



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0131253
(43) 공개일자 2023년09월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/2077 (2013.01)
A61K 31/444 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7027498
(22) 출원일자(국제) 2022년01월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년08월11일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2022/050311
(87) 국제공개번호 WO 2022/153246
국제공개일자 2022년07월21일
(30) 우선권주장
2100470.0 2021년01월14일 영국(GB)

(71) 출원인
서밋 (옥스포드) 리미티드
영국, 옥스퍼드 4에스비, 옥스퍼드셔, 애빙턴, 밀
톤 파크, 이스턴 애비뉴 136에이
(72) 발명자
윌슨, 프란시스 엑스.
영국 하트퍼드셔 에이엘8 7엔비 웰린 가든 시티
나잇필드361
트레스피디, 라우라
영국 햄프셔 알지26 5에이엔 브램리 토들리 베이
싱토크 롱브릿지로드 31
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 무한

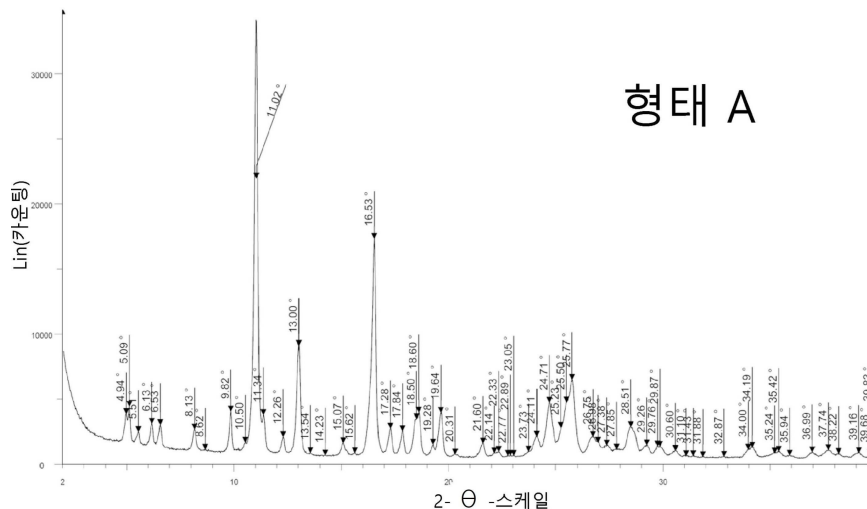
전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 발명의 명칭 리디닐라졸의 고체 정제 투여 형태

(57) 요약

본 발명은 본 명세서에서 INN 명칭 리디닐라졸로 지칭되는 2,2'-디(피리딘-4-일)- H ,1'- H -5,5'-비벤조[d]이미다졸 (또한 2,2'-디-4-피리디닐-6,6'-비-1H-벤즈이미다졸; 5,5'-비스[2-(4-피리디닐)-1H-벤즈이미다졸]; 2,2'-비스(4-피리디닐)-3H,3'- H -5,5'-비벤즈이미다졸; 또는 2-피리딘-4-일-6-(2-피리딘-4-일-3H-벤즈이미다졸-5-일)-1H-벤즈이미다졸;로도 알려질 수 있음)의 고체 정제 경구 투여 형태에 관한 것이고, 이의 약제학적으로 허용되는 유도체, 염, 수화물, 용매화물, 복합체, 생체 동배체, 대사산물 또는 프로드럭에 관한 것이다.

대표도



형태 A

(52) CPC특허분류

A61K 9/2018 (2013.01)

A61K 9/2054 (2013.01)

A61K 9/2095 (2013.01)

A61P 31/04 (2018.01)

(72) 발명자

카니우, 진-프랑수아

영국 애빙턴 옥스퍼드셔 오엑스13 6에프제이 마참
하딩웨이41

티민스, 피터

영국 체셔 씨에이치664에이에이 리틀 서튼 엘즈미
어 포트리밍턴 로드 61

명세서

청구범위

청구항 1

정제 제형(tablet formulation)으로서,

- (i) 리디닐라졸 결정 응집체(ridinilazole crystal agglomerate); 및
- (ii) 과립의 고체상(extragranular solid phase) 내에 혼입된 과립내 고체상(intragranular solid phase)을 포함하고,
 - (a) 상기 과립내 고체상은 제1 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템 내에 분산된 30 μm 미만의 D_{90} 입자 크기를 갖는 리디닐라졸 결정 응집체를 포함하고;
 - (b) 상기 과립외 고체상은 제2 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템을 포함하는 것인, 정제 제형.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 리디닐라졸 결정 응집체는 리디닐라졸 사수화물(ridinilazole tetrahydrate)을 포함하는 것인, 정제 제형.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 리디닐라졸 사수화물은 리디닐라졸 사수화물 형태 A를 포함하는 것인, 정제 제형.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 리디닐라졸 사수화물은 약 7 내지 약 25 μm 의 D_{90} 입자 크기를 갖는 것인, 정제 제형.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 리디닐라졸 사수화물은 약 10 내지 약 20 μm 의 D_{90} 입자 크기를 갖는 것인, 정제 제형.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 리디닐라졸 사수화물은 최대 40(중량/중량)%, 45(중량/중량)%, 50(중량/중량)%, 55(중량/중량)%, 60(중량/중량)%, 65(중량/중량)%, 70(중량/중량)%, 75(중량/중량)% 또는 80(중량/중량)%의 양으로 상기 정제 내에 존재하는 것인, 정제 제형.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 리디닐라졸 사수화물은 40(중량/중량)% 이상의 농도로 상기 정제 내에 존재하는 것인, 정제 제형.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 과립내 고체상은 약 65 내지 약 95(중량/중량)%의 농도로 상기 정제 내에 존재하는 것인, 정제 제형.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 과립외 고체상은 약 5 내지 약 35(중량/중량)%의 농도로 상기 정제 내에 존재하는 것인, 정제 제형.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 제1 부형제 시스템은 최대 약 40(중량/중량)%의 농도로 상기 정제 내에 존재하는 것인, 정제 제형.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 제1 부형제 시스템은 제1 희석제를 포함하고, 상기 제1 희석제는 최대 35(중량/중량)%의 농도로 상기 정제 내에 존재하는 것인, 정제 제형.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 제1 희석제는 락토오스 일수화물(lactose monohydrate) 및/또는 미세결정질 셀룰로오스(microcrystalline cellulose)를 포함하고,

이때 상기 락토오스 일수화물은 최대 30(중량/중량)%의 농도로 상기 정제 내에 존재하고, 상기 미세결정질 셀룰로오스는 최대 10(중량/중량)%의 농도로 상기 정제 내에 존재하는 것인, 정제 제형.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 제1 부형제 시스템은 제1 붕해제를 포함하고,

이때 상기 제1 붕해제는 크로스카르멜로오스 나트륨(croscarmellose sodium), 크로스포비돈(crospovidone), 미세결정질 셀룰로오스, 폴라크릴린 칼륨(polacrillin potassium), 분말 셀룰로오스, 전호화된(pregelatinized) 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트(sodium starch glycolate) 및 전분으로부터 선택되는 것인, 정제 제형.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 제1 붕해제는 최대 2(중량/중량)%의 농도로 상기 정제 내에 존재하는 것인, 정제 제형.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 제1 부형제 시스템은 결합제를 포함하고,

이때 상기 결합제는 폴리비닐 피롤리돈(PVP), 코포비돈(PVP-폴리비닐 아세테이트 코폴리머), 부분 호화된 전분(partially gelatinized starch; PGS) 및 셀룰로오스 에테르로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 셀룰로오스 에테르는 하이드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 메틸 셀룰로오스(MC), 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC), 에틸셀룰로오스(EC) 및 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스(NaCMC)로부터 선택되는 것인, 정제 제형.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 결합제는 최대 3(중량/중량)%의 농도로 상기 정제 내에 존재하는 것인, 정제 제형.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 제2 부형제 시스템은 최대 10(중량/중량)%의 농도로 상기 정제 내에 존재하는 것인, 정제 제형.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 제2 부형제 시스템은 제2 희석제 및/또는 제2 봉해제 및/또는 윤활제를 포함하는 것인, 정제 제형.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 제2 희석제는 최대 6(중량/중량)%의 농도로 상기 정제 내에 존재하는 것인, 정제 제형.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 제2 희석제는 락토오스 일수화물 및/또는 미세결정질 셀룰로오스를 포함하고,

이때 상기 락토오스 일수화물은 최대 5(중량/중량)%의 농도로 상기 정제 내에 존재하고, 상기 미세결정질 셀룰로오스는 최대 2(중량/중량)%의 농도로 상기 정제 내에 존재하는 것인, 정제 제형.

청구항 21

제1항에 있어서, 상기 제2 부형제 시스템은 제2 봉해제를 포함하고,

이때 상기 제2 봉해제는 크로스카르멜로오스 나트륨, 크로스포비돈, 미세결정질 셀룰로오스, 폴라크틸린 칼륨, 분말 셀룰로오스, 전호화된 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트 및 전분으로부터 선택되는 것인, 정제 제형.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 제2 봉해제는 최대 3(중량/중량)%의 농도로 상기 정제 내에 존재하는 것인, 정제 제형.

청구항 23

제1항에 있어서, 상기 제2 부형제 시스템은 윤활제를 포함하고,

이때 상기 윤활제는 (a) 지방산; (b) 지방산의 금속염; (c) 지방산 및 지방산의 금속염의 조합; (d) 지방산 에스테르; (e) 지방산 에스테르의 금속염; 및 (f) 무기 물질 및 폴리머;로부터 선택되는 것인, 정제 제형.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 윤활제는:

(i) 스테아르산, 팔미트산 및 미리스트산으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 지방산;

- (ii) 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 및 아연 스테아레이트로부터 선택되는, 지방산의 금속염;
 - (iii) 스테아르산과 마그네슘 스테아레이트의 조합;
 - (iv) 글리세리드 에스테르 및 당 에스테르로부터 선택되는, 지방산 에스테르;
 - (v) 글리세릴 모노스테아레이트(glyceryl monostearate), 글리세릴 트리베헨에이트(glyceryl tribehenate) 및 글리세릴 디베헨에이트(glyceryl dibehenate)로부터 선택되는, 글리세라이드 에스테르;
 - (vi) 소르비탄 모노스테아레이트(sorbitan monostearate) 및 수크로스 모노팔미테이트(sucrose monopalmitate)로부터 선택되는, 당 에스테르; 및/또는
 - (vii) 나트륨 스테아릴 푸마레이트(sodium stearyl fumarate) 또는 리신;
- 또는 이들의 조합을 포함하는 것인, 정제 제형.

청구항 25

제23항에 있어서, 상기 유효제는 최대 1(중량/중량)%의 농도로 상기 정제 내에 존재하는 것인, 정제 제형.

청구항 26

제1항에 있어서, 상기 제2 부형제 시스템은 락토오스 일수화물, 미세결정질 셀룰로오스, 크로스카르멜로오스 나트륨 및 마그네슘 스테아레이트, 및 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 것인, 정제 제형.

청구항 27

제1항에 있어서, 상기 정제는 약 100 내지 약 400 mg의 리디닐라졸 사수화물을 함유하는 것인, 정제 제형.

청구항 28

제1항에 있어서, 상기 정제는 약 200 mg의 리디닐라졸 사수화물을 함유하는 것인, 정제 제형.

청구항 29

제1항에 있어서, 하기 표1의 구성을 갖는, 정제 제형:

[표 1]

구성요소	구성 요소 기능	양(mg)	% 식((중량/중량%))
과립내 상			
리디닐라졸 사수화물 형태 A	활성	200.00	50.00
락토오스 일수화물 200M	제1 희석제	101.96	25.49
미세결정질 셀룰로오스(Avicel PH101)	제1 희석제	38.04	9.51
하이드록시프로필셀룰로오스	결합제	12.00	3.00
크로스카르멜로오스 나트륨	제1 봉해제	8.00	2.00
과립외 상			
락토오스 일수화물 100M	제2 희석제	17.48	4.37
미세결정질 셀룰로오스(Avicel PH102)	제2 희석제	6.52	1.63
크로스카르멜로오스 나트륨	제2 봉해제	12.00	3.00
마그네슘 스테아레이트	윤활제	4.00	1.00
총계		400.00	100.00
코팅			
오파드라이(Opadry) II 옐로우(Yellow)	필름 코트	12.00	3.00 (중량/중량)
총계		412.00	해당 없음

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 과립내 고체상의 일부 또는 전부는 상기 과립외 고체상에 의해 형성된 매트릭스 내에 매립된 포접체(inclusion)의 형태를 취하는 것인, 정제 제형.

청구항 31

제1항에 있어서, TIM-1 동적 시험관 내 위장관 모델(TIM-1 dynamic *in vitro* gastrointestinal model)을 사용하여 측정할 때, 회장 유출액(ileal effluent) 중의 리디닐라졸 사수화물에 대해 3시간 미만의 T_{MAX} 를 나타내는, 정제 제형.

청구항 32

제29항에 있어서, TIM-1 동적 시험관 내 위장관 모델을 사용하여 측정할 때, 회장 유출액 중의 리디닐라졸 사수화물에 대해 2시간 미만의 T_{MAX} 를 나타내는, 정제 제형.

청구항 33

제29항에 있어서, 상기 정제 제형은 169 mg의 무수 리디닐라졸(anhydrous ridinilazole)을 포함하는, 정제 제형.

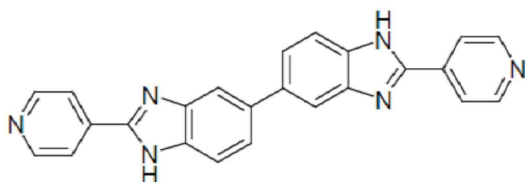
발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 교차 참조
- [0002] 본 출원은 2021년 1월 14일에 출원된 영국 특허 출원 제2100470.0호의 우선권을 주장하며, 그 전체 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다.
- [0003] 본 발명의 분야
- [0004] 본 발명은 본 명세서에서 INN 명칭 리디닐라졸(ridinilazole)로 지칭되는 2,2'-디(피리딘-4-일)-1*H*,1'*H*-5,5'-비벤조[d]이미다졸(또한 2,2'-디-4-피리디닐-6,6'-비-1*H*-벤즈이미다졸, 5,5'-비스[2-(4-피리디닐)-1*H*-벤즈이미다졸], 2,2'-비스(4-피리디닐)-3*H*,3'*H*-5,5'-비벤즈이미다졸 또는 2-피리딘-4-일-6-(2-피리딘-4-일-3*H*-벤즈이미다졸-5-일)-1*H*-벤즈이미다졸로도 알려질 수 있음)의 고체 정제 경구 투여 형태에 관한 것이고, 이의 약제학 적으로 허용되는 유도체, 염, 수화물, 용매화물, 복합체, 생체 동배체(bioisostere), 대사산물 또는 프로드럭(prodrug)에 관한 것이다.

배경 기술

- [0005] 클로스트리디오이데스 디피실리(Clostridioides difficile)(이전 이름은 클로스트리디움 디피실리(Clostridium difficile))(CDI)에 감염되면 클로스트리디오이데스 디피실리 관련 질병(CDAD)이 발생한다. 미국에서 매년 450,000건 이상의 CDI 사례가 발생하고, 80,000건 이상의 첫 재발과 대략 29,000명의 사망이 발생한다. 가장 흔한 촉진 요인(precipitant)은 항생제 사용이다. 항생제는 병원체 침입에 취약한, 오래 지속되고 종이 부족한(species-poor) 미생물군의 잠재적인 확립과 함께 콜로니화(colonization) 저항성의 상실을 유발한다. 경구 반코마이신(vancomycin) 및 메트로니다졸(metronidazole) 치료는 높은 CDI 재발율과 관련이 있으며, 이는 상주하는 대장균에 대한 해로운 영향 때문일 수 있다. 재발은 임상 부담과 의료 자원 활용 측면 모두에서 비용이 많이 든다. 한 연구에서는 재발 사례의 대략 1/3에서 재입원이 필요했다.
- [0006] 장-세균 경계면의 미생물군 바이오매스(biomass) 및 조성은 모두 클로스트리디오이데스 디피실리 콜로니화 니치(colonization niche)에 영향을 미칠 가능성이 있다. 콜로니화 저항성은 특정 분류군과 관련되어 있지만, 다르지만 다양한 미생물군 군집 구조가 보호를 제공할 수 있다. CDI에 취약한 집단의 일관된 특성은, 박테로이데테스(Bacteroidetes) 및 피르미쿠테스(Firmicutes)문의 구성원의 상대적 풍부함의 손실과 프로테오박테리아(Proteobacteria)의 증가로 인한, 낮은 다양성 수준 및 감소된 대사 기능이다. 대변 미생물군 이식(Faecal microbiota transplantation; FMT)은 이러한 기능을 정상화하고, CDI 재발 주기를 중단한다.
- [0007] 종합적으로, 이러한 데이터는 재발 위험을 줄이기 위하여 토착 미생물군에 최소한의 영향을 미치는 CDI 제제의 역할을 뒷받침한다.
- [0008] 리디닐라졸(SMT19969로도 알려져 있으며, 문헌에서 2,2'-디(피리딘-4-일)-1*H*,1'*H*-5,5'-비벤조[d]이미다졸 또는 5,5'-비스[2-(4-피리디닐)-1*H*-벤즈이미다졸]로 다양하게 참조될 수 있음)은 좁은 스펙트럼, 잘 흡수되지 않는, 강력한 클로스트리디오이데스 디피실리 표적 항균제이다. 리디닐라졸은 하기 화학식(I)로 나타낼 수 있다:



- [0009] 화학식 (I)

- [0010] 최근 임상 2상 무작위, 대조, 이중 맹검 임상 시험에서 반코마이신과의 효능(Vickers et al.(2017) Lancet Infect Dis 17: 735-744)을 비교한 결과, 리디닐라졸은 질병의 재발률의 현저한 감소와 관련이 있었다(14.3% 대 34.8%). 리디닐라졸은 반코마이신에 비해 인간 장내 미생물군의 향상된 보존을 나타낸다(2상 연구에서 관찰된 CDI 재발 감소에 기여할 수 있음).
- [0011] 리디닐라졸은 BCS 클래스 4이고, 경구 투여되고, 국소 작용하는(하부 장(lower intestine)) GI 항생제로, 전신 노출을 최소화하고 생리학적 관련 pH에 걸쳐서 용해도가 매우 낮다. BCS 클래스 4 약물은 특정 제형 문제, 특히 경구 제형 문제를 나타내는 것으로 알려져 있다(예를 들어, Ghadi 및 Dand(2017)BCS class IV drugs: Highly notorious candidates for formulation development Journal of Controlled Release, 248: 71-95

참조).

- [0012] 기존의 임상 리디닐라졸 제형에는 1상 연구에 사용된 수성 현탁액이 포함된다. 개별 용량(2mg 내지 2000mg)은 현장에서 제조되어 24시간 이내에 투여되었다. 약물 물질(2mg 내지 2000mg)을 30ml 주사용 수(water for injection; WFI) 중에서 현탁하고 행균액으로 추가 WFI를 제공했다. 단위 투여량을 제조하기에 앞서 관능적인(organoleptic) 이유로 약물 물질을 막자사발(pestle and mortar)에 넣어 응집을 제거했다. 이 제형은 분말 약물 물질을 위장관을 통해 결장까지 성공적으로 전달했다.
- [0013] 2상 연구에서, 리디닐라졸은 200mg의 강도로 즉시 방출 액체-충전 경질-젤라틴 캡슐(hard-gelatin capsule)로 제형화되었다. 이러한 투여 형태는 또한 위 내에서 쉽게 분산될 수 있고 분말 약물 물질을 위장관을 통해 결장까지 전달할 수 있다. 리디닐라졸 캡슐은 리디닐라졸과 비타민 E 폴리에틸렌 글리콜 석시네이트(Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate; 비타민 E TPGS)의 반고체(semi-solid) 블렌드(blend)를 액체 충전하여 제조되었다. 충전하기 전에, 리디닐라졸은 고 전단 혼합을 통해 비타민 E TPGS 내에 균일하게 분산되었다. 비타민 E TPGS는 약물 로딩, 단위 용량 및 캡슐 크기와 호환되는 부피 내에서 활성 성분을 효율적으로 분산시키는 능력, 제조 공정과의 호환가능성, 및 활성 성분과 캡슐 껍질의 호환가능성을 기준으로 선택되었다.
- [0014] 그러나, 현탁액 및 액체-충전 캡슐 리디닐라졸 제형은 심각한 단점을 갖는다. 현탁액 제형은 사용 직전에 즉석에서 제조되어야 할 수 있으므로 불편하고, 또는 제조가 완료된 경우 투여 전에 물리적으로 처리(예를 들어, 철저한 흔들기)해야 할 수 있으며 그렇지 않으면 실제 투여할 용량을 측정할 때 균일하지 않은 생성물이 사용될 위험이 있어 불편하다. 실제로 균일성 부족으로 인해 발생하는 위험은 현탁액 제형과 관련하여 심각하다. 예를 들어, 투여량은 투여하기 위해 액체 병으로부터 숟가락이나 구강 주사기로 측정되어야 하며, 이는 일반적으로 투여량마다 투여의 부정확성을 초래한다. 더욱이, 바로 사용할 수 있는 현탁액도 환자에 의해 적절하게 취급되고 보관되어야 하는 액체 병 안에 전체 치료 과정의 필요량이 담겨있기 때문에 불편하다.
- [0015] 액체-충전 캡슐 제형은 또한 균일하지 않은 투여량과 관련된 위험이 있는데, 이는 캡슐 충전 동안 온도 제어 및 교반을 통해 정교한(그리고 비용이 많이 드는) 예방 조치를 취하지 않는 한 유체 현탁액이 침전될 수 있기 때문이다. 캡슐 충전은 또한 각 캡슐에 액체의 정확한 투여량이 계량되도록 각별한 주의가 필요하며, 상업적 제조를 위해 널리 사용되지 않는 전문 장비가 필요하다.
- [0016] 따라서 리디닐라졸의 고체 정제 경구 투여 형태가 매우 바람직하다. 그러나, 리디닐라졸의 치료 용량은 200mg으로 1일 2회(BID)이며, 1일 용량은 400mg이다. 따라서 환자의 순응도가 우수하고, 안전하고 편리한 투여를 위한 적절한 크기의 임의의 경구용 정제에서 상대적으로 높은 약물 부하가 필요하다. 결과적으로, 리디닐라졸의 벌크 및 표면 특성은 제조 가능성 및 가공 가능성에 상당한 영향을 미친다. 매우 낮은 수용해도, 불량한 습윤성, 낮은 벌크 밀도 및 불량한 유동 특성을 갖는 정전기로 하전되고(statically charged) 미분화된(micronized) 물질이기 때문에, 따라서 리디닐라졸 제형은 적절한 크기의 경구용 고체 정제로서 심각한 문제를 야기한다.
- [0017] 본 발명자들은 이제 이러한 특성들로부터 발생한 문제들이, 과립내 고체상(intragranular solid phase) 맥락에서 리디닐라졸 사수화물 결정 응집체(ridinilazole tetrahydrate crystal agglomerate)의 특정 입자 크기의 선택을 통해 극복될 수 있음을 발견하였고, 이는 습식 또는 건식 과립화 공정을 통해 리디닐라졸 과립의 생산을 가능하게 하였으며, 리디닐라졸 과립은 고체 정제 경구 투여 형태의 맥락에서 예기치 않게 이들을 유용하게 만드는 물리적 특성(크기, 밀도, 형태(morphology) 및 미세구조를 포함함)을 가진다.
- [0018] 그 결과, 리디닐라졸 사수화물을 활성 성분으로 함유하는 정제는 앞서 설명한 기존 1상 및 2상 액상 제형에서 존재하는 관련 문제점을 극복하고 2상 캡슐 제형보다 우수한 전달 특성을 나타내며, 이제 CDI 치료를 더욱 증진할 수 있게 되었다.

발명의 내용

- [0019] 본 발명의 요약
- [0020] 본 발명은 일반적으로
- [0021] (i) 리디닐라졸 결정 응집체; 및
- [0022] (ii) 과립외 고체상(extragranular solid phase)에 혼입된 과립내 고체상(intragranular solid phase);을 포함하는 정제 제형을 포함하고,
- [0023] 이때 (a)과립내 상은 제1 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템 내에 분산된 30 μm 미만의 D_{90} 입자 크기를 갖는

리디닐라졸 결정 응집체를 포함하고;

(b) 과립의 상은 제2 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템을 포함한다.

특정 양태들에서, 과립내 상과 과립외 상은 상이하다.

특정 양태들에서, 리디닐라졸 결정 응집체는 리디닐라졸 사수화물, 바람직하게는 리디닐라졸 사수화물 결정 응집체를 포함한다.

특정 양태들에서, 리디닐라졸 결정 응집체는 약 7 내지 약 25 μ m의 D₉₀ 입자 크기를 갖는다.

특정 양태들에서, 리디닐라졸 결정 응집체는 약 10 내지 약 20 μ m의 D₉₀ 입자 크기를 갖는다.

특정 양태들에서, 리디닐라졸 결정 응집체는 리디닐라졸 사수화물 형태 A를 포함한다.

특정 양태들에서, 리디닐라졸 사수화물은 최대 40(중량/중량)%, 45(중량/중량)%, 50(중량/중량)%, 55(중량/중량)%, 60(중량/중량)%, 65(중량/중량)%, 70(중량/중량)%, 75(중량/중량)% 또는 80(중량/중량)%의 양으로 정제 내에 존재한다.

특정 양태들에서, 리디닐라졸 사수화물은 약 40(중량/중량)% 이상의 농도로 정제 내에 존재한다.

특정 양태들에서, 과립내 상은 약 65 내지 약 95(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다.

특정 양태들에서, 과립외 상은 약 5 내지 약 35(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다.

특정 양태들에서, 제1 부형제 시스템은 최대 약 40(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다.

특정 양태들에서, 제1 부형제 시스템은 제1 회석제를 포함하고, 제1 회석제는 최대 35(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다.

특정 양태들에서, 제1 회석제는 락토오스 일수화물(lactose monohydrate) 및/또는 미세결정질 셀룰로오스(microcrystalline cellulose)를 포함하고,

이때 락토오스 일수화물은 최대 30(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재하고, 미세결정질 셀룰로오스는 최대 10(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다.

특정 양태들에서, 제1 부형제 시스템은 제1 봉해제를 포함하고,

이때 제1 봉해제는 크로스카르멜로오스 나트륨(croscarmellose sodium), 크로스포비돈(crospovidone), 미세결정질 셀룰로오스, 폴라크릴린 칼륨(polacrillin potassium), 분말 셀룰로오스, 전호화된(pregelatinized) 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트 및 전분으로부터 선택된다.

특정 양태들에서, 제1 봉해제는 최대 2(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다.

특정 양태들에서, 제1 부형제 시스템은 결합제를 포함하고,

이때 결합제는 폴리비닐 피롤리돈(PVP), 코포비돈(PVP-폴리비닐 아세테이트 코폴리머), 부분 호화된 전분(PGS) 및 셀룰로오스 에테르로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이때 셀룰로오스 에테르는 하이드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 메틸 셀룰로오스(MC), 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC), 에틸셀룰로오스(EC) 및 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스(NaCMC)로부터 선택된다.

특정 양태들에서, 결합제는 최대 3(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다.

특정 양태들에서, 제2 부형제 시스템은 최대 10(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다.

특정 양태들에서, 제2 부형제 시스템은 제2 회석제 및/또는 제2 봉해제 및/또는 윤활제를 포함한다.

특정 양태들에서, 제2 회석제는 최대 6(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다.

특정 양태들에서, 제2 회석제는 락토오스 일수화물 및/또는 미세결정질 셀룰로오스를 포함하고, 이때

락토오스 일수화물은 최대 5(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재하고, 미세결정질 셀룰로오스는 최대 2(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다.

특정 양태들에서, 제2 부형제 시스템은 제2 봉해제를 포함하고,

- [0050] 이때 제2 봉해제는 크로스카르멜로오스 나트륨, 크로스포비돈, 미세결정질 셀룰로오스, 폴라크릴린 칼륨, 분말 셀룰로오스, 전호화된 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트 및 전분으로부터 선택된다.
- [0051] 특정 양태들에서, 제2 봉해제는 최대 3(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다.
- [0052] 특정 양태들에서, 제2 부형제 시스템은 윤활제를 포함하고,
- [0053] 이때 윤활제는 (a) 지방산; (b) 지방산의 금속염; (c) 지방산 및 지방산의 금속염의 조합; (d) 지방산 에스테르; (e) 지방산 에스테르의 금속염; 및 (f) 무기 물질 및 폴리머;로부터 선택된다.
- [0054] 특정 양태들에서, 윤활제는 다음을 포함한다:
- [0055] (i) 스테아르산, 팔미트산 및 미리스트산으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 지방산;
- [0056] (ii) 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 및 아연 스테아레이트로부터 선택되는, 지방산의 금속염;
- [0057] (iii) 스테아르산과 마그네슘 스테아레이트의 조합;
- [0058] (iv) 글리세릴트 에스테르 및 당 에스테르로부터 선택되는, 지방산 에스테르;
- [0059] (v) 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 트리베헤네이트 및 글리세릴 디베헤네이트로부터 선택되는, 글리세라이드 에스테르;
- [0060] (vi) 소르비탄 모노스테아레이트 및 수크로스 모노팔미테이트로부터 선택되는 당 에스테르; 및/또는
- [0061] (vii) 나트륨 스테아릴 푸마레이트 또는 리신;
- [0062] 및 이들의 조합.
- [0063] 특정 양태들에서, 윤활제는 최대 1(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다.
- [0064] 특정 양태들에서, 제2 부형제 시스템은 락토오스 일수화물, 미세결정질 셀룰로오스, 크로스카르멜로오스 나트륨 및 마그네슘 스테아레이트, 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.
- [0065] 특정 양태들에서, 제형은 실질적으로 무수물이다.
- [0066] 특정 양태들에서, 정제는 약 100 내지 약 400 mg의 리디닐라졸 사수화물을 함유한다.
- [0067] 특정 양태들에서, 정제는 약 200 mg의 리디닐라졸 사수화물(무수물 기준의 리디닐라졸 169 mg과 동등함)을 함유한다.

