



등록특허 10-2690703



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년08월02일
(11) 등록번호 10-2690703
(24) 등록일자 2024년07월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/50 (2006.01) A61K 31/192 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/5078 (2013.01)
A61K 31/192 (2023.05)
(21) 출원번호 10-2018-7029452
(22) 출원일자(국제) 2016년10월17일
심사청구일자 2021년10월18일
(85) 번역문제출일자 2018년10월12일
(65) 공개번호 10-2019-0008840
(43) 공개일자 2019년01월25일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/057415
(87) 국제공개번호 WO 2017/160345
국제공개일자 2017년09월21일
(30) 우선권주장
62/308,614 2016년03월15일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020140053307 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
에이서 테라퓨틱스 인크.
미국 02458 매사추세츠주 뉴턴 스위트 351 워싱턴
스트리트 300 원 게이트웨이 센터
(72) 발명자
애펠, 레아 이.
미국 97703 오레곤주 벤드 노스웨스트 노스클리프
드라이브 4051
샤키, 조슈아 알.
미국 97703 오레곤주 벤드 오비 라일리 63591
셸링, 디. 크리스토퍼
미국 97703 오레곤주 벤드 파크 커먼스 드라이브
19171
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 29 항

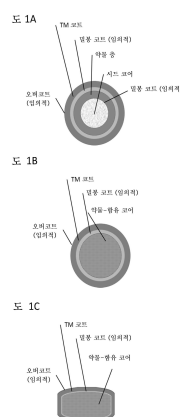
심사관 : 김범수

(54) 발명의 명칭 소듐 페닐부티레이트를 포함하는 맛우수한 조성물 및 그의 용도

(57) 요약

본 발명은 소듐 페닐부티레이트를 포함하는 맛우수한 제약 조성물, 및 이러한 조성물을 사용하여 선천성 대사 이상 (예를 들어, 메이플 시럽노 질환 또는 우레아 사이클 장애), 신경변성 장애 예컨대 파킨슨병, 척수성 근육 위축, 이상긴장증, 또는 봉입체 근염을 치료하는 방법을 특색으로 한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 9/1641 (2013.01)

A61K 9/1652 (2013.01)

A61K 9/501 (2013.01)

A61K 9/5026 (2013.01)

A61K 9/5089 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

복수의 분무 증상화 비드로서 제제화되는 것을 특징으로 하는 소듐 페닐부티레이트의 경구 투여를 위한 제약 조성물로서,

총 중량 기준으로 1-45%의 시드 코어,

총 중량 기준으로 50-68%의 소듐 페닐부티레이트를 포함하는 약물 층, 및

디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 총 중량 기준으로 5-30%의 중합체, 부착방지제, 및 가소제를 포함하는, 총 중량 기준으로 5-45%의 맛-차폐 코팅을 포함하는 제약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 총 중량 기준으로 적어도 60%의 소듐 페닐부티레이트를 포함하는 제약 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 약물 층이 총 중량 기준으로 3-10%의 결합제를 추가로 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 결합제가 HPMC E 5인 제약 조성물.

청구항 5

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물 층이 총 중량 기준으로 0.1-1%의 가소제를 추가로 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 가소제가 폴리에틸렌 글리콜인 제약 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 폴리에틸렌 글리콜이 PEG 6000인 제약 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 맛-차폐 코팅이 총 중량 기준으로 1-9%의 가소제를 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 가소제가 폴리에틸렌 글리콜인 제약 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 폴리에틸렌 글리콜이 PEG 6000인 제약 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부착방지제가 총 중량 기준으로 4-15%의 수화 규산마그네슘을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 수화 규산마그네슘이 활석인 제약 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 맛-차폐 코팅이 총 중량 기준으로 5-15%의, 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 중합체를 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 총 중량 기준으로 5-15%의 상기 시드 코어를 포함하는 제약 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 시드 코어가 미세결정질 셀룰로스를 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 총 중량 기준으로 1-5%의, 폴리비닐 알콜을 포함하는 밀봉 코트를 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 폴리비닐 알콜이 오파드라이(Opadry)인 제약 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 오파드라이가 오파드라이 클리어(Opadry Clear)인 제약 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 샘플의 90%가 500 μm 보다 작은 부피-기준 입자 크기 분포를 갖는 제약 조성물.

청구항 20

제1항에 있어서, (i) 중성 pH에서 10분의 기간에 걸친 전달 용해 시험(transfer dissolution test) 시에 조성물 중 소듐 페닐부티레이트의 15% 미만이 용해되고; (ii) 산성 pH에서 60분의 기간에 걸친 전달 용해 시험 시에 조성물 중 소듐 페닐부티레이트의 적어도 95%가 용해되는 것인 제약 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제4항 및 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 중성 pH에서 10분의 기간에 걸친 전달 용해 시험 시에 조성물 중 상기 소듐 페닐부티레이트의 15% 미만이 용해되는 것인 제약 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 중성 pH에서 10분의 기간에 걸친 전달 용해 시험 시에 조성물 중 상기 소듐 페닐부티레이트의 10% 미만이 용해되는 것인 제약 조성물.

청구항 23

제1항 내지 제4항 및 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 산성 pH에서 60분의 기간에 걸친 전달 용해 시험 시에 조성물 중 소듐 페닐부티레이트의 적어도 95%가 용해되는 것인 제약 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 산성 pH에서 30분의 기간에 걸친 전달 용해 시험 시에 조성물 중 소듐 페닐부티레이트의 적어도 95%가 용해되는 것인 제약 조성물.

청구항 25

제1항 내지 제4항 및 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 투여 시에, 부페닐(BUPHENYL)®과 비교하여 동등한 혈장 중 분포를 갖는 제약 조성물.

청구항 26

제1항 내지 제4항 및 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 투여 시에, 글리세롤 페닐부티레이트와 비교하여 30분에서 더 높은 혈장 중 소듐 페닐부티레이트 수준을 갖는 제약 조성물.

청구항 27

제1항 내지 제4항 및 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 맛 시험 시에 부페닐®에 비해 유리하게 점수화되는 제약 조성물.

청구항 28

- a. 셀룰로스 펠릿을 포함하는 코어를 제공하고;
 - b. 소듐 페닐부티레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 제1 층을 적용하고;
 - c. 폴리비닐 알콜을 포함하는 제2 층을 적용하고;
 - d. 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 중합체, 폴리에틸렌 글리콜, 및 수화 규산마그네슘을 포함하는 제3 층을 적용하여 맛-차폐 코팅을 형성함으로써,
- 총 중량 기준으로 50-68%의 소듐 페닐부티레이트,
- 총 중량 기준으로 1-45%의 시드 코어, 및
- 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 총 중량 기준으로 5-30%의 중합체를 포함하는, 총 중량 기준으로 5-45%의 맛-차폐 코팅
- 을 포함하는 제약 조성물을 제조하는 것을 포함하는, 소듐 페닐 부티레이트를 포함하는 제약 조성물을 제조하는 방법.

청구항 29

제1항 내지 제4항 및 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 메이플 시럽노 질환, 우레아 사이클 장애, 신경변성 장애, 척수성 근육 위축, 봉입체 근염 또는 이상긴장증의 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

발명의 설명

기술분야

배경기술

- [0001] 선천성 대사 이상은 선천성 대사 장애로부터 유발되는 장애의 한 클래스이다. 장애 중 다수는 특정 기질의 대사에 중요한 효소를 코딩하는 단일 유전자의 결함의 결과이다. 효소의 감소된 활성은 기질의 독성 수준으로의 축적을 유발하며, 이는 결국 기질에 따라 다양한 증상을 초래한다.
- [0002] 분지쇄 아미노산 이화작용의 탈조절은, 메이플 시럽뇨 질환 (MSUD)으로 공지된 선천성 대사 이상을 초래한다. 분지쇄 케토산노증으로도 지칭되는 MSUD는, 전형적으로 출생 후 4-7일 이내에 진단되며 발생률이 185,000명의 정상 출산아 중 대략 1명인 상염색체 열성 장애이다. MSUD는, 미토콘드리아 분지쇄 케토산 데히드로게나제 복합체 (BCKDC)의 결핍을 유발하여, MSUD 환자에서 세포 및 체액 중 BCAA (류신, 발린, 이소류신) 및 그의 상응하는 α -케토산 (BCKA) (α -케토이소카프로에이트, α -케토이소발레레이트, 및 α -케토- β -메틸발레레이트)의 축적을 유발하는 돌연변이로 인한 것이다. 본원에 참조로 포함되는 국제 특허 공개 번호 WO2011011781에 기재된 바와 같이, 소듐 페닐부티레이트는 MSUD의 치료에 유용하다. 치료하지 않고 방치하면 MSUD 환자는 높은 BCAA 수준이 발생하고, 낮은 IQ를 포함한 만성 및 급성 신경계 손상, 정신 장애 (불량한 인지 기능), 사회적 장애 (불량한 실행 기능), 및 대사 대사부전 (발작 및 혼수)을 앓고, 중추성 호흡 부전, 및 사망이 이어질 수 있다.
- [0003] 우레아 사이클 장애 (UCD)는 대략적인 발생률이 30,000명의 출생아 중 1명인, 선천성 대사 이상으로부터 유발되는 또 다른 장애이며, 암모니아 및 글루타메이트로서의 질소의 혈액 중 독성 수준 축적을 특징으로 한다. UCD에서, 돌연변이는 우레아산 사이클의 효소 (예를 들어 N-아세틸글루타메이트 신테타제, 카르바모일 포스페이트 신테타제 I, 오르니틴 트랜스카르브아밀라제, 아르기니노숙신산 신테타제, 아르기니노숙신산 리아제, 또는 아르기나제)의 결핍을 초래하며, 생명-위협적인 신경계 합병증을 유발할 수 있다. 페닐아세트산 (PA) 또는 그의 전구약물 페닐부티레이트 (PB)로의 치료는, PA가 페닐아세틸글루타민으로 아세틸화되고 신장을 통해 배출됨에 따라, 계로부터 과도한 질소를 제거한다. 소듐 페닐부티레이트의 즉시 방출 제제 (부페닐(BUPHENYL)®)가 UCD의 치료에 대해 승인된 바 있고, 페닐부티레이트의 변형 방출 형태 (라빅티(RAVICTI)®)가 또한 UCD의 치료에 대해 승인된 바 있다.
- [0004] 신경염증 및 산화성 스트레스는 다양한 신경변성 장애 예컨대 파킨슨병의 기저 원인이다. 소듐 페닐부티레이트는 활성화된 신경교 세포에서 염증유발 분자 및 반응성 산소 종 (ROS) 둘 다를 억제하는 것으로 제시된 바 있으며, 이는 소듐 페닐부티레이트가 신경변성 장애 예컨대 파킨슨병의 치료에 유용할 수 있음을 나타낸다.
- [0005] 척수성 근육 위축 (SMA)은 척수의 전각 세포의 변성을 특징으로 하는 상염색체 열성 신경근육 질환이다. SMA의 모든 형태는 SMN 단백질의 불충분한 수준을 유발하는 기능성 생존 운동 뉴런 (SMN1) 유전자의 동형접합 손실로 인한 것이다. 소듐 페닐부티레이트는 SMN 단백질 수준 및 SMN-함유 핵 구조체의 수를 증진시키는데 효과적인 것으로 밝혀진 바 있다. 따라서, 소듐 페닐부티레이트는 SMA의 치료에 효과적일 수 있다.
- [0006] 이상긴장증은 지속적인 근육 수축을 수반하는 신경계 장애이다. 조기 발병 원발성 이상긴장증은 유전성 이상긴장증의 가장 흔한 형태이며, torsinA의 카르복실-말단 근처의 글루탐산 잔기의 결실로 인한 것이다. torsinA에서의 돌연변이는, ER 스트레스를 유도하고 아데닐레이트 시클라제 효능제 포르스폴린에 대한 시클릭 아데노신-3',5'-모노포스페이트 (cAMP) 반응을 억제하는 것으로 밝혀진 바 있다. 문헌 [Cho et al. PLoS One 2014, 9(11), page e110086]에 기재된 바와 같이, 둘 다의 메커니즘은 4-페닐부티레이트에 의해 수정되는 것으로 제시된 바 있다. 이들 결과는 소듐 페닐부티레이트가 이상긴장증의 치료에 사용될 수 있음을 시사한다.
- [0007] 봉입체 근염은 팔 및 다리의 근육의 진행성 약화 및 소모를 특징으로 하는 퇴행성 근육 질환이다. IBM의 2종의 일반적인 유형: 산발성 및 유전성이 존재한다. 문헌 [Nogalska et al. Neurobiol. Dis. 2014, 65, pages 93-101]에 기재된 바와 같이, 소듐 페닐부티레이트는, 배양된 인간 근섬유를 수반하는 봉입체 근염의 시험관내 모델에서 리소솜 기능장애를 역전시키는 것으로 제시된 바 있다. 소듐 페닐부티레이트는 리소솜 활성을 개선시키고, A β 42 및 그의 올리고머를 감소시키고, γ -세크레타제 활성을 감소시키고, 근섬유 공포형성을 방지하는 것으로 제시되었다. 따라서, 소듐 페닐부티레이트는 산발성 봉입체 근염의 치료에 사용될 수 있다.
- [0008] 상업적으로 입수가 가능한 소듐 페닐부티레이트의 즉시 방출 제제 (예를 들어, 부페닐®)는 매우 불쾌한 맛으로 인해 맛우수하지 않다. 불량한 맛으로 인한 비순응성(noncompliance)은 불충분한 투여 및 최적 미만의 결과를 초래할 수 있다. 본 발명은, 생물학적 활성이며 부페닐®과 생물학적 동등성인 맛우수한 소듐 페닐부티레이트 제

제를 제공함으로써, 환자 순응도를 개선시킬 필요성을 해결한다.

발명의 내용

- [0009] 본 발명은 소듐 페닐부티레이트를 포함하는 맛우수한 제약 조성물, 및 이러한 조성물을 사용하여 선천성 대사 이상 (예를 들어, MSUD 또는 UCD)을 치료하는 방법을 특색으로 한다.
- [0010] 따라서, 본 발명은 소듐 페닐부티레이트, 및 맛-차폐 코팅, 예를 들어 구강의 중성 pH에서는 불용성이고 위의 산성 pH에서는 가용성인 맛-차폐 코팅을 함유하는 경구 투여를 위한 제약 조성물, 이러한 조성물을 제조하는 방법, 및 그의 용도를 특색으로 한다. 이들 특성을 갖는 맛-차폐 코팅의 비제한적 예는 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 중합체 (예를 들어, 양이온성 중합체 예컨대 유드라짓(Eudragit) E PO)이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 투여 형태는, 각각 맛-차폐 코팅을 갖는 복수의 소형 입자, 또는 맛-차폐 코팅을 포함하는 정제일 수 있다. 선천성 대사 이상 예컨대 UCD 및 MSUD의 치료에 일반적으로 소듐 페닐부티레이트의 높은 용량이 필요하다는 것을 고려하면, 환자가 섭취해야 하는 물질의 양을 최소화시키기 위해 약물 적재량이 높은 제제가 바람직하다.
- [0011] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 경구 투여를 위한 복수의 분무 증상화 입자 또는 비드이다. 일부 실시양태에서, 분무 증상화 입자는 시드 코어 또는 기체를 가지며, 그 위에 약물 층에 이어서 맛-차폐 코트 층이 코팅된다. 이들 코트 이외에도, 조성물은 다른 코트 (예를 들어, 밀봉 코트, 장벽 코트)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은, 총 중량 기준으로 적어도 15%의 소듐 페닐 부티레이트를 함유하는 입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은, 50% 초과와 소듐 페닐 부티레이트를 함유하는 입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은, 입자의 총 중량의 적어도 5%이며 50% 이하인 맛-차폐 코트를 포함하는 입자를 포함한다.
- [0012] 한 측면에서, 본 발명은 소듐 페닐부티레이트 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 맛-차폐된 제약 조성물 (예를 들어, 맛-차폐된 즉시 방출 조성물)이며, 여기서 (i) 중성 pH (예를 들어, pH 6-8, pH 6.5-7.5, 약 6의 pH, 약 7의 pH, 약 8의 pH, 약 6.8의 pH)에서 10분의 기간에 걸친 전달 용해 시험(transfer dissolution test) 시에 조성물 중 소듐 페닐부티레이트의 15% 미만 (예를 들어, 10% 미만, 5% 미만, 1% 미만)이 용해되고; (ii) 산성 pH (예를 들어, pH 1-5, pH 1-2, 약 1의 pH, 약 2의 pH, 약 3의 pH, 약 4의 pH, 약 5의 pH, 약 1.2의 pH)에서 60분의 기간에 걸친 전달 용해 시험 시에 조성물 중 소듐 페닐부티레이트의 적어도 95% (예를 들어, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%)가 용해되는 것인 맛-차폐된 제약 조성물을 특색으로 한다.
- [0013] 일부 실시양태에서, 조성물은 중성 pH (예를 들어, pH >5)에서는 불용성이고 산성 pH (예를 들어, pH <2)에서는 가용성인 코팅 예컨대 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 중합체 (예를 들어, 유드라짓 E PO)를 포함하는 맛-차폐 코팅을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 총 중량 기준으로 5-50% (예를 들어, 총 중량 기준으로 5-15%, 10-25%, 20-30%, 25-35%, 30-40%, 35-45%, 또는 40-50%, 또는 총 중량 기준으로 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 또는 적어도 45%, 또는 총 중량 기준으로 10% 미만, 15% 미만, 20% 미만, 25% 미만, 30% 미만, 35% 미만, 40% 미만, 45% 미만, 또는 50% 미만)의 맛-차폐 코팅을 포함한다.
- [0014] 일부 실시양태에서, 조성물은 총 중량 기준으로 15-60% (예를 들어, 총 중량 기준으로 20-30%, 25-35%, 30-40%, 35-45%, 40-50%, 45-55%, 또는 50-60%, 또는 총 중량 기준으로 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 또는 적어도 60%, 또는 총 중량 기준으로 20% 미만, 25% 미만, 30% 미만, 35% 미만, 40% 미만, 45% 미만, 50% 미만, 55% 미만, 또는 60% 미만)의 소듐 페닐부티레이트를 포함한다.
- [0015] 일부 실시양태에서, 조성물은 총 중량 기준으로 3-10% (예를 들어, 총 중량 기준으로 3-5%, 4-6%, 5-7%, 6-8%, 7-9%, 또는 8-10%, 또는 총 중량 기준으로 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 또는 적어도 10%, 또는 총 중량 기준으로 3% 미만, 4% 미만, 5% 미만, 6% 미만, 7% 미만, 8% 미만, 9% 미만, 또는 10% 미만)의 결합체 (예를 들어, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 예컨대 HPMC E 5, 히드록시프로필셀룰로스, 폴리비닐알콜, 폴리비닐피롤리돈)를 포함한다.
- [0016] 일부 실시양태에서, 조성물은 총 중량 기준으로 0.1-7% (예를 들어, 0.2-1%, 0.5-3%, 2-5%, 3-7%)의 가소제 (예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 예컨대 5,000 내지 7,000의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜 예컨대 PEG 6000, 또는 트리에틸시트레이트)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 가소제를 포함하지 않는다.

