



등록특허 10-2391693



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년04월29일
(11) 등록번호 10-2391693
(24) 등록일자 2022년04월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/28 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 9/50* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/2886 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7002895
- (22) 출원일자(국제) 2017년06월29일
심사청구일자 2020년06월26일
- (85) 번역문제출일자 2019년01월29일
- (65) 공개번호 10-2019-0025947
- (43) 공개일자 2019년03월12일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/040075
- (87) 국제공개번호 WO 2018/005849
국제공개일자 2018년01월04일
- (30) 우선권주장
62/356,345 2016년06월29일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문현
WO2015127310 A1

- (73) 특허권자
프린시피아 바이오파마, 인코퍼레이티드
미국 캘리포니아 (우편번호 94080) 사우스 샌프란
시스코 이스트 그랜드 애비뉴 220
- (72) 발명자
페르두스, 아부 제이.
미국 94002 캘리포니아주 벨몬트 매소닉 웨이 610
#3
- 마세디자네, 모함마드 알.
미국 95124 캘리포니아주 산호세 엘로스 애비뉴
5341
- 린, 우
영국 엔지8 1에이치비 노팅엄 아처 크레센트 31
- (74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 19 항

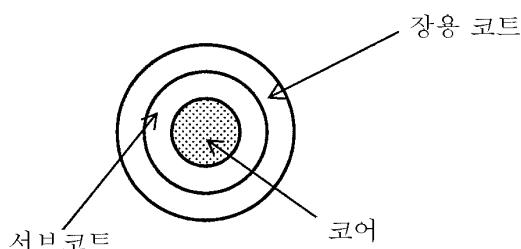
심사관 : 강덕희

(54) 발명의 명칭 2-[3-[4-아미노-3-(2-플루오로-4-페녹시-페닐)파라졸로[3,4-D]파리미딘-1-일]파페리딘-1-카르보닐]-4-메틸-4-[4-(옥세탄-3-일)파페라진-1-일]펜트-2-엔니트릴의 변형 방출 제제

(57) 요약

화합물 (I) 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 코어 조성물; 폴리비닐 알코올 및/또는 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스를 포함하는, 상기 코어 조성물을 코팅하는 서브코팅층(sub-coating layer); 및 아크릴산/메타크릴산/에타크릴산 단독중합체 및 이의 공중합체, 셀룰로스 유도체 및 폴리비닐피롤리돈으로부터 선택된 적어도 하나의 중합체를 포함하는, 상기 서브코팅층 및 상기 코어 조성물을 캡슐화하는 장용 코팅층을 포함하는, 변형 방출 고형 경구 투여 형태와 같은 변형 방출 제제, 및 상기 제제를 사용한 브루톤 티로신 키나제(Bruton's tyrosine kinase; BTK) 억제제의 투여 방법.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 9/0053 (2013.01)

A61K 9/284 (2013.01)

A61K 9/2866 (2013.01)

A61K 9/5026 (2013.01)

A61K 9/5047 (2013.01)

A61P 29/00 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

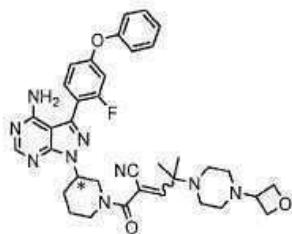
A61P 37/02 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

(a) 하기 구조를 갖는, (R)-2-[3-[4-아미노-3-(2-플루오로-4-페녹시-페닐)파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일]파페리딘-1-카르보닐]-4-메틸-4-[4-(옥세탄-3-일)파페라진-1-일]펜트-2-엔니트릴, (S)-2-[3-[4-아미노-3-(2-플루오로-4-페녹시-페닐)파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일]파페리딘-1-카르보닐]-4-메틸-4-[4-(옥세탄-3-일)파페라진-1-일]펜트-2-엔니트릴, 또는 2-[3-[4-아미노-3-(2-플루오로-4-페녹시-페닐)파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일]파페리딘-1-카르보닐]-4-메틸-4-[4-(옥세탄-3-일)파페라진-1-일]펜트-2-엔니트릴의 (R) 이성질체와 (S) 이성질체의 혼합물의 (E) 이성질체, (Z) 이성질체, 또는 (E) 이성질체와 (Z) 이성질체의 혼합물 (화합물 (I)) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하며



(여기서, *C는 입체화학 중심임),

코어 조성물의 중량을 기준으로

6% 내지 20%의 화합물 (I) 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염;

34% 내지 72%의 미세결정질 셀룰로스;

5% 내지 25%의 만니톨;

0% 내지 20%의 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스;

0.5% 내지 1.5%의, N-비닐-2-파롤리돈의 가교결합된 단독중합체; 및

0.5% 내지 1.5%의 스테아릴푸마르산나트륨

을 포함하는 코어 조성물;

(b) 폴리비닐 알코올 및/또는 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스를 포함하는, 상기 코어 조성물을 코팅하는 서브 코팅층(sub-coating layer); 및

(c) 아크릴산/메타크릴산/에타크릴산 단독중합체 및 이의 공중합체, 셀룰로스 유도체, 및 폴리비닐파롤리돈으로부터 선택된 적어도 하나의 중합체를 포함하는, 상기 서브코팅층 및 상기 코어 조성물을 캡슐화하는 장용 코팅층

을 포함하는, 변형 방출 고형 경구 투여 형태.

청구항 2

제1항에 있어서, 서브코팅층(b)가 폴리비닐 알코올을 포함하는 것인, 변형 방출 고형 경구 투여 형태.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 셀룰로스 유도체가 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 트라이멜리테이트, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트(HPMCP), 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 석시네이트(HPMCS) 및 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS)로부터 선택되는 것인, 변형 방출 고형 경구 투여 형태.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 서브코팅층(b)가 폴리비닐 알코올을 포함하고, 장용 코팅층(c)가 폴리(메타크릴산-코-아크릴산에틸) 공중합체를 포함하는 것인, 변형 방출 고형 경구 투여 형태.

청구항 5

제4항에 있어서, 폴리비닐 알코올이 착색 폴리비닐 알코올인, 변형 방출 고형 경구 투여 형태.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서,

10 중량% 미만의 화합물 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 2.0 이하의 pH에서 2시간 미만 내에 방출되고;

80 중량% 이상의 화합물 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 6.0 이상의 pH에서 15분 내지 2시간 내에 방출되며;

미방출된 양의 화합물 (I)이 6.0 이상의 pH에서 7.5시간의 종료시까지 방출되는 것인,

변형 방출 고형 경구 투여 형태.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 코어 조성물이 화합물 (I)을 포함하는 것인, 변형 방출 고형 경구 투여 형태.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서,

(a) 화합물 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 2-[3-[4-아미노-3-(2-플루오로-4-페녹시-페닐)페라졸로[3,4-d]페리미딘-1-일]페페리딘-1-카르보닐]-4-메틸-4-[4-(옥세탄-3-일)페페라진-1-일]펜트-2-엔니트릴의 (R) 이성질체와 (S) 이성질체의 혼합물의 (E) 이성질체와 (Z) 이성질체의 혼합물이거나; 또는

(b) 화합물 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 (R)-2-[3-[4-아미노-3-(2-플루오로-4-페녹시-페닐)페라졸로[3,4-d]페리미딘-1-일]페페리딘-1-카르보닐]-4-메틸-4-[4-(옥세탄-3-일)페페라진-1-일]펜트-2-엔니트릴의 (E) 이성질체와 (Z) 이성질체의 혼합물인,

변형 방출 고형 경구 투여 형태.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 적어도 85 중량%의 화합물 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 (E) 이성질체인, 변형 방출 고형 경구 투여 형태.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 적어도 90 중량%의 화합물 (I) 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 (E) 이성질체인, 변형 방출 고형 경구 투여 형태.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 실질적으로 순수한 무정형 형태인, 변형 방출 고형 경구 투여 형태.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 코어 조성물이 30 mg 내지 100 mg의 화합물 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 것인, 변형 방출 고형 경구 투여 형태.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서,

- (a) 코어 조성물의 중량이 변형 방출 고형 경구 투여 형태의 총 중량의 80% 내지 91%이고/거나;
- (b) 서브코팅층의 중량이 변형 방출 고형 경구 투여 형태의 중량을 기준으로 2% 내지 4%이고/거나;
- (c) 장용 코팅층이 가용화제 및 가소제/점착방지제를 추가로 포함하고/거나;
- (d) 장용 코팅층의 중량이 변형 방출 고형 경구 투여 형태의 총 중량의 6% 내지 18%이고/거나;
- (e) 장용 코팅층이 변형 방출 고형 경구 투여 형태의 총 중량을 기준으로

5% 내지 16%의 유드라짓® L 30 D-55 또는 유드라짓® L 100-55;

1% 내지 3%의 플라스아크릴™ T20; 및

0.3% 내지 0.8%의 폴리소르베이트 80

을 포함하는 것인,

변형 방출 고형 경구 투여 형태.

청구항 14

제13항에 있어서, 코어 조성물의 중량이 변형 방출 고형 경구 투여 형태의 총 중량의 83% 내지 91%인 변형 방출 고형 경구 투여 형태.

청구항 15

제1항 또는 제2항에 있어서, 브루톤 티로신 키나제(Bruton's tyrosine kinase; BTK)의 억제를 필요로 하는 포유동물에게 변형 방출 고형 경구 투여 형태로 화합물 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 BTK를 억제하는 방법에 사용하기 위한, 변형 방출 고형 경구 투여 형태.

청구항 16

제1항 또는 제2항에 있어서, 브루톤 티로신 키나제(Bruton's tyrosine kinase; BTK)에 의해 매개되는 질환의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 변형 방출 고형 경구 투여 형태로 화합물 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 BTK에 의해 매개되는 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 변형 방출 고형 경구 투여 형태.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 질환이 자가면역 질환, 염증성 질환 또는 암인, 변형 방출 고형 경구 투여 형태.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 질환이 급성 괴사성 출혈성 백질뇌염, 급성 파종성 뇌척수염, 자가면역성 내이질환(AIED), 자가면역성 망막증, 축삭돌기 및 뉴런 신경병증(axonal & neuronal neuropathies), 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증(CIDP), 탈수초성 신경병증, 데빅병(Devic's disease) (시신경척수염), 실험적 알러지성 뇌척수염, 거대세포 동맥염(측두동맥염), 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 람베르트-이튼 증후군(Lambert-Eaton syndrome), 만성 메니에르병(Meniere's disease), 중증 근무력증, 신경근긴장증, 안구간대경련-근간대경련 증후군(opsoclonus-myoclonus syndrome), 시신경염, 방종양성 소뇌변성증, 말초 신경병증, 정맥주위 뇌척수염(perivenous encephalomyelitis), 하지불안 증후군(restless leg syndrome), 전신 근강직 증후군(stiff person syndrome), 교감성 안염, 타카야수 동맥염(Takayasu's arteritis), 측두동맥염/거대세포 동맥염, 횡단성 척수염, 다발성 경화증, 자율신경장애, 연령 관련 황반 변성(습윤 및 건조), 각막이식, 뇌염, 수막염, 혈관염, 전신 홍반성 루푸스(SLE), 류머티스성 관절염, 건선성 관절염, 루푸스, 포도막염, 중증 근무력증, 온식 자가면역성 용혈성 빈혈, 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis), 쇼그伦병(Sjogren's disease), 쇼그伦 건성안, 비쇼그伦 건성안 질환, 건선, 천포창, 두드러기, 천식, 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 만성 림프구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병, B 세포 전립프구성 백혈병, 소림프구성 림프종

(SLL), 다발성 골수종, B 세포 비호지킨 림프종, 림프형질세포성 림프종(lymphoplasmacytic lymphoma)/발렌스 트롬 마크로글로불린혈증(Waldenstrom macroglobulinemia), 비장 변연부 림프종(splenic marginal zone lymphoma), 형질세포성 골수종, 형질세포종, 림프절외 변연부 B 세포 림프종, 결절성 변연부 B 세포 림프종, 외투 세포 림프종, 종격동(흉선) 거대 B 세포 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, 원발성 삼출액 림프종, 버킷 림프종/백혈병 및 림프종양 육아종증으로부터 선택되는 것인, 변형 방출 고형 경구 투여 형태.

청구항 19

제16항에 있어서, 상기 방법이 화합물 (I) 또는 이의 약제학적으로 혜용가능한 염을 하나 이상의 항암제 또는 항염증제와 병용 투여하는 것을 포함하는 것인, 변형 방출 고형 경구 투여 형태.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2016년 6월 29일자로 출원된 미국 가출원 제62/356,345호의 이익을 주장하며, 이는 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 브루톤 티로신 키나제(Bruton's tyrosine kinase; BTK) 억제제의 변형 방출 제제 및 투여 방법에 관한 것이다.

[0005] 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제는 본 명세서에 개시된 화합물 (I) 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 화합물 (I) 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 강력한 BTK 억제제이므로, 암, 자가면역 질환 및 염증성 질환과 같은 질환의 치료에 유용할 수 있다.

배경 기술

[0006] 치료제는 경구, 국소, 정맥내, 피하, 흡입 등과 같은 몇몇 다양한 경로를 통해 환자에게 투여될 수 있다. 치료제의 경구 투여가 단연 가장 바람직한 투여 경로이며, 다른 투여 경로에 비하여 다수의 이점을 제공한다. 경구 전달 약물은 용이하게 자가 투여되므로, 환자 순응도(patient compliance)를 높이며, 주사 또는 흡입 요법 또는

치료 환경에서의 전달을 위한 특수화된 전달 장치가 필요없게 된다. 경구 투여는 전형적으로 복잡한 장치나 체 표면 또는 막의 천공을 필요로 하지 않기 때문에, 약물을 체내로 이르게 하는 가장 안전한 경로이다. 게다가, 투여량은 용이하게 조절되며, 이는 흡입 요법과 같은 다른 투여 방법에 대해서는 어려울 수 있다.

[0007] 많은 이점에도 불구하고, 경구 투여로 일관되고 적정한 혈중 약물 농도를 얻는 것은 특히, 양호하지 못한 수용해도; 체액 중에서의 느린 용해 속도; 생리적 pH에서의 양호하지 못한 약물 안정성; 생체막을 통한 양호하지 못한 투과; 광범위한 사전 전신 대사(presystemic metabolism); 및 개체간 또는 위장계의 특정 부위 내에서의 불충분하거나 일관성 없는 전신 흡수로 인해 어려울 수 있다. 또한, 약물 흡수는 요법에 따라 달라질 수 있으며, 환자가 투여 시에 섭식 또는 금식 상태에 있는지 또는 약물이 다른 약물과 동시에 복용되는지의 여부와 같은 다수의 인자에 의존한다. 안전성 관점에서, 효능을 위한 총 필요 투여량을 최소화하고, 흡수 변동을 감소시켜야만, 원치 않는 부작용을 보다 줄일 수 있다. 따라서, 약물의 효과적이고 일관된 노출을 가능하게 하는 특정한 경구 약물 전달 방법이 매우 바람직하다.

[0008] 표적 요법은 항암제로서의 키나제 억제제의 임상적 성공으로 인해, 특히 종양학 분야에서 더욱더 주목을 받아왔다. 표적 요법의 개발에 대한 진행 중인 문제는 일차 표적에 대한 고 선택성 및 이의 치료 효과를 최대화하기 위한 장기적 억제를 달성하는 것을 포함한다. 공유결합 약물은 상기 약물의 전신 노출이 현저하게 저하되어도, 고 선택성뿐만 아니라 장기적 억제를 달성하는 능력의 향상으로 차세대 표적 요법을 설계하는데 매우 매력적인 접근법이 되었다. 공유결합 약물은 약물 분자가 결합하는 단백질의 활성 부위에서의 특정 시스테인 잔기와의 공유결합성 상호작용으로 인해 이의 고 선택성 및 탁월한 효력을 달성한다. 이러한 공유결합은 추가로, 약물의 전신 노출보다 더 오래 계속되는 작용 지속시간의 증가로 장기적 효능을 제공한다. 마이클(Michael) 수용체로서 아크릴아미드 부분을 포함하는 약물은 일반적으로 글루타티온과 같은 티올과 비가역적으로 반응하며, 또한 원하는 표적 이외의 단백질, 특히 과반응성 시스테인을 갖는 단백질과 비가역적으로 반응할 수 있다.

[0009] 가역적 공유결합 약물 분자(즉, 제2 전자 끄는 기를 갖는 마이클 수용체를 함유하는 약물)는 약물이 경구 투여될 때 생체이용률이 낮거나 전신 흡수가 저연될 수 있으며, 이는 혈장 농도 곡선 하 면적(AUC) 및/또는 C_{max} 값을 감소시켜, 생체 내에서의 차선의 효능을 나타낼 수 있다. 이러한 신종 약물의 낮은 생체이용률은 부분적으로, 이들 약물에서의 가역적 공유결합 마이클 수용체 부분의 반응성에 기인할 수 있다. 따라서, 낮은 pH와 소화 또는 대사 효소의 조합 및 다른 티올 공급원에 의해 일어나는 위에 대한 가역적 공유결합 약물의 노출을 제한함으로써, 약물의 전신 노출의 현저한 증가를 얻을 수 있다.

[0010] 또한, 비가역적 공유결합 약물 분자가 위에 노출되는 것을 제한하면, 약물의 전신 노출이 현저하게 증가되고, 설사, 메스꺼움, 구토 및 현기증과 같은 잠재적인 유해한 부작용이 감소될 수 있다. 예를 들어, 비가역적 공유결합 약물 분자인 이브루티닙이 십이지장 내 투여되는 경우, 생체이용률은 AUC에 의해 측정된 바와 같이, 직접 경구 투여에 비해 21% 내지 100%로 예기치 않게 증가되었다(D.M. Goldstein, Formulations Comprising Ibrutinib, WO 2014/004707, 2014년 1월 3일자로 공개됨). 이브루티닙의 위 바이패스는 생체이용률을 증가시키고/시키거나 이러한 약물의 잠재적인 유해한 부작용, 예를 들어 설사, 메스꺼움, 구토 및 현기증을 감소시키거나 완전히 제거해야 한다.

[0011] 게다가, 대사 효소, 예를 들어 시스테인 프로테아제, 뮤신, 수송체, 및 위 내의 반응성 티올 함유 분자, 예를 들어 글루타티온의 발현도 가역적 공유결합 마이클 수용체 함유 약물의 낮은 경구 생체이용률의 원인이 될 수 있다(예를 들어, 문헌[Johnson D. S., et. al., Future Med Chem. 2010 June 1; 2(6):949-964] 및 문헌[Potashman M. H. et al. J. Med. Chem., Vol 52, No. 5. Pgs. 1231-1246]). 예를 들어, 소화 효소, 예컨대 시스테인 프로테아제, 뽀신, 수송체, 및 위 점막의 CYP 효소와 같은 대사 효소의 조합은 낮은 pH에서 가역적 및 비가역적 공유결합 마이클 수용체의 높은 화학적 및/또는 대사적 변환으로 이어질 수 있다. 따라서, 낮은 pH와 소화 또는 대사 효소의 조합 및 다른 티올 공급원에 의해 일어나는 위에 대한 가역적 공유결합 약물의 노출을 피함으로써, 이러한 약물의 전신 노출의 현저한 증가를 얻을 수 있다. 게다가, 위에 노출되는 것을 피하면, 설사 및 보통 구역질로 불리는 구토와 같은 이들 약물의 잠재적인 유해한 부작용을 감소시키거나 완전히 제거할 수 있다.

[0012] 따라서, 위에 대한 광범위한 노출을 피하는 공유결합 약물 분자의 변형 방출 제제를 갖는 것이 바람직할 것이다. 본 발명은 이러한 유리한 제제를 제공한다.

