



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0086063
(43) 공개일자 2017년07월25일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/225 (2006.01)
 A61K 9/24 (2006.01) A61K 9/28 (2006.01)
 A61K 9/50 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 A61K 9/1676 (2013.01)
 A61K 31/225 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2017-7015943
 (22) 출원일자(국제) 2015년11월19일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2017년06월12일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2015/061456
 (87) 국제공개번호 WO 2016/081676
 국제공개일자 2016년05월26일
 (30) 우선권주장
 62/081,889 2014년11월19일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 바이오젠 엠에이 인코포레이티드
 미국 02142 매사추세츠주 캄브리지 비니 스트리트 225</p> <p>(72) 발명자
 카키, 샤이암, 비.
 미국 08844 뉴저지주 헬스버러 토드 스트리트 9
 자와네, 피터
 미국 02445 매사추세츠주 브록클린 로버츠 스트리트 14 유닛 1
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 양영준, 김영</p> |
|---|---|

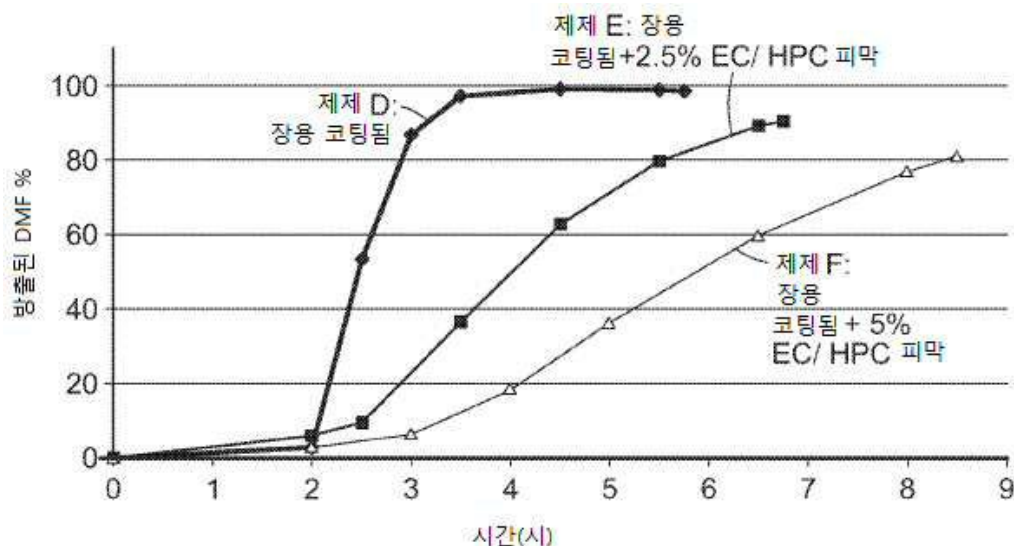
전체 청구항 수 : 총 374 항

(54) 발명의 명칭 **디메틸 푸마르산염을 포함하는 제약학적 비드 제제**

(57) 요약

본 발명은 디메틸 푸마르산염의 신규한 제약학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 제약학적 조성물은 비드의 형태이고 다음을 포함한다: (i) 비활성 코어; (ii) 비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염을 포함하고; 그리고 (iii) 첫 번째 층을 둘러싸는 장용 코팅. 코어 및 코어를 둘러싸는 장용 코팅을 포함하는 비드의 형태에서 제약학적 조성물이 또한 제공되고, 여기서 코어는 디메틸 푸마르산염을 포함한다. 다발성 경화증을 치료하기 위해 본 발명의 제약학적 조성물을 이용하는 방법이 또한 포함된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/209 (2013.01)

A61K 9/2846 (2013.01)

A61K 9/2886 (2013.01)

A61K 9/5078 (2013.01)

(72) 발명자

령, 척-유이

미국 01720 매사추세츠주 액튼 프레스콧 로드 16

바슈데반, 칼리안

미국 02140 매사추세츠주 캄브릿지 월튼 스트리트
205 3엘

린, 이청

미국 02421 매사추세츠주 렉싱턴 배스킨 로드 60

쉬, 진

미국 02452 매사추세츠주 월섬 리지 레인 107 #5

트레멘토치, 안드레아

미국 01770 매사추세츠주 셔번 올드필드 드라이브
58

명세서

청구범위

청구항 1

다음을 포함하는 비드의 형태에서 제약학적 조성물:

비활성 코어;

비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염을 포함하고; 그리고
첫 번째 층을 둘러싸는 장용 코팅.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 비활성 코어는 전분, 텍스트로스, 수크로오스, 락토오스, 말토오스 및 미정질 셀룰로오스로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 비활성 물질을 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 3

청구항 2에 있어서, 비활성 코어는 락토오스를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 4

청구항 2에 있어서, 비활성 코어는 수크로오스를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 5

청구항 2에 있어서, 비활성 코어는 전분을 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 6

청구항 1 내지 5 중에서 어느 한 항에 있어서, 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 10%-60%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 7

청구항 6에 있어서, 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20%-40%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 8

청구항 6에 있어서, 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20%-30%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 9

청구항 6에 있어서, 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20%-24%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 10

청구항 1 내지 9 중에서 어느 한 항에 있어서, 비활성 코어는 200-850 μm 의 직경을 갖는 구체인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 11

청구항 10에 있어서, 구체는 250-350 μm , 500-600 μm 또는 700-850 μm 의 직경을 갖는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 12

청구항 10에 있어서, 구체는 350 μm , 550 μm 또는 750 μm 의 직경을 갖는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 13

청구항 1 내지 12 중에서 어느 한 항에 있어서, 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 40%-80%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 14

청구항 13에 있어서, 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 50%-75%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 15

청구항 13에 있어서, 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 65%-75%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 16

청구항 13에 있어서, 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 68%-72%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 17

청구항 13에 있어서, 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 72-76%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 18

청구항 1 내지 17 중에서 어느 한 항에 있어서, 첫 번째 층은 결합제를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 19

청구항 18에 있어서, 결합제는 아카시아, 한천, 알긴산, 아미노 메타크릴레이트 공중합체, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체 분산액, 탄산칼슘, 젖산칼슘, 카보머 공중합체, 카보머 동중합체, 카보머 혼성중합체, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 미정질 셀룰로오스, 규화 미정질 셀룰로오스, 수소첨가된 야자유, 코포비돈, 옥수수 시럽, 옥수수 시럽 고체, 텍스트레이트, 텍스트린, 에틸 아크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트 공중합체 분산액, 에틸셀룰로오스, 에틸렌 글리콜 및 비닐 알코올 그래프트 공중합체, 젤라틴, 액체 포도당, 글리세릴 베헤네이트, 구아 검, 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 저치환도 히드록시프로필 셀룰로오스, 하이프로멜로스, 하이프로멜로스 아세트산염, 숙신산염, 이눌린, 알파-락트알부민, 일수화물 락토오스, 말토덱스트린, 말토오스, 메타크릴산 공중합체, 메타크릴산 공중합체 분산액, 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트 공중합체 분산액, 메틸셀룰로오스, 수소첨가된 팜유, 폴리카보필, 수소첨가된 폴리텍스트로스, 폴리에틸렌 산화물, 폴리비닐 아세트산염, 포비돈, 폴루란, 알긴산나트륨, 전호화된 전분, 전호화된 변형된 전분, 옥수수 전분, 히드록시프로필 옥수수 전분, 전호화된 히드록시프로필 옥수수 전분, 완두콩 전분, 히드록시프로필 완두콩 전분, 전호화된 히드록시프로필 완두콩 전분, 감자 전분, 히드록시프로필 감자 전분, 전호화된 히드록시프로필 감자 전분, 타피오카 전분, 밀 전분, 수소첨가된 전분 가수분해물, 수크로오스, 해바라기 오일, 시럽, 트레할로스, 수소첨가된 식물성 오일, 비타민 E 폴리에틸렌 글리콜 숙신산염, 제인, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC), 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시 메틸 셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴리비닐 알코올, 폴리메타크릴레이트, 전분 페이스트, 나트륨 전분, 트래거캔스, 젤라틴, 알긴산염, 알긴산나트륨, 알긴산, 셀룰로오스, 칸텔리아 왁스, 카르누바 왁스, 코폴리비돈, 그리고 락토오스 함유물로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 20

청구항 19에 있어서, 결합제는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC)인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 21

청구항 18 내지 20 중에서 어느 한 항에 있어서, 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1%-25%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 22

청구항 21에 있어서, 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1%-20%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 23

청구항 21에 있어서, 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5%-15%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 24

청구항 21에 있어서, 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5%-10%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 25

청구항 21에 있어서, 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 7%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 26

청구항 1 내지 25 중에서 어느 한 항에 있어서, 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체, 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트의 공중합체, 하이프로멜로스 프탈산염 (HPMCP), 셀룰로오스 아세트산염 프탈산염으로 구성된 군에서 선택되는 부형제를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 27

청구항 26에 있어서, 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 28

청구항 27에 있어서, 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 0.8:1 내지 1.2:1인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 29

청구항 28에 있어서, 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1 (유드라겟 L100)인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 30

청구항 1 내지 29 중에서 어느 한 항에 있어서, 장용 코팅은 가소제를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 31

청구항 30에 있어서, 가소제는 아세틸트리부틸 구연산염, 아세틸트리에틸 구연산염, 벤질 벤조산염, 피마자유, 클로로부탄올, 디아세틸화된 모노글리세리드, 디부틸 세바케이트, 디에틸 프탈산염, 글리세린, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 프로필렌 글리콜, 폴루란, 소르비톨, 소르비톨 소르비탄 용액, 트리아세틴, 트리부틸 구연산염, 트리에틸 구연산염 및 비타민 E로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 32

청구항 31에 있어서, 가소제는 트리에틸 구연산염인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 33

청구항 32에 있어서, 트리에틸 구연산염 대 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체의 중량 비율은 1:1 내지 1:20인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 34

청구항 33에 있어서, 트리에틸 구연산염 대 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체의 중량 비율은 1:5 인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 35

청구항 1 내지 34 중에서 어느 한 항에 있어서, 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1-20%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 36

청구항 35에 있어서, 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-15%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 37

청구항 35에 있어서, 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 10-15%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 38

청구항 35에 있어서, 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11-13%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 39

청구항 35에 있어서, 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 12%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 40

청구항 1 내지 39 중에서 어느 한 항에 있어서, 장용 코팅을 둘러싸는 기능적 코팅을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 41

청구항 40에 있어서, 기능적 코팅은 하나 또는 그 이상의 수불용성 중합체 및 하나 또는 그 이상의 수용성 중합체의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 42

청구항 40에 있어서, 기능적 코팅은 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 폴리에틸렌 산화물 (PEO), 글리세릴 모노스테아레이트, 히드록실 프로필 메틸 셀룰로오스 (HPMC), 솔루플러스, 폴리비닐 알코올 (PVA), 폴리비닐 알코올 (PVA), 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 아세트산염 숙신산염 (HPMCAS), 에틸렌 비닐 아세트산염 (EVA), 메타크릴레이트 (Eudragit™), 셀룰로오스 아세트산염 부티르산염 (CAB), 셀룰로오스 아세트산염 프탈산염 (CAP), 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리(비닐 아세트산염) (PVAc), 폴리락티드 (PLA), 폴리글리콜리드 (PGA), PLA/PGA 및 폴리카프로락톤 (PCL)의 공중합체, 폴리비닐피롤리돈-코-비닐 아세트산염 (콜리돈 VA-64), 폴리우레탄, 폴리(젯산), 폴리(글리콜산), 폴리(무수물-이미드), 폴리(무수물-에스테르), 폴리(이미노카보네이트), 폴리(포스파젠), 폴리(포스포에스테르), 에틸셀룰로오스 (EC), 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC), 알긴산, 카보머 공중합체, 카보머 동종중합체, 카보머 혼성중합체, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 카라기닌, 셀라부레이트, 에틸셀룰로오스 수성 분산액, 에틸셀룰로오스 분산액 유형 B, 글리세릴 모노올리레이트, 구아 검, 히드록시프로필 베타덱스, 폴리비

닐 아세트산염 분산액, 셀락, 알긴산나트륨, 전호화된 전분, 전호화된 변형된 전분 및 크산탄 겜으로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 부형제를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 43

청구항 40에 있어서, 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 44

청구항 43에 있어서, 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF KluCEL® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 45

청구항 43 또는 44에 있어서, 에틸셀룰로오스 대 히드록시프로필 셀룰로오스의 중량 비율은 90:10 및 10:90 사이인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 46

청구항 45에 있어서, 에틸셀룰로오스 대 히드록시프로필 셀룰로오스의 중량 비율은 80:20 및 20:80 사이인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 47

청구항 45에 있어서, 에틸셀룰로오스 대 히드록시프로필 셀룰로오스의 중량 비율은 80:20 및 50:50 사이인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 48

청구항 45에 있어서, 에틸셀룰로오스 대 히드록시프로필 셀룰로오스의 중량 비율은 75:25 및 60:40 사이인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 49

청구항 45에 있어서, 에틸셀룰로오스 대 히드록시프로필 셀룰로오스의 중량 비율은 70:30인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 50

청구항 45에 있어서, 에틸셀룰로오스 대 히드록시프로필 셀룰로오스의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 51

청구항 45에 있어서, 에틸셀룰로오스 대 히드록시프로필 셀룰로오스의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 52

청구항 40에 있어서, 기능적 코팅은 Eudragit® RS (폴리(에틸 아크릴레이트-코-메틸 메타크릴레이트-코-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1:2:0.1) 및 Eudragit® RL (폴리(에틸 아크릴레이트-코-메틸 메타크릴레이트-코-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1:2:0.2)의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 53

청구항 52에 있어서, Eudragit[®] RS 대 Eudragit[®] RL의 중량 비율은 95:5 내지 5:95인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 54

청구항 52에 있어서, Eudragit[®] RS 대 Eudragit[®] RL의 중량 비율은 90:10 내지 50:50인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 55

청구항 52에 있어서, Eudragit[®] RS 대 Eudragit[®] RL의 중량 비율은 90:10 내지 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 56

청구항 52에 있어서, Eudragit[®] RS 대 Eudragit[®] RL의 중량 비율은 85:15 내지 70:30인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 57

청구항 52에 있어서, Eudragit[®] RS 대 Eudragit[®] RL의 중량 비율은 75:25인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 58

청구항 52에 있어서, Eudragit[®] RS 대 Eudragit[®] RL의 중량 비율은 80:20인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 59

청구항 40 내지 58 중에서 어느 한 항에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1-30%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 60

청구항 59에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1-20%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 61

청구항 59에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 4-12%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 62

청구항 59에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1-10%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 63

청구항 59에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 10-15%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 64

청구항 59에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 2.0-3.0%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 65

청구항 59에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 2.5%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 66

청구항 59에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 4.5-5.5%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 67

청구항 59에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5.0%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 68

청구항 59에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 4.0-5.0%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 69

청구항 59에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 4.5%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 70

청구항 59에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5.0-6.0%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 71

청구항 59에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5.5%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 72

청구항 59에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11.5-12.5%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 73

청구항 59에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 12%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 74

다음을 포함하는 비드의 형태에서 제약학적 조성물:

비활성 코어;

비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염 및 결합제를 포함하고, 그리고 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 68%-72%이고, 그리고 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-10%이고;

첫 번째 층을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11-13%이고; 그리고

장용 코팅을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 2.0%-3.0%이고,

여기서 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-24%이다.

청구항 75

청구항 74에 있어서, 비활성 코어는 수크로오스 또는 전분을 포함하고; 결합제는 HPMC이고; 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 76

청구항 75에 있어서, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 77

청구항 74에 있어서, 비활성 코어는 수크로오스 또는 전분을 포함하고; 결합제는 HPMC이고; 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 78

청구항 77에 있어서, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 79

다음에 포함하는 비드의 형태에서 제약학적 조성물:

비활성 코어;

비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염 및 결합제를 포함하고, 그리고 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 68%-72%이고, 그리고 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-10%이고;

첫 번째 층을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11-13%이고; 그리고

장용 코팅을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 4.5%-5.5%이고,

여기서 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-24%이다.

청구항 80

청구항 79에 있어서, 비활성 코어는 수크로오스 또는 전분을 포함하고; 결합제는 HPMC이고; 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함

하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 81

청구항 80에 있어서, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 82

청구항 79에 있어서, 비활성 코어는 수크로오스 또는 전분을 포함하고; 결합체는 HPMC이고; 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 83

청구항 82에 있어서, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 84

다음을 포함하는 비드의 형태에서 제약학적 조성물:

비활성 코어;

비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염 및 결합체를 포함하고, 그리고 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 68%-72%이고, 그리고 결합체의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-10%이고;

첫 번째 층을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11-13%이고; 그리고

장용 코팅을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5.0%-6.0%이고,

여기서 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-24%이다.

청구항 85

청구항 84에 있어서, 비활성 코어는 수크로오스 또는 전분을 포함하고; 결합체는 HPMC이고; 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 86

청구항 85에 있어서, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 87

청구항 84에 있어서, 비활성 코어는 수크로오스 또는 전분을 포함하고; 결합제는 HPMC이고; 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 88

청구항 87에 있어서, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 89

다음에 포함하는 비드의 형태에서 제약학적 조성물:

비활성 코어;

비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염 및 결합제를 포함하고, 그리고 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 68%-72%이고, 그리고 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-10%이고;

첫 번째 층을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11-13%이고; 그리고

장용 코팅을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11.5%-12.5%이고,

여기서 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-24%이다.

청구항 90

청구항 89에 있어서, 비활성 코어는 수크로오스 또는 전분을 포함하고; 결합제는 HPMC이고; 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 91

청구항 90에 있어서, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel®

(물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 92

청구항 89에 있어서, 비활성 코어는 수크로오스 또는 전분을 포함하고; 결합제는 HPMC이고; 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 93

청구항 92에 있어서, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 94

다음에 포함하는 비드의 형태에서 제약학적 조성물:

비활성 코어;

비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염 및 결합제를 포함하고, 그리고 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 72%-76%이고, 그리고 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-10%이고;

첫 번째 층을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11-13%이고; 그리고

장용 코팅을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 4.0%-5.0%이고,

여기서 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-24%이다.

청구항 95

청구항 94에 있어서, 비활성 코어는 수크로오스 또는 전분을 포함하고; 결합제는 HPMC이고; 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 96

청구항 95에 있어서, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 97

청구항 96에 있어서, 비활성 코어는 수크로오스 또는 전분을 포함하고; 결합체는 HPMC이고; 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 98

청구항 97에 있어서, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 99

다음에 포함하는 비드의 형태에서 제약학적 조성물:

디메틸 푸마르산염을 포함하는 코어; 그리고

코어를 둘러싸는 장용 코팅.

