



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0106582  
(43) 공개일자 2023년07월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/195 (2006.01)  
A61P 3/14 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61K 9/2018 (2013.01)  
A61K 31/195 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2023-7007456  
(22) 출원일자(국제) 2021년08월03일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2023년03월02일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/044295  
(87) 국제공개번호 WO 2022/031666  
국제공개일자 2022년02월10일  
(30) 우선권주장  
63/061,050 2020년08월04일 미국(US)

(71) 출원인  
캘시리틱스 테라퓨틱스, 인코포레이티드  
미국 캘리포니아 샌프란시스코 오언스 스트리트  
1800 스위트 씨-1200 (우: 94158)  
(72) 발명자  
신하, 우마  
미국 94158 캘리포니아 샌프란시스코 오언스 스트리트  
1800 스위트 씨-1200 캘시리틱스 테라퓨틱스  
인코포레이티드 (내)  
스리다르, 아난스  
미국 94158 캘리포니아 샌프란시스코 오언스 스트리트  
1800 스위트 씨-1200 캘시리틱스 테라퓨틱스  
인코포레이티드 (내)  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
특허법인 남앤남

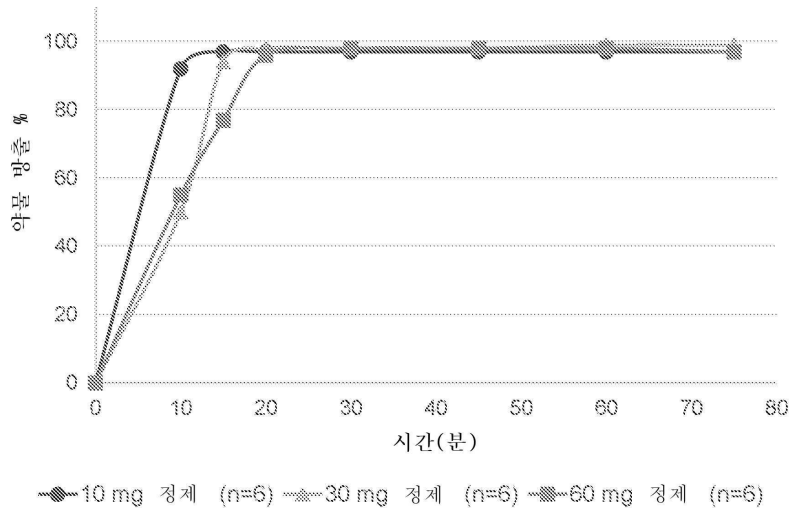
전체 청구항 수 : 총 58 항

(54) 발명의 명칭 트리페닐 칼실리틱 화합물의 제형

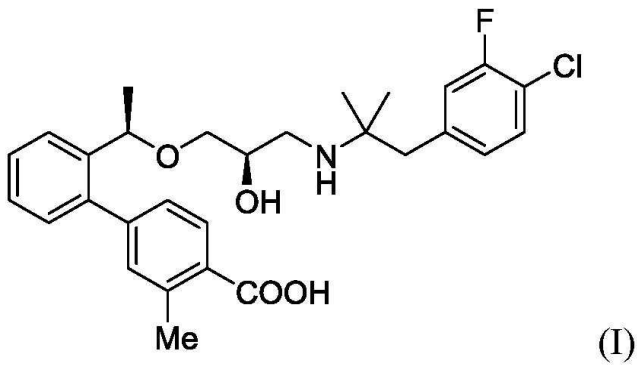
(57) 요약

본 개시는 상염색체 우성 저칼슘혈증(ADH)의 치료를 위한 트리페닐 칼실리틱 화합물, 이들의 용매화물, 수화물, (뒷면에 계속)

대표도 - 도1



약학적으로 허용되는 염, 또는 조합을 포함하는 정제 제형을 제공하며, 여기서, 화합물은 하기 화학식 (I)로 표시된다:



(52) CPC특허분류

*A61K 9/2054* (2013.01)

*A61P 3/14* (2018.01)

(72) 발명자

**프라사드, 리나**

미국 94158 캘리포니아 샌프란시스코 오언스 스트리트 1800 스위트 씨-1200

**코멜리, 알리**

미국 94158 캘리포니아 샌프란시스코 오언스 스트리트 1800 스위트 씨-1200 캘시리틱스 테라퓨틱스 인코포레이티드 (내)

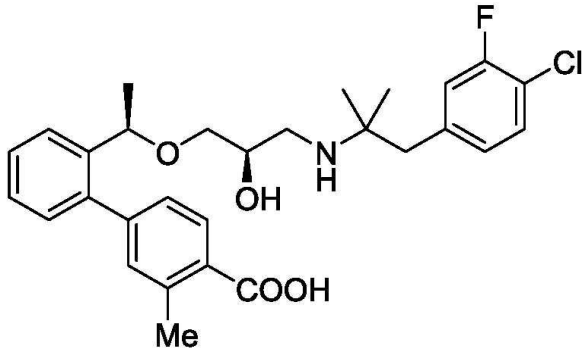
**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

정제 제형으로서,

a) 하기 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 이의 용매화물, 수화물, 약학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 조합:



; 및

b) 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 활택제, 하나 이상의 붕해제, 하나 이상의 계면활성제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 윤활제, 및 이들의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하며, 상기 화합물은 염-비함유 및 무수 기준으로 적어도 약 12 중량%의 양으로 존재하는, 정제 제형.

**청구항 2**

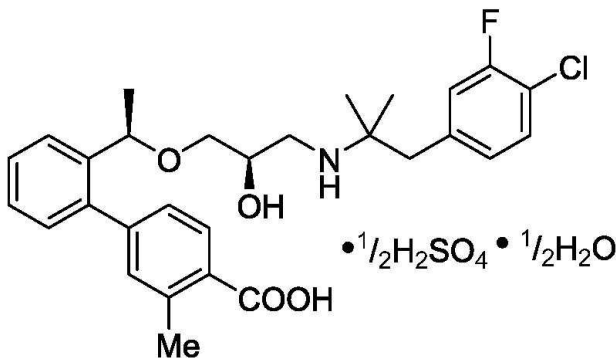
제1항에 있어서, 둘 이상의 투여 강도(dosage strength)인, 정제 제형.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서, 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제의 총 중량에 대한 화합물의 중량 비율이 둘 이상의 투여 강도에 걸쳐 일정한, 정제 제형.

**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화학식으로 표시되는 CLTX-305로서 반수화물 헤미설페이트 염 형태인, 정제 제형:



**청구항 5**

제4항에 있어서, CLTX-305가 각각의 정제에서 약 10 밀리그램(mg), 약 30 mg, 약 60 mg, 약 120 mg, 약 240

mg, 약 360 mg, 또는 약 720 mg의 양으로 존재하는, 정제 제형.

**청구항 6**

제5항에 있어서, CLTX-305 대 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제의 총 중량의 비가 중량 기준으로 약 1:6.5 내지 약 1:2인, 정제 제형.

**청구항 7**

제6항에 있어서, 비가 중량 기준으로 약 1:6 중량인, 정제 제형.

**청구항 8**

제4항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, CLTX-305가 정제 제형의 약 13 중량% 내지 약 35 중량%의 양으로 존재하는, 정제 제형.

**청구항 9**

제8항에 있어서, CLTX-305가 정제 제형의 약 14.3 중량%의 양으로 존재하는, 정제 제형.

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 충전제가 정제 제형의 약 15 중량% 내지 약 70 중량%, 약 20 중량% 내지 약 70 중량%, 약 30% 내지 약 70%, 약 40 중량% 내지 약 70 중량%, 약 50 중량% 내지 약 70 중량%, 약 40 중량% 내지 약 60 중량%, 또는 약 50 중량% 내지 약 60 중량%의 양으로 존재하는, 정제 제형.

**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 충전제가 만니톨, 소르비톨, 자일리톨, 락티톨, 미정질 셀룰로스, 규화 미정질 셀룰로스, 셀룰로스, 또는 이들의 조합인, 정제 제형.

**청구항 12**

제11항에 있어서, 하나 이상의 충전제가 만니톨 및 미정질 셀룰로스를 포함하는, 정제 제형.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 미정질 셀룰로스에 대한 만니톨의 비율이 5 이하인, 정제 제형.

**청구항 14**

제12항에 있어서, 조합된 만니톨 및 미정질 셀룰로스가 정제 제형의 약 55.2 중량%의 양으로 존재하는, 정제 제형.

**청구항 15**

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 만니톨이 정제 제형의 약 39.5 중량%의 양으로 존재하는, 정제 제형.

**청구항 16**

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 미정질 셀룰로스가 정제 제형의 약 15.7 중량%의 양으로 존재하는, 정제 제형.

**청구항 17**

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 활택제가 정제 제형의 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량%, 약 1 중량% 내지 약 5 중량%, 약 1 중량% 내지 약 4 중량%, 또는 약 2 중량% 내지 약 4 중량%의 양으로 존재하는, 정제 제형.

**청구항 18**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 활택제가 실리콘 디옥사이드, 탈크, 마그네슘 카보네이트, 또는 이들의 조합인, 정제 제형.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 하나 이상의 활택제가 콜로이드성 실리콘 디옥사이드를 포함하는, 정제 제형.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드가 정제 제형의 약 3.0 중량%의 양으로 존재하는, 정제 제형.

**청구항 21**

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 봉해제가 정제 제형의 약 1 중량% 내지 약 30 중량%, 약 5 중량% 내지 약 30 중량%, 약 10 중량% 내지 약 30 중량%, 약 15 중량% 내지 약 30 중량%, 또는 약 15 중량% 내지 약 25 중량%의 양으로 존재하는, 정제 제형.

**청구항 22**

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 봉해제가 과립내, 과립외, 또는 이들의 조합으로 존재하는, 정제 제형.

**청구항 23**

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 봉해제가 크로스카르멜로스 소듐, 크로스포비돈, 소듐 전분 글리콜레이트, 옥수수 전분, 또는 이들의 조합인, 정제 제형.

**청구항 24**

제23항에 있어서, 하나 이상의 봉해제가 크로스카르멜로스 소듐을 포함하는, 정제 제형.

**청구항 25**

제24항에 있어서, 크로스카르멜로스 소듐이 정제 제형의 약 10.0 중량%의 양으로 과립내로 존재하는, 정제 제형.

**청구항 26**

제24항에 있어서, 크로스카르멜로스 소듐이 정제 제형의 약 10.0 중량%의 양으로 과립외로 존재하는 정제 제형.

**청구항 27**

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 계면활성제가 정제 제형의 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량%, 약 1 중량% 내지 약 5 중량%, 약 1 중량% 내지 약 4 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 3 중량%의 양으로 존재하는, 정제 제형.

**청구항 28**

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 계면활성제가 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르, 하나 이상의 글리콜 지방산 에스테르, 하나 이상의 글리세롤 지방산 에스테르, 하나 이상의 소르비탄 지방산 에스테르, 또는 이들의 조합인, 정제 제형.

**청구항 29**

제28항에 있어서, 하나 이상의 계면활성제가 수크로스 팔미테이트를 포함하는 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르인, 정제 제형.

**청구항 30**

제29항에 있어서, 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르가 정제 제형의 약 2.0 중량%의 양으로 존재하는, 정제 제형.

**청구항 31**

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 결합제가 정제 제형의 약 1 중량% 내지 약 5 중량%, 약 2 중량% 내지 약 5 중량%, 또는 약 3 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재하는, 정제 제형.

**청구항 32**

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 결합제가 메틸셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 셀룰로스 결합제인, 정제 제형.

**청구항 33**

제32항에 있어서, 하나 이상의 결합제가 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는, 정제 제형.

**청구항 34**

제33항에 있어서, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스가 정제 제형의 약 4.0 중량%의 양으로 존재하는, 정제 제형.

**청구항 35**

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 윤활제가 정제 제형의 약 0.2 중량% 내지 약 5 중량%, 약 1 중량% 내지 약 5 중량%, 약 1 중량% 내지 약 4 중량%, 약 1 중량% 내지 약 3 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 2 중량%의 양으로 존재하는, 정제 제형.

**청구항 36**

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 윤활제가 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 에틸 올레이트, 에틸 라우레이트, 스테아르산, 팔미트산, 소듐 라우릴 설페이트, 또는 이들의 조합인, 정제 제형.

**청구항 37**

제36항에 있어서, 하나 이상의 윤활제가 마그네슘 스테아레이트를 포함하는, 정제 제형.

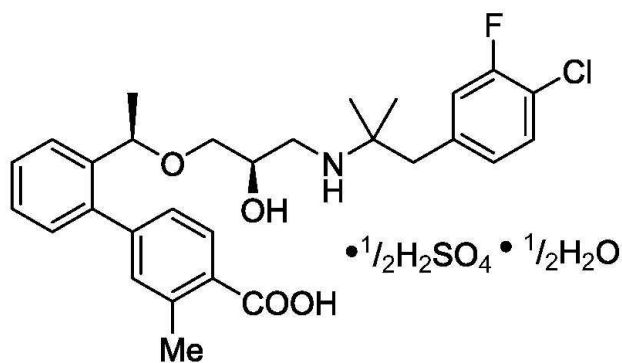
**청구항 38**

제37항에 있어서, 마그네슘 스테아레이트가 정제 제형의 약 1.5 중량%의 양으로 과립외로 존재하는, 정제 제형.

**청구항 39**

정제 제형으로서,

a) 하기 화학식으로 표시되는 CLTX-305:



; 및

b) 제1 충전제, 제2 충전제, 활택제, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 및 윤활제를 포함하는 7개 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하며,

CLTX-305는 약 13 중량% 내지 약 30 중량%의 양으로 존재하며;

제1 충전제는 만니톨이며;

제2 충전제는 미정질 셀룰로스이며;

활택제는 콜로이드성 실리콘 디옥사이드이며;

붕해제는 크로스카르멜로스 소듐이며;

계면활성제는 수크로스 팔미테이트를 포함하는 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르이며;

결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스이며;

윤활제는 마그네슘 스테아레이트이며;

7개 이상의 약학적으로 허용되는 부형제의 총 중량에 대한 화합물의 중량 비율은 둘 이상의 투여 강도에 걸쳐 일정한, 정제 제형.

#### 청구항 40

제39항에 있어서, CLTX-305가 정제 제형의 약 13 중량% 내지 약 15 중량%의 양으로 존재하는, 정제 제형.

#### 청구항 41

제39항 또는 제40항에 있어서, CLTX-305가 정제 제형의 약 14.3 중량%의 양으로 존재하는, 정제 제형.

#### 청구항 42

제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 만니톨이 정제 제형의 약 39.5 중량%의 양으로 존재하는, 정제 제형.

#### 청구항 43

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 미정질 셀룰로스가 정제 제형의 약 15.7 중량%의 양으로 존재하는, 정제 제형.

#### 청구항 44

제39항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드가 정제 제형의 약 3.0 중량%의 양으로 존재하는, 정제 제형.

#### 청구항 45

제39항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 크로스카르멜로스 소듐이 정제 제형의 약 10.0 중량%의 양으로 과립내로 존재하는, 정제 제형.

#### 청구항 46

제39항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 크로스카르멜로스 소듐이 정제 제형의 약 10.0 중량%의 양으로 과립외로 존재하는, 정제 제형.

#### 청구항 47

제39항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르가 정제 제형의 약 2.0 중량%의 양으로 존재하는, 정제 제형.

#### 청구항 48

제39항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스가 정제 제형의 약 4.0 중량%의 양으로 존재하는, 정제 제형.

#### 청구항 49

제39항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 마그네슘 스테아레이트가 정제 제형의 약 1.5 중량%의 양으로 존재하는, 정제 제형.

**청구항 50**

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 코팅제를 추가로 포함하는, 정제 제형.

**청구항 51**

제50항에 있어서, 코팅제가 오파드리 화이트 코팅 시스템(Opadry white coating system)인, 정제 제형.

**청구항 52**

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 정제가 소듐 라우릴 설페이트(SLS)를 함유한 pH 6.8의 완충된 용액에서 약 60분 후에 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95%의 용해를 갖는, 정제 제형.

**청구항 53**

제52항에 있어서, 정제가 약 20, 약 30, 약 45, 또는 약 60분 후에 약 95%의 최대 용해를 갖는, 정제 제형.

**청구항 54**

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 정제가 약 40℃의 온도 및 약 75%의 상대 습도에서 약 6개월의 기간에 걸쳐 안정한, 정제 제형.

**청구항 55**

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 정제가 약 25℃의 온도 및 약 60%의 상대 습도에서 약 9개월의 기간에 걸쳐 안정한, 정제 제형.

**청구항 56**

상염색체 우성 저칼슘혈증 타입 1(ADH1)을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에 유효량의 제1항 내지 제55항 중 어느 한 항의 정제 제형을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 57**

제56항에 있어서, 대상체가 저칼슘혈증, 고인산혈증, 및/또는 고칼슘뇨증을 갖는, 방법.

**청구항 58**

제56항에 있어서, 경구 칼슘 보충물을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

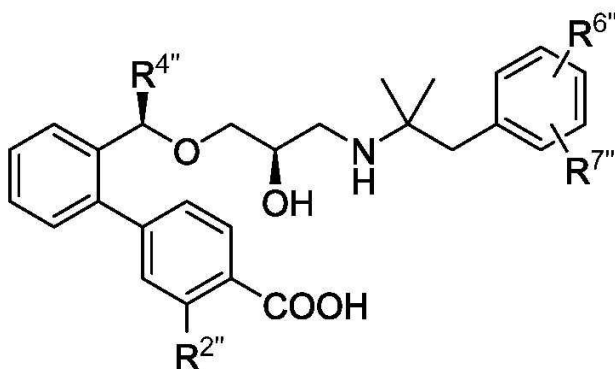
[0002] 본 출원은 2020년 8월 4일에 출원된 미국 가출원 제63/061,050호를 우선권으로 주장하며, 이는 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 포함된다.

**배경 기술**

[0003] 상염색체 우성 저칼슘혈증 타입 1(ADH1)은 저칼슘혈증을 유발하는 칼슘-감지 수용체(CaSR) 유전자의 활성화 돌연변이에 의해 발생하는 전신 칼슘 항상성의 희귀 질환이다(Hannan et al. *Human Molecular Genetics*, 2012, 21 (12), p2768-2778; 및 Hofer et al., *Nature Reviews: Molecular Cell Biology*, 2003, 4(7), p530-538). CaSR은 혈액 칼슘 수준의 변화에 반응하여 부갑상선 호르몬(PTH) 분비 및 소변 칼슘 배설을 제어함으로써 전신 칼슘 항상성을 조절하는 데 지배적인 역할을 한다(Hofer et al., *Nature Reviews: Molecular Cell Biology*, 2003; 및 Gunn et al., *Ann. Clin. Biochem.*, 2004, 41 (Pt 6):p441-58). CaSR의 음성 알로스테릭

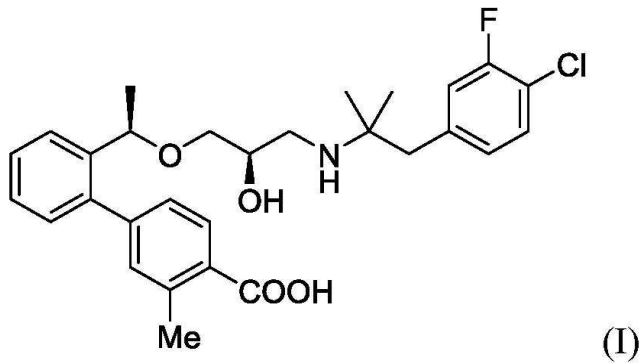
조절제(소위 칼실리틱 제제(calcilytic agent))는 ADH1에 대한 잠재적인 표적 요법을 나타낼 수 있다.

