.

[0185] 표 21

첨가제

첨가제	화학명	기능
디피리다몰	-	API
콜리돈 30	폴리비닐피롤리돈	결합제
셀렛(Celllets)	미정질 셀룰로즈 구 (Microcrystalline Cellulose Spheres)	불활성 입자
타르타르산	-	용해제
HPMC 프탈레이트 PH-55	하이프로멜로즈 프탈레이트	비기능 코팅제
파마코트(Pharmacoat) 603	하이프로멜로즈	결합제
유드레기트® L100	메타크릴산 중합체	기능 코팅제
유드레기트® S100	메타크릴산 중합체	기능 코팅제
트리에틸 시트레이트	-	가소제
활석	-	활택제
이소프로필 알콜*	-	용매
아세톤*	-	용매
정제수*	-	용매

\* 공정에 포함되나, 최종 생성물이 아님

[0186]

[0187] 표 22.

캡슐 당 화합물량

		캡슐당 화합물량 (mg)
I .	약물 로딩	
1.	디피리다몰 USP	180.00
2.	폴리비닐피롤리돈 K30 USP 콜리돈 30 -BASF	33.37
3.	밀봉 코팅 타르타르산 비드 (77.5% 타르타르산)	185.80
II .	수정 방출 코팅	
4.	유드레기트(등록상표) S 100	18.88
5.	유드레기트(등록상표) L 100	6.15
6.	트리에틸 시트레이트	2.53
7.	활석	12.29
	총계	439.02

[0188]

[0189] 표 23

지연 방출 코팅 성분들의 함량(중량 %)

일련 번호	성분	등급/RMS No.	% w/w	표준 1회 용량	단 위
5.	유드레기트(등록상표) S 100	USP	4.5	56.2	g
6.	유드레기트(등록상표) L 100	USP	1.5	18.7	g
7.	트리에틸 시트레이트	USP	0.6	7.5	g
8.	활석	USP	3.0	37.4	g
9.	정제수	IP	5.0	62.6	g
10.	이소프로필 알콜	USP	85.4	1067.6	g
11.	총계		100.0	1250.0	g
12.	경질 젤라틴 캡슐 크기 "OCS"	RMS/169	-	2000캡슐 에 878.0g	g

[0190]

[0191] 실시예 6: 변형 E (함께 충전된 캡슐(Cofilled Capsules))

[0192] 유드레기트(등록상표) S100 및 유드레기트(등록상표) L100 (75:25의 비율)의 제어방출 코팅을 이용한 프레드니솔론 비드의 제조에서 사용된 성분들의 함량은 표 24-26(변형 E)에 나타내었다. 상기 제조공정은 하기에 보다 상세하게 기술되었다.

[0193] 약물 로딩

- [0194] 프레드니솔론, 콜리돈 30 및 물로 구성된 용액은 유동층을 이용하여 셀렛상에 분무된다. 이 코어에 분무된 양은 최종 프레드니솔론의 양이 2.0%로 되는 것을 허용한다. 2.0% 프레드니솔론 펠릿 일부가 IR 부분에 사용되기 위해 따로 놓여지고, 일부는 자연 방출 부분을 제조하는 공정에 추가로 사용될 것이다.
- [0195] 밀봉 코팅
- [0196] 콜리돈 VA-64, 파마코트 603 및 물로 구성된 용액은 유동층을 이용하여 펠릿 코팅된 프레드니솔론상에 분무된다. 이 코어상에 분무된 양은 최종 프레드니솔론의 양이 1.9%로 되는 것을 허용한다. 그런 다음 상기 1.9% 프레드니솔론 펠릿은 자연 방출 코팅으로 추가로 코팅된다.
- [0197] 자연 방출 코팅
- [0198] 유드레기트(등록상표) S100 : 유드레기트(등록상표) L100 (75:25), 트리에틸 시트레이트, 활석, 이소프로필 알콜 및 물로 구성된 코팅 용액은 밀봉 코팅된 프레드니솔론 층화된 펠릿 상에 분무된다. DP 펠릿 상에 분무된 개별 방출 코팅의 이론적 중량 이득은 25%이다. 그런 다음, 코팅된 펠릿은 8시간 동안 40℃에서 건조 오븐 트레이에서 경화된다.
- [0199] 프로토콜
- [0200] 다음의 프로토콜은 유드레기트(등록상표) S100 : 유드레기트(등록상표) L100 (75:25)로 코팅된 비드 제조를 위한 바람직한 것이다.
- [0201] 약물 현탁액의 제조
- [0202] 콜리돈 30을 볼텍스하에서 오버헤드 교반기를 사용하여 물에서 용해시켜 투명 용액을 수득한다. 상기 용액에 프레드니솔론을 분산시켜 용액을 수득한다. 유동층 프로세서에 바닥 스프레이 및 위스터 칼럼을 배열한다. 위스터에 셀렛을 로딩한다. 프레드니솔론 용액을 바람직한 분무속도로 연동 펌프를 이용하여 셀렛 상에 분무한다. 상기 용액을 코팅 공정 전반에 걸쳐 계속 교반하고 있음을 확실히 한다. 건조: 분무가 완료된 후에 유동층에서 비드를 건조시킨다.
- [0203] 밀봉 코팅 용액의 제조
- [0204] 콜리돈 VA-64를 볼텍스하에서 오버헤드 교반기를 사용하여 물 및 이소프로필 알콜에 용해시켜 투명 용액을 수득한다. 상기 용액에 파마코트 603을 분산시키고 용해될 때까지 혼합한다. 유동층 프로세서에 바닥 스프레이 및 위스터 칼럼을 배열한다. 위스터에 펠릿 코팅된 프레드니솔론을 로딩한다. 밀봉 코팅 용액을 바람직한 분무속도로 연동 펌프를 이용하여 프레드니솔론 펠릿 상에 분무한다. 상기 용액을 코팅 공정 전반에 걸쳐 계속 교반하고 있음을 확실히 한다. 건조: 분무가 완료된 후에 유동층에서 비드를 건조시킨다.
- [0205] 자연 방출 코팅 현탁액의 제조
- [0206] 유드레기트(등록상표) S100 및 유드레기트(등록상표) L100을 오버헤드 교반기를 사용하여 물 및 90% IPA에 분산시킨다. 정제수를 현탁액에 첨가하고 교반시켜 투명 용액을 수득한다. 트리에틸 시트레이트를 첨가하고 15분 이상 혼합한다. 분리된 용기에 물, 10% IPA 및 활석을 첨가한 후 10분간 균질화하여 분산제를 형성한다. 활석 분산제 및 유드레기트 용액을 결합하고 코팅하기 전에 30분 이상 혼합한다. 코팅 공정 전반에 걸쳐 코팅 용액을 계속 교반시킨다. 코팅된 비드를 8시간동안 건조 및 경화시킨다.



