



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0029125

(43) 공개일자 2016년03월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/4025 (2006.01)

A61K 47/20 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01) A61K 9/28 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/2013 (2013.01)

A61K 31/4025 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7003426

(22) 출원일자(국제) 2014년07월07일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2016년02월05일

(86) 국제출원번호 PCT/US2014/045581

(87) 국제공개번호 WO 2015/006219

국제공개일자 2015년01월15일

(30) 우선권주장

61/843,799 2013년07월08일 미국(US)

(71) 출원인

에브비 인코포레이티드

미국 일리노이주 60064 놀스 시카고 놀스 위키건
로드 1

(72) 발명자

황 예

미국 일리노이주 60031 거니 엔. 섬머필드 드라이
브 33873

코스키 앤드류 케이.

미국 일리노이주 60169 호프만 에스테이즈 챗스위
스 레인 1325

피터슨 캐서린 이.

미국 일리노이주 60083 워즈워스 엔. 어거스타 드
라이브 2577

(74) 대리인

장훈

전체 청구항 수 : 총 36 항

(54) 발명의 명칭 **아트라센탄을 포함하는 안정화된 약제학적 용량형**

(57) 요약

본 개시는, (a) 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 임의로 다른 치료학적 제제를 포함하는 안정화된 약제학적 용량형; (b) 이러한 약제학적 용량형을 이용하여 신장병증, 만성 신장 질환, 및/또는 기타 병태를 치료하는 방법; (c) 이러한 약제학적 용량형, 및 임의로 다른 치료학적 제제를 포함하는 제2 약제학적 용량형을 포함하는 키트; (d) 이러한 약제학적 용량형의 제조 방법; 및 (e) 이러한 방법에 의해 제조된 약제학적 용량형에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/20 (2013.01)

A61K 47/38 (2013.01)

A61K 9/2018 (2013.01)

A61K 9/2054 (2013.01)

A61K 9/209 (2013.01)

A61K 9/2866 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

(a) 약 0.25mg 내지 약 1.25mg의 아트라센탄, 또는 등가량의 이의 약제학적으로 허용되는 염(여기서, 안정한 고체 약제학적 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.05중량% 내지 약 2.0중량%이다);

(b) 약제학적으로 허용되는 항-산화제(여기서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 항-산화제의 몰비는 약 10:1 내지 약 1:10이다); 및

(c) 약제학적으로 허용되는 희석제

를 포함하는, 안정한 고체 약제학적 용량형으로서,

상기 용량형 중의 아트라센탄의 분해는, 상기 용량형이 약 40℃ 및 약 75% 상대 습도에서 6개월의 보관 기간 동안 보관된 경우에 항-산화제가 결여된 그 외에는 동일한 용량형에서의 아트라센탄의 분해 미만인, 안정한 고체 약제학적 용량형.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 항-산화제가, 아트라센탄의 산화 환원 전위 미만이고 약 550mV를 초과하는 산화 환원 전위를 갖는, 용량형.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 항-산화제가, L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르인, 용량형.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 용량형 중의 항-산화제의 중량 백분율이 약 0.05중량% 내지 약 1.0중량%인, 용량형.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 용량형이 결합제를 추가로 포함하는, 용량형.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 결합제가, 하이드록시메틸프로필셀룰로스, 하이드록시에틸프로필셀룰로스, 및 하이드록시프로필셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 용량형.

청구항 7

제5항에 있어서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 결합제의 중량 대 중량 비가 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 2:1 내지 약 25:1인, 용량형.

청구항 8

제5항에 있어서, 상기 용량형 중의 결합제의 중량 백분율이 약 1.0중량% 내지 약 10.0중량%인, 용량형.

청구항 9

제1항에 있어서,

아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 항-산화제의 몰비가 약 5:1 내지 약 1:5이고;

아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 결합제의 중량 대 중량 비가 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 1:1 내지 약 20:1인, 용량형.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 용량형이 봉해제를 추가로 포함하고; 상기 항-산화제에 대한 상기 봉해제의 중량 대 중량 비가 약 60:1 내지 약 3:1인, 용량형.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율이 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.3중량% 내지 약 0.8중량%인, 용량형.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 용량형이:

약 0.05중량% 내지 약 1.0중량%의 항-산화제; 및

약 1.0중량% 내지 약 10.0중량%의 결합제

를 포함하는, 용량형.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 용량형이:

(a) 약 0.05중량% 내지 약 1.0중량%의 항-산화제;

(b) 약 75중량% 내지 약 99중량%의 희석제;

(c) 약 1.0중량% 내지 약 10.0중량%의 약제학적으로 허용되는 결합제;

(d) 임의로, 약 1.0중량% 내지 약 10.0중량%의 약제학적으로 허용되는 봉해제;

(e) 임의로, 약 0중량% 내지 약 1.5중량%의 약제학적으로 허용되는 활택제; 및

(f) 임의로, 약 0중량% 내지 약 5.0중량%의 약제학적으로 허용되는 윤활제

를 포함하고;

상기 용량형의 모든 구성성분들에 대한 누적 중량 백분율은 100%와 동일한, 용량형.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 용량형이 정제인, 용량형.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 용량형이 반-투과성 컨테이너에 패키징되어 있는, 용량형.

청구항 16

(a) 약 0.25mg 내지 약 1.25mg의 아트라센탄, 또는 등가량의 이의 약제학적으로 허용되는 염(여기서, 안정한 고체 약제학적 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.05중량% 내지 약 2.0중량%이다);

(b) L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르(여기서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 상기 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 몰비는 약 10:1 내지 약 1:10이다); 및

(c) 약제학적으로 허용되는 희석제

를 포함하는, 안정한 고체 약제학적 용량형으로서,

상기 용량형 중의 아트라센탄의 분해는, 상기 용량형이 약 40℃ 및 약 75% 상대 습도에서 6개월의 보관 기간 동안 보관된 경우에 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르가 결여된 그 외에는 동일한 용량형에서의 아트라센탄의 분해 미만인, 안정한 고체 약제학적 용량형.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 용량형이, 하이드록시메틸프로필셀룰로스, 하이드록시에틸프로필셀룰로스, 및 하이드록시프로필셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 중합체성 결합제를 추가로 포함하는, 용량형.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 중합체성 결합제가 하이드록시프로필 메틸셀룰로스인, 용량형.

청구항 19

제16항에 있어서, 상기 용량형 중의 상기 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 중량 백분율이 약 0.05중량% 내지 약 1.0중량%인, 용량형.

청구항 20

제17항에 있어서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 상기 결합제의 중량 대 중량 비가 아트라센탄 유리 염기 등과 중량 기초로 약 2:1 내지 약 25:1인, 용량형.

청구항 21

제17항에 있어서, 상기 용량형 중의 상기 결합제의 중량 백분율이 약 1.0중량% 내지 약 10.0중량%인, 용량형.

청구항 22

제16항에 있어서, 상기 용량형이 붕해제를 추가로 포함하고; 상기 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르에 대한 상기 붕해제의 중량 대 중량 비가 약 60:1 내지 약 3:1인, 용량형.

청구항 23

제17항에 있어서,

아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 상기 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 몰비가 약 5:1 내지 약 1:5이고;

아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 상기 결합제의 중량 대 중량 비가 아트라센탄 유리 염기 등과 중량 기초로 약 1:1 내지 약 20:1인, 용량형.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 용량형이 붕해제를 추가로 포함하고; 상기 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르에 대한 상기 붕해제의 중량 대 중량 비가 약 60:1 내지 약 3:1인, 용량형.

청구항 25

제17항에 있어서, 상기 용량형이:

약 0.05중량% 내지 약 1.0중량%의 상기 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르; 및

약 1.0중량% 내지 약 10.0중량%의 상기 결합제

를 포함하는, 용량형.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 용량형이 붕해제를 추가로 포함하고; 상기 용량형 중의 상기 붕해제의 중량 백분율이 약 1.0중량% 내지 약 10.0중량%인, 용량형.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 용량형이 약 0.40mg 내지 약 0.85mg의 아트라센탄 또는 등가량의 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 용량형.

청구항 28

제17항에 있어서, 상기 용량형이:

- (a) 약 0.05중량% 내지 약 1.0중량%의 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르;
- (b) 약 75중량% 내지 약 99중량%의 희석제;
- (c) 약 1.0중량% 내지 약 10.0중량%의 결합제;
- (d) 임의로, 약 1.0중량% 내지 약 10.0중량%의 약제학적으로 허용되는 붕해제;
- (e) 임의로, 약 0중량% 내지 약 1.5중량%의 약제학적으로 허용되는 활택제; 및
- (f) 임의로, 약 0중량% 내지 약 5.0중량%의 약제학적으로 허용되는 윤활제를 포함하고;

상기 용량형의 모든 구성성분들에 대한 누적 중량 백분율은 100%와 동일한, 용량형.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 중합체성 결합제가 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스인, 용량형.

청구항 30

제16항에 있어서, 상기 용량형이 정제인, 용량형.

청구항 31

제16항에 있어서, 상기 용량형이 반-투과성 컨테이너에 패키징되어 있는, 용량형.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용량형이 제2 치료학적 제제를 추가로 포함하는, 용량형.

청구항 33

제1 용량형 및 제2 용량형을 포함하는 키트로서,

상기 제1 용량형은 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 안정한 고체 약제학적 용량형이고, 상기 제2 용량형은 제2 치료학적 제제를 포함하는, 키트.

청구항 34

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 하나 이상의 용량형을 포함하는 컨테이너.

청구항 35

신장병증에 걸리기 쉽거나 신장병증을 앓고 있는 사람 대상체에게, 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 용량형을 1일 1회 투여함을 포함하는, 신장병증의 치료 방법.

청구항 36

만성 신장 질환에 걸리기 쉽거나 만성 신장 질환을 앓고 있는 사람 대상체에게, 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 용량형을 1일 1회 투여함을 포함하는, 만성 신장 질환의 치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원의 상호-참조

[0002]

본 출원은, 전문이 본원에 인용에 의해 포함되어 있는 2013년 7월 8일에 출원된 미국 가특허 출원 제61/843,799호에 대한 우선권을 주장한다.

[0003]

본 발명의 분야

[0004] 본 개시는, (a) 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 임의로 다른 치료학적 제제를 포함하는 안정화된 약제학적 용량형; (b) 이러한 약제학적 용량형을 이용하여 신장병증, 만성 신장 질환, 및/또는 기타 병태를 치료하는 방법; (c) 이러한 약제학적 용량형, 및 임의로 다른 치료학적 제제를 포함하는 제2 약제학적 용량형을 포함하는 키트; (d) 이러한 약제학적 용량형의 제조 방법; 및 (e) 이러한 방법에 의해 제조된 약제학적 용량형에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 본 발명의 배경

[0006] 아트라센탄은, 엔도텔린 A(ETA) 수용체에 대한 강력하고 선택적인 길항제이다. 아트라센탄은 사전에 전립선암의 치료를 위한 임상 시험에서 2.5mg 내지 적어도 95mg의 범위의 1일 용량으로 평가되었다. 현재 II형 당뇨병과 관련된 만성 신장 질환의 치료를 위한 임상 시험에서 보다 낮은 1일 용량의 아트라센탄이 평가되고 있다. 이들 임상 시험에서 가장 최근에 사용된 적절한 아트라센탄 약제학적 용량형은 이러한 임상 시험에 적합하였지만, 이들은, 상업적 약물 제품에 필요한 장기 안정성 프로파일을 나타내지 않았다. 따라서, 규제 사항을 준수하고 상업적 용도에 적합한 개선된 안정성 프로파일을 갖는 아트라센탄 약제학적 용량형에 대한 요구가 존재한다.

발명의 내용

[0007] 본 발명의 요약

[0008] 본 개시는,

[0009] (a) 약 0.25mg 내지 약 1.25mg의 아트라센탄, 또는 등가량의 이의 약제학적으로 허용되는 염(여기서, 안정한 고체 약제학적 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.05중량% 내지 약 2.0중량%이다);

[0010] (b) 약제학적으로 허용되는 항-산화제(여기서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 항-산화제의 몰비는 약 10:1 내지 약 1:10이다); 및

[0011] (c) 약제학적으로 허용되는 희석제

[0012] 를 포함하는, 안정한 고체 약제학적 용량형으로서,

[0013] 상기 용량형 중의 아트라센탄의 분해는, 상기 용량형이 약 40℃ 및 약 75% 상대 습도에서 6개월의 보관 기간 동안 보관된 경우에 항-산화제가 결여된 그 외에는 동일한 용량형에서의 아트라센탄의 분해 미만인, 안정한 고체 약제학적 용량형에 관한 것이다.

[0014] 한 양상에서, 본 개시는,

[0015] (a) 약 0.25mg 내지 약 1.25mg의 아트라센탄, 또는 등가량의 이의 약제학적으로 허용되는 염(여기서, 안정한 고체 약제학적 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.05중량% 내지 약 2.0중량%이다);

[0016] (b) L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르(여기서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 몰비는 약 10:1 내지 약 1:10이다); 및

[0017] (c) 약제학적으로 허용되는 희석제

[0018] 를 포함하는, 안정한 고체 약제학적 용량형으로서,

[0019] 상기 용량형 중의 아트라센탄의 분해는, 상기 용량형이 약 40℃ 및 약 75% 상대 습도에서 6개월의 보관 기간 동안 보관된 경우에 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르가 결여된 그 외에는 동일한 용량형에서의 아트라센탄의 분해 미만인, 안정한 고체 약제학적 용량형에 관한 것이다.

[0020] 다른 양상에서, 본 개시는,

[0021] (a) 약 0.25mg 내지 약 1.25mg의 아트라센탄, 또는 등가량의 이의 약제학적으로 허용되는 염(여기서, 안정한 고체 약제학적 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 아트라센탄 유리 염

기 증가 중량 기초로 약 0.05중량% 내지 약 2.0중량%이다);

- [0022] (b) 하이드록시메틸프로필셀룰로스, 하이드록시에틸프로필셀룰로스, 및 하이드록시프로필셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 중합체성 결합제(여기서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 상기 결합제의 중량 대 중량 비는 아트라센탄 유리 염기 증가 중량 기초로 약 2:1 내지 약 25:1이다); 및
- [0023] (c) 약제학적으로 허용되는 희석제
- [0024] 를 포함하는, 안정한 고체 약제학적 용량형으로서,
- [0025] 상기 용량형 중의 아트라센탄의 분해는, 상기 용량형이 약 40℃ 및 약 75% 상대 습도에서 6개월의 보관 기간 동안 보관된 경우에 상기 중합체성 결합제가 결여된 그 외에는 동일한 용량형에서의 아트라센탄의 분해 미만인, 안정한 고체 약제학적 용량형에 관한 것이다.
- [0026] 다른 양상에서, 본 개시는,
- [0027] (a) 약 0.25mg 내지 약 1.25mg의 아트라센탄, 또는 등가량의 이의 약제학적으로 허용되는 염(여기서, 안정한 고체 약제학적 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 아트라센탄 유리 염기 증가 중량 기초로 약 0.05중량% 내지 약 2.0중량%이다);
- [0028] (b) L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르(여기서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 상기 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 몰비는 약 10:1 내지 약 1:10이다);
- [0029] (c) 하이드록시메틸프로필셀룰로스, 하이드록시에틸프로필셀룰로스, 및 하이드록시프로필셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 중합체성 결합제(여기서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 상기 결합제의 중량 대 중량 비는 아트라센탄 유리 염기 증가 중량 기초로 약 2:1 내지 약 25:1이다); 및
- [0030] (d) 약제학적으로 허용되는 희석제
- [0031] 를 포함하는, 안정한 고체 약제학적 용량형으로서,
- [0032] 상기 용량형 중의 아트라센탄의 분해는, 상기 용량형이 약 40℃ 및 약 75% 상대 습도에서 6개월의 보관 기간 동안 보관된 경우에 상기 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르가 결여된 그 외에는 동일한 용량형에서의 아트라센탄의 분해 미만인, 안정한 고체 약제학적 용량형에 관한 것이다.
- [0033] 다른 양상에서, 본 개시는, 신장병증을 앓고 있거나 신장병증에 걸리기 쉬운 사람 대상체에게, 상기 기술된 바와 같은 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 안정한 고체 약제학적 용량형을 1일 1회 투여함을 포함하는, 신장병증을 앓고 있거나 신장병증에 걸리기 쉬운 사람 대상체에서의 신장병증의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0034] 다른 양상에서, 본 개시는, 만성 신장 질환을 앓고 있거나 만성 신장 질환에 걸리기 쉬운 사람 대상체에게, 상기 기술된 바와 같은 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 안정한 고체 약제학적 용량형을 1일 1회 투여함을 포함하는, 만성 신장 질환을 앓고 있거나 만성 신장 질환에 걸리기 쉬운 사람 대상체에서의 만성 신장 질환의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0035] 다른 양상에서, 본 개시는, 만성 신장 질환을 앓고 있거나 만성 신장 질환에 걸리기 쉬운 사람 대상체에게, 상기 기술된 바와 같은 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 안정한 고체 약제학적 용량형을 1일 1회 투여함을 포함하는, 만성 신장 질환을 앓고 있거나 만성 신장 질환에 걸리기 쉬운 사람 대상체에서의 노-알부민-대-크레아티닌 비를 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- [0036] 다른 양상에서, 본 개시는, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 안정한 고체 약제학적 용량형을 하나 이상의 추가의 치료학적 제제(예를 들면, 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 하나 이상의 요소의 억제제)와 함께 투여함을 포함하는, 치료 방법에 관한 것이다.
- [0037] 다른 양상에서, 본 개시는, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고, 제2 치료학적 제제를 추가로 포함하는, 안정한 고체 약제학적 용량형에 관한 것이다.
- [0038] 다른 양상에서, 본 개시는, 상기 기술된 바와 같은 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는

하나 이상의 안정한 고체 약제학적 용량형을 포함하는, 키트에 관한 것이다. 상기 키트는, 하나 이상의 추가의 치료학적 제제 및/또는 지침서, 예를 들면, 상기 키트를 사용하기 위한 지침서를 임의로 포함할 수 있다.

- [0039] 다른 양상에서, 본 개시는, 약 0.25mg 내지 약 1.25mg의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 안정한 고체 약제학적 용량형의 제조 방법으로서, 상기 방법은:
- [0040] (a) 상기 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을, 약제학적으로 허용되는 중합체성 결합제의 적어도 일부와 합하여 제1 혼합물을 형성하는 단계;
- [0041] (b) 상기 제1 혼합물을 약제학적으로 허용되는 희석제와 블렌딩하여 제2 혼합물을 형성하는 단계; 및
- [0042] (c) 상기 제2 혼합물을 캡슐화하거나 정제화하여 용량형을 수득하는 단계
- [0043] 를 포함하는, 안정한 고체 약제학적 용량형의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0044] 다른 양상에서, 본 개시는, 약 0.25mg 내지 약 1.25mg의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 안정한 고체 약제학적 용량형의 제조 방법으로서, 상기 방법은:
- [0045] (a) 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하이드록시메틸프로필셀룰로스, 하이드록시에틸프로필셀룰로스, 및 하이드록시프로필셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 중합체를 합하여 코팅 혼합물을 형성하는 단계; 및
- [0046] (b) 상기 코팅 혼합물을, 약제학적으로 허용되는 희석제를 포함하는 정제 코어의 표면에 도포하여 용량형을 수득하는 단계
- [0047] 를 포함하는, 안정한 고체 약제학적 용량형의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0048] 다른 양상에서, 본 개시는, 약 0.25mg 내지 약 1.25mg의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 안정한 고체 약제학적 용량형으로서,
- [0049] 상기 용량형은, 하이드록시메틸프로필셀룰로스, 하이드록시에틸프로필셀룰로스, 및 하이드록시프로필셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 중합체성 결합제를 포함하고;
- [0050] 상기 용량형은:
- [0051] (a) 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 적어도 일부를, 중합체성 결합제의 적어도 일부와 합하여 제1 혼합물을 형성하는 단계;
- [0052] (b) 상기 제1 혼합물을 희석제와 블렌딩하여 제2 혼합물을 형성하는 단계; 및
- [0053] (c) 상기 제2 혼합물을 캡슐화하거나 정제화하여 용량형을 수득하는 단계
- [0054] 에 의해 제조되고;
- [0055] 상기 용량형 중의 아트라센탄의 분해는, 상기 용량형이 약 40℃ 및 약 75% 상대 습도에서 6개월의 보관 기간 동안 보관된 경우에 상기 중합체성 결합제가 결여된 그 외에는 동일한 용량형에서의 아트라센탄의 분해 미만인, 안정한 고체 약제학적 용량형에 관한 것이다.
- [0056] 다른 양상에서, 본 개시는, 약 0.25mg 내지 약 1.25mg의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 안정한 고체 약제학적 용량형으로서,
- [0057] 상기 용량형은:
- [0058] (a) 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하이드록시메틸프로필셀룰로스, 하이드록시에틸프로필셀룰로스, 및 하이드록시프로필셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 중합체를 합하여 코팅 혼합물을 형성하는 단계; 및
- [0059] (b) 상기 코팅 혼합물을, 약제학적으로 허용되는 희석제를 포함하는 정제 코어의 표면에 도포하여 용량형을 수득하는 단계
- [0060] 에 의해 제조되고;
- [0061] 상기 용량형 중의 아트라센탄의 분해는, 상기 용량형이 약 40℃ 및 약 75% 상대 습도에서 6개월의 보관 기간 동안 보관된 경우에 상기 중합체가 결여된 그 외에는 동일한 용량형에서의 아트라센탄의 분해 미만인, 안정한 고

체 약제학적 용량형에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

I. 정의

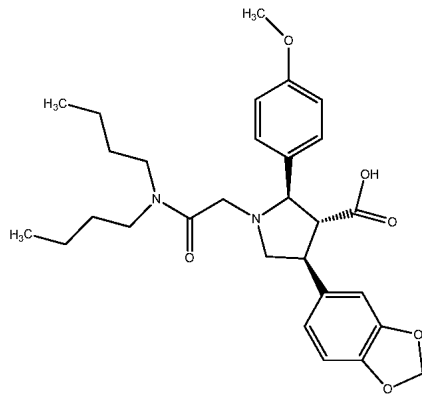
본 섹션에서 사용된 바와 같은 섹션 제목 및 전체 개시는 제한되는 것으로 의도되지 않는다.

수적 범위가 인용되는 경우, 상기 범위 내의 각각의 개재되는(intervening) 수는, 명백하게 동일한 정확도로 고려된다. 예를 들면, 범위 6 내지 9의 경우, 6 및 9 이외에 수 7 및 8이 고려되고, 범위 6.0 내지 7.0의 경우, 수 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9 및 7.0이 명백하게 고려된다. 동일한 방식으로, 모든 인용된 비도 더 넓은 비 내에 존재하는 모든 하위-비(sub-ratio)를 포함한다.

단수형 "한", "하나" 및 "상기"는, 문맥에서 달리 명확하게 지적하지 않는 한 복수의 지시체들을 포함한다.

용어 "약"은, 일반적으로 당해 분야 숙련자들 중 하나가 인용된 값과 등가인 것(즉, 동일한 기능 또는 결과를 갖는 것)으로 간주할 수 있는 수의 범위를 말한다. 다수의 예에서, 용어 "약"은, 가장 가까운 유효 숫자에서 반올림된 수를 포함할 수 있다.

용어 "아트라센탄"은, 하기에 나타난 구조를 갖는 화합물 (2R,3R,4S)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-[2-(디부틸아미노)-2-옥소에틸]-2-(4-메톡시페닐)피롤리딘-3-카르복실산을 말한다:



본 개시 전체에 사용되는 바와 같은 용어 "아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염"은, 상기에 나타난 화합물의 유리 염기 형태뿐만 아니라 상기 화합물의 임의의 약제학적으로 허용되는 염, 예를 들면, 하이드로클로라이드염도 포함하는 것으로 의도된다. 달리 언급하지 않는 한, 본 개시에서 아트라센탄의 양에 대한 임의의 언급은 아트라센탄의 유리 염기 등가 중량에 기초한다. 예를 들면, 0.75mg의 아트라센탄은, 0.75mg의 유리 염기 형태의 아트라센탄 또는 등가량의 아트라센탄의 염 형태를 말한다. 아트라센탄의 제조 방법은, 예를 들면, U.S. 특허 제5,731,434호; 제5,622,971호; 제5,767,144호; 제6,162,927호; 제6,380,241호; 제6,462,194호; 제6,946,481호; 제7,208,517호; 및 제7,365,093호에 기술되어 있다. 이들 특허의 전문은 본 출원에 인용에 의해 포함된다.

문맥이 달리 요구하지 않는 한, 용어 "포함하다", "포함한다" 및 "포함하는"은, 이들이 배타적이라기보다는 포괄적인 것으로 해석되고, 출원인이, 하기 청구범위를 포함하는 본 특허를 이해하는데 있어서 이들 단어 각각이 해석되도록 의도하는 것에 기초하고 이를 명확히 이해하여 사용한다.

("약제학적으로 허용되는 염" 또는 "약제학적으로 허용되는 회석제"의 인용에서와 같은) 용어 "약제학적으로 허용되는"은, 대상체에게의 투여에 적합한 재료, 예를 들면, 바람직하지 못한 생물학적 효과를 야기하지 않는 재료를 말한다. 약제학적으로 허용되는 염의 예는 문헌["Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)]에 기술되어 있다. 약제학적으로 허용되는 부형제는 예는 문헌["Handbook of Pharmaceutical Excipients," Rowe et al., Ed. (Pharmaceutical Press, 7th Ed., 2012)]에 기술되어 있다.

용어 "대상체"는 동물을 말한다. 한 양상에서, 상기 동물은, 사람 또는 비-사람을 포함하는 포유동물이고, 바람직하게는 사람 대상체이다.

[0073] 용어 "치료하는" 및 "치료"는, 병태를 개선시키거나 억제하거나 근절하거나, 병태의 중증도를 감소시키거나, 병태의 발병 빈도를 감소시키거나 병태를 예방하거나 병태의 위험을 감소시키거나, 병태의 개시를 지연시키는 것을 말한다.

[0074] 약어 "HDPE"는 고-밀도 폴리에틸렌을 말한다.

[0075] 약어 "HPMC"는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 말한다.

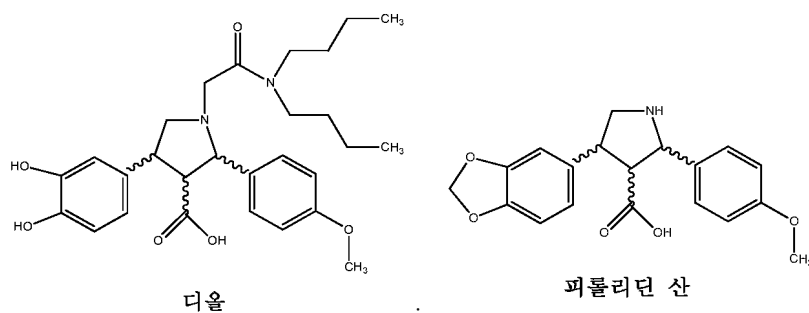
[0076] 약어 "UACR"은 뇨-알부민-대-크레아틴 비를 말한다.

[0077] II. 안정화된 고체 용량형

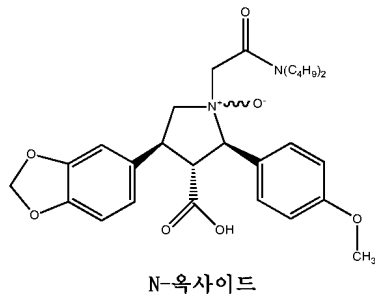
[0078] 본 개시는, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 안정한 고체 약제학적 용량형에 관한 것이다. 이러한 용량형의 개발에 있어서의 켈린지(challenge)들 중에는 상기 용량형에 대해 요구되는 낮은 아트라센탄 용량, 환자를 치료하기 위한 좁은 치료학적 윈도우(therapeutic window), 수분 및 다수의 통상적인 부형제의 존재시 아트라센탄의 내재적 화학적 불안정성, 및 아트라센탄의 효력으로 인한 안전한 취급 요건이 있다. 그러나, 본 개시의 안정화된 고체 용량형은 이러한 켈린지를 극복하고, 보다 넓은 범위의 부형제(예를 들면, 금속-이온 함유 부형제, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트), 패키징 구성(예를 들면, 블리스터 팩), 및 제조 조건(예를 들면, 습윤 과립화)의 사용을 가능하게 한다.