- [0004] [0003] ADH1의 유병률은 불확실하고, 이전에 70,000명 당 1명의 유병률(Gunn et al., *Ann. Clin. Biochem.*, 2004) 또는 100,000명 당 3.9명의 유병률(Dershem et al., *Am. J. Hum. Genet.*, 2020)을 갖는 것으로 추정되었으나, 상기 질환은 국립보건원(NIH) 희귀 질환 연구소(Office of Rare Disease Research)(유전 및 희귀병(GARD) 번호: 2877) 및 오파넷(Orphanet)(Orpha 번호: 428)에 의해 희귀한 것으로 인식된다.
- [0005] [0004] ADH1은 비정상적으로 낮은 수준의 부갑상선 호르몬(PTH), 고인산혈증, 및 일반적으로 지속적인 고칼슘뇨증과 함께 낮은 마그네슘 수준을 갖는 다양한 정도의 저칼슘혈증을 특징으로 한다(Roszko et al., *Frontiers in Physiology*, 2016, 7, p458). 저칼슘혈증의 증상은 가장 일반적으로 감각 이상, 근육 경련, 경련, 파상풍, 및 주변 마비를 포함하고, 발작 유도를 포함하는 가변 강도일 수 있다. 저칼슘혈증은 또한 후두경련, 신경근육 과민성, 인지 장애, 성격 장애, 연장된 QT 간격, 심근 경색을 모방하는 심전도 변화, 및/또는 심부전을 나타낼 수 있다.
- [0006] [0005] ADH1을 갖는 환자에서, 저칼슘혈증은 주로 iPTH 분비를 억제하고 더 낮은 수준의 1,25-디하이드록시비타민 D3(장으로부터 칼슘 흡수 감소) 및 더 낮은 수준의 칼슘의 신장에서의 재흡수(과칼슘뇨증을 유발함)를 초래하는 세포의 이온화된 칼슘에 대한 CaSR의 증가된 민감성으로 인해 발생한다. 고칼슘뇨증은 2개의 메커니즘에 기초하여 증가한다: 일차 신장 여액으로부터 칼슘의 PTH-매개 재흡수 감소, 및 돌연변이된 CaSR이 높은 칼슘 농도에 노출되는 원위 세뇨관에서의 칼슘 재흡수 추가 감소. 또한, 경구 칼슘 및 칼시트리올(예를 들어, 1,25-디하이드록시비타민 D3) 보충에 의한 표준 치료는 신장결석증, 신석회증, 및 신부전으로 진행될 수 있는 만성 신장 질환과 같은 장기 이환율과 관련된 고칼슘뇨증을 악화시키는 경향이 있다(Khan et al., *European Journal of Endocrinology*, 2018; 및 Li et al., *Clinical Interventions in Aging*, 2018, 13, p2443-2452).
- [0007] [0006] 이러한 이유로, ADH1의 관리에 대한 합의된 접근법은 칼슘 및 칼시트리올의 경구 보충과 신장 석회화, 신장 결석 및 신부전의 알려진 높은 위험의 균형을 맞추는 것이다(Roszko et al., *Frontiers in Physiology*, 2016). 이는 의료 제공자가 고칼슘뇨증을 최소화하기 위해 증상 완화와 양립할 수 있는 최저 혈청 칼슘 농도를 유지할 수 있는 요법을 환자가 찾도록 도와야 함을 의미한다. 티아지드 이뇨제는 때때로 이들의 적당한 소변 칼슘 저하 효과를 위해 첨가된다.
- [0008] [0007] ADH1 대상체에서 PTH(1-34)를 사용한 실험적 치료는 혈청 칼슘을 교정할 수 있었지만 고칼슘뇨증을 폐지하지는 않았다(Winer et al., *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2012, 97 (2), p391-399; Winer et al., *Journal of Pediatrics*, 2014, 165 (3), 556-63; 및 Gafni et al., *Journal of Bone and Mineral Research*, 2015, 30 (11), p2112-2118). 외인성 PTH(1-84)는 부갑상샘기능저하증의 희귀 적응증에 대해 승인되었지만 승인을 뒷받침한 확립된 부갑상샘기능저하증을 갖는 환자에서의 임상 연구는 칼슘 감지 수용체 돌연변이로 인한 부갑상샘기능저하증 환자를 배제하였다(Chomsky et al., *World Journal of Surgery*, 2018, 42(2), p431-436; 및 Natpara 제품 삽입물).
- [0009] [0008] 트리페닐 칼실리틱 화합물은 미국특허 제7,304,174호에 개시되고 하기 화학식으로 표시되는, 칼슘-감지 수용체 길항 작용을 갖는 한 부류의 화합물, 이의 광학적 활성 형태, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 염의 광학적 활성 형태를 지칭한다:



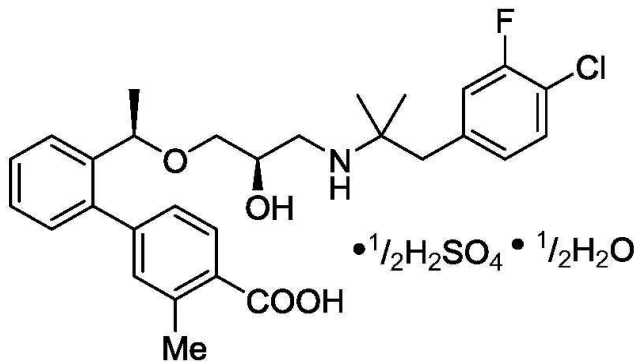
- [0010]
- [0011] [상기 식에서, R<sup>2''</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬 기이며; R<sup>4''</sup>는 메틸 기 또는 사이클로프로필 기이며; R<sup>6''</sup>은 할로겐 원자 또는 C<sub>1-6</sub>

알킬 기이며; R<sup>7</sup>은 수소 원자, 할로젠 원자, C<sub>1-6</sub> 알킬 기, C<sub>1-6</sub> 알콕시 기, 또는 할로 C<sub>1-6</sub> 알킬 기임]. 특히, 트리페닐 칼실리틱 화합물은 하기 화학식 (I), 이의 용매화물, 수화물, 약학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 조합으로 표시된다:



[0012]

[0013] 특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식으로 표시되는 CLTX-305이다:



[0014]

[0009] 화학식 (I) 또는 CLTX-305의 화합물은 CaSR "설정점"을 재설정하는 것이 경구 보충에 대한 최소 요건으로 및 의료원성 만성 고칼슘뇨증의 위험을 증가시키지 않으면서 혈청 칼슘을 정규화할 수 있는 ADH1 환자에서 변경된 칼슘 항상성의 기저 발병기전에 독특하게 표적화된 요법인 것으로 입증될 수 있다.

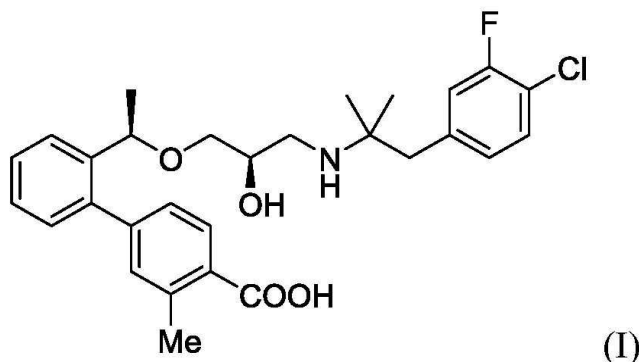
[0010] 이와 같이, ADH1을 치료하기 위해 경구 투여될 수 있는, 화학식 (I)의 화합물, 특히 CLTX-305를 포함하는 제형의 개발이 필요하다.

### 발명의 내용

[0011] 본 개시는 본원에 제공된 화학식 (I)의 화합물과 같은, 칼슘-감지 수용체 길항 작용을 포함하는 제형을 제공한다. 본 개시는 또한 본원에 제공된 제형을 사용하여 ADH1을 치료하는 방법을 제공한다.

[0012] 따라서, 제1 양태에서, 본 개시는 정제 제형을 제공한다. 정제 제형은

a) 하기 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 이의 용매화물, 수화물, 약학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 조합:



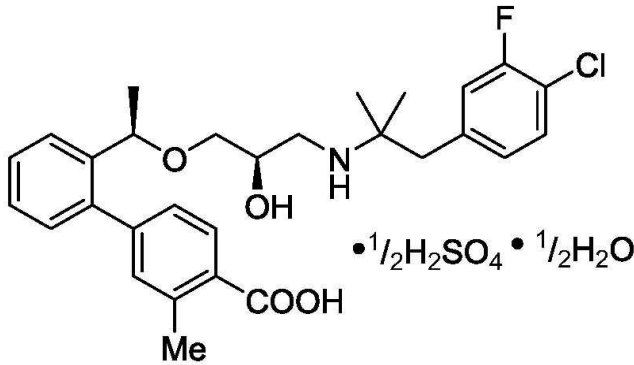
[0020]

; 및

[0021] b) 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 활택제, 하나 이상의 붕해제, 하나 이상의 계면활성제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 유허제, 및 이들의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하며,  
 [0022] 여기서, 상기 화합물은 염-비함유 및 무수 기준으로, 적어도 약 12 중량%의 양으로 존재한다.

[0023] [0013] 제2 양태에서, 본 개시는 모든 투여 강도(dosage strength)에 걸쳐 공통 블렌드 제형으로서 정제 제형을 제공한다. 공통 블렌드 정제 제형은

[0024] a) 하기 화학식으로 표시되는 CLTX-305:



[0025] ; 및

[0026] b) 제1 충전제, 제2 충전제, 활택제, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 및 유허제를 포함하는 7개 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하며,

[0027] 여기서,

[0028] CLTX-305는 약 13 중량% 내지 약 30 중량%의 양으로 존재하며;

[0029] 제1 충전제는 만니톨이며;

[0030] 제2 충전제는 미정질 셀룰로스이며;

[0031] 활택제는 콜로이드성 실리콘 디옥사이드이며;

[0032] 붕해제는 크로스카르멜로스 소듐이며;

[0033] 계면활성제는 수크로스 팔미테이트를 포함하는 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르이며;

[0034] 결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스이며;

[0035] 유허제는 마그네슘 스테아레이트이며;

[0036] 7개 이상의 약학적으로 허용되는 부형제의 총 중량에 대한 화합물의 중량비는 둘 이상의 투여 강도에 걸쳐 일정하다.

[0037] [0014] 제3 양태에서, 본 개시는 상염색체 우성 저칼슘혈증 타입 1(ADH)을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 제공된 정제 제형, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 용매화물, 수화물, 약학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 조합(예를 들어, CLTX-305); 및 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 활택제, 하나 이상의 붕해제, 하나 이상의 계면활성제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 유허제, 및 이들의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 정제 제형을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 화합물은 염-비함유 및 무수 기준으로 적어도 약 12 중량%의 양으로 존재한다.

### 도면의 간단한 설명

[0038] [0015] 도 1은 10 mg, 30 mg, 및 60 mg의 CLTX-305를 포함하는 정제의 용해 프로파일을 도시한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

#### I. 일반

[0040] [0016] 본 개시는 화학식 (I)의 트리페닐 칼실리틱 화합물, 또는 이의 용매화물, 수화물, 약학적으로 허용되는

염, 또는 이들의 조합(예를 들어, CLTX-305)을 포함하는 정제 제형을 제공하며, 여기서 제형은 통상적인 블렌드 제형일 수 있으며, 하나 이상의 부형제에 대한 화합물의 비율은 투여 강도의 범위에 걸쳐 일정하게 유지될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 약 14.3%의 CLTX-305를 함유하는 제형은 정제로서 성공적으로 제조될 수 있다. 다양한 용량 강도(예를 들어, 정제 당 10 밀리그램(mg), 30 mg, 및 60 mg의 CLTX-305)는 경구 제형에 대한 필요한 안정성 및 약동학적 요건을 충족시킨다. 본원에서 제공되는 정제 제형은 상업색체 우성 저갈습혈증 타입 1(ADH1)의 치료를 위해 인간 및 동물 대상체에 유사하게 경구 투여하기에 매우 적합할 수 있다.

**II. 정의**

[0017] 달리 구체적으로 명시하지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시가 관련되는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 또한, 본원에 기술된 방법 또는 물질과 유사하거나 등가인 임의의 방법 또는 물질은 본원에 기술된 조성물 및 방법의 실시에 사용될 수 있다. 본 개시의 목적을 위해, 하기 용어가 정의된다.

[0018] "정제"는 코팅이 있거나 없는 고체 약학적 제형을 지칭한다. 용어 "정제"는 또한 1, 2, 3개 또는 심지어 그 초과를 갖는 고체 약학적 제형을 지칭하며, 여기서 상기 언급된 타입의 각각의 정제는 하나 이상의 코팅을 갖거나 갖지 않을 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시의 정제는 물러 압축 또는 당 분야에 공지된 다른 적합한 수단에 의해 제조될 수 있다. 용어 "정제"는 또한 미니, 용융, 츠어블, 발포성, 및 구강 봉해 정제를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 정제는 CLTX-305, 및 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 활택제, 하나 이상의 봉해제, 하나 이상의 계면활성제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 윤활제, 및 이들의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 정제는 코팅제를 추가로 포함한다. 정제 제형의 중량%를 계산할 목적으로, 코팅제의 양은 계산에 포함되지 않는다. 즉, 본원에 보고된 퍼센트 중량은 코팅되지 않은 정제의 것이다.

[0019] "약학적으로 허용되는 부형제"는 대상체에 대한 활성제의 투여 및/또는 대상체에 의한 흡수를 돕는 물질을 지칭한다. 본 개시내용에서 유용한 약학적으로 허용되는 부형제는 결합제, 충전제, 활택제, 봉해제, 계면활성제, 윤활제, 코팅, 감미제, 향미제, 및 착색제를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0020] "투여하는"은, 예컨대, 경구 투여에 의한, 대상체에 대한 제형의 치료적 제공을 지칭한다.

[0021] "환자" 또는 "대상체"는 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물의 투여에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 병태를 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 살아있는 유기체를 지칭한다. 비제한적인 예는 인간, 비인간 영장류(예를 들어, 원숭이), 염소, 돼지, 양, 소, 사슴, 말, 소, 래트, 마우스, 토끼, 햄스터, 기니피그, 고양이, 개, 및 다른 비-포유류 인간을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0022] "치료적 유효량"은 확인된 질환 또는 병태를 치료 또는 개선하는 데, 또는 검출 가능한 치료 또는 억제 효과를 나타내기 위해 유용한 화합물 또는 약학적 조성물의 양을 지칭한다. 정확한 양은 치료 목적, 안전성, 및 대상체의 반응에 의존할 것이고, 임상적, 약사 등에 의해 확인될 것이다(예를 들어, 문헌[Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 13, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); 및 *Remington: Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

[0023] "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 경감; 관해; 증상의 감소 또는 환자가 손상, 병리학, 또는 병태를 더 견딜 수 있게 하는 것; 변성 또는 저하 속도의 둔화; 퇴화의 최종 지점을 덜 쇠약하게 하는 것; 및 환자의 신체적 또는 정신적 웰빙을 개선시키는 것과 같은, 임의의 객관적 또는 주관적 파라미터를 포함하는, 손상, 병리학, 또는 병태, 또는 이의 증상의 치료 또는 개선의 성공적인 임의의 지표를 지칭한다. 증상의 치료 또는 개선은 신체 검사, 검정(예를 들어, 혈액, 혈장, 또는 소변과 같은 대상체의 유체 분석), 영상 분석, 신경정신과 검사, 및/또는 정신과적 평가의 결과를 포함하는 객관적 또는 주관적 파라미터를 기초로 할 수 있다.

[0024] "약"은 당업자가 특정 값과 합리적으로 유사한 것으로 간주할 특정 값을 포함하는 값의 범위를 의미한다. 일부 구현예에서, 용어 "약"은 당 분야에서 일반적으로 허용되는 측정용 표준 편차 이내를 의미한다. 일부 구현예에서, 약은 특정 값의 +/- 10%까지 확장되는 범위를 의미한다. 일부 구현예에서, 약은 특정 값을 의미한다.

[0025] "염"은 본 개시의 화합물의 산 또는 염기 염을 지칭한다. 약학적으로 허용되는 산 부가 염의 예시적인 예는 무기산(염산, 브롬화수소산, 인산 등) 염 및 유기산(아세트산, 프로피온산, 글루탐산, 시트르산 등) 염이다. 약학적으로 허용되는 염기 부가 염의 예는 소듐, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노, 또는 마그네슘 염, 또

는 유사한 염을 포함한다. 약학적으로 허용되는 염은 무독성인 것으로 이해된다. 적합한 약학적으로 허용되는 염에 대한 추가 정보는 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pa.]에서 확인될 수 있으며, 이는 본원에 참조로서 포함된다.

[0051] [0026] "용매화물"은 비공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매를 추가로 포함하는, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 염을 지칭한다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 수화물이다.

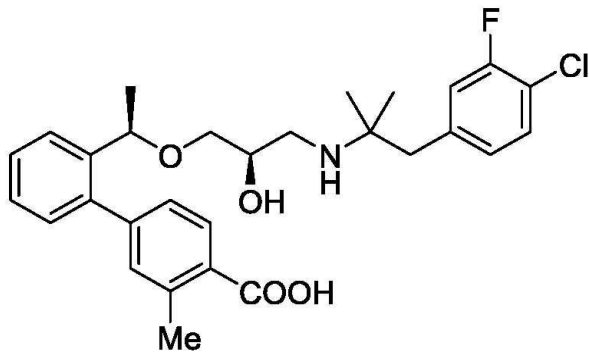
[0052] [0027] "수화물"은 물 분자와 착물화되는, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 염을 지칭한다. 본 개시의 화합물 또는 이의 염은 1/2 물 분자 또는 1 내지 10개의 물 분자와 착물화될 수 있다.

[0053] [0028] 달리 구체적으로 명시하지 않는 한, 정제 제형에서 화학식 (I)의 화합물의 함량은 염-비함유 및 무수 기준으로 화학식 (I)의 화합물의 정규화된 중량을 기준으로 계산된다. 즉, 화학식 (I)의 화합물에서 염 및/또는 물 함량은 계산에 포함되지 않는다.

