

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0161689

(43) 공개일자 2024년11월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/14 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/146 (2013.01)

A61K 31/47 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2024-7035351

(22) 출원일자(국제) 2023년03월27일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2024년10월23일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/057791

(87) 국제공개번호 WO 2023/180575

국제공개일자 2023년09월28일

(30) 우선권주장

22164462.8 2022년03월25일

유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

파르바리스 게엠베하

스위스 추크 6300 그라페나우웨이그 8

(72) 발명자

집슨, 크리스토프

스위스 추크 6300 그라페나우웨이그 8 파르바리스 게엠베하

(74) 대리인

특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 25 항

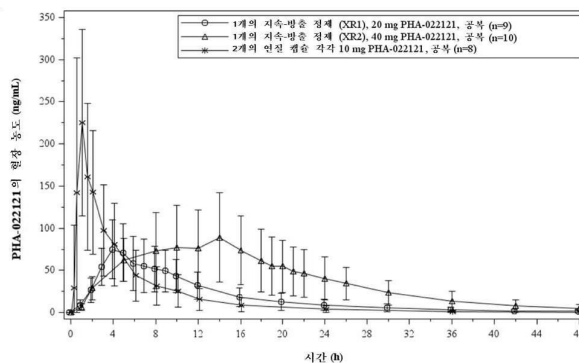
(54) 발명의 명칭 가용화된 브래디키닌 B2 수용체 길항제를 포함하는 고체 조성물

(57) 요약

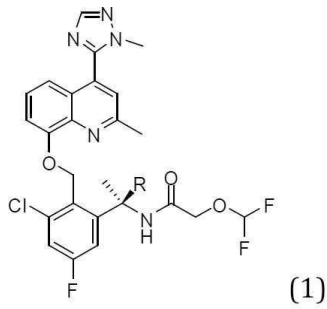
본 발명은 화학식 (1)에 따른 화학 구조를 갖는 브래디키닌 B2 수용체 길항제, 예컨대 (S)-N-(1-듀테로-1-(3-클

(뒷면에 계속)

대표도



로로-5-플루오로-2-((2-메틸-4-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)퀴놀린-8-일옥시)메틸)페닐)에틸)-2-(디플루오로메톡시)아세트아미드 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함하는 경구 투여용 고체 분산체에 관한 것이다:



상기 식에서, R은 중수소 또는 수소이다.

상기 고체 분산체는 무정형 형태의 BK B2 수용체 길항제를 포함하고 약학적으로 허용되는 폴리머에 균일하게 분산된다. 또한, 상기 고체 분산체의 제조 방법 및 치료적 용도를 포함한 용도가 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/0053 (2013.01)

A61K 9/14 (2013.01)

A61K 9/2022 (2013.01)

A61K 9/2054 (2013.01)

A61P 1/00 (2018.01)

A61P 17/00 (2018.01)

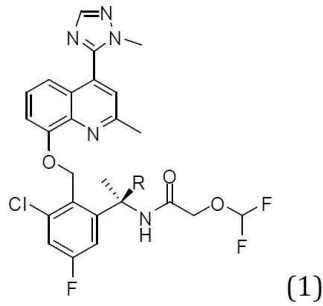
A61P 7/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

- (a) 화학식 (1)에 따른 화학 구조를 갖는 브래디키닌 (BK) B2 수용체 길항제 또는 이의 염 또는 용매화물, 및
- (b) 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 폴리머를 포함하는 경구 투여용 고체 분산체로서, 상기 BK B2 수용체 길항제는 무정형이고 폴리머에 균일하게 분산되어 있는, 경구 투여용 고체 분산체:



상기 식에서, R은 중수소 또는 수소이다.

청구항 2

제1항에 있어서, BK B2 수용체 길항제는 R이 중수소인 화학식 (1)에 따른 화합물인, 고체 분산체.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 약학적으로 허용되는 폴리머는 하이드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS), 포비돈(PVP), 코포비돈(PVP/PA), 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및 폴리에틸렌 옥사이드(PEO), 바람직하게는 HPMCAS 및 코포비돈(PVP/PA) 중에서 선택되는, 고체 분산체.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 폴록사머 및 폴리소르베이트로 이루어진 군으로부터 선택된 비이온성 계면활성제를 추가로 포함하는 고체 분산체.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, BK B2 수용체 길항제의 함량은 고체 분산체의 총 중량을 기준으로 15 중량% 내지 50 중량%의 범위인, 고체 분산체.

청구항 6

제5항에 있어서,

- (i) 고체 분산체의 총 중량을 기준으로 약 15 중량% 내지 약 45 중량%의 화학식 (1)의 BK B2 수용체 길항제 및 약 55 중량% 내지 약 85 중량%의 HPMCAS; 또는
- (ii) 고체 분산체의 총 중량을 기준으로 30 중량% 내지 50 중량%의 화학식 (1)의 BK B2 수용체 길항제, 50 중량% 내지 70 중량%의 코포비돈, 및 선택적으로 5 중량% 이하의 폴록사머를 포함하는 고체 분산체.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 분말 또는 과립 형태인 고체 분산체.

청구항 8

- (i) BK B2 수용체 길항제 및 약학적으로 허용되는 폴리머를 포함하는 분말 또는 과립 혼합물을 핫멜트 압출하는 단계, 또는
- (ii) BK B2 수용체 길항제 및 약학적으로 허용되는 폴리머의 유기 용액을 분무 건조하는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 고체 분산체를 제조하는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 핫멜트 압출하는 단계는

- (i) 분말 또는 과립 혼합물의 총 중량을 기준으로 약 15 중량% 내지 약 45 중량%의 BK B2 수용체 길항제 및 약 55 중량% 내지 약 85 중량%의 HPMCAS를 포함하는 분말 또는 과립 혼합물; 또는
- (ii) 분말 또는 과립 혼합물의 총 중량을 기준으로 30 중량% 내지 50 중량%의 BK B2 수용체 길항제 및 50 중량% 내지 70 중량%의 코포비돈, 및 선택적으로 5 중량% 이하의 폴록사머를 포함하는 분말 또는 과립 혼합물을 사용하여 수행되는, 방법.

청구항 10

BK B2 수용체 길항제의 지속 방출용 약학적 조성물의 제조에서의 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 고체 분산체의 용도.

청구항 11

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 고체 분산체를 포함하는 약학적 지속 방출 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 매트릭스 정제의 형태이고, 상기 매트릭스 정제는 정제의 총 중량을 기준으로 20 중량% 내지 40 중량%의 고체 분산체를 포함하는, 지속 방출 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 매트릭스 정제는 친수성 매트릭스 형성 폴리머 및 정제 충전제, 및 선택적으로 활택제 및/또는 윤활제를 추가로 포함하고, 여기서 친수성 매트릭스 형성 폴리머는 HPMC 또는 2 이상의 HPMC 등급의 조합인, 지속 방출 조성물.

청구항 14

BK B2 수용체 변조에 반응하는 질환 또는 상태를 앓고 있는 대상체의 치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 고체 분산체 또는 제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 지속 방출 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, BK B2 수용체 변조에 반응하는 질환 또는 상태는 피부 질환; 눈 질환; 귀 질환; 구강, 목구멍 및 호흡기 질환; 위장관 질환; 간, 담낭 및 췌장 질환; 요로 및 신장 질환; 남성 생식기 및 여성 생식기 질환; 호르몬계 질환; 대사 질환; 심혈관 질환; 혈액 질환; 림프계 질환; 중추 신경계 질환; 뇌 질환; 근골격계 질환; 알레르기 질환; 통증; 감염성 질환; 염증성 질환; 상해; 면역 장애; 암; 유전성 질환; 및 부종을 포함하는 군으로부터 선택되는, 고체 분산체 또는 지속 방출 조성물.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서, BK B2 수용체 변조에 반응하는 질환 또는 상태는 혈관 부종, 예컨대 유전성 혈관 부종인, 고체 분산체 또는 지속 방출 조성물.

청구항 17

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 만성 치료인, 고체 분산체 또는 지속 방출 조성물.

청구항 18

BK B2 수용체 변조에 반응하는 질환 또는 상태를 가진 대상체에게

(i) 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 고체 분산체의 유효량, 또는

(ii) 제11항 내지 제13항 중 어느 한 항의 지속 방출 조성물의 유효량을 경구 투여하여 상기 대상체에서 상기 상태 또는 질환을 예방 또는 치료하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 BK B2 수용체 변조에 반응하는 질환 또는 상태를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, BK B2 수용체 변조에 반응하는 질환 또는 상태는 피부 질환; 눈 질환; 귀 질환; 구강, 목구멍 및 호흡기 질환; 위장관 질환; 간, 담낭 및 췌장 질환; 요로 및 신장 질환; 남성 생식기 및 여성 생식기 질환; 호르몬계 질환; 대사 질환; 심혈관 질환; 혈액 질환; 림프계 질환; 중추 신경계 질환; 뇌 질환; 근골격계 질환; 알레르기 질환; 통증; 감염성 질환; 염증성 질환; 상해; 면역 장애; 암; 유전성 질환; 및 부종을 포함하는 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, BK B2 수용체 변조에 반응하는 질환 또는 상태는 혈관 부종인, 방법.

청구항 21

제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 장기간에 걸쳐 정기적인 투여 요법에 따라 고체 분산체 또는 지속 방출 조성물을 반복적으로 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 22

BK B2 수용체 변조에 반응하는 질환 또는 상태를 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에서의 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 고체 분산체 또는 제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 지속 방출 조성물의 용도.

청구항 23

제22항에 있어서, BK B2 수용체 변조에 반응하는 질환 또는 상태는 피부 질환; 눈 질환; 귀 질환; 구강, 목구멍 및 호흡기 질환; 위장관 질환; 간, 담낭 및 췌장 질환; 요로 및 신장 질환; 남성 생식기 및 여성 생식기 질환; 호르몬계 질환; 대사 질환; 심혈관 질환; 혈액 질환; 림프계 질환; 중추 신경계 질환; 뇌 질환; 근골격계 질환; 알레르기 질환; 통증; 감염성 질환; 염증성 질환; 상해; 면역 장애; 암; 유전성 질환; 및 부종을 포함하는 군으로부터 선택되는, 용도.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, BK B2 수용체 변조에 반응하는 질환 또는 상태는 혈관 부종인, 용도.

청구항 25

제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 약제는 만성 치료용으로 의도된, 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 화학식 (1)에 따른 화학 구조를 갖는 브래디키닌(BK) B2 수용체 길항제를 포함하는 약학적 조성물, 이 조성물의 제조 방법, 및 브래디키닌 B2 수용체 길항제로부터 혜택을 받을 수 있는 대상체의 치료에서 약제로서의 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 브래디키닌(BK)은 혈관 확장, 혈관 투과성 증가, 산화질소 생성 및 아라키돈산 동원으로 이어지는 내피 세포의 활성화를 통해 염증 과정에 참여하는 펩티드 호르몬이다. BK는 또한 감각 신경 말단을 자극하여 작열 감각이상

을 유발한다. 따라서, 염증의 고전적 파라미터(예를 들어, 발적, 발열, 부종 및 통증)는 모두 BK 형성으로 인해 발생할 수 있다. BK는 칼리크레인-키닌(kallikrein-kinin) 시스템의 단기 성분이다. 순환하는 BK의 농도는 정상적인 생리학적 조건에서는 낮은 수준으로 유지되며 병리학적 상황에서는 키니노젠이라고 불리는 순환하는 당단백질 전구체의 효소적 분해에 의해 급격히 증가할 수 있다. 가장 강력한 두 가지 키니노젠 대사 효소는 트립신 유사 세린 프로테아제인 혈장 칼리크레인과 조직 칼리크레인이다. 이들 효소의 전구체는 보통 모든 조직에 존재하며 생리학적 또는 병리생리학적 과정에 의해 활성화될 준비가 되어 있다. BK B2 수용체는 대부분의 세포 및 조직 유형에서 구성적으로 발현되며 이것이 혈장이나 조직에서 생성될 때 BK의 알려진 효과 대부분을 매개한다. 다수의 생체 내 연구에서 BK B2 수용체를 차단하는 제제가 천식, 알레르기성 비염, 췌장염, 골관절염, 외상성 뇌 손상, 알츠하이머병 및 혈관부종과 같은 병리학적 상태에서 치료 효과를 제공하는 것으로 나타났다.

[0003] BK B2 수용체의 수많은 펩티드 및 비펩티드 길항제가 선행 기술에 기재되어 있다. BK B2 수용체 길항제로서 활성을 갖는 퀴놀린 유도체가 예를 들어 WO 2014/159637, WO 2010/031589, WO 2008/116620, WO2006/40004, WO 03/103671, WO 03/87090, WO 00/23439, WO 00/50418, WO 99/64039, WO 97/41104, WO 97/28153, WO 97/07115, WO 96/13485, EP 0 795 547, EP 0 796 848, EP 0 867 432 및 EP 1 213 289에 개시되어 있다. 그러나, 이들 화합물은 WO 2014/159637에 개시된 바와 같이 낮은 대사 안정성, 낮은 생체 이용률, 글루타티온 부가물의 형성 및 생체 활성화(독성)를 포함하여 약물로서의 유용성을 방해하는 많은 결함을 나타내었다.

[0004] 보다 최근에, 화학식 (1)의 화합물이 신규하고 생물학적으로 활성이며 내약성이 좋은 BK B2 수용체 길항제로서 제안되었다(예를 들어 WO 2019/101906 참조). 이들 화합물은 매력적인 약리학 특성도 나타내지만 생리학적 매질에서 매우 낮은 용해도를 포함하여 다소 까다로운 물리적 또는 물리화학적 특성도 나타낸다.

[0005] 화학식 (1)에 따른 화합물은 또한 [A. Lesage et al., Frontiers in Pharmacology, vol. 11, 19 June 2020, doi: 10.3389/fphar.2020.00916]에 공지되어 있다. 이 공보물은 화합물의 시험관 내 약리학 프로파일을 설명하지만, 화합물을 포함하는 특정 투여 형태나 제형은 개시하지 않았다.

[0006] 다양한 제형 기술이 난용성 약물 물질에 대해 제안되었지만, 그럼에도 불구하고 어려운 물리적 및 약동학적 특성을 가진 많은 신약 후보에 적합한 제형을 개발하는 것은 여전히 어려운 일이며, 오늘날에도 여전히 많은 개발 프로그램이 실패하고 있다. 일반적으로 알려진 제형 기술 중에는 고체 분산체가 있다. [D. T. Friesen et al., Molecular Pharmaceutics, vol. 5, no. 6, December 2008, 1003-1019, doi: 10.1021/mp8000793]은 하이드록시 프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트를 기반으로 하는 분무 건조 분산물을 기술한다. 이들 제품은 경구용 구성성분(OPC) 제형 분말 또는 젤라틴 캡슐용 충전 재료로 사용되며 위장관 액에서 약물의 과포화 농도를 달성하는 것을 목적으로 한다. 이 문서는 정제에 분산물을 도입하는 것을 개시하지 않았으며, 약물을 장시간 방출하기 위한 투여 형태에 관한 것이 아니다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 효과적인 경구 전달을 가능하게 하고 인간 대상체에게 상당한 전신 노출 및 생물학적 이용 가능성을 달성하는 것과 같은, 화학식 (1)에 따른 화합물의 도전적인 특성으로 인한 어려움을 극복한 제형 설계 및 약제 조성물이 필요하다. 또한, 신뢰할 수 있는 경구 흡수 범위를 달성하기 위해 화학식 (1)의 화합물을 포함하는 제형 또는 약제 조성물이 필요하다. 또 다른 필요성은 성능이 안정적이고 확립된 약제 제조 기술로 제조할 수 있는 화학식 (1)의 화합물을 포함하는 제형 또는 약제 조성물을 제공하는 것이다.

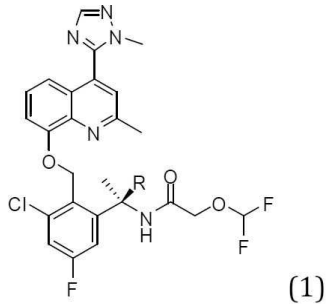
[0008] 화학식 (1)의 화합물은 수 용해도가 매우 낮다. 이로 인해 충분하고 신뢰할 수 있는 흡수율, 충분한 정도의 생물학적 이용 가능성 및 효과적인 혈장 수치를 제공하는 경구 제형을 개발하는 것이 어렵다. 화학식 (1)의 BK B2 수용체 길항제의 약력학적 프로파일은 이들 화합물을 급성 및 만성 치료 모두에 매우 매력적으로 만들기 때문에 수용성 저하를 포함한 문제를 극복하고 급성 및 만성 치료 환경에서 모두 실행 가능한 이러한 약물의 제형을 개발해야 할 필요성이 있다.

[0009] 본 발명의 목적은 상술된 요구 사항 중 하나 이상을 해결하는 것이다. 또 다른 목적은 화학식 (1)에 따른 화합구조를 갖는 화합물과 같은 브래디키닌 B2 수용체 길항제의 경구 전달과 관련하여 선행 기술의 결함, 격차 및 제한을 극복하는 것이다. 추가 목적은 다음 설명, 실시예 및 특허 청구범위를 기반으로 명확해질 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 발명의 요약

[0011] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 (1)에 따른 화학 구조를 갖는 브래디키닌 B2 수용체 길항제, 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함하는 경구 투여용 고체 분산체에 관한 것으로:



[0012]

[0013] 상기 식에서, R은 중수소 또는 수소이며; 고체 분산체는 무정형 형태의 BK B2 수용체 길항제를 포함하고 약학적으로 허용되는 폴리머에 균일하게 분산된 것을 추가 특징으로 한다. 특히, BK B2 수용체 길항제는 (S)-N-(1-디테로-1-(3-클로로-5-플루오로-2-((2-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)퀴놀린-8-일옥시)메틸)페닐)에틸)-2-(디플루오로메톡시)아세트아미드일 수 있다.

[0014] 활성 성분이 분산된 약학적으로 허용되는 폴리머는 예를 들어, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 속 시네이트(HPMCAS) 또는 코포비돈(PVP/PA)일 수 있다.

[0015] 또 다른 측면에서, 본 발명은 이러한 고체 분산체를 포함하는 지속 방출 조성물을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 지속 방출 조성물은 예를 들어 매트릭스 정제의 형태일 수 있다.

