



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년08월12일  
(11) 등록번호 10-2694699  
(24) 등록일자 2024년08월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/426 (2006.01)  
A61K 47/20 (2017.01) A61K 9/20 (2006.01)  
A61P 3/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 9/1617 (2013.01)  
A61K 31/426 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7000773(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2014년02월28일  
심사청구일자 2022년02월09일
- (85) 번역문제출일자 2022년01월10일
- (65) 공개번호 10-2022-0009496
- (43) 공개일자 2022년01월24일
- (62) 원출원 특허 10-2015-7025034  
원출원일자(국제) 2014년02월28일  
심사청구일자 2019년02월18일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/019363
- (87) 국제공개번호 WO 2014/137799  
국제공개일자 2014년09월12일
- (30) 우선권주장  
61/771,969 2013년03월04일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
W02011149945 A1\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자  
브이티브이 테라퓨틱스 엘엘씨  
미국 노스캐롤라이나 하이 포인트 프리미어 드라이브 3980 스위트 310 (우: 27265)
- (72) 발명자  
소스테인슨 소스테인  
미국 플로리다 33411 웨스트 팜 비치 블라드 로드 3023  
벤자민 에릭  
미국 노스캐롤라이나 27282 제임스타운 모리스 팜 드라이브 3211  
라푸루 시바 쿠마르  
미국 노스캐롤라이나 27282 제임스타운 크라운 레이크 서클 4502 아파트먼트 2에이
- (74) 대리인  
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 14 항

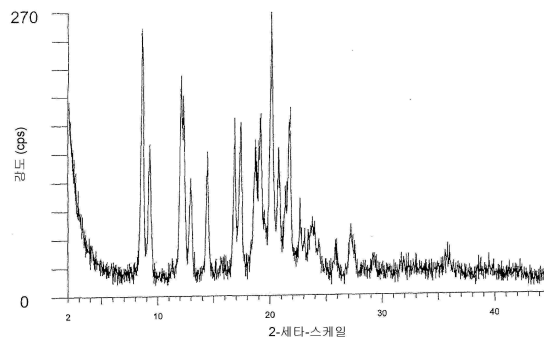
심사관 : 최연정

(54) 발명의 명칭 글루코키나제 활성화제를 포함하는 고체 조성물 및 그것의 제조 및 사용 방법

(57) 요약

본 발명은 {2-[3-시클로헥실-3-(트랜스-4-프로폭시-시클로헥실)-우레이도]-티아졸-5-일술폰닐}-아세트산을 포함하는 고체 조성물, 및 이러한 고체 조성물을 만들고 사용하는 방법에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

*A61K 47/20* (2013.01)  
*A61K 9/1623* (2013.01)  
*A61K 9/1635* (2013.01)  
*A61K 9/1652* (2013.01)  
*A61K 9/2013* (2013.01)  
*A61K 9/2018* (2013.01)  
*A61K 9/2027* (2013.01)  
*A61K 9/2054* (2013.01)  
*A61P 3/10* (2018.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

습식 과립화 공정의 생성물인 과립을 포함하는 고체 조성물로서, 과립은 미분화된 결정 {2-[3-시클로헥실-3-(트랜스-4-프로폭시-시클로헥실)-우레이도]-티아졸-5-일술폰}-아세트산, 바인더, 및 수용성 계면활성제를 포함하며,

바인더는 폴리비닐피롤리돈을 포함하고,

고체 조성물에서 {2-[3-시클로헥실-3-(트랜스-4-프로폭시-시클로헥실)-우레이도]-티아졸-5-일술폰}-아세트산 대 수용성 계면활성제의 중량/중량 비는 22:1 내지 40:1의 범위에 있고,

고체 조성물에서 {2-[3-시클로헥실-3-(트랜스-4-프로폭시-시클로헥실)-우레이도]-티아졸-5-일술폰}-아세트산 대 바인더의 중량/중량 비는 75:1 내지 150:1의 범위에 있고,

{2-[3-시클로헥실-3-(트랜스-4-프로폭시-시클로헥실)-우레이도]-티아졸-5-일술폰}-아세트산의 입자의 적어도 85%가 0.4  $\mu\text{m}$  내지 6  $\mu\text{m}$ 의 입자 크기를 갖고,

과립 중량의 적어도 80%가 1  $\mu\text{m}$  내지 1 mm의 입자 크기를 갖고,

결정 {2-[3-시클로헥실-3-(트랜스-4-프로폭시-시클로헥실)-우레이도]-티아졸-5-일술폰}-아세트산은 Cu-K $\alpha$  방사선으로 측정될 때, 10.30, 9.54, 7.33, 7.20, 5.26, 5.10, 4.76, 4.64, 4.41 및 4.09에서 선택된 하나 이상의 면간 간격(interplanar spacing) ( $\text{\AA}$  단위)을 갖는 것을 특징으로 하고,

수용성 계면활성제는 황산 알킬 에스테르 염, 담즙산염, 프로필렌 글리콜 지방산 모노- 또는 디에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 코폴리머 또는 차단 코폴리머 계면활성제, 토크페롤 또는 토크트리에놀의 폴리옥시에틸렌 유도체, 천연 오일 또는 왁스의 폴리옥시에틸렌 유도체, 소르비탄 지방산 에스테르, 또는 이것들의 혼합물인, 고체 조성물.

#### 청구항 2

제1 항에 있어서, 과립 중량의 적어도 80%가 1  $\mu\text{m}$  내지 500  $\mu\text{m}$ 의 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는 고체 조성물.

#### 청구항 3

제1 항에 있어서, 수용성 계면활성제는 황산 알킬 에스테르 염, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 토크페롤 또는 토크트리에놀의 폴리옥시에틸렌 유도체, 또는 이것들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 고체 조성물.

#### 청구항 4

제1 항에 있어서, 수용성 계면활성제는 나트륨 라우릴 술페이트, 폴리소르베이트 80, d-알파-토크페릴 폴리에틸렌 글리콜 숙시네이트, 또는 이것들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 고체 조성물.

#### 청구항 5

제1 항에 있어서, 고체 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제, 또는 이것들의 혼합물을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 고체 조성물.

#### 청구항 6

제1 항에 있어서, 고체 조성물은 분말, 캡슐 또는 타블렛의 형태인 것을 특징으로 하는 고체 조성물.

#### 청구항 7

고체 조성물의 제조시 사용을 위한 과립 제조 방법으로서, 과립 제조 방법은

a) 현탁액을 형성하기 위해 물에서 미분화된 결정 {2-[3-시클로헥실-3-(트랜스-4-프로폭시-시클로헥실)-우레이도]-티아졸-5-일술폜닐}-아세트산, 바인더, 및 수용성 계면활성제를 혼합하는 단계로서,

바인더는 폴리비닐피롤리돈을 포함하고,

고체 조성물에서 {2-[3-시클로헥실-3-(트랜스-4-프로폭시-시클로헥실)-우레이도]-티아졸-5-일술폜닐}-아세트산 대 수용성 계면활성제의 중량/중량 비는 22:1 내지 40:1의 범위에 있고,

고체 조성물에서 {2-[3-시클로헥실-3-(트랜스-4-프로폭시-시클로헥실)-우레이도]-티아졸-5-일술폜닐}-아세트산 대 바인더의 중량/중량 비는 75:1 내지 150:1의 범위에 있고,

{2-[3-시클로헥실-3-(트랜스-4-프로폭시-시클로헥실)-우레이도]-티아졸-5-일술폜닐}-아세트산의 입자의 적어도 85%가 0.4 μm 내지 6 μm의 입자 크기를 갖고,

결정 {2-[3-시클로헥실-3-(트랜스-4-프로폭시-시클로헥실)-우레이도]-티아졸-5-일술폜닐}-아세트산은 Cu-Kα 방사선으로 측정될 때, 10.30, 9.54, 7.33, 7.20, 5.26, 5.10, 4.76, 4.64, 4.41 및 4.09에서 선택된 하나 이상의 면간 간격(interplanar spacing) (Å 단위)을 갖는 것을 특징으로 하는, 단계, 및

b) 과립을 형성하기 위해 현탁액으로부터 물을 제거하는 단계를 포함하며,

과립 중량의 적어도 80%가 1 μm 내지 1 mm의 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 8

제7 항에 있어서, 제거 단계는, 선택적으로, 기온보다 더 높은 온도에서 현탁액의 공기 건조를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 9

제7 항에 있어서, 제거 단계는, 선택적으로, 기온보다 더 높은 온도에서 현탁액의 유동층 건조를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 10

제7 항에 있어서, 과립은 추가적인 약학적 성분을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 11

제7 항 내지 제10 항 중 어느 한 항에 있어서, (c) 과립을 타블렛으로 형성하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 12

제7 항 내지 제10 항 중 어느 한 항에 있어서, (c) 과립을 캡슐화하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 13

제7 항 내지 제10 항 중 어느 한 항에 있어서, (c) 과립을 사제로 포장하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 14

제1 항 내지 제6 항 중 어느 한 항의 고체 조성물을 포함하는, 타입 2 당뇨병 또는 타입 1 당뇨병 치료용 의약의 조제를 위한 약학적 조성물로서, 고체 조성물은 {2-[3-시클로헥실-3-(트랜스-4-프로폭시-시클로헥실)-우레이도]-티아졸-5-일술폜닐}-아세트산 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 포함하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 15

삭제

- 청구항 16
- 삭제
- 청구항 17
- 삭제
- 청구항 18
- 삭제
- 청구항 19
- 삭제
- 청구항 20
- 삭제
- 청구항 21
- 삭제
- 청구항 22
- 삭제
- 청구항 23
- 삭제
- 청구항 24
- 삭제
- 청구항 25
- 삭제
- 청구항 26
- 삭제
- 청구항 27
- 삭제
- 청구항 28
- 삭제
- 청구항 29
- 삭제
- 청구항 30
- 삭제
- 청구항 31
- 삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

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

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 경구 투여에 적합한 글루코키나제 (GK) 활성화제를 포함하는 고체 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 약학적 조성물을 만들고 사용하는 방법, 및 이러한 조성물을 포함하는 고체 투약 형태에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 타입 2 당뇨병(type 2 diabetes)은 병의 진행이 전형적으로 다음 증상 중 하나 이상에 의해 특성화되는 대사 질환이다: 말초 조직 인슐린 저항성, 고혈당증(hyperglycemia), 섬 b-세포 보상 작용, 과인슐린혈증(hyperinsulinemia), 이상지질혈증(dyslipidemia), 증가된 간 글루코스신생합성(gluconeogenesis), 및 b-세포 질량 및 기능의 손실. 이상 글루코스 및 지질 대사의 병리생리학적 결론은 신장, 눈, 말초 신경, 맥관 구조, 및 심장을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 다양한 기관에 대한 독성이다. 따라서, 혈당 조절을 개선함으로써 병의 진행을 지연시키거나 예방할 수도 있고 당뇨병 환자에서 b-세포 질량 및 기능을 유지할 돕는 약제가 의학적으로 필요하다.

[0003] 글루코키나제 (GK)는 다른 것들 중에서도, 글루코스의 글루코스-6-포스페이트로의 인산화를 용이하게 하는 효소이다. 척추동물에서, GK-매개 글루코스 인산화는 전형적으로 간, 췌장, 소화관, 및 뇌의 세포에서 발생한다. 이 각각의 기관들에서, GK는 글루코스 센서의 역할을 함으로써 탄수화물 대사를 조절하는 역할을 할 수도 있으며, 혈당 수준의 증가 또는 하락에 반응하여 대사 또는 세포 기능의 변화를 촉발한다.

[0004] 소분자 GK 활성화제는 그것들이 GK를 활성화시켜서, 이로 인해 간접적으로 인슐린에 대한 신체의 요구를 감소시킬 수 있기 때문에 타입 2 당뇨병을 치료하는데 유용하다. WO 2005/066145는 GK 활성화제로서 유용하고, 그러므로, 다른 것들 중에서도, 타입 2 당뇨병의 치료에 유용한 새로운 화합물을 설명한다. 특히, WO 2005/066145는 GK 활성화제, {2-[3-시클로헥실-3-(트랜스-4-프로폭시-시클로헥실)-우레이도]-티아졸-5-일술폰닐}-아세트산 및 이것의 약학적으로 허용 가능한 염 (본원에서는 통틀어서 "유레아 유도체 1" 또는 "UD1"로 불림)을 설명한다.

[0005] GK 활성화제, 예를 들어, UD1은 당뇨병 환자에게 전통적인 항당뇨병제, 예를 들어, 비구아니드와 비교하여 개선된 혈당 조절을 제공할 수도 있다. GK 활성화제는 수년의 과정 동안 하루에 여러 번까지 투여되는 것이 필요할 수도 있다. 그러므로, 환자 편의를 향상시키기 위해 약물을 포장하는 것이 바람직하다. 경구 투여의 편의성이 일반적으로 처방된 투여 요법에 대한 환자 순응도를 개선하기 때문에, 경구 투약 형태가 바람직하다. 따라서, GK 활성화제, 예를 들어, UD1을 포함하는 고체 조성물이 필요하며, 고체 조성물은 경구 투약 형태로 사용을 용이하게 하는 성질을 갖는다. 이러한 성질은, 다른 것들 중에서도, 효과적인 흡수 (예를 들어, 소장의 상부에서)를 허용하기 위해 조성물 내 활성 성분의 안정성 및 활성 성분의 방출 (예를 들어, 위에서)을 포함한다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0006] 본 발명은 약물의 구강 전달에 사용되는 글루코키나제 (GK) 활성화제를 포함하는 고체 조성물을 제공한다.

[0007] 한 양태에서, 본 발명은 GK 활성화제 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제, 희석제, 또는 이것들의 혼합물을 포함하는 고체 조성물을 제공한다. 일부 구체예에서, 고체 조성물은 유리 산의 형태로 GK 활성화제를 포함한다. GK 활성화제가 유리 산의 형태로 되어 있는 구체예를 포함하는, 일부 구체예에서, 고체 조성물은 수용성 계면활성제를 더 포함한다. 일부 추가의 구체예에서, 고체 조성물은 GK 활성화제, 수용성 계면활성제, 및 약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제 및/또는 바인더(binder)를 포함한다.