청구항 100

청구항 99에 있어서, 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 40%-80%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 101

청구항 100에 있어서, 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 60%-80%, 60-70% 또는 70-80%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 102

청구항 101에 있어서, 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 65%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 103

청구항 101에 있어서, 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 75%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 104

청구항 99 내지 103 중에서 어느 한 항에 있어서, 코어는 결합체를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 105

청구항 104에 있어서, 결합체는 아카시아, 한천, 알긴산, 아미노 메타크릴레이트 공중합체, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체 분산액, 탄산칼슘, 젖산칼슘, 카보머 공중합체, 카보머 동중중합체, 카보머 혼성중합체, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 미정질 셀룰로오스, 규화 미정질 셀룰로오스, 수소첨가된 야자유, 코포비돈, 옥수수 시럽, 옥수수 시럽 고체, 텍스트레이트, 텍스트린, 에틸 아크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트 공중합체 분산액, 에틸셀룰로오스, 에틸렌 글리콜 및 비닐 알코올 그래프트 공중합체, 젤라틴, 액체 포도당, 글리세릴 베헤네이트, 구아 검, 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 저

치환도 히드록시프로필 셀룰로오스, 하이프로멜로스, 하이프로멜로스 아세트산염 숙신산염, 이눌린, 알파-락트 알부민, 일수화물 락토오스, 말토덱스트린, 말토오스, 메타크릴산 공중합체, 메타크릴산 공중합체 분산액, 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트 공중합체 분산액, 메틸셀룰로오스, 수소첨가된 팜유, 폴리카보필, 수소첨가된 폴리덱스트로스, 폴리에틸렌 산화물, 폴리비닐 아세트산염, 포비돈, 폴루란, 알긴산나트륨, 전호화된 전분, 전호화된 변형된 전분, 옥수수 전분, 히드록시프로필 옥수수 전분, 전호화된 히드록시프로필 옥수수 전분, 완두콩 전분, 히드록시프로필 완두콩 전분, 전호화된 히드록시프로필 완두콩 전분, 감자 전분, 히드록시프로필 감자 전분, 전호화된 히드록시프로필 감자 전분, 타피오카 전분, 밀 전분, 수소첨가된 전분 가수분해물, 수크로오스, 해바라기 오일, 시럽, 트레할로스, 수소첨가된 식물성 오일, 비타민 E 폴리에틸렌 글리콜 숙신산염, 제인, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC), 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시 메틸 셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴리비닐 알코올, 폴리메타크릴레이트, 전분 페이스트, 나트륨 전분, 트래거캔스, 젤라틴, 알긴산염, 알긴산나트륨, 알긴산, 셀룰로오스, 칸텔리아 왁스, 카르누바 왁스, 코폴리비돈, 그리고 락토오스 함유물로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 106

청구항 105에 있어서, 결합체는 미정질 셀룰로오스 또는 전분인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 107

청구항 105 또는 106에 있어서, 결합체의 중량 백분율은 코어의 중량의 1-50%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 108

청구항 105 또는 106에 있어서, 결합체의 중량 백분율은 코어의 중량의 15-35%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 109

청구항 99 내지 108 중에서 어느 한 항에 있어서, 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체, 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트의 공중합체, 하이프로멜로스 프탈산염 (HPMCP) 및 셀룰로오스 아세트산염 프탈산염으로 구성된 군에서 선택되는 부형제를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 110

청구항 109에 있어서, 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 111

청구항 110에 있어서, 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 0.8:1 내지 1.2:1인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 112

청구항 110에 있어서, 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1 (유드라짓 L100)인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 113

청구항 99 내지 112 중에서 어느 한 항에 있어서, 장용 코팅은 가소제를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 114

청구항 113에 있어서, 가소제는 트리에틸 구연산염인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 115

청구항 114에 있어서, 트리에틸 구연산염 대 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체의 중량 비율은 1:1

내지 1:20인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 116

청구항 114에 있어서, 트리에틸 구연산염 대 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체의 중량 비율은 1:5인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 117

청구항 99 내지 116 중에서 어느 한 항에 있어서, 장용 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 1-20%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 118

청구항 117에 있어서, 장용 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 5-15%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 119

청구항 117에 있어서, 장용 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 10-15%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 120

청구항 117에 있어서, 장용 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 11-13%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 121

청구항 117에 있어서, 장용 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 12%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 122

청구항 99 내지 121 중에서 어느 한 항에 있어서, 장용 코팅을 둘러싸는 기능적 코팅을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 123

청구항 122에 있어서, 기능적 코팅은 하나 또는 그 이상의 수불용성 중합체 및 하나 또는 그 이상의 수용성 중합체의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 124

청구항 122에 있어서, 기능적 코팅은 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 폴리에틸렌 산화물 (PEO), 글리세릴 모노스테아레이트, 히드록실 프로필 메틸 셀룰로오스 (HPMC), 솔루플러스, 폴리비닐 알코올 (PVA), 폴리비닐 알코올 (PVA), 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 아세트산염 숙신산염 (HPMCAS), 에틸렌 비닐 아세트산염 (EVA), 메타크릴레이트 (Eudragit™), 셀룰로오스 아세트산염 부티르산염 (CAB), 셀룰로오스 아세트산염 프탈산염 (CAP), 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리(비닐 아세트산염) (PVAc), 폴리락타이드 (PLA), 폴리글리콜리드 (PGA), PLA/PGA 및 폴리 카프로락톤 (PCL)의 공중합체, 폴리비닐피롤리돈-코-비닐 아세트산염 (콜리돈 VA-64), 폴리우레탄, 폴리(젯산), 폴리(글리콜산), 폴리(무수물-이미드), 폴리(무수물-에스테르), 폴리(이미노카보네이트), 폴리(포스파젠), 폴리(포스포에스테르), 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 부형제를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 125

청구항 122에 있어서, 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 126

청구항 125에 있어서, 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 127

청구항 125 또는 126에 있어서, 에틸셀룰로오스 대 히드록시프로필 셀룰로오스의 중량 비율은 90:10 및 10:90 사이인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 128

청구항 127에 있어서, 에틸셀룰로오스 대 히드록시프로필 셀룰로오스의 중량 비율은 80:20 및 20:80 사이인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 129

청구항 127에 있어서, 에틸셀룰로오스 대 히드록시프로필 셀룰로오스의 중량 비율은 80:20 및 50:50 사이인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 130

청구항 127에 있어서, 에틸셀룰로오스 대 히드록시프로필 셀룰로오스의 중량 비율은 75:25 및 60:40 사이인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 131

청구항 127에 있어서, 에틸셀룰로오스 대 히드록시프로필 셀룰로오스의 중량 비율은 70:30인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 132

청구항 127에 있어서, 에틸셀룰로오스 대 히드록시프로필 셀룰로오스의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 133

청구항 127에 있어서, 에틸셀룰로오스 대 히드록시프로필 셀룰로오스의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 134

청구항 122에 있어서, 기능적 코팅은 Eudragit® RS (폴리(에틸 아크릴레이트-코-메틸 메타크릴레이트-코-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1:2:0.1) 및 Eudragit® RL (폴리(에틸 아크릴레이트-코-메틸 메타크릴레이트-코-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1:2:0.2)의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 135

청구항 134에 있어서, Eudragit® RS 대 Eudragit® RL의 중량 비율은 95:5 내지 5:95인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 136

청구항 134에 있어서, Eudragit® RS 대 Eudragit® RL의 중량 비율은 90:10 내지 50:50인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 137

청구항 134에 있어서, Eudragit[®] RS 대 Eudragit[®] RL의 중량 비율은 90:10 내지 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 138

청구항 134에 있어서, Eudragit[®] RS 대 Eudragit[®] RL의 중량 비율은 85:15 내지 70:30인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 139

청구항 134에 있어서, Eudragit[®] RS 대 Eudragit[®] RL의 중량 비율은 75:25인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 140

청구항 134에 있어서, Eudragit[®] RS 대 Eudragit[®] RL의 중량 비율은 80:20인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 141

청구항 134 내지 140 중에서 어느 한 항에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 1-30%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 142

청구항 141에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 1-20%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 143

청구항 141에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 4-12%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 144

청구항 141에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 1-10%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 145

청구항 141에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 10-15%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 146

청구항 141에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 2.0-3.0%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 147

청구항 141에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 2.5%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 148

청구항 141에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 4.5-5.5%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 149

청구항 141에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 5.0%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 150

청구항 141에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 5.0-6.0%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 151

청구항 141에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 5.5%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 152

청구항 141에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 11.5-12.5%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 153

청구항 141에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 12%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 154

청구항 141에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 4.0-5.0%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 155

청구항 141에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 4.5%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 156

다음을 포함하는 비드의 형태에서 제약학적 조성물:

활성 물질을 포함하는 코어, 여기서 활성 물질은 디메틸 푸마르산염이고;

코어를 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 11%-13%이고; 그리고

장용 코팅을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 2.0%-3.0%이고,

여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 60%-80%이다.

청구항 157

청구항 156에 있어서, 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 158

청구항 157에 있어서, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼

합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 159

청구항 156에 있어서, 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 160

청구항 159에 있어서, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 161

다음에 포함하는 비드의 형태에서 제약학적 조성물:

활성 물질을 포함하는 코어, 여기서 활성 물질은 디메틸 푸마르산염이고;

코어를 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 11%-13%이고; 그리고

장용 코팅을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 4.5%-5.5%이고,

여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 60%-80%이다.

청구항 162

청구항 161에 있어서, 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 163

청구항 162에 있어서, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 164

청구항 161에 있어서, 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 165

청구항 164에 있어서, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의

공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 166

다음을 포함하는 비드의 형태에서 제약학적 조성물:

활성 물질을 포함하는 코어, 여기서 활성 물질은 디메틸 푸마르산염이고;

코어를 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 11%-13%이고; 그리고

장용 코팅을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 5.0%-6.0%이고,

여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 60%-80%이다.

청구항 167

청구항 166에 있어서, 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 168

청구항 167에 있어서, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 169

청구항 166에 있어서, 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 170

청구항 169에 있어서, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 171

다음을 포함하는 비드의 형태에서 제약학적 조성물:

활성 물질을 포함하는 코어, 여기서 활성 물질은 디메틸 푸마르산염이고;

코어를 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 11%-13%이고; 그리고 장용 코팅을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 11.5%-12.5%이고, 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 60%-80%이다.

청구항 172

청구항 171에 있어서, 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 173

청구항 172에 있어서, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 174

청구항 171에 있어서, 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 175

청구항 174에 있어서, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 176

청구항 99 내지 175 중에서 어느 한 항에 있어서, 코어의 직경은 0.5 mm 내지 2.0 mm의 범위 안에 있는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 177

청구항 176에 있어서, 직경은 0.6 mm 내지 2.0 mm의 범위 안에 있는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 178

청구항 176에 있어서, 직경은 0.5 mm 내지 1.5 mm의 범위 안에 있는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 179

청구항 40 내지 98 및 122 내지 178 중에서 어느 한 항에 있어서, 기능적 코팅을 둘러싸는 두 번째 장용 코팅을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 180

청구항 179에 있어서, 두 번째 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체, 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트의 공중합체, 하이프로멜로스 프탈산염 (HPMCP), 셀룰로오스 아세탄산염 프탈산염으로 구성된 군에서 선택되는 부형제를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 181

청구항 179에 있어서, 두 번째 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 182

청구항 181에 있어서, 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 0.8:1 내지 1.2:1인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 183

청구항 182에 있어서, 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1 (유드라짓 L100)인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 184

청구항 179 내지 183 중에서 어느 한 항에 있어서, 두 번째 장용 코팅은 가소제를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 185

청구항 184에 있어서, 가소제는 아세틸트리부틸 구연산염, 아세틸트리에틸 구연산염, 벤질 벤조산염, 피마자유, 클로로부탄올, 디아세틸화된 모노글리세리드, 디부틸 세바케이트, 디에틸 프탈산염, 글리세린, 만니톨, 폴리메틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 프로필렌 글리콜, 폴루란, 소르비톨, 소르비톨 소르비탄 용액, 트리아세틴, 트리부틸 구연산염, 트리에틸 구연산염 및 비타민 E로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 186

청구항 185에 있어서, 가소제는 트리에틸 구연산염인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 187

청구항 186에 있어서, 트리에틸 구연산염 대 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체의 중량 비율은 1:1 내지 1:20인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 188

청구항 187에 있어서, 트리에틸 구연산염 대 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체의 중량 비율은 1:5인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 189

청구항 179 내지 188 중에서 어느 한 항에 있어서, 두 번째 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1-20%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 190

청구항 189에 있어서, 두 번째 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-15%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 191

청구항 189에 있어서, 두 번째 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 10-15%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 192

청구항 189에 있어서, 두 번째 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11-13%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 193

청구항 189에 있어서, 두 번째 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 12%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 194

다음을 포함하는 비드의 형태에서 제약학적 조성물:

비활성 코어;

비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염을 포함하고;

첫 번째 층을 둘러싸는 기능적 코팅; 그리고

기능적 코팅을 둘러싸는 장용 코팅.

청구항 195

청구항 194에 있어서, 비활성 코어는 전분, 텍스트로스, 수크로오스, 락토오스, 말토오스 및 미정질 셀룰로오스로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 비활성 물질을 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 196

청구항 195에 있어서, 비활성 코어는 락토오스를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 197

청구항 195에 있어서, 비활성 코어는 수크로오스를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 198

청구항 195에 있어서, 비활성 코어는 전분을 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 199

청구항 194 내지 198 중에서 어느 한 항에 있어서, 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 10%-60%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 200

청구항 199에 있어서, 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20%-40%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 201

청구항 199에 있어서, 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20%-30%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 202

청구항 199에 있어서, 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20%-24%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 203

청구항 194 내지 202 중에서 어느 한 항에 있어서, 비활성 코어는 200-850 μm 의 직경을 갖는 구체인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 204

청구항 203에 있어서, 구체는 250-350 μm , 500-600 μm 또는 700-850 μm 의 직경을 갖는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 205

청구항 203에 있어서, 구체는 350 μm , 550 μm 또는 750 μm 의 직경을 갖는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 206

청구항 194 내지 205 중에서 어느 한 항에 있어서, 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 40%-80%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 207

청구항 206에 있어서, 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 50%-75%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 208

청구항 206에 있어서, 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 65%-75%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 209

청구항 206에 있어서, 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 68%-72%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 210

청구항 206에 있어서, 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 72%-76%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 211

청구항 194 내지 210 중에서 어느 한 항에 있어서, 첫 번째 층은 결합제를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 212

청구항 211에 있어서, 결합제는 아카시아, 한천, 알긴산, 아미노 메타크릴레이트 공중합체, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체 분산액, 탄산칼슘, 젖산칼슘, 카보머 공중합체, 카보머 동중합체, 카보머 혼성중합체, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 미정질 셀룰로오스, 규화 미정질 셀룰로오스, 수소첨가된 야자유, 코포비돈, 옥수수 시럽, 옥수수 시럽 고체, 텍스트레이트, 텍스트린, 에틸 아크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트 공중합체 분산액, 에틸셀룰로오스, 에틸렌 글리콜 및 비닐 알코올 그래프트 공중합체, 젤라틴, 액체 포도당, 글리세릴 베헤네이트, 구아 검, 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 저치환도 히드록시프로필 셀룰로오스, 하이프로멜로스, 하이프로멜로스 아세트산염 숙신산염, 이눌린, 알파-락트알부민, 일수화물 락토오스, 말토덱스트린, 말토오스, 메타크릴산 공중합체, 메타크릴산 공중합체 분산액, 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트 공중합체 분산액, 메틸셀룰로오스, 수소첨가된 팜유, 폴리카보필, 수소첨가된 폴리덱스트로스, 폴리에틸렌 산화물, 폴리비닐 아세트산염, 포비돈, 폴루란, 알긴산나트륨, 전호화된 전분, 전호화된 변형된 전분, 옥수수 전분, 히드록시프로필 옥수수 전분, 전호화된 히드록시프로필 옥수수 전분, 완두콩 전분, 히드록시프로필 완두콩 전분, 전호화된 히드록시프로필 완두콩 전분, 감자 전분, 히드록시프로필 감자 전분, 전호화된 히드록시프로필 감자 전분, 타피오카 전분, 밀 전분, 수소첨가된 전분 가수분해물, 수크로오스, 해바라기 오일, 시럽, 트레할로스, 수소첨가된 식물성 오일, 비타민 E 폴리에틸렌 글리콜 숙신산염, 제인, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC), 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시 메틸 셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴리비닐 알코올, 폴리메타크릴레이트, 전분 페이스트, 나트륨 전분, 트래거캔스, 젤라틴, 알긴산염, 알긴산나트륨, 알긴산, 셀룰로오스, 칸텔리아 왁스, 카르누바 왁스, 코폴리비돈, 그리고 락토오스 함유물로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 213

청구항 211에 있어서, 결합제는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC)인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 214

청구항 211 내지 213 중에서 어느 한 항에 있어서, 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1%-25%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 215

청구항 214에 있어서, 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1%-20%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 216

청구항 214에 있어서, 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5%-15%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 217

청구항 214에 있어서, 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5%-10%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 218

청구항 214에 있어서, 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 7%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 219

청구항 194 내지 218 중에서 어느 한 항에 있어서, 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체, 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트의 공중합체, 하이프로멜로스 프탈산염 (HPMCP), 셀룰로오스 아세트산염 프탈산염으로 구성된 군에서 선택되는 부형제를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 220

청구항 219에 있어서, 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 221

청구항 220에 있어서, 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 0.8:1 내지 1.2:1인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 222

청구항 221에 있어서, 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1 (유드라짓 L100)인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 223

청구항 194 내지 222 중에서 어느 한 항에 있어서, 장용 코팅은 가소제를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 224

청구항 223에 있어서, 가소제는 아세틸트리부틸 구연산염, 아세틸트리에틸 구연산염, 벤질 벤조산염, 피마자유, 클로로부탄올, 디아세틸화된 모노글리세리드, 디부틸 세바케이트, 디에틸 프탈산염, 글리세린, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 프로필렌 글리콜, 폴루란, 소르비톨, 소르비톨 소르비탄 용액, 트리아세틴, 트리부틸 구연산염, 트리에틸 구연산염 및 비타민 E로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로

하는 제약학적 조성물.

청구항 225

청구항 224에 있어서, 가소제는 트리에틸 구연산염인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 226

청구항 225에 있어서, 트리에틸 구연산염 대 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체의 중량 비율은 1:1 내지 1:20인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 227

청구항 226에 있어서, 트리에틸 구연산염 대 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체의 중량 비율은 1:5 인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 228

청구항 194 내지 227 중에서 어느 한 항에 있어서, 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1-20%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 229

청구항 228에 있어서, 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-15%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 230

청구항 229에 있어서, 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 10-15%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 231

청구항 229에 있어서, 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11-13%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 232

청구항 231에 있어서, 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 12%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 233

청구항 194 내지 232 중에서 어느 한 항에 있어서, 기능적 코팅은 하나 또는 그 이상의 수불용성 중합체 및 하나 또는 그 이상의 수용성 중합체의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 234

청구항 194 내지 232 중에서 어느 한 항에 있어서, 기능적 코팅은 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 폴리에틸렌 산화물 (PEO), 글리세릴 모노스테아레이트, 히드록실 프로필 메틸 셀룰로오스 (HPMC), 솔루플러스, 폴리비닐 알코올 (PVA), 폴리비닐 알코올 (PVA), 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 아세트산염 숙신산염 (HPMCAS), 에틸렌 비닐 아세트산염 (EVA), 메타크릴레이트 (Eudragit™), 셀룰로오스 아세트산염 부티르산염 (CAB), 셀룰로오스 아세트산염 프탈산염 (CAP), 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리(비닐 아세트산염) (PVAc), 폴리락티드 (PLA), 폴리글리콜리드 (PGA), PLA/PGA 및 폴리카프로락톤 (PCL)의 공중합체, 폴리비닐피롤리돈-코-비닐 아세트산염 (콜리돈 VA-64), 폴리우레탄, 폴리(젯산), 폴리(글리콜산), 폴리(무수물-이미드), 폴리(무수물-에스테르), 폴리(이미노카보네이트), 폴리(포스파젠), 폴리(포스포에스테르), 에틸셀룰로오스 (EC), 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC), 알긴산, 카보머 공중합체, 카보머 동중합체, 카보머 혼성중합체, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 카라기닌, 셀라부레이트, 에틸셀룰로오스 수성 분산액, 에틸셀룰로오스 분산액 유형 B, 글리세릴 모노올리에이트, 구아 검, 히드록시프로필 베타덱스, 폴리비닐 아세트산염 분산액, 셀락, 알긴산나트륨, 전호화된 전분, 전호화된 변형된 전분 및 크산탄 겔으로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 부형제를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학

적 조성물.

청구항 235

청구항 194 내지 232 중에서 어느 한 항에 있어서, 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 236

청구항 235에 있어서, 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 237

청구항 235 또는 236에 있어서, 에틸셀룰로오스 대 히드록시프로필 셀룰로오스의 중량 비율은 90:10 및 10:90 사이인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 238

청구항 237에 있어서, 에틸셀룰로오스 대 히드록시프로필 셀룰로오스의 중량 비율은 80:20 및 20:80 사이인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 239

청구항 237에 있어서, 에틸셀룰로오스 대 히드록시프로필 셀룰로오스의 중량 비율은 80:20 및 50:50 사이인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 240

청구항 239에 있어서, 에틸셀룰로오스 대 히드록시프로필 셀룰로오스의 중량 비율은 75:25 및 60:40 사이인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 241

청구항 239에 있어서, 에틸셀룰로오스 대 히드록시프로필 셀룰로오스의 중량 비율은 70:30인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 242

청구항 239에 있어서, 에틸셀룰로오스 대 히드록시프로필 셀룰로오스의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 243

청구항 239에 있어서, 에틸셀룰로오스 대 히드록시프로필 셀룰로오스의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 244

청구항 194 내지 232 중에서 어느 한 항에 있어서, 기능적 코팅은 Eudragit® RS (폴리(에틸 아크릴레이트-코-메틸 메타크릴레이트-코-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1:2:0.1) 및 Eudragit® RL (폴리(에틸 아크릴레이트-코-메틸 메타크릴레이트-코-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1:2:0.2)의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 245

청구항 244에 있어서, Eudragit® RS 대 Eudragit® RL의 중량 비율은 95:5 내지 5:95인 것을 특징으로 하는 제

약학적 조성물.

청구항 246

청구항 244에 있어서, Eudragit[®] RS 대 Eudragit[®] RL의 중량 비율은 90:10 내지 50:50인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 247

청구항 244에 있어서, Eudragit[®] RS 대 Eudragit[®] RL의 중량 비율은 90:10 내지 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 248

청구항 244에 있어서, Eudragit[®] RS 대 Eudragit[®] RL의 중량 비율은 85:15 내지 70:30인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 249

청구항 244에 있어서, Eudragit[®] RS 대 Eudragit[®] RL의 중량 비율은 75:25인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 250

청구항 244에 있어서, Eudragit[®] RS 대 Eudragit[®] RL의 중량 비율은 80:20인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 251

청구항 194 내지 250 중에서 어느 한 항에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1-30%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 252

청구항 251에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1-20%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 253

청구항 251에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 4-12%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 254

청구항 251에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1-10%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 255

청구항 251에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 10-15%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 256

청구항 251에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 2.0-3.0%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 257

청구항 251에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 2.5%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 258

청구항 251에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 4.5-5.5%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 259

청구항 251에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5.0%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 260

청구항 251에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 4.0-5.0%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 261

청구항 251에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 4.5%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 262

청구항 251에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5.0-6.0%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 263

청구항 251에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5.5%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 264

청구항 251에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11.5-12.5%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 265

청구항 251에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 12%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 266

다음을 포함하는 비드의 형태에서 제약학적 조성물:

비활성 코어;

비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염 및 결합제를 포함하고, 그리고 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 68%-72%이고, 그리고 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-10%이고;

첫 번째 층을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 2.0%-3.0%이고; 그리고

기능적 코팅을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11-13%이고;

여기서 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-24%이다.