[0016] 또 다른 측면에서, 본 발명은 용융 압출이나 분무 건조를 기반으로 하는 방법과 같은 고체 분산체를 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0017] 또 다른 측면에서, 본 발명은 고체 분산체 또는 지속 방출 조성물의 용도, 특히 치료적 용도에 관한 것이다. 일반적으로, 고체 분산체 및 지속 방출 조성물은 브래디키닌 B2 수용체 변조에 반응하는 질환 또는 상태의 치료에 사용될 수 있다. 예를 들어, 이는 유전성 혈관 부종(HAE), 후천성 혈관 부종(AAE), 비히스타민성 특발성 혈관 부종, 알레르기성 혈관 부종, 약물 유발성 혈관 부종 및 원인 불명의 혈관 부종을 포함한 혈관 부종(AE)의 치료에 유리하다. HAE는 I형 HAE, II형 HAE 또는 III형 HAE를 포함하는 임의의 유형, 바람직하게는 I형 HAE 또는 II형 HAE일 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은 공복 상태의 건강한 지원자에서 화학식 (1)에 따른 화합물, 구체적으로 (S)-N-(1-듀테로-1-(3-클로로-5-플루오로-2-((2-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)퀴놀린-8-일옥시)메틸)페닐)에틸)-2-(디플루오로메톡시)아세트아미드(이하 PHA-022121이라 함)의 고체 분산체 제형을 포함하는 두 상이한 지속 방출 매트릭스 정제(제형 5.1 및 5.2, 이하 XR1 및 XR2라 함)의 평균 혈장 농도-시간 프로파일을 동일한 약물의 즉시 방출 캡슐 제형과 비교하여 나타낸다.

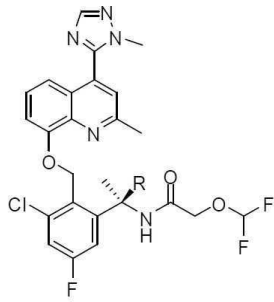
도 2는 섭취 및 공복 상태의 건강한 지인자에서 화학식 (1)에 따른 화합물의 고체 분산체 제형을 포함하는 지속 방출 매트릭스 정제(제형 5.1)의 평균 혈장 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

도 3은 섭취 및 공복 상태의 건강한 지원자에서 화학식 (1)에 따른 화합물의 고체 분산체 제형을 포함하는 지속 방출 매트릭스 정제(제형 5.2)의 평균 혈장 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 발명의 상세한 설명

[0020] 제1 측면에서, 본 발명은 (a) 화학식 (1)에 따른 화학 구조를 갖는 BK B2 수용체 길항제 또는 이의 염 또는 용매화물 및 (b) 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 폴리머를 포함하는 경구 투여용 고체 분산체를 제공한다:



(1)

[0021]

[0022]

[0023]

여기서, R은 중수소 또는 수소이고, BK B2 수용체 길항제는 무정형이고 폴리머에 균일하게 분산되어 있다.

본 발명자들은 청구된 화학식 (1)의 BK B2 수용체 길항제의 고체 분산체가 생리학적 매질로의 이 약리학적 활성 성분의 신속하고 완전한 방출을 제공하는 데 효과적 - 이는 일반적으로 이러한 고체 분산체가 도입되는 즉시 방출 조성물을 설계하는 데 유용함 -일 뿐만 아니라, 지속 방출 제형으로부터 화학식 (1)의 화합물의 방출을 실질적으로 개선할 수 있다는 것을 발견했는데, 이는 전혀 예상치 못한 일이었다. 특히, 고체 분산체는 활성 성분의 실질적으로 완전한 방출에 영향을 미칠 수 있으며, 지속 방출 조성물로부터 활성 화합물이 방출되는 액체 매질의 pH 및 조성(예를 들어, 해당 액체 매질이 물, 위액, 장액 또는 이의 대용물, 예컨대 모의 위액, 공복 상태 모의 장액(Fa SSIF) 또는 섭취 상태 모의 장액(FeSSIF)인지 여부)과 같은 외부 요인에 의한 방출 속도의 변동성을 감소시킬 수 있다. 이와 대조적으로, 기존의 지속 방출 제형 기술을 화학식 (1)의 화합물에 적용하면 신뢰할 수 없는 약물 방출, 만족스럽지 못한 방출 프로파일 및 예측할 수 없는 흡수 속도를 초래하는 것으로 밝혀졌다.

[0024]

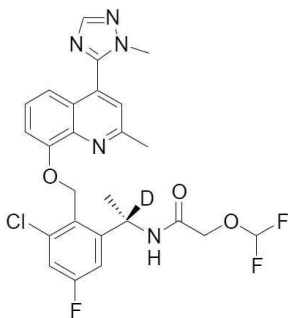
이 맥락에서, 고체 분산체는 바람직하게는 무정형 폴리머 매트릭스에 균일하게 분산된 약물 물질과 같은 화합물을 포함하는 고체 물질로 이해될 수 있다. 전형적으로, 분산된 화합물은 또한 무정형 상태, 즉 비결정질이다. 예를 들어, 분산된 화합물은 분자적으로 분산될 수 있거나 비결정질 도메인의 형태로 분산될 수 있다.

[0025]

본 발명자들에 의해 제공된 고체 분산체는 무정형 형태의 BK B2 수용체 길항제를 포함한다. 일반적으로 바람직한 실시양태에서, BK B2 수용체 길항제의 무정형 형태는 양적으로 우세하다. 다시 말해, 고체 분산체에 결정질 BK B2 수용체 길항제의 양이 일부 존재하더라도, 무정형 형태의 양은 결정질 형태의 양보다 더 많거나, 심지어 상당히 더 많다. 또 다른 일반적으로 바람직한 실시양태에서, 고체 분산체에 포함된 BK B2 수용체 길항제의 적어도 약 90%, 또는 심지어 적어도 95% 또는 적어도 99%가 무정형이다. 선택적으로, BK B2 수용체 길항제의 전부 또는 실질적으로 전부가 무정형 형태이다. 이 맥락에서 백분율의 기준은 고체 분산체 중 BK B2 수용체 길항제의 총 물 양이다.

[0026]

화학식 (1)에서, R은 수소 및 중수소에서 선택될 수 있다. 바람직한 실시양태 또는 실시양태 그룹에서, R은 다음 화학식에 나타낸 바와 같이 중수소이다:

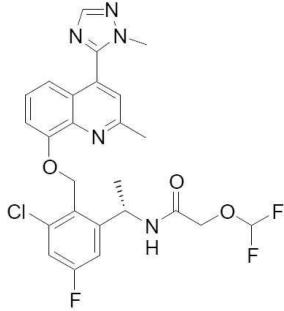


[0027]

[0028]

이 화합물은 (S)-N-(1-듀테로-1-(3-클로로-5-플루오로-2-((2-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)퀴놀린-8-일옥시)메틸)페닐)에틸)-2-(디플루오로메톡시)아세트아미드(CAS 2340111-58-0), 또는 대안적으로 아세트아미드, N-[(1S)-1-[3-클로로-5-플루오로-2-[[[2-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8-퀴놀리닐]옥시]메틸]페닐]에틸-1-d]-2-(디플루오로메톡시)-로도 지칭될 수 있으며, 본 발명의 맥락에서 화학식 (1)에 따른 화합물의 특히 유리한 예이다. 이러한 바람직한 사항은 아래 설명에 구체적으로 언급되어 있든 없든 다른 모든 선택 기능 또는 바람직한 사항과 결합하여 적용된다는 점을 이해해야 한다.

[0029] 대안적으로, 화학식 (1)에서 R은 아래에 나타낸 바와 같이 수소일 수 있으며:



[0030]

[0031] 이 화합물은 (S)-N-(1-(3-클로로-5-플루오로-2-((2-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)퀴놀린-8-일옥시)메틸)페닐)에틸)-2-(디플루오로메톡시)아세트아미드로도 지칭될 수 있다.

[0032]

화학식 (1)의 화합물은 본질적으로 비이온화 형태 또는 이온화된 형태, 즉 염의 형태로 존재할 수 있다. 또한, 이는 선택적으로 용매화물의 형태일 수 있다. 예를 들어, 화합물은 수화물, 예컨대 (S)-N-(1-듀테로-1-(3-클로로-5-플루오로-2-((2-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)퀴놀린-8-일옥시)메틸)페닐)에틸)-2-(디플루오로메톡시)아세트아미드 일수화물일 수 있다. 일반적으로 바람직한 실시양태 중 하나에서, 화학식 (1)의 화합물은 비이온화(즉, 염 형태가 아님)되고 R은 중수소로 정의된다.

[0033]

추가 실시양태에서, 고체 분산체에서 화학식 (1)의 화합물의 상태는 실질적으로 또는 심지어 완전히 비이온화된다. 또한, 고체 분산체에 존재하는 화학식 (1)의 화합물은 일반적으로 용매화물을 나타내지 않는다. 그러나 의심의 여지를 없애기 위해, 화합물은 폴리머 및 기타 임의의 선택적인 성분과 결합되어 본원에서 개시되고 청구된 바와 같이 고체 분산체를 형성할 때 용매화물의 형태일 수 있다. 예를 들어, 일수화물과 같은 화합물의 수화물은 선택적으로 결정질 형태로 조성물을 제조하는 데 사용될 수 있다. 그러나 고체 분산체에 도입되면 더 이상 결정질 물질 또는 수화물을 나타내지 않는다고 믿어진다.

[0034]

본 개시의 맥락에서, 화학식 (1)의 화합물은 또한 (생물학적 또는 약리학적) 활성 성분, 약물 물질, 활성 약학적 성분(API) 또는 이와 유사한 것으로 지칭될 수 있다. 더욱이, 추가의 바람직한 실시양태 중 하나에서, 화학식 (1)의 화합물은 고체 분산체에 포함된 유일한 약물 물질이다. 이것은 본 개시의 맥락에서 일반적으로 적용되는 바람직한 사항이다.

[0035]

언급된 바와 같이, 고체 분산체는 BK B2 수용체 길항제가 분산된 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 폴리머를 포함하는 담체를 포함한다. 이 폴리머는 경구 투여에 적합하고 고체 분산체의 형태로 BK B2 수용체 길항제를 도입할 수 있는 폴리머에서 선택될 수 있다. 특히, 폴리머는 친수성 중성 폴리머 및 친수성 음이온화 가능 폴리머로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 이 맥락에서, 친수성은 폴리머가 위장관 pH 값 범위, 즉 pH 1과 pH 8 사이의 pH를 갖는 수성 매질에서 적어도 어느 정도 적당한 용해성 또는 팽창성을 나타낸다는 것을 의미한다. 중성은 폴리머의 수용액이 적어도 다른 용질이 없는 경우 대략 중성 효과를 갖는다는 것을 의미한다. 바람직하게는, 중성 폴리머는 또한 비이온성 폴리머이다. 음이온화 가능한 것은 폴리머가 산성 pH를 제외한 수성 매질에 용해될 때 쉽게 탈양성자화되는 부분을 포함한다는 것을 의미한다. 음이온화 가능한 약학적으로 허용되는 일부 친수성 폴리머는 때때로 위장 내성 또는 장용성 폴리머로도 사용된다. 또한, 폴리머는 선택적으로 비가교 폴리머이다.

[0036]

추가적으로 바람직한 실시양태에 따르면, BK B2 수용체 길항제가 무정형이고 균일하게 분산되는 약학적으로 허용되는 폴리머는 열가소성 폴리머, 즉 고온에서 연성 또는 성형 가능하고 예를 들어 실온으로 냉각되면 다시 고체가 되는 폴리머이다. 열가소성 폴리머는 또한 화학적 안정성을 유지하면서 열을 가하면 유리 전이 온도를 거치는 폴리머로 이해될 수 있다. 일 실시양태에서, 폴리머는 수용성(선택적으로 pH 의존성), 중성(예를 들어, 비이온성 또는 심지어 비이온화 가능) 또는 음이온화 가능하고 열가소성이다.

[0037]

선택될 수 있는 특정 약학적으로 허용되는 폴리머는 하이드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC 또는 히프로멜로스), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS 또는 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트), 포비돈(PVP), 코포비돈(PVP/PA), 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)를 포함한다. 이들 폴리머 각각은 BK B2 수용체 길항제를 도입하는 고체 분산체를 형성하는 데 개별적으로 사용될 수 있다; 대안적으로 이들 폴리머 중 2 이상의 임의의 조합, 예컨대, HPC와 HPMC의 조합, HPMC

와 HPMCAS의 조합, PVP와 PVP/PA의 조합 또는 기타 임의의 조합이 사용될 수 있다.

- [0038] 바람직한 실시양태 중 하나에서, 약학적으로 허용되는 폴리머는 HPMCAS이다. HPMCAS 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트는 산성 pH에서는 물에 용해되지 않지만 중성 또는 알칼리성 pH에서는 용해되는 pH 의존적 용해도를 갖는 친수성 음이온화 가능 폴리머의 예이다. HPMCAS는 아세트산과 숙신산의 혼합물로 에스테르화된 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스로 이해될 수 있다. 일반적으로, HPMCAS는 건조 기준으로 계산하여 약 12% 내지 약 28%의 메톡시기, 약 4% 내지 약 23%의 하이드록시프로필기, 약 2% 내지 약 16%의 아세틸기, 및 약 4% 내지 약 28%의 숙시노일기를 포함한다. HPMCAS는 예시적인 약학적으로 허용되는 폴리머이며, 또한 열 가소성 폴리머일뿐만 아니라, 친수성이고 음이온화 가능하다. 평균 입도가 약 5 μm 범위이고 점도가 약 3 mPa·s 범위인 것을 특징으로 하는 HPMCAS-LF를 포함한 다양한 등급의 HPMCAS가 이용 가능하다.
- [0039] 본 발명자들은 화학식 (1)에 따른 BK B2 수용체 길항제가 약물 물질과 폴리머 사이에 다양한 유용한 중량 비율로 고체 분산체를 형성한다는 점에서 HPMCAS와 놀랍게도 상용성일 뿐만 아니라, 각각의 고체 분산체가 화학적, 물리적으로 매우 안정하다는 사실도 발견하였다; 즉, 화학적 분해가 거의 없고 시간이 지남에 따라 약물 물질이 결정을 형성하는 경향이 매우 낮다. 또한 놀랍게도, HPMCAS를 함유한 화학식 (1)의 화합물의 고체 분산체는 폴리머의 pH 의존적 용해도에도 불구하고 매우 유용한 약물 방출 프로파일을 나타낸다.
- [0040] 일부 바람직한 실시양태에서, 본원에서 제공되는 고체 분산체는 본질적으로 약학적으로 허용되는 폴리머, 특히 HPMCAS 및 화학식 (1)에 따른 BK B2 수용체 길항제, 특히 (S)-N-(1-듀테로-1-(3-클로로-5-플루오로-2-((2-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)퀴놀린-8-일옥시)메틸)페닐)에틸)-2-(디플루오로메톡시)아세트아미드로 이루어진다. 상술된 바와 같은 다양한 약학적 등급의 HPMCAS가 사용될 수 있다. HPMCAS의 일부 바람직한 실시양태에서, 각각 아세틸기의 함량은 약 8% 내지 약 12%이고 숙시노일기의 함량은 약 7% 내지 약 15%이다. 이러한 폴리머 등급은 전형적으로 약 5.5 내지 약 6.5 미만의 pH에서 수성 매질에 불용성이며, 이 pH 이상에서는 가용성이다. 일부 추가의 바람직한 실시양태에서, HPMCAS는 약 9%의 아세틸기 및 약 11%의 숙시노일기를 함유하고, 약 6.0 이상의 pH에서 수용성이다(현재 Aqoat® AS-MMP로 시중에서 판매 중임). 또한, 약 200 내지 300 μm 범위의 평균 입도를 갖는 HPMCAS 등급이 유리하지만, 더 작은 입도도 사용될 수 있다.
- [0041] 대안적으로, 고체 분산체는 약학적으로 허용되는 폴리머로서 코포비돈(PVP/PA)을 포함할 수 있다. 이 폴리머도 화학식 (1)의 화합물이 도입되는 유리한 고체 분산체의 형성을 가능하게 한다는 것이 발견되었다. 이러한 고체 분산체는 또한 화학적으로나 물리적으로 안정하다. 추가적인 이점 중 하나는 BK B2 수용체 길항제에 대한 높은 약물 부하를 가능하게 한다는 것이다.
- [0042] 코포비돈은 코폴리비돈, PVP/VA 코폴리머 또는 폴리비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 코폴리머라고도 하며, 약 6:4의 몰 비율로 비닐피롤리돈과 비닐 아세테이트를 자유 라디칼 중합하여 얻는다. 전형적인 분자량은 약 45,000 내지 70,000의 범위이다. 현재 판매 중인 상업용 코포비돈 제품의 예로는 Kollidon VA 64 및 Luviskol VA가 있다. 평균 입도가 상이한 등급도 입수 가능하다.
- [0043] 상술된 약학적으로 허용되는 폴리머 외에도, 하나 이상의 추가 폴리머가 고체 분산체에 존재할 수 있다. 또, 본원에서 청구된 고체 분산체는 또한 계면활성제를 포함할 수도 있다. 일 실시양태에서, 계면활성제는 비이온성 계면활성제, 특히 폴록사머 및 폴리소르베이트 군으로부터 선택된 비이온성 계면활성제이다. 이러한 계면활성제는 폴리머로 간주될 수도 있다는 점에 유의한다; 즉, 이들은 또한 약물 물질과 고체 분산체를 형성하는 폴리머 약물 담체의 효과에 기여하도록 기능할 수도 있다. 이들은 또한 물과 같은 수성 매질과 접촉시 고체 분산체의 습윤을 향상시킨다는 점에서 계면활성제로서 기능한다.
- [0044] 폴록사머는 폴리에틸렌-프로필렌 글리콜 코폴리머 또는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 코폴리머라고도 하며, 폴리올 블록 코폴리머로서, 각각 폴리옥시프로필렌 블록이 두 개의 폴리옥시에틸렌 블록 사이에 샌드위치되어 있다. 다양한 분자량 범위와 폴리옥시프로필렌과 폴리옥시에틸렌 블록 간의 분자 비율이 다양한 다양한 등급, 예컨대 폴록사머 124, 188, 237, 338 및 407이 있다.
- [0045] 본 발명자들은 폴록사머 188이 특히 유용하다는 것을 발견하였다. 이는 평균 분자량이 약 7,680 내지 9,510 범위인 고체 물질로, 여기서 폴리옥시프로필렌 옥사이드 블록은 평균 약 27개의 반복 단위를 포함하고 폴리옥시에틸렌 블록은 평균 약 80개의 반복 단위를 포함한다. 특히 코포비돈과 조합된 폴록사머 188이 유리하다.
- [0046] 폴리소르베이트는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르라고도 하며, 본원에 개시된 고체 분산체의 제형에서 부형제로 사용될 수 있는 또 다른 비이온성 계면활성제 그룹이다. 잠재적으로 적합한 폴리소르베이트의 예로는 폴리소르베이트 20, 40, 60, 65 및 80이 있고, 특히 폴리소르베이트 20은 폴리옥시에틸렌 20 소르비탄 모노

라우레이트로도 알려져 있으며 평균 분자량은 1,128이고, 폴리소르베이트 80은 화학명이 폴리옥시에틸렌 20 소르비탄 모노올레이트이고 분자량이 1,310이다. 잘 알려진 브랜드 제품 시리즈는 Tween이다.