[0207] 표 24

첨가제

첨가제	화학명	기능
프레드니솔론	-	API
콜리돈 30	폴리비닐피롤리돈	결합제
셀렛	미정질 셀룰로즈 구	불활성 입자
콜리돈 VA-64	비닐피롤리돈	비기능 코팅제
파마코트 603	하이프로멜로즈	결합제
유드레기트(등록상표) L100	메타크릴산 중합체	기능 코팅제
유드레기트(등록상표) S100	메타크릴산 중합체	기능 코팅제
트리에틸 시트레이트	-	가소제
활석	-	활택제
이소프로필 알콜*	-	용매
정제수*	-	용매

\* 공정에 포함되나, 최종 생성물이 아님

[0208]

[0209] 표 25

캡슐 당 화합물량

		캡슐당 화합물량 (mg)
I .	IR 부분	
1.	프레드니솔론 USP	1.80
2.	폴리비닐피롤리돈 K30 USP 콜리돈 30 -BASF	1.17
3.	셀렛	87.03
	총계	90.00 mg
II .	DR 부분	
4.	프레드니솔론 USP	0.90
5.	폴리비닐피롤리돈 K30 USP 콜리돈 30 -BASF	0.59
6.	셀렛	41.74
7.	비닐피롤리돈 USP 콜리돈 VA-64 -BASF	0.56
8.	파마코트 603	0.84
9.	유드레기트(등록상표) S 100	5.46
10.	유드레기트(등록상표) L 100	1.80
11.	트리에틸 시트레이트	0.70
12.	활석	3.66
	총계	56.25 mg

[0210]



[0211] 표 26

지연 방출 코팅 성분들의 함량(중량 %)

일련 번호	성분	등급/RMS No.	% w/w	표준 1회 용량	단 위
1.	유드레기트(등록상표) S 100	USP	4.5	937.8	g
2.	유드레기트(등록상표) L 100	USP	1.5	312.4	g
3.	트리에틸 시트레이트	USP	0.6	124.8	g
4.	활석	USP	3.0	625.7	g
5.	정제수	IP	5.9	1229.4	g
6.	이소프로필 알콜	USP	84.5	17609.4	g
7.	총계		100.0	20839.5	g
8.	경질 젤라틴 캡슐 크기 "3CS"	RMS/169	-	8000캡슐 에 720.0g (IR) + 450 g (DR)	g

[0212]

[0213] 실시예 7: 변형 F(결합 펠릿)

[0214] 유드레기트(등록상표) S100 및 유드레기트(등록상표) L100 (75:25의 비율)의 제어방출 코팅을 이용한 프레드니솔론 비드의 제조에서 사용된 성분들의 함량은 표 27-29(변형 F)에 나타내었다. 상기 제조공정은 하기에 보다 상세하게 기술되었다.

[0215] 약물 로딩

[0216] 프레드니솔론, 콜리돈 30 및 물로 구성된 용액은 유동층을 이용하여 셀렛상에 분무된다. 이 코어상에 분무된 양은 최종 프레드니솔론의 양이 2.5%로 되는 것을 허용한다. 그런 다음, 5% 프레드니솔론 펠릿은 즉시 방출 및 지연 방출 기능을 함유하기 위해 추가로 코팅된다.

[0217] 밀봉 코팅

[0218] 콜리돈 VA-64, 파마코트 603 및 물로 구성된 용액은 유동층을 이용하여 펠릿 코팅된 프레드니솔론상에 분무된다. 이 코어상에 분무된 양은 최종 프레드니솔론의 양이 2.4%로 되는 것을 허용한다. 그런 다음 상기 2.4% 프레드니솔론 펠릿은 즉시 방출 및 지연 방출 코팅을 함유하기 위해 추가로 코팅된다.