[0008] 또 다른 양태에서, 본 발명은 GK 활성화제를 포함하는 고체 조성물을 만드는 방법을 제공한다. 이러한 방법은

용제의 존재 시 GK 활성화제를 하나 이상의 추가적인 성분과 혼합하는 단계, 및 혼합물로부터 용제를 제거하는 단계를 포함한다. 일부 구체예에서, 제거 단계는 분무 건조를 포함한다. 일부 추가의 구체예에서, 제거 단계는 가열된 환경 내에서 (예를 들어, 유동층 내 또는 트레이(tray) 내에서) 건조하는 단계를 포함한다.

[0009] 또 다른 양태에서, 본 발명은 GK 활성화제 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제, 희석제, 또는 이것들의 혼합물을 포함하는 고체 조성물을 사용하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 방법은 다음 중 하나 이상을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다: 타입 2 당뇨병 치료 방법, 타입 1 당뇨병(type 1 diabetes) 치료 방법, 혈당 조절 개선 방법, 혈당을 낮추는 방법, 글루코스 인산화 향상 방법, 인슐린 민감도 개선 방법, 등.

[0010] 또 다른 양태에서, 본 발명은 GK 활성화제 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제, 희석제, 또는 이것들의 혼합물을 포함하는 고체 조성물을 포함하는 고체 투약 형태를 제공한다. 일부 구체예에서, 고체 투약 형태는 캡슐이다. 일부 구체예에서, 고체 투약 형태는 타블렛이다. 다른 구체예에서, 고체 투약 형태는 분말 (예를 들어, 액체 내에 현탁되거나, 사세(sachet) 내에 포장되는, 등)이다. 다른 구체예에서, 고체 투약 형태는 적합한 약학적 코팅 물질 또는 매트릭스 물질에서 캡슐화되거나, 마이크로캡슐화되거나, 나노캡슐화되며, 이러한 코팅 물질 또는 매트릭스 물질은 지효성 물질, 방출 제어 물질, 장 방출 물질, 신속 용해 물질, 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

**도면의 간단한 설명**

[0011] 도 1은 Cu-K α 방사선을 사용하여 수거된, 미분화되지 않은 결정형 {2-[3-시클로헥실-3-(트랜스-4-프로폭시-시클로헥실)-우레이도]-티아졸-5-일술폰닐}-아세트산을 함유하는 샘플의 PXRD 분석의 디프랙토그램(diffractogram)을 나타낸다.

도 2는 Cu-K α 방사선을 사용하여 수거된, 미분화된 결정형 {2-[3-시클로헥실-3-(트랜스-4-프로폭시-시클로헥실)-우레이도]-티아졸-5-일술폰닐}-아세트산을 함유하는 샘플의 PXRD 분석의 디프랙토그램을 나타낸다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0012] 타입 2 당뇨병에 걸린 환자는 식후 혈당 수준을 제어하는데 충분한 인슐린을 분비하는 췌장의 감소하는 능력을 나타낼 수도 있다. 처음에, 타입 2 당뇨병 환자는 식이요법 제한을 따름으로써, 예를 들어, 낮은 혈당 지수를 가진 음식을 섭취함으로써 병의 진행을 제어할 수도 있다. 하지만, 병이 진행됨에 따라, 식이요법 단독으로는 혈당 수준을 제어하는데 불충분하다. 따라서, 의학적 개입이 필요해졌다. 이 단계에서 (또는 이 단계 전에서도), 의사들은 혈당 조절을 돕기 위해 경구용 항당뇨병제를 처방할 수도 있다. 보통의 경구용 항당뇨병제는 스투포닐유레아, 예를 들어, 글리벵클라미드, 및 비구아니드, 예를 들어, 메트포민을 포함한다.

[0013] 이 보통의 당뇨병 치료제는 종종 많은 환자 집단에서 바람직하지 않은 부작용을 가지며, 종종 바람직한 수준의 혈당 조절을 제공하는데 실패한다. 따라서, 과학자들은 이 보통의 당뇨병 치료제 사용을 대체하거나 보충할 수 있는 화합물을 계속해서 찾고 있다. 글루코키나제 (GK) 활성화제는 하나의 이러한 등급의 화합물을 대표한다.

[0014] GK는, 다른 것들 중에서도, 글루코스의 글루코스-6-포스페이트로의 인산화를 용이하게 하는 효소이다. 척추동물에서, GK-매개 인산화는 일반적으로 간, 췌장, 소화관, 및 뇌의 세포에서 발생한다. 이 기관들 각각에서, GK는 글루코스 센서의 역할을 함으로써 탄수화물 대사를 조절하는 역할을 할 수도 있으며, 혈당 수준의 증가 또는 하락에 반응하여 대사 또는 세포 기능의 변화를 촉발한다.

[0015] 소분자 GK 활성화제는 타입 2 당뇨병을 치료하는데 유용한데 그것들이 글루코스 인산화의 속도를 향상시켜서, 이로 인해 혈액에서 글루코스의 양을 감소시킬 수 있기 때문이다. 그러므로, GK 활성화제는, 특히, 음식의 섭취 후 인슐린에 대한 신체의 요구를 낮춘다. 이 방법에서, GK 활성화제는 타입 2 당뇨병 환자를 위한 대안의 치료 옵션을 제공하는데 그렇지 않으면 효과적인 혈당 조절을 달성하는 것이 어려울 수도 있다.

[0016] 다양한 GK 활성화제가 알려져 있다. 예를 들어, {2-[3-시클로헥실-3-(트랜스-4-프로폭시-시클로헥실)-우레이도]-티아졸-5-일술폰닐}-아세트산은 GK 활성화제이다. 이 분자 및 이것의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조 및 약학적 사용은 WO 2005/066145에서 설명된다.

[0017] GK 활성화제의 치료적 반감기는 화합물마다 다를 수도 있다. 하지만, 일반적으로는, 이러한 약물은 하루에 여러 번까지 투여될 것으로 예상된다. 이 투여 빈도로 인해, GK 활성화제를 경구로 투여하는 것이 바람직할 수도 있다. 따라서, 본 발명은 GK 활성화제, 특히 {2-[3-시클로헥실-3-(트랜스-4-프로폭시-시클로헥실)-우레이도]-티아

졸-5-일술평닐)-아세트산 및/또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염 (UD1)의 구강 전달에 있어서 사용에 적합한 새로운 고체 조성물에 관한 것이다.

- [0018] 이러한 고체 조성물의 제조는 활성 화합물의 화학적 및 물리적 속성에 따라 다를 수도 있는 많은 기술적 문제를 제시한다. 예를 들어, 결과로 얻은 제형은 약학적 포장 공정을 견디고 저장 중에 조성물의 온전함을 유지하기에 충분한 안정성을 갖고 있어야 한다. 게다가, 조성물은 효과적인 흡수를 허용하기 위해서 (예를 들어, 소장의 상부에서) 약물을 위장관 (예를 들어, 위)으로 방출할 수 있어야 한다.
- [0019] 유리 산 ("UD1-FA"로도 불림)으로서, {2-[3-시클로헥실-3-(트랜스-4-프로폭시-시클로헥실)-우레이도]-티아졸-5-일술평닐)-아세트산은 그것의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부에 비해 더 큰 안정성을 갖는다는 것이 발견되었다. 증가된 안정성은 향상된 유통 기한으로 이어질 수도 있고 핸들링 및 포장의 어려움을 감소시킬 수도 있기 때문에, UD1-FA를 사용하는 고체 조성물을 갖는 것이 바람직하다. 게다가, 고체 조성물은 위 및/또는 소장의 상부 내에서 GK 활성화제를 용액으로 방출하는 것이어야 한다. 그렇지 않으면, 흡수는 실질적인 정도로 일어나지 않을 수도 있다. 따라서, 적어도 하나의 양태에서, 본 발명은 고체 조성물의 UD1-FA가 낮은 pH 배지에서 생체 이용 가능하도록, UD1-FA를 포함하는 고체 조성물에 관한 것이다. UD1-FA가 들어있는 고체 조성물에서 수용성 계면활성제를 포함함으로써 이러한 고체 조성물을 만들 수 있다는 것이 발견되었다.
- [0020] UD1-FA
- [0021] UD1-FA는 무정형 및 결정형 형태 둘 다로 존재할 수 있다. 본 발명의 다양한 구체예에서, UD1-FA는 무정형 또는 결정형 형태로, 또는 무정형 및 결정형 형태의 혼합물로서 존재할 수 있다. 본원에서 사용된 바와같이, 용어 "무정형"은, UD1-FA에 관하여 사용될 때, 고체 내 원자의 위치에서 어떤 장거리 질서도(long-range order)의 부재를 특징으로 하는 UD1-FA의 고체 형태를 나타내며, "장거리 질서도"는 분자 내에서 전형적인 원자간 거리보다 약 5-10배 더 큰 규모의 질서도를 나타낸다. 게다가, 용어 "결정형"은, UD1-FA에 관하여 사용될 때, 고체 내에서 원자의 위치에서 장거리 질서도를 갖는 것으로 특성화되는 UD1-FA의 고체 형태를 나타낸다. 이러한 결정형 고체는 오직 UD1-FA 분자로만 구성될 필요는 없지만, UD1-FA의 용매 화합물 또는 수화물을 형성하기 위해서, 용제 분자를 결정 격자(lattice)로 통합할 수도 있다.
- [0022] 본 발명의 일부 구체예에서, 고체 조성물은 무정형의 UD1-FA를 포함한다. 그러나 본 발명의 일부 구체예에서, 고체 조성물은 하나 이상의 결정형의 UD1-FA를 포함한다. 게다가, 일부 구체예에서, 고체 조성물은 무정형 및 하나 이상의 결정형의 UD1-FA를 포함한다. 고체 조성물에서 결정형에 대한 무정형의 상대적인 양은 고체 조성물을 만드는 수단, 고체 조성물에서 다른 구성성분의 정체성 및 상대적인 양, 고체 조성물이 투약 형태로 포장되었는지 여부, 및 완성된 투약 형태로 포장된 경우, 포장 공정 및 투약 형태의 성질을 포함하지만, 이에 제한되지 않는, 다양한 인자에 의존할 것이다. 예를 들어, 고체 조성물 내 UD1-FA는 화제의 추가 후 더 낮은 정도의 결정도를 가질 수도 있다. 일부 구체예에서, 고체 조성물은 하나 이상의 결정형의 UD1-FA를 포함하는데, 고체 조성물에서 UD1-FA의 적어도 50%, 또는 적어도 70%, 또는 적어도 90%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 99%가 하나 이상의 결정형으로 존재한다.
- [0023] UD1-FA가 결정형으로 고체 조성물에 존재하는 일부 구체예에서, 결정형은 포함된 용매 화합물 분자가 실질적으로 없다. 예를 들어, 일부 이러한 구체예에서, UD1의 결정형은 적어도 약 95 중량%, 또는 적어도 약 97 중량%, 또는 적어도 약 99 중량%, 또는 적어도 약 99.5 중량% UD1-FA이다.
- [0024] 본 발명은 고체 약학적 조성물에서 사용에 적합한 어떤 입자 크기를 갖고 있는 UD1-FA를 이용할 수 있다. 일부 구체예에서, 고체 조성물은 조성물에서 UD1-FA 입자의 적어도 80%, 또는 적어도 85%, 또는 적어도 90%, 또는 적어도 95% (조성물에서 UD1-FA 입자의 총 중량에 기초함)가 300 nm 내지 1 mm의 입자 크기를 갖도록 UD1-FA 입자를 포함한다. 일부 추가의 구체예에서, 고체 조성물은 조성물에서 UD1-FA 입자의 적어도 80%, 또는 적어도 85%, 또는 적어도 90%, 또는 적어도 95% (조성물에서 UD1-FA 입자의 총 중량에 기초함)가 500 nm 내지 500 μm의 입자 크기를 갖도록 UD1-FA 입자를 포함한다. 일부 추가의 구체예에서, 고체 조성물은 조성물에서 UD1-FA 입자의 적어도 80%, 또는 적어도 85%, 또는 적어도 90%, 또는 적어도 95% (조성물에서 UD1-FA 입자의 총 중량에 기초함)가 800 nm 내지 300 μm의 입자 크기를 갖도록 UD1-FA 입자를 포함한다. 일부 추가의 구체예에서, 고체 조성물은 조성물에서 UD1-FA 입자의 적어도 80%, 또는 적어도 85%, 또는 적어도 90%, 또는 적어도 95% (조성물에서 UD1-FA 입자의 총 중량에 기초함)가 1 μm 내지 100 μm의 입자 크기를 갖도록 UD1-FA 입자를 포함한다. 일부 추가의 구체예에서, 고체 조성물은 조성물에서 UD1-FA 입자의 적어도 90% (조성물에서 UD1-FA 입자의 총 중량에 기초함)가 0.1 μm 초과인 입자 크기를 갖도록 UD1-FA 입자를 포함한다. 일부 추가의 구체예에서, 고체 조성물은 조성물에서 UD1-FA 입자의 적어도 95% (조성물에서 UD1-FA 입자의 총 중량에 기초함)가 10 μm 미만의

입자 크기를 갖도록 UD1-FA 입자를 포함한다. 일부 추가의 구체예에서, 고체 조성물은 조성물에서 UD1-FA 입자의 적어도 75% (조성물에서 UD1-FA 입자의 총 중량에 기초함)가 5 μm 미만의 입자 크기를 갖도록 UD1-FA 입자를 포함한다. 일부 추가의 구체예에서, 고체 조성물은 조성물에서 UD1-FA 입자의 적어도 95% (조성물에서 UD1-FA 입자의 총 중량에 기초함)가 0.1 μm 내지 100 μm의 입자 크기를 갖고, 90%가 0.1 μm 내지 10 μm의 입자 크기를 갖고 85%가 0.4 μm 내지 6 μm의 입자 크기를 갖도록 UD1-FA 입자를 포함한다.

[0025] 일부 구체예에서, 고체 조성물은 미분화된 UD1-FA를 포함하며, 조성물에서 UD1-FA 입자의 적어도 80%, 또는 적어도 85%, 또는 적어도 90%, 또는 적어도 95% (조성물에서 UD1-FA 입자의 총 중량에 기초함)가 1 μm 내지 100 μm의 입자 크기를 갖는다는 것을 의미한다.

