



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0131238
 (43) 공개일자 2015년11월24일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>A61K 9/20</i> (2006.01) <i>A61K 31/40</i> (2006.01) <i>A61K 31/519</i> (2006.01) <i>A61K 45/06</i> (2006.01) <i>A61K 9/00</i> (2006.01) <i>A61K 9/28</i> (2006.01) <i>A61K 9/48</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류 <i>A61K 9/2018</i> (2013.01) <i>A61K 31/40</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2015-7029051</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2014년03월12일 심사청구일자 2015년10월13일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2015년10월13일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/IB2014/059689</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2014/147526 국제공개일자 2014년09월25일</p> <p>(30) 우선권주장 61/802,479 2013년03월16일 미국(US) (뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인 화이자 인코포레이티드 미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235</p> <p>(72) 발명자 헤르비그, 스콧 맥스 미국 06333 코네티컷주 이스트 라임 헤리티지 로드 39 크리쉬나스와미, 스리람 미국 06333 코네티컷주 이스트 라임 플럼 힐 로드 29 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인 양영준, 김영</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 114 항

(54) 발명의 명칭 **토파시티닙 경구용 지속 방출 투여 형태**

(57) 요약

본 발명은, 토파시티닙 및 그의 제약상 허용되는 염의 경구용 지속 방출 제제에 관한 것이다. 본원에 기재된 제제는 바람직한 약동학적 특징을 갖는다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/519 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 9/0004 (2013.01)
A61K 9/2054 (2013.01)
A61K 9/2086 (2013.01)
A61K 9/2866 (2013.01)
A61K 9/4891 (2013.01)

(30) 우선권주장

61/864,059 2013년08월09일 미국(US)
61/934,428 2014년01월31일 미국(US)

(72) 발명자

쿠쉬너 이브, 조셉

미국 02808 로드아일랜드주 브래드포드 비취우드
할로우 29

람바, 마니샤

미국 06385 코네티컷주 워터포드 지오반니 드라이
브 8

스톡, 토마스 씨.

미국 19425 펜실베이니아주 체스터 스프링스 찬탈
리 레인 1703

명세서

청구범위

청구항 1

토파시티닙, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하고, 지속 방출 투여 형태이며, 대상체에게 투여시에 투여에 따른 혈장 농도 대 시간 곡선 하의 평균 면적이 투여된 토파시티닙 1 mg 당 약 27 ng-hr/mL 내지 투여된 토파시티닙 1 mg 당 약 42 ng-hr/mL이고, 기하학적 평균 혈장 C_{max} 대 C_{min} 의 비율이 약 10 내지 약 100인, 1일 1회 제약 투여 형태.

청구항 2

제1항에 있어서, 기하학적 평균 혈장 C_{max} 대 C_{min} 의 비율이 약 20 내지 약 40인 제약 투여 형태.

청구항 3

제2항에 있어서, 기하학적 평균 혈장 C_{max} 대 C_{min} 의 비율이 약 20 내지 약 30인 제약 투여 형태.

청구항 4

제1항에 있어서, 약 10 mg 내지 약 12 mg의 토파시티닙을 포함하는 제약 투여 형태.

청구항 5

제4항에 있어서, 11 mg의 토파시티닙을 포함하는 제약 투여 형태.

청구항 6

제1항에 있어서, 약 20 mg 내지 약 24 mg의 토파시티닙을 포함하는 제약 투여 형태.

청구항 7

제6항에 있어서, 22 mg의 토파시티닙을 포함하는 제약 투여 형태.

청구항 8

제1항에 있어서, 대상체가 24시간 투여 간격에 걸쳐 약 6 내지 약 15시간의 약 17 ng/ml 초과와 단일, 연속 시간 및 약 9 내지 약 18시간의 약 17 ng/ml 미만의 단일, 연속 시간을 갖는 것인 제약 투여 형태.

청구항 9

제8항에 있어서, 대상체가 약 6 내지 약 9시간의 약 17 ng/ml 초과와 단일, 연속 시간을 갖는 것인 제약 투여 형태.

청구항 10

제8항에 있어서, 대상체가 약 15 내지 약 18시간의 약 17 ng/ml 미만의 단일, 연속 시간을 갖는 것인 제약 투여 형태.

청구항 11

제8항에 있어서, 대상체가 약 11 내지 약 15시간의 약 17 ng/ml 초과와 단일, 연속 시간을 갖는 것인 제약 투여 형태.

청구항 12

제8항에 있어서, 대상체가 약 9 내지 약 13시간의 약 17 ng/ml 미만의 단일, 연속 시간을 갖는 것인 제약 투여 형태.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 투여된 토파시티닙 1 mg 당 약 3 ng/mL 내지 약 6 ng/mL의 평균 최대 혈장 농도 (C_{max})를 갖는 것인 제약 투여 형태.

청구항 14

토파시티닙, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하고, 지속 방출 투여 형태이며, 대상체에게 경구 투여시에 투여된 토파시티닙 1 mg 당 약 0.3 ng/mL 미만의 평균 정상-상태 최소 혈장 농도 (C_{min})를 갖는 것인, 1일 1회 제약 투여 형태.

청구항 15

토파시티닙, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하고, 지속 방출 투여 형태이며, 대상체에게 경구 투여시에 혈장 농도 대 시간 곡선 하의 면적의 평균 급식/금식 비율이 약 0.7 내지 약 1.4이고, 최대 혈장 농도 (C_{max})의 평균 급식/금식 비율이 약 0.7 내지 약 1.4인, 1일 1회 제약 투여 형태.

청구항 16

토파시티닙, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하고, 지속 방출 투여 형태이며, 표준 USP 회전 패들 장치에서 37°C에서 900 mL의 0.05 M pH 6.8 인산칼륨 완충액을 포함하는 시험 매질에 첨가 시, 또한 패들이 50 rpm으로 회전시에 1시간 내에 30% 이하의 약물, 및 2.5시간 내에 35% 이상 75% 이하의 약물, 및 5시간 내에 75% 이상의 토파시티닙이 용해되는 것인, 제약 투여 형태.

청구항 17

토파시티닙, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하고, 지속 방출 투여 형태이며, 대상체에게 경구 투여시에 즉시 방출 제제 BID로서 투여된 등량의 토파시티닙의 AUC의 80% 내지 125% 범위의 AUC를 제공하고, 약 10 내지 약 100의 기하학적 평균 혈장 C_{max} 대 C_{min} 의 비율을 제공하는 것인, 1일 1회 제약 투여 형태.

청구항 18

제17항에 있어서, AUC 범위가 90% 내지 110%이고, 기하학적 평균 혈장 농도 C_{max} 대 C_{min} 이 약 20 내지 약 40인 제약 투여 형태.

청구항 19

제18항에 있어서, 기하학적 평균 혈장 농도 C_{max} 대 C_{min} 이 약 20 내지 약 30인 제약 투여 형태.

청구항 20

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 경구 투여시에 정상 상태에서 즉시 방출 제제 BID로서 투여된 토파시티닙의 평균 혈장 C_{max} 의 70% 내지 125% 범위의 평균 혈장 C_{max} 를 제공하는 제약 투여 형태.

청구항 21

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 경구 투여시에 24시간 기간에 걸쳐 즉시 방출 제제 BID로서 투여된 토파시티닙의 휴약기의 80% 내지 110% 범위의 휴약기를 제공하는 제약 투여 형태.

청구항 22

제17항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태가 약 10 mg 내지 약 12 mg의 토파시티닙을 포함하며, 즉시 방출 제제 BID로서 투여된 등량의 토파시티닙이 5 mg인 제약 투여 형태.

청구항 23

제22항에 있어서, 11 mg의 토파시티닙을 포함하는 제약 투여 형태.

청구항 24

제17항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태가 약 20 mg 내지 약 24 mg의 토파시티닙을 포함하며, 즉시 방출 제제 BID로서 투여된 등량의 토파시티닙이 10 mg인 제약 투여 형태.

청구항 25

제24항에 있어서, 22 mg의 토파시티닙을 포함하는 제약 투여 형태.

청구항 26

제22항 또는 제23항에 있어서, 24시간 기간에 걸쳐 휴약기가 약 15 내지 약 18시간인 제약 투여 형태.

청구항 27

제24항 또는 제25항에 있어서, 24시간 기간에 걸쳐 휴약기가 약 9 내지 약 13시간인 제약 투여 형태.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 토파시티닙, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유하는 코어, 및 실질적으로 수-불용성 중합체를 포함하는 반-투과성 막 코팅을 추가로 포함하는 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 29

제28항에 있어서, 주로 삼투압에 의해 토파시티닙을 전달하는 지속 방출 투여 형태.

청구항 30

제28항에 있어서, 상기 투여 형태의 전달 시스템이 압출성 코어 시스템, 팽윤성 코어 시스템, 및 비대칭 막 기술로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 지속 방출 투여 형태.

청구항 31

제28항에 있어서, 상기 수 불용성 중합체가 셀룰로스 유도체를 포함하는 것인 지속 방출 투여 형태.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 셀룰로스 유도체가 셀룰로스 아세테이트인 지속 투여 형태.

청구항 33

제28항에 있어서, 코팅이 2000 내지 100,000 달톤의 평균 분자량을 갖는 수용성 중합체를 추가로 포함하는 것인 지속 방출 투여 형태.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 수용성 중합체가 수용성 셀룰로스 유도체, 아카시아, 텍스트린, 구아 검, 말토텍스트린, 알긴산나트륨, 전분, 폴리아크릴레이트, 및 폴리비닐 알콜로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 지속 방출 투여 형태.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 수용성 셀룰로스 유도체가 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 또는 히드록시에틸셀룰로스를 포함하는 것인 지속 방출 투여 형태.

청구항 36

제28항에 있어서, 코어가 당을 포함하는 것인 지속 방출 투여 형태.

청구항 37

제36항에 있어서, 당이 소르비톨인 지속 방출 투여 형태.

청구항 38

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 토파시티닙이, 확산에 의해 토파시티닙을 방출시키는 매트릭스 내에 포매되어 있는 것인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 39

제38항에 있어서, 매트릭스의 외부 표면의 일부가 불투과성 코팅으로 피복되고, 외부 표면의 나머지는 피복되지 않은 것인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 40

제39항에 있어서, 투여 형태가 정제 형태이고, 피복되지 않은 표면이 불투과성 코팅을 통한 개구 형태인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 41

제40항에 있어서, 투여 형태가 정제 형태이고, 피복되지 않은 표면이 전체 정제를 통해 침투하는 통로 형태인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 42

제40항에 있어서, 투여 형태가 정제 형태이고, 피복되지 않은 표면이 상기 불투과성 코팅을 통한 하나 이상의 슬릿 형태 또는 이로부터 제거된 하나 이상의 스트립 형태인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 43

제38항에 있어서, 투여 형태의 매트릭스가 토파시티닙 방출 기간 동안 실질적으로 온전한 상태로 남아있는 것인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 44

제38항에 있어서, 매트릭스 물질을 포함하는 제약상 허용되는 담체가 왁스, 장쇄 알콜, 지방산 에스테르, 글리콜화 지방산 에스테르, 포스포글리세리드, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 장쇄 카르복실산, 당 알콜, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 45

제39항에 있어서, 상기 매트릭스의 외부 표면이 장용 코팅으로 피복된 것인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 46

제38항에 있어서, 매트릭스가 용융-응고된 코어로서 형성된 것인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 47

제38항에 있어서, 투여 형태의 매트릭스가 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는 것인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 48

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 토파시티닙이 침식에 의해 토파시티닙을 방출시키는 매트릭스 내에 포매되어 있는 것인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 49

제48항에 있어서, 투여 형태의 매트릭스가 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는 것인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 50

제48항에 있어서, 투여 형태의 매트릭스가 폴리 (에틸렌 옥시드)를 포함하는 것인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 51

제48항에 있어서, 투여 형태의 매트릭스가 폴리아크릴산을 포함하는 것인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 52

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 토파시티닙의 저장소가 확산에 의한 토파시티닙의 방출 속도를 제한하는 막 내에 케이싱되어 있는 것인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 53

제52항에 있어서, 막으로 코팅된 정제 형태인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 54

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 확산에 의한 토파시티닙의 방출 속도를 제한하는 막으로 독립적으로 코팅된 입자를 포함하는 다중입자 형태인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 55

면역 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 지속 방출 제약 투여 형태를 이러한 장애의 치료에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 장애를 치료하는 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, 면역 장애가 기관 이식, 이종 기관 이식, 루푸스, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 건선, I형 당뇨병 및 당뇨병 합병증, 암, 천식, 아토피성 피부염, 자가면역 갑상선 질환, 궤양성 결장염, 강직성 척추염, 소아기 특발성 관절염, 크론병, 건선성 관절염, 알츠하이머병, 및 백혈병으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 면역 장애가 기관 이식, 류마티스 관절염, 건선, 건선성 관절염, 궤양성 결장염, 강직성 척추염, 소아기 특발성 관절염, 및 크론병으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 58

제55항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 포유류 면역계를 조절하는 하나 이상의 추가의 작용제 또는 항염증제를 추가로 포함하는 방법.

청구항 59

제58항에 있어서, 추가의 작용제가 비-생물학적 DMARD, 메토티렉세이트, 글루코코르티코이드, 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 레플루노미드, 비-스테로이드성 항염증 약물, 6-메르캅토피린, 아자티오프린, 술폰살라진, 및 5-아미노살리실레이트 약물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 추가의 작용제가 비-생물학적 DMARD 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 61

제59항에 있어서, 추가의 작용제가 메토티렉세이트인 방법.

청구항 62

아테롬성동맥경화증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 지속 방출 제약 투여 형태를 아테롬성동맥경화증의 치료에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 아테롬성동맥경화증

을 치료하는 방법

청구항 63

제62항에 있어서, HMG-CoA 리덕타제 억제제를 추가로 포함하는 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, HMG-CoA 리덕타제 억제제가 아토르바스타틴 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 65

토파시티닙, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하고, 지속 방출 투여 형태이며, 대상체에게 투여시에 투여에 따른 혈장 농도 대 시간 곡선 하의 평균 면적이 투여된 토파시티닙 1 mg 당 약 17 ng-hr/mL 내지 투여된 토파시티닙 1 mg 당 약 42 ng-hr/mL이고, 기하학적 평균 혈장 C_{max} 대 C_{min} 의 비율이 약 10 내지 약 100인, 1일 1회 제약 투여 형태.

청구항 66

제65항에 있어서, 기하학적 평균 혈장 C_{max} 대 C_{min} 의 비율이 약 20 내지 약 40인 제약 투여 형태.

청구항 67

제66항에 있어서, 기하학적 평균 혈장 C_{max} 대 C_{min} 의 비율이 약 20 내지 약 30인 제약 투여 형태.

청구항 68

제65항에 있어서, 약 10 mg 내지 약 12 mg의 토파시티닙을 포함하는 제약 투여 형태.

청구항 69

제68항에 있어서, 11 mg의 토파시티닙을 포함하는 제약 투여 형태.

청구항 70

제65항에 있어서, 약 20 mg 내지 약 24 mg의 토파시티닙을 포함하는 제약 투여 형태.

청구항 71

제70항에 있어서, 22 mg의 토파시티닙을 포함하는 제약 투여 형태.

청구항 72

제65항에 있어서, 대상체가 24시간 투여 간격에 걸쳐 약 6 내지 약 15시간의 약 17 ng/ml 초과와 단일, 연속 시간 및 약 9 내지 약 18시간의 약 17 ng/ml 미만의 단일, 연속 시간을 갖는 것인 제약 투여 형태.

청구항 73

제72항에 있어서, 대상체가 약 6 내지 약 9시간의 약 17 ng/ml 초과와 단일, 연속 시간을 갖는 것인 제약 투여 형태.

청구항 74

제72항에 있어서, 대상체가 약 15 내지 약 18시간의 약 17 ng/ml 미만의 단일, 연속 시간을 갖는 것인 제약 투여 형태.

청구항 75

제72항에 있어서, 대상체가 약 11 내지 약 15시간의 약 17 ng/ml 초과와 단일, 연속 시간을 갖는 것인 제약 투여 형태.

청구항 76

제72항에 있어서, 대상체가 약 9 내지 약 13시간의 약 17 ng/ml 미만의 단일, 연속 시간을 갖는 것인 제약 투여 형태.

청구항 77

제65항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 투여된 토파시티닙 1 mg 당 약 3 ng/mL 내지 약 6 ng/mL의 평균 최대 혈장 농도 (C_{max})를 갖는 것인 제약 투여 형태.

청구항 78

제65항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 토파시티닙, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유하는 코어, 및 실질적으로 수-불용성 중합체를 포함하는 반-투과성 막 코팅을 추가로 포함하는 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 79

제78항에 있어서, 주로 삼투압에 의해 토파시티닙을 전달하는 지속 방출 투여 형태.

청구항 80

제78항에 있어서, 상기 투여 형태의 전달 시스템이 압출성 코어 시스템, 팽윤성 코어 시스템, 및 비대칭 막 기술로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 지속 방출 투여 형태.

청구항 81

제78항에 있어서, 상기 수 불용성 중합체가 셀룰로스 유도체를 포함하는 것인 지속 방출 투여 형태.

청구항 82

제81항에 있어서, 상기 셀룰로스 유도체가 셀룰로스 아세테이트인 지속 방출 투여 형태.

청구항 83

제78항에 있어서, 코팅이 2000 내지 100,000 달톤의 평균 분자량을 갖는 수용성 중합체를 추가로 포함하는 것인 지속 방출 투여 형태.

청구항 84

제83항에 있어서, 상기 수용성 중합체가 수용성 셀룰로스 유도체, 아카시아, 텍스트린, 구아 검, 말토텍스트린, 알긴산나트륨, 전분, 폴리아크릴레이트, 및 폴리비닐 알콜로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 지속 방출 투여 형태.

청구항 85

제84항에 있어서, 상기 수용성 셀룰로스 유도체가 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 또는 히드록시에틸셀룰로스를 포함하는 것인 지속 방출 투여 형태.

청구항 86

제78항에 있어서, 코어가 당을 포함하는 것인 지속 방출 투여 형태.

청구항 87

제86항에 있어서, 당이 소르비톨인 지속 방출 투여 형태.

청구항 88

제65항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 토파시티닙이, 확산에 의해 토파시티닙을 방출시키는 매트릭스 내에 포매되어 있는 것인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 89

제88항에 있어서, 매트릭스의 외부 표면의 일부가 불투과성 코팅으로 피복되고, 외부 표면의 나머지는 피복되지 않은 것인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 90

제89항에 있어서, 투여 형태가 정제 형태이고, 피복되지 않은 표면이 불투과성 코팅을 통한 개구 형태인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 91

제90항에 있어서, 투여 형태가 정제 형태이고, 피복되지 않은 표면이 전체 정제를 통해 침투하는 통로 형태인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 92

제90항에 있어서, 투여 형태가 정제 형태이고, 피복되지 않은 표면이 상기 불투과성 코팅을 통한 하나 이상의 슬릿 형태 또는 이로부터 제거된 하나 이상의 스트립 형태인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 93

제88항에 있어서, 투여 형태의 매트릭스가 토파시티닙 방출 기간 동안 실질적으로 온전한 상태로 남아있는 것인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 94

제88항에 있어서, 매트릭스 물질을 포함하는 제약상 허용되는 담체가 왁스, 장쇄 알콜, 지방산 에스테르, 글리콜화 지방산 에스테르, 포스포글리세리드, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 장쇄 카르복실산, 당 알콜, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 95

제89항에 있어서, 상기 매트릭스의 외부 표면이 장용 코팅으로 피복된 것인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 96

제88항에 있어서, 매트릭스가 용융-응고된 코어로서 형성된 것인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 97

제88항에 있어서, 투여 형태의 매트릭스가 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는 것인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 98

제65항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 토파시티닙이 침식에 의해 토파시티닙을 방출시키는 매트릭스 내에 포매되어 있는 것인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 99

제98항에 있어서, 투여 형태의 매트릭스가 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는 것인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 100

제98항에 있어서, 투여 형태의 매트릭스가 폴리(에틸렌 옥사이드)를 포함하는 것인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 101

제98항에 있어서, 투여 형태의 매트릭스가 폴리아크릴산을 포함하는 것인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 102

제65항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 토파시티닙의 저장소가 확산에 의한 토파시티닙의 방출 속도를 제한하는 막 내에 케이싱되어 있는 것인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 103

제102항에 있어서, 막으로 코팅된 정제 형태인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 104

제65항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 확산에 의한 토파시티닙의 방출 속도를 제한하는 막으로 독립적으로 코팅된 입자를 포함하는 다중입자 형태인 지속 방출 제약 투여 형태.

청구항 105

면역 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 제65항 내지 제77항 중 어느 한 항의 지속 방출 제약 투여 형태를 이러한 장애의 치료에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 장애를 치료하는 방법.

청구항 106

제105항에 있어서, 면역 장애가 기관 이식, 이종 기관 이식, 루푸스, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 건선, I형 당뇨병 및 당뇨병 합병증, 암, 천식, 아토피성 피부염, 자가면역 갑상선 질환, 췌양성 결장염, 강직성 척추염, 소아기 특발성 관절염, 크론병, 건선성 관절염, 알츠하이머병, 및 백혈병으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 107

제106항에 있어서, 면역 장애가 기관 이식, 류마티스 관절염, 건선, 건선성 관절염, 췌양성 결장염, 강직성 척추염, 소아기 특발성 관절염, 및 크론병으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 108

제105항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 포유류 면역계를 조절하는 하나 이상의 추가의 작용제 또는 항염증제를 추가로 포함하는 방법.

청구항 109

제108항에 있어서, 추가의 작용제가 비-생물학적 DMARD, 메토틱렉세이트, 글루코코르티코이드, 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 레플루노미드, 비-스테로이드성 항염증 약물, 6-메르캅토피린, 아자티오프린, 술폰살라진, 및 5-아미노살리실레이트 약물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 110

제109항에 있어서, 추가의 작용제가 비-생물학적 DMARD 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 111

제109항에 있어서, 추가의 작용제가 메토틱렉세이트인 방법.

청구항 112

아테롬성동맥경화증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 제65항 내지 제77항 중 어느 한 항의 지속 방출 제약 투여 형태를 아테롬성동맥경화증의 치료에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 아테롬성동맥경화증을 치료하는 방법

청구항 113

제112항에 있어서, HMG-CoA 리덕타제 억제제를 추가로 포함하는 방법.

청구항 114

제113항에 있어서, HMG-CoA 리덕타제 억제제가 아토르바스타틴 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

발명의 설명

기술 분야

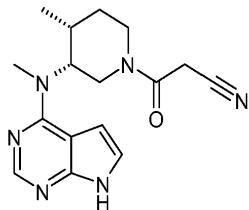
[0001]

본 발명은, 단백질 키나제, 예컨대 효소 야누스 키나제(Janus Kinase, JAK)의 억제제로서 유용한, 또한 그 자체로 기관 이식, 이종 기관 이식, 루푸스, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 건선, 건선성 관절염, I형 당뇨병 및 당뇨병 합병증, 암, 천식, 아토피성 피부염, 자가면역 갑상선 질환, 케양성 결장염, 강직성 척추염, 소아기 특발성 관절염, 크론병(Crohn's disease), 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 백혈병, 및 면역억제가 바람직한 다른 징후에 대한 면역억제제로서 유용한 요법제인 3-((3R,4R)-4-메틸-3-[메틸-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아미노]-피페리딘-1-일)-3-옥소프로피오니트릴 (이하에서는, 토파시티닙)의 경구용 지속 방출 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 토파시티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 지속 방출 제제를 제공한다. 본원에 기재된 제제는 바람직한 약동학적 특징을 갖는다. 그 예는, AUC, C_{max}, 용량-조정된 AUC, 용량-조정된 C_{max}, 및 급식/급식 AUC 및 C_{max} 비율을 포함한다.

배경 기술

[0002]

토파시티닙, 3-((3R,4R)-4-메틸-3-[메틸-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아미노]-피페리딘-1-일)-3-옥소프로피오니트릴은 화학식 C₁₆H₂₀N₆O 및 하기 구조식을 갖는다.



[0003]

[0004]

용어 "토파시티닙"은, 본원에서 달리 지시되지 않는 한, 화합물의 임의의 제약상 허용되는 형태 및 염을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 토파시티닙은 결정질 또는 비결정질 형태로 존재할 수 있다. 토파시티닙, 토파시티닙의 염, 토파시티닙의 합성 방법, 토파시티닙의 특정 다형체, 및 토파시티닙의 특정 용도가 WO 01/42246, WO 02/096909, 및 WO 03/048162에 개시되어 있다.

[0005]

토파시티닙은 일반적으로, 단백질 키나제, 예컨대 효소 야누스 키나제 (JAK)의 억제제로서 유용하고, 그 자체로 기관 이식, 이종 기관 이식, 루푸스, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 건선, 건선성 관절염, I형 당뇨병 및 당뇨병 합병증, 암, 천식, 아토피성 피부염, 자가면역 갑상선 질환, 케양성 결장염, 크론병, 알츠하이머병, 백혈병 및 면역억제가 바람직한 다른 징후에 대한 면역억제제로서 유용한 요법제인 것으로 공지되어 있다.

[0006]

토파시티닙은 5 mg 내지 10 mg 범위의 용량으로 BID (1일 2회) 투여되는 즉시 방출 정제 형태로서 개발되고 있다. 토파시티닙은, 토파시티닙의 시트레이트 염으로서, 상표명 켈얀즈(XELJANZ)TM로 미국에서 승인되어 있다. 토파시티닙의 제약 투여 형태는 공지되어 있고, WO 01/42246, WO 02/096909, 및 WO 03/048162에 기재되어 있다. 추가로, WO 2012/100949는 토파시티닙의 조절 방출 제제를 기재하도록 의도된 것이다. WO 2012/100949에서는 토파시티닙이 조절 방출 제제로 제제화될 수 있다고 언급되어 있지만, 바람직한 약동학적 특징은 개시되어 있지 않다.

[0007]

상업적 즉시 방출 정제 투여 형태는 대상체에게 토파시티닙의 효과적인 혈액 수준 (24시간 기간에 걸친 토파시티닙의 평균 혈장 농도, C_{ave}로 나타내어짐)을 제공하지만, 토파시티닙의 지속-방출 투여 형태로는 일관된 치료 효과를 유지하면서 투여 횟수를 1일 1회 (QD)로 감소시켜, 편의성을 향상시키고 가능하게는 순응성을 개선시키는 것이 가능하다.

[0008]

지속-방출 투여 형태는 전형적으로, 안정성 및 내약성(tolerability) 프로파일의 개선을 위해, 1) 투여 간격 동안 혈장 농도의 변동 (즉, 투여 기간 동안 최소 혈장 농도, C_{min,ss}에 대한 최대 혈장 농도, C_{max,ss}의 비율), 및

2) 요망되는 치료 효과를 달성하기 위해 필요한 약물의 양을 최소화하도록, 가능한 한 긴 방출 지속기간을 제공하도록 디자인된다. 예를 들어, WO 2012/100949는, 토파시티닙이 균일한 농도로 비교적 장기간에 걸쳐 점차 방출되어 환자에서의 혈액 수준 변동이 거의 없게 하는 이점을 갖는 토파시티닙의 조절 방출 제제를 기재하도록 의도된 것이다.

[0009] 그러나, 놀랍게도, 방출 지속기간이 연장됨에 따라 토파시티닙의 생체이용률이 감소되고, 이로써 대상체에게 효과적인 혈액 수준을 제공하기 위해 지속 방출 투여 형태에서는 증가된 양의 토파시티닙이 투여될 필요가 있는 것으로 나타났다.

[0010] 추가로, BID 즉시 방출 정제의 약동학적 프로파일은, 투여 간격 동안, 최소 혈장 농도, $C_{min,ss}$ 에 대한 최대 혈장 농도, $C_{max,ss}$ 의 비율과 흡수된 총 약물의 조합으로 인한, JAK1/3 이중이량체 신호전달에 대한 IC_{50} 미만에서의 24 시간 기간 동안의 기간 ("휴약기(Drug Holiday)")을 함유한다. 토파시티닙은 인간 계통에서 다른 키나제에 대한 높은 선택도를 갖는 키나제의 야누스 키나제 (JAK) 패밀리에 선택적 억제제이다. 키나제 검정에서, 토파시티닙은 JAK1, JAK2, JAK3을, 또한 보다 낮은 정도로 티로신 키나제 (TyK2)를 억제한다. JAK 키나제가 짝을 이루어 신호전달하는 세포 구성에서, 토파시티닙은 인터루킨 (IL)-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21, 및 I 및 II형 인터페론을 포함한 JAK3 및/또는 JAK1을 통해 신호전달하는 시토카인을 우세하게는 억제한다. 이들 시토카인은 전-염증성이고, 림프구 기능에 대해 필수적이다. 따라서, 이들의 신호전달 억제는 면역 반응의 다중 측면의 조절을 일으킬 수 있다. JAK3 및/또는 JAK1을 통한 신호전달의 과도 억제는 신체의 면역계를 손상시킬 수 있다.

[0011] 놀랍게도, 24시간 기간 동안 JAK1/3 신호전달에 대한 IC_{50} 에 대하여 토파시티닙의 휴약기는 지속 방출 투여 형태로부터의 방출 지속기간이 연장됨에 따라 증가하는 것으로 나타났다. 따라서, 토파시티닙을 함유하는, 선행 기술에 기재된 바와 같은, 지속 방출 투여 형태는, 선행 기술에 기재된 바와 같이, 지속 방출 투여 형태에 의해 나타나는 토파시티닙의 감소된 혈장 농도로 인해, BID 즉시 방출 정제의 PK 프로파일에 필적하는 휴약기 기간을 제공하지 않는다. 따라서, 놀랍게도, 토파시티닙의 1일-1회 투여에 대한 최적의 PK 프로파일 (즉, 최대 혈장 농도의 수준 상승을 피하면서 최적의 노출 및 최적의 $C_{max,ss}/C_{min,ss}$ 비율)을 제공하기 위해서는, 지속 방출의 보다 짧은 지속기간을 갖는 투여 형태가 바람직한 것으로 나타났다. 또한 놀랍게도, 대상체에서의 효과적인 혈액 수준을 제공하면서 대상체에게 투여되는 토파시티닙의 총 용량을 최소화하기 위해서는, 지속 방출의 보다 짧은 지속기간을 갖는 투여 형태가 바람직한 것으로 나타났다.

발명의 내용

[0012] **발명의 요약**

[0013] 본 발명은, 항염증 및 자가면역 질환, 및 특히 류마티스 관절염 (RA)의 치료를 위한 토파시티닙의 경구용 지속 방출 조성물에 관한 것이다. 토파시티닙의 지속 방출은, 삼투 투여 형태, 매트릭스 투여 형태, 다중입자 투여 형태, 위 체류 투여 형태, 및 박동성 투여 형태의 사용을 포함하나 이에 제한되지는 않는 제약 업계에 공지된 임의의 수단에 의해 달성될 수 있다.

[0014] 본 발명은, 토파시티닙, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하고, 지속 방출 투여 형태이며, 대상체에게 투여시에 투여에 따른 혈장 농도 대 시간 곡선 하의 평균 면적이 투여된 토파시티닙 1 mg 당 약 27 ng-hr/mL 내지 투여된 토파시티닙 1 mg 당 약 42 ng-hr/mL이고, 기하학적 평균 혈장 C_{max} 대 C_{min} 의 비율이 약 10 내지 약 100, 바람직하게는 기하학적 평균 혈장 C_{max} 대 C_{min} 의 비율이 약 20 내지 약 40, 또한 더욱 바람직하게는 약 20 내지 약 30인 1일 1회 제약 투여 형태를 제공한다. 제약 투여 형태는 약 10 mg 내지 약 12 mg의 토파시티닙, 바람직하게는 11 mg의 토파시티닙을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 제약 투여 형태는 약 20 내지 약 24 mg의 토파시티닙, 바람직하게는 22 mg의 토파시티닙을 포함할 수 있다. 본 발명의 제약 투여 형태는 또한, 대상체에게 24시간 투여 간격에 걸쳐 약 6 내지 약 15시간의 약 17 ng/ml 초과와 단일, 연속 시간 및 약 9 내지 약 18시간의 약 17 ng/ml 미만의 단일, 연속 시간을 제공한다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 대상체는 약 6 내지 약 9시간의 약 17 ng/ml 초과와 단일, 연속 시간을 갖는다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 대상체는 약 15 내지 약 18시간의 약 17 ng/ml 미만의 단일, 연속 시간을 갖는다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 대상체는 약 11 내지 약 15시간의 약 17 ng/ml 초과와 단일, 연속 시간을 갖는다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 대상체는 약 9 내지 약 13시간의 약 17 ng/ml 미만의 단일, 연속 시간을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 제약 투여 형태는 투여된 토파시티닙 1 mg 당 약 3 ng/mL 내지 약 6 ng/mL의 평균

최대 혈장 농도 (C_{max})를 갖는 대상체를 제공할 수 있다.

- [0015] 본 발명은 또한, 토파시티닙, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하고, 지속 방출 투여 형태이며, 대상체에게 투여시에 투여에 따른 혈장 농도 대 시간 곡선 하의 평균 면적이 투여된 토파시티닙 1 mg 당 약 17 ng-hr/mL 내지 투여된 토파시티닙 1 mg 당 약 42 ng-hr/mL이고, 기하학적 평균 혈장 C_{max} 대 C_{min} 의 비율이 약 10 내지 약 100, 바람직하게는 기하학적 평균 혈장 C_{max} 대 C_{min} 의 비율이 약 20 내지 약 40, 또한 더욱 바람직하게는 약 20 내지 약 30인 1일 1회 제약 투여 형태를 제공한다. 제약 투여 형태는 약 10 mg 내지 약 12 mg의 토파시티닙, 바람직하게는 11 mg의 토파시티닙을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 제약 투여 형태는 약 20 내지 약 24 mg의 토파시티닙, 바람직하게는 22 mg의 토파시티닙을 포함할 수 있다. 본 발명의 제약 투여 형태는 또한, 대상체에게 24시간 투여 간격에 걸쳐 약 6 내지 약 15시간의 약 17 ng/ml 초과와 단일, 연속 시간 및 약 9 내지 약 18시간의 약 17 ng/ml 미만의 단일, 연속 시간을 제공한다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 대상체는 약 6 내지 약 9시간의 약 17 ng/ml 초과와 단일, 연속 시간을 갖는다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 대상체는 약 15 내지 약 18시간의 약 17 ng/ml 미만의 단일, 연속 시간을 갖는다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 대상체는 약 11 내지 약 15시간의 약 17 ng/ml 초과와 단일, 연속 시간을 갖는다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 대상체는 약 9 내지 약 13시간의 약 17 ng/ml 미만의 단일, 연속 시간을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 제약 투여 형태는 투여된 토파시티닙 1 mg 당 약 3 ng/mL 내지 약 6 ng/mL의 평균 최대 혈장 농도 (C_{max})를 갖는 대상체를 제공할 수 있다.
- [0016] 본 발명은 추가로, 토파시티닙, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하고, 지속 방출 투여 형태이며, 대상체에게 경구 투여시에 투여된 토파시티닙 1 mg 당 약 0.3 ng/mL 미만의 평균 정상-상태 최소 혈장 농도 (C_{min})를 갖는 1일 1회 제약 투여 형태를 제공한다.
- [0017] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은, 토파시티닙, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하고, 지속 방출 투여 형태이며, 대상체에게 경구 투여시에 혈장 농도 대 시간 곡선 하의 면적의 평균 급식/금식 비율이 약 0.7 내지 약 1.4이고, 최대 혈장 농도 (C_{max})의 평균 급식/금식 비율이 약 0.7 내지 약 1.4, 바람직하게는 약 0.8 내지 약 1.25인 1일 1회 제약 투여 형태를 제공한다.
- [0018] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은, 토파시티닙, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하고, 지속 방출 투여 형태이며, 표준 USP 회전 패들 장치에서 37°C에서 900 mL의 0.05 M pH 6.8 인산칼륨 완충액을 포함하는 시험 매질에 첨가시, 또한 패들이 50 rpm으로 회전시에, 1시간 내에 30% 이하의 약물, 및 2.5 시간 내에 35% 이상 75% 이하의 약물 및 5시간 내에 75% 이상의 토파시티닙; 바람직하게는 1시간 내에 25% 이하의 약물, 및 2.5시간 내에 40% 이상 70% 이하의 약물이 용해되는 것인 제약 투여 형태를 제공한다.
- [0019] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은, 토파시티닙, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하고, 지속 방출 투여 형태이며, 대상체에게 경구 투여시에 즉시 방출 제제 BID로서 투여된 토파시티닙의 양의 AUC의 80% 내지 125% 범위의 AUC를 제공하고, 약 10 내지 약 100의 기하학적 평균 혈장 C_{max} 대 C_{min} 의 비율을 제공하고, 바람직하게는 AUC가 90% 내지 110%의 범위일 수 있고, 기하학적 평균 혈장 농도 C_{max} 대 C_{min} 의 비율이 약 20 내지 약 40, 또한 더욱 바람직하게는 약 20 내지 약 30일 수 있는 제약 투여 형태를 제공한다.
- [0020] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 제약 투여 형태는 또한, 대상체에게 경구 투여시 정상 상태에서 즉시 방출 제제 BID로서 투여된 토파시티닙의 평균 혈장 C_{max} 의 70% 내지 125% 범위의 평균 혈장 C_{max} 를 제공할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 제약 투여 형태는, 대상체에게 경구 투여시 24시간 기간에 걸쳐 즉시 방출 제제 BID로서 투여된 토파시티닙의 휴약기의 80% 내지 110% 범위의 휴약기를 제공한다. 본 발명의 제약 투여 형태는 약 10 mg 내지 약 12 mg의 토파시티닙을 포함할 수 있고, 즉시 방출 제제 BID로서 투여된 등량의 토파시티닙은 5 mg이고, 바람직하게는 제약 투여 형태는 11 mg의 토파시티닙을 포함한다. 본 발명의 제약 투여 형태는 약 20 mg 내지 약 24 mg의 토파시티닙을 포함할 수 있고, 즉시 방출 제제 BID로서 투여된 등량의 토파시티닙은 10 mg이고, 바람직하게는 제약 투여 형태는 22 mg의 토파시티닙을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 제약 투여 형태는 24시간 기간에 걸쳐 약 15 내지 약 18시간의 휴약기를 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 제약 투여 형태는 24시간 기간에 걸쳐 약 9 내지 약 13시간의 휴약기를 제공한다.
- [0021] 본 발명은 또한, 이들 지속 전달 제제를 달성하기 위한 제약 조성물을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 본 발명의 지속 방출 제약 투여 형태는 토파시티닙, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유하는 코어, 및 실질적으로

수-불용성 중합체를 포함하는 반-투과성 막 코팅을 포함한다. 본 발명의 지속 방출 투여 형태는 주로 삼투압에 의해 토포시티닙을 전달할 수 있다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 지속 방출 투여 형태는 압출성 코어 시스템, 팽윤성 코어 시스템, 또는 비대칭 막 기술로 이루어진 균으로부터 선택된 전달 시스템을 포함할 수 있다.

[0022] 또 다른 실시양태에서, 수 불용성 중합체는 셀룰로스 유도체, 바람직하게는 셀룰로스 아세테이트를 포함한다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 코팅은 2000 내지 100,000 달톤의 평균 분자량을 갖는 수용성 중합체를 추가로 포함한다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 수용성 중합체는 수용성 셀룰로스 유도체, 아카시아, 텍스트린, 구아 검, 말토텍스트린, 알긴산나트륨, 전분, 폴리아크릴레이트, 및 폴리비닐 알콜로 이루어진 균으로부터 선택된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 수용성 셀룰로스 유도체는 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 또는 히드록시에틸셀룰로스를 포함한다.

[0023] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 코어는 당, 바람직하게는 소르비톨을 포함한다.

[0024] 또 다른 실시양태에서 본 발명의 지속 방출 제약 투여 형태는, 토포시티닙, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하며, 여기서 상기 토포시티닙은 확산에 의해 토포시티닙을 방출시키는 매트릭스 내에 포매되어 있다. 하나의 실시양태에서, 매트릭스의 외부 표면의 일부는 불투과성 코팅으로 피복되고, 외부 표면의 나머지는 피복되지 않는다.

[0025] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 투여 형태는 정제 형태이고, 피복되지 않은 표면은 불투과성 코팅을 통한 개구 형태이다.

[0026] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 투여 형태는 정제 형태이고, 피복되지 않은 표면은 전체 정제를 통해 침투하는 통로 형태이다.

[0027] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 투여 형태는 정제 형태이고, 피복되지 않은 표면은 상기 불투과성 코팅을 통한 하나 이상의 슬릿 형태 또는 이로부터 제거된 하나 이상의 스트립 형태이다.

[0028] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 투여 형태의 매트릭스는 토포시티닙 방출 기간 동안 실질적으로 온전한 (intact) 상태로 남아있다.

[0029] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 매트릭스 물질을 포함하는 제약상 허용되는 담체는 왁스, 장쇄 알콜, 지방산 에스테르, 글리콜화 지방산 에스테르, 포스포글리세리드, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 장쇄 카르복실산, 당 알콜, 및 이들의 혼합물로 이루어진 균으로부터 선택된다.

[0030] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 상기 매트릭스의 외부 표면은 장용 코팅으로 피복된다. 매트릭스는 용융-응고된 코어로서 형성될 수 있다.

[0031] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 투여 형태의 매트릭스는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다.

[0032] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 토포시티닙은 침식에 의해 토포시티닙을 방출시키는 매트릭스 내에 포매되어 있다.

[0033] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 투여 형태의 매트릭스는 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다.

[0034] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 투여 형태의 매트릭스는 폴리 (에틸렌 옥사이드)를 포함한다.

[0035] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 투여 형태의 매트릭스는 폴리아크릴산을 포함한다.

