



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0005576
(43) 공개일자 2020년01월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/50 (2006.01) A61K 31/185 (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/5073 (2013.01)
A61K 31/185 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7035170
(22) 출원일자(국제) 2018년05월17일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2019년11월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/033205
(87) 국제공개번호 WO 2018/213589
국제공개일자 2018년11월22일
(30) 우선권주장
62/507,532 2017년05월17일 미국(US)
62/660,690 2018년04월20일 미국(US)

(71) 출원인
컨플루언스 파마슈티컬스, 엘엘씨
미국 인디애나주 46033 카멜 테어 리지 드라이브
사우스 4904
(72) 발명자
존스 스티븐
미국 인디애나주 46033 카멜 테어 리지 드라이브
사우스 4904
페이 케네스
미국 캘리포니아주 92064 포웨이 해로우 플레이스
14211
도니파르티 바드리나트
인도 벵갈루루 가나파티푸라 560 062 천추가타 메
인 로드 블록 비 플랫 쥐16
(74) 대리인
특허법인아주김장리

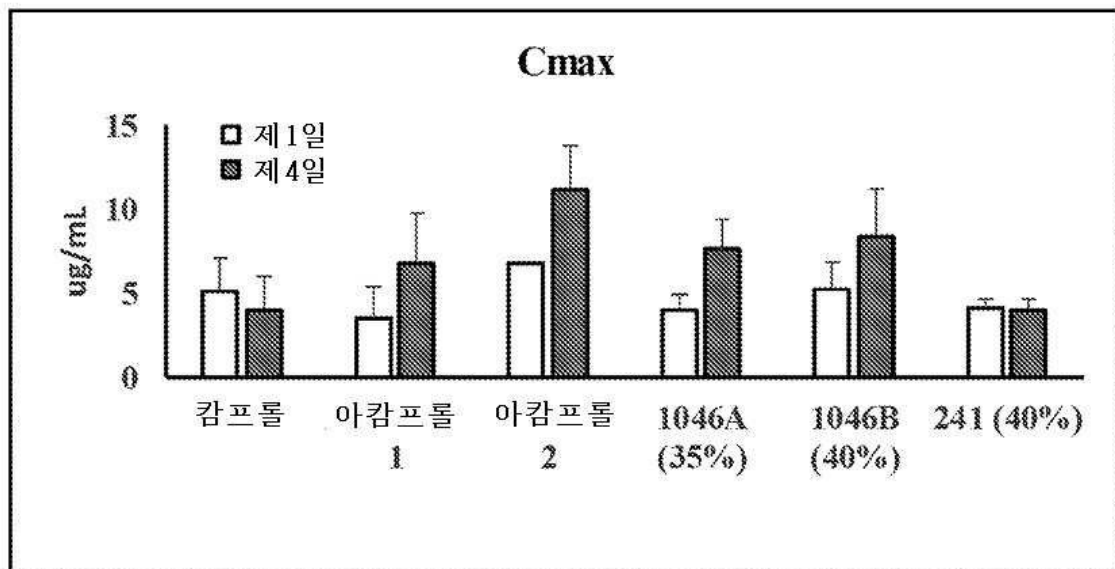
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 호모타우린 및 이의 염의 제형

(57) 요약

복수의 펠릿을 포함하는 경구 투여 가능한 약제학적 제형이 본 명세서에 기재된다. 펠릿은 코어, 방출 코팅 및 장용 코팅을 포함하며, 여기서 방출 코팅은, 예를 들어, HPMC를 포함한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/0053 (2013.01)

A61K 9/5026 (2013.01)

A61K 9/5047 (2013.01)

A61P 25/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

복수의 펠릿을 포함하는 경구 투여 가능한 약제학적 제형으로서,

상기 펠릿은 코어, 방출 코팅 및 장용 코팅을 포함하며; 그리고

상기 코어는 아캄프로세이트 칼슘 및 희석제를 포함하고; 상기 방출 코팅은 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(hydroxypropyl methylcellulose: HPMC)를 포함하며; 그리고 상기 장용 코팅은 메타크릴산의 중합체 또는 이의 유도체를 포함하는, 약제학적 제형.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 희석제는 미정질 셀룰로스(microcrystalline cellulose: MCC) 또는 셀룰로스 겔, 예컨대, 아비셀(Avicel) PH101을 포함하는, 펠릿.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 코어는 약 30% 내지 약 80중량%, 약 30중량% 내지 약 75중량%, 약 30중량% 내지 약 70중량%, 약 30중량% 내지 약 65%, 또는 약 30중량% 내지 약 60중량%의 아캄프로세이트 칼슘을 포함하는, 펠릿.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 방출 코팅은 에틸 셀룰로스 이외의 열가소성 셀룰로스 에터, 또는 1종 이상의 열가소성 셀룰로스 에터와 에틸 셀룰로스의 혼합물을 포함하는, 펠릿.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 방출 코팅은 HPMC, 또는 HPMC와 에틸 셀룰로스의 혼합물, 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 에틸 셀룰로스 10 표준품, 에틸 셀룰로스 20 표준품, 또는 이들의 조합물을 포함하는, 펠릿.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 방출 코팅은 HPMC와 에틸 셀룰로스의 혼합물을 포함하되, 상기 HPMC 대 상기 에틸 셀룰로스의 비는 중량으로 약 4.5 내지 약 0.5, 약 4 내지 약 1, 약 3.5 내지 약 1.5; 약 3 내지 약 2, 또는 약 2.5 인, 펠릿.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 방출 코팅은 HPMC와 에틸 셀룰로스의 혼합물을 포함하되, 상기 HPMC 대 상기 에틸 셀룰로스의 비는 중량으로 약 4.5 내지 약 1, 약 4 내지 약 1, 약 3.5 내지 약 1; 약 3 내지 약 1, 약 2.5 내지 약 1, 약 2 내지 약 1, 또는 약 1.5 내지 약 1인, 펠릿.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 방출 코팅은 HPMC와 에틸 셀룰로스의 혼합물을 포함하되, 상기 HPMC 대 상기 에틸 셀룰로스의 비는 중량으로 약 1 이상인, 펠릿.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 장용 코팅은 음이온성 중합체, 예컨대, 아크릴레이트 및/또는 메타크릴레이트 라디칼 및 이들의 에스터를 포함하는 중합체 또는 공중합체를 포함하는, 펠릿.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 장용 코팅은 메타크릴산과 메틸 메타크릴레이트의 공중합체인, 펠릿.

청구항 11

제10항에 있어서, 산 잔기 대 에스터 잔기의 비는 약 1:3 내지 약 3:1, 또는 약 1:2 내지 약 1:1의 범위인, 펠릿.

청구항 12

제1항에 있어서, 적어도 약 30중량%, 적어도 약 35중량%, 적어도 약 40중량%, 적어도 약 45중량%, 적어도 약 50중량%, 적어도 약 55%, 또는 적어도 약 60중량%의 아캄프로세이트 칼슘을 포함하는, 펠릿.

청구항 13

제1항에 있어서, 적어도 약 0.1중량%, 적어도 약 1중량%, 적어도 약 2중량%, 적어도 약 3중량%, 적어도 약 4중량%, 적어도 약 5중량%, 적어도 약 6중량% 또는 적어도 약 7중량%의 HPMC를 포함하는, 펠릿.

청구항 14

제1항에 있어서, 5중량% 미만, 4중량% 미만, 3중량% 미만, 2중량% 미만, 1.5중량% 미만, 1중량% 미만 또는 0.5중량% 미만의 에틸 셀룰로스를 포함하는, 펠릿.

청구항 15

제1항에 있어서, 30중량% 미만, 25중량% 미만, 20중량% 미만, 15중량% 미만 또는 10중량% 미만의 음이온성 중합체를 포함하되, 예시적으로, 상기 음이온성 중합체는 아크릴레이트 및/또는 메타크릴레이트 라디칼, 및 이의 에스터, 예컨대, 유드라짓을 포함하는 중합체 또는 공중합체인, 펠릿.

청구항 16

제1항에 있어서, 4000ppm 미만의 총 유기 용매, 예컨대, 아세톤, 아이소프로판올 등을 포함하는, 펠릿.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호참조

[0002] 본 출원은 미국 특허법(35 U.S.C. § 119(e)) 하에 2017년 5월 17일자로 출원된 미국 가출원 특허 제 62/507,532호, 및 2018년 4월 20일자로 출원된 미국 가출원 특허 제 62/660,690호의 유익을 주장하며, 이들 기초 출원 각각의 개시내용은 본 명세서에 참고로 편입된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 명세서에 기재된 발명은 의약으로서 사용하기 위한 스프링클 제형(sprinkle formulation)에 관한 것이다. 더 구체적으로는, 본 명세서에 기재된 발명은 호모타우린 또는 이의 유도체 또는 염을 포함하는 코어, 방출 코팅 및 장용 코팅을 포함하는 펠릿에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] N-아세틸호모타우린 또는 아캄프로세이트로도 지칭되는 3-(아세틸아미노)프로필설펜산은 중추 신경계(central nervous system: CNS)에서 다중 수용체에 영향을 미치는 것으로 나타나는 γ -아미노뷰티르산(GABA)의 천연 유래 구조적 유사체인 호모타우린의 유도체이다. 항글루타메타제성(antiglutamatergic) 제제로서, 아캄프로세이트는 N-메틸-D-아스파르테이트(NMDA) 수용체의 길항제로서 신경약물학적 효과를 발휘하는 것으로 보고되었다. 보고에 따르면, 작용 메커니즘은 전령 RNA 전사 및 선택된 뇌 영역에서 NMDA 수용체의 소집단 조성물에 대한 수반되는 변형을 야기하는, Ca^{2+} 유입을 늦추기 위한 Ca^{2+} 통로의 차단 및 c-fos의 발현 감소를 포함한다(Zornoza et al., *CNS Drug Reviews*, 2003, 9(4), 359-374; 및 Rammes et al., *Neuropharmacology* 2001, 40, 749-760). 또한 아캄프로세이트가 일반적으로 흥분성 글루타메타제성 신경전달, 특히 대사자극성 글루타메이트 수용체 아형 5(mGluR5)로서 상호작용할 수 있다는 증거가 있다(De Witte et al., *CNS Drugs* 2005, 19(6), 517-37). 아캄프로세이트의 글루타메타제성 작용 메커니즘은 알코올 의존증에 대한 아캄프로세이트의 효과를 설명할 수

있으며, 신경보호제와 같은 다른 치료적 활성을 시사한다.

- [0006] 미국 특허 제6,391,922호 및 미국 특허 제6,689,816호는 불안 장애, 기분 장애, 정신병적 장애, 신체형 장애, 및 운동 장애로부터 초래된 신경정신과적 증상을 포함하는, 신경 정신병학적 장애에 대한 치료를 개시한다. 미국 특허 제7,745,493호는 지연성 운동장애, 틱 장애, 투렛 증후군 및 안검경련, 및 다른 국소성 근긴장 이상증을 비롯한 운동 장애의 치료를 개시한다. 미국 제8,865,769호는 글루타메이트 흥분독성 및 아밀로이드 독성, 예컨대, 다발성 경화증, 알츠하이머병, 알츠하이머병 관련 장애, 근위축성 측삭경화증, 파킨슨병, 헌팅턴병, 신경성 동통, 알코올성 신경병증, 알코올 중독 또는 알코올 금단, 및 척수손상과 관련된 신경학적 장애의 치료를 위한 조합물 및 방법을 개시한다.
- [0007] 공개된 미국 특허 출원 제2011/0294879호는 취약 X 증후군, 취약 X-연관 진전/실조 증후군 및 다운 증후군에 대한 치료를 개시한다. WO 2010093859 A1은 동시이환 또는 특발성 자폐증 및 취약 x 증후군 중 하나로 진단된 대상체에 대한 치료를 개시한다.
- [0008] 아캄프로세이트는 높은 용해도 및 세포막에 대한 낮은 수동적 투과성을 갖는 극성 분자인 생물약제학적 분류체계(Biopharmaceutics Classification System: BCS)에서의 부류 III 화합물로 표기된다. 결과로서, 인간에서 아캄프로세이트의 경구 생체이용률은 단지 약 11%로 보고되고, GI 관으로부터의 약물의 불량한 흡수는 그의 제한된 내약성에 기여할 가능성이 있다. 추가적인 결과는 치료 효과를 달성하기 위해 상대적으로 거대한 정제가 필요하였다는 것이다.
- [0009] 포레스트 파마(Forest Pharma)에 의해 캄프랄(Campral)(등록상표)로서 시판되는 아캄프로세이트 칼슘은 2004년에 FDA에 의해 처음 승인되었다. 캄프랄(등록상표)은 치료 개시 시 금주하는 알코올 의존증을 갖는 환자에서 알코올로부터의 금주의 유지를 위한 것으로 표시된다. 캄프랄(등록상표)은 경구투여를 위한 장용코팅 정제로서 공급된다. 각각의 캄프랄(등록상표) 정제는 300mg의 아캄프로세이트와 동등한 아캄프로세이트 칼슘 333mg을 함유한다. 캄프랄(등록상표) 333mg 정제는 장용 코팅된, 백색의 둥근 양쪽이 볼록한 정제이다. 캄프랄(등록상표)의 권장 용량은 1일에 3회 취해지는 2개의 333mg 정제(666mg)이다. 일부 환자에서 더 저용량이 효과적일 수 있다. 투약은 식사와 상관 없이 행해질 수 있지만, 임상 시험 동안 식사에 따른 투약이 사용되었고, 이는 규칙적으로 1일 3회의 식사를 하는 대상 환자에서 제안된다. 장용 코팅된 정제로서, 코팅의 임의의 붕괴는 상부 소화관을 통해 그리고 흡수를 위해 하부 소화관으로 이동하기 전에 정제의 즉시 용해를 허용한다. 알약의 장용 코팅이, 예컨대, 저작 또는 절단에 의해 파괴될 때, 역반응이 관찰되며, GI 고통, 예컨대, 설사, 구역 및 구토가 증가된다.
- [0010] 캄프랄(등록상표) 정제는 크기가 10mm인데, 이는 소아 환자와 성인 환자 둘 다에 대한 도전을 제시한다. FDA는 다수의 개체에 대해 정제 및 캡슐의 연하(즉, 삼키기)의 곤란함을 약술하는 일반적 정제 및 캡슐의 크기, 형상 및 다른 물리적 속성에 대한 초안 가이드를 가지며, 치료 요법을 이용하여 다양한 유해사건 및 환자 불이행을 야기할 수 있다. www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm377938.pdf. 미국에서 1천 6백만명 이상의 가이드 추정값은 정제 또는 캡슐 연하의 일부 어려움을 가진다. 정제의 크기 및 형상은 인두 및 식도를 통한 제품의 수송에 영향을 미칠 수 있으며, 제품을 연하하는 환자의 능력에 직접적으로 영향을 미칠 수 있다. 이런 수송의 어려움은 식도에서 제품의 붕괴 및 팽창, 협착 또는 천공에 대한 가능성뿐만 아니라 통증, 구토, 숨막힘 및 사례와 같은 다른 유해사건을 야기할 수 있다. FDA에서 제시되는 연구는 직경이 8mm보다 더 큰 정제가 환자의 불평 및 곤란의 증가와 관련되며 식도 수송 시간을 증가시켰다는 것을 시사한다.
- [0011] 취약 X 증후군(FXS) 및 동시이환 자폐성 장애를 갖는 대상체에서 캄프랄(등록상표)의 임상 연구는 의사소통 및 사회적 상호작용 기술의 상당한 개선을 입증하였다. 문헌[Erickson et al, J. Autism Dev. Disord. (2010)]. 그러나, 위장 고통(구역 및 구토)은 이 연구에서 치료되는 대다수의 취약 X 대상체에서 통상적으로 관찰되는 부작용이었다. 추가로, 취약 X 증후군을 갖는 소아 환자의 40% 내지 90%(n= 1,361 FXS 환자)는 온전한 고체 알약을 연하하는 데 상당한 어려움을 가진다는 것이 보고되었다. 문헌[Bailey D. B., et.al. Medication Utilization for Targeted Symptoms in Children and Adults with Fragile X Syndrome: US Survey. J Dev Behav Pediatr. 2012 33:62-69]. 상기 어려움은 캄프랄(등록상표)을 이용하는 개방-표지 파일럿 연구에 대해 환자를 동원하는 것에 대한 장벽이 되는 것으로 보고되었다.
- [0012] 약물의 정제 또는 캡슐 제형을 연하할 수 없거나 또는 연하할 가능성이 없는 환자를 치료하는 것에 대해 위장 문제를 유도하지 않는 아캄프로세이트의 경구 제형에 대한 오랜 기간 느낀 그리고 충족되지 않은 필요가 아직 있다. 또한 투약 사이의 장기간의 시간 간격, 예컨대, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간 이상이 걸쳐 지속적이고 일

