



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0045391
 (43) 공개일자 2017년04월26일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/28 (2006.01) *A61K 31/4196* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 9/50* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/2846 (2013.01)
A61K 31/4196 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7010591(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2014년03월06일
 심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2015-7027470
 원출원일자(국제) 2014년03월06일
- (85) 번역문제출일자 2017년04월19일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2014/059494
- (87) 국제공개번호 WO 2014/136079
 국제공개일자 2014년09월12일
- (30) 우선권주장
 61/774,893 2013년03월08일 미국(US)
 61/824,435 2013년05월17일 미국(US)

전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 데페라시록스의 경구 제제

(57) 요 약

위 조건 하에서 감소된 방출을 나타내며 중성 pH 근처 또는 중성 pH에서 빠른 방출을 나타내는 경우 투여가능 데페라시록스 제제가 개시되어 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/2031 (2013.01)

A61K 9/2054 (2013.01)

A61K 9/2077 (2013.01)

A61K 9/2095 (2013.01)

A61K 9/2886 (2013.01)

A61K 9/2893 (2013.01)

A61K 9/5026 (2013.01)

A61K 9/5089 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

경구 투여가능 의약이며, 의약의 총 중량을 기준으로 45 중량% 내지 60 중량%의 양으로 존재하는 데페라시록스 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하고, 위 조건 하에서 감소된 방출을 나타내며 중성 pH 근처 또는 중성 pH에서 빠른 방출을 나타내는 경구 투여가능 의약.

청구항 2

경구 의약이며, (a) 데페라시록스 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 (b) 의약의 제조에 적합한 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하고, 여기서 데페라시록스 또는 그의 제약상 허용되는 염은 의약의 총 중량을 기준으로 45 중량% 내지 60 중량%의 양으로 존재하는 것인 경구 의약.

청구항 3

제1항에 있어서, 정제 형태의 경구 투여가능 의약.

청구항 4

제1항에 있어서, 펠릿 형태 또는 다중-미립자 형태의 경구 투여가능 의약.

청구항 5

제1항에 있어서, 표준 USP 봉해 시험으로 측정시 5-10분의 봉해 시간을 지니는 정제 형태의 경구 투여가능 의약.

청구항 6

제5항에 있어서, 장용 코팅을 추가로 포함하는 경구 투여가능 의약.

청구항 7

제1항에 있어서,

- (i) 정제의 총 중량을 기준으로 약 10 중량% 내지 40 중량%의 총 양의 1종 이상의 충전제;
- (ii) 정제의 총 중량을 기준으로 약 1 중량% 내지 10 중량%의 총 양의 1종 이상의 봉해제;
- (iii) 정제의 총 중량을 기준으로 약 1 중량% 내지 5 중량%의 총 양의 1종 이상의 결합제;
- (iv) 정제의 총 중량을 기준으로 약 0.0 중량% 내지 2 중량%의 총 양의 1종 이상의 계면활성제;
- (v) 정제의 총 중량을 기준으로 약 0.1 중량% 내지 1 중량%의 총 양의 1종 이상의 활택제;
- (vi) 정제의 총 중량을 기준으로 약 0.1 중량% 내지 2 중량% 미만의 총 양의 1종 이상의 윤활제; 및
- (vii) 관능성 또는 비-관능성 중합체를 추가로 포함하는 코팅

을 추가로 포함하는 경구 투여가능 의약.

청구항 8

제7항에 있어서, 계면활성제가 소듐 라우릴 숤페이트 및 폴록사머로부터 선택되는 것인 의약.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 계면활성제가 폴록사머 플루로닉™ F68 등급인 의약.

청구항 10

제7항에 있어서, 추가로 밀봉-코팅되고, 상기 밀봉-코팅이 오파드라이™ 03K19229 1% (0-2%)인 의약.

청구항 11

제7항에 있어서, 장용 코팅을 포함하고, 상기 장용 코팅이 7% (5-20%)의 유드라짓™ (아크릴 EZE™ 93F)으로부터 선택되는 것인 의약.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 유리 산 형태의 데페라시록스를 약 50 mg 내지 600 mg의 양으로 함유하는 의약.

청구항 13

- (i) 데페라시록스와 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 혼합하는 단계;
- (ii) 단계 (i)에서 수득된 혼합물을 고전단 과립화기 내에서 습식-과립화한 후, 건조 및 스크리닝하여 과립을 제조하는 단계;
- (iii) 단계 (ii)에서 수득된 과립을 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제와 혼합하여 혼합물을 형성하는 단계;
- (iv) 단계 (iii)에서 수득된 혼합물을 압축하여 정제를 형성하는 단계; 및
- (v) 정제를 코팅하는 단계

를 포함하는, 정제, 과립, 웨릿 또는 다중-미립자 형태의 제3항에 따른 데페라시록스 의약을 제조하는 방법.

청구항 14

- (i) 데페라시록스 또는 제약상 허용되는 염과 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 혼합하는 단계;
- (ii) 단계 (i)에서 수득된 혼합물을 고전단 과립화기 내에서 습식-과립화하는 단계;
- (iii) 단계 (ii)에서 수득된 습식 과립을 압출 및 구형화하는 단계;
- (iv) 압출 및 구형화된 웨릿을 건조시키는 단계; 및
- (v) 웨릿을 코팅하는 단계

를 포함하는, 코팅된 데페라시록스 정제를 제조하는 방법.

청구항 15

약 50 mg 내지 약 600 mg의 데페라시록스 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제1항에 따른 의약을 투여하는 단계를 포함하는, 인간 또는 동물 신체 내 과량의 금속을 야기하는 질환 또는 인간 또는 동물 신체 내 과량의 금속에 의해 야기되는 질환을 치료하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 금속이 철인 방법.

청구항 17

다음을 포함하는 특정 투여 형태의 경구 투여가능 정제.

성분	% (w/w)	mg/648mg tab	mg/324mg tab	mg/162mg tab
데페라시록스	55.56	360.00	180.00	90.00
미세결정질 셀룰로스 PH101	15.09	97.81	48.91	24.45
미세결정질 셀룰로스 PH102	18.00	116.64	58.32	29.16
폴리 비닐 파롤리돈 K-30	2.25	14.58	7.29	3.65
크로스포비돈	7.00	45.36	22.68	11.34
플루로닉 F68	0.10	0.65	0.32	0.16
에어로실	0.50	3.24	1.62	0.81
스테아르산마그네슘	1.50	9.72	4.86	2.43
총	100.00	648.00	324.00	162.00
코팅				
오파드라이 블루	3.00	19.44	9.72	4.86
최종 정제 중량	103.00	667.44	333.72	166.86

청구항 18

다음을 포함하는 특정 소아과 투여 형태로서의 경구 투여가능 펠릿.

성분	% (w/w)	mg/720mg tab	mg/360mg tab	mg/180mg tab
데페라시록스	55.56	400.00	200.00	100.00
미세결정질 셀룰로스 PH101™	15.09	108.68	54.34	27.17
미세결정질 셀룰로스 PH102™	18.00	129.60	64.80	32.40
폴리 비닐 파롤리돈 K-30™	2.25	16.20	8.10	4.05
크로스포비돈	7.00	50.40	25.20	12.60
플루로닉™ F68	0.10	0.72	0.36	0.18
에어로실™	0.50	3.60	1.80	0.90
스테아르산마그네슘	1.50	10.80	5.40	2.70
총	100.00	720.00	360.00	180.00

청구항 19

다수의 데페라시록스 펠릿 또는 다중-미립자를 포함하는 경구 투여가능 의약이며, 여기서 각 상기 펠릿 또는 다중-미립자는 의약의 총 중량을 기준으로 45 중량% 내지 60 중량%의 양으로 존재하는 데페라시록스 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하고, 상기 의약은 위 조건 하에서 감소된 방출을 나타내며 중성 pH 근처 또는 중성 pH에서 빠른 방출을 나타내는 것인 경구 투여가능 의약.

청구항 20

제19항에 있어서, 유리 데페라시록스의 중량을 기준으로 약 50 mg 내지 약 600 mg의 데페라시록스를 포함하는

경구 투여가능 의약.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 다수의 펠릿 또는 다중-미립자가 캡슐 내에 포함되는 것인 경구 투여가능 의약.

청구항 22

제1항에 있어서, 데페라시록스 부하량이 분산성 데페라시록스 정제 제제와 비교하였을 때 습식 과립화 또는 압출 구형화를 사용하여 증가되는 것인 경구 투여가능 의약.

청구항 23

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 데페라시록스의 생체이용률이 분산성 데페라시록스 정제 제제와 비교하였을 때 습식 과립화 또는 압출 구형화를 사용하여 증가되는 것인 경구 투여가능 의약.

청구항 24

제23항에 있어서, 감소된 데페라시록스 투여량이 보다 높은 투여량의 분산성 데페라시록스 정제 제제와 비교하였을 때 유사한 치료 효능을 달성하는 것인 경구 투여가능 의약.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 위 배출의 변동성을 잠재적으로 감소시키고, 음식물 효과를 최소화시키고, 위 자극을 방지하고, 또한 투여 형태의 크기 및 전달 경로를 감소시켜 환자 순응도를 개선시키기 위한, 약물 고부하를 갖는 엑스자이드(Exjade)TM (데페라시록스)를 위한 의약을 제조하기 위한 조성물 및 기법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 엑스자이드TM (데페라시록스)는 125 mg, 250 mg 및 500 mg 투여량 농도의 분산성 정제로 제제화된 노파르티스 (Novartis)로부터의 시판 제품이다. 엑스자이드TM (데페라시록스)는, 2세 이상의 환자에서, 전문 의료진 및 임상의에 의해 수혈성 혈청증으로 지칭되는 수혈로 인한 만성 철 과다의 치료를 위해 매일 투여된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0003] 엑스자이드TM (데페라시록스)의 불량한 용해도로 인해, 바람직한 치료 효과를 달성하기 위해 높은 용량이 요구되며, 이는 원치않는 부작용, 예컨대 위장 (GI) 자극 및 신장 독성을 초래한다. 표 1에 요약된 용해도 프로파일에서 보이는 바와 같이, 엑스자이드TM (데페라시록스)의 불량한 용해도는 또한 제약 제제를 개발할 때 기술적 어려움을 제공한다. 높은 용량 요건을 충족하고 복용 부담을 감소시키기 위해, 엑스자이드TM (데페라시록스)는 약 29.4% 약물 부하를 갖는 분산성 정제로 개발되었다. 이러한 유형의 제제의 단점은 투여 전에 정제를 물 또는 적합한 액체, 예컨대 오렌지 주스 또는 사과 주스 중에 분산시킨 후, 미세한 혼탁액이 수득될 때까지 교반해야 한다는 점이다. 또한, 분산성 정제는 음식물 섭취 적어도 30분 전에 투여해야 한다.

[0004] <표 1>

[0005] 엑스자이드TM (데페라시록스) 용해도 프로파일

pH	37°C에서의 용해도(mg/ml)
물	0.02
1	< 0.01
2	< 0.01
3	< 0.01
4	< 0.01
5	< 0.01
7.5	0.167

[0006] [0007] 현 분산성 정제를 사용한 환자에서 위장 (GI) 자극이 보고되었다. 어린이 및 청소년을 비롯한 환자에서 상부

위장 궤양 및 출혈이 또한 보고되었다. 일부 환자에서는 다중 궤양이 관찰되었다. 위 출혈은, 엑스사이드™ (데페라시록스)의 산성 및 약물 내용물의 국소적 축적으로 인해, 현재 엑스사이드 요법 하의 환자에서 나타나는 중증의 부작용이다. 따라서, 약물 화합물이 위 점막과 직접 접촉하는 것을 제한하기 위해 엑스사이드™ (데페라시록스) 분산성 제제를 재-제제화하는 것이 바람직하다. 음식물 효과가 부재한 고부하 테페라시록스 제제를 제공하는 것이 또한 바람직하다. 예를 들어, 장용 코팅된 형태 또는 다중-미립자 형태로서, 투여 형태는 위에서 빠르게 배출된다. 부가적으로, 탈라사 (NTDT) 연구 위약 아암(placebo arm) (엑스사이드™ 분산성 정제 (API 제외) 내 모든 구성성분을 함유함)으로부터의 데이터는, 시판 분산성 제제 중 부형제가 엑스사이드™의 GI 역효과 (AE) 프로파일에 기여할 수 있음을 제안한다.