[0026] 본 발명의 일부 구체예에서, 고체 조성물은 UD1-FA의 특정 결정형을 포함하며, 본원에서 "형태 A(Form A)"로 불린다. 도 1은 형태 A의 미분화되지 않은 샘플의 분말 x선 회절 (Cu Kα, 25 °C)에 대한 디프랙토그램을 나타낸다. 하기, 표 1은 도 1에서 나타난 디프랙토그램에 대하여 측정된 2θ 값 및 해당하는 d 값을 나타낸다. 도 2는 형태 A의 미분화된 샘플의 분말 x선 회절 (Cu Kα, 25 °C)에 대한 디프랙토그램을 나타낸다. 하기, 표 2는 도 2에서 나타난 디프랙토그램에 대하여 측정된 2θ 값 및 해당하는 d 값을 나타낸다. UD1-FA의 형태 A는 특히 안정하고, 그러므로 제품, 예를 들어, 경구 치료제에서 유익하게 사용될 수 있다는 것이 결정되었다.

[0027] 표 1 및 2에서 나타난 데이터에 기초하여, 형태 A는 다음 여러 면간 간격(interplanar spacing) (Å 단위)을 가진 UD1-FA의 결정형으로 설명될 수 있다: 10.30, 9.54, 7.33, 7.20, 5.26, 5.10, 4.76, 4.64, 4.41, 및/또는 4.09. 측정 조건 및 샘플을 제조하는 방법에 따라, 이 값들은 최대 0.02 Å, 또는 최대 0.01 Å만큼 다를 수도 있다. 형태 A를 확인하기 위해서 나열된 10개의 면간 간격 모두를 이용할 필요가 없을 수도 있다. 그러므로, 일부 구체예에서, 나열된 10개의 피크의 더 작은 부분집합은 형태 A의 존재를 확인하는데 이용될 수 있다. 예를 들어, 형태 A가 다른 물질이 들어있는 고체 조성물에서 사용될 때, 형태 A의 일부 x선 회절 피크를 부형체의 그것과 구별하는 것은 불가능할 수도 있다. 이러한 경우에, 본 발명의 고체 조성물에서 형태 A의 존재를 확인하기 위해 상기-나열된 10개의 피크의 부분집합에 의존하는 것이 충분할 수 있다. 본 발명의 일부 구체예에서, 고체 조성물은 UD1-FA의 형태 A를 포함한다. 일부 이러한 구체예에서, 고체 조성물은 UD1-FA의 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95% 형태 A를 포함한다.

[0028] 본 발명의 구체예에서, 고체 조성물은 유리 산으로서 UD1을 포함한다 (UD1-FA). 하지만, 본 발명은 UD1-FA의 염의 양을 포함하는 고체 조성물을 제외하지 않는다. 본 발명의 일부 구체예에서, 고체 조성물은 UD1-FA 및 UD1-FA의 염 (예를 들어, UD1-FA의 약학적으로 허용 가능한 염)을 포함한다. 일부 이러한 구체예에서, UD1-FA의 염은 고체 조성물에 존재하는 UD1의 총 중량 (유리 산 및 염 통틀어서)의 약 30% 미만, 또는 약 20% 미만, 또는 약 10% 미만, 또는 약 5% 미만, 또는 약 3% 미만, 또는 약 1% 미만, 또는 약 0.5% 미만, 또는 약 0.2% 미만이다.

[0029] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 생물학적으로 바람직하지 않은 것은 아니며 일반적으로 유리 염기를 적합한 유기 또는 무기 산과 반응시키거나 산을 적합한 유기 또는 무기 염기와 반응시킴으로써 제조되는 유리 산 또는 유리 염기의 염을 나타낸다. 용어는 어떤 화합물에 관해서도 사용될 수 있으며, GK 활성화제 (유리 산 또는 유리 염기 기능성을 가짐)를 포함한다. 대표적인 염은 다음 염들을 포함한다: 아세테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비카보네이트, 바이술포이트, 바이타르테이트, 보레이트, 브로마이드, 칼슘 에데테이트, 칼실레이트, 카보네이트, 클로라이드, 클라불라네이트, 시트레이트, 디히드로클로라이드, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 핵실레졸시네이트, 히드라바민, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드로자이나프토에이트, 아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸술포이트, 모노칼륨 말레에이트, 뮤케이트, 납실레이트, 니트레이트, N-메틸글루카민, 옥살레이트, 과모에이트 (엠보네이트), 팔미테이트, 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 칼륨, 살리실레이트, 나트륨, 스테아레이트, 서브아세테이트, 숙시네이트, 탄네이트, 타르trate이트, 테오클레이트, 토실레이트, 트리에티오다이드, 트리메틸암모늄 및 발러레이트. 산성 치환기, 예를 들어, -COOH가 존재할 때 (예를 들어, GK 활성화제에서), 투약 형태로서 사용되는, 암모늄, 모폴리늄, 나트륨, 칼륨, 바륨, 칼슘 염, 등이 형성될 수 있다. 염기성 기, 예를 들어, 아미노 또는 염기성 헤테로아릴 기, 예를 들어, 피리딘이 존재할 때 (예를 들어, GK 활성화제에서), 산성 염, 예를 들어, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 포스페이트, 술포이트, 트리플루오로아세테이트, 트리클로로아세테이트, 아세테이트, 옥살레이트, 말레에이트, 피루베이트, 말로네이트, 숙시네이트, 시트레이트, 타르trate이트, 푸마레이트,

만델레이트, 벤조에이트, 신나메이트, 메탄술폰에이트, 에탄술폰에이트, 피크레이트 등, 및 Stephen M. Berge, et al, Journal of Pharmaceutical Science, Vol. 66(1), pp. 1-19 (1977)에서 나열된 약학적으로 허용 가능한 염에 관련된 산을 포함한다.

[0030] 고체 조성물

[0031] 적어도 하나의 양태에서, 본 발명은 UD1 및 수용성 계면활성제를 포함하는 고체 조성물을 제공한다. 이러한 고체 조성물은 상기 나열된 구체예 중 어떤 것에 따르는 UD1 (예를 들어, UD1-FA로서)을 포함할 수 있다.

[0032] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "고체 조성물"은 고체 약학적 투약 형태이거나, 그것으로 만들어질 수 있는 고체-상태 조성물을 나타낸다. 따라서, 본 발명의 일부 구체예에서, 고체 조성물은 UD1-FA를 포함하는 대량의 분말이다. 하지만, 다른 구체예에서, 고체 조성물은 대상체에게 경구 투여에 적합한 투약 형태, 예를 들어, 캡슐, 마이크로캡슐, 나노캡슐, 타블렛, 현탁액, 사세, 등으로 되어 있다. 게다가, 용어 "고체"는 액체 또는 기체 매질의 완벽한 부재를 나타낼 필요는 없다. 예를 들어, 고체는 다양한 공극(interstice)을 가질 수 있으며, 이것은 다른 기체 및/또는 액체 매질로 부분적으로 또는 완전히 채워질 수도 있다. 따라서, 본 발명은 액체 매질, 예를 들어, 시럽, 엘릭서(elixir), 등에 현탁된 (즉, 적어도 부분적으로, 실질적으로 그렇지 않은 경우, 불용성을 유지하는) 고체 조성물을 포함한다.

[0033] 본 발명의 고체 조성물은 어떤 적합한 양으로도 UD1-FA를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, UD1-FA는 치료적 유효량으로 존재한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은 연구원, 수의사, 의사, 환자 또는 다른 임상외에 의해 발견된 조직, 시스템, 또는 대상체에서 생물학적 또는 의약적 반응을 유도하는 UD1-FA의 양을 나타내며, 이것은 치료되는 병의 증상의 감소 또는 완화를 포함한다.

[0034] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는, 예를 들어, 말, 소, 양, 돼지, 마우스, 개, 고양이, 및 침팬지, 고릴라, 붉은털 원숭이(rhesus monkey), 및 인간과 같은 영장류를 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체는 인간이다. 일부 구체예에서, 대상체는 글루코키나제의 활성화를 필요로 하는 인간이다.

[0035] 예를 들어, 어떤 특정 대상체의 치료에 필요한 UD1-FA의 실제량은 다음을 포함하는, 다양한 인자에 의존할 것이다: 치료되는 질환; 그것의 심각도; 이용된 특이적 고체 조성물; 대상체의 나이, 체중, 일반적인 건강, 성별, 및 식습관; 투여 방식; 투여 시간; 투여 경로; 치료제의 배출 속도; 치료 기간; 치료제와 조합하여 사용되거나 또는 그것과 일치하는 어떤 약물; 사용된 어떤 약물; 및 당업자에게 잘 알려져 있는 이러한 다른 인자. 다양한 구체예에서, 예를 들어, 고체 조성물은 제공된 투약 형태에서, 1 mg 이상, 5 mg 이상, 10 mg 이상, 20 mg 이상, 40 mg 이상, 50 mg 이상, 100 mg 이상, 200 mg 이상, 300 mg 이상, 400 mg 이상, 또는 500 mg 이상의 UD1-FA를 함유할 수도 있다. 일부 구체예에서, 예를 들어, 고체 조성물은 제공된 투약 형태에서 400 mg 미만의 UD1-FA, 또는 800 mg 미만의 UD1-FA를 함유할 수도 있다. 일부 추가의 구체예에서, 고체 조성물은 제공된 투약 형태에서 약 100 mg, 또는 약 150 mg, 또는 약 200 mg, 또는 약 250 mg, 또는 약 300 mg, 또는 약 350 mg, 또는 약 400 mg, 또는 약 450 mg, 또는 약 500 mg의 UD1-FA를 함유할 수도 있다.

[0036] UD1 (상기 구체예 중 어떤 것에 따르는)은 글루코키나제의 활성화가 이로운 다양한 병 또는 질병을 치료하는데 유용할 수도 있다. 따라서, 본 발명의 고체 조성물은, 예를 들어, 치료적 유효량으로 대상체에게 투여될 때, 타입 1 당뇨병, 타입 2 당뇨병, 대사 증후군, 글루코스 과민증(glucose intolerance), 과혈당증(hyperglycaemia), 이상지질혈증, 과트리글리세리드혈증(hypertriglyceridemia), X 증후군(Syndrome X), 인슐린 저항성, 글루코스 내성 장애(impaired glucose tolerance; IGT), 비만, 당뇨병성 이상지질혈증, 고지혈증(hyperlipidemia), 동맥 경화증(arteriosclerosis), 아테롬성 동맥 경화증(atherosclerosis), 다른 심혈관계 질환, 고혈압(hypertension), GK의 활성화가 이로운 대사 질환, 또는 신경병증(neuropathy), 망막증(retinopathy), 신증(nephropathy), 및 상처 치유 장애(impaired wound healing)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는, 당뇨병으로부터 발생하거나 이것과 연관된 합병증을 포함한다.

[0037] 수용성 계면활성제

[0038] 본 발명의 일부 구체예에서, 고체 조성물은 UD1 (상기 구체예 중 어떤 것에 따르는)을 포함하고, 수용성 계면활성제를 더 포함한다. 계면활성제는 일반적으로 업계에 알려져 있다. 수용성 계면활성제는 원하는 농도로 사용될 때 물에서 녹는 계면활성제이다. 수용성 계면활성제는, 전체로서는, 업계에 잘 알려져 있다. 수용성 계면활성제는 어떤 적합한 계면활성제로부터 선택될 수도 있으며, 황산 알킬 에스테르 염, 예를 들어, 나트륨 라우릴 술페이트; 담즙산염, 예를 들어, 나트륨 타우로콜레이트 및 나트륨 글리코콜레이트; 프로필렌 글리콜 지방산 모노- 또는 디에스테르, 예를 들어, 상표명 MIGLYOL® 840 (Sasol Olefins and Surfactants, Houston, Texas, USA)

하에 시판된 것들; 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 모노올레레이트 및 폴리에틸렌 글리콜 모노스테아레이트; 폴리소르베이트, 예를 들어, 상표명 TWEEN® 20, TWEEN 40®, 및 TWEEN® 80 (Spectrum Chemicals, Gardena, California, USA) 하에 시판된 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르; 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 코폴리머 및 차단 코폴리머 계면활성제, 예를 들어, 폴록사머 188, 폴록사머 235, 폴록사머 404, 및 폴록사머 407 및 상표명 PLURONIC® F87, PLURONIC® F127, PLURONIC® F68, PLURONIC® L44, PLURONIC® P123, 및 PLURONIC® P85 (BASF, Mt. Olive, New Jersey, USA) 하에 시판된 것들; 천연 오일 및 왁스의 폴리옥시에틸렌 유도체, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 피마자유 및 폴리옥시에틸렌 수소 첨가 피마자유, 예를 들어, 상표명 CREMOPHOR® RH40 및 CREMOPHOR® EL (BASF, Mt. Olive, New Jersey, USA) 하에 시판된 것들; 토코페롤 또는 토코트리에놀의 폴리옥시에틸렌 유도체, 예를 들어, 비타민 E d-알과 토코페릴 폴리에틸렌글리콜 숙시네이트 (비타민 E TPGS); 및 소르비탄 지방산 에스테르, 예를 들어, 각각 상표명 SPAN® 80, SPAN® 60, SPAN® 40, SPAN® 20, 및 SEFSOL® 418 하에 시판된 소르비탄 모노올레레이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노라우레이트, 및 소르비탄 모노카프릴레이트 (Croda International PLC, Goole, UK)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 수용성 계면활성제의 선택 및 양은, 부분적으로, 고체 조성물에서 다른 성분과의 호환성, UD1-FA의 양, UD1-FA의 형태 (예를 들어, 결정형, 등), 및 수용성 계면활성제가 일반적으로 계면활성제를 함유하는 고체 조성물이 전형적인 투여량으로 투여될 때 인간 대상체에 해롭지 않다는 고려사항에 기초할 수도 있다. 일부 구체예에서, 수용성 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 예를 들어, 폴리소르베이트 80이다. 일부 구체예에서, 수용성 계면활성제는 나트륨 라우릴 술페이트이다. 일부 구체예에서, 수용성 계면활성제는 비타민 E d-알과 토코페릴 폴리에틸렌글리콜 숙시네이트 (비타민 E TPGS)이다. 일부 구체예에서, 수용성 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 나트륨 라우릴 술페이트, 또는 비타민 E TPGS 중 하나 이상의 혼합물이다.