[0068] 특정 양태들에서, 정제 제형은 다음을 포함하거나 다음으로 구성된다:

구성요소	구성 요소 기능	양(mg)	% 식((중량/중량)%)
과립내 상			
리디닐라졸 사수화물 형태 A	활성	200.00	50.00
락토오스 일수화물 200M	제1 희석제	101.96	25.49
미세결정질 셀룰로오스(Avicel PH101)	제1 희석제	38.04	9.51
하이드록시프로필셀룰로오스	결합제	12.00	3.00
크로스카르멜로오스 나트륨	제1 봉해제	8.00	2.00
과립외 상			
락토오스 일수화물 100M	제2 희석제	17.48	4.37
미세결정질 셀룰로오스(Avicel PH102)	제2 희석제	6.52	1.63
크로스카르멜로오스 나트륨	제2 봉해제	12.00	3.00
마그네슘 스테아레이트	윤활제	4.00	1.00
총계		400.00	100.00
코팅			
오파드라이(Opadry) II 브라운(Brown)	필름 코트	12.00	3.00 (중량/중량)
총계		412.00	해당 없음

[0069]

[0070]

특정 양태들에서, 과립내 상의 일부 또는 전부는 과립외 상에 의해 형성된 매트릭스 내에 매립된 포접체 (inclusion) 형태를 취한다.

[0071]

특정 양태들에서, TIM-1 동적 시험관 내 위장관 모델(TIM-1 dynamic in vitro gastrointestinal model)을 사용하여 측정할 때, 정제 제형은 회장 유출액(ileal effluent) 중의 리디닐라졸 사수화물에 대해 3시간 미만의 T_{MAX} 를 나타낸다.

[0072]

특정 양태들에서, TIM-1 동적 시험관 내 위장관 모델을 사용하여 측정할 때, 정제 제형은 회장 유출액 중의 리디닐라졸 사수화물에 대해 2시간 미만의 T_{MAX} 를 나타낸다.

[0073]

본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 과립외 고체상에 혼입된 과립내 고체상을 포함하는 리디닐라졸 사수화물 정제가 제공되며, 이때 (a) 과립내 상은 제1 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템 내에 분산된 약 $4\mu m$ 내지 약 $30\mu m$ 의 D_{90} 입자 크기를 갖는 리디닐라졸 사수화물 응집체를 포함하고; (b) 과립외 상은 제2 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템을 포함하며, 이때 제1 부형제 시스템과 제2 부형제 시스템은 상이하다.

[0074]

양태들에서, 리디닐라졸은 리디닐라졸 사수화물 형태, 바람직하게는 리디닐라졸 사수화물 결정 응집체 형태, 보다 바람직하게는 리디닐라졸 사수화물 형태 A(본 명세서에 정의된 바와 같음)이다.

[0075]

양태들에서, 리디닐라졸 사수화물 결정 응집체는 약 7 내지 약 $25\mu m$ 의 D_{90} 입자 크기를 가질 수 있고, 바람직하게는 약 10 내지 약 $20\mu m$ 의 D_{90} 입자 크기를 가질 수 있다. 다양한 양태들에서, 결정 응집체는 약 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 또는 약 $50\mu m$ 의 D_{90} 입자 크기를 가질 수 있다. 다른 양태들에서, 결정 응집체는 $40\mu m$ 미만의 D_{90} 입자 크기를 갖는다.

[0076]

양태들에서, 리디닐라졸 사수화물은 임의의 적합한 농도로, 예를 들어 적어도 40(중량/중량)%, 41(중량/중량)%, 42(중량/중량)%, 43(중량/중량)%, 44(중량/중량)%, 45(중량/중량)%, 46(중량/중량)%, 47(중량/중량)%, 48(중량/중량)%, 49(중량/중량)%, 50(중량/중량)%, 55(중량/중량)%, 60(중량/중량)%, 65(중량/중량)% 또는 70(중량/중량)%의 농도로 존재한다. 바람직하게는, 리디닐라졸은 최대 40(중량/중량)%, 45(중량/중량)%, 50(중량/중량)%, 55(중량/중량)%, 60(중량/중량)%, 65(중량/중량)%, 70(중량/중량)%, 75(중량/중량)% 또는 80(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다. 보다 바람직하게는, 리디닐라졸 사수화물은 40(중량/중량)% 이상의 농도, 예를 들어 약 50(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다.

- [0077] 양태들에서, 과립내 상은 바람직하게는 약 65 내지 약 95(중량/중량)%, 예를 들어 약 90(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다. 양태들에서, 과립외 상은 바람직하게는 약 5 내지 약 35(중량/중량)%, 예를 들어 약 10(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다.
- [0078] 양태들에서, 제1 부형제 시스템은 바람직하게는 최대 약 40(중량/중량)%, 예를 들어 약 40(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다. 양태들에서, 제1 부형제 시스템은 바람직하게는 윤활제를 포함하지 않는다. 양태들에서, 제1 부형제 시스템은 제1 희석제 및/또는 제1 봉해제 및/또는 결합제를 포함할 수 있다.
- [0079] 바람직하게는, 제1 부형제 시스템은 제1 희석제 또는 제1 희석제들의 조합을 포함한다. 임의의 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 희석제의 조합이 사용될 수 있다. 양태들에서, 제1 희석제는 최대 35(중량/중량)%, 예를 들어 약 35(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재할 수 있다. 이는 락토오스 일수화물 및/또는 미세결정질 셀룰로오스를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 필수적으로 이루어질 수 있다. 바람직하게는, 이는 락토오스 일수화물 및 미세결정질 셀룰로오스, 예를 들어 락토오스 일수화물 200M 및 Avicel PH101®로 이루어지거나 이로 필수적으로 이루어진다. 더 바람직한 양태들에서, 락토오스 일수화물은 최대 30(중량/중량)%, 예를 들어 약 25(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재하고, 미세결정질 셀룰로오스는 최대 10(중량/중량)%, 예를 들어 약 9(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다.
- [0080] 양태들에서, 제1 부형제 시스템은 제1 봉해제 또는 제1 봉해제들의 조합을 포함할 수 있다. 임의의 약제학적으로 허용되는 봉해제 또는 봉해제들의 조합이 사용될 수 있다. 적합한 봉해제는 크로스카르멜로오스 나트륨, 크로스포비돈, 미세결정질 셀룰로오스, 폴라크틸린 칼륨, 분말 셀룰로오스, 전호화된 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트 및 전분으로부터 선택될 수 있다. 바람직한 양태들에서, 제1 봉해제는 크로스카르멜로오스 나트륨, 예를 들어 Ac Di Sol® 또는 Primellose®를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 필수적으로 이루어진다. 양태들에서, 제1 봉해제는 최대 2(중량/중량)%, 예를 들어 약 2(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재할 수 있다.
- [0081] 양태들에서, 제1 부형제 시스템은 결합제를 포함할 수 있다. 임의의 약제학적으로 허용되는 결합제 또는 결합제들의 조합이 사용될 수 있다. 적합한 결합제는 친수성 폴리머를 포함하거나, 친수성 폴리머로 이루어지거나, 친수성 폴리머로 필수적으로 이루어질 수 있다. 예를 들어, 결합제는 폴리비닐 피롤리돈(PVP), 코포비돈(PVP-폴리비닐 아세테이트 코폴리머), 부분 호화된 전분(PGS) 및 셀룰로오스 에테르로부터 선택될 수 있다. 양태들에서, 그러므로 결합제는 하이드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 메틸 셀룰로오스(MC), 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC), 에틸셀룰로오스(EC) 및 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스(NaCMC)로부터 선택되는 셀룰로오스 에테르를 포함할 수 있다. 바람직한 양태들에서, 결합제는 하이드록시프로필셀룰로오스를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 필수적으로 이루어진다. 양태들에서, 결합제는 바람직하게는 최대 3(중량/중량)%, 예를 들어 약 3(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다.
- [0082] 바람직하게는, 제1 부형제 시스템은 제1 희석제, 제1 봉해제 및 결합제로 이루어지거나, 이들로 필수적으로 이루어진다. 이러한 양태들에서, 제1 부형제 시스템은 바람직하게는 락토오스 일수화물, 미세결정질 셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스 및 크로스카르멜로오스 나트륨, 예를 들어 락토오스 일수화물 200M, Avicel PH101, 하이드록시프로필셀룰로오스 및 크로스카르멜로오스 나트륨으로 이루어지거나, 이들로 필수적으로 이루어진다.
- [0083] 양태들에서, 제2 부형제 시스템은 최대 10(중량/중량)%, 예를 들어 약 10(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재할 수 있다. 양태들에서, 제2 부형제 시스템은 바람직하게는 결합제를 포함하지 않는다. 양태들에서, 제2 부형제 시스템은 제2 희석제 및/또는 제2 봉해제 및/또는 윤활제를 포함할 수 있다.
- [0084] 바람직하게는, 제2 부형제 시스템은 제2 희석제 또는 제2 희석제들의 조합을 포함한다. 임의의 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 희석제들의 조합이 사용될 수 있다. 양태들에서, 제2 희석제는 최대 6(중량/중량)%, 예를 들어 약 6(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재할 수 있다. 양태들에서, 제2 희석제는 바람직하게는 락토오스 일수화물 및/또는 미세결정질 셀룰로오스를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 필수적으로 이루어지며, 보다 바람직하게는 락토오스 일수화물 100M 및 Avicel PH102®로 이루어지거나, 이로 필수적으로 이루어질 수 있다. 이러한 양태들에서, 락토오스 일수화물은 바람직하게는 최대 5(중량/중량)%, 예를 들어 약 4.5(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재하고, 미세결정질 셀룰로오스는 최대 2(중량/중량)%, 예를 들어 약 1.5(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다.
- [0085] 양태들에서, 제2 부형제 시스템은 제2 봉해제를 포함할 수 있다. 임의의 약제학적으로 허용되는 봉해제 또는 봉해제들의 조합이 제2 봉해제로서 사용될 수 있다. 양태들에서, 제2 봉해제는 크로스카르멜로오스 나트륨, 크

로스포비돈, 미세결정질 셀룰로오스, 폴라크틸린 칼륨, 분말 셀룰로오스, 전호화된 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트 및 전분으로부터 선택될 수 있다. 이는 크로스카르멜로오스 나트륨, 예를 들어 Ac Di Sol® 또는 Primellose®를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 필수적으로 이루어질 수 있다. 제2 봉해제는 바람직하게는 최대 3(중량/중량)%, 예를 들어 약 3(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다.

[0086] 양태들에서, 제2 부형제 시스템은 윤활제를 포함할 수 있다. 임의의 약제학적으로 허용되는 윤활제 또는 윤활제들의 조합이 사용될 수 있다. 예를 들어, 윤활제는 (a) 지방산; (b) 지방산의 금속염; (c) 지방산 및 지방산의 금속염의 조합; (d) 지방산 에스테르; (e) 지방산 에스테르의 금속염; 및 (f) 무기 물질 및 폴리머;로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, 윤활제는 스테아르산, 팔미트산 및 미리스트산으로부터 선택되는 지방산을 포함할 수 있다. 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 및 아연 스테아레이트로부터 선택되는 지방산의 금속염을 포함할 수 있다. 다른 적합한 윤활제는 스테아르산과 마그네슘 스테아레이트의 조합을 포함한다. 윤활제는 또한 글리세리드 에스테르 및 당 에스테르로부터 선택되는 지방산 에스테르를 포함할 수 있다. 예를 들어, 윤활제는 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 트리베헤네이트 및 글리세릴 디베헤네이트로부터 선택되는 글리세라이드 에스테르를 포함할 수 있다. 다른 적합한 윤활제는 소르비탄 모노스테아레이트 및 수크로스 모노팔미테이트로부터 선택되는 당 에스테르를 포함한다. 윤활제는 또한 나트륨 스테아릴 푸마레이트 또는 리신을 포함할 수 있다. 바람직한 양태들에서, 윤활제는 마그네슘 스테아레이트를 포함하거나, 마그네슘 스테아레이트로 이루어지거나, 마그네슘 스테아레이트로 필수적으로 이루어진다. 윤활제는 바람직하게는 최대 1(중량/중량)%, 예를 들어 약 1(중량/중량)%의 농도로 존재한다.

[0087] 바람직하게는, 제2 부형제 시스템은 제2 회석제, 제2 봉해제 및 윤활제로 이루어지거나, 이들로 필수적으로 이루어진다. 이러한 양태들에서, 제2 부형제 시스템은 바람직하게는 락토오스 일수화물, 미세결정질 셀룰로오스, 크로스카르멜로오스 나트륨 및 마그네슘 스테아레이트, 예를 들어 락토오스 일수화물 100M, Avicel PH102® 및 마그네슘 스테아레이트로 이루어지거나 이들로 필수적으로 이루어진다.

[0088] 양태들에서, 본 발명의 정제는 바람직하게는 건조되거나 실질적으로 무수물이며, 예를 들어 10 중량%, 9.5 중량%, 9 중량%, 8.5 중량%, 8 중량%, 7.5 중량%, 7 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량% 또는 1 중량% 미만의 수분 함량을 갖는다.

[0089] 양태들에서, 본 발명의 정제는 인간 대상체에게 치료 효과를 제공하기에 충분한 양으로 리디닐라졸 사수화물을 함유한다. 약 100 내지 약 400mg의 리디닐라졸 사수화물, 바람직하게는 약 200mg의 리디닐라졸 사수화물(이는 169mg의 무수 리디닐라졸과 동등함)을 함유하는 정제가 바람직하다.

[0090] 과립내 상의 일부 또는 전부는 과립외 상에 의해 형성된 매트릭스 내에 매립된 포접체 형태를 취할 수 있다.

[0091] 양태들에서, 본 발명의 정제는 바람직하게는 본 명세서에 기재된(및 당업자에게 공지된) TIM-1동적 시험관 내 위장관 모델을 사용하여 측정할 때, 회장 유출액 중의 리디닐라졸에 대해 3시간 미만의 T_{MAX} 를 나타낸다. 보다 바람직하게는, 본 발명의 정제는 TIM-1 동적 시험관 내 위장관 모델을 사용하여 측정할 때, 회장 유출액 중의 리디닐라졸에 대해 2시간 미만의 T_{MAX} 를 나타낸다. 가장 바람직하게는, 본 발명의 정제는 TIM-1동적 시험관 내 위장관 모델을 사용하여 측정할 때, 회장 유출액 중의 리디닐라졸에 대해 약 1 내지 약 2시간의 T_{MAX} 를 나타낸다.

[0092] 양태들에서, 본 발명의 정제는 바람직하게는 코팅을 추가로 포함한다. 임의의 적합한 코팅이 사용될 수 있으며, 오염으로부터의 보호, 증진된 안정성, 관능성(organoleptic property) 및 삼킴성(swallowability)을 제공하는 바람직한 코팅이 사용될 수 있다. 바람직한 코팅은 약제학적으로 허용되는 수용성 폴리머 필름을 포함한다.

[0093] 본 발명의 또 다른 측면에서, 리디닐라졸 사수화물로서, 선택적으로 응집체 형태이고, 제1 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템 내에 분산된 약 4 내지 약 30 μ m의 D_{90} 입자 크기를 갖는 리디닐라졸 사수화물을 함유하는 과립, 및 과립의 제2 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템을 포함하는 조성물이 제공되며, 이때 제1 부형제 시스템과 제2 부형제 시스템은 상이하다. 과립은 제2의 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템 내에서 분산될 수 있으며, 바람직하게는 균질하게 분산될 수 있다.

[0094] 이 양태의 조성물은 바람직하게는 정제로 압축하기에 적합한 정제화 조성물이다. 대안적으로 또는 추가적으로, 본 발명의 이러한 측면의 조성물은 다른 용도에 적합할 수 있다. 이러한 용도는 임의의 종류의 경구 및 비경구용 리디닐라졸 약제학적 조성물의 제형화 공정을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 제2 측면의 조성물은 액

상 현탁액, 과립-충전 캡슐 및 과립-충전 포(sachet)(또는 다른 용기)를 포함하는, 정제 이외의 약제학적 제형의 형태를 취하거나 그 제조에 적용될 수 있다.

- [0095] 양태들에서, 리디닐라졸 사수화물 응집체는 바람직하게는 리디닐라졸 사수화물 결정 응집체 형태, 보다 바람직하게는 리디닐라졸 사수화물 형태 A(본 명세서에 정의된 바와 같음)의 형태이다.
- [0096] 양태들에서, 과립은 제2 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템 내에 분산될 수 있다. 바람직하게는, 과립은 제2 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템 내에 균질하게 분산된다. 과립은 건조되며, 예를 들어 10 중량%, 5 중량%, 2 중량% 또는 1 중량% 미만의 수분 함량을 갖는다.
- [0097] 양태들에서, 제2 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템은 입자성(particulate)일 수 있고, 건조될 수 있으며 예를 들어 10 중량%, 9.5 중량%, 9 중량%, 8.5 중량%, 8 중량%, 7.5 중량%, 7 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량% 또는 1 중량%미만의 수분 함량을 갖는다.
- [0098] 양태들에서, 결정 응집체는 약 5 μm 내지 약 40 μm 의 D_{90} 입자 크기를 가질 수 있고, 바람직하게는 약 10 내지 약 20 μm 의 D_{90} 입자크기를 갖는다. 다른 양태들에서, 결정 응집체는 40 μm 미만, 35 μm 미만, 30 μm 미만, 25 μm 미만, 20 μm 미만, 15 μm 미만, 10 μm 미만, 또는 5 μm 미만의 D_{90} 입자크기를 가질 수 있다.
- [0099] 양태들에서, 리디닐라졸 사수화물은 적어도 40(중량/중량)%, 41(중량/중량)%, 42(중량/중량)%, 43(중량/중량)%, 44(중량/중량)%, 45(중량/중량)%, 46(중량/중량)%, 47(중량/중량)%, 48(중량/중량)%, 49(중량/중량)%, 50(중량/중량)%, 55(중량/중량)%, 60(중량/중량)%, 65(중량/중량)% 또는 70(중량/중량)%의 농도로 조성물 내에 존재할 수 있고, 바람직하게는 최대 40(중량/중량)%, 45(중량/중량)%, 50(중량/중량)%, 55(중량/중량)%, 60(중량/중량)%, 65(중량/중량)%, 70(중량/중량)%, 75(중량/중량)% 또는 80(중량/중량)%의 농도, 보다 바람직하게는 40(중량/중량)% 이상의 농도, 예를 들어 약 50(중량/중량)%의 농도로 조성물 내에 존재할 수 있다.
- [0100] 양태들에서, 과립은 65 내지 95(중량/중량)%, 바람직하게는 약 90(중량/중량)%의 농도로 조성물 내에 존재할 수 있다.
- [0101] 양태들에서, 제2 부형제 시스템은 약 5 내지 약 35(중량/중량)%, 바람직하게는 약 10(중량/중량)%의 농도로 조성물 내에 존재할 수 있다.
- [0102] 양태들에서, 제1 부형제 시스템 및 제2 부형제 시스템은 바람직하게는 본 발명의 정제와 관련하여 상기 정의된 바와 같다.
- [0103] 양태들에서, 정제화 조성물은 바람직하게는 건조되고, 예를 들어 10 중량%, 9.5 중량%, 9 중량%, 8.5 중량%, 8 중량%, 7.5 중량%, 7 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량% 또는 1 중량% 미만의 수분 함량을 갖는다.
- [0104] 상기 본 발명의 제1 측면에 따라 정의된 바와 같이 본 발명의 정제로 압축하기에 적합한, 정제화 조성물이 가장 바람직하다.
- [0105] 본 발명의 또 다른 측면에서, 하기 단계를 포함하는 과립형 리디닐라졸 사수화물 조성물의 제조 방법이 제공된다:
- [0106] (a) 약 4 내지 약 30 μm 의 D_{90} 입자 크기를 갖는 리디닐라졸 사수화물 응집체를 제공하는 단계;
- [0107] (b) 사전-과립화(pre-granulation) 혼합물을 형성하기 위해 단계 (a)의 응집체를 제1 약제학적으로 허용되는 과립내 부형제 시스템과 혼합하는 단계;
- [0108] (c) 상기 제1 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템 내에 분산된 상기 결정 응집체를 함유하는 과립들을 형성하기 위해 사전-과립화 혼합물을 과립화하는 단계; 및
- [0109] (d) 과립형 리디닐라졸 조성물, 선택적으로는 정제로 압축하기에 적합한 과립형 리디닐라졸 조성물을 형성하기 위해 단계 (c)의 과립들을 제2 약제학적으로 허용되는 과립의 부형제 시스템과 블렌딩하는 단계.
- [0110] 양태들에서, 공정은 바람직하게는 상기 본 발명의 제2 측면에 따라 정의된 과립형 리디닐라졸 조성물을 제조하기에 적합하다. 단계 (d)의 과립형 리디닐라졸 사수화물 조성물은 바람직하게는 상기 본 발명의 제1 측면에 따라 정의된 정제로 압축하기에 적합하다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 단계 (d)의 과립형 리디닐라졸 사수화물 조성물은 또한 임의의 종류의 경구 및 비경구용 리디닐라졸 사수화물 약제학적 조성물의 제형화 공정을 포함하는 다른 용도에 적합할 수 있다. 예를 들어, 단계(d)의 리디닐라졸 사수화물 조성물은 액상 현탁액, 과립

-충전 캡슐 및 과립-충전 포(또는 다른 용기)를 포함하는, 정제 이외의 약제학적 제형의 형태를 취하거나 그 제조에 적용될 수 있다.

- [0111] 양태들에서, 리디닐라졸 사수화물 응집체는 바람직하게는 리디닐라졸 사수화물 결정 응집체 형태, 보다 바람직하게는 리디닐라졸 사수화물 형태 A(본 명세서에 정의된 바와 같음)의 형태이다. 결정 응집체는 약 7 내지 약 25 μ m의 D₉₀ 입자 크기를 가질 수 있고, 바람직하게는 약 10 내지 약 20 μ m의 D₉₀ 입자 크기를 가진다.
- [0112] 양태들에서, 리디닐라졸 사수화물은 적어도 40(중량/중량)%, 41(중량/중량)%, 42(중량/중량)%, 43(중량/중량)%, 44(중량/중량)%, 45(중량/중량)%, 46(중량/중량)%, 47(중량/중량)%, 48(중량/중량)%, 49(중량/중량)%, 50(중량/중량)%, 55(중량/중량)%, 60(중량/중량)%, 65(중량/중량)% 또는 70(중량/중량)%의 농도로 과립 내에 존재할 수 있고, 예를 들어 최대 40(중량/중량)%, 45(중량/중량)%, 50(중량/중량)%, 55(중량/중량)%, 60(중량/중량)%, 65(중량/중량)%, 70(중량/중량)%, 75(중량/중량)% 또는 80(중량/중량)%의 농도로 과립 내에 존재할 수 있다. 바람직하게는, 리디닐라졸 사수화물은 40(중량/중량)%이상의 농도, 예를 들어 약 50(중량/중량)%의 농도로 과립 내에 존재한다.
- [0113] 양태들에서, 과립은 바람직하게는 약 65 내지 약 95(중량/중량)%, 예를 들어 약 90(중량/중량)%의 농도로 단계 (d)의 과립형 리디닐라졸 사수화물 조성물 내에 존재한다.
- [0114] 양태들에서, 제2 부형제 시스템은 약 5 내지 약 35(중량/중량)%, 예를 들어 약 10(중량/중량)%의 농도로 단계 (d)의 과립형 리디닐라졸 조성물 내에 존재할 수 있다.
- [0115] 양태들에서, 제1 부형제 시스템 및 제2 부형제 시스템은 바람직하게는 본 발명의 정제 및 정제화 조성물과 관련하여 상기 정의된 바와 같다.
- [0116] 양태들에서, 제공 단계 (a)는 바람직하게는 예를 들어 미분화에 의해, 및/또는 밀링, 그라인딩, 체질 및/또는 스크리닝 단계를 포함하는 공정에 의해, 예를 들어 에어 제트 밀링(air jet milling)에 의해, 결정질 리디닐라졸의 입자 크기를 감소시키는 단계를 포함한다.
- [0117] 양태들에서, 혼합 단계 (b)는 응집체와 혼합하기 전에 제1 부형제 시스템을 스크리닝하거나 체질하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0118] 일부 양태들에서, 혼합 단계(b)는 하기 단계를 포함한다:
- [0119] (b1) 단계 (a)의 응집체를 제1 약제학적으로 허용되는 과립내 부형제 시스템의 초기 분획과 혼합하여, 초기 사전-과립화 혼합물을 형성하는 단계;
- [0120] (b2) 단계 (b1)의 사전-과립화 혼합물을 스크린 또는 체에 통과시켜 스크리닝된 초기 사전-과립화 혼합물을 형성하는 단계; 및
- [0121] (b3) 제1 약제학적으로 허용되는 과립내 부형제 시스템의 제2 분획을 단계 (b2)의 스크린 또는 체에 통과시켜 스크리닝된 제2 분획을 형성하는 단계; 및 이어서
- [0122] (b4) 단계 (b2)의 스크리닝된 초기 사전-과립화 혼합물을 단계 (b3)의 스크리닝된 제2 부형제 분획과 혼합하여, 단계 (c)에 따른 과립화를 위한 최종 사전-과립화 혼합물을 형성하는 단계.
- [0123] 상기 양태들에서, 제1 약제학적으로 허용되는 과립내 부형제 시스템의 초기 분획은 본 명세서에 기재된 제1 부형제 시스템의 구성 부형제의 부분집합(subset)일 수 있다. 예를 들어, 초기 분획은 일부 또는 모든 제1 회석제(예를 들어, 상기 기재된 바람직한 양태들의 미세결정질 셀룰로오스 제1 회석제)를 제외하고 본 명세서에 기술된 제1 부형제 시스템의 구성 부형제 전부를 구성할 수 있다.
- [0124] 또한 상기 양태들에서, 단계 (a)의 응집체는 재-응집된 리디닐라졸 사수화물 입자를 포함할 수 있다. 이러한 경우, 단계 (b1) 및 (b2)는 재-응집된 리디닐라졸 입자를 분해 및 제거하여, 단계 (b2)의 스크리닝된 초기 사전-과립화 혼합물이 균일하게 분포된 리디닐라졸 사수화물 결정 응집체를 함유하도록 한다.
- [0125] API의 입자크기는, 침강 필드 유동 분류(sedimentation field flow fractionation), 광자 상관 분광법(photon correlation spectroscopy), 광 산란(예를 들어, 레이저 회절) 및 디스크 원심분리를 포함하는 임의의 편리한 방법으로 분석될 수 있다. 본 명세서에 기술된 바와 같이 건식 레이저 회절이 바람직하다.
- [0126] 혼합 단계(b)는 바람직하게는 고전단(high shear) 건식 블렌딩을 포함한다.

