



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0113294
(43) 공개일자 2016년09월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/2013 (2013.01)
A61K 31/4164 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7023987
(22) 출원일자(국제) 2015년02월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2015년08월31일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2015/052311
(87) 국제공개번호 WO 2015/118015
국제공개일자 2015년08월13일
(30) 우선권주장
14154047.6 2014년02월05일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
레크 파마슈티칼스 디.디.
슬로베니아 1526 루블랴나 베로브스코바 57
(72) 발명자
그라헤크, 로크
슬로베니아 1526 루블랴나 베로브스코바 57 레크
파마슈티칼스 디.디. 내
레바, 안드리야
슬로베니아 1526 루블랴나 베로브스코바 57 레크
파마슈티칼스 디.디. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

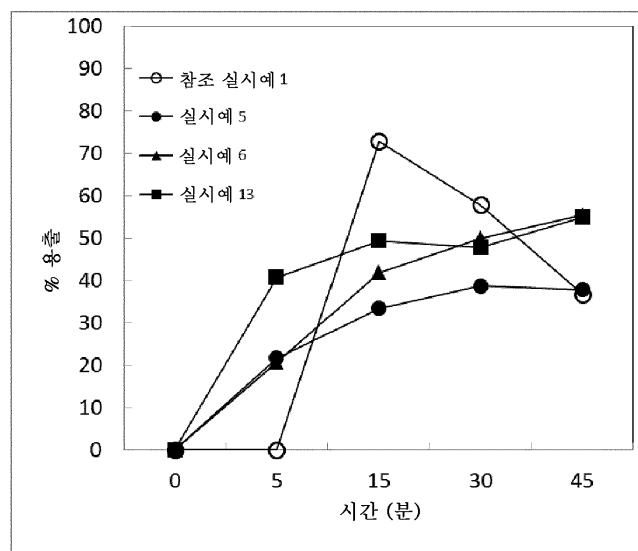
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 안드로겐 수용체 길항제의 고체 제약 조성물

(57) 요약

본 발명은 제약 산업의 분야에 속하고 안드로겐 수용체 길항제, 예를 들어 엔잘루타미드 또는 ARN-509를 포함하는 고체 제약 조성물, 뿐만 아니라 이를 제조하는 방법에 관한 것이다. 고체 제약 조성물은 전립선암의 치료에서 유용하다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/4439 (2013.01)
A61K 9/1617 (2013.01)
A61K 9/1623 (2013.01)
A61K 9/1641 (2013.01)
A61K 9/1652 (2013.01)
A61K 9/2009 (2013.01)
A61K 9/2018 (2013.01)
A61K 9/2054 (2013.01)

(72) 발명자

드라크슬러, 페트라

슬로베니아 1526 루블랴나 베로브스코바 57 레크
파마슈티칼스 디.디. 내

페데크, 보스티안

슬로베니아 1526 루블랴나 베로브스코바 57 레크
파마슈티칼스 디.디. 내

오파라, 예르네야

슬로베니아 1526 루블랴나 베로브스코바 57 레크
파마슈티칼스 디.디. 내

나베르스니크, 클레멘

슬로베니아 1526 루블랴나 베로브스코바 57 레크
파마슈티칼스 디.디. 내

보지크, 페트라

슬로베니아 1526 루블랴나 베로브스코바 57 레크
파마슈티칼스 디.디. 내

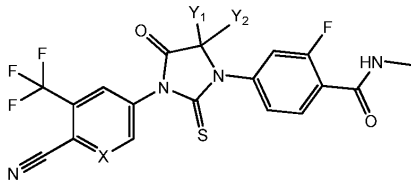
명세서

청구범위

청구항 1

(a) 화학식 I의 화합물

<화학식 1>



[상기 식에서 X는 C 또는 N이고, Y₁ 및 Y₂는 각각 CH₃를 나타내거나, Y₁ 및 Y₂는 서로 연결되어 시클로부탄 고리를 형성함],

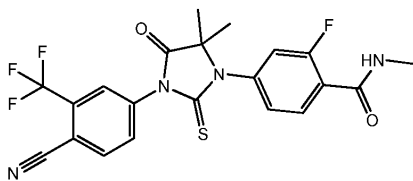
(b) 담체, 및

(c) 계면활성제를 포함하는 고체 제약 조성물이며,

여기서 화학식 1의 화합물이 주로 무정형인, 고체 제약 조성물.

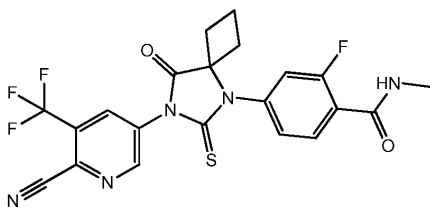
청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 1의 화합물이 하기 화학식으로 나타내지는 엔잘루타미드이고, 따라서 여기서 X=C이고 Y₁=Y₂=CH₃인 고체 제약 조성물.



청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 1의 화합물이 하기 화학식으로 나타내지는 ARN-509이고, 따라서 여기서 X=N이고 Y₁ 및 Y₂가 서로 연결되어 시클로부탄 고리를 형성하는 것인 고체 제약 조성물.



청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 계면활성제의 양이 10:1 이하, 바람직하게는 5:1 이하, 보다 바람직하게는 2:1 이하의 화학식 1의 화합물에 대한 계면활성제의 중량비에 의해 제한되는 것인 고체 제약 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물이 USP 장치 2 (패들법)에서 100 rpm에서 및 45분에서

공복 상태 인공 장액 (FaSSIF) pH 6.5 매질에서 용출 시험에 적용되는 경우, 35% 이상 (NLT)의 화학식 1의 화합물의 용출률을 갖는 고체 제약 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 전체 조성물 중 화학식 1의 화합물의 양이 5% 초과, 바람직하게는 10% 초과, 보다 바람직하게는 15% 초과인 고체 제약 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 계면활성제가 소듐 라우릴 술페이트; 약 2000 내지 10000의 범위의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜; 폴리소르베이트; 지방산 에스테르, 바람직하게는 프로필렌 글리콜 카프릴레이트; 글리세롤과 지방산의 에스테르, 바람직하게는 글리세롤 올레이트 및 카프릴레이트; 폴리에틸렌 글리콜과 지방산의 에스테르, 피마자유 에톡실레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 고체 제약 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 성분 (a) 및 (b)가, 담체의 표면 상에 흡착되어 있는 화학식 1의 상기 화합물의 고체 흡착질의 형태로 조합되어 있는 것인 고체 제약 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 성분 (a) 및 (b)가, 중합체와 화학식 1의 상기 화합물의 고체 분산체 또는 고용체의 형태로 조합되어 있는 것인 고체 제약 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 고체 분산체 또는 고용체가 친수성의 수용성 중합체로 형성되고, 바람직하게는 상기 중합체가 친수성, 수용성 셀룰로스 유도체, 폴리비닐 피롤리돈 (PVP) 및 폴리비닐 알콜 (PVA)로부터 선택되는 것인 고체 제약 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 경질 젤라틴 캡슐 또는 정제, 바람직하게는 필름-코팅된 정제의 형태인 고체 제약 조성물.

청구항 12

화학식 1의 상기 화합물, 상기 담체 및 상기 계면활성제를 혼합하는 하나 이상의 단계(들)를 포함하는, 제1항에 따른 고체 제약 조성물의 제조 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 혼합하는 하나 이상의 단계(들)가:

- 화학식 1의 화합물을, 바람직하게는 할로겐화 알칸, 특히 디클로로메탄 또는 클로로포름을 사용하여 용해시켜 용매 또는 용매의 혼합물 중 상기 화합물의 용액을 제공하는 단계;
- a)의 용액을, 바람직하게는 단계 a)에서 사용된 용매보다 더 낮은 극성을 갖는 상이한 제2 용매를 첨가하는 것, 보다 바람직하게는 알칸을 첨가하는 것을 포함하여, 고체 흡착질 담체와 혼합하는 단계;
- b)의 혼합물을 건조시킴으로써 상기 고체 흡착질 담체의 표면 상에 흡착되어 있는 화학식 1의 상기 화합물의 고체 흡착질을 수득하는 단계; 및
- 임의로, 과립화, 압축, 정제화, 펠렛화, 및 캡슐화, 코팅으로부터 선택된 추가의 가공 단계를, 바람직하게는 적절한 경우 추가의 부형제를 사용하여, 수행하는 단계를 포함하고,

여기서 상기 계면활성제가 단계 a) 내지 d) 중 어느 한 단계에서 첨가되는 것인 방법.

청구항 14

제12항에 있어서, 혼합하는 하나 이상의 단계(들)가:

a') 화학식 1의 화합물을 용해시켜 용매 또는 용매의 혼합물 중 상기 화합물의 용액을 제공하고, 중합체를 첨가하여 중합체를 담체로서 추가적으로 함유하는 용액 또는 분산액을 수득하고, 여기서 바람직하게는 단계 a')에 사용된 용매가 케톤 및 알콜로 이루어진 군으로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 아세톤인 단계;

b') 임의로, a')의 용액 또는 분산액을 하나 이상의 추가의 부형제와 혼합하는 단계;

c) a') 또는 b')의 혼합물을 건조시켜 상기 중합체와 화학식 1의 상기 화합물의 고체 분산체 또는 고용체를 포함하는 조성물을 수득하는 단계; 및

d) 임의로, 과립화, 압축, 정제화, 펠렛화, 및 캡슐화, 코팅으로부터 선택된 추가의 가공 단계를, 바람직하게는 적절한 경우 추가의 부형제를 사용하여, 수행하는 단계를 포함하고,

여기서 상기 계면활성제가 단계 a') 내지 d) 중 어느 한 단계에서 첨가되는 것인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 전립선암의 치료에서, 특히 전이성 거세-저항성 전립선암을 가진 남성 환자의 치료에서 사용하기 위한 고체 제약 조성물.

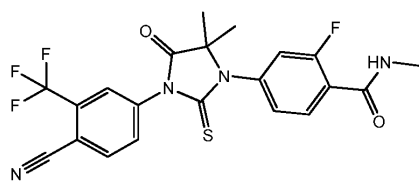
발명의 설명

기술 분야

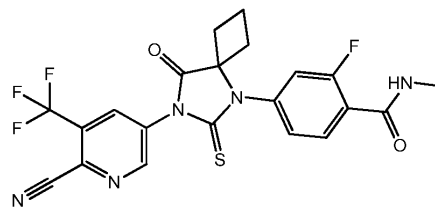
[0001] 본 발명은 제약 산업의 분야에 속하고 안드로겐 수용체 길항제의 고체 제약 조성물, 뿐만 아니라 이를 제조하는 방법에 관한 것이다. 이러한 고체 제약 조성물은 전립선암의 치료에서 유용하다.

배경 기술

[0002] 엔잘루타미드(Enzalutamide) (화학명: 4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일}-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드) 및 ARN-509 (화학명: 4-{7-[6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥탄-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드)는 전이성 거세-저항성 전립선암을 가진 남성 환자의 치료를 위해 명시된 안드로겐 수용체 길항제이다. 아래에 나타낸, 이들 API 둘 다의 구조는, 밀접하게 관련되어 있다:



엔잘루타미드



ARN-509

[0003]

[0004] 엔잘루타미드의 제제의 단지 일반적인 개시내용은 W02006/124118A1에 존재하며, 이 공보는 실시예 56 (엔잘루타미드는 그 다음에 RD162'로 칭해짐)에서 그의 제법을 개시하고 제약 조성물 및 투여량을 총칭적으로 기재한다.

[0005] ARN-509의 제제의 개시내용은, 그러나 역시 일반적인 방식으로, W02007/126765A1에 제시되어 있으며, 이 공보는 단락 [0055] (ARN-509는 그 다음에 A52로 칭해짐)에서 그의 제법을 개시한다. 제약 조성물 및 투여량은, 액체 DMSO-함유 현탁액의 형태의 예시된 경구 시험 제제를 포함하여, 총칭적으로 기재되어 있다. 높은 DMSO 함량 및 불안정한 현탁액으로 인해, 이러한 시험 제제는 제약 용도에는 적합하지 않다.

[0006] WO 2013/184681 A1은 ARN-509의 결정 형태에 관한 것이고 순수한 결정질 API를 함유하는 캡슐을 개시한다 (43 페이지).

[0007] 엔잘루타미드 및 ARN-509는 난용성(poorly soluble)인데; 특히 이들은 무수 에탄올에 약간 녹기 어렵고 (sparingly soluble), pH 1 내지 11에서 물에 사실상 불용성이다. 이들은 아세톤 및 N-메틸-2-피롤리돈 (NMP)에 가용성이다. 추가로, 이들은 생리적 pH 범위에 걸쳐 이온화되지 않은 상태로 있는 비-흡습성, 결정질 고

체이다. 이들 생물약제학 분류 체계(Biopharmaceutics Classification System)를 사용하여 부류 2 약물에 속한다. 그러나 불량한 약물 용해도는 용출의 장애(bottleneck)를 나타내며, 이는 결국 약물의 생체이용률에 중대한 영향을 미친다.

- [0008] 용출(dissolution) 및 생체이용률에서의 앞서-기재된 제약들 때문에, 엔잘루타미드 (엑스탄디(Xtandi)[®])의 현재 시판 제제는 연질 젤라틴 캡슐 내부에 카프틸로카프로일 폴리옥실글리세리드 (라브라솔(Labrasol)[®]), 항산화제 부틸화 히드록시아니솔 (BHA) 및 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT)의 혼합물 중의 용액으로서 40 mg의 엔잘루타미드를 포함한다. 다른 불활성 성분은 젤라틴, 소르비톨 소르비탄 용액, 글리세린, 정제수, 이산화티탄 및 흑색 산화철이다. 모든 불활성 성분 때문에 연질 젤라틴 캡슐은 매우 크다 (중량 1460 mg, 부피 약 1.3 cm³).
- [0009] 이러한 제제를 이용하면, 투여 직후 엔잘루타미드가 카프틸로카프로일 폴리옥실글리세리드 (라브라솔[®])가 이미 용출되어 있는 위장관에 진입하므로, 용출 단계가 생체내에서 완전히 우회된다.
- [0010] 권장 용량은 1일 1회 제공되는 160 mg이며, 이는 각각 40 mg의 엔잘루타미드를 함유하는 4개의 캡슐을 나타낸다. 캡슐이 개방되어 액체가 나오는 경우 엔잘루타미드 자체가 캡슐과 접촉하는 환자 또는 타인에게 위험을 나타내기 때문에, 환자는 전체 캡슐을 삼켜야 하며 이 캡슐은 삼키기 전에 씹거나 용출 또는 개방되지 않아야 한다.
- [0011] 따라서 엑스탄디의 환자 순응도는 다수의 이유로 문제가 있다. 환자는 상당한 크기의 여러개의 캡슐을 삼켜야 하고, 캡슐이 위장관에 도달하기 전에 캡슐에 손상 및 그 결과에 따른 누출이 반드시 전혀 발생하지 않도록 하여야 한다. 이는 질환 및 치료 자체의 부작용으로 고통받는 (주로 노인) 환자에 특히 어려움을 나타낸다.
- [0012] 또 다른 환자의 안전 우려는 현재 시판 엔잘루타미드 제제 중의 표면 활성 물질의 극히 높은 함량에서 발생한다. 1일 1회 권장 용량 (160 mg)을 복용하면 약 3600 mg의 카프틸로카프로일 폴리옥실글리세리드 (라브라솔[®])를 소화하게 되는 것이며, 이는 FDA의 불활성 성분 지침(FDA's Inactive Ingredient Guide) (IIG; 2013년 10월 상태)의 70 mg/일의 1일 한도를 50배 이상 초과한다. 게다가, 엑스탄디는 두 가지 항산화제, 부틸화 히드록시아니솔 (BHA) 및 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT)을 포함한다. 한 권장 1일 용량 중의 BHA의 양은 약 3.7 mg이고 1 mg/일의 IIG 1일 한도를 상당히 초과한다. 권장 1일 용량 중의 BHT의 양은 약 0.22 mg이고 연질 젤라틴 캡슐의 경우 0.2 mg/일의 IIG 1일 한도와 동등하다. 모든 이들 성분은 치료 동안에 환자에 대한 막대한 생체 부담(bio-burden)을 나타내며, 결국 엔잘루타미드 자체의 부작용 및 질환의 부담이 된다.
- [0013] ARN-509는 엔잘루타미드와 매우 유사한 분자이다. 용출과 같은 물리적 특성이 엔잘루타미드의 것들과 유사하지만, 첫번째 임상 시험은 이 분자가 유사한 1일 용량에서 엔잘루타미드보다 더 효과적이라는 것을 시사한다.