[0013] 화합물 (I)은 Tec 티로신 키나제 패밀리의 구성원인 브루톤 티로신 키나제(BTK)의 가역적 공유결합 억제제이다. BTK는 대부분의 조혈 세포, 예를 들어 B 세포, 비만 세포 및 대식 세포에서 발현되지만, T 세포, 자연 살해 세포 및 형질 세포에서는 발현되지 않는다. BTK는 B 세포의 발생 및 활성화에 관여한다. 인간 BTK 유전자의 돌

연변이는 말초 B 세포가 부족하고 혈청 Ig 레벨이 낮은 유전성 질환인 X 연관성 무감마글로불린혈증(X-linked agammaglobulinemia; XLA)을 유발한다. XLA에서, 원발성 면역 결핍증은 B 세포 특이적이다. BTK를 억제하는 약물의 개발은 B 세포 관련 혈액암(예를 들어, 비호지킨 림프종(NHL) 및 B 세포 만성 림프성 백혈병(B-CLL)) 및 자가면역 질환(예를 들어, 류머티스성 관절염, 쇼그렌 증후군, 천포창, IBD, 루푸스 및 천식)의 치료에서 치료적 유의성을 나타낼 수 있다.

- [0014] 자가면역 질환의 치료를 위해 현재 개발 중인 화합물 (I)은 2013년 9월 6일자로 출원된 국제 특허 출원 제PCT/US2013/058614호의 실시예 31에 개시되어 있다.
- [0015] 2015년 12월 23일자로 출원된 국제 출원 제PCT/US2015/000303호에는 화합물 (I) 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 부위 특이적 투여에 대하여 언급되어 있다.
- [0016] 2015년 12월 23일자로 출원된 국제 출원 제PCT/US2015/000515호에는 소장, 특히 소장의 회장 및 공장 내에 가역적 및 비가역적 공유결합 키나제 억제제를 전달하는 제제가 언급되어 있다.

발명의 내용

- [0017] 본 발명은,
- [0018] (a) 화합물 (I) 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 코어 조성물;
- [0019] (b) 폴리비닐 알코올 및/또는 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스를 포함하는, 상기 코어 조성물을 코팅하는 서브 코팅층(sub-coating layer); 및
- [0020] (c) 아크릴산/메타크릴산/에타크릴산 단독중합체 및 이의 공중합체, 셀룰로스 유도체 및 폴리비닐피롤리돈으로부터 선택된 적어도 하나의 중합체를 포함하는, 상기 서브코팅층 및 상기 코어 조성물을 캡슐화하는 장용 코팅층을 포함하는 변형 방출 고형 경구 투여 형태를 제공한다.
- [0021] 본 발명은 또한 BTK에 의해 매개되는 질환의 치료를 필요로 하는 대상에게 본 발명의 변형 방출 고형 경구 투여 형태를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0022] 도 1은 코어 조성물, 서브코팅층 및 장용 코팅층을 포함하는, 본 발명의 변형 방출 고형 경구 투여 형태의 개략도이다.
- 도 2는 화합물 (I)의 변형 방출 조성물/제제의 성능을 최적화하기 위한 "설계 공간" 개념을 도시한다. "설계 공간"은 용량, 약물 방출 조절제의 비율, 및 약물 방출 영역을 제어하고, 그에 따른 약물 방출 지연 시간을 제어하기 위한 중합체 코트 비율이 다양한 3차원적이다.

"설계 공간"의 8개의 코너가 도시되어 있다:

코너 1 - 30 mg, 속방성(fast release) 코어, 고속 코트;
 코너 2 - 30 mg, 서방성(slow release) 코어, 고속 코트;
 코너 3 - 30 mg, 서방성 코어, 저속 코트;
 코너 4 - 30 mg, 속방성 코어, 저속 코트;
 코너 5 - 100 mg, 속방성 코어, 저속 코트;
 코너 6 - 100 mg, 속방성 코어, 고속 코트;
 코너 7 - 100 mg, 서방성 코어, 고속 코트; 및
 코너 8 - 100 mg, 서방성 코어, 저속 코트.

도 3은 pH 6의 용해 매질 중에서의 "설계 공간"의 모든 8개의 코너의 용해 프로파일을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

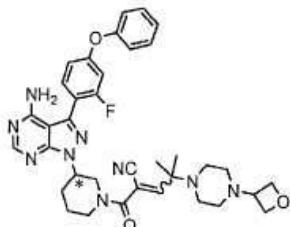
- [0023] 정의:

[0024] 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에 사용되는 하기 용어들은 본원의 목적을 위해 정의되며, 하기의 의미를 갖는다. 본원에서 사용되는 모든 정의되지 않은 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 숙련자에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 갖는다.

[0025] 본 명세서에서 사용되는 부정관사("a" 또는 "an")는 그 실체 중 하나 이상을 말하며; 예를 들어, 화합물은 달리 언급되지 않는 한, 하나 이상의 화합물 또는 적어도 하나의 화합물을 지칭한다. 이와 같이, 용어 "하나" (또는 "an"), "하나 이상" 및 "적어도 하나"는 본 명세서에서 상호교환가능하게 사용될 수 있다.

[0026] 용어 "약"은 본 명세서에서 대략, 정도, 거의 또는 가량을 의미하는 것으로 사용된다. 용어 "약"이 수치 범위와 관련하여 사용될 때, 이는 제시된 수치의 위아래 경계를 확장하여 그 범위를 조정한다. 일반적으로, 용어 "약"은 본 명세서에서, 표시된 값의 위아래 수치를 5%의 분산으로 조정하는데 사용된다.

[0027] 본 명세서에 사용되는 화합물(I) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 (R)-2-[3-[4-아미노-3-(2-플루오로-4-페녹시-페닐)파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일]파페리딘-1-카르보닐]-4-메틸-4-[4-(옥세탄-3-일)파페라진-1-일]펜트-2-엔니트릴, (S)-2-[3-[4-아미노-3-(2-플루오로-4-페녹시-페닐)파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일]파페리딘-1-카르보닐]-4-메틸-4-[4-(옥세탄-3-일)파페라진-1-일]펜트-2-엔니트릴, 또는 하기 구조를 갖는 2-[3-[4-아미노-3-(2-플루오로-4-페녹시-페닐)파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일]파페리딘-1-카르보닐]-4-메틸-4-[4-(옥세탄-3-일)파페라진-1-일]펜트-2-엔니트릴(여기서, *C는 입체화학 중심임)의 (R) 이성질체와 (S) 이성질체의 혼합물의 (E) 이성질체, (Z) 이성질체, 또는 (E) 이성질체와 (Z) 이성질체의 혼합물을 의미한다:



[0028]

당업자라면, 화합물(I)을 (R)-2-[3-[4-아미노-3-(2-플루오로-4-페녹시-페닐)파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일]파페리딘-1-카르보닐]-4-메틸-4-[4-(옥세탄-3-일)파페라진-1-일]펜트-2-엔니트릴로 나타내는 경우, 불순물로서 대응하는 (S) 거울상 이성질체를 약 1 중량% 미만으로 함유할 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 화합물(I)을 2-[3-[4-아미노-3-(2-플루오로-4-페녹시-페닐)파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일]파페리딘-1-카르보닐]-4-메틸-4-[4-(옥세탄-3-일)파페라진-1-일]펜트-2-엔니트릴의 (R) 이성질체와 (S) 이성질체의 혼합물로 나타내는 경우, 혼합물 중의 (R) 또는 (S) 거울상 이성질체의 양이 약 1 중량%보다 큰 것을 의미한다. 화합물(I)을 (E) 이성질체, (Z) 이성질체, 또는 (E) 이성질체와 (Z) 이성질체의 혼합물로 나타내는 경우에 유사한 분석이 적용된다. 화합물(I) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 본 명세서에서 "약물", "활성제", 또는 "치료적 활성제" 또는 "API"로도 지칭될 수 있다.

[0030]

본 명세서에서 사용되는 "포유동물"은 가축(예를 들어, 개, 고양이 및 말) 및 인간을 의미한다. 일 실시형태에 있어서, 포유동물은 인간이다.

[0031]

본 명세서에서 사용되는 "약제학적으로 허용가능한 염"은 약제학적으로 허용가능하고, 염이 제조되는 화합물(이하, "모 화합물"로도 명명됨)의 원하는 약리학적 활성을 갖는 산부가염을 의미한다. 이러한 염에는 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산 등과 같은 무기산으로 형성된 염; 또는 포름산, 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 락트산, 말론산, 석신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 만넬산, 메탄설휠산, 에탄설휠산, 1,2-에탄다이설휠산, 벤젠설휠산, 4-톨루엔설휠산 등과 같은 유기산으로 형성된 염이 포함된다.

[0032]

"약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제"는 약제학적 조성물을 제조하는데 유용한 담체 또는 부형제를 의미하며; 일반적으로 안전하고, 생물학적으로도 아니고 달리 바람직하지 않은 것도 아니며, 포유류의 약제학적 용도를 위해 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함한다.

[0033]

본 명세서에서 사용되는, 제제에 적용되는 "변형 방출"은 제제 성분의 방출 시기 및/또는 방출 속도를 변경시키는 제제에 언급된다. 변형 방출 제제는 경시 변화 및/또는 위치의 약물 방출 특성이 통상적인 제형, 예컨대 용액, 연고, 또는 신속 용해 제형에 의해 제공되지 않는 치료상 또는 편의상 목적을 달성하도록 선택되는 제제이다. 몇 가지 종류의 변형 방출 경구 제제가 승인되어 있다. 비제한적인 예에는 하기가 포함된다:

- [0034] 1. 서방성 제제. 즉효형(immediate-release; 통상적인) 제제로서 제시되는 약물과 비교하여, 투여 빈도를 적어도 약 2배 감소시킬 수 있는 제제. 서방성 제제의 예에는 방출 제어, 지속 방출 및 장시간 작용형 의약품이 포함된다.
- [0035] 2. 지연 방출 제제. 투여 직후 이외의 시간에 약물의 개별 부분 또는 부분들을 방출하는 제제. 초기 부분은 투여 직후에 방출될 수 있다. 장용 코팅 제제는 일반적인 지연 방출 제제(예를 들어, 장용 코팅 아스파린 및 다른 NSAID 제제)이다.
- [0036] 3. 표적화 방출 제제. 대상으로 하는 생리적 작용 부위 또는 그 근처에서 약물을 방출하는 제제. 표적화 방출 제제는 즉효형 또는 서방성 특성을 가질 수 있다.
- [0037] 4. 구강내 분해정(ODT). ODT는 경구 투여 후 타액에서 신속하게 분해되도록 개발되었다. ODT는 물의 첨가 없이 사용될 수 있다. 약물은 타액에 분산되어, 물이 거의 또는 전혀 없이 삼켜진다.
- [0038] 질환의 "치료하는" 또는 "치료"는 하기를 포함한다:
- [0039] (1) 질환을 억제하는 것, 즉, 질환 또는 이의 임상 증상의 진행을 저지시키거나 감소시키는 것; 또는
- [0040] (2) 질환을 완화시키는 것, 즉, 질환 또는 이의 임상 증상의 퇴행을 유도하는 것.
- [0041] "치료적 유효량"은 질환을 치료하기 위한 치료를 필요로 하거나 그 치료의 필요성이 인정된 포유동물에게 투여되는 경우, 질환에 대한 그러한 치료를 행하기에 충분한 화합물(I) 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 양을 의미한다. "치료적 유효량"은 화합물, 질환 및 이의 중증도, 및 치료될 포유동물의 연령, 체중 등에 따라 달라질 것이다.
- [0042] 본 명세서에서 사용되는 "실질적으로 순수한"은 화합물(또는 이의 염)의 적어도 약 70 중량%가 주어진 고체 상태 형태로 존재하는 화합물(I)(또는 이의 염)과 같은 화합물(또는 이의 염)을 지칭한다. 예를 들어, 어구 "실질적으로 순수한 무정형 형태의 화합물(I)(또는 이의 염)의 염의 무정형 형태"는 화합물(I)(또는 이의 염) 약 70 중량% 이상이 무정형 형태이고, 나머지가 결정질 형태로 존재하는 화합물(I)(또는 이의 염)의 고체 상태 형태를 지칭한다. 일 실시 형태에서, 이러한 조성물은 적어도 약 80 중량%의 무정형 형태의 화합물(I)(또는 이의 염)을 함유한다. 다른 실시 형태에서, 적어도 약 85 중량%의 화합물(I)(또는 이의 염)이 무정형 형태이다. 또 다른 실시 형태에서, 적어도 약 90 중량%의 화합물(I)(또는 이의 염)이 무정형 형태이다. 또 다른 실시 형태에서, 적어도 약 95 중량%의 화합물(I)(또는 이의 염)이 무정형 형태이다. 또 다른 실시 형태에서, 적어도 약 97 중량% 또는 적어도 약 98 중량%의 화합물(I)(또는 이의 염)이 무정형 형태이다. 또 다른 실시 형태에서, 적어도 약 99 중량%의 화합물(I)(또는 이의 염)이 무정형 형태이다. 고체 혼합물 중의 결정질 및/또는 무정형 형태의 상대적인 양은 당업계에 잘 알려진 방법에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, X선 회절은 고체 혼합물 중의 결정질 및/또는 무정형 형태의 상대적인 양의 정량적 결정을 위한 편리하고 실용적인 수단을 제공한다. 혼합물 중의 주어진 화합물의 회절 피크 강도가 혼합물 중의 상응하는 분말의 분율에 비례하기 때문에, X선 회절은 정량적 응용에 적합할 수 있다. 화합물(I)의 모든 염이 무정형이지만, 화합물(I)(또는 이의 염)의 임의의 결정질 형태가 혼합물에 존재하는 경우, 미지의 조성물 중의 결정질 화합물(I)(또는 이의 염)의 퍼센트 조성이 측정될 수 있다. 바람직하게는, 측정은 화합물(I)(또는 이의 염)의 고체 분말에 대해 행해진다. 미지의 조성물의 X선 분말 회절 패턴은 만약 있다면, 화합물(I)(또는 이의 염)의 순수한 결정질 형태를 함유하는 기지의 정량적 표준물질과 비교하여 특정 결정질 형태의 퍼센트 비율을 확인할 수 있다. 무정형 형태가 조성물의 주요 분획인 경우, 그 양은 추가로 분석 대상인 고체의 총 중량과 비교될 수 있다. 이는 미지의 고체 분말 조성물의 회절 패턴으로부터의 피크의 상대 강도를 순수한 기지 샘플의 X선 회절 패턴으로부터 유도된 보정 곡선과 비교함으로써 행해진다. 곡선은 화합물(I)(또는 이의 염)의 결정질 형태의 순수한 샘플로부터 가장 강한 피크에 대한 X선 분말 회절 패턴에 기초하여 보정될 수 있다. 보정 곡선은 당업자에게 알려진 방법으로 작성될 수 있다. 예를 들어, 5 종 이상의 화합물(I)(또는 이의 염)의 결정질 형태의 인공 혼합물이 상이한 양으로 제조될 수 있다. 비제한적인 예에서, 이러한 혼합물은 각각의 결정질 형태에 대해 약 2%, 약 5%, 약 7%, 약 8% 및 약 10%의 화합물(I)(또는 이의 염)을 함유할 수 있다. 이어서, 표준 X선 회절 기술을 사용하여 각각의 인공 혼합물에 대해 X선 회절 패턴을 얻는다. 약간의 피크 위치 변화는 존재하는 경우, 측정될 피크의 위치를 조정함으로써 설명될 수 있다. 이어서, 각각의 인공 혼합물에 대한 선택된 특성 피크(들)의 강도가 결정질 형태의 기지의 중량 백분율에 대해 플롯된다. 얻어진 플롯은 미지 샘플에서 화합물(I)(또는 이의 염)의 결정질 형태의 양을 측정할 수 있는 보정 곡선이다. 화합물(I)(또는 이의 염)의 결정질 형태와 무정형 형태의 미지의 혼합물에 있어서, 보정 혼합물의 이러한 피크의 강도에 대한 혼합물의 선택된 특성 피크(들)의 강도를 사용하여, 조성물 중의 주어진 결정

질 형태의 비율을 측정할 수 있으며, 잔여부가 무정형 재료인 것으로 측정된다. 전체 결정화도가 다음과 같이 측정될 수 있다:

[0043] % 결정화도=(C/A+C-B) × 100

[0044] 여기서, C는 결정질 퍼크 아래의 영역이고, A는 무정형 할로 아래의 영역이고, B는 공기 산란, 형광 등으로 인한 배경 잡음이다.

[0045] "무정형 형태"는 구별가능한 결정 격자를 갖지 않는 고체를 의미하며, 분자의 분자 배열은 결정의 장거리 질서 특성을 나타내지 않는다. 특히, 무정형은 뚜렷한 브래그 회절 퍼크를 나타내지 않는 재료를 나타낸다.

[0046] 용어 "셀룰로스 유도체" 또는 "다당류 유도체"는 당류 반복 단위 상의 적어도 일부의 하이드록실이 반응하여 에테르 또는 에스테르 결합을 형성한 셀룰로스 중합체 또는 다당류를 말한다. 예에는 하이드록시알킬 셀룰로스, 하이드록시알킬 알킬셀룰로스 및 카르복시알킬 셀룰로스 에스테르, 예를 들어 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(예를 들어, 하이프로멜로스 또는 HPMC), 하이드록시프로필셀룰로스(예를 들어, HPC) 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0047] 본 발명의 목적상, 용어 "친수성"은 물에 대한 친화성을 갖는 재료에 관한 것이다.

[0048] 본 발명의 목적상, 용어 "수용성"은 약 1 내지 약 8의 pH에서 수성 매질 중에 필요한 정도로 용해되는 재료에 관한 것이며, 특별히 제한되지 않는다.

[0049] 본 발명의 목적상, 용어 "수팽윤성"은 물에 비교적 불용성이지만 물을 흡수할 수 있는 재료에 관한 것이다.

실시 형태:

[0051] 본 발명의 일부 구체적인 실시 형태는 하기를 포함하지만 이에 한정되지 않는다:

실시 형태 1:

[0053] (a) 상기에 정의된 화합물(I) 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 코어 조성물;

[0054] (b) 폴리비닐 알코올 또는 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스를 포함하는, 상기 코어 조성물을 코팅하는 서브코팅 층; 및

[0055] (c) 아크릴산/메타크릴산/에타크릴산 단독중합체 및 이의 공중합체, 셀룰로스 유도체 및 폴리비닐피롤리돈으로부터 선택된 적어도 하나의 중합체를 포함하는, 상기 서브코팅층 및 상기 코어 조성물을 캡슐화하는 장용 코팅 층을 포함하는, 변형 방출 고형 경구 투여 형태.

[0056] 실시 형태 2: 셀룰로스 유도체가 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 트라이멜리테이트, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트(HPMCP), 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 석시네이트(HPMCS) 및 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS)로부터 선택되는, 실시 형태 1의 변형 방출 고형 경구 투여 형태.

[0057] 실시 형태 3: 서브코팅층(b)이 폴리비닐 알코올을 포함하고, 장용 코팅층(c)이 폴리(메타크릴산-코-아크릴산에틸) 공중합체를 포함하는, 실시 형태 1 또는 실시 형태 2의 변형 방출 고형 경구 투여 형태.

[0058] 실시 형태 4: 폴리비닐 알코올이 착색 폴리비닐 알코올인, 실시 형태 3의 변형 방출 고형 경구 투여 형태.

[0059] 일 실시 형태에서, 착색 폴리비닐 알코올(PVA)은 컬러콘(Colorcon)으로부터 입수가능한 오파드라이(Opadry)[®] II이다. 오파드라이[®] II는 중합체, 가소제 및 안료를 함유하는 고 생산성, 수용성, pH 비의존성 완전 건조 분말 필름 코팅계이며, 고속 활성 방출을 위해 즉시 분해가능하다.