관된 노출을 제공하는 아캄프로세이트의 경구 제형에 대한 오랜 기간 느낀 그리고 충족되지 않은 필요가 있다.

도면의 간단한 설명

[0013]

도 1은 제1일 및 제4일의 투약을 위한 기준 정제에 비해 본 명세서에 기재된 제형에 대한 개에서의 C_{max} 를 도시한 도면. 각각의 제형에 대한 투약은 각각의 예에 대해 $2 \times 333\text{mg}$ 아캄프로세이트 칼슘, BID로 정규화시켰다. 제4일에 임의의 시험 제형 사이에 임의의 관찰된 통계학적 차이는 없었다.

도 2는 제1일 및 제4일의 투약을 위한 기준 정제에 비해 본 명세서에 기재된 제형에 대한 개에서의 AUC_{last} 를 도시한 도면. 각각의 제형에 대한 투약은 각각의 예에 대해 $2 \times 333\text{mg}$ 아캄프로세이트 칼슘, BID로 정규화시켰다. 제4일에 임의의 시험 제형 사이에 임의의 관찰된 통계학적 차이는 없었다.

도 3은 투약 제1일에 대한 기준 정제에 비교한 본 명세서에 기재된 제형에 대한 개에서의 순환 아캄프로세이트의 관찰 농도를 도시한 도면. 각각의 제형에 대한 투약은 각각의 예에 대해 $2 \times 333\text{mg}$ 아캄프로세이트 칼슘, BID로 정규화시켰다.

도 4는 투약 제4일에 대한 기준 정제에 비교한 본 명세서에 기재된 제형에 대한 개에서의 순환 아캄프로세이트의 관찰 농도를 도시한 도면. 각각의 제형에 대한 투약은 각각의 예에 대해 $2 \times 333\text{mg}$ 아캄프로세이트 칼슘, BID로 정규화시켰다.

[발명의 내용]

복수의 아캄프로세이트 함유 펠릿을 포함하는 경구-투여 가능한, 스프링클 제형이 본 명세서에 기재된다. 본 명세서에 기재된 펠릿이 캄프로(Camprol)(등록상표) 및 아캄프로(Acamprol)(등록상표) 정제 및 다른 보고된 스프링클 제형을 포함하는 통상적인 제형 이상으로 개선된 약물동태학적 매개변수를 나타낸다는 것을 예상치 못하게 발견하였다.

본 명세서에 기재된 펠릿은 코어, 방출 코팅 및 장용 코팅 및 선택적인 추가적 코팅을 포함한다.

코어는 활성 약제학적 성분(active pharmaceutical ingredient: API)로서 호모타우린 또는 이의 유도체, 예컨대, 아캄프로세이트 및 선택적으로 희석제를 포함한다. 방출 코팅은 에틸 셀룰로스(ethyl cellulose: EC) 이외의 열가소성 셀룰로스 에터, 예컨대, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(hydroxypropyl methylcellulose: HPMC), 또는 열가소성 셀룰로스 에터, 예컨대, HPMC 및 EC의 혼합물을 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이들로 이루어진다. HPMC와 HPMC-EC 혼합물은 본 명세서에 정의된 바와 같은 방출 코팅을 제공한다는 것이 이해되어야 한다. 따라서, HPMC 또는 HPMC-EC 혼합물로 본질적으로 이루어진 방출 코팅은 방출 특징을 제공하도록 잘 확립된, 또는 HPMC 또는 HPMC-EC 혼합물의 방출 특징을 실질적으로 변경시키지 않는 다른 성분을 포함하지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 그러나, 또한 HPMC 또는 HPMC-EC 혼합물로 본질적으로 이루어진 또는 HPMC 또는 HPMC-EC 혼합물의 방출 특징을 실질적으로 변경시키지 않는 방출 코팅에 다수의 추가적인 성분이 포함될 수 있으며, 여기서 추가적인 성분은 방출 특징을 제공하는 것으로 잘 확립 또는 잘 인식되지 않는다는 것이 이해되어야 한다.

본 발명의 다른 양상과 함께 본 명세서에서 사용하는 바와 같이, 본질적으로 이루어진 과도기는 대응하는 유사한 의미를 가질 것이다.

임의의 통상적인 장용 코팅은 본 명세서에 기재된 스프링클 제형에 포함될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 예시적으로, 장용 코팅은 메타크릴산의 중합체 또는 이의 임의의 유도체, 또는 앞서 언급한 것의 조합물을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014]

본 명세서에 기재된 본 발명의 한 가지 예시적 실시형태에서, 활성 성분은 호모타우린 또는 이의 유도체, 예컨대, 아세틸아미도프로판 설포네이트, 아세틸아미도프로판 설포네이트 염, 탈트리마이드, 타우로무스틴 등이다. 다른 실시형태에서, 활성 성분은 3-아세틸아미도프로판-1-설포산(또한 N-아세틸 호모타우린 또는 아캄프로세이트로서 지칭됨) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 다른 실시형태에서, 활성 성분은 아캄프로세이트 칼슘이다. 활성 성분의 임의의 형태가 사용되거나 또는 본 명세서에 기재된 스프링클 제형에 혼합될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 예를 들어, 제형은 아캄프로세이트 칼슘의 형태 B를 포함하거나, 본질적으로 이루어지거나 또는 이루어진 제형이 본 명세서에 기재된다. 추가로, 아캄프로세이트 칼슘을 포함하거나, 본질적으로 이루어지

거나 또는 이루어진 제형이 본 명세서에 기재된다.

- [0015] 본 발명의 몇몇 예시적 실시형태는 다음의 조항에 의해 기재된다:
- [0016] 본 명세서에서 복수의 펠릿을 포함하는 스프링클 제형이 기재되며, 펠릿은 코어, 방출 코팅 및 장용 코팅을 포함한다.
- [0017] 앞의 조항에 있어서, 상기 코어는 아캄프로세이트 칼슘, 및 선택적으로 1종 이상의 희석제를 포함하는, 펠릿.
- [0018] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 희석제는 아카시아, 젤라틴, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 포비돈, 수크로스, 전분, 앞서 언급한 것의 임의의 조합물을 포함하는, 펠릿.
- [0019] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 희석제는 미정질 셀룰로스(microcrystalline cellulose: MCC) 또는 셀룰로스겔, 예컨대, 아비셀(Avicel) PH101을 포함하거나, 본질적으로 이루어지거나, 또는 이루어진, 펠릿.
- [0020] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 코어는 약 30% 내지 약 80중량%, 약 30중량% 내지 약 75중량%, 약 30중량% 내지 약 70중량%, 약 30중량% 내지 약 65%, 또는 약 30중량% 내지 약 60중량%의 아캄프로세이트 칼슘을 포함하는, 펠릿.
- [0021] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 코어는 약 40% 내지 약 80중량%, 약 40중량% 내지 약 75중량%, 약 40중량% 내지 약 70중량%, 약 40중량% 내지 약 65%, 또는 약 40중량% 내지 약 60중량%의 아캄프로세이트 칼슘을 포함하는, 펠릿.
- [0022] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 코어는 약 50중량% 내지 약 90중량%, 약 50중량% 내지 약 85중량%, 약 50중량% 내지 약 80중량%, 약 50중량% 내지 약 75중량%, 약 50중량% 내지 약 70중량%, 약 50중량% 내지 약 65%, 또는 약 50중량% 내지 약 60중량%의 아캄프로세이트 칼슘을 포함하는, 펠릿.
- [0023] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 코어는 약 60중량% 내지 약 90중량%, 약 60중량% 내지 약 85중량%, 약 60중량% 내지 약 80중량%, 약 60중량% 내지 약 75중량%, 약 60중량% 내지 약 70%, 또는 약 60중량% 내지 약 65중량%의 아캄프로세이트 칼슘을 포함하는, 펠릿.
- [0024] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 방출 코팅은 EC 이외의 열가소성 셀룰로스 에터, 또는 1종 이상의 열가소성 셀룰로스 에터와 EC의 혼합물을 포함하는, 펠릿.
- [0025] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 방출 코팅은 HPMC, 또는 HPMC와 EC의 혼합물을 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이들로 이루어진, 펠릿. 예시적인 EC는 에틸 셀룰로스 10 표준품, 에틸 셀룰로스 20 표준품 및 이들의 조합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0026] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 방출 코팅은 HPMC를 포함하거나, 이것으로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이것으로 이루어지고, EC가 없거나 또는 실질적으로 없는, 펠릿.
- [0027] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 방출 코팅은 HPMC와 EC의 혼합물을 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나 또는 이들로 이루어지되, HPMC 대 EC의 비는 중량으로 약 4.5 내지 약 0.5, 약 4 내지 약 1, 약 3.5 내지 약 1.5; 약 3 내지 약 2, 또는 약 2.5인, 펠릿.
- [0028] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 방출 코팅은 HPMC와 EC의 혼합물을 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이들로 이루어지되, 상기 HPMC 대 EC의 비는 중량으로 약 5 내지 약 1, 약 4.5 내지 약 1, 약 4 내지 약 1, 약 3.5 내지 약 1; 약 3 내지 약 1, 약 2.5 내지 약 1, 약 2 내지 약 1, 또는 약 1.5 내지 약 1인, 펠릿.
- [0029] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 방출 코팅은 HPMC와 EC의 혼합물을 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나 또는 이들로 이루어지되, HPMC 대 EC의 비는 중량으로 약 1 이상인, 펠릿.
- [0030] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 방출 코팅은 HPMC와 EC의 혼합물을 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나 또는 이들로 이루어지되, HPMC 대 EC의 비는 중량으로 약 1 초과인, 펠릿.
- [0031] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 방출 코팅은 1종 이상의 부형제, 예컨대, 유화제, 카나우바 왁스, 셀락 등, 및 앞서 언급한 것의 임의의 조합물을 더 포함하는, 펠릿.
- [0032] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 방출 코팅은 시트레이트 에스터, 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지

만, 트라이에틸 시트레이트, 트라이에틸 시트레이트 및 관련된 에스터 아세틸 트라이에틸 시트레이트, 트라이뷰틸 시트레이트, 및 아세틸 트라이뷰틸 시트레이트, 및 이들의 조합물을 더 포함하는, 펠릿.