[0054] **III. 제형**

[0055] [0029] 본 개시는 정제 제형을 제공한다. 정제 제형은

[0056] a) 하기 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 이의 용매화물, 수화물, 약학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 조합:

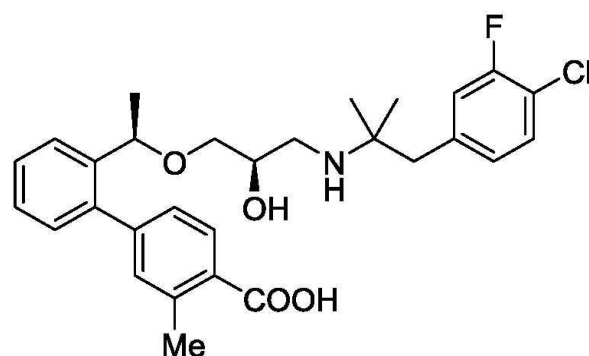


[0057] ; 및

[0058] b) 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 활택제, 하나 이상의 붕해제, 하나 이상의 계면활성제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 윤활제, 및 이들의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하며,  
 [0059] 상기 화합물은 염-비함유 및 무수 기준으로 적어도 약 12 중량%의 양으로 존재한다.

[0060] [0030] 일부 구현예에서, 본 개시는 다양한 투여 강도에 걸쳐 공통 블렌드 제형으로서 정제 제형을 제공한다. 공통 블렌드 정제 제형은

[0061] a) 하기 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 이의 용매화물, 수화물, 약학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 조합:

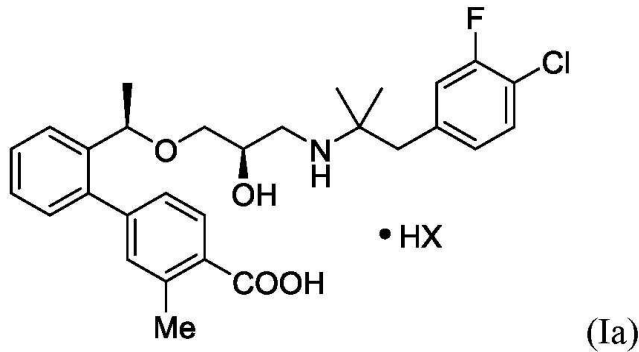


[0062] ; 및

[0063] b) 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 활택제, 하나 이상의 붕해제, 하나 이상의 계면활성제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 윤활제, 및 이들의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하며,  
 [0064] 상기 화합물은 염-비함유 및 무수 기준으로 적어도 약 12 중량%의 양으로 존재하며; 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제의 총 중량에 대한 화합물의 중량 비율은 둘 이상의 투여 강도에 걸쳐 일정하다.

[0065] [0031] 화학식 (I)의 화합물은 약학적으로 허용되는 염 형태, 쯤비터이온성 형태, 또는 중성 형태일 수 있으며, 이들 중 임의의 것은 선택적으로 용매화물 또는 수화물 형태이다.

[0066] [0032] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용되는 산 부가염은 하기 화학식 (Ia)로 표시된다:

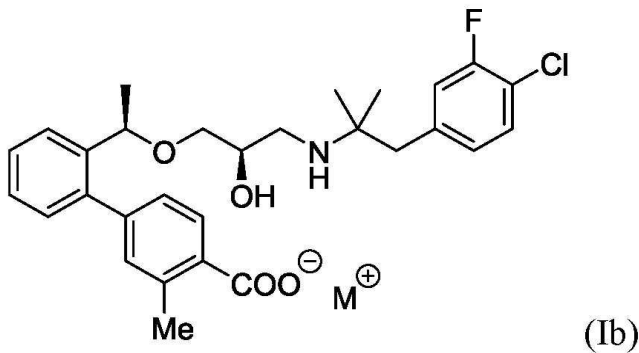


[0067]

[0068] 상기 식에서, HX는 약학적으로 허용되는 산 부가물이다.

[0069] [0033] 허용되는 산 부가 염의 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 모노하이드로겐카본산, 인산, 모노하이드로겐포스포릭산, 디하이드로겐포스포릭산, 황산, 모노하이드로겐설프리크산, 유오드화수소산, 또는 아인산 등과 같은 무기산으로부터 유도된 염뿐만 아니라 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 락트산, 만델산, 프탈산, 벤젠설프온산, p-톨릴설프온산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설프온산 등과 같은 유기산으로부터 유도된 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 설프레이트 염 형태이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 헤미설프레이트 염 형태이다.

[0070] [0034] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용되는 염기 부가 염은 하기 화학식 (Ib)로 표시된다:

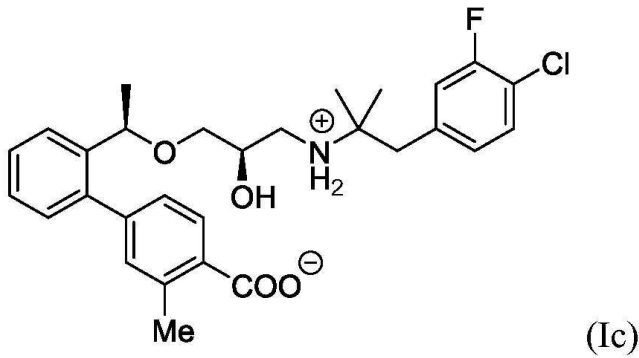


[0071]

[0072] 상기 식에서, M은 염기의 약학적으로 허용되는 양이온이다.

[0073] [0035] 염기 부가 염은 중성 형태의 화학식 (I)의 화합물을 충분한 양의 요망되는 염기와 그 자체로 또는 적합한 불활성 용매 중에서 접촉시킴으로써 수득될 수 있다. 약학적으로 허용되는 염기 부가 염의 예는 소듐, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노, 또는 마그네슘 염, 또는 유사한 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 이의 소듐 염이다.

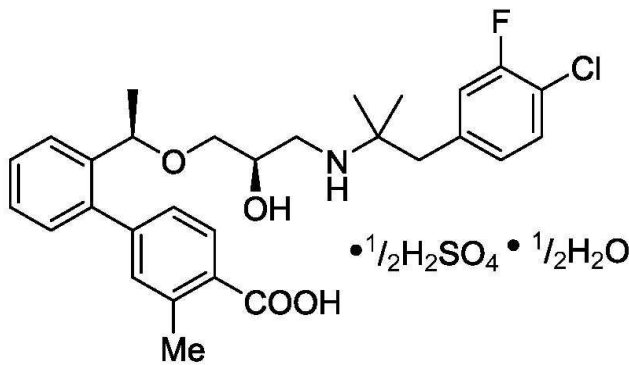
[0074] [0036] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (Ic)를 갖는 쯔비터이온성 형태이다:



[0075] [0037] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 중성 형태이다.

[0077] [0038] 일부 구현예에서, 화학식 (I), (Ia), (Ib), 및 (Ic) 중 어느 하나의 화합물은 용매화물 및/또는 수화물 형태이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I), (Ia), (Ib), 및 (Ic) 중 어느 하나의 화합물은 수화물 형태이다.

[0078] [0039] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식으로 표시되는 CLTX-305와 같은 반수화물 헤미설페이트 염 형태이다:



[0079] [0040] 본원에서 제공되는 정제 제형은 하나 이상의 투여 강도로 존재할 수 있으며, 여기서 화학식 (I)의 화합물 (예를 들어, CLTX-305)은 염-비함유 및 무수 기준으로 적어도 약 1 밀리그램(mg), 약 5 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 또는 그 초과와 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305)은 염-비함유 및 무수 기준으로, 각 정제에, 약 1 내지 약 1000 mg, 약 1 내지 약 750 mg, 약 1 내지 약 500 mg, 약 1 내지 약 250 mg, 약 50 내지 약 1000 mg, 약 50 내지 약 750 mg, 약 50 내지 약 500 mg, 약 50 내지 약 250 mg, 약 100 내지 약 1000 mg, 약 100 내지 약 750 mg, 약 100 내지 약 500 mg, 약 100 내지 약 250 mg, 약 200 내지 약 1000 mg, 약 200 내지 약 750 mg, 약 200 내지 약 500 mg, 약 300 내지 약 1000 mg, 약 300 내지 약 750 mg, 약 300 내지 약 500 mg, 약 400 내지 약 1000 mg, 약 400 내지 약 750 mg, 약 500 내지 약 1000 mg, 약 500 내지 약 750 mg, 약 600 내지 약 1000 mg, 약 5 내지 약 250 mg, 또는 약 5 내지 약 100 mg, 또는 그 안의 임의의 적합한 범위의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 정제 제형은 둘 이상의 상이한 투여 강도로 존재한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 (예를 들어, CLTX-305)은 염-비함유 및 무수 기준으로, 각각의 정제에, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 30 mg, 약 60 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 또는 약 1000 mg의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 화합물(예를 들어, CLTX-305)은 염-비함유 및 무수 기준으로, 각각의 정제에, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 30 mg, 약 60 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 또는 약 700 mg의 양으로 존재한다.

[0081] [0041] 본원에서 제공되는 정제 제형은 하나 이상의 투여 강도로 존재할 수 있으며, 여기서 CLTX-305는 적어도 약 1 mg, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 또는 그 초과와 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, CLTX-305는 각각의 정제에서, 약 1 내지 약 1000 mg, 약 1 내지 약 750 mg, 약 1 내지 약 500 mg, 약 1 내지 약 250 mg, 약 50 내지 약 1000 mg, 약 50 내지 약 750 mg,

약 50 내지 약 500 mg, 약 50 내지 약 250 mg, 약 100 내지 약 1000 mg, 약 100 내지 약 750 mg, 약 100 내지 약 500 mg, 약 100 내지 약 250 mg, 약 200 내지 약 1000 mg, 약 200 내지 약 750 mg, 약 200 내지 약 500 mg, 약 300 내지 약 1000 mg, 약 300 내지 약 750 mg, 약 300 내지 약 500 mg, 약 400 내지 약 1000 mg, 약 400 내지 약 750 mg, 약 500 내지 약 1000 mg, 약 500 내지 약 750 mg, 약 600 내지 약 1000 mg, 약 5 내지 약 250 mg, 또는 약 5 내지 약 100 mg, 또는 그 안의 임의의 적합한 범위의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 정제 제형은 둘 이상의 상이한 투여 강도로 존재한다. 일부 구현예에서, CLTX-305는 각각의 정제에서, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 30 mg, 약 60 mg, 약 120 mg, 약 180 mg, 약 240 mg, 약 300 mg, 약 360 mg, 약 420 mg, 약 480 mg, 약 540 mg, 약 600 mg, 약 660 mg, 또는 약 720 mg의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, CLTX-305는 각각의 정제에, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 30 mg, 약 60 mg, 약 120 mg, 약 240 mg, 약 360 mg, 또는 약 720 mg의 양으로 존재한다.

[0082] [0042] 본 개시의 정제 제형은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제의 총 중량에 대한 화합물의 중량비가 다중 투여 강도에 걸쳐 일정한, 공통 블렌드 제형일 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제의 총 중량에 대한 화합물의 중량비는 둘 이상의 투여 강도에 걸쳐 일정하다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제의 총 중량에 대한 화합물(예를 들어, CLTX-305)의 중량비는 둘 이상의 투여 강도에 걸쳐 일정하며, 여기서 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305)은 염-비함유 및 무수 기준으로 각각의 정제에서, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 30 mg, 약 60 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg 또는 약 700 mg의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제의 총 중량에 대한 화합물(예를 들어, CLTX-305)의 중량비는 둘 이상의 투여 강도에 걸쳐 일정하며, 여기서 화합물은 각각의 정제에서, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 30 mg, 약 60 mg, 약 120 mg, 약 240 mg, 약 360 mg, 또는 약 720 mg의 양으로 존재한다.

[0083] [0043] 일부 구현예에서, 조합된 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제에 대한 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305)의 중량/중량 비는 적어도 약 1:5, 예컨대, 적어도 약 1:5, 약 1:6, 약 1:7, 또는 그 초과, 예컨대, 적어도 약 1:7.4이며, 여기서 화합물은 염-비함유 및 무수 기준이다. 일부 구현예에서, 조합된 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제에 대한 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305)의 중량/중량 비는 약 1:7.4 내지 약 1:2이며, 여기서 화합물은 염-비함유 및 무수 기준이다. 일부 구현예에서, 조합된 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제에 대한 화합물(예를 들어, CLTX-305)의 중량/중량 비는 약 1:7이며, 여기서 화합물은 염-비함유 및 무수 기준이다. 일부 구현예에서, 조합된 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제에 대한 화합물(예를 들어, CLTX-305)의 중량/중량 비는 둘 이상의 투여 강도에 걸쳐 약 1:7이며, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 염-비함유 및 무수 기준으로, 각각의 정제에, 약 10 mg, 약 30 mg, 약 60 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 또는 약 700 mg의 양으로 존재한다.

[0084] [0044] 일부 구현예에서, 조합된 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제에 대한 CLTX-305의 중량/중량 비는 적어도 약 1:6.5이다. 일부 구현예에서, 조합된 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제에 대한 CLTX-305의 중량/중량 비는 약 1:6.5 내지 약 1:2, 예컨대, 약 1:3이다. 일부 구현예에서, 조합된 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제에 대한 CLTX-305의 중량/중량 비는 약 1:6이다. 일부 구현예에서, 조합된 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제에 대한 CLTX-305의 중량/중량 비는 둘 이상의 투여 강도에 걸쳐 약 1:6이며, 여기서 CLTX-305는 각각의 정제에, 약 10 mg, 약 30 mg, 약 60 mg, 약 120 mg, 약 240 mg, 약 360 mg, 또는 약 720 mg의 양으로 존재한다.

[0085] [0045] 일부 구현예에서, 고체 투여 형태(예를 들어, 정제)의 총 중량(예를 들어, 활성 성분 + 부형제 - 코팅 제외)은 약 30 내지 약 3000 mg이다. 일부 구현예에서, 고체 투여 형태(예를 들어, 정제)의 총 중량은 약 70 mg, 210 mg, 420 mg, 700 mg, 1050 mg, 1400 mg, 또는 1750 mg이다. 일부 구현예에서, 고체 투여 형태(예를 들어, 정제)의 총 중량은 약 70 mg, 210 mg, 또는 420 mg이다.

[0086] [0046] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305)은 염-비함유 및 무수 기준으로, 정제 제형의 적어도 약 12 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305)은 염-비함유 및 무수 기준으로, 정제 제형의 약 12 중량% 내지 약 32 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305)은 염-비함유 및 무수 기준으로, 정제 제형의 약 12 중량% 내지 약 30 중량%, 약 12 중량% 내지 약 25 중량%, 약 12 중량% 내지 약 20 중량%, 또는 약 12 중량% 내지 약 15 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305)은 염-비함유 및 무수 기준으로, 정제 제형의 약 12 중량% 내지 약 15 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물(예를 들어,

어, CLTX-305)은 염-비함유 및 무수 기준으로, 정제 제형의 약 13 중량%의 양으로 존재한다.

[0087] [0047] 일부 구현예에서, CLTX-305는 정제 제형의 적어도 약 13 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, CLTX-305는 정제 제형의 약 13 중량% 내지 약 35 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, CLTX-305는 정제 제형의 약 13 중량% 내지 약 30 중량%, 약 13 중량% 내지 약 25 중량%, 약 13 중량% 내지 약 20 중량%, 또는 약 13 중량% 내지 약 15 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, CLTX-305는 정제 제형의 약 13 중량% 내지 약 15 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, CLTX-305는 정제 제형의 약 14.3 중량%의 양으로 존재한다.

[0088] [0048] 일부 구현예에서, 정제 제형은 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 활택제, 하나 이상의 붕해제, 하나 이상의 계면활성제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 윤회제, 및 이들의 조합으로부터 선택된 적어도 두 개(2)의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 정제 제형은 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 활택제, 하나 이상의 붕해제, 하나 이상의 계면활성제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 윤회제, 및 이들의 조합으로부터 선택된 적어도 세 개(3)의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 정제 제형은 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 활택제, 하나 이상의 붕해제, 하나 이상의 계면활성제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 윤회제, 및 이들의 조합으로부터 선택된 적어도 네 개(4)의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 정제 제형은 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 활택제, 하나 이상의 붕해제, 하나 이상의 계면활성제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 윤회제, 및 이들의 조합으로부터 선택된 적어도 다섯 개(5)의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 정제 제형은 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 활택제, 하나 이상의 붕해제, 하나 이상의 계면활성제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 윤회제, 및 이들의 조합으로부터 선택된 적어도 여섯 개(6)의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 정제 제형은 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 활택제, 하나 이상의 붕해제, 하나 이상의 계면활성제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 윤회제, 및 이들의 조합으로부터 선택된 일곱 개(7)의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 정제 제형은 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 활택제, 하나 이상의 붕해제, 하나 이상의 계면활성제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 윤회제, 및 이들의 조합으로부터 선택된 여덟 개(8)의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 정제 제형은 2개의 충전제(즉, 제1 충전제 및 제2 충전제), 하나의 활택제, 하나의 붕해제, 하나의 계면활성제, 하나의 결합제, 및 하나의 윤회제를 포함한다.

[0089] [0049] 일부 구현예에서, 정제 제형은 하나 이상의 충전제를 포함한다. 일부 구현예에서, 정제 제형은 2개 이상의 충전제를 포함한다. 적합한 충전제가 본원에 기술된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 충전제는 정제 제형의 약 15 중량% 내지 약 70 중량%, 약 20 중량% 내지 약 70 중량%, 약 30 중량% 내지 약 70 중량%, 약 40 중량% 내지 약 70 중량%, 약 50 중량% 내지 약 70 중량%, 약 40 중량% 내지 약 60 중량%, 또는 약 50 중량% 내지 약 60 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 충전제는 정제 제형의 약 40 중량% 내지 약 70 중량%, 약 50 중량% 내지 약 70 중량%, 약 40 중량% 내지 약 60 중량%, 또는 약 50 중량% 내지 약 60 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 충전제는 정제 제형의 약 50 중량% 내지 약 60 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 충전제는 약 55.2 중량%의 양으로 존재한다.

[0090] [0050] 일부 구현예에서, 정제 제형은 1 내지 3개의 충전제를 포함한다. 일부 구현예에서, 정제 제형은 1 내지 2개의 충전제를 포함한다. 일부 구현예에서, 정제 제형은 2 내지 3개의 충전제를 포함한다. 일부 구현예에서, 정제 제형은 2개의 충전제(즉, 제1 충전제 및 제2 충전제)를 포함한다.

[0091] [0051] 적합한 충전제는, 예를 들어, 올리고사카라이드(예를 들어, 락토스), 당, 전분, 개질된 전분, 당 알코올(예를 들어, 만니톨, 소르비톨, 자일리톨, 락티톨), 무기 염, 셀룰로스 유도체(예를 들어, 미정질 셀룰로스, 규화 미정질 셀룰로스), 셀룰로스, 칼슘 설페이트, 알루미늄 및 마그네슘 실리케이트 착물 및 옥사이드 등을 포함한다. 무기 염 충전제의 예는 이염기성 칼슘 포스페이트와 같은 포스페이트 염, 및 설페이트의 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 충전제는 당, 당 알코올, 셀룰로스 유도체, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 충전제는 당 알코올, 셀룰로스 유도체, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 충전제는 만니톨, 소르비톨, 자일리톨, 락티톨, 미정질 셀룰로스, 규화 미정질 셀룰로스, 셀룰로스, 또는 이들의 조합이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 충전제는 만니톨 및 미정질 셀룰로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 충전제는 당 알코올을 포함하며; 제2 충전제는 셀룰로스 유도체를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 충전제는 만니톨이며; 제2 충전제는 미정질 셀룰로스이다. 일부 구현예에서, 제1 충전제는 만니톨이며; 제2 충전제가 미정질 셀룰로스이며, 여기서 미정질 셀룰로스에 대한 만니톨의 비율은 5 이하이다. 일부 구현예에서, 제1 충전제는 만니톨이며; 제2 충전제는 미정질 셀룰로스이며, 여기서 미정질 셀룰로스에 대한 만니톨의 비율은 3 이하이다. 일부 구현예에서, 제1 충전제는 만니톨이며; 제2 충전제는 미정질 셀룰로스이며, 여기

서 미정질 셀룰로스에 대한 만니톨의 비율은 약 2.5이다.