[0060] 일 실시 형태에서, 본 발명의 장용 코팅층에 포함되는 폴리(메타크릴산-코-아크릴산에틸)은 에보닉 인더스트리즈(Evonik Industries)로부터 입수가능한 유드라짓(EUDRAGIT)® L30 D-55이다. 이러한 중합체는 30% 수분산액 형태로 입수가능한 폴리(메타크릴산-코-아크릴산에틸) 1:1 공중합체이다. 이는 몰질량이 약 320,000 g/mol이고, 산가가 약 315 mg KOH/g 중합체이다.

[0061] 다른 실시 형태에서, 본 발명의 장용 코팅층에 포함되는 폴리(메타크릴산-코-아크릴산에틸)은 또한 에보닉으로부터 입수가능한 유드라짓[®] L 100-55이다. 이는 또한 폴리(메타크릴산-코-아크릴산에틸) 1:1 공중합체이고, 고

체(백색 분말) 형태이며, 몰 질량이 약 320,000 g/mol이고, 산가가 약 315 mg KOH/g 중합체이다.

- [0062] 실시 형태 5: 약 10 중량% 미만의 화합물 (I) 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 약 2.0 이하의 pH에서 약 2시간 미만 내에 방출되고; 약 80 중량% 이상의 화합물 (I) 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 약 6.0 이상의 pH에서 약 15분 내지 약 2시간 내에 방출되며; 미방출된 양의 화합물 (I) 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 약 6.0 이상의 pH에서 약 7.5시간의 종료시까지 방출되는, 실시 형태 1 내지 실시 형태 4 중 어느 하나의 변형 방출 고형 경구 투여 형태.
- [0063] 실시 형태 6: 코어 조성물이 화합물 (I)을 포함하는, 실시 형태 1 내지 실시 형태 5 중 어느 하나의 변형 방출 고형 경구 투여 형태.
- [0064] 실시 형태 7: 화합물 (I)이 2-[3-[4-아미노-3-(2-플루오로-4-페녹시-페닐)-피라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일]피페리딘-1-카르보닐]-4-메틸-4-[4-(옥세탄-3-일)페페라진-1-일]펜트-2-엔니트릴의 (R) 이성질체와 (S) 이성질체의 혼합물의 (E) 이성질체와 (Z) 이성질체의 혼합물인, 실시 형태 1 내지 실시 형태 6 중 어느 하나의 변형 방출 고형 경구 투여 형태.
- [0065] 실시 형태 8: 화합물 (I)이 (R)-2-[3-[4-아미노-3-(2-플루오로-4-페녹시-페닐)-피라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일]피페리딘-1-카르보닐]-4-메틸-4-[4-(옥세탄-3-일)페페라진-1-일]펜트-2-엔니트릴의 (E) 이성질체와 (Z) 이성질체의 혼합물인, 실시 형태 1 내지 실시 형태 7 중 어느 하나의 변형 방출 고형 경구 투여 형태.
- [0066] 실시 형태 9: 적어도 약 85 중량%의 화합물 (I) 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 (E) 이성질체인, 실시 형태 1 내지 실시 형태 8 중 어느 하나의 변형 방출 고형 경구 투여 형태.
- [0067] 실시 형태 10: 적어도 약 90 중량%의 화합물 (I) 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 (E) 이성질체인, 실시 형태 1 내지 실시 형태 9 중 어느 하나의 변형 방출 고형 경구 투여 형태.
- [0068] 실시 형태 11: 화합물 (I) 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 실질적으로 순수한 무정형 형태인, 실시 형태 1 내지 실시 형태 10 중 어느 하나의 변형 방출 고형 경구 투여 형태.
- [0069] 실시 형태 12: 코어 조성물이 약 30 mg 내지 약 100 mg의 화합물 (I) 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 실시 형태 1 내지 실시 형태 11 중 어느 하나의 변형 방출 고형 경구 투여 형태.
- [0070] 실시 형태 13: 코어 조성물이 충전제, 약물 방출 조절제("용해 조절제" 또는 "용해 보조제"로도 지칭됨), 봉해제 및 유통제로부터 선택되는 적어도 하나의 부형제를 추가로 포함하는, 실시 형태 1 내지 실시 형태 12 중 어느 하나의 변형 방출 고형 경구 투여 형태.
- [0071] 실시 형태 14: 충전제가 셀룰로스 유도체 및 당 분자 중 적어도 하나를 포함하는, 실시 형태 13의 변형 방출 고형 경구 투여 형태.
- [0072] 실시 형태 15: 셀룰로스 유도체가 미세결정질 셀룰로스인, 실시 형태 14의 변형 방출 고형 경구 투여 형태.
- [0073] 실시 형태 16: 미세결정질 셀룰로스가 아비셀(Avicel)[®] PH-101인, 실시 형태 15의 변형 방출 고형 경구 투여 형태. 이러한 재료는 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich) 및 에프엠씨 코포레이션(FMC Corporation)과 같은 다수의 벤더로부터 입수가능하다. 이러한 재료의 입자 크기는 약 50 마이크로미터이다.
- [0074] 실시 형태 17: 당 분자가 만니톨인, 실시 형태 14 내지 실시 형태 16 중 어느 하나의 변형 방출 고형 경구 투여 형태.
- [0075] 실시 형태 18: 상기 만니톨이 로켓-파머(Roquette-Pharma)와 같은 다수의 벤더로부터 "퍼얼리톨(Pearlitol)"[®] 100SD"로 입수가능한 평균 입자 직경이 약 100 마이크로미터인 분무 건조된 만니톨인, 실시 형태 17의 변형 방출 고형 경구 투여 형태.
- [0076] 실시 형태 19: 약물 방출 조절제가 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스("하이프로멜로스"로도 알려짐)인, 실시 형태 13 내지 실시 형태 18 중 어느 하나의 변형 방출 고형 경구 투여 형태.
- [0077] 실시 형태 20: 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스가 메토셀(METHOCEL)TM K 100 프리미엄(Premium) LV CR인, 실시 형태 19의 변형 방출 고형 경구 투여 형태. 이러한 재료는 더 다우 케미칼 컴퍼니(The Dow Chemical Company)로부터 입수가능하다. 문자 "K"는 하이프로멜로스 제품임을 나타내며; 화학 명칭 다음에 오는 숫자 "100"은 20 °C의 수중 2% 농도에서 측정된, 약 100 밀리파스칼-초(mPa.s)인 제품의 점도를 특정한다. "LV"는 특수한 저점

도 제품을 지칭하며, "CR"은 방출 제어 등급을 나타낸다.

- [0078] 실시 형태 21: 봉해제가 N-비닐-2-피롤리돈(크로스포비돈(crospovidone))의 가교결합된 단독중합체인, 실시 형태 13 내지 실시 형태 20 중 어느 하나의 변형 방출 고형 경구 투여 형태.
- [0079] 실시 형태 22: 크로스포비돈이 바스프(BASF)와 같은 벤더로부터 입수 가능한 콜리돈(Kollidon)TM CL 인, 실시 형태 21의 변형 방출 고형 경구 투여 형태.
- [0080] 실시 형태 23: 윤활제가 스테아릴푸마르산나트륨인, 실시 형태 13 내지 실시 형태 22 중 어느 하나의 변형 방출 고형 경구 투여 형태.
- [0081] 실시 형태 24: 코어 조성물의 중량을 기준으로 하기를 포함하는, 실시 형태 13 내지 실시 형태 23 중 어느 하나의 변형 방출 고형 경구 투여 형태:
- [0082] 약 6 내지 약 20%의 화합물(I) 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염;
- [0083] 약 34 내지 약 72%의 미세결정질 셀룰로스;
- [0084] 약 5 내지 약 25%의 만니톨;
- [0085] 약 0 내지 약 20%의 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스;
- [0086] 약 0.5 내지 약 1.5%의, N-비닐-2-피롤리돈의 가교결합된 단독중합체; 및
- [0087] 약 0.5 내지 약 1.5%의 스테아릴푸마르산나트륨.
- [0088] 실시 형태 25: 코어 조성물의 중량이 상기 고형 경구 투여 형태의 총 중량(즉, 코어 조성물 + 서브코팅층 + 장용 코팅의 중량)의 약 83% 내지 약 91%인, 실시 형태 1 내지 실시 형태 24 중 어느 하나의 변형 방출 고형 경구 투여 형태.
- [0089] 실시 형태 26: 착색 폴리비닐 알코올이 오파드라이[®] II 인, 실시 형태 1 내지 실시 형태 25 중 어느 하나의 변형 방출 고형 경구 투여 형태.
- [0090] 실시 형태 27: 서브코팅층의 중량이 상기 고형 경구 투여 형태의 중량(즉, 코어 조성물 + 서브코팅층 + 장용 코팅의 중량)을 기준으로, 약 2% 내지 약 4%인, 실시 형태 1 내지 실시 형태 26 중 어느 하나의 변형 방출 고형 경구 투여 형태.
- [0091] 실시 형태 28: 장용 코팅층의 폴리(메타크릴산-코-아크릴산에틸) 공중합체가 유드라짓[®] L 30 D-55 또는 유드라짓[®] L 100-55인, 실시 형태 1 내지 실시 형태 27 중 어느 하나의 변형 방출 고형 경구 투여 형태.
- [0092] 실시 형태 29: 장용 코팅층이 가용화제 및 가소제/점착방지제를 추가로 포함하는, 실시 형태 1 내지 실시 형태 28 중 어느 하나의 변형 방출 고형 경구 투여 형태.
- [0093] 실시 형태 30: 가용화제가 올레산의 폴리에톡실화 소르비탄 에스테르인, 실시 형태 29의 변형 방출 고형 경구 투여 형태.
- [0094] 실시 형태 31: 가용화제가 시그마-알드리치와 같은 벤더로부터 입수 가능한 폴리소르베이트 80(트윈(Tween)TM 80)인, 실시 형태 29 또는 실시 형태 30의 변형 방출 고형 경구 투여 형태. 폴리소르베이트 80은 폴리에톡실화 소르비탄 및 올레산으로부터 유도된다. 이러한 화합물의 친수성 기는 에틸렌 옥사이드의 중합체인 폴리옥시에틸렌기로도 알려진 폴리에테르이다. 폴리소르베이트의 명명법에서, 폴리소르베이트 다음에 오는 숫자 표시는 친유성 기, 이 경우에는 올레산을 말한다. 폴리소르베이트 80의 전체 화학명은 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레이트 및 (x)-소르비탄 모노-9-옥타데세노에이트 폴리(옥시-1,2-에탄다이일)이다.
- [0095] 실시 형태 32: 가소제/점착방지제가 에머슨 리소시스(Emerson Resources) 및 에보닉 인더스트리즈와 같은 벤더로부터 입수 가능한 플라스아크릴(PlasACRYL)TM T20인, 실시 형태 29의 변형 방출 고형 경구 투여 형태. 플라스아크릴(PlasACRYL)TM T20은 강력한 분무 혼탁액의 제조를 용이하게 하는, 점착방지제와 가소제의 20% 혼합된다.
- [0096] 실시 형태 33: 장용 코팅층의 중량이 상기 고형 경구 투여 형태의 총 중량(즉, 코어 조성물 + 서브코팅층 + 장용 코팅의 중량)의 약 6% 내지 약 20%인, 실시 형태 1 내지 실시 형태 32 중 어느 하나의 변형 방출 고형 경구

투여 형태.

- [0097] 실시 형태 34: 장용 코팅층이 상기 고형 경구 투여 형태의 총 중량(즉, 코어 조성물 + 서브코팅층 + 장용 코팅층의 중량)을 기준으로 하기를 포함하는, 실시 형태 1 내지 실시 형태 33 중 어느 하나의 변형 방출 고형 경구 투여 형태:
- [0098] 약 5 내지 약 16%의 유드라짓® L 30 D-55 또는 유드라짓® L 100-55;
- [0099] 약 1 내지 약 3%의 플라스아크릴™ T20; 및
- [0100] 약 0.3 내지 약 0.8%의 폴리소르베이트 80.
- [0101] 실시 형태 35: 코어 조성물의 중량이 상기 고형 경구 투여 형태의 총 중량(즉, 코어 조성물 + 서브코팅층 + 장용 코팅의 중량)의 약 80% 내지 약 91%인, 실시 형태 1 내지 실시 형태 34 중 어느 하나의 변형 방출 고형 경구 투여 형태.
- [0102] 실시 형태 36: 서브코팅층의 중량이 상기 고형 경구 투여 형태의 총 중량(즉, 코어 조성물 + 서브코팅층 + 장용 코팅의 중량)의 약 2% 내지 약 4%인, 실시 형태 1 내지 실시 형태 35 중 어느 하나의 변형 방출 고형 경구 투여 형태.
- [0103] 실시 형태 37: 브루톤 티로신 키나제(BTK)의 억제를 필요로 하는 포유동물에게 실시 형태 1 내지 실시 형태 36 중 어느 하나의 변형 방출 고형 경구 투여 형태로 화합물 (I) 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 포유동물에서 브루톤 티로신 키나제(BTK)를 억제하는 방법.
- [0104] 실시 형태 38: BTK에 의해 매개되는 질환의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 실시 형태 1 내지 실시 형태 36 중 어느 하나의 변형 방출 고형 경구 투여 형태로 화합물 (I) 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 포유동물에서 상기 질환을 치료하는 방법.
- [0105] 실시 형태 39: 상기 질환이 자가면역 질환, 암 또는 염증성 질환인 실시 형태 38의 방법.
- [0106] 실시 형태 40: 상기 질환이 급성 괴사성 출혈성 백질뇌염, 급성 파종성 뇌척수염, 자가면역성 내이질환(AIED), 자가면역성 망막증, 축삭돌기 및 뉴런 신경병증, 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증(CIDP), 탈수초성 신경병증, 데비병(Devic's disease; 시신경척수염), 실험적 알러지성 뇌척수염, 거대세포 동맥염(측두동맥염), 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 람베르트-이튼 증후군(Lambert-Eaton syndrome), 만성 메니에르 병, 중증 근무력증, 신경근긴장증, 안구간대경련-근간대경련 증후군(opsoclonus-myoclonus syndrome), 시신경염, 방종양성 소뇌변성증, 말초 신경병증, 정맥주위 뇌척수염(perivenous encephalomyelitis), 하지불안 증후군(restless leg syndrome), 전신 근강직 증후군(stiff person syndrome), 교감성 안염, 타카야수 동맥염(Takayasu's arteritis), 측두동맥염/거대세포 동맥염, 횡단성 척수염, 다발성 경화증, 자율신경장애, 연령 관련 황반 변성(습윤 및 건조), 각막이식, 뇌염, 수막염, 수막염, 혈관염 또는 전신 홍반성 루푸스(SLE)인, 실시 형태 38 또는 실시 형태 39의 방법.
- [0107] 실시 형태 41: 상기 질환이 류머티스성 관절염, 건선성 관절염, 루푸스, 포도막염, 중증 근무력증, 온식 자가면역성 용혈성 빈혈, 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis), 쇼그伦병(Sjogren's disease), 쇼그伦 건성안, 비쇼그伦 건성안 질환, 건선, 천포창, 두드러기 또는 천식인, 실시 형태 38 또는 실시 형태 39의 방법.
- [0108] 실시 형태 42: 상기 질환이 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 만성 림프구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병, B 세포 전립프구성 백혈병, 소림프구성 림프종(SLL), 다발성 골수종, B 세포 비호지킨 림프종, 림프형 질세포성 림프종(lymphoplasmacytic lymphoma)/발렌스트롬 마크로글로불린혈증(Waldenstrom macroglobulinemia), 비장 변연부 림프종(splenic marginal zone lymphoma), 형질세포성 골수종, 형질세포종, 림프절외 변연부 B 세포 림프종, 결절성 변연부 B 세포 림프종, 외투 세포 림프종, 종격동(흉선) 거대 B 세포 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, 원발성 삼출액 림프종, 베킷 림프종(Burkitt lymphoma)/백혈병 또는 림프 종양 육아종증인, 실시 형태 38 또는 실시 형태 39의 방법.
- [0109] 실시 형태 43: 본 발명의 변형 방출 고형 경구 투여 형태에 의해 치료될 수 있는 질환은 급성 괴사성 출혈성 백질뇌염, 급성 파종성 뇌척수염, 애디슨병(Addison's disease), 무감마글로불린혈증, 원형 탈모증, 전신성 탈모증, 아밀로이드증, 강직성 척추염, 항 GBM/항 TBM 신염, 항인지질 증후군(APS), 항인지질 항체 증후군, 재생불량성 빈혈, 관절염, 자가면역성 혈관부종, 자가면역성 자율신경장애, 자가면역성 간염, 자가면역성 고지혈증, 자가면역성 면역결핍, 자가면역성 내이질환(AIED), 자가면역성 심근염, 자가면역성 난소염, 자가면역성 췌장염,

자가면역성 망막증, 자가면역성 혈소판감소성 자반증(ATP), 자가면역성 갑상선 질환, 자가면역성 두드러기, 자가면역성 용혈성 빈혈, 축삭돌기 및 뉴런 신경병증, 발로병(Balo disease), 베체트병(Bechert's disease), 수포성 유천포창, 심근증, 캐슬만병(Castleman disease), 셀리악병(celiac disease), 샤가스병(Chagas disease), 만성 피로 증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증(CIDP), 만성 재발성 다발성 골수염(CRMO), 쳐그-스트라우스 증후군(Churg-Strauss syndrome), 반흔성 유천포창/양성 점막 유천포창, 셀리악병, 코간 증후군(Cogan's syndrome), 한랭응집증, 선천성 심블록, 콕사키 심근염, 크레스트병(CREST disease), 크론병(Crohn's disease), 탈수초성 신경병증, 포진상 피부염, 피부근염, 테비병(시신경척수염), 당뇨병, 원판상 루푸스, 드레슬러 증후군(Dressler's syndrome), 건성안, 자율신경장애, 자궁내막증, 호산구성 식도염, 호산구성 근막염, 결절성 홍반, 본태성 혼합 한랭글로불린혈증, 에반스 증후군(Evans syndrome), 실험적 알러지성 뇌척수염, 섬유근육통, 섬유화성 폐포염, 거대세포성 동맥염(측두동맥염), 거대세포성 심근염, 사구체신염, 굿파스처 증후군(Goodpasture's syndrome), 다발혈관성 육아종증(granulomatosis with polyangiitis; GPA)(이전에는 베게너 육아종증이라고 칭함), 그레이브스병(Graves' disease), 길랑-바레 증후군, 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis), 용혈성 빈혈, 헤노흐-쉔라인 자반증(Henoch-Schonlein purpura), 임신성 포진, 저감마글로불린혈증, 특발성 폐섬유증, 특발성 혈소판 감소성 자반증(ITP), IgA 신장병증, IgG4 관련 경화성 질환, 면역조절리포단백질, 봉입체 근염, 염증성 장질환, 간질성 방광염, 소아성 관절염, 소아성 당뇨병(1형 당뇨병), 소아성 근염, 카와사키 증후군(Kawasaki syndrome), 램베르트-이튼 증후군, 백혈구 파쇄성 혈관염, 편평태선, 경화성 태선, 목질 결막염, 선형 IgA 병(LAD), 루푸스(SLE), 루푸스 신염을 비롯한 루푸스, 라임병, 만성 메니에르병, 현미경적 다발성 혈관염, 혼합성 결합조직병(MCTD), 무렌 궤양(Mooren's ulcer), 무카-하베르만병(Mucha-Habermann disease), 점막 유천포창, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 근염, 발작성 수면, 신경근긴장증, 호중구 감소증, 안반흔성 유천포창, 안구간대경련-근간대경련 증후군, 시신경염, 오드 갑상선염(Ord's thyroiditis), 골관절염, 회귀성 류머티즘, PANDAS(연쇄상구균 관련 소아 자가면역성 신경정신질환(Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcus)), 방종양성 소뇌변성증, 발작성 야간 헤모글로빈뇨증(PNH), 패리-롬버그 증후군(Parry Romberg syndrome), 평면부염(말초 포도막염), 파르소니지-터너 증후군(Parsonage-Turner Syndrome), 말초 신경병증, 정맥주위 뇌척수염, 악성 빈혈, 천포창, 예컨대 심상성 천포창, 낙엽상 천포창, 포엠스 증후군(POEMS syndrome), 결절성 다발동맥염, 류마티스성 다발성 근육통, 다발성 근염, 심근경색증 증후군, 심막질개증 증후군, 원발성 답즙성 간경변증, 원발성 경화성 담관염, 원발성 답즙성 간경변증, 프로게스테론 피부염, 건선, 건선성 관절염, 건선성 관절염, 적아구로(pure red cell aplasia), 고저성 농피증, 레이노 현상(Raynaud's phenomenon), 반응성 관절염, 반사성 교감신경성 이영양증, 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 재발성 다발성 연골염, 하지불안 증후군, 후복막 섬유화증, 류마티스염, 류머티스성 관절염, 사르코이드증, 슈미트 증후군(Schmidt syndrome), 공막염, 경피증, 쇼그伦 증후군, 정자 및 고환 자가면역(sperm & testicular autoimmunity), 전신 근강직 증후군, 스틸병(Still's disease), 아급성 세균성 심내막염(SBE), 수액 증후군(Susac's syndrome), 교감성 안염, 타카야수 동맥염, 측두동맥염/거대세포 동맥염, 혈소판 감소성 자반증(TTP), 톨로사-헌트 증후군(Tolosa-Hunt syndrome), 횡단성 척수염, I형, II형 및 III형 자가면역성 다선 증후군, 궤양성 대장염, 미분화 결합 조직 질환(UCTD), 포도막염, 혈관염, 대소수포성(vesiculobullous) 피부병, 백반, 만성 외음부통 및 루푸스를 포함한다.

