(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0046708
(43) 공개일자 2021년04월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 31/415* (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/2054 (2013.01)
A61K 31/415 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7007760
(22) 출원일자(국제) 2019년08월16일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년03월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/046789
(87) 국제공개번호 WO 2020/037189
국제공개일자 2020년02월20일
(30) 우선권주장
62/765,154 2018년08월17일 미국(US)

(71) 출원인
에이도스 테라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 샌프란시스코 몽고메리 스트리트 101, 20층 (우: 94104)
(72) 발명자
제르넬리우스, 제스퍼
미국 94104 캘리포니아 샌 프란시스코 몽고메리 스트리트 101 25 플로어
메닝, 마크 마이클
미국 94104 캘리포니아 샌 프란시스코 몽고메리 스트리트 101 25 플로어
(74) 대리인
특허법인 남앤남

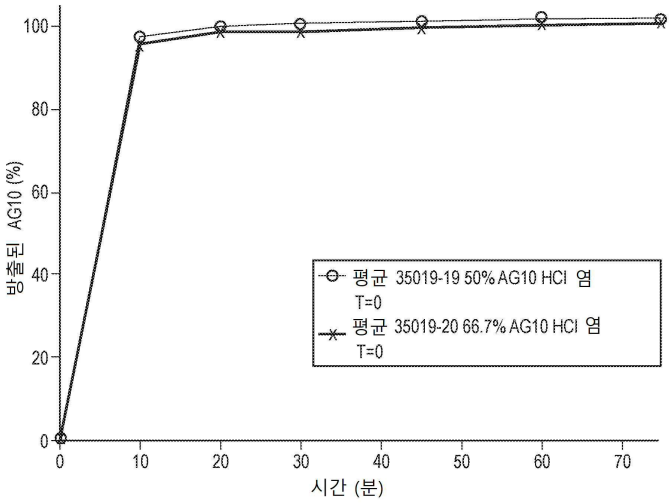
전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 발명의 명칭 **AG10의 제형**

(57) 요 약

본 개시는 AG10 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 고부하 정제 제형을 제공한다. 일부 양태에서, 적어도 40 중량% 이상의 AG10, 및 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 붕해제 및 하나 이상의 윤활제로부터 선택되는 적어도 하나의 약학적 부형제를 포함하는 AG10 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 정제 제형이 본원에 제공된다.

대 표 도 - 도3



(52) CPC특허분류
A61K 9/2833 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

AG10 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 붕해제 및 하나 이상의 윤활제로부터 선택되는 적어도 하나의 약학적 부형제를 포함하는 정제 제형으로서,

상기 정제가 적어도 40 중량% 이상의 AG10 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는, 정제 제형.

청구항 2

제1항에 있어서, 약 40 내지 85 중량%의 AG10 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 정제 제형.

청구항 3

제1항에 있어서, 약 50 내지 75 중량%의 AG10 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 정제 제형.

청구항 4

제1항에 있어서, 약 50 중량%의 AG10 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 정제 제형.

청구항 5

제1항에 있어서, 약 66.7 중량%의 AG10 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 정제 제형.

청구항 6

제1항에 있어서, 약 75 중량%의 AG10 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 정제 제형.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1 내지 60 중량%의 하나 이상의 충전제를 포함하는 정제 제형.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 하나 이상의 충전제가 상기 정제 제형의 약 5 내지 55 중량%를 구성하는 정제 제형.

청구항 9

제7항에 있어서, 상기 하나 이상의 충전제가 상기 정제 제형의 약 10 내지 50 중량%를 구성하는 정제 제형.

청구항 10

제7항에 있어서, 상기 하나 이상의 충전제가 상기 정제 제형의 약 15 내지 45 중량%를 구성하는 정제 제형.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 정제가 충전제 성분으로서 고급 미세결정질 셀룰로스를 포함하는 정제 제형.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 고급 미세결정질 셀룰로스가 구체 형태 및 다공성 구조를 갖는 셀룰로스 중합체를 특징으로 하는 정제 제형.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 고급 미세결정질 셀룰로스가 UF-702 및 UF-711로 구성된 군으로부터 선택되는 정제 제형.

청구항 14

제11항에 있어서, 상기 고급 미세결정질 셀룰로스가 바늘-유사 입자 모양을 갖는 셀룰로스 중합체를 특징으로 하는 정제 제형.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 고급 미세결정질 셀룰로스가 KG-802 및 KG-1000으로 구성된 군으로부터 선택되는 정제 제형.

청구항 16

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 충전제가 셀룰로스 유도체 및 무기염으로부터 선택되는 정제 제형.

청구항 17

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 충전제가 미세결정질 셀룰로스 및 실리콘 디옥사이드인 정제 제형.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1 내지 약 15 중량%의 하나 이상의 붕해제를 포함하는 정제 제형.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 하나 이상의 붕해제가 상기 정제 제형의 약 3 내지 8 중량%를 구성하는 정제 제형.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 하나 이상의 붕해제가 상기 정제 제형의 약 6 중량%를 구성하는 정제 제형.

청구항 21

제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 붕해제가 크로스카멜로스 소듐인 정제 제형.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 약 0.1 내지 8 중량%의 윤활제를 포함하는 정제 제형.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 하나 이상의 윤활제가 상기 정제 제형의 약 1.5 중량%를 구성하는 정제 제형.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 하나 이상의 윤활제가 마그네슘 스테아레이트인 정제 제형.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 정제가 약 50 rpm의 패들 속도로 장치-II(패들)에서 37±0.5 ℃에서 0.1N HCl의 용액에 10분 후 75% 이상 용해되는 정제 제형.

청구항 26

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 정제가 약 50 rpm의 패들 속도로 장치-II(패들)에서 37±0.5 ℃에서 0.1N HCl의 용액에 10분 후 85% 이상 용해되는 정제 제형.

청구항 27

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 정제가 약 50 rpm의 패들 속도로 장치-II(패들)에서 37±0.5

℃에서 0.1N HCl의 용액에 10분 후 95% 이상 용해되는 정제 제형.

청구항 28

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 정제가 용해 시험을 수행하기 적어도 3개월 전에 제조된 정제 제형.

청구항 29

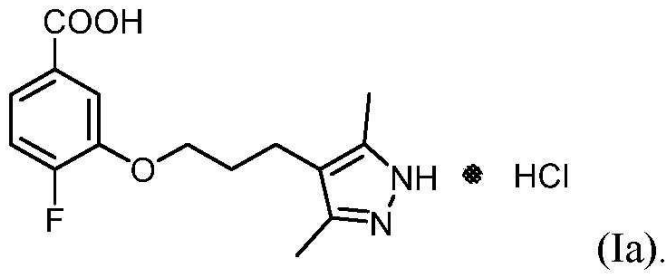
제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 코팅제를 추가로 포함하는 정제 제형.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 코팅제가 Opadry QX 321A180025인 정제 제형.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, AG10이 하기 화학식 Ia의 약학적으로 허용되는 염 형태인 정제 제형:



(Ia).

