



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년06월10일
(11) 등록번호 10-2408292
(24) 등록일자 2022년06월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/1652 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7011501
- (22) 출원일자(국제) 2019년09월27일
심사청구일자 2021년05월03일
- (85) 번역문제출일자 2021년04월19일
- (65) 공개번호 10-2021-0062663
- (43) 공개일자 2021년05월31일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/053429
- (87) 국제공개번호 WO 2020/069301
국제공개일자 2020년04월02일
- (30) 우선권주장
62/738,333 2018년09월28일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
US20090017111 A1*
US20170112820 A1*
US20160375001 A1
KR1020140045379 A
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
카루나 세리퓨틱스 인코포레이티드
미국 02110 매사추세츠주 보스턴 아치 스트리트
33 스위트 3110
- (72) 발명자
베탄쿠르 에임스터
미국 02110 매사추세츠주 보스턴 아치 스트리트
33 스위트 3110
레렌더 브루스
미국 02110 매사추세츠주 보스턴 아치 스트리트
33 스위트 3110
띠베르 로슈
미국 02110 매사추세츠주 보스턴 아치 스트리트
33 스위트 3110
- (74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 40 항

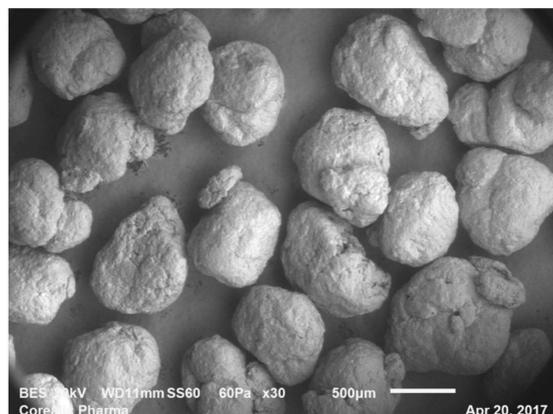
심사관 : 최홍석

(54) 발명의 명칭 무스카린성 수용체 활성화에 의해 개선된 장애의 치료를 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

본원에서 제공되는 것은, 엑사노멜라인 또는 이의 염을 포함하는 코어를 갖는 복수의 엑사노멜라인 비이드; 및 트로스피움의 염을 포함하는 코어를 갖는 복수의 트로스피움 비이드를 포함하는 경구 약학 조성물이다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61K 31/46 (2013.01)

A61K 9/1611 (2013.01)

A61P 25/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기를 포함하는, 경구 약학 조성물:

크기가 0.425 mm 내지 1.18 mm 이고, 30 wt.% 내지 80 wt.% 엑사노멜라인 타르트레이트, 15 wt.% 내지 65 wt.% 미정질 셀룰로오스, 및 0 wt.% 내지 2 wt.% 탈크를 포함하는 코어를 갖는 복수의 엑사노멜라인 비이드; 및

크기가 0.425 mm 내지 1.18 mm 이고, 8 wt.% 내지 35 wt.% 트로스피움 클로라이드, 25 wt.% 내지 77 wt.% 미정질 셀룰로오스, 15 wt.% 내지 67 wt.% 락토오스 모노히드레이트, 및 0 wt.% 내지 2 wt.% 탈크를 포함하는 코어를 갖는 복수의 트로스피움 비이드;

복수의 엑사노멜라인 및 복수의 트로스피움 비이드는 용해율이 투여 형태의 수용액에의 장입 이후 처음 45 분 이내에 95% 초과이고; 여기서 매일 2 회 20 mg 트로스피움으로 적어도 7 일 동안 환자에게 투여될 때, 7850 ± 3360 pg/mL 에서 트로스피움의 평균 C_{max} 및 41900 ± 15500 hr · pg/mL 의 평균 AUC_{0-12} 를 제공함.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 엑사노멜라인 비이드의 크기가 0.6 mm 내지 0.85 mm 인 경구 약학 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 트로스피움 비이드의 크기가 0.6 mm 내지 0.85 mm 인 경구 약학 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 엑사노멜라인 비이드가 트로스피움 비이드가 트로스피움 클로라이드를 함유하는 것보다 2.5 배 더 많은 엑사노멜라인 타르트레이트를 함유하는 경구 약학 조성물.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 투여 형태의 수용액에의 장입 이후 처음 20 분 이내에 95% 초과 용해율을 갖는 경구 약학 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 엑사노멜라인 비이드가 0.5 wt.% 탈크를 포함하는 경구 약학 조성물.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 엑사노멜라인 비이드가 66 wt.% 엑사노멜라인 타르트레이트, 33.5 wt.% 미정질 셀룰로오스, 및 0.5 wt.% 탈크를 포함하는 경구 약학 조성물.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 트로스피움 비이드가 17.7 wt.% 트로스피움 클로라이드, 46.8 wt.% 미정질 셀룰로오스, 35 wt.% 락토오스 모노히드레이트, 및 0.5 wt.% 탈크를 포함하는 경구 약학 조성물.

청구항 9

제 1 항에 있어서, 복수의 엑사노멜라인 비이드 및 복수의 트로스피움 비이드를 함유하는 캡슐을 추가로 포함하는 경구 약학 조성물.

청구항 10

제 1 항에 있어서, 복수의 엑사노멜라인 비이드, 복수의 트로스피움 비이드, 또는 이들 모두가 추가적으로 코팅

물을 포함하는 경구 약학 조성물.

청구항 11

하기를 포함하는, 경구 약학 조성물:

크기가 0.425 mm 내지 1.18 mm 이고, 30 wt.% 내지 80 wt.% 엑사노멜라인 타르트레이트, 15 wt.% 내지 65 wt.% 미정질 셀룰로오스, 및 0 wt.% 내지 2 wt.% 탈크를 포함하는 복수의 엑사노멜라인 비이드; 및

크기가 0.425 mm 내지 1.18 mm 이고, 8 wt.% 내지 35 wt.% 트로스피움 클로라이드, 25 wt.% 내지 77 wt.% 미정질 셀룰로오스, 15 wt.% 내지 67 wt.% 락토오스 모노히드레이트, 및 0 wt.% 내지 2 wt.% 탈크를 포함하는 복수의 트로스피움 비이드;

복수의 엑사노멜라인 및 복수의 트로스피움 비이드는 용해율이 투여 형태의 수용액에의 장입 이후 처음 45 분 이내에 95% 초과이고; 여기서 매일 2 회 20 mg 트로스피움으로 적어도 7 일 동안 환자에게 투여될 때, 7850 ± 3360 pg/mL 에서 트로스피움의 평균 C_{max} 및 41900 ± 15500 hr · pg/mL 의 평균 AUC_{0-12} 를 제공함.

청구항 12

제 11 항에 있어서, 복수의 엑사노멜라인 비이드가 엑사노멜라인 타르트레이트를 포함하는 코어를 갖는 경구 약학 조성물.

청구항 13

제 11 항에 있어서, 복수의 트로스피움 비이드가 트로스피움 클로라이드를 포함하는 코어를 갖는 경구 약학 조성물.

청구항 14

제 11 항에 있어서, 엑사노멜라인 비이드의 크기가 0.6 mm 내지 0.85 mm 인 경구 약학 조성물.

청구항 15

제 11 항에 있어서, 트로스피움 비이드의 크기가 0.6 mm 내지 0.85 mm 인 경구 약학 조성물.

청구항 16

제 11 항에 있어서, 엑사노멜라인 비이드가 트로스피움 비이드가 트로스피움 클로라이드를 함유하는 것보다 2.5 배 더 많은 엑사노멜라인 타르트레이트를 함유하는 경구 약학 조성물.

청구항 17

제 11 항에 있어서, 투여 형태의 수용액에의 장입 이후 처음 20 분 이내에 95% 초과 엑사노멜라인 타르트레이트 및 트로스피움 클로라이드의 용해율을 갖는 경구 약학 조성물.

청구항 18

제 11 항에 있어서, 엑사노멜라인 비이드가 66 wt.% 엑사노멜라인 타르트레이트, 33.5 wt.% 미정질 셀룰로오스, 및 0.5 wt.% 탈크를 포함하는 경구 약학 조성물.

청구항 19

제 11 항에 있어서, 트로스피움 비이드가 17.7 wt.% 트로스피움 클로라이드, 46.8 wt.% 미정질 셀룰로오스, 35 wt.% 락토오스 모노히드레이트, 및 0.5 wt.% 탈크를 포함하는 경구 약학 조성물.

청구항 20

제 11 항에 있어서, 복수의 엑사노멜라인 비이드 및 복수의 트로스피움 비이드를 함유하는 캡슐을 추가로 포함하는 경구 약학 조성물.

청구항 21

하기를 포함하는 경구 약학 조성물:

복수의 엑사노멜라인 비이드 및 복수의 트로스피움 비이드를 함유하는 캡슐;

크기가 0.6 mm 내지 0.85 mm 이고, 66 wt.% 엑사노멜라인 타르트레이트, 33.5 wt.% 미정질 셀룰로오스, 및 0.5 wt.% 탈크를 포함하는 코어를 갖는 복수의 엑사노멜라인 비이드; 및

크기가 0.6 mm 내지 0.85 mm 이고, 17.7 wt.% 트로스피움 클로라이드, 46.8 wt.% 미정질 셀룰로오스, 35 wt.% 락토오스 모노히드레이트, 및 0.5 wt.% 탈크를 포함하는 코어를 갖는 복수의 트로스피움 비이드;

투여 형태의 수용액에의 장입 이후 처음 20 분 이내에 95% 초과 용해율을 갖는 복수의 엑사노멜라인 및 복수의 트로스피움 비이드;

여기서, 매일 2 회 20 mg 트로스피움으로 적어도 7 일 동안 환자에게 투여될 때, 7850 ± 3360 pg/mL 에서 트로스피움의 평균 C_{max} 및 41900 ± 15500 hr · pg/mL 의 평균 AUC_{0-12} 을 제공함.

청구항 22

제 21 항에 있어서, 캡슐이 25 mg 엑사노멜라인 유리 염기 및 10 mg 트로스피움 클로라이드의 투여량 강도를 갖는 경구 약학 조성물.

청구항 23

제 21 항에 있어서, 캡슐이 50 mg 엑사노멜라인 유리 염기 및 20 mg 트로스피움 클로라이드의 투여량 강도를 갖는 경구 약학 조성물.

청구항 24

제 21 항에 있어서, 캡슐이 50 mg 엑사노멜라인 유리 염기 및 10 mg 트로스피움 클로라이드의 투여량 강도를 갖는 경구 약학 조성물.

청구항 25

제 21 항에 있어서, 캡슐이 75 mg 엑사노멜라인 유리 염기 및 10 mg 트로스피움 클로라이드의 투여량 강도를 갖는 경구 약학 조성물.

청구항 26

제 21 항에 있어서, 캡슐이 75 mg 엑사노멜라인 유리 염기 및 20 mg 트로스피움 클로라이드의 투여량 강도를 갖는 경구 약학 조성물.

청구항 27

제 21 항에 있어서, 캡슐이 125 mg 엑사노멜라인 유리 염기 및 20 mg 트로스피움 클로라이드의 투여량 강도를 갖는 경구 약학 조성물.

청구항 28

제 21 항에 있어서, 캡슐이 125 mg 엑사노멜라인 유리 염기 및 30 mg 트로스피움 클로라이드의 투여량 강도를 갖는 경구 약학 조성물.

청구항 29

제 21 항에 있어서, 캡슐이 125 mg 엑사노멜라인 유리 염기 및 40 mg 트로스피움 클로라이드의 투여량 강도를 갖는 경구 약학 조성물.

청구항 30

제 1 항에 있어서, 엑사노멜라인 비이드가 0.5 wt.% 미만의 3-[(4-헥실옥시)-1,2,5-티아디아졸-3-일]-5-히드록실-1-메틸피리딘-1-이움을 포함하는 경구 약학 조성물.

청구항 31

조현병, 분열 정동형 정신병, 정신병, 망상 장애, 알츠하이머 질환과 연관된 정신병, 파킨슨 질환과 연관된 정신병, 정신적 우울증, 양극성 장애, 정신병을 갖는 양극성, 헌팅턴 질환 (Huntington's disease) 및 루이체 치매 (Lewy Body dementia) 로부터 선택되는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서의 해당 장애의 치료를 위한 엑사노멜라인, 이의 염, 또는 엑사노멜라인 및 이의 염, 및 트로스피움 클로라이드를 포함하는 경구 약학 조성물로서, 이를 필요로 하는 환자에게 투여될 때, 2 시간의 엑사노멜라인에 대한 중앙값 T_{max} 및 1 시간의 트로스피움에 대한 중앙값 T_{max} 을 포함하는 생체내 (in-vivo) 혈장 프로파일을 제공하기에 충분한 경구 약학 조성물.

청구항 32

제 31 항에 있어서, 생체내 혈장 프로파일이 48.5 내지 121.3 pg/mL/mg 의 평균 투여량-정규화된 C_{max} 및 156 내지 375 pg/mL/mg 의 트로스피움의 평균 투여량-정규화된 C_{max} 를 추가로 포함하는 경구 약학 조성물.

청구항 33

제 31 항에 있어서, 생체내 혈장 프로파일이 263 내지 577 hr · pg/mL/mg 의 엑사노멜라인의 평균 투여량-정규화된 AUC_{0-12} 및 881 내지 2024 hr · pg/mL/mg 의 트로스피움의 평균 투여량-정규화된 AUC_{0-12} 를 추가로 포함하는 경구 약학 조성물.

청구항 34

제 1 항 내지 제 33 항 중 어느 한 항에 있어서, 조현병, 분열 정동형 정신병, 정신병, 망상 장애, 알츠하이머 질환과 연관된 정신병, 파킨슨 질환과 연관된 정신병, 정신적 우울증, 양극성 장애, 정신병을 갖는 양극성, 헌팅턴 질환 (Huntington's disease) 및 루이체 치매 (Lewy Body dementia) 로부터 선택되는 장애의 치료를 위한 경구 약학 조성물.

청구항 35

엑사노멜라인, 이의 염, 또는 엑사노멜라인 및 이의 염, 및 0.5 wt.% 미만의 3-[(4-헥실옥시)-1,2,5-티아디아졸-3-일]-5-히드록실-1-메틸피리딘-1-이움을 포함하는 경구 약학 조성물.

청구항 36

트로스피움의 염을 포함하는 복수의 트로스피움 비이드와 엑사노멜라인 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 복수의 엑사노멜라인 비이드를 포함하는 비이드를 혼합하는 것을 포함하는, 제 1 항 내지 제 33 항 중 어느 한 항의 경구 약학 조성물의 제조 방법.

청구항 37

제 36 항에 있어서, 엑사노멜라인 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 복수의 비이드가 항산화제를 포함하는 제조 방법.

청구항 38

제 36 항에 있어서, 혼합된 비이드를 캡슐로 제형화하는 것을 추가로 포함하는 제조 방법.

청구항 39

제 36 항에 있어서, 경구 약학 조성물을 대상체에게 분배하기 전에, 2 °C 내지 8 °C 의 온도에서 경구 약학 조성물을 저장하는 것을 추가로 포함하는 제조 방법.

청구항 40

제 39 항에 있어서, 경구 약학 조성물이 대상체에게 분배된 이후, 방법이 20 °C 내지 25 °C 의 온도에서 경구 약학 조성물을 저장하는 것을 추가로 포함하는 제조 방법.

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 미국 가특허 출원 일련 번호 제 62/738,333 호 (2018 년 9 월 28 일에 제출됨) 의 우선권을 주장하고, 이의 개시내용은 그 전체가 모든 목적에 대하여 참조 인용된다.

[0002] 본 개시내용은 인간 또는 동물 대상체에서 무스카린성 수용체를 활성화시킴으로써 개선된 장애의 치료를 위한 약제로서의 조성물, 및 이의 적용에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 조현병은 인구의 약 0.5 내지 1% 에 영향을 미친다. 질환은 양성 증상 (예를 들어, 환각, 망상적 사고, 등), 음성 증상 (예를 들어, 사회적 고립, 무쾌감증, 등), 및 인지적 증상 (예를 들어, 정보 처리 불능, 불량한 작업 기억, 등) 으로 나뉘어지는 일련의 증상에 의해 특징지어진다. 조현병을 앓는 환자는 삶의 질의 큰 저하를 경험하고, 증가된 자살률과 같은 많은 인자로 인한 사망 위험이 증가한다. 조현병의 사회적 비용은,

조현병 환자가 수감, 노숙자 또는 실업자가 될 가능성이 훨씬 더 높기 때문에 높다.

[0004] 조현병에 대한 기존의 치료법은, 1952 년에 밝혀진, 최초의 항정신병약, 클로르프로마진을 사용하는 경우와 같이 도파민 및 세로토닌 수용체에 의존한다. 60 년 초과 동안, 동일한 핵심적 약리학이 조현병의 치료 표준이었다. 현재의 항정신병약은 양성 증상에 대해서만 효과적이어서, 음성 및 인지적 증상은 치료되지 않는다. 알츠하이머 질환은, 새로운 치료법을 개발하기 극히 어려운 것으로 입증된 또다른 치료 영역이며, 임상 개발에 들어가고 시판 허가를 받는 분자에 대한 성공률은 오로지 0.4 % 이다. 이러한 영역의 환자들에게 신규한 치료법이 절실하게 필요하지만, 전세계의 과학자 및 약물 개발자로부터의 상당한 노력에도 불구하고 개발은 극히 어려웠다.

[0005] 무스카린성 아고니스트를 통한 무스카린성 시스템을 활성화시키는 것은, 여러 질환, 예컨대 조현병, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 우울증, 운동 장애, 약물 중독, 통증, 및 신경변성, 예컨대 타우병증 또는 시누클레인병증을 치료할 수 있다. 무스카린성 콜린성 수용체는 5 개의 상이한 수용체 아형 (M1-M5) 을 갖는 G-단백질 커플링된 수용체이고, 이들 각각은 상이한 조직 분포를 갖는 CNS 에서 발견된다. M1 및 M4 아형은 다양한 질환을 위한 치료적 표적으로서 관심 대상이었다. 예를 들어, 양극성 우울증을 치료하는데 사용되는 기분 안정화제 리튬 및 발프로산은, 특히 M4 아형 수용체를 통한 무스카린성 시스템을 통해 그 효과를 발휘할 수 있다. 유전적 증거는 무스카린성 시스템 및 알코올 중독을 직접 연결짓는다.

[0006] 엑사노멜라인, M1 및 M4 아형 수용체에서 바람직한 활성을 갖는 무스카린성 콜린성 수용체 아고니스트를 사용하는 조현병 환자의 이중-맹검 플라시보-대조 시험에서, 조현병은 완화되었다. 그러나, 엑사노멜라인은 또한 뇌 바깥의 무스카린성 수용체에 결합하기 때문에, 많은 심각한 부작용, 예컨대 GI 부작용, 심장 부작용 및 타액 과다분비가 발생한다. 투여량-제한된 부작용 이벤트는 문제가 되었고, 매우 높은 중단률 (알츠하이머 질환의 26-주 연구에서 56% 중도 탈락률을 포함) 및 결국 엑사노멜라인 개발의 중단을 야기하였다. 초기의 유망함에도 불구하고, 엑사노멜라인 개발은 15 년 넘게 중단되었다. 많은 회사들이 이러한 허용불가한 부작용을 회피하는 CNS 장애에 관한 무스카린성 수용체 아고니스트를 개발하고자 시도하고 실패하였으나, 이러한 아고니스트는 시장에 출시되지 않았다. 과거의 개발 노력은 전형적으로 M2 및 M3 무스카린성 수용체 아형보다 M1 및 M4 아형을 선택함으로써, 더 용인가능한 분자를 개발하기 위한 의약 화학에 초점을 맞추었다. 그러나, 뇌 바깥에서 M1 및/또는 M4 활성화는 여전히 무스카린성 연관 과민증을 야기할 수 있다. 말초 무스카린성 수용체의 활성화로 인한 부작용을 완화하기 위한 매우 약간의 진전이 이루어졌다.

[0007] 특히 인지적 및 정신적 장애를 치료하기 위한, 엑사노멜라인에 대한 증가된 내약성을 갖는 약학 조성물에 대한 요구가 업계에 여전히 있다. 하기 구현예 및 이의 양상이 조성물 및 방법을 사용하여 기재 및 예시되는데, 이는 범주를 제한하지 않으면서 예시적 및 설명적인 것을 의미한다. 다양한 구현예에서, 상기 기재된 문제 중 하나 이상이 감소 또는 제거되는 한편, 다른 구현예는 다른 개선에 관한 것이다.

발명의 내용

[0008] 엑사노멜라인 또는 이의 염을 포함하는 복수의 엑사노멜라인 비이드; 및 트로스피움의 염을 포함하는 복수의 트로스피움 비이드를 포함하는 경구 약학 조성물이 본원에서 제공된다.

[0009] 특정 구현예에서, 엑사노멜라인 비이드의 크기는 0.425 mm 내지 1.18 mm 이다. 특정 구현예에서, 엑사노멜라인 비이드의 크기는 0.6 mm 내지 0.85 mm 이다. 특정 구현예에서, 트로스피움 비이드의 크기는 0.425 mm 내지 1.18 mm 이다. 특정 구현예에서, 트로스피움 비이드의 크기는 0.6 mm 내지 0.85 mm 이다.

[0010] 특정 구현예에서, 엑사노멜라인 비이드는 트로스피움 비이드가 트로스피움 클로라이드를 함유하는 것보다 약 2.5 배 더 많은 엑사노멜라인을 함유한다.

[0011] 특정 구현예에서, 복수의 엑사노멜라인 및 복수의 트로스피움 비이드는, 수용액과의 접촉 이후 대략 처음 45 분 이내에 약 95% 초과 용해율 (dissolution rate) 을 갖는다. 특정 구현예에서, 수용액과의 접촉 이후 대략 처음 20 분 이내에 약 95% 초과 용해율이 발생한다.

[0012] 특정 구현예에서, 매일 2 회 20 mg 트로스피움으로 적어도 7 일 동안 환자에게 투여될 때, 경구 약학 조성물은 7850 ± 3360 pg/mL 으로 트로스피움의 평균 C_{max} 을 제공한다. 특정 구현예에서, 매일 2 회 20 mg 트로스피움으로 적어도 7 일 동안 환자에게 투여될 때, 경구 약학 조성물은 41900 ± 15500 hr · pg/mL 의 평균 AUC₀₋₁₂ 을 제공한다.

- [0013] 특정 구현예에서, 엑사노멜라인 염은 엑사노멜라인 타르트레이트이다. 특정 구현예에서, 엑사노멜라인 비이드는 30 wt.% 내지 80 wt.% 엑사노멜라인 타르트레이트, 예컨대 66 wt.% 엑사노멜라인 타르트레이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 엑사노멜라인 비이드는 15 wt.% 내지 65 wt.%의 미정질 셀룰로오스, 예컨대 33.5 wt.% 미정질 셀룰로오스를 포함한다. 특정 구현예에서, 엑사노멜라인 비이드는 0 wt.% 내지 2 wt.% 탈크, 예컨대 0.5 wt.% 탈크를 포함한다. 특정 구현예에서, 엑사노멜라인 비이드는 30 wt.% 내지 80 wt.% 엑사노멜라인 타르트레이트, 15 wt.% 내지 65 wt.% 미정질 셀룰로오스, 및 0 wt.% 내지 2 wt.% 탈크를 포함한다. 특정 구현예에서, 엑사노멜라인 비이드는 66 wt.% 엑사노멜라인 타르트레이트, 33.5 wt.% 미정질 셀룰로오스, 및 0.5 wt.% 탈크를 포함한다.
- [0014] 특정 구현예에서, 트로스피움 염은 트로스피움 클로라이드이다. 특정 구현예에서, 트로스피움 비이드는 8 wt.% 내지 35 wt.% 트로스피움 클로라이드, 예컨대 17.7 wt.% 트로스피움 클로라이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 트로스피움 비이드는 25 wt.% 내지 80 wt.% 미정질 셀룰로오스, 예컨대 46.8 wt.% 미정질 셀룰로오스를 포함한다. 특정 구현예에서, 트로스피움 비이드는 15 wt.% 내지 70 wt.% 락토오스 모노히드레이트, 예컨대 35 wt.% 락토오스 모노히드레이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 트로스피움 비이드는 0 wt.% 내지 2 wt.% 탈크, 예컨대 0.5 wt.% 탈크를 포함한다. 특정 구현예에서, 트로스피움 비이드는 8 wt.% 내지 35 wt.% 트로스피움 클로라이드, 25 wt.% 내지 80 wt.% 미정질 셀룰로오스, 15 wt.% 내지 70 wt.% 락토오스 모노히드레이트, 및 0 wt.% 내지 2 wt.% 탈크를 포함한다. 특정 구현예에서, 트로스피움 비이드는 17.7 wt.% 트로스피움 클로라이드, 46.8 wt.% 미정질 셀룰로오스, 35 wt.% 락토오스 모노히드레이트, 및 0.5 wt.% 탈크를 포함한다.
- [0015] 특정 구현예에서, 경구 약학 조성물은 추가로 복수의 엑사노멜라인 비이드 및 복수의 트로스피움 비이드를 함유하는 캡슐을 포함한다. 특정 구현예에서, 캡슐은 50 mg 엑사노멜라인 유리 염기 및 20 mg 트로스피움 클로라이드의 투여량 강도 (dosage strength) 를 갖는다. 특정 구현예에서, 캡슐은 50 mg 엑사노멜라인 유리 염기 및 10 mg 트로스피움 클로라이드의 투여량 강도를 갖는다. 특정 구현예에서, 캡슐은 75 mg 엑사노멜라인 유리 염기 및 20 mg 트로스피움 클로라이드의 투여량 강도를 갖는다. 특정 구현예에서, 캡슐은 75 mg 엑사노멜라인 유리 염기 및 10 mg 트로스피움 클로라이드의 투여량 강도를 갖는다. 특정 구현예에서, 캡슐은 125 mg 엑사노멜라인 유리 염기 및 30 mg 트로스피움 클로라이드의 투여량 강도를 갖는다. 특정 구현예에서, 캡슐은 125 mg 엑사노멜라인 유리 염기 및 40 mg 트로스피움 클로라이드의 투여량 강도를 갖는다.
- [0016] 본 발명의 개시내용은 또한 하기를 포함하는 경구 약학 조성물을 제공한다: 크기가 0.425 mm 내지 1.18 mm 이고, 30 wt.% 내지 80 wt.% 엑사노멜라인 타르트레이트, 15 wt.% 내지 65 wt.% 미정질 셀룰로오스, 및 0.2 wt.% 내지 2 wt.% 탈크를 포함하는 코어를 갖는 복수의 엑사노멜라인 비이드; 및 크기가 0.425 mm 내지 1.18 mm 이고, 8 wt.% 내지 35 wt.% 트로스피움, 25 wt.% 내지 80 wt.% 미정질 셀룰로오스, 15 wt.% 내지 70 wt.% 락토오스 모노히드레이트, 및 0.2 wt.% 내지 2 wt.% 탈크를 포함하는 코어를 갖는 복수의 트로스피움 비이드; 복수의 엑사노멜라인 및 복수의 트로스피움 비이드는 투여 형태의 수용액에의 장입 이후 대략 처음 45 분 이내에 약 95% 초과 용해율을 갖고; 여기서 매일 2 회 20 mg 트로스피움으로 적어도 7 일 동안 환자에게 투여되었을 때, 7850 ± 3360 pg/mL 으로의 트로스피움의 평균 C_{max} 및 41900 ± 15500 hr · pg/mL 의 평균 AUC_{0-12} 을 제공함.
- [0017] 본 개시내용은 또한 하기를 포함하는 경구 약학 조성물을 제공한다: 복수의 엑사노멜라인 비이드 및 복수의 트로스피움 비이드를 함유하는 캡슐; 복수의 엑사노멜라인 비이드는 크기가 0.6 mm 내지 0.85 mm 이고, 코어는 66 wt.% 엑사노멜라인 타르트레이트, 33.5 wt.% 미정질 셀룰로오스, 및 0.5 wt.% 탈크를 포함하고; 복수의 트로스피움 비이드는 크기가 0.6 mm 내지 0.85 mm 이고, 코어는 17.7 wt.% 트로스피움 클로라이드, 46.8 wt.% 미정질 셀룰로오스, 35 wt.% 락토오스 모노히드레이트, 및 0.5 wt.% 탈크를 포함하고; 복수의 엑사노멜라인 및 복수의 트로스피움 비이드는 투여 형태의 수용액에의 장입 이후 대략 처음 20 분 이내에 약 95% 초과 용해율을 갖고; 여기서 매일 2 회 20 mg 트로스피움으로 적어도 7 일 동안 환자에게 투여될 때, 7850 ± 3360 pg/mL 으로의 트로스피움의 평균 C_{max} 및 41900 ± 15500 hr · pg/mL 의 평균 AUC_{0-12} 를 제공함.
- [0018] 또한 제공되는 것은 생물학적 샘플과 본원에 기재된 임의의 경구 약학 조성물을 접촉시키는 것을 포함하는 생물학적 샘플에서 무스카린성 수용체를 활성화시키는 방법이다.
- [0019] 또한 제공되는 것은 본원에 기재된 임의의 경구 약학 조성물을 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 무스카린성 수용체를 활성화시킴으로써 개선되는 장애의 치료 방법이다. 특정 구현예에서, 대상체는 인간이다. 특정 구현예에서, 장애는 조현병, 알츠하이머 질환, 파

긴슨 질환, 우울증, 운동 장애, 통증, 약물 중독, 타우병증, 및 시누클레인병으로부터 선택된다.

- [0020] 또한 제공되는 것은 본원에 기재된 임의의 경구 약학 조성물; 및 제 2 치료제의 순차적 또는 공동-투여를 포함하는, 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 무스카린성 수용체를 활성화시킴으로써 개선되는 장애의 치료 방법이다.
- [0021] 본 개시내용은 또한 엑사노멜라민 및/또는 이의 염 및 0.5 wt.% 미만의 3-[(4-헥실옥시)-1,2,5-티아디아졸-3-일]-5-히드록실-1-메틸피리딘-1-이움을 포함하는 경구 약학 조성물을 제공한다. 또한 제공되는 것은, 엑사노멜라민 또는 이의 염 및 0.5 wt.% 미만의 3-[(4-헥실옥시)-1,2,5-티아디아졸-3-일]-5-히드록실-1-메틸피리딘-1-이움을 포함하는 복수의 엑사노멜라민 비이드; 및 트로스피움의 염을 포함하는 복수의 트로스피움 비이드를 포함하는 경구 약학 조성물이다.
- [0022] 본 개시내용은 또한 무스카린성 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 무스카린성 장애를 치료하기 위한 엑사노멜라민 및/또는 이의 염 및 트로스피움 클로라이드를 포함하는 경구 약학 조성물을 제공하고, 여기서 이를 필요로 하는 환자에게 투여될 때 조성물은 2 시간의 엑사노멜라민에 대한 중앙값 T_{max} 및 1 시간의 트로스피움에 대한 중앙값 T_{max} 을 포함하는 생체내 (in-vivo) 혈장 프로파일을 제공하기에 충분하다. 특정 구현예에서, 생체내 혈장 프로파일은 또한 48.5 내지 121.3 pg/mL/mg 의 평균 투여량-정규화된 C_{max} 및 156 내지 375 pg/mL/mg 의 트로스피움의 평균 투여량-정규화된 C_{max} 를 포함한다. 특정 구현예에서, 생체내 혈장 프로파일은 또한 263 내지 577 hr · pg/mL/mg 의 엑사노멜라민의 평균 투여량-정규화된 AUC_{0-12} 및 881 내지 2024 hr · pg/mL/mg 의 트로스피움의 평균 투여량-정규화된 AUC_{0-12} 를 포함한다.
- [0023] 추가 양상 및 이점은 하기 상세한 설명의 리뷰로부터 당업자에게 명백할 것이다. 투여 형태, 제조 방법, 및 치료 방법은 다양한 형태로의 구현예를 허용하는 한편, 이하의 설명은 개시내용이 예시적이고 본원에 기재된 특정 구현예로 개시내용을 한정하는 것으로 의도되지 않는다는 이해와 함께 특정 구현예를 포함한다.
- [0024] **도면의 간단한 설명**
- [0025] 본 개시내용은 첨부되는 도면과 함께 하기의 상세한 설명에 의해 쉽게 이해될 것이고, 여기서 유사한 참조 번호는 유사한 구조 요소를 나타낸다. 도면은 개시내용의 예시적 구현예 또는 양상을 제공하고, 본 개시내용의 범주를 제한하지 않는다.
- [0026] 도 1 은 엑사노멜라민/트로스피움 캡슐에 대한 안정성 계획 및 프로토콜을 나타낸다.
- [0027] 도 2 는 비이드가 엑사노멜라민/트로스피움 캡슐에 사용된 0.6 mm 내지 0.85 mm 의 크기임을 나타내는 30x 배율에서 엑사노멜라민 타르트레이트 66% 비이드의 주사 전자 현미경 (SEM) 이미지이다.
- [0028] 도 3 은 비이드가 엑사노멜라민/트로스피움 캡슐에 사용된 0.6 mm 내지 0.85 mm 의 크기임을 나타내는 30x 배율에서 트로스피움 클로라이드 17.7% 비이드의 SEM 이미지이다.
- [0029] 도 4 는 시간 0, 40 °C/75%RH 에서의 저장 이후 1 개월, 2 개월, 3 개월, 및 6 개월에, 및 25 °C/60%RH 에서의 저장 이후 3 개월에 측정된 엑사노멜라민 비이드 및 트로스피움 C1 비이드를 함유하는 엑사노멜라민/트로스피움 C1, 50/20 mg 캡슐의 용해 프로파일이다.
- [0030] 도 5 는 시간 0, 40 °C/75%RH 에서의 저장 이후 1 개월, 2 개월, 및 3 개월에 및 25 °C/60%RH 에서의 저장 이후 3 개월에 측정된 엑사노멜라민 비이드 및 트로스피움 C1 비이드를 함유하는 엑사노멜라민/트로스피움 C1, 50/10 mg 캡슐의 용해 프로파일이다.
- [0031] 도 6 은 25 °C/60%RH 에서 저장되고 시간 0, 3 개월, 6 개월 및 9 개월에 측정된 엑사노멜라민/트로스피움 C1, 50/10 mg 캡슐에 대한 안정성 데이터를 나타낸다.
- [0032] 도 7 은 30 °C/65%RH 에서 저장되고 시간 0, 3 개월, 및 6 개월에 측정된 엑사노멜라민/트로스피움 C1, 50/10 mg 캡슐에 대한 안정성 데이터를 나타낸다.
- [0033] 도 8 은 40 °C/75%RH 에서 저장되고 시간 0, 3 개월, 및 6 개월에 측정된 엑사노멜라민/트로스피움 C1, 50/10 mg 캡슐에 대한 안정성 데이터를 나타낸다.
- [0034] 도 9 는 25 °C/60%RH 에서 저장되고 시간 0, 3 개월, 6 개월, 및 9 개월에 측정된 엑사노멜라민/트로스피움 C1, 50/10 mg 캡슐에 대한 용해를 나타낸다.

- [0035] 도 10 은 30 °C/65%RH 에서 저장되고 시간 0, 3 개월, 및 6 개월에 측정된 엑사노멜라민/트로스피움 C1, 50/10 mg 캡슐에 대한 용해 프로파일이다.
- [0036] 도 11 은 40 °C/75%RH 에서 저장되고 시간 0, 3 개월, 및 6 개월에 측정된 엑사노멜라민/트로스피움 C1, 50/10 mg 캡슐에 대한 용해 프로파일이다.
- [0037] 도 12 는 엑사노멜라민/트로스피움 C1 50/10 mg 캡슐에 대한 엑사노멜라민 활성 약학적 성분 관련 물질 프로파일이고, 시간 0, 3 개월, 6 개월, 및 9 개월에 측정된다.
- [0038] 도 13 은 엑사노멜라민/트로스피움 C1 50/10 mg 캡슐에 대한 트로스피움 클로라이드 활성 약학적 성분 관련 물질 프로파일이고, 시간 0, 3 개월, 6 개월, 및 9 개월에 측정된다.
- [0039] 도 14 는 엑사노멜라민/트로스피움 C1 50/10 mg 캡슐에 대한 사양이다.
- [0040] 도 15 는 25 °C/60%RH 에서 저장되고 시간 0, 3 개월, 및 6 개월에 측정된 엑사노멜라민/트로스피움 C1, 50/20 mg 캡슐에 대한 안정성 데이터를 나타낸다.
- [0041] 도 16 은 30 °C/65%RH 에서 저장되고 시간 0 및 6 개월에 측정된 엑사노멜라민/트로스피움 C1, 50/20 mg 캡슐에 대한 안정성 데이터를 나타낸다.
- [0042] 도 17 은 40 °C/75%RH 에서 저장되고 시간 0, 3 개월, 및 6 개월에 측정된 엑사노멜라민/트로스피움 C1, 50/20 mg 캡슐에 대한 안정성 데이터를 나타낸다.
- [0043] 도 18 은 25 °C/60%RH 에서 저장되고 시간 0, 3 개월, 6, 및 9 개월에 측정된 엑사노멜라민/트로스피움 C1, 50/20 mg 캡슐에 대한 용해이다.
- [0044] 도 19 는 30 °C/65%RH 에서 저장되고 시간 0 및 6 개월에 측정된 엑사노멜라민/트로스피움 C1, 50/20 mg 캡슐에 대한 용해 프로파일이다.
- [0045] 도 20 은 40 °C/75%RH 에서 저장되고 시간 0, 3 개월, 및 6 개월에 측정된 엑사노멜라민/트로스피움 C1, 50/20 mg 캡슐에 대한 용해 프로파일이다.
- [0046] 도 21 은 엑사노멜라민/트로스피움 C1 50/20 mg 캡슐에 대한 엑사노멜라민 활성 약학적 성분 관련 물질 프로파일이고, 시간 0, 3 개월, 및 6 개월에 측정된다.
- [0047] 도 22 는 엑사노멜라민/트로스피움 C1 50/20 mg 캡슐에 대한 트로스피움 클로라이드 활성 약학적 성분 관련 물질 프로파일이고, 시간 0, 3 개월, 및 6 개월에 측정된다.
- [0048] 도 23 은 엑사노멜라민/트로스피움 C1 50/20 mg 캡슐에 대한 사양이다.
- [0049] 도 24 는 25 °C/60%RH 에서 저장되고 시간 0, 3 개월, 및 6 개월에 측정된 엑사노멜라민/트로스피움 C1, 75/10 mg 캡슐에 대한 안정성 데이터를 나타낸다.
- [0050] 도 25 는 30 °C/65%RH 에서 저장되고 시간 0, 및 6 개월에 측정된 엑사노멜라민/트로스피움 C1, 75/10 mg 캡슐에 대한 안정성 데이터를 나타낸다.
- [0051] 도 26 은 40 °C/75%RH 에서 저장되고 시간 0, 3 개월, 및 6 개월에서 측정된 엑사노멜라민/트로스피움 C1, 75/10 mg 캡슐에 대한 안정성 데이터를 나타낸다.
- [0052] 도 27 은 25 °C/60%RH 에서 저장되고 시간 0, 3 개월, 및 6 개월에 측정되는 엑사노멜라민/트로스피움 C1, 75/10 mg 캡슐에 대한 용해이다.
- [0053] 도 28 은 30 °C/65%RH 에서 저장되고 시간 0 및 6 개월에 측정된 엑사노멜라민/트로스피움 C1, 75/10 mg 캡슐에 대한 용해 프로파일이다.
- [0054] 도 29 는 40 °C/75%RH 에서 저장되고 시간 0, 3 개월, 및 6 개월에 측정된 엑사노멜라민/트로스피움 C1, 75/10 mg 캡슐에 대한 용해 프로파일이다.
- [0055] 도 30 은 엑사노멜라민/트로스피움 C1 75/10 mg 캡슐에 대한 엑사노멜라민 활성 약학적 성분 관련 물질 프로파일이고, 시간 0, 3 개월, 및 6 개월에 측정된다.
- [0056] 도 31 은 엑사노멜라민/트로스피움 C1 75/10 mg 캡슐에 대한 트로스피움 클로라이드 활성 약학적 성분 관련 물질 프로파일이고, 시간 0, 3 개월, 및 6 개월에 측정된다.