[0039] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "~의 혼합물" 또는 "이것들의 혼합물"은 각각 구절의 뒤를 잇거나 이것에 선행하는 목록 내에 포함되는 둘 이상의 물질 및/또는 조성물의 어떤 혼합물도 나타낸다. 구절은 혼합물의 어떤 특정 타입을 나타내는 것은 아니다. 따라서, "혼합물"은 반드시 친밀한 혼합물, 동질의 혼합물, 등인 것은 아니다. 게다가, "혼합물"은 목록에서 각 요소의 대표를 함유할 필요는 없다. 예를 들어, 조성물이 "A, B, C, 또는 이것들의 혼합물"을 포함하면, 용어는 A 및 B의 혼합물 (C가 존재하지 않음), B 및 C의 혼합물 (A가 존재하지 않음), A 및 C의 혼합물 (B가 존재하지 않음), 뿐만 아니라, A, B, 및 C의 혼합물을 고려한다. 추가의 예시로서, A, B, 또는 C는 포괄 범주 (예를 들어, 폴리소르베이트)를 정의하는데, 예를 들어, A1 및 A2는 중 또는 속 A에 포함되는 아속이라는 것을 제안한다. 상기 경우에, 조성물이 "A, B, C, 또는 이것들의 혼합물"을 포함하면, 용어는 또한 A1 및 A2의 혼합물을 고려한다 (혼합물에 B 및 C가 존재하지 않는 경우).

[0040] GK 활성화제 (예를 들어, UD1-FA)가 들어있는 고체 조성물에서 수용성 계면활성제의 존재는 놀랍게도 고체 조성물이 대상체에게 투여된 후 GK 활성화제의 결과로 얻은 약물동력학 (PK) 프로파일을 개선할 수도 있다는 것이 발견되었다. 일부 구체예에서, 고체 조성물은, 고체 조성물의 총 중량에 기초하여, 0.1 중량% 내지 10 중량%, 또는 0.1 중량% 내지 7 중량%, 또는 0.3 중량% 내지 5 중량%, 또는 0.5 중량% 내지 3.5 중량%, 또는 1.0 중량% 내지 3.0 중량%, 또는 1.5 중량% 내지 2.5 중량%의 수용성 계면활성제를 포함한다. 일부 구체예에서, 고체 조성물은, 고체 조성물의 총 중량에 기초하여, 약 0.5 중량%, 또는 약 1 중량%, 또는 약 1.5 중량%, 또는 약 2 중량%, 또는 약 2.5 중량%, 또는 약 3 중량%, 또는 약 3.5 중량%, 또는 약 4 중량%, 또는 약 5 중량%의 수용성 계면활성제를 포함한다. 일부 추가의 구체예에서, 고체 조성물에서 UD1 대 수용성 계면활성제의 중량/중량 비는 10:1 내지 100:1, 또는 15:1 내지 60:1, 또는 18:1 내지 50:1, 또는 22:1 내지 40:1, 또는 27:1 내지 35:1의 범위에 있다. 일부 구체예에서, 고체 조성물에서 UD1 대 수용성 계면활성제의 중량/중량 비는 약 20:1, 또는 약 25:1, 또는 약 30:1, 또는 약 35:1, 또는 약 40:1이다.

[0041] 하기 언급된 바와 같이, 일부 구체예에서는, 고체 조성물이 증발 잔류물을 포함한다. 일부 이러한 구체예에서, 증발 잔류물은 수용성 계면활성제 (상기 구체예 중 어떤 것에 따르는)를 포함한다.

[0042] 약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제

[0043] 본 발명의 일부 구체예에서, 고체 조성물은 UD1 및 수용성 계면활성제 (상기 구체예 중 어떤 것에 따르는)를 포함하며, 약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제를 더 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제"는 브뢴스테드(Bronsted) 또는 루이스(Lewis) 의미에서, 염기성 성질을 입증하는 산의 어떤 금속 염을 나타내며, 이것은 모든 양성자가 1가 또는 다원자가 금속 이온으로 대체된 상기 염을 포함하며, 양성자를 함유하지만 상당한 양의 물에 녹을 때 7보다 높은 pH를 가진 수용액으로 이어지는 산의 상기 금속 염으로 연장된다. 이러한 많은 염, 특히, 무기산 및 많은 유기산의 그것은 수용성일 수도 있다. 하지만 수용성

은 염기성 부형제를 선택하는데 있어서 제한 인자가 아니다. 계면활성제의 금속 염은 또한, 수용성인지 물 분산성인지 여부에 관계 없이, 본원에서 정의된 염기성 부형제의 범위 내에 있다. 본 발명의 약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제는 일반적으로 적어도 사용된 투약량에서는 안전한 것으로 간주된다.

[0044] 약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제는 무기 산, 단쇄 모노-, 디-, 또는 트리-카르복시산의 염, 또는 다양한 장쇄 지방산 또는 술폰화된 지방산의 염 및 알콜 및 관련된 계면활성제 중 어떤 것도 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 선택된 염은 그것들 자체로 투약 형태가 투여되는 대상체에 대한 어떤 해로운 또는 부적당한 약학적 효과를 입증하지 않을 것으로 예상되거나 의도된다는 의미에서 비활성이어야 한다.

[0045] 무기산의 약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제는, 예를 들어: 인산의 염기성 알칼리 금속 염, 예를 들어, 디나트륨 포스페이트, 디칼륨 포스페이트, 및 칼슘 포스페이트; 오르토포스페이트, 하이포포스페이트, 및 파이로포스페이트의 염기성 알칼리 금속 염, 예를 들어, 오르토포스페이트의 디- 및 트리-나트륨 형태, 디- 및 트리-칼슘 오르토포스페이트, 마그네슘 오르토포스페이트, 및 마그네슘 파이로포스페이트, 나트륨 또는 칼륨 하이포포스페이트, 나트륨 또는 칼륨 파이로포스페이트, 모노, 디- 및 트리-칼슘 형태를 포함하는 칼슘 하이포포스페이트 및 칼슘 오르토포스페이트, 칼슘 파이로포스페이트, 및 이 다양한 포스페이트의 혼합된 알칼리 금속 염; 질산의 알칼리 금속 염, 예를 들어, 나트륨 니트레이트, 칼륨 니트레이트, 칼슘 니트레이트, 및 마그네슘 니트레이트; 황산의 알칼리 금속 염, 예를 들어, 나트륨 황산염, 칼륨 황산염, 마그네슘 황산염, 및 칼슘 황산염, 및 붕산의 알칼리 금속 염, 예를 들어, 나트륨 보레이트 또는 칼륨 보레이트를 포함한다.

[0046] 약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제는 다양한 모노-, 디-, 또는 트리-카르복시산의 염기성 알칼리 금속 염을 더 포함하는데, 예를 들어, 탄산의 알칼리 금속 염, 예를 들어, 나트륨 비카보네이트, 나트륨 카보네이트, 칼륨 카보네이트, 칼슘 비카보네이트, 나트륨 칼슘 카보네이트, 마그네슘 카보네이트 또는 칼슘 카보네이트가 본원에서 사용될 수도 있다.

[0047] 약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제는 유기산, 예를 들어, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 벤조산, 신남산, 및 만델산의 알칼리 금속 염 및 알칼리 토금속 염을 더 포함한다.

[0048] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명은 UD1-FA 및 수용성 계면활성제 (상기 나열된 구체예 중 어떤 것에 따르는) 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제를 포함하는 고체 조성물을 제공한다. 일부 이러한 구체예에서, 약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제는 트리나트륨 포스페이트, 칼륨 카보네이트, 나트륨 카보네이트, 나트륨 비카보네이트, 칼슘 비카보네이트, 또는 이것들의 혼합물로부터 선택된다. 다른 이러한 구체예에서, 약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제는 나트륨 카보네이트 및 나트륨 비카보네이트의 혼합물이다. 일부 다른 이러한 구체예에서, 약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제는 나트륨 카보네이트이다.

[0049] 다양한 구체예에서, 약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제는 UD1 (유리 산 및/또는 약학적으로 허용 가능한 염으로서)에 대한 약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제의 상대량이 위 및/또는 소장 상부에서 UD1의 효과적인 용해를 허용하는데 적합한 양으로 고체 조성물에 존재한다. UD1 대 약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제(들)의 총량의 적합한 비는 다양한 인자에 의존적이며, 고체 조성물에서 다른 부형제의 존재 또는 부재 (및 그것들의 상대적인 양); 고체 조성물이 포장되는 투약 형태; 약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제 또는 부형제의 화학적 정체성 (pK<sub>a</sub> 값(들) 포함); 고체 조성물을 제조하는 공정; 및 투약 형태에 존재하는 UD1의 총량을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 구체예에서, UD1 대 총 약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제의 중량/중량 비는 1:3 내지 25:1, 또는 1:2 내지 20:1, 또는 1:1 내지 17:1, 또는 2:1 내지 15:1의 범위에 있다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 상기 비는 약 1:2, 또는 약 2:3, 또는 약 1:1, 또는 약 2:1, 또는 약 5:1, 또는 약 7:1, 또는 약 10:1, 또는 약 12:1, 또는 약 15:1이다. 일부 구체예에서, UD1 대 총 약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제의 중량/중량 비는 1:1 내지 3:1의 범위에 있다. 일부 다른 구체예에서, UD1 대 총 약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제의 중량/중량 비는 1:1 내지 1:3의 범위에 있다. 약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제의 양은 또한, 부분적으로, 선택된 특정 염기성 부형제에 따라 다를 수도 있다.

[0050] 바인더

[0051] 본 발명의 일부 구체예에서, 고체 조성물은 UD1 및 수용성 계면활성제 (상기 구체예 중 어떤 것에 따르는)를 포함하며, 바인더를 더 포함한다. 적합한 바인더는 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 히드록실프로필메틸 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 히드록실프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트 (HPMCP), 히드록실프로필메틸 셀룰로스 (HPMC), 폴록사머, 히드록실프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트, 히드록실프로필 셀룰로스, 및 히드록시에틸 셀룰

로스 아세테이트, 폴리아크릴레이트, 메틸 아크릴레이트메타크릴산 코폴리머, 에틸 아크릴레이트메타크릴산 코폴리머, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트, 카르복시메틸 에틸 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스 (HEC), 폴리에틸렌 옥시드 (폴리옥스), 폴리에틸렌 글리콜, 에틸셀룰로스, 및 이것들의 혼합물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0052] 일부 구체예에서, 바인더는 히드록실프로필메틸 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS) 또는 폴리비닐피롤리돈 (PVP) 또는 히드록실프로필메틸셀룰로스 (HPMC)이다. 일부 구체예에서, 바인더는 히드록실프로필메틸 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS)이다. 일부 구체예에서, 바인더는 폴리비닐피롤리돈 (PVP)이다. 일부 구체예에서, 바인더는 히드록실프로필메틸셀룰로스 (HPMC)이다.

[0053] 본 발명의 일부 구체예에서, 고체 조성물에 존재하는 바인더의 양은 UD1 대 바인더의 중량/중량 비가 25:1 내지 400:1, 또는 35:1 내지 300:1, 또는 50:1 내지 250:1, 또는 65:1 내지 200:1, 또는 75:1 내지 150:1의 범위에 있는 양이다. 일부 구체예에서, UD1 대 바인더의 중량/중량 비는 약 50:1, 또는 약 75:1, 또는 약 100:1, 또는 약 125:1, 또는 약 150:1, 또는 약 200:1이다. 본 발명의 고체 조성물에서 바인더의 양은, 부분적으로, UD1의 양을 포함하는, 고체 조성물의 특이적 특징에 따라 다를 수도 있다.

[0054] 증발 잔류물

[0055] 본 발명의 일부 구체예에서, 고체 조성물은 증발 잔류물을 포함하는데, 이것은 UD1 (상기 나열된 구체예 중 어떤 것에 따르는)을 포함한다. 일부 이러한 구체예에서, 증발 잔류물은 다른 부형제를 더 포함한다. 일부 이러한 구체예에서, 증발 잔류물은 UD1 및 수용성 계면활성제 (상기 나열된 구체예 중 어떤 것에 따르는)를 포함한다. 일부 추가의 이러한 구체예에서, 증발 잔류물은 UD1, 수용성 계면활성제, 및 약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제 및/또는 바인더 (각각 상기 나열된 구체예 중 어떤 것에 따르는) 중 하나 또는 둘 다를 포함한다. 다른 구체예에서, 증발 잔류물은 UD1을 포함하지만, 약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제의 어떤 실질적인 양 (예를 들어, 증발 잔류물의 총 중량의 5 중량% 미만, 또는 3 중량% 미만, 또는 1 중량% 미만, 또는 0.5 중량% 미만)도 함유하지 않는다.

[0056] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "증발 잔류물"은 단독으로 또는 다른 구성성분과 조합하여, UD1를 포함하는 용액 및/또는 현탁액으로부터 용제의 실질적인 제거 후 남아있는 고체를 나타낸다. 예를 들어, 증발 잔류물은 용제의 1 중량% 미만, 또는 0.5 중량% 미만, 또는 0.2 중량% 미만을 함유하며, 증발 잔류물의 총 중량에 기초한다. 일부 구체예에서, 용액 또는 현탁액으로부터 용제의 제거는 분말을 형성하기 위해 용액 또는 현탁액을 분무 건조하는 것을 포함한다. 다른 구체예에서, 용액은 증발 잔류물을 형성하기 위해 증발에 의해, 예를 들어, 회전 증발기(rotovap) 또는 평면형 건조기(flat-bed dryer)를 사용함으로써 제거된다.

[0057] 추가적인 성분

[0058] 본 발명의 일부 구체예에서, 고체 조성물은 적어도 하나의 추가적인 약학적 성분을 더 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "추가적인 약학적 성분"은 고체 조성물이 투여량으로 투여될 때 물질이 일반적으로 인간 대상체에 해롭지 않는 한, 분말화된 약학적으로 허용 가능한 담체 이외의 구성성분 또는 부형제를 나타낸다. 추가적인 성분의 비-제한 예는 다음을 포함한다:

[0059] a) 활주제 및 윤활제, 예를 들어, 콜로이드 실리카, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 스테아르산, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 올레에이트, 나트륨 스테아레이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 나트륨 클로라이드, 나트륨 스테아릴 푸라메이트, 및 나트륨 라우릴 술페이트;

[0060] b) 붕해제 및 가용화제, 예를 들어, 한천-한천, 칼슘 카보네이트, 나트륨 카보네이트, 크로스카멜로스 나트륨, 전분, 전젤라틴화 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스포비돈, 메틸 셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 잔탄 검, 알긴산, 및 특정 실리케이트;

[0061] c) 용액 지연제, 예를 들어, 폴리머, 예를 들어, 생분해성 폴리머, 예를 들어, 폴리락트산, 폴리엡실론 카프로락톤, 폴리히드록시 부티르산, 폴리옥소에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드로피란, 폴리스시아노아크릴레이트, 및 히드로겔스파라핀의 교차결합된 또는 양친매성 차단 코폴리머, 및 왁스, 예를 들어, 파라핀;

[0062] d) 재흡수 가속화제, 예를 들어, 제4 암모늄 화합물;

[0063] e) 흡수제, 예를 들어, 제4 암모늄 화합물, 벤토나이트, 카올린, 또는 디칼슘 포스페이트;

[0064] f) 충전제, 예를 들어, 무수 락토스, 마이크로결정형 셀룰로스, 만니톨, 칼슘 포스페이트, 전젤라틴화 전분, 및

수크로스.