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2018년 8월 17일자로 출원된 미국 가특허 출원 번호 62/765,154에 대한 35 U.S.C § 119(e)에 따른 우선권의 이익을 주장하며, 이의 개시는 그 전체내용이 본원에 참조로서 포함된다.

[0003] **미연방 후원 연구 및 개발하에 만들어진 발명에 대한 권리에 대한 진술**

[0004] 해당 사항 없음.

[0005] **컴팩트 디스크로 제출된 "서열 목록", 표, 또는 컴퓨터 프로그램 목록 부록에 대한 언급**

[0006] 해당 사항 없음.

배 경 기 술

[0007] **발명의 배경**

[0008] 단백질 미스폴딩 또는 신호전달 경로의 과활성화를 통한 비정상적인 단백질 상호작용 및 응집은 수많은 인간 퇴행성 질병의 근본적인 원인이다. 따라서, 단백질 단백질 상호작용(PPI)을 표적화하는 것이 치료적 관심사이다.

[0009] 현재까지 승인된 PPI의 억제제는 소분자 억제제가 아닌 단백질이다. 예를 들어, 치료용 모노클로날 항체(mAb)는 암, 자가면역, 감염 및 신경퇴행성 질병을 치료하는데 사용된다. 치료용 mAb는 제조 비용이 많이 들고, 주사 투여를 필요로 하며, 환자에서 면역 반응을 일으킬 수 있다. 이러한 이유로 PPI의 소분자 억제제의 개발은 여전히 관심사로 남아 있다.

[0010] 비정상적인 단백질 응집의 일 예는 가용성 단백질 트랜스티레틴(TTR 또는 프리알부민)이다. 야생형(WT) TTR은 혈액 및 뇌척수액에 존재하는 55 kDa 동종사량체 단백질이다. 동종사량체 형태에서 분리되면, WT TTR 이량체가

아밀로이드생성 단량체로 미스폴딩될 수 있다. 아밀로이드생성 단량체의 형성은 WT TTR뿐만 아니라 100개가 넘는 상이한 돌연변이된 변이체에서 관찰되었다. 연구에 따르면 사량체 형태의 TTR을 안정화시키는 것은 아밀로이드생성 단량체의 미스폴딩 및 후속 TTR 아밀로이드 형성을 억제한다.

[0011] 최근 연구는 3-(3-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)프로폭시)-4-플루오로벤조산(AG10)을 TTR 아밀로이드 심근병증 및 ATTR 다발신경병증과 같은 TTR 아밀로이드 관련 질병을 치료할 유망한 후보로 확인하였다. 이 화합물은 WO 2014/100227에 개시되어 있다. 이 화합물의 개시에도 불구하고, 증가된 안정성 및 일관된 약동학적 데이터를 제공하는 개선된 약학적 제형은 여전히 필요하다.

[0012] 따라서, 인간 또는 다른 동물에 투여하기에 적합한 약학적 제형을 생산할 필요가 있다. 본 개시는 이러한 요구를 다루고 관련 이점도 제공한다.

발명의 내용

[0013] **발명의 개요**

[0014] 본 개시는 AG10 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 붕해제 및 하나 이상의 윤활제로부터 선택되는 적어도 하나의 약학적 부형제의 고부하 정제 제형을 제공한다. 일부 구체예에서, 정제 제형은 코팅제로 코팅된다.

도면의 간단한 설명

[0015] **도 1**은 **실시예 2**에 기재된 AG10 제형을 제조하기 위한 공정 흐름도를 예시한다.

도 2는 **실시예 2**에서 제조된 AG10 HCl 코팅된 정제의 이미지를 보여준다.

도 3는 **실시예 2**에 기재된 AG10 고체 정제 제형에 대한 용해 프로파일을 보여준다.

도 4는 **실시예 3**에 기재된 AG10 제형을 제조하기 위한 공정 흐름도를 예시한다.

도 5는 **실시예 3**에 기재된 수성 코팅 현탁액 제조 또는 AG10 제형을 제조하기 위한 공정 흐름을 예시한다.

도 6은 L018A(고경도, 좌측) 및 L018B(중경도, 우측)(33.0% AG10)에 대한 마손도 시험 후 정제 가장자리의 침식이 없음을 예시하는 이미지를 보여준다.

도 7은 L016(좌측) 및 L017(우측)에 대한 마손도 시험 후 주요 정제 가장자리의 침식 이미지를 보여준다(두 제형 모두 40% AG10 부하 및 최대 경도를 가짐).

도 8은 **실시예 4**에 기재된 33% AG10 HCl 정제에 대한 공정 흐름도를 예시한다.

도 9는 **실시예 4**에 기재된 66.7% AG10 HCl 정제에 대한 공정 흐름도를 예시한다.

도 10은 40℃/75% RH 조건하에 저장 후 33.3% AG10 HCl 정제의 용해 프로파일을 보여준다. T=0(열린 삼각형); T=1개월(열린 마름모) T=3개월(채워진 원); T=6개월(채워진 사각형).

도 11은 40℃/75% RH 조건하에 저장 후 66.7% AG10 HCl 정제의 용해 프로파일을 보여준다. T=0(열린 삼각형); T=3개월(채워진 원); T=6개월(채워진 사각형).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] **발명의 상세한 설명**

[0017] **I.총론**

[0018] 본 개시는 40% 이상의 AG10을 함유하는 제형이 정제로 성공적으로 제조될 수 있다는 발견에 부분적으로 기초한다. 이들 정제는 인간 및 동물 대상체 모두에게 투여하기에 특히 적합한데 그 이유는 이러한 양이 경구 제형에 필요한 안정성 및 약동학적 요건을 충족하기 때문이다. 캡슐과 같은 다른 제형은 이러한 요구를 충족하지 못한다.

[0019] 고부하 즉시 방출 AG10 정제는 고급 미세결정질 셀룰로스를 사용하여 성공적으로 달성되었다. 대조적으로, 표준 등급의 미세결정질 셀룰로스를 사용한 33.3% AG10을 초과하는 정제 제형은 마손도 시험 후 정제 침식의 징후를 보였고 연장된 저장 시간 후에 용해 속도를 감소시켰다.

[0020] II.정의

[0021] 별도로 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 또한, 본원에 기재된 방법 또는 재료와 유사하거나 동등한 임의의 방법 또는 재료가 본 발명의 실시에 사용될 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 다음 용어가 정의된다.

[0022] 본원에서 사용되는 단수 형태는 하나의 구성원을 갖는 양태를 포함할 뿐만 아니라 하나 초과의 구성원을 갖는 양태도 포함한다. 예를 들어, 단수 형태는 문맥에서 명백히 달리 지시하지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "세포"에 대한 언급은 복수의 상기 세포를 포함하며, "제제"에 대한 언급은 당업자에게 공지된 하나 이상의 제제에 대한 언급을 포함하며, 기타 사항도 마찬가지이다.