- [0033] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 HPMC 또는 HPMC와 EC의 혼합물은 적어도 약 50중량%, 약 60중량%, 약 65중량%, 약 70중량%, 약 75%, 또는 약 80%의 방출 코팅인, 펠릿.
- [0034] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 방출 코팅은 상기 코어에 약 5w/w% 내지 약 30w/w%, 약 5w/w% 내지 약 25w/w%, 약 5w/w% 내지 약 20w/w%, 약 5w/w% 내지 약 15w/w%, 약 5w/w% 내지 약 10 w/w%, 또는 약 5w/w% 내지 약 7 w/w%의 추가적인 중량을 더하는, 펠릿. 본 명세서의 각각의 이러한 예에서, 중량 백분을 증가는 선택적으로 (+w)/w로서 표기된다.
- [0035] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 방출 코팅은 상기 코어에 약 3w/w% 내지 약 15w/w%, 약 3w/w% 내지 약 12w/w%, 약 3w/w% 내지 약 10 w/w%, 또는 약 3w/w% 내지 약 7 w/w%의 추가적인 중량을 더하는, 펠릿. 중량 차이는 개개의 코어, 복수의 코어에 또는 복수의 코어에 대한 평균으로서 적용 가능하다는 것이 이해되어야 한다.
- [0036] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 장용 코팅은 음이온성 중합체, 예컨대, 아크릴레이트 및/또는 메타크릴레이트 라디칼, 및 이들의 에스터를 포함하는 중합체 또는 공중합체를 포함하는, 펠릿. 예시적으로, 장용 코팅은 메타크릴산과 메틸 메타크릴레이트의 공중합체이다. 예시적으로, 산 잔기 대 에스터 잔기의 비는 약 1:3 내지 약 3:1, 또는 약 1:2 내지 약 1:1의 범위이다.
- [0037] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 장용 코팅은 유드라짓(Eudragit) S, 유드라짓 L, 예컨대, 유드라짓 L30 D55 및 유드라짓 L100 D55 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 유드라짓 중합체를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이들로 이루어진, 펠릿.
- [0038] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 장용 코팅은 1종 이상의 부형제, 예컨대, 유화제, 고화방지제, 활택제 등을 더 포함하는, 펠릿.
- [0039] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 장용 코팅은 시트레이트 에스터, 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 트라이에틸 시트레이트, 트라이에틸 시트레이트 및 관련된 에스터 아세틸 트라이에틸 시트레이트, 트라이뷰틸 시트레이트, 및 아세틸 트라이뷰틸 시트레이트, 및 이들의 조합물을 더 포함하는, 펠릿.
- [0040] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 장용 코팅은 탭크를 더 포함하는, 펠릿.
- [0041] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 음이온성 공중합체는 적어도 약 40중량%, 약 45중량%, 약 50중량%, 약 55중량%, 약 60중량%, 약 65% 또는 약 70%의 상기 장용 코팅인, 펠릿.
- [0042] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 시트레이트 에스터 및 탭크를 더 포함하되, 상기 시트레이트 에스터 대 탭크의 비는 중량으로 약 1 이하, 약 0.75 이하, 또는 약 0.5 이하인, 펠릿.
- [0043] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 장용 코팅은 상기 방출 코팅된 코어에 약 30w/w% 내지 약 60w/w%, 약 30w/w% 내지 약 55w/w%, 약 30w/w% 내지 약 50w/w%, 약 30w/w% 내지 약 45 w/w%, 또는 약 30w/w% 내지 약 40 w/w%의 추가적인 중량을 더하는, 펠릿.
- [0044] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 장용 코팅은 상기 방출 코팅된 코어에 약 35w/w% 내지 약 60w/w%, 약 35w/w% 내지 약 55w/w%, 약 35w/w% 내지 약 50w/w%, 약 35w/w% 내지 약 45 w/w%, 또는 약 35w/w% 내지 약 40 w/w%의 추가적인 중량을 더하는, 펠릿.
- [0045] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 장용 코팅은 상기 방출 코팅된 코어에 약 40w/w% 내지 약 60w/w%, 약 40w/w% 내지 약 55w/w%, 약 40w/w% 내지 약 50 w/w%, 또는 약 40w/w% 내지 약 45 w/w%의 추가적인 중량을 더하는, 펠릿. 중량 차이는 개개의 방출 코팅된 코어, 복수의 방출 코팅된 코어에, 또는 복수의 방출 코팅된 코어에 대한 평균으로서 적용 가능하다는 것이 이해되어야 한다.
- [0046] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 적어도 약 30중량%, 적어도 약 35중량%, 적어도 약 40중량%, 적어도 약 45중량%, 적어도 약 50중량%, 적어도 약 55%, 또는 적어도 약 60중량%의 아캄프로세이트 칼슘을 포함하는, 펠릿.
- [0047] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 적어도 약 35중량%, 적어도 약 36중량%, 적어도 약 37중량%, 적어도 약 38중량%, 적어도 약 39중량%, 적어도 약 40중량%, 적어도 약 41중량%, 적어도 약 42중량%, 적어도 약 43중량%, 적어도 약 44중량% 또는 적어도 약 45중량%의 아캄프로세이트 칼슘을 포함하는, 펠릿.
- [0048] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 적어도 약 0.1중량%, 적어도 약 1중량%, 적어도 약 2중량%, 적어도 약 3중량

%, 적어도 약 4중량%, 적어도 약 5중량%, 적어도 약 6중량% 또는 적어도 약 7중량%의 HPMC를 포함하는, 펠릿.

- [0049] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 적어도 약 0.5중량%, 적어도 약 1중량%, 적어도 약 1.5중량%, 적어도 약 2중량%, 적어도 약 2.5중량%, 적어도 약 3중량%, 적어도 약 3.5중량%, 적어도 약 4중량%, 적어도 약 4.5중량%, 또는 적어도 약 5중량%의 HPMC를 포함하는, 펠릿.
- [0050] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 5중량% 미만, 4중량% 미만, 3중량% 미만, 2중량% 미만, 1.5중량% 미만, 1중량% 미만 또는 0.5중량% 미만의 EC를 포함하는, 펠릿.
- [0051] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 30중량% 미만, 25중량% 미만, 20중량% 미만, 15중량% 미만 또는 10중량% 미만의 음이온성 중합체를 포함하는, 펠릿. 예시적으로, 음이온성 중합체는 아크릴레이트 및/또는 메타크릴레이트 라디칼, 및 이의 에스터, 예컨대, 유드라짓을 포함하는 중합체 또는 공중합체이다.
- [0052] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 5000ppm 미만, 4000ppm 미만, 3000ppm 미만, 2500ppm 미만, 2000ppm 미만, 1500ppm 미만, 500ppm 미만 또는 100ppm 미만의 총 유기 용매, 예컨대, 아세톤, 아이소프로판올 등을 포함하는, 펠릿.
- [0053] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 5000ppm 미만, 4000ppm 미만, 3000ppm 미만, 2500ppm 미만, 2000ppm 미만, 1500ppm 미만, 500ppm 미만 또는 100ppm 미만의 아이소프로판올을 포함하는, 펠릿.
- [0054] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 유기 용매, 예컨대, 아세톤, 아이소프로판올 등이 실질적으로 없거나, 또는 없는, 펠릿.
- [0055] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 아이소프로판올 또는 아세톤, 또는 둘 다 실질적으로 없거나, 또는 없는, 펠릿.
- [0056] 중량 백분율 또는 중량 비의 본 명세서의 각각의 설명은 개개의 펠릿뿐만 아니라 복수의 펠릿에 적용 가능하며, 여기서 백분율 또는 비는 복수의 펠릿의 평균을 지칭한다는 것이 이해되어야 한다. 또한 복수의 펠릿은 벌크 샘플 또는 개개의 투약 단위 중 하나를 지칭할 수 있다는 것이 이해되어야 한다.
- [0057] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 활성 성분은 펠릿에서 균질하게 분산된, 펠릿.
- [0058] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 코어는 질감이 실질적으로 매끄러운, 펠릿.
- [0059] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 코어는 질감이 실질적으로 비다공성인, 펠릿.
- [0060] 앞의 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 코어 및/또는 상기 방출 코팅된 코어는 실질적으로 구체인, 펠릿.
- [0061] 다른 실시형태에서, 크기가 약 0.25 내지 약 3mm, 또는 약 0.25 내지 약 2.5mm, 또는 약 0.25 내지 약 2mm, 또는 약 0.25 내지 약 1.5mm, 또는 약 0.5mm 내지 약 3mm, 또는 약 0.5 내지 약 2.5mm, 또는 약 0.5mm 내지 약 2mm, 또는 약 0.5mm 내지 약 1.5mm의 범위인 복수의 펠릿이 기재된다. 다른 실시형태에서, 투약 단위에서 대다수의 펠릿은 앞서 언급한 범위 내에 속한다. 펠릿 크기는 스프링클용으로 라벨링된 약물 제품에 대한 비드 크기 (Bead Size for Drug Products Labeled for Sprinkle)(<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm240243.pdf>에서 현재 US-FDA 가이드에 따름)에 기재된 것과 같은 임의의 통상적인 방법에 의해 결정될 수 있다.
- [0062] 다른 실시형태에서, 크기가 약 0.25 내지 약 1mm, 또는 약 0.5 내지 약 1mm, 약 0.25 내지 약 0.75mm, 또는 약 0.5 내지 약 0.75mm 범위인 복수의 펠릿이 본 명세서에 기재된다. 다른 실시형태에서, 투약 단위에서 대다수의 펠릿은 앞서 언급한 범위 내에 속한다.
- [0063] 다른 실시형태에서, 크기가 약 0.5mm 내지 약 3mm, 또는 약 0.5mm 내지 약 2.5mm, 또는 약 0.5 내지 약 2mm, 또는 약 0.5mm 내지 약 1.5mm의 범위인 복수의 펠릿이 본 명세서에 기재되며, 여기서 펠릿은 적어도 30중량%, 적어도 35중량%, 적어도 40중량%, 적어도 45중량% 또는 적어도 50중량%의 아캄프로세이트 나트륨을 포함한다.
- [0064] 다른 실시형태에서, 크기가 약 0.25 내지 약 1mm, 또는 약 0.5 내지 약 1mm, 또는 약 0.5 내지 약 0.75mm의 범위인 복수의 펠릿이 본 명세서에 기재되며, 여기서 펠릿은 적어도 50중량%, 적어도 55중량%, 적어도 60중량%, 적어도 65중량%, 또는 적어도 70중량%의 아캄프로세이트 나트륨을 포함한다.
- [0065] 펠릿 크기 및 약물 부하는 다른 것을 고려하여 선택될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 예를 들어, 더 작은 펠릿 또는 펠릿 범위는 예시적으로 더 큰 펠릿 또는 펠릿 범위보다 더 큰 약물 부하를 가질 수 있다.

- [0066] 다른 실시형태에서, pH 1.2에서 10중량% 미만, 7중량% 미만, 5중량% 미만, 4중량% 미만, 3중량% 미만, 2중량% 미만 또는 1중량% 미만의 방출을 달성하는 스프링클 제형이 본 명세서에 기재된다.
- [0067] 다른 실시형태에서, pH 6.8 완충제 중에서 30분 내에 아캄프로세이트의 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과 또는 90% 초과를 달성하는 스프링클 제형이 본 명세서에 기재된다.
- [0068] 다른 실시형태에서, pH 6.8 완충제 중에서 90분 내에 아캄프로세이트의 85% 초과, 90% 초과, 92% 초과, 95% 초과 또는 97% 초과를 달성하는 스프링클 제형이 본 명세서에 기재된다.
- [0069] 다른 실시형태에서, pH 6.8 완충제 중에서 60분 내에 아캄프로세이트의 85% 초과, 90% 초과, 92% 초과, 95% 초과 또는 97% 초과를 달성하는 스프링클 제형이 본 명세서에 기재된다.
- [0070] pH 1.2에서 그리고/또는 pH 6.8 완충제에서 임의의 통상적인 시험관내 분석을 이용하여 API 방출이 평가된다는 것이 이해되어야 한다.
- [0071] 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 펠릿은 약제학적 스프링클 제형에 포함된다.
- [0072] 다른 실시형태에서, 복수의 펠릿 또는 이의 약제학적 제형은 유효제, 착색제, 유동제, 활택제, 충전제, 향수, 향미제, 향미 증진제, 향미 가리움제 또는 발포제 또는 앞서 언급한 것의 임의의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 첨가제를 추가로 포함한다.
- [0073] 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 펠릿, 및 이의 약제학적 제형은 질환을 치료하는 데 유용하다.
- [0074] 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 펠릿 및 이의 약제학적 제형은 질환을 치료하기 위한 의학의 제조에서 유용하다.
- [0075] 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 펠릿 및 이의 약제학적 제형은 질환을 치료하기 위한 방법에서 유용하며, 상기 방법은 예시적으로 약 5.5 이하의 pH를 갖는 식품 상에 또는 식품 내로 조성물 또는 투약 단위를 스프링클함으로써 본 명세서에 기재된 조성물 또는 투약 단위를 투여하는 단계를 포함하되, 식품은 섭취될 것이다. 조성물 및 투약 단위가 구성되며, 동시에 또는 일제히 섭취되기에 적합하다.
- [0076] 다른 실시형태에서, 식품은 사과소스 또는 요거트이다.
- [0077] 다른 실시형태에서, 투약 단위가 기재된다.
- [0078] 다른 실시형태에서, 투약 단위는 캡슐 내에 함유된 복수의 펠릿이다.
- [0079] 다른 실시형태에서, 투약 단위는 사쥬, 예컨대, 알루미늄 파우치에 함유된 복수의 펠릿이다.
- [0080] 다른 실시형태에서, 투약 단위는 빨대에 함유된 복수의 펠릿이다.
- [0081] 다른 실시형태에서, 활성 성분은 아캄프로세이트 칼슘이고, 단위 용량은 약 100mg 내지 약 2500mg 또는 아캄프로세이트에 대응한다.
- [0082] 다른 실시형태에서, 단위 용량은 약 333mg 아캄프로세이트 칼슘을 함유한다.
- [0083] 다른 실시형태에서, 단위 용량은 약 600, 약 400, 약 300, 또는 약 200mg 아캄프로세이트 칼슘을 함유한다.
- [0084] 다른 실시형태에서, 단위 용량은 약 600, 약 400, 약 300, 또는 약 200mg 아캄프로세이트를 함유한다.
- [0085] 다른 실시형태에서, 하나 이상의 투약 단위가 1일당 1 내지 4회, 또는 1일당 2 내지 3회 투여된다.
- [0086] 다른 실시형태에서, 1 또는 2개의 투약 단위가 1일당 3회 투여된다.
- [0087] 다른 실시형태에서, 1 또는 2개의 투약 단위가 1일당 2회 투여된다.
- [0088] 상기 기재한 그리고 본 명세서 내의 다른 곳의 양상 및 실시형태의 모든 허용 가능한 조합은 본 명세서에 기재된 본 발명의 추가적인 양상 및 실시형태라는 것이 이해되어야 한다.
- [0089] "생체이용 가능성"은 대상체에 대한 약물의 투여 후 대상체의 전신 순환에 도달하는 약물의 비율 및 양을 지칭하며, 예를 들어, 약물에 대한 혈장 또는 혈액 농도-대-시간 프로파일을 평가함으로써 결정될 수 있다.
- [0090] "장용 코팅"은 약물을 위의 더 낮은 pH로부터 보호하기 위해, 분해를 감소시키기 위해 그리고/또는 조기 용해를 감소 또는 방지하기 위해 적용된 중합체 장벽 또는 경구 의학을 지칭한다. 위에서 아캄프로세이트 칼슘의 방출

은 위장의 고통 및/또는 위의 자극을 야기한다는 것이 보고되었다.