[0079] 아트라센탄에 대한 낮은 용량 및 좁은 치료학적 윈도우는, 최근 당뇨병성 신장병증을 지닌 대상체에서의 페이즈 IIb 임상 시험으로부터 수집된 데이터의 분석을 통해 확인되었다. 이들 페이즈 IIb 임상 시험은, 아트라센탄의 전신 효과(이는 부종과 같은 유해 부작용을 초래할 수 있음)와 아트라센탄의 효능 효과(efficacy effect) 사이의 적절한 균형을 확인하기 위해 아트라센탄의 안전성 및 효능을 평가하였다. 상기 임상 데이터의 분석은, 시험된 대상체에 대해 약 0.25mg 미만의 아트라센탄의 1일 용량은 일반적으로 서브-치료학적(sub-therapeutic)이었다고 하는 발견을 초래하였고, 한편, 약 1.25mg 초과 1일 용량은 일반적으로, 1.25mg 1일 용량에 대해 임의의 추가의 효능 개선 없이 유해 효과, 특히, 말초 부종의 증가를 초래하였다. 이러한 좁은 치료학적 윈도우(1일 약 0.25mg 내지 약 1.25mg) 내에서, 아트라센탄은, 연구된 대상체에서의 잔류 알부민뇨 및 뇨-알부민-대-크레아틴 비를 유의하게 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 잔류 알부민뇨 및 뇨-알부민-대크레아틴 비의 감소는, 일반적으로 말기 신 질환 및 관련 심혈관 합병증의 진행을 지연시키는 것과 관련된 대리 종점(surrogate endpoint)이다.

[0080] 상기 유지된 바와 같이, 아트라센탄은 다수의 통상적인 부형제들의 존재시 분해될 것이다. 가수분해, 특히, 산-촉매 가수분해 및 산화는, 저-용량의 비-안정화된 고체 용량형에서의 아트라센탄에 대한 1차 분해 경로인 것으로 생각된다. 또한, 저-용량의 비-안정화된 고체 용량형에서의 아트라센탄의 1차 분해 생성물은, 하기에 나타내어지는 디올, 피롤리딘산, 및 N-옥사이드인 것으로 생각된다:



[0081] 다음



[0082]

[0083]

디올 및 피롤리딘산은 산-촉매 가수분해를 통해 형성되는 것으로 생각되고, 한편, N-옥사이드는 산화 메커니즘을 통해 형성되는 것으로 생각된다. 아트라센탄의 분해는, 일반적으로 용량형에서의 또는 용량형의 특정 구성 성분에서의 산성도, 수분 함량, 및 금속 이온 함량(예를 들면, Na^+ , Mg^{2+} , 및 Ca^{2+}) 증가로서 악화된다. 금속 이온과의 아트라센탄의 비친화성(incompatibility)은, 산화 반응을 촉매하고/하거나 아트라센탄과의 착체를 형성하는 금속 이온으로 인한 것으로 생각된다.

[0084]

저용량의 강한 천연의 화학적으로 불안정한 아트라센탄은, 용량형의 제조에 적합한 프로세스를 개발하는 어려움을 더 증가시킨다. 적합한 프로세스는, 그 중에서도 일반적으로, 용량형의 제조 동안에 아트라센탄이 안전하게 취급될 수 있고, 용량-대-용량 함량 균일성이 유지될 수 있음을 확실히 할 것이다. 하나의 잠재적 접근법은, 부유 진에의 생성 및 약물에 대한 작업자의 노출 관련 위험을 최소화하기 위해 프로세싱 동안에 액체 비히클(예를 들면, 물) 중에 아트라센탄을 용해시키거나 분산시키는 것이다. 또한, 프로세싱 동안에 액체 비히클 중에 아트라센탄을 용해시키거나 분산시키는 것은, 용량형에 대한 적합한 용량-대-용량 함량 균일성을 유지하는 것을 도울 수 있다. 그러나, 보통 용액 상태 화학과 관련된 감소된 화학적 안정성과 관련된 물의 존재시의 아트라센탄의 화학적 불안정성은, 액체 비히클을 사용하여 아트라센탄 용량형을 제조하는 프로세스(예를 들면, 용량형의 제조 동안에 아트라센탄이 다른 부형체와 함께 습윤 과립화되는 습윤 과립화 단계를 포함하는 프로세스)의 사용이 허용되는 최종 용량형을 초래하지 않을 수 있다는 잠재적 우려를 일으킨다.

[0085]

출원인은, 이들 쉘린지를 극복하는 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 안정한 고체 약제학적 용량형을 발견하였다. 일반적으로, 상기 용량형은, 안정화량의 항-산화제; 안정화량의 중합체성 결합제; 또는 제1 양의 항-산화제 및 제2 양의 중합체성 결합제를 포함하고, 여기서, 상기 제1 양 및 제2 양은 함께 안정화 효과를 제공한다. 한 양상에서, 상기 용량형은 안정화량의 L-시스테인, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 포함한다. 다른 양상에서, 상기 용량형은, 하이드록시메틸프로필셀룰로스, 하이드록시에틸-프로필셀룰로스, 및 하이드록시프로필셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 안정화량의 중합체성 결합제를 포함한다. 다른 양상에서, 상기 용량형은 안정화량의 하이드록시메틸프로필셀룰로스를 포함한다. 다른 양상에서, 상기 용량형은 제1 양의 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르; 하이드록시메틸프로필셀룰로스, 하이드록시에틸프로필셀룰로스, 및 하이드록시프로필셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 제2 양의 중합체성 결합제를 포함하고; 상기 제1 양 및 상기 제2 양은 함께 안정화 효과를 제공한다. 다른 양상에서, 상기 용량형은 제1 양의 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르; 제2 양의 하이드록시메틸프로필-셀룰로스를 포함하고; 상기 제1 양 및 제2 양은 함께 안정화 효과를 제공한다. 추가의 양상에서, 상기 용량형을 제조하기 위한 프로세스는 습윤 과립화 단계를 포함하고, 여기서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 액체 혼합물, 및 중합체성 결합제를 제조하여 습윤 과립화 단계 동안의 과립화제로서 사용한다.

[0086]

A. 항-산화제를 포함하는 용량형

[0087]

한 실시형태에서, 본 개시는,

[0088]

(a) 약 0.25mg 내지 약 1.25mg의 아트라센탄, 또는 등가량의 이의 약제학적으로 허용되는 염(여기서, 안정한 고체 약제학적 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.05중량% 내지 약 2.0중량%이다);

[0089]

(b) 약제학적으로 허용되는 항-산화제(여기서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 항-산화제의 몰비는 약 10:1 내지 약 1:10이다); 및

[0090]

(c) 약제학적으로 허용되는 희석제

- [0091] 를 포함하는, 안정한 고체 약제학적 용량형으로서,
- [0092] 상기 용량형 중의 아트라센탄의 분해는, 상기 용량형이 약 40℃ 및 약 75% 상대 습도에서 6개월의 보관 기간 동안 보관된 경우에 항-산화제가 결여된 그 외에는 동일한 용량형에서의 아트라센탄의 분해 미만인, 안정한 고체 약제학적 용량형에 관한 것이다.
- [0093] 한 실시형태에서, 상기 용량형은 반-투과성 컨테이너 또는 실질적으로 비투과성인 컨테이너에 보관 기간 동안 보관한다. 한 양상에서, 상기 용량형은, 밀봉된 HDPE 병 또는 블리스터 패키지 내에 보관 기간 동안 보관한다. 다른 양상에서, 상기 용량형은, 밀봉된 HDPE 병 내에 보관 기간 동안 보관한다. 다른 양상에서, 상기 용량형은 블리스터 패키지 내에 보관 기간 동안 보관한다.
- [0094] (i) 아트라센탄
- [0095] 상기 용량형은 아트라센탄의 유리 염기, 아트라센탄의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 한 양상에서, 상기 용량형은 아트라센탄의 유리 염기를 포함한다. 다른 양상에서, 상기 용량형은 아트라센탄의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 다른 양상에서, 상기 용량형은 아트라센탄의 하이드로클로라이드염을 포함한다.
- [0096] 한 실시형태에서, 상기 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.1중량% 내지 약 2.0중량%이다. 한 양상에서, 상기 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.2중량% 내지 약 1.0중량%이다. 다른 양상에서, 상기 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.3중량% 내지 약 0.8중량%이다. 다른 양상에서, 상기 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.40중량% 내지 약 0.45중량%이다. 다른 양상에서, 상기 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 0.60중량% 내지 약 0.65중량%이다.
- [0097] 다른 실시형태에서, 상기 용량형은 약 0.40mg 내지 약 1.00mg의 아트라센탄 또는 등가량의 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 한 양상에서, 상기 용량형은 약 0.40mg 내지 약 0.85mg의 아트라센탄, 또는 등가량의 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 다른 양상에서, 상기 용량형은 약 0.50mg의 아트라센탄, 또는 등가량의 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 다른 양상에서, 상기 용량형은 약 0.75mg의 아트라센탄, 또는 등가량의 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0098] 다른 실시형태에서, 상기 용량형은 아트라센탄 하이드로클로라이드를 포함한다. 한 양상에서, 상기 용량형은, 무정형 아트라센탄 하이드로클로라이드, 아트라센탄 하이드로클로라이드 I형, 아트라센탄 하이드로클로라이드 II형, 및 아트라센탄 하이드로클로라이드 III형으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 고체-상태 형태를 갖는 아트라센탄 하이드로클로라이드를 포함한다. 다른 양상에서, 상기 용량형은 무정형 아트라센탄 하이드로클로라이드를 포함한다. 무정형 아트라센탄 하이드로클로라이드의 특성 및 제조는 WO 2006/034085에 더욱 상세하게 논의되어 있다. 다른 양상에서, 상기 용량형은 아트라센탄 하이드로클로라이드 I형을 포함한다. 아트라센탄 하이드로클로라이드 I형의 특성 및 제조는 WO 2006/034094에 더욱 상세하게 논의되어 있다. 다른 양상에서, 상기 용량형은 아트라센탄 하이드로클로라이드 II형을 포함한다. 아트라센탄 하이드로클로라이드 II형의 특성 및 제조는 WO 2006/0340784에 더욱 상세하게 논의되어 있다. 다른 양상에서, 상기 용량형은 아트라센탄 하이드로클로라이드 III형을 포함한다. 아트라센탄 하이드로클로라이드 III형의 특성 및 제조는 WO 2006/034234에 더욱 상세하게 논의되어 있다. 이들 특허 출원의 내용은 본 출원에 인용에 의해 포함된다.
- [0099] (ii) 항-산화제
- [0100] 개시되어 있는 용량형에 사용하기에 적합한 항-산화제로는, 환원제로서 기능하고 용량형 중에 약제학적으로 허용되는 환원 생성물로 산화되는 항-산화제가 포함된다. 한 실시형태에서, 항-산화제는 아트라센탄의 산화 환원 전위 미만(즉, 약 900mV 미만의 산화 환원 전위) 및 약 550mV 초과 산화 환원 전위를 갖는다. 한 양상에서, 항-산화제는 약 550mV 미만의 산화 환원 전위를 갖는다. 다른 양상에서, 항-산화제는 약 1mV 내지 약 550mV의 산화 환원 전위를 갖는다. 다른 양상에서, 25℃에서의 물 중의 항-산화제의 용해도는 약 24mg/mL 초과이다. 다른 양상에서, 항-산화제는 아미노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르이다. 다른 양상에서, 항-산화제는 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르이다. 다른 양상에서, 항-산화제는, L-시스테인 하이드로클로라이드 1수화물, L-시스테인 하이드로클로라이드 무수물, 및 L-시스테인

에틸 에스테르로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다른 양상에서, 용량형은 L-시스테인 하이드로클로라이드 1 수화물을 포함한다.

[0101] 다른 실시형태에서, 용량형 중의 항-산화제의 중량 백분율은 약 0.05중량% 내지 약 1.0중량%이다. 한 양상에서, 용량형 중의 항-산화제의 중량 백분율은 약 0.07중량% 내지 약 0.7중량%이다. 다른 양상에서, 용량형 중의 항-산화제의 중량 백분율은 약 0.09중량% 내지 약 0.5중량%이다.

[0102] 다른 실시형태에서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 항-산화제의 물비는 약 10:1 내지 약 1:10이다. 한 양상에서, 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 항-산화제의 물비는 약 5:1 내지 약 1:5이다. 다른 양상에서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 항-산화제의 물비는 약 2:1 내지 약 1:2이다. 다른 양상에서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 항-산화제의 물비는 약 1:1이다.

[0103] (iii) 회석제

[0104] 개시되어 있는 용량형에 사용하기에 적합한 회석제로는 락토스(예를 들면, 락토스 1수화물, 무수 락토스, 및 PHARMATOSE® DCL21), 슈크로스, 글루코스, 만니톨, 소르비톨, 이소말트, 미세결정성 셀룰로스(예를 들면, AVICEL® PH101 및 AVICEL® PH102), 규화된 미세결정성 셀룰로스(예를 들면, PROSOLV® SMCC 50 및 SMCC 90), 2갈슘 포스페이트, 전분, 및 이들의 조합이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 한 양상에서, 회석제는, 락토스, 만니톨, 이소말트, 미세결정성 셀룰로스, 2갈슘 포스페이트, 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다른 양상에서, 회석제는 락토스이다.

[0105] 한 실시형태에서, 용량형 중의 회석제의 중량 백분율은 약 70중량% 내지 약 90중량%이다. 한 양상에서, 용량형 중의 회석제의 중량 백분율은 약 80중량% 내지 약 99중량%이다. 다른 양상에서, 용량형 중의 회석제의 중량 백분율은 약 85중량% 내지 약 99중량%이다.

[0106] (iv) 결합제

[0107] 한 실시형태에서, 용량형은 약제학적으로 허용되는 결합제를 추가로 포함한다. 개시되어 있는 용량형에 사용하기에 적합한 결합제로는 셀룰로스, 예를 들면, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(예를 들면, 하이프로멜로스 E5 (프리미엄 LV)), 하이드록시프로필 에틸셀룰로스, 및 하이드록시프로필 셀룰로스, 및 응집 특성(cohesive property)을 갖는 기타 약제학적으로 허용되는 물질이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 한 양상에서, 결합제는, 하이드록시메틸프로필셀룰로스, 하이드록시에틸프로필셀룰로스, 및 하이드록시프로필셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다른 양상에서, 결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스이다. 다른 양상에서, 결합제는 하이드록시프로필셀룰로스이다. 다른 양상에서, 결합제는 하이드록시에틸프로필셀룰로스이다.

[0108] 다른 실시형태에서, 용량형은 약제학적으로 허용되는 결합제를 추가로 포함하고, 용량형 중의 결합제의 중량 백분율은 약 1.0중량% 내지 약 10.0중량%이다. 한 양상에서, 용량형 중의 결합제의 중량 백분율은 약 1.0중량% 내지 약 8.0중량%이다. 다른 양상에서, 용량형 중의 결합제의 중량 백분율은 약 1.0중량% 내지 약 5.0중량%이다.

[0109] 다른 실시형태에서, 용량형은 약제학적으로 허용되는 결합제를 추가로 포함하고, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 결합제의 중량 대 중량 비는 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 2:1 내지 약 25:1이다. 한 양상에서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 결합제의 중량 대 중량 비는 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 1:1 내지 약 20:1이다. 다른 양상에서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 결합제의 중량 대 중량 비는 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 1:1 내지 약 15:1이다.

[0110] (v) 봉해제

[0111] 다른 실시형태에서, 용량형은 임의로 약제학적으로 허용되는 봉해제를 포함한다. 개시되어 있는 용량형에 사용하기에 적합한 봉해제로는, 가교-연결된 폴리비닐 피롤리돈(예를 들면, POLYPLASDONE™ XL), 옥수수 전분, 감자 전분, 메이즈(maize) 전분 및 변성 전분(나트륨 전분 글리콜레이트 포함), 한천-한천, 알긴산, 미세결정성 셀룰로스, 나트륨 크로스카르멜로스, 및 이들의 조합이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 한 양상에서, 봉해제는, 크로스포비돈, 나트륨 전분 글리콜레이트, 및 나트륨 크로스카르멜로스로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다른 양상에서, 봉해제는 가교-연결된 폴리비닐 피롤리돈이다. 다른 양상에서, 봉해제는 크로스포비

돈이다.

[0112] 다른 실시형태에서, 용량형은 약제학적으로 허용되는 봉해제를 추가로 포함하고, 용량형 중의 봉해제의 중량 백분율은 약 1.0중량% 내지 약 10.0중량%이다. 한 양상에서, 용량형 중의 봉해제의 중량 백분율은 약 1.0중량% 내지 약 6.0중량%이다. 다른 양상에서, 용량형 중의 봉해제의 중량 백분율은 약 1.0중량% 내지 약 4.0중량%이다.

[0113] 다른 실시형태에서, 용량형은 약제학적으로 허용되는 봉해제를 추가로 포함하고, 항-산화제에 대한 봉해제의 중량 대 중량 비는 약 60:1 내지 약 3:1이다. 한 양상에서, 항-산화제에 대한 봉해제의 중량 대 중량 비는 약 50:1 내지 약 4:1이다. 다른 양상에서, 항-산화제에 대한 봉해제의 중량 대 중량 비는 약 35:1 내지 약 5:1이다.

[0114] (vi) 추가의 부형제

[0115] 추가의 실시형태에서, 용량형은 임의로 약제학적으로 허용되는 윤활제 및/또는 활택제를 포함한다. 개시되어 있는 용량형에 사용하기에 적합한 윤활제 및 활택제로는 이산화 규소(예를 들면, SYLOID® 244FP 및 AEROSIL® 200), 글리세릴 베헤네이트(예를 들면, COMPRITOL®), 탈크, 스테아르산, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 실리카 겔 및 이들의 혼합물, 및 윤활 또는 활택 특성을 갖는 기타 물질이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 한 양상에서, 윤활제는 글리세릴 베헤네이트(예를 들면, COMPRITOL®)이다. 다른 양상에서, 활택제는 이산화 규소(예를 들면, SYLOID® 244FP)이다. 다른 양상에서, 윤활제는 글리세릴 베헤네이트이고 활택제는 이산화규소이다.

[0116] 다른 실시형태에서, 용량형은 약제학적으로 허용되는 활택제를 추가로 포함한다. 한 양상에서, 용량형 중의 활택제의 중량 백분율은 약 0.1중량% 내지 약 1.5중량%이다. 다른 양상에서, 용량형 중의 활택제의 중량 백분율은 약 0.1중량% 내지 약 1.0중량%이다. 다른 양상에서, 용량형 중의 활택제의 중량 백분율은 약 0.1중량% 내지 약 0.8중량%이다.

[0117] 다른 실시형태에서, 용량형은 약제학적으로 허용되는 윤활제를 추가로 포함한다. 한 양상에서, 용량형은 약제학적으로 허용되는 소수성 윤활제를 추가로 포함한다. 다른 양상에서, 용량형 중의 윤활제의 중량 백분율은 약 0.05중량% 내지 약 5.0중량%이다. 다른 양상에서, 용량형 중의 윤활제의 중량 백분율은 약 0.2중량% 내지 약 3.0중량%이다. 다른 양상에서, 용량형 중의 윤활제의 중량 백분율은 약 0.5중량% 내지 약 2.0중량%이다.

[0118] 다른 실시형태에서, 용량형은 봉해제, 활택제, 및 윤활제를 추가로 포함한다.

[0119] (vii) 추가의 실시형태들

[0120] 한 실시형태에서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 항-산화제의 몰비는 약 5:1 내지 약 1:5이고; 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 결합제의 중량 대 중량 비는 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 1:1 내지 약 20:1이다. 한 양상에서, 이러한 용량형은 봉해제를 추가로 포함하고, 항-산화제에 대한 봉해제의 중량 대 중량 비는 약 60:1 내지 약 3:1이다. 다른 양상에서, 이러한 용량형은 약 0.40mg 내지 약 0.85mg의 아트라센탄 또는 등가량의 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0121] 다른 실시형태에서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 항-산화제의 몰 비는 약 2:1 내지 약 1:2이고; 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 중량 대 중량 비는 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 1:1 내지 약 15:1이다. 한 양상에서, 용량형은 봉해제를 추가로 포함하고, 항-산화제에 대한 봉해제의 중량 대 중량 비는 약 50:1 내지 약 4:1이다. 다른 양상에서, 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.2중량% 내지 약 1.0중량%이다. 다른 양상에서, 이러한 용량형은 약 0.40mg 내지 약 0.85mg의 아트라센탄 또는 등가량의 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0122] 다른 실시형태에서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 항-산화제의 몰비는 약 1:1이고; 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 결합제의 중량 대 중량 비는 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 1:1 내지 약 15:1이다. 한 양상에서, 이러한 용량형은 봉해제를 추가로 포함하고, 항-산화제에 대한 봉해제의 중량 대 중량 비는 약 35:1 내지 약 5:1이다. 다른 양상에서, 이러한 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.3중량% 내지 약 0.8중량%이다. 다른 양상에서, 이러한 용량형은 약 0.40mg 내지 약 0.85mg의 아트라센탄 또는 등가량의 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

- [0123] 다른 실시형태에서, 용량형은 약 0.05중량% 내지 약 1.0중량%의 항-산화제; 및 약 1.0중량% 내지 약 10.0중량%의 결합제를 포함한다. 한 양상에서, 이러한 용량형은 붕해제를 추가로 포함하고, 용량형 중의 붕해제의 중량 백분율은 약 1.0중량% 내지 약 10.0중량%이다. 다른 양상에서, 이러한 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.1중량% 내지 약 2.0중량%이다. 다른 양상에서, 이러한 용량형은 0.40mg 내지 약 0.85mg의 아트라센탄 또는 등가량의 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0124] 다른 실시형태에서, 용량형은 약 0.07중량% 내지 약 0.70중량%의 항-산화제; 및 약 1.0중량% 내지 약 8.0중량%의 결합제를 포함한다. 한 양상에서, 이러한 용량형은 붕해제를 추가로 포함하고, 용량형 중의 붕해제의 중량 백분율은 약 1.0중량% 내지 약 6.0중량%이다. 다른 양상에서, 이러한 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.2중량% 내지 약 1.0중량%이다. 다른 양상에서, 이러한 용량형은 약 0.40mg 내지 약 0.85mg의 아트라센탄 또는 등가량의 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0125] 다른 실시형태에서, 용량형은 약 0.09중량% 내지 약 0.80중량%의 항-산화제; 및 약 1.0중량% 내지 약 5.0중량%의 결합제를 포함한다. 한 양상에서, 이러한 용량형은 붕해제를 추가로 포함하고, 용량형 중의 붕해제의 중량 백분율은 약 1.0중량% 내지 약 4.0중량%이다. 다른 양상에서, 이러한 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.3중량% 내지 약 0.8중량%이다. 다른 양상에서, 이러한 용량형은 약 0.40mg 내지 약 0.85mg의 아트라센탄 또는 등가량의 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0126] 다른 실시형태에서, 용량형은:
- [0127] (a) 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.1중량% 내지 약 2.0중량%의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;
- [0128] (b) 약 0.05중량% 내지 약 1.0중량%의 항-산화제;
- [0129] (c) 약 75중량% 내지 약 99중량%의 회석제;
- [0130] (d) 약 1.0중량% 내지 약 10.0중량%의 약제학적으로 허용되는 결합제;
- [0131] (e) 임의로, 약 1.0중량% 내지 약 10.0중량%의 약제학적으로 허용되는 붕해제;
- [0132] (f) 임의로, 약 0중량% 내지 약 1.5중량%의 약제학적으로 허용되는 활택제; 및
- [0133] (g) 임의로, 약 0중량% 내지 약 5.0중량%의 약제학적으로 허용되는 윤활제
- [0134] 를 포함하고;
- [0135] 여기서, 상기 용량형의 모든 구성성분들에 대한 누적 중량 백분율은 100%와 동일하다.
- [0136] 다른 실시형태에서, 용량형은:
- [0137] (a) 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.1중량% 내지 약 2.0중량%의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;
- [0138] (b) 약 0.05중량% 내지 약 1.0중량%의 항-산화제;
- [0139] (c) 약 75중량% 내지 약 99중량%의 회석제;
- [0140] (d) 약 1.0중량% 내지 약 10.0중량%의 약제학적으로 허용되는 결합제;
- [0141] (e) 약 1.0중량% 내지 약 10.0중량%의 약제학적으로 허용되는 붕해제;
- [0142] (f) 임의로, 약 0중량% 내지 약 1.5중량%의 약제학적으로 허용되는 활택제; 및
- [0143] (g) 임의로, 약 0중량% 내지 약 5.0중량%의 약제학적으로 허용되는 윤활제
- [0144] 를 포함하고;
- [0145] 여기서, 상기 용량형의 모든 구성성분들에 대한 누적 중량 백분율은 100%와 동일하다.
- [0146] 다른 실시형태에서, 용량형은:

- [0147] (a) 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.2중량% 내지 약 1.0중량%의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;
- [0148] (b) 약 0.07중량% 내지 약 0.7중량%의 항-산화제;
- [0149] (c) 약 82중량% 내지 약 99중량%의 희석제;
- [0150] (d) 약 1.0중량% 내지 약 8.0중량%의 약제학적으로 허용되는 결합제;
- [0151] (e) 임의로, 약 1.0중량% 내지 약 6.0중량%의 약제학적으로 허용되는 붕해제;
- [0152] (f) 임의로, 약 0중량% 내지 약 1.0중량%의 약제학적으로 허용되는 활택제; 및
- [0153] (g) 임의로, 약 0중량% 내지 약 3.0중량%의 약제학적으로 허용되는 윤활제
- [0154] 를 포함하고;
- [0155] 여기서, 상기 용량형의 모든 구성성분들에 대한 누적 중량 백분율은 100%와 동일하다.
- [0156] 다른 실시형태에서, 용량형은:
- [0157] (a) 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.2중량% 내지 약 1.0중량%의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;
- [0158] (b) 약 0.07중량% 내지 약 0.7중량%의 항-산화제;
- [0159] (c) 약 82중량% 내지 약 99중량%의 희석제;
- [0160] (d) 약 1.0중량% 내지 약 8.0중량%의 약제학적으로 허용되는 결합제;
- [0161] (e) 약 1.0중량% 내지 약 6.0중량%의 약제학적으로 허용되는 붕해제;
- [0162] (f) 임의로, 약 0중량% 내지 약 1.0중량%의 약제학적으로 허용되는 활택제; 및
- [0163] (g) 임의로, 약 0중량% 내지 약 3.0중량%의 약제학적으로 허용되는 윤활제
- [0164] 를 포함하고;
- [0165] 여기서, 상기 용량형의 모든 구성성분들에 대한 누적 중량 백분율은 100%와 동일하다.
- [0166] 다른 실시형태에서, 용량형은:
- [0167] (a) 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.3중량% 내지 약 0.8중량%의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;
- [0168] (b) 약 0.09중량% 내지 약 0.5중량%의 항-산화제;
- [0169] (c) 약 87중량% 내지 약 99중량%의 약제학적으로 허용되는 희석제;
- [0170] (d) 약 1.0중량% 내지 약 5.0중량%의 약제학적으로 허용되는 결합제;
- [0171] (d) 임의로, 약 1.0중량% 내지 약 4.0중량%의 약제학적으로 허용되는 붕해제;
- [0172] (e) 임의로, 약 0중량% 내지 약 0.75중량%의 약제학적으로 허용되는 활택제; 및
- [0173] (f) 임의로, 약 0중량% 내지 약 2.0중량%의 약제학적으로 허용되는 윤활제
- [0174] 를 포함하고;
- [0175] 여기서, 상기 용량형의 모든 구성성분들에 대한 누적 중량 백분율은 100%와 동일하다.
- [0176] 다른 실시형태에서, 용량형은:
- [0177] (a) 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.3중량% 내지 약 0.8중량%의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;
- [0178] (b) 약 0.09중량% 내지 약 0.5중량%의 항-산화제;
- [0179] (c) 약 87중량% 내지 약 99중량%의 약제학적으로 허용되는 희석제;