- [0057] 도 32 는 엑사노멜라인/트로스피움 C1 75/10 mg 캡슐에 대한 사양이다.
- [0058] 도 33 은 25 °C/60%RH 에서 저장되고 시간 0, 3 개월, 및 6 개월에 측정되는 엑사노멜라인/트로스피움 C1, 75/20 mg 캡슐에 대한 용해이다.
- [0059] 도 34 는 30 °C/65%RH 에서 저장되고 시간 0, 및 6 개월에 측정된 엑사노멜라인/트로스피움 C1, 75/20 mg 캡슐에 대한 용해이다.
- [0060] 도 35 는 40 °C/75%RH 에서 저장되고 시간 0, 3 개월, 및 6 개월에 측정된 엑사노멜라인/트로스피움 C1, 75/20 mg 캡슐에 대한 안정성 데이터를 나타낸다.
- [0061] 도 36 은 25 °C/60%RH 에서 저장되고 시간 0, 3 개월, 및 6 개월에 측정된 엑사노멜라인/트로스피움 C1, 75/20 mg 캡슐에 대한 용해이다.
- [0062] 도 37 은 30 °C/65%RH 에서 저장되고 시간 0 및 6 개월에 측정된 엑사노멜라인/트로스피움 C1, 75/20 mg 캡슐에 대한 용해 프로파일이다.
- [0063] 도 38 은 40 °C/75%RH 에서 저장되고 시간 0, 3 개월, 및 6 개월에 측정된 엑사노멜라인/트로스피움 C1, 75/20 mg 캡슐에 대한 용해 프로파일이다.
- [0064] 도 39 는 엑사노멜라인/트로스피움 C1 75/20 mg 캡슐에 대한 엑사노멜라인 활성 약학적 성분 관련 물질 프로파일이고, 시간 0, 3 개월, 및 6 개월에 측정된다.
- [0065] 도 40 은 엑사노멜라인/트로스피움 C1 75/20 mg 캡슐에 대한 트로스피움 클로라이드 활성 약학적 성분 관련 물질 프로파일이고, 시간 0, 3 개월, 및 6 개월에 측정된다.
- [0066] 도 41 은 엑사노멜라인/트로스피움 C1 75/20 mg 캡슐에 대한 사양이다.
- [0067] 도 42 는 KAR-003 약동학적 개체군의 모든 코호트에 대한 KarXT 50/20 매일 2 회 치료에 관하여 제 1 일에 평균 (± 표준 편차) 엑사노멜라인 약동학적 농도를 도시한다.
- [0068] 도 43 은 KAR-003 약동학적 개체군의 모든 코호트에 대한 KarXT 50/20 매일 2 회 치료에 관하여 제 3 일에 치료에 의한 평균 (± 표준 편차) 엑사노멜라인 약동학적 농도를 도시한다.
- [0069] 도 44 는 KAR-003 약동학적 개체군의 모든 코호트에 대한 KarXT 50/20 매일 2 회 치료에 관하여 제 7 일에 치료에 의한 평균 (± 표준 편차) 엑사노멜라인 약동학적 농도를 도시한다.
- [0070] 도 45 는 KAR-003 약동학적 개체군에 대한 치료 및 방문에 의한 평균 (± 표준 편차) 엑사노멜라인 약동학적 농도를 도시한다.
- [0071] 도 46 은 KAR-003 약동학적 개체군에 대한 치료에 의한 평균 (± 표준 편차) 엑사노멜라인 약동학적 최저 농도를 도시한다.
- [0072] 도 47 은 KAR-003 약동학적 개체군의 모든 코호트에 대한 KarXT 50/20 매일 2 회 치료에 대한 제 1 일에 평균 (± 표준 편차) 트로스피움 약동학적 농도를 도시한다.
- [0073] 도 48 은 KAR-003 약동학적 개체군에 대한 제 3 일에 치료에 의한 평균 (± 표준 편차) 트로스피움 약동학적 농도를 도시한다.
- [0074] 도 49 는 KAR-003 약동학적 개체군에 대한 제 7 일에 치료에 의한 평균 (± 표준 편차) 트로스피움 약동학적 농도를 도시한다.
- [0075] 도 50 은 KAR-003 약동학적 개체군에 대한 치료 및 방문에 의한 평균 (± 표준 편차) 트로스피움 약동학적 농도를 도시한다.
- [0076] 도 51 은 KAR-003 약동학적 개체군에 대한 치료 및 방문에 의한 평균 (± 표준 편차) 트로스피움 약동학적 최저 농도를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0077] 단수 표현은 문법적 대상 하나 또는 하나 초과 (즉, 적어도 하나) 를 나타낸다. 예로써, "요소" 는 하나의 요소 또는 하나 초과 요소의 요소를 의미한다.

- [0078] 용어 "포함한다" 및 "포함하는" 은 포괄적이고 개방적인 의미이며, 추가적인 요소가 포함될 수 있음을 의미한다.
- [0079] 용어 "이루어지는" 은 이와 통상 연관되는 불순물을 제외하고 명시된 것으로 요소를 제한한다.
- [0080] 용어 "~로 본질적으로 이루어지는" 은 명시된 것, 및 물질 또는 단계의 기본적 및 신규한 특징에 실질적으로 영향을 주지않는 것으로 요소를 제한한다.
- [0081] 본원에 제시된 모든 범위는, 범위의 모든 가능한 부분집합 및 상기 부분집합 범위의 임의의 조합을 포함한다. 기본적으로, 범위는 달리 나타내지 않는 한 나타낸 중점을 포함하고, 값의 범위가 제공되는 경우 범위의 상한과 하한 사이의 각각의 중간 값, 및 나타낸 범위에 있는 임의의 다른 나타낸 또는 중간 값이 개시내용에 포함된다. 이러한 더 작은 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 더 작은 범위에 포함될 수 있고, 또한 나타낸 범위 내에서 임의의 구체적으로 배제된 제한을 조건으로 개시 내용에 포함된다. 나타낸 범위가 하나 또는 둘 모두의 한계치를 포함하는 경우, 포함된 한계치 중 어느 하나 또는 둘 모두를 배제하는 범위가 또한 개시내용의 일부로 고려된다.
- [0082] 용어 "wt.%" 는 문맥에 기재된 바와 같이, 예를 들어 코어, 또는 장용성 코팅, 또는 총 비이드의 총 중량을 기준으로 하는 중량 백분율이다. 달리 나타내지 않는 한, wt.% 는 건조 중량을 기준으로 (예를 들어 건조 이후 코어) 중량 백분율을 기재하도록 의도된다.
- [0083] 용어 "제어된 방출" 은 약물이 시간에 걸쳐 방출되는, 하나 이상의 약물의 연장된 방출 패턴으로서 정의된다. 제어된 방출 제형은, 정맥내 주사 이후 또는 즉각적 방출 경구 투여 형태의 투여 이후 가능할 것보다 더 긴 시간에 걸친 약물의 측정가능한 혈청 레벨을 야기하는 방출 역학을 갖는다. 제어된 방출, 느린 방출, 지속 방출, 확장된 방출, 연장된 방출 및 지연된 방출이 본원에서 동일한 정의를 갖는다.
- [0084] 용어 "포함하는" 은 "포함하나 이에 제한되지 않음" 을 의미한다. "포함하는" 및 "포함하나 이에 제한되지 않음" 은 상호교환적으로 사용된다.
- [0085] 용어 "포유류" 는 당업계에 공지되어 있다. 예시적인 포유류는 인간, 영장류, 소, 돼지, 개, 고양이 및 설치류 (예를 들어, 마우스 및 랫트) 를 포함한다.
- [0086] 용어 "비경구 투여" 및 "비경구적으로 투여된" 은 당업계에서 인식되고 있으며, 장내 및 국소 투여 이외의 투여 방식, 일반적으로 주사를 나타낸다. 이러한 방식은 제한 없이, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 기관경유, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내 및 흉골내 주사 및 인퓨전을 포함한다.
- [0087] 대상 방법에 의해 치료되는 "환자", "대상체" 또는 "숙주" 는 인간 또는 비인간 포유류를 의미한다.
- [0088] 용어 "약학적으로-허용가능한 담체" 는 당업계에서 인식되며, 하나의 장기, 또는 신체의 일부로부터 또다른 장기 또는 신체의 일부로 임의의 대상 조성물 또는 이의 구성성분을 운반 또는 수송하는데 참여하는, 약학적으로-허용가능한 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 나타낸다. 각각의 담체는 대상 조성물 및 이의 구성성분과 상용성이고 환자에게 해를 끼치지 않는다는 의미에서 "허용가능" 해야 한다. 약학적으로 허용가능한 담체로서 역할할 수 있는 물질의 일부 예는 당, 예컨대 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로오스 및 이의 유도체, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 및 셀룰로오스 아세테이트; 분말화된 트라가캔스; 맥아; 젤라틴; 탈크; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; 오일, 예컨대 땅콩 오일, 목화씨 오일, 홍화 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예컨대 마그네슘 히드록시드 및 알루미늄 히드록시드; 알긴산; 무(無)발열물질 (pyrogen-free) 물; 등장성 염수; 링거액; 에틸 알코올; 포스페이트 완충 용액; 및 약학적 제형에서 사용되는 기타 비독성 상용성 물질을 포함한다.
- [0089] 용어 "약학적으로-허용가능한 염" 은 당업계에서 인식되며, 무기 산 및 염기 및 유기 산 및 염기를 포함하는 비교적 비독성의 산 또는 염기, 예를 들어 본 개시의 조성물에 함유되는 것으로부터 제조되는 염을 나타낸다. 적합한 비독성 산은 무기 및 유기 산 예컨대 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포르술폰산, 시트르산, 에탄술폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 히드로브롬산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄술폰산, 뮤신산, 니트르산, 팜산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔술폰산, 염산, 브롬화수소

산, 인산 및 황산 등을 포함한다.

- [0090] 용어 "치료하는" 은 당업계에 인식되어 있으며, 임의의 병상 또는 장애 중 적어도 하나의 증상을 치유 및 개선하는 것을 나타낸다.
- [0091] 인체에서 실시되는 방법의 특허화를 금지하는 관할권에서, 인간 대상체에 대한 조성물의 "투여" 의 의미는 인간 대상체가 임의의 기술에 의해 자가-투여할 (예를 들어, 경구, 흡입, 국소 적용, 주사, 삽입 등) 제어된 물질의 처방으로 제한될 것이다. 특허가능한 주제를 정의하는 법률 또는 규정과 일치하는 가장 폭넓은 합리적인 해석이 의도된다. 인체에서 실시되는 방법의 특허화를 금지하지 않는 관할권에서, 조성물의 "투여" 는 인체에서 실시되는 방법 및 상기 활동 모두를 포함한다.
- [0092] 용어 "치료제" 는 당업계에서 인식되고 있으며, 대상체에서 국소적 또는 전신적으로 작용하는 생물학적, 생리학적 또는 약리학적 활성 물질인 임의의 화학적 모이어티를 나타낸다. 또한 "약물" 로서 나타내어지는 치료제의 예는 익히 공지된 참조 문헌 예컨대 *Merck Index* (14th edition), *Physicians' Desk Reference* (64th edition), 및 *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (12th edition) 에 기재되어 있다. 이러한 치료제는 제한 없이, 약제; 비타민; 미네랄 보충제, 질환 또는 질병의 치료, 예방, 진단, 치유 또는 완화에 사용되는 물질; 신체의 구조 또는 기능에 영향을 미치는 물질, 또는 전구약물 (이는 생리학적 환경에 놓인 이후 생물학적으로 활성 또는 더 활성이 됨) 을 포함한다.
- [0093] 용어 "정신요법" 은 당업자가 긍정적인 치료 결과에 영향을 주기 위해 환자와 언어적 및 기타 상호작용하는 것을 포함하는 다양한 기술을 사용하는 비약리학적 요법을 나타낸다. 상기 기술은 제한 없이, 행동 요법, 인지 요법, 정신 역학 요법, 정신 분석 요법, 그룹 요법, 가족 상담, 미술 요법, 음악 요법, 직업 요법, 인본주의 요법, 실존 요법, 대인 요법, 내담자 중심 요법 (또한 소위 인간 중심 요법), 게슈탈트 (Gestalt) 요법, 바이오 피드백 요법, 합리적 정서적 행동 요법, 현실 요법, 반응 기반 요법, 샌드플레이 (Sandplay) 요법, 상태 역학 요법, 최면 및 정당화 요법을 포함한다. 정신요법은 둘 이상의 기술을 조합하는 것을 포함할 수 있다. 치료사는 개별 환자의 요구 및 환자의 반응을 기반으로 기술을 선택 및 조정할 수 있다.
- [0094] 용어 "무스카린성 장애" 는 무스카린성 시스템을 활성화시킴으로써 개선되는 임의의 질환 또는 병상을 나타낸다. 상기 질환은 무스카린성 수용체 그 자체의 직접적 활성화 또는 콜린에스테라아제 효소의 저해가 치료적 효과를 생성하는 것을 포함한다.
- [0095] 용어 "조현병과 관련된 질환" 및 "조현병과 관련된 장애" 는 제한 없이, 분열 정동형 정신병, 정신병, 망상 장애, 알츠하이머 질환과 연관된 정신병, 파킨슨 질환과 연관된 정신병, 정신적 우울증, 양극성 장애, 정신병을 갖는 양극성, 헌팅턴 질환 (Huntington's disease), 루이체 치매 (Lewy Body dementia), 또는 정신적 특징을 갖는 임의의 기타 질환을 포함한다.
- [0096] 용어 "운동 장애" 는 제한 없이, 길 드 라 투렛 증후군 (Gilles de la Tourette's syndrome), 프리데리히 운동 실조증 (Friederich's ataxia), 헌팅턴 무도병 (Huntington's chorea), 하지 불안 증후군 (restless leg syndrome) 및 증상이 과도한 움직임, 틱 및 경련을 포함하는 기타 질환 또는 장애를 포함한다.
- [0097] 용어 "기분 장애" 는 주요 우울 장애, 기분저하증, 반복적 단기 우울증, 경도 우울증 장애, 양극성 장애, 조병 및 불안을 포함한다.
- [0098] 용어 "인지적 장애" 는 인지 결핍으로 표시되는 질환 또는 장애 (예를 들어 비정상적인 작업 기억력, 문제 해결 능력 등) 을 포함한다. 질환은 제한 없이, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 치매 (예컨대 제한 없이, AIDS-관련 치매, 혈관성 치매, 연령 관련 치매, 루이체와 연관된 치매, 및 특발성 치매), 픽 질환 (Pick's disease), 타우병증, 시누클레인병증, 혼란, 피로와 연관된 인지적 결핍, 학습 장애, 외상성 뇌 손상, 자폐증, 연령 관련 인지 저하, 및 쿠싱 질환 (Cushing's disease), 자가면역 질환과 연관된 인지 장애를 포함한다.
- [0099] 용어 "주의력 장애" 는 비정상적 또는 감소된 주의력 기간을 갖는 것에 의해 표시되는 질환 또는 병상을 나타낸다. 질환은 제한 없이, 주의력 결핍 및 과잉행동 장애 (ADHD), 주의력 결핍 장애 (ADD), 두보위츠 증후군 (Dubowitz Syndrome), FG 증후군, 다운 증후군, 인슐린형 성장 인자 I (IGF1) 결핍으로 인한 성장 지연, 간성 뇌증 증후군, 및 스트라우스 증후군 (Strauss Syndrome) 을 포함한다.
- [0100] 용어 "중독성 장애" 는 *Diagnostic & Statistical Manual V* (DSM-5) 에 의해 정의되는 중독 또는 물질 의존성으로 표시되는 질환 또는 병상을 나타낸다. 상기 장애는 물질에 대한 신체적 의존, 금단 또는 내성을 특징으로 한다. 상기 물질은 제한 없이, 알코올, 코카인, 암페타민, 오피오이드, 벤조디아제핀, 흡입제,

니코틴, 바르비투레이트, 코카인 및 대마초를 포함한다. 중독성 장애는 또한 환자가 명백한 음성 결과에도 불구하고 강박적으로 또는 지속적으로 하는 행동을 포함한다. 예를 들어 병적 도박 (도박 중독, 또는 강박적 도박) 은 흔히 충격적인 결과를 갖는 중독적 행동인 것으로 당업자에 의해 인식된다. 특정 구현예에서, 중독성 행동은 DSM-5 에 정의되는 바와 같은, 인터넷 게임 장애 (게임 중독) 일 수 있다.

- [0101] 용어 "통증" 은 질병 또는 상해에 의해 야기되는 신체적 고통 또는 불편함을 나타낸다. 통증은 주관적인 경험이고, 통증의 자각은 중추 신경계 (CNS) 의 일부로 수행된다. 일반적으로 유해한 (말초) 자극은 미리 CNS 로 전달되지만, 통증은 항상 통각과 연관되는 것은 아니다. 상이한 근본적인 경로생리적 메커니즘으로부터 유래되고 상이한 치료 접근을 필요로 하는 다양한 임상적 통증이 존재한다. 임상적 통증의 3 가지 주요 유형은 하기에 의해 특징분석되었다: 급성 통증, 만성 통증 및 신경병성 통증.
- [0102] 급성 임상적 통증은 예를 들어 염증 또는 연조직 상해로부터 야기될 수 있다. 이러한 유형의 통증은 적응적이고 생물학적으로 연관된 경고 기능을 가지고 있으며, 이미 손상된 신체 일부의 치유 및 복구가 방해받지 않고 발생하는 것을 가능하게 한다. 보호 기능은 손상되거나 염증이 있는 부위 및 주변의 조직을 모든 자극에 대해 과민하게 만들어, 임의의 외부 자극과의 접촉이 회피될 수 있도록 함으로써 달성된다. 이러한 유형의 임상적 통증의 근본적인 신경 메커니즘은 익히 이해되고 있으며, 급성 임상적 통증의 약리학적 제어는, 통증의 감각의 유형 및 정도에 따라 예를 들어 비스테로이드성 항염증성 약물 (NSAID) 부터 오피오이드까지에 의해 가능하고 효과적이다.
- [0103] 만성 임상적 통증은 진행중인 말초 병리학 예컨대 암 또는 만성 염증 (예컨대 관절염) 으로부터 야기되는 지속적인 감각 이상으로서 나타나거나, 이는 상기 개시 유발요인과 무관할 수 있다. 유발요인의 개시와 무관한 만성 통증은 부적응성이어서 생존 이점이 없으며, 매우 흔히 효과적인 치료가 없다.
- [0104] 신경병성 통증은 말초 또는 중추로 분류될 수 있다. 말초 신경병성 통증은 말초 감각 신경의 손상 또는 감염에 의해 야기되는 한편, 중추 신경병성 통증은 CNS 및/또는 척수에 대한 손상에 의해 야기된다. 말초 및 중추 신경병성 통증 모두는 명백한 초기 신경 손상 없이 발생할 수 있다.
- [0105] 용어 "활성화제" 는 아고니스트, 부분적 아고니스트, 공동-아고니스트, 생리학적 아고니스트, 강화제, 자극제, 알로스테릭 강화제, 양성 알로스테릭 조절제, 알로스테릭 아고니스트로서 기재되는 분자, 또는 직접 또는 간접적으로 수용체의 활성화 및 신호를 증가시키는 분자를 의미한다.
- [0106] 용어 "억제제" 는 안타고니스트, 부분적 안타고니스트, 경쟁적 안타고니스트, 비경쟁적 안타고니스트, 비경쟁적 안타고니스트, 침묵 안타고니스트, 역 아고니스트, 가역 안타고니스트, 생리학적 안타고니스트, 비가역 안타고니스트, 억제제, 가역 억제제, 비가역 억제제, 음성 알로스테릭 조절제, 알로스테릭 안타고니스트로서 기재되는 분자, 또는 직접적 또는 간접적으로 수용체의 활성화 또는 신호를 감소시키는 분자를 의미한다.
- [0107] 용어 "최대 용인된 투여량" 은 환자가 용인불가능한 부작용을 경험하지 않고서 복용할 수 있는 약물 또는 치료제의 최고 투여량을 의미한다. 최대 용인된 투여량은 전형적으로 임상 시험에서 경험적으로 결정된다.
- [0108] 용어 "무스카린성 수용체" 는 신경전달물질 아세틸콜린을 결합시키는 G-단백질 연결된 수용체를 나타낸다. 현재까지, 무스카린성 수용체의 5 개의 아형이 식별되었다. "M1" 은 아형 1 무스카린성 수용체를 의미한다. "M2" 는 아형 2 무스카린성 수용체를 의미한다. "M3" 은 아형 3 무스카린성 수용체를 의미한다. "M4" 는 아형 4 무스카린성 수용체를 의미한다. "M5" 는 아형 5 무스카린성 수용체를 의미한다.
- [0109] 용어 "항정신병약" 은 정신병, 환각 또는 망상을 감소시키는 약물을 나타낸다. 항정신병약은 제한 없이, 할로페리돌, 드로페리돌, 클로르프로마진, 플루페나진, 페르페나진, 프로클로르페라진, 티오리다진, 트리플루오페라진, 메소리다진, 페리시아진, 프로마진, 트리플루프로마진, 레보메프로마진, 프로메타진, 피모자이드, 클로르프로티센, 플루펜티솔, 티오티센, 주클로펜티솔, 클로자핀, 올란자핀, 리스페리돈, 쿠에티아핀, 지프라시돈, 아미술프라이드, 아세나핀, 팔리페리돈, 조테핀, 아리피프라졸, 비페프록녹스 및 테트라벤나진을 포함한다.
- [0110] 용어 "항불안제" 는 불안, 공포, 공황 또는 관련된 감정을 감소시키는 약물을 나타낸다. 상기 약물은 제한 없이, 벤조디아제핀 (예를 들어, 알프라졸람, 클로르디아제폭사이드, 클로나제팜, 클로라제페이트, 디아제팜, 로라제팜), 부스피론, 바르비투레이트 (예를 들어, 아모바르비탈, 펜토바르비탈, 세코바르비탈, 페노바르비톨), 및 히드록시진을 포함한다.
- [0111] 용어 "항우울제" 는 우울증 및 관련 병상 (예를 들어, 기분저하증) 을 완화시키는 약물을 나타낸다. 상기 약물은 제한 없이, 선택적인 세로토닌-재흡수 억제제 (SSRI, 예를 들어, 시탈로프람, 에스시탈로프람, 플루옥세

틴, 플루복사민, 파록세틴, 세르트랄린), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제 (SNRI, 예를 들어, 데스벤라팍신, 둘록세틴, 밀나시프람, 벤라팍신), 미안세린, 미르타자핀, 노르에피네프린 재흡수 억제제 (예를 들어, 아토목세틴, 마진돌, 레복세틴, 빌록사진), 부프로피온, 티아넵틴, 아고멜라틴, 삼환계 항우울제 (예를 들어, 아미트리프틸린, 클로미프라민, 독세핀, 이미프라민, 트리미프라민, 데시프라민, 노르트립틸린, 프로트립틸린), 및 모노아민 옥시다아제 억제제 (예를 들어, 이소카르복사지드, 모클로베마이드, 페넨진, 셀리길린, 트라닐시프로민) 을 포함한다.

[0112] 용어 "진정제" 또는 "안정제" 는 졸음을 유도하거나, 피곤하거나 수면을 하고자 하는 느낌을 촉진시키거나, 무의식 상태를 촉진시키는 약물을 나타낸다. 상기 약물은 제한 없이, 벤조디아제핀, 바르비투레이트 (예를 들어, 아모바르비탈, 펜토바르비탈, 세코바르비탈, 페노바르비탈), 에스조피클론, 잘레플론, 졸피뎀 및 조피클론을 포함한다.

[0113] **약학 조성물**

[0114] 단일요법으로서 엑사노멜라인, 무스카린성 수용체 아고니스트의 초기의 개발은 말초 콜린성 부작용으로 인해 중단되었다. 본 개시내용은 두 활성 성분 모두에 대한 더 효과적인 치료적 효과, 트로스피움 클로라이드에 대한 향상된 약동학 및 더 큰 투여 순응을 갖는 용해 역학을 갖는 투여 형태를 제공한다. 본 개시내용은 또한 두 활성물의 상이한 강도 및/또는 상이한 비율을 갖는 투여 형태를 제공한다.

[0115] 본원에서 제공되는 것은, 엑사노멜라인 또는 이의 염을 포함하는 복수의 엑사노멜라인 비이드; 및 트로스피움의 염을 포함하는 복수의 트로스피움 비이드를 포함하는 경구 약학 조성물이다. 특정 구현예에서, 복수의 엑사노멜라인 비이드는 엑사노멜라인 또는 이의 염을 포함하는 코어를 갖는다. 특정 구현예에서, 복수의 트로스피움 비이드는 트로스피움 염을 포함하는 코어를 갖는다.

[0116] 특정 구현예에서, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 (HPMC) 를 포함하는 캡슐 셸은 엑사노멜라인 타르트레이트 또는 트로스피움 클로라이드를 함유하는 약물 비이드의 별도의 개체군을 함유하고, 여기서 약물 비이드는 필적하는 크기이고 활성물을 빠르고 실질적으로 유사한 속도로 방출한다. 위에서의 캡슐 셸의 용해 이후, 약물 비이드는 위에서 용해될 수 있고/있거나 유문관을 통해 십이지장에 온전하게 또는 부분적으로 온전하게 이동하나, 용해된 형태 및 비용해된 형태 모두의 두 약물의 비율은 약물이 흡수될 때까지 위장관에서 비교적 일정하게 유지된다.

[0117] 각각의 약물 비이드에 대한 제형은 상이한 투여량 범위에서 두 활성물로부터 실질적으로 유사한 성능을 허용하고, 여기서 활성물은 실질적으로 유사한 속도로 혈액 혈청에 방출되고/되거나 실질적으로 유사한 T_{max} 를 달성한다. 특정 구현예에서, 캡슐은 타르트레이트 염으로서 50 mg 엑사노멜라인 및 10 mg 트로스피움 클로라이드를 함유한다. 유리 염기로서 50 mg 엑사노멜라인은 약 76 mg 엑사노멜라인 타르트레이트에 해당하기 때문에, 상기 제형에서 활성 성분의 비율은 약 7.6 내지 1 이다.

[0118] 캡슐에서 약물 비이드의 수의 불일치는 약물 비이드의 비율이 비이드가 방출 및 분산된 후에 실질적으로 일정하게 유지되지 않을 가능성을 증가시킨다. 따라서, 특정 구현예에서, 트로스피움 비이드는 트로스피움 및 엑사노멜라인의 효과적인 투여량이 대략적으로 동등한 수의 비이드를 함유하는 더 낮은 약물 로드로 제형화된다. 특정 구현예에서, 약물 로드의 차이에도 불구하고, 트로스피움 및 엑사노멜라인 비이드는 대략적으로 유사한 속도로 방출된다. 예를 들어, 캡슐의 용해가 미국 약전 (USP) 용해 장치를 사용하여 평가되는 경우, 용해된 엑사노멜라인의 백분율은 실질적으로 용해된 트로스피움 클로라이드의 백분율과 실질적으로 동등하다 (예컨대 10 min, 20 min, 또는 30 min).

[0119] 약제는 또한 하나 이상 약학적으로-허용가능한 염을 포함할 수 있다. 약제는 하나 이상 약학적으로-허용가능한 담체를 포함할 수 있다. 약제는 경구적으로 투여될 수 있다. 약제는 정제, 트로키, 액체, 에멀전, 현탁액, 드롭, 캡슐, 캐플릿 또는 젤 캡 및 당업자에 공지된 다른 경구 투여 방법을 사용하여 경구적으로 전달될 수 있다.

[0120] 약제는 즉각적으로 약물을 방출하는 투여 형태일 수 있다. 대안적인 구현예에서, 약제는 제어된 방출 투여 형태를 가질 수 있다.

[0121] 약제는 당업자에게 공지된 제어된 방출 제형의 다른 방법을 사용하는 투여 형태일 수 있다.

[0122] 또다른 구현예에서, 약제는 하나 이상의 요법, 예컨대 정신요법 및 약물과 조합된다. 치료제는 제한 없이, 항정신병약, 항불안제, 항우울제, 진정제, 안정제, 진통제 및 당업자에 공지된 다른 약리학적 개입을 포함한다.

치료제는 하나 초과 의 약물의 카테고리에 있을 수 있다. 예를 들어, 벤조디아제핀은 고려되는 항불안제, 진정제 및 안정제일 수 있다.

[0123] 비이드 / 코어 부형제

[0124] 비이드 및/또는 코어는 하나 이상 부형제를 포함할 수 있다. 한 구현예에서, 부형제는 하나 이상 충전제, 결합제, 및 계면활성제를 포함한다. 다른 임의적 성분은 제한 없이, 활택제, 윤활제, 붕괴제, 팽윤제, 및 향산화제를 포함한다. 엑사노멜라인 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 트로스피움의 염은 동일한 약제 내의 별도의 매트릭스일 수 있다.

[0125] 코어에서 엑사노멜라인 유리 염기의 양은 적어도 10 wt.% 또는 적어도 15 wt.%, 또는 적어도 20 wt.%, 또는 적어도 25 wt.%, 또는 적어도 30 wt.% 일 수 있다. 예를 들어, 엑사노멜라인 타르트레이트의 양은 코어의 적어도 50 wt.%, 또는 적어도 55 wt.%, 또는 적어도 60 wt.%, 또는 적어도 65 wt.%, 또는 적어도 70 wt.%, 또는 적어도 75 wt.%, 또는 적어도 80 wt.%, 또는 적어도 85 wt.%, 예를 들어 약 60 wt.% 내지 약 90 wt.% 또는 약 65 wt.% 내지 약 85 wt.% 의 범위일 수 있다. 중점으로서 이러한 값을 포함하는 모든 범위, 예를 들어, 적어도 약 15 wt.% 내지 약 90 wt.%, 약 20 wt.% 내지 약 85 wt.%, 약 30 wt.% 내지 약 85 wt.%, 또는 약 50 wt.% 내지 약 90 wt.% 가 고려됨이 이해된다. 특정 구현예에서, 엑사노멜라인 비이드는 30 wt.% 내지 80 wt.% 엑사노멜라인 타르트레이트, 예컨대 66 wt.% 엑사노멜라인 타르트레이트를 포함한다.

[0126] 코어에서 트로스피움 염의 양은 적어도 10 wt.% 또는 적어도 15 wt.%, 또는 적어도 20 wt.%, 또는 적어도 25 wt.%, 또는 적어도 30 wt.% 일 수 있다. 예를 들어, 트로스피움 클로라이드의 양은 코어의 적어도 50 wt.%, 또는 적어도 55 wt.%, 또는 적어도 60 wt.%, 또는 적어도 65 wt.%, 또는 적어도 70 wt.%, 또는 적어도 75 wt.%, 또는 적어도 80 wt.%, 또는 적어도 85 wt.%, 예를 들어 약 60 wt.% 내지 약 90 wt.% 또는 약 65 wt.% 내지 약 85 wt.% 의 범위일 수 있다. 이러한 값을 중점으로서 포함하는 모든 범위, 예를 들어, 적어도 약 15 wt.% 내지 약 90 wt.%, 약 20 wt.% 내지 약 85 wt.%, 약 30 wt.% 내지 약 85 wt.%, 또는 약 50 wt.% 내지 약 90 wt.% 가 고려됨이 이해된다. 특정 구현예에서, 트로스피움은 트로스피움 클로라이드이다. 특정 구현예에서, 트로스피움 비이드는 8 wt.% 내지 35 wt.% 트로스피움 클로라이드, 예컨대 17.7 wt.% 트로스피움 클로라이드를 포함한다.

[0127] 추가 구현예에서, 매트릭스는 예를 들어 매트릭스에서 활성물의 방출 프로파일을 개질시키기 위해 중합체를 포함한다. 추가 구현예에서, 중합체는 수용성 중합체를 포함한다. 추가 구현예에서, 수용성 중합체는 Eudragit™ RL, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈, 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 및 이의 혼합물로부터 선택된다. 추가 구현예에서, 중합체는 수불용성 중합체를 포함한다. 추가 구현예에서, 수불용성 중합체는 Eudragit™ RS, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 프로피오네이트, 셀룰로오스 아세테이트 프로피오네이트, 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 트리아세테이트, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(에틸 메타크릴레이트), 폴리(부틸 메타크릴레이트), 폴리(이소부틸 메타크릴레이트), 폴리(헥실 메타크릴레이트), 폴리(이소데실 메타크릴레이트), 폴리(라우릴 메타크릴레이트), 폴리(페닐 메타크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 폴리(옥타데실 아크릴레이트), 폴리(에틸렌), 폴리(에틸렌) 저밀도, 폴리(에틸렌) 고밀도, 폴리(프로필렌), 폴리(에틸렌 테레프탈레이트), 폴리(비닐 이소부틸 에테르), 폴리(비닐 아세테이트), 폴리(비닐 클로라이드), 폴리우레탄, 및 이의 혼합물로부터 선택된다.

[0128] 충전제는 제한 없이, 락토오스, 사카로오스, 글루코오스, 전분, 미정질 셀룰로오스, 초미립 셀룰로오스, 만니톨, 소르비톨, 칼슘 히드로젠 포스페이트, 알루미늄 실리케이트, 비정질 실리카, 및 소듐 클로라이드, 전분, 및 2염기 칼슘 포스페이트 디히드레이트를 포함한다. 한 구현예에서, 충전제는 이것이 물을 흡수할 수 있음에도 불구하고, 수용성이 아니다. 한 구현예에서, 충전제는 구형화 (spheronization) 보조제이다. 구형화 보조제는 크로스포비돈, 카라기난, 키토산, 펙틴산, 글리세리드, β-시클로덱스트린 (β-CD), 셀룰로오스 유도체, 미정질 셀룰로오스, 분말화 셀룰로오스, 폴리플라스돈 크로스포비돈, 및 폴리에틸렌 옥사이드 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 한 구현예에서, 충전제는 미정질 셀룰로오스를 포함한다.

[0129] 엑사노멜라인 코어 중 충전제의 양은 특별히 제한되지 않는다. 구현예에서, 충전제 (예를 들어 미정질 셀룰로오스) 의 양은 약 10 wt.% 내지 약 70 wt.%, 또는 약 16 wt.% 내지 약 23 wt.% 의 범위, 또는 적어도 19 wt.% 또는 적어도 19.5 wt.%, 예를 들어 약 20 wt.% 일 수 있다. 특정 구현예에서, 엑사노멜라인 비이드는 15 wt.% 내지 65 wt.% 미정질 셀룰로오스, 예컨대 약 15 wt.% 내지 20 wt.%, 약 20 wt.% 내지 25 wt.%, 약 25

wt.% 내지 30 wt.%, 약 30 wt.% 내지 35 wt.%, 약 35 wt.% 내지 40 wt.%, 약 40 wt.% 내지 45 wt.%, 약 45 wt.% 내지 50 wt.%, 약 50 wt.% 내지 55 wt.%, 약 55 wt.% 내지 60 wt.%, 또는 약 60 wt.% 내지 65 wt.% 를 포함한다. 특정 구현예에서, 엑사노멜라인 비이드는 33.5 wt.% 미정질 셀룰로오스를 포함한다.

- [0130] 트로스피움 코어에서 충전제의 양은 특별히 제한되지 않는다. 구현예에서, 충전제 (예를 들어 미정질 셀룰로오스 또는 락토오스)의 양은 약 10 wt.% 내지 약 80 wt.%, 또는 약 16 wt.% 내지 약 23 wt.%의 범위, 또는 적어도 19 wt.% 또는 적어도 19.5 wt.%, 예를 들어 약 20 wt.% 일 수 있다. 특정 구현예에서, 트로스피움 비이드는 25 wt.% 내지 80 wt.% 미정질 셀룰로오스, 예컨대 약 25 wt.% 내지 30 wt.%, 약 30 wt.% 내지 35 wt.%, 약 35 wt.% 내지 40 wt.%, 약 40 wt.% 내지 45 wt.%, 약 45 wt.% 내지 50 wt.%, 약 50 wt.% 내지 55 wt.%, 약 55 wt.% 내지 60 wt.%, 약 60 wt.% 내지 65 wt.%, 약 65 wt.% 내지 70 wt.%, 약 70 wt.% 내지 75 wt.%, 또는 약 75 wt.% 내지 80 wt.% 를 포함한다. 특정 구현예에서, 트로스피움 비이드는 46.8 wt.% 미정질 셀룰로오스를 포함한다.
- [0131] 특정 구현예에서, 트로스피움 비이드는 15 wt.% 내지 70 wt.% 락토오스 모노히드레이트, 예컨대 약 15 wt.% 내지 20 wt.%, 약 20 wt.% 내지 25 wt.%, 약 25 wt.% 내지 30 wt.%, 약 30 wt.% 내지 35 wt.%, 약 35 wt.% 내지 40 wt.%, 약 40 wt.% 내지 45 wt.%, 약 45 wt.% 내지 50 wt.%, 약 50 wt.% 내지 55 wt.%, 약 55 wt.% 내지 60 wt.%, 약 60 wt.% 내지 65 wt.%, 또는 약 65 wt.% 내지 70 wt.% 를 포함한다. 특정 구현예에서, 트로스피움 비이드는 35 wt.% 락토오스 모노히드레이트를 포함한다.
- [0132] 결합제는 제한 없이, 셀룰로오스 에테르, 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 저급-치환된 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 (히프로멜로오스, 예를 들어 히프로멜로오스 2910, Methocel™ E), 카르복시메틸 셀룰로오스, 전분, 사전 젤라틴화 전분, 아카시아, 트라가칸스, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈 (포비돈), 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 소듐 알기네이트, 미정질 셀룰로오스, 및 저급-알킬-치환된 히드록시프로필 셀룰로오스를 포함한다. 한 구현예에서, 결합제는 습식 결합제로부터 선택된다. 한 구현예에서, 결합제는 셀룰로오스 에테르, 예를 들어 히프로멜로오스로부터 선택된다.
- [0133] 엑사노멜라인 코어에서 결합제의 양은 특별히 제한되지 않는다. 구현예에서, 결합제 (예를 들어 히프로멜로오스)의 양은 약 1 wt.% 내지 약 10 wt.%, 약 2 wt.% 내지 약 8 wt.%, 또는 약 4 wt.% 내지 약 6 wt.%, 예를 들어 약 5 wt.%의 범위일 수 있다.
- [0134] 트로스피움 코어에서 결합제의 양은 특별히 제한되지 않는다. 구현예에서, 결합제 (예를 들어 히프로멜로오스)의 양은 약 1 wt.% 내지 약 10 wt.%, 약 2 wt.% 내지 약 8 wt.%, 또는 약 4 wt.% 내지 약 6 wt.%의 범위, 예를 들어 약 5 wt.% 일 수 있다.
- [0135] 계면활성제는 제한 없이, 음이온성 계면활성제, 예컨대 소듐 라우릴 술페이트, 소듐 데옥시콜레이트, 디옥틸 소듐 술포숙시네이트, 및 소듐 스테아릴 푸마레이트, 비이온성 계면활성제, 예컨대 폴리옥시에틸렌 에테르, 및 폴리소르베이트 80, 및 양이온성 계면활성제, 예컨대 4차 암모늄 화합물을 포함한다. 한 구현예에서, 계면활성제는 음이온성 계면활성제, 예를 들어 소듐 라우릴 술페이트로부터 선택된다.
- [0136] 엑사노멜라인 코어에서 예를 들어 가공 보조제로서 계면활성제의 양은 특별히 제한되지 않는다. 구현예에서, 계면활성제 (예를 들어 미정질 셀룰로오스)의 양은, 약 0.1 wt.% 내지 약 1 wt.%, 약 0.2 wt.% 내지 약 0.8 wt.%, 또는 약 0.4 wt.% 내지 약 0.6 wt.%의 범위, 예를 들어 약 0.5 wt.% 일 수 있다.
- [0137] 트로스피움 코어에서 예를 들어 가공 보조제로서 계면활성제의 양은 특별히 제한되지 않는다. 구현예에서, 계면활성제 (예를 들어 소듐 라우릴 술페이트)의 양은, 약 0.1 wt.% 내지 약 1 wt.%, 약 0.2 wt.% 내지 약 0.8 wt.%, 또는 약 0.4 wt.% 내지 약 0.6 wt.%, 예를 들어 약 0.5 wt.%의 범위일 수 있다.
- [0138] 붕피제는 제한 없이, 전분, 소듐 가교된 카르복시메틸 셀룰로오스, 카르멜로오스 소듐, 카르멜로오스 칼슘, 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 및 소듐 전분 글리콜레이트, 저-치환된 히드록시프로필 셀룰로오스, 및 히드록시프로필 전분을 포함한다.
- [0139] 활택제는 제한 없이, 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 칼슘 실리케이트, 발연 이산화규소, 마그네슘 카르보네이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 알루미늄 스테아레이트, 스테아르산, 팔미트산, 세탄올, 스테아롤, 및 탈크를 포함한다.
- [0140] 윤활제는 제한 없이, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 알루미늄 스테아레이트, 및 실리

큰 첨가 탈크 (siliconized talc) 를 포함한다. 특정 구현예에서, 엑사노멜라인 비이드는 0 wt.% 내지 2 wt.% 탈크, 예컨대 0.5 wt.% 탈크를 포함한다. 특정 구현예에서, 트로스피움 비이드는 0 wt.% 내지 2 wt.% 탈크, 예컨대 0.5 wt.% 탈크를 포함한다.

