



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년08월12일

(11) 등록번호 10-1544246

(24) 등록일자 2015년08월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

*A61K 31/215* (2006.01) *A61K 31/557* (2006.01)

*A61K 9/00* (2006.01) *A61K 9/14* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7028834

(22) 출원일자(국제) 2010년05월06일

심사청구일자 2014년02월27일

(85) 번역문제출일자 2011년12월01일

(65) 공개번호 10-2012-0017058

(43) 공개일자 2012년02월27일

(86) 국제출원번호 PCT/US2010/033852

(87) 국제공개번호 WO 2010/129757

국제공개일자 2010년11월11일

(30) 우선권주장

61/176,268 2009년05월07일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W02008079383 A1

(73) 특허권자

유나이티드 세러퓨틱스 코오퍼레이션

미국 메릴랜드 20910 실버 스프링 스프링 스트리트 1040

(72) 발명자

파레스, 케네스, 로버트

미국 27278 노쓰캐롤라이나주 힐스버로우 보워터 크로싱 7005

(74) 대리인

양영준, 양영환

전체 청구항 수 : 총 17 항

심사관 : 고일영

(54) 발명의 명칭 프로스타시클린 유사체의 고체 제제

(57) 요약

3% 초과 7% 이하와 같은 적당한 습기 수준이 특정의 프로스타시클린 유사체의 고체 제제를 위해 유익할 수 있다. 따라서, 프로스타시클린 유사체를 함유하는 고체 제제는, 보관 후 고체 제제가 그 안에 적당한 수준의 습기를 가질 수 있도록 하는 양의 탈수제 또는 건조제와 함께 제약 포장 내에 포장될 수 있다.

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

제약 포장; 및

포장 내부의 트레프로스티닐 디에탄올아민 고체 제제를 포함하며,

여기서 상기 포장은 3% 초과 5% 이하의 고체 제제 내 습기 수준을 유지하도록 구성된 것인 제약 제품.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 상기 제제가 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 더 포함하는 것인 제약 제품.

**청구항 3**

제2항에 있어서, 상기 1종 이상의 부형제가 말토덱스트린 및 자일리톨 중 하나 이상을 포함하는 것인 제약 제품.

**청구항 4**

제1항에 있어서, 상기 포장이 3.5% 이상 5% 이하의 습기 수준을 유지하도록 구성된 것인 제약 제품.

**청구항 5**

제1항에 있어서, 상기 포장이 3.5% 이상 4.5% 이하의 습기 수준을 유지하도록 구성된 것인 제약 제품.

**청구항 6**

제1항에 있어서, 상기 포장이 병 포장인 제약 제품.

**청구항 7**

제1항에 있어서, 상기 포장이 블리스터 포장인 제약 제품.

**청구항 8**

제1항에 있어서, 상기 포장이 탈수제를 포함하지 않는 제약 제품.

**청구항 9**

삭제

**청구항 10**

삭제

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

트레프로스티닐 디에탄올아민 고체 제제를 제약 포장 내부에 보관하는 것을 포함하며, 여기서 상기 보관 중 고체 제제 내 습기 수준이 3% 초과 5% 이하인, 보관 방법.

**청구항 16**

제15항에 있어서, 상기 제제가 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 더 포함하는 것인 보관 방법.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 상기 1종 이상의 부형제가 말토덱스트린 및 자일리톨 중 하나 이상을 포함하는 것인 보관 방법.

**청구항 18**

제15항에 있어서, 상기 보관 후 고체 제제의 습기 수준이 3.5% 이상 5% 이하인 보관 방법.

**청구항 19**

제15항에 있어서, 상기 보관 후 고체 제제의 습기 수준이 3.5% 이상 4.5% 이하인 보관 방법.

**청구항 20**

제15항에 있어서, 상기 보관이 적어도 12개월 동안 지속되는 보관 방법.

**청구항 21**

제15항에 있어서, 상기 보관이 적어도 24개월 동안 지속되는 보관 방법.

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

제21항에 있어서, 상기 포장이 병 포장인 보관 방법.

**청구항 24**

제21항에 있어서, 상기 포장이 블리스터 포장인 보관 방법.

**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

**발명의 설명**

**기술분야**

[0001]

관련 출원

[0002]

본 출원은 2009년 5월 7일에 출원된 미국 특허 가출원 제61/176,268호를 우선권 주장하며 이는 그 전문이 참고로 포함된다.

[0003]

분야

[0004]

본 발명은 프로스타시클린 유사체의 제약 제제 및 그의 보관 방법, 및 특히 프로스타시클린 유사체의 고체 제제 및 그의 보관 방법에 관한 것이다.

**발명의 내용**

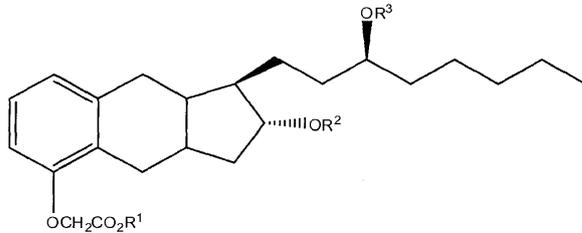
**과제의 해결 수단**

[0005]

하나의 실시양태에 따르면, 제약 제품은 3% 초과 7% 이하의 습기 수준을 유지하도록 구성된 제약 포장; 및 상기 포장 내부의 고체 제제를 포함하고; 여기서 상기 제제는 하기 화학식 I을 갖는 활성 작용제, 또는 그의 거울상이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0006]

<화학식 I>



[0007]

[0008]

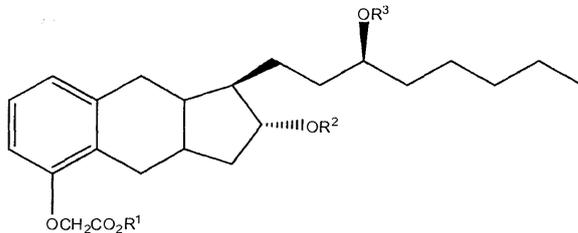
(상기 식에서, R<sup>1</sup>은 H, 치환 또는 비치환 벤질 기, 및 OR<sup>1</sup>이 치환 또는 비치환 글리콜아미드 에스테르인 기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 동일하거나 상이할 수 있으며, H, 포스페이트 및 OR<sup>2</sup> 및 OR<sup>3</sup>가 아미노산 또는 단백질의 에스테르를 형성하는 기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨)

[0009]

또 다른 실시양태에 따르면, 제약 제품은 (a) 제약 포장; (b) 하기 화학식 I을 갖는 활성 작용제, 또는 그의 거울상이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 포함하는, 상기 포장 내부의 고체 제제; 및 (c) 상기 포장 내부의 탈수제를 포함하며, 여기서 포장 내 탈수제의 양은 제제의 보관 시간 동안 포장 내부의 상대 습도 수준을 40% 미만으로 유지하기 위한 유효량보다 적다.