- [0180] (d) 약 1.0중량% 내지 약 5.0중량%의 약제학적으로 허용되는 결합제;
- [0181] (d) 약 1.0중량% 내지 약 4.0중량%의 약제학적으로 허용되는 붕해제;
- [0182] (e) 임의로, 약 0중량% 내지 약 0.75중량%의 약제학적으로 허용되는 활택제; 및
- [0183] (f) 임의로, 약 0중량% 내지 약 2.0중량%의 약제학적으로 허용되는 윤활제
- [0184] 를 포함하고;
- [0185] 여기서, 상기 용량형의 모든 구성성분들에 대한 누적 중량 백분율은 100%와 동일하다.
- [0186] 다른 실시형태에서, 용량형은 정제이다. 한 양상에서, 정제는 약 37.5mg 내지 약 1500mg의 중량을 갖는다. 다른 양상에서, 정제는 약 50mg 내지 약 750mg의 중량을 갖는다. 다른 양상에서, 정제는 약 50mg 내지 약 250mg의 중량을 갖는다. 다른 양상에서, 정제는 약 75mg 내지 약 500mg의 중량을 갖는다. 다른 양상에서, 정제는 약 75mg 내지 약 150mg의 중량을 갖는다. 다른 양상에서, 정제는 약 100mg 내지 약 250mg의 중량을 갖는다. 다른 양상에서, 정제는 약 100mg 내지 약 230mg의 중량을 갖는다.
- [0187] 일반적으로, 정제는 임의로 적어도 하나의 비-비율-제어층(non-rate-controlling layer)으로 둘러싸이거나 코팅될 수 있다. 비-비율-제어층은 단일층, 코팅 또는 막 또는 복수의 단일층들, 코팅들 또는 막들로 이루어질 수 있다. 비-비율-제어층의 기능은, 예를 들면, 아트라센탄에 추가의 안정성을 제공하는 것, 프로세스 조제(process aid)로서 그리고/또는 화장품 제형화 증진제로서 작용하는 것, 및/또는 차폐제로서 작용하여 제형화와 관련된 임의의 원하지 않는 냄새를 감소시키는 것을 포함할 수 있다.
- [0188] 용량형이 비-비율-제어층을 포함하는 경우, 비-비율-제어층은 하나 이상의 중합체뿐만 아니라 이들에 한정되는 것은 아니지만 예를 들면, 가소제, 색소/유백제, 왁스 등의 당해 분야에 공지되어 있는 기타 성분으로 이루어질 수 있다. 사용될 수 있는 중합체의 예로는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리비닐 알콜 및 폴리에틸렌 글리콜이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 사용될 수 있는 가소제의 예로는 폴리에틸렌 글리콜(들), 글리세린, 트리아세틴, 트리에틸 시트레이트, 디에틸 프탈레이트, L-시스테인, 및 미네랄 오일이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 사용될 수 있는 색소/유백제의 예로는 수용성 염료(예를 들면, 선셋 옐로우, 퀴놀린 옐로우, 에리스로신, 및 타르트라진), 색소(예를 들면, 알루미늄레이크, 티타늄 옥사이드, 산화 철 및 탈크), 및 천연 생성물(예를 들면, 리보플라빈, 카로테노이드, 클로로필, 안토시아닌, 및 카르민)이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 사용될 수 있는 왁스의 예로는 파라핀 왁스가 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0189] 다른 실시형태에서, 용량형은, 약제학적으로 허용되는 중합체로 코팅된 정제이다.
- [0190] 다른 실시형태에서, 용량형은 캡슐이다.
- [0191] 다른 실시형태에서, 용량형은 반-투과성 컨테이너 내에 패키징된다. 한 양상에서, 반-투과성 컨테이너는 블리스터 팩이다.
- [0192] 다른 실시형태에서, 용량형은, 실질적으로 비투과성인 컨테이너 내에 패키징된다.
- [0193] 다른 실시형태에서, 용량형은 속방성(immediate release) 용량형이다. 한 양상에서, 용량형은, 속방성 정제이고, USP 용해 장치 2(패들 장치), 0.01N 염산 용해 매질, 및 50RPM의 패들 회전을 이용하여 수행한 시험관내 용해 시험에서 측정된 바와 같은 약 45분 내에, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 적어도 약 85%를 방출한다. 다른 양상에서, 용량형은, 속방성 정제이고, 약 30분 내에 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 적어도 약 75%를 방출한다.
- [0194] 다른 실시형태에서, 용량형은, 약 40℃ 및 약 75% 상대 습도에서의 6개월의 보관 기간 후, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 분해로부터 얻어지는 약 1.0중량% 미만의 전체 불순물을 포함한다. 한 양상에서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 분해는, 고성능 액체 크로마토그래피를 이용하여 분석한다.
- [0195] 다른 실시형태에서, 용량형은, 약 40℃ 및 약 75% 상대 습도에서의 6개월의 보관 기간 후, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 분해로부터 얻어지는 약 0.6중량% 미만의 임의의 단일 불순물을 포함한다. 한 양상에서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 분해는, 고성능 액체 크로마토그래피를 이용하여 분석한다.

- [0196] 다른 실시형태에서, 약 40℃ 및 약 75% 상대 습도에서의 6개월의 보관 기간 후, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 분해로부터 얻어지는 약 1.0중량% 미만의 전체 불순물 및 약 0.6중량% 미만의 임의의 단일 불순물을 포함한다. 한 양상에서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 분해는, 고성능 액체 크로마토그래피를 이용하여 분석한다.
- [0197] B. L-시스테인 및/또는 중합체성 결합제를 포함하는 용량형
- [0198] 한 실시형태에서, 본 개시는,
- [0199] (a) 약 0.25mg 내지 약 1.25mg의 아트라센탄, 또는 등가량의 이의 약제학적으로 허용되는 염(여기서, 안정한 고체 약제학적 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.05중량% 내지 약 2.0중량%이다);
- [0200] (b) L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르(여기서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 몰비는 약 10:1 내지 약 1:10이다); 및
- [0201] (c) 약제학적으로 허용되는 희석제
- [0202] 를 포함하는, 안정한 고체 약제학적 용량형으로서,
- [0203] 상기 용량형 중의 아트라센탄의 분해는, 상기 용량형이 약 40℃ 및 약 75% 상대 습도에서 6개월의 보관 기간 동안 보관된 경우에 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르가 결합된 그 외에는 동일한 용량형에서의 아트라센탄의 분해 미만인, 안정한 고체 약제학적 용량형에 관한 것이다.
- [0204] 다른 실시형태에서, 본 개시는,
- [0205] (a) 약 0.25mg 내지 약 1.25mg의 아트라센탄, 또는 등가량의 이의 약제학적으로 허용되는 염(여기서, 안정한 고체 약제학적 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.05중량% 내지 약 2.0중량%이다);
- [0206] (b) 하이드록시메틸프로필셀룰로스, 하이드록시에틸프로필셀룰로스, 및 하이드록시프로필셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 중합체성 결합제(여기서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 결합제의 중량 대 중량 비는 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 2:1 내지 약 25:1이다); 및
- [0207] (c) 약제학적으로 허용되는 희석제
- [0208] 를 포함하는, 안정한 고체 약제학적 용량형으로서,
- [0209] 상기 용량형 중의 아트라센탄의 분해는, 상기 용량형이 약 40℃ 및 약 75% 상대 습도에서 6개월의 보관 기간 동안 보관된 경우에 중합체성 결합제가 결합된 그 외에는 동일한 용량형에서의 아트라센탄의 분해 미만인, 안정한 고체 약제학적 용량형에 관한 것이다.
- [0210] 다른 실시형태에서, 본 개시는,
- [0211] (a) 약 0.25mg 내지 약 1.25mg의 아트라센탄, 또는 등가량의 이의 약제학적으로 허용되는 염(여기서, 안정한 고체 약제학적 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.05중량% 내지 약 2.0중량%이다);
- [0212] (b) L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르(여기서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 몰비는 약 10:1 내지 약 1:10이다);
- [0213] (c) 하이드록시메틸프로필셀룰로스, 하이드록시에틸프로필셀룰로스, 및 하이드록시프로필셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 중합체성 결합제(여기서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 결합제의 중량 대 중량 비는 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 2:1 내지 약 25:1이다); 및
- [0214] (d) 약제학적으로 허용되는 희석제

- [0215] 를 포함하는, 안정한 고체 약제학적 용량형으로서,
- [0216] 상기 용량형 중의 아트라센탄의 분해는, 상기 용량형이 약 40℃ 및 약 75% 상대 습도에서 6개월의 보관 기간 동안 보관된 경우에 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르가 결합된 그 외에는 동일한 용량형에서의 아트라센탄의 분해 미만인, 안정한 고체 약제학적 용량형에 관한 것이다.
- [0217] 상기 실시형태들의 각각의 추가의 양상에서, 용량형은, 반-투과성 컨테이너 또는 실질적으로 비투과성인 컨테이너 내에서 보관 기간 동안 보관한다. 다른 양상에서, 용량형은, 밀봉된 HDPE 병 또는 블리스터 패키지 내에서 보관 기간 동안 보관한다. 다른 양상에서, 용량형은, 밀봉된 HDPE 병 내에서 보관 기간 동안 보관한다. 다른 양상에서, 용량형은 블리스터 패키지 내에서 보관 기간 동안 보관한다.
- [0218] (i) 아트라센탄
- [0219] 상기 용량형은 아트라센탄의 유리 염기, 아트라센탄의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 한 양상에서, 상기 용량형은 아트라센탄의 유리 염기를 포함한다. 다른 양상에서, 상기 용량형은 아트라센탄의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 다른 양상에서, 상기 용량형은 아트라센탄의 하이드로클로라이드염을 포함한다. 다른 양상에서, 상기 용량형은, 무정형 아트라센탄 하이드로클로라이드, 아트라센탄 하이드로클로라이드 I형, 아트라센탄 하이드로클로라이드 II형, 및 아트라센탄 하이드로클로라이드 III형으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 고체-상태 형태를 갖는 아트라센탄 하이드로클로라이드를 포함한다. 다른 양상에서, 상기 용량형은 무정형 아트라센탄 하이드로클로라이드를 포함한다. 무정형 아트라센탄 하이드로클로라이드의 특성 및 제조는 WO 2006/034085에 더욱 상세하게 논의되어 있다. 다른 양상에서, 상기 용량형은 아트라센탄 하이드로클로라이드 I형을 포함한다. 아트라센탄 하이드로클로라이드 I형의 특성 및 제조는 WO 2006/034094에 더욱 상세하게 논의되어 있다. 다른 양상에서, 상기 용량형은 아트라센탄 하이드로클로라이드 II형을 포함한다. 아트라센탄 하이드로클로라이드 II형의 특성 및 제조는 WO 2006/0340784에 더욱 상세하게 논의되어 있다. 다른 양상에서, 상기 용량형은 아트라센탄 하이드로클로라이드 III형을 포함한다. 아트라센탄 하이드로클로라이드 III형의 특성 및 제조는 WO 2006/034234에 더욱 상세하게 논의되어 있다.
- [0220] 다른 실시형태에서, 상기 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.1중량% 내지 약 2.0중량%이다. 한 양상에서, 상기 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.2중량% 내지 약 1.0중량%이다. 다른 양상에서, 상기 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.3중량% 내지 약 0.8중량%이다. 다른 양상에서,
- [0221] 상기 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.40중량% 내지 약 0.45중량%이다. 다른 양상에서, 상기 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 0.60중량% 내지 약 0.65중량%이다.
- [0222] 다른 실시형태에서, 상기 용량형은 약 0.40mg 내지 약 1.00mg의 아트라센탄 또는 등가량의 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 한 양상에서, 상기 용량형은 약 0.40mg 내지 약 0.85mg의 아트라센탄, 또는 등가량의 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 다른 양상에서, 상기 용량형은 약 0.50mg의 아트라센탄, 또는 등가량의 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 다른 양상에서, 상기 용량형은 약 0.75mg의 아트라센탄, 또는 등가량의 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0223] (ii) L-시스테인
- [0224] 한 실시형태에서, 상기 용량형 중의 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 중량 백분율은 약 0.05중량% 내지 약 1.0중량%이다. 한 양상에서, 상기 용량형 중의 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 중량 백분율은 약 0.07중량% 내지 약 0.7중량%이다. 다른 양상에서, 상기 용량형 중의 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 중량 백분율은 약 0.09중량% 내지 약 0.5중량%이다.
- [0225] 다른 실시형태에서, 상기 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 몰비는 약 10:1 내지 약 1:10이다. 다른 양상에서, 상기 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 몰비는 약 5:1 내지 약 1:5이다. 다른 양상에서, 상기 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의

약제학적으로 허용되는 염에 대한 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 물비는 약 2:1 내지 1:2이다. 다른 양상에서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 물비는 약 1:1이다.

[0226] 다른 실시형태에서, 항-산화제는, L-시스테인 하이드로클로라이드 1수화물, L-시스테인 하이드로클로라이드 무수물, 및 L-시스테인 에틸 에스테르로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다른 양상에서, 상기 용량형은 L-시스테인 하이드로클로라이드 1수화물을 포함한다.

[0227] (iii) 회석제

[0228] 한 실시형태에서, 상기 용량형 중의 회석제의 중량 백분율은 약 70중량% 내지 약 99중량%이다. 한 양상에서, 상기 용량형 중의 회석제의 중량 백분율은 약 80중량% 내지 약 99중량%이다. 다른 양상에서, 상기 용량형 중의 회석제의 중량 백분율은 약 85중량% 내지 약 99중량%이다. 다른 양상에서, 회석제는, 락토스, 만니톨, 이소말트, 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다른 양상에서, 회석제는 락토스이다.

[0229] (iv) 결합제

[0230] 한 실시형태에서, 용량형은, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필에틸셀룰로스, 및 하이드록시프로필셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 중합체성 결합제를 포함한다. 한 양상에서, 결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스이다. 다른 양상에서, 결합제는 하이드록시프로필셀룰로스이다. 다른 양상에서, 결합제는 하이드록시에틸프로필셀룰로스이다.

[0231] 다른 실시형태에서, 용량형은, 하이드록시메틸프로필셀룰로스, 하이드록시에틸프로필셀룰로스, 및 하이드록시프로필셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 중합체성 결합제를 추가로 포함하고; 용량형 중의 결합제의 중량 백분율은 약 1.0중량% 내지 약 10.0중량%이다. 한 양상에서, 용량형 중의 결합제의 중량 백분율은 약 1.0중량% 내지 약 8.0중량%이다. 다른 양상에서, 용량형 중의 결합제의 중량 백분율은 약 1.0중량% 내지 약 5.0중량%이다.

[0232] 다른 실시형태에서, 용량형은, 하이드록시메틸프로필-셀룰로스, 하이드록시에틸프로필셀룰로스, 및 하이드록시프로필셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 중합체성 결합제를 추가로 포함하고; 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 결합제의 중량 대 중량 비는 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 2:1 내지 약 25:1이다. 한 양상에서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 결합제의 중량 대 중량 비는 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 1:1 내지 약 20:1이다. 다른 양상에서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 결합제의 중량 대 중량 비는 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 1:1 내지 약 15:1이다.

[0233] (v) 붕해제

[0234] 한 실시형태에서, 용량형은 임의로 약제학적으로 허용되는 붕해제를 포함한다. 개시되어 있는 용량형에 사용하기에 적합한 붕해제로는, 가교-연결된 폴리비닐 피롤리돈(예를 들면, POLYPLASDONE™ XL), 옥수수 전분, 감자 전분, 메이즈(maize) 전분 및 변성 전분(나트륨 전분 글리콜레이트 포함), 한천-한천, 알긴산, 미세결정성 셀룰로스, 나트륨 크로스카르멜로스, 및 이들의 조합이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 한 양상에서, 붕해제는, 크로스포비돈, 나트륨 전분 글리콜레이트, 및 나트륨 크로스카르멜로스로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다른 양상에서, 붕해제는 가교-연결된 폴리비닐 피롤리돈이다. 다른 양상에서, 붕해제는 크로스포비돈이다.

[0235] 다른 실시형태에서, 용량형은 약제학적으로 허용되는 붕해제를 추가로 포함한다. 한 양상에서, 용량형은 약제학적으로 허용되는 붕해제를 추가로 포함하고, 용량형 중의 붕해제의 중량 백분율은 약 1.0중량% 내지 약 10.0중량%이다. 한 양상에서, 용량형 중의 붕해제의 중량 백분율은 약 1.0중량% 내지 약 6.0중량%이다. 다른 양상에서, 용량형 중의 붕해제의 중량 백분율은 약 1.0중량% 내지 약 4.0중량%이다. 다른 양상에서, 붕해제는 크로스포비돈이다.

[0236] 다른 실시형태에서, 용량형은 약제학적으로 허용되는 붕해제를 추가로 포함하고, L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르에 대한 붕해제의 중량 대 중량 비는 약 60:1 내지 약 3:1이다. 한 양상에서, L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르에 대한 붕해제의 중량 대 중량 비는 약 50:1 내지 약 4:1이다. 다른 양상에서, L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르에 대한 붕해제의 중량 대 중량 비는 약 35:1 내지 약 5:1이다.

- [0237] (vi) 추가의 부형제
- [0238] 추가의 실시형태에서, 용량형은 임의로 약제학적으로 허용되는 윤활제 및/또는 활택제를 포함한다. 한 양상에서, 용량형은 약제학적으로 허용되는 활택제를 추가로 포함한다. 다른 양상에서, 용량형 중의 활택제의 중량 백분율은 약 0.1중량% 내지 약 1.5중량%이다. 다른 양상에서, 용량형 중의 활택제의 중량 백분율은 약 0.1중량% 내지 약 1.0중량%이다. 다른 양상에서, 용량형 중의 활택제의 중량 백분율은 약 0.1중량% 내지 약 0.8중량%이다. 다른 양상에서, 활택제는 이산화 규소이다.
- [0239] 다른 실시형태에서, 용량형은 약제학적으로 허용되는 윤활제를 추가로 포함한다. 한 양상에서, 용량형은 약제학적으로 허용되는 소수성 윤활제를 추가로 포함한다. 다른 양상에서, 용량형 중의 윤활제의 중량 백분율은 약 0.05중량% 내지 약 5.0중량%이다. 다른 양상에서, 용량형 중의 윤활제의 중량 백분율은 약 0.2중량% 내지 약 3.0중량%이다. 다른 양상에서, 용량형 중의 윤활제의 중량 백분율은 약 0.5중량% 내지 약 2.0중량%이다. 다른 양상에서, 윤활제는 글리세릴 베헤네이트이다.
- [0240] 다른 실시형태에서, 용량형은 봉해제, 활택제, 및 윤활제를 추가로 포함한다.
- [0241] (vii) 추가의 실시형태들
- [0242] 한 실시형태에서, 용량형은, 하이드록시메틸프로필셀룰로스, 하이드록시에틸프로필셀룰로스, 및 하이드록시프로필셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 중합체성 결합제를 포함하고; 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 몰비는 약 5:1 내지 약 1:5이고; 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 결합제의 중량 대 중량 비는 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 1:1 내지 약 20:1이다. 한 양상에서, 이러한 용량형은 봉해제를 추가로 포함하고, L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르에 대한 봉해제의 중량 대 중량 비는 약 60:1 내지 약 3:1이다. 다른 양상에서, 이러한 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.2중량% 내지 약 1.0중량%이다. 다른 양상에서, 이러한 용량형은 약 0.40mg 내지 약 0.85mg의 아트라센탄 또는 등가량의 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0243] 다른 실시형태에서, 용량형은, 하이드록시메틸프로필셀룰로스, 하이드록시에틸프로필셀룰로스, 및 하이드록시프로필셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 중합체성 결합제를 포함하고; 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 몰비는 약 2:1 내지 약 1:2이고; 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 결합제의 중량 대 중량 비는 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 1:1 내지 약 15:1이다. 한 양상에서, 용량형은 봉해제를 추가로 포함하고, L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르에 대한 봉해제의 중량 대 중량 비는 약 50:1 내지 약 4:1이다. 다른 양상에서, 이러한 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.2중량% 내지 약 1.0중량%이다. 다른 양상에서, 이러한 용량형은 약 0.40mg 내지 약 0.85mg의 아트라센탄 또는 등가량의 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0244] 다른 실시형태에서, 용량형은 하이드록시메틸프로필셀룰로스, 하이드록시에틸프로필셀룰로스, 및 하이드록시프로필셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 중합체성 결합제를 포함하고; 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 몰비는 약 1:1이고; 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 결합제의 중량 대 중량 비는 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 1:1 내지 약 15:1이다. 한 양상에서, 이러한 용량형은 봉해제를 추가로 포함하고, L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르에 대한 봉해제의 중량 대 중량 비는 약 35:1 내지 약 5:1이다. 다른 양상에서, 이러한 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.3중량% 내지 약 0.8중량%이다. 다른 양상에서, 이러한 용량형은 약 0.40mg 내지 약 0.85mg의 아트라센탄 또는 등가량의 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0245] 다른 실시형태에서, 용량형은, 하이드록시메틸프로필셀룰로스, 하이드록시에틸프로필셀룰로스, 및 하이드록시프로필셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 중합체성 결합제를 포함하고; 용량형은 약 0.05중량% 내지 약 1.0중량%의 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 포함하고; 용량형은 약 1.0중량% 내지 약 10.0중량%의 결합제를 포함한다. 한 양상에서, 이러한 용량형은 봉해제를 추가

로 포함하고, 용량형 중의 붕해제의 중량 백분율은 약 1.0중량% 내지 약 10.0중량%이다. 다른 양상에서, 이러한 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.1중량% 내지 약 2.0중량%이다. 다른 양상에서, 이러한 용량형은 0.40mg 내지 약 0.85mg의 아트라센탄 또는 등가량의 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0246] 다른 실시형태에서, 용량형은, 하이드록시메틸프로필셀룰로스, 하이드록시에틸프로필셀룰로스, 및 하이드록시프로필셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 중합체성 결합제를 포함하고; 용량형은 약 0.07중량% 내지 약 0.70중량%의 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 포함하고; 용량형은 약 1.0중량% 내지 약 8.0중량%의 결합제를 포함한다. 한 양상에서, 이러한 용량형은 붕해제를 추가로 포함하고, 용량형 중의 붕해제의 중량 백분율은 약 1.0중량% 내지 약 6.0중량%이다. 다른 양상에서, 이러한 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.2중량% 내지 약 1.0중량%이다. 다른 양상에서, 이러한 용량형은 약 0.40mg 내지 약 0.85mg의 아트라센탄, 또는 등가량의 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0247] 다른 실시형태에서, 용량형은, 하이드록시메틸프로필셀룰로스, 하이드록시에틸프로필셀룰로스, 및 하이드록시프로필셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 중합체성 결합제를 포함하고; 용량형은 약 0.09중량% 내지 약 0.80중량%의 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 포함하고; 용량형은 약 1.0중량% 내지 약 5.0중량%의 결합제를 포함한다. 한 양상에서, 이러한 용량형은 붕해제를 추가로 포함하고, 용량형 중의 붕해제의 중량 백분율은 약 1.0중량% 내지 약 4.0중량%이다. 다른 양상에서, 이러한 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.3중량% 내지 약 0.8중량%이다. 다른 양상에서, 이러한 용량형은 약 0.40mg 내지 약 0.85mg의 아트라센탄 또는 등가량의 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0248] 다른 실시형태에서, 용량형은:

[0249] (a) 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.1중량% 내지 약 2.0중량%의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

[0250] (b) 약 0.05중량% 내지 약 1.0중량%의 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르;

[0251] (c) 약 75중량% 내지 약 99중량%의 희석제;

[0252] (d) 약 1.0중량% 내지 약 10.0중량%의 결합제;

[0253] (e) 임의로, 약 1.0중량% 내지 약 10.0중량%의 약제학적으로 허용되는 붕해제;

[0254] (f) 임의로, 약 0중량% 내지 약 1.5중량%의 약제학적으로 허용되는 활택제; 및

[0255] (g) 임의로, 약 0중량% 내지 약 5.0중량%의 약제학적으로 허용되는 윤활제

[0256] 를 포함하고;

[0257] 여기서, 상기 용량형의 모든 구성성분들에 대한 누적 중량 백분율은 100%와 동일하다.

[0258] 다른 실시형태에서, 용량형은:

[0259] (a) 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.1중량% 내지 약 2.0중량%의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

[0260] (b) 약 0.05중량% 내지 약 1.0중량%의 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르;

[0261] (c) 약 75중량% 내지 약 99중량%의 희석제;

[0262] (d) 약 1.0중량% 내지 약 10.0중량%의 결합제;

[0263] (e) 약 1.0중량% 내지 약 10.0중량%의 약제학적으로 허용되는 붕해제;

[0264] (f) 임의로, 약 0중량% 내지 약 1.5중량%의 약제학적으로 허용되는 활택제; 및

[0265] (g) 임의로, 약 0중량% 내지 약 5.0중량%의 약제학적으로 허용되는 윤활제

[0266] 를 포함하고;

- [0267] 여기서, 상기 용량형의 모든 구성성분들에 대한 누적 중량 백분율은 100%와 동일하다.
- [0268] 다른 실시형태에서, 용량형은:
- [0269] (a) 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.2중량% 내지 약 1.0중량%의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;
- [0270] (b) 약 0.07중량% 내지 약 0.70중량%의 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르;
- [0271] (c) 약 82중량% 내지 약 99중량%의 희석제;
- [0272] (d) 약 1.0중량% 내지 약 8.0중량%의 결합제;
- [0273] (e) 임의로, 약 1.0중량% 내지 약 6.0중량%의 약제학적으로 허용되는 붕해제;
- [0274] (f) 임의로, 약 0중량% 내지 약 1.0중량%의 약제학적으로 허용되는 활택제; 및
- [0275] (g) 임의로, 약 0중량% 내지 약 3.0중량%의 약제학적으로 허용되는 윤활제
- [0276] 를 포함하고;
- [0277] 여기서, 상기 용량형의 모든 구성성분들에 대한 누적 중량 백분율은 100%와 동일하다.
- [0278] 다른 실시형태에서, 용량형은:
- [0279] (a) 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.2중량% 내지 약 1.0중량%의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;
- [0280] (b) 약 0.07중량% 내지 약 0.70중량%의 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르;
- [0281] (c) 약 82중량% 내지 약 99중량%의 희석제;
- [0282] (d) 약 1.0중량% 내지 약 8.0중량%의 결합제;
- [0283] (e) 약 1.0중량% 내지 약 6.0중량%의 약제학적으로 허용되는 붕해제;
- [0284] (f) 임의로, 약 0중량% 내지 약 1.0중량%의 약제학적으로 허용되는 활택제; 및
- [0285] (g) 임의로, 약 0중량% 내지 약 3.0중량%의 약제학적으로 허용되는 윤활제
- [0286] 를 포함하고;
- [0287] 여기서, 상기 용량형의 모든 구성성분들에 대한 누적 중량 백분율은 100%와 동일하다.
- [0288] 다른 실시형태에서, 용량형은:
- [0289] (a) 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.3중량% 내지 약 0.8중량%의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;
- [0290] (b) 약 0.09중량% 내지 약 0.50중량%의 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르;
- [0291] (c) 약 87중량% 내지 약 99중량%의 희석제;
- [0292] (d) 약 1.0중량% 내지 약 5.0중량%의 결합제;
- [0293] (e) 임의로, 약 1.0중량% 내지 약 4.0중량%의 약제학적으로 허용되는 붕해제;
- [0294] (f) 임의로, 약 0중량% 내지 약 0.75중량%의 약제학적으로 허용되는 활택제; 및
- [0295] (g) 임의로, 약 0중량% 내지 약 2.0중량%의 약제학적으로 허용되는 윤활제
- [0296] 를 포함하고;
- [0297] 여기서, 상기 용량형의 모든 구성성분들에 대한 누적 중량 백분율은 100%와 동일하다.
- [0298] 다른 실시형태에서, 용량형은:
- [0299] (a) 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.3중량% 내지 약 0.8중량%의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

- [0300] (b) 약 0.09중량% 내지 약 0.50중량%의 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르;
- [0301] (c) 약 87중량% 내지 약 99중량%의 희석제;
- [0302] (d) 약 1.0중량% 내지 약 5.0중량%의 결합제;
- [0303] (e) 약 1.0중량% 내지 약 4.0중량%의 약제학적으로 허용되는 붕해제;
- [0304] (f) 임의로, 약 0중량% 내지 약 0.75중량%의 약제학적으로 허용되는 활택제; 및
- [0305] (g) 임의로, 약 0중량% 내지 약 2.0중량%의 약제학적으로 허용되는 윤활제
- [0306] 를 포함하고;
- [0307] 여기서, 상기 용량형의 모든 구성성분들에 대한 누적 중량 백분율은 100%와 동일하다.
- [0308] 다른 실시형태에서, 용량형은 하기 조건들 중 하나 이상을 충족한다:
- [0309] (a) 상기 희석제는 락토스이다;
- [0310] (b) 상기 용량형은 약제학적으로 허용되는 결합제를 포함하고, 상기 결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스이다;
- [0311] (c) 상기 용량형은 약제학적으로 허용되는 붕해제를 포함하고, 상기 붕해제는 크로스포비돈이다;
- [0312] (d) 상기 용량형은 약제학적으로 허용되는 활택제를 포함하고, 상기 활택제는 이산화 규소이다;
- [0313] (e) 상기 용량형은 약제학적으로 허용되는 윤활제를 포함하고, 상기 윤활제는 글리세릴 베헤네이트이다.
- [0314] 다른 실시형태에서, 용량형은 정제이다. 한 양상에서, 정제는 약 37.5mg 내지 약 1500mg의 중량을 갖는다. 다른 양상에서, 정제는 약 50mg 내지 약 750mg의 중량을 갖는다. 다른 양상에서, 정제는 약 50mg 내지 약 250mg의 중량을 갖는다. 다른 양상에서, 정제는 약 75mg 내지 약 500mg의 중량을 갖는다. 다른 양상에서, 정제는 약 75mg 내지 약 150mg의 중량을 갖는다. 다른 양상에서, 정제는 약 100mg 내지 약 250mg의 중량을 갖는다. 다른 양상에서, 정제는 약 100mg 내지 약 230mg의 중량을 갖는다.
- [0315] 일반적으로, 정제는 임의로 적어도 하나의 비-비율-제어층으로 둘러싸이거나 코팅될 수 있다. 비-비율-제어층은 단일층, 코팅 또는 막 또는 복수의 단일층들, 코팅들 또는 막들로서 이루어질 수 있다. 비-비율-제어층의 기능은, 예를 들면, 아트라센탄에 추가의 안정성을 제공하는 것, 프로세스 조제로서 그리고/또는 화장품 제형화 증진제로서 작용하는 것, 및/또는 차폐제로서 작용하여 제형화와 관련된 임의의 원하지 않는 냄새(예를 들면, 보통 L-시스테인과 관련된 냄새)를 감소시키는 것을 포함할 수 있다.
- [0316] 용량형이 비-비율-제어층을 포함하는 경우, 비-비율-제어층은 하나 이상의 중합체뿐만 아니라 이들에 한정되는 것은 아니지만 예를 들면, 가소제, 색소/유백제, 왁스 등의 당해 분야에 공지되어 있는 기타 성분으로 이루어질 수 있다. 사용될 수 있는 중합체의 예로는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐 알콜 및 폴리에틸렌 글리콜이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 사용될 수 있는 가소제의 예로는 폴리에틸렌 글리콜(들), 글리세린, 트리아세틴, 트리에틸 시트레이트, 디에틸 프탈레이트, L-시스테인, 및 미네랄 오일이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 사용될 수 있는 색소/유백제의 예로는 수용성 염료(예를 들면, 선셋 옐로우, 퀴놀린 옐로우, 에리스로신, 및 타르트라진), 색소(예를 들면, 알루미늄레이크, 티타늄 옥사이드, 산화 철 및 탈크), 및 천연 생성물(예를 들면, 리보플라빈, 카로테노이드, 클로로필, 안토시아닌, 및 카르민)이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 사용될 수 있는 왁스의 예로는 파라핀 왁스가 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0317] 다른 실시형태에서, 용량형은, 약제학적으로 허용되는 중합체로 코팅된 정제이다.
- [0318] 다른 실시형태에서, 용량형은 캡슐이다.
- [0319] 다른 실시형태에서, 용량형은 반-투과성 컨테이너 내에 패키징된다. 한 양상에서, 상기 반-투과성 컨테이너는 블리스터 팩이다.
- [0320] 다른 실시형태에서, 용량형은, 실질적으로 비투과성인 컨테이너 내에 패키징된다.
- [0321] 다른 실시형태에서, 용량형은 속방성 용량형이다. 한 양상에서, 용량형은, 속방성 정제이고, USP 용해 장치 2 (패들 장치), 0.01N 염산 용해 매질, 및 50RPM의 패들 회전을 이용하여 수행한 시험관내 용해 시험에서 측정된

바와 같은 약 45분 내에, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 적어도 약 85%를 방출한다. 다른 양상에서, 용량형은, 속방성 정제이고, 약 30분 내에 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 적어도 약 75%를 방출한다.