[0065] 적어도 하나의 추가적인 약학적 성분 및 상기 추가적인 성분의 양을 선택하는 것은 당업자의 능력 내에 있다. 적어도 하나의 추가적인 약학적 성분의 선택 및 양은, 부분적으로, 제형에서 다른 성분과의 호환성, UD1의 양, 및 고체 조성물이 투여량으로 투여될 때 일반적으로 인간 대상체에게 해롭지 않다는 고려사항에 기초한다.

[0066] 고체 조성물을 만드는 방법

[0067] 본 발명의 고체 조성물은 약학적 제형의 업계에 알려져 있는 다양한 수단에 의해 만들어질 수 있다. 적합한 방법은 다음을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다: 표준 습식 과립화 기술, 및 특수한 습식 과립화 기술, 예를 들어, 고전단 혼합물 과립화, 유동층 과립화, 압출, 및 구형화, 분무 과립화 (예를 들어, 분무 건조 과립화), 등을 포함하는 습식 과립화 방법; 표준 건식 과립화 및 특수한 건식 과립화 기술, 예를 들어, 슬러깅 (slugging), 롤러 압밀화(roller compaction), 등을 포함하는 건식 과립화 기술; 스팀 과립화 기술(steam granulation technique); 용융 과립화 기술 (melt granulation technique), 예를 들어, 열가소성 가열 과립화 (thermoplastic melt granulation); 수분-활성화된 건식 과립화 기술 (moisture-activated granulation technique; MADG); 수분 과립화 기술 (moist granulation technique; MGT); 열 접착 과립화 공정 (thermal adhesion granulation process; TAGP); 폼 과립화 기술(foam granulation technique); 등. 본 발명의 일부 구체예에서, 습식 과립화 기술은 UD1 (상기 나열된 구체예 중 어떤 것에 따르는)을 포함하는 고체 조성물을 만드는 데 사용된다. 일부 구체예에서, 유동층 습식 과립화 기술은 UD1 (상기 나열된 구체예 중 어떤 것에 따르는)을 포함하는 고체 조성물을 만드는 데 사용된다. 일부 구체예에서, 분무 과립화 기술은 UD1 (상기 나열된 구체예 중 어떤 것에 따르는)을 포함하는 고체 조성물을 만드는 데 사용된다.

[0068] 상기 언급된 과립화 기술은 UD1 (상기 나열된 구체예 중 어떤 것에 따르는)을 함유하는 과립을 포함하는 고체 조성물을 생성할 수도 있다. 과립의 입자 크기 및 입자 크기의 분포는 방출 프로파일, 용해, 등을 달성하기 위해 알려져 있는 기술에 따라 조정될 수 있다. 일부 이러한 구체예에서, 상기 과립의 적어도 80%, 또는 적어도 85%, 또는 적어도 90%, 또는 적어도 95% (중량 단위)는 1 μm 내지 1 mm인 입자 크기를 갖는다. 게다가, 일부 이러한 구체예에서, 상기 과립의 적어도 80%, 또는 적어도 85%, 또는 적어도 90%, 또는 적어도 95% (중량 단위)는 1 μm 내지 500 μm인 입자 크기를 갖는다.

[0069] 습식 과립화

[0070] 상기 언급된 바와 같이, 일부 구체예에서, 습식 과립화 기술은 UD1을 포함하는 고체 조성물을 만드는 데 사용된다. 일반적으로, 습식 과립화는 액체 바인더 용액의 사용을 수반하며, 이것은 분말과 혼합되어 분말이 약간 집합되게 하여, 과립을 형성한다. 과립 형성 후, 과립은 전형적으로 건조되고, 크기가 부여된다 (예를 들어, 메쉬 스크린(mesh screen) 사용). 일부 경우에서, 과립은 원하는 크기를 달성하기 위해 밀링될 수 있다(milled). 저전단 및 고전단 혼합 장치는 모두 적합하다.

[0071] 습식 과립화는 전형적으로 바인더 용액의 사용이 필요하다. 적합한 바인더는 업계에 잘 알려져 있고, 옥수수 전분의 수용액, 다양한 천연 검, 예를 들어, 아카시아, 다양한 셀룰로스 유도체, 예를 들어, 메틸 셀룰로스 및 하이프로멜로스, 젤라틴, 포비돈, 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 바인더 용액은 또한 계면활성제, 상기 설명된 것들을 함유할 수 있다. 바인더 용액의 양은 건조 성분의 조성물, 바인더 용액의 조성물 및 농도, 혼합 속도, 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는, 당업자에게 알려져 있는 다양한 인자에 따라 달라질 것이다.

[0072] 습식 과립화는 단일 단계 또는 다중 단계에서 일어날 수 있다. 전형적인 단일 단계 공정에서, 모든 건조 성분은 건조 전에 (예를 들어, 유동층 건조기에서) 바인더 용액과 혼합된다. 이 방법에서, 결과로 얻은 과립은 전체에 걸쳐 비교적 동질의 조성물을 갖는다. 하지만 다중 단계 공정, 예를 들어, 2 단계 공정에서는, 제1 혼합 단계 다음에 건조 단계가 이어진다. 결과로 얻은 과립은 그 다음에 또 다른 혼합 단계 (적어도 하나의 다른 건조 성분과)를 받으며, 이것은 그 다음에 제2 건조 단계로 이어진다. 이러한 2 단계 공정은 전체에 걸쳐 반드시 동질의 조성물을 갖는 것이 아닌 과립으로 이어질 수 있다 (제1 혼합 단계 및 제2 혼합 단계는 다른 고체 성분 및/또는 고체 성분의 다른 양을 함유할 수 있기 때문에).

[0073] 분무 건조 과립화

[0074] 상기 언급된 바와 같이, 일부 구체예에서, 분무 건조 과립화 기술은 UD1을 포함하는 고체 조성물을 만드는 데 사용된다. 일반적으로, 분무 건조 과립화는 액체 용액을 고체 분말에서 분무하는 단계를 수반하며, 이것은 전형적으로 분말 입자가 약간 집합되게 한다. 대부분의 경우에, 건조는 집합 공정 중에 발생하지만, 일부 경우에는, 잔류 수분을 몰아내기 위해 (예를 들어, 유동층에서) 결과로 얻은 과립을 건조하는 것이 바람직할 수 있다. 과

립 제형화 후, 과립은 크기가 부여될 수 있다 (예를 들어, 메쉬 스크린 사용). 일부 경우에, 과립은 원하는 크기를 달성하기 위해 밀링된다.

[0075] 분무 건조 과립화 기술은 바인더 용액 또는 현탁액을 이용할 수도 있는데, 이것은 고체 입자에서 분무된다. 바인더 용액 또는 현탁액은 바인더 물질 및 용제에서 용해되거나 현탁된 다른 물질을 함유한다. 용제가 증발하면, 바인더 용액 또는 현탁액의 잔류 구성성분은 증발 잔류물을 형성하며, 상기 설명된 바와 같다. 허용 가능한 용제는 물 또는 다른 극성 용제, 예를 들어, 알콜, 예를 들어, 에탄올 및 이소프로판올, 케톤, 예를 들어, 아세톤, 및 이것들의 혼합물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 다양한 구체예에서, 용제는 물, 에탄올, 아세톤 또는 이것들의 혼합물로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 용제는 물이다. 다른 구체예에서, 용제는 덜 극성인 용제, 예를 들어, THF이다.

[0076] 바인더 용액 또는 현탁액은 바인더를 포함할 수도 있다. 일부 구체예에서, 바인더 용액 또는 현탁액은 또한 UD1을 포함한다. 일부 이러한 구체예에서, 바인더 용액 또는 현탁액은 다른 부형제, 예를 들어, 약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제를 더 포함한다. 다른 구체예에서, 바인더 용액 또는 현탁액은 UD1을 포함하지만, 약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제의 어떤 실질적인 양 (예를 들어, 증발 잔류물의 총 중량의 5 중량% 미만, 또는 3 중량% 미만, 또는 1 중량% 미만, 또는 0.5 중량% 미만)도 함유하지 않는다. 일부 추가의 구체예에서, 상기 언급된 구체예 중 어떤 것의 증발 잔류물은 바인더를 더 포함할 수도 있거나 그렇지 않을 수도 있다.

[0077] 상기 언급된 바와 같이, 바인더는 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 히드록실프로필메틸 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 히드록실프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트 (HPMCP), 히드록실프로필메틸 셀룰로스 (HPMC), 폴록사머, 히드록실프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트, 히드록실프로필 셀룰로스, 및 히드록시에틸 셀룰로스 아세테이트, 폴리아크릴레이트, 메틸 아크릴레이트메타크릴산 코폴리머, 에틸 아크릴레이트메타크릴산 코폴리머, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트, 카르복시메틸 에틸 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스 (HEC), 폴리에틸렌 옥사이드 (폴리옥스), 폴리에틸렌 글리콜, 에틸셀룰로스, 및 이것들의 혼합물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0078] 일부 구체예에서, 바인더는 히드록실프로필메틸 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS) 또는 폴리비닐피롤리돈 (PVP) 또는 히드록실프로필메틸셀룰로스 (HPMC)이다. 일부 구체예에서, 바인더는 HPMCAS이다. 다른 구체예에서, 바인더는 PVP이다. 다른 구체예에서, 바인더는 HPMC이다.

[0079] 일부 구체예에서, 분무 건조 과립화 공정은 용액 또는 현탁액을 고체 약학적으로 허용 가능한 담체로 분무하는 단계를 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이 및 업계에 알려져 있는 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용 가능한 담체"는 본원에서 설명된 약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제, 약학적으로 허용 가능한 비활성 담체, 및/또는 이것들의 혼합물을 나타낸다. 본원에서 사용된 바와 같이 및 업계에 알려져 있는 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용 가능한 비활성 담체"는 생리학적으로 무해하고 염기성 부형제가 아닌 상기 무기 및 유기 담체를 나타낸다. 상기 나열된 약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제 이외에, 고체 약학적으로 허용 가능한 담체는 식용 탄수화물, 예를 들어, 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 및 만니톨, 규산, 칼슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트, 나트륨 포스페이트, 크로스포비돈, 및 카올린을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0080] 일부 구체예에서, 고체 조성물은 약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제를 UD1 및, 선택적으로, 바인더를 함유하는 용액 또는 현탁액이 분무되는 분말화된 약학적으로 허용 가능한 담체와 혼합함으로써 형성된다. 증발 잔류물은 분말화된 약학적으로 허용 가능한 담체에서 형성되어 이것과 혼합되는데, 이것은 약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제와 미리 혼합되거나 분무 건조 단계 이후에 혼합될 수도 있다.

[0081] 다른 구체예에서, 약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제는 UD1 및, 선택적으로, 바인더를 함유하는 증발 잔류물과 혼합된다.

[0082] 투약 형태

[0083] 본 발명은, 예를 들어, 별개의 단위, 예를 들어, 캡슐 또는 타블렛으로서 경구 투여용 형태로 고체 조성물을 더 제공한다. 경구 투여용으로 의도된 형태로 고체 조성물의 제조는 당업자의 능력 내에 있으며, 약학적으로 우아하고 맛있는 조제물을 제공하기 위한 상기 나열된 군으로부터 약학적으로 허용 가능한 추가적인 성분의 선택을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 고체 조성물은 약학적 제형 업계에서 알려져 있는 방법에 의해 제조될 수도 있으며, 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990)을 참고하면 된다.

[0084] 다양한 구체예에서, 캡슐은, 예를 들어, UD1 및 수용성 계면활성제 (상기 구체예 중 어떤 것에 따르는)를 포함

하는 분말 혼합물을 제조하고 분말을 젤라틴 또는 일부 다른 적절한 셀 물질로 캡슐화함으로써 제조될 수도 있다. 추가적인 성분, 예를 들어, 상기 제시되고 활주제 및 윤활제 및 봉해제 및 가용화제를 포함하는 것들은 캡슐화 전에 분말에 추가될 수도 있다.

[0085] 다양한 다른 구체예에서, 타블렛은, 예를 들어, 분말 혼합물, 예를 들어, 다양한 구체예에서 상기 설명된 것을 제조하고, 혼합물을 타블렛으로 압축함으로써 제조될 수도 있다. 추가적인 성분, 예를 들어, 상기 제시되고 활주제 및 윤활제, 봉해제 및 가용화제, 바인더, 용액 지연제, 및 흡수제를 포함하는 것들은 타블렛으로 압축하기 전에 분말에 추가될 수도 있다. 분말 혼합물은 바인더, 예를 들어, 시럽, 전분 페이스트(paste), 아카디아 점액(acacia mucilage) 또는 셀룰로스 또는 폴리머 물질의 용액, 스크린을 통한 가압으로 습식-과립화될 수도 있다. 또는, 다른 구체예에서, 분말 혼합물은 정제기를 통해 실행될 수도 있으며, 과립에 진입한 슬러지를 생산한다. 그 다음에 과립은 윤활제 처리되고 그 다음에 타블렛으로 압축될 수도 있다. 추가의 구체예에서, 분말 혼합물은 과립화 또는 슬러징 없이 직접적으로 타블렛으로 압축될 수도 있다.

[0086] 본 발명의 일부 구체예에서, 타블렛은 다중부분 또는 다중층 타블렛이다. 예를 들어, 수용성 계면활성제, 및 적어도 하나의 추가적인 성분과 혼합된 UD1은 압축되어 다중부분 또는 다중층 타블렛의 한 부분 또는 한 층을 형성한다. 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제는 압축되어 다중부분 또는 다중층 타블렛의 또 다른 부분 또는 또 다른 층을 형성한다. 적어도 하나의 구체예에서, UD1 부분 또는 층 및 염기성 부형제 부분 또는 층이 조합되어 다중부분 또는 다중층 타블렛을 형성한다. 추가의 구체예에서, UD1 부분 또는 층 및 염기성 부형제 부분 또는 층은 추가적인 성분, 예를 들어, UD1 또는 메트포민과 반응하는 성분을 포함하는 추가적인 부분 또는 층에 의해 분리된다.