[0141] 특정 구현예에서, 제형은 또한 하나 이상 항산화제를 포함한다. 약학적으로-허용가능한 항산화제의 예는 하기를 포함한다: (1) 수용성 항산화제, 예컨대 아스코르브산, 시스테인 히드로클로라이드, 소듐 바이술페이트, 소듐 메타바이술페이트, 소듐 술파이트 등; (2) 오일-가용성 항산화제, 예컨대 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤, 등; 및 (3) 금속 킬레이트제, 예컨대 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등. 특정 구현예에서, 제형은 1 wt.% 미만의 항산화제, 예컨대 0.9 wt.%, 0.8 wt.%, 0.7 wt.%, 0.6 wt.%, 0.5 wt.%, 0.4 wt.%, 0.3 wt.%, 0.2 wt.%, 0.1 wt.%, 0.09 wt.%, 0.08 wt.%, 0.07 wt.%, 0.06 wt.%, 0.05 wt.%, 0.04 wt.%, 0.03 wt.%, 0.02 wt.%, 또는 0.01 wt.% 를 포함한다. 특정 구현예에서, 제형은 약 0.05 wt.% BHT 또는 0.5 wt.% 아스코르브산을 포함한다. 특정 구현예에서, 항산화제는 엑사노멜라인 코어 또는 엑사노멜라인 비이드에 존재한다.

[0142] 특정 구현예에서, 엑사노멜라인 비이드는 30 wt.% 내지 80 wt.% 엑사노멜라인 타르트레이트, 15 wt.% 내지 65 wt.% 미정질 셀룰로오스, 및 0 wt.% 내지 2 wt.% 탈크를 포함한다. 특정 구현예에서, 트로스피움 비이드는 0.2 wt.% 내지 2 wt.% 탈크, 예컨대 0.5 wt.% 탈크를 포함한다. 특정 구현예에서, 트로스피움 비이드는 8 wt.% 내지 35 wt.% 트로스피움 클로라이드, 25 wt.% 내지 80 wt.% 미정질 셀룰로오스, 15 wt.% 내지 70 wt.% 락토오스 모노히드레이트, 및 0.2 wt.% 내지 2 wt.% 탈크를 포함한다.

[0143] 특정 구현예에서, 엑사노멜라인 타르트레이트 약물 비이드는 66 wt.% 엑사노멜라인 타르트레이트, 33.5 wt.% 미정질 셀룰로오스, 및 0.5 wt.% 탈크를 포함한다. 특정 구현예에서, 트로스피움 클로라이드 비이드는 17.7 wt.% 트로스피움 클로라이드, 46.8 wt.% 미정질 셀룰로오스, 35 wt.% 락토오스 모노히드레이트, 및 0.5 wt.% 탈크를 포함한다. 이러한 예에서, 엑사노멜라인 타르트레이트 비이드는 트로스피움 클로라이드 비이드가 트로스피움 클로라이드를 함유하는 것보다 약 2.5 배 더 많은 엑사노멜라인을 함유한다.

[0144] 투여 요건에 따라, 캡슐은 상이한 양의 엑사노멜라인 타르트레이트 및 트로스피움 클로라이드 비이드를 사용하여 제조될 수 있다. 다양한 구현예에서, 캡슐은 50 mg 엑사노멜라인 및 10 mg 트로스피움 클로라이드, 50 mg 엑사노멜라인 및 20 mg 트로스피움 클로라이드, 75 mg 엑사노멜라인 및 10 mg 트로스피움 클로라이드, 75 mg 엑사노멜라인 및 20 mg 트로스피움 클로라이드, 125 mg 엑사노멜라인 및 30 mg 트로스피움 클로라이드, 또는 125 mg 엑사노멜라인 및 40 mg 트로스피움 클로라이드를 함유한다. 특정 구현예에서, 캡슐은 엑사노멜라인 타르트레이트로서 25 mg 엑사노멜라인 및 10 mg 트로스피움 클로라이드를 함유한다. 특정 구현예에서, 캡슐은 엑사노멜라인 타르트레이트로서 50 mg 엑사노멜라인 및 10 mg 트로스피움 클로라이드를 함유한다. 특정 구현예에서, 캡슐은 엑사노멜라인 타르트레이트로서 50 mg 엑사노멜라인 및 20 mg 트로스피움 클로라이드를 함유한다. 특정 구현예에서, 캡슐은 엑사노멜라인 타르트레이트로서 75 mg 엑사노멜라인 및 10 mg 트로스피움 클로라이드를 함유한다. 특정 구현예에서, 캡슐은 엑사노멜라인 타르트레이트로서 75 mg 엑사노멜라인 및 20 mg 트로스피움 클로라이드를 함유한다. 특정 구현예에서, 캡슐은 엑사노멜라인 타르트레이트로서 125 mg 엑사노멜라인 및 20 mg 트로스피움 클로라이드를 함유한다. 특정 구현예에서, 캡슐은 엑사노멜라인 타르트레이트로서 125 mg 엑사노멜라인 및 40 mg 트로스피움 클로라이드를 함유한다.

[0145] 또다른 구현예에서, 약제는 5 mg 내지 700 mg 의 엑사노멜라인을 함유한다. 구현예에서, 약제는 25 mg 내지 300 mg 의 엑사노멜라인을 함유한다.

[0146] 또다른 구현예에서, 약제는 1 mg 내지 400 mg 의 트로스피움 클로라이드를 함유한다. 구현예에서, 약제는 6.5 mg 내지 200 mg 의 트로스피움 클로라이드를 함유한다.

[0147] 한 구현예에서, 트로스피움 클로라이드 연장된 방출은 약제에서 트로스피움 클로라이드로서 사용된다. 또다른 구현예에서, 약제는 1 mg 내지 400 mg 의 트로스피움 클로라이드 연장된 방출을 함유한다. 구현예에서, 약제는 6.5 mg 내지 200 mg 의 트로스피움 클로라이드 연장된 방출을 함유한다.

[0148] 구현예에서, 약제는 75 mg 또는 225 mg 의 엑사노멜라인을 함유하고, 동일한 약제는 20 mg 또는 40 mg 의 트로스피움 클로라이드를 함유한다. 또다른 구현예에서, 약제는 75 mg 또는 225 mg 의 엑사노멜라인을 함유하고, 공동-투여되는 상이한 약제는 20 mg 또는 40 mg 의 트로스피움 클로라이드를 함유한다.

[0149] 비이드 코팅물

- [0150] 다른 구현예에서, 비이드는 예를 들어 미적, 취급 또는 안정성을 위하여 기능적 또는 비기능적 코팅물로 코팅될 수 있다. 특정 구현예에서, 비이드는 이들이 위의 낮은 pH 에서 용해되지 않도록 pH-민감성 코팅물로 코팅될 수 있다. 비기능적 코팅물은 비이드 사이의 화학적 분리를 유지하기 위해 또는 미용적 이유로 사용될 수 있다.
- [0151] 추가 구현예에서, 제어된 방출 제형은 반투과성 코팅물을 포함한다. 엑사노멜라인 및 트로스피움 클로라이드는 동일한 제형에서 상이한 코팅물에 있을 수 있다. 또다른 구현예에서, 엑사노멜라인 및 트로스피움 클로라이드는 상이한 제형 또는 투여 비히클에서 상이한 코팅물에 있을 수 있다. 추가 구현예에서, 반투과성 코팅물은 중합체를 포함한다. 추가 구현예에서, 제어된 방출 제형은 엑사노멜라인 및 트로스피움 클로라이드를 현탁시키는 매트릭스를 포함한다.
- [0152] 특정 구현예에서, 코팅 두께의 분포는 코팅된 비이드의 총 중량을 기준으로 코팅 물질의 중량 획득으로 나타내어질 수 있다. 따라서, 한 구현예에서, 코팅 두께의 분포는 코팅된 비이드의 총 중량을 기준으로 적어도 2% 이다. 또다른 구현예에서, 코팅 두께의 분포는 적어도 3% 이다. 또다른 구현예에서, 코팅 두께의 분포는 적어도 4% 이다. 또다른 구현예에서, 코팅 두께의 분포는, 적어도 5% 이다. 또다른 구현예에서, 코팅 두께의 분포는 적어도 6% 이다. 또다른 구현예에서, 코팅 두께의 분포는 적어도 7% 이다. 또다른 구현예에서, 코팅 두께의 분포는 적어도 8% 이다. 또다른 구현예에서, 코팅 두께의 분포는 적어도 9% 이다. 또다른 구현예에서, 코팅 두께의 분포는 적어도 10% 이다. 또다른 구현예에서, 코팅 두께의 분포는 적어도 11% 이다. 또다른 구현예에서, 코팅 두께의 분포는 적어도 12% 이다. 또다른 구현예에서, 코팅 두께의 분포는 적어도 13% 이다. 또다른 구현예에서, 코팅 두께의 분포는 적어도 14% 이다.
- [0153] 예를 들어, 비이드와 비이드 사이의 코팅 두께의 차이는 코팅된 비이드의 총 중량을 기준으로 +/- 1-7% 의 범위이다. 코팅 두께의 분포는 코팅된 비이드의 중량을 기준으로 약 2% 내지 약 14%, 예컨대 약 3% 내지 약 13%, 약 4% 내지 약 12%, 약 5% 내지 약 11%, 약 6% 내지 약 10%, 약 7% 내지 9%, 약 3% 내지 14%, 약 4% 내지 14%, 약 4% 내지 13%, 또는 4% 내지 약 12% 일 수 있다.
- [0154] 한 구현예에서, 경구로 투여될 때 투여 형태의 흡수 (곡선 하 면적, AUC) 는 엑사노멜라인 또는 트로스피움 클로라이드의 다른 투여 형태에 비하여 유리하게는 증가된다. 임의의 이론에 얽매는 것이 의도되지 않고서, 흡수의 증가는 유사-연장된 방출 프로파일을 나타내는 투여 형태에 의해 영향을 받는다. 유사-연장된 방출 프로파일은 하나 이상의 인자, 예컨대 존재하는 경우 코팅 두께의 분포, 비이드 입자 크기의 분포, 및 불규칙한 비이드 형상을 갖는 비이드에 의해 영향을 받는다. 예를 들어, 비이드가 코팅 두께의 분포를 갖는 구현예에서, 비교적 얇은 코팅물을 갖는 비이드의 경우, 코팅물은 촉발 pH 에서 비교적 빠르게 완전히 용해되어, 엑사노멜라인 및/또는 트로스피움 클로라이드 조성물을 방출하는 한편, 비교적 두꺼운 코팅물을 갖는 비이드의 경우, 코팅물은 완전히 용해되고 엑사노멜라인 및/또는 트로스피움 클로라이드 조성물을 방출하는데 다소 더 오래 걸린다. 비이드가 입자 크기의 분포 및/또는 불규칙한 비이드 형상을 갖는 구현예에서, 비이드의 소화관 통과 시간은 비이드 크기 및/또는 형상으로 인해 변화될 수 있어, 코팅 용해 pH 를 달성할 때까지 통과 시간은 변화되고, 이에 따라 유사-연장된 방출 프로파일에 기여한다. 또다른 구현예에서, 투여 형태는 캡슐 쉘 내에서 또는 캡슐 쉘 없이 경구로 투여될 때 실질적으로 동등한 (예를 들어, 생물학적 동등) C_{max} 및/또는 AUC 특징을 나타낸다.
- [0155] 특정 구현예에서, 투여 형태는 점진적이고 예측가능한 흡수 곡선을 제공한다. 한 구현예에서, 경구로 투여될 때 투여 형태의 T_{max} 는 투여량-대-투여량 기준으로 더 안정한데, 이는 비이드가 개별적으로 코팅되기 때문이다. 예측가능하고 일정한 T_{max} 는 더 일정한, 지속된 치료적 효과를 달성하는데 유리하다. 예를 들어, 코팅 두께에 있어서 공정-관련 변화 또는 코팅 용해에 대한 다른 영향은, 투여 형태에서의 엑사노멜라인 및 트로스피움 클로라이드의 분율에만 영향을 미치고, 유사-연장된 (pseudo-extended) 방출 거동을 야기하는 경향이 있다. 대조적으로, 엑사노멜라인 및 트로스피움 클로라이드 마이크로스피어를 포함하는 코팅된 캡슐은 캡슐과 캡슐 사이의 흡수 시간의 유의한 가변성을 나타낸다.
- [0156] 특정 구현예에서, 경구 약학 조성물은, 무스카린성 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여될 때 조성물이 2 시간의 엑사노멜라인에 대한 중앙값 T_{max} 및 1 시간의 트로스피움에 대한 중앙값 T_{max} 를 포함하는 생체내 혈장 프로파일을 제공하기에 충분한, 이를 필요로 하는 환자에서 무스카린성 장애를 치료하기 위한 엑사노멜라인 및/또는 이의 염 및 트로스피움 클로라이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 생체내 혈장 프로파일은 또한 48.5 내지 121.3 pg/mL/mg 의 평균 투여량-정규화된 C_{max} 를 포함한다. 특정 구현예에서, 생체내 혈장 프로파일은

또한 156 내지 375 pg/mL/mg 의 트로스피움의 평균 투여량-정규화된 C_{max} 를 포함한다. 특정 구현예에서, 생체내 혈장 프로파일은 또한 263 내지 577 hr · pg/mL/mg 의 엑사노멜라인의 평균 투여량-정규화된 AUC_{0-12} 을 포함한다. 특정 구현예에서, 생체내 혈장 프로파일은 또한 881 내지 2024 hr · pg/mL/mg 의 트로스피움의 평균 투여량-정규화된 AUC_{0-12} 를 포함한다. 특정 구현예에서, 생체내 혈장 프로파일은 또한 7850 ± 3360 pg/mL 에서 트로스피움의 평균 C_{max} 를 포함한다. 특정 구현예에서, 생체내 혈장 프로파일은 또한 41900 ± 15500 hr · pg/mL 의 평균 AUC_{0-12} 를 포함한다.

[0157] 또다른 구현예에서, 투여 형태는 예를 들어 저장 이후 존재하는 엑사노멜라인의 양 및/또는 관련 물질의 총량에 의해 측정되는, 유리한 저장 안정성을 나타낸다. 저장 안정성은 전형적인 주변 조건 (예를 들어 25 °C 및 60% 상대 습도) 또는 증가된 온도 및/또는 습도를 포함하는 가속화된 안정성 조건에서의 저장 이후 평가될 수 있다.

[0158] 투여 형태 및 방법은 달리 나타내지 않는 한, 추가의 임의적 요소, 특징 및 이하 추가 기재된 단계 (예컨대 도면 및 실시예에 나타난 것) 중 하나 이상의 임의의 조합의 구현예를 포함하는 것으로 고려된다. 비이드 및 이의 특성에 대한 언급은 비이드의 집합 (예를 들어, 복수의 상기 비이드) 에 대해 동일하게 적용된다. 또한, 코어 및 이의 특성에 대한 언급은 코어의 집합 (예를 들어, 복수의 상기 코어) 에 대해 동일하게 적용된다.

[0159] 장용성 (위-내성) 코팅 물질, 예를 들어 중합체는 위의 pH 보다 높은 pH 수준, 예를 들어 4.5 초과의 pH 에서 장액에, 예컨대 소장 내에서 용해되고, 이에 따라 소장의 영역에서 활성 물질의 방출을 허용하고 GI 관의 상부에서는 실질적으로 방출을 허용하지는 않을 것일 수 있다. 한 구현예에서, 장용성 물질은 약 4.5 내지 약 5.5 의 pH 에서 수용액에 용해되기 시작한다. 또다른 구현예에서, 장용성 물질은 약 5 의 pH 에서 수용액에 빠르게 용해된다. 또다른 구현예에서, 장용성 물질은 약 5.5 의 pH 에서 수용액에 빠르게 용해된다.

[0160] 예를 들어, pH-민감성 물질은 투여 형태가 위로부터 비워질 때까지 유의하게 용해되지 않는다. 소장의 pH 는 십이지장구에서의 약 4.5 내지 약 6.5 로부터 소장의 말단 부분 (회장) 에서의 약 7.2 로 점차 증가한다. 약 3 시간 (예를 들어, 2-3 시간) 의 소장 통과 시간에 상응하는 예측가능한 용해를 제공하고 여기서의 재현 가능한 방출을 허용하기 위해, 코팅물은 십이지장의 pH 범위 내에서 용해되기 시작하고, 소장 내의 pH 범위에서 용해를 지속해야 한다. 따라서, 장용성 코팅물의 양 (두께) 는 소장 (예를 들어, 근위 및 중소장) 내에서의 약 3 시간 통과 시간 동안에 실질적으로 용해되기에 충분해야 한다.

[0161] 적합한 장용성 (위-내성) 물질은 제한 없이, 가교된 폴리비닐 피롤리돈; 비가교된 폴리비닐피롤리돈; 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트; 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트; 전분 아세테이트 프탈레이트; 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트; 카르복시메틸 셀룰로오스; 메틸 셀룰로오스 프탈레이트; 메틸 셀룰로오스 숙시네이트; 메틸 셀룰로오스 프탈레이트 숙시네이트; 메틸 셀룰로오스 프탈산 반 에스테르 (half ester); 에틸 셀룰로오스 숙시네이트; 카르복시메틸아미드; 포타슘 메타크릴레이트 디비닐벤젠 공중합체; 폴리비닐 알코올; 폴리옥시에틸렌 글리콜; 폴리에틸렌 글리콜; 소듐 알기네이트; 갈락토만난; 카르복시폴리메틸렌; 소듐 카르복시메틸 전분; 하기로부터 선택되는 단량체와 아크릴산 및/또는 메타크릴산과의 공중합체: 메틸 메타크릴레이트, 에틸 메타크릴레이트, 에틸 아크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트, 헥실 메타크릴레이트, 데실 메타크릴레이트, 라우릴 메타크릴레이트, 페닐 메타크릴레이트, 메틸 아크릴레이트, 이소프로필 아크릴레이트, 이소부틸 아크릴레이트, 또는 옥타데실 아크릴레이트, 예를 들어 Eudragit™ -L 및 -S 시리즈, 예컨대 L 100-55, L 30 D-55, L 100, S 100, L 12.5, 및 S 12.5, (Evonik Industries 사제); 폴리비닐 아세테이트; 지방; 오일; 왁스; 지방 알코올; 셀락; 체인; 글루텐; 에틸아크릴레이트-말레산 무수물 공중합체; 말레산 무수물-비닐 메틸 에테르 공중합체; 스티롤-말레산 공중합체; 2-에틸-헥실-아크릴레이트 말레산 무수물; 크로톤산-비닐 아세테이트 공중합체; 글루탐산/글루탐산 에스테르 공중합체; 카르복시메틸에틸셀룰로오스 글리세롤 모노옥타노에이트; 폴리아르기닌; 폴리(에틸렌); 폴리(프로필렌); 폴리(에틸렌 옥사이드); 폴리(에틸렌 테레프탈레이트); 폴리(비닐 이소부틸 에테르); 폴리(비닐 클로라이드); 및 폴리우레탄을 포함한다. 장용성 물질의 조합이 또한 사용될 수 있다. 한 구현예에서, 장용성 물질은 상부 장에서의 빠른 용해를 제공하기 위해 pH 5.5 이상에서 빠르게 용해된다. 예를 들어, 장용성 물질은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체, 및 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트의 공중합체로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, 장용성 중합체는 폴리(메타크릴산 코-에틸 아크릴레이트) 1:1 (Eudragit™ L 30 D-55 및 Eudragit™ L 100-55) 이다.

- [0162] 장용성 코팅 코팅물의 다른 적합한 예는 밀랍 및 글리세릴 모노스테아레이트; 밀랍, 셀락 및 셀룰로오스; 및 세틸 알코올, 매스틱 및 셀락, 및 셀락 및 스테아르산; 폴리비닐 아세테이트 및 에틸 셀룰로오스; 및 폴리메타크릴산 에스테르의 중성 공중합체 (Eudragit™ L 30D); 메타크릴산 및 메타크릴산 메틸에스테르의 공중합체, 또는 금속성 스테아레이트를 함유하는 폴리메타크릴산 에스테르의 중성 공중합체를 포함한다. 상기 코팅물은 지방 및 지방산의 혼합물, 셀락 및 셀락 유도체 및 셀룰로오스 산 프탈레이트, 예를 들어, 유리 카르복실 함량을 갖는 것을 포함한다.
- [0163] 하나 이상의 가소화제는 당업계에 공지된 바와 같이 이의 유연성을 증가시키고 취성을 감소시키기 위해 장용성 중합체에 첨가될 수 있다. 적합한 가소화제는 예를 들어 부틸 시트레이트, 트리에틸 시트레이트, 디에틸 프탈레이트, 디부틸 세바케이트, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG, 예컨대 PEG 6000), 아세틸 트리에틸 시트레이트, 및 트리아세틴을 포함한다. 한 구현예에서, 가소화제는 트리에틸 시트레이트이다. 일부 장용성 물질은 가요성이고 가소화제를 필요로 하지 않는 한편, 더 취성인 중합체 (예를 들어, Eudragit™ L/S 유형, Eudragit™ RL/RS, 및 Eudragit™ FS 30 D) 는 예를 들어 건조 중합체 질량을 기준으로 5 wt.% 내지 30 wt.% 범위, 약 8 wt.% 내지 약 12 wt.% 트리에틸 시트레이트와 폴리(메타크릴산 코-에틸 아크릴레이트) 1:1 의 가소화제로부터 이득을 얻는다.
- [0164] 특정 구현예에서, 장용성 코팅물은 당업계에 공지된 바와 같이, 필름의 점착성을 감소시키고 응집을 방지하기 위해 하나 이상의 점착 방지제 (부착 방지제) 를 포함한다. 적합한 점착 방지제는 제한 없이, 탈크, 글리세릴 모노스테아레이트, 발연 실리카 (예를 들어, Aerosil™ 200), 침전된 실리카 (예를 들어, Sipernat™ PQ), 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다. 점착 방지제는 임의의 적합한 양, 예를 들어 건조 중합체 질량을 기준으로 약 10 wt.% 내지 100 wt.%, 약 10 wt.% 내지 약 50 wt.%, 약 10 wt.% 내지 약 30 wt. %, 또는 약 15 wt.% 내지 약 30 wt.% 범위로 사용될 수 있다. 예를 들어, 한 구현예에서 건조 중합체 질량을 기준으로 15 wt.% 내지 약 30 wt.% 범위이다.
- [0165] 하나 이상의 계면활성제는 또한 당업계에 공지된 바와 같이, 기재 습윤성을 증가시키고/시키거나 현탁액을 안정화시키기 위해 장용성 코팅물 혼합물에 첨가될 수 있다. 계면활성제는 폴리소르베이트 80, 소르비탄 모노올레이트, 및 소듐 도데실 술페이트, 및 본원에 기재된 다른 계면활성제를 포함한다.
- [0166] 장용성 코팅물은 임의의 적합한 방법에 의해 형성될 수 있다. 코팅 방법은 예를 들어 팬 코팅, 유동층 코팅, 및 건식 코팅 (예를 들어, 가열 건식 코팅 및 정전 건식 코팅) 을 포함한다. 용매를 사용하는 팬 코팅 및 유동층 코팅은 익히 확립된 방법이다. 액체 코팅에서, 장용성 물질 및 임의적 부형제 (예를 들어 안료, 가소화제, 점착 방지제) 는 유기 용매 또는 물에서 혼합되어, 용액 또는 분산액을 형성한다. 코팅물 용액 또는 분산액은, 팬 코터 또는 유동층 건조기에서 고체 투여 형태로 분무되고, 뜨거운 공기로 건조된다. 예를 들어 우르스터 (Wurster) 유동층 코팅 방법에서, 코팅 유체는 유동층 장치의 하부로부터 분무된다. 대안적으로, 코팅 유체는 상부 분무에 의해 적용된다. 특정 구현예에서, 접선 스프레이 (tangential spray) 가 적용된다.
- [0167] 적용된 장용성 물질의 양은 원하는 산 내성 및 방출 특징을 달성하기에 충분하다. 예를 들어, 한 구현예에서 장용성 코팅물의 양은 지연된-방출 투여 형태를 위한 USP <711> 요건 (USP 36-NF 31) 을 만족시켜, 0.1 N HCl 에서 2 시간 이후 약물 중 10.0 wt.% 를 방출하지 않는다. 특정 구현예에서, 제형 방출은 예를 들어 USP 36-NF 31 섹션 <711> 의 용해 방법을 사용하여, pH 6.8 완충 용액에서 20 분에 활성물 중 적어도 80% 를 방출한다.
- [0168] 한 구현예에서, 장용성 코팅물은 비코팅된 입자 코어에 비한 중량 획득에 의해 측정된 약 10% 내지 40%, 또는 25% 내지 약 35% 범위, 또는 비코팅된 입자 코어의 중량을 기준으로, 약 25% 내지 약 31% 중량 획득, 약 27% 내지 약 31% 중량 획득, 또는 약 28.5% 내지 약 31% 중량 획득의 양으로 존재한다.
- [0169] 제형은 비이드가 배치되는 캡슐 셸을 포함할 수 있다. 연질 및 경질 캡슐 셸은 공지되어 있다. 한 구현예에서, 캡슐 셸은 경질-캡슐 셸, 예를 들어 젤라틴 캡슐 셸 또는 식물성-기반 경질 캡슐 셸이다. 특정 구현예에서, 캡슐 셸은 본원에 기재된 하나 이상 장용성 코팅물을 포함한다. 가속화된 저장 동안 젤라틴 캡슐은 붕괴될 수 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 제형은 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 캡슐 셸을 포함할 수 있다.
- [0170] 따라서, 예를 들어 다양한 상기 기재된 특징을 조합하는 한 구현예는, 복수의 엑사노멜라인 비이드를 포함하는 약학적 투여 형태를 포함하고, 비이드는 엑사노멜라인 타르트레이트를 포함하는 코어, 충전제 (임의로는 미정질

셀룰로오스), 결합제 (임의로는 히프로멜로오스), 및 코어를 둘러싼 장용성 코팅물 (임의로는 Eudragit™ L 30 D-55) 을 포함하고, 여기서 복수의 비이드는 입자 크기의 분포가 약 0.7 mm 내지 약 2.5 mm 의 범위이고, 장용성 코팅 코팅물은 비이드 코어의 중량을 기준으로 약 20% 내지 약 40% 이고, 비이드는 캡슐 셸에 배치된다.

[0171] 비이드 크기 및 형상

[0172] 복수의 비이드는 입자 크기의 분포를 갖는다. 복수의 비이드는 비이드 형상을 갖는다. 복수의 비이드는 존재하는 경우 코팅물 두께의 분포를 갖는다.

[0173] 입자 크기의 분포를 갖는 비이드는 유리한 약동학을 나타내는 것으로 나타났다. 임의의 이론에 얽매이지 않고서, 약동학은 코어 크기의 분포를 갖는 복수의 비이드에 의해 영향을 받는 것으로 고려된다.

[0174] 한 구현예에서, 비이드의 입자 크기는 약 0.4 mm 내지 약 1.2 mm, 예컨대 약 0.4 mm 내지 약 0.5 mm, 약 0.5 mm 내지 약 0.6 mm, 약 0.6 mm 내지 약 0.7 mm, 약 0.7 mm 내지 약 0.8 mm, 약 0.8 mm 내지 약 0.9 mm, 약 0.9 mm 내지 약 1.0 mm, 약 1.0 mm 내지 약 1.1 mm, 또는 약 1.1 mm 내지 약 1.2 mm 의 범위이다. 특정 구현예에서, 엑사노멜라인 비이드의 크기는 약 0.425 mm 내지 약 1.18 mm 이다. 특정 구현예에서, 엑사노멜라인 비이드의 크기는 약 0.6 mm 내지 약 0.85 mm 이다. 특정 구현예에서, 트로스피움 비이드의 크기는 약 0.425 mm 내지 약 1.18 mm 이다. 특정 구현예에서, 트로스피움 비이드의 크기는 약 0.6 mm 내지 약 0.85 mm 이다.

[0175] 비이드 또는 비이드 혼합물은 예를 들어 현탁액으로 사용되거나, 캡슐에 충전되거나, 정제로 압축되거나, 사체에 충전될 수 있다. 변형된 방출 비이드의 하나 이상의 유형은 함께 혼합되고 캡슐화될 수 있거나, 대상체의 식품에 뿌려서 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 경구 고체 투여 형태는 이러한 형태 중 임의의 것일 수 있다. 특정 구현예에서, 투여 형태는 캡슐이다.

[0176] 비이드의 입자 크기가 너무 작아지면, 활성물의 함량의 변동성이 증가한다. 입자 크기가 너무 커지면, 비이드는 뿌려지고 (예를 들어, 사과 소스 또는 다른 연질 식품, 예컨대 젤리 상에) 씹지 않고 삼켜지는 것을 통해 투여되거나, 장내 공급 튜브를 통해 투여되도록 라벨링된 약물 제품을 위해서는 너무 크다. 또한, 입자 입자 크기가 증가함에 따라, 더 큰 입자가 더 작은 입자보다 더 많이 코팅되어, 더 작은 입자에 비해 더 낮은 상대적 어세이를 야기한다. 이를 보완하기 위해 비교적 더 많은 비이드가 캡슐 당 라벨 강도를 만족시키기 위해 필요하다. 캡슐 당 라벨 강도를 만족시키는데 충분한 큰 입자로 캡슐 셸을 충전하는 것은, (예를 들어, 75-mg 강도의 엑사노멜라인 유리 염기로 크기 0 캡슐을 충전하기에) 어렵거나 불가능하다.

[0177] 한 구현예에서, 비이드는 예를 들어 캡슐화 기계를 사용하여 캡슐로 제형화된다. 다양한 캡슐 크기는 표적 제형의 강도 및 충전 중량을 수용할 수 있다. 충전 중량에 대해 00 내지 5 의 캡슐 크기 범위는 약 15 mg 내지 약 630 mg 의 범위이다.

[0178] 비이드는 원하는 입자 크기로 (예를 들어, 체질 (sieving)) 을 통해 분류될 수 있다. 특정 구현예에서, 입자 크기 범위는 코어에 관하여 상기 기재된 임의의 입자 크기 범위 또는 이의 조합이다. 한 구현예에서, 입자 크기 범위는 비코팅된 코어의 입자 크기 범위와 동일하다. 예를 들어, 비이드는, 비이드 코어 중 5 중량 % 이하가 #12 메시 (1.68 mm) 스크린 상에 유지되고, 10 중량% 이하가 #20 메시 (0.84 mm) 스크린을 통해 통과되도록 체질될 수 있다.

[0179] **제조 방법**

[0180] 제공되는 것은 엑사노멜라인 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 복수의 엑사노멜라인 비이드와 트로스피움의 염, 예컨대 트로스피움 클로라이드를 포함하는 복수의 트로스피움 비이드를 포함하는 비이드를 혼합하는 것을 포함하는 경구 약학 조성물의 제조 방법이다. 특정 구현예에서, 방법은 또한 혼합된 비이드를 캡슐로 제형화하는 것을 포함한다.

[0181] 또한 본원에서 개시되는 것은 엑사노멜라인 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 코어 및 부형제를 장용성 중합체로 코팅하여, 장용성 코팅물을 형성하고, 트로스피움 클로라이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 코어 및 부형제를 장용성 중합체로 코팅하여 장용성 코팅물을 형성하는 것을 포함하는, 투여 형태의 제조 방법이다. 임의로는, 코어는 습식 과립화 방법에 의해 형성될 수 있다. 임의로는, 약물 비이드는 장용성 코팅, 및 임의로는 또다시 후속 장용성 코팅 전에 (예를 들어, 체질을 통해) 원하는 입자 크기 범위로 분류된다.

[0182] 약물 비이드는 상이한 방법, 예컨대 제한 없이, 압출된 습식 덩어리의 구형화 (spheronizing) 및 유동층에서의 불활성 코어 스피어의 코팅에 의해 제조될 수 있다. 특정 구현예에서, 비이드는 압출 및 구형화에 의해 제

조된다.

- [0183] 비이드는 자유롭게 흐르고 현대 캡슐화 장비와 상용성하도록 제형화된다. 일부 구현예에서, 비이드는 함께 배합되어, 단일 단계로 캡슐에 충전될 수 있는 균일한 혼합물을 형성한다. 다른 구현예에서, 비이드는 2-단계 캡슐 충전기를 사용하여 캡슐에 별도로 충전된다.
- [0184] 엑사노멜라인 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 코어는 임의의 적합한 방법에 의해 형성될 수 있다. 한 구현예에서, 코어는 엑사노멜라인 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 부형제의 혼합물을 과립화하고, 원하는 입자 크기 범위로 밀링 (milling) 함으로써 형성된다. 또다른 구현예에서, 코어는 엑사노멜라인 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 부형제의 혼합물의 압출 및 구형화에 의해 형성될 수 있다.
- [0185] 트로스피움 클로라이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 코어는 임의의 적합한 방법에 의해 형성될 수 있다. 한 구현예에서, 코어는 트로스피움 클로라이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 부형제의 혼합물을 과립화하고 원하는 입자 크기 범위로 밀링함으로써 형성된다. 또다른 구현예에서, 코어는 트로스피움 클로라이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 부형제의 혼합물의 압출 및 구형화에 의해 형성될 수 있다.
- [0186] 과립화 방법은 예를 들어 유동층 과립화, 습식 과립화, 핫멜트 과립화, 및 스프레이 콘질링 (spray congealing) 을 포함할 수 있다. 다른 방법은 슬러깅 (slugging) 및 롤러 압축을 포함한다. 과립화되는 혼합물은 먼저 건식-배합될 수 있다. 건식-배합된 건조 성분은 압출 전에 물과 혼합될 수 있다.
- [0187] 엑사노멜라인 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 트로스피움 클로라이드와 부형제의 혼합물의 압출 및 구형화는, 본원에 기재된 바와 같은 입자 크기의 분포 및 하나 이상의 다른 원하는 특성을 갖는 원하는 코어를 제공한다. 특정 구현예에서, 짧은 공정 시간은 더 안정한 생성물을 야기할 수 있다. 예를 들어, 구형화의 감소는 마찰 및 관련 열을 감소시킨다. 생성물이 공기에 노출되는 (습할 때 및/또는 패키징 이전) 시간의 감소는 또한 산화를 감소시킨다. 다른 한편으로는, 압출 및 구형화에 의한 급속한 가공은 불량한-품질의, 예를 들어 원하는 입자 크기 범위 밖에 있는 비이드 코어의 큰 비율을 갖는 생성물을 야기할 수 있다. 구형화 보조제에 의해 흡수된 수분 (이는 시간이 지남에 따라 일어남) 은 비이드의 구형화 특징에 영향을 준다.
- [0188] 이에 따라, 한 구현예에서, 과립화 혼합물의 수분 함량은, 건조 이전에, 약 20 wt.% 내지 약 40 wt.%, 예컨대 25 wt.% 내지 약 35 wt.%, 약 28 wt.% 내지 약 32 wt.%, 적어도 약 28 wt.%, 적어도 약 28.5, 약 20 wt.% 내지 약 40 wt.%, 약 25 wt.% 내지 약 35 wt.%, 약 27 wt.% 내지 약 31 wt.%, 또는 약 28.5 wt.% 내지 약 31 wt.% 이다.
- [0189] 특정 구현예에서, 습식 덩어리는 예를 들어 구형화 보조제가 과립화 유체에 의해 팽윤되는 것을 허용하도록 압출 전에 유지될 수 있다. 유지 시간은 적어도 15 분, 예컨대 적어도 30 분, 적어도 45 분, 또는 적어도 60 분일 수 있다. 특정 구현예에서, 유지 시간은 약 15 분 내지 약 120 분, 예컨대 약 30 분 내지 100 분, 또는 60 분 내지 90 분의 범위이다.
- [0190] 코어와 관련하여 상기 기재된 바와 같이, 방법은 임의적 코팅 이전에 코어를 (예를 들어 체질에 의해) 분류하여, 소정 크기 범위, 예를 들어 약 0.7 mm 내지 약 2.8 mm, 예컨대 약 0.7 mm 내지 약 2.5 mm, 약 0.8 mm 내지 약 1.7 mm, 또는 본원에 기재된 임의의 범위의 크기로 입자를 유지하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0191] 비이드와 관련하여 상기 기재된 바와 같이, 방법은 임의적 코팅 이후 비이드를 (예를 들어 체질에 의해) 분류하여, 입자를 크기 범위, 예를 들어 크기 약 0.7 mm 내지 약 2.8 mm, 예컨대 약 0.7 mm 내지 약 2.5 mm, 또는 약 0.8 mm 내지 약 1.7 mm, 또는 본원에 기재된 임의의 범위로 유지하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0192] 압출 및 구형화 방법에서, 하기 임의적 특징이 개별적으로 또는 이의 하나 이상의 조합으로 사용될 수 있다. 물은 과립화제일 수 있다. 미정질 셀룰로오스는 구형화 보조제로서 코어에 있을 수 있다. 히프로멜로오스는 결합제로서 코어에 포함될 수 있다. 압출 스크린 크기는 1.0 mm 일 수 있다. 구형화기의 마찰 플레이트는 크로스-해치 (cross-hatch) 될 수 있다. 구형화기의 마찰 플레이트는 적어도 약 3 mm, 또는 약 3 mm 초과, 또는 적어도 약 4 mm, 또는 약 4 mm 초과, 또는 약 3 mm 내지 약 7 mm 의 범위, 또는 약 5 mm 의 45도 경사 (square pitch) 로 크로스-해치될 수 있다. 구형화 시간은 약 5 분 미만, 또는 약 4 분 미만, 또는 약 3 분 미만, 또는 약 2 분 미만, 또는 1 분 이하일 수 있다. 구형화된 입자는 비구형 입자 (즉, 불규칙한 형상) 를, 예를 들어 이의 실질적인 일부, 예컨대 이의 적어도 약 20 wt.%, 적어도 약 30 wt.%, 적어도 약 40 wt.%, 적어도 약 50 wt.%, 적어도 약 60 wt.%, 또는 적어도 약 70 wt.% 포함할 수 있다.

- [0193] 특정 구현예에서, 약학 조성물은 건조제, 예를 들어, 약학적 등급의 실리카 겔, 결정질 소듐, 포타슘 또는 칼슘 알루미늄실리케이트, 콜로이드성 실리카, 무수 칼슘 술페이트 등과 함께 저장된다.
- [0194] 특정 구현예에서, 약학 조성물은 산소 흡수제와 함께 저장된다.
- [0195] 특정 구현예에서, 약학 조성물은 건조 불활성 기체 예컨대 질소, 헬륨, 아르곤, 네온, 제논, 크립톤 또는 이의 혼합물 하에 저장된다.
- [0196] 특정 구현예에서, 약학 조성물은 외부 주변 공기에 비하여 감소된 압력 하에 저장된다.
- [0197] 특정 구현예에서, 약학 조성물은 감소된 온도, 예를 들어, 냉장 온도 (예를 들어, 2 °C 내지 8 °C) 에서 저장된다. 특정 구현예에서, 약학 조성물은 25 °C 에서 저장될 때 보다 더 적은 불순물, 예컨대 불순물 A 를 갖는 방식으로 저장된다.
- [0198] 특정 구현예에서, 약학 조성물은 대상체에게 경구 약학 조성물을 분배하기 전에 약 2 °C 내지 약 8 °C 의 온도에서 제조사, 유통사, 약국 또는 병원에 의해 저장된다. 특정 구현예에서, 경구 약학 조성물이 대상체에게 분배된 이후, 약학 조성물은 약 20 °C 내지 약 25 °C 의 온도에서 저장된다.
- [0199] 또한 제공되는 것은 약 2 °C 내지 약 8 °C 의 온도에서 투여 형태를 저장하는 것을 포함하는 본원에 기재된 바와 같은 약학적 투여 형태 또는 조성물의 안정화 방법이다.
- [0200] 특정 구현예에서, 엑사노멜라인 비이드를 포함하는 약학적 투여 형태의 제조 방법은, 약 20 wt.% 내지 약 40 wt.% 범위의 수분 함량을 갖는, 엑사노멜라인 타르트레이트 및 부형제, 임의로는 미정질 셀룰로오스를 포함하는 습식 덩어리를 형성하고, 엑사노멜라인 타르트레이트 및 부형제를 포함하는 습식 덩어리를 압출 및 구형화하여 코어를 제조하고, 코어를 임의로는 약 0.7 mm 내지 약 2.5 mm 의 표적 입자 크기 범위로 분류하고, 분류된 코어를 중합체로 코팅하여, 코어 및 코팅물을 포함하는 비이드를 형성하고, 비이드 입자를 임의로는 약 0.7 mm 내지 약 2.5 mm 의 표적 입자 크기 범위로 분류하는 것을 포함한다.
- [0201] 특정 구현예에서, 트로스피움 비이드를 포함하는 약학적 투여 형태의 제조 방법은, 약 20 wt.% 내지 약 40 wt.% 범위의 수분 함량을 갖는 트로스피움 클로라이드 및 부형제, 임의로는 미정질 셀룰로오스를 포함하는 습식 덩어리를 형성하고, 트로스피움 클로라이드 및 부형제를 포함하는 습식 덩어리를 압출, 구형화 및 건조시켜 코어를 제조하고, 코어를 임의로는 약 0.7 mm 내지 약 2.5 mm 의 표적 입자 크기 범위로 분류하고, 분류된 코어를 중합체로 코팅하여, 코어 및 코팅물을 포함하는 비이드를 형성하고, 비이드 입자를 임의로는 약 0.7 mm 내지 약 2.5 mm 범위의 표적 입자 크기 범위로 분류하는 것을 포함한다.
- [0202] **순도**
- [0203] 또한 제공되는 것은 화합물 3-[(4-헥실옥시)-1,2,5-티아디아졸-3-일]-5-히드록실-1-메틸피리딘-1-이움이다.
- [0204] 또한 제공되는 것은 엑사노멜라인 및/또는 이의 염 및 0.5 wt.% 미만의 3-[(4-헥실옥시)-1,2,5-티아디아졸-3-일]-5-히드록실-1-메틸피리딘-1-이움 (불순물 A) 을 포함하는 약학 조성물이다. 특정 구현예에서, 약학 조성물은 0.30 wt.% 미만의 불순물 A, 예컨대 0.25 wt.% 미만, 0.20 wt.% 미만, 0.15 wt.% 미만, 0.14 wt.% 미만 또는 0.1 wt.% 미만을 포함한다. 또한 제공되는 것은 엑사노멜라인 및/또는 이의 염 및 0.15 wt.% 미만의 3-[(4-헥실옥시)-1,2,5-티아디아졸-3-일]-5-히드록실-1-메틸피리딘-1-이움 (불순물 A) 을 포함하는 약학 조성물이다. 또한 제공되는 것은 엑사노멜라인 또는 이의 염 및 0.5 wt.% 미만의 3-[(4-헥실옥시)-1,2,5-티아디아졸-3-일]-5-히드록실-1-메틸피리딘-1-이움을 포함하는 복수의 엑사노멜라인 비이드; 및 트로스피움의 염을 포함하는 복수의 트로스피움 비이드를 포함하는 경구 약학 조성물이다. 또한 제공되는 것은 엑사노멜라인 또는 이의 염 및 0.15 wt.% 미만의 3-[(4-헥실옥시)-1,2,5-티아디아졸-3-일]-5-히드록실-1-메틸피리딘-1-이움을 포함하는 복수의 엑사노멜라인 비이드; 및 트로스피움의 염을 포함하는 복수의 트로스피움 비이드를 포함하는 경구 약학 조성물이다.
- [0205] 특정 구현예에서, 약학 조성물은 약학 조성물이 40 °C 및 75% 상대 습도에서 적어도 3 개월 동안 저장된 이후 0.5 wt.% 미만의 불순물 A 를 포함한다.
- [0206] 특정 구현예에서, 본원에서 제공되는 약학 조성물 중 총 불순물은 약 5 중량% 이하, 약 4 중량% 이하, 약 3 중량% 이하, 약 2.5 중량% 이하, 약 2 중량% 이하, 약 1.5 중량% 이하, 약 1 중량% 이하, 약 0.5 중량% 이하, 또는 약 0.1 중량% 이하이다.