[0219] 지연 방출 코팅

[0220] 유드레기트(등록상표) S100 : 유드레기트(등록상표) L100 (75:25), 트리에틸 시트레이트, 활석, 이소프로필 알콜 및 물로 구성된 코팅 용액은 밀봉 코팅된 프레드니솔론 층화된 펠릿 상에 분무된다. DP 펠릿 상에 분무된 개질 방출 코팅의 이론적 중량 이득은 25%이다. 그런 다음, 코팅된 펠릿은 8시간 동안 40℃에서 건조 오븐 트레이에서 경화된다.

[0221] 프로토콜

[0222] 다음의 프로토콜은 유드레기트(등록상표) S100 : 유드레기트(등록상표) L100 (75:25)로 코팅된 비드 제조를 위한 바람직한 것이다.

[0223] 약물 현탁액의 제조

[0224] 콜리돈 30을 볼텍스하에서 오버헤드 교반기를 사용하여 물에서 용해시켜 투명 용액을 수득한다. 상기 용액에 프

레드니솔론을 분산시켜 용액을 수득한다. 유동층 프로세서에 바닥 스프레이 및 위스터 칼럼을 배열한다. 위스터에 셀렛을 로딩한다. 프레드니솔론 용액을 바람직한 분무속도로 연동 펌프를 이용하여 셀렛 상에 분무한다. 상기 용액을 코팅 공정 전반에 걸쳐 계속 교반하고 있음을 확실히 한다. 건조: 분무가 완료된 후에 유동층에서 비드를 건조시킨다.

[0225] 밀봉 코팅 용액의 제조

[0226] 콜리돈 VA-64를 볼텍스하에서 오버헤드 교반기를 사용하여 물 및 이소프로필 알콜에 용해시켜 투명 용액을 수득한다. 상기 용액에 파마코트 603을 분산시키고 용해될 때까지 혼합한다. 유동층 프로세서에 바닥 스프레이 및 위스터 칼럼을 배열한다. 위스터에 펠릿 코팅된 프레드니솔론을 로딩한다. 밀봉 코팅 용액을 바람직한 분무속도로 연동 펌프를 이용하여 프레드니솔론 펠릿 상에 분무한다. 상기 용액을 코팅 공정 전반에 걸쳐 계속 교반하고 있음을 확실히 한다. 건조: 분무가 완료된 후에 유동층에서 비드를 건조시킨다.

[0227] 지연 방출 코팅 현탁액의 제조

[0228] 유드레기트(등록상표) S100 및 유드레기트(등록상표) L100을 오버헤드 교반기를 사용하여 물 및 90% IPA에 분산시킨다. 정제수를 현탁액에 첨가하고 교반시켜 투명 용액을 수득한다. 트리에틸 시트레이트를 첨가하고 15분 이상 혼합한다. 분리된 용기에 물, 10% IPA 및 활석을 첨가한 후 10분간 균질화하여 분산제를 형성한다. 활석 분산제 및 유드레기트 용액을 결합하고 코팅하기 전에 30분 이상 혼합한다. 코팅 공정 전반에 걸쳐 코팅 용액을 계속 교반시킨다. 코팅된 비드를 8시간동안 건조 및 경화시킨다.

[0229] 표 27

첨가제

첨가제	화학명	기능
프레드니솔론	-	API
콜리돈 30	폴리비닐피롤리돈	결합제
셀렛	미정질 셀룰로즈 구	불활성 입자
콜리돈 VA-64	비닐피롤리돈	비기능 코팅제
파마코트 603	하이프로멜로즈	결합제
유드레기트(등록상표) L100	메타크릴산 중합체	기능 코팅제
유드레기트(등록상표) S100	메타크릴산 중합체	기능 코팅제
트리에틸 시트레이트	-	가소제
활석	-	활택제
이소프로필 알콜*	-	용매
정제수*	-	용매

\* 공정에 포함되나, 최종 생성물이 아님

[0230]

[0231] 표 28

캡슐 당 화합물량

		캡슐당 화합물량 (mg)
I .	약물 로딩	
1.	프레드니솔론 USP	0.90
2.	폴리비닐피롤리돈 K30 USP 콜리돈 30 -BASF	0.60
3.	셀렛	34.95
II .	밀봉 코팅	
4.	폴리비닐피롤리돈 K30 USP 콜리돈 30 -BASF	0.45
5.	파마코트 603	0.65
III .	지연 방출 코팅	
6.	유드레기트(등록상표) S 100	4.35
7.	유드레기트(등록상표) L 100	1.45
8.	트리에틸 시트레이트	0.55
9.	활석	2.95
IV .	약물 로딩	
10.	프레드니솔론 USP	1.80
11.	폴리비닐피롤리돈 K30 USP 콜리돈 30 -BASF	1.20
	총계	50.00 mg

[0232]

[0233] 표 29

지연 방출 코팅 성분들의 함량(중량 %)

일련 번호	성분	등급/RMS No.	% w/w	표준 1회 용량	단 위
1.	유드레기트(등록상표) S 100	USP	4.5	937.8	g
2.	유드레기트(등록상표) L 100	USP	1.5	312.4	g
3.	트리에틸 시트레이트	USP	0.6	124.8	g
4.	활석	USP	3.0	625.7	g
5.	정제수	IP	5.9	1229.4	g
6.	이소프로필 알콜	USP	84.5	17609.4	g
7.	총계		100.0	20839.5	g
8.	경질 젤라틴 캡슐 크기 "3CS"	RMS/169	-	8000캡슐 에 400g	g

[0234]

[0235] 실시예 8. 용해 프로파일

[0236] 도 7 은 변형 B,C 및 D에 대한 용해 프로파일을 도시하는 그래프이다. 도 8 은 변형 D1 및 D2에 대한 용해 프로파일을 도시하는 그래프이다. 도 9 는 변형 E 및 F에 대한 용해 프로파일을 도시하는 그래프이다. 이것 모두가 본 명세서에 기술된 시뮬레이션된 매질에서 측정된다.