- [0017] 일부 실시양태에서, 조성물은 총 중량 기준으로 4-15% (예를 들어, 총 중량 기준으로 4-6%, 5-7%, 6-8%, 7-9%, 또는 8-10%, 또는 총 중량 기준으로 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 또는 적어도 9%, 또는 4% 미만, 5% 미만, 6% 미만, 7% 미만, 8% 미만, 9% 미만, 또는 10% 미만)의 수화 규산마그네슘 (예를 들어, 활석)을 포함한다.
- [0018] 일부 실시양태에서, 조성물은 총 중량 기준으로 1-5% (예를 들어, 총 중량 기준으로 3-4%, 3.5-4.5%, 4-5%, 또는 총 중량 기준으로 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 또는 적어도 4%, 또는 총 중량 기준으로 2% 미만, 3% 미만, 4% 미만, 또는 5% 미만 포함)의, 수용성 중합체 예컨대 폴리비닐 알콜 (예를 들어, 오파드라이(Opadry) 예컨대 오파드라이 클리어(Opadry Clear))을 포함하는 밀봉 코트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 밀봉 코트를 포함하지 않는다.
- [0019] 상기 조성물 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 조성물은 맛-차폐 코팅된 정제 (예를 들어, 표준 제약 부형제 예컨대 충전제, 결합제, 활택제, 윤활제; 제조 공정 예컨대 블렌딩, 밀링, 건식 과립화, 습식 과립화, 압축을 사용하여 제조되고; 맛-차폐 코팅, 예를 들어 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 중합체 예컨대 유드라짓 E PO를 포함하는 맛-차폐 코팅으로 코팅된 정제), 맛-차폐 코팅된 미니-정제 (예를 들어, 표준 제약 부형제 예컨대 충전제, 결합제, 활택제, 윤활제; 제조 공정 예컨대 블렌딩, 밀링, 건식 과립화, 습식 과립화, 압축을 사용하여 제조되고; 맛-차폐 코팅, 예를 들어 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 중합체 예컨대 유드라짓 E PO를 포함하는 맛-차폐 코팅으로 코팅된 직경 4 mm 미만의 정제), 또는 분무 증상화, 압출 구형화, 로터 과립화 또는 용융 응고 방법에 의해 제조된 맛-차폐 코팅된 비드로서 제제화된다.
- [0020] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 총 중량 기준으로 15-60% (예를 들어, 총 중량 기준으로 20-30%, 25-35%, 30-40%, 35-45%, 40-50%, 45-55%, 또는 50-60%, 또는 총 중량 기준으로 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 또는 적어도 60%, 또는 총 중량 기준으로 20% 미만, 25% 미만, 30% 미만, 35% 미만, 40% 미만, 45% 미만, 50% 미만, 55% 미만, 또는 60% 미만)의 약물 층 내의 소듐 페닐부티레이트, 및 총 중량 기준으로 5-50% (예를 들어, 총 중량 기준으로 5-15%, 10-25%, 20-30%, 25-35%, 30-40%, 35-45%, 또는 40-50%, 또는 총 중량 기준으로 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 또는 적어도 45%, 또는 총 중량 기준으로 10% 미만, 15% 미만, 20% 미만, 25% 미만, 30% 미만, 35% 미만, 40% 미만, 45% 미만, 또는 50% 미만)의, 중성 pH (예를 들어, pH >5)에서는 불용성이고 산성 pH (예를 들어, pH <2)에서는 가용성인 코팅 예컨대 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 중합체 (예를 들어, 유드라짓 E PO)를 포함하는 맛-차폐 코팅을 포함하는, 소듐 페닐부티레이트의 경구 투여를 위한 제약 조성물을 특색으로 한다.
- [0021] 일부 실시양태에서, 약물 층은 총 중량 기준으로 3-10% (예를 들어, 총 중량 기준으로 3-5%, 4-6%, 5-7%, 6-8%, 7-9%, 또는 8-10%, 또는 총 중량 기준으로 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 또는 적어도 10%, 또는 총 중량 기준으로 3% 미만, 4% 미만, 5% 미만, 6% 미만, 7% 미만, 8% 미만, 9% 미만, 또는 10% 미만)의 결합제 (예를 들어, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 예컨대 HPMC E 5, 히드록시프로필셀룰로스, 폴리비닐알콜, 폴리비닐피롤리돈)를 추가로 포함한다.
- [0022] 일부 실시양태에서, 약물 층은 총 중량 기준으로 0.1-1% (예를 들어, 0.2-0.6 또는 약 0.5%)의 가소제 (예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 예컨대 5,000 내지 7,000의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜 예컨대 PEG 6000, 또는 트리에틸시트레이트)를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 약물 층은 가소제를 포함하지 않는다.
- [0023] 일부 실시양태에서, 맛-차폐 코팅은 총 중량 기준으로 1-9% (예를 들어, 총 중량 기준으로 3-5%, 4-6%, 5-7%, 6-8%, 또는 7-9%, 또는 총 중량 기준으로 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 또는 적어도 8%, 또는 3% 미만, 4% 미만, 5% 미만, 6% 미만, 7% 미만, 8% 미만, 또는 9% 미만)의 가소제 (예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 예컨대 5,000 내지 7,000의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜 예컨대 PEG 6000, 또는 트리에틸시트레이트)를 추가로 포함한다.
- [0024] 일부 실시양태에서, 맛-차폐 코팅은 총 중량 기준으로 4-15% (예를 들어, 총 중량 기준으로 4-6%, 5-7%, 6-8%, 7-9%, 또는 8-10%, 또는 총 중량 기준으로 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 또는 적어도 9%, 또는 4% 미만, 5% 미만, 6% 미만, 7% 미만, 8% 미만, 9% 미만, 또는 10% 미만)의 수화 규산마그네슘 (예를 들어, 활석)을 추가로 포함한다.

- [0025] 일부 실시양태에서, 맛-차폐 코팅은 총 중량 기준으로 5-30%의, 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 중합체 (예를 들어, 유드라짓 E PO)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 중합체 (예를 들어, 유드라짓 E PO)는 맛-차폐 코팅의 50-75 중량%를 구성한다.
- [0026] 일부 실시양태에서, 조성물은 총 중량 기준으로 1-50% (예를 들어, 총 중량 기준으로 1-10%, 5-15%, 10-20%, 15-25%, 20-30%, 25-35%, 30-40%, 35-45%, 또는 40-50%, 또는 총 중량 기준으로 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 또는 총 중량 기준으로 5% 미만, 10% 미만, 15% 미만, 20% 미만, 25% 미만, 30% 미만, 35% 미만, 40% 미만, 45% 미만, 50% 미만)의 시트 코어 (예를 들어, 미세결정질 셀룰로스, 당 구체, 전분 구체, 또는 제약상 허용되는 다른 불활성 구형 물질)를 추가로 포함한다.
- [0027] 일부 실시양태에서, 조성물은 총 중량 기준으로 1-5% (예를 들어, 총 중량 기준으로 3-4%, 3.5-4.5%, 4-5%, 또는 총 중량 기준으로 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 또는 적어도 4%, 또는 총 중량 기준으로 2% 미만, 3% 미만, 4% 미만, 또는 5% 미만 포함)의, 수용성 중합체 예컨대 폴리비닐 알콜 (예를 들어, 오파드라이 예컨대 오파드라이 클리어)을 포함하는 밀봉 코트를 추가로 포함한다.
- [0028] 일부 실시양태에서, 조성물은 총 중량 기준으로 5-50% (예를 들어, 5-35%, 15-35%, 15-50%)의 맛-차폐 코팅을 포함한다.
- [0029] 일부 실시양태에서, 조성물은 총 중량 기준으로 15-60% (예를 들어, 15-35%, 15-25%)의 소듐 페닐부티레이트를 포함한다.
- [0030] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 총 중량 기준으로 44-46%의 셀룰로스 펄프; 총 중량 기준으로 22-24%의 소듐 페닐부티레이트; 총 중량 기준으로 5-7%의 HPMC E 5; 총 중량 기준으로 3-4%의 오파드라이 클리어; 총 중량 기준으로 4-6%의 PEG 6000; 총 중량 기준으로 12-14%의, 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 중합체 (예를 들어, 유드라짓 E PO); 및 총 중량 기준으로 5-7%의 활석을 포함한다.
- [0031] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 총 중량 기준으로 약 45%의 셀룰로스 펄프, 총 중량 기준으로 약 23%의 소듐 페닐부티레이트, 총 중량 기준으로 약 6%의 HPMC E 5, 총 중량 기준으로 약 3%의 오파드라이 클리어, 총 중량 기준으로 약 5%의 PEG 6000; 총 중량 기준으로 약 13%의, 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 중합체 (예를 들어, 유드라짓 E PO), 및 총 중량 기준으로 약 6%의 활석을 포함한다.
- [0032] 또 다른 측면에서, 본 발명은 a. 총 중량 기준으로 38-40%의 셀룰로스 펄프; b. 총 중량 기준으로 8-20%의 소듐 페닐부티레이트; c. 총 중량 기준으로 5-7%의 HPMC E 5; d. 총 중량 기준으로 3-4%의 오파드라이 클리어; e. 총 중량 기준으로 5-7%의 PEG 6000; f. 총 중량 기준으로 17-19%의, 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 중합체 (예를 들어, 유드라짓 E PO); 및 g. 총 중량 기준으로 8-10%의 활석을 포함하는 제약 조성물을 특색으로 한다.
- [0033] 또 다른 측면에서, 본 발명은 a. 총 중량 기준으로 약 39%의 셀룰로스 펄프; b. 총 중량 기준으로 약 19%의 소듐 페닐부티레이트; c. 총 중량 기준으로 약 6%의 HPMC E 5; d. 총 중량 기준으로 약 3%의 오파드라이 클리어; e. 총 중량 기준으로 약 6%의 PEG 6000; f. 총 중량 기준으로 약 18%의, 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 중합체 (예를 들어, 유드라짓 E PO); 및 g. 총 중량 기준으로 약 9%의 활석을 포함하는 제약 조성물을 특색으로 한다.
- [0034] 또 다른 측면에서, 본 발명은 a. 총 중량 기준으로 44-46%의 셀룰로스 펄프; b. 총 중량 기준으로 22-24%의 소듐 페닐부티레이트; c. 총 중량 기준으로 5-7%의 HPMC E 5; d. 총 중량 기준으로 3-4%의 오파드라이 클리어; e. 총 중량 기준으로 4-6%의 PEG 6000; f. 총 중량 기준으로 12-14%의, 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 중합체 (예를 들어, 유드라짓 E PO); 및 g. 총 중량 기준으로 5-7%의 활석을 포함하는 제약 조성물을 특색으로 한다.
- [0035] 또 다른 측면에서, 본 발명은 a. 총 중량 기준으로 약 45%의 셀룰로스 펄프; b. 총 중량 기준으로 약 23%의 소듐 페닐부티레이트; c. 총 중량 기준으로 약 6%의 HPMC E 5; d. 총 중량 기준으로 약 3%의 오파드라이 클리어; e. 총 중량 기준으로 약 5%의 PEG 6000; f. 총 중량 기준으로 약 13%의, 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부

틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 중합체 (예를 들어, 유드라짓 E PO); 및 g. 총 중량 기준으로 약 6%의 활석을 포함하는 제약 조성물을 특색으로 한다.

[0036] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 총 중량 기준으로 44-46%의 셀룰로스 펠릿; 총 중량 기준으로 22-24%의 소듐 페닐부티레이트; 총 중량 기준으로 5-7%의 HPMC E 5; 총 중량 기준으로 3-4%의 오파드라이 클리어; 총 중량 기준으로 2-4%의 PEG 6000; 총 중량 기준으로 14-16%의, 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 중합체 (예를 들어, 유드라짓 E PO); 및 총 중량 기준으로 7-9%의 활석을 포함한다.

[0037] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 총 중량 기준으로 약 45%의 셀룰로스 펠릿, 총 중량 기준으로 약 23%의 소듐 페닐부티레이트, 총 중량 기준으로 약 6%의 HPMC E 5, 총 중량 기준으로 약 3%의 오파드라이 클리어, 총 중량 기준으로 약 3%의 PEG 6000; 총 중량 기준으로 약 15%의, 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 중합체 (예를 들어, 유드라짓 E PO), 및 총 중량 기준으로 약 8%의 활석을 포함한다.

[0038] 또 다른 측면에서, 본 발명은 a. 총 중량 기준으로 32-34%의 셀룰로스 펠릿; b. 총 중량 기준으로 15-17%의 소듐 페닐부티레이트; c. 총 중량 기준으로 3-5%의 HPMC E 5; d. 총 중량 기준으로 2-3%의 오파드라이 클리어; e. 총 중량 기준으로 3-4%의 PEG 6000; f. 총 중량 기준으로 27-29%의 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 중합체 (예를 들어, 유드라짓 E PO); 및 g. 총 중량 기준으로 13-15%의 활석을 포함하는 제약 조성물을 특색으로 한다.

[0039] 또 다른 측면에서, 본 발명은 a. 총 중량 기준으로 약 33%의 셀룰로스 펠릿; b. 총 중량 기준으로 약 16%의 소듐 페닐부티레이트; c. 총 중량 기준으로 약 4%의 HPMC E 5; d. 총 중량 기준으로 약 2%의 오파드라이 클리어; e. 총 중량 기준으로 약 3%의 PEG 6000; f. 총 중량 기준으로 약 28%의 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 중합체 (예를 들어, 유드라짓 E PO); 및 g. 총 중량 기준으로 약 14%의 활석을 포함하는 제약 조성물을 특색으로 한다.

[0040] 또 다른 측면에서, 본 발명은 a. 총 중량 기준으로 15-17%의 셀룰로스 펠릿; b. 총 중량 기준으로 45-50%의 소듐 페닐부티레이트; c. 총 중량 기준으로 4-6%의 HPMC E 5; e. 총 중량 기준으로 2-3%의 PEG 6000; f. 총 중량 기준으로 20-22%의 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 중합체 (예를 들어, 유드라짓 E PO); 및 g. 총 중량 기준으로 7-9%의 활석을 포함하는 제약 조성물을 특색으로 한다.