- [0091] "약제학적으로 허용 가능한"은 연방 정부 또는 주 정부의 구체 기관에 의해 승인되거나 또는 승인 가능하거나, 또는 미국 약전 또는 동물 및 더 구체적으로는 인간에서 사용하기 위한 다른 일반적으로 인식되는 약전에 열거된 것을 지칭한다.
- [0092] "염"은 양이온 및 음이온의 조립체로 이루어진 화학적 화합물을 지칭한다. 본 개시내용의 화합물의 염은 화학량론적 그리고 비화학량론적 형태의 염을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 의약에서의 그의 잠재적 용도 때문에, 활성 성분의 염은 약제학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0093] "약제학적으로 허용 가능한 염"은 모 화합물의 요망되는 약학적 활성을 갖는 화합물의 염을 지칭한다. 활성 성분이 아캅프로세이트일 때, 염은 칼슘염일 수 있다.
- [0094] "약제학적 조성물"은 적어도 하나의 활성 성분 및 적어도 하나의 활성 성분과 함께 대상체에게 투여되는 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 비히클을 지칭한다.
- [0095] "스프링클 제형"은 형상이 타원형 또는 일반적으로 구형 또는 원통형일 수 있고, 크기가 현재 FDA에 의해 0.82 mm 내지 3.04mm(+ 또는 - 10% 변화)인 것으로 정해져 있으며 저작에 의해 또는 저작 없이 식품과 함께 경구 투여될 수 있는, 장용 코팅된 비드 또는 펠릿을 지칭한다. 스프링클은 몇몇 형상, 예컨대, 형상이 원통형, 둥근 말단을 갖는 원통형, 아령형, 타원형 또는 구형으로 제조될 수 있다. 문헌["*Guidance for Industry Size of Beads in Drug Products Labeled for Sprinkle*," U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) May 2012 CMC Rev. 1] 참조. 더 구형인 펠릿은 다음의 속성 중 하나 이상을 가질 수 있다는 것이 이해된다: 더 낮은 편심(eccentricity), 더 소수의 그리고/또는 더 작은 평면 영역, 더 소수의 그리고/또는 더 낮은 피크, 점 또는 중요성, 더 소수의 그리고/또는 얇은 돌출부, 자국 또는 함몰.
- [0096] "사체"는, 예를 들어, 모두 4개의 측면 상에서 함께 2개의 층을 결합함으로써 이루어진 작은 가용성 패키지이다. 약제학적 기술에서, 상기 용어는 종종 액체, 분말, 크림, 페이스트 또는 과립으로서 제공될 수 있는 제형의 용량을 함유하는 일회용, 밀봉, 가요성 알루미늄 파우치를 지칭한다.
- [0097] "대상체"는 포유류, 예를 들어, 인간을 지칭한다.
- [0098] "지속 방출" 또는 "변형된 방출"은 동일한 투여 경로에 의한 동일 화합물의 즉시 방출 제형의 투여에 의해 달성된 것에 비해 장기간의 시간에 걸쳐 대상체의 전신 순환에서 화합물 또는 이의 활성 대사물질의 치료적 또는 예방적 농도를 달성하는 데 효과적인 비율로 약제학적 조성물의 투약 형태로부터의 화합물의 방출을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 화합물의 방출은 적어도 약 2시간, 적어도 약 4시간, 적어도 약 6시간, 적어도 약 8시간, 적어도 약 12시간, 그리고 일부 실시형태에서, 적어도 약 16시간, 적어도 약 20시간 또는 적어도 약 24시간의 시간 기간에 걸쳐 일어난다.
- [0099] 임의의 질환을 "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 질환 또는 장애의 임상 증상 중 적어도 하나의 저지 또는 개선, 질환 또는 질환의 임상 증상 중 적어도 하나를 획득할 위험의 감소, 질환 또는 질환의 임상 증상 중 적어도 하나의 발생 감소 또는 질환 또는 질환의 임상 증상 중 적어도 하나의 발생 위험의 감소를 지칭한다. "치료하는" 또는 "치료"는 또한 질환을 신체적으로(예를 들어, 인식 할 수 있는 증상의 안정화), 생리학적으로(예를 들어, 물리적 매개변수의 안정화), 또는 둘 다로 저해하는 것, 및 대상체가 인식 가능하거나 또는 인식 가능하지 않을 수 있는 적어도 하나의 매개변수를 저해하는 것을 지칭한다. 소정의 실시형태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 대상체가 질환을 아직 경험하지 않거나 또는 질환 증상을 나타내지 않을 때조차, 질환 또는 장애에 노출되거나 또는 성향을 가질 수 있는 대상체에서 질환 또는 이의 적어도 하나 이상의 증상의 개시를 지연시키는 것을 지칭한다.
- [0100] "치료적 유효량"은 질환, 또는 질환의 임상 증상 중 적어도 하나를 치료하기 위해 대상체에게 투여될 때, 질환 또는 이의 증상의 이러한 치료에 영향을 미치는 데 충분한 화합물의 양을 지칭한다. "치료적 유효량"은, 예를 들어, 화합물, 질환 및/또는 질환의 증상, 질환의 중증도 및/또는 질환 또는 장애의 증상, 치료 중인 대상체의 연령, 체중 및/또는 건강상태, 및 처방하는 의사의 판단에 따라 다를 수 있다. 임의의 주어진 예에서 적절한 양은 당업자에 의해 확인되거나 또는 일상적 실험에 의해 결정될 수 있다.
- [0101] "치료적 유효 용량"은 대상체에서 질환 또는 장애의 효과적인 치료를 제공하는 용량을 지칭한다. 치료적 유효 용량은 화합물에 따라 그리고 대상체에 따라 다를 수 있으며, 대상체의 병태 및 전달 경로와 같은 인자에 의존

할 수 있다. 치료적 유효 용량은 당업자에게 공지된 일상적인 약학적 절차에 따라 결정될 수 있다.

- [0102] 다른 실시형태에서, API 화합물은 펠릿을 형성하기 위하여 방출 코팅에 의해 둘러싸이고, 추가로 장용 코팅에 의해 둘러싸인 펠릿의 코어에서 균질하게 분산된다. 낮은 pH에서 낮은 용해도를 갖는 장용 코팅은 펠릿이 위를 나간 후까지 펠릿으로부터 API의 방출을 지연시킨다. 중성의 상부 장에서, 장용 코팅은 용해되고, 방출 코팅을 노출시킨다. 방출 코팅은 약 5 초과의 pH에서 서서히 용해되어, API를 서서히 방출시킨다.
- [0103] 본 명세서에 기재된 펠릿은 HPMC 또는 HPMC와 EC의 혼합물을 포함하는 방출 코팅을 포함한다. HPMC는 또한 본 명세서에 기재된 바와 같이 코어에서 희석제로서 사용될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. HPMC 또는 HPMC와 EC의 혼합물을 포함하거나, 본질적으로 이루어지거나 또는 이루어진 방출 코팅은 캅폴(등록상표) 및 아캅폴(등록상표), 및 또한 EC 방출 코팅을 포함하는 대안 스프링클 제형에 비해 더 양호한 PK 수행 특징을 제공할 수 있다는 것이 예상치 못하게 발견되었다.
- [0104] HPMC 및 HPMC와 EC의 혼합물이 pH 6.8에서의 비슷한 코팅 두께에서 EC 단독에 비해 코어 내 활성 성분의 더 빠른 방출을 제공한다는 것이 예상치 못하게 발견되었다. 방출 코팅 두께는 방출과 관련되며, 더 얇은 코팅은 더 완전한 방출을 제공한다는 것이 이해된다. 그럼에도 불구하고, HPMC 또는 HPMC와 EC의 혼합물을 포함하거나, 본질적으로 이루어지거나 또는 이루어진 방출 코팅은 비슷한 두께에서의 EC, 및 심지어 더 얇은 두께를 갖는 EC 코팅에 비해 더 완전한 방출을 제공한다는 것이 예상치 못하게 발견되었다.
- [0105] 이론에 의해 구속되는 일 없이, 더 구형의 형상은 다회 용량 이상으로 더 양호한 방출 프로파일, 및/또는 더 일관된 방출 프로파일, 예컨대, 사전결정된 pH, 예컨대, pH 약 6.8에서 더 빠른 그리고/또는 더 완전한 방출을 제공할 것으로 여겨진다. 그러나, EC 단독을 이용하는 경우, pH 6.8에서 방출의 더 빠른 개시 및/또는 충분히 속방성의 펠릿을 제공하기 위해 더 완전하게 구형이 될 때에 예외적으로 얇은 방출 코팅이 필요할 수 있다는 것이 예상치 못하게 발견되었다. 예외적으로 얇은 방출 코팅은 일관성 있게 제조하는 것이 어려우며, 제대로 제조되었을 때조차, 위에서 API의 초기 방출 및/또는 고통을 야기하는 장관에서의 방출 스파이크, 불량한 흡수 또는 노출 변화를 초래할 수 있는 누출의 경향이 더 많다.
- [0106] 더 얇은 방출 코팅에 대한 대안으로서, HPMC 및 HPMC와 에틸 셀룰로스의 혼합물은 누출을 피하기 위해 충분한 두께로 적용될 수 있는 한편, 동시에 pH 6.8에서 적절한 시간에 방출의 빠른 개시 및 더 빠른 방출 코팅을 제공한다는 것이 예상치 못하게 발견되었다. 또한 코팅 두께의 더 큰 가요성은 품질 보증 및 제어를 개선시킴으로써 기술적 제조 이점을 제공할 수 있다는 것이 이해된다.
- [0107] 더 빠른 방출 제형은 치료 중인 숙주 동물에 대한 더 높고 더 양호한 지속적 노출을 둘 다 제공한다는 것이 예상치 못하게 발견되었다. 예를 들어, 또한 방출이 너무 느리다면, 신장 청소율은 흡수율과 경쟁하여, API의 더 낮은 지속 순환 수준 및 더 낮은 치료적 이점을 야기할 수 있다는 것이 발견되었다. 따라서, 지속적 방출은 유리하게 신장 청소율보다 더 빠르다는 것이 이해되어야 한다. 추가로, 방출이 너무 느리다면, 배설물에서 무손상 펠릿이 관찰되는데, 이는 API의 더 낮은 지속 순환 수준 및 더 낮은 치료적 이점을 야기한다.
- [0108] 더 빠른 pH 6.8 분석 방출 프로파일은 놀랍게도 적어도 2시간, 적어도 3시간, 적어도 4시간, 적어도 5시간, 적어도 6시간 또는 적어도 8시간에 걸쳐 생체내에서 API의 지속적인, 그리고 최소로 변하는 순환 수준과 상관관계가 있다는 것이 발견되었다.
- [0109] 예를 들어, 펠릿은 본 명세서에 기재되며, 여기서 666mg의 아캅프로세이트 칼슘에 대응하는 용량은 도 3에 나타난 바와 같이, 거의 12시간 동안 숙주 동물에서 1 내지 5 μ g/ml 순환, 및 6시간 초과 동안 2 내지 5 μ g/ml 순환을 제공한다.
- [0110] 추가로, 본 명세서에서 HPMC 또는 HPMC와 에틸 셀룰로스의 혼합물을 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나 또는 이루어진 방출 코팅은 더 양호한 API 회수를 제공할 수 있다는 것이 관찰되었다. 본 명세서에서 HPMC 또는 HPMC와 에틸 셀룰로스의 혼합물을 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나 또는 이루어진 코팅은 종종 60% API 회수를 제공하는 에틸 셀룰로스 코팅에 비해 약 80% 초과, 약 85% 초과, 약 90% 초과, 약 92%, 또는 심지어 약 95% 초과 API를 제공할 수 있다는 것이 관찰되었다.
- [0111] 다른 실시형태에서, 통상적인 펠릿, 예컨대, 에틸 셀룰로스 코팅을 갖는 펠릿에 비해 더 낮은 누설을 나타내는 펠릿이 기재된다. 누설은 GI 고통을 야기할 수 있고, 따라서, 더 두꺼운 장용 코팅이 필요할 수 있다. 본 명세서에 기재된 방출 코팅은 더 얇은 장용 코팅이 사용되게 허용한다는 것이 발견되었다. 더 얇은 장용 코팅의 결과는 pH 1.2에서 초기 방출은 여전히 완화되며, pH 6.8에서 장용 코팅의 더 빠르고 더 완전한 용해가 달성된다는 것이다. 따라서, 도 3에 나타내는 바와 같이, pH 6.8에서 방출 시작의 지연은 최소화되며, 본 명세서에 기재

된 펠릿은 약 1시간 내에 $1\mu\text{g}/\text{ml}$ 초과지속 용량에 도달하는 반면, 아캄프롤은 4시간 후까지 순환을 시작하지 않는다.