- [0127] 과립화 단계 (c)는 건식 과립화를 포함할 수 있다. 그러나, 과립화 단계 (c)는 바람직하게는 습식 과립화, 보다 바람직하게는 고전단 습식 과립화를 포함한다.
- [0128] 본 발명의 제4 측면에서, 하기 단계를 포함하는 리디닐라졸 사수화물 정제의 제조 방법이 제공된다:
- [0129] (a) 본 발명의 제3 측면의 공정에 의해 과립형 리디닐라졸 조성물을 제공하는 단계; 및 이어서
- [0130] (b) 과립형 조성물을 압축하여 리디닐라졸 정제를 생성하는 단계.
- [0131] 양태들에서, 정제화 공정은 상기 리디닐라졸 정제를 코팅하여 코팅된 리디닐라졸 사수화물 정제를 형성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 또한, 복수의 리디닐라졸 정제를 포장하여 리디닐라졸 환자 팩(patient pack), 또는 단일 치료 과정에 충분한 정제(예를 들어, 약 20정)를 포함하는 병 또는 기타 용기를 형성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0132] 본 발명의 제5 측면에서는, 본 발명의 제3 측면의 공정에 의해 얻을 수 있는 정제로 압축하기에 적합한 과립형 리디닐라졸 사수화물 조성물이 제공된다.
- [0133] 본 발명의 또 다른 측면에서는, 본 발명의 제4 측면의 공정에 의해 얻을 수 있는 리디닐라졸 사수화물 정제, 환자 팩 또는 용기가 제공된다.
- [0134] 본 발명의 또 다른 측면에서, CDI 또는 CDAD의 치료, 요법 또는 예방에 사용하기 위하여 본 발명의 정제가 제공된다.
- [0135] 본 발명의 또 다른 측면에서, CDI 또는 CDAD의 치료, 요법 또는 예방에 사용하기 위하여 약제의 제조를 위한 본 발명의 정제의 용도가 제공된다.
- [0136] 본 발명의 또 다른 측면에서는, 이를 필요로 하는 환자에 대한 CDI 또는 CDAD의 치료, 요법 또는 예방을 위한 방법이 제공되고, 방법은 본 발명의 정제를 환자에게 경구 투여하는 것을 포함한다.
- [0137] 본 발명의 다른 양태에서,
- [0138] (i) 리디닐라졸 사수화물; 및
- [0139] (ii) 과립의 고체상에 혼입된 과립내 고체상;
- [0140] 을 포함하는 정제 제형이 제공되고
- [0141] 이때
- [0142] (a) 과립내 상은 제1 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템 내에 분산된 약 4 내지 약 30 μm 의 D_{90} 입자 크기를 갖는 리디닐라졸 결정 응집체를 포함하고;
- [0143] (b) 과립의 상은 제2 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템을 포함하고,
- [0144] 이때 제1 부형제 시스템과 제2 부형제 시스템은 상이하고, 리디닐라졸 사수화물 결정 응집체는 약 7 내지 약 25 μm 의 D_{90} 입자 크기를 갖는다.
- [0145] 양태들에서, 결정 응집체는 약 5 μm 내지 약 40 μm 의 D_{90} 입자 크기를 가질 수 있고, 바람직하게는 약 10 내지 약 20 μm 의 D_{90} 입자 크기를 갖는다. 다른 양태들에서, 결정 응집체는 40 μm 미만, 35 μm 미만, 30 μm 미만, 25 μm 미만, 20 μm 미만, 15 μm 미만, 10 μm 미만, 또는 5 μm 미만의 D_{90} 입자크기를 가질 수 있다.
- [0146] 양태들에서, 리디닐라졸 결정 응집체는 리디닐라졸 사수화물을 포함한다.
- [0147] 양태들에서, 리디닐라졸 사수화물 결정 응집체는 리디닐라졸 사수화물 형태 A를 포함한다.
- [0148] 양태들에서, 리디닐라졸은 최대 40(중량/중량)%, 45(중량/중량)%, 50(중량/중량)%, 55(중량/중량)%, 60(중량/중량)%, 65(중량/중량)%, 70(중량/중량)%, 75(중량/중량)% 또는 80(중량/중량)%의 양으로 정제 내에 존재한다.
- [0149] 양태들에서, 리디닐라졸은 40(중량/중량)% 이상, 예를 들어 약 50(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다.
- [0150] 양태들에서, 과립내 상은 약 65 내지 약 95(중량/중량)%, 예를 들어 약 90(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다.

- [0151] 양태들에서, 과립의 상은 약 5 내지 약 35(중량/중량)%, 예를 들어 약 10(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다.
- [0152] 양태들에서, 제1 부형제 시스템은 최대 40(중량/중량)%, 예를 들어 약 40(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다.
- [0153] 양태들에서, 제1 부형제 시스템은 제1 희석제를 포함하고, 이때 제1 희석제는 최대 35(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다.
- [0154] 양태들에서, 제1 희석제는 락토오스 일수화물 및/또는 미세결정질 셀룰로오스를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 필수적으로 이루어지며, 이때 락토오스 일수화물은 최대 30(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재하고, 미세결정질 셀룰로오스는 최대 10(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다.
- [0155] 양태들에서, 제1 부형제 시스템은 제1 봉해제를 포함하고, 이때 제1 봉해제는 크로스카르멜로오스 나트륨, 크로스포비돈, 미세결정질 셀룰로오스, 폴라크릴린 칼륨, 분말 셀룰로오스, 전호화 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트 및 전분으로부터 선택된다.
- [0156] 양태들에서, 제1 봉해제는 최대 2(중량/중량)%, 예를 들어 약 2(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다.
- [0157] 양태들에서, 제1 부형제 시스템은 결합제를 포함하고, 이때 결합제는 폴리비닐 피롤리돈(PVP), 코포비돈(PVP-폴리비닐 아세테이트 코폴리머), 부분 호화된 전분(PGS) 및 셀룰로오스 에테르로부터 선택되며, 이때 셀룰로오스 에테르는 하이드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 메틸 셀룰로오스(MC), 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC), 에틸셀룰로오스(EC) 및 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스(NaCMC)로부터 선택된다.
- [0158] 양태들에서, 결합제는 최대 3(중량/중량)%, 예를 들어 약 3(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다.
- [0159] 양태들에서, 제2 부형제 시스템은 최대 10(중량/중량)%, 예를 들어 약 10(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다.
- [0160] 양태들에서, 제2 부형제 시스템은 제2 희석제 및/또는 제2 봉해제 및/또는 윤활제를 포함한다.
- [0161] 양태들에서, 제2 희석제는 최대 6(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다.
- [0162] 양태들에서, 제2 희석제는 락토오스 일수화물 및/또는 미세결정질 셀룰로오스를 포함하고, 이때 락토오스 일수화물은 최대 5(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재하고, 미세결정질 셀룰로오스는 최대 2(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다.
- [0163] 양태들에서, 제2 부형제 시스템은 제2 봉해제를 포함하고, 선택적으로 이때 제2 봉해제는 크로스카르멜로오스 나트륨, 크로스포비돈, 미세결정질 셀룰로오스, 폴라크릴린 칼륨, 분말 셀룰로오스, 전호화 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트 및 전분으로부터 선택된다.
- [0164] 양태들에서, 제2 봉해제는 최대 3(중량/중량)%, 예를 들어 약 3(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다.
- [0165] 양태들에서, 제2 부형제 시스템은 윤활제를 포함하고, 이때 윤활제는 (a) 지방산; (b) 지방산의 금속염; (c) 지방산 및 지방산의 금속염의 조합; (d) 지방산 에스테르; (e) 지방산 에스테르의 금속염; 및 (f) 무기 물질 및 폴리머;로부터 선택된다.
- [0166] 양태들에서, 윤활제는 스테아르산, 팔미트산 및 미리스트산; 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 및 아연 스테아레이트로부터 선택되는 지방산의 금속염; 스테아르산과 마그네슘 스테아레이트의 조합; 글리세리드 에스테르 및 당 에스테르로부터 선택되는 지방산 에스테르; 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 트리베헤네이트 및 글리세릴 디베헤네이트로부터 선택되는 글리세라이드 에스테르; 소르비탄 모노스테아레이트 및 수크로스 모노팔미테이트로부터 선택되는 당 에스테르; 나트륨 스테아릴 푸마레이트 또는 리신;으로부터 선택되는 지방산을 포함한다.
- [0167] 양태들에서, 윤활제는 최대 1(중량/중량)%의 농도로 정제 내에 존재한다.
- [0168] 양태들에서, 제2 부형제 시스템은 락토오스 일수화물, 미세결정질 셀룰로오스, 크로스카르멜로오스 나트륨 및 마그네슘 스테아레이트, 예를 들어 락토오스 일수화물 100M, Avicel PH102® 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.
- [0169] 양태들에서, 정제는 약 100 내지 약 400 mg의 리디닐라졸 사수화물을 함유한다.

- [0170] 양태들에서, 정제는 약 200 mg의 리디닐라졸 사수화물을 함유한다.
- [0171] 양태들에서, 과립내 상의 일부 또는 전부는 과립외 상에 의해 형성된 매트릭스 내에 매립된 포접체 형태를 취한다.
- [0172] 양태들에서, 정제 제형은 TIM-1 동적 시험관 내 위장관 모델을 사용하여 측정할 때, 회장 유출액 중의 리디닐라졸에 대해 3시간 미만의 T_{MAX} 를 나타낸다.
- [0173] 양태들에서, 정제 제형은 TIM-1 동적 시험관 내 위장관 모델을 사용하여 측정할 때, 회장 유출액 중의 리디닐라졸에 대해 2시간 미만의 T_{MAX} 를 나타낸다.

도면의 간단한 설명

- [0174] 도 1은 리디닐라졸 사수화물 형태 A에 대한 대표적인 x선 분말 회절 패턴을 도시한다.
- 도 2는 형태 A 구조의 리디닐라졸과 물 분자에 대한 ORTEP 플롯을 도시한다.
- 도 3 내지 도 5는 각각의 결정학적 축을 따라 리디닐라졸 사수화물 형태 A 구조에 대한 패킹 다이어그램을 도시한다.
- 도 6은 리디닐라졸 무수물 형태 D에 대한 대표적인 x선 분말 회절 패턴을 도시한다.
- 도 7은 형태 D 구조의 리디닐라졸 분자에 대한 ORTEP 플롯을 도시한다.
- 도 8 내지 도 10은 각각의 결정학적 축을 따라 리디닐라졸 형태 D 구조에 대한 패킹 다이어그램을 도시한다.
- 도 11은 ab 평면을 따라(즉, c 축을 따라 볼 때) 2차원 네트워크를 생성하는 리디닐라졸 형태 D 분자들 사이의 수소 결합을 도시한다.
- 도 12는 약 10° 2θ 내지 약 25° 2θ 사이의 리디닐라졸 정제(상단 트레이스), 위약(placebo)(중간 트레이스) 및 형태 A(하단 트레이스)의 XRPD 오버레이를 도시한다.
- 도 13은 리디닐라졸 사수화물 200mg 캡슐 및 리디닐라졸 사수화물 200mg 정제[각각 TIM-1 모델 장 시스템에서 169mg의 무수 리디닐라졸에 대응함]에 대한 회장 유출액 프로파일의 비교를 도시한다. 플롯은 실험 동안 각각의 60분 시점에서 회장 유출액 내에서 측정된 리디닐라졸의 양을 나타낸다. 회장 유출액은 결장으로 전달되는 물질의 양과 같다.
- 도 14는 입자 크기 사양의 한계에서 약물 물질을 포함하는 정제의 용해 프로파일을 도시한다.
- 도 15는 브리스톨 대변 차트(Bristol Stool Chart)와 다양한 유형의 배설물 형태(fecal morphology)를 도시한다.
- 도 16a 및 도 16b는 리디닐라졸 사수화물 200 mg 정제에 대한 예시적인 제조 공정을 도시한다.
- 도 17은 미분화 및 미분화되지 않은 정제 및 캡슐릿(caplet)에 대한 리디닐라졸 사수화물 정제의 용해 프로파일을 예시한다.
- 도 18은 미분화되지 않은 정제 - 불완전 과립화, 미분화되지 않은 정제 - 완전 과립화 및 미분화 정제에 대한 리디닐라졸 사수화물 정제의 용해 프로파일을 예시한다.
- 도 19는 본 발명의 정제에 대한 예시적인 제조 공정을 예시한다.
- 도 20은 4가지 다른 정도 목표에서의 용해를 도시한다.
- 도 21은 3가지 다른 정도 목표에서의 용해를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0175] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허, 특허 출원 및 기타 참고 문헌은, 각 개별 간행물, 특허 또는 특허출원이 구체적이고 개별적으로 참조 및 그 전체가 인용된 내용에 의해 통합된 것으로 표시된 것처럼, 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로 포함된다.

- [0176] 정의 및 일반적인 선호도

- [0177] 본 명세서에서 사용되는 경우, 달리 구체적으로 표시되지 않는 한, 다음 용어는 해당 용어가 당업계에서 누릴 수 있는 더 넓은(또는 더 좁은) 의미에 추가하여 다음과 같은 의미를 갖는 것으로 의도된다.
- [0178] 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 본 명세서에서 단수의 사용은 복수를 포함하는 것으로 해석되어야 하며 그 반대의 경우도 마찬가지이다. 개체와 관련하여 사용된 "a" 또는 "an"이라는 용어는 해당 개체 중 하나 이상을 나타내는 것으로 읽는다. 이와 같이, 용어 "a"(또는 "an"), "하나 이상" 및 "적어도 하나"는 본 명세서에서 상호교환 가능하게 사용된다.
- [0179] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약"은 수치 또는 범위와 관련하여 사용되며, 이를 측정하는 데 사용되는 방법만큼 정확한 것으로 해석되어야 한다. 이 용어는 또한 이 문맥에서 "또는 그 주변"이라는 용어와 동의어로 사용될 수 있으므로, 특정 수치 또는 범위와 관련하여 "약"에 대한 언급은 또한 그 특정 수치 또는 범위 또는 그 주변을 정의하는 것으로 해석될 수 있다. 따라서, "약 x"에 대한 언급은 "x, 또는 약 x"로 해석될 수 있고, "약 x 내지 y"에 대한 언급은 "x 내지 y, 또는 약 x 내지 약 y, 또는 x 내지 약 y"로 해석될 수 있다. 이 용어는 참조 수치 또는 참조 범위의 상한 및 하한과 관련하여 $\pm 10\%$ 의 오차 한계를 정의하는 것으로 해석될 수도 있다. 특정 양태들에서, 값을 언급할 때 용어 "약"은 명시된 값의 $\pm 10\%$ 의 명시된 값을 포함한다. 예를 들어, 약 50%는 45% 내지 55%의 범위를 포함하고, 약 20몰 당량은 18 내지 22몰 당량의 범위를 포함한다. 따라서, 범위를 언급할 때 "약"은 범위의 각 끝의 명시된 값의 각각의 $\pm 10\%$ 의 명시된 값을 의미한다.
- [0180] 용어 "투여하는(administering)"은 대상체로의 본 발명의 조성물의 투여를 의미한다.
- [0181] "집합체(aggregate)"라는 용어는 소결(sintering) 또는 교결(cementation)으로 발생한 견고한 화학 결합에 의해 서로 단단히 결합된 둘 이상의 1차 입자를 의미한다. 1차 입자는 원자 또는 분자 결합에 의해 결합된 무기 또는 유기 구조물이다. 그들은 "기본" 입자이다. 1차 입자는 초고에너지를 적용하지 않고는 더 작은 입자로 분리될 수 없다. 임의의 샘플에서 그들은 일반적으로 퍼센트의 일부로만 존재한다. 집합(aggregation)은 열/압력 이외의 공정 즉, 제조 중에 표면 상에서의 이온성 염의 침전에 의한 입자의 합체(coalescence)이다. 집합체는 일반적으로 분말이 가열, 압축 또는 현탁액에서 건조될 때 형성된다. 그들은 각 입자 사이에 접촉하는 큰 계면 영역을 가지고 있으며, 이러한 결합을 파괴시키는 데 필요한 힘이 상당하다. 집합체는, 모든 실용적인 목적을 위해, 제형에서 달성되길 원하는, 임의의 입자 크기 분포(particle size distribution; PSD)의 가장 큰 단일 부분을 구성한다.
- [0182] 용어 "응집체(agglomerates)"는 약한 전자기력, 반 데르 발스 힘, 기계적 마찰 및 맞물림에 의해 점-대-점(point-to-point) 접촉에서 느슨하게 결합된, 집합체들의 무리(collection)를 의미한다. 응집체는 미세한 입자를 취급하거나, 흔들거나 굴리거나 한 위치에 흐트러짐 없이 보관할 때 형성된다. 이들은 적절한 분산 기술을 사용하면 쉽게 분해될 수 있다.
- [0183] 생체 동배체 (또는 단순히 동배체)라는 용어는 하나 이상의 원자(또는 원자 그룹)가 대체 원자(또는 원자 그룹)로 치환된 약물 유사체를 정의하는데 사용되는 기술 용어이고, 대체 원자(또는 원자 그룹)는 이들이 대체하는 원자와 유사한 입체 및/또는 전기적 특징을 갖는다. 수소 원자 또는 하이드록실기를 불소 원자로 치환하는 것은 일반적으로 사용되는 생체 동배체적 대체이다. 실라-치환(C/Si-교환)은 동배체를 생산하기 위한 비교적 최근의 기술이다. 이 접근 방식은 실리콘으로 화합물 중의 하나 이상의 특정 탄소 원자를 대체하는 것을 포함한다(검토를 위해, Tacke 및 Zilch의 Endeavour, New Series, 1986, 10, 191-197 논문 참조). 실라-치환 동배체(실리콘 동배체)는 증진된 약제학적 특성을 나타낼 수 있으며, 예를 들어 내약성이 더 낮거나, 더 긴 반감기를 갖거나, 증가된 효능을 나타낼 수 있다(예를 들어 Englebiene의 Med.Chem., 2005, 1(3), 215-226 참조). 마찬가지로, 원자를 그것의 동위원소 중 하나로 대체하는 것, 예를 들어 수소를 중수소로 대체하는 것은 또한 증진된 약제학적 특성, 예를 들어 더 긴 반감기를 유도할 수 있다(예를 들어 Kushner et al(1999) Can J Physiol Pharmacol. 77(2):79-88 참조). 가장 넓은 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 모든 생체 동배체(및 구체적으로 모든 실리콘 생체 동배체)를 고려한다.
- [0184] 본 명세서에서 사용된 "조성물"이라는 용어는 특정 활성 제품 성분(active product ingredient; API)(예를 들어 리디닐라졸 사수화물, 바람직하게는 형태 A) 및 본 명세서에 기재된 약제학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를, 예를 들어, 본래 제출된 개시 전체에 정의된 특정한 양으로, 포함하는 제품을 포함하도록 의도되며, 상기 조성물은 특정 구성요소들, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 특정 성분들의 조합으로부터 기인한다.
- [0185] 본 명세서에 사용되는 용어 "포함하다(comprise)" 또는 "포함하다(comprises)" 또는 "포함하는(comprising)"과

같은 그 변형은 인용된 정수(예를 들어, 특징, 요소, 특성, 속성, 방법/공정 단계 또는 제한) 또는 정수 그룹(예를 들어, 특징, 요소, 특성, 속성, 방법/공정 단계 또는 제한)을 포함하지만 다른 정수 또는 정수 그룹은 제외하지 않는다. 따라서, 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "포함하는"은 포괄적이거나 개방형이며, 추가의 인용되지 않은 정수 또는 방법/공정 단계를 배제하지 않는다.

[0186] "필수적으로 이루어지는 (consisting essentially of)"이라는 문구는 청구된 발명의 특성 또는 기능에 실질적으로 영향을 미치지 않는 특정 정수(들) 또는 단계를 요구하기 위해 본 명세서에서 사용된다.

[0187] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "이루어지는(consisting)"이라는 용어는 인용된 정수(예를 들어, 특징, 요소, 특성, 속성, 방법/공정 단계 또는 제한) 또는 정수 그룹(예를 들어 특징, 요소, 특성, 속성, 방법/공정 단계 또는 제한) 단독의 존재를 나타내는 데 사용된다.

[0188] 용어 "붕해제(disintegrant)"는 조성물에 혼입되는 약제학적 부형제를 의미하며, 이들이 액체와 접촉할 때 이들의 붕해를 촉진한다. 예를 들어, 붕해제는 정제 제조에 사용되는 약제학적으로 허용되는 제제로서, 정제가 수분과 접촉하면 붕해되어 의약 물질을 방출하게 한다. 붕해제의 예는 가교 결합된 폴리비닐피롤리돈(크로스포비돈), 가교 결합된 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스(크로스카르멜로스 나트륨) 및 변성 전분 나트륨 전분 글리콜레이트 등을 포함하는, 가교 결합된 폴리머를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0189] 본 명세서에서 사용되는 "D_#"이라는 용어는 분포 입자 크기 분포를 의미한다. 예를 들어, 단위, D₁₀은 분말 내 입자의 10%가 이 크기보다 작다는 것을 나타낸다. 일반적으로, 단위는 μm 이다. 레이저 입자 크기 분석기는 다양한 각도의 레이저를 사용하여 입자를 측정된 다음 이미지 센서로부터 회절 패턴을 회수한다. 마지막으로, 더하기, 빼기 또는 교차 분석 계산을 수행함으로써 장비는 입자 크기의 통계적 비율을 결정한다. D₉₀은 전체 입자의 90%가 이 크기보다 작다는 것을 의미한다. 예를 들어, D₁₀은 $2.557 \mu\text{m}$ 이고 D₉₀은 $46.88 \mu\text{m}$ 이다. 두 가지 크기, D₁₀ 및 D₉₀은 샘플 분말의 입자 크기 범위를 포함한다. 이 범위를 초과하는 입자 크기는 입자 수가 적기 때문에 무시할 수 있다. D₅₀은 총 입자의 50%가 이 크기보다 작거나 입자의 50%가 이 크기보다 크다는 것을 의미한다. D₅₀은 중간 입자 크기 분포이며 이 값을 중간값(Median)이라고 부를 수 있다.

[0190] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "위에 배치된"이라는 용어는 다른 상 또는 코팅의 상부에 하나의 상 또는 코팅을 위치시키는 것을 의미한다. 이러한 위치는 기본 상 또는 코팅의 모양을 준수하여 상과 코팅의 적층이 그 사이에 상당한 간격(gap)을 남기지 않도록 할 수 있다.

[0191] 본 명세서에서 사용되는 "과립외 상"이라는 용어는 조성물의 내부 상과 외부 층 코팅 사이에 존재하는 코어 구조의 벌크 부분을 의미한다. 과립외 상은 그 자체로 코팅으로 간주될 수 있지만, 일반적으로 단순한 코팅보다 두껍기 때문에 조성물에 상당한 구조/치수를 부여할 수 있다.

[0192] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 리디닐라졸의 "형태 A"라는 용어는 $(11.02 \pm 0.2)^\circ$, $(16.53 \pm 0.2)^\circ$ 및 $(13.0 \pm 0.2)^\circ$ 의 2- θ 각도에서 특징적인 피크를 포함하는, 분말 X선 회절도를 특징으로 하는 리디닐라졸 사수화물의 결정 형태를 나타낸다.

[0193] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 리디닐라졸의 "형태 D"라는 용어는 $(12.7 \pm 0.2)^\circ$, $(23.18 \pm 0.2)^\circ$, 및 $(27.82 \pm 0.2)^\circ$ 의 2- θ 각도에서 특징적인 피크를 포함하는, 선택적으로 $(12.7 \pm 0.2)^\circ$, $(23.18 \pm 0.2)^\circ$, $(27.82 \pm 0.2)^\circ$, $(19.5 \pm 0.2)^\circ$ 및 $(22.22 \pm 0.2)^\circ$ 의 2- θ 각도에서 특징적인 피크를 포함하는, 분말 X-선 회절도를 특징으로 하는 리디닐라졸 무수물의 결정 형태를 나타낸다.

[0194] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 리디닐라졸의 "형태 N"이라는 용어는 $(10.82 \pm 0.2)^\circ$, $(13.35 \pm 0.2)^\circ$, 및 $(19.15 \pm 0.2)^\circ$ 의 2- θ 각도에서 특징적인 피크를 포함하는, 선택적으로 $(10.82 \pm 0.2)^\circ$, $(13.35 \pm 0.2)^\circ$, $(19.15 \pm 0.2)^\circ$, $(8.15 \pm 0.2)^\circ$ 및 $(21.74 \pm 0.2)^\circ$ 의 2- θ 각도에서 특징적인 피크를 포함하는, 분말 X-선 회절도를 특징으로 하는 리디닐라졸 사수화물의 결정 형태를 나타낸다.

[0195] 당업자는 XRPD 패턴이 사용된 측정 조건에 의존하는 측정 오차와 함께 획득될 수 있음을 이해할 것이다. 특히, XRPD 패턴의 강도는 사용되는 측정 조건에 따라 변동될 수 있다는 것이 일반적으로 알려져 있다. 또한 상대 강도는 실험 조건에 따라 달라질 수 있으므로, 상대 강도를 결정적인 것으로 간주해서는 안 된다. 추가적으로, 기존의 XRPD 패턴에 대한 회절각의 측정 오차는 일반적으로 약 5% 이하이며, 명시된 회절각을 고려할 때 이러한 측정 오차의 정도가 고려되어야 한다. 본 명세서에 기재된 다양한 결정 형태는 첨부 도면에 묘사된 X선 회절

패턴과 완전히 동일한 X선 회절 패턴을 생성하는 결정 형태로 제한되지 않는다는 것을 이해할 것이다. 오히려, 도면에 도시된 것과 실질적으로 일치하는(앞서 정의된 바와 같이) X선 회절 패턴을 제공하는 리디닐라졸의 결정 형태는 본 발명의 범위 내에 속한다.

- [0196] "활택제(glidant)"라는 용어는 분말에 첨가되는 물질을 나타내며, 이의 유동성 및/또는 윤활성을 증진한다. 활택제의 예는 마그네슘 스테아레이트, 흠드 실리카(fumed silica), 전분 및 활석 등을 포함할 수 있지만 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0197] 용어 "과립화된 혼합물"은 2개 이상의 제제를 혼합물을 나타내고, 이는 2개 이상의 제제를 혼합하고 입자상 형태로 함께 과립화함으로써 제조된다. 이러한 혼합물은 2개 이상의 제제로 구성된 입자상 물질을 제공한다.
- [0198] 용어 "친수성 실리카"는 고체 생성물 형태에서 유동화제(고결 방지제(anti-caking)), 흡착제 및 건조제로 사용될 수 있는 약제학적 부형제를 나타낸다. 이는 또한 조성물의 기계적 안정성 및 붕해 속도를 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 친수성 실리카는 흠화(fumed)- 즉, 실리카의 미세한 입자를 생성하기 위해 발열 공정을 통한 이의 생산을 지칭함-될 수 있다. 흠드 실리카 입자는 크기가 5nm 내지 100nm, 또는 5 내지 50nm로 다양할 수 있다. 입자는 비-다공성일 수 있고 50 내지 1,000m²/g 또는 50 내지 600m²/g의 표면적을 가질 수 있다. 친수성 실리카의 예는 약 200 m²/g의 비표면적 범위(specific surface area)를 갖는 Aerosil 200을 포함한다.
- [0199] "과립내 상"이라는 용어는 조성물의 가장 중심 부분을 나타낸다. 본 측면에서, 과립내 상은 활성 성분인 리디닐라졸 사수화물이 존재하는 위치이다.
- [0200] "윤활제"라는 용어는 마찰을 줄이기 위해 제형에 첨가되는 물질을 나타낸다. 윤활제 역할을 하는 화합물은 활택제로서의 특성도 가질 수 있다. 윤활제의 예는 활석, 실리카, 및 식물성 스테아린, 마그네슘 스테아레이트 또는 스테아르산 등과 같은 지방을 포함할 수 있지만 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0201] "미세결정질 셀룰로오스" 또는 "MCC"라는 용어는 정제된 목재 펄프로부터 제조된 의약품 등급의 셀룰로오스를 나타낸다. MCC는 규화 미세결정질 셀룰로오스(silicified microcrystalline cellulose; SMCC)와 같이 변형되지 않거나 화학적으로 변형될 수 있다. MCC는 팽화제의 기능을 수행할 수 있으며 이의 유리한 압축 특성으로 인해 정제 형성을 도울 수 있다.
- [0202] "환자" 또는 "대상체"라는 용어는 살아있는 유기체를 나타내고 상호 교환적으로 사용되며, 이는 본 명세서에서 제공되는 약제학적 조성물의 투여로 치료할 수 있는 질병 또는 질환을 앓고 있거나 그러한 경향이 있는 인간 대상체를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 추가적인 비제한적 예는 인간, 다른 포유류, 소(bovine), 랫트(rat), 마우스(mouse), 개, 원숭이, 염소, 양, 암소, 사슴, 말 및 기타 포유동물 등을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 일부 측면들에서, 환자는 인간이다.
- [0203] 본 명세서 사용되는 바와 같이, "약제학적 팩(pharmaceutical pack)"이라는 용어는 하나 이상의 리디닐라졸 사수화물 정제의 어레이를 의미하며, 선택적으로 외부 포장 내에 포함된다. 정제는 블리스터 팩 안에 포함될 수 있다. 약제학적 팩은 선택적으로 사용 설명서를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 리디닐라졸 사수화물 정제의 조성물은 약제학적 팩 또는 환자 팩에 포함될 수 있다.
- [0204] 본 명세서에 사용된 용어 "환자 팩(patient pack)"은 전체 치료 과정을 위한 약제학적 조성물을 함유하는, 환자에게 처방되는 패키지를 정의한다. 환자 팩은 일반적으로 하나 이상의 블리스터 팩(들)을 포함하지만, 한 번 이상의 치료 과정에 충분한 정제를 포함하는 편리한 작은 병 또는 기타 용기의 형태를 취할 수도 있다. 예를 들어, 용기는 약 20 내지 60개의 정제, 예를 들어 약 20개 또는 약 60개의 정제(전자는 단일 치료 과정에 특히 적합한 반면, 후자는 다중 치료 과정에 특히 적합함)를 포함할 수 있다. 환자 팩은, 약사가 대량 공급으로부터 환자의 의약품 공급을 나누는 기존 처방에 비해, 환자가 일반적으로는 환자 처방에 없는 환자 팩에 포함된 패키지 삽입물에 항상 접근할 수 있다는 이점이 있다. 패키지 삽입물의 포함은 의사의 지시에 대한 환자의 순응도를 향상시키는 것으로 나타났다.
- [0205] 리디닐라졸 사수화물에 적용되는 용어 *약제학적으로 허용되는 유도체*는, 리디닐라졸 사수화물의 화학적 유도체화에 의해 수득되는(또는 수득가능한) 화합물을 정의한다. 따라서, 약제학적으로 허용되는 유도체는 과도한 독성, 자극 또는 알레르기 반응 없이 포유류 조직에 투여되거나 포유류 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하다(즉, 합리적인 이익/위험 비율에 상응함). 바람직한 유도체는 리디닐라졸 사수화물의 알킬화, 에스테르화 또는 아실화에 의해 수득된(또는 수득가능한) 것이다. 유도체는 그 자체로 활성이거나, *생체 내(in vivo)*에서 처리될 때까지 비활성일 수 있다. 후자의 경우, 본 발명의 유도체는 프로드럭으로서 작용한다. 특히 바람

직한 프로드럭은 하나 이상의 유리 하이드록실에서 에스테르화되고 *생체 내* 가수분해에 의해 활성화되는 에스테르 유도체이다. 다른 바람직한 프로드럭은 *생체 내에서* 공유 결합(들)의 절단 후에 화학식(I)에 따른 활성 모 약물(parent drug)을 방출하는 공유 결합된 화합물이다.

