



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0045496
(43) 공개일자 2020년05월04일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/167 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01) A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61K 9/2086 (2013.01)
A61K 31/167 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2020-7006620</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2018년08월28일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2020년03월05일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/073123</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2019/042995
국제공개일자 2019년03월07일</p> <p>(30) 우선권주장
17188229.3 2017년08월29일
유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인
콘리그 파마 에이피에스
덴마크, 2200 코펜하겐 엔, 올레 마알로에스 베이그 3</p> <p>솔루탈 파마 에이피에스
덴마크, 디케이-2750 발러럽, 이너기바이 42</p> <p>(72) 발명자
한센 존 본도
덴마크, 2100 코펜하겐 오, 랑엘리니 알레 9.3.3</p> <p>툼슨 미카엘 손더가드
덴마크, 2650 흐비도브르, 흐비도브르 알레 18</p> <p>호가드 벤트
덴마크, 3450 알레로드, 모렐바엔게트 5</p> <p>(74) 대리인
특허법인한얼</p> |
|--|---|

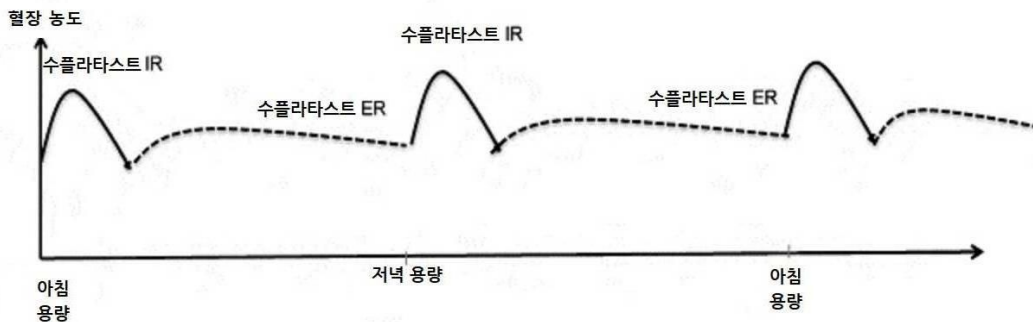
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 수플라타스트 토실레이트를 포함하는 조성물

(57) 요약

화합물의 일정한 노출을 제공하는, 수플라타스트 토실레이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 9/2072 (2013.01)

A61K 9/209 (2013.01)

A61K 9/2866 (2013.01)

A61K 9/5084 (2013.01)

명세서

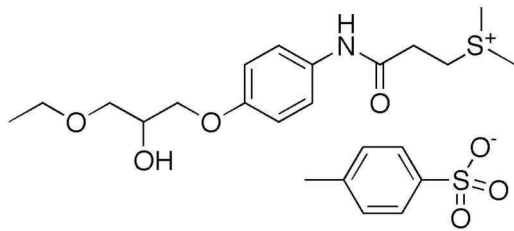
청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 (수플라타스트 토실레이트(suplatast tosilate)) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체를 포함하는 약제학적 조성물로서,

- 상기 화합물을 포함하고 상기 화합물의 연장 방출을 제공하는 제1 방출 성분, 및
- 상기 화합물을 포함하고 상기 화합물의 즉시 방출을 제공하는 제2 방출 성분을, 별도로 또는 함께, 포함하는 약제학적 조성물:

화학식 I



청구항 2

제1항에 있어서, 상기 수플라타스트 토실레이트가 라세미 화합물(racemic compound)인 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 수플라타스트 토실레이트가 (+)-수플라타스트 토실레이트 거울상이성체이거나 (+)-수플라타스트 토실레이트 거울상이성체를 포함하는 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 수플라타스트 토실레이트가 (-)-수플라타스트 토실레이트 거울상이성체이거나 (-)-수플라타스트 토실레이트 거울상이성체를 포함하는 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, 약제학적 투여 형태인 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 고체 투여 형태, 경구 투여 형태 및/또는 경구 고체 투여 형태인 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 정제, 미니-정제, 마이크로-정제, 구제, 펠릿(pellet), 과립제 및 캡슐제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, 필름 코팅과 같은 코팅을 포함하는 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중의 어느 한 항에 있어서, 코팅된 정제, 코팅된 미니-정제, 코팅된 마이크로-정제, 코팅된 구제, 코팅된 펠릿, 코팅된 과립제 및 코팅된 캡슐제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중의 어느 한 항에 있어서, 제1 방출 성분과 제2 방출 성분을 별도의 구획 또는 층에 포함하는 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중의 어느 한 항에 있어서,

- a. 상기 화합물의 연장 방출을 제공하는 내부 코어인 제1 방출 성분, 및
 - b. 상기 화합물의 즉시 방출을 제공하는 외부 코팅 또는 층인 제2 방출 성분을 포함하고,
- 여기서 상기 제2 방출 성분 외부 코팅 또는 층이 제1 방출 성분 내부 코어 상에 도포되는 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 있어서,

- a. 상기 화합물의 연장 방출을 제공하는 정제, 미니-정제, 구체, 펠릿 또는 과립제인 제1 방출 성분, 및
- b. 상기 화합물의 즉시 방출을 제공하는, 상기 정제, 미니-정제, 구체, 펠릿 또는 과립제 상의 외부 코팅인 제2 방출 성분을 포함하는 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중의 어느 한 항에 있어서,

- a. 상기 화합물의 연장 방출을 제공하는 외부 층인 제1 방출 성분, 및
 - b. 상기 화합물의 즉시 방출을 제공하는 내부 코어인 제2 방출 성분을 포함하고,
- 여기서 상기 제1 방출 성분 외부 코팅 또는 층이 제2 방출 성분 내부 코어 상에 도포되는 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중의 어느 한 항에 있어서,

- a. 상기 화합물의 연장 방출을 제공하는 제1 방출 층, 및
 - b. 상기 화합물의 즉시 방출을 제공하는 제2 방출 층을 포함하는 이중층 정제이고,
- 여기서 각 층이 동일한 정제 내에 존재하는 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중의 어느 한 항에 있어서, 둘 이상의 투여 형태를, 별도로 또는 함께, 포함하는 다미립자 투여 형태(multiparticulate dosage form)인 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중의 어느 한 항에 있어서,

- a. 하나 이상의 연장-방출 정제, 미니-정제, 과립제 또는 펠릿인 제1 방출 성분, 및
- b. 하나 이상의 즉시-방출 정제, 미니-정제, 과립제 또는 펠릿인 제2 방출 성분을 포함하는 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중의 어느 한 항에 있어서,

- a. 반투과성 필름을 포함하는 하나 이상의 연장-방출 정제 또는 미니-정제인 제1 방출 성분, 및
- b. 가용성 필름을 포함하는 하나 이상의 즉시-방출 정제 또는 미니-정제인 제2 방출 성분을 포함하는 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 있어서,

- a. 다수의 연장-방출 정제, 미니-정제, 과립제 또는 펠릿인 제1 방출 성분, 및
- b. 다수의 즉시-방출 정제, 미니-정제, 과립제 또는 펠릿인 제2 방출 성분을 포함하고,

여기서 상기 제1 및 제2 방출 성분이 캡슐, 파우치, 사체(sachet) 또는 스틱 팩(stick pack)과 같은 적절한 용기에 함께 제공되는 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중의 어느 한 항에 있어서, 제2 방출 성분으로부터의 즉시 방출이 먼저 일어난 다음 제1 방출 성분으로부터의 연장 방출이 뒤따르고, 임의로 이러한 방출과 겹치는 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중의 어느 한 항에 있어서, 제2 방출 성분으로부터의 즉시 방출 및 제1 방출 성분으로부터의 연장 방출이 동시에 일어나는 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중의 어느 한 항에 있어서, 제1 방출 성분으로부터의 연장 방출이 먼저 일어난 다음 제2 방출 성분으로부터의 즉시 방출이 뒤따르고, 임의로 이러한 방출과 겹치는 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중의 어느 한 항에 있어서,

제1 방출 성분 (ER)이 50-500 mg 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체, 예를 들어 50-100 mg, 100-150 mg, 150-200 mg, 200-250 mg, 250-300 mg, 300-350 mg, 350-400 mg, 400-450 mg, 450-500 mg; 예를 들어 50mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg 또는 500 mg 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체의 투여량을 포함하고;

제2 방출 성분 (IR)이 25-250 mg 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체, 예를 들어 25-50 mg, 50-75 mg, 75-100 m, 100-150 mg, 150-200 mg, 200-250 mg; 예를 들어 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg 또는 250 mg 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체의 투여량을 포함하는 조성물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 및 제2 방출 성분이 각각 하나 이상의 부형제를 포함하는 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 및 제2 방출 성분이 각각 하나 이상의 방출-제어 부형제를 포함하는 조성물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 방출 성분이 연장 방출을 제공하는 하나 이상의 방출-제어 부형제를 포함하는 조성물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 방출 성분이 필름-형성 부형제와 같은 즉시 방출을 제공하는 부형제를 포함하는 조성물.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중의 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가의 활성 약제학적 성분을, 별도로 또는 함께,

포함하는 조성물.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중의 어느 한 항에 있어서, 아침에 또는 저녁에/수면 전에와 같이 하루에 한 번 투여되어야 하는 조성물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중의 어느 한 항에 있어서, 아침에 및 저녁에/수면 전에와 같이 하루에 두 번 투여되어야 하는 조성물.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중의 어느 한 항에 있어서, 아침에 및/또는 저녁에/수면 전에; 및 질환의 급성 증상을 완화시키기 위해 요구에 따라 또는 필요에 따라 투여되어야 하는 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 수플라타스트 토실레이트의 급성 및 아만성 효과를 달성하도록 제형화된, 상기 수플라타스트 토실레이트(suplatast tosilate) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 수플라타스트 토실레이트 ((±)-3-{[4-(3-에톡시-2-하이드록시프로폭시)페닐]아미노}-3-옥소프로필)(디메틸)설포늄; 4-메틸벤젠설포네이트) (본원에서 ST로 약칭됨)는 아토피성 피부염, 천식 및 알레르기 (비염)의 경구 치료를 위해 일본에서 판매되는 약물이다. 이것은 Th2 사이토킨 생성을 억제하는 능력 및 고도의 안전성을 특징으로 한다. ST는 여러 다른 장애, 특히 Th2 염증 및 과호산구증가증과 관련된 장애에 유리한 영향을 미칠 수 있는 것으로 여러 전임상 및 임상 연구에서 나타났다.

[0003] ST의 정상적인 투여는 매일 3회이며, 대부분의 연구에서는 효능을 얻기 위해 화합물을 적어도 2주 동안 투여해야 하는 것으로 나타난다. 다른 연구들도 급성 및 아만성 효과를 시사하며; 예를 들면, ST의 단일 용량은 동물 모델에서 기침을 줄인다.

[0004] 다른 연구들은 염증과 섬유증의 발달에 중요한 기전에 대한 ST의 뚜렷한 용량 의존적 효과를 보여주었다. 이것은 ST의 노출이 관련 기관에서 충분하다면, 화합물이 일반적으로 염증, 섬유증 및 과호산구증가증을 특징으로 하는 질환에 급성 효과를 미칠 수 있음을 나타낸다.

[0005] 천식 환자에서, 증상은 천명(wheezing), 기침(coughing), 흉부 압박감(chest tightness), 및 숨가쁨(shortness of breath)을 포함한다. 이러한 에피소드는 하루에 수 회 또는 일주일에 수 회 일어날 수 있다. 사람에게 따라 이것은 밤에 또는 운동으로 악화될 수 있다.

[0006] 아토피성 습진으로도 알려진 아토피성 피부염은 피부 염증 (피부염)의 일종이다. 이것은 피부가 가렵고 빨갛고 부어오르며 갈라지는 결과를 초래한다. 병태는 전형적으로 어린 시절에 시작되어 수년에 걸쳐 중증도가 변화한다. 급으면 증상이 악화되며 질환에 걸린 사람들은 피부 감염 위험이 증가한다. 게다가, 아토피성 피부염을 가진 많은 사람들이 건조열 또는 천식을 발병한다. 많은 환자들이 밤 동안 가려움증과 긁힘으로 고통을 받는다.

[0007] 알레르기성 비염 환자에서, 증상 발병은 종종 노출 후 수 분 내에 일어나며 이것은 수면, 작업 능력, 및 학교와 생활에 집중하는 능력에 일반적으로 영향을 줄 수 있다.

[0008] 이 환자들에게 공통적인 것은, 하루종일 및/또는 밤새도록 보장(coverage)이 삶의 질을 개선시킬 것이라는 점이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 상기 언급된 조건에 공통적인 것은, 수플라타스트 토실레이트 (ST)의 급성 및 아만성 효과가 환자의 삶의 질에 이익을 달성하는데 최적의 효능을 확보할 것이라는 점이다.

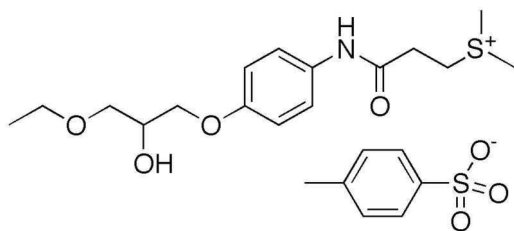
[0010] 본 발명자들은 본 발명에 이르러, 수플라타스트 토실레이트의 연속 효능 보장이 투여 빈도를 감소시키고 환자 순응도를 개선하는 동시에 질환 증상에 대한 즉각적인 효과를 지지하면서 1회 용량 설정 내에서 달성될 수 있음을 발견하였다. 본 발명은 이러한 목적을 달성하기 위해 수플라타스트 토실레이트의 농축과 용량 및 방출 뿐만 아니라 수플라타스트 토실레이트의 연장 방출 프로파일을 제공하는 약제학적 제형을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명의 약제학적 제형은 환자의 삶의 질의 이익에서 최적의 효과를 확보할 시간에 1일 1회 또는 1일 2회 투여될 수 있다. 이것은 근무일의 좋은 출발을 용이하게 하기 위해서는 아침에 이루어지고 밤에 숙면을 보장하기 위해서는 저녁에 이루어질 수 있다. 따라서 약물의 급성 및 아만성 효과 둘 다는 하루 2회 투여만으로 수득될 수 있다. 또한, 급성 증상을 완화시키기 위해 본 발명의 약제학적 제형은 1일 1회 또는 2회 투여 이외에; 필요에 따라 투여될 수 있다.

[0012] 본 개시내용의 측면은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이며:

[0013] [화학식 I]



[0014]

[0015] (수플라타스트 토실레이트),

[0016] 상기 조성물은 다음의 성분들을, 별도로 또는 함께, 포함한다;

[0017] a. 상기 화합물을 포함하고 상기 화합물의 연장 방출을 제공하는 제1 방출 성분, 및

[0018] b. 상기 화합물을 포함하고 상기 화합물의 즉시 방출을 제공하는 제2 방출 성분.

[0019] 하나의 실시양태에서 상기 조성물은 질환의 아만성 또는 만성 증상을 완화시키기 위해 아침에 및/또는 저녁에/수면 전에 투여되어야 하며; 임의로 질환의 급성 증상 출현을 완화시키기 위해 필요에 따라 투여되어야 한다.

도면의 간단한 설명

[0020] 도 1a: 각각 수플라타스트 토실레이트를 포함하는 즉시-방출 및 연장-방출 성분을 포함하고; 꾸준한 노출을 유지하기 위해 아침과 저녁에 투여되는 조성물의 약동학적 프로파일.

도 1b: 연장 방출 (ER) 코어 및 즉시 방출 (IR) 코팅을 포함하는 약제학적 조성물의 본 개시내용의 실시양태.

도 1c: 이중층 정제를 형성하기 위해 서로의 상부에 압축되는 개별 연장 방출 (ER) 층 A 및 개별 즉시 방출 (IR) 층 B를 포함하는 약제학적 조성물의 본 개시내용의 실시양태.

도 2: 에틸 셀룰로스 필름으로 코팅된 수플라타스트 토실레이트 미니-정제의 예상되는 방출 프로파일 (실시에 1 참조).

도 3: 에틸 셀룰로스/히프로멜로스 필름으로 코팅된 수플라타스트 토실레이트 미니-정제의 예상되는 방출 프로파일 (실시에 2 참조).

도 4: 히프로멜로스 필름으로 코팅된 수플라타스트 토실레이트 미니-정제의 예상되는 방출 프로파일 (실시에 3 참조).

도 5: 에틸 셀룰로스 필름 - ER로 코팅된 수플라타스트 토실레이트 미니-정제의 방출 프로파일 (실시에 10

참조).