- [0092] [0052] 일부 구현예에서, 만니톨 및 미정질 셀룰로스는 정제 제형의 약 15 중량% 내지 약 70 중량%, 약 20 중량% 내지 약 70 중량%, 약 30 중량% 내지 약 70 중량%, 약 40 중량% 내지 약 70 중량%, 약 40 중량% 내지 약 60 중량%, 약 50 중량% 내지 약 70 중량%, 또는 약 50 중량% 내지 약 60 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 만니톨 및 미정질 셀룰로스는 정제 제형의 약 40 중량% 내지 약 70 중량%, 약 40 중량% 내지 약 60 중량%, 약 50 중량% 내지 약 70 중량%, 또는 약 50 중량% 내지 약 60 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 만니톨 및 미정질 셀룰로스는 정제 제형의 약 50 중량% 내지 약 60 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 만니톨 및 미정질 셀룰로스는 정제 제형의 약 55.2 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 만니톨 및 미정질 셀룰로스는 정제 제형의 약 55.2 중량%의 양으로 존재하며, 여기서 미정질 셀룰로스에 대한 만니톨의 비율은 약 3.0 이하이다. 일부 구현예에서, 만니톨 및 미정질 셀룰로스는 정제 제형의 약 55.2 중량%의 양으로 존재하며, 여기서 미정질 셀룰로스에 대한 만니톨의 비율은 약 2.5이다. 일부 구현예에서, 만니톨은 정제 제형의 약 10 중량% 내지 약 60 중량%, 약 20 중량% 내지 약 60 중량%, 약 30 중량% 내지 약 60 중량%, 또는 약 30 중량% 내지 약 50 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 만니톨은 정제 제형의 약 30 중량% 내지 약 50 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 만니톨은 정제 제형의 약 39.5 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 미정질 셀룰로스는 정제 제형의 약 10 중량% 내지 약 25 중량%, 또는 약 10 중량% 내지 약 20 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 미정질 셀룰로스는 정제 제형의 약 10 중량% 내지 약 20 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 미정질 셀룰로스는 정제 제형의 약 15.7 중량%의 양으로 존재한다.
- [0093] [0053] 일부 구현예에서, 정제 제형은 하나 이상의 활택제를 포함한다. 적합한 활택제는 하기에 기술되어 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 활택제는 정제 제형의 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량%, 약 1 중량% 내지 약 5 중량%, 약 1 중량% 내지 약 4 중량% 또는 약 2 중량% 내지 약 4 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 활택제는 정제 제형의 약 1 중량% 내지 약 5 중량%, 약 1 중량% 내지 약 4 중량%, 또는 약 2 중량% 내지 약 4 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 활택제는 정제 제형의 약 2 중량% 내지 약 4 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 활택제는 정제 제형의 약 3.0 중량%의 양으로 존재한다.
- [0094] [0054] 일부 구현예에서, 정제 제형은 하나 또는 두 개의 활택제를 포함한다. 일부 구현예에서, 정제 제형은 하나의 활택제를 포함한다.
- [0095] [0055] 적합한 활택제는, 예를 들어, 마그네슘 카보네이트, 발연 실리카(콜로이드성 실리콘 디옥사이드), 및 탈크를 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 활택제는 실리콘 디옥사이드, 탈크, 마그네슘 카보네이트, 또는 이들의 조합이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 활택제는 콜로이드성 실리콘 디옥사이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 정제 제형은 하나의 활택제를 포함하며; 하나의 활택제는 콜로이드성 실리콘 디옥사이드이다.
- [0096] [0056] 일부 구현예에서, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드는 정제 제형의 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량%, 약 1 중량% 내지 약 5 중량%, 약 1 중량% 내지 약 4 중량%, 또는 약 2 중량% 내지 약 4 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드는 정제 제형의 약 1 중량% 내지 약 5 중량%, 약 1 중량% 내지 약 4 중량%, 또는 약 2 중량% 내지 약 4 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드는 정제 제형의 약 2 중량% 내지 약 4 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드는 정제 제형의 약 3.0 중량%의 양으로 존재한다.
- [0097] [0057] 일부 구현예에서, 정제 제형은 하나 이상의 봉해제를 포함한다. 적합한 봉해제는 하기에 기술되어 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 봉해제는 정제 제형의 약 1 중량% 내지 약 30 중량%, 약 5 중량% 내지 약 30 중량%, 약 10 중량% 내지 약 30 중량%, 약 15 중량% 내지 약 30 중량% 또는 약 15 중량% 내지 약 25 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 봉해제는 정제 제형의 약 10 중량% 내지 약 30 중량%, 약 15 중량% 내지 약 30 중량%, 또는 약 15 중량% 내지 약 25 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 봉해제는 정제 제형의 약 15 중량% 내지 약 25 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 봉해제는 정제 제형의 약 20.0 중량%의 양으로 존재한다.
- [0098] [0058] 습식 과립화가 사용될 때, 일부 구현예에서, 하나 이상의 봉해제의 일부는, 봉해제가 과립 내에 남아 있도록(즉, 과립내) 과립화 동안 첨가되며; 하나 이상의 봉해제의 나머지 부분은, 봉해제가 과립 외부에 존재하도록(즉, 과립외) 최종 블렌드에 첨가된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 봉해제는 과립내, 과립외, 또는 이들의 조합으로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 봉해제는 과립내 및 과립외 둘 모두로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 봉해제는 정제 제형의 약 1 중량% 내지 약 15 중량%의 양으로 과립내로 존재한다. 일부 구

현예에서, 하나 이상의 봉해제는 정제 제형의 약 10.0 중량%의 양으로 과립내로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 봉해제는 정제 제형의 약 1 중량% 내지 약 15 중량%의 양으로 과립외로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 봉해제는 정제 제형의 약 10.0 중량%의 양으로 과립외로 존재한다.

- [0099] [0059] 일부 구현예에서, 정제 제형은 1 내지 2개의 봉해제를 포함한다. 일부 구현예에서, 정제 제형은 하나의 봉해제를 포함한다.
- [0100] [0060] 적합한 봉해제는, 예를 들어, 크로스카르멜로스 소듐, 크로스포비돈, 소듐 전분 글리콜레이트, 및 옥수수 전분을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 봉해제는 크로스카르멜로스 소듐을 포함한다. 일부 구현예에서, 정제 제형은 하나의 봉해제를 포함하며; 하나의 봉해제는 크로스카르멜로스 소듐이다.
- [0101] [0061] 일부 구현예에서, 크로스카르멜로스 소듐은 정제 제형의 약 1 중량% 내지 약 30 중량%, 약 5 중량% 내지 약 30 중량%, 약 10 중량% 내지 약 30 중량%, 약 15 중량% 내지 약 30 중량%, 또는 약 15 중량% 내지 약 25 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 크로스카르멜로스 소듐은 정제 제형의 약 10 중량% 내지 약 30 중량%, 약 15 중량% 내지 약 30 중량%, 또는 약 15 중량% 내지 약 25 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 크로스카르멜로스 소듐은 정제 제형의 약 15 중량% 내지 약 25 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 크로스카르멜로스 소듐은 정제 제형의 약 20.0 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 크로스카르멜로스 소듐은 과립내, 과립외, 또는 이들의 조합으로 존재한다. 일부 구현예에서, 크로스카르멜로스 소듐은 과립내 및 과립외 둘 모두로 존재한다. 일부 구현예에서, 크로스카르멜로스 소듐은 정제 제형의 약 1 중량% 내지 약 15 중량%의 양으로 과립내로 존재한다. 일부 구현예에서, 크로스카르멜로스 소듐은 정제 제형의 약 10.0 중량%의 양으로 과립내로 존재한다. 일부 구현예에서, 크로스카르멜로스 소듐은 정제 제형의 약 1 중량% 내지 약 15 중량%의 양으로 과립외로 존재한다. 일부 구현예에서, 크로스카르멜로스 소듐은 정제 제형의 약 10.0 중량%의 양으로 과립외로 존재한다.
- [0102] [0062] 일부 구현예에서, 정제 제형은 하나 이상의 계면활성제를 포함한다. 적합한 계면활성제는 하기에 기술되어 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 계면활성제는 정제 제형의 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량%, 약 1 중량% 내지 약 5 중량%, 약 1 중량% 내지 약 4 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 3 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 계면활성제는 정제 제형의 약 1 중량% 내지 약 5 중량%, 약 1 중량% 내지 약 4 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 3 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 계면활성제는 정제 제형의 약 1 중량% 내지 약 3 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 계면활성제는 정제 제형의 약 2.0 중량%의 양으로 존재한다.
- [0103] [0063] 일부 구현예에서, 정제 제형은 하나 또는 두 개의 계면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 정제 제형은 하나의 계면활성제를 포함한다.
- [0104] [0064] 본 개시에 유용한 계면활성제는 비이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제, 음이온성 계면활성제, 양쪽성 계면활성제, 양성 계면활성제, 지방 알코올, 지방산, 및 지방산의 염을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 계면활성제는 비이온성 계면활성제를 포함한다. 적합한 비이온성 계면활성제는 폴리올 에스테르(수크로스, 글리콜, 글리세롤, 및 소르비탄 지방산 에스테르), 폴리옥시에틸렌 에스테르, 및 폴록사머를 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 계면활성제는 폴리올 지방산 에스테르를 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 계면활성제는 수크로스 지방산 에스테르, 글리콜 지방산 에스테르, 글리세롤 지방산 에스테르, 소르비탄 지방산 에스테르, 또는 이들의 조합이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 계면활성제는 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 계면활성제는 수크로스 팔미테이트를 포함하는 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르이다. 일부 구현예에서, 정제 제형은 하나의 계면활성제를 포함하며; 하나의 계면활성제는 수크로스 팔미테이트를 포함하는 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르이다.
- [0105] [0065] 일부 구현예에서, 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르는 정제 제형의 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량%, 약 1 중량% 내지 약 5 중량%, 약 1 중량% 내지 약 4 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 3 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르는 정제 제형의 약 1 중량% 내지 약 3 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르는 정제 제형의 약 2.0 중량%의 양으로 존재한다.
- [0106] [0066] 일부 구현예에서, 정제 제형은 하나 이상의 결합제를 포함한다. 적합한 결합제는 하기에 기술되어 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 결합제는 정제 제형의 약 1 중량% 내지 약 5 중량%, 약 2 중량% 내지 약 5 중량%, 또는 약 3 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 결합제는 정제 제형의

약 3 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 결합제는 정제 제형의 약 4.0 중량%의 양으로 존재한다.

- [0107] [0067] 일부 구현예에서, 정제 제형은 1 내지 2개의 결합제를 포함한다. 일부 구현예에서, 정제 제형은 하나의 결합제를 포함한다.
- [0108] [0068] 적합한 결합제는, 예를 들어, 포비돈, 락토스, 전분, 개질된 전분, 당, 검 아카시아, 검 트래거캔스, 구아 검, 펙틴, 왁스 결합제, 메틸셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 코포비돈, 젤라틴, 소듐 알기네이트 등을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 결합제는 셀룰로스 결합제이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 결합제는 메틸셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 또는 이들의 조합이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 정제 제형은 하나의 결합제를 포함하며; 하나의 결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스이다.
- [0109] [0069] 일부 구현예에서, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스는 정제 제형의 약 1 중량% 내지 약 5 중량%, 약 2 중량% 내지 약 5 중량%, 또는 약 3 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스는 정제 제형의 약 3 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스는 정제 제형의 약 4.0 중량%의 양으로 존재한다.
- [0110] [0070] 일부 구현예에서, 정제 제형은 하나 이상의 윤활제를 포함한다. 적합한 윤활제는 하기에 기술되어 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 윤활제는 정제 제형의 약 0.2 중량% 내지 약 5 중량%, 약 1 중량% 내지 약 5 중량%, 약 1 중량% 내지 약 4 중량%, 약 1 중량% 내지 약 3 중량% 또는 약 1 중량% 내지 약 2 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 윤활제는 정제 제형의 약 1 중량% 내지 약 3 중량% 또는 약 1 중량% 내지 약 2 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 윤활제는 정제 제형의 약 1 중량% 내지 약 2 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 윤활제는 정제 제형의 약 1.5 중량%의 양으로 존재한다.
- [0111] [0071] 일부 구현예에서, 정제 제형은 1 내지 2개의 윤활제를 포함한다. 일부 구현예에서, 정제 제형은 하나의 윤활제를 포함한다.
- [0112] [0072] 적합한 윤활제는, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 라우레이트, 스테아르산, 팔미트산, 소듐 라우릴 설페이트, 탈크, 카르나우바 왁스, 수소화된 식물성 오일, 미네랄 오일, 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 라우레이트, 스테아르산, 팔미트산, 소듐 라우릴 설페이트, 또는 이들의 조합이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 스테아르산, 소듐 라우릴 설페이트, 또는 이들의 조합이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 또는 이들의 조합이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 윤활제는 마그네슘 스테아레이트를 포함한다. 일부 구현예에서, 정제 제형은 하나의 윤활제를 포함하며; 하나의 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이다.
- [0113] [0073] 일부 구현예에서, 마그네슘 스테아레이트는 정제 제형의 약 0.2 중량% 내지 약 5 중량%, 약 1 중량% 내지 약 5 중량%, 약 1 중량% 내지 약 4 중량%, 약 1 중량% 내지 약 3 중량% 또는 약 1 중량% 내지 약 2 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 마그네슘 스테아레이트는 정제 제형의 약 1 중량% 내지 약 3 중량% 또는 약 1 중량% 내지 약 2 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 마그네슘 스테아레이트는 정제 제형의 약 1 중량% 내지 약 2 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 마그네슘 스테아레이트는 정제 제형의 약 1.5 중량%의 양으로 존재한다.
- [0114] [0074] 일부 구현예에서, 하나 이상의 윤활제는 정제 제형에 존재한다. 일부 구현예에서, 마그네슘 스테아레이트는 정제 제형에 존재한다. 일부 구현예에서, 마그네슘 스테아레이트는 정제 제형의 약 1 내지 약 2 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 마그네슘 스테아레이트는 정제 제형의 약 1.5 중량%의 양으로 존재한다.
- [0115] [0075] 사용될 수 있는 다른 적합한 충전제, 활택제, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 윤활제 및 다른 부형제는 문헌[Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition, 2006, American Lachman, Leon; Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 1, 3rd Edition, 2008, Lieberman, Herbert A., et al; Modern Pharmaceutics,

4th Edition, 2002, Banker, Gilbert and Rhodes, Christopher T; and Remington's Pharmaceutical Sciences, 23rd Edition, 2020]에 기술되어 있으며, 이들 각각은 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

- [0116] [0076] 일부 구현예에서, 정제 제형은
- [0117] a) 약 13 중량% 내지 약 35 중량%의 CLTX-305; 및
- [0118] b) 제1 충전제, 제2 충전제, 활택제, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 및 윤활제로 구성된 군으로부터 선택된 둘 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하며,
- [0119] 제1 충전제는 만니톨, 소르비톨, 자일리톨, 락티톨, 또는 이들의 조합이며;
- [0120] 제2 충전제는 미정질 셀룰로스, 규화 미정질 셀룰로스, 셀룰로스, 또는 이들의 조합이며;
- [0121] 활택제는 실리콘 디옥사이드, 탈크, 마그네슘 카보네이트, 또는 이들의 조합이며;
- [0122] 붕해제는 크로스카르멜로스 소듐, 크로스포비돈, 소듐 전분 글리콜레이트, 옥수수 전분, 또는 이들의 조합이며;
- [0123] 계면활성제는 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르, 하나 이상의 글리콜 지방산 에스테르, 하나 이상의 글리세롤 지방산 에스테르, 하나 이상의 소르비탄 지방산 에스테르, 또는 이들의 조합이며;
- [0124] 결합제는 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 또는 이들의 조합이며;
- [0125] 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 또는 이들의 조합이다.
- [0126] [0077] 일부 구현예에서, 정제 제형은
- [0127] a) 약 13 중량% 내지 약 35 중량%의 CLTX-305; 및
- [0128] b) 제1 충전제, 제2 충전제, 활택제, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 및 윤활제로 구성된 군으로부터 선택된 3개 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하며,
- [0129] 제1 충전제는 만니톨, 소르비톨, 자일리톨, 락티톨, 또는 이들의 조합이며;
- [0130] 제2 충전제는 미정질 셀룰로스, 규화 미정질 셀룰로스, 셀룰로스, 또는 이들의 조합이며;
- [0131] 활택제는 실리콘 디옥사이드, 탈크, 마그네슘 카보네이트, 또는 이들의 조합이며;
- [0132] 붕해제는 크로스카르멜로스 소듐, 크로스포비돈, 소듐 전분 글리콜레이트, 옥수수 전분, 또는 이들의 조합이며;
- [0133] 계면활성제는 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르, 하나 이상의 글리콜 지방산 에스테르, 하나 이상의 글리세롤 지방산 에스테르, 하나 이상의 소르비탄 지방산 에스테르, 또는 이들의 조합이며;
- [0134] 결합제는 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 또는 이들의 조합이며;
- [0135] 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 또는 이들의 조합이다.
- [0136] [0078] 일부 구현예에서, 정제 제형은
- [0137] a) 약 13 중량% 내지 약 35 중량%의 CLTX-305; 및
- [0138] b) 제1 충전제, 제2 충전제, 활택제, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 및 윤활제로 구성된 군으로부터 선택된 4개 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하며,
- [0139] 제1 충전제는 만니톨, 소르비톨, 자일리톨, 락티톨, 또는 이들의 조합이며;
- [0140] 제2 충전제는 미정질 셀룰로스, 규화 미정질 셀룰로스, 셀룰로스, 또는 이들의 조합이며;
- [0141] 활택제는 실리콘 디옥사이드, 탈크, 마그네슘 카보네이트, 또는 이들의 조합이며;
- [0142] 붕해제는 크로스카르멜로스 소듐, 크로스포비돈, 소듐 전분 글리콜레이트, 옥수수 전분, 또는 이들의 조합이며;
- [0143] 계면활성제는 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르, 하나 이상의 글리콜 지방산 에스테르, 하나 이상의 글리

세롤 지방산 에스테르, 하나 이상의 소르비탄 지방산 에스테르, 또는 이들의 조합이며;