[0036] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 토포시티닙의 저장소는 확산에 의한 토포시티닙의 방출 속도를 제한하는 막 내에 케이싱되어 있다.

[0037] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 지속 방출 제약 투여 형태는, 막으로 코팅된 정제 형태의 투여 형태를 제공한다.

[0038] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 지속 방출 제약 투여 형태는, 확산에 의한 토포시티닙의 방출 속도를 제한하는 막으로 독립적으로 코팅된 입자를 포함하는 다중입자 형태의 투여 형태를 제공한다.

[0039] 본 발명은 또한, 면역 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 발명의 지속 방출 제약 투여 형태를 이러한 장애의 치료에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 면역 장애는 기관 이식, 이종 기관 이식, 루푸스, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 건선, I형 당뇨병 및 당뇨병

합병증, 암, 천식, 아토피성 피부염, 자가면역 갑상선 질환, 케양성 결장염, 강직성 척추염, 소아기 특발성 관절염 크론병, 건선성 관절염, 알츠하이머병, 및 백혈병으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 바람직하게는, 면역장애는 기관 이식, 류마티스 관절염, 건선, 건선성 관절염, 케양성 결장염, 강직성 척추염, 소아기 특발성 관절염 및 크론병으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 방법은 포유류 면역계를 조절하는 하나 이상의 추가의 작용제 또는 항염증제를 추가로 포함한다. 추가의 작용제는 비-생물학적 DMARD, 메토티렉세이트, 글루코코르티코이드, 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 레플루노미드, 비-스테로이드성 항염증 약물, 6-메르캅토피린, 아자티오프린, 술폰살라진, 및 5-아미노살리실레이트 약물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고, 바람직하게는 추가의 작용제는 비-생물학적 DMARD 및 글루코코르티코이드 수용체 효능제로 이루어진 군으로부터 선택되고, 더욱 바람직하게는 추가의 작용제는 메토티렉세이트이다.

[0040] 본 발명은 또한, 아테롬성동맥경화증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 발명의 지속 방출 약제를 아테롬성동맥경화증의 치료에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 아테롬성동맥경화증을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 방법은 HMG-CoA 리덕타제 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하고, 바람직하게는 HMG-CoA 리덕타제 억제제는 아토르바스타틴 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0041] 용어 "토파시티닙"은, 본원에서 달리 지시되지 않는 한, 화합물의 임의의 제약상 허용되는 형태 또는 염을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 토파시티닙은 결정질 또는 비결정질 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은, 24-시간 투여 간격에 걸쳐 요망되는 수준의 효능 (평균 C_{ave} 에 기초함)을 제공하도록 면역 반응을 조절하는, 1) 대상체에서의 효과적인 혈액 수준을 달성하기 위해 필요한 지속 방출 투여 형태 중의 토파시티닙의 양을 최소화하는 것, 2) JAK 1/3 이종이량체에 결합되는 토파시티닙의 정도를 최적화하는 것 (본원에 참조로 포함되는 문헌 [Meyer DM, Jesson MI, Xiong L, et al. Anti-inflammatory activity and neutrophil reduction mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis J. of Inflammation 2010;7:41]에서 보고된 바와 같이 약 17 ng/ml 또는 56 nM의 약물 혈장 농도에서 인간에게서 나타나는, IC_{50} 에 의해 측정되는 것)을 목적으로 하여 특정 약동학적 특성을 제공하기 위해 1일 1회 투여를 가능하게 하는 토파시티닙의 지속 방출 투여 형태에 관한 것이다. 본 발명의 지속 방출 투여 형태는, 상기 요망되는 약동학적 특성, 또한 특히 상기에 언급된 1일 1회 투여 특성을 제공하는 것이다. 바람직하게는 본 발명의 지속 방출 투여 형태는, 이것이 JAK 1/3 이종이량체의 최적 피복으로부터의 이탈을 최소화함에 따라, 급식 상태에서 투여시 토파시티닙의 약동학적 프로파일을 유의하게 변동시키지 않는다 (즉, 음식 효과의 부재를 나타냄).

[0042] "지속 방출"이란, 광범위하게는 토파시티닙이 즉시 방출에 비해 느린 속도로 경구 투여 형태로부터 방출되는 것을 의미한다. 경구 투여 형태는 정제, 캡슐, 다중입자 또는 비드를 포함하도록 의도된다. "지속 방출"은 하기의 것들 중 하나 또는 이들의 조합으로 이루어진 경구용 조성물을 포함하도록 의도된다:

[0043] a) 조절 방출 성분 단독;

[0044] b) 지연 방출 및 조절 방출 성분;

[0045] c) 지연 방출 및 즉시 방출 성분.

[0046] "제약상 허용되는 형태"란, 용매화물, 수화물, 동형체, 다형체, 공결정(co-crystal), 부정규형, 중성 형태, 산 부가염 형태, 및 전구약물을 포함한 임의의 제약상 허용되는 형태를 의미한다. 토파시티닙의 제약상 허용되는 산 부가염은, 유리 염기의 용액 또는 현탁액을 약 1 또는 2 화학 당량의 제약상 허용되는 산으로 처리함으로써 통상의 방식으로 제조된다. 염 단리에는 통상의 농축 및 재결정화 기술이 이용된다. 적합한 산의 예는, 아세트산, 락트산, 숙신산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 글루콘산, 아스코르브산, 메실산, 토실산, 벤조산, 신남산, 푸마르산, 황산, 인산, 염산, 브롬화수소산, 아이오딘화수소산, 술폰산, 술폰산, 예컨대 메탄술폰산, 벤젠술폰산, 및 관련 산이다. 토파시티닙의 일부 바람직한 형태는 유리 염기 및 토파시티닙 시트레이트를 포함한다.

[0047] 용어 "대상체", "환자" 및 "개체"는 척추동물, 바람직하게는 포유류, 더욱 바람직하게는 인간을 지칭하도록 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0048] 본 발명의 "고체 경구 투여 형태"는 제약상-허용되는 고체 경구 투여 형태이며, 이는 투여 형태가 인간에게 투여하기에 안전하고 투여 형태 중의 모든 부형제가 제약상-허용되는, 다시 말해서 인간 섭취에 있어 안전한 것임을 의미한다.

[0049] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "급식"은 하기와 같이 정의된다: 10시간 이상의 밤새 급식 (여기서는 0 칼로

리 섭취가 발생함) 후로 정의되는 투여 상태. 대상체는 240 mL의 물과 함께 투여 형태를 투여받을 수 있다. 투여 후 4시간 이상 동안 음식이 허용되지 않아야 한다. 물은 약물 투여 전후 1시간을 제외하고는 요망되는 바에 따라 허용될 수 있다.

[0050]

본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "급식"은 하기와 같이 정의된다: 10시간 이상의 밤새 금식 (여기서는 0 칼로리 섭취가 발생함) 후에 이어서 약물 생성물의 투여 전 30분에 권장 고지방 식사를 시작하는 것으로 정의되는 투여 상태. 대상체는 이러한 고지방 식사를 30분 이하 내에 먹어야 하지만; 약물 생성물은 식사 개시 후 30분에 투여되어야 한다. 약물 생성물은 240 mL의 물과 함께 투여될 수 있다. 투여 후 4시간 이상 동안 음식이 허용되지 않아야 한다. 물은 약물 투여 전후 1시간을 제외하고는 요망되는 바에 따라 허용될 수 있다. 급식 조건 하에서의 시험 식사로서는 고지방 (식사의 총 칼로리 함량 중 대략 50 퍼센트가 지방으로부터 유래됨) 및 고칼로리 (대략 800 내지 1000 칼로리) 식사가 사용되어야 한다. 이러한 시험 식사는 단백질, 탄수화물, 및 지방으로부터 각각 대략 150, 250, 및 500 내지 600 칼로리가 유래되어야 한다. 시험 식사의 예는 버터를 사용한 2개의 달걀 프라이, 베이컨 2 조각, 버터를 사용한 토스트 2 조각, 해쉬 브라운 포테이토 4 온스 및 전유 8 온스이다.

[0051]

혈청 농도 대 시간 곡선 하의 평균 면적 (AUC)의 계산은 제약 분야에서 널리 공지되어 있는 절차이고, 예를 들어, 문헌 [Welling, "Pharmacokinetics Processes and Mathematics," ACS Monograph 185 (1986)]에 기재되어 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이 AUC는 단일 투여 후 시간 0으로부터 무한 시간까지 외삽된 농도-시간 곡선 하의 면적 또는 시간 0으로부터 정상 상태/다중 투여 후 투여 간격 종료시까지의 농도-시간 곡선 하의 면적을 포함한다. 추가로, C_{max} , $C_{min,ss}$, T_{max} , 및 제거 반감기 ($t_{1/2}$)의 계산 또한 관련 기술분야의 숙련자에게 공지되어 있고, 예를 들어, 문헌 [Shargel, Wu-Pong, and Yu, Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics (2005)]에 기재되어 있다. 평균 급식/금식 비율을 구하기 위해서는, 금식 상태에서의 토파시티닙의 혈장 농도 대 시간 곡선 하의 평균 면적 (예를 들어 AUC_{0-inf})에 대한 급식 상태에서의 토파시티닙의 혈장 농도 대 시간 곡선 하의 평균 면적 (예를 들어 AUC_{0-inf})의 개개의 비율을 먼저 계산하고, 이어서 상응하는 개개의 비율을 함께 평균낸다. 이러한 방식으로, 각각의 상응하는 개개의 비율의 평균이 결정된다.

[0052]

"용해 시험 1"은 토파시티닙의 투여 형태에 대한 하기 시험을 지칭한다. 용해 시험은 미국 약전 (USP) 용해 시험 첵터 711, 장치 2에 개시된 바와 같이 표준 USP 회전 패들 장치에서 수행한다. 패들을 50 rpm으로 회전시키고, 투여 형태를 37°C에서 900 mL의 0.05 M pH 6.8 인산칼륨 완충액에 첨가한다. 시험 개시 (예를 들어, 장치 내로의 투여 형태의 삽입) 후 적절한 시간에, 시험 매질로부터의 여과 분취물 (전형적으로 1.5 mL)을 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 토파시티닙에 대해 분석한다. 용해 결과는 용해된 시험 토파시티닙의 총 용량의 퍼센트 대 시간으로서 기록한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0053]

발명의 상세한 설명

[0054]

본 발명은, 항염증 및 자가면역 질환, 및 특히 류마티스 관절염 (RA)의 치료를 위한 토파시티닙의 경구용 지속 방출 조성물에 관한 것이다. 토파시티닙의 지속 방출은, 삼투 투여 형태, 매트릭스 투여 형태, 다중입자 투여 형태, 위 체류 투여 형태, 및 박동성 투여 형태의 사용을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 제약 업계에 공지된 임의의 수단에 의해 달성될 수 있다.

[0055]

지속 방출 - 매트릭스 시스템 (정제)

[0056]

하나의 실시양태에서, 토파시티닙은 침식성 또는 비-침식성 중합체 매트릭스 정제 내로 혼입된다. 침식성 매트릭스란, 순수한 물 중에서 침식성 또는 팽윤성 또는 용해성이며 침식 또는 용해를 일으키기 위해 중합체 매트릭스를 충분히 이온화하기 위해 산 또는 염기의 존재를 필요로 한다는 의미에서 수-침식성 또는 수-팽윤성 또는 수용성을 의미한다. 수성 사용 환경과의 접촉시, 침식성 중합체 매트릭스는 물을 흡수하여 토파시티닙을 포획하는 수-팽윤 겔 또는 "매트릭스"를 형성한다. 수-팽윤 매트릭스는 사용 환경에서 점차 침식되거나, 팽윤되거나, 붕해되거나, 분산되거나 또는 용해되어, 사용 환경으로의 토파시티닙의 방출을 조절한다. 이러한 투여 형태의 예는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000]을 참조한다.

[0057]

수-팽윤 매트릭스의 핵심 성분은 수-팽윤성, 침식성, 또는 수용성 중합체이고, 이는 일반적으로 오스모폴리머,

히드로겔 또는 수-팽윤성 중합체로서 기재될 수 있다. 이러한 중합체는 선형, 분지형, 또는 가교형일 수 있다. 이들은 단독중합체 또는 공중합체일 수 있다. 중합체의 예는, 천연 폴리사카라이드, 예컨대 키틴, 키토산, 텍스트란 및 풀룰란; 검 아가, 검 아라빅, 검 카라야, 로커스트 빈 검, 트라가칸트, 카라기난, 검 가티, 구아 검, 크산탄 검 및 스큐레로글루칸; 전분, 예컨대 텍스트린 및 말토텍스트린; 친수성 콜로이드, 예컨대 펙틴; 알기네이트, 예컨대 알긴산암모늄, 알긴산나트륨, 알긴산칼륨 또는 알긴산칼슘, 프로필렌 글리콜 알기네이트; 젤라틴; 콜라겐; 및 셀룰로스 화합물을 포함한다. "셀룰로스 화합물"이란, 사카라이드 반복 단위 상의 히드록실 기의 적어도 일부가 화합물과 반응하여 에스테르-연결 또는 에테르-연결 치환체를 형성함으로써 변형된 셀룰로스 중합체를 의미한다. 예를 들어, 셀룰로스 화합물 에틸 셀룰로스는 사카라이드 반복 단위에 결합된 에테르 연결 에틸 치환체를 갖고, 셀룰로스 화합물 셀룰로스 아세테이트는 에스테르 연결된 아세테이트 치환체를 갖는다.

[0058] 침식성 매트릭스에 대한 셀룰로스 화합물은 수용성 및 수-침식성 셀룰로스 화합물, 예컨대 에틸 셀룰로스 (EC), 메틸에틸 셀룰로스 (MEC), 카르복시메틸 셀룰로스 (CMC), 카르복시메틸 에틸셀룰로스 (CMEC), 히드록시에틸 셀룰로스 (HEC), 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 (CAP), 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트 (CAT), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 (HPMC), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트 (HPMCP), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트 (HPMCAT), 및 에틸히드록시 에틸셀룰로스 (EHEC)를 포함한다.

[0059] 이러한 셀룰로스 화합물의 특히 바람직한 부류는 다양한 등급의 저점도 (50,000 달톤 이하의 MW) 및 고점도 (50,000 달톤 초과인 MW) HPMC를 포함한다. 상업적으로 입수가능한 저점도 HPMC 중합체는 다우(Dow) 메토셀 (METHOCEL)TM 시리즈 E3, E5, E15LV, E50LV 및 K100LV를 포함하며, 고점도 HPMC 중합체는 E4MCR, E10MCR, K4M, K15M 및 K100M을 포함하고; 이 그룹에서 특히 바람직한 것은 메토셀TM K 시리즈이다. HPMC의 다른 상업적으로 입수가능한 유형은 신에츠(Shin Etsu) 메톨로세(METOLOSE)TM 90SH 시리즈를 포함한다. 하나의 실시양태에서, HPMC는 저점도를 갖고, 이는 물 중 HPMC의 2% (w/v) 용액의 점도가 약 120 cp 미만임을 의미한다. 바람직한 HPMC는 물 중 HPMC의 2% (w/v) 용액의 점도가 80 내지 120 cp의 범위인 것 (예컨대 메토셀TM K100LV)이다.

[0060] 침식성 매트릭스 물질로서 유용한 다른 물질은, 풀룰란, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 아세테이트, 글리세롤 지방산 에스테르, 폴리아크릴아미드, 폴리아크릴산, 에타크릴산 또는 메타크릴산의 공중합체 (유드라지트(EUDRAGIT)[®], 미국 뉴저지주 피스카타웨이 소재의 롬 아메리카, 인코포레이티드(Rohm America, Inc.)) 및 다른 아크릴산 유도체, 예컨대 부틸메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트, 에틸메타크릴레이트, 에틸아크릴레이트, (2-디메틸아미노에틸)메타크릴레이트, 및 (트리메틸아미노에틸) 메타크릴레이트 클로라이드의 단독중합체 및 공중합체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0061] 침식성 매트릭스 중합체는 또한, 오스모폴리머, 오스마젠, 용해도-향상 또는 -지연제 및 투여 형태의 안정성 또는 가공을 향상시키는 부형제를 포함한, 제약 업계에 공지된 특정 첨가제 및 부형제를 함유할 수 있다.

[0062] 비-침식성 매트릭스 시스템에서, 토파시티닙은 불활성 매트릭스 중에 분포된다. 약물은 불활성 매트릭스를 통한 확산에 의해 방출된다. 불활성 매트릭스에 적합한 물질의 예는, 불용성 플라스틱, 예컨대 에틸렌 및 비닐 아세테이트의 공중합체, 메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체, 폴리비닐 클로라이드, 및 폴리에틸렌; 친수성 중합체, 예컨대 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 및 가교 폴리비닐피롤리돈 (또한 크로스포비돈으로서 공지됨); 및 지방 화합물, 예컨대 카르나우바 왁스, 미세결정 왁스, 및 트리글리세리드를 포함한다. 이러한 투여 형태는 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th edition (2000)]에 더욱 상술되어 있다.

[0063] 지속 방출 - 매트릭스 시스템 (다중입자)

[0064] 또 다른 실시양태에서, 매트릭스 다중입자는 다수의 토파시티닙-함유 입자를 포함하며, 여기서 각각의 입자는 토파시티닙과 토파시티닙의 수성 매질로의 용해 속도를 제한할 수 있는 매트릭스를 형성하기 위해 선택된 하나 이상의 부형제의 혼합물을 포함한다. 본 실시양태에 유용한 매트릭스 물질은 일반적으로 수-불용성 물질, 예컨대 왁스, 셀룰로스, 또는 다른 수-불용성 중합체이다. 필요한 경우, 매트릭스 물질은 임의로, 결합체로서 또는 투과성-개질체로서 사용될 수 있는 수용성 물질과 함께 제제화될 수 있다. 이들 투여 형태의 제조에 유용한 매트릭스 물질은, 미세결정 셀룰로스, 예컨대 아비셀(Avicel) (미국 펜실바니아주 필라델피아 소재의 에프엠씨 코퍼레이션(FMC Corp.)의 등록상표), 예컨대 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 등의 결합체가 첨가된 미세결정 셀룰로스 등급, 왁스, 예컨대 파라핀, 개질된 식물성 오일, 카르나우바 왁스, 수소화된 피마자유, 밀랍 등, 뿐만 아니라 합성 중합체, 예컨대 폴리(비닐 클로라이드), 폴리(비닐 아세테이트), 비닐 아세테이트 및 에틸렌의 공중합체, 폴리스티렌 등을 포함한다. 임의로 매트릭스 내로 제제화될 수 있는 수용성 결합체 또는 방출-조절제는,

수용성 중합체, 예컨대 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 (HPMC), 메틸 셀룰로스, 폴리 (N-비닐-2-피롤리돈) (PVP), 폴리(에틸렌 옥사이드) (PEO), 폴리(비닐 알콜) (PVA), 크산탄 검, 카라기난, 및 다른 이러한 천연 및 합성 물질을 포함한다. 추가로, 방출-조절제로서 기능하는 물질은, 수용성 물질, 예컨대 당 또는 염을 포함한다. 바람직한 수용성 물질은 락토스, 수크로스, 글루코스, 및 만니톨, 뿐만 아니라 HPC, HPMC, 및 PVP를 포함한다.

[0065] 매트릭스 다중입자의 제조 방법은 압출/구형화 방법이다. 이 방법에서는, 토파시티닙을 결합제와 함께 습윤-괴상화시키고, 천공 플레이트 또는 다이를 통해 압출하고, 회전 디스크 상에 배치한다. 압출물은 이상적으로는 회전 플레이트 상에서 구, 회전타원체, 또는 원형 막대로 원형화되는 단편으로 분쇄된다. 이 방법을 위한 또 다른 공정은, 물을 사용하여 약 80 내지 25%의 토파시티닙과 블렌딩된 상응하는 약 20 내지 75%의 미세결정 셀룰로스를 포함하는 블렌드를 습윤-괴상화시키는 것을 포함한다.

[0066] 매트릭스 다중입자의 제조를 위한 또 다른 방법은 왁스 과립의 제조이다. 이 방법에서는, 요망되는 양의 토파시티닙을 액체 왁스와 함께 교반하여 균질 혼합물을 형성하고, 냉각시키고, 이어서 스크린으로 강제 통과시켜 과립을 형성한다. 바람직한 매트릭스 물질은 왁스형 물질이다. 일부 바람직한 왁스형 물질은 수소화된 피마자유 및 카르나우바 왁스 및 스테아릴 알콜이다.

[0067] 매트릭스 다중입자의 제조를 위한 추가의 방법은, 유기 용매를 사용하여 토파시티닙과 매트릭스 물질의 혼합을 보조하는 것을 포함한다. 이 기술은, 물질이 용융된 상태로 사용된다면 약물의 또는 매트릭스 물질의 분해를 일으키거나, 또는 허용불가능한 용융 점도를 초래하여, 토파시티닙과 매트릭스 물질의 혼합을 막는, 적합하지 않게 높은 용점을 갖는 매트릭스 물질을 사용하는 것이 요망되는 경우에 이용될 수 있다. 토파시티닙 및 매트릭스 물질을 적당량의 용매와 조합하여 페이스트를 형성하고, 이어서 스크린으로 강제 통과시켜 과립을 형성할 수 있고, 이어서 이로부터 용매가 제거된다. 대안적으로는, 토파시티닙 및 매트릭스 물질을 매트릭스 물질을 완전히 용해시키기에 충분한 용매와 조합하고, 생성된 용액 (이는 고체 약물 입자를 함유할 수 있음)을 분무 건조시켜 미립자 투여 형태를 형성할 수 있다. 이 기술은, 매트릭스 물질이 고분자량 합성 중합체, 예컨대 셀룰로스 에테르 또는 셀룰로스 에스테르인 경우에 특히 바람직하다. 방법에 전형적으로 사용되는 용매는 아세톤, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 아세테이트, 및 이들 2종 이상의 혼합물을 포함한다.

[0068] 하나의 실시양태에서, 매트릭스 다중입자는, 용융 분무 응고 방법에 의해 형성된다. 용융-응고 코어는 매트릭스 물질을 포함한다. 매트릭스 물질은 2개의 기능을 수행한다. 첫째로, 매트릭스 물질은 코팅에 대해 순응성인 비교적 평활한 원형 코어의 형성을 가능하게 한다. 둘째로, 매트릭스 물질은 코어 내로 혼입될 수 있는 입자의 부형제 및/또는 약물을 결합시킨다. 매트릭스 물질은 하기 물리적 특성을 갖는다: 하기에 상술되는 바와 같은, 다중입자를 형성하기에 용융된 상태에서의 충분히 낮은 점도; 및 그의 용점 미만으로 냉각시 빠르게 고체로 응고됨. 코어 내에 약물이 혼입된 다중입자의 경우, 매트릭스는 바람직하게는 약물의 용점 또는 분해점 미만의 용점을 갖고, 약물을 실질적으로 용해시키지 않는다.

[0069] 용융-응고 코어는 매트릭스 물질 및 임의로 다른 부형제의 연속 상을 주성분으로 하고, 그 안에 캡슐화된 임의적인 약물 입자 및 임의적인 팽윤제 입자를 갖는다. 이 때문에, 코팅하기에 충분히 큰 평활한 코어를 형성하기 위해 충분한 양의 매트릭스 물질이 존재하여야 한다. 고체 입자, 예컨대 약물 또는 팽윤제를 함유하는 코어의 경우, 코어는 약물 및 팽윤제를 캡슐화하여, 불규칙-형상의 것보다 통상적 분무-코팅 방법에 의해 더욱 용이하게 코팅되는 비교적 평활한 구형 코어를 형성하기에 충분한 양의 매트릭스 물질을 함유하여야 한다. 매트릭스 물질은, 코팅되지 않은 코어의 질량을 기준으로 하여, 약 30 wt% 이상, 약 50 wt% 이상, 약 70 wt% 이상, 약 80 wt% 이상, 약 90 wt% 이상, 및 100 wt% 이하로 코어 중에 존재할 수 있다.

[0070] 작은 평활한 원형 코어를 형성하기 위해, 매트릭스 물질은 용융되고 이어서 미립화될 수 있어야 한다. 매트릭스 물질 또는 물질의 혼합물은 25°C에서 고체이다. 그러나, 매트릭스 물질은, 하기에 기재되는 용융-응고 가공에 적합하도록 섭씨 200도 미만의 온도에서, 임의적인 가공 조제의 첨가와 함께 용융될 수 있거나 용융된다. 바람직하게는, 매트릭스 물질은 50°C 내지 150°C의 용점을 갖는다. 용어 "용융"은 일반적으로 결정질 물질의 용점에서 일어나는 결정질 물질의 그의 결정 상태에서부터 그의 액체 상태로의 전이를 지칭하고, 용어 "용융된"은 일반적으로 유체 상태인 이러한 결정질 물질을 지칭하지만, 본원에서 사용되는 바와 같이, 이들 용어는 더욱 광범위하게 사용된다. "용융"의 경우, 이 용어는 임의의 물질 또는 물질의 혼합물이 유체 상태에서 결정질 물질과 유사한 방식으로 펄핑되거나 미립화될 수 있다는 의미에서 이것이 유체가 되도록 이를 충분히 가열하는 것을 지칭한다. 마찬가지로 "용융된"은 이러한 유체 상태에 있는 임의의 물질 또는 물질의 혼합물을 지칭한다.

[0071] 매트릭스 물질은 왁스, 장쇄 알콜 (C₁₂ 이상), 지방산 에스테르, 글리콜화 지방산 에스테르, 포스포글리세리드,

폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 장쇄 카르복실산 (C_{12} 이상), 당 알콜, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 매트릭스 물질의 예는, 고도로 정제된 형태의 왁스, 예컨대 카르나우바 왁스, 백색 및 황색 밀랍, 세레신 왁스, 미세결정 왁스, 및 파라핀 왁스; 장쇄 알콜, 예컨대 스테아릴 알콜, 세틸 알콜 및 폴리에틸렌 글리콜; 지방산 에스테르 (또한 지방 또는 글리세리드로서 공지됨), 예컨대 이소프로필 팔미테이트, 이소프로필 미리스테이트, 글리세릴 모노올레레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 모노-, 디-, 및 트리알킬 글리세리드의 혼합물, 예컨대 글리세릴 모노-, 디-, 및 트리베헤네이트의 혼합물, 글리세릴 트리스테아레이트, 글리세릴 트리팔미테이트 및 수소화된 식물성 오일, 예컨대 수소화된 면실유; 글리콜화 지방산 에스테르, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 스테아레이트 및 폴리에틸렌 글리콜 디스테아레이트; 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르; 폴리에톡실화 피마자유 유도체; 장쇄 카르복실산, 예컨대 스테아르산; 및 당 알콜, 예컨대 만니톨 및 에리트리톨을 포함한다. 매트릭스 물질은 물질의 혼합물, 예컨대 상기 물질 중 임의의 것의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0072] 코어는 또한, 코팅되지 않은 코어의 질량을 기준으로 하여, 0 내지 40 wt%의 양으로 코어 중에 존재하는 각종 다른 부형제를 함유할 수 있다. 하나의 바람직한 부형제는 용해 향상제이고, 이는 코어에 의한 물 흡수 및 결과적인 팽윤제의 팽창의 속도를 증가시키는 데 사용될 수 있다. 용해 향상제는 매트릭스 물질과 상이한 물질이다. 용해 향상제는 매트릭스 물질과 별도의 상에 또는 단일 상으로 존재할 수 있다. 바람직하게는, 용해 향상제의 적어도 일부는 매트릭스 물질로부터 상-분리된다. 물이 코어로 도입됨에 따라, 용해-개선제가 용해되어, 물을 코어로 더욱 빠르게 도입시키는 채널을 남긴다. 일반적으로, 용해 향상제는 양친매성 화합물이고, 일반적으로 매트릭스 물질보다 더욱 친수성이다. 용해 향상제의 예는, 계면활성제, 예컨대 폴록사머, 도쿠세이트 염, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 폴리소르베이트, 나트륨 라우릴 술페이트, 및 소르비탄 모노에스테르; 당, 예컨대 글루코스, 크실리톨, 소르비톨 및 말티톨; 염, 예컨대 염화나트륨, 염화칼륨, 염화리튬, 염화칼슘, 염화마그네슘, 황산나트륨, 황산칼륨, 탄산나트륨, 황산마그네슘 및 인산칼륨; 및 아미노산, 예컨대 알라닌 및 글리신; 및 이들의 혼합물을 포함한다. 하나의 계면활성제형 용해-개선제는 폴록삼베타르 (바스프 코포레이션 (BASF Corp.)으로부터 루트롤(LUTROL) 또는 플루로닉(PLURONIC) 시리즈로서 상업적으로 입수가 가능함)이다.

[0073] 코어는 또한, 다중입자로부터의 약물의 방출을 억제하거나 지연시키는 작용제와 같은 다른 임의의 부형제를 함유할 수 있다. 이러한 용해-억제제는 일반적으로 소수성이고, 디알킬프탈레이트, 예컨대 디부틸 프탈레이트, 및 탄화수소 왁스, 예컨대 미세결정 왁스 및 파라핀 왁스를 포함한다. 부형제의 또 다른 유용한 부류는, 코어 형성에 사용되는 용융된 공급물의 점도를 조정하는 데 사용될 수 있는 물질을 포함한다. 이러한 점도-조정 부형제의 예는 일반적으로 코어의 0 내지 25 wt%를 구성할 것이다. 용융된 공급물의 점도는 좁은 입자 크기 분포를 갖는 코어를 얻는 데 있어 핵심적 변수이다. 예를 들어, 회전-디스크 미립화기가 사용되는 경우, 용융된 혼합물의 점도는 약 1 cp 이상 약 10,000 cp 미만, 바람직하게는 50 cp 이상 약 1000 cp 미만인 것이 바람직하다. 용융된 혼합물이 이들 범위 외의 점도를 갖는 경우, 점도-조정제를 첨가하여 상기 점도 범위 내의 용융된 혼합물을 얻을 수 있다. 점도-강화 부형제는 스테아릴 알콜, 세틸 알콜, 저분자량 폴리에틸렌 글리콜 (즉, 약 1000 달톤 미만), 이소프로필 알콜, 및 물을 포함한다. 점도-상승 부형제의 예는 미세결정 왁스, 파라핀 왁스, 합성 왁스, 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 (즉, 약 5000 달톤 초과), 에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 이산화규소, 미세결정 셀룰로스, 규산마그네슘, 당, 및 염을 포함한다.

[0074] 코어 중에 약물을 함유하는 실시양태에서는, 다른 부형제를 첨가하여 코어로부터의 약물의 방출 특징을 조정할 수 있다. 예를 들어, 약물이 수성 사용 환경 내에서 방출되는 속도를 조절하기 위해 산 또는 염기가 조성물 중에 포함될 수 있다. 조성물 중에 포함될 수 있는 산 또는 염기의 예는 시트르산, 아디프산, 말산, 푸마르산, 숙신산, 타르타르산, 이- 및 삼염기성 인산나트륨, 이- 및 삼염기성 인산칼슘, 모노-, 디-, 및 트리에탄올아민, 중탄산나트륨 및 시트르산나트륨 이수화물을 포함한다. 이러한 부형제는, 코어의 총 질량을 기준으로 하여, 코어의 0 내지 25 wt%를 구성할 수 있다.

[0075] 코어 상의 정전하를 감소시키기 위한 또는 매트릭스 물질의 용융 온도를 감소시키기 위한 부형제와 같은, 가공 개선을 위한 또한 다른 부형제가 첨가될 수 있다. 이러한 대전방지제의 예는 활석 및 이산화규소를 포함한다. 향미제, 착색제 및 다른 부형제가 이들의 통상적 목적을 위해 이들의 통상적 양으로 첨가될 수도 있다. 이러한 부형제는, 코어의 총 질량을 기준으로 하여, 코어의 0 내지 25 wt%를 구성할 수 있다.

[0076] 다중입자는, (a) 약물, 글리세리드 (또는 다른 왁스), 및 임의의 방출 조절제를 포함하는 용융된 혼합물을 형성하는 단계; (b) 단계 (a)의 용융된 혼합물을 미립화 수단으로 전달하여 용융된 혼합물로부터 액적을 형성하는

단계; 및 (c) 단계 (b)로부터의 액적을 응고시켜 다중입자를 형성하는 단계를 포함하는 용융-응고 방법을 통해 제조된다.

[0077] 가공 조건은 약물의 결정성을 유지하도록 선택된다. 용융된 혼합물의 온도는 약물의 용점 미만으로 유지된다. 바람직하게는, 70 wt% 이상, 더욱 바람직하게는, 80 wt% 이상, 또한 가장 바람직하게는 90 wt% 이상의 약물이 용융된 공급물 내에서 결정질로 유지된다.

[0078] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "용융된 혼합물"은, 약물, 글리세리드 (또는 다른 왁스), 및 임의의 방출 조절제의 혼합물이 액적으로 형성되거나 미립화될 수 있도록 충분히 유체가 되도록 충분히 가열될 필요가 있는 이들 혼합물을 의미한다. 용융된 혼합물의 미립화는 하기에 기재되는 임의의 미립화 방법을 이용하여 수행될 수 있다. 일반적으로, 혼합물은, 하나 이상의 힘, 예컨대 압력, 전단력, 및 원심력 (예컨대 원심분리 또는 회전-디스크 미립화에 의해 발휘됨) 적용시 유동한다는 의미에서 용융된 상태이다. 따라서, 약물/글리세리드/방출-조절제 혼합물은, 약물/글리세리드/방출-조절제 혼합물의 임의의 부분이, 혼합물이 전체적으로 미립화될 수 있도록 충분히 유체가 되는 경우에 "용융된" 상태로 고려될 수 있다. 일반적으로, 혼합물은, 용융된 혼합물의 점도가 약 20,000 cp 미만인 경우에 미립화되기에 충분히 유체이다. 종종, 글리세리드/방출-조절제 혼합물이 비교적 예리한 용점을 갖도록 충분히 결정질인 경우에는, 혼합물을 글리세리드/방출-조절제 혼합물의 용점 초과로; 또는 글리세리드/방출-조절제 혼합물이 비정질인 경우에는, 이를 글리세리드/방출-조절제 혼합물의 연화점 초과로 가열하면 혼합물이 용융된 상태가 된다. 따라서, 용융된 혼합물은 종종 유체 매트릭스 중의 고체 입자의 현탁액이다. 하나의 바람직한 실시양태에서, 용융된 혼합물은 실질적으로 유체인 글리세리드/방출-조절제 혼합물 중에 현탁된 실질적으로 결정질인 약물 입자의 혼합물을 포함한다. 이러한 경우, 약물의 일부는 글리세리드/방출-조절제 혼합물 중에 용해될 수 있고, 글리세리드/방출-조절제 혼합물의 일부는 고체로 남아있을 수 있다.

[0079] 사실상 용융된 혼합물 형성에는 임의의 방법이 이용될 수 있다. 하나의 방법은, 글리세리드/방출-조절제 혼합물을 이것이 유체가 될 때까지 탱크에서 가열하고, 이어서 약물을 용융된 글리세리드/방출-조절제 혼합물에 첨가하는 것을 포함한다. 일반적으로, 글리세리드/방출-조절제 혼합물을 이것이 유체가 되는 온도보다 약 10°C 이상 더 높은 온도로 가열한다. 글리세리드/방출-조절제 성분 중 하나 이상이 결정질인 경우에는, 이것이 일반적으로 혼합물의 최저 용점 물질의 용점보다 약 10°C 이상 더 높은 온도이다. 방법은, 미립화될 때까지 공급물의 적어도 일부가 유체로 남아있도록 수행된다. 글리세리드/방출-조절제 혼합물이 유체가 되면, 약물을 유체 담체에 첨가하거나 "용융"시킬 수 있다. 용어 "용융"은 일반적으로 결정질 물질의 용점에서 일어나는 결정질 물질의 그의 결정 상태에서부터 그의 액체 상태로의 전이를 특징적으로 지칭하고, 용어 "용융된"은 일반적으로 유체 상태인 이러한 결정질 물질을 지칭하지만, 본원에서 사용되는 바와 같이, 이들 용어는 더욱 광범위하게 사용되어, "용융"의 경우, 임의의 물질 또는 물질의 혼합물이 유체 상태에서 결정질 물질과 유사한 방식으로 펄핑되거나 미립화될 수 있다는 의미에서 유체가 되도록 이를 충분히 가열하는 것을 지칭한다. 마찬가지로 "용융된"은 이러한 유체 상태에 있는 임의의 물질 또는 물질의 혼합물을 지칭한다. 대안적으로는, 약물, 글리세리드 (또는 다른 왁스), 및 방출-조절제를 탱크에 첨가하고, 혼합물이 유체가 될 때까지 혼합물을 가열할 수 있다.

[0080] 글리세리드/방출-조절제 혼합물이 유체가 되고 약물이 첨가되면, 약물이 그 안에 균일하게 분포되는 것을 보장하도록 용융된 혼합물을 혼합한다. 혼합은 일반적으로 기계적 수단, 예컨대 오버헤드 혼합기, 자기 구동 혼합기 및 교반 바, 행성형 혼합기, 균질화기를 사용하여 수행된다. 임의로, 탱크의 내용물을 탱크 외부로 인-라인, 정적 혼합기 또는 압출기를 통해 펌핑시키고, 이어서 탱크로 복귀시킬 수 있다. 용융된 공급물의 혼합에 이용되는 전단량은, 용융된 담체 중의 약물의 균일한 분포를 보장하기 위해 충분히 높아야 한다. 전단량은, 약물의 형태가 변하지 않도록, 즉 비정질 약물의 양의 증가 또는 약물의 결정질 형태의 변화를 일으키지 않도록 충분히 낮게 유지된다. 또한, 전단이 약물 결정의 입자 크기를 감소시킬 정도로 매우 높지 않은 것이 바람직하다. 용융된 혼합물은 수 분 내지 수 시간 혼합할 수 있고, 혼합 시간은 공급물의 점도 및 약물 및 담체 중의 임의의 임의적 부형제의 용해도에 따라 달라진다.

[0081] 용융된 혼합물을 제조하는 대안적 방법은 2개의 탱크를 사용하여, 글리세리드 (또는 다른 왁스) 또는 방출-조절제를 하나의 탱크에서, 또한 다른 성분을 또 다른 탱크에서 용융시키는 것이다. 약물을 이들 탱크 중 하나에 첨가하고, 상기에 기재된 바와 같이 혼합한다. 이어서, 두 용융물을 인-라인 정적 혼합기 또는 압출기를 통해 펌핑시켜 단일의 용융된 혼합물을 생성하고, 이를 하기에 기재되는 미립화 공정으로 유도한다.

[0082] 용융된 혼합물 제조에 이용될 수 있는 또 다른 방법은 연속 교반 탱크 시스템을 사용하는 것이다. 이러한 시스템에서, 약물, 글리세리드 (또는 다른 왁스), 및 방출-조절제를 연속 교반 수단이 장착된 가열 탱크에 연속 첨

가하며, 용융된 공급물을 탱크로부터 연속 제거한다. 탱크의 내용물을 내용물의 온도가 담체의 용점보다 약 10 °C 이상 더 높게 되도록 가열한다. 약물, 글리세리드 (또는 다른 왁스), 및 방출-조절제를, 탱크로부터 제거된 용융된 혼합물이 요망되는 조성을 갖게 하는 비율로 첨가한다. 약물은 전형적으로 고체 형태로 첨가하고, 이를 탱크로의 첨가 전에 예열시킬 수 있다. 글리세리드 (또는 다른 왁스), 및 방출-조절제를 연속 교반 탱크 시스템으로의 첨가 전에 예열시키거나 심지어 예비-용융시킬 수도 있다.

[0083] 용융된 혼합물의 형성을 위한 또 다른 방법은 압출기에 의한 것이다. "압출기"란, 열 및/또는 전단력에 의해 용융된 압출물을 생성하고/거나 고체 및/또는 액체 (예를 들어, 용융된) 공급물로부터 균일하게 혼합된 압출물을 생성하는 장치 또는 장치의 모음을 의미한다. 이러한 장치는, 단일축 압출기; 이축 압출기 (동시회전, 역회전, 치합(intermeshing), 및 비-치합 압출기 포함); 다축 압출기; 가열 실린더 및 용융된 공급물의 압출을 위한 피스톤으로 이루어진 램(ram) 압출기; 용융된 공급물을 동시에 가열하고 펌핑시키는, 일반적으로 역회전하는 가열 기어 펌프로 이루어진 기어-펌프 압출기; 및 컨베이어 압출기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 컨베이어 압출기는, 스크류 컨베이어 또는 공압식 컨베이어와 같은 고체 및/또는 분말화된 공급물을 수송하기 위한 컨베이어 수단, 및 펌프를 포함한다.

[0084] 컨베이어 수단의 적어도 일부를 충분히 높은 온도로 가열하여 용융된 혼합물을 생성한다. 용융된 혼합물을 임의로 축적 탱크로 유도한 후, 용융된 혼합물을 미립화기로 유도하는 펌프로 유도할 수 있다. 임의로, 용융된 혼합물이 실질적으로 균질한 것을 보장하도록 펌프의 전 또는 후에 인-라인 혼합기를 사용할 수 있다. 이들 압출기 각각에서, 용융된 혼합물을 혼합하여 균일하게 혼합된 압출물을 형성한다. 이러한 혼합은, 혼합 부재, 혼련 부재, 및 역류에 의한 전단 혼합을 포함한 다양한 기계적 및 가공 수단에 의해 달성될 수 있다. 따라서, 이러한 장치에서, 조성물이 압출기로 공급되고, 이는 용융된 혼합물을 생성하고, 이것이 미립화기로 유도될 수 있다.