[0206] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 유도체는 모 화합물의 활성의 일부 또는 전부를 유지한다. 어떤 경우에는, 유도체화에 의해 활성이 증가한다. 또한, 유도체화는 화합물의 다른 생물학적 활성, 예를 들어 생체이용률(bioavailability)을 늘릴 수 있다.

[0207] 리디닐라졸 사수화물에 적용되는 *약제학적으로 허용되는 염*이라는 용어는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 없이 포유류 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는, 유리 염기 화합물의 무독성 유기 또는 무기 산 부가염을 정의한다. 적합한 약제학적으로 허용되는 염은 당업계에 잘 알려져 있다. 예는 무기산(예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산), 유기 카르복실산(예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 말레산, 하이드록시말레산, 디하이드록시말레산, 벤조산, 페닐아세트산, 4-아미노벤조산, 4-하이드록시벤조산, 안트라닐산, 신남산, 살리실산, 2-페녹시벤조산, 2-아세톡시벤조산 및 만델산) 및 유기 설폰산(예를 들어, 메탄설폰산 및 p-톨루엔설폰산)을 갖는 염이다. 본 발명의 화합물은 적합한 염기, 예를 들어 알칼리 금속 수산화물, 메톡사이드, 에톡사이드 또는 tert-부톡사이드, 또는 알킬 리튬-예를 들어 NaOH, NaOMe, KOH, KOtBu, LiOH 및 BuLi로부터 선택됨-과의 반응에 의해 (모노- 또는 디-)염으로 전환될 수 있으며, 리디닐라졸 사수화물의 약제학적으로 허용되는 염 또한 이러한 방식으로 제조될 수 있다.

[0208] 이들 염 및 유리 염기 화합물은 용해된 형태, 수화된 형태 또는 실질적으로 무수 형태로 존재할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물의 결정 형태가 고려되며, 일반적으로 본 발명의 화합물의 산 부가염은 결정질 물질이다.

[0209] 리디닐라졸 사수화물에 적용되는 *약제학적으로 허용되는 용매화물*이라는 용어는 특정 화합물의 임의의 약제학적으로 허용되는 용매화물 형태를 정의하고, 이러한 화합물의 생물학적 유효성을 유지한다. 용매화물의 예는 물(수화물), 단쇄 알코올(이소프로판올, 에탄올 및 메탄올 포함), 디메틸 설펝사이드, 에틸 아세테이트, 아세트산, 에탄올아민, 아세톤, 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸아세트아미드(DMAc), 피롤리돈(예를 들어, N-메틸-2-피롤리돈(NMP)), 테트라하이드로퓨란(THF), 및 에테르(예를 들어 tert-부틸메틸에테르(TBME))와 조합된 본 발명의 화합물을 포함한다.

[0210] 또한, 아세톤 및 에탄올 혼합물과 조합된 본 발명의 화합물과 같은 용매화물 혼합물의 혼화성 제형(miscible formulation)이 포함된다. 바람직한 양태에서, 용매화물은 약 20% 에탄올 및 약 80% 아세톤과 조합된 본 발명의 화합물을 포함한다. 따라서, 구조식은 수화된 형태뿐만 아니라 비수화된 형태를 포함하는 표시된 구조를 갖는 화합물을 포함한다.

[0211] 리디닐라졸 사수화물에 적용되는 *약제학적으로 허용되는 프로드럭*이라는 용어는, 임의의 약제학적으로 허용되는 화합물을 정의하며, 화합물은 생리학적 조건 하에서 또는 가수분해(solvolysis)에 의해 *생체 내에서* 리디닐라졸 사수화물로, 이러한 화합물의 약제학적으로 허용되는 염으로, 또는 특정 화합물의 항균 활성(예를 들어, 클로스트리디오이데스 디피실리에 대한 활성을 나타냄)의 적어도 일부를 공유하는 화합물로 전환될 수 있다.

[0212] 리디닐라졸 사수화물에 적용되는 *약제학적으로 허용되는 대사산물*이라는 용어는 리디닐라졸 사수화물 또는 이의 염의 체내 대사를 통해 생성되는 약제학적 활성 생성물을 정의한다.

[0213] 본 발명의 화합물의 프로드럭 및 활성 대사산물은 당업계에 공지된 일상적인 기술을 사용하여 확인될 수 있다(예를 들어, Bertolini et al., J. Med. Chem., 1997, 40, 2011-2016 참조).

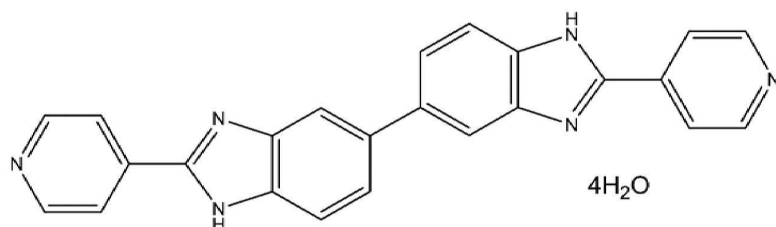
[0214] 리디닐라졸 사수화물에 적용되는 *약제학적으로 허용되는 복합체*라는 용어는 본 발명의 화합물이 구성요소 부분을 형성하는 화합물 또는 조성물을 정의한다. 따라서, 본 발명의 복합체는 본 발명의 화합물이 다른 모이머티 또는 모이머티들에(예를 들어, 공유 결합 또는 비공유 결합에 의해) 물리적으로 결합된 유도체를 포함한다. 따라서, 이 용어는 본 발명의 화합물의 다량체 형태를 포함한다. 이러한 다량체는 (예를 들어, 스캐폴딩 또는 담체 모이머티를 통해) 서로 매우 근접한 본 발명의 화합물의 다중 카피를 연결하거나 위치시킴으로써 생성될 수 있다. 이 용어는 사이클로덱스트린 복합체를 포함한다.

[0215] 가장 광범위한 측면에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 화합물의 모든 호변이성질체 형태, 광학 이성질체, 라세미 형태 및 부분입체이성질체를 고려한다. 당업자는 본 발명의 화합물에 존재하는 비대칭적으로 치환된 탄소 원자로 인해, 화합물이 광학 활성 및 라세미 형태로 생성될 수 있음을 이해할 것이다. 키랄 중심 또는 다른

형태의 이성질체 중심이 본 발명의 화합물에 존재하는 경우, 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체를 포함하는 이러한 이성질체 또는 이성질체들의 모든 형태가 본 명세서에 포함되는 것으로 의도된다. 키랄 중심(또는 다중키랄 중심)을 함유하는 본 발명의 화합물은 라세미 혼합물, 거울상이성질체적으로 풍부한 혼합물로서 사용될 수 있거나, 라세미 혼합물은 공지된 기술을 사용하여 분리될 수 있고, 개별 거울상이성질체는 단독으로 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물에 대한 언급은 개별 거울상이성질체 형태뿐만 아니라, 부분입체이성질체의 혼합물, 개별 부분입체이성질체, 거울상이성질체의 혼합물의 생성물을 포함한다.

[0216] 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 모든 광학 이성질체 및 이의 라세미 형태를 고려하고, 달리 지시되지 않는 한, (예를 들어 대시-뿔기 구조식의 사용에 의해) 본 명세서에 나타난 화합물은 그렇게 묘사된 화합물의 모든 가능한 광학 이성질체를 포괄하는 것으로 의도된다. 화합물의 입체화학적 형태가 약제학적 유용성을 위해 중요한 경우, 본 발명은 단리된 유토머(eutomer)의 사용을 고려한다.

[0217] 본 명세서에서 사용되는 용어 “리디닐라졸”은 인스턴트 제형(instant formulation)내에서 활성 성분을 정의하는데 사용되며, 이는 2,2'-디(피리딘-4-일)-1H,1'H-5,5'-비벤조[d]이미다졸(또한 2,2'-디-4-피리디닐-6,6'-비-1H-벤즈이미다졸; 5,5'-비스[2-(4-피리디닐)-1H-벤즈이미다졸]; 2,2'-비스(4-피리디닐)-3H,3'H-5,5'-비벤즈이미다졸; 또는 2-피리딘-4-일-6-(2-피리딘-4-일-3H-벤즈이미다졸-5-일)-1H-벤즈이미다졸;로 알려질 수 있음) 화합물이다. 상기 용어는 또한 본 명세서에 정의된 바와 같이 리디닐라졸의 약제학적으로 허용되는 유도체, 염, 수화물, 용매화물, 복합체, 생체 동배체, 대사산물 또는 프로드럭을 포함한다. 약물 제품 내의 활성 성분인 리디닐라졸 사수화물(즉, 형태 A)은 하기 구조를 갖는다:



화학식: $C_{24}H_{24}N_6O_4$
분자량: 460.49

[0218]

[0219] 약어 "XRPD"는 X선 분말 회절(또는 문맥이 허용하는 경우 X선 분말 회절도)을 나타낸다.

[0220]

"규화 미세결정질 셀룰로오스" 또는 "SMCC"는 공동 처리된 미세결정질 셀룰로오스와 이산화규소의 입자상 응집체를 나타낸다. 본 발명에 사용하기에 적합한 SMCC는 미세결정질 셀룰로오스의 중량을 기준으로 약 0.1% 내지 약 20%의 양의 이산화규소를 포함할 수 있으며, 이때 이산화규소는 평균 1차 입자 크기에 기초하여 약 1 나노미터(nm) 내지 약 100 마이크로미터(μm)의 입자 크기를 가질 수 있다. 예를 들어, 이산화규소는 약 0.5% 내지 약 10%의 규화 미세결정질 셀룰로오스를 함유할 수 있거나 미세결정질 셀룰로오스 대비 약 1.25 중량% 내지 약 5중량%으로 함유할 수 있다. 더욱이, 이산화규소는 약 5 nm 내지 약 40 μm , 또는 약 5 nm 내지 약 50 μm 의 입자 크기를 가질 수 있다. 이산화규소는 약 10 m^2/g 내지 약 500 m^2/g , 또는 약 50 m^2/g 내지 약 500 m^2/g , 또는 약 175 m^2/g 내지 약 350 m^2/g 의 표면적을 가질 수 있다. 규화 미세결정질 셀룰로오스는 Penwest Pharmaceuticals, Inc.사의 상표 PROSOLV®를 포함하여, 당업자에게 공지된 다수의 공급자로부터 상업적으로 입수 가능하다. PROSOLV®는, 예를 들어 PROSOLV® SMCC 50, PROSOLV® SMCC 90 및 PROSOLV® HD를 포함하여 다양한 등급으로 제공된다. 다른 제품으로는 SMCC 50LD, SMCC HD90, SMCC 90LM 등이 있으며, 이에 제한되지 않는다.

[0221]

XRPD 회절 패턴과 관련하여 "실질적으로 일치하는"이라는 용어는 피크 위치 및 피크의 상대 강도의 가변성을 허용한다는 것을 의미한다. X-선 회절 패턴의 실질적인 정체를 확인하는 능력은 당업자의 범위 내에 있다. 예를 들어, 2- θ 값의 일반적인 정밀도는 $\pm 0.2^\circ$ 2- θ 범위이다. 따라서, 일반적으로 14.9° 2- θ 에 나타나는 회절 피크는 표준 조건 하의 대부분의 X-선 회절계에서 14.7° 와 15.1° 2- θ 사이에 나타날 수 있다. 또한 샘플의 결정성 정도, 배향, 샘플 준비 및 기타 요인뿐만 아니라 사용된 특정 장치로 인해 가변성이 발생할 수도 있다. XRPD 측정은 일반적으로 실온에서, 예를 들어 20°C의 온도에서, 그리고 또한 바람직하게는 40%의 상대 습도에서도 수행된다.

- [0222] 본 명세서에서 리디닐라졸의 특정 결정(다형(polymorphic)) 형태와 관련하여 사용되는 용어 "실질적으로 순수한"은 10 중량% 미만, 바람직하게는 5 중량% 미만, 보다 바람직하게는 3 중량% 미만, 가장 바람직하게는 1 중량% 미만으로 리디닐라졸의 임의의 다른 물리적 형태를 포함하는 것을 의미한다.
- [0223] 본 명세서에서 사용되는 용어 "실온"(RT)은 15 내지 25℃의 온도와 관련된다.
- [0224] D_{90} 입자 크기는 파라미터로서, 당업자에게 알려진 임의의 통상적인 입자 크기 측정 기술로 측정할 때, 부피를 기준으로 입자들의 90%가 그들의 가장 긴 치수에서 해당 파라미터보다 더 작다. 이러한 기술에는, 예를 들어, 침강 필드 유동 분류, 광자 상관 분광법, 광 산란(예를 들어, 레이저 회절) 및 디스크 원심분리가 있다.
- [0225] 조성물의 D_{50} 입자 크기는 파라미터로서, 당업자에게 알려진 임의의 통상적인 입자 크기 측정 기술로 측정할 때 (및 상기 기술된 바와 같이), 부피를 기준으로 입자들의 50%가 그들의 가장 긴 치수에서 해당 파라미터보다 더 작다. 따라서 D_{50} 입자 크기는 부피 중간 입자 크기의 척도이지만, 때로는 "보통(average)" 또는 "평균(mean)" 입자 크기를 의미한다.
- [0226] 조성물의 D_{10} 입자 크기는 파라미터로서, 당업자에게 알려진 임의의 통상적인 입자 크기 측정 기술로 측정할 때 (및 상기 기술된 바와 같이), 부피를 기준으로 입자들의 10%가 그들의 가장 긴 치수에서 해당 파라미터보다 더 작다.
- [0227] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 본 발명의 조성물과 관련하여 사용되는 용어 "정제화 조성물"은 정제로 압축하기에 적합한 리디닐라졸 사수화물을 포함하는 조성물을 정의한다. 본 발명의 정제화 조성물은 일반적으로 정제 프레스(tablet press), 예를 들어 스탬핑 또는 회전식 정제 프레스를 위한 공급물로서 적합하다. 바람직한 양태들에서, 본 발명의 정제화 조성물은 과립의 고체상에 혼입된 과립내 고체상을 포함하는 리디닐라졸 사수화물 정제로의 압축에 적합하며, 이때 (a) 과립내 상은 제1 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템 내에 분산된 4 내지 30 μ m의 D_{90} 입자크기를 갖는 리디닐라졸 사수화물 결정 응집체를 포함하고; (b) 과립의 상은 제2 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템을 포함하며, 이때 제1 부형제 시스템과 제2 부형제 시스템은 상이하다.
- [0228] "치료적 유효량"은 확인된 질병 또는 상태를 치료 또는 개선(ameliorating)하거나 검출 가능한 치료 또는 억제 효과를 나타내는 데 유용한 화합물의 양 또는 약제학적 조성물의 양을 의미한다. "치료적 유효량"은 독성이 없지만 원하는 치료 효과를 제공하기 위해 나타나는 충분한 양의 특정 약물을 그 의미에 포함한다. 필요한 정확한 양은 환자의 일반 건강, 환자의 나이 등과 같은 요인에 따라 대상체 별로 다를 것이다. 정확한 양은 치료 목적에 따라 달라지며 당업자가 공지된 기술을 사용하여 확인할 수 있을 것이다(예를 들어, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); and Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins 참조).
- [0229] "치료하다(treat)", "치료하는(treating)" 및 "치료(treatment)"는 부상, 병리 또는 질환의 치료 또는 개선에 성공했음을 나타내는 모든 지표를 의미하며, 여기에는 완화; 관해; 증상 감소, 또는 부상, 병리 또는 질환을 환자가 더 견딜 수 있게 만드는 것; 퇴행 또는 감소 속도 둔화; 퇴행의 최종 지점을 덜 쇠약하게 만드는 것; 환자의 신체적 또는 정신적 웰빙 증진과 같은 임의의 객관적 또는 주관적인 파라미터가 포함된다. 증상의 치료 또는 개선은 객관적 또는 주관적인 파라미터를 기반으로 할 수 있고, 파라미터는 신체 검사, 신경정신과 검사 및/또는 정신과 평가 결과를 포함한다.
- [0230] 약어 "(중량/중량)(w/w)"는 "중량 대 중량", 즉 혼합물 내에서 특정 물질의 비율을 의미하고, 조성물의 총 중량 양(weight amount)에 대한 본 명세서에 개시된 조성물의 구성요소의 중량 또는 질량 또는 중량양으로 측정된다. 따라서, 양은 단위가 없고, 조성물의 총 중량에 대한 구성요소의 중량 백분율 양을 나타낸다. 예를 들어, 2 (중량/중량)(%(w/w)) 용액은 2g의 용질이 100g의 용액에 용해되어 있음을 의미한다.
- [0231] 그러나, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 본 발명의 정제화 조성물은 다른 용도에도 적합할 수 있음을 이해해야 한다. 특히, 본 발명의 정제화 조성물은 또한 액체 현탁액, 과립-충전 캡슐 및 과립-충전 포(또는 다른 용기)를 포함하는, 정제 이외의 투여 형태의 기초로서 사용하기에 적합할 수 있다.
- [0232] **리디닐라졸 사수화물 정제의 제조 방법**
- [0233] 소규모(대략 1kg 과립, 6리터 과립기)와 대규모(대략 3kg 및 9kg 과립, 각각 25리터 및 65리터 과립기) 합성 모

두는, 본질적으로 동일하며 도 15에 제시된 제조 공정에 설명되어 있다.

- [0234] 전반적으로, 공정 개발 연구들은, 미분화된 API의 사용과, 적절한 정도 및 봉해 시간의 정제로 압축하기 위한 최종 블렌드의 과립내 상과 과립외 상의 적절한 비율을 포함하여, 습식 매싱 단계(wet massing step)의 중요성을 밝혔다.
- [0235] 프로토타입(prototype) 정제 공정 제조 시도에서 습식 매싱 단계가 제품에 매우 중요하다는 것이 입증되었는데, 이는 짧은 습식 속도 창에서 과립화 종점에 도달했기 때문이다. 덜 조밀한 과립을 생성하기 위해 감소된 과립화 수분 수준(20% 및 15%)을 사용하는 시도는, 과립화 단계에서 감소된 수분 수준이 효과적일 수 있고 일반적으로 잘 형성된 과립을 생성할 수 있음을 확인했다. 그러나, 과립화 단계에서 정제수 첨가량을 줄인다고 하여 항상 정도가 좋고 봉해 시간이 짧은 코어 정제를 얻을 수 있는 것은 아니었다. 또한 이 공정을 사용하여 평가한 제품 중의 한 로트(lot)는 적절한 과립을 생산하지 못하고, 정제화가 진행될 수 없었다.
- [0236] 프로토타입 정제 공정의 습식 매싱 동안 과립기에서 블랜드 내의 API의 우세(과립 블랜드의 대략 65 중량%) 및 API의 응집된 입자가 과립화의 불량한 재현성에 기여했을 수 있다는 점이 고려되었다. 따라서 정제 공정의 경우, 과립화의 허용도(latitude)와 과립화 및 용해의 재현성을 증진하기 위한 연구가 수행되었다.
- [0237] API에 다양한 양의 응집체가 존재한다는 것을 인식하고 미분화된 API를 사용하기로 결정하였다. 이렇게 하면 API 입자 특성이 입자 크기 분포 측면에서 로트마다 더 일관되게 유지되고, 습식 과립화 단계의 재현성에 도움이 될 수 있다. 습식 과립화 단계에서 더 많은 허용도를 얻기 위해, 부형제(마그네슘 스테아레이트 제외)의 추가적인 부분을 외부 상으로부터 습식 과립화 단계 내부 상으로 이동시켜, 이제 내부 상이 90 중량%의 최종 블랜드를 포함하게 하였다.
- [0238] 소규모 시험(1L 용량의 과립기 보울에서 대략 200g의 과립화)은 과립화의 종점에서 허용도가 증진되었음을 확인하였다. 잘 형성된 과립은 습식 과립화 동안 30 내지 37중량% 범위의 물을 첨가하여 생성되었으며, 짧은 봉해 시간(대략 5분)으로 우수한 정도(대략 170N)의 정제를 생성했다. 확인된 정제 제조 공정은 6L(대략 1Kg 과립화), 25L(대략 3Kg 과립화), 및 65L(대략 9Kg 과립화) 과립기 보울에 적용되었으며, 이 공정이 발전되어 더 큰 규모의 공급물을 제조할 수 있게 되었다.
- [0239] 제품 제조에 대한 기존의 습식 과립화 접근 방식은, 직접 압축 및 롤러 압밀(compaction) 건식 과립화 대안에 대한 초기 탐색에서 관찰된 유동 문제를 피하기 위해 추구되었다. 여기서 정제 개발이라고 설명되는 초기 작업은 초기 습식 과립화 파라미터(예를 들어, 첨가된 물의 양)뿐만 아니라, 부형제 선택과 양에 중점을 두었다. 과립화 공정의 성능을 증진하기 위해, 임상시험 제형에 대한 공정을 확인하는 후속 작업이 후속적으로 진행되었다.
- [0240] 프로토타입 습식 과립화 정제 제형은 초기 개발 및 호환성 연구를 수행한 후 확인되었다. 리디닐라졸 사수화물 활성 물질과 정제 제형에 일상적으로 사용되는 다양한 부형제들의 호환성이 효과적으로 입증되었다. 습식 과립화 제형 스크리닝을 통해, 낮은 압밀력(compression force)에서 소규모로 우수한 유동 및 수용 가능한 정제 가공성을 보이는 과립을 생성하는 선두 제형을 확인했다. 프로토타입 정제 제형은 4분 미만에서 신속하게 봉해되고 완전히 분산되는 것으로 나타났다. 이는 규모를 확장하여 1,000개의 정제를 시범 운영하여 6개월간 안정성 연구에 샘플을 투입할 수 있도록 했다. 장기(25° C/60%RH) 또는 가속(40° C/75%RH) 조건에서 외관, 분석, 관련 물질, 정도, 수분 함량 또는 봉해 시간에 큰 변화가 나타나지 않았으므로, 프로토타입 정제 제형의 안정성을 확인하였다.
- [0241] 그런 다음 대규모, 고속 정제 프레스에 적합한 견고한 정제를 생산할 수 있는 제조 공정을 식별하기 위해, 소규모 프로토타입 정제 제형을 사용한 추가 개발 및 최적화가 추진되었다. 이 프로토타입 제형은 락토오스에 대한 변수-미세결정질 셀룰로오스 비율, 봉해제 양, 결합제 양, 물의 양-을 평가하는 연구에서 조사되었다. 11가지 제형이 제조 및 테스트되었다. 압축 거동을 이해하기 위해 압축 곡선 전체에 걸쳐 극한점(extremes point)과 중심점(center point)도 테스트되었다. 중요한 품질 속성과 관련된 임의의 동향을 파악하기 위해, 통계 소프트웨어 패키지(statistical software package)를 통해 주요 출력을 시행했다. 그러나 이 연구의 정제는 본래 공정 프로토타입 정제에 비해 봉해 시간이 더 긴 것으로 밝혀졌고 추가 조사가 필요하였다.
- [0242] 그러므로, "한 번에 하나의 변수" 접근 방식을 채택한 두 번째 연구는, 봉해, 용해, 제조 가능성 및 규모 확장을 위한 견고한 제형을 생산하는 능력과 관련하여 원하는 목표 생성물 프로파일을 충족하는 정제를 생산할 수 있는 프로토타입 제형 공정을 확립하기 위해 후속적으로 수행되었다. 최종적으로 최적화된 공정을 결정하기 위해 결합제의 양, 물의 양, 락토오스 분포 비율(과립내/과립외), 봉해제 분포 비율(과립내/과립외)을 추가로

평가했다. 그러나 이러한 정제는 과립화 중점 감지 과제 및 그에 따른 한 극단에서 정제 프레스의 유동 문제, 및 다른 극단에서 정제 분쇄 강도/붕해 문제를 보였다. 과립화 공정의 어려움에도 불구하고, 안정성에 중점을 둔 정제를 제조할 수 있었다.

[0243] 결과적으로, 더 큰 규모에서 정제 제조 공정 수용성을 더 보장하고 제조에 적합하도록, 과립화의 추가 개발이 수행되었다. 정제 내의 부형제 대부분을 과립내 상으로 이동시키고 과립의 상 중 나머지 부형제의 입자 크기를 최적화함으로써, 이전에 개발된 것의 양적, 질적 조성물 변경하지 않았다. 추가적으로 습식 과립화 동안 보다 재현 가능한 약물 특성을 제공하기 위해 미분화된 제어 입자 크기 리디닐라졸 사수화물 약물을 사용함으로써, 필요한 물 양을 기준으로 과립화 중점에 허용 가능한 허용도를 갖고 정제 프레스에서 유동이 양호한 공정이 생성되었다.

[0244] 부형제 시스템

[0245] 본 발명의 정제 및 정제화 조성물은 본 명세서에서 제1 및 제2 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템으로 언급되는 2개의 별개의 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템을 포함한다.

[0246] 본 발명의 리디닐라졸 사수화물 정제의 경우, 제1 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템은 분산된 리디닐라졸 사수화물 결정 응집체와 함께 과립내 상의 일부를 형성하고, 제2 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템은 API 및 제1 부형제 시스템을 포함하는 과립내 상과 관련하여 과립의 상을 구성한다.

[0247] 유사하게, 본 발명의 정제화 조성물의 경우, 제1 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템은 분산된 리디닐라졸 사수화물 결정 응집체와 함께 과립들 내에 존재하고, 이들 과립들은 제2 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템(따라서 과립외)에 의해 둘러싸여 있다.

[0248] 각각의 부형제 시스템은 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하지만, 바람직한 양태들에서는 부형제 시스템 모두는 화학적 및/또는 기능적으로 서로 다른 두 개 이상의 부형제를 포함한다.

[0249] 본 발명의 정제 및 정제화 조성물의 2가지 부형제 시스템은 구별되거나 상이하다. 특히 이들은 (a) 존재하는 하나 이상의 부형제(들)의 정제와 관련하여; (b) 존재하는 화학적 및/또는 기능적으로 구별되는 부형제의 수와 관련하여; (c) 존재하는 부형제의 농도와 관련하여; (d) 존재하는 두 개 이상의 부형제의 상대적 농도와 관련하여; 및/또는 (e) 부형제의 구별되는 기능적 부류의 존재 또는 부재와 관련하여; 다를 수 있다.

[0250] 바람직한 양태들에서, 제1 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템 및 제2 부형제 시스템은 모두 희석제를 포함한다. 이러한 희석제는 본 명세서에서, 제1 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템 내에 존재할 때 "제1 희석제"로서 언급될 수 있고, 제2 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템 내에 존재할 때 "제2의 희석제"로서 언급될 수 있다. 바람직하게는, 2개의 별개의 희석제가 제1 부형제 시스템 및 제2 부형제 시스템 중 하나 또는 둘 다에서 사용되며, 이들은 본 명세서에서 각각 제1 희석제 및 제2 희석제로 언급될 수 있다.

[0251] 바람직한 양태들에서, 제1 및 제2 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템 모두는 붕해제를 포함한다. 이러한 붕해제는 본 명세서에서, 제1 제2 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템 내에 존재할 때 "제1 붕해제"로서 언급될 수 있고, 제2 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템 내에 존재할 때 "제2의 붕해제"로서 언급될 수 있다. 바람직하게는, 단일 붕해제가 제1 및 제2 부형제 시스템 중 하나 또는 둘 다에 사용되며, 이들은 본 명세서에서 각각 제1 붕해제 및 제2 붕해제로 언급될 수 있다. 제1 붕해제 및 제2 붕해제는 동일하거나 상이할 수 있고, 바람직한 양태들에서 제1 붕해제 및 제2 붕해제는 동일하다.

[0252] 바람직한 양태들에서, 제1 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템은 결합제를 함유하는 반면, 제2 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템은 결합제를 함유하지 않는다.

[0253] 바람직한 양태들에서, 제1 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템은 윤활제를 함유하지 않는 반면, 제2 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템은 윤활제를 함유한다.

[0254] 따라서, 특히 바람직한 양태들에서, 2개의 부형제 시스템은 이러한 결합제 및 윤활제인 부형제의 2가지 특정 기능 부류의 존재/부존재와 관련하여 상이하다. 구체적으로, (a) 제1 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템은 결합제를 함유하고 이런 부형제의 부류는 제2 부형제 시스템에 존재하지 않는 반면, (b) 제2 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템은 윤활제를 함유하고 이런 부형제의 부류는 제1 부형제 시스템에 존재하지 않는것이 특히 바람직하다.

[0255] 다양한 양태들서, 제1 및 제2 부형제 시스템 사용에 따라 정제 제형은 즉시 방출, 지속 방출, 연장 방출, 지연

방출 또는 이들의 조합으로 전달될 수 있다.

[0256] **부형제 기능 부류**

[0257] *희석제*

[0258] 상기 설명된 바와 같이, 제1 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템 및 제2 부형제 시스템 모두는 희석제를 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 임의의 적합한 희석제 또는 이들의 조합이 사용될 수 있다. 이들은 락토오스 일수화물 및/또는 미세결정질 셀룰로오스, 예를 들어 조합된 락토오스 일수화물 및 미세결정질 셀룰로오스를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 필수적으로 이루어지는 희석제를 포함한다.