[0237] 변형 B 원형에 대하여, 처음 2시간 내에 0.1N HCl의 20% 디피리다몰의 평균 방출이 있다. 2시간 경과 시점에서 원형이 0.25% SLS와 함께 pH 6.8 인산염 완충액을 함유하는 매질에 첨가되는 경우, 매질 교환이 있다. 이 단계 동안, 디피리다몰은 4 시간에 걸쳐 방출된다.

[0238] 변형 C 원형에 대하여, 처음 2시간 내에 0.1N HCl 내에 80%의 디피리다몰의 평균 방출물이 있다. 0.25% 나트륨 라우릴 설페이트가 있는 pH 5.5 아세트이트 버퍼를 함유하는 매질에 상기 원형을 첨가하는 경우, 2시간 경과 시점에서 매질 교환이 있다. 이 단계 동안 디피리다몰은 22시간에 걸쳐 방출된다.

[0239] 변형 D 원형에 대하여, 처음 2시간 내에 0.1N HCl에 39%의 디피리다몰의 평균 방출물이 있다. 0.25% 나트륨 라우릴 설페이트가 있는 pH 6.8 인산염 완충액을 함유하는 매질에 상기 원형을 첨가하는 경우, 2시간 경과 시점에서 매질 교환이 있다. 이 단계 동안 디피리다몰은 6시간에 걸쳐 방출된다.

[0240] 실시예 9. 감소된 흡수 속도로 두통 감소

[0241] 우리는 디피리다몰 요법의 부작용인 두통을  $C_{max}$  값으로의 상승 속도를 줄임으로써 감소시킬 수 있음을 발견했다. 두통의 위험을 최소화하기 위하여, 투여된 제형의 디피리다몰 방출을 수정하여 생체 내 흡수 속도 상수( $k_a$ )를 줄였다(예를 들어 0.2 내지 0.90  $\ell/hr$ ). 비교를 위하여, 즉시 방출용으로 제형화된 디피리다몰의 흡수 속도 상수는 1.19 내지 1.54  $\ell/hr$ 의 범위이다. 두통 유발을 감소시키는 제형은 예를 들어 변형 D를 포함한다. 이러한 결론은 하기에 기술된 임상 연구결과에 기반한다.

[0242] 임상 실험

[0243] 본 실험은 M/S에서 제조한 디피리다몰 100mg 캡슐의 즉시 방출 및 수정 방출 제형의 공개 라벨(open-label), 군형, 무작위, 4 처리, 4 연속, 4 기간, 단일 투여 크로스오버 상대적 경구 생체 적합성 연구였다. 보통 아침식사 후 정상, 건강한, 성인 대상 중 콤비네이토릭스를 위해 인도, 뭄바이 소재의 루비콘 리서치 피브리티 엘티디(Rubicon Research PVT Ltd)에서 있었다.

[0244] 본 연구에서 시험된 제형은 다음과 같다:

- [0245] T1: 디피리다몰 변형 A - 디피리다몰 즉시 방출 캡슐 100mg (제조법 코드 X) (치료 기간당 아침에 100mg 캡슐 1개 단일 투여)
- [0246] T2: 디피리다몰 변형 B - 수정 방출 캡슐 (치료 기간당 아침에 100mg 캡슐 1개 단일 투여)
- [0247] T3: 디피리다몰 변형 C - 수정 방출 캡슐 (치료 기간당 아침에 100mg 캡슐 1개 단일 투여); 및
- [0248] T4: 디피리다몰 변형 D - 수정 방출 캡슐 (치료 기간당 아침에 100mg 캡슐 1개 단일 투여)
- [0249] 대상는 보통 아침식사(하기에 기술된 바와 같이 약500 cal)를 위해 짜여진 시간에 앞서 10시간 이상동안 밤새 굶었다; 아침식사 시작 후 30분에 투여가 이루어졌다. 식사 또는 간식이 각 기간에 투여한 이후 4, 8, 12, 24, 28, 32, 36 및 48시간에 제공되었다. 각 기간 동안 각 대상으로부터 17개의 혈액 시료를 채취하였다. 정맥 혈액 시료(각 5 ml)를 투여 전에(보통 아침식사 전 1시간 반 이내) 및 투여 후 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0, 12.0, 16.0, 24.0, 36.0 및 48.0 시간에 채취했다.
- [0250] 플라스마 시료를 인증된 LC/MS/MS 생분석법을 이용하여 디피리다몰의 농도를 분석하여 정량하였다. 서미트 리서치 서비스즈(Summit Research Services)사의 PK Solutions 2.0™ 구획되지않은 약동학적 데이터 분석 소프트웨어를 사용하여 1차 흡수 및 방출을 갖는 2-구획(compartment) 동력학(3차 지수곡선 적합을 사용하여 가장 잘 기술되는)을 따르는 IR 및 수정 방출 DP 데이터 Ka 값을 추정하였다.
- [0251] 보통 아침식사
- [0252] 하기에 기술된 보통 아침식사를 먹은 후 30분에 투여하였다.