[0087] 본 발명의 타블렛은 코팅되지 않거나 코팅될 수도 있다. 다양한 구체예에서, 타블렛은 투명한 또는 불투명한 보호 코팅되며, 이것은, 예를 들어, 셀락(shellac)의 밀봉 코팅, 당 또는 폴리머 물질의 코팅, 및/또는 왁스의 연마 코팅을 포함할 수도 있다. 다양한 구체예에서, 타블렛은 위장관에서 분해 및 흡수를 지연시키기 위해 코팅되어 이로 인해 장기간 동안 지속적인 작용을 제공한다. 이러한 코팅은 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트를 포함할 수도 있다. 추가적으로, 염색(dyestuff)은 다른 단위 투약량을 구별하기 위해 이 코팅에 추가될 수 있다.

[0088] 본 발명의 고체 조성물은 UD1 및 수용성 계면활성제를 포함하지 않는 고체 조성물과 비교하여 대상체에게 투여 시 UD1의 개선된 생체 이용률을 나타낼 수도 있다.

[0089] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "개선된 생체 이용률"은 본 발명의 고체 조성물에서 정의된 UD1의 생체 이용률이 증가되고 통상적인 조성물의 생체 이용률과 비교하여, 대략 적어도 1.3배, 또는 1.5배, 또는 2배, 예를 들어, 통상적인 조성물의 그것의 적어도 3배, 적어도 5배, 또는 적어도 10배일 수도 있다. 업계에서 일반적으로 허용된 방법을 사용하여 화합물 또는 조성물의 생체 이용률을 결정하는 것은 당업자의 능력 내에 있다. 예를 들어, 혈장에서 UD1의 최대 농도 ( $C_{max}$ ) 또는 투약 후 혈장에서 UD1의 전체 양, 예를 들어, 곡선 아래 면적 (AUC)은 비교에 사용될 수도 있다. 이 약물동력학 측정값은 통상적인 기술에 의해 결정될 수도 있다. 예를 들어, 다양한 구체예에서, 혈장에서 UD1의 농도는 아세토니트릴을 이용한 단백질 침전 단계 후 LC-MS/MS 검정에 의해 결정될 수도 있다. 추가적인 구체예에서, 약물동력학 분석은 WinNonlin™ 소프트웨어 프로그램을 사용하여 수행될 수도 있는데, 이것은 Pharsight, Inc. of Mountain View, California, USA로부터 이용 가능하다. 혈장 농도-시간 곡선 아래 면적 ( $AUC_{0-t}$ )은 최초 시점 (0분)에서 측정 가능한 약물 농도를 갖는 최종 시점까지 계산될 수도 있다.  $AUC_{0-inf}$ 는  $AUC_{0-t}$  및  $C_{pred}/\lambda_z$ 의 합계로서 계산될 수도 있는데,  $C_{pred}$ 는 최종 정량화 가능한 농도의 시점에서 예측된 농도였다.

[0090] 일부 구체예에서, 생체 이용률의 개선은, 부분적으로, 적어도 하나의 수용성 계면활성제의 선택 및 양 및 선택적으로 약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제 또는 바인더 중 적어도 하나에 기초할 수도 있다.

[0091] 치료 방법

[0092] 본 발명은 본 발명의 고체 조성물 중 어떤 하나를 사용하여 타입 2 당뇨병 또는 높은 혈당 수준을 치료하는 방법에 관한 것이다. 예를 들어, 적어도 하나의 양태에서, 본 발명은 타입 2 당뇨병 또는 높은 혈당 수준을 치료하는 방법에 관한 것이며, 방법은 대상체 (예를 들어, 인간)에게 UD1의 치료적 유효량을 포함하는 고체 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0093] 본 발명은 본 발명의 고체 조성물 중 어떤 하나를 사용하여 타입 1 당뇨병 또는 높은 혈당 수준을 치료하는 방

법에 관한 것이다. 예를 들어, 적어도 하나의 양태에서, 본 발명은 타입 1 당뇨병 또는 높은 혈당 수준을 치료하는 방법에 관한 것이며, 방법은 대상체 (예를 들어, 인간)에게 UD1의 치료적 유효량을 포함하는 고체 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

- [0094] 본 발명은 또한 대상체의 혈당 농도를 낮추는 방법에 관한 것이며, 대상체 (예를 들어, 인간)에게 본 발명의 고체 조성물 중 어떤 하나를 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 본 발명은 대상체의 혈당 농도를 낮추는 방법에 관한 것이며, 대상체에게 UD1의 치료적 유효량을 포함하는 고체 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 추가의 구체예에서, 방법은 대상체의 공복 혈당 농도를 낮춘다. 또 다른 구체예에서, 방법은 대상체의 식후 혈당 농도를 낮춘다. 또 다른 구체예에서, 대상체는 타입 2 당뇨병으로 고통 받고 있다.
- [0095] 본 발명은 또한 대상체에서 글루코키나제를 활성화시키는 방법에 관한 것이며, 대상체 (예를 들어, 인간)에게 본 발명의 고체 조성물 중 어떤 하나를 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 본 발명은 대상체에서 글루코키나제를 활성화시키는 방법에 관한 것이며, 대상체에게 UD1의 치료적 유효량을 포함하는 고체 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 다양한 구체예에서, 대상체는 타입 2 당뇨병으로 고통 받고 있다.
- [0096] 본 발명은 대상체에서 간 글루코키나제를 활성화시키는 방법에 더 관련된 것이며, 대상체 (예를 들어, 인간)에게 본 발명의 고체 조성물 중 어떤 하나를 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 본 발명은 대상체에서 간 글루코키나제를 활성화시키는 방법에 관한 것이며, 대상체에게 UD1의 치료적 유효량을 포함하는 고체 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 다양한 구체예에서, 대상체는 타입 2 당뇨병으로 고통 받고 있다.
- [0097] 본 발명은 또한 대상체에서 간 글루코스 사용을 증가시키는 방법에 관한 것이며, 대상체 (예를 들어, 인간)에게 본 발명의 고체 조성물 중 어떤 하나를 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 본 발명은 대상체에서 간 글루코스 사용을 증가시키는 방법에 관한 것이며, 대상체에게 UD1의 치료적 유효량을 포함하는 고체 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 다양한 구체예에서, 대상체는 타입 2 당뇨병으로 고통 받고 있다.
- [0098] 본 발명은 또한 병, 질환, 또는 질병을 치료하는 방법에 관한 것이며, 대상체 (예를 들어, 인간)에게 본 발명의 고체 조성물 중 어떤 하나를 투여하는 단계를 포함하는데, 병, 질환, 또는 질병은 대사 증후군, 글루코스 과민증, 과혈당증, 이상지질혈증, 과트리글리세리드혈증, X 증후군, 인슐린 저항성, 글루코스 내성 장애 (IGT), 비만, 당뇨병성 이상지질혈증, 고지혈증, 동맥 경화증, 아테롬성 동맥 경화증, 다른 심혈관계 질환, 고혈압, GK의 활성화가 이로운 대사 질환, 또는 신경병증, 망막증, 신증, 및 상처 치유 장애를 포함하지만, 이에 제한되지 않는, 당뇨병으로부터 발생하거나 이것과 연관된 합병증으로부터 선택된다.
- [0099] 본 발명의 이 방법들에서 투여된 고체 조성물은 다양한 구체예에서 상기 논의된 것들과 같은 것이며, 같은 바람직한 구체예를 갖는다. 따라서, 상기 방법 중 어떤 것의 구체예에서, 고체 조성물이 투여될 수도 있는데, 고체 조성물은 UD1 및 바인더, 및 선택적으로 약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제 또는 수용성 계면활성제 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0100] 상기 치료 방법 중 어떤 것의 또 다른 구체예에서, 고체 조성물이 투여될 수도 있는데, 고체 조성물은 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 염기성 부형제 및 UD1을 포함하는 증발 잔류물을 포함한다. 추가의 구체예에서, 증발 잔류물은 적어도 하나의 바인더를 더 포함할 수도 있다.
- [0101] 실시예
- [0102] 하기 실시예는 단지 본 발명의 예시로서 제공되었고, 어떤 방식으로든 특허 청구범위를 제한하려는 것은 아니다. 청구항은 본 발명의 일반적인 범위를 설명하고 어떤 등가물이 비교되어야 하는 요소들을 제공한다.
- [0103] 다음 상업적으로 이용 가능한 물질을 하기 실시예에서 사용하였다:
- [0104] HPMCAS 폴리머성 바인더 (AQOAT, MG 및 LG 타입), Shinetsu Chemical Industries Co., Ltd., Tokyo, Japan로부터 이용 가능;
- [0105] Avicel PH101, 마이크로결정형 셀룰로스, FMC Biopolymer, Newark DE, USA로부터 이용 가능;
- [0106] Cabosil, 건식 실리카(fumed silica), Cabot of Tuscola, IL, USA로부터 이용 가능;
- [0107] 플라스톤 K29-32, 폴리비닐피롤리돈, Spectrum Chemicals of Gardena, CA, USA로부터 이용 가능;
- [0108] Pluronic F127, 플록사머 계면활성제, BASF of Mt. Olive, NJ, USA로부터 이용 가능; 및
- [0109] 폴리소르베이트 80 (TWEEN 80) 계면활성제, Spectrum Chemicals of Gardena, CA, USA로부터 이용 가능.

[0110] 실시예 A - 미분화되지 않은 UD1의 PXRD

[0111] 결정형 {2-[3-시클로헥실-3-(트랜스-4-프로폭시-시클로헥실)-우레이도]-티아졸-5-일술폜닐}-아세트산을 함유하는 샘플을 입사 방사선으로 Cu-K $\alpha$  방사선을 사용하여 분말 x선 회절에 의해 분석하였다. 분석 전에, 샘플을 미분화하지 않았다. x선 디프랙토그램을 기록하였고 표준 데이터 분석 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 표 1은 기록된 회절 각도, 샘플에서 해당 d-간격, 및 디프랙토그램에서 피크의 상대적 강도를 나열한다.

표 1

[0112]

각도( $2\theta^\circ$ )	d 값(Å)	상대적 강도	강도 %
2.240	39.409	10.7	3.6
2.557	34.520	14.4	4.9
2.812	31.396	20.4	7.0
3.081	28.650	9.85	3.4
3.381	26.109	6.24	2.1
3.869	22.818	9.47	3.2
4.260	20.724	3.38	1.2
4.556	19.381	9.11	3.1
4.924	17.932	9.33	3.2
6.000	14.719	13.9	4.7
8.576	10.303	241	81.9
9.267	9.5359	147	50.1
11.248	7.8604	18.2	6.2
12.059	7.3334	210	71.6
12.283	7.1999	183	62.4
12.953	6.8290	106	36.2
14.420	6.1377	153	52.1
15.704	5.6385	20.2	6.9
16.827	5.2647	153	52.1
17.390	5.0953	165	56.3
18.645	4.7551	160	54.3
19.117	4.6388	184	62.8
19.481	4.5530	60.0	20.4
20.111	4.4118	293	100
20.754	4.2764	122	41.6
21.347	4.1591	73.0	24.9
21.726	4.0872	174	59.4
22.159	4.0085	12.0	4.1
22.662	3.9206	49.8	17.0
22.999	3.8639	40.9	13.9
23.400	3.7985	27.3	9.3
23.677	3.7547	55.3	18.8
23.931	3.7154	57.4	19.5
24.312	3.6581	36.8	12.5
24.846	3.5806	12.8	4.4
25.248	3.5245	5.44	1.9
25.352	3.5103	4.47	1.5
25.907	3.4364	32.2	11.0
27.170	3.2794	68.6	23.4
27.520	3.2385	37.9	12.9
28.213	3.1606	24.4	8.3
29.117	3.0644	31.8	10.8
34.789	2.5767	15.8	5.4
38.069	2.3619	8.85	3.0
40.734	2.2133	16.7	5.7
44.637	2.0284	18.9	6.4

[0113] 실시예 B - 미분화된 UD1의 PXRD

[0114] 결정형 {2-[3-시클로헥실-3-(트랜스-4-프로폭시-시클로헥실)-우레이도]-티아졸-5-일술폜닐}-아세트산을 함유하는 샘플을 입사 방사선으로 Cu-K $\alpha$  방사선을 사용하여 분말 x선 회절에 의해 분석하였다. 분석 전에, 샘플을 공기 분사(air jet)를 사용하여 미분화하였다.

[0115] 공기 분사 미분화는 전형적으로 약 1 내지 약 100  $\mu\text{m}$ 의 크기의 범위에 있는 입자를 생산한다. 미분화된 샘플에 대한 x선 디프랙토그램을 기록하였고 데이터를 표준 데이터 분석 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 표 2는 기록된 회절 각도, 샘플에서 해당 d-간격, 및 디프랙토그램에서 피크의 상대적 강도를 나열한다.