발명의 내용

- [0014] 따라서, 상대적으로 빠른 용출을 포함한 개선된 제약 속성을 갖는, 엔잘루타미드 및 ARN-509 및 밀접하게 관련된 안드로겐 수용체 길항제의 조성물 또는 제제를 제공할 필요성이 있고, 이런 이유로 이를 제공하는 것이 본 발명의 목적이다. 추가의 개선된 및 바람직한 제약 속성으로서 달성가능한 추가의 바람직한 목적은 단독으로 그리고 바람직하게는 조합하여 다음을 포함한다:
- [0015] - 기본적으로 획득된 빠른 용출 이외에 보다 바람직하게는 생체-관련 매질, 예컨대 인공 위액 또는 장액에서 상대적으로 낮은 수준 또는 느린 속도의 침전을 추가로 달성하는, 높은 생체이용률을 보장하고;
- [0016] - 중량 및 물리적 부피에서 작은 투여 형태를 제공하여 환자에 의해 용이하게 삼켜질 수 있도록 하고 1일 권장 용량당 소수의 단위, 바람직하게는 단일 투여 단위가 되도록 하여, 환자의 순응도를 증진시키도록 하고;
- [0017] - 활성 성분, 예컨대 전적으로 고체 제제, 예를 들어 정제 (바람직하게는 필름 코팅됨) 또는 고형분을 갖는 캡슐과 다른 물리적 접촉 또는 파손시 누출에 대하여 투여 형태와 접촉하는 환자 또는 타인의 보호를 제공하고;
- [0018] - 약물 치료를 겪는 환자에 생체 부담을 상당히 상승시키는, 표면 활성 물질, 항산화제 및 다른 성분의 낮은 함량을 함유하고;
- [0019] - 화학적으로 안정적이다.
- [0020] 추가의 목적은 이러한 안드로겐 수용체 길항제의 조성물 또는 제제가 비교적 저비용으로 통상의 제약 기술을 사용하는 것에 의해 효율적으로 제조될 수 있고, 예를 들어 간단히 혼합, 과립화, 정제화, 펠렛화, 캡슐화, 코팅

등을 사용하여 간단히 가공될 수 있는 방법을 제공하는 것이다.

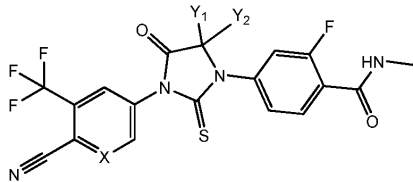
[0021] 본 발명의 하기 기재로부터 분명하게 될, 이들 목적뿐만 아니라 다른 바람직한 목적은, 독립 청구항의 주제에 의해 가능하게 될 수 있다. 본 발명의 바람직한 실시양태의 일부는 종속 청구항의 주제에 의해 한정된다.

[0022] 발명의 개요

[0023] 본 발명은 하기 항목에서 제시된 바와 같이, 다양한 측면, 주제 및 바람직한 실시양태를 제공하며, 이들은 각각 단독으로 또는 조합하여 본 발명의 목적뿐만 아니라 추가의 목적을 해결하는데 기여한다:

[0024] (1) (a) 화학식 I의 화합물

[0025] <화학식 1>



[0026]

[0027] [상기 식에서 X는 C 또는 N이고, Y₁ 및 Y₂는 각각 CH₃를 나타내거나, Y₁ 및 Y₂는 서로 연결되어 시클로부탄 고리를 형성함],

[0028] (b) 담체, 및

[0029] (c) 계면활성제를 포함하는 고체 제약 조성물이며,

[0030] 여기서 화학식 1의 화합물이 주로 무정형인 고체 제약 조성물.

[0031] (2) 항목 (1)에 있어서, 계면활성제의 양이 10:1 이하, 바람직하게는 5:1 이하, 보다 바람직하게는 2:1 이하의 화학식 1의 화합물에 대한 계면활성제의 중량비에 의해 제한되는 것인 고체 제약 조성물.

[0032] (3) 항목 (1) 또는 (2)에 있어서, 화학식 1의 화합물에 대한 계면활성제의 중량비가 5:1 내지 1:10, 바람직하게는 3:1 내지 1:5, 보다 바람직하게는 2:1 내지 1:2의 범위에 있는 것인 고체 제약 조성물.

[0033] (4) 항목 (1) 내지 (3) 중 어느 한 항목에 있어서, 전체 조성물 중 계면활성제의 양이 0.5 wt.% 이상이되, 단, 화학식 1의 화합물에 대한 정의된 중량비가 충족되는 것인 고체 제약 조성물.

[0034] (5) 항목 (1) 내지 (4) 중 어느 한 항목에 있어서, 제약 조성물이 USP 장치 2 (패들법)에서 100 rpm에서 및 45 분에서 공복 상태 인공 장액 (FaSSIF) pH 6.5 매질에서 용출 시험에 적용되는 경우, 35% 이상 (NLT)의 화학식 1의 화합물의 용출률을 갖는 고체 제약 조성물.

[0035] (6) 항목 (5)에 있어서, 상기 FaSSIF 용출 시험에 적용되는 경우 40% 이상 (NLT)의 화학식 1의 화합물의 용출률을 갖는 고체 제약 조성물.

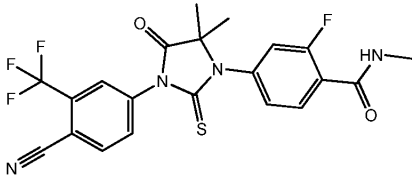
[0036] (7) 항목 (1) 내지 (6) 중 어느 한 항목에 있어서, 전체 조성물 중 화학식 1의 화합물의 양이 5% 초과, 바람직하게는 10% 초과, 보다 바람직하게는 15% 초과인 고체 제약 조성물.

[0037] (8) 항목 (1) 내지 (7) 중 어느 한 항목에 있어서, 화학식 1의 화합물이 실질적으로 무정형이고 바람직하게는 전적으로 무정형인 고체 제약 조성물.

[0038] (9) 항목 (1) 내지 (8) 중 어느 한 항목에 있어서, 계면활성제가 소듐 라우릴 술페이트; 약 2000 내지 10000의 범위의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜; 폴리소르베이트; 지방산 에스테르, 바람직하게는 프로필렌 글리콜 카프릴레이트, 예컨대 카프몰(Capmul) PG-8, 카프리오(Capryol) 90; 글리세롤과 지방산의 에스테르, 바람직하게는 글리세롤 올레이트 및 카프릴레이트 (카프몰 MCM); 폴리에틸렌 글리콜과 지방산의 에스테르, 피마자유 에톡실레이트 (글리세롤 폴리에틸렌 글리콜 리시놀레이트)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 고체 제약 조성물.

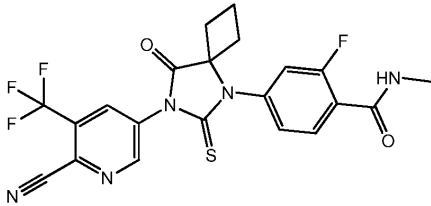
[0039] (10) 항목 (1) 내지 (9) 중 어느 한 항목에 있어서, 계면활성제가 소듐 라우릴 술페이트; PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000 또는, PEG 8000, 보다 바람직하게는 PEG 6000; 트윈(Tween) 20 또는 트윈 80; 및 폴리에틸렌 글리콜과 지방산의 에스테르; 가장 바람직하게는 소듐 라우릴 술페이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 고체 제약 조성물.

- [0040] (11) 항목 (1) 내지 (10) 중 어느 한 항목에 있어서, 화학식 1의 화합물이 하기 화학식으로 나타내지는 엔잘루타미드이고, 따라서 여기서 $X=C$ 이고 $Y_1=Y_2=CH_3$ 인 고체 제약 조성물:



[0041]

- [0042] (12) 항목 (1) 내지 (11) 중 어느 한 항목에 있어서, 화학식 1의 화합물이 하기 화학식으로 나타내지는 ARN-509이고, 따라서 여기서 $X=N$ 이고 Y_1 및 Y_2 가 서로 연결되어 시클로부탄 고리를 형성하는 것인 고체 제약 조성물:



[0043]

- [0044] (13) 항목 (1) 내지 (12) 중 어느 한 항목에 있어서, 화학식 1의 화합물과 담체가 그 사이에 분리없이 서로 혼합되어 있는 것인 고체 제약 조성물.

- [0045] (14) 항목 (1) 내지 (13) 중 어느 한 항목에 있어서, 성분 (a) 및 (b)가, 담체의 표면 상에 흡착되어 있는 화학식 1의 상기 화합물의 고체 흡착질의 형태로 조합되어 있는 것인 고체 제약 조성물.

- [0046] (15) 항목 (1) 내지 (14) 중 어느 한 항목에 있어서, 담체가 10 m²/g 이상, 보다 바람직하게는 50 m²/g 이상, 보다 바람직하게는 250 m²/g 이상의 BET-표면적을 갖는 미립자 담체인 고체 제약 조성물.

- [0047] (16) 항목 (1) 내지 (15) 중 어느 한 항목에 있어서, 담체가 알루미늄실리케이트 및 이산화규소로 이루어진 군으로부터 선택되고, 바람직하게는 마그네슘 알루미늄노메타실리케이트 및 콜로이드상 이산화규소 및 다공성 실리카, 가장 바람직하게는 실로이드(Syloid) 또는 에어로실(Aerosil) 유형 실리카 또는 노이시린(Neusilin)으로부터 선택되는 것인 고체 제약 조성물.

- [0048] (17) 항목 (14) 내지 (16) 중 어느 한 항목에 있어서, 흡착질 중 화학식 1의 화합물의 양이, 각각 전체 흡착질에 비한 중량%, 약 2 내지 약 35 wt.-%의 범위, 바람직하게는 약 3 내지 약 30 wt.-%의 범위, 보다 바람직하게는 약 5 내지 약 25 wt.-%의 범위, 훨씬 보다 바람직하게는 약 10 내지 약 20 wt.-%의 범위인 고체 제약 조성물.

- [0049] (18) 항목 (1) 내지 (13) 중 어느 한 항목에 있어서, 성분 (a) 및 (b)가, 중합체와 화학식 1의 상기 화합물의 고체 분산체(solid dispersion) 또는 고용체의 형태로 조합되어 있는 것인 고체 제약 조성물.

- [0050] (19) 항목 (18)에 있어서, 중합체와 화학식 1의 화합물의 고체 분산체가 실질적으로 균질한 것인 고체 제약 조성물.

- [0051] (20) 항목 (18) 또는 (19)에 있어서, 담체가 중합체에 의해 형성되는 것인 고체 제약 조성물.

- [0052] (21) 항목 (18) 내지 (20) 중 어느 한 항목에 있어서, 고체 분산체가 친수성 중합체로 형성되고, 바람직하게는 친수성 중합체가 수용성이고, 보다 바람직하게는 상기 친수성 중합체가 셀룰로스 유도체, 폴리비닐 피롤리돈(PVP) 및 폴리비닐 알콜(PVA)로부터 선택되는 것인 고체 제약 조성물.

- [0053] (22) 항목 (18) 내지 (21) 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 고체 분산체가 히드록시에틸 셀룰로스(HEC), 히드록시프로필 셀룰로스(HPC), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스(HPMC), 폴리비닐 피롤리돈(PVP), 폴리비닐 알콜(PVA), 폴리아크릴산(PAA), 폴리(에틸렌 글리콜)(PEG), 폴리(에틸렌 옥사이드)(PEO), 코포비돈, 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트(HPMC-AS), 폴리아크릴레이트, 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 중합체로 형성되고, 바람직하게는 1종 이상의 중합체가 바람직하게는 HPMC, HPMC-AS, HPC, PVP 및 PVA로 이루어진 군으로부터 선택되고, 특히 HPMC 또는 HPMC-AS인 고체 제약 조성물.

- [0054] (23) 항목 (18) 내지 (22) 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 고체 분산체 중에서 화학식 1의 화합물과 1종 이상

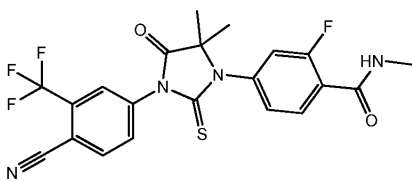
의 중합체의 중량비가 약 5:1 내지 약 1:40, 바람직하게는 약 4:1 내지 약 1:20, 보다 바람직하게는 약 2:1 내지 약 1:10인 고체 제약 조성물.

- [0055] (24) 항목 (1) 내지 (13) 및 (18) 내지 (23) 중 어느 한 항목에 있어서, 1종 이상의 추가의 부형제와의 혼합물로 중합체와 화학식 1의 상기 화합물의 고체 분산체를 포함하는 고체 제약 조성물.
- [0056] (25) 항목 (24)에 있어서, 상기 고체 분산체와의 혼합물로 추가의 부형제에 의해, 바람직하게는 상기 고체 분산체가 이러한 추가의 부형제 상에 코팅되거나, 부어지거나 또는 달리 도포되고 입상물이 형성될 때까지 혼합되는 것에 의해, 과립이 형성되는 것인 고체 제약 조성물.
- [0057] (26) 항목 (24) 또는 (25)에 있어서, 추가의 부형제가 수불용성 중합체; 무기 염 및 금속 실리케이트 물질, 예컨대 알루미늄실리케이트, 바람직하게는 알루미늄메타실리케이트, 보다 바람직하게는 마그네슘 알루미늄메타실리케이트, 예를 들어 노이시린[®]; 미립자 당, 바람직하게는 락토스; 셀룰로스 및 셀룰로스 유도체; 전분; 당 알콜; 무기 산화물; 바람직하게는 당, 예컨대 락토스 (일수화물 또는 무수), 셀룰로스, 예컨대 미세결정질 셀룰로스, 예를 들어 아비셀(Avicel)[®] 및 규화 미세결정질 셀룰로스, 예컨대 프로솔브(Prosolv)[®]로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 고체 제약 조성물.
- [0058] (27) 항목 (1) 내지 (26) 중 어느 한 항목에 있어서, 계면활성제 및/또는 중합체가 화학식 1의 화합물의 침전을 억제할 수 있는 물질인 고체 제약 조성물.
- [0059] (28) 항목 (1) 내지 (27) 중 어느 한 항목에 있어서, 하나 이상의 다른 제약 부형제를 추가로 포함하며, 여기서 상기 부형제가 충전제, 붕해제, 결합제, 윤활제, 유동촉진제, 필름-형성제 및 코팅 물질, 감미제, 향미제, 및 착색제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 고체 제약 조성물.
- [0060] (29) 항목 (1) 내지 (28) 중 어느 한 항목에 있어서, 모든 성분 (a) 내지 (c), 및 바람직하게는 모든 불활성 성분이 원래 고체 물질인 고체 제약 조성물.
- [0061] (30) 항목 (1) 내지 (29) 중 어느 한 항목에 있어서, IIG (2013년 10월 상태)에 의해 예견된 바와 같은 최대 1일 섭취 한도 미만의 항산화제의 함량을 갖고, 바람직하게는 항산화제 부틸화 히드록시아니솔 (BHA) 및 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT)이 없고, 보다 바람직하게는 항산화제가 없는 것인 고체 제약 조성물.
- [0062] (31) 항목 (1) 내지 (30) 중 어느 한 항목에 있어서, 경질 젤라틴 캡슐 또는 정제, 바람직하게는 필름-코팅된 정제의 형태인 고체 제약 조성물.
- [0063] (32) 항목 (31)에 있어서, 상기 경질 젤라틴 캡슐 또는 상기 정제의 한 투여 단위가 화학식 1의 화합물을 10 mg 내지 480 mg의 함량으로 함유하고, 바람직하게는 화학식 1의 화합물을 40 mg 또는 160 mg의 함량으로 함유하는 것인 고체 제약 조성물.
- [0064] (33) 화학식 I의 상기 화합물, 담체 및 상기 계면활성제를 혼합하는 하나 이상의 단계(들)를 포함하는, 항목 1에 따른 고체 제약 조성물의 제조 방법.
- [0065] (34) 항목 (33)에 있어서, 혼합하는 하나 이상의 단계(들)가:
- [0066] a) 화학식 1의 화합물을 용해시켜 용매 또는 용매의 혼합물 중 상기 화합물의 용액을 제공하는 단계;
- [0067] b) a)의 용액을 고체 흡착질 담체와 혼합하는 단계, 및
- [0068] c) b)의 혼합물을 건조시킴으로써 상기 고체 흡착질 담체의 표면 상에 흡착되어 있는 화학식 1의 상기 화합물의 고체 흡착질을 수득하는 단계;
- [0069] d) 임의로, 과립화, 압축, 정제화, 펠렛화, 및 캡슐화, 코팅으로부터 선택된 추가의 가공 단계를, 바람직하게는 적절한 경우 추가의 부형제를 사용하여, 수행하는 단계를 포함하고,
- [0070] 여기서 상기 계면활성제가 단계 a) 내지 d) 중 어느 한 단계에서 첨가되는 것인 방법.
- [0071] (35) 항목 (34)에 있어서, 단계 a) 및 b)가 화학식 1의 화합물을 하나 이상의 제1 용매(들), 바람직하게는 할로젠화 알칸, 특히 디클로로메탄 또는 클로로포름에 용해시킨 다음에, 고체 흡착질 담체를 첨가한 다음에, 임의로, 제1 용매보다 더 낮은 극성을 갖는 상이한 제2 용매, 바람직하게는 알칸, 특히 n-헥산을 첨가한 후에, 건조 단계 c)를 수행하는 것인 방법.