[0041] 또 다른 측면에서, 본 발명은 a. 총 중량 기준으로 약 16%의 셀룰로스 펠릿; b. 총 중량 기준으로 약 48%의 소듐 페닐부티레이트; c. 총 중량 기준으로 약 5%의 HPMC E 5; e. 총 중량 기준으로 약 3%의 PEG 6000; f. 총 중량 기준으로 약 21%의 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 중합체 (예를 들어, 유드라짓 E PO); 및 g. 총 중량 기준으로 약 8%의 활석을 포함하는 제약 조성물을 특색으로 한다.

[0042] 또 다른 측면에서, 본 발명은 a. 총 중량 기준으로 6-8%의 셀룰로스 펠릿; b. 총 중량 기준으로 65-70%의 소듐 페닐부티레이트; c. 총 중량 기준으로 6-8%의 HPMC E 5; e. 총 중량 기준으로 1-3%의 PEG 6000; f. 총 중량 기준으로 12-14%의, 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 중합체 (예를 들어, 유드라짓 E PO); 및 g. 총 중량 기준으로 4-6%의 활석을 포함하는 제약 조성물을 특색으로 한다.

[0043] 또 다른 측면에서, 본 발명은 a. 총 중량 기준으로 약 7%의 셀룰로스 펠릿; b. 총 중량 기준으로 약 67%의 소듐 페닐부티레이트; c. 총 중량 기준으로 약 7%의 HPMC E 5; e. 총 중량 기준으로 약 2%의 PEG 6000; f. 총 중량 기준으로 약 13%의, 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 중합체 (예를 들어, 유드라짓 E PO); 및 g. 총 중량 기준으로 약 5%의 활석을 포함하는 제약 조성물을 특색으로 한다.

[0044] 또 다른 측면에서, 본 발명은 a. 총 중량 기준으로 4-6%의 셀룰로스 펠릿; b. 총 중량 기준으로 45-50%의 소듐 페닐부티레이트; c. 총 중량 기준으로 4-6%의 HPMC E 5; e. 총 중량 기준으로 3-4%의 PEG 6000; f. 총 중량 기준으로 28-30%의 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 중합체 (예를 들어, 유드라짓 E PO); 및 g. 총 중량 기준으로 11-13%의 활석을 포함하는 제약 조성물을 특색으로 한다.

- [0045] 또 다른 측면에서, 본 발명은 a. 총 중량 기준으로 약 5%의 셀룰로스 펄릿; b. 총 중량 기준으로 약 47%의 소듐 페닐부티레이트; c. 총 중량 기준으로 약 5%의 HPMC E 5; e. 총 중량 기준으로 약 3%의 PEG 6000; f. 총 중량 기준으로 약 29%의 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 중합체 (예를 들어, 유드라짓 E PO); 및 g. 총 중량 기준으로 약 12%의 활석을 포함하는 제약 조성물을 특색으로 한다.
- [0046] 또 다른 측면에서, 본 발명은 a. 총 중량 기준으로 6-7%의 셀룰로스 펄릿; b. 총 중량 기준으로 60-65%의 소듐 페닐부티레이트; c. 총 중량 기준으로 8-10%의 HPMC E 5; e. 총 중량 기준으로 2-3%의 PEG 6000; f. 총 중량 기준으로 15-17%의 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 중합체 (예를 들어, 유드라짓 E PO); 및 g. 총 중량 기준으로 5-7%의 활석을 포함하는 제약 조성물을 특색으로 한다.
- [0047] 또 다른 측면에서, 본 발명은 a. 총 중량 기준으로 약 7%의 셀룰로스 펄릿; b. 총 중량 기준으로 약 61%의 소듐 페닐부티레이트; c. 총 중량 기준으로 약 9%의 HPMC E 5; e. 총 중량 기준으로 약 3%의 PEG 6000; f. 총 중량 기준으로 약 16%의 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 중합체 (예를 들어, 유드라짓 E PO); 및 g. 총 중량 기준으로 약 6%의 활석을 포함하는 제약 조성물을 특색으로 한다.
- [0048] 또 다른 측면에서, 본 발명은 a. 총 중량 기준으로 4-6%의 셀룰로스 펄릿; b. 총 중량 기준으로 42-47%의 소듐 페닐부티레이트; c. 총 중량 기준으로 6-8%의 HPMC E 5; e. 총 중량 기준으로 3-4%의 PEG 6000; f. 총 중량 기준으로 28-30%의 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 중합체 (예를 들어, 유드라짓 E PO); 및 g. 총 중량 기준으로 11-13%의 활석을 포함하는 제약 조성물을 특색으로 한다.
- [0049] 또 다른 측면에서, 본 발명은 a. 총 중량 기준으로 약 5%의 셀룰로스 펄릿; b. 총 중량 기준으로 약 45%의 소듐 페닐부티레이트; c. 총 중량 기준으로 약 7%의 HPMC E 5; e. 총 중량 기준으로 약 4%의 PEG 6000; f. 총 중량 기준으로 약 29%의 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 중합체 (예를 들어, 유드라짓 E PO); 및 g. 총 중량 기준으로 약 12%의 활석을 포함하는 제약 조성물을 특색으로 한다.
- [0050] 상기 조성물 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 조성물은 분무 증상화 비드로서 제제화된다. 상기 조성물 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 조성물은 압출/구형화, 로터 과립화 또는 용융 응고 방법에 의해 제조된 맛-차 폐된 비드로서 제제화된다.
- [0051] 일부 실시양태에서, 상기 조성물 중 임의의 것은, 조성물을 미리 결정된 시간 기간 동안 중성 pH에 적용한 다음, 미리 결정된 시간 기간 동안 산성 pH로 전달하는 시험관내 용해 전달 시험으로 시험될 수 있다. 소듐 페닐부티레이트의 방출을 각 pH에서 모니터링하여, 조성물로부터의 소듐 페닐부티레이트의 용해 속도를 결정한다.
- [0052] 상기 조성물 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 중성 pH (예를 들어, pH 6-8, pH 6.5-7.5, 약 6.8의 pH)에서 10분의 기간에 걸친 전달 용해 시험 시에 조성물 중 소듐 페닐부티레이트의 15% 미만 (예를 들어, 10% 미만, 5% 미만, 1% 미만)이 용해된다.
- [0053] 상기 조성물 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 60분의 기간에 걸친 전달 용해 시험 시에 산성 pH (예를 들어, pH 1-5, pH 1-2, pH 약 1.2)로 전달되면, 조성물 중 소듐 페닐부티레이트의 적어도 95%가 용해된다.
- [0054] 상기 조성물 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 산성 pH (예를 들어, pH 1-5, pH 1-2, pH 약 1.2)에서 30분의 기간에 걸친 전달 용해 시험 시에 조성물 중 소듐 페닐부티레이트의 적어도 95%가 용해된다.
- [0055] 상기 조성물 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여 시에, 조성물은 부페닐®과 비교하여 동등한 혈장 중 분포를 갖는다. 상기 조성물 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 조성물은 부페닐®과 생물학적 동등성이다.
- [0056] 상기 조성물 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여 시에, 조성물은 소듐 페닐부티레이트의 변형 방출 제제 (예를 들어, 라빅티®)와 비교하여 30분에서 더 높은 혈장 중 소듐 페닐부티레이트 수준을 갖는다.
- [0057] 상기 조성물 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 조성물은 맛 시험에서 부페닐®에 비해 유리하게 점수화된다.
- [0058] 본 발명은 또한 소듐 페닐부티레이트, 및 맛-차폐 코팅, 예를 들어 구강의 중성 pH에서는 불용성이고 위의 산성

pH에서는 가용성인 맛-차폐 코팅을 함유하는 경구 투여를 위한 제약 조성물을 제조하는 방법을 특색으로 한다.

- [0059] 상기 조성물 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 맛-차폐 코팅된 비드는, 예를 들어 비드의 현탁 및 투여를 보조하기 위해, 대략 50-1750 센티포아즈 (cP)의 점도를 갖도록 투여 비히클 중에서 투여될 수 있다. 사용될 수 있는 현탁화제의 1종의 유형은 변형된 옥수수 전분, 또는 변형된 식품용 전분과 말토덱스트린의 조합물 (예를 들어, 틱-잇(THICK-IT)®)이다. 예를 들어, 상기 조성물 중 임의의 것은, 상기 점도 범위를 달성하기 위해 물 120 mL당 틱-잇® 대략 1-4 티스푼 (tsp)을 첨가하면서 투여될 수 있다. 투여 직전에, 적절한 양의 맛-차폐된 비드를 틱-잇® 물 혼합물에 첨가하고, 교반하여, 비드를 현탁시킬 수 있다.
- [0060] 투여 비히클로서 다른 현탁화제가 또한 사용될 수 있다. 예시적인 현탁화제는 한천, 알긴산, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 카라기난, 텍스트린, 젤라틴, 구아 검, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히프로멜로스, 메틸 셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 포비돈, 트라가칸트, 크산탄 검, 또는 관련 기술분야에 공지된 다른 현탁화제를 포함한다.
- [0061] 추가로, 투여 비히클은 향미제, 향료, 염료 (컬러), 감미제, 케이킹방지제, 활택제 (유동 증진제), 및 윤활제를 추가로 함유할 수 있다.
- [0062] 상기 조성물 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 맛-차폐 코팅된 비드는 조성물 중 비드의 90%가 약 500 μm 보다 작은 부피-기준 입자 크기 분포, 즉 대략 500 μm 의 DV₉₀을 가질 수 있다 (예를 들어, 500 μm 보다 작거나, 400 μm 보다 작거나, 300 μm 보다 작음).
- [0063] 따라서, 또 다른 측면에서, 본 개시내용은, 셀룰로스 펄릿을 포함하는 코어를 제공하고, 소듐 페닐부티레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (예를 들어, HPMC E 5), 및 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, 5,000 내지 7,000의 분자량을 갖는 PEG 예컨대 PEG 6000)을 포함하는 제1 층을 적용하고, 폴리비닐 알콜 (예를 들어, 오파드라이 예컨대 오파드라이 클리어)을 포함하는 제2 층을 적용하고, 메타크릴산의 유도체 (예를 들어, 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합으로부터 형성된 중합체 예컨대 유드라짓 E PO), 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, 5,000 내지 7,000의 분자량을 갖는 PEG 예컨대 PEG 6000), 및 수화 규산마그네슘 (예를 들어, 활석)을 포함하는 제3 층을 적용하여, 소듐 페닐 부티레이트를 포함하는 제약 조성물을 제조함으로써, 소듐 페닐 부티레이트를 포함하는 제약 조성물을 제조하는 방법을 제공한다.
- [0064] 방법의 일부 실시양태에서, 최종 조성물은 총 중량 기준으로 1-50% (예를 들어, 총 중량 기준으로 0-10%, 5-15%, 10-20%, 15-25%, 20-30%, 25-35%, 30-40%, 35-45%, 또는 40-50%, 또는 총 중량 기준으로 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 또는 적어도 45%, 또는 총 중량 기준으로 5% 미만, 10% 미만, 15% 미만, 20% 미만, 25% 미만, 30% 미만, 35% 미만, 40% 미만, 45% 미만, 50% 미만)의 셀룰로스 펄릿을 포함한다.
- [0065] 방법의 일부 실시양태에서, 최종 조성물은, 총 중량 기준으로 15-60% (예를 들어, 총 중량 기준으로 20-30%, 25-35%, 30-40%, 35-45%, 40-50%, 45-55%, 또는 50-60%, 또는 총 중량 기준으로 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 또는 총 중량 기준으로 20% 미만, 25% 미만, 30% 미만, 35% 미만, 40% 미만, 45% 미만, 50% 미만, 55% 미만, 또는 60% 미만)의 소듐 페닐부티레이트, 총 중량 기준으로 3-10% (예를 들어, 3-5%, 4-6%, 5-7%, 6-8%, 7-9, 또는 8-10% 총 중량 기준으로, 또는 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 또는 적어도 9% 총 중량 기준으로, 또는 총 중량 기준으로 3% 미만, 4% 미만, 5% 미만, 6% 미만, 7% 미만, 8% 미만, 9% 미만, 또는 10% 미만)의 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 및 총 중량 기준으로 1% 미만 (예를 들어, 총 중량 기준으로 0.001-0.1%, 0.01%-0.2%, 0.1-0.3%, 0.2-0.5%, 0.4-0.6%, 0.5-0.7%, 0.6-0.8%, 0.7-0.9%, 또는 0.8-1.0%, 또는 총 중량 기준으로 적어도 0.001%, 적어도 0.01%, 적어도 0.1%, 적어도 0.2%, 적어도 0.3%, 적어도 0.4%, 적어도 0.5%, 적어도 0.6%, 적어도 0.7%, 적어도 0.8%, 또는 적어도 0.9%, 또는 총 중량 기준으로 0.001% 미만, 0.01% 미만, 0.1% 미만, 0.2% 미만, 0.3% 미만, 0.4% 미만, 0.5% 미만, 0.6% 미만, 0.7% 미만, 0.8% 미만, 0.9% 미만, 또는 1% 미만)의 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 제1 층을 포함한다.
- [0066] 방법의 일부 실시양태에서, 최종 조성물은, 총 중량 기준으로 3-5% (예를 들어, 총 중량 기준으로 3-4%, 3.5-4.5%, 또는 4-5%, 또는 적어도 3%, 적어도 3.5%, 적어도 4%, 또는 적어도 4.5%, 또는 총 중량 기준으로 3.5% 미만, 4% 미만, 4.5% 미만, 또는 5% 미만)의 폴리비닐 알콜을 포함하는 제2 층을 포함한다.
- [0067] 방법의 일부 실시양태에서, 최종 조성물은, 총 중량 기준으로 10-15% (예를 들어, 총 중량 기준으로 10-12%, 11-13%, 12-15%, 또는 14-15%, 또는 총 중량 기준으로 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 또는

적어도 14%, 또는 10% 미만, 11% 미만, 12% 미만, 13% 미만, 14% 미만, 또는 15% 미만)의, 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 중합체 (예를 들어, 유드라짓 E PO), 총 중량 기준으로 3-10% (예를 들어, 총 중량 기준으로 3-5%, 4-6%, 5-7%, 6-8%, 7-9, 또는 8-10%, 또는 총 중량 기준으로 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 또는 적어도 9%, 또는 3% 미만, 4% 미만, 5% 미만, 6% 미만, 7% 미만, 8% 미만, 9% 미만, 또는 10% 미만)의 폴리에틸렌 글리콜, 및 4-15% (예를 들어, 총 중량 기준으로 4-6%, 5-7%, 6-8%, 7-9%, 또는 8-10%, 또는 총 중량 기준으로 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 또는 적어도 9%, 또는 총 중량 기준으로 4% 미만, 5% 미만, 6% 미만, 7% 미만, 8% 미만, 9% 미만, 또는 10% 미만)의 수화 규산마그네슘을 포함하는 제3 층을 포함한다.

[0068] 상기 방법 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 제1 층은 물 중에서 적용된다.

[0069] 상기 방법 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 제2 층은 물 중에서 적용된다.

[0070] 상기 방법 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 제3 층은 유기 용매 에컨대 아세톤과 이소프로필 알콜의 용액 중에서 적용된다.

[0071] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 방법 중 임의의 것에 의해 제조된 제약 조성물을 특색으로 한다.

[0072] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 제약 조성물 중 임의의 것의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 선천성 대사 이상 (예를 들어, 메이플 시럽노 질환 또는 우레아 사이클 장애)을 치료하는 방법을 특색으로 한다.

[0073] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 제약 조성물 중 임의의 것의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 신경변성 장애 (예를 들어, 파킨슨병)를 치료하는 방법을 특색으로 한다.

[0074] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 제약 조성물 중 임의의 것의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 척수성 근육 위축을 치료하는 방법을 특색으로 한다.

[0075] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 제약 조성물 중 임의의 것의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 이상긴장증을 치료하는 방법을 특색으로 한다.

[0076] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 제약 조성물 중 임의의 것의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 봉입체 근염을 치료하는 방법을 특색으로 한다.

[0077] 상기 방법 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0078] 상기 방법 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 제약 조성물은, 예를 들어 비드의 현탁 및 투여를 보조하기 위해, 대략 50-1750 센티포아즈 (cP)의 점도를 갖도록 투여 비히클 중에서 투여된다. 사용될 수 있는 현탁화제의 1종의 유형은 변형된 옥수수 전분, 또는 변형된 식품용 전분과 말토덱스트린의 조합물 (예를 들어, 틱-잇®)이다. 예를 들어, 상기 조성물 중 임의의 것은 상기 점도 범위를 달성하기 위해 물 120 mL당 틱-잇® 대략 1-4 티스푼 (tsp)을 첨가하면서 투여될 수 있다. 투여 직전에, 적절한 양의 맛-차폐된 비드를 틱-잇®/물 혼합물에 첨가하고, 교반하여, 비드를 현탁시킬 수 있다.