도 6: 히프로멜로스 필름 - IR로 코팅된 수플라타스트 토실레이트 미니-정제의 방출 프로파일 (실시에 11 참조).

도 7: 캡슐 중의 에틸 셀룰로스 필름 (ER) 또는 히프로멜로스 필름 (IR)으로 코팅된 수플라타스트 토실레이트 미니-정제의 방출 프로파일 (실시에 12 참조).

도 8: 수플라타스트 토실레이트 차단막 코팅된 (ER) 및 필름-코팅된 (IR) 정제의 방출 프로파일 (실시에 13 참조).

도 9: 수플라타스트 토실레이트 차단막 코팅된 (ER) 및 필름-코팅된 (IR) 정제의 방출 프로파일 (실시에 14 참조).

도 10: 수플라타스트 토실레이트 이중층 정제 (IR+ER)의 방출 프로파일 (실시에 15 참조).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

정의

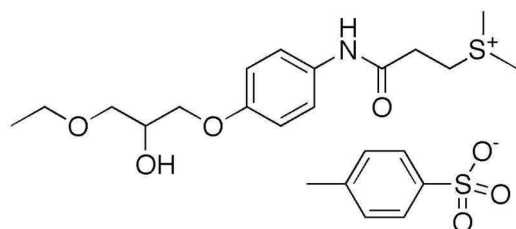
본 맥락에서 용어 "약제학적으로 허용되는 유도체"는 환자에게 유해하지 않은 염을 나타내는 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 이러한 염은 약제학적으로 허용되는 염기성 또는 산 부가염 뿐만 아니라 약제학적으로 허용되는 금속염, 암모늄염 및 알킬화 암모늄염을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 유도체는 에스테르 및 프로드럭, 또는 활성 화합물로 생물학적으로 대사될 수 있는 화합물의 다른 전구체, 또는 화합물의 결정 형태를 추가로 포함한다.

용어 "산 부가염"은 환자에게 유해하지 않은 염을 나타내는 "약제학적으로 허용되는 산 부가염"을 포함하는 것으로 의도된다. 산 부가염은 무기산 뿐만 아니라 유기산의 염을 포함한다. 적합한 무기산의 대표적인 예는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 인산, 황산, 질산 등을 포함한다. 적합한 유기산의 대표적인 예는 포름산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 벤조산, 신남산, 시트르산, 푸마르산, 글리콜산, 락트산, 말레인산, 말산, 말론산, 만델산, 옥살산, 피크르산, 피루브산, 살리실산, 석신산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 타르타르산, 아스코르브산, 파모산, 비스메틸렌 살리실산, 에탄디설폰산, 글루콘산, 시트라콘산, 아스파르트산, 스테아르산, 팔미트산, EDTA, 글리콜산, p-아미노벤조산, 글루탐산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산 등을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 무기 또는 유기 산 부가염의 추가의 예는 본원에 참고로 포함된 문헌 [J. Pharm. Sci. 66, 2, (1977)]에 열거된 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

본원에 사용된 바와 같은 화합물의 "치료학적 유효량"이라는 용어는 주어진 질환 또는 장애 및 이의 합병증의 임상 증상을 치료하거나, 완화시키거나, 예방하거나, 위험을 감소시키거나 부분적으로 정지시키기에 충분한 양을 지칭한다. 이를 달성하는데 적합한 양이 "치료학적 유효량"으로서 정의된다. 각각의 목적을 위한 유효량은 질환 또는 상해의 중증도 뿐만 아니라 대상체의 체중 및 일반적인 상태에 따라 좌우될 것이다. 적절한 투여량을 결정하는 것은 값의 행렬을 구성하고 행렬의 다른 포인트들을 테스트함으로써 일상적인 실험을 사용하여 달성될 수 있으며, 이것은 모두 숙련된 의사 또는 수의사의 통상의 기술 내에 있는 것으로 이해될 것이다.

상세한 설명

수플라타스트 토실레이트(suplatast tosylate) (또는 수플라타스트 토실레이트(suplatast tosylate)) ((±)-3-([4-(3-에톡시-2-하이드록시프로폭시)페닐]아미노)-3-옥소프로필)(디메틸)설포늄; 4-메틸벤젠설포네이트) (본원에서 ST로 약칭됨)는 아토피성 피부염, 천식 및 알레르기 (비염)의 경구 치료를 위해 일본에서 판매되는 약물이다. 이것은 Th2 사이토킨 생성을 억제하는 능력 및 고도의 안전성을 특징으로 한다. 이것은 어린이 치료용으로 승인되었으며 시장에 나와 있는 20년 동안 심각한 부작용은 거의 없었다.



[0028] (화학식 I; 수플라타스트 토실레이트)

[0029] 수플라타스트 토실레이트는 라세미 혼합물이다. 약리학과 관련하여 두 개의 거울상이성체 사이에는 유의한 차이가 없다 (Tada et al: J. Med. Chem. 1998, 41, 3330-3336).

[0030] 수플라타스트 토실레이트는 알레르기성 장애의 치료에 적합한 임상 후보를 찾는 것을 궁극적인 목표로 하여 면역학적 활성을 갖는 설포늄 화합물을 동정하려는 시도에서 S-메틸메티오닌의 유도체로서 개발되었다 (Tada et al: J. Med. Chem. 1998, 41, 3330-3336). 세포보호 및 상처 치유에서의 S-메틸메티오닌의 잠재적인 치료 효과가 기술되었다 (Kim et al: Pharmacology 2010; 85: 68-76).

[0031] 본 발명의 맥락에서, 수플라타스트 토실레이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체의 투여의 급성 효과 및 아만성 효과를 달성하기 위해, 상기 수플라타스트 토실레이트는 즉시 방출 및 연장 방출 특성을 갖는 조성물로부터 방출된다.

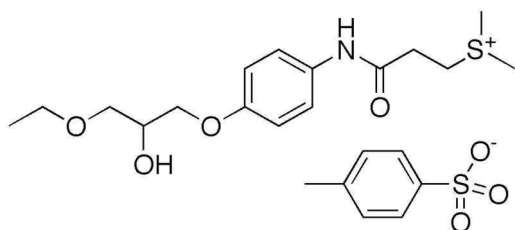
[0032] 본원에는 수플라타스트 토실레이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체의 유익한 급성 및 아만성 효과를 수득하기 위해 하루종일 보장(full-day coverage) (일정한 약물 노출)하기 위해 아침에 한 번 및/또는 밤새도록 보장(full-night coverage) (일정한 약물 노출)하기 위해 저녁에 또는 수면 전에 한 번 복용할 수 있는 하나의 제형으로 고안된 특별한 약제학적 제형이 제공된다.

[0033] 본 발명의 조성물로 치료하고자 하는 장애는 주로 만성 관리를 필요로 하고 따라서 종종 평생 의학적 치료를 필요로 하는 만성 질환이다. 따라서, 환자의 최적의 순응을 보장하기 위해, 투여를 용이하게 하고 일일 투여량을 감소시킬 수 있는 고체 투여 형태 또는 정제와 같은 경구 이용 가능한 약제학적 제제를 개발하는 것이 매우 유리하다.

[0034] 약제학적 조성물

[0035] 본원에 개시된 바와 같은 약제학적 조성물은 장내 투여, 보다 구체적으로는 경구 투여용으로 제형화된다.

[0036] 본 개시내용은 ((±)-3-{[4-(3-에톡시-2-하이드록시프로폭시)페닐]아미노}-3-옥소프로필)(디메틸)설포늄 및 이의 짝이온 4-메틸벤젠설포네이트를 포함하는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다:

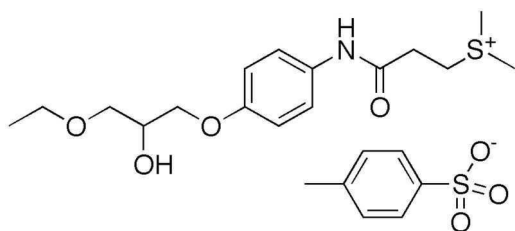


[0037]

[0038] (화학식 I; 수플라타스트 토실레이트)

[0039] 본 개시내용에 따르면 화학식 I, 수플라타스트 토실레이트의 약제학적으로 허용되는 유도체는 수플라타스트 염기 ((±)-3-{[4-(3-에톡시-2-하이드록시프로폭시)페닐]아미노}-3-옥소프로필)(디메틸)설포늄, 및 적합한 짝이온을 포함한다. 짝이온은 전기적 중성을 유지하기 위해 이온 종을 동반하는 이온이다. 하나의 실시양태에서 짝이온은 음으로 하전된 짝이온이다.

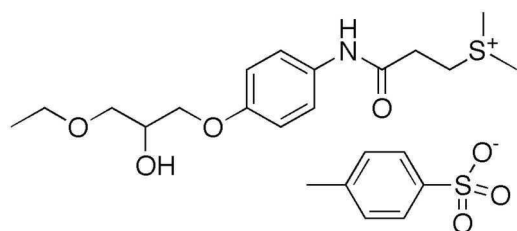
[0040] 본 개시내용의 측면은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이며:



[0041]

[0042] (화학식 I; 수플라타스트 토실레이트),

- [0043] 상기 조성물은 다음의 성분들을, 별도로 또는 함께, 포함한다;
- [0044] a. 상기 화합물을 포함하고 상기 화합물의 연장 방출을 제공하는 제1 방출 성분, 및
- [0045] b. 상기 화합물을 포함하고 상기 화합물의 즉시 방출을 제공하는 제2 방출 성분.
- [0046] 또한 다음의 성분들을, 별도로 또는 함께, 포함하는 약제학적 조성물이 개시된다;
- [0047] a. 수플라타스트 토실레이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체를 포함하고 이의 연장 방출을 제공하는 제1 방출 성분, 및
- [0048] b. 수플라타스트 토실레이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체를 포함하고 이의 즉시 방출을 제공하는 제2 방출 성분.
- [0049] 또한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체를 포함하는 약제학적 조성물이 개시되며:



- [0050] (화학식 I; 수플라타스트 토실레이트),
- [0051] 상기 조성물은 다음의 성분들을, 별도로 또는 함께, 포함한다;
- [0052] a. 상기 화합물을 포함하는 연장 방출 성분, 및
- [0053] b. 상기 화합물을 포함하는 즉시 방출 성분.
- [0054] 또한 다음의 성분들을, 별도로 또는 함께, 포함하는 약제학적 조성물이 개시된다;
- [0055] a. 수플라타스트 토실레이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체를 포함하는 연장 방출 성분, 및
- [0056] b. 수플라타스트 토실레이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체를 포함하는 즉시 방출 성분.
- [0057] 하나의 실시양태에서 본원에 정의된 바와 같은 조성물은 수플라타스트 토실레이트의 라세미 화합물을 포함한다.
- [0058] 하나의 실시양태에서 본원에 정의된 바와 같은 조성물은 (+)-수플라타스트 토실레이트 거울상이성체를 포함하거나 이들로 구성된다. 하나의 실시양태에서 본원에 정의된 바와 같은 조성물은 (-)-수플라타스트 토실레이트 거울상이성체를 포함하거나 이들로 구성된다. 하나의 실시양태에서 본원에 정의된 바와 같은 조성물은 (+)-수플라타스트 토실레이트 거울상이성체 및 (-)-수플라타스트 토실레이트 거울상이성체를 포함한다.
- [0059] 따라서 본 발명의 약제학적 조성물은 두 개의 성분을 포함하며; 제1 방출 성분 a. (또는 연장 방출 성분 a.) 및 제2 방출 성분 b. (또는 즉시 방출 성분 b.), 각 성분은 동일한 활성 약제학적 성분 (API); 수플라타스트 토실레이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체를 포함한다.
- [0060] 따라서 본 발명의 약제학적 조성물은 활성 약제학적 성분을 다르게 방출하도록 설계된다; 수플라타스트 토실레이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체의 연장 방출을 제공하는 제1 방출 성분, 및 수플라타스트 토실레이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체의 즉시 방출을 제공하는 제2 방출 성분.
- [0061] 하나의 실시양태에서 제2 방출 성분으로부터의 즉시 방출이 먼저 일어난 다음 제1 방출 성분으로부터의 연장 방출이 뒤따르고, 임의로 이러한 방출과 겹친다.
- [0062] 하나의 실시양태에서 제2 방출 성분으로부터의 즉시 방출 및 제1 방출 성분으로부터의 연장 방출은 동시에 일어난다.
- [0063] 하나의 실시양태에서 제1 방출 성분으로부터의 연장 방출이 먼저 일어난 다음 제2 방출 성분으로부터의 즉시 방출이 뒤따르고, 임의로 이러한 방출과 겹친다.
- [0064] 지효성 또는 제어 방출 기술 (연장 방출 또는 서방출)은 시간 경과에 따라 약물을 서서히 용해시키고 방출하기 위해 알약 정제 또는 캡슐제에 사용되는 메카니즘이다. 연장-방출 정제 또는 캡슐제의 이점은 이들이 즉시 방

출 제형보다 덜 빈번하게 복용될 수 있으며 혈류 중의 약물의 수준을 더욱 꾸준히 유지시키는 것이다.

- [0066] 제어 방출 약물은 활성 약제학적 성분이 불용성 물질(들)의 기질에 매봉되어 용해 약물이 기질의 구멍을 통해 빠져 나가도록 제형화될 수 있다. 일부 약물은 한면에는 레이저-천공된 구멍이 있고 다른 면에는 다공성 막이 있는 중합체-기반 정제에 동봉된다. 위산이 다공성 막을 밀어냄으로써 약물을 레이저-천공된 구멍을 통해 밀어낸다. 결국, 전체 약물 용량은 시스템으로 방출되는 반면 중합체 용기는 손상되지 않은 상태로 유지되어 나중에 정상적인 소화를 통해 배설된다. 일부 제형에서, 약물은 기질에 용해되고, 기질은 물리적으로 팽윤하여 겔을 형성하여 약물이 겔의 외부 표면을 빠져 나가게 한다. 미세캡슐화가 또한 복잡한 용해 프로파일을 생성한다; 비활성 코어 주위에 활성 약제학적 성분을 코팅하고 이를 불용성 물질과 적층시켜 미소구체를 형성함으로써 보다 일관되고 반복 가능한 용해 속도가 수득된다 - 다른 즉시 방출 약제학적 성분과, 예를 들면, 두 조각 젤라틴 캡슐로 되도록 혼합될 수 있는 통상의 형태로.
- [0067] 투여 형태는 활성 약물 성분과 비약물 성분의 혼합물이다. 본원에 개시된 바와 같은 약제학적 조성물은 하나의 실시양태에서 경구 투여 형태와 같은 약제학적 투여 형태이다. 특정 실시양태에서, 상기 투여 형태는 고체 투여 형태, 고체 경구 투여 형태, 예를 들어 정제 또는 미니-정제이다.
- [0068] 고체 투여 형태 (또는 고형 제제)는 산제, 정제 (미니-정제 및 마이크로-정제 포함), 환제, 캡슐제, 구제, 펠릿, 사쇄제, 좌제, 및 분산성 과립제를 포함한다.
- [0069] 본 개시내용에 따르면, 동일한 고체 투여 형태에서 활성 약제학적 성분은 하나의 실시양태에서 상기 활성 약제학적 성분의 제어 방출 및 즉시 방출을 제공하도록 배합된다.
- [0070] 정제는 고체 용량으로 압축 또는 압착된 활성 물질과 부형제의 혼합물을 포함하는 약제학적 투여 형태이다. 정제는 간단하고 사용하기 편리하다. 이들은 편리한 휴대용 포장으로 정확하게 측정된 투여량의 활성 성분을 제공한다. 제조 공정 및 기술은 정제에 특수한 특성, 예를 들면, 연장 방출 또는 급속 용해 제형을 제공할 수 있다.
- [0071] 미니-정제는 직경이 $\leq 3\text{mm}$ 인 정제이며 삼킴 장애 및 다약제 요법과 같은 일부 치료 장애를 극복하고 용량 유연성 및 결합된 방출 패턴과 같은 일부 치료상의 이익을 제공하는 것을 주요 목표로 하는 고체 투여 형태 설계의 새로운 트렌드를 나타낸다.
- [0072] 하나의 실시양태에서 본 개시내용에 따르는 미니-정제는 3 mm 이하(\leq), 예를 들어 $\leq 2.5\text{ mm}$, 예를 들면, $\leq 2\text{ mm}$, 예를 들어 $\leq 1.5\text{ mm}$, 예를 들면 약 1 mm의 직경을 갖는 정제이다. 하나의 실시양태에서 본 개시내용에 따르는 미니-정제는 1 내지 1.5 mm, 예를 들어 1.5 내지 2 mm, 예를 들면 2 내지 2.5 mm, 예를 들어 2.5 내지 3 mm의 직경을 갖는 정제이다.
- [0073] 약제의 제조에서, 캡슐화는 캡슐로 알려진 비교적 안정한 셸 안의 다양한 투여 형태를 지칭하며, 예를 들면, 경구로 복용되거나 좌제로 사용될 수 있다. 캡슐에는 두 가지 주요 유형이 있다: 두 개의 반쪽: 더 높은 직경의 "케이프"를 사용하여 충전된 다음 밀봉된 더 낮은 직경의 "몸체"로 만들어진 경질-셸 캡슐; 및 오일용으로 및 오일에 용해되거나 현탁된 활성 성분용으로 주로 사용되는 연질-셸 캡슐. 두 유형의 캡슐 모두는 동물성 단백질 주로 젤라틴 및 식물 다당류 또는 카라기난 및 변형된 형태의 전분 및 셀룰로스와 같은 이들의 유도체를 포함하는 겔화제의 수용액으로부터 제조된다. 캡슐의 경도를 감소시키기 위한 글리세린 및/또는 소르비톨과 같은 가소제, 착색제, 보존제, 붕해제, 윤활제 및 표면 처리제와 같은 다른 성분들을 겔화제 용액에 첨가할 수 있다.
- [0074] 하나의 실시양태에서 제1 방출 성분 및/또는 제2 방출 성분은 정제, 미니-정제, 마이크로-정제, 구제, 펠릿, 과립제 및 캡슐제로 이루어진 그룹으로부터 선택된 투여 형태이다.
- [0075] 하나의 실시양태에서 제1 방출 성분 및/또는 제2 방출 성분은 코팅된 정제, 코팅된 미니-정제, 코팅된 마이크로-정제, 코팅된 구제, 코팅된 펠릿, 코팅된 과립제 및 코팅된 캡슐제로 이루어진 그룹으로부터 선택된 투여 형태이다.
- [0076] 다른 곳에 상세히 기술된 바와 같이, 본원에 개시된 바와 같은 약제학적 조성물 또는 투여 형태는 다음의 성분들을, 별도로 또는 함께, 포함한다;
- [0077] a. 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체를 포함하고, 이의 연장 방출을 제공하는 제1 방출 성분, 및
- [0078] b. 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체를 포함하고, 이의 즉시 방출을 제공하는

제2 방출 성분.