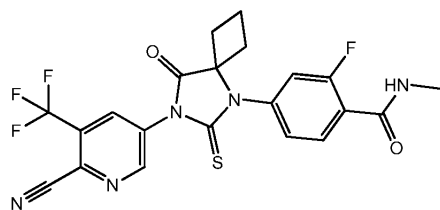
- [0072] (36) 항목 (33)에 있어서, 혼합하는 하나 이상의 단계(들)가:
- [0073] a') 화학식 1의 화합물을 용해시켜 용매 또는 용매의 혼합물 중 상기 화합물의 용액을 제공하고, 중합체를 첨가하여 중합체를 추가적으로 함유하는 용액 또는 분산액을 수득하는 단계;
- [0074] b') 임의로, a')의 용액 또는 분산액을 하나 이상의 추가의 부형제(들)와 혼합하는 단계; 및
- [0075] c') a' 또는 b')의 혼합물을 건조시켜 상기 중합체와 화학식 1의 상기 화합물의 고체 분산체 또는 고용체를 포함하는 조성물을 수득하는 단계;
- [0076] d) 임의로, 과립화, 압축, 정제화, 펠렛화, 및 캡슐화, 코팅으로부터 선택된 추가의 가공 단계를, 바람직하게는 적절한 경우 추가의 부형제를 사용하여, 수행하는 단계를 포함하고,
- [0077] 여기서 상기 계면활성제가 단계 a') 내지 d) 중 어느 한 단계에서 첨가되는 것인 방법.
- [0078] (37) 항목 (36)에 있어서, 단계 a')에 사용된 용매가 케톤 및 알콜로 이루어진 군으로부터 선택되고, 바람직하게는 아세톤인 방법.
- [0079] (38) 항목 (34) 내지 (37) 중 어느 한 항목에 있어서, 건조 단계 c)가 회전식 증발에 의한 진공 건조, 동결 건조, 유동층 건조, 분무 건조, 트레이 건조, 마이크로파 건조, 또는 용매 증발을 초래하는 기타 공정 중 어느 하나에 의해 수행되는 것인 방법.
- [0080] (39) 항목 (33) 내지 (38) 중 어느 한 항목에 있어서, 항목 (2)-(4), (7)-(32)에 제시된 특징 또는 조건 중 어느 하나(들)가 관찰되는 것인 방법.
- [0081] (40) 전립선암의 치료에서, 특히 전이성 거세-저항성 전립선암을 가진 남성 환자의 치료에서 사용하기 위한 항목 (1) 내지 (32) 중 어느 한 항목에 따른 고체 제약 조성물.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0082] 정의
- [0083] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "화학식 1의 화합물"은 구체적으로 엔잘루타미드 또는 ARN-509 뿐만 아니라 안드로겐 수용체 길항제로서의 활성을 포함한, 동일한 특성들을 갖는 것으로 예상되는 매우 밀접하게 관련된 화합물을 포함한다. 본 명세서에서 때때로 활성 화합물은 전부 또한 "API" 또는 "API 화합물"로 칭해질 수 있다.
- [0084] 바람직하게는, 본원에 개시된 모든 측면, 실시양태 및 기재에서 의미되는 바와 같은 화학식 1의 화합물은 하기 화학식에 의해 나타내지는 엔잘루타미드 (이런 이유로 화학식 1에서 $X=C$ 이고 $Y_1=Y_2=CH_3$ 임)이거나:



- [0085]
- [0086] 하기 화학식에 의해 나타내지는 ARN-509이다 (이런 이유로 화학식 1에서 $X=N$ 이고 Y_1 및 Y_2 가 서로 연결되어 시클로부탄 고리 화합물을 형성함):



- [0087]
- [0088] 본 발명의 맥락에서, 용어 "무정형 화학식 1의 화합물", "무정형 엔잘루타미드" 또는 "무정형 ARN-509"는 각각의 화합물이 주로 무정형 상태, 바람직하게는 실질적으로 무정형 상태로 조성물 또는 그의 부분 (즉 제약 조성물, 고체 분산체, 또는 흡착질)에 존재함을 나타낸다. "주로" 무정형은, "50% 초과"를 나타내고, "실질적으로" 무정형은 90% 이상, 바람직하게는 95% 또는 97%, 보다 바람직하게는 모든 각각의 화합물이 무정형임을

나타낸다. 환언하면, "무정형"은, 예를 들어 X-선 분말 회절 (XRPD) 분석시 측정가능한 것으로서, 각각의 화합물의 결정질 부분의, 소량 및 바람직하게는 전혀 실질적인 양이 없는, 보다 바람직하게는 전혀 눈에 띄는 양이 없는 것을 의미한다. 본 발명에 따른, 전체의, 최종 API-함유 조성물이 단지 또는 실질적으로 단지 무정형 API를 포함하는지의 여부를 평가하기 위해, 소정의 조성물의 XRPD 패턴은 위약-조성물, 즉 활성 API 화합물이 없는 조성물의 XRPD 패턴과 비교될 수 있고; 그 다음에 API-함유 조성물 및 위약-조성물 둘 다가 XRPD에서 서로 상응한다면, API는 단지 무정형 형태로 존재하여야 한다. 구체적으로, XRD 측정은 첫째로 참조로서 결정질 대응 형태로, 둘째로 또한 참조로서 다른 관련 성분 단독 (고체 분산체에 사용되는 흡착질 기질 또는 중합체)으로, 그리고 셋째로 해당 샘플로 수행된 다음에, 측정 결과가 비교된다. 샘플 측정 및 XRPD 결과는 제1 참조의 "결정질" 피크의 존재 없이, 제2 참조에 상응한다면, 무정형 형태가 확인된다. 무정형 비는 해당 샘플 중 "결정질" 피크의 정도/크기에 따라 결정된다.

[0089] 본원에 사용된 용어 "계면활성제"는, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 같이, 그 자체가 두 액체 사이 또는 액체와 고체 사이의 표면 장력 (또는 계면 장력)을 저하시킬 수 있는 물질이다. 바람직하게는, 본원에 사용된 용어 "계면활성제"는 습윤제, 유화제, 세정제, 및 분산체로서 작용할 수 있는 물질, 보다 바람직하게는 습윤제로서 작용할 수 있는 물질을 의미한다. 계면활성제인 물질의 일반적인 기능은 전형적으로 통상의 기술자에 의해 미리 공지될 수 있다. 보다 구체적으로, 사용되는 계면활성제의 앞서 언급된 능력은, 소정의 조성물 또는 제제 중의 화학식 1의 화합물의 용출이, 동일한 규정된 조건, 예컨대 용출 매질, 온도 및 교반 조건, 예를 들어 USP 장치 2 (패들법)에서 100 rpm에서 및 45분에서 공복 상태 인공 장액 (FaSSIF) pH 6.5 매질에서 본원에서 바람직한 용출 시험 하에, 계면활성제가 없는 것을 제외하고 동일한 조성물 또는 제제와 비교하여, 증진될 수 있는지의 여부의 간단한 측정에 의해 시험될 수 있다. 본 발명에서 사용되는 적합한, 바람직한 그리고 가장 바람직한 계면활성제는 본원에서 어딘가 다른 곳에서 추가로 기재된다.

[0090] 본 발명의 의미 내에 "담체"는 또한 본원에서 "담체의 입자" 또는 "담체 입자"로서 지칭될 수 있다. 어딘가 다른 곳에서 추가로 기재된 바와 같은 구체적 실시양태에서, "흡착질"을 위한 담체는 고체 흡착질 지지 물질이며, 한편 고용체 또는 고체 분산체를 위한 담체는 적합한 중합체이다. 세가지 열거된 성분 (a), (b) 및 (c)의 정의로부터 자명하게 이해되는 바와 같이, 불활성 성분 (b) 및 (c)는 각각 활성 성분 (a)에 대해 각각 첨가된다. 즉, 담체는 계면활성제에 추가로 본 발명에서 사용된다. 각각의 물질은 상이하여 그의 각각의 기능을 완수한다. 추가의 통상적인 부형제, 예컨대 충전제, 붕해제, 결합제, 윤활제, 유동촉진제 등은, 또한 어딘가 다른 곳에서 추가로 기재된 바와 같이, 그와 혼합될 수 있다.

[0091] 본원에 사용된 바와 같은, 표현 "흡착질"은, 화학식 1의 화합물, 특히 엔잘루타미드 또는 ARN-509가 - 바람직하게는 균등하게 그리고 바람직하게는 균질하게 - 미립자 기질 (때때로 또한 흡착질 기질로 칭해짐)의 내부 및/또는 외부 표면 상에 분배됨을 구체화한다. 기질의 표면 상에 API의 존재 및 분포는 예를 들어 라만(Raman) 영상화, XPS 또는 ESCA에 의해 분석될 수 있다. API는 바람직하게는 그의 (외부 및 임의로 또한 내부) 표면 상에 층 중의 기질에 흡착되고; 층 두께는 분자 수준 상의 단일층 또는 층에서 nm 및 μm 범위의 보다 큰 두께, 예를 들어 약 50 μm 이하까지 미치는 범위에 이를 수 있다. 이는 또한 기질의 유형에 따라 달라질 수 있다. 추가로, 불활성 부형제, 예컨대 계면활성제 및 중합체는 기질 상에 흡착된 API의 층 내에 포함될 수 있고, 이는 상응하게 증가된 층 두께를 야기할 수 있다. 흡착질의 바람직한 실시양태에서, API는 적합한 기질의 내부 및/또는 외부 표면 상에 침착되고, 여기서 API는 그의 유리 형태이고/거나, 어떤 API 입자 또는 API 침전물도 기질 상에 형성되지 않는다. 흡착질을 제조하는 경우에, 화학식 1의 화합물, 특히 엔잘루타미드 또는 ARN-509가 선택된 용매 또는 용매의 혼합물에 용해되어 있는, 바람직하게는 완전히 용해되어 있는 용액을 고체 지지체 상에 도포하고, 후속적으로 용매 또는 용매의 혼합물이, 전형적으로 증발에 의해 제거된다. 화학식 1의 화합물을 고체 지지체 (흡착질 담체) 상에 도포하는 가능성은 화학식 1의 화합물을 하나 이상의 제1 용매(들)에 용해시킨 다음에, 고체 흡착질 담체를 첨가한 다음에, 용매 증발/건조를 수행하는 것을 포함한다. 용매 증발/건조 전에 추가의, 바람직한 방식으로, 제1 용매(들)보다 더 낮은 극성을 갖는 상이한 제2 용매를 첨가한다. 바로 앞에 언급된 바람직한 실시양태에서, 감소된 극성의 용매 시스템으로의 변화는 화학식 1의 화합물이 고체 지지체의 표면에 부착하는 것을 효과적으로 강행하게 한다. 훨씬 보다 바람직하게는, 제2 용매의 첨가는 제어된 흡착 과정을 촉진하기 위해 서서히 이루어지고 그로 인해 무정형 형태의 화학식 1의 화합물의 높은 비율을 달성한다. 제어된 흡착 과정은 또한 흡착질 형태로 안정화되는 화학식 1의 화합물에 유리하다.

[0092] 본 발명의 의미 내에서, 용어 "고체 분산체" (또는 "고용체")는, 화학식 1의 화합물, 특히 엔잘루타미드 또는 ARN-509의 상태를 나타내고, 그의 대부분, 바람직하게는, 고체 분산체에 존재하는 화합물의 90%, 95% 또는 모두가, 담체로서 작용하는 고체 중합체에 분자상으로 분산되어, 전형적으로 중합체 매트릭스와 균질한 1-상 시스템을

을 형성한다. 바람직하게는 활성 화합물은 고체 분산체 또는 고용체에서 그의 분자 크기로 감소되거나, 또는 최대 nm-크기의 API 입자로 감소된다. 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 고체 분산체는 고용체이다.

[0093] 고체 분산체의 물리적 성질을 특성화하기 위해, 열적 분석 (예컨대 냉각 곡선, 해동 용융, 열 현미경법(thermo microscopy) 및 DTA 방법), x-선 회절, 현미경적 방법, 분광법, 용출물, 및 열역학적 방법과 같은 기술이 사용될 수 있다. 필요한 경우, 고체 분산체 시스템의 완전한 그림(picture)을 수득하기 위해 상기 기재된 방법 중 둘 (또는 심지어 그 초과)을 사용하는 것이 또한 가능하다.

[0094] 고체 분산체/고용체가 추가의 부형제 상에서 운반되거나 다른 구성 성분/성분과 혼합되는 본 발명의 바람직한 실시양태의 경우에, 상기 정의는 진정한 고체 분산체/고용체 부분에 관한 것이고; 전체 제약 조성물에 임의로 존재하는 다른 구성 성분/성분 또는 다른 부형제는 고체 분산체/고용체의 상태 특성화에는 무시될 수 있다.

[0095] 본 발명의 맥락에서 용어 "약" 또는 "실질적으로"는 해당 특징의 기술적 효과를 여전히 보장하는, 통상의 기술자가 이해하는 정확도의 간격을 나타낸다. 용어 "약"은 전형적으로 $\pm 10\%$, 및 바람직하게는 $\pm 5\%$ 의 명시된 수치로부터의 편차를 나타낸다.

[0096] 발명의 상세한 설명

[0097] 본 발명은 이제 바람직한 실시양태 및 실시예에 의해 보다 상세히 기재되나, 이러한 실시양태 및 실시예는 단지 예증 목적으로 제시되며 본 발명의 범위를 어떤 식으로든 제한하는 것으로서 이해되어서는 안된다.