[0110]

추가의 질환은 자가면역 질환, 예를 들어 염증성 장질환, 관절염, 루푸스 신염을 비롯한 루푸스, 류머티스성 관절염, 건선성 관절염, 골관절염, 스틸병, 소아성 관절염, 당뇨병, 중증 근무력증, 다발혈관성 육아종증, 하시모토 갑상선염, 오드 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그伦 증후군, 건성안(쇼그伦 건성안 및 비쇼그伦 건성안 포함), 다발성 경화증, 길랑-바레 증후군, 급성 파종성 뇌척수염, 애디슨병, 안구간대경련-근간대경련 증후군, 강직성 척추염, 항인지질 항체 증후군, 재생불량성 빈혈, 자가면역성 간염, 셀리악병, 굿파스처 증후군, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 시신경염, 경피증, 원발성 답즙성 간경변증, 라이터 증후군, 타카야수 동맥염, 측두동맥염, 자가면역성 용혈성 빈혈, 베게너 육아종증, 건선, 전신성 탈모증, 베체트병, 만성 피로, 자율신경장애, 자궁내막증, 간질성 방광염, 신경근긴장증, 경피증, 천포창, 예컨대 심상성 천포창 및/또는 낙엽상 천포창, 수포성 유천포창, 연령 관련 황반 변성(습윤 및 건조), 당뇨병성 황반부종, 각막이식, 복부 대동맥류, 점막 유천포창 및 만성 외음부통을 포함한다.

[0111]

다른 실시 형태에서, 자가면역 질환은 루푸스, 심상성 천포창, 중증 근무력증, 쇼그伦 증후군, 건성안, 다발성 경화증, 베게너 육아종증, 자가면역성 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 다발혈관성 육아종증 또는 류머티스성 관절염이다.

[0112]

다른 실시 형태에서, 상기 질환은 이종면역 상태 또는 질환, 예를 들어, 이식편대숙주질환, 이식, 수혈, 아나필락시스, 알러지, I형 과민증, 알러지성 결막염, 알러지성 비염, 또는 아토피성 피부염이다. 다른 실시 형태에

서, 상기 질환은 아토피성 피부염이다.

[0113] 또 다른 실시형태에서, 상기 질환은 염증성 질환, 예를 들어 천식, 충수염, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 활액낭염, 자궁경부염, 담관염, 담낭염, 대장염, 결막염, 방광염, 누선염, 피부염, 피부근염, 뇌염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 소장결장염, 상파염, 부고환염, 근막염, 결합조직염, 위염, 위장염, 간염, 화농성 한선염, 후두염, 유방염, 수막염, 척수염, 심근염, 근염, 신염, 난소염, 고환염, 콜염, 이염, 췌장염, 이하선염, 심막염, 복막염, 인두염, 흉막염, 정맥염, 간질성 폐렴, 폐렴, 직장염, 전립선염, 신우신염, 비염, 난관염, 부비동염, 구내염, 활막염, 건염, 편도선염, 포도막염, 질염, 혈관염 또는 외음염이다. 이러한 태양의 다른 실시형태에서, 포유동물은 예를 들어, 피부염, 접촉성 피부염, 습진, 두드러기, 천포창, 예컨대 심상성 천포창 및/또는 낙엽상 천포창, 수포성 유천포창, 빨간코(rosacea), 및 피부, 관절, 또는 다른 조직 또는 기관의 흉터 건선 병변(scarring psoriatic lesion)을 포함하는 염증성 피부 질환에 걸린다. 다른 실시 형태에서, 염증성 질환은 천식 또는 피부염이다.

[0114] 또 다른 실시 형태에서, 상기 질환은 급성 염증성 질환 및/또는 자가면역 질환을 비롯한 염증성 및/또는 자가면역 질환이며, 여기서 코르티코스테로이드 치료는 일차 또는 이차 치료, 또는 일차 또는 이차 유지 요법으로 사용된다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 고형 경구 투여 형태는 하기 질환의 치료에 사용된다:

[0115] **내분비 질환:** 원발성 또는 속발성 부신피질 기능부전(하이드로코르티손 또는 코르티손이 제1 선택약임: 해당하는 경우, 합성 유사체가 미네랄코르티코이드와 함께 사용될 수 있으며; 영아기에는 미네랄코르티코이드 보충이 특히 중요함); 선천성 부신 과형성; 비화농성 갑상선염; 암에 수반된 고칼슘혈증.

[0116] **류마티스 장애:** (환자가 급성 진행 또는 악화를 방지하기 위한) 단기 투여용 보조 요법으로서 다음의 질환: 건선 관절염, 소아 류마티스성 관절염을 포함한 류마티스성 관절염(경우에 따라서는 저용량 유지 요법이 필요할 수도 있음), 강직성 척추염, 급성 및 아급성 활액낭염, 급성 비특이적 건초염, 통풍, 급성 통풍성 관절염, 외상 후 골관절염, 골관절염의 활막염, 상과염.

[0117] **교원성 질환(Collagen Disease):** 악화 중에 있거나 유지 요법이 필요한 다음의 질환: 전신 홍반성 루푸스, 전신 성 피부근염(다발성근염) 및 급성 류마티스성 심장염.

[0118] **피부 질환:** 천포창; 수포성 포진상 피부염; 중증 다형성 홍반(스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome)); 박탈성 피부염; 균상식육종; 중증 건선; 중증 지루성 피부염.

[0119] **알러지성 질환:** 중증 또는 불능을 초래하기 쉬운 알러지성 질환으로서 통상적인 치료법의 적절한 처치로는 반응이 없는 다음의 질환: 계절성 또는 다년성 알러지성 비염; 기관지 천식; 접촉성 피부염; 아토피성 피부염; 혈청 병; 약물 과민 반응.

[0120] **안과 질환:** 중증 급성 및 만성 알러지성 및 염증 과정으로 눈 및 이의 부속기관에 관련되는 질환, 예를 들어 알러지성 각막 변연 궤양, 안부대상포진, 전구 염증, 미만성 후부 포도막염 및 맥락막염, 교감성 안염, 알러지성 결막염, 각막염, 맥락망막염, 시신경염, 홍채염 및 홍채모양체염.

[0121] **호흡기계 질환:** 증후성 사르코이드증; 다른 방법으로 낫지 않는 뢰플러 증후군(Loeffler's syndrome); 베릴룸 증독증; 흡인성 폐렴, 전격성 또는 파종성 폐결핵(적절한 항결핵 화학요법제와 병용 투여).

[0122] **혈액 질환:** 성인 특발성 혈소판 감소성 자반증; 성인 속발성 혈소판 감소증; 후천성(자가면역성) 용혈성 빈혈; 적아구감소증(RBC 빈혈); 선천성 (적혈구) 형성부전성 빈혈.

[0123] **종양성 질환:** 다음 질환의 고식적 관리(palliative management): 성인 백혈병 및 림프종, 소아 급성 백혈병.

[0124] **부종성 질환:** 요독 증상이 없는 특발성 신증후군(nephrotic syndrome) 또는 홍반성 루푸스로 인한 신증후군에 있어서의 이뇨 유도 또는 단백뇨의 완화.

[0125] **위장 질환:** 환자가 결정적 위기를 넘기기 위한 다음의 질환: 궤양성 대장염, 국한성 장염.

[0126] **기타:** 결핵성 수막염(지주막하의 차단상태 또는 차단이 우려되는 경우로서, 적절한 항결핵 화학요법제와 병용투여), 선모충증(신경 또는 심근 장애가 수반된 경우).

[0127] 본 발명의 고형 경구 투여 형태는 임의로 코르티코스테로이드, 비코르티코스테로이드, 면역억제제 및/또는 항염증제와 조합하여 상기 열거된 질환의 치료에 사용될 수 있다. 일 실시 형태에서, 면역억제제는 인터페론 알파, 인터페론 감마, 사이클로포스파미드, 타크롤리무스, 마이코페놀레이트 모페틸, 메토트렉세이트, 다프손, 설파실

라진, 아자티오프린, 항 CD20 제제(예를 들어, 리툭시맙, 오파투무맙, 오비누투주맙 또는 이의 바이오시밀러 버전), 항 TNF 알파 제제(예를 들어, 에타너셉트, 인플럭시맙, 글리무맙, 아달리무맙, 또는 세르톨리주맙 폐골 또는 이의 바이오시밀러 버전), 리간드 또는 이의 수용체에 대한 항 IL6 제제(예를 들어, 토실리주맙, 사릴루맙, 올로키주맙, 엘실리루맙 또는 실툭시맙), 리간드 또는 이의 수용체에 대한 항 IL17 제제(예를 들어, 세코키누맙, 우스테키누맙, 브로달루맙 또는 억세키주맙), 리간드 또는 이의 수용체에 대한 항 IL1 제제(예를 들어, 텔로나셉트, 카나키누맙 또는 아나킨라), 리간드 또는 이의 수용체에 대한 항 IL2 제제(예를 들어, 바실릭시맙 또는 다클리주맙), 항 CD2 제제, 예를 들어 알레파셉트(alefacept), 항 CD3 제제, 예를 들어 무로모납(muromonab)-cd3, 항 CD80/86 제제, 예를 들어 아바타셉트(abatacept) 또는 벨라타셉트(belatacept), 항 스핑고신-1-포스페이트 수용체 제제, 예를 들어 핀골리모드(fingolimod), 항 C5 제제, 예를 들어 에쿨리주맙(eculizumab), 항 인테그린 알파4 제제, 예를 들어 나탈리주맙, 항 $\alpha_4\beta_7$ 제제, 예를 들어 베돌리주맙(vedolizumab), 항 mTOR 제제, 예를 들어 시롤리무스(sirolimus) 또는 에베롤리무스(everolimus), 항 칼시뉴린 제제, 예를 들어 타크롤리무스(tacrolimus) 및 항 BAFF/BlyS 제제(예를 들어, 벨리무맙(belimumab), VAY736 또는 블리시비모드(blisibimod)), 레플루노미드(leflunomide) 및 테리플루노미드(teriflunomide)로부터 선택된다. 바람직하게는, 면역억제제는 리툭시맙, 오파투무맙, 오비누투주맙 또는 벨투주맙 또는 이의 바이오시밀러 버전이다.

[0128]

또 다른 실시 형태에서, 본 발명의 고형 경구 투여 형태에 의해 치료되는 질환은 암이다. 일 실시 형태에서, 상기 암은 B 세포 증식성 질환, 예를 들어 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 만성 림프구성 림프종(CLL), 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, B 세포 급성 림프아구성 백혈병(B-ALL), 필라델피아 염색체 양성 B-ALL, B 세포 전림프구성 백혈병, 소림프구성 림프종(SLL), 다발성 골수종, B 세포 비호지킨 림프종, 림프형세포성 림프종/발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 비장 변연부 림프종, 형질세포성 골수종, 형질세포종, 림프절외 변연부 B 세포 림프종, 결절성 변연부 B 세포 림프종, 외투 세포 림프종, 종격동(흉선) 거대 B 세포 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, 원발성 삼출액 림프종, 베크 림프종/백혈병 또는 림프종양 육아종증이다.

[0129]

또 다른 실시 형태에서, 본 발명의 고형 경구 투여 형태에 의해 치료되는 질환은 혈전색전성 질환, 예를 들어, 심근경색, 협심증, 혈관성형술 후의 재폐색, 혈관성형술 후의 재협착, 대동맥 관상동맥 바이패스 후의 재폐색, 대동맥 관상동맥 바이패스 후의 재협착, 뇌졸중, 일과성 허혈, 말초동맥 폐색성 질환, 폐색전증 또는 심부정맥 혈전증이다.

[0130]

대상이 자가면역 질환, 염증성 질환 또는 알러지 질환을 앓고 있거나 앓을 위험성이 있는 경우, 본 발명의 경구 제제의 화합물(I) 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 임의의 조합으로 하기 치료제 중 하나 이상과 함께 사용될 수 있다: 면역억제제(예를 들어, 타크롤리무스, 사이클로스포린, 라파마이신, 메토트렉세이트, 사이클로포스파미드, 아자티오프린, 메르캅토푸린, 마이코페놀레이트 또는 FTY720), 글루코코르티코이드(예를 들어, 프레드니손, 코르티손 아세테이트, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 베타메타손, 트라이암시놀론, 베클로메타손, 플루드로코르티손 아세테이트, 데옥시코르티코스테론 아세테이트, 알도스테론), 비스테로이드계 항염증제(예를 들어, 살리실레이트, 아릴알кан산, 2-아릴프로피온산, N-아릴안트라닐산, 옥시캄, 콕시브 또는 셀폰아닐라이드), Cox-2 특이적 억제제(예를 들어, 발데콕시브, 셀레콕시브 또는 로페콕시브), 레플루노미드, 금 티오글루코스, 금 티오말레이트, 오로핀, 설파살라진, 하이드록시클로로퀴닌, 미노사이클린, TNF-알파 결합 단백질(예를 들어, 인플럭시맙, 에타너셉트 또는 아달리무맙), 아바타셉트, 아나킨라, 인터페론-베타, 인터페론-감마, 인터류킨-2, 알러지 백신, 항히스타민제, 항류코트리엔, 베타-작용제, 테오필린 또는 항콜린제.

[0131]

대상이 B 세포 증식성 질환(예를 들어, 형질세포성 골수종)을 앓고 있거나 앓을 위험성이 있는 경우, 대상은 하나 이상의 다른 항암제와 임의의 조합으로 본 발명의 고형 경구 투여 형태로 치료될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 항암제는 프로아폽토시스제(proapoptotic agent)이다. 항암제의 예에는 다음 중 어느 하나가 포함되지만 이에 한정되지 않는다: 고시풀(gossypohol), 제나센스(genasense), 폴리페놀 E, 클로로푸신(Chlorofusin), 올 트랜스형 레티노산(ATRA), 브리오스타틴, 종양 피사 인자 관련 아폽토시스 유도 리간드(TRAIL), 5-아자-2'-데옥시시티딘, 올 트랜스형 레티노산, 독소루비신, 빙크리스틴, 에토포사이드, 켐시타빈, 이마티닙(글리벡(Gleevec)TM), 젤다나마이신(geldanamycin), 17-N-알릴아미노-17-데메톡시젤다나마이신(17-AAG), 플라보피리돌, LY294002, 보르테조맙, 트라스투주맙, 베이(BAY) 11-7082, PKC412 또는 PD184352, 미소관 형성을 촉진시키고 안정화시켜 작용하는 잘 알려진 항암제로서 "파클리타셀(paclitaxel)"로도 명명되는 탁솔(Taxol)TM 및 탁솔TM 유도체, 예컨대 탁소티어(Taxotere)TM. 공통 구조 특징으로서 기본 탁산 골격을 갖는 화합물은 또한 안정화 미소관으로 인해 G2-M 상에서 세포를 정지시키는 능력을 갖는 것으로 나타났으며, 본 명세서에 기재된 화합물과 조합하여 암을 치료하는데 유용할 수 있다.

[0132] 본 발명의 고형 경구 투여 형태와 조합하여 사용하기 위한 항암제의 추가의 예는 미토겐 활성화 단백질 키나제 신호전달의 억제제, 예를 들어 U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, 보르트만닌(wortmannin) 또는 LY294002; Syk 억제제; mTOR 억제제; 및 항체(예를 들어, 리툭산)를 포함한다.