[0207] **치료 방법**

[0208] 또한 제공되는 것은 생물학적 샘플 중 무스카린성 수용체를 활성화시키는 방법, 생물학적 샘플과 본원에 기재된 임의의 경구 약학 조성물을 접촉시키는 것을 포함하는 방법이다. 또한 제공되는 것은 본원에 기재된 임의의 경구 약학 조성물을 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서의 무스카린성 수용체의 활성화에 의해 개선되는 장애의 치료 방법이다.

[0209] M1 및 M4 무스카린성 수용체의 활성화제는 조현병에 대한 유효한 치료인 것으로 제안된 한편, 뇌 바깥에 위치한 무스카린성 수용체의 활성화는 임상으로부터 엑사노멜라인을 가로막는 부작용을 야기하였다. 예를 들어, I 상 및 후속 시험 모두에서, 무스카린성 아고니스트 엑사노멜라인은 허용불가능한 GI 및 신체의 말초에서 무스카린성 수용체의 결합에 연관되는 다른 부작용을 가졌다. 엑사노멜라인과 트로스피움 클로라이드를 조합함으로써, 원하는 치료적 효과가 달성되는 한편, 뇌의 바깥에 위치한 무스카린성 수용체를 활성화시키는 것과 연관된 부작용을 감소시키거나 제거한다.

[0210] 엑사노멜라인, 무스카린성 활성화제의 내약성은 트로스피움 클로라이드, 무스카린성 안타고니스트를 공동-투여함으로써 증가된다. 엑사노멜라인의 투여에 의해 관찰되는 가장 통상적인 부작용 이벤트는, 메스꺼움, 구토, 설사, 과도한 발한, 및 과도한 타액분비 (소위 콜린성 부작용 이벤트) 이다. 개시된 조성물은 인간에서 이러한 부작용 이벤트의 발생을 감소시켜, 증가된 엑사노멜라인 내약성을 입증한다.

[0211] 한 구현예에서, 엑사노멜라인은 트로스피움 클로라이드와 조합되어 무스카린성 장애를 치료하여, 뇌 바깥에서 발견되는 살아있는 조직에서의 엑사노멜라인에 의한 무스카린성 활성화에 반응하여 증상을 개선한다. 구현예에서, 상기 질환 또는 장애는 조현병 및 조현병과 관련된 질환, 신경병성 질환, 예컨대 알츠하이머에서의 인지적 장애, 및 통증 예컨대 통각수용기성 통증 또는 신경병성 통증을 포함한다. 엑사노멜라인 및 트로스피움 클로라이드의 조합은 무스카린성 수용체의 활성화에 반응하는 것으로 밝혀진 이러한 질환의 치료를 위한 더 안전한 방법이다.

[0212] 또다른 구현예에서, 엑사노멜라인 및 트로스피움 클로라이드는 기분 장애를 치료한다. 또다른 구현예에서, 엑사노멜라인 및 트로스피움 클로라이드는 운동 장애를 치료한다. 또다른 구현예에서, 엑사노멜라인 및 트로스피움 클로라이드는 특정 병리학과 연관되지 않은 인지적 기능의 향상을 포함하여 인지적 장애를 치료한다. 또다른 구현예에서, 엑사노멜라인 및 트로스피움 클로라이드는 주의력 장애를 치료한다. 또다른 구현예에서, 엑사노멜라인 및 트로스피움 클로라이드는 통증을 치료한다. 외부 질환 치료, 주의력의 향상은, 수면의 결여 및 주기 리듬 방해, 예컨대 시차 모두로 인한 피로를 감소시키고, 학습을 촉진시킨다. 또다른 구현예에서, 엑사노멜라인 및 트로스피움 클로라이드는 중독성 장애를 치료한다.

[0213] 한 구현예에서, 트로스피움 클로라이드와 조합된 엑사노멜라인은 동물을 치료한다. 추가 구현예에서, 동물은 포유류이다. 구현예에서, 포유류는 인간이다.

[0214] 한 구현예에서, 트로스피움 클로라이드는 엑사노멜라인과 연관된 부작용을 감소시킨다. 상기 부작용은 제한 없이, GI 부작용, 심장 부작용, 과도한 발한, 및 과도한 타액분비를 포함한다. 트로스피움과 엑사노멜라인의 사용은, 다르게는 엑사노멜라인이 이의 부작용으로 인해 임상적으로 사용되지 않을 때, 임상적으로 사용되는 것을 허용한다. 또다른 구현예에서, 트로스피움 클로라이드와 엑사노멜라인의 사용은, 엑사노멜라인이 다르게는 달성할 것보다 더 높은 최대 용인 투여량을 엑사노멜라인이 달성하는 것을 허용한다.

[0215] 다양한 시간 및 자원 집중적 방법은, 엑사노멜라인 및 트로스피움 클로라이드의 조합의 효능을 입증하였다. 예를 들어, 동물 모델은 약리학적 모델 (예를 들어, 케타민 모델) 및 유전적 모델 (예를 들어, DISC1 마우스) 둘 모두를 포함하여, 조현병에 대한 신규한 치료제의 효능을 입증한다. 마찬가지로, 동물 모델 예컨대 설치류, 개 및 비인간 영장류는 약리학적 작용제의 부작용 프로파일을 입증한다. 동물 모델은 인간에 대한 실험적 대응물이지만, 인간과 동물 사이의 생리학적 차이에서의 결손을 겪을 수 있고, 이에 따라 인간 실험, 특히 중추 신경 장애에 대한 제한된 예측력을 가질 수 있다. 대안적으로, 개시된 조합은 사람들의 제어된 임상 시험에서 시험될 수 있다. 환자 자가-보고를 기반으로 한 표준 측정은, 다양한 부작용 예컨대 GI 불편감을 평가하기 위해 당업자에 의해 사용될 수 있다. 또다른 예로서, 객관적인 생리학적 측정 (예를 들어, EKG) 은 당업자에 의해 사용될 수 있다. 일련의 표준 측정은 또한 조현병 증상을 평가하기 위해 개발되었고, 정신 병리 평가 척도 (Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)), 양성 및 음성 증후군 척도 (Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)), 및 전반적 임상 인상 척도 (Clinical Global Impression (CGI)) 를 포함한다. 전형적으로, 임상 시험은 이중 맹검이고, 여기서 환자의 하나의 군은 비활성 플라시보를 수여받고, 다

른 균은 활성 개입을 받는다.

- [0216] 청구된 조합물을 투여하기 전에, 환자는 1 내지 14 일의 도입 기간을 가질 수 있고, 이 도입 기간 동안 트로스피움 클로라이드는 단독으로 주어진다. 한 구현예에서, 트로스피움 클로라이드는 엑사노멜라인을 투여하기 전에 1 회 이상의 투여 기간 동안 투여되거나, 트로스피움 클로라이드가 정상-상태 노출 수준에 도달 또는 접근하도록 투여된다. 트로스피움 클로라이드의 이러한 축적 또는 더 높은 노출 수준은, 뇌 밖에서의 무스카린성 수용체의 차단을 증가시키고, 엑사노멜라인이 투여될 때 부작용 이벤트를 감소시킨다. 또다른 구현예에서, 트로스피움 클로라이드는 엑사노멜라인 전에 1 일 이상 동안 투여된다.
- [0217]한 구현예에서, 엑사노멜라인 및 트로스피움 클로라이드는 24-시간 기간 동안 6 회 환자에게 투여된다. 또다른 구현예에서, 엑사노멜라인 및 트로스피움 클로라이드는 24-시간 기간 동안 5 회 환자에게 투여된다. 또다른 구현예에서, 엑사노멜라인 및 트로스피움 클로라이드는 24-시간 기간 동안 4 회 환자에게 투여된다. 구현예에서, 엑사노멜라인 및 트로스피움 클로라이드는 24-시간 기간 동안 3 회 환자에게 투여된다. 또다른 구현예에서, 엑사노멜라인 및 트로스피움 클로라이드는 24-시간 기간 동안 2 회 환자에게 투여된다. 또다른 구현예에서, 엑사노멜라인 및 트로스피움 클로라이드는 24-시간 기간 동안 1 회 환자에게 투여된다.
- [0218]한 구현예에서, 트로스피움 클로라이드의 연장된 방출 제형은, 엑사노멜라인과의 조합으로 사용된다. 또다른 구현예에서, 트로스피움 클로라이드 연장된 방출은 24-시간 기간 동안 1 회 내지 5 회 환자에게 투여된다. 구현예에서, 트로스피움 클로라이드 연장된 방출은 24-시간 기간 동안 1 내지 3 회 투여된다. 또다른 구현예에서, 5 mg 내지 400 mg 의 트로스피움 클로라이드 연장된 방출이 24-시간 기간 동안 사용된다. 구현예에서, 20 mg 내지 200 mg 의 트로스피움 클로라이드 연장된 방출이 24-시간 기간 동안 사용된다.
- [0219]한 구현예에서, 225 mg 엑사노멜라인 및 40 mg 트로스피움 클로라이드는 24-시간 기간에 환자에게 투여된다. 또다른 구현예에서, 100 mg 엑사노멜라인 및 20 mg 트로스피움 클로라이드는 24-시간 기간에 환자에게 투여된다. 또다른 구현예에서, 125 mg 엑사노멜라인 및 20 mg 트로스피움 클로라이드는 24-시간 기간에 환자에게 투여된다. 또다른 구현예에서, 125 mg 엑사노멜라인 및 30 mg 트로스피움 클로라이드는 24-시간 기간에 환자에게 투여된다. 또다른 구현예에서, 125 mg 엑사노멜라인 및 40 mg 트로스피움 클로라이드는 24-시간 기간에 환자에게 투여된다. 또다른 구현예에서, 200 mg 엑사노멜라인 및 40 mg 트로스피움 클로라이드는 24-시간 기간에 환자에게 투여된다. 또다른 구현예에서, 200 mg 엑사노멜라인 및 80 mg 트로스피움 클로라이드는 24-시간 기간에 환자에게 투여된다. 또다른 구현예에서, 250 mg 엑사노멜라인 및 60 mg 트로스피움 클로라이드는 24-시간 기간에 환자에게 투여된다. 또다른 구현예에서, 250 mg 엑사노멜라인 및 80 mg 트로스피움 클로라이드는 24-시간 기간에 환자에게 투여된다. 또다른 구현예에서, 300 mg 엑사노멜라인 및 40 mg 트로스피움 클로라이드는 24-시간 기간에 환자에게 투여된다. 또다른 구현예에서, 300 mg 엑사노멜라인 및 80 mg 트로스피움 클로라이드는 24-시간 기간에 환자에게 투여된다.
- [0220]치료는 더 적은 투여량으로 개시될 수 있다. 이후, 투여량은 치료적 효과와 부작용 사이의 균형이 얻어질 때까지 적은 증가량으로 증가될 수 있다. 대상체가 치료되는 동안, 환자의 건강은 치료 기간 동안 소정의 시간에 관련된 지표 중 하나 이상을 측정함으로써 모니터링될 수 있다. 조성물, 양, 투여 횟수 및 제형을 포함하는 치료는, 상기 모니터링에 따라 조정될 수 있다. 환자는 동일한 매개변수를 측정함으로써 주기적으로 재평가되어 개선을 결정할 수 있다. 투여되는 개시된 조성물 및 가능하게는 투여 시간에 대한 조정은 이러한 재평가를 기준으로 이루어질 수 있다.
- [0221] **실시예**
- [0222] 하기 실시예가 예시를 위해 제공되나, 본 개시내용의 범주를 제한하도록 의도되지는 않는다.
- [0223] **실시예 1 - 즉각적 방출 비이드**
- [0224] 엑사노멜라인 타르트레이트 (표 1) 및 트로스피움 클로라이드 (표 2) 에 대해 비이드를 제조하였다.

[0225] 표 1: 탈크가 없는 엑사노멜라인 타르트레이트 (66%) 비이드

성분	% w/w (건조 기준)	g/배치
엑사노멜라인 타르트레이트	66	99
미정질 셀룰로오스	34	51
정제수*	(30)	(45)
총:	100	150

*건조 동안 제거됨.

[0226]

[0227] 표 2: 탈크가 없는 트로스피움 클로라이드 (17.7%) 비이드

성분	% w/w (건조 기준)	g/배치
트로스피움 클로라이드	17.7	17.7
미정질 셀룰로오스	35	35
락토오스 모노히드레이트	47.3	47.3
정제수*	(45)	(45)
총:	100	100

*건조 동안 제거됨.

[0228]

[0229] 1625 rpm 으로 457- μ m 등근 구멍 스크린, 0.2-인치 스페이서가 장착된 Quadro Comil 모델 197 을 사용하여 분말을 스크리닝하고, 60 rpm 의 고정 속도로 Hobart 저전단 혼합기/과립기 (모델 N-50) 에서 2 min 동안 혼합하였다. 건식 배합 단계는 배합 균일성이 후속 습식 과립화에 의해 이루어지기 때문에 임의적이다. 비이드는 40 메시 (425 μ m) 체를 통해 손으로 스크리닝하였다.

[0230] 습식화는 Hobart 에서 수행하였다. Cole-Parmer 연동 펌프를 사용하여 물을 첨가하였다. 물 첨가 속도 (물의 양 / 투여 시간) 는 공정 변수이다.

[0231] 30 rpm (축 속도) 으로 LCI Multi 과립기 MG-55 을 사용하여 천공된 스크린 (돔 형상) 단축 압출기를 통해 습식 덩어리를 압출하였다. 습식화 이후 바로 습식 덩어리를 압출하였다. 유지 시간, 축 속도, 및 압출 속도 (로드) 는 공정 변수였다.

[0232] 2.0 mm 마찰 플레이트가 장착된 LCI Marumerizer (구형화기) QJ-230T 에 압출물을 넣었다. 압출물을 총 4 분 이하 동안 상이한 플레이트 속도로 구형화하였다. 구형화 속도 및 시간은 공정 변수이다.

[0233] 3% 이하의 물 함량이 얻어질 때까지 60 °C 의 주입구 온도에서 Aeromatic™ Strea-1 유동층을 사용하여 비이드를 건조시켰다. 비이드는 60 °C 에서 수 분 이후 용융되기 때문에, 비이드를 30 °C 에서 건조시켰다.

[0234] 메틀러 톨레도 할로젠 수분 분석기 (Mettler Toledo halogen Moisture Analyser), 유형 HR83 을 사용하여 건조 감량 (LOD: loss-on-drying) 에 의해 물 함량을 중량측정으로 평가하였다. 중량 손실의 비율이 60 초 이내에 0.0 % 이하로 떨어질 때까지 비이드를 105 °C 에서 가열하였다.

[0235] 표 3: 압출/구형화 공정 매개변수

매개변수	엑사노멜라인 타르트레이트	트로스피움 클로라이드
	(66% w/w)	(17.7% w/w)
습식 매싱		
분말 (g)	150	100
물 (g)	45	45

[0236]

% (w/w) 건조 기준	30	45
투여 시간 (min)	3	3
총 매싱 시간 (min)	3.5	3.5
액체 속도 (g/min)	15	17
압출		
유지 시간 (min)	0	0
다이 구멍 크기 (mm)	0.8	0.8
축 속도 (rpm)	30	30
로드 (Ap)	2.3	2.2-2.4
구형화		
플레이트 속도 (rpm)	900/1500	900
구형화 시간 (min)	1/1	2
건조		
주입구 온도(°C)	60	60
출구 온도 (°C)	NMT 53	NMT 53
건조 시간 (min)	75	30
LOD (%)	3.5	2.5

[0237]

[0238] 실시예 2 - 즉각적 방출 비이드 제형의 스케일 업

[0239] 실시예 1 로부터의 비이드를 탈크와 함께 및 탈크 없이 스케일 업하였다 (표 4-7). 변수를 표 8 에 나타낸다.

압출/구형화 공정 매개

[0240] 표 4: 탈크 없는 엑사노멜라인 타르트레이트 (66%) 비이드

성분	% w/w (건조 기준)	g/배치
엑사노멜라인 타르트레이트	66	660
미정질 셀룰로오스	34	340
정제수*	(24)	(240)
총:	100	1000

*건조 동안 제거됨.

[0241]

[0242] 표 5: 탈크가 있는 엑사노멜라인 타르트레이트 (66%) 비이드

성분	목적	% w/w (건조 기준)	g/배치
엑사노멜라인 타르트레이트	활성	66.0	3,465.0
미정질 셀룰로오스 (USP, Ph. Eur.)	결합제, 붕괴제	33.5	1758.75
정제수* (USP)	과립화 유체	(30.0)	(1575.0)
탈크 (USP, Ph. Eur.)	활택제	0.5	26.25
총		100.0	5,250.0

약어: Ph. Eur = 유럽 약전, USP = 미국 약전

* - 공정 동안 증발되므로 총 중량에 포함되지 않음

[0243]

[0244] 표 6: 탈크 없는 트로스피움 클로라이드 (17.7%) 비이드

성분	% w/w (건조 기준)	g/배치
트로스피움 클로라이드	17.7	88.7
미정질 셀룰로오스	35	175.0
락토오스 모노히드레이트	47.3	236.3
정제수*	(59)	(295)
총:	100	500

*건조 동안 제거됨.

[0245]

[0246] 표 7: 탈크가 있는 트로스피움 클로라이드 (17.7%) 비이드

성분	목적	% w/w (건조 기준)	g/배치
트로스피움 클로라이드 (USP)	활성	17.7	593.6
미정질 셀룰로오스 (USP, Ph. Eur.)	결합제, 붕괴제	46.8	1567.15
락토오스 모노히드레이트 (NF)	충전제	35.0	1,172.5
정제수* (USP)	과립화 유체	(47.0)	(1574.5)
탈크 (USP, Ph. Eur.)	활택제	0.5	16.75
총		100	3,350.0

약어: NF = 국가 의약품집, Ph. Eur = 유럽 약전, USP = 미국 약전. * - 공정 동안 증발됨

[0247]

[0248] 표 8: 압출/구형화 공정 매개변수

매개변수	엑사노멜라인 타르트레이트	트로스피움 클로라이드
	(66% w/w)	(17.7% w/w)
습식 매싱		
분말 (g)	1000	500
물 (g)	240	295
% (w/w) 건조 기준	24	59
투여 시간 (min)	3	4
총 매싱 시간 (min)	3.5	4.5
액체 속도 (g/min)	80	82
압출		
유지 시간 (min)	0	0
다이 구멍 크기 (mm)	0.8	0.8
축 속도 (rpm)	30	30
로드 (Ap)	2.2-2.3	2.4-2.5

[0249]

구형화		
플레이트 속도 (rpm)	900	900
구형화 시간 (min)	0.5	1
건조		
주입구 온도(°C)	60	60
출구 온도 (°C)	NMT 50	NMT 49
건조 시간 (min)	50	40
LOD (%)	2.3	2.4

[0250]

[0251]

실시예 3 - 캡슐 안정성 및 용해 시험

[0252]

비이드를 칭량하고, HPMC 캡슐에 수동으로 충전하여 캡슐을 제조하였다. 비이드를 Accofil™ 캡슐 충전 기계를 사용하여 손으로 캡슐화하였고, 여기서 탈크 (0.5%) 와 사전혼합된 비이드는 표 9 에 나타난 바와 같이, 캡슐에 개별적으로/하나씩 충전하였다.

[0253]

표 9: 엑사노멜라인 / 트로스피움 클로라이드 캡슐의 조성. 성분은 캡슐 당 mg 으로 열거됨.

성분	기능	25 mg /	50 mg /	50 mg /	75 mg /	75 mg /
		10 mg	10 mg	20 mg	10 mg	20 mg
엑사노멜라인 약물 비이드	활성 성분	58.1	116.1	116.1	174.2	174.2
엑사노멜라인 타르트레이트 [총 중량 (유리 염기)]	약물 물질	38.3 (25.0)	76.6 (50.0)	76.6 (50.0)	115.0 (75.0)	115.0 (75.0)

[0254]

미정질 셀룰로오스 (USP, Ph.Eur.)	결합제, 붕괴제	19.5	38.9	38.9	58.4	58.4
탈크 (USP, Ph. Eur.)	활택제	0.3	0.6	0.6	0.9	0.9
트로스피움 약물 비이드	활성 성분	56.5	56.5	113.0	56.5	113.0
트로스피움 클로라이드 (USP)	약물 물질	10	10	20	10	20
미정질 셀룰로오스 (USP, Ph. Eur.)	결합제, 붕괴제	26.4	26.4	52.9	26.4	52.9
락토오스 모노히드레이트, NF	충전제	19.8	19.8	39.6	19.8	39.6
탈크 (USP, Ph. Eur.)	활택제	0.3	0.3	0.6	0.3	0.6
HPMC 캡슐 셸	캡슐	95.6	95.6	95.6	95.6	95.6
히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 (USP, Ph. Eur.)	구조	93.7	93.7	93.7	93.7	93.7
티타늄 디옥사이드 (USP, Ph. Eur.)	착색제	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9
	총	210.2	268.2	324.7	326.3	382.8

[0255]

[0256]

건조 이후 비이드를 16 메시 (1.18 mm) 및 40 메시 (0.425 mm) 스크린을 통해 5 min 웨이킹하여 스크리닝하였다. 추가 분석을 위해 체 1.18 mm 와 0.425 mm 사이의 크기의 비이드를 유지하였다.

[0257]

비이드의 형태학 및 표면 특징을, 후방-산란 전자 검출기 (BES) 를 갖는 JSM-6010LV InTouchScope™ (JEOL Ltd, Tokyo, JP) 현미경을 사용하여 주사 전자 현미경 (SEM) 에 의해 시험하였다. 양면 탄소 전도성 테이프를 사용하여 금속성 스템 (stub) 상에 샘플을 배치하였다. 배율 30x 및 저진공 (60 Pa) 하에 20 kV 의 가속 전압을 사용하여 이미지를 얻었다.

[0258]

탭 밀도 시험기 (JV 1000, Copley Scientific) 를 사용하는 USP <616> 방법을 사용하여 이중으로 벌크 및 탭 밀도를 측정하였다. 눈금 실린더 중 분말 샘플의 공지된 질량의 부피로부터 벌크 밀도를 측정하였다. 부피가 더 바뀌지 않을 때까지 눈금 실린더를 기계적으로 탭핑 (tapping) 하여 탭 밀도를 측정하였다.

[0259]

분말 흐름 특성은 카 압축성 지수 (Carr's Compressibility Index) 및 하우스너 비율 (Hausner ratio) 을 사용하여 평가하였고, 둘 모두는 벌크 및 탭 밀도에 대해 측정된 값을 사용하여 유도되었다. 카 압축성 지수 (CI) 는 방정식: 압축성 지수 = (탭 밀도 - 벌크 밀도) / 탭 밀도 x 100% 에 맞춰질 때 벌크 및 탭 밀도 데이터를 사용하여 계산되었다. 하우스너 비율 (H) 은 탭 밀도 대 벌크 밀도의 비율로서 계산되었다. 캡슐을 외관, 어세이, 관련 물질, 물 함량 및 용해에 대해 분석하였다. 도 1 은 엑사노멜라인/트로스피움 캡슐에 대한 안정성 계획 및 프로토콜을 나타낸다.

[0260]

비이드는 또한 크기가 0.6 mm 내지 0.85 mm 였다. 일부 비이드는 유사한 형태학적 특성을 나타냈다. 일부 다른 비이드에서의 변형은 비이드의 밀도를 감소시켰고, 거친 표면 및 구형도 손실을 야기하였다. 30x 배율로 엑사노멜라인 타르트레이트 66% 비이드 (도 2) 트로스피움 클로라이드 17.7% 비이드 (도 3) 의 주사 전

자 현미경 (SEM) 이미지는, 비이드가 크기가 0.6 mm 내지 0.85 mm 임을 나타냈다. 이러한 비이드를 엑사노멜라인/트로스피움 캡슐에 사용하였다. 비이드의 입자 크기 분포 (PSD) 를 기계적 체질에 의해 측정하였다.

표 10 에 나타난 바와 같이, 모든 API 에 대해 대부분의 비이드는 크기가 0.425 내지 1.18 mm 였다.

[0261] 표 10: 비이드의 기계적 체질에 의한 입자 크기 분포

체 No. (개구경)	유지%	
	66% 엑사노멜라인 타르트레이트	17.7% 트로스피움 클로라이드
16 메시 (1.18 mm)	8.1	0.4
40 메시 (0.425 mm)	90.6	97.3
리시버	1.3	2.3
총:	100	100

[0262]

[0263] 표 11 은 0.425 mm 내지 1.18 mm 체에서 수집된 비이드의 밀도 및 흐름 특성을 나타낸다. 엑사노멜라인 타르트레이트 및 트로스피움 클로라이드 IR 비이드는 상이한 밀도 및 흐름 특성을 나타냈고, 이는 비이드 시스템을 혼합할 때 결정적일 수 있다.

[0264] 표 11: 0.425-1.18 mm 비이드의 밀도 및 흐름 특성

샘플 ID	벌크 밀도 (g/cm ³)	탭 밀도 (g/cm ³)	카 인덱스 (Carr Index) (%)	하우스너 비율 (Hausner Ratio)
엑사노멜라인 타르트레이트 (66%) 비이드 - 실시예 1	0.59/0.58	0.63/0.62	7/7	1.08/1.08
엑사노멜라인 타르트레이트 (66%) 비이드 - 스케일 업	0.54/0.54	0.58/0.57	6/6	1.07/1.07
트로스피움 클로라이드 (17.7%) 비이드 - 실시예 1	0.81/0.80	0.83/0.83	2/3	1.02/1.04
트로스피움 클로라이드 (17.7%) 비이드 - 스케일 업	0.78/0.79	0.81/0.82	3/3	1.03/1.03

[0265]

[0266] 표 12 에서의 분석은 50 mg 엑사노멜라인 및 20 mg 트로스피움 클로라이드 캡슐에 관한 어세이 및 관련 물질, 및 수분 함량에 대한 선호되는 결과를 나타낸다. 표 13 에서의 데이터는 이러한 속성이 저장 안정성 연구 동안 유지되었음을 보여준다. 유사한 데이터가 표 14 에서 50 mg 엑사노멜라인 및 10 mg 트로스피움 클로라이드 캡슐에 대해 제공된다. 이러한 2 가지 투여 형태에 대한 용해 데이터는 표 15 및 표 16 에 제공되어 있다. 엑사노멜라인/트로스피움 클로라이드 제형에 대한 안정성을 나타내는 다른 표는 도 6-41 에 나타나 있다.

[0267] 표 12: 분석 결과

제형	캡슐 중 트로스피움 클로라이드/ 엑사노멜라인 타르트레이트 비이드	캡슐 중 트로스피움 클로라이드/ 엑사노멜라인 타르트레이트 비이드
투여 강도	20 mg 염 트로스피움 클로라이드 50 mg 엑사노멜라인 유리 염기	10 mg 염 트로스피움 클로라이드 50 mg 엑사노멜라인 유리 염기
설명	백색 불투명 캡슐	백색 불투명 캡슐
어세이 (%LC)	트로스피움 클로라이드 98.9% (n=2: 99.2, 98.5)	트로스피움 클로라이드 97.1% (n=2: 97.1, 97.1)
	엑사노멜라인 유리 염기 99.4% (n=2: 100.1, 98.8)	엑사노멜라인 유리 염기 100.6% (n=2: 100.3, 101.0)
관련 물질 (%LC)	불순물 없음 $\geq 0.1\%LC$	불순물 없음 $\geq 0.1\%LC$
수분 (KF) (% w/w)	2.4%	2.2%

[0268]

[0269] 표 13: KarXT 50/20 의 안정성

설명	T = 0	백색 불투명 캡슐
	T = 1m, 40 °C/75%RH	초기물로부터의 변화 없음
	T = 2m, 40 °C/75%RH	초기물로부터의 변화 없음
	T = 3m, 25 °C/60%RH	초기물로부터의 변화 없음
	T = 3m, 40 °C/75%RH	초기물로부터의 변화 없음
	T = 6m, 40 °C/75%RH	초기물로부터의 변화 없음
어세이 (%LC)	T = 0	트로스피움 클로라이드: 98.9 (99.2, 98.5) 엑사노멜라인 유리 염기: 99.4 (100.1, 98.8)

[0270]

	T = 1m 40 °C/75%RH	트로스피움 클로라이드 100.4 (97.8, 103.1) 엑사노멜라인 유리 염기: 101.7 (101.6, 101.8)
	T = 2m 40 °C/75%RH	트로스피움 클로라이드: 98.2 (98.7, 97.7) 엑사노멜라인 유리 염기: 99.3 (100.3, 98.3)
	T = 3m 25 °C/60%RH	트로스피움 클로라이드: 99.1 (99.7, 98.4) 엑사노멜라인 유리 염기: 102.0 (103.7, 100.3)
	T = 3m 40 °C/75%RH	트로스피움 클로라이드: 98.4 (98.5, 98.3) 엑사노멜라인 유리 염기: 99.9 (99.8, 100.0)
	T = 6m 40 °C/75%RH	트로스피움 클로라이드: 96.0 (95.6, 96.4) 엑사노멜라인 유리 염기: 97.8 (97.6, 98.1)
관련 물질 (%LC)	T = 0	불순물 없음 ≥0.1%LC
	T = 1m, 40 °C/75%RH	불순물 없음 ≥0.1%LC
	T = 2m, 40 °C/75%RH	0.14%
	T = 3m, 25 °C/60%RH	불순물 없음 ≥0.1%LC
	T = 3m, 40 °C/75%RH	0.14%
	T = 6m, 40 °C/75%RH	0.2%
수분 (KF) (% w/w) USP <921> 방법 1a	T = 0	2.4%
	T = 1m, 40 °C/75%RH	3.0%
	T = 2m, 40 °C/75%RH	3.3%
	T = 3m, 25 °C/60%RH	2.7%
	T = 3m, 40 °C/75%RH	2.6%
	T = 6m, 40 °C/75%RH	3.4%

[0271]

[0272] 표 14: KarXT 50/20 의 용해

<p>용해</p> <p>900 mL 0.1N HCl</p> <p>패들 @ 50 rpm, 램프 @ 200 rpm, 45 min 이후 (n=3)</p>	<p>T = 0</p>	<p>활성</p> <p>트로스피움 클로라이드</p> <p>엑사노멜라인 유리 염기</p>				
		<p>시간 (min)</p> <p>% LC</p> <p>범위</p>	% LC	범위	% LC	범위
		<p>10</p>	<p>77</p>	<p>90,88,52</p>	<p>76</p>	<p>93,87,47</p>
		<p>20</p>	<p>99</p>	<p>101,99,97</p>	<p>98</p>	<p>98,97,98</p>
		<p>30</p>	<p>100</p>	<p>101,99,99</p>	<p>98</p>	<p>99,97,99</p>
		<p>45</p>	<p>100</p>	<p>101,100,99</p>	<p>98</p>	<p>98,97,99</p>
		<p>60 (램프)</p>	<p>100</p>	<p>101,99,99</p>	<p>98</p>	<p>98,97,99</p>
	<p>T = 1m</p> <p>40 °C/ 75%RH</p>	<p>활성</p> <p>트로스피움 클로라이드</p> <p>엑사노멜라인 유리 염기</p>				
		<p>시간 (min)</p> <p>% LC</p> <p>범위</p>	% LC	범위	% LC	범위
		<p>10</p>	<p>81</p>	<p>78, 78, 85</p>	<p>81</p>	<p>77, 86, 80</p>
		<p>20</p>	<p>100</p>	<p>102, 95, 102</p>	<p>97</p>	<p>99, 98, 93</p>
		<p>30</p>	<p>101</p>	<p>102, 97, 103</p>	<p>97</p>	<p>99, 99, 94</p>
		<p>45</p>	<p>101</p>	<p>102, 97, 103</p>	<p>97</p>	<p>99, 99, 93</p>
		<p>60 (램프)</p>	<p>101</p>	<p>102, 97, 103</p>	<p>97</p>	<p>99, 99, 93</p>
	<p>T = 2m</p> <p>40 °C/ 75%RH</p>	<p>활성</p> <p>트로스피움 클로라이드</p> <p>엑사노멜라인 유리 염기</p>				
		<p>시간 (min)</p> <p>% LC</p> <p>범위</p>	% LC	범위	% LC	범위
		<p>10</p>	<p>68</p>	<p>83, 74, 48</p>	<p>76</p>	<p>92, 82, 55</p>
		<p>20</p>	<p>95</p>	<p>98, 93, 94</p>	<p>98</p>	<p>101, 98, 96</p>

[0273]

		30	97	99, 95, 96	100	103, 99, 98
		45	97	99, 95, 96	100	103, 99, 98
T = 3m 25 °C/ 60%RH	활성	트로스피움 클로라이드		엑사노멜라인 유리 염기		
	시간 (min)	% LC	범위	% LC	범위	
	10	78	84, 80, 69	87	94, 93, 75	
	20	96	99, 96, 91	101	104, 103, 97	
	30	97	99, 97, 95	102	104, 104, 99	
	45	97	99, 97, 96	103	104, 104, 101	
T = 3m 40 °C/ 75%RH	활성	트로스피움 클로라이드		엑사노멜라인 유리 염기		
	시간 (min)	% LC	범위	% LC	범위	
	10	84	90, 84, 78	90	95, 89, 87	
	20	97	98, 98, 96	99	99, 98, 99	
	30	97	97, 98, 96	99	99, 99, 100	
	45	97	97, 98, 96	99	99, 99, 100	
T = 6m 40 °C/ 75%RH	활성	트로스피움 클로라이드		엑사노멜라인 유리 염기		
	시간 (min)	% LC	범위	% LC	범위	
	10	72	85, 53, 78	79	92, 58, 86	
	20	96	98, 92, 98	98	99, 94, 100	

[0274]

		30	98	99, 95, 99	99	99, 97, 101
		45	99	100, 96, 99	100	100, 98, 101

[0275]

[0276]

표 15: KarXT 50/10 의 어세이 및 관련 물질

설명	T = 0	백색 불투명 캡슐
	T = 1m, 40 °C/75%RH	초기물로부터의 변화 없음
	T = 2m, 40 °C/75%RH	초기물로부터의 변화 없음
	T = 3m, 25 °C/60%RH	초기물로부터의 변화 없음
	T = 3m, 40 °C/75%RH	초기물로부터의 변화 없음
어세이 (%LC)	T = 0	트로스피움 클로라이드: 97.1 (97.1, 97.1) 엑사노멜라인 유리 염기: 100.6 (100.3, 101.0)
	T = 1m 40 °C/75%RH	트로스피움 클로라이드: 98.5 (98.2, 98.9) 엑사노멜라인 유리 염기: 102.7 (104.4, 101.1)
	T = 2m 40 °C/75%RH	트로스피움 클로라이드: 96.7 (95.7, 97.6) 엑사노멜라인 유리 염기: 98.8 (99.3, 98.3)
	T = 3m 25 °C/60%RH	트로스피움 클로라이드: 98.5 (96.5, 100.5) 엑사노멜라인 유리 염기: 99.2 (98.2, 100.1)
	T = 3m 40 °C/75%RH	트로스피움 클로라이드: 98.1 (97.6, 98.6) 엑사노멜라인 유리 염기: 99.4 (99.0, 99.8)
관련 물질 (%LC)	T = 0	불순물 없음 ≥0.1%LC
	T = 1m, 40 °C/75%RH	불순물 없음 ≥0.1%LC
	T = 2m, 40 °C/75%RH	0.14%
	T = 3m, 25 °C/60%RH	불순물 없음 ≥0.1%LC
	T = 3m, 40 °C/75%RH	0.14%

[0277]

수분 (KF) (% w/w) USP <921> 방법 1a	T = 0	2.2% (n = 2: 2.4, 2.1)
	T = 1m, 40 °C/75%RH	2.1% (n = 2: 2.4, 1.9)
	T = 2m, 40°C/75%RH	2.2% (n = 3: 1.8, 2.4, 2.4)
	T = 3m, 25°C/60%RH	2.1% (n = 3: 1.9, 2.4, 2.1)
	T = 3m, 40°C/75%RH	2.5% (n = 3: 2.3, 2.6, 2.4)

[0278]

[0279] 표 16: KarXT 50/10 의 용해

투여 강도		10 mg 트로스피움 클로라이드 50 mg 엑사노멜라인 유리 염기				
용해 900ml 0.1N HCl 패들 @50 rpm 램프 @ 200 rpm , 45 min 이후 (n=3)	T = 0	활성	트로스피움 클로라이드		엑사노멜라인 유리 염기	
		시간 (min)	% LC	범위	% LC	범위
		10	84	85, 86, 82	89	88, 90, 88
		20	96	97, 96, 94	97	96, 96, 98
		30	96	97, 97, 94	97	96, 97, 98
		45	96	97, 96, 94	97	96, 96, 98
		60 (램프)	96	97, 97, 94	97	96, 96, 98
	T = 1m 40 °C/ 75%RH	활성	트로스피움 클로라이드		엑사노멜라인 유리 염기	
		시간 (min)	% LC	범위	% LC	범위
		10	88	83, 91, 89	88	87, 92, 85
		20	101	100,101,101	95	96, 97, 94
		30	101	101,101,101	96	97, 97, 94

[0280]

		45	101	102,101,101	96	97, 97, 94
		60 (램프)	101	102,101,102	96	97, 97, 94
	T = 2m 40 °C/ 75%RH	활성	트로스피움 클로라이드		엑사노멜라인 유리 염기	
		시간 (min)	% LC	범위	% LC	범위
		10	88	89, 91, 83	93	94, 91, 93
		20	98	97, 102, 96	99	99, 98, 101
		30	99	98, 103, 97	99	99, 98, 101
		45	99	97, 103, 96	99	99, 98, 101
	T = 3m 25 °C/ 60%RH	활성	트로스피움 클로라이드		엑사노멜라인 유리 염기	
		시간 (min)	% LC	범위	% LC	범위
		10	88	79, 91, 94	93	86, 94, 99
		20	99	95, 99, 102	98	95, 97, 102
		30	99	95, 99, 102	98	95, 96, 102
		45	99	95, 99, 102	98	95, 96, 102
	T = 3m 40 °C/7 5%RH	활성	트로스피움 클로라이드		엑사노멜라인 유리 염기	
		시간 (min)	% LC	범위	% LC	범위
		10	90	89, 90, 91	92	90, 95, 90
		20	98	99, 95, 99	95	95, 97, 94

[0281]

		30	98	99, 95, 99	95	95, 97, 94
		45	98	99, 95, 99	95	95, 97, 94

[0282]

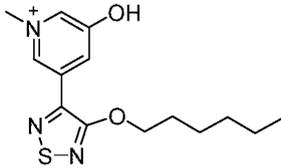
[0283] 후속 시험은 경질-셀 캡슐에서 KarXT 50/10, 50/20, 및 75/20 가 적어도 12 개월 25°C/60%RH 동안 안정하였음을 나타냈다. 이용가능한 데이터를 기초로, 25°C/60%RH 에서 15 개월의 저장 수명이 제안된다.