- [0144] 결합제는 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 또는 이들의 조합이며;
- [0145] 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 또는 이들의 조합이다.
- [0146] [0079] 일부 구현예에서, 정제 제형은
- [0147] a) 약 13 중량% 내지 약 35 중량%의 CLTX-305; 및
- [0148] b) 제1 충전제, 제2 충전제, 활택제, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 및 윤활제로 구성된 군으로부터 선택된 5개 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하며,
- [0149] 제1 충전제는 만니톨, 소르비톨, 자일리톨, 락티톨, 또는 이들의 조합이며;
- [0150] 제2 충전제는 미정질 셀룰로스, 규화 미정질 셀룰로스, 셀룰로스, 또는 이들의 조합이며;
- [0151] 활택제는 실리콘 디옥사이드, 탈크, 마그네슘 카보네이트, 또는 이들의 조합이며;
- [0152] 붕해제는 크로스카르멜로스 소듐, 크로스포비돈, 소듐 진분 글리콜레이트, 옥수수 전분, 또는 이들의 조합이며;
- [0153] 계면활성제는 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르, 하나 이상의 글리콜 지방산 에스테르, 하나 이상의 글리 세롤 지방산 에스테르, 하나 이상의 소르비탄 지방산 에스테르, 또는 이들의 조합이며;
- [0154] 결합제는 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 또는 이들의 조합이며;
- [0155] 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 또는 이들의 조합이다.
- [0156] [0080] 일부 구현예에서, 정제 제형은
- [0157] a) 약 13 중량% 내지 약 35 중량%의 CLTX-305; 및
- [0158] b) 제1 충전제, 제2 충전제, 활택제, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 및 윤활제로 구성된 군으로부터 선택된 6개 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하며,
- [0159] 제1 충전제는 만니톨, 소르비톨, 자일리톨, 락티톨, 또는 이들의 조합이며;
- [0160] 제2 충전제는 미정질 셀룰로스, 규화 미정질 셀룰로스, 셀룰로스, 또는 이들의 조합이며;
- [0161] 활택제는 실리콘 디옥사이드, 탈크, 마그네슘 카보네이트, 또는 이들의 조합이며;
- [0162] 붕해제는 크로스카르멜로스 소듐, 크로스포비돈, 소듐 진분 글리콜레이트, 옥수수 전분, 또는 이들의 조합이며;
- [0163] 계면활성제는 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르, 하나 이상의 글리콜 지방산 에스테르, 하나 이상의 글리 세롤 지방산 에스테르, 하나 이상의 소르비탄 지방산 에스테르, 또는 이들의 조합이며;
- [0164] 결합제는 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 또는 이들의 조합이며;
- [0165] 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 또는 이들의 조합이다.
- [0166] [0081] 일부 구현예에서, 정제 제형은
- [0167] a) 약 13 중량% 내지 약 35 중량%의 CLTX-305; 및
- [0168] b) 제1 충전제, 제2 충전제, 활택제, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 및 윤활제를 포함하는 7개 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하며,
- [0169] 제1 충전제는 만니톨, 소르비톨, 자일리톨, 락티톨, 또는 이들의 조합이며;
- [0170] 제2 충전제는 미정질 셀룰로스, 규화 미정질 셀룰로스, 셀룰로스, 또는 이들의 조합이며;

- [0171] 활택제는 실리콘 디옥사이드, 탈크, 마그네슘 카보네이트, 또는 이들의 조합이며;
- [0172] 봉해제는 크로스카르멜로스 소듐, 크로스포비돈, 소듐 전분 글리콜레이트, 옥수수 전분, 또는 이들의 조합이며;
- [0173] 계면활성제는 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르, 하나 이상의 글리콜 지방산 에스테르, 하나 이상의 글리세롤 지방산 에스테르, 하나 이상의 소르비탄 지방산 에스테르, 또는 이들의 조합이며;
- [0174] 결합제는 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 또는 이들의 조합이며;
- [0175] 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 또는 이들의 조합이다.
- [0176] [0082] 일부 구현예에서, 정제 제형은
- [0177] a) 약 13 중량% 내지 약 35 중량%의 CLTX-305; 및
- [0178] b) 제1 충전제, 제2 충전제, 활택제, 봉해제, 계면활성제, 결합제, 및 윤활제로 구성된 군으로부터 선택된 둘 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하며,
- [0179] 제1 충전제는 만니톨이며;
- [0180] 제2 충전제는 미정질 셀룰로스이며;
- [0181] 활택제는 콜로이드성 실리콘 디옥사이드이며;
- [0182] 봉해제는 크로스카르멜로스 소듐이며;
- [0183] 계면활성제는 수크로스 팔미테이트를 포함하는 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르이며;
- [0184] 결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스이며;
- [0185] 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이다.
- [0186] [0083] 일부 구현예에서, 정제 제형은
- [0187] a) 약 13 중량% 내지 약 35 중량%의 CLTX-305; 및
- [0188] b) 제1 충전제, 제2 충전제, 활택제, 봉해제, 계면활성제, 결합제, 및 윤활제로 구성된 군으로부터 선택되는 3 개 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하며,
- [0189] 제1 충전제는 만니톨이며;
- [0190] 제2 충전제는 미정질 셀룰로스이며;
- [0191] 활택제는 콜로이드성 실리콘 디옥사이드이며;
- [0192] 봉해제는 크로스카르멜로스 소듐이며;
- [0193] 계면활성제는 수크로스 팔미테이트를 포함하는 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르이며;
- [0194] 결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스이며;
- [0195] 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이다.
- [0196] [0084] 일부 구현예에서, 정제 제형은
- [0197] a) 약 13 중량% 내지 약 35 중량%의 CLTX-305; 및
- [0198] b) 제1 충전제, 제2 충전제, 활택제, 봉해제, 계면활성제, 결합제, 및 윤활제로 구성된 군으로부터 선택된 4개 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하며,
- [0199] 제1 충전제는 만니톨이며;
- [0200] 제2 충전제는 미정질 셀룰로스이며;
- [0201] 활택제는 콜로이드성 실리콘 디옥사이드이며;

- [0202] 붕해제는 크로스카르멜로스 소듐이며;
- [0203] 계면활성제는 수크로스 팔미테이트를 포함하는 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르이며;
- [0204] 결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스이며;
- [0205] 유효제는 마그네슘 스테아레이트이다.
- [0206] [0085] 일부 구현예에서, 정제 제형은
- [0207] a) 약 13 중량% 내지 약 35 중량%의 CLTX-305; 및
- [0208] b) 제1 충전제, 제2 충전제, 활택제, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 및 유효제로 구성된 군으로부터 선택된 5개 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하며,
- [0209] 제1 충전제는 만니톨이며;
- [0210] 제2 충전제는 미정질 셀룰로스이며;
- [0211] 활택제는 콜로이드성 실리콘 디옥사이드이며;
- [0212] 붕해제는 크로스카르멜로스 소듐이며;
- [0213] 계면활성제는 수크로스 팔미테이트를 포함하는 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르이며;
- [0214] 결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스이며;
- [0215] 유효제는 마그네슘 스테아레이트이다.
- [0216] [0086] 일부 구현예에서, 정제 제형은
- [0217] a) 약 13 중량% 내지 약 35 중량%의 CLTX-305; 및
- [0218] b) 제1 충전제, 제2 충전제, 활택제, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 및 유효제로 구성된 군으로부터 선택된 6개 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하며,
- [0219] 제1 충전제는 만니톨이며;
- [0220] 제2 충전제는 미정질 셀룰로스이며;
- [0221] 활택제는 콜로이드성 실리콘 디옥사이드이며;
- [0222] 붕해제는 크로스카르멜로스 소듐이며;
- [0223] 계면활성제는 수크로스 팔미테이트를 포함하는 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르이며;
- [0224] 결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스이며;
- [0225] 유효제는 마그네슘 스테아레이트이다.
- [0226] [0087] 일부 구현예에서, 정제 제형은
- [0227] a) 약 13 중량% 내지 약 35 중량%의 CLTX-305; 및
- [0228] b) 제1 충전제, 제2 충전제, 활택제, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 및 유효제를 포함하는 7개 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하며,
- [0229] 제1 충전제는 만니톨이며;
- [0230] 제2 충전제는 미정질 셀룰로스이며;
- [0231] 활택제는 콜로이드성 실리콘 디옥사이드이며;
- [0232] 붕해제는 크로스카르멜로스 소듐이며;
- [0233] 계면활성제는 수크로스 팔미테이트를 포함하는 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르이며;
- [0234] 결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스이며;

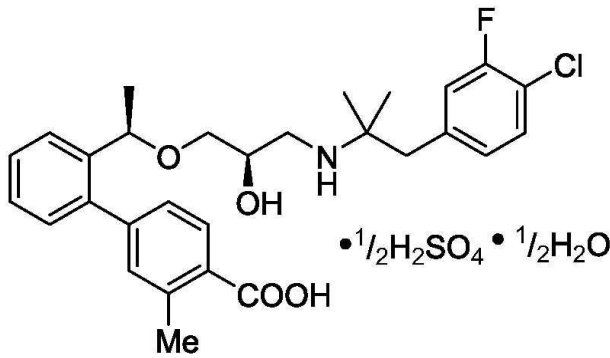
- [0235] 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이다.
- [0236] [0088] 일부 구현예에서, 정제 제형은
- [0237] a) 약 13 중량% 내지 약 15 중량%의 CLTX-305;
- [0238] b) 약 40 중량% 내지 약 70 중량%의 제1 충전제 및 제2 충전제;
- [0239] c) 약 1 중량% 내지 약 5 중량%의 활택제;
- [0240] d) 약 10 중량% 내지 약 30 중량%의 봉해제;
- [0241] e) 약 1 중량% 내지 약 5 중량%의 계면활성제;
- [0242] f) 약 1 중량% 내지 약 5 중량%의 결합제; 및
- [0243] g) 약 1 중량% 내지 약 3 중량%의 윤활제를 포함하며,
- [0244] 여기서, a) 내지 g)의 성분의 총 중량은 100%이다.
- [0245] [0089] 일부 구현예에서, 정제 제형은
- [0246] a) 약 13 중량% 내지 약 15 중량%의 CLTX-305;
- [0247] b) 약 40 중량% 내지 약 70 중량%의 제1 충전제 및 제2 충전제;
- [0248] c) 약 1 중량% 내지 약 4 중량%의 활택제;
- [0249] d) 약 15 중량% 내지 약 30 중량%의 봉해제;
- [0250] e) 약 1 중량% 내지 약 4 중량%의 계면활성제;
- [0251] f) 약 2 중량% 내지 약 5 중량%의 결합제; 및
- [0252] g) 1 중량% 내지 3 중량%의 윤활제를 포함하며,
- [0253] 여기서 a) 내지 g)의 성분의 총 중량은 100%이다.
- [0254] [0090] 일부 구현예에서, 정제 제형은
- [0255] a) 약 13 중량% 내지 약 15 중량%의 CLTX-305;
- [0256] b) 약 45 중량% 내지 약 65 중량%의 제1 충전제 및 제2 충전제;
- [0257] c) 약 2 중량% 내지 약 4 중량%의 활택제;
- [0258] d) 약 15 중량% 내지 약 25 중량%의 봉해제;
- [0259] e) 약 1 중량% 내지 약 3 중량%의 계면활성제;
- [0260] f) 약 3 중량% 내지 약 5 중량%의 결합제; 및
- [0261] g) 약 1 중량% 내지 약 2 중량%의 윤활제를 포함하며,
- [0262] 여기서 a) 내지 g)의 성분의 총 중량은 100%이다.
- [0263] [0091] 일부 구현예에서, 정제 제형은
- [0264] a) 약 13 중량% 내지 약 15 중량%의 CLTX-305;
- [0265] b) 약 30 중량% 내지 약 60 중량%의 제1 충전제;
- [0266] c) 약 10 중량% 내지 약 30 중량%의 제2 충전제;
- [0267] d) 약 1 중량% 내지 약 5 중량%의 활택제;
- [0268] e) 약 10 중량% 내지 약 30 중량%의 봉해제;
- [0269] f) 약 1 중량% 내지 약 5 중량%의 계면활성제;
- [0270] g) 약 1 중량% 내지 약 10 중량%의 결합제; 및

- [0271] h) 약 1 중량% 내지 약 3 중량%의 윤활제를 포함하며,
- [0272] 여기서 a) 내지 h)의 성분의 총 중량은 100%이다.
- [0273] [0092] 일부 구현예에서, 정제 제형은
- [0274] a) 약 13 중량% 내지 약 15 중량%의 CLTX-305;
- [0275] b) 약 30 중량% 내지 약 50 중량%의 제1 충전제;
- [0276] c) 약 10 중량% 내지 약 20 중량%의 제2 충전제;
- [0277] d) 약 2 중량% 내지 약 4 중량%의 활택제;
- [0278] e) 약 15 중량% 내지 약 25 중량%의 봉해제;
- [0279] f) 약 1 중량% 내지 약 3 중량%의 계면활성제;
- [0280] g) 약 3 중량% 내지 약 5 중량%의 결합제; 및
- [0281] h) 약 1 중량% 내지 약 2 중량%의 윤활제를 포함하며,
- [0282] 여기서 a) 내지 h)의 성분의 총 중량은 100%이다.
- [0283] [0093] 일부 구현예에서, 정제 제형은
- [0284] a) 약 13 중량% 내지 약 15 중량%의 CLTX-305;
- [0285] b) 약 30 중량% 내지 약 50 중량%의 제1 충전제;
- [0286] c) 약 10 중량% 내지 약 20 중량%의 제2 충전제;
- [0287] d) 약 2 중량% 내지 약 4 중량%의 활택제;
- [0288] e) 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 과립내 봉해제;
- [0289] f) 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 과립외 봉해제;
- [0290] g) 약 1 중량% 내지 약 3 중량%의 계면활성제;
- [0291] h) 약 3 중량% 내지 약 5 중량%의 결합제; 및
- [0292] i) 약 1 중량% 내지 약 2 중량%의 윤활제를 포함하며,
- [0293] 여기서 a) 내지 i)의 성분의 총 중량은 100%이다.
- [0294] [0094] 일부 구현예에서, 정제 제형은
- [0295] a) 약 13 중량% 내지 약 15 중량%의 CLTX-305;
- [0296] b) 약 30 중량% 내지 약 50 중량%의 만니톨, 소르비톨, 자일리톨, 및 락티톨로 구성된 군으로부터 선택된 제1 충전제;
- [0297] c) 약 10 중량% 내지 약 20 중량%의 미정질 셀룰로스, 규화 미정질 셀룰로스, 및 셀룰로스로 구성된 군으로부터 선택된 제2 충전제;
- [0298] d) 약 2 중량% 내지 약 4 중량%의 실리콘 디옥사이드, 탈크, 및 마그네슘 카보네이트로 구성된 군으로부터 선택된 활택제;
- [0299] e) 약 15 중량% 내지 약 25 중량%의 크로스카르멜로스 소듐, 크로스포비돈, 소듐 전분 글리콜레이트, 및 옥수수 전분으로 구성된 군으로부터 선택된 봉해제;
- [0300] f) 약 1 중량% 내지 약 3 중량%의 수크로스 지방산 에스테르, 글리콜 지방산 에스테르, 글리세롤 지방산 에스테르, 및 소르비탄 지방산 에스테르로 구성된 군으로부터 선택된 계면활성제;
- [0301] g) 약 3 중량% 내지 약 5 중량%의 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 및 하이드록시프로필 셀룰로스로 구성된 군으로부터 선택된 결합제; 및
- [0302] h) 약 1 중량% 내지 약 2 중량%의 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 및 소듐 스

테아릴 푸마레이트로 구성된 균으로부터 선택된 윤활제를 포함하며,

- [0303] 여기서 a) 내지 h)의 성분의 총 중량은 100%이다.
- [0304] [0095] 일부 구현예에서, 정제 제형은
- [0305] a) 약 13 중량% 내지 약 15 중량%의 CLTX-305;
- [0306] b) 약 30 중량% 내지 약 50 중량%의 만니톨, 소르비톨, 자일리톨, 및 락티톨로 구성된 균으로부터 선택된 제1 충전제;
- [0307] c) 약 10 중량% 내지 약 20 중량%의 미정질 셀룰로스, 규화 미정질 셀룰로스, 및 셀룰로스로 구성된 균으로부터 선택된 제2 충전제;
- [0308] d) 약 2 중량% 내지 약 4 중량%의 실리콘 디옥사이드, 탈크, 및 마그네슘 카보네이트로 구성된 균으로부터 선택된 활택제;
- [0309] e) 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 크로스카르멜로스 소듐, 크로스포비돈, 소듐 전분 글리콜레이트, 및 옥수수 전분으로 구성된 균으로부터 선택된 제1 봉해제(여기서, 제1 봉해제는 과립내로 존재함);
- [0310] f) 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 크로스카르멜로스 소듐, 크로스포비돈, 소듐 전분 글리콜레이트, 및 옥수수 전분으로 구성된 균으로부터 선택된 제2 봉해제(여기서, 제2 봉해제는 과립외로 존재함);
- [0311] g) 약 1 중량% 내지 약 3 중량%의 수크로스 지방산 에스테르, 글리콜 지방산 에스테르, 글리세롤 지방산 에스테르, 및 소르비탄 지방산 에스테르로 구성된 균으로부터 선택된 계면활성제;
- [0312] h) 약 3 중량% 내지 약 5 중량%의 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 및 하이드록시프로필 셀룰로스로 구성된 균으로부터 선택된 결합제; 및
- [0313] i) 약 1 중량% 내지 약 2 중량%의 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 및 소듐 스테아릴 푸마레이트로 구성된 균으로부터 선택된 윤활제를 포함하며,
- [0314] 여기서 a) 내지 i)의 성분의 총 중량은 100%이다.
- [0315] [0096] 일부 구현예에서, 정제 제형은
- [0316] a) 약 13 중량% 내지 약 15 중량%의 CLTX-305;
- [0317] b) 약 30 중량% 내지 약 50 중량%의 만니톨;
- [0318] c) 약 10 중량% 내지 약 20 중량%의 미정질 셀룰로스;
- [0319] d) 약 2 중량% 내지 약 4 중량%의 콜로이드성 실리콘 디옥사이드;
- [0320] e) 약 15 중량% 내지 약 25 중량%의 크로스카르멜로스 소듐;
- [0321] f) 약 1 중량% 내지 약 3 중량%의 수크로스 팔미테이트를 포함하는 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르;
- [0322] g) 약 3 중량% 내지 약 5 중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스; 및
- [0323] h) 약 1 중량% 내지 약 2 중량%의 마그네슘 스테아레이트를 포함하며,
- [0324] 여기서 a) 내지 h)의 성분의 총 중량은 100%이다.
- [0325] [0097] 일부 구현예에서, 정제 제형은
- [0326] a) 약 13 중량% 내지 약 15 중량%의 CLTX-305;
- [0327] b) 약 30 중량% 내지 약 50 중량%의 만니톨;
- [0328] c) 약 10 중량% 내지 약 20 중량%의 미정질 셀룰로스;
- [0329] d) 약 2 중량% 내지 약 4 중량%의 콜로이드성 실리콘 디옥사이드;
- [0330] e) 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 과립내 크로스카르멜로스 소듐;
- [0331] f) 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 과립외 크로스카르멜로스 소듐;