### 식사 메뉴

#### 식사 ID 내용물

식사 ID: 147/02			식사 종류: 보통 아침식사		
일련 번호	음식 항목	부분 크기 (조리된 중량)			
1	버터 바른 토스트	2 No.			
2	달걀 (버터 두른 프라이)	1 No.			
3	우유	1 glass			
음식 항목의 영양가 (조리되지 않은 중량)					
일련 번호	음식 항목	양(gm/ml)	단백질 (그램)	지방(그램)	탄수화물(그램)
1	정제 밀	40	3.10	0.40	20.70
2	달걀	40	6.65	6.65	0
3	우유(전체 우유)	240	10.32	15.60	12.00
4	설탕	10	0	0	10
5	기름	5	0	5.00	0
6	버터	2.5	0	2.03	0
총계			20.07	29.68	42.70
에너지 (Kcal)			80.28	267.12	170.80
총 에너지 (Kcal)			518.20		
칼로리 함유량 퍼센트			15.49	51.55	32.96

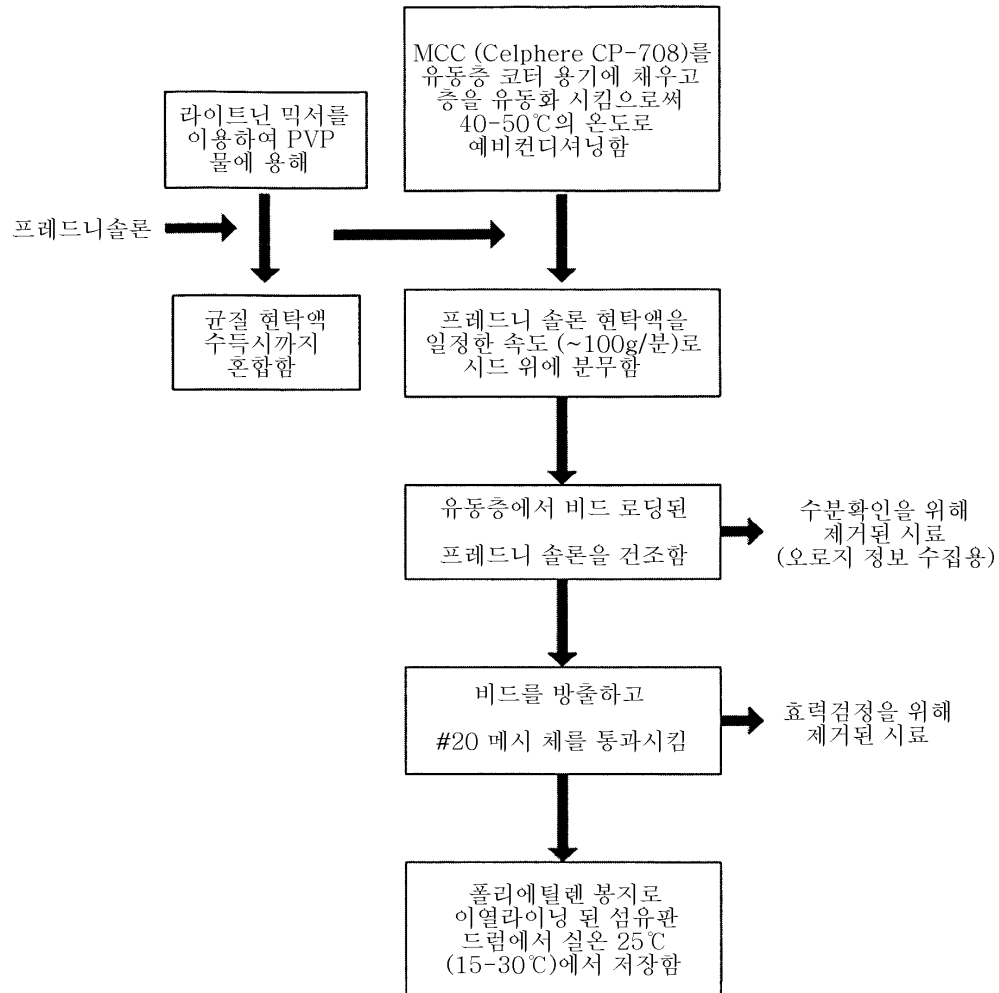
주: 음식 항목의 부분 크기는 조리하는 동안 첨가되는 물의 양에 따라 다양할 수 있다.