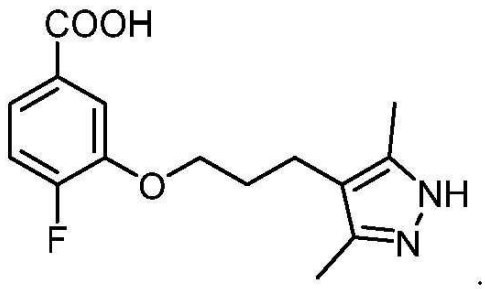
[0023] 본원에서 사용되는 용어 "약"은 당업자라면 명시된 값과 합리적으로 유사하다고 간주할 명시된 값을 포함하는 값의 범위를 의미한다. 일부 구체예에서, 용어 "약"은 당 분야에서 일반적으로 허용되는 측정을 사용한 표준 편차 이내를 의미한다. 일부 구체예에서, 약은 명시된 값의 +/- 10%까지 확장되는 범위를 의미한다. 일부 구체예에서, 약은 명시된 값을 의미한다.

[0024] 용어 "정제"는 코팅이 있거나 없는 고체 약학적 제형을 지칭한다. 용어 "정제"는 또한 1개, 2개, 3개 또는 심지어 그 이상의 층을 갖는 정제를 지칭하며, 여기서 각각의 상기 언급된 유형의 정제는 하나 이상의 코팅이 있거나 없을 수 있다. 일부 구체예에서, 본 개시의 정제는 롤러 압축 또는 당 분야에 공지된 다른 적합한 수단에 의해 제조될 수 있다. 용어 "정제"는 또한 미니, 용융, 씹을 수 있는, 발포성 및 경구 붕해성 정제를 포함한다. 정제는 AG10, 및 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 붕해제 및 하나 이상의 윤활제로부터 선택되는 적어도 하나의 약학적 부형제를 포함한다. 선택적으로, 코팅제도 포함된다. 정제 제형의 중량 퍼센트를 계산하기 위해, 코팅제의 양은 계산에 포함되지 않는다. 즉, 본원에 보고된 중량 퍼센트는 코팅되지 않은 정제의 것이다.

[0025] 용어 "염"은 본 개시의 화합물의 산 또는 염기 염을 지칭한다. 약학적으로 허용되는 염의 예시적인 예는 무기산(염산, 브롬화수소산, 인산 등) 염, 유기산(아세트산, 프로피온산, 글루탐산, 시트르산 등) 염, 4차 암모늄(메틸 요오다이드, 에틸 요오다이드 등) 염이다. 약학적으로 허용되는 염은 비독성임이 이해된다. 적합한 약학적으로 허용되는 염에 대한 추가 정보는 참조로서 본원에 포함되는 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985]에서 발견될 수 있다.

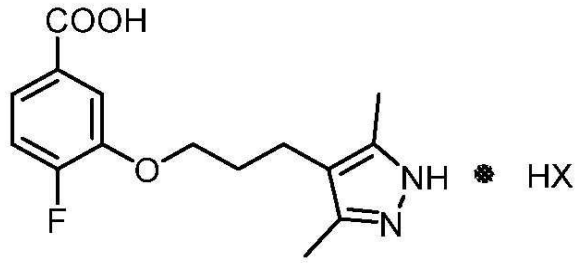
[0026] III.본 개시의 구체예

[0027] 본 개시는 특히 AG10 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 정제 제형을 제공한다. AG10은 다음 화학식을 갖는 화합물이다:



[0028]

[0029] 일부 구체예에서, AG10의 약학적으로 허용되는 염은 다음 화학식 I에 상응한다.



(I),

[0030]

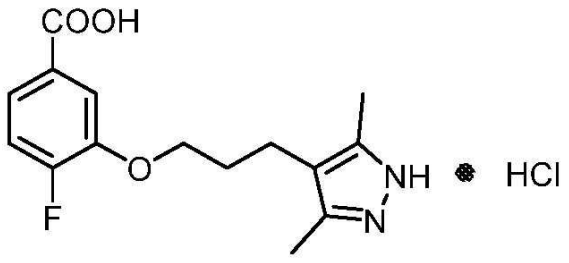
[0031] 상기 식에서, X는 양성자산의 약학적으로 허용되는 음이온이다.

[0032] 다양한 양성자산이 화학식 I의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는데 적합하다. 양성자산의 약학적으로 허용되는 음이온은 사용되는 양성자산에 의존함을 알 수 있다. 예를 들어, 본 개시에 유용한 양성자산은 염산, 브롬화수소산, 설폰산, 토실산(p-톨루엔설폰산), 메탄설폰산, 질산 또는 아세트산을 포함한다. 따라서, 양성자산의 약학적으로 허용되는 음이온은 클로라이드(Cl^-), 브로마이드(Br^-), 설포네이트($HS(O)_2O^-$), 토실레이트(TsO^-), 메실레이트(MsO^-), 니트레이트(NO_3^-) 및 아세테이트($CH_3C(O)O^-$), 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0033] 일부 구체예에서, 양성자산의 약학적으로 허용되는 음이온은 메실레이트이다.

[0034] 일부 구체예에서, 양성자산의 약학적으로 허용되는 음이온은 토실레이트이다.

[0035] 일부 구체예에서, 양성자산의 약학적으로 허용되는 음이온은 클로라이드이고, 화학식 I의 약학적으로 허용되는 염은 다음 화학식 (Ia)로 표시된다.



(Ia).

[0036]

[0037] 화학식 I의 약학적으로 허용되는 염은 당 분야의 다수의 통상적인 수단을 사용하여 생산될 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물의 유리산 형태는 물, 유기 용매 또는 이 둘의 혼합물에서 화학양론적 양의 적절한 산과 접촉할 수 있다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 약학적으로 허용되는 염은 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질에서 제조된다. 일부 구체예에서, 화학식 I의 약학적으로 허용되는 염은 화학식 IX의 화합물을 물에 용해시키고, 적합한 양의 HX를 첨가하여 혼합물을 형성하고, 비수성 용매, 예를 들어, 상기 기재된 비수성 매질을 첨가하여 염을 결정화함으로써 제조된다. 일부 구체예에서, 적합한 양의 HX는 화학양론적 양이다. HX는 수소를 포함하고 X는 상기 정의된 바와 같은 양성자산의 약학적으로 허용되는 음이온인 것으로 이해된다.

[0038] 본 개시의 정제 제형은, 예를 들어, 약 40 내지 85 또는 약 50 내지 75 중량 %의 AG10 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 정제 제형은 약 50 내지 70 중량%의 AG10 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 함유한다. 일부 구체예에서, 정제 제형은 약 50 중량%의 AG10 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 함유한다. 일부 구체예에서, 정제 제형은 약 66.7 중량%의 AG10 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 함유한다. 일부 구체예에서, 정제 제형은 약 75 중량%의 AG10 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 함유한다. 일부 구체예에서, 정제 제형은 약 80 중량%의 AG10 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 함유한다. 일부 구체예에서, 정제 제형은 약 85 중량%의 AG10 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 함유한다.