- [0079] 제1 방출 성분 a.는 제어 방출 절차 또는 속도에 의해, 즉 연장 방출에 의해 활성 성분을 방출하도록 제형화되는 반면 제2 방출 성분 b.는 활성 성분의 즉시 방출을 위해 제형화된다.
- [0080] 하나의 실시양태에서 본원에 개시된 바와 같은 조성물은 제1 방출 성분과 제2 방출 성분을 별도의 구획, 부분 또는 층에 포함한다.
- [0081] 하나의 실시양태에서 본원에 개시된 바와 같은 조성물은
- [0082] a. 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체의 연장 방출을 제공하는 내부 코어인 제1 방출 성분, 및
- [0083] b. 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체의 즉시 방출을 제공하는 외부 코팅 또는 층인 제2 방출 성분을 포함하고,
- [0084] 여기서 상기 제2 방출 성분 외부 코팅 또는 층이 제1 방출 성분 내부 코어 상에 도포된다.
- [0085] 하나의 실시양태에서 본원에 개시된 바와 같은 조성물은
- [0086] a. 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체의 연장 방출을 제공하는, 임의로 코팅된, 정제, 미니-정제, 구체, 펠릿 또는 과립제인 제1 방출 성분, 및
- [0087] b. 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체의 즉시 방출을 제공하는, 상기 정제, 미니-정제, 구체, 펠릿 또는 과립제 상의 외부 코팅 또는 층인 제2 방출 성분을 포함한다.
- [0088] 하나의 실시양태에서 본원에 개시된 바와 같은 조성물은
- [0089] a. 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체의 연장 방출을 제공하는, 필름-코팅된 정제, 필름-코팅된 미니-정제 또는 필름-코팅된 구체인 제1 방출 성분, 및
- [0090] b. 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체의 즉시 방출을 제공하는, 상기 필름-코팅된 정제, 필름-코팅된 미니-정제 또는 필름-코팅된 구체 상의 외부 코팅 또는 층인 제2 방출 성분을 포함한다.
- [0091] 하나의 실시양태에서, 제1 방출 성분 a.는 코팅을 임의로 포함하는, 연장 방출 미니-정제와 같은 연장 방출 정제이고, 제2 방출 성분 b.는 상기 정제에 도포되는 즉시 방출 외부 코팅 또는 층이다.
- [0092] 하나의 실시양태에서 본원에 개시된 바와 같은 조성물은
- [0093] a. 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체의 연장 방출을 제공하는 외부 코팅 또는 층인 제1 방출 성분, 및
- [0094] b. 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체의 즉시 방출을 제공하는 내부 코어인 제2 방출 성분을 포함하고,
- [0095] 여기서 상기 제1 방출 성분 외부 코팅 또는 층은 제2 방출 성분 내부 코어 상에 도포된다.
- [0096] 하나의 실시양태에서, 제1 방출 성분 a.는 이중층 투여 형태 또는 정제의 성분이고, 제2 방출 성분 b.는 동일한 이중층 투여 형태 또는 정제의 또 다른 성분이다.
- [0097] 하나의 실시양태에서 본원에 개시된 바와 같은 조성물은
- [0098] a. 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체의 연장 방출을 제공하는 제1 방출 층, 및
- [0099] b. 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체의 즉시 방출을 제공하는 제2 방출 층을 포함하는 이중층 정제 (또는 미니-정제)이고,
- [0100] 여기서 각 층은 동일한 정제내에 존재한다.
- [0101] 하나의 실시양태에서, 제1 방출 성분 a. 및/또는 제2 방출 성분 b.는 각각 미니-정제이며, 미니-정제는 캡슐에 충전된다.
- [0102] 하나의 실시양태에서, 제1 방출 성분 a.는 즉시 방출 미니-정제이고 제2 방출 성분 b.는 연장 방출 미니-정제이

며, 미니 정제 a. 및 b.는 혼합되어 캡슐에 충전된다.

- [0103] 하나의 실시양태에서 본원에 개시된 바와 같은 조성물은 둘 이상의 투여 형태를 별도로 또는 함께 포함하는 다 미립자 투여 형태이다.
- [0104] 하나의 실시양태에서 본원에 개시된 바와 같은 조성물은
- [0105] a. 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체를 포함하는 하나 이상의 연장 방출 정제, 미니-정제, 과립제 또는 펠릿인 제1 방출 성분, 및
- [0106] b. 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체를 포함하는 하나 이상의 즉시 방출 정제, 미니-정제, 과립제 또는 펠릿인 제2 방출 성분을 포함한다.
- [0107] 하나의 실시양태에서 본원에 개시된 바와 같은 조성물은
- [0108] a. 반투과성 필름을 포함하는 하나 이상의 연장 방출 정제 또는 미니-정제인 제1 방출 성분, 및
- [0109] b. 가용성 필름을 포함하는 하나 이상의 즉시 방출 정제 또는 미니-정제인 제2 방출 성분을 포함한다.
- [0110] 하나의 실시양태에서 본원에 개시된 바와 같은 조성물은
- [0111] a. 다수의 연장 방출 정제, 미니-정제, 과립제 또는 펠릿인 제1 방출 성분, 및
- [0112] b. 다수의 즉시 방출 정제, 미니-정제, 과립제 또는 펠릿인 제2 방출 성분을 포함하고,
- [0113] 여기서 상기 제1 및 제2 방출 성분은 캡슐, 파우치, 사체(sachet) 또는 스틱 팩과 같은 적절한 용기에 함께 제공된다.
- [0114] 하나의 실시양태에서 본원에 개시된 바와 같은 조성물은
- [0115] a. 다수의 연장 방출 정제, 미니-정제, 과립제 또는 펠릿인 제1 방출 성분, 및
- [0116] b. 다수의 즉시 방출 정제, 미니-정제, 과립제 또는 펠릿인 제2 방출 성분을 포함하고,
- [0117] 여기서 상기 제1 방출 성분은 캡슐, 파우치, 사체 또는 스틱 팩과 같은 적절한 용기에 제공되고, 상기 제2 방출 성분은 캡슐, 파우치, 사체 또는 스틱 팩과 같은 적절한 용기에 제공된다.
- [0118] 약제학적 조성물 - 부형제
- [0119] 본 개시내용에 따르는 약제학적 조성물은 본원의 다른 곳에 상세하게 기술된 바와 같은 활성 약제학적 성분(API) 및 하나 이상의 부형제를 포함한다.
- [0120] 부형제는 약물의 활성 성분(API)과 함께 제형화되는 약리학적 불활성 물질이다. 부형제는 투여 형태를 제조할 때 약물 물질을 편리하고 정확하게 분배할 수 있도록 활성 성분을 함유하는 제형을 벌크화하는데 일반적으로 사용된다.
- [0121] 하나의 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 약제학적 조성물은 하나 이상의 부형제를 포함한다. 상기 하나 이상의 부형제는 고체 담체, 희석제, 방향제, 가용화제, 윤활제, 활탁제, 현탁제, 결합제, 충전제, 보존제, 점착방지제, 습윤제, 팽윤제, 정제 붕해제, 흡착제, 및/또는 캡슐화/코팅 물질로서 작용할 수 있다.
- [0122] 본 발명의 약제학적 조성물은 경우에 따라 각각 ER (연장 방출) 및 IR (즉시 방출) 특성을 갖는 경구 투여용 투여 형태와 같은 적합한 제형을 수득하기 위해 적어도 하나의 부형제를 포함한다.
- [0123] 하나의 실시양태에서 제1 및 제2 방출 성분 각각은 하나 이상의 방출-제어 부형제를 포함한다.
- [0124] 제1 방출 성분 - 연장 방출
- [0125] 하나의 실시양태에서, 본원에 개시된 약제학적 조성물의 제1 방출 성분은 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체, 및 하나 이상의 방출-제어 부형제, 및 임의로 팽윤제, 충전제, 결합제 및 윤활제와 같은 하나 이상의 추가의 부형제를 포함한다.
- [0126] 하나의 실시양태에서 상기 제1 방출 성분은 연장 방출을 제공하는 하나 이상의 방출-제어 부형제를 포함한다.
- [0127] 방출-제어 부형제는 숙련가에게 공지된 임의의 방출 제어 부형제일 수 있다. 하나의 실시양태에서, 제1 방출 성분은 하이드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC, 히프로멜로스), 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 히프

로멜로스 아세테이트 석시네이트, 히프로멜로스 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트, 글리세린 모노스테아레이트, 글리세릴 모노올레에이트, 글리세릴 팔미테이트, 글리세릴 베헤네이트, 수소화 식물성 오일, 구아 검, 폴리비닐 알콜, 알기네이트, 크산탄 검, 카나우바 왁스, 황납, 백랍, 제인, 카라기난, 카보머 및 한천으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 방출 제어 부형제를 포함한다.

[0128] 하나의 실시양태에서 제1 방출 성분은 비이온성 또는 이온성 팽윤제와 같은 팽윤제, 예를 들어 저-치환된 하이드록시프로필 셀룰로스 (L-HPC), HPC, 알긴산, 알긴산 칼슘, 알긴산 나트륨, 카복시메틸셀룰로스 칼슘, 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 구아 검, 하이드록시프로필 셀룰로스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 메틸셀룰로스, 미세결정성 셀룰로스 (MCC), 폴라크틸린 칼슘, 포비돈, 나트륨 전분 글리콜레이트 전분 또는 예비젤라틴화 전분으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 팽윤제를 포함한다.

[0129] 하나의 실시양태에서 제1 방출 성분은 탄산칼슘, 인산칼슘, 황산칼슘, 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 압축성 당, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 에틸셀룰로스, 프럭토스, 이소말트, 락티톨, 락토스, 만니톨, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 말토텍스트린, 미세결정성 셀룰로스 (MCC), 폴리텍스트로스, 알긴산나트륨, 소르비톨, 활석 및 크실리톨로 이루어진 그룹으로부터 선택된 충전제와 같은 충전제를 포함한다.

[0130] 하나의 실시양태에서 제1 방출 성분은 아카시아, 알긴산, 카보머, 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 카라기난, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 키토산, 코포비돈, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 구아 검, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시에틸메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 전분, 히프로멜로스, 메틸셀룰로스, 폴록사머, 폴리텍스트로스, 폴리에틸렌 옥사이드, 포비돈, 알긴산나트륨, 수크로스, 전분, 예비젤라틴화 전분 및 말토텍스트린으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 결합제와 같은 결합제를 포함한다.

[0131] 하나의 실시양태에서 제1 방출 성분은 칼슘 스테아레이트, 글리세린 모노스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 수소화된 피마자유, 수소화된 식물성 오일, 마그네슘 라우릴 설페이트, 마그네슘 스테아레이트, 중쇄 트리글리세라이드, 팔미트산, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 스테아르산, 활석, 실리카, 스테아르산 및 아연 스테아레이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 윤활제와 같은 윤활제를 포함한다.

[0132] 본 개시내용의 목적에 적합하고 숙련자에게 공지된 임의의 다른 부형제가 본원에 포함되는 것으로 간주된다.

[0133] 히프로멜로스로도 알려진 하이드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC)가 경구 정제 및 캡슐제 제형에서 부형제로서 사용되며, 여기서 등급에 따라, 이것은 소화관으로의 약물 화합물의 방출을 지연시키기 위한 제어 방출제 또는 방출-제어 부형제로서 기능한다. 이것은 또한 결합제로서 및 정제 코팅의 성분으로서 사용된다.

[0134] 다른 등급의 HPMC는, 예를 들어, 점도에 대해 상이한 특징을 갖는다. 따라서, 상이한 HPMC는 매봉된 API의 방출 속도에 상이한 영향을 미칠 것이다. 또한, 제형 중의 HPMC의 양, 제형의 경도 또는 정제로의 제형의 압축 정도, 뿐만 아니라 임의의 잠재적인 코팅이 API의 방출 속도에 잠재적으로 영향을 줄 것이다. 방출 속도는 생성된 과립 또는 배치의 용해 프로파일을 평가함으로써 결정될 수 있다. 용해 시험 실험으로부터 생성된 시험관 내 약물 용해 데이터는 시험관내-생체내 상관관계 (IVIVC)에 의해 생체내 약동학적 데이터와 관련될 수 있다. 여러 용해 장치가 존재한다.

[0135] ST를 포함하는 연장-방출 정제 또는 미니-정제:

[0136] 하나의 실시양태에서 제1 방출 성분 a.는 연장 방출 특성을 가진 필름-코팅된 정제 또는 미니-정제이다. 이러한 예는 실시예 1, 2, 10 및 12-14에 제공된다.

[0137] 하나의 실시양태에서 제1 방출 성분 a.는

[0138] - 수플라타스트 토실레이트,

[0139] - 미세결정성 셀룰로스,

[0140] - L-HPC,

[0141] - 크로스카멜로스, 및

[0142] - 마그네슘 스테아레이트 중의 하나 이상을 포함하는 필름-코팅된 정제 또는 필름-코팅된 미니-정제이고,

[0143] 여기서 필름-코팅은 에틸셀룰로스를 기본으로 하는 반투과성 필름 (에틸셀룰로스 및 에탄올)을 포함한다.