- [0253]
- [0254] 다른 구현예들
- [0255] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 독립 간행물 또는 특허 출원이 구체적이면서 개별적으로 참조로 편입되는 것처럼 본원에서 참조로서 편입된다.
- [0256] 본 발명을 특정 구현예에 관련지어 설명하였지만, 추가로 수정이 가능한 것은 자명할 것이다. 본원은 임의의 변형, 이용, 또는 일반적으로 본 발명의 원리를 따르는 본 발명의 변경, 및 본 발명이 존재하는 기술분야에서의 알려진 또는 통상의 실행 내에서 온 본 공개로부터 벗어나는 것을 포함하는 본 발명의 변경을 포함하도록 의도되었다. 본원은 상기에 나타난 필수적 특징에 적용될 수 있고 청구항의 범위를 따른다. 다른 구현예들은 청구항 내에 있다.

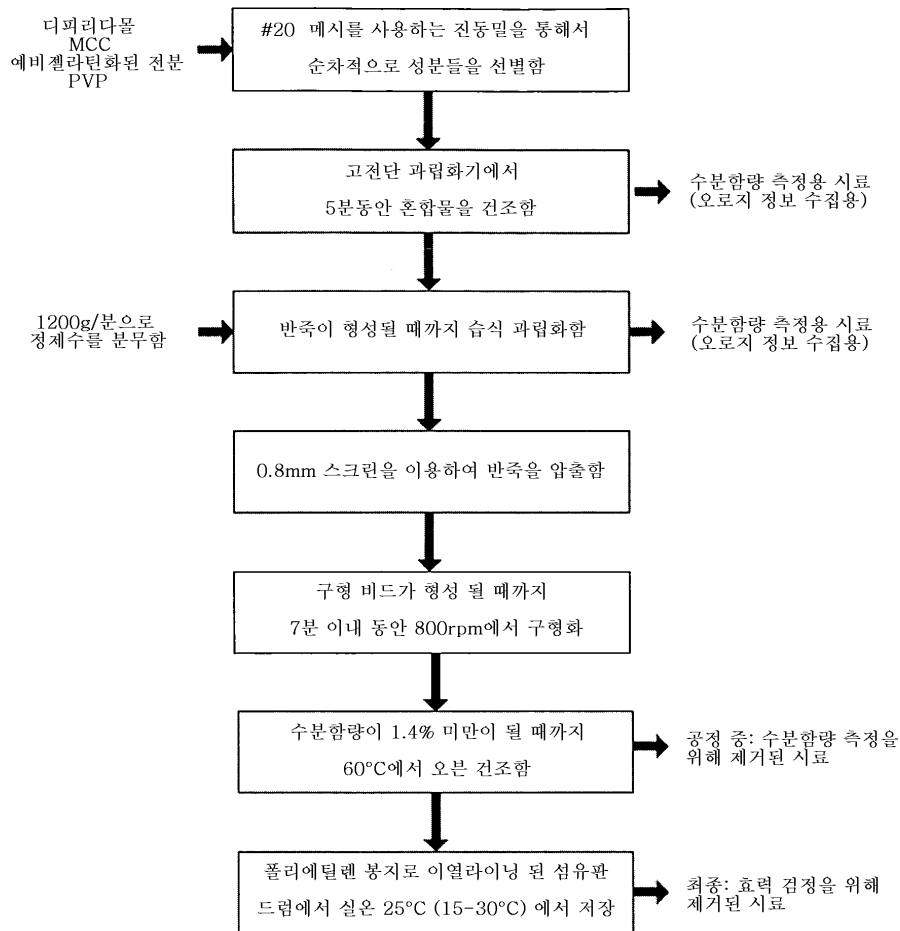
[0257]