표 2

[0116]

각도( $2\theta^\circ$ )	d 값( $\text{\AA}$ )	상대적 강도	강도 %
2.320	38.050	14.2	7.1
2.400	36.782	7.47	3.7
2.500	35.311	17.7	8.9
2.620	33.694	18.9	9.5
2.908	30.361	19.6	9.8
3.151	28.020	7.21	3.6
3.400	25.966	10.4	5.2
3.900	22.638	14.3	7.2
4.592	19.226	13.2	6.6
4.858	18.176	9.23	4.6
5.340	16.536	10.7	5.4
7.029	12.565	13.5	6.8
7.578	11.657	7.2	3.6
8.581	10.296	180	90.2
9.255	9.5483	111	55.7
11.197	7.8956	12	6.0
12.071	7.3259	162	81.1
12.296	7.1926	145	73
12.952	6.8299	98.9	49.6
14.399	6.1463	88.7	44.5
14.920	6.1463	5.22	2.6
16.853	5.2564	135	67.7
17.382	5.0978	128	64.2
18.645	4.7553	95.2	47.8
19.127	4.6364	134	67.5
19.502	4.5482	52.5	26.4
20.100	4.4142	199	100
20.775	4.2722	78.6	39.5
21.400	4.1489	56.0	28.1
21.727	4.0870	137	68.6
22.147	4.0106	8.78	4.4
22.674	3.9185	46.7	23.4
23.040	3.8571	30.2	15.1
23.795	3.7364	45.1	22.7
24.319	3.6570	22.1	11.1
24.809	3.5859	13.8	6.9
25.087	3.5468	6.74	3.4
25.760	3.4557	21.4	10.8
25.886	3.4392	20.8	10.4
26.566	3.3526	7.4	4.0
27.224	3.2731	43.8	22
27.520	3.2385	37.9	12.9
27.577	3.2319	30.2	15.2
29.342	3.0415	22.3	11.2
31.328	2.8530	13.1	6.6
32.860	2.7234	25.7	12.9

34.695	2.5834	15.3	7.7
36.845	2.4375	14.1	7.1
37.869	2.3739	15.5	7.8
43.839	2.0635	11.0	5.5

[0117] 실시예 1

[0118] HPMC (METHOCEL E3 LV, USP, Dow Chemical Co., Midland, MI, USA) 0.51 g 및 나트륨 라우릴 술페이트 0.41 g 을 물 101.1 g에 녹였다. UD1-FA 18.0 g을 이 용액에 추가하여 현탁액을 형성하였다. 이 현탁액을 비드 밀 (Dyno-Mill, Glenn Mills Inc.)을 사용하여 1.5시간 동안 밀링하였다. TWEEN 80 1.0 g을 제조된 나노현탁액 67.0 g에 녹였다. 결과로 얻은 나노현탁액을 그 다음에 미세 분말 및 작은 과립의 혼합물을 얻기 위해 유동층 과립화 (Vector Laboratory Micro Fluid Bed) 장치를 사용하여 AVICEL PH101 6.0 g, 락토스 6.0 g, 크로스포비돈 2.8 g, 및 전젤라틴화 전분 2.0 g의 혼합물에서 분무 건조시켰다. 이 분말 16.6 g을 AVICEL PH101 3.6 g, 전젤라틴화 전분 1.8 g, 크로스포비돈 1.8 g, 및 마그네슘 스테아레이트 0.11 g과 완전히 혼합하였다. 이 최종 혼합물을 Key International의 SC-2 단일 부위 타블렛 프레스를 사용하여 타블렛으로 압축하였다; 각각의 타블렛은 8-12 Kp의 경도를 갖고 있었다. 각각의 타블렛은 중량이 451 mg이었고 UD1-FA 100 mg을 함유하였다.

[0119] 실시예 2

[0120] UD1-FA 12.14 g, TWEEN 80 1.08 g, 및 HPMCAS 0.08 g을 THF 485 mL에 녹였다. 용액을 유동층 과립화 (Vector Laboratory Micro Fluid Bed) 장치를 사용하여 AVICEL PH101 7.20 g, 락토스 DT 7.20 g, 및 크로스포비돈 3.0 g의 혼합물에서 분무 건조시켰다. 과립을 미세 분말 및 작은 과립의 혼합물을 얻기 위해 #60 메쉬 스크린을 통과시켰다. 이 분말 2.55 g을 AVICEL PH101 0.62 g, 크로스포비돈 0.33 g, 옥수수 전분 0.33 g, CAB-O-SIL 0.04 g, 나트륨 라우릴 술페이트 0.10 g, 및 마그네슘 스테아레이트 0.02 g와 완전히 혼합하였다. 결과로 얻은 혼합물을 Key International의 SC-2 단일 부위 타블렛 프레스를 사용하여 타블렛으로 압축하였다; 각각의 타블렛은 8-12 Kp의 경도를 갖고 있었다. 각각의 타블렛은 중량이 400 mg이었고 UD1-FA 100 mg을 함유하였다.

[0121] 실시예 3

[0122] UD1-FA 15.0 g, HPMCAS, MG 등급 45.0 g, 및 TWEEN 80 0.30 g을 THF 600 mL에 녹였다. 용액을 분무 건조기 (Niro spray drier)에서 분무 건조시켰고 미세 분말을 얻기 위해 건조시켰다. 분말 2.42 g을 AVICEL PH101 0.24 g, 크로스포비돈 0.24 g, 전젤라틴화 전분 0.24 g, 옥수수 전분 0.24 g, 및 마그네슘 스테아레이트 0.01 g과 완전히 혼합하였다. 분말을 타블렛 프레스에서 압축하였고, 밀링하였고 #30 메쉬 스크린을 통과시켰다. 분말을 그 다음에 AVICEL PH101 0.19 g, 전젤라틴화 전분 0.11 g, 옥수수 전분 0.21 g, 크로스포비돈 0.21 g, CAB-O-SIL 0.04 g, 나트륨 라우릴 술페이트 0.10 g, 및 마그네슘 스테아레이트 0.01 g과 혼합하였다. 결과로 얻은 혼합물을 Key International의 SC-2 단일 부위 타블렛 프레스를 사용하여 타블렛으로 압축하였다; 각각의 타블렛은 8-12 Kp의 경도를 갖고 있었다. 각각의 타블렛은 중량이 710 mg이었고 UD1-FA 100 mg을 함유하였다.

[0123] 실시예 4

[0124] TWEEN 80 57.6 g 및 HPMC E3 LV 14.4 g을 물 1100 mL에 녹였다. UD1-FA 1600.0 g, AVICEL PH101 280.0 g, 락토스 모노히드레이트 299.2 g, 및 AC-DI-SOL 184.0 g을 고전단 과립화기로 옮겼다. 분말을 초퍼(chopper) 없이 250 rpm으로 2분 동안 혼합하였다. HPMC/TWEEN 80 용액을 그 다음에 250 rpm의 임펠러(impeller) 속도 및 1000 rpm의 초퍼 속도로 1-2분 동안 혼합하는 동안 과립화기에 쏟아부었다. 추가적인 물을 추가하여 과립화를 완료하였다. 습식 과립을 Vector FL-Multi-3 Fluid bed 건조기로 옮겼고 과립을 50-60 °C의 입구 온도(inlet temperature)를 사용하여 <3.0%의 LOD까지 건조시켰다. 건조된 과립을 #30 메쉬 스크린을 통과시켰다. 습식 과립화 2189.4 g을 AVICEL PH101 128.02 g, AC-DI-SOL 129.46 g, 전젤라틴화 전분 (전분 1500) 129.46 g, 및 마그네슘 스테아레이트 12.95 g과 완전히 혼합하였다. 결과로 얻은 혼합물을 그 다음에 캡슐화기 장치를 사용하여 스웨덴 오렌지 불투명 캡슐(Swedish orange opaque capsule)에 채웠다. 각각의 캡슐은 중량이 360 mg이었고 UD1-FA 200 mg을 함유하였다.

[0125] 실시예 5

[0126] UD1-FA 12.14 g, TWEEN 80 1.44 g, 비타민 E TPGS 1.44 g, 및 HPMCAS 0.35 g을 THF 485 mL에 녹였다. 용액을 유동층 과립화 (Vector Laboratory Micro Fluid Bed) 장치를 사용하여 AVICEL PH101 7.20 g, 락토스 DT 7.20 g, 및 크로스포비돈 3.0 g의 혼합물에서 분무 건조시켰다. 과립을 미세 분말 및 작은 과립의 혼합물을 얻기 위

해 #60 메쉬 스크린을 통과시켰다. 이 분말 2.73 g을 AVICEL PH101 0.59 g, 크로스포비돈 0.33 g, 옥수수 전분 0.33 g, CAB-O-SIL 0.04 g, 나트륨 라우릴 술페이트 0.10 g, 및 마그네슘 스테아레이트 0.02 g과 완전히 혼합하였다. 결과로 얻은 혼합물을 Key International의 SC-2 단일 부위 타블렛 프레스를 사용하여 타블렛으로 압축하였다; 각각의 타블렛은 8-12 Kp의 경도를 갖고 있었다. 각각의 타블렛은 중량이 415 mg이었고 UD1-FA 100 mg을 함유하였다.

[0127] 실시예 6

[0128] UD1-FA 12.14 g, TWEEN 80 1.08 g, 및 HPMCAS 0.08 g을 THF 485 mL에 용해시켰다. 용액을 유동층 과립화 (Vector Laboratory Micro Fluid Bed) 장치를 사용하여 AVICEL PH101 7.20 g, 락토스 DT 7.20 g, 및 크로스포비돈 3.0 g의 혼합물에서 분무 건조시켰다. 과립을 미세 분말 및 작은 과립의 혼합물을 얻기 위해 #60 메쉬 스크린을 통과시켰다. 이 분말 2.55 g을 AVICEL PH101 0.23 g, 크로스포비돈 0.16 g, 옥수수 전분 0.38 g, CAB-O-SIL 0.05 g, 나트륨 라우릴 술페이트 0.14 g, 무수 나트륨 카보네이트 1.50 g, 무수 나트륨 비카보네이트 0.50 g, 및 마그네슘 스테아레이트 0.03 g과 완전히 혼합하였다. 결과로 얻은 혼합물을 Key International의 SC-2 단일 부위 타블렛 프레스를 사용하여 타블렛으로 압축하였다; 각각의 타블렛은 8-12 Kp의 경도를 갖고 있었다. 각각의 타블렛은 중량이 555 mg이었고 UD1-FA 100 mg을 함유하였다.

[0129] 실시예 7

[0130] HPMC E3 0.51 g 및 나트륨 라우릴 술페이트 0.41 g을 물 101.1 g에 녹였다. UD1-FA 18.0 g을 이 용액에 추가하여 현탁액을 형성하였다. 이 현탁액을 비드 밀 (Dyno-Mill, Glenn Mills Inc.)을 사용하여 1.5시간 동안 밀링하였다. TWEEN 80 1.0 g을 제조된 나노현탁액 67.0 g에 녹였다. 결과로 얻은 나노현탁액을 그 다음에 미세 분말 및 작은 과립의 혼합물을 얻기 위해 유동층 과립화 (Vector Laboratory Micro Fluid Bed) 장치를 사용하여 AVICEL PH101 6.0 g, 락토스 6.0 g, 크로스포비돈 2.8 g, 및 전젤라틴화 전분 2.0 g의 혼합물에서 분무 건조시켰다. 이 분말 1.71 g을 AVICEL PH101 0.63 g, 전젤라틴화 전분 0.31 g, 크로스포비돈 0.31 g, 무수 나트륨 카보네이트 0.90 g, 무수 나트륨 비카보네이트 0.30 g, 및 마그네슘 스테아레이트 0.02 g과 완전히 혼합하였다. 이 최종 혼합물을 Key International의 SC-2 단일 부위 타블렛 프레스를 사용하여 타블렛으로 압축하였다; 각각의 타블렛은 8-12 Kp의 경도를 갖고 있었다. 각각의 타블렛은 중량이 697 mg이었고 UD1-FA 100 mg을 함유하였다.

[0131] 실시예 8

[0132] UD1-FA 12.14 g, TWEEN 80 1.44 g, 비타민 E TPGS 1.44 g, 및 HPMCAS 0.35 g을 THF 485 mL에 녹였다. 용액을 유동층 과립화 (Vector Laboratory Micro Fluid Bed) 장치를 사용하여 AVICEL PH101 7.20 g, 락토스 DT 7.20 g, 및 크로스포비돈 3.0 g의 혼합물에서 분무 건조시켰다. 과립을 미세 분말 및 작은 과립의 혼합물을 얻기 위해 #60 메쉬 스크린을 통과시켰다. 이 분말 2.73 g을 AVICEL PH101 0.26 g, 크로스포비돈 0.16 g, 옥수수 전분 0.37 g, CAB-O-SIL 0.06 g, 나트륨 라우릴 술페이트 0.14 g, 무수 나트륨 카보네이트 1.50 g, 무수 나트륨 비카보네이트 0.50 g, 및 마그네슘 스테아레이트 0.03 g과 완전히 혼합하였다. 결과로 얻은 혼합물을 Key International의 SC-2 단일 부위 타블렛 프레스를 사용하여 타블렛으로 압축하였다; 각각의 타블렛은 8-12 Kp의 경도를 갖고 있었다. 각각의 타블렛은 중량이 575 mg이었고 UD1-FA 100 mg을 함유하였다.

[0133] 실시예 9

[0134] TWEEN 80 0.36 g 및 HPMC E3 0.09 g을 물 8 mL에 녹였다. UD1-FA 10.12 g, AVICEL PH101 1.75 g, 락토스 SD 1.75 g, 및 AC-DI-SOL 1.15 g을 블렌더 (Variat)로 옮겼다. 그것들을 1분 동안 저속으로 혼합하였고 (50% 설정으로 Variac) 부착 분말을 블렌더의 측면에서 긁어냈다. HPMC/TWEEN 80 용액을 그 다음에 블렌더에 추가하는 한편 2분 동안 저속으로 (60-70% 설정) 혼합하였다. 용액을 완전히 추가한 후, 그것을 또 다른 1분 동안 혼합하였다. 과립화를 완료하기 위해 추가적인 물을 그것에 추가하였고 (표적 15 mL) 또 다른 1분 동안 혼합하였다. 습식 과립을 그 다음에 유동층 건조기로 옮겼고 과립을 70 °C의 입구 온도를 사용하여 <3.0%의 LOD까지 건조시켰다. 건조된 과립을 #30 메쉬 스크린을 통과시켰다. 습식 과립 12.17 g을 AVICEL PH101 2.55 g, 전젤라틴화 전분 (전분 1500 LM) 2.56 g, AC-DI-SOL 2.56g, 옥수수 전분 1.20 g, CAB-O-SIL M5P 0.24 g, 나트륨 라우릴 술페이트 1.20 g, 무수 나트륨 카보네이트 12.0 g, 무수 나트륨 비카보네이트 4.0 g, 및 마그네슘 스테아레이트 0.23 g과 완전히 혼합하다. 결과로 얻은 혼합물을 Key International의 SC-2 단일 부위 타블렛 프레스를 사용하여 타블렛으로 압축하였다; 각각의 타블렛은 8-12 Kp의 경도를 갖고 있었다. 각각의 타블렛은 중량이 484 mg이었고 UD1-FA 100 mg을 함유하였다.