[0079] 투여 비히클로서 다른 현탁화제가 또한 사용될 수 있다. 예시적인 현탁화제는 한천, 알긴산, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 카라기난, 텍스트린, 젤라틴, 구아 검, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히프로멜로스, 메틸 셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 포비돈, 트라가칸트, 크산탄 검, 또는 관련 기술분야에 공지된 다른 현탁화제를 포함한다.

[0080] 추가로, 투여 비히클은 향미제, 향료, 염료 (컬러), 감미제, 케이킹방지제, 활택제 (유동 증진제), 및 윤활제를 추가로 함유할 수 있다.

[0081] 정의

[0082] 약: 조성물의 성분의 양과 관련하여 사용되는 경우, 본원에 사용된 용어 "약"은 열거된 값의 +/- 10%를 의미한다.

[0083] 조합하여 투여하는: 본원에 사용된 용어는 "조합하여 투여하는" 또는 "조합 투여"는 환자에 대한 각각의 작용제의 효과의 중첩이 존재할 수 있도록, 대상체에게 2종 이상의 작용제를 동시에 또는 소정 간격 내에 투여하는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 이들은 서로 약 60, 30, 15, 10, 5, 또는 1분 내에 투여된다. 일부 실시양태에서, 작용제의 투여는 조합 (예를 들어, 상승작용적) 효과가 달성되도록 함께 충분히 근접한 간격을 둔다.

- [0084] 동물: 본원에 사용된 용어 "동물"은 동물계의 임의의 구성원을 지칭한다. 일부, 특히 치료 실시양태에서, "동물"은 임의의 발달 단계에서의 인간을 지칭한다. 일부 실시양태에서, "동물"은 임의의 발달 단계에서의 비-인간 동물을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 비-인간 동물은 포유동물 (예를 들어, 설치류, 마우스, 래트, 토끼, 원숭이, 개, 고양이, 양, 소, 영장류, 또는 돼지)이다. 일부 실시양태에서, 동물은 포유동물, 조류, 파충류, 양서류, 어류, 및 충류를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 동물은 트랜스제닉 동물, 유전자 조작된 동물, 또는 클론이다.
- [0085] 대략: 1개 이상의 관심 값에 적용되는 경우, 본원에 사용된 용어 "대략"은 언급된 참조 값과 유사한 값을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 용어 "대략"은 달리 언급되지 않거나 또는 문맥으로부터 달리 명백하지 않는 한, 언급된 참조 값의 어느 한 방향 (그보다 크거나 그보다 작은 방향)으로 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 그 미만 내에 해당하는 값의 범위를 지칭한다 (이러한 수치가 가능한 값의 100%를 초과하는 경우는 제외함).
- [0086] 결합제: 본원에 사용된 용어 "결합제"는 성분들을 제제 중에서 함께 유지시키거나 또는 성분들을 기재 (예를 들어, 시드 코어) 상에서 유지시키는 부형제를 지칭한다. 결합제는 필요한 기계적 강도를 갖는 정제 및 과립이 형성될 수 있음을 보장하며, 활성 용량이 낮은 정제가 되도록 부피를 제공한다. 결합제의 예는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 예컨대 HPMC E 5, 사카라이드 및 그의 유도체, 단백질 예컨대 젤라틴, 당 알콜 예컨대 크실리톨, 소르비톨 또는 말티톨, 또는 합성 중합체 예컨대 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리에틸렌글리콜을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0087] 생물학적 동등성: 본원에 사용된 용어 "생물학적 동등성"은, 제약 등가물 또는 제약 대체물에서의 활성 성분 또는 활성 모이어티가 적절하게 설계된 연구에서 유사한 조건 하에 동일한 몰 용량으로 투여되는 경우에 약물 작용 부위에서 이용가능한 속도 및 정도에 있어서 유의차가 부재함을 지칭한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 생체내 시험 (예를 들어, C_{max} 및/또는 AUC 데이터) 또는 시험관내 시험 (예를 들어, 용해 속도) 또는 이들 둘 다를 포함한, 제약상 동등한 약물 제품에 대한 생물학적 동등성을 확립하기 위해 다양한 유형의 증거가 사용될 수 있다. 생물학적 동등성을 입증하기 위해 사용되는 방법의 선택은 연구의 목적, 이용가능한 분석 방법, 및 약물 제품의 성질에 따라 달라진다. 일부 실시양태에서, 생물학적 동등성은 건강한 대상체에서 다양한 시점에 2종의 상이한 제제의 소듐 페닐부티레이트의 혈장 수준을 결정하는 것과 같은 본원에 기재된 임의의 방법을 사용하여 확립될 수 있다.
- [0088] 생물학적 활성: 본원에 사용된 어구 "생물학적 활성"은 생물계 및/또는 유기체에서 활성을 갖는 임의의 물질의 특징을 지칭한다. 예를 들어, 유기체에게 투여되는 경우에, 그 유기체에 대해 생물학적 효과를 갖는 물질은 생물학적 활성인 것으로 간주된다. 특정한 실시양태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는, 폴리뉴클레오티드의 일 부분이라도 생물학적 활성이거나 또는 생물학적으로 관련된 것으로 간주되는 활성을 모방하는 경우에 생물학적으로 활성인 것으로 간주된다.
- [0089] 총 중량 기준으로: 본원에 사용된 어구 "총 중량 기준으로"는 모든 성분을 포함하는 전체 조성물의 총 중량의 백분율로서의 조성물 중 성분의 양을 지칭한다.
- [0090] 전달: 본원에 사용된 "전달"은 화합물, 물질, 물체, 모이어티, 화물 또는 페이로드를 전달하는 작용 또는 방식을 지칭한다.
- [0091] 투여 비히클: 본원에 사용된 "투여 비히클"은 제약 제제의 투여를 보조하는 제약상 허용되는 부형제 (예를 들어, 증점제 또는 현탁화제), 또는 그의 조합을 지칭한다.
- [0092] 동등한 분포: 본원에 사용된 "동등한 분포"는, 예를 들어 혈장 중에서 측정 시에, 1종의 제제로부터의 페닐부티레이트의 분포가 또 다른 제제의 분포와 실질적으로 (예를 들어, 10% 이내, 5% 이내, 2% 이내, 1% 이내로) 유사함을 지칭한다.
- [0093] 변형 방출 제제: 본원에 사용된 "변형 방출 제제"는, 부페닐®과 비교하여 활성 제약 성분의 흡수 속도 (예를 들어, 속도가 상당히 더 느린 것) 및 정도에 있어서 유의차가 존재하도록 페닐 부티레이트가 방출되는, 페닐부티레이트 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제제를 지칭한다. 승인된 페닐부티레이트의 변형 방출 제제는, 상표명 라빅티® 하에 판매되며 UCD의 치료에 사용하도록 승인된 글리세롤 페닐부티레이트이다.
- [0094] 제제: 본원에 사용된 "제제"는 적어도 소듐 페닐 부티레이트 및 전달 작용제를 포함한다.
- [0095] 더 큰 분포: 본원에 사용된 용어 "더 큰 분포"는, 예를 들어 혈장 중에서 측정 시에, 1종의 제제로부터의 페닐

부티레이트의 분포가 또 다른 제제의 분포보다 더 큼 (예를 들어, 적어도 5% 더 큼, 적어도 10% 더 큼, 적어도 20% 더 큼, 적어도 50% 더 큼)을 지칭한다.

- [0096] 시험관내: 본원에 사용된 용어 "시험관내"는 유기체 (예를 들어, 동물, 식물 또는 미생물) 내에서가 아니라, 인공적 환경에서, 예를 들어 시험 튜브 또는 반응 용기 내에서, 세포 배양물 내에서, 페트리 디쉬 등 내에서 일어나는 사건을 지칭한다.
- [0097] 생체내: 본원에 사용된 용어 "생체내"는 유기체 (예를 들어, 동물, 식물 또는 미생물, 또는 그의 세포 또는 조직) 내에서 일어나는 사건을 지칭한다.
- [0098] 윤활제: 본원에 사용된 용어 "윤활제"는 제제 중 성분들이 함께 응괴화되는 것을 방지하거나, 완성된 조성물 (예를 들어, 분무 충상화 비드)의 응괴화를 방지하거나, 또는 성분이 표면 (예를 들어, 조성물의 제조 및/또는 가공에 사용되는 장비)에 접촉되는 것을 방지하는 화합물을 지칭한다. 윤활제의 예는 활석, 실리카, 및 지방 예컨대 식물성 스테아린, 스테아르산마그네슘, 또는 스테아르산을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0099] 유기 용매: 본원에 사용된 "유기 용매"는, 용질 (화학적으로 상이한 액체, 고체 또는 기체)를 용해시켜 용액을 생성시키는, 물이 아닌 탄소계 물질을 지칭한다.
- [0100] 제약상 허용되는: 어구 "제약상 허용되는"은, 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 이들 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본원에 사용된다.
- [0101] 제약상 허용되는 부형제: 본원에 사용된 어구 "제약상 허용되는 부형제" 또는 "제약상 허용되는 담체"는, 환자에서 실질적으로 비독성 및 비-염증성인 특성을 갖는, 본원에 기재된 화합물 이외의 임의의 성분 (예를 들어, 활성 화합물을 현탁 또는 용해시킬 수 있는 비히클)을 지칭한다. 부형제는, 예를 들어 부착방지제, 산화방지제, 결합제, 코팅, 압축 보조제, 붕해제, 염료 (컬러), 에몰리언트, 유화제, 충전제 (회석제), 필름 형성제 또는 코팅, 향미제, 향료, 활택제 (유동 증진제), 윤활제, 보존제, 인쇄 잉크, 흡수제, 현탁화제 또는 분산제, 감미제, 증점제, 및 수화수를 포함할 수 있다. 예시적인 부형제는 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 탄산칼슘, 인산칼슘 (이염기성), 스테아르산칼슘, 크로스카르멜로스, 가교 폴리비닐 피롤리돈, 시트르산, 크로스포비돈, 시스테인, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 락토스, 스테아르산마그네슘, 말티톨, 말토덱스트린, 만니톨, 메티오닌, 메틸셀룰로스, 메틸 파라벤, 미세결정질 셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 피롤리돈, 포비돈, 예비젤라틴화 전분, 프로필 파라벤, 레티닐 팔미테이트, 셀락, 이산화규소, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 시트르산나트륨, 소듐 전분 글리콜레이트, 소르비톨, 전분 (예를 들어, 변형된 식품 또는 옥수수 전분), 스테아르산, 수크로스, 활석, 이산화티타늄, 비타민 A, 비타민 E, 비타민 C, 및 크실리톨을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0102] 제약상 허용되는 염: 본 개시내용은 본원에 기재된 화합물의 제약상 허용되는 염을 또한 포함한다. 본원에 사용된 "제약상 허용되는 염"은, 기존 산 또는 염기 모이어티를 그의 염 형태로 전환시킴으로써 (예를 들어, 유리 염기 기를 적합한 유기 산과 반응시킴으로써) 모 화합물이 변경된 것인 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 제약상 허용되는 염의 예는 염기성 잔기 예컨대 아민의 무기 또는 유기 산 염; 산성 잔기 예컨대 카르복실산의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 대표적인 산 부가염은 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비스ulf레이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술포네이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 헤미술포네이트, 헵토네이트, 헥사노에이트, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드로아이오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술포네이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼스페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술포네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등, 뿐만 아니라 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에틸아민 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 비독성 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다. 본 개시내용의 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 비-독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된, 모 화합물의 통상적인 비-독성 염을 포함한다. 본 개시내용의 제약상 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를, 물

또는 유기 용매 또는 이들 2종의 혼합물 중에서 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있으며; 일반적으로, 비수성 매질 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 각각 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A. R. Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006); Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P.H. Stahl and C.G. Wermuth (eds.), Wiley-VCH, 2008, 및 Berge et al., Journal of Pharmaceutical Science, 66, 1-19 (1977)]에 밝혀져 있다.

[0103] 제약상 허용되는 용매화물: 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 용매화물"은 적합한 용매의 분자가 결정 격자에 혼입된 것인 본 발명의 화합물을 의미한다. 적합한 용매는 투여되는 투여량에서 생리학상 허용된다. 예를 들어, 용매화물은 유기 용매, 물 또는 그의 혼합물을 포함하는 용액으로부터 결정화, 재결정화 또는 침전에 의해 제조될 수 있다. 적합한 용매의 예는 에탄올, 물 (예를 들어, 1수화물, 2수화물, 및 3수화물), N-메틸피롤리디논 (NMP), 디메틸 술폭시드 (DMSO), N,N'-디메틸포름아미드 (DMF), N,N'-디메틸아세트아미드 (DMAC), 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논 (DMEU), 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2-(1H)-피리미디논 (DMPU), 아세토니트릴 (ACN), 프로필렌 글리콜, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 2-피롤리돈, 벤질 벤조에이트 등이다. 물이 용매인 경우에, 용매화물은 "수화물"로 지칭된다.

[0104] 가소제: 본원에 사용된 용어 "가소제"는 제제의 가소성 또는 유동성을 증가시키는 첨가제를 지칭한다. 가소제는 필름 형성 물질을 물리적으로 건조시키는 것에 기초하여 코팅의 필름 형성 코팅 공정을 제어하기 위해 사용된다. 적절한 필름 형성은 높은 수준의 경도와 조합하여 특정한 코팅 특성 예컨대 건조 필름 외관, 기재 접착력, 탄성에 대한 요구를 동시에 충족시키기 위해 필수적이다. 본 발명의 제제 및 방법에 유용한 가소제의 예는 폴리에틸렌 글리콜 예컨대 PEG 6000 또는 트리에틸시트레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0105] 예방하는: 본원에 사용된 용어 "예방하는"은 감염, 질환, 장애 및/또는 상태의 발병을 부분적으로 또는 완전히 지연시키고/거나; 특정한 감염, 질환, 장애 및/또는 상태의 1종 이상의 증상, 특색 또는 임상 징후의 발병을 부분적으로 또는 완전히 지연시키고/거나; 특정한 감염, 질환, 장애 및/또는 상태의 1종 이상의 증상, 특색 또는 임상 징후의 발병을 부분적으로 또는 완전히 지연시키고/거나; 감염로부터의 진행, 특정한 질환, 장애 및/또는 상태를 부분적으로 또는 완전히 지연시키고/거나; 감염과 연관된 병리상태, 질환, 장애 및/또는 상태의 발생 위험을 감소시키는 것을 지칭한다.

[0106] 샘플: 본원에 사용된 용어 "샘플" 또는 "생물학적 샘플"은 그의 조직, 세포 또는 구성요소 부분 (예를 들어 혈액, 점액, 림프액, 활액, 뇌척수액, 타액, 양수, 양막 제대혈, 소변, 질액 및 정액을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 체액)의 하위세트를 지칭한다. 샘플은, 예를 들어 혈장, 혈청, 척수액, 림프액, 피부의 외부 절편, 호흡기도, 장관 및 비뇨생식관, 눈물, 타액, 모유, 혈액 세포, 종양, 기관을 포함하나, 이에 제한되지는 않는, 전체 유기체 또는 그의 조직, 세포 또는 구성요소 부분의 하위세트, 또는 그의 분획 또는 일부분으로부터의 균질물, 용해물 또는 추출물을 추가로 포함할 수 있다. 샘플은 추가로, 세포 구성요소, 예컨대 단백질 또는 핵산 분자를 함유할 수 있는 배지, 예컨대 영양 브로쓰 또는 겔을 지칭한다.

[0107] 맛 시험에서 유리하게 점수화된다: 본원에 사용된 용어 "맛 시험에서 유리하게 점수화된다"는 한 제제가 또 다른 제제보다 맛 시험 (예를 들어, 관련 기술분야에 공지된 임의의 맛 시험)에서 더 높게 점수화됨을 지칭한다. 다양한 맛 시험이 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 예를 들어 제제는 향미 프로파일 시험에 의해서와 같이 관련 기술분야에 공지된 임의의 적절한 맛 시험을 사용하여 식미성에 대해 시험될 수 있다. 향미 프로파일 방법은 제제의 지각되는 감각적 속성을 확인, 특징화 및 정량화하기 위해 숙련된 평가자, 예컨대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10명 또는 그 초과와 전문가 패널을 사용한다. 패널에 의해 확인되는 속성은 기초적 맛 (단맛, 신맛, 짠맛, 쓴맛, 감칠맛), 방향성 (향미 방향성 및 방향성 "오프-노트(off-note)"), 감각 인자 (냉감, 감각마비, 교상/작열감 등), 및 진폭 (균형 및 충만도의 지각)이다. 이들 속성 각각의 지각되는 세기 또는 강도를 측정하고, 적절한 값으로 지정할 것이다: 없는 경우 0, 경미한 경우 1, 중등도의 경우 2, 및 강한 경우 3. 진행 중인 패널리스트 보정을 위한 강도 척도를 확립하기 위해, 화학적 참조 표준이 사용된다. 추가로, 뒷맛으로 남아있는 모든 감각을 1, 5, 10, 15분 또는 그 초과에 걸친 선택된 간격으로 측정한다.