[0322] 다른 실시형태에서, 용량형은, 약 40℃ 및 약 75% 상대 습도에서의 6개월의 보관 기간 후, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 분해로부터 얻어지는 약 1.0중량% 미만의 전체 불순물을 포함한다. 한 양상에서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 분해는, 고성능 액체 크로마토그래피를 이용하여 분석한다.

[0323] 다른 실시형태에서, 용량형은, 약 40℃ 및 약 75% 상대 습도에서의 6개월의 보관 기간 후, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 분해로부터 얻어지는 약 0.6중량% 미만의 염의 단일 불순물을 포함한다. 한 양상에서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 분해는, 고성능 액체 크로마토그래피를 이용하여 분석한다.

[0324] 다른 실시형태에서, 약 40℃ 및 약 75% 상대 습도에서의 6개월의 보관 기간 후, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 분해로부터 얻어지는 약 1.0중량% 미만의 전체 불순물 및 약 0.6중량% 미만의 염의 단일 불순물을 포함한다. 한 양상에서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 분해는, 고성능 액체 크로마토그래피를 이용하여 분석한다.

[0325] III. 치료 방법

[0326] 또한, 본 개시는, 대상체, 특히, 병태를 앓고 있거나 병태에 걸리기 쉬운 사람 대상체에게, 본 개시의 실시형태들 중 어느 하나에 기술되어 있는 바와 같은 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 안정한 고체 약제학적 용량형을 1일 1회 투여함을 포함하는, 병태를 앓고 있거나 병태에 걸리기 쉬운 사람 대상체에서의 병태의 치료 방법에 관한 것이다.

[0327] 한 실시형태에서, 본 개시는, 신장병증을 앓고 있거나 신장병증에 걸리기 쉬운 사람 대상체에게, 본 개시의 실시형태들 중 어느 하나에 기술되어 있는 바와 같은 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 안정한 고체 약제학적 용량형을 1일 1회 투여함을 포함하는, 신장병증을 앓고 있거나 신장병증에 걸리기 쉬운 사람 대상체에서의 신장병증의 치료 방법에 관한 것이다. 추가의 양상에서, 치료되는 신장병증은 당뇨병성 신장병증이다. 추가의 양상에서, 치료를 위해 선택되는 대상체는 당뇨병성 신장병증을 앓고 있다. 추가의 양상에서, 치료를 위해 선택되는 대상체는 2형 진성 당뇨병을 앓고 있다. 추가의 양상에서, 치료를 위해 선택되는 대상체는 하기 병태들 중 하나 이상을 앓고 있다: (a) 당뇨병성 신장병증; (b) 2형 당뇨병; (c) 3기 만성 신장 질환, 4기 만성 신장 질환, 또는 말기 신 질환; (d) 약 30mg/g을 초과하는 뇨-알부민-대-크레아티닌 비(즉, 대상체는 미세알부민뇨증을 앓고 있다); (e) 300mg/g을 초과하는 뇨-알부민-대-크레아티닌 비(즉, 대상체는 거대알부민뇨증을 앓고 있다); 및/또는 (f) 약 25ml/min/1.73m² 내지 약 59ml/min/1.73m²의 추정 사구체 여과율. 추가의 양상에서, 상기 대상체에게는, 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 하나 이상의 요소를 억제하는 제2 치료학적 제제도 투여된다. 추가의 양상에서, 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 하나 이상의 요소를 억제하는 제2 치료학적 제제는, 이뇨제, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 칼슘 채널 차단제, 레닌 억제제, 및 알도스테론 길항제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 추가의 양상에서, 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템 중 하나 이상의 요소를 억제하는 제2 치료학적 제제는, 안지오텐신 전환 효소 억제제 및 안지오텐신 II 수용체 차단제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0328] 다른 실시형태에서, 본 개시는, 만성 신장 질환을 앓고 있거나 만성 신장 질환에 걸리기 쉬운 사람 대상체에게, 본 개시의 실시형태들 중 어느 하나에 기술되어 있는 바와 같은 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 안정한 고체 약제학적 용량형을 1일 1회 투여함을 포함하는, 만성 신장 질환을 앓고 있거나 만성 신장 질환에 걸리기 쉬운 사람 대상체에서의 만성 신장 질환의 치료 방법에 관한 것이다. 추가의 양상에서, 만성 신장 질환은 3기 또는 4기 만성 신장 질환이다. 추가의 양상에서, 만성 신장 질환은 말기 신 질환이다. 추가의 양상에서, 치료는 대상체에서의 만성 신장 질환의 진행을 지연시킨다. 추가의 양상에서, 치료는 대상체에서의 말기 신 질환의 진행을 지연시킨다. 추가의 양상에서, 치료를 위해 선택되는 대상체는 당뇨병성 신장병증을 앓고 있다. 추가의 양상에서, 치료를 위해 선택되는 대상체는 2형 진성 당뇨병을 앓고 있다. 추가의 양상에서, 치료를 위해 선택되는 대상체는 3기 또는 4기 만성 신장 질환을 앓고 있다. 추가의 양상에서, 치료를 위해 선택되는 대상체는 말기 신 질환을 앓고 있다. 추가의 양상에서, 치료를 위해 선택되는 대상체는 하기 병태들 중 하나 이상을 앓고 있다: (a) 당뇨병성 신장병증; (b) 2형 당뇨병; (c) 3기 만성 신장 질환, 4기 만성 신장 질환, 또는 말기 신 질환; (d) 약 30mg/g을 초과하는 뇨-알부민-대-크레아티닌 비; (e) 300mg/g을 초과하는

뇨-알부민-대-크레아티닌 비; 및/또는 (f) 약 25ml/min/1.73m² 내지 약 59ml/min/1.73m²의 추정 사구체 여과율. 추가의 양상에서, 상기 대상체에게는, 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 하나 이상의 요소를 억제하는 제2 치료학적 제제도 부여된다. 추가의 양상에서, 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 하나 이상의 요소를 억제하는 제2 치료학적 제제는, 이노제, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 칼슘 채널 차단제, 레닌 억제제, 및 알도스테론 길항제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 추가의 양상에서, 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템 중 하나 이상의 요소를 억제하는 제2 치료학적 제제는, 안지오텐신 전환 효소 억제제 및 안지오텐신 II 수용체 차단제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0329] 다른 실시형태에서, 본 개시는, 만성 신장 질환을 앓고 있거나 만성 신장 질환에 걸리기 쉬운 사람 대상체에게, 본 개시의 실시형태들 중 어느 하나에 기술되어 있는 바와 같은 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 안정한 고체 약제학적 용량형을 1일 1회 투여함을 포함하는, 만성 신장 질환을 앓고 있거나 만성 신장 질환에 걸리기 쉬운 사람 대상체에서의 뇨-알부민-대-크레아티닌 비를 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0330] 다른 실시형태에서, 본 개시는, 만성 신장 질환을 앓고 있거나 만성 신장 질환에 걸리기 쉬운 사람 대상체에게, 본 개시의 실시형태들 중 어느 하나에 기술되어 있는 바와 같은 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 안정한 고체 약제학적 용량형을 1일 1회 투여함을 포함하는, 만성 신장 질환을 앓고 있거나 만성 신장 질환에 걸리기 쉬운 사람 대상체에서의 혈청 크레아티닌 농도의 증가 속도를 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0331] 다른 실시형태에서, 본 개시는, 본 개시의 각종 실시형태들에 기술되어 있는 바와 같은 병태를 치료하기 위한, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 안정한 고체 약제학적 용량형의 용도에 관한 것이다.

[0332] IV. 병용 치료요법 및 고정-용량 배합물

[0333] 또한, 본 개시의 방법은,

[0334] 본 개시의 실시형태들 중 어느 하나에 기술되어 있는 바와 같은 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 안정한 고체 약제학적 용량형을 하나 이상의 추가의 치료학적 제제(예를 들면, 상기 이전에 논의된 바와 같은 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 하나 이상의 요소의 억제제)와 병용하여 투여함을 포함하는, 치료를 고려한다. 따라서, 본 개시의 용량형은 단독으로 또는 하나 이상의 추가의 치료학적 제제와 병용하여 투여할 수 있다. 하나 이상의 추가의 치료학적 제제와 병용하여 투여하는 경우, 개별 용량형을 대상체에게 투여할 수 있거나, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 추가의 치료학적 제제(들) 둘 다를 포함하는 단일 용량형을 대상체에게 투여할 수 있다. 개별 용량형으로서 투여하는 경우, 추가의 치료학적 제제는, 본 개시의 아트라센탄 용량형과 동시에 또는 본 개시의 아트라센탄 용량형과 순차적으로 투여할 수 있다.

[0335] 대표적인 추가의 치료학적 제제로는, 예를 들면, 이노제, 항고혈압제, 당뇨병 또는 당뇨 합병증을 위한 치료학적 제제, 및 고지혈증을 위한 치료학적 제제가 포함된다.

[0336] 한 실시형태에서, 본 개시의 용량형은 하나 이상의 이노제, 예를 들면, 하이드로클로로티아지드(예를 들면, MICROZIDE™ 또는 ORETIC™), 하이드로플루메티아지드(예를 들면, SALURON™), 베타메타니드(예를 들면, BUMEX™), 토르세미드(예를 들면, DEMADDEX™), 메톨라존(예를 들면, ZAROXOLYN™), 클로로티아지드(예를 들면, DIURIL™, ESIDRIX™ 또는 HYDRODIURIL™), 트리암테렌(예를 들면, DYRENUM™), 에타크린산(예를 들면, EDECIN™), 클로르탈리돈(예를 들면, HYGROTON™), 푸로세미드(예를 들면, LASIX™), 인다파미드(예를 들면, LOZOL™), 또는 아밀로리드(예를 들면, MIDAMOR™ 또는 MODURETIC™)와 공동-투여할 수 있다.

[0337] 다른 실시형태에서, 본 개시의 용량형은 하나 이상의 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제, 예를 들면, 퀴나프릴(예를 들면, ACCUPRIL™), 페린도프릴(예를 들면, ACEON™), 카프토프릴(예를 들면, CAPOTEN™), 에날라프릴(예를 들면, VASOTEC™), ENALAPRILAT™, 라미프릴(예를 들면, ALTACE™), 실라자프릴, 텔라프릴, 포세노프릴(예를 들면, MONOPRIL™), 조페노프릴, 인돌라프릴, 베나제프릴(예를 들면, LOTENSIN™), 리시노프릴(예를 들면, PRINIVIL™ 또는 ZESTRIL™), 스피라프릴, 트란돌라프릴(예를 들면, MAVIK™), 페린테프, 펜토프릴, 모엑시프릴(예를 들면, UNIVASC™), 또는 피보프릴과 공동-투여할 수 있다.

[0338] 다른 실시형태에서, 본 개시의 용량형은 하나 이상의 안지오텐신 II 수용체 차단제, 예를 들면, 칸데사르탄(예를 들면, ATACAND™), 에프로사르탄(예를 들면, TEVETEN™), 이르베사르탄(예를 들면, AVEPRO™), 로사르탄(예를 들면, COZAAR™), 올메사르탄, 올메사르탄 메독소밀(예를 들면, BENICAR™), 타소사르탄, 텔미사르탄(예를

들면, MICARDIS™), 발사르탄(예를 들면, DIOVAN™), 졸라사르탄, F1-6828K, RNH-6270, UR-7198, Way-126227, KRH-594, TAK-536, BRA-657, 또는 TA-606과 공동-투여할 수 있다.

- [0339] 다른 실시형태에서, 본 개시의 용량형은 하나 이상의 칼슘 채널 차단제, 예를 들면, 니페디핀(예를 들면, ADALAT™, ADALAT CC™, 또는 PROCARDIA™), 베라파밀(예를 들면, GALAN™, COVERA-HS™, ISOPTIN SR™, 또는 VERELAN™), 딜티아젠클(예를 들면, CARDIZEM™, CARDIZEM CD™, CARDIZEM LA™, CARDIZEM SR™, DILACOR™, TIAMATE™, 또는 TIAZAC™), 이스라디핀(예를 들면, DYNACIRC™ 또는 DYNACIRC CR™), 암로디핀(예를 들면, NORVASC™), 펠로디핀(예를 들면, PLENDIL™), 니솔디핀(예를 들면, SULAR™), 베프리딜(예를 들면, VASCOR™), 바타니디핀, 클레비디핀, 레르카니디핀, 또는 딜리티아젠클과 공동-투여할 수 있다.
- [0340] 다른 실시형태에서, 본 개시의 용량형은 하나 이상의 레닌 억제제, 예를 들면, 알리스키렌(예를 들면, TEKTURNA™)과 공동-투여할 수 있다.
- [0341] 다른 실시형태에서, 본 개시의 용량형은 하나 이상의 알도스테론 수용체 길항제, 예를 들면, 에플레레논(예를 들면, INSpra™) 또는 스피로놀락톤(예를 들면, ALDACTONE™)과 공동-투여할 수 있다.
- [0342] 다른 실시형태에서, 본 개시의 용량형은 하나 이상의 알파 차단제, 예를 들면, 도자조신(예를 들면, CARDURA™), 페녹시벤즈아민(예를 들면, DIBENZYLIN™), 테라조신(예를 들면, HYTRIN™), CDR1-93/478, 또는 CR-2991과 공동-투여할 수 있다.
- [0343] 다른 실시형태에서, 본 개시의 용량형은 하나 이상의 베타 차단제, 예를 들면, 티몰롤(예를 들면, BLOCARDEN™), 카르테올롤(예를 들면, CARTROL™), 카르베딜롤(예를 들면, COREG™), 나돌롤(예를 들면, CORGARD™), 프로프라놀롤(예를 들면, INNOPRAN XL™), 베타솔롤(예를 들면, KERLONE™), 펜부톨롤(예를 들면, LEVATOL™), 메토프롤롤(예를 들면, LOPRESSOR™ 또는 TOPROL-XL™), 아테놀롤(예를 들면, TENORMIN™), 핀돌롤(예를 들면, VISKEN™), 또는 비소프롤롤과 공동-투여할 수 있다.
- [0344] 다른 실시형태에서, 본 개시의 용량형은 하나 이상의 알파-베타 차단제, 예를 들면, 라베탈롤(예를 들면, NORMODYNE™ 또는 TRANDATE™)과 공동-투여할 수 있다.
- [0345] 다른 실시형태에서, 본 개시의 용량형은 하나 이상의 중추 항아드레날린제, 예를 들면, 메틸도파(예를 들면, ALDOMET™), 클로니딘(예를 들면, CATAPRES™ 또는 CATAPRES-TTS™), 구안파신(예를 들면, TENEX™), 또는 구아나벤즈(예를 들면, WYTENSIN™)와 공동-투여할 수 있다.
- [0346] 다른 실시형태에서, 본 개시의 용량형은 하나 이상의 글리코사이드/수축 촉진제(inotropic agent), 예를 들면, 디곡신(예를 들면, LANOXIN™)과 공동-투여할 수 있다.
- [0347] 다른 실시형태에서, 본 개시의 용량형은 하나 이상의 알파 글루코시다제 억제제, 예를 들면, 미글리톨(예를 들면, GLYSET™) 또는 아카르보스(예를 들면, PRECOSE™)와 공동-투여할 수 있다.
- [0348] 다른 실시형태에서, 본 개시의 용량형은 하나 이상의 비구아나이드, 예를 들면, 로세이글리타존(예를 들면, AVANDAMET™) 또는 메트포르민(예를 들면, GLUCOPHAGE™ 또는 GLUCOPHAGE XR™)과 공동-투여할 수 있다.
- [0349] 다른 실시형태에서, 본 개시의 용량형은 하나 이상의 인슐린, 예를 들면, HUMALOG™, HUMALOG 50/50™, HUMALOG 75/25™, HUMULIN 50/50™, HUMALIN 75/25™, HUMALIN L™, HUMALIN N™, HUMALIN R™, HUMALIN R U-500™, HUMALIN U™, ILETIN II LENTE™, ILETIN II NPH™, ILETIN II REGULAR™, LANTUS™, NOVOLIN 70/30™, NOVILIN N™, NOVILIN R™, NOVOLOG™, 또는 VELOSULIN BR™, 및 EXUBERATM과 공동-투여할 수 있다.
- [0350] 다른 실시형태에서, 본 개시의 용량형은 하나 이상의 메글리트나이드, 예를 들면, 레파글리나이드(예를 들면, PRANDIN™) 또는 나테글리나이드(예를 들면, STARLIX™)와 공동-투여할 수 있다.
- [0351] 다른 실시형태에서, 본 개시의 용량형은 하나 이상의 설폰닐우레아, 예를 들면, 글리메피라이드(예를 들면, AMARYL™), 글리부라이드(예를 들면, DIABETA™, GLYNASE PRESTAB™ 또는 MICRONASE™), 또는 글리피지드(예를 들면, GLUCOTROL™, 또는 GLUCOTROL XL™)와 공동-투여할 수 있다.
- [0352] 다른 실시형태에서, 본 개시의 용량형은 하나 이상의 티아졸리딘디온, 예를 들면, 피오글리타존(예를 들면, ACTOS™) 또는 로시글리타존(예를 들면, AVANDIA™)과 공동-투여할 수 있다.
- [0353] 다른 실시형태에서, 본 개시의 용량형은 니아신 또는 하나 이상의 니코틴산 유도체, 예를 들면, NIACOR™, NIASPAN™, NICOLAR™, 또는 SLO-NIACIN™과 공동-투여할 수 있다.

- [0354] 다른 실시형태에서, 본 개시의 용량형은 하나 이상의 피브린산 유도체, 예를 들면, 클로피브레이트(예를 들면, ATROMID-S™), 겐피프로질(예를 들면, LOPID™), 또는 페노피브레이트(예를 들면, TRICOR™)와 공동-투여할 수 있다.
- [0355] 다른 실시형태에서, 본 개시의 용량형은 하나 이상의 담즙산 봉쇄제(bile acid sequestant), 예를 들면, 콜레스티폴(예를 들면, COLESTID™), 콜레스티라민(예를 들면, LOCHOLEST™, PREVALITE™, QUESTRAN™, 또는 QUESTRAN LIGHT™), 또는 콜레세벨람(예를 들면, WELCHOL™)과 공동-투여할 수 있다.
- [0356] 다른 실시형태에서, 본 개시의 용량형은 하나 이상의 콜레스테롤 흡수 억제제, 예를 들면, 에제티미브(예를 들면, ZETIA™)와 공동-투여할 수 있다.
- [0357] 다른 실시형태에서, 본 개시의 용량형은 하나 이상의 3-하이드록시-3-메틸글루타릴 코엔자임 A(HMG-CoA) 리덕타제 억제제(스타틴), 예를 들면, 플루바스타틴(예를 들면, LESCOL™), 아토르바스타틴(예를 들면, LIPITOR™), 로바스타틴(예를 들면, ALTOCOR™ 또는 MEVACOR™), 프라바스타틴(예를 들면, PRAVACHOL™), 로수바스타틴(예를 들면, CRESTOR™), 또는 심바스타틴(예를 들면, ZOCOR™)과 공동-투여할 수 있다.
- [0358] 다른 실시형태에서, 본 개시는, 본 개시의 각종 실시형태들에 기술되어 있는 바와 같은 병태의 치료를 위한 제1 용량형의 제2 용량형과의 병용에 관한 것이고, 여기서, 상기 제1 용량형은, 본 개시의 실시형태들 중 어느 하나에 기술되어 있는 바와 같은 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 안정한 고체 약제학적 용량형이고, 상기 제2 용량형은 제2 치료학적 제제를 포함한다.
- [0359] 다른 실시형태에서, 본 개시는, 본 개시의 각종 실시형태들에 기술되어 있는 바와 같은 병태를 치료하기 위한 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 안정한 고체 약제학적 용량형의 사용에 관한 것이고, 여기서, 상기 용량형은 제2 치료학적 제제를 추가로 포함한다.
- [0360] 다른 실시형태에서, 본 개시는, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고, 제2 치료학적 제제를 추가로 포함하는 안정한 고체 약제학적 용량형에 관한 것이다. 한 양상에서, 상기 제2 치료학적 제제는 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 하나 이상의 요소를 억제한다. 추가의 양상에서, 상기 제2 치료학적 제제는, 이뇨제, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 칼슘 채널 차단제, 레닌 억제제, 및 알도스테롤 길항제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 추가의 양상에서, 상기 제2 치료학적 제제는, 안지오텐신 전환 효소 억제제 및 안지오텐신 II 수용체 차단제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 추가의 양상에서, 상기 제2 치료학적 제제는 안지오텐신 전환 효소 억제제이다. 추가의 양상에서, 상기 제2 치료학적 제제는 안지오텐신 II 수용체 차단제이다.
- [0361] V. 키트
- [0362] 또한, 본 개시는, 본 개시의 실시형태들 중 어느 하나에 기술되어 있는 바와 같은 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 하나 이상의 안정한 고체 약제학적 용량형을 포함하는 키트에 관한 것이다. 상기 키트는, 임의로 하나 이상의 추가의 치료학적 제제 및/또는 지침서, 예를 들면, 상기 키트를 사용하기 위한 지침서를 포함할 수 있다.
- [0363] 한 실시형태에서, 상기 키트는, 본 개시의 실시형태들 중 어느 하나에 기술되어 있는 바와 같은 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 하나 이상의 안정한 고체 약제학적 용량형을 함유하는 반-투과성 컨테이너를 포함한다. 한 양상에서, 상기 반-투과성 컨테이너는 블리스터 팩이다.
- [0364] 다른 실시형태에서, 상기 키트는, 본 개시의 실시형태들 중 어느 하나에 기술되어 있는 바와 같은 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 하나 이상의 안정한 고체 약제학적 용량형을 함유하는 실질적으로 비투과성인 컨테이너를 포함한다.
- [0365] 다른 실시형태에서, 상기 키트는 제1 용량형 및 제2 용량형을 포함하고, 여기서, 상기 제1 용량형은, 본 개시의 실시형태들 중 어느 하나에 기술되어 있는 바와 같은 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 안정한 고체 약제학적 용량형이고, 상기 제2 용량형은 제2 치료학적 제제를 포함한다. 추가의 양상에서, 상기 제2 치료학적 제제는, 이뇨제, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 칼슘 채널 차단제, 레닌 억제제, 및 알도스테롤 길항제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 추가의 양상에서, 상기 제2 치료학적 제제는, 안지오텐신 전환 효소 억제제 및 안지오텐신 II 수용체 차단제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 추가의 양상에서, 상기 제2 치료학적 제제는 안지오텐신 전환 효소 억제제이다. 추가의 양상에서, 상기 제2 치료학적 제제는 안지오텐신 II 수용체 차단제이다. 추가의 양상에서, 상기 키트는, 제1 용량형 및

제2 용량형을 함유하는 반-투과성 컨테이너를 포함한다. 추가의 양상에서, 상기 키트는, 제1 용량형 및 제2 용량형을 함유하는 블리스터 팩을 포함한다. 추가의 양상에서, 상기 키트는, 제1 용량형 및 제2 용량형을 함유하는 비투과성 컨테이너를 포함한다.

[0366] VI. 제조 방법

[0367] 또한, 본 개시는, 본 개시의 실시형태들 중 어느 하나에 기술되어 있는 바와 같은, 약 0.25mg 내지 약 1.25mg의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 안정한 고체 약제학적 용량형을 제조하는 방법에 관한 것이다. 일반적으로, 이들 용량형은, 이들에 한정되는 것은 아니지만, 직접 블렌딩, 건조 과립화(롤러 압밀), 습윤 과립화(고 전단(high shear) 과립화), 밀링(milling) 또는 체별(sieving), 건조(습윤 과립화를 사용하는 경우), 압축, 및 임의로 코팅과 같은 당해 분야에 공지되어 있는 종래 기술을 이용하여 제조할 수 있다. 그러나, 용량형 안정성은, 저용량의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 우선 약제학적으로 허용되는 중합체성 결합제의 적어도 일부와 합하여 제1 혼합물을 형성하고, 이어서, 용량형의 제조 동안에 상기 제1 혼합물을 잔류 구성성분들과 블렌딩하는 경우에 개선되는 것으로 생각된다. 또한, 용량형의 제조 동안에 상기 구성성분들 중 하나로서 약제학적으로 허용되는 항-산화제를 포함하는 것이 추가로 유리한 것으로 생각된다.