[0010]

<화학식 I>



[0011]

[0012]

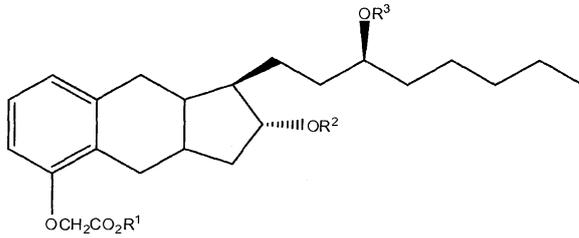
(상기 식에서, R<sup>1</sup>은 H, 치환 또는 비치환 벤질 기, 및 OR<sup>1</sup>이 치환 또는 비치환 글리콜아미드 에스테르인 기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 동일하거나 상이할 수 있으며, H, 포스페이트 및 OR<sup>2</sup> 및 OR<sup>3</sup>가 아미노산 또는 단백질의 에스테르를 형성하는 기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨)

[0013]

또 다른 실시양태에 따르면, 하기 화학식 I을 갖는 활성 작용제, 또는 그의 거울상이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 포함하는 고체 제제를 제약 포장 내부에 보관하는 것을 포함하며; 상기 보관 후 고체 제제 내 습기 수

준은 3% 초과 7% 이하인 보관 방법이 제공된다.

[0014] <화학식 I>

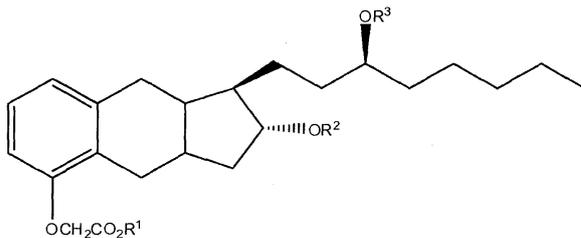


[0015]

[0016] (상기 식에서, R<sup>1</sup>은 H, 치환 또는 비치환 벤질 기, 및 OR<sup>1</sup>이 치환 또는 비치환 글리콜아미드 에스테르인 기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 동일하거나 상이할 수 있으며, H, 포스페이트 및 OR<sup>2</sup> 및 OR<sup>3</sup>가 아미노산 또는 단백질의 에스테르를 형성하는 기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨)

[0017] 또 다른 실시양태에서는, 하기 화학식 I을 갖는 활성 작용제, 또는 그의 거울상이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 포함하는 고체 제제 및 탈수제를 제약 포장 내부에 보관하는 것을 포함하며, 여기서 상기 탈수제의 양은 상기 보관 도중 포장 내부의 상대 습도 수준을 40% 미만으로 유지하기 위한 유효량보다 적은, 보관 방법이 제공된다.

[0018] <화학식 I>



[0019]

[0020] (상기 식에서, R<sup>1</sup>은 H, 치환 또는 비치환 벤질 기, 및 OR<sup>1</sup>이 치환 또는 비치환 글리콜아미드 에스테르인 기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 동일하거나 상이할 수 있으며, H, 포스페이트 및 OR<sup>2</sup> 및 OR<sup>3</sup>가 아미노산 또는 단백질의 에스테르를 형성하는 기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨)

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0021] 달리 명시되지 않는 한 "하나의"("a" 또는 "an")는 하나 이상을 의미한다.

[0022] 전형적으로, 고체 제제 내 제약 화합물은 가능한 한 낮은 습도 수준에서 보관될수록 더 안정한 것으로 생각되므로, 보관되는 고체 제제에서의 습기 수준도 가능한 한 낮도록 한다. 그러므로, 1종 이상의 제약 화합물을 함유하는 고체 제제는 전형적으로 유효량의 건조제 또는 탈수제와 함께 포장되어, 건조제 또는 탈수제가 포장 내부의 습도 수준을 낮은 수준으로 유지하도록 하며, 이는 전체 보관 시간 도중 보관 온도에 대하여 40% 미만의 상대 습도일 수 있다.

[0023] 본 발명자는 특정 프로스타시클린 유사체의 고체 제제를 위해서는 적당한 습기 수준이 유익할 수 있음을 발견하였다. 특히, 그러한 조성물 중 적당한 습기 수준은, 3% 미만의 습기 수준일 수 있는 최소의 습기 함량을 갖는 조성물에 비하여 적은 분해 및/또는 적은 바람직하지 않은 불순물을 초래할 수 있다.

[0024] 따라서, 일부 실시양태에서, 제약 제품은 포장 내부에 적당한 습기 수준을 유지하도록 구성된 제약 포장, 및 활성 성분으로 프로스타시클린 유사체를 포함하는 고체 제제를 포함할 수 있다. 활성 작용제로 사용될 수 있는 특정 프로스타시클린 유사체를 여기서 "활성 작용제"라 개시한다.

[0025] 특정의 경우, 적당한 습기 수준은 3%를 초과하고, 제제의 성분을 용해시키는 데 효과적인 습기 수준 미만인 수준일 수 있다. 예를 들어, 적당한 습기 수준은 3% 초과 7% 이하; 또는 3% 초과 6% 이하; 또는 3% 초과 5.5% 이

하; 또는 3% 초과 5% 이하; 또는 3% 초과 4.5% 이하; 3.5% 이상 7% 이하; 또는 3.5% 이상 6% 이하; 또는 3.5% 이상 5% 이하; 또는 3.5% 이상 4.5% 이하일 수 있다. 고체 제제에서 습기 수준을 측정하기 위한 과정은 당업자에게 공지되어 있다.

[0026] 본 발명은 고체 제약 제제를 제약 포장 내부에 보관하기 위해 사용될 수 있으며, 이는 하기에 정의된 것과 같은 프로스타시클린 유사체, 제약 제품의 전체 보관 시간 동안 40% 미만의 상대 습도를 유지하기에 필요한 탈수제 또는 건조제의 양보다 적은, 감소된 양의 탈수제 또는 건조제를 포함할 수 있다. 탈수제 또는 건조제의 양을 감소시키는 것은 제약 제품의 단가를 낮출 수 있다. 예를 들어, 보관 시간 도중 제약 포장 내부에, 보관 온도에 대하여 40% 미만 수준의 상대 습도를 유지하기 위해 X 그램의 탈수제 또는 건조제가 필요할 경우, 탈수제 또는 건조제의 감소된 양은 0.9 X 그램 이하 또는 0.85 X 그램 이하 또는 0.8 X 그램 이하 또는 0.75 X 그램 이하 또는 0.7 X 그램 이하 또는 0.65 X 그램 이하 또는 0.6 X 그램 이하 또는 0.55 X 그램 이하 또는 0.5 X 그램 이하 또는 0.45 X 그램 이하 또는 0.4 X 그램 이하 또는 0.35 X 그램 이하 또는 0.3 X 그램 이하 또는 0.25 X 그램 이하 또는 0.2 X 그램 이하일 수 있다. 바람직하게는, 상기 탈수제 또는 건조제의 감소된 양은 보관 시간이 끝날 때 상기 고체 제제가 상기 정의된 것과 같은 적당한 습기 수준을 갖는 것이다. 탈수제 또는 건조제의 실제 감소된 양은 단위 포장의 부피; 포장의 종류, 포장에 적용된 봉합, 예컨대 뚜껑; 탈수제의 종류; 보관 시간; 보관 조건, 예컨대 온도 및 외부의 상대 습도; 단위 포장 내 제약 제제의 양과 같은 다수의 요인에 의존할 수 있다.