[0098] 본 발명은, 그로부터 API 화합물, 특히 엔잘루타미드 또는 ARN-509가 급속히 용출하거나 방출되고, 그로 인해, 특별히, 인공 위액 또는 장액에서 시험된 바와 같이 생체-관련 매질에서, 높은 생체이용률 및 유효성을 보장하는, 제약 조성물의 전적으로 고체 형태를 제공함으로써, 불량한 API 용해도와 연관되는 WO 2013/184681 A1로부터 공지된 결정질 ARN-509-충전된 캡슐 조성물의, 또는 다량의 라브라솔[®]을 필요로 하는, 캡슐에 충전된 시판 액체 엔잘루타미드 조성물 (엑스탄디[®])의 선행 기술 제제의 단점을 극복한다. 이러한 고체 투여 형태를 가능하게 하나 용해도 성능을 훼손시키지 않음으로써, 본 발명은 활성 성분과 다른 물리적 접촉 또는 파손시 누출에 대하여 투여 형태와 접촉하는 환자 또는 타인의 보호를 제공한다. 추가로, 화학식 1의 화합물, 특히 엔잘루타미드 또는 ARN-509의 제약 조성물은, 원하는 경우 물리적 부피를 작게 만들어서, 환자에 의해 용이하게 삼켜질 수 있도록 하고 1일 권장 용량당 소수의 단위, 바람직하게는 단일 투여 단위(들)가 되도록 할 수 있고, 그로 인해 환자 순응도를 증진시키는 것이 가능하다. 훨씬 보다 놀랍게도, 이들 이점은 화학식 1의 화합물에 비한 계면활성제의 낮은 함량비에서 완수될 수 있고, 그로 인해 예를 들어 시판 제품 엑스탄디[®]와 비교하여 생체 부담을 현저하게 저하시킨다. 추가로, 본 발명의 제약 조성물의 이점은 약물 치료를 겪는 환자에 생체 부담을 상당히 상승시킬 수 있는, 항산화제 및/또는 다른 성분의 보다 낮은 함량 또는 없이 달성될 수 있는 것이 심지어 가능하다. 이런 이유로, 본 발명의 고체 제약 조성물은 현저히 개선된 전반적인 제약 속성을 갖는다.

[0099] 게다가, 관여되는 API 화합물의 용해도 및 안정성 도전과제에도 불구하고, 놀랍게도 본 발명의 제약 조성물은 저렴한 비용과 강력한 방식으로 제제화될 수 있으며, 즉 통상의 제약 기술, 예컨대 혼합, 과립화, 정제화, 펠렛화, 캡슐화, 코팅 등으로 가공될 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[0100] 본 발명의 이점은 화학식 1의 화합물에 비한 계면활성제의 상대적으로 낮은 비, 구체적으로 10:1 이하, 바람직하게는 5:1 이하, 보다 바람직하게는 2:1 이하에서, 예를 들어 5:1 내지 1:10, 바람직하게는 3:1 내지 1:5, 보다 바람직하게는 2:1 내지 1:2의 유익한 범위에서 달성될 수 있다는 점이 특히 유익하다. 이러한 제한된 비에 의해, 그리고 화학식 1의 화합물의 목적하는 투여에 따라, 전체 조성물 중 계면활성제의 총량은 상대적으로 낮게 유지되며, API 화합물의 앞서 언급된 비를 준수하면서 0.5 wt.% 이상의 유익한 범위에 있을 수 있다.

[0101] 성분 (c)로서 특히 적합한 계면활성제는 음이온성 계면활성제, 바람직하게는 소듐 라우릴 술페이트; 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 바람직하게는 약 2000 내지 10000의 범위의 분자량을 갖는 그러한 PEG, 보다 바람직하게는 PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000; 폴리소르베이트, 바람직하게는 트윈 20, 트윈 80 또는 스팬(Span) 80; 지방산 에스테르, 바람직하게는 프로필렌 글리콜 카프릴레이트, 예컨대 카프롤 PG-8, 카프릴 90; 글리세롤과 지방산의 에스테르, 바람직하게는 글리세롤 올레이트 및 카프릴레이트 (카프롤 MCM); 폴리에틸렌 글리콜과 지방산의 에스테르, 예컨대 라브라솔 및 솔루톨(Solutol); 피마자유 에톡실레이트 (글리세롤 폴리에틸렌 글리콜 리시놀레이트), 예컨대 크레모포르(Cremophor) EL 및 크레모포르 RH 40으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 보다 바람직하게는 계면활성제는 소듐 라우릴 술페이트; PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000 또는, PEG 8000, 바람직하게는 PEG 6000; 트윈 20 또는 트윈 80; 및 폴리에틸렌 글리콜과 지방산의 에스테르, 가장 바람직

하계는 소듐 라우릴 술페이트 및 PEG 6000, 특히 소듐 라우릴 술페이트로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0102] 더욱이, 그 자체가 고체 물질인 계면활성제, 및 비록 그 자체가 액체이더라도 계면활성제의 양을 제한하는 것은, 전적으로 건조 및 고체 제약 조성물을 생성하는 것에 기여함으로써 이점을 제공한다. 적합한 그 자체 고체 계면활성제로서는 소듐 라우릴 술페이트, 상기 언급된 계면활성제 물질의 건조 유형 지방 에스테르 등.

[0103] 본 발명에 따른 API 화합물, 담체 및 계면활성제의 고체 조합물의 바람직한 실시양태에서, 화학식 1의 화합물 및 담체는, 그 사이에 분리없이, 서로 회합되어 있다. 이 수단에 의해 API 화합물의 무정형 상의 비율이 증가될 수 있거나 심지어 주로 및 바람직하게는 실질적으로 또는 심지어 전적으로 무정형 상으로 되고 유지될 수 있고, 이는 API의 용출에 유리할 뿐만 아니라, 화학식 1의 화합물의 안정화에도 도움을 줄 수 있다. 더욱이 용출 특성의 이익이 되도록, 적절하고 친밀한 회합은, 특별히 아래에 추가로 기재된 흡착질 및 고체 분산체 실시양태에 의하여, 바람직하게는, 화합물 1이 입자 (적어도 조대 입자)의 형태가 아니고, 침전물의 형태가 아니고/거나, 결정질 형태가 아닌 (적어도 실질적으로) 조성물에 존재하는 결과를 가져올 수 있다.

[0104] 화학식 1의 화합물과 담체 사이에 특히 효과적이고 유익한 회합은 고체 흡착질의 형태로 성분 (a) 및 (b)의 조합물에 의해 실현될 수 있고 여기서 활성 화합물은 담체의 표면 상에 흡착된다는 것으로 밝혀졌다. 보다 놀랍게도, 화학식 1의 화합물의 용출이, 특히, 화학식 1의 화합물이 동일한 계면활성제이지만 흡착질 담체 상에 존재하지 않는 것과 조합되는 경우 수득되는 훨씬 열등한 용출물과 비교하여, 계면활성제와 흡착질의 조합물에 의해 상당히 증진된다는 것으로 밝혀졌다.

[0105] 따라서, 흡착질 (i)을 위한 담체는 화학식 1의 화합물이 흡착될 수 있는 외부 및/또는 내부 표면을 갖는다. 바람직한 선택으로서 초기에 다공성인 경우, 흡착질 담체의 기공은, 적어도 부분적으로, 흡착 과정에 의해 화학식 1의 화합물에 의해 충전된다. 더욱이, 본 발명에 따라 사용된 흡착질에서의 담체는 화학식 1의 화합물의 흡착 동안에 및 후에, 그의 형태를 변화시키지 않을 수 있고, 적어도 본질적으로 변화시키지 않을 수 있으며, 즉 흡착질의 물리적 형상 및 외부 구조는, 기질 단독의 물리적 형상 및 외부 구조에 상응하고, 적어도 본질적으로 상응한다. 이 기준은 심지어 단층에 이르기까지 그러나 또한 보다 높은 층 두께까지의 박층이, 기질의 - 외부 및/또는 내부 - 표면 상에 형성되고, 이는 화합물 용출에 유리하다는 암시이다. 이는 API 화합물의 조대 입자, 침전물 및/또는 결정을 용출하는데 보다 큰 어려움의 최소화 또는 부재를 추가로 나타낼 수 있다.

[0106] 바람직한 공극률은 DIN EN 623-2에 따라 결정될 수 있으며, 여기서 공극률은 바람직하게는 20%, 30%, 40%, 50% 또는 60% 이상이다. 또한 바람직하게는, 공극률은 10-70%, 추가로 바람직하게는 20-70%, 훨씬 추가로 바람직하게는 30-70% 또는 40-70%의 범위에 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "공극률"은 개방 기공 공극률을 지칭하며, 이는 앞서 언급된 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 기질의 개방 기공은 전형적으로 흡착질의 제조 방법 동안에 API를 함유하는 용매에 접근가능할 것이다.

[0107] 기질이 높은 BET-표면적을 갖는 것이 추가로 바람직하다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 각각의 기질이 가질 수 있는 BET-표면적을 기준으로 하여, BET-표면적이 각각 "높은" 것을 안다. 예를 들어, BET-표면적은 10 m²/g 이상, 바람직하게는 50 m²/g 이상, 보다 바람직하게는 250 m²/g 이상이다. 기질의 BET-표면적의 측정은, 예를 들어 문헌 [the article: *J. Am. Chem. Soc.* 60, 309 (1938)]에 기재된 바와 같이, 공지된 방법에 따라 수행될 수 있다. 게다가, 규정된 BET-표면을 갖는 기질은 상기 규정된 바와 같은 공극률을 가질 수 있다. API 흡착 과정 전후 비교에서 BET-표면적의 감소는 기질의 표면 층이 API로 효과적으로 로딩될 수 있고, 결과적으로 그의 공극률 및 비표면적은 상응하게 감소한다는 암시일 수 있다. 수득된 흡착질은 예를 들어 SEM (배율, 예를 들어 100배 내지 10000배) 또는 라만 영상화에 의해 분석될 수 있다.

[0108] 흡착질을 위한 담체용 물질은 미립자 및/또는 다공성 기질 무기 산화물 및 미립자 및/또는 다공성 기질 수불용성 중합체로부터 적합하게 선택될 수 있다. 미립자 무기 산화물을 위한 물질은 SiO₂, TiO₂, ZnO₂, ZnO, Al₂O₃, CaCO₃, Ca₂(PO₄)₂ 및 제올라이트로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고, 바람직하게는 무기 산화물은 미립자 SiO₂, 보다 바람직하게는 콜로이드상 또는 흙드 이산화규소 또는 다공성 실리카이다. 적합한 담체의 시판되는 예는 에어로실[®] 90, 130, 150, 200 또는 380 또는 에어로실[®] OX 50, EG 50 또는 TT 600 (에보니크 데구사 게엠베하(Evonik Degussa GmbH), 독일), 또는 실로이드 시리즈, 예컨대 실로이드 244 또는 실로이드 AL-1 (그레이스 데이비슨(Grace Davison), 미국), HDK 발열성 실리카 시리즈, 예컨대 HDK N20 (바커 케미 아게(Wacker Chemie AG), 독일), 포라실(Porasil) 및 리크로스르프(Lichrosorp)가 사용될 수 있다. 바람직하게는 에어로실[®] 200 또는 실로이드 244가 사용될 수 있고, 보다 바람직하게는 실로이드 AL-1이 사용될 수 있다. 수불용성 중합체

유형의 담체로서, 규화 미세결정질 셀룰로스, 예를 들어 프로솔브[®] SMCC라는 상표명으로 판매되는, JRS 파마(Pharma)로부터 입수가능한 물질이 언급될 수 있다.

- [0109] 흡착질 중 API 화합물의 함량을 용출 및/또는 안정화 둘 다에 유익한 방식으로 조정하는 것이 가능하다. 예를 들어 흡착질 중 화학식 1의 화합물의 적합한 양은 각각 전체 흡착질에 비한 중량%, 약 2 내지 약 35 wt.-%의 범위, 바람직하게는 약 3 내지 약 30 wt.-%의 범위, 보다 바람직하게는 약 5 내지 약 25 wt.-%의 범위, 훨씬 보다 바람직하게는 약 10 내지 약 20 wt.-%의 범위에 있다.
- [0110] 단독으로 또는 본원에 기재된 다른 실시양태와 조합하여 사용되는, 본 발명의 추가의, 바람직한 실시양태에 따르면, 고체 제약 조성물은 화학식 I의 화합물, 특히 엔잘루타미드 또는 ARN-509를 구체적으로, 중합체와 고체 분산체의 형태로 포함한다. 상기 고체 분산체를 위한 중합체는 친수성 중합체, 바람직하게는 수용성 중합체로부터 적합하게 선택된다. 바람직한 중합체는 화학식 1의 화합물을 고체 제약 조성물 중 주로, 바람직하게는 본질적으로, 가장 바람직하게는 전적으로 무정형 형태로 존재하게 하고 유익하게는 이러한 형태로 장시간 동안 유지되게 하는 것이다. 따라서 고체 분산체는 히드록시에틸셀룰로스 (HEC), 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 (HPMC), 폴리비닐 피롤리돈 (PVP), 폴리비닐 알콜 (PVA), 폴리아크릴산 (PAA), 폴리(에틸렌 글리콜) (PEG), 폴리(에틸렌 옥사이드) (PEO), 코포비돈, 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMC-AS), 폴리아크릴레이트, 아라비아 검, 크산탄 검, 트라가칸트, 아카시아, 카라기난, 구아 검, 로커스트 빈 검, 펙틴, 알기네이트, 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 중합체로 형성될 수 있다. 바람직하게는 1종 이상의 중합체는 HPMC, HPC, PVP 및 PVA로 이루어진 군으로부터 선택되고, 특히 HPMC 또는 HPMC-AS이다.
- [0111] 상기 중합체가 적절한 친수성 셀룰로스 유도체 및 PVA로부터 선택되는 경우, 이는 고체 분산체를 위한 적합한 매트릭스 중합체로서 역할을 할 뿐만 아니라, 동시에 게다가 습윤성 증진제로서도 작용할 수 있다.
- [0112] 특히 바람직한 실시양태에서, 화학식 1의 화합물이 고용체의 형태로 함유되고/거나, 중합체와 화학식 1의 화합물의 고체 분산체가 실질적으로 균질하도록 중합체가 선택된다. 화학식 1의 화합물을 공동-용출시키는 수용성 중합체 잠재성은 증가된 중합체-화합물 상호작용 및/또는 중합체 중 화합물의 포매로 증진될 수 있다.
- [0113] 중합체와 혼합된 화학식 1의 화합물의 고체 분산체에서, 화학식 1의 화합물 및 1종 이상의 중합체의 중량비는 적합하게는 약 5:1 내지 약 1:40, 바람직하게는 약 4:1 내지 약 1:20, 보다 바람직하게는 약 2:1 내지 약 1:10의 범위에 있다.
- [0114] 고체 분산체, 바람직하게는 고용체를 수득하기 위해, 화학식 1의 화합물의 바람직한 최소 비율이 상기 고체 분산체의 제조 동안에 적어도 한 시점에서, 이를 용해시키는데 적합한 용매 또는 용매의 혼합물에 용해된다. 이러한 액체 용액이 제조되고 중합체가 첨가된 후, 용매(들)이 제거되고 혼합물이 건조된다. 따라서 본 발명의 의미 내에서 고체 분산체 또는 고용체가 생성될 수 있다. "화학식 1의 화합물의 바람직한 최소 비율"은 원래 사용된 화합물의 80% 이상, 바람직하게는 90% 이상, 보다 바람직하게는 95% 이상이 적합한 용매에 바람직하게는 용해되어야 함을 의미한다. 추가로 중합체는 용매(들)에 분산되어야 한다. 바람직하게는, 사용된 화합물 모두 및 중합체의 모두는 고체 분산체 제조시 전적으로 분산된다.
- [0115] 바람직한 실시양태에서 고체 분산체가 추가의 부형제 (이는 바람직하게는 추가의 미립자 물질임)와 혼합되는 경우, 과립이 형성될 수 있고 여기서 고체 분산체 또는 고용체가, 적어도 부분적으로, 이러한 미립자 물질 상에 존재하고, 그로 인해 유용한 생성물 또는 중간 생성물을 제공한다. 이러한 입상물을 수득하는 적합한 공정은 용매 중의 API 화합물의 용해, 적절한 용매 중의 중합체의 첨가, 그의 수득된 혼합물을 추가의 부형제, 예컨대 하나 이상의 충전제와 접촉시키는 것, 수득된 혼합물을 과립화하는 것, 임의로 추가의 부형제, 예컨대 봉해제와 추가적으로 혼합하는 것, 및 최종적으로 용매 증발에 의해 그리고 임의로 건조에 의해 용매를 제거하는 것을 포함할 수 있다.
- [0116] 고체 분산체와 혼합되는데 특히 적합한 부형제는 수불용성 중합체; 무기 염 및 금속 실리케이트 물질, 예컨대 마그네슘 알루미늄실리케이트, 예를 들어 노이시린[®]; 당 및 당 알콜로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 수불용성 중합체는 가교-결합된 폴리비닐 피롤리돈, 가교-결합된 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 가교-결합된 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 미세결정질 셀룰로스, 폴리에틸렌/폴리비닐 알콜 공중합체, 폴리에틸렌/폴리비닐 피롤리돈 공중합체, 가교-결합된 카르복시메틸 셀룰로스, 소듐 전분 글리콜레이트, 및 가교-결합된 스티렌 디비닐 벤젠으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는 수불용성 중합체는 전분 및 전분 유도체, 수불용성 셀룰로스 유도체 및 미세결정질 셀룰로스 (예를 들어 아비셀[®])이고; 바

람직한 당은 락토스 (일수화물 또는 무수)이다.