[0284] 용해 결과는 2 개의 화합물이 빠르게 방출되고, 이는 이의 생체이용률을 증가시킬 수 있다는 것, 및 이들은 또한 2 개의 비이드 제형 사이의 조성의 실질적인 차이에도 불구하고 필적하는 속도로 방출된다는 것을 보여준다. 엑사노멜라인 및 트로스피움 클로라이드 모두는 낮은 생체이용률을 갖고, 급속한 방출은 대순환 (general circulation) 으로의 흡수를 제한하는 압도적인 포화 과정에 의해 생체이용률을 증가시킬 수 있다.

[0285] 약 1.09 의 상대적 체류 시간을 갖는 비공지된 엑사노멜라인 불순물은, 조합 약물 생성물의 안정성 연구 동안

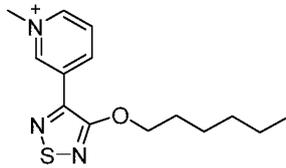
관찰되었다. 불순물은 50 mg 엑사노멜라인/10 mg 트로스피움 클로라이드 약물 생성물에 대해 3 개월 시점에 및 다른 3 개의 조합 제품에 대해 초기 시점에 (이들 모두는 동일한 시간에 발생함) 시험 동안 처음 관찰되었다. 불순물 피크는 시간 및 저장 온도의 증가 모두에 따라 증가하였다. 불순물은 본 연구 이전에는 관찰되지 않았다.

[0286] 예비 연구는 RRT 1.09 불순물이 3-[(4-헥실옥시)-1,2,5-티아디아졸-3-일]-5-히드록실-1-메틸피리딘-1-이움 ($C_{14}H_{20}N_3O_2S^+$, MW = 294.1271 Da) 임을 제안한다:



[0287]

[0288] RRT 1.09 불순물은 화합물 V ($C_{14}H_{20}N_3OS^+$, MW = 278.1322 Da) 의 히드록실화 버전이고, 이는 음성 변이원성 잠재력을 갖는 엑사노멜라인의 합성에서 끝에서 두 번째의 중간체이다:



[0289]

[0290] 불순물의 존재를 감소시키기 위해, 약물 생성물에 대한 저장 온도는 낮춰졌다. 병을 아르곤으로 플러시 (flush) 하여, 패키징 동안 상부공간 산소를 최소화하였다. 특정 구현예에서, 엑사노멜라인 비이드 제형을 항산화제, 예컨대 0.5 wt.% 아스코르브산 또는 0.05 wt.% BHT 와 함께 제형화하였다.

[0291] **실시예 4 - 엑사노멜라인 및 트로스피움 클로라이드의 조합의 KAR-001 I 상 연구**

[0292] 정상의 건강한 지원자에서 트로스피움 클로라이드와 함께 투여된 엑사노멜라인과 비교하여, 단독 투여된 엑사노멜라인을 사용하여, I 상, 이중-맹검, 무작위화 다회-투여 파일럿 연구를 수행하였다. 이러한 연구의 주요 목적은, (1) 7 일 동안 매일 225 mg 의 엑사노멜라인을 단독으로 투여한 것에 비해, 매일 40 mg 의 트로스피움 클로라이드와 함께 매일 225 mg 의 엑사노멜라인을 7 일 동안 투여한 것의 안전성 및 내약성을 평가하고; (2) 7 일에 걸쳐 매일 트로스피움 40 mg (20 mg BID) 을 매일 엑사노멜라인 225 mg (75 mg TID) 에 첨가하는 것이, 매일 엑사노멜라인 225 mg 단독에 비해 말초 콜린성 부작용 (메스꺼움, 설사, 구토, 발한, 과도한 타액분비) 을 유의하게 감소시키는지 여부를 결정하는 것이었다. 표 17 은 이러한 연구로부터의 매개변수를 열거한다.

[0293]

표 17: KAR-001 연구의 매개변수

샘플 크기:	N = 70 명의 피험자
연구 개체군:	정상의 건강한 지원자; 연령 18-60
연구 기간:	치료: 9 일; 플라시보 또는 하기의 2-일 런-인 (run-in) 기간
	트로스피움 40 mg/일, 이후 7 일의 활성 치료
	후속 조치: 클리닉으로부터의 퇴원 이후 14 일
시험 제품, 투여량 및 투여 방식:	엑사노멜라인, 75 mg 캡슐, TID, 225-mg 총 일일량 트로스피움 클로라이드, 20 mg 정제, 과캡슐화됨, 40-mg 총 일일량, BID. 매칭 플라시보.
연구 설계	연구는 정상의 건강한 지원자에서 수행된 입원환자 연구였음.
	연구 21 일전 내지 7 일전에, 정상의 건강한 지원자는 사전 동의를 받고 서명하고 스크리닝 절차를 거치기 위해 클리닉에 방문하였음.
	환자는 연구에서의 베이스라인 안전성 평가 및 등록을 위해 연구 제 0 일에 클리닉에 들어왔음.
	연구 제 1 일 아침에, 피험자는 연구 약물의 투여를 시작하였음. 엑사노멜라인-단독 군으로 무작위화된 피험자는 처음 2 일 동안 플라시보를 수여받았고, 제 3 일에 TID 엑사노멜라인 치료를 시작하였음. 엑사노멜라인 + 트로스피움 군으로 무작위화된 피험자는 처음 2 일 동안 BID 트로스피움 클로라이드를 수여받은 후, 제 3 일에 시작하여 TID 엑사노멜라인 + BID 트로스피움을 수여받았음. 매칭 플라시보를 투여하여 맹검을 유지하였음. 환자는 전체 치료 기간 (9 일) 동안 관찰 하에 클리닉에 머물렀음.

[0294]

포함에 관한 주요	연령 18-60
기준:	여성 피험자는 폐경후이어야 하거나 (투여 전 적어도 2 년), 스크리닝으로부터 연구 완료 이후 14 일까지 피임의 허용가능한 형태를 사용할 것에 동의하여야 함. 피임약을 복용하는 경우, ≥12 개월 동안 안정한 투여를 유지했어야 했음.
	양호한 일반적 건강
	정보에 입각한 동의를 제공하고 구두 지시를 이해하는 능력
	입원 환자 시설에서 10 일을 보낼 의사.
배제에 관한 주요	임상적으로 유의한 심혈관, 폐, 간, 신장, 혈액, 위장, 내분비, 면역, 피부, 신경, 종양 또는 정신 질환 또는 임상자의 의견에 있어서 피험자의 안전 또는 연구 결과의 유효성을 저해할 임의의 기타 병상의 병력 또는 존재. (>5 년이 경과한 해결된 암의 임의의 병력을 갖는 피험자는 포함될 수 있음.)
기준:	체질량 지수 <18 또는 >40 kg/m ²
	요정체, 위정체 또는 혈우각 녹내장의 병력 또는 고위험
	지난 24 개월 이내에 알코올 또는 약물 남용의 이력, 또는 소변 독성 검사에 의해 측정된 현재의 남용.
	스크리닝시 신체 검사, 병력, ECG 또는 임상 실험 결과에서의 임상적으로 유의한 이상 소견.
	첫 번째 연구 약제의 투여 이전 90 일 이내에 또다른 임상 시험에 참여했음.
	시험용 제품 또는 상기 구체적으로 나타낸 것 이외에 임의의 처방 약제를 복용할 필요가 있음.

[0295]

	비타민, 허브, 보충제, 또는 일반 의약품의 사용은 등록 1 주 이내 및 시험 동안 배제됨. 구체적으로, 피험자는 연구 1 주 전 및 도중에 Benadryl® 을 복용할 수 없었음. 지난 30 일 이내에 임의의 담배 제품의 사용.
	HIV 1 및/또는 2, 또는 간염 A, B, 또는 C 에 대한 이전의 양성 시험, 또는 스크리닝에서 얻은 양성 시험.
선택된 중점:	치료 유발 징후 및 증상 (부작용 이벤트 발생률).
	콜린성 치료 유발 징후 및 증상 (타액 분비, 발한, 메스꺼움, 구토, 설사) (콜린성 부작용 이벤트 발생률). 이러한 부작용 이벤트는 과거 엑사노멜라민 연구에서 높은 비율로 관찰되었고, 피험자 중단의 요인이었음.

[0296]

[0297]

총 70 명의 연구 피험자를 무작위화하고, 이 중 68 명의 연구 피험자는, 엑사노멜라민 투여의 첫 날인 제 3 일에 적어도 한 번의 평가를 받았다. 표 18 은 연구 피험자의 인구 통계를 열거한다.

[0298]

표 18: KAR-001 연구 피험자의 인구 통계

특징	엑사노멜라민 단독 (N = 33)	엑사노멜라민 + 트로스피움 (N = 35)
연령 (년; 평균 [SD])	34.8 [8.8]	40.9 [12.3]
성별 (M/F; [%])	21/12	27/8
	64%/36%	77%/23%
인종 (백인/	9/24	13/21
비백인; [%])	27%/70%	37%/60%
체중 (kg; 평균 [SD])	88 [17]	88 [16]
BMI (kg/m ² ; 평균 [SD])	29.1 [5.0]	28.8 [5.0]

[0299]

[0300]

엑사노멜라민에 따른 가장 통상적인 부작용 이벤트는 메스꺼움, 구토, 설사, 과도한 발한, 및 과도한 타액분비의 소위 콜린성 부작용이다. 이 연구에서, 트로스피움 클로라이드와 엑사노멜라민의 공동-투여는, 플라시보와 공동-투여된 엑사노멜라민에 비해 콜린성 부작용 이벤트의 발생률에 있어서 통계적으로 유의한 (p = 0.016) 43% 감소를 야기하였다. 연구의 엑사노멜라민 + 트로스피움 클로라이드 군에서의 이벤트를 보고한 오로지 34% 의 피험자에 비교하여, 연구의 엑사노멜라민 + 플라시보 군에서, 63% 의 피험자는 적어도 하나의 콜린성 부작용 이벤트를 보고하였다.

[0301]

또한, 연구에서, 각각의 유형의 개별적 콜린성 부작용 이벤트는 또한 엑사노멜라민 + 플라시보가 투여된 피험자에서의 발생률과 비교하여, 엑사노멜라민 + 트로스피움 클로라이드가 투여된 피험자에서 감소된 발생률을 가졌다. 발한의 발생률의 감소는, 엑사노멜라민 + 플라시보 군에서의 48.5% 로부터 감소된 엑사노멜라민 + 트로스피움 클로라이드 군에서 20.0% 로 (이는 59% 감소 (p = 0.013) 임) 그 자체로 통계적으로 유의했다.

[0302]

연구의 엑사노멜라민 + 트로스피움 클로라이드 군에서의 전체 콜린성 부작용 이벤트 비율은, 플라시보 + 플라시보에서 피험자에 대해 2-일 런-인 기간 동안 보고된 32% 발생률과 매우 유사하였다. 비록 이러한 2 개의 데

이더 지점이 연구의 상이한 기간 동안 발생하지 않았지만, 콜린성 부작용 이벤트 비율이 플라시보의 것에 필적한다는 사실은, 트로스피움 클로라이드로 인한 부작용 이벤트의 43% 감소가 이러한 연구에서 가능한 최대 감소에 근접할 수 있음을 제안한다.

[0303] 표 19 는 하기와 같은 연구의 평가가능한 개체군에서의 콜린성 부작용 이벤트의 발생률 및 수를 나타내고, 이때 피셔 정확 시험 (Fisher's exact test) 을 기반으로 하는 * 로 표시된 것을 제외하고는, 모든 p-값은 카이-제곱 시험을 기반으로 한다.

[0304] 표 19: 콜린성 부작용 이벤트

	엑사노멜라인 + 플라시보 (n = 34)	엑사노멜라인 + 트로스피움 (n = 35)		
카테고리	(n [%] [이벤트의 #])	(n [%] [이벤트의 #])	차이에 대한 P-값	% 감소
임의	21 (63.6%) 64	12 (34.3%) 33	0.0155	46%
TEAE				
메스꺼움	8 (24.2%) 11	6 (17.1%) 8	0.4693	29%
구토	5 (15.2%) 5	2 (5.7%) 2	0.2522*	62%
설사	7 (21.2%) 8	2 (5.7%) 4	0.0794*	73%
발한	16 (48.5%) 24	7 (20.0%) 8	0.0131	59%
타액분비	12 (36.4%) 16	9 (25.7%) 11	0.342	39%

[0305]

[0306] 트로스피움 클로라이드의 첨가가 엑사노멜라인의 내약성을 증가시켰는지 여부를 평가하는 것 이외에, 연구는 또한 엑사노멜라인 + 트로스피움 클로라이드의 전체적 안전성 및 내약성에 대한 데이터를 제공하였다. 표 20 은 전체 조합이 중증 부작용 이벤트 없이 및 심각한 부작용 이벤트 없이, 경증인 대부분의 부작용 이벤트와 함께 익히 용인됨을 보여준다.

[0307] 표 20: 내약성

	엑사노멜라인 + 플라시보	엑사노멜라인 + 트로스피움
카테고리 (n (%) 이벤트 #)	(N = 33)	(N = 35)
임의의 TEAE 를 갖는 피험자	27 (81.8) 108	23 (65.7) 73
TEAE 의 최대 심각성		
경증	22 (66.7) N/A	20 (57.1) N/A
중등도	5 (15.2) N/A	3 (8.6) N/A
중증	0 (0.0)	0 (0.0)
임의의 임상적으로 유의한 TEAE	5 (15.2) 5	3 (8.6) 6
임의의 연구 약물 관련 TEAE	23 (69.7) 92	18 (51.4) 57
연구 약물 관련 TEAE 의 최대 심각성		
경증	19 (57/6) N/A	15 (42.9) N/A
중등도	4 (12.1) N/A	3 (8.6) N/A
중증	0 (0.0) N/A	0 (0.0) N/A
임의의 SAE	0 (0.0)	0 (0.0)
중단을 야기하는 AE (D/C)	2 (6.1) 2	1 (2.9) 1
D/C 를 야기하는 연구 약물 관련 AE	1 (3.0) 1	0 (0.0)

[0308]

[0309]

이러한 연구에서 발견된 내약성 프로파일은 엑사노멜라인 및 트로스피움 클로라이드의 조합의 추가 연구가 진행 되는 것을 허용하였다.

[0310]

실시예 5- KarXT, 엑사노멜라인 + 트로스피움 조합된 제형의 KAR-003 I 상 연구

[0311]

이러한 연구는 18 세 내지 60 세 연령의 정상 건강의 지원자에서 KarXT 의 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 1 상, 무작위화, 다회-투여량, 적응 설계, 입원환자 연구였다. 피험자는 사전 동의에 서명하고 -21 일 내지 -1 일에 스크리닝 평가를 받았다. 모든 스크리닝 평가를 성공적으로 완료하면, 피험자는 베이스라인 안전성 평가 및 연구에의 등록을 위해 제 0 일에 연구 클리닉에 돌아왔고, 2 개의 치료 군 중 하나에 각각의 코호트에서 3:1 로 무작위화되었다: KarXT 또는 플라시보. 피험자는 4 개의 코호트 (코호트 1, 2, 3, 또는 4) 중 하나에 지정되었다.

[0312]

연구 약물을 제 1 일 내지 제 7 일에 BID 투여하였다. 엑사노멜라인 및 트로스피움 모두의 조합 투여 제형을 모든 코호트에서 사용하였다. 모든 코호는 (활성 치료에 무작위화된 피험자에 대하여) KarXT 50/20 BID 의 2-일 도입과 함께 시작되었고; 2-일 도입 기간 이후, 맹검되지 않은 약사는 총 7 일의 치료에 대해, 지정된 코호트 투여 5 일 동안 피험자의 무작위화 지정에 따라 각각의 피험자에게 연구 약물을 분배하였다. 맹검을 유지하기 위해 연구 전반에 걸쳐 매칭 플라시보를 투여하였다. 감시 군을 코호트 2 내지 4 에 대한 연구에 도입하였고, 데이터 안전성 평가 군 (DSEG: Data Safety Evaluation Group) 에 의해 안전성 및 내약성에 대해 모니터링하여, 제안된 코호트 중 약 30% 가 치료되고 코호트의 나머지가 투여되기 전에 안전성을 평가하였다.

피험자 및 연구 클리닉 스태프는 치료에 대해 맹검이었다. 투여량 선택 위원회 (DSC: Dose Selection Committee) 는 후속 치료 군에 대한 투여를 결정하기 위해 맹검이 아니었다.

- [0313] 엑사노멜라민 및 트로스피움의 PK 평가를 위한 연속 혈액 샘플을 제 1 일, 제 3 일 및 제 7 일에 채취하였다. 엑사노멜라민 및 트로스피움의 최저 농도 및 임상적 실험 평가를 모니터링하기 위해 루틴한 간격으로 더 많은 혈액을 샘플링하였다. 제 1 일에, 타액 부피를 2 회 수집하였다. 타액 부피를 제 1 일에 투여전에 측정 한 후, 일주 변동을 피하기 위해 동일한 시각에 대해 제 1 일 내지 제 7 일에 매일 (오후) 측정하였다. 다른 평가는 동공 크기 측정 및 브리스톨 (Bristol) 대변 척도 평가를 포함하였다. 피험자는 전체 치료 기간 (7 일) 동안 연구 클리닉에 남아있었다. 제 8 일에 안전성 평가 이후, 피험자는 연구 클리닉으로부터 퇴원하고, 최종 안전성 평가를 위하여 연구 약물의 투여 이후 약 14 일에 돌아오도록 요청받았다.
- [0314] 연구 동안, 각각의 코호트에서 (활성 치료로 무작위화된 피험자에 대해) KarXT 50/20 BID 의 2-일 도입 이후, 피험자에게 하기와 같이 투여하였다:
- [0315] ● 코호트 1 에서, 피험자는 제 3 일 내지 제 7 일의 KarXT 100/20 BID (200 mg 엑사노멜라민 + 40 mg 트로스피움의 총 일일량 (TDD)) 또는 플라시보의 투여를 완료하였다.
- [0316] ● 코호트 2 에서, 감시 군 (군 2a) 은 제 4 일 아침 투여 이후 투여를 중단하였다. 코호트 2 의 피험자에 대한 투여는 KarXT 150/20 BID (300 mg 엑사노멜라민 + 40 mg 트로스피움의 TDD) 또는 플라시보였다. 코호트 2 의 투여를 중단하였다 (관찰된 내약성 우려를 기준으로 DSEG 결정). 연구는 DSC 가 KarXT 150/20 BID 에 의한 코호트 2 의 추가 투여가 임상 개체군에 대한 이러한 투여량 조합을 추가로 개발할 것을 보장하기에 익히 충분히 용인되지 않을 것을 결정하였으므로, 코호트 3 감시 군 (군 3a) 의 투여를 진행하였다.
- [0317] ● 코호트 3 에서, 감시 군 (군 3a) 은 제 3 일 내지 제 7 일의 KarXT 150/40 BID (300 mg 엑사노멜라민 + 80 mg 트로스피움의 TDD) 또는 플라시보의 투여를 완료하였다. 코호트 3 에서 제 2 군 (군 3b) 는 제 5 일 아침 투여 이후 투여를 중단하였다.
- [0318] ● 코호트 4 에서, 감시 군 (군 4a), 제 2 군 (군 4b), 및 나머지 군 (군 4c) 은 제 3 일 내지 제 7 일의 KarXT 125/40 BID (250 mg 엑사노멜라민 + 80 mg 트로스피움의 TDD) 또는 플라시보의 투여를 완료하였다.
- [0319] 96 명의 피험자를 계획하였고, 248 명의 피험자가 스크리닝되었고, 69 명의 피험자가 무작위화되었고, 51 명의 피험자가 연구를 완료하였고, 18 명의 피험자가 연구를 중단하였다. 개체군은 18 내지 40 kg/m² 의 신체 질량 지수를 갖는 스크리닝시에 18 세 내지 60 세의 연령인 남성 및 여성 건강한 피험자를 포함하였다. 피험자는 이들이 스크리닝 이전 6 개월 이내에 치료를 필요로 하는 과민성 대장 증후군 또는 심각한 변비의 병력을 가진 경우 연구로부터 배제되었다. 피험자는 또한 이들이 임의의 질환 또는 병상, 예컨대 연구자의 의견에 있어서 피험자의 안전 또는 연구의 유효성을 위태롭게 할 정신 또는 신경 질환의 병력 또는 존재를 가진 경우 연구로부터 배제되었다. 표 21 은 치료 군에 의한 인구 통계 및 베이스라인 특징을 요약하고 있다. 인구 통계 및 베이스라인 특징은 안전 개체군과 PK 개체군 사이에서 일관되었다.

[0320] 표 21: 치료 군 - 안전 개체군에 의한 인구 통계 및 베이스라인 특징의 요약

특징	코호트 1	코호트 2	코호트 3	코호트 4	플라시보	총
카테고리/통계	KarXT 100/20 BID	KarXT 150/20 BID [1]	KarXT 150/40 BID [2]	KarXT 125/40 BID		
n	18	5	12	18	16	69
평균 (SD)	42.0 (12.9)	39.0 (8.80)	38.2 (9.4)	39.8 (9.56)	37.9 (10.61)	39.6 (10.51)
성별 - n (%)						
남성	11 (61.1)	3 (60.0)	5 (41.7)	9 (50.0)	13 (81.3)	41 (59.4)
여성	7 (38.9)	2 (40.0)	7 (58.3)	9 (50.0)	3 (18.8)	28

[0321]

						(40.6)
인종 - n (%)						
백인	8 (44.4)	1 (20.0)	7 (58.3)	6 (33.3)	4 (25.0)	26 (37.7)
흑인 또는 아프리카계 미국인	9 (50.0)	4 (80.0)	5 (41.7)	12 (66.7)	12 (75.0)	42 (60.9)
아시아인	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
아메리칸 인디안 또는 알래스카 원주민	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
하와이 원주민 또는 기타 태평양 섬주민	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
기타	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
민족 - n (%)						
히스패닉 또는 라틴계	2 (11.1)	1 (20.0)	2 (16.7)	2 (11.1)	1 (6.3)	8 (11.6)
히스패닉 또는 라틴계 아님	16 (88.9)	4 (80.0)	10 (83.3)	16 (88.9)	15 (93.8)	61 (88.4)
베이스라인 체중 (kg)						
평균 (SD)	81.8 (15.0)	81.0 (12.1)	81.3 (13.6)	73.5 (8.9)	77.6 (10.3)	78.5 (12.2)

[0322]

베이스라인 키 (cm)						
평균 (SD)	172.5 (9.5)	168.8 (5.8)	170.7 (10.1)	166.1 (6.8)	172.1 (8.8)	170.1 (8.8)
베이스라인 신체 질량 지수 (kg/m ²)						
평균 (SD)	27.4 (3.8)	28.4 (3.8)	27.8 (3.7)	26.7 (3.2)	26.3 (3.7)	27.1 (3.6)
1. 코호트 2 감시 군 (5 명의 피험자를 KarXT 150/20 BID 로 무작위화하고, 1 명의 피험자를 플라시보로 무작위화함) 은 제 4 일 아침 투여 이후 중단함. 2. 연구 동안, 코호트 3 군 3b (8 명의 피험자는 KarXT 150/40 BID 로 무작위화하고, 1 명의 피험자는 플라시보로 무작위화함) 은 제 5 일 아침 투여 이후 중단함.						

[0323]

[0324]

엑사노멜라린 및 트로스피움의 PK 를 평가하기 위한 연속 혈액 샘플을, 제 1 일, 제 3 일 및 제 7 일에 아침 투여 이전 및 아침 투여 이후 1 시간, 2 시간, 3 시간, 4 시간, 6 시간, 8 시간, 10 시간 및 12 시간에 각각의 코호트에서 모든 피험자로부터 수집하였다. 아래 열거된 PK 매개변수는 개별적인 엑사노멜라린 및 트로스피움 농도-시간 프로파일로부터 표준 비구획 방법에 의해 계산되었다. 투여량-정규화된 매개변수는 농도-시간 곡선 (AUC) 값 하의 면적 및 C_{max} 에 대해 계산되었다. 연구 동안, 엑사노멜라린 및 트로스피움의 최저 농도를 모니터링하기 위한 추가적인 혈액 샘플을, 제 2 일, 제 4 일, 제 5 일 및 제 6 일에 아침 투여 이전 및 제 8 일의 퇴원 이후에 수집하였다.

[0325]

안전성 평가는 자발적으로 보고된 부작용 이벤트, ECG, 실험실 평가, 활력 징후, 타액 부피의 평가, 브리스톨 대변 척도, 동공 크기, 및 신체 검사를 포함하였다. 기술적 통계 (n, 평균, 표준 편차, 중앙값, 최소값, 및 최대값) 는 치료 군에 의한 연속적 데이터를 요약하였다. 기하학적 평균 (GM), 기하학적 백분율 변동 계수 (CV%), 4분위수, 또는 상자 그림이 생성되었다. 카운트 및 빈도는 비록 공식 통계가 수행되지는 않았지만 범주적 측정값을 표로 만들었다.

[0326]

치료군은 달리 명시되지 않는 한 하기와 같이 요약되었다: KarXT 50/20 BID (부작용 이벤트 및 제 1 일 PK 요약에 대해서만), KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, KarXT 150/20 BID, KarXT 150/40 BID, 및 플라시보 (Empty Vcaps[®] Plus Capsules 및 Capsugel[®]; 모든 코호트 플라시보 군이 포함됨). 안전성 평가는 자발적으로 보고된 부작용 이벤트, ECG, 실험실 평가, 및 활력 징후를 기반으로 하였다. 타액 부피, 브리스톨 대변 척도, 및 동공 크기의 탐색적 분석을 또한 수행하였다.

[0327]

엑사노멜라린은 모든 투여량에서 KAR-003 제형의 경구 투여 이후 전신 순환으로 잘 흡수되었다. 엑사노멜라린의 피크 농도는 모든 치료군 및 연구 일에 대해 2 시간의 중앙값 시간에 관찰되었다.

[0328]

엑사노멜라린에 대한 중앙값 t_{1/2} 값은 치료 군들 사이에 및 연구 일에 걸쳐 유사하여, t_{1/2} 이 투여량-의존적이지 않음을 나타냈다. 중앙값 t_{1/2} 는 3.4 내지 5.8 시간의 범위였다.

[0329]

GM 엑사노멜라린 노출은 엑사노멜라린이 20 mg 트로스피움과 함께 투여될 때 제 3 일에 100 mg 으로부터 150 mg 까지, 또는 40 mg 트로스피움과 함께 투여될 때 125 mg 으로부터 150 mg 까지 투여량-비례적으로 증가하지 않았다. KarXT 125/40 에 비해 KarXT 150/40 을 사용한 치료 이후 더 낮은 엑사노멜라린 노출이 관찰되었다. 제 3 일 GM 엑사노멜라린 노출 (C_{max}, AUC_{0-1ast}, 및 AUC_{0-12hr}) 은 150 mg 엑사노멜라린 투여량이 20 및 40 mg 트로스피움과 함께 투여될 때 유사하였다. 제 7 일에, GM 엑사노멜라린 노출은, 엑사노멜라린이 40 mg 트로스피움과 함께 투여될 때 125 mg 으로부터 150 mg 까지 투여량-비례적으로 약간 더 증가하였다.

[0330]

KarXT 100/20 BID 및 KarXT 125/40 BID 를 사용한 치료 이후 제 3 일로부터 제 7 일까지 혈장에 엑사노멜라린이 최소로 측정 내지 측정되지 않았지만; 연구를 완료한 4 명의 피험자 중 3 명에서 KarXT 150/40 BID 의 투여 이후 측적이 있었다. KarXT 150/40 BID 군에 대한 평균 측정 비율은 RAUC 에 대해 366.2% 및 RC_{max} 에 대해

445.4% 이었다.

[0331] 실시예 6 - KAR-001 과 비교한 KAR-003 의 엑사노멜라인 약동학

[0332] KAR-001 (75 mg 엑사노멜라인 TID ±20 mg 트로스피움 BID) 과 KAR-003 으로부터의 KarXT 100/20 BID 군 사이의 엑사노멜라인 GM 노출의 비교는, C_{max} 값 및 AUC_{0-6hr} (KAR-003) 또는 AUC_{0-tau} (KAR-001) 값이 KAR-001 (제 3 일 및 제 9 일) 로부터의 상응하는 노출보다 KAR-003 (제 3 일 및 제 7 일) 에서 더 컸음을 나타냈다. 중앙값 T_{max} 는 두 연구 모두에서 및 일 모두에서 (KAR-001 에 대해 제 3 일 및 제 9 일 및 KAR-003 에 대해 제 3 일 및 제 7 일) 2 시간에 관찰되었다. 이러한 데이터는 KarXT 제형이 엑사노멜라인 노출을 향상시켰음을 나타낸다.

[0333] 트로스피움은 모든 투여량에서 KarXT 제형의 경구 투여 이후 전신 순환으로 흡수되었다. 트로스피움의 피크 농도는 모든 치료 군 및 연구 일에 걸쳐 1.0 시간의 중앙값 시간에서 관찰되었다.

[0334] 트로스피움에 대한 중앙값 $t_{1/2}$ 값은 4.1 내지 4.8 시간의 범위의 값으로, 제 3 일에 치료군들 사이에 유사하였다. 제 7 일에, 중앙값 $t_{1/2}$ 값은 KarXT 100/20 BID (4.9 시간) 및 KarXT 125/40 BID (4.5 시간) 치료에 대해 유사하였으나, KarXT 150/40 BID 군 (7.1 시간) 에 대해 약간 더 길었다.

[0335] GM 트로스피움 노출은 150 mg 엑사노멜라인과 함께 투여될 때 20 mg 으로부터 40 mg 까지 제 3 일에 투여량-비례적으로보다 약간 적게 증가하였다. 제 3 일 GM 트로스피움 노출 (C_{max} , AUC_{0-last} , 및 AUC_{0-12hr}) 은, 20 mg BID 투여량의 트로스피움이 100 mg BID 엑사노멜라인과 함께 투여될 때, 150 mg BID 엑사노멜라인에 비하여 더 컸다. 제 3 일 GM 트로스피움 노출은, 40 mg 트로스피움 BID 투여량이 125 mg 엑사노멜라인 BID 및 150 mg 엑사노멜라인 BID 와 함께 주어질 때 유사하였다.

[0336] 트로스피움은 KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, 및 KarXT 150/40 BID 의 투여 이후 제 3 일로부터 제 7 일 까지 혈장에 축적되지 않았다. 트로스피움은 KarXT 100/20 BID 군에 대해 제 1 일로부터 제 7 일까지 혈장에 축적되었다. 평균 제 7 일 / 제 1 일 축적 비율은 348.7% (RAUC) 및 379.9% (RC_{max}) 이었다.

[0337] KAR-001 과 KAR-003 으로부터의 KarXT 100/20 BID 군 사이의 트로스피움 GM 노출의 비교는, KAR-003 로부터의 C_{max} 및 AUC_{0-12hr} 값이 두 일 모두에 (KAR-001 에 대해 제 3 일 및 제 9 일 및 KAR-003 에 대해 제 3 일 및 제 7 일) KAR-001 로부터의 상응하는 노출보다 컸음을 나타냈다. 트로스피움에 대한 중앙값 T_{max} 은 두 일 모두에 두 연구 모두에서 1.0 시간에 관찰되었다. 이러한 데이터는 KarXT 제형이 트로스피움 노출을 향상시켰음을 나타낸다.

[0338] KAR-003 의 모든 코호트는 KarXT 로 무작위화된 피험자에 대해 KarXT 50/20 BID 의 2-일 도입 기간과 함께 시작되었다. 도 42 는 평균 (± SD) 엑사노멜라인 PK 농도를 나타내고, 표 22 는 PK 개체군에 대한 모든 코호트의 KarXT 50/20 BID 치료에 대한 제 1 일에 엑사노멜라인 PK 매개변수를 요약한다. 제 1 일에 엑사노멜라인의 처음 투여량을 투여하기 전에 수집된 샘플은 엑사노멜라인의 측정가능한 농도를 나타내지 않았다. 엑사노멜라인의 농도는 12 시간까지 제 1 일 아침 투여량의 투여 이후 모든 시점에서 정량화가능하였다 (>50 pg/mL).

[0339] 표 22: KarXT 50/20 BID (모든 코호트) 에 대한 제 1 일에 엑사노멜라인 PK 매개변수

특징	n	통계
C _{max} (pg/mL)	53	1972.3 (131.8)
T _{max} (h)	53	2.0 (1.0, 8.0)
t _{1/2} (h)	48	3.4 (2.0, 4.6)
AUC _{0-last} (h*pg/mL)	53	10775.5 (102.2)
AUC _{0-12hr} (h*pg/mL)	52	10810.3 (103.5)
AUC _{0-inf} (h*pg/mL)	48	12836.1 (97.7)

[0340]

[0341]

도 43 은 PK 개체군에 대한 제 3 일에 치료에 의한 평균 (± SD) 엑사노멜라인 PK 농도를 나타내고, 표 23 은 이러한 매개변수를 요약한다. 엑사노멜라인의 농도는, 투여후 12 시간에 엑사노멜라인 혈장 농도 <50.0 pg/mL 를 가진 1 명의 피험자를 제외하고는, 제 3 일에 연구 약물의 아침 투여량의 투여 이전 및 모든 코호트에 대해 12 시간까지 제 3 일 아침 투여량의 투여 이후 모든 시점에 샘플에서 정량화가능하였다. 피험자간 변동성은 4 개의 치료 군에 걸쳐 T_{max} 에 대해 23.7% 내지 58.2% (CV%), C_{max} 에 대해 79.8% 내지 136.3% (기하학적 CV%), t_{1/2} 에 대해 21.6% 내지 26.3% (CV%), 및 AUC_{0-12hr} 에 대해 77.1% 내지 96.1% (기하학적 CV%) 범위였다.

제 3 일에 엑사노멜라인에 대한 중앙값 T_{max} 은 KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, KarXT 150/20 BID, 및 KarXT 150/40 BID 군에 대해 2 시간이었다. 개별적인 T_{max} 값은 4 개의 치료 군에 걸쳐 1.0 내지 6.0 시간의 범위였다. t_{1/2} 은, 제거 단계가 잘 특징 분석되지 않았던 이전 연구, KAR-001 와 대조적으로, 53 명의 피험자 중 51 명에서 추정되었다. 엑사노멜라인에 대해 제 3 일에 중앙값 t_{1/2} 은 4 개의 치료 군에 걸쳐 수치적으로 유사하였다. 중앙값 t_{1/2} 은 3.4 내지 4.3 시간의 범위였다. 개별적 t_{1/2} 값은 4 개의 치료 군에 대해 2.4 내지 8.6 시간의 범위였다.

[0342] 표 23: 제 3 일에 치료에 의한 엑사노멜라인 PK 매개변수

	코호트 1		코호트 2		코호트 3		코호트 4	
	KarXT 100/20 BID		KarXT 150/20 BID		KarXT 150/40 BID		KarXT 125/40 BID	
통계	n	통계 [2]						
C _{max} (pg/mL)	18	7368.4 (106.2)	5	7270.0 (79.8)	12	7866.7 (136.3)	18	8098.8 (99.1)
T _{max} (h)	18	2.0 (1.0, 3.0)	5	2.0 (2.0, 4.0)	12	2.0 (2.0, 6.0)	18	2.0 (1.0, 6.0)
t _{1/2} (h)	17	3.9 (3.0, 5.8)	5	3.4 (2.4, 4.3)	12	3.6 (2.6, 6.1)	17	4.3 (3.1, 8.6)
AUC _{0-last} (h*pg/mL)	18	42003.4 (86.9)	5	48031.1 (92.0)	12	39092.3 (96.1)	18	43450.2 (74.4)
AUC _{0-12hr} (h*pg/mL)	17	40912.1 (88.8)	5	48132.2 (92.0)	12	39403.3 (96.1)	17	43164.7 (77.1)
투여량-정규화된 C _{max} (pg/mL/mg)	18	73.7 (106.2)	5	48.5 (79.8)	12	52.4 (136.3)	18	64.8 (99.1)
투여량-정규화된 AUC _{0-last} (h*pg/mL/mg)	18	420.0 (86.9)	5	320.2 (92.0)	12	260.6 (96.1)	18	347.6 (74.4)
투여량-정규화된 AUC _{0-12hr} (h*pg/mL/mg)	17	409.1 (88.8)	5	320.9 (92.0)	12	262.7 (96.1)	17	345.3 (77.1)

[0343]

기하학적 CV%=100*(exp(SD²)-1)^{0.5}, 여기서 SD 는 로그-변환 데이터의 SD 였음.

1. 코호트 2 감시 군 (5 명의 피험자는 KarXT 150/20 BID 로 무작위화하고, 1 명의 피험자는 플라시보로 무작위화함) 은 제 4 일 아침 투여 이후 중단함.
2. 연구 동안, 코호트 3 군 3b (8 명의 피험자는 KarXT 150/40 BID 로 무작위화하고, 1 명의 피험자는 플라시보로 무작위화함) 는 제 5 일 아침 투여 이후 중단함.

[0344]

[0345]

KarXT 가 BID 투여되었을때, 트로스피움 투여량 (20 mg) 이 바뀌지 않으면서 엑사노멜라인 투여량이 100 mg (코호트 1) 으로부터 150 mg (코호트 2) 로 증가함에 따라, 엑사노멜라인에 대한 제 3 일 투여량-정규화된 GM 노출 (투여량-정규화된 GM C_{max} 및 투여량-정규화된 GM AUC_{0-last} 및 AUC_{0-12hr}) 은 감소하였다. 유사하게, 트로스피움 투여량 (40 mg) 이 바뀌지 않으면서 엑사노멜라인 투여량이 125 mg (코호트 4) 로부터 150 mg (코호트 3) 으 로 증가함에 따라, 엑사노멜라인에 대한 제 3 일 투여량-정규화된 GM 노출은 약간 감소하였다 (즉, 엑사노멜라

인 노출은 KarXT 125/40 BID 를 사용한 치료에 비해 KarXT 150/40 BID 를 사용한 치료 이후 더 낮았음). 20 또는 40 mg 트로스피움 BID 와 함께 150 mg 엑사노멜라인 BID 의 투여 이후 엑사노멜라인 노출의 비교는, 엑사노멜라인에 대한 제 3 일 GM, C_{max} , AUC_{0-last} , 및 AUC_{0-12hr} 이 유사하였음을 나타냈다.

[0346] 도 44 는 PK 개체군에 대한 제 7 일에 치료에 의한 평균 (\pm SD) 엑사노멜라인 PK 농도를 나타내고, 표 24 는 이러한 매개변수를 요약한다. 엑사노멜라인의 농도는 KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, 및 KarXT 150/40 BID 군에 대해 제 7 일에 연구 약물의 아침 투여량의 투여 이전에 및 12 시간까지 제 7 일 아침 투여량 이후 모든 시점에 수집된 샘플에서 정량화가능하였다. 피험자간 변동성은 KarXT 100/20 BID, KarXT 150/40 BID, 및 KarXT 125/40 BID 군에 걸쳐, T_{max} 에 대해 38.3% 내지 47.9% (CV%), C_{max} 에 대해 81.4% 내지 106.8% (기하학적 CV%), $t_{1/2}$ 에 대해 15.4% 내지 42.1% (CV%), 및 AUC_{0-12hr} 에 대해 45.2% 내지 71.2% (기하학적 CV%) 의 범위였다. 제 7 일에 엑사노멜라인에 대한 중앙값 T_{max} 는 KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, 및 KarXT 150/40 BID 군에 대해 2.0 시간이었다. 개별적인 T_{max} 값은 KarXT 100/20 BID, KarXT 150/40 BID, 및 KarXT 125/40 BID 군에 걸쳐 0.0 내지 6.0 시간이었다. 제 7 일에 엑사노멜라인에 대한 중앙값 $t_{1/2}$ 은 KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, 및 KarXT 150/40 BID 군에 대해 수치적으로 유사하였다. 엑사노멜라인에 대한 중앙값 $t_{1/2}$ 은 4.6 내지 5.8 시간의 범위였다. KarXT 100/20 BID, KarXT 150/40 BID, 및 KarXT 125/40 BID 군에 걸쳐 개별적인 $t_{1/2}$ 값은 3.6 내지 14.0 시간의 범위였다.