[0027] 제품을 위한 보관 시간은 1 개월, 2 개월, 3 개월, 6 개월, 9 개월, 12 개월, 18 개월, 24 개월, 30 개월 또는 36 개월 또는 42 개월 또는 48 개월일 수 있다. 보관 조건은 10°C 내지 55°C, 15°C 내지 50°C 또는 15°C 내지 45°C 범위 또는 상기 범위 내 임의 온도의 보관 온도, 및 20% 내지 100% 또는 30% 내지 90% 또는 40% 내지 85% 범위 또는 이들 범위 내 임의의 정수의 외부 상대 습도(포장 외부의 습도)를 포함할 수 있다. 예시적인 보관 조건은 25C/60% 상대 습도 (RH), 30C/75% RH, 및 40C/75% RH일 수 있다.

[0028] 포장은 제약 분야에 공지된 임의의 제약 포장일 수 있다. 일부 실시양태에서, 포장은 유리 또는 플라스틱 병과 같은 병 포장일 수 있다. 제약 포장을 위한 플라스틱 병은 고밀도 폴리에틸렌(HDPE)과 같은 중합체 물질로 만들어진 병일 수 있다.

[0029] 일부 다른 실시양태에서, 상기 포장은 블리스터 포장일 수 있다. 블리스터 포장은 형성 요소, 및 상기 형성 요소에 봉합되거나 부착될 수 있는 덮개 또는 뚜껑 요소를 포함한다. 블리스터 포장의 형성 요소는 정제 또는 캡슐 제제와 같은 고체 투여 제제를 보유하도록 형태화될 수 있다. 형성 요소는 알루미늄과 같은 금속, 또는 폴리비닐 클로라이드 (PVC), 폴리비닐리덴 클로라이드 (PVDC), 폴리클로로트리플루오로에틸렌 (PCTFE, 아클라(ACLAR)®로 시판됨), 또는 폴리프로필렌(PP)과 같은 블리스터-포장 플라스틱 또는 중합체 물질로 이루어질 수 있다. 덮개 또는 뚜껑 요소는 알루미늄과 같은 지지체 물질을 포함할 수 있으며, 이는 한쪽 면에 배치된 열 봉합제와 같은 봉합제를 가질 수 있다.

[0030] 일부 실시양태에서, 포장은, 그것이 10°C 내지 55°C, 15°C 내지 50°C 또는 15°C 내지 45°C 범위 또는 상기 범위 내 임의 온도의 보관 온도, 및 20% 내지 100% 또는 30% 내지 90% 또는 40% 내지 85% 범위 또는 이들 범위 내 임의의 정수의 외부 상대 습도(포장 외부의 습도)를 포함할 수 있는 보관 조건 하에, 1 개월, 2 개월, 3 개월, 6 개월, 9 개월, 12 개월, 18 개월, 24 개월, 30 개월 또는 36 개월 또는 42 개월 또는 48 개월일 수 있는 제약 제품의 보관 기간 도중 제제 내에 적당한 습기 수준(상기 정의된 바와 같음)을 유지할 수 있도록 할 수 있다.

[0031] 일부 실시양태에서, a) 탈수제 또는 건조제의 양 및 b) 포장의 조합은, 이것이 10°C 내지 55°C, 15°C 내지 50°C 또는 15°C 내지 45°C 범위 또는 상기 범위 내 임의 온도의 보관 온도, 및 20% 내지 100% 또는 30% 내지 90% 또는 40% 내지 85% 범위 또는 이들 범위 내 임의의 정수의 외부 상대 습도를 포함할 수 있는 보관 조건 하에, 1 개월, 2 개월, 3 개월, 6 개월, 9 개월, 12 개월, 18 개월, 24 개월, 30 개월 또는 36 개월 또는 42 개월 또는 48 개월일 수 있는 제품의 보관 기간 도중 제약 조성물이 적당한 습기 수준(상기 정의된 바와 같음)을 유지할 수 있도록 하는 것일 수 있다.

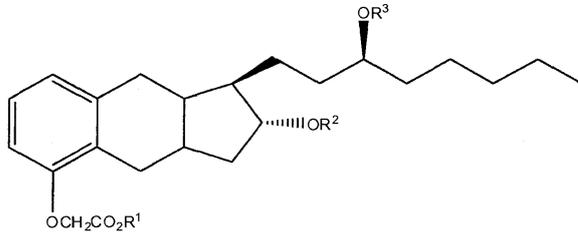
[0032] 탈수제 또는 건조제는 제약 분야에 사용되는 임의의 탈수제 또는 건조제일 수 있다. 예를 들어, 탈수제는 소듐 벤토나이트 또는 칼슘 벤토나이트와 같은 벤토나이트; 분자체, 활성 탄소, 실리카겔 또는 이들의 임의 조합일 수 있다.

[0033] 일부 실시양태에서, 제약 제품은 그것이 탈수제 또는 건조제를 함유하지 않도록 하는 것일 수 있다. 탈수제/건조제를 생략하는 것은 제약 제품의 단가를 낮출 수 있다.