- [0117] 유익하게는, 적절하게 선택되는 경우 이러한 추가의 부형제는 또한, 예를 들어 적절한 미립자 당 및 당 알콜, 예컨대 락토스 및/또는 적절한 미립자 무기 물질, 예를 들어 노이시린[®]을 사용하는 경우, 전체 조성물의 습윤성을 추가적으로 증가시키는 작용을 할 수 있다.
- [0118] 다른 실시양태와 같이, 또한, 상기 기재된 고체 분산체를 사용하는 고체 제약 조성물은 화학식 1의 화합물을 주로 무정형 형태, 바람직하게는 실질적으로 무정형 형태로 함유하고, 예를 들어 X-선 분말 회절 (XRPD) 측정시 측정가능한 것으로서, 화학식 1의 화합물의 결정질 부분의, 막대한 양을 함유하지 않고, 바람직하게는 눈에 띄는 또는 측정가능한 양을 함유하지 않는다. 화학식 1의 화합물이 고체 분산체 중 무정형인자의 여부를 측정하는 또 다른 적합한 방법으로서, DSC가 사용될 수 있고 여기서 유의한 용점 피크의 결여는 화합물이 없음, 단지 유의하지 않은 결정질 비율 (보통 < 2%)임을 나타낼 수 있다.
- [0119] 더욱이, 용출 특성의 이익이 되도록 화합물 1은 입자의 형태가 아니라 및/또는, 침전물의 형태가 아니라, 고체 분산체로 존재한다. 화학식 1의 화합물의 입자 또는 침전물의 존재 (또는 부재)는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 적합한 방법, 예를 들어 라만 영상화, 전자 현미경적 관찰 (예컨대 주사 전자 현미경법, SEM) 등에 의해 평가될 수 있다.
- [0120] 엔잘루타미드의 BCS 분류를 기초로 하여, 용출은 엔잘루타미드 생체이용률의 주요 인자이다. 다른 한편으로는, 생리학적인 기반의 약물동태학 (PBPK) 모델을 기초로 하여 엔잘루타미드의 생체이용률은 단시간에서 투여 형태로 부터 용출에 의해 그다지 영향받지 않는다고 결론을 내릴 수 있다. PBPK 모델은 공개된 생체내 데이터 ("NDA 203415 Review XtandiTM - Enzalutamide, Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review (s), FDA"), 및 가스트로플러스(GastroPlus)TM 8.0 소프트웨어 (시뮬레이션 플러스, 인크.(Simulations Plus, Inc.))를 이용한 FASSIF 매질 중의 용해도에 대해 구축되었다. 개발된 모델의 사용으로, 엔잘루타미드 단일 용량 섭취 후에 엔잘루타미드 혈장 농도의 시간 프로파일을 엑스탄디 및 실시예 5, 6 및 13에 대해 계산하였다 (도 6 참조).
- [0121] 상기 모델은 엑스탄디의 생체내 침전 및 실시예 5, 6 및 13으로부터의 샘플의 점차적 생체내 용출을 확인해 준다. 엑스탄디 및 다른 실시예들로부터의 흡수된 엔잘루타미드의 비 및 양의 차이는 치료상 유의하지 않으며, C_{max} 및 AUC 비는 80% 초과이다. 상기 모델을 이용한 시뮬레이션에 기초하여, 엑스탄디의 것에 필적하는 생체 이용률을 수득하기 위한 용출 역치는 45분 내에 FaSSIF pH 6.5 매질의 500 ml중에 용출되는 엔잘루타미드 용량의 35% NLT로 설정되었다.
- [0122] 화학식 1의 화합물의 용해도가 인공 위액 또는 장액에서 시험된 바와 같이 생체 관련 매질에서 놀랍게도 개선되었다는 것이 본 발명에 의해 가능하게 되었다. 따라서 본 발명에 따른 고체 제약 조성물은 제약 조성물이, USP 장치 2 (패들법)에서 100 rpm에서 및 45분에서 공복 상태 인공 장액 (FaSSIF) pH 6.5 매질에서 용출 시험에 적용되는 경우, 35% 이상 (NLT), 보다 바람직하게는 40% NLT 또는 훨씬 보다 높은 역치의 화학식 1의 화합물의 바람직한 최소 용출비를 달성할 수 있다.
- [0123] 바람직하게는, 본 발명에 따른 고체 제약 조성물은 화학식 1의 화합물의 침전을 억제할 수 있는 물질을 포함한다. 보다 바람직하게는, 계면활성제 및/또는 중합체는 그것이 또한 화학식 1의 화합물의 침전을 억제할 수 있는 이러한 물질로서 작용하도록 선택된다. 물질이 이러한 능력을 갖는지의 여부는 이러한 물질을 최종 조성물에 혼입하기에 앞서 이를 선택할시 간단한 참조 시험에 의해 측정될 수 있다. 이러한 목적을 위해, 화학식 1의 목적하는 화합물 (예를 들어 12 mg의 엔잘루타미드)의 포화 용액은 제한된 부피의 적합한 용매 (예를 들어 0.27 ml의 트윈 80) 중에서 적합한 양의 선택된 시험 물질과 함께 이를 완전히 용해시킴으로써 제조된다. 그 다음에 이 용액을 보다 많은 부피의 매질에 옮기고 이는 생리학적 pH 값 (예컨대 pH 6.8 인산염 완충제)에서 상이한 시험 물질 사이에 적당한 차별을 가능하게 한다. 매질의 양은 약 250 ml의 생리학적 부피 중 전체 용량의 화학식 1의 화합물의 용출을 반영하도록 선택된다. 예를 들어, 12 mg의 엔잘루타미드를 맨 먼저 0.27 ml의 트윈 80에 용해시켜 포화 용액을 형성시킨다. 이 용액에 0.15 mg의 시험 물질 (히드록시프로필 메틸 셀룰로스)을 첨가한다. 그 다음에 용액을 15 ml의 pH 6.8 인산염 완충제에 옮기며, 이는 250 ml의 매질 중 약 200 mg의 엔잘루타미드의 용출에 상응한다. 이러한 이동은 영점(zero point)을 나타내고, 10 내지 360분의 시점에서 용출된 농도 측정을 반복하여, 이 영점으로부터 여전히 용해된 화합물의 농도를 줄곧 측정한다. pH가 6.8 인산염 완충제 중의 농도의 시간 의존성 감소는 화합물의 침전의 척도이다. 최선의 침전 억제 능력은 개별 시점에서 시험 매질에서 화학식 1의 화합물의 최고 농도를 전달하는 그러한 시험 물질 또는 용매에 대해 식별된다.

- [0124] 이 특징을 추가적으로 관찰함으로써, 화학식 1의 화합물, 특히 엔잘루타미드 또는 ARN-509는, 일단 용출되면 침전 없이 또는 감소된 침전으로 용출된 상태로 남는 것이 가능하다. 화학식 1의 화합물의 침전을 억제할 수 있는 물질은 적절한 중합체, 적합하게는 친수성 및 수용성 중합체로부터 선택될 수 있다. 추가로 바람직한, 침전 억제는, 적절한 계면활성제 및/또는 침전 억제 중합체, 예컨대 HPMC, HPC, PVA, PVP 또는 PEG를 조성물에 존재하도록 선택하는 경우, 공동으로 완수될 수 있다. 특히 유익한 침전 억제는 계면활성제 및 친수성 수용성 중합체, 예를 들어 HPMC와 API 화합물의 조합물에 의해 밝혀졌으며, 이는 각각의 계면활성제 단독과 비교하여 현저하게 증진된 용액 안정성을 야기한다.
- [0125] 본 발명의 조성물의 안정성은 어떤 성분도 액체 형태로 남아 있지 않는 고체 제제로 특히 보장된다. 이는 상이한 성분의 입자들 사이에 접촉을 상당히 감소시키고, 이는 활성 성분의 분해를 유도하는 반응의 보다 작은 개연성을 야기한다. 따라서, 바람직하게는 모든 성분 (a) 내지 (c), 보다 바람직하게는 모든 불활성 성분은 원래 고체 물질이다.
- [0126] 본 발명에 따른 고체 제약 조성물은 하나 이상의 다른 제약 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 상기 유익한 기능을 발휘하지만 추가적으로 하나 이상의 추가의 기능을 나타내는 동일한 이미 기재된 물질의 추가의 양, 또는 그러한 것들 이외의 유용한 부형제는 전형적인 충전제, 붕해제, 결합제, 윤활제, 유동촉진제, 필름-형성제 및 코팅 물질, 감미제, 향미제, 가소제, 및 착색제, 예컨대 안료로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 제약 조성물의 분야에 공지된 다른 부형제가 또한 사용될 수 있다.
- [0127] 충전제는, 사용될 경우 (임의로 이미 기재된 기능 이외에도), 상이한 등급의 전분, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분, 쌀 전분, 밀 전분, 예비젤라틴화 전분, 완전 예비젤라틴화 전분; 셀룰로스 유도체, 예컨대 미세결정질 셀룰로스 또는 규화 미세결정질 셀룰로스; 당 알콜, 예컨대 만니톨, 에리트리톨, 소르비톨, 크실리톨; 모노사카라이드, 예컨대 글루코스; 올리고사카라이드, 예컨대 수크로스 및 락토스, 예컨대 락토스 일수화물, 무수 락토스, 분무 건조된 락토스 또는 무수 락토스; 칼슘 염, 예컨대 인산수소칼슘으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고; 특히 바람직하게는 충전제는 미세결정질 셀룰로스, 규화 미세결정질 셀룰로스, 락토스 일수화물, 분무 건조된 락토스, 및 무수 락토스로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0128] 붕해제는, 사용될 경우 (임의로 이미 기재된 기능 이외에도), 카르멜로스 칼슘, 카르복시메틸전분 소듐, 크로스 카르멜로스 소듐 (셀룰로스 카르복시메틸에테르 소듐 염, 가교결합됨), 전분, 변성 전분, 예컨대 예비젤라틴화 전분, 전분 유도체, 예컨대 소듐 전분 글리콜레이트, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈 (크로스포비돈), 및 저-치환 히드록시프로필셀룰로스, 및 붕해 보조제, 예컨대 마그네슘 알루미늄-메타실리케이트 및 이온 교환 수지, 예컨대 폴라크릴린 포타슘으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고; 특히 바람직하게는 붕해제는 소듐 전분 글리콜레이트, 크로스카르멜로스 소듐 및 크로스포비돈으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0129] 윤활제는, 사용될 경우, 스테아르산, 활석, 글리세릴 베헤네이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트 및 마그네슘 스테아레이트로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고; 특히 바람직하게는 윤활제는 마그네슘 스테아레이트 및 소듐 스테아릴 푸마레이트이다.
- [0130] 결합제는, 사용될 경우 (임의로 이미 기재된 기능 이외에도), 폴리비닐 피롤리돈 (포비돈), 폴리비닐 알콜, 다른 비닐유도체와 비닐피롤리돈의 공중합체 (코포비돈), 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 분말상 아카시아, 젤라틴, 구아 검, 카르보머, 예컨대 카르보폴, 폴리메타크릴레이트 및 예비젤라틴화 전분으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0131] 희석제는, 사용될 경우, 상기 열거된 충전제에 상응할 수 있다.
- [0132] 유동촉진제는, 사용될 경우, 콜로이드상 실리카, 소수성 콜로이드상 실리카 및 마그네슘 트리실리케이트, 예컨대 활석으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고; 특히 바람직하게는 유동촉진제는 콜로이드상 실리카 및 소수성 콜로이드상 실리카로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0133] 적합한 감미제는 아스파르탐, 사카린 소듐, 디포타슘 글리시리지네이트, 아스파르탐, 스테비아, 타우마틴 등으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0134] 바람직하게는, 사용될 경우 (임의로 이미 기재된 기능 이외에도), 추가로 사용되는 부형제는 미세결정질 셀룰로스, 규화 미세결정질 셀룰로스, 무수 락토스, 락토스 일수화물, 분무 건조된 락토스, 크로스카르멜로스 소듐, 소듐 전분 글리콜레이트, 저 치환 히드록시프로필셀룰로스, 크로스포비돈, 마그네슘 스테아레이트, 및 소듐 스테아릴 푸마레이트이다.