- [0112] 추가로, HPMC 또는 HPMC와 에틸 셀룰로스의 혼합물을 포함하거나, 본질적으로 이루어지거나, 또는 이루어진 방출 코팅은 장용 코팅의 수성 분산물 사용이 코팅 과정에서 사용되도록 허용하기에 충분히 튼튼하다는 것을 예상치 못하게 발견하였다. 다수의 통상적인 장용 코팅 조성물은 유기 용매, 예컨대, 아세톤 및/또는 아이소프로판올을 포함한다. 유기 용매는 당업계의 기법 상태를 이용하여 제거하는 것이 어렵다는 것을 관찰하였다. 예를 들어, 잔여 아이소프로판올은 몇 시간 동안의 건조 후, 연장된 경화 시간, 더 높은 아세톤/아이소프로판올 비를 포함하는 장용 코팅 조성물의 이용, 대안의 부형제의 이용, 분사 기기의 변화, 및 더 낮은 장용 코팅 수준 및 두께에서조차 3000ppm, 4000ppm, 및 심지어 5000ppm을 초과하는 수준으로 일상적으로 발견되었다. 모든 경우에, 아이소프로판올 수준은 여전히 최적 수준을 초과하였다.
- [0113] 놀랍게도 고도로 가용성의 아캄프로세이트 칼슘 API, 및 중성 pH에서 API의 빠른 개시 및 빠른 방출을 제공하도록 설계된 방출 코팅에 의한 때조차, 본 명세서에 기재된 방출 코팅은 수성 장용 코팅 조성물의 사용을 허용한다는 것을 발견하였다. 따라서, 또한 잔여 유기 용매의 낮은 역치 수준을 충족시키는 펠릿, 그리고 또한 잔여 유기 용매, 예컨대, 아세톤 및 아이소프로판올이 실질적으로 없거나 또는 완전히 없는 펠릿이 본 명세서에 기재된다.
- [0114] 대안의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 펠릿은 메타크릴산의 하나 이상의 중합체, 예컨대, 유드라짓 중합체 및 에틸 셀룰로스 및/또는 HPMC를 포함하는 방출 변형제를 포함하는 장용 코팅을 포함한다. 이론에 의해 구속되는 일 없이, 메타크릴산의 중합체, 예컨대, 유드라짓 중합체 및 에틸 셀룰로스 및/또는 HPMC를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나 또는 이들로 이루어진 방출 코팅은 에틸 셀룰로스 코팅에 비해 더 양호한 PK 수행 특징을 제공할 수 있는 것으로 여겨진다. 예를 들어, 메타크릴산의 중합체, 예컨대, 유드라짓 중합체 및 에틸 셀룰로스 및/또는 HPMC의 혼합물을 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나 또는 이루어진 방출 코팅은 pH 1.2에서 0근처, 또는 0의 방출을 제공할 수 있지만, pH 6.8에서 빠르고 더 완전한 방출을 제공할 수 있다.
- [0115] 유럽특허 제0 453 001 A1호에 기재된 코팅, 다른 메타크릴산 공중합체, 메틸하이드록시프로필셀룰로스 프탈레이트, 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 등 및 앞서 언급한 것의 임의의 조합물을 포함하는 다른 대안의 장용 코팅이 또한 기재된다. 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:1(유드라짓(Eudragit)(등록상표) L 100; 메타크릴산 공중합체, USP/NF 타입 A) 및 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:2(유드라짓(등록상표) S; 메타크릴산 공중합체, USP/NF 타입 B)가 본 명세서에 기재된다.
- [0116] 본 명세서에 기재된 펠릿 제형은 선택적으로 1종 이상의 추가적인 첨가제, 예컨대, 윤활제, 착색제, 유동제, 활택제, 충전제, 향수, 향미 가리움제, 향미제, 향미 증진제, 예컨대, 감미제, (인공과 천연 둘 다), 발포제 등, 및 앞서 언급한 것의 임의의 조합물을 함유할 수 있다.
- [0117] 예시적인 윤활제는 아디프산, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산아연, 수산화된 식물성 오일, 염화나트륨, 스테로텍스, 폴리옥시에틸렌, 글리세릴 모노스테아레이트, 툴크, 폴리에틸렌 글리콜, 벤조산나트륨, 라우릴황산나트륨, 라우릴황산마그네슘, 스테아릴푸마르산나트륨, 경질 광유, 왁스 지방산 에스터, 예컨대, 글리세릴 베헤네이트("콤프리톨(Compritol)" 제품으로서 시판됨)를 포함하고, 상업적 윤활제는 "스티어-오-웨트(Stear-O-Wet)" 및 "마이바텍스(Myvatex) TL" 등 및 앞서 언급한 것의 임의의 조합물을 포함한다.
- [0118] 예시적인 활택제는 전분, 툴크, 락토스, 스테아레이트, 2염기성 인산칼슘, 탈산마그네슘, 산화마그네슘, 규산칼슘, 카보실, 실로이드(Syloid), 및 이산화규소 에어로겔 등 및 앞서 언급한 것의 임의의 조합물을 포함한다.
- [0119] 사체 벌크를 증가시키기 위한 예시적인 필러는 황산칼슘, 2-염기성과 3-염기성 둘 다, 전분, 탄산칼슘, 미정질 셀룰로스, 변성 전분, 락토스, 수크로스, 만니톨, 솔비톨 등 및 앞서 언급한 것의 임의의 조합물을 포함한다.
- [0120] 예시적인 향미제는 천연 및 합성 향미 액체, 휘발성 오일, 합성 향미 오일, 향미 방향제, 오일, 액체, 올레오레신 및 식물, 잎, 꽃, 열매, 줄기로부터의 추출물 및 이들의 조합물, 예컨대, 시트르산 오일, 예컨대, 레몬, 오렌지, 포도, 라임 및 자몽 및 과일 에센스(사과, 배, 복숭아, 포도, 딸기, 라즈베리, 체리, 자두, 파인애플, 살구 또는 다른 과일향을 포함)를 포함한다. 다른 예시적인 향미제는 알데하이드 및 에스터, 예컨대, 벤즈알데하이드(체리, 아몬드); 시트랄, 즉, 알파-시트랄(레몬, 라임); 네랄, 즉, 베타-시트랄(레몬, 라임); 데칸알(오렌지, 레몬); 알데하이드 C-8(시트러스 열매); 알데하이드 C-9(시트러스 열매); 알데하이드 C-12(시트러스 열매); 톨릴 알데하이드(체리, 아몬드); 2,6-다이메틸옥탄알(녹색 열매); 2-도데칸알(시트러스, 만다린); 등 및 앞서 언급한 것의 임의의 조합물을 포함한다.

- [0121] 예시적인 감미제는 글루코스(옥수수 시럽), 텍스트로스, 전화당, 프럭토스 및 이들의 혼합물(담체로서 사용되지 않을 때); 사카린 및 다양한 염, 예컨대, 나트륨염; 다이펩타이드 감미제, 예컨대, 아스파탐; 다이하이드로-켈론 화합물, 글라이시리진; 스테비아 레바우디아나(*Stevia Rebaudiana*)(스테비오사이드); 클로로 유도체 또는 수크로스, 예컨대, 수크랄로스; 및 당 알코올, 예컨대, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨 등, 수소화된 전분 가수분해물 및 합성 감미제, 예컨대, 3,6-다이하이드로-6-메틸-1-1-1,2,3-옥사티아진-4-온-2,2-다이옥사이드, 특히 이의 칼륨염(아세실람-K) 및 나트륨 및 칼슘염을 포함한다.
- [0122] 발포제는 활성 성분의 불쾌한 맛을 가리는 데 도움을 주기 위해 포함될 수 있다.
- [0123] 예시적인 색 첨가제는 식품, 약물 및 화장품 색소(FD&C), 약물 및 화장품 색소(D&C) 또는 외부 약물 및 화장품 색소(Ext. D&C)를 포함한다. 이들 색소는 염료, 레이크(lake) 및 소정의 천연 및 유도된 착색제이다. 유용한 레이크는 수산화알루미늄 또는 다른 적합한 담체를 포함한다.
- [0124] 활성 성분을 포함하는 활성 성분 또는 약제학적 조성물의 적절한 투약량은 몇몇 잘-확립된 프로토콜 중 어느 하나에 따라 결정될 수 있다. 예를 들어, 동물 연구, 예컨대, 마우스, 래트, 개 및/또는 원숭이를 이용하는 연구는 약제학적 화합물의 적절한 용량을 결정하기 위해 사용될 수 있다. 다른 중, 예를 들어, 인간에서 사용하기 위한 용량을 결정하기 위한 동물 연구로부터의 결과가 추론될 수 있다. 개는 목적하는 PK 프로파일을 이용하는 pH 1.2 및 pH 6.8에서의 시험관내 방출 분석과 상호 연관짓는 데 유용한 중이라는 것이 본 명세서에서 결정되었다. API를 빠르게, 예컨대, 30분에 적어도 70% 및 90분에 적어도 90%를 방출하는 펠릿은 장기간의 시간(12시간) 동안 순환에서 API의 높은 순환 수준(1 내지 5 μ g/ml)을 제공한다.
- [0125] 본 명세서에 기재된 펠릿 및 이의 제형은 글루타메이트-GABA 불균형을 특징으로 하는 신경전달 또는 인지장애, 붕괴된 또는 조절장애된 ERK 신호전달 경로를 특징으로 하는 장애 또는 뇌 발달, 학습, 기억 및 인지의 이상을 야기하는 신경발달질환(rasopathy)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 매우 다양한 질환을 치료하는 데 유용하다. 예시적인 질환은 자폐 스펙트럼 장애, 별도 지정이 없는 전반 발달 장애, 특발성 자폐증, 취약 X 증후군, 아스퍼거 증후군, 레트 증후군, 정신장애 V의 진단 및 통계학적 매뉴얼에서 추가로 언급되는 소아기 붕괴성 장애, 알코올 의존증, 이명, 수면무호흡증, 파킨슨병, 파킨슨병(PD)에서의 레보도파-유도 운동이상증, 알츠하이머 병(AD), 헌팅턴병(HD), 확산성 피질억제, 편두통, 조현병, 불안장애, 지연성 운동장애, 경직, 다발성 경화증, 다양한 유형의 통증, 또는 폭식, 나이 관련 인지장애가 있는 또는 위험에 있는 대상체, 경증의 인지 손상(MCI), 치매, 전구증상 AD, 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 양극성 장애, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 암 요법 관련 인지장애, 약물 유도 또는 독소 유도성 인지장애, 강박 행동, 물질 중독, 다운 증후군, 신경학적 결핍증 또는 장애와 관련된 증상(예를 들어, 양성 소아기 간질, 측두엽 간질, 시공간 결함, 불안장애, 응집, 과잉행동, 교반, 반복적 거동, 이상 또는 제한된 사회적 상호작용, 언어 및 학습 장애 및/또는 이들의 조합) 중 하나 이상의 감소시키거나, 중단시키거나, 개선시키거나 또는 방지하기 위한 신경학적 장애 및/또는 정신지체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0126] 소정의 실시형태에서, 정신지체, 자폐 스펙트럼 장애, 다운 증후군 및 취약 X 증후군을 갖는 아동은 본 명세서에 기재된 제형으로 치료될 수 있다. 아동은 영아(약 0 내지 약 1세), 아동(영아와 사춘기 사이의 삶의 기간) 및 사춘기(약 8세 내지 약 18세) 동안에 치료될 수 있다.
- [0127] 대상체에서 질환의 치료에서 효과적인 활성 성분의 양은 부분적으로 병태의 특성에 의존할 것이며, 당업계에 공지된 표준 임상 기법에 의해 결정될 수 있다. 추가로, 최적의 투약 범위를 동정하기 위해 시험관내 또는 생체내 분석이 사용될 수 있다. 투여될 활성 성분의 치료적 유효량은 또한 특히 치료 중인 대상체, 대상체의 체중, 질환의 중증도, 투여 방식 및 처방하는 의사의 판단에 의존할 수 있다.
- [0128] 약물의 단위 용량은 일반적으로 약 100mg 내지 약 2500mg이다. 바람직하게는, 단위 용량은 약 200 내지 약 500 mg(예를 들어, 약 333mg)이다. 단위 용량 형태는 전형적으로 1일당 1 내지 4회, 바람직하게는 1일당 2 내지 3회이다.
- [0129] 본 명세서에 기재된 펠릿 제형은 전형적으로 경구 투여용으로 의도된다. 예를 들어, 펠릿은 사용 시 개방되는 사체 또는 빨대, 및 섭취를 위해 식품 상에 스프링클되는 약물 제품에 패키징될 수 있다. 사과소스 및 요거트와 같은 바람직한 식품은 pH가 약 5.5 미만이다. 펠릿은 또한 캡슐에 동봉될 수 있는데, 이는 있는 그대로 취해지거나 또는 캡슐을 개방하여 섭취를 위해 내용물을 식품에 스프링클하여 취할 수 있다.
- [0130] 본 명세서에 기재된 펠릿 및 제형은 다른 치료적 활성 화합물, 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 그룹 I mGluR 길항제, 비전형적 항정신병 화합물을 포함하는 항정신병제, 신경 이완제 의약, 선택적 세로토닌 재흡수

저해제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 저해제(SNRI), 항우울제, 항-불안장애 의약, GABA_B 수용체 작용제, 무스카린 수용체 길항제, 자극제, 니코틴 수용체 작용제, 엔도카나비노이드 수용체 길항제, AMP A 작용제, a2-아드레날린 작용제 또는 항경련제 등과 함께 공동투여되거나 또는 공동투여에 적합할 수 있다는 것이 이해되어야 한다.

[0131] 본 명세서에 인용된 각각의 간행물은 본 명세서에 그의 전문이 참고로 편입된다.