- [0034] 고체 제제는 환자에게 직접 투여될 수 있는, 정제나 캡슐과 같은 고체 투여 제제일 수 있다. 고체 제제는 또한, 그로부터 정제나 캡슐과 같은 고체 투여 제제가 형성될 수 있는 분말과 같은 중간 형태일 수도 있다.
- [0035] 일부 실시양태에서, 개개의 고체 투여 제제의 질량은 예컨대 10 mg 내지 1 g 또는 20 mg 내지 500 mg 또는 50 mg 내지 400 mg 또는 상기 범위 내 임의의 부분범위일 수 있다. 예를 들어, 기능성 또는 색상 피복과 같은 피복 없이, 정제나 캡슐의 코어는 약 200 mg의 질량을 가질 수 있다. 개개의 고체 투여 제제에서, 프로스타시클린 유사체와 같은 활성 작용제의 질량은 변할 수 있다. 예를 들어, 활성 작용제가 트레프로스티닐 디에탄올아민일 경우, 정제나 캡슐 같은 개개의 고체 투여 제제 당 그의 질량은 0.01 mg 내지 50 mg 또는 0.02 mg 내지 20 mg 또는 0.05 mg 내지 10 mg 또는 상기 범위 내 임의의 부분범위에서 변할 수 있다. 개개의 고체 투여 제제 당 트레프로스티닐의 예시적 질량은 0.125 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg 및 2.5 mg일 수 있고, 트레프로스티닐 디에탄올아민의 질량으로 다시 계산하면, 각각 0.125x1.27 mg, 0.25x1.27 mg, 0.5x1.27 mg, 1x1.27 mg 및 2.5x1.27 mg일 수 있다.
- [0036] 활성 작용제에 더하여, 상기 고체 제제는 또한 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함할 수 있다. 고체 제제 중 활성 성분이 트레프로스티닐 디에탄올아민일 경우, 코어 부형제는 말토덱스트린, 소듐 라우릴 설페이트, 마그네슘 스테아레이트 및/또는 자일리톨을 포함할 수 있다. 예시적 제약 제품은, 1 g 미만의 벤토나이트 클레이 또는 실리카겔과 같은 탈수제와 함께, 45 cc HDPE 병일 수 있는 플라스틱 제약 병의 내부에 넣은 트레프로스티닐 디에탄올아민을 포함하는 100개 정제를 포함할 수 있다. 그러한 제품에서 탈수제의 양은 0.5 mg 이하일 수 있다. 상기 제품은 또한 정제가 병 안에서 움직이고/거나 파괴되는 것을 방지할 수 있는 마개나 홀더를 포함할 수 있다. 그러한 마개나 홀더는 예를 들어 레이온 코일과 같은 코일일 수 있다.
- [0037] 고체 투여 제제는 아래 "활성 작용제" 부분에서 개시하는 활성 작용제를 포함하는 분말을 압착함으로써 제조될 수 있다.
- [0038] 활성 작용제에 더하여, 상기 분말은 트레프로스티닐 디에탄올아민에 대하여 위에 개시한 것과 같은 1종 이상의 부형제를 함유할 수 있다.
- [0039] 고체 투여 제제를 형성하기 위한 분말의 질량은 변할 수 있다. 예를 들어, 고체 투여 제제는 10 mg 내지 1000 mg의 상기 분말 또는 20 mg 내지 500 mg 또는 50 mg 내지 400 mg 또는 100 mg 내지 300 mg 또는 150 mg 내지 250 mg 또는 상기 범위 내 임의의 정수를 필요로 할 수 있다.
- [0040] 분말 중 활성 작용제의 질량 농도 또한 변할 수 있다. 예를 들어, 분말 중 활성 작용제의 질량 농도는 0.02% 내지 3%, 또는 0.03% 내지 2.5% 또는 0.05% 내지 2%일 수 있다.
- [0041] 고체 투여 제제를 형성하기 위한 분말의 예시적인 질량은 200 mg일 수 있다. 고체 투여 제제의 제조를 위해, 제제 중 0.125 mg의 트레프로스티닐(0.125x1.27 mg의 트레프로스티닐 디에탄올아민)의 용량의 경우, 분말 중 활성 작용제의 질량 농도는 약 0.079%; 0.25 mg(0.25x1.27 mg의 트레프로스티닐 디에탄올아민)의 용량의 경우, 약 0.159%; 약 0.5 mg(0.5x1.27 mg의 트레프로스티닐 디에탄올아민)의 용량의 경우, 0.317%; 1 mg(1x1.27 mg의 트레프로스티닐 디에탄올아민)의 용량의 경우, 약 0.63%; 2.5 mg(2.5x1.27 mg의 트레프로스티닐 디에탄올아민)의 용량의 경우, 약 1.59%일 수 있다.
- [0042] 고체 투여 제제는 프레스를 이용하여 분말로부터 제조될 수 있다. 고체 상태 제제를 제조하기 위한 프레스는 제약 산업에서 일반적이다. 압착 전 분말 중 습기 수준은 3% 이하 또는 미만일 수 있다. 압착 후 고체 투여 제제를, 보관을 위해, 병과 같은 제약 포장 내부에 넣을 수 있다. 고체 투여 제제에 더하여, 상기 제약 포장 내부에 탈수제 또는 건조제를 넣을 수도 있다. 일부 실시양태에서, 탈수제 또는 건조제를 넣는 양은, 1 개월, 2 개월, 3 개월, 6 개월, 9 개월, 12 개월, 18 개월, 24 개월, 30 개월 또는 36 개월 또는 42 개월 또는 48 개월일 수 있는 제제의 보관 기간 동안 제약 포장 내부에 40% 미만의 습도 수준을 유지하기 위해 필요한 유효량보다 적을 수 있다. 예를 들어, 탈수제 또는 건조제를 넣는 양은 제제의 보관 기간 동안 제약 포장 내부에서 40% 미만의 상대 습도 수준을 유지하기 위해 필요한 유효량의 최대 90% 또는 최대 85% 또는 최대 80% 또는 최대 75% 또는 최대 70% 또는 최대 65% 또는 최대 60% 또는 최대 55% 또는 최대 50% 또는 최대 45% 또는 최대 40% 또는 최대 35% 또는 최대 30% 또는 최대 25% 또는 최대 20%일 수 있다. 일부 실시양태에서, 탈수제 또는 건조제를 넣는 양은 보관 기간이 종료될 때 제제가 상기 정의된 것과 같은 적당한 습기 수준을 갖도록 할 수 있다.
- [0043] 보관 기간 후, 상기 고체 투여 제제는 포장으로부터 제거되어, 대상, 예컨대 사람에게 투여될 수 있다.
- [0044] 활성 작용제

[0045] 일부 실시양태에서, 활성 작용제는 하기 화학식 I의 화합물, 그 화합물의 거울상이성질체; 및 상기 화합물의 제약상 허용되는 염일 수 있다.

[0046] <화학식 I>



[0047]

[0048] (상기 식에서, R<sup>1</sup>은 H, 치환 또는 비치환 벤질 기, 및 OR<sup>1</sup>이 치환 또는 비치환 글리콜아미드 에스테르인 기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 동일하거나 상이할 수 있으며, H, 포스페이트 및 OR<sup>2</sup> 및 OR<sup>3</sup>가 아미노산 또는 단백질의 에스테르를 형성하는 기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨)

[0049] OR<sup>1</sup>이 치환 또는 비치환 글리콜아미드 에스테르인 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 -CH<sub>2</sub>CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>이고, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 동일하거나 상이하고, H, OH, 치환 및 비치환 알킬 기, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH 및 -CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있으며, 단, m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고, n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0050] 당업자는 또한, 요소들이 일반적인 방식으로, 예컨대 마쿠시 (Markush) 군 또는 상기 및 하기 화학식 I 및 II의 R에 기재된 군으로 한데 분류된 경우, 본 발명은 열거된 전체 군을 총괄하여 포함할 뿐 아니라, 그 군의 각 요소를 개별적으로 및 주요 군의 모든 가능한 부분집합을 포함한다는 것을 쉽게 인식할 것이다. 따라서, 모든 목적을 위해, 본 발명은 주요 군 뿐만 아니라, 상기 군의 요소 중 하나 이상이 빠진 주요 군도 포함한다. 본 발명은 또한, 청구된 발명에서 군의 요소 중 임의의 하나 이상이 분명히 배제된 것을 고려한다. 예를 들어, R<sup>1</sup>은 구체적으로, H, 치환 및 비치환 벤질 기, 또는 OR<sup>1</sup>이 치환 또는 비치환 글리콜아미드 에스테르인 기를 배제할 수 있다.