- [0332] g) 약 1 중량% 내지 약 3 중량%의 수크로스 팔미테이트를 포함하는 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르;
- [0333] h) 약 3 중량% 내지 약 5 중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스; 및
- [0334] i) 약 1 중량% 내지 약 2 중량%의 마그네슘 스테아레이트를 포함하며,
- [0335] 여기서 a) 내지 i)의 성분의 총 중량은 100%이다.
- [0336] [0098] 일부 구현예에서, 정제 제형은
- [0337] a) 약 14.3 중량%의 CLTX-305;
- [0338] b) 약 39.5 중량%의 만니톨;
- [0339] c) 약 15.7 중량%의 미정질 셀룰로스;
- [0340] d) 약 3.0 중량%의 콜로이드성 실리콘 디옥사이드;
- [0341] e) 약 20.0 중량%의 크로스카르멜로스 소듐;
- [0342] f) 약 2.0 중량%의 수크로스 팔미테이트를 포함하는 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르;
- [0343] g) 약 4.0 중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스; 및
- [0344] h) 약 1.5 중량%의 마그네슘 스테아레이트를 포함하며,
- [0345] 여기서 a) 내지 h)의 성분의 총 중량은 100%이다.
- [0346] [0099] 일부 구현예에서, 정제 제형은
- [0347] a) 약 14.3 중량%의 CLTX-305;
- [0348] b) 약 39.5 중량%의 만니톨;
- [0349] c) 약 15.7 중량%의 미정질 셀룰로스;
- [0350] d) 약 3.0 중량%의 콜로이드성 실리콘 디옥사이드;
- [0351] e) 약 10.0 중량%의 과립내 크로스카르멜로스 소듐;
- [0352] f) 약 10.0 중량%의 과립외 크로스카르멜로스 소듐;
- [0353] g) 약 2.0 중량%의 수크로스 팔미테이트를 포함하는 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르;
- [0354] h) 약 4.0 중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스; 및
- [0355] i) 약 1.5 중량%의 마그네슘 스테아레이트를 포함하며,
- [0356] 여기서 a) 내지 i)의 성분의 총 중량은 100%이다.
- [0357] [0100] 상기 기술된 바와 같은 제형 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 정제 제형은 공통 블렌드 제형이며, 여기서 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제의 총 중량에 대한 CLTX-305의 중량비는 둘 이상의 투여 강도에 걸쳐 일정하다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 약학적으로 허용되는 부형제의 총 중량에 대한 CLTX-305의 중량비는 둘 이상의 투여 강도에 걸쳐 일정하다. 일부 구현예에서, 3개 이상의 약학적으로 허용되는 부형제의 총 중량에 대한 CLTX-305의 중량비는 둘 이상의 투여 강도에 걸쳐 일정하다. 일부 구현예에서, 4개 이상의 약학적으로 허용되는 부형제의 총 중량에 대한 CLTX-305의 중량비는 둘 이상의 투여 강도에 걸쳐 일정하다. 일부 구현예에서, 5개 이상의 약학적으로 허용되는 부형제의 총 중량에 대한 CLTX-305의 중량비는 둘 이상의 투여 강도에 걸쳐 일정하다. 일부 구현예에서, 6개 이상의 약학적으로 허용되는 부형제의 총 중량에 대한 CLTX-305의 중량비는 둘 이상의 투여 강도에 걸쳐 일정하다. 일부 구현예에서, 7개 이상의 약학적으로 허용되는 부형제의 총 중량에 대한 CLTX-305의 중량비는 둘 이상의 투여 강도에 걸쳐 일정하다.
- [0358] [0101] 또 다른 양태에서, 본 개시는 둘 이상의 투여 강도에 걸쳐 공통 블렌드 제형으로서 정제 제형을 제공한다. 공통 블렌드 정제 제형은
- [0359] a) 하기 화학식으로 표시되는 CLTX-305:



[0360] ; 및

[0361] b) 제1 충전제, 제2 충전제, 활택제, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 및 윤활제를 포함하는 7개 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하며,

[0362] 여기서,

[0363] CLTX-305는 약 13 중량% 내지 약 30 중량%의 양으로 존재하며;

[0364] 제1 충전제는 만니톨이며;

[0365] 제2 충전제는 미정질 셀룰로스이며;

[0366] 활택제는 콜로이드성 실리콘 디옥사이드이며;

[0367] 붕해제는 크로스카르멜로스 소듐이며;

[0368] 계면활성제는 수크로스 팔미테이트를 포함하는 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르이며;

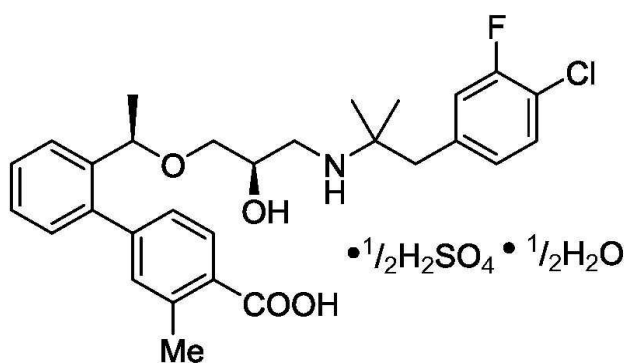
[0369] 결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스이며;

[0370] 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이며;

[0371] 7개 이상의 약학적으로 허용되는 부형제의 총 중량에 대한 화합물의 중량비는 둘 이상의 투여 강도에 걸쳐 일정하다.

[0372] [0102] 일부 구현예에서, 공통 블렌드 정제 제형은

[0373] a) 하기 화학식으로 표시되는 CLTX-305:



[0374] ; 및

[0375] b) 제1 충전제, 제2 충전제, 활택제, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 및 윤활제를 포함하는 7개 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하며,

[0376] 여기서,

[0377] CLTX-305는 약 13 중량% 내지 약 15 중량%의 양으로 존재하며;

[0378] 제1 충전제는 만니톨이며;

[0379] 제2 충전제는 미정질 셀룰로스이며;

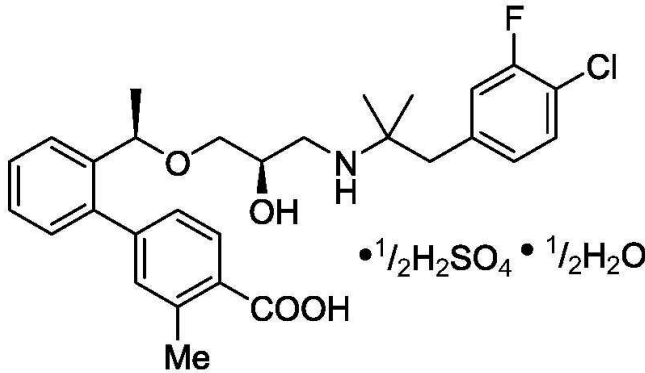
- [0380] 활택제는 콜로이드성 실리콘 디옥사이드이며;
- [0381] 붕해제는 크로스카르멜로스 소듐이며;
- [0382] 계면활성제는 수크로스 팔미테이트를 포함하는 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르이며;
- [0383] 결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스이며;
- [0384] 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이며;
- [0385] 7개 이상의 약학적으로 허용되는 부형제의 총 중량에 대한 화합물의 중량비는 둘 이상의 투여 강도에 걸쳐 일정하다.
- [0386] [0103] 공통 블렌드 제형의 일부 구현예에서, 정제 제형은 둘 이상의 투여 강도로 존재하며, 여기서 CLTX-305는 각 정제에 약 5 내지 약 1000 mg의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, CLTX-305는 각 정제에 약 5 mg, 약 10 mg, 약 30 mg, 약 60 mg, 약 120 mg, 약 240 mg, 약 360 mg, 또는 약 720 mg의 양으로 존재한다.
- [0387] [0104] 공통 블렌드 제형의 일부 구현예에서, CLTX-305 대 조합된 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제의 비는 중량 기준으로 약 1:6.5 내지 약 1:5이다. 일부 구현예에서, CLTX-305 대 조합된 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제의 비는 중량 기준으로 약 1:6이다. 일부 구현예에서, CLTX-305 대 조합된 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제의 비는 3개의 투여 강도 모두에서 약 1:6이며, 여기서 CLTX-305는 각 정제에 약 5 mg, 약 10 mg, 약 30 mg, 약 60 mg, 약 120 mg, 약 240 mg, 약 360 mg, 또는 약 720 mg의 양으로 존재한다.
- [0388] [0105] 공통 블렌드 제형의 일부 구현예에서, 미정질 셀룰로스에 대한 만니톨의 비율은 약 3 이하이다. 공통 블렌드 제형의 일부 구현예에서, 만니톨 및 미정질 셀룰로스는 정제 제형의 약 40 중량% 내지 약 70 중량%, 약 40 중량% 내지 약 60 중량%, 약 50 중량% 내지 약 70 중량%, 또는 약 50 중량% 내지 약 60 중량%의 양으로 존재하며, 여기서 미정질 셀룰로스에 대한 만니톨의 비율은 약 3 이하이다. 공통 블렌드 제형의 일부 구현예에서, 만니톨 및 미정질 셀룰로스는 정제 제형의 약 50 중량% 내지 약 60 중량%의 양으로 존재하며, 여기서 미정질 셀룰로스에 대한 만니톨의 비는 약 3 이하이다. 일부 구현예에서, 만니톨 및 미정질 셀룰로스는 정제 제형의 약 55.2 중량%의 양으로 존재하며, 여기서 미정질 셀룰로스에 대한 만니톨의 비는 약 2.5이다. 일부 구현예에서, 만니톨은 정제 제형의 약 20 중량% 내지 약 60 중량%, 약 30 중량% 내지 약 60 중량%, 또는 약 30 중량% 내지 약 50 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 만니톨은 정제 제형의 약 30 중량% 내지 약 50 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 만니톨은 정제 제형의 약 39.5 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 미정질 셀룰로스는 정제 제형의 약 10 중량% 내지 약 25 중량% 또는 약 10 중량% 내지 약 20 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 미정질 셀룰로스는 정제 제형의 약 10 중량% 내지 약 20 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 미정질 셀룰로스는 정제 제형의 약 15.7 중량%의 양으로 존재한다.
- [0389] [0106] 공통 블렌드 제형의 일부 구현예에서, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드는 정제 제형의 약 2 중량% 내지 약 4 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드는 정제 제형의 약 3.0 중량%의 양으로 존재한다.
- [0390] [0107] 공통 블렌드 제형의 일부 구현예에서, 크로스카르멜로스 소듐은 정제 제형의 약 10 중량% 내지 약 30 중량%, 약 15 중량% 내지 약 30 중량%, 또는 약 15 중량% 내지 약 25 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 크로스카르멜로스 소듐은 정제 제형의 약 15 중량% 내지 약 25 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 크로스카르멜로스 소듐은 정제 제형의 약 20.0 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 크로스카르멜로스 소듐은 과립내, 과립외, 또는 이들의 조합으로 존재한다. 일부 구현예에서, 크로스카르멜로스 소듐은 과립내 및 과립외 둘 모두에 존재한다. 일부 구현예에서, 크로스카르멜로스 소듐은 정제 제형의 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 양으로 과립내로 존재한다. 일부 구현예에서, 크로스카르멜로스 소듐은 정제 제형의 약 10.0 중량%의 양으로 과립내로 존재한다. 일부 구현예에서, 크로스카르멜로스 소듐은 정제 제형의 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 양으로 과립외로 존재한다. 일부 구현예에서, 크로스카르멜로스 소듐은 정제 제형의 약 10.0 중량%의 양으로 과립외로 존재한다.
- [0391] [0108] 공통 블렌드 제형의 일부 구현예에서, 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르는 정제 제형의 약 1 중량% 내지 약 3 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르는 정제 제형의 약 2.0 중량%의 양으로 존재한다.
- [0392] [0109] 공통 블렌드 제형의 일부 구현예에서, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스는 정제 제형의 약 3 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스는 정제 제형의 약 4.0 중량%

%의 양으로 존재한다.

[0393] [0110] 공통 블렌드 제형의 일부 구현예에서, 마그네슘 스테아레이트는 정제 제형의 약 1 중량% 내지 약 2 중량%의 양으로 과립외로 존재한다. 일부 구현예에서, 마그네슘 스테아레이트는 정제 제형의 약 1 중량% 내지 약 2 중량%의 양으로 과립외로 존재한다. 일부 구현예에서, 마그네슘 스테아레이트는 정제 제형의 약 1.5 중량%의 양으로 과립외로 존재한다.

[0394] [0111] 공통 블렌드 제형의 일부 구현예에서, 정제 제형은

[0395] a) 하기 화학식으로 표시되는 CLTX-305:



[0396] ; 및

[0397] b) 제1 충전제, 제2 충전제, 활택제, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 및 윤활제를 포함하는 7개 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하며,

[0398] 여기서,

[0399] CLTX-305는 약 14.3 중량%의 양으로 존재하며;

[0400] 제1 충전제는 약 39.5 중량%의 양의 만니톨이며;

[0401] 제2 충전제는 약 15.7 중량%의 양의 미정질 셀룰로스이며;

[0402] 활택제는 약 3.0 중량%의 양의 콜로이드성 실리콘 디옥사이드이며;

[0403] 붕해제는 약 10.0 중량%의 양으로 과립내 및 약 10.0 중량%의 양으로 과립외 존재하는 크로스카르멜로스 소듐이며;

[0404] 계면활성제는 약 2.0 중량%의 양의 수크로스 팔미테이트를 포함하는 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르이며;

[0405] 결합제는 약 4.0 중량%의 양의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스이며;

[0406] 윤활제는 약 1.5 중량%의 양으로 존재하는 마그네슘 스테아레이트이다.

[0407] [0112] 본원에 기술된 바와 같은 제형 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 정제는 코팅제로 코팅된다. 적합한 코팅제는 하이프로멜로스, 폴리비닐 아세톤, 에틸셀룰로스, 및 폴리메타크릴레이트뿐만 아니라 OPADRY™에 의해 판매되는 것과 같은 코팅 제품을 포함한다. 일부 구현예에서, 코팅제는 Opadry White Coating System, Opadry coating system 03B680008 또는 등가물, Opadry Clear, Opadry Blue 13B50579, Opadrya QX 321A180025, 또는 Opadry II (33G28707)이다. 일부 구현예에서, 코팅제는 Opadry White Coating System이다. 일부 구현예에서, 코팅제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 티탄 디옥사이드, 및 Macrogol/PEG(MW 400)를 포함하는 Opadry White Coating System이다. 일부 구현예에서, 코팅제는 Opadry 코팅 시스템 03B680008 또는 등가물이다. 정제 제형의 중량%를 계산할 목적으로, 코팅제의 양은 계산에 포함되지 않는다. 즉, 본원에 보고된 퍼센트 중량은 코팅되지 않은 정제의 것이다.

[0408] [0113] 본원에 기술된 제형 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 정제는 소듐 라우릴 설페이트(SLS)를 함유하는 pH 6.8의 완충된 용액에서 약 60분 후 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95%의 용해도를 갖는다. 일부 구현예에서, 약 10 mg의 CLTX-305를 함유하는 정제는 소듐 라우릴 설페이트(SLS)를 함유하는 pH 6.8의 완충된 용액에서 약 60분 후에 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95%의 용해도를 갖는다.

다. 일부 구현예에서, 약 10 mg의 CLTX-305를 함유하는 정제는 소듐 라우릴 설페이트(SLS)를 함유하는 pH 6.8의 완충된 용액에서 약 60분 후에 약 95%의 용해도를 갖는다. 일부 구현예에서, 약 30 mg의 CLTX-305를 함유하는 정제는 소듐 라우릴 설페이트(SLS)를 함유하는 pH 6.8의 완충 용액에서 약 60분 후에 적어도 약 90% 또는 적어도 약 95%의 용해도를 갖는다. 일부 구현예에서, 약 30 mg의 CLTX-305를 함유하는 정제는 소듐 라우릴 설페이트(SLS)를 함유하는 pH 6.8의 완충된 용액에서 약 60분 후 적어도 약 90%의 용해도를 갖는다. 일부 구현예에서, 약 60 mg의 CLTX-305를 함유하는 정제는 소듐 라우릴 설페이트(SLS)를 함유하는 pH 6.8의 완충 용액에서 약 60분 후 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 90%의 용해도를 갖는다. 일부 구현예에서, 약 60 mg의 CLTX-305를 함유하는 정제는 소듐 라우릴 설페이트(SLS)를 함유하는 pH 6.8의 완충된 용액에서 약 60분 후 적어도 약 85%의 용해도를 갖는다. 일부 구현예에서, 약 60 mg의 CLTX-305를 함유하는 정제는 소듐 라우릴 설페이트(SLS)를 함유하는 pH 6.8의 완충된 용액에서 약 60분 후에 적어도 약 90%의 용해도를 갖는다.

[0409]

[0114] 본원에 기술된 제형 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 정제는 약 20, 약 30, 약 45, 또는 약 60분 후에 거의 100%의 최대 용해도를 갖는다. 본원에 기술된 바와 같은 제형 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 정제는 약 20, 약 30, 약 45, 또는 약 60분 후에 약 95%의 최대 용해도를 갖는다. 일부 구현예에서, 약 10 mg의 CLTX-305를 함유하는 정제는 약 20 또는 약 30분 후에 약 95%의 최대 용해도를 갖는다. 일부 구현예에서, 약 10 mg의 CLTX-305를 함유하는 정제는 약 20분 후에 약 95%의 최대 용해도를 갖는다. 일부 구현예에서, 약 30 mg의 CLTX-305를 함유하는 정제는 약 20 또는 약 30분 후에 약 95%의 최대 용해도를 갖는다. 일부 구현예에서, 약 30 mg의 CLTX-305를 함유하는 정제는 약 20분 후에 약 95%의 최대 용해도를 갖는다. 일부 구현예에서, 약 30 mg의 CLTX-305를 함유하는 정제는 약 30분 후에 약 95%의 최대 용해도를 갖는다. 일부 구현예에서, 약 60 mg의 CLTX-305를 함유하는 정제는 약 20, 약 30, 약 45, 또는 약 60분 후에 약 95%의 최대 용해도를 갖는다. 일부 구현예에서, 약 60 mg의 CLTX-305를 함유하는 정제는 약 20분 후에 약 95%의 최대 용해도를 갖는다. 일부 구현예에서, 약 60 mg의 CLTX-305를 함유하는 정제는 약 30분 후 약 95%의 최대 용해도를 갖는다. 일부 구현예에서, 약 60 mg의 CLTX-305를 함유하는 정제는 약 45분 후에 약 95%의 최대 용해도를 갖는다. 일부 구현예에서, 약 60 mg의 CLTX-305를 함유하는 정제는 약 60분 후에 약 95%의 최대 용해도를 갖는다.