- [0135] 예를 들어 API-함유 정제 상에 필름 코팅의 제조를 위한, 적합한 필름-형성제 및 코팅 물질은, 사용될 경우, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (히프로멜로스, HPMC), 히드록시프로필 셀룰로스, 폴리비닐알콜, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트, 히드록시프로필메틸 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 셀락, 액체 글루코스, 히드록시에틸 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체, 예컨대 콜리돈(Kollidon)® VA64 BASF, 아크릴산 및/또는 메타크릴산 에스테르와 트리메틸암모늄메틸아크릴레이트의 공중합체, 디메틸아미노메타크릴산과 중성 메타크릴산 에스테르의 공중합체, 메타크릴산 또는 메타크릴산 에스테르의 중합체, 아크릴산 에틸에스테르와 메타크릴산 메틸 에스테르의 공중합체, 및 아크릴산과 아크릴산 메틸에스테르의 공중합체를 포함할 수 있으나, 그에 제한되지는 않는다.
- [0136] 가소제는, 사용될 경우, 폴리에틸렌 글리콜, 디에틸 프탈레이트 및 글리세롤을 포함할 수 있으나, 그에 제한되지는 않는다. 폴리에틸렌 글리콜이 바람직하다.
- [0137] 적합한 착색제는, 사용될 경우, 안료, 무기 안료, FD&C 레드 3번, FD&C 레드 20번, FD&C 옐로우 6번, FD&C 블루 2번, D&C 그린 5번, D&C 오렌지 5번, D&C 레드 8번, 카라멜, 산화제2철 레드, 산화제2철 옐로우 및 이산화티탄을 포함할 수 있으나, 그에 제한되지는 않는다.
- [0138] 구체적으로, 본 발명에 따른 고체 제약 조성물에 의해 달성될 수 있는 특히 유의한 특징은 크기가 소형이다. 따라서, 본 발명에 따르면 바람직하게는, 엔잘루타미드의 전체 권장 1일 용량 (160 mg)을 단일 투여 형태로, 또는 수개의 투여 단위로 제제화할 수 있어, 목적하는 또는 권장 1일 용량, 예를 들어 하루에 40 mg 투여 단위의 4배를 충족시키도록 하는 것이 가능하게 된다. 이를 실현하기 위해, 추가의 바람직한 실시양태에 따르면 혼성 또는 다수의 기능을 갖는 부형제는 성공적으로 선택되어, 앞서 언급된 유용한 문제점-해결 및 부형제 기능을 가 능한 한 많이 달성되는 것으로 밝혀졌다.
- [0139] 엑스탠디에서, 환자는 엔잘루타미드의 전체 1일 용량 (160 mg)의 경우, 각각 약 1.3 cm³의 부피를 갖는 4개의 연 질 젤라틴 캡슐을 소화한다. 본 발명의 조성물에서 개별 투여 단위의 부피 (40 mg의 엔잘루타미드)를, 여전히 바람직한 용출 기준에 부합하면서, 0.6 cm³ 이하, 심지어 0.17 cm³ 이하 정도로 낮게 이르기까지 감소시키는 것이 가능하다. 후자의 값은 기존 시판 제제에 비해 7배 초과 개선율을 나타내며 엔잘루타미드의 최고 권장 1일 용량 (160 mg)이 680 mg 정도의 낮은 중량을 갖는 단일 정제로서 제제화되는 것을 가능하게 한다.
- [0140] 따라서, 선행 기술과 비교한 이점으로서, 본 발명에 따른 고체 제약 조성물은 높은 약물 부하를 갖는다. 바람 직하게는 전체 조성물 중 화학식 1의 화합물의 양은 5% 초과, 보다 바람직하게는 10% 초과, 훨씬 보다 바람직하 게는 15% 초과이다.
- [0141] 추가로 바람직하게는, 본 발명에 따른 고체 제약 조성물에 의해 달성가능한 허용되는 훨씬 양호한 안정성 성능 으로 인하여, 시판 엑스탠디 제품에서 필요시 되었던 항산화제는 상대적으로 감소된 양으로 사용되거나, 조성물 은 심지어 항산화제가 없고, 바람직하게는 인공 항산화제가 없고 특히 항산화제 부틸화 히드록시아니솔 (BHA) 및 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT)이 없는 것이 가능하다.
- [0142] 적합한 투여 형태로서, 본 발명에 따른 고체 제약 조성물은 캡슐 또는 정제, 바람직하게는 캡슐 또는 필름-코팅 된 정제의 형태이다. 예를 들어, 캡슐, 예컨대 젤라틴 캡슐은 상기 기재된 고체 분산체 또는 흡착질로 형성되 는 입상물로 충전될 수 있거나, 정제는 이러한 입상물의 사용을 포함하여 압축되고 각각 및 임의로 이러한 기술 에 유용한 통상적인 부형제로 임의로 추가로 필름-코팅된다.
- [0143] 본 발명에 따른 고체 제약 조성물은 의학적 치료에서, 구체적으로 전립선암의 치료에서, 특히 전이성 거세-저항 성 전립선암을 가진 남성 환자의 치료에서 특히 유용하다.
- [0144] 게다가 본 발명의 또 다른 측면에 따르면 화학식 1의 화합물, 특히 엔잘루타미드 및 ARN-509의 고체 조성물 또 는 제제는, 간단하고 강력한 방식으로 제조되어, 비교적 낮은 비용으로 통상의 제약 기술을 사용할 수 있게 하 는 것으로 밝혀졌다.
- [0145] 이러한 다른 측면에 따르면, 제조 공정은 화학식 I의 상기 화합물, 담체 및 상기 계면활성제를 혼합하는 하나 이상의 단계(들)를 단지 포함할 수 있다.
- [0146] 특히, 엔잘루타미드 및 ARN-509를 포함한 화학식 1의 화합물의 고체 제제의 제조 방법은:
- [0147] a) 화학식 1의 화합물을, 바람직하게는 할로젠화 알칸, 특히 디클로로메탄 또는 클로로포름을 사용하여 용해시 켜 용매 또는 용매의 혼합물 중 상기 화합물의 용액을 제공하는 단계;

- [0148] b) a)의 용액을, 바람직하게는 단계 a)에서 사용된 용매보다 더 낮은 극성을 갖는 상이한 제2 용매를 첨가하는 것, 보다 바람직하게는 알칸을 첨가하는 것을 포함하여, 고체 흡착질 담체와 혼합하는 단계;
- [0149] c) b)의 혼합물을 건조시킴으로써 상기 고체 흡착질 담체의 표면 상에 흡착되어 있는 화학식 1의 상기 화합물의 고체 흡착질을 수득하는 단계; 및
- [0150] d) 임의로, 과립화, 압축, 정제화, 펠렛화, 및 캡슐화, 코팅으로부터 선택된 추가의 가공 단계를, 바람직하게는 적절한 경우 추가의 부형제를 사용하여, 수행하는 단계,
- [0151] (여기서 상기 계면활성제가 단계 a) 내지 d) 중 어느 한 단계에서 첨가된다);
- [0152] 또는
- [0153] a') 화학식 1의 화합물을 용해시켜 용매 또는 용매의 혼합물 중 상기 화합물의 용액을 제공하고, 중합체를 첨가하여 중합체를 담체로서 추가적으로 함유하는 용액 또는 분산액을 수득하고, 여기서 바람직하게는 단계 a')에 사용된 용매가 케톤 및 알콜로 이루어진 군으로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 아세톤인 단계;
- [0154] b') 임의로, a')의 용액 또는 분산액을 하나 이상의 추가의 부형제와 혼합하는 단계;
- [0155] c) a') 또는 b')의 혼합물을 건조시켜 상기 중합체와 화학식 1의 상기 화합물의 고체 분산체 또는 고용체를 포함하는 조성물을 수득하는 단계; 및
- [0156] d) 임의로, 과립화, 압축, 정제화, 펠렛화, 및 캡슐화, 코팅으로부터 선택된 추가의 가공 단계를, 바람직하게는 적절한 경우 추가의 부형제를 사용하여, 수행하는 단계,
- [0157] (여기서 상기 계면활성제가 단계 a') 내지 d) 중 어느 한 단계에서 첨가된다)를 포함할 수 있다.
- [0158] 건조 단계 c)는, 앞서 이미 기재된 바와 같이, 용매(들)를 증발시키는 역할을 하고, 각각 바람직하게는 상대적으로 느린 속도로 각각의 건조 단계에서 용매의 증발을 포함하는, 회전식 증발 (바람직하게는 진공 하에)에 의한 진공 건조, 동결 건조 (얼림 건조), 유동층 건조, 분무 건조, 트레이 건조, 마이크로파 건조, 또는 용매 증발을 조래하는 기타 공정 중 어느 하나에 의해 수행될 수 있다.
- [0159] 단계 a), a'), b) 또는 b') 중 어느 한 단계를 위한 용매는 환경에 따라 적합하게 선택될 수 있다. 바람직하게는 a) 및 b) 하에 혼합 단계는 화학식 1의 화합물을 하나 이상의 제1 용매(들), 바람직하게는 할로젠화 알칸, 특히 디클로로메탄 또는 클로로포름에 완전히 용해시키는 것, 그 다음에 (임의로 그러나 바람직하게는) 고체 흡착질 담체를 첨가하는 것, 및 (임의로) 그 다음에 제1 용매보다 더 낮은 극성을 갖는 상이한 제2 용매, 바람직하게는 알칸, 특히 n-헥산을 첨가하는 것을 포함한다. 단계 a')의 경우 고체 분산체/고용체를 제조시, 용매는 케톤 및 알콜로 이루어진 군으로부터 적합하게 선택되며, 바람직하게는 아세톤이다.
- [0160] 게다가, 각각의 적절한 단계에서, 상세히 상기 기재된 바와 같이 유용한 물질 및/또는 부형제는 추가로 첨가될 수 있다.
- [0161] 본 발명의 경구 고체 투여 형태는 바람직하게는 압축 또는 비-압축 투여 형태이다. 바람직하게는, 본 발명의 경구 고체 투여 형태는 입상물, 캡슐, 예를 들어 과립으로 충전된 캡슐, 샤세, 펠렛, 당의정, 로젠지, 트로키, 파스틸, 또는 정제, 예컨대 비코팅 정제, 코팅 정제, 발포정, 가용성 정제, 분산성 정제 또는 압출체이다. 보다 바람직한 투여 형태는 API-함유 입상물로 충전된 캡슐, 또는 압축 투여 형태, 예컨대 정제이다. 정제는 바람직하게는 과립화 방법에 의해 제조되는, 입자 또는 입자 응집체 또는 입상물의 균일한 부피를 압축함으로써 제조될 수 있다, 가장 바람직하게는, 제약 조성물은 즉시 방출 정제이다. 또한 가장 바람직하게는, 화학식 1의 화합물은 특히 엔잘루타미드 및 ARN-509의 순수한 무정형 형태로 제조된 제약 조성물에 존재한다.
- [0162] <도면의 간단한 설명>
- [0163] 도 1은 엑스판디 (참조 실시예 1)로부터 및 실시예 5, 6 및 13으로부터의 조성물로부터의 엔잘루타미드 용출의 비교를 나타내고;
- [0164] 도 2는 참조 실시예 3-6으로부터의 엔잘루타미드 용출의 비교를 나타내고;
- [0165] 도 3은 실시예 3 및 4 및 참조 실시예 8로부터의 엔잘루타미드 용출의 비교를 나타내고;
- [0166] 도 4는 실시예 13 및 참조 실시예 9로부터의 엔잘루타미드 용출의 비교를 나타내고;
- [0167] 도 5A-5C는 흡착질에서의 전적으로 무정형 엔잘루타미드 (실시예 1a; 도 5A), 엔잘루타미드의 고체 분산체 (참

조 실시예 9; 도 5B), 및 흡착질에서의 ARN-509 (실시예 10; 도 5C)를 표시하는 XRD 회절도를 나타내고;

[0168] 도 6은 엑스탄디 (참조 실시예 1) 및 실시예 5, 6 및 13에 관한 엔잘루타미드 단일 용량 섭취 후 엔잘루타미드 혈장 농도의 모의 시간 프로파일을 나타낸다.

[0169] **실시예**

[0170] 용출 시험 방법 및 안정성 시험 방법의 기재 후에, 후속적으로 실험, 실시예 및 참조 실시예가 기재될 것이다.

[0171] **약물 방출 시험**

[0172] 제조된 실시예의 생체이용률을 평가하기 위해, 우리는 pH 6.5 내에 FaSSIF (공복 상태 인공 장액) 중의 API의 용출물을 측정하였다. 이 매질은 담즙 염을 함유하고, 이는 위장 조건을 모방한다. 따라서, FaSSIF 중 시험관 내 용출 시험이 생체이용률의 예측에 적용가능하다. 준비된 샘플의 용출 성능을 엑스탄디 또는/및 엔잘루타미드 API와 비교하였다. 역치는 허용되는 용출에 대해 설정되었고, 이는 45분에서 FaSSIF pH 6.5에서 용출된 용량의 35% NLT로서, 생체이용률의 필요 수준을 보장한다. 장치 2 (패들법); 100 rpm 및 500 ml의 용출 매질이 사용되었다.

[0173] **안정성 시험**

[0174] 엔잘루타미드 분해 산물을 하기 크로마토그래피 방법을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피하였다:

[0175] 제제를 물 중 50 w/w% 아세트니트릴의 혼합물에 용해시켜 약 0.4 mg/ml의 엔잘루타미드의 농도를 달성하였다. 샘플 용액을 이원 구배 용리를 사용하여 BEH 실드(Shield) RP18 칼럼 (1.7 마이크로미터 입자)을 갖는 HPLC 시스템에 주입하였다. 이동상 A는 물 중 0.05% 트리플루오로아세트산으로 이루어지고 이동상 B는 아세트니트릴 중 0.05% 트리플루오로아세트산으로 이루어졌다. 구배 용리를 하기 프로그램에 따라 수행하였다: 이동상 A (%) / 시간 (분): 80%/0분; 20%/5분; 80%/5.5분. 검출기는 270 nm의 파장 및 어떤 반응 인자도 적용되지 않은 엔잘루타미드의 외부 표준에 비한 정량화된 불순물로 설정하였다.

[0176] 제제의 안정성을 제제를 14일 동안 개방 유리 바이알에서 승온 (50℃, 30% 상대 습도)에 노출함으로써 모니터링 하였다. 보관 후에, 제제를 분석하고 분해 산물의 양을 HPLC에 의해 측정하였다. 응력이 가해진 샘플의 분해의 총량으로부터 응력이 가해지지 않은 (대조군) 샘플의 분해 산물의 총량을 감함으로써 분해의 정도를 측정하였다.

[0177] **참조 실시예 1 및 2: 항산화제를 사용하는 및 사용하지 않는 현재 시판 제품**

[0178] 현재 시판 제품 엑스탄디 (참조 실시예 1)를 계면활성제 카프틸로카프로일 폴리옥실글리세리드 (라브라솔®)에 용해되고 항산화제 (BHA 및 BHT)가 첨가된 엔잘루타미드의 포화 용액으로서 제제화하고, 연질 젤라틴 캡슐에 충전시켰다.

[0179] 엑스탄디로부터의 엔잘루타미드의 용출을 도 1에 표시하였다. 도면에서 연질 젤라틴 캡슐이 붕해하는데 필요한 약 5-10분의 지체가 있다. 엔잘루타미드 농도는 침전으로 인해 >15분의 시간에서 상당히 감소한다.

[0180] 참조 실시예 1 및 2의 주요 성능 속성을 표 1에 수집하였다. 참조 실시예 1은 빠른 용출 및 양호한 안정성을 특징으로 하나, 이는 환자에게 생체 부담을 증가시키는 높은 함량의 성분 (표면 활성 분자, 항산화제) 및 큰 투여 단위 크기에 의한 것이다. 항산화제의 첨가가 필수적인데, 그 이유는 라브라솔® 단독 중 엔잘루타미드 용액 (참조 실시예 2)이 매우 불안정하기 때문이다.

[0181] <표 1>

[0182] 참조 실시예 1 및 2의 성능 속성

참조 실시예:	FaSSIF pH 6.5 중 45 분에서 % 용출	50°C/30 RH 에서 14-일 분해 산물 증가 (%)	단일 투여 단위의 부피 (cm ³)	40 mg 의 API 당 표면 활성 성분 (mg)	항산화제 함유
1) 엑스탄디	59.3	증가하지 않음	1.3	900	있음
2) 라브라솔 중 엔잘루타 미드	엑스탄디와 동일할 것으로 예상됨	14.55	1.3	900	없음

[0183]

[0184] 참조 실시예 3: 충전제를 사용하는 제네릭 제제 중의 결정질 엔잘루타미드

[0185] 엑스탄디의 액체 제제 (참조 실시예 1)와 대조적으로, 1:20의 비의 결정질 엔잘루타미드 및 락토스로 구성된 전적으로 고체 제제가 제조되었다 (아래 표 참조). 이 제제는 도 2와 도 1의 비교에 의해 관찰된 바와 같이 엑스탄디와 비교하여 느린 용출을 특징으로 한다. 단지 3.6%의 용량이 500 ml의 FaSSIF pH 6.5 중 45분 내에 용출되었다.

[0186] 참조 실시예 4: 계면활성제를 사용하는 결정질 엔잘루타미드

[0187] 1:5의 비의 결정질 엔잘루타미드 및 소듐 라우릴 술페이트 (SLS)로 구성된 전적으로 고체 제제가 제조되었다 (아래 표 참조). 이 제제는 도 2와 도 1의 비교에 의해 관찰된 바와 같이 엑스탄디와 비교하여 느린 용출을 특징으로 한다. 단지 8.6%의 용량이 500 ml의 FaSSIF pH 6.5 중 45분 내에 용출되었다.

[0188] 참조 실시예 5 및 6: 현탁 안정화제의 첨가로 인해 감소된 입자 크기를 갖는 결정질 엔잘루타미드

[0189] 참조 실시예 5 및 6은 현탁 안정화제의 존재 하에 습식 밀링에 의한 입자 크기 감소에도 불구하고 엔잘루타미드 용출에 대한 불충분한 효과를 설명한다. 성분은 아래 표에 나타났다. 현탁 안정화제로서, 계면활성제를 참조 실시예 5에서 사용하였고 중합체를 참조 실시예 6에서 사용하였다. 수크로스를 현탁액에 첨가한 다음에, 이를 동결 건조시키고 캡슐에 충전시켰다. 나노현탁액을 다음과 같이 제조하였다. 안정화제를 물에 용해시키고, 엔잘루타미드 (입자 크기 d₀₅ = 35 μm를 가짐)를 첨가하고 용액에 균질하게 현탁시키고 산화지르코늄 밀링 볼을 첨가하였다. 현탁액 둘 다를 3시간 동안 500 rpm에서 유성형 볼 밀에서 밀링하였다. 생성된 나노현탁액을 레이저 회절법으로 분석하였다. 중앙 입자 크기 (d₀₅)를 참조 실시예 4의 경우 0.37 μm로서 그리고 참조 실시예 5의 경우 0.12 μm로서 결정하였고, 이는 습식 밀링의 실제적 한계에 가까운 것으로 간주되었다.