도면

도면1

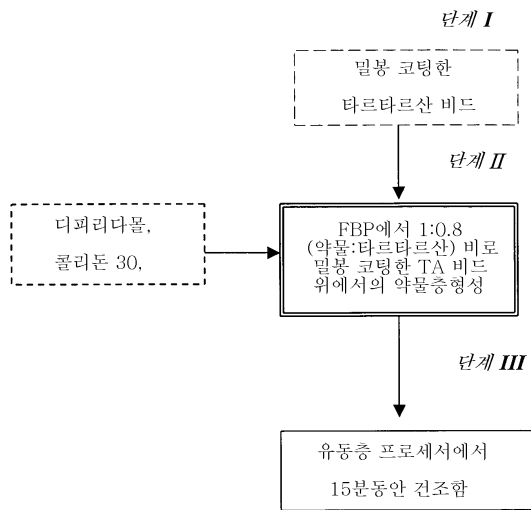


도면2

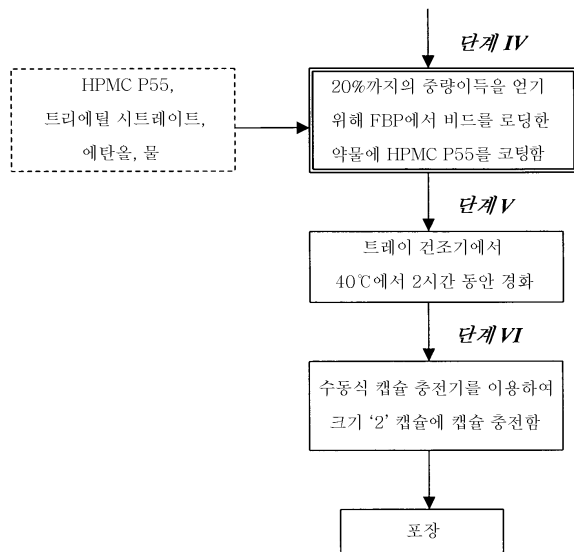


도면3

도 3A



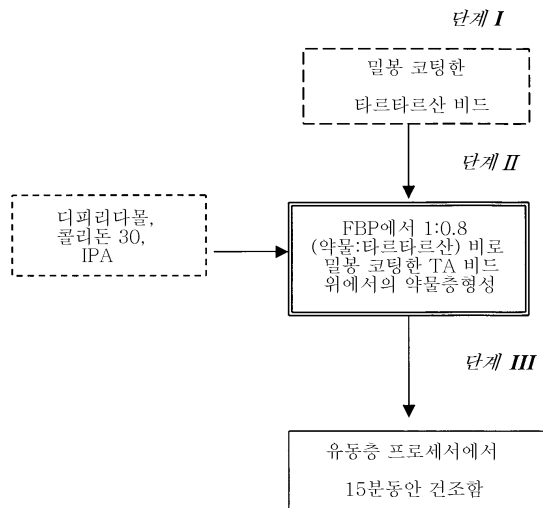
도 3B



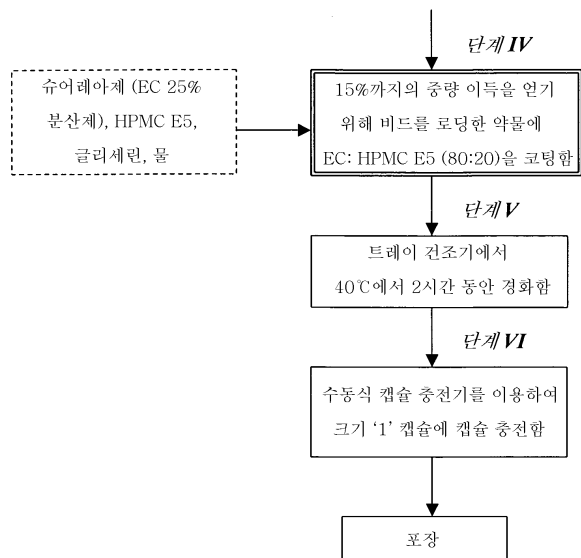


도면4

도 4A

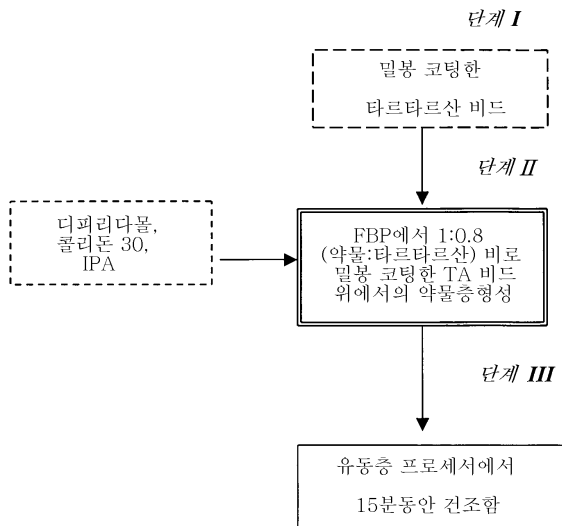