[0108] 밀봉 코트: 본원에 사용된 용어 "밀봉 코트"는 조성물의 2개의 층의 직접 접촉을 방지하는 화합물(들)의 층을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 밀봉 코트는 공기 중 수분에 의한 열화로부터 제제 중 성분을 보호한다. 일부 실시양태에서, 밀봉 코트는 또 다른 층 내의 성분과의 접촉으로 인한 열화로부터 성분을 보호한다. 밀봉 코트에 사용될 수 있는 화합물의 예는 오파드라이 예컨대 오파드라이 클리어, 폴리비닐 알콜, 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 또는 폴리비닐피롤리돈을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

- [0109] 시드 코어: 본원에 사용된 용어 "시드 코어"는 제제의 성분이 적용될 수 있는 표면을 지칭한다. 본 발명에 유용한 시드 코어의 예는 미세결정질 셀룰로스 펠릿, 당 구체, 전분 구체, 또는 제약상 허용되는 다른 불활성 구형 물질을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 시드 코어는 직경이 약 100 μm 내지 1.5 mm이다.
- [0110] 유의한 또는 유의하게: 본원에 사용된 용어 "유의한" 또는 "유의하게"는 용어 "실질적으로"와 동의어로 사용된다.
- [0111] 단일 단위 용량: 본원에 사용된 "단일 단위 용량"은 1개의 용량/1회/단일 경로/단일 접촉점, 즉 단일 투여 사건으로 투여되는 임의의 치료제의 용량을 지칭한다.
- [0112] 분무 증상화 비드: 본원에 사용된 용어 "분무 증상화 비드"는 유동화 비드 코팅 기술에 의해 적용된 1개 이상의 코팅 층을 갖는 구형 다중미립자 (예를 들어, 크기가 100- 내지 1,500- μm 임)를 지칭한다. 수크로스 또는 미세결정질 기재 예컨대 미세결정질 셀룰로스가 전형적으로 1종 이상의 약물 물질을 포함하는 코트 층과 함께 이용된다. 압출 비드 또는 지질 다중미립자가 또한 분무 증상화 코팅될 수 있다. 일부 실시양태에서, 다중미립자는 압축된 약물 물질을 포함하며, 이는 이어서 1개 이상의 층 (예를 들어, 맛-차폐 코트)으로 코팅된다.
- [0113] 대상체: 본원에 사용된 용어 "대상체" 또는 "환자"는, 예를 들어 실험, 진단, 예방 및/또는 치료 목적을 위해 본 발명에 따른 조성물이 투여될 수 있는 임의의 유기체를 지칭한다. 전형적인 대상체는 동물 (예를 들어, 포유동물 예컨대 마우스, 래트, 토끼, 비-인간 영장류, 및 인간)을 포함한다.
- [0114] 실질적으로: 본원에 사용된 용어 "실질적으로"는 관심 특징 또는 특성의 전체 또는 거의 전체 범위 또는 정도를 나타내는 정성적 상태를 지칭한다. 생물학 기술분야의 통상의 기술자는 생물학적 및 화학적 현상이 설사 그렇다해도 드물게 완결되고/거나 완결까지 진행되거나, 또는 절대적 결과를 달성하거나 회피함을 이해할 것이다. 따라서, 용어 "실질적으로"는 많은 생물학적 및 화학적 현상에서 본질적인 잠재적 완전성 결여를 포괄하기 위해 본원에 사용된다.
- [0115] 앓고 있는: 질환, 장애 및/또는 상태를 "앓고 있는" 개체는 질환, 장애 및/또는 상태로 진단되었거나 또는 그의 1종 이상의 증상을 나타낸다.
- [0116] 걸리기 쉬운: 질환, 장애 및/또는 상태에 "걸리기 쉬운" 개체는 질환, 장애 및/또는 상태로 진단되지 않았고/거나 그의 증상을 나타내지 않을 수 있지만, 질환 또는 그의 증상이 발생할 성향을 보유한다. 일부 실시양태에서, 질환, 장애 및/또는 상태 (예를 들어, 암)에 걸리기 쉬운 개체는 하기: (1) 질환, 장애 및/또는 상태의 발생과 연관된 유전자 돌연변이; (2) 질환, 장애 및/또는 상태의 발생과 연관된 유전자 다형성; (3) 질환, 장애 및/또는 상태와 연관된 단백질 및/또는 핵산의 증가된 및/또는 감소된 발현 및/또는 활성; (4) 질환, 장애 및/또는 상태의 발생과 연관된 습성 및/또는 생활방식; (5) 질환, 장애 및/또는 상태에 대한 가족력; 및 (6) 질환, 장애 및/또는 상태의 발생과 연관된 미생물에 대한 노출 및/또는 그로의 감염 중 1종 이상을 특징으로 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 질환, 장애 및/또는 상태에 걸리기 쉬운 개체에서는 질환, 장애 및/또는 상태가 발생할 것이다. 일부 실시양태에서, 질환, 장애 및/또는 상태에 걸리기 쉬운 개체에서는 질환, 장애 및/또는 상태가 발생하지 않을 것이다.
- [0117] 맛-차폐 코트: 본원에 사용된 용어 "맛-차폐 코트"는 소듐 페닐부티레이트의 구강 내 방출을 방지하고 그의 위 내 방출을 가능하게 하여, 소듐 페닐부티레이트의 불쾌한 맛을 차폐하는 화합물(들)의 층을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 맛-차폐 코팅은 맛 시험에서 유리하게 점수화되는 제제를 생성시키는 화합물(들)의 층을 지칭한다. 본 발명의 제제 및 방법을 위한 맛-차폐 코트에 유용한 화합물의 예는 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 중합체(예를 들어, 유드라짓 E PO), 및 위의 pH에서 용해되지만 구강의 pH에서 불용성인 다른 코팅을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0118] 치료제: 용어 "치료제"는, 대상체에게 투여되는 경우에, 치료, 진단 및/또는 예방 효과를 갖고/거나 원하는 생물학적 및/또는 약리학적 효과를 도출하는 임의의 작용제를 지칭한다.
- [0119] 치료 유효량: 본원에 사용된 "치료 유효량"은 상태, 장애 또는 병태 (예를 들어, 선천성 대사 이상, 예컨대 MSUD)를 치료하기 위해 포유동물에게 투여되는 경우에, 이러한 치료를 실시하기에 충분한 화합물의 양을 지칭한다. "치료 유효량"은 화합물, 질환 및 그의 중증도, 및 치료될 포유동물의 연령, 체중, 신체 상태 및 반응성에 따라 변경될 것이다. 본원에 사용된 용어 "치료 유효량"은 선천성 대사 이상을 갖지 않는 대상체 (예를 들어, 건강한 대상체 및/또는 분지쇄 아미노산 및/또는 분지쇄 알파-케토산의 정상적인 수준을 갖는 대상체)에서의 혈

장 수준과 비교하여, 분지쇄 아미노산 및/또는 분지쇄 알파-케토산의 상승된 혈장 수준 (예를 들어, 선천성 대사 이상, 예컨대 MSUD를 갖는 개체에서의 수준)의 1종 이상의 원인, 증상 또는 합병증을 예방, 억제, 감소 또는 제거하기에 충분한 화합물의 양을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 원하는 치료 효과는 개체에 대한 적어도 1종의 분지쇄 아미노산 및/또는 분지쇄 알파-케토산의 표적 혈장 수준 (예를 들어, 200-500 $\mu\text{mol/L}$ 류신, 100-200 $\mu\text{mol/L}$ 이소류신, 및 100-300 $\mu\text{mol/L}$ 발린)의 달성이다. 특정 실시양태에서, 원하는 치료 효과는 적어도 1종의 분지쇄 아미노산의 정상적인 혈장 수준 (예를 들어, 65-220 $\mu\text{mol/L}$ 류신, 26-100 $\mu\text{mol/L}$ 이소류신, 및 90-300 $\mu\text{mol/L}$ 발린)의 달성이다. 구체적 실시양태에서, 치료는 1종 이상의 분지쇄 아미노산 및/또는 분지쇄 알파-케토산의 혈장 수준에서 특정한 정도의 감소가 존재하는 경우에 치료상 유효한 것으로 간주된다. 특정 경우에, 치료는 1종 이상의 분지쇄 아미노산 및/또는 분지쇄 알파-케토산의 혈장 수준의 적어도 5%, 7.5%, 10%, 12.5%, 15%, 17.5%, 20%, 22.5%, 25%, 27.5%, 30%, 32.5%, 35%, 37.5%, 40%, 42.5%, 45%, 47.5%, 또는 50% 감소가 존재하는 경우에, 또는 1종 이상의 분지쇄 아미노산 및/또는 분지쇄 알파-케토산의 혈장 수준의 적어도 약 5%, 7.5%, 10%, 12.5%, 15%, 17.5%, 20%, 22.5%, 25%, 27.5%, 30%, 32.5%, 35%, 37.5%, 40%, 42.5%, 45%, 47.5%, 또는 50% 감소가 존재하는 경우에 치료상 유효한 것으로 간주된다. 통상의 기술자는, 혈장 수준이 관련 기술분야에서의 표준 방법에 의해, 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 질량 분광측정법에 의한 혈장 아미노산 시험 또는 소변 아미노산 시험을 사용하여 측정될 수 있음을 인식하고 있다.

[0120] 총 1일 용량: 본원에 사용된 "총 1일 용량"은 24시간 기간에 주어지거나 또는 처방되는 양이다. 이는 단일 단위 용량으로서 투여될 수 있다.

[0121] 전달 용해 시험: 본원에 사용된 용어 "전달 용해 시험"은 제제로부터의 소용 페닐부티레이트의 방출의 시험관내 시험을 지칭한다. 소용 페닐부티레이트의 용해는 관련 기술분야에서의 임의의 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 소용 페닐부티레이트의 제제에서의 소용 페닐부티레이트의 용해는 하기 기재된 용해 검정 프로토콜에 따라 결정될 수 있다.

[0122] pH 6.8 인산칼륨 완충제 용액 (USP)을 제조하고, 용액 700 mL를 디스텍(Distek) 2500 USP II (팩들) 용해 장치에 첨가하였다. 조를 37.5°C로 가열하고, 100 RPM에서 교반하면서 소용 페닐부티레이트 다중미립자 1 gm을 첨가하였다. 용해 매질의 샘플 (1.5 mL)을 t=5, 10 및 15분에 수집하였다. 15분 샘플을 채취한 후, 1 N 염산 용액 100 mL를 용해 용기에 첨가하고, pH 1.2 0.1 N HCl 용액 (USP)을 첨가함으로써 부피를 900 mL로 조정하였다. 용해 시험을 추가 65분 동안 계속하고, 샘플 1.5 mL를 t=20, 30, 40, 50, 60, 70 및 80분에 수집하였다. 80분 샘플을 채취한 후, 교반을 300 RPM으로 추가 15분 동안 증가시키고, 최종 1.5mL 샘플을 t=95분에 채취하였다. 모든 샘플에서의 약물 방출을 측정하기 위해, 시마즈(Shimadzu) 프로미넌스(Prominence)-I LC-2030C 3D HPLC 시스템을 사용하였다.

[0123] 치료하는: 본원에 사용된 상태, 장애 또는 병태의 "치료하는" 또는 "치료"는 (1) 상태, 장애 또는 병태를 앓거나 또는 그에 대한 소인이 있을 수 있지만 상태, 장애 또는 병태의 임상 또는 준임상 증상을 아직 경험하지 않았거나 또는 나타내지 않는 포유동물에서 발생하는 상태, 장애 또는 병태의 임상 증상의 출현을 예방 또는 지연시키거나; (2) 상태, 장애 또는 병태를 억제하며, 즉 질환의 발생 또는 그의 적어도 1종의 임상 또는 준임상 증상을 정지 또는 감소시키거나; 또는 (3) 질환을 완화시키며, 즉 상태, 장애 또는 병태, 또는 그의 임상 또는 준임상 증상 중 적어도 1종의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0124] 도 1A는 시드 코어를 갖는 맛-차폐된 입자의 개략도이다.

도 1B는 약물 함유 코어를 갖는 맛-차폐된 입자의 개략도이다.

도 1C는 맛-차폐된 정제의 개략도이다.

도 2는 시간 경과에 따른 전달 용해 시험에서의 약물 방출을 도시하는 그래프이다.

도 3은 시간 경과에 따른 전달 용해 시험에서의 약물 방출을 도시하는 그래프이다.

도 4는 시간 경과에 따른 전달 용해 시험에서의 약물 방출을 도시하는 그래프이다.

도 5는 시간 경과에 따른 전달 용해 시험에서의 약물 방출을 도시하는 그래프이다.

도 6은 시간 경과에 따른 전달 용해 시험에서의 약물 방출을 도시하는 그래프이다.

도 7은 시간 경과에 따른 전달 용해 시험에서의 약물 방출을 도시하는 그래프이다.

도 8은 시간 경과에 따른 전달 용해 시험에서의 약물 방출을 도시하는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0125] 본원에 기재된 본 발명은 소듐 페닐부티레이트의 맛-차폐된 제제, 및 선천성 대사 이상 예컨대 MSUD 및 UCD, 신경변성 장애 예컨대 파킨슨병, 척수성 근육 위축, 봉입체 근염, 또는 이상긴장증의 치료에 상기 제제를 사용하는 방법을 특색으로 한다. 본 발명의 소듐 페닐부티레이트의 제제는, 소듐 페닐부티레이트의 상업적으로 입수 가능한 제제 예컨대 부페닐®의 불량한 맛으로 인한 치료 비순응성, 및 결과적인 불충분한 투여에 대한 공지된 문제를 해결한다. 본 발명의 제제는, 예를 들어 대상체의 혈장 중에서 측정 시에, 활성 성분인 소듐 페닐부티레이트의 급속 분포를 갖는 맛-차폐된 pH 감수성 제제이다. 일부 실시양태에서, 제제는 높은 약물 적재량을 포함한다.
- [0126] 맛-차폐된 조성물을 제조하는 방법
- [0127] 맛-차폐된 물질은 먼저 적합한 시드 코어 예컨대 셀룰로스 펠릿을 확인하고, 이어서 소듐 페닐부티레이트를 포함하는 용액을 제조함으로써 제조될 수 있다. 소듐 페닐부티레이트 함유 용액은 정제수 중 HPMC E 5 및 PEG 6000의 용액을 정제수 중 소듐 페닐부티레이트의 별개의 용액과 조합함으로써 제조될 수 있다. 이어서, 소듐 페닐부티레이트-함유 층을 시드 코어에 분무에 의해 적용하고, 이어서 코팅된 펠릿을 건조시키고, 저장한다.
- [0128] 밀봉 코트 용액은 정제수 중에서 오파드라이 클리어를 혼합하고, 이어서 건조된 약물-함유 펠릿 상에 분무에 의해 적용함으로써 제조된다. 이어서, 밀봉 코트를 갖는 펠릿을 건조시키고, 저장한다.
- [0129] 이어서, 맛 차폐 코팅 용액을, 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 중합체 (예를 들어, 유드라짓 E PO)가 첨가된 2:3부의 아세톤:IPA 용액으로 제조한다. 이어서, 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트로부터 형성된 중합체 (예를 들어, 유드라짓 E PO)를 함유하는 용액을 균질화된 활석 및 PEG 6000을 함유하는 또 다른 용액과 조합한다.
- [0130] 이어서, 맛-차폐 코팅 용액을 밀봉 코팅된 펠릿에 분무에 의해 적용한다. 펠릿을 후속적으로 건조시키면, 완성된 분말로 맛-차폐된 제제가 생성된다. 일부 실시양태에서, 예를 들어 조성물의 응집을 방지하기 위해, 최종 조성물 (예를 들어, 분무 층상화 비드)을 윤활제 예컨대 실리카와 블렌딩한다.
- [0131] 투여 전에, 맛-차폐된 제제는 다양한 제약상 허용되는 부형제 예컨대 점도 개질제, 현탁화제 또는 분산제, 향미제, 향료, 염료 (컬러), 감미제, 케이킹방지제, 활택제 (유동 증진제), 및 윤활제를 함유하는 투여 비히클과 조합될 수 있다.
- [0132] 투여 비히클을 맛-차폐된 제제와 혼합하고, 물에 첨가하고, 교반할 수 있거나, 또는 맛-차폐된 제제의 첨가 전에, 먼저 투여 비히클을 물에 첨가하고, 혼합할 수 있다.
- [0133] 다른 맛우수한 액체가 물 대신에 사용될 수 있으며, 단 액체의 pH는 ≥ 6 이다.
- [0134] 치료 방법
- [0135] 본 발명은 소듐 페닐부티레이트의 치료 유효량을 함유하는, 경구로 허용되는 제제로의 제약 조성물을 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 제약상 허용되는 담체 중에 분산된 과립상 제제이며, 예를 들어 조성물을 물 중에 혼합하고, 환자가 섭취할 수 있다 (예를 들어, 5 내지 10분의 과정에 걸침). 본 발명에 사용하기에 적합한 제제는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA 22nd ed., 2010]에 밝혀져 있다. 임의의 통상적인 담체가 활성 성분과 비상용성인 경우를 제외하고는, 제약 조성물에서의 그의 사용이 고려된다. 더욱이, 동물 (예를 들어, 인간) 투여의 경우, 제제는 FDA 생물학적 표준 사무국에 의해 요구되는 바와 같은 멸균성, 발열원성, 일반적인 안전성 및 순도 표준을 충족시켜야 하는 것으로 이해될 것이다.
- [0136] 환자에게 투여되는 본 발명의 조성물의 실제 투여량은 신체 및 생리적 인자 예컨대 체중, 상태의 중증도, 치료될 질환의 유형, 선행 또는 병행 치료적 개입, 환자의 특발증, 및 투여 경로에 의해 결정될 수 있다. 투여량 및 투여 경로에 따라, 바람직한 투여량 및/또는 유효량의 투여 횟수는 대상체의 반응에 따라 변경될 수 있다. 임의의 사건에서, 투여를 담당하는 진료의가 조성물 중 활성 성분의 농도 및 개별 대상체에 적절한 용량(들)을 결정할 것이다.