청구항 267

청구항 266에 있어서, 비활성 코어는 수크로오스 또는 전분을 포함하고; 결합제는 HPMC이고; 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 268

청구항 267에 있어서, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 269

청구항 266에 있어서, 비활성 코어는 수크로오스 또는 전분을 포함하고; 결합제는 HPMC이고; 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 270

청구항 269에 있어서, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 271

다음에 포함하는 비드의 형태에서 제약학적 조성물:

비활성 코어;

비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염 및 결합제를 포함하고, 그리고 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 68%-72%이고, 그리고 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-10%이고;

첫 번째 층을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 4.5%-5.5%이고; 그리고

기능적 코팅을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11-13%이고;

여기서 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-24%이다.

청구항 272

청구항 271에 있어서, 비활성 코어는 수크로오스 또는 전분을 포함하고; 결합제는 HPMC이고; 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는

제약학적 조성물.

청구항 273

청구항 272에 있어서, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 274

다음을 포함하는 비드의 형태에서 제약학적 조성물:

비활성 코어;

비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염 및 결합제를 포함하고, 그리고 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 68%-72%이고, 그리고 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-10%이고;

첫 번째 층을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5.0%-6.0%이고; 그리고

기능적 코팅을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11-13%이고; 그리고

여기서 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-24%이다.

청구항 275

청구항 274에 있어서, 비활성 코어는 수크로오스 또는 전분을 포함하고; 결합제는 HPMC이고; 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 276

청구항 275에 있어서, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 277

청구항 274에 있어서, 비활성 코어는 수크로오스 또는 전분을 포함하고; 결합제는 HPMC이고; 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 278

청구항 277에 있어서, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의

공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 279

다음을 포함하는 비드의 형태에서 제약학적 조성물:

비활성 코어;

비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염 및 결합제를 포함하고, 그리고 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 68%-72%이고, 그리고 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-10%이고;

첫 번째 층을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11.5%-12.5%이고; 그리고

기능적 코팅을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11-13%이고;

여기서 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-24%이다.

청구항 280

청구항 279에 있어서, 비활성 코어는 수크로오스 또는 전분을 포함하고; 결합제는 HPMC이고; 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 281

청구항 280에 있어서, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 282

청구항 279에 있어서, 비활성 코어는 수크로오스 또는 전분을 포함하고; 결합제는 HPMC이고; 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 283

청구항 282에 있어서, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼

합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 284

다음에 포함하는 비드의 형태에서 제약학적 조성물:

디메틸 푸마르산염을 포함하는 코어;

코어를 둘러싸는 기능적 코팅; 그리고

기능적 코팅을 둘러싸는 장용 코팅.

청구항 285

청구항 284에 있어서, 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 40%-80%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 286

청구항 285에 있어서, 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 60%-80%, 60-70% 또는 70-80%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 287

청구항 285에 있어서, 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 65%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 288

청구항 285에 있어서, 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 75%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 289

청구항 284 내지 288 중에서 어느 한 항에 있어서, 코어는 결합제를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 290

청구항 289에 있어서, 결합제는 아카시아, 한천, 알긴산, 아미노 메타크릴레이트 공중합체, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체 분산액, 탄산칼슘, 젖산칼슘, 카보머 공중합체, 카보머 동중합체, 카보머 혼성중합체, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 미정질 셀룰로오스, 규화 미정질 셀룰로오스, 수소첨가된 야자유, 코포비돈, 옥수수 시럽, 옥수수 시럽 고체, 텍스트레이트, 텍스트린, 에틸 아크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트 공중합체 분산액, 에틸셀룰로오스, 에틸렌 글리콜 및 비닐 알코올 그래프트 공중합체, 젤라틴, 액체 포도당, 글리세릴 베헤네이트, 구아 검, 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 저치환도 히드록시프로필 셀룰로오스, 하이프로멜로스, 하이프로멜로스 아세트산염 숙신산염, 이눌린, 알파-락트알부민, 일수화물 락토오스, 말토덱스트린, 말토오스, 메타크릴산 공중합체, 메타크릴산 공중합체 분산액, 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트 공중합체 분산액, 메틸셀룰로오스, 수소첨가된 팜유, 폴리카보필, 수소첨가된 폴리텍스트로스, 폴리에틸렌 산화물, 폴리비닐 아세트산염, 포비돈, 폴루란, 알긴산나트륨, 전호화된 전분, 전호화된 변형된 전분, 옥수수 전분, 히드록시프로필 옥수수 전분, 전호화된 히드록시프로필 옥수수 전분, 완두콩 전분, 히드록시프로필 완두콩 전분, 전호화된 히드록시프로필 완두콩 전분, 감자 전분, 히드록시프로필 감자 전분, 전호화된 히드록시프로필 감자 전분, 타피오카 전분, 밀 전분, 수소첨가된 전분 가수분해물, 수크로오스, 해바라기 오일, 시럽, 트레할로스, 수소첨가된 식물성 오일, 비타민 E 폴리에틸렌 글리콜 숙신산염, 계인, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC), 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시 메틸 셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴리비닐 알코올, 폴리메타크릴레이트, 전분 페이스트, 나트륨 전분, 트래거캔스, 젤라틴, 알긴산염, 알긴산나트륨, 알긴산, 셀룰로오스, 칸델리아 왁스, 카르누바 왁스, 코폴리비돈, 그리고 락토오스 함유물로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 291

청구항 290에 있어서, 결합제는 미정질 셀룰로오스 또는 전분인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 292

청구항 289 내지 291 중에서 어느 한 항에 있어서, 결합제의 중량 백분율은 코어의 중량의 1-50%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 293

청구항 292에 있어서, 결합제의 중량 백분율은 코어의 중량의 15-35%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 294

청구항 284 내지 293 중에서 어느 한 항에 있어서, 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체, 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트의 공중합체, 하이프로멜로스 프탈산염 (HPMCP) 및 셀룰로오스 아세트산염 프탈산염으로 구성된 군에서 선택되는 부형제를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 295

청구항 294에 있어서, 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 296

청구항 295에 있어서, 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 0.8:1 내지 1.2:1인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 297

청구항 296에 있어서, 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1 (유드라겟 L100)인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 298

청구항 284 내지 297 중에서 어느 한 항에 있어서, 장용 코팅은 가소제를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 299

청구항 298에 있어서, 가소제는 트리에틸 구연산염인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 300

청구항 299에 있어서, 트리에틸 구연산염 대 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체의 중량 비율은 1:1 내지 1:20인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 301

청구항 299에 있어서, 트리에틸 구연산염 대 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체의 중량 비율은 1:5인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 302

청구항 284 내지 301 중에서 어느 한 항에 있어서, 장용 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 1-20%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 303

청구항 302에 있어서, 장용 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 5-15%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조

성물.

청구항 304

청구항 302에 있어서, 장용 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 10-15%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 305

청구항 302에 있어서, 장용 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 11-13%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 306

청구항 302에 있어서, 장용 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 12%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 307

청구항 284 내지 306 중에서 어느 한 항에 있어서, 기능적 코팅은 하나 또는 그 이상의 수불용성 중합체 및 하나 또는 그 이상의 수용성 중합체의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 308

청구항 284 내지 306 중에서 어느 한 항에 있어서, 기능적 코팅은 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 폴리에틸렌 산화물 (PEO), 글리세릴 모노스테아레이트, 히드록실 프로필 메틸 셀룰로오스 (HPMC), 솔루플러스, 폴리비닐 알코올 (PVA), 폴리비닐 알코올 (PVA), 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 아세트산염 숙신산염 (HPMCAS), 에틸렌 비닐 아세트산염 (EVA), 메타크릴레이트 (EudragitTM), 셀룰로오스 아세트산염 부티르산염 (CAB), 셀룰로오스 아세트산염 프탈산염 (CAP), 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리(비닐 아세트산염) (PVAc), 폴리락티드 (PLA), 폴리글리콜리드 (PGA), PLA/PGA 및 폴리카프로락톤 (PCL)의 공중합체, 폴리비닐피롤리돈-코-비닐 아세트산염 (콜리돈 VA-64), 폴리우레탄, 폴리(젯산), 폴리(글리콜산), 폴리(무수물-이미드), 폴리(무수물-에스테르), 폴리(이미노카보네이트), 폴리(포스파젠), 폴리(포스포에스테르), 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 부형제를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 309

청구항 284 내지 306 중에서 어느 한 항에 있어서, 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 310

청구항 309에 있어서, 기능적 코팅은 ETHOCELTM 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel[®] (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 311

청구항 309 또는 310에 있어서, 에틸셀룰로오스 대 히드록시프로필 셀룰로오스의 중량 비율은 90:10 및 10:90 사이인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 312

청구항 311에 있어서, 에틸셀룰로오스 대 히드록시프로필 셀룰로오스의 중량 비율은 80:20 및 20:80 사이인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 313

청구항 311에 있어서, 에틸셀룰로오스 대 히드록시프로필 셀룰로오스의 중량 비율은 80:20 및 50:50 사이인 것

을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 314

청구항 311에 있어서, 에틸셀룰로오스 대 히드록시프로필 셀룰로오스의 중량 비율은 75:25 및 60:40 사이인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 315

청구항 311에 있어서, 에틸셀룰로오스 대 히드록시프로필 셀룰로오스의 중량 비율은 70:30인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 316

청구항 311에 있어서, 에틸셀룰로오스 대 히드록시프로필 셀룰로오스의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 317

청구항 311에 있어서, 에틸셀룰로오스 대 히드록시프로필 셀룰로오스의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 318

청구항 284 내지 306 중에서 어느 한 항에 있어서, 기능적 코팅은 Eudragit[®] RS (폴리(에틸 아크릴레이트-코-메틸 메타크릴레이트-코-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1:2:0.1) 및 Eudragit[®] RL (폴리(에틸 아크릴레이트-코-메틸 메타크릴레이트-코-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1:2:0.2)의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 319

청구항 318에 있어서, Eudragit[®] RS 대 Eudragit[®] RL의 중량 비율은 95:5 내지 5:95인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 320

청구항 318에 있어서, Eudragit[®] RS 대 Eudragit[®] RL의 중량 비율은 90:10 내지 50:50인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 321

청구항 318에 있어서, Eudragit[®] RS 대 Eudragit[®] RL의 중량 비율은 90:10 내지 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 322

청구항 318에 있어서, Eudragit[®] RS 대 Eudragit[®] RL의 중량 비율은 85:15 내지 70:30인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 323

청구항 318에 있어서, Eudragit[®] RS 대 Eudragit[®] RL의 중량 비율은 75:25인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 324

청구항 318에 있어서, Eudragit[®] RS 대 Eudragit[®] RL의 중량 비율은 80:20인 것을 특징으로 하는 제약학적 조

성물.

청구항 325

청구항 284 내지 324 중에서 어느 한 항에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 1-30%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 326

청구항 325에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 1-20%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 327

청구항 325에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 4-12%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 328

청구항 325에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 1-10%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 329

청구항 325에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 10-15%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 330

청구항 325에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 2.0-3.0%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 331

청구항 325에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 2.5%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 332

청구항 325에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 4.5-5.5%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 333

청구항 325에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 5.0%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 334

청구항 325에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 5.0-6.0%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 335

청구항 325에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 5.5%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 336

청구항 325에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 11.5-12.5%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 337

청구항 325에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 12%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 338

청구항 325에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 4.0-5.0%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 339

청구항 325에 있어서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 4.5%인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 340

다음을 포함하는 비드의 형태에서 제약학적 조성물:

활성 물질을 포함하는 코어, 여기서 활성 물질은 디메틸 푸마르산염이고;

코어를 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 2.0%-3.0%이고; 그리고

기능적 코팅을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 11%-13%이고;

여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 60%-80%이다.

청구항 341

청구항 340에 있어서, 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 342

청구항 341에 있어서, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 343

청구항 340에 있어서, 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 344

청구항 343에 있어서, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조

성물.

청구항 345

다음을 포함하는 비드의 형태에서 제약학적 조성물:

활성 물질을 포함하는 코어, 여기서 활성 물질은 디메틸 푸마르산염이고;

코어를 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 4.5%-5.5%이고; 그리고

기능적 코팅을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 11-13%이고;

여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 60%-80%이다.

청구항 346

청구항 345에 있어서, 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 347

청구항 346에 있어서, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 348

청구항 345에 있어서, 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 349

청구항 348에 있어서, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 350

다음을 포함하는 비드의 형태에서 제약학적 조성물:

활성 물질을 포함하는 코어, 여기서 활성 물질은 디메틸 푸마르산염이고;

코어를 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 5.0%-6.0%이고; 그리고

기능적 코팅을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 11-13%이고;

여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 60%-80%이다.

청구항 351

청구항 350에 있어서, 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 352

청구항 351에 있어서, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 353

청구항 350에 있어서, 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 354

청구항 353에 있어서, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 355

다음은 포함하는 비드의 형태에서 제약학적 조성물:

활성 물질을 포함하는 코어, 여기서 활성 물질은 디메틸 푸마르산염이고;

코어를 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 11.5%-12.5%이고; 그리고

기능적 코팅을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 11%-13%이고;

여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 60%-80%이다.

청구항 356

청구항 355에 있어서, 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 357

청구항 356에 있어서, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel®

(물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 65:35인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 358

청구항 355에 있어서, 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 359

청구항 358에 있어서, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 60:40인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 360

청구항 284 내지 359 중에서 어느 한 항에 있어서, 코어의 직경은 0.5 mm 내지 2.0 mm의 범위 안에 있는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 361

청구항 360에 있어서, 직경은 0.6 mm 내지 2.0 mm의 범위 안에 있는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 362

청구항 361에 있어서, 직경은 0.5 mm 내지 1.5 mm의 범위 안에 있는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 363

청구항 1 내지 362 중에서 어느 한 항에 있어서, USP 기구 2에서 시험의 첫 2 시간 동안 용해 매체로서 0.1 N 염화수소산, 그리고 이후, 용해 매체로서 판크레아틴이 없는 USP 모의된 장액을 이용하는 시험관내 용해 시험에 종속될 때, 조성물은 다음의 용해 프로필을 갖는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물:

시험의 첫 2 시간 이내에, 비드에서 중량으로 10%보다 적은 디메틸 푸마르산염이 방출된다;

시험의 첫 4 시간 이내에, 비드에서 중량으로 10-70% 디메틸 푸마르산염이 방출된다; 그리고

시험의 첫 7 시간 이내에, 비드에서 중량으로 50-100% 디메틸 푸마르산염이 방출된다.

청구항 364

청구항 1 내지 362 중에서 어느 한 항에 있어서, USP 기구 2에서 시험의 첫 2 시간 동안 용해 매체로서 0.1 N 염화수소산, 그리고 이후, 용해 매체로서 판크레아틴이 없는 USP 모의된 장액을 이용하는 시험관내 용해 시험에 종속될 때, 조성물은 다음의 용해 프로필을 갖는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물:

시험의 첫 2 시간 이내에, 비드에서 중량으로 10%보다 적은 디메틸 푸마르산염이 방출된다; 그리고

시험의 첫 4 시간 이내에, 비드에서 중량으로 90-100% 디메틸 푸마르산염이 방출된다.

청구항 365

청구항 1 내지 362 중에서 어느 한 항에 있어서, USP 기구 4에서 시험의 첫 2 시간 동안 용해 매체로서 펩신이 없는 USP 모의된 위액, 그리고 이후, 용해 매체로서 판크레아틴이 없는 USP 모의된 장액을 이용하는 시험관내

용해 시험에 종속될 때, 조성물은 다음의 용해 프로필을 갖는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물:

시험의 첫 2 시간 이내에, 비드에서 중량으로 10%보다 적은 디메틸 푸마르산염이 방출된다;

시험의 첫 4 시간 이내에, 비드에서 중량으로 10-70% 디메틸 푸마르산염이 방출된다; 그리고

시험의 첫 7 시간 이내에, 비드에서 중량으로 50-100% 디메틸 푸마르산염이 방출된다.

청구항 366

청구항 1 내지 362 중에서 어느 한 항에 있어서, USP 기구 2에서 시험의 첫 2 시간 동안 용해 매체로서 0.1 N 염화수소산, 그리고 이후, 용해 매체로서 판크레아틴이 없는 USP 모의된 장액을 이용하는 시험관내 용해 시험에 종속될 때, 조성물은 다음의 용해 프로필을 갖는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물:

시험의 첫 2 시간 이내에, 비드에서 중량으로 10%보다 적은 디메틸 푸마르산염이 방출된다; 그리고

시험의 첫 4 시간 이내에, 비드에서 중량으로 70-90% 디메틸 푸마르산염이 방출된다; 그리고

시험의 첫 7 시간 이내에, 비드에서 중량으로 90-100% 디메틸 푸마르산염이 방출된다.

청구항 367

다발성 경화증을 앓는 개체를 치료하는 방법에 있어서, 청구항 1 내지 366 중에서 어느 한 항의 제약학적 조성물의 효과량을 상기 개체에 투여하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 368

청구항 367에 있어서, 하루에 240 mg의 활성 물질이 개체에 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 369

청구항 367에 있어서, 하루에 480 mg의 활성 물질이 개체에 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 370

청구항 367 내지 369 중에서 어느 한 항에 있어서, 개체는 제약학적 조성물의 효과량이 하루 1회 경구 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 371

청구항 367 내지 370 중에서 어느 한 항에 있어서, 개체는 두 번째 치료적 작용제가 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 372

청구항 371에 있어서, 두 번째 치료적 작용제는 Nrf-2 조절인자인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 373

청구항 367 내지 372 중에서 어느 한 항에 있어서, 개체는 다발성 경화증의 재발 형태를 앓는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 374

청구항 373에 있어서, 개체는 재발 이완성 다발성 경화증을 앓는 것을 특징으로 하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

관련된 출원에 대한 교차 참조

[0001]

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에, 2014년 11월 19일자 제출된 U.S. 가출원 번호 62/081,889의 출원일에 우선권을 주장하고, 모든 도면, 화학식, 명세서 및 청구항을 비롯한 이의 전체 내용은 본원에 참조로서 편입된다.

배경 기술

[0003] 발명의 배경

[0004] Tecfidera[®] (디메틸 푸마르산염)은 2013년 3월에, 다발성 경화증 (MS)의 재발 형태를 앓는 성인을 치료하는데 이용을 위해 FDA에 의해 승인되었다. Tecfidera[®]의 현재 승인된 제제에 대한 시작 용량은 하루 2회 경구 120 mg이다. 7 일 후, 용량은 하루 2회 경구 240 mg의 유지 용량까지 증가된다.

[0005] 디메틸 푸마르산염 (DMF)은 생체내에서 빠르게 흡수되고 모노메틸 푸마르산염 (MMF)으로 전환된다. MMF의 반감기는 대략 1 시간 (쥐에서 100 mg/Kg 경구 용량에서 0.9 시간)인 것으로 나타났다. DMF 및 MMF 둘 모두 GI 관, 혈액 및 조직에서 편재성인 에스테르분해효소에 의해 물질대사된다.

[0006] DMF는 3 단계 임상 시험에서 허용되는 안전성 프로필을 증명하였다. 하지만, 내약성 문제, 예를 들면, 홍조 및 위장관 사고가 관찰되었다. 비록 이들 사고가 일반적으로, 심각도에서 경등도 내지 중등도이긴 하지만, 이들 부작용을 감소시키는 것이 바람직하다. 환자 순응도 및 편의를 향상시키기 위해, 현재 하루 2회 제제와는 대조적으로 하루 1회 투약 제제를 개발하는 것이 또한 바람직하다.

[0007] 따라서, 향상된 약동학적 프로필 및/또는 투약 섭생, 그리고 감소된 부작용을 갖는 디메틸 푸마르산염의 새로운 제약학적 제제가 요구된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 발명의 요약

[0009] 본 발명은 하루 1회 투약 섭생에 적합한 약동학적 프로필을 갖는 디메틸 푸마르산염의 신규한 제약학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 제약학적 조성물은 현재 승인된 하루 2회 제제와 필적하는 AUC 및/또는 C_{최대}를 갖는다. 이에 더하여, 본 발명의 제약학적 조성물은 현재 제제에 대해 관찰된 GI 부작용을 감소시킬 수 있는 바람직한 연장된 방출 프로필을 갖는다. 게다가, 약동학적 프로필은 본 발명의 제약학적 조성물이 생체내에서 디메틸 푸마르산염의 최대화된 흡수를 갖는다는 것을 보여준다.