[0085] 하나의 실시양태에서는, 조성물을 고체 분말 형태로 압출기에 공급한다. 분말화된 공급물은, 높은 함량 균일성을 갖는 분말화된 혼합물을 얻기 위한 관련 기술분야에 널리 공지된 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 일반적으로, 약물, 글리세리드 (또는 다른 왁스), 및 방출-조절제의 입자 크기가 유사하여 실질적으로 균일한 블렌드를 얻는 것이 바람직하다. 그러나, 이는 본 발명의 성공적인 실행을 위해 필수적인 것은 아니다.

[0086] 실질적으로 균일한 블렌드의 제조 방법의 일례는 하기와 같다. 먼저, 글리세리드 (또는 다른 왁스) 및 방출-조절제를, 이들의 입자 크기가 약물의 것과 대략 동일하도록 밀링하고; 다음으로, 약물, 글리세리드 (또는 다른 왁스), 및 방출-조절제를 V-블렌더에서 20분 동안 블렌딩하고; 생성된 블렌드를 해체(de-lumping)시켜 큰 입자를 제거하고; 생성된 블렌드를 최종적으로 추가의 4분 동안 블렌딩한다. 일부 경우에는, 글리세리드 (또는 다른 왁스), 및 방출-조절제를 요망되는 입자 크기로 밀링하기가 어려운데, 이는 다수의 이들 물질이 왁스형 물질인 경향이 있고, 밀링 공정 동안 생성된 열이 밀링 장비를 접촉시킬 수 있기 때문이다. 이러한 경우, 하기에 기재되는 바와 같이, 용융- 또는 분무-응고 방법을 이용하여 글리세리드 (또는 다른 왁스), 및 방출-조절제의 작은 입자를 형성할 수 있다. 이어서, 생성된 글리세리드 (또는 다른 왁스), 및 방출-조절제의 응고 입자를 약물과 블렌딩하여 압출기에 대한 공급물을 생성할 수 있다.

[0087] 압출기로의 공급물을 제조하기 위한 또 다른 방법은, 탱크 내에서 글리세리드 (또는 다른 왁스) 및 방출-조절제를 용융시키고, 탱크 시스템에 대해 상기에 기재된 바와 같이 약물 내에서 혼합하고, 이어서 용융된 혼합물을 냉각시켜, 약물과 담체의 고화된 혼합물을 생성하는 것이다. 이러한 고화된 혼합물을 균일한 입자 크기로 밀링하고, 압출기에 공급할 수 있다.

[0088] 또한, 2-공급물 압출기 시스템을 이용하여 용융된 혼합물을 생성할 수 있다. 이러한 시스템에서는, 약물, 글리세리드 (또는 다른 왁스) 및 방출-조절제를 모두 분말화된 형태로 동일하거나 상이한 공급 포트를 통해 압출기에 공급한다. 이러한 방식으로 성분들을 블렌딩할 필요성이 제거된다.

[0089] 대안적으로는, 분말 형태의 글리세리드 (또는 다른 왁스) 및 방출-조절제를 하나의 지점에서 압출기에 공급하여, 압출기가 글리세리드 (또는 다른 왁스) 및 방출-조절제를 용융시키게 할 수 있다. 이어서, 압출기의 길이를 따라 도중에 제2 공급 전달 포트를 통해 약물을 용융된 글리세리드 (또는 다른 왁스) 및 방출-조절제에 첨가하여, 약물과 용융된 글리세리드 (또는 다른 왁스) 및 방출-조절제의 접촉 시간을 최소화한다. 제2 공급 전달 포트가 압출기 배출구에 가까울수록, 압출기 내에서의 약물의 체류 시간이 감소한다. 임의적인 부형제가 다중입자 중에 포함된 경우, 다중-공급 압출기를 사용할 수 있다.

[0090] 또 다른 방법에서는, 압출기에 공급시, 조성물이 분말보다는 큰 고체 입자 또는 고체 덩어리 형태로 존재한다.

예를 들어, 고화된 혼합물을 상기에 기재된 바와 같이 제조하고, 이어서 램 압출기의 실린더에 팻팅되도록 성형하고, 이를 밀링하지 않고 직접 사용할 수 있다.

[0091] 또 다른 방법에서는, 글리세리드 (또는 다른 왁스) 및 방출-조절제를 먼저, 예를 들어, 탱크 내에서 용융시키고, 용융된 형태로 압출기에 공급할 수 있다. 이어서, 전형적으로 분말화된 형태인 약물을 글리세리드 (또는 다른 왁스) 및 방출-조절제를 압출기에 공급하는 데 사용된 것과 동일하거나 상이한 전달 포트를 통해 압출기에 도입할 수 있다. 이러한 시스템은 글리세리드 (또는 다른 왁스) 및 방출-조절제의 용융 단계를 혼합 단계로부터 분리시켜, 약물과 용융된 글리세리드 (또는 다른 왁스) 및 방출-조절제의 접촉을 최소화한다는 이점을 갖는다.

[0092] 상기 방법 각각에서, 압출기는, 이것이 글리세리드/방출-조절제 혼합물 중에 균일하게 분포된 약물 결정과의 용융된 혼합물을 생성하도록 디자인되어야 한다. 일반적으로, 압출물의 온도는, 약물 및 담체 혼합물이 유체가 되는 온도보다 약 10°C 이상 더 높아야 한다. 관련 기술분야에 널리 공지된 절차를 이용하여, 압출기 내의 다양한 대역을, 요망되는 압출물 온도 뿐만 아니라 요망되는 혼합 또는 전달 정도를 얻기에 적절한 온도로 가열하여야 한다. 기계적 혼합에 대해 상기에서 논의된 바와 같이, 약물의 결정질 형태가 변하지 않고, 비정질 약물의 용해 또는 형성이 최소화되도록, 균일한 용융된 혼합물을 생성하기 위해 최소 전달을 이용하여야 한다.

[0093] 공급물을 바람직하게는 응고 전에 5초 이상, 더욱 바람직하게는 10초 이상, 또한 가장 바람직하게는 15초 이상 동안 용융시켜, 약물/글리세리드/방출-조절제 용융물의 적절한 균질성을 보장한다. 또한, 용융된 혼합물로의 약물 노출을 제한하기 위해 용융된 혼합물이 약 20분 이하 동안 용융 상태로 남아있는 것이 바람직하다. 상기에 기재된 바와 같이, 선택된 글리세리드/방출-조절제 혼합물의 반응성에 따라, 혼합물이 용융된 상태인 시간을 20분 훨씬 미만으로 더욱 감소시켜 약물 분해를 허용가능한 수준으로 제한하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 경우, 이러한 혼합물은 15분 미만, 또한 일부 경우에는, 10분 훨씬 미만 동안 용융된 상태로 유지될 수 있다. 압출기를 사용하여 용융된 공급물을 생성하는 경우, 상기 시간은 물질이 압출기로 도입될 때부터 용융된 혼합물이 응고될 때까지의 평균 시간을 지칭한다. 이러한 평균 시간은 관련 기술분야에 널리 공지된 절차에 의해 측정될 수 있다. 하나의 예시적 방법에서는, 압출기가 공칭 조건 하에 작동되는 동안 소량의 염료 또는 다른 유사 화합물을 공급물에 첨가한다. 이어서, 응고된 다중입자를 시간에 따라 수집하고, 염료에 대해 분석하여, 이로부터 평균 시간을 측정한다.

[0094] 용융된 혼합물이 형성되면, 이를 미립화기로 전달하고, 미립화기는 용융된 공급물을 소액적으로 분쇄한다. 사실상 미립화기로의 용융된 혼합물 전달에는 임의의 방법이 이용될 수 있으며, 이는 펌프 및 다양한 유형의 공압식 장치 (예를 들어, 가압 용기, 피스톤 포트)의 사용을 포함한다. 압출기를 사용하여 용융된 혼합물을 생성하는 경우, 압출기 자체가 미립화기로의 용융된 혼합물의 전달에 사용될 수 있다. 전형적으로, 혼합물의 고화를 막기 위해, 또한 용융된 혼합물의 유동을 유지하기 위해 혼합물을 미립화기로 전달하면서 용융된 혼합물을 승온에서 유지한다.

[0095] 일반적으로, 미립화는, (1) "압력" 또는 단일-유체 노즐에 의한; (2) 2-유체 노즐에 의한; (3) 원심분리 또는 회전-디스크 미립화기에 의한, (4) 초음파 노즐에 의한; 및 (5) 기계적 진동 노즐에 의한 방식을 포함한 여러 방식 중 하나로 일어난다. 미립화 공정에 대한 상세한 설명은 문헌 [Lefebvre, Atomization and Sprays (1989)] 또는 [Perry's Chemical Engineers' Handbook (7th Ed. 1997)]에서 찾아볼 수 있다. 바람직하게는, 원심분리 또는 회전-디스크 미립화기, 예컨대 니로 에이/에스(Niro A/S) (덴마크 쇠보르그 소재)에서 제조된 FX1 100-mm 회전 미립화기가 사용된다.

[0096] 용융된 혼합물이 미립화되면, 전형적으로 액적의 고화 온도 미만의 온도에서 기체 또는 액체와의 접촉에 의해 액적을 응고시킨다. 전형적으로, 액적을 약 60초 미만 내에, 바람직하게는 약 10초 미만 내에, 더욱 바람직하게는 약 1초 미만 내에 응고시키는 것이 바람직하다. 종종, 주변 온도에서의 응고가 액적의 충분히 빠른 고화를 제공한다. 그러나, 응고 단계는 종종 다중입자의 수집을 간단히 하기 위해 포위된 공간 내에서 일어난다. 이러한 경우, 액적이 포위된 공간 내로 도입됨에 따라 응고 매질 (기체 또는 액체)의 온도가 시간에 따라 증가하여, 다중입자의 형성 또는 약물의 화학적 안정성에 잠재적으로 영향을 줄 것이다. 따라서, 냉각 기체 또는 액체를 종종 포위된 공간을 통해 순환시켜 일정한 응고 온도를 유지한다. 예를 들어, 분해를 막기 위해, 약물이 고온에 노출되는 시간을 최소화하는 것이 바람직한 경우, 냉각 기체 또는 액체를 주변 온도 미만으로 냉각시켜 빠른 응고를 촉진시키고, 이에 따라 분해물의 형성을 최소화할 수 있다.

[0097] 다중입자의 형성 후, 약물 결정성 및/또는 다중입자의 안정성을 향상시키기 위해 다중입자를 후처리하는 것이 요망될 수 있다.

- [0098] 또한, 다중입자를 하나 이상의 제약상 허용되는 물질과 혼합하거나 블렌딩하여 적합한 투여 형태를 형성할 수 있다. 적합한 투여 형태는 정제, 캡슐, 사세, 구성을 위한 경구용 분말 등을 포함한다.
- [0099] 용융 분무 응고 다중입자의 형성 후, 다중입자를 임의로 추가의 외부 코팅으로 코팅할 수 있다. 외부 코팅은 임의의 통상적 코팅, 예컨대 보호 필름 코팅, 약물의 지연 또는 지속 방출을 제공하기 위한, 또는 미각 차폐를 제공하기 위한 코팅일 수 있다.
- [0100] 하나의 실시양태에서, 코팅은 약물의 지연 방출을 제공하기 위한 장용 코팅이다. "장용 코팅"이란, 온전하게 남아있으면서 약 4 미만의 pH에서 용해되지 않는 내산 코팅을 의미한다. 장용 코팅은 고체 비정질 분산액 층이 위에서 용해되거나 침식되지 않도록 다중입자를 둘러싼다. 장용 코팅은 장용 코팅 중합체를 포함할 수 있다. 장용 코팅 중합체는 일반적으로 약 3 내지 5의 pK_a를 갖는 다가산이다. 장용 코팅 중합체의 예는, 셀룰로스 유도체, 예컨대 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 카르복시 메틸 에틸 셀룰로스, 메틸셀룰로스 프탈레이트, 및 에틸히드록시 셀룰로스 프탈레이트; 비닐 중합체, 예컨대 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 비닐 아세테이트-말레산 무수물 공중합체; 폴리아크릴레이트; 및 폴리메타크릴레이트, 예컨대 메틸 아크릴레이트-메타크릴산 공중합체, 메타크릴레이트-메타크릴산-옥틸 아크릴레이트 공중합체; 및 스티렌-말레산 모노-에스테르 공중합체를 포함한다. 이들은 단독으로 또는 조합하여, 또는 상기에 언급된 것들 이외의 중합체와 함께 사용될 수 있다.
- [0101] 장용 코팅 물질의 한가지 부류는, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트를 기재로 하는, 공중합체이고 음이온성인 제약상 허용되는 메타크릴산 공중합체이다. 이들 중합체의 일부는 공지되어 있고, 예를 들어 pH 5.5 이상에서 수성 매질 중에서 용해도를 갖는 장용 중합체, 예컨대 상업적으로 입수가능한 유드라지트 장용 중합체, 예컨대 유드라지트 L 30, 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트로부터 합성된 중합체 및 유드라지트 S 및 유드라지트 FS로서 시판된다.
- [0102] 외부 코팅은 통상적 가소제, 예컨대 디부틸 프탈레이트; 디부틸 세바케이트; 디에틸 프탈레이트; 디메틸 프탈레이트; 트리에틸 시트레이트; 벤질 벤조에이트; 지방산의 부틸 및 글리콜 에스테르; 팜유; 올레산; 스테아르산; 세틸 알콜; 스테아릴 알콜; 피마자유; 옥수수유; 야자유; 및 장뇌유; 및 다른 부형제, 예컨대 점착방지제, 글리 단트 등을 포함할 수 있다. 가소제로는, 트리에틸 시트레이트, 야자유 및 디부틸 세바케이트가 특히 바람직하다.
- [0103] 외부 코팅은 용매-기재 및 고온-용융 코팅 방법을 이용하여 형성할 수 있다. 용매-기재의 방법에서는, 먼저 용매, 코팅 물질 및 임의적인 코팅 첨가제를 포함하는 용액 또는 현탁액을 형성함으로써 코팅을 제조한다. 코팅 물질을 코팅 용매 중에 완전히 용해시키거나, 또는 에멀전 또는 현탁액 또는 이들 둘의 조합으로서 용매 중에 단지 분산시킬 수 있다. 용매-기재의 코팅 방법에서 유용할 수 있는 에멀전 또는 현탁액의 일례는 라텍스 분산액이다. 하나의 측면에서, 용매는 실온에서 액체이다.
- [0104] 코팅은 통상적 기술에 의해, 예컨대 팬 코팅기, 회전 과립화기 및 유동층 코팅기, 예컨대 상단-분무, 탄젠트형-분무 또는 저부-분무 (우르스터(Wurster) 코팅)에 의해 수행될 수 있다. 또한 상단-분무 방법을 코팅 적용에 이용할 수 있다. 이러한 방법에서는, 코팅 용액을 유동화된 코어 상에 분무한다. 코팅된 코어로부터 용매를 증발시키고, 코팅된 코어를 장치 내에서 재-유동화시킨다. 요망되는 코팅 두께가 달성될 때까지 코팅을 계속한다. 본 실시양태의 다중입자의 제조를 위한 조성물 및 방법은 하기 미국 특허 출원에 상술되어 있다: US 2005-0181062, US 2005-0181062, US 2008-0199527, US 2005-0186285A1 (이들은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨).
- [0105] 본 발명의 다중입자는 일반적으로 약 40 내지 약 3,000 마이크로미터의 평균 직경을 갖고, 바람직한 범위는 50 내지 1,000 마이크로미터, 또한 가장 바람직하게는 약 100 내지 300 마이크로미터이다. 다중입자는 임의의 형상 및 텍스처를 가질 수 있지만, 이들이 평활한 표면 텍스처를 가지며 구형인 것이 바람직하다. 다중입자의 이들 물리적 특징은 이들의 유동 특성을 향상시키고, 이들이 균일하게 코팅될 수 있게 한다 (요망되는 경우). 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약"은 값의 +/- 10%를 의미한다.
- [0106] 본 발명의 다중입자는, 사용 환경에 도입시 조절 방출 또는 지연 방출 또는 이들 두 방출 프로파일의 임의의 조합에 특히 적합하다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "사용 환경"은 위장 (GI)관의 생체내 환경 또는 본원에 기재된 시험관내 용해 시험일 수 있다. 생체내 방출 속도에 대한 정보는, 관련 기술분야의 숙련자에게 용이하게 인식되는 데이터의 와그너-넬슨(Wagner-Nelson) 처리 또는 표준 디콘볼루션을 이용하여 약동학적 프로파일로부터 결정할 수 있다.

- [0107] 상기에 기재된 방법을 통해 토파시티닙 매트릭스 다중입자가 형성되면, 이들을 압축성 부형제, 예컨대 락토스, 미세결정 셀룰로스, 인산이칼슘 등과 블렌딩하고, 블렌드 압축시켜 정제 또는 캡슐을 형성할 수 있다. 봉쇄제, 예컨대 나트륨 진분 글리콜레이트 또는 가교 폴리(비닐 피롤리돈) 또한 유용하게 사용된다. 이러한 방법에 의해 제조된 정제 또는 캡슐은 수성 매질 (예컨대 GI관)에 배치시 봉쇄되고, 이로써 다중입자 매트릭스가 노출되어 이로부터 토파시티닙이 방출된다.
- [0108] 본 발명의 조절 방출 부분에는 다른 통상적 제제 부형제가 사용될 수 있고, 이는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있는, 예를 들어 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th edition (2000)]에 기재된 바와 같은 부형제를 포함한다. 일반적으로, 계면활성제, pH 조절제, 충전제, 매트릭스 물질, 착화제, 가용화제, 안료, 윤활제, 글리단트, 향미제 등과 같은 부형제가 조성물의 특성에 불리하게 영향을 주지 않으면서 통상적 목적으로, 또한 전형적인 양으로 사용될 수 있다.
- [0109] 매트릭스 물질, 충전제, 또는 희석제의 예는, 락토스, 만니톨, 크실리톨, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 압축성 당, 미세결정 셀룰로스, 분말화된 셀룰로스, 전분, 전호화 전분, 텍스트레이트, 텍스트란, 텍스트린, 텍스트로스, 말토덱스트린, 탄산칼슘, 이염기성 인산칼슘, 삼염기성 인산칼슘, 황산칼슘, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 폴록사머, 폴리에틸렌 옥사이드, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0110] 지속 방출 - 삼투 시스템
- [0111] 또 다른 실시양태에서, 토파시티닙은 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 삼투 전달 장치 또는 "삼투 펌프" 내로 혼입된다. 삼투 펌프는 반-투과성 막에 의해 둘러싸인 삼투 유효 조성물을 함유하는 코어를 포함한다. 이와 관련하여 용어 "반-투과성"은, 물은 막을 통해 쉽게 확산될 수 있지만, 물 중에 용해된 용질은 전형적으로 막을 통한 물 확산 속도에 비해 막을 통해 쉽게 확산될 수 없음을 의미한다. 사용시, 수성 환경에 배치되는 경우, 장치는 코어 조성물의 삼투 활성으로 인해 물을 흡수한다. 주변 막의 반-투과성 성질로 인해, 장치의 내용물 (토파시티닙 및 임의의 부형제)은 막의 비-다공성 영역으로 통과할 수 없고, 삼투압에 의해 투여 형태 내에 미리 제조된, 또는 대안적으로는, 삼투압의 영향 하에 코팅 내의 의도적으로-혼입된 취약점의 파열에 의해 GI관 내에서 계내 형성된 통로 또는 개구부를 통해 장치를 떠나도록 유도된다. 삼투 유효 조성물은 콜로이드 삼투압을 생성하는 수용성 중, 및 수-팽윤성 중합체를 포함한다. 이러한 투여 형태의 예는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, 2006 Chapter 47; page 950-1]을 참조한다.
- [0112] 본 발명의 하나의 실시양태에서, 토파시티닙은 이중 층 삼투 전달 장치 내에 혼입되고, 따라서 토파시티닙-함유 조성물은 수-팽윤성 중합체 형태의 연행제(entraining agent) 및 수-팽윤성 중합체 및/또는 삼투 활성제를 함유하지만 임의의 활성제를 함유하지 않는 제2 푸시(push) 층 또는 수 팽윤 층을 포함해야 한다. 이중 층 정제 또는 캡슐은, 레이저 천공과 같은 기술을 통해 투여 형태 내에 제조된 하나 이상의 개구부를 함유하는 반-투과성 막에 의해 둘러싸인다. 이러한 수-팽윤성 중합체는 제약 분야에서 종종 "오스모폴리머" 또는 "히드로겔"로서 언급된다. 연행제는 약물에 매달리거나 연행되어 전달 포트(들)를 통한 약물의 전달을 보조한다. 임의의 특정 이론에 의해 국한되길 바라지는 않지만, 물이 투여 형태로 흡수됨에 따라, 연행제는 이것이 약물에 매달리거나 연행되게 할 수 있는 충분한 점도를 가지며, 동시에 연행제가 약물과 함께 전달 포트(들)를 통과하게 할 수 있도록 충분히 유체로 남아있다. 토파시티닙-함유 조성물 중에 존재하는 연행제의 양은 약 20 wt% 내지 약 95 wt%의 범위일 수 있다. 연행제는 단일 물질 또는 물질의 혼합물일 수 있다. 비-가교 폴리에틸렌 옥사이드 (PEO)가 연행제로서 사용될 수 있다. 다른 적합한 연행제는 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 히드록시프로필메틸 셀룰로스 (HPMC), 메틸셀룰로스 (MC), 히드록시에틸 셀룰로스 (HEC) 및 폴리비닐 피롤리돈 (PVP), 뿐만 아니라 이들 중합체와 PEO의 혼합물을 포함한다.
- [0113] PEO에 대한 분자량의 선택은 부분적으로, PEO가 토파시티닙-함유 조성물의 비-토파시티닙 부분의 벌크를 구성하는지, 또는 상당량의 다른 저분자량 수용성 부형제가 포함되는지에 따라 달라지고; 즉, PEO 분자량 선택은 PEO인 토파시티닙-함유 조성물의 분율에 따라 달라진다. 토파시티닙-함유 조성물이 빠르게 유체가 되지 않으면, 투여 형태는 코어를 둘러싼 코팅을 팽윤시키거나 파열시켜, 잠재적으로 투여 형태의 파괴를 초래한다. 토파시티닙-함유 조성물의 부형제가 주로 PEO인 경우 (예를 들어, PEO가 토파시티닙-함유 조성물의 비-토파시티닙 성분의 약 60 wt% 이상을 구성함), 일반적으로 PEO가 약 100,000 내지 300,000 달톤의 평균 분자량을 갖는 것이 바람직하다. (본원에서 사용되는 바와 같이, 중합체의 분자량 언급은 평균 분자량을 의미하는 것으로 이해되어야 함.)

- [0114] 대안적으로, 본 발명의 또 다른 실시양태는 비-토파시티닙 부형제의 보다 적은 분율에서 약 500,000 내지 800,000 달톤의 보다 고분자량의 PEO를 사용하며, 여기서 PEO의 일부는 유동화제로 대체된다. 통상적으로, PEO가 토파시티닙-함유 조성물의 비-토파시티닙 성분의 약 60 wt% 이상을 구성하는 경우, 500,000 달톤 이상의 분자량을 갖는 PEO는 토파시티닙-함유 조성물을 지나치게 점성으로 만들고, 이는 코팅의 파열 또는 적어도 토파시티닙의 방출 지연을 초래할 수 있다. 그러나, 이러한 고분자량 PEO는 토파시티닙-함유 조성물의 비-토파시티닙 성분이 약 60 wt% 미만의 PEO를 포함하고 또한 유동화제를 함유하는 경우에 바람직한 것으로 나타났다. 보다 고분자량의 PEO를 사용하는 경우, 토파시티닙-함유 조성물 중에 존재하는 유동화제의 양은 토파시티닙-함유 조성물의 약 5 내지 약 50 wt%, 바람직하게는 10 내지 30 wt%의 범위일 수 있다. 바람직한 유동화제는, 수 용해도가 30 mg/mL 이상인 저분자량의 수용성 용질, 예컨대 비-환원 당 및 유기 산이다. 적합한 당은 크실리톨, 만니톨, 소르비톨, 및 말티톨을 포함한다. 유동화제로서 유용한 염은 염화나트륨, 락트산나트륨 및 아세트산나트륨을 포함한다. 유동화제로서 유용한 유기 산은 아디프산, 시트르산, 말산, 푸마르산, 숙신산 및 타르타르산을 포함한다.
- [0115] 비교적 낮은 수준의 보다 고분자량의 PEO (예를 들어, 약 500,000 내지 약 800,000 달톤)와 함께 유동화제의 존재는 토파시티닙-함유 조성물이 물 흡수에 따라 저점도에 빠르게 도달할 수 있게 한다. 추가로, 이러한 실시양태는 비교적 다량의 토파시티닙을 전달할 수 있는 것으로 나타났다.
- [0116] 토파시티닙-함유 조성물은 또한 다른 수-팽윤성 중합체를 함유할 수 있다. 예를 들어, 토파시티닙-함유 조성물은 물의 존재 하에 크게 팽창되는 비교적 소량의 수-팽윤성 중합체를 함유할 수 있다. 이러한 수-팽윤성 중합체는, 상표명 익스플로탭(EXPLOTAB)으로 시판되는 나트륨 전분 글리콜레이트, 및 상표명 액-디-솔(AC-DI-SOL)로 시판되는 크로스카르멜로스 나트륨을 포함한다. 이러한 중합체는 토파시티닙-함유 조성물의 0 wt% 내지 10 wt% 범위의 양으로 존재할 수 있다.
- [0117] 토파시티닙-함유 조성물은 임의로, 종종 "오스모젠" 또는 "오스마젠트"로서 언급되는 삼투 유효 용질을 포함할 수 있다. 토파시티닙-함유 조성물 중에 존재하는 오스마젠트의 양은 토파시티닙-함유 조성물의 약 0 wt% 내지 약 50 wt%, 바람직하게는 10 wt% 내지 30 wt%의 범위일 수 있다. 적합한 오스마젠트의 전형적 부류는 수용성 염, 당, 유기 산, 및 물을 흡수하여 주변 코팅의 배리어를 가로지르는 삼투압 구배를 확립할 수 있는 다른 저분자량 유기 화합물이다. 전형적인 유용한 염은 황산마그네슘, 염화마그네슘, 염화칼슘, 염화나트륨, 염화리튬, 황산칼륨, 탄산나트륨, 아황산나트륨, 황산리튬, 염화칼륨, 및 황산나트륨을 포함한다. 통상적으로, 클로라이드 염, 예컨대 염화나트륨이 오스마젠트로서 사용된다.
- [0118] 토파시티닙-함유 조성물은, 토파시티닙-함유 조성물의 약 0 내지 약 30 wt% 범위의 양으로 존재하는, 약물의 수용해도를 향상시키는 용해도-향상제 또는 가용화제를 추가로 포함할 수 있다. 토파시티닙에서 유용한 가용화제는 유기 산 및 유기 산 염, 부분 글리세리드, 예를 들어, 글리세린의 완전 미만 에스테르화된 유도체, 예컨대 글리세리드, 모노글리세리드, 디글리세리드, 글리세리드 유도체, 폴리에틸렌 글리콜 에스테르, 폴리프로필렌 글리콜 에스테르, 다가 알콜 에스테르, 폴리옥시에틸렌 에테르, 소르비탄 에스테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르, 및 카르보네이트 염을 포함한다.
- [0119] 가용화제의 바람직한 부류는 유기 산이다. 토파시티닙은 양성자첨가에 의해 가용화되는 염기이기 때문에, 또한 pH 5 이상의 수성 환경에서 그의 용해도가 감소하기 때문에, 토파시티닙-함유 조성물에 대한 유기 산의 첨가는 가용화, 또한 그에 따른 토파시티닙의 흡수를 돕는다고 여겨진다. 높은 pH에서 수용액의 pH의 약간의 감소도 토파시티닙의 용해도의 극적인 증가를 일으킨다. 유기 산은 또한, 토파시티닙을 양성자첨가된 상태로 유지하는 그의 경향성으로 인해 사용 환경으로의 도입 전에 저장 동안 안정성을 향상시킬 수 있다.
- [0120] 삼투 투여 형태에서의 토파시티닙에서 가용화제로서 사용하기 위한 적절한 유기 산의 선택시 고려되는 각종 요인들이 있다. 산은 토파시티닙과 불리하게 상호작용하여선 안되고, 적절한 수 용해도를 가져야 하고, 우수한 제조 특성을 제공하여야 한다.
- [0121] 따라서, 이러한 기준을 만족시키는 유기 산의 바람직한 서브세트는 시트르산, 숙신산, 푸마르산, 아디프산, 말산, 및 타르타르산으로 이루어지는 것으로 나타났다. 시트르산, 말산, 및 타르타르산은 높은 수 용해도 및 높은 삼투압의 이점을 갖는다. 숙신산 및 푸마르산은 적당한 용해도 및 적당한 삼투압 둘 다 조합을 제공한다.
- [0122] 수-팽윤성 조성물은 또한 임의로 착색제를 함유할 수 있다. 착색제의 목적은, 전달 포트를 제공 (예컨대 코팅을 통한 레이저 천공에 의해)하기 위해 정제면의 약물-함유 측면을 확인할 수 있게 하는 것이다. 허용가능한 착색제는, 레드레이크(Red Lake) No. 40, 에프디 씨 블루(FD C Blue) 2 및 에프디 씨 옐로우(FD C Yellow) 6

을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0123] 토파시티닙-함유 층 및/또는 수-팽윤성 조성물 층 및/또는 기능적 속도 조절 막은 임의로 산화방지제, 예컨대 BHT, BHA, 메타중아황산나트륨, 프로필 갈레이트, 글리세린, 비타민 E, 시트르산 또는 아스코르빌 팔미테이트 (이에 제한되지는 않음)를 함유할 수 있다. 산화방지제는 토파시티닙-함유 조성물 층 및/또는 수-팽윤성 조성물 층 및/또는 기능적 속도 조절 막의 0 내지 10 wt% 범위의 양으로 존재할 수 있다. 산화방지제의 추가의 예에 대해서는, 문헌 [C.-M. Andersson, A. Hallberg, and T. Hoegberg. *Advances in the development of pharmaceutical antioxidants. Advances in Drug Research.* 28:65-180, 1996]을 참조한다.

[0124] 수-팽윤성 조성물은 또한 다른 통상적인 제약상 유용한 부형제, 예컨대 결합제 (HPC, HPMC, HEC, MC, 및 PVP 포함), 정제화 보조제, 예컨대 미세결정 셀룰로스, 및 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘을 포함할 수 있다.

[0125] 수-팽윤성 조성물은, 수-팽윤성 중합체 및 다른 부형제를 혼합하여 균일한 블렌드를 형성함으로써 제조된다. 균일한 블렌드를 얻기 위해서는, 관련 기술분야의 숙련자에게 공지된 유형의 방법을 이용하여 유사한 입자 크기를 갖는 성분을 습윤 또는 건조 과립화하거나 또는 건조 블렌딩하는 것이 바람직하다.

[0126] **정제화**

[0127] 코어는, 먼저 토파시티닙-함유 조성물의 혼합물을 정제 프레스 내에 배치하고, 이어서 온화한 압축에 의해 혼합물을 평균화함으로써 제조된다. 이어서, 수-팽윤성 조성물을 토파시티닙-함유 조성물의 상단에 배치하고 압축시켜 코어의 형성을 완료한다. 대안적으로는, 수-팽윤성 조성물을 먼저 정제 프레스 내에 배치하고, 그 후 토파시티닙-함유 조성물을 배치할 수 있다.

[0128] 토파시티닙-함유 조성물 및 수-팽윤성 조성물의 각각의 양은 만족스런 토파시티닙 방출을 제공하도록 선택된다. 비교적 작은 투여 크기로 큰 토파시티닙 용량을 제공할 것이 요망되는 경우에는, 토파시티닙-함유 조성물의 양을 최대화하고 수-팽윤성 조성물의 양을 최소화하면서, 또한 우수한 방출 성능을 얻을 것이 요망된다. 본 발명의 투여 형태에서, 수-팽윤성 조성물 중의 수-팽윤성 중합체가 단지 PEO인 경우, 토파시티닙-함유 조성물은 코어의 약 50 내지 약 85 wt%, 또한 바람직하게는 약 60 내지 약 70 wt%로 포함될 수 있다. 이들 값은 1 내지 약 5.7의 토파시티닙-함유 조성물 대 수-팽윤성 조성물의 중량비에 상응한다. 수-팽윤성 조성물 중 수-팽윤성 중합체의 전부 또는 일부가 나트륨 전분 글리콜레이트 또는 크로스카르멜로스 나트륨을 포함하는 경우, 토파시티닙-함유 조성물은 코어의 50 내지 90 wt%, 또한 바람직하게는 약 75 내지 약 85 wt%로 포함될 수 있다. 이들 값은 1 내지 9의 토파시티닙-함유 조성물 대 수-팽윤성 조성물의 중량비에 상응한다. 본 발명의 정제의 직경 및 높이의 절대값은 폭넓은 범위에 걸쳐 달라질 수 있다.

[0129] **코팅**

[0130] 코어 형성 후, 반-투과성 코팅을 적용한다. 코팅은 높은 투수성 및 높은 강도를 가지면서, 동시에 용이하게 제작되고 적용되어야 한다. 높은 투수성은 물이 충분한 부피로 코어로 도입되기 위해 필요하다. 높은 강도는 코어가 물을 흡수함에 따라 팽윤될 때 코팅이 파열되어, 코어 내용물의 비-조절된 전달을 일으키지 않도록 보장하기 위해 필요하다. 마지막으로, 코팅은 높은 재현성 및 수율을 가져야 한다.

[0131] 코팅은 토파시티닙-함유 조성물의 전달을 위해 코팅 내부 및 외부와 소통되는 하나 이상의 전달 포트를 갖는 것이 필수적이다. 또한, 코팅은 토파시티닙-함유 조성물의 방출 동안 비-용해성 및 비-침식성이어야 하는데, 이는 일반적으로 이것이 수-불용성이고, 따라서 토파시티닙이 코팅을 통한 투과를 통해 전달되는 것과 대조적으로, 실질적으로 완전히 전달 포트(들)을 통해 전달됨을 의미한다.

[0132] 이들 특징을 갖는 코팅은, 친수성 중합체, 예컨대 가소화된 및 비-가소화된 셀룰로스 에스테르, 에테르, 및 에스테르-에테르를 사용하여 얻어질 수 있다. 특히 적합한 중합체는 셀룰로스 아세테이트 (CA), 셀룰로스 아세테이트 부티레이트 (CAB), 및 에틸 셀룰로스 (EC)를 포함한다. 중합체의 하나의 세트는 25 내지 42%의 아세틸 함량을 갖는 셀룰로스 아세테이트이다. 하나의 전형적인 중합체는 39.8%의 아세틸 함량을 갖는 CA, 구체적으로는, CA 398-10 (미국 테네시주 킹스포트 소재의 이스트만 파인 케미칼즈(Eastman Fine Chemicals))이다. CA 398-10은 약 40,000 달톤의 평균 분자량을 갖는 것으로 보고되어 있다. 39.8%의 아세틸 함량을 갖는 또 다른 전형적인 CA는 약 45,000 초과의 평균 분자량을 갖는 고분자량 CA, 또한 구체적으로는 50,000 달톤의 평균 분자량을 갖는 것으로 보고된 CA 398-30 (이스트만 파인 케미칼)이다.

[0133] 코팅은, 코팅 용액을 형성하고, 이어서 침지, 유동층 코팅, 또는 팬 코팅에 의해 코팅함으로써 통상적 방식으로 수행된다. 이를 달성하기 위해, 중합체 및 용매를 포함하는 코팅 용액을 형성한다. 상기 셀룰로스 중합체에

유용한 전형적인 용매는 아세톤, 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, n-부틸 아세테이트, 메틸 이소부틸 케톤, 메틸 프로필 케톤, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노에틸 아세테이트, 메틸렌 디클로라이드, 에틸렌 디클로라이드, 프로필렌 디클로라이드, 니트로에탄, 니트로프로판, 테트라클로로에탄, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란, 디글라임, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 코팅 용액은 전형적으로 2 내지 15 wt%의 중합체를 함유한다.

[0134] 코팅 용액은 또한, 중합체가 코팅 형성에 이용되는 조건에서 가용성으로 남아있는 한, 또한 코팅이 투수성으로 남아있고 충분한 강도를 갖는 한, 기공-형성제 또는 비-용매를 임의의 양으로 포함할 수 있다. 기공-형성제 및 코팅 제작에서의 그의 용도는 미국 특허 번호 5,698,220 및 5,612,059에 기재되어 있고, 이들 특허의 관련 개시 내용은 본원에 참조로 포함된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "기공 형성제"는, 코팅 공정 후에 코팅의 일부로서 남아있도록 용매에 비해 낮은 휘발성을 갖거나 휘발성이 없지만 충분히 수 팽윤성 또는 수용성이어서, 수성 사용 환경에서, 물의 통과가 가능하도록 수-충전된 또는 수-팽윤된 채널 또는 "기공"을 제공하고, 이로써 코팅의 투수성을 향상시키는, 코팅 용액에 첨가되는 물질을 지칭한다. 적합한 기공 형성제는, 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 폴리에틸렌 글리콜 ("PEG"), PVP, 및 PEO를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 기공 형성제로서 PEG 또는 HPC가 사용되는 경우, 높은 투수성 및 높은 강도의 조합을 얻기 위해서는, CA:PEG 또는 CA:HPC의 중량비가 약 6:4 내지 약 9:1의 범위여야 한다.

[0135] 코팅 용액에 대한 물과 같은 비-용매의 첨가는 특별한 성능을 제공한다. "비-용매"란, 코팅 용액 중에서 실질적으로 용해되고 용매 중에서의 코팅 중합체(들)의 용해도를 감소시키는, 코팅 용액에 첨가되는 임의의 물질을 의미한다. 일반적으로, 비-용매의 기능은, 생성된 코팅에 다공성을 부여하는 것이다. 하기에 기재되는 바와 같이, 다공성 코팅은, 다공성이 아닌 동일한 조성의 등량의 코팅에 비해 더 높은 투수성을 갖고, 이러한 다공성은 코팅의 밀도 (질량/부피) 감소로 나타내어진다. 기공 형성에 대한 임의의 특정 메커니즘에 의해 국한되길 바라지는 않지만, 비-용매의 첨가는, 코팅 용액을 액체 및 액체 상 분리 후에 고화시킴으로써 용매의 증발 동안 코팅에 다공성을 부여하는 것으로 일반적으로 여겨진다. 비-용매로서의 사용에 대한 특정 후보 물질의 적합성 및 양은, 후보 물질 비-용매를 코팅 용액이 혼탁해질 때까지 코팅 용액에 점진적으로 첨가함으로써 평가할 수 있다. 이것이 코팅 용액의 약 50 wt%까지의 임의의 첨가 수준에서 일어나지 않는 경우, 이는 일반적으로 비-용매로서 사용하기에 적절하지 않다. 혼탁화가 나타나는 경우 ("담점(cloud point)"이라 불림), 최대 다공성에 대한 비-용매의 적절한 수준은 바로 담점 미만의 양이다. 7 wt% CA 및 3 wt% PEG를 포함하는 아세톤 용액의 경우, 담점은 약 23 wt% 물에서이다. 보다 낮은 다공성이 요망되는 경우, 비-용매의 양은 요망되는 만큼 낮게 감소될 수 있다.

[0136] 적합한 비-용매는 용매 중에서 인지가 가능한 용해도를 갖고 용매 중에서 코팅 중합체 용해도를 감소시키는 임의의 물질이다. 바람직한 비-용매는 선택된 용매 및 코팅 중합체에 따라 달라진다. 아세톤 등의 휘발성 극성 코팅 용매를 사용하는 경우, 적합한 비-용매는 물, 글리세롤, 알콜, 예컨대 메탄올 또는 에탄올을 포함한다.

[0137] CA 398-10 사용시, CA:PEG 3350:물의 코팅 용액 중량비는 2.4:1.6:5, 2.8:1.2:5, 3.2:0.8:5, 및 3.6:0.4:5이고, 여기서 용액의 나머지는 아세톤 등의 용매를 포함한다. 따라서, 예를 들어, 2.8:1.2:5의 CA:PEG 3350:물의 중량비를 갖는 용액에서, CA는 용액의 2.8 wt%를 구성하고, PEG 3350은 용액의 1.2 wt%를 구성하고, 물은 용액의 5 wt%를 구성하고, 아세톤은 나머지 91 wt%를 구성한다. 마찬가지로, CA:HPC:물의 코팅 용액 중량비는 1.2:0.8:9.8, 2.4:1.6:19.6, 1.6:0.4:4.9, 및 3.2:0.8:9.8이고, 여기서 용액의 나머지는 아세톤 등의 용매를 포함한다. 따라서, 예를 들어, 1.2:0.8:10의 CA:HPC:물의 중량비를 갖는 용액에서, CA는 용액의 1.2 wt%를 구성하고, HPC는 용액의 0.8 wt%를 구성하고, 물은 용액의 10 wt%를 구성하고, 아세톤은 나머지 88 wt%를 구성한다. 또한, CA:HPC:메탄올의 코팅 용액 중량비는 1.8:1.2:19.6, 2.4:1.6:19.6, 1.6:0.4:4.9, 및 3.2:0.8:9.8이고, 여기서 용액의 나머지는 아세톤 등의 용매를 포함한다. 따라서, 예를 들어, 1.8:1.2:19.6의 CA:HPC:메탄올의 중량비를 갖는 용액에서, CA는 용액의 1.8 wt%를 구성하고, HPC는 용액의 1.2 wt%를 구성하고, 메탄올은 용액의 19.6 wt%를 구성하고, 아세톤은 나머지 77.4 wt%를 구성한다.