[0133] 본 발명의 고형 경구 투여 형태와 조합하여 사용될 수 있는 기타 항암제로는 아드리아마이신, 닥티노마이신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 시스플라틴, 아시비신; 아클라루비신; 아코다졸 하이드로클로라이드; 아크로닌; 아도젤레신; 알데스루킨; 알트레타민; 암보마이신; 아메탄트론 아세테이트; 아미노글루테티미드; 암사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아스파라기나제; 아스펄린; 아자시티딘; 아제테파; 아조토마이신; 바티마스타트; 벤조데파; 비칼루타마이드; 비산트伦 하이드로클로라이드; 비스나피드 다이메실레이트; 바이겔레신; 블레오마이신 설레이트; 브레퀴나르 나트륨; 브로피리민; 부설판; 캐티노마이신; 칼루스테론; 카라세미드; 카르베티머; 카르보플라틴; 카르무스틴; 카루비신 하이드로클로라이드; 카르겔레신; 세데핀꼴; 클로람부실; 시룰레마이신; 클라드리빈; 크리스나톨 메실레이트; 사이클로포스파미드; 시타라빈; 다카르바진; 다우노루비신 하이드로클로라이드; 데시타빈; 텍소르마플라틴; 데자구아닌; 데자구아닌 메실레이트; 다이아지쿠온; 독소루비신; 독소루비신 하이드로클로라이드; 드롤록시펜; 드롤록시펜 시트레이트; 드로모스타놀론 프로피오네이트; 다우노마이신; 에다트렉세이트; 에플로르니틴 하이드로클로라이드; 엘사미트루신; 엔로플라틴; 엔프로메이트; 에피프로피딘; 에피루비신 하이드로클로라이드; 에르불로졸; 에소루비신 하이드로클로라이드; 에스트라무스틴; 에스트라무스틴 포스페이트 나트륨; 에타니다졸; 에토포사이드; 에토포사이드 포스페이트; 에토프린; 파드로졸 하이드로클로라이드; 파자라빈; 웜레티나이드; 플록수리딘; 플루다라빈 포스페이트; 플루오로우라실; 플루로시타빈; 포스퀴돈; 포스트리에신 나트륨; 쟈시타빈; 쟈시타빈 하이드로클로라이드; 하이드록시우레아; 이다루비신 하이드로클로라이드; 이포스파미드; 일모포신; 인터류킨 II(제조합 인터류킨 II 또는 rIL2를 포함함), 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n1; 인터페론 알파-n3; 인터페론 베타-1a; 인터페론 감마-1b; 이프로플라틴; 이리노테칸 하이드로클로라이드; 란레오타이드 아세테이트; 레트로졸; 류프롤라이드 아세테이트; 리아로졸 하이드로클로라이드; 로메트렉솔 나트륨; 로무스틴; 로속산트론 하이드로클로라이드; 마소프로콜; 메이탄신; 메클로레타민 하이드로클로라이드; 메게스트롤 아세테이트; 메렌게스트롤 아세테이트; 멜팔란; 메노가렐; 메르캅토푸린; 메토트렉세이트; 메토트렉세이트 나트륨; 메토프린; 메투레데파; 미틴도미드; 미토카신; 미토크로민; 미토길린; 미토말신; 미토마이신; 미토스퍼; 미토坦; 미톡산트론 하이드로클로라이드; 마이코페놀산; 노코다졸; 노갈라마이신; 오르마플라틴; 옥시수란; 페가스파가제; 펠리오마이신; 펜타무스틴; 폐플로마이신 설레이트; 퍼포스파미드; 퍼포브로만; 퍼포설판; 퍼록산트론 하이드로클로라이드; 폴리카마이신; 폴로메스탄; 포르피며 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카르바진 하이드로클로라이드; 퓨로마이신; 퓨로마이신 하이드로클로라이드; 퍼라조푸린; 리보프린; 로글레티미드; 사핀꼴; 사핀꼴 하이드로클로라이드; 세무스틴; 심트라젠; 스파르포세이트 나트륨; 스파르소마이신; 스파로게르마늄 하이드로클로라이드; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 설로페누르; 탈리소마이신; 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔록산트론 하이드로클로라이드; 테모포르핀; 테니포사이드; 테록시론; 테스토락톤; 티아미프린; 티오구아닌; 티오테파; 티아조푸린; 티라파자민; 토레미펜 시트레이트; 트레스톨론 아세테이트; 트리시리빈 포스페이트; 트라이메트렉세이트; 트라이메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트라이프토렐린; 투불로졸 하이드로클로라이드; 우라실 머스타드; 우레데파; 바프레오티드; 베르테포르핀; 빈블라스틴 설레이트; 빈크리스틴 설레이트; 빈데신; 빈데신 설레이트; 빈에피딘 설레이트; 빈글리시네이트 설레이트; 빈루로신 설레이트; 비노렐빈 타르트레이트; 빈로시딘 설레이트; 빈졸리딘 설레이트; 보로졸; 제니플라틴; 지노스타틴; 및 조루비신 하이드로클로라이드가 포함된다.

[0134] 본 발명의 고형 경구 투여 형태와 조합하여 사용될 수 있는 기타 항암제로는 20-에피-1, 25 다이하이드록시비타민 D3; 5-에티닐우라실; 아비라테론; 아클라루비신; 아실풀벤; 아데시페놀; 아도젤레신; 알데스루킨; ALL-TK 길항제; 알트레타민; 암바무스틴; 아미독스; 아미포스틴; 아미노레볼린산; 암루비신; 암사크린; 아나그렐라이드; 아나스트로졸; 안드로그라풀라이드; 혈관형성 저해제; 길항제 D; 길항제 G; 안타렐릭스; 항배측화 형태발생 단백질(anti-dorsalizing morphogenetic protein)-1; 항안드로겐, 전립선암; 항에스트로겐; 항신생물약; 안티센스 올리고뉴클레오티드; 아피디콜린 글리시네이트; 아폽토시스 유전자 조절제; 아폽토시스 조절제; 아푸린산(apurinic acid); 아라-CDP-DL-PTBA; 아르기닌 테아미나아제; 아술라크린; 아타메스탄; 아트리무스틴; 악시나스타틴 1; 악시나스타틴 2; 악시나스타틴 3; 아자세트론; 아자톡신; 아자티로신; 바카틴 III 유도체; 발라놀; 바티마스타트; BCR/ABL 길항제; 벤조클로린; 벤조일스타우로스포린; 베타 락탐 유도체; 베타-알레틴; 베타클라마이신 B; 베타루린산; bFGF 억제제; 비칼루타마이드; 비스안트伦; 비스아지리디닐스페르민; 비스나피드; 비스트라텐 A; 비겔레신; 브레플레이트; 브로피리민; 부도티탄; 부티오닌 설포시민; 칼시포트리올; 칼포스틴 C; 캄프토테신 유도체; 카나리폭스 IL-2; 카페시타빈; 카르복스아미드-아미노-트라이아졸; 카르복시아미도트라이아졸; CaRest

M3; CARN 700; 연골 유래 저해제(cartilage derived inhibitor); 카젤레신; 카제인 키나제 억제제(ICOS); 카스타노스페르민; 세크로핀 B; 세트로렐릭스; 클로로퀴녹살린 설폰아미드; 시카프로스트; 시스-포르피린; 클라드린; 클로미펜 유사체; 클로트리마졸; 콜리스마이신 A; 콜리스마이신 B; 콤브레타스타틴 A4; 콤브레타스타틴 유사체; 코나게닌; 크람베스시딘 816; 크리스나톨; 크립토피신 8; 크립토피신 A 유도체; 쿠라신 A; 사이클로펜트 안트라퀴논; 사이클로플라탐; 사이페마이신; 사이타라빈 옥포스페이트; 세포 용해 인자; 사이토스타틴; 다클리시맙; 데시타빈; 데하이드로디펩닌 B; 데슬로렐린; 텍사메타손; 텍시포스파미드; 텍스라족산; 텍스베라파밀; 다이아지쿠온; 디펩닌 B; 디독스; 다이에틸노르스페르민; 다이하이드로-5-아자시티딘; 9-다이옥사마이신; 다이페닐 스피로무스틴; 도코사놀; 돌라세트론; 독시플루리딘; 드롤록시펜; 드로나비놀; 듀오카마이신 SA; 엡셀렌; 에코무스틴; 에델포신; 에드레콜로맙; 에플로르니틴; 엘레멘; 에미테푸르; 에피루비신; 에프리스테리드; 에스트라무스틴 유사체; 에스트로겐 작용제; 에스트로겐 길항제; 에타니다졸; 에토포사이드 포스페이트; 엑세메스탄; 파드로졸; 파자라빈; 펜테티니드; 필그라스팀; 피나스테리드; 플라보피리돌; 플레겔라스틴; 플루아스테론; 플루다라빈; 플루오로다우노루비신 하이드로클로라이드; 포르페니멕스; 포르메스탄; 포스트리에신; 포테무스틴; 가돌리늄 텍사피린; 질산갈륨; 갈로시타빈; 가니렐릭스; 젤라티나제 억제제; 쟈시타빈; 글루타티온 억제제; 헬설팜; 헤레굴린; 헥사메틸렌 비스아세트아미드; 하이페리신; 이반드론산; 이다루비신; 이독시펜; 이드라만톤; 일모포신; 일로마스타트; 이미다조아크리돈; 이미퀴모드; 면역자극 웨პ티드; 인슐린 유사 성장 인자-1 수용체 억제제; 인터페론 작용제; 인터페론; 인터류킨; 아이오벤구안; 요오도독소루비신; 아이포메아놀, 4-; 이로플락트; 이르소글라딘; 아이소벤가졸; 아이소호모할리콘드린 B; 이타세트론; 자스플라키놀리드; 카할라리드 F; 라멜라린-N 트라이아세테이트; 란레오티드; 레이나마이신; 레노그라스팀; 렌티난 설레이트; 렙톨스타틴; 레트로졸; 백혈병 억제인자; 백혈구 알파 인터페론; 류프롤라이드+에스트로겐+프로게스테론; 류프로렐린; 레바미솔; 리아로졸; 선형 폴리아민 유사체; 친유성 이당류 웨პ티드; 친유성 백금 화합물; 리소클린아미드 7; 로바플라틴; 롬브리신; 로메트렉솔; 로니드아민; 로속산트론; 로바스타틴; 록소리빈; 루르토테칸; 루테튬 텍사피린; 리소필린; 세포 용해성 웨პ티드; 마이탄신; 만노스타틴 A; 마리마스타트; 마소프로콜; 마스핀; 마트리라이신 억제제; 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제; 메노가릴; 메르바론; 메테렐린; 메티오니나제; 메토클로프라미드; MIF 억제제; 미페프리스톤; 밀테포신; 미리모스팀; 이중 가닥의 염기 대응을 의도적으로 변화시킨 RNA(mismached double stranded RNA); 미토구아존; 미토락톨; 미토마이신 유사체; 미토나피드; 미토톡신 섬유아세포 성장인자-사포린; 미톡산트론; 모파로텐; 몰그라모스팀; 모노클로날 항체, 인간 용모성 고나도트로핀; 모노포스포릴 지질 A+마이코박테륨 세포벽 sk; 모피다몰; 다제 내성 유전자 억제제(multiple drug resistance gene inhibitor); 다발성 종양 억제 유전자 1에 의한 치료(multiple tumor suppressor 1-based therapy); 머스타드 항암제; 마이카페옥사이드 B; 마이코박테리아 세포벽 추출물; 미리아포론; N-아세틸디날린; N-치환된 벤즈아미드; 나파렐린; 나그레스팀; 날록손+펜타조신; 나파빈; 나프테르핀; 나르토그라스팀; 네다플라틴; 네모루비신; 네리드론산; 중성 엔도웨პ티다제; 닐루타미드; 니사마이신; 일산화질소 조절제; 니트록사이드 산화방지제; 니트룰린; 06-벤질구아닌; 옥트레오티드; 오키세논; 올리고뉴클레오티드; 오나프리스톤; 온단세트론; 온단세트론; 오라신; 경구 사이토킨 유도제; 오르마플라틴; 오사테론; 옥살리플라틴; 옥사우노마이신; 팔라우아민; 팔미토일리족신; 파미드론산; 파나시트리올; 파노미펜; 파라박틴; 파젤립틴; 페가스파르가제; 펠데신; 펜토산 폴리설레이트 나트륨; 펜토스타틴; 웨트로졸; 퍼플루브론; 퍼포스파미드; 페릴릴 알코올; 페나지노마이신; 페닐아세테이트; 포스파타제 저해제; 퍼시바닐; 필로카르핀 하이드로클로라이드; 퍼라루비신; 퍼리트렉심; 플라세틴 A; 플라세틴 B; 플라스미노겐 활성화인자 저해제; 백금 착물; 백금 화합물; 백금-트라이아민 착물; 포르피며 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니손; 프로필 비스-아크리돈; 프로스타글란дин J2; 프로테아솜 저해제; 단백질 A계 면역 조절제; 단백질 키나제 C 억제제; 단백질 키나제 C 억제제, 마이크로알갈; 단백질 티로신 포스파타제 억제제; 푸린 뉴클레오시드 포스포릴라제 억제제; 푸르푸린; 피라졸로아크리딘; 피리독실화 혜모글로빈 폴리옥시에틸렌 컨쥬게이트; raf 길항제; 랄티트렉세드; 라모세트론; ras 과르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제; ras 억제제; ras-GAP 억제제; 탈메틸화 레텔립틴; 레늄 Re186 에티드로네이트; 리족신; 리보자임; R₁₁ 레틴아미드; 로글레티미드; 로히투킨; 로무르티드; 로퀴니멕스; 루비기논 B1; 루복실; 사핀꼴; 사인토펜; SarCNU; 사르코피톨 A; 사르그라모스팀; Sdi 1 모방제(Sdi 1 mimetic); 세무스틴; 노화 유도 억제제 1(senescence derived 1); 센스 올리고뉴클레오티드; 신호 전달 저해제; 신호 전달 조절제; 단일쇄 항원 결합 단백질; 시조푸란; 소부족산; 나트륨 보로캡테이트; 페닐아세트산나트륨; 솔베롤; 소마토메딘 결합 단백질; 소네르민; 스파르포스산; 스피카마이신 D; 스피로무스틴; 스플레노펜틴; 스폰지스타틴 1; 스쿠알라민; 줄기세포 억제제; 줄기세포 분열 억제제; 스티파아미드; 스트로멜리신 억제제; 살피노신; 초활성 혈관작동성 장관 웨პ티드 길항제(superactive vasoactive intestinal peptide antagonist); 수라디스타; 수라민; 스와인소닌; 합성 글리코사미노글리칸; 탈리무스틴; 타목시펜 메티오디드; 타우로무스틴; 타자로텐; 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔루라파릴륨; 텔로머라제 억제제; 테모포르핀; 테모졸로미드; 테니포시드; 테트라클로로데카옥사이드; 테트라조민; 탈리불라스틴; 티오코랄린; 트롬보포이에틴; 트롬보

포이에틴 모방제; 티말파신; 티모포이에틴 수용체 작용제; 티모트리난; 갑상선 자극 호르몬; 주석 에틸 에티오푸르푸린; 티라파자민; 티타노센 바이클로라이드; 텁센틴; 토레미펜; 전능성 줄기세포 인자; 번역 저해제; 트레티노인; 트라이아세틸우리딘; 트라이시리빈; 트라이메트렉세이트; 트립토렐린; 트로피세트론; 투로스테라이드; 티로신 키나제 억제제; 티르포스틴; UBC 억제제; 우베니멕스; 비뇨생식동 유래 성장 억제 인자; 우로키나제 수용체 길항제; 바프레오티드; 바리올린 B; 벡터계, 적혈구 유전자 치료; 벨라레졸; 베라민; 베르딘; 베르테포르핀; 비노렐빈; 빈잘틴; 비탁신; 보로졸; 자노테론; 제니플라틴; 질라스코브; 및 지노스타틴 스티말라미가 포함된다.

[0135]

본 발명의 고형 경구 투여 형태와 조합하여 이용될 수 있는 또 다른 항암제로는 알킬화제, 대사길항제, 천연물 또는 호르몬, 예를 들어 나이트로젠 머스터드(예를 들어, 메클로레타민, 사이클로포스파미드, 클로람부실 등), 알킬 설포네이트(예를 들어, 부설판), 니트로소우레아(예를 들어, 카르무스틴, 로무스틴 등) 및 트라이아젠(예를 들어, 다카르바진 등)이 포함된다. 대사길항제의 예로는 엽산 유사체(예를 들어, 메토트렉세이트), 피리미딘 유사체(예를 들어, 시타라빈) 및 푸린 유사체(예를 들어, 메르캅토푸린, 티오구아닌, 펜토스타틴)가 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0136]

본 발명의 고형 경구 투여 형태와의 조합에 유용한 천연물의 예로는 빈카 알칼로이드(예를 들어, 빈블라스틴, 빈크리스틴), 에피포도필로톡신(예를 들어, 에토포사이드), 항생제(예를 들어, 다우노루비신, 독소루비신, 블레오마이신), 효소(예를 들어, L-아스파라기나제) 및 생물학적 반응 조절제(예를 들어, 인터페론 알파)가 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0137]

본 발명의 고형 경구 투여 형태와 조합하여 사용될 수 있는 알킬화제의 예로는 나이트로젠퍼스터드(예를 들어, 메클로레타민, 사이클로포스파미드, 클로람부실, 멜팔란 등), 에틸렌이민 및 메틸멜라민(예를 들어, 헥사메틸멜라민, 티오테파), 알킬 설포네이트(예를 들어, 부설판), 니트로소우레아(예를 들어, 카르무스틴, 로무스틴, 세무스틴, 스트렙토조신 등), 및 트라이아젠(데카르바진 등)이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 대사길항제의 예로는 엽산 유사체(예를 들어, 메토트렉세이트) 및 피리미딘 유사체(예를 들어, 플루오로우라실, 플록수리딘, 시타라빈), 및 푸린 유사체(예를 들어, 메르캅토푸린, 티오구아닌, 펜토스타틴)가 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0138]

본 발명의 고형 경구 투여 형태와의 조합에 유용한 호르몬 및 길항제의 예로는 아드레노코르티코스테로이드(예를 들어, 프레드니손), 프로게스틴(예를 들어, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 메게스트롤 아세테이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트), 에스트로겐(예를 들어, 다이에틸스틸베스트롤, 에티닐 에스트라다이올), 항에스트로겐(예를 들어, 타목시펜), 안드로겐(예를 들어, 테스토스테론 프로페오네이트, 플루옥시메스테론), 항안드로겐(예를 들어, 플루타미드) 및 고나도트로핀 방출 호르몬 유사체(예를 들어, 류프롤라이드)가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 암의 치료 또는 예방을 위해 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물에 사용될 수 있는 기타 작용제에는 백금 배위 치료제(예를 들어, 시스플라틴, 카르보블라틴), 안트라센다이온(예를 들어, 미톡산트론), 치환된 우레아(예를 들어, 하이드록시우레아), 메틸 하이드라진 유도체(예를 들어, 프로카르바진) 및 부신 피질 억제제(예를 들어, 미토탄, 아미노글루테티미드)가 포함된다.