[0259] 바람직한 양태들에서, 제1 희석제는 락토오스 일수화물 200M 및 Avicel PH101®의 조합을 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 필수적으로 이루어진다. 다른 바람직한 양태들에서, 제2 희석제는 락토오스 일수화물 100M 및 Avicel PH102®의 조합을 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 필수적으로 이루어진다.

[0260] *붕해제*

[0261] 상기 설명된 바와 같이, 제1 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템 및 제2 부형제 시스템 모두는 붕해제를 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 임의의 적합한 붕해제 또는 이들의 조합이 사용될 수 있다. 이들은 크로스카르멜로오스 나트륨, 크로스포비돈, 미세결정질 셀룰로오스, 폴라크틸린 칼륨, 분말 셀룰로오스, 전호화 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트 및 전분으로부터 선택되는 붕해제를 포함한다.

[0262] 제1 붕해제 및 제2 붕해제로서 특히 바람직한 것은 크로스카르멜로오스 나트륨, 예를 들어 Ac Di Sol® 또는 Primellose®이다. 크로스카르멜로오스 나트륨은 본 발명의 정제 및 정제화 조성물에서 붕해제로서 예상치 못하게 유리한 것으로 밝혀졌다. 임의의 이론에 구애되지 않길 바라며, 리디닐라졸 사수화물과 크로스카르멜로오스 나트륨 사이의 이온 상호작용이, 물과 접촉하는 음이온성 하이드로겔의 형성에 수반되는 것으로 여겨진다(예를 들어, Huang *et al.* (2006) Elimination of meformin-croscarmellose sodium interaction by competition Int J Pharm 311(1-2): 33-39 참조). 특히, 발명자들은 크로스카르멜로스 나트륨을 붕해제로 사용했을 때, 크로스포비돈을 붕해제로 사용한 동일한 정제와 비교했을 때 보다 예상치 못하게 붕해 시간이 증진되는 것을 발견했다.

[0263] *결합제*

[0264] 상기 설명된 바와 같이, 제1 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템은 결합제를 함유할 수 있다(제2 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템은 바람직하게는 결합제를 함유하지 않음). 약제학적으로 허용되는 임의의 적합한 결합제 또는 이들의 조합이 사용될 수 있다. 바람직한 결합제는 친수성 폴리머를 포함하거나, 친수성 폴리머로 이루어지거나, 친수성 폴리머로 필수적으로 이루어진다.

[0265] 적합한 결합제는 폴리비닐 피롤리돈(PVP), 코포비돈(PVP-폴리비닐 아세테이트 코폴리머), 부분 호화된 전분(PGS) 및 셀룰로오스 에테르로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, 결합제는 하이드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 메틸 셀룰로오스(MC), 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC), 에틸셀룰로오스(EC) 및 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스(NaCMC)로부터 선택되는 셀룰로오스 에테르를 포함할 수 있다.

[0266] 바람직한 양태들에서, 결합제는 하이드록시프로필셀룰로오스를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 필수적으로 이루어지며, 이는 제1 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템에만 존재한다(제2 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템에는 임의의 결합제가 없음).

[0267] *윤활제*

[0268] 상기 설명된 바와 같이, 제2 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템은 윤활제를 함유할 수 있다(제1 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템은 바람직하게는 윤활제를 함유하지 않음). 약제학적으로 허용되는 임의의 적합한 윤활제 또는 이들의 조합이 사용될 수 있다.

[0269] 바람직한 윤활제는 (a) 지방산; (b) 지방산의 금속염; (c) 지방산 및 지방산의 금속염의 조합; (d) 지방산 에스테르; (e) 지방산 에스테르의 금속염; 및 (f) 무기 물질 및 폴리머;로부터 선택될 수 있다.

[0270] 적합한 지방산 윤활제는 스테아르산, 팔미트산 및 미리스트산으로부터 선택될 수 있다. 지방산의 적합한 금속염은 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 및 아연 스테아레이트로부터 선택될 수 있다. 전술한 것들의 조합 또한 적합하다: 예를 들어, 윤활제는 스테아르산 및 마그네슘 스테아레이트의 조합을 포함할 수 있다.

- [0271] 윤활제는 글리세리드 에스테르 및 당 에스테르로부터 선택되는 지방산 에스테르를 포함한다. 예를 들어, 윤활제는 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 트리베헤네이트 및 글리세릴 디베헤네이트로부터 선택되는 글리세라이드 에스테르를 포함한다. 또한 소르비탄 모노스테아레이트 및 수크로스 모노팔미테이트로부터 선택되는 당 에스테르가 적합하다. 윤활제는 또한 나트륨 스테아릴 푸마레이트 및/또는 리신을 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 필수적으로 이루어질 수 있다.
- [0272] 바람직한 양태들에서, 윤활제는 마그네슘 스테아레이트를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 필수적으로 이루어진다. 이는 보다 바람직하게는 제2 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템에만 존재한다(제1 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템에는 윤활제가 없음).
- [0273] **활성 약제학적 성분(Active pharmaceutical ingredient; API)**
- [0274] 본 발명의 정제 및 정제화 조성물에 존재하는 API는 리디닐라졸 사수화물이다. 본 명세서에서 사용되는 용어 *리디닐라졸*은 화합물 2,2'-디(피리딘-4-일)-1*H*,1'*H*-5,5'-비벤조[d]이미다졸(또한 2,2'-디-4-피리디닐-6,6'-비-1*H*-벤즈이미다졸; 5,5'-비스[2-(4-피리디닐)-1*H*-벤즈이미다졸]; 2,2'-비스(4-피리디닐)-3*H*,3'*H*-5,5'-비벤즈이미다졸; 또는 2-피리딘-4-일-6-(2-피리딘-4-일-3*H*-벤즈이미다졸-5-일)-1*H*-벤즈이미다졸;로 알려질 수 있음)을 정의하는 데 사용된다. 상기 용어는 또한 본 명세서에 정의된 바와 같이, 리디닐라졸의 약제학적으로 허용되는 유도체, 염, 수화물, 용매화물, 복합체, 생체 동배체, 대사산물 또는 프로드럭을 포함하고, 예를 들어 리디닐라졸 사수화물을 포함한다.
- [0275] 본 발명의 정제 및 정제화 조성물 내에 존재하는 리디닐라졸 사수화물은 바람직하게는 리디닐라졸 사수화물 결정 응집체의 형태를 취한다. 리디닐라졸 사수화물 형태 A(본 명세서에 정의된 바와 같음)가 특히 바람직하다.
- [0276] 따라서, 상기 리디닐라졸 사수화물 정제 제형에서, 리디닐라졸 사수화물 API는 $(11.02 \pm 0.2)^\circ$, $(16.53 \pm 0.2)^\circ$ 및 $(13.0 \pm 0.2)^\circ$ 의 2- θ 각도에서 특징적인 피크를 포함하는 분말 X-선 회절도를 특징으로 하는, 리디닐라졸 사수화물 결정 형태 A의 형태로 존재하는 것이 바람직하다.
- [0277] 입자 크기
- [0278] 리디닐라졸 사수화물은 매우 낮은 수용해성 및 상대적으로 낮은 습윤성을 나타내며, 본 발명자들은 API 입자 크기의 제어가 본 발명의 정제, 정제화 조성물 및 공정의 가공성 및 성능에 대한 가변성, 과립 구조 및 이에 따른 정제 품질에 직간접적으로 영향을 미치는 가변성을 제어하는 데 중요하다는 것을 예기치 않게 발견하였다.
- [0279] 특히, 약 10 내지 약 20 μm 범위를 벗어난 D_{90} 을 갖는 결정 응집체 입자(특히 4 μm 미만 또는 30 μm 초과)의 D_{90} 을 가짐)와 약물 물질을 사용하여 제조된 리디닐라졸 사수화물 정제는, 의약품 제조 및 성능에 부적합한 특성을 갖는 정제를 양산하는 것으로 나타났다(아래 실시예 9 참조).
- [0280] 양태에서, 결정 응집체는 약 5 μm 내지 약 40 μm 의 D_{90} 입자 크기를 가질 수 있고, 바람직하게는 약 10 내지 약 20 μm 의 D_{90} 입자크기를 갖는다. 다른 양태들에서, 결정 응집체는 40 μm 미만, 35 μm 미만, 30 μm 미만, 25 μm 미만, 20 μm 미만, 15 μm 미만, 10 μm 미만, 또는 5 μm 미만의 D_{90} 입자크기를 갖는다.
- [0281] 따라서, 리디닐라졸 사수화물 API는 본 발명의 정제, 정제화 조성물 및 공정 내에서, 약 4 내지 약 30 μm 의 D_{90} 입자 크기, 바람직하게는 7 내지 25 μm 의 D_{90} , 보다 바람직하게는 10 내지 20 μm 의 D_{90} 을 갖는 리디닐라졸 사수화물 응집체의 형태로 존재한다.
- [0282] 리디닐라졸 사수화물 API의 크기 감소(예를 들어, 결정성 리디닐라졸 사수화물 형태 A의 형태로 제공되는 경우)는 밀링, 그라인딩, 체질 및/또는 스크리닝을 포함하는 임의의 편리한 방법으로 달성할 수 있다. 에어 제트 밀링에 의한 크기 감소가 바람직하다.
- [0283] API 입자 크기는 편리하고 잘 문서화된 분석 기법을 사용하여 측정될 수 있다. 이러한 기술에는 침강 필드 유동 분류, 광자 상관 분광법, 광 산란(예를 들어, 레이저 회절) 및 디스크 원심분리가 있다. 본 명세서에 기술된 바와 같은 건식 레이저 회절이 바람직하다.
- [0284] 2차 응집, 사전-블렌딩 및 API 분포
- [0285] 건조 분말이나 과립과 같은 고정된 벌크 고체(즉, 응집체)는 다소(by more or less) 강한인력에 의해 응집체를

형성하는 경향이 있다. 이러한 힘의 강도는 물질 특성, 표면 상태, 잔류 수분 및 입자 크기에 따라 달라지며 반데르발스 힘, 모세관 힘, 및/또는 정전기 및 자기 인력이 포함할 수 있다. 일반적으로 입자가 작을수록 결합하려는 경향이 커진다.

[0286] 본 발명자들은 예상과는 달리, 4 내지 30 μ m의 원하는 D₉₀ 입자 크기를 갖는 크기가 감소된 API가, 2차 "연질 응집체(soft agglomerates)"를 형성하기 위해 재-응집하는 현저한 경향을 갖는다는 것을 발견하였다. 구체적으로, 입자 크기 감소 작업(예를 들어, 에어 제트 밀링 또는 기타 미분화 방법)을 거친 리디닐라졸 사수화물 API는, 매우 접착성이 있고 흐름이 불량한 분말로서 정전하를 띄고 재결합하여 2차 "연질 응집체"를 형성하는 경향이 있다.

[0287] 이들 2차 연질 응집체는 본 발명의 제1 부형제 시스템과의 효율적인 블렌딩을 방해한다는 점에서 문제가 있다. 따라서 과립화를 위하여 리디닐라졸 사수화물을 제1 부형제 블렌드로 합하기 전에 연질 응집체를 부수어, 습식 과립화 및 건조 공정 후에 어떠한 정도로도 지속되지 않도록 하는 것이 중요하다는 점이 밝혀졌다. 이는 정제 및 정제화 조성물에서 API의 균일성에 바람직하지 않은 가변성을 초래하는, 최종 과립 및 정제에서 불량하게 분산된 리디닐라졸 사수화물의 "핫 스팟(hot spot)"의 존재를 막는다.

[0288] 4 내지 30 μ m의 D₉₀ 입자 크기를 갖는 리디닐라졸 사수화물을 체질 또는 스크리닝하는 것은, 리디닐라졸 사수화물 입자의 연질 응집체가 체 및 스크린 구멍을 막고 가려서 이들의 표면을 번지게 하기 때문에 수작업으로 수행하든 또는 기계(예를 들어 콘밀(cone mill) 또는 오실레이터 사용)로 수행하든 매우 어렵고 시간이 많이 소요되는 작업으로 나타났다. 이는 궁극적으로 세척/정소를 위해 공정을 중단해야 하는 막힘으로 이어지고, 체를 통한 분말의 불완전하고 느린 이송을 유발한다. 따라서 체질 및 스크리닝은 어렵거나 느리거나 심지어 불가능하다.

[0289] 이러한 문제는 4 내지 30 μ m의 D₉₀ 입자 크기를 갖는 리디닐라졸 사수화물 결정 응집체 입자와 제1 약제학적으로 허용되는 과립내 부형제 시스템(예를 들어, 본 명세서에 정의된 제1 부형제 시스템의 구성 부형제의 부분(subset))과 예비적으로 블렌딩함으로써 극복할 수 있다. 예를 들어, 리디닐라졸 사수화물 입자를 제1 회석제(예를 들어, 바람직한 양태들의 미세결정질 셀룰로오스)의 일부 또는 전부를 제외한 모든 제1 부형제와 블렌딩하여 초기, 중간, 블렌드를 형성하는 것은, 그 중간 블렌드의 효과적이고 쉬운 체질을 가능하게 하여 리디닐라졸 사수화물의 임의의 연질 응집체에 대해 효과적인 분해를 허용하는 것으로 밝혀졌다.

[0290] 그런 다음, 체는 준비된 회석제(예를 들어, 바람직한 양태들의 미세결정질 셀룰로오스)로 "세척" 또는 "플러싱(flused through)" 될 수 있으며, 이는 체 표면에 남아있는 제1 부형제 및 API의 임의의 과립 블렌드를 최종 블렌드로 옮기는데 효과적인 것으로 밝혀졌다(예를 들어, 체를 통과한 미세결정질 셀룰로오스 또는 다른 제1 회석제가, 이미 체질된 나머지 리디닐라졸 사수화물 혼합물과 합해질 수 있고 그런 다음 전체 물질은 과립화를 위한 최종 블렌드를 양산할 수 있음).

[0291] 이러한 공정은 본 발명의 정제의 과립내 상 및 본 발명의 다양한 조성물의 과립 내에서, 리디닐라졸 사수화물 API의 양호하고 균일한 분포를 보장한다.

[0292] 진술한 발견은 본 발명의 조성물을 제조하는 공정에 적용될 수 있다. 예를 들어, 진술한 본 발명의 제3 측면에 따른 과립형 리디닐라졸 사수화물 조성물의 제조 방법에 적용된다. 이러한 경우, 리디닐라졸 사수화물 응집체는 먼저 제1 약제학적으로 허용되는 과립내 부형제 시스템의 초기 분획과 혼합되어 초기 사전-과립화 혼합물을 형성하고, 이 사전-과립화 혼합물은 스크리닝 또는 체질되어 스크리닝된 초기 사전-과립화 혼합물을 형성하며, 이 과정은 제1 약제학적으로 허용되는 과립내 부형제 시스템의 제2 분획이 동일한 스크린 또는 체를 통과하여 스크리닝된 제2 분획을 형성하기 전에 행해진다. 그런 다음, 스크리닝된 초기 사전-과립화 혼합물을 스크리닝된 제2 부형제 분획과 혼합하여 본 발명의 제3 측면의 단계 (c)에 따른 과립화를 위한 최종 사전-과립화 혼합물을 형성할 수 있다. 이러한 방식으로, 리디닐라졸 사수화물의 연질 응집체로 인해 발생하는 "핫 스팟"을 피할 수 있으며, 정제화 조성물(그리고 궁극적으로 리디닐라졸 사수화물 정제) 내에서 리디닐라졸 사수화물 API의 보다 균일한 분포를 달성할 수 있다.

[0293] 기타 입자성 또는 과립형 리디닐라졸 사수화물 조성물의 사전-블렌딩 및 API 분포

[0294] 상기 설명된 바와 같이, 본 발명의 정제화 조성물은 또한 액체 현탁액, 과립-충진 캡슐 및 과립-충진 포(또는 다른 용기)를 포함하는, 정제 이외의 투여 형태의 기초로서 사용하기에 적합할 수 있다. 따라서, 크기가 감소된 리디닐라졸 사수화물 입자성 조성물 내에서 재응집으로 인해 발생하는 잠재적인 문제의 인식과, 2차 연질 응

집체를 방지, 제거 또는 분해하는 데 효과적인 조치(예를 들어, 전술한 사전-블렌딩 단계를 통해)와 관련된 이 점의 발견은, 또한 본 발명의 정제화 조성물의 조성을 공유하지만 정제 이외의 용도(액체 현탁액, 과립-충전 캡슐 및 과립-충전 포와 같은 다른 경구 투여 형태 포함함)에 적합한 리디닐라졸 사수화물 조성물의 제조에 적용될 수 있다.

[0295] 따라서 상기 기술된 발견은 2차 연결 응집체(전술한 바와 같이 크기가 감소된 API가 재응집되어 형성됨)가 실질적으로 존재하지 않는 과립형 또는 입자성 리디닐라졸 사수화물 조성물의 생산에 광범위하게 적용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 4 내지 30 μm 의 D_{90} 입자 크기를 갖는 결정성 리디닐라졸 사수화물의 결정 응집체를 포함하는 과립형 또는 입자성 리디닐라졸 사수화물 조성물을 고려하며, 상기 결정 응집체의 재-응집으로 인해 발생하는 연결 2차 응집체가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0296] 이러한 과립형 또는 입자성 리디닐라졸 사수화물 조성물은 바람직하지만 정제로 압축하기에 적합하지만 반드시 그런 것은 아니다. 예를 들어, 이들은 정제 이외의 용도에 적합할 수 있다. 그러한 용도는 경구 및 비경구 리디닐라졸 사수화물 약제학적 조성물을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 과립형 또는 입자성 리디닐라졸 사수화물 조성물은 액체 현탁액, 과립-충전 캡슐 및 과립-충전 포(또는 다른 용기)를 포함하는, 정제 이외의 약제학적 제형의 형태를 취하거나 그의 제조에 적용될 수 있다.

[0297] **정제 제형**

[0298] 본 발명의 리디닐라졸 사수화물 정제는 과립의 고체상에 혼입된 과립내 고체상을 포함하며, 이때 (a) 과립내 상은 제1 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템 내에 분산된 약 4 내지 약 30 μm 의 D_{90} 입자 크기를 갖는 리디닐라졸 사수화물 응집체를 포함하고; (b) 과립외 상은 제2 약제학적으로 허용되는 부형제 시스템을 포함하며, 이때 제1 부형제 시스템과 제2 부형제 시스템은 상이하다. 본 발명의 바람직한 리디닐라졸 사수화물 정제는 다음과 같은 조성을 갖는다:

구성요소	기능
과립내 상	
리디닐라졸(사수화물)	API
락토오스 일수화물	제1 희석제
미세결정질 셀룰로오스	제1 희석제
하이드록시프로필셀룰로오스	결합제
크로스카르멜로오스 나트륨	제1 붕해제
과립외 상	
락토오스 일수화물	제2 희석제
미세결정질 셀룰로오스	제2 희석제
크로스카르멜로오스 나트륨	제2 붕해제
마그네슘 스테아레이트	윤활제

[0299]

[0300] 본 발명의 보다 바람직한 리디닐라졸 사수화물 정제는 다음 구성을 갖는다:

구성요소	기능	% 식((중량/중량)%) ¹
과립내 상		
리디닐라졸(사수화물)	API	50±20
락토오스 일수화물	제1 희석제	25 ± 10
미세결정질 셀룰로오스	제1 희석제	10±5
하이드록시프로필셀룰로오스	결합제	3 ± 1.5
크로스카르멜로오스 나트륨	제1 붕해제	2 ± 1
과립외 상		
락토오스 일수화물	제2 희석제	4 ± 2
미세결정질 셀룰로오스	제2 희석제	1.5 ± 1
크로스카르멜로오스 나트륨	제2 붕해제	3 ± 2
마그네슘 스테아레이트	윤활제	1 ± 0.5

[0301]

[0302] ¹ 선택항목은 % 식 중량/ 중량의 총계가 100이 되도록 지정된 범위 내에서 선택할 수 있음을 이해해야 한다.

[0303] 본 발명의 더욱 바람직한 리디닐라졸 사수화물 정제는 다음 구성을 갖는다:

구성요소	기능	% 식((중량/중량)%) ¹
과립내 상		
리디닐라졸(사수화물)	API	50 ± 10
락토오스 일수화물	제1 희석제	25 ± 5
미세결정질 셀룰로오스	제1 희석제	10 ± 2.5
하이드록시프로필셀룰로오스	결합제	3 ± 0.75
크로스카르멜로오스 나트륨	제1 붕해제	2 ± 0.5
과립외 상		
락토오스 일수화물	제2 희석제	4 ± 1
미세결정질 셀룰로오스	제2 희석제	1.5 ± 0.5
크로스카르멜로오스 나트륨	제2 붕해제	3 ± 1
마그네슘 스테아레이트	윤활제	1 ± 0.2

[0304]

[0305] ¹ 선택항목은 % 식 중량/중량값이 총계가 100이 되도록 지정된 범위 내에서 선택할 수 있음을 이해해야 한다.

[0306] 본 발명의 더욱 바람직한 리디닐라졸 사수화물 정제는 다음 구성을 갖는다:

구성요소	기능	% 식((중량/중량)%) ¹
과립내 상		
리디닐라졸(사수화물)	API	50
락토오스 일수화물	제1 희석제	25
미세결정질 셀룰로오스	제1 희석제	10
하이드록시프로필셀룰로오스	결합제	3
크로스카르멜로오스 나트륨	제1 붕해제	2
과립외 상		
락토오스 일수화물	제2 희석제	4
미세결정질 셀룰로오스	제2 희석제	1.5
크로스카르멜로오스 나트륨	제2 붕해제	3
마그네슘 스테아레이트	윤활제	1

[0307]

[0308] ¹ 주어진 % 값은 % 식 중량/중량 값의 총계가 100이 되도록, 각각 독립적으로 $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 2\%$ 또는 $\pm 1\%$ 로 변경될 수 있음을 이해해야 한다.

[0309] 본 발명의 더욱 바람직한 리디닐라졸 사수화물 정제는 다음 구성을 갖는다:

구성요소	기능	% 식((중량/중량)%) ¹
과립내 상		
리디닐라졸(사수화물)	API	50.00
락토오스 일수화물	제1 희석제	25.49
미세결정질 셀룰로오스	제1 희석제	9.51
하이드록시프로필셀룰로오스	결합제	3.00
크로스카르멜로오스 나트륨	제1 붕해제	2.00
과립외 상		
락토오스 일수화물	제2 희석제	4.37
미세결정질 셀룰로오스	제2 희석제	1.63
크로스카르멜로오스 나트륨	제2 붕해제	3.00
마그네슘 스테아레이트	윤활제	1.00

[0310]

[0311] ¹ 주어진 % 값은 % 식 중량/중량 값의 총계가 100이 되도록, 각각 독립적으로 $\pm 5\%$, $\pm 2\%$ 또는 $\pm 1\%$ 로 변경될 수 있음을 이해해야 한다.

[0312] 본 발명의 더욱 바람직한 리디닐라졸 사수화물 정제는 다음 조성을 갖는다:

구성요소	기능	% 식((중량/중량)%) ¹
과립내 상		
리디닐라졸(사수화물)	API	50.00
락토오스 일수화물	제1 희석제	25.49
미세결정질 셀룰로오스	제1 희석제	9.51
하이드록시프로필셀룰로오스	결합제	3.00
크로스카르멜로오스 나트륨	제1 붕해제	2.00
과립외 상		
락토오스 일수화물	제2 희석제	4.37
미세결정질 셀룰로오스	제2 희석제	1.63
크로스카르멜로오스 나트륨	제2 붕해제	3.00
마그네슘 스테아레이트	윤활제	1.00

[0313]

[0314] ¹ 주어진 % 값은 % 식 중량/중량 값이 총계가 100이 되도록 각각 독립적으로 $\pm 2\%$ 또는 $\pm 1\%$ 로 변경될 수 있음을 이해해야 한다.

[0315] 본 발명의 더욱 바람직한 리디닐라졸 사수화물 정제는 다음 조성을 갖는다:

구성요소	기능	% 식((중량/중량)%) ¹
과립내 상		
리디닐라졸(사수화물) 결정 응집체 형태 A	API	50.00
락토오스 일수화물	제1 희석제	25.49
미세결정질 셀룰로오스	제1 희석제	9.51
하이드록시프로필셀룰로오스	결합제	3.00
크로스카르멜로오스 나트륨	제1 붕해제	2.00
과립외 상		
락토오스 일수화물	제2 희석제	4.37
미세결정질 셀룰로오스	제2 희석제	1.63
크로스카르멜로오스 나트륨	제2 붕해제	3.00
마그네슘 스테아레이트	윤활제	1.00

[0316]

[0317] ¹ 주어진 % 값은 % 식 중량/중량 값이 총계가 100이 되도록, 각각 독립적으로 $\pm 2\%$ 또는 $\pm 1\%$ 로 변경될 수 있음을 이해해야 한다.

[0318] 상기 예시된 정제 제형에서, 정제는 바람직하게는 코팅, 예를 들어 수용성 폴리머 필름을 추가로 포함한다.

[0319] 상기 예시적인 정제 제형에서, 정제는 바람직하게는 약 100 내지 약 400 mg의 리디닐라졸 사수화물을 함유하고, 보다 바람직하게는 약 100 내지 약 300 mg의 리디닐라졸 사수화물을 함유하고, 보다 더 바람직하게는 약 150 내지 약 250 mg의 리디닐라졸 사수화물을 함유하고, 가장 바람직하게는 약 200 mg의 리디닐라졸 사수화물을 함유한다. 당업자는 예를 들어 200mg의 리디닐라졸 사수화물이 무수물 기준으로 169mg의 리디닐라졸과 동등하다는 것을 계산할 수 있을 것이다.

[0320] 특히 바람직한 정제 제형은 하기 조성을 갖는다:

구성요소	구성 요소 기능	양(mg)
과립내 상		
리디닐라졸 사수화물 ²	API	200.00
락토오스 일수화물	제1 희석제	101.96
미세결정질 셀룰로오스	제1 희석제	38.04
하이드록시프로필셀룰로오스	결합제	12.00
크로스카르멜로오스 나트륨	제1 붕해제	8.00
과립외 상		
락토오스 일수화물	제2 희석제	17.48
미세결정질 셀룰로오스	제2 희석제	6.52
크로스카르멜로오스 나트륨	제2 붕해제	12.00
마그네슘 스테아레이트	윤활제	4.00
총계		400.00

[0321]

[0322] ¹ 주어진 수량 값은 각각 독립적으로 $\pm 2\%$ 또는 $\pm 1\%$ 로 변경될 수 있음을 이해해야 한다.

[0323] ² 200 mg의 리디닐라졸 사수화물의 양은 무수물 기준으로 169mg의 리디닐라졸과 동등하다.

[0324] 상기 리디닐라졸 사수화물 정제 제형에서, 리디닐라졸 사수화물 API는, $(11.02 \pm 0.2)^\circ$, $(16.53 \pm 0.2)^\circ$ 및 $(13.0 \pm 0.2)^\circ$ 의 $2-\theta$ 각도에서 특징적인 피크를 포함하는 분말 X-선 회절도를 특징으로 하는, 리디닐라졸 사수화물 결정 형태 A의 형태로 존재하는 것이 바람직하다.

[0325] 가장 바람직한 정제 제형은 하기 조성 중 하나를 갖는다:

구성요소	구성 요소 기능	양(mg)
과립내 상		
리디닐라졸 사수화물 결정 응집체 형태 A ²	API	200.00
락토오스 일수화물 200M	제1 희석제	101.96
미세결정질 셀룰로오스(Avicel PH101)	제1 희석제	38.04
하이드록시프로필셀룰로오스	결합제	12.00
크로스카르멜로오스 나트륨	제1 붕해제	8.00
과립외 상		
락토오스 일수화물 100M	제2 희석제	17.48
미세결정질 셀룰로오스(Avicel PH102)	제2 희석제	6.52
크로스카르멜로오스 나트륨	제2 붕해제	12.00
마그네슘 스테아레이트	윤활제	4.00
총계		400.00
코팅		
오파드라이 II 브라운	필름 코트	12.00
총계		412.00

[0326]

[0327] ¹ 주어진 수량 값은 각각 독립적으로 $\pm 2\%$ 또는 $\pm 1\%$ 로 변경될 수 있음을 이해해야 한다.

[0328] ² 200mg의 리디닐라졸 사수화물 형태 A의 양은 무수물 기준으로 169mg의 리디닐라졸과 동등하다.

구성요소	구성 요소 기능	양(mg)
과립내 상		
리디닐라졸 사수화물 결정 응집체 형태 A ²	API	200.00
락토오스 일수화물 200M	제1 희석제	101.96
미세결정질 셀룰로오스(Avicel PH101)	제1 희석제	38.04
하이드록시프로필셀룰로오스	결합제	12.00
크로스카르멜로오스 나트륨	제1 붕해제	8.00
정제수		---
과립외 상		
락토오스 일수화물 100M	제2 희석제	17.48
미세결정질 셀룰로오스	제2 희석제	6.52
크로스카르멜로오스 나트륨	제2 붕해제	12.00
마그네슘 스테아레이트	윤활제	4.00
총계		400.00
코팅		
오파드라이 II 옐로우(Yellow) 33G220012	필름 코트	12.00
정제수		---
총계		412.00

[0329]

[0330]

치료방법

[0331]

리디닐라졸 사수화물(예를 들어 리디닐라졸 사수화물 형태 A)을 포함하는 설명된 제형은, 클로스트리디움 디피실리 감염(CDI) 및/또는 하나 이상의 클로스트리디오이데스 디피실리 관련 질환(CDAD)의 치료 또는 제거에 활용될 수 있다. 양태들에서, CDI는 대변 내에 독소 A 및/또는 독소 B *클로스트리디오이데스 디피실리*를 포함한다. 양태들에서, 이를 필요로 하는 대상체에게 리디닐라졸 사수화물을 포함하는 조성물이 투여된다. 양태들에서 조성물은 본 명세서에 기술된 리디닐라졸 사수화물 정제를 포함한다. 투여은는 이를 필요로 하는 대상체에서 CDI 및/또는 CDAD를 감소시키거나 제거하는데 효과적일 수 있다.