[0051] 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 치환 또는 비치환 벤질 기, 예컨대 -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 또는 -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F이다. 벤질 기는 오르토, 메타, 파라, 오르토/파라 치환되거나 이들의 조합일 수 있다. 방향족 고리 위의 적합한 치환체는 할로젠 (플루오르, 염소, 브롬, 요오드), -NO<sub>2</sub> 기, -OR<sup>16</sup> 기 (식 중, R<sup>16</sup>은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 기임), 및 이들의 조합을 포함한다.

[0052] 별법으로, R<sup>1</sup>이 -CH<sub>2</sub>CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>일 경우, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 동일하거나 상이할 수 있으며, H, OH, -CH<sub>3</sub> 및 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. R<sup>1</sup>이 H가 아닌 이들 화합물에서, 일반적으로 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup> 중 하나 또는 둘 다는 H이다.

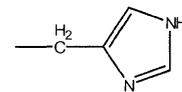
[0053] 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup> 중 하나 또는 둘 다는 H이고, R<sup>1</sup>은 -CH<sub>2</sub>CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>이며, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup> 중 하나 또는 둘 다는 H, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH이다.

[0054] R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup> 중 하나 또는 둘 다 H가 아닌 화합물에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 포스페이트, 및 OR<sup>2</sup> 및 OR<sup>3</sup>가 아미노산의 에스테르, 디펩티드, 트리펩티드의 에스테르 및 테트라펩티드의 에스테르인 기에서 독립적으로 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서는, R<sup>2</sup> 또는 R<sup>3</sup> 중 하나만이 포스페이트 기이다. R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup> 중 적어도 하나가 H가 아닌 경우, 일반적으로 R<sup>1</sup>은 H이다. 추가의 실시양태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup> 중 하나는 H이고 따라서 화학식 I의 구조를 갖는 화합물은 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup> 중 하나에서만 유도체화된다. 특정 화합물에서, R<sup>2</sup>는 H이고 R<sup>3</sup>은 상기 정의한 바와 같다. 추가의 실시양태에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>3</sup>은 H이고, R<sup>2</sup>는 OR<sup>2</sup>가 아미노산의 에스테르 또는 디펩티드인 기이다. 또 다른 실시양태

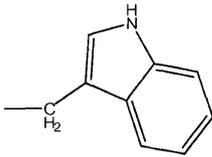
에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 H이고, R<sup>3</sup>은 OR<sup>3</sup>가 아미노산의 에스테르 또는 디펩티드인 기이다.

[0055]

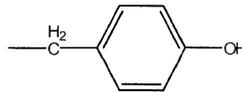
OR<sup>2</sup> 및 OR<sup>3</sup> 기 중 하나 또는 둘 다가 아미노산의 에스테르 또는 펩티드, 즉 디펩티드, 트리펩티드 또는 테트라펩티드를 형성하는 경우, 이들은 일반적으로 -COCHR<sup>6</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>로 표시될 수 있고, 여기서 R<sup>6</sup>는 아미노산 측쇄로 이루어진 군으로부터 선택되며, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 동일하거나 상이하고, H 및 -COCHR<sup>9</sup>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일반적으로, 아미노산 또는 펩티드에 대한 언급은 아미노산 또는 펩티드의 천연 유래의, 또는 L-이성질체를 의미한다. 그러나, 본 발명의 화합물 및 방법은 이에 국한되지 않으며, D-이성질체 아미노산 잔기가 L-아미노산의 일부 또는 전부를 대신할 수 있다. 같은 방식으로, D- 및 L-이성질체의 혼합물이 사용될 수도 있다. 아미노산이 프롤린인 실시양태에서, R<sup>7</sup>은 R<sup>6</sup>와 함께 피롤리딘 고리 구조를 형성한다. R<sup>6</sup>는 천연 유래 아미노산 측쇄 중 임의의 것, 예를 들어 -CH<sub>3</sub> (알라닌), -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHCNH<sub>2</sub>NH (아르기닌), -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub> (아스파라긴), -CH<sub>2</sub>COOH (아스파르트산), -CH<sub>2</sub>SH (시스테인), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub> (글루타민), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH (글루탐산), -H (글리신), -CHCH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (이소로이신), -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (로이신), -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub> (리신), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> (메티오닌), -CH<sub>2</sub>Ph (페닐알라닌),



라닌), -CH<sub>2</sub>OH (세린), -CHOHCH<sub>3</sub> (트레오닌), -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (발린), (히스티딘),



(트립토판), 및



(티로신), -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHCONH<sub>2</sub> (시트룰린) 또는

-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> (오르니틴)일 수 있다. Ph는 페닐 기를 나타낸다.

[0056]

상기 화합물에서, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 동일하거나 상이할 수 있고, H 및 -COCHR<sup>9</sup>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 R<sup>9</sup>는 아미노산의 측쇄이고, R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>은 동일하거나 상이할 수 있으며 H 및 -COCHR<sup>12</sup>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R<sup>12</sup>는 아미노산 측쇄이고, R<sup>13</sup> 및 R<sup>14</sup>은 동일하거나 상이하고, H 및 -COCHR<sup>15</sup>NH<sub>2</sub>로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 당업자는 펩티드 사슬이 다음의 도식에 의해 원하는 길이까지 연장되어 원하는 아미노산 잔기를 포함할 수 있음을 인지할 것이다.

[0057]

OR<sup>2</sup> 및 OR<sup>3</sup> 기 중 하나 또는 둘 다가 펩티드, 예컨대 디펩티드, 트리펩티드, 테트라펩티드 등의 에스테르를 형성하는 실시양태에서, 펩티드는 아르기닐-아르기닌과 같은 호모펩티드, 즉 동종의 아미노산의 반복이거나, 헤테로펩티드, 즉 아미노산의 상이한 조합으로 이루어진 것일 수 있다. 헤테로디펩티드의 예는 알라닐-글루타민, 글리실-글루타민, 리실-아르기닌 등을 포함한다. 당업자에게 이해되는 바와 같이, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>의 하나만이, 디, 트리 및 테트라펩티드에서와 같은 추가의 아미노산에 대한 펩티드 결합을 포함하는 경우, 수득되는 펩티드 사슬은 직쇄일 것이다. R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>의 둘 다가 펩티드 결합을 포함하는 경우에, 펩티드는 분지형태일 수 있다.