[0139]

안정화 미소관으로 인해 G2-M 상에서 세포를 정지시킴으로써 작용하며, 본 발명의 BTK 억제 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 항암제의 예로는 하기의 시판되는 약물 및 개발 중인 약물이 포함되지만 이로 한정되지 않는다: 에르불로졸(Erbulozole; R-55104로도 알려짐), 돌라스타틴(Dolastatin) 10(DLS-10 및 NSC-376128로도 알려짐), 미보불린 이세티오네이트(Mivobulin isethionate; CI-980으로도 알려짐), 빈크리스틴, NSC-639829, 디스코데르몰라이드(Discodermolide; NVP-XX-A-296으로도 알려짐), ABT-751(애보트(Abbott); E-7010으로도 알려짐), 알토르하이르틴(Altorhydrin; 예컨대, 알토르하이르틴 A 및 알토르하이르틴 C), 스폰지스타틴(예컨대, 스폰지스타틴 1, 스폰지스타틴 2, 스폰지스타틴 3, 스폰지스타틴 4, 스폰지스타틴 5, 스폰지스타틴 6, 스폰지스타틴 7, 스폰지스타틴 8 및 스폰지스타틴 9), 세마도틴(Cemadotin) 하이드로클로라이드(LU-103793 및 NSC-D-669356으로도 알려짐), 에포틸론(Epothilone; 예컨대, 에포틸론 A, 에포틸론 B, 에포틸론 C(데속시에포틸론(desoxyepothilone) A 또는 dEpoA로도 알려짐), 에포틸론 D(KOS-862, dEpoB 및 데속시에포틸론 B로도 지칭됨), 에포틸론 E, 에포틸론 F, 에포틸론 B N-옥사이드, 에포틸론 A N-옥사이드, 16-아자-에포틸론 B, 21-아미노에포틸론 B(BMS-310705로도 알려짐), 21-하이드록시에포틸론 D(데속시에포틸론 F 및 dEpoF로도 알려짐), 26-플루오로에포틸론, 아우리스타틴(Auristatin) PE(NSC-654663으로도 알려짐), 소블리도틴(Soblidotin)(TZT-1027로도 알려짐), LS-4559-P(파마시아(Pharmacia); LS-4577로도 알려짐), LS-4578(파마시아; LS-477-P로도 알려짐), LS-4477(파마시아), LS-4559(파마시아), RPR-112378(아벤티스(Aventis)), 빈크리스틴 설페이트, DZ-3358(다이이치(Daiichi)), FR-182877(후지사와(Fujisawa); WS-9885B로도 알려짐), GS-164(타케다(Takeda)), GS-198(타케다)

다), KAR-2(헝가리언 아카데미 오브 사이언시스(Hungarian Academy of Sciences)), BSF-223651(바스프(BASF)); ILX-651 및 LU-223651로도 알려짐), SAH-49960(릴리(Lilly)/노바티스(Novartis)), SDZ-268970(릴리/노바티스), AM-97(아르매드(Armad)/쿄와 하코(Kyowa Hakko)), AM-132(아르매드), AM-138(아르매드/쿄와 하코), IDN-5005(인데나(Indena)), 크립토피신 52(LY-355703으로도 알려짐), AC-7739(아지노모토(Ajinomoto); AVE-8063A 및 CS-39.HCI로도 알려짐), AC-7700(아지노모토; AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCI 및 RPR-258062A로도 알려짐), 비틸레부아미드(Vitilevuamide), 투불라이신(Tubulysin) A, 카나덴솔(Canadensol), 센타우레이딘(Centaureidin; NSC-106969로도 알려짐), T-138067(툴라릭(Tularik); T-67, TL-138067 및 TI-138067로도 알려짐), COBRA-1(파커 휴즈 인스티튜트(Parker Hughes Institute); DDE-261 및 WHI-261로도 알려짐), H10(캔자스 주립 대학(Kansas State University)), H16(캔자스 주립 대학), 온코시딘(Oncocidin) A1(BTO-956 및 DIME로도 알려짐), DDE-313(파커 휴즈 인스티튜트), 피지아놀라이드(Fijianolide) B, 라울리말라이드(Laulimalide), SPA-2(파커 휴즈 인스티튜트), SPA-1(파커 휴즈 인스티튜트; SPIKET-P로도 알려짐), 3-IAABU(사이토스켈레톤(Cytoskeleton)/마운트 시나이 의과대학(Mt. Sinai School of Medicine); MF-569로도 알려짐), 나르코신(Narcosine; NSC-5366으로도 알려짐), 나스카핀(Nascapine), D-24851(아스타 메디카(Asta Medica)), A-105972(애보트), 헤미아스테를린(Hemiassterlin), 3-BAABU(사이토스켈레톤/마운트 시나이 의과대학; MF-191로도 알려짐), TMPN(아리조나 주립 대학(Arizona State University)), 바나도센(Vanadocene) 아세틸아세토네이트, T-138026(툴라릭), 몬사트롤(Monsatrol), 이나노신(Inanocine; NSC-698666으로도 알려짐), 3-IAABE(사이토스켈레톤/마운트 시나이 의과대학), A-204197(애보트), T-607(툴라릭; T-900607로도 알려짐), RPR-115781(아벤티스), 엘레우테로빈(Eleutherobin; 예컨대, 데스메틸엘레우테로빈, 데사에틸엘레우테로빈, 이소엘레우테로빈 A 및 Z-엘레우테로빈), 카리바에오시드(Caribaeoside), 카리바에올린(Caribaeolin), 할리콘드린(Halichondrin) B, D-64131(아스타 메디카), D-68144(아스타 메디카), 디아존아미드(Diazonamide) A, A-293620(애보트), NPI-2350(네레우스(Nereus)), 타칼로놀라이드(Taccalonolide) A, TUB-245(아벤티스), A-259754(애보트), 디오조스타틴(Diozostatin), (-)-페닐아히스틴(Phenylahistin; NSCL-96F037로도 알려짐), D-68838(아스타 메디카), D-68836(아스타 메디카), 마이오세베린(Myosevererin) B, D-43411(젠타리스(Zentaris); D-81862로도 알려짐), A-289099(애보트), A318315(애보트), HTI-286(SPA-110으로도 알려짐), 트리플루오로아세테이트 염; 와이어스(Wyeth)), D82317(젠타리스), D-82318(젠타리스), SC-12983(NCI), 레스베라스타틴(Resverastatin) 인산나트륨, BPR-OY-007(국립보건원(National Health Research Institutes)) 및 SSR-250411(사노피(Sanofi)).

[0140] 대상이 혈전색전성 질환(예를 들어, 뇌졸중)을 앓고 있거나 앓을 위험성이 있는 경우, 상기 대상은 하나 이상의 다른 항혈전색전제(anti-thromboembolic agent)와 임의의 조합으로 본 발명의 고형 경구 투여 형태로 치료될 수 있다. 항혈전색전제의 예로는 하기 중 어느 하나가 포함되지만 이로 한정되지 않는다: 혈전용해제(예를 들어, 알테플라제 아니스트레플라제(alteplase anistreplase), 스트렙토키나제, 우로키나제 또는 조직 플라스미노겐 활성화 인자), 헤파린, 틴자파린(tinzaparin), 와파린(warfarin), 다비가트란(dabigatran)(예를 들어, 다비가트란 에텍실레이트(dabigatran etexilate)), Xa 인자 저해제(예를 들어, 폰다파리눅스(fondaparinux), 드라파리눅스(drapparinux), 리바록사반(rivaroxaban), DX-9065a, 오타믹사반(otamixaban), LY517717 또는 YM150), 티클로피딘(ticlopidine), 클로피도그렐(clopidogrel), CS-747(프라수그렐(prasugrel), LY640315), 지멜라가트란(ximelagatran) 및 BIBR 1048.

본 발명의 고형 경구 투여 형태의 추가의 입의 성분

친수성 재료:

[0143] 적절한 친수성 재료는 수용성 또는 수팽윤성 재료를 포함한다. 이러한 재료의 예에는 염, 당, 및 중합체, 예를 들어 하이드록시알킬 셀룰로스, 하이드록시알킬 알킬셀룰로스, 및 카르복시알킬 셀룰로스 에스테르, 예를 들어 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(하이프로멜로스 또는 HPMC), 하이드록시프로필셀룰로스(HPC), 및 전술한 재료들 중 하나 이상을 포함하는 조합이 포함된다. 사실상 친수성이고 본 발명에 사용될 수 있는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스는 다우 케미칼 컴퍼니(Dow Chemical Co.)로부터 입수가능한 상표명 "메토셀(Methocel)™"로 판매되는 것과 같이 다양한 점도 등급으로 판매된다. 저점도 등급의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스의 예에는 2 중량% 수용액의 점도가 각각, 5 cP, 15 cP, 50 cP, 100 cP 및 50 cP인, 상표명 "메토셀 E5", "메토셀 E-15 LV", "메토셀 E50 LV", "메토셀 K100 LV" 및 "메토셀 F50 LV"로 입수가능한 것들이 포함된다. 중간 점도를 갖는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스의 예에는 2 중량% 수용액의 점도가 둘 다 4000 cP인, 상표명 "메토셀 E4M" 및 "메토셀 K4M"으로 입수가능한 것들이 포함된다. 고점도를 갖는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 중합체의 예에는 2 중량% 수용액의 점도가 각각, 15,000 cP 및 100,000 cP인, 상표명 "메토셀 K15M" 및 "메토셀 K100M"으로 입수

가능한 것들이 포함된다. 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 중합체는 약 0.1 중량% 내지 약 50 중량%의 양으로 본 발명의 약제학적 조성물에 존재할 수 있다.

[0144] 본 발명에 사용될 수 있는 하이드록시프로필셀룰로스 중합체는 또한, 예를 들어 니폰 소다 컴퍼니(Nippon Soda Co.)로부터 입수가능한 상표명 "클루셀(Klucel™)"로 입수가능한 중합체를 포함한다. 2 중량% 수용액의 점도가 1000 cP 미만인, 상표명 "클루셀 EF", "클루셀 LF", "클루셀 JF" 및 "클루셀 GF"로 입수가능한 하이드록시프로필셀룰로스 중합체는 저점도 친수성 중합체의 예이다. 2 중량% 수용액의 점도가 4,000 내지 6,500 cP 범위인, 상표명 "클루셀 ME"로 입수가능한 하이드록시프로필셀룰로스 중합체는 중간 점도 친수성 중합체이다. 2 중량% 수용액의 점도가 각각, 3 cP 내지 6 cP, 6 cP 내지 10 cP, 및 150 cP 내지 400 cP인, HPC-SL, HPC-L 및 HPC-M으로 판매되는 입수가능한 하이드록시프로필셀룰로스 중합체는 저점도 친수성 중합체의 예인 반면에, HPC-H는 점도가 1,000 내지 4000 cP인 중간 점도 친수성 중합체의 예이다. 하이드록시프로필셀룰로스 중합체는 약 0.1 중량% 내지 약 50 중량%의 양으로 존재할 수 있다.

[0145] 변형 방출 제제를 제조하기에 적합한 수팽윤성 재료는 이들이 위장액과 같은 방수(aqueous fluid)에 노출될 때 팽창할 수 있는 화합물이다. 하나 이상의 수팽윤성 화합물이 코팅 및 임의로 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제에 존재할 수 있다.

[0146] 수팽윤성 재료로서 사용될 수 있는 적절한 화합물에는 예를 들어, 저 치환된 하이드록시프로필 셀룰로스, 예를 들어, L-HPC, 가교결합된 폴리비닐파리돈, 예를 들어, PVP-XL, 콜리돈(Kollidone)™ CL 및 폴리플라스돈(Polyplasdone)™ XL, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 가교결합된 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 예를 들어, Ac-다이-졸(Ac-di-sol)™ 및 프리멜로즈(Primellose)™, 나트륨 전분 글리콜레이트, 예를 들어, 프리모젤(Primojel)™, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 예를 들어, 님셀(Nymcel)™ ZSB10, 나트륨 카르복시메틸 전분, 예를 들어 엑스플로탭(Explotab)™, 이온 교환 수지, 예를 들어, 도엑스(Dowex)™ 또는 앤벌라이트(Amberlite)™ 제품, 미세결정질 셀룰로스, 예를 들어, 아비셀(Avice1)™ 제품, 전분 및 프리겔라틴화(pregelatinized) 전분, 예를 들어 스타치(Starch)1500™ 및 세피스탑(Sepistab) ST200™, 포르말린-카제인, 예를 들어, 플라스-비타(Plas-Vita)™, 및 전술한 수팽윤성 재료 중 하나 이상을 포함하는 조합이 포함된다.

[0147] 일부 실시 형태에서, 친수성 재료는 폴리알킬렌 옥사이드, 다당류 수지 및 가교결합된 폴리아크릴산을 포함한다. 적절한 폴리알킬렌 옥사이드, 예를 들어 비치환 에틸렌 옥사이드의 선형 중합체는 분자량이 약 100,000 내지 약 7,000,000 Da인, 더 나중 케미칼 컴퍼니(The Dow Chemical Company(U.S.)) 제의 폴리옥스(Polyox)™ 제품을 포함한다. 다른 유용한 폴리알킬렌 옥사이드 중합체는 프로필렌 옥사이드 또는 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 혼합물로 제조된다.

[0148] 천연 및 변성 다당류 수지(반합성)가 사용될 수 있다. 비제한적인 예는 텍스트란, 잔탄검, 젤란검(gellan gum), 웨란검(welan gum) 및 람산검(rhamsan gum)이다.

[0149] 사용될 수 있는 가교결합된 폴리아크릴산은 알킬 치환된 셀룰로스 및 폴리알킬렌 옥사이드 중합체에 대해 상기에 기재된 것들과 유사한 특성을 갖는 것들을 포함한다. 유용한 가교결합된 폴리아크릴산은 점도가 약 4,000 내지 약 40,000 cP(25°C에서 1% 수용액인 경우)인 것을 포함한다. 세 가지 구체적인 예는 카르보폴(CARBOPOL™) 등급 971P, 974P 및 934P(미국 오하이오주 클리블랜드 소재의 더 루브리졸 코포레이션(The Lubrizol Corporation)에 의해 판매됨)이다. 추가의 예는 미국 아이오와주 머스커틴 소재의 그레인 프로세싱 코포레이션(Grain Processing Corporation)으로부터 입수가능한 전분/아크릴레이트/아크릴아미드 공중합체인 워터 락(WATER LOCK)™으로 알려진 중합체이다.

[0150] 이를 중합체의 친수성 및 수팽윤성을 물의 침입으로 인해 경구 투여 후에 서브코트(subcoat)의 크기를 팽윤시킨다. 서브코트로부터의 활성제의 방출 속도는 주로 물 억제 속도와, 활성제가 용해되어 팽윤된 중합체로부터 확산되는 속도에 좌우되며, 이는 결국 제제 중의 활성제의 용해도 및 용해 속도, 활성제 입자 크기 및/또는 활성제 농도와 관련된다.

[0151] 적절한 "소수성" 재료는 수불용성 중성 또는 합성 왁스, 지방 알코올, 예컨대 라우릴, 미리스틸, 스테아릴, 세틸 또는 세토스테아릴 알코올, 지방산 및 지방산 에스테르를 포함한 이의 유도체, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세롤 모노올레이트, 아세틸화 모노글리세라이드, 스테아린, 팔미틴, 라우린, 미리스틴, 세틸 에스테르 왁스, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트, 수소화 피마자유, 면실유, 지방산 글리세라이드(모노-, 다이- 및 트라이-글리세라이드), 경화 지방, 탄화수소, 일반 왁스, 스테아르산, 스테아릴 알코올, 탄화수소 골격을 갖는 재료, 및 전술한 재료 중 하나 이상을 포함하는 조합이다. 적절한 왁스는 밀랍, 글리코

왁스(Glycowax)®(론자(Lonza) 제의 N,N'-다이스테아로일에틸렌다이아민), 캐스터 왁스(castor wax), 카나우바 왁스 및 왁스상 물질을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0152] 본 명세서에 기재된 고형 제제는 장용 코팅, 즉, 위장관의 장에서의 화합물의 방출에 영향을 미치는 장용 코팅을 사용하는 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물의 경우 제제로서 포함한다. "장용 코팅된" 약물 또는 정제는 위에서는 그대로 남아 있지만 일단 장(일 실시 형태에서는 소장)에 도달하면 약물을 용해시키고 방출하는 물질, 즉, "장용 코팅"으로 코팅된 약물 또는 정제를 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 "장용 코팅"은 치료적 활성제를 제제로서 또는 입자로서 둘러싸는 물질, 예컨대 중합체 물질 또는 물질들이다. 전형적으로, 장용 코팅제의 상당량 또는 전부는 장에서의 치료적 활성제의 용해 지연을 달성하도록 치료적 활성제가 제제로부터 방출되기 전에 용해된다. 장용 코팅은 예를 들어, 문헌[Loyd, V. Allen; Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Twenty-first Ed., Pharmaceutical Press, 2005]; 및 문헌[P.J. Tarcha, Polymers for Controlled Drug Delivery, Chapter 3, CRC Press, 1991]에 논의되어 있다. 장용 코팅을 약제학적 조성물에 적용하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어 미국 특허 공개 제2006/0045822호에 개시된 방법을 포함한다.

[0153] 상기 제제는 임의로 다른 부형제(들)와 혼합되는 화합물 (I) 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염(또는 이의 임의의 실시 형태)의 과립, 분말, 펠릿, 비드 또는 입자를 함유하는 압축 또는 성형 또는 압출 정제(장용 코팅으로 코팅되거나 코팅되지 않음)일 수 있고, 이들은 적어도 상기 정제 및/또는 화합물 (I) 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 과립, 분말, 펠릿, 비드 또는 입자가 코팅된다면, 그 자체가 장용 코팅으로 코팅되거나 코팅되지 않는다. 상기 경구 제제는 또한, 임의로 다른 부형제(들)와 혼합되는 화합물 (I) 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염(또는 이의 임의의 실시 형태)의 펠릿, 비드 또는 과립을 함유하는 캡슐일 수 있다. 원래 장용 코팅으로 사용된 코팅의 일부 예로는 밀랍 및 글리세릴 모노스테아레이트; 밀랍, 셀락 및 셀룰로스, 세틸 알콜, 매스틱(mastic) 및 셀락, 및 셀락 및 스테아르산(미국 특허 제2,809,918호); 폴리비닐아세테이트 및 에틸 셀룰로스(미국 특허 제3,835,221호)가 있다. 최근에는, 사용되는 장용 코팅은 폴리메타크릴산 에스테르의 중성 공중합체(유드라짓(Eudragit) L30D)(문헌[F.W. Goodhart et al, Pharm. Tech., p. 64-71, April, 1984]), 메타크릴산과 메타크릴산메틸 에스테르의 공중합체(유드라짓 S), 스테아르산 금속염을 함유하는 폴리메타크릴산 에스테르의 중성 공중합체(메타(Mehta) 등의 미국 특허 제4,728,512호 및 제4,794,001호 참조), 셀룰로스 아세테이트 석시네이트 및 하이프로멜로스 프탈레이트이다.

[0154] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체는 이온성 카르복실산 중합체이다. 다른 실시 형태에서, 중합체 및 이의 상용성 혼합물, 및 이들의 특성 중 일부는 다음을 포함하지만 이에 한정되지 않는다:

[0155] **셀락:** 정제 락(lac)으로도 불리우며, 곤충의 수지상 분비물로부터 얻어지는 정제물이다. 이러한 코팅은 pH >7의 배지에서 용해됨;

[0156] **아크릴 중합체:** 아크릴 중합체의 성능(주로 체액에서의 이의 용해도)은 치환의 정도 및 유형에 따라 달라질 수 있다. 적절한 아크릴 중합체의 예에는 메타크릴산 공중합체 및 메타크릴산암모늄 공중합체가 포함된다. 유드라짓 계열 L, S, 및 RS(롬 파마(Rohm Pharma) 제로, 에보닉®으로 알려짐)는 유기 용매, 수분산액 또는 건조 분말에 가용화된 것으로 입수가능하다. 유드라짓 계열 RL, NE, 및 RS는 위장관에서 불용성이지만, 투과성이며, 주로 결장 표적화에 사용된다. 유드라짓 계열 L, L-30 D 및 S는 위에서 불용성이고, 장에서 용해됨;

[0157] **셀룰로스 유도체:** 적절한 셀룰로스 유도체의 예로는 에틸 셀룰로스; 셀룰로스의 부분 아세테이트 에스테르와 프탈산 무수물의 반응 혼합물이 있다. 성능은 치환의 정도 및 유형에 따라 달라질 수 있다. 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP)는 pH > 6에서 용해된다. 아쿠아테릭(Aquateric; FMC)는 수성계이며, 1 μm 미만의 입자를 갖는 분무 건조된 CAP 슈도라텍스(pseudolatex)이다. 아쿠아테릭의 다른 성분은 플루로닉, 트윈, 및 아세틸화 모노글리세라이드를 포함할 수 있다. 다른 적절한 셀룰로스 유도체에는 셀룰로스 아세테이트 트라이엘리테이트(이스트만(Eastman)); 메틸셀룰로스(퍼마코트(Pharmacoat), 메토셀); 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트(HPMCP); 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 석시네이트(HPMCS); 및 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS, 예를 들어, AQQAT(신에초))가 포함된다. 성능은 치환의 정도 및 유형에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, HP-50, HP-55, HP-55S 및 HP-55F 등급과 같은 HPMCP가 적합하다. 성능은 치환의 정도 및 유형에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트의 적절한 등급은 pH 5에서 용해되는 AS-LG(LF), pH 5.5에서 용해되는 AS-MG(MF) 및 더 높은 pH에서 용해되는 AS-HG(HF)를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 이러한 중합체는 과립, 또는 수분산액을 위한 미분으로 제공된다.

[0158] **폴리비닐아세테이트 프탈레이트(PVAP):** PVAP는 pH >5에서 용해되며, 수증기 및 위액에 대해 훨씬 더 투과성이다. 상기 중합체 및 이의 pH 의존성 용해도에 대한 상세한 설명은

<http://pop.www.capsugel.com/media/library/enteric-coated-hard-gelatin-capsules.pdf>에 있는 칼 토마(Karl Thoma) 및 캐롤라인 베흐톨트(Karoline Bechtold) 교수의 "Enteric coated hard gelatin capsules"라는 제목의 논문에서 찾을 수 있다.