[0347] 표 24: 제 7 일에 치료에 의한 엑사노멜라인 PK 매개변수

	코호트 1		코호트 2		코호트 3		코호트 4	
	KarXT 100/20 BID		KarXT 150/20 BID		KarXT 150/40 BID		KarXT 125/40 BID	
통계	n	통계 [1]	n	통계 [1]	n	통계 [1]	n	통계 [1]
C_{max} (pg/mL)	16	8373.6 (94.3)	N/A	N/A	4	18191.3 (81.4)	18	8112.7 (106.8)
T_{max} (h)	16	2.0 (0.0, 3.0)	N/A	N/A	4	2.0 (1.0, 3.0)	18	2.0 (1.0, 6.0)
$t_{1/2}$ (h)	15	5.4 (3.6, 9.9)	N/A	N/A	4	4.6 (3.9, 5.6)	17	5.7 (4.0, 14.0)
AUC_{0-last} (h*pg/mL)	16	53810.8 (89.8)	N/A	N/A	4	86347.8 (45.3)	18	52727.0 (76.7)
AUC_{0-12hr} (h*pg/mL)	15	48138.3 (71.2)	N/A	N/A	4	86540.9 (45.2)	17	59945.1 (45.9)
투여량-정규화된 C_{max} (pg/mL/mg)	16	83.7 (94.3)	N/A	N/A	4	121.3 (81.4)	18	64.9 (106.8)

[0348]

투여량-정규화된 AUC _{0-last} (h*pg/mL/mg)	16	538.1 (89.8)	N/A	N/A	4	575.7 (45.3)	18	421.8 (76.7)
투여량-정규화된 AUC _{0-12hr} (h*pg/mL/mg)	15	481.4 (71.2)	N/A	N/A	4	576.9 (45.2)	17	479.6 (45.9)

기하학적 CV%=100*(exp(SD²)-1)^{0.5}, 여기서 SD 는 로그-변환 데이터의 SD 였음.

1. 코호트 2 감시 군 (5 명의 피험자는 KarXT 150/20 BID 로 무작위화하고, 1 명의 피험자는 플라시보로 무작위화함) 은 제 4 일 아침 투여 이후 중단함.
2. 연구 동안, 코호트 3 군 3b (8 명의 피험자는 KarXT 150/40 BID 로 무작위화하고, 1 명의 피험자는 플라시보로 무작위화함) 는 제 5 일 아침 투여 이후 중단함.

[0349]

[0350]

KarXT 가 BID 투여될 때, 트로스피움 투여량 (40 mg) 을 변화시키지 않으면서 엑사노멜라인 투여량을 125 mg (코호트 4) 으로부터 150 mg (코호트 3) 으로 증가시킴에 따라, 엑사노멜라인에 대한 제 7 일 투여량-정규화된 GM 노출 (투여량-정규화된 GM C_{max}, AUC_{0-last} 및 AUC_{0-12hr}) 은 증가하였다.

[0351]

표 25 는 PK 개체군에 대한 치료에 의한 엑사노멜라인 PK 축적 비율 (제 7 일/제 3 일) 을 요약한다. KarXT 100/20 BID (코호트 1) 및 KarXT 125/40 BID (코호트 4) 를 사용한 치료 이후 엑사노멜라인의 평균 축적 비율을 기준으로, 엑사노멜라인은 제 3 일로부터 제 7 일까지 혈장에 축적되지 않거나 최소로 축적되었다. KarXT 100/20 BID 군에 대한 평균 축적 비율은 RAUC 에 대해 133.4% 및 RC_{max} 에 대해 130.5% 이었고, KarXT 125/40 BID 군의 경우 RAUC 에 대해 143.9% 및 RC_{max} 에 대해 151.0% 이었다. KarXT 100/20 BID 군에서 오로지 한 명의 피험자가 제 3 일에 비하여 제 7 일에 더 낮은 노출을 나타냈다. 대조적으로, 엑사노멜라인은 연구를 완료한 KarXT 150/40 BID 군에서 4 명의 피험자 중 3 명에서 중간정도로 축적되었다. KarXT 150/40 BID 군에서의 다른 피험자는 제 3 일 및 제 7 일에 유사한 노출을 나타냈다. KarXT 150/40 BID 군에 대한 평균 축적 비율은 366.2% (RAUC) 및 445.4% (RC_{max}) 이었다.

[0352] 표 25: 치료에 의한 엑사노멜라인 PK 측정 비율 (제 7 일 / 제 3 일)

	코호트 1		코호트 2		코호트 3		코호트 4	
	KarXT 100/20 BID		KarXT 150/20 BID [1]		KarXT 150/40 BID [2]		KarXT 125/40 BID	
통계	n	평균 (SD)	n	평균 (SD)	n	평균 (SD)	n	평균 (SD)
RAUC (%)	14	133.4 (45.1)	N/A	N/A (N/A)	4	366.2 (321.3)	16	143.9 (80.9)
RC _{max} (%)	16	130.5 (55.1)	N/A	N/A (N/A)	4	445.4 (537.0)	18	151.0 (122.7)

RAUC=100* 제 7 일 AUC_{0-12hr}/제 3 일 AUC_{0-12hr}. RC_{max}=100* 제 7 일 C_{max}/제 3 일 C_{max}.

1. 코호트 2 감시 군 (5 명의 피험자는 KarXT 150/20 BID 로 무작위화하고, 1 명의 피험자는 플라시보로 무작위화함) 은 제 4 일 아침 투여 이후 중단함.

2. 연구 동안, 코호트 3 군 3b (8 명의 피험자는 KarXT 150/40 BID 로 무작위화하고, 1 명의 피험자는 플라시보로 무작위화함) 는 제 5 일 아침 투여 이후 중단함.

[0353]

[0354]

도 45 는 PK 개체군에 대한 치료 및 방문 (일) 에 의한 평균 (± SD) 엑사노멜라인 PK 농도-시간 프로파일을 비교한다. 도 46 은 PK 개체군에 대한 치료에 의한 평균 (± SD) 엑사노멜라인 PK 최저 농도를 나타낸다. 정상 상태에 도달하는 것은 평가되지 않았다.

[0355]

KAR-001 (75 mg 엑사노멜라인 TID ± 20 mg 트로스피움 BID) (표 23) 과 KAR-003 (표 21) 로부터의 KarXT 100/20 BID 군 사이의 엑사노멜라인 GM 노출의 비교는, KarXT 100/20 BID 군 (KAR-003) 에 대해 제 3 일에 C_{max} 값 및 AUC_{0-6hr} (KAR-003) 또는 AUC_{0-tau} (0 시간 내지 6 시간의 AUC) 값 (KAR-001) 값이 제 3 일에 KAR-001 로부터의 상응하는 노출보다 약 2.3 내지 2.6-배 더 컸음을 나타냈다.

[0356]

KAR-003 (표 22) 로부터의 KarXT 100/20 BID 군에 대한 엑사노멜라인에 관한 제 7 일 GM 노출과 KAR-001 (표 23) 로부터의 엑사노멜라인 단독 및 엑사노멜라인 + 트로스피움 군으로부터의 제 9 일 노출과의 비교는, KarXT 100/20 BID 군 (KAR-003) 에 대한 제 7 일의 값이 제 9 일에 KAR-001 로부터의 상응하는 노출보다 약 1.4 내지 1.8-배 더 컸음을 나타냈다. 중앙값 T_{max} 는 KAR-003 (표 22) 에 대하여 제 3 일 및 제 7 일에 및 KAR-001 (표 23) 에 대해 제 3 일 및 제 9 일에 2.0 시간이었다. 이러한 데이터는 KAR-003 제형은 충분한 노출 및 PK 특성을 제공하였음을 나타낸다.

[0357]

표 26 은 PK 개체군에 대해 제 3 일 및 제 7 일에 KarXT 100/20 BID 군에 대해 KAR-003 엑사노멜라인 PK 매개변수의 부분집합을 요약한다. 표 27 은 PK 개체군에 대해 제 3 일 및 제 9 일에 KAR-001 의 치료에 대한 KAR-001 엑사노멜라인 PK 매개변수의 부분집합의 요약을 나타낸다.

[0358] 표 26: 제 3 일 및 제 7 일에 엑사노멜라린 PK 매개변수 KarXT 100/20 BID 의 부분집합

KAR-003 PK 매개변수	코호트 1 - KarXT 100/20 BID		코호트 1 - KarXT 100/20 BID	
	제 3 일		제 7 일	
통계	n	통계 [1]	n	통계 [1]
C _{max} (pg/mL)	18	7368.4 (106.2)	16	8373.6 (94.3)
T _{max} (h)	18	2.0 (1.0, 3.0)	16	2.0 (0.0, 3.0)
AUC _{0-6hr} (h*pg/mL)	18	28564.2 (88.2)	16	35129.1 (85.2)

[0359]

[0360] 표 27: 제 3 일 및 제 9 일에 KAR-001 에 대한 부분집합 엑사노멜라린 PK 매개변수

KAR-001 PK 매개변수	엑사노멜라린 단독 [1]				엑사노멜라린 + 트로스피움 [2]			
	제 3 일		제 9 일		제 3 일		제 9 일	
통계	n	통계 [3]	n	통계 [3]	n	통계 [3]	n	통계 [3]
C _{max} (pg/mL)	32	2951.1 (107.7)	31	4572.6 (123.5)	34	3043.0 (84.5)	32	4698.5 (99.5)
T _{max} (h)	32	2.0 (2.0, 5.9)	31	2.0 (0.0, 5.9)	34	2.0 (1.0, 5.9)	32	2.0 (1.0, 4.0)
AUC _{0-tau} (h*pg/mL)	11	12585.1 (132.4)	21	24808.6 (85.4)	17	11638.8 (71.3)	22	20347.9 (107.3)

기하학적 CV%=100*(exp(SD²)-1)^{0.5}, 여기서 SD 는 로그-변환 데이터의 SD 였음.
KAR-001 에서, 엑사노멜라린 투여는 제 3 일에 시작함. 이에 따라 제 3 일은 엑사노멜라린

[0361]

투여의 제 1 일이고, 제 9 일은 엑사노멜라린 투여의 제 7 일임.

1. KAR-001 에서, 엑사노멜라린-단독 치료 군은 2-일 도입 단계 동안 2 개의 플라시보 캡슐 TID 를 수여받은 후, 엑사노멜라린 75 mg TID (TDD 225 mg) 및 플라시보를 제 3 일 내지 제 9 일에 수여받음.
2. KAR-001 에서, 엑사노멜라린 + 트로스피움 군은 2-일 도입 단계 동안 트로스피움 20 mg BID (TDD 40 mg) 및 플라시보 BID; 및 2 개의 플라시보 캡슐 QD 를 수여받은 후; 제 3 일 내지 제 9 일에 엑사노멜라린 75 mg TID 및 트로스피움 20 mg BID (TDD 40 mg) 및 플라시보 QD 를 수여받음.
3. 매개변수에 대한 통계는, 최소 및 최대 값을 갖는 중앙값으로서 나타낸 T_{max} 를 제외하고는, 기하학적 평균 (기하학적 CV%) 으로 나타냄.

[0362]

[0363] 도 47 은 PK 개체군에 대한 KarXT 50/20 BID 치료 (모든 코호트) 에 관한 제 1 일에 평균 (± SD) 트로스피움 PK 농도를 나타내고, 표 28 은 이러한 매개변수를 요약한다. 제 1 일에 트로스피움의 처음 투여량의 투여

이전에 수집된 샘플은 트로스피움의 측정가능한 농도를 나타내지 않았다. 트로스피움의 농도는 12 시간까지 제 1 일 아침 투여량의 투여 이후 모든 시점에 정량화가능하였다 (>20 pg/mL).

[0364] 표 28: KarXT 50/20 BID (모든 코호트) 에 대해 제 1 일에 트로스피움 PK 매개변수

통계	n	통계 [1]
C _{max} (pg/mL)	53	1824.7 (98.7)
T _{max} (h)	53	1.0 (1.0, 10.0)
t _{1/2} (h)	26	4.5 (3.2, 5.1)
AUC _{0-last} (h*pg/mL)	53	10286.5 (86.3)
AUC _{0-12hr} (h*pg/mL)	49	10623.7 (78.5)
AUC _{0-inf} (h*pg/mL)	26	16526.6 (70.6)
기하학적 CV%=100*(exp(SD ²)-1) ^{0.5} , 여기서 SD 는 로그-변환 데이터의 SD 옴. 1. 매개변수에 대한 통계는, 최소 및 최대 값을 갖는 중앙값으로 나타내어지는, t _{1/2} 및 T _{max} 을 제외하고는 기하학적 평균 (기하학적 CV%) 으로 나타내어짐.		

[0365]

[0366]

도 48 은 PK 개체군에 대한 제 3 일에 치료에 의한 평균 (± SD) 트로스피움 PK 농도를 나타내고, 표 29 는 이러한 매개변수를 요약한다. 트로스피움의 농도는 모든 치료 군에 대하여, 제 3 일에 연구 약물의 아침 투여량의 투여 이전 및 12 시간까지 제 3 일 아침 투여량의 투여 이후 모든 시점에 수집된 샘플에서 정량화가능하였다 (투여후 12 시간에 트로스피움 혈장 농도 <20.0 pg/mL 를 가진 한 명의 피험자는 제외). 피험자간 변동성은 4 개의 치료 군에 걸쳐 T_{max} 에 대해 0.0% 내지 83.0% (CV%), C_{max} 에 대해 54.8% 내지 80.7% (기하학적 CV%), t_{1/2} 에 대해 9.1% 내지 34.0% (CV%), 및 AUC_{0-12hr} 에 대해 59.0% 내지 67.6% (기하학적 CV%) 의 범위였다.

[0367] 표 29: 제 3 일에 치료에 의한 트로스피움 PK 매개변수

	코호트 1 KarXT 100/20 BID		코호트 2 KarXT 150/20 BID [1]		코호트 3 KarXT 150/40 BID [2]		코호트 4 KarXT 125/40 BID	
	n	통계	n	통계	n	통계	n	통계
C _{max} (pg/mL)	18	5705.6 (80.7)	5	3109.0 (54.8)	12	9838.7 (67.3)	18	8496.4 (74.9)
T _{max} (h)	18	1.0 (1.0, 3.0)	5	1.0 (1.0, 1.0)	12	1.0 (1.0, 2.0)	18	1.0 (1.0, 6.0)
t _{1/2} (h)	18	4.8 (3.3, 7.6)	5	4.6 (4.3, 5.3)	12	4.1 (3.0, 8.0)	18	4.2 (2.8, 9.0)
AUC _{0-last} (h*pg/mL)	18	29175.4 (59.0)	5	17560.8 (64.8)	12	43581.1 (64.4)	18	46214.2 (67.5)
AUC _{0-12hr} (h*pg/mL)	18	29253.9 (59.0)	5	17612.9 (64.8)	12	44072.6 (64.3)	18	46333.3 (67.6)
투여량-정규화된 C _{max} (pg/mL/mg)	18	285.3 (80.7)	5	155.5 (54.8)	12	246.0 (67.3)	18	212.4 (74.9)
투여량-정규화된 AUC _{0-last} (h*pg/mL/mg)	18	1458.8 (59.0)	5	878.0 (64.8)	12	1089.5 (64.4)	18	1155.4 (67.5)
투여량-정규화된 AUC _{0-12hr}	18	1462.7 (59.0)	5	880.6 (64.8)	12	1101.8 (64.3)	18	1158.3 (67.6)

[0368]

(h*pg/mL/mg)								
<p>기하학적 CV%=100*(exp(SD²-1))^{0.5}, 여기서 SD 는 로그-변환 데이터의 SD 였음.</p> <p>1. 코호트 2 감시 군 (5 명의 피험자를 KarXT 150/20 BID 로 무작위화하고, 1 명의 피험자를 플라시보로 무작위화함) 은 제 4 일 아침 투여 이후 중단함.</p> <p>2. 연구 동안, 코호트 3 군 3b (8 명의 피험자를 KarXT 150/40 BID 로 무작위화하고, 1 명의 피험자를 플라시보로 무작위화함) 는 제 5 일 아침 투여 이후 중단함.</p> <p>3. 매개변수에 대한 통계는, 최소 및 최대 값을 갖는 중앙값으로 나타내어지는, t_{1/2} 및 T_{max} 을 제외하고는 기하학적 평균 (기하학적 CV%) 으로 나타내어짐.</p>								

[0369]

[0370] 제 3 일에 트로스피움에 대한 중앙값 T_{max} 는 KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, KarXT 150/20 BID, 및 KarXT 150/40 BID 군에 대하여 1.0 시간이었다. 개별적인 T_{max} 값은 4 개의 치료 군에 걸쳐 1.0 내지 6.0

시간의 범위였다. 제 3 일에 트로스피움에 대한 중앙값 $t_{1/2}$ 은 4 개의 치료 군에 걸쳐 수치적으로 유사하였고; 중앙값 $t_{1/2}$ 은 4.1 내지 4.8 시간의 범위였다. 개별적인 $t_{1/2}$ 값은 4 개의 치료 군에 걸쳐 2.8 내지 9.0 시간의 범위였다.

[0371] KarXT 가 BID 투여되었을 때, 트로스피움 투여량이 엑사노멜라인 투여량 (150 mg) 의 변화 없이 20 mg (코호트 2) 로부터 40 mg (코호트 3) 로 증가함에 따라, 트로스피움에 대한 제 3 일 투여량-정규화된 GM 노출이 증가하였다. 100 mg (코호트 1) 또는 150 mg (코호트 2) 엑사노멜라인 BID 와 함께 20 mg 트로스피움 BID 의 투여 이후 제 3 일 트로스피움 노출의 비교는, 20 mg BID 투여량의 트로스피움이 100 mg 엑사노멜라인 BID 와 함께 투여되었을 때 150 mg 엑사노멜라인 BID 에 비하여 더 컸음을 나타냈다.

[0372] 유사하게, 125 mg (코호트 4) 또는 150 mg (코호트 3) 엑사노멜라인 BID 와 함께 40 mg 트로스피움 BID 의 투여 이후 트로스피움 노출의 비교는, 트로스피움에 대한 GM C_{max} , AUC_{0-last} , 및 AUC_{0-12h} 이 트로스피움이 제 3 일에 125 및 150 mg 엑사노멜라인 BID 와 함께 투여되었을 때 일반적으로 유사하였음을 나타냈다.

[0373] 도 49 는 PK 개체군에 대한 제 7 일에 치료에 의한 평균 (\pm SD) 트로스피움 PK 농도를 나타내고, 표 30 은 매개변수를 요약한다. 트로스피움의 농도는 KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, 및 KarXT 150/40 BID 군에 대해 제 7 일에 연구 약물의 아침 투여량의 투여 이전 및 12 시간까지 제 7 일 아침 투여량 이후 모든 시점에 수집된 샘플에서 정량화가가능하였다. 시험자간 변동성은, KarXT 100/20 BID, KarXT 150/40 BID, 및 KarXT 125/40 BID 군에 걸쳐 T_{max} 에 대해 0.0% 내지 86.3% (CV%), C_{max} 에 대해 51.2% 내지 93.8% (기하학적 CV%), $t_{1/2}$ 에 대해 23.0% 내지 44.5% (CV%), 및 AUC_{0-12hr} 에 대해 59.4% 내지 76.7% (기하학적 CV%) 의 범위였다.

[0374] 표 30: 제 7 일에 치료에 의한 트로스피움 PK 매개변수

	코호트 1		코호트 2		코호트 3		코호트 4	
	KarXT 100/20 BID		KarXT 150/20 BID [1]		KarXT 150/40 BID [2]		KarXT 125/40 BID	
통계 [3]	n	통계	n	통계	n	통계	n	통계
C_{max} (pg/mL)	16	7494.9 (88.3)	N/A	N/A (N/A)	4	9588.0 (51.2)	18	7213.8 (93.8)
T_{max} (h)	16	1.0 (0.0, 1.0)	N/A	N/A	4	1.0 (1.0, 1.0)	18	1.0 (0.0, 6.0)
$t_{1/2}$ (h)	16	4.9 (3.1, 7.1)	N/A	N/A	4	7.1 (4.4, 8.2)	18	4.5 (3.7, 11.9)
AUC_{0-last} (h*pg/mL)	16	40377.8 (69.3)	N/A	N/A (N/A)	4	41865.2 (59.4)	18	44998.6 (76.7)
AUC_{0-12hr}	16	40488.0	N/A	N/A	4	41997.6	18	45137.6

[0375]

(h*pg/mL)		(69.3)		(N/A)		(59.4)		(76.7)
투여량-정규화된 C _{max} (pg/mL/mg)	16	374.7 (88.3)	N/A	N/A	4	239.7 (51.2)	18	180.3 (93.8)
투여량-정규화된 AUC _{0-last} (h*pg/mL/mg)	16	2018.9 (69.3)	N/A	N/A	4	1046.6 (59.4)	18	1125.0 (76.7)
투여량-정규화된 AUC _{0-12hr} (h*pg/mL/mg)	16	2024.4 (69.3)	N/A	N/A	4	1049.9 (59.4)	18	1128.4 (76.7)
<p>기하학적 CV%=100*(exp(SD²)-1)^{0.5}, 여기서 SD 는 로그-변환 데이터의 SD 였음.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 코호트 2 감시 군 (5 명의 피험자를 KarXT 150/20 BID 로 무작위화하고, 1 명의 피험자를 플라시보로 무작위화함) 은 제 4 일 아침 투여 이후 중단함. 2. 연구 동안, 코호트 3 군 3b (8 명의 피험자를 KarXT 150/40 BID 로 무작위화하고, 1 명의 피험자를 플라시보로 무작위화함) 는 제 5 일 아침 투여 이후 중단함. 3. 매개변수에 대한 통계는, 최소 및 최대 값을 갖는 중앙값으로 나타내어지는, t_{1/2} 및 T_{max} 을 제외하고는 기하학적 평균 (기하학적 CV%) 으로 나타내어짐. 								

[0376]

[0377]

제 7 일에 트로스피움에 대한 중앙값 T_{max} 은 KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, 및 KarXT 150/40 BID 치료에 대해 1.0 시간이었다. 개별적인 T_{max} 값은 KarXT 100/20 BID, KarXT 150/40 BID, 및 KarXT 125/40 BID 군에 걸쳐 0.0 내지 6.0 시간의 범위였다.

[0378]

제 7 일에 트로스피움에 대한 중앙값 t_{1/2} 은 KarXT 100/20 BID (4.9 시간) 및 KarXT 125/40 BID (4.5 시간) 군에 대하여 유사하였다. 중앙값 t_{1/2} 은 KarXT 150/40 BID 군에 대하여 7.1 시간이었다. 개별적인 t_{1/2} 값은 KarXT 100/20 BID, KarXT 150/40 BID, 및 KarXT 125/40 BID 군에 걸쳐 3.1 내지 11.9 시간의 범위였다.

[0379]

제 3 일에 관찰된 바와 같이, 125 mg (코호트 4) 또는 150 mg (코호트 3) 엑사노멜라인 BID 와 함께 40 mg 트로스피움 BID 의 투여 이후 제 7 일 트로스피움 노출의 비교는, 트로스피움에 대한 GM C_{max}, AUC_{0-last}, 및 AUC_{0-12hr} 가 트로스피움이 125 및 150 mg 엑사노멜라인 BID 와 함께 투여되었을 때 유사하였음을 나타냈다.

[0380]

표 31 은 PK 개체군에 대한 치료에 의한 트로스피움 PK 추적 비율 (제 7 일/제 3 일; 제 7 일/제 1 일) 을 요약한다. 평균 트로스피움 PK 추적 비율을 기준으로, 트로스피움은 KarXT 100/20 BID (코호트 1) 의 투여 이후 제 3 일 로부터 제 7 일까지 혈장에 최소로 추적되었고, KarXT 125/40 BID (코호트 4) 및 KarXT 150/40 BID (코호트 3) 의 투여 이후 적게 추적 내지 추적되지 않았다. 2 명의 피험자는 KarXT 100/20 BID 군에서 제 3 일에 비하여 제 7 일에 더 낮은 노출을 나타냈다.

[0381]

제 3 일로부터 제 7 일까지의 추적 비율은 KarXT 125/40 BID 및 KarXT 150/20 BID 군에서의 피험자 사이에 폭 넓게 변화되었다. 평균 추적 비율은 RAUC 에 대해 108.6% 내지 141.4% 및 RC_{max} 에 대해 111.0% 내지 135.8% 의 범위였다. 트로스피움은 KarXT 100/20 BID 군에 대하여 제 1 일로부터 제 7 일까지 혈장에 중간 정도로 추적되었다. 한 명을 제외한 모든 피험자는 제 1 일에 비하여 제 7 일에 더 높은 트로스피움 노출을 나타냈다. 평균 추적 비율은 RAUC 에 대해 348.7% 및 RC_{max} 에 대해 379.9% 이었다. PK 및 트로스피움의 생체이용률에 대한 엑사노멜라인 투여량의 증가 (제 3 일에 시작하여 50 mg BID 로부터 100 mg BID 로) 의 가능한 효과는, 제 1 일로부터 제 7 일까지 증가된 노출에 기여하는 것으로서 배제될 수 없다.

[0382] 표 31: 치료에 의한 트로스피움 PK 측정 비율 (제 7 일/제 3 일; 제 7 일/제 1 일)

	코호트 1		코호트 2		코호트 3		코호트 4	
	KarXT 100/20 BID		KarXT 150/20 BID [1]		KarXT 150/40 BID [2]		KarXT 125/40 BID	
통계	n	평균 (SD)	n	평균 (SD)	n	평균 (SD)	n	평균 (SD)
제 7 일/제 3 일								
RAUC (%)	16	141.4 (56.6)	N/A	N/A (N/A)	4	108.6 (39.0)	18	125.0 (84.4)
RC _{max} (%)	16	135.8 (70.5)	N/A	N/A (N/A)	4	111.0 (67.8)	18	119.9 (91.0)
제 7 일/제 1 일								
RAUC (%)	15	348.7 (242.9)	N/A	N/A (N/A)	N/A	N/A (N/A)	N/A	N/A (N/A)
RC _{max} (%)	16	379.89 (266.0)	N/A	N/A (N/A)	N/A	N/A (N/A)	N/A	N/A (N/A)
1. 제 7 일/제 3 일의 약동학적 측정 비율: RAUC=100*제 7 일 AUC _{0-12hr} /제 3 일 AUC _{0-12hr} . RC _{max} =100*제 7 일 C _{max} /제 3 일 C _{max} . 2. 제 7 일/제 1 일의 약동학적 측정 비율: RAUC= 100*제 7 일 AUC _{0-12hr} /제 1 일 AUC _{0-12hr} . RC _{max} =100*제 7 일 C _{max} /제 1 일 C _{max} . 3. 코호트 2 감시 군 (5 명의 피험자를 KarXT 150/20 BID 로 무작위화하고, 1 명의 피험자를 플라시보로 무작위화함) 을 제 4 일 아침 투여 이후 중단함. 4. 연구 동안, 코호트 3 군 3b (8 명의 피험자를 KarXT 150/40 BID 로 무작위화하고, 1 명의 피험자를 플라시보로 무작위화함) 를 제 5 일 아침 투여 이후 중단함.								

[0383]

[0384]

도 50 은 PK 개체군에 대한 치료 및 방문 (일) 에 의한 평균 (± SD) 트로스피움 PK 농도-시간 프로파일을 비교한다. 도 51 은 PK 개체군에 대한 치료 및 방문 (일) 에 의한 평균 (± SD) 트로스피움 PK 최저 농도를 나타낸다. 정상 상태에 도달하는 것은 평가되지 않았다.

[0385]

실시예 7 - KAR-001 에 비해 KAR-003 의 트로스피움 약동학

[0386]

KAR-001 (사전 치료 없이 트로스피움 단독의 처음 투여량) (표 33) 의 제 1 일 및 KAR-003 (사전 치료 없이 엑사노멜라인 + 트로스피움의 처음 투여량) (표 32) 의 제 1 일로부터 트로스피움에 대한 GM 노출의 비교는, KAR-003 로부터의 트로스피움 노출이 KAR-001 로부터 수득된 것보다 약 2.1- 내지 2.5-배 더 높다는 것을 나타낸다. 비록 연구들 사이의 제 3 일 GM 노출의 비교가 실제로 일대일 비교는 아니지만 (엑사노멜라인 투여는 KAR-003 연구에서 제 3 일까지 시작하지 않았음), 피험자에게 투여되는 트로스피움의 투여 횟수 및 일일량은 동일하다. KAR-003 (표 32) 로부터의 제 3 일 GM 트로스피움 노출은 또한 KAR-001 (표 33) 로부터 수득된 것보다

~2.4- 내지 3.3-배 더 높다. KAR-003 (표 32) 으로부터의 KarXT 100/20 BID 코호트 (코호트 1) 에 대한 트로스피움에 관한 제 7 일 노출과 KAR-001 (표 33) 로부터의 엑사노멜라인 + 트로스피움 군으로부터의 제 9 일 노출의 비교는, 노출이 KAR-001 로부터 수득된 것보다 다시 한 번 더 높았다는 것 (약 3.5- 내지 4.3-배) 을 나타낸다.

[0387] 트로스피움에 대한 중앙값 T_{max} 은, KAR-003 에 대한 KarXT 100/20 BID 군에 대해 제 3 일 및 제 7 일에 및 KAR-001 에 대한 엑사노멜라인 + 트로스피움 군에 대해 제 3 일 및 제 9 일에 1.0 시간이었다. 트로스피움에 대한 중앙값 T_{max} 은, 트로스피움에 대한 중앙값 T_{max} (트로스피움 단독 군 (KAR-001) 에 대한 제 1 일에 3.0 시간) 에 비하여 KarXT 50/20 BID 군 (KAR-003) 에 대한 제 1 일에 더 낮았다 (1.0 시간).

[0388] 표 32 는 PK 개체군에 관하여 제 1 일에 KarXT 50/20 BID 치료 (모든 코호트) 에 대한 및 제 3 일 및 제 7 일에 KarXT 100/20 BID 치료에 대한 KAR-003 트로스피움 PK 매개변수의 부분집합을 요약한다. 표 33 은 PK 개체군에 관하여 제 1 일에 트로스피움-단독 치료 및 제 3 일 및 제 9 일에 엑사노멜라인 + 트로스피움 치료에 관하여 KAR-001 트로스피움 PK 매개변수의 부분집합을 요약한다.

[0389] 표 32: 제 1 일에 KarXT 50/20 BID (모든 코호트) 및 제 3 일 및 제 7 일에 KarXT 100/20 BID 에 관한 KAR-003 트로스피움 PK 매개변수의 부분집합

KAR-003 PK 매개변수	KAR 50/20 BID		코호트 1 - KAR 100/20 BID			
	제 1 일		제 3 일		제 7 일	
	n	통계 [1]	n	통계 [1]	n	통계 [1]
C_{max} (pg/mL)	53	1824.7 (98.7)	18	5705.6 (80.7)	16	7494.9 (88.3)
T_{max} (h)	53	1.0 (1.0, 10.0)	18	1.0 (1.0, 3.0)	16	1.0 (0.0, 1.0)
AUC_{0-12hr} (h*pg/mL)	49	10623.7 (78.5)	18	29253.9 (59.0)	16	40488.0 (69.3)
AUC_{0-inf} (h*pg/mL)	26	16526.6 (70.6)	N/A	N/A	N/A	N/A
1. 매개변수에 대한 통계는, 최소 및 최대 값을 갖는 중앙값으로 나타내어지는 T_{max} 를 제외하고는, 기하학적 평균 (기하학적 CV%) 으로 나타내어짐.						

[0390]

[0391] 표 33: 제 1 일, 제 3 일 및 제 9 일에 KAR-001 에 대한 트로스피움 PK 매개변수의 부분집합

KAR-001 PK 매개변수	트로스피움 단독 [1]		엑사노멜라인 + 트로스피움 [1]			
	제 1 일		제 3 일		제 9 일	
	n	통계 [2]	n	통계 [2]	n	통계 [2]
C _{max} (pg/mL)	33	721.9 (78.2)	34	1711.6 (89.8)	33	1733.6 (124.1)
T _{max} (h)	33	3.0 (1.0, 5.9)	34	1.0 (1.0, 5.9)	33	1.0 (0.0, 4.0)
AUC _{0-tau} (h*pg/mL)	26	5028.6 (65.9)	23	12176.3 (61.6)	30	11395.2 (105.9)
AUC _{0-inf} (h*pg/mL)	26	7787.3 (55.4)	23	18149.4 (62.0)	30	17519.4 (93.2)

SD 가 로그-변환 데이터의 표준 편차인, 기하학적 CV%=100*(exp(SD²)-1)^{0.5}. KAR-001 에서, 엑사노멜라인 투여는 제 3 일에 개시함. 이에 따라, 제 3 일은 엑사노멜라인 투여의 제 1 일이고, 제 9 일은 엑사노멜라인 투여의 제 7 일임.

- KAR-001 에서, 엑사노멜라인 + 트로스피움 군은 2-일 도입 단계 동안 20 mg 트로스피움 BID (TDD 40 mg) 및 플라시보 BID; 및 2 개의 플라시보 캡슐 QD; 이후 제 3 일 내지 제 9 일에 75 mg 엑사노멜라인 TID 및 20 mg 트로스피움 BID (TDD 40 mg) 및 플라시보 QD 를 수여받음.
- 매개변수에 대한 통계는, 최소 및 최대 값을 갖는 중앙값으로 나타내어지는 T_{max} 을 제외하고는, 기하학적 평균 (기하학적 CV%) 으로 나타내어짐.

[0392]

[0393] 표 34 는 KAR-001 연구에서 안전성 개체군에 대한 기관계 대분류 (SOC) 및 바람직한 용어에 의한 콜린성 TEAE 의 발생률을 열거한다. 콜린성 TEAE 의 전체 피험자 발생률은, KAR-001 에서의 엑사노멜라인 + 트로스피움 군 (12 명의 [34.3%] 피험자), KarXT 100/20 BID 군 (7 명의 [38.9%] 피험자), 및 KarXT 125/40 BID 군 (6 명의 [33.3%] 피험자) 사이에 유사하였다.

[0394] 표 34: 기관계 대분류 및 바람직한 용어에 의한 콜린성-치료-유발 부작용 이벤트의 KAR-001 발생률 - 안전성 개체군

기관계 대분류 바람직한 용어	엑사노멜라인 단독 [1] (n = 34) n (%) #	엑사노멜라인 + 트로스피움 [2] (n = 35) n (%) #	총 (n = 69) n (%) #
임의의 TEAE 를 갖는 피험자	21 (61.8) 64	12 (34.3) 33	33 (47.8) 97
위장관 질환	18 (52.9) 40	12 (34.3) 25	30 (43.5) 65
타액 과다분비	12 (35.3) 16	9 (25.7) 11	21 (30.4) 27
메스꺼움	8 (23.5) 11	6 (17.1) 8	14 (20.3) 19
설사	7 (20.6) 8	2 (5.7) 4	9 (13.0) 12
구토	5 (14.7) 5	2 (5.7) 2	7 (10.1) 7
피부 및 피하 조직 장애	16 (47.1) 24	7 (20.0) 8	23 (33.3) 32
다한증	16 (47.1) 24	7 (20.0) 8	23 (33.3) 32

분모로서 열의 상단에서 피험자의 수로부터 백분율을 계산하였음. # 는 TEAE 의 개별적 발생의 수였음. TEAE 는 연구 약물의 투여 이후 처음 시간 동안 발생하거나, 이전에 존재했지만 투여 이후 연구 약물에 대한 심각성 또는 관계가 악화되는 부작용 이벤트로서 정의되었음. 비콜린성 부작용 이벤트의 경우, 임의의 연구 약물의 처음 투여 (제 1 일) 를 사용하였고, 콜린성 부작용 이벤트의 경우, 엑사노멜라인의 처음 투여 (제 3 일) 를 사용하였음. 콜린성 부작용 이벤트는, 부작용 이벤트의 개시가 치료-유발되는 마지막 투여의 24 시간 (포함) 이내에 이루어져야 한다는 추가적 사양을 가짐. 각각의 요약 수준에서 (전체,

[0395]

기관계 대분류 용어, 바람직한 용어), 하나 초과와 부작용 이벤트를 보고한 피험자는 한 번만 집계되었음. 연구 동안, 피험자는 하나 초과와 바람직한 용어에 기여했을 수 있음.

KAR-001 에서, 엑사노멜라인 투여는 제 3 일에 개시되었음. 이에 따라 제 3 일은 엑사노멜라인 투여의 제 1 일이었고, 제 9 일은 엑사노멜라인 투여의 제 7 일이었음 .

1. KAR-001 에서, 엑사노멜라인-단독 치료 군은 2-일 도입 단계 동안 2 개의 플라시보 캡슐 TID, 이후 제 3 일 내지 제 9 일에 엑사노멜라인 75 mg TID (TDD 225 mg) 및 플라시보를 수여받음.
2. KAR-001 에서, 엑사노멜라인 + 트로스피움 군은 2-일 도입 단계 동안 트로스피움 20 mg BID (TDD 40 mg) 및 플라시보 BID; 및 2 개의 플라시보 캡슐 QD; 이후 제 3 일 내지 제 9 일에 엑사노멜라인 75 mg TID 및 트로스피움 20 mg BID (TDD 40 mg) 및 플라시보 QD 를 수여받음.

[0396]

[0397]

타액 과다분비, 다한증, 및 설사의 피험자 발생률은 KarXT 100/20 BID 및 KarXT 125/40 BID 군에 비하여 KAR-001 에서의 엑사노멜라인 + 트로스피움 군에서 더 높았다. 타액 과다분비는 KAR-001 에서의 엑사노멜라인 + 트로스피움 군에서의 피험자 중 25.7 %, KarXT 100/20 BID 군에서의 피험자 중 5.6 % 에서 발생하였고, KarXT 125/40 BID 군에서의 피험자에서는 발생하지 않았다. 다한증은 KAR-001 에서의 엑사노멜라인 + 트로스피움 군에서 피험자 중 20.0%, KarXT 100/20 BID 군에서의 피험자 중 5.6%, 및 KarXT 125/40 BID 군에서의 피험자 중 11.1% 에서 발생하였다. 설사는 KAR-001 에서 엑사노멜라인 + 트로스피움 군에서의 피험자 중 5.7% 에서 발생하였고, KarXT 100/20 BID 군 또는 KarXT 125/40 BID 군에서의 피험자에서는 발생하지 않았다.

[0398]

KAR-001 에서 엑사노멜라인 + 트로스피움 군은 메스꺼움 및 구토에 대하여 KarXT 100/20 BID 및 KarXT 125/40 BID 군에 비하여 다른 명백한 경향을 나타내지 않았다. 메스꺼움은 KAR-001 에서 엑사노멜라인 + 트로스피움 군에서의 피험자 중 17.1% 에서 및 각각의 KarXT 100/20 BID 및 KarXT 125/40 BID 군에서의 피험자 중 22.2% 에서 발생하였다. 구토는 KAR-001 에서의 엑사노멜라인 + 트로스피움 군에서 피험자 중 5.7%, KarXT 100/20 BID 군에서 피험자 중 27.8%, 및 KarXT 125/40 BID 군에서의 피험자 중 5.6% 에서 발생하였다.

[0399]

엑사노멜라인 및 트로스피움은 모든 투여량에서 KAR-003 제형의 경구 투여 이후 전신 순환으로 흡수되었다. PK 결과는 엑사노멜라인 또는 트로스피움이 다른 약물의 PK 거동에 의미있는 영향을 주지 않음을 제안한다. KAR-003 제형은 두 화합물 모두가 별도로 투여되는, KAR-001 에 비하여 향상된 엑사노멜라인 및 트로스피움 혈액 수준을 제공하였다.

[0400]

신규한 안전성 신호는 KarXT 제형을 사용하여서는 보고되지 않았다. 모든 TEEAE 는 SAE 또는 사망 없이 심각성에 있어서 경증 또는 중등도였다. 타액 과다분비, 다한증, 및 설사의 피험자 발생률은, KAR-003 에서 KarXT 100/20 BID 및 KarXT 125/40 BID 군에 비하여 KAR-001 에서 엑사노멜라인 + 트로스피움 군에서 더 높았다.

[0401]

진술한 설명은 이해의 명확성을 위해서만 주어지고, 개시 내용의 범주 내의 변형은 당업자에게 명백할 수 있으므로, 이로부터 불필요한 제한이 이해되지 않아야 한다. 명세서 전반에 걸쳐, 조성물이 구성성분 또는 물질을 포함하는 것으로 기재되는 경우, 조성물은 또한 달리 기재되지 않는 한, 언급된 구성성분 또는 물질의 임의의 조합으로 본질적으로 이루어지거나, 이로 이루어질 수 있는 것으로 여겨진다. 마찬가지로, 방법을 단계를 포함하는 것으로 설명되는 경우, 방법은 또한 달리 기재되지 않는 한, 언급된 단계로 본질적으로 이루어지거나 이로 이루어질 수 있는 것으로 여겨진다. 본원에서 적절하게 예시적으로 개시되는 개시내용은 본원에서 구체적으로 개시되지 않은 임의의 요소 또는 단계의 부재 하에 실시될 수 있다.