[0332]

양태들에서, 이를 필요로 하는 대상체는 치료적 유효량의 리디닐라졸 사수화물(예를 들어, 리디닐라졸 사수화물 형태 A)로 치료된다. 양태들에서, 이를 필요로 하는 대상체는 치료적 유효량의 리디닐라졸로 치료되고, 이때 치료적 유효량은 CDI 및/또는 CDAD의 적어도 하나의 증상을 감소시키거나 제거하기에 충분하다. 양태들에서, 치료적 유효량은 하루에 1회 이상 적어도 약 200mg, 최대 약 200mg, 또는 약 200mg의 리디닐라졸 사수화물을 포함한다. 양태들에서, 치료적 유효량은 약 10, 25, 50, 75, 100, 120, 140, 160, 180, 185, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 220, 230, 240, 250, 275, 300, 350, 400, 450 또는 500 mg의 리디닐라졸 사수화물(예를 들어, 리디닐라졸사수화물 형태 A)을 포함한다.

[0333]

당업자는 예를 들어, 100mg의 리디닐라졸 사수화물이 무수물 기준으로 84.5mg의 리디닐라졸과 동등하다는 것을 이해할 것이다(예를 들어, 200mg의 리디닐라졸 사수화물은 169mg의 무수 리디닐라졸과 동등함).

[0334]

따라서, 특정 양태들에서, 일정량의 리디닐라졸 사수화물 형태 A의 투여는 대상체에게 무수물 기준 약 8.45, 17, 25.5, 43, 76, 84.5, 93, 101, 110, 118, 126.5, 135, 143.5, 152, 160.5, 169, 178.5, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 275, 300, 350, 400, 450 mg의 리디닐라졸 함량을 투여하는 것과 동등하다.

[0335]

양태들에서, 이를 필요로 하는 대상체는 임의의 일수 동안 리디닐라졸 사수화물을 투여받는다. 양태들에서, 리디닐라졸 사수화물은 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 최대 30일간 투여된다. 양태들에서, 리디닐라졸 사수화물은 약 10일 동안 투여된다. 양태들에서, 리디닐라졸 사수화물은 약 5 내지 10일 동안 투여된다. 양태들에서, 리디닐라졸 사수

화물은 약 5 내지 20일 동안 투여된다. 양태들에서, 리디닐라졸 사수화물은 하루에 여러 번 투여된다. 예를 들어, 리디닐라졸 사수화물은 1일 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 6회, 바람직하게는 1일 2회 투여될 수 있다. 양태들에서, 리디닐라졸 사수화물은 매 12시간마다 투여된다. 양태들에서, 리디닐라졸 사수화물은 CDI 및/또는 CDAD가 해결될 때까지 투여된다. 양태들에서, 리디닐라졸 사수화물은 리디닐라졸 사수화물의 증상이 감소되거나 제거될 때까지 투여된다.

[0336] 양태들에서, 리디닐라졸 사수화물의 투여는 설사(예를 들어, 형성되지 않은 배변 활동), 발열, 복부 압통, 식욕 부진, 메스꺼움 및 이들의 조합을 포함하되 이에 제한되지 않는 CDI와 관련된 증상의 감소 또는 제거에 의해 결정되는, CDI 및/또는 CDAD를 감소시키는 데 효과적이다. 양태들에서, 리디닐라졸 사수화물의 투여는 투여하지 않은 비교 대상체와 비교할 때 CDI 및/또는 CDAD의 증상을 적어도 약 1일간 감소시키는 데 효과적이다. 양태들에서, 리디닐라졸 사수화물의 투여는 투여하지 않은 비교 대상체와 비교할 때 CDI 및/또는 CDAD의 증상을 적어도 약 1일, 2일, 3일, 4일, 또는 연속적인 5일간 감소시키는 데 효과적이다.

[0337] 양태들에서, 리디닐라졸 사수화물의 투여는 투여 전과 비교하여 대상체의 미형성 배변 운동(unformed bowel movements; UBMs) 빈도 감소에 의해 결정되는, CDI 및/또는 CDAD를 감소시키는 데 효과적이다. 양태들에서, 리디닐라졸 사수화물의 투여는 미형성 배변 활동(UBM)의 해결에 의해 결정되는, 이를 필요로 하는 대상체에서 CDI 및/또는 CDAD를 제거하는 데 효과적이다. 양태들에서, 리디닐라졸 사수화물의 투여는, 투여하지 않은 비교 대상체와 비교할 때 UBM의 검출을 적어도 약 1일 감소시키는 데 효과적이다. 양태들에서, 리디닐라졸 사수화물의 투여는 투여하지 않은 비교 대상체와 비교할 때 UBM의 검출을 적어도 약 1일, 2일, 3일, 4일, 또는 연속적인 5일간 감소시키는 데 효과적이다. 양태들에서, 리디닐라졸 사수화물의 투여는 1일 동안 설사 현상(예를 들어, 약 3회 초과 UBM)의 재발을 감소시키는 데 효과적이다. 양태들에서, 이를 필요로 하는 대상체는 리디닐라졸 사수화물의 투여 후 임상 반응을 달성한다. 양태들에서, 이를 필요로 하는 대상체는 약 치료 후 10일, 20일, 30일, 40일, 50일, 60일, 70일, 80일, 90일, 100일, 110일, 120일, 130일, 140일, 150일, 160일, 170일, 180일, 190일 또는 200 동안 CDI 및/또는 CDAD의 재발을 달성하지 않는다. 양태들에서, 이를 필요로 하는 대상체는 치료 후 적어도 약 30일 또는 90일 동안 CDI 및/또는 CDAD의 재발을 달성하지 않는다.

[0338] 양태들에서, 리디닐라졸 사수화물의 투여는 반코마이신을 투여한 비교 대상체와 비교할 때 대상체의 미형성 배변 활동(UBM) 빈도 감소에 의해 결정되는, CDI 및/또는 CDAD를 감소시키는 데 효과적이다. 양태들에서, 리디닐라졸 사수화물의 투여는 반코마이신을 투여한 비교 대상체와 비교할 때 UBM의 검출을 적어도 약 1일 감소시키는 데 효과적이다. 양태들에서, 리디닐라졸 사수화물의 투여는 반코마이신을 투여한 비교 대상체와 비교할 때 UBM의 검출을 적어도 약 1일, 2일, 3일, 4일, 또는 연속적인 5일간 감소시키는 데 효과적이다. 양태들에서, 리디닐라졸 사수화물의 투여는 반코마이신을 투여한 비교 대상체와 비교할 때 1일 동안 설사 현상(예를 들어, 약 3회 초과 UBM)의 재발을 감소시키는 데 효과적이다.

[0339] UBM은 브리스톨 대변 차트를 통해 결정될 수 있다(도 16a 및 도 16b 참조). 양태들에서, UBM은 브리스톨 대변 차트에서 유형 5, 6 또는 7 배변 활동을 포함한다. 양태들에서, 리디닐라졸 사수화물의 투여는 이를 필요로 하는 대상체에서 UBM의 빈도(시간 내) 또는 검출을 감소시키는 데 효과적이다. 양태들에서, 리디닐라졸 사수화물의 투여는 이를 필요로 하는 대상체의 배변 활동을 유형 5, 6 또는 7로부터 유형 1, 2, 3 및 4로 이루어진 군으로부터 선택되는 유형으로 되돌리는 데 효과적이다. 양태들에서, 리디닐라졸 사수화물의 투여는 투여하지 않은 비교 대상체와 비교할 때 브리스톨 대변 차트에서 배변 활동 유형을 적어도 약 유형 1, 2, 3, 4, 5 또는 6으로 되돌리는데 효과적이다.

[0340] 양태들에서, 이를 필요로 하는 대상체는 이전에 항생제를 투여받은 적이 있다. 양태들에서, 항생제는 암피실린(ampicillin), 아목시실린(amoxicillin), 세팔로스포린(cephalosporin) 및 클린다마이신(clindamycin)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 그러나, 임의의 항생제가 고려된다. 양태들에서, 대상체는 리디닐라졸 사수화물과 적어도 하나의 추가 치료제로 함께-치료된다. 양태들에서, 하나의 추가적인 치료제는 항생제를 포함한다. 양태들에서, 이를 필요로 하는 대상체는 이전에 리디닐라졸 사수화물이 아닌 항생제를 투여받았다. 양태들에서, 이를 필요로 하는 대상체는 이전에 반코마이신을 투여받았다.

[0341] 양태들에서, 이를 필요로 하는 대상체는 입원했거나 입원 중이다. 양태들에서, 이를 필요로 하는 대상체는 항생제 내성 클로스트리디오테스 디피실리(antibiotic-resistant C. difficile)를 갖는다. 양태들에서, 이를 필요로 하는 대상체는 면역억제되어 있다. 양태들에서, 이를 필요로 하는 대상체는 암 화학요법을 받고 있다.

[0342] 양태들에서, CDI는 시험관 내 분석을 사용하여 검출된다. 활용할 수 있는 적절한 시험관 내 분석은 다음을 포

함하지만 이에 제한되지는 않는다: ELISA, 라텍스 응집 분석, 셀 세포독성 분석, PCR, 클로스트리디오이데스 디 퍼실리 배양 및 이들의 조합.

[0343] **실시예**

[0344] 본 발명은 이제 특정 실시예를 참조하여 설명될 것이다. 이들은 단지 예시이고 오직 설명을 위한 것이며, 청구된 독점권의 범위 또는 기술된 발명의 범위를 어떤 식으로든 제한하려는 의도가 아니다. 이들 실시예는 본 발명을 실시하기 위해 현재 고려되는 최선의 방식을 구성한다.

[0345] **방법**

[0346] **수분 활성도(A_w)**

[0347] 수분 활성 계수와 수분 활성도는 UNIFAC 활동 계수 계산기(Choy, B.; Reible, D. (1996)) UNIFAC 활동 계수 계산기(버전 3.0, 1996) [Software]. 호주 시드니 대학교, 미국 루이지애나 주립 대학교)를 사용하여 계산된다.

[0348] **X선 분말 회절(XRPD)**

[0349] XRPD 분석은 Cu X-선 튜브와 Pixcel 검출기 시스템이 장착된 Panalytical Xpert Pro 회절계를 사용하여 수행되었다. 등은 샘플을 투과 모드에서 분석하였고 저밀도 폴리에틸렌 필름 사이에 보관했다. XRPD 프로그램은 범위 3-40° 2 θ , 단 크기(step size) 0.013°, 카운팅 시간 99초, 실행 시간 ~22분을 사용하였다. XRPD 패턴은 HighScore Plus 2.2c 소프트웨어를 사용하여 정렬되었다.

[0350] **탄소(Norit®) 처리:** 조 리디닐라졸(curde ridinilazole)을 메탄올과 30% 나트륨 메톡사이드에 용해하고, 그 결과 용액을 Norit® SX Plus(0-0.5 wt)로 처리하고 혼합물을 교반하였다. 그런 다음 Norit®는 필터 보조제를 통한 여과에 의해 제거된다. 정제된 리디닐라졸을 침전시키기 위해 여과액에 물을 가한 다음 아세트산을 가한다.

[0351] **시험관 내 용해도 분석**

[0352] 하기 표에 표시된 용해 파라미터와 함께 0.01N HCl 중의 2.5% 소듐 라우릴 설페이트(SLS)를 사용하여 HPLC로 측정하였다:

[0353] 탈기된 용해 매질(1리터)를 용해 용기에 넣고 37±0.5 °C로 평형을 맞춘다. 분석용 정제를 용해 용기에 떨어뜨린 후 용기의 바닥에 가라앉도록 한다. 그런 다음 패들 회전(100rpm)을 시작한다. 스테인리스 스틸 캐놀라(stainless-steel cannula)와 전체 유동 필터가 장착된 주사기를 사용하여, 용해 매질 표면과 패들 상단 사이의 중간 지점에서, 용기 벽으로부터 1cm 이상 떨어진 곳에서 15분, 30분, 45분 및 60분에 용액 5mL를 추출한다. 60분 후 회전 속도를 250rpm으로 높이고 15분간 회전한 다음 용기에서 용액 5mL를 추출한다. 그런 다음 용액을 1 μ m 유리 섬유 멤브레인이 있는 Acrodisc 25mm 주사기 필터를 통해 여과하여 처음 3mL의 여과액을 버리고 나머지 여과액은 분석을 위해 HPLC 바이알에 수집한다.

[0354] **리디닐라졸 결정 응집체 입자 크기 조정**

[0355] 이는 Malvern 2000 건조 분산기를 사용하여 레이저 회절에 의해 수행되었다. 크기 조정에 사용되는 설정은 다음과 같다:

[0356] **기기:** Malvern Mastersizer dry dispersion

[0357] 밸런스: 최소 2자리

[0358] **계측 방법**

[0359] 부속품 이름: Scirocco 2000

[0360] 모드: 범용

[0361] 계산 감도: 일반(미분화된 샘플의 경우에만 'Fine Power' 선택)

[0362] 샘플 굴절률: 1.704

[0363] 입자 흡수: 0.01

[0364] 차폐 한계: 0.1% 내지 6.0%(달성 가능한 경우)

- [0365] 진동 이송 속도: 45%
- [0366] 메쉬 크기: 대형 메쉬, 1.6mm
- [0367] 샘플 측정 시간: 20초
- [0368] 분산 기압: 2bar
- [0369] 샘플 트레이: 범용(<200g)
- [0370] 분취량: 방법당 3번
- [0371] 측정: 분취량당 1번
- [0372] 백그라운드 시간: 3초
- [0373] 스냅 측정: 20,000
- [0374] 백그라운드 스냅: 3,000
- [0375] **샘플 제조 - 3회(triplicate)**
- [0376] 샘플 병 또는 바이알을 10회 뒤집는다. 샘플의 무게를 대략 2g 측정하고 샘플 트레이로 옮긴다. 샘플 트레이에 샘플을 고르게 분산한다.
- [0377] **실시예 1: 리디닐라졸 형태 A 사수화물 결정 응집체의 생산**
- [0378] **반응:** 반응 플라스크를 4-시아노-피리딘(0.85 kg)으로 충전하고, MeOH(5.4 kg) 및 NAM-30(MeOH 중 30 중량% 용액으로서 NaOMe; 0.5 당량; 0.15 kg)을 주입하였다. 생성된 혼합물을 60 °C에서 10분 동안 가열한 후, 냉각시켰다. 이 용액을 60 °C에서 1시간 내에 MeOH(11) 중 3,3'-디아미노벤지딘(DAB)(0.35 kg) 및 아세트산(0.25 kg)의 혼합물에 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 밤새 주위 온도로 냉각시켰다. 결정질 덩어리(mass)를 여과하고, MeOH(1.4 L)로 세척하고, 필터에서 흡입 건조시켰다.
- [0379] **정제:** 노리트 처리(Norit treatment)는 4회 실시하였다.
- [0380] **다형체 형성:** 20 vols의 1:3 WFI 물:MeOH에서 재슬러리화하여 원하는 다형체를 얻었고, 건조는 6일 동안 주위 온도 및 질소 퍼지(nitrogen purge)에서 진공 건조 오븐에서 수행했다.
- [0381] XRPD 분석은 이 공정이 수화된 리디닐라졸 형태 A를 생성함을 보여준다(도 1 참조). 반사(reflection)는 하기 표 1에 나타났다.
- [0382] **리디닐라졸 사수화물 형태 A $2-\theta^\circ$**

표 1

[0383]

각도 2-θ ° (형태 A)
4.94
5.09
5.51
6.13
6.53
8.13
8.62
9.82
10.5
11.02
11.34
12.26
13
13.54
14.23
15.07
15.62

16.53
17.28
17.84
18.5
18.6
19.28
19.64
20.31
21.6
22.14
22.33
22.77
22.89
23.05
23.73
24.11
24.71
25.23
25.5
25.77
26.75
26.98
27.38
27.85
28.51
29.26
29.76
29.87
30.6
31.1
31.43
31.88
32.87
34
34.19
35.24
35.42
35.94
36.99
37.74
38.22
39.16
39.68
39.83

[0384] 이어서, 결정 응집체는 표적 입자 크기(약 4 내지 약 30 μm 의 D_{90} , 바람직하게는 약 7 내지 약 25 μm 의 D_{90} , 보다 바람직하게는 약 10 내지 약 20 μm 의 D_{90})로 에어 제트 밀링하였다.

[0385] **실시예 2: 리디닐라졸 사수화물 형태 A의 결정 구조**

[0386] 클로로포름을 반응매로 사용하여 NMP/디옥산 중의 리디닐라졸 용액의 RT에서 액체 확산을 통해, 리디닐라졸 형태 A의 단결정을 성장시켰다. Diamond Light source의 빔라인 119에서 X-선 결정학 분석을 위해 대략 0.380mm x 0.015mm x 0.010mm 치수의 침형 결정(needle crystal) 표본을 사용했다.

[0387] 리디닐라졸 분자 및 물 분자에 대한 원자 번호 체계는 도 2에서 ORTEP 플롯으로 표시되어 있다. 리디닐라졸 형태 A 구조의 패킹 다이어그램은 도 3 내지 5에 표시되고 각 결정학적 축을 따라 보여진다. N24-H24 · · · N51 사이의 하나의 수소 결합만이 명확하게 위치할 수 있기 때문에, 리디닐라졸 분자들 사이의 수소 결합이 설명될

수 없다. 구조에서 발생하는 다른 수소 결합은 물 분자, 이미다졸 수소 원자와 피리딘 질소 원자 사이에 형성된다. 그러나 물 분자들과 그들의 수소 원자의 큰 무질서로 인하여, 수소 결합 네트워크가 완전히 해결될 수 없다.

실시예 3: 리디닐라졸 형태 D의 생산

반응: 반응 플라스크를 4-시아노-피리딘(0.85 kg)으로 충전하고, MeOH(5.4kg) 및 MeOH 중의 30 중량% 용액으로서 NaOMe;0.5 당량;0.15kg(NAM-30)을 주입하였다. 생성된 혼합물을 60 °C에서 10분 동안 가열한 후, 냉각시켰다. 이 용액을 60 °C에서 1시간 내에 MeOH(11) 중 DAB(0.35 kg) 및 아세트산(0.25 kg)의 혼합물에 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 밤새 주위 온도로 냉각시켰다. 결정질 덩어리를 여과하고, MeOH(1.4 L)로 세척하고, 필터에서 흡입 건조시켰다.

정제: Norit® 처리는 4회 실시하였다.

XRPD 분석은 이 공정에서 리디닐라졸 무수물 형태 D가 생성되었음을 보여준다(도 6 참조). 반사는 아래 표 2에 나타났다.

리디닐라졸 사수화물 형태 D 2-θ °

표 2

각도 2-θ ° (형태 D)
12.7
13.08
13.31
15.43
16.2
17.01
18.78
19
19.5
21.11
21.23
22.22
22.63
23.18
24.49
26.35
27.42
27.82
28.08
28.4
28.66
29.65
30.28
31.3
31.71
32.17
32.65
32.82
33
33.57
34.11
34.43
34.57
34.96
35.31
35.76

36.45
37.16
37.64
37.79
38.14
38.42
38.93
39.39
39.62

[0394] **실시예 4: 리디닐라졸 무수물 형태 D의 결정 구조**

[0395] 물을 반응매로 사용하여 에탄올 중의 리디닐라졸 용액의 RT에서 증기 확산을 통해 리디닐라졸 형태 D의 단결정을 성장시켰고, 리디닐라졸 형태 D의 단결정은 단결정 구조의 결정을 위해 제출하였다. X-선 결정학 분석에 대략 0.3mm x 0.2mm x 0.1mm의 치수인 프리즘 결정을 사용하였다.

[0396] 이 구조물은 일상적인 자동 직접법(direct method)으로 해결되었으며, 측정된 모든 고유 F2 값에 대해 최소제곱법 정밀(least-squares refinement)으로 정밀화되었다. 정밀화에 사용된 번호 체계는 도 7에 도시된다. 리디닐라졸 분자에 대한 원자 번호 체계는 도 7에서 ORTEP 플롯으로 표시되어 있다. 리디닐라졸 형태 D 구조의 패킹 다이어그램은 도 8 내지 10에 표시되고 각 결정학적 축을 따라 표시된다. 리디닐라졸 분자들 사이의 수소 결합은 ab 평면을 따라 2차원 네트워크를 생성한다(도 11 참조). 수소 결합은 공여하는 수소 이미다졸 질소 원자와 수용하는 피리딘 질소 원자 사이에 형성된다. 네트워크는 수소 원자와 방향족 탄소의 π 전자 사이의 약한 상호 작용을 통해 세 번째 방향으로 확장된다.

[0397] **실시예 5: 리디닐라졸 형태 D의 형태 A로의 전환**

[0398] 실시예 3에 기재된 바와 같이 리디닐라졸 형태 D를 제조하였다. 실시예 1에 기재된 바와 같이 리디닐라졸 형태 A를 제조하였다. 시드(seed) 결정은 손으로 그라인딩하고 선별하여 제조하였다. 전환은 다음과 같이 수행되었다:

- [0399] 1) 형태 D를 충전한다.
- [0400] 2) MeOH를 충전한다.
- [0401] 3) 60° C로 가열한다. 300rpm으로 교반한다.
- [0402] 4) 15분간 유지한다.
- [0403] 5) 30분에 걸쳐 물을 충전한다, $a_w \sim 0.47$
- [0404] 6) 2시간에 걸쳐 40° C로 냉각시킨다.
- [0405] 7) 2 중량% 형태 A로 시딩(또는 MeOH/H₂O(80/20 v/v)에서 제조된 슬러리에서 2 중량% 형태 A로 시딩하고 첨가 전 2.5시간 동안 슬러리화함)한다.
- [0406] 8) 1시간 동안 기다린다. 두꺼운 슬러리, 제한된 이동성.
- [0407] 9) 2시간에 걸쳐 20°C로 냉각시킨다.
- [0408] 10) 4시간에 걸쳐 40° C로 가열한다.
- [0409] 11) 10시간에 걸쳐 20°C로 냉각시킨다.
- [0410] 12) 2.5시간 동안 기다린다. 두껍고 움직이는 슬러리.
- [0411] 13) VF. 여과 시간: 15초
- [0412] 14) 1 vol MeOH/H₂O(80/20 v/v)로 반응기를 3회 세척하고, 각 세척액은 3ml이다. 1 vol MeOH/H₂O(80/20 v/v), 3 ml로 젖은 케이크(cake)를 세척한다.

[0413] **실시예 6: 리디닐라졸 200mg 경구 정제**

[0414] 바람직한 정제 제형은 하기 표 3 및 표 4에 제시되어 있다.

표 3

제조 작동 및 구성 요소	구성 요소 기능	단위량(mg)	% 식((중량/중량)%)
과립내 상			
리디닐라졸 사수화물 (형태 A)	활성	200.00 ¹	50.00
락토오스 일수화물 200M	희석제	101.96	25.49
미세결정질 셀룰로오스(Avicel PH101)	희석제	38.04	9.51
하이드록시프로필셀룰로오스	결합제	12.00	3.00
크로스카르멜로오스 나트륨	붕해제	8.00	2.00
정제수 *	과립화 유체	충분량	-
과립외 상			
락토오스 일수화물 100M	희석제	17.48	4.37
미세결정질 셀룰로오스(Avicel PH102)	희석제	6.52	1.63
크로스카르멜로오스 나트륨	붕해제	12.00	3.00
마그네슘 스테아레이트	윤활제	4.00	1.00
총계		400.00	100.00
코팅			
오파드라이 II 브라운 **	필름 코트	12.00	3.00 (중량/중량)
총계		412.00	해당 없음

[0415]

[0416] ¹ 리디닐라졸 사수화물 (형태 A) 200mg의 양은 무수물 기준으로 리디닐라졸 함량 169mg과 동등하다.

[0417] * 중간 건조 동안 정제수를 제거한다.

[0418] ** 필름-코팅은 20% w/v 농도의 수용액으로 적용된다

표 4

구성요소	구성 요소 기능	양(mg)
과립내 상		
리디닐라졸 사수화물 형태 A ²	API	200.00
락토오스 일수화물 200M	제1 희석제	101.96
미세결정질 셀룰로오스(Avicel PH101)	제1 희석제	38.04
하이드록시프로필셀룰로오스	결합제	12.00
크로스카르멜로오스 나트륨	제1 붕해제	8.00
정제수		---*
과립외 상		
락토오스 일수화물 100M	제2 희석제	17.48
미세결정질 셀룰로오스	제2 희석제	6.52
크로스카르멜로오스 나트륨	제2 붕해제	12.00
마그네슘 스테아레이트	윤활제	4.00
총계		400.00
코팅		
오파드라이 II 엘로우 33G220012	필름 코트	12.00
정제수		---*
총계		412.00

¹. 리디닐라졸 사수화물(형태 A) 200mg의 양은 무수물 기준으로 리디닐라졸 함량 169mg과 동등하다.

* 중간 건조 동안 정제수를 제거한다.

리디닐라졸 정제에 대해 XRPD 분석을 수행하였고, 정제화 후 형태 변화가 발생하지 않았음을 확인하였다. 하나의 정제를 막자사발로 부수고, 투과 XRPD를 통해 분석했다. 소량의 샘플 코팅은 분쇄된 샘플에서 완전히 분리될 수 없다.

XRPD 트레이스(trace)은 샘플이 형태 A와 비교하여 피크 이동이 적은 반면에, ~12.5° 2-θ에서 및 ~19-24° 2-θ로부터 추가 피크가 존재함을 보여주었다. 리디닐라졸 정제, 리디닐라졸 형태 A 및 위약 블렌드의 XRPD 분석은, 이러한 추가 피크가 위약 혼합물에 의한 것임을 확인했고(도 12), 즉 추가 피크가 위약 혼합물에 존재하고 이는 부형제로 인한 것이다.

의도된 상업용 포장 구성으로 포장된 정제 내 리디닐라졸 결정 형태의 안정성. 평가는 의약품 내 형태 D 및 형태 N을 검출하기 위한 한계 테스트로서 개발된 검증된 차별 X선 분말 회절(XRPD) 방법을 사용하여 개발되었다. 형태 변환이 감지되지 않으므로, 제안된 상용 포장 구성에서 제안된 보관 조건의 정제에서 형태 A가 안정적이다.

실시예 7: 시험관 내(in vitro) 동적 GI 모델 TIM-1에서 리디닐라졸 캡슐 및 정제 제형의 방출 및 결장 전달(colonic delivery) 프로파일의 비교

리디닐라졸 200mg 캡슐 및 200mg 정제 제형의 방출 및 결장 전달 프로파일을 또한 시험관 내 동적 GI 모델 TIM-1에서 비교하였다. TIM-1은 장 내강의 소화 상태를 시뮬레이션하는 동적, 다중-구획 및 예측 시험관 내 시스템이다(Minekus M. (2015) The TNO Gastro-Intestinal Model (TIM). In: Verhoeckx K. *et al.* (eds) The Impact of Food Bioactives on Health. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-16104-4_5 참조). 시뮬레이션 조건은 위 및 소장 통과, 소화액의 유량 및 조성, pH, 및 수분과 대사 산물의 제거를 포함한다. TIM-1은 4개의 구획(위, 십이지장, 공장, 회장)으로 구성되어 있으며, 식사 또는 공복 상태를 시뮬레이션할 수 있다.

[0427] 두 가지 리디닐라졸 제형은 시뮬레이션된 공복 상태 조건에서 테스트되었고, 각 구획과 회장 유출액로부터 실험 시간 경과에 따라 분석했다. 구획별 분석을 위해 각 구획(위, 공장, 회장)에서 60분 간격으로 투석액 샘플을 채취했다.

[0428] 놀랍게도 캡슐 제형이 정제 제형보다 더 느리게 분해되어, 회장 유출액 중의 측정된 리디닐라졸의 T_{MAX} 가 정제 제형에 비하여 지연되는 것으로 나타났다(도 13). 정제 제형의 경우 60 내지 120분의 시간에서 가장 많은 양의 리디닐라졸이 측정된 반면, 캡슐 제형의 경우 120 내지 180분의 시간에서 가장 많은 양의 리디닐라졸이 측정되었다.

[0429] **실시예 8: 리디닐라졸 캡슐 및 정제 제형의 생체 내(*in vivo*) 방출 프로파일 비교**

[0430] 단일 용량 약동학(pharmacokinetic; PK) 연구는 개에서 본 발명의 리디닐라졸 고체 정제 제형 및 리디닐라졸 2상 액체 캡슐 제형을 평가하였다. 3마리의 동물 그룹에 단일 용량(200mg)으로 시험 물품을 투여하고 투여 8시간 후에 혈액 샘플을 채취했다. 모든 생체 분석 결과는 정량화 한계치 이하였으며 두 제형 모두 테스트 대상체에게 부작용이 나타나지 않았다.