[0047] 전형적으로, 고체 분산체 내 비이온성 계면활성제의 양은 존재하는 경우, 계면활성제를 나타내지 않는 친수성 중성 또는 음이온화 가능한 폴리머와 같은 폴리머의 양보다 상당히 낮다. 또한 전형적으로, 고체 분산체 내 비이온성 계면활성제의 양은 활성 성분의 양보다 낮다. 한 구체적인 실시양태에서, 고체 분산체 내 비이온성 계면활성제의 양은 고체 분산체의 총 중량을 기준으로 약 0.5 중량% 내지 약 10 중량%, 또는 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량%의 범위이다. 추가의 구체적인 실시양태에서, 비이온성 계면활성제 대 폴리머의 중량비 또는 2 이상의 폴리머의 조합이 존재하는 경우 폴리머 조합에 대한 중량비는 각각 약 1:100 내지 약 20:100, 또는 약 1:100 내지 약 10:100의 범위이다.

[0048] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 고체 분산체는 본질적으로 약학적으로 허용되는 폴리머, 예컨대 HPMCAS 또는 코폴리본, 화학식 (1)에 따른 BK B2 수용체 길항제, 특히 (S)-N-(1-듀테로-1-(3-클로로-5-플루오로-2-((2-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)퀴놀린-8-일옥시)메틸)페닐)에틸)-2-(디플루오로메톡시)아세트아미드, 및 선택적으로 비이온성 계면활성제, 예컨대 폴록사머 또는 폴리소르베이트로 이루어진다.

[0049] 바람직한 실시양태 중 하나에서, 고체 분산체는 고체 분산체의 총 중량을 기준으로 적어도 약 10 중량%의 BK B2 수용체 길항제 함량을 나타낸다. 상기 언급된 바와 같이, 이는 또한 화학식 (1)의 BK B2 수용체 길항제가 고체 분산체의 유일한 약물 물질인 바람직한 실시양태이다. 따라서 적어도 약 10 중량%의 범위는 또한 고체 분산체의 바람직한 약물 부하량을 나타낼 것이다.

[0050] 추가의 바람직한 실시양태에 따르면, 고체 분산체는 고체 분산체의 총 중량에 대해 약 10 중량%의 화학식 (1)의 BK B2 수용체 길항제 함량을 나타낸다. 고체 분산체의 총 중량을 기준으로 약 10 중량% 내지 약 50 중량%, 또는 약 15 중량% 내지 약 50 중량%, 또는 약 15 중량% 내지 약 45 중량% 범위의 화학식 (1)의 BK B2 수용체 길항제, 특히 (S)-N-(1-듀테로-1-(3-클로로-5-플루오로-2-((2-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)퀴놀린-8-일옥시)메틸)페닐)에틸)-2-(디플루오로메톡시)아세트아미드의 함량을 갖는 고체 분산체가 보다 바람직하다. 또 다시, 관련 실시양태에서, 고체 분산체는 상기 범위 중 어느 하나, 예컨대 약 15 중량% 내지 약 50 중량% 범위의 약물 함량을 나타내며, 여기서 화학식 (1)의 BK B2 수용체 길항제, 특히 (S)-N-(1-듀테로-1-(3-클로로-5-플루오로-2-((2-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)퀴놀린-8-일옥시)메틸)페닐)에틸)-2-(디플루오로메톡시)아세트아미드는 고체 분산체에 존재하는 유일한 약물 물질을 나타낸다. 본 개시에서 제공하는 지침을 따를 때, 상당한 화학적 또는 물리적 불안정성 없이 화학식 (1)의 화합물에 대해 이처럼 높은 약물 부하량을 달성할 수 있다는 것은 예상치 못한 일이었다.

[0051] 추가의 바람직한 실시양태에서, 고체 분산체는 고체 분산체의 총 중량을 기준으로 약 15 중량% 내지 약 45 중량%, 예컨대 약 15 중량% 내지 25 중량%의 화학식 (1)의 BK B2 수용체 길항제 및 약 55 중량% 내지 85 중량%, 예컨대 약 75 중량% 내지 85 중량%의 폴리머 HPMCAS를 포함한다. 관련 실시양태는 본질적으로 약 15 중량% 내지 25 중량%의 화학식 (1)의 BK B2 수용체 길항제 및 약 75 중량% 내지 85 중량%의 HPMCAS로 이루어진 고체 분산체를 제공한다. 예를 들어, 고체 분산체는 본질적으로 약 20 중량%의 화학식 (1)의 BK B2 수용체 길항제, 특히 (S)-N-(1-듀테로-1-(3-클로로-5-플루오로-2-((2-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)퀴놀린-8-일옥시)메틸)페닐)에틸)-2-(디플루오로메톡시)아세트아미드 및 약 80 중량%의 HPMCAS로 이루어질 수 있다. 추가 실시양태에서, 고체 분산체는 본질적으로 약 25 중량%의 (S)-N-(1-듀테로-1-(3-클로로-5-플루오로-2-((2-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)퀴놀린-8-일옥시)메틸)페닐)에틸)-2-(디플루오로메톡시)아세트아미드 및 약 75 중량%의 HPMCAS; 또는 약 30 중량%의 (S)-N-(1-듀테로-1-(3-클로로-5-플루오로-2-((2-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)퀴놀린-8-일옥시)메틸)페닐)에틸)-2-(디플루오로메톡시)아세트아미드 및 약 70 중량%의 HPMCAS, 또는 약 35 중량%의 (S)-N-(1-듀테로-1-(3-클로로-5-플루오로-2-((2-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)퀴놀린-8-일옥시)메틸)페닐)에틸)-2-(디플루오로메톡시)아세트아미드 및 약 65 중량%의 HPMCAS로 각각 이루어질 수 있다.

[0052] 본 발명자들은 상기 범위 및 약물 물질과 폴리머 HPMCAS 간의 해당 중량 비율이 충분히 높은 약물 부하를 나타내어 효과적이고 편리한 투여, 높은 제품 안정성 및 저장 수명, 및 바람직한 방출 프로파일을 허용하는 고체 분산체를 생성한다는 것을 발견하였다.

[0053] 본 발명의 바람직한 대안적인 실시양태에 따르면, 고체 분산체는 고체 분산체의 총 중량을 기준으로 약 30 중량% 내지 50 중량%의 화학식 (1)의 BK B2 수용체 길항제, 약 50 중량% 내지 70 중량%의 코폴리본, 및 선택적으로

최대 약 5 중량%의 폴록사머, 예컨대 폴록사머 188을 포함한다. 다시 말해서, 고체 분산체에 다른 성분이 존재하지 않는 관련 실시양태에 따르면, 본질적으로 약 30 중량% 내지 50 중량%의 화학식 (1)의 BK B2 수용체 길항제, 약 50 중량% 내지 70 중량%의 코포비돈, 및 선택적으로 최대 약 5 중량%의 폴록사머, 예컨대 폴록사머 188로 이루어진 고체 분산체가 제공된다. 예를 들어, 고체 분산체는 본질적으로 약 40 중량%의 화학식 (1)의 BK B2 수용체 길항제, 약 58.5 중량%의 코포비돈, 및 약 1.5 중량%의 폴록사머 188로 이루어질 수 있다. 이들 실시양태는 특히 높은 약물 부하를 허용하는 동시에 화학적 및 물리적으로 안정하고 유용한 약물 방출 특성을 제공한다는 점에서 유리하다.

[0054] 고체 분산체는 경구 투여에 적합하거나, 캡슐이나 정제와 같이 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 도입하기에 적합한 물리적 형태로 제공될 수 있다. 고체 분산체가 그 자체로 투여되도록 설계된 경우, 취급하고 삼키기에 편리한 용융 압출 형태와 같은 고체 단일 단위로 제공될 수 있다. 이러한 제품 설계는 예를 들어 자발적으로 발생하는 증상에 대한 급성 치료의 경우와 같이 즉시 방출 프로파일이 필요한 경우 특히 유용할 수 있다. 생리학적 매질에서 매우 낮은 용해도를 갖는 BK B2 수용체 길항제는 가용화된 형태로 제공되므로 전형적으로 결정질 형태의 활성 성분을 함유하는 기존의 고체 투여 형태보다 상당히 빠르게 방출될 수 있다.

[0055] 또한, 발명자들은 놀랍게도 본원에 개시된 고체 분산체가 즉시 방출 제형에 유용할 뿐만 아니라, 아래에서 더 자세히 논의될 바와 같이 장시간에 걸쳐 BK B2 수용체 길항제를 방출하는 지속 방출 제품에도 유용하다는 것을 발견하였다. 이러한 제품의 경우, 캡슐이나 정제와 같은 서방성 방출 투여 단위에 도입하기 쉽도록 고체 분산체를 분말 또는 과립 형태로 제공하는 것이 특히 유리하다.

[0056] 따라서, 바람직한 실시양태 중 하나에서, 본 발명자에 의해 제공되는 고체 분산체는 분말 또는 과립의 형태이다. 분말과 과립은 모두 고체 분산체를 다중 입자, 즉 다중 미립자 형태로 제공한다. 이 맥락에서, "분말" 및 "과립"이라는 표현은 간단히 대략적인 입도를 나타내는 것으로 이해되어야 하며, 물질을 얻은 제조 방법과 관계없이 여기서 분말은 비교적 미세한 다중 미립자 물질을 지칭하고 과립은 이러한 거친 물질을 지칭한다. 다시 말해, "과립"이라는 표현은 해당 입자를 생산하기 위해 특정 과립화 방법을 사용해야 한다는 식으로 좁게 해석되어서는 안 된다.

[0057] 추가의 측면에서, 본 발명은 상술된 고체 분산체를 제조하는 방법을 제공한다. 이 측면과 관련된 일부 실시양태에서, 고체 분산체를 제조하는 방법은 BK B2 수용체 길항제와 약학적으로 허용되는 폴리머를 포함하는 분말 또는 과립 혼합물의 핫멜트 압출 단계를 포함한다. 일부 다른 실시양태에서, 본 방법은 BK B2 수용체 길항제와 약학적으로 허용되는 폴리머의 유기 용액을 분무 건조하거나, 활성 성분과 약학적으로 허용되는 폴리머의 유기 용액을 유기 용매(들)의 증발을 유발하는 조건 하에 약학적으로 비활성인 물질의 입자 상에 분무하는 단계를 포함한다. 이 맥락에서, 다시, BK B2 수용체 길항제는 특히 상기 개시된 바와 같은 바람직한 형태의 화학식 (1)에 따른 화합물이고; 폴리머는 BK B2 수용체 길항제가 균일하게 분산되는 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 폴리머이다.

[0058] 핫멜트 압출은 제약 분야에서 일반적으로 알려진 기술이다. 또한 이 기술은 원칙적으로 용융 압출물을 생성하는데 사용될 수 있다는 것도 일반적으로 알려져 있다. 여기에는 핫멜트 압출에 잠재적으로 사용될 수 있는 장비와 스크류 압출기가 사용되는 경우 스크류의 온도 및 회전 속도와 같은 일부 일반적인 공정 파라미터가 포함된다. 본원에 제공된 고체 분산체의 조성과 관련된 기술적 지침에 따라, 아래에 설명된 작업 실시예를 고려하면, 당업자라면 어려움 없이 화학식 (1)에 따른 활성 성분을 포함하는 용융 압출 고체 분산체를 제조할 수 있을 것이다.

[0059] 핫멜트 압출은 화학식 (1)의 BK B2 수용체 길항제와 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 폴리머를 포함하는 분말 또는 과립 혼합물을 활성 성분이 폴리머에 균일하고 무정형적으로 분산되는 고체 분산체를 나타내는 압출물로 전환시킨다. 핫멜트 압출은 혼합물을 가열, 연화 또는 용융, 혼합 또는 균질화 및 압출하는 것을 포함한다. 또한, 블렌딩된 조성물을 가열 및/또는 압축하여 용융 (또는 연화) 상태로 만든 다음, 압출된 제품(압출물)이 최종 모양으로 형성되는 구멍을 통해 강제로 밀어넣어 냉각 시 응고되는 공정으로 설명될 수 있다. 블렌딩된 조성물은 하나 이상의 가열 구역을 통해 전달될 수 있으며, 이는 전형적으로 나사 메커니즘에 의해 달성된다. 나사 또는 나사 세트는 원통형 배럴 내부의 가변 속도 모터에 의해 회전될 수 있으며, 여기서 나사의 외경과 배럴의 내경 사이에 작은 틈만 존재한다. 이 형태에서는 배럴 벽과 스크류 플라이트 사이에 높은 전단력이 생성되어 분말 또는 과립 블렌드의 성분들이 압출기를 통해 운반되는 동안 완전히 혼합되고 분해된다. 압출물은 핫멜트 압출로 형성된 조성물을 지칭한다.

[0060] 일 실시양태에서, 핫멜트 압출 단계는 다음의 하위 단계를 포함한다: (i) 선택적으로 결정질인 화학식 (1)의 BK B2 수용체 길항제 (또는 예를 들어 이의 수화물) 및 약학적으로 허용되는 폴리머를 핫멜트 압출 장치에 첨가하

는 단계; (ii) BK B2 수용체 길항제 및 폴리머를 BK B2 수용체 길항제의 용점에 가깝거나 그 이상, 및 분해 온도보다 상당히 낮은 온도에서 용융시키는 단계; (iii) BK B2 수용체 길항제 및 폴리머를 혼합하여 균질한 블렌드를 형성하는 단계; (iv) 균질한 블렌드를 압출하여 압출물로서 성형된 고체 분산체를 형성하는 단계. 단계 (ii) 및 (iii)은 동시에 발생할 수 있거나, 단계 (iii)은 선택적으로 결정질인 화학식 (1)의 BK B2 수용체 길항제 및 폴리머가 용해되기 시작하자마자 개시될 수 있다. 또한, 단계 (i)에서 BK B2 수용체 길항제 출발 물질은 결정질일 수 있으며, 이후 핫멜트 압출 공정 중에 무정형 형태로 전환될 수 있다.

[0061] 바람직한 실시양태 중 하나에서, 핫멜트 압출 단계는 분말 또는 과립 혼합물의 총 중량을 기준으로 약 15 중량% 내지 45 중량%, 예컨대 약 15 중량% 내지 25 중량%의 BK B2 수용체 길항제 및 약 55 중량% 내지 85 중량%, 예컨대 약 75 중량% 내지 85 중량%의 HPMCAS를 포함하는 분말 또는 과립 혼합물로 수행된다. 관련 실시양태에서, 약 15 중량% 내지 45 중량%, 또는 약 15 중량% 내지 25 중량%, 예컨대 약 20 중량%의 BK B2 수용체 길항제, 특히 (S)-N-(1-듀테로-1-(3-클로로-5-플루오로-2-((2-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)퀴놀린-8-일옥시)메틸)페닐)에틸)-2-(디플루오로메톡시)아세트아미드, 및 약 55 중량% 내지 85 중량%, 또는 약 75 중량% 내지 85 중량%, 예컨대 약 80 중량%의 HPMCAS로 본질적으로 구성된 분말 또는 과립 혼합물을 핫멜트 압출에 적용하여 고체 분산체를 나타내는 용융 압출물을 얻는다. 추가 실시양태에서, 핫멜트 압출을 거친 분말은 본질적으로 약 25 중량%의 (S)-N-(1-듀테로-1-(3-클로로-5-플루오로-2-((2-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)퀴놀린-8-일옥시)메틸)페닐)에틸)-2-(디플루오로메톡시)아세트아미드 및 약 75 중량% HPMCAS; 또는 약 30 중량%의 (S)-N-(1-듀테로-1-(3-클로로-5-플루오로-2-((2-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)퀴놀린-8-일옥시)메틸)페닐)에틸)-2-(디플루오로메톡시)아세트아미드 및 약 70 중량%의 HPMCAS, 또는 약 35 중량%의 (S)-N-(1-듀테로-1-(3-클로로-5-플루오로-2-((2-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)퀴놀린-8-일옥시)메틸)페닐)에틸)-2-(디플루오로메톡시)아세트아미드 및 약 65 중량%의 HPMCAS로 각각 이루어진다.

[0062] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 핫멜트 압출 단계는 분말 또는 과립 혼합물의 총 중량을 기준으로 약 30 중량% 내지 50 중량%의 BK B2 수용체 길항제, 약 50 중량% 내지 70 중량%의 코포비돈, 및 선택적으로 최대 5 중량%의 폴록사머, 특히 폴록사머 188을 포함하는 분말 또는 과립 혼합물로 수행된다. 관련 실시양태에서, 분말 또는 과립 혼합물은 약 30 중량% 내지 50 중량%(예컨대 약 40 중량%)의 BK B2 수용체 길항제, 약 50 중량% 내지 70 중량%(예컨대 약 58.5 중량%)의 코포비돈, 및 선택적으로 최대 5 중량%(예컨대 약 1 내지 2 중량%)의 폴록사머, 특히 폴록사머 188로 이루어진다. 의심의 여지를 없애기 위해, 이 실시양태 및 이전 실시양태에서 중량 백분율은 핫멜트 압출 단계를 거치는 분말 또는 과립 혼합물의 중량을 기준으로 한다.

[0063] 일부 바람직한 실시양태에서, 압출 온도는 각각의 담체 폴리머의 유리 전이 온도(T_g)보다 높거나, 복수의 담체 폴리머가 사용되는 경우 가장 높은 T_g 를 갖는 폴리머의 T_g 보다 높도록 선택된다. 관련된 바람직한 실시양태에서, 압출 온도는 또한 활성 성분의 용융 온도보다 높게 선택된다. 예를 들어, API의 용점보다 적어도 약 20 °C 높은 온도에서 압출하면 담체 폴리머(들)에서 약물 물질의 용해가 용이해질 것이다. 다른 바람직한 실시양태에서, 압출은 폴리머의 T_g 보다 적어도 약 20 °C 높은 온도에서 수행된다. 실제로, 압출기는 서로 다른 온도로 설정될 수 있는 여러 온도 구역을 가질 수 있다; 이 맥락에서 압출 온도는 가장 높은 온도를 갖는 압출기 구역의 온도로 이해되어야 한다.

[0064] 언급된 바와 같이, 본원에 개시된 고체 분산체는 또한 BK B2 수용체 길항제와 폴리머, 즉, 화학식 (1)에 따른 BK B2 수용체 길항제가 무정형이고 균일하게 분산되는 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 폴리머의 유기 용액을 분무 건조하는 단계를 포함하는 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 실제 분무 건조 단계 이전에, 분무 건조 공정에 약학적으로 적합하고 활성 성분과 폴리머를 모두 완전히 용해시킬 수 있는 유기 용매에서 화학식 (1)에 따른 BK B2 수용체 길항제와 폴리머(및 선택적으로 도입될 수 있는 고체 분산체의 다른 성분)의 유기 용액을 제조해야 하며, 이는 고체의 용해로 이어지는 조건(예를 들어, 교반 또는 고온)에서 과립 또는 분말 고체를 유기 용매에 첨가하는 임의의 통상적인 방법을 통해 수행될 수 있다.