[0138] 코팅 용액 내로의 산화방지제의 혼입시, 코팅으로의 산화방지제의 우수한 분산을 보장하기 위해 제3 용매가 요구될 수 있다. 예를 들어, 용액의 0.05 wt% wt를 포함하는 2.4:1.6:5의 CA:PEG:물 조성물은 5 wt% 메탄올 및 86% 아세톤을 필요로 한다.

[0139] 이들 코팅 용액으로부터 형성된 코팅은 일반적으로 다공성이다. "다공성"이란, 건조 상태의 코팅이 비-다공성 형태의 동일한 물질의 밀도보다 더 낮은 밀도를 가짐을 의미한다. "비-다공성 형태"란 비-용매를 함유하지 않거나, 또는 균질 코팅 용액을 생성하기 위해 요구되는 최소량의 비-용매를 함유하는 코팅 용액을 사용함으로써

형성된 코팅 물질을 의미한다. 코팅의 건조-상태 밀도는, 코팅 중량 (코팅 전과 후의 정제의 중량 이득으로부터 정해짐)을 코팅 부피 (광학 또는 주사 전자 현미경법에 의해 측정된 코팅 두께에 정제 표면적을 곱함으로써 계산됨)로 나눔으로써 계산될 수 있다. 코팅의 다공성은 코팅의 높은 투수성 및 높은 강도의 조합을 제공하는 요인 중 하나이다.

[0140] 코어 주위의 코팅의 중량은 코팅의 조성 및 다공성에 따라 달라지지만, 일반적으로는 코팅되지 않은 코어의 중량을 기준으로 하여 3 내지 30 wt% 범위의 양으로 존재하여야 한다. 확실한 성능을 위한 충분한 강도를 위해서는 약 8 wt% 이상의 코팅 중량이 전형적으로 바람직하지만, 보다 낮은 코팅 중량을 이용하여 요망되는 높은 흡수 속도, 또한 이어서 투여 형태로부터의 토파시티닙의 보다 높은 방출 속도를 달성할 수 있다.

[0141] 상기에 기재된 CA, PEG 또는 HPC, 및 물을 기재로 한 다공성 코팅이 탁월한 결과를 제공하지만, 코팅이 높은 투수성, 높은 강도, 및 제작 및 적용 용이성의 필요 조건 조합을 갖는 한 다른 제약상 허용되는 물질이 코팅에 사용될 수 있다. 또한, 이러한 코팅은, 미국 특허 번호 5,612,059 및 5,698,220 (이들 특허의 관련 개시내용은 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 것들과 같은 하나 이상의 치밀 층 및 하나 이상의 다공성 층을 갖는 치밀, 다공성, 또는 "비대칭"일 수 있다.

[0142] 코팅은 또한 투여 형태의 외부로 약물-함유 조성물을 방출시킬 수 있도록 코팅의 내부 및 외부와 소통되는 하나 이상의 전달 포트를 함유하여야 한다. 전달 포트는 약물 입자의 크기 정도의 크기 범위를 가질 수 있고, 따라서 직경이 1 내지 100 마이크로미터만큼 작을 수 있고, 약 5000 마이크로미터의 직경까지는 기공이라 불릴 수 있다. 포트의 형상은 실질적으로 원형이거나, 슬릿 형태이거나, 또는 제조 및 가공을 용이하게 하기 위해 다른 편리한 형상일 수 있다. 포트(들)은 후-코팅 기계적 또는 열적 수단에 의해 또는 광 (예를 들어, 레이저) 빔, 입자 빔, 또는 다른 고-에너지 공급원의 빔을 사용하여 형성될 수 있거나, 또는 코팅의 작은 부분의 파열에 의해 계내에서 형성될 수 있다. 이러한 파열은, 비교적 작은 취약부를 코팅 내에 의도적으로 혼입함으로써 조절될 수 있다. 전달 포트는 또한, 수용성 물질의 플러그의 침식에 의해 또는 코어의 압입부 상의 코팅의 보다 얇은 부분의 파열에 의해 계내에서 형성될 수 있다. 전달 포트는 하나 이상의 작은 영역이 코팅되지 않고 남아있도록 코어를 코팅함으로써 형성될 수 있다. 추가로, 전달 포트는, 본원에서 보다 상세히 기재된 비대칭 막 코팅, 및 미국 특허 번호 5,612,059 및 5,698,220 (이들 특허의 개시내용은 참조로 포함됨)에 개시된 유형의 경우에서와 같이, 코팅 동안 형성될 수 있는 다수의 홀 또는 기공일 수 있다. 전달 경로가 기공인 경우, 1 마이크로미터 내지 100 마이크로미터 초과 크기 범위인 이러한 다수의 기공이 존재할 수 있다. 작업 동안에는, 작업 동안 생성되는 정수압의 영향 하에 이러한 기공 중 하나 이상이 확대될 수 있다. 하나 이상의 전달 포트는, 토파시티닙-함유 조성물이 수-팽윤성 조성물의 팽윤 작용에 의해 전달 포트 외부로 압출되도록, 토파시티닙-함유 조성물에 인접한 코팅 측면 상에 형성되어야 한다. 전달 포트 형성을 위한 일부 방법은 또한 수-팽윤성 조성물에 인접한 코팅 내에 홀 또는 기공을 형성할 수 있음을 인식한다.

[0143] 코팅은 수-팽윤성 조성물과 소통되는 포트를 임의로 포함할 수 있다. 이러한 전달 포트는 전형적으로 투여 형태의 토파시티닙 방출 특징을 변경시키지 않지만, 제조 이점을 제공할 수 있다. 수-팽윤성 조성물, 예컨대 3,000,000 내지 8,000,000 달톤의 분자량을 갖는 PEO를 함유하는 것들은, 인지가능하게 포트로부터 배출되기에는 지나치게 점성인 것으로 여겨진다. 전달 포트가 기계적으로 또는 레이저에 의해 천공된 투여 형태에서, 정제는 하나 이상의 전달 포트가 토파시티닙-함유 조성물에 인접한 코팅에 형성되도록 배향되어야 한다. 수-팽윤성 조성물 내의 착색제를 이용하여 제조시 천공 단계 동안 코어 투여 형태를 배향한다. 전달 포트를 투여 형태의 양면 상에 제공함으로써, 투여 형태를 배향할 필요성이 제거될 수 있고, 착색제가 수-팽윤성 조성물로부터 제거될 수 있다.

[0144] 또한 또 다른 실시양태에서, 토파시티닙은 상기에 개시된 삼투 전달 장치의 변형물, 비대칭 막 기술 (AMT) 내에 혼입된다. 이들 장치는, 문헌 [Herbig, et al., J. Controlled Release, 35, 1995, 127-136] 및 삼투 약물 전달 시스템에서의 코팅과 같이 미국 특허 번호 5,612,059 및 5,698,220에 개시되어 있다. 이들 AMT 시스템은 삼투 조절 방출 장치의 일반적 이점 (위장관 내에서의 위치와 관계없이 확실한 약물 전달)을 제공하지만, 다수의 다른 삼투 시스템에서 나타나는 바와 같이 코팅 내에 홀을 천공하는 추가의 제조 단계를 필요로 하지 않는다. 이들 다공성 코팅의 형성에서는, 수-불용성 중합체를 수용성의 기공-형성 물질과 조합한다. 혼합물을 물 및 용매의 조합으로부터 삼투 정제 코어 상에 코팅한다. 코팅이 건조됨에 따라, 상 전환 과정이 일어나고, 이로써 다공성의 비대칭 막이 생성된다. 유사한 생리화학적 특성을 갖는 약물의 조절 방출을 위한 AMT 시스템의 사용은 미국 특허 출원 공개 US 2007/0248671에 기재되어 있으며, 이는 본원에 참조로 포함된다.

[0145] 비대칭 막의 제조에서 기공-형성제로서 사용하기 위한 다수의 물질이 개시되어 있지만, 이전에 개시된 물질은

모두 시스템에 화학적 또는 물리적 안정성의 문제를 가져온다. 특히, 많은 선행 기술 물질은, 잠재적으로 저장 동안 코팅으로부터 이동될 수 있는 액체이다. 고체인 것들 중, 중합체 물질 및 무기 물질 둘 다 교시되어 있다. 무기 물질은 다수의 이유로 사용하기가 어려울 수 있다. 특히, 이들은 종종 저장시 결정화되고/거나 수분을 흡수하는 경향성을 갖는다. 폴리비닐피롤리돈 (PVP) 및 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 유도체를 포함하는 특정 중합체 물질이 교시되어 있다. 이들 물질 둘 다 저장시 과산화물 및/또는 포름알데히드를 형성하는 강한 경향성을 갖는다. (예를 들어 문헌 [Waterman, et al., "Impurities in Drug Products", Handbook of Isolation and Characterization of Impurities in Pharmaceuticals, S. Ajira and K. M. Alsante, Eds. 2003, pp. 75-85]) 참조). 고유 반응성 및 이들의 저장시 이동하는 경향성 때문에 많은 약물 물질은 이러한 중합체 분해 생성물과 반응성이다. 그러나, 이러한 제제 영역은 비교적 좁다. 미국 특허 번호 4,519,801에는, 삼투 시스템에서의 코팅에 유용한 수용성 중합체 성분의 폭넓은 목록이 개시되어 있으나, 이는 AMT 시스템에 대한 수용성 성분의 적절한 선택에 대해서는 교시하고 있지 않다. 따라서, 기공-형성 물질이 반응성 부산물을 생성하지 않거나, 저장시 결정화되거나 코팅으로부터 이동하지 않는 AMT 시스템에서의 새로운 기공-형성 물질에 대한 필요성이 존재한다.

- [0146] 본 발명의 하나의 측면은, (a) 하나 이상의 제약 활성 성분을 함유하는 코어 및 (b) 하나 이상의 비대칭 막 기술 코팅을 포함하며, 여기서 상기 코팅은
- [0147] a. 하나 이상의 실질적으로 수-불용성 중합체, 및
- [0148] b. 12주 동안 40°C/75 퍼센트 RH에서 저장 후 약 0.01 퍼센트 w:w 초과 양의 과산화수소 또는 포름알데히드를 함유하지 않는 하나 이상의 고체, 수용성 중합체 물질
- [0149] 을 포함하는 것인, 투여 형태를 제공한다.
- [0150] 본 발명의 하나의 측면은 또한, 주로 삼투압에 의해 약물을 전달하는 투여 형태를 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 제약 활성 성분이 토포시티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염인 투여 형태를 제공한다. 본 발명에서 사용되는 수-불용성 중합체는 바람직하게는 셀룰로스 유도체, 더욱 바람직하게는, 셀룰로스 아세테이트를 포함한다. 본 발명에서 사용되는 바와 같은 고체, 수용성 중합체 물질은 2000 내지 50,000 달톤의 중량 평균 분자량을 갖는 중합체를 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 고체, 수용성 중합체 물질은 수용성 셀룰로스 유도체, 아카시아, 텍스트린, 구아 검, 말토덱스트린, 알긴산나트륨, 전분, 폴리아크릴레이트, 폴리비닐 알콜 및 제인으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 수용성 셀룰로스 유도체는 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 및 히드록시에틸셀룰로스를 포함한다. 특정 실시양태에서, 고체, 수용성 중합체 물질은 5 퍼센트 w:w 수용액에 대해 400 mPa s 미만의 점도를 갖는다. 특정 다른 실시양태에서, 고체, 수용성 중합체 물질은 5 퍼센트 w:w 수용액에 대해 300 mPa s 미만의 점도를 갖는다. 다른 실시양태에서, 고체, 수용성 중합체 물질은 55°C 초과 연화 온도를 갖는다.
- [0151] 본 발명의 투여 형태는 정제 또는 다중입자일 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 코어는 당을 함유한다. 더욱 바람직하게는, 당은 소르비톨이다. 특정 실시양태에서, 수-불용성 중합체는 셀룰로스 아세테이트이고, 상기 고체, 수용성 중합체 물질은 히드록시프로필셀룰로스이다. 특정 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 투여 형태는 제약 활성 성분으로서 토포시티닙, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유하며, 수-불용성 중합체는 셀룰로스 아세테이트이고, 고체, 수용성 중합체 물질은 히드록시프로필셀룰로스이다.
- [0152] 본 발명의 방법은, 팬 코팅을 이용하여 아세트 및 물의 혼합물로부터 코팅을 적용하는 방법을 포함한다. 본 발명의 방법은 또한, 비대칭 막이, 팬 코팅기를 사용하여, 약 9:1 내지 6:4, w:w, 또한 더욱 바람직하게는 약 7:3 내지 약 6:4, w:w의 아세트 대 물의 혼합물로부터 코팅된 셀룰로스 아세테이트 및 히드록시프로필셀룰로스를 포함하는 것인 방법을 포함한다. 특히, 본 발명의 방법은, 코어가 토포시티닙, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 것인 방법을 포함한다.
- [0153] 본 발명의 비대칭 막 코팅의 제조에서, 비대칭 막 코팅의 수-불용성 성분은 우선하게는 셀룰로스 유도체로부터 형성된다. 특히, 이들 유도체는, 아실기가 2개 내지 4개의 탄소 원자 및 셀룰로스의 저급 알킬 에테르 (여기서, 알킬기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐)로 이루어진 것인 셀룰로스 에스테르 및 에테르, 즉 모노-, 디- 및 트리아실 에스테르를 포함한다. 셀룰로스 에스테르는 또한 혼합 에스테르, 예컨대 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 또는 셀룰로스 에스테르의 블렌드일 수 있다. 동일한 변형이 셀룰로스의 에테르에서도 나타날 수 있고, 이는 셀룰로스 에스테르 및 셀룰로스 에테르의 블렌드를 포함한다. 본 발명의 비대칭 막 제조에 사용될 수 있는 다른 셀룰로스 유도체는 셀룰로스 니트레이트, 아세트알데히드 디메틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 에

틸 카르바메이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 메틸 카르바메이트, 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 셀룰로스 아세테이트 디메트아미노아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 에틸 카르보네이트, 셀룰로스 아세테이트 디메트아미노아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 에틸 카르보네이트, 셀룰로스 아세테이트 클로로아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 에틸 옥살레이트, 셀룰로스 아세테이트 메틸 술포네이트, 셀룰로스 아세테이트 부틸 술포네이트, 셀룰로스 아세테이트 p-톨루엔 술포네이트, 셀룰로스 시아노아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트, 셀룰로스 메타크릴레이트 및 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트를 포함한다. 특히 바람직한 수-불용성 성분은 셀룰로스 아세테이트이다. 특히 바람직한 셀룰로스 아세테이트는 약 40 퍼센트의 아세틸 함량 및 약 3.5 퍼센트의 히드록실 함량을 갖는 것들을 포함한다. 또한 다른 물질이, 이러한 물질이 실질적으로 수 불용성의 필름-형성 물질이고, 제약 용도로 사용하기에 안전하다면, 비대칭 막 기술 코팅의 제작에 사용될 수 있다.

[0154] 본 발명의 비대칭 막 코팅의 제조에서, 본 발명의 수용성 중합체 성분은, 40°C/75 퍼센트 상대 습도에서 12주 동안 저장시 과산화수소 또는 포름알데히드를 형성하지 않는 고체 중합체 물질을, 약 0.01 퍼센트 w/w (100 백만분율, ppm) 초과와 양으로 포함한다. 수 용해도와 관련하여, 고체 중합체 수용성 물질은 우세하게는 0.5 mg/mL 초과; 더욱 바람직하게는, 2 mg/mL 초과; 또한 훨씬 더 바람직하게는 5 mg/mL 초과와 수-용해도를 갖는다.

[0155] 고체 중합체 수용성 물질은 실온 초과와 용융 또는 연화 온도를 갖는다. 우세하게는, 고체 물질은 30°C 초과; 더욱 우세하게는 40°C 초과; 또한 가장 우세하게는 50°C 초과와 용융 또는 연화 온도를 갖는다. 융점 및 연화점은 융점 장치를 사용하여 가시적으로 측정할 수 있거나, 또는 관련 기술분야에 공지된 바와 같이, 시차 주사 열량측정법 (DSC)을 사용하여 측정할 수 있다. 중합체는 단독중합체 또는 공중합체일 수 있다. 이러한 중합체는 천연 중합체일 수 있거나, 천연 생성물의 유도체일 수 있거나, 또는 전적으로 합성 물질일 수 있다. 이러한 물질의 분자량은 우세하게는, 이동을 막고 필름-형성을 보조하기에 충분히 높지만, 코팅을 가능하게 하도록 충분히 낮다 (하기에서 논의됨). 따라서, 본 발명에서 바람직한 분자량 범위는 2000 내지 50,000 달톤 (중량 평균)이다. 본 발명에서 비대칭 막 기술 코팅의 수용성 성분으로서 적합한 바람직한 중합체는 치환된 수용성 셀룰로스 유도체, 아카시아, 텍스트린, 구아 검, 말토덱스트린, 알긴산나트륨, 전분, 폴리아크릴레이트, 폴리비닐알콜 및 제인을 포함한다. 특히 바람직한 수용성 중합체는 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스 및 폴리비닐알콜을 포함한다.

[0156] 코팅 용액의 점도가 지나치게 높으면 비대칭 막 코팅을 얻기가 어렵고, 이러한 문제를 해결하기 위한 하나의 접근은 보다 묽은 중합체 용액을 사용하는 것이다. 수용성 및 유기용성(organic-soluble) 성분 둘 다를 갖는 코팅 용액의 상 거동으로 인해, 얼마나 낮은 농도의 수용성 중합체가 가능할지, 또한 여전히 상업화가능한 공정을 제공할지에 대한 제한이 존재한다. 이러한 이유로, 수용성 중합체가 지나치게 높은 점도를 갖지 않는 것이 바람직하다. 점도는, 5 퍼센트 (w:w) 수용액에 대한 점도 수준에 따른 스피들 및 속도 조합으로 브룩필드 (Brookfield) LVF 점도계 (미국 메사추세츠주 미들보로 소재의 브룩필드 엔지니어링 코퍼레이션(Brookfield Engineering Corp.)으로부터 입수가능)를 사용하여 25°C에서 측정할 수 있다. 바람직한 수용성 중합체는 5 퍼센트 (w:w) 용액에 대하여 400 mPa s 미만; 더욱 바람직하게는 300 mPa s 미만의 점도를 갖는다.

[0157] 상기 기준을 이용하여, 특히 바람직한 수용성 중합체는 5 퍼센트 (w:w)에 대하여 300 mPa s 미만의 점도를 갖는 히드록시프로필셀룰로스 및 히드록시에틸셀룰로스를 포함한다. 이러한 중합체의 상업적으로 입수가능한 예는, 미국 버지니아주 호프웰 소재의 허큘레스 코퍼레이션(Hercules Corp.)의 아쿠알론 디비전(Aqualon Division)에서 제조된 클루셀(Klucel) EF.TM. 및 나트라솔(Natrasol) LR.TM.을 포함한다.

[0158] 과산화수소 형성에 대한 수용성, 고체 중합체 물질의 안정성은, 중합체를 각각 40°C 및 75 퍼센트 상대 습도 (RH)의 온도 및 RH를 갖는 오븐 내에 저장함으로써 측정될 수 있다. 중합체는 "개방" 조건 하에 오븐 환경에 노출되어 저장되어야 한다. 중합체는 12주 이상 동안 저장되어야 한다. 과산화수소의 수준은 문헌 [G. M. Eisenberg, "Colorimetric determination of hydrogen peroxide", Ind. Eng. Chem. (Anal. Ed.), 1943, 15, 327-328]에 기재된 바와 같이 투여될 수 있다. 이들 저장 조건 하에, 허용가능한 본 발명의 중합체 물질은 100 백만분율 (ppm) 미만; 더욱 바람직하게는 50 ppm 미만; 또한 가장 바람직하게는 10 ppm 미만의 과산화수소 수준을 갖는다.

[0159] 유사하게, 포름알데히드 형성에 대한 수용성 중합체의 안정성은, 중합체를 40°C 및 75 퍼센트 RH에서 오븐 내에 저장함으로써 측정될 수 있다. 중합체는 휘발성 포름알데히드의 손실을 피하도록 밀봉 용기 내에 저장되어야 한다. 중합체는 12주 이상 동안 저장되어야 한다. 포름알데히드의 수준은 문헌 [M. Ashraf-Khorassani, et

al., "Purification of pharmaceutical excipients with supercritical fluid extraction", Pharm. Dev. Tech. 2005, 10, 1-10]에 기재된 바와 같이 측정될 수 있다. 이들 저장 조건 하에, 허용가능한 본 발명의 수용성 중합체 물질은 100 ppm 미만, 더욱 바람직하게는 50 ppm 미만, 또한 가장 바람직하게는 10 ppm 미만의 포름알데히드 수준을 갖는다.

[0160] 비대칭 막 기술 코팅 제제는 유의하게 그의 기능을 변화시키거나 본 발명의 성질을 변경시키지 않으면서 소량의 다른 물질을 함유할 수 있음이 관련 기술분야의 숙련자에게 인지될 것이다. 이러한 첨가제는, 필요한 경우 전형적으로 코팅의 약 5 퍼센트 (w:w) 미만의 수준으로 첨가되는 글리단트 (예를 들어, 활석 및 실리카) 및 가소제 (예를 들어, 트리에틸시트레이트 및 트리아세틴)를 포함한다.

[0161] 활성 제약 성분은 또한 제약상 허용되는 염의 형태일 수 있음이 관련 기술분야의 숙련자에게 인지될 것이다. 본 발명의 코어는 또한 가용화 첨가제를 사용할 수 있다. 이러한 첨가제는, 활성 제약 성분이 용액 중에서 투여 형태로부터 펴뮴되기에 충분히 높은 용해도를 갖는 pH에서 코어를 유지하기 위한 pH-완충 첨가제를 포함한다. 활성 제약 성분은 약 0.1 퍼센트 (w:w) 내지 약 75 퍼센트 (w:w) 범위의 수준으로 코어 중에 존재할 수 있다.

[0162] 코어는 약물 전달을 위한 구동력을 제공하는 것을 돕는 삼투 작용제를 함유할 수 있다. 이러한 삼투 작용제는 수용성 당 및 염을 포함한다. 특히 바람직한 삼투 작용제는 만니톨 또는 염화나트륨이다.

[0163] AMT 시스템의 코어는 안정성, 제조능 및 시스템 성능 등의 이점을 제공하기 위해 다른 첨가제를 함유할 수 있다. 안정화 부형제는 pH-조절 성분, 산화방지제, 킬레이트제, 및 관련 기술분야에 공지된 다른 첨가제를 포함한다. 제조능을 향상시키는 부형제는 유동, 압축 또는 압출을 돕는 작용제를 포함한다. 유동은, 활석, 스테아레이트 및 실리카 등의 첨가제에 의해 도움받을 수 있다. 유동은, 관련 기술분야에 공지된 바와 같이, 약물 및 부형제를 과립화함으로써 향상된다. 이러한 과립화는 종종 결합제, 예컨대 히드록시프로필셀룰로스, 전분 및 폴리비닐피롤리돈 (포비돈)의 첨가로부터 이익을 얻는다. 압축은 제제에 희석제를 첨가함으로써 향상될 수 있다. 희석제의 예는, 관련 기술분야에 공지된 바와 같은, 락토스, 만니톨, 미세결정 셀룰로스 등을 포함한다. 압출에 의해 생성된 코어에서는, 부형제의 용융 특성이 중요할 수 있다. 일반적으로, 이러한 부형제가 약 100 °C 미만의 용융 온도를 갖는 것이 바람직하다. 용융 방법에 있어 적절한 부형제의 예는 에스테르화된 글리세린 및 스테아릴 알콜을 포함한다. 압축 투여 형태에서, 제조능은 윤활제의 첨가에 의해 향상될 수 있다. 특히 바람직한 윤활제는 스테아르산마그네슘이다.

[0164] 코어는 관련 기술분야에 공지된 바와 같이 표준 정제 압축 방법을 이용하여 생성될 수 있다. 이러한 방법은 분말 충전 다이 후에 이어지는 적절한 펀치를 사용한 압축을 포함한다. 코어는 압출 방법에 의해 생성될 수도 있다. 압출 방법은 특히, 작은 코어 (다중입자)의 제조에 대하여 잘 적합화된다. 바람직한 압출 방법은 참고로 포함되는 WO 2005/053653A1에 기재된 바와 같은 용융-분무-응고 방법이다. 코어는 또한, 시드(seed) 코어 상에 약물을 적층시킴으로써 제조될 수 있다. 이러한 시드 코어는 우세하게는 당 또는 미세결정 셀룰로스로 구성된다. 약물은, 우세하게는 관련 기술분야에 공지된 바와 같이, 유동-층 작업에서 분무에 의해 코어 상에 적용될 수 있다.

[0165] 본 발명의 실행에서, 코어는, 전체 코어 상의 코팅으로서 비대칭 막을 제공할 수 있는 임의의 기술에 의해 비대칭 막으로 코팅된다. 바람직한 코팅 방법은 펜 코팅 및 유체-층 코팅을 포함한다. 이들 코팅 방법 둘 다에서는, 먼저 수-불용성 중합체 및 수용성 중합체 뿐만 아니라 임의의 다른 첨가제를 적절한 용매 또는 용매 조합 중에 용해시키거나 분산시킨다. 적합하게 다공성인 막을 달성하기 위해, 코팅 용매는 성능에 대해 최적화될 필요가 있다. 일반적으로, 용매는 보다 휘발성인 용매가 수-불용성 중합체 성분에 대해 보다 우수한 용매가 되도록 선택된다. 그 결과, 코팅 동안, 수-불용성 중합체 성분이 용액으로부터 침전된다. 바람직한 용매 및 용매 비율은, 시스템의 다성분 용해도 거동을 검사함으로써 결정될 수 있다. 바람직한 용매 혼합물은 약 9:1 내지 약 6:4, w:w 비율의 아세톤 및 물의 혼합물이다.

[0166] 본 발명의 바람직한 실시양태에서는, 토포시티닙이 압출성 코어 시스템으로서 공지된 단일체(monolithic) 삼투 전달 장치 내로 혼입되고, 따라서 토포시티닙-함유 조성물은 점성화 중합체 및 삼투 활성제를 포함하여야 하고, 임의로 용해도 향상제 및/또는 산화방지제를 포함할 수 있다. 단일체 정제 또는 캡슐은, 레이저 천공과 같은 기술을 통해 투여 형태 내로 제조된 하나 이상의 개구를 함유하는 반-투과성 막으로 둘러싸인다. 점성화 중합체는 약물에 매달리거나 연행되어 전달 포트(들)을 통한 약물의 전달을 보조한다. 임의의 특정 이론에 의해 국한되길 바라지는 않지만, 투여 형태로의 물의 흡수시, 점성화 중합체는, 이것이 약물에 매달리거나 연행될 수 있기에 충분한 점도를 가지면서, 동시에 점성화 중합체가 약물과 함께 전달 포트(들)을 통해 통과할 수 있도록

충분히 유체로 남아있다고 여겨진다. 토파시티닙-함유 조성물 중에 존재하는 점성화 중합체의 양은 약 2 wt% 내지 약 20 wt%, 바람직하게는 약 3 내지 약 15%, 또한 더욱 바람직하게는 약 4 wt% 내지 약 10 wt%의 범위일 수 있다. 점성화 중합체는 단일 물질 또는 물질의 혼합물일 수 있다. 비-가교 폴리에틸렌 옥사이드 (PEO) 및 히드록시에틸 셀룰로스 (HEC)가 점성화 중합체로서 사용될 수 있다. HEC가 점성화 중합체로서 바람직하다. HEC의 분자량은 약 300,000 내지 약 2,000,000, 더욱 바람직하게는 약 700,000 내지 약 1,500,000일 수 있다.

[0167] 토파시티닙-함유 조성물은 또한, 종종 "오스모젠" 또는 "오스마젠트"로서 언급되는 삼투 유효 용질을 포함한다. 토파시티닙-함유 조성물 중에 존재하는 오스마젠트의 양은 토파시티닙-함유 조성물의 약 15 wt% 내지 약 95 wt%, 바람직하게는 약 40 wt% 내지 약 90 wt%, 더욱 바람직하게는 약 60% 내지 약 85%, 또한 가장 바람직하게는 약 70% 내지 약 85%의 범위일 수 있다. 적합한 오스마젠트의 전형적인 부류는 수용성 염, 당, 유기 산, 및 물을 흡수하여 주변 코팅의 배리어를 가로지르는 삼투압 구배를 확립할 수 있는 다른 저분자량 유기 화합물을 포함한다. 전형적인 유용한 염은 황산마그네슘, 염화마그네슘, 염화칼슘, 염화나트륨, 염화리튬, 황산칼륨, 탄산나트륨, 아황산나트륨, 황산리튬, 염화칼륨, 및 황산나트륨을 포함한다. 바람직한 염은 염화나트륨 및 염화칼륨을 포함한다. 바람직한 유기 산은 아스코르브산, 2-벤젠 카르복실산, 벤조산, 푸마르산, 시트르산, 말레산, 세바스산, 소르브산, 에디프산, 에디트산, 글루탐산, 툴루엔 술폰산, 및 타르타르산을 포함한다. 바람직한 당은 만니톨, 수크로스, 소르비톨, 크실리톨, 락토스, 렉스트로스, 및 트레할로스를 포함한다. 더욱 바람직한 당은 소르비톨이다. 오스마젠트는 단독으로 또는 2종 이상의 오스마젠트의 조합으로서 사용될 수 있다.

[0168] 토파시티닙-함유 조성물은, 토파시티닙-함유 조성물의 약 0 내지 약 30 wt% 범위의 양으로 존재하는, 약물의 수용해도를 향상시키는 용해도-향상제 또는 가용화제를 추가로 포함할 수 있다. 토파시티닙에 유용한 가용화제는 유기 산 및 유기 산 염, 부분 글리세리드, 예를 들어, 글리세린의 완전 미만 에스테르화된 유도체, 예컨대 글리세리드, 모노글리세리드, 디글리세리드, 글리세리드 유도체, 폴리에틸렌 글리콜 에스테르, 폴리프로필렌 글리콜 에스테르, 다가 알콜 에스테르, 폴리옥시에틸렌 에테르, 소르비탄 에스테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르, 및 카르보네이트 염을 포함한다.

[0169] 가용화제의 바람직한 부류는 유기 산이다. 토파시티닙은 양성자첨가에 의해 가용화되는 염기이기 때문에, 또한 pH 5 이상의 수성 환경에서 그의 용해도가 감소하기 때문에, 토파시티닙-함유 조성물에 대한 유기 산의 첨가는 가용화, 또한 그에 따라 토파시티닙의 흡수를 돕는다고 여겨진다. 높은 pH에서 수용액의 pH의 약간의 감소도 토파시티닙의 용해도의 극적인 증가를 일으킨다. 유기 산은 또한, 토파시티닙을 양성자첨가된 상태로 유지하는 그의 경향성으로 인해 사용 환경으로의 도입 전에 저장 동안 안정성을 향상시킬 수 있다.

[0170] 삼투 투여 형태에서의 토파시티닙에서 가용화제로서 사용하기 위한 적절한 유기 산의 선택시 고려되는 각종 요인들이 있다. 산은 토파시티닙과 불리하게 상호작용하여선 안되고, 적절한 수 용해도를 가져야 하고, 우수한 제조 특성을 제공하여야 한다

[0171] 따라서, 이러한 기준을 만족시키는 유기 산의 바람직한 서브세트는 시트르산, 숙신산, 푸마르산, 아디프산, 말산, 및 타르타르산으로 이루어지는 것으로 나타났다. 시트르산, 말산, 및 타르타르산은 높은 수 용해도 및 높은 삼투압의 이점을 갖는다. 숙신산 및 푸마르산은 적당한 용해도 및 적당한 삼투압 둘 다의 조합을 제공한다.

[0172] 토파시티닙-함유 층 및/또는 기능적 속도 조절 막은 임의로 산화방지제, 예컨대 BHT, BHA, 메타중아황산나트륨, 프로필 갈레이트, 글리세린, 비타민 E, 시트르산 또는 아스코르빌 팔미테이트 (이에 제한되지는 않음)를 함유할 수 있다. 산화방지제는 토파시티닙-함유 조성물 층 및/또는 수-팽윤성 조성물 층 및/또는 기능적 속도 조절 막의 0 내지 10 wt% 범위의 양으로 존재할 수 있다. 산화방지제의 추가의 예에 대해서는, 문헌 [C.-M. Andersson, A. Hallberg, and T. Hoegberg. *Advances in the development of pharmaceutical antioxidants. Advances in Drug Research.* 28:65-180, 1996]을 참조한다.

[0173] 토파시티닙-함유 조성물은, 점성화 중합체 및 다른 부형제를 혼합하여 균일한 블렌드를 형성함으로써 제조된다. 균일한 블렌드를 얻기 위해서는, 관련 기술분야의 숙련자에게 공지된 유형의 방법을 이용하여 성분을 습윤 또는 건조 과립화하거나 건조 블렌딩하는 것이 바람직하다.

[0174] **정제화**

[0175] 코어는, 먼저 토파시티닙-함유 조성물의 혼합물을 정제 프레스 내에 배치하고 압축시켜 코어의 형성을 완료함으로써 제조된다. 정제 형상은 관련 기술분야의 숙련자에게 공지된 임의의 정제 형상을 포함할 수 있다. 바람직한 정제 형상은 SRC (표준 원형 오목형), 타원형, 변형된 타원형, 캡슐, 케플렛, 및 아몬드형을 포함한다. 더욱 바람직한 정제 형상은 타원형, 변형된 타원형, 케플렛, 및 캡슐을 포함한다.

- [0176] **코팅**
- [0177] 코어 형성 후, 반-투과성 코팅을 적용한다. 코팅은 높은 투수성 및 높은 강도를 가지면서, 동시에 용이하게 제작되고 적용되어야 한다. 높은 투수성은 물이 충분한 부피로 코어로 도입되기 위해 필요하다. 높은 강도는 코어가 물을 흡수함에 따라 팽윤될 때 코팅이 파열되어, 코어 내용물의 비-조절된 전달을 일으키지 않도록 보장하기 위해 필요하다. 마지막으로, 코팅은 높은 재현성 및 수율을 가져야 한다.
- [0178] 코팅은 토파시티닙-함유 조성물의 전달을 위해 코팅 내부 및 외부와 소통되는 하나 이상의 전달 포트를 갖는 것이 필수적이다. 또한, 코팅은 토파시티닙-함유 조성물의 방출 동안 비-용해성 및 비-침식성이어야 하는데, 이는 일반적으로 이것이 수-불용성이고, 따라서 토파시티닙이 코팅을 통한 투과를 통해 전달되는 것과 대조적으로, 실질적으로 완전히 전달 포트(들)을 통해 전달됨을 의미한다.
- [0179] 이들 특징을 갖는 코팅은, 친수성 중합체, 예컨대 가소화된 및 비-가소화된 셀룰로스 에스테르, 에테르, 및 에스테르-에테르를 사용하여 얻어질 수 있다. 특히 적합한 중합체는 셀룰로스 아세테이트 (CA), 셀룰로스 아세테이트 부티레이트 (CAB), 및 에틸 셀룰로스 (EC)를 포함한다. 중합체의 하나의 세트는 25 내지 42%의 아세틸 함량을 갖는 셀룰로스 아세테이트이다. 하나의 전형적인 중합체는 39.8%의 아세틸 함량을 갖는 CA, 구체적으로는, CA 398-10 (미국 테네시주 킹스포트 소재의 이스트만 파인 케미칼즈)이다. CA 398-10은 약 40,000 달톤의 평균 분자량을 갖는 것으로 보고되어 있다. 39.8%의 아세틸 함량을 갖는 또 다른 전형적인 CA는 약 45,000 초과의 평균 분자량을 갖는 고분자량 CA, 또한 구체적으로는 50,000 달톤의 평균 분자량을 갖는 것으로 보고된 CA 398-30 (이스트만 파인 케미칼)이다.
- [0180] 코팅은, 코팅 용액을 형성하고, 이어서 침지, 유동층 코팅, 또는 랜 코팅에 의해 코팅함으로써 통상적 방식으로 수행된다. 이를 달성하기 위해, 중합체 및 용매를 포함하는 코팅 용액을 형성한다. 상기 셀룰로스 중합체에 유용한 전형적인 용매는 아세톤, 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, n-부틸 아세테이트, 메틸 이소부틸 케톤, 메틸 프로필 케톤, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노에틸 아세테이트, 메틸렌 디클로라이드, 에틸렌 디클로라이드, 프로필렌 디클로라이드, 니트로에탄, 니트로프로판, 테트라클로로에탄, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란, 디글라임, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 코팅 용액은 전형적으로 2 내지 15 wt%의 중합체를 함유한다.
- [0181] 코팅 용액은 또한, 중합체가 코팅 형성에 이용되는 조건에서 가용성으로 남아있는 한, 또한 코팅이 투수성으로 남아있고 충분한 강도를 갖는 한, 기공-형성제 또는 비-용매를 임의의 양으로 포함할 수 있다. 기공-형성제 및 코팅 제작에서의 그의 용도는 미국 특허 번호 5,698,220 및 5,612,059에 기재되어 있고, 이들 특허의 관련 개시 내용은 본원에 참조로 포함된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "기공 형성제"는, 코팅 공정 후에 코팅의 일부로서 남아있도록 용매에 비해 낮은 휘발성을 갖거나 휘발성이 없지만 충분히 수 팽윤성 또는 수용성이어서, 수성 사용 환경에서, 물의 통과가 가능하도록 수-충진된 또는 수-팽윤된 채널 또는 "기공"을 제공하고, 이로써 코팅의 투수성을 향상시키는, 코팅 용액에 첨가되는 물질을 지칭한다. 적합한 기공 형성제는, 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 폴리에틸렌 글리콜 ("PEG"), PVP, 및 PEO를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 기공 형성제로서 PEG 또는 HPC가 사용되는 경우, 높은 투수성 및 높은 강도의 조합을 얻기 위해서는, CA:PEG 또는 CA:HPC의 중량비가 약 6:4 내지 약 9:1의 범위여야 한다. CA:HPC가 바람직한 코팅 조성물이다. 바람직한 CA:HPC 중량비는 6:4 내지 7:3의 범위여야 한다. 바람직한 CA:PEG 중량비는 6:4 내지 7:3의 범위여야 한다.
- [0182] 코팅 용액에 대한 물 또는 메탄올과 같은 비-용매의 첨가는 특별한 성능을 제공한다. "비-용매"란, 코팅 용액 중에서 실질적으로 용해되고 용매 중에서의 코팅 중합체(들)의 용해도를 감소시키는, 코팅 용액에 첨가되는 임의의 물질을 의미한다. 일반적으로, 비-용매의 기능은, 생성된 코팅에 다공성을 부여하는 것이다. 하기에 기재되는 바와 같이, 다공성 코팅은, 다공성이 아닌 동일한 조성의 등량의 코팅에 비해 더 높은 투수성을 갖고, 이러한 다공성은 코팅의 밀도 (질량/부피) 감소로 나타내어진다. 기공 형성에 대한 임의의 특정 메커니즘에 의해 국한되길 바라지는 않지만, 비-용매의 첨가는, 코팅 용액을 액체 및 액체 상 분리 후에 고화시킴으로써 용매의 증발 동안 코팅에 다공성을 부여하는 것으로 일반적으로 여겨진다. 비-용매로서의 사용에 대한 특정 후보 물질의 적합성 및 양은, 후보 물질 비-용매를 코팅 용액이 혼탁해질 때까지 코팅 용액에 점진적으로 첨가함으로써 평가할 수 있다. 이것이 코팅 용액의 약 50 wt%까지의 임의의 첨가 수준에서 일어나지 않는 경우, 이는 일반적으로 비-용매로서 사용하기에 적절하지 않다. 혼탁화가 나타나는 경우 ("담점"이라 불림), 최대 다공성에 대한 비-용매의 적절한 수준은 바로 담점 미만의 양이다. 7 wt% CA 및 3 wt% PEG를 포함하는 아세톤 용액의 경우, 담점은 약 23 wt% 물에서이다. 보다 낮은 다공성이 요망되는 경우, 비-용매의 양은 요망되는 만큼 낮게 감소될 수 있다.