[0132] 실시예

[0133] 아캄프로세이트 칼슘 약물 물질은 99.5% 내지 100%만큼 높은 분석%로 백색 또는 회백색 분말로서 IndSwift로부터 상업적으로 입수 가능하다. 달리 표시되지 않는 한, 희석제로서 사용될 본 명세서에 기재된 모든 부형제, 방출 코팅 성분, 또는 장용 코팅의 성분은 상업적으로 입수 가능한 공급원으로부터 얻는다.

[0134] API는 GI 자극을 야기하는 것으로 보고되며, 따라서, 아캄프로세이트 칼슘의 2가지의 현재 시판되는 제형은 장용 코팅된, 캄프랄(미국에서 포레스트 래버러토리즈(Forest Laboratories)에 의해 그리고 미국 외에서 머크 KGaA(Merck KGaA)에 의해 시판됨) 및 아캄프랄(Acampral)(썬 파마슈티칼스(Sun Pharmaceuticals))이다. 본 명세서에서 장용 중합체로 코팅된 펠릿은 경구 투여될 때 위에 대한 API의 조기 방출을 최소화하거나 또는 피하는 것으로 여겨진다.

[0135] 아캄프로세이트 스프링클 투약 형태의 예시적인 표적 제품 특징을 다음의 표에서 요약한다.

아캄프로세이트 스프링클 표적 약물 제품 속성

투약 형태	스프링클
강도	투약 단위당 333mg
패키징 구성	알루미늄 사쇄 또는 스트로에 패키징
안정성	하기에서 안정: 6개월까지 25°C/60% RH 6개월까지 40°C/75% RH

[0136]

[0137] 2가지의 상이한 크기/직경을 갖는 예시적인 코어 펠릿을 제조하였다. 두 코어 크기의 방출 특징, 및 그로부터 제조된 대응하는 펠릿은 상당하게 상이하지 않았다.

[0138] 본 명세서에 기재된 펠릿은 통상적인 기기 및 기법을 이용하여 제조 및 평가될 수 있다. 예를 들어, 예시적 기기는 공동 계류 중인 국제 특허 출원 PCT/US2016/030725에 기재되어 있다.

[0139] 스프링클의 평가를 위해 사용되는 분석 방법, 예컨대, 분석 및 용해 방법은 다음의 표에 요약한다.

아캄프로세이트 칼슘 스프링클에 대한 예시적인 분석 방법 설명

매개변수	
분석	완충제 : 4.0로 pH 조절된 TEA(0.5%)
	이동상 : 완충제
	희석제 : 밀리 큐 워터(Milli Q Water)
	크로마토그래피 시스템 : LC
	검출기 : 210nm
	칼럼 : 코스모실 5C18-PAQ (4.6*250mm, 5μ)(C18)
	유속 : 0.7mL/분
	체류 시간 : 20분
	칼럼 온도 : 25°C

[0140]

아캄프로세이트 칼슘 스프링클에 대한 예시적인 관련 물질 방법 설명

매개변수	
불순물 A	완충제 : pH를 6.5로 조절한 KH_2PO_4
	희석제 : 붕산염 완충제 용액 pH 10.4
	이동상 : 완충제: 아세토나이트릴: 메탄올(80:10:10)
	샘플 제조 : 플루오레사민 유도
	크로마토그래피 시스템 : LC
	검출기 : 261nm
	칼럼 : 디스커버리 HS C18, 15cm*4.6mm, 3 μm
	유속 : 1ml/분
	체류 시간 : 60분
다른 불순물	완충제 : 4.0로 pH 조절된 TEA(0.5%)
	이동상 : 완충제
	희석제 : 밀리 큐 워터
	크로마토그래피 시스템 : LC
	검출기 : 210nm
	칼럼 : 코스모실 5C18-PAQ (4.6*250mm, 5 μm)
	유속 : 0.7ml/분
	체류 시간 : 60분
	칼럼 온도 : 25 $^{\circ}\text{C}$
	총 불순물 : 방법 A + 방법 B 불순물

[0141]

예시적인 용해 방법

용해 배지	2 시간 동안 pH 1.2 다음에 3 시간 동안 pH 6.8
장치	USP-II(패들)
온도	37 $^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

[0142]

[0143]

실시에. 아캄프로세이트 칼슘 코어의 제조(#16/20 ASTM 및 #25/30 ASTM). 2가지의 예시적인 상이한 코어 크기를 갖는 펠릿(#16/20 및 #25/30)을 기재한다. 1.2mm 또는 0.8mm의 메쉬 크기를 통한 API+희석제, 예컨대, 아비셀(Avicel) PH 101의 습식 덩어리의 압출에 의해 코어를 제조하였다. 각각의 경우에, 압출된 물질을 10분 동안 2.1의 플레이트 RPM에서 압출과립기에 부하하여 일반적으로 구형으로 성형된 비코팅 코어를 얻었다.

아캄프로세이트 칼슘 비코팅 스프링클의 예시적인 조성물(B. No. SF14000746)

	성분	범주	g/배취
1	아캄프로세이트 칼슘*	API	500
2	아비셀 PH 101	희석제	500
총계			1000g

	성분	범주	g/배취
1	아캄프로세이트 칼슘*	API	600
2	아비셀 PH 101	희석제	400
총계			1000g

[0144]

[0145]

각각 200mg의 스프링클은 각각 100mg 또는 120mg의 아캄프로세이트 칼슘 API와 동등하였다. 스프링클 분석은 98% w/w 이상이였다.

[0146] 실시예. 코어의 용해.

pH 6.8 완충제에서 아캄프로세이트 칼슘 50:50 코어의 용해 (#16/20 ASTM)

	30 분	60 분	90 분	120 분	180 분	무한대
평균(n=3)	98	98	99	99	99	99
표준편차	1.7	1.0	1.0	1.2	1.2	1.0
RSD	1.73	1.02	1.01	1.21	1.21	1.01

[0147]

[0148] 실시예. 방출 코팅 조성물.

방출 코팅을 위한 예시적인 조성물

성분	중량 증가% w/w	200 g 배취 크기에 대한 양(g)*
SF16001493 (5% (+w)/w (4:1 w/w EC/HPMC 코팅))		
에틸 셀룰로스 20 표준품 프리미엄	-	7.68g
HPMC 3cps		1.92g
트라이에틸 시트레이트	25%	2.4g
IPA : 정제수	9:1	QS
SF16001518 & SF16001578 (5% (+w)/w (4:1 w/w EC/HPMC 코팅))		
에틸 셀룰로스 10 표준품 프리미엄	-	7.68g
HPMC 3cps		1.92g
트라이에틸 시트레이트	25%	2.4g
IPA : 정제수	9:1	QS

[0149]

[0150] 방출 코팅 조성물은 가공 장비에서 잠재적 손실을 설명하기 위해 20% 과량의 고체를 포함한다.

[0151] 실시예. 중간 방출 코팅 코어를 다음의 표에 나타낸다. API:회석제의 임의의 비, 예컨대, 약 50:50 내지 약 80:20(약 60:40을 포함)에 의한 코팅이 사용 가능하다.

성분	W/W%	SF17000105
아캄프로세이트 칼슘 코어 펠릿 #20/30	-	6.00 Kg
방출 코팅 성분		6.0 Kg 으로 취한 펠릿의 중량
에틸 셀룰로스 10 cps	-	0.1872 Kg
HPMC 3 cps	-	0.1248 Kg
트라이에틸 시트레이트	25%	0.078 Kg
IPA:물	9:1	4.484 g (4.036 Kg IPA + 0.4485 Kg H ₂ O)

[0152]

[0153] 방출 코팅 조성물은 가공 장비에서 잠재적 손실을 설명하기 위해 20% 과량의 고체를 포함한다.

방출 코팅을 위한 예시적인 제조 절차

용액 제조	기계 제어(GPCG 1.1 하부 분사)
5% w/w 중량 증가를 위해 제조한 용액	노즐 직경 - 0.8mm
20% w/w 중량 증가를 위해 고려한 과량 투입	하부 플레이트 - C형
교반시키면서 IPA: 물 용액에 첨가한 에틸 셀룰로스 및 HPMC 3cps	입구 온도 - 35℃ 내지 50℃
에틸 셀룰로스 용액에 첨가한 트라이에틸 시트레이트	제품 온도 - 30℃ 내지 40℃
용액은 코팅에 이용하기 전에 ASTM 60# 메쉬를 통과시킨다	배기 온도 - 40℃ 내지 50℃

[0154]

[0155] 실시예. 장용 코팅된 펠릿. 방출 코팅된 코어를 장용 코팅, 예컨대, 유드라짓 L 100 55 중합체로 추가로 코팅시

킨다. 장용 코팅을 위한 제형 조성을 다음의 표에 나타낸다.

장용 코팅을 위한 예시적인 제형 조성

성분	중량 증가 w/w%	200 g 배취 크기에 대한 양(g)
30%, 35% 및 40% (+w)/w 장용 코팅(SF16001141 & SF16001460)c 에 대해		
유드라짓 L 100 55(중합체 고체)	-	54.86
트라이에틸 시트레이트	25	13.71
벨크	50	27.43
아세톤: IPA: 정제수(희석제)	38.1: 57.13: 4.77	QS
40% 및 50% (+w)/w 장용 코팅(SF16001518 & SF16001578)에 대해		
유드라짓 L 100 55(중합체 고체)	-	68.57
트라이에틸 시트레이트	25	17.15
벨크	50	34.27
아세톤: IPA: 정제수(희석제)	38.1: 57.13: 4.77	QS

a 방출 코팅된 코어에 대해 40% (+w)/w 중량 증가를 위해 코팅 용액을 제조하지만, 그러나 각각 30%, 35% 및 40% (+w)/w를 제공하기 위해 코팅을 수행한다.

b 30% (+w)/w 다음에 샘플을 수집하고, 35% 및 40% (+w)/w 샘플을 얻기 위해 배취를 계속하였다.

c 40% (+w)/w 다음에 샘플을 수집하고, 50% (+w)/w 샘플을 얻기 위해 배취를 계속하였다.

[0156]

실시예. 장용 코팅에 대한 예시적 제조 절차를 다음의 표에 나타낸다.

[0157]

장용 코팅을 위한 예시적인 제조 절차

[0158]

장용 코팅을 위한 예시적인 제조 절차

용액 제조	기계 제어(GPCG 1.1 하부 분사)
50 % (+w)/w 중량 증가를 위해 제조한 용액	노즐 직경 - 1.2mm
20% w/w 중량 증가를 위해 고려한 과량 투입	하부 플레이트 - C형
유드라짓 L 100 55를 교반 하에 50%의 희석제에 첨가하였다	입구 온도 - 25℃ 내지 35℃
벨크 및 트라이에틸 시트레이트를 균질기 하에 50%의 희석제에 첨가하였다	제품 온도 - 25℃ 내지 30℃
균질화된 현탁액을 교반 하에 유드라짓 L 100 55에 첨가하였다	배기 온도 - 30℃ 내지 40℃
용액은 코팅에 이용하기 전에 ASTM 60# 메쉬를 통과시킨다	

[0159]

스프링클은 식용 기질, 예컨대, 사과소스 또는 요거트에 투여할 것으로 의도된다. 본 명세서에서 대부분의 사과소스 상표는 3 내지 3.6 범위의 pH가진다는 것이 이해된다. pH 3.0 및 4.5에서의 약물 방출을 결정하기 위해, 스프링클 상에서 용해 연구를 수행하였고, 결과를 다음의 표에 나타낸다.

[0160]

pH 3.0 완충제 중의 50% 장용 코팅된 스프링클의 용해

	30 분	60 분	120 분	180 분
샘플 1	0	0	0	1
샘플 2	0	0	0	2
샘플 3	0	0	0	1
평균	0	0	0	1
표준 편차	0.0	0.0	0.0	0.6
RSD	0	0	0	60.00

[0161]

pH 4.5 완충제 중의 50% 장용 코팅된 스프링클의 용해

	30 분	60 분	120 분	180 분
샘플 1	0	0	1	2
샘플 2	0	0	1	3
샘플 3	0	0	1	2
평균	0	0	1	2
표준 편차	0	0	0	0.6
RSD	0	0	0	30.00

[0162]

[0163] pH 3.0 및 4.5에서 스프링클의 약물 방출은 120분 후에 NMT 2%가 되는 것으로 관찰되었다.

[0164] 실시예. 아캄프로세이트 칼슘 펠릿의 안정성. 펠릿 샘플을 다음과 같이 안정성에 대해 부하한다:

[0165] 패키징 - 스프링클을 알루미늄 사체에 넣어 넣고 밀봉하였다.

[0166] 중량을 채움 - 800 내지 900mg(칭량한 스프링클은 333mg 아캄프로세이트 칼슘과 동등하다)

[0167] 조건 - 25℃/60% RH 또는 40℃/75% RH

[0168] 시점 - 초기, 1, 3, 6 및 12개월

[0169] 평가 - 분석, 관련된 물질 및 용해

[0170] 실시예. 예시적인 아캄프로세이트 칼슘 스프링클 및 용해 프로파일.