[0065] 이 맥락에서 사용될 수 있는 유기 용매에는 예를 들어 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세톤, 디클로로메탄, 클로로포름, 디메틸 포름아미드, 디메틸 설펜사이드, 에틸 아세테이트 및 이들의 임의의 혼합물이 포함된다. 선택적으로, 용매 또는 용매 혼합물은 제한된 양의 물을 포함할 수 있다.

[0066] 분무 건조 단계 자체는 유기 용매의 증발을 허용하는 조건에서 분무화로 설명될 수 있다. 예를 들어, 분무화는 노즐이나 회전 디스크에서 수행될 수 있다. 유동층 건조, 진공 건조, 트레이 건조, 마이크로파 건조, 드럼 건조 또는 더블 콘 진공 건조와 같은 추가 건조 단계를 이어서 사용하여 잔류 용매를 약학적으로 허용되는 수준으로

줄일 수 있다. 일반적으로, 분무 건조는 고분산 액체 현탁액 또는 용액을 충분한 부피로 공기와 접촉시켜 액적의 증발 및 건조를 유발하는 것을 지칭한다. 선택적으로, 폴리머 및 화학식 (1)에 따른 BK B2 수용체 길항제의 유기 용액을 따뜻한 여과 공기 또는 불활성 가스 흐름에 주입하여 용매를 증발시킨다: 건조된 제품 입자는 사이클론 입자 수집기와 같은 축적기로 전달될 수 있다.

[0067] 전형적으로, 분무 건조 단계는 사용되는 유기 용매에 따라 약 40 °C 내지 150 °C 또는 약 50 °C 내지 150 °C 범위의 온도(즉, 입구 온도)에서 수행된다. 일부 실시양태에서 입구 온도는 약 80 °C 내지 120 °C이다. 분무 건조를 위한 출구 온도는 전형적으로 약 40 °C 내지 100 °C 또는 40 °C 내지 75 °C와 같이 더 낮으며, 예컨대 유동층 건조(예컨대, 약 실온 내지 약 100 °C), 진공 건조(예컨대, 약 실온 내지 약 200 °C), 예컨대 약 실온 내지 약 65 °C, 예컨대 약 45 °C이다.

[0068] 핫멜트 압출 또는 분무 건조에 의존하는 방법 외에도, 본원에 개시된 고체 분산체를 제조하기 위해 여러 다른 기술 또는 방법이 사용될 수도 있다. 이러한 방법에는 예를 들어 극저온 처리 기술, 동결 건조, 유동층 코팅, 마이크로파 조사, 공침, 정전 방사, 초임계 항용매 침전, 분무 응고(spray congealing), 담체 입자의 분무 코팅, 용융 응집 등이 포함된다.

[0069] 이전에 언급한 바와 같이, 본원에 개시된 고체 분산체는 분말 또는 과립의 형태로 제공될 수 있다. 분말과 과립은 모두 고체 분산체를 다중 입자, 즉 다중 미립자 형태로 제공한다. 이러한 분말 또는 과립은 고체 분산체를 제조하는 데 적용되는 기술로부터 직접 얻을 수 있다. 예를 들어, 분무 건조 또는 분무 건조 단계를 포함하는 방법을 사용하여 고체 분산체를 제조하는 경우, 이러한 방법에서 얻은 즉시 제품은 이미 분말 또는 과립의 형태이다. 선택적으로, 체질, 분쇄 또는 응집과 같이 제품의 입도(분포)를 조정하는 후속 단계가 수행될 수 있다. 핫멜트 압출 단계를 포함하는 방법을 사용하는 경우, 압출 단계에서 직접 얻은 제품은 전형적으로 분말 또는 과립이 아니라 더 큰 단위 또는 길쭉한 원통형 막대의 형태이며, 이는 이후에 더 작은 단위로 절단되거나 펠렛화될 수 있다. 압출물을 절단하거나 펠렛화하기 위한 도구는 압출 장비의 하류 모듈로 도입될 수 있다. 원하는 입도를 고려하여 추가 축소가 필요한 경우, 독립적인 후속 분쇄 단계를 사용할 수 있으며, 선택적으로 체질과 같은 분류 단계가 뒤따를 수 있다.

[0070] 추가적으로 바람직한 실시양태에서, 고체 분산체는 분말 또는 과립의 형태이며, 상기 설명한 바와 같은 핫멜트 압출 단계와 압출물을 분말 또는 과립으로 전환하는 분쇄 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되며, 선택적으로 분쇄 전에 압출물을 절단하거나 펠렛화하는 중간 단계가 포함된다. 분쇄는 해머 밀, 원심 충격 밀, 제트 밀, 볼 밀, 콘 밀 또는 진동 및 회전 체 밀과 같은 약학적으로 적합한 장비를 사용하여 수행될 수 있으며, 이는 몇 가지 예일 뿐이다. 선택적으로, 분쇄는 제어된 온도에서 및/또는 냉각 및 공급 하에 수행된다. 분쇄 공정은 분쇄 방법 및 사용된 장비의 유형에 따라 분쇄된 입자를 선별하거나 분류하는 것을 포함할 수 있다. 대안적으로, 별도의 선별 또는 분류 단계가 분쇄 후에 수행될 수 있다. 압출물의 분쇄는 선택적으로 후속 스크리닝 단계를 포함하는데, 예를 들어 약 50 μm 내지 800 μm 범위 또는 약 100 μm 내지 700 μm의 더 바람직한 범위의 평균 입도에 도달하도록 수행될 수 있다. 이 맥락에서, 평균 입도는 전형적으로 레이저 회절로 측정된 분말 또는 과립의 D50 값을 의미한다. 대안적으로, 입도 분포가 체 분석으로 특성화되는 경우, 더 관련성 있는 파라미터는 질량 중간 체 직경이며, 이는 일부 바람직한 실시양태에 따르면 약 50 μm 내지 800 μm, 또는 약 100 μm 내지 700 μm, 또는 약 150 μm 내지 500 μm 범위이다.

[0071] 본 발명의 또 다른 측면은 상술된 고체 분산체의 용도, 특히 분말 또는 과립 형태로 제공되는 고체 분산체의 용도에 관한 것이다. 일반적으로, 고체 분산체는 예를 들어, 고체 분산체를 선택적 약제 부형제와 함께 약학적 투여 형태에 도입함으로써 임의의 유형의 약학적 조성물을 제조하는 데 사용될 수 있다. 일부 바람직한 실시양태에서, 고체 분산체는 경구 투여 형태, 특히 고체 단일 단위 경구 투여 형태, 예컨대 정제, 캡슐(예: 2-피스 경질 캡슐), 경구 필름, 경구 과립(예를 들어, 단일 단위 파우치 또는 스틱 팩) 용으로 사용된다.

[0072] 본 발명의 맥락에서 약학적 조성물은 인간 환자와 같은 대상체에게 약제로 투여하기에 기술적으로 적합한 조성물로 이해되어야 한다. 이는 예를 들어 FDA, PMDA 및 EMA와 같은 규제 기관에서 발행한 공식 약전이나 지침에 정의되어 있는 바와 같이 일반적인 제약 표준을 준수하여 구성, 제형화 및 처리된다. 바람직한 실시양태 중 하나에서, 조성물은 경구 투여에 적합화되는데, 이는 예를 들어 사용된 부형제가 등급 및 양을 포함해 경구 사용, 특히 인간 대상체에게 경구 투여하기에 안전하고 허용 가능함을 의미한다.

[0073] 본 발명자들에 의해 발견된 고체 분산체의 고유한 특성 중 하나는 경구 즉시 방출 조성물뿐만 아니라 경구 지속 방출 조성물에도 유리하게 사용될 수 있다는 것이다. 즉시 방출 조성물에 도입된 고체 분산체는 화학식 (1)의 BK B2 수용체 길항제의 빠른 용해를 가능하게 하는데, 이는 그렇지 않을 경우(즉, 결정 형태로 제공될 경우) 일

반적으로 사용되는 용출 시험 모델에서 매우 느리고 불완전하게 용해되며, 즉 결정 형태, 예를 들어 결정 일수 화물 형태로 BK B2 수용체 길항제를 포함하는 종래의 즉시 방출 조성물의 용량 단위의 경구 투여 후 위장관으로부터 전신 흡수가 좋지 않고 불규칙하거나 가변적인 난용성 화합물이다. 따라서, 즉시 방출 조성물에 사용되는 경우 고체 분산체는 이 활성 성분의 경구 생체 이용률의 범위를 넓히고, 생체 이용률 또는 혈장 수준 프로파일의 변동성을 감소시키고, 또한 결정 형태로 약물을 포함하는 종래 제형에 비해 더 빠른 흡수를 달성하여 작용 개시를 가속화하는 데 유용하다.

[0074] 이 맥락에서, 즉시 방출 조성물 또는 제형은 미국 약전(USP) 일반 챕터 <711>("DISSOLUTION")에 개시된 모델을 비롯한 허용된 시험관 내 용해 모델에서 대부분의 활성 성분을 30분에 걸쳐 방출하도록 설계된 경구 약학 조성물이다. 보다 구체적으로, 즉시 방출 조성물은 당업자에게 일반적으로 알려진 적용 가능한 FDA 지침에 제공된 바와 같은, 주요 규제 기관에서 설정한 기준, 특히 용해 허용 기준을 충족하는 조성물로 설명될 수 있다.

[0075] 예를 들어, 고체 분산체를 사용한 즉시 방출 경구 투여 형태는 즉시 방출 정제로 설계될 수 있다. 물과 접촉하면 빠르게 분해되는 정제 제형은 일반적으로 당업자에게 알려져 있다. 활성 성분으로서 BK B2 수용체 길항제를 고체 분산체의 형태로 도입하면 정제가 빠르게 분해될 뿐만 아니라 용해된 형태로 활성 성분을 빠르고 완전하고 안정적으로 방출할 수 있다. 마찬가지로, 고체 분산체는 경질 젤라틴 캡슐 또는 기타 2-피스 캡슐과 같은 캡슐에 도입될 수 있으며, 필요에 따라 추가 부형제와 함께 도입될 수 있다.

[0076] 또한, 고체 분산체는 예를 들어, 소위 스프링클-온 제형으로 사용될 수 있는 과립 제형에 사용될 수 있는데, 왜냐하면 이들 과립은 전형적으로 사과 소스와 같은 반고체 식품에 뿌려서 섭취할 수 있기 때문이다. 특히, 이는 소아용으로 적합한 투여 형태 설계이다. 선택적으로, 고체 분산체는 이 목적을 위해 코팅된 과립으로 제공될 수 있으며, 여기서 코팅은 전형적으로 비기능성 코팅이며, 주로 약물 방출과 관련이 없는 제품 특성, 예컨대 과립의 외관 또는 삼키기 쉬움을 개선하도록 설계된다.

[0077] 일반적으로, 고체 분산체를 포함하는 즉시 방출 제형은 급성 치료용으로, 또는 급성 또는 만성 상태, 예를 들어, 증상이 나타나거나 증상의 심각성이 증가하는 상황에서 요구시 필요한(on-demand) 약제로서 매우 유용하다. "급성 치료" 또는 "요구시 필요한 치료"에서는 증상의 발병 후 진행을 즉시 중단하여 적어도 하나의 증상의 심각성 및/또는 지속 시간을 완화, 약화 또는 감소시키고/시키거나 추가 증상을 예방하는 것이 필수적이다.

[0078] 또 다른 바람직한 실시양태는 BK B2 수용체 길항제의 지속 방출을 위한 약학적 조성물의 제조에서 상술된 고체 분산체의 용도에 관한 것이다. 본 발명자들은 고체 분산체 자체가 장기간에 걸쳐 느린 약물 방출을 제공하는 데 유용하지 않을 것으로 예상되는 약물 용해 특성을 가지고 있다는 사실에도 불구하고, 그러한 지속 방출 조성물에 고체 분산체를 도입하는 것이 예상치 못하게 유리하다는 것을 발견하였다. 그러나, 고체 분산체는 매트릭스 정제와 같은 지속 방출을 위한 제형 기술과 현저한 상용성을 가지며, 예를 들어 약 8 내지 24시간의 장기간에 걸쳐 지속 방출 프로파일을 생성할 수 있다는 것을 발견했다. 더욱이, 지속 방출 제형으로 사용될 때 고체 분산체는 신뢰할 수 있는 방출 프로파일을 달성하는 데 도움이 된다. 또한 고체 분산체 지속 방출 제형을 사용할 경우 전반적인 노출(예를 들어, AUC로 표시)에 미치는 음식의 영향이 낮거나 중간 수준인 것으로 나타났는데, 이는 일반적으로 화학식 (1)의 BK B2 수용체 길항제의 용해도와 내재적 방출 거동을 고려할 때 예상되는 지속 방출 조성물의 경우와 상반되는 것이다.

[0079] 이 맥락에서 사용되는 지속 방출 조성물은 활성 성분의 지속 방출을 나타내는 경구 투여에 맞게 조정된 모든 약학적 조성물 또는 제형이다. 지속 방출은 또한 제한 없이 몇 가지 대체 표현을 언급하면 느린 방출, 장기 방출, 제어 방출 또는 서방성 방출이라고도 한다.

[0080] 따라서 추가 측면에서, 본 발명은 상기에 개시된 고체 분산체를 포함하는 약학적 지속 방출 조성물에 관한 것이다. 다시 말해서, 고체 분산체에 대해 설명된 바람직한 사항 및 선택적 특징이 이 측면에도 적용될 수 있다. 예를 들어, 바람직한 실시양태 중 하나에서, 약학적 지속 방출 조성물에 포함된 고체 분산체는 R이 중수소인 화학식 (1)의 BK B2 수용체 길항제를 포함한다. 약학적 지속 방출 조성물의 바람직한 실시양태에 대한 또 다른 예로서, 조성물은 상기 개시된 바람직한 실시양태 중 하나에 따른 고체 분산체, 예컨대 각각 약 15 중량% 내지 약 45 중량%, 예컨대 약 15 중량% 내지 약 25 중량%의 화학식 (1)의 BK B2 수용체 길항제, 특히 (S)-N-(1-듀테로-1-(3-클로로-5-플루오로-2-((2-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)퀴놀린-8-일옥시)메틸)페닐)에틸)-2-(디플루오로메톡시)아세트아미드 및 약 55 중량% 내지 85 중량%, 예컨대 약 75 중량% 내지 85 중량%의 HPMCAS를 포함하는 고체 분산체, 또는 약 30 중량% 내지 약 50 중량%의 BK B2 수용체 길항제, 50 중량% 내지 약 70 중량%의 코포비돈, 및 선택적으로 최대 약 5 중량%의 폴록사머를 포함하는 고체 분산체를 함유한다.

- [0081] 지속 방출 조성물에 사용되는 투여 형태의 유형과 관련하여, 본 발명자들은 정제와 캡슐이 특히 유리하다는 것을 발견하였다. 바람직한 실시양태 중 하나에서, 지속 방출 조성물은 매트릭스 정제 형태이다. 경구 지속 방출 제품의 맥락에서 사용되는 매트릭스 정제는 활성 성분(그 자체로 또는 제형화된 입자 또는 과립 형태로 도입됨)이 느린 방출을 제공하도록 적합화된 부형제 매트릭스 내에 도입된 약학적 정제이다. 이러한 매트릭스 정제는 예를 들어 지속 방출 기능이 주로 서방성 방출 코팅에 의해 영향을 받는 정제와 다르다. 지속 방출 매트릭스 정제는 또한 코팅을 포함할 수 있지만, 전형적으로 이 코팅은 약물 방출 프로파일에 거의 영향을 미치지 않는다. 예를 들어, 소위 비기능성 코팅이 매트릭스 정제에 적용될 수 있으며, 이러한 코팅은 주로 정제의 외관을 개선하고, 취급 및 삼킴을 용이하게 하고, 맛을 차폐하거나, 부서지기 쉬운 성질을 감소시키기 위해 사용된다.
- [0082] 지속 방출 매트릭스 정제의 제형 기술은 일반적으로 당업자에게 알려져 있다. 약물 방출의 주요 메커니즘에 따라, 분해성 매트릭스 정제는 주로 팽창하지만 손상되지 않은 매트릭스에서 확산을 통해 활성 성분을 방출하는 "불용성" 매트릭스 정제와 구별될 수 있다. 실제로, 종종 방출 메커니즘의 조합이 동시에 존재하며, 일부 약물 방출은 확산에 의해 발생하는 반면 약물의 다른 부분은 정제 분해의 결과로 방출된다고 믿어진다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 분해는 손실이 발생하는 메커니즘에 관계없이 매트릭스 물질의 점진적인 손실을 포함한다.
- [0083] 하나의 바람직한 실시양태에서, 매트릭스 정제는 매트릭스 정제의 총 중량을 기준으로 약 10 중량% 내지 약 60 중량%의 고체 분산체를 포함한다. 추가의 바람직한 실시양태에서, 매트릭스 정제 중 고체 분산체의 함량은 약 15 중량% 내지 약 50 중량%의 범위, 특히 약 20 중량% 내지 약 40 중량%의 범위, 예컨대 각각 약 20 중량%, 약 25 중량%, 약 30 중량%, 약 35 중량% 또는 약 40 중량%이다.
- [0084] 매트릭스 정제는 분말 또는 과립 형태, 예컨대 상술된 바와 같이 분쇄된 압출물 형태로 고체 분산체를 포함할 수 있다. 본 발명자들은 놀랍게도 본원에 기술된 고체 분산체의 비교적 많은 양이 직접 압축에 의해, 즉, 종종 압축성이 낮은 물질을 정제에 도입하는 데 필요한 중간 과립화 단계 없이 제조된 정제에 도입될 수 있다는 것을 발견하였다. 이는 핫멜트 압출 후 펠렛화 및 분쇄에 의해 제조되는 고체 분산체가 종종 압축성이 낮은 입자로 이어지기 때문에 특히 예상치 못한 일이다. 따라서 일부 추가의 바람직한 실시양태에서 매트릭스 정제는 분쇄된 압출물 형태의 고체 분산체를 약 15 중량% 내지 약 50 중량%, 또는 약 20 중량% 내지 약 40 중량% 포함한다.
- [0085] 고체 분산체 외에도, 매트릭스 정제는 바람직하게는 정제 압축에 필요하거나 유용할 수 있을 뿐만 아니라 고체 분산체 분말 또는 과립이 봉입된 매트릭스를 형성하는 목적도 있는 추가 부형제를 포함한다. 분말 또는 과립을 압축 정제에 도입하면 상기 설명한 바와 같이 고체 분산체의 특정 특성이 변경될 수 있다. 예를 들어, 분말 또는 과립이 압축 정제 내에 도입되면 전형적으로 분말 또는 과립을 특징짓는 유동성이 더 이상 존재하지 않을 수 있다. 또한, 일부 기술적인 어려움을 겪으면서 고체 분산체를 나타내는 입자를 매트릭스 정제에서 추출할 수 있다고 하더라도, 입도 관련 파라미터는 더 이상 고체 분산체가 정제에 도입되기 전과 동일하지 않을 수 있다. 이러한 점에서, 고체 분산체의 맥락에서 설명된 선택적 또는 바람직한 특징을 갖는 고체 분산체를 포함하는 매트릭스 정제에 관한 실시양태는 이러한 고체 분산체를 포함하는 분말 또는 과립 혼합물로부터 이들 혼합물을 압축하여 얻을 수 있는 매트릭스 정제를 또한 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0086] 언급한 바와 같이, 매트릭스 정제는 고체 분산체를 포함하며, 바람직하게는 압축성을 부여하고/거나 지속 방출 특성을 갖는 매트릭스의 형성을 가능하게 하는 목적을 위해 하나 이상의 추가 부형제를 또한 포함한다.
- [0087] 일부 바람직한 실시양태에서, 매트릭스 정제는 정제 충전제를 포함한다. 정제 충전제는 정제 압축 면에서 분말 또는 과립 혼합물의 일반적인 가공성을 향상시키는 약학적 부형제로 이해될 수 있다. 정제 충전제의 기능에는 회석제 또는 증량제, 압축 보조제 및 건조 결합제(종종 간단히 결합제라고 함)의 기능이 포함될 수 있다. 정제 충전제는 정제 충전제-결합제라고도 한다. 이러한 부형제는 화합물 또는 화합물의 조합일 수 있다. 매트릭스 정제에 사용될 수 있는 잠재적으로 적합한 정제 충전제는 미정질 셀룰로오스, 옥수수 전분, 감자 전분 또는 전호화분 전분과 같은 전분; 만니톨, 락토스, 소르비톨, 셀룰로오스, 황산 칼슘, 무수 이염기성 인산 칼슘과 같은 인산 칼슘, 에리트ρί톨 및 탄산 칼슘을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 바람직한 실시양태 중 하나에서, 정제 충전제는 미정질 셀룰로오스를 포함한다. 관련 실시양태에서, 정제 충전제는 미정질 셀룰로오스, 또는 미정질 셀룰로오스와 인산이칼슘의 조합, 예컨대 미정질 셀룰로오스와 인산이칼슘의 중량 비율이 약 1:1인 조합으로 이루어진다.
- [0088] 추가의 바람직한 실시양태에서, 정제는 고체 분산체 분말 또는 과립을 봉입 하고 활성제를 서서히 방출할 수 있는 매트릭스를 형성하는 데 유용한 적어도 하나의 부형제를 추가로 포함한다. 이러한 부형제는 매트릭스 형성 부형제로 지칭될 수 있다. 추가의 실시양태에서, 이 부형제는 매트릭스 형성 폴리머, 특히 친수성 매트릭스 형