[0039] 정제 제형에서 AG10 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 약 0.1 내지 약 500 mg, 약 0.1 내지 약 250 mg, 또는 약 0.1 내지 약 100 mg일 수 있다. 일부 구체예에서, 정제 제형에 존재하는 AG10의 양은 약 10, 25, 50,

100, 200, 300, 400 또는 500 mg이다. 일부 구체예에서, 정제 제형에 존재하는 AG10의 양은 약 50, 100, 200 또는 400 mg이다. 일부 구체예에서, 정제 제형의 총 중량(예를 들어, 활성 성분 및 부형제 - 코팅을 포함하지 않음)은 약 50 내지 약 1500 mg이다. 예를 들어, 고체 투여 형태의 총 중량은 약 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 또는 1500 mg이다.

[0040] 본 개시의 정제 제형은 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 붕해제, 및 하나 이상의 윤활제로부터 선택되는 적어도 하나의 성분 또는 다른 성분을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 정제 제형은 고급 미세결정질 충전제, 무기염 충전제, 붕해제 및 윤활제로부터 선택되는 하나 이상의 부형제를 포함한다.

[0041] 일부 구체예에서, 본 개시의 정제 제형은 하나 이상의 충전제를 포함한다. 적합한 충전제는 아래에 설명되어 있다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 충전제는 약 1 내지 60, 5 내지 55, 10 내지 50, 또는 15 내지 45 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 충전제는 약 42.5 중량%로 존재한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 충전제는 약 25.8 중량%로 존재한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 충전제는 약 17.5 중량%로 존재한다.

[0042] 일부 구체예에서, 본 개시의 정제 제형은 하나 내지 3개의 충전제를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 정제 제형은 하나 내지 2개의 충전제를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 정제 제형은 2개의 충전제를 포함한다.

[0043] 적합한 충전제는, 예를 들어, 올리고당류(예를 들어, 락토스), 당, 전분, 개질된 전분, 당 알콜(예를 들어, 만니톨, 소르비톨, 자일리톨, 락티톨), 무기염, 셀룰로스 유도체(예를 들어, 미세결정질 셀룰로스, 규화된 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스, 하이프로멜로스), 칼슘 설페이트, 알루미늄 및 마그네슘 실리케이트 착물 및 옥사이드 등을 포함한다. 무기염 충전제의 예는 이염기성 칼슘 포스페이트 탈수화물과 같은 포스페이트 염, 설페이트의 염 및 실리콘 디옥사이드를 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 충전제는 셀룰로스 유도체 또는 클로라이드, 포스페이트, 설페이트의 알칼리 토금속 염 등을 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 충전제는 셀룰로스 유도체 및 무기염을 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 충전제는 미세결정질 셀룰로스 및 실리콘 디옥사이드이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 충전제는 미세결정질 셀룰로스이다. 일부 구체예에서, 미세결정질 셀룰로스는 고급 미세결정질 셀룰로스이다.

[0044] 고급 미세결정질 셀룰로스는 미세결정질 셀룰로스의 더 많은 표준 제조물에서의 지배적인 특징이 아닌 특정 특성을 가진 셀룰로스 유래 제품이다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 고급 미세결정질 셀룰로스는 구체 형태 및 다공성 구조를 갖는 셀룰로스 중합체를 특징으로 한다. 이러한 특성은 CEOLUS™(예를 들어, UF-702 및 UF-711) 및 유사한 이용 가능한 제품의 UF 등급 미세결정질 셀룰로스에서 발견된다. 일부 구체예에서, 고급 미세결정질 셀룰로스는 바늘-유사 입자 모양을 갖는 셀룰로스 중합체를 특징으로 한다. 이러한 특성은 CEOLUS™(예를 들어, KG-802 및 KG-1000)의 KG 등급 미세결정질 셀룰로스에서 발견된다.

[0045] 고급 셀룰로스 충전제는 약 1 내지 60 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 일부 구체예에서, 고급 미세결정질 셀룰로스는 약 5 내지 55 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 고급 미세결정질 셀룰로스는 약 10 내지 50 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 고급 미세결정질 셀룰로스는 약 15 내지 45 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 고급 미세결정질 셀룰로스는 약 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 또는 45 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 고급 미세결정질 셀룰로스는 약 17%의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 고급 미세결정질 셀룰로스는 약 26%의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 고급 미세결정질 셀룰로스는 약 42%의 양으로 존재한다.

[0046] 일부 구체예에서, 본 개시의 정제 제형은 하나 이상의 결합제를 포함한다. 적합한 결합제는 아래에 설명되어 있다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 결합제는 약 0.5 내지 15, 약 0.5 내지 10, 또는 약 1 내지 10 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 결합제는 약 3 내지 8 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 결합제는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 결합제는 약 5 중량%로 존재한다.

[0047] 일부 구체예에서, 본 개시의 정제 제형은 하나 내지 3개의 결합제를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 정제 제형은 하나의 결합제를 포함한다.

[0048] 적합한 결합제는, 예를 들어, 포비돈, 락토스, 전분, 개질된 전분, 당, 아카시아 검, 트라가칸스 검, 구아 검, 펙틴, 왁스 결합제, 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 코폴리비돈, 젤라틴, 소듐 알기네이트 등을 포함한다. 비셀룰로스 결합제

는 셀룰로스 백본이 없는 중합성 및 다른 결합제를 포함한다. 비셀룰로스 결합제의 예는 포비돈, 락토스, 전분, 개질된 전분, 검, 구아 검, 펙틴, 왁스, 젤라틴, 알기네이트 등을 포함한다. 일부 구체예에서, 제형은 포비돈 또는 코포비돈과 같은 비셀룰로스 결합제를 함유한다. 일부 구체예에서, 비셀룰로스 결합제는 코포비돈이다.

[0049] 일부 구체예에서, 본 개시의 정제 제형은 하나 이상의 붕해제를 포함한다. 적합한 붕해제는 아래에 설명되어 있다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 붕해제는 약 1 내지 15, 약 1 내지 약 12, 또는 약 1 내지 약 10 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 붕해제는 약 3-8 중량%로 존재한다. 일부 구체예에서, 제형은 약 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 중량%의 붕해제를 함유한다. 일부 구체예에서, 제형은 약 5 중량%의 붕해제를 함유한다. 일부 구체예에서, 제형은 약 6 중량%의 붕해제를 함유한다.

[0050] 일부 구체예에서, 본 개시의 정제 제형은 하나 내지 3개의 붕해제를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 정제 제형은 하나의 붕해제를 포함한다.

[0051] 적합한 붕해제는, 예를 들어, 크로스카멜로스 소듐, 크로스포비돈, 폴리비닐피롤리돈, 소듐 전분 글리콜레이트, 옥수수 전분을 포함한다. 일부 구체예에서, 제형은 소듐 전분 글리콜레이트 또는 크로스포비돈과 같은 붕해제를 함유한다. 일부 구체예에서, 붕해제는 크로스카멜로스 소듐이다.