[0137] 메이플 시럽노 질환

[0138] MSUD의 치료를 위해, 실제 투여량은 부분적으로, 분지쇄 아미노산 (BCAA)의 혈장 중 수준을 측정하고, 비-독성으로 수용되며 최적의 성장 및 발생을 지지하는 범위 (표 1) 내로 감소되도록 적어도 1종의 BCAA의 혈장 수준을 조정함으로써 결정될 수 있다.

[0139] 표 1. BCAA에 대한 표적 범위

분지쇄 아미노산	표적 수준 (μmol/L)	정상적인 참조 범위 (μmol/L)
류신	200-500	65-220
이소류신	100-200	26-100
발린	100-300	90-300

[0140]

[0141] 우레아 사이클 장애

[0142] 소듐 페닐 부티레이트는 UCD를 갖는 대상체의 만성 관리에서의 보조 요법으로서 승인되어 있다. 소듐 페닐부티레이트는 신생아-발병 결핍을 갖는 모든 환자, 및 고암모니아혈증 뇌병증의 병력을 갖는 후기-발병 질환을 갖는 대상체에 대해 지시된다. 소듐 페닐부티레이트는 일반적으로, 식이 단백질 제한 및 종종 필수 아미노산 보충과 조합되어 투여된다.

[0143] 우레아 사이클 장애를 갖는 환자에 대한 부페닐® 정제 및 분말의 통상적인 총 1일 용량은 20 kg 미만의 체중을 갖는 환자에서는 450-600 mg/kg/일, 또는 그 초과인 체중을 갖는 환자에서는 9.9-13.0 g/m²/일이다. 정제 및 분말은 각각의 식사 또는 점식과 함께 동등하게 분할된 양으로 (즉, 1일에 3 내지 6회) 섭취되어야 한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 부페닐®과 생물학적 동등성이며, 따라서 소듐 페닐부티레이트의 동등한 투여량이 아마도 UCD의 치료에 유용할 것이다.

[0144] 척수성 근육 위축

[0145] 소듐 페닐 부티레이트는 척수성 근육 위축을 갖는 유아를 위한 치료로서 조사되어 왔다. 척수성 근육 위축을 갖는 환자에 대한 부페닐® 분말의 표적 용량은 450-600 mg/kg/일이며, 4회 용량으로 분할된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 부페닐®과 생물학적 동등성이며, 따라서 소듐 페닐부티레이트의 동등한 투여량이 아마도 척수성 근육 위축의 치료에 유용할 것이다.

[0146] 파킨슨병

[0147] 파킨슨병의 치료를 위해, 실제 투여량은 부분적으로, 바이오마커의 혈액 중 수준 (예를 들어, 문헌 [Zhou W. et al. J. Biol. Chem. 2011, 286(17), pages 14941-14951]에 기재된 바와 같은 유전자 DJ-1의 발현 수준)을 측정하고, 그에 따라 (예를 들어, 부작용을 유발하지 않으면서 DJ-1의 발현 수준을 증가시키기 위해) 투여량을 조정함으로써 결정될 수 있다.

[0148] 봉입체 근염

[0149] 봉입체 근염의 치료를 위해, 실제 투여량은 바이오마커의 수준을 측정함으로써, 예를 들어 상기 문헌 [Nogalska et al.]에 기재된 바와 같이 리소솜 활성, Aβ42 및 그의 올리고머의 양, γ-세크레타제 활성 및/또는 근섬유 공포형성을 측정함으로써 결정될 수 있다.

[0150] 이상긴장증

[0151] 이상긴장증의 치료를 위해, 실제 투여량은 바이오마커의 수준을 측정함으로써, 예를 들어 상기 문헌 [Cho et al.]에 기재된 바와 같이 ER 스트레스 및/또는 아데닐레이트 시클라제 효능제 포스콜린에 대한 시클릭 아데노신-3',5'-모노포스페이트 (cAMP) 반응을 측정함으로써 결정될 수 있다.

[0152] 투여량

[0153] 본원에 기재되거나 또는 본원에 기재된 방법을 사용하여 확인되는 임의의 조성물의 투여량은, 투여 방법, 치료될 질환 (예를 들어, MSUD, UCD, 파킨슨병, 척수성 근육 위축, 봉입체 근염, 또는 이상긴장증), 질환의 중증도, 및 치료될 대상체의 연령, 체중 및 건강을 포함한 여러 인자에 따라 달라진다.

[0154] 본 발명의 치료 방법에 대해, 대상체에게 조성물을 투여하는 것을 특정한 투여량 또는 투여 빈도에 제한하도록 의도된 것은 아니다. 조성물은 대상체에게 단일 용량 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 본원에

기재된 조성물은 적어도 1일 1회 (예를 들어, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 또는 그 초과로) 투여될 수 있다. 임의의 특정한 대상체에 대해, 구체적 투여 요법은 개별 필요, 및 조성물을 투여하거나 또는 그의 투여를 감독하는 사람의 전문적인 판단에 따라 시간 경과에 따라 조정되어야 하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 본원에 기재된 질환 또는 상태 (예를 들어, MSUD, UCD, 파킨슨병, 척수성 근육 위축, 봉입체 근염, 또는 이상긴장증)의 치료 시에 더 낮은 용량이 충분한 활성을 제공하지 않는 경우에는, 조성물의 투여량을 증가시킬 수 있다. 반대로, 질환 (예를 들어, 파킨슨병인 MSUD, UCD, 척수성 근육 위축, 봉입체 근염, 또는 이상긴장증)이 감소되는 경우에는, 조성물의 투여량을 감소시킬 수 있다.

[0155] 담당 의사가 궁극적으로 적절한 양 및 투여 요법을 결정하겠지만, 본원에 기재된 조성물의 치료 유효량은, 예를 들어 20 kg 미만의 체중을 갖는 우레아 사이클 장애 환자의 경우 대략 450-600 mg/kg/일 (예를 들어, 50 중량%의 소듐 페닐부티레이트를 포함하는 조성물은, 450-600 mg/kg/일의 소듐 페닐부티레이트를 제공하기 위해 900-1200 mg/kg/일의 용량을 필요로 할 것임), 또는 그 초과와 체중을 갖는 환자에서는 9.9-13.0 g/m²/일 범위의 소듐 페닐부티레이트일 수 있다. 일부 실시양태에서, 총 1일 투여량은 각각의 식사 또는 섭취와 함께 동등하게 분할된 양으로 (즉, 1일에 3 내지 6회) 섭취되어야 한다.

[0156] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물의 치료 유효량은, 예를 들어 20 kg 미만의 체중을 갖는 MSUD 환자에서는 대략 450-600 mg/kg/일 (예를 들어, 50 중량%의 소듐 페닐부티레이트를 포함하는 조성물은, 450-600 mg/kg/일의 소듐 페닐부티레이트를 제공하기 위해 900-1200 mg/kg/일의 용량을 필요로 할 것임), 그 초과와 체중을 갖는 환자에서는 9.9-13.0 g/m²/일 범위의 소듐 페닐부티레이트일 수 있다. 일부 실시양태에서, 총 1일 투여량은 각각의 식사 또는 섭취와 함께 동등하게 분할된 양으로 (즉, 1일에 3 내지 12회) 섭취되어야 한다.

[0157] 경구 사용을 위한 고체 투여 형태

[0158] 경구 사용을 위한 제제는, 활성 성분(들)을 제약상 허용되는 비-독성 부형제와의 혼합물로 함유하는 입자를 포함하며, 이러한 제제는 통상의 기술자에게 공지되어 있다 (예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 5,817,307, 5,824,300, 5,830,456, 5,846,526, 5,882,640, 5,910,304, 6,036,949, 6,036,949, 6,372,218). 고체 투여 형태의 일부 예가 도 1에 제시되어 있다. 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제 또는 충전제 (예를 들어, 수크로스, 소르비톨, 당, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 감자 전분을 포함한 전분, 탄산칼슘, 염화나트륨, 락토스, 인산칼슘, 황산칼슘, 또는 인산나트륨); 과립화제 및 봉해제 (예를 들어, 미세결정질 셀룰로스를 포함한 셀룰로스 유도체, 감자 전분을 포함한 전분, 크로스카르멜로스 소듐, 알기네이트, 또는 알긴산); 결합제 (예를 들어, 수크로스, 글루코스, 소르비톨, 아카시아, 알긴산, 알긴산나트륨, 젤라틴, 전분, 예비젤라틴화 전분, 미세결정질 셀룰로스, 규산알루미늄마그네슘, 카르복시메틸셀룰로스 소듐, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 또는 폴리에틸렌 글리콜); 및 윤활제, 활택제, 및 부착방지제 (예를 들어, 스테아르산마그네슘, 스테아르산아연, 스테아르산, 실리카, 수소화 식물성 오일, 또는 활석)일 수 있다. 다른 제약상 허용되는 부형제는 착색제, 향미제, 가소제, 함습제, 및 완충제일 수 있다. 일부 실시양태에서, 부형제 (예를 들어, 향미제)는 조성물과 함께 포장된다. 일부 실시양태에서, 부형제 (예를 들어, 향미제)는 조성물과 별개로 포장된다 (예를 들어, 투여 전에 조성물과 조합됨).

[0159] 본 발명의 고체 조성물은 조성물을 원치 않는 화학적 변화 (예를 들어, 활성 물질의 방출 전의 화학적 분해)로부터 보호하도록 적합화된 코팅을 포함할 수 있다. 코팅은 상기 문헌 [Encyclopedia of Pharmaceutical Technology]에 기재된 것과 유사한 방식으로 고체 투여 형태 상에 적용될 수 있다.

[0160] 분말 및 과립은, 예를 들어 혼합기, 유동층 장치, 용융 응고 장치, 로터 과립화기, 압출/구형화기, 또는 분무 건조 장비를 사용하여 통상적인 방식으로 상기 언급된 성분을 사용하여 제조될 수 있다.

[0161] 등가물 및 범주

[0162] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상용을 넘는 실험을 사용하지 않으면서도 본원에 기재된 본 발명에 따른 구체적 실시양태에 대한 많은 등가물을 인식 또는 확인할 수 있을 것이다. 본 발명의 범주는 상기 설명에 제한되도록 의도된 것은 아니며, 오히려 첨부된 청구범위에 제시된 바와 같다.

[0163] 청구범위에서, 단수 용어는 달리 나타내지 않거나 또는 문맥으로부터 달리 명백하지 않는 한, 하나 또는 하나 초과를 의미할 수 있다. 군의 하나 이상의 구성원들 사이에서의 "또는"을 포함하는 청구범위 또는 설명은 달리 나타내지 않거나 또는 문맥으로부터 달리 명백하지 않는 한, 군 구성원 중 하나, 하나 초과, 또는 전부가 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 그와 달리 관련되어 있는 경우에 충족된 것으로 간

주된다. 본 발명은 군의 정확하게 하나의 구성원이 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 그와 달리 관련되어 있는 실시양태를 포함한다. 본 발명은 군 구성원 중 하나 초과 또는 전부가 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 그와 달리 관련되어 있는 실시양태를 포함한다.

[0164] 또한, 용어 "포함하는"은 개방형이도록 의도되며, 추가의 요소 또는 단계를 허용하지만 그를 필요로 하지는 않는다는 것에 유의한다. 용어 "포함하는"이 본원에 사용되는 경우, 용어 "로 이루어진"이 그에 따라 또한 포괄되고 개시된다.

[0165] 범위가 주어진 경우, 종점들이 포함된다. 게다가, 달리 나타내지 않거나 또는 문맥 및 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해로부터 달리 명백하지 않는 한, 범위로서 표현되는 값은 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한, 본 발명의 다양한 실시양태에서 언급된 범위 내의 임의의 구체적 값 또는 하위범위를 그 범위의 하한치의 단위의 1/10까지 가정할 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0166] 추가로, 선행 기술 내에 해당하는 본 발명의 임의의 특정한 실시양태는 청구범위 중 어느 하나 이상으로부터 명백하게 배제될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 이러한 실시양태는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 것으로 여겨지기 때문에, 배제가 본원에 명백하게 제시되지 않은 경우에도 배제될 수 있다. 본 발명의 조성물의 임의의 특정한 실시양태 (예를 들어, 임의의 핵산 또는 그에 의해 코딩되는 단백질; 임의의 제조 방법; 임의의 사용 방법 등)는 선행 기술의 존재와 관련되어 있든지 아니든지 간에, 임의의 이유로 어느 하나 이상의 청구범위로부터 배제될 수 있다.

[0167] 실시예

[0168] 실시예 1. 소듐 페닐부티레이트의 맛-차폐된 제제의 제조

[0169] 맛-차폐된 물질은 하기 방법론을 사용하여 제조될 수 있다.

[0170] 약물 증상화 용액

[0171] 정제수 중 HPMC E 5 및 PEG 6000의 용액을 제조하였다. 정제수 중 소듐 페닐부티레이트의 별개의 용액을 또한 제조하였다. 이어서, 2종의 용액을 조합하여, 정제수 중 HPMC E 5, PEG 6000 및 소듐 페닐부티레이트의 최종 약물 증상화 용액을 생성시켰다.

[0172] 약물 층 코팅

[0173] 셀룰로스 펠릿을, 6" 부르스터(Wurster) 인서트를 갖춘 GPCG-1 유동층 내에서 35 +/-2℃로 예열하고, 약물 증상화 용액을 분무하였다. 유입 공기 온도를 코팅 도중에 생성물 온도가 35-45℃로 유지되도록 조정하였다. 분무한 후, 코팅된 펠릿을 40℃에서 최소 5분 동안 건조시켰다. 생성물을 40#-70# 스크린에 통과시키고, 다음 용액을 제조할 때까지 폴리에틸렌 백 내에 저장하였다.

[0174] 밀봉 코트 용액

[0175] 밀봉 코트 용액을 정제수 중에서 오파드라이 클리어를 30분 동안 혼합함으로써 제조하였다. 용액을 계속 교반하면서 40# 스크린에 통과시켰다.

[0176] 밀봉 코팅

[0177] 약물 증상화 펠릿을, 6" 부르스터 인서트를 갖춘 GPCG-1 유동층 내에서 35 +/-2℃로 예열하고, 밀봉 코트 용액을 분무하였다. 유입 공기 온도를 코팅 도중에 생성물 온도가 35-45℃로 유지되도록 조정하였다. 분무한 후, 코팅된 펠릿을 40℃에서 최소 5분 동안 건조시켰다. 생성물을 스크린에 통과시키고, 다음 용액을 제조할 때까지 폴리에틸렌 백 내에 저장하였다.

[0178] 맛-차폐 용액

[0179] 맛 차폐 코팅을 제조하였다. 2:3부의 아세톤:IPA 용액을 혼합하고, 절반을 사용하여, 유드라짓 E PO의 용액을 생성시켰다. 별개의 비커 내에서, 용액의 나머지 절반을 사용하여, 활석 및 PEG 6000을 균질화시켰다. 이어서, 이들 둘 다의 용액을 조합한 후, 40# 스크린을 통해 여과하였다.