[0410]

[0115] 본 개시의 정제 제형은 약 25°C/60% 상대 습도(RH) 또는 약 40°C/75% 상대 습도(RH)의 저장 조건에서 우수한 안정성을 나타내며, 그 동안 불순물, 검정(화학식 (I)의 화합물의 함량), 용해, 또는 정제 외관에서 유의한 변화는 관찰되지 않는다. 일부 구현예에서, 정제는 약 40°C의 온도 및 약 75%의 상대 습도에서 약 6개월의 기간에 걸쳐 안정하다. 일부 구현예에서, 정제는 약 25°C의 온도 및 약 60%의 상대 습도에서 약 9개월의 기간에 걸쳐 안정하다. 일부 구현예에서, 정제는 약 25°C의 온도 및 약 60%의 상대 습도에서 약 1년의 기간에 걸쳐 안정하다. 일부 구현예에서, 정제는 약 25°C의 온도 및 약 60%의 상대 습도에서 약 2년의 기간에 걸쳐 안정하다. 일부 구현예에서, 정제는 약 25°C의 온도 및 약 60%의 상대 습도에서 약 3년의 기간에 걸쳐 안정하다.

[0411]

[0116] 일부 구현예에서, 약 10 mg의 CLTX-305를 함유하는 정제는 약 40°C의 온도 및 약 75%의 상대 습도에서 약 6개월의 기간에 걸쳐 안정하며, 그 동안 화학식 (I)의 화합물의 함량은 초기 함량에 비해 약 2%, 약 1%, 또는 약 0.5% 미만의 변화를 가지며; 정제의 용해는 소듐 라우릴 설페이트(SLS)를 함유하는 pH 6.8의 완충된 용액에서 약 60분 후에 적어도 약 90%에 도달한다. 일부 구현예에서, 약 10 mg의 CLTX-305를 함유하는 정제는 약 40°C의 온도 및 약 75%의 상대 습도에서 약 6개월의 기간에 걸쳐 안정하며, 그 동안 화학식 (I)의 화합물의 함량은 초기 함량에 비해 약 0.5% 미만의 변화를 가지며; 정제의 용해는 소듐 라우릴 설페이트(SLS)를 함유하는 pH 6.8의 완충된 용액에서 약 60분 후에 적어도 약 95%에 도달한다. 일부 구현예에서, 약 30 mg의 CLTX-305를 함유하는 정제는 약 40°C의 온도 및 약 75%의 상대 습도에서 약 6개월의 기간에 걸쳐 안정하며, 그 동안 화학식 (I)의 화합물의 함량은 초기 함량에 비해 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2%, 또는 약 1% 미만의 변화를 가지며; 정제의 용해는 소듐 라우릴 설페이트(SLS)를 함유하는 pH 6.8의 완충 용액에서 약 60분 후에 적어도 약 75%에 도달한다. 일부 구현예에서, 약 30 mg의 CLTX-305를 함유하는 정제는 약 40°C의 온도 및 약 75%의 상대 습도에서 약 6개월의 기간에 걸쳐 안정하며, 그 동안 화학식 (I)의 화합물의 함량은 초기 함량에 비해 약 1% 미만의 변화를 가지며; 정제의 용해는 소듐 라우릴 설페이트(SLS)를 함유하는 pH 6.8의 완충된 용액에서 약 60분 후에 적어도 약 80%에 도달한다. 일부 구현예에서, 약 60 mg의 CLTX-305를 함유하는 정제는 약 40°C의 온도 및 약 75%의 상대 습도에서 약 6개월의 기간에 걸쳐 안정하며, 그 동안 화학식 (I)의 화합물의 함량은 초기 함량에 비해 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2%, 또는 약 1% 미만의 변화를 가지며; 정제의 용해는 소듐 라우릴 설페이트(SLS)를 함유하는 pH 6.8의 완충 용액에서 약 60분 후에 적어도 약 75%에 도달한다. 일부 구현예에서, 약 60 mg의 CLTX-305를 함유하는 정제는 약 40°C의 온도 및 약 75%의 상대 습도에서 약 6개월의 기간에 걸쳐 안정하며, 그 동안 화학식 (I)의 화합물의 함량은 초기 함량에 비해 약 3% 미만의 변화를 가지며; 정제의 용해는 소듐 라우릴 설페

이트(SLS)를 함유하는 pH 6.8의 완충된 용액에서 약 60분 후에 적어도 약 80%에 도달한다.

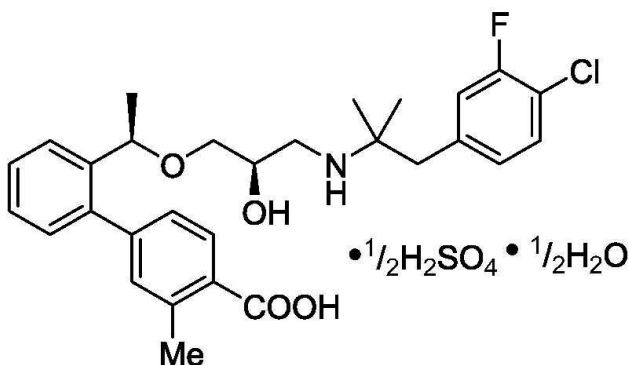
[0412] [0117] 일부 구현예에서, 약 10 mg의 CLTX-305를 함유하는 정제는 약 25°C의 온도 및 약 60%의 상대 습도에서 약 9개월의 기간에 걸쳐 안정하며, 그 동안 화학식 (I)의 화합물의 함량은 초기 함량에 비해 약 2%, 약 1%, 또는 약 0.5% 미만의 변화를 가지며; 정제의 용해는 소듐 라우릴 설페이트(SLS)를 함유하는 pH 6.8의 완충된 용액에서 약 60분 후에 적어도 약 90%에 도달한다. 일부 구현예에서, 약 10 mg의 CLTX-305를 함유하는 정제는 약 25°C의 온도 및 약 60%의 상대 습도에서 약 9개월의 기간에 걸쳐 안정하며, 그 동안 화학식 (I)의 화합물의 함량은 초기 함량에 비해 약 0.5% 미만의 변화를 가지며; 정제의 용해는 소듐 라우릴 설페이트(SLS)를 함유하는 pH 6.8의 완충된 용액에서 약 60분 후에 적어도 약 95%에 도달한다. 일부 구현예에서, 약 30 mg의 CLTX-305를 함유하는 정제는 약 25°C의 온도 및 약 60%의 상대 습도에서 약 9개월의 기간에 걸쳐 안정하며, 그 동안 화학식 (I)의 화합물의 함량은 초기 함량에 비해 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2%, 또는 약 1% 미만의 변화를 가지며; 정제의 용해는 소듐 라우릴 설페이트(SLS)를 함유하는 pH 6.8의 완충 용액에서 약 60분 후에 적어도 약 75%에 도달한다. 일부 구현예에서, 약 30 mg의 CLTX-305를 함유하는 정제는 25°C의 온도 및 약 60%의 상대 습도에서 약 9개월의 기간에 걸쳐 안정하며, 그 동안 화학식 (I)의 화합물의 함량은 초기 함량에 비해 약 1% 미만의 변화를 가지며; 정제의 용해는 소듐 라우릴 설페이트(SLS)를 함유하는 pH 6.8의 완충된 용액에서 약 60분 후에 적어도 약 80%에 도달한다. 일부 구현예에서, 약 60 mg의 CLTX-305를 함유하는 정제는 약 25°C의 온도 및 약 60%의 상대 습도에서 약 6개월의 기간에 걸쳐 안정하며, 그 동안 화학식 (I)의 화합물의 함량은 초기 함량에 비해 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2%, 또는 약 1% 미만의 변화를 가지며; 정제의 용해는 소듐 라우릴 설페이트(SLS)를 함유하는 pH 6.8의 완충 용액에서 약 60분 후에 적어도 약 75%에 도달한다. 일부 구현예에서, 약 60 mg의 CLTX-305를 함유하는 정제는 25°C의 온도 및 약 60%의 상대 습도에서 약 9개월의 기간에 걸쳐 안정하며, 그 동안 화학식 (I)의 화합물의 함량은 초기 함량에 비해 약 3% 미만의 변화를 가지며; 정제의 용해는 소듐 라우릴 설페이트(SLS)를 함유하는 pH 6.8의 완충된 용액에서 약 60분 후에 적어도 약 80%에 도달한다.

[0413] **IV. 방법**

[0414] [0118] 제3 양태에서, 본 개시는 상염색체 우성 저칼슘혈증(ADH, 예를 들어, 상염색체 우성 저칼슘혈증 타입 1(ADH1))을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 이의 용매화물, 수화물, 약학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 조합; 및 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 활택제, 하나 이상의 붕해제, 하나 이상의 계면활성제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 윤활제, 및 이들의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 정제 제형을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화학식 (I)는 염-비함유 및 무수 기준으로 적어도 약 12 중량%의 양으로 존재한다.

[0415] [0119] 일부 구현예에서, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 다음을 포함하는 정제 제형을 투여하는 단계를 포함한다:

[0416] a) 하기 화학식으로 표시되는 CLTX-305:



[0417] ; 및

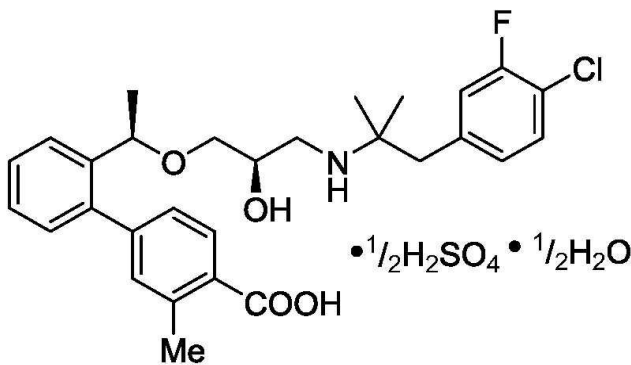
[0418] b) 제1 충전제, 제2 충전제, 활택제, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 및 윤활제를 포함하는 7개 이상의 약학적으로 허용되는 부형제,

[0419] 여기서,

[0420] CLTX-305는 약 13 중량% 내지 약 30 중량%의 양으로 존재하며;

[0421] 제1 충전제는 만니톨이며;

- [0422] 제2 충전제는 미정질 셀룰로스이며;
- [0423] 활택제는 콜로이드성 실리콘 디옥사이드이며;
- [0424] 붕해제는 크로스카르멜로스 소듐이며;
- [0425] 계면활성제는 수크로스 팔미테이트를 포함하는 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르이며;
- [0426] 결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스이며;
- [0427] 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이며;
- [0428] 7개 이상의 약학적으로 허용되는 부형제의 총 중량에 대한 화합물의 중량비는 둘 이상의 투여 강도에 걸쳐 일정하다.
- [0429] [0120] 일부 구현예에서, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 다음을 포함하는 정제 제형을 투여하는 단계를 포함한다:
- [0430] a) 하기 화학식으로 표시되는 CLTX-305:



- [0431] ; 및
- [0432] b) 제1 충전제, 제2 충전제, 활택제, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 및 윤활제를 포함하는 7개 이상의 약학적으로 허용되는 부형제,
- [0433] 여기서,
- [0434] CLTX-305는 약 13 중량% 내지 약 15 중량%의 양으로 존재하며;
- [0435] 제1 충전제는 만니톨이며;
- [0436] 제2 충전제는 미정질 셀룰로스이며;
- [0437] 활택제는 콜로이드성 실리콘 디옥사이드이며;
- [0438] 붕해제는 크로스카르멜로스 소듐이며;
- [0439] 계면활성제는 수크로스 팔미테이트를 포함하는 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르이며;
- [0440] 결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스이며;
- [0441] 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이며;
- [0442] 7개 이상의 약학적으로 허용되는 부형제의 총 중량에 대한 화합물의 중량비는 둘 이상의 투여 강도에 걸쳐 일정하다.
- [0443] [0121] 일부 구현예에서, ADH는 상염색체 우성 저칼슘혈증 타입 1(ADH1)이다.
- [0444] [0122] 일부 구현예에서, 대상체는 저칼슘혈증, 고인산혈증, 및/또는 고칼슘뇨증을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 저칼슘혈증을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 고인산혈증을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 고칼슘뇨증을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 저칼슘혈증 및 고칼슘뇨증을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 저칼슘혈증, 고인산혈증, 및 고칼슘뇨증을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 이전에 ADH1로 진단되었다. 일부 구현예에서, 대상체는 이전에 ADH1에 대한 치료를 받았다.

- [0445] [0123] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 정제 제형은 경구 투여된다.
- [0446] [0124] 일부 구현예에서, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 다음을 포함하는 정제 제형을 투여하는 단계를 포함한다:
- [0447] a) CLTX-305; 및
- [0448] b) 제1 충전제, 제2 충전제, 활택제, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 및 윤활제를 포함하는 7개 이상의 약학적으로 허용되는 부형제,
- [0449] 여기서,
- [0450] CLTX-305는 약 14.3 중량%의 양으로 존재하며;
- [0451] 제1 충전제는 약 39.5 중량%의 양의 만니톨이며;
- [0452] 제2 충전제는 약 15.7 중량%의 양의 미정질 셀룰로스이며;
- [0453] 활택제는 약 3.0 중량%의 양의 콜로이드성 실리콘 디옥사이드이며;
- [0454] 붕해제는 약 10.0 중량%의 양으로 과립내 및 약 10.0 중량%의 양으로 과립외로 존재하는 크로스카르멜로스 소듐이며;
- [0455] 계면활성제는 약 2.0 중량%의 양의 수크로스 팔미테이트를 포함하는 하나 이상의 수크로스 지방산 에스테르이며;
- [0456] 결합제는 약 4.0 중량%의 양의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스이며;
- [0457] 윤활제는 약 1.5 중량%의 양으로 존재하는 마그네슘 스테아레이트이다.
- [0458] [0125] 일부 구현예에서, 정제 제형은 약 10 mg, 약 30 mg, 약 60 mg, 약 120 mg, 약 240 mg, 약 360 mg, 또는 약 720 mg의 정제이며, 여기서 CLTX-305는 약 5 mg, 약 10 mg, 약 30 mg, 약 60 mg, 약 120 mg, 약 240 mg, 약 360 mg, 또는 약 720 mg의 양으로 존재한다.
- [0459] [0126] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305)을 포함하는 정제 제형의 유효량은 혈중 칼슘 농도(cCa)를 정상 범위로 증가시킨다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305)을 포함하는 정제 제형의 유효량은 저칼슘혈증과 관련된 증상을 완화시킨다.
- [0460] [0127] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305)을 포함하는 정제 제형의 유효량은 혈액에서 무손상 부갑상선 호르몬(iPTH)을 정상 범위로 증가시킨다.
- [0461] [0128] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305)을 포함하는 정제 제형의 유효량은 상승된 소변 칼슘 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305)을 포함하는 정제 제형의 유효량은 소변 칼슘 제거율을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305)을 포함하는 정제 제형의 유효량은 고칼슘노증의 정도를 최소화한다.
- [0462] [0129] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305)을 포함하는 정제 제형의 유효량은 혈중 포스페이트 수준을 정상 범위로 감소시킨다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305)을 포함하는 정제 제형의 유효량은 고인산혈증의 정도를 최소화한다.
- [0463] [0130] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305)을 포함하는 정제 제형의 유효량은 혈중 마그네슘 수준을 정상 범위로 증가시킨다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305)을 포함하는 정제 제형의 유효량은 하이포마그네슘(hypomagnesium)의 정도를 최소화한다.
- [0464] [0131] 본 개시의 치료 방법은 단독으로 또는 다른 형태의 약학적 요법, 예를 들어, 칼슘-감지 수용체 길항 작용을 갖는 제2 화합물, 비타민 D 보충물, 및/또는 칼슘 보충물과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 경구 칼슘 보충물을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, "와 함께"는 본 개시의 정제 제형 및 또 다른 약학적 제제가 치료 요법 또는 계획의 일부로서 대상체에게 투여되는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 함께 사용되는 것은 본 개시의 정제 제형 및 또 다른 약학적 제제가 투여 전에 물리적으로 조합되거나 이들이 동일한 시간 프레임에 걸쳐 투여되는 것을 요구하지 않는다.
- [0465] **V. 실시예**

- [0466] **분석 절차**
- [0467] [0132] 10 mg, 30 mg, 및 60 mg 정제의 시험에 사용된 분석 방법은 동일하였다. 분석 절차의 요약은 하기에 제공된다.
- [0468] [0133] 외관: 외관 시험을 위해 정제 제형의 시각적 평가를 수행하였다.
- [0469] [0134] HPLC에 의한 확인, 검정, 함량 균일성: 정제 제형 동일성, 검정, 및 함량 균일성을 구배 역상 HPLC 방법에 의해 결정하였다. 이 방법은 물 중 0.1%(부피/부피, v/v) 트리플루오로아세트산(TFA) 및 50/50(v/v) 아세트오니트릴 및 테트라하이드로푸란 중 0.1% TFA의 이동상을 사용하여 구배 용리를 갖는 C18 컬럼을 이용한다. 자외선(UV) 검출은 220 나노미터(nm)에서 수행된다. 함량 균일성은 USP<905>에 따라 결정되었다.
- [0470] [0135] 관련 물질: 정제 제형에 대한 관련 물질의 수준을 구배 역상 HPLC 방법에 의해 결정하였다. 이 방법은 물 중 0.1%(v/v) 트리플루오로아세트산(TFA) 및 50/50(v/v) 아세트오니트릴 및 테트라하이드로푸란 중 0.1% TFA의 이동상을 사용하여 구배 용리되는 C18 컬럼을 이용한다. UV 검출은 220 nm에서 수행된다. 이 방법은 HPLC에 의한 확인, 검정, 함량 균일성과 유사하지만, 주요 차이점은 관련 물질 피크에 대해 더 높은 분해능을 제공하기 위해 더 긴 방법 실행 시간이라는 점이다.
- [0471] [0136] HPLC에 의한 용해 결정: 표준 USP 타입 2(패들) 장치를 USP <711>에 따라 50 RPM 또는 75 RPM의 패들 속도로 사용하였다. 용해 방법은 정제에 대한 싱크 조건을 생성하기 위해 용해 매질로서 소듐 라우릴 설페이트(SLS)를 함유하는 완충된 용액(pH 6.8)을 이용한다. 샘플을 C18 컬럼을 사용하여 구배 역상 HPLC 방법에 의해 분석하였다. 샘플 농도를 결정하기 위해 표준 정량을 수행하였다.
- [0472] [0137] 수분 함량: USP<921>에 따라 부피 KF 적정에 의해 수분 함량을 결정하였다.
- [0473] [0138] 미생물 한계 시험: USP<61> 및 USP<62>에 따라 미생물 검사를 수행하였다.
- [0474] **실시예 1: 정제 제형의 제조**
- [0475] [0139] **표 1**은 정제 제형의 구성을 열거한다. **표 2**는 적합한 오파드리 필름 코팅 시스템의 구성을 열거한다. 다른 코팅 시스템이 또한 적합할 수 있다.