[0010] 본 발명의 한 가지 양상은 다음을 포함하는 비드의 형태에서 제약학적 조성물에 관계한다:

[0011] 비활성 코어;

[0012] 비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염을 포함하고; 그리고

[0013] 첫 번째 층을 둘러싸는 장용 코팅.

[0014] 한 구체예에서, 제약학적 조성물은 장용 코팅을 둘러싸는 기능적 코팅을 더욱 포함할 수 있다.

[0015] 다른 양상에서, 본 발명은 다음을 포함하는 비드의 형태에서 제약학적 조성물에 관계한다:

[0016] 비활성 코어;

[0017] 비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염을 포함하고;

[0018] 첫 번째 층을 둘러싸는 기능적 코팅; 그리고

[0019] 기능적 코팅을 둘러싸는 장용 코팅.

[0020] 다른 양상에서, 본 발명은 다음을 포함하는 비드의 형태에서 제약학적 조성물에 관계한다:

[0021] 디메틸 푸마르산염을 포함하는 코어; 그리고

[0022] 코어를 둘러싸는 장용 코팅.

[0023] 한 구체예에서, 제약학적 조성물은 장용 코팅을 둘러싸는 기능적 코팅을 더욱 포함할 수 있다.

- [0024] 또 다른 양상에서, 본 발명은 다음을 포함하는 비드의 형태에서 제약학적 조성물에 관계한다:
- [0025] 디메틸 푸마르산염을 포함하는 코어;
- [0026] 코어를 둘러싸는 기능적 코팅; 그리고
- [0027] 기능적 코팅을 둘러싸는 장용 코팅.
- [0028] 또 다른 양상에서, 본 발명은 다발성 경화증을 앓는 개체를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 본원에서 설명된 본 발명의 제약학적 조성물의 효과량을 개체에 투여하는 것을 포함한다.
- [0029] 본 발명은 또한, 다발성 경화증을 앓는 개체를 치료하는데 이용하기 위한 본원에서 설명된 제약학적 조성물을 제공한다.
- [0030] 다발성 경화증을 치료하는 약제의 제조를 위한 본원에서 설명된 제약학적 조성물의 용도 역시 본 발명에서 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0031] 도면의 간단한 설명

- 도면 1은 용해 시험 1을 이용하여 본 발명의 제제 D, E 및 F에 대한 시험관내 용해 프로필을 보여준다.
- 도면 2는 용해 시험 2를 이용하여 본 발명의 제제 D, E 및 F에 대한 시험관내 용해 프로필을 보여준다.
- 도면 3은 용해 시험 3을 이용하여 본 발명의 제제 D, E 및 F에 대한 시험관내 용해 프로필을 보여준다.
- 도면 4는 용해 시험 3을 이용하여, 다양한 양의 기능적 코팅 (EC/HPC 65:35)을 갖는 비드 제제에 대한 시험관내 용해 프로필을 보여준다.
- 도면 5는 용해 시험 3을 이용하여, 다양한 양의 기능적 코팅 (EC/HPC 70:30)을 갖는 비드 제제에 대한 시험관내 용해 프로필을 보여준다.
- 도면 6은 용해 시험 3을 이용하여, 다양한 양의 기능적 코팅 (유드라짓 RS/RL 75:25)을 갖는 비드 제제에 대한 시험관내 용해 프로필을 보여준다.
- 도면 7은 용해 시험 3을 이용하여, 다양한 양의 기능적 코팅 (유드라짓 RS/RL 80:20)을 갖는 비드 제제에 대한 시험관내 용해 프로필을 보여준다.
- 도면 8은 개 PK 연구에서 제제 D, E 및 F의 생체내 약동학적 프로필을 보여준다.
- 도면 9는 유동층 코팅 방법을 이용하여 본 발명의 비드 제제를 제조하기 위한 예시적인 계획을 보여준다.
- 도면 10은 압출 구형화 방법을 이용하여 본 발명의 비드 제제를 제조하기 위한 예시적인 계획을 보여준다.
- 도면 11은 본 발명의 연장된 방출 DMF 층상 비드 제제의 SEM 이미지를 보여준다.
- 도면 12는 용해 시험 2를 이용하여, 다양한 양의 기능적 코팅 (EC/HPC 60:40)을 갖는 비드 제제에 대한 시험관내 용해 프로필을 보여준다.
- 도면 13은 용해 시험 1을 이용하여, 다양한 양의 기능적 코팅 (EC/HPC 60:40)을 갖는 비드 제제에 대한 시험관내 용해 프로필을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] 발명의 상세한 설명

- [0033] 첫 번째 구체예에서, 본 발명은 다음을 포함하는 비드의 형태에서 제약학적 조성물에 관계한다:
- [0034] 비활성 코어;
- [0035] 비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염을 포함하고; 그리고
- [0036] 첫 번째 층을 둘러싸는 장용 코팅.
- [0037] 두 번째 구체예에서, 첫 번째 구체예에서 설명된 제약학적 조성물은 장용 코팅을 둘러싸는 기능적 코팅을 더욱

포함할 수 있다.

- [0038] 세 번째 구체예에서, 본 발명은 다음을 포함하는 비드의 형태에서 제약학적 조성물에 관계한다:
- [0039] 비활성 코어;
- [0040] 비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염을 포함하고;
- [0041] 첫 번째 층을 둘러싸는 기능적 코팅; 그리고
- [0042] 첫 번째 기능적 코팅을 둘러싸는 장용 코팅.
- [0043] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "비활성 코어"는 활성 물질 및 비드의 임의의 성분을 향하여 비반응성이고 및/또는 활성 물질, 다시 말하면, 디메틸 푸마르산염의 생물학적 활성에 대한 효과를 갖지 않는 물질(들)을 포함하는 코어를 지칭한다. 이에 더하여, 비활성 코어는 임의의 활성 물질을 내포하지 않는다. 일정한 구체예에서, 비활성 코어는 제약학적으로 허용되는 비활성 물질(들)을 포함한다. 예시적인 비활성 코어 물질은 전분, 텍스트로스, 수크로오스, 락토오스, 말토오스 및 미정질 셀룰로오스를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 한 구체예에서, 비활성 코어는 락토오스를 포함한다. 대안적 구체예에서, 비활성 코어는 전분을 포함한다. 또 다른 대안에서, 비활성 코어는 수크로오스를 포함한다.
- [0044] 일정한 구체예에서, 첫 번째, 두 번째 또는 세 번째 구체예에서 설명된 제약학적 조성물의 경우에, 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 10%~60% 또는 20~40%이다. 더욱 특정하게는, 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 30%~40% 또는 20~30%이다. 훨씬 특정하게는, 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20~24%이다.
- [0045] 일정한 구체예에서, 첫 번째, 두 번째 또는 세 번째 구체예에서 설명된 제약학적 조성물의 경우에, 비활성 코어는 200~850 μm 의 직경을 갖는 구체이다.
- [0046] 더욱 특정하게는, 구체는 250~350 μm , 300~400 μm , 500~600 μm 또는 700~850 μm 의 직경을 갖는다. 훨씬 특정하게는, 구체는 350 μm , 550 μm 또는 750 μm 의 직경을 갖는다.
- [0047] 일정한 구체예에서, 첫 번째, 두 번째 또는 세 번째 구체예에서 설명된 제약학적 조성물의 경우에, 비드는 0.5~2 mm, 0.5~1.5 mm, 0.8~2 mm, 0.8~1.5 mm, 1~2 mm 또는 1~1.5 mm의 직경을 갖는다. 더욱 특정하게는, 비드는 0.9~1.5 mm, 0.9~1.4 mm, 0.9~1.3 mm, 0.9~1.2 mm, 1~1.4 mm, 1~1.3 mm 또는 1~1.2 mm의 직경을 갖는다.
- [0048] 일정한 구체예에서, 첫 번째, 두 번째 또는 세 번째 구체예에서 설명된 제약학적 조성물의 경우에, 활성 물질 디메틸 푸마르산염은 비활성 코어 상에서 층을 이룬다. 더욱 특정하게는, 디메틸 푸마르산염은 유동층 시스템, 예를 들면, 유동층 분사 코팅 기구에서 디메틸 푸마르산염을 내포하는 용액을 비활성 코어 위에 분무함으로써 비활성 코어 상에서 층을 이룬다. 유동층 시스템은 또한, 유동층으로서 지칭될 수 있다.
- [0049] 일정한 구체예에서, 첫 번째, 두 번째 또는 세 번째 구체예에서 설명된 제약학적 조성물의 경우에, 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 40%~80%, 50%~75%, 60%~70%, 65%~75%, 또는 70%~80%이다. 더욱 특정하게는, 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 68%~72%이다. 특정한 구체예에서, 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 70%이다. 대안으로, 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 60%~63%이다. 다른 구체예에서, 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 72%~76%이다. 또 다른 구체예에서, 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 74%이다.
- [0050] 일정한 구체예에서, 첫 번째, 두 번째 또는 세 번째 구체예에서 설명된 제약학적 조성물의 경우에, 첫 번째 층은 결합제를 더욱 포함한다. 예시적인 결합제는 아카시아, 한천, 알긴산, 아미노 메타크릴레이트 공중합체, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체 분산액, 탄산칼슘, 젖산칼슘, 카보머 공중합체, 카보머 동중합체, 카보머 혼성중합체, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 미정질 셀룰로오스, 규화 미정질 셀룰로오스, 수소첨가된 야자유, 코포비돈, 옥수수 시럽, 옥수수 시럽 고체, 텍스트레이트, 텍스트린, 에틸 아크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트 공중합체 분산액, 에틸셀룰로오스, 에틸렌 글리콜 및 비닐 알코올 그래프트 공중합체, 젤라틴, 액체 포도당, 글리세릴 베헤네이트, 구아 검, 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 저치환도 히드록시프로필 셀룰로오스, 하이프로멜로스, 하이프로멜로스 아세트산염 숙신산염, 이눌린, 알파-락트알부민, 일수화물 락토오스, 말토덱스트린, 말토오스, 메타크릴산 공중합체, 메타크릴산 공중합체

분산액, 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트 공중합체 분산액, 메틸셀룰로오스, 수소첨가된 팜유, 폴리카보필, 수소첨가된 폴리텍스트로스, 폴리에틸렌 산화물, 폴리비닐 아세트산염, 포비돈, 폴루란, 알긴산나트륨, 전호화된 전분, 전호화된 변형된 전분, 옥수수 전분, 히드록시프로필 옥수수 전분, 전호화된 히드록시프로필 옥수수 전분, 완두콩 전분, 히드록시프로필 완두콩 전분, 전호화된 히드록시프로필 완두콩 전분, 감자 전분, 히드록시프로필 감자 전분, 전호화된 히드록시프로필 감자 전분, 타피오카 전분, 밀 전분, 수소첨가된 전분 가수분해물, 수크로오스, 해바라기 오일, 시럽, 트레할로스, 수소첨가된 식물성 오일, 비타민 E 폴리에틸렌 글리콜 숙신산염, 제인, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC), 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시 메틸 셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴리비닐 알코올, 폴리메타크릴레이트, 전분 페이스트, 나트륨 전분, 트래거캔스, 젤라틴, 알긴산염, 알긴산나트륨, 알긴산, 셀룰로오스, 칸델리아 왁스, 카르누바 왁스, 코폴리비돈, 그리고 락토오스 함유물을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 더욱 특정하게는, 결합체는 HPMC이다.

[0051] 일정한 구체예에서, 첫 번째, 두 번째 또는 세 번째 구체예에서 설명된 제약학적 조성물의 경우에, 결합체의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1-25%, 1-20%, 또는 5-15%이다. 더욱 특정하게는, 결합체의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-10% (가령, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% 또는 10%)이다. 다른 특정한 구체예에서, 결합체의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1-5% (가령, 1%, 2%, 3%, 4% 또는 5%)이다. 훨씬 특정한 구체예에서, 결합체의 중량 백분율은 7%이다.

[0052] 일정한 구체예에서, 본 발명의 비드는 디메틸 푸마르산염을 포함하는 첫 번째 층을 둘러싸는 장용 코팅을 갖는다. 본원에서 이용된 바와 같이, "장용 코팅"은 위에서 발견되는 고도로 산성 pH (가령, pH ~ 3)에서 안정되지만, 낮은 산성 pH (가령, pH 7-9)에서 급속히 파괴되는 코팅을 지칭한다. 당분야에서 공지된 장용 코팅 물질이 일반적으로, 본 발명에서 이용될 수 있다. 한 구체예에서, 첫 번째 또는 두 번째 구체예에서 설명된 제약학적 조성물의 경우에, 장용 코팅은 디메틸 푸마르산염을 포함하는 첫 번째 층 상에서 층을 이룬다. 더욱 특정하게는, 장용 코팅은 유동층에서 장용 코팅 물질을 내포하는 용액을 첫 번째 층 위에 분무함으로써 첫 번째 층 상에서 층을 이룬다.

[0053] 일정한 구체예에서, 세 번째 구체예에서 설명된 제약학적 조성물의 경우에, 장용 코팅은 기능적 코팅 상에서 층을 이룬다. 더욱 특정하게는, 장용 코팅은 유동층에서 장용 코팅 물질을 내포하는 용액을 기능적 코팅 위에 분무함으로써 기능적 코팅 상에서 층을 이룬다.

[0054] 일정한 구체예에서, 첫 번째, 두 번째 또는 세 번째 구체예에서 설명된 제약학적 조성물의 경우에, 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체, 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트의 공중합체, 하이프로멜로스 프탈산염 (HPMCP), 셀룰로오스 아세트산염 프탈산염으로 구성된 군에서 선택되는 부형제를 포함한다. 더욱 특정하게는, 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함한다. 훨씬 특정하게는, 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 0.8:1 내지 1.2:1 (가령, 1:1)이다. 훨씬 특정한 구체예에서, 장용 코팅은 EUDRAGIT® L 100 (폴리(메타크릴산-코-메틸 메타크릴레이트) 1:1)을 포함한다.

[0055] 일정한 구체예에서, 첫 번째, 두 번째 또는 세 번째 구체예에서 설명된 제약학적 조성물의 경우에, 본 발명의 장용 코팅은 하나 또는 그 이상의 가소제를 더욱 포함한다. 예시적인 가소제는 아세틸트리에틸 구연산염, 벤질 벤조산염, 피마자유, 클로로부탄올, 디아세틸화된 모노글리세리드, 디부틸 세바케이트, 디에틸 프탈산염, 글리세린, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 프로필렌 글리콜, 폴루란, 소르비톨, 소르비톨 소르비탄 용액, 트리아세틴, 트리부틸 구연산염, 트리에틸 구연산염 및 비타민 E를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 더욱 특정한 구체예에서, 가소제는 트리에틸 구연산염이다.

[0056] 한 구체예에서, 첫 번째, 두 번째 또는 세 번째 구체예에서 설명된 제약학적 조성물의 경우에, 본 발명의 장용 코팅은 EUDRAGIT® L 100 및 트리에틸 구연산염을 포함한다. 더욱 특정하게는, 트리에틸 구연산염 대 EUDRAGIT® L 100의 중량 비율은 1:1 내지 1:20이다. 훨씬 특정하게는, 트리에틸 구연산염 대 EUDRAGIT® L 100의 중량 비율은 1:5이다.

[0057] 일정한 구체예에서, 첫 번째, 두 번째 또는 세 번째 구체예에서 설명된 제약학적 조성물의 경우에, 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1-20% 또는 5-15%이다. 더욱 특정하게는, 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 10-15% (가령, 10%, 11%, 12%, 13% 또는 15%)이다. 다른 더욱 특정한 구체예에서, 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11-13%이

다. 훨씬 특정하게는, 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 12%이다.

[0058] 한 구체예에서, 첫 번째, 두 번째 또는 세 번째 구체예에서 설명된 제약학적 조성물의 경우에, 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 10-60%이고; 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 40-80%이고; 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1-25%이고; 그리고 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1-20%이다. 더욱 특정하게는, 비활성 코어는 수크로오스 또는 전분을 포함하고, 그리고 결합제는 HPMC이다. 훨씬 특정하게는, 비활성 코어는 수크로오스 또는 전분을 포함하고; 결합제는 HPMC이고, 그리고 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함한다. 추가의 더욱 특정한 구체예에서, 비활성 코어는 수크로오스 또는 전분을 포함하고; 결합제는 HPMC이고, 그리고 장용 코팅은 EUDRAGIT® L 100 (폴리(메타크릴산-코-메틸 메타크릴레이트) 1:1) 및 트리에틸 구연산염을 포함한다. 훨씬 특정하게는, 트리에틸 구연산염 대 유드라짓 L100의 중량 비율은 1:5이다.

[0059] 다른 구체예에서, 첫 번째, 두 번째 또는 세 번째 구체예에서 설명된 제약학적 조성물의 경우에, 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-40%이고; 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 50-75%이고; 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1-20%이고; 그리고 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-15%이다. 더욱 특정하게는, 비활성 코어는 수크로오스 또는 전분을 포함하고, 그리고 결합제는 HPMC이다. 훨씬 특정하게는, 비활성 코어는 수크로오스 또는 전분을 포함하고; 결합제는 HPMC이고, 그리고 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함한다. 추가의 더욱 특정한 구체예에서, 비활성 코어는 수크로오스 또는 전분을 포함하고; 결합제는 HPMC이고, 그리고 장용 코팅은 EUDRAGIT® L 100 (폴리(메타크릴산-코-메틸 메타크릴레이트) 1:1) 및 트리에틸 구연산염을 포함한다. 훨씬 특정하게는, 트리에틸 구연산염 대 유드라짓 L100의 중량 비율은 1:5이다.

[0060] 다른 구체예에서, 첫 번째, 두 번째 또는 세 번째 구체예에서 설명된 제약학적 조성물의 경우에, 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-30%이고; 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 65-75%이고; 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-15%이고; 그리고 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 10-15%이다. 더욱 특정하게는, 비활성 코어는 수크로오스 또는 전분을 포함하고, 그리고 결합제는 HPMC이다. 훨씬 특정하게는, 비활성 코어는 수크로오스 또는 전분을 포함하고; 결합제는 HPMC이고, 그리고 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함한다. 추가의 더욱 특정한 구체예에서, 비활성 코어는 수크로오스 또는 전분을 포함하고; 결합제는 HPMC이고, 그리고 장용 코팅은 EUDRAGIT® L 100 (폴리(메타크릴산-코-메틸 메타크릴레이트) 1:1) 및 트리에틸 구연산염을 포함한다. 훨씬 특정하게는, 트리에틸 구연산염 대 유드라짓 L100의 중량 비율은 1:5이다.

[0061] 다른 구체예에서, 첫 번째, 두 번째 또는 세 번째 구체예에서 설명된 제약학적 조성물의 경우에, 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-24%이고; 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 68-72%이고; 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-10%이고; 그리고 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11-13%이다. 더욱 특정하게는, 비활성 코어는 수크로오스 또는 전분을 포함하고, 그리고 결합제는 HPMC이다. 훨씬 특정하게는, 비활성 코어는 수크로오스 또는 전분을 포함하고; 결합제는 HPMC이고, 그리고 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함한다. 추가의 더욱 특정한 구체예에서, 비활성 코어는 수크로오스 또는 전분을 포함하고; 결합제는 HPMC이고, 그리고 장용 코팅은 EUDRAGIT® L 100 (폴리(메타크릴산-코-메틸 메타크릴레이트) 1:1) 및 트리에틸 구연산염을 포함한다. 훨씬 특정하게는, 트리에틸 구연산염 대 유드라짓 L100의 중량 비율은 1:5이다.

[0062] 일정한 구체예에서, 두 번째 구체예에서 설명된 제약학적 조성물의 경우에, 기능적 코팅은 비드의 장용 코팅 위에 층을 이룬다. 더욱 특정하게는, 기능적 코팅은 유동층에서 기능적 코팅 물질을 내포하는 용액을 장용 코팅 위에 분무함으로써 장용 코팅 위에 층을 이룬다.

[0063] 일정한 구체예에서, 세 번째 구체예에서 설명된 제약학적 조성물의 경우에, 기능적 코팅은 비드의 첫 번째 층 위에 층을 이룬다. 더욱 특정하게는, 기능적 코팅은 유동층에서 기능적 코팅 물질을 내포하는 용액을 기능적 코팅 위에 분무함으로써 첫 번째 층 위에 층을 이룬다.