[0402]

본원에 개시된 방법 및 이의 개별적 단계의 실시는, 수동으로 및/또는 전자 장비의 도움으로 또는 이에 의해 제공된 자동화에 의해 수행될 수 있다. 비록 방법이 구현예를 참조로 기재되었기는 했지만, 당업자는 방법과 관련된 동작을 수행하는 다른 방식이 사용될 수 있음을 쉽게 이해할 것이다. 예를 들어, 다양한 단계의 순

서는 달리 기재되지 않는 한, 방법의 범주 또는 취지로부터 벗어나지 않으면서 변화될 수 있다. 또한, 개별적 단계 중 일부는 조합, 생략 또는 추가 단계로 추가 세분화될 수 있다.

[0403] 명확성을 위해 별도의 구현예의 맥락에서 기재되는, 본 발명의 특정 특징은 또한 단일 구현예에서 조합으로 제공될 수 있음이 이해된다. 반대로, 간결함을 위해, 단일 구현예의 맥락에서 기재되는 본 발명의 다양한 특징은, 또한 별도로 또는 임의의 적합한 하위 조합으로 제공될 수 있다. 본원에 기재된 일반 화학식에 포함된 변수에 의해 나타내어진 화학적 기에 대한 존재하는 구현예의 모든 조합은, 상기 조합이 안정한 화합물 (즉, 단리되고, 특징 분석되고, 생물학적 활성에 대하여 시험될 수 있는 화합물) 을 포함하는 정도로, 마치 각각의 및 모든 조합이 개별적으로 명백하게 언급되는 것처럼 본 발명에 의해 구체적으로 포함된다. 또한, 상기 변수를 기재하는 구현예에서 열거된 화학적 기의 모든 하위 조합, 뿐만 아니라 본원에 기재된 용도 및 의학적 지표의 모든 하위 조합은, 또한 마치 화학적 기의 각각의 및 모든 하위 조합 및 용도 및 의학적 지표의 하위 조합이 개별적으로 및 명시적으로 본원에서 언급되는 것처럼 본 발명에 의해 구체적으로 포함된다.

[0404] 본원에서 언급된 모든 특허, 간행물 및 참고 문헌은 완전히 참조 인용된다. 본 개시내용과 포함된 특허, 간행물 및 참고 문헌이 상충되는 경우, 본 개시가 우선한다.

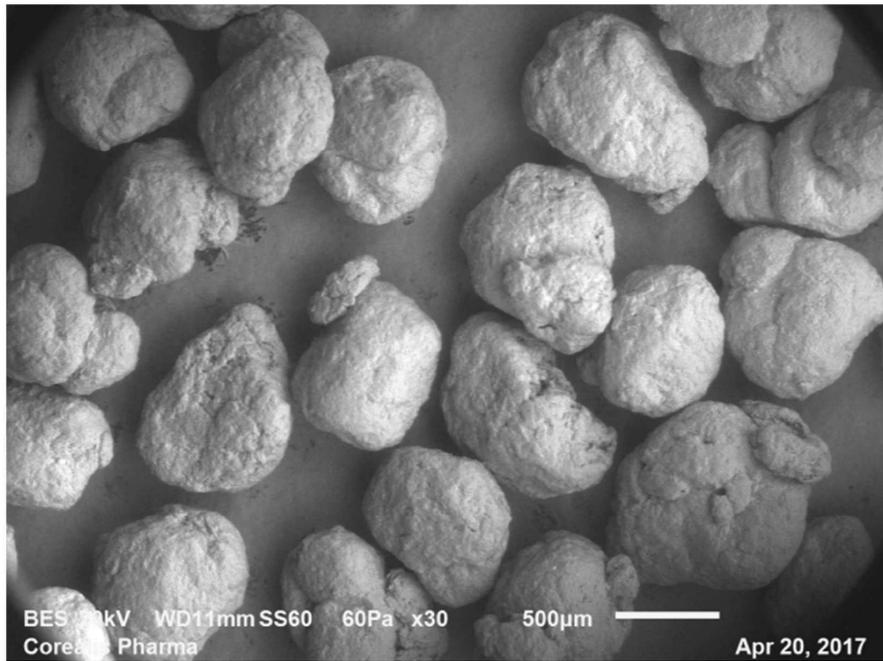
도면

도면1

COREALIS Pharma 액시노멜라민/트로스피움 HCl 펠렛에 대한 안정성 프로토콜 제조일 : 2016DE12, 인큐베이션일 : 2016DE16																
프로젝트	로트 (강도)	패키징	안정성 조건			시점 (개월)										
			25°C/ 60% RH (20 개의 램플/병)	30°C/ 65% RH (20 개의 램플/병)	40°C/ 75% RH (20 개의 램플/병)	0	1	2	3	6	EXTRA					
286-02	액시노멜라민 50mg (lb) 트로스피움 HCl 20mg	밀봉된 PP 램플 갓는 30cc HDPE 병	6 개의 병 (20 개의 램플/병)	6 개의 병 (20 개의 램플/병)	4 개의 병 (20 개의 램플/병)	2016DE16	2017JA16	2017FE16	2017MR16	2017JA16	2017FE16	2017MR16	2017JA16	2017FE16	2017MR16	TBD
	액시노멜라민 50mg (lb) 트로스피움 HCl 10mg		5 개의 병 (20 개의 램플/병)	6 개의 병 (20 개의 램플/병)	3 개의 병 (20 개의 램플/병)		2017JA16	2017FE16	2017MR16	2017JA16	2017FE16	2017MR16	2017JA16	2017FE16	2017MR16	TBD

샘플은 하기에 대해 분석됨:
 외관, 어세이, 관련 물질, KF 및 용해
 클리어인트 요청으로, 샘플은 램플로부터 제거되고 분석될 것임.

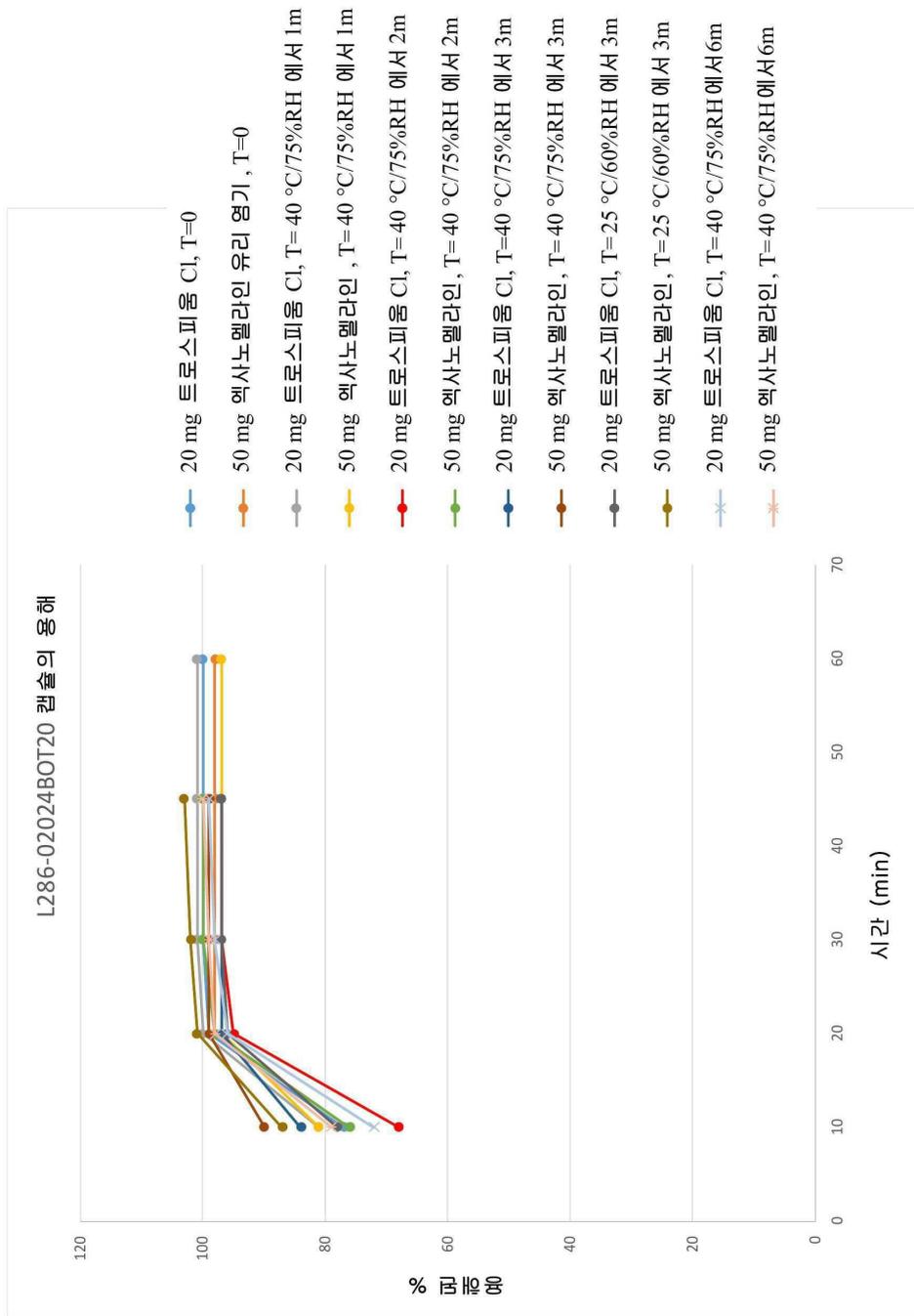
도면2



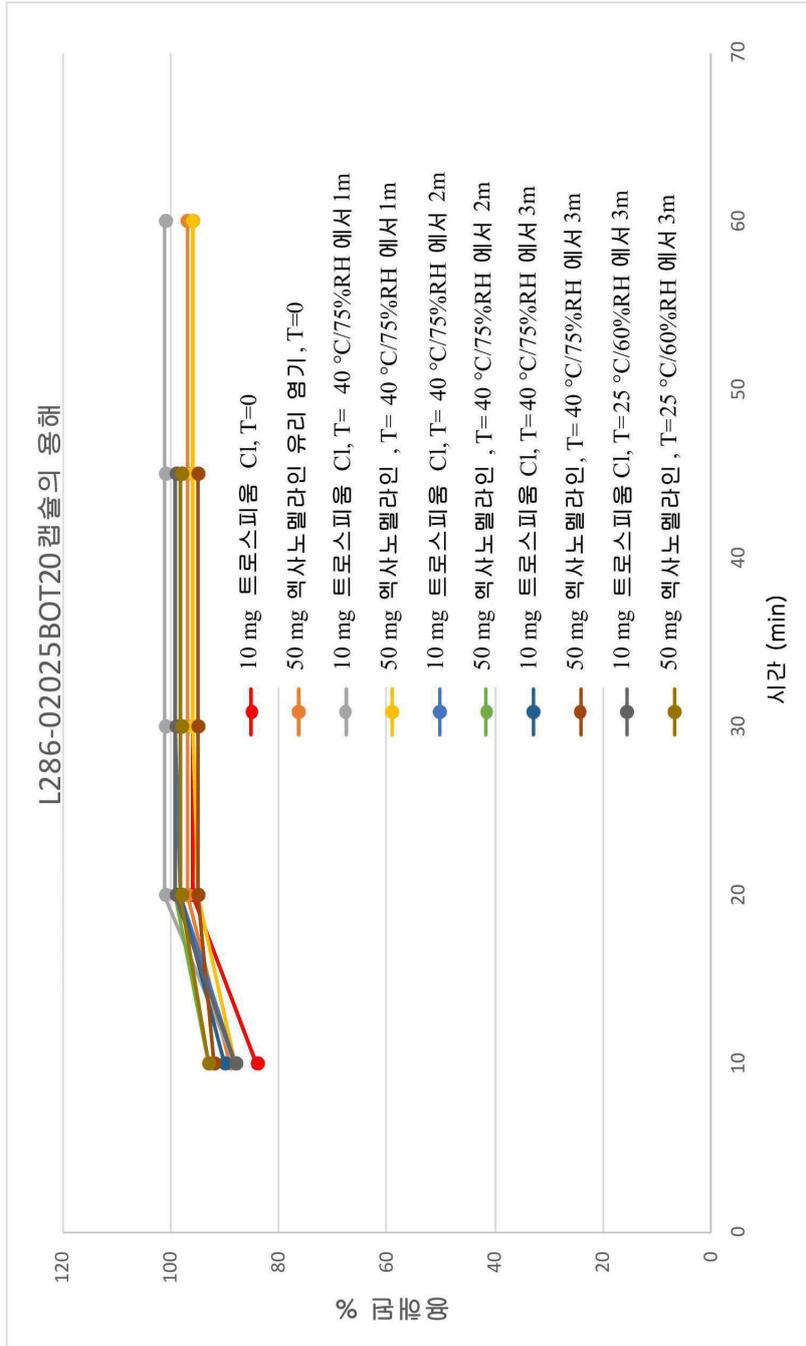
도면3



도면4



도면5



도면6

저장		T=0		25°C/60%RH	
시험 기술		방법, Rev 0		3개월	
본격시에 사용된 사양		인정성, Rev 01		인정성, Rev 01	
허용 기준에 부합 (Y/N)		Y		Y	
기준 KF에 의한 물 양량 (USP <821> 방법 1B) (n=3)	% 라벨 클레임 엑사노멜라민	%w/w	2.4	2.8	2.5
	% 라벨 클레임 엑사노멜라민	104.5 °C	99.8	102.3	102.3
	mg 엑사노멜라민/캡슐	52.3 °C	49.9	51.2	51.2
아세이 (Corellis-28602-AD-01) (n=2)	%라벨 클레임 트로스피움 클로라이드	97.5 °C	97.7	99.6	97.8
	mg 트로스피움 클로라이드/캡슐	9.8 °C	9.8	10.0	9.8
	방법 개정	0	01	02	03
관련 물질 (%LC) ^{A,B} (Corellis-28602-AD-01) (n=2)	트로스피움 클로라이드 관련 화합물 B	검출되지 않음 ^c	검출되지 않음	검출되지 않음	검출되지 않음
	트로스피움 클로라이드 관련 화합물 A	검출되지 않음 ^c	<0.1	검출되지 않음	검출되지 않음
	폴록산 188	0.15 °C	0.14	0.14	0.14
	(엑사노멜라민, RRT10.23) ^{1,2}	-	0.18	0.16	0.24
	(엑사노멜라민, RRT1.0) ^{1,2}	0.15 °C	0.32 ¹	0.30	0.37
총 폴록산물	방법 개정	0	01	02	03

도면8

시험 기술		40°C/75%RH	
본격시에 사용된 사양		3개월 인정성, Rev 01	6개월 인정성, Rev 01
허용 기준에 포함 (Y/N)		Y	Y
기술 KF에 의한 물 함량 (USP <921> 방법 1a) (n=3)	%w/w	2.4	2.5
	% 라벨 클레임 엑사노멜라민	104.5 c	99.3
	mg 엑사노멜라민/캔술	52.3 c	49.6
어 세 이 (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	%라벨 클레임 트로스피움 클로라이드	97.5 c	97.0
	mg 트로스피움 클로라이드/캔술	9.8 c	9.7
	방법 개정	0	01
관련 물질 (%LC) ^{A, D} (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	트로스피움 클로라이드 관련 화합물 B	검출되지 않음 c	검출되지 않음
	트로스피움 클로라이드 관련 화합물 A	검출되지 않음 c	검출되지 않음
	불특정 불순물 (엑사노멜라민, RRT0.24) EF	0.15 c	0.14
	불특정 불순물 (엑사노멜라민, RRT1.09) EF	-	0.14
	총 불순물	0.15 c	0.28
방법 개정	0	01	02
		초기물에 비해 변화 없음	초기물에 비해 변화 없음

도면9

지장 시험 기술 분석시에 사용된 사양		T=0 방출, Rev 0		25°C/60%RH 6개월 안정성, Rev 01		9개월 안정성, Rev 01	
허용 기준에 부합 (Y/N)		Y		Y		Y	
항목		%LC	범위	%LC	범위 ^a	%LC	범위
액사노멜린 시간 (min)		54	12-69	30	7-57	34	1-74
용해 (%LC)		98	90-102	85	75-97	89	62-101
(C=80%)		103	102-104	100	98-101	99	87-102
트로스피롤 클로라이드 (50mg, 0.1N HCl, 50 rpm 으로 깨들)		103	103-104	102	101-103	102	96-103
범위		%LC	범위	%LC	범위 ^e	%LC	범위
범위		49	11-83	27	6-60	32	0-65
범위		93	87-98	85	75-99	86	88-103
범위		96	94-102	97	92-103	95	81-100
범위		96	94-102	99	95-103	97	90-104
범위		0	0	01	01	01	01
총 이스트 및 곰팡이 카운트 (TYMC) ≤100 cfu/g		<50 cfu/g		N/A		N/A	
총 호기성 미세균 카운트 (TAMC) ≤1000 cfu/g		< 500 cfu/g		N/A		N/A	
대장균: 부재		부재		N/A		N/A	
미생물 한계치 * USP<61>, <62>		N/A		N/A		N/A	

도면10

저장		T=0		30°C/65%RH	
시험 기술		안정성, Rev 0		안정성, Rev 01	
분석시에 사용된 사양		안정성, Rev 0		안정성, Rev 01	
허용 기준에 부합 (Y/N)		Y		Y	
용해 (%LC) (Corealis-26602-B-01) (n=6) (900 mL 의 0.1N HCl, 50 rpm 으로 패들)	엑사노멜린 시간 (min.)	%LC	범위	%LC	범위
	10	54	12-89	35	14-58
	20	98	90-102	85	69-96
	(Q=80%) 30	103	102-104	101	98-103
	45	103	103-104	102	100-104
	트로스피울 클로라이드 시간 (min.)	%LC	범위	%LC	범위
	10	49	11-83	30	9-54
	20	93	87-98	84	68-93
	(Q=80%) 30	96	94-102	96	94-102
	45	96	94-102	99	95-102
방법 개정		0		01	
총 이스트 및 곰팡이 카운트 (TYMC): ≤100 cfu/g		<50 cfu/g		N/A	
총 호기성 미생물 카운트 (TAMC): ≤1000 cfu/g		< 500 cfu/g		N/A	
대장균: 부재		부재		N/A	
미생물 한계치 ■ USP<61>, <62>					

도면11

지장		40°C/75%RH	
시험 기술		3 개월	
분석시에 사용된 사양		안정성, Rev 01	
		안정성, Rev 01	
		안정성, Rev 01	
허용 기준에 부합 (Y/N) 용해 (%LC) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 mL 의 0.1N HCl, 50 rpm 으로 패들)	엑사노멜라인 시간 (min.)	범위	범위
		%LC	%LC
		범위	범위
		%LC	%LC
		범위	범위
		%LC	%LC
	트로스피움 클로라이드 시간 (min.)	범위	범위
		%LC	%LC
		범위	범위
		%LC	%LC
미생물 한계치 * USP <61>, <62>	총 이스트 및 곰팡이 카운트 (TYMC): ≤100 cfu/g	<50 cfu/g	N/A
	총 호기성 미생물 카운트 (TAMC): ≤1000 cfu/g	< 500 cfu/g	N/A
	대장균: 부재	부재	N/A
			N/A

도면12

엑사노멜라인/트로스피움 Cl 50/10 mg 캡슐에 대한
엑사노멜라인 API 관련 물질 프로파일

안정성 시점	초기	T= 3 개월	T= 6 개월	T= 9 개월
관련 물질 (%w/w) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	불특성 불순물 (RRT 0.23)	0.14	0.14	0.14
	불특성 불순물 (RRT 1.09)	<0.1	0.16	0.14
	방법 개정	0	01	02

도면13

엑사노멜라민/트로스피움 Cl 50/10 mg 캡슐에 대한
트로스피움 클로라이드 API 관련 물질 프로파일

안정성 시점		초기	T=3 개월	T=6 개월	T=9 개월
관련 물질 (%w/w) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	불특정 불순물	검출되지 않음	검출되지 않음	검출되지 않음	검출되지 않음
	방법 개정	0	01	02	03

도면14

엑사노멜라민/트로스피움 Cl 50/10 mg 캡슐에 대한 사양

시험 기술	허용 기준	허용 기준
	방출, Rev 0	안정성, Rev 01
기술 (시각적)	마킹이 없는 백색 내지 황백색 불투명 경질 셀 캡슐	마킹이 없는 백색 내지 황백색 불투명 경질 셀 캡슐
KF 에 의한 물 함량 (USP <921>, 방법 1a)	보고 결과	보고 결과
어세이 (%LC) (Corealis-28602-AD)	엑사노멜라민: 90 - 110% 라벨 클레임 (45 - 55 mg 엑사노멜라민/캡슐) 트로스피움 클로라이드: 90 - 110% 라벨 클레임 (9 - 11mg 트로스피움 클로라이드/캡슐)	엑사노멜라민: 90 - 110% 라벨 클레임 (45 - 55 mg 엑사노멜라민/캡슐) 트로스피움 클로라이드: 90 - 110% 라벨 클레임 (9 - 11mg 트로스피움 클로라이드/캡슐)
관련 물질 (%LC) ^A (Corealis-28602-AD)	트로스피움 클로라이드 관련 화합물 B: NMT 0.2%LC	트로스피움 클로라이드 관련 화합물 B: NMT 0.2%LC
	트로스피움 클로라이드 관련 화합물 A: NMT 0.2%LC	트로스피움 클로라이드 관련 화합물 A: NMT 0.2%LC
	임의의 단일 불특정 불순물 : NMT 0.2%LC	임의의 단일 불특정 불순물 : NMT 0.2%LC
	총 불순물 : NMT 1.5%LC	총 불순물 : NMT 1.5%LC
용해 (Corealis-28602-B)	엑사노멜라민: NLT 80% (Q)의 엑사노멜라민의 라벨링된 양이 30 분에 용해됨. 보고 프로파일	엑사노멜라민: NLT 80% (Q)의 엑사노멜라민의 라벨링된 양이 30 분에 용해됨. 보고 프로파일
	트로스피움 클로라이드 : NLT 80% (Q)의 트로스피움 클로라이드의 라벨링된 양이 30 분에 용해됨. 보고 프로파일	트로스피움 클로라이드 : NLT 80% (Q)의 트로스피움 클로라이드의 라벨링된 양이 30 분에 용해됨. 보고 프로파일
미생물 한계치 ^B USP <61>, <62>	총 이스트 및 곰팡이 카운트 (TYMC): ≤100 cfu/g	총 이스트 및 곰팡이 카운트 (TYMC): ≤100 cfu/g
	총 호기성 미생물 카운트 (TAMC): ≤1000 cfu/g	총 호기성 미생물 카운트 (TAMC): ≤1000 cfu/g
	대장균: 부재	대장균: 부재

도면15

저장		25°C/60%RH	
시험 기술		3 개월	6 개월
분석시에 사용된 사양		안정성, Rev 0	안정성, Rev 0
허용 기준에 부합 (Y/N)			
기술 (시각적)	미립이 없는 황백색 결정질 펠렛	Y	Y
		마킹이 없는 황백색 펠렛명 결정 펠렛	초기 물에 비해 변화 없음
KF 에 의한 물 함량 (USP <921>, 방법 1a) (n=3)	%w/w	2.9	2.7
	% 라벨 클레임 엑사노멜라민	101.8	101.9
	mg 엑사노멜라민/캡슐	50.9	51.0
	% 라벨 클레임 트로스피움 클로라이드	98.3	98.2
아세이 (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	mg 트로스피움 클로라이드/캡슐	19.7	19.6
	방법 개정	01	02
관련 물질 (%LC) ¹ (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	트로스피움 클로라이드 관련 화합물 B	검출되지 않음	검출되지 않음
	트로스피움 클로라이드 관련 화합물 A	검출되지 않음	검출되지 않음
	불특정 불순물	0.13	0.14
	(엑사노멜라민, RRT0.23) c.d		
	불특정 불순물	0.17	0.14
	(엑사노멜라민, RRT1.09) c.d		
총 불순물		0.30	0.28
방법 개정		01	02
			03
			검출되지 않음
			검출되지 않음
			0.14
			0.20
			0.34
			03

도면16

리벨 클레임		30°C/65%RH 6 개월 안정성, Rev 0	
지장 시험 기술		T=0 안정성, Rev 0	
분석시에 사용된 사양			
허용 기준에 부합 (Y/N)		Y	
기술 (시각적)		마킹이 없는 황백색 불투명 경질 펠렛	
KF 에 의한 물 함량 (USP <921>, 방법 1a) (n=3)	%w/w	2.9	3.0
	% 리벨 클레임 엑사노 멜라민	101.8	101.5
어세이 (Conalis-28602-AD-01) (n=2)	mg 엑사노 멜라민/펠렛	50.9	50.8
	% 리벨 클레임 트로스피움 클로라이드 mg 트로스피움 클로라이드/펠렛 방법 개정	98.3 19.7	96.4 19.3
관련 물질 (%LC) ^A (Conalis-28602-AD-01) (n=2)	트로스피움 클로라이드 관련 화합물 B	검출되지 않음	검출되지 않음
	트로스피움 클로라이드 관련 화합물 A 불특정 불순물	검출되지 않음	검출되지 않음
	(엑사노멜라민, PRT0.23) ^{c,d}	0.13	0.14
	불특정 불순물	0.17	0.23
	(엑사노멜라민, PRT1.09) ^{c,d} 총 불순물	0.30	0.37
	방법 개정	01	03

도면17

저장		40°C/75%RH	
시험 기술		3 개월	6 개월
본격시에 사용된 사양		안정성, Rev 0	안정성, Rev 0
허용 기준에 부합 (Y/N)		Y	N
기술 (시각적)		마킹이 없는 황백색 불투명 결정 질 결함	초기물에 비해 변화 없음
KF 에 의한 물 함량 (USP <921>, 방법 1a) (n=3)	%w/w	2.9	2.9
어세이 (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% 라벨 클레어인 엑시노멜라민	101.8	101.8
	mg 엑시노멜라민/캡슐	50.9	50.9
	% 라벨 클레어인 트로스피움 클로라이드	98.3	98.1
	mg 트로스피움 클로라이드/캡슐	19.7	19.6
관련 물질 (%LC) (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	방법 개정	01	02
	트로스피움 클로라이드 관련 화합물 B	검출되지 않음	검출되지 않음
	트로스피움 클로라이드 관련 화합물 A	검출되지 않음	<0.1
	불특정 불순물 (엑시노멜라민, RRT0.23) s.d	0.13	0.14
	불특정 불순물 (엑시노멜라민, RRT1.09) s.d	0.17	0.20
	총 불순물	0.30	0.33
방법 개정	01	02	
			03
			03

도면18

저장		T=0		25°C/60%RH	
시험 기술		안정성, Rev 0		안정성, Rev 0	
분석시에 사용된 사양		안정성, Rev 0		안정성, Rev 0	
허용 기준에 부합 (Y/N) 용해 (%LC) (Cerealis-28602-B-01) (n=6) (900 mL 의 0.1N HCl, 50 rpm 으로 패들)	엑사노멜린	범위		범위	
	시간 (min.)	%LC	범위	%LC	범위
	10	34	0-66	27	11-46
	20	89	64-97	94	85-101
	(Q=80%) 30	100	88-105	102	99-105
	45	103	99-106	103	99-105
	트로스피움 클로라이드	범위		범위	
	시간 (min.)	%LC	범위	%LC	범위
	10	30	0-63	26	11-43
	20	86	70-95	90	83-93
(Q=80%) 30	97	91-103	96	94-99	
45	100	97-103	97	94-100	
방법 개정		01		01	
총 이스트 및 곰팡이 카운트 (TYMC): ≤100 cfu/g		<50 cfu/g		N/A	
총 호기성 미생물 카운트 (TAMC): ≤1000 cfu/g		< 500 cfu/g		N/A	
대장균: 부재		부재		N/A	
미생물 한계치 # USP<61>, <62>				N/A	

도면19

저장		30°C/65%RH	
시험 기술		6 개월	
분석시에 사용된 사양		안정성, Rev 0	
허용 기준에 포함 (Y/N)		안정성, Rev 0	
		Y	
용해 (%LC) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 mL 의 0.1N HCl, 50 rpm 으로 패들)	엑시노 멜라민	범위	범위
	시간 (min.)	%LC	%LC
	10	34	27
	20	89	78
	(Q=80%) 30	100	94
	45	103	98
	트로스피움 클로라이드	범위	범위
	시간 (min.)	%LC	%LC
	10	30	29
	20	86	80
(Q=80%) 30	97	95	
45	100	99	
방법 개정		01	
총 이스트 및 곰팡이 카운트 (TYMC): ≤100 cfu/g		<50 cfu/g	
총 호기성 미생물 카운트 (TAMC): ≤1000 cfu/g		< 500 cfu/g	
대장균: 부재		부재	
미생물 한계치 USP <61>, <62>		N/A	
		N/A	
		N/A	

도면20

저장 시험 기술 본격시에 사용된 사양	40°C/75%RH					
	T=0		3 개월		6 개월	
	안정성, Rev 0		안정성, Rev 0		안정성, Rev 0	
허용 기준에 부합 (Y/N)	Y		Y		N	
	%LC	범위	%LC	범위	%LC	범위
용해 (%LC) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 mL 의 0.1N HCl, 50 rpm 으로 패들)	엑사노멜라민 시간 (min.)	범위	범위	범위	범위	범위
	10	0-66	27	3-58	32	10-56
	20	64-97	89	70-99	94	75-101
	(Q=80%) 30	88-105	97	87-103	99	93-102
	45	99-106	99	95-103	100	97-102
	트로스피움 클로라이드 시간 (min.)	범위	범위	범위	범위	범위
	10	0-63	26	2-59	28	8-45
	20	70-95	88	75-96	83	79-98
	(Q=80%) 30	91-103	94	87-98	98	96-100
	45	97-103	96	92-98	99	98-101
미생물 한계치 B USP<61>, <62>	방법 개정	01	01	01	01	01
	총 이스트 및 곰팡이 카운트 (TYMC): ≤100 cfu/g	<50 cfu/g		N/A		N/A
	총 호기성 미생물 카운트 (TAMC): ≤1000 cfu/g	< 500 cfu/g		N/A		N/A
대장균: 부재	부재		N/A		N/A	

도면21

엑사노멜라민/트로스피움 CI 50/20 mg 캡슐에 대한
엑사노멜라민 API 관련 물질 프로파일

안정성 시험		초기	T= 3 개월	T= 6 개월
관련 물질 (%w/w) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	불특성 불순물 (RRT 0.24)	0.14	0.14	0.14
	불특성 불순물 (RRT 1.09)	0.20	0.14	0.18
	방법 개정	01	02	03

도면22

엑사노멜라민/트로스피움 Cl 50/20 mg 캡슐에 대한
트로스피움 클로라이드 API 관련 물질 프로파일

안정성 시점		초기	T= 3 개월	T= 6 개월
관련 물질 (%w/w) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	불특정 불순물	검출되지 않음	검출되지 않음	검출되지 않음
	방법 개정	01	02	03

도면23

엑사노멜라민/트로스피움 Cl 50/20 mg 캡슐에 대한 사양

시험 기술	허용 기준
	안정성, Rev 0
기술 (시각적)	마킹이 없는 백색 내지 황백색 불투명 경질 셀 캡슐
KF 에 의한 물 함량 (USP <921>, 방법 1a)	보고 결과
어세이 (%LC) (Corealis-28602-AD)	엑사노멜라민 : 90 - 110% 라벨 클레임 (45 - 55 mg 엑사노멜라민/캡슐)
	트로스피움 클로라이드 : 90 - 110% 라벨 클레임 (18 - 22mg 트로스피움 클로라이드/캡슐)
관련 물질 (%LC) ^A (Corealis-28602-AD)	트로스피움 클로라이드 관련 화합물 B: NMT 0.2%LC
	트로스피움 클로라이드 관련 화합물 A: NMT 0.2%LC
	임의의 단일 불특정 불순물: NMT 0.2%LC 총 불순물: NMT 1.5%LC
용해 (Corealis-28602-B)	엑사노멜라민 : NLT 80% (Q) 의 엑사노멜라민의 라벨링된 양이 30 분에 용해됨. 보고 프로파일
	트로스피움 클로라이드 : NLT 80% (Q) 의 트로스피움 클로라이드의 라벨링된 양이 30 분에 용해됨. 보고 프로파일
미생물 한계치 ^B USP <61>, <62>	총 이스트 및 곰팡이 카운트 (TYMC): ≤100 cfu/g
	총 호기성 미생물 카운트 (TAMC): ≤1000 cfu/g
	대장균: 부재

도면25

저장		30°C/65%RH	
시험 기술		6.개월	
분석시에 사용된 사양		안정성, Rev 0	
허용 기준에 부합 (Y/N)		Y	
기술 (시각적)		마킹이 없는 황백색 불투명 경질 셀 캡슐	초기물에 비해 변화 없음
KF 에 의한 물 함량 (USP <921>, 방법 1a) (n=3)	%w/w	2.4	2.2
	% 라벨 클레임 엑사노멜라민	102.0	102.8
	mg 엑사노멜라민/캡슐	76.5	77.1
	% 라벨 클레임 트로스피움 클로라이드	95.9	96.0
어 세이 (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	mg 트로스피움 클로라이드/캡슐	9.6	9.6
	방법 개정	01	03
관련 물질 (%LC) ^a (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	트로스피움 클로라이드 관련 화합물 B	검출되지 않음	검출되지 않음
	트로스피움 클로라이드 관련 화합물 A	검출되지 않음	검출되지 않음
	펠레경질 불순물 (엑사노멜라민_RRT0.24) ^{c,d}	0.15	0.14
	불특정 불순물 (엑사노멜라민_RRT1.10) ^{c,d}	0.15	0.24
	총 불순물	0.30	0.38
	방법 개정	01	03

도면26

저장		40°C/75%RH	
시험 기술		3 개월	6 개월
분석시에 사용된 사양		안정성, Rev 0	안정성, Rev 0
허용 기준에 부합 (Y/N)		Y	N
기술 (시각적)		초기물에 비해 변화 없음	초기물에 비해 변화 없음
KF 에 의한 물 함량 (USP <921>, 방법 1a) (n=3)	%w/w	2.4	2.3
어세이 (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% 라벨 클레임 엑사노멜라민	102.0	103.3 ^E
	mg 엑사노멜라민/캡슐	76.5	77.5 ^E
	% 라벨 클레임 트로스피움 클로라이드	95.9	98.7 ^E
	mg 트로스피움 클로라이드/캡슐	9.6	9.9 ^F
관련 물질 (%LC) ^A (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	방법 개정	01	02
	트로스피움 클로라이드 관련 화합물 B	검출되지 않음	검출되지 않음
	트로스피움 클로라이드 관련 화합물 A	검출되지 않음	<0.1
	불특정 불순물 (엑사노멜라민_RRT0.24) ^{C,D}	0.15	0.14
	불특정 불순물 (엑사노멜라민_RRT1.10) ^{C,D}	0.15	0.20
	총 불순물	0.30	0.34
	방법 개정	01	02
			03

도면27

지정		T=0		25°C/60%RH			
시험 기술		안정성, Rev 0		3개월			
분석시에 사용된 사양		안정성, Rev 0		안정성, Rev 0			
허용 기준에 포함 (Y/N)		Y		Y			
용해 (%LC) (Correalis-28602-B-01) (n=6) (900 mL 의 0.1N HCl 50 rpm 으로 패들)	엑사노엘라인 시간 (min.)	%LC	범위	%LC	범위	%LC	범위
	10	30	11-53	34	2-73	20	2-40
	20	87	79-98	89	69-103	97	83-103
	(Q=80%) 30	101	99-103	100	95-107	103	97-105
	45	104	103-105	103	99-107	104	102-105
	트로스피움 클로라이드 시간 (min.)	%LC	범위	%LC	범위	%LC	범위
	10	26	12-47	34	2-64	16	2-24
	20	84	74-91	86	70-100	93	84-104
	(Q=80%) 30	98	93-103	94	89-104	100	95-107
	45	102	95-105	96	91-104	101	95-108
총 이스트 및 곰팡이 카운트 (TYMC): ≤100 ctu/g		01		01			01
미생물 한계치 * USP <61>, <62>		<50 ctu/g		N/A		N/A	N/A
총 호기성 미생물 카운트 (TAMC): ≤1000 ctu/g		< 500 ctu/g		N/A		N/A	N/A
대장균: 부재		부재		N/A		N/A	N/A

도면28

저장		30°C/65%RH 6개월	
시험 기술		T=0	
분석시에 사용된 사양		안정성, Rev 0	
허용 기준에 부합 (Y/N)		안정성, Rev 0	
		Y	
		%LC	범위
용해 (%LC) (Corballis-28602-B-01) (n=6) (900 mL 의 0.1N HCl, 50 rpm 으로 패들)	엑사노멜라민		범위
	시간 (min.)		범위
	10	30	11-53
	20	87	79-98
	(Q=80%) 30	101	99-103
	45	104	103-105
	트로스피움 클로라이드		범위
	시간 (min.)		범위
	10	26	12-47
	20	84	74-91
(Q=80%) 30	98	93-103	
45	102	95-105	
방법 개정			01
총 이스트 및 곰팡이 카운트 (TYMC): ≤100 cfu/g		<50 cfu/g	
총 호기성 미생물 카운트 (TAMC): ≤1000 cfu/g		< 500 cfu/g	
대장균: 부재		부재	
미생물 한계치 * USP<61>, <62>		N/A	
		N/A	
		N/A	

도면29

지정		40°C/75%RH	
시험 기술		3개월	6개월
분석시에 사용된 사양		안정성, Rev 0	
허용 기준에 부합 (Y/N)		안정성, Rev 0	
		Y	N
용해 (%LC) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 mL 의 0.1N HCl, 50 rpm 으로 깨들)	엑사노멜라린 시간 (min.)	범위	범위
		%LC	%LCF
		범위	범위
		%LC	%LCF
		범위	범위
		%LC	%LCF
		범위	범위
		%LC	%LCF
		범위	범위
		%LC	%LCF
미생물 한계치 * USP-61, <62>	총 이스트 및 곰팡이 카운트 (TYMC): ≤100 cfu/g	<50 cfu/g	N/A
	총 호기성 미생물 카운트 (TAMC): ≤1000 cfu/g	< 500 cfu/g	N/A
	대장균: 부재	부재	N/A

도면30

엑사노멜라린/트로스피움 CI 75/10 mg 캡슐에 대한 엑사노멜라린
API 관련 물질 프로파일

안정성 시험		초기	T= 3 개월	T= 6 개월
관련 물질 (%w/w) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	특정성 불순물 (ART 0.23)	0.14	0.14	0.14
	특정성 불순물 (ART 1.09)	0.20	0.14	0.21
	방법 개정	01	02	03

도면31

엑사노멜라민/트로스피움 Cl 75/10 mg 캡슐에 대한 트로스피움 클로라이드 API 관련 물질 프로파일

안정성 시점		초기	T= 3 개월	T= 6 개월
관련 물질 (%w/w) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	불특정 불순물	검출되지 않음	검출되지 않음	검출되지 않음
	방법 개정	01	02	03

도면32

엑사노멜라민/트로스피움 Cl 75/10 mg 캡슐에 대한 사양

시험 기술	허용 기준
	안정성 , Rev 0
기술 (시각적)	마킹이 없는 백색 내지 황백색 불투명 경질 셀 캡슐
KF 에 의한 물 함량 (USP <921>, 방법 1a)	보고 결과
어세이 (%LC) (Corealis-28602-AD)	엑사노멜라민 : 90 - 110% 라벨 클레임 (68 - 83 mg 엑사노멜라민/캡슐)
	트로스피움 클로라이드 : 90 - 110% 라벨 클레임 (9 - 11 mg 트로스피움 클로라이드/캡슐)
관련 물질 (%LC) ^A (Corealis-28602-AD)	트로스피움 클로라이드 관련 화합물 B: NMT 0.2%LC
	트로스피움 클로라이드 관련 화합물 A: NMT 0.2%LC
	임의의 단일 불특정 불순물 : NMT 0.2%LC 총 불순물 : NMT 1.5%LC
용해 (Corealis-28602-B)	엑사노멜라민 : NLT 80% (Q) 의 엑사노멜라민 라벨링된 양이 30 분에 용해됨. 보고 프로파일
	트로스피움 클로라이드: NLT 80% (Q) 의 트로스피움 클로라이드의 라벨링된 양이 30 분에 용해됨. 보고 프로파일
미생물 한계치 ^B USP <61>, <62>	총 이스트 및 곰팡이 카운트 (TYMC): ≤100 cfu/g
	총 호기성 미생물 카운트 (TAMC): ≤1000 cfu/g
	대장균: 부재