[0431] **실시예 9: 입자 크기**

[0432] 수용성이 매우 낮고 습윤성이 상대적으로 낮은 물질로서, 의약 물질 입자 크기 제어는 공정의 가공성 및 성능의 가변성을 제어하므로 파립 구조 및 정제 품질의 제어를 제공한다는 점에서 중요하다.

[0433] 리디닐라졸의 입자 크기는 약물 물질 내에서 제어되고; 리디닐라졸 결정 응집체의 입자 크기 감소는 약물 물질 제조의 마지막 단계에서 발생한다(실시예 1 참조). 이는 약물 물질 내에서 입자 크기 분포의 배치 간 일관성을 보장할 뿐만 아니라, 리디닐라졸 의약품의 제조 및 품질 모두에서 배치간 일관성을 보장한다.

[0434] 의약품 제조 및 성능과 관련하여 입자 크기가 감소된 약물 물질(D_{90} 10-20 μm)에 대해 제안된 상업적 규격 범위의 적합성이 평가되었다. 리디닐라졸 정제는 제안된 사양의 한계에서 약물 물질 배치를 사용하여 제조되었다(표 4). 도 14는 제안된 약물 물질 입자 크기 사양 한계가 의약품 제조 및 성능에 적합함을 입증하는 이러한 배치로부터의 용해 프로파일을 보여준다.

표 5

입력 약물 물질			
배치 ID	입자 크기		
	$D_{90} \mu m$	$D_{50} \mu m$	$D_{10} \mu m$
1	20	7	2
2	11	5	1
3	11	5	1
4	10	3	1

[0435]

[0436] 결정 응집체 입자가 10 내지 20 μm 범위를 벗어난 D_{90} (특히 D_{90} 이 4 μm 미만 또는 30 μm 초과, 특히 D_{90} 이 40 μm 초과인)을 갖는 약물 물질을 사용하여 제조된 리디닐라졸 정제는, 의약품 제조 및 성능에 부적합한 특성을 가진 정제용 물질을 양산했다.

[0437] 정제 제형에 사용되는 미분화된 리디닐라졸 사수화물의 입자 크기를 평가하기 위한 추가 연구가 완료되었다. 데이터는 하기 표 6에 제공된다:

표 6

배치 ID	D ₉₀ μm	D ₅₀ μm	D ₁₀ μm
1	14	6	1.5
2	11	5	1.1
3	14	7	1.7
4	13	6	1.5
5	14	7	2.0

[0438]

[0439] 본 발명의 일 양태에 따르면, 리디닐라졸 사수화물 200mg 정제를 제조하기 위해 사용되는 리디닐라졸 사수화물 결정 응집체는 다음 범위 내의 입자 크기를 갖는다: 약 10 μ m 내지 약 20 μ m의 D₉₀, 약 2 μ m 내지 약 9 μ m의 D₅₀, 및 2 μ m 미만의 D₁₀. 다른 양태들에 따르면, 리디닐라졸 사수화물 결정 응집체는 다음 범위 내의 입자 크기를 갖는다: 8 μ m 내지 15 μ m의 D₉₀, 2 μ m 내지 8 μ m의 D₅₀, 2 μ m 미만의 D₁₀.

[0440] 실시예 10: 제조 공정

[0441] 리디닐라졸 정제(200mg)는 하기와 같이 준비되었다:

[0442] 습식 과립화

[0443] 고전단 과립기 보울로 스크리닝한 후, 습식 과립화, 과립내 상을 위하여, 배치량의 리디닐라졸(형태 A), 락토오스 일수화물, 미세결정질 셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스 및 크로스카르멜로오스 나트륨을 분 당 80 회전(rpm)으로 약 1분의 초기 짧은 예비혼합에 적용했다.

[0444] 계속 혼합하면서, 정제수를 첨가했다. 12 중량%의 물이 첨가된 습식 덩어리 및 24 중량%의 물이 첨가된 습식 덩어리는 수분 분포를 증진하기 위해 2000 μ m 스크린을 통해 수동으로 옮겨지며, 과립화를 계속하기 위해 매번 과립기 보울로 되돌아간다. 대략 35중량%의 물을 첨가한 습식 과립을 유동층 건조기로 옮겼다.

[0445] 건조

[0446] 그런 다음 습식 밀링된 과립을 목표 검출 한계(limit of detection; LOD)에 도달할 때까지 대략 60° C의 유입 공기 온도에서 유동층 건조기로 옮긴다. 건조가 완료되면, 건조된 과립은 1143 μ m 스크린이 장착된 Comil을 통해 적절한 크기의 블랜더 통(bin)으로 옮겨진다.

[0447] 최종 블렌딩

[0448] 건조 밀링된 과립은 추가 과립 상을 위해 락토오스 일수화물, 미세결정질 셀룰로오스 및 크로스카르멜로오스 나트륨과 혼합된다.

[0449] 율활

[0450] 마그네슘 스테아레이트의 계산된 배치 양은 건조 블렌드에 첨가되고, 이어서 250 마이크로미터 스크린을 통해 최종 블렌드가 함유된 20L 통으로 수동으로 옮겨졌다. 율활은 블랜더 내 20L 통을 30 rpm에서 2분 동안 텀블링 하여 수행했다.

[0451] 압축

[0452] 정제는 타원형 도구를 사용하여 압축된다. 먼지 제거 및 금속 검사는 라인 포스트 압축에서 수행했다.

[0453] 코팅

[0454] 정제 코어는 오파드라이(Opadry)® II 옐로우로 팬 코터(pan coater)에서 코팅했다. 코팅된 정제의 목표 중량 증가는 3~4%이다.

[0455] **실시예 11-리디닐라졸 API의 정제화 특성에 대한 미분화의 영향**

[0456] 리디닐라졸 API의 정제화 특성에 대한 미분화의 영향은 개발 과정 동안 별도의 두 사례에 걸쳐 조사되었다.

[0457] 미분화된 API와 미분화되지 않은(unmiconized) API로 생산된 정제는 제형 개발 연구 중 먼저 비교되었다. 정제를 원형 및 캡슐형 도구로 압축하고 용해 프로파일을 비교하였다(도 16a 및 도 16b).

[0458] 미분화되지 않은 API로 제조된 정제는 더 느리고 불완전한 용해를 나타냈다. 붕해 시간도 연장되었다.

[0459] 미분화 효과가 연구된 두 번째 사례는 공정 이해 캠페인(process understanding campaign) 기간이었다. 이 연구에서는 최종 제형 및 공정을 사용하여 정제 배치를 제조했다. 미분화되지 않은 물질은 습식 과립화 공정 동안 다른 거동을 보였다. 표준 공정에서는 945g의 물을 200g/분의 속도로 분말에 첨가하였다. 4분의 물 첨가 후 과립은 이미 완전히 과립화된 것으로 나타났다. 평가를 위해 이 단계에서 과립의 일부를 제거하였고 그 다음 과립화의 나머지를 완료하였다.

[0460] 압축하는 동안 차이점이 나타났다-정제는 일반적으로 17.5kp의 목표 정도로 압축됨-. 테이블 기계의 최대 압축 압력을 사용하여 이 목표 정도를 달성하는 것은 불가능했다. 정제는 2개의 하위-로트(sub-lot)로 7.7kp 및 12.9kp의 정도로 생산되었다.

[0461] 미분화되지 않은 배치의 용해 프로파일은 이전 연구의 용해 프로파일을 반영했다. 미분화된 API를 사용하여 동일한 공정으로 제조한 배치와 비교했을 때, 용해 속도 및 정도가 모두 크게 떨어졌다(도 17).

[0462] **실시예 12 - 제형 개발**

[0463] 이 연구의 목적은 200mg 강도의 정제로 압축된, 리디닐라졸 사수화물 약물 물질의 제형 및 공정을 개발하는 것이었다. 표 7은 구성 요소의 요약으로서, 붕해 용해 및 제조 가능성과 관련하여 원하는 사양 목표를 충족하고 스케일 업을 위하여 견고한 제형을 생산하는, 정제를 생산하기 위한 구성 요소의 요약을 제공한다.

[0464] **제조용 리디닐라졸 사수화물 제형**

표 7

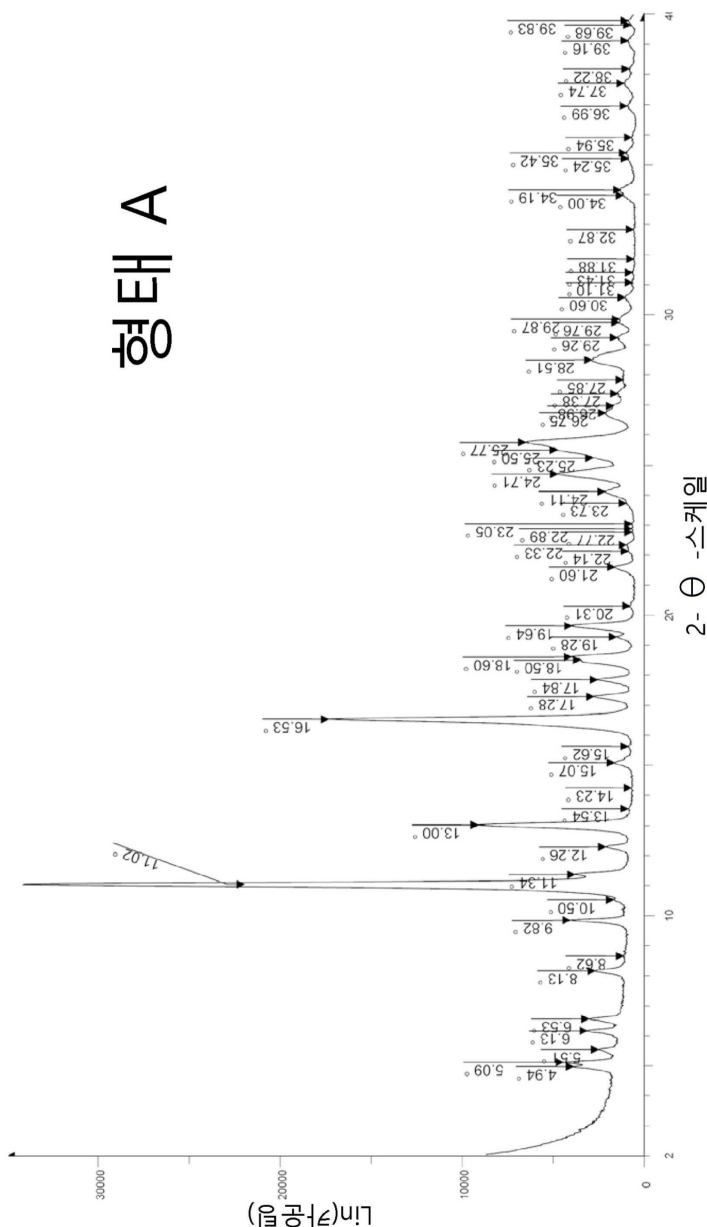
물질	용량(mg)	퍼센트 식((중량/중량)%)
과립내		
리디닐라졸 사수화물	200.00	50.000
락토오스 일수화물 200M	29.86	7.465
Avicel PH 101	11.14	2.785
HPC Klucel EXF	12.00	3.000
크로스카르멜로오스 나트륨	8.00	2.000
과립화 유체: 35%		
정제수	충분량	35%의 배치 크기
과립외		
락토오스 일수화물 200M	89.58	22.395
Avicel PH 101	33.42	8.355
크로스카르멜로오스 나트륨	12.00	3.000
마그네슘 스테아레이트	4.00	1.000
총계	400.00	100.000

[0465]

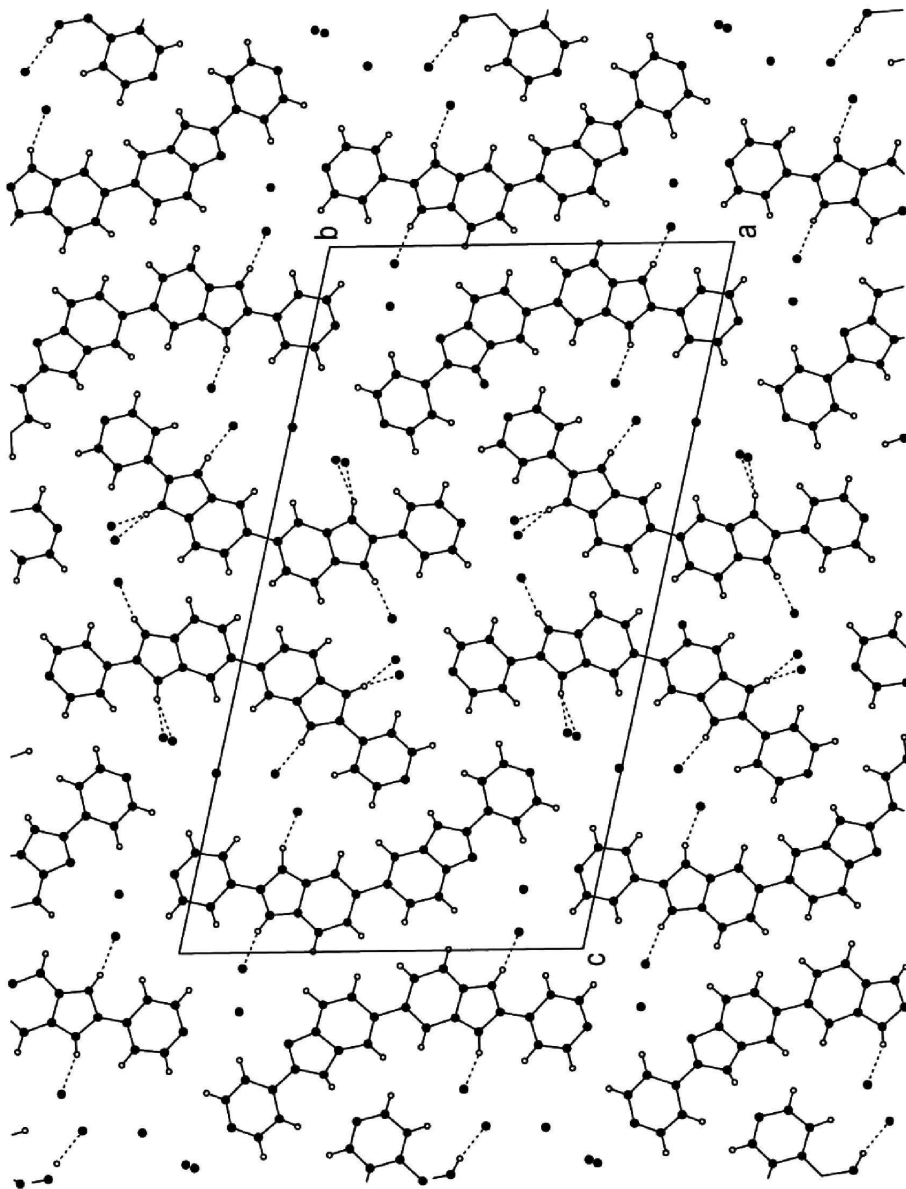
- [0466] 습식 과립화를 사용하여 배치를 제조했다. 예시적인 공정이 도 19에 설명되어 있다. 배치(1801A)를 압축하여 두 가지 상이한 경도 목표(150 - 170 N, 170 - 190 N, 200 - 220 N 및 250 N)를 생성했다. 도 20은 5분 시점에서 경도가 약물 방출에 미치는 영향을 보여주는데, 경도가 높은 정제일수록 방출 속도가 느리지만 4가지 경도 수준의 정제는 모두 50분이 지나면 약물이 완전히 방출된다.
- [0467] 경도 250N에서 더 긴 봉해 시간이 예상되었는데, 이는 경도가 높은 정제가 다공성이 낮으므로 물이 침투하는 시간이 길기 때문이다. 제조는 경도 목표에 대해 낮은 파쇄성(friability)을 갖는 정제를 생성했다.
- [0468] 경도 값이 200 -220 N 및 250 N인 약물 방출은 대체로 유사한 패턴을 따르며 75분에 완료에 도달한다. 대조적으로, 경도가 170 - 190 N인 정제의 방출은 30분에 103%에 도달한다. 결과는 도 21에 설명되어 있다.
- [0469] 전술한 설명은 현재 본 발명의 바람직한 양태들을 상세히 설명한다. 당업자가 이러한 설명을 고려할 때 이들의 실습에서 수많은 수정 및 변형이 발생할 것으로 예상된다. 이러한 수정 및 변형은 본 명세서에 첨부된 청구 범위 내에 포함되도록 의도된다.