도 4B

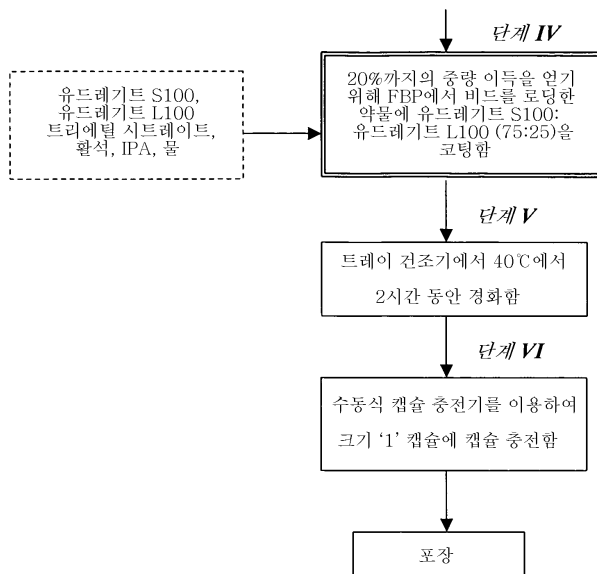


도면5

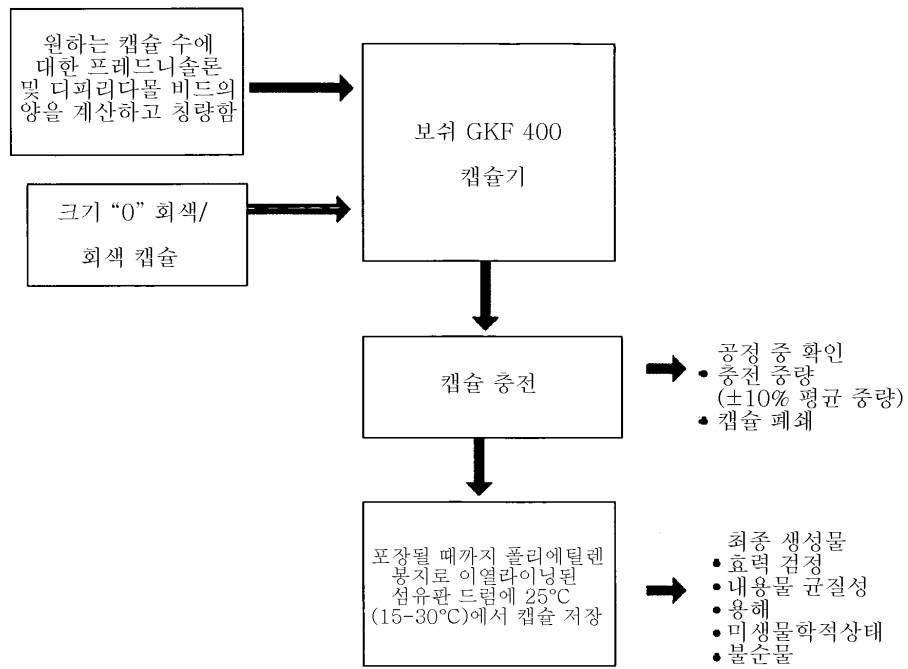
도 5A



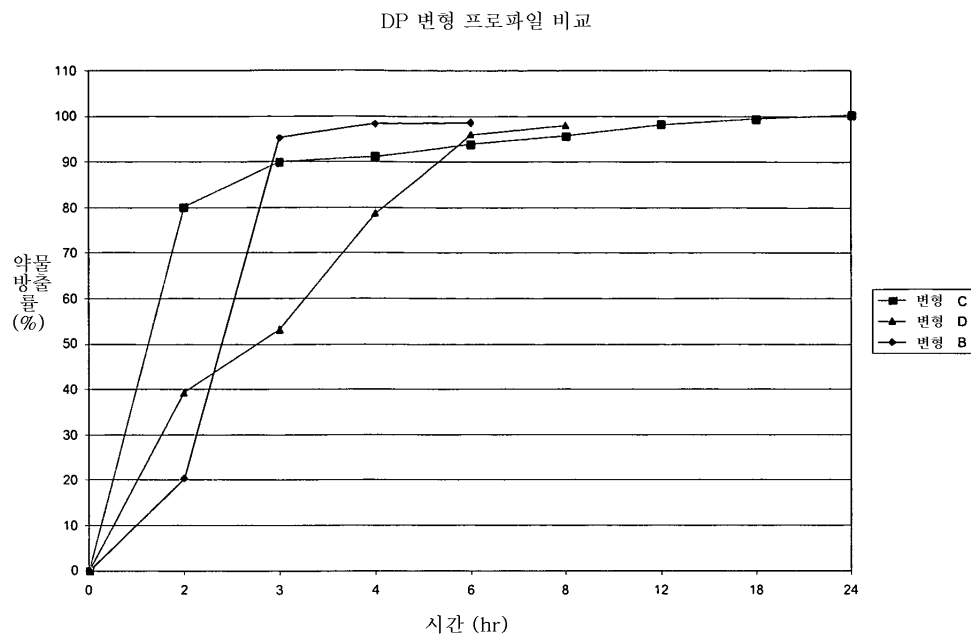
도 5B



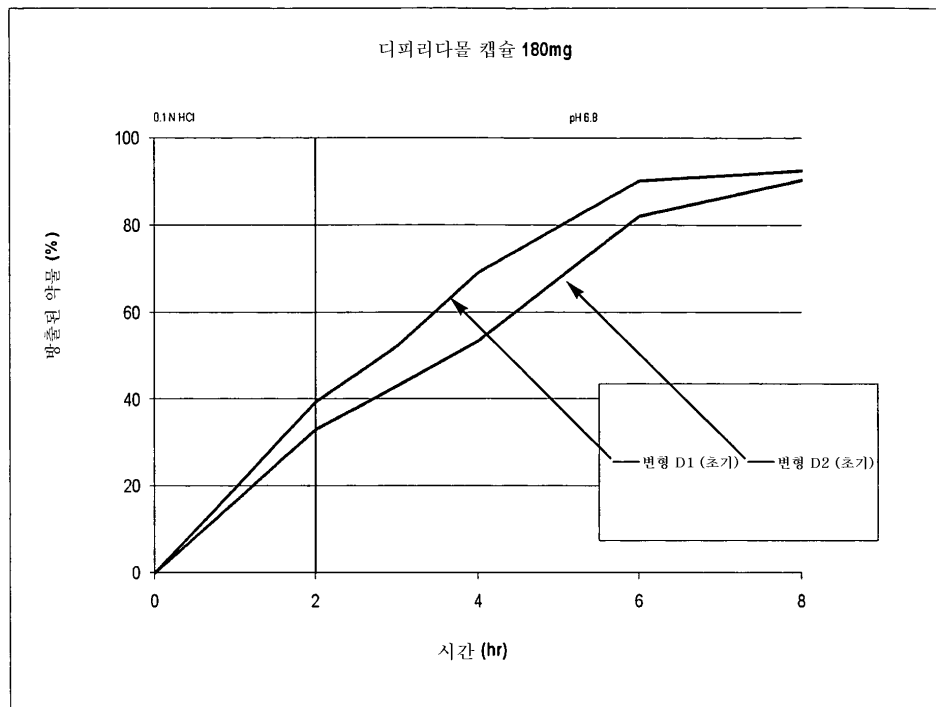
도면6



도면7



도면8



도면9