[0180] 맛-차폐 코팅

[0181] 밀봉 코팅된 펠릿을 GPCG-1 유동층 내에서 27 +/-2℃로 예열하고, 하단 스프레이를 사용하여 맛 차폐 코팅을 분무하였다. 유입 공기 온도를 코팅 도중에 생성물 온도가 25-28℃로 유지되도록 조정하였다. 분무한 후, 펠릿

을 40℃에서 최소 10분 동안 건조시키고, 폴리에틸렌 백 내에 저장하였다. 24 wt%의 맛-차폐 코트 및 22 wt%의 약물 적재량을 갖는 제제가 표 2에 제시되어 있다.

[0182] 표 2: 맛-차폐 코팅된 제제 (24 wt%의 맛-차폐 코트, 22 wt%의 약물 적재량)

층	성분	mg/g
시드 코어	미세결정질 셀룰로스 펠릿	443.6
약물 층	소듐 페닐부티레이트	221.8
	HPMC E 5	55.5
	PEG 6000	5.5
	(H ₂ O)	--
밀봉 코트	오파드라이 클리어	31.1
	(H ₂ O)	--
맛-차폐 코트	유드라짓 E PO	151.5
	PEG 6000	15.5
	활석	75.8
	(아세톤)	--
	(이소프로필 알콜)	--

[0183]

[0184] 시험관내 용해 시험

[0185] pH 6.8 인산칼륨 완충제 용액 (USP)을 제조하고, 용액 700 mL를 디스텍 2500 USP II (패들) 용해 장치에 첨가하였다. 조를 37.5℃로 가열하고, 100 RPM에서 교반하면서 소듐 페닐부티레이트 다중미립자 1 gm을 첨가하였다. 용해 매질의 샘플 (1.5 mL)을 수집하고, 약물 방출을 시마즈 프로미넌스-I LC-2030C 3D HPLC 시스템으로 측정하였다. 15분 샘플을 채취한 후, 1 N 염산 용액 100 mL를 용해 용기에 첨가하고, pH 1.2 0.1 N HCl 용액 (USP)을 첨가함으로써 부피를 900 mL로 조정하였다. 용해 시험을 추가 65분 동안 계속하였으며, 데이터는 도 2에 제시되어 있다.

[0186] 실시예 2. 소듐 페닐부티레이트의 맛-차폐된 제제의 제조

[0187] 맛-차폐된 물질을 실시예 1에 기재된 방법론을 사용하여 제조하여, 44 wt%의 맛-차폐 코트 및 16 wt%의 약물 적재량을 갖는 제제를 달성하였다. 이러한 제제를 실시예 1에 기재된 바와 같이 용해 시험하였다. 제제의 세부 사항은 표 3에 제시되어 있고, 용해 데이터는 도 3에 제시되어 있다.

[0188] 표 3: 맛-차폐 코팅된 제제 (44 wt%의 맛-차폐 코트, 16 wt%의 약물 적재량)

층	성분	mg/g
시드 코어	미세결정질 셀룰로스 펠릿	325.3
약물 층	소듐 페닐부티레이트	162.7
	HPMC E 5	40.7
	PEG 6000	4.1
	(H ₂ O)	--
밀봉 코트	오파드라이 클리어	22.8
	(H ₂ O)	--
맛-차폐 코트	유드라짓 E PO	277.8
	PEG 6000	27.7
	활석	138.9
	(아세톤)	--
	(이소프로필 알콜)	--

[0189]

[0190] 실시예 3. 소듐 페닐부티레이트의 맛-차폐된 제제의 제조

[0191] 맛-차폐된 물질을 밀봉 코트 용액 또는 코팅 단계 없이 실시예 1에 기재된 방법론을 사용하여 제조하여, 31 wt%의 맛-차폐 코트 및 47 wt%의 약물 적재량을 갖는 제제를 달성하였다. 이러한 제제를 실시예 1에 기재된 바와 같이 용해 시험하였다. 제제의 세부 사항은 표 4에 제시되어 있고, 용해 데이터는 도 4에 제시되어 있다.

[0192] 표 4: 맛-차폐 코팅된 제제 (31 wt%의 맛-차폐 코트, 47 wt%의 약물 적재량)

층	성분	mg/g
시트 코어	미세결정질 셀룰로스 펠릿	161.4
약물 층	소듐 페닐부티레이트	473.8
	HPMC E 5	47.4
	PEG 6000	7.1
	(H ₂ O)	--
맛-차폐 코트	유드라짓 E PO	206.9
	PEG 6000	20.6
	활석	82.8
	(아세톤)	--
	(이소프로필 알콜)	--

[0193]

[0194] 실시예 4. 소듐 페닐부티레이트의 맛-차폐된 제제의 제조

[0195] 맛-차폐된 물질을 밀봉 코트 용액 또는 코팅 단계 없이 실시예 1에 기재된 방법론을 사용하여 제조하여, 18 wt%의 맛-차폐 코트 및 67 wt%의 약물 적재량을 갖는 제제를 달성하였다. 이러한 제제를 실시예 1에 기재된 바와 같이 용해 시험하였다. 제제의 세부사항은 표 5에 제시되어 있고, 용해 데이터는 도 5에 제시되어 있다.

[0196] 표 5: 맛-차폐 코팅된 제제 (18 wt%의 맛-차폐 코트, 67 wt%의 약물 적재량)

층	성분	mg/g
시트 코어	미세결정질 셀룰로스 펠릿	73.2
약물 층	소듐 페닐부티레이트	669.5
	HPMC E 5	67.0
	PEG 6000	6.7
	(H ₂ O)	--
맛-차폐 코트	유드라짓 E PO	122.5
	PEG 6000	12.2
	활석	49.0
	(아세톤)	--
	(이소프로필 알콜)	--

[0197]

[0198] 실시예 5. 소듐 페닐부티레이트의 맛-차폐된 제제의 제조

[0199] 맛-차폐된 물질을 밀봉 코트 용액 또는 코팅 단계 없이 실시예 1에 기재된 방법론을 사용하여 제조하여, 43 wt%의 맛-차폐 코트 및 47 wt%의 약물 적재량을 갖는 제제를 달성하였다. 이러한 제제를 실시예 1에 기재된 바와 같이 용해 시험하였다. 제제의 세부사항은 표 6에 제시되어 있고, 용해 데이터는 도 6에 제시되어 있다.

[0200] 표 6: 맛-차폐 코팅된 제제 (43 wt%의 맛-차폐 코트, 47 wt%의 약물 적재량)

층	성분	mg/g
시트 코어	미세결정질 셀룰로스 펠릿	51.2
약물 층	소듐 페닐부티레이트	468.7
	HPMC E 5	46.9
	PEG 6000	4.7
	(H ₂ O)	--
맛-차폐 코트	유드라짓 E PO	285.7
	PEG 6000	28.5
	활석	114.3
	(아세톤)	--
	(이소프로필 알콜)	--

[0201]

[0202] 실시예 6. 소듐 페닐부티레이트의 맛-차폐된 제제의 제조

[0203] HPMC E 5 및 PEG 6000 밀봉 코트 용액을 오파드라이 밀봉 코트 용액과 치환하여, 맛-차폐된 물질을 실시예 1에 기재된 방법론을 사용하여 제조하였다. 실시예 1에 대한 변경을 사용하여, 23 wt%의 맛-차폐 코트 및 61 wt%의 약물 적재량을 갖는 제제를 달성하였다. 이러한 제제를 실시예 1에 기재된 바와 같이 용해 시험하였다. 제제의 세부사항은 표 7에 제시되어 있고, 용해 데이터는 도 7에 제시되어 있다.

[0204] 표 7: 맛-차폐 코팅된 제제 (23 wt%의 맛-차폐 코트, 61 wt%의 약물 적재량)

층	성분	mg/g
시드 코어	미세결정질 셀룰로스 펠릿	66.3
약물 층	소듐 페닐부티레이트	606.6
	HPMC E 5	60.7
	PEG 6000	6.0
	(H ₂ O)	--
밀봉 코트	HPMC E 5	26.4
	PEG 6000	3.2
	(H ₂ O)	--
맛-차폐 코트	유드라짓 E PO	153.9
	PEG 6000	15.4
	활석	61.5
	(아세톤)	--
	(이소프로필 알콜)	--

[0205]

[0206] 실시예 7. 소듐 페닐부티레이트의 맛-차폐된 제제의 제조

[0207] HPMC E 5 및 PEG 6000 밀봉 코트 용액을 오파드라이 밀봉 코트 용액과 치환하여, 맛-차폐된 물질을 실시예 1에 기재된 방법론을 사용하여 제조하였다. 실시예 1에 대한 변경을 사용하여, 43 wt%의 맛-차폐 코트 및 45 wt%의 약물 적재량을 갖는 제제를 달성하였다. 이러한 제제를 실시예 1에 기재된 바와 같이 용해 시험하였다. 제제의 세부사항은 표 8에 제시되어 있고, 용해 데이터는 도 8에 제시되어 있다.

[0208] 표 8: 맛-차폐 코팅된 제제 (43 wt%의 맛-차폐 코트, 45 wt%의 약물 적재량)

층	성분	mg/g
시드 코어	미세결정질 셀룰로스 펠릿	49.3
약물 층	소듐 페닐부티레이트	450.6
	HPMC E 5	45.1
	PEG 6000	4.5
	(H ₂ O)	--
밀봉 코트	HPMC E 5	19.6
	PEG 6000	2.4
	(H ₂ O)	--
맛-차폐 코트	유드라짓 E PO	285.7
	PEG 6000	28.5
	활석	114.3
	(아세톤)	--
	(이소프로필 알콜)	--

[0209]

[0210] 실시예 8. 투여 비히클을 사용한 재구성, 및 투여

[0211] 소듐 페닐부티레이트의 제제, 예를 들어 실시예 1-7에서 제조된 제제는, 경구 투여를 위한 투여 비히클의 보조 하에 물 중에 현탁될 수 있다. 먼저, 틱-잇® 2.5 tsp를 물 120 mL에 첨가하고, 교반함으로써 투여 비히클을 제조하였다. 상기 투여 비히클에, 맛-차폐된 제제 10 g을 첨가하고, 혼합물을 교반하여, 비드를 현탁시켰으며, 환자가 제조된 전체 용량을 삼키게 하였다. 모든 맛-차폐된 제제가 투여되는 것을 보장하기 위해, 추가 120 mL의 물을 첨가하고, 교반하여, 임의의 잔류 제제를 현탁시킨 다음, 삼키게 함으로써 용기를 2회 행구었으며; 이러한 과정을 총 2회의 행구 동안 반복하였다.

[0212] 실시예 9. 향미 프로파일의 결정

[0213] 소듐 페닐부티레이트의 제제, 예를 들어 실시예 1-7에서 제조된 제제는, 예를 들어 향미 프로파일 시험에 의해, 관련 기술분야에 공지된 임의의 적절한 맛 시험을 사용하여 식미성에 대해 시험될 수 있다. 향미 프로파일 방법은 제제의 지각되는 감각적 속성을 확인, 특징화 및 정량화하기 위해 숙련된 평가자, 예컨대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10명 또는 그 초과 전문가 패널을 사용한다. 패널에 의해 확인되는 속성은 기초적 맛 (단맛, 신맛, 짠맛, 쓴맛, 감칠맛), 방향성 (향미 방향성 및 방향성 "오프-노트"), 감각 인자 (냉감, 감각마비, 교상/작열감 등), 및 진폭 (균형 및 충만도의 지각)이다. 이들 속성 각각의 지각되는 세기 또는 강도를 측정하고, 적절한 값으로 지정할 것이다: 없는 경우 0, 경미한 경우 1, 중등도의 경우 2, 및 강한 경우 3. 진행 중인 패널 리스트 보정을 위한 강도 척도를 확립하기 위해, 화학적 참조 표준이 사용된다. 추가로, 뒷맛으로 남아있는 모든 감각을 1, 5, 10, 15분 또는 그 초과에 걸친 선택된 간격으로 측정한다.

[0214]

실시에 10. 소듐 페닐부티레이트의 혈장 중 분포의 결정

[0215]

섭식 및 공복 상태의 건강한 남성 및 여성 지원자에서의 맛-차폐된 소듐 페닐부티레이트 제제 대 부페닐®의 생물학적 동등성을 평가하기 위해, 1상, 단일-기관, 단일-용량, 무작위화, 개방-표지, 4-순서, 2-기간, 교차 연구 설계가 사용될 수 있다. 각 연구 기간 동안의 치료를 결정하기 위해, 남성 및 여성 지원자를 4종의 순서 중 1종으로 무작위화하였다. 기간들 사이에는 최소 12-시간의 휴약기가 존재하였다. 이러한 휴약기 지속기간은, 건강한 성인에서 소듐 페닐부티레이트에 대해 보고된 0.8시간의 평균 말기 반감기와 비교하여 충분한 것으로 간주된다.

[0216]

적어도 64명의 지원자를 연구에 등록하였으며, 16명을 각 연구 순서로 무작위화하였다. 임의의 연구-관련 절차를 수행하기 전에, 사전 동의서에 서명하였다. 치료는 남성 및 여성 지원자에 대해 균형을 이룰 것이다.

[0217]

4종의 치료 순서는 표 9에 하기한 바와 같다.

[0218]

표 9. 생물학적 동등성 연구를 위한 치료 순서

순서	기간 1	기간 2
A	소듐 페닐부티레이트 섭식	맛-차폐물 섭식
B	맛-차폐물 섭식	소듐 페닐부티레이트 섭식
C	소듐 페닐부티레이트 공복	맛-차폐물 공복
D	맛-차폐물 공복	소듐 페닐부티레이트 공복

[0219]

[0220]

지원자는 기간 1의 적어도 8시간 전 (제-1일)에 연구 기관에 입소하였으며, 기간 1과 기간 2 사이의 휴약기 (제 2일) 동안 연구 기관에 잔류하는 것을 포함하여, 2종의 연속 치료 기간 동안 연구 기관에 잔류하였다. 공복 순서의 경우, 지원자는 치료의 개시 (부페닐® 또는 소듐 페닐부티레이트의 맛-차폐된 제제 투여) 전에 최소 8시간 동안 금식하도록 요구되었다. 섭식 순서의 경우, 지원자는 각 기간에서 조성물의 투여 전 30분 전에 시작하는 미국 식품 의약품국 (FDA) 표준 고칼로리 고지방 조식을 소비하였다. 지원자는 500 mg의 맛-차폐된 제제의 경구 용량을 투여받았다 (소듐 페닐부티레이트 생물학적 동등성에 대한 FDA 지침서 초안; 2009년 5월에 따름). 각 투여 시점에, 제제를 6 온스의 실온 수돗물 중에서 완만하게 혼합함으로써 용해시켰다. 지원자에게 용액을 즉시 섭취하도록 지시하였다.

[0221]

각각의 치료 기간은 1일 동안 지속되었다. 혈액 채취 스케줄은 기준선에서의 및 각 기간 동안의 투여-후의 혈장 페닐부티레이트 수준의 측정을 용이하게 하며, 결과를 사용하여 비-구획 약동학 (PK) 파라미터를 추정하였다. 페닐부티레이트 및 페닐부티레이트 대사물의 혈장 농도의 측정을 위한 혈액 샘플을 각 연구 기간에서 투여전, 및 투여후 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 및 8.0시간에 입수하였다. 혈액 샘플 중 페닐부티레이트 및 페닐부티레이트 대사물의 농도는 검증된 액체 크로마토그래피-탠덤 질량 분광분석 (LC-MS/MS) 방법을 사용하여 측정되었다. PK 분석을 위해, 혈액 샘플은 연구 종료 후 12개월까지 저장될 수 있다.

[0222]

섭식 (순서 A 및 B) 및 공복 (순서 C 및 D) 상태의 맛-차폐된 제제 또는 부페닐®을 투여받은 지원자에서 페닐부티레이트와 페닐부티레이트 대사물을 비교하여, 90% 생물학적 동등성 구간이 구축되었다.

[0223]

안전성은 유해 사건의 발생률 및 실험실 시험 결과 (화학, 혈액학 및 효분석)의 임상적으로 유의한 변화에 기초하여 평가되었다.