[0159]

일 실시 형태에서, 장용 코팅은 아크릴산, 메타크릴산 또는 에타크릴산 중합체 또는 공중합체, 셀룰로스 아세테이트(및 이의 석시네이트 및 프탈레이트 유도체), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시에틸 에틸 셀룰로스 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 테트라하이드로프탈레이트, 아크릴 수지 또는 셀락으로 제조된다. 다른 실시 형태에서, 중합체는 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP; 6보다 큰 pH에서 용해됨), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP, pH 5에서 분해됨), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트(HPMCP, 등급 HP50은 pH 5에서 분해되고, HP50은 pH 5.5에서 분해됨), 메틸아크릴산 공중합체(유드라짓 L 100 및 L12.5는 약 6 내지 약 7에서 분해되고, 유드라짓 L-30 및 L100-55는 5.5보다 큰 pH에서 분해되며, 유드라짓 S100, S12.5 및 FS 30 D는 7보다 큰 pH에서 분해됨)로부터 선택된다.

[0160]

일부 실시 형태에서, 장용 코팅은 가소제 및 가능하게는 다른 코팅 부형제, 예를 들어 착색제, 탤크 및/또는 스테아르산마그네슘을 함유할 수 있고, 통상 함유하며, 이들은 당업계에 잘 알려져 있다. 적절한 가소제에는 트라이에틸 시트레이트(시트로플렉스(Citroflex) 2), 트라이아세틴(글리세릴 트라이아세테이트), 아세틸 트라이에틸 시트레이트(시트로플렉스 A2), 카르보왁스(Carbowax) 400(폴리에틸렌 글리콜 400), 다이에틸 프탈레이트, 트라이부틸 시트레이트, 아세틸화 모노글리세라이드, 글리세롤, 지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜 및 다이부틸 프탈레이트가 포함된다. 특히, 이온성 카르복실 아크릴 중합체는 통상 약 10 중량% 내지 약 25 중량%의 가소제, 특히 다이부틸 프탈레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 트라이에틸 시트레이트 및 트라이아세틴을 함유할 것이다.

[0161]

코팅을 적용하기 위해 유동층 또는 워스터(Wurster) 코터, 또는 스프레이 또는 팬 코팅과 같은 종래의 코팅 기술이 이용된다. 코팅 두께는 경구 제제가 장관에서의 원하는 전달 부위에 도달할 때까지 온전하게 유지되도록 보장하기에 충분해야 한다. 가소제의 양은 정제가 필요한 경우, 장용 코팅층(들)으로 피복된 펠릿의 내산성이 펠릿을 정제로 압축하는 동안 현저하게 감소하지 않도록, 예를 들어 비커스 경도로 예시된, 장용 코팅층(들)의 기계적 성질, 즉, 가요성 및 경도가 조절되는 식으로 각각의 장용 코팅층 및 상기 중합체(들)의 도포량에 대해 최적화된다. 가소제의 양은 통상적으로 장용 코팅층 중합체(들)의 약 5 중량% 초과이다. 일 실시 형태에서, 가소제의 양은 장용 코팅층 중합체(들)의 약 15 중량% 내지 50 중량%이다. 다른 실시 형태에서, 가소제의 양은 장용 코팅층 중합체(들)의 약 20 중량% 내지 약 50 중량%이다. 적용된 장용 코팅의 최대 두께는 보통 처리 조건 및 원하는 용해 프로파일에 의해서만 제한된다.

[0162]

착색제, 계면활성제, 부착방지제, 소포제, 윤활제(예를 들어, 카나우바 왁스 또는 PEG) 및 다른 첨가제를 가소제 외에 코팅에 첨가하여, 코팅제를 가용화시키거나 분산시키고, 코팅 성능 및 코팅된 제품을 개선할 수 있다. 장용 코팅의 용해를 촉진시키기 위해, 절반 두께의 장용 중합체(예를 들어, 유드라짓 L30 D-55)의 이중 코팅이 도포될 수 있으며, 내부 장용 코팅은 약 10% 시트르산의 존재 하에 약 pH 6.0 이하의 완충제를 가질 수 있고, 이어서 표준물질 유드라짓 L30 D-55의 최종층이 도포될 수 있다. 류(Liu) 및 바짓(Basit)은 각각의 절반 두께의 일반적인 장용 코팅인 2개의 장용 코팅층을 도포하여, 단일층으로 도포되고 완충되지 않은 유사한 코팅계에 비해 장용 코팅 용해를 촉진시킬 수 있었다(문헌[Liu, F. and Basit, A. Journal of Controlled Release. 147 (2010) 242-245]). 장용 코팅의 온전성(intactness)은 예를 들어, 마이크로펠릿 내의 약물의 분해에 의해 측정될 수 있다. 장용 코팅된 투여 제형 또는 펠릿은 USP에 기재된 바와 같이, 우선 위액에서의 용해 시험으로 시험하고, 별도로 장액에서 시험하여 그 기능을 판단할 수 있다. 첨가제, 예를 들어 분산제, 착색제, 착색 중합체(예를 들어, 폴리(에틸아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트)), 점착방지제 및 소포제가 또한 장용 코팅층(들)에 포함될 수 있다. 막 두께를 증가시키고 산성 위액이 산 민감성 물질로 확산되는 것을 감소시키기 위해 다른 화합물들이 첨가될 수 있다.

[0163]

본 명세서에 개시된 제제는 달리 명시되지 않는 한, 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제(들), 예컨대 결합제, 계면활성제, 희석제, 완충제, 부착방지제, 유동촉진제(glidant), 친수성 또는 소수성 중합체, 지연제, 안정화제 또는 안정제, 봉해제 또는 초봉해제(superdisintegrant), 분산제, 항산화제, 소포제, 충전제, 향미제, 착색제, 윤활제, 흡수제, 방부제, 가소제 또는 감미제, 또는 이들의 혼합물을 함유하며, 이들은 약물 분자(또는 본 명세서에 개시된 이의 실시 형태) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 약제학적으로 사용될 수 있는 제제 내로 가공 처리하는 것을 용이하게 한다. 약제학적으로 허용가능한 부형제는 코팅 및/또는 코어에 있을 수 있다. 임의의 잘 알려진 기술 및 부형제가 적합한 것으로서 그리고 당업계에서 이해되는 바와 같이 사용될 수

있으며, 예를 들어, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Twenty-first Ed., (Pharmaceutical Press, 2005); Liberman, H. A., Lachman, L., and Schwartz, J.B. Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Vol. 1-2 Taylor & Francis 1990; 및 R.I. Mahato, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Second Ed. (Taylor & Francis, 2012)]을 참조한다.

[0164] 일부 실시 형태에서, 제제는 하나 이상의 pH 조절제 또는 완충제, 예를 들어 아세트산, 봉산, 시트르산, 락트산, 인산, 염산과 같은 산; 수산화나트륨, 인산나트륨, 봉산나트륨, 시트르산나트륨, 아세트산나트륨, 락트산나트륨 및 트리스-하이드록시메틸아미노메탄과 같은 염기; 및 시트레이트/엑스트로스, 중탄산나트륨, 염화암모늄 등과 같은 완충제를 포함할 수 있다. 이러한 산, 염기 및 완충제는 조성물의 pH를 허용가능한 범위로 유지시키는데 필요한 양으로 포함된다.

[0165] 일부 실시 형태에서, 제제는 조성물의 삼투압을 허용가능한 범위로 만든는데 필요한 양으로 하나 이상의 염을 포함할 수도 있다. 이러한 염에는 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온 및 염화물, 시트르산염, 아스코르브산염, 봉산염, 인산염, 중탄산염, 황산염, 티오황산염 또는 중아황산염 음이온을 갖는 것들이 포함되며; 적절한 염에는 염화나트륨, 염화칼륨, 티오황산나트륨, 중아황산나트륨 및 황산암모늄이 포함된다.

[0166] 일부 실시 형태에서, 제제는 수분산액의 응집, 완성된 막의 기포를 유발하거나 일반적으로 가공 처리에 악영향을 미칠 수 있는 가공 처리 중의 발포를 줄이기 위해 하나 이상의 소포제를 포함할 수도 있다. 예시적인 소포제에는 실리콘 에멀션 및 소르비탄 세스퀴올레아이드가 포함된다.

[0167] 일부 실시 형태에서, 제제는 하나 이상의 산화방지제, 예를 들어 비티올 산화방지제, 예를 들어 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 아스코르브산나트륨, 아스코르브산 및 토코페롤을 포함할 수도 있다. 특정 실시 형태에서, 산화방지제는 필요에 따라, 화학적 안정성을 향상시킨다.

[0168] 일부 실시 형태에서, 제제는 미생물 활성을 억제하기 위해 하나 이상의 방부제를 포함할 수도 있다. 적절한 방부제에는 수은 함유 물질, 예컨대 메르펜 및 티오메르살; 안정화된 이산화염소; 및 사차 암모늄 화합물, 예컨대 염화벤잘코늄, 브롬화세틸트리메틸암모늄 및 염화세틸피리디늄이 포함된다.

[0169] 일부 실시 형태에서, 제제는 하나 이상의 결합제를 포함할 수도 있다. 결합제는 응집성을 부여하고, 예를 들어 알긴산 및 이의 염; 셀룰로스 유도체, 예컨대 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스(예를 들어, 메토셀®), 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스(예를 들어, 클루셀®), 에틸셀룰로스(예를 들어, 에토셀(Ethocel)®) 및 미세결정질 셀룰로스(예를 들어, 아비셀®); 미세결정질 텍스트로스; 아밀로스; 마그네슘 알루미늄 실리케이트; 다당류 산; 벤토나이트; 젤라틴; 폴리비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체; 크로스포비돈; 포비돈; 전분; 프리젤라틴화 전분; 트래거캔스, 텍스트린, 말토텍스트린, 당, 예컨대 수크로스(예를 들어, 다이팍(Dipac)®), 글루코스, 텍스트로스, 당밀, 만니톨, 소르비톨, 자일리톨(예를 들어, 자일리탭(Xylitab)®) 및 락토스; 천연 또는 합성 검, 예컨대 아카시아, 트래거캔스, 가터 검, 이사폴 허스크의 점액질(mucilage of isapol husks), 폴리비닐피롤리돈(예를 들어, 폴리비돈(Polyvidone)® CL, 콜리돈® CL, 폴리플라스돈® XL-10), 낙엽송 아라보갈락탄, 비검(Veegum)®, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 옥사이드, 왁스, 알긴산나트륨 등을 포함한다.

[0170] 일반적으로, 약 10% 내지 약 70%의 결합제 레벨이 분말 충전된 젤라틴 캡슐 제제에 사용된다. 정제 제제의 결합제 사용량 레벨은 직접 압축, 습식 과립화, 롤러 압축, 또는 기타 부형제, 예컨대 그 자체가 적당한 결합제로서 작용할 수 있는 충전제의 사용량에 따라 달라진다. 당해 분야의 숙련된 조제사는 제제에 대한 결합제 레벨을 결정할 수 있지만, 정제 제제에서 약 70% 이하의 결합제 사용량 레벨이 일반적이다.

[0171] 일부 실시 형태에서, 제제는 분산제 및/또는 점도 조절제를 포함할 수도 있다. 분산제 및/또는 점도 조절제는 액체 매질을 통한 약물의 확산 및 균질성 또는 과립화 방법 또는 블렌드 방법을 조절하는 물질을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 이를 제제는 또한 코팅 또는 침식 매트릭스의 유효성을 촉진한다. 예시적인 확산 촉진제/분산제는 예를 들어, 친수성 중합체, 전해질, 트윈® 20, 60 또는 80, PEG, 폴리비닐피롤리돈(PVP; 상업적으로는 플라스돈®으로 알려짐), 및 탄수화물계 분산제, 예컨대, 하이드록시프로필 셀룰로스(예를 들어, HPC, HPC-SL 및 HPC-L), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(예를 들어, HPMC K100, RPMC K4M, HPMC K15M 및 HPMC K100M), 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 메틸셀룰로스, 트라이에틸셀룰로스, 하이드록시에틸-셀룰로스, 하이드록시프로필-셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필-메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트(HPMCAS), 비결정질 셀룰로스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 트리에탄올아민, 폴리비닐알코올(PVA), 비닐 피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S630), 에틸렌 옥사이드 및 포름알데히드와의 4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)-페

놀 중합체(틸록사폴로도 알려짐), 폴록사머(예를 들어, 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 블록 공중합체인 플루로닉스(Pluronics)® F68, F88, 및 F108); 및 폴록사민(예를 들어, 폴록사민(Poloxamine)® 908으로도 알려져 있고, 프로필렌 옥사이드와 에틸렌 옥사이드를 에틸렌다이아민에 순차적으로 첨가하여 유도된 사자용성 블록 공중합체인 테트로닉(Tetronic)® 908 (바스프 코포레이션, 미국 뉴저지주 파시파니 소재)), 폴리비닐피롤리돈 K12, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25 또는 폴리비닐피롤리돈 K30, 폴리비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S-630), 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜은 분자량이 약 300 내지 약 6000, 약 3350 내지 약 4000, 또는 약 7000 내지 5400일 수 있음), 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 알긴산나트륨, 검, 예컨대 트래거캔스 검 및 아카시아 검, 구아 검, 잔탄 검을 포함한 잔탄, 당, 셀룰로스 유도체, 예컨대 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 알긴산나트륨, 폴리에톡시화 소르비탄 모노라우레이트, 폴리에톡시화 소르비탄 모노라우레이트, 포비돈, 카보머, 폴리비닐알코올(PVA), 알기네이트, 키토산 및 이들의 조합을 포함한다.

[0172]

일부 실시 형태에서, 제제는 전달 전에 대상으로 하는 화합물을 희석시키는데 사용되는 화합물을 지칭하는 하나 이상의 "희석제"를 포함할 수도 있다. 희석제는 보다 안정한 환경을 제공할 수 있기 때문에, 화합물을 안정화시키는데 사용될 수도 있다. 인산염 완충 식염수를 포함하지만 이에 한정되지 않는 완충액에 용해된 염(또한 pH 조절 또는 유지를 제공할 수 있음)이 당업계에서 희석제로서 사용된다. 특정 실시 형태에서, 희석제는 조성물의 벌크를 증가시켜, 압축을 용이하게 하거나 캡슐 충전을 위한 균질한 블렌드에 대해 충분한 벌크를 형성시킨다. 이러한 화합물에는 예를 들어, 락토스, 전분, 만니톨, 소르비톨, 텍스트로스, 미세결정질 셀룰로스, 예를 들어 아비셀®; 인산수소칼슘, 제2인산칼슘 이수화물; 인산삼칼슘; 인산칼슘; 무수 락토스; 분무 건조 락토스; 프리젤라틴화 전분; 압축성 당, 예컨대 다이파®(암스타(Amstar)); 하이드록시프로필-메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트; 수크로스계 희석제; 정제 설탕(confectioners' sugar); 일염기성 황산칼슘 일수화물, 황산칼슘 이수화물; 락트산칼슘 삼수화물; 텍스트레이트; 가수분해 곡물 고형물; 아밀로스; 분말 셀룰로스; 탄산칼슘; 글리신; 카울린; 만니톨, 염화나트륨; 이노시톨; 벤토나이트 등이 포함된다.

[0173]

일부 실시 형태에서, 제제는 친수성/소수성(물/오일) 계면에 축적되어 계면의 표면 장력을 낮출 수 있는 장쇄분자인 표면 활성제 또는 계면활성제를 함유할 수 있다. 결과적으로, 이들은 에멀젼을 안정화시킬 수 있다. 일부 실시 형태에서, 계면활성제는 트윈®(폴리옥시에틸렌 소르베이트) 계열의 계면활성제, 스펜(Span)®(소르비탄 장쇄 카복실산 에스테르) 계열의 계면활성제, 플루로닉®(에틸렌 또는 프로필렌 옥사이드 블록 공중합체) 계열의 계면활성제, 라브라솔(Labrasol)®, 라브라필(Labrafil)® 및 라브라팍(Labrafac)®(각각 폴리글리콜화글리세라이드) 계열의 계면활성제, 올레산, 스테아르산, 라우르산 또는 다른 장쇄 카복실산의 소르비탄 에스테르, 폴록사머(폴리에틸렌-폴리프로필렌 글리콜 블록 공중합체 또는 플루로닉®), 다른 소르비탄 또는 수크로스 장쇄 카복실산 에스테르, 모노 및 다이글리세라이드, 카프릴릭/카프릭 트라이글리세라이드의 PEG 유도체 및 이들의 혼합물 또는 상술한 것들 중 둘 이상의 혼합물을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 계면활성제 상은 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레이트(트윈 80®)와 소르비탄 모노올레이트(스판 80®)의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0174]

일부 실시 형태에서, 제제는 위장액과 접촉했을 때 제제의 용해 및 분산 둘 다를 포함하는 하나 이상의 "붕해제"를 포함할 수도 있다. "붕해 제제" 또는 "붕해제"는 물질의 분해 또는 붕해를 촉진한다. 붕해제의 예는 전분, 예를 들어 옥수수 전분 또는 감자 전분과 같은 천연 전분, 프리젤라틴화 전분, 예컨대 내셔널(National) 1551 또는 전분글리콜산나트륨, 예컨대 프로모겔(Promogel)® 또는 엑스플로랩®, 셀룰로스, 예컨대 목제품, 메틸 결정질 셀룰로스, 예를 들어 아비셀®, 아비셀® PH101, 아비셀® PH102, 아비셀® PH105, 엘세메(Elceme)® P100, 엠크오셀(Emcoce1)®, 비바셀(Vivace1)® 및 솔카-플록(Solka-Floc)®, 메틸셀룰로스, 크로스카멜로스, 또는 가교 셀룰로스, 예컨대 가교 나트륨 카르복시메틸-셀룰로스(Ac-다이-콜®), 가교 카르복시메틸셀룰로스, 또는 가교 크로스카멜로스, 가교 전분, 예컨대 전분글리콜산나트륨, 가교 중합체, 예컨대 크로스포피돈, 가교 폴리비닐피롤리돈, 알기네이트, 예컨대 알긴산 또는 알긴산의 염, 예컨대 알긴산나트륨, 점토, 예컨대 비검® HV(규산알루미늄마그네슘), 검, 예컨대 한천, 구아, 로커스트 빙, 카라야, 퀘틴, 또는 트래거캔스, 전분글리콜산나트륨, 벤토나이트, 천연 스펜지, 계면활성제, 수지, 예컨대 양이온 교환 수지, 시트러스 펄프, 라우릴황산나트륨, 전분과 라우릴황산나트륨의 조합 등을 포함한다.

[0175]

일부 실시 형태에서, 제제는 침식 촉진제를 포함할 수도 있다. "침식 촉진제"는 위장액에서 특정 물질의 침식을 제어하는 물질을 포함한다. 침식 촉진제는 일반적으로 당업자에게 알려져 있다. 예시적인 침식 촉진제는 예를 들어, 친수성 중합체, 전해질, 단백질, 펩티드 및 아미노산을 포함한다.

[0176]

일부 실시 형태에서, 제제는 락토스, 탄산칼슘, 인산칼슘, 인산수소칼슘, 황산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 셀룰

로스 분말, 텍스트로스, 텍스트레이트, 텍스트란, 전분, 프리젤라틴화 전분, 수크로스, 자일리톨, 락티톨, 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨, 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 화합물을 포함하는, 본 명세서에서 충전제로도 명명되는 하나 이상의 충전제(filling agent)를 포함할 수도 있다.