- [0064] 본원에서 이용된 바와 같이, "기능적 코팅"은 활성 물질 (즉, 디메틸 푸마르산염)의 연장된 방출을 제공하는 코팅을 지칭한다. 본원에서 이용된 바와 같이, "연장된 방출"은 활성 물질 디메틸 푸마르산염이 즉시 방출 제제와 비교하여, 본 발명의 제약학적 조성물로부터 연장된 방식으로 방출된다는 것을 의미한다. 용어 "연장된"은 활성 물질이 Tecfidera[®] (디메틸 푸마르산염)의 현재 상업적으로 가용한 제제보다 더욱 긴 기간 동안, 예를 들면, 최소한, Tecfidera[®]의 현재 상업적인 가용한 제제의 것보다 최소한 1.2 배, 최소한 1.5 배, 최소한 2 배, 최소한 3 배, 최소한 4 배 또는 최소한 5 배 큰 기간 동안 방출된다는 것을 의미한다.
- [0065] 일정한 구체예에서, 두 번째 또는 세 번째 구체예에서 설명된 제약학적 조성물의 경우에, 기능적 코팅은 하나 또는 그 이상의 수용성 중합체 및 하나 또는 그 이상의 수불용성 중합체의 혼합물을 포함한다. 일정한 구체예에서, 기능적 코팅은 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 폴리에틸렌 산화물 (PEO), 글리세릴 모노스테아레이트, 히드록실프로필 메틸 셀룰로오스 (HPMC), 솔루폴러스, 폴리비닐 알코올 (PVA), 폴리비닐 알코올 (PVA), 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 아세트산염 숙신산염 (HPMCAS), 에틸렌 비닐 아세트산염 (EVA), 메타크릴레이트 (Eudragit[™]), 셀룰로오스 아세트산염 부티르산염 (CAB), 셀룰로오스 아세트산염 프탈산염 (CAP), 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리(비닐 아세트산염) (PVAc), 폴리락티드 (PLA), 폴리글리콜리드 (PGA), PLA/PGA 및 폴리카프로락톤 (PCL)의 공중합체, 폴리비닐피롤리돈-코-비닐 아세트산염 (콜리돈 VA-64), 폴리우레탄, 폴리(젯산), 폴리(글리콜산), 폴리(무수물-이미드), 폴리(무수물-에스테르), 폴리(이미노카보네이트), 폴리(포스파젠), 폴리(포스포에스테르), 에틸셀룰로오스 (EC), 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC), 알긴산, 카보머 공중합체, 카보머 동중합체, 카보머 혼성중합체, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 카라기닌, 셀라부레이트, 에틸셀룰로오스 수성 분산액, 에틸셀룰로오스 분산액 유형 B, 글리세릴 모노올리에이트, 구아 검, 히드록시프로필 베타덱스, 폴리비닐 아세트산염 분산액, 셀락, 알긴산나트륨, 전호화된 전분, 전호화된 변형된 전분 및 크산탄 검으로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 부형제를 포함한다.
- [0066] 한 구체예에서, 두 번째 또는 세 번째 구체예에서 설명된 제약학적 조성물의 경우에, 본 발명의 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함한다. 더욱 특정하게는, 기능적 코팅은 ETHOCEL[™] 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel[®] (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함한다. 한 구체예에서, 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC) (가령, ETHOCEL[™] 10 대 JF Klucel[®])의 중량 비율은 90:10 및 10:90 사이, 80:20 및 20:80 사이, 80:20 및 50:50 사이, 75:25 및 60:40 사이 또는 70:30 및 55:45 사이이다. 더욱 특정하게는, 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC) (가령, ETHOCEL[™] 10 대 JF Klucel[®])의 중량 비율은 70:30이다. 대안으로, 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC) (가령, ETHOCEL[™] 10 대 JF Klucel[®])의 중량 비율은 65:35이다. 다른 특정한 구체예에서, 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC) (가령, ETHOCEL[™] 10 대 JF Klucel[®])의 중량 비율은 60:40이다.
- [0067] 다른 구체예에서, 두 번째 또는 세 번째 구체예에서 설명된 제약학적 조성물의 경우에, 본 발명의 기능적 코팅은 Eudragit[®] RS (폴리(에틸 아크릴레이트-코-메틸 메타크릴레이트-코-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1:2:0.1) 및 Eudragit[®] RL (폴리(에틸 아크릴레이트-코-메틸 메타크릴레이트-코-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1:2:0.2)의 혼합물을 포함한다. Eudragit[®] RS 대 Eudragit[®] RL의 중량 비율은 95:5 및 5:95 사이, 90:10 및 50:50 사이, 90:10 및 60:40 사이, 또는 85:15 및 70:30 사이이다. 더욱 특정하게는, Eudragit[®] RS 대 Eudragit[®] RL의 중량 비율은 75:25이다. 대안으로, Eudragit[®] RS 대 Eudragit[®] RL의 중량 비율은 80:20이다.
- [0068] 일정한 구체예에서, 두 번째 또는 세 번째 구체예에서 설명된 제약학적 조성물의 경우에, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1-30%, 1-20%, 4-12%, 1-10%, 1-7% 또는 10-15%이다. 더욱 특정하게는, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 2.0-3.0%이다. 다른 더욱 특정한 구체예에서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 4.0-5.0%이다. 다른 더욱 특정한 구체예에서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 4.5-5.5%이다. 다른 더욱 특정한 구체예에서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5.0-6.0%이다. 또 다른 더욱 특정한 구체예에서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의

전체 중량의 11.5-12.5%이다. 훨씬 특정하게는, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 2.5%이다. 대안으로, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 4.5%이다. 다른 대안에서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5.0%이다. 또 다른 대안에서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5.5%이다. 또 다른 대안에서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 12%이다.

[0069] 1번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:

[0070] 비활성 코어;

[0071] 비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염 및 결합제를 포함하고, 그리고 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 40%-80%이고, 그리고 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1-25%이고;

[0072] 첫 번째 층을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1-20%이고; 그리고

[0073] 장용 코팅을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1-30%이고,

[0074] 여기서 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 10-60%이다.

[0075] 2번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:

[0076] 비활성 코어;

[0077] 비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염 및 결합제를 포함하고, 그리고 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 50%-75%이고, 그리고 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1-20%이고;

[0078] 첫 번째 층을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-15%이고; 그리고

[0079] 장용 코팅을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1-20%이고,

[0080] 여기서 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-40%이다.

[0081] 3번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:

[0082] 비활성 코어;

[0083] 비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염 및 결합제를 포함하고, 그리고 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 65%-75%이고, 그리고 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-15%이고;

[0084] 첫 번째 층을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 10-15%이고; 그리고

[0085] 장용 코팅을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1-10% 또는 10-15%이고,

[0086] 여기서 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-30%이다.

[0087] 4번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:

[0088] 비활성 코어;

[0089] 비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염 및 결합제를 포함하고, 그리고 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 68%-72%이고, 그리고 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-10%이고;

[0090] 첫 번째 층을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량

의 11-13%이고; 그리고

- [0091] 장용 코팅을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 2.0%-3.0%이고,
- [0092] 여기서 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-24%이다.
- [0093] 5번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:
- [0094] 비활성 코어;
- [0095] 비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염 및 결합제를 포함하고, 그리고 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 68%-72%이고, 그리고 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-10%이고;
- [0096] 첫 번째 층을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11-13%이고; 그리고
- [0097] 장용 코팅을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 4.5%-5.5%이고,
- [0098] 여기서 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-24%이다.
- [0099] 6번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:
- [0100] 비활성 코어;
- [0101] 비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염 및 결합제를 포함하고, 그리고 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 68%-72%이고, 그리고 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-10%이고;
- [0102] 첫 번째 층을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11-13%이고; 그리고
- [0103] 장용 코팅을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5.0%-6.0%이고,
- [0104] 여기서 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-24%이다.
- [0105] 7번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:
- [0106] 비활성 코어;
- [0107] 비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염 및 결합제를 포함하고, 그리고 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 68%-72%이고, 그리고 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-10%이고;
- [0108] 첫 번째 층을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11-13%이고; 그리고
- [0109] 장용 코팅을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11.5%-12.5%이고,
- [0110] 여기서 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-24%이다.
- [0111] 8번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:
- [0112] 비활성 코어;
- [0113] 비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염 및 결합제를 포함하고, 그리고 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 72%-76%이고, 그리고 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-10%이고;
- [0114] 첫 번째 층을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량

의 11-13%이고; 그리고

- [0115] 장용 코팅을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 2.0%-3.0%이고,
- [0116] 여기서 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-24%이다.
- [0117] 9번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:
- [0118] 비활성 코어;
- [0119] 비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염 및 결합제를 포함하고, 그리고 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 72%-76%이고, 그리고 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-10%이고;
- [0120] 첫 번째 층을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11-13%이고; 그리고
- [0121] 장용 코팅을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 4.5%-5.5%이고,
- [0122] 여기서 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-24%이다.
- [0123] 10번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:
- [0124] 비활성 코어;
- [0125] 비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염 및 결합제를 포함하고, 그리고 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 72%-76%이고, 그리고 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-10%이고;
- [0126] 첫 번째 층을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11-13%이고; 그리고
- [0127] 장용 코팅을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5.0%-6.0%이고,
- [0128] 여기서 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-24%이다.
- [0129] 11번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:
- [0130] 비활성 코어;
- [0131] 비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염 및 결합제를 포함하고, 그리고 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 72%-76%이고, 그리고 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-10%이고;
- [0132] 첫 번째 층을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11-13%이고; 그리고
- [0133] 장용 코팅을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11.5%-12.5%이고,
- [0134] 여기서 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-24%이다.
- [0135] 12번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:
- [0136] 비활성 코어;
- [0137] 비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염 및 결합제를 포함하고, 그리고 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 72%-76%이고, 그리고 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-10%이고;
- [0138] 첫 번째 층을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량

의 11-13%이고; 그리고

- [0139] 장용 코팅을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 4.0%-5.0%이고,
- [0140] 여기서 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-24%이다.
- [0141] 13번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:
- [0142] 비활성 코어;
- [0143] 비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염 및 결합제를 포함하고, 그리고 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 40%-80%이고, 그리고 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1-25%이고;
- [0144] 첫 번째 층을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1-30%이고; 그리고
- [0145] 기능적 코팅을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1-20%이고,
- [0146] 여기서 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 10-60%이다.
- [0147] 14번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:
- [0148] 비활성 코어;
- [0149] 비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염 및 결합제를 포함하고, 그리고 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 50%-75%이고, 그리고 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1-20%이고;
- [0150] 첫 번째 층을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1-20%이고; 그리고
- [0151] 기능적 코팅을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-15%이고,
- [0152] 여기서 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-40%이다.
- [0153] 15번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:
- [0154] 비활성 코어;
- [0155] 비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염 및 결합제를 포함하고, 그리고 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 65%-75%이고, 그리고 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-15%이고;
- [0156] 첫 번째 층을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1-10%, 4-12%, 또는 10-15%이고; 그리고
- [0157] 기능적 코팅을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 10-15%이고; 그리고
- [0158] 여기서 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-30%이다.
- [0159] 16번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:
- [0160] 비활성 코어;
- [0161] 비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염 및 결합제를 포함하고, 그리고 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 68%-72%이고, 그리고 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-10%이고;
- [0162] 첫 번째 층을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체

중량의 2.0%-3.0%이고; 그리고

- [0163] 기능적 코팅을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11-13%이고;
- [0164] 여기서 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-24%이다.
- [0165] 17번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:
- [0166] 비활성 코어;
- [0167] 비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염 및 결합제를 포함하고, 그리고 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 68%-72%이고, 그리고 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-10%이고;
- [0168] 첫 번째 층을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 4.5%-5.5%이고; 그리고
- [0169] 기능적 코팅을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11-13%이고;
- [0170] 여기서 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-24%이다.
- [0171] 18번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:
- [0172] 비활성 코어;
- [0173] 비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염 및 결합제를 포함하고, 그리고 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 68%-72%이고, 그리고 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-10%이고; 그리고
- [0174] 첫 번째 층을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5.0%-6.0%이고;
- [0175] 기능적 코팅을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11-13%이고;
- [0176] 여기서 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-24%이다.
- [0177] 19번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:
- [0178] 비활성 코어;
- [0179] 비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염 및 결합제를 포함하고, 그리고 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 68%-72%이고, 그리고 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-10%이고;
- [0180] 첫 번째 층을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11.5%-12.5%이고; 그리고
- [0181] 기능적 코팅을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11-13%이고;
- [0182] 여기서 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-24%이다.
- [0183] 20번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:
- [0184] 비활성 코어;
- [0185] 비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염 및 결합제를 포함하고, 그리고 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 72%-76%이고, 그리고 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-10%이고;
- [0186] 첫 번째 층을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체

중량의 2.0%-3.0%이고; 그리고

- [0187] 기능적 코팅을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11-13%이고;
- [0188] 여기서 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-24%이다.
- [0189] 21번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:
- [0190] 비활성 코어;
- [0191] 비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염 및 결합제를 포함하고, 그리고 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 72%-76%이고, 그리고 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-10%이고;
- [0192] 첫 번째 층을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 4.5%-5.5%이고; 그리고
- [0193] 기능적 코팅을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11-13%이고;
- [0194] 여기서 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-24%이다.
- [0195] 22번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:
- [0196] 비활성 코어;
- [0197] 비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염 및 결합제를 포함하고, 그리고 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 72%-76%이고, 그리고 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-10%이고; 그리고
- [0198] 첫 번째 층을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5.0%-6.0%이고;
- [0199] 기능적 코팅을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11-13%이고;
- [0200] 여기서 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-24%이다.
- [0201] 23번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:
- [0202] 비활성 코어;
- [0203] 비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염 및 결합제를 포함하고, 그리고 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 72%-76%이고, 그리고 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-10%이고;
- [0204] 첫 번째 층을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11.5%-12.5%이고; 그리고
- [0205] 기능적 코팅을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11-13%이고;
- [0206] 여기서 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-24%이다.
- [0207] 24번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:
- [0208] 비활성 코어;
- [0209] 비활성 코어를 둘러싸는 첫 번째 층, 여기서 첫 번째 층은 디메틸 푸마르산염 및 결합제를 포함하고, 그리고 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 72%-76%이고, 그리고 결합제의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5-10%이고;
- [0210] 첫 번째 층을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체

중량의 4.5%-5.5%이고; 그리고

- [0211] 기능적 코팅을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11-13%이고;
- [0212] 여기서 비활성 코어의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 20-24%이다.
- [0213] 더욱 특정하게는, 1번째, 2번째, 3번째, 4번째, 5번째, 6번째, 7번째, 8번째, 9번째, 10번째, 11번째, 12번째, 13번째, 14번째, 15번째, 16번째, 17번째, 18번째, 19번째, 20번째, 21번째, 22번째, 23번째 또는 24번째 특정한 구체예에서 제약학적 비드 조성물의 경우에, 비활성 코어는 수크로오스 또는 전분을 포함하고; 결합제는 HPMC이고; 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 65:35이다. 더욱 특정하게는, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 65:35이다.
- [0214] 다른 더욱 특정한 구체예에서, 1번째, 2번째, 3번째, 4번째, 5번째, 6번째, 7번째, 8번째, 9번째, 10번째, 11번째, 12번째, 13번째, 14번째, 15번째, 16번째, 17번째, 18번째, 19번째, 20번째, 21번째, 22번째, 23번째 또는 24번째 특정한 구체예에서 제약학적 비드 조성물의 경우에, 비활성 코어는 수크로오스 또는 전분을 포함하고; 결합제는 HPMC이고; 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 60:40이다. 더욱 특정하게는, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 60:40이다.
- [0215] 네 번째 구체예에서, 본 발명은 다음을 포함하는 비드의 형태에서 제약학적 조성물에 관계한다:
- [0216] 디메틸 푸마르산염을 포함하는 코어; 그리고
- [0217] 코어를 둘러싸는 장용 코팅.
- [0218] 다섯 번째 구체예에서, 네 번째 구체예에서 설명된 제약학적 조성물은 장용 코팅을 둘러싸는 기능적 코팅을 더욱 포함할 수 있다.
- [0219] 여섯 번째 구체예에서, 본 발명은 다음을 포함하는 비드의 형태에서 제약학적 조성물에 관계한다:
- [0220] 디메틸 푸마르산염을 포함하는 코어;
- [0221] 코어를 둘러싸는 기능적 코팅; 그리고
- [0222] 기능적 코어를 둘러싸는 장용 코팅.
- [0223] 일정한 구체예에서, 네 번째, 다섯 번째 또는 여섯 번째 구체예의 제약학적 조성물의 경우에, DMF 코어는 0.5 - 2.0 mm의 직경을 갖는 구체이다. 더욱 특정하게는, 구체는 0.5-1.5 mm의 직경을 갖는다. 다른 특정한 구체예에서, 구체는 0.6 - 2.0 mm의 직경을 갖는다.
- [0224] 일정한 구체예에서, 네 번째, 다섯 번째 또는 여섯 번째 구체예의 제약학적 조성물의 경우에, 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 40%-80%이다. 코어의 중량은 외부 코팅, 예를 들면, 장용 코팅을 배제하고, 코어 내에 각 성분의 전체 중량이다. 더욱 특정하게는, 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 60%-80%, 60-70% 또는 70-80%이다. 훨씬 특정하게는, 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 코어의 전체

중량의 65%이다. 대안으로, 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 75%이다.

- [0225] 일정한 구체예에서, 네 번째, 다섯 번째 또는 여섯 번째 구체예의 제약학적 조성물의 경우에, 코어는 결합체를 더욱 포함한다. 예시적인 결합체는 아카시아, 한천, 알긴산, 아미노 메타크릴레이트 공중합체, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체 분산액, 탄산칼슘, 젖산칼슘, 카보머 공중합체, 카보머 동중중합체, 카보머 혼성중합체, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 미정질 셀룰로오스, 규화 미정질 셀룰로오스, 수소첨가된 야자유, 코포비돈, 옥수수 시럽, 옥수수 시럽 고체, 텍스트레이트, 텍스트린, 에틸 아크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트 공중합체 분산액, 에틸셀룰로오스, 에틸렌 글리콜 및 비닐 알코올 그라프트 공중합체, 젤라틴, 액체 포도당, 글리세릴 베헤네이트, 구아 검, 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 저치환도 히드록시프로필 셀룰로오스, 하이프로멜로스, 하이프로멜로스 아세트산염 숙신산염, 이눌린, 알파-락트알부민, 일수화물 락토오스, 말토덱스트린, 말토오스, 메타크릴산 공중합체, 메타크릴산 공중합체 분산액, 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트 공중합체 분산액, 메틸셀룰로오스, 수소첨가된 팜유, 폴리카보필, 수소첨가된 폴리텍스트로스, 폴리에틸렌 산화물, 폴리비닐 아세트산염, 포비돈, 폴루란, 알긴산나트륨, 전호화된 전분, 전호화된 변형된 전분, 옥수수 전분, 히드록시프로필 옥수수 전분, 전호화된 히드록시프로필 옥수수 전분, 완두콩 전분, 히드록시프로필 완두콩 전분, 전호화된 히드록시프로필 완두콩 전분, 감자 전분, 히드록시프로필 감자 전분, 전호화된 히드록시프로필 감자 전분, 타피오카 전분, 밀 전분, 수소첨가된 전분 가수분해물, 수크로오스, 해바라기 오일, 시럽, 트레할로스, 수소첨가된 식물성 오일, 비타민 E 폴리에틸렌 글리콜 숙신산염, 제인, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC), 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시 메틸 셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴리비닐 알코올, 폴리메타크릴레이트, 전분 페이스트, 나트륨 전분, 트래거캔스, 젤라틴, 알긴산염, 알긴산나트륨, 알긴산, 셀룰로오스, 칸델리아 왁스, 카르누바 왁스, 코폴리비돈, 그리고 락토오스 함유물을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 한 구체예에서, 결합체는 미정질 셀룰로오스 또는 전분이다.
- [0226] 결합체는 코어의 중량으로 1-50%의 양으로 존재할 수 있다. 더욱 특정하게는, 결합체는 15-35%의 양으로 존재할 수 있다.
- [0227] 일정한 구체예에서, 네 번째 또는 다섯 번째 구체예의 제약학적 조성물의 경우에, 장용 코팅은 디메틸 푸마르산염 코어 상에서 층을 이룬다. 더욱 특정하게는, 장용 코팅은 유동층에서 장용 코팅 물질을 내포하는 용액을 디메틸 푸마르산염 코어 위에 분무함으로써 코어 상에서 층을 이룬다.
- [0228] 일정한 구체예에서, 여섯 번째 구체예의 제약학적 조성물의 경우에, 장용 코팅은 기능적 코팅 상에서 층을 이룬다. 더욱 특정하게는, 장용 코팅은 유동층에서 장용 코팅 물질을 내포하는 용액을 기능적 코팅 위에 분무함으로써 기능적 코팅 상에서 층을 이룬다.
- [0229] 일정한 구체예에서, 네 번째, 다섯 번째 또는 여섯 번째 구체예의 제약학적 조성물의 경우에, 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체, 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트의 공중합체, 하이프로멜로스 프탈산염 (HPMCP), 셀룰로오스 아세트산염 프탈산염으로 구성된 군에서 선택되는 부형제를 포함한다. 더욱 특정하게는, 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함한다. 훨씬 특정하게는, 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 0.8:1 내지 1.2:1 (가령, 1:1)이다. 훨씬 특정한 구체예에서, 장용 코팅은 EUDRAGIT® L 100 (폴리(메타크릴산-코-메틸 메타크릴레이트) 1:1)을 포함한다.
- [0230] 일정한 구체예에서, 네 번째, 다섯 번째 또는 여섯 번째 구체예의 제약학적 조성물의 경우에, 본 발명의 장용 코팅은 하나 또는 그 이상의 가소제를 더욱 포함한다. 예시적인 가소제는 아세틸트리에틸 구연산염, 벤질 벤조산염, 피마자유, 클로로부탄올, 디아세틸화된 모노글리세리드, 디부틸 세바케이트, 디에틸 프탈산염, 글리세린, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 프로필렌 글리콜, 폴루란, 소르비톨, 소르비톨 소르비탄 용액, 트리아세틴, 트리부틸 구연산염, 트리에틸 구연산염 및 비타민 E를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 더욱 특정한 구체예에서, 가소제는 트리에틸 구연산염이다.
- [0231] 한 구체예에서, 네 번째, 다섯 번째 또는 여섯 번째 구체예의 제약학적 조성물의 경우에, 본 발명의 장용 코팅은 EUDRAGIT® L 100 및 트리에틸 구연산염을 포함한다. 더욱 특정하게는, 트리에틸 구연산염 대 EUDRAGIT® L 100의 중량 비율은 1:1 내지 1:20이다. 훨씬 특정하게는, 트리에틸 구연산염 대 EUDRAGIT® L 100의 중량 비율은 1:5이다.
- [0232] 일정한 구체예에서, 네 번째, 다섯 번째 또는 여섯 번째 구체예의 제약학적 조성물의 경우에, 장용 코팅의 중량

백분율은 코어의 전체 중량의 1-20% 또는 5-15%이다. 더욱 특정하게는, 장용 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 10-15% (가령, 10%, 11%, 12%, 13% 또는 15%)이다. 다른 더욱 특정한 구체예에서, 장용 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 11-13%이다. 훨씬 특정하게는, 장용 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 12%이다.