[0058]

본 발명 화합물의 또 다른 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 H이고 R<sup>2</sup> 또는 R<sup>3</sup> 중 하나는 포스페이트 기 또는 H인 한편, R<sup>2</sup> 또는 R<sup>3</sup> 중 다른 것은 OR<sup>2</sup> 또는 OR<sup>3</sup>가 아미노산의 에스테르, 예컨대 글리신 또는 알라닌의 에스테르인 기이다.

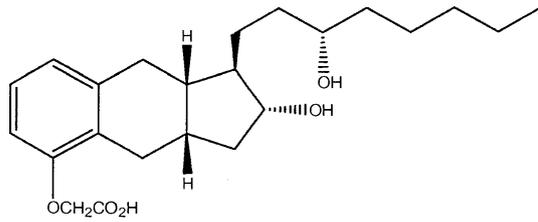
[0059]

이들 화합물의 제약상 허용되는 염 뿐만 아니라 이들 화합물의 제약 제제도 제공된다.

[0060]

화학식 I의 화합물 및 상기 화합물의 제조 방법은 예를 들어 미국 특허 제7,384,978호, 7,417,070호 및 7,544,713호 및 PCT 공개 WO 2005/007081에 개시되어 있다.

[0061] 일부 실시양태에서, 활성 작용제는 다음 화학식의 구조를 갖는 (+)트레프로스티닐일 수 있다.



[0062]

[0063]

트레프로스티닐은 프로스타시클린의 화학적으로 안정한 유사체이고, 그 자체로 강력한 혈관 확장제 및 혈소판 응집의 저해제이다. 트레프로스티닐의 나트륨 염인 (1R,2R,3aS,9aS)-[[2,3,3a,4,9,9a-헥사히드로-2-히드록시-1-[(3S)-3-히드록시옥틸]-1H-벤즈[f]인덴-5-일]옥시]아세트산 모노소듐 염은 폐동맥 고혈압의 치료를 위해 식품 의약청(the Food and Drug Administration, FDA)에 의해 승인된 레모둘린(Remodulin)<sup>®</sup>으로 주사용 용액으로 판매되고 있다.

[0064]

트레프로스티닐은 미국 특허 제4,306,075호에 처음으로 기재되었다. 미국 특허 제5,153,222호는 폐동맥 고혈압의 치료를 위해 트레프로스티닐의 사용을 개시한다. 미국 특허 제5,234,953호는 트레프로스티닐을 이용한 울혈성 심장 기능상실의 치료를 개시하고 있다. 미국 특허 제6,765,117호 및 6,809,223호는 트레프로스티닐 합성을 위한 입체선택적 방법을 개시한다. 미국 특허 제6,521,212호 및 6,756,033호는 폐동맥 고혈압, 말초 혈관 질환 및 다른 질환 및 상태의 치료를 위해 흡입에 의한 트레프로스티닐의 투여를 기재하고 있다. 미국 특허 제6,054,486호는 트레프로스티닐을 이용한 말초 혈관 질환의 치료를 개시하고 있다. 미국 특허 제6,803,386호는 폐, 간, 뇌, 췌장, 신장, 전립선, 유방, 결장 및 후두(head-neck) 암과 같은 암을 치료하기 위한 트레프로스티닐의 투여를 개시하고 있다. 미국 특허 출원 공고 제2005/0165111호는 허혈성 병변의 트레프로스티닐 치료를 개시하고 있다. 미국 특허 제7,199,157호는 트레프로스티닐 치료가 신장 기능을 개선함을 개시하고 있다. 미국 특허 출원 공고 제2005/0282903호는 당뇨병 신경증 발 계양의 트레프로스티닐 치료를 개시하고 있다. 미국 특허 출원 공고 제2008/0280986호는 트레프로스티닐을 이용한 근접 폐 질환의 치료를 개시하고 있다. 미국 특허 출원 공고 제2008/0200449호는 용량 계량의 흡입기를 통한 트레프로스티닐의 투여를 개시하고 있다. 미국 특허 출원 공고 제2009/0163738호는 트레프로스티닐의 또 다른 제조 방법을 개시하고 있다.

[0065]

일부 실시양태에서, 활성 작용제는 (+)-트레프로스티닐의 거울상이성질체인 (-)-트레프로스티닐일 수 있다.

[0066]

일부 실시양태에서, 활성 작용제는 트레프로스티닐의 제약상 허용되는 염일 수 있다.

[0067]

바람직한 실시양태에서, 활성 작용제는 트레프로스티닐의 디에탄올아민 염일 수 있다. 트레프로스티닐의 디에탄올아민 염은 무정형 또는 결정성 상태일 수 있다. 결정성 상태에서, 트레프로스티닐의 디에탄올아민 염은 2가지 형태 A 및 B의 2가지 동질이상을 가지며, 이는 미국 특허 제7,384,978호, 7,417,070호 및 7,544,713호에 개시되어 있다. 두 형태 중, B가 바람직하다. 즉, 본 발명의 특히 바람직한 실시양태는 트레프로스티닐 디에탄올아민의 B형일 수 있다.

[0068]

화학식 I의 화합물과 같은 프로스타시클린 유사체는 혈관확장을 촉진하고, 혈소판 응집 및 혈전 형성을 저해하고, 혈전용해를 자극하고, 세포 증식(혈관 재형성을 포함)을 저해하고, 세포보호를 제공하고, 죽종형성을 방지하고 혈관형성을 유도하는 데 사용될 수 있다. 이러한 프로스타시클린-유사 메커니즘을 통해, 화학식 I의 화합물은 폐동맥 고혈압, 허혈성 질환(예, 말초 혈관 질환, 레이노(Raynaud's) 현상, 공피증, 심근허혈, 허혈성 뇌졸중, 신부전), 심장 기능상실(울혈성 심장 기능상실), 항응고를 필요로 하는 상태(예, MI 후, 심장 수술 후), 혈전 미세혈관병증, 체외 순환, 망막 중심 정맥 폐쇄, 죽상동맥경화증, 염증성 질환(예, COPD, 건선), 고혈압(예, 자간전증), 생식 및 분만, 암 또는 조절되지 않는 세포 성장의 다른 상태, 세포/조직 보존 및 기타 프로스타시클린 처치가 유익한 역할을 하는 것으로 나타나는 신생의 치료 영역의(을 위한) 처치에 사용될 수 있다. 이들 화합물은 또한 다른 심혈관 약물(예, 칼슘 채널 차단제, 포스포디에스테라제 저해제, 내피 길항제, 항혈소판제)과 조합되어 추가의 또는 상승적 유익을 나타낼 수 있다.

[0069]

본 발명은 이하의 실시예로써 더 상세히 설명될 수 있지만, 본 발명이 이에 국한되지 않음이 이해되어야 한다.