[0052] 일부 구체예에서, 본 개시의 정제 제형은 하나 이상의 윤활제를 포함한다. 적합한 윤활제는 아래에 설명되어 있다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 윤활제는 약 0.1 내지 8, 0.5 내지 5, 0.5 내지 3 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 윤활제는 약 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4 또는 5 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 윤활제는 약 2 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 윤활제는 약 1.5 중량%의 양으로 존재한다.

[0053] 일부 구체예에서, 본 개시의 정제 제형은 하나 내지 3개의 윤활제를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 정제 제형은 하나의 윤활제를 포함한다.

[0054] 적합한 윤활제는, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 팔미트산, 칼슘 스테아레이트, 탈크, 카르나우바 왁스, 수소첨가 식물유, 광유, 폴리에틸렌 글리콜 및 소듐 스테아릴 푸마레이트를 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 윤활제는 마그네슘 스테아레이트 및/또는 소듐 스테아릴 푸마레이트이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이다.

[0055] 사용될 수 있는 다른 적합한 충전제, 결합제, 붕해제, 윤활제 및 다른 부형제는 문헌[Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition, American Lachman, Leon, 1976; Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 1, 2nd Edition, Lieberman, Herbert A., et al, 1989; Modern Pharmaceutics, Banker, Gilbert and Rhodes, Christopher T, 1979; and Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Edition, 1975]에 설명되어 있고, 이들 각각은 그 전체내용이 본원에 참조로서 포함된다.

[0056] 일부 구체예에서, 정제는 코팅제로 코팅된다. 적합한 코팅제는 에틸셀룰로스, 폴리메타크릴레이트 및 OPADRY™에서 판매하는 코팅 제품을 포함한다. 일부 구체예에서, 코팅제는 Opadry Clear, Opadry Blue 13B50579, Opadry White 33628707, Opadrya QX 321A180025 또는 Opadry II(33G28707)이다. 일부 구체예에서, 코팅제는 Opadry White 33628707이다. 일부 구체예에서, 코팅제는 Opadry QX 321A180025이다. 일부 구체예에서, 코팅제는 Opadry II(33G28707)이다. 정제 제형의 중량 퍼센트를 계산하기 위해, 코팅제의 양은 계산에 포함되지 않는다. 즉, 본원에 보고된 중량 퍼센트는 코팅되지 않은 정제의 것이다.

[0057] 일부 구체예에서, 정제 제형은 약 40 내지 85 중량%의 AG10 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 약 5 내지 55 중량%의 하나 이상의 충전제; 약 0 내지 15 중량%의 하나 이상의 결합제; 약 1 내지 15 중량%의 하나 이상의 붕해제; 및 약 0.1 내지 8 중량%의 하나 이상의 윤활제를 함유한다. 일부 구체예에서, 언급된 제형은 코팅제를 포함한다.

[0058] 일부 구체예에서, 정제 제형은 약 50 내지 75 중량%의 AG10 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 약 10 내지 50 중량%의 하나 이상의 충전제; 약 3 내지 약 8 중량%의 하나 이상의 붕해제; 및 0.5 내지 3 중량%의 하나 이상의 윤활제를 함유한다. 일부 구체예에서, 언급된 제형은 코팅제를 포함한다.

[0059] 일부 구체예에서, 정제 제형은 약 50 중량%의 AG10 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 약 42.5 중량%의 하나 이상의 충전제; 약 6 중량%의 붕해제; 및 약 1.5 중량%의 윤활제를 함유한다. 일부 구체예에서, 언급된 제형은 코팅제를 포함한다.

[0060] 일부 구체예에서, 정제 제형은 약 66.7 중량%의 AG10 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 약 25.8 중량%의 하나

이상의 충전제; 약 6 중량%의 붕해제; 및 약 1.5 중량%의 윤활제를 함유한다. 일부 구체예에서, 언급된 제형은 코팅제를 포함한다.

[0061] 일부 구체예에서, 정제 제형은 약 75 중량%의 AG10 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 약 17.5 중량%의 하나 이상의 충전제; 약 6 중량%의 붕해제; 및 약 1.5 중량%의 윤활제를 함유한다. 일부 구체예에서, 언급된 제형은 코팅제를 포함한다.

[0062] 일부 구체예에서, 본 개시의 정제 제형은 약 50 rpm의 패들 속도로 장치-II(패들)에서 37±0.5℃에서 0.1N HCl의 용액에 10분 후 75% 이상 용해된다. 일부 구체예에서, 본 개시의 정제 제형은 약 50 rpm의 패들 속도로 장치-II(패들)에서 37±0.5℃에서 0.1N HCl의 용액에 10분 후 85% 이상 용해된다. 일부 구체예에서, 본 개시의 정제 제형은 약 50 rpm의 패들 속도로 장치-II(패들)에서 37±0.5℃에서 0.1N HCl의 용액에 10분 후 95% 이상 용해된다. 일부 구체예에서, 정제는 용해 시험의 1주일 이내에 제조되었다. 일부 구체예에서, 정제는 용해 시험을 수행하기 적어도 한 달 전에 제조되었다. 일부 구체예에서, 정제는 용해 시험을 수행하기 적어도 3개월 전에 제조되었다. 일부 구체예에서, 정제는 용해 시험을 수행하기 적어도 6개월 전에 제조되었다. 일부 구체예에서, 정제는 용해 시험을 수행하기 전에 60% 상대 습도(RH)로 25℃에서 한 달 동안 인큐베이션되었다. 일부 구체예에서, 정제는 용해 시험을 수행하기 전에 60% 상대 습도(RH)로 25℃에서 2개월 동안 인큐베이션되었다. 일부 구체예에서, 정제는 용해 시험을 수행하기 전에 60% 상대 습도(RH)로 25℃에서 3개월 동안 인큐베이션되었다. 일부 구체예에서, 정제는 용해 시험을 수행하기 전에 75% 상대 습도(RH)로 40℃에서 한 달 동안 인큐베이션되었다. 일부 구체예에서, 정제는 용해 시험을 수행하기 전에 75% 상대 습도(RH)로 40℃에서 3개월 동안 인큐베이션되었다. 일부 구체예에서, 정제는 용해 시험을 수행하기 전에 75% 상대 습도(RH)로 40℃에서 6개월 동안 인큐베이션되었다.

[0063] **IV.실시예**

[0064] 다음 실시예는 예시를 위해 제공되지만, 청구된 본 발명을 제한하지 않는다.

[0065] **실시예 1: 캡슐 및 정제 평가, 캡슐은 일관성 없는 경구 약동학적 데이터를 제공한다**

[0066] AG10의 약동학은 3일 동안 20, 60 및 200 mg/kg으로 경구 위관영양법을 통해 개에게 1일 1회 투여했을 때 결정되었다(연구 No. 1). 각 그룹은 2마리 동물/성별/그룹으로 구성되었다. 혈액 샘플을 투여 전 1일, 투여 후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 및 24시간, 투여 전 3일, 투여 후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 및 72시간에 수집하였다. 혈장 샘플을 LC MS/MS에 의해 AG10에 대해 검정하였다. 일반적으로, AG10 평균 C_{max} 및 AUC_{0-24} 값에서 성별 차이는 관찰되지 않았다; 따라서, 20 mg/kg 용량 그룹에 대한 결과는 아래 **표 1**에서 조합된 성별 값으로 제시된다.