- [0144] 하나의 실시양태에서 제1 방출 성분 a.는
- [0145] - 수플라타스트 토실레이트,
- [0146] - 미세결정성 셀룰로스,
- [0147] - 나트륨 전분 글리콜레이트 (타입 A) ,
- [0148] - 예비-젤라틴화된 전분,
- [0149] - 시트르산 일수화물, 및
- [0150] - 마그네슘 스테아레이트 중의 하나 이상을 포함하는 필름-코팅된 정제 또는 필름-코팅된 미니-정제이고,
- [0151] 여기서 필름-코팅은 에틸셀룰로스를 기본으로 하는 반투과성 필름 (에틸셀룰로스, 히프로멜로스 및 에탄올)을 포함한다.
- [0152] 연장-방출 정제 또는 미니-정제는 본 개시내용에 따라 즉시-방출 투여 형태와 함께 투여될 것이다.
- [0153] 제2 방출 성분 - 즉시 방출
- [0154] 하나의 실시양태에서, 본원에 개시된 약제학적 조성물의 제2 방출 성분은 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체, 및 하나 이상의 부형제, 하나 이상의 필름-형성 부형제, 결합제, 충전제, 붕해제 또는 윤활제를 포함한다.
- [0155] 필름-형성 부형제는 숙련자에게 알려진 임의의 필름-형성 부형제일 수 있다. 하나의 실시양태에서, 제2 방출 성분은 하이드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC), 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 히프로멜로스 아세테이트 석시네이트, 히프로멜로스 프탈레이트, 키토산, 코포비돈, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 셀룰로스 아세테이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리비닐 알콜 및 알기네이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 필름-형성 부형제를 포함한다.
- [0156] 하나의 실시양태에서 제2 방출 성분은 탄산칼슘, 인산칼슘, 황산칼슘, 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 압축성 당, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 에틸셀룰로스, 프럭토스, 이소말트, 락티톨, 락토스, 만니톨, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 말토덱스트린, 미세결정성 셀룰로스 (MCC), 폴리텍스트로스, 알긴산나트륨, 소르비톨, 활석 및 크실리톨로 이루어진 그룹으로부터 선택된 충전제와 같은 충전제를 포함한다.
- [0157] 하나의 실시양태에서 제2 방출 성분은 아카시아, 알긴산, 카보머, 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 카라기난, 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 키토산, 코포비돈, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 구아 검, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시에틸메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 하이드록시프로필 전분, 히프로멜로스, 메틸셀룰로스, 폴록사머, 폴리텍스트로스, 폴리에틸렌 옥사이드, 포비돈, 알긴산나트륨, 전분, 예비젤라틴화 전분, 말토덱스트린 및 합성 중합체, 예를 들어 PVP (폴리비닐피롤리돈) 및 PEG (폴리에틸렌 글리콜)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 결합제와 같은 결합제를 포함한다.
- [0158] 하나의 실시양태에서 제2 방출 성분은 저-치환된 하이드록시프로필 셀룰로스 (L-HPC), HPC, 알긴산, 알긴산 칼슘, 알긴산 나트륨, 카복시메틸셀룰로스 칼슘, 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 구아 검, 하이드록시프로필 셀룰로스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 메틸셀룰로스, 미세결정성 셀룰로스 (MCC), 폴라크릴린 칼륨, 포비돈, 나트륨 전분 글리콜레이트 전분 또는 예비젤라틴화 전분으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 붕해제와 같은 붕해제를 포함한다.
- [0159] 하나의 실시양태에서 제2 방출 성분은 칼슘 스테아레이트, 콜로이드성 이산화규소, 글리세린 모노스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 수소화된 피마자유, 수소화된 식물성 오일, 마그네슘 라우릴 설페이트, 마그네슘 스테아레이트, 중쇄 트리글리세라이드, 팔미트산, 폴리에틸렌 글리콜, 이산화규소, 나트륨 라우릴 설페이트, 스테아르산, 활석 및 아연 스테아레이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 윤활제와 같은 윤활제를 포함한다.
- [0160] 하나의 실시양태에서 제2 방출 성분은 제1 방출 성분을 포함하는 내부 코어, 내부 기질, 정제 또는 미니-정제 상의 코팅과 같은 코팅이다. 상기 코팅은 숙련자에게 공지된 임의의 종류의 코팅 또는 분무에 의해 도포될 수 있다.
- [0161] 제2 방출 성분은 또한 하나의 실시양태에서 즉시 방출 특성을 갖는 고체 기질, 정제 또는 미니-정제와 같은 기

질 형태일 수 있다. 이러한 제형은 숙련가에게 공지되어 있다.

[0162] ST를 포함하는 즉시-방출 정제 또는 미니-정제:

[0163] 하나의 실시양태에서 제2 방출 성분 b.는 즉시-방출 특성을 가진 필름-코팅된 미니-정제이다. 이러한 예는 실시예 3 및 11-13에 제공된다.

[0164] 하나의 실시양태에서 제2 방출 성분 b.는

[0165] - 수플라타스트 토실레이트,

[0166] - 미세결정성 셀룰로스

[0167] - L-HPC

[0168] - 크로스카멜로스

[0169] - 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 필름-코팅된 정제 또는 필름-코팅된 미니-정제이고,

[0170] 여기서 필름-코팅은 히프로멜로스를 기본으로 하는 가용성 필름 (히프로멜로스 및 폴리에틸렌 글리콜)을 포함한다.

[0171] 즉시-방출 미니-정제는 본 개시내용에 따라 연장-방출 투여 형태와 함께 투여될 것이다.

[0172] 제1 및 제2 방출 성분을 포함하는 약제학적 조성물

[0173] 하나의 실시양태에서 제1 방출 성분 a.는 연장-방출 특성을 가진 반투과성 필름-코팅된 미니-정제 또는 정제이고 제2 방출 성분 b.는 즉시-방출 특성을 가진 가용성 필름-코팅된 미니-정제 또는 정제이며; 미니-정제를 혼합하고, 예를 들어 캡슐에 조합한다. 이러한 예는 실시예 4, 5 및 12에 제공된다.

[0174] 하나의 실시양태에서 본원에 개시된 바와 같은 조성물은 다음을 포함한다;

[0175] a. 다음 중의 하나 이상을 포함하는 필름-코팅된 정제 또는 필름-코팅된 미니-정제인 제1 방출 성분

[0176] o 수플라타스트 토실레이트,

[0177] o 미세결정성 셀룰로스,

[0178] o 나트륨 전분 글리콜레이트 (타입 A),

[0179] o 예비-젤라틴화된 전분,

[0180] o 시트르산 일수화물, 및

[0181] o 마그네슘 스테아레이트,

[0182] 여기서, 필름-코팅은 에틸셀룰로스를 기본으로 하는 반투과성 필름 (에틸셀룰로스, 히프로멜로스 및 에탄올)을 포함하고,

[0183] b. 다음 중의 하나 이상을 포함하는 필름-코팅된 정제 또는 필름-코팅된 미니-정제인 제2 방출 성분

[0184] o 수플라타스트 토실레이트,

[0185] o 미세결정성 셀룰로스,

[0186] o L-HPC,

[0187] o 크로스카멜로스 및

[0188] o 마그네슘 스테아레이트,

[0189] 여기서, 필름-코팅은 히프로멜로스를 기본으로 하는 가용성 필름 (히프로멜로스 및 폴리에틸렌 글리콜)을 포함하고,

[0190] 여기서 상기 제1 및 제2 방출 성분은 캡슐, 파우치 사체 또는 스틱 팩과 같은 적절한 용기에 함께 제공되거나;

[0191] 상기 제1 방출 성분은 캡슐, 파우치 사체 또는 스틱 팩과 같은 적절한 용기에 제공되고, 상기 제2 방출 성분은 캡슐, 파우치 사체 또는 스틱 팩과 같은 적절한 용기에 제공된다.

- [0192] 하나의 실시양태에서 본원에 개시된 바와 같은 조성물은 다음을 포함한다;
- [0193] a. 다음 중의 하나 이상을 포함하는 필름-코팅된 정제 또는 필름-코팅된 미니-정제인 제1 방출 성분
- [0194] o 수플라타스트 토실레이트,
- [0195] o 미세결정성 셀룰로스,
- [0196] o L-HPC,
- [0197] o 크로스카멜로스 및
- [0198] o 마그네슘 스테아레이트,
- [0199] 여기서, 필름-코팅은 에틸셀룰로스를 기본으로 하는 반투과성 필름 (에틸셀룰로스 및 에탄올)을 포함하고,
- [0200] b. 다음 중의 하나 이상을 포함하는 필름-코팅된 정제 또는 필름-코팅된 미니-정제인 제2 방출 성분
- [0201] o 수플라타스트 토실레이트,
- [0202] o 미세결정성 셀룰로스
- [0203] o L-HPC
- [0204] o 크로스카멜로스
- [0205] o 마그네슘 스테아레이트,
- [0206] 여기서, 필름-코팅은 히프로멜로스를 기본으로 하는 가용성 필름 (히프로멜로스 및 폴리에틸렌 글리콜)을 포함하고,
- [0207] 여기서, 상기 제1 및 제2 방출 성분은 캡슐, 파우치 사체 또는 스틱 팩과 같은 적절한 용기에 함께 제공되거나;
- [0208] 상기 제1 방출 성분은 캡슐, 파우치 사체 또는 스틱 팩과 같은 적절한 용기에 제공되고, 상기 제2 방출 성분은 캡슐, 파우치 사체 또는 스틱 팩과 같은 적절한 용기에 제공된다.
- [0209] 하나의 실시양태에서 제1 방출 성분 a.는 연장-방출 특성을 가진 정제이고 제2 방출 성분 b.는 즉시-방출 특성을 가진 코팅이다. 이러한 예는 실시예 6, 7, 9, 13 및 14에 제공된다.
- [0210] 하나의 실시양태에서 본원에 개시된 바와 같은 조성물은 다음을 포함한다;
- [0211] a. 다음 중의 하나 이상을 포함하는, 수플라타스트 토실레이트의 연장 방출을 제공하는 필름-코팅된 정제인 제1 방출 성분
- [0212] o 수플라타스트 토실레이트,
- [0213] o 히프로멜로스 4000,
- [0214] o 임의로 미세결정성 셀룰로스 및 시트르산 일수화물,
- [0215] o 이산화규소 및
- [0216] o 마그네슘 스테아레이트,
- [0217] 여기서, 필름-코팅은 에틸 셀룰로스를 기본으로 하는 반투과성 차단 필름을 포함하며, 상기 필름 코팅은 하나 이상의 에틸 셀룰로스 7cps, 에탄올 96% 및 히프로멜로스 3 cps를 포함하고,
- [0218] b. 다음을 포함하는, 상기 코팅된 정제에 도포된 수플라타스트 토실레이트를 함유하는 즉시 방출 필름인 제2 방출 성분
- [0219] o 수플라타스트 토실레이트,
- [0220] o 폴리에틸렌 글리콜, 및
- [0221] o 히프로멜로스 15 cps.
- [0222] 하나의 실시양태에서 본원에 개시된 바와 같은 조성물은 다음을 포함한다;
- [0223] a. 다음 중의 하나 이상을 포함하는, 수플라타스트 토실레이트의 연장 방출을 제공하는 필름-코팅된 정제인 제1

방출 성분

- [0224] o 수플라타스트 토실레이트,
- [0225] o 히프로멜로스 4000,
- [0226] o 미세결정성 셀룰로스
- [0227] o 시트르산 일수화물,
- [0228] o 이산화규소 및,
- [0229] o 마그네슘 스테아레이트,
- [0230] 여기서, 필름-코팅은 에틸 셀룰로스를 기본으로 하는 반투과성 차단 필름을 포함하며, 상기 필름 코팅은 하나 이상의 에틸 셀룰로스 7cps, 에탄올 96% 및 히프로멜로스 3 cps를 포함하고,
- [0231] b. 다음을 포함하는, 상기 코팅된 정제에 도포된 수플라타스트 토실레이트를 함유하는 즉시 방출 필름 코팅인 제2 방출 성분
- [0232] o 수플라타스트 토실레이트,
- [0233] o 폴리에틸렌 글리콜, 및
- [0234] o 히프로멜로스 15 cps.
- [0235] 하나의 실시양태에서 본원에 개시된 바와 같은 조성물은 다음을 포함한다;
- [0236] a. 다음 중의 하나 이상을 포함하는, 수플라타스트 토실레이트의 연장 방출을 제공하는 정제인 제1 방출 성분
- [0237] o 수플라타스트 토실레이트,
- [0238] o 히프로멜로스 4000,
- [0239] o 미세결정성 셀룰로스,
- [0240] o 나트륨 카복시메틸셀룰로스 및
- [0241] o 마그네슘 스테아레이트; 및
- [0242] b. 다음을 포함하는, 상기 정제에 도포된 수플라타스트 토실레이트를 함유하는 즉시 방출 코팅인 제2 방출 성분
- [0243] o 수플라타스트 토실레이트,
- [0244] o 히프로멜로스 4000,
- [0245] o 미세결정성 셀룰로스,
- [0246] o 락토스,
- [0247] o 크로스카멜로스 및
- [0248] o 마그네슘 스테아레이트,
- [0249] 여기서, 제2 방출 성분은 제1 방출 성분 정제 상의 압축 코팅 (프레스 코팅)으로서 도포된다.
- [0250] 하나의 실시양태에서 제1 방출 성분 a.는 이중층 정제의 연장-방출 층이고, 제2 방출 성분 b.는 이중층 정제의 즉시-방출 층이다. 이러한 예는 실시예 8 및 15에 제공된다.
- [0251] 하나의 실시양태에서 본원에 개시된 바와 같은 조성물은 다음을 포함하는 이중층 정제 (또는 미니-정제)이다;
- [0252] a. 다음 중의 하나 이상을 포함하는, 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체의 연장 방출을 제공하는 제1 방출 층
- [0253] o 수플라타스트 토실레이트,
- [0254] o 히프로멜로스 4000,
- [0255] o 미세결정성 셀룰로스,

- [0256] o 시트르산 일수화물,
- [0257] o 나트륨 카복시메틸셀룰로스 및
- [0258] o 마그네슘 스테아레이트,
- [0259] b. 다음 중의 하나 이상을 포함하는, 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체의 즉시 방출을 제공하는 제2 방출 층
- [0260] o 수플라타스트 토실레이트,
- [0261] o 히프로멜로스 4000,
- [0262] o 미세결정성 셀룰로스,
- [0263] o 시트르산 일수화물,
- [0264] o 락토스,
- [0265] o 크로스카멜로스 및
- [0266] o 마그네슘 스테아레이트,
- [0267] 여기서, 이중층 정제 프레스 상에서 제1 방출 층은 층 1로서 압축되고 제2 방출 층은 층 2로서 압축되어 이중층 정제를 제공한다.
- [0268] 약제학적 조성물 - 추가의 활성 성분
- [0269] 본 개시내용에 따르는 약제학적 조성물은 본원의 다른 곳에서 상세히 기술된 바와 같은 활성 약제학적 성분 (API), 및 하나의 실시양태에서 하나 이상의 추가의 활성 성분을 포함한다.
- [0270] 하나의 실시양태에서 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공되며, 상기 조성물은
- [0271] a. 상기 화합물을 포함하고 상기 화합물의 연장 방출을 제공하는 제1 방출 성분, 및
- [0272] b. 상기 화합물을 포함하고 상기 화합물의 즉시 방출을 제공하는 제2 방출 성분을, 별도로 또는 함께, 포함하고,
- [0273] 여기서 상기 조성물은, 별도로 또는 함께, 하나 이상의 추가의 활성 약제학적 성분을 추가로 포함한다.
- [0274] 투여 및 투여량
- [0275] 본 개시내용에 따르면, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 치료를 필요로 하는 개체에게 약제학적 유효량으로 투여된다. 화합물의 치료학적 유효량은 주어진 질환 및 이의 합병증의 임상 증상을 치료하거나, 예방하거나, 위험을 감소시키거나, 완화시키거나 부분적으로 정지시키기에 충분한 양이다. 특정 치료 목적에 효과적인 양은 장애의 중증도 및 종류 뿐만 아니라 대상체의 체중 및 일반적인 상태에 따라 좌우될 것이다.
- [0276] 본 개시내용에 따르는 조성물은 하루에 1회 또는 수 회, 예를 들어 하루에 1회 내지 4회, 예를 들어 하루에 1 내지 3회, 예를 들어 하루에 1 내지 2회, 예를 들어 하루에 2 내지 4회, 예를 들어 하루에 2 내지 3회 투여될 수 있다. 대안적으로, 화합물은 1일 1회 미만, 예를 들면, 1일 1회, 예를 들어 2일 1회, 예를 들어 3일 1회, 예를 들어 4일 1회, 예를 들면 5일 1회, 예를 들어 6일 1회, 예를 들면 매주 1회 투여될 수 있다.
- [0277] 하나의 실시양태에서 본 발명의 조성물은 아침에 한 번 및/또는 저녁에 또는 수면 전에 한 번 투여된다. 하나의 실시양태에서 본 발명의 조성물은 아침에 한 번 및 저녁에 또는 수면 전에 한 번 투여된다. 하나의 실시양태에서 본 발명의 조성물은 아침에 한 번 투여된다. 하나의 실시양태에서 본 발명의 조성물은 저녁에 또는 수면 전에 한 번 투여된다.
- [0278] 하나의 실시양태에서 본 발명의 조성물은 질환의 급성 증상을 완화시키기 위해, 아침에 한 번 및/또는 저녁에 또는 수면 투여 전에 한 번 이외에 요구에 따라 또는 필요에 따라 투여된다.
- [0279] 투여는 제한된 시간 동안 일어날 수 있거나, 투여는 만성적일 수 있고, 치료는 개인의 생애 동안 또는 개인이 이로부터 혜택을 받는 한 진단의 개시로부터 만성적일 수 있다. 조성물은 다양한 치료 시점에서 개체에게 투여될 수 있다. 치료는 하나의 연속된 기간에 걸쳐, 또는 투여가 중지, 감소 또는 변경되는 기간 사이의 간격으로

수행될 수 있다.