아캄프로세이트 칼슘 스프링클의 용해

실시예	SF16001518	SF16001518	SF16001880	SF16001880
방출 코팅	5% (+w)/w (1:4 w/w HPMC 3 cps/EC 10 cps)	5% (+w)/w (1:4 w/w HPMC 3 cps/EC 10 cps)	5% (+w)/w (2.5:2.5 w/w HPMC 3 cps/EC 10 cps)	5% (+w)/w (2.5:2.5 w/w HPMC 3 cps/EC 10 cps)
장용 코팅	40% (+w)/w 유드라겟 코팅	50% (+w)/w 유드라겟 코팅	40% (+w)/w 유드라겟 코팅	50% (+w)/w 유드라겟 코팅
pH 1.2				
2 시간	8	5	10	5
pH 6.8				
30 분	76	72	96.0	91
60 분	86	84	96.0	91
90 분	90	88	96.0	92
120 분	92	90	97.0	92
180 분	95	93	96.0	91

[0171]

아캄프로세이트 칼슘 스프링클의 용해

실시예	SF16001857	SF16001857	SF17000105	
방출 코팅	5% (+w)/w (5:0 w/w HPMC 3 cps/EC 10 cps)	5% (+w)/w (5:0 w/w HPMC 3 cps/EC 10 cps)	5% (+w)/w (2:3 w/w HPMC 3 cps/EC 10 cps)	
장용 코팅	40% (+w)/w 유드라짓 코팅	50% (+w)/w 유드라짓 코팅	40% (+w)/w 유드라짓 코팅	
pH 1.2			pH 1.2	RSD%
2 시간	8	4	2	0
pH 6.8			pH 6.8	RSD%
30 분	97	95	68	0.84
60 분	98	96	89	0.64
90 분	99	96	94	0.61
120 분	99	97	96	0.61
180 분	99	96	98	0.60

[0172]

아캄프로세이트 칼슘 스프링클의 용해

SF16002144 (5% (+w)/w HPMC 3cps 기반 코팅)						
	40% (+w)/w 유드라짓 코팅		45% (+w)/w 유드라짓 코팅		50% (+w)/w 유드라짓 코팅	
	pH 1.2	RSD%	pH 1.2	RSD%	pH 1.2	RSD%
2 시간	1	0.0	1	0.0	0	0.0
	pH 6.8	RSD%	pH 6.8	RSD%	pH 6.8	RSD%
30 분	104	0.50	98	0.55	99	1.72
60 분	105	0.72	99	1.79	100	1.38
90 분	106	0.53	100	1.74	100	1.12
120 분	106	0.72	101	2.19	100	1.50
180 분	106	0.73	101	1.77	101	1.13

[0173]

아캄프로세이트 칼슘 스프링클의 용해

실시예	SF16002241		SF16002302		SF1700009 (비교예)	
방출 코팅	5% (+w)/w (4:1 w/w HPMC 3 cps/EC 10 cps)		5% (+w)/w (3:2 w/w HPMC 3 cps/EC 10 cps)		5% (+w)/w EC 기반 코팅	
장용 코팅	40% (+w)/w 유드라짓 코팅		40% (+w)/w 유드라짓 코팅		40% (+w)/w 유드라짓 코팅	
	pH 1.2	RSD%	pH 1.2	RSD%	pH 1.2	RSD%
2 시간	1	0.0	7	17.32	6	8.70
	pH 6.8	RSD%	pH 6.8	RSD%	pH 6.8	RSD%
30 분	97	3.2	99	0.59	40	1.24
60 분	98	2.9	100	0.58	57	1.41
90 분	99	3.5	100	0.99	68	1.21
120 분	99	3.0	100	0.99	74	1.12
180 분	99	2.8	99	0.59	80	0.64

[0174]

아캄프로세이트 칼슘 펠릿의 용해

실시예	SF17000459	SF17000595	SF17001046A	SF17001046B
방출 코팅	5% (+w)/w (2:3 w/w HPMC 3 cps/EC 10 cps)	5% (+w)/w (2:3 w/w HPMC 3 cps/EC 10 cps)	5% (+w)/w (4:1 w/w HPMC 3 cps/EC 10 cps)	5% (+w)/w (4:1 w/w HPMC 3 cps/EC 10 cps)
장용 코팅	40% (+w)/w 수성 유드라짓 (소규모)	40% (+w)/w 수성 유드라짓 (대규모)	35% (+w)/w 수성 유드라짓 (대규모)	40% (+w)/w 수성 유드라짓 (대규모)
	pH 1.2	RSD%	pH 1.2	RSD%
2 시간	4	0.00	0	0.00
	pH 6.8	RSD%	pH 6.8	RSD%
30 분	80	1.45	73	1.23
60 분	93	0.63	91	0.70
90 분	97	0.61	95	0.56
120 분	99	0.61	96	0.58
180 분	99	0.03	97	0.58

[0175]

아캄프로세이트 칼슘 펠릿의 용해

실시예	SF17001046B	SF17001511
방출 코팅	5% (+w)/w (4:1 w/w HPMC 3 cps/EC 10 cps)	5% (+w)/w (4:1 w/w HPMC 3 cps/EC 10 cps)
장용 코팅	40% (+w)/w 유드라짓 (소규모)	40% 코팅 (대규모)
	pH 1.2	RSD%
2 시간	0.0	0.0
	pH 6.8	RSD%
30 분	92	1.1
60 분	92	0.9
90 분	92	1.2
120 분	92	1.3
180 분	93	0.9

[0176]

[0177]

실시예. 저장 시 아캄프로세이트 칼슘 스프링클의 안정성 연구. 개방 페트리 접시에 처리한 스프링클의 용해.

실시예 SF17000595 (40% (+w)/w 장용 코팅)

	초기		40℃/75% RH 에서의 2 주 개방 노출		사체 내 -20℃에서 2 주		사체 내 2 내지 8℃에서 2 주	
	방출%	RSD%	방출%	RSD%	방출%	RSD%	방출%	RSD%
2 시간 산성 단계	0	0	0	0	0	0	0	0
30 분	73	1.23	75	1.80	76	2.81	75	0.95
60 분	91	0.70	90	1.59	91	0.80	90	0.78
90 분	95	0.56	94	0.72	95	1.52	94	0.75
120 분	96	0.58	96	0.02	96	0.78	96	1.49
180 분	97	0.58	96	0.76	97	0.78	96	0.76

[0178]

개방 페트리 접시에 처리한 스프링클의 용해.

	SF16001857 (50% (+w)/w 장용 코팅)			SF16001880 (50% (+w)/w 장용 코팅)		
	초기	2 주 40℃/75% RH	4 주 40℃/75% RH	초기	2 주 40℃/75% RH	4 주 40℃/75% RH
2 시간 산성 단계	4	2	2	5	3	3
30 분	95	95	96	91	95	96
60 분	96	96	97	91	97	96
90 분	96	97	97	92	98	97
120 분	97	98	98	92	97	97
180 분	96	99	99	91	98	98

[0179]

개방 페트리 접시에 처리한 스프링클의 용해.

	SF17001046A (35% (+w)/w 유드라짓 코팅)			SF17001046B (40% (+w)/w 유드라짓 코팅)		
	초기	2 주 개방 노출(40℃/75% RH)	4 주 개방 노출(40℃/75% RH)	초기	2 주 개방 노출(40℃/75% RH)	4 주 개방 노출(40℃/75% RH)
2 시간 산성 단계	0	1	0	0	0	0
30 분	95	96	96	92	91	95
60 분	94	96	96	92	92	95
90 분	95	96	96	92	91	95
120 분	95	96	96	92	92	96
180 분	95	97	96	93	92	96
물 함량(w/w%)	2.5	2.3	2.5	2.2	2.1	2.8
분석(w/w%)	97.3	95.8	95.2	94.0	94.0	92.1

[0180]

40℃/75%RH 에서 저장 시 스프링클(600mg 사체)의 용해.

	SF17001046A (35% (+w)/w 유드라짓 코팅)			SF17001046B (40% (+w)/w 유드라짓 코팅)		
시간 간격	초기	1 개월	2 개월	초기	1 개월	2 개월
분석(%)	97.3	94.9	96.0	94.0	94.5	93.0
물 함량(w/w%)	2.5	2.2	2.0	2.2	1.9	2.0
총 불순물(%)	0.024	0.024	0.024	0.023	0.023	0.023
용해(평균, N=3)						
120 분 (pH 1.2 완충제)	0	0	0	0	0	0
pH 6.8 완충제 중의 용해						
30 분	94	97	98	92	97	95
60 분	94	98	99	92	96	96
90 분	95	98	98	92	96	96
120 분	95	98	97	92	96	95
180 분	95	98	98	93	96	95

[0181]

40℃/75%RH 에서 저장 시 스프링클(200mg 사체)의 용해.

	SF17001046A (35% (+w)/w 유드라깃 코팅)		SF17001046B (40% (+w)/w 유드라깃 코팅)	
시간 간격	1 개월	2 개월	1 개월	2 개월
분석(%)	94.4	96.0	94.2	93.7
물 함량(% w/w)	2.2	2.3	2.1	2.5
총 불순물(%)	0.023	0.023	0.019	0.023
용해(평균, N=3)				
120 분 (pH 1.2 완충제)	0	0	0	0
pH 6.8 완충제 중의 용해				
30 분	97	98	96	97
60 분	98	99	96	97
90 분	98	98	96	96
120 분	98	97	96	96
180 분	98	98	96	97

[0182]

[0183]

실시에. 개에서의 캄프랄의 PK 연구(참조예). 위스콘신주 매디슨에 소재한 코벤스(Covance) 시설에서 비글견에서 약물동태학적 연구를 수행한다. 활성 성분이 흡수, 분포 및 제거되는 방법을 이해하기 위해 이 허용되는 동물 모델을 사용한다. 캄프랄에 대한 동물 모델로서 비글견을 사용하고, 비교를 위해 공개된 연구를 이용 가능하다는 것을 주목하여야 한다(Kathleen Haberny-FDA Review, Adam Wasserman-FDA review and Rhee et al., 2008 a, b). 상기 연구는 몇몇 용량 범위에 걸쳐 기존의 333mg 장용 코팅된 정제에 대한 기준 프로파일의 입증에 허용하고, 동시에 활성 성분이 수용액 중에 용해된 부형제가 없는 단순한 "네이키드(naked)" 제형과 비교한다.

[0184]

연구는 3가지 발견을 확인하였다: 신체에서 활성 물질의 초기 최대 농도(C_{max})는 비-장용 코팅된 용액으로서의 전달에도 불구하고 실질적으로 증가되며, 두 번째로, 전신으로 이용 가능한(생체 이용 가능성) "네이키드" 약물의 양은 캄프랄 정제보다 상당히 더 높았으며, 마지막으로, "네이키드" 약물은 모든 개에 대한 모든 투약량에 걸쳐 G.I. 불내성을 실질적으로 증가시켰다. 완료된 제형 연구는 단순한, "네이키드" 수용액의 도전이 이 약물을 투여하기 위한 비실행적 경로라는 것을 입증하였다.

[0185]

실시에. 개에서 본 명세서에 개시된, 그리고 캄프랄 및 아캄프로 정제에 비교되는 본 명세서에 개시된 실시예의 PK 연구. 7일 연구에서, 2,664mg/일의 최대 응집물 노출을 위해 개에게 666mg 또는 1,332mg BID로 매일 투약한다. 모든 개는 코벤스 저장 콜로니로부터의 수컷, 미경험이 아닌 비글견이다. 투약 시, 동물은 체중이 9.4 내지 12.0kg이고, 젊은 성견/성견이다. 개개로 넘버링된 우리(cage) 카드 또는 이식 가능한 마이크로칩 식별 장치(implantable microchip identification device: IMID)로 동물을 확인한다. 전반적 건강상태 및 체중에 기반하여 검증하기 위해 동물을 선택한다. 섭식 조건 하에 연구를 수행하고, 동물에 보증된 개 식이요법(Certified Canine Diet) #5007을 제공하며, 식품을 임의의 제공한다. 물은 임의로 매일 신선하게 제공한다. 20 내지 26℃의 온도, 50 ± 20%의 상대 습도, 및 12-시간 명/12-시간 암주기를 유지하도록 설정한 방에서 스테인레스강 우리에 동물을 수용한다. 필요하다면, 연구 절차를 수용하기 위해 12시간 암주기를 일시적으로 중단시킨다. 코벤스에서 빠르게 용해하는 캡슐에 스프링클을 채우고, 투약 기간 내내 1일 2회 투여를 위해 분배한다. 캄프랄 정제를 투약 기간 내내 1일 2회 투여한다. 임의의 남아있는 정제 또는 충전된 캡슐을 주위 온도에서 저장한다. 1일당 8개의 캡슐/정제의 최대 총 용량(동물당 2664mg) 다음에 대략 10ml의 물에 대해 개개 용량을 1일 2회, 대략 12시간 간격으로 동물당 2 또는 4개의 캡슐/정제(동물당 666 또는 1332mg)의 고정 용량으로서 경구 투여한다.

[0186]

1일 2회(a.m. 및 p.m.) 사망 및 통증과 고통의 징후에 대해 동물을 관찰한다. 일반적 건강상태 및 외관에 대한 우리측 관찰을 1일 1회 행한다. 연구의 지속기간 내내 주목한 임의의 혼치 않은 관찰을 원 데이터에 기록한다. 동물 선택 시 그리고 용량 투여의 제1일에 체중을 취한다. 제1일 및 제7일에, 사전 투약 및 투약 후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 및 48(제7일 단독)시간에 경정맥으로부터 K_2EDTA 항응고제를 함유하는 관으로 혈액(대략 2 ml)을 수집한다. 12시간 투약 전에 12시간 혈액 샘플을 수집하고 나서, 제2일 투약 전에 24시간 혈액 샘플을 수집한다.

[0187]

실시에. 본 명세서에 개시한 실시예에 대한 PK 결과. 총 1332mg(유효 용량)의 아캄프로세이트 칼슘 제형을 캡슐 그룹에 채웠다. SF17001046A에 대해, 각각의 캡슐은 787mg의 스프링클 제형을 함유하였는데, 이는 333mg의 API

에 대응한다. SF17001046B에 대해, 각각의 캡슐은 816mg의 스프링클 제형을 함유하였는데, 이는 333mg의 API에 대응한다. 각각의 투약의 대략 1시간 전에 통상적인 개 사료를 모든 동물에게 공급하였다(약 150g). 연구 동안에 물을 임의로 제공하였다. 캡슐/정제 투약 후에 대략 5mL의 밀리-큐 위터를 볼 주머니(cheek pouch)를 통해 투여하였다.