[0070]

실시예

[0071]

트레프로스티닐 디에탄올아민의 1-mg 정제에 대하여 안정성 시험을 수행하였다. 상기 정제를, 탈수제를 갖는

45 cc 백색 HDPE 병에 넣거나, 아클라® UltrX 3000 (3.00 mil 클로로트리플루오로에틸렌 (CTFE) 단독중합체) 필름을 사용하여 블리스터로 만들었다. 정제를 탈수제를 가진 병 또는 블리스터 포장 내에서 40°C 및 75% 상대 습도(40C/75% RH)의 환경에서 보관하였다. 탈수제를 가진 병에 보관된 정제 및 블리스터 포장 내에 보관된 정제 둘 다에서 3 및 6개월 후 불순물의 수준을 측정하였다. 결과를 표 1에 나타낸다.

표 1

불순물	40C/75% RH 에서 3개월		40C/75% RH 에서 6개월		
	초기	탈수제를 갖는 병	아클라® UltrX 3000	탈수제를 갖는 병	아클라® UltrX 3000
RRT 0.29		0.12	0.10	0.17	0.11
RRT 0.37		0.12	0.10	0.11	
RRT 0.48				0.13	
RRT 0.55		0.10	0.14	0.19	0.20
UT-15 BHEA		0.38	0.20	0.51	
RRT 0.70		0.23	0.22	0.35	0.30
RRT 0.72		0.22	0.20	0.42	0.38
3AU90				0.12	0.17
UT-15 CPK		0.22	0.13	0.26	0.22
UT-15 SCK				0.12	
750W93		0.10		0.18	0.14
751W93				0.12	0.10
계	0.00	1.40	1.10	2.70	1.60
습기 (%)	2.80	3.10	4.10	3.10	4.30

[0072]

[0073]

표 1에서 확인된 불순물은 다음과 같다: RRT 0.29 - 벤질 히드록시 트레프로스티닐, RRT 0.37 - 현재 알 수 없음, RRT 0.48 - 트레프로스티닐의 자일리톨 에스테르, RRT 0.55 - 트레프로스티닐의 자일리톨 에스테르, UT-15 BHEA - 트레프로스티닐과 반대 이온의 아마이드, RRT 0.70 - 트레프로스티닐의 자일리톨 에스테르, RRT 0.72 - 트레프로스티닐의 자일리톨 에스테르, 3AU90은 트레프로스티닐의 이성질체이고, UT-15 CPK는 트레프로스티닐의 시클로펜틸 케톤이며, UT-15 SCK는 트레프로스티닐의 측쇄 케톤이고, 750W93은 트레프로스티닐의 에스테르 이량체이며, 751W93은 트레프로스티닐의 3-히드록시 이량체임. 블리스터 필름은 병보다 습기에 대한 투과성이 크에도 불구하고, 블리스터 포장에 보관된 정제가 병에 보관된 정제에 비하여 더 낮은 불순물 수준을 가짐이 놀랍게도 발견되었다. 이러한 결과는, 제제 과학자가 고체 제제에서 활성 성분의 분해를 최소화하기 위해 습기 노출을 최소화하는 방법을 사용한다는 점에서, 종래의 접근과 상반되기 때문에 경이적이다.

[0074]

탈수제를 갖거나 갖지 않는 45 cc 백색 HDPE 병에 넣거나, 아클라® UltrX 3000 (3.00 mil 클로로트리플루오로에틸렌 (CTFE) 단독중합체) 필름을 사용하여 블리스터로 만들어, 트레프로스티닐 디에탄올아민의 1-mg 정제에 대하여 추가의 안정성 시험을 수행하였다. 정제를 탈수제를 갖거나 갖지 않는 병 또는 블리스터 포장 내에서 40°C 온도 및 75% 상대 습도(40C/75% RH)의 환경에서 보관하였다. 탈수제를 가진 병이 정제에 대한 습기 노출의 양이 가장 적었으며, 그 다음이 탈수제를 갖지 않는 병이었고, 정제에 대하여 가장 높은 습기 환경은 블리스터였다. 1개월 및 3개월에 정제의 습기 수준을 각각의 포장 상태에 대하여 측정하였다. 습기 수준이 증가함에 따라, 특히 3%를 초과하면, 전체 뿐만 아니라 각각에 대한 불순물 수준이 감소하는데, 표2를 참조하라. 전형적으로 고체 투여 형태의 경우 습기 수준의 최소화가 권장되기 때문에, 이 결과는 경이적이며 직관에 반하는 것이다.

표 2

시간	HPLC에 의한 분석	탈수제를 갖는 병의 정제		탈수제를 갖지 않는 병의 정제		블리스터 내 정제	
		초기	3개월	초기	3개월	초기	3개월
	방출: 표기된 강도의 95.0% 이상 105.0% 이하. 안정성: 표기된 강도의 90.0% 이상 110% 이하	100.3	95.8	99.7	97.8	99.8	98.4
	불순물 I (RRT 0.30)	ND	0.14	ND	0.12	ND	0.12
	불순물 II (RRT 0.38)	ND	0.15	ND	0.13	ND	0.12
	불순물 IV (RRT 0.56)	ND	0.12	ND	0.13	ND	0.15
불순물 및 관련 물질	UT-15 아미드	ND	0.30	ND	0.22	ND	ND
	불순물 V (RRT 0.70)	ND	0.15	ND	ND	ND	ND
	불순물 VI (RRT 0.72)	ND	0.21	ND	0.15	ND	0.14
	3AU90	ND	0.12	ND	ND	ND	ND
	UT-15 CPK	ND	0.11	ND	0.10	ND	ND
	총 불순물:NMT 3.0%	ND	1.30	ND	0.85	ND	0.53
칼 피셔 (Karl Fischer)에 의한 수분 함량		3.2	2.2	2.9	2.7	3.1	3.5

[0075]

[0076]

표 3은 1 그램의 탈수제를 가지고 40C/75% RH에서 안정성에 대하여 배치된 1-mg 로트에 대한 안정성 데이터를 제공한다. 표 3은 또한 습기 수준을 제공한다. 표 4는 탈수제 없이 40C/75% RH에서 안정성에 대하여 배치된 1-mg 로트에 대한 안정성 데이터를 제공한다. 각 시점에서의 습기 수준을 또한 제공하였다. 습기 수준은 탈수제가 없는 경우 시간에 따라 서서히 상승하며, 탈수제를 가진 경우에는 훨씬 더 적은 양으로 상승하는 것을 볼 수 있다. 불순물 윤곽은 탈수제가 없는 경우에 더 좋아 보인다. 방법 및 임상 로트 번호에 대한 열은 삭제해도 좋다.