[0190] 참조 실시예 3 내지 6의 조성물을 요약하는 표:

성분	기능	참조 실시예 3 mg/단위	참조 실시예 4 mg/ 단위	참조 실시예 5 mg/ 단위	참조 실시예 6 mg/ 단위
엔잘루타미드	활성 성분	40.00	40.00	40.00	40.00
락토스	충전제	760.00	/	/	/
수크로스	충전제	/	/	120.00	120.00
디소듐 라우릴 술페이트	계면활성제	/	200.00	20.00	/
HPMC	중합체	/	/	/	20.00
총		800.00	240.00	180.00	180.00

[0191]

[0192] 입자의 크기조정은 특히 표로부터 명백한 바와 같이 용출을 개선시킨다.

실시예:	FaSSSIF pH 6.5 중 45 분에서 % 용출
참조 실시예 3	3.6
참조 실시예 4	8.6
참조 실시예 5	7.8
참조 실시예 6	9.5

[0193]

[0194] 도 2에 참조 실시예 3, 4, 5 및 6의 제제로부터의 엔잘루타미드의 용출에 대한 결과가 표시되어 있다. 참조 실시예 3은 입자 크기 파라미터 d05가 40 μ m인 결정질 엔잘루타미드와 락토스의 혼합물이다. 참조 실시예 4는 참조 실시예 3으로부터의 API와 소듐 라우릴 술페이트의 혼합물이다. 참조 실시예 5 및 6은 입자 크기 d05가 약 0.1 μ m까지 감소된 엔잘루타미드를 포함하고, 이는 API 습식 밀링의 대략 실제적 한도이다. 참조 실시예 5 및 6의 제제는 게다가 계면활성제 및 중합체 각각을 함유하고, 이는 미분화 API 입자의 현탁액의 안정화를 보장한다.

[0195]

도 2에 표시된 용출의 결과로부터 미분화 API를 함유하는 제제 및 상당한 양의 계면활성제를 함유하는 제제에 대한 용출물의 증가가 있음이 명백하다. 그럼에도 불구하고, 모든 세가지 개선된 제제 (참조 실시예 4, 5 및 6)는, 비록 이들이 계면활성제 및 침전 억제제를 함유할지라도, 용출 기준 (생체-관련 매질 중 35% NLT))을 약 4배 충족시키지는 못했다. 이들 결과로부터, 산업상 이용가능한 습식 밀링의 실제적 한계까지 결정질 API 입자 크기의 감소는 그것이 현탁 안정화제 및/또는 침전 억제제의 역할로 계면활성제 또는 중합체와 조합하여 사용됨에도 불구하고, 용출의 불충분한 증진을 제공한다는 것이 명백하게 되었다.

[0196]

참조 실시예 7: ARN-509

[0197]

40.00 mg의 ARN-509를 경질 젤라틴 캡슐에 충전시켰다. 12.2%의 용량이 500 ml의 FaSSSIF pH 6.5 중 45분 내에 용출되었다.

[0198]

실시예 1a: 실로이드 상 10% 엔잘루타미드 흡착질의 제조 절차

[0199]

1 g의 엔잘루타미드를 25 ml의 디클로로메탄에 용해시켰다. 10 g의 건조된 다공성 이산화규소 실로이드 AL1 (원래 750 m²/g의 BET 비표면적을 가짐)을 용액에 첨가하고 교반하였다. 서서히 100 ml의 n-헥산을 용액에 첨

가하고 교반하였다. 용매를 1시간의 기간에 걸쳐 감압 하에 서서히 제거하였다. 용매를 8시간 동안 50℃ 및 10 mbar에서 추가로 제거하였다.

[0200] 실시예 1b: 실로이드 상 5% 엔잘루타미드 흡착질의 제조 절차

[0201] 0.5 g의 엔잘루타미드를 25 ml의 디클로로메탄에 용해시켰다. 10 g의 건조된 다공성 이산화규소 실로이드 AL1을 용액에 첨가하고 교반하였다. 서서히 100 ml의 n-헥산을 용액에 첨가하고 교반하였다. 용매를 1시간의 기간에 걸쳐 감압 하에 서서히 제거하였다. 용매를 8시간 동안 50℃ 및 10 mbar에서 추가로 제거하였다.

[0202] 실시예 1c: 실로이드 상 20% 엔잘루타미드 흡착질의 제조 절차

[0203] 2 g의 엔잘루타미드를 25 ml의 디클로로메탄에 용해시켰다. 10 g의 건조된 다공성 이산화규소 실로이드 AL1을 용액에 첨가하고 교반하였다. 서서히 100 ml의 n-헥산을 용액에 첨가하고 교반하였다. 용매를 1시간의 기간에 걸쳐 감압 하에 서서히 제거하였다. 용매를 8시간 동안 50℃ 및 10 mbar에서 추가로 제거하였다.

[0204] 실시예 1d: 노이시린 상 10% 엔잘루타미드 흡착질의 제조 절차

[0205] 1 g의 엔잘루타미드를 25 ml의 디클로로메탄에 용해시켰다. 10 g의 건조된 노이시린을 용액에 첨가하고 교반하였다. 서서히 100 ml의 n-헥산을 용액에 첨가하고 교반하였다. 용매를 1시간의 기간에 걸쳐 감압 하에 서서히 제거하였다. 용매를 8시간 동안 50℃ 및 10 mbar에서 추가로 제거하였다.

[0206] 실시예 2a: 실로이드 상 10% ARN-509 흡착질의 제조 절차

[0207] 1 g의 ARN-509를 25 ml의 디클로로메탄에 용해시켰다. 10 g의 건조된 다공성 이산화규소 실로이드 AL1을 용액에 첨가하고 교반하였다. 서서히 100 ml의 n-헥산을 용액에 첨가하고 교반하였다. 용매를 1시간의 기간에 걸쳐 감압 하에 서서히 제거하였다. 용매를 8시간 동안 50℃ 및 10 mbar에서 추가로 제거하였다.

[0208] 실시예 2b: 노이시린 상 10% ARN-509 흡착질의 제조 절차

[0209] 1 g의 ARN-509를 25 ml의 디클로로메탄에 용해시켰다. 10 g의 건조된 노이시린을 용액에 첨가하고 교반하였다. 서서히 100 ml의 n-헥산을 용액에 첨가하고 교반하였다. 용매를 1시간의 기간에 걸쳐 감압 하에 서서히 제거하였다. 용매를 8시간 동안 50℃ 및 10 mbar에서 추가로 제거하였다.

[0210] 실시예 3 및 4 및 참조 실시예 8: 엔잘루타미드 흡착질 및 계면활성제의 최종 투여 형태

[0211] 상이한 조성물을 아래 성분 목록에 나타난 바와 같이, 실시예 1b에 따라 제조된 5% 엔잘루타미드 흡착질과 습윤을 증진시키는 상이한 성분, 즉 친수성 물질로서 락토스, 및/또는 표면 활성 물질 (고체 계면활성제)로서 SLS (소듐 라우릴 술페이트)를 이용하여 제조하였다.

[0212] 엔잘루타미드 흡착질, 락토스 및/또는 SLS를 절구와 절구공이로 혼합함으로써 샘플을 제조하였다. 생성된 입상물을 경질 젤라틴 캡슐에 충전시키거나 정제로 압축하였고, 이는 캡슐/정제당 40 mg의 엔잘루타미드에 상응하였다.

[0213] 실시예 3 및 4 및 참조 실시예 8의 조성물을 요약하는 표:

성분	기능	실시예 3 mg/단위	실시예 4 mg/ 단위	참조실시예 8 mg/ 단위
엔잘루타미드 흡착질 (5%)	활성 성분	800.00	800.00	800.00
락토스	충전제	/	100.00	200.00
소듐 라우릴 술페이트	계면활성제	200.00	100.00	/
총		1000.00	1000.00	1000.00

[0214]

[0215] 결과를 아래 표 및 도 3에 나타냈다. 모든 샘플은 허용되는 안정성을 나타냈다. 흡착질 (실시예 3 및 4)의 사용은 참조 실시예 3-6과 비교하여 상당히 용출을 수배 개선시킨다. 계면활성제 (SLS)의 사용은 친수성 물질 (락토스)의 사용과 비교하여, 두 물질이 모두 습윤의 증진제로서 작용함에도, 보다 높은 용출률을 초래하였다.

계면활성제를 갖는 샘플에서 45분에서 역치 용출 35% NLT가 충족된다.

실시예:	FaSSIF pH 6.5 중 45 분에서 % 용출	단일 투여 단위의 부피 (cm3)	40 mg 의 API 당 표면 활성 성분 (mg)	항산화제 함유
실시예 3	54.3	0.75	200	없음
실시예 4	42.7	0.75	100	없음
참조 실시예 8	26.4	0.75	0	없음

실시예 5 및 6: 엔잘루타미드 흡착질 및 계면활성제의 최종 투여 형태

우리는 실시예 1c에 따른 20% 엔잘루타미드 흡착질을 상이한 표면 활성 분자 및 중합체 (이들은 소듐 라우릴 술페이트 (SLS) 및 폴리에틸렌 글리콜 6000 (PEG 6000)이다)와 함께 갖는 상이한 조성물을 제조하였다.

엔잘루타미드 흡착질 및 다른 성분을 절구와 절구공이로 혼합함으로써 샘플을 제조하였다. 생성된 입상물을 경질 젤라틴 캡슐에 충전시키거나 정제로 압축하였고, 이는 캡슐/정제당 40 mg의 엔잘루타미드에 상응하였다.

성분	기능	실시예 5 mg/단위	실시예 6 mg/단위
엔잘루타미드 흡착질 20%	활성 성분	200.00	200.00
SLS	계면활성제	20.00	
PEG 6000	계면활성제	/	40.00
Ac-디-솔	붕해제	11.00	/
마그네슘 스테아레이트	윤활제	1.10	/
총		232.10	240.00

모든 샘플은 허용되는 안정성을 나타냈다. 고도로 농축된 흡착질 (20%)은 비록 표면 활성 성분의 양이 엔잘루타미드의 단일 용량 (40.00 mg)당 20.00 mg 정도로 낮게 이르기까지 감소하였지만, 엑스탄디와 비교하여 허용되는 용출을 제공하였다 (도 1 참조). 이는 엑스탄디에 비해 44배 개선을 나타낸다. 이러한 낮은 수준에서 SLS의 현재 IIG 1일 섭취 한도 (51.7 mg)는 엔잘루타미드의 단일 (40.00 mg) 및 이중 (80.00 mg) 용량에 전적으로 충족되고 엔잘루타미드의 최대 권장 1일 용량 (160.00 mg)에 가깝게 충족된다. PEG 6000의 현재 IIG 1일 섭취 한도 (375 mg)는 심지어 엔잘루타미드의 최대 권장 1일 용량에 대해 실시예 6에서 완전히 충족된다. 더욱이, 모든 샘플은 투여 단위 크기의 눈에 띄는 감소를 나타낸다. 0.17 cm³에서, 투여 형태 크기는 엑스탄디에 비해 7배 초과 개선되었으며 엔잘루타미드의 최고 권장 1일 용량 (160.00 mg)이 680 mg 정도의 낮은 중량을 갖는 단일 정제로서 제제화되는 것을 가능하게 하였다.

실시예:	FaSSIF pH 6.5 중 45 분에서 % 용출	단일 투여 단위의 부피 (cm3)	40 mg 의 API 당 표면 활성 성분 (mg)	항산화제 함유
실시예 5	37.9	0.19	20	없음
실시예 6	55.5	0.17	40	없음

[0222]

[0223] 실시예 7 및 8: 엔잘루타미드 흡착질 및 계면활성제의 최종 투여 형태

[0224] 소듐 라우릴 술페이트 (SLS) 및 실시예 1d)로부터의 노이시린 상 10% 엔잘루타미드 흡착질을 갖는 조성물을 제조하였다. 엔잘루타미드 흡착질 및 다른 성분을 절구와 절구공이로 혼합함으로써 샘플을 제조하였다. Ac-디-솔(Ac-Di-Sol) 및 마그네슘 스테아레이트를 첨가하였다. 생성된 입상물을 경질 젤라틴 캡슐에 충전시키거나 정제로 압축하였고, 이는 캡슐/정제당 40 mg의 엔잘루타미드에 상응하였다 (아래 성분 표 참조).

성분	기능	실시예 7 mg/단위	실시예 8 mg/단위
엔잘루타미드 흡착질 10%	활성 성분	400.00	400.00
SLS	계면활성제	40.00	20.00
Ac-디-솔	붕해제	/	21.00
마그네슘 스테아레이트	윤활제	/	2.10
총		440.00	443.10

[0225]

[0226] 실시예 둘 다 허용되는 안정성을 나타냈다. 45분에서 35% NLT의 역치 용출은 엔잘루타미드의 단일 용량 (40.00 mg)당 20.00 mg 정도의 낮은 표면 활성 성분 함량에서 조차 샘플 둘 다에 대해 충족된다.

실시예:	FaSSIF pH 6.5 중 45 분에서 % 용출	단일 투여 단위의 부피 (cm3)	40 mg 의 API 당 표면 활성 성분 (mg)	항산화제 함유
실시예 7	65.7	0.35	40	없음
실시예 8	64.5	0.35	20	없음

[0227]

[0228] 실시예 9 및 10: ARN-509 흡착질 및 계면활성제의 최종 투여 형태

[0229] 소듐 라우릴 술페이트 (SLS) 및 실시예 2a)로부터의 실로이드 상 10% ARN-509 흡착질을 갖는 조성물을 제조하였다. ARN-509 흡착질 및 다른 성분을 절구와 절구공이로 혼합함으로써 샘플을 제조하였다. Ac-디-솔 및 마그네슘 스테아레이트를 첨가하였다. 생성된 입상물을 경질 젤라틴 캡슐에 충전시키거나 정제로 압축하였고, 이는 캡슐/정제당 40 mg의 엔잘루타미드에 상응하였다.

성분	기능	실시예 9	실시예 10
		mg/단위	mg/단위
ARN-509 흡착질 10%	활성 성분	400.00	400.00
SLS	계면활성제	40.00	40.00
Ac-디-졸	붕해제	/	22.00
마그네슘 스테아레이트	윤활제	/	2.20
총		440.00	464.10

[0230]

[0231] 실시예 둘 다의 용출은 참조 실시예 6 (선행 기술)의 용출을 상당히 5-7배 초과하였다. 추가로, 이는 작은 투여 형태 부피 및 낮은 함량의 표면 활성 물질을 가능하게 함으로써 매우 유익하였다.

실시예:	FaSSIF pH 6.5 중 45 분에서 % 용출	단일 투여 단위의 부피 (cm3)	40 mg 의 API 당 표면 활성 성분 (mg)	항산화제 함유
실시예 9	77.6	0.35	40	없음
실시예 10	61.9	0.35	40	없음

[0232]

[0233] 실시예 11 및 참조 실시예 9: ARN-509 흡착질 및 계면활성제의 최종 투여 형태

[0234] 소듐 라우릴 술페이트 (SLS) 및 실시예 2b로부터의 노이시린 상 10% ARN-509 흡착질을 갖는 조성물을 제조하였다. ARN-509 흡착질 및 다른 성분을 절구와 절구공으로 혼합함으로써 샘플을 제조하였다. 생성된 입상물을 경질 젤라틴 캡슐에 충전시키거나 정제로 압축하였고, 이는 캡슐/정제당 40 mg의 엔잘루타미드에 상응하였다.