- [0280] 본 발명의 약제학적 조성물에서 활성 약제학적 성분의 농도는 이의 적절한 투여량을 달성하도록 최적화된다. 제1 방출 성분 및 제2 방출 성분에서의 활성 약제학적 성분의 농도는 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0281] 하나의 실시양태에서 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체의 농도 또는 투여량은, 제1 및 제2 방출 성분에서 필수적으로 동일하다.
- [0282] 하나의 실시양태에서 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체의 농도 또는 투여량은, 제1 방출 성분에서 보다 높은 농도 또는 투여량 또는 제2 방출 성분에서 보다 높은 농도 또는 투여량과 같이 제1 및 제2 방출 성분에서 상이하다
- [0283] 하나의 실시양태에서 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체의 농도는 제2 방출 성분 (IR)에서보다 제1 방출 성분 (ER)에서 더 높다.
- [0284] 하나의 실시양태에서 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체의 농도 또는 투여량은, 제2 방출 성분 (IR)에서보다 제1 방출 성분 (ER)에서 1-10배 더 높거나, 예를 들어 제1 방출 성분 (ER)에서 1배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 또는 10배 더 높거나; 예를 들어 제1 방출 성분 (ER)에서 1-2배, 2-3배, 3-4배, 4-5배, 5-6배, 6-7배, 7-8배, 8-9배, 9-10배 더 높다.
- [0285] 하나의 실시양태에서 제1 방출 성분 (ER) 및 제2 방출 성분 (IR)의 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체의 농도 또는 투여량 비는 10:1 내지 1:1, 예를 들어 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 또는 1:1이다.
- [0286] 하나의 실시양태에서 제1 방출 성분 (ER) 및 제2 방출 성분 (IR)의 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체의 농도 또는 투여량 비는 10:1 내지 9:1, 9:1 내지 8:1, 8:1 내지 7:1, 7:1 내지 6:1, 6:1 내지 5:1, 5:1 내지 4:1, 4:1 내지 3:1, 3:1 내지 2:1 또는 2:1 내지 1:1이다.
- [0287] 하나의 실시양태에서 제1 방출 성분 (ER) 및 제2 방출 성분 (IR) 각각은, 성분 당, 25 내지 1000 mg 또는 50 내지 1000 mg 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체, 예를 들어 성분 당 25-50 mg, 50-100 mg, 100-200 mg, 200-250 mg, 250-300 mg, 300-400 mg, 400-500 mg, 500-600 mg, 600-700 mg, 700-800mg, 800-900 mg, 예를 들어 900-1000 mg의 투여량을 포함한다.
- [0288] 하나의 실시양태에서 제1 방출 성분 (ER)은 50-500 mg 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체, 예를 들어 50-100 mg, 100-150 mg, 150-200 mg, 200-250 mg, 250-300 mg, 300-350 mg, 350-400 mg, 400-450 mg, 450-500 mg; 예를 들어 50mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체의 투여량을 포함하고;
- [0289] 제2 방출 성분 (IR)은 25-250 mg 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체, 예를 들어 25-50 mg, 50-75 mg, 75-100 m, 100-150 mg, 150-200 mg, 200-250 mg; 예를 들어 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체의 투여량을 포함한다.
- [0290] 하나의 실시양태에서 제1 방출 성분 (ER)은 100-500 mg 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체의 투여량을 포함하고, 제2 방출 성분 (IR)은 50-100 mg 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체의 투여량을 포함한다.
- [0291] 하나의 실시양태에서 제1 방출 성분 (ER)은 150-750 mg 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체의 투여량을 포함하고, 제2 방출 성분 (IR)은 75-150 mg 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체의 투여량을 포함한다.
- [0292] 하나의 실시양태에서 제1 방출 성분 (ER)은 100-250 mg 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체의 투여량을 포함하고, 제2 방출 성분 (IR)은 50-100 mg 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체의 투여량을 포함한다.
- [0293] 하나의 실시양태에서 농도 또는 투여량은 하루에 한 번 (QD), 하루에 두 번 (BID), 하루에 세 번 (TID) 및/또는 하루에 네 번 (QID) 투여된다. 바람직한 실시양태에서 투여량은 하루에 한 번 1회 투여량 (QD) 또는 하루에 두 번 1회 투여량 (BID)으로 제공된다.

- [0294] 하나의 실시양태에서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 치료학적 유효량으로, 예를 들어 하루당 (유리 염기로 계산하여) 화학식 I의 화합물 0.1 mg 내지 5000 mg의 양으로; 예를 들어 하루당 화합물 1 mg 내지 1000 mg의 양으로 투여된다.
- [0295] 하나의 실시양태에서 화합물은 하루당 0.1 mg 내지 1 mg 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체, 예를 들어 하루당 1 내지 10 mg, 예를 들어 10 내지 20 mg, 20 내지 40 mg, 40 내지 60 mg, 60 내지 80 mg, 80 내지 100 mg, 100 내지 150 mg, 150 내지 200 mg, 200 내지 250 mg, 250 내지 300 mg, 300 내지 350 mg, 350 내지 400 mg, 400 내지 500 mg, 500 내지 600 mg, 600 내지 700 mg, 700 내지 800 mg, 800 내지 900 mg, 900 내지 1000 mg, 1000 내지 1250 mg, 1250 내지 1500 mg, 1500 내지 1750 mg, 1750 내지 2000 mg, 2000 내지 2250 mg, 2250 내지 2500 mg, 2500 내지 2750 mg, 2750 내지 3000 mg, 3000 내지 3500 mg, 3500 내지 4000 mg, 예를 들면 4000 내지 5000 mg 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체의 양으로 투여된다.
- [0296] 하루당(per day)은 투여량이 1일 1회 (QD), 1일 2회 (BID), 1일 3회 (TID) 및/또는 1일 4회 (QID)를 포함하여 하루당 1회 투여량으로 제공되거나 다중 투여량으로 나누어 제공될 수 있음을 의미한다. 바람직한 실시양태에서 투여량은 하루에 한 번 1회 투여량 (QD) 또는 하루에 두 번 1회 투여량 (BID)으로 제공된다.
- [0297] 하나의 실시양태에서 화합물은 하루에 한 번 (QD) 1회 투여량으로 투여되거나 다중 투여량으로 나누어 투여된다. 하나의 실시양태에서 화합물은 100 mg 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체, QD, 예를 들어 150 mg QD, 예를 들어 200 mg QD, 예를 들어 250 mg QD, 예를 들어 300 mg QD, 예를 들어 400 mg QD, 예를 들어 500 mg QD, 예를 들어 600 mg QD, 예를 들어 700 mg QD, 예를 들어 750 mg QD, 예를 들어 800 mg QD, 예를 들어 900 mg QD, 예를 들어 1000 mg 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체, QD로 투여된다.
- [0298] 하나의 실시양태에서 화합물은 100-1500 mg 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체, QD; 예를 들어 100-200 mg QD, 예를 들어 200-300 mg QD, 예를 들어 300-400 mg QD, 예를 들어 400-500 mg QD, 예를 들어 500-600 mg QD, 예를 들어 600-700 mg QD, 예를 들어 700-800 mg QD, 예를 들어 800-900 mg QD, 예를 들어 900-1000 mg QD, 예를 들어 1000-1100 mg QD, 예를 들어 1100-1200 mg QD, 예를 들어 1200-1300 mg QD, 예를 들어 1300-1400 mg QD, 예를 들어 1400-1500 mg 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체, QD로 투여된다.
- [0299] 하나의 실시양태에서 화합물은 하루에 두 번 (BID) 1회 투여량으로 투여되거나 다중 투여량으로 나누어 투여된다. 하나의 실시양태에서 화합물은 100 mg 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체, BID, 예를 들어 150 mg BID, 예를 들어 200 mg BID, 예를 들어 250 mg BID, 예를 들어 300 mg BID, 예를 들어 400 mg BID, 예를 들어 500 mg BID, 예를 들어 600 mg BID, 예를 들어 700 mg BID, 예를 들어 750 mg BID, 예를 들어 800 mg BID, 예를 들어 900 mg BID, 예를 들어 1000 mg 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체, BID로 투여된다.
- [0300] 하나의 실시양태에서 화합물은 100-1500 mg 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체, BID; 예를 들어 100-200 mg BID, 예를 들어 200-300 mg BID, 예를 들어 300-400 mg BID, 예를 들어 400-500 mg BID, 예를 들어 500-600 mg BID, 예를 들어 600-700 mg BID, 예를 들어 700-800 mg BID, 예를 들어 800-900 mg BID, 예를 들어 900-1000 mg BID, 예를 들어 1000-1100 mg BID, 예를 들어 1100-1200 mg BID, 예를 들어 1200-1300 mg BID, 예를 들어 1300-1400 mg BID, 예를 들어 1400-1500 mg 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체, BID로 투여된다.
- [0301] 또 다른 실시양태에서 화합물은 0.01 mg/kg 체중 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체, 내지 40 mg/kg 체중 수플라타스트 토실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체, 예를 들어 0.01 mg/kg 체중 내지 0.05 mg/kg 체중, 0.05 내지 0.1 mg/kg 체중, 0.1 내지 0.5 mg/kg 체중, 0.5 mg 내지 1 mg/kg 체중, 1 내지 2 mg/kg 체중, 2 내지 3 mg/kg 체중, 3 내지 5 mg/kg 체중, 5 내지 10 mg/kg 체중, 10 내지 15 mg/kg 체중, 15 내지 20 mg/kg 체중, 20 내지 30 mg/kg 체중, 예를 들면 30 내지 40 mg/kg 체중의 양으로 투여된다.
- [0302] **실시예**
- [0303] 본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 예시되지만, 이것이 보호 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

실시예 1

서방출 (SR) 수플라타스트 토실레이트 미니-정제

수플라타스트 토실레이트를 텀블 혼합기에서 미세결정성 셀룰로스, L-HPC (저-치환된 하이드록시프로필셀룰로스) 및 크로스카멜로스 5분 동안 혼합한다. 다음으로 마그네슘 스테아레이트를 첨가하고 30초 동안 혼합한다. 믹스를 정제로 압축하며, 각 정제는 정제 중량이 7.5 mg이고 크기가 2 mm이며 각각은 3.00 mg 수플라타스트 토실레이트를 보유한다. 정제 두께는 대략 1.8 mm이다.

수플라타스트 토실레이트	200.00 g
미세결정성 셀룰로스	120.00 g
L-HPC	125.00 g
크로스카멜로스	50.00 g
마그네슘 스테아레이트	5.00 g
총	500.00

수플라타스트 토실레이트 미니-정제를 유동상에서 에틸 셀룰로스를 기본으로 하는 반투과성 필름으로 필름-코팅한다. 필름 조성은 아래 표에 제공된다. 325 g 코어 정제를 위해, 생산 손실에 대한 5% 초과분을 포함하여 최대 25.0%의 원하는 정제 중량 증가로 필름 코팅할 수 있도록 1000 g의 필름 용액을 제조한다. 분무 조건은 28-30℃의 출구 공기 온도로 제어한다. 20%, 23% 및 25%의 원하는 중량 증가에 도달하기 위해, 682.0g, 784.9g 및 853.1g의 필름 용액을 각각 도포해야 한다.

에틸 셀룰로스 7cps	100.0
에탄올 96%	900.0
총	1000.0

100 mg 수플라타스트 토실레이트에 상응하는 33개의 미니-정제를 USP2 패들 장치를 사용하여 용해에 대해 시험한다 (USP 패들 용해 시험 방법). 각 용기는 600 ml 등장성 염화나트륨 용액을 함유하고 75 rpm으로 교반하였다. 예상 방출은 도 2에 제공되어 있다.

실시예 2

서방출 (SR) 수플라타스트 토실레이트 미니-정제

수플라타스트 토실레이트를 1 L 고전단 혼합기에서 미세결정성 셀룰로스, 나트륨 전분 글리콜레이트 및 예비-젤라틴화된 전분과 2분 동안 혼합한다. 적절한 습도가 달성될 때까지 혼합하면서 정제수를 2-3분에 걸쳐 서서히 첨가한 다음 1분 동안 과립화한다. 생성된 과립을 수분 활성도가 20% 미만으로 될 때까지 STREA 유동상에서 대략 60℃에서 건조시키고 1.4 mm 스크린을 통해 체질한다.

수플라타스트 토실레이트	72.74 g
미세결정성 셀룰로스	71.26 g
나트륨 전분 글리콜레이트 타입 A	18.00 g
예비-젤라틴화된 전분	18.00 g
정제수	121 g
총	180.0 g

생성된 수플라타스트 토실레이트 과립을 마그네슘 스테아레이트와 혼합한다. 믹스를 정제로 압축하며, 각 정제

는 정제 중량이 대략 7.50 mg이고 크기가 2 mm이며 각각은 3.0 mg 수플라타스트 토실레이트를 보유한다. 정제 두께는 대략 1.8 mm였다.

수플라타스트 토실레이트 과립	346.50 g
마그네슘 스테아레이트	3.50 g
총	350.0 g

[0316]

[0317]

미니-정제를 유동상에서 에틸 셀룰로스를 기본으로 하는 반투과성 필름으로 필름-코팅하였다. 필름 조성은 아래 표에 제공된다. 325 g 코어 정제를 위해, 생산 손실에 대한 5% 초과분을 포함하여 최대 17.5%의 원하는 정제 중량 증가로 필름 코팅할 수 있도록 600 g의 필름 용액을 제조한다. 분무 조건은 28-30℃의 출구 공기 온도로 제어한다. 12.5%, 15% 및 17.5%의 원하는 중량 증가에 도달하기 위해, 426.6g, 511.9g 및 597.2g의 필름 용액을 각각 도포해야 한다.

에틸 셀룰로스 7cps	54.00 g
히프로멜로스 3	6.00 g
에탄올 96%	405.00 g
물	135.00 g
총	600.0 g

[0318]

[0319]

100 mg 수플라타스트 토실레이트에 상응하는 33개의 미니-정제를 USP2 패들 장치를 사용하여 용해에 대해 시험한다 (USP 패들 용해 시험 방법). 각 용기는 600 ml 등장성 염화나트륨 용액을 함유하고 75 rpm으로 교반하였다. 예상 방출은 도 3에 제공되어 있다.

[0320]

실시예 3

[0321]

즉시 방출 (IR) 수플라타스트 토실레이트 미니-정제

[0322]

실시예 1로부터의 미니-정제를 유동상에서 히프로멜로스를 기본으로 하는 가용성 필름으로 필름-코팅하였다. 필름 조성은 아래 표에 제공된다. 325 g 코어 정제를 위해, 생산 손실에 대한 5% 초과분을 포함하여 최대 3%의 원하는 정제 중량 증가로 필름 코팅할 수 있도록 200 g의 필름 용액을 제조한다. 분무 조건은 40-42℃의 출구 공기 온도로 제어한다. 3%의 원하는 중량 증가에 도달하기 위해, 186.0g의 필름 용액을 도포한다.

히프로멜로스 15	10.00 g
폴리에틸렌 글리콜 6000	1.00 g
정제수	189.00 g
총	200.0 g

[0323]

[0324]

100 mg 수플라타스트 토실레이트에 상응하는 33개의 미니-정제를 USP2 패들 장치를 사용하여 용해에 대해 시험한다 (USP 패들 용해 시험 방법). 각 용기는 600 ml 등장성 염화나트륨 용액을 함유하고 75 rpm으로 교반하였다. 예상 방출은 도 4에 제공되어 있다.

[0325]

실시예 4

[0326]

캡슐 중의 즉시 방출 (IR) 및 서방출 (SR) 수플라타스트 토실레이트 미니-정제

[0327]

실시예 3으로부터의 33개의 즉시 방출 (IR) 수플라타스트 토실레이트 미니-정제 및 실시예 2로부터의 33개의 필름-코팅된 서방출 (SR) 수플라타스트 토실레이트 미니-정제를 혼합하고 경질 셀 젤라틴 캡슐 크기 00에 충전한다. 그후 캡슐은 100 mg 수플라타스트 토실레이트 IR + 100 mg 수플라타스트 토실레이트 SR의 용량을 보유하며, 여기서 활성 성분은 개시시 용량으로 방출되고 나머지 용량은 24시간에 걸쳐 방출된다. 투여 요법은

1일 2회이다.