성 폴리머이다. 이러한 친수성 매트릭스 형성 폴리머는 정제로 압축되고 물 또는 수성 매체와 접촉하면 팽창하거나 겔화될 수 있으며, 이어서 시간이 지남에 따라, 즉 적어도 수 시간에 걸쳐 천천히 분해된다. 매트릭스 정제를 제형화하는 데 사용될 수 있는 잠재적으로 적합한 친수성 매트릭스 형성 폴리머의 예로는 제한 없이, 하이드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC), 알긴산, 벤토나이트, 카보머, 카복시메틸셀룰로오스 칼슘, 카복시메틸 셀룰로오스 나트륨, 카라기난, 셀룰로오스, 코포비돈, 젤라틴, 구아검, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 전분, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(히프로멜로스), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트, 숙시네이트, 메틸셀룰로오스, 펙틴, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리메타크릴레이트, 칼륨 (또는 칼슘, 또는 나트륨) 알긴산염, 포비돈, 트라가칸트 또는 잔탄검을 포함한다. 바람직한 실시양태 중 하나에서, 매트릭스 정제 내의 친수성 매트릭스 형성 폴리머는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스이거나, 또는 2 이상의 HPMC 등급의 조합을 포함한다. 관련 실시양태에서, 매트릭스 정제는 바람직하게는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스를 포함하는 2 이상의 친수성 매트릭스 형성 폴리머의 조합을 포함한다.

[0089] 추가의 바람직한 실시양태에 따르면, 매트릭스 정제는 활택제 및/또는 윤활제를 포함한다. 또한, 매트릭스 정제가 친수성 매트릭스 형성 폴리머, 정제 충전제, 활택제 및 윤활제를 포함하는 관련 실시양태가 바람직하다.

[0090] 활택제는 입자 간 마찰과 응집력을 감소시켜 분말 또는 과립의 유동 특성을 개선하는 부형제이다. 잠재적으로 적합한 활택제는 제한 없이 이산화규소, 특히 콜로이드성 이산화규소, 무수 콜로이드성 실리카, 펩타이즈(peptized) 실리카, 활석, 삼규산마그네슘 또는 분말 셀룰로오스를 포함한다. 일 실시양태에서, 활택제는 콜로이드성 이산화규소이다.

[0091] 약학적 정제 압축의 맥락에서, 윤활제는 한편으로는 분말, 과립 또는 정제의 표면과 다른 한편으로는 정제 프레스의 다이 벽 및 정제 펀치 사이의 마찰을 감소시키는 부형제로 이해될 수 있다. 따라서, 윤활제는 정제 다이 및 펀치의 마모를 감소시킨다. 잠재적으로 적합한 윤활제는 스테아르산 마그네슘, 폴리옥시에틸렌 글리콜, 스테아르산 알루미늄, 스테아르산 칼슘, 베헨산 칼슘, 피마자 중자유, 활석, 벤조산 나트륨, 글리세릴 모노 지방산, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 디베헨네이트, 글리세릴 팔미토-스테아르산 에스테르, 수소화 면실유, 소듐 라우릴 설페이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 푸마르산 및 스테아르산을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0092] 대안적인 실시양태에서, 고체 분산체는 분말 또는 과립 형태로 제공되는 경우, 지속 방출 펠렛 또는 과립을 만드는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 고체 분산체의 입자(분말 또는 과립)는 화학식 (1)의 BK B2 수용체 길항제의 지속 방출을 제공할 수 있는 부형제 또는 부형제 혼합물로 코팅될 수 있다. 부형제는 건조 분말 층상화, 과립화 또는 응집, 또는 수성 또는 유기 필름 코팅과 같은 습식 코팅에 의해 고체 분산체에 적용될 수 있다. 관련 실시양태는 지속 방출을 제공하는 부형제 또는 부형제 혼합물에 삽입되거나 이로 코팅된 고체 분산체를 포함하는 지속 방출 펠렛 또는 과립에 관한 것이다. 잠재적으로 적합한 부형제 및 코팅 또는 응집 기술은 일반적으로 당업자에게 알려져 있다.

[0093] 또한, 화학식 (1)에 따른 BK B2 수용체 길항제를 포함하는 고체 분산체를 포함하는 이러한 지속 방출 펠렛 또는 과립은 붕괴시 지속 방출 펠렛 또는 과립을 방출하는 빠르게 붕해되는 정제와 같은 정제를 제조하거나; 요구시 필요한 치료에서 경질 젤라틴 캡슐 또는 비젤라틴 재료로 만들어진 유사한 캡슐과 같은 경질 캡슐(2-피스 캡슐이라고도 함)을 채우기 위해 유리하게 사용될 수 있다. 따라서 일부 실시양태에서, 고체 분산체를 포함하는 약학적 지속 방출 조성물은 지속 방출 펠렛 또는 과립을 포함하는 정제 또는 경질 캡슐이다.

[0094] 바람직한 실시양태 중 하나에서, 화학식 (1)의 BK B2 수용체 길항제는 약학적 조성물 중의 유일한 활성 성분이다. 이는 또한 본 발명의 맥락에서 약학적 조성물에 대한 일반적인 바람직한 사항으로 이해되어야 한다. 대안적으로, 약학적 조성물은 하나 이상의 추가 활성 성분을 포함할 수 있다. 추가 또는 보충 활성 성분 또는 활성 약학적 성분은 바람직하게는 피부 질환; 눈 질환; 귀 질환; 입, 목구멍 및 호흡기 질환; 위장관 질환; 간, 담낭 및 췌장 질환; 요로 및 신장 질환; 남성 생식기 및 여성 생식기 질환; 호르몬계 질환; 대사 질환; 심혈관 질환; 혈액 질환; 림프계 질환; 중추 신경계 질환; 뇌 질환; 근골격계 질환; 알레르기 장애; 통증; 감염성 질환; 염증성 질환; 상해; 면역 장애; 암; 유전성 질환; 및 부종을 포함하는 군으로부터 선택된 상태를 포함하여 BK B2 수용체 변조에 반응하는 하나 이상의 상태(들)의 예방 또는 치료에 유용한 활성제 또는 활성 약학적 성분이다. 예를 들어, 본 발명의 적어도 하나의 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염은 항생제, 항진균제 또는 항바이러스제, 항히스타민제, 비스테로이드성 항염제, 질환을 개선하는 항류마티스제, 세포 증식 억제제, 평활근 활동 조절 활성을 갖는 약물, 항체 또는 상기 언급된 것의 혼합물을 추가 또는 보충 활성제 또는 활성 약학적 성분으로 포함하는 조합 제제에 유리하게 포함될 수 있다.

[0095] 지속 방출 조성물은 또한 용량 단위 당, 즉, 캡슐 또는 정제 당 도입되는 화학식 (1)의 BK B2 수용체 길항제의

용량 강도 또는 양으로 추가로 기술될 수 있다. 일부 실시양태에서, 용량 강도는 각각 약 1 mg 내지 약 100 mg, 또는 약 5 mg 내지 약 100 mg의 범위이다. 추가의 바람직한 실시양태에서, 용량 강도는 약 10 mg 내지 약 80 mg의 범위, 예컨대 각각 약 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 또는 80 mg이다. 일부 추가의 바람직한 실시양태에서, 용량 강도는 약 20 mg 내지 50 mg, 예컨대 약 20 mg 내지 40 mg의 범위이다. 소아용으로는 약 0.5 mg 내지 약 5 mg과 같은 더 낮은 용량도 유용할 수 있다.

[0096] 이미 언급한 바와 같이, 본 발명자들은 본원에 개시된 바와 같은 화학식 (1)의 BK B2 수용체 길항제를 포함하는 고체 분산체를 지속 방출 조성물에 포함시킴으로써 종래의 제형 기술에 비해 예를 들어 견고성 및 신뢰성이 우수하고 특히 흡수된 약물 양과 관련하여 식이 효과가 감소되는 임상적으로 유리한 지속 방출 프로파일을 맞춤화할 수 있다는 것을 발견하였다. 이러한 이점은 고체 분산체의 담체, 즉 활성 성분이 무정형이고 균일하게 분산되는 약학적으로 허용되는 폴리머로서 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)를 사용한 고체 분산체를 포함하는 지속 방출 매트릭스 정제에서 특히 두드러진다. 이론에 구애됨이 없이, 이러한 방출 특성은 HPMCAS가 산성 매질(예를 들어, 위액)에 불용성인 폴리머이기 때문에 약물 물질이 적어도 일부 상당한 용해도를 보이는 산성 환경에서 약물 방출이 느리게 일어나는 반면, 화학식 (1)의 화합물 자체는 특히 비교적 중성 매질(예를 들어, 장액)에 잘 용해되지 않기 때문에 이러한 환경에서 비교적 느린 약물 방출을 유발하여 약물 방출 속도에 대한 다양한 pH 의존적 효과가 부분적으로 보상될 수 있다는 사실과 관련이 있을 수 있다. 즉, HPMCAS에 기반한 고체 분산체를 포함하는 지속 방출 조성물의 설계는 심지어 pH 변화에 반응하여 제어된 약물 방출을 수행할 수 있다. 일부 바람직한 실시양태에서, 본원에 개시된 지속 방출 조성물은 선택적으로 코팅된 단층 정제이다. 단층 정제는 이중층 또는 다층 정제와 다른 단일 압축 정제 층으로 구성된다. 단층 정제의 제조는 일반적으로 2개 이상의 층을 가진 정제보다 비용 효율적이다. 또한 단층 정제는 약물 방출 프로파일을 조정하는 데 사용되는 하나 이상의 추가 층이 있는 정제보다 크기가 작아 삼키기가 더 쉬울 수 있다.

[0097] 또한 대상체에게 조성물 또는 제형을 투여한 후 관련 생물학적 환경, 즉 임상 상황에서 조성물 또는 제형의 거동을 기술하는 것을 목표로 하는 지속 방출 프로파일은 전형적으로 잘 정의된 시험관 내 모델에서 측정된다. 본원에서 사용되는 지속 방출 프로파일은 지속 방출 조성물의 용해 프로파일을 의미한다. 용해 프로파일을 결정하기 위한 널리 받아들여진 일부 용해 모델에 대한 설명은 예를 들어 미국 약전(예를 들어, USP)의 일반 챕터 <711>("DISSOLUTION")에서 찾을 수 있다. 본원에서 개시된 매트릭스 정제의 용해 프로파일을 특성화하기 위해, 예를 들어 USP에 설명된 장치 II(패들 장치)를 사용할 수 있다. 바람직한 실시양태에 따르면, 패들의 회전 속도는 100 rpm으로 설정될 수 있다. 용출 시험에 사용되는 매질은 예를 들어, 0.3%(w/v) 소듐 도데실 설페이트를 함유한 pH 6.8의 USP 인산 완충액 1,000 mL로 구성될 수 있다.

[0098] 일부 바람직한 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 고체 분산체를 포함하는 지속 방출 조성물은 적어도 약 6시간 또는 적어도 약 8시간, 예컨대 약 8 내지 24시간의 기간에 걸쳐 화학식 (1)의 BK B2 수용체 길항제의 방출을 나타낸다. 추가의 바람직한 실시양태에서, 지속 방출 조성물은 정제 싱커(예: 일본식 싱커)를 사용하여 정제를 용해 용기의 바닥 영역에 유지하면서 용해 매질로 0.3%(w/v) 소듐 도데실 설페이트를 함유하는 1,000 mL의 USP 인산 완충액 pH 6.8을 사용하고, 37 °C 및 100 rpm의 회전 속도에서 USP 챕터 <711>의 장치 II를 사용하여 조성물을 용출 시험에 의해 결정하였을 때 12 내지 24시간 동안 BK B2 수용체 길항제를 방출한다. 이 맥락에서, 활성 성분이 방출되는 12 내지 24시간의 기간은 조성물에 포함된 활성 성분의 95%가 방출되는 시점이 지정된 기간 내에 해당됨을 의미한다. 예를 들어, 지속 방출 조성물은 약 12시간 후 또는 각각 약 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 또는 24시간 후에 95% 약물 용해에 도달하는 용해 프로파일을 특징으로 할 수 있다.

[0099] 지속 방출 프로파일 또는 용해 프로파일은 또한 도입된 약물의 약 50%가 방출될 때까지의 시간 지속 기간, 즉 용해될 때까지의 시간 지속 기간의 관점에서 설명될 수 있다. 일부 바람직한 실시양태에서, 지속 방출 조성물은 약 3 내지 10시간 내에 또는 약 4 내지 8시간의 기간 내, 예컨대 각각 약 4, 5, 6, 7 또는 8시간 후에 50% 용해에 도달한다.

[0100] 일부 바람직한 실시양태에서, 지속 방출 조성물은 약 10 mg 내지 80 mg 범위의 용량 강도를 갖고, 이전에 정의된 바와 같이 약 12시간 내지 24시간의 기간에 걸쳐 화학식 (1)의 BK B2 수용체 길항제를 방출한다. 또한, 지속 방출 조성물이 HPMCAS를 기반으로 하거나 이것이 도입된 고체 분산체를 포함하는 매트릭스 정제의 형태이고, 여기서 정제는 약 20 mg 내지 40 mg의 용량 강도를 갖고 약 12시간 내지 24시간의 기간에 걸쳐 방출을 나타내는 실시양태가 바람직하다.

[0101] 본 발명의 추가적 측면에 따르면, 본원에 개시된 바와 같은 고체 분산체 또는 이러한 고체 분산체를 포함하는 지속 방출 조성물은 브래디키닌 B2 수용체 변조에 반응하는 모든 질환 또는 상태를 앓고 있는 대상체의 치료에

사용될 수 있다. 이러한 상태에는 피부 질환, 눈 질환, 귀 질환, 구강, 목구멍 및 호흡기 질환, 위장관 질환, 간, 담낭 및 췌장 질환, 요로 및 신장 질환, 남성 생식기 및 여성 생식기 질환, 호르몬계 질환, 대사 질환, 심혈관 질환, 혈액 질환, 림프계 질환, 중추 신경계 질환, 뇌 질환, 근골격계 질환, 알레르기 질환, 통증, 감염성 질환, 염증성 질환, 상해, 면역 장애, 암, 유전성 질환 및 부종을 포함하는 군으로부터 선택된 상태가 포함된다. 다른 말로 표현하면, 본 발명의 한 측면은 브래디키닌 B2 수용체 변조에 반응하는 질환 또는 상태를 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 상술된 바와 같은 고체 분산체 또는 지속 방출 조성물의 투여를 포함한다. 마찬가지로, 본 발명은 브래디키닌 B2 수용체 변조에 반응하는 질환 또는 상태를 치료하기 위한 약제의 제조에서의 고체 분산체 또는 지속 방출 조성물의 용도를 제공한다.

[0102] 본원에서 사용된 표현 "치료", "치료하는" 등은 임의의 유형의 예방적 또는 치료적 치료를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 따라서 이는 질환이나 그 재발, 또는 그러한 질환이나 상태와 관련된 모든 증상의 예방, 관리 또는 치료를 포함한다. 치료에는 급성 및 만성 치료가 포함된다.