도면

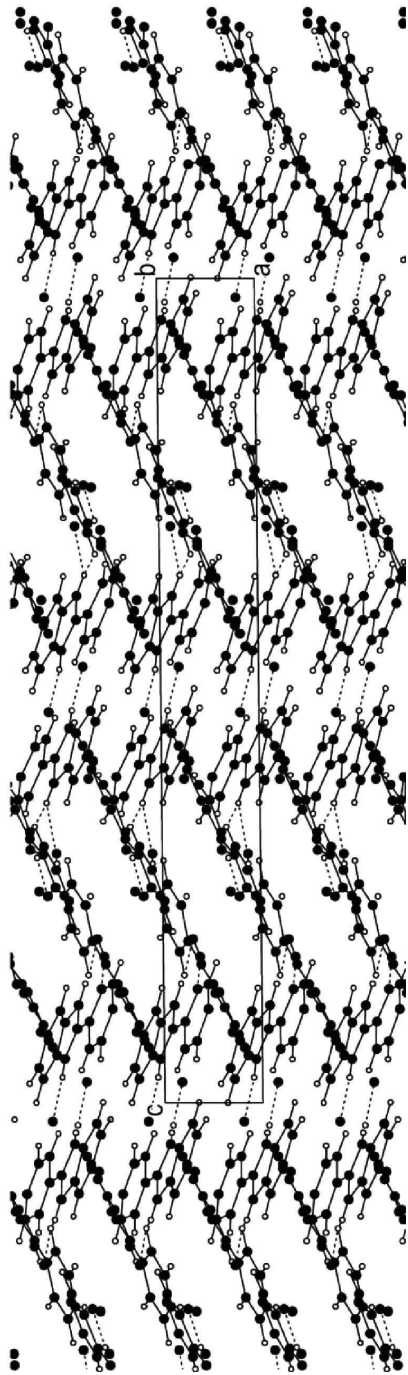
도면1



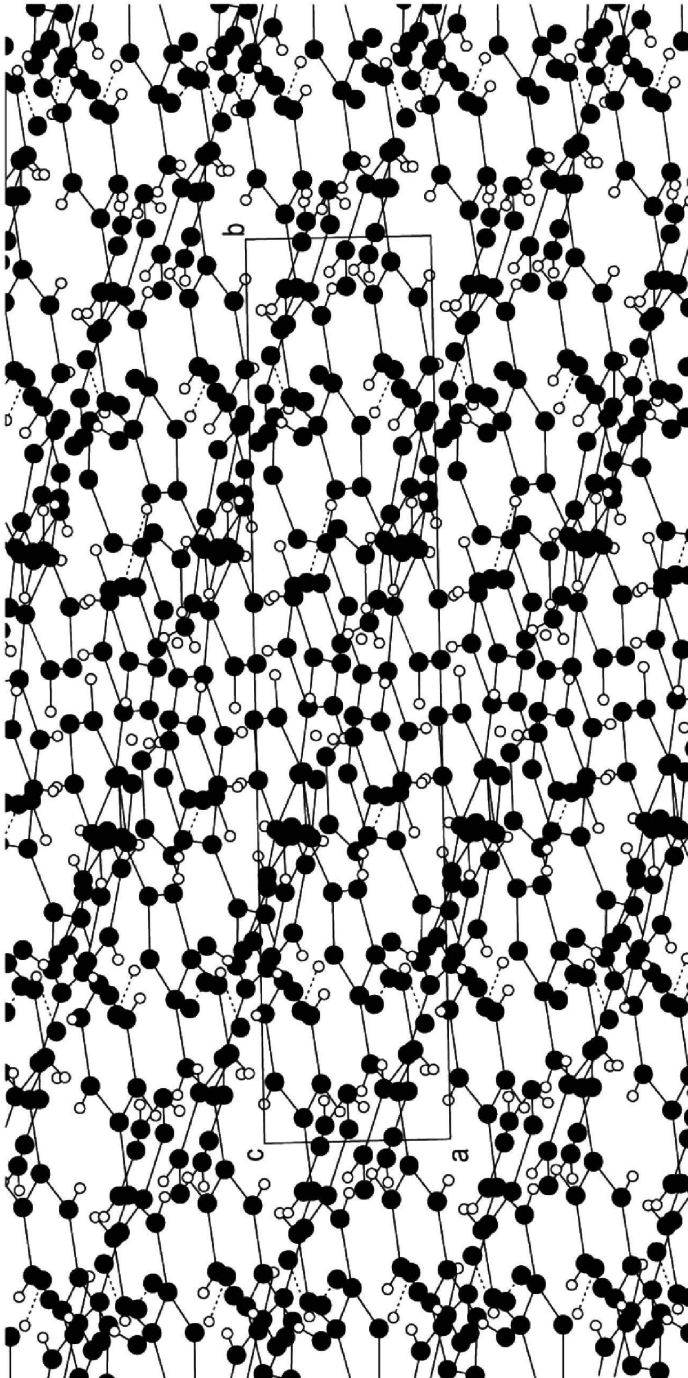
도면3



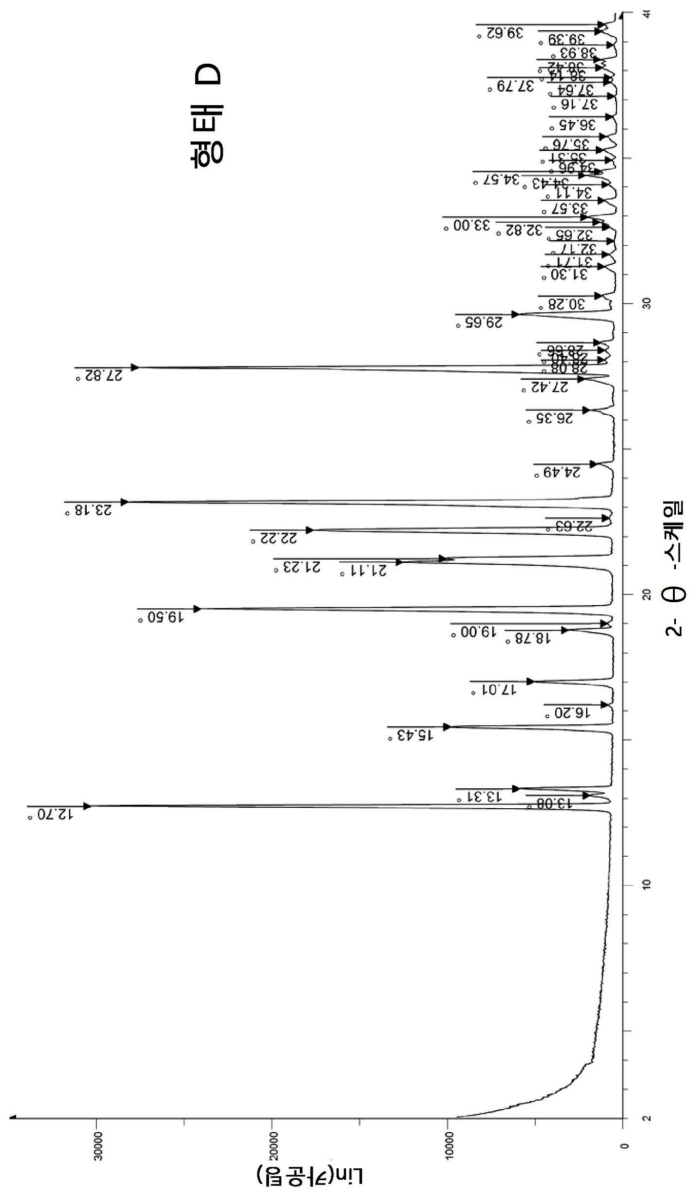
도면4



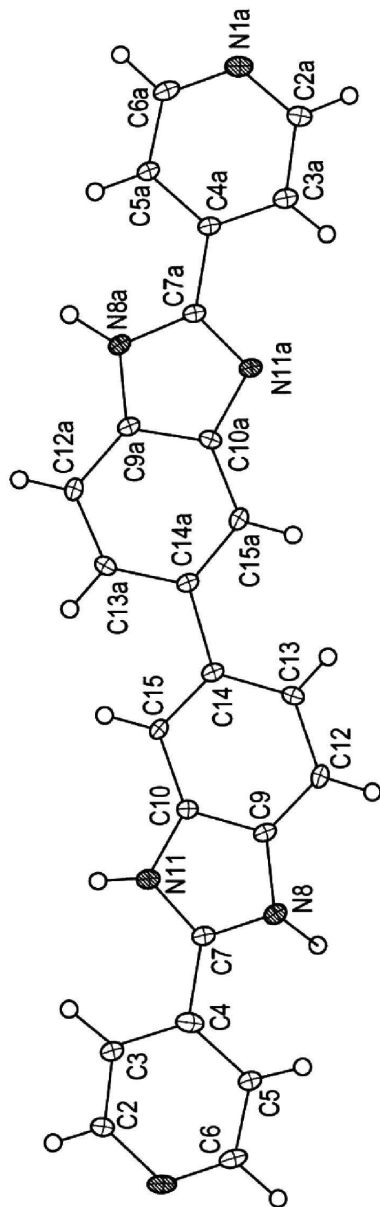
도면5



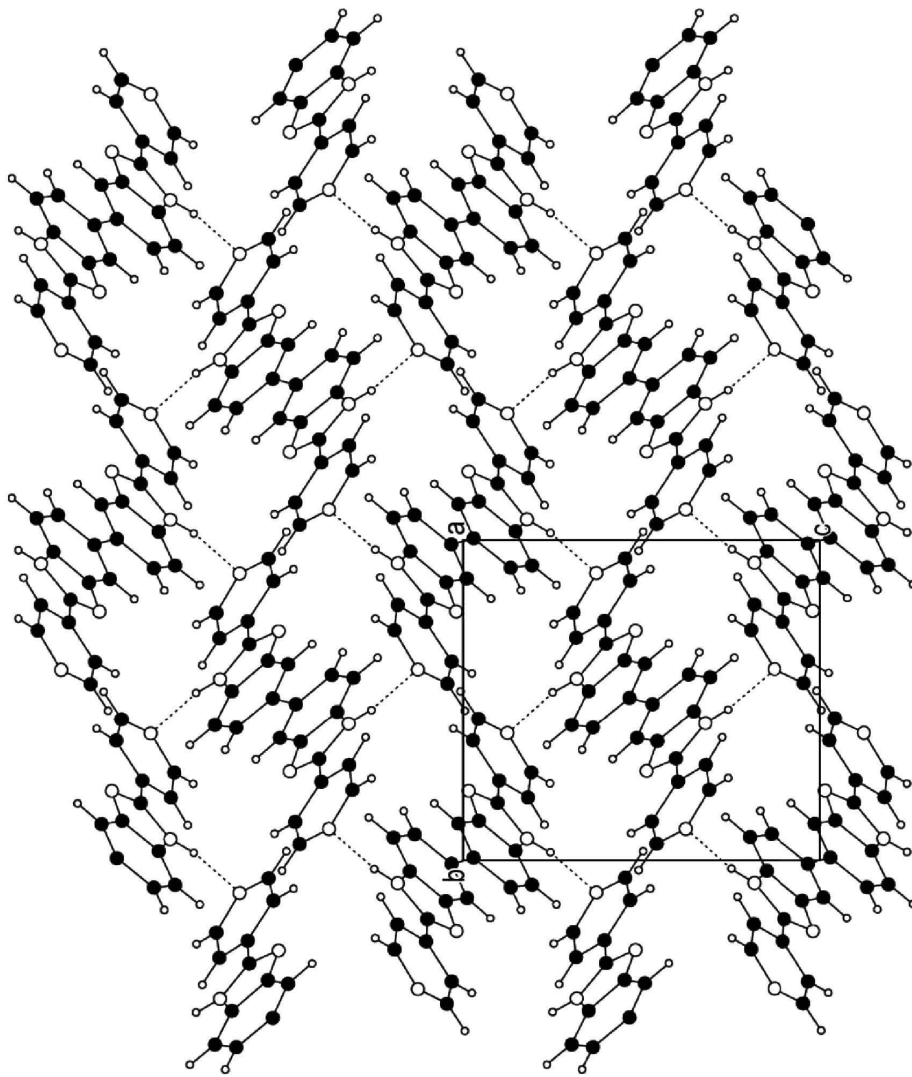
도면6



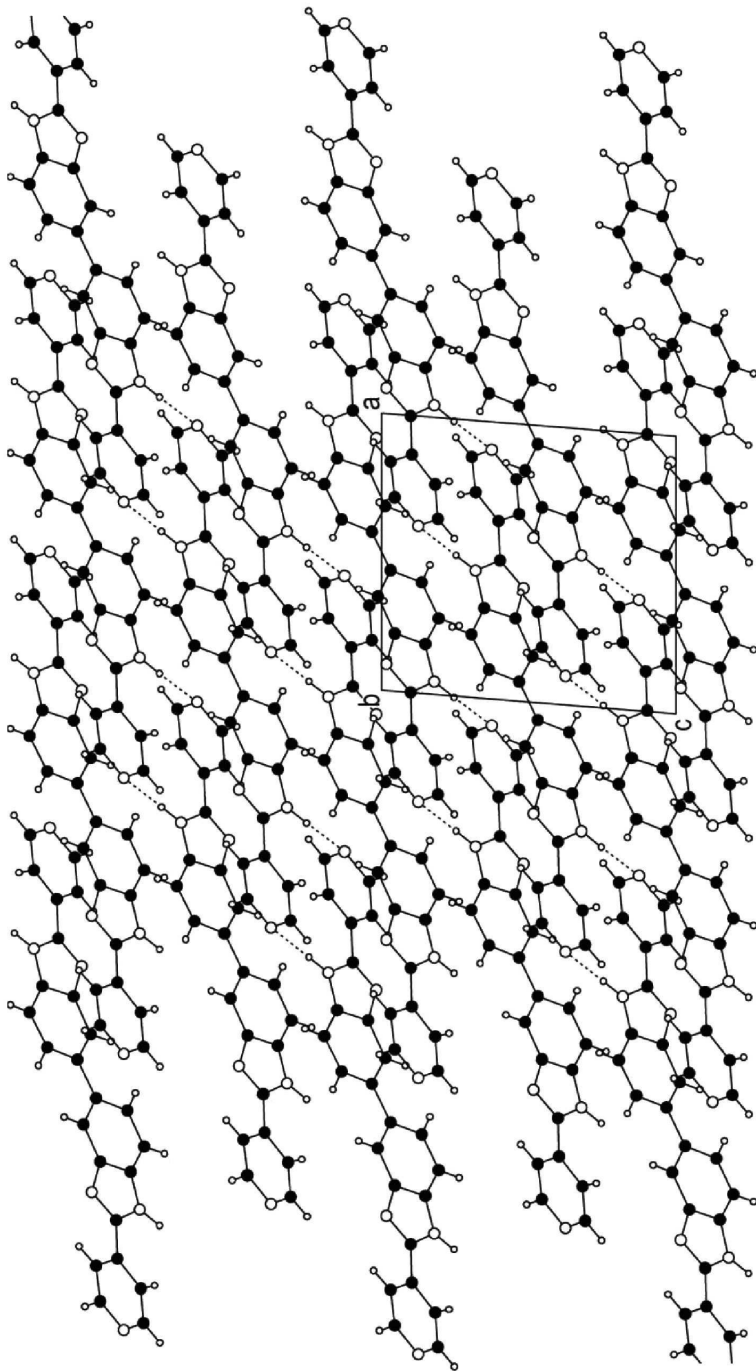
도면7



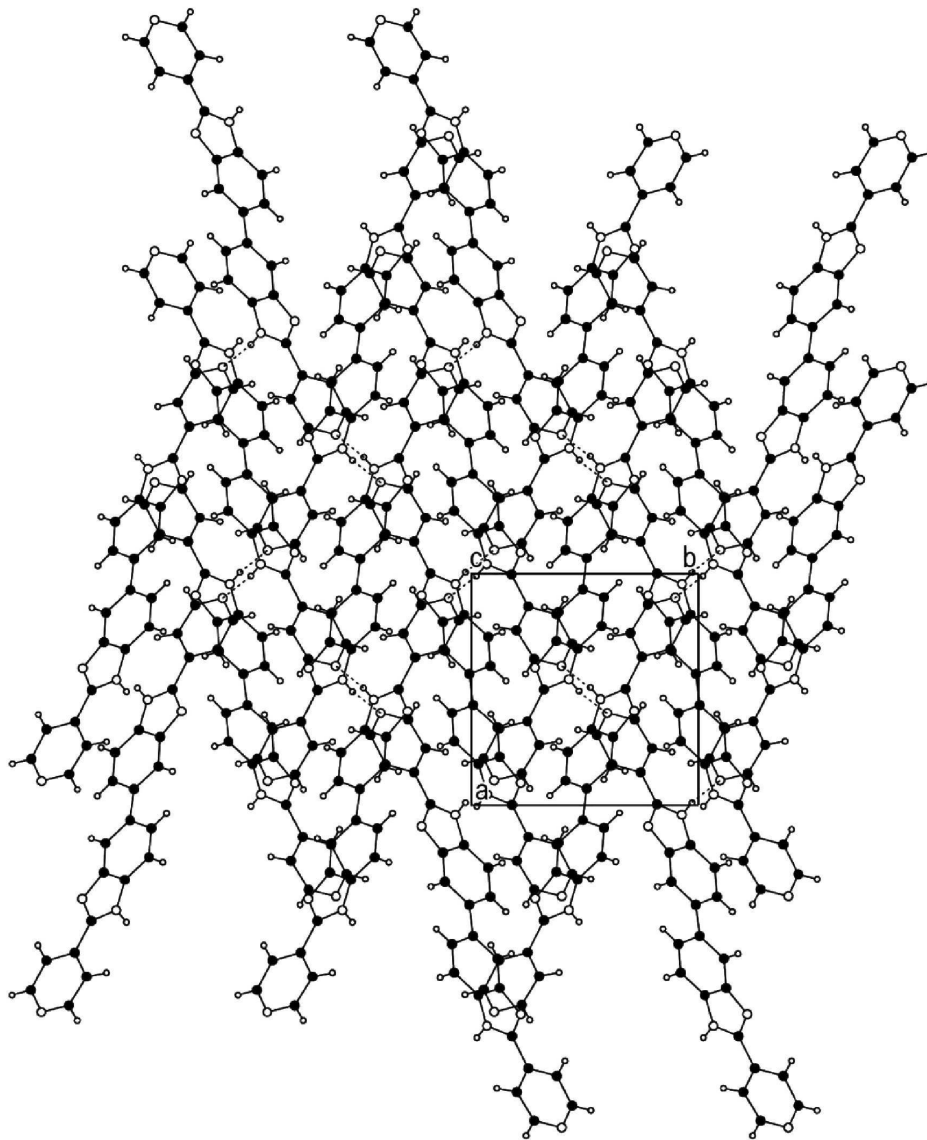
도면8



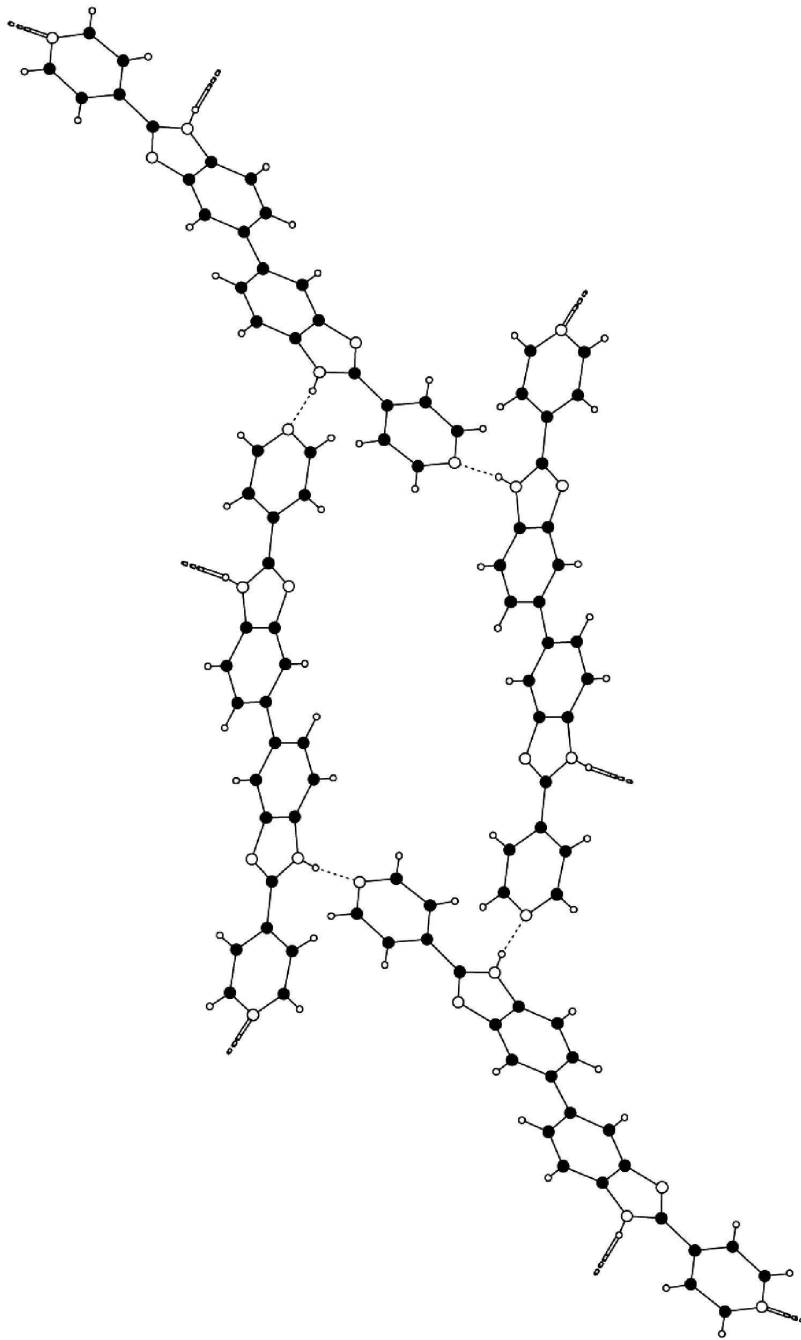
도면9



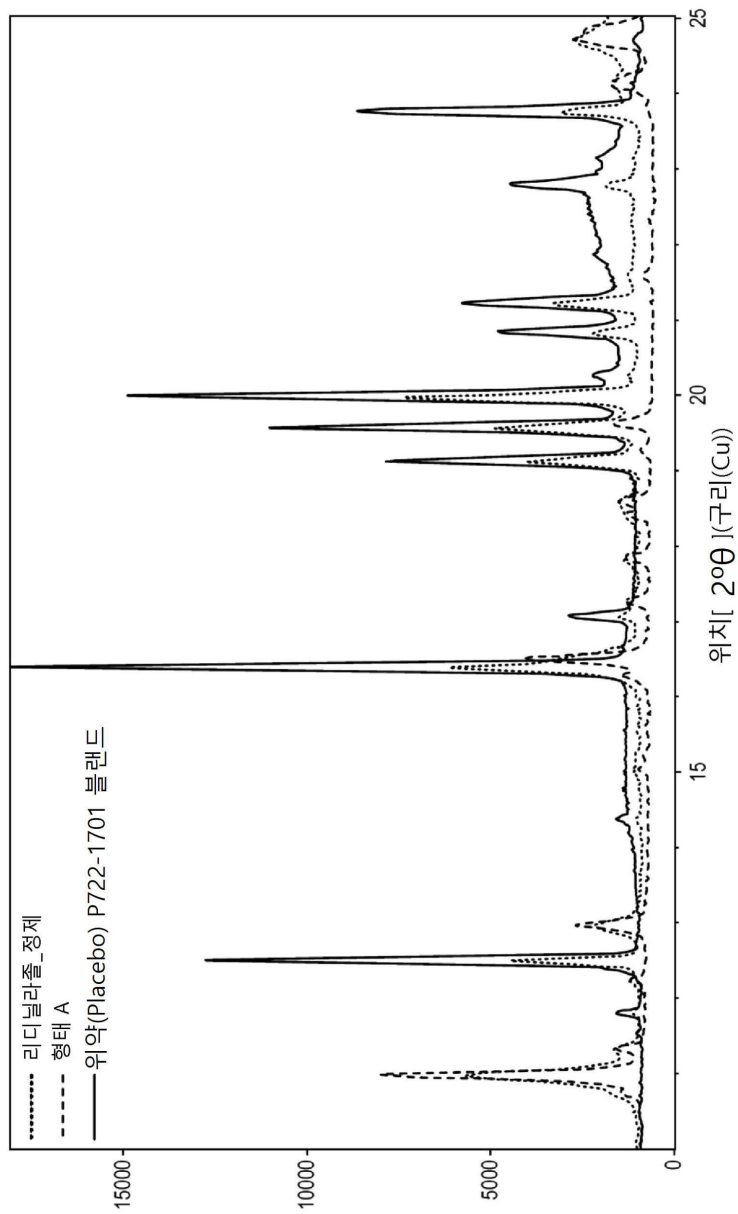
도면10



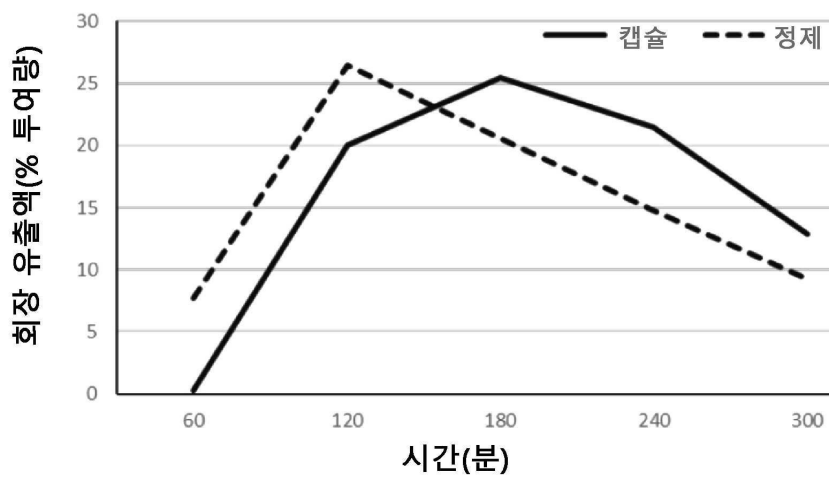
도면11



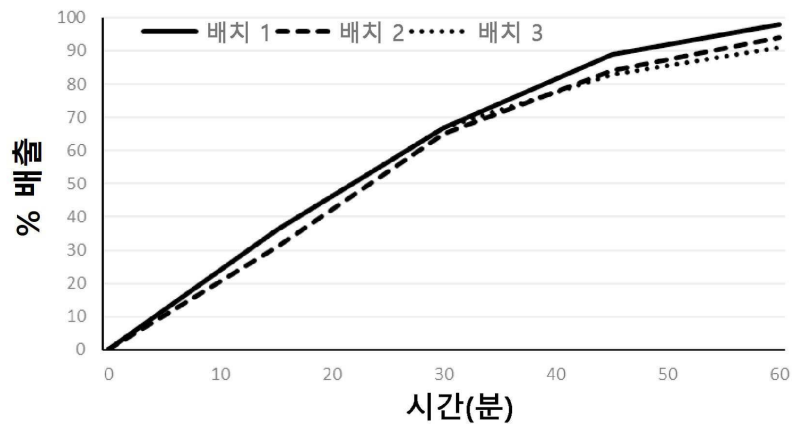
도면12



도면13



도면14

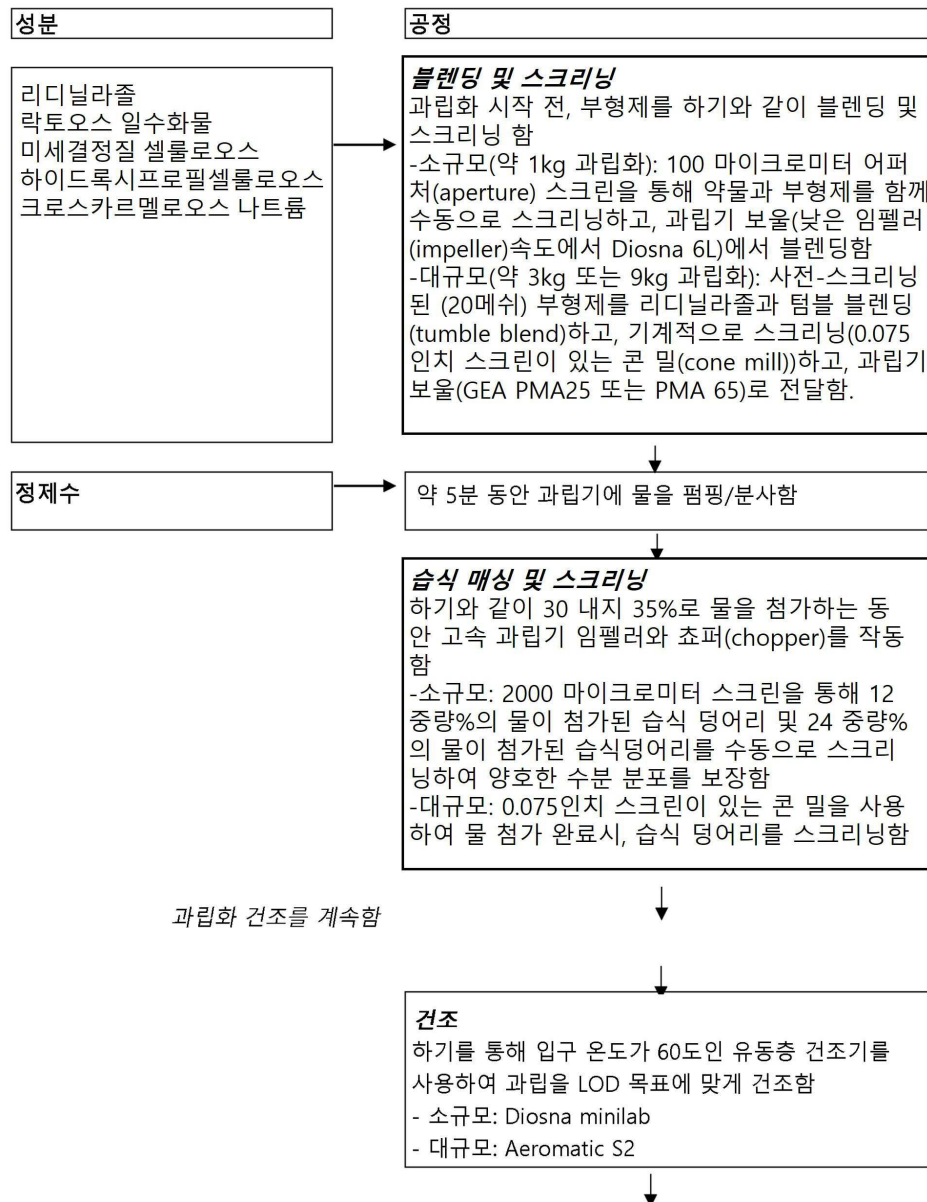


도면15

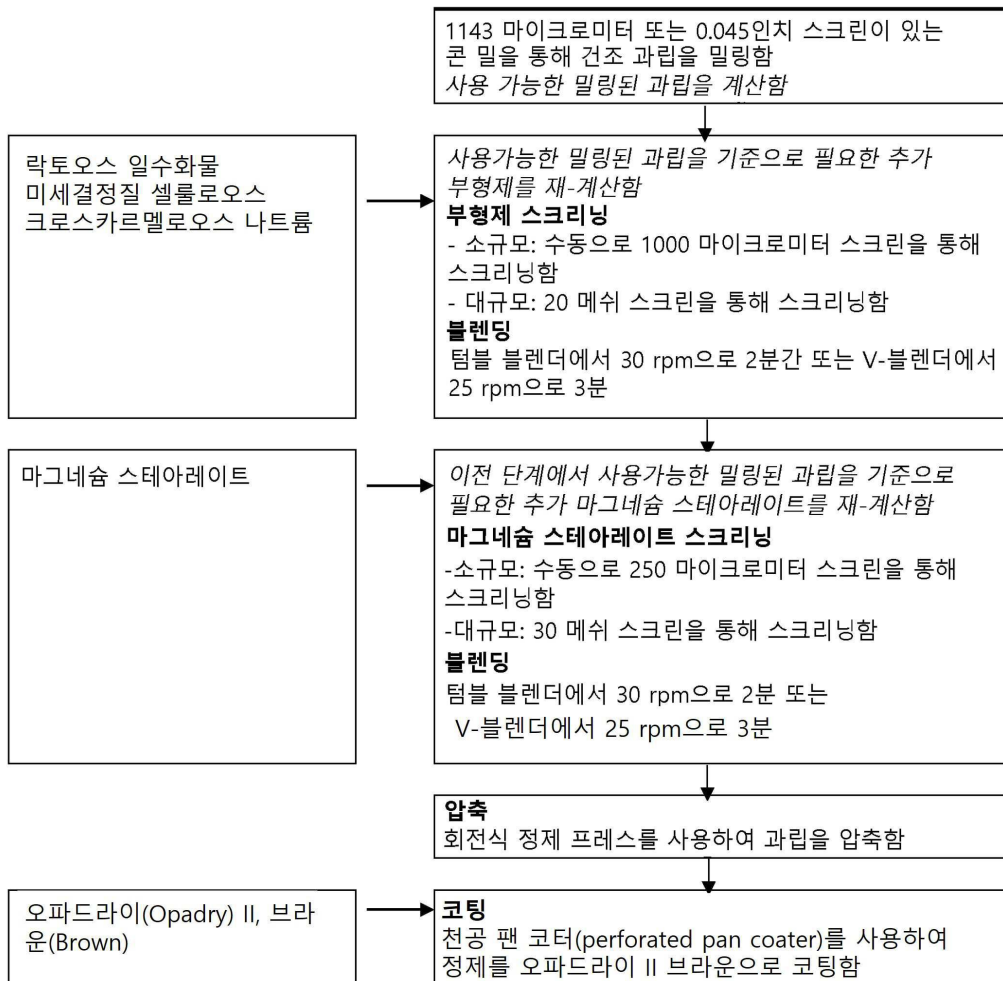
브리스톨 대변 차트(Bristol Stool Chart)

유형 1		땅콩과 같이, 분리된 딱딱한 덩어리(배설이 어려움)
유형 2		소시지-모양이지만 덩어리가 많음
유형 3		소시지 모양이나 표면에 균열이 있음
유형 4		소시지나 뱀 같은 모양으로, 매끄럽고 부드러움
유형 5		명확한 절단면이 있는 부드러운 덩어리(배설이 쉬움)
유형 6		비정형 가장자리가 있고 가벼운 조각들, 묽은 대변
유형 7		물이 많고 고체 조각이 없음. 완전한 액체

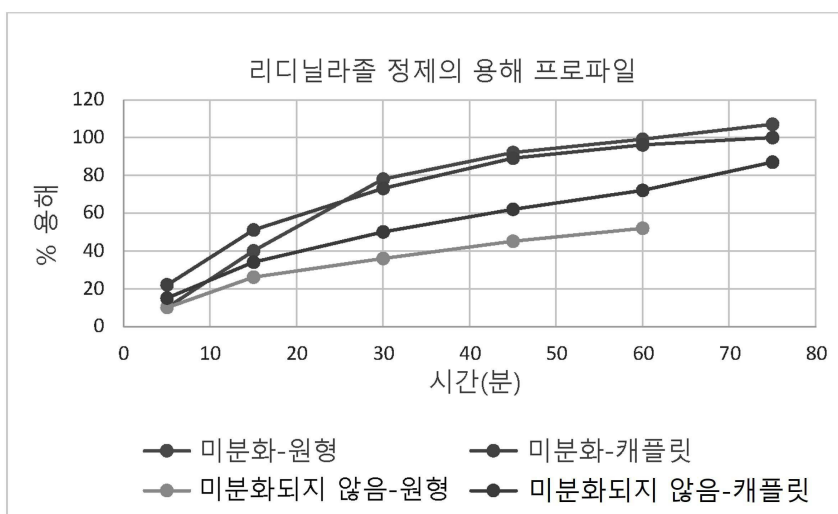
도면16a



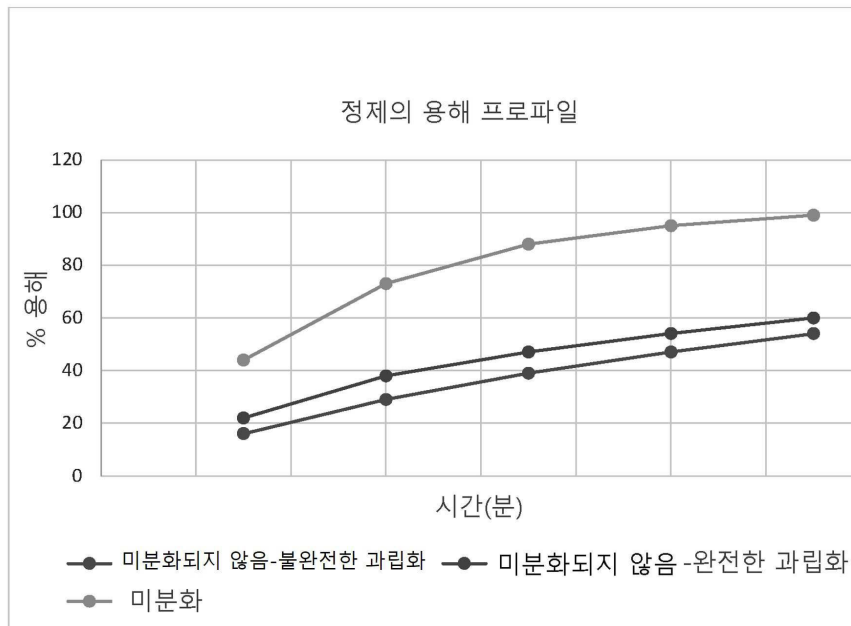
도면16b



도면17



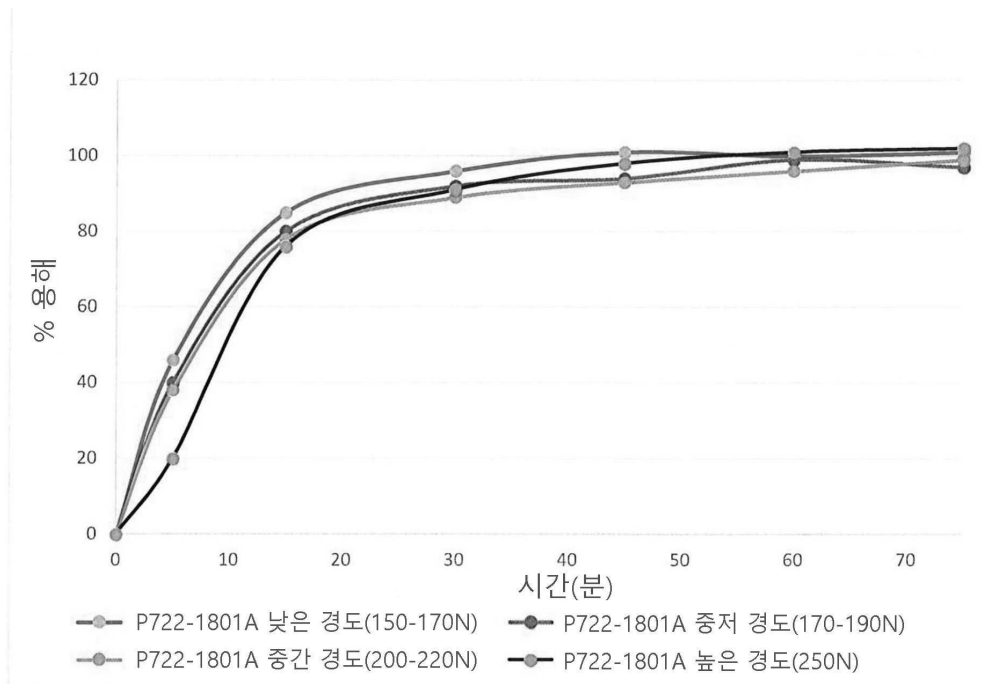
도면18



도면19

성분	공정	공정제어
API 락토오스 일수화물 200M MCC PH 101 HPC EXF 크로스카르멜로오스 나트륨	주의: 부형제를 100 µm 스크린에만 체질함. API는 배치 1804에 대해서만 체질함.	건조 시 초기 손실, IR 수분 밸런스를 80°C에서 자동 종료 모드로 설정함. 벌크& 탭 밀도 및 블렌드 유동
	Diosna P1-6, 1L 보울에서 5분간 125 rpm으로 사전 혼합함.	
정제수 배치에 따라, 배치크기의 25~35%를 목표로 함. 보다 자세한 사항은 조성물 표에 기재함	과립기로 분무 임펠러 125 rpm 초퍼 2200 rpm 5분의 과립화 시간을 허용하도록 분무 속도 변경함.	과립 외관
	습식 매싱 1분 임펠러 125 rpm 초퍼 2200 rpm	
	60°C에서 30분간 Endecotts 유동층 건조기에서 건조함.	
	1143µm 스크린을 사용해 밀링함 사용가능한 밀링된 과립을 계산함	
락토오스 일수화물 100M (1801 배치에서 200M) MCC PH102(1801 배치에서 PH101) 크로스카르멜로오스 나트륨	사용가능한 밀링된 과립을 기준으로 필요한 추가 부형제를 재-계산함 1000 µm스크린을 통해 부형제를 체질함 3분간 25rpm에서 블랜딩함: 5L 셀(shell), Turbula blender	건조 시 최종 손실, IR 수분 밸런스를 90°C에서 자동 종료모드로 설정함. 초기 값의 0.5%를 목표로함. 밀링에 앞서, PSD 수행, 파쇄성(적절한경우), 벌크& 탭 밀도, 유동 특성 및 외관
마그네슘 스테아레이트	스크리닝 (250 µm 체) Turbula blender에서 3분간 25rpm으로 블렌딩함	밀링 후, PSD 수행, 벌크& 탭밀도, 유동 특성 및 외 관. 과립 파쇄성을 위해 10g을 유지함
	14.5 x 5.75 mm 도구로 압축함 (400mg 충전 용량)	
		유동, 입자 크기 분포
		외관, 정제 중량/중량 변화, 경도, 두께 및 파쇄성

도면20



도면21