[0368] A. HPMC로의 아트라센탄의 전-처리

[0369] 한 실시형태에서, 본 개시는, 본 개시의 실시형태들 중 어느 하나에 기술되어 있는 바와 같은, 약 0.25mg 내지 약 1.25mg의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 안정한 고체 약제학적 용량형의 제조 방법에 관한 것이고; 여기서, 상기 방법은:

[0370] (a) 상기 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을, 약제학적으로 허용되는 중합체성 결합제의 적어도 일부와 합하여 제1 혼합물을 형성하는 단계;

[0371] (b) 상기 제1 혼합물을 약제학적으로 허용되는 희석제와 블렌딩하여 제2 혼합물을 형성하는 단계; 및

[0372] (c) 상기 제2 혼합물을 캡슐화하거나 정제화하여 용량형을 수득하는 단계

[0373] 를 포함한다.

[0374] 한 양상에서, 상기 제1 혼합물은 액체 혼합물이다. 다른 양상에서, 상기 제1 혼합물은 액체 혼합물이고, 상기 블렌딩 단계는 습윤 과립화를 포함하고, 상기 제1 혼합물은 과립화체로서 사용된다. 다른 양상에서, 상기 제1 혼합물은 건조 혼합물이다. 다른 양상에서, 상기 제1 혼합물은 건조 혼합물이고, 상기 제1 혼합물은, 희석제와 블렌딩되기 전에 압축시킨다.

[0375] 다른 실시형태에서, 본 개시는, 본 개시의 실시형태들 중 어느 하나에 기술되어 있는 바와 같은 안정한 고체 약제학적 용량형의 제조 방법에 관한 것이고; 여기서, 상기 용량형은 약 0.25mg 내지 약 1.25mg의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 약제학적으로 허용되는 항-산화제; 약제학적으로 허용되는 희석제; 및 하이드록시메틸프로필셀룰로스, 하이드록시에틸프로필셀룰로스, 및 하이드록시프로필셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 중합체성 결합제를 포함하고; 여기서, 상기 방법은:

[0376] (a) 상기 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을, 약제학적으로 허용되는 중합체성 결합제의 적어도 일부와 합하여 제1 혼합물을 형성하는 단계;

[0377] (b) 상기 제1 혼합물을 희석제와 블렌딩하여 제2 혼합물을 형성하는 단계; 및

[0378] (c) 상기 제2 혼합물을 캡슐화하거나 정제화하여 용량형을 수득하는 단계

[0379] 를 포함한다.

[0380] 한 양상에서, 상기 중합체성 결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스이다. 다른 양상에서, 상기 중합체성 결합제는 하이드록시프로필에틸셀룰로스이다. 다른 양상에서, 상기 중합체성 결합제는 하이드록시프로필셀룰로스이다. 다른 양상에서, 용량형 중의 중합체성 결합제의 중량 백분율은 약 1.0중량% 내지 약 10.0중량%이다. 다른 양상에서, 상기 제1 혼합물은 액체 혼합물이다. 다른 양상에서, 상기 제1 혼합물은 액체 혼합물이고, 상기 블렌딩 단계는 습윤 과립화를 포함하고, 상기 제1 혼합물은 과립화체로서 사용된다. 다른 양상에서, 상기 제1 혼합물은 건조 혼합물이다. 다른 양상에서, 상기 제1 혼합물은 건조 혼합물이고, 상기 제1 혼합물은, 희석제와 블렌딩되기 전에 압축시킨다.

[0381] 상기 제1 혼합물이 액체 혼합물인 경우, 상기 액체 혼합물은 약제학적으로 허용되는 액체, 예를 들면, 물을 포

함한다. 한 양상에서, 상기 제1 혼합물은 수성 혼합물이다. 다른 양상에서, 상기 제1 혼합물은 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 수성 현탁액이다. 다른 양상에서, 상기 제1 혼합물은 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 수용액이다. 다른 양상에서, 상기 제1 혼합물은 수성 혼합물이고, 상기 블렌딩 단계는 습윤 과립화를 포함하고, 상기 제1 혼합물은 과립화제로서 사용된다. 습윤 과립화를 사용하는 각종 실시형태들의 다른 양상에서, 중합체성 결합제의 제1 부분을 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 합하여 제1 혼합물을 제조하고, 중합체성 결합제의 제2 부분을, 사용된 과립화 보울(bowl)에 가하여 제2 혼합물을 제조한다.

[0382] 한 실시형태에서, 상기 액체 혼합물은, 현탁액 내에서 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 유지하기에 충분한 점도를 갖는다.

[0383] 다른 실시형태에서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 액체 혼합물에 용해된다.

[0384] 다른 실시형태에서, 액체 혼합물 중의 중합체성 결합제의 중량 백분율은 약 0.5중량% 내지 약 15.0중량%이다. 다른 양상에서, 중합체성 결합제의 중량 백분율은 약 0.5중량% 내지 약 12.0중량%이다. 다른 양상에서, 중합체성 결합제의 중량 백분율은 약 0.5중량% 내지 약 10.0중량%이다.

[0385] 다른 실시형태에서, 액체 혼합물 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 약 2.0중량% 내지 약 12.0중량%이다. 다른 양상에서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 약 3.0중량% 내지 약 10.0중량%이다. 다른 양상에서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 약 4.0중량% 내지 약 8.0중량%이다.

[0386] 다른 실시형태에서, 액체 혼합물 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 중합체성 결합제의 중량 대 중량 비는 약 5:1 내지 약 1:5이다. 한 양상에서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 중합체성 결합제의 중량 대 중량 비는 약 3.5:1 내지 약 1:3.5이다. 다른 양상에서, 제1 혼합물 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 중합체성 결합제의 중량 대 중량 비는 약 1:2 내지 약 2:1이다.

[0387] 다른 실시형태에서, 하기 조건들 중 적어도 2개가 충족된다: (a) 액체 혼합물 중의 중합체성 결합제의 중량 백분율은 약 0.5중량% 내지 약 15.0중량%이다; (b) 제1 혼합물 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 약 2.0중량% 내지 약 12.0중량%이다; 및/또는 (c) 제1 혼합물 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 중합체성 결합제의 중량 대 중량 비는 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 5:1 내지 약 1:5이다. 한 양상에서, 하기 조건들 중 적어도 2개가 충족된다: (a) 액체 혼합물 중의 중합체성 결합제의 중량 백분율은 약 0.5중량% 내지 약 12.0중량%이다; (b) 제1 혼합물 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 약 3.0중량% 내지 약 10.0중량%이다; 및/또는 (c) 제1 혼합물 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 중합체성 결합제의 중량 대 중량 비는 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 3.5:1 내지 약 1:3.5이다. 다른 양상에서, 하기 조건들 중 적어도 2개가 충족된다: (a) 액체 혼합물 중의 중합체성 결합제의 중량 백분율은 약 0.5중량% 내지 약 10.0중량%이다; (b) 제1 혼합물 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 약 4.0중량% 내지 약 8.0중량%이다; 및/또는 (c) 제1 혼합물 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 중합체성 결합제의 중량 대 중량 비는 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 1:2 내지 약 2:1이다.

[0388] 상기-논의된 방법들 각각에 있어서, 제2 혼합물은 추가로 항-산화제, 붕해제, 활택제, 및/또는 윤활제를 포함할 수 있다. 한 양상에서, 제2 혼합물은 항-산화제를 포함한다. 다른 양상에서, 제2 혼합물은 붕해제를 포함한다. 다른 양상에서, 제2 혼합물은 활택제를 포함한다. 다른 양상에서, 제2 혼합물은 윤활제를 포함한다. 다른 양상에서, 제2 혼합물은 항-산화제, 붕해제, 활택제, 및 윤활제를 포함한다. 다른 양상에서, 항-산화제는 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르이다. 다른 양상에서, 제2 혼합물은 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르, 붕해제, 활택제, 및 윤활제를 포함한다.

[0389] B. 아트라센탄-코팅된 정제

[0390] 또한, 본 개시의 실시형태들 중 어느 하나에 기술되어 있는 바와 같은, 약 0.25mg 내지 약 1.25mg의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 안정한 고체 약제학적 용량형은, 아트라센탄-코팅된 정제(즉, 아트라센탄으로 코팅된 정제)로서 제조할 수 있다. 한 실시형태에서, 본 개시는, 본 개시의 실시형태들 중 어느 하나에 기술되어 있는 바와 같은, 약 0.25mg 내지 약 1.25mg의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 안정한 고체 약제학적 용량형의 제조 방법에 관한 것이고; 여기서, 상기 방법은:

- [0391] (a) 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하이드록시메틸프로필셀룰로스, 하이드록시에틸프로필셀룰로스, 및 하이드록시프로필셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 중합체를 합하여 코팅 혼합물을 형성하는 단계; 및
- [0392] (b) 약제학적으로 허용되는 희석제를 포함하는 정제 코어의 표면에 상기 코팅 혼합물을 도포하여 용량형을 수득하는 단계
- [0393] 를 포함한다.
- [0394] 한 양상에서, 하기 조건들 중 하나 또는 둘 다가 충족된다:
- [0395] (a) 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.05중량% 내지 약 2.0중량%이다; 및/또는 (b) 용량형 중의 중합체의 중량 백분율은 약 0.5중량% 내지 약 15.0중량%이다. 다른 양상에서, 중합체는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스이다. 다른 양상에서, 중합체는 하이드록시프로필에틸셀룰로스이다. 다른 양상에서, 중합체는 하이드록시프로필셀룰로스이다.
- [0396] 각종 추가의 실시형태에서, 정제는 추가로 항-산화제, 붕해제, 활택제, 및/또는 윤활제를 포함할 수 있다. 한 양상에서, 정제는 항-산화제를 포함한다. 다른 양상에서, 정제는 붕해제를 포함한다. 다른 양상에서, 정제는 활택제를 포함한다. 다른 양상에서, 정제는 윤활제를 포함한다. 다른 양상에서, 정제는 항-산화제, 붕해제, 활택제, 및 윤활제를 포함한다. 다른 양상에서, 항-산화제는 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르이다. 다른 양상에서, 정제는 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르, 붕해제, 활택제, 및 윤활제를 포함한다.
- [0397] 대안의 실시형태에서, 상기 기술된 방법의 단계 (b) 대신에 약제학적으로 허용되는 희석제를 포함하는 입자(예를 들면, 비드, 과립, 또는 펠렛 등)의 표면에 상기 코팅 혼합물을 도포하고, 이어서, 코팅된 입자를 압축시키거나 캡슐화하여 용량형을 수득하는 것을 포함한다.
- [0398] VII. 제법 한정 생성물(Product-By-Process)
- [0399] 또한, 본 개시는, 상기-기술된 방법들 중 하나에 따라 제조되고 본 개시의 실시형태들 중 어느 하나에 기술된 바와 같은 약 0.25mg 내지 약 1.25mg의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 안정한 고체 약제학적 용량형에 관한 것이다. 한 양상에서, 용량형은, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 HPMC로 전-처리되는 상기-기술된 방법에 따라 제조한다. 다른 양상에서, 용량형은, 아트라센탄-코팅된 정제가 제조되는 상기-기술된 방법에 따라 제조한다.
- [0400] A. 제법 한정 생성물: HPMC로의 아트라센탄의 전-처리
- [0401] 한 실시형태에서, 본 개시는, 본 개시의 실시형태들 중 어느 하나에 기술되어 있는 바와 같은, 약 0.25mg 내지 약 1.25mg의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 안정한 고체 약제학적 용량형에 관한 것이고, 여기서:
- [0402] 상기 용량형은, 하이드록시메틸프로필셀룰로스, 하이드록시에틸프로필셀룰로스, 및 하이드록시프로필셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 중합체성 결합제를 포함하고;
- [0403] 상기 용량형은:
- [0404] (a) 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 적어도 일부를 중합체성 결합제의 적어도 일부와 함하여 제1 혼합물을 형성하는 단계;
- [0405] (b) 상기 제1 혼합물을 희석제와 블렌딩하여 제2 혼합물을 형성하는 단계; 및
- [0406] (c) 상기 제2 혼합물을 캡슐화하거나 정제화하여 용량형을 수득하는 단계
- [0407] 에 의해 제조되고;
- [0408] 상기 용량형 중의 아트라센탄의 분해는, 상기 용량형이 약 40℃ 및 약 75% 상대 습도에서 6개월의 보관 기간 동안 보관된 경우에 중합체성 결합제가 결여된 그 외에는 동일한 용량형에서의 아트라센탄의 분해 미만이다.
- [0409] 한 양상에서, 상기 용량형은 약제학적으로 허용되는 항-산화제를 추가로 포함하고, 상기 용량형 중의 아트라센탄의 분해는, 상기 용량형이 약 40℃ 및 약 75% 상대 습도에서 6개월의 보관 기간 동안 보관된 경우에 항-산화제 및 중합체성 결합제가 결여된 그 외에는 동일한 용량형에서의 아트라센탄의 분해 미만이다.

- [0410] 다른 실시형태에서, 중합체성 결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스이다. 한 양상에서, 중합체성 결합제는 하이드록시프로필에틸셀룰로스이다. 다른 양상에서, 중합체성 결합제는 하이드록시프로필셀룰로스이다. 다른 양상에서, 상기 용량형 중의 중합체성 결합제의 중량 백분율은 약 1.0중량% 내지 약 10.0중량%이다. 다른 양상에서, 상기 제1 혼합물은 액체 혼합물이다. 다른 양상에서, 상기 제1 혼합물은 액체 혼합물이다. 다른 양상에서, 상기 제1 혼합물은 액체 혼합물이고, 상기 블렌딩 단계는 습윤 과립화를 포함하고, 상기 제1 혼합물은 과립 화제로서 사용된다. 다른 양상에서, 상기 제1 혼합물은 건조 혼합물이다. 다른 양상에서, 상기 제1 혼합물은 건조 혼합물이고, 상기 제1 혼합물은, 희석제와 블렌딩되기 전에 압축시킨다.
- [0411] 제1 혼합물이 액체 혼합물인 경우, 액체 혼합물은 약제학적으로 허용되는 액체, 예를 들면, 물을 포함한다. 한 양상에서, 상기 제1 혼합물은 수성 혼합물이다. 다른 양상에서, 상기 제1 혼합물을 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 수성 현탁액이다. 다른 양상에서, 상기 제1 혼합물은 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 수용액이다. 다른 양상에서, 상기 제1 혼합물은 수성 혼합물이고, 상기 블렌딩 단계는 습윤 과립화를 포함하고, 상기 제1 혼합물은 과립화제로서 사용된다. 습윤 과립화를 사용하는 실시형태들의 다른 양상에서, 중합체성 결합제의 제1 부분을 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 합하여 제1 혼합물을 제조하고, 중합체성 결합제의 제2 부분을, 사용된 과립화 보울에 가하여 제2 혼합물을 제조한다.
- [0412] 한 실시형태에서, 상기 액체 혼합물은, 현탁액 내에서 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 유지 하기에 충분한 점도를 갖는다.
- [0413] 다른 실시형태에서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 액체 혼합물에 용해된다.
- [0414] 다른 실시형태에서, 액체 혼합물 중의 중합체성 결합제의 중량 백분율은 약 0.5중량% 내지 약 15.0중량%이다. 다른 양상에서, 중합체성 결합제의 중량 백분율은 약 0.5중량% 내지 약 12.0중량%이다. 다른 양상에서, 중합체 성 결합제의 중량 백분율은 약 0.5중량% 내지 약 10.0중량%이다.
- [0415] 다른 실시형태에서, 액체 혼합물 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 약 2.0 중량% 내지 약 12.0중량%이다. 다른 양상에서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율 은 약 3.0중량% 내지 약 10.0중량%이다. 다른 양상에서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중 량 백분율은 약 4.0중량% 내지 약 8.0중량%이다.
- [0416] 다른 실시형태에서, 액체 혼합물 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 중합체성 결합제 의 중량 대 중량 비는 약 5:1 내지 약 1:5이다. 한 양상에서, 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 에 대한 중합체성 결합제의 중량 대 중량 비는 약 3.5:1 내지 약 1:3.5이다. 다른 양상에서, 제1 혼합물 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 중합체성 결합제의 중량 대 중량 비는 약 1:2 내지 약 2:1이다.
- [0417] 다른 실시형태에서, 하기 조건들 중 적어도 2개가 충족된다: (a) 액체 혼합물 중의 중합체성 결합제의 중량 백 분율은 약 0.5중량% 내지 약 15.0중량%이다; (b) 상기 제1 혼합물 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허 용되는 염의 중량 백분율은 약 2.0중량% 내지 약 12.0중량%이다; 및/또는 (c) 상기 제1 혼합물 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 중합체성 결합제의 중량 대 중량 비는 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 5:1 내지 약 1:5이다. 한 양상에서, 하기 조건들 중 적어도 2개가 충족된다: (a) 액체 혼합물 중의 중합체성 결합제의 중량 백분율은 약 0.5중량% 내지 약 12.0중량%이다; (b) 상기 제1 혼합물 중의 아트라 센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 약 3.0중량% 내지 약 10.0중량%이다; 및/또는 (c) 상기 제1 혼합물 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 중합체성 결합제의 중량 대 중량 비는 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 3.5:1 내지 약 1:3.5이다. 다른 양상에서, 하기 조건들 중 적 어도 2개가 충족된다: (a) 액체 혼합물 중의 중합체성 결합제의 중량 백분율은 약 0.5중량% 내지 약 10.0중량% 이다; (b) 상기 제1 혼합물 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 약 4.0중량% 내지 약 8.0중량%이다; 및/또는 (c) 상기 제1 혼합물 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대한 중합체성 결합제의 중량 대 중량 비는 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 1:2 내지 약 2:1이다.
- [0418] 상기-논의된 방법들 각각에 있어서, 제2 혼합물은 추가로 항-산화제, 붕해제, 활택제, 및/또는 윤활제를 포함할 수 있다. 한 양상에서, 제2 혼합물은 항-산화제를 포함한다. 다른 양상에서, 제2 혼합물은 붕해제를 포함한다. 다른 양상에서, 제2 혼합물은 활택제를 포함한다. 다른 양상에서, 제2 혼합물은 윤활제를 포함한다. 다른 양상에서, 제2 혼합물은 항-산화제, 붕해제, 활택제, 및 윤활제를 포함한다. 다른 양상에서, 항-산화제는 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르이다. 다른 양상에서, 제2 혼합물

은 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르, 붕해제, 활택제, 및 윤활제를 포함한다.

B. 제법 한정 생성물: 아트라센탄-코팅된 정제

한 실시형태에서, 본 개시는, 본 개시의 실시형태들 중 어느 하나에 기술되어 있는 바와 같은, 약 0.25mg 내지 약 1.25mg의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 안정한 고체 약제학적 용량형에 관한 것이고, 여기서:

상기 용량형은:

(a) 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하이드록시메틸프로필셀룰로스, 하이드록시에틸프로필셀룰로스, 및 하이드록시프로필셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 중합체를 합하여 코팅 혼합물을 형성하는 단계; 및

(b) 약제학적으로 허용되는 희석제를 포함하는 정제 코어의 표면에 상기 코팅 혼합물을 도포하여 용량형을 수득하는 단계

에 의해 제조되고;

상기 용량형 중의 아트라센탄의 분해는, 상기 용량형이 약 40℃ 및 약 75% 상대 습도에서 6개월의 보관 기간 동안 보관된 경우에 중합체가 결합된 그 외에는 동일한 용량형에서의 아트라센탄의 분해 미만이다.

다른 실시형태에서, 하기 조건들 중 하나 또는 둘 다가 충족된다: (a) 용량형 중의 아트라센탄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 중량 백분율은 아트라센탄 유리 염기 등가 중량 기초로 약 0.05중량% 내지 약 2.0중량% 이다; 및/또는 (b) 용량형 중의 중합체의 중량 백분율은 약 0.5중량% 내지 약 15.0중량%이다. 다른 양상에서, 중합체는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스이다. 다른 양상에서, 중합체는 하이드록시프로필에틸셀룰로스이다. 다른 양상에서, 중합체는 하이드록시프로필셀룰로스이다.

각종 추가의 실시형태에서, 정제는 추가로 항-산화제, 붕해제, 활택제, 및/또는 윤활제를 포함할 수 있다. 한 양상에서, 정제는 항-산화제를 포함한다. 한 양상에서, 항-산화제는 L-시스테인 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르이다. 한 양상에서, 정제는 붕해제를 포함한다. 다른 양상에서, 정제는 활택제를 포함한다. 다른 양상에서, 정제는 윤활제를 포함한다. 다른 양상에서, 정제는 항-산화제, 붕해제, 활택제, 및 윤활제를 포함한다.

대안의 실시형태에서, 용량형은, 상기 단계 (b) 대신에 약제학적으로 허용되는 희석제를 포함하는 입자(예를 들면, 비드, 과립, 또는 펠렛 등)의 표면에 상기 코팅 혼합물을 도포하고, 이어서, 코팅된 입자를 압축시키거나 캡슐화하여 용량형을 수득하는 것을 제외하고는 상기 기술된 방법에 따라 제조한다.

VII. 실시예

실시예 1: 분석 방법

A. 아트라센탄 및 불순물 함량

고-성능 액체 크로마토그래피("HPLC")를 사용하여, 하기 실시예에서 보고되는 안정성 시험에서 분석되는 정제 중에 함유된 아트라센탄의 양 및 불순물(즉, 아트라센탄 분해 생성물)의 양을 측정하였다. 안정성 시험의 과정에 걸쳐 아트라센탄의 양을 측정하기 위해 사용되는 HPLC 조건에 작은 변화가 이루어졌지만, 상기 변화는, 측정된 값에 실질적으로 영향을 미치지 않았다. 하기 실시예에 보고되는 데이터를 생성하기 위해 사용된 초기 및 변형된 HPLC 조건의 상세한 설명은 표 1-A 내지 표 1-C에 제공된다. 하기 실시예에 보고되는 불순물의 양을 측정하기 위해 사용된 HPLC 조건은 안정성 시험의 과정에 걸쳐 변경되지 않았고, 이들 HPLC 조건의 상세한 설명은 표 1-D에 제공된다.

(i) 아트라센탄 샘플 제조 절차(검정)

(a) 0.35mg 정제

10개의 정제를 200.0mL 메스 플라스크(volumetric flask)에 이동시킨다. 대략 120mL의 희석제를 상기 플라스크에 첨가한다. 기계적 진탕기를 이용하여, 상기 플라스크를 대략 2시간 동안 진탕시킨다. 상기 플라스크 내용물을 희석제로 체적으로 희석시키고 잘 혼합한다. 얻어진 용액의 대략 20mL를 0.45-미크론 나일론 필터를 통해 여과하고, 약 5mL의 초기 부분을 폐기하고 약 10mL를 더 사용하기 위해 수집한다.

- [0436] (b) 0.50mg 정제
- [0437] 10개의 정제를 250.0mL 메스 플라스크에 이동시킨다. 대략 150mL의 희석제를 상기 플라스크에 첨가한다. 기계적 진탕기를 이용하여, 상기 플라스크를 대략 2시간 동안 진탕시킨다. 상기 플라스크 내용물을 희석제로 체적으로 희석시키고 잘 혼합한다. 얻어진 용액의 대략 20mL를 0.45-미크론 나일론 필터를 통해 여과하고, 약 5mL의 초기 부분을 폐기하고 약 10mL를 더 사용하기 위해 수집한다.
- [0438] (c) 0.75mg 정제
- [0439] 7개의 정제를 250.0mL 메스 플라스크에 이동시킨다. 대략 150mL의 희석제를 상기 플라스크에 첨가한다. 기계적 진탕기를 이용하여, 상기 플라스크를 대략 2시간 동안 진탕시킨다. 상기 플라스크 내용물을 희석제로 체적으로 희석시키고 잘 혼합한다. 얻어진 용액의 대략 20mL를 0.45-미크론 나일론 필터를 통해 여과하고, 약 5mL의 초기 부분을 폐기하고 약 10mL를 더 사용하기 위해 수집한다.
- [0440] (ii) 아트라센탄 샘플 제조 절차(함량 균일성)
- [0441] (a) 0.35mg 정제
- [0442] 1개의 정제를 200.0mL 메스 플라스크에 이동시킨다. 대략 12mL의 희석제를 상기 플라스크에 첨가한다. 기계적 진탕기를 이용하여, 상기 플라스크를 대략 2시간 동안 진탕시킨다. 상기 플라스크 내용물을 희석제로 체적으로 희석시키고 잘 혼합한다. 얻어진 용액의 대략 20mL를 0.45-미크론 나일론 필터를 통해 여과하고, 약 5mL의 초기 부분을 폐기하고 약 10mL를 더 사용하기 위해 수집한다.
- [0443] (b) 0.50mg 정제
- [0444] 1개의 정제를 25.0mL 메스 플라스크에 이동시킨다. 대략 15mL의 희석제를 상기 플라스크에 첨가한다. 기계적 진탕기를 이용하여, 상기 플라스크를 대략 2시간 동안 진탕시킨다. 상기 플라스크 내용물을 희석제로 체적으로 희석시키고 잘 혼합한다. 얻어진 용액의 대략 20mL를 0.45-미크론 나일론 필터를 통해 여과하고, 약 5mL의 초기 부분을 폐기하고 약 10mL를 더 사용하기 위해 수집한다.
- [0445] (c) 0.75mg 정제
- [0446] 1개의 정제를 50.0mL 메스 플라스크에 이동시킨다. 대략 30mL의 희석제를 상기 플라스크에 첨가한다. 기계적 진탕기를 이용하여, 상기 플라스크를 대략 2시간 동안 진탕시킨다. 상기 플라스크 내용물을 희석제로 체적으로 희석시키고 잘 혼합한다. 얻어진 용액의 대략 20mL를 0.45-미크론 나일론 필터를 통해 여과하고, 약 5mL의 초기 부분을 폐기하고 약 10mL를 더 사용하기 위해 수집한다.
- [0447] (iii) 불순물 샘플 제조 절차
- [0448] (a) 0.35mg 정제
- [0449] 14개의 정제를 50mL 메스 플라스크에 이동시킨다. 대략 25mL의 고 유기 희석제(High Organic Diluent)를 상기 플라스크에 첨가한다. 기계적 진탕기를 이용하여, 상기 플라스크를 대략 120분 동안 진탕시킨다. 상기 플라스크 내용물을 고 유기 희석제로 체적으로 희석시키고 잘 혼합한다. 얻어진 용액의 일부를 0.45-미크론 나일론 막을 통해 여과하고, 약 5mL의 초기 부분을 폐기한다. 여과된 용액의 2.0mL 부분을, 10mM 포르메이트 완충액을 이용하여 10.0mL의 체적으로 희석시키고 잘 혼합한다.
- [0450] (b) 0.50mg 정제
- [0451] 10개의 정제를 50mL 메스 플라스크에 이동시킨다. 대략 25mL의 고 유기 희석제를 상기 플라스크에 첨가한다. 기계적 진탕기를 이용하여, 상기 플라스크를 대략 120분 동안 진탕시킨다. 상기 플라스크 내용물을 고 유기 희석제로 체적으로 희석시키고 잘 혼합한다. 얻어진 용액의 일부를 0.45-미크론 나일론 막을 통해 여과하고, 약 5mL의 초기 부분을 폐기한다. 여과된 용액의 2.0mL 부분을, 10mM 포르메이트 완충액을 이용하여 10.0mL의 체적으로 희석시키고 잘 혼합한다.
- [0452] (c) 0.75mg 정제
- [0453] 6개의 정제를 50mL 메스 플라스크에 이동시킨다. 대략 25mL의 고 유기 희석제를 상기 플라스크에 첨가한다. 기계적 진탕기를 이용하여, 상기 플라스크를 대략 120분 동안 진탕시킨다. 상기 플라스크 내용물을 고 유기 희석제로 체적으로 희석시키고 잘 혼합한다. 얻어진 용액의 일부를 0.45-미크론 나일론 막을 통해 여과하고, 약

5mL의 초기 부분을 폐기한다. 여과된 용액의 2.0mL 부분을, 10mM 포르메이트 완충액을 이용하여 10.0mL의 체적으로 희석시키고 잘 혼합한다.