[0233] 일정한 구체예에서, 다섯 번째 또는 여섯 번째 구체예의 제약학적 조성물의 경우에, 기능적 코팅은 하나 또는 그 이상의 수용성 중합체 및 하나 또는 그 이상의 수불용성 중합체의 혼합물을 포함한다. 일정한 구체예에서, 기능적 코팅은 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 폴리에틸렌 산화물 (PEO), 글리세릴 모노스테아레이트, 히드록실 프로필 메틸 셀룰로오스 (HPMC), 솔루플러스, 폴리비닐 알코올 (PVA), 폴리비닐 알코올 (PVA), 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 아세트산염 숙신산염 (HPMCAS), 에틸렌 비닐 아세트산염 (EVA), 메타크릴레이트 (Eudragit™), 셀룰로오스 아세트산염 부티르산염 (CAB), 셀룰로오스 아세트산염 프탈산염 (CAP), 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리(비닐 아세트산염) (PVAc), 폴리락티드 (PLA), 폴리글리콜리드 (PGA), PLA/PGA 및 폴리카프로락톤 (PCL)의 공중합체, 폴리비닐피롤리돈-코-비닐 아세트산염 (콜리돈 VA-64), 폴리우레탄, 폴리(젯산), 폴리(글리콜산), 폴리(무수물-이미드), 폴리(무수물-에스테르), 폴리(이미노카보네이트), 폴리(포스포젠), 폴리(포스포에스테르), 에틸 셀룰로오스 (EC), 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC), 알긴산, 카보머 공중합체, 카보머 동중중합체, 카보머 혼성중합체, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 카라기닌, 셀라부레이트, 에틸셀룰로오스 수성 분산액, 에틸셀룰로오스 분산액 유형 B, 글리세릴 모노올리레이트, 구아 검, 히드록시프로필 베타덱스, 폴리비닐 아세트산염 분산액, 셀락, 알긴산나트륨, 전호화된 전분, 전호화된 변형된 전분 및 크산탄 검으로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 부형제를 포함한다.

[0234] 한 구체예에서, 다섯 번째 또는 여섯 번째 구체예의 제약학적 조성물의 경우에, 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함한다. 더욱 특정하게는, 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함한다. 한 구체예에서, 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC) (가령, ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®)의 중량 비율은 90:10 및 10:90 사이, 80:20 및 20:80 사이, 80:20 및 50:50 사이, 75:25 및 60:40 사이 또는 70:30 및 55:45 사이이다. 더욱 특정하게는, 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC) (가령, ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®)의 중량 비율은 70:30이다. 대안으로, 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC) (가령, ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®)의 중량 비율은 65:35이다. 다른 대안에서, 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC) (가령, ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®)의 중량 비율은 60:40이다.

[0235] 다른 구체예에서, 다섯 번째 또는 여섯 번째 구체예의 제약학적 조성물의 경우에, 기능적 코팅은 Eudragit® RS (폴리(에틸 아크릴레이트-코-메틸 메타크릴레이트-코-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1:2:0.1) 및 Eudragit® RL (폴리(에틸 아크릴레이트-코-메틸 메타크릴레이트-코-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물) 1:2:0.2)의 혼합물을 포함한다. Eudragit® RS 대 Eudragit® RL의 중량 비율은 95:5 및 5:95 사이, 90:10 및 50:50 사이, 90:10 및 60:40 사이, 또는 85:15 및 70:30 사이이다. 더욱 특정하게는, Eudragit® RS 대 Eudragit® RL의 중량 비율은 75:25이다. 대안으로, Eudragit® RS 대 Eudragit® RL의 중량 비율은 80:20이다.

[0236] 일정한 구체예에서, 다섯 번째 또는 여섯 번째 구체예의 제약학적 조성물의 경우에, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1-30%, 1-20%, 4-12%, 1-10%, 1-7% 또는 10-15%이다. 더욱 특정하게는, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 2.0-3.0%이다. 다른 더욱 특정한 구체예에서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 4.5-5.5%이다. 다른 더욱 특정한 구체예에서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 4.0-5.0%이다. 다른 더욱 특정한 구체예에서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5.0-6.0%이다. 또 다른 더욱 특정한 구체예에서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11.5-12.5%이다. 훨씬 특정하게는, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 2.5%이다. 대안으로, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 4.5%이다. 다른 대안에서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5.0%이다. 또 다른 대

안에서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 5.5%이다. 또 다른 대안에서, 기능적 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 12%이다.

[0237] 25번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:

[0238] 디메틸 푸마르산염을 포함하는 코어;

[0239] 코어를 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 11%-13%이고; 그리고

[0240] 장용 코팅을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 2.0%-3.0%이고,

[0241] 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 60%-80%이다.

[0242] 26번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:

[0243] 디메틸 푸마르산염을 포함하는 코어;

[0244] 코어를 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 11%-13%이고; 그리고

[0245] 장용 코팅을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 4.5%-5.5%이고,

[0246] 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 60%-80%이다.

[0247] 27번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:

[0248] 디메틸 푸마르산염을 포함하는 코어;

[0249] 코어를 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 11%-13%이고; 그리고

[0250] 장용 코팅을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 5.0%-6.0%이고,

[0251] 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 60%-80%이다.

[0252] 28번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:

[0253] 디메틸 푸마르산염을 포함하는 코어;

[0254] 코어를 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 11%-13%이고; 그리고

[0255] 장용 코팅을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 11.5%-12.50%이고,

[0256] 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 60%-80%이다.

[0257] 29번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:

[0258] 디메틸 푸마르산염을 포함하는 코어;

[0259] 코어를 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 11%-13%이고; 그리고

[0260] 장용 코팅을 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 4.0%-5.0%이고,

[0261] 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 60%-80%이다.

[0262] 30번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:

[0263] 디메틸 푸마르산염을 포함하는 코어;

[0264] 코어를 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 2.0%-3.0%이고;

[0265] 기능적 코팅을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 11%-13%이고;

[0266] 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 60%-80%이다.

[0267] 31번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:

[0268] 디메틸 푸마르산염을 포함하는 코어;

[0269] 코어를 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 4.5%-5.5%이고; 그리고

- [0270] 기능적 코팅을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 11%-13%이고;
- [0271] 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 60%-80%이다.
- [0272] 32번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:
- [0273] 디메틸 푸마르산염을 포함하는 코어;
- [0274] 코어를 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 5.0%-6.0%이고; 그리고
- [0275] 기능적 코팅을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 11%-13%이고;
- [0276] 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 60%-80%이다.
- [0277] 33번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:
- [0278] 디메틸 푸마르산염을 포함하는 코어;
- [0279] 코어를 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 11.5%-12.5%이고; 그리고
- [0280] 기능적 코팅을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 11%-13%이고;
- [0281] 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 60%-80%이다.
- [0282] 34번째 특정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음을 포함한다:
- [0283] 디메틸 푸마르산염을 포함하는 코어;
- [0284] 코어를 둘러싸는 기능적 코팅, 여기서 기능적 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 4.0%-5.0%이고; 그리고
- [0285] 기능적 코팅을 둘러싸는 장용 코팅, 여기서 장용 코팅의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 11%-13%이고;
- [0286] 여기서 디메틸 푸마르산염의 중량 백분율은 코어의 전체 중량의 60%-80%이다.
- [0287] 더욱 특정하게는, 25번째, 26번째, 27번째, 28번째, 29번째, 30번째, 31번째, 32번째, 33번째 또는 34번째 특정한 구체예에서 제약학적 조성물의 경우에, 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 65:35이다. 더욱 특정하게는, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 65:35이다.
- [0288] 다른 더욱 특정한 구체예에서, 25번째, 26번째, 27번째, 28번째, 29번째, 30번째, 31번째, 32번째, 33번째 또는 34번째 특정한 구체예에서 제약학적 조성물의 경우에, 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하고 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 1:1이고; 그리고 기능적 코팅은 에틸셀룰로오스 (EC) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 혼합물을 포함하고 에틸셀룰로오스 (EC) 대 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC)의 중량 비율은 60:40이다. 더욱 특정하게는, 장용 코팅은 트리에틸 구연산염을 더욱 포함하고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 대 트리에틸 구연산염의 중량 비율은 5:1이고; 그리고 기능적 코팅은 ETHOCEL™ 10 (80% 톨루엔 및 20% 에탄올에서 5% 중량 용액을 위해 9-11 cP의 범위에서 점성을 갖는 에틸셀룰로오스 중합체) 및 JF Klucel® (물에서 중량으로 5% 용액을 위해 150-400 cP의 범위에서 점성을 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 중합체)의 혼합물을 포함하고, 여기서 ETHOCEL™ 10 대 JF Klucel®의 중량 비율은 60:40이다.
- [0289] 일정한 구체예에서, 두 번째 구체예에서, 다섯 번째 구체예에서, 또는 1번째, 2번째, 3번째, 4번째, 5번째, 6번째, 7번째, 8번째, 9번째, 10번째, 11번째, 12번째, 25번째, 26번째, 27번째, 28번째 또는 29번째 특정한 구체예에서 설명된 제약학적 조성물은 기능적 코팅을 둘러싸는 두 번째 장용 코팅을 더욱 포함할 수 있다. 앞서 설

명된 임의의 장용 코팅은 두 번째 장용 코팅으로서 이용될 수 있다.

- [0290] 일정한 구체예에서, 두 번째 장용 코팅은 기능적 코팅 상에서 층을 이룬다. 더욱 특정하게는, 두 번째 장용 코팅은 유동층에서 장용 코팅 물질을 내포하는 용액을 기능적 코팅 위에 분무함으로써 기능적 코팅 상에서 층을 이룬다.
- [0291] 일정한 구체예에서, 두 번째 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체, 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트의 공중합체, 하이프로멜로스 프탈산염 (HPMCP), 셀룰로오스 아세트산염 프탈산염으로 구성된 군에서 선택되는 부형제를 포함한다. 더욱 특정하게는, 두 번째 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함한다. 훨씬 특정하게는, 공중합체 내에 메타크릴산 대 메틸 메타크릴레이트의 비율은 0.8:1 내지 1.2:1 (가령, 1:1)이다. 훨씬 특정한 구체예에서, 장용 코팅은 EUDRAGIT® L 100 (폴리(메타크릴산-코-메틸 메타크릴레이트) 1:1)을 포함한다.
- [0292] 일정한 구체예에서, 두 번째 장용 코팅은 하나 또는 그 이상의 가소제를 더욱 포함한다. 예시적인 가소제는 아세틸트리에틸 구연산염, 벤질 벤조산염, 피마자유, 클로로부탄올, 디아세틸화된 모노글리세리드, 디부틸 세바케이트, 디에틸 프탈산염, 글리세린, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 프로필렌 글리콜, 폴루란, 소르비톨, 소르비톨 소르비탄 용액, 트리아세틴, 트리부틸 구연산염, 트리에틸 구연산염 및 비타민 E를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 더욱 특정한 구체예에서, 가소제는 트리에틸 구연산염이다.
- [0293] 한 구체예에서, 본 발명의 두 번째 장용 코팅은 EUDRAGIT® L 100 및 트리에틸 구연산염을 포함한다. 더욱 특정하게는, 트리에틸 구연산염 대 EUDRAGIT® L 100의 중량 비율은 1:1 내지 1:20이다. 훨씬 특정하게는, 트리에틸 구연산염 대 EUDRAGIT® L 100의 중량 비율은 1:5이다.
- [0294] 일정한 구체예에서, 두 번째 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 1-20% 또는 5-15%이다. 더욱 특정하게는, 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 10-15% (가령, 10%, 11%, 12%, 13% 또는 15%)이다. 다른 더욱 특정한 구체예에서, 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 11-13%이다. 훨씬 특정하게는, 장용 코팅의 중량 백분율은 비활성 코어 및 첫 번째 층의 전체 중량의 12%이다.
- [0295] 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 용해 시험에 종속될 때, 활성 물질 디메틸 푸마르산염의 연장된 방출을 제공한다. 용해 시험은 USP-NF에 의해 공개된 표준 절차에 따라 실행될 수 있다.
- [0296] 한 구체예에서, 본 발명의 정제의 용해 프로파일은 USP 기구 II (패들 기구)에서 시험의 첫 2 시간 동안 용해 매체로서 0.1 N 염화수소산, 그리고 이후, 용해 매체로서 판크레아틴이 없는 USP 모의된 장액 (SIF)을 이용하는 시험관내 용해 시험 (시험 1)에 이들 정제를 종속시킴으로써 결정된다. 대안으로, 용해 프로파일은 USP 기구 IV (관류 셀)에서 시험의 첫 2 시간 동안 용해 매체로서 펄스인 없는 USP 모의된 위액 (SGF), 그리고 이후, 용해 매체로서 판크레아틴이 없는 USP 모의된 장액 (SIF)을 이용하는 시험관내 용해 시험 (시험 2)에 본 발명의 정제를 종속시킴으로써 결정된다. 또 다른 대안에서, 용해 프로파일은 USP 기구 IV (관류 셀)에서 판크레아틴이 없는 USP 모의된 장액 (SIF)을 이용하는 시험관내 용해 시험 (시험 3)에 본 발명의 정제를 종속시킴으로써 결정된다. USP SIF 및 SGF 용액은 USP35-NF30에서 설명된 절차에 따라 제조될 수 있다.
- [0297] 일정한 구체예에서, 용해 시험 1에 종속될 때, 본 발명의 제약학적 비드 조성물은 다음의 용해 프로파일을 갖는다:
- [0298] 시험의 첫 2 시간 이내에, 정제에서 중량으로 10%보다 적은 활성 물질이 방출된다;
- [0299] 시험의 첫 4 시간 이내에, 정제에서 중량으로 10-70% 활성 물질이 방출된다; 그리고
- [0300] 시험의 첫 7 시간 이내에, 정제에서 중량으로 50-100% 활성 물질이 방출된다.
- [0301] 일정한 구체예에서, 용해 시험 1에 종속될 때, 본 발명의 정제 조성물은 다음의 용해 프로파일을 갖는다:
- [0302] 시험의 첫 2 시간 이내에, 정제에서 중량으로 10%보다 적은 활성 물질이 방출된다; 그리고
- [0303] 시험의 첫 4 시간 이내에, 정제에서 중량으로 90-100% 활성 물질이 방출된다.
- [0304] 일정한 구체예에서, 용해 시험 2에 종속될 때, 본 발명의 비드 조성물은 다음의 용해 프로파일을 갖는다:

- [0305] 시험의 첫 2 시간 이내에, 정제에서 중량으로 10%보다 적은 활성 물질이 방출된다;
- [0306] 시험의 첫 4 시간 이내에, 정제에서 중량으로 10-70% 활성 물질이 방출된다; 그리고
- [0307] 시험의 첫 9 시간 이내에, 정제에서 중량으로 50-100% 활성 물질이 방출된다.
- [0308] 일정한 구체예에서, 용해 시험 2에 종속될 때, 본 발명의 비드 조성물은 다음의 용해 프로필을 갖는다:
- [0309] 시험의 첫 2 시간 이내에, 정제에서 중량으로 10%보다 적은 활성 물질이 방출된다;
- [0310] 시험의 첫 4 시간 이내에, 정제에서 중량으로 70-90% 활성 물질이 방출된다; 그리고
- [0311] 시험의 첫 9 시간 이내에, 정제에서 중량으로 90-100% 활성 물질이 방출된다.
- [0312] 일정한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 조성물은 본원에서 설명된 생체내 약동학적 연구에서 3-10 시간 이내에, 바람직하게는 4-8 시간 이내에, 더욱 바람직하게는 4-6 시간 이내에 조성물로부터 80%의 디메틸 푸마르산염을 방출한다. 특히, 개는 240 mg의 DMF를 내포하는 본 발명의 제약학적 조성물이 투여되었다.
- [0313] 일정한 구체예에서, 본원에서 설명된 제약학적 조성물에서 디메틸 푸마르산염의 양은 90 mg 내지 960 mg, 더욱 특정하게는, 120 mg 내지 480 mg이다. 한 구체예에서, 본원에서 설명된 단일 캡슐에서 디메틸 푸마르산염의 양은 240 mg이다. 대안으로, 본원에서 설명된 단일 캡슐에서 디메틸 푸마르산염의 양은 480 mg이다.
- [0314] 본 발명은 또한, 다발성 경화증 (가령, 재발 이완성 MS, 속발성 진행형 MS, 원발성 진행형 MS, 진행성 재발형 MS)을 앓는 개체를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본원에서 설명된 제약학적 조성물의 효과량을 상기 개체에 투여하는 것을 포함한다. 한 구체예에서, 본 발명의 방법은 재발 이완성 MS를 치료하기 위한 것이다.
- [0315] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 원하는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 획득하는 것을 지칭한다. 효과는 치료적일 수 있는데, 이것은 다음의 결과 중에서 하나 또는 그 이상을 부분적으로 또는 실제로 달성하는 것을 포함한다: 질환, 장애 또는 증후군의 정도를 부분적으로 또는 완전히 감소시킴; 장애와 연관된 임상적 증상 또는 지표를 개선하거나 또는 향상시킴; 또는 질환, 장애 또는 증후군의 진행의 가능성을 지연시키거나, 저해하거나 또는 감소시킴.
- [0316] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "개체" 및 용어 "환자"는 교체가능하게 이용될 수 있고, 그리고 이들은 치료가 필요한 포유동물, 예를 들면, 반려 동물 (가령, 개, 고양이 등), 경작용 동물 (가령, 소, 돼지, 말, 양, 염소 등) 및 실험 동물 (가령, 쥐, 생쥐, 기니 피그 등)을 지칭한다. 전형적으로, 개체는 치료가 필요한 인간이다.
- [0317] 환자를 치료하기 위해 투여되는 본원에서 설명된 제약학적 조성물의 효과량 또는 치료적 용량은 다수의 인자에 의존하는데, 이들은 환자의 체중 및 연령, 투여 루트, 치료되는 질환의 근원적인 원인, 그리고 치료되는 질환의 심각도를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 한 구체예에서, 효과적인 용량은 1 mg/kg 내지 50 mg/kg (가령, 2.5 mg/kg 내지 20 mg/kg 또는 2.5 mg/kg 내지 15 mg/kg) 범위에서 변할 수 있다. 한 구체예에서, 개체에 예로서, 경구 투여되는 DMF의 효과량은 하루에 0.1 g 내지 1 g, 예를 들면, 하루에 200 mg 내지 800 mg (가령, 하루에 240 mg 내지 720 mg; 또는 하루에 480 mg 내지 720 mg; 또는 하루에 480 mg; 또는 하루에 720 mg)일 수 있다.
- [0318] 일일량은 60 mg 내지 800 mg, 60 mg 내지 720 mg, 60 mg 내지 500 mg, 60 mg 내지 480 mg, 60 mg 내지 420 mg, 60 mg 내지 360 mg, 60 mg 내지 240 mg, 60 mg 내지 220 mg, 60 mg 내지 200 mg, 60mg 내지 180 mg, 60 mg 내지 160 mg, 60 mg 내지 140 mg, 60 mg 내지 120 mg, 60 mg 내지 100 mg, 60 mg 내지 80 mg, 80 mg 내지 480 mg, 100 mg 내지 480 mg, 120 mg 내지 480 mg, 140 mg 내지 480 mg, 160 mg 내지 480 mg, 180 mg 내지 480 mg, 200 mg 내지 480 mg, 220 mg 내지 480 mg, 240 mg 내지 480 mg, 300 mg 내지 480 mg, 360 mg 내지 480 mg, 400 mg 내지 480 mg, 450 mg 내지 500 mg, 480 mg 내지 500 mg, 80 내지 400 mg, 100 내지 300 mg, 120 내지 180 mg, 또는 140 mg 내지 160 mg의 총량 범위에서 변할 수 있지만 이들에 한정되지 않는다.
- [0319] 한 구체예에서, 일일 용량은 240 mg이다. 대안으로, 일일 용량은 480 mg이다.
- [0320] DMF의 일일량(들)은 단일 투여에서 또는 2, 3, 4, 또는 6회 동등한 용량의 별개 투여에서 투여될 수 있다. 한 구체예에서, 효과적인 일일량은 하루에 480 mg이고 치료가 필요한 개체에 1회 용량으로 투여된다. 다른 구체예에서, 효과적인 일일량은 하루에 240 mg이고 치료가 필요한 개체에 1회 용량으로 투여된다.
- [0321] 한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 조성물은 식품이 치료가 필요한 개체에 의해 소비되기 전 또는 소비된 후

최소한 1 시간에 투여된다. 개체가 부작용 (가령, 홍조 또는 GI 불편)을 경험하는 경우에, 개체는 제약학적 조성물이 투여되기 직전에 (가령, 30 분 내지 1 시간 전에) 식품을 소비할 수 있다.