[0328] 실시예 5

[0329] 캡슐 중의 즉시 방출 (IR) 및 서방출 (SR) 수플라타스트 토실레이트 미니-정제

[0330] 실시예 3으로부터의 33개의 즉시 방출 (IR) 수플라타스트 토실레이트 미니-정제 및 실시예 1로부터의 167개의 필름-코팅된 서방출 (SR) 수플라타스트 토실레이트 미니-정제를 혼합하고 경질 셀 젤라틴 캡슐 크기 00에 충전한다. 그후 캡슐은 100 mg 수플라타스트 토실레이트 IR + 500 mg 수플라타스트 토실레이트 SR의 용량을 보유하며, 여기서 활성 성분은 개시시 용량으로 방출되고 나머지 용량은 24시간에 걸쳐 방출된다. 투여 요법은 1일 1회이다.

[0331] 실시예 6

[0332] 즉시 방출 (코팅) 및 서방출 (코어) 코팅된 정제

[0333] 수플라타스트 토실레이트를 1 L 고전단 혼합기에서 미세결정성 셀룰로스 및 히프로멜로스 4000과 2분 동안 혼합한다. 적절한 습도가 달성될 때까지 혼합하면서 정제수를 10-12분에 걸쳐 서서히 첨가한 다음 1분 동안 과립화한다. 생성된 과립을 수분 활성도가 40% 미만으로 될 때까지 STREA 유동상에서 대략 60℃에서 건조시키고 1.4 mm 스크린을 통해 체질한다.

수플라타스트 토실레이트	192.00 g
히프로멜로스 4000	8.00 g
미세결정성 셀룰로스	40.00 g
정제수	85 g
총	240.0 g

[0334]

[0335] 생성된 수플라타스트 토실레이트 과립을 히프로멜로스 4000, 이산화규소 및 마그네슘 스테아레이트와 혼합한다. 믹스를 정제로 압축하며, 각 정제는 정제 중량이 대략 175.5 mg이고 크기가 8 mm이며 각각은 100 mg 수플라타스트 토실레이트를 보유한다.

수플라타스트 토실레이트 과립	213.65 g
히프로멜로스 4000	82.85 g
이산화규소	1.50 g
마그네슘 스테아레이트	2.00 g
총	300.0

[0336]

[0337] 수플라타스트 토실레이트 정제를 천공된 드럼 코팅기에서 에틸 셀룰로스를 기본으로 하는 반투과성 차단 필름으로 필름-코팅한다. 필름 조성은 아래 표에 제공된다. 225 g 코어 정제를 위해, 생산 손실에 대한 10% 초과분을 포함하여 7.0%의 원하는 정제 중량 증가로 필름 코팅할 수 있도록 250 g의 필름 용액을 제조한다. 분무 조건은 27-29℃의 제품 공기 온도로 제어한다. 원하는 중량 증가에 도달하기 위해, 173.25 g의 필름 용액을 도포한다.

에틸 셀룰로스 7cps	20.00 g
에탄올 96%	168.75 g
히프로멜로스 3 cps	5.00 g
정제수	56.25 g
총	250.0

[0338]

[0339]

차단막 코팅된 수플라타스트 토실레이트 정제를 천공된 드럼 코팅기에서 수플라타스트 토실레이트를 함유하는 즉시 방출 필름으로 필름-코팅한다. 필름 조성은 아래 표에 제공된다. 225 g 코어 정제를 위해, 50 mg의 수플라타스트 토실레이트에 상응하는 47.1%의 원하는 정제 중량 증가로 필름 코팅할 수 있도록 800 g의 필름 용액을 제조한다. 분무 조건은 40-42℃의 제품 공기 온도에 맞도록 제어한다. 원하는 중량 증가에 도달하기 위해, 생산 손실에 대한 10% 초과분을 포함하여 705.1 g의 필름 용액을 도포한다.

수플라타스트 토실레이트	80.00 g
폴리에틸렌 글리콜	5.60 g
히프로멜로스 15 cps	56.00 g
정제수	658.40 g
총	800.0 g

[0340]

[0341]

정제를 USP2 패들 장치를 사용하여 용해에 대해 시험한다 (USP 패들 용해 시험 방법). 각 용기는 600 ml 등장성 염화나트륨 용액을 함유하고 75 rpm으로 교반하였다. 그후 정제는 50 mg 수플라타스트 토실레이트 IR + 100 mg 수플라타스트 토실레이트 SR의 용량을 보유하며, 여기서 활성 성분은 개시시 용량으로 방출되고 나머지 용량은 12시간에 걸쳐 방출된다. 투여 요법은 1일 2회 2개 정제이다.

[0342]

실시예 7

[0343]

즉시 방출 (코팅) 및 서방출 (코어) 코팅된 정제

[0344]

실시예 6으로부터의 수플라타스트 토실레이트 과립을 아래 표에 제공된 바와 같이 히프로멜로스 4000, 이산화규소 및 마그네슘 스테아레이트와 혼합한다. 정제 믹스를 정제로 압축하며, 각 정제는 정제 중량이 대략 512.6 mg이고 크기가 12 mm이며 각각은 250 mg 수플라타스트 토실레이트를 보유한다.

수플라타스트 토실레이트 과립	182.90 g
히프로멜로스 4000	113.90 g
이산화규소	1.50 g
마그네슘 스테아레이트	1.70 g
총	300.0

[0345]

[0346]

수플라타스트 토실레이트 정제를 천공된 드럼 코팅기에서 에틸 셀룰로스를 기본으로 하는 반투과성 차단 필름으로 필름-코팅한다. 필름 조성은 아래 표에 제공된다. 225 g 코어 정제를 위해, 생산 손실에 대한 10% 초과분을 포함하여 6.0%의 원하는 정제 중량 증가로 필름 코팅할 수 있도록 250 g의 필름 용액을 제조한다. 분무 조건은 27-29℃의 제품 공기 온도로 제어한다. 원하는 중량 증가에 도달하기 위해, 185.625 g의 필름 용액을 도포한다.

에틸 셀룰로스 7cps	22.50 g
에탄올 96%	215.625 g
히프로멜로스 3 cps	2.50 g
정제수	71.875 g
총	250.0

[0347]

[0348]

차단막 코팅된 수플라타스트 토실레이트 정제를 천공된 드럼 코팅기에서 수플라타스트 토실레이트를 함유하는 즉시 방출 필름으로 필름-코팅한다. 필름 조성은 아래 표에 제공된다. 225 g 코어 정제를 위해, 50 mg의 수플라타스트 토실레이트에 상응하는 21.9%의 원하는 정제 중량 증가로 필름 코팅할 수 있도록 525 g의 필름 용액을 제조한다. 분무 조건은 40-42°C의 제품 공기 온도에 맞도록 제어한다. 원하는 중량 증가에 도달하기 위해, 생산 손실에 대한 10% 초과분을 포함하여 422.5 g의 필름 용액을 도포한다.

수플라타스트 토실레이트	30.00 g
폴리에틸렌 글리콜	3.75 g
히프로멜로스 15 cps	37.50 g
정제수	453.75 g
총	525.0 g

[0349]

[0350]

정제를 USP2 패들 장치를 사용하여 용해에 대해 시험하였다 (USP 패들 용해 시험 방법). 각 용기는 600 ml 등장성 염화나트륨 용액을 함유하고 75 rpm으로 교반하였다. 그후 정제는 50 mg 수플라타스트 토실레이트 IR + 250 mg 수플라타스트 토실레이트 SR의 용량을 보유하며, 여기서 활성 성분은 개시시 용량으로 방출되고 나머지 용량은 24시간에 걸쳐 방출된다. 투여 요법은 1일 1회 2개 정제이다.

[0351]

실시예 8

[0352]

즉시 방출 및 서방출 이중층 정제

[0353]

실시예 6으로부터의 수플라타스트 토실레이트 과립을 아래 표에 제공된 바와 같이 미세결정성 셀룰로스, 락토스, 크로스카멜로스 및 마그네슘 스테아레이트와 혼합하여 정제 믹스 IR을 구성한다.

수플라타스트 토실레이트 과립	125.00 g
미세결정성 셀룰로스	35.00 g
락토스	36.00 g
크로스카멜로스	3.00 g
마그네슘 스테아레이트	1.00 g
총	200.0

[0354]

[0355]

실시예 6으로부터의 수플라타스트 토실레이트 과립을 아래 표에 제공된 바와 같이 히프로멜로스 4000, 나트륨 카복시메틸셀룰로스 및 마그네슘 스테아레이트와 혼합하여 정제 믹스 SR을 구성한다.

수플라타스트 토실레이트 과립	250.00 g
히프로멜로스 4000	190.00 g
나트륨 카복시메틸셀룰로스	58.00 g
마그네슘 스테아레이트	2.00 g
총	500.0

[0356]

[0357]

이중층 정제 프레스 상에서 정제 믹스 SR을 층 1 (500 mg)로서 압축하고 정제 믹스 IR을 층 2 (200 mg)로서 압축한다. 각 정제 중량은 대략 700 mg이고, 각각은 즉시 방출을 위해 100 mg 수플라타스트 토실레이트를 보유하고 12시간에 걸친 방출을 위해 200 mg 수플라타스트 토실레이트를 보유한다.

[0358]

정제를 USP2 패들 장치를 사용하여 용해에 대해 시험한다 (USP 패들 용해 시험 방법). 각 용기는 600 ml 등장성 염화나트륨 용액을 함유하고 75 rpm으로 교반하였다. 그 후 정제는 100 mg 수플라타스트 토실레이트 IR + 200 mg 수플라타스트 토실레이트 SR의 용량을 보유하며, 여기서 활성 성분은 개시시 용량으로 방출되고 나머지 용량은 12시간에 걸쳐 방출된다. 투여 요법은 1일 2회 1개 정제이다.

[0359]

실시예 9

[0360]

즉시 방출 및 서방출 프레스-코팅된 정제

[0361]

실시예 6으로부터의 수플라타스트 토실레이트 과립을 아래 표에 제공된 바와 같이 히프로멜로스 4000, 나트륨 카복시메틸셀룰로스 및 마그네슘 스테아레이트와 혼합하여 정제 믹스 SR을 구성한다. 정제 믹스 SR을 SR 정제로 압축하며, 각 정제는 정제 중량이 대략 196 mg이고 크기가 8 mm이며 각각은 100 mg 수플라타스트 토실레이트를 보유한다.

수플라타스트 토실레이트 과립	213.65 g
히프로멜로스 4000	82.85 g
나트륨 카복시메틸셀룰로스	36.50 g
마그네슘 스테아레이트	2.00 g
총	335.0

[0362]

[0363]

실시예 6으로부터의 수플라타스트 토실레이트 과립을 아래 표에 제공된 바와 같이 미세결정성 셀룰로스, 락토스, 크로스카멜로스 및 마그네슘 스테아레이트와 혼합하여 정제 믹스 IR을 구성한다. 정제 믹스 IR은 외부 층으로서 사용하고 SR 정제는 압축 코팅을 위한 특수 정제 프레스를 사용하여 정제 코어로서 도포하며, 이것은 프레스 코팅 또는 정제 중의 정제로도 알려져 있다. 외부 IR 층은 대략 400 mg의 중량을 갖고 100 mg 수플라타스트 토실레이트를 보유해야 한다. 따라서 압축 코팅된 정제의 총 중량은 대략 596 mg일 것이다.

수플라타스트 토실레이트 과립	125.00 g
미세결정성 셀룰로스	80.00 g
락토스	185.00 g
크로스카멜로스	8.00 g
마그네슘 스테아레이트	2.00 g
총	335.0

[0364]

[0365]

정제를 USP2 패들 장치를 사용하여 용해에 대해 시험한다 (USP 패들 용해 시험 방법). 각 용기는 600 ml 등장성 염화나트륨 용액을 함유하고 75 rpm으로 교반하였다. 그 후 정제는 100 mg 수플라타스트 토실레이트 IR +

100 mg 수플라타스트 토실레이트 SR의 용량을 보유하며, 여기서 활성 성분은 개시시 용량으로 방출되고 나머지 용량은 12시간에 걸쳐 방출된다. 투여 요법은 1일 2회 1개 정제이다.

[0366] 실시예 10

[0367] 수플라타스트 토실레이트를 1 L 고전단 혼합기에서 미세결정성 셀룰로스, 나트륨 전분 글리콜레이트 및 예비-젤라틴화된 전분과 2분 동안 혼합하였다. 적절한 습도가 달성될 때까지 혼합하면서 정제수 중의 시트르산의 0.1% 용액을 2-3분에 걸쳐 서서히 첨가한 다음 1분 동안 과립화하였다. 생성된 과립을 1.7 mm 스크린을 통해 습식 스크리닝하고 대략 40℃에서 약 90분 동안 캐비넷에서 건조시켰다. 그후, 과립을 0.7 mm 스크린을 통해 체질하였다. 수분 활성도는 대략 23%였다.

수플라타스트 토실레이트	20.21 g
미세결정성 셀룰로스	19.80 g
나트륨 전분 글리콜레이트 타입 A	5.00 g
예비-젤라틴화된 전분	5.00 g
시트르산 일수화물	0.012 g
정제수	12.0 g
총	50.0 g

[0368] 생성된 수플라타스트 토실레이트 과립을 마그네슘 스테아레이트와 혼합하였다. 믹스를 정제로 압축하였으며, 각 정제는 정제 중량이 대략 7.60 mg이고 크기가 2 mm이며 각각은 2.0 mg 수플라타스트 기제를 보유하였다. 정제 두께는 대략 2.0 mm였다.

수플라타스트 토실레이트 과립	346.50 g
마그네슘 스테아레이트	3.50 g
총	350.0 g

[0370] 미니-정제를 유동상에서 에틸 셀룰로스를 기본으로 하는 반투과성 필름으로 필름-코팅하였다. 필름 조성은 아래 표에 제공된다. 325 g 코어 정제를 위해, 생산 손실에 대한 5% 초과분을 포함하여 15%의 원하는 정제 중량 증가로 필름 코팅할 수 있도록 600 g의 필름 용액을 제조하였다. 분무 조건은 28-30℃의 출구 공기 온도로 제어하였다. 15%의 원하는 중량 증가에 도달하기 위해, 511.9 g의 필름 용액을 각각 도포하였다.

에틸 셀룰로스 7cps	54.00 g
히프로멜로스 3	6.00 g
에탄올 96%	405.00 g
물	135.00 g
총	600.0 g

[0372] 100 mg 수플라타스트 기제에 상응하는 50개의 미니-정제를 USP2 패들 장치를 사용하여 용해에 대해 시험하였다 (USP 패들 용해 시험 방법). 각 용기는 600 ml 등장성 염화나트륨 용액을 함유하고 75 rpm으로 교반하였다. 샘플을 280 nm에서 UV로 분석하였다. 방출 프로파일은 도 5에 제공되어 있다.

[0374] 실시예 11

[0375] 수플라타스트 토실레이트를 텀블 혼합기에서 미세결정성 셀룰로스, L-HPC 및 크로스카멜로스와 5분 동안 혼합하였다. 다음으로 마그네슘 스테아레이트를 첨가하고 30초 동안 혼합하였다. 믹스를 정제로 압축하였으며, 각 정제는 정제 중량이 6.7 mg이고 크기가 2 mm이며, 각각은 1.75 mg 수플라타스트 기제를 보유하였다. 정제 두께는 대략 1.9 mm이었다.

수플라타스트 토실레이트	200.00 g
미세결정성 셀룰로스	120.00 g
L-HPC	125.00 g
크로스카멜로스	50.00 g
마그네슘 스테아레이트	5.00 g
총	500.00

[0376]

[0377]

미니-정제를 유동상에서 히프로멜로스를 기본으로 하는 가용성 필름으로 필름-코팅하였다. 필름 조성은 아래 표에 제공된다. 325 g 코어 정제를 위해, 생산 손실에 대한 5% 초과분을 포함하여 최대 3%의 원하는 정제 중량 증가로 필름 코팅할 수 있도록 200 g의 필름 용액을 제조하였다. 분무 조건은 34-36°C의 출구 공기 온도로 제어하였다. 3%의 원하는 중량 증가에 도달하기 위해, 186.0 g의 필름 용액을 도포하였다.

히프로멜로스 15	10.00 g
폴리에틸렌 글리콜 6000	1.00 g
정제수	189.00 g
총	200.0 g

[0378]

[0379]

100 mg 수플라타스트 기재에 상응하는 57개의 미니-정제를 USP2 패들 장치를 사용하여 용해에 대해 시험하였다 (USP 패들 용해 시험 방법). 각 용기는 600 ml 등장성 염화나트륨 용액을 함유하고 75 rpm으로 교반하였다. 샘플을 280 nm에서 UV로 분석하였다. 방출 프로파일은 도 6에 제공되어 있다.