표 3

시험	방법	명세	입상 로트	안정성 로트	초기	1개월	3개월	6개월
외관	ATM- MAG- M0003	한면에만 구멍이 있고 한쪽 면에 새겨질 수 있는, 양면이 불투한, 원형의, 필름-피복된 백색 정제	0702276	0702406	일치	일치	일치	일치
			0702277	0702407	일치	일치	일치	일치
			0703093	0703802	일치	일치	일치	일치
HPLC에 의한 분석	ATM- LRR- M0041	방출: 표기된 강도의 95.0% 이상 105.0% 이하. 안정성: 표기된 강도의 90.0% 이상 110% 이하	0702276	0702406	100.3	98.7	95.8	96.3
			0702277	0702407	100.3	100.9	98.5	97.4
			0703093	0703802	101.0	99.2	99.2	97.6
HPLC에 의한 관련 물질	ATM- LRR- M0042	불순물 Ia (RRT 0.2)	0702276	0702406	ND	ND	ND	ND
		불순물 I (RRT 0.30)			ND	ND	0.14	0.21
		불순물 II (RRT 0.38)			ND	0.12	0.15	0.17
		불순물 III (RRT 0.49)			ND	ND	ND	0.10
		불순물 IV (RRT 0.56)			ND	ND	0.12	0.22
		UT-15 BHEA			ND	0.16	0.30	0.52
		불순물 V (RRT 0.70)			ND	ND	0.15	0.28
불순물 VI (RRT 0.72)			ND	ND	0.21	0.31		

[0077]

		불순물 VII (RRT 0.87)			ND	ND	ND	ND
		97W86			ND	ND	ND	ND
		3AU90			ND	ND	0.12	ND
		UT-15 CPK			ND	ND	0.11	0.25
		불순물 VIII (RRT 1.11)			ND	ND	ND	ND
		UT-15 SCK			ND	ND	ND	0.12
		불순물 IX (RRT 1.30)			ND	ND	ND	ND
		98W86			ND	ND	ND	ND
		750W93			ND	ND	ND	0.11
		총 불순물: NMT 3.0%			ND	0.28	1.30	2.30
		불순물 Ia (RRT 0.2)	0702277	0702407	ND	ND	ND	ND
		불순물 I (RRT 0.30)			ND	ND	0.14	0.21
		불순물 II (RRT 0.38)			ND	0.12	0.15	0.17
		불순물 III (RRT 0.49)			ND	ND	ND	0.10
		불순물 IV (RRT 0.56)			ND	ND	0.11	0.22
		UT-15 BHEA			ND	0.16	0.31	0.51
		불순물 V (RRT 0.70)			ND	ND	0.14	0.29
		불순물 VI (RRT 0.72)			ND	ND	0.22	0.31
		불순물 VII (RRT 0.87)			ND	ND	ND	ND
		97W86			ND	ND	ND	ND
		3AU90			ND	ND	0.12	ND
		UT-15 CPK			ND	ND	0.12	0.25
		불순물 VIII (RRT 1.11)			ND	ND	ND	ND
		UT-15 SCK			ND	ND	ND	0.13
		불순물 IX (RRT 1.30)			ND	ND	ND	ND
		98W86			ND	ND	ND	ND
		750W93			ND	ND	ND	0.10
		총 불순물: NMT 3.0%			ND	0.28	1.30	2.30
칼 피서에 의한 수분 함량	ATM-LRR-M0037	5.0% 이하	0702276	0702406	3.2	3.1	2.2	2.8
			0702277	0702407	3.1	2.8	3.0	2.7
			0703093	0703802	3.5	2.5	2.5	2.8

[0078]

표 4

시험	방법	명세	인상 로트	안정성 로트	초기	3개월	6개월
외관	PPD# M4281	한면에만 구멍이 있고 한쪽 면에 새겨질 수 있는, 양면이 불투명한, 원형의, 필름-피복된 백색 정제	0802503	0803176	일치	일치	일치
			0805096	0805724	일치	일치	일치
HPLC에 의한 분석	PPD# M4239	방출: 표기된 강도의 95.0% 이상 105.0% 이하. 안정성: 표기된 강도의 90.0% 이상 110% 이하	0802503	0803176	99.7	97.8	97.5
			0805096	0805724	102.2	100.7	100.3
HPLC에 의한 관련 물질	PPD# M4239	불순물 Ia (RRT 0.2)	0802503	0803176	ND	ND	ND
		불순물 I (RRT 0.30)			ND	0.12	0.18
		불순물 H (RRT 0.38)			ND	0.13	0.10
		불순물 III (RRT 0.49)			ND	ND	ND
		불순물 IV (RRT 0.56)			ND	0.13	0.17
		UT-15 BHEA			ND	0.22	0.12
		불순물 V (RRT 0.70)			ND	ND	0.21
		불순물 VI (RRT 0.72)			ND	0.15	0.28
		불순물 VII (RRT 0.87)			ND	ND	ND
		97W86			ND	ND	ND
		3AU90			ND	ND	ND
		UT-15 CPK			ND	0.10	0.27
		불순물 VIII (RRT 1.11)			ND	ND	ND
		UT-15 SCK			ND	ND	ND
		불순물 IX (RRT 1.30)			ND	ND	ND
		98W86			ND	ND	ND
		750W93			ND	ND	ND
		총 불순물:NMT 3.0%			ND	0.85	1.30

[0079]

		불순물 Ia (RRT 0.2)	0805096	0805724	ND	ND	ND
		불순물 I (RRT 0.30)			ND	0.13	0.17
		불순물 II (RRT 0.38)			ND	0.15	ND
		불순물 III (RRT 0.49)			ND	ND	ND
		불순물 IV (RRT 0.56)			ND	0.14	0.23
		UT-15 BHEA			ND	0.14	0.18
		불순물 V (RRT 0.70)			ND	ND	0.21
		불순물 VI (RRT 0.72)			ND	0.16	0.31
		불순물 VII (RRT 0.87)			ND	ND	ND
		97W86			ND	ND	ND
		3AU90			ND	ND	ND
		UT-15 CPK			ND	ND	0.25
		불순물 VIII (RRT 1.11)			ND	ND	ND
		UT-15 SCK			ND	ND	0.11
		불순물 IX (RRT 1.30)			ND	ND	ND
		98W86			ND	ND	ND
		750W93			ND	ND	ND
		총 불순물:NMT 3.0%			ND	0.72	1.4
칼 피서에 의한 수분 함량	PPL# M4247	5.0% 이하	0802503	0803176	2.9	2.7	2.9
			0805096	0805724	2.5	2.8	3.4

[0080]

[0081] 전술한 것들은 특정의 바람직한 실시양태를 나타내지만, 본 발명은 이에 국한되지 않음이 이해될 것이다. 개시된 실시양태에 다양한 수정이 가해질 수 있으며, 그러한 수정은 본 발명의 범위 내에 있도록 의도됨이 당업자에게는 인식될 것이다.

[0082] 본 명세서에 인용된 모든 공고, 특허 출원 및 특허는 그 전문이 참고로 본원에 포함된다.