[0135] 실시예 10

[0136] UD1-FA 12.14 g, TWEEN 80 1.08 g, 및 HPMCAS 0.08 g을 THF 485 mL에 녹였다. 용액을 유동층 과립화 (Vector Laboratory Micro Fluid Bed) 장치를 사용하여 AVICEL PH101 7.20 g, 락토스 DT 7.20 g, 크로스포비돈 3.0 g의 혼합물에서 분무 건조시켰다. 과립을 미세 분말 및 작은 과립의 혼합물을 얻기 위해 #60 메쉬 스크린을 통과시켰다. 이 분말 1.28 g을 AVICEL PH101 0.11 g, 크로스포비돈 0.08 g, 옥수수 전분 0.19 g, CAB-O-SIL 0.03 g, 나트륨 라우릴 술페이트 0.07 g, 무수 칼륨 카보네이트 0.75 g, 무수 칼륨 비카보네이트 0.25 g, 및 마그네슘 스테아레이트 0.01 g과 완전히 혼합하였다. 결과로 얻은 혼합물을 Key International의 SC-2 단일 부위 타블렛 프레스를 사용하여 타블렛으로 압축하였다; 각각의 타블렛은 8-12 Kp의 경도를 갖고 있었다. 각각의 타블렛은 중량이 555 mg이었고 UD1-FA 100 mg을 함유하였다.

[0137] 실시예 11

[0138] HPMC E3 0.51 g 및 나트륨 라우릴 술페이트 0.41 g을 물 101.1 g에 녹였다. UD1-FA 18.0 g을 이 용액에 추가하여 현탁액을 형성하였다. 이 현탁액을 비드 밀 (Dyno-Mill, Glenn Mills Inc.)을 사용하여 1.5시간 동안 밀링하였다. TWEEN 80 1.0 g을 제조된 나노현탁액 67.0 g에 녹였다. 결과로 얻은 나노현탁액을 그 다음에 미세 분말 및 작은 과립의 혼합물을 얻기 위해 유동층 과립화 (Vector Laboratory Micro Fluid Bed) 장치를 사용하여 AVICEL PH101 6.0 g, 락토스 6.0 g, 크로스포비돈 2.8 g, 및 전젤라틴화 전분 2.0 g의 혼합물에서 분무 건조시켰다. 분말 2.85 g을 AVICEL PH101 1.04 g, 전젤라틴화 전분 0.52 g, 크로스포비돈 0.52 g, 무수 칼륨 카보네이트 1.50 g, 무수 칼륨 비카보네이트 0.50 g, 및 마그네슘 스테아레이트 0.04 g과 완전히 혼합하였다. 결과로 얻은 혼합물을 Key International의 SC-2 단일 부위 타블렛 프레스를 사용하여 타블렛으로 압축하였다; 각각의 타블렛은 8-12 Kp의 경도를 갖고 있었다. 각각의 타블렛은 중량이 697 mg이었고 UD1-FA 100 mg을 함유하였다.

[0139] 실시예 12

[0140] UD1-FA 12.14 g, TWEEN 80 1.44 g, 비타민 E TPGS 1.44 g, 및 HPMCAS 0.35 g을 THF 485 mL에 녹였다. 용액을 유동층 과립화 (Vector Laboratory Micro Fluid Bed) 장치를 사용하여 Avicel PH101 7.20 g, 락토스 DT 7.20 g, 및 크로스포비돈 3.0 g의 혼합물에서 분무 건조시켰다. 과립을 미세 분말 및 작은 과립의 혼합물을 얻기 위해 #60 메쉬 스크린을 통과시켰다. 이 분말 15.02 g을 AVICEL PH101 1.42 g, 크로스포비돈 0.88 g, 옥수수 전분 2.04 g, CAB-O-SIL 0.32 g, 나트륨 라우릴 술페이트 0.79 g, 무수 칼륨 카보네이트 8.25 g, 무수 칼륨 비카보네이트 2.75 g, 마그네슘 스테아레이트 0.16 g과 완전히 혼합하였다. 결과로 얻은 혼합물을 Key International의 SC-2 단일 부위 타블렛 프레스를 사용하여 타블렛으로 압축하였다; 각각의 타블렛은 8-12 Kp의 경도를 갖고 있었다. 각각의 타블렛은 중량이 575 mg이었고 UD1-FA 100 mg을 함유하였다.

[0141] 실시예 13

[0142] 실시예 4의 고체 조성물 0.90 g을 AC-디-SOL 0.11 g, 전젤라틴화 전분 0.11 g, AVICEL PH101 0.11 g, 옥수수 전분 0.08 g, CAB-O-SIL M5P 0.02 g, 나트륨 라우릴 술페이트 0.08 g, 칼륨 카보네이트 0.75 g, 칼륨 비카보네이트 0.25 g, 및 마그네슘 스테아레이트 0.01 g과 완전히 혼합하였다. 결과로 얻은 혼합물을 Key International의 SC-2 단일 부위 타블렛 프레스를 사용하여 타블렛으로 압축하였다; 각각의 타블렛은 8-12 Kp의 경도를 갖고 있었다. 각각의 타블렛은 중량이 484 mg이었고 UD1-FA 100 mg을 함유하였다.

[0143] 실시예 14

[0144] TWEEN 80 90.0 g 및 플라스톤 K29/32 27.0 g을 물 9870.0 g에 녹였다. UD1-FA 900.0 g을 이 용액에 추가하여 현탁액을 형성하였다. 이 현탁액을 비드 밀 (Dyno-Mill)을 사용하여 밀링하였다. 얻어진 나노현탁액을 그 다음에 #40 메쉬 스크린을 통과시켰다. 나노현탁액 10396.0 g을 유동층 과립화 장치를 사용하여 AVICEL PH101 496.8 g, 락토스 DT 495.9 g, 및 크로스포비돈 117.0 g의 혼합물에서 분무 건조시켰다. 건조된 과립을 그 다음에 #40 메쉬 스크린을 통과시켰다. 과립 2126.7 g을 AVICEL PH101 55.8 g, 락토스 DT 55.8 g, 및 마그네슘 스테아레이트 11.7 g과 완전히 혼합하였다. 결과로 얻은 혼합물을 "B" 타입 타블렛 프레스를 사용하여 타블렛으로 압축하였다; 각각의 타블렛은 8-12 Kp의 경도를 갖고 있었다. 각각의 타블렛은 중량이 250 mg이었고 UD1-FA 100 mg을 함유하였다.

[0145] 실시예 15

[0146] 이것은 실시예 4의 고체 조성물을 사용하여 제조된 이중층 타블렛 제형이다. 실시예 4의 고체 조성물 1.80 g을 AC-DI-SOL 0.23 g, 전젤라틴화 전분 0.23 g, AVICEL PH101 0.23 g, 옥수수 전분 0.15 g, CAB-O-SIL M5P 0.03

g, 나트륨 라우릴 술페이트 0.15 g, 및 마그네슘 스테아레이트 0.02 g과 완전히 혼합하였다. 이것은 약물 층을 위한 혼합물을 형성한다. 칼륨 카보네이트 1.50 g, 칼륨 비카보네이트 0.50 g, 크로스포비돈 0.20 g, AVICEL PH101 0.20 g, 옥수수 전분 0.40 g, 및 마그네슘 스테아레이트 0.03 g을 완전히 혼합하였다. 이것은 카보네이트 층을 위한 혼합물을 형성한다. 약물-함유 혼합물 및 카보네이트-함유 혼합물 둘 다를 그 다음에 Key International의 SC-2 단일 부위 타블렛 프레스를 사용하여 이중층 타블렛으로 압축하였다; 각각의 타블렛은 8-12 Kp의 경도를 갖고 있었다. 각각의 이중층 타블렛은 중량이 567 mg이었고 UD1-FA 100 mg을 함유하였다.

[0147] 실시예 16

[0148] TWEEN 80 0.24 g 및 HPMC E3 LV 0.06 g을 물 2 mL에 녹였다. UD1-FA를 막자사발(mortar and pestle)로 밀링하였고 #60 메쉬 스크린을 통과시켰다. UD1-FA 6.39 g을 칭량하였고 블렌더에서 AVICEL PH 101 1.11 g, 락토스 모노히드레이트 1.11 g 및 AC-DI-SOL 0.73 g과 혼합하였다. HPMC/TWEEN 80 용액을 그 다음에 블렌더에 추가하는 한편 1-2분 동안 혼합하였다. 추가적인 물을 과립화를 완료하기 위해 추가하였다. 습식 과립을 건조될 때까지 50 °C의 오븐에서 건조시켰다. 건조된 과립을 #30 메쉬 스크린을 통과시켰고 0.6 g AC-DI-SOL, 0.6 g 전젤라틴화 전분 및 1.11g AVICEL PH 101과 15분 동안 혼합하였다. 마그네슘 스테아레이트 0.06 g을 추가하였고 또 다른 5분 동안 혼합하였다. 결과로 얻은 혼합물을 그 다음에 스웨덴 오렌지 불투명 캡슐에 채웠다. 각각의 캡슐은 중량이 190 mg이었고 UD1-FA 100 mg을 함유하였다.

[0149] 실시예 17

[0150] UD1-FA를 막자사발로 밀링하였고 #60 메쉬 스크린을 통과시켰다. UD1-FA 6.39 g을 칭량하였고 블렌더에서 AVICEL PH101 2.30 g, AC-DI-SOL 0.72 g, 나트륨 라우릴 술페이트 0.3 g, 콜로이드 실리콘 디옥사이드 0.06 g, 전젤라틴화 전분 0.6 g, 및 마그네슘 스테아레이트 0.04 g과 혼합하였다. 혼합물을 타블렛 (슬러그)으로 압축하였다. 타블렛을 #050R 스크린이 장착된 CoMil을 사용하여 밀링하였다. 밀링된 물질을 #30 메쉬 스크린 및 #60 메쉬 스크린을 통과시켰다. #30 메쉬 스크린에 보유된 물질을 #032R 스크린이 장착된 Comil을 통해 다시 밀링하였고 #30 메쉬 스크린 및 #60 메쉬 스크린을 통과시켰다. 60 메쉬 스크린을 통과한 모든 물질을 다시 상기와 같이 슬러깅하였고 밀링하였다. 모든 밀링된 및 스크리닝된 물질 (건식 과립화)을 블렌더에서 15분 동안 AVICEL PH101 0.6 g, AC-DI-SOL 0.36 g, 전젤라틴화 전분 0.6 g, 및 마그네슘 스테아레이트 0.03 g과 혼합하였다. 결과로 얻은 혼합물을 그 다음에 스웨덴 오렌지 불투명 캡슐에 채웠다. 각각의 캡슐은 중량이 380 mg이었고 UD1-FA 200 mg을 함유하였다.

[0151] 실시예 18

[0152] 실시예 1 내지 17의 생성물을 개 (수컷, 비글 견 (n=3), 체중이 6.5-9.0 kg) 및/또는 래트 (n=3, 체중이 300-400 g)를 사용하여 생체 내 생체 이용률에 대하여 각각 분석하였다. 래트에서 테스트된 생성물을 마이크로캡슐에서 (PCcaps, Capsugel, Greenwood, SC, USA) 또는 분말 혼합물로서 투여하였다. 용량을 공복 상태 (하룻밤 동안 음식을 주지 않음)의 동물에게 경구로 투여하였다. 투여 후, 약물동력학적 평가를 위한 혈액 샘플을 투여 전 (t=0), 및 투여 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 및 24시간에 각 동물로부터 수거하였다. 혈액을 리튬-헤파린 처리된 튜브에 수거하였다. 각 시점 후, 모든 혈액 샘플을 수거하여, 가공하였고, 약 -70 °C에서 냉동시켰다.

[0153] 래트 및/또는 개 혈장에서 화합물의 농도를 아세토니트릴을 이용한 단백질 침전 단계 후 LC-MS/MS 검정에 의해 결정하였다. 약물동력학적 분석을 WinNonlin™ 소프트웨어 프로그램 (Pharsight, Inc., Mountain View, Calif)을 사용하여 수행하였다. 혈장 농도-시간 곡선 아래 면적 (AUC<sub>0-t</sub>)을 최초 시점 (0분)에서 측정 가능한 약물 농도를 갖는 최종 시점까지 계산하였다. AUC<sub>0-inf</sub>를 AUC<sub>0-t</sub> 및 C<sub>pred</sub>/λ<sub>z</sub>의 합계로서 계산하였는데, C<sub>pred</sub>는 최종 정량화 가능한 농도의 시점에서 예측된 농도였다.

[0154] 래트에서 실시예 1-13의 고체 조성물의 약물동력학적 분석의 결과는 하기 표 3에서 나타난다. 개에서 실시예 3, 4, 6, 7, 11, 14-17의 고체 조성물의 약물동력학적 분석의 결과는 하기 표 4에서 나타난다.

표 3

[0155]

실시예	용량 (mg/kg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (hr*ng/mL)
1	10	4150	40538
2	10	6695	41256
3	10	5875	45216

4	10	6595	52680
5	10	4710	45986
6	10	12500	63024
7	10	13150	58717
8	10	16300	60884
9	13.1	19933	140085
10	10	21313	141501
11	10	12713	74548
12	10	19833	150244
13	10	13767	100724

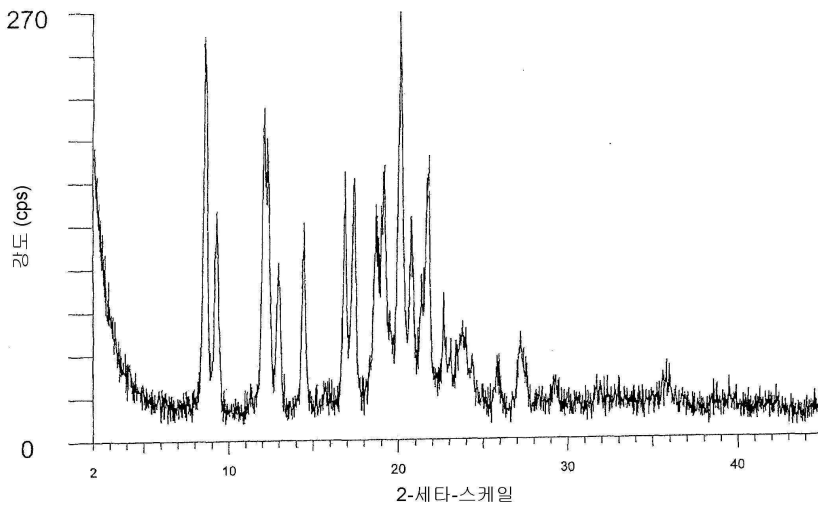
표 4

실시예	용량 (mg/kg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (hr*ng/mL)
3	10.7	5303	14448
4	10.4	4127	11724
6	9.8	6500	14797
7	10.1	6113	12645
11	9.2	7222	12697
14	12.6	5703	15516
15	9.2	7787	14203
16	9.5	2363	6558
17	10.0	431	1985

[0156]

도면

도면1



도면2