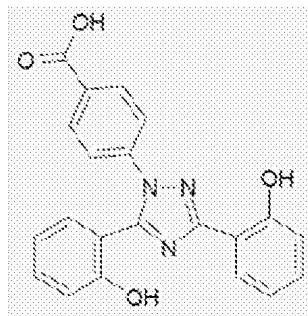
[0008] 본 발명은, 위장 자극을 방지하고, 음식물 효과가 부재하고, 환자 순응도를 개선시키기 위한 엑스사이드™ (데페라시록스)의 제제화된 조성물 및 상응하는 엑스사이드™ (데페라시록스)의 정제를 제조하는 기술을 기재한다.

[0009] 상기 언급된 약물 투여 시 번거로움 때문에, 현 분산성 엑스사이드™ (데페라시록스) 정제를, 삼킬 수 있는 (섭취가능, 경구 투여가능) 정제 및 사쉐로 재-제제화하는 것이 또한 바람직하며, 이는 약물 부하를 투여 당 현 분산성 정제 및 사쉐의 100%까지 및 이를 초과하여 증가시켜 적은 복용 부담이 요구되며, 동등한 약동학 프로파일을 유지하고, 결과적으로 시판 분산성 엑스사이드™ (데페라시록스) 정제와 비교하여 동등한 치료 결과를 유지한다.

과제의 해결 수단

[0010] 본 발명의 한 측면은 인간 또는 동물 신체 내 금속, 예컨대 철의 과량을 야기하는 질환 또는 인간에서 과량의 금속에 의해 야기되는 질환을 치료하기 위한, 정제의 총 중량을 기준으로 45 중량% 내지 60 중량%의 양으로 존재하는 하기 화학식 I의 엑스사이드™ (데페라시록스) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 정제를 제공하며, 상기 정제는 위 조건 하에서 감소된 방출을 나타내며 중성 pH 근처 또는 중성 pH에서 빠른 방출을 나타낸다.

[0011] <화학식 I>



[0012] [0013] 전형적으로, 보다 빠른 용해를 보이는 약물 생성물은 인간에서 시험시 훨씬 높은 노출 수준을 가질 것이다. 놀랍게도, 본 경우, 보다 느린 방출을 나타내도록 제제화된 엑스사이드™ (데페라시록스) 정제는, 보다 빠른 용해 속도를 갖지만 현저히 낮은 노출 수준을 갖는 시판 분산성 정제와 비교했을 때, 훨씬 높은 생체이용률 및 음식물 효과 부재를 보였다. 신규한 삼킬 수 있는 (섭취가능, 경구 투여가능) 정제 및 사쉐의 특징, 예컨대 그의 봉해 시간 및 용해는 의도하는 노출 수준에 도달하기 위해 독특하게 필요하다.

[0014] 본 발명의 또 다른 측면은 (a) 데페라시록스 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 (b) 정제의 제조에 적합한 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 코팅된 정제를 제공하며, 데페라시록스 또는 그의 제약상 허용되는 염은 정제의 총 중량을 기준으로 45 중량% 내지 60 중량%의 양으로 존재한다. 정제는 임의로 장용 코팅된다.

[0015] 본 발명의 또 다른 측면은 (a) 데페라시록스 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 (b) 사쉐의 제조에 적합한 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 사쉐를 제공하며, 데페라시록스 또는 그의 제약상 허용되는 염은 사쉐의 총 중량을 기준으로 45 중량% 내지 60 중량%의 양으로 존재한다.

[0016] 본 발명의 또 다른 측면은

[0017] (i) 정제의 총 중량을 기준으로 약 10 중량% 내지 40 중량% 양의 1종 이상의 총전체;

[0018] (ii) 정제의 총 중량을 기준으로 약 1 중량% 내지 10 중량% 양의 1종 이상의 봉해제;

- [0019] (iii) 정제의 총 중량을 기준으로 약 1 중량% 내지 5 중량% 양의 1종 이상의 결합체;
- [0020] (iv) 정제의 총 중량을 기준으로 약 0.0 중량% 내지 2 중량% 양의 1종 이상의 계면활성제;
- [0021] (v) 정제의 총 중량을 기준으로 약 0.1 중량% 내지 1 중량% 양의 1종 이상의 활택제;
- [0022] (vi) 정제의 총 중량을 기준으로 약 0.1 중량% 내지 2 중량% 미만의 양의 1종 이상의 윤활제; 및
- [0023] (vii) 코팅
을 포함하는, 코팅된 테페라시록스 정제를 제공한다.
- [0024] 본 발명의 또 다른 측면은
- [0025] (i) 데페라시록스 또는 그의 제약상 허용되는 염과 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 혼합하는 단계;
- [0026] (ii) 단계 (i)에서 수득된 혼합물을 고전단 과립화기 내에서 습식-과립화한 후, 건조 및 스크리닝하여 과립을 제조하는 단계;
- [0027] (iii) 단계 (ii)에서 수득된 과립을 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제와 혼합하여 혼합물을 형성하는 단계;
- [0028] (iv) 단계 (iii)에서 수득된 혼합물을 압축하여 정제를 형성하는 단계; 및
- [0029] (v) 정제를 코팅하는 단계
를 포함하는, 앞선 청구항 중 어느 하나에 따른 코팅된 테페라시록스 정제를 제조하는 방법을 제공한다.
- [0030] 본 발명의 또 다른 측면은
- [0031] (i) 데페라시록스 또는 그의 제약상 허용되는 염과 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 혼합하는 단계;
- [0032] (ii) 단계 (i)에서 수득된 혼합물을 고전단 과립화기 내에서 습식-과립화하는 단계;
- [0033] (iii) 단계 (ii)에서 수득된 습식 과립을 압출 및 구형화하는 단계;
- [0034] (iv) 압출 및 구형화된 펠릿을 건조시키는 단계; 및
- [0035] (v) 펠릿을 코팅하는 단계
를 포함하는, 코팅된 테페라시록스 정제를 제조하는 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0039] 도 1은 습식 과립화에 의해 제조된 코팅된 테페라시록스 정제의 제조 방법을 보여주는 플로우 차트를 나타낸다.
도 2에는 습식 과립화에 의해 제조된 정제로부터의 테페라시록스의 용해 프로파일이 요약되어 있다.
도 3에는 습식 과립화에 의해 제조된 장용 코팅된 정제로부터의 테페라시록스의 용해 프로파일이 요약되어 있다.
도 4에는 시판 테페라시록스 정제 및 또한 습식 과립화 기법을 이용하여 제조되는 테페라시록스 정제의 실제 약동학 프로파일이 요약되어 있다.
도 5에는 압출 구형화(spheronization)에 의해 제조된 펠릿으로 이루어진 테페라시록스 캡슐의 용해 프로파일이 요약되어 있다.
도 6에는 압출 구형화에 의해 제조된 장용 코팅된 펠릿으로 이루어진 테페라시록스 캡슐의 용해 프로파일이 요약되어 있다.
도 7에는 본 발명의 제제에 대한 테페라시록스 평균 농도 대 시간 프로파일이 요약되어 있다.
도 8에는 본 발명의 제제에 대한 약동학 파라미터 AUC_{last} , AUC_{inf} 및 C_{max} 에서의 대상 간 변동성이 요약되어 있다.
도 9에는 건강한 지원자에 있어서 본 발명의 제제 대 시판 제제에서의 테페라시록스 C_{max} 비교가 요약되어 있다.
도 10에는 본 발명의 제제 대 시판 제제에서의 정상 상태 테페라시록스 C_{2h} 대 C_{max} 가 요약되어 있다.

도 11에는 제1일 본 발명의 제제에 있어서의 데페라시록스 C2h 대 제4주 혈청 크레아티닌에서의 기준선으로부터의 % 변화율의 산점도가 요약되어 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0040] 엑스자이드™ (데페라시록스)의 현 시판 제제는 분산성 정제이다. 현 제제는 GI 자극 문제로 인해 공복 상태 하에서 투여된다. 신규한 의도되는 삼킬 수 있는 (섭취가능, 경구 투여가능) 데페라시록스 정제는 느린 방출 프로파일 및 분산성 제제로부터의 소듐 라우릴 숤페이트 및 락토스의 제거로 인해 개선된 GI 자극 AE 프로파일을 가진다. 본 발명의 제제는, 현 시판 엑스자이드™ (데페라시록스) 제품과 비교하여 환자 순응도, 음식물 효과의 부재, 감소된 GI 자극을 가능하게 한다.
- [0041] 본 발명은 생리학적 pH 환경에서 데페라시록스와 상용성인 부형제 및 계면활성제 (예, 폴록사머)의 독특한 조합을 갖는 엑스자이드™ (데페라시록스) 제제를 제공한다. 본 발명의 제제는 또한 특정 개선된 시험관 내(*in vitro*) 특징을 지닌다.
- [0042] 본 발명의 방법은 고 데페라시록스 부하를 가능하게 하고 이에 기여한다. 약물 고부하 (40-80 중량%)를 갖는 데페라시록스 활성물의 습식 과립화를 수행할 수 있고, 이는 장용 코팅을 위해 정제로 압축하여 약 45-60 중량 %, 바람직하게는 56 중량%의 최종 데페라시록스 부하를 달성한다.
- [0043] 데페라시록스의 적합한 용량은, 필름 코팅된 정제에 있어서 90 내지 360 mg 범위, 특히 90 mg, 180 mg, 360 mg 단위 투여량이고, 스틱-팩에 충전되는 과립 제제에 있어서 100 내지 400 mg 범위, 특히, 100 mg, 200 mg, 400 mg 단위 투여량이다. 환자에게 투여되는 데페라시록스의 용량은 여러 요인, 예컨대 환자의 체중, 증상의 중증도 및 투여되는 임의의 다른 약물의 특징에 좌우된다. 데페라시록스의 현 생성물은 시장에서 세 가지 투여량 농도 125 mg, 250 mg 및 500 mg으로 제공된다. 본 발명은 시판 엑스자이드™ (데페라시록스) 제품에 상응하는 여러 용해 프로파일을 갖는 삼킬 수 있는 (섭취가능, 경구 투여가능) 데페라시록스 정제를 제조하는 예시적 실시양태를 제공한다. 인간 임상 연구로부터, 본 발명의 데페라시록스 제제는 이전 시판 엑스자이드™ (데페라시록스) 제제보다 높은 생체이용률이 입증되었다. 따라서, 치료적 용량은 필적하는 약동학 프로파일 및 유사한 치료 효과를 달성하도록 상응하여 조정했다. 요약하면, 본 발명의 제제는 보다 높은 데페라시록스 부하 및 우수한 생체이용률을 갖도록 개발되었다. 용량을 감소시키는 것은 결국 환자 순응도를 개선시킬 것이다.
- [0044] 한 예시적 실시양태에서, 비제한적으로, 통상적으로 사용되는 하기 부형제를 비롯한 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제가 데페라시록스 분산성 정제 중에 존재한다: 1종 이상의 충전제, 예를 들어, 락토스, 에틸셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스; 1종 이상의 봉해제, 예를 들어 가교된 폴리비닐피롤리디논, 예를 들어 크로스포비돈®; 1종 이상의 결합제, 예를 들어 폴리비닐피리돈, 히드록시프로필메틸 셀룰로스; 1종 이상의 계면활성제, 예를 들어 소듐 라우릴숤페이트, 폴록사머; 1종 이상의 활택제, 예를 들어 콜로이드성 이산화규소; 및 1종 이상의 유행제, 예를 들어 스테아르산마그네슘.
- [0045] 한 실시양태에서, 데페라시록스 과립 및 필름-코팅된 정제에는 하기 개요된 부형제가 포함될 것이다: 미세결정질 셀룰로스, 포비돈, 크로스포비돈, 폴록사머 188, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘. 오파드라이 코팅 재료 (히프로멜로스, 이산화티탄, 폴리에틸렌 글리콜, 매크로골, 탈크 및 FD&C 블루 #2/인디고 카르미닌 알루미늄 레이크 (C.I. 7305, E132))가 필름-코팅된 정제에 사용된다. 상기 부형제 중에서, 오로지 폴록사머 188 및 코팅 재료만이 엑스자이드에 있어서 신규한 부형제이고; 락토스 및 소듐 라우릴 숤페이트는 더 이상 존재하지 않을 것이다.
- [0046] 본원에 언급된 상기 및 기타 제약상 허용되는 부형제 및 절차에 있어서 이 주제에 대한 광범위한 문헌을 참고하며, 특히 [Handbook of Pharmaceutical Excipients, Third Edition, edited by Arthur H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, USA and Pharmaceutical Press, London]; 및 [Lexikon der Hilfsstoffe fuer Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete edited by H.P. Fiedler, 4th Edition, Editor Cantor, Aulendorf and earlier editions]을 참고한다.
- [0047] 본 발명에 따른 적합한 충전제에는, 비제한적으로 아비셀™ PH 102, PH 101을 비롯한 미세결정질 셀룰로스가 포함된다.
- [0048] 본 발명에 따른 적합한 봉해제에는 비제한적으로 다음이 포함된다: 옥수수 전분, CMC-Ca, CMC-Na, 미세결정질 셀룰로스, 가교된 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 예를 들어 아이에스피 캄파니 (ISP company)로부터 시판되는 상표명 크로스포비돈®, 폴리플라스돈®으로 공지되고 시판되는 것, 또는 콜리돈 (Kollidon)® XL, 알긴산, 소듐 알기네