[0322] 한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 조성물이 투여되는 개체는 제약학적 조성물을 섭취하기 전에 (예로서, 10 분 내지 1 시간, 예를 들면, 30 분 전에), 하나 또는 그 이상의 비스테로이드성 항염증성 약물 (가령, 아스피린)을 섭취할 수 있다. 한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 조성물이 투여되는 개체는 부작용 (가령, 홍조)을 제어하기 위해 하나 또는 그 이상의 비스테로이드성 항염증성 약물 (가령, 아스피린)을 섭취한다. 다른 구체예에서, 하나 또는 그 이상의 비스테로이드성 항염증성 약물은 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 케토프로펜, 셀레콕시브, MK-0524, 그리고 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택된다. 하나 또는 그 이상의 비스테로이드성 항염증성 약물은 앞서 설명된 약형을 섭취하기 전에 50 mg 내지 500 mg의 양으로 투여될 수 있다. 한 구체예에서, 개체는 앞서 설명된 각 약형을 섭취하기 전에 325 mg 아스피린을 섭취한다.

[0323] 한 구체예에서, 치료가 필요한 개체는 첫 번째 투약 기간 동안 본원에서 설명된 제약학적 조성물의 첫 번째 용량이 투여되고; 그리고 두 번째 투약 기간 동안 본원에서 설명된 제약학적 조성물의 두 번째 용량이 투여된다. 한 구체예에서, 첫 번째 용량은 두 번째 용량보다 적다 (가령, 첫 번째 용량은 두 번째 용량의 절반이다). 한 구체예에서, 첫 번째 투약 기간은 최소한 1 주 (가령, 1-4 주)이다. 한 구체예에서, 제약학적 조성물의 첫 번째 용량은 240 mg의 DMF를 포함하고, 그리고 제약학적 조성물은 첫 번째 투약 기간 동안 하루 1회 개체에 투여된다. 한 구체예에서, 제약학적 조성물의 두 번째 용량은 480 mg의 DMF를 포함하고, 그리고 제약학적 조성물은 두 번째 투약 기간 동안 하루 1회 개체에 투여된다. 한 구체예에서, 개체가 두 번째 투약 기간에서 용량이 투여된 후, 예상된 수준보다 많은 부작용 (가령, 홍조 또는 위장 장애)을 경험하면, 개체는 두 번째 투약 기간에서 용량으로 복귀하기 전에 부작용이 감소하도록 허용하는데 충분한 기간 (가령, 1-4 주 또는 그 이상) 동안 더욱 적은 용량 (가령, 첫 번째 투약 기간에서 용량)을 이용할 수 있다.

[0324] 한 구체예에서, 제약학적 조성물의 첫 번째 용량은 240 mg의 DMF를 포함하고 제약학적 조성물은 최소한 1 주 동안 하루 1회 개체에 투여되고, 그리고 제약학적 조성물의 두 번째 용량은 480 mg의 DMF를 포함하고 제약학적 조성물은 최소한 2 주 동안 하루 1회 개체에 투여된다.

[0325] 한 구체예에서, 개체는 1 주 동안 첫 번째 용량 및 최소한 48 주의 두 번째 투약 기간 동안 두 번째 용량이 투여된다. 다른 구체예에서, 개체는 1 주 동안 첫 번째 용량 및 최소한 2 년의 두 번째 투약 기간 동안 두 번째 용량이 투여된다. 다른 구체예에서, 개체는 1 주 동안 첫 번째 용량 및 개체가 치료를 필요로 하지 않을 때까지 두 번째 용량이 투여된다.

[0326] 일정한 구체예에서, 본원에서 설명된 다발성 경화증을 앓는 개체를 치료하는 방법은 두 번째 치료적 작용제를 상기 개체에 투여하는 것을 더욱 포함한다.

[0327] 한 구체예에서, 두 번째 치료적 작용제는 질환 조절제이다. 한 구체예에서, 두 번째 치료적 작용제는 디메틸 푸마르산염의 부작용을 경감한다. 가령, 두 번째 치료적 작용제는 홍조 (가령, 아스피린) 또는 GI 교란 (가령, 로페라미드)을 감소시킬 수 있는 치료적 작용제일 수 있다.

[0328] 다른 구체예에서, 두 번째 치료적 작용제는 Nrf-2 조절인자이다.

[0329] 또 다른 구체예에서, 두 번째 치료적 작용제는 예로서, 인터페론 베타-1a (Avonex[®], Rebif[®]), 글라티라머 (Copaxone[®]), 모다피닐, 아자티오프린, 프레드니솔론, 미코페놀레이트 모페틸, 미톡산트론, 나탈리주맙 (Tysabri[®]), 스프링고신-1 인산염 조절인자, 예를 들면, 핀골리모드 (Gilenya[®]), 그리고 MS 치료에 유용한 다른 약물, 예를 들면, 테리플루노미드 (Aubagio[®]), 피록시캄 및 페니돈일 수 있다.

[0330] 본 발명의 제약학적 DMF 조성물 및 두 번째 치료적 작용제는 동시에 (별개의 조성물로서 또는 단일 약형에서 함께), 또는 중복 또는 비중복 간격에 걸쳐 연속적으로 투여될 수 있다. 순차적 투여에서, DMF 조성물 및 두 번째 치료적 작용제는 임의의 순서로 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 중복 간격의 길이는 2, 4, 6, 12, 24, 48 주 또는 그 이상보다 크다.

[0331] 본원에서 설명된 발명이 더욱 충분히 이해될 수 있도록 하기 위해, 다음 실시예가 진술된다. 이들 실시예는 단지 예시를 목적으로 하고 본 발명을 어떤 방식으로든 한정하지 않는 것으로 해석되는 것으로 이해되어야 한다.

[0332] **실시예**

[0333] 실시예 1. 본 발명의 제약학적 조성물을 제조하기 위한 방법

[0334] 다음의 코팅 과정은 워스터 인서트에 장착된 유동층 제립기를 이용하여 수행된다. API 디메틸 푸마르산염은 먼저, 유동층에서 DMF 내포 용액 (표 1)을 당 구체 위에 분무함으로써 당 구체의 표면 위에 층을 이루었다.

표 1

DMF 용액 제제

성분	중량 %
DMF	21%
HPMC (HPMC E5)	2%
에탄올 (96% v/v)	62%
탈이온수	15%
총합	100%

[0335]

[0336] API 층상 구체는 이후, 산 보호를 위해 장용 코팅되었다.

표 2

장용 피막 제제

성분	중량 %
유드라짓 L100 (메타크릴산-메틸 메타크릴레이트 공중합체)	6.5%
IPA	90.7%
물	1.5%
트리에틸 구연산염	1.3%
총합	100%

[0337]

[0338] 지속된 방출 기능적 코팅 (표 3, 4, 5 및 6)이 이후, 이들 장용 코팅된 구체에 적용되었다.

표 3

EC/ HPC 65/ 35에 대한 코팅 용액 제제

성분	중량 %
EC (에토셀 10)	3.9
HPC (클루셀 JF)	2.1
물	11.3
IPA	82.7
총합	100%

[0339]

표 4

EC/ HPC 70/ 30에 대한 코팅 용액 제제

성분	중량 %
EC (에토셀 10)	4.2
HPC (클루셀 JF)	1.8
물	11.3
IPA	82.7
총합	100%

[0340]

표 5

RS/ RL 75/ 25에 대한 코팅 용액 제제

성분	중량 %
유드라짓 RS	4.5
유드라짓 RL	1.5
물	11.3
IPA	82.7
총합	100%

[0341]

표 6

RS/ RL 80/ 20에 대한 코팅 용액 제제

성분	중량 %
유드라짓 RS	4.8
유드라짓 RL	1.2
물	11.3
IPA	82.7
총합	100%

[0342]

[0343]

구체적으로, 제제 D는 표 1에서 설명된 DMF 용액 및 표 2에서 설명된 장용 코팅 용액을 이용하여 앞서 설명된 일반적인 절차에 따라 제조된다. 제제 D는 기능적 코팅이 없다. 제제 E 및 F는 제제 D에 대한 절차에 따라 제조되고 표 3에서 설명된 기능적 코팅 용액으로 더욱 코팅된다. 제제 E에서 기능적 코팅의 중량 백분율은 당 구체 및 DMF 층의 전체 중량의 2.5%이다. 제제 F에서 기능적 코팅의 중량 백분율은 당 구체 및 DMF 층의 전체 중량의 5.0%이다. 제제 D, E 및 F는 1-1.2 mm의 직경을 갖는 비드이다.

[0344]

제제 A는 표 1에서 설명된 DMF 용액, 표 2에서 설명된 장용 코팅 용액, 그리고 아래 표 3a에서 설명된 기능적 코팅 용액을 이용하여 앞서 설명된 일반적인 절차에 따라 제조된다.

[0345]

[표 3a]

EC/ HPC 60/ 40에 대한 코팅 용액 제제

성분	중량 %
EC (에토셀 10)	3.6
HPC (클루셀 JF)	2.4
물	11.3
IPA	82.7
총합	100%

[0346]

[0347]

제제 A에서 DMF의 중량 백분율은 당 구체 및 DMF 층의 전체 중량의 74%이다. 제제 A에서 장용 코팅의 중량 백분율은 당 구체 및 DMF 층의 전체 중량의 12%이다. 제제 A에서 기능적 코팅의 중량 백분율은 당 구체 및 DMF 층의 전체 중량의 4.5%이다.

[0348]

실시예 2. 시험관내 용해 프로파일

[0349]

본 발명 제약학적 조성물의 시험관내 용해 프로파일은 아래에 설명된 방법에 따라 결정되었는데, 이들 방법은 USP 기구 II 및 IV를 이용하는, USP-NF에 의해 공개된 표준 절차이다.

[0350]

시험 1. 본 발명의 제약학적 조성물은 USP 기구 II (패들 기구)에서 시험의 첫 2 시간 동안 용해 매체로서 0.1 N 염화수소산, 그리고 이후, 용해 매체로서 판크레아틴이 없는 USP 모의된 장액 (SIF)을 이용하는 시험관내 용해 시험에 종속되었다.

[0351]

시험 2. 본 발명의 제약학적 조성물은 USP 기구 IV (관류 셀)에서 시험의 첫 2 시간 동안 용해 매체로서 펩신이

없는 USP 모의된 위액 (SGF), 그리고 이후, 용해 매체로서 판크레아틴이 없는 USP 모의된 장액 (SIF)을 이용하는 시험관내 용해 시험에 종속되었다.

- [0352] 시험 3. 본 발명의 제약학적 조성물은 USP 기구 IV (관류 셀)에서 용해 매체로서 판크레아틴이 없는 USP 모의된 장액 (SIF)을 이용하는 시험관내 용해 시험에 종속되었다.
- [0353] USP SIF 용액은 USP35-NF30에서 설명된 절차에 따라 제조될 수 있다. 1 L 규모를 위해, SIF 용액은 6.8 g의 일염기성 인산칼륨을 250 mL의 물에 용해하고, 그 이후에 혼합함으로써 제조될 수 있다. 77 mL의 0.2 N 수산화나트륨 및 500 mL의 물이 순차적으로 첨가된다. 결과의 용액의 pH는 0.2 N 수산화나트륨 또는 0.2 N 염화수소산으로 6.8 ± 0.1 의 pH까지 조정되고, 그 이후에 물로 1000 mL까지 희석된다. USP SGF 용액은 USP35-NF30에서 설명된 절차에 따라 제조될 수 있다. 1 L 규모를 위해, SGF 용액은 2.0 g의 염화나트륨 (NaCl)을 7.0 mL의 염화수소산 (HCl) 및 1000 mL를 만드는데 충분한 물에 용해시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0354] 기능적 코팅이 있고 없는 다양한 비드 제제에 대한 용해 프로필이 결정되었다. 제제 D, E 및 F에 대한 용해 프로필은 도면 1 (시험 1 이용), 도면 2 (시험 2 이용) 및 도면 3 (시험 3 이용)에서 도시된다. 제제 A에 대한 용해 프로필은 도면 12 (시험 2 이용) 및 도면 13 (시험 1 이용)에서 도시된다.
- [0355] EC/HPC 기능적 코팅을 갖는 추가 비드 제제에 대한 용해 프로필은 도면 4 (시험 2 이용) 및 도면 5 (시험 3 이용)에서 도시된다. 기능적 코팅을 갖는 모든 제제는 연장된 방출 시험관내 용해 프로필을 보여준다; 반면 임의의 기능적 코팅이 없는 제제는 기능적 코팅을 갖는 것들보다 훨씬 빠르게 DMF를 방출한다.
- [0356] 다양한 양의 유드라짓 RS/RL을 기능적 코팅으로서 갖는 비드 제제는 또한, 도면 6 (시험 2 이용) 및 도면 7 (시험 2 이용)에서 보여지는 바와 같이, 연장된 방출 용해 프로필을 전시한다.
- [0357] **실시예 3.** 생체내 약동학적 프로필
- [0358] 상이한 방출 프로필을 갖는 제제 D, E 및 F가 개 PK 연구를 위해 선택되었다.
- [0359] 수컷 개는 각 군에서 4 마리씩 6개 시험 군 및 1개 대조군으로 나누어졌다. 대조군에서 개는 현재 승인된 Tecfidera[®] 제제가 투여되었다. 시험 군에서 개는 제제 D, E 또는 F 또는 다른 DMF 제제가 투여되었다. 개는 투약후 1 시간 때까지 하룻밤 동안 단식되었다. 크기 0 캡슐에서 240 mg DMF가 이들 개에 경구 투여되었고, 그 이후에 대략 10 mL의 물이 투여되었다. 대략 10 mL의 물로 두 번째 분출이 캡슐 전달을 담보하기 위해 필요하면 투여될 수 있다.
- [0360] 대략 1 mL의 혈액이 10개 혈액 수집 시점: 투약전 및 투약후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 및 24 시간에 각 동물로부터 수집되었다. 혈액은 나트륨 헤파린 항응고제를 내포하는 튜브 내로 경정맥을 통해 수집되었다. 혈액 수집에 앞서, 수성 플루오르화나트륨의 40 μ L의 250 mg/mL 용액이 각 수집 튜브에 첨가되었다. NaF 용액은 연구 전날 제조되고, 이용 사이에 냉장 보관되고, 주위 온도로 평형화되고, 그리고 각 이용에 앞서 와동될 수 있다. 요골측피부 정맥이 대안적 혈액 수집 부위로서 이용될 수도 있다.
- [0361] 각 프로토콜 특정된 시점에서, 1 mL의 혈액이 냉각된 나트륨 헤파린/ 플루오르화나트륨 튜브 내로 수집되고, 그리고 균일한 혼합을 담보하기 위해 상기 튜브를 5 내지 7 회 부드럽게 반전시킴으로써 즉시 혼합되었다. 혈액 표본의 용혈을 예방하기 위해 활발한 진탕을 피한다. 혈액 표본을 일반 얼음 또는 저온선반 내로 배치한다. 표본을 수집의 30 분 이내에 4 °C에서 15 분 동안 1500 x g에서 원심분리한다. 혈장은 1.8 또는 2 mL 저온바이알 내로 동등하게 분취되었고, 그리고 대략 -70 °C에서 보관에 앞서 드라이아이스에서 유지되었다.
- [0362] 혈장은 이후 분석되었다. 혈장 내에 MMF는 ¹³C-MMF를 내부 표준으로서 이용하여 10 ng/mL - 5000 ng/mL의 보정 범위에서 LC-MS/MS에 의해 정량되었다. 혈장은 필요하면, 1:10 희석으로 희석될 수 있다.
- [0363] 아래 도면 8 및 표 7에서 보여지는 바와 같이, 3가지 제제 모두 매우 유사한 AUC를 갖는다. 제제 F의 혈장 프로필은 제제 E 및 제제 D보다 추후 시간까지 확장된다. 이것은 방출 시간이 제제 F > 제제 E > 제제 D라는 사실과 일치한다.

표 7

개 연구로부터 AUC, C_{최대}, t_{최대} 및 t_{1/2}

제제	AUC _∞ /D [ng*시간 *kg/ml/mg]		C _{최대} /D [kg*ng/ml/mg]		t _{최대} [시간]		t _{1/2} [시간]	
	평균	표준편차	평균	표준편차	평균	표준편차	평균	표준편차
제제 D	644	78	186	63	1.5	0.7	1.2	0.1
제제 E	722	211	121	33	2.5	1.0	2.2	1.2
제제 F	784		85		4.0		3.0	

[0364]

[0365] 실시예 4. 압출 구형화에 의해 비드 제제를 제조하는 방법

[0366] 대안으로, 비드 제제는 압출 구형화를 이용하여 제조될 수 있다. DMF는 먼저, 부형제 및 용매와 습성 덩어리로 혼합된다. 습성 덩어리는 이후, 압출기를 통해 강제되어 원통형 펠렛이 형성된다. 펠렛의 직경은 설비 세팅에 따라 0.6 mm 내지 2 mm 범위에서 변한다. 압출된 펠렛은 이후, 회전 디스크가 장착된 구형화기에서 구형화될 것이다. 구체의 직경은 초기 원통형 펠렛 크기에 따라 0.6 내지 2mm 범위에서 변할 수 있다. 아래 표 8 및 9는 예시적인 제제를 열거한다.

표 8

압출 구형화에 대한 예시적인 제제

DMF	65%	65%
미정질 셀룰로오스 (아비셀 PH101)	11%	/
미정질 셀룰로오스 (아비셀 PH102)	/	15%
락토오스 일수화물 Fast Flo	/	10%
전분 1500	4%	/
Ac-Di-Sol	10%	10%
PEO	10%	/
PEO 4000	/	/

[0367]

표 9

압출 구형화에 대한 예시적인 제제

DMF	75%	75%
미정질 셀룰로오스 (아비셀 PH101)	14%	14%
전분 1500	4%	4%
Ac-Di-Sol	5%	
익스플로 탭		5%
TEC	2%	2%

[0368]

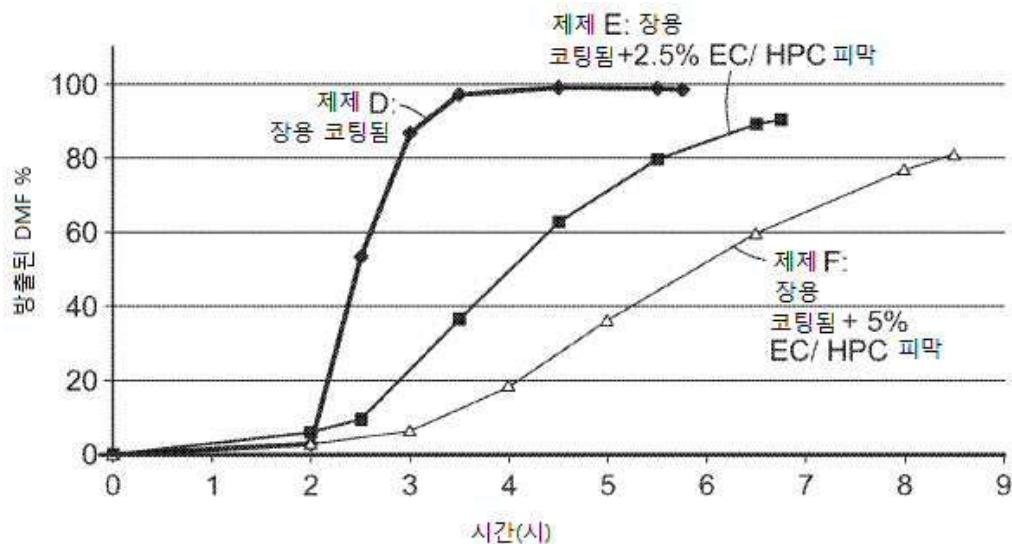
[0369] DMF 구체는 이후, 앞서 설명된 장용 코팅 및 기능적 코팅으로 코팅된다.