(iv) HPLC 조건

[표 1-A]

아트라센탄 검정 HPLC 조건 (버전 1)

매개변수	조건		
기술	HPLC		
컬럼	C18, 2.6 미크론, 150 x 3.0 mm, 35°C		
이동상 A	95/5 10 mM 암모늄 포르메이트 완충액 pH 3.2/ 아세토니트릴		
이동상 B	85/15 아세토니트릴 /50 mM 암모늄 포르메이트 완충액 pH 3.2		
용출	농도구배		
	시간(분)	% A	% B
	0	60	40
	25	60	40
	25.1	10	90
	31.0	10	90
	31.1	60	40
	40	60	40
유속	대략 0.5mL/분		
주입 용적	10 µL		
검출	234 nm 에서 UV		
희석제	10 mM 암모늄 포르메이트 완충액, pH 3.2:아세토니트릴 (25:75)		
용액 농도			
표준	대략 19 µg 아트라센탄 */ mL 희석제		
샘플: 검정 및 함량 균일성	대략 20 µg 아트라센탄 */mL 희석제 (블렌드) 대략 20 µg 아트라센탄 */mL 희석제 (0.50 mg 정제) 대략 30 µg 아트라센탄 */mL 희석제 (0.75 mg 정제)		

* 유리 염기 등가 중량

[0457]

[표 1-B]

아트라센탄 검정 HPLC 조건 (버전 2)

매개변수	조건		
기술	HPLC		
컬럼	C18, 2.6 미크론, 150 x 3.0 mm, 35°C		
이동상 A	63/37 8.7 mM 암모늄 포르메이트 완충액 pH 3.2/ 아세트오니트릴		
이동상 B	77/23 아세트오니트릴 /7.7 mM 암모늄 포르메이트 완충액 pH 3.2		
용출	농도구배		
	시간(분)	% A	% B
	0	100	0
	25	100	0
	25.1	0	100
	31.0	0	100
	31.1	100	0
40	100	0	
유속	대략 0.5mL/분		
주입 용적	10 µL		
검출	234 nm 에서 UV		
희석제	10 mM 암모늄 포르메이트 완충액, pH 3.2:아세트오니트릴 (25:75)		
용액 농도			
표준	대략 19 µg 아트라센탄 */mL 희석제		
샘플: 검정	대략 20 µg 아트라센탄 */mL 희석제 (블렌드)		
	대략 18 µg 아트라센탄 */mL 희석제 (0.35 mg 정제)		
	대략 20 µg 아트라센탄 */mL 희석제 (0.50 mg 정제)		
	대략 21 µg 아트라센탄 */mL 희석제 (0.75 mg 정제)		
샘플: 함량 균일성	대략 18 µg 아트라센탄 */mL 희석제 (0.35 mg 정제)		
	대략 20 µg 아트라센탄 */mL 희석제 (0.50 mg 정제)		
	대략 15 µg 아트라센탄 */mL 희석제 (0.75 mg 정제)		

* 유리 염기 등가 중량

[0458]

[0459]

[표 1-C]

아트라센탄 검정 HPLC 조건 (버전 3)

매개변수	조건
기술	HPLC
컬럼	C ₁₈ , 2.6 미크론, 150 x 3.0 mm, 35°C
이동상 A	60/40 10 mM 암모늄 포르메이트 완충액 pH 3.2/ 아세트오니트릴
용출	등용매
유속	대략 0.5 mL/분
주입 용적	10 µL
검출	234 nm 에서 UV
희석제	10 mM 암모늄 포르메이트 완충액, pH 3.2:아세트오니트릴 (25:75)
용액 농도	
표준	대략 19 µg 아트라센탄*/mL 희석제
샘플: 검정	대략 20 µg 아트라센탄*/mL 희석제 (블렌드) 대략 18 µg 아트라센탄*/mL 희석제 (0.35 mg 정제) 대략 20 아트라센탄*/mL 희석제 (0.50 mg 정제) 대략 21 µg 아트라센탄*/mL 희석제 (0.75 mg 정제)
샘플: 함량 균일성	대략 18 µg 아트라센탄*/mL 희석제 (0.35 mg 정제) 대략 20 µg 아트라센탄*/mL 희석제 (0.50 mg 정제) 대략 15 µg 아트라센탄*/mL 희석제 (0.75 mg 정제)

* 유리 염기 등가 중량

[0460]

[0461]

[표 1-D]

불순물 검정 HPLC 조건

매개변수	조건		
기술	HPLC		
컬럼	C ₁₈ , 2.6 미크론, 150 x 3.0 mm, 35°C		
이동상 A	10 mM 암모늄 포르메이트 완충액, pH 3.2:아세토니트릴 (95:5)		
이동상 B	50 mM 암모늄 포르메이트 완충액, pH 3.2:아세토니트릴 (15:85)		
농도구배 프로파일	시간 (분)	% A	% B
	0	95	5
	22	60	40
	29	60	40
	55	5	95
	60	5	95
	60.1	95	5
	70	95	5
유속	대략 0.5 mL/분		
주입 용적	75 µL		
검출	234 nm 에서 UV		
실험적 검출 한계	0.05%		
회석제 고 유기 저 유기	10 mM 암모늄 포르메이트 완충액, pH 3.2:아세토니트릴 (25:75) 10 mM 암모늄 포르메이트 완충액, pH 3.2:아세토니트릴 (85:15)		
용액 농도			
실험적 검출 한계	대략 0.009 µg 아트라센탄*/mL 저 유기 회석제		
표준	대략 0.09 µg 아트라센탄*/mL 저 유기 회석제		
샘플: 검정	대략 20 µg 아트라센탄*/mL 저 유기 회석제와 등가인 용액 (0.50 mg 정제) 대략 18 µg 아트라센탄*/mL 저 유기 회석제와 등가인 용액 (0.75 mg 정제)		

* 유리 염기 등가 중량

[0462]

[0463]

B. 수분 함량

[0464]

하기 실시예에 보고되는 수분 함량 데이터는, 칼 피셔 적정(Karl Fisher titration)을 이용하여 측정하였다. 상기 적정에 대한 추가의 정보는 하기 표 1-E에 제공된다.

[0465]

[표 1-E]

정제 수분 함량 방법

매개변수	조건
기술	용적측정 칼 피셔(Volumetric Karl Fischer)
시약	Hydranal-Composite 5, Fluka
회석제	메탄올
샘플 크기	12 개 정제의 1 그램 복합물

[0466]

[0467]

C. 용해 프로파일

[0468]

하기 실시예에 보고되는 용해 프로파일 데이터는, USP 용해 장치 2(USP Dissolution Apparatus 2) 및 분석 방법으로서의 HPLC를 이용하여 생성되었다. 상기 용해 시험 및 HPLC 분석 방법에 대한 추가의 정보는 하기 표 1-F에 제공된다.

[0469] [표 1-F]

정제 용해 프로파일 방법

매개변수	조건
기술	HPLC
컬럼	C ₁₈ , 5 마이크론, 150 x 4.6 mm, 25°C
이동상	50/50 50 mM 포스페이트 완충액 pH 2.6/ 아세트오니트릴
용출	동용매
유속	대략 1.0 mL/분
주입 용적	100 µL
검출	234 nm 에서 UV
장치	USP 용해 장치 2 및 시린지-유도 분획 수집기
매질	900 mL 의 0.01N HCl
온도	37°C
RPM	50 RPM
샘플링 시간	15, 30, 45, 60 분
희석제	이동상과 1:1 희석된 샘플
용액 농도	
표준	대략 0.21 µg 아트라센탄*/mL 희석제

* 유리 염기 등가 중량

[0470]

[0471]

실시예 2: 페이즈 IIb 정제 안정성

[0472]

표 2-A(0.35mg 정제), 표 2-B(0.50mg 정제), 및 표 2-C(0.75mg 정제)에 나타난 조성을 갖는 아트라센탄 용량형을 제조하였고, 페이즈 IIb 임상 시험에서 사용하여 당뇨병성 신장병증을 지닌 대상체의 치료시 아트라센탄의 안전성 및 효능을 평가하였다. 정제는 습윤 과립화 프로세스를 이용하여 조제하였고, 코어 중량 120mg 및 직경 6.5mm의 원형 정제로 압축시켰다.

[0473]

[표 2-A]

페이즈 IIb 정제 (0.35mg)

정제 코어 조성		
성분	중량/중량 %	mg/정제
아트라센탄 모노하이드로클로라이드	0.31	0.37 ^a
락토스 1 수화물 (정규)	91.19	109.4
하이프로멜로스 E5 (프리미엄 LV)	3.00	3.6
크로스포비돈 (POLYPLASDONE™ XL)	3.50	4.2
이산화 규소 (SYLOID®)	0.50	0.6
글리세릴 베헤네이트 (COMPRITOL®)	1.50	1.8
정제수 ^b	n/a	n/a
전체	100%	120 mg
필름 코팅된 정제 조성		
성분	중량 / 중량 % ^c	mg/정제 ^d
PEG1450	3	0.1
하이프로멜로스 E5 (프리미엄 LV)	97	3.5
정제수	N/a	n/a

^a 아트라센탄 모노하이드로클로라이드 염 팩터(factor) = 1.07 (즉, 0.35mg 유리 염기 X 1.07 = 0.37 mg 염).

^b 과립 현탁 매질. 최종 생성물 중에 2% 미만 존재.

^c 10% 고체의 수용에 기초함.

^d 3%의 코팅 중량 증가를 갖는 120mg 정제 중량에 기초함.

[0474]

[0475]

[표 2-B]

페이지 IIb 정제 (0.50mg)

정제 코어 조성		
성분	중량/중량 %	mg/정제
아트라센탄 모노하이드로클로라이드	0.4460	0.5350 ^a
락토스 1 수화물 (정규)	91.05	109.3
하이프로멜로스 E5 (프리미엄 LV)	3.000	3.600
크로스포비돈 (POLYPLASDONE™ XL)	3.500	4.200
이산화 규소 (SYLOID® 244FP)	0.500	0.600
글리세릴 베헤네이트 (COMPRITOL®)	1.500	1.800
정제수 ^b	N/A	N/A
전체	100%	120.0 mg
필름 코팅된 정제 조성		
성분	중량/중량 % ^c	mg/정제 ^d
PEG1450	3	0.1080
하이프로멜로스 E5 (프리미엄 LV)	97	3.492
정제수	N/A	N/A
전체	100%	123.6 mg

^a 아트라센탄 모노하이드로클로라이드 염 팩터 = 1.07 (즉, 0.50mg 유리 염기 X 1.07 = 0.5350mg 염).

^b 과립 현탁 매질. 최종 생성물 중에 2% 미만 존재.

^c 10% 고체의 수용액에 기초함.

^d 3%의 코팅 중량 증가를 갖는 120mg 정제 중량에 기초함.

[0476]

[0477]

[표 2-C]

페이지 IIb 정제 (0.75mg)

정제 코어 조성		
성분	중량/중량 %	mg/정제
아트라센탄 모노하이드로클로라이드	0.6690	0.8025 ^a
락토스 1 수화물 (정규)	90.83	109.0
하이프로멜로스 E5 (프리미엄 LV)	3.000	3.600
크로스포비돈 (POLYPLASDONE™ XL)	3.500	4.200
이산화 규소 (SYLOID® 244FP)	0.500	0.600
글리세릴 베헤네이트 (COMPRITOL®)	1.500	1.800
정제수 ^b	N/A	N/A
전체	100%	120.0 mg
필름 코팅된 정제 조성		
성분	중량/중량 % ^c	mg/정제 ^d
PEG1450	3	0.1080
하이프로멜로스 E5 (프리미엄 LV)	97	3.492
정제수	N/A	N/A
전체	100%	123.6 mg

^a 아트라센탄 모노하이드로클로라이드 염 팩터 = 1.07 (즉, 0.75mg 유리 염기 X 1.07 = 0.8025mg 염).

^b 과립 현탁 매질. 최종 생성물 중에 2% 미만 존재.

^c 10% 고체의 수용액에 기초함.

^d 3%의 코팅 중량 증가를 갖는 120mg 정제 중량에 기초함.

[0478]

[0479]

상기 기술된 0.35mg, 0.50mg, 및 0.75mg 페이지 IIb 정제를 하기 보관 조건들 중 하나 이상 하의 안정성에 대해 시험하였다:

[0480]

(a) 1, 3, 및 6개월의 종료시에 정제 안정성을 평가하는 40℃ 및 75% 상대 습도에서의 보관(가속화된 안정성 시험 프로토콜);

[0481]

(b) 12개월의 종료시에 정제 안정성을 평가하는 30℃ 및 65% 상대 습도에서의 보관(중간 정도-기간 안정성 시험 프로토콜); 및

[0482]

(c) 1, 3, 6, 9, 12, 18, 및 24개월의 종료시에 정제 안정성을 평가하는 25℃ 및 60% 상대 습도에서의 보관(장기 보관 안정성 시험 프로토콜).

[0483]

각각의 안정성 시험에서, 20개의 정제를, 데시칸트를 포함하는 고-밀도 폴리에틸렌("HDPE") 병에 넣었고, 상기 HDPE 병을 폴리프로필렌 캡으로 유도-밀봉하였다. 각각의 시간 간격에서 정제에 대해 측정된 매개변수들로는, 표지된 용량(검정)에 대한 아트라센탄 함량, 분해 생성물 함량, 물 함량, 및 용해 프로파일이 포함되었다. 그 결과는 하기 표 2-D 내지 표 2-K에 보고된다. 보고된 "검정" 데이터는, 표지된 용량(즉, 0.35mg, 0.50mg, 또는 0.75mg 중 어느 하나)에 대한 측정된 아트라센탄의 중량 백분율을 나타낸다. 보고된 "분해 생성물" 데이터는, 표지된 용량(즉, 0.35mg, 0.50mg, 또는 0.75mg 중 어느 하나)에 대한 측정된 불순물의 중량 백분율을 나타낸다. 보고된 모든 데이터는 단일 실행으로부터의 단일 값을 나타내고, 하기는 예외이다: (a) 보고된 초기 아트라센탄 함량 값은 평균 값이고(여기서, n = 2), (b) 보고된 용해 값은 평균 값이다(여기서, n = 6).

[0484]

[표 2-D]

가속화된 조건 하의 보관 안정성(0.35mg 페이즈 IIb 정제)

사양 ¹		초기	1 개월	3 개월	6 개월
시험	허용 기준				
성상	물리적 검사	요건 충족	요건 충족	요건 충족	요건 충족
	외형	정제	정제	정제	정제
	표지	미표지	미표지	미표지	미표지
	형태	원형	원형	원형	원형
	색	백색	오프-화이트	오프-화이트	오프-화이트
코팅	코팅됨	코팅됨	코팅됨	코팅됨	코팅됨
	코팅됨	코팅됨	코팅됨	코팅됨	코팅됨
검정	검정	101.4 / 102.1	101.9	100.6	100.0
물 함량	수분	4.8	4.9	4.8	4.6
용해	15 분: 평균	95	94	93	96
	30 분: 평균	100	100	99	100
	45 분: 평균	100	100	100	100
	60 분: 평균	100	101	99	100
분해 생성물	보고된 전체 %	0.11	0.10	0.34	0.33

¹ 주위: 1.1g 의 실리카 데시칸트(desiccant)를 함유하고 유도 밀봉 캡을 갖는 3oz HDPE 병 내에 보관된 정제.

[0485]

[0486]

[표 2-E]

장기 조건 하의 보관 안정성 (0.35mg 페이즈 IIb 정제)

사양 ¹		초기	1 개월	3 개월	6 개월
시험	허용 기준				
성상	물리적 검사	요건 충족	요건 충족	요건 충족	요건 충족
	외형	정제	정제	정제	정제
	표지	미표지	미표지	미표지	미표지
	형태	원형	원형	원형	원형
	색	백색	오프-화이트	오프-화이트	오프-화이트
코팅	코팅됨	코팅됨	코팅됨	코팅됨	코팅됨
	코팅됨	코팅됨	코팅됨	코팅됨	코팅됨
검정	검정	101.4 / 102.1	101.4	100.8	100.2
물 함량	수분	4.8	4.7	4.6	4.4
용해	15 분: 평균	95	99	96	99
	30 분: 평균	100	101	101	102
	45 분: 평균	100	101	100	101
	60 분: 평균	100	100	101	101
분해 생성물	보고된 전체 %	0.11	0.13	0.19	0.00

[0487]

[0488]

[표 2-E(계속)]

장기 조건 하의 보관 안정성
(0.35mg 페이즈 IIb 정제)

사양 ¹		9 개월	12 개월	18 개월
시험	허용 기준			
성상	물리적 검사	요건 충족	요건 충족	요건 충족
	외형	정제	정제	정제
	표지	미표지	미표지	미표지
	형태	원형	원형	원형
	색	오프-화이트	오프-화이트	오프-화이트
	코팅	코팅됨	코팅됨	코팅됨
검정	검정	100.7	100.6	100.1
물 함량	수분	4.5	4.9	4.7
용해	15 분: 평균	96	96	91
	30 분: 평균	101	102	95
	45 분: 평균	101	103	98
	60 분: 평균	101	102	98
분해 생성물	보고된 전체 %	0.10	0.21	0.0

¹ 주의: 1.1g 의 실리카 데시칸트를 함유하고 유도 밀봉 캡을 갖는 3oz HDPE 병 내에 보관된 정제.

[0489]

[0490]

[표 2-F]

가속화된 조건 하의 보관 안정성 (0.50mg 페이즈 IIb 정제)

사양 ¹		초기	1 개월	3 개월	6 개월
시험	허용 기준				
성상	외형	정제	정제	정제	정제
	표지	미표지	미표지	미표지	미표지
	형태	원형	원형	원형	원형
	색	오프-화이트	오프-화이트	백색	오프-화이트
	코팅	코팅됨	코팅됨	코팅됨	코팅됨
검정	검정	98.6 / 99.0	97.6	96.7	93.6
	평균	98.8	-	-	-
물 함량	수분	4.8	5.1	5.0	5.3
용해	15 분: 평균	79	67	62	54
	30 분: 평균	93	92	89	81
	45 분: 평균	95	97	93	84
	60 분: 평균	96	98	94	85
분해 생성물	보고된 전체 %	0	0.12	1.3	1.4

¹ 주의: 2g 의 트레이 데시칸트를 함유하고 유도 밀봉 캡을 갖는 5oz HDPE 병 내에 보관된 정제.

[0491]

[0492]

[표 2-G]

중간 조건 하의 보관 안정성 (0.50mg 페이즈 IIb 정제)

사양 ¹		초기	12 개월	15 개월	18 개월
시험	허용 기준				
성상	외형	정제	정제	정제	정제
	표지	미표지	미표지	미표지	미표지
	형태	원형	원형	원형	원형
	색	오프-화이트	오프-화이트	오프-화이트	오프-화이트
	코팅	코팅됨	코팅됨	코팅됨	코팅됨
검정	검정	98.6 / 99.0	98.4	97.3	96.8
	평균	98.8	-	-	-
물 함량	수분	4.8	4.8	5.1	5.1
용해	15 분: 평균	79	78	76	80
	30 분: 평균	93	93	91	87
	45 분: 평균	95	95	93	93
	60 분: 평균	96	96	95	93
분해 생성물	보고된 전체 %	0	0.50	0.66	1.1

¹ 주의: 2g 의 클레이 데시컨트를 함유하고 유도 밀봉 캡을 갖는 5oz HDPE 병 내에 보관된 정제.

[0493]

[0494]

[표 2-H]

장기 조건 하의 보관 안정성 (0.50mg 페이즈 IIb 정제)

사양 ¹		초기	1 개월	3 개월	6 개월
시험	허용 기준				
성상	외형	정제	정제	정제	정제
	표지	미표지	미표지	미표지	미표지
	형태	원형	원형	원형	원형
	색	오프-화이트	오프-화이트	백색	오프-화이트
	코팅	코팅됨	코팅됨	코팅됨	코팅됨
검정	검정	98.6 / 99.0	98.1	98.2	99.5
	평균	98.8	-	-	-
물 함량	수분	4.8	4.7	5.0	5.1
용해	15 분: 평균	79	82	83	75
	30 분: 평균	93	94	95	92
	45 분: 평균	95	95	97	94
	60 분: 평균	96	97	98	94
분해 생성물	보고된 전체 %	0	0	0.69	0.22

[0495]

[0496]

[표 2-H(계속)]

장기 조건 하의 보관 안정성 (0.50mg 페이즈 IIb 정제)

사양 ¹		9 개월	12 개월	18 개월	24 개월
시험					
성상	외형	정제	정제	정제	정제
	표지	미표지	미표지	미표지	미표지
	형태	원형	원형	원형	원형
	색	오프-화이트	오프-화이트	오프-화이트	오프-화이트
	코팅	코팅됨	코팅됨	코팅됨	코팅됨
검정	검정	100.5	99.1	98.2	95.3
	평균	-	-	-	-
물 함량	수분	4.7	4.7	4.9	5.0
용해	15 분: 평균	74	77	79	76
	30 분: 평균	95	93	92	91
	45 분: 평균	98	95	96	93
	60 분: 평균	99	95	97	95
분해 생성물	보고된 전체 %	0.13	0.13	0.21	1.1

[0497]

[0498]

[표 2-H(계속)]

장기 조건 하의 보관 안정성 (0.50mg 페이즈 IIb 정제)

사양 ¹		30 개월	36 개월
시험			
성상	외형	정제	정제
	표지	미표지	미표지
	형태	원형	원형
	색	오프-화이트	Off - 백색
	코팅	코팅됨	코팅됨
검정	검정	98.8	96.3
	평균	-	-
물 함량	수분	5.1	5.1
용해	15 분: 평균	82	83
	30 분: 평균	93	91
	45 분: 평균	94	93
	60 분: 평균	96	95
분해 생성물	보고된 전체 %	0.91	0.85

¹ 주의: 2g 의 클레이 테시컨트를 함유하고 유도 밀봉 캡을 갖는 5oz HDPE 병 내에 보관된 정제.

[0499]

[0500]

[표 2-I]

가속화된 조건 하의 보관 안정성 (0.75mg 페이즈 IIb 정제)

사양		초기	1 개월	3 개월	6 개월
시험	허용 기준				
성상	외형	정제	정제	정제	정제
	표지	미표지	미표지	미표지	미표지
	형태	원형	원형	원형	원형
	색	오프-화이트	오프-화이트	오프-화이트	백색
	코팅	코팅됨	코팅됨	코팅됨	코팅됨
검정	검정	100.9 / 102.7	100.2	97.9	96.4
	평균	101.8	-	-	-
물 함량	수분	4.9	4.5	4.8	5.3
용해	15 분: 평균	72	50	40	47
	30 분: 평균	96	93	84	84
	45 분: 평균	96	98	92	91
	60 분: 평균	97	100	93	93
분해 생성물	보고된 전체 %	0.00	0	0.51	1.8

[0501]

[0502]

[표 2-J]

중간 조건 하의 보관 안정성 (0.75mg 페이즈 IIb 정제)

사양 ¹		초기	12 개월
시험	허용 기준		
성상	외형	정제	정제
	표지	미표지	미표지
	형태	원형	원형
	색	오프-화이트	백색
	코팅	코팅됨	코팅됨
검정	검정	100.9 / 102.7	99.2
	평균	101.8	-
물 함량	수분	4.9	4.8
용해	15 분: 평균	72	61
	30 분: 평균	96	92
	45 분: 평균	96	96
	60 분: 평균	97	98
분해 생성물	보고된 전체 %	0.00	0.46

¹ 주의: 2g 의 클레이 데시컨트를 함유하고 유도 밀봉 캡을 갖는 5oz HDPE 병 내에 보관된 정제.

[0503]

[0504]

[표 2-K]

장기 조건 하의 보관 안정성 (0.75mg 페이즈 IIb 정제)

사양 ¹		초기	1 개월	3 개월	6 개월
시험	허용 기준				
성상	외형	정제	정제	정제	정제
	표지	미표지	미표지	미표지	미표지
	형태	원형	원형	원형	원형
	색	오프-화이트	오프-화이트	오프-화이트	백색
	코팅	코팅됨	코팅됨	코팅됨	코팅됨
검정	검정	100.9 / 102.7	100.4	102.5	98.9
	평균	101.8	-	-	-
물 함량	수분	4.9	4.8	4.7	5.2
용해	15 분: 평균	72	71	67	71
	30 분: 평균	96	96	96	95
	45 분: 평균	96	99	99	98
	60 분: 평균	97	99	100	99
분해 생성물	보고된 전체 %	0	0	0.69	0.22

[0505]

[0506]

[표 2-K(계속)]

장기 조건 하의 보관 안정성 (0.75mg 페이즈 IIb 정제)

사양 ¹		9 개월	12 개월	18 개월	24 개월
시험	허용 기준				
성상	외형	정제	정제	정제	정제
	표지	미표지	미표지	미표지	미표지
	형태	원형	원형	원형	원형
	색	오프-화이트	백색	백색	백색
	코팅	코팅됨	코팅됨	코팅됨	코팅됨
검정	검정	99.7	97.4	100.9	100.3
	평균	-	-	-	-
물 함량	수분	4.7	4.8	4.8	4.5
용해	15 분: 평균	71	59	57	60
	30 분: 평균	93	94	95	93
	45 분: 평균	97	98	99	97
	60 분: 평균	97	100	101	99
분해 생성물	보고된 전체 %	0.28	0	0	0.24

[0507]

[0508] [표 2-K(계속)]

장기 조건 하의 보관 안정성
(0.75mg 페이즈 IIb 정제)

사양 ¹		30 개월	36 개월
시험	허용 기준		
성상	외형	정제	정제
	표지	미표지	미표지
	형태	원형	원형
	색	오프-화이트	백색
	코팅	코팅됨	코팅됨
검정	검정	99.4	97.9
	평균		
물 함량	수분	4.7	5.2
용해	15 분: 평균	70	62
	30 분: 평균	91	91
	45 분: 평균	94	93
	60 분: 평균	95	95
분해 생성물	보고된 전체 %	0.70	0.58

¹ 주의: 2g 의 플레이 테시컨트를 함유하고 유도 밀봉 캡을 갖는 5oz HDPE 병 내에 보관된 정제.

[0509]

[0510] 일반적으로, 페이즈 IIb 정제에 대한 안정성 데이터는, 0.50mg 및 0.75mg 정제에 대해 40℃ 및 75% 상대 습도 보관 조건에서의 6개월의 기간에 걸쳐 아트라센탄 분해 생성물의 증가를 나타낸다.

[0511] 실시예 3: 안정성에 대한 항-산화제의 효과

[0512] 아트라센탄, 봉해제, 및 항-산화제의 혼합물 중의 아트라센탄 분해를 예방하는 것에 대한 항-산화제의 효과를 평가하는 연구를 수행하였다. 아트라센탄 모노하이드로클로라이드를 함유하는 2차 또는 3차 혼합물, 크로스포 비돈 봉해제(POLYPLASDONE™ XL), 및 3차 혼합물의 경우, 항-산화제(아스코르브산 분말, 메타중아황산 나트륨, 및 L-시스테인 하이드로클로라이드 1수화물)를 항-산화제에 대한 아트라센탄의 5개의 상이한 몰비로 제조하였다. 각각의 경우에, 아트라센탄에 대한 봉해제의 중량 비는 약 9:1로 일정하게 유지되었다. 상기 혼합물의 조성은 하기 표 3-A(아스코르브산 분말), 표 3-B(메타중아황산 나트륨), 및 표 3-C(L-시스테인 하이드로클로라이드 1수화물)에 나타낸다. 상기 혼합물은 추가로 제형화하지 않았고(즉, 이들은 정제 또는 캡슐로 프로세싱하지 않았고), 보관 동안 구성성분들의 유리된 블렌드(loose blend)로서 유지되었다. 단일 혼합물에 대한 함량 비-균일성은 결과에 영향을 미치지 않았음을 확실히 하기 위해서, 시험된 각각의 몰비에 대해 몇몇의 혼합물을 제조하였고, 상이한 혼합물을 샘플링하였고, 각각의 시점에서 시험하였다.

[0513] 상기 혼합물들은, 각각의 샘플을 80℃ 및 주위 상대 습도에서 20mL 유리 신틸레이션 바이알 중에서 보관한 조건 하에, 가속화된 안정성 시험 프로토콜을 이용하여 안정성에 대해 시험하였다. 안정성은, 시험의 개시, 7일의 종료, 및 3주의 종료시에 평가하였다. 안정성 시험 결과는 하기 표 3-A 내지 표 3-F에 보고된다. 보고된 모든 데이터는 단일 실행으로부터의 단일 값을 나타낸다(즉, n = 1). 하기 표 3-A 내지 표 3-C에 보고된 "불순물" 데이터는 HPLC 피크 면적 백분율에 의한 불순물 백분율을 나타낸다. 하기 표 3-D 내지 표 3-F에 보고된 데이터 "아트라센탄 중량%"는, 혼합물에 처음으로 첨가된 아트라센탄에 상응하는 중량에 대해 측정된 아트라센탄의 중량 백분율을 나타낸다.