이트 및 구아검. 한 실시양태에서, 가교된 PVP, 예를 들어 크로스포비돈이 사용된다.

[0049] 적합한 결합제에는 비제한적으로 다음이 포함된다: 전분, 예를 들어 감자, 밀 또는 옥수수 전분, 미세결정질 셀룰로스, 예를 들어 아비셀®(Filtrak)®, 휴위튼(Heweten)® 또는 파마셀(Pharmacel)®과 같은 제품; 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 예를 들어 히드록시프로필메틸 셀룰로스-형 2910 USP, 히프로멜로스 및 폴리비닐파롤리돈, 예를 들어 바스프(BASF)로부터의 포비돈® K30. 한 실시양태에서, 폴리비닐파롤리돈이 사용되고, 가장 바람직하게는 PVP K 30™이 사용된다.

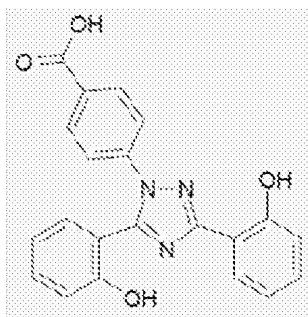
[0050] 본 발명에 따른 적합한 계면활성제에는 비제한적으로 다음이 포함된다: 소듐 라우릴설페이트, 베타인, 4급 암모늄 염, 폴리소르베이트, 소르비탄 에스테르 및 폴록사며. 한 실시양태에서, 계면활성제는 폴록사며, 바람직하게는 플루로닉™ F68 등급이다.

[0051] 적합한 활택제에는 비제한적으로 다음이 포함된다: 실리카; 콜로이드성 실리카, 예를 들어 콜로이드성 실리카 무수물, 예를 들어 에어로실(Aerosil) 200, 마그네슘 트리실리케이트, 분말 셀룰로스, 전분 및 탈크. 바람직하게는, 콜로이드성 이산화규소가 사용된다.

[0052] 적합한 윤활제에는 비제한적으로 다음이 포함된다: Mg-, Al- 또는 Ca-스테아레이트, PEG 4000 - 8000, 탈크, 소듐 벤조에이트, 예를 들어 200 내지 800달톤의 분자량을 갖는 글리세릴 모노 지방산, 예를 들어 글리세릴 모노스테아레이트 (예, 다니스코(Danisco), 영국), 글리세릴 디베헤네이트 (예, 콤프리톨(Compritol)ATO888™, 가테포스 프랑스), 글리세릴 팔미토-스테아르산 에스테르 (예, 프레시톨(Precirol)™, 가테포스 프랑스), 폴리옥시에틸렌 글리콜 (PEG, 바스프), 수소화 목화씨 오일 (루비트랩(Lubitrap)™, 에드워드 멘델 컴파니 인크(Edward Mendell Co Inc)), 피마자 오일 (컷이나(Cutina)™ HR, 핸켈(Henkel)). 한 실시양태에서, 스테아르산마그네슘이 사용된다.

[0053] 이에 따라, 한 예시적 실시양태에서, 본 발명은 인간 또는 동물 신체 내 금속, 예컨대 철의 과량을 야기하는 질환 또는 인간에서 과량의 금속에 의해 야기되는 질환을 치료하기 위한, 정제의 총 중량을 기준으로 45 중량% 내지 60 중량%의 양으로 존재하는 하기 화학식 I의 엑스자이드™ (데페라시록스) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 정제를 제공하며, 상기 정제는 위 조건 하에서 감소된 방출을 나타내며 중성 pH 근처 또는 중성 pH에서 빠른 방출을 나타낸다.

[0054] <화학식 I>



[0055]

[0056] 전형적으로, 보다 빠른 용해를 보이는 약물 생성물은 인간에서 시험시 훨씬 높은 노출 수준을 가질 것이다. 놀랍게도, 본 경우, 보다 느린 방출을 나타내도록 제제화된 엑스자이드™ (데페라시록스) 정제는, 보다 빠른 용해 속도를 갖지만 현저히 낮은 노출 수준을 갖는 시판 분산성 정제와 비교했을 때, 훨씬 높은 생체이용률을 보였다. 신규한 삼킬 수 있는 (섭취가능, 경구 투여가능) 정제의 특징, 예컨대 그의 봉해 시간 및 용해도는 의도하는 노출 수준에 도달하기 위해 독특하게 필요하다.

[0057] 별도의 실시양태에서, 본 발명은 (a) 데페라시록스 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 (b) 정제의 제조에 적합한 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 코팅된 정제를 제공하며, 데페라시록스 또는 그의 제약상 허용되는 염은 정제의 총 중량을 기준으로 45 중량% 내지 60 중량%의 양으로 존재하고, 정제는 임의로 장용 코팅된다.

[0058] 별도의 실시양태에서, 본 발명은

[0059] (i) 정제의 총 중량을 기준으로 약 10 중량% 내지 40 중량% 양의 1종 이상의 충전제;

[0060] (ii) 정제의 총 중량을 기준으로 약 1 중량% 내지 10 중량% 양의 1종 이상의 봉해제;

- [0061] (iii) 정제의 총 중량을 기준으로 약 1 중량% 내지 5 중량% 양의 1종 이상의 결합제;
- [0062] (iv) 정제의 총 중량을 기준으로 약 0.0 중량% 내지 2 중량% 양의 1종 이상의 계면활성제;
- [0063] (v) 정제의 총 중량을 기준으로 약 0.1 중량% 내지 1 중량% 양의 1종 이상의 활택제;
- [0064] (vi) 정제의 총 중량을 기준으로 약 0.1 중량% 내지 2 중량% 미만의 양의 1종 이상의 윤활제; 및
- [0065] (vii) 관능성 또는 비-관능성 중합체를 포함하는 코팅
- [0066] 을 포함하는, 코팅된 데페라시록스 정제를 제공한다.
- [0067] A. 습식 과립화 공정에 의한 정제의 제조
- [0068] 한 실시양태에 따라, 본 발명은
- [0069] (i) 데페라시록스 또는 그의 제약상 허용되는 염과 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 혼합하는 단계;
- [0070] (ii) 단계 (i)에서 수득된 혼합물을 고전단 과립화기 내에서 습식-과립화한 후, 건조 및 스크리닝하여 과립을 제조하는 단계;
- [0071] (iii) 단계 (ii)에서 수득된 과립을 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제와 혼합하여 혼합물을 형성하는 단계;
- [0072] (iv) 단계 (iii)에서 수득된 혼합물을 압축하여 정제를 형성하는 단계; 및
- [0073] (v) 관능성 또는 비-관능성 중합체를 추가로 포함하는 코팅물로 정제를 코팅하는 단계
- [0074]를 포함하는, 앞선 청구항 중 어느 하나에 따른 코팅된 데페라시록스 정제를 제조하는 방법을 제공한다.
- [0075] 습식 과립화에 의해 제조된 코팅된 데페라시록스 정제의 제조 방법을 보이는 흐름도가 도 1에 요약되어 있다.
- [0076] 본 발명의 방법에 따라, 습식 과립화 단계는 불량한 수용성의 약물인 40-80 중량%의 데페라시록스, 결합제로서 PVP K-30TM, 충전제로서 아비셀TM PH 101, 봉해제로서 크로스포비돈 및 SLS 또는 가용화제로서 폴록사머를 사용하여 수행한다. 물을 과립화 매질로서 사용했다. 과립을 외부 부형제, 예를 들어 아비셀TM PH102, 크로스포비돈, 활택제로서 에어로실TM 및 점착방지제로서 스테아르산마그네슘와 혼합했다. 최종 과립을 정제로 압축하고, 아크릴(Acryl)-EZETM 93F, 유드라깃(Eudragit)TM 기재 중합체를 사용하여 장용 코팅했다. 정제는 최적의 경도, 이쇄성 및 봉해 시간을 보였다. 코팅된 데페라시록스 정제의 용해 프로파일은 도 2에 보여지는 바와 같이 시판 엑스자이드 (데페라시록스) 정제와 생물학적으로 동등하다.
- [0077] 또한, 관련 실시양태에서, 본 발명은 전체 장용 코팅된 제제를 제공한다. 장용 코팅은 오피드라이® 03K19229를 포함하고, 아크릴-EZETM은 5-15 중량% 수율의 수준으로 데페라시록스 정제 코어에 적용했다. 서브-코팅, 예컨대 오피드라이™ 03K19229의 첨가는 장용 코팅의 효과성을 증강시켰다. 전체 장용 보호는 5 중량% 초과의 수율 이후 달성된다. 2시간 산 처리 후 장용-코팅된 데페라시록스 정제에서 데페라시록스 약물 방출에 대한 주요 영향은 관찰되지 않았다. 도 3에 보여지는 바와 같이, 초기 10분의 지연을 제외하고는 데페라시록스 약물 방출 프로파일은 시판 엑스자이드TM (데페라시록스) 제품에 필적한다.
- [0078] 일반적으로, 소장에 도달한 후, 장용 코팅된 정제는 약물을 천천히 방출한다. 그러나, 본 발명에서, 결합제로서 독특한 중합체, 예를 들어 PVP의 사용은 임의의 유의한 지연 시간 없이 약물의 빠른 방출을 생성한다. 이는 비-장용 분산성 정제인 참조 생성물과 비교하여 제제의 생물학적동등성을 달성하는 데 유용할 것이다.
- [0079] 본 발명의 의약은, 전달의 바람직한 경로에 따라, 예를 들어 정제, 펠릿, 과립, 다중-미립자, 비드, 미니-탭, 소구체, 비들릿(beadlet), 마이크로캡슐, 밀리-구체, 나노-캡슐, 마이크로-구체, 소판 또는 캡슐을 비롯한 임의의 적합한 형태일 수 있다.
- [0080] 한 실시양태는 경구 전달을 위해 의약, 예컨대 펠릿 및 마이크로-미립자가 캡슐, 캐플릿 등에 충전된 것을 제공한다.
- [0081] 또 다른 실시양태에서, 데페라시록스 의약은 환자 또는 보호자에 의한 사용을 위해 포장된다. 예를 들어, 의약은 호일 또는 다른 적합한 포장물 안에 포장될 수 있고, 이는 환자가 섭취하는 음식물 (예, 사과소스 및 기타 음식물 비히클) 또는 음료에 혼합하기에 적합하다.
- [0082] B. 압출 구형화를 이용한 다중-미립자의 제조