[0103] 본 발명의 맥락에서 만성 치료는 적어도 1개월 이상 또는 적어도 3개월 이상과 같이 장기간에 걸쳐 정기적인 투여 요법에 따라 약제를 반복적으로 투여하는 것을 포함하는, 질환 또는 상태의 지속적인 치료를 지칭한다. 환자 또는 대상체의 상태가 개선되지 않는 특정 실시양태에서, 화학식 (1)의 화합물은 환자 또는 대상체에서 질환 또는 상태와 관련된 증상을 개선하거나 달리 제어 또는 제한하기 위해 만성적으로, 즉 환자 또는 대상체의 생애 내내를 포함하여 장기간에 걸쳐 투여된다. 추가의 바람직한 실시양태에서, 치료는 예방적 치료, 즉 증상의 발병 전에 증상의 증증성을 예방, 지연 또는 감소시키기 위한 것일 수 있다. 예방적 치료는 급성 및 만성 치료를 모두 포함할 수 있다. 예를 들어, 급성 예방적 치료는 증상을 예방 또는 완화하기 위해 화학식 (1)의 화합물의 치료적으로 효과적인 용량을 적어도 1회 이를 필요로 하는 인간 환자 또는 대상체에게 경구로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어 만성 치료는 해당 기간 동안 하루에 1회, 2회 또는 3회 용량 단위를 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0104] 이전에 언급한 바와 같이, 바람직한 실시양태 중 하나에 따르면, 폴리머 담체에 화학식 (1)의 BK B2 수용체 길항제의 고체 분산체를 포함하는 지속 방출 조성물이 제공되며, 본 발명자들은 이것이 유리한 지속 방출 특성을 제공한다는 것을 발견하였다. 이러한 특성은 또한 이러한 지속 방출 조성물을 만성 또는 장기 치료에 특히 적합하게 만든다고 믿어진다. 이러한 조성물이 제공하는 구체적인 이점 중 하나는 1일 1회 또는 2회 투여만으로도 지속적으로 효과적이고 허용 가능한 혈장 수치를 제공한다는 것이다. 따라서, 바람직한 실시양태 중 일부에서, 본원에 개시된 고체 분산체 또는 지속 방출 조성물은 BK B2 수용체 변조에 반응하는 질환 또는 상태를 앓고 있는 대상의 만성 치료에 사용되며, 바람직하게는 적어도 1개월 이상의 기간 동안 사용된다. 추가 실시양태에서, 만성 치료는 1일 1회 또는 2회 투여로, 바람직하게는 각각 적어도 3개월 또는 적어도 1년 이상의 기간에 걸친 것을 특징으로 한다. 일 실시양태에서, 만성 치료는 평생 치료이다.

[0105] 의심의 여지를 없애기 위해, 각각의 치료 기간은 전체 치료 기간 동안 동일한 투여 요법을 사용할 것을 요구하지 않는다. 예를 들어, 1일 1회 투여가 특정 대상체를 치료하기에 충분치 않으면 요법을 1일 2회 투여로 전환할 수 있다. 대안적으로 만성 치료 내에서 투여 이벤트당 용량을 늘릴 수 있다.

[0106] 또한, 본 발명의 맥락에서 "급성"은 비만성 투여 요법, 예를 들어, 본원에 개시된 고체 분산체를 포함하는 조성물 또는 고체 분산체를 포함하는 즉시 방출 조성물의 단일 투여뿐만 아니라, 최대 4주 또는 최대 2주와 같이 비교적 짧은 기간에 걸친 산발적 또는 정기적 투여 요법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명에 의해 제공되는 고체 분산체는 브래디키닌 B2 수용체 변조에 반응하는 질환 또는 상태의 급성 치료에 사용된다.

[0107] 다음 질환이나 상태가 브래디키닌 B2 수용체 변조에 반응성이 있거나 적어도 잠재적으로 반응성이 있는 것으로 간주될 수 있다:

[0108] 피부 질환은 제한없이 피부 노화, 피부 백화, 예컨대 욕창, 욕창성 궤양, 자극성, 민감성 및 감각 이상 피부, 홍반, 발진, 피부 부종, 건선, 습진, 태선, 세균성, 바이러스성, 진균성 및 기생충 유발성 피부 감염, 예컨대 종기, 농양, 봉소염, 단독, 모낭염 및 농가진, 이, 음 및 단순포진, 여드름, 피진, 피부염, 예컨대 아토피 피부염, 알레르기성 접촉 피부염, 신경피부염, 방사성 손상, 화상, 소양증, 가려움증, 두드러기, 건선, 진균증, 조직 궤양, 표피 수포증, 비정상적인 상처 치유를 포함한 상처, 화상, 동상, 독에 의한 피부 염증 및 부종, 탈모증, 비듬, 티눈, 사마귀 및 파나리스와 같은 장애를 포함한다.

[0109] 눈 질환은 제한없이 공막염, 결막염, 결막부종, 홍채염, 홍채섬모체염, 포도막염, 맥락망막염과 같은 염증성 질환 뿐만 아니라 망막하 순환 장애, 세균성 눈 감염, 비특이적 결막염 및 눈 자극과 같은 장애, 조속 망막병증,

증식성 유리체망막병증, 황반 변성 (연령 관련 황반 변성 및 습윤성 및 건성 형태 포함), 각막 질환, 예컨대 각막편 거부, 각막 손상, 각막 상처, 각막 궤양, 각막 혼탁, 원추각막, 녹내장 (바람직하게는 개방각 녹내장), 근시, 눈 고안압증, 안구 혈관 손상, 신생혈관생성, 눈 섬유증 (예를 들어 전낭하 섬유증, 후낭하 혼탁, 후낭 혼탁, 레이저 수술 후 각막 혼탁, 녹내장 수술후 결막하 상처), 증식성 유리체망막병증(PVR), 눈다래끼 및 침모탈락증과 같은 세균성 안 감염을 포함한다.

[0110] 귀 질환은 제한없이 메니에르병, 중이 염증, 외부 이도 염증 및 급성 청각 상실과 같은 질환을 포함한다.

[0111] 구강, 목구멍 및 호흡기 질환은 제한없이 구강 점막 및 잇몸의 염증, 예컨대 구내염 및 구강염, 치주염, 후두개염, 인후통, 후두기관염, 편도염, 보통 감기, 안기나(angina), 비염, 예컨대 계절성 알레르기 비염 또는 통년성 알레르기 비염, 비루, 임의 유형, 병인론 또는 병원론의 부비강염 또는 화농성 또는 비화농성 부비강염, 급성 및 만성 부비강염 및 사골, 전두골, 상악골 또는 설상골 부비강염으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종인 부비강염, 가래, 임의 유형 또는 발생의 진폐증, 예컨대 알루미늄증, 탄분증, 석면증, 석분증, 철침착증, 규폐증, 담배진폐증 및 특히 면폐증, 기관지염, 기침, 기관염, 울혈, 폐렴, 호산구성 폐 침윤, 만성 호산구성 폐렴, 특발성 폐 섬유증 및 기타 섬유성 폐 질환, 예를 들어 방사능, 메토타렉세이트, 화학요법, 아미오다론 또는 니트로푸란토인에 관련된 치료 관련 섬유성 폐 질환, 유육종증, 급성 호흡기 장애 증후군(ARDS), 기관지수축, 임의 유형, 병인론 또는 병원론의 천식, 또는 아토피성 천식, 비아토피성 천식, 알레르기성 및 비알레르기성 천식, 환경 인자로부터 기인한 외래 천식, 병인학적 장애로부터 기인한 내인성 천식, 기관지성 천식, IgE-매개 천식, 본태성 천식 및 미지 또는 불명확한 원인의 본태성 천식, 진성(true) 천식, 기종성 천식, 운동 유발성 천식, 직업성 천식, 세균성, 진균, 원생동물 또는 바이러스성 감염에 의해 유발된 감염성 천식, 초기 천식의 군으로부터 선택된 1종인 천식, 유아 천명성 증후군, 기관지성 과민성, 만성 폐색성 폐 질환(COPD), 비가역적, 점진적 기도 폐색을 특징으로 하는 COPD, 급성 호흡기 장애 증후군(ARDS) 및 다른 약물 요법에 의한 기도 과민성의 악화, 호흡 장애, 고산소 폐포 손상, 폐기종, 늑막염, 결핵, 높은 고도 노출, 즉 급성 산악병 및 바람직하게는 높은 고도 폐부종(HAPE), 내성 기침, 기도 과민성과 같은 장애를 포함한다.

[0112] 위장관 질환은 제한없이 식도염, 위염, 과민성 위장, 위 및 십이지장 궤양, 장폐색, 과민성 대장, 크론병 및 궤양성 대장염을 비롯한 염증성 장 질환, 장염, 과민성 위- 및 대장병증, 대장염, 복막염, 충수염, 직장염, 문맥 고혈압, 부행 순환 또는 충혈에 의해 유발된 위장관 출혈, 위절제후 덩핑 증후군, 소화 불량, 설사, 치질, 구충병, 위장관계 일부의 급경련 복통 및 배앓이를 포함한 장애를 포함한다.

[0113] 간, 담낭 및 췌장 질환은 제한없이 간염, 간 경화, 간 섬유증 (예를 들어 바이러스 (HBV/HCV) 감염, 독소 (알콜), 지방간, 담즙 정체, 저산소증에 기인함), 문맥 고혈압, 간신 증후군, 간원성 부종, 담관염, 담낭염, 급성 및 만성 췌장염, 및 쓸개 급통증과 같은 장애를 포함한다.

[0114] 요로 및 신장 질환은 제한없이 요로 감염, 예컨대 급성 및 만성 방광염, 간질성 방광염, 과민성 방광, 과활동 방광, 비제한적으로 스트레스, 절박 및 반사 요실금을 비롯한 요실금, 양성 전립선 과형성, 만성 신장 질환, 요도염, 사구체신염을 포함한 염증성 신장 질환, 신장의 사구체 질환, 간질성 신장염, 신우신장염, 이뇨, 단백뇨증, 나트륨뇨증, 칼슘뇨증, 수분 균형 장애, 전해질 균형 장애, 산-염기 균형 장애 및 신산통, 신장 섬유증, 만성 이식신 기능부전, 조영제 유발 신독성을 포함한다.

[0115] 남성 생식기 및 여성 생식기 질환은 제한없이 변형된 정자 이동성, 남성 불임, 고환염, 전립선염, 전립선비대, 유선염, 염증성 골반 질환, 질 감염 및 통증, 부속기염, 질염, 연성 궤양, 매독, 임질 및 난소 과자극 증후군을 포함한다.

[0116] 호르몬계 질환은 제한없이 월경 장애 및 통증, 갱년기장애, 구토, 조기 자궁 수축, 조산, 자궁내막증, 자궁내막염, 근종, 임신중독증을 포함한다.

[0117] 대사 질환은 제한없이 비인슐린 의존성 당뇨병, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 황반 수종을 비롯한 당뇨병, 당뇨병성 신장병 및 당뇨병성 신장병증, 인슐린 저항성 및 당뇨병성 궤양, 단백질- 및 퓨린 대사 질환, 예컨대 통풍, 지방대사 장애, 저혈당증과 같은 장애를 포함한다.

[0118] 심혈관 질환은 제한없이 혈관 투과성, 혈관확장, 말초 순환 장애, 동맥 순환 장애, 예컨대 대동맥류, 복부 대동맥류, 뇌 대동맥류, 고혈압 및 패혈증과 관련된 저혈압, 경피적 경혈관 관상동맥 확장술 후 재협착, 죽상동맥경화관 파열을 비롯한 죽상동맥경화증, 혈관종, 혈관섬유종, 정맥 장애, 예컨대 혈전증, 정맥류성 종창, 정맥염, 혈전정맥염, 정맥혈전증, 심장병증, 울혈성 심부전, 관상동맥성 심장 질환, 카시노이드 증후군, 협심증, 심부정맥심장, 심내막염, 심막염 및 긴축성 심막염을 비롯한 염증성 심장 질환, 심근염, 심근경색, 심근경색 후 증후

군, 좌심실 확장, 허혈성 재관류 후 손상, 패혈성, 알레르기성, 외상 후 및 혈류역학 쇼크를 비롯한 쇼크 및 허탈, 양수 색전, 수술 중 심장 폐 바이패스에 의해 유발되는 SIRS를 비롯한 전신성 염증성 반응 증후군(SIRS), 패혈증 및 심장폐 바이패스 수술 중 내부 및 외부 합병증(비제한적으로 헤파린의 프로타민 설페이트 역전에 의한 역 혈류역학 효과를 포함)을 포함한다.

[0119] 혈액 질환은 제한없이 응고, 범발성 혈관내 응고증, 출혈, 출혈 체질, 고콜레스테롤혈증 및 고지방혈증, 저혈량 쇼크, 발작성 야간 혈색소뇨증과 같은 장애를 포함한다.

[0120] 림프 질환은 제한없이 비장비대증, 임파선염, 림프염 및 과형성 아데노이드를 포함한다.

[0121] 중추 신경계 장애는 제한없이 중추 신경계의 염증성 질환, 예컨대 뇌염, 수막염, 뇌척수염, 수막뇌염, 수두증, 근위축성 측삭 경화증, 척수 외상, 척수 부종, 신경계의 탈수초성 질환, 다발성 경화증, 급성 및 만성 신경 퇴행성 장애, 예컨대 노화, 알츠하이머병 및 파킨슨병, 신경염 및 말초 신장병증, 우울증, 거식증, 불안 및 정신 분열증, 수면 장애와 같은 장애를 포함한다.

[0122] 뇌 질환은 제한없이 뇌보약 또는 인지 개선, 대뇌 아밀로이드 맥관병증, 졸중, 두부 및 뇌 외상, 외상성 뇌 손상, 뇌종양, 뇌 심장 손상, 뇌허혈, 뇌출혈, 외상 후 및 허혈 후 뇌부종, 일반 뇌부종, 급성 산악병 및 바람직 하지는 높은 고도 뇌부종(HACE), 세포독성 뇌부종, 혈관성 뇌부종, 수술 후 뇌부종, 대사질환과 관련된 뇌부종, 혈-뇌 장벽 또는 혈-뇌 종양 장벽의 투과성 증가와 같은 장애를 포함한다.

[0123] 근골격계 질환은 제한없이 염증성 근골격 장애, 관절증, 골관절증, 골관절염, 관절 외상 후 연골다공증 또는 반월판 또는 슬개골 상해 후 비교적 장시간 관절 이동불능 또는 인대 파열, 임의 유형, 병인론, 또는 병원론의 류마티스성 관절염, 예컨대 급성 관절염, 급성 통풍 관절염, 만성 염증성 관절염, 퇴행성 관절염, 감염성 관절염, 라임 관절염, 증식성 관절염, 척추 관절염, 패혈성 관절염, 건선성 관절염, 만성 다발성 관절염, 류마티즘, 쇼그렌 증후군, 요통, 척추염, 척추관절염, 강직성 척추염, 골수염, 염좌, 건초염, 염증 유발성 골 흡착, 골절 등, 골다공증, 근골격 통증 및 경화증, 척추 디스크 증후군과 같은 장애를 포함한다.

[0124] 알레르기 장애는 제한없이 일반 알레르기성 반응, 식품 알레르기, 아나필락시스 쇼크, 알레르기성 접촉 과민증, 알레르기성 피부 반응, 알레르기성 천식, 봄 결막염 및 계절성 또는 반복성 알레르기성 비염과 같은 장애를 포함한다.

[0125] 통증은 제한없이 중추 및 말초적으로 매개된 통증, 혈관 통증, 내장 통증, 염증성 매개 통증, 신경통 통증, 관련통, 통각수용기성 통증, 반사 통증, 심신성 통증, 급성 상해, 외상 또는 뼈, 근육, 조직, 연조직, 기관의 수술에 기인한 급성 통증, 곤충에게 물린 후 통증, 뇌졸중 후 통증 증후군, 수술 후 통증, 진행성 질환 관련 통증, 신경병 통증 증상 상태(비제한적으로 복합성 국소 통증 증후군, 작열통, 모버스 수택(morbus sudeck), 반사 교감 신경 이상증 포함)로 인한 것과 같은 만성 통증, 당뇨병성 말초 신장병증, 헤르페스 후 신경통, 삼중 신경통, 암-관련 통증, 류마티스성 관절염 관련 통증, 골관절염, 건초염, 통풍, 월경 및 안기나, 섬유근육통, 안구 통증, 등 통증, 두통, 군발성 두통, 편두통, 급성 염증 또는 만성 염증과 관련된 수 있는 염증성 통증을 포함한다. 염증성 통증은 신경병증성 통증, 허혈성 통증, 관절염에 의해 유발된 통증, 급성 또는 만성 염증에 의해 유발된 근육통, 급성 또는 만성 염증에 의해 유발된 신경통, 통각과민증을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 또한 화학요법 유발성 말초 신경병증, 통각 과민증, 오피오이드 유발성 통각 과민증 및 열이 포함된다. 또한, 본 발명의 화합물은 전신 및 모니터링 마취 동안에 사용하기 위한 진통제로서 유용하다.

[0126] 감염성 질환은 제한없이 세균, 바이러스, 진균, 기생충, 원생생물, 프리온 또는 마이코박테리아 감염에 의해 매개된 질환을 포함한다. 특히, 본 발명은 스트렙토코커스(*Streptococcus*), 대장균(*Escherichia*), 살모넬라(*Salmonella*), 스탕필로코커스(*Staphylococcus*), 클렙시엘라(*Klebsiella*), 모라셀라(*Moracella*), 헤모필루스(*Haemophilus*) 및 예르시니아(*Yersinia*)에 의한 세균성 감염의 치료에 유용하다. 본 발명의 범위에 드는 세균성 감염의 예는 비제한적으로 페스트, 패혈증, 유행성 티푸스, 식중독, 파상풍, 스칼렛 레드(scarlet red), 백일해, 디프테리아와 같은 질환을 포함한다. 본 발명의 범위에 드는 바이러스성 감염의 예는 비제한적으로 수두 및 대상 포진, AIDS, 인플루엔자, 천연두, 및 예컨대 홍역, 풍진, 볼거리, 급성 척수전각염과 같은 어린이 질환을 포함한다. 본 발명은 만손주혈흡충(*Schistosoma mansoni*), 데르마토파고이데스 파리나에(*Dermatofagoides farinae*) 및 플라스모듐(*Plasmodium*) 유발 말라리아에 의해 유발된 원핵생물 및 기생충 감염을 치료하는데 유용하다. 본 발명의 범위에 드는 프리온 감염의 예는 비제한적으로 소 해면상뇌증(BSE), 크로이츠펠트 제이콥 질환 및 쿠루병, 덴기열, 출혈열과 같은 질환을 포함한다.

[0127] 염증성 질환은 제한없이 급성기 반응, 국소 및 전신성 염증, 및 다른 임의 종류의 질환, 병인론 또는 병원론에

의해 유발된 염증 및 본 출원에서 특정된 염증성 질환에 의해 유발된 염증과 같은 장애를 포함한다.