[0370] 실시예 5. 유동층 구형화에 의해 비드 제제를 제조하는 방법

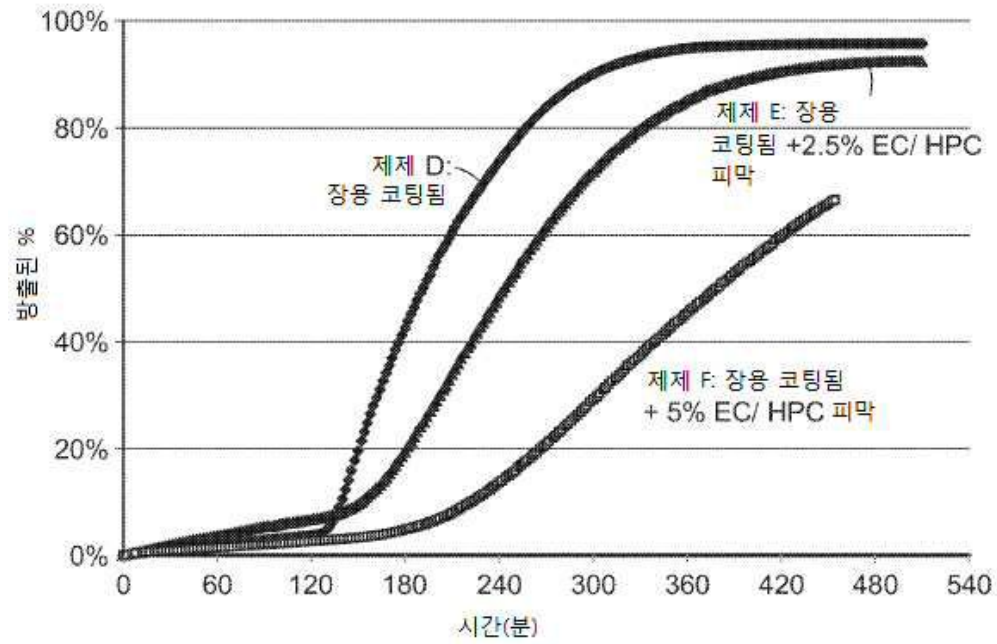
[0371] 본 발명의 비드 제제는 또한, Glatt의 CPS 단위를 활용하여, 디메틸 푸마르산염 및 부형제 (MCC 및 붕괴제)를 용매 (물, 에탄올 또는 API)로 500 um 내지 1.5 mm 범위에서 변하는 크기를 갖는 구체로 구형화함으로써 제조될 수 있다.

도면

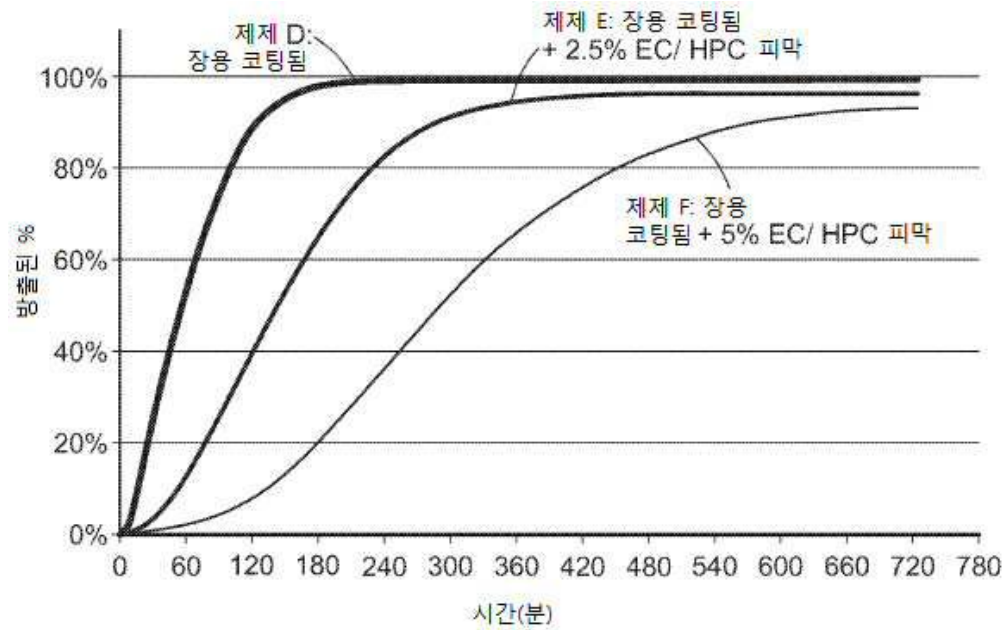
도면1



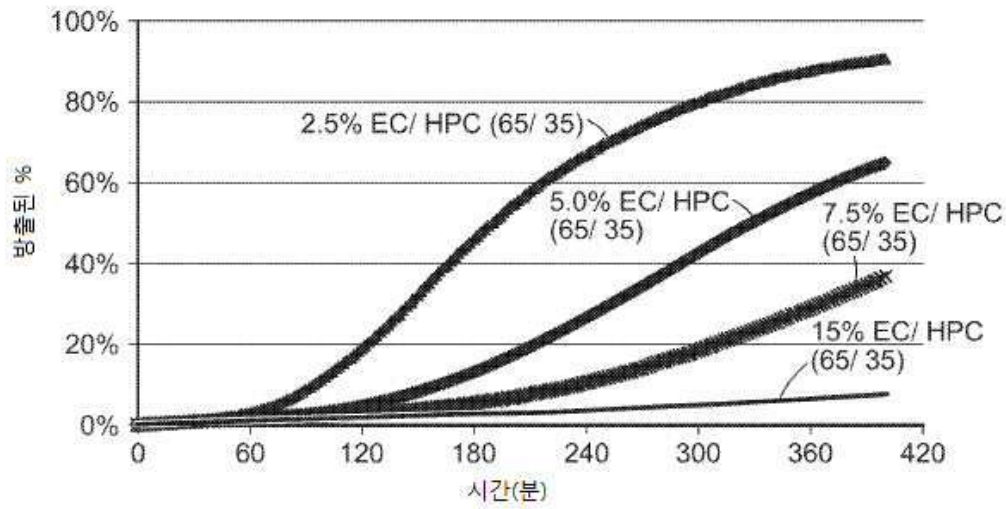
도면2



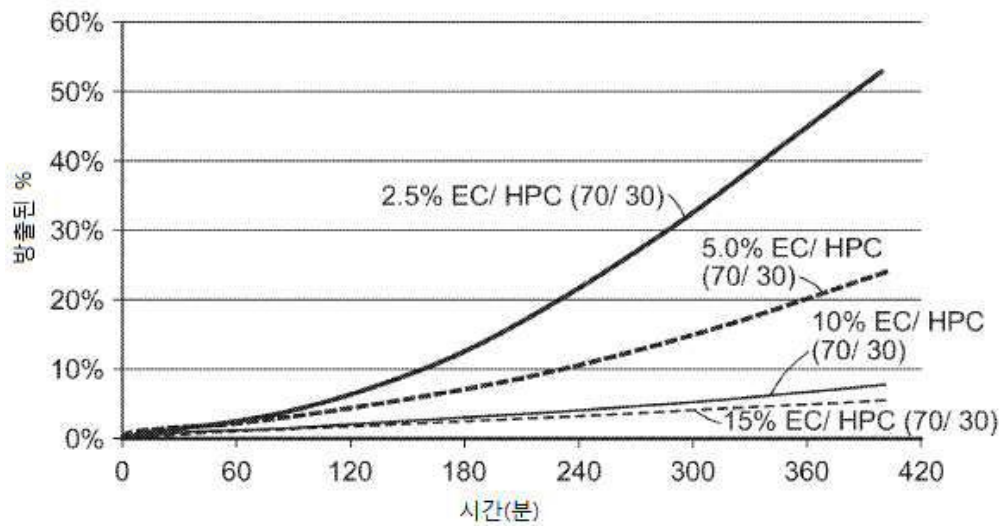
도면3



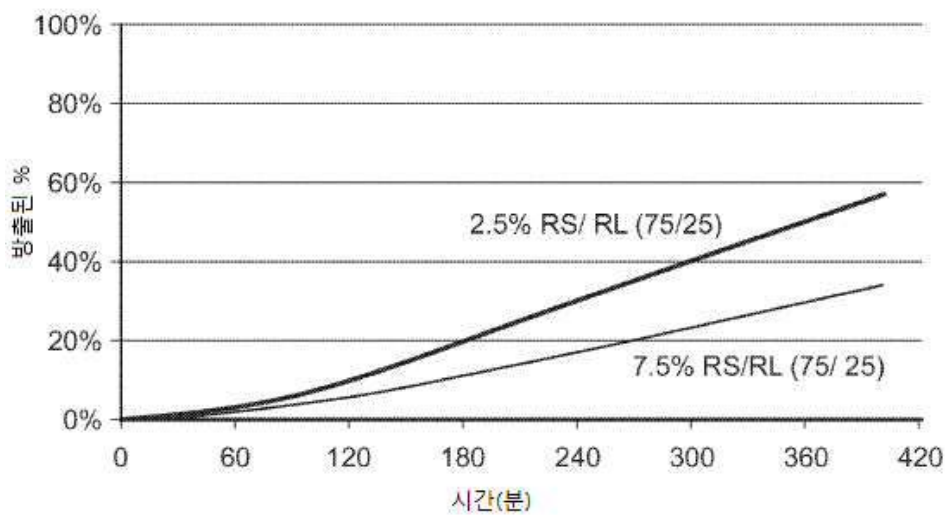
도면4



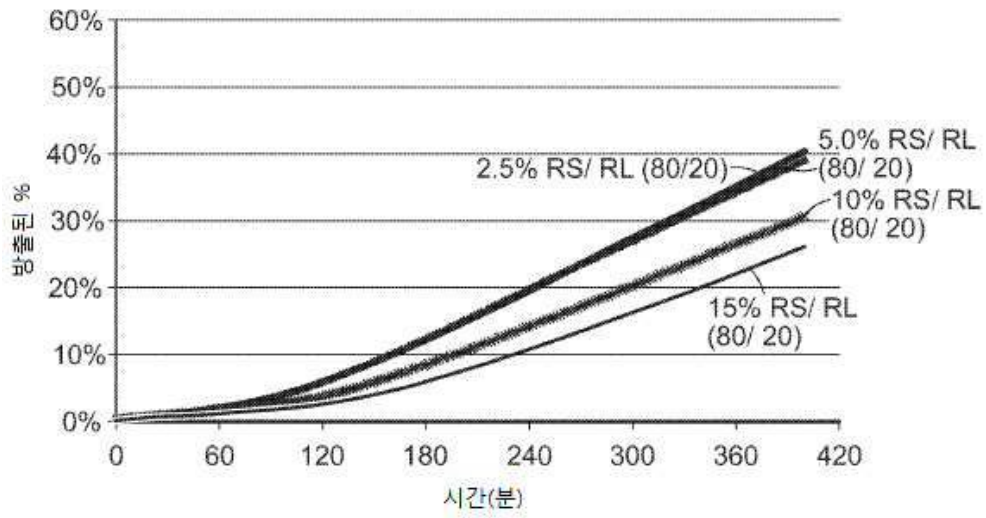
도면5



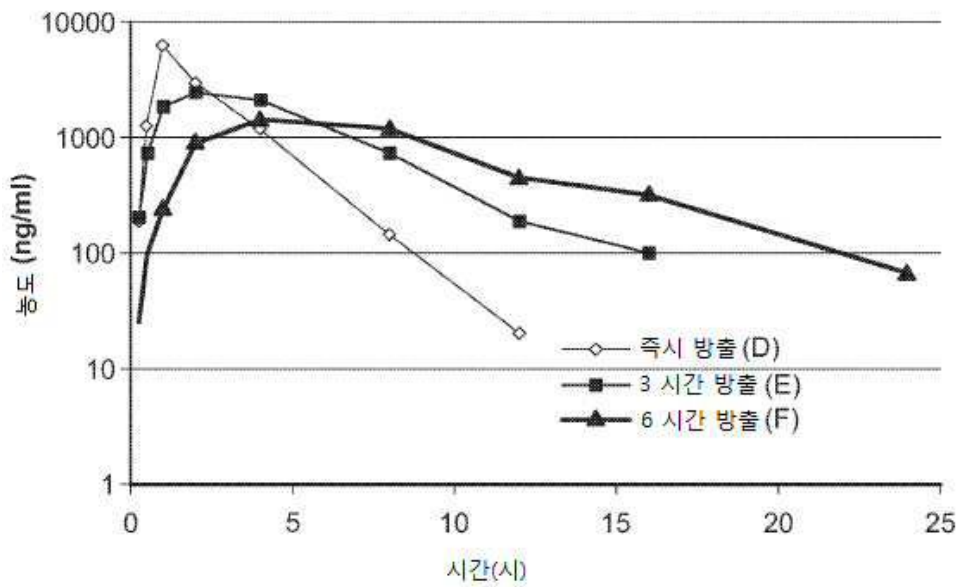
도면6



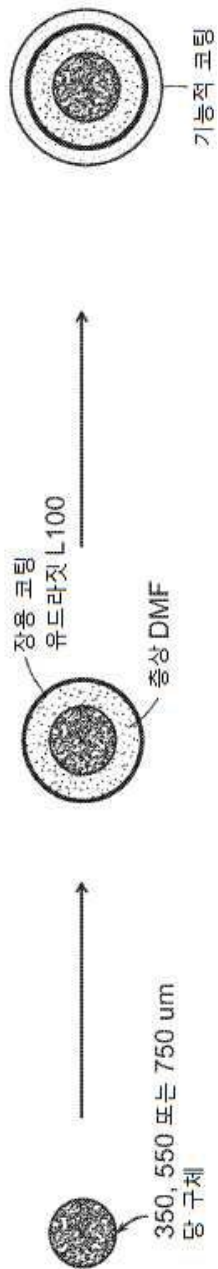
도면7



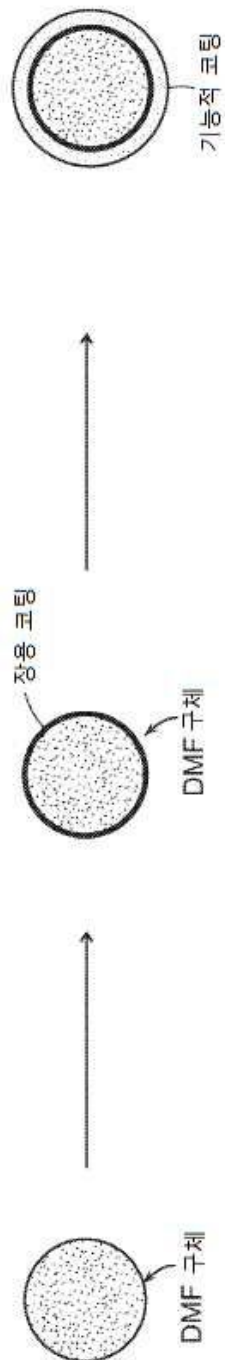
도면8



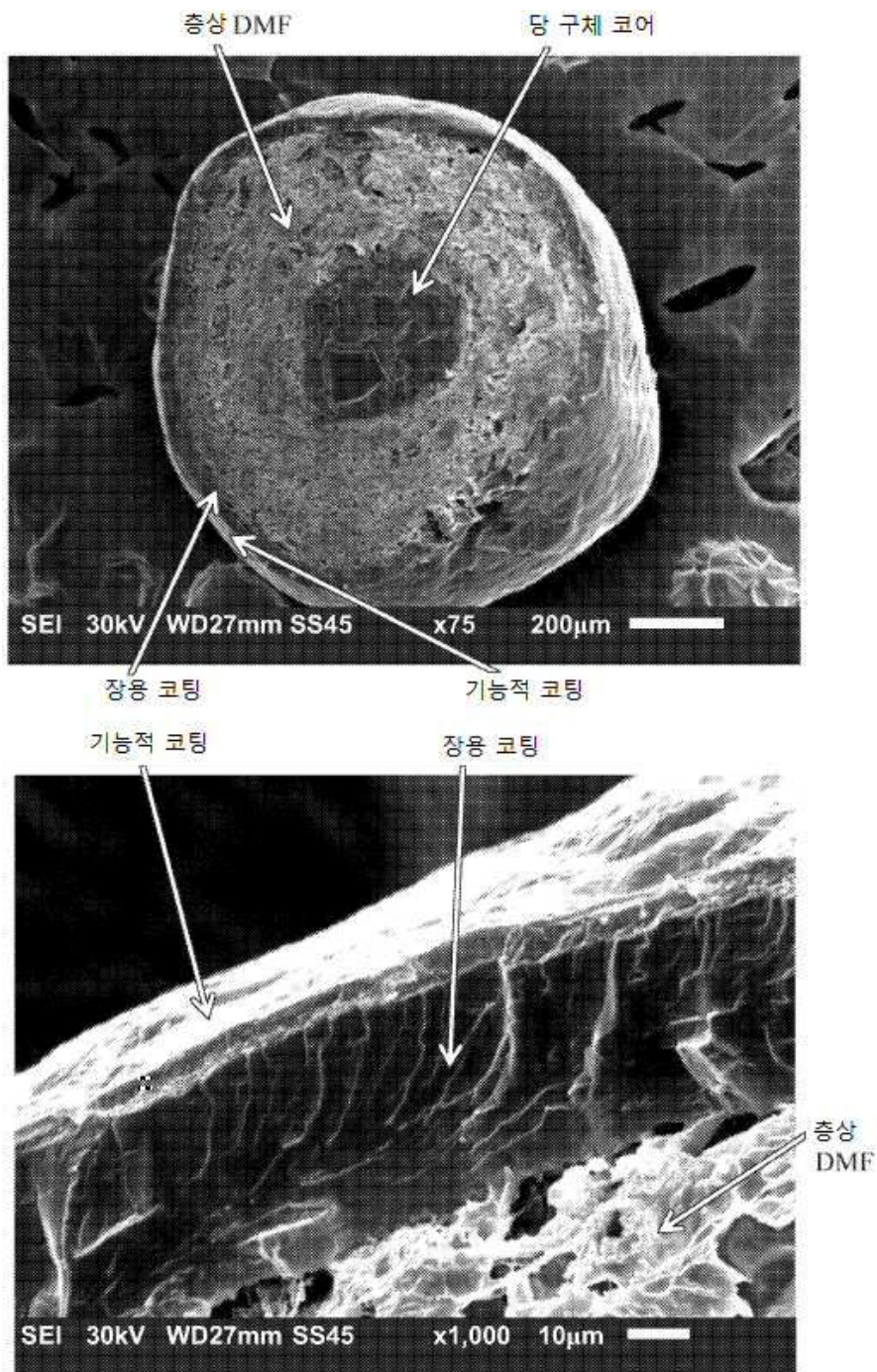
도면9



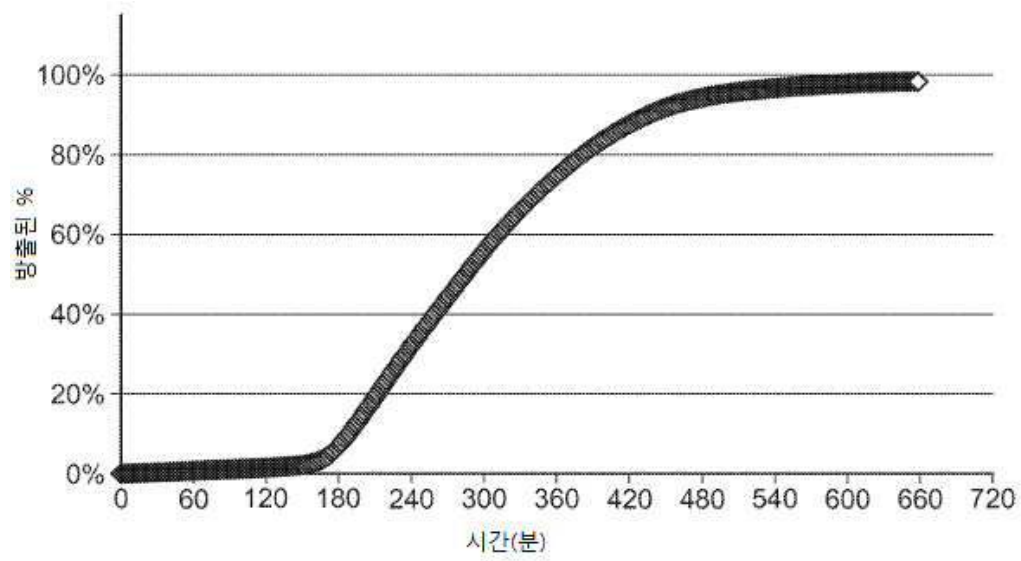
도면10



도면11



도면12



도면13