- [0083] 별도의 예시적 실시양태에서, 본 발명은
- [0084] (i) 데페라시록스 또는 제약상 허용되는 염과 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 혼합하는 단계;
- [0085] (ii) 단계 (i)에서 수득된 혼합물을 고전단 과립화기 내에서 습식-과립화하는 단계;
- [0086] (iii) 단계 (ii)에서 수득된 습식 과립을 압출 및 구형화하는 단계;
- [0087] (iv) 압출 및 구형화된 펠릿을 건조시키는 단계; 및
- [0088] (v) 펠릿을 코팅하는 단계
- [0089] 를 포함하는, 코팅된 데페라시록스 정제를 제조하는 방법을 제공한다.
- [0090] 이에 따라, 유동화 공정 기법 또는 다른 펠릿화 기법을 이용하여 데페라시록스 다중-미립자를 제조하는 것에는, 비제한적으로 하기 고려사항이 포함된다.
- [0091] a) 예비-습윤화: 고전단 과립화기 내에서 물이 약물 및 아비셀™ PH105의 건조 블렌드에 균일하게 분포된다.
- [0092] b) 펠릿화: 예비-습윤된 블렌드를 가공하는 동안 블렌드 상에 작용하는 기계적 힘 및 중력에 의해 펠릿화되었다. 수분 (물)을 거듭 적용했다. 펠릿이 바람직한 입자 크기 범위에 도달하면, 적은 백분율의 건조 블렌드 (또는 부형제 단독)를 펠릿에 혼입하여 성장을 정지시키고 펠릿 표면을 평활화했다.
- [0093] c) 건조: 펠릿의 건조는 유동층 프로세서 내에서 수행했다. 펠릿을 수분 함량 3 중량% 미만으로 건조시켰다.
- [0094] 하기 실시예는 본 발명의 측면을 예시하나 본 발명을 제한하지는 않는다. 정제를 제조하는 제제화를 하기 기재 했다. 한 측면에서, 정제는 장용 코팅을 이용하여 제제화했다.

[0095] 실시예 1: 계면활성제, 소듐 라우릴 숤페이트 (SLS)를 포함하는 장용 코팅된 습식 과립화 테페라시록스 정제

과립화	
내부 상	
성분	중량 % (범위)
테페라시록스	55.97 %
아비 셀™ PH 101 / 105	14.4% (5-25)
PVP K-30™	2.25% (1-5)
크로스포비돈	2% (1-5)
SLS	0.375 % (0-1)
외부 상	
성분	중량 % (범위)
건조 과립	75%
아비 셀™ PH 102	18.5% (5-25)
크로스포비돈	5% (2-10)
에어로실™	0.5 범위% (0.1-1)
스테아르산마그네슘	1% (0.1-2)
서브코팅	
오파드라이™ 03K19229	1% (0-2)
장용 코팅	
유드라ჯ™ (아크릴 EZE 93F)	7% (5-20)

[0096]

[0097] 실시예 2: 폴록사머 (플루로닉™ F68 등급)를 포함하는 장용 코팅된 습식 과립화 데페라시록스 정제

과립화	
내부 상	
성분	증량 % (범위)
데페라시록스	55.97 %
아비셀™ PH 101 / 105	14.4% (5-25)
HPMC™ 3 cps	2.25% (1-5)
크로스포비돈	2% (1-5)
플루로닉™	0.375 % (0-1)
외부 상	
성분	증량 % (범위)
건조 과립	75%
아비셀™ PH 102	18.5% (5-25)
크로스포비돈	5% (2-10)
에어로실™	0.5 범위 % (0.1-1)
스테아르산마그네슘	1% (0.1-2)
서브코팅	
오파드라이™ 03K19229	1% (0-2)
장용 코팅	
유드라짓™ (아크릴 EZ-E™ 93F)	7% (5-20)

[0098]

[0099] 실시예 3: 압출-구형화 과립화에 의해 제조된 데페라시록스 펠릿의 조성

성분	중량 % (범위)
데페라시록스	60-80 %
아비셀™ PH 101 / 105	8-32%
PVP K-30™ 또는 HPMC™ 3cps 또는 HPC EXF™	2-5%
크로스포비돈	5%
SLS / 폴록사마™	1-2%

장용 코팅	
유드라짓™ (아크릴 EZE™ 93F)	5-20%

[0100]

[0101] 실시예 4: 유동화 기법에 의해 제조된 데페라시록스 펠릿의 조성

과립화	
성분	중량 %
ICL670™	70-80%
아비셀™ PH 105	20-30%

[0102]

[0103] 본 발명의 조성물 및 제조 방법은 엑스자이드 (데페라시록스)의 코팅된 정제를 제공하여, 국소 GI 자극을 최소화한다. 29.4% 약물 부하를 갖는 분산성 엑스자이드 (데페라시록스) 정제와 비교했을 때, 본 발명의 방법 및 상응하는 본 발명의 개선된 데페라시록스 제제에서, 환자 순응도를 개선시키는 삼킬 수 있는 (섭취가능) 데페라시록스 정제를 제조하기 위해 약물 부하가 증가된다.

[0104]

실시예 5: 비-관능성 코팅을 사용하는 습식 과립화에 의해 제조된 테페라시록스 코팅된 정제

테페라시록스
정제: 본 발명의
용량

변이체 A				
성분	% (w/w) (범위)	mg/648mg tab	mg/324mg tab	mg/162mg tab
테페라시록스	55.56	360.00	180.00	90.00
미세결정질 셀룰로스 PH101™	15.09	97.81	48.91	24.45
미세결정질 셀룰로스 PH102™	18.00	116.64	58.32	29.16
폴리비닐 파롤리돈 K-30™	2.25	14.58	7.29	3.65
크로스포비돈	7.00	45.36	22.68	11.34
플루로닉™ F68	0.10	0.65	0.32	0.16
에어로실™	0.50	3.24	1.62	0.81
스테아르산마그네슘	1.50	9.72	4.86	2.43
총	100.00	648.00	324.00	162.00
코팅				
오파드라이™ 블루	3.00	19.44	9.72	4.86
최종 정제 중량	103.00	667.44	333.72	166.86

본 발명의 테페라시록스 소아과
과립 용량

변이체 A				
성분	% (w/w)	mg/720mg tab	mg/360mg tab	mg/180mg tab
테페라시록스	55.56	400.00	200.00	100.00
미세결정질 셀룰로스 PH101™	15.09	108.68	54.34	27.17
미세결정질 셀룰로스 PH102™	18.00	129.60	64.80	32.40
폴리비닐 파롤리돈 K-30™	2.25	16.20	8.10	4.05
크로스포비돈	7.00	50.40	25.20	12.60
플루로닉™ F68	0.10	0.72	0.36	0.18
에어로실™	0.50	3.60	1.80	0.90
스테아르산마그네슘	1.50	10.80	5.40	2.70
총	100.00	720.00	360.00	180.00

[0105]

[0106] 임상 약동학 (PK) 연구에서 사용된 데페라시록스 변이체의 요약

물질	변이체 A	변이체 B	변이체 C
	Qty (%)	Qty (%)	Qty (%)
데페라시록스	55.56	55.56	54.08
미세결정셀룰로스	15.09	14.19	13.82
크로스포비돈	7.00	7.0	6.81
폴리비닐파롤리돈			
K30™	2.25	2.25	2.19
풀록사머™ 188	0.10	1.00	0.97
셀룰로스 MKR™ GRN	18.00	18.00	17.52
에어로실™	0.50	0.50	0.49
스테아르산마그네슘	1.50	1.50	1.46
유드라짓™ L 100-55	-	-	2.17
히프로멜로스 5cps	-	-	0.11
수산화나트륨	-	-	0.03
트리에틸 시트레이트	-	-	0.28
폴리소르베이트™ 80	-	-	0.002
글리세롤			
모노스테아레이트	-	-	0.06
총 중량 (mg)	100.00	100.00	100.00
정제 특성			
압형	19x7.5	19x7.5	19x7.5
	타원형 (Ovaloid)	타원형	타원형
평균 중량 (mg)	910.24	916.22	903.62
압축력 (kN)	25.00	25.00	25.00
평균 경도 (N)	267.60	231.70	236.70
% 이체성	0.00	0.02	0.11
용해 시간 (DT, min.)			
디스크 사용	3.42	5.45	6.45
평균 두께 (mm)	6.96	6.86	6.92

[0107]

[0108] 파일럿 상에 있어서 대표 배치에 상응하는 데페라시록스 변이체 A 제제의 과립 크기

	5Kg	26	7	0.49	0.65	0	7.4	17.1	10.9	14.3	7.1	10.6	9.4	23.3	100.00%	스크린 상의 과립의 중량 (g) 스크린 크기 (mm)									
																율 (%)	율 (%)								
임상 테페라시록스 배치																0.00%	7.39%	17.08%	10.89%	14.29%	7.09%	10.59%	9.39%	23.28%	100.00%
파일럿 상 DoE 배치	20Kg	26	7	0.47	0.66	0	0	3.7	7.6	9.2	5.2	6.3	5.1	12.7	49.8	0.00%	0.00%	7.43%	15.26%	18.47%	10.44%	12.65%	10.24%	25.50%	100.00%

[0109]

[0110] 임상 연구로부터의 환자 데이터를 표 2에 요약했다.

[0111] <표 2>

[0112] 비-관능성 코팅을 사용한 습식 과립화에 의해 제조된 데페라시록스 정제로부터의 PK 결과

	Cmax			AUC		
	A	B	C	A	B	C
0501_00001	0.906	1.239	0.112	0.891	1.339	0.276
0501_00008	1.576	1.897	1.554	1.624	1.449	1.475
0501_00013	1.347	1.516	1.046	1.433	1.785	1.305
0501_00020	0.952	1.153	1.202	0.943	1.087	1.154
0501_00023	1.727	1.225	1.765	1.567	0.974	1.574
0501_00026	0.981	1.133	1.420	0.963	0.998	1.018
0501_00027		2.293	1.122		2.477	1.015
0501_00031	1.820	2.482	1.664	2.031	3.152	2.060
0501_00035	1.778	1.517	1.672	1.246	1.015	1.249
0501_00038	1.412	1.858	1.350	1.673	2.233	1.126
0501_00049	1.714	2.233	1.467	1.929	1.525	1.752
0501_00052	1.176	1.244	1.538	1.774	1.564	1.538
0501_00053	1.057	1.340	1.091	0.894	1.269	1.138
0501_00054	0.781	0.769	0.369	0.791	0.789	0.380
0501_00055	1.652	1.326	1.380	2.039	1.094	2.672
0501_00075	1.317	1.268	1.380	1.010	1.388	1.318
0501_00088	1.604	1.580	0.921	1.552	1.452	1.075
0501_00093	1.689	1.713	1.976	1.767	1.924	1.472
0501_00104	1.827	1.556	1.519	1.489	1.360	1.495
0501_00107	1.352	1.060	0.725	1.370	1.357	0.614

[0113]

[0114] 임상 데페라시록스 변이체 A, B 및 C (500 mg)의 용해 프로파일을 표 3에서 강조했다.