[0067] AG10의 약동학을 또한 비-나이브 수컷 및 암컷 비글 개에서 경구 투여 후 결정하였다(연구 No. 2). 연구 설계는 3개의 치료 그룹(n=2마리/성별/그룹)을 포함하였다. 그룹 1 및 2는 각각 0.5% 메틸셀룰로스(MC) 중 5 mg/kg 및 20 mg/kg AG10 제형을 투여받았다. 그룹 3 동물은 젤라틴 캡슐 형태의 20 mg/kg AG10을 투여받았다. 혈액 샘플을 투여 전 및 투여 후 약 2, 4, 6, 8, 12 및 24시간에 수집하였다. 혈장 샘플을 LC-MS/MS에 의해 AG10에 대해 검정하였다. 0.5% 메틸셀룰로스 중 현탁액으로 20 mg/kg AG10을 투여한 개에서 AG10의 혈장 노출(AUC_{0-24})은 연구 No. 1에서 얻은 것과 유사하였다(**표 1**). AG10의 혈장 노출은 또한 0.5% 메틸셀룰로스 중 현탁액으로 또는 임의의 부형제 없이 젤라틴 캡슐로 동일한 용량의 AG10을 투여한 개에서 유사하였다.

[0068] AG10은 4마리의 수컷 비글 개에게 각각 50 mg 정제, 200 mg 정제 및 200 mg 캡슐로 경구 투여되었다(No. 3). 혈액 샘플을 투여 전 및 투여 후 약 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72 및 96시간에 수집하였다. 혈장 샘플을 LC-MS/MS에 의해 AG10에 대해 검정하였다. 200 mg 정제 및 200 mg 캡슐을 투여한 개에서 C_{max} 및 AUC_{0-inf} 값은 언페어드 t-테스트에 의해 결정된 바와 같이 유의하게 다르지 않았다($P < 0.05$)(각각 C_{max} 및 AUC_{0-inf} 에 대한 P 값 0.0788 및 0.0995).

[0069] **표 1:** 개에게 경구 위관영양법에 의해 투여한 AG10의 다양한 제형의 약동학 비교

연구	제형	용량	성별	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-24} (μg*hr/mL)
No. 1	0.5% MC	20 mg/kg	MF	16.1	69.1
No. 2	0.5% MC	20 mg/kg	MF	8.10	71.2
	캡슐	20 mg/kg	MF	10.3	89.3
No. 3	정제	50 mg	M	4.66	41.5
	정제	200 mg	M	13.0	88.0
	캡슐	200 mg	M	9.33	65.7

[0070]

[0071] AG10의 메틸셀룰로스 제형을 비교한 개 연구에서, 최대 농도까지의 시간(Tmax)은 연구 No. 1에서 0.44 ± 0.38 시간 및 연구 No. 2에서 2.5 ± 1시간이었다. 연구 No. 2의 캡슐은 부형제 없이 제형화되었으며 메틸셀룰로스 비교기보다 낮은 가변성(Tmax = 2 ± 0시간)을 나타내었다. 연구 No. 3에서는 AG10 정제의 최대 노출이 캡슐의 노출과 비슷했지만, AG10의 흡수에 있어서 동물 대 동물의 가변성은 부형제를 함유한 캡슐을 경구 투여한 4마리 동물에서 더 컸다. 50 mg 정제의 경우, 최대 농도까지의 시간(Tmax)은 0.500 ± 0시간이었고, 200 mg 정제의 경우, Tmax는 1.00 ± 0시간이었다. 부형제를 갖는 200 mg 캡슐의 경우, Tmax는 1.38 ± 0.750시간으로 더 가변적이었다. 따라서, 일대일 비교에서, 정제가 AG10의 보다 일관된 경구 흡수를 생성하였다.

[0072] **실시예 2: AG10의 고부하 즉시 방출 정제 제형**

[0073] 다음 실시예는 높은 양의 AG10을 함유하는 정제 제형의 성공적인 제조를 설명한다.

[0074] 상이한 양의 AG10을 함유하는 3개의 정제 제형을 제조하였다. **표 2**는 각 제형에 사용된 성분들의 상대적인 양에 대한 정보를 제공한다.

[0075] 표 2: 고부하 AG10 정제 제형

성분	등급	배치 1	배치 2	배치 3
과립내				
AG10 (HCl 염)		**50.00**	**66.67**	**75.00**
미세결정질 셀룰로스	Ceolus UF711	32.25	20.58	12.25
크로스카멜로스 소듐	SDW-802	3.00	3.00	3.00
실리콘 디옥사이드	Syloid 244	0.25	0.25	0.25
마그네슘 스테아레이트	Ligamed MF-2-K	0.75	0.75	0.75
과립외				
미세결정질 셀룰로스	Ceolus UF711	10.00	5.00	5.00
크로스카멜로스 소듐	SDW-802 또는 Ac-Di-Sol SD-711	3.00	3.00	3.00
마그네슘 스테아레이트	Ligamed MF-2-K	0.75	0.75	0.75
총		100.00	100.00	100.00

[0076]

[0077] 압축 후, 정제는 OpadryQX white로 필름 코팅되었다.

[0078] 정제는 **도 1**에 제공된 일반 다이어그램을 사용하여 제조되었다. 다음 **표 3**은 66.7% AG10 HCl(배치 2)로 정제 제형을 제형화하는데 사용된 예시적인 양을 제공하고, **표 4** 및 **표 5**는 정제 제형을 제조하기 위해 수행된 단계들의 요약 및 사용된 장비 목록을 제공한다. **표 2**에 참조된 배치 1 및 배치 3을 제조할 때 유사한 공정이 수행되었다.