- [0183] 적합한 비-용매는 용매 중에서 인지가능한 용해도를 갖고 용매 중에서 코팅 중합체 용해도를 감소시키는 임의의 물질이다. 바람직한 비-용매는 선택된 용매 및 코팅 중합체에 따라 달라진다. 아세톤 등의 휘발성 극성 코팅 용매를 사용하는 경우, 적합한 비-용매는 물, 글리세롤, 알콜, 예컨대 메탄올 또는 에탄올을 포함한다.
- [0184] CA 398-10 사용시, CA:PEG 3350:물의 코팅 용액 중량비는 2.4:1.6:5, 2.8:1.2:5, 3.2:0.8:5, 및 3.6:0.4:5이고, 여기서 용액의 나머지는 아세톤 등의 용매를 포함한다. 따라서, 예를 들어, 2.8:1.2:5의 CA:PEG 3350:물의 중량비를 갖는 용액에서, CA는 용액의 2.8 wt%를 구성하고, PEG 3350은 용액의 1.2 wt%를 구성하고, 물은 용액의 5 wt%를 구성하고, 아세톤은 나머지 91 wt%를 구성한다. 마찬가지로, CA:HPC:물의 코팅 용액 중량비는 1.2:0.8:9.8, 2.4:1.6:19.6, 1.6:0.4:4.9, 및 3.2:0.8:9.8이고, 여기서 용액의 나머지는 아세톤 등의 용매를 포함한다. 따라서, 예를 들어, 1.2:0.8:10의 CA:HPC:물의 중량비를 갖는 용액에서, CA는 용액의 1.2 wt%를 구성하고, HPC는 용액의 0.8 wt%를 구성하고, 물은 용액의 10 wt%를 구성하고, 아세톤은 나머지 88 wt%를 구성한다. 또한, CA:HPC:메탄올의 코팅 용액 중량비는 1.8:1.2:19.6, 2.4:1.6:19.6, 1.6:0.4:4.9, 및 3.2:0.8:9.8이고, 여기서 용액의 나머지는 아세톤 등의 용매를 포함한다. 따라서, 예를 들어, 1.8:1.2:19.6의 CA:HPC:메탄올의 중량비를 갖는 용액에서, CA는 용액의 1.8 wt%를 구성하고, HPC는 용액의 1.2 wt%를 구성하고, 메탄올은 용액의 19.6 wt%를 구성하고, 아세톤은 나머지 77.4 wt%를 구성한다.
- [0185] 코팅 용액 내로의 산화방지제의 혼입시, 코팅으로의 산화방지제의 우수한 분산을 보장하기 위해 제3 용매가 요구될 수 있다. 예를 들어, 용액의 0.05 wt%를 포함하는 2.4:1.6:5의 CA:PEG:물 조성물은 5 wt% 메탄올 및 86% 아세톤을 필요로 한다.
- [0186] 이들 코팅 용액으로부터 형성된 코팅은 일반적으로 다공성이다. "다공성"이란, 건조 상태의 코팅이 비-다공성 형태의 동일한 물질의 밀도보다 더 낮은 밀도를 가짐을 의미한다. "비-다공성 형태"란 비-용매를 함유하지 않거나, 또는 균질 코팅 용액을 생성하기 위해 요구되는 최소량의 비-용매를 함유하는 코팅 용액을 사용함으로써 형성된 코팅 물질을 의미한다. 코팅의 건조-상태 밀도는, 코팅 중량 (코팅 전과 후의 정제의 중량 이득으로부터 정해짐)을 코팅 부피 (광학 또는 주사 전자 현미경법에 의해 측정된 코팅 두께에 정제 표면적을 곱함으로써 계산됨)로 나눔으로써 계산될 수 있다. 코팅의 다공성은 코팅의 높은 투수성 및 높은 강도의 조합을 제공하는 요인 중 하나이다.
- [0187] 코어 주위의 코팅의 중량은 코팅의 조성 및 다공성에 따라 달라지지만, 일반적으로는 코팅되지 않은 코어의 중량을 기준으로 하여 3 내지 30 wt% 범위의 양으로 존재하여야 한다. 확실한 성능을 위한 충분한 강도를 위해서는 약 5 wt% 이상의 코팅 중량이 전형적으로 바람직하지만, 보다 낮은 코팅 중량을 이용하여 요망되는 높은 물 흡수 속도, 또한 이어서 투여 형태로부터의 토파시티닙의 보다 높은 방출 속도를 달성할 수 있다. 토파시티닙-함유 조성물 투여 형태에서, 요망되는 방출 성능을 달성하기 위해서는 5 내지 10%의 코팅 중량 이득이 바람직하다.
- [0188] 상기에 기재된 CA, PEG 또는 HPC, 및 물 또는 메탄올을 기재로 한 다공성 코팅이 탁월한 결과를 제공하지만, 코팅이 높은 투수성, 높은 강도, 및 제작 및 적용 용이성의 필요 조건 조합을 갖는 한 다른 제약상 허용되는 물질이 코팅에 사용될 수 있다. 또한, 이러한 코팅은, 미국 특허 번호 5,612,059 및 5,698,220 (이들 특허의 관련 개시내용은 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 것들과 같은 하나 이상의 치밀 층 및 하나 이상의 다공성 층을 갖는 치밀, 다공성, 또는 "비대칭"일 수 있다.
- [0189] 코팅은 또한 투여 형태의 외부로 정제 코어 내용물을 방출시킬 수 있도록 코팅의 내부 및 외부와 소통되는 하나 이상의 전달 포트를 함유하여야 한다. 전달 포트는 약물 입자의 크기 정도의 크기 범위를 가질 수 있고, 따라서 직경이 1 내지 100 마이크로미터만큼 작을 수 있고, 약 5000 마이크로미터의 직경까지는 기공이라 불릴 수 있다. 포트의 형상은 실질적으로 원형이거나, 슬릿 형태이거나, 또는 제조 및 가공을 용이하게 하기 위해 다른 편리한 형상일 수 있다. 포트(들)은 후-코팅 기계적 또는 열적 수단에 의해 또는 광 (예를 들어, 레이저) 빔, 입자 빔, 또는 다른 고-에너지 공급원의 빔을 사용하여 형성될 수 있거나, 또는 코팅의 작은 부분의 파열에 의해 계내에서 형성될 수 있다. 이러한 파열은, 비교적 작은 취약부를 코팅 내에 의도적으로 혼입함으로써 조절될 수 있다. 전달 포트는 또한, 수용성 물질의 플러그의 침식에 의해 또는 코어의 압입부 상의 코팅의 보다 얇은 부분의 파열에 의해 계내에서 형성될 수 있다. 전달 포트는 하나 이상의 작은 영역이 코팅되지 않고 남아있도록 코어를 코팅함으로써 형성될 수 있다. 추가로, 전달 포트는, 본원에서 보다 상세히 기재된 비대칭 막 코팅, 및 미국 특허 번호 5,612,059 및 5,698,220 (이들 특허의 개시내용은 참조로 포함됨)에 개시된 유형의 경우에서와 같이, 코팅 동안 형성될 수 있는 다수의 홀 또는 기공일 수 있다. 전달 경로가 기공인 경우, 1 마이크로미터 내지 100 마이크로미터 초과 크기 범위인 이러한 다수의 기공이 존재할 수 있다. 작업 동안에는, 작

업 동안 생성되는 정수압의 영향 하에 이러한 기공 중 하나 이상이 확대될 수 있다. 전달 포트(들)의 위치는 정제 표면 상의 임의의 곳에 위치할 수 있다. 전달 포트(들)의 바람직한 위치는 정제 및 정제 밴드의 면을 포함한다. 더욱 바람직한 위치는, 원형의 SRC-형상의 정제에 대해서는 정제 밴드의 대략 중심 및 캡슐, 캐플렛, 타원형, 또는 변형된 타원형 형상의 정제에 대해서는 정제 밴드의 장축을 따르는 정제 밴드의 대략 중심 및/또는 단축을 따르는 정제 밴드의 대략 중심을 포함한다. 전달 포트(들)의 가장 바람직한 위치는 캡슐, 캐플렛, 타원형, 또는 변형된 타원형 형상의 정제에 대해서는 정제 밴드의 장축을 따르는 정제 밴드의 대략 중심이다.

[0190] 지속 방출 - 저장소 시스템

[0191] 본 발명의 토파시티닙 지속-방출 투여 형태의 또 다른 부류는 막-감속 또는 저장소 시스템을 포함한다. 이러한 부류에서, 토파시티닙의 저장소는 속도-제한 막에 의해 둘러싸인다. 토파시티닙은, 관련 기술분야에 널리 공지된 물질 수송 메커니즘, 예컨대 막 내에서의 용해 후 막을 가로지르는 확산 또는 막 내의 액체-충진된 기공을 통한 확산 (이에 제한되지는 않음)에 의해 막을 횡단한다. 이들 개별 저장소 시스템 투여 형태는, 단일의 큰 저장소, 또는 다중입자를 함유하는 정제의 경우에서와 같이, 각각 개별적으로 막으로 코팅된 다수의 저장소 입자를 함유하는 캡슐의 경우에서와 같이 클 수 있다. 코팅은 토파시티닙에 대해 비-다공성이면서 투과성일 수 있거나 (예를 들어 토파시티닙은 막을 통해 직접 확산될 수 있음), 또는 이는 다공성일 수 있다. 본 발명의 다른 실시양태에서와 같이, 특정 수송 메커니즘이 중요한 것으로 여겨지지는 않는다.

[0192] 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 지속 방출 코팅을 이용하여 막, 특히 중합체 코팅, 예컨대 셀룰로스 에스테르 또는 에테르, 아크릴 중합체, 또는 중합체의 혼합물을 제작할 수 있다. 바람직한 물질은 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 및 셀룰로스 아세테이트 부티레이트를 포함한다. 중합체는 유기 용매 중의 용액으로서 또는 수 분산액 또는 라텍스로서 적용될 수 있다. 코팅 작업은 표준 장비, 예컨대 유체층 코팅기, 우르스터 코팅기, 또는 회전층 코팅기에서 수행될 수 있다.

[0193] 요망되는 경우, 2종 이상의 물질을 블렌딩함으로써 코팅의 투과성을 조정할 수 있다. 코팅의 다공성을 맞춤화 (tailoring)하는 유용한 방법은, 미리 정해진 양의 미분된 수용성 물질, 예컨대 당 또는 염 또는 수용성 중합체를 사용되는 막-형성 중합체의 용액 또는 분산액 (예를 들어, 수성 라텍스)에 첨가하는 것을 포함한다. 투여 형태가 GI관의 수성 매질 내로 침투되면, 이들 수용성 막 첨가제가 막으로부터 침출되어, 약물의 방출을 용이하게 하는 기공을 남긴다. 막 코팅은 또한, 관련 기술분야에 공지된 바와 같은, 가소제의 첨가에 의해 개선될 수 있다.

[0194] 막 코팅 적용 방법의 유용한 변형은, 코팅 중합체를, 코팅이 건조됨에 따라, 적용된 코팅 용액에서 상 전환이 일어나, 다공성 구조를 갖는 막을 형성하도록 선택된 용매의 혼합물 중에 용해시키는 것을 포함한다. 이러한 유형의 코팅 시스템의 다양한 예가, 본원에 참고로 포함되는 유럽 특허 명세서 0 357 369 B1 (1990년 3월 7일 공개됨)에 제공되어 있다.

[0195] 막의 모폴로지(morphology)는, 본원에 열거된 투과성 특징이 충족되는 한, 결정적 중요성을 갖지 않는다. 막은 비정질 또는 결정질일 수 있다. 이는 임의의 특정 방법에 의해 형성된 임의의 카테고리의 모폴로지를 가질 수 있고, 예를 들어, 계면-중합 막 (다공성 지지체 상에 얇은 속도-제한 외피를 포함함), 다공성 친수성 막, 다공성 소수성 막, 히드로겔 막, 이온성 막, 및 토파시티닙에 대한 조절된 투과성을 특징으로 하는 다른 이러한 물질일 수 있다.

[0196] 유용한 저장소 시스템 실시양태는, 토파시티닙 약물 조성물로 충전된, 또한 상기에서 논의된 임의의 막 물질을 포함한 속도-제한 막의 물질을 포함하는 셸을 갖는 캡슐이다. 이러한 구성의 특정 이점은, 캡슐이 약물 조성물과 관계없이 제조될 수 있고, 따라서 약물에 불리하게 영향을 주는 공정 조건을 이용하여 캡슐을 제조할 수 있다는 것이다. 하나의 실시양태는, 열 성형 공정에 의해 제조된 다공성 또는 투과성 중합체로 제조된 셸을 갖는 캡슐이다. 또 다른 실시양태는, 비대칭 막; 예를 들어, 한쪽 표면 상에 얇은 외피를 갖고 그의 두께의 대부분이 고투과성 다공성 물질로 구성된 막 형태의 캡슐 셸이다. 비대칭 막 캡슐의 제조 방법은, 캡슐-형상의 금형 상에 코팅된 중합체의 용액을, 용매와 혼화성 비-용매의 교환에 의해 상-분리되도록 유도하는 용매 교환 상 전환을 포함한다. 본 발명에서 유용한 비대칭 막의 예는 상기에 언급된 유럽 특허 명세서 0 357 369 B1에 개시되어 있다.

[0197] 저장소 시스템의 부류의 또 다른 실시양태는, 각각의 입자가 토파시티닙의 지속 방출을 제공하도록 디자인된 중합체로 코팅된 다중입자를 포함한다. 다중입자상 입자는 각각 토파시티닙 및 제작 및 성능을 위해 필요에 따라 하나 이상의 부형제를 포함한다. 개개의 입자의 크기는, 상기에 언급된 바와 같이, 일반적으로 약 50 마이크로

미터 내지 약 3 mm이지만, 이 범위 외의 크기를 갖는 비드가 또한 유용할 수 있다. 일반적으로, 비드는 토파시티닙 및 하나 이상의 결합제를 포함한다. 작고 삼키기 쉬운 투여 형태를 제조하는 것이 일반적으로 바람직하기 때문에, 부형제에 비해 높은 분율의 토파시티닙을 함유하는 비드가 바람직하다. 이들 비드의 제작에 유용한 결합제는 미세결정 셀룰로스 (예를 들어, 에프엠씨 코포레이션의 아비셀.RTM.), 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 (HPMC), 및 관련 물질 또는 이들의 조합을 포함한다. 일반적으로, 과립화 및 정제화에 유용한 결합제, 예컨대 전분, 전호화 전분, 및 폴리 (N-비닐-2-피롤리디논) (PVP)을 사용하여 다중입자를 형성할 수도 있다.

[0198] 저장소 시스템 토파시티닙 다중입자는, 압출 및 구형화, 습윤 과립화, 유체층 과립화, 및 회전층 과립화를 포함하나 이에 제한되지는 않는 관련 기술분야의 숙련자에게 공지된 기술을 이용하여 제조될 수 있다. 추가로, 비드는 또한, 약물-적층 기술, 예컨대 분말 코팅에 의해, 또는 적절한 결합제 용액 중의 토파시티닙의 용액 또는 분산액을 유동층, 예컨대 우르스터 코팅기 또는 회전 프로세서에서 시드 코어 상에 분무함으로써, 시드 코어 (예컨대 논-퍼레일(non-pareil) 시드) 상에 토파시티닙 조성물 (약물 + 부형제)을 구성함으로써 제조될 수 있다. 적합한 조성물 및 방법의 일례는, 물 중의 토파시티닙/히드록시프로필셀룰로스 조성물의 분산액을 분무하는 것이다. 유리하게는, 토파시티닙은 물 중에서의 그의 용해도 한계를 넘어서 수성 조성물 중에 로딩될 수 있다.

[0199] 본 실시양태의 다중입자 코어의 제조 방법은, 매트릭스 다중입자에 대해 상기에서 논의된 바와 같은, 압출/구형화 방법이다. 이 방법을 위한 또 다른 공정 및 조성물은, 약 95 내지 25% 토파시티닙과 이에 상응하여 약 5 내지 75%의 미세결정 셀룰로스의 습윤-덩어리 블렌드에 물을 사용하는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 방법은 약 5 내지 70% 토파시티닙과 이에 상응하여 약 5 내지 30% 미세결정 셀룰로스의 습윤-덩어리 블렌드에 물을 사용하는 것을 포함한다.

[0200] 저장소 시스템에 대하여 상기에서 논의된 바와 같이, 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 지속 방출 코팅, 특히 중합체 코팅을 이용하여 막을 제작할 수 있다. 적합하고 바람직한 중합체 코팅 물질, 장비, 및 코팅 방법은 또한 상기에서 논의된 것들을 포함한다.

[0201] 코팅된 다중입자로부터의 토파시티닙 방출 속도는 또한, 약물-함유 코어의 조성 및 결합제 함량, 코팅의 두께 및 투과성, 및 다중입자의 표면-대-부피 비율 등의 요인에 의해 조절될 수 있다. 코팅의 두께 증가는 방출 속도를 감소시키지만, 코팅의 투과성 또는 다중입자의 표면-대-부피 비율 증가는 방출 속도를 증가시킬 것임이 관련 기술분야의 숙련자에게 인지될 것이다. 요망되는 경우, 코팅의 투과성은 2중 이상의 물질을 블렌딩함으로써 조절될 수 있다. 유용한 코팅의 시리즈는 수-불용성 및 수용성 중합체, 예를 들어 각각 에틸셀룰로스 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스의 혼합물을 포함한다. 코팅에 대한 유용한 개질은, 미분된 수용성 물질, 예컨대 당 또는 염의 첨가이다. 수성 매질 중에 배치시, 이들 수용성 막 첨가제는 막으로부터 침출되어, 약물의 전달을 용이하게 하는 기공을 남긴다. 막 코팅은 또한, 관련 기술분야의 숙련자에게 공지된 바와 같은, 가소제의 첨가에 의해 개질될 수 있다. 막 코팅의 또 다른 유용한 변형은, 코팅이 건조됨에 따라, 적용된 코팅 용액에서 상전환이 일어나, 다공성 구조를 갖는 막을 형성하도록 선택된 용매의 혼합물을 사용하는 것이다.

[0202] 또 다른 실시양태는, 개개의 입자가 에틸 셀룰로스의 수 분산액으로 코팅된, 약 5 내지 50% 토파시티닙을 포함하는 다중입자이며, 이는 건조되어 연속적 필름을 형성한다.

[0203] 또 다른 실시양태는, 토파시티닙 비드가 약 400 마이크로미터 미만의 크기를 갖고, 에틸 셀룰로스 또는 셀룰로스 아세테이트의 상 전환 막으로 코팅되는 경우에 얻어진다.

[0204] 또 다른 실시양태는, 토파시티닙 비드가 약 400 마이크로미터 미만의 크기를 갖고, 에틸 셀룰로스의 수 분산액으로 코팅되는 경우에 얻어지며, 이는 건조되어 연속적 필름을 형성한다.

[0205] 또 다른 실시양태는, 토파시티닙 비드가 약 300 마이크로미터 미만의 크기를 갖고, 에틸 셀룰로스의 수 분산액 필름으로 코팅되는 경우에 얻어지며, 이는 건조되어 연속적 필름을 형성한다.

[0206] 지연 방출 및 조절 방출 성분

[0207] 투여 형태의 또 다른 부류는 토파시티닙의 조절 방출 개시 전에 지연이 도입된 형태를 포함한다. 하나의 실시양태는, 토파시티닙의 조절 방출에 유용한 유형의 중합체 물질의 제1 코팅 및 투여 형태의 섭취시 약물의 지연 방출에 유용한 유형의 제2 코팅으로 코팅된 토파시티닙을 함유하는 코어를 포함하는 정제로 예시될 수 있다. 제1 코팅은 정제 상에 적용되어 이를 둘러싼다. 제2 코팅은 제1 코팅 상에 적용되어 이를 둘러싼다.

- [0208] 정제는 관련 기술분야에 널리 공지된 기술에 의해 제조될 수 있고, 이는 치료 유용량의 토파시티닙 + 이러한 기술에 의해 정제를 형성하기 위해 필수적인 부형제를 함유한다.
- [0209] 제1 코팅은, 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 조절 방출 코팅, 특히 저장소 시스템에 대해 상기에서 논의된 바와 같은, 막을 제작하기 위한 중합체 코팅일 수 있다. 적합한 중합체 코팅 물질, 장비, 및 코팅 방법 또한 상기에서 논의된 것들을 포함한다.
- [0210] 정제 상의 제2 코팅의 제조에 유용한 물질은 약제의 지연-방출을 위한 장용 코팅으로서 관련 기술분야에 공지된 중합체를 포함한다. 이들 가장 통상적인 것은, pH-감응성 물질, 예컨대 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트, 폴리(비닐 아세테이트 프탈레이트), 및 아크릴 공중합체 예컨대 유드라지트 L-100 (롭파마(RohmPharma)), 유드라지트 L 30 D-55, 유드라지트 S 100, 유드라지트 FS 30D, 및 관련 물질 (하기에서 "지연 방출" 하에 더욱 충분히 상술됨)이다. 지연-방출 코팅의 두께 및 유형은 요망되는 지연 특성을 제공하도록 조정된다. 일반적으로, 보다 두꺼운 코팅이 침식에 대해 보다 저항성을 갖고, 그 결과 pH 7 초과에서 용해되도록 디자인된 코팅과 같이 보다 긴 지연을 제공한다. 바람직한 코팅은 전형적으로 약 10 마이크로미터의 두께 내지 약 3 mm의 두께, 또한 더욱 바람직하게는 10 μm 내지 500 μm 두께 범위를 갖는다.
- [0211] 섭취시, 2중-코팅 정제는 위를 통해 통과하고, 여기서 제2 코팅은 여기서 우세한 산성 조건 하에 토파시티닙의 방출을 막는다. 정제가 위로부터 pH가 보다 높은 소장으로 통과하면, 제2 코팅이 선택된 물질의 물리화학적 특성에 따라 침식되거나 용해된다. 제2 코팅의 침식 또는 용해에 따라, 제1 코팅은 토파시티닙의 증시 또는 빠른 방출을 막고, 고농도의 생성을 막도록 방출을 조절함으로써, 부작용을 최소화한다.
- [0212] 또 다른 실시양태는, 각각의 입자가, 먼저 토파시티닙의 조절 방출을 제공하도록 디자인된 중합체로, 또한 이어서 투여 형태 섭취시 GI관의 환경에서의 방출 개시를 지연시키도록 디자인된 중합체로 코팅된, 정제에 대해 상기에 기재된 바와 같이 이중 코팅된 다중입자를 포함한다. 비드는 토파시티닙을 함유하고, 제작 및 성능을 위해 필요에 따라 하나 이상의 부형제를 함유할 수 있다. 결합체에 비해 높은 분율의 토파시티닙을 함유하는 다중입자가 요망된다. 다중입자는, 저장소 시스템 제조에 사용되는 다중입자에 대해 상기에 개시된 임의의 기술 (압출 및 구형화, 습윤 과립화, 유체층 과립화, 및 회전층 과립화, 시드 구성 등을 포함)에 의해 조성물로 구성되고 제작될 수 있다.
- [0213] 조절 방출 코팅은, 저장소 시스템에 대해 상기에서 논의된 바와 같이, 관련 기술분야에 공지된 바와 같은, 특히 막 제작을 위한 중합체 코팅일 수 있다. 적합한 중합체 코팅 물질, 장비, 및 코팅 방법 또한 상기에서 논의된 것들을 포함한다.
- [0214] 조절-방출-코팅된 다중입자 (예를 들어, 지연-방출 코팅을 수용하기 전의 다중입자)로부터의 토파시티닙 방출 속도 및 코팅의 개질 방법 또한, 저장소 시스템 토파시티닙 다중입자에 대해 상기에서 논의된 요인에 의해 조절된다.
- [0215] 이중 코팅된 다중입자에 대한 제2 막 또는 코팅은, 정제에 대하여 상기에 개시된 바와 같은, 제1 조절-방출 코팅 상에 적용되는 지연-방출 코팅이고, 이는 동일한 물질로부터 형성될 수 있다. 본 실시양태의 실시를 위한 소위 "장용" 물질의 사용은 통상적 장용 투여 형태 제조를 위한 이들의 사용과 현저히 상이함을 인지하여야 한다. 통상적 장용 형태에서는, 투여 형태가 위를 통과할 때까지 약물의 방출을 지연시키고, 이어서 위로부터 이동된 직후 용량을 전달하는 것을 목적으로 한다. 그러나, 토파시티닙의 십이지장으로의 직접적이고 완전한 투여는, 본 발명에서 최소화되거나 피하도록 추구되는 국소적 대사로 인해 바람직하지 않다. 따라서, 통상적 장용 중합체가 본 실시양태의 실행을 위해 사용되어야 하는 경우, 이들을 통상적 실행에서보다 현저히 더 두껍게 적용하여, 투여 형태가 보다 낮은 GI관에 도달할 때까지 약물 방출을 지연시키는 것이 필수적일 수 있다. 그러나, 지연-방출 코팅이 용해되거나 침식된 후에 토파시티닙의 조절된 전달을 수행하는 것이 바람직하고, 따라서 본 실시양태의 이점은 지연-방출 특성과 조절-방출 특성의 적절한 조합에서 실현될 수 있으며, 지연-방출 부분 단독으로는 USP 장용 기준에 부합될 수 있거나 반드시 부합되지는 않을 수 있다. 지연-방출 코팅의 두께는 요망되는 지연 특성을 제공하도록 조정된다. 일반적으로, 보다 두꺼운 코팅이 침식에 대해 보다 저항성을 갖고, 그 결과 보다 긴 지연을 제공한다.
- [0216] 또한, 상기에서 정의된 바와 같은 지속 방출 삼투 시스템은 또한 현재의 지연 이후 조절 방출 카테고리 내에서 정의될 수 있음을 인지하여야 한다. 전형적인 삼투 지속 방출 시스템은 조절된 방식으로 약물 방출 전에 0.5 내지 6시간의 초기 지연을 갖는다. 이러한 방식으로, 표준 삼투 단일체 또는 이중 층 지속 방출 시스템은 지연

후 조절 방출의 정의를 구현한다.

[0217] 파열형 삼투 비드 및 코어 (박동성 전달)

[0218] 추가의 실시양태 ("파열형 삼투 코어 장치")에서, 토파시티닙은, 토파시티닙 및 임의로 하나 이상의 오스마젠트를 함유하는 정제 코어 또는 비드 코어를 포함하는 삼투 파열형 장치 내에 혼입된다. 이러한 유형의 장치는 일반적으로, 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 3,952,741 (Baker)에 개시되어 있다. 오스마젠트의 예는, 당 예컨대 글루코스, 수크로스, 만니톨, 락토스 등; 및 엽, 예컨대 엽화나트륨, 엽화칼륨, 탄산나트륨 등; 수용성 산, 예컨대 타르타르산, 푸마르산 등이다. 토파시티닙-함유 정제 코어 또는 비드 코어는, 물에 대해서는 투과성이지만 토파시티닙에 대해서는 실질적으로 불투과성인 반-투과성 막을 형성하는 중합체로 코팅된다. 반-투과성 막을 제공하는 중합체의 예는, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 및 에틸셀룰로스, 바람직하게는 셀룰로스 아세테이트이다. 반-투과성 코팅 막은 대안적으로 하나 이상의 왁스, 예컨대 곤충 및 동물성 왁스, 예컨대 밀랍, 및 식물성 왁스, 예컨대 카르나우바 왁스 및 수소화된 식물성 오일로 구성될 수 있다. 문헌 [Yoshino, Capsugel Symposia Series; Current Status on Targeted Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract; 1993; pp.185-190]에서 이소니아지드 정제에 대해 기재된 바와 같이, 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜-6000, 및 수소화된 오일, 예를 들어, 수소화된 피마자유의 용융 혼합물이 코팅으로서 사용될 수 있다. 일부 바람직한 반-투과성 코팅 물질은 셀룰로스 에스테르 및 셀룰로스 에테르, 폴리아크릴산 유도체, 예컨대 폴리아크릴레이트 및 폴리아크릴레이트 에스테르, 및 폴리비닐 알콜 및 폴리알켄, 예컨대 에틸렌 비닐 알콜 공중합체이다. 다른 반-투과성 코팅 물질은 셀룰로스 아세테이트 및 셀룰로스 아세테이트 부티레이트이다.

[0219] 본 발명의 "파열형 삼투 코어" 실시양태의 코팅된 정제 또는 비드가 수성 사용 환경에 배치되면, 물이 반-투과성 막을 통해 코어 내로 통과하여 토파시티닙 및 오스마젠트의 일부를 용해시켜, 콜로이드 삼투압을 생성시키며, 이는 반-투과성 막의 파열 및 토파시티닙의 수성 환경으로의 방출을 일으킨다. 비드 또는 정제 코어 크기 및 기하구조의 선택에 의해, 오스마젠트의 정제 및 양, 및 반-투과성 막의 두께, 투여 형태의 수성 사용 환경으로의 배치와 둘러싸인 토파시티닙의 방출 사이의 시간 지체가 선택될 수 있다. 투여 형태의 표면-대-부피 비율 증가, 및 오스마젠트의 삼투 활성 증가는 시간 지체를 감소시키는 작용을 하지만, 코팅의 두께 증가는 시간 지체를 증가시킬 것임이 관련 기술분야의 숙련자에게 인지될 것이다. 본 발명의 삼투-파열형 장치는, 투여 형태가 위로부터 배출되어 약 15분 이상 동안 소장 내에 체류할 때까지 투여 형태로부터의 토파시티닙의 방출이 실질적으로 나타나지 않는 것들이다. 일부 삼투-파열형 장치는 투여 형태가 위로부터 배출되어 약 30분 이상 동안 소장 내에 체류할 때까지 투여 형태로부터의 토파시티닙의 방출이 실질적으로 나타나지 않는다. 다른 삼투-파열형 장치는 투여 형태가 위로부터 배출되어 약 90분 이상 동안 소장 내에 체류할 때까지 투여 형태로부터의 토파시티닙의 방출이 실질적으로 나타나지 않는다. 또한 다른 삼투-파열형 장치는 투여 형태가 위로부터 배출되어 가장 바람직하게는 3시간 이상 동안 소장 내에 체류할 때까지 투여 형태로부터의 토파시티닙의 방출이 실질적으로 나타나지 않고, 따라서 십이지장 및 상부 소장에서 최소의 토파시티닙이 방출되는 것을 보장한다. 파열형 삼투 코어 정제 또는 비드는, 약 10 내지 95%의 토파시티닙, 상기에 기재된 바와 같은 약 0 내지 60%의 오스마젠트, 및 약 5 내지 20%의 다른 제약 보조제, 예컨대 결합제 및 윤활제를 함유할 수 있는 정제 또는 비드 코어를 갖는다. 정제 상의 반-투과성 막 코팅, 예컨대 셀룰로스 아세테이트 코팅은, 정제 코어 중량의 약 2% 내지 약 30%, 바람직하게는 약 3% 내지 약 10%에 상응하는 중량으로 존재한다. 비드 상의 반-투과성 막 코팅, 예컨대 셀룰로스 아세테이트 코팅은, 비드 코어 중량의 약 2% 내지 약 80%에 상응하는 중량으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 비드 상의 반-투과성 코팅은 비드 코어 중량의 3% 내지 30%에 상응하는 중량으로 존재한다.

[0220] 파열형 삼투 코어 장치는, 장치가 위로부터 배출되어 십이지장으로 도입되는 것을 "감지"하는 메커니즘을 갖지 않는다. 따라서, 이러한 유형의 장치는 수성 환경으로 도입 후, 예를 들어 삼킨 후, 미리 정해진 시간에 토파시티닙을 방출시킨다. 금식 상태에서, 본 발명의 "파열형 삼투 코어 장치"와 같은 소화불가능한 비-붕해 고체는, 인간에서 대략 2시간마다 일어나는, 소화간 이동 근전기 복합체(Interdigestive Migrating Myoelectric Complex; IMMC)의 III기 동안 위로부터 배출된다. 금식 상태에서 투여 시점에 IMMC의 단계에 따라, 파열형 삼투 코어 장치는 거의 투여 직후에, 또는 투여 후 2시간에 위로부터 배출될 수 있다. 금식 상태에서는, 직경이 <11 mm인 소화불가능한 비-붕해 고체는, 식사 내용물과 함께 위로부터 서서히 배출된다 (문헌 [Khosla and Davis, Int. J. Pharmaceut. 62 (1990) R9-R11]). 소화불가능한 비-붕해 고체가 약 11 mm 초과 직경, 예를 들어, 전형적인 정제의 크기 정도를 갖는 경우, 이는 식사의 소화 지속 기간 동안 위에서 유지되고, 전체 식사가 소화되어 위로부터 배출된 후, IMMC의 III기 동안 십이지장 내로 배출된다. 토파시티닙의 방출은 약 15분

이상까지 지연될 수 있다. 토파시티닙의 방출은 30분 이상까지 지연될 수 있다. 토파시티닙의 방출은 약 90분 이상까지 지연될 수 있다. 토파시티닙의 방출은, 투여 형태가 위로부터 배출된 후, 약 3시간 이상까지 지연될 수 있다. 과일형 삼투 코어 장치는 수성 환경으로의 도입 후, 예를 들어 섭취 후, 약 2.5시간에 토파시티닙을 방출시키기 시작하여, 장치가 금식 상태에서 투여시 그의 토파시티닙을 십이지장에서 먼 위치에서 방출시키는 것을 더욱 확실하게 보장한다. 또 다른 "과일형 삼투 코어 장치"는 수성 환경으로의 도입 후 약 4시간에 토파시티닙을 방출시키기 시작한다. 이러한 4시간 지연은 금식 상태에서의 투여를 허용하고, 금식 상태의 위에서의 약 3.5시간 체류, 그 후 투여 형태가 위로부터 배출된 후 대략 30분 지연을 가능하게 한다. 이러한 방식으로, 위장관의 가장 민감성 부분인 십이지장으로의 토파시티닙의 방출을 최소화한다.

[0221]

추가 실시양태, "과일형 코팅된 팽윤 코어"에서는, 25 내지 70%의 팽윤성 물질, 예컨대 팽윤성 콜로이드 (예를 들어, 젤라틴)를 또한 포함하는 토파시티닙-함유 정제 또는 비드가 제조된다 (본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 3,247,066 (Milosovich)에 기재된 바와 같음). 팽윤 코어 물질은 히드로겔, 예를 들어, 물을 흡수하여 팽윤되는 친수성 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리아크릴산 유도체, 예컨대 폴리메틸 메타크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리비닐 알콜, 폴리-N-비닐-2-피롤리돈, 카르복시메틸셀룰로스, 전분 등이다. 본 실시양태에서의 팽윤 히드로겔은 폴리에틸렌 옥사이드, 카르복시메틸셀룰로스 및 크로스카르멜로스 나트륨을 포함한다. 콜로이드/히드로겔-함유 토파시티닙-함유 코어 정제 또는 비드는, 적어도 부분적으로, 반-투과성 막으로 코팅된다. 반-투과성 막을 제공하는 중합체의 예는, 셀룰로스 아세테이트 및 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 및 에틸셀룰로스이다. 반-투과성 코팅 막은 대안적으로 하나 이상의 왁스, 예컨대 곤충 및 동물성 왁스, 예컨대 밀랍, 및 식물성 왁스, 예컨대 카르나우바 왁스 및 수소화된 식물성 오일로 구성될 수 있다. 문헌 [Yoshino, Capsugel Symposia Series; Current Status on Targeted Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract; 1993; pp.185-190]에서 이소니아지드 정제에 대해 기재된 바와 같이, 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜-6000, 및 수소화된 오일, 예를 들어, 수소화된 피마자유의 용융 혼합물이 코팅으로서 사용될 수 있다. 일부 바람직한 반-투과성 코팅 물질은 셀룰로스 에스테르 및 셀룰로스 에테르, 폴리아크릴산 유도체, 예컨대 폴리아크릴레이트 및 폴리아크릴레이트 에스테르, 및 폴리비닐 알콜 및 폴리알켄, 예컨대 에틸렌 비닐 알콜 공중합체, 셀룰로스 아세테이트 및 셀룰로스 아세테이트 부티레이트이다.

[0222]

과일형 코팅된 팽윤 코어를 갖는 코팅된 정제 또는 비드가 수성 사용 환경에 배치되면, 물이 반-투과성 막을 통해 코어 내로 통과하여, 코어를 팽윤시키며, 이는 반-투과성 막의 과일 및 토파시티닙의 수성 환경으로의 방출을 일으킨다. 비드 또는 정제 코어 크기 및 기하구조의 선택에 의해, 팽윤제의 정제 및 양, 및 반-투과성 막의 두께, 투여 형태의 수성 사용 환경으로의 배치와 둘러싸인 토파시티닙의 방출 사이의 시간 지체가 선택될 수 있다. 본 발명의 바람직한 과일형 코팅된 팽윤 코어 장치는, 투여 형태가 위로부터 배출되어 약 15분 이상, 바람직하게는 약 30분 이상 동안 소장 내에 체류할 때까지 투여 형태로부터의 토파시티닙의 방출이 실질적으로 나타나지 않아, 십이지장에서 최소의 토파시티닙이 방출되는 것을 보장하는 것들이다.

[0223]

과일형 코팅된 팽윤 코어 정제 또는 비드는 약 10 내지 70%의 토파시티닙; 약 15 내지 60%의 팽윤 물질, 예를 들어, 히드로겔; 약 0 내지 15%의 임의적인 오스마젠트; 및 약 5 내지 20%의 다른 제약 보조제, 예컨대 결합제 및 윤활제를 함유할 수 있는 정제 또는 비드 코어를 갖는다. 정제 상의 반-투과성 막 코팅, 바람직하게는 셀룰로스 아세테이트 코팅은, 정제 코어 중량의 약 2% 내지 약 30%, 바람직하게는 3% 내지 10%에 상응하는 중량으로 존재한다. 비드 상의 반-투과성 막 코팅, 바람직하게는 셀룰로스 아세테이트 코팅은, 비드 코어 중량의 약 2% 내지 약 80%, 바람직하게는 3% 내지 30%에 상응하는 중량으로 존재한다.

[0224]

과일형 코팅된 팽윤 코어 장치는, 장치가 위로부터 배출되어 십이지장으로 도입되는 것을 감지하는 메커니즘을 갖지 않는다. 따라서, 이러한 유형의 장치는, 과일형 삼투 코어 장치에 대해 상기에서 논의된 바와 같이 (이와 동일한 고려 및 바람직한 경우가 과일형 코팅된 팽윤 코어 장치에 적용됨), 수성 환경으로 도입 후, 예를 들어 삼킨 후, 미리 정해진 시간에 그의 토파시티닙 내용물을 방출시킨다. 과일형 코팅된 팽윤 코어 장치는 즉시 방출 장치와 조합되어, 투여 직후 및 투여 후 하나 이상의 추가의 미리 정해진 시간 둘 다에 약물을 방출시키는 투여 형태를 생성할 수 있다.

[0225]

추가 실시양태, "pH-촉발 삼투 과일형 장치"에서, 토파시티닙은, 본원에 참조로 포함되는, 공동 양도된 동시계류 중인 허여된 미국 특허 번호 5,358,502 (1994년 10월 25일 등록됨)에 기재된 유형의 장치로 혼입된다. 장치는, 적어도 부분적으로 반-투과성 막으로 둘러싸인 토파시티닙 및 임의로 하나 이상의 오스마젠트를 포함한다. 반-투과성 막은 물에 대해 투과성이고 토파시티닙 및 오스마젠트에 대해서는 실질적으로 불투과성이다. 유용한 오스마젠트는 과일형 삼투 코어 장치에 대해 상기에 기재된 것들과 동일하다. 유용한 반-투과성 막 물질은 과일형 삼투 코어 장치에 대해 기재된 것들과 동일하다. pH-촉발 수단은 반-투과성 막에 부착된다.

pH-촉발 수단은 5.0 초과와 pH에 의해 활성화되고, 토파시티닙의 갑작스런 전달을 촉발한다. 본 실시양태에서, pH-촉발 수단은 반-투과성 코팅을 둘러싸는 막 또는 중합체 코팅을 포함한다. pH-촉발 코팅은 위의 pH 범위에서 실질적으로 불투과성이고 불용성이지만, 십이지장의 pH 정도, 약 pH 6.0에서는 투과성 및 가용성이 되는 중합체를 함유한다.

[0226] pH-감응성 중합체의 예는, 폴리아크릴아미드, 프탈레이트 유도체, 예컨대 탄수화물의 산 프탈레이트, 아밀로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 다른 셀룰로스 에스테르 프탈레이트, 셀룰로스 에테르 프탈레이트, 히드록시프로필셀룰로스 프탈레이트, 히드록시프로필에틸셀룰로스 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 메틸셀룰로스 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 히드로젠 프탈레이트, 나트륨 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 전분 산 프탈레이트, 스티렌-말레산 디부틸 프탈레이트 공중합체, 스티렌-말레산 폴리비닐아세테이트 프탈레이트 공중합체, 스티렌 및 말레산 공중합체, 폴리아크릴산 유도체, 예컨대 아크릴산 및 아크릴산 에스테르 공중합체, 폴리메타크릴산 및 그의 에스테르, 폴리 아크릴 메타크릴산 공중합체, 셀락, 및 비닐 아세테이트 및 크로톤산 공중합체이다.

[0227] 바람직한 pH-감응성 중합체는 셀락; 프탈레이트 유도체, 특히 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 및 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트; 폴리아크릴산 유도체, 특히 아크릴산과 블렌딩된 폴리메틸 메타크릴레이트 및 아크릴 에스테르 공중합체; 및 비닐 아세테이트 및 크로톤산 공중합체를 포함한다. 상기에 기재된 바와 같이, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트는 상표명 아쿠아테릭(Aquateric).RTM. (미국 펜실바니아주 필라델피아 소재의 에프엡시 코포레이션의 등록상표)으로 라텍스로서 입수가능하고, 아크릴 공중합체는 상표명 유드라지트-R.RTM. 및 유드라지트-L.RTM.으로 입수가능하다. 본 실시양태에서 적절한 적용을 위해, 이들 중합체는 상기에 기재된 가스제를 사용하여 가스화되어야 한다. pH-촉발 코팅은 또한 중합체, 예를 들어 셀룰로스 아세테이트 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트의 혼합물을 포함할 수 있다. 또 다른 적합한 혼합물은 유드라지트-L.RTM. 및 유드라지트-S.RTM.을 포함하며; 이들 둘의 비율 및 코팅 두께는 "촉발제"의 민감성, 예를 들어 외부 pH-촉발 코팅이 약화되거나 용해되는 pH를 한정한다.

[0228] pH-촉발 삼투 과열형 장치는 일반적으로 하기와 같이 작동한다. 경구 섭취 후, 반-투과성 코팅을 둘러싸고, 또한 토파시티닙-함유 코어 정제 또는 비드를 둘러싸는 pH-촉발 코팅은 위에서 용해되지 않고 온전하게 남아있다. 위에서, 물은 pH-촉발 코팅 및 반-투과성 코팅을 통한 침투, 따라서 토파시티닙 및 임의적인 오스마젠트를 함유하는 코어의 수화의 개시를 시작하거나 시작하지 않을 수 있다. 장치가 위로부터 배출되어 소장으로 도입된 후, pH-촉발 코팅은 빠르게 붕해되고 용해되고, 물이 반-투과성 코팅을 통해 통과하여, 코어 내의 토파시티닙 및 임의적인 오스마젠트를 용해시킨다. 반-투과성 코팅을 가로지르는 콜로이드 삼투압이 일부 역치를 넘어서면, 반-투과성 코팅은 파괴되고, 장치가 과열되어 토파시티닙을 방출시킨다. 이러한 과열 및 토파시티닙의 방출은, pH-촉발 삼투 과열형 장치가 위로부터 배출되어 십이지장으로 도입된 후 약 15분 이상, 바람직하게는 30분 이상에 일어나, 토파시티닙에 대해 민감한 십이지장의 노출을 최소화하는 것이 바람직하다.