[0115] <표 3>

[0116] 임상 변이체 A, B 및 C (500 mg)의 용해 데이터

치료	기하 평균 비	90% CI	
		하한	상한
A: 0.1% 플루로닉™을 갖는 500mg 정제	1.38	1.18	1.62
B: 1.0% 플루로닉™을 갖는 500mg 정제	1.43	1.22	1.67
C: 1.0% 플루로닉™ + 개질-방출 장용 코팅을 갖는 500mg 정제	1.15	0.99	1.35

[0117]

[0118] - C_{max} 에 대한 데이터는 AUC에 필적했다.

[0119] - 중앙값 T_{max} (3-4hr)는 모든 제제에서 유사한 것으로 보였다.

[0120] - 데페라시록스 PK는, 통상적인 시판 제제 (CV 31-49%)와 비교하여, 변이체 A 및 B (CV 23-38%)에서는 약간 덜 가변적이었고, 변이체 C (CV 54-61%)에서는 약간 더 가변적이었다.

[0121] - 본 연구에서 현 제제의 PK 데이터는 이전 연구로부터의 데이터와 일치했다.

[0122] 실시예 6 고부하 데페라시록스 제제 음식물 효과 부재 연구.

[0123] 6개의 임상 연구를 건강한 성인 지원자에서 상응하는 약리학 연구로 개시했다. 4개의 연구는 완결되었고, 2개의 연구는 진행 중이다. 변이체 선택을 위한 초기 임상 약리학 연구에서 (연구 1), 개발을 위해 선택된 정제 변이체는 초생체이용률을 보였다: 본 발명의 데페라시록스 제제에 있어서, AUC 및 C_{max} 둘 다 1500 mg의 단일 용량에서 현 분산성 정제 (DT)와 비교하여 대략 40% 높았다. 따라서, 후속 임상 약리학 연구에는, "초생체이용률이 확인되면, 보다 낮은 투여량 농도의 개발을 고려해야 한다"라고 기재되어 있는 EMA/618604/2008 Rev. 7에 의

거하여 농도-조절 제제 (500 mg DT에 매칭되는 400 mg 과립 및 360 mg FCT)를 사용했다.

[0124] 연구 2 (FCT를 사용한 피보탈(pivotal) 연구) 및 연구 3 (과립을 사용한 파일럿 연구) 둘 다 100%의 AUC_{last} 비율로 완전 동등한 노출을 입증했다. 그러나, C_{max}는 기준 생물학적동등성 척도를 충족시키지 않았다 (표 4에 요약된 바와 같이): 값은 두 농도-조절 제제에 있어서 보다 높았다.

[0125] 음식물 효과 연구 4 (과립)는, 물만 마시는 공복시와 비교했을 때 부드러운 음식물 (사과소스 또는 요구르트) 또는 저지방 식사와 함께 투여시 전체적인 동등성을 보였다. 고지방 식사와 함께 투여 후 노출은 AUC_{last}에 있어서 80% 내지 125%의 동등성 한도에 가까웠다.

<표 4>

본 발명의 데페라시록스 제제에 있어서 약동학 비교의 요약

연구 번호	N 데페라시록스 용량 [mg] (형태)	음식물	AUC _{last} 비 (90%CI)	C _{max} 비 (90%CI)
완결된				
연구				
1 0	2 1500(F) / 0 1500(DT)	공복/공복	1.38 (1.179- 1.620)	1.39 (1.164- 1.661)
2 2	3 1080(F) / 2 1500(DT)	공복/공복	1.00 (0.932- 1.078)	1.30 (1.203- 1.400)
3 0	2 1200(G) / 0 1500(DT)	공복/공복	1.00 (0.915- 1.099)	1.18 (1.050- 1.323)
4 4	2 1200(G) / 4 1200(G) 1200(G) / 1200(G)	사과소스/물 요구르트/물 조식/물 고지방 조식/ 물	0.996 (0.934- 1.063) 0.986 (0.924- 1.052) 0.917 (0.845- 0.995) 1.194 (1.099- 1.298)	0.972 (0.891- 1.061) 0.988 (0.905- 1.077) 0.887 (0.789- 0.997) 0.949 (0.843- 1.069)

진행 중인 연구 (2013년 12월에 결과가 나올 것으로 예상됨)

5	1080(F) / 1080(F)	섬식/공복	TBD	TBD
6	1200(G) / 1500(DT)	공복/공복	TBD	TBD

DT: 분산성 정제 (현 제제); F: 캔들-코팅된 정제; G: 과립; N= 대상체의 수. 연구 3으로 또한 과립에 있어서 용량 선형성 (400mg/800mg/1200mg에서)을 시험했다.

동등성 한도 [0.8-1.25] 밖의 값은 볼드체로 강조되어 있다.

[0128]

[0129] 두 개의 납은 임상 약리학 연구 (2H2013에 실시될)는 과립에 있어서 비교 생체이용률 결과를 확인하고, FCT에 있어서 음식물 효과를 시험하는 것을 목표로 한다.

[0130] 신규한 엑스자이드 제제는 환자 케어에서 유의한 개선을 나타내고, 이는 개선된 제약 특성 및 조성물의 변화에 기인한 퀄리레이트화 요법에 대한 순응도를 뒷받침한다. 이러한 개선은 2세 이상의 만성 철 과다 환자에 있어서 퀄리레이트화 요법에의 순응/엄수의 중요성으로 인해 위험성에 다음과 같은 긍정적인 이점을 제공할 것으로 예상된다.

- [0131] - 보다 낮은 노출에서의 대상 간 변동성 (FCT 및 DT에 대한 연구 F2102에서의 CV% 기하 평균: AUC_{last} 39.2% 대 49.7%, C_{max} 27.5% 대 33.4%, 각각) 및 실질적인 음식물 효과의 부재 (연구 4)는 신규한 제제가 임상 실습에서 더 예상가능한 투여-노출 상관관계를 달성하는 것으로 제안한다.
- [0132] - 식사하기 적어도 30분 전 빈속에 약물을 먹어야 한다는 요건을 필요 없게 하여 환자를 더 편하게 하고 그의 매일 용량의 스케줄링 및 투여의 유연성을 가능하게 하는 실질적인 음식물 효과의 부재 (연구 4).
- [0133] - 특히 노인 및 소아과 환자를 위한, 현재 승인된 분산액보다 맛 좋은 대안물 (현재 승인된 엑스자이드 EU PIP의 방안 중 하나에서 조사된 측면).
- [0134] - 현재 승인된 엑스자이드 정제는 소듐 라우릴 숤페이트를 사용하여 제제화되었고, 이는 위장 관 자극과 연관될 수 있다. 엑스자이드는 또한 현재 락토스를 함유하며 따라서 갈락토스 불내증, 랩(Lapp) 락타아제 결핍증, 글루코스-갈락토스 흡수불량 또는 중증의 락타아제 결핍증의 희귀 유전병을 앓는 환자에게 권고되지 않는다. 노파르티스는 신규한 제제로부터의 락토스 및 소듐 라우릴 숤페이트의 배제가 제품의 위장 내약성을 개선시킬 것이라고 생각한다. 이는, 여기서 시판 엑스자이드 제제와 동일한 부형제를 함유하는 위약 아암 내의 NTDT 환자에서 활성물 치료 아암에 필적하는 GI 부작용 발생률 (위약에 있어서 42.9% 대 엑스자이드 10 mg/kg에 있어서 36.4%)이 보고되는 최근 완결된 1년 연구 2209에 의해 뒷받침된다.
- [0135] FCT (피보탈 연구 2에서) 및 과립 (파일럿 연구에서) 둘 다의 C_{max}에 대한 90% CI가 80% 내지 125%의 동등성 한도 내에 완전히 포함되지 않지만, C_{max}에서 관찰되는 차이는 하기 이유를 근거로 본 혁신 약물의 신규한 제제에 있어서 임상적으로 의미가 있지 않다:
- [0136] - 총 약물 노출 (AUC)은 데페라시록스의 안전성 및 효능을 예상하는 주요 파라미터이고; 철 킬레이터에 있어서 퀄리트화 효능은 AUC와 상관관계가 있는 것으로 통상적으로 받아들여 진다. 키르노마스(Chirnomas) 등 (2009)에 의해 출판된 경구 데페라시록스의 단일 35 mg/kg 용량 이후 24시간 PK 연구에서, 데페라시록스에 대한 부적절한 반응을 보이는 환자는 대조군 환자보다 유의하게 낮은 전신성 약물 노출을 가졌다 ($P < 0.00001$). C_{max}, 분포/생체이용률 (Vd/F)의 부피 및 제거 반감기 ($t(1/2)$)는 군들 사이에서 다르지 않았다.
- [0137] - QT 간격에 대한 효과 (전형적인 C_{max}-관련 독성)가 철저한 QT 연구 (2005년에 모출원과 함께 제출됨)에서 관찰되지 않았고; 그 연구에서, 높은 C_{max} 수준을 달성하기 위하여 건강한 지원자 (이들에서 노출은 철-과부하 환자에서보다 높음)에게 40 mg/kg 이하의 용량을 제공했다.
- [0138] - 200명이 넘는 대상자를 이용한 이전 건강한 지원자 연구에서 관찰된 C_{max} 값의 범위는 신규한 제제를 사용하여 관찰된 C_{max} 값의 범위와 일치한다 (아래 참고).
- [0139] - 현 제제에 대한 다량의 안전성, 효능 및 노출 데이터가 존재한다 (상세사항은 아래 참고)
- [0140] - 앞서 제출된 환자 연구에서, 오로지 소량의 안전성 조사결과, 예컨대 구역 및 두통이 T_{max}에서 확인되었다 (상세사항은 아래 참고).
- [0141] - 대규모의 1년 환자 연구 A2409에서 약동학 파라미터 (AUC의 대용으로 C_{trough}, C_{max}의 대용으로 C2h)와 신장 효과의 상관관계를 보이기 위한 통계적 분석은 크레아티닌 변화가 C_{max}보다는 AUC와 더 강하게 관련되는 것을 나타낸다.
- [0142] - 엑스자이드™ (데페라시록스)는 효능 및 내약성을 기준으로 적정된다: 권장되는 출발 용량은 20 mg/kg/일이고, 증가-적정은 매 3-6개월 5-10 mg/kg 단계로 권장된다. 따라서, 환자는 연장된 기간의 증가-적정 후에만, 내약성을 확인하고, 가장 높은 승인된 용량 (현 제제에 있어서 40 mg/kg/일)에 노출될 것이다.
- [0143] - 현저한 음식물 효과의 부재는 약물을 식사와 함께 취할 때 증가된 노출의 보다 낮은 위험을 초래한다. 현재 승인된 DT 제제에서, 고지방 식사와 20 mg/kg의 섭취는 (시판 제제의 앞선 연구) 건강한 지원자에서 138 μM의 평균 C_{max}를 초래하는 반면, 물 중 분산액 (연구 2120)은 건강한 지원자에서 71 μM의 보다 낮은 C_{max}를 초래했다. 환자 연구 A0105F에서, 엑스자이드를 고지방 조식과 함께 제공했을 때 노출이 (변수 정도로) 거의 두배되었다. 신규한 과립 제제에서는 이러한 효과가 관찰되지 않았다 (표 4).
- [0144] 도 7에는 연구 1 (비)-농도-조절 정제 비교), 2 (피보탈 농도-조절 FCT 연구), 3 (파일럿 농도-조절 과립 연구)

및 4 (과립 음식물-효과 연구)에 대한 주요 약동학 결과의 평균 농도 ($\mu\text{mol/L}$)-시간 프로파일이 요약되어 있다.

[0145] 연구 2 및 연구 3의 개별 C_{\max} 값은 현 시판 DT 제제에서 관찰되는 기존 C_{\max} 값의 범위 내에 있다: 도 8은 (1) 20 mg/kg 데페라시록스 DT가 주어진 건강한 대상에서의 앞선 CP 연구, (2) 연구 2에서 FCT 치료 및 (3) 연구 3에서 과립 치료로부터의 C_{\max} 데이터를 포함한다.