[0079] 표 3: 고부하 AG10 정제 제형

항목 번호	성분	등급	배치 2
	과립내		
1	**AG10 (HCl 염)**		937.62 g
2	**미세결정질 셀룰로스**	Ceolus UF711	219.11
3	**크로스카멜로스 소듐**	SDW-802	42.19
4	**실리콘 디옥사이드**	Syloid 244	3.52
5	**마그네슘 스테아레이트**	Ligamed MF-2-K	10.55
	과립외		
6	**미세결정질 셀룰로스**	Ceolus UF711	133.13
7	**크로스카멜로스 소듐**	SDW-802 또는 Ac-Di-Sol SD-711	39.94
8	**마그네슘 스테아레이트**	Ligamed MF-2-K	9.99

[0080]

[0081] 표 4: 사용된 장비

사용된 항목	
맥시블렌더 (Maxiblender)	멸균 단일 사용 스쿱
16 qt tote	Bosch 프레스, TPR 200
샘플 시프 (Sample thief)	캘리퍼스
#20 ss 메쉬 체	정제 경도 테스터
#30 ss 메쉬 체	Solidlab 1 코팅기
체 팬 (Sieve Pan)	13' 코팅 팬

[0082]

[0083] 표 5: 절차의 요약

<table>
<tr><td>• 1, 2 및 3번 항목을 16-quart tote로 옮긴다</td></tr>
<tr><td>• 25 rpm에서 5분 동안 블렌딩한다</td></tr>
<tr><td>• 이전 단계에서의 블렌드의 작은 부분을 가져와 4번 항목과 혼합하고, #30 메쉬 체를 통해 블렌드를 체질하고, 4번 항목을 갖는 블렌드를 16-quart tote로 옮긴다</td></tr>
<tr><td>• 25 rpm에서 5분 동안 블렌딩한다</td></tr>
<tr><td>• 5번 항목을 16-quart tote로 옮긴다</td></tr>
<tr><td>• 25 rpm에서 3분 동안 블렌딩한다</td></tr>
<tr><td>• 블렌드를 다음 설정을 갖는 롤러 압축기로 옮긴다
<table>
<tr><td>간격 폭</td><td>2.0 (1.0 – 3.0) mm</td></tr>
<tr><td>압축력</td><td>8.0 (2 – 10) kN/cm</td></tr>
<tr><td>시계 방향 과립기 속도</td><td>65 (25-125) rpm</td></tr>
<tr><td>시계 반대 방향 과립기 속도</td><td>65 (25-125) rpm</td></tr>
<tr><td>시계 방향 과립기 각도</td><td>360°</td></tr>
<tr><td>시계 반대 방향 과립기 각도</td><td>330°</td></tr>
<tr><td>오거 배급량을 공급하기 위한 Tampt</td><td>185 (100 – 300) %</td></tr>
<tr><td>교반 속도</td><td>6 (1- 20) rpm</td></tr>
<tr><td>과립기 스크린과 과립기 사이의 간격</td><td>1.25 mm</td></tr>
<tr><td>간격 제어</td><td>On</td></tr>
<tr><td>토크 제어</td><td>Off</td></tr>
<tr><td>피드 팩터</td><td>0.60 (0.30-0.80)</td></tr>
<tr><td>PID</td><td>2/12,000/0</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

[0084]

- 분쇄된 과립의 수율에 따라 과립외 성분(6, 7 및 8번 항목)의 양을 조정한다
- 분쇄된 과립을 16 quart tote로 옮기고, 6 및 7번 항목을 첨가하고, 25 rpm에서 5분 동안 블렌딩한다
- 8번 항목을 16-quarte tote에 첨가하고, 25 rpm에서 3분 동안 블렌딩한다
- 다음 매개변수를 사용하여 Bosch 프레스에서 블렌드를 압축한다

피더 속도	8-10
프레스 속도	20 RPM
사전 압축력	1.3-1.5 kN
압축력	19.5-21.7 kN

- 당 분야에 공지된 방법을 사용하여 정제를 Opadry QX 321A180025로 코팅한다

[0085]

[0086] 50%(w/w) 및 66.7(w/w) AG10 HCl 코팅된 정제의 사진이 **도 2**에 도시되어 있다. 50% 정제는 8 x 17.5mm 캡슐 모양 도구로 압축되었으며, 66.7% 정제는 7.5 x 15mm 캡슐 도구로 압축되었다. 표시된 두 정제의 물리적 특성은 **표 6**에 요약되어 있다.

[0087] **표 6: 물리적 특성의 요약**

제형 설명	평균 두께 (mm)	평균 경도 (kP)	붕해 시간 (mm:ss)	벌크 밀도 (g/mL)	탭 밀도 (g/mL)	마손도 (%)
50% w/w HCl 염	6.18	21.7	1:00	0.53	0.70	0.0
66.7% w/w HCl 염	5.96	16.6	0:45	0.57	0.69	0.0

[0088]

[0089] *마손도 측정:* **표 6**에 보고된 바와 같이, 정제의 마손도는 25 rpm에서 100 라운드 동안 마쇄기(모델 EF-2, Electrolab)에서 텀블링된 정제의 NLT 6.5g의 중량 손실 백분율로부터 USP 방법 <1216>에 따라 평가되었다. 정제의 먼지를 제거하고, 파손 또는 마모로 인한 중량의 감소를 중량 손실 백분율로 기록하였다. 1% 미만의 마손도는 허용 가능한 것으로 간주된다.

[0090] 다음으로, 50%(w/w) 및 66.7(w/w) AG10 HCl 코팅된 정제의 용해 프로파일을 결정하였다. 용해 실험은 **표 7**에 기재된 0.1N HCl의 용액에 정제 제형을 배치함으로써 수행되었다.

[0091] **표 7: 용해 매개변수**

매질:	900 mL의 0.1N HCl
온도:	37.0 ±0.5°C
장치:	II (패들)
속도:	50 rpm, 45분 후 200 rpm으로 증가
샘플링 시간:	10, 20, 30, 45 및 60분
샘플링 부피:	1 ml
필터:	0.45μm GHP 필터

[0092]

[0093] **도 3**은 50%(w/w) 및 66.7(w/w) AG10 HCl 코팅된 정제의 용해 프로파일을 보여준다. 용해 실험은 정제를 제형화한 후 유의한 인큐베이션 시간 없이 수행되었다. **도 3**에서 볼 수 있듯이, 용해는 두 정제 모두에서 10분 이내에 100% 방출에 도달하였다.

[0094] **실시예 3: 33.3% AG10을 초과하는 정제 제형은 마손도 시험 동안 정제 침식을 나타내었다**

[0095] 다음 예는 마손도 시험 동안 정제 침식을 경험하지 않고 33.3% 약물 부하를 초과할 수 없었던 AG10의 정제 제형을 설명한다.

[0096] AG10의 제형은 일반적으로 **도 4** 및 **도 5**에 요약된 바와 같이 제조되었다. AG10 및 다른 성분들의 양은 **표 8**에 설명된 영역이다.

[0097] **표 8: 제조된 AG10 정제 제형**

성분	등급	L016	L017	L018A/B
과립내				
AG10 (HCl 염)		**40.0**	**40.0**	**33.00**
규화된 미세결정질 셀룰로스	Prosolv HD90	24.0	26.0	-
만니톨	타입 100 SD	16.0	20.0	28.0
코포비돈	S-630	5.0	5.0	20.0
크로스카멜로스 소듐	타입 A	3.0	3.0	5.0
마그네슘 스테아레이트	Ligamed MF-V2	1.3	1.0	3.0
과립외			2.0	1.0
만니톨	타입 100 SD	8.0	2.0	7.0
크로스카멜로스 소듐	타입 A	2.0	1.0	2.0
마그네슘 스테아레이트	Ligamed MF-V2	0.7	40.0	1.0
총		100.0	100.0	100.0

[0098]

[0099] 상기 언급된 각각의 제형은 200 mg 정제로 제조되었고 **실시예 2**에 기술된 바와 같이 마손도 시험을 거쳤다. 33.0% 약물 부하로 제조된 L018A 및 L018B의 정제(각각 고경도 및 중경도 kP 값에서 압축됨)는 부서짐에 대한 내성이 있었고, 마손도 시험 후 단지 약간의(있는 경우) 정제 가장자리 침식을 나타내었다. **도 6**을 참조한다. 비교적으로, 40% 약물 부하로 제조되고 도달할 수 있는 최대 경도로 압축된 L016 및 L017은 마손도 시험 후 주요 정제 가장자리 침식을 나타내었다. **도 7**을 참조한다.