[0177] 일부 실시 형태에서, 제제는 하나 이상의 향미제 및/또는 "감미제", 예를 들어 아카시아 시럽, 아세설팜 K, 알리탐, 아니스, 사과, 아스파탐, 바나나, 바바로아(Bavarian cream), 베리, 블랙커런트, 버터스카치, 시트르산칼슘, 장뇌, 카라멜, 체리, 체리 크림 초콜릿, 시나몬, 베를 겸, 시트러스, 시트러스 편치, 시트러스 크림, 솜사탕, 코코아, 콜라, 쿨 체리, 쿨 시트러스, 사이클라메이트, 실라메이트, 텍스트로스, 유칼립투스, 유게놀, 과당, 프루트 편치, 생강, 글리시레티네이트, 감초(리코리쉬(llicorice)) 시럽, 포도, 자몽, 꿀, 아이소말트, 레몬, 라임, 레몬 크림, 모노암모늄 글리시리지네이트, 말톨, 만니톨, 메이플, 마시멜로, 멘톨, 민트 크림, 믹스트 베리, 네오헤스페리딘 DC, 네오팜, 오렌지, 배, 복숭아, 페퍼민트, 페퍼민트 크림, 파우더, 라즈베리, 루트비어, 럼, 사카린, 사프란, 소르비톨, 스피어민트, 스피어민트 크림, 딸기, 딸기 크림, 스테비아, 수크랄로스, 수크로스, 사카린나트륨, 사카린, 아스파탐, 아세설팜 칼륨, 만니톨, 탈린, 실리톨, 수크랄로스, 소르비톨, 스위스 크림, 타가토스, 탄제린, 타우마틴, 투티 푸르티, 바닐라, 호두, 수박, 야생 체리, 윈터그린, 자일리톨 또는 이들 향료 성분의 임의의 조합, 예를 들어 아니스-멘톨, 체리-아니스, 시나몬-오렌지, 체리-시나몬, 초콜릿-민트, 꿀-레몬, 레몬-라임, 레몬-민트, 멘톨-유칼립투스, 오렌지-크림, 바닐라-민트 및 이들의 혼합물을 포함할 수도 있다.

[0178] 일부 실시 형태에서, 제제는 물질의 부착 또는 마찰을 방지, 감소 또는 억제하는 화합물인 하나 이상의 윤활제 및/또는 유동촉진제를 포함할 수도 있다. 예시적인 윤활제는 예를 들어, 스테아르산, 수산화칼슘, 텔크, 낫트륨 스테아릴 푸마레이트, 탄화수소, 예컨대 광유, 또는 경화식물유, 예컨대 수소화 대두유, 고급 지방산 및 이들의 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 염, 예컨대 알루미늄, 칼슘, 마그네슘, 아연, 스테아르산, 스테아르산나트륨, 글리세롤, 텔크, 왁스, 봉산, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 류신, 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, PEG4000) 또는 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 예컨대 카르보왁스®, 올레산나트륨, 벤조산나트륨, 글리세릴 베헤네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴황산마그네슘 또는 라우릴황산나트륨, 콜로이드 실리카, 예컨대 실로이드(Syloid)®, 카브-오-실(Cab-O-Sil)®, 옥수수 전분과 같은 전분, 실리콘유, 계면활성제 등을 포함한다.

[0179] 일부 실시 형태에서, 제제는 트라이아세틴, 시트르산트라이에틸, 올레산에틸, 카프릴산에틸, 라우릴황산나트륨, 나트륨 도큐세이트, 비타민 E TPGS, 다이메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, N-하이드록시에틸피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 사이클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔(Captisol)®, 에탄올, n-부탄올, 아이소프로필 알코올, 콜레스테롤, 담즙산염, 폴리에틸렌 글리콜 200-600, 글리코푸를, 트랜스큐톨(transcuto1), 프로필렌 글리콜, 다이메틸 아이소소르바이드 등과 같은 화합물을 포함하는 하나 이상의 가용화제를 포함할 수도 있다. 일부 실시 형태에서, 가용화제는 비타민 E TPGS 및/또는 캡티솔®이다.

[0180] 일부 실시 형태에서, 제제는 폴리비닐피롤리돈, 예를 들어 폴리비닐피롤리돈 K112, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25 또는 폴리비닐피롤리돈 K30, 비닐 피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S630), 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜은 분자량이 약 300 내지 약 6000, 약 3350 내지 약 4000, 또는 약 7000 내지 약 5400일 수 있음), 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 폴리소르베이트-80, 하이드록시에틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 겸, 예컨대 트래거캔스 겸 및 아카시아 겸, 구아 겸, 잔탄 겸을 포함한 잔탄, 당, 셀룰로스 유도체, 예컨대 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 알긴산나트륨, 폴리에톡시화 소르비탄 모노라우레이트, 폴리에톡시화 소르비탄 모노라우레이트, 포비돈 등과 같은 화합물을 포함하는 하나 이상의 혼탁화제를 포함할 수도 있다.

[0181] 특정 실시 형태에서, 제제는 라우릴황산나트륨, 나트륨 도큐세이트, 트윈 60 또는 80, 트라이아세틴, 비타민 E TPGS, 소르비탄 모노올레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트, 폴리소르베이트, 폴록사며, 담즙산염, 글리세릴 모노스테아레이트, 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 공중합체, 예를 들어 플루로닉®(바스프) 등과 같은 화합물을 포함하는 하나 이상의 계면활성제를 포함할 수도 있다. 일부 다른 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세라이드 및 식물유, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌(60) 수소화 피마자유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예를 들어 옥톡시놀 10, 옥톡시놀 40을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 계면활성제는 물리적 안정성을 향상시키기 위해 또는 다른 목적을 위해 포함될 수 있다.

[0182] 특정 실시 형태에서, 제제는 예를 들어, 메틸 셀룰로스, 잔탄 겸, 카르복시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀

룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트, 카보머, 폴리비닐 알코올 알기네이트, 아카시아, 키토산 및 이들의 조합을 포함하는 하나 이상의 점도 향상제를 포함할 수도 있다.

[0183] 일부 실시 형태에서, 제제는 올레산, 글리세릴 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 트라이에탄올아민 올레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 나트륨 도큐세이트, 올레산나트륨, 라우릴황산나트륨, 나트륨 도큐세이트, 트라이아세틴, 트윈 80, 비타민 E TPGS, 암모늄 염 등과 같은 화합물을 포함하는 하나 이상의 습윤제를 포함할 수도 있다.

[0184] 본 명세서에 기재된 고형 제제에 사용되는 부형제들 간에 상당한 중복이 있음을 알아야 한다. 따라서, 상기에 열거된 첨가제는 본 명세서에 기재된 고형 제제에 포함될 수 있는 부형제 종류의 단순한 예시로서 제한적이 아닌 것으로 간주되어야 한다. 이러한 부형제의 종류 및 양은 원하는 특정 성질에 따라 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

실시예

실시예 1

변형 방출 제제의 조성의 예

[0188] 화합물 (I)의 정제는 변형 방출 경구 제제이다. 본 발명은 정제 제제의 방출 조절(MR) 성능을 최적화하기 위한 "설계 공간" 개념을 이용한다. "설계 공간"은 용량, 약물 방출 조절제의 비율, 및 약물 방출 영역을 제어하고, 그에 따른 약물 방출 시간을 지연시키기 위한 중합체 코트 비율이 다양하고 3차원적이다.

[0189] 설계 공간 한계는 다음과 같다:

[0190] 1. 30 mg(저용량; D_L(D = 용량; L = 저)) 내지 100 mg(고용량; D_H(H = 고))의 다양한 용량 범위;

[0191] 2. 위 배출 후 약물 방출을 0.5 내지 1.5시간의 범위로 조절하기 위한 약물 방출 조절제(용해 보조제). 약물 방출 조절제는 하이프로멜로스 K100 프리미엄 LV이며, 0%(용해 조절이 A_F임; F = 고속; 약물 방출 조절제 없음) 내지 35%(용해 조절은 A_S임; S = 저속; 35% 약물 방출 조절제)로 변화될 것임; 및

[0192] 3. 위 배출 후 약물 방출을 조절하기 위한 장용 중합체 코트(예를 들어, 유드라짓 L30 D-55) 비율 7%(P_F; F = 고속) 내지 16%(P_s; S = 저속).

[0193] 화합물 (I)의 정제는 '설계 공간' 내에서 선택되는 단위 용량으로 제조될 수 있다. 100 mg보다 큰 용량이 필요한 경우, 다중 용량 단위가 투여될 수 있다.

[0194] 설계 공간이 도 2에 도시되어 있다.

[0195] "설계 공간"의 극치에 대한 조성 세부 사항 하에서, 표 1 및 표 2에 나타낸 바와 같이, 화합물 (I)의 제제 성분 질량, 하이프로멜로스 K100 프리미엄 LV 및 유드라짓 L30 D55를 변화시킬 수 있다. "설계 공간" 내의 임의의 중간 제제가 제조될 수 있다. 제제의 모든 다른 성분은 일정하게 유지되거나 정제의 중량을 유지하도록 조정될 것이다.

[0196]

[표 1]

화합물 (I)의 MR 정제, 코너 1, 2, 3 및 4의 조성

성분	정제 당 양, (mg) 코너 1	정제 당 양, (mg) 코너 2	정제 당 양, (mg) 코너 3	정제 당 양, (mg) 코너 4
화합물 (I)의 제제 성분	30.00	30.00	30.00	30.00
미결정질 셀룰로스 PH101	347.15	172.15	172.15	347.15
하이프로멜로스 K100	-	175.00	175.00	-
프리미엄 LV				
만니톨(페얼리톨) 100SD	112.85	112.85	112.85	112.85
크로스포비돈 CL	5.00	5.00	5.00	5.00
스테아릴푸마르산나트륨	5.00	5.00	5.00	5.00
코어 정제의 총 중량	500.0	500.0	500.0	500.0
오파드라이 II 황색	17.50	17.5	17.50	17.50
서브코팅된 정제의 총 중량	517.5	517.5	517.5	517.5
유드라짓 L30 D55	28.53	28.53	65.25	65.25
플라스아크릴	5.64	5.64	12.89	12.89
폴리소르베이트 80	2.04	2.04	4.66	4.66
코팅된 정제의 총 중량	553.7	553.7	600.3	600.3

[0197]

코너 1 - 제제 1 저용량, 속방성 코어, 고속 코트

[0199]

코너 2 - 제제 2 저용량, 서방성 코어, 고속 코트

[0200]

코너 3 - 제제 3 저용량, 서방성 코어, 저속 코트

[0201]

코너 4 - 제제 4 저용량, 속방성 코어, 저속 코트

[0202]

[표 2]

화합물 (I)의 MR 정제, 코너 5, 6, 7 및 8의 조성

성분	정제 당 양, (mg) 코너 5	정제 당 양, (mg) 코너 6	정제 당 양, (mg) 코너 7	정제 당 양, (mg) 코너 8
화합물 (I)	100.00	100.00	100.00	100.00
미결정질 셀룰로스 PH101	347.15	347.15	172.15	172.15
하이프로멜로스 K100 프리미엄 LV	-	-	175.00	175.00
만니톨(페얼리톨) 100SD	42.85	42.85	42.85	42.85
크로스포비돈 CL	5.00	5.00	5.00	5.00
스테아릴푸마르산나트륨	5.00	5.00	5.00	5.00
코어 정제의 총 중량	500.0	500.0	500.0	500.0
오파드라이 II 황색	17.50	17.50	17.50	17.50
서브코팅된 정제의 총 중량	517.5	517.5	517.5	517.5
유드라짓 L30 D55	65.25	28.53	28.53	65.25
플라스아크릴	12.89	5.64	5.64	12.89
폴리소르베이트 80	4.66	2.04	2.04	4.66
코팅된 정제의 총 중량	600.3	553.7	553.7	600.3

코너 5

- 제제 5 고용량, 속방성 코어, 저속 코트

[0204]

코너 6 - 제제 6 고용량, 속방성 코어, 고속 코트

[0205]

코너 7 - 제제 7 고용량, 서방성 코어, 고속 코트

[0206]

코너 8 - 제제 8 고용량, 서방성 코어, 저속 코트

실시예 2

약물 용해 및 pH 변화에 대한 일반적인 절차: 정제를 산성 배지(pH 2)에 넣고 2시간 동안 그 안에 유지한다. 그 후 포스페이트 완충액을 첨가하여, pH를 6.0으로 변화시킨다. 정제 코팅은 이 pH에서 용해되고; 정제가 분해되고 약물이 방출된다. pH 변화 전에, 즉, 산성 배지에서, 약물의 약 10% 미만이 방출된다. HPLC를 사용하

여, 용해 프로파일을 얻는다.

실시예 3

[0210] 코너 1의 제제(30 mg, 저용량 정제, 속방성 코어, 고속 코트, D_LAsP_F)의 용해 프로파일. pH 전환(pH 2에서 pH 6 으로) 후에 약물의 약 80%가 방출되는데 약 30분 내지 약 45분이 걸린다.

실시예 4

[0211] 코너 2의 제제(30 mg, 저용량 정제, 서방형 코어, 고속 코트, D_LAsP_F)의 용해 프로파일. pH 전환 후에 약물의 약 80%가 방출되는데 약 1시간이 걸린다.

실시예 5

[0212] 코너 3의 제제(30 mg, 저용량 정제, 서방형 코어, 저속 코트, D_LAsP_S)의 용해 프로파일. pH 전환 후에 약물의 약 80%가 방출되는데 약 1.5시간이 걸린다.

실시예 6

[0213] 코너 4의 제제(30 mg, 저용량 정제, 속방성 코어, 저속 코트, D_HAsP_S)의 용해 프로파일. pH 전환 후에 약물의 약 80%가 방출되는데 약 1.5시간이 걸린다.

실시예 7

[0214] 코너 5의 제제(100 mg, 고용량 정제, 속방성 코어, 저속 코트, D_HAsP_S)의 용해 프로파일. pH 전환 후에 약물의 약 80%가 방출되는데 약 45분이 걸린다.

실시예 8

[0215] 코너 6의 제제(100 mg, 고용량 정제, 속방성 코어, 고속 코트, D_HAsP_F)의 용해 프로파일. pH 전환 후에 약물의 약 80%가 방출되는데 약 30분 미만이 걸린다.

실시예 9

[0216] 코너 7의 제제(100 mg, 고용량 정제, 서방형 코어, 고속 코트, D_HAsP_F)의 용해 프로파일. pH 전환 후에 약물의 약 80%가 방출되는데 약 2시간 미만이 걸린다.

실시예 10

[0217] 코너 8의 제제(100 mg, 고용량 정제, 서방성 코어, 저속 코트, D_HAsP_S)의 용해 프로파일. pH 전환 후에 약물의 약 80%가 방출되는데 약 2시간이 걸린다.

실시예 11

[0218] 도 3은 실시예 3 내지 실시예 10에 상세히 기재된, 화합물 (I)의 "설계 공간" 변형 방출 정제 제제의 8개의 모든 코너의 용해 프로파일을 나타낸다.

실시예 12

[0219] 화합물 (I)의 코어 정제를 제조하기 위한 프로토콜: 화합물 (I)의 제제 성분, 미세결정질 셀룰로스 PH 101, 만니톨 100SD 및 하이프로멜로스 K100 프리미엄 LV(필요에 따라)를 칭량하여, 적절한 크기의 체를 통해 체질한다. 각각의 필요한 양을 적절한 크기의 블렌더에 옮겨, 기계적으로 혼합한다.

[0220] 크로스포비돈 CL을 칭량하여, 적절한 크기의 체를 통해 체질한다. 필요한 양의 크로스포비돈을 상술한 적절한 크기의 용기에 옮긴다.

[0221] 스테아릴푸마르산나트륨을 칭량하여, 적절한 크기의 체를 통해 체질한다. 필요한 양을 상술한 적절한 크기의 용기에 옮겨, 기계적으로 혼합한다. 이는 압축을 위한 화합물 (I)의 변형 방출 정제 블렌드를 제공한다.

[0222] 상술한 압축을 위한 화합물 (I)의 변형 방출 정제 블렌드를 개별적으로 칭량하여, 적절한 정제 프레스를 사용하여 압축을 위한 정제 다이에 옮긴다. 이는 화합물 (I)의 변형 방출 코어 정제를 제공한다.

[0232] 이러한 코어 정체를 용기 클로저(closure) 시스템에 넣는다.

실시예 13

[0234] 화합물 (I)의 변형 방출 프로토타입 정체를 제조하기 위한 프로토콜: 멸균수 중의 오파드라이 II 황색의 필요한 양을 세정(irrigation)을 위해 분산시킨다. 이를 균질해질 때까지 교반한다. 이는 서브코팅 혼탁액을 제공한다. 서브코트를 천공된 코팅 팬에서 서브코팅 혼탁액으로 화합물 (I)의 코어 정체에 적용한다.

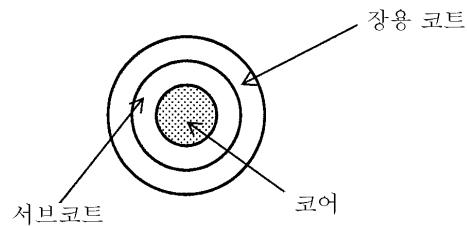
[0235] 폴리소르베이트 80을 세정을 위해 멸균수에 용해시킨다. 유드라짓 L30 D-55 및 플라스아크릴을 폴리소르베이트 용액에 분산시킨다. 혼합물을 균질해질 때까지 교반한다. 이는 장용 코팅 혼탁액을 제공한다.

[0236] 장용 코트를 천공된 코팅 팬에서 서브코팅 화합물 (I)의 변형 방출 정체 상에 적용한다. 코팅 정체를 경화시킨다. 이는 장용 코팅 화합물 (I)의 변형 방출 정체를 제공한다. 모든 허용가능한 정체를 최종 용기 클로저에 넣고 라벨을 붙인다.

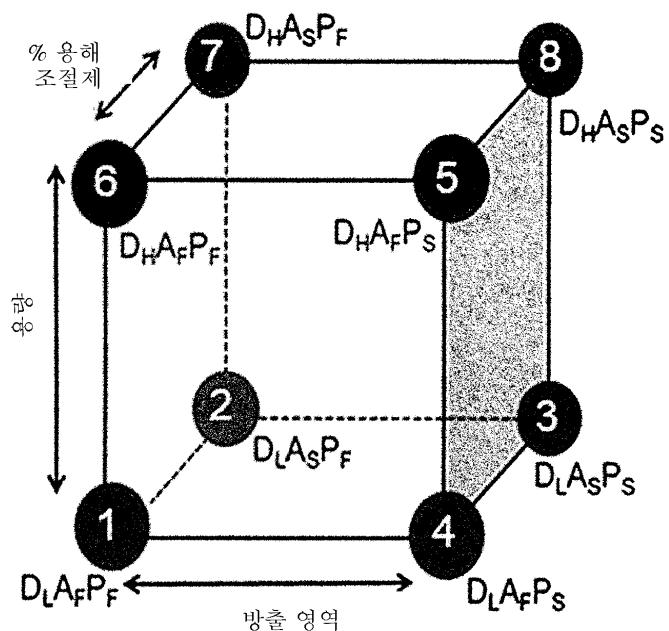
[0237] 전술한 개시 내용은 명확성 및 이해를 목적으로, 실례 및 예로서 다소 상세하게 설명되었다. 따라서, 상기 설명은 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 본 발명의 범위는 상기 설명을 참조하지 않고 결정되어야 하지만, 대신에 하기의 첨부된 청구범위를 참조하여 그러한 청구범위가 부여되는 등가물의 전체 범위와 함께 결정되어야 한다.

도면

도면1



도면2



D = 용량($D_L - D_H$); L = 저; H = 고
 A = 용해조절 ($A_F - A_S$); F = 고속; S = 저속
 P = 종합체 코트($P_F - P_S$); F = 고속; S = 저속

도면3