[0146] 수혈 의존성 철 과다; 탈라세미아, MDS, SCD, 및 희귀한 빈혈이 있는 1744명의 환자에서 경구 데페라시록스 제제 (20 mg/kg/일)의 효능 및 안정성을 평가하는 1년, 오픈-라벨, 단일 아암, 다중-센터 시험 (연구 7)으로부터 임상 데이터를 생성하고 분석했다. 연구 7에 회소 PK 샘플링을 사용했다: 효능 및 안정성 데이터에 부가적으로 데페라시록스 PK 데이터를 투여-전 (C_{trough} , AUC의 대용) 및 투여-후 2시간 (C_{2h} ; C_{\max} 의 대용)에 환자 (~600)의 큰 하위-군에서 제1일, 제12주 및 제28주에 수집했다. 도 9에 보여지는 바와 같이, 연구 2 및 3에서의 정상-상태 (비모수 중첩 접근법으로 예상됨)에서 신규한 고부하 데페라시록스 제제의 C_{\max} 값은 현 DT 제제의 관찰된 정상-상태 데페라시록스 C_{2h} 값의 범위 내에 있다. 절고 넘어가야 하는 것은, 건강한 대상에서의 데페라시록스 노출은 일반적으로 철-과부하 환자에서보다 높다는 것이고; 부가적으로, 연구 7 (C_{2h})에서 샘플링 시점에는 C_{\max} 를 과소평가된다는 것이다 (데페라시록스 T_{\max} 는 통상적으로 투여-후 2 내지 4시간에 통상적으로 나타나므로). 임상 안정성 데이터가 C_{\max} 의 이러한 범위 내에서 평가되므로, 신규한 제제에서 관찰되는 C_{\max} 는 아마도 부가적인 안정성 문제를 야기하지 않을 것이다.

[0147] 건강한 지원자에서 데페라시록스 C_{\max} 값은 일반적으로 환자에서보다 높다. 2005년 초기 등록 패키지에서의 두 명의 건강한 지원자 연구는 따라서 잠재적 C_{\max} -관련 부작용에 대해 검토되었다. 철저한 QT 건강한 지원자 연구 (QT 간격에서 엑스자이드의 효과가 확인되지 않음)에서, C_{\max} 를 최대화하기 위해 44명의 지원자는 엑스자이드™ (데페라시록스) 40 mg/kg을 고지방 조식 직후 복용했다. C_{\max} 평균은 256 μM (범위 134-472 μM)이었다. 이러한 대상에서 안정성 확인결과는 18%의 환자에서의 GI 증상 (설사/묽은 변, 복부팽만증 및 구역), 및 각각 한명 환자 (2%)에서 두통 및 어지러움증에 그쳤다. 연구 (과일 주스 또는 물 중에 분산된 엑스자이드™의 단일 20 mg/kg 용량의 생물학적동등성을 평가하기 위한 28명의 건강한 지원자 무작위 크로스오버 연구)에서, 세 명의 HV 대상은 각 두 별도의 경우에 엑스자이드 섭취 2.5 내지 5시간 후 5-30분 동안 지속되는 끓은 변을 보고했다.

[0148] 부가적으로, 크레아티닌 및 크레아티닌 클리어런스 변화의 신규한 분석은 데페라시록스-관련 신장 변화가 피크 노출 (C_{\max}) 또는 전체 노출 (AUC)의 함수인지를 알기 위해 수행했다. 분석은 큰 다중센터 연구 7로부터의 데이터를 사용했고, 여기서 C_{trough} (AUC의 대용) 및 데페라시록스 C_{2h} (C_{\max} 의 대용)를 여러 시점에서 수집했다. 두 PK 파라미터가 투여와 상관관계가 있지만, 아래 요약된 분석은 신장 기능 변화는 C_{\max} 보다 AUC에 더 가깝게 연관됨을 나타낸다.

[0149] 연구 7 데이터로부터, 환자가 무작위 효과로 모델에 포함된 log-변환 크레아티닌 값 (제12주 및 제28주에서 1990개의 관찰) 선형 혼합 모델을 이용하여 정상 상태에서의 PK 파라미터와 혈청 크레아티닌 사이의 상관관계 (C_{trough} 및 C_{2h})를 조사했다. log-변환 후, 기준선 크레아티닌 수준, C_{2h} 및 C_{trough} 가 모델에서 예측변수로서 포함되었다. 표 5에 보여지는 바와 같이, $\log(C_{2h})$ 에서보다 훨씬 큰 경사 (추정)가 $\log(C_{\text{trough}})$ 에서 관찰되어, C_{2h} (C_{\max} 의 대용)보다는 C_{trough} (AUC의 대용)와의 보다 높은 상관관계를 나타내었다. C_{\max} (FCT에서 관찰되는)의 30% 증가에 있어서, 혈청 크레아티닌 비율은 1.0127의 95% CI의 상계로 1.0087 ($=1.3^{+0.03287}$)일 것이다 (모든 다른 인자는 상수로 고정). $\log(C_{2h})$ 및 $\log(C_{\text{trough}})$ 의 다중공직선형의 잠재성을 상기 기재된 통계적 모델로 평가했으나, 어떠한 다중공직선형 사안도 보이지 않았다 (분산팽창계수인자 (VIF)=1.56 및 상태 지수 <30).

[0150] <표 5>

[0151]

데페라시록스 제제에 있어서 혈청 크레아티닌의 % 변화율의 선형 혼합 효과 모델

파라미터	추정치	표준 오차	T 값	Pr > t	하한	상한
Log(기준선 크레아티닌)	0.9593	0.01226	78.22	<0.000	0.9391	0.9795
Log(C2h)	0.03287	0.007786	4.22	<0.000	0.02005	0.04569
Log(C _{trough})	0.06504	0.004803	13.54	<0.000	0.05713	0.07295

[0152]

[0153]

제1일 C2h 값은 제4주 (N=682)에서의 크레아티닌 변화 정도를 예측하지 못했다: 제1일 C2h 및 제4주에서의 혈청 크레아티닌 변화율 사이의 선형 회귀의 기울기는 도 11에 요약된 바와 같이 0.03 (-0.01, 0.08)이었고, p-값은 0.22이고, R-제곱 < 0.01이었다.

[0154]

C2h 값이 중간값 (본 분석에서 56.5 $\mu\text{mol/L}$) 이하인 환자 및 C2h 값이 중간값 또는 그 초과인 환자 사이의 혈청 크레아티닌 증가율 (기준선 초과 >33% 또는 기준선 초과 >33% 및 >ULN)에서, 대략 20 mg/kg의 용량에 노출된 집단에서의 카이-제곱 검정을 기초로 (N=528; 표 6) 통계적인 차이가 있지는 않았다. 사분위수 (< Q1; Q1 - < 중간값; 중간값 - < Q3; \geq Q3)를 사용하여 제1일 C2h의 또 다른 분류를 고려하여 유사한 분석을 수행했으며, 결과를 통해 동일한 결론을 내렸다.

[0155]

<표 6>

[0156]

데페라시록스 제제에 있어서 제1일 C2h 대 제4주 주목할 만한 혈청 크레아티닌 값 (투여 범위 17.5 - 22.5 mg/kg)의 통계적 분석

	제 1 일 C2h	제 1 일 C2h \geq 중간값	카이-제곱 검정
	<중간값	(N=264); % (N)	p-값
	(N=264); % (N)		
제 4 주 기준선으로부터 SCr 증가율 > 33%	14.39% (38)	18.56% (49)	0.197 (NS)
제 4 주 기준선으로부터 SCr 증가율 > 33% 및 >ULN	5.68% (15)	7.58% (20)	0.382 (NS)

[0157]

[0158]

서수기호논리학적 회귀 모델에 의한 공변량 분석을 수행하여, 표 7에 요약된 바와 같은 신장 기능에 대한 각 PK 파라미터의 영향을 추가로 밝혔다. C_{trough}는 카테고리에서 크레아티닌 클리어런스 (CRCL) 변화에 강한 영향을 주었으나, C_{trough}에 대해 조정한 후, C2h는 거의 영향을 주지 않았다 (p-값=0.994). C2h의 1.3-배 증가는 0.999 (0.872; 1.146)의 오즈비 (OR)을 제공할 것이다. 이는 신규한 본 발명의 데페라시록스 제제 (현 시판 제제에 필적하는 AUC 그러나 보다 높은 C_{max})가 신장 기능에 필적하는 효과를 초래할 것으로 제안한다.

[0159]

이 부분에서 요약된 모든 분석은 FCT 및 과립에 있어서 등록 서류에 상세히 기재될 것이다.

[0160]

<표 7>

[0161]

제12주 데이터를 기초로 한 서수기호논리학적 회귀 모델 분석의 요약 결과

파라미터	추정치	표준 오차	Pr > ChiSq	PK 파라미터의 2-	PK 파라미터의 30% 증가에 대한 OR* (95% CI)
				배 증가에 대한 OR* (95% CI)	OR* (95% CI)
Log(기준선 크레이티닌 클리어런스)	-10.3474	0.640	<0.000		
Log(C2h)	-0.00203	0.266	0.9939	0.999 (0.695, 3 1.434)	0.999 (0.872; 1.146)
Log(C _{trough})	0.9346	0.165	<0.000	1.911 (1.527, 3 1 2.393)	1.278 (1.174; 1.391)

하기 CrCl 카테고리를 기초로 한 반응 프로파일 (정렬된 값으로):

1: 90ml/min 이상 (N=766); 2: 60 내지 <90ml/min (N=193); 3: 15 내지 <60ml/min (N=77);

*OR : 오즈비

[0162]

[0163]

참고문헌

- Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, et al (2007). Prospective evaluation of patient-reported outcomes during treatment with deferasirox or deferoxamine for iron overload in patients with beta-thalassemia. Clin Ther 29:909–917.
- Chirnomas D, Smith AL, Braunstein J et al (2009): Deferasirox pharmacokinetics in patients with adequate versus inadequate response. Blood 114(19): 4009-13
- Mednick LM, Braunstein J, Neufeld E (2010) Oral chelation: Should it be used with young children. Pediatr Blood Cancer 55:603–605
- Osborne RH, Lourenco RD, Dalton A, et al (2007). Quality of life related to oral versus subcutaneous iron chelation: A time trade-off study. Value Health 10:451–456.