[0229] pH-촉발 삼투 과열형 장치에서, 지체 시간 또는 지연 시간은 코어 내의 오스마젠트의 선택 및 양에 의해, 반-투과성 코팅의 선택에 의해, 또한 반-투과성 코팅의 두께에 의해 조절된다. 관련 기술분야의 숙련자는, 예를 들어, 보다 두꺼운 반-투과성 코팅은 장치가 위로부터 배출된 후 보다 긴 지연을 제공함을 인지할 것이다. 바람직한 pH-촉발 삼투 과열형 장치는, 약 1:1 셀룰로스 아세테이트/셀룰로스 아세테이트 프탈레이트로 구성된 3 내지 20 중량%의 막으로 코팅된, 3 내지 20 중량%의 셀룰로스 아세테이트 막으로 코팅된, 임의적인 오스마젠트를 갖는 토파시티닙의 비드 또는 정제 코어이다. 또 다른 바람직한 pH-촉발 삼투 과열형 장치는, 약 9:1 내지 약 1:1 유드라지트-L.RTM./유드라지트-S.RTM.을 포함하는 3 내지 20 중량%의 막으로 코팅된, 3 내지 20 중량%의 셀룰로스 아세테이트 막으로 코팅된, 임의적인 오스마젠트를 갖는 토파시티닙의 비드 또는 정제 코어이다.

[0230] 유리하게는, pH-촉발 삼투 과열형 장치는 장치가 위로부터 배출되는 것을 감지하는 메커니즘을 갖기 때문에, 위 배출에 있어 대상체간 변동이 유의하지 않다.

[0231] 추가의 실시양태, "pH-촉발 과열형 코팅된 팽윤 코어"에서, 토파시티닙 및 팽윤 물질을 함유하는 정제 코어 또는 비드는 반-투과성 코팅으로 코팅되고, 이는 추가로 pH-감응성 코팅으로 코팅된다. 팽윤 물질의 선택을 포함한 코어 조성은, 과열형 코팅된 팽윤 코어 실시양태에 대하여 상기에 기재된 바와 같다. 반-투과성 코팅 물질 및 pH-감응성 코팅 물질의 선택은 "pH-촉발 삼투 코어" 실시양태에 대하여 상기에 기재된 바와 같다. 이 장치는, 본원에 참조로 포함되는, 1993년 2월 25일 출원된 공동 양도된 동시 계류 중인 미국 특허 출원 일련 번호 08/023,227에 상세히 기재되어 있다.

[0232] pH-촉발 과열형 팽윤 코어 실시양태는 일반적으로 하기와 같이 작동한다. 경구 섭취 후, 반-투과성 코팅을 들

러싸고, 또한 토파시티닙-함유 코어 정제 또는 비드를 둘러싸는 pH-촉발 코팅은 위에서 용해되지 않고 온전하게 남아있다. 위에서, 물은 pH-촉발 코팅 및 반-투과성 코팅을 통한 침투, 따라서 토파시티닙 및 수-팽윤성 물질, 바람직하게는 히드로겔을 함유하는 코어의 수화의 개시를 시작하거나 시작하지 않을 수 있다. pH-촉발 파열형 팽윤 코어 장치가 위로부터 배출되어 소장으로 도입되면, pH-촉발 코팅은 빠르게 붕해되고 용해되고, 물이 반-투과성 코팅을 통해 통과하여, 코어 내의 토파시티닙을 용해시키고, 수-팽윤성 물질을 팽윤시킨다. 반-투과성 코팅을 가로지르는 팽윤 압력이 일부 역치를 넘어섬에 따라, 반-투과성 코팅은 파괴되고, 장치가 파열되어 토파시티닙을 방출시킨다. 이러한 파열 및 토파시티닙의 방출은, pH-촉발 파열형 팽윤 코어 장치가 위로부터 배출되어 십이지장으로 도입된 후 약 15분 이상, 약 30분 이상에 일어나, 토파시티닙에 대해 민감한 십이지장의 노출을 최소화한다.

[0233] "pH-촉발 파열형 팽윤 코어" 장치에서, 지체 시간 또는 지연 시간은 코어 내의 팽윤 물질의 선택 및 양에 의해, 반-투과성 코팅의 선택에 의해, 또한 반-투과성 코팅의 두께에 의해 조절될 수 있다. 관련 기술분야의 숙련자는, 예를 들어, 보다 두꺼운 반-투과성 코팅은 장치가 위로부터 배출된 후 보다 긴 지연을 제공함을 인지할 것이다. pH-촉발 파열형 팽윤 코어 장치는, 약 1:1 셀룰로스 아세테이트/셀룰로스 아세테이트 프탈레이트로 구성된 3 내지 20 중량%의 막으로 코팅된, 3 내지 20 중량%의 셀룰로스 아세테이트 막으로 코팅된, 합성 히드로겔, 바람직하게는 카르복시메틸셀룰로스를 갖는 토파시티닙의 비드 또는 정제 코어를 함유한다. 또 다른 pH-촉발 파열형 팽윤 코어 장치는, 약 9:1 내지 약 1:1 유드라지트-L.RTM./유드라지트-S.RTM.으로 구성된 3 내지 20 중량%의 막으로 코팅된, 3 내지 20 중량%의 셀룰로스 아세테이트 막으로 코팅된, 합성 히드로겔, 바람직하게는 카르복시메틸셀룰로스를 갖는 토파시티닙의 비드 또는 정제 코어를 함유한다.

[0234] 유리하게는, pH-촉발 파열형 팽윤 코어 장치는 장치가 위로부터 배출되는 것을 감지하는 메커니즘을 갖기 때문에, 위 배출에 있어 대상체간 변동이 유의하지 않다. pH-촉발 파열형 팽윤 코어 장치는 즉시 방출 장치와 조합되어, 투여 직후 및 투여 후 GI관 내의 하나 이상의 추가의 미리 정해진 위치 둘 다에서 약물을 방출시키는 투여 형태를 생성할 수 있다.

[0235] 이러한 파열 기술에 대한 현재의 개관은 문헌 [Journal of Controlled Release; 134 (2009) 74-80]이고, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0236] 본 발명의 지연 방출 실시양태는, 그의 혼입된 토파시티닙의 10% 이하를 포유류의 위 내로 방출시키고, 상기 포유류의 십이지장으로의 도입 후 최초 15분 동안 추가의 10% 이하를 방출시키는, 토파시티닙 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 경구 투여용 고체 투여 형태이다. 위 또는 십이지장에서의 토파시티닙의 방출 시기 조절은, x-선 평가, 핵 자기 공명 영상화, 감마 섹광조영술, 또는 삼관법을 통한 위 및 십이지장 내용물의 직접적 샘플링을 포함하나 이에 제한되지는 않는 각종 접근을 이용하여 시험할 수 있다. 이들 시험은, 가능하지만, 인간에서 수행하기는 매우 어려울 수 있다. 본 발명의 지연 방출 실시양태에 대한 보다 편리한 시험은 2단계 시험관 내 용해 시험이다.

[0237] 본 발명을 하기 비제한적 실시예에서 예시할 것이다.

[0238] **실시예**

[0239] **실시예 1.** 압출성 코어 시스템 삼투 정제

[0240] 22 mg 정제 코어

[0241] 소르비톨의 배치량의 1/2, 2663.01 그램 (또한 하기 표 1 참조)을 28 L 빈(bin)에 첨가하였다. 이어서, 배치량의 코포비돈, 420.00 그램을 28 L 빈에 첨가하였다. 이어서, 배치량의 토파시티닙, 623.98 g을 28 L 빈에 첨가하였다. 이어서, 배치량의 히드록시셀룰로스, 560.00 그램을 28 L 빈에 첨가하였다. 소르비톨의 배치량의 나머지 1/2, 2663.01 그램을 28 L 빈에 첨가하였다. 모든 성분을 빈에서 15분 동안 12 +/- 1 RPM으로 블렌딩하였다.

[0242] 블렌드를 대략 950 RPM으로 진행되는 원형 연부 임펠러 및 0.032" 스크린이 장착된 코밀(Comil) 회전 밀로 통과시켰다. 블렌드를 제2의 28 L 빈에서 수집하였다. 빈 내용물을 10분 동안 15 +/- 1 RPM으로 블렌딩하였다.

[0243] 스테아르산마그네슘, 70 g을 850-마이크로미터 메쉬 스크린으로 통과시키고, 이를 빈에 첨가하고, 내용물을 5.5분 동안 12 +/- 1 RPM으로 블렌딩하였다. 최종 블렌드를 페테(Fette) 회전 정제 프레스의 호퍼로 옮겼다. 정제를 0.2620" x 0.5240" 변형된 타원형 공구를 사용하여, 400 mg +/- 5%의 평균 표적 중량, 5.35 mm +/- 0.05 mm의 평균 표적 두께, 및 13 kP의 표적 경도로 압축시켰다. 정제를 제진기 및 금속 검출기로 통과시켰다.

[0244] 표 1

| # | 물질 | 기능 | 조성 (%) | 그램 |
|---|-------------------------------|------|--------|-----------|
| 1 | 토파시티닙 시트레이트 | 활성제 | 8.914 | 623.98 |
| 2 | 소르비톨 | 오스마젠 | 76.086 | 5326.02 |
| 3 | 히드록시에틸셀룰로스 | 점성화제 | 8.000 | 560.00 |
| 4 | 콜리돈(Kollidon) VA 64 (코포비돈) | 결합제 | 6.000 | 420.00 |
| 5 | 스테아르산마그네슘 | 윤활제 | 1.000 | 70.00 |
| | 코어 정제 중량 | --- | 100% | 7000.00 g |

[0245]

[0246] 11 mg 정제 코어

[0247] 소르비톨의 배치량의 1/2, 2819.01 그램 (또한 하기 표 2 참조)을 28 L 빈에 첨가하였다. 이어서, 배치량의 코포비돈, 420.00 그램을 28 L 빈에 첨가하였다. 이어서, 배치량의 토파시티닙, 311.99 g을 28 L 빈에 첨가하였다. 이어서, 배치량의 히드록시셀룰로스, 560.00 그램을 28 L 빈에 첨가하였다. 소르비톨의 배치량의 나머지 1/2, 2819.0 그램을 28 L 빈에 첨가하였다. 모든 성분을 빈에서 15분 동안 12 +/- 1 RPM으로 블렌딩하였다.

[0248] 블렌드를 대략 950 RPM으로 진행되는 원형 연부 임펠러 및 0.032" 스크린이 장착된 코밀 회전 밀로 통과시켰다. 블렌드를 제2의 28 L 빈에서 수집하였다. 빈 내용물을 10분 동안 15 +/- 1 RPM으로 블렌딩하였다.

[0249] 스테아르산마그네슘, 70 g을 850-마이크로미터 메쉬 스크린으로 통과시키고, 이를 빈에 첨가하고, 내용물을 5.25분 동안 12 +/- 1 RPM으로 블렌딩하였다. 최종 블렌드를 페테 회전 정제 프레스의 호퍼로 옮겼다. 정제를 0.2620" x 0.5240" 변형된 타원형 공구를 사용하여, 400 mg +/- 5%의 평균 표적 중량, 5.35 mm +/- 0.05 mm의 평균 표적 두께, 및 15 kP의 표적 경도로 압축시켰다. 정제를 제진기 및 금속 검출기로 통과시켰다.

[0250] 표 2

| # | 물질 | 기능 | 조성 (%) | 그램 |
|---|------------------|------|--------|-----------|
| 1 | 토파시티닙 시트레이트 | 활성제 | 4.457 | 311.99 |
| 2 | 소르비톨 | 오스마젠 | 80.543 | 5638.01 |
| 3 | 히드록시에틸셀룰로스 | 점성화제 | 8.000 | 560.00 |
| 4 | 콜리돈 VA 64 (코포비돈) | 결합제 | 6.000 | 420.00 |
| 5 | 스테아르산마그네슘 | 윤활제 | 1.000 | 70.00 |
| | 코어 정제 중량 | --- | 100% | 7000.00 g |

[0251]

[0252] 정제 코팅 및 천공

[0253] 4.049-킬로그램의 코팅 용액을 하기 단계에 따라 제조하였다: 먼저, 전체 396.0 그램의 물 (또한 하기 표 3 참조) 및 1464.0 그램의 아세톤을 5-리터 용기에 첨가하고, 5분 동안 혼합하였다. 32.4 그램의 히드록시프로필셀룰로스를 혼합물에 첨가하고, 5분 동안 혼합하였다. 48.6 그램의 셀룰로스 아세테이트를 혼합물에 첨가하고, 5분 동안 혼합하였다. 나머지 2108 그램의 셀룰로스 아세테이트를 혼합물에 첨가하고, 3시간 동안 혼합하였다.

이 절차로부터 2% 고체 (w/w) 용액이 생성되었다.

[0254] 표 3

| 지속 기간 1 코팅된 정제의 조성 | 코팅 중 % | mg/ 정제 | 코트 w/w (%) | 배치량 (그램) |
|---------------------------|--------|----------|------------|----------|
| 1. 토파시티닙 시트레이트 정제 코어 | --- | 400 | ----- | ----- |
| 2. 셀룰로스 아세테이트 (유형 398-10) | 1.2% | 14.4 | 3.6 | 48.6 |
| 3. 히드록시프로필 셀룰로스 (클루셀 EF) | 0.8% | 9.6 | 2.4 | 32.4 |
| 4. 아세톤 | 88.2% | (1058.4) | ----- | 3572.0 |
| 5. 정제수 | 9.8% | (117.6) | ----- | 396.0 |
| 총 중량 | 100% | 424 | 6.0 | 4049.0 |

[0255]

[0256] 900 그램의 400 mg 중량 타원형 정제를 벡터(Vector) LCDS-5에서 20 rpm 및 40°C의 배기 온도를 갖는 30 CFM의 기류에서 작동하는 1.5-리터 반-천공 팬으로 코팅하였다. 습윤 중량 이득이 6.2%의 수준에 도달할 때까지 2% 고체 (w/w) 용액을 적용하였다. 이어서, 정제를 코팅 팬으로부터 제거하고, 16시간 동안 40°C에서 건조시켰다.

[0257] 단일 홀 (1000 마이크로미터)을 타원형 정제의 밴드 말단에서 천공하였다. 홀은 기계적 수단에 의해 또는 레이저 절제에 의해 천공될 수 있다. 6%의 코팅은 용해 시험 1에 기초하여 50 rpm의 패들, pH 6.8 매질에서 하기 방출을 제공하였다 (표 4):

[0258] 표 4

| 시간 (hr) | 11 mg 정제 용해된 약물 % | 22 mg 정제 용해된 약물 % |
|---------|-------------------|-------------------|
| 1 | 11 | 15 |
| 2.5 | 55 | 61 |
| 5 | 87 | 92 |

[0259]

[0260] **실시예 2.** 아세톤:메탄올 코팅 용액을 사용한 200 mg 압출성 코어 시스템 삼투 정제

[0261] 11 mg 정제 코어

[0262] 소르비톨의 배치량의 1/2, 38.014 킬로그램 (또한 하기 표 5 참조)을 300 L 빈에 첨가하였다. 이어서, 배치량의 코포비돈, 6.00 킬로그램을 300 L 빈에 첨가하였다. 이어서, 배치량의 토파시티닙, 8.914 킬로그램을 300 L 빈에 첨가하였다. 이어서, 배치량의 히드록시셀룰로스, 8.00 킬로그램을 300 L 빈에 첨가하였다. 이어서, 소르비톨의 배치량의 나머지 1/2, 38.014 그램을 300 L 빈에 첨가하였다. 모든 물질을 진공 전달 시스템을 통해 첨가하고, 대략 1400 RPM으로 진행되는 원형 연부 임펠러 및 0.032" 스크린이 장착된 코밀 회전 밀로 통과시켰다. 모든 성분을 빈에서 20분 동안 12 +/- 1 RPM으로 블렌딩하였다.

[0263] 블렌드를 대략 1400 RPM으로 진행되는 원형 연부 임펠러 및 0.032" 스크린이 장착된 코밀 회전 밀로 통과시켰다. 블렌드를 제2의 300 L 빈에서 수집하였다. 빈 내용물을 20분 동안 12 +/- 1 RPM으로 블렌딩하였다.

[0264] 스테아르산마그네슘, 1.00 킬로그램을 850-마이크로미터 메쉬 스크린으로 통과시키고, 이를 빈에 첨가하고, 내용물을 5분 동안 12 +/- 1 RPM으로 블렌딩하였다. 정제를 마네스티 마크(Manesty Mark) IV 회전 정제 프레스 상에서 0.2080" x 0.4160" 변형된 타원형 공구를 사용하여, 200 mg +/- 5%의 평균 표적 중량, 4.17 mm +/- 0.05 mm의 평균 표적 두께, 및 10 kP의 표적 경도로 압축시켰다. 정제를 제진기 및 금속 검출기로 통과시켰다.

[0265] 표 5

| # | 물질 | 기능 | 조성 (%) | 100 kg 배치 |
|---|-------------|------|--------|-----------|
| 1 | 토파시티닙 시트레이트 | 활성제 | 8.914 | 8.914 |
| 2 | 소르비톨 | 오스마젠 | 76.086 | 76.086 |
| 3 | 히드록시에틸셀룰로스 | 점성화제 | 8.000 | 8.00 |
| 4 | 코포비돈 | 결합제 | 6.000 | 6.00 |
| 5 | 스테아르산마그네슘 | 윤활제 | 1.000 | 1.00 |
| | 코어 정제 중량 | --- | 100% | 100.00 kg |

[0266]

[0267] 22 mg 정제 코어

[0268] 소르비톨의 배치량의 1/2, 33.086 킬로그램 (또한 하기 표 6 참조)을 300 L 빈에 첨가하였다. 이어서, 배치량의 콜로이드 이산화규소, 1.00 kg을 300 L 빈에 첨가하였다. 이어서, 배치량의 코포비돈, 6.00 킬로그램을 300 L 빈에 첨가하였다. 이어서, 배치량의 토파시티닙, 8.914 킬로그램을 300 L 빈에 첨가하였다. 이어서, 배치량의 히드록시셀룰로스, 8.00 킬로그램을 300 L 빈에 첨가하였다. 이어서, 소르비톨의 배치량의 나머지 1/2, 33.086 그램을 300 L 빈에 첨가하였다. 모든 물질을 진공 전달 시스템을 통해 첨가하고, 대략 1400 RPM으로 진행되는 원형 연부 임펠러 및 0.032" 스크린이 장착된 코밀 회전 밀로 통과시켰다. 모든 성분을 빈에서 20분 동안 12 +/- 1 RPM으로 블렌딩하였다.

[0269] 블렌드를 대략 1400 RPM으로 진행되는 원형 연부 임펠러 및 0.032" 스크린이 장착된 코밀 회전 밀로 통과시켰다. 블렌드를 제2의 300 L 빈에서 수집하였다. 빈 내용물을 20분 동안 12 +/- 1 RPM으로 블렌딩하였다.

[0270] 스테아르산마그네슘, 1.00 킬로그램을 850-마이크로미터 메쉬 스크린으로 통과시키고, 이를 빈에 첨가하고, 내용물을 5분 동안 12 +/- 1 RPM으로 블렌딩하였다. 정제를 마네스티 마르크 IV 회전 정제 프레스 상에서 0.2080" x 0.4160" 변형된 타원형 공구를 사용하여, 200 mg +/- 5%의 평균 표적 중량, 4.17 mm +/- 0.05 mm의 평균 표적 두께, 및 11 kP의 표적 경도로 압축시켰다. 정제를 제진기 및 금속 검출기로 통과시켰다.

[0271] 표 6

| # | 물질 | 기능 | 조성 (%) | 100 kg 배치 |
|---|-------------|------|--------|-----------|
| 1 | 토파시티닙 시트레이트 | 활성제 | 17.828 | 17.828 |
| 2 | 소르비톨 | 오스마젠 | 66.172 | 66.172 |
| 3 | 히드록시에틸셀룰로스 | 점성화제 | 8.000 | 8.00 |
| 4 | 코포비돈 | 결합제 | 6.000 | 6.00 |
| 5 | 콜로이드 이산화규소 | 글리단트 | 1.000 | 1.00 |
| 6 | 스테아르산마그네슘 | 윤활제 | 1.000 | 1.00 |
| | 코어 정제 중량 | --- | 100% | 100.00 kg |

[0272]

[0273] 750-킬로그램 코팅 용액을 하기 단계에 따라 제조하였다 (또한 표 7 참조): 먼저, 전체 147.0 킬로그램의 메탄올 및 580.5 그램의 아세톤을 250-갤런 용기에 첨가하였다. 13.5 킬로그램의 셀룰로스 아세테이트를 혼합물에 첨가하였다. 9.0 킬로그램의 히드록시프로필 셀룰로스를 혼합물에 첨가하였다. 용기의 내용물을 1시간 동안 혼합하였다. 이 절차로부터 3% 고체 (w/w) 용액이 생성되었다.

[0274] 표 7

| 코팅된 200 mgW 정제의 조성 | 코팅 중 % | mg/ 정제 | 코트 w/w (%) | 배치량 (킬로그램) |
|---------------------------|--------|---------|------------|------------|
| 1. 토파시티닙 시트레이트 정제 코어 | --- | 200 | --- | ----- |
| 2. 셀룰로스 아세테이트 (유형 398-10) | 1.8% | 7.9 | 4.0 | 13.5 |
| 3. 히드록시프로필 셀룰로스 (클루셀 EF) | 1.2% | 5.3 | 2.6 | 9.0 |
| 4. 메탄올 | 19.6% | (86.2) | --- | 147.0 |
| 5. 아세톤 | 77.4% | (340.6) | --- | 580.5 |
| 총 중량 | 100% | 213.2 | 6.6 | 750.0 |

[0275]

[0276] 250 킬로그램의 200 mg 중량 타원형 정제를, 8 rpm 및 28°C의 배기 온도를 갖는 1000 CFM의 기류에서 작동하는 벡터 HC-130에서 코팅하였다. 습윤 중량 이득이 6.8%의 수준에 도달할 때까지 3% 고체 (w/w) 용액을 적용하였다. 이어서, 정제를 코팅 팬으로부터 제거하고, 24시간 동안 45°C에서 건조시켰다.

[0277] 단일 홀 (600 마이크로미터)을 타원형 정제의 밴드 말단에서 천공하였다. 홀은 기계적 수단에 의해 또는 레이저 절제에 의해 천공될 수 있다. 6.6%의 코팅은 용해 시험 1에 기초하여 50 rpm의 패들, pH 6.8 매질에서 하기 방출을 제공하였다 (표 8):

[0278] 표 8

| 시간 (hr) | 11 mg 정제 용해된 약물 % | 22 mg 정제 용해된 약물 % |
|---------|-------------------|-------------------|
| 1 | 11 | 10 |
| 2.5 | 55 | 55 |
| 5 | 85 | 82 |

[0279]

[0280] **실시예 3.** 200 mg 압출성 코어 시스템 삼투 정제 셀룰로스 아세테이트 및 폴리에틸렌 글리콜 코팅 막

[0281] 11 mg 및 22 mg 토파시티닙 지속 방출 정제 코어를 실시예 2에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0282] 1200-그램 코팅 용액을 하기 단계에 따라 제조하였다 (또한 표 9 참조): 먼저, 60 그램의 물 및 19.2 그램의 폴리에틸렌 글리콜을 5-리터 용기에 첨가하고, 용액이 투명해질 때까지 교반하였다. 60 그램의 메탄올 및 0.504 그램의 BHA를 용액에 첨가하고, 투명해질 때까지 교반하였다. 1031.496 그램의 아세톤 및 28.8 그램의 셀룰로스 아세테이트를 혼합물에 첨가하였다. 용기의 내용물을 3시간 동안 혼합하였다. 이 절차로부터 4% 고체 (w/w) 용액이 생성되었다.

[0283] 표 9

| # | 물질 | 조성 (%) | 그램 |
|---|------------------------|---------|----------|
| 1 | 셀룰로스 아세테이트 (유형 398-10) | 2.400% | 28.8 |
| 2 | 폴리에틸렌 글리콜 (PEG 3350) | 1.600% | 19.2 |
| 3 | 부틸화 히드록시아니솔 (BHA) | 0.042% | 0.504 |
| 4 | 정제수 | 5.000% | 60.0 |
| 5 | 메탄올 | 5.000% | 60.0 |
| 6 | 아세톤 | 85.958% | 1031.496 |
| | | 100% | |

[0284]

[0285] 240 그램의 200 mg 중량 타원형 정제를, 30 rpm 및 28°C의 배기 온도를 갖는 40 CFM의 기류에서 작동하는 벡터 LDCS-5에서 코팅하였다. 습윤 중량 이득이 9.2%의 수준에 도달할 때까지 3% 고체 (w/w) 용액을 적용하였다. 이어서, 정제를 코팅 팬으로부터 제거하고, 16시간 동안 40°C에서 건조시켰다.

[0286] 단일 홀 (600 마이크로미터)을 타원형 정제의 밴드 말단에서 천공하였다. 홀은 기계적 수단에 의해 또는 레이저 절제에 의해 천공될 수 있다. 9%의 코팅은 용해 시험 1에 기초하여 50 rpm의 패들, pH 6.8 매질에서 하기 방출을 제공하였다 (표 10):

[0287] 표 10

| 시간 (hr) | 11 mg 정제 용해된 약물 % | 22 mg 정제 용해된 약물 % |
|---------|-------------------|-------------------|
| 1 | 28 | 30 |
| 2.5 | 72 | 70 |
| 5 | 92 | 90 |

[0288]

[0289] **실시예 4.** 친수성 매트릭스 조절 방출 정제

[0290] 배치량 (또한 하기 표 11 참조) 1484.85 g의 락토스 패스트 플로(Lactose Fast Flo) 316을 첨가하고, 2분 동안 12 +/- 1 RPM으로 블렌딩함으로써 10 L 빈의 금속 표면을 예비-코팅하였다. 배치량의 토파시티닙, 171.15 g을 10 L 빈에 첨가하고, 락토스 일수화물로 풀딩하였다. 토파시티닙 용기를 10 L 빈으로부터의 락토스 일수화물의 일부로 행구었다. 배치량의 하이프로멜로스, 720 g을 10 L 빈에 첨가하였다. 모든 성분을 빈에서 10분 동안 12 +/- 1 RPM으로 블렌딩하였다.

[0291] 블렌드를 대략 1400 RPM으로 진행되는 원형 연부 임펠러 및 0.032" 스크린이 장착된 코밀 회전 밀로 통과시켰다. 블렌드를 제2의 10 L 빈에서 수집하였다. 빈 내용물을 10분 동안 12 +/- 1 RPM으로 블렌딩하였다.

[0292] 과립내 스테아르산마그네슘, 6 g을 빈에 첨가하고, 3분 동안 12 +/- 1 RPM으로 블렌딩하였다. 윤활 블렌드를, 포켓 로터 및 1-mm 래스핑 플레이트를 함유하는 인라인 진동 밀, 널링된(knurlled) 롤러, 및 사이드 림(rim)이 장착된 게르테이스(Gerteis) 롤러 압축기를 통해 가공하였다. 표적 리본 고체 분율은 0.7 (0.67 내지 0.73)이었고, 과립을 초기 10 L 빈에서 수집하였다.

[0293] 과립의 스테아르산마그네슘, 18 g을 빈에 첨가하고, 내용물을 3분 동안 12 +/- 1 RPM으로 블렌딩하였다. 최종 블렌드를 킬리안(Kilian) T-100 회전 정제 프레스 위에 부착하였다. 정제를 13/32" SRC 공구를 사용하여, 500

mg +/- 5%의 평균 표적 중량 및 15 kP의 표적 경도로 압축시켰다. 정제를 체진기 및 금속 검출기로 통과시켰다.

[0294] 표 11

[0295] 22 mg 토파시티닙 친수성 매트릭스 정제 조성; 총 정제 중량 500 mg

22 mg 토파시티닙 친수성 매트릭스 정제 조성; 총 정제 중량 500 mg

| 성분 | 기능 | % 조성 | 그램 |
|-----------------------|------------------------|-------|---------|
| 토파시티닙 시트레이트 | 활성 성분 | 7.1% | 171.15 |
| 메토셀 K100LV CR 프리미엄 등급 | 중합체, 조절 방출을 제공하는 겔 형성제 | 30% | 720.00 |
| 락토스 일수화물, 패스트 플로 316 | 충전제 | 61.9% | 1484.85 |
| 스테아르산마그네슘, 식물 등급 (IG) | 윤활제 | 0.25% | 6.00 |
| 스테아르산마그네슘, 식물 등급 (EG) | 윤활제 | 0.75% | 18.00 |
| 합계 | | 100% | 2400.00 |

[0296] 압축 정제는 용해 시험 1에 기초하여 50 rpm의 패들, pH 6.8 매질에서 하기 방출을 제공하였다 (표 12):

[0297] 표 12

| 시간 (hr) | 용해된 약물 % |
|---------|----------|
| 1 | 24 |
| 2.5 | 47 |
| 5 | 76 |

[0298] 실시예 5. 20 mg 이중 층 삼투 정제

[0299] 배치량의 토파시티닙 및 폴리에틸렌 옥사이드 N80 (또한 표 13 참조)을 30 메쉬 스크린으로 통과시키고, 500 cc 호박색 병에 첨가하였다. 블렌드를 터블라(Turbula) 병 블렌더로 10분 동안 혼합하였다. 0.2 그램의 스테아르산마그네슘을 30 메쉬 스크린으로 통과시키고, 활성 블렌드의 병에 첨가하고, 3분 동안 혼합하였다.

[0300] 배치량의 폴리에틸렌 옥사이드 (응집제 등급), 블루레이크 염료, 및 염화나트륨을 20 또는 30 메쉬 스크린으로 통과시키고, 500 cc 병에 그 순서대로 첨가하였다. 블렌드를 10분 동안 터블라 병 블렌더로 혼합하였다. 0.5 그램의 스테아르산마그네슘을 30 메쉬 스크린으로 통과시키고, 팽윤제 층의 병에 첨가하고, 3분 동안 혼합하였다.

[0301] 정제를 9-mm 표준 원형 오목형 공구를 사용하여, 400 mg +/- 5%의 평균 표적 중량, 7 mm +/- 0.05 mm의 평균 표적 두께, 및 15 kP의 표적 경도로 압축시켰다.

[0304] 표 13

| 활성 성분: | 등급: | 양 (mg)/단위: | % | 배치량 (그램) |
|------------------------|-------|------------|--------|----------|
| 토파시티닙 시트레이트 | | 33.333 | 12.5% | 5.0 |
| 폴리에틸렌 옥시드 WSR N80 등급 | NF | 232 | 87.0% | 34.8 |
| 스테아르산마그네슘 ^e | NF/EP | 1.333 | 0.5% | 0.2 |
| | | 266.667 | 100.0% | 40 |

| 팽윤제 성분: | 등급: | 양 (mg)/단위: | % | 배치량 (그램) |
|---------------------------------|--------|------------|--------|----------|
| 폴리에틸렌 옥시드 응집제 등급 ^a | NF | 86 | 64.5% | 64.5 |
| 염화나트륨 ^b | USP/EP | 46.4 | 34.8% | 34.8 |
| FD&C 블루 No2 레이크 염료 ^d | 식품 | 0.267 | 0.2% | 0.2 |
| 스테아르산마그네슘 ^e | NF/EP | 0.667 | 0.5% | 0.5 |
| | | 133.333 | 100.0% | 100.0 |

[0305]

[0306]

코팅 용액을 하기 단계에 따라 제조하였다 (또한 하기 표 14 참조): 먼저, 전체 194.6 그램의 물 및 800 그램의 아세톤을 5-리터 용기에 첨가하고, 5분 동안 혼합하였다. 24 그램의 히드록시프로필 셀룰로스를 혼합물에 첨가하고, 5분 동안 혼합하였다. 36 그램의 셀룰로스 아세테이트를 혼합물에 첨가하고, 5분 동안 혼합하였다. 나머지 946.3 그램의 아세톤을 혼합물에 첨가하고, 3시간 동안 혼합하였다. 이 절차로부터 3% 고체 (w/w) 용액이 생성되었다.

[0307]

표 14

| 코팅된 정제의 조성 | 코팅 중 % | mg/정제 6% 중량 이득 | 코트 w/w (%) | 배치량 (그램) |
|------------------------------|--------|----------------|------------|----------|
| 1. 토파시티닙 시트레이트 이중 층 코어 정제 코어 | --- | 400 | ----- | ----- |
| 2. 셀룰로스 아세테이트 (유형 398-10) | 1.8% | 14.4 | 3.6% | 36.0 |
| 3. 히드록시프로필 셀룰로스 (클루셀 EF) | 1.2% | 9.6 | 2.4% | 24.0 |
| 4. 아세톤 | 87.3% | (698.4) | ----- | 1746.3 |
| 5. 정제수 | 9.7% | (77.6) | ----- | 194.6 |
| 총 중량 | 100% | 424 | 6% | 2000.9 |

[0308]

[0309]

250 그램의 400 mg 중량 SRC 정제를, 30 rpm 및 40°C의 배기 온도를 갖는 30 CFM의 기류에서 작동하는 0.5-리터 반-천공 팬으로 백터 LCDS-5에서 코팅하였다. 습윤 중량 이득이 6.2%의 수준에 도달할 때까지 3% 고체 (w/w) 용액을 적용하였다. 이어서, 정제를 코팅 팬으로부터 제거하고, 16시간 동안 40°C에서 건조시켰다.

[0310]

단일 홀 (1000 마이크로미터)을 타원형 정제의 밴드 말단에서 천공하였다. 홀은 기계적 수단에 의해 또는 레이저 절제에 의해 천공될 수 있다. 6%의 표적 코팅은 용해 시험 1에 기초하여 50 rpm의 패들, pH 6.8 매질에서 하기 방출을 제공하였다 (표 15):

[0311]

표 15

| 시간(hr) | 6% 중량 이득 (용해된 약물 %) |
|--------|---------------------|
| 1 | 6 |
| 2.5 | 42 |
| 5 | 95 |

[0312]

[0313]

실시예 6. 11 mg 이중 층 삼투 정제

[0314] 배치량의 폴리에틸렌 옥시드 N80 (활성 층) (또한 표 16 참조)을 30 메쉬 스크린으로 통과시켰다. 스크린 상에 남아있는 큰 입자를 폐기하였다. 폴리에틸렌 옥시드를 500 cc 호박색 병에 첨가하고, 수동 블렌딩하여 병 내부를 코팅하였다. 배치량의 토파시티닙을 첨가하고, 10분 동안 터블라 병 블렌더로 혼합하였다. 1.0 그램의 스테아르산마그네슘을 활성 블렌드의 병에 첨가하고, 3분 동안 혼합하였다.

[0315] 배치량의 폴리에틸렌 옥시드 응집제 등급 (팽윤제 층) 및 염화나트륨을 30 메쉬 스크린으로 통과시켰다. 폴리에틸렌 옥시드, 배치량의 미세결정 셀룰로스, 배치량의 블루 레이크 염료 및 염화나트륨 분말을 950 cc 병에 그 순서대로 첨가하였다. 블렌드를 10분 동안 터블라 병 블렌더로 혼합하였다. 1.0 그램의 스테아르산마그네슘을 팽윤제 층의 병에 첨가하고, 3분 동안 혼합하였다.

[0316] 이중 층 정제를 9/32 인치 표준 원형 오목형 공구를 사용하여, 180.0 mg +/- 5%의 평균 표적 중량 및 5.0 mm +/- 0.1 mm의 평균 표적 두께로 압축시켰다.

[0317] 표 16

| 활성 층 성분: | 등급: | 양 (mg)/단위: | % | 배치량 (그램) |
|-----------------------------------|-------|------------|--------|----------|
| 토파시티닙 시트레이트 | | 17.76 | 14.80 | 14.80 |
| 폴리에틸렌 옥시드 WSR N80 등급 ^a | NF | 101.04 | 84.20 | 84.20 |
| 스테아르산마그네슘 ^e | NF/EP | 1.20 | 1.00 | 1.00 |
| | | 120.00 | 100.00 | 100.00 |

[0318]

| 팽윤제 층 성분: | 등급: | 양 (mg)/단위: | % | 배치량 (그램) |
|---------------------------------|----------|------------|--------|----------|
| 폴리에틸렌 옥시드 응집제 등급 ^a | NF | 32.52 | 54.20 | 108.40 |
| 미세결정 셀룰로스 | PhEur/NF | 12.00 | 20.00 | 40.00 |
| 염화나트륨 ^b | USP/EP | 15.00 | 25.00 | 50.00 |
| FD&C 블루 No2 레이크 염료 ^d | 식품 | 0.18 | 0.30 | 0.60 |
| 스테아르산마그네슘 ^e | NF/EP | 0.30 | 0.50 | 1.00 |
| | | 60.00 | 100.0% | 200.00 |

[0319]

[0320] 코팅 용액을 하기 단계에 따라 제조하였다 (또한 표 참조 17): 먼저, 180.0 그램의 물을 4 L 혼합 용기 내의 48.6 그램의 PEG 3350에 첨가하고, PEG가 완전히 용해될 때까지 수동으로 혼합하거나 선회시켰다. 두번째로, 131.4 g의 셀룰로스 아세테이트를 PEG-물 용액을 함유하는 4 L 혼합 용기에 첨가하였다. CA를 슬러리 또는 습윤 케이크로서 분배하였다. 회전 임펠러가 장착된 4 L 혼합 용기를 사용하면서, 2,640.0 그램의 아세톤을 PEG-물-CA 혼합물에 첨가하였다. 모든 고체가 용해될 때까지 혼합 용기의 내용물을 교반하였다.

[0321] 표 17

| # | 물질 | 조성 (%) | 그램 |
|---|---|---------|--------|
| 1 | 셀룰로스 아세테이트 | 4.38% | 131.4 |
| 2 | 100 ppm BHT를 갖는 폴리에틸렌 글리콜 3350 (PEG 3350) | 1.62% | 48.6 |
| 3 | 아세톤 ⁽¹⁾ | 88.00% | 2640.0 |
| 4 | 정제수 ⁽¹⁾ | 6.00% | 180.0 |
| | 합계 | 100.00% | 3000.0 |

[0322]

| 성분 | 코팅 용액 % Wt | mg/ 정제 |
|---|------------|--------|
| 토파시티닙 시트레이트 이중 층 코어 정제 코어 | - | 180.00 |
| 셀룰로스 아세테이트 | 4.38% | 17.08 |
| 100 ppm BHT를 갖는 폴리에틸렌 글리콜 3350 (PEG 3350) | 1.62% | 6.32 |
| 아세톤 ⁽¹⁾ | 88.00% | 343.20 |
| 정제수 ⁽¹⁾ | 6.00% | 23.40 |
| 합계 | 100.00% | 203.40 |
| ⁽¹⁾ 코팅 조성 목적으로 포함됨, 최종 투여 형태 중에는 존재하지 않음 | | |

[0323]

[0324]

250 그램의 180 mg 이중 층 정제 코어를, 30 rpm 및 32°C의 배기 온도를 갖는 35 CFM의 기류에서 작동하는 0.5 리터 완전 친공 코팅 팬으로 벡터 LCDS-5에서 코팅하였다. 정제 당 25.2 mg의 공정중 코팅 중량 이득이 달성될 때까지 6% 고체 (w/w) 용액을 적용하였다. 이어서, 정제를 코팅 팬으로부터 제거하고, 16시간 동안 40°C에서 건조시켰다.

[0325]

1.0 mm의 직경을 갖는 단일 전달 포트를 이중 층 정제의 약물 층 측면의 면 상에 중심을 갖는 코팅 막을 통해 형성하였다. 전달 포트는 기계적 수단에 의해 또는 레이저 절제에 의해 형성될 수 있다. 표적 이중 층 코어 중량의 13% 또는 23.4 mg의 표적 코팅 수준은, 용해 시험 1에 기초하여 50 rpm의 패들, pH 6.8 매질에서 3.5시간에 약물의 80% 전달을 나타내는 조절 방출 약물 전달을 제공하였다. 추가의 용해 데이터를 표 18에 나타내었다.

[0326]

표 18

| 시간 (시간) | 방출 % |
|---------|------|
| 1.0 | 13 |
| 2.5 | 55 |
| 5.0 | 96 |

[0327]

[0328]

실시예 7. 산화방지제를 갖는 11 mg 이중 층 삼투 정제

[0329]

실시예 7의 제제를 하기과 같이 제조하였다 (또한 표 19 참조): 폴리에틸렌 옥시드 N80을 30 메쉬 스크린으로 통과시켰다. 스크린 상에 남아있는 폴리에틸렌 옥시드 N80의 큰 입자를 폐기하였다. 별도로, 메타중아황산나트륨 및 부틸화 히드록시아니솔의 1차 입자 크기를 막자사발과 막자를 사용하여 감소시켰다. 폴리에틸렌 옥시드의 배치량의 1/4을 배치량의 메타중아황산나트륨 및 부틸화 히드록시아니솔과 조합하고, 950 cc 호박색 유리 병에 첨가하고, 5분 동안 터블라 병 블렌더에서 혼합하였다. 나머지 폴리에틸렌 옥시드 N80 및 배치량의 토파시티닙 시트레이트를 950 cc 호박색 유리 병에 첨가하고, 10분 동안 터블라 병 블렌더에서 혼합하였다. 블렌드를 0.8 mm 스크린 크기를 사용하여 미니 코밀로 통과시켜 성분의 혼합 및 분포를 향상시켰다. 이어서, 블렌드를 추가의 10분 동안 터블라 병 블렌더에서 혼합하였다. 이어서, 배치량의 스테아르산마그네슘을 950 cc 호박색 유리 병 내의 이전 혼합물에 첨가하고, 3분 동안 터블라 병 블렌더에서 혼합하였다.