[0514]

[표 3-A]

L-아스코르브산 혼합물(불순물)

물비 ^{a,b}	양 (mg)			불순물 (피크 면적 %)		
	크로스포비돈	아트라센탄	항-산화제	초기	7 일	3 주
1:0	455.03	50.17	0	0	0.97	2.9
	435.07	52.08				
	444.33	53.85				
40:1	450.24	49.75	0.488	0	1.07	4.32
	457.36	51.01	0.752			
	467.29	50.92	0.539			
10:1	463.96	48.18	2.42	0	0.98	1.72
	457.52	49.48	1.740			
	434.63	49.65	1.290			
5:1	438.28	48.77	3.348	0	1.23	4.36
	434.40	49.65	2.964			
	443.74	54.72	3.297			
1:1	453.68	51.81	16.205	0	1.19	2.51
	439.05	49.87	15.713			
	450.89	49.87	15.645			

^a 아트라센탄 : 항-산화제의 물비

^b 봉해제 : 아트라센탄의 중량비는 모든 샘플에 대해 9:1 로 일정하게 유지하였다.

[0515]

[0516]

[표 3-B]

메타중아황산 나트륨 혼합물 (불순물)

물비 ^{a,b}	양 (mg)			불순물 (피크 면적 %)		
	크로스포비돈	아트라센탄	항-산화제	초기	7 일	3 주
1:0	445.62	50.99	0	0	1.32	1.35
	433.54	50.24				
	461.37	51.51				
40:1	436.67	51.35	0.648	0	0.15	0.81
	446.07	51.19	0.388			
	452.95	48.59	0.591			
10:1	452.39	48.62	1.741	0.32	0.0	0.48
	467.67	49.21	1.548			
	440.83	50.20	1.818			
5:1	438.55	50.93	3.785	1.05	0.32	0.58
	452.75	50.21	3.469			
	459.80	52.16	3.050			
1:1	453.75	53.82	15.649	4.90	3.32	7.62
	437.94	53.65	14.883			
	454.18	54.87	15.041			

^a 아트라센탄 : 항-산화제의 물비

^b 봉해제 : 아트라센탄의 중량비는 모든 샘플에 대해 9:1 로 일정하게 유지하였다.

[0517]

[0518]

[표 3-C]

L-시스테인 혼합물 (불순물)

물비 ^{a,b}	양 (mg)			불순물 (피크 면적 %)		
	크로스포비돈	아트라센탄	항-산화제	초기	7 일	3 주
1:0	451.69	52.28	0	0	0.76	5.02
	453.62	50.92				
	440.53	51.27				
40:1	456.22	51.09	0.485	0	0.72	2.99
	459.97	52.04	0.680			
	443.50	48.93	0.410			
10:1	439.41	48.93	1.317	0	0.47	0.81
	440.02	49.67	1.612			
	438.98	47.98	1.410			
5:1	436.56	54.65	2.825	0	0.32	0.46
	445.34	50.17	2.880			
	432.66	51.04	2.752			
1:1	454.25	48.03	13.310	0	0.0	0.0
	462.93	53.19	13.005			
	454.65	54.11	14.603			

^a 아트라센탄 : 항-산화제의 물비

^b 봉해제 : 아트라센탄의 중량비는 모든 샘플에 대해 9:1 로 일정하게 유지하였다.

[0519]

[0520]

[표 3-D]

L-아스코르브산 혼합물 (아트라센탄)

물비 ^{a,b}	양 (mg)			아트라센탄 중량 %		
	크로스포비돈	아트라센탄	항-산화제	초기	7 일	3 주
1:0	455.03	50.17	0	102.9	100.9	98.3
	435.07	52.08				
	444.33	53.85				
40:1	450.24	49.75	0.488	104.4	101.0	98.1
	457.36	51.01	0.752			
	467.29	50.92	0.539			
10:1	463.96	48.18	2.42	103.7	102.0	97.3
	457.52	49.48	1.740			
	434.63	49.65	1.290			
5:1	438.28	48.77	3.348	102.5	100.7	97.7
	434.40	49.65	2.964			
	443.74	54.72	3.297			
1:1	453.68	51.81	16.205	102.9	100.4	95.5
	439.05	49.87	15.713			
	450.89	49.87	15.645			

^a 아트라센탄 : 항-산화제의 물비

^b 봉해제 : 아트라센탄의 중량비는 모든 샘플에 대해 9:1 로 일정하게 유지하였다.

[0521]

[0522] [표 3-E]

메타중아황산 나트륨 혼합물 (아트라센탄)

물비 ^{a,b}	양 (mg)			아트라센탄 중량 %		
	크로스포비돈	아트라센탄	항-산화제	초기	7 일	3 주
1:0	445.62	50.99	0	101.6	98.8	97.9
	433.54	50.24				
	461.37	51.51				
40:1	436.67	51.35	0.648	101.8	101.0	98.5
	446.07	51.19	0.388			
	452.95	48.59	0.591			
10:1	452.39	48.62	1.741	100.6	101.3	99.6
	467.67	49.21	1.548			
	440.83	50.20	1.818			
5:1	438.55	50.93	3.785	99.9	101.3	99.3
	452.75	50.21	3.469			
	459.80	52.16	3.050			
1:1	453.75	53.82	15.649	99.2	96.1	86.9
	437.94	53.65	14.883			
	454.18	54.87	15.041			

^a 아트라센탄 : 항-산화제의 물비

^b 봉해제 : 아트라센탄의 중량비는 모든 샘플에 대해 9:1 로 일정하게 유지하였다.

[0523]

[0524] [표 3-F]

L-시스테인 혼합물 (아트라센탄)

물비 ^{a,b}	양 (mg)			아트라센탄 중량 %		
	크로스포비돈	아트라센탄	항-산화제	초기	7 일	3 주
1:0	451.69	52.28	0	101.6	101.4	97.4
	453.62	50.92				
	440.53	51.27				
40:1	456.22	51.09	0.485	101.8	100.7	98.3
	459.97	52.04	0.680			
	443.50	48.93	0.410			
10:1	439.41	48.93	1.317	101.3	100.2	99.7
	440.02	49.67	1.612			
	438.98	47.98	1.410			
5:1	436.56	54.65	2.825	100.7	100.3	99.5
	445.34	50.17	2.880			
	432.66	51.04	2.752			
1:1	454.25	48.03	13.310	101.8	101.4	101.3
	462.93	53.19	13.005			
	454.65	54.11	14.603			

^a 아트라센탄 : 항-산화제의 물비

^b 봉해제 : 아트라센탄의 중량비는 모든 샘플에 대해 9:1 로 일정하게 유지하였다.

[0525]

[0526]

일반적으로, 페이즈 IIb 정제에 대한 안정성 데이터는, L-시스테인 하이드로클로라이드 1수화물이 3개의 항-산화제들 중 최대 안정화 효과를 제공한다는 것을 나타내고, 3개의 항-산화제들의 상대적 산화 환원 전위("ORP")의 흥미로운 결과가 제공된다. 아트라센탄은 약 900mV 초과의 ORP 값을 갖는다. 아스코르브산, 메타중아황산 나트륨, 및 L-시스테인은 각각 약 100 내지 280mV, 약 175 내지 300mV, 및 약 815-965mV의 ORP 값을 갖는다. L-시스테인은, 아트라센탄의 ORP 값에 상대적으로 가까운 ORP 값을 갖지만(아트라세탄에 관해 시험된 항-산화제의 최소 산화 반응성을 나타냄), 이는 여전히 최대 안정화 효과를 제공하였다.

[0527]

실시에 4: 정제 안정성에 대한 아트라센탄/L-시스테인 물비의 효과

[0528]

L-시스테인 하이드로클로라이드 1수화물을 포함하지만 그외에는 실시예 2의 표 2-B에 기술된 정제 코어 조성과 실질적으로 동일한 코팅되지 않은 정제에서의 아트라센탄 분해에 대한, L-시스테인에 대한 아트라센탄의 물비의 효과를 평가하는 연구를 수행하였다. 시험된 정제는 하기 표 4-A(2:1 물비), 표 4-B(1:1 물비), 및 표 4-C(1:2 물비)에 나타난 조성을 가졌다. 정제는 습윤 과립화 프로세스를 이용하여 제조하였고, 코어 중량 120mg 및 직경 6.5mm의 원형 정제로 압축시켰다.

[0529] [표 4-A]

L-시스테인 정제 (2:1 몰비)

성분	중량/중량 %	mg/정제
아트라센탄 모노하이드로클로라이드	0.31	0.372 ^a
락토스 1 수화물 (정규)	91.14	109.4
L-시스테인 하이드로클로라이드 1 수화물	0.050	0.060
하이프로멜로스 E5 (프리미엄 LV)	3.000	3.600
크로스포비돈 (POLYPLASDONE™ XL)	3.500	4.200
이산화 규소 (SYLOID® 244FP)	0.500	0.600
글리세릴 베헤네이트 (COMPRITOL®)	1.500	1.800
정제수 ^b	N/A	N/A
전체	100%	120.0 mg

^a 아트라센탄 모노하이드로클로라이드 염 팩터 = 1.07 (즉, 0.31mg 유리 염기 X 1.07 = 0.372mg 염).

^b 과립 현탁 메질. 최종 생성물 중에 2% 미만 존재.

[0530]

[0531] [표 4-B]

L-시스테인 정제 (1:1 몰비)

성분	중량/중량 %	mg/정제
아트라센탄 모노하이드로클로라이드	0.31	0.372 ^a
락토스 1 수화물 (정규)	91.09	109.3
L-시스테인 하이드로클로라이드 1 수화물	0.0999	0.120
하이프로멜로스 E5 (프리미엄 LV)	3.000	3.600
크로스포비돈 (POLYPLASDONE™ XL)	3.500	4.200
이산화 규소 (SYLOID® 244FP)	0.500	0.600
글리세릴 베헤네이트 (COMPRITOL®)	1.500	1.800
정제수 ^b	N/A	N/A
전체	100%	120.0 mg

^a 아트라센탄 모노하이드로클로라이드 염 팩터 = 1.07 (즉, 0.31mg 유리 염기 X 1.07 = 0.372mg 염).

^b 과립 현탁 메질. 최종 생성물 중에 2% 미만 존재.

[0532]

[0533] [표 4-C]

L-시스테인 정제 (1:2 몰비)

성분	중량/중량 %	mg/정제
아트라센탄 모노하이드로클로라이드	0.31	0.372 ^a
락토스 1 수화물 (정규)	91.07	109.2
L-시스테인 하이드로클로라이드 1 수화물	0.200	0.240
하이프로멜로스 E5 (프리미엄 LV)	3.000	3.600
크로스포비돈 (POLYPLASDONE™ XL)	3.500	4.200
이산화 규소 (SYLOID® 244FP)	0.500	0.600
글리세릴 베헤네이트 (COMPRITOL®)	1.500	1.800
정제수 ^b	N/A	N/A
전체	100%	120.0 mg

^a 아트라센탄 모노하이드로클로라이드 염 팩터 = 1.07 (즉, 0.31mg 유리 염기 X 1.07 = 0.372mg 염).

^b 과립 현탁 메질. 최종 생성물 중에 2% 미만 존재.

[0534]

[0535]

상기 기술된 정제들은, 가속화된 안정성 시험 프로토콜을 이용하여 안정성에 대해 시험하였다. 정제는, 유도 밀봉된 캡을 갖는 3온스 HDPE 병 내에 패키징하였고, 50℃ 및 주위 상대 습도에서 보관하였다. 각각의 병은 20 개의 정제 및 1.1g의 실리카 데시컨트를 함유하였다. 3, 6, 및 9주의 종료시에 정제 안정성을 평가하였다. 안정성 시험 결과는 하기 표 4-D에 보고된다. 보고된 "검정" 데이터는, 표지된 용량(즉, 0.31mg)에 대해 측정된 아트라센탄의 중량 백분율을 나타낸다. 보고된 모든 데이터는 단일 실험으로부터의 단일 값을 나타낸다(n = 1).

[0536] [표 4-D]

L-시스테인 정제에 대한 안정성 시험 결과

물비 ^a	아트라센탄 중량 %			
	초기	3 주	6 주	9 주
2 : 1	95.4%	95.2%	93.9%	92.9%
1 : 1	99.3%	98.3%	98.2%	98.7%
1 : 2	99.9%	98.6%	99.1%	98.6%

^a 아트라센탄 : 항-산화제의 물비.

[0537]

[0538] 실시예 5: 정제 안정성에 대한 HPMC의 효과(실험실 규모)

[0539] 아트라센탄 정제 안정성에 대한 HPMC의 효과를 평가하는 실험실-규모 연구(즉, 제조된 각각의 배치(batch)는 500mg 미만이었다)를 실행하였다. 하기 표 5-A에 나타난 조성에 상응하는 코팅되지 않은 정제는, 아트라센탄이 HPMC로 처리되는 방식이 다른 5개의 상이한 제조 방법을 이용하여 0.45%(아트라센탄 모노하이드로클로라이드의 중량 기초)의 약물 부하로 제조하였다.

[0540] [표 5-A]

HPMC 정제

성분	중량/중량 %	mg/정제
아트라센탄 모노하이드로클로라이드	0.449	0.54 ^a
락토스 1 수화물 (정규)	91.05	109.3
하이프로멜로스 E5 (프리미엄 LV)	3.000	3.600
크로스포비돈 (POLYPLASDONETM XL)	3.500	4.200
이산화 규소 (SYLOID®)	0.500	0.600
글리세릴 베헤네이트 (COMPRITOL®)	1.500	1.800
정제수 ^b	N/A	N/A
전체	100%	120 mg

^a 아트라센탄 모노하이드로클로라이드 염 팩터 = 1.07

^b 과립 현탁 매질. 최종 생성물 중에 2% 미만 존재.

[0541]

[0542] 제조 방법 1(HPMC/아트라센탄 용액을 이용한 습윤 과립화): 아트라센탄을 9% HPMC 용액에 완전히 용해시켰다. 모든 다른 성분들을 건조 형태로 과립화 보울에 첨가하였다. 아트라센탄/HPMC 용액을 과립화 보울에 분무하였고, 실험실-규모 기본 제립기를 이용하여 상기 성분들을 습윤 과립화시켰다. 과립화된 혼합물을 진공 부재 하의 오븐에서 트레이-건조시켰고(tray-dried), 이어서, 코팅되지 않은 상태로 남아 있는 정제로 압축시켰다.

[0543] 제조 방법 2(HPMC/아트라센탄 현탁액을 이용한 습윤 과립화): 아트라센탄을 9% HPMC 현탁액에 완전히 용해시켰다. 모든 다른 성분들을 건조 형태로 과립화 보울에 첨가하였다. 아트라센탄/HPMC 현탁액을 과립화 보울에 분무하였고, 실험실-규모 기본 제립기를 이용하여 상기 성분들을 습윤 과립화시켰다. 과립화된 혼합물을 진공 부재 하의 오븐에서 트레이-건조시켰고, 이어서, 코팅되지 않은 정제로 압축시켰다.

[0544] 제조 방법 3(직접 블렌드: 건조 혼합): 아트라센탄을 HPMC와 건조 혼합하였다. 이어서, 아트라센탄/HPMC 혼합물을 나머지 성분들과 건조 형태로, 그리고, 물 또는 임의의 다른 액체를 첨가하지 않고 혼합하였다. 혼합된 성분들을, 코팅되지 않은 상태로 남아 있는 정제로 직접 압축시켰다.

[0545] 제조 방법 4(직접 블렌드: 건조 과립화): 아트라센탄을 HPMC와 압축시키고(건조 과립화) 체별하여 아트라센탄/HPMC 건조 과립을 제공하였다. 이어서, 아트라센탄/HPMC 건조 과립을 나머지 성분들과 건조 형태로, 그리고, 물 또는 임의의 다른 액체를 첨가하지 않고 혼합하였다. 혼합된 성분들을, 코팅되지 않은 상태로 남아 있는 정제로 직접 압축시켰다.

[0546] 제조 방법 5(직접 블렌드: 전-처리 부재): 아트라센탄, HPMC, 및 기타 성분들을, HPMC와 아트라센탄의 임의의 전-처리 없이, 그리고, 물 또는 임의의 다른 액체를 첨가하지 않고 건조 형태로 혼합하였다. 혼합된 성분들을, 코팅되지 않은 상태로 남아 있는 정제로 직접 압축시켰다.

[0547] 모든 경우에, 최종 혼합물은 Carver Press를 이용하여 수동으로 1g의 정제로 압축시켰다.

[0548] 상기 기술되어 있는 정제는, 상기 정제를 50℃ 및 75% 상대 습도에서, 2g의 클레이 데시컨트를 함유하는 밀봉된

5oz.의 HDPE 병 내에서 보관한 조건 하에, 가속화된 안정성 시험 프로토콜을 이용하여 안정성에 대해 시험하였다. 정제 안정성은, 시험의 개시, 3주, 6주, 및 8주의 종료시에 평가하였다. 안정성 시험 결과는 하기 표 6-B에 보고된다. 보고된 "불순물" 데이터는 HPLC 피크 면적 백분율에 의한 불순물 백분율을 나타낸다. 보고된 모든 데이터는 단일 실행으로부터의 단일 값을 나타낸다(n = 1).

[표 5-B]

안정성 시험 결과

방법	불순물 (피크 면적 %)			
	초기	3 주	6 주	8 주
1	3.8	5.6	5.8	6.5
2	4.2	5.7	7.1	7.1
3	2.7	3.9	3.7	3.8
4	3.4	5.2	4.7	4.6
5	3.8	4.8	5.2	5.7

데이터는, 직접 블렌드 정제(즉, 방법 3에서 제조된 건조-혼합된 정제 또는 방법 4에서와 같이 제조된 건조-과립화된 정제)의 제조 동안 HPMC로의 아트라센탄의 전-처리가, HPMCF로의 아트라센탄의 임의의 전-처리 없이 제조된 직접 블렌드 정제(즉, 방법 5에서와 같은 건조-혼합)에 비하여 총 불순물을 감소시킨다는 것을 나타낸다.

방법 1 및 방법 2에서와 같이 제조된 습윤-과립화된 정제에 관한 데이터는, 보다 큰 규모의 작업에서 제조된 습윤-과립화된 정제에 대해 전형적으로 관찰되는 것보다 더 높은 불순물 함량을 나타낸다(하기 실시예 6 참조). 보다 높은 불순물 함량은 실험실-규모 장비(예를 들면, 진공 건조 대신에 진공 부재 하의 오븐에서의 트레이-건조)의 사용 및 임상 및 시판 정제의 제조에 전형적으로 요구되는 것보다 저-등급 부형제의 사용과 같은 인자들에 기인하는 것으로 생각된다.

실시예 6: 정제 안정성에 대한 HPMC의 효과(제조 규모)

아트라센탄 정제 안정성에 대한 HPMC의 효과를 평가하는 제조-규모 연구(즉, 제조된 각각의 배치는 약 15kg 이상이었다)를 실행하였다. 하기 표 6-A에 나타난 조성에 상응하는 코팅되지 않은 정제는, 하기 기술된 바와 같은 3개의 상이한 제조 방법을 이용하여 3개의 상이한 약물 부하(0.05%, 0.17%, 및 0.27%)로 제조하였다.

[표 6-A]

HPMC 정제

성분	중량/중량 %	mg/정제
아트라센탄 모노하이드로클로라이드	0.05-0.27	0.05-0.27 ^a
락토스 1 수화물 (정규)	충분한 양	충분한 양
하이프로멜로스 E5 (프리미엄 LV)	3.000	3.000
크로스포비돈 (POLYPLASDONE™ XL)	3.500	3.500
이산화 규소 (SYLOID®)	0.500	0.500
글리세릴 베헤네이트 (COMPRITOL®)	1.500	1.500
정제수 ^b	N/A	N/A
전체	100%	100 mg

^a 아트라센탄 모노하이드로클로라이드 염 팩터 = 1.07

^b 과립 현탁 매질. 최종 생성물 중에 2% 미만 존재.

제조 방법 1(직접 블렌드): 모든 성분들을 물 또는 임의의 다른 액체를 첨가하지 않고 건조 형태로 혼합하였다. 혼합된 성분들을, 코팅되지 않은 상태로 남아 있는 정제로 직접 압축시켰다.

제조 방법 2(HPMC 용액을 이용한 습윤 과립화): HPMC를 제외한 모든 성분들을 과립화 보울에 건조 첨가하였고, 9% HPMC 용액을 이용하여 습윤 과립화하였다. 과립화된 혼합물을 진공 하에 건조시켰고, 이어서, 코팅되지 않은 정제로 압축시켰다.

제조 방법 3(HPMC/아트라센탄 현탁액을 이용한 습윤 과립화): 아트라센탄을 9% HPMC 용액에 첨가하여 현탁액을 형성하였다. 모든 성분들을 과립화 보울에 건조 형태로 첨가하였다. 과립화 보울에 상기 현탁액을 분무하였고, 성분들을 습윤 과립화하였다. 과립화된 혼합물을 진공 하에 건조시켰고, 이어서, 안정성 시험을 위해 코팅되지 않은 상태로 남아 있는 정제로 압축시켰다.

[0560]

상기 기술되어 있는 정제는, 20개의 정제를 50℃ 및 75% 상대 습도에서, 2g의 클레이 데시컨트를 함유하는 밀봉된 3oz.의 HDPE 병 내에서 보관한 조건 하에, 가속화된 안정성 시험 프로토콜을 이용하여 안정성에 대해 시험하였다. 정제 안정성은, 시험의 개시, 2주, 및 4주의 종료시에 평가하였다. 안정성 시험 결과는 하기 표 6-A(방법 1), 표 6-B(방법 2), 및 표 6-C(방법 3)에 보고된다. 보고된 "불순물" 데이터는 HPLC 피크 면적 백분율에 의한 불순물 백분율을 나타낸다. 보고된 모든 데이터는 단일 실행으로부터의 단일 값을 나타낸다(즉, n = 1).

[0561]

[표 6-B]

안정성 시험 결과 (방법 1)

약물 부하 (%)	불순물 (피크 면적 %)		
	초기	2 주	4 주
0.05	0.30	1.61	2.52
0.17	시험되지 않음	시험되지 않음	시험되지 않음
0.27	시험되지 않음	시험되지 않음	시험되지 않음

[0562]

[0563]

[표 6-C]

안정성 시험 결과 (방법 2)

약물 부하 (%)	불순물 (피크 면적 %)		
	초기		초기
0.05	1.23	2.13	2.52
0.17	NR	0.59	0.98
0.27	0.39	1.68	2.91

[0564]

[0565]

[표 6-D]

안정성 시험 결과 (방법 3)

약물 부하 (%)	불순물 (피크 면적 %)		
	초기		초기
0.05	0.76	1.08	1.26
0.17	NR	0.67	0.68
0.27	0.13	0.32	0.55

[0566]

[0567]

방법 2에 의해 제조된 정제(HPMC 용액의 첨가 전에 과립화 보울에 건조 첨가된 아트라센탄)와 방법 3에 의해 제조된 정제(HPMC/아트라센탄 현탁액으로서 과립화 보울에 첨가된 아트라센탄) 사이의 함량 균일성의 뚜렷한 차이는 없었지만, 시간에 따른 아트라센탄의 화학적 분해는, 방법 3에 의해 제조된 정제에 대한 분해보다 방법 2에 의해 제조된 정제에 대해 더 높았다. 또한, 방법 1에 의해 제조된 정제(과립화 보울에 건조 첨가된 아트라센탄 및 HPMC)에 대한 아트라센탄의 화학적 분해의 속도는, 방법 2에 의해 제조된 상응하는 정제(HPMC 용액의 첨가 전에 과립화 보울에 건조 첨가된 아트라센탄)에 대한 분해보다 더 높았다.

[0568]

실시예 7: 분무-코팅된 위약 코어 정제 안정성에 대한 HPMC의 효과

[0569]

아트라센탄 정제 안정성에 대한 HPMC 및 Kollicoat(폴리비닐 알코올의 공중합체)의 효과를 비교하기 위한 연구를 실행하였다. 아트라센탄을 중합체 코팅 용액에 (약물 부하에 따라) 용해시키거나 현탁시켜 아트라센탄/중합체 코팅 용액을 형성하였다. 각각의 경우에, 표 7-A에 나타낸 조성을 갖는 위약 코어에 중합체 기저 코팅을 분무하였고, 이어서, 아트라센탄/중합체 코팅, 및 최종으로 중합체 밀봉 코트를 분무하였다. 아트라센탄/중합체 코팅, 중합체 기저 코팅, 및 중합체 밀봉 코팅은, 표 7-B(HPMC/0.05mg 아트라센탄), 표 7-C(HPMC/0.75mg 아트라센탄), 표 7-D(Kollicoat/0.05mg 아트라센탄), 및 표 7-E(Kollicoat/0.55mg 아트라센탄)에 나타낸 조성을 가졌다.

[0570] [표 7-A]

위약 코어 정제

위약 코어 정제 조성		
성분	중량/중량 %	mg/정제
Avicel PH 102	46.6	116.25
락토스 1 수화물 FastFlo	46.5	116.25
나트륨 스테아릴 푸마레이트	2	5
크로스카르멜로스 나트륨	2	5
하이드록시프로필 셀룰로스	3	7.5
전체	100%	250 mg

[0571]

[0572] [표 7-B]

HPMC/아트라센탄 코팅 (0.055mg)

아트라센탄/중합체 코팅		
성분	중량/중량 %	mg/정제
아트라센탄	0.022	0.055 ^a
모노하이드로클로라이드		
하이드록시프로필메틸셀룰로스 (Methocel E5)	8.0	19.92
중합체 기재 및 밀봉 코팅 ^b		
하이드록시프로필메틸셀룰로스 (Methocel E5)	9.7	9.7
폴리에틸렌 글리콜 1450	0.3	0.3

^a아트라센탄 모노하이드로클로라이드 염 팩터 = 1.07 (즉, 0.05mg 유리 염기 X 1.07 = 0.055mg 염).

^b중합체 기재 코트는 위약 코어 상에 2%의 이론적 중량 증가로 도포하였고, 중합체 밀봉 코트는 아트라센탄/중합체 코팅층의 위에 2%의 이론적 중량 증가로 도포하였다. 중합체 기재 및 밀봉 코트에 기인하는 합한 이론적 중량 증가는 4%였다.

[0573]

[0574] [표 7-C]

HPMC/아트라센탄 코팅 (0.79mg)

아트라센탄/중합체 코팅		
성분	중량/중량 %	mg/정제
아트라센탄	0.32	0.79 ^a
모노하이드로클로라이드		
하이드록시프로필메틸셀룰로스 (Methocel E5)	8.2	20.56
중합체 기재 및 밀봉 코팅 ^b		
하이드록시프로필메틸셀룰로스 (Methocel E5)	9.7	9.7
폴리에틸렌 글리콜 1450	0.3	0.3

^a아트라센탄 모노하이드로클로라이드 염 팩터 = 1.07 (즉, 0.75mg 유리 염기 X 1.07 = 0.79mg 염).

^b중합체 기재 코트는 위약 코어 상에 2%의 이론적 중량 증가로 도포하였고, 중합체 밀봉 코트는 아트라센탄/중합체 코팅층의 위에 2%의 이론적 중량 증가로 도포하였다. 중합체 기재 및 밀봉 코트에 기인하는 합한 이론적 중량 증가는 4%였다.

[0575]

[0576] [표 7-D]

Kollicoat/아트라센탄 코팅 (0.055mg)

아트라센탄/중합체 코팅		
성분	중량/중량 %	mg/정제
아트라센탄	0.022	0.055 ^a
모노하이드로클로라이드		
Kollicoat IR	8.6	21.50
중합체 기재 및 밀봉 코팅 ^b		
Kollicoat IR	15	10

^a아트라센탄 모노하이드로클로라이드 염 팩터 = 1.07 (즉, 0.05mg 유리 염기 X 1.07 = 0.055mg 염).

^b중합체 기재 코트는 위약 코어 상에 2%의 이론적 중량 증가로 도포하였고, 중합체 밀봉 코트는 아트라센탄/중합체 코팅층의 위에 2%의 이론적 중량 증가로 도포하였다. 중합체 기재 및 밀봉 코트에 기인하는 합한 이론적 중량 증가는 4%였다.

[0577]

[0578] [표 7-E]

Kollicoat/아트라센탄 코팅 (0.59mg)

아트라센탄/중합체 코팅		
성분	중량/중량 %	mg/정제
아트라센탄	0.24	0.59 ^a
모노하이드로클로라이드		
Kollicoat IR	9.0	22.50
중합체 기재 및 밀봉 코팅*		
Kollicoat IR	15	10

^a 아트라센탄 모노하이드로클로라이드 염 패터 = 1.07 (즉, 0.55mg 유리 염기 X 1.07 = 0.59mg 염).