[0224]

다른 실시양태

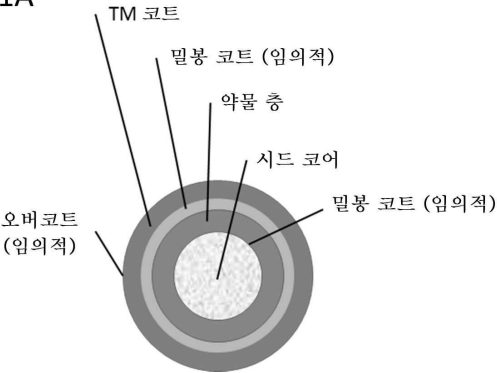
[0225]

본 개시내용이 그의 상세한 설명과 함께 기재되었지만, 상기 기재는 첨부된 청구범위의 범주에 의해 규정되는 본 개시내용의 범주를 예시하도록 의도된 것이며, 이를 제한하도록 의도된 것은 아닌 것으로 이해되어야 한다. 다른 측면, 이점 및 변경은 하기 청구범위의 범주 내이다.

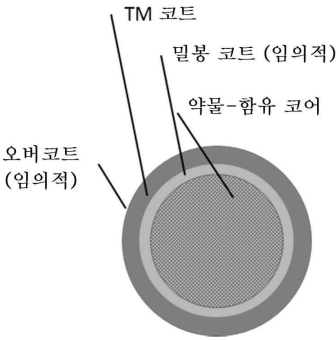
도면

도면1

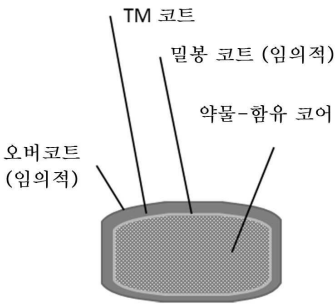
도 1A



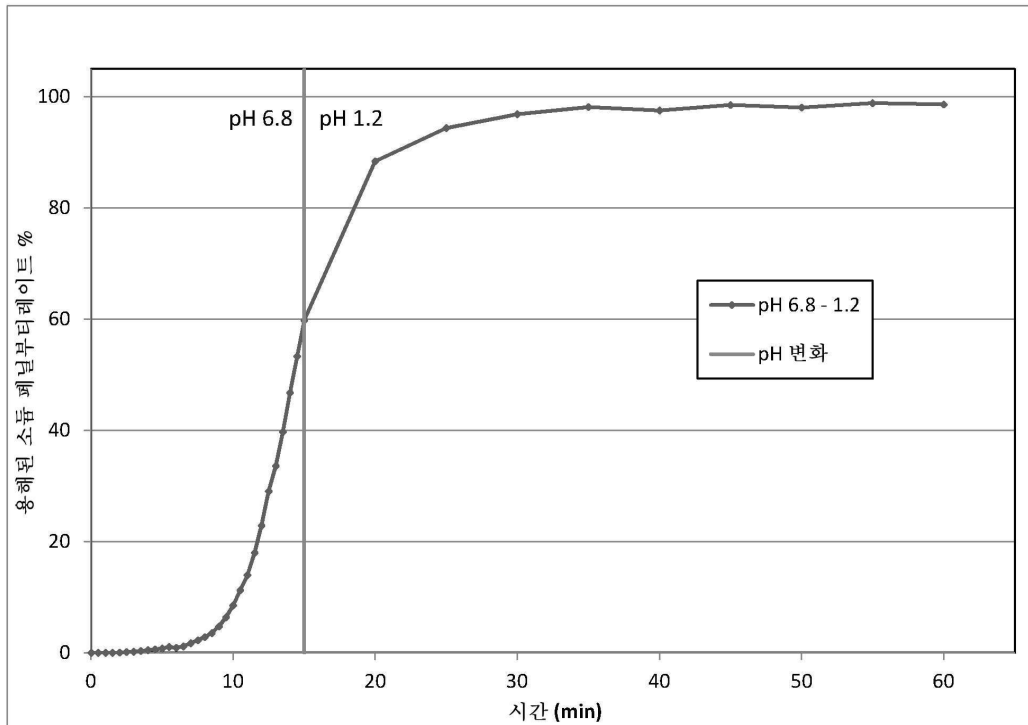
도 1B



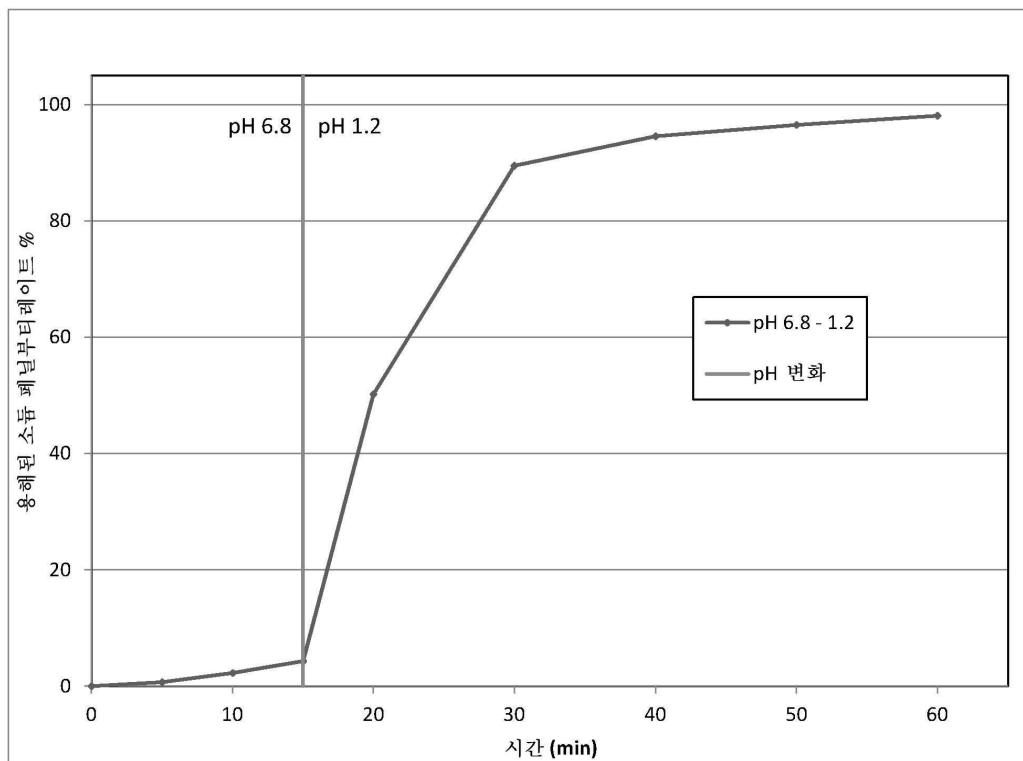
도 1C



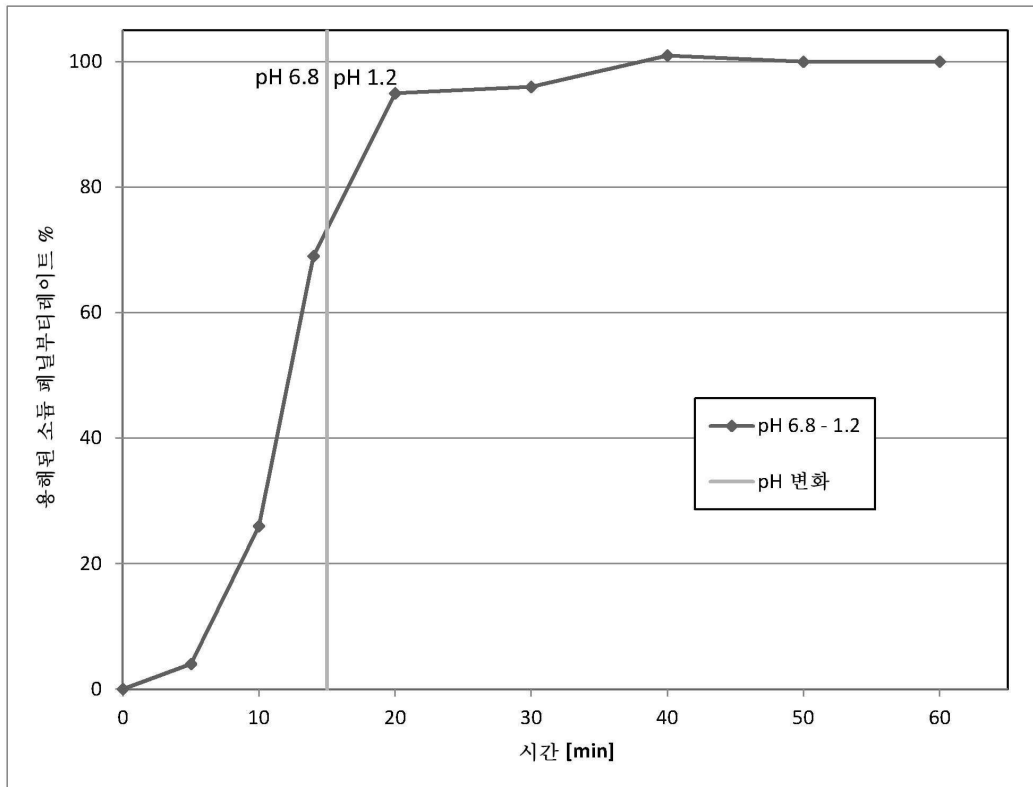
도면2



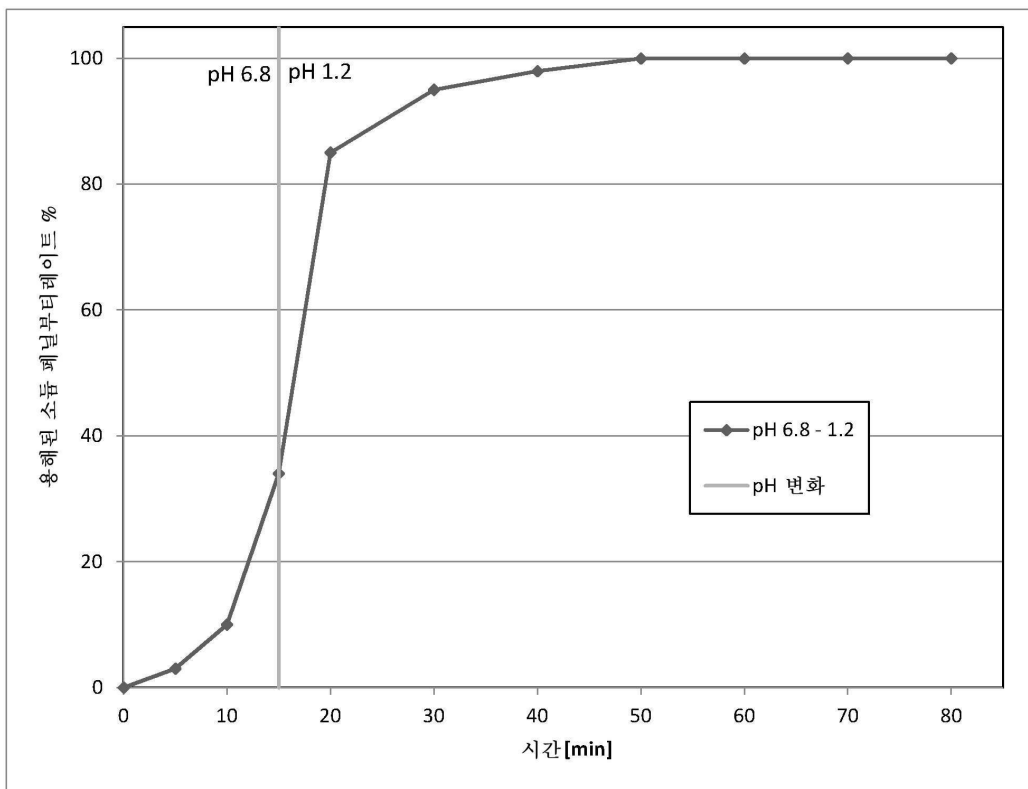
도면3



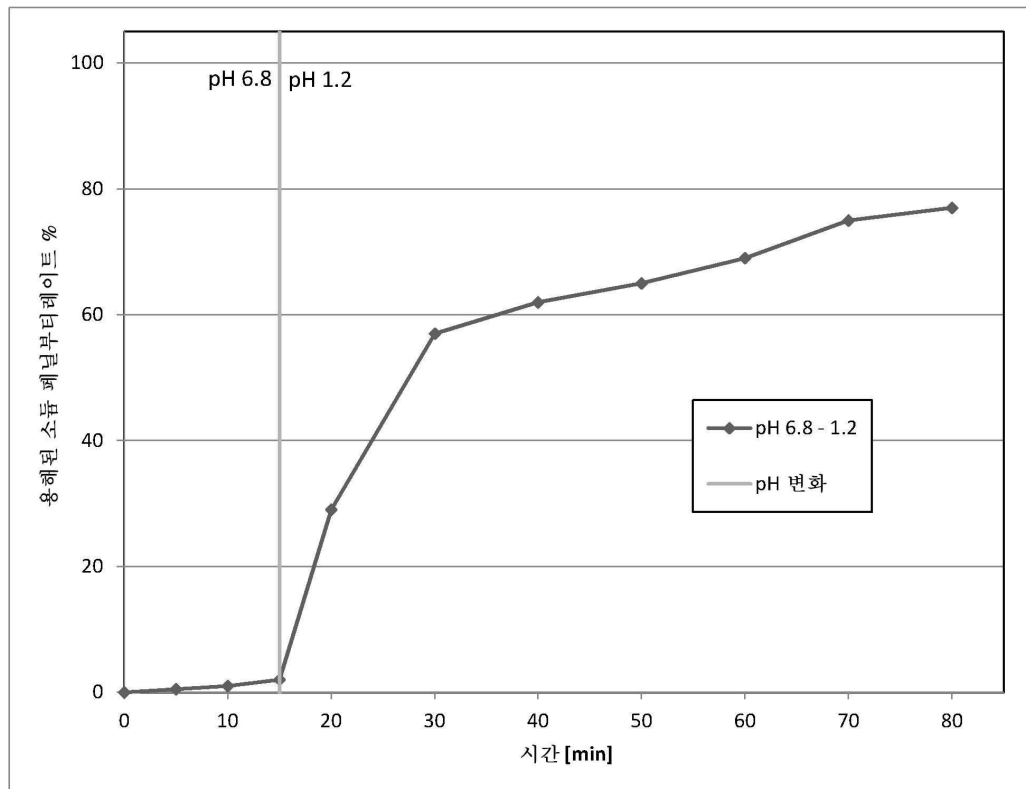
도면4



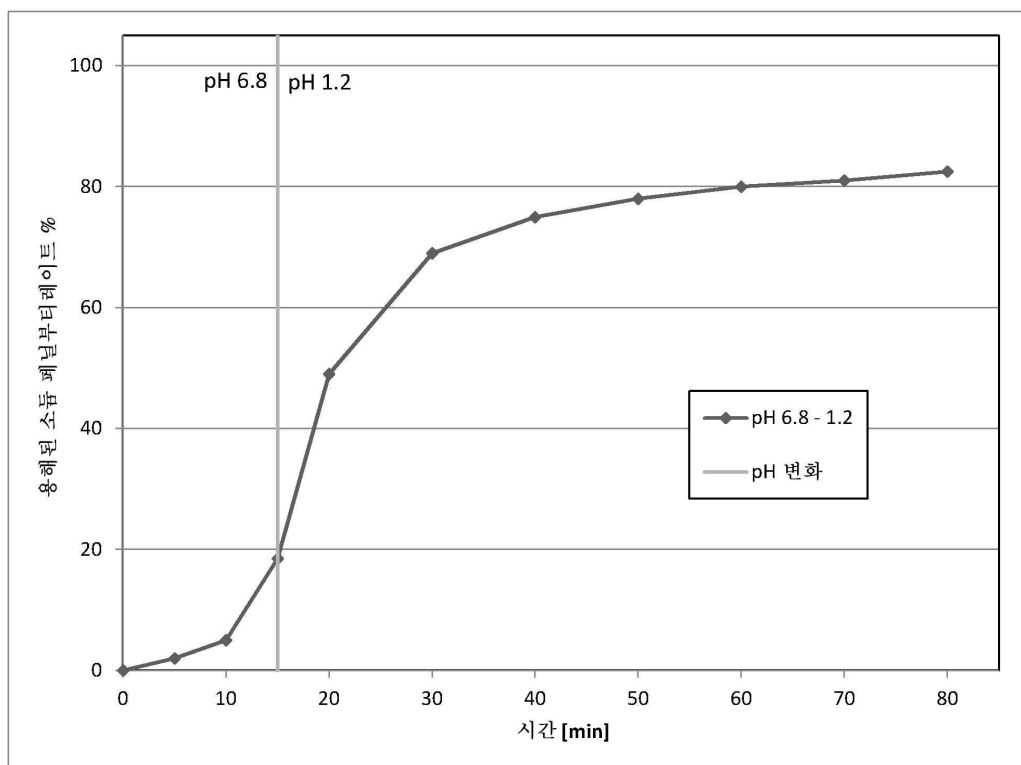
도면5



도면6



도면7



도면8