도면33

저장 시험 기술 분석시에 사용된 사양	T = 0		25°C/60%RH			
	안정성, Rev 0		안정성, Rev 0			
	3 개월 안정성, Rev 0	6 개월 안정성, Rev 0	3 개월 안정성, Rev 0	6 개월 안정성, Rev 0		
허용 기준에 부합 (Y/N) 용해 (%LC) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 mL 의 0.1N HCl, 50 rpm 으로 페들)	엑사노멜라민 시간 (min.)	범위	범위	범위	범위	
	10	27	7-69	41	7-94	26
	20	86	74-99	98	94-105	95
	(Q=80%) 30	98	86-104	103	101-105	105
	45	101	91-105	103	102-105	106
	트로스피움 클로라이드 시간 (min.)	범위	범위	범위	범위	범위
	10	26	7-65	35	5-82	22
	20	84	75-93	92	86-97	91
	(Q=80%) 30	96	89-101	96	92-100	100
	45	99	93-102	96	93-100	101
미생물 한계치 USP <61>, <62>	방법 개정	01	01			
	종 이 스트 및 곰팡이 카운트 (TYMC): ≤100 cfu/g	<50 cfu/g				
	홍 모 기 성 미 생 물 카운트 (TAMC): ≤1000 cfu/g	< 500 cfu/g				
대장균: 부재	부재					

도면34

저장		30°C/65%RH	
시험 기술		6개월	
분석시에 사용된 사양		안정성, Rev 0	
허용 기준에 부합 (Y/N)		Y	
용해 (%LC) (Corialis-28602-B-01) (n=6) (900 mL 의 0.1N HCl, 50 rpm 으로 패들)	엑사노펜라민 시간 (min.)	%LC	%LC
	10	27	16
	20	86	85
	(Q=80%) 30	98	99
	45	101	103
	트로스피온 클로라이드 시간 (min.)	%LC	%LC
	10	26	12
	20	84	81
	(Q=80%) 30	96	94
	45	99	97
총 이스트 및 곰팡이 카운트 (TYMC): ≤100 cfu/g		범위	
총 호기성 미생물 카운트 (TAMC): ≤1000 cfu/g		범위	
대장균: 부재		범위	
미생물 한계치 USP <61>, <62>		범위	

도면35

저장		T=0		40°C/75%RH	
시험 기술		3개월		6개월	
분석시에 사용된 사양		안정성, Rev 0		안정성, Rev 0	
허용 기준에 부합 (Y/N)		Y		N	
기술 (시각적)		마킹이 없는 황백색 불투명 정육면체 펠렛	초기물에 비해 변화 없음	초기물에 비해 변화 없음	
KF에 의한 함량 (USP <921>, 방법 1a) (n=3)	%W/W	2.9	3.1	2.8	
어세이 (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% 라벨 클레임 엑사노멜라민	102.1	102.8	102.9	
	mg 엑사노멜라민/캡슐	76.5	77.1	77.2	
	% 라벨 클레임 트로스피움 클로라이드	94.6	101.3	95.4	
관련 물질 (%LC) ^a (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	mg 트로스피움 클로라이드/캡슐	18.9	20.3	19.1	
	방법 개정	01	02	03	
	트로스피움 클로라이드 관련 화합물 B	검출되지 않음	검출되지 않음	검출되지 않음	
	트로스피움 클로라이드 관련 화합물 A	검출되지 않음	<0.1	0.14	
	불특정 불순물 (엑사노멜라민, RRT0.24) ^{c,d}	0.15	0.14	0.14	
불특정 불순물 (엑사노멜라민, RRT1.10) ^{c,b}	0.18	0.21	0.27 ^e		
총 불순물	0.32	0.35	0.55		
방법 개정	01	02	03		

도면36

지장 시험 기술 분석시에 사용된 사양	25°C/60%RH					
	T = 0		3개월		6개월	
	안정성, Rev 0		안정성, Rev 0		안정성, Rev 0	
하용 기준에 부합 (Y/N)	Y		Y		Y	
용해 (%LC) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 mL 의 0.1N HCl, 50 rpm 으로 패들)	엑사노멜라민 시간 (min.)	범위	%LC	범위	%LC	범위
	10	7-69	41	7-94	26	10-48
	20	74-99	98	94-105	95	89-101
	(Q=80%) 30	86-104	103	101-105	105	105-107
	45	91-105	103	102-105	106	105-108
	트로스피롤 클로라이드 시간 (min.)	범위	%LC	범위	%LC	범위
	10	7-65	35	5-82	22	9-39
	20	75-93	92	86-97	91	87-93
	(Q=80%) 30	89-101	96	92-100	100	97-103
	45	93-102	96	93-100	101	97-104
방법 개정	01				01	
총 이스트 및 곰팡이 카운트 (TAMC): ≤100 cfu/g		<50 cfu/g		N/A		N/A
총 호기성 미생물 카운트 (TAMC): ≤1000 cfu/g		< 500 cfu/g		N/A		N/A
대장균: 부재		부재		N/A		N/A

도면37

지장		30°C/65%RH		
시험 기술		6 개월		
분석시에 사용된 사양		인정성, Rev 0		
허용 기준에 부합 (Y/N)		Y		
용해 (%LC) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 mL 의 0.1N HCl, 50 rpm 으로 패들)	액사노엘라인 시간 (min.)	%LC	%LC	범위
	10	27	16	5-46
	20	86	85	76-89
	(Q=80%) 30	98	99	96-101
	45	101	103	99-105
	트로스피움 클로라이드 시간 (min.)	%LC	%LC	범위
	10	26	12	5-34
	20	84	81	77-85
	(Q=80%) 30	96	94	92-96
	45	99	97	95-100
방법 개정		01		
총 이스트 및 곰팡이 카운트 (TYMC): ≤100 cfu/g		<50 cfu/g		
총 호기성 미생물 카운트 (TAMC): ≤1000 cfu/g		< 500 cfu/g		
대장균: 부재		부재		
미생물 한계치 USP <61>, <62>		N/A		
		N/A		

도면38

지장 시험 기술 분석시에 사용된 사양	T=0		3개월		40°C/75%RH 6개월	
	안정성, Rev 0		안정성, Rev 0		안정성, Rev 0	
	%LC	범위	%LC ^F	범위 ^F	%LC	범위
허용 기준에 부합 (Y/N) 용해 (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 mL 의 0.1N HCl, 50 rpm 으로 파들)	엑사노멜라인 시간 (min.)		Y		N	
	10	7-69	43	22-64	24	11-47
	20	74-99	91	71-100	93	78-100
	(Q=80%) 30	86-104	99	83-103	100	92-103
	45	91-105	100	84-103	102	98-104
	트로스피움 클로라이드 시간 (min.)		Y		N	
	10	7-65	39	18-67	24	9-45
	20	75-93	89	73-100	90	84-96
	(Q=80%) 30	89-101	96	90-105	97	92-100
	45	93-102	97	93-106	99	94-103
미생물 한계치 USP<61>, <62>	총 이스트 및 곰팡이 카운트 (TYMC): ≤100 cfu/g		01		01	
	총 호기성 미생물 카운트 (TAMC): ≤1000 cfu/g		<50 cfu/g		N/A	
	대장균: 부재		< 500 cfu/g		N/A	

도면39

엑사노멜라인/트로스피움 CI 75/20 mg 캡슐에 대한
엑사노멜라인 API 관련 물질 프로파일

안정성 시점	초기	T= 3 개월	T= 6 개월	
관련 물질 (%w/w) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	불특정 불순물 (RRT 0.23)	0.14	0.14	0.14
	불특정 불순물 (RRT 1.09)	0.20	0.14	0.21
	방법 개정	01	02	03

도면40

엑사노멜라민/트로스피움 Cl 75/20 mg 캡슐에 대한 트로스피움 클로라이드 API 관련 물질 프로파일

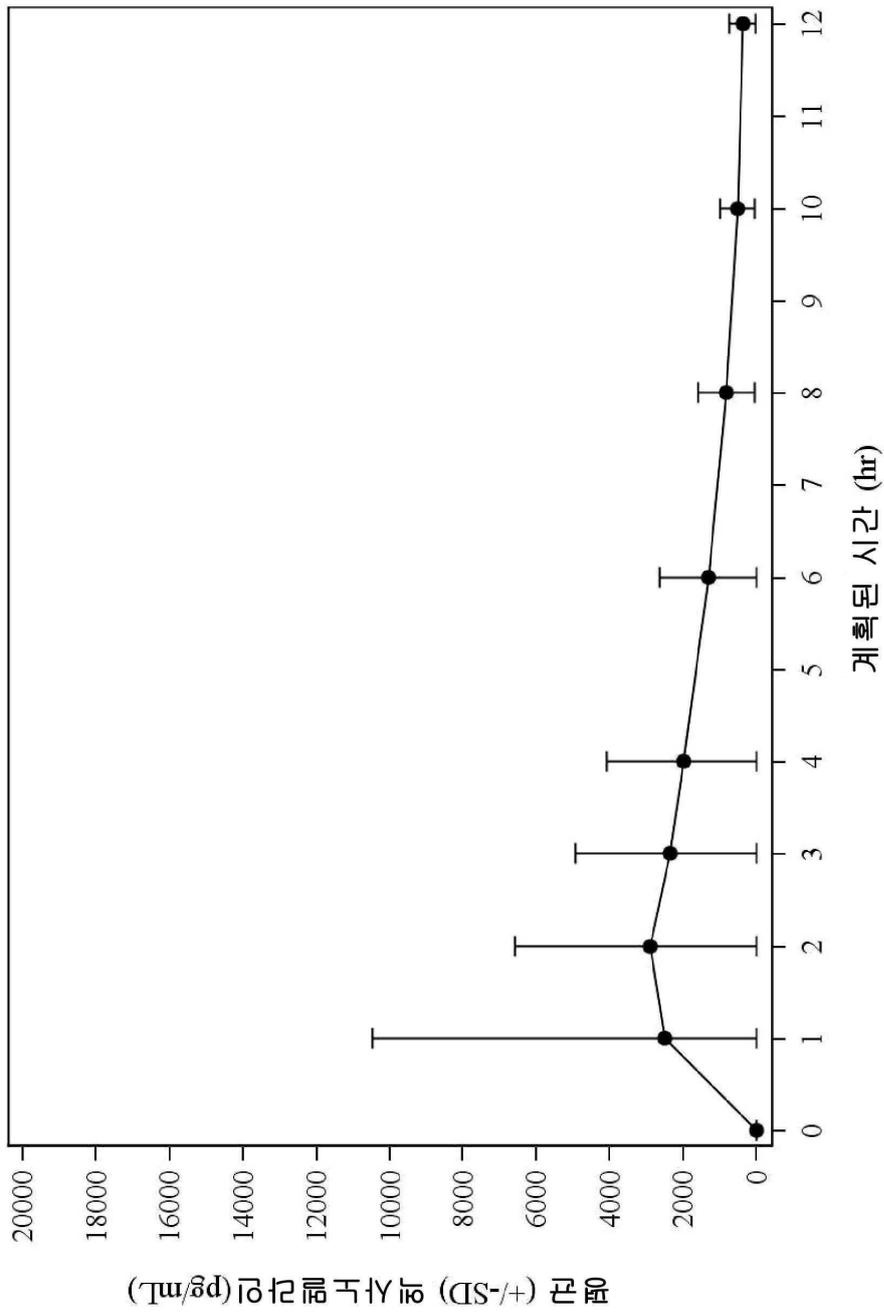
안정성 시점		초기	T= 3 개월	T= 6 개월
관련 물질 (%w/w) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	불특정 불순물	검출되지 않음	검출되지 않음	검출되지 않음
	방법 개정	01	02	03

도면41

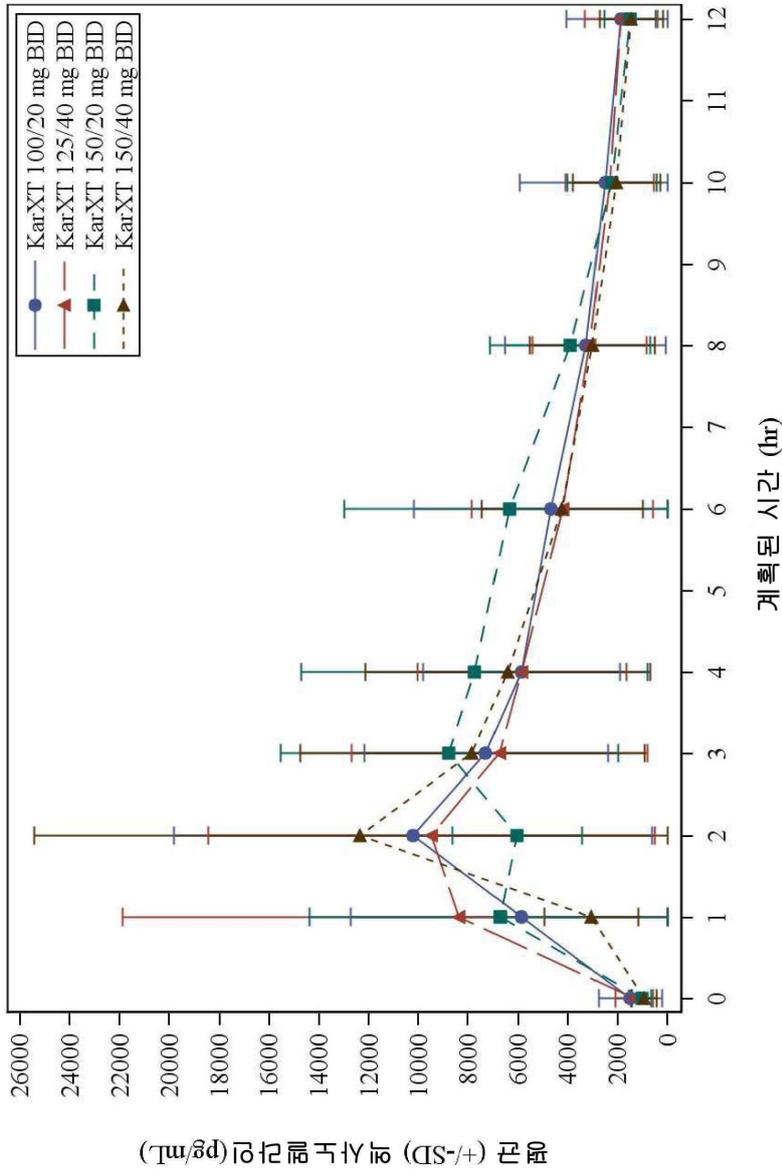
엑사노멜라민/트로스피움 Cl 75/20 mg 캡슐에 대한 사양

시험 기술	허용 기준
	안정성, Rev 0
기술 (시각적)	마킹이 없는 백색 내지 황백색 불투명 경질 셀 캡슐
KF 에 의한 물 함량 (USP <921>, 방법 1a)	보고 결과
어세이 (%LC) (Corealis-28602-AD)	엑사노멜라민 : 90 - 110% 라벨 클레임 (68 - 83 mg 엑사노멜라민/캡슐)
	트로스피움 클로라이드 : 90 - 110% 라벨 클레임 (18 - 22mg 트로스피움 클로라이드/캡슐)
관련 물질 (%LC) ^A (Corealis-28602-AD)	트로스피움 클로라이드 관련 화합물 B: NMT 0.2%LC
	트로스피움 클로라이드 관련 화합물 A: NMT 0.2%LC
	임의의 단일 불특정 불순물 : NMT 0.2%LC
	총 불순물 : NMT 1.5%LC
용해 (Corealis-28602-B)	엑사노멜라민 : NLT 80% (Q) 의 엑사노멜라민의 라벨링된 양이 30 분에 용해됨. 보고 프로파일
	트로스피움 클로라이드 : NLT 80% (Q) 의 트로스피움 클로라이드의 라벨링된 양이 30 분에 용해됨. 보고 프로파일
미생물 한계치 ^B USP<61>, <62>	총 이스트 및 곰팡이 카운트 (TYMC): ≤100 cfu/g
	총 호기성 미생물 카운트 (TAMC): ≤1000 cfu/g
	대장균: 부재

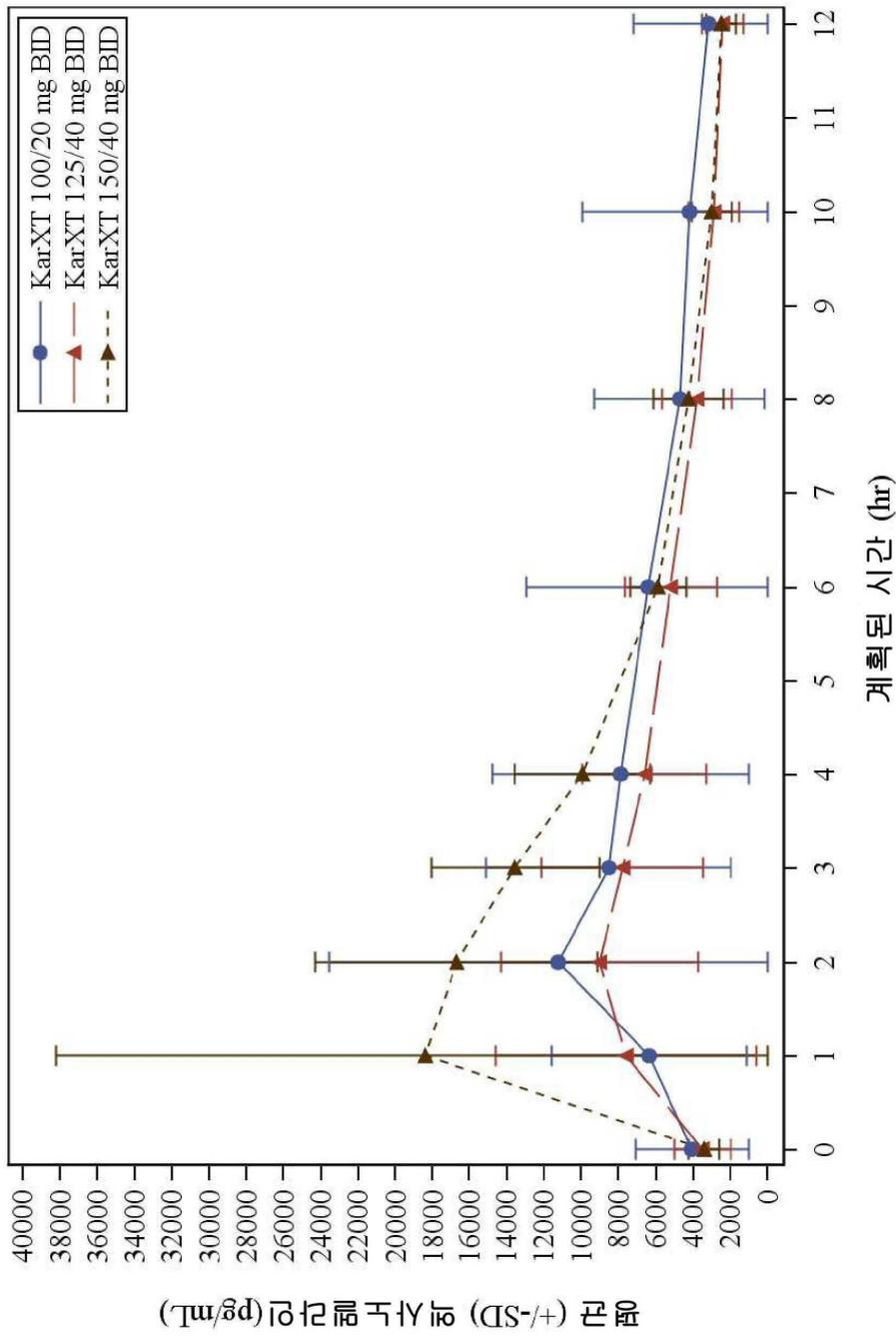
도면42



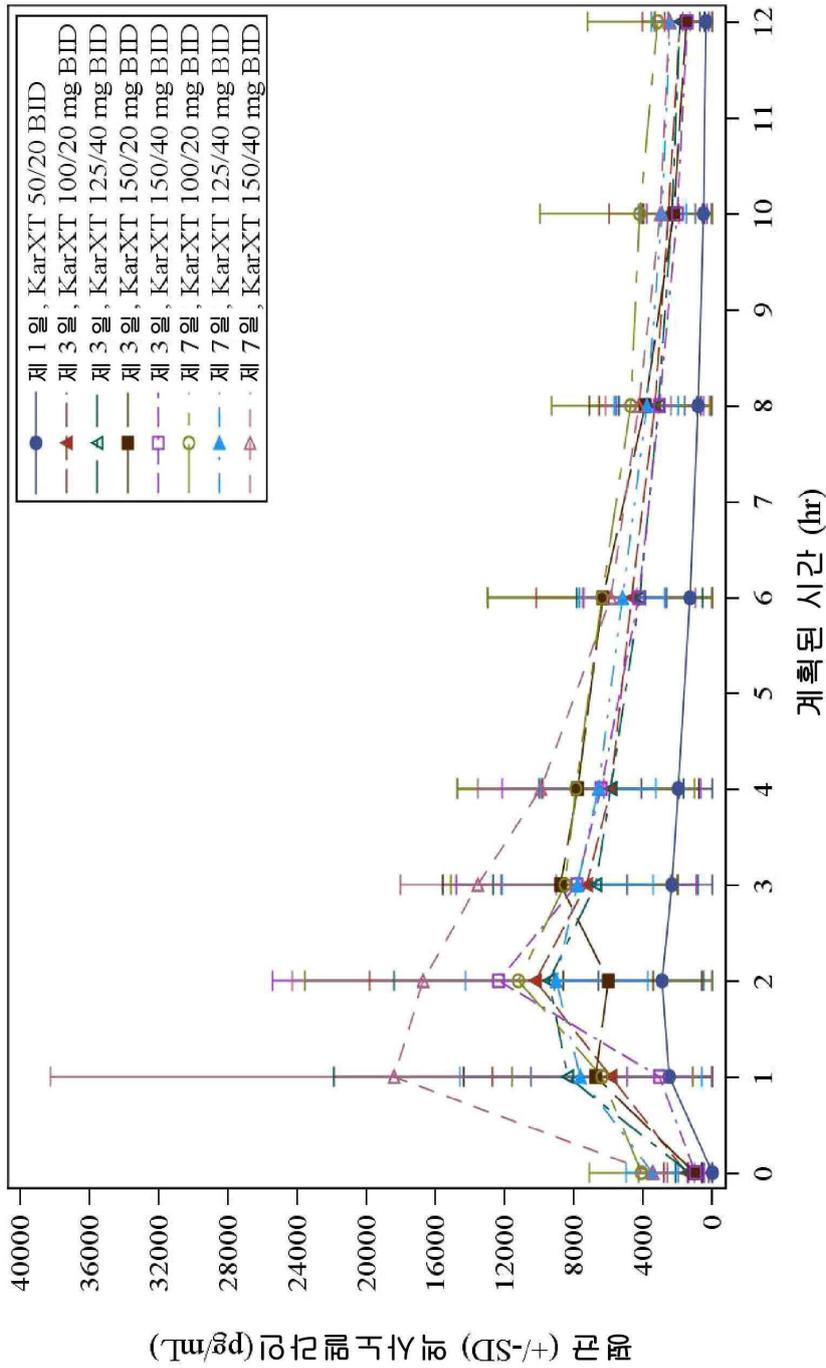
도면43



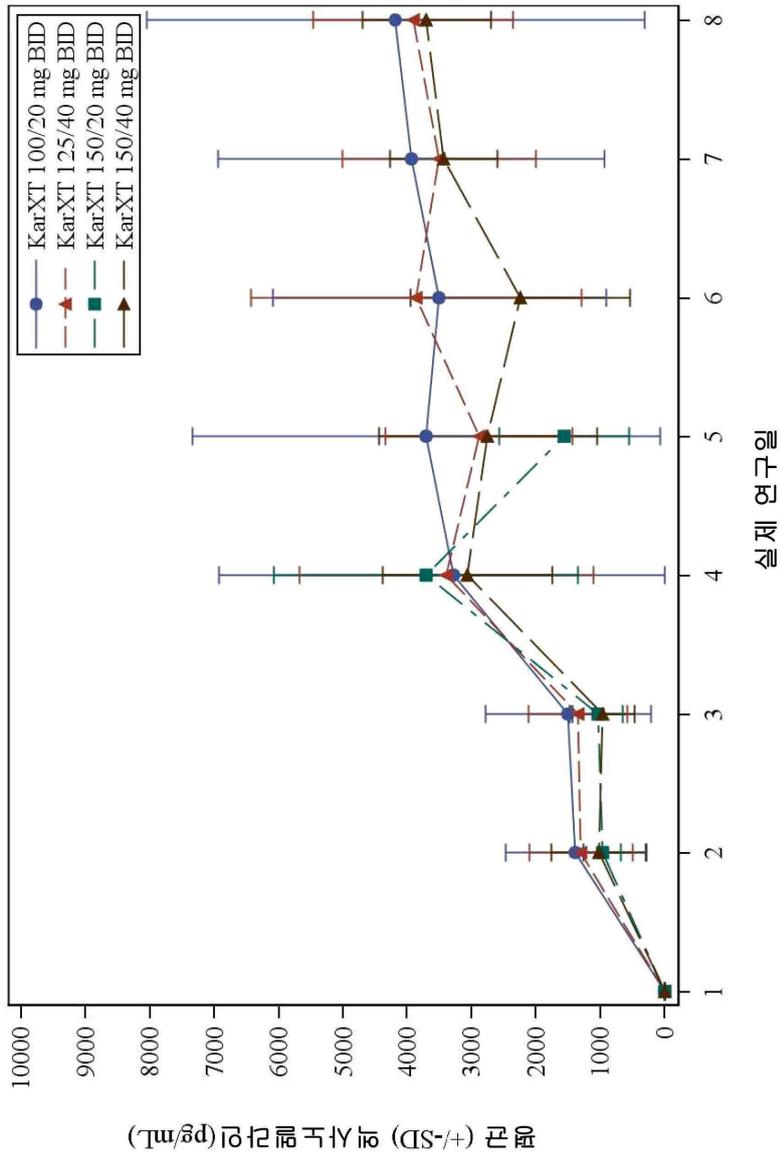
도면44



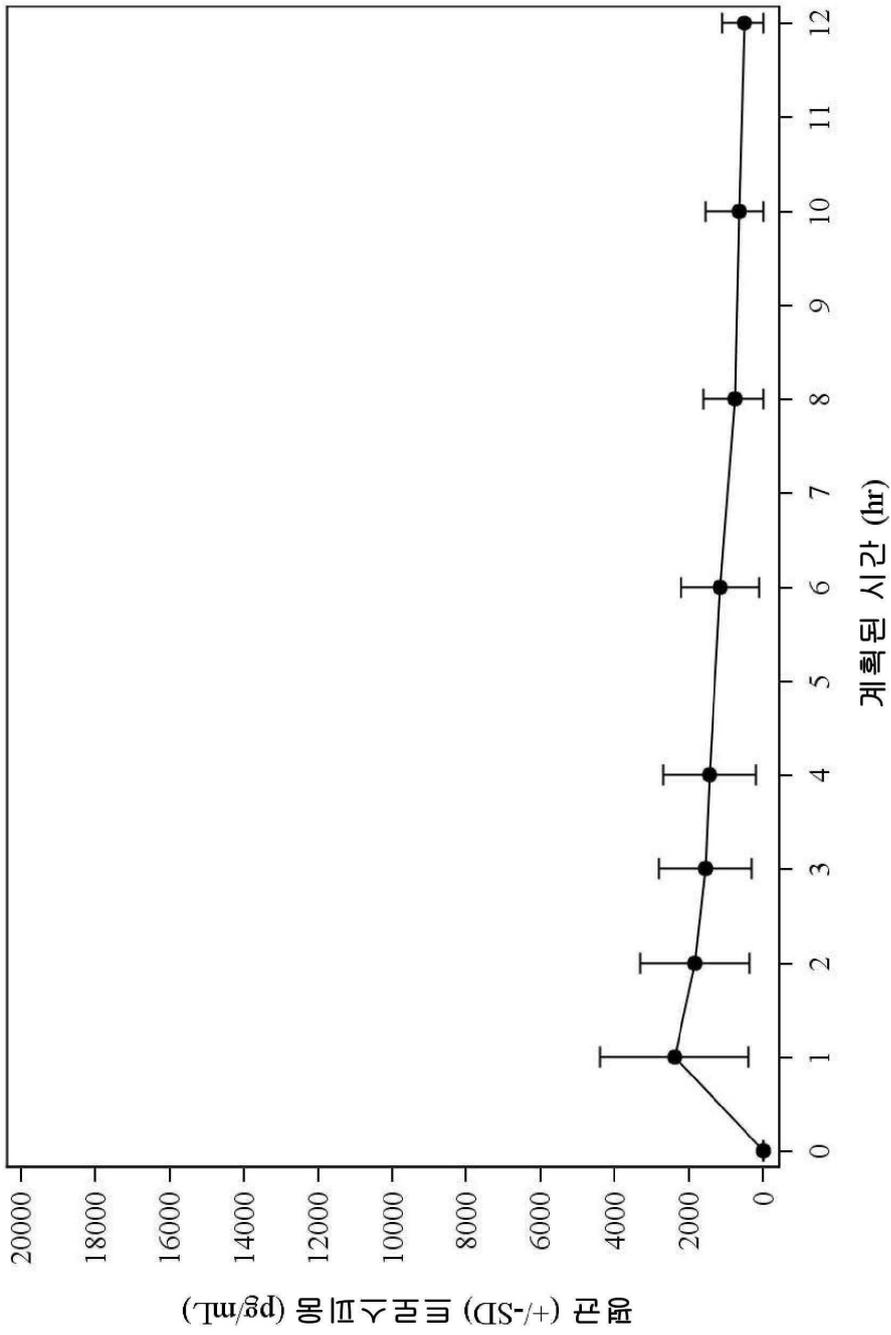
도면45



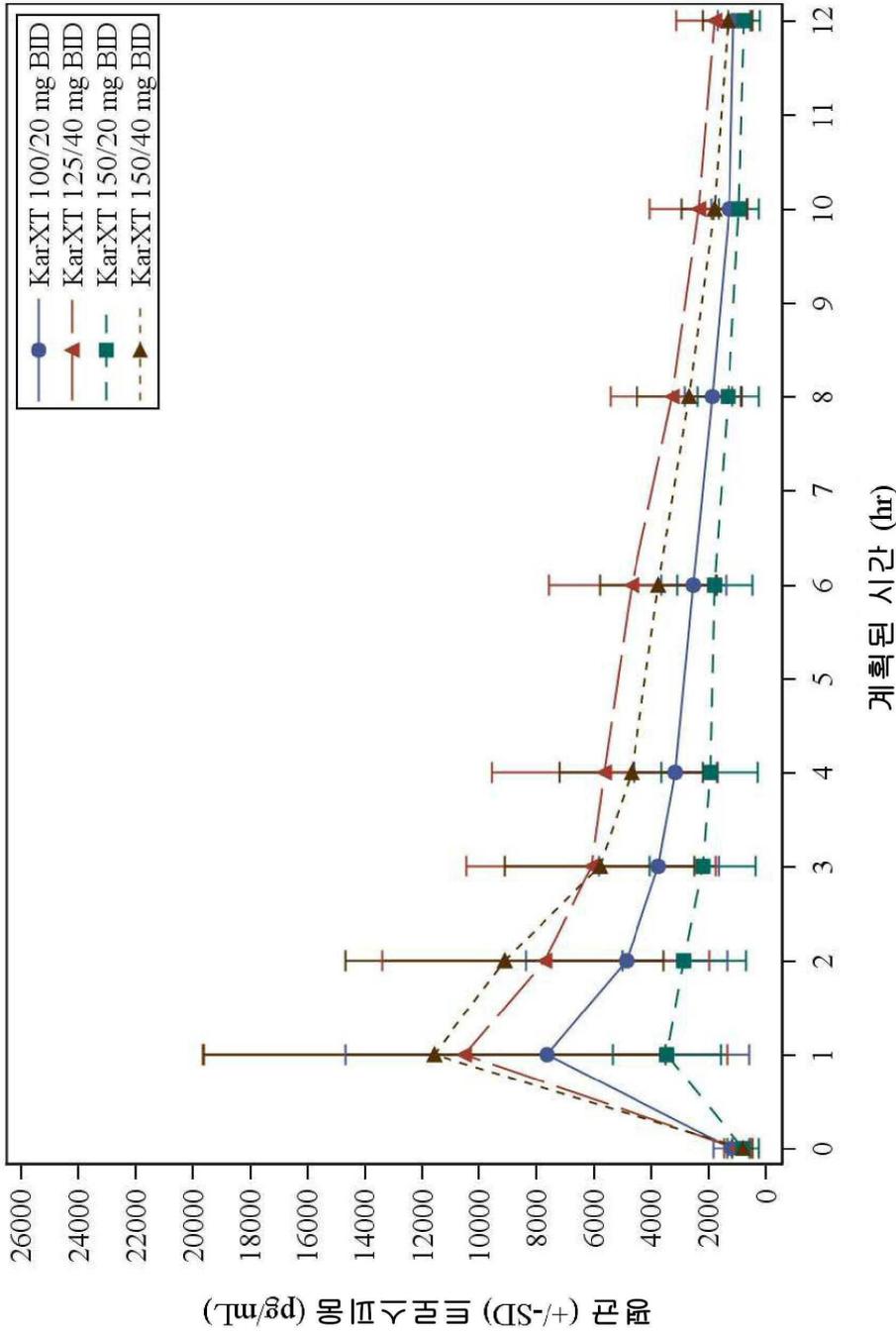
도면46



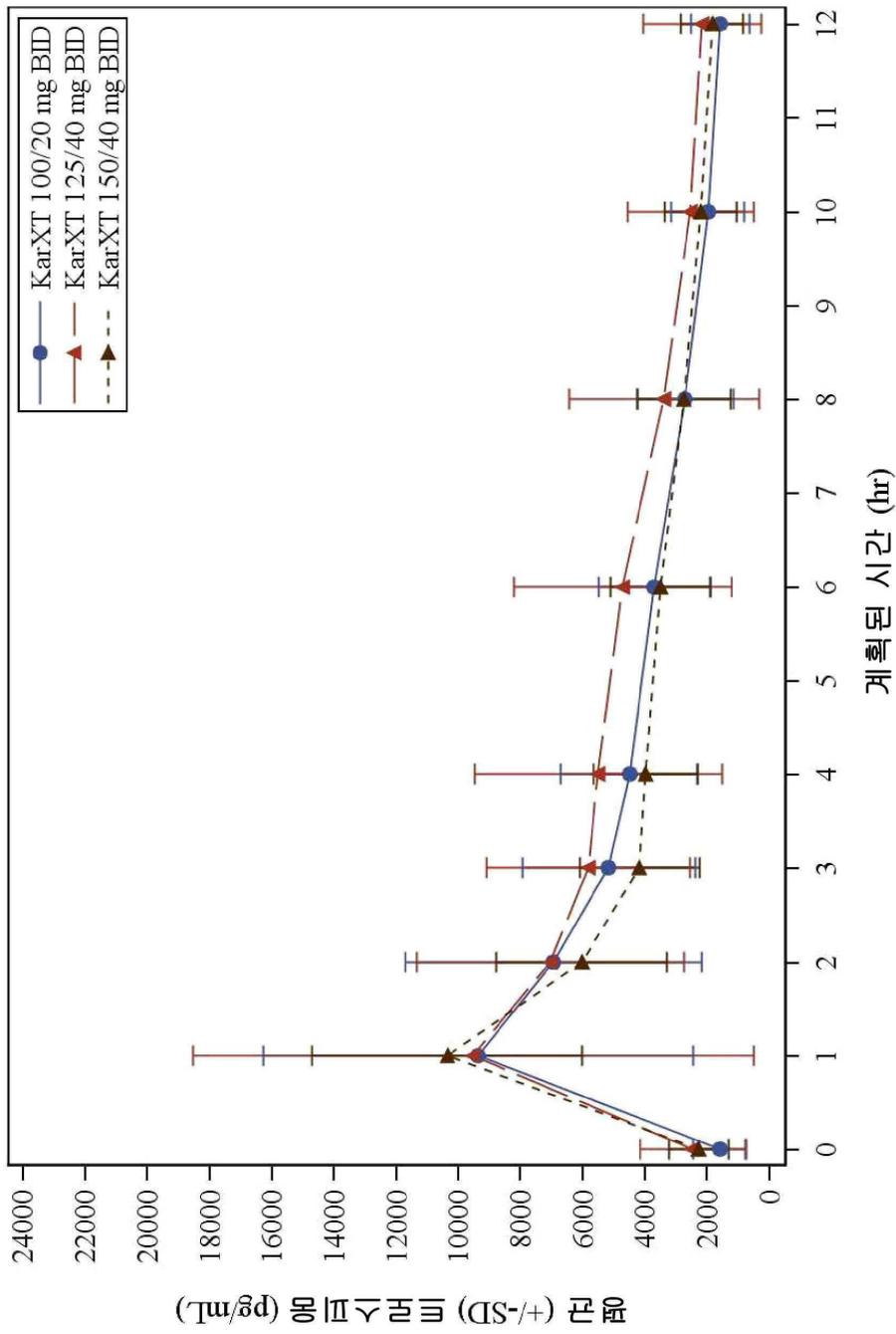
도면47



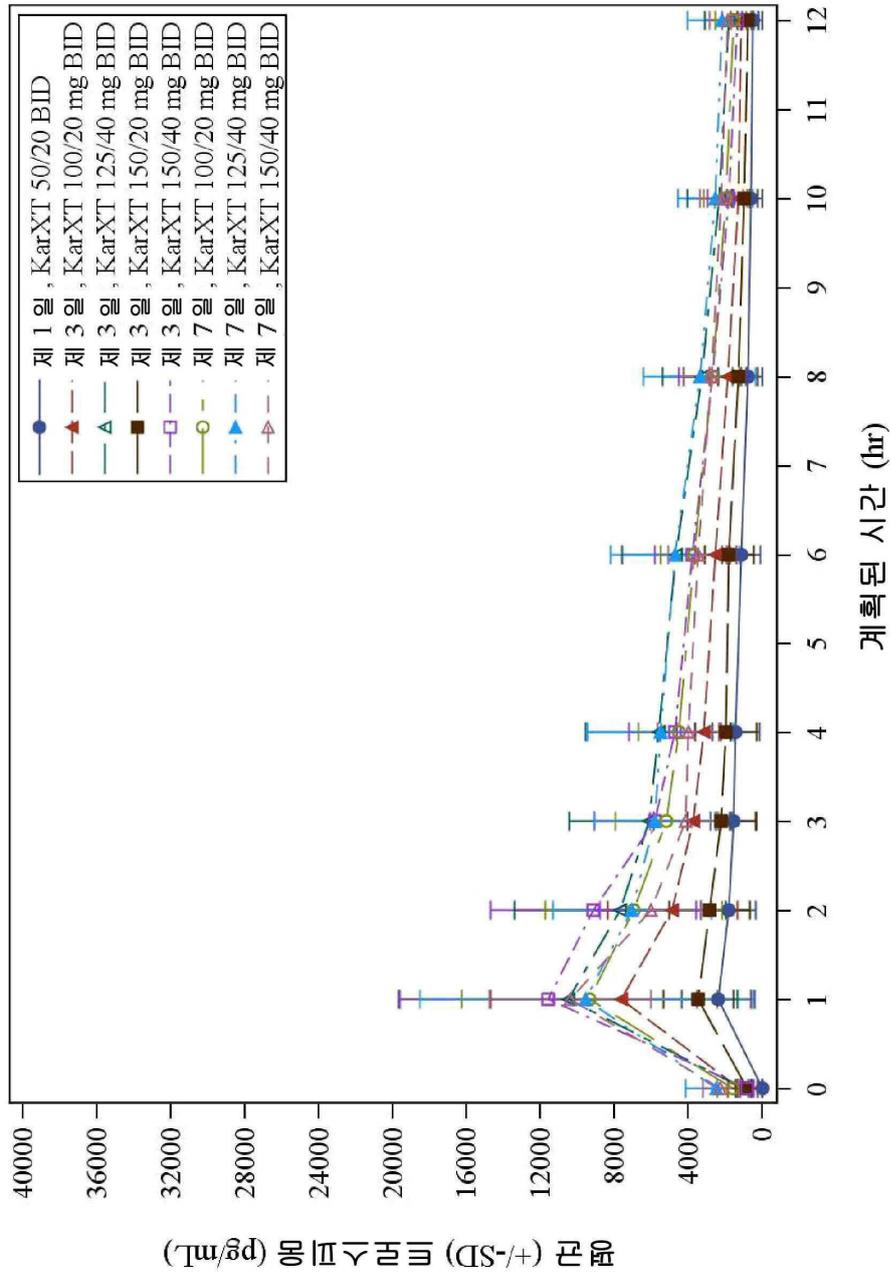
도면48



도면49



도면50



도면51