[0330]

폴리에틸렌 옥시드 응집제 등급 및 염화나트륨을 30 메쉬 스크린으로 통과시키고, 스크린 상에 남아있는 큰 입자를 폐기하였다. 별도로, 메타중아황산나트륨 및 부틸화 히드록시아니솔의 1차 입자 크기를 막자사발과 막자를 사용하여 감소시켰다. 폴리에틸렌 옥시드의 배치량의 1/2을 배치량의 메타중아황산나트륨 및 부틸화 히드록시아니솔과 조합하고, 950 cc 호박색 유리 병에 첨가하고, 5분 동안 터블라 병 블렌더에서 혼합하였다. 나머지 양의 폴리에틸렌 옥시드 응집제 등급, 미세결정 셀룰로스, 블루레이크 염료 및 염화나트륨 분말을 950 cc 호박색 유리 병에 그 순서대로 첨가하고, 10분 동안 터블라 병 블렌더로 혼합하였다. 블렌드를 0.8 mm 스크린 크기를 사용하여 미니 코밀로 통과시켜 성분의 혼합 및 분포를 향상시켰다. 1.0 그램의 스테아르산마그네슘을 병에 첨가하고, 3분 동안 혼합하였다.

[0331] 이중 층 정제를 9/32 인치 표준 원형 오목형 공구를 사용하여, 180.0 mg +/- 5%의 평균 표적 중량 및 5.0 mm +/- 0.1 mm의 평균 표적 두께로 압축시켰다.

[0332] 표 19

| 활성 층 성분 | % 중량 | 단위량 (mg/ 정제) | 배치량 (그램) |
|-------------------------------------|--------|------------------|-------------|
| 토파시티닙 시트레이트 | 14.80 | 17.76 | 29.61 |
| 폴리에틸렌 옥시드 (폴리옥스(Polyox) WSR N80) | 79.30 | 95.16 | 158.59 |
| 메타중아황산나트륨 | 4.67 | 5.60 | 9.33 |
| 부틸화 히드록시아니솔 | 0.23 | 0.28 | 0.47 |
| 스테아르산마그네슘 | 1.00 | 1.20 | 2.00 |
| 합계 | 100.00 | 120.00 | 200.00 |
| 팽윤제 층 성분: | % 중량 | 단위량 (mg/정제) | 배치량 (그램) |
| 폴리에틸렌 옥시드 (폴리옥스 WSR 응집제) | 51.67 | 31.00 | 103.33 |
| 미세결정 셀룰로스 | 20.00 | 12.00 | 40.00 |
| 염화나트륨 | 25.00 | 15.00 | 50.00 |
| 메타중아황산나트륨 | 2.41 | 1.45 | 4.82 |
| 부틸화 히드록시아니솔 | 0.12 | 0.07 | 0.24 |
| FD&C 블루 No2 레이크 | 0.30 | 0.18 | 0.60 |
| 스테아르산마그네슘 | 0.50 | 0.30 | 1.00 |
| 합계 | 100.00 | 60.00 | 200.00 |

[0333]

[0334] 코팅 용액을 하기 단계에 따라 제조하였다 (또한 표 참조 20): 먼저, 150.0 그램의 물을 4 L 혼합 용기 내의 40.5 그램의 PEG 3350에 첨가하고, PEG가 완전히 용해될 때까지 수동으로 혼합하거나 선회시켰다. 두번째로, 109.5 g의 셀룰로스 아세테이트를 PEG-물 용액을 함유하는 4 L 혼합 용기에 첨가하였다. CA를 슬러리 또는 습윤 케이크로서 분배하였다. 회전 임펠러가 장착된 4 L 혼합 용기를 사용하면서, 2198.1 그램의 아세톤을 PEG-물-CA 혼합물에 첨가하였다. 모든 고체가 용해될 때까지 혼합 용기의 내용물을 교반하였다.

[0335] 표 20

| # | 물질 | 조성 (%) | 그램 |
|---|---|---------|--------|
| 1 | 셀룰로스 아세테이트 | 4.38% | 109.5 |
| 2 | 100 ppm BHT를 갖는 폴리에틸렌 글리콜 3350 (PEG 3350) | 1.62% | 40.50 |
| 3 | 메타중아황산나트륨 | 0.064% | 1.60 |
| 4 | 부틸화 히드록시아니솔 | 0.012% | 0.31 |
| 5 | 아세톤 ⁽¹⁾ | 87.92% | 2198.1 |
| 6 | 정제수 ⁽¹⁾ | 6.00% | 150.0 |
| | | 100.00% | 2500.0 |

[0336]

[0337] 250 그램의 토파시티닙 이중 층 정제 코어를, 30 rpm 및 32°C의 배기 온도를 갖는 35 CFM의 기류에서 작동하는 0.5 리터 완전 천공 코팅 팬으로 벡터 LDCS-5에서 코팅하였다. 정제 당 25.2 mg의 공정중 코팅 중량 이득이 달성될 때까지 6% 고체 (w/w) 용액을 적용하였다. 이어서, 정제를 코팅 팬으로부터 제거하고, 16시간 동안 40°C에서 건조시켰다.

[0338] 1.0 mm의 직경을 갖는 단일 전달 포트를 이중 층 정제의 약물 층 측면의 면 상에 중심을 갖는 코팅 막을 통해 형성하였다. 전달 포트는 기계적 수단에 의해 또는 레이저 절제에 의해 형성될 수 있다. 표적 이중 층 코어 중량의 13% 또는 23.7 mg의 표적 코팅 수준은, 용해 시험 1에 기초하여 50 rpm의 패들, pH 6.8 매질에서 2.8시간에 약물의 80% 전달에 상응하는 조절 방출 약물 전달을 제공하였다. 추가의 용해 데이터를 표 21에 나타내었다.

[0339] 표 21

| 시간 (시간) | 방출 % |
|---------|------|
| 1.0 | 17 |
| 2.5 | 73 |
| 5.0 | 98 |

[0340]

[0341] **실시예 8.** 22 mg 이중 층 삼투 정제

[0342] 실시예 8의 제제를 하기과 같이 제조하였다 (또한 표 22 참조): 배치량의 폴리에틸렌 옥시드 N80을 30 메쉬 스크린으로 통과시켰다. 스크린 상에 남아있는 큰 입자를 폐기하였다. 폴리에틸렌 옥시드 N80을 500 cc 호박색 병에 첨가하고, 수동 블렌딩하여 병 내부를 코팅하였다. 배치량의 토파시티닙을 첨가하고, 10분 동안 터블라 병 블렌더로 혼합하였다. 1.0 그램의 스테아르산마그네슘을 활성 블렌드의 병에 첨가하고, 3분 동안 혼합하였다.

[0343] 배치량의 폴리에틸렌 옥시드 응집제 등급 및 염화나트륨을 30 메쉬 스크린으로 통과시켰다. 폴리에틸렌 옥시드, 배치량의 미세결정 셀룰로스, 배치량의 블루레이크 염료 및 염화나트륨 분말을 950 cc 병에 그 순서대로 첨가하였다. 블렌드를 10분 동안 터블라 병 블렌더로 혼합하였다. 1.0 그램의 스테아르산마그네슘을 팽윤제 층의 병에 첨가하고, 3분 동안 혼합하였다.

[0344] 정제를 5/16 인치 표준 원형 오목형 공구를 사용하여, 250.0 mg +/- 5%의 평균 표적 중량 및 5.6 mm +/- 0.1 mm의 평균 표적 두께로 압축시켰다.

[0345] 표 22

| 활성 층 성분: | 등급: | 양 (mg)/단위: | % | 배치량 (그램) |
|-----------------------------------|-------|------------|--------|----------|
| 토파시티닙 시트레이트 | | 35.53 | 21.28% | 21.28 |
| 폴리에틸렌 옥시드 WSR N80 등급 ^a | NF | 129.80 | 77.72% | 77.72 |
| 스테아르산마그네슘 ^e | NF/EP | 1.67 | 1.0% | 1.00 |
| | | 167.00 | 100.0% | 100.00 |

| 팽윤제 층 성분: | 등급: | 양 (mg)/단위: | % | 배치량 (그램) |
|--------------------------------|----------|------------|--------|----------|
| 폴리에틸렌 옥시드 응집제 등급 ^a | NF | 44.99 | 54.20 | 108.40 |
| 미세결정 셀룰로스 | PhEur/NF | 16.60 | 20.00 | 40.00 |
| 염화나트륨 ^b | USP/EP | 20.75 | 25.00 | 50.00 |
| FD&C 블루 No2레이크 염료 ^d | 식품 | 0.25 | 0.30 | 0.60 |
| 스테아르산마그네슘 ^e | NF/EP | 0.42 | 0.50 | 1.00 |
| | | 83.00 | 100.0% | 200.00 |

[0346]

[0347] 코팅 용액을 하기 단계에 따라 제조하였다 (또한 표 참조 23): 먼저, 180.0 그램의 물을 4 L 혼합 용기 내의 48.6 그램의 PEG 3350에 첨가하고, PEG가 완전히 용해될 때까지 수동으로 혼합하거나 선회시켰다. 두번째로, 131.4 g의 셀룰로스 아세테이트를 PEG-물 용액을 함유하는 4 L 혼합 용기에 첨가하였다. CA를 슬러리 또는 습윤 케이크로서 분배하였다. 회전 임펠러가 장착된 4 L 혼합 용기를 사용하면서, 2,640.0 그램의 아세톤을 PEG-물-CA 혼합물에 첨가하였다. 모든 고체가 용해될 때까지 혼합 용기의 내용물을 교반하였다.

[0348] 표 23

| # | 물질 | 조성 (%) | 그램 |
|---|---|---------|--------|
| 1 | 셀룰로스 아세테이트 | 4.38% | 131.4 |
| 2 | 100 ppm BHT를 갖는 폴리에틸렌 글리콜 3350 (PEG 3350) | 1.62% | 48.6 |
| 3 | 아세톤 | 88.00% | 2640.0 |
| 4 | 정제수 | 6.00% | 180.0 |
| | 합계 | 100.00% | 3000.0 |

[0349]

| 성분 | 코팅 용액 % Wt | mg/정제 |
|---|------------|--------|
| 토파시티닙 시트레이트 이중 층 코어 정제 코어 | - | 250.00 |
| 셀룰로스 아세테이트 | 4.38% | 20.08 |
| 100 ppm BHT를 갖는 폴리에틸렌 글리콜 3350 (PEG 3350) | 1.62% | 7.43 |
| 아세톤 ⁽¹⁾ | 88.00% | 403.33 |
| 정제수 ⁽¹⁾ | 6.00% | 27.5 |
| 합계 | 100.00% | 277.50 |
| ⁽¹⁾ 코팅 조성 목적으로 포함됨, 최종 투여 형태 중에는 존재하지 않음 | | |

[0350]

[0351]

250 그램의 mg 이중 층 정제 코어를, 30 rpm 및 32°C의 배기 온도를 갖는 35 CFM의 기류에서 작동하는 0.5 리터 완전 천공 코팅 팬 또는 드럼으로 벡터 LCDS-5에서 코팅하였다. 정제 당 30.0 mg의 공정중 코팅 중량 이득이 달성될 때까지 6% 고체 (w/w) 용액을 적용하였다. 이어서, 정제를 코팅 팬으로부터 제거하고, 16시간 동안 40 °C에서 건조시켰다.

[0352]

1.0 mm의 직경을 갖는 단일 전달 포트를 이중 층 정제의 약물 층 측면의 면 상에 중심을 갖는 코팅 막을 통해 형성하였다. 전달 포트는 기계적 수단에 의해 또는 레이저 절제에 의해 형성될 수 있다. 표적 이중 층 코어 중량의 11% 또는 27.5 mg의 표적 코팅 수준은, 용해 시험 1에 기초하여 50 rpm의 패들, pH 6.8 매질에서 3.7시간에 약물의 80% 전달을 나타내는 조절 방출 약물 전달을 제공하였다. 추가의 용해 데이터를 표 24에 나타내었다.

[0353]

표 24

| 시간 (시간) | 방출 % |
|---------|------|
| 1.0 | 11 |
| 2.5 | 53 |
| 5.0 | 90 |

[0354]

[0355]

실시예 9. 20 mg AMT 제제

[0356]

실시예 9를 하기와 같이 제제화하였다 (또한 표 25 참조). 배치량의 토파시티닙, 만니톨, 미세결정 셀룰로스, 및 이염기성 인산칼슘을 30 메쉬 스크린으로 통과시키고, 500 cc 호박색 병에 첨가하였다. 블렌드를 10분 동안 터블라 병 블렌더로 혼합하였다. 0.3 그램의 스테아르산마그네슘을 30 메쉬 스크린으로 통과시키고, 활성 블렌드의 병에 첨가하고, 3분 동안 혼합하였다.

[0357]

블렌드를 ~0.70의 고체 분율을 갖는 컴팩트로 압축시켰다. 컴팩트를 밀링하여 과립을 형성하였다. 0.2 그램의 스테아르산마그네슘을 30 메쉬 스크린으로 통과시키고, 활성 과립의 병에 첨가하고, 3분 동안 혼합하였다.

[0358] 정제를 9-mm 표준 원형 오목형 공구를 사용하여, 400 mg +/- 5%의 평균 표적 중량, 7 mm +/- 0.05 mm의 평균 표적 두께, 및 15 kP의 표적 경도로 압축시켰다.

[0359] 표 25

| 팽윤제 층 성분: | 등급: | 양 (mg)/단위: | % | 배치량 (그램) |
|------------------------|-------|------------|--------|----------|
| 토파시티닙 시트레이트 | | 33.33 | 8.33% | 3.33 |
| 만니톨 2080 | NF/EP | 140.00 | 35% | 14 |
| 미세결정 셀룰로스 | NF/EP | 60.00 | 15% | 6 |
| 이엽기성 인산칼슘 | NF/EP | 161.67 | 40.42% | 16.17 |
| 스테아르산마그네슘 ^o | NF/EP | 3.00 | 0.75% | 0.3 |
| 스테아르산마그네슘 ^o | NF/EP | 2.00 | 0.50% | 0.2 |
| | | 400.00 | 100.0% | 40 |

[0360]

[0361] 하기 단계에 따라 코팅 용액을 제조하였다 (또한 표 참조 26): 먼저, 115 그램의 물 및 150 그램의 아세톤을 2-리터 용기에 첨가하고, 5분 동안 혼합하였다. 12 그램의 히드록시프로필 셀룰로스를 혼합물에 첨가하고, 5분 동안 혼합하였다. 28 그램의 셀룰로스 아세테이트를 혼합물에 첨가하고, 5분 동안 혼합하였다. 나머지 195 그램의 셀룰로스 아세테이트를 혼합물에 첨가하고, 3시간 동안 혼합하였다. 이 절차로부터 8% 고체 (w/w) 용액이 생성되었다.

[0362] 표 26

| 지속 기간 1 코팅된 정제의 조성 | 코팅 중 % | mg/정제 7.5% 중량 이득 |
|---------------------------|--------|---------------------|
| 1. 토파시티닙 시트레이트 정제 코어 | --- | 400 |
| 2. 셀룰로스 아세테이트 (유형 398-10) | 5.6% | 21.0 |
| 3. 히드록시프로필 셀룰로스 (클루셀 EF) | 2.4% | 9.0 |
| 4. 아세톤 | 69.0% | (258.8) |
| 5. 정제수 | 23.0% | (86.2) |
| 총 중량 | 100% | 430 |

[0363]

[0364] 250 그램의 400 mg 중량 SRC 정제를, 30 rpm 및 40°C의 배기 온도를 갖는 30 CFM의 기류에서 작동하는 0.5 리터 반-천공 팬으로 백터 LCDS-5에서 코팅하였다. 습윤 중량 이득이 7.5%의 수준에 도달할 때까지 8% 고체 (w/w) 용액을 분무하였다. 정제를 코팅 팬으로부터 제거하고, 16시간 동안 40°C에서 건조시켰다.

[0365] **실시예 10.** 20 mg 이중 층 삼투 캡슐

[0366] 예비-혼합

[0367] 98.94 그램의 폴리에틸렌 옥사이드 (폴리옥스 WSR N80 LEO) 및 1.06 그램의 스테아르산마그네슘을 30-메쉬 체로 통과시키고, 250 ml 호박색 병에 첨가하였다. 블렌드를 2분 동안 49 사이클/min에서 작동하는 터블라 혼합기 (모델 T2F)를 사용하여 혼합하였다.

[0368] 활성 층 - 600 mg 중량

[0369] 283.71 mg의 예비-혼합물을 1 드램 유리 바이알에 첨가하고, 수동 진탕시켜 유리 바이알의 내부를 예비-코팅하였다. 32.57 mg의 토파시티닙 시트레이트를 20 또는 30 메쉬 체로 통과시키고, 1 드램 유리 바이알에 첨가하였다. 이어서, 추가의 283.71 mg의 예비-혼합물을 1 드램 유리 바이알에 첨가하였다. 이어서, 유리 바이알의 내용물을 5분 동안 49 사이클/min에서 작동하는 터블라 혼합기 (모델 T2F)를 사용하여 블렌딩하였다. 이어서, 블렌드를 나톨리(Natoli) 단일-스테이션 유압 정제 프레스로 옮기고, 5.500" B형 0.3051" 변형 볼 상부 펀치 (Modified Ball Upper Punch) 및 4.755" B형 0.3051" 편평면 베벨 엣지 하부 펀치 (Flat Face Bevel Edge Lower Punch)를 사용하여 15.6 mm의 표적 두께로 압축시켰다.

[0370] 팽윤제 층 - 300 mg 중량

[0371] 실시예 10의 제제에 대한 팽윤제 층을 하기와 같이 제조하였다 (또한 표 27 참조): 배치량의 폴리에틸렌 옥사이드 응집제 등급, 블루 레이크 염료, 염화나트륨 및 미세결정 셀룰로스를 20 또는 30 메쉬 스크린으로 통과시키고,

10-리터 빈 블렌더에 그 순서대로 첨가하였다. 블렌더의 내용물을 10분 동안 12 rpm으로 혼합하였다. 이어서, 블렌드를 1000 rpm으로 작동하는 0.055" 원형 스크린 및 원형 임펠러를 갖는 코밀 197S로 통과시켰다. 배치량의 스테아르산마그네슘을 빈 블렌더 내의 해체된 블렌드의 중간부에 첨가하였다. 블렌더의 내용물을 5분 동안 12 rpm으로 혼합하였다. 이어서, 블렌드를 킬리안 T-100 회전 정제 프레스로 옮기고, 5.500" B형 0.3051" 변형 볼 상부 펀치 및 4.755" B형 0.3051" 편평면 베벨 엣지 하부 펀치를 사용하여 300 mg의 표적 중량 및 6.65 mm의 표적 두께로 압축시켰다..

[0372] 표 27

| 성분: | 등급: | 양 (mg)/단위: | % | 배치량 (그램) |
|---------------------------------|--------|------------|--------|----------|
| 폴리에틸렌 옥시드 응집제 등급 ^a | NF | 154.50 | 51.5% | 2060.00 |
| 염화나트륨 ^b | USP/EP | 104.40 | 34.8% | 1392.00 |
| 미세결정 셀룰로스 ^c | NF/EP | 39.00 | 13.0% | 520.00 |
| FD&C 블루 No2 레이크 염료 ^d | 식품 | 0.60 | 0.2% | 8.00 |
| 스테아르산마그네슘 ^e | NF/EP | 1.50 | 0.5% | 20.00 |
| | | 300.00 | 100.0% | 4000.00 |

[0373] 캡슐 셀

[0374] 25 그램의 폴리소르베이트 80을 2475 그램의 아세톤과 조합하고, 10분 동안 또는 용해될 때까지 혼합하여 1% (w/w) 용액을 얻음으로써 2.5 kg의 예비-코팅 용액을 제조하였다.

[0375] 15 kg의 기능성 코팅 용액을 하기 단계에 따라 제조하였다 (또한 표 28 참조): 먼저, 전체 375 그램의 물 및 120 그램의 PEG 3350을 적합한 용기에 첨가하고, 혼합하였다. 14,325 그램의 아세톤을 혼합물에 첨가하고, 혼합하였다. 180 그램의 셀룰로스 아세테이트를 혼합물에 첨가하고, 균일한 용액이 얻어질 때까지 혼합하였다. 이 절차로부터 2% 고체 (w/w) 용액이 생성되었다.

[0376] 표 28

| 캡슐 셀의 조성 | 코팅 중 % | 캡 중 mg | 본체 중 mg | 배치량 (그램) |
|---------------------------|--------|----------|----------|----------|
| 1. 셀룰로스 아세테이트 (유형 398-10) | 1.2% | 58.5 | 55.5 | 180 |
| 2. 폴리에틸렌 글리콜 3350 | 0.8% | 39.0 | 37.0 | 120 |
| 3. 아세톤 | 95.5% | (4655.6) | (4416.9) | (14,325) |
| 4. 정제수 | 2.5% | (121.9) | (115.6) | (375) |
| 총 중량 | 100% | 97.5 | 92.5 | 15,000 |

[0377] 1 kg의 HDPE 캡슐 금형 (캡 또는 본체)을 18 rpm 및 40°C의 배기 온도를 갖는 40 CFM의 기류에서 작동하는 1.5-리터 반-천공 팬으로 벡터 LCDS-5에서 코팅하였다. 금형을 1% w/w 예비-코팅 용액으로 잠시 코팅 후, 기능성 2% 고체 (w/w) 코팅 용액을, 습윤 중량 이득이 12.5%의 수준에 도달할 때까지 미립화 공기압 10 psi 및 3 인치의 건-베드(gun-to-bed) 거리로 20 그램/min의 속도로 분무하였다. 이어서, 캡슐 금형을 코팅 팬으로부터 제거하고, 24시간 동안 40°C에서 건조시켰다. 이어서, 캡슐 셀을 금형으로부터 제거하고, 트리밍하였다.

[0378] 단일 홀 (2000 마이크로미터)을 캡슐 본체의 말단에서 천공하였다. 홀은 기계적 수단 또는 레이저 절제에 의해 천공될 수 있다.

[0379] 어셈블리

[0380] 활성 층을 예비-천공된 홀을 갖는 캡슐 셀의 절반부 내에 삽입하였다. 팽윤제 층을 캡슐 셀의 상기 절반부 내에 (편평 측면 먼저) 삽입하여 활성 층에 대하여 플러싱되도록 하였다. 이들 성분을 캡슐 셀의 다른 절반부 내에 삽입하여 캡슐을 폐쇄하였다. 이러한 방식으로 제조하고 조합하는 경우, 이들 성분은 용해 시험 1에 기초하여 50 rpm의 패들, pH 6.8 매질에서 하기 방출을 제공하였다 (표 29).

[0383] 표 29

| 시간(hr) | 용해된 약물 % |
|--------|----------|
| 1 | 4 |
| 2.5 | 25 |
| 5 | 65 |

[0384]
[0385] 용해 시험 1에서 약 6시간 내에 80%의 토파시티닙이 용해되었다.

[0386] **실시예 11.** 20 mg 이중 층 삼투 캡슐

[0387] 예비-혼합

[0388] 98.94 그램의 폴리에틸렌 옥사이드 (폴리옥스 WSR N80 LEO) 및 1.06 그램의 스테아르산마그네슘을 30-메쉬 체로 통과시키고, 250 ml 호박색 병에 첨가하였다. 블렌드를 2분 동안 49 사이클/min에서 작동하는 터블라 혼합기 (모델 T2F)를 사용하여 혼합하였다.

[0389] 활성 층 - 600 mg 중량

[0390] 283.71 mg의 예비-혼합물을 1 드램 유리 바이알에 첨가하고, 수동 진탕시켜 유리 바이알의 내부를 예비-코팅하였다. 32.57 mg의 토파시티닙 시트레이트를 20 또는 30 메쉬 체로 통과시키고, 1 드램 유리 바이알에 첨가하였다. 이어서, 283.71 mg의 예비-혼합물을 1 드램 유리 바이알에 첨가하였다. 이어서, 유리 바이알의 내용물을 5분 동안 49 사이클/min에서 작동하는 터블라 혼합기 (모델 T2F)를 사용하여 블렌딩하였다. 이어서, 블렌드를 나틀리 단일-스테이션 유압 정제 프레스로 옮기고, 5.500" B형 0.3051" 변형 볼 상부 펀치 및 4.755" B형 0.3051" 편평면 베벨 엣지 하부 펀치를 사용하여 15.6 mm의 표적 두께로 압축시켰다.

[0391] 팽윤제 층

[0392] 실시예 11의 제제에 대한 팽윤제 층을 하기와 같이 제조하였다 (또한 표 30 참조): 배치량의 폴리에틸렌 옥사이드 응집제 등급, 블루 레이크 염료, 염화나트륨 및 미세결정 셀룰로스를 20 또는 30 메쉬 스크린으로 통과시키고, 10-리터 빈 블렌더에 그 순서대로 첨가하였다. 블렌더의 내용물을 10분 동안 12 rpm으로 혼합하였다. 이어서, 블렌드를 1000 rpm으로 작동하는 0.055" 원형 스크린 및 원형 임펠러를 갖는 코밀 197S로 통과시켰다. 배치량의 스테아르산마그네슘을 빈 블렌더 내의 해체된 블렌드의 중간부에 첨가하였다. 블렌더의 내용물을 5분 동안 12 rpm으로 혼합하였다. 이어서, 블렌드를 킬리안 T-100 회전 정제 프레스로 옮기고, 5.500" B형 0.3051" 변형 볼 상부 펀치 및 4.755" B형 0.3051" 편평면 베벨 엣지 하부 펀치를 사용하여 300 mg의 표적 중량 및 6.65 mm의 표적 두께로 압축시켰다..

[0393] 표 30

| 성분: | 등급: | 양 (mg)/단위: | % | 배치량 (그램) |
|---------------------------------|--------|------------|--------|----------|
| 폴리에틸렌 옥사이드 응집제 등급 ^a | NF | 154.50 | 51.5% | 2060.00 |
| 염화나트륨 ^b | USP/EP | 104.40 | 34.8% | 1392.00 |
| 미세결정 셀룰로스 ^c | NF/EP | 39.00 | 13.0% | 520.00 |
| FD&C 블루 No2 레이크 염료 ^d | 식품 | 0.60 | 0.2% | 8.00 |
| 스테아르산마그네슘 ^e | NF/EP | 1.50 | 0.5% | 20.00 |
| | | 300.00 | 100.0% | 4000.00 |

[0394]
[0395] 캡슐 셸

[0396] 25 그램의 폴리소르베이트 80을 2475 그램의 아세톤과 조합하고, 10분 동안 또는 용해될 때까지 혼합하여 1% (w/w) 용액을 얻음으로써 2.5 kg의 예비-코팅 용액을 제조하였다.

[0397] 15 kg의 기능성 코팅 용액을 하기 단계에 따라 제조하였다 (또한 표 31 참조): 먼저, 전체 375 그램의 물 및 61.5 그램의 PEG 3350을 적합한 용기에 첨가하고, 혼합하였다. 14,325 그램의 아세톤을 혼합물에 첨가하고, 혼합하였다. 225 그램의 셀룰로스 아세테이트를 혼합물에 첨가하고, 혼합하였다. 13.5 그램의 TEC를 혼합물에 첨가하고, 균일한 용액이 얻어질 때까지 혼합하였다. 이 절차로부터 2% 고체 (w/w) 용액이 생성되었다.

[0398] 표 31

| 캡슐 쉘의 조성 | 코팅 중 % | 캡 중 mg | 본체 중 mg | 배치량 (그램) |
|---------------------------|--------|----------|----------|----------|
| 1. 셀룰로스 아세테이트 (유형 398-10) | 1.50% | 73.1 | 69.38 | 225 |
| 2. 폴리에틸렌 글리콜 3350 | 0.41% | 20.0 | 18.69 | 61.5 |
| 3. 트리에틸 시트레이트 (TEC) | 0.09% | 4.4 | 4.16 | 13.5 |
| 4. 아세톤 | 95.5% | (4655.6) | (4416.9) | (14,325) |
| 5. 정제수 | 2.5% | (121.9) | (115.6) | (375) |
| 총 중량 | 100% | 97.5 | 92.5 | 15,000 |

[0399]

[0400]

1 kg의 HDPE 캡슐 금형 (캡 또는 본체)을 18 rpm 및 40°C의 배기 온도를 갖는 40 CFM의 기류에서 작동하는 1.5-리터 반-천공 팬으로 백터 LCDS-5에서 코팅하였다. 금형을 1% w/w 예비-코팅 용액으로 잠시 코팅 후, 기능성 2% 고체 (w/w) 코팅 용액을, 습윤 중량 이득이 12.5%의 수준에 도달할 때까지 미립화 공기압 10 psi 및 3 인치의 건-베드 거리로 20 g/min의 속도로 분무하였다. 이어서, 캡슐 금형을 코팅 팬으로부터 제거하고, 24시간 동안 40°C에서 건조시켰다. 이어서, 캡슐 쉘을 금형으로부터 제거하고, 트리밍하였다.

[0401]

단일 홀 (2000 마이크로미터)을 캡슐 본체의 말단에서 천공하였다. 홀은 기계적 수단 에 의해 또는 레이저 절제 에 의해 천공될 수 있다.

[0402]

어셈블리

[0403]

활성 층을 예비-천공된 홀을 갖는 캡슐 쉘의 절반부 내에 삽입하였다. 팽윤제 층을 캡슐 쉘의 상기 절반부 내에 (편평 측면 먼저) 삽입하여 활성 층에 대하여 플러싱되도록 하였다. 이들 성분을 캡슐 쉘의 다른 절반부 내에 삽입하여 캡슐을 폐쇄하였다. 이러한 방식으로 제조하고 조합하는 경우, 이들 성분은 용해 시험 1에 기초하여 50 rpm의 패들, pH 6.8 매질에서 하기 방출을 제공하였다 (표 32).

[0404]

표 32

| 시간 (hr) | 용해된 약물 % |
|---------|----------|
| 1 | 1 |
| 2.5 | 4 |
| 5 | 21 |

[0405]

[0406]

용해 시험 1에서 약 14시간 내에 80%의 토포시티닙이 용해되었다.

[0407]

실시예 12. 친수성 매트릭스 조절 방출 정제

[0408]

배치량 (또한 하기 표 33 참조), 963 g의 락토스 패스트 플로 316을 첨가하고 2분 동안 12 +/- 1 RPM으로 블렌딩함으로써 10 L 빈의 금속 표면 을 예비-코팅하였다. 배치량의 토포시티닙, 164 g을 10 L 빈에 첨가하고, 락토스 일수화물로 플딩하였다. 토포시티닙 용기를 10 L 빈으로부터의 락토스 일수화물의 일부로 행구었다. 배치량의 하이프로멜로스, 1150 g을 10 L 빈에 첨가하였다. 모든 성분을 빈에서 10분 동안 12 +/- 1 RPM으로 블렌딩하였다.

[0409]

블렌드를 대략 1400 RPM으로 진행되는 원형 연부 임펠러 및 0.032" 스크린이 장착된 코밀 회전 밀로 통과시켰다. 블렌드를 제2의 10 L 빈에서 수집하였다. 빈 내용물을 10분 동안 12 +/- 1 RPM으로 블렌딩하였다.

[0410]

과립내 스테아르산마그네슘, 5.75 g을 빈에 첨가하고, 3분 동안 12 +/- 1 RPM으로 블렌딩하였다. 윤활 블렌드를, 포켓 로터 및 1-mm 래스핑 플레이트를 함유하는 인라인 진동 밀, 널링된 롤러, 및 사이드 림이 장착된 게르테이스 롤러 압축기를 통해 가공하였다. 표적 리본 고체 분율은 0.7 (0.67 내지 0.73)이었고, 과립을 초기 10 L 빈에서 수집하였다.

[0411]

과립의 스테아르산마그네슘, 17.25 g을 빈에 첨가하고, 3분 동안 12 +/- 1 RPM으로 블렌딩하였다. 최종 블렌드를 킬리안 T-100 회전 정제 프레스 위에 부착하였다. 정제를 13/32" SRC 공구를 사용하여, 500 mg +/- 5%의 평균 표적 중량 및 15 kPa의 표적 경도로 압축시켰다. 정제를 제진기 및 금속 검출기로 통과시켰다.

[0412] 표 33

[0413] 22 mg 토파시티닙 친수성 매트릭스 정제 조성; 총 정제 중량 500 mg

| 성분 | 기능 | % 조성 | 그램 |
|--------------------------|---------------------------|-------|---------|
| 토파시티닙 시트레이트 | 활성 성분 | 7.1% | 164.00 |
| 메토셀 K100LV CR 프리미엄 등급 | 중합체, 조절 방출을 제공하는 겔 형성제 | 50% | 1150.00 |
| 락토스 일수화물, 페스트 플로 316 | 충전제 | 41.9% | 963 |
| 스테아르산마그네슘, 식물 등급 (IG) | 윤활제 | 0.25% | 5.75 |
| 스테아르산마그네슘, 식물 등급 (EG) | 윤활제 | 0.75% | 17.25 |
| 합계 | | 100% | 2300.00 |

[0414]

[0415] 압축 정제는 용해 시험 1에 기초하여 50 rpm의 패들, pH 6.8 매질에서 하기 방출을 제공하였다 (표 34).

[0416] 표 34

| 시간 (hr) | 용해된 약물 % |
|---------|----------|
| 1 | 16 |
| 2.5 | 32 |
| 5 | 54 |

[0417]

[0418] **실시예 13.** 10 mg 즉시 방출 정제

[0419] 표 35

[0420] 실시예 13의 제제의 조성

| 성분명 | 등급 | 단위 조성 (mg) |
|--------------------------------------|------------|------------|
| 1. 토파시티닙 시트레이트 | 제약 | 16.155 |
| 2. 미세결정 셀룰로스 | Ph.Eur/NF | 245.23 |
| 3. 락토스 일수화물 | Ph.Eur/NF | 122.615 |
| 4. 크로스카르멜로스 나트륨 | Ph.Eur/NF | 12.000 |
| 5. 스테아르산마그네슘 | Ph.Eur/NF | 1.000 |
| 6. 스테아르산마그네슘 | Ph.Eur/NF | 3.000 |
| 정제 코어 중량: | | 400.000 |
| 7. 오파드라이(Opadry) II 화이트 (HPMC 기재) | 제약 | 12.000 |
| 8. 정제수 | Ph.Eur/USP | (68.000) |
| 합계: | | 412.000mg |

[0421]

[0422] 실시예 13의 정제 제제를 하기 방법에 따라 제조하였다. 성분 1 내지 4를 조합하고, 블렌드-밀-블렌드 절차를 이용하여 가공하였다. 이어서, 성분 5를 블렌드 내용물에 첨가하고, 블렌딩 절차를 이용하여 조합하였다. 이어서, 윤활 블렌드를 건조 과립화하였다. 이어서, 성분 6을 건조 과립에 첨가하고, 블렌딩 절차를 이용하여 조합하였다. 윤활 과립을 회전 정제 프레스를 사용하여 400 mg 중량 정제로 압축시켰다. 이어서, 정제를, 12 mg의 코팅이 정제에 적용될 때까지 성분 7 및 8을 함유하는 용액을 분무하는 필름 코팅기를 사용하여 코팅하였다.

[0423] **실시예 14.** 5 mg 즉시 방출 정제

[0424] 표 36

[0425] 실시예 14의 제제의 조성

| 성분명 | 등급 | 단위 조성 (mg) |
|---------------------------|------------|------------|
| 1. 토포시티닙 시트레이트 | 제약 | 8.078 |
| 2. 미세결정 셀룰로스 | Ph.Eur/NF | 314.615 |
| 3. 락토스 일수화물 | Ph.Eur/NF | 157.307 |
| 4. 크로스카르멜로스 나트륨 | Ph.Eur/NF | 15.000 |
| 5. 스테아르산마그네슘 | Ph.Eur/NF | 2.500 |
| 6. 스테아르산마그네슘 | Ph.Eur/NF | 2.500 |
| 정제 코어 중량: | | 500.000 |
| 7. 오파드라이 II 화이트 (HPMC 기재) | 제약 | 20.000 |
| 8. 정제수 | Ph.Eur/USP | (113.333) |
| 합계: | | 520.000mg |

[0426]

[0427] 정제를 하기 방법에 따라 제조하였다. 성분 1 내지 4를 조합하고, 블렌드-밀-블렌드 절차를 이용하여 가공하였다. 이어서, 성분 5를 블렌드 내용물에 첨가하고, 블렌딩 절차를 이용하여 조합하였다. 이어서, 운할 블렌드를 건조 과립화하였다. 이어서, 성분 6을 건조 과립에 첨가하고, 블렌딩 절차를 이용하여 조합하였다. 운할 과립을 회전 정제 프레스를 사용하여 500 mg 중량 정제로 압축시켰다. 이어서, 정제를, 20 mg의 코팅이 정제에 적용될 때까지 성분 7 및 8을 함유하는 용액을 분무하는 필름 코팅기를 사용하여 코팅하였다.

[0428] **실시예 15.** 연구 A

[0429] 10 mg 토포시티닙 즉시 방출 (IR) 정제의 단일 용량에 대한, 20 mg 토포시티닙의 2개의 상이한 경구용 지속 방출 제제의 단일 용량의 상대적 생체이용률을 연구하였고, 토포시티닙의 하기 중점을 측정하였다: C_{max} , T_{max} , AUC_{inf} , AUC_{last} . IR 제제에 대한 각각의 지속 방출 제제의 토포시티닙의 상대적 생체이용률 (%RBA)에 대하여 추가의 중점을 측정하였다.

[0430] 연구는, 12명의 건강한 남성 대상체에서의 랜덤화된, 개방-라벨, 단일 용량, 3-기간, 3-처리, 6-순서 교차 연구였다 (표 36 참조). 대상체는 투여간 3일의 약효세척 기간을 갖는 토포시티닙의 2개의 상이한 지속 방출 제제 및 즉시 방출 정제 제제를 수용하였다. 지속 방출 제제는 20 mg 단일 용량으로서 제공되었고, 즉시 방출 제제는 단일 용량으로 2개의 5 mg 정제로서 제공되었다.

[0431] 표 36

| 순서 | 기간 | | |
|-----------|----|---|---|
| | 1 | 2 | 3 |
| ABC (n=2) | A | B | C |
| BCA (n=2) | B | C | A |
| CAB (n=2) | C | A | B |
| ACB (n=2) | D | E | C |
| BAC (n=2) | E | A | D |
| CBA (n=2) | A | E | B |

[0432]

[0433] A: 즉시 방출 정제, 10 mg;

[0434] B: 실시예 10 이중 층 삼투 캡슐, 20 mg;

- [0435] C: 실시예 11 이중 층 삼투 캡슐, 20 mg;
- [0436] 대상체를 연구 약물 투여 전 8시간 이상 동안 밤새 금식시켰다. 각각의 기간의 제1일 아침에, 모든 대상체는 연구 약물의 단일 경구용 용량을 240 mL의 물과 함께 수용하였다. 대상체에게는 용량 투여 후 4시간에 표준화된 점심 식사가 허용되었다.
- [0437] 투여 형태 투여:
- [0438] 토파시티닙 10 mg 즉시 방출 대조군 정제 (참조용): 실시예 13에서 제조됨.
- [0439] 토파시티닙 20 mg 이중 층 삼투 캡슐: 실시예 10에서 제조됨.
- [0440] 토파시티닙 20 mg 이중 층 삼투 캡슐: 실시예 11에서 제조됨.
- [0441] 모든 연구 기간 동안, 약동학적 분석을 위한 혈장을 제공하기 위해 혈액 샘플을 주기적 시점에 수집하였다. 표준 인증 분석 방법을 이용하여 PK 샘플을 분석하였다. 고정 효과로서의 순서, 기간 및 처리 및 랜덤 효과로서의 순서 내의 대상체를 갖는 혼합 효과 모델을 이용하여 토파시티닙에 대하여 용량 정규화된 자연 로그 변환된 AUC_{inf} , AUC_{last} 및 C_{max} 를 분석하였다. 모델로부터 조정된 평균 차 (시험-참조용)의 추정치 및 상응하는 90% 신뢰 구간을 얻었다. 조정된 평균 차 및 차에 대한 90% 신뢰 구간을 지수화하여 조정된 기하학적 평균의 비율 (시험/참조용)의 추정치 및 비율에 대한 90% 신뢰 구간을 얻었다. 즉시 방출 대조군 정제 제제는 참조용 처리였고, 지속 방출 제제는 시험 처리였다.
- [0442] 토파시티닙의 상대적 생체이용률을, AUC_{inf} 에 대하여 시험 및 참조용에 대한 용량-정규화된 조정된 기하학적 평균의 비율로서 추정하였다.
- [0443] PK 파라미터 AUC_{inf} , AUC_{last} , C_{max} , T_{max} , 및 $t_{1/2}$ 을 처리 및 피분석물 (적용가능한 경우)에 의해 기술적으로 요약하였다. AUC_{inf} 및 C_{max} 에 대하여, 개개의 대상체 파라미터를 별도로 각각의 피분석물에 대한 처리 (적용가능한 경우)에 의해 플롯팅하였다. 농도를 PK 샘플링 시간, 처리 및 피분석물 (적용가능한 경우)에 의해 열거하고 요약하였다. 농도-시간 데이터의 개개의 대상체, 평균 및 중앙값 프로파일을 처리 및 피분석물 (적용가능한 경우)에 의해 플롯팅하였다. 요약 통계, 및 샘플링 시간에 의한 평균 및 중앙값 플롯에 대해서는 공칭 PK 샘플링 시간을 사용하였고, 시간에 의한 개개의 대상체 플롯에 대해서는 실제 PK 샘플링 시간을 사용하였다.
- [0444] 소프트웨어 패키지 윈놀린(WinNonLin) (파르사이트 코퍼레이션(Pharsight Corp))을 이용하여 중첩 방법을 통해 예측 정상-상태 값을 얻었다. 중첩을 각각의 개체의 약동학적 프로파일에 대해 이용하여 각각의 개체에 대한 정상-상태 약동학적 프로파일을 생성하였다. PK 파라미터의 정의 및 측정 방법을 표 37에 기재하였다. 연구 결과는 표 38에 나타내었다.