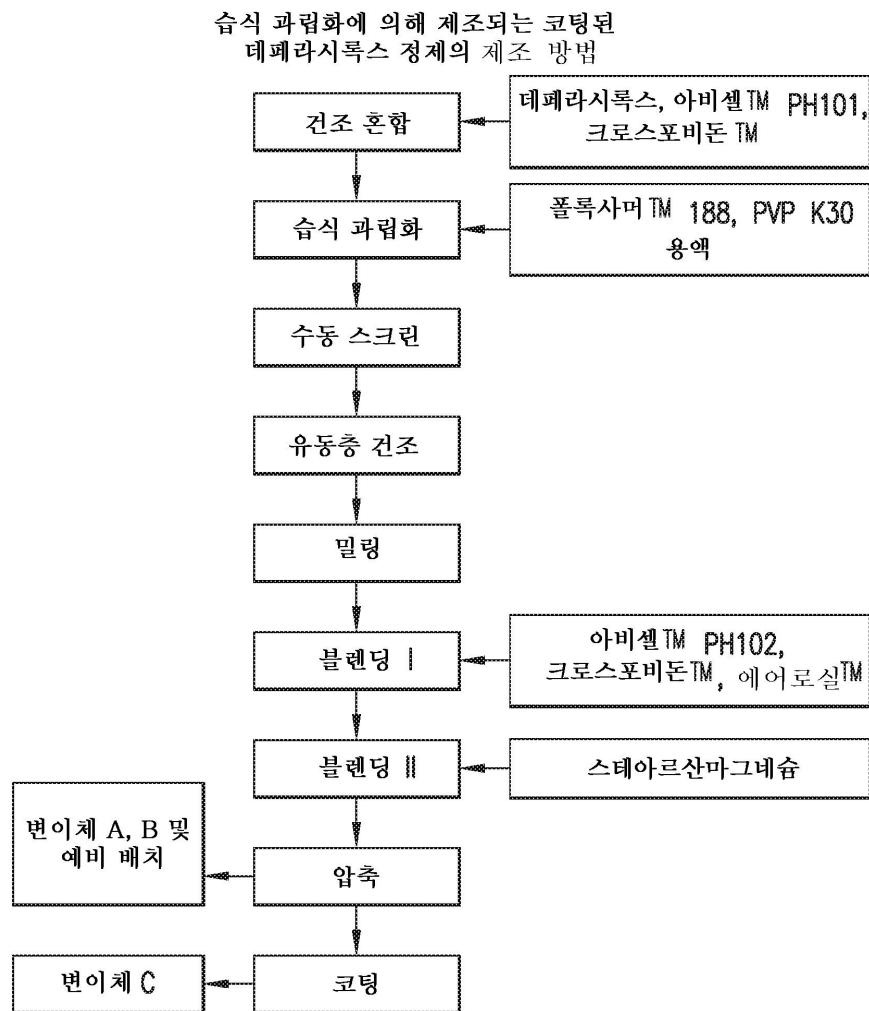
[0164]

[0165]

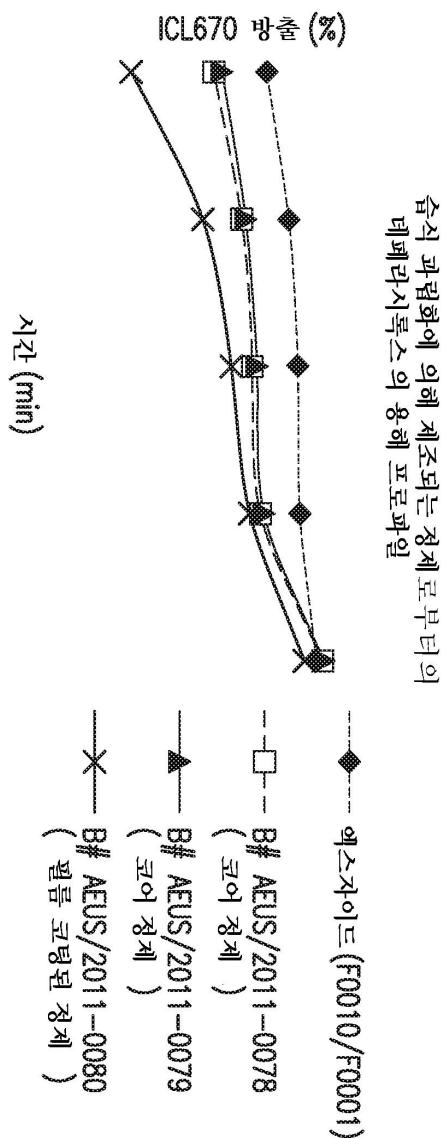
본 발명은 그의 상세한 설명과 관련하여 기재되었지만, 상기 설명은 예시를 위한 것이지, 하기 특허청구범위의 범주에 의해 정의되는 본 발명의 범주를 제한하지 않는 것으로 이해된다. 다른 측면, 장점 및 개질은 특허청구 범위의 범주 내에 포함된다.

도면

도면1



도면2

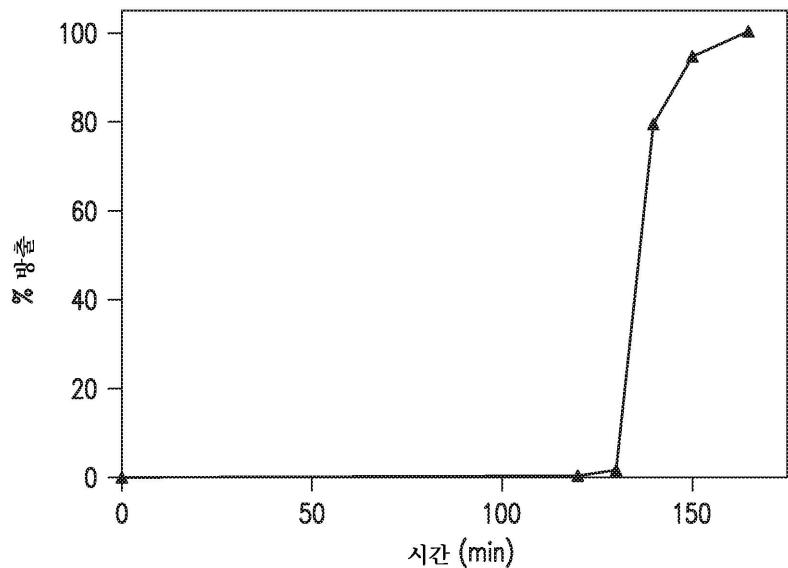


도면3

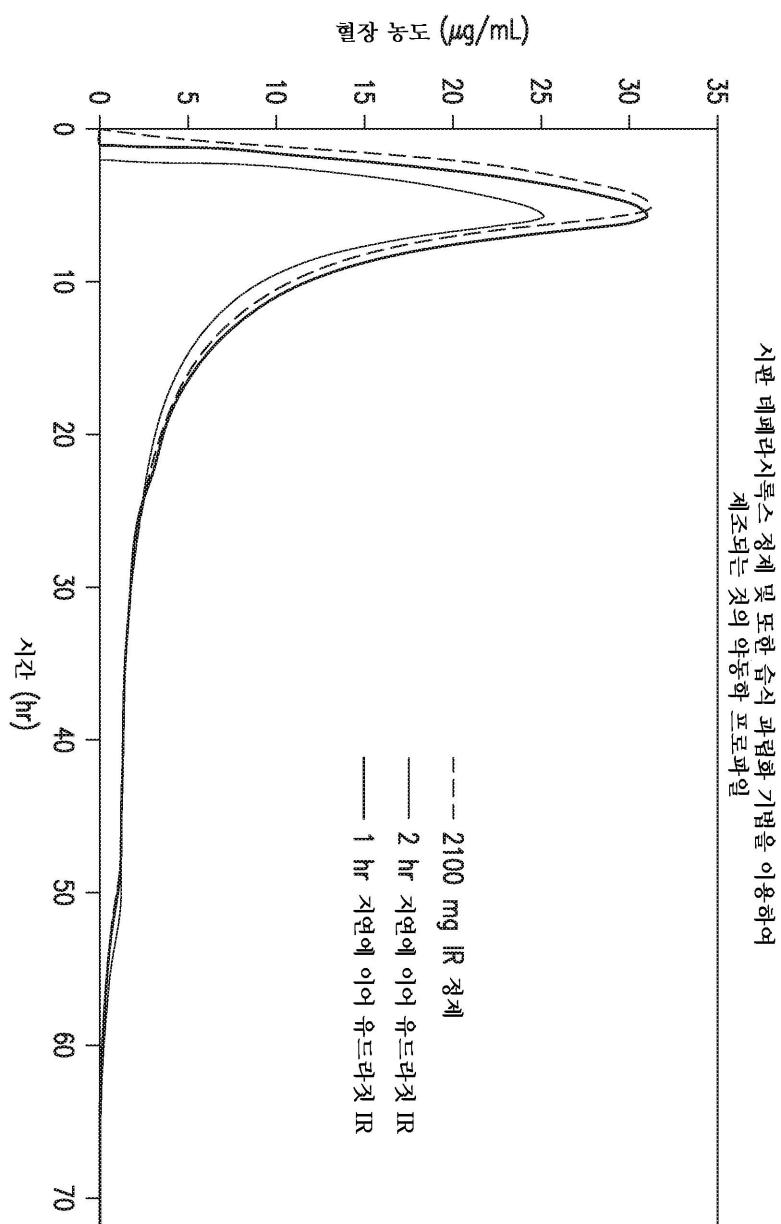
습식 과립화에 의해 제조되는 장용 코팅된
정제로부터의 ICL670의 용해 프로파일

장용 코팅 후 ICL670 375mg
WG 변이체의 용해 프로파일

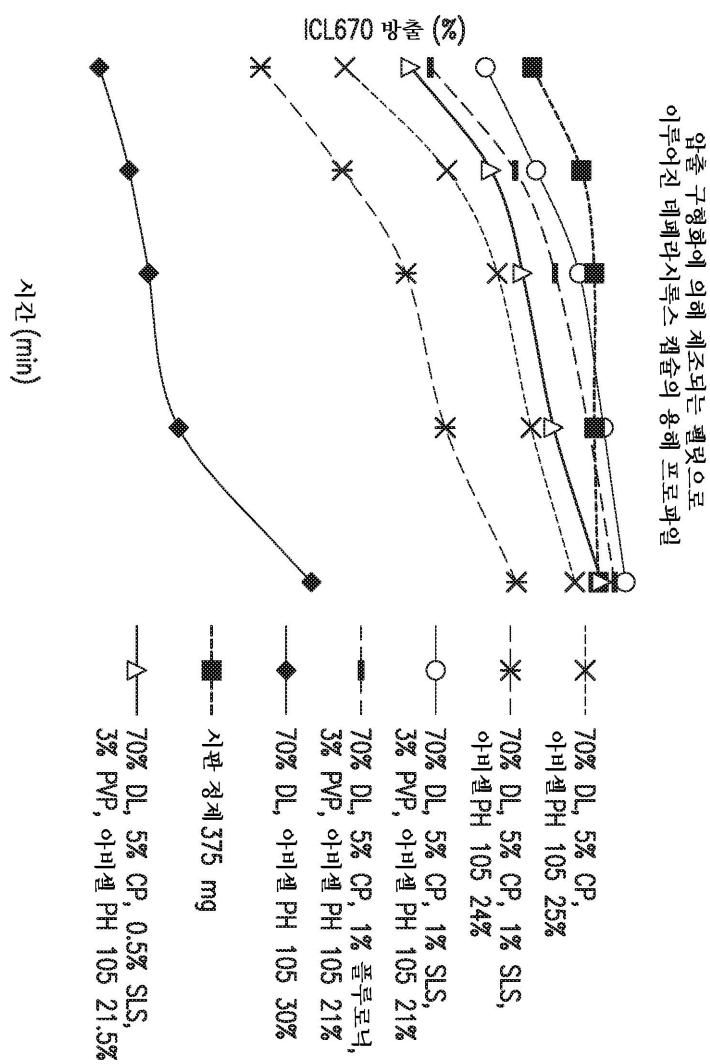
▲ ICL670 WG 정제 375mg
(장용 코팅), 용해 -
2단계 pH2 - pH6.8



도면4

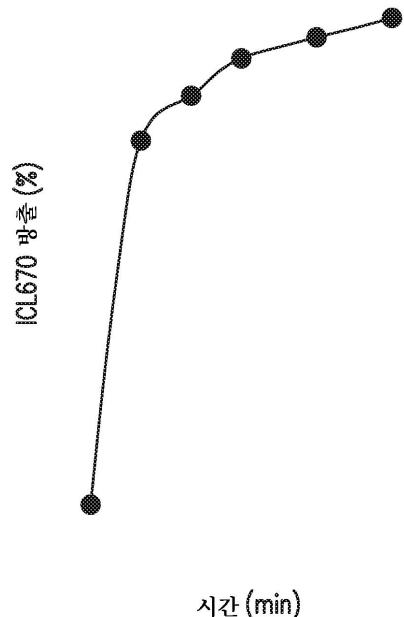


도면5



도면6

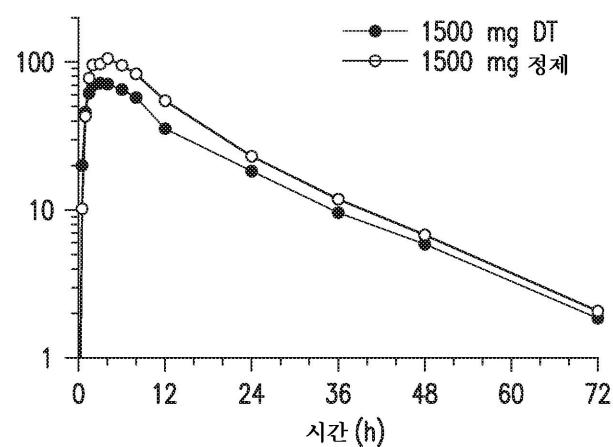
입출 구형화에 의해 제조되는 장용 코팅된 펠릿으로 이루어진
데페라시록스 캡슐의 용해 프로파일