[0380]

실시예 12

[0381]

실시예 11로부터의 57개의 즉시 방출 (IR) 수플라타스트 토실레이트 미니-정제 및 **실시예 10**으로부터의 50개의 필름-코팅된 서방출 (SR) 수플라타스트 토실레이트 미니-정제를 혼합하고 경질 셀룰라틴 캡슐 크기 000에 충전하였다. 그후 캡슐은 100 mg 수플라타스트 기재 IR + 100 mg 수플라타스트 기재 SR의 용량을 보유하며, 여기서 활성 성분은 개시시 용량으로 방출되고 나머지 용량은 12시간에 걸쳐 방출되었다. 투여 요법은 1일 2회이다. 캡슐을 USP2 패들 장치를 사용하여 용해에 대해 시험하였다 (USP 패들 용해 시험 방법). 각 용기는 600 ml 등장성 염화나트륨 용액을 함유하고 75 rpm으로 교반하였다. 샘플을 280 nm에서 UV로 분석하였다. 방출 프로파일은 도 7에 제공되어 있다.

[0382]

실시예 13

[0383]

수플라타스트 토실레이트를 1 L 고전단 혼합기에서 미세결정성 셀룰로스 및 히프로멜로스 4000과 2분 동안 혼합하였다. 적절한 습도가 달성될 때까지 혼합하면서 정제수 중의 시트르산의 0.1% 용액을 13분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 생성된 과립을 40°C에서 12시간 동안 캐비넷에서 건조시켰다. 과립을 1.0 mm 스크린을 통해 체질하였다.

수플라타스트 토실레이트	128.00 g
히프로멜로스 4000	5.33 g
미세결정성 셀룰로스	26.67 g
시트르산 일수화물	0.025 g
정제수	25 g
총	160.0 g

[0384]

[0385]

생성된 수플라타스트 과립을 히프로멜로스 4000, 이산화규소 및 마그네슘 스테아레이트와 혼합하였다. 믹스를 8 mm 원형 툴링으로 정제로 압축하였으며, 각 정제는 정제 중량이 대략 267 mg이고 각각은 100 mg 수플라타스트 기재를 보유하였다.

수플라타스트 과립	213.65 g
히프로멜로스 4000	82.85 g
이산화규소	1.50 g
마그네슘 스테아레이트	2.00 g
총	300.0

[0386]

[0387]

수플라타스트 정제를 천공된 드림 코팅기에서 에틸 셀룰로스를 기본으로 하는 반투과성 차단 필름으로 필름-코팅하였다. 필름 조성은 아래 표에 제공된다. 200 g 코어 정제를 위해, 생산 손실에 대한 10% 초과분을 포함하여 7.0%의 원하는 정제 중량 증가로 필름 코팅할 수 있도록 250 g의 필름 용액을 제조하였다. 분무 조건은 27-29℃의 제품 공기 온도로 제어하였다. 원하는 중량 증가에 도달하기 위해, 154 g의 필름 용액을 도포하였다.

에틸 셀룰로스 7cps	20.00 g
에탄올 96%	168.75 g
히프로멜로스 3 cps	5.00 g
정제수	56.25 g
총	250.0

[0388]

[0389]

차단막 코팅된 수플라타스트 정제를 천공된 드림 코팅기에서 수플라타스트 토실레이트를 함유하는 즉시 방출 필름으로 필름 코팅하였다. 필름 조성은 아래 표에 제공된다. 200 g 코어 정제를 위해, 50 mg의 수플라타스트 기재로 필름 코팅할 수 있도록 600 g의 필름 용액을 제조하였다. 분무 조건은 40-42℃의 제품 공기 온도에 맞추도록 제어하였다. 원하는 용량의 수플라타스트 기재에 도달하기 위해, 생산 손실에 대한 5% 초과분을 포함하여 598.1 g의 필름 용액을 도포한다.

수플라타스트 토실레이트	60.00 g
폴리에틸렌 글리콜	4.20 g
히프로멜로스 15 cps	43.00 g
정제수	511.80 g
총	600.0 g

[0390]

[0391]

정제를 USP2 패들 장치를 사용하여 용해에 대해 시험하였다 (USP 패들 용해 시험 방법). 각 용기는 600 ml 등장성 염화나트륨 용액을 함유하고 75 rpm으로 교반하였다. 샘플을 280 nm에서 UV로 분석하였다. 그후 정제는 50 mg 수플라타스트 기재 IR + 100 mg 수플라타스트 기재 SR을 함유하였으며, 여기서 활성 성분은 개시시 용량으로 방출되고 나머지 용량은 12시간에 걸쳐 방출된다. 투여 요법은 1일 2회 2개 정제이다. 방출 프로파일은 도 8에 제공되어 있다.

[0392]

실시예 14

[0393]

실시예 13으로부터의 수플라타스트 과립을 아래 표에 제공된 바와 같이 히프로멜로스 4000, 이산화규소 및 마그네슘 스테아레이트와 혼합하였다. 정제 믹스를 8x18.8 mm 타원형 틀링으로 정제로 압축하였으며, 각 정제는 정제 중량이 대략 779,5 mg이고 각각은 250 mg 수플라타스트 기재를 보유하였다.

수플라타스트 과립	182.90 g
히프로멜로스 4000	113.90 g
이산화규소	1.50 g
마그네슘 스테아레이트	1.70 g
총	300.0

[0394]

[0395]

수플라타스트 정제를 천공된 드림 코팅기에서 에틸 셀룰로스를 기본으로 하는 반투과성 차단 필름으로 필름-코팅하였다. 필름 조성은 아래 표에 제공된다. 225 g 코어 정제를 위해, 생산 손실에 대한 10% 초과분을 포함하여 6.0%의 원하는 정제 중량 증가로 필름 코팅할 수 있도록 250 g의 필름 용액을 제조하였다. 분무 조건은 27-29℃의 제품 공기 온도로 제어하였다. 원하는 중량 증가에 도달하기 위해, 165.0 g의 필름 용액을 도포하였다.

에틸 셀룰로스 7cps	18.00 g
에탄올 96%	172.50 g
히프로멜로스 3 cps	2.00 g
정제수	57.50 g
총	250.0

[0396]

[0397]

차단막 코팅된 수플라타스트 정제를 천공된 드럼 코팅기에서 수플라타스트 토실레이트를 함유하는 즉시 방출 필름으로 필름-코팅하였다. 필름 조성은 아래 표에 제공된다. 225 g 코어 정제를 위해, 50 mg의 수플라타스트 기재에 상응하는 원하는 정제 중량 증가로 필름 코팅할 수 있도록 400 g의 필름 용액을 제조하였다. 분무 조건은 40-42℃의 제품 공기 온도에 맞도록 제어하였다. 원하는 중량 증가에 도달하기 위해, 생산 손실에 대한 5% 초과분을 포함하여 358.5 g의 필름 용액을 도포하였다.

수플라타스트 토실레이트	22.86 g
폴리에틸렌 글리콜	2.86 g
히프로멜로스 15 cps	28.57 g
정제수	345.70 g
총	400.0 g

[0398]

[0399]

정제를 USP2 패들 장치를 사용하여 용해에 대해 시험하였다 (USP 패들 용해 시험 방법). 각 용기는 600 ml 등장성 염화나트륨 용액을 함유하고 75 rpm으로 교반하였다. 샘플을 280 nm에서 UV로 분석하였다. 그후 정제는 50 mg 수플라타스트 기재 IR + 250 mg 수플라타스트 기재 SR의 용량을 보유하며, 여기서 활성 성분은 개시시 용량으로 방출되고 나머지 용량은 시간 경과에 따라 방출되었다. 방출 프로파일은 도 9에 제공되어 있다. 차단막 코팅의 필름 두께를 조절함으로써 방출 시간을 보다 빠른 방출로 조절할 수 있다.

[0400]

실시예 15

[0401]

실시예 13으로부터의 수플라타스트 과립을 아래 표에 제공된 바와 같이 미세결정성 셀룰로스, 락토스, 크로스카멜로스 및 마그네슘 스테아레이트와 혼합하여 정제 믹스 IR을 구성하였다.

수플라타스트 과립	125.00 g
미세결정성 셀룰로스	35.00 g
락토스	36.00 g
크로스카멜로스	3.00 g
마그네슘 스테아레이트	1.00 g
총	200.0

[0402]

[0403]

실시예 13으로부터의 수플라타스트 과립을 아래 표에 제공된 바와 같이 히프로멜로스 4000, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스 및 마그네슘 스테아레이트와 혼합하여 정제 믹스 SR을 구성한다.

수플라타스트 과립	250.00 g
히프로멜로스 4000	190.00 g
나트륨 카복시메틸셀룰로스	58.00 g
마그네슘 스테아레이트	2.00 g
총	500.0

[0404]

[0405]

10x22 mm 틀링을 사용하여 이중층 정제 프레스 상에서 정제 믹스 SR을 층 1 (760 mg)로서 압축하고 정제 믹스 IR을 층 2 (304 mg)로서 압축하였다. 각 정제 중량은 대략 1064 mg이고, 각각은 즉시 방출을 위해 100 mg 수플라타스트 기재를 보유하고 12시간에 걸친 방출을 위해 200 mg 수플라타스트 기재를 보유한다.

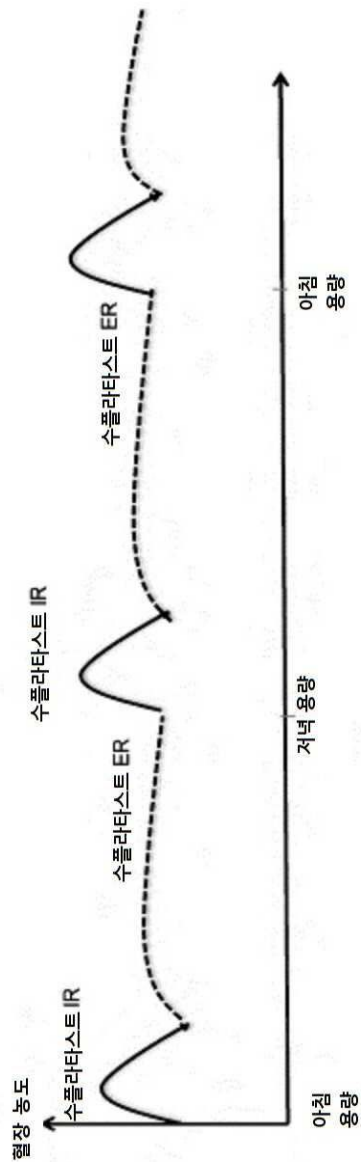
[0406]

정제를 USP2 패들 장치를 사용하여 용해에 대해 시험하였다 (USP 패들 용해 시험 방법). 각 용기는 600 ml 등장성 염화나트륨 용액을 함유하고 75 rpm으로 교반하였다. 샘플을 280 nm에서 UV로 분석하였다. 그후 정제는 100 mg 수플라타스트 기재 IR + 200 mg 수플라타스트 기재 SR의 용량을 보유하며, 여기서 활성 성분은 개시시

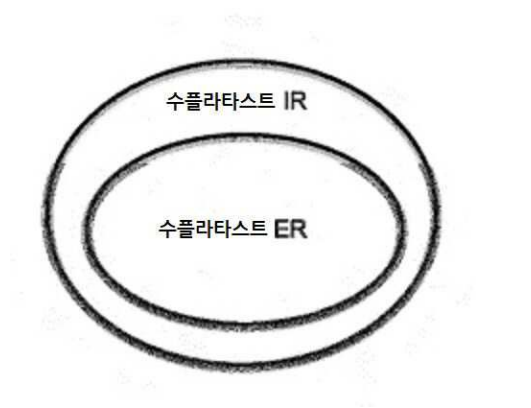
용량으로 방출되고 나머지 용량은 12시간에 걸쳐 방출되었다. 방출 프로파일은 도 10에 제공되어 있다. 투여 요법은 1일 2회 1개 정제이다.