[0188] 사전 투약, 제1 투약 후 0.25, 1, 2, 4, 8, 12(제2 투약 전), 13, 16, 20, 24시간에 혈액 샘플을 연속적으로 수집하였다. 시간별로 경정맥으로부터 2mL의 혈액을 회수하였고, 라벨링한 K₂EDTA 코팅관에 옮겼다. 혈액 샘플을 원심분리시키고, 생합성을 위해 아드비너스 세라퓨틱스 리미티드(Advinus Therapeutics Limited)에 대한 수송까지 채취한 혈장을 -60°C 미만에 저장하였다. 0.025µg/mL의 정량화 하한에 의한 목적에 맞는 LC-MS/MS 방법을 이용하여 아캄프로세이트의 정량화를 위해 혈장 샘플을 분석하였다. 입증된 포이닉스(Phoenix)(등록상표) 윈놀린(WinNonlin)(등록상표) 소프트웨어(버전 6.3)를 이용하여 시험 제형의 약물동태학적 매개변수를 계산하였다.

약물동태학적 매개변수(평균 ± SD)

시험 화합물	일	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg.h/mL)	AUC _{0-12h} (µg.h/mL)	AUC _{12-24h} (µg.h/mL)	F%
캄프랄(참조예)	1	5.06 ± 2.05	32.3 ± .655	16.1 ± 10.8	16.2 ± 15.7	NA
	4	4.02 ± 1.97	결정되지 않음	26.7 ± 13.6	결정되지 않음	NA
아캄프롤(참조예)	1	3.54 ± 1.77	30.3 ± 9.56	10.3 ± 9.41	20.0 ± 8.90	NA
	4	6.82 ± 2.90	63.0 ± 18.5	37.9 ± 12.5	25.1 ± 6.27	NA
아캄프롤(참조예)	1	4.81 ± 4.44	37 ± 31.9	19.8 ± 19.3	17.2 ± 17.9	NA
	4	11.1 ± 2.71	93.7 ± 40.3	39.7 ± 30	54 ± 12.4	NA
SF16002241	1	4.04 ± 0.621	49.0 ± 7.98	26.7 ± 4.87	22.4 ± 5.86	162
	4	4.02 ± 0.633	55.8 ± 11.4	27.0 ± 5.54	28.8 ± 9.96	89
SF17001046A	1	4.23 ± 0.798	54.6 ± 7.45	22.9 ± 4.32	31.7 ± 5.81	148
	4	7.56 ± 1.84	67.3 ± 10.3	31.4 ± 9.04	35.9 ± 11.7	72
SF17001046B	1	5.30 ± 1.5	58.9 ± 10	26.4 ± 6.43	32.5 ± 5.51	150
	4	8.31 ± 2.9	92 ± 27.8	38.6 ± 8.29	53.5 ± 21.3	98

[0189] 도 1은 각각의 시험 항목에 대해 제1일 및 제4일 C_{max}를 나타낸다. 데이터는 제4일까지의 노출이 모든 시험 항목간에 유의하게 다르지 않았다는 것을 입증하였다.

[0191] 도 2는 각각의 시험 항목에 대해 제1일 및 제4일 AUC_{last}를 나타낸다. 데이터는 제4일까지의 노출이 모든 시험 항목간에 유의하게 다르지 않았다는 것을 입증하였다.

[0192] 도 3 및 도 4는 아캄프롤 정제(썬 파마(Sun Pharma), BSR 3074)에 비해, 본 명세서에 기재된 제형이 제1일과 제4일 둘 다에서 아캄프로세이트 칼슘에 대해 더 빠른 개시, 더 지속적인 방출 프로파일, 및 더 일관된 숙주 동물 노출을 나타낸다는 것을 도시한다. 이와 대조적으로, 아캄프롤은 더 높은 최고점 및 더 낮은 최저점(trough)을 갖는 더 불규칙적인 노출 프로파일을 나타내었다.

[0193] 참조예

[0194] 두 상이한 시판 장용 코팅 정제를 용해에 대해 평가하였고, 제품 및 용해 결과의 설명을 다음의 표에 제시한다.

캄프랄 333mg 정제(A416140)의 용해(참조예)

정제 번호	pH 1.2 (방출%)	pH 6.8 시트르산염 완충제, 바스켓(Basket), 180 RPM (방출%)				
	2 시간	30 분	60 분	90 분	120 분	180 분
1	0	30	73	93	99	99
2	0	28	67	89	99	99
3	0	27	62	87	98	98
평균	0	28	67	90	99	99
표준편차	0.0	1.5	5.5	3.1	0.6	0.6
RSD	0	5.36	8.21	3.44	0.61	0.61

[0195]

아캄프롤 333mg 정제의 용해(참조예)

정제 번호	pH 1.2 (방출%)	pH 6.8 시트르산염 완충제, 바스켓(Basket), 180 RPM (방출%)				
	2 시간	30 분	60 분	90 분	120 분	180 분
1	0	46	70	80	90	91
2	1	44	63	81	89	95
3	0	66	87	93	95	96
평균	0	52	73	88	91	94
표준편차	0.6	12.2	12.3	6.1	3.2	2.6
RSD	0.00	23.46	16.85	6.93	3.52	2.77

[0196]

[0197]

시판 제품의 용해 결과는 pH 1.2 완충제에서 무시 가능한 또는 0의 약물 방출이 일어났고, 180분 후에 pH 6.8 완충제에서 거의 완전한 방출이 일어났다는 것을 나타내었다. 120 내지 180분 후 2개의 시판 정제 사이의 방출 프로파일에서 차이가 관찰되었다.

[0198]

비교예

[0199]

각각의 비교예는 국제 특허 출원 PCT/US2016/030725에 따라 적합하며, 본질적으로 EC로 이루어지고, 임의의 HPMC가 없는 방출 코팅을 포함한다.

비교 아캄프로세이트 칼슘 스프링클의 용해

실시예	SF16001518	SF16001518	SF16001880
방출 코팅	5% (+w)/w EC	5% (+w)/w EC	5% (+w)/w EC
장용 코팅	30% (+w)/w 유드라짓 코팅	40% (+w)/w 유드라짓 코팅	50% (+w)/w 유드라짓 코팅
pH 1.2			
2 시간	22	6-11	4
pH 6.8			
30 분	96	40-79	75
60 분	101	57-94	81
90 분	103	68-96	94
120 분	100	74-102	96
180 분	105	80-105	101

[0200]

[0201]

데이터는 더 두꺼운 방출 코팅이 조기 방출을 완화시킬 수 있는 반면, 얇은 방출 코팅은 pH 1.2에서 최소 방출을 보장하기 위해 더 두꺼운 장용 코팅을 필요로 한다는 것을 나타낸다.

비교 아캄프로세이트 칼슘 스프링클의 용해

실시예	SF16001518	SF16001518	SF16001880
방출 코팅	10% (+w)/w EC	10% (+w)/w EC	10% (+w)/w EC
장용 코팅	30% (+w)/w 유드라짓 코팅	40% (+w)/w 유드라짓 코팅	50% (+w)/w 유드라짓 코팅
pH 1.2			
2 시간	16	9	6
pH 6.8			
30 분	57	50	49
60 분	67	64	62
90 분	78	71	70
120 분	83	75	77
180 분	90	83	85

[0202]

[0203]

데이터는 또한 얇은 방출 코팅이 pH 1.2에서 더 높은 전반적 조기 방출을 나타내고, 더 두꺼운 장용 코팅을 필요로 한다는 것을 나타낸다. 데이터는 또한 얇은 방출 코팅이 pH 6.8에서 지속적 방출 동안 가변성을 나타내는 반면, 더 두꺼운 방출 코팅은 장용 코팅 두께와 상관 없이 더 일관적이라는 것을 나타낸다.

40℃/75% RH에서 저장 시 비교 스프링클의 용해.

20% (+w)/w EC; 50% (+w/w) 유드라짓 코팅				
시간 간격	초기	1 개월	3 개월	6 개월
분석(%)	103.51%	98.79%	107.0%	100.0%
용해(평균, N=3)				
120 분 (pH 1.2 완충제)	3	3	0	3
pH 6.8 완충제 중의 용해				
30 분	44	66	74	88
60 분	59	79	87	100
90 분	71	86	95	104
120 분	77	90	95	106
180 분	85	94	98	107

40℃/75% RH에서 저장 시 비교 스프링클의 용해.

5% (+w)/w EC; 50% (+w/w) 유드라짓 코팅				
시간 간격	초기	1 개월	3 개월	6 개월
분석(%)	97.8	99.6	99.10	98.4
용해(평균, N=3)				
120 분 (pH 1.2 완충제)	4	4	3	3
pH 6.8 완충제 중의 용해				
30 분	75	79	75	82
60 분	81	89	85	93
90 분	94	88	89	98
120 분	96	96	91	101
180 분	101	98	92	103

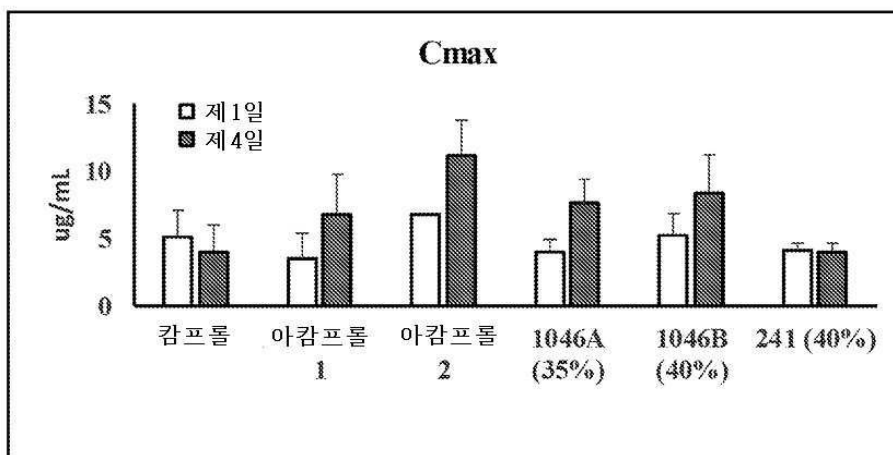
[0204]

[0205]

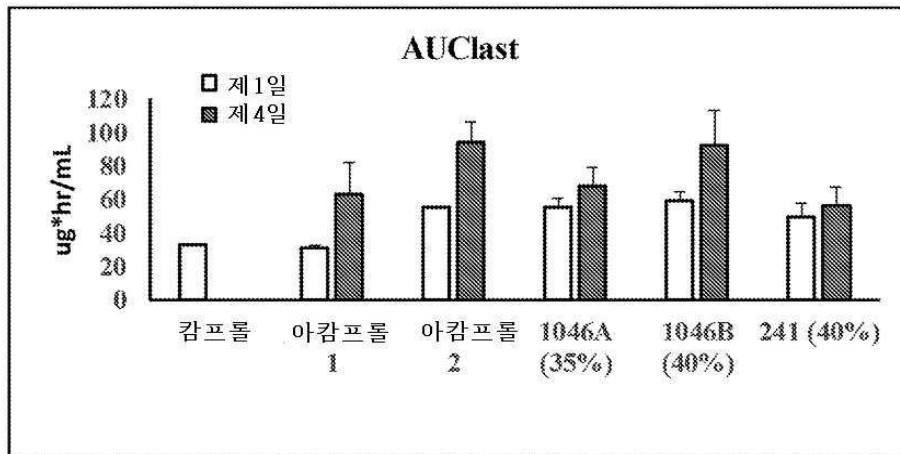
테이터는 또한 더 두꺼운 방출 코팅에 대한 방출물이, 초기에 더 일관적이지만, 저장 후 100%만큼까지 변한다는 것을 나타낸다. 따라서, 이는 pH 1.2에서 거의 0의 방출, pH 6.8에서 일관된 지속적 방출 및 저장 안정성의 3가지 목적하는 특징을 동시에 최적화시키는 데 문제가 된다. HPMC를 포함하는 방출 코팅은 얇을 수 있고, pH 1.2에서 초기 방출을 또한 여전히 완화시키며, pH 6.8에서 지속적 방출을 제공하고, 수행 시 결과적 가변성이 더 적게 저장될 수 있다는 것을 예상치 못하게 발견하였다.

도면

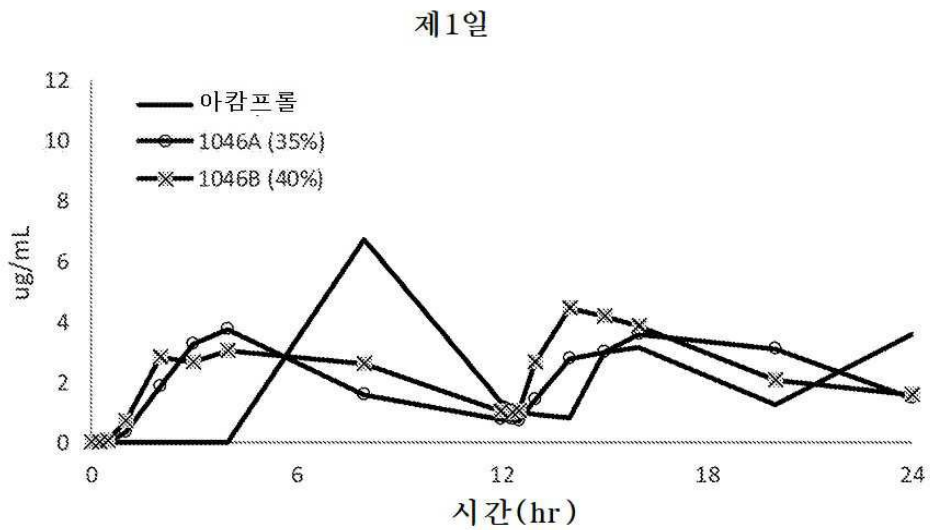
도면1



도면2



도면3



도면4