성분	기능	실시예 11	참조 실시예 9
		mg/단위	mg/단위
ARN-509 흡착질 10%	활성 성분	400.00	400.00
SLS	계면활성제	13.00	
총		413.00	400.00

[0235]

[0236] 실시예 둘 다의 용출은 참조 실시예 6 (순수한 ARN-509)의 용출을 3-4배 초과하였고 상당히 보다 작은 투여 형태 부피에서 엑스탄디의 것과 필적하거나 보다 양호하였다. 용출은 ARN-509의 단일 용량 (40.00 mg)당 13.00 mg 정도의 낮은 양으로의 표면 활성 물질의 첨가로 상당히 개선되었다. 이는 엑스탄디에 비해 거의 70배 개선을 나타낸다. 이러한 낮은 수준에서 SLS의 현재 IIG 1일 섭취 한도 (51.7 mg)는 160.00 mg의 ARN-509의 1일 용량에 충족된다.

실시예:	FaSSIF pH 6.5 중 45 분에서 % 용출	단일 투여 단위의 부피 (cm3)	40 mg 의 API 당 표면 활성 성분 (mg)	항산화제 함유
실시예 11	47.5	0.33	13	없음
참조 실시예 9	39.8	0.33	0	없음

참조 실시예 10 및 실시예 12: 엔잘루타미드 고체 분산체의 최종 투여 형태

엔잘루타미드를 아세톤에 완전히 용해시켰다. 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 및 소듐 라우릴 술페이트 (SLS)를 첨가하고 분산시켰다. 이 혼합물을 미세결정질 셀룰로스 (아비셀)인 고체 담체에 붓고, 입상물이 형성 될 때까지 혼합하였다. 그 다음에 입상물을 40℃에서 진공 건조기에서 2시간 동안 건조시켰다. 건조된 입상물을 캡슐당 40 mg의 엔잘루타미드에 상응하는 경질 젤라틴 캡슐에 충전시켰다.

성분	기능	참조 실시예 10	실시예 12
		mg/단위	mg/단위
엔잘루타미드	활성 성분	40.00	40.00
HPMC	증합체	40.00	40.00
아비셀	충전제	440.00	440.00
SLS	계면활성제	/	40.00
총		520.00	560.00

모든 샘플은 허용되는 안정성을 나타냈다. 실시예 둘 다에서 엔잘루타미드는 단지 무정형 형태로 존재하는 것으로 밝혀졌다 (도 5B). 45분에서 35% NLT의 역치 용출은 실시예 둘 다에 대해 충족된다. 계면활성제의 도입은 용출을 특히 개선시킨다. 45분에서 실시예 12의 용출의 수준 (도 4)은 계면활성제의 22배 더 낮은 함량에서 엑스탄디의 수준보다 더 우수하다.

실시예:	FaSSIF pH 6.5 중 45 분에서 % 용출	단일 투여 단위의 부피 (cm3)	40 mg 의 API 당 표면 활성 성분 (mg)	항산화제 함유
참조실시예 10	40.2	0.40	0	없음
실시예 12	55.4	0.43	40	없음

실시예 13: 무정형 형태의 확인

도 5A-5C에 나타난 상응하는 결과에 의해 확인된 바와 같이 그리고 X-선 회절도에 의해, 본 발명에 따른, 흡착 질 내의 분자의 침착 (도 5A에 나타난, 실시예 1a의 엔잘루타미드 샘플, 및 도 5C에 나타난, 실시예 10의 ARN-509 샘플) 및 고체 분산체 내의 분자의 분산 (도 5B에 나타난 참조 실시예 9의 엔잘루타미드 샘플) 둘 다는 이들이 재결정화를 방지한다는 것이며, 즉 이들이 완전히 무정형의 활성 성분을 초래한다는 것이다.

본 발명에 따른 정제의 XRP 회절도는 단지 위약 피크를 나타내고, 따라서 단지 무정형 엔잘루타미드 또는 ARN-509가 샘플에 존재한다는 것을 확인해 준다.

실시예 14: 침전 억제

가능성 여부, 및 가능한 경우 액체 용해 상태라면, 화학식 1의 화합물을 안정화하는데 어떤 유형의 물질이 효과

를 발휘할 수 있는지를 추가로 조사하기 위해 추가의 실험을 설계하였다.

[0248] 이를 위해, 조성물 중 표면 활성제 (계면활성제) 또는 적합한 중합체의 도입을 조사하였다. 아래 표에 나타난 바와 같이, 세가지 상이한 액체 제제로부터 엔잘루타미드의 침전으로 인한, pH 6.8 인산염 완충제 중 엔잘루타미드 농도의 시간 의존성 감소가 표시된다.

[0249] 제1 참조 시험 제제에서, 12 mg의 엔잘루타미드를 0.27 ml의 라브라솔에 완전히 용해시켰다. 제2 참조 시험 제제에서, 12 mg의 엔잘루타미드를 0.27 ml의 트윈 80에 완전히 용해시켰다. 제3 참조 시험 제제에서, 12 mg의 엔잘루타미드를 0.27 ml의 트윈 80에 완전히 용해시키고 0.15 mg의 HPMC를 첨가하였다. 엔잘루타미드의 용해도는 트윈 중에서 및 라브라솔 중에서의 것과 대략 동일하다 (1 ml의 트윈 80 또는 라브라솔 중 어느 하나당 약 36 mg의 엔잘루타미드)는 점에 유의하여야 한다. 세가지 시험 제제를 15 ml의 pH 6.8 인산염 완충제에서 용해시켰고 엔잘루타미드 농도를 10 내지 360분의 시점에서 측정하였다.

[0250] 세가지 참조 시험 제제에 대해 개별 시점에서 엔잘루타미드 농도를 비교함으로써 (아래 표 참조) 트윈 80이 라브라솔보다 엔잘루타미드의 침전을 훨씬 양호하게 억제함을 알 수 있다. 또한, 엔잘루타미드에 대하여 1% 정도의 적은 양으로의 HPMC의 첨가는, 매질 중에 용해된 엔잘루타미드의 상당히 보다 높은 농도를 안정하게 유지시키고; 비교하자면 이는 추가적 2배 이상의 증가이다. 특히, 친수성 중합체, 예컨대 HPMC의 첨가는 엑스탄디에서의 라브라솔에 비해 상당히 개선된 침전 억제를 유도한다.

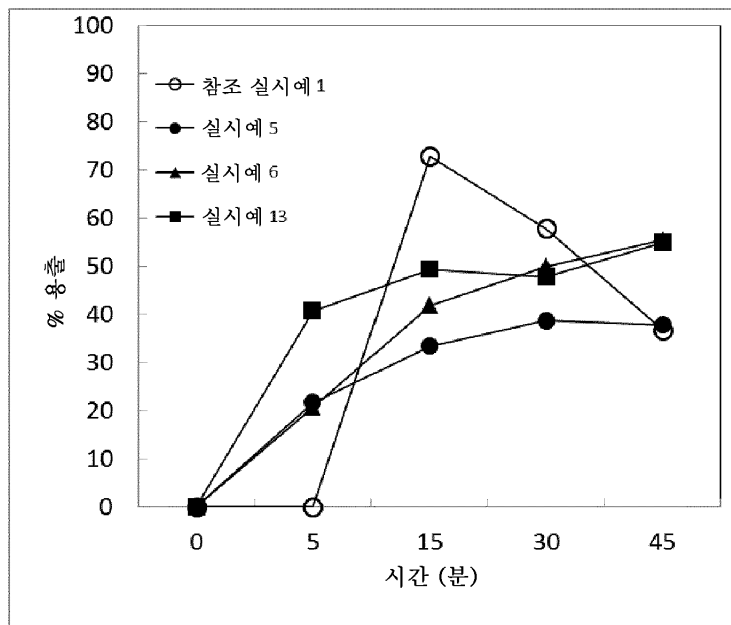
[0251] 따라서, 본 실험적 시험은 화학식 1의 화합물의 침전을 억제하는 부형제, 예를 들어 상응하게 선택된 적합한 친수성의 수용성 중합체의 도입이, 개선된 용출 성능 (화합물 침전이 감소되거나 또는 화합물 침전 없이 용출 안정성)의 면에서 본 발명의 고체 제약 조성물을 개선시킨다는 것을 나타낸다.

시간 (분)	용출된 엔잘루타미드의 %		
	라브라솔	트윈 80	트윈 80 + HPMC
10	0.49	4.72	11.04
20	0.52	4.12	8.02
60	0.08	3.78	8.96
120	0.06	3.20	6.74
240	0.03	3.22	8.28
360	0.06	3.30	7.98

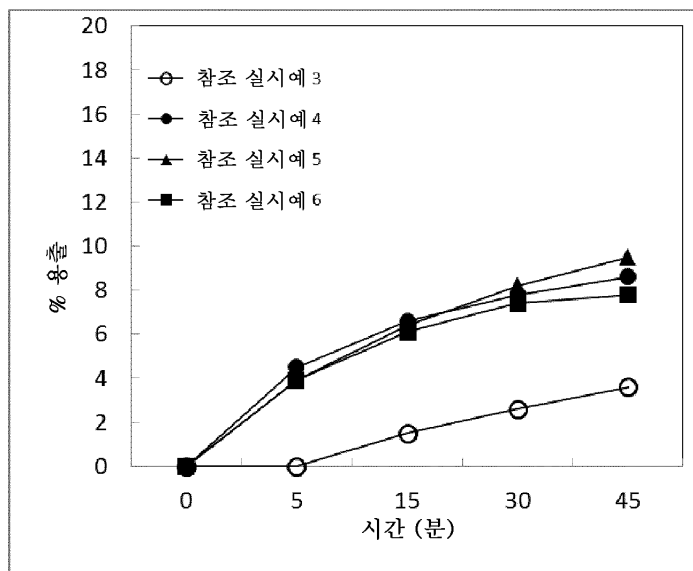
[0252]

도면

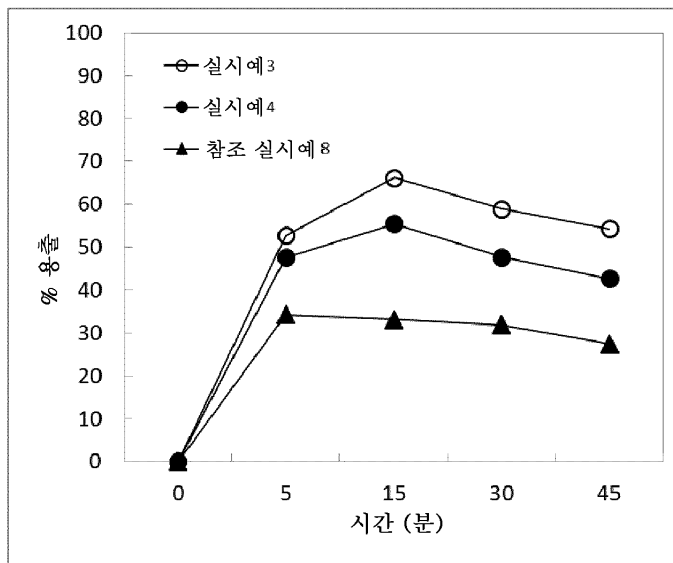
도면1



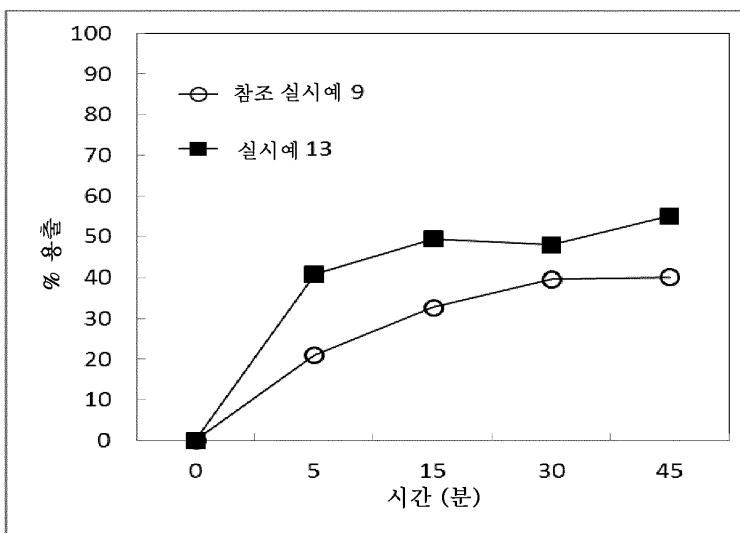
도면2



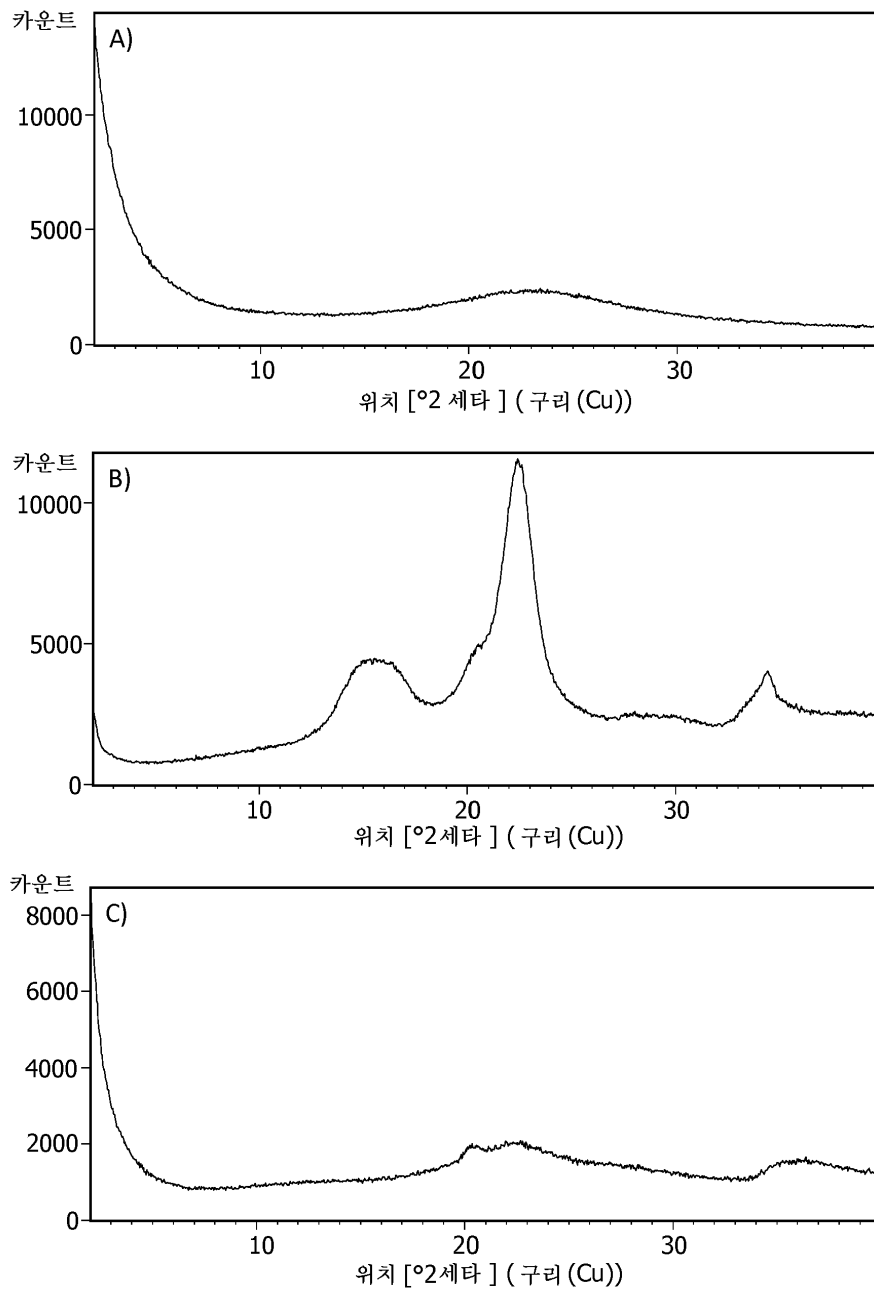
도면3



도면4



도면5



도면6