[0445]

표 37

| 파라미터 | 정의 | 측정 방법 |
|----------------|--|--|
| AUC_{last} | 시간 0으로부터 최종 정량화가능 농도 (C_{last})의 시간까지의 혈장 농도-시간 프로파일 하의 면적 | 로그-선형 사다리꼴 방법 |
| AUC_{inf} | 시간 0으로부터 무한 시간으로 외삽된 혈장 농도-시간 프로파일 하의 면적 | $AUC_{last} + (C_{last}^*/k_{el})$, 여기서, C_{last}^* 는 로그-선형 회귀 분석으로부터 추정된 최종 정량화가능 시점에서의 예측 혈장 농도임. |
| $AUC_{inf,dn}$ | 시간 0으로부터 무한 시간으로 외삽된 혈장 농도-시간 프로파일 하의 면적을 것을 투여 용량으로 나눈 것 | $AUC_{inf}/$ 용량 |
| C_{max} | 최대 혈장 농도 | 데이터로부터 직접 관찰됨 |
| $C_{max,dn}$ | 최대 혈장 농도를 투여 용량으로 나눈 것 | $C_{max}/$ 용량 |

[0446]

| | | |
|-------------------------|---|---|
| T_{max} | C_{max} 에 대한 시간 | 제1 발생 시간으로서 데이터로부터 직접 관찰됨 |
| $t_{1/2}$ | 말단 제거 반감기 | $\text{Loge}(2)/k_{el}$, 여기서 k_{el} 은 로그-선형 농도-시간 곡선의 선형 회귀에 의해 계산된 말단 상 속도 상수. 단지 말단 로그-선형 감쇠를 나타내는 것으로 판단되는 데이터 포인트만이 회귀에 사용됨. |
| $C_{min,ss}$ | 정상-상태가 달성되었을 때, 하나의 24시간 간격 동안의 최소 혈장 농도 | 중첩 방법을 이용하여 단일 용량 데이터로부터 계산된, 정상-상태 약동학 프로파일 데이터로부터 관찰됨 |
| $C_{min,dn,ss}$ | 정상-상태가 달성되었을 때, 하나의 24시간 간격 동안의 최소 혈장 농도 | $C_{min,ss}$ / 용량 |
| $C_{max,ss}$ | 정상-상태가 달성되었을 때, 하나의 24시간 간격 동안의 최대 혈장 농도 | 중첩 방법을 이용하여 단일 용량 데이터로부터 계산된, 정상-상태 약동학 프로파일 데이터로부터 관찰됨 |
| $C_{max,ss}/C_{min,ss}$ | 정상-상태가 달성되었을 때, 하나의 24시간 간격 동안의 최대 및 최소 혈장 농도의 비율 | $C_{max,ss}/C_{min,ss}$ |
| 17 ng/ml 초과 의 시간 | 혈장 농도가 17 ng/ml인 정상-상태 투여의 하나의 24시간 간격 동안의 시간 기간 | 중첩 방법을 이용하여 단일 용량 데이터로부터 계산된, 정상-상태 약동학 프로파일 데이터로부터 관찰됨 |

[0447]

| | | |
|-----------------------------|---|---|
| 휴약기 (17 ng/ml 미만의 시간) | 혈장 농도가 17 ng/ml 미만인 정상-상태 투여의 하나의 24시간 간격 동안의 시간 기간 | 중첩 방법을 이용하여 단일 용량 데이터로부터 계산된, 정상-상태 약동학 프로파일 데이터로부터 관찰됨 |
|-----------------------------|---|---|

[0448]

[0449]

표 38

| 단일 용량 PK 파라미터 | 10 mg IR 정제 (참조용) | 20 mg 실시예 10 삼투 캡슐 (시험) | 20 mg 실시예 11 삼투 캡슐 (시험) |
|-------------------------------------|----------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| C _{max} (ng/ml) | 121.5 (30%) | 41.8 (24%) | 18.2 (16%) |
| C _{max,dn} (ng/ml/mg) | 12.1 (30%) | 2.1 (24%) | 0.9 (16%) |
| AUC _{inf} (ng*hr/ml) | 339.5 (17%) | 543.6 (23%) | 390.2 (38%) |
| AUC _{inf,dn} (ng*hr/ml/mg) | 34.0 (17%) | 27.2 (23%) | 18.8 (38%) |
| t _{1/2} (hr) | 3.35 (13%) | 5.84 (23%) | 6.07 (53%) |
| T _{max} (hr) | 0.5 (0.25-2) | 5 (4-10) | 13 (4-24) |
| 용량 정규화된 C _{max} 비율 (%) | 100% | 17% (14-20%) | 7.5% (6-9%) |
| 용량 정규화된 RBA (%) | 100% | 80% (65-99%) | 55% (45-69%) |

[0450]

[0451]

상기 값들은, T_{max}에 대한 중앙값 (범위); t_{1/2}에 대한 산술 평균 (%CV)을 제외하고는, 모두 기하학적 평균 (% 변동 계수 (CV))으로서 기록된 것이다. 상기 비율은 기하학적 평균 비율 (90% 신뢰 구간)로서 나타난 것이다.

| 예측 정상-상태 PK | 10 mg IR BID (참조용) | 20 mg 실시예 10 삼투 캡슐 QD (시험) | 25 mg 실시예 10 삼투 캡슐 QD* (시험) | 20 mg 실시예 11 삼투 캡슐 QD (시험) | 33 mg 실시예 11 삼투 캡슐 QD* (시험) |
|--|--------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| C _{max,ss} (ng/ml) | 125.4 (30%) | 46.0 (24%) | 57.5 (24%) | 23.7 (30%) | 39.1 (30%) |
| C _{min,ss} (ng/ml) | 3.7 (39%) | 6.1 (37%) | 7.7 (37%) | 9.9 (76%) | 16.3 (76%) |
| C _{min,dn,ss} (ng/ml/mg) | 0.19 (39%) | 0.31 (37%) | 0.31 (37%) | 0.50 (76%) | 0.50 (76%) |
| C _{min,ss} 비율 (%) | 100% | 166% (128- 215%) | 207% (160- 268%) | 267% (123- 581%) | 441% (203- 958%) |
| C _{max,ss} /C _{min,ss} | 34 | 7.5 | 7.5 | 2.4 | 2.4 |
| 17 ng/ml 초과 시간 (hr) | 12.6 (2 x 6.3 hrs) | 13.1 | 15.1 | 16.9 | 18.6 |
| 휴약기 (17 ng/ml 미만의 시간) (hr) | 11.4 | 10.9 | 8.9 | 7.1 | 5.4 |

[0452]

[0453]

상기 파라미터는 기하학적 평균 (%CV)으로서 나타난 것이다. 상기 비율은 기하학적 평균 비율 (90% 신뢰 구간)로서 나타난 것이다.

[0454]

* - 조절 방출의 지속 기간으로 100% RBA를 달성하기 위한 필수적 용량 조정

[0455]

본 연구 결과는, 80%의 토파시티닙을 방출 및 용해시키기 위해 6시간 이상이 필요한 지속 방출 투여 형태는 토파시티닙 지속 방출 투여 형태에 대한 요망되는 약동학적 특징을 충족시키지 않음을 보여준다. 구체적으로, 80%의 토파시티닙을 방출 및 용해시키기 위해 6시간 이상이 필요한 지속 방출 투여 형태는, 즉시 방출 투여 형태와 동등한 AUC 값을 제공하기 위해 필요한 토파시티닙의 양을 가지며, 이는 즉시 방출 투여 형태에 대한 17 ng/ml (JAK 1/3 수용체 IC₅₀ 값) 초과 시간보다 더 큰 17 ng/ml 초과 시간을 제공한다. 또한, 80%의 토파시티닙을 방출 및 용해시키기 위해 14시간이 필요한 지속 방출 투여 형태는, 보다 높은 용량-정규화된 C_{min,ss}, 보다 낮은 용량-정규화된 AUC, 및 즉시 방출 투여 형태에 대하여 낮은 상대적 생체이용률을 갖고, 이는 즉시 방

출 투여 형태와 동등한 AUC 값을 갖기 위해 토파시티닙의 약물 로딩 증가를 필요로 한다. 이들 결과는, 토파시티닙의 지속 방출 투여 형태가 80%의 토파시티닙을 방출 및 용해시키기 위해 6시간 미만을 필요로 한다는 요건을 지지한다.

실시예 16. 연구 B

10 mg 토파시티닙 즉시 방출 (IR) 정제의 단일 용량에 대한, 22 mg 토파시티닙의 3개의 상이한 경구용 지속 방출 제제의 상대적 생체이용률을 연구하였고, 토파시티닙의 하기 종점을 측정하였다: C_{max} , T_{max} , AUC_{inf} , AUC_{last} . IR 제제에 대한 각각의 지속 방출 제제의 토파시티닙의 상대적 생체이용률 (%RBA)에 대하여 추가의 종점을 측정하였다.

연구는, 30명의 건강한 남성 대상체에서의 랜덤화된, 개방-라벨, 단일 용량, 4-기간, 6-처리, 6-순서 부분 교차 연구였다 (표 39 참조). 제1 기간에서, 대상체는 금식 상태에서 토파시티닙의 2개의 상이한 지속 방출 제제 중 1개를 수용하였다. 제2 및 제3 기간에서, 대상체는 3개의 지속 방출 제제 중 2개를 수용하였다. 제4 기간에서, 대상체는 즉시 방출 정제 제제를 수용하였다. 투여간 3일의 약효세척 기간이 이용되었다. 3개의 지속 방출 제제는 22 mg 단일 용량으로서 제공되었고, 즉시 방출 제제는 단일 용량으로 2개의 5 mg 정제로서 제공되었다.

표 39

| 순서 | 기간 | | | |
|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 1 (금식) | 2 (금식) | 3 (금식) | 4 (금식) |
| 1 (n=5) | A | C | D | F |
| 2 (n=5) | A | C | E | F |
| 3 (n=5) | B | D | E | F |
| 4 (n=5) | B | D | C | F |
| 5 (n=5) | A | E | C | F |
| 6 (n=5) | B | E | D | F |

A: 4-hr 압출성 코어 시스템 정제, 22 mg, 금식 상태;

B: 실시예 4 매트릭스 정제, 22 mg, 금식 상태;

C: 4-hr 압출성 코어 시스템 정제, 22 mg, 금식 상태;

D: 실시예 4 매트릭스 정제, 22 mg, 금식 상태;

E: 실시예 12 매트릭스 정제, 22 mg, 금식 상태;

F: 즉시 방출 정제, 2x5 mg, 금식 상태;

기간 1에서, 8시간 이상의 밤새 금식 후, 대상체는 연구 약물의 투여 전 30분에 표준 고지방 FDA 아침 식사를 제공받았다. 아침 식사는 30분 이하 내에 소비하였다. 대상체는 아침 식사 개시 후 30분 (+/-5분)에 처리 A 또는 처리 B 투여를 수용하였다. 투여 후 4시간 이상 동안 추가의 음식은 허용되지 않았다. 투여 전 1시간 및 연구 약물 투여 후 1시간 동안 물이 금지되었다. 기간 1, 2, 및 3에서의 투여 후, 최소 72시간의 약효세척이 이어졌다. 연구의 다음 기간 (기간 2, 3, 및 4)은, 이전 기간 (각각 기간 1, 2, 및 3)의 제4일의 72-시간 PK 샘플 절차의 완료 직후에 개시하였다. 기간 2, 3, 및 4에서는, 8시간 이상의 밤새 금식 후 연구 약물을 투여하였다. 음식은 단지 투여 후 4시간에 허용되었다. 투여 전 1시간 및 연구 약물 투여 후 1시간 동안 물이 금지되었다.

투여 형태 투여:

토파시티닙 5 mg 즉시 방출 정제 (참조용): 상기 실시예 14에서 제조됨.

토파시티닙 22 mg 압출성 코어 시스템 정제: 상기 실시예 1에서 제조됨.

토파시티닙 22 mg 매트릭스 정제: 상기 실시예 4 및 12에서 제조됨.

모든 연구 기간 동안, 약동학적 분석을 위한 혈장을 제공하기 위해 혈액 샘플을 주기적 시점에 수집하였다. 연

구 결과를 표 40에 제공하였다. 표준 인증 분석 방법을 이용하여 PK 샘플을 분석하였다. 고정 효과로서의 순서, 기간 및 처리 및 랜덤 효과로서의 순서 내의 대상체를 갖는 혼합 효과 모델을 이용하여 토파시티닙에 대하여 용량 정규화된 자연 로그 변환된 AUC_{inf} , AUC_{last} 및 C_{max} 를 분석하였다. 모델로부터 조정된 평균 차 (시험-참조용)의 추정치 및 상응하는 90% 신뢰 구간을 얻었다. 조정된 평균 차 및 차에 대한 90% 신뢰 구간을 지수화하여 조정된 기하학적 평균의 비율 (시험/참조용)의 추정치 및 비율에 대한 90% 신뢰 구간을 얻었다. 즉시 방출 대조군 정제 제제는 참조용 처리였고, 지속 방출 제제는 시험 처리였다.

[0473] 토파시티닙의 상대적 생체이용률을, AUC_{inf} 에 대하여 시험 및 참조용에 대한 용량-정규화된 조정된 기하학적 평균의 비율로서 추정하였다.

[0474] PK 파라미터 AUC_{inf} , AUC_{last} , C_{max} , T_{max} , 및 $t_{1/2}$ 을 처리 및 피분석물 (적용가능한 경우)에 의해 기술적으로 요약하였다. AUC_{inf} 및 C_{max} 에 대하여, 개개의 대상체 파라미터를 별도로 각각의 피분석물에 대한 처리 (적용가능한 경우)에 의해 플롯팅하였다. 농도를 PK 샘플링 시간, 처리 및 피분석물 (적용가능한 경우)에 의해 열거하고 요약하였다. 농도-시간 데이터의 개개의 대상체, 평균 및 중앙값 프로파일을 처리 및 피분석물 (적용가능한 경우)에 의해 플롯팅하였다. 요약 통계, 및 샘플링 시간에 의한 평균 및 중앙값 플롯에 대해서는 공칭 PK 샘플링 시간을 사용하였고, 시간에 의한 개개의 대상체 플롯에 대해서는 실제 PK 샘플링 시간을 사용하였다.

[0475] 소프트웨어 패키지 윈놀린 (파르사이트 코퍼레이션)을 이용하여 중첩 방법을 통해 예측 정상-상태 값을 얻었다. 중첩을 각각의 개체의 약동학적 프로파일에 대해 이용하여 각각의 개체에 대한 정상-상태 약동학적 프로파일을 생성하였다.

[0476] 표 40

| 단일 용량, 생체이용률 평가 | 10 mg IR 정제 (참조용) | 22 mg ECS (시험) | 22 mg 매트릭스 (실시에 4) (시험) | 22 mg 매트릭스 (실시에 12) (시험) |
|------------------------------|-------------------|----------------|-------------------------|--------------------------|
| C_{max} (ng/ml) | 108 (28%) | 101 (28%) | 89 (29%) | 59 (29%) |
| $C_{max,dn}$ (ng/ml/mg) | 10.8 (28%) | 4.6 (28%) | 4.0 (29%) | 2.7 (29%) |
| AUC_{inf} (ng*hr/ml) | 367 (24%) | 757 (23%) | 781 (27%) | 702 (23%) |
| $AUC_{inf,dn}$ (ng*hr/ml/mg) | 36.7 (24%) | 34.4 (23%) | 35.5 (27%) | 31.9(23%) |
| T_{max} (hr) | 0.5 (0.5-4.0) | 4.0 (2.0-6.0) | 2.5 (1.0-6.0) | 3.0 (2.0-4.0) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 3.7 (13%) | 5.6 (60%) | 5.3 (51%) | 6.0 (46%) |
| C_{max} 비율 (%) | 100% | 92% (82%-104%) | 84% (75%-94%) | 56% (50%-62%) |
| 용량 정규화된 RBA (%) | 100% | 91% (87%-96%) | 97% (92%-101%) | 89% (85%-94%) |

[0477]

[0478] 상기 값들은, T_{max} 에 대한 중앙값 (범위); $t_{1/2}$ 에 대한 산술 평균 (%CV)을 제외하고는, 모두 기하학적 평균 (%V)으로서 기록된 것이다. 상기 비율은 기하학적 평균 비율 (90% 신뢰 구간)로서 나타낸 것이다.

| 단일 용량, 식품 효과 평가 | 22 mg ECS | | 22 mg 매트릭스 (실시에 4) | |
|------------------------|---------------|-----------------|--------------------|-----------------|
| | 급식 (참조용) | 급식 (시험) | 급식 (참조용) | 급식 (시험) |
| C_{max} (ng/ml) | 101 (28%) | 113 (20%) | 89 (29%) | 136 (25%) |
| AUC_{inf} (ng*hr/ml) | 757 (23%) | 732 (21%) | 781 (27%) | 823 (24%) |
| T_{max} (hr) | 4.0 (2.0-6.0) | 4.0 (3.0-6.0) | 2.5 (1.0-6.0) | 3.0 (2.0-6.0) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 5.6 (60%) | 4.9 (31%) | 5.3 (51%) | 4.8 (56%) |
| C_{max} 비율 (%) | 100% | 113% (100-128%) | 100% | 153% (135-174%) |
| RBA (%) | 100% | 100% (95-106%) | 100% | 105% (99-110%) |

[0479]

[0480] 상기 값들은, T_{max} 에 대한 중앙값 (범위); $t_{1/2}$ 에 대한 산술 평균 (%CV)을 제외하고는, 모두 기하학적 평균 (%V)으로서 기록된 것이다. 상기 비율은 기하학적 평균 비율 (90% 신뢰 구간)로서 나타난 것이다.

| 예측 정상-상태 PK | 10 mg IR BID | 22 mg ECS QD | 22 mg 매트릭스 QD (실시에 4) | 22 mg 매트릭스 QD (실시에 12) |
|-------------------------------|--------------------|--------------|-----------------------|------------------------|
| | 금식 (참조용) | 금식 (시험) | 금식 (시험) | 금식 (시험) |
| $C_{max,ss}$ (ng/ml) | 112.7 (30%) | 104.5 (30%) | 92.6 (32%) | 66.2 (27%) |
| $C_{min,ss}$ (ng/ml) | 5.0 (66%) | 3.80 (92%) | 3.31 (89%) | 7.36 (60%) |
| $C_{min,dn,ss}$ (ng/ml/mg) | 0.25 (66%) | 0.17 (92%) | 0.15 (89%) | 0.33 (60%) |
| $C_{min,ss}$ 비율 (%) | 100% | 74% (59-92%) | 64% (51-81%) | 159% (134-190%) |
| $C_{max,ss}/C_{min,ss}$ | 23 | 28 | 28 | 9 |
| 17 ng/ml 초과 의 시간 (hr) | 13.4 (2 x 6.7 hrs) | 13.2 | 14.1 | 17.6 |
| 휴약기 (17 ng/ml 미만의 시간) (hr) | 10.6 | 10.8 | 9.9 | 6.4 |

[0481]

[0482] 상기 파라미터는 기하학적 평균 (%CV)으로서 나타난 것이다. 상기 비율은 기하학적 평균 비율 (90% 신뢰 구간)로서 나타난 것이다.

[0483]

4 내지 5시간 내에 80%의 토파시티닙을 방출 및 용해시키는 22 mg의 토파시티닙을 함유하는 지속 방출 투여 형태는 용량-비례적 약동학적 성능을 제공하고, 금식 상태에서 투여시 요망되는 약동학적 요구를 충족시킨다. 4시간 내에 삼투압에 의해 80%의 토파시티닙을 방출 및 용해시키는 22 mg의 토파시티닙을 함유하는 지속 방출 투여 형태는 금식 및 금식 상태 둘 다에서 투여시 유사한 약동학적 성능을 제공한다. 5시간 내에 매트릭스 확산 및 침식에 의해 80%의 토파시티닙을 방출 및 용해시키는 22 mg의 토파시티닙을 함유하는 지속 방출 투여 형태는 금식 및 금식 상태 둘 다에서 투여시 유사한 C_{max} 성능을 제공하지 않는다.

[0484]

실시에 17. 연구 C

[0485]

22 mg 토파시티닙 지속 방출 정제의 단일 용량에 대한, 11 mg 토파시티닙의 경구용 지속 방출 정제의 단일 용량의 상대적 생체이용률을 연구하였고, 토파시티닙의 하기 중점을 측정하였다: C_{max} , T_{max} , AUC_{inf} , AUC_{last} . 22 mg 지속 방출 정제에 대한 11 mg 지속 방출 정제의 토파시티닙의 용량 정규화된 상대적 생체이용률 (%RBA)에 대하여 추가의 중점을 측정하였다.

[0486]

연구는, 20명의 건강한 남성 대상체에서의 랜덤화된, 개방-라벨, 단일 용량, 2-기간, 2-처리, 2-순서 교차 연구였다 (표 41 참조). 대상체는 투여간 3일의 약효세척 기간을 갖는 토파시티닙의 2개의 상이한 지속 방출 정제를 수용하였다. 지속 방출 정제는 11 또는 22 mg 단일 용량으로서 제공되었다.

[0487]

표 41

| 순서 | 기간 | |
|-----------|----|---|
| | 1 | 2 |
| AB (n=10) | A | B |
| BA (n=10) | B | A |

[0488]

[0489]

A: 압출성 코어 시스템 정제, 11 mg; 상기 실시에 1에서 제조됨.

[0490]

B: 압출성 코어 시스템 정제, 22 mg; 상기 실시에 1에서 제조됨.

[0491]

대상체를 연구 약물 투여 전 8시간 이상 동안 밤새 금식시켰다. 각각의 기간의 제1일 아침에, 모든 대상체는

연구 약물의 단일 경구용 용량을 240 mL의 물과 함께 수용하였다. 대상체에게는 용량 투여 후 4시간에 표준화된 점심 식사가 허용되었다.

[0492] 투여 형태 투여:

[0493] 토파시티닙 22 mg 지속 방출 투여 형태: 상기 실시예 1에서 제조됨.

[0494] 토파시티닙 11 mg 지속 방출 투여 형태: 상기 실시예 1에서 제조됨.

[0495] 모든 연구 기간 동안, 약동학적 분석을 위한 혈장을 제공하기 위해 혈액 샘플을 주기적 시점에 수집하였다. 연구 결과를 표 42에 제공하였다. 표준 인증 분석 방법을 이용하여 PK 샘플을 분석하였다. 고정 효과로서의 순서, 기간 및 처리 및 랜덤 효과로서의 순서 내의 대상체를 갖는 혼합 효과 모델을 이용하여 토파시티닙에 대하여 용량 정규화된 자연 로그 변환된 AUC_{inf} , AUC_{last} 및 C_{max} 를 분석하였다. 모델로부터 조정된 평균 차 (시험-참조용)의 추정치 및 상응하는 90% 신뢰 구간을 얻었다. 조정된 평균 차 및 차에 대한 90% 신뢰 구간을 지수화하여 조정된 기하학적 평균의 비율 (시험/참조용)의 추정치 및 비율에 대한 90% 신뢰 구간을 얻었다. 22 mg 지속 방출 제제는 참조용 처리였고, 11 mg 지속 방출 제제는 시험 처리였다.

[0496] 토파시티닙의 상대적 생체이용률을, AUC_{inf} 에 대하여 시험 및 참조용에 대한 용량-정규화된 조정된 기하학적 평균의 비율로서 추정하였다.

[0497] PK 파라미터 AUC_{inf} , AUC_{last} , C_{max} , T_{max} , 및 $t_{1/2}$ 을 처리 및 피분석물 (적용가능한 경우)에 의해 기술적으로 요약하였다. AUC_{inf} 및 C_{max} 에 대하여, 개개의 대상체 파라미터를 별도로 각각의 피분석물에 대한 처리 (적용가능한 경우)에 의해 플롯팅하였다. 농도를 PK 샘플링 시간, 처리 및 피분석물 (적용가능한 경우)에 의해 열거하고 요약하였다. 농도-시간 데이터의 개개의 대상체, 평균 및 중앙값 프로파일을 처리 및 피분석물 (적용가능한 경우)에 의해 플롯팅하였다. 요약 통계, 및 샘플링 시간에 의한 평균 및 중앙값 플롯에 대해서는 공칭 PK 샘플링 시간을 사용하였고, 시간에 의한 개개의 대상체 플롯에 대해서는 실제 PK 샘플링 시간을 사용하였다.

[0498] 소프트웨어 패키지 윈놀린 (파르사이트 코포레이션)을 이용하여 중첩 방법을 통해 예측 정상-상태 값을 얻었다. 중첩을 각각의 개체의 약동학적 프로파일에 대해 이용하여 각각의 개체에 대한 정상-상태 약동학적 프로파일을 생성하였다.

[0499] 표 42

| 단일 용량 PK 파라미터 | 11 mg (시험) | 22 mg (참조용) |
|------------------------------|----------------|---------------|
| C_{max} (ng/ml) | 42.2 (32%) | 84.4 (22%) |
| $C_{max,dn}$ (ng/ml/mg) | 3.84 (32%) | 3.84 (22%) |
| AUC_{inf} (ng*hr/ml) | 315.6 (21%) | 645.8 (23%) |
| $AUC_{inf,dn}$ (ng*hr/ml/mg) | 28.7 (21%) | 29.4 (23%) |
| T_{max} (hr) | 3.0 (2.0-4.0) | 3.0 (2.0-4.0) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 6.25 (36%) | 7.3 (46%) |
| $C_{max,dn}$ 비율 (%) | 100% (91-110%) | 100% |
| $AUC_{inf,dn}$ 비율 (%) | 98% (95-101%) | 100% |

[0500] [0501] 상기 값들은, T_{max} 에 대한 중앙값 (범위); $t_{1/2}$ 에 대한 산술 평균 (%CV)을 제외하고는, 모두 기하학적 평균 (%V)으로서 기록된 것이다. 상기 비율은 기하학적 평균 비율 (90% 신뢰 구간)로서 나타난 것이다.

| | | |
|--|------------------|-------------------|
| 예측 정상-상태 PK | 11 mg QD (시험) | 22 mg QD (참조용) |
| C _{max,ss} (ng/ml) | 43.6 (35%) | 87.6 (25%) |
| C _{min,ss} (ng/ml) | 1.7 (53%) | 3.5 (75%) |
| C _{min,dn,ss} (ng/ml/mg) | 0.15 (53%) | 0.16 (75%) |
| C _{min,dn,ss} 비율 (%) | 95% (72-125%) | 100% |
| C _{max,ss} /C _{min,ss} | 26 | 25 |
| 17 ng/ml 초과 시간 (hr) | 6.6 | 11.1 |
| 휴약기 (17 ng/ml 미만의 시간) (hr) | 17.4 | 12.9 |

[0502]

[0503]

상기 파라미터는 기하학적 평균 (%CV)으로서 나타난 것이다. 상기 비율은 기하학적 평균 비율 (90% 신뢰 구간)로서 나타난 것이다.

[0504]

(용해 시험 1에 기초하여) 청구범위에 따른 토파시티닙을 방출 및 용해시키는 11 mg 및 22 mg의 토파시티닙을 함유하는 지속-방출 투여 형태는 용량-비례적 약동학적 성능을 제공하고, 요망되는 약동학적 요구를 충족시킨다.

[0505]

실시예 18 연구 D

[0506]

2개의 5 mg 토파시티닙 즉시 방출 (IR) 정제의 단일 용량에 대한, 11 mg 토파시티닙 지속 방출 정제의 상대적 생체이용률을 연구하였고, 토파시티닙의 하기 종점을 측정하였다: C_{max}, T_{max}, AUC_{inf}, AUC_{last}. IR 제제에 대한 각각의 지속 방출 제제의 토파시티닙의 상대적 생체이용률 (%RBA)에 대하여 추가의 종점을 측정하였다.

[0507]

연구는, 26명의 건강한 대상체에서의 랜덤화된, 개방-라벨, 단일 용량, 2-기간, 2-처리, 2-순서 교차 연구였다 (표 43 참조). 대상체는 투여간 3일의 약효세척 기간을 갖는 토파시티닙 시트레이트의 11 mg 지속 방출 제제 또는 토파시티닙 시트레이트의 2개의 5 mg 즉시 방출 제제를 수용하였다.

[0508]

표 43

| 순서 | 기간 | |
|-----------|----|---|
| | 1 | 2 |
| AB (n=13) | A | B |
| BA (n=13) | B | A |

[0509]

[0510]

A: 압출성 코어 시스템 정제, 11 mg; 하기와 같이 제조됨:

[0511]

표 44

| # | 물질 | 기능 | 조성 (%) | 300 kg 배치 |
|---|-------------|------|--------|--------------|
| 1 | 토파시티닙 시트레이트 | 활성제 | 8.885 | 26.656 |
| 2 | 소르비톨 | 오스마젠 | 76.115 | 228.344 |
| 3 | 히드록시에틸셀룰로스 | 점성화제 | 8.000 | 24.000 |
| 4 | 코포비돈 | 결합제 | 6.000 | 18.000 |
| 5 | 스테아르산마그네슘 | 윤활제 | 1.000 | 3.000 |
| | 코어 정제 총량 | --- | 100% | 300.000 kg |

[0512]

[0513]

소르비톨의 배치량의 1/2, 114.172 킬로그램을 800 L 빈에 첨가하였다. 이어서, 배치량의 코포비돈, 18.000 킬로그램을 800 L 빈에 첨가하였다. 이어서, 배치량의 토파시티닙, 26.656 킬로그램을 800 L 빈에 첨가하였다.

이어서, 배치량의 히드록시셀룰로스, 24.000 킬로그램을 800 L 빈에 첨가하였다. 이어서, 소르비톨의 배치량의 나머지 1/2, 114.172 그램을 800 L 빈에 첨가하였다. 모든 물질을 진공 전달 시스템을 통해 첨가하고, 대략 1400 RPM으로 진행되는 원형 연부 임펠러 및 0.032" 스크린이 장착된 코밀 회전 밀로 통과시켰다. 모든 성분을 빈에서 20분 동안 12 +/- 1 RPM으로 블렌딩하였다.

[0514] 블렌드를 대략 1400 RPM으로 진행되는 원형 연부 임펠러 및 0.032" 스크린이 장착된 코밀 회전 밀로 통과시켰다. 블렌드를 제2의 800 L 빈에서 수집하였다. 빈 내용물을 20분 동안 12 +/- 1 RPM으로 블렌딩하였다.

[0515] 스테아르산마그네슘, 3.000 킬로그램을 850-마이크로미터 메쉬 스크린으로 통과시키고, 이를 빈에 첨가하고, 내용물을 5분 동안 12 +/- 1 RPM으로 블렌딩하였다. 정제를 마네스티 마르크 IV 회전 정제 프레스 상에서 0.2080" x 0.4160" 변형된 타원형 공구를 사용하여, 200 mg +/- 5%의 평균 표적 중량, 4.17 mm +/- 0.05 mm의 평균 표적 두께, 및 11 kP의 표적 경도로 압축시켰다. 정제를 제진기 및 금속 검출기로 통과시켰다.

[0516] 표 45

| 코팅된 200 mgW 정제의 조성 | 코팅 중 % | mg/정제 | 코트 w/w (%) | 배치량 (킬로그램) |
|---------------------------|--------|---------|------------|------------|
| 1. 토파시티닙 시트레이트 정제 코어 | --- | 200 | --- | ----- |
| 2. 셀룰로스 아세테이트 (유형 398-10) | 1.8% | 8.4 | 4.2 | 13.5 |
| 3. 히드록시프로필 셀룰로스 (클루셀 EF) | 1.2% | 5.6 | 2.8 | 9.0 |
| 4. 메탄올 | 19.6% | (91.5) | --- | 147.0 |
| 5. 아세톤 | 77.4% | (361.2) | --- | 580.5 |
| 총 중량 | 100% | 214.0 | 7.0 | 750.0 |

[0517]

[0518] 750-킬로그램 코팅 용액을 하기 단계에 따라 제조하였다. 먼저, 전체 147.0 킬로그램의 메탄올 및 580.5 그램의 아세톤을 250-갤런 용기에 첨가하였다. 13.5 킬로그램의 셀룰로스 아세테이트를 혼합물에 첨가하였다. 9.0 킬로그램의 히드록시프로필 셀룰로스를 혼합물에 첨가하였다. 용기의 내용물을 1시간 동안 혼합하였다. 이 절차로부터 3% 고체 (w/w) 용액이 생성되었다.

[0519] 250 킬로그램의 200 mg 중량 타원형 정제를 8 rpm 및 28°C의 배기 온도를 갖는 1500 CFM의 기류에서 작동하는 벡터 HC-130에서 코팅하였다. 습윤 중량 이득이 7%의 수준에 도달할 때까지 3% 고체 (w/w) 용액을 적용하였다. 이어서, 정제를 코팅 팬으로부터 제거하고, 24시간 동안 45°C에서 건조시켰다.

[0520] 단일 홀 (600 마이크로미터)을 타원형 정제의 밴드 말단에서 천공하였다. 홀은 기계적 수단에 의해 또는 레이저 절제에 의해 천공될 수 있다. 7%의 코팅은 용해 시험 1에 기초하여 50 rpm의 패들, pH 6.8 매질에서 하기 방출을 제공하였다 (표 8):

[0521] 표 46

| 시간 (hr) | 11 mg 정제 용해된 약물 % |
|---------|-------------------|
| 1 | 8 |
| 2.5 | 49 |
| 6 | 89 |

[0522]

[0523] B: 토파시티닙 2 x 5 mg 즉시 방출 정제 (참조용)를 하기와 같이 제조하였다:

[0524] 표 46

[0525] 5 mg 즉시 방출 정제의 조성

| 성분명 | 등급 | 단위 조성 (mg) |
|---------------------------|---------------|------------|
| 1. 토파시티닙 시트레이트 제약 | 제약 | 8.078 |
| 2. 미세결정 셀룰로스 | Ph.Eur/NF/JP | 122.615 |
| 3. 락토스 일수화물 | Ph.Eur/NF/JP | 61.307 |
| 4. 크로스카르멜로스 나트륨 | Ph.Eur/NF/JP | 6.000 |
| 5. 스테아르산마그네슘 | Ph.Eur/NF/JP | 0.500 |
| 6. 스테아르산마그네슘 | Ph.Eur/NF/JP | 1.500 |
| 정제 코어 중량: | | 200.000 |
| 7. 오파드라이 II 화이트 (HPMC 기재) | 제약 | 6.000 |
| 8. 정제수 | Ph.Eur/USP/JP | (34.000) |
| 합계: | | 206.000mg |

[0526]

[0527]

정제를 하기 방법에 따라 제조하였다. 성분 1 내지 4를 조합하고, 블렌드-밀-블렌드 절차를 이용하여 가공하였다. 이어서, 성분 5를 블렌드 내용물에 첨가하고, 블렌딩 절차를 이용하여 조합하였다. 이어서, 윤활 블렌드를 건조 과립화하였다. 이어서, 성분 6을 건조 과립에 첨가하고, 블렌딩 절차를 이용하여 조합하였다. 윤활 과립을 회전 정제 프레스를 사용하여 200 mg 중량 정제로 압축시켰다. 이어서, 정제를, 6 mg의 코팅이 정제에 적용될 때까지 성분 7 및 8을 함유하는 용액을 분무하는 필름 코팅기를 사용하여 코팅하였다.

[0528]

대상체를 연구 약물 투여 전 8시간 이상 동안 밤새 금식시켰다. 각각의 기간의 제1일 아침에, 모든 대상체는 연구 약물의 단일 경구용 용량을 240 mL의 물과 함께 수용하였다. 대상체에게는 용량 투여 후 4시간에 표준화된 점심 식사가 허용되었다.

[0529]

투여 형태 투여:

[0530]

토파시티닙 5 mg 즉시 방출 정제 (참조용): 상기에 기재된 바와 같이 제조됨.

[0531]

토파시티닙 11 mg 지속 방출 투여 형태: 상기에 기재된 바와 같이 제조됨.

[0532]

모든 연구 기간 동안, 약동학적 분석을 위한 혈장을 제공하기 위해 혈액 샘플을 주기적 시점에 수집하였다. 연구 결과를 표 47에 제공하였다. 표준 인증 분석 방법을 이용하여 PK 샘플을 분석하였다. 고정 효과로서의 순서, 기간 및 처리 및 랜덤 효과로서의 순서 내의 대상체를 갖는 혼합 효과 모델을 이용하여 토파시티닙에 대하여 용량 정규화된 자연 로그 변환된 AUC_{inf} , AUC_{last} 및 C_{max} 를 분석하였다. 모델로부터 조정된 평균 차 (시험-참조용)의 추정치 및 상응하는 90% 신뢰 구간을 얻었다. 조정된 평균 차 및 차에 대한 90% 신뢰 구간을 지수화하여 조정된 기하학적 평균의 비율 (시험/참조용)의 추정치 및 비율에 대한 90% 신뢰 구간을 얻었다. 2 x 5 mg 즉시 방출 제제는 참조용 처리였고, 11 mg 지속 방출 제제는 시험 처리였다.

[0533]

토파시티닙의 상대적 생체이용률을, AUC_{inf} 에 대하여 시험 및 참조용에 대한 기하학적 평균의 비율로서 추정하였다.

[0534]

PK 파라미터 AUC_{inf} , AUC_{last} , C_{max} , T_{max} , 및 $t_{1/2}$ 을 처리 및 피분석물 (적용가능한 경우)에 의해 기술적으로 요약하였다. AUC_{inf} 및 C_{max} 에 대하여, 개개의 대상체 파라미터를 별도로 각각의 피분석물에 대한 처리 (적용가능한 경우)에 의해 플롯팅하였다. 농도를 PK 샘플링 시간, 처리 및 피분석물 (적용가능한 경우)에 의해 열거하고 요약하였다. 농도-시간 데이터의 개개의 대상체, 평균 및 중앙값 프로파일을 처리 및 피분석물 (적용가능한 경우)에 의해 플롯팅하였다. 요약 통계, 및 샘플링 시간에 의한 평균 및 중앙값 플롯에 대해서는 공칭 PK 샘플링 시간을 사용하였고, 시간에 의한 개개의 대상체 플롯에 대해서는 실제 PK 샘플링 시간을 사용하였다.

[0535]

소프트웨어 패키지 윈놀린 (파르사이트 코퍼레이션)을 이용하여 중첩 방법을 통해 예측 정상-상태 값을 얻었다.

중첩을 각각의 개체의 약동학적 프로파일에 대해 이용하여 각각의 개체에 대한 정상-상태 약동학적 프로파일을 생성하였다.

[0536] 표 47

| 단일 용량 PK 파라미터 | 11 mg 조절 방출 (시험) | 2 x 5 mg 즉시 방출 (참조용) |
|------------------------------|---------------------|-------------------------|
| C_{max} (ng/ml) | 40.8 (29%) | 88.2 (29%) |
| $C_{max,dn}$ (ng/ml/mg) | 3.70 (29%) | 8.82 (29%) |
| AUC_{inf} (ng*hr/ml) | 297.5 (23%) | 286.3 (20%) |
| $AUC_{inf,dn}$ (ng*hr/ml/mg) | 27.0 (23%) | 28.6 (20%) |
| T_{max} (hr) | 3.54 (3.00-6.00) | 0.50 (0.50-2.00) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 5.705 (41%) | 3.413 (18%) |
| $C_{max(adi)}$ 비율 (%) | 92% (85-100%) | 100% |
| AUC_{inf} 비율 (%) | 104% (100%-107%) | 100% |

[0537]

[0538] 상기 값들은, T_{max} 에 대한 중앙값 (범위); $t_{1/2}$ 에 대한 산술 평균 (%CV)을 제외하고는, 모두 기하학적 평균 (%V)으로서 기록된 것이다. 상기 비율은 기하학적 평균 비율 (90% 신뢰 구간)로서 나타난 것이다.

| 예측 정상-상태 PK | 11 mg 조절 방출 QD (시험) | 2 x 5 mg 즉시 방출 BID (참조용) |
|----------------------------|------------------------|-----------------------------|
| $C_{max,ss}$ (ng/ml) | 41.6 (31%) | 45.0 (28%) |
| $C_{min,ss}$ (ng/ml) | 1.3 (60%) | 1.5 (53%) |
| $C_{min,dn,ss}$ (ng/ml/mg) | 0.12 (60%) | 0.15 (53%) |
| $C_{min,dn,ss}$ 비율 (%) | 88% (73%-106%) | 100% |
| $C_{max,ss}/C_{min,ss}$ | 32 | 30 |
| 17 ng/ml 초과 시간 (hr) | 6.3 | 5.6 |
| 휴약기 (17 ng/ml 미만의 시간) (hr) | 17.7 | 18.4 |

[0539]

[0540] 상기 파라미터는 기하학적 평균 (%CV)으로서 나타난 것이다. 상기 비율은 기하학적 평균 비율 (90% 신뢰 구간)로서 나타난 것이다.

[0541] 4 내지 5시간 내에 80%의 토파시티닙을 방출 및 용해시키는 11 mg의 토파시티닙을 함유하는 지속-방출 투여 형태는 10 mg의 토파시티닙을 함유하는 즉시 방출 투여 형태와 유사한 약동학적 성능을 제공하고, 금식 상태에서 투여시 요망되는 약동학적 요구를 충족시킨다.