^b 중합체 기재 코팅은 위약 코어 상에 2%의 이론적 중량 증가로 도포하였고, 중합체 밀봉 코팅은 아트라센탄/중합체 코팅층의 위에 2%의 이론적 중량 증가로 도포하였다. 중합체 기재 및 밀봉 코트에 기인하는 합한 이론적 중량 증가는 4%였다.

[0579]

[0580]

상기 기술된 바와 같이 제조된 정제는, 20개의 정제를 50℃ 및 75% 상대 습도에서, 2g의 클레이 데시컨트를 함유하는 밀봉된 5oz.의 HDPE 병 내에서 보관한 조건 하에, 가속화된 안정성 시험 프로토콜을 이용하여 안정성에 대해 시험하였다. 정제 안정성은, 시험의 개시, 2주, 및 4주의 종료시에 평가하였다. 안정성 시험 결과는 하기 표 7-F에 보고된다. 보고된 "불순물" 데이터는 HPLC 피크 면적 백분율에 의한 불순물 백분율을 나타낸다. 보고된 모든 데이터는 단일 실험으로부터의 단일 값을 나타낸다(즉, n = 1).

[0581]

[표 7-F]

안정성 시험 결과

아트라센탄/중합체 코팅	불순물 (피크 면적 %)		
	초기	2 주	4 주
HPMC/0.05mg 아트라센탄	0.80	1.11	0.74
HPMC/0.75mg 아트라센탄	0.17	0.22	0.24
Kollicoat/0.05mg 아트라센탄	1.81	2.68	2.38
Kollicoat/0.50mg 아트라센탄	0.69	1.87	1.60

[0582]

[0583]

아트라센탄의 분해는 수분-활성화될 수 있기 때문에, 본 실시예의 아트라센탄-코팅된 정제 접근법은, 아트라센탄 분해에 더 민감한 제품 제시인 것으로 생각된다. 그 결과는, Kollicoat-코팅된 정제에 비해 HPMC-코팅된 정제에 대해 더 개선된 화학적 안정성을 나타낸다.

[0584]

실시예 8: 아트라센탄 고체 상태 거동에 대한 HPMC의 효과

[0585]

아트라센탄의 고체 상태 거동에 대한 HPMC의 효과는, 실온 및 40℃에서 보관된 9% HPMC 용액 중에 현탁된 아트라센탄 II형 다형체의 슬러리(slurry) 샘플을, 실온 및 40℃에서 보관된 물 중에 현탁된 아트라센탄 II형 다형체로부터 얻어진 상응하는 슬러리 샘플과 비교한 연구에서 평가하였다. 4개의 모든 현탁액 중의 아트라센탄의 농도는 4.4중량%였다. 개시로부터 30분, 6시간, 및 30시간째에 각각의 현탁액으로부터 샘플(1mL)을 취하였고, 원심분리하여 추가의 분석을 위한 고체 재료 및 여과물 둘 다를 제공하였다.

[0586]

각각의 샘플로부터의 고체 재료는 분말 x-선 회절("PXRD")에 의해 분석하였고, 상응하는 초기 샘플에 대해 PXRD(아트라센탄 II형 다형체에 대해 PXRD 패턴)를 비교하였다. 실온 또는 40℃ 중 어느 하나에서 30분 및 6시간 후의 모든 현탁액에 대한 1차 PXRD 패턴은 아트라센탄 II형 다형체에 대한 PXRD 패턴에 상응하였지만, HPMC 부재 현탁액으로부터 수득된 샘플들에 대한 PXRD 패턴은, 실온 및 40℃ 둘 다에서 보다 열역학적으로 안정한 아트라센탄 I형 다형체로의 아트라센탄 II형 다형체의 부분적 전환을 나타냈다. 40℃에서 보관된 HPMC 부재 현탁액에 대해 보다 높은 수준의 전환이 나타났다. 실온에서 보관된 HPMC 함유 현탁액으로부터 얻어진 샘플에 대한 PXRD 패턴은, 임의의 시점에서 보다 열역학적으로 안정한 아트라센탄 I형 다형체로의 아트라센탄 II형 다형체의 전환을 나타내지 않았다. 40℃에서 보관된 HPMC 함유 현탁액으로부터 얻어진 샘플에 대한 PXRD 패턴은, 6시간 시점에서 전환을 나타내지 않았고, 30시간 시점에서 최소 전환만을 나타냈다.

[0587]

각각의 시점에서의 슬러리 샘플로부터 수집된 여과물은 실험실 규모 감압동결건조기에 의해 동결-건조시켰다. 여과물의 감압동결건조 전에 현탁액의 pH를 측정하였다. 평균 pH는 HPMC 비함유 현탁액으로부터의 여과물에 대해 1.8, HPMC 포함 현탁액에 대해 2.2였다. 각각의 샘플에 대한 pH는 시간 또는 온도에 관계없이 일정하게 유지되었다. 동결-건조된 여과물에 대해 고체-상태 NMR 분석을 실행하여 HPMC와 아트라센탄 사이의 임의의 화학적 상호작용이 관찰될 수 있는지를 측정하였지만, 샘플 농도가 분석하기에 너무 묽었다.

[0588] 그 결과는, 현탁액 중의 HPMC의 존재가: (a) 실온에서 보다 열역학적으로 안정한 아트라센탄 I형 다형체로의 아트라센탄 II형 다형체의 전환을 느리게 하거나 가능하게는 방지하고, (b) 40℃에서 보다 열역학적으로 안정한 아트라센탄 I형 다형체로의 아트라센탄 II형 다형체의 전환을 느리게 한다는 것을 나타낸다.

[0589] 실시예 9: 아트라센탄 표면 에너지에 대한 HPMC의 효과

[0590] 실시예 6의 방법 2(과립화 보울에 건조 첨가된 아트라센탄) 및 방법 3(과립화 보울에 HPMC 현탁액으로서 첨가된 아트라센탄)에 기술된 바와 같이 제조된 습윤 과립화 블렌드는, 압축 전에 역(inverse) 기체 크로마토그래피 ("IGC")를 이용하여 분석하여 블렌드의 표면 에너지를 측정하였다. 이들 측정값은, 순수한 아트라센탄 및 순수한 HPMC에 대해 측정된 값들과 비교하였다. 그 결과는 하기 표 9에 나타낸다.

[0591] [표 9]

표면 에너지

샘플	분산성 표면 에너지 ($\text{mJ}\cdot\text{m}^{-2}$)			
	실행 1	실행 2	평균	표준 편차 (%)
HPMC E5	36.3	36.9	36.6	1.13
아트라센탄 모노하이드로클로라이드	50.6	51.4	50.9	1.02
방법 1 블렌드	47.9	46.5	47.2	2.24
방법 2 블렌드	45.9	44.2	45.0	2.54

[0592]

[0593] 그 결과는, 상기 블렌드가 에너지 값에 있어서 순수한 아트라센탄보다는 순수한 HPMC에 가깝다(아트라센탄보다 상기 블렌드 중의 HPMC의 보다 큰 농도로 인한 것일 수 있음)는 것을 나타낸다. 결과는 추가로, 방법 2(과립화 보울에 건조 첨가된 아트라센탄)에 기술된 바와 같이 제조된 습윤 과립화 블렌드가 방법 3에 기술된 바와 같이 제조된 습윤 과립화 블렌드보다 더 높은 표면 에너지를 갖고, 이는, 방법 3 블렌드에 비하여 방법 2 블렌드에서 보여진 더 높은 아트라센탄 분해와 일치한다는 것을 나타낸다(실시예 6 참조).

[0594] 종합적으로, 실시예 5 내지 9의 결과는, HPMC가 아트라센탄을 안정화시키고 본 개시의 저-용량 용량형에서의 아트라센탄 분해를 감소시킨다는 것을 확인시켜 준다. 이러한 안정화 효과는, 아트라센탄/HPMC 현탁액으로서 또는 아트라센탄과 HPMC의 건조 혼합물로서 과립화 보울에 아트라센탄을 도입하는 것과 같은 용량형의 제조 동안에 아트라센탄이 HPMC와 밀접하게 혼합되는 경우에 관찰된다.

[0595] 실시예 10: 페이즈 III 정제 안정성

[0596] 하기 표 10-A(0.50mg 정제) 및 표 10-B(0.75mg 정제)에 나타낸 조성을 갖는 2개의 아트라센탄 용량형은 페이즈 III 임상 시험에 사용하기 위해 제조하여 당뇨병성 신장병증을 지닌 환자의 치료시 아트라센탄의 안전성 및 효능을 평가하였다. 정제는, 습윤 과립화 프로세스를 이용하여 제조하였고, 코어 중량 120mg 및 직경 6.5mm의 원형 정제로 압축시켰다. 표 10-C(0.35mg 정제)에 나타낸 조성을 갖는 제3 아트라센탄 용량형은 유사한 방식으로 제조할 수 있다. 0.35mg 정제, 0.50mg 정제, 및 0.75mg 정제는 각각 0.31%, 0.45%, 및 0.67%의 약물 부하(아트라센탄 모노하이드로클로라이드의 중량에 기초함)를 갖는다.

[0597]

[표 10-A]

페이지 III 정제 (0.50mg)

정제 코어 조성		
성분	중량/중량 %	mg/정제
아트라센탄 모노하이드로클로라이드	0.4460	0.5350 ^a
락토스 1 수화물 (정규)	90.91	109.1
L-시스테인 하이드로클로라이드 1 수화물	0.1440	0.1728
하이프로멜로스 E5 (프리미엄 LV)	3.000	3.600
크로스포비돈 (POLYPLASDONE™ XL)	3.500	4.200
이산화 규소 (SYLOID® 244FP)	0.500	0.600
글리세릴 베헤네이트 (COMPRITOL®)	1.500	1.800
정제수	N/A	N/A
전체 I	100%	120.0 mg
필름-코팅된 정제 조성		
성분	중량/중량 % ^c	mg/정제 ^d
PEG1450	3	0.1
하이프로멜로스 E5 (프리미엄 LV)	97	3.5
정제수	N/A	N/A
전체	100%	123.6 mg

^a 아트라센탄 모노하이드로클로라이드 염 팩터 = 1.07 (즉, 0.50mg 유리 염기 X 1.07 = 0.5350mg 염).

^b 과립 현탁 매질. 최종 생성물 중에 2% 미만 존재.

^c 10% 고체의 수용액에 기초함.

^d 3%의 코팅 중량 증가를 갖는 120mg 정제 중량에 기초함.

[0598]

[0599]

[표 10-B]

페이지 III 정제 (0.75mg)

정제 코어 조성		
성분	중량/중량 %	mg/정제
아트라센탄 모노하이드로클로라이드	0.6690	0.8025 ^a
락토스 1 수화물 (정규)	90.61	108.7
L-시스테인 하이드로클로라이드 1 수화물	0.216	0.2592
하이프로멜로스 E5 (프리미엄 LV)	3.000	3.600
크로스포비돈 (POLYPLASDONE™ XL)	3.500	4.200
이산화 규소 (SYLOID® 244FP)	0.500	0.600
글리세릴 베헤네이트 (COMPRITOL®)	1.500	1.800
정제수	N/A	N/A
전체	100%	120.0 mg
필름-코팅된 정제 조성		
성분	중량/중량 % ^c	mg/정제 ^d
PEG1450	3	0.1080
하이프로멜로스 E5 (프리미엄 LV)	97	3.492
정제수	N/A	N/A
전체	100%	123.6 mg

^a 아트라센탄 모노하이드로클로라이드 염 팩터 = 1.07 (즉, 0.75mg 유리 염기 X 1.07 = 0.8025mg 염).

^b 과립 현탁 매질. 최종 생성물 중에 2% 미만 존재.

^c 10% 고체의 수용액에 기초함.

^d 3%의 코팅 중량 증가를 갖는 120mg 정제 중량에 기초함.

[0600]

[0601] [표 10-C]

0.35 정제

정제 코어 조성		
성분	중량/중량 %	mg/정제
아트라센탄 모노하이드로클로라이드	0.31	0.372 ^a
락토스 1 수화물 (정규)	91.09	109.3
L-시스테인 하이드로클로라이드 1 수화물	0.0999	0.120
하이프로멜로스 E5 (프리미엄 LV)	3.00	3.6
크로스포비돈 (POLYPLASDONE™ XL)	3.50	4.2
이산화 규소 (SYLOID®)	0.50	0.6
글리세릴 베헤네이트 (COMPRITOL®)	1.50	1.8
정제수 ^b	N/A	N/A
전체	100%	120 mg
필름-코팅된 정제 조성		
성분	중량/중량 % ^c	mg/정제 ^d
PEG1450	3	0.1
하이프로멜로스 E5 (프리미엄 LV)	97	3.5
정제수	N/A	N/A
전체	100%	123.6 mg

^a 아트라센탄 모노하이드로클로라이드 염 팩터 = 1.07 (즉, 0.35mg 유리 염기 X 1.07 = 0.37mg 염).

^b 과립 현탁 메질, 최종 생성물 중에 2% 미만 존재.

^c 10% 고체의 수용액에 기초함.

^d 3%의 코팅 중량 증가를 갖는 120mg 정제 중량에 기초함.

[0602]

[0603] 표 10A/B는 대규모 정제화 작업에서 제조된 0.50mg 및 0.75mg 페이즈 III 정제에 대한 표적 조성물의 비교를 제공한다.

[0604] [표 10A/B]

0.50mg 및 0.75 정제의 비교

용량 강도	0.5 mg	0.75 mg
구성성분	양 (mg) /정제	양 (mg) /정제
정제 코어		
과립내		
아트라센탄 HCl	0.54	0.81
락토스 1 수화물	109.1	108.7
하이프로멜로스	3.6	3.6
크로스포비돈	4.2	4.2
이산화 규소/실리카, 무수	0.3	0.3
시스테인 하이드로클로라이드 / 시스테인 하이드로클로라이드 1 수화물	0.2	0.3
정제수 ^a	N/A	N/A
과립외		
이산화 규소/실리카, 무수	0.3	0.3
글리세릴 베헤네이트/글리세릴 디베헤네이트	1.8	1.8
필름 코팅 ^b		
폴리에틸렌 글리콜 1450	0.1	0.1
하이프로멜로스	3.5	3.5
정제수 ^a	N/A	N/A

^a 프로세싱 동안에 제거됨

^b 필름 코트 중량은 근사치이다

N/A = 적용 불가능

[0605]

[0606] 상기 기술된 0.50mg 및 0.75mg 페이즈 III 정제는 각각의 하기 보관 조건들 하에서 안정성에 대해 시험한다:

[0607] (a) 1, 3, 및 6개월의 종료시에 정제 안정성을 평가하는 40℃ 및 75% 상대 습도에서의 보관(가속화된 안정성 시험 프로토콜);

[0608] (b) 12개월의 종료시에 정제 안정성을 평가하는 30℃ 및 75% 상대 습도에서의 보관(중간 정도-기간 안정성 시험 프로토콜 A);

- [0609] (c) 12개월의 종료시에 정제 안정성을 평가하는 30℃ 및 65% 상대 습도에서의 보관(중간 정도-기간 안정성 시험 프로토콜 B);
- [0610] (d) 1, 3, 6, 9, 12, 18, 및 24개월의 종료시에 정제 안정성을 평가하는 25℃ 및 60% 상대 습도에서의 보관(장기 보관 안정성 시험 프로토콜 A); 및
- [0611] (e) 1, 3, 6, 9, 12, 18, 및 24개월의 종료시에 정제 안정성을 평가하는 40℃ 및 75% 상대 습도에서의 보관(장기 보관 안정성 시험 프로토콜 B).
- [0612] 각각의 안정성 시험에서, 20개의 정제를, 1.1g의 실리카 데시컨트를 함유하고 유도 밀봉된 캡을 갖는 3oz HDPE 병 내에 보관한다. 각각의 시간 간격에서 정제에 대해 측정된 매개변수들로는, 표지된 용량에 대한 아트라센탄 함량, 분해 생성물 함량, 물 함량, 및 용해 속도가 포함되었다. 표 10-C에 나타난 0.35mg 용량형은 유사한 방식으로 시험할 수 있다.
- [0613] 장기 보관 프로토콜 하의 0.50mg 페이즈 III 정제 및 0.75mg 페이즈 III 정제에 대한 안정성 데이터는 하기 표 10-D, 표 10-E, 표 10-F, 및 표 10-G에 보고된다.
- [0614] [표 10-D]

장기 조건 하의 보관 안정성 (25℃/60% RH)
(0.50mg 페이즈 III 정제)

사양		초기	1 개월	3 개월	6 개월	9 개월
시험	허용 기준					
성상	외형	정제	정제	정제	정제	정제
	표지	미표지	미표지	미표지	미표지	미표지
	형태	원형, Biconvex	원형, Biconvex	원형, Biconvex	원형, Biconvex	원형, Biconvex
	색	오프- 화이트	오프- 화이트	백색	백색	오프- 화이트
	코팅	코팅됨	코팅됨	코팅됨	코팅됨	코팅됨
검정	검정	97.5	96.4	97.0	98.5	97.8
	평균					
물 함량	수분	4.9	4.9	5.1	4.9	4.8
L-시스테인 측정		63.6	60.3	56.3	53.6	50.3
용해	15 분: 평균	99	95	96	96	94
	30 분: 평균	99	98	96	97	95
	45 분: 평균	99	97	97	97	95
	60 분: 평균	99	98	96	96	95
분해 생성물	보고된 전체 %	ND	ND	ND	ND	ND

[0615]

[0616]

[표 10-E]

장기 조건 하의 보관 안정성 (25°C/60% RH)
(0.75mg 페이즈 III 정제)

사양		초기	1 개월	3 개월	6 개월
시험	허용 기준				
성상	외형	정제	정제	정제	정제
	표지	미표지	미표지	미표지	미표지
	형태	원형, Biconvex	원형, Biconvex	원형, Biconvex	원형, Biconvex
	색	오프- 화이트	백색	백색	오프- 화이트
	코팅	코팅됨	코팅됨	코팅됨	코팅됨
검정	검정	96.9	96.9	94.9	96.8
	평균				
물 함량	수분	4.7	4.4	4.7	4.6
L-시스테인 측정		60.5	53.7	51.9	49.4
용해	15 분: 평균	94	95	94	91
	30 분: 평균	96	98	97	94
	45 분: 평균	96	98	96	95
	60 분: 평균	96	98	97	95
분해 생성물	보고된 전체 %	ND	ND	ND	ND

[0617]

[0618]

[표 10-F]

장기 조건 하의 보관 안정성 (40°C/75% RH)
(0.50mg 페이즈 III 정제)

사양		초기	1 개월	3 개월	6 개월
시험	허용 기준				
성상	외형	정제	정제	정제	정제
	표지	미표지	미표지	미표지	미표지
	형태	원형, Biconvex	원형, Biconvex	원형, Biconvex	원형, Biconvex
	색	오프- 화이트	오프- 화이트	백색	오프- 화이트
	코팅	코팅됨	코팅됨	코팅됨	코팅됨
검정	검정	97.5	96.8	97.6	97.9
	평균				
물 함량	수분	4.9	5.0	5.0	5.0
L-시스테인 측정		63.6	52.2	37.1	18.4
용해	15 분: 평균	99	92	81	77
	30 분: 평균	99	99	95	97
	45 분: 평균	99	97	96	97
	60 분: 평균	99	98	96	97
분해 생성물	보고된 전체 %	ND	ND	ND	ND

[0619]

[표 10-G]

장기 조건 하의 보관 안정성 (40°C/75% RH)
(0.75mg 페이즈 III 정제)

사양	초기	1 개월	3 개월	6 개월
시험	허용 기준			
성상	외형	정제	정제	정제
	표지	미표지	미표지	미표지
	형태	원형, Biconvex	원형, Biconvex	원형, Biconvex
	색	오프- 화이트	백색	백색
	코팅	코팅됨	코팅됨	코팅됨
검정	검정	96.9	95.2	95.4
	평균			
물 함량	수분	4.7	4.7	4.8
L-시스테인 측정		60.5	49.1	36.6
용해	15 분: 평균	94	80	72
	30 분: 평균	96	96	98
	45 분: 평균	96	96	97
	60 분: 평균	96	96	94
분해 생성물	보고된 전체 %	ND	ND	0.18

실시예 11: 패키징된 정제 안정성

몇몇의 상이한 구성으로 패키징된 0.50mg 페이즈 IIb 정제(즉, 실시예 2의 표 2-B에 상응하는 정제) 및 0.50mg 페이즈 III 정제(즉, 실시예 10의 표 10-A에 상응하는 정제)의 안정성을 시험하였다. 시험된 패키징 구성으로 는 하기가 포함되었다:

- (a) 1.1g의 실리카 데시컨트를 함유하는 1온스 HDPE 병 내의 정제;
 - (b) 알루미늄(Al) 포일 블리스터 내의 정제;
 - (c) ACLAR® 3000 블리스터 내의 정제;
 - (d) ACLAR® 4000 블리스터 내의 정제;
 - (e) 1.1g의 실리카 데시컨트를 갖는 포일 오버랩 내에 밀봉된 ACLAR® 4000 블리스터 내의 정제; 및
 - (f) 1.1g의 실리카 데시컨트를 갖는 포일 오버랩 내에 밀봉된 ACLAR® Rx160 블리스터 내에 블리스터링된 정제.
- 패키징된 정제는, 상기 정제를 40°C 및 75% 상대 습도에서 보관한 조건 하에, 가속화된 안정성 시험 프로토콜을 이용하여 안정성에 대해 시험하였고, 정제 안정성은, 시험의 개시, 1개월, 3개월 및 6개월의 종료시에 평가하였다. 가속화된 안정성 시험 결과는 하기 표 11에 보고된다. 보고된 "검정" 데이터는, 표지된 용량(즉, 0.50mg)에 대해 측정된 아트라센탄의 중량 백분율을 나타낸다. 보고된 모든 데이터는 단일 실험으로부터의 단일 값을 나타낸다(즉, n = 1).

[표 11]

패키징된 정제

정제	패키징 구성	아트라센탄 중량%			
		초기	1 개월	3 개월	6 개월
페이지 III 정제 (0.50 mg)	1.1g 의 실리카 데시컨트를 함유하는 1 온스 HDPE 병 내의 20 개의 정제	100.1%	100.4%	100.4%	100.3%
	알루미늄 (A1) 포일 블리스터 내의 정제	99.3%	98.8%	100.6%	99.3%
	ACLAR® 4000 블리스터 내의 정제	99.9%	98.6%	99.5%	97.1%
	1.1g 의 실리카 데시컨트와 포일 오버랩 내에 밀봉된 ACLAR® 4000 블리스터 내에 블리스터된 32 개의 정제	99.4%	97.7%	100.1%	99.1%
페이지 IIb 정제 (0.50 mg)	1.1g 의 실리카 데시컨트와 함께 포일 오버랩 내에 밀봉된 ACLAR® Rx160 블리스터 내에 블리스터된 32 개의 정제	99.3%	98.8%	100.8%	99.6%
	알루미늄 (A1) 포일 블리스터 내의 정제	98.8%	96.9%	95.7%	96.7%
	ACLAR® 3000 블리스터 내의 정제	100.2%	97.9%	95.3%	91.2%

[0632]

[0633]

데시컨트 패키징으로 포일 오버랩 내에 밀봉된 보다 보호성인 블리스터를 제외하고는, L-시스테인을 함유하는 페이지 III 정제는, 시험된 모든 패키징 구성에서 페이지 IIb 정제에 비하여 개선된 안정성을 나타냈고, 각종 블리스터 패키지 구성에서 사용하기에 적합해야만 한다.

[0634]

실시예 12: 페이지 III 정제의 제조

[0635]

한 배치의 0.75mg 페이지 III 정제(즉, 실시예 10의 표 10-B에 상응하는 정제)를 하기에 기술된 바와 같이 제조하였다.

[0636]

아트라센탄 모노하이드로클로라이드(0.67kg) 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스의 제1 부분(하이프록셀로스 E5, 0.84kg)을 폴리-백에 가하였고, 약 5분 동안 수동으로 블렌딩하였다. 아트라센탄 모노하이드로클로라이드/하이드록시프로필 메틸셀룰로스의 혼합물을, 교반하면서 물(9.4kg)에 서서히 첨가하여 현탁액을 형성하였다. 상기 현탁액을 12℃로 냉각시켰고, 냉각된 현탁액을 하기 혼합 조건들 하에 3사이클 동안 혼합하였다: 최대 속도의 100%로의 교반기 및 균질화기를 이용한 고 전단 혼합 2분, 이어서, 최대 속도의 100%로의 교반기만을 이용한 혼합 120분. 상기 현탁액을 최대 속도의 100%로의 교반기를 이용하여 12℃에서 추가의 9시간 동안 혼합하였다. 상기 현탁액에 L-시스테인 하이드로클로라이드 1수화물(0.216kg)을 교반하면서 가하였다. 상기 현탁액을, 최대 속도의 100%로의 교반기를 이용하여 추가의 20분 동안 혼합하였고, 이어서, 20℃로 가열하였다.

[0637]

과립내 부형제 락토스 1수화물(90.61kg), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스의 제2 부분(하이프록셀로스 E5, 2.16kg), 크로스포비돈(POLYPLASDONE™ XL, 3.5kg), 및 이산화 규소(SYLOID®, 0.25kg)의 제1 부분을 단일 포트 프로세서에 가하였고, 10RPM에서 10분 동안 블렌딩하였다. 이어서, 과립내 부형제를 102RPM에서 추가의 5분 동안 블렌딩하였다. 이어서, 상기 기술된 바와 같이 제조된 아트라센탄 현탁액을 단일 포트 프로세서에 3.8kg/분의 평균 속도로 가하였고, 한편, 단일 포트 프로세서의 내용물은 102RPM에서 혼합하였다. 상기 현탁액 용기에 세정수(7.6kg)를 가하였고, 이어서, 세정수를 단일 포트 프로세서에 3.8kg/분의 평균 속도로 이동시켰고, 한편, 단일 포트 프로세서의 내용물을 102RPM에서 혼합하였다.

[0638]

얻어진 과립화 혼합물은, 달성된 표적 파워 중점(6.3kW)으로 30초 내지 1분 동안 고 전단 혼합으로 습윤-질량측정하였다. 과립화 혼합물은, 75℃로 온도 유지된 단일 포트 프로세서 보울을 이용하여 15mbar 미만의 진공 하에, 0.7% 내지 1.8%의 건조 수분 측정에 대한 손실이 달성될 때까지 건조시켰다. COMIL®을 이용하여 과립화 혼합물을 밀링하여 250µm(d90) 및 100µm(d50)표적 입자 크기 분포를 달성하였다.

[0639]

과립의 부형제 글리세롤 베헤네이트(COMPRITOL®, 1.5kg) 및 이산화 규소의 제2 부분(SYLOID®, 0.25kg)을 단일

포트 프로세서에 가하였고, 과립의 부형제 및 밀링된 과립화 혼합물을 10RPM으로 10분 동안 블렌딩하였다. 상기 블렌드를 압축하여 120mg의 중량 및 40N보다 크거나 40N과 동일한 경도를 갖는 정제 코어를 제조하였다. 정제 코팅 용액으로서 사용하기 위해 9.7% HPMC 및 0.3% 폴리에틸렌 글리콜 1450을 함유하는 수용액을 제조하였다. 정제 코어를 충분한량의 코팅 용액으로 코팅하여 3%의 중량 증가 및 123.6mg의 표적 정제 중량을 제공하였다.

[0640]

0.50mg 페이즈 III 정제(즉, 실시예 10의 표 10-B에 상응하는 정제)는, 적절히 조정된 아트라센탄 모노하이드로클로라이드, L-시스테인 하이드로클로라이드 1수화물, 및 락토스 1수화물의 양(즉, 0.50mg 페이즈 III 정제의 각각의 배치에 사용되는 아트라센탄 모노하이드로클로라이드의 양은 0.449kg이다)을 갖는 상기 기술된 0.75mg 페이즈 III 정제의 배치와 유사한 방식으로 제조할 수 있다.

[0641]

* * * * *

[0642]

상기 인용된 모든 참조문헌(특허 및 비-특허)는 본 특허 출원에 인용에 의해 포함된다. 이들 참조문헌의 논의는 이들의 저자에 의해 이루어진 주장을 단지 요약하는 것으로만 의도된다. 임의의 참조문헌(또는 임의의 참조문헌의 일부)이 관련 선행 기술(또는 모든 선행 기술)이라는 승인은 이루어지지 않는다. 출원인들은, 인용된 참조문헌의 정확성 및 타당성을 쟁립지할 권리를 갖는다.