- [0128] 상해: 본 출원에서 용어 "상해"는 다발성 외상, 두부 외상, 폐 손상, 외부, 내부 및 수술 상처를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0129] 면역 장애는 제한없이 감각과민증, 자가면역 장애, 이식시 이식편 거부, 이식 독성, 육아종성 염증/조직 리모델링, 중증근무력증, 면역억제, 면역-복합 질환, 항체 과잉 생산 및 생산 저하, 혈관염, 이식편 기능 지연 및 루푸스와 같은 장애를 포함한다.
- [0130] 암은 제한없이 고형 종양 암, 예컨대 유방암, 폐암(비소세포 폐암 및 소세포 폐암), 전립선암, 구강 및 인두암(입술, 혀, 입, 인두), 식도암, 위장암, 소장암, 대장암, 결장암, 직장암, 담낭 및 담즙로암, 췌장암, 후두암, 폐암, 골암, 골육종, 결합조직암, 카포시 증후군, 흑색종 및 피부 전이를 포함한 피부암, 표피암, 기저 세포 암종, 자궁경부암, 자궁내막암, 난소암, 고환암, 방광암, 요도 및 수뇨관암 및 신장암, 눈암, 뇌암 및 중추신경계암, 가뇌 종양, 육종, 사코이드, 갑상선 및 기타 내분비선 암(비제한적으로 카시노이드 종양 포함), 호지킨 질환, 비호지킨 림프종, 다발성 골수종, 조혈성 악성 종양, 예컨대 백혈병 및 림프종, 이를테면 림프성 백혈병, 과립구성 백혈병 및 단핵구성 림프종, 종양 침습, 전이, 복수, 종양 성장 및 혈관신생과 같은 장애를 포함한다.
- [0131] 유전성 질환은 제한없이 유전성 혈관부종 및 혈관신경성 부종, 연골석회증, 헌팅톤병, 점액성점착증과 같은 장애를 포함한다.
- [0132] 본원에서 사용된 부종은 제한없이 일반 부종 및 염증으로 인한 부종, 인자 XII 결핍으로 인한 부종, 기타 약물에 의해 유발된 부종, 예를 들어 약물 유발성 혈관부종, 이를테면 제한없이 안지오텐신-전환 효소 억제제 유발성 혈관부종, 감염, 화상, 상해, 외상, 동상, 수술, 변형, 골절, 높은 고도에의 노출(예컨대 높은 고도 폐 부종(HAPE) 및 높은 고도 뇌부종(HACE)), 유전병, 자가면역 및 기타 질환 및 장애, 특히 제한없이 본 출원에 특정된 장애, 스트레스로 인한 내장 부종(명백한 부기)을 포함한다. 알려진 혈관 부종(AE)의 형태로는 유전성 혈관 부종(HAE), 후천성 혈관 부종(AAE), 브래디키닌 매개 비히스타민성 특발성 혈관 부종, 알레르기성 혈관 부종, 약물 유발 혈관 부종이 있다. HAE는 I형 HAE, II형 HAE 또는 III형 HAE를 포함한 모든 유형일 수 있다.
- [0133] 모세관 누출 증후군(들)은 제한없이 패혈증, 화상, 알레르기, 약물/독소-유발 상태, 장기 이식 및 II-2 사이토카인 요법에서의 전신 모세관 누출 증후군을 포함한다.
- [0134] 추가의 바람직한 실시양태에서, 고체 분산체 또는 지속 방출 조성물은 HAE, AAE, 브래디키닌 매개 비히스타민성 특발성 AE, 알레르기성 AE 및 약물 유도성 AE를 포함한 AE의 치료에 사용된다. AE는 피부 또는 점막 바로 아래의 피부 및 조직의 하층이 붓는 영역이다. 쇠약해지고 종종 고통스러운 부종은 얼굴, 입술, 혀, 사지, 생식기, 위장관 점막, 비뇨생식기 영역 및 기도에서 발생할 수 있다. 이것은 종종 상피 내의 부종인 두드러기를 동반한다. 부종의 반복적인 에피소드가 특징이며, 발병은 일반적으로 수 분에서 수 시간에 걸쳐 이루어진다. 다음 혈관 부종 에피소드가 언제 어디에서 발생할지 예측하는 것은 불가능하다. 환자는 한 달에 한 번 에피소드를 가질 수 있지만, 매주 에피소드를 갖거나 일년에 한두 번만 에피소드를 갖는 환자도 있다.
- [0135] 일부 바람직한 실시양태에서, 고체 분산체 또는 지속 방출 조성물은 I형 HAE, II형 HAE 또는 III형 HAE를 비롯한 임의 유형의 HAE, 바람직하게는 I형 HAE 또는 II형 HAE의 치료에 사용된다. HAE는 반복되는 심한 부종 공격으로 나타나는 질환이다. 부종은 종종 팔, 다리, 얼굴, 장관 및 기도에 영향을 미친다. 장관이 영향을 받으면 복통과 구토가 발생할 수 있다. 기도가 부어오르면 기관지 폐쇄 및 호흡 곤란이 발생할 수 있다. 급성 발작이 전형적으로 수 일간 지속되며, HAE 환자는 약 2주 간격으로 발작을 경험한다.
- [0136] 지속 방출 조성물은 유전성 혈관 부종(HAE) 및 후천성 혈관 부종(AAE)과 같은 AE, 특히 I형 HAE 또는 II형 HAE의 만성 치료에서 특히 유리하다. 언급된 바와 같이, 단일 1일 용량 또는 대안적으로 2회 1일 용량만 투여하면 되기 때문에 환자 친화적이다. pH 변화 및 음식 존재에 대한 지속 방출 프로파일의 견고성을 고려할 때, 이러한 조성물은 수 개월 또는 수 년에 걸친 장기 치료에 적합하다.
- [0137] 본 발명의 추가 측면, 실시양태, 선택적인 특징 및 바람직한 사항은 실시예 및 특허 청구 범위에 기초하여 명확해질 것이다.
- [0138] 추가 정의
- [0139] 명확성을 위해, 설명 및 청구범위 전반에 걸쳐 사용되는 용어의 일부 추가 정의가 제공된다. 문맥상 다른 의미가 요구되지 않는 한 정의는 각 표현의 의미를 결정하는 데 사용되어야 한다.

- [0140] 'a' 또는 'an'이라는 용어는 복수형을 배제하지 않는다. 즉, 단수형 'a', 'an' 및 'the'는 문맥에서 다르게 명시하거나 요구하지 않는 한 복수형 지시 대상을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 즉, 본 개시의 단수형 특성 또는 제한에 대한 모든 언급은 달리 명시적으로 지정되지 않거나 참조가 이루어지는 문맥에 의해 반대되는 것으로 명확하게 암시되지 않는 한 대응하는 복수형 특성 또는 제한을 포함해야 하며, 그 반대로 마찬가지이다. 따라서 용어 'a', 'an' 및 'the'는 달리 정의되지 않는 한 '적어도 하나' 또는 '하나 이상'과 동일한 의미를 갖는다. 예를 들어, '성분'에 대한 언급에는 성분의 혼합물이 포함되는 등이다.
- [0141] '약' 또는 'ca'라는 용어는 제조 변화 및/또는 시간에 따른 제품 품질 저하로 인한 함량 차이와 같이 제약 산업에서 허용되고 의약품에 내재된 변동성을 보상할 것이다. 이 용어는 의약품 실무에서 평가 대상 제품이 청구된 제품의 강도에 따라 대상체에게 생물학적으로 동등한 것으로 간주되도록 허용하는 모든 변형을 허용한다.
- [0142] '활성제', '치료제', '활성 약학 성분(API)', '활성 성분', '약물', '생물활성제'라는 용어는 동의어로 사용되며 바람직하지 않은 상태에 대해 약학적으로 활성인 화합물 또는 화합물의 조합을 의미한다.
- [0143] '조성물'이라는 용어는 특정 성분이 선택적으로 임의의 추가 구성요소와 함께 포함될 수 있는 모든 유형의 조성물을 의미한다.
- [0144] '화합물'이란 용어는 화학 물질을 지칭하는데, 이는 본질적으로 동일한 화학적 구조와 성질을 갖는 분자들로 이루어진 물질이다. 소분자 화합물의 경우, 분자는 전형적으로 원자 조성 및 구조적 구성과 관련하여 동일하다. 고분자 또는 폴리머 화합물의 경우, 화합물의 분자는 매우 유사하지만 모두가 반드시 동일하지는 않다.
- [0145] '포함한다', '포함하다', '포함하는'이라는 용어 및 유사한 표현은 '포함하지만 이에 제한되지 않는'이라는 개방적이고 포괄적인 의미로 해석된다.
- [0146] 속성 또는 값과 관련된 '본질적으로', '약', '대략', '실질적으로' 등의 용어에는 정확한 속성 또는 정확한 값 뿐만 아니라 전형적으로 정상 범위에 속하는 것으로 간주되는 모든 속성 또는 값 또는 해당 기술 분야에서 허용되는 범위 또는 가변성이 포함된다. 예를 들어, '본질적으로 물이 없는'이란 조성물에 의도적으로 물이 포함되지 않지만 잔류 수분의 존재를 배제하지 않는다는 의미이다.
- [0147] '본질적으로 이루어진'이라는 용어는 나열된 것 외에 추가 구성요소가 추가되지 않은 조성물 또는 복용 형태를 지칭한다. 그럼에도 불구하고, 재료 고유 불순물이나 부형제 공급자에 의해 추가된 미량 첨가제와 같이 매우 소량의 다른 물질이 잠재적으로 존재할 수 있다. 또한, 예를 들어 '본질적으로 A, B, C 및 선택적으로 D로 이루어진'을 언급할 때, 이는 A, B, C 및 D 이외의 추가 구성요소가 조성물 또는 복용 형태에 첨가되지 않고, D가 상기 조성물 또는 복용 형태에서 선택적인 구성요소(즉, 필수는 아님)임을 의미한다.
- [0148] '본질적으로 없는'이라는 용어는 기능적 양 미만의 각 성분, 전형적으로 각 성분을 1 중량% 미만, 바람직하게는 0.1% 또는 심지어 0.01% 미만으로 함유하고 0 중량% 포함하는 조성물을 의미한다.
- [0149] 본 발명의 일부 측면이 이하의 실시예에 의해 더욱 자세히 설명되지만, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 이해되어서는 안 된다.
- [0150] 실시예
- [0151] 화학식 (1)의 화합물은 WO 2019/101906에 기술된 바와 같이 제조되었으며, 필요한 경우 GMP(Good Manufacturing Practice) 규정에 따라 제조되었다.
- [0152] 실시예 6 및 7에서 보고된 연구는 해당 프로토콜, 실험 동물 과학에 대한 기존 가이드라인 및 권장 사항, 인체용 의약품 기술 요건 조화 국제 위원회(ICH)의 임상시험 관리 기준(GCP)에 대한 현재 가이드라인, 및 대상체 보호 및 정보 동의에 대한 규칙, 투명성 요구 사항을 포함하여 동물 및 임상 시험을 수행하기 위한 해당 규제 및 국가별 정부 규칙에 따라 수행되었다. 모든 시험 프로토콜, 연구자(들)의 적합성, 시설 및 시험 대상체의 정보 동의를 얻고 문서화하는 데 사용하는 방법과 자료는 연구가 시작되기 전에 기관 심사 위원회(IRB) 또는 독립 윤리 위원회(IEC)에서 검토하고 승인받았다. 이 연구에서는 자격을 갖춘 자가 지침 2003/94/EC 부록 13에 따라 연구 약물, 즉 화학식(I)의 화합물의 최종 방출을 수행했으며 연구 약물 라벨에는 해당 규제 요건을 충족하는 정보가 포함되었다. 시험용 약물은 GMP 실무 지침, 국제조화회의(ICH), 우수임상시험관리기준(GCP) 및 해당 지역 법률/규정에 따라 임상 현장 약사의 책임 하에 포장, 라벨링 및 출시되었다.
- [0153] 실시예 1: 진공 용융 압축으로 제조된 고체 분산체
- [0154] 두 고체 분산체 조성물을 진공 용융 압축에 의해 제조하였다. HME1로 지정된 제1 조성물은 40 중량%의 (S)-N-

(1-듀테로-1-(3-클로로-5-플루오로-2-((2-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)퀴놀린-8-일옥시)메틸)페닐)에틸)-2-(디플루오로메톡시)아세트아미드, 58.5 중량%의 코포비돈 (Kollidon® VA64), 및 1.5 중량%의 poloxamer 188로 구성되었다. HME2로 지정된 제2 조성물은 20 중량% (S)-N-(1-듀테로-1-(3-클로로-5-플루오로-2-((2-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)퀴놀린-8-일옥시)메틸)페닐)에틸)-2-(디플루오로메톡시)아세트아미드 및 80 중량%의 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (AQOAT® AS-MMP)로 구성되었다.

[0155] 활성 성분인 (S)-N-(1-듀테로-1-(3-클로로-5-플루오로-2-((2-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)퀴놀린-8-일옥시)메틸)페닐)에틸)-2-(디플루오로메톡시)아세트아미드를 분말 형태의 결정질 일수화물로 제공하였다. 계량된 양의 활성 성분과 담체를 셰이커 믹서(Turbula®)에서 4분 동안 혼합하였다.

[0156] 이어서, 계량된 양의 분말 혼합물을 디스크 성형 도구(Meltrep Disc Tool)가 장착된 실험실 규모의 진공 압축 성형 장치(VCM Meltrep)로 옮겨 진공 -1.0 bar에서 디스크로 성형하였다. HME1에 대해서는, 진공 압축 성형을 200 °C의 온도에서 가열 시간 5분, 냉각 시간 2분, 냉각 공기 압력 2.5 bar를 사용하여 수행하였다. HME2에 대해서는, 진공 압축 성형을 180 °C의 온도에서 가열 시간 5분, 냉각 시간 5분, 냉각 공기 압력 3.0 bar를 사용하여 수행하였다. 두 조성물 모두로 투명한 황색 디스크를 얻었다.

[0157] 디스크를 추가 평가를 위해 막자사발과 막자로 분쇄하였다. 먼저, HPLC 분석에 의해 약물 함량이 이론량의 90 내지 110% 범위 내에 있음을 확인하였다. 또한, 약물 물질의 결정 상태를 시차 주사 열량측정법(DSC)과 X선 분말 회절(XRPD, 분말 X선 회절 또는 PXRD라고도 함)로 평가하였다. DSC 열분석도에는 활성 성분의 용점(약 111 °C)이 나타나지 않았고, 폴리머의 Tg만 관찰할 수 있었다. XRPD 분석은 잔류 결정성을 나타내지 않았다. 따라서 샘플은 활성 성분을 무정형의 완전히 용해된 상태로만 포함하는 고체 분산체인 것으로 결론지었다.

[0158] 실시예 2: 분무 건조로 제조된 고체 분산체

[0159] 각각 25 중량%의 (S)-N-(1-듀테로-1-(3-클로로-5-플루오로-2-((2-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)퀴놀린-8-일옥시)메틸)페닐)에틸)-2-(디플루오로메톡시)아세트아미드 및 75 중량%의 폴리머로 구성된 SDD1 내지 SDD4로 지정된 네 고체 분산체 조성물을 분무 건조를 통해 제조하였다. 폴리머는 각각 SDD1의 경우 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트(AQOAT® AS-MMP), SDD2의 경우 2910 USP 유형의 히프로멜로스(Methocel® E3), SDD3의 경우 코포비돈(Kollidon® VA64) 및 SDD4의 경우 포비돈 K-30이었다.

[0160] 각 조성물에 계량된 양의 활성 성분과 해당 폴리머를 디클로로메탄(DCM)과 메탄올의 혼합물(비율 4:1(w/w))에 용해시켰다. 그런 다음 아래 표 1에 나열된 파라미터를 사용하여 실험실 규모 분무 건조기(Buechi B290)로 분무 건조를 수행하였다.

표 1

[0161]	파라미터	값
	노즐	2-유체 노즐, 1.5 mm 캡, 0.7 mm 팁
	유리 제품	고효율 사이클론
	분무 공기 흐름 속도	40 L/분
	용액 공급	7-12 g/분
	입구 온도	57-58 °C
	출구 온도	35-36 °C
	블로워(흡입기)	100%
	세척 용액	DCM/메탄올(4:1 v/v)

[0162] 분무 건조 공정을 통해 얻은 분말을 수집하여 20시간 동안 40 °C 및 -26.5 mmHg의 진공에서 진공 건조를 이용하는 2차 건조 단계를 수행하였다.

[0163] 이렇게 얻은 샘플을 변조 시차 주사 열량 측정법(mDSC), XRPD 및 열 중량 분석법(열 중량 분석, TGA이라고도 함)을 사용하여 평가하였다. XRPD와 mDSC 데이터에 따라 모두 4개의 프로토타입이 무정형이고 어떤 검출 가능한 수준의 결정질 물질도 함유하고 있지 않음을 확인하였다. TGA 열 분석도는 SDD4 프로토타입의 중량 감소 단계 기울기에 변곡이 있음을 보였으며 이는 샘플에 소량의 잔류 용매가 남아 있음을 나타낸다. 종합적으로 모든 프로토타입은 무정형 형태의 활성 성분을 포함하고 폴리머에 완전히 용해된 균질한 고체 분산체를 나타내는 것으로 확인되었다.

[0164] 분무 건조된 고체 분산체 SSD1 내지 SSD4의 샘플을 고온(40 ℃)에서 보관하고 3주 후에 XRPD로 재검사하였다. 그 결과, 모든 샘플은 무정형이었고 결정질 함량이 없었다.

[0165] 실시예 3: 핫멜트 압출에 의해 제조된 고체 분산체

[0166] 본질적으로 20 중량%의 (S)-N-(1-듀테로-1-(3-클로로-5-플루오로-2-((2-메틸-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)퀴놀린-8-일옥시)메틸)페닐)에틸)-2-(디플루오로메톡시)아세트아미드 및 80 중량%의 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트(AQOAT® AS-MMP)로 구성된 HME2와 동일한 조성(실시예 1 참조)을 사용하여 핫멜트 압출에 의해 고체 분산체를 제조하였다. 결정질 활성 성분과 폴리머를 포함하는 분말 블렌드를 500 μm의 개구부 폭을 갖는 체로 체질하였다. 그런 다음, 블렌드를 1.5 mm 다이가 장착된 이중 스크류 압출기(Leistritz ZSE 12 HP-PH)를 사용하여 압출하였다. 니딩 구역의 최대 온도는 다이 구역이 200 ℃로 설정된 것을 제외하고 145 내지 165 ℃ 범위 내에 있었다. 약간 갈색을 띤 투명한 압출물을 얻고 펠렛화기로 펠렛화하였다. 그런 다음 펠렛을 두 단계로 해머 밀을 사용하여 분쇄하였다; 제1 단계는 스크린 크기가 1,000 μm이고 제2 단계는 스크린 크기가 400 μm이며 밀 속도는 6,500 rpm이었다. 그런 다음 레이저 회절(Mastersizer®)로 입도 분포를 특성화하였다. 두 개의 분쇄 배치에 대해 평균 입도 D50은 각각 262.3 μm 및 249.1 μm였다. 체 분석에서, 분쇄된 입자의 66.2 중량% 및 61.7 중량%가 각각 180 μm 내지 355 μm의 체 분획에 있는 것으로 관찰되었다.

[0167] 위에서 설명한 것과 동일한 핫멜트 압출, 펠렛화 및 분쇄 공정을 사용하되, 최종 분쇄 단계에서 스크린 크기가 200 μm인 해머 밀을 사용한 것을 제외하고 동일한 조성(HME2)의 추가 배치를 제조하였다. 그 결과, 체 분석으로 결정되어 약 100 μm, 즉 63 μm 내지 125 μm 범위의 평균 입도 D50을 얻었다.