[0476] 표 1: 정제 제형의 조성

성분	기능	조성 (중량%)	10 mg /정제	30 mg /정제	60 mg /정제
<b>과립내</b>					
CLTX-305	활성 성분	14.3	10.0	30.0	60.0
만니톨	충전제	39.5	27.6	82.9	165.9
미정질 셀룰로스	충전제	15.7	11.0	33.0	66.0
콜로이드성 실리콘 디옥사이드	활택제	3.0	2.1	6.3	12.6
크로스카르멜로스 소듐	붕해제	10.0	7.0	21.0	42.0
수크로스 지방산 에스테르	계면활성제	2.0	1.4	4.2	8.4
하이드록시프로필 메틸셀룰로스	결합제	4.0	2.8	8.4	16.8
정제수 <sup>1</sup>	처리제				
<b>과립외</b>					
크로스카르멜로스 소듐	붕해제	10.0	7.0	21.0	42.0
마그네슘 스테아레이트	윤활제	1.5	1.1	3.2	6.3
<b>코어 정제 전체</b>		<b>100</b>	<b>70</b>	<b>210.0</b>	<b>420.0</b>
<b>p 필름 코트</b>					
오파드리 화이트 코팅 시스템 (칼라 코팅) <sup>2</sup>	코스메틱 코트	4.0	2.8	8.4	16.8
<b>전체 코팅된 정제</b>		<b>104</b>	<b>72.8</b>	<b>218.4</b>	<b>436.8</b>

<sup>1</sup> 처리 동안 제거됨

<sup>2</sup> 오파드리 코팅 시스템의 성분은 USP 또는 NF 공정서 표준을 준수함

<sup>3</sup> 수크로스 팔미테이트에 대한 USP 기준을 준수함

[0477]

[0478] 표 2: 오파드리 필름 코팅 시스템<sup>1</sup>의 조성

부형제	품질 표준
하이드록시프로필 메틸셀룰로스	USP, CFR (172.874), EP, JP
티탄 디옥사이드	USP, CFR (73.57573.1575), EP, JP
Macrogol/PEG (MW 400)	NF, CFR (172.820), EP, JP

<sup>1</sup> 오파드리 코팅 시스템 03B680008 또는 등가물이 사용될 수 있음.

[0479]

[0480] 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, CLTX-305) 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 정제를 하기 단계에 따라 제조하였다.

[0481] 단계-1: 분배

[0482] [0141] CLTX-305 및 부형제를 표 1의 조성에 따라 칭량한 다음, 본 개시의 정제의 제조에 사용하기 전에 스크린을 통해 체질하였다.

[0483] 단계-2: 유동층 과립화

[0484] [0142] 유동층 과립화 작업의 개시 전에 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 수크로스 지방산 에스테르를 정제수와 혼합하여 결합제 용액을 형성하였다.

[0485] [0143] CLTX-305, 만니톨, 미정질 셀룰로스, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드, 및 크로스카르멜로스 소듐을 유동층 과립기에 채웠다. 과립화 작업은 하기 단계를 포함하였다: 결합제의 분무의 개시 전에 분말을 유동화시킴으로써 예열/예비 혼합, 결합제 용액의 분무, 건조, 및 디럼핑(delumping).

- [0486] [0144] 주어진 배치에 대한 배치 크기에 기반하여, 유동층 과립화 작업은 서브-로트에서 수행될 수 있다. 최종 블렌드의 개시 전에 과립화 서브로트를 조합하였다.
- [0487] 단계-3: 최종 블렌드
- [0488] [0145] 유동층 과립화 작업으로부터의 과립을 블렌더 빈에 채우고, 배치가 과립의 서브로트로 구성된 경우, 모든 서브로트를 블렌더 빈에 첨가하였다. 과립의 부형제, 크로스카르멜로스 소듐 및 마그네슘 스테아레이트를 체질한 다음, 블렌더 빈에 충전시키고, 최종 블렌딩을 수행하였다.
- [0489] 단계-4: 압축
- [0490] [0146] 최종 블렌드를 정제 프레스를 사용하여 정제로 압축하고, 정제를 제진하고 압축 후 금속을 검출하였다. 코어 정제를 중량 균일성, 경도, 두께 및 마손성에 대해 시험하였다.
- [0491] 단계-5: 코팅
- [0492] [0147] 정제 코어를 수성 분무 시스템을 사용하여 정제수 중 오파드리 화이트의 현탁액으로 팬 코터에서 코팅한 다음, 코팅기에서 건조시켰다. 코팅 공정 동안 중량 증가에 대해 정제를 모니터링하였다.
- [0493] 단계-6: 포장
- [0494] [0148] 30개의 정제를 건조제와 함께 고밀도 폴리에틸렌(HDPE) 병에 패키징하였다. 각 병을 유도 밀봉하고 어린이-보호용 폴리프로필렌 캡으로 밀봉하였다. 정제 수, 유도 밀봉 무결성 및 캡 토크 온을 패키징 공정 전반에 걸쳐 확인하였다.
- [0495] 단계-7: 라벨링
- [0496] [0149] 채워진 병을 승인된 라벨로 라벨링하였다.
- [0497] **실시예 2: 정제의 용해**
- [0498] [0150] 10 mg, 30 mg, 및 60 mg의 CLTX-305를 포함하는 정제의 용해를 상기 기술된 바와 같은 용해 방법에 따라 용해 매질로서 소듐 라우릴 설페이트(SLS)를 함유하는 완충된 용액(pH 6.8)에서 수행하였다.
- [0499] [0151] 도 1에 도시된 바와 같이, 모든 정제 강도는 대략 20분까지 최대 용해에 대해 안정기에 도달하였다.
- [0500] **실시예 3: 정제 제형의 안정성(비-GMP 배치)**
- [0501] [0152] 10 mg 및 60 mg의 CLTX-305 정제를 사용하여 제형의 안정성을 평가하였다. 본 출원의 정제 제형이 공통 블렌드임을 감안할 때, 안정성 연구는 30 mg 투여 강도 정제를 팔호로 묶는다. 안정성 연구로부터의 안정성 데이터는 40°C/75% 상대 습도(RH)의 가속 저장 조건에서 최대 6개월 저장, 및 25°C/60% RH의 장기 저장 조건에서 최대 12개월 동안 이용 가능하였다. 안정성은, 예를 들어, 3개월 및 6개월의 추가 시험 간격으로 평가될 수 있다. 외관, 검정, 총 불순물, 및 용해에 대한 안정성 데이터는 표 3 내지 표 6에 제시되어 있다. 25°C/60% RH 또는 40°C/75% RH의 저장 조건에서 불순물, 검정, 용해, 또는 정제 외관에서 유의한 변화가 관찰되지 않았다.

[0502]

표 3: 25°C/60% RH에서 10 mg 정제의 안정성

시험		초기		12 개월	
외관		백색 필름-코팅된 정제		백색 필름-코팅된 정제	
AI 함량의 검정 <sup>1</sup>		105.5%		104.0%	
용해	시간	평균 (%) (50 rpm)	--	평균 (%) (50 rpm)	평균 (%) (75 rpm)
	10 분	69%	--	60%	97%
	15 분	89%	--	86%	100%
	20 분	96%	--	96%	100%
	30 분	99%	--	100%	100%
	45 분	100%	--	101%	101%
	60 분	100%	--	101%	101%
	75 분	99%	--	101%	101%
관련 물질 (% w/w)	각 불순물	RRT 0.93	0.14%	RRT 0.93	0.13%
		RRT 1.09	0.13%	RRT 1.09	0.08%
	전체 불순물	0.28%		0.21%	
수분 함량 (%)		3.2%		2.7%	
함량 균일성		USP <905>의 기준 충족		시험하지 않음	

1: AI 함량은 HPLC 방법에 의해 측정된 경우, 활성 성분(AI)으로서 화학식 (I)의 화합물의 함량을 지칭함

[0503]

[0504]

표 4: 40°C/75% RH에서 10 mg 정제의 안정성

시험		초기		6 개월	
외관		백색 필름-코팅된 정제		백색 필름-코팅된 정제	
AI 함량의 검정 <sup>1</sup>		105.5%		105.2%	
용해	시간	평균 (%) (50 rpm)		평균 (%) (50 rpm)	
	10 분	69%		53%	
	15 분	89%		84%	
	20 분	96%		97%	
	30 분	99%		101%	
	45 분	100%		103%	
	60 분	100%		102%	
	75 분	99%		103%	
관련 물질 (% w/w)	각 불순물	RRT 0.93	0.14%	RRT 0.93	0.14%
		RRT 1.09	0.13%	RRT 1.09	0.11%
	전체 불순물	0.28%		0.25%	
수분 함량 (%)		3.2%		1.9%	
함량 균일성		USP <905>의 기준 충족		시험하지 않음	

1: AI 함량은 HPLC 방법에 의해 측정된 경우, 활성 성분(AI)으로서 화학식 (I)의 화합물의 함량을 지칭함

[0505]

[0506] 표 5: 25°C/60% RH에서 60 mg 정제의 안정성

시험		초기		12 개월	
외관		백색 필름-코팅된 정제		백색 필름-코팅된 정제	
AI 함량의 검정 <sup>1</sup>		101.3%		99.2%	
용해	시간	평균 (%) (50 rpm)	--	평균 (%) (50 rpm)	평균 (%) (75 rpm)
	10 분	25%	--	29%	65%
	15 분	66%	--	65%	95%
	20 분	88%	--	90%	98%
	30 분	97%	--	97%	98%
	45 분	99%	--	97%	98%
	60 분	100%	--	97%	98%
	75 분	101%	--	97%	98%
관련 물질 (% w/w)	각 불순물	RRT 0.93	0.13%	RRT 0.93	0.12%
		RRT 1.09	0.11%	RRT 1.09	0.09%
	전체 불순물	0.24%		0.20%	
수분 함량 (%)		3.1%		2.7%	
함량 균일성		USP <905>의 기준 충족		시험하지 않음	

1: AI 함량은 HPLC 방법에 의해 측정된 경우, 활성 성분(AI)으로서 화학식 (I)의 화합물의 함량을 지칭함

[0507]

[0508] 표 6: 40°C/75% RH에서 60 mg 정제의 안정성

시험		초기		6 개월	
외관		백색 필름-코팅된 정제		백색 필름-코팅된 정제	
AI 함량의 검정 <sup>1</sup>		105.5%		105.2%	
용해	시간	평균 (%) (50 rpm)		평균 (%) (50 rpm)	
	10 분	25%		21%	
	15 분	66%		52%	
	20 분	88%		81%	
	30 분	97%		91%	
	45 분	99%		94%	
	60 분	100%		94%	
	75 분	101%		94%	
관련 물질 (% w/w)	각 불순물	RRT 0.93	0.13%	RRT 0.93	0.14%
		RRT 1.09	0.11%	RRT 1.09	0.12%
	전체 불순물	0.24%		0.25%	
수분 함량 (%)		3.1%		2.2%	
함량 균일성		USP <905>의 기준 충족		시험하지 않음	

1: AI 함량은 HPLC 방법에 의해 측정된 경우, 활성 성분(AI)으로서 화학식 (I)의 화합물의 함량을 지칭함

[0509]

[0510] 실시예 4: 정제 제형의 안정성(GMP 배치)

[0511] [0153] 10 mg, 30 mg, 및 60 mg의 CLTX-305 정제를 사용하여 제형의 안정성을 평가하였다. 안정성 연구로부터의 안정성 데이터는 40°C/75% 상대 습도(RH)의 가속 저장 조건에서 최대 6개월 저장, 및 25°C/60% RH의 장기 보관

조건에서 최대 9개월 저장 동안 이용 가능하였다. 안정성은 3개월 및 6개월에 추가 시험 간격으로 평가될 수 있다. 외관, 검정, 총 불순물, 및 용해에 대한 안정성 데이터를 표 7 내지 표 12에 제시하였다. 25°C/60% RH 또는 40°C/75% RH의 저장 조건에서 불순물, 검정, 용해, 또는 정제 외관에서 유의한 변화가 관찰되지 않았다.

[0512] 표 7: 25°C/60% RH에서 10 mg 정제의 안정성

시험		초기	9개월
외관		백색 필름-코팅된 정제	백색 필름-코팅된 정제
AI 함량의 검정 <sup>1</sup>		102.2%	103.6%
용해	시간	평균 (%) (75 rpm)	평균 (%) (75 rpm)
	10 분	92%	93%
	15 분	97%	96%
	20 분	97%	96%
	30 분	97%	97%
	45 분	97%	97%
	60 분	97%	96%
	75 분	97%	97%
불순물 (% w/w)	E4 불순물 <sup>2</sup>	< 0.1%	< 0.1%
	D 불순물 <sup>2</sup>	< 0.1%	< 0.1%
	RRT 0.95	< 0.1%	< 0.1%
	특정되지 않은 불순물	특정되지 않은 단일 불순물 없음 > 0.1%	특정되지 않은 단일 불순물 없음 > 0.1%
	전체 불순물	< 0.1%	< 0.1%
수분 함량 (%)		3.2%	2.2%

1: AI 함량은 HPLC 방법에 의해 측정된 경우, 활성 성분(AI)으로서 화학식 (I)의 화합물의 함량을 지칭함; 및  
2: 특정된 불순물

[0513]

[0514] 표 8: 40°C/75% RH에서 10 mg 정제의 안정성

시험		초기	6개월
외관		백색 필름-코팅된 정제	백색 필름-코팅된 정제
AI 함량의 검정 <sup>1</sup>		102.2%	104.0%
용해	시간	평균 (%) (75 rpm)	평균 (%) (75 rpm)
	10 분	92%	92%
	15 분	97%	97%
	20 분	97%	97%
	30 분	97%	98%
	45 분	97%	99%
	60 분	97%	98%
	75 분	97%	97%
불순물 (% w/w)	E4 불순물 <sup>2</sup>	< 0.1%	< 0.1%
	D 불순물 <sup>2</sup>	< 0.1%	< 0.1%
	RRT 0.95	< 0.1%	< 0.1%
	특정되지 않은 불순물	특정되지 않은 단일 불순물 없음 > 0.1%	특정되지 않은 단일 불순물 없음 > 0.1%
	전체 불순물	< 0.1%	< 0.1%
수분 함량 (%)		3.2%	1.8%

1: AI 함량은 HPLC 방법에 의해 측정된 경우, 활성 성분(AI)으로서 화학식 (I)의 화합물의 함량을 지칭함; 및  
 2: 특정된 불순물

[0515]

[0516] 표 9: 25°C/60% RH에서 30 mg 정제의 안정성

시험		초기	9개월
외관		백색 필름-코팅된 정제	백색 필름-코팅된 정제
AI 함량의 검정 <sup>1</sup>		99.9%	102.3%
용해	시간	평균 (%) (75 rpm)	평균 (%) (75 rpm)
	10 분	50%	51%
	15 분	94%	85%
	20 분	98%	98%
	30 분	98%	98%
	45 분	98%	98%
	60 분	99%	98%
	75 분	99%	98%
불순물 (% w/w)	E4 불순물 <sup>2</sup>	< 0.1%	< 0.1%
	D 불순물 <sup>2</sup>	< 0.1%	< 0.1%
	RRT 0.95	< 0.1%	< 0.1%
	특정되지 않은 불순물	특정되지 않은 단일 불순물 없음 > 0.1%	특정되지 않은 단일 불순물 없음 > 0.1%
	전체 불순물	< 0.1%	< 0.1%
수분 함량 (%)		2.7%	2.9%

1: AI 함량은 HPLC 방법에 의해 측정된 경우, 활성 성분(AI)으로서 화학식(I)의 화합물의 함량을 지칭함; 및  
 2: 특정된 불순물

[0517]

[0518] 표 10: 40°C/75% RH에서 30 mg 정제의 안정성

시험		초기	6개월
외관		백색 필름-코팅된 정제	백색 필름-코팅된 정제
AI 함량의 검정 <sup>1</sup>		99.9%	102.3%
용해	시간	평균 (%) (75 rpm)	평균 (%) (75 rpm)
	10 분	50%	38%
	15 분	94%	71%
	20 분	98%	93%
	30 분	98%	98%
	45 분	98%	99%
	60 분	99%	98%
	75 분	99%	99%
불순물 (% w/w)	E4 불순물 <sup>2</sup>	< 0.1%	< 0.1%
	D 불순물 <sup>2</sup>	< 0.1%	< 0.1%
	RRT 0.95	< 0.1%	< 0.1%
	특정되지 않은 불순물	특정되지 않은 단일 불순물 없음 > 0.1%	특정되지 않은 단일 불순물 없음 > 0.1%
	전체 불순물	< 0.1%	< 0.1%
수분 함량 (%)		2.7%	1.9%

1: AI 함량은 HPLC 방법에 의해 측정된 경우, 활성 성분(AI)으로서 화학식 (I)의 화합물의 함량을 지칭함; 및  
 2: 특정된 불순물

[0519]

[0520]

표 11: 25℃/60% RH에서 60 mg 정제의 안정성

시험		초기	9개월
외관		백색 필름-코팅된 정제	백색 필름-코팅된 정제
AI 함량의 검정 <sup>1</sup>		99.4%	101.0%
용해	시간	평균 (%) (75 rpm)	평균 (%) (75 rpm)
	10 분	55%	51%
	15 분	77%	82%
	20 분	96%	99%
	30 분	98%	100%
	45 분	98%	100%
	60 분	98%	100%
	75 분	97%	100%
불순물 (% w/w)	E4 불순물 <sup>2</sup>	< 0.1%	< 0.1%
	D 불순물 <sup>2</sup>	< 0.1%	< 0.1%
	RRT 0.95	< 0.1%	< 0.1%
	특정되지 않은 불순물	특정되지 않은 단일 불순물 없음 > 0.1%	특정되지 않은 단일 불순물 없음 > 0.1%
	전체 불순물	< 0.1%	< 0.1%
수분 함량 (%)		2.9%	2.8%

1: AI 함량은 HPLC 방법에 의해 측정된 경우, 활성 성분(AI)으로서 화학식 (I)의 화합물의 함량을 지칭함; 및  
 2: 특정된 불순물

[0521]

[0522] 표 12: 40°C/75% RH에서 60 mg 정제의 안정성

시험		초기	6개월
외관		백색 필름-코팅된 정제	백색 필름-코팅된 정제
AI 함량의 검정 <sup>1</sup>		99.9%	100.5%
용해	시간	평균 (%) (75 rpm)	평균 (%) (75 rpm)
	10 분	55%	53%
	15 분	77%	71%
	20 분	96%	92%
	30 분	98%	98%
	45 분	98%	99%
	60 분	98%	99%
	75 분	97%	98%
불순물 (% w/w)	E4 불순물 <sup>2</sup>	< 0.1%	< 0.1%
	D 불순물 <sup>2</sup>	< 0.1%	< 0.1%
	RRT 0.95	< 0.1%	< 0.1%
	특정되지 않은 불순물	특정되지 않은 단일 불순물 없음 > 0.1%	특정되지 않은 단일 불순물 없음 > 0.1%
	전체 불순물	< 0.1%	< 0.1%
수분 함량 (%)		2.9%	2.0%

1: AI 함량은 HPLC 방법에 의해 측정된 경우, 활성 성분(AI)으로서 화학식 (I)의 화합물의 함량을 지칭함; 및  
2: 특정된 불순물

[0523]

[0524]

[0154] 전술한 개시는 이해의 명확성을 위해 예시 및 예로서 일부 상세히 설명되었지만, 당업자는 특정 변경 및 수정이 첨부된 청구범위의 범위 내에서 실시될 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 본원에 제공된 각각의 참조문헌은 각각의 참조문헌이 개별적으로 참조로서 포함되는 것과 동일한 정도로 그 전체가 참조로서 포함된다. 본 출원과 본원에 제공된 참조 사이에 상충이 존재하는 경우, 본 출원이 우선한다.

도면

도면1