도면

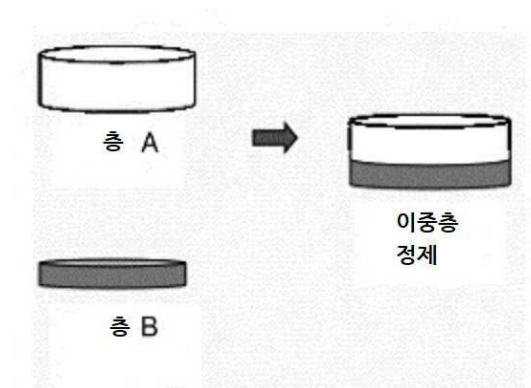
도면1a



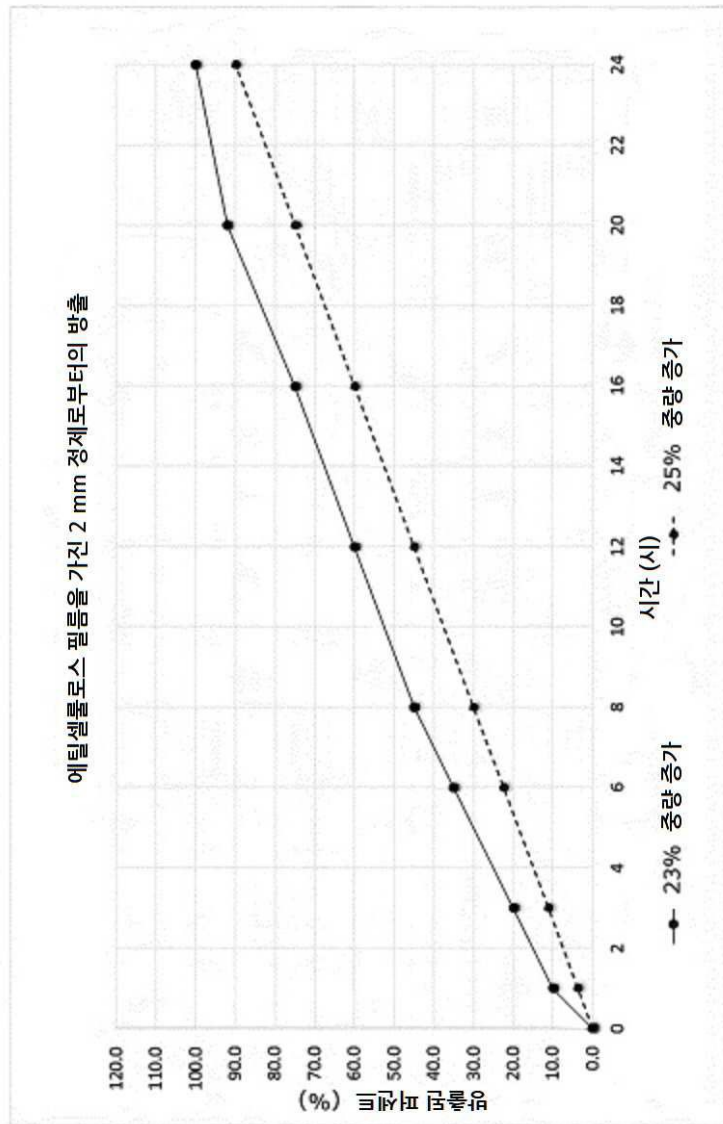
도면1b



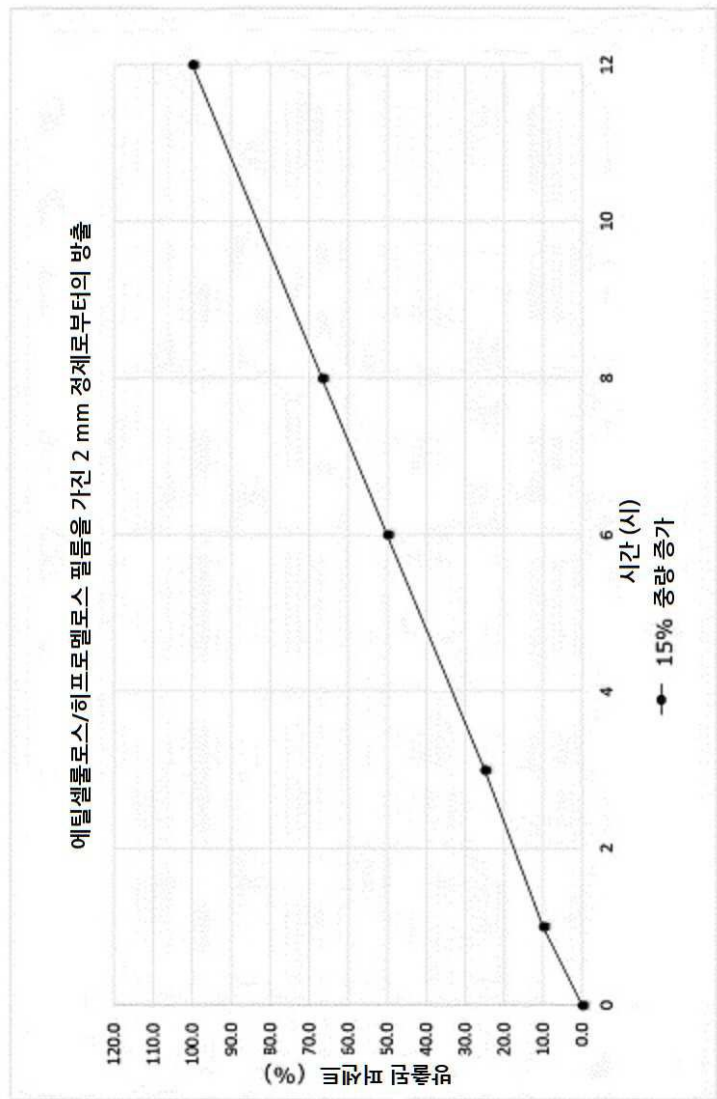
도면1c



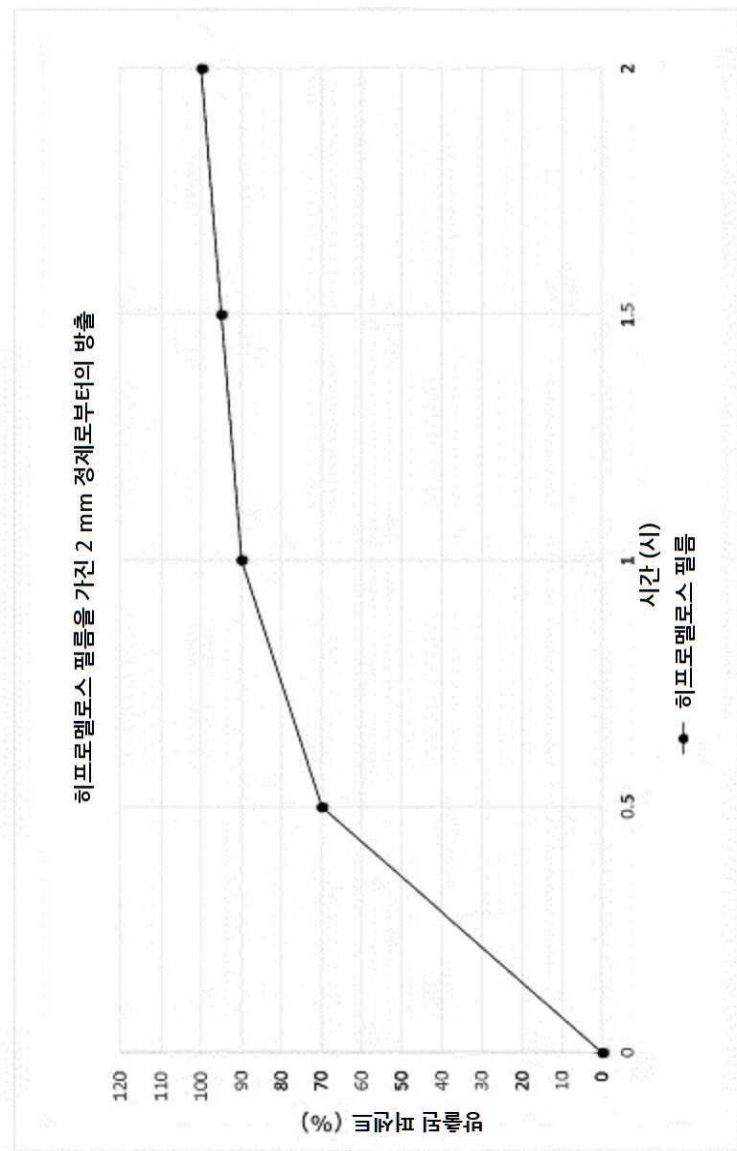
도면2



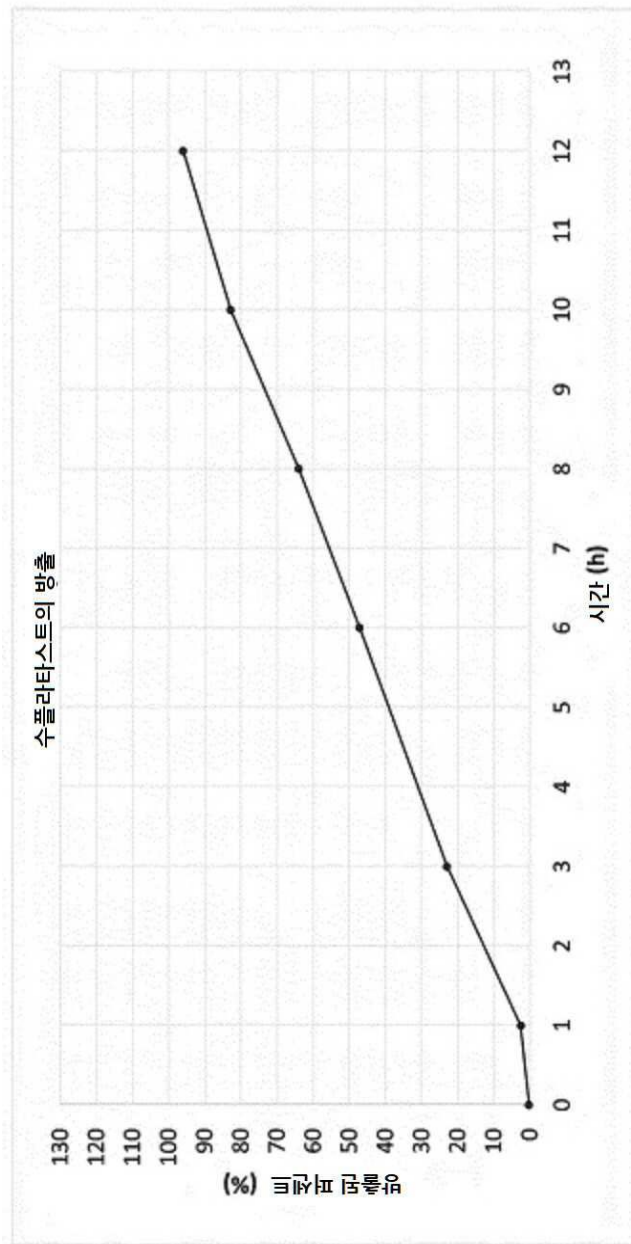
도면3



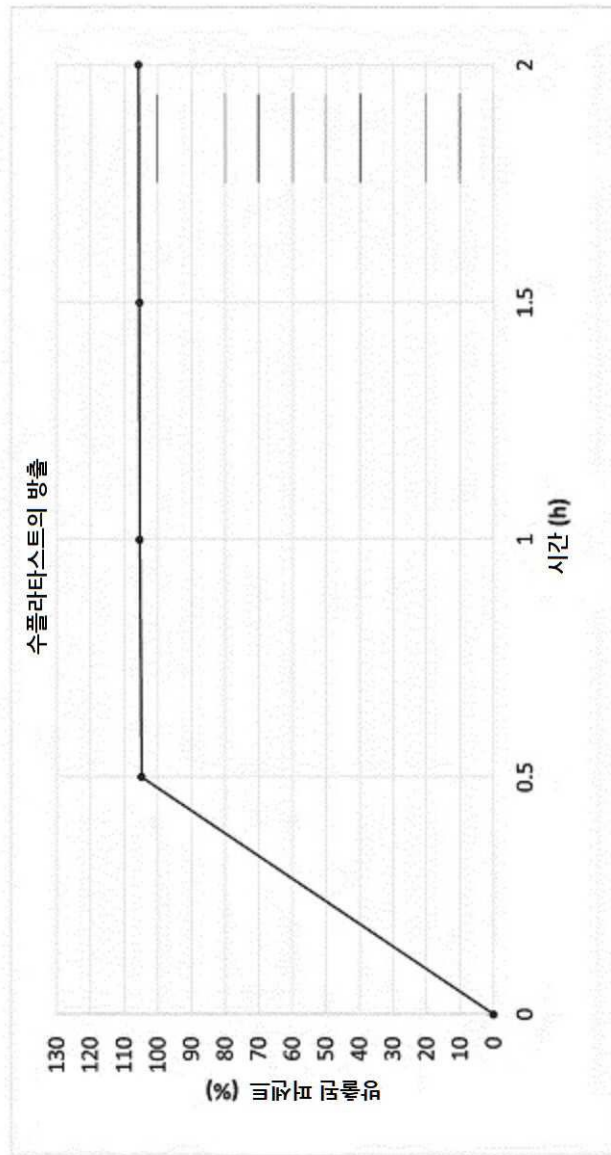
도면4



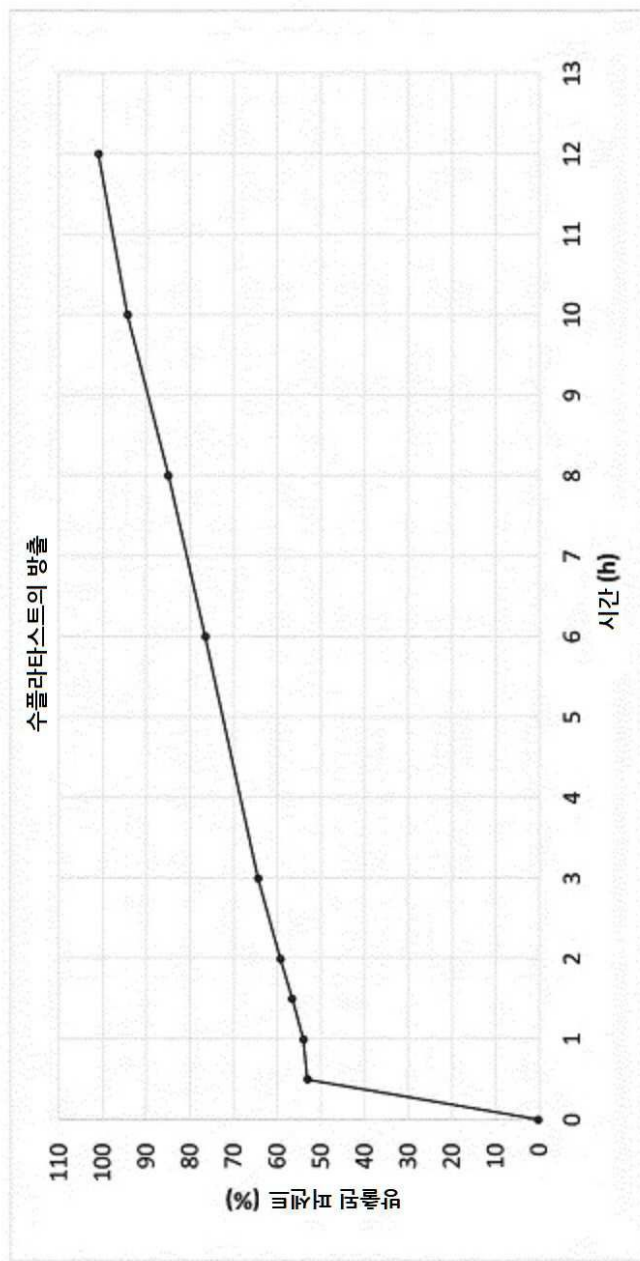
도면5



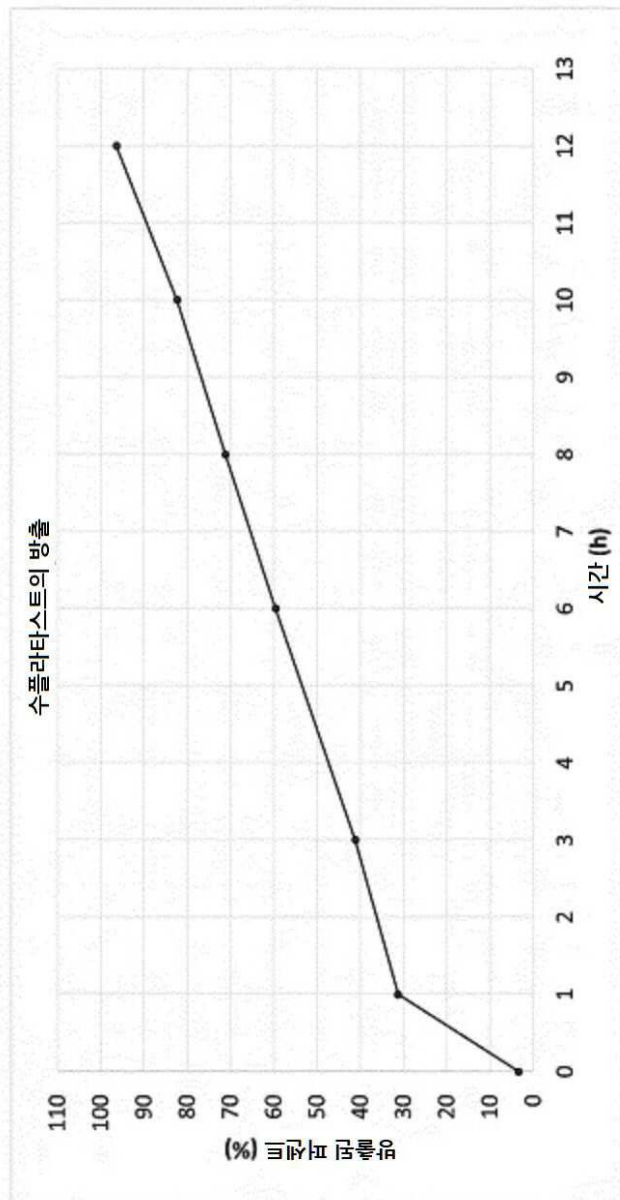
도면6



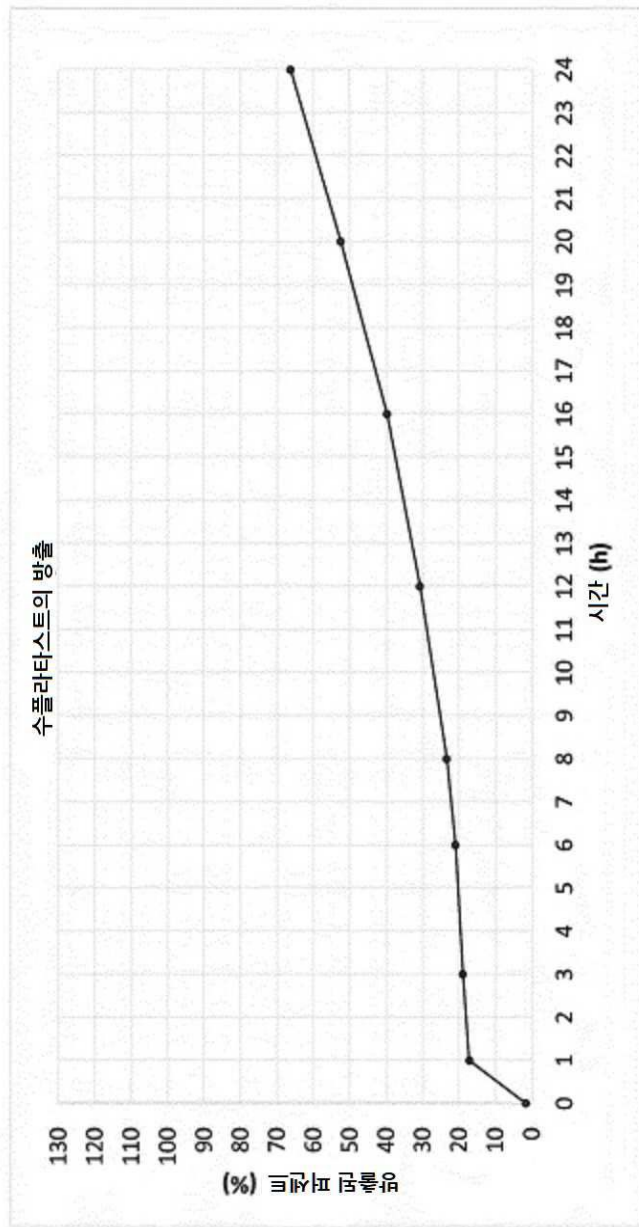
도면7



도면8



도면9



도면10