[0168] HME2 고체 분산체 샘플을 화학적 및 물리적 안정성 시험을 위해 가속 온도(40 ℃)에서 보관하였다. 약물 함량과 불순물을 HPLC로 정량화하였다. XRPD를 사용하여 결정 상태의 변화가 있다면 검출하였다. 시험 결과를 아래 표 2에 나타내었다. 활성 성분이 고체 분산체에서 화학적으로 매우 안정적이며 무정형 형태로 유지된 것으로 나타났다.

표 2

시간	출발	3개월	6개월	6개월
온도	-	40 ℃	25 ℃	40 ℃
분석* (중량%)	98.5	99.5	98.4	98.3
총 불순물(중량%)	0.85	0.89	0.94	0.93
결정성	없음	없음	없음	없음

[0170] * 100%는 샘플 내 API의 이론량을 의미한다.

[0171] 실시예 4: 고체 분산체를 포함하는 즉시 방출 제형

[0172] 고체 분산체 제형 HME1을 실시예 1에 따라 진공 용융 압축에 의해 제조하고, 고체 분산체 HME2를 실시예 3에 기술된 바와 같이 핫멜트 압출 및 후속 분쇄에 의해 제조하였다. 또한, 고체 분산체 SDD1 및 SDD3을 실시예 2에 기술된 바와 같이 제조하였다. 이어, 네 고체 분산체 각각을 추가 부형제와 혼합하고 실험실 규모의 정제 프레스(Kilian Styl'One Evolution, 원펀치 정제 프레스 시뮬레이터)를 사용하여 무게 150 mg의 정제로 압축하였다. 이들 정제의 조성(4.1 내지 4.4)을 표 3에 나타내었다. 추가 부형제는 친수성 매트릭스 형성 폴리머를 포함하지 않는다는 점에 유의한다.

표 3

정제 제형	4.1	4.2	4.3	4.4
고체 분산체 유형	HME1	HME2	SDD1	SDD3
성분 (단위당)	[중량%]	[중량%]	[중량%]	[중량%]
고체 분산체	5.0	10.0	8.0	8.0
락토오스 일수화물 (Tablettose® 70)	66.0	62.0	64.0	64.0
미정질 셀룰로오스 (Avicel® PH-102)	26.0	25.0	25.0	25.0
크로스포비돈 (Kollidon® CL)	2.0	2.0	2.0	2.0
콜로이드성 이산화규소 (Aerosil® 200)	0.5	0.5	0.5	0.5
스테아르산마그네슘 (Ligamed® MF-2-V)	0.5	0.5	0.5	0.5
총	100.00	100.00	100.00	100.00

[0173]

[0174]

실시예 5: 고체 분산체를 포함하는 매트릭스 정제

[0175]

고체 분산체 조성물 HME2를 실시예 3에 기술된 바와 같이 제조하고, 표 4에 조성이 제공된 두 매트릭스 정제 조성물(5.1 및 5.2)에 도입하였다.

표 4

매트릭스 정제 제형	5.1 20 mg API		5.2 40 mg API	
성분 (단위당)	[mg]	[중량%]	[mg]	[중량%]
HME2	100.00	27.78	200.00	31.25
히프로멜로스 유형 2208 (Methocel™ K100LV DC2)	95.00	26.39	-	-
히프로멜로스 유형 2910 (Methocel™ E4M)	-	-	150.00	23.44
히프로멜로스 유형 2208 (Methocel™ K100M DC2)	-	-	40.00	6.25
미정질 셀룰로오스 (Avicel® PH-102)	80.00	22.22	120.00	18.75
인산수소칼슘 이수화물 (Emcompress®)	80.00	22.22	120.00	18.75
콜로이드성 이산화규소 (Aerosil® 200)	2.00	0.56	4.00	0.63
스테아르산마그네슘 (Ligamed® MF-2)	3.00	0.83	6.00	0.94
총	360.00	100.00	640.00	100.00

[0176]

[0177] 상기 상세한 설명에서 설명한 바와 같이, 이들 제형의 히프로멜로스는 친수성 매트릭스 형성 폴리머를 나타낸다. 미정질 셀룰로오스와 인산수소칼슘 이수화물은 정제 충전제로 기능하고, 콜로이드성 이산화규소는 주로 활택제로 기능하며, 스테아르산마그네슘은 주로 윤활제로 기능한다.

[0178] 칭량된 양의 원료를 텀블러 블렌더(Turbula® 2F)에서 여러 후속 단계에서 혼합하였다: 먼저, 분쇄된 압출물, 충전제 및 친수성 매트릭스 형성 폴리머(들)를 혼합한 다음, 활택제를 첨가하여 혼합하고, 마지막으로 윤활제를 첨가하여 혼합하였다. 생성된 분말 혼합물을 실험실 규모의 단일 편칭 제약 정제 프레스(Kilian Styl'One Evolution)에서 15kN 내지 40kN 범위의 주 압축력을 사용하여 압축하여 갈색 반점이 있는 흰색에서 회백색의 타원형 양면 블록 정제(17 mm x 7.2 mm)를 생성하였다. 분쇄된 압출물은 과립화 단계가 없더라도 각각의 분말 혼합물 내에서 쉽게 압축할 수 있는 것으로 관찰되었다. 정제의 평균 두께는 약 5.7 mm, 평균 파쇄 저항은 약 110N 내지 170N, 파쇄성은 약 0.2 중량% 내지 0.7 중량%였다. 분석(HPLC-UV) 결과 약물 함량은 표지된 양의 90% 내지 110%의 허용 한계 내에 있는 것으로 나타났다. 총 불순물은 1.0% 미만이었다.

[0179] 타입 5.1 및 5.2의 정제의 약물 방출 프로파일을 장치 II(패들 장치)를 사용하여 Ph. Eur. 2.9.3/USP <711>에 따른 용출 시험을 통해 특성화하였다. 용해 매질로는 0.3 %(w/v) 소듐 도데실 설페이트가 포함된 USP 인산 완충액 (pH 6.8) 1000 mL를 사용하였다. 패들 회전 속도는 100 rpm으로 설정하였다. 정제의 부유를 방지하기 위해 일본식 싱커를 사용하였다. 샘플을 일정 간격으로 취해 HPLC로 API 농도를 분석하여 용해된 약물의 양을 계산하였다. 용해 프로파일을 표 5에 나타내었다.

표 5

매트릭스 정제 제형	5.1 20 mg API	5.2 40 mg API
샘플링 시간 [분]	용해된 API	용해된 API
0	0.0 %	0.0 %
60	14.5 %	18.0 %
120	25.4 %	24.2 %
180	35.4 %	30.3 %
240	44.4 %	36.7 %
360	60.8 %	50.4 %
480	75.9 %	63.9 %
600	90.5 %	76.1 %
720	99.1 %	89.1 %
840	103.4 %	93.9 %
960	104.3 %	98.4 %
1080	103.9 %	100.5 %
1200	104.0 %	102.3 %
1320	104.0 %	102.3 %
1440	104.4 %	103.1 %

[0180]

[0181] 시험 결과에서 알 수 있듯이, 화학식 (1)에 따른 BK B2 수용체 길항제의 고체 분산체가 도입된 매트릭스 정제는 약 12시간 또는 심지어는 그 이상의 장시간에 걸쳐 활성 성분을 지속적으로 방출할 수 있다. 매트릭스 정제 5.1은 시험관 내에서 정제 5.2보다 더 가파른 용해 프로파일을 나타냈다.

[0182] 실시예 6: 인간 PK 연구

[0183] 단일 투여 후 매트릭스 정제 버전 5.1 및 5.2의 기본 약동학 프로파일을 평가하고 공복 및 섭취(고 탄수화물 고 지방 HCHF-식사) 조건 하에 임상 1상 연구에서의 즉시 방출 캡슐과 비교하였다. 본 연구를 10명의 건강한 지원자를 대상으로 무작위 5 기간 교차 연구로 설계하였다. 표 6에 연구에서 관찰된 주요 PK 파라미터를 나타내었다.

표 6

파라미터	5.1 공복	5.2 공복	SMEDDS (공복)	5.1 섭취	5.2 섭취
C _{max} (평균) [ng/mL]	89.8	111	272	128	160
- C _{max} 의 SD [ng/mL]	31.8	46.1	130	50.1	76.8
- C _{max} 의 CV [%]	35.4	41.5	47.8	39.1	48.1
C _{24h} (평균) [ng/mL]	9.1	40.3	3.7	9.4	35.4
- C _{24h} 의 SD [ng/mL]	6.9	25.5	4.2	8.3	36.1
- C _{24h} 의 CV [%]	76.0	63.3	112.2	88.3	101.9
t _{max} (중간) [h]	4.0	9.0	1.0	6.0	11.0
AUC _{0-24h} (평균) [ng*h/mL]	753	1427	896	941	1586
- AUC _{0-24h} 의 SD [ng*h/mL]	314	644	510	565	795
- AUC _{0-24h} 의 CV [%]	41.7	45.1	56.9	55.2	50.2
AUC _{inf} (평균) [ng*h/mL]	867	1896	937	1028	1955
- AUC _{inf} 의 SD [ng*h/mL]	408	899	556	572	1209
- AUC _{inf} 의 CV [%]	47.0	47.4	59.3	55.6	61.9

[0184]

[0185]

데이터는 예를 들어 t_{max} 값에서 알 수 있듯이, 매트릭스 정제 제형이 생체 내에서 지속 방출 특성을 나타냄을 보여준다. 프로토타입 5.1에 비해 시험관 내에서 활성 성분을 더 오랜 시간 동안 방출하는 프로토타입 5.2(실시예 5 참조) 또한 공복 및 섭취 조건 모두에서 생체 내에서 더 늦은 t_{max}를 초래한다. 매우 주목할 만한 점은 매트릭스 정제가 즉시 방출 제형과 같은 전반적인 약물 노출을 보인다는 것이며(AUC_{inf} 값 참조), 이로부터 활성 성분이 불리한 물리적 특성에도 불구하고 장의 더 먼 부위에서도 안정적으로 방출되고 흡수된다는 결론을 내릴 수 있다.

[0186]

도 1 내지 3은 각 제형에 의해 달성된 시간 경과에 따른 평균 혈장 농도 프로파일을 나타낸다: 도 1은 공복 상태에서 투여 후 혈장 프로파일을 나타내고, 도 2 및 3은 각각 매트릭스 정제 5.1(도 2)과 매트릭스 정제 5.2(도 3)에 대한 공복 상태 대비 섭취 상태에서 투여 후 평균 혈장 프로파일의 비교를 나타낸다. 이 후 시뮬레이션 연구에서 1일 1회 또는 1일 2회 투여 요법을 사용하는 연속 요법에 대해 시험된 두 매트릭스 정제 제형의 PK 프로파일이 유용함을 확인하였다. SMEDDS 제형은 비교 대상으로서 20 mg 용량의 API가 투여된 자가 미세유화 약물 전달 시스템(SMEDDS)으로 제형화된 활성 성분을 포함하는 즉시 방출 연질 젤라틴 캡슐을 지칭한다.

[0187]

실시예 7: 원숭이 PK 연구

[0188]

고체 분산체를 포함하는 정제 제형 4.1 내지 4.4를 수컷 사이노물거스 원숭이에서 시험하여 생체 내 생물약리학적 성능을 평가하였다. 이를 위해, 상기 제형을 크기 0의 경질 젤라틴 캡슐에 넣었다. 투여 전에 각 캡슐을 바늘로 10번 찔렀다. 비교를 위해, 경질 젤라틴 캡슐에 채워진 동일한 활성 성분(65 mg/mL)의 액체 자가 미세유화 약물 전달 시스템(SMEDDS)을 투여하였다. 활성 성분의 실제 용량은 투여당 2.6 mg 내지 2.9 mg의 범위였다.

[0189]

본 연구는 3-상 교차 연구로 설계하였다. 그 결과, 용량-정규화(DN) AUC로 표현되는 DN 전신 노출은 제형 간에 차이가 없는 것으로 나타났다. 이러한 고도의 경구 생체이용률 외에도, 최대 혈장 농도 C_{max} 및 최대 혈장 농도까지의 시간 t_{max}도 또한 즉시 방출 제형 및 급성 치료용으로의 고체 분산체의 적합성을 나타내었다. 동시에, 담체 폴리머로 HPMCAS를 기반으로 하는 고체 분산체 HME2가 도입된 정제 4.2는 최대 혈장 농도에 도달하는 데 지연을 나타내었고, 즉 t_{max} 값이 증가한 것으로 나타났으며, 이는 pH-의존성 수용해도 프로파일과 일치하는 지연 방출을 나타낸다. 표 7은 본 연구에서 얻은 주요 PK 파라미터를 나타낸다.

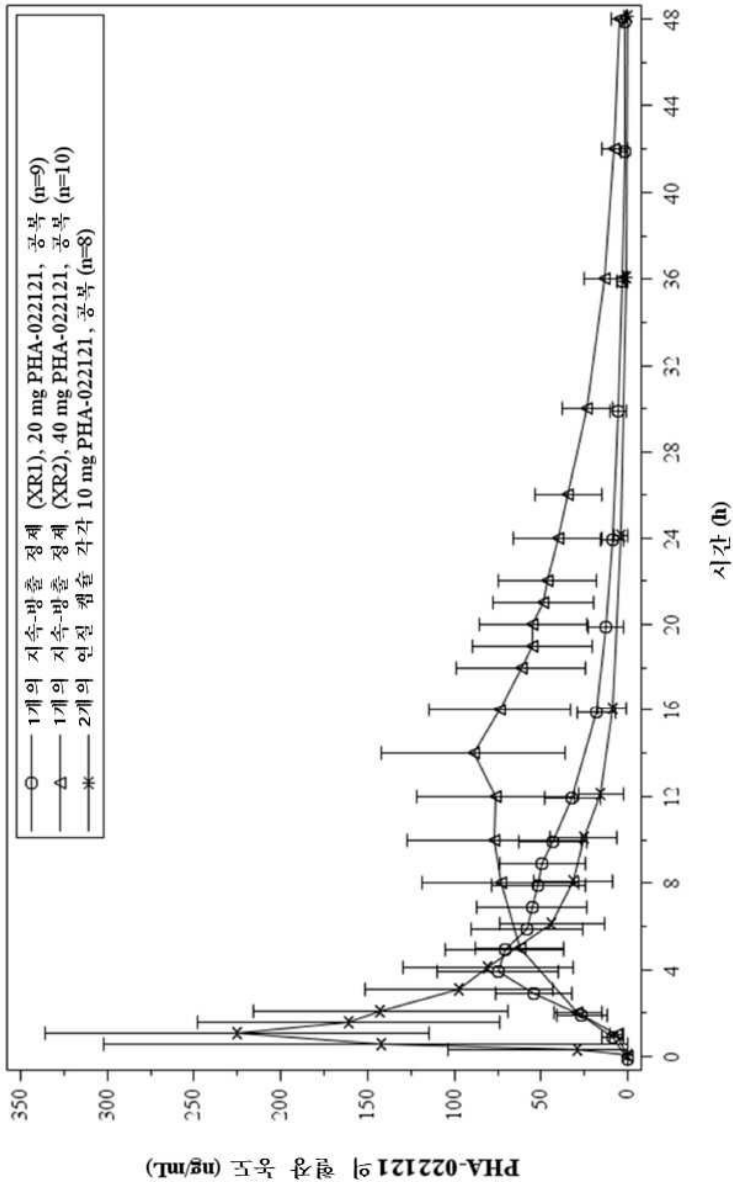
표 7

PK 파라미터	4.1	4.2	4.3	4.4	SMEDDS
DN Cmax (평균) [ng/mL]	29.3	16.2	48.8	38.3	40.9
- DN Cmax 의 SD [ng/mL]	21.3	4.9	28.8	25.3	17.3
tmax (중간) [h]	2.0	4.0	2.0	2.0	1.0
DN AUC _{last} (평균) [ng*h/mL]	83.8	85.2	119.3	93.7	93.3
- DN AUC _{last} 의 SD [ng*h/mL]	19.9	19.9	66.6	25.6	24.6

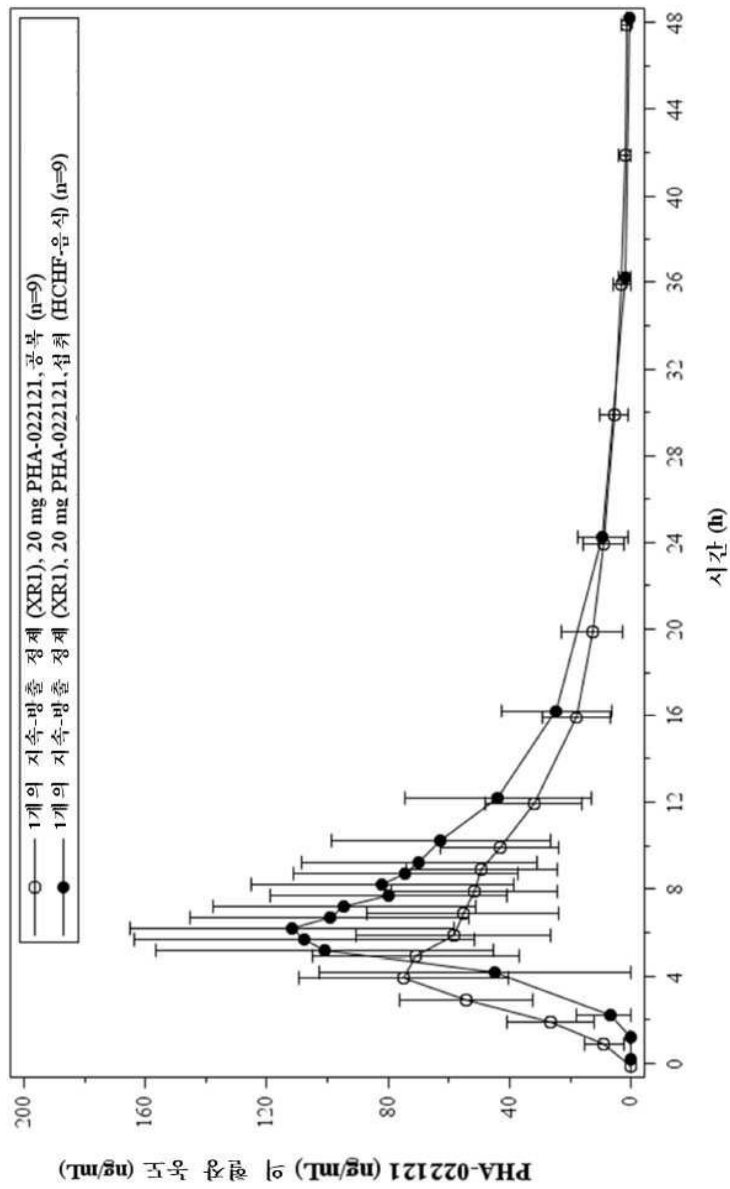
[0190]

도면

도면1



도면2



도면3