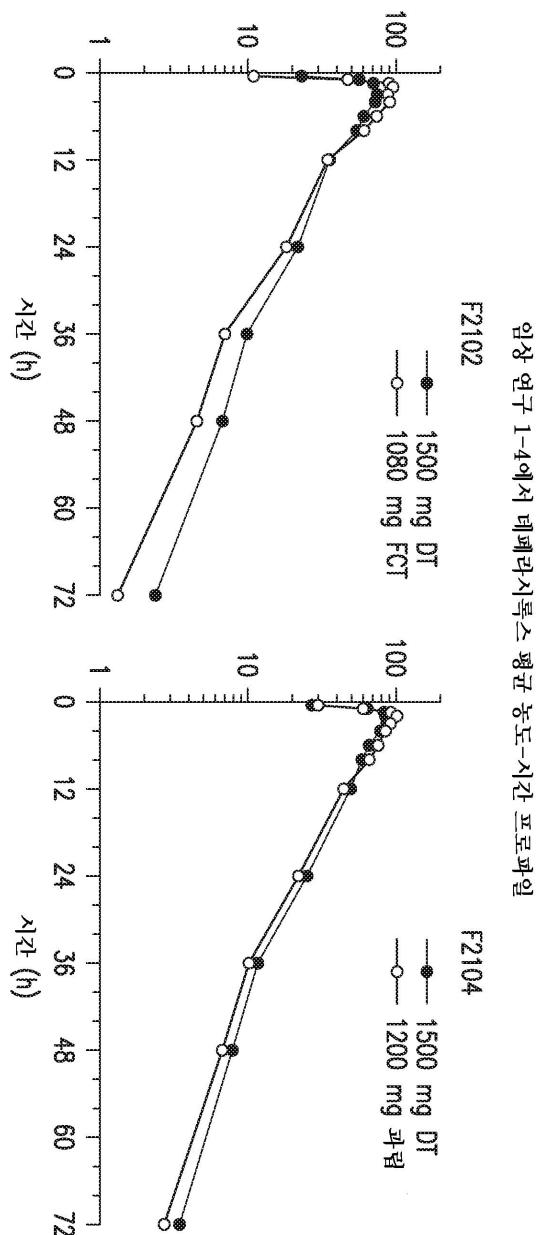
도면7a

임상 연구 1-4에서 테페라시록스 평균 농도-시간 프로파일

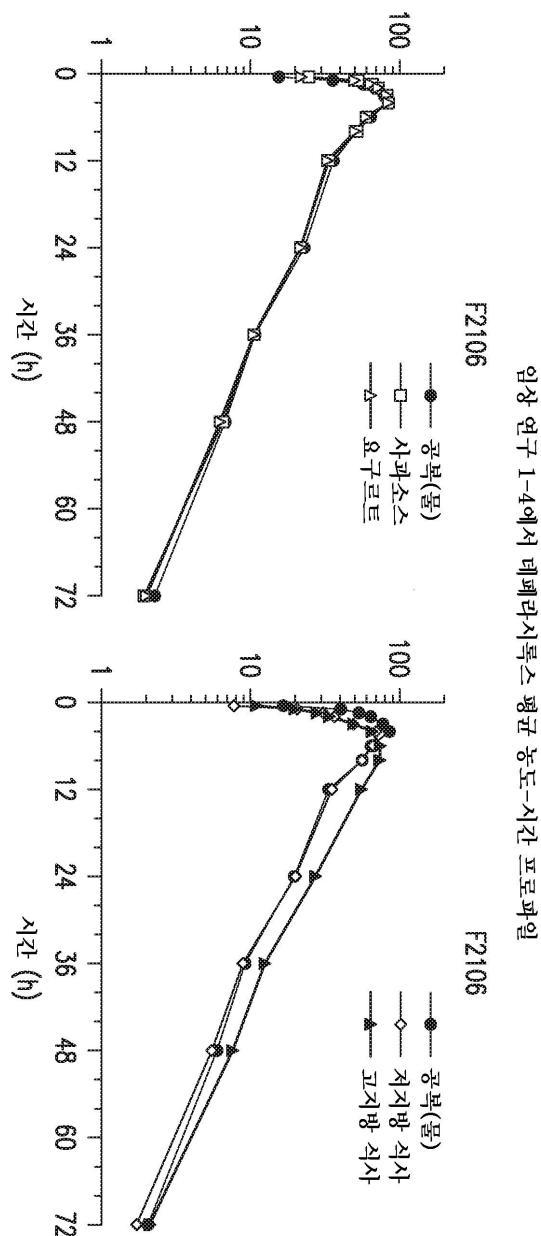
F2101



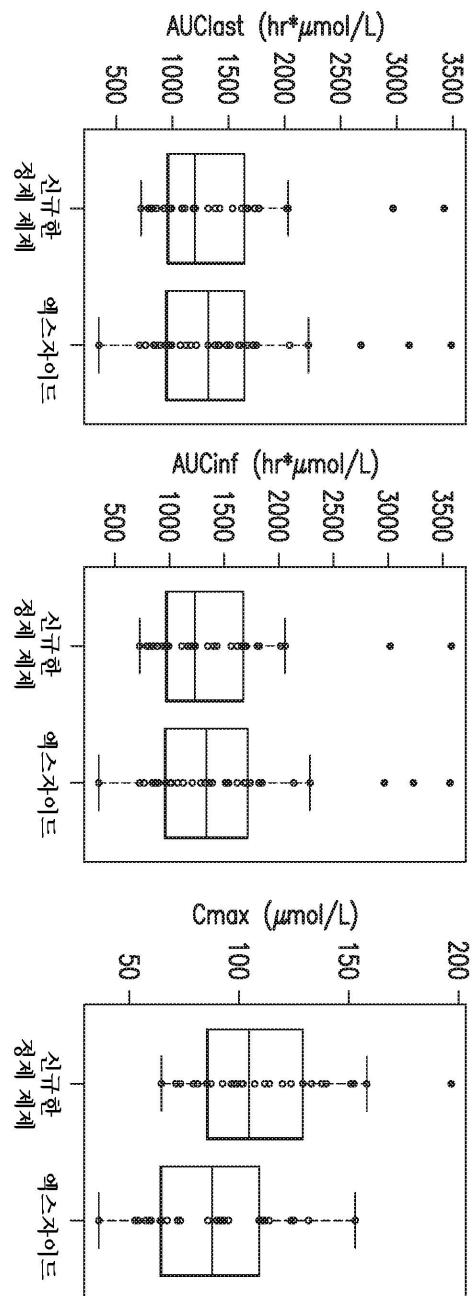
도면7b



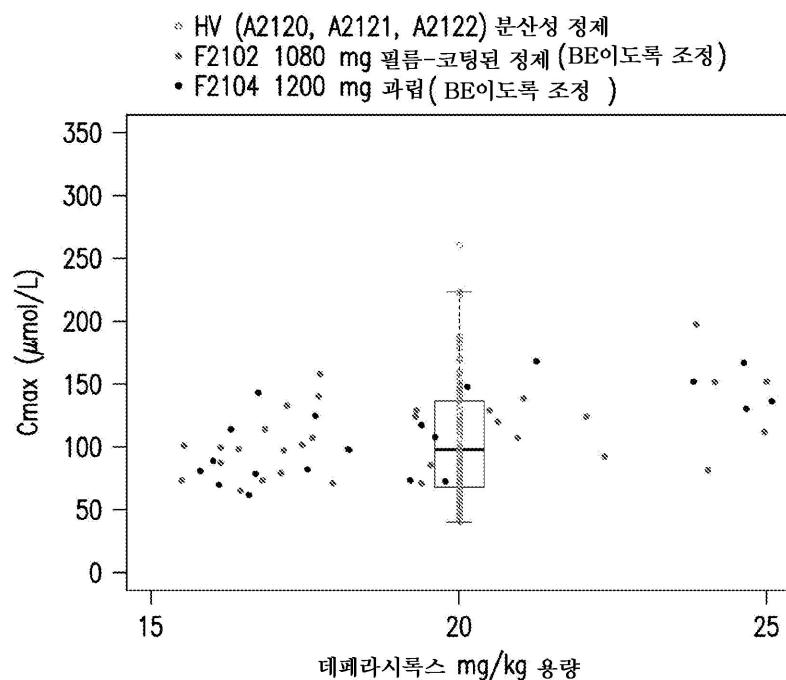
도면7c



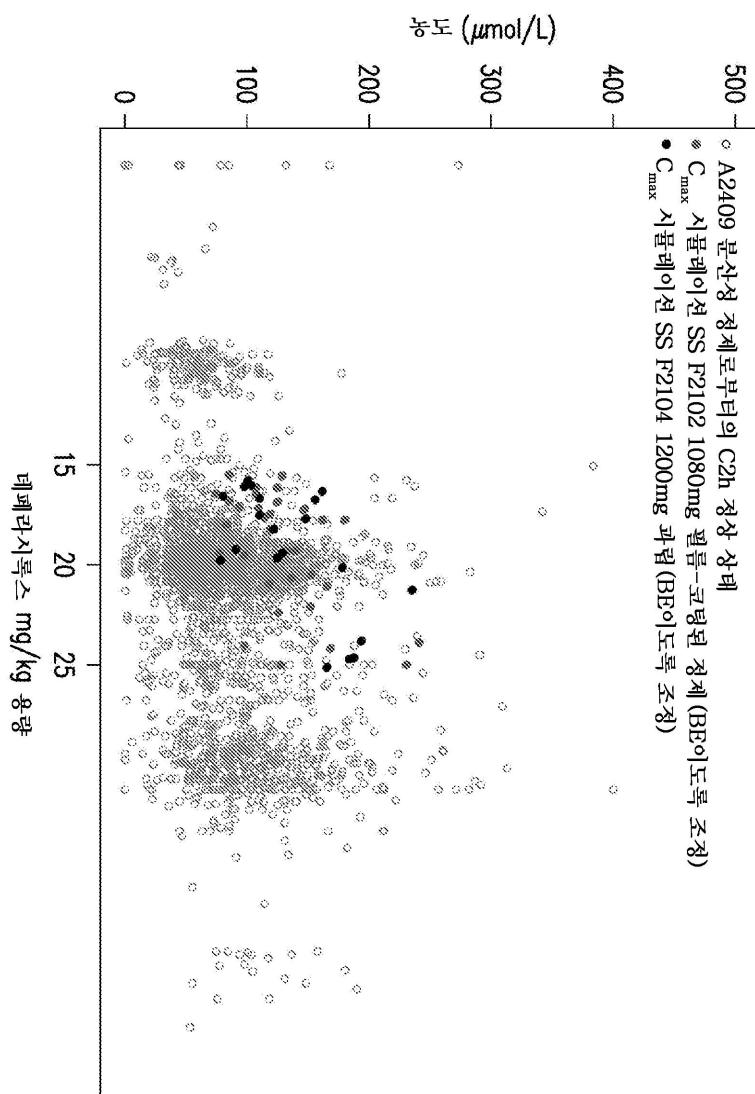
도면8



도면9



도면10



도면11