[0100] 위에서 논의된 제형은 표준 등급의 미세결정질 셀룰로스를 사용하였고, AG10이 33.0%를 초과하는 결과적인 정제는 이들의 임상적 사용을 손상시키는 마손도 문제가 있었다. 비교적으로, **실시예 2**의 제형은 고급 미세결정질 셀룰로스를 사용하였고, 양호한 물리적 특성을 갖고 쉽게 부서지지 않는 정제를 안정적으로 제공하였다.

[0101] **실시예 4: "가속된 안정성 조건" 용해 시험은 고부하 AG10 정제 제형의 안정성을 입증한다**

[0102] 다음 실시예는 표준 미세결정질 셀룰로스와 함께 33% AG10 HCl(200 mg)을 함유하는 즉시 방출 정제 제형 및 고급 미세결정질 셀룰로스와 함께 66.7% AG10 HCl(400 mg)을 함유하는 정제 제형의 제조 및 후속 용해 시험을 설명한다.

[0103] 각 정제에 대한 제형은 **표 9** 및 **표 10**에 각각 제시되어 있다.

[0104] 표 9.33% AG10 HCl 정제의 정량적 조성

성분	정량적 조성 (% w/w)	정제 당 양 (mg)	품질 기준
AG10 하이드로클로라이드[a]	33.00	200.0	사내(in-house)
규화된 미세결정질 셀룰로스[a,b]	28.00	169.7	NF
만니톨[c]	20.00	121.2	USP
크로스카멜로스 소듐[d]	3.00	18.2	NF
코포비돈[e]	5.00	30.3	NF
마그네슘 스테아레이트[f]	1.01	6.1	NF
만니톨[c]	10.00	60.0	USP
크로스카멜로스 소듐[d]	3.00	18.0	NF
마그네슘 스테아레이트[f]	0.75	4.5	NF
총:	100.0	606.0	--
정제수[g]	N/A	N/A	USP
Opadry White 33G28707[h]	3%	18.2 mg	사내

a. AG10 하이드로클로라이드의 실제 양은 약물 물질 효능에 따라 조정되며 177.82 mg의 AG10 유리 염기에 해당한다. 규화된 미세결정질 셀룰로스의 실제 양은 목표 코어 중량이 606 mg을 유지하도록 수반되는 감소를 기반으로 한다.

b. Prosolv HD 90

c. Pearlitol 100SD

d. Solutab 타입 A

e. Plasdone S-630

f. Ligamed MF-2-V

g. 정제수는 필름 코팅 공정에 사용되며 공정 중에 제거된다

h. 정제 코어 중량의 3% 중량 증가를 나타낸다. Opadry White, Colorcon 33G28707은 하이프로멜로스(Ph. Eur.), 티타늄 디옥사이드(Ph. Eur.) 및 트리아세틴(Ph. Eur.)을 함유한다.

[0105]

[0106] 표 10.66.7% AG10 HCl 정제의 정량적 조성

성분	정량적 조성 (% w/w)	정제 당 양 (mg)	품질 기준
과립내			
AG10 하이드로클로라이드[a]	66.67	400.0	사내
고급 미세결정질 셀룰로스[a,b]	15.58	93.5	NF/Ph. Eur.
크로스카멜로스 소듐[c]	3.00	18.0	NF/Ph. Eur.
실리콘 디옥사이드, 콜로이드[d]	0.25	1.5	NF/Ph. Eur.
마그네슘 스테아레이트[e]	0.75	4.5	NF/Ph. Eur.
과립외			
미세결정질 셀룰로스[b]	10.00	60.0	NF/Ph. Eur.
크로스카멜로스 소듐[c]	3.00	18.0	NF/Ph. Eur.
마그네슘 스테아레이트[e]	0.75	4.5	NF/Ph. Eur.
총:	100.0	600.0	--
필름 코트			
정제수[f]	N/A	N/A	USP/Ph. Eur
Opadry QX White[g]	4%	24 mg	사내

[a] AG10 하이드로클로라이드의 실제 양은 약물 물질 효능에 따라 조정되며 355.64 mg의 AG10 유리 염기에 해당한다. 미세결정질 셀룰로스의 실제 양은 목표 코어 중량이 600 mg을 유지하도록 수반되는 감소를 기반으로 한다.

[b] Ceolus UF-711 또는 등가물

[c] Ac-Di-Sol SD711 또는 등가물

[d] Syloid 244 FP 또는 등가물

[e] Hyqual 5712, Ligamed MF-2-K, 또는 등가물

[f] 정제수는 필름 코팅 공정에 사용되며 공정 중에 제거된다

[g] 정제 코어 중량의 4% 중량 증가를 나타낸다. Opadry QX White, Colorcon 321A180025는 GMCC 타입 1/모노- 및 디글리세리드, 폴리에틸렌 글리콜 폴리비닐 알콜 그래프트 공중합체, 폴리비닐 알콜(부분 가수분해됨), 탈크 및 티타늄 디옥사이드를 함유한다.

[0107]

[0108] 2개의 정제 제형에 대한 제조 공정은 **도 8** 및 **도 9**에 도시되어 있다.

[0109] 33% AG10 HCl 정제를 병에 담아 가속된 저장(40℃/75% 상대 습도(RH)) 조건하에 두었다. **도 10**은 가속된 저장 조건하에서의 저장이 33% AG10 HCl 정제의 용해 속도를 상당히 감소시켰음을 보여준다.

[0110] 66.7% AG10 HCl 정제도 병에 담아 가속된 저장 조건하에 두었다. **도 11**은 400 mg AG10 HCl 정제가 6개월 동안 저장 후 용해 속도의 감소를 나타내지 않았음을 보여준다.

[0111] AG10 HCl 정제의 두 제형 모두를 방출 및 안정성 연구를 위해 동일한 용해 방법(USP 2 장치(패들), 900 mL 0.1 N HCl, 75 RPM, 37℃)을 사용하여 평가하였다. 66.7% AG10 HCl 정제 제형은 저장 후 용해 속도의 측면에서 33% AG10 HCl 정제 제형에 비해 우수하였고, 이는 66.7% AG10 HCl 정제가 개선된 저장 용량을 가짐을 나타낸다.

[0112] 전술한 본 발명은 이해의 명료함을 위해 예시 및 실시예에 의해 일부 상세히 기재되었으나, 당업자는 첨부된 청구항의 범위 내에서 특정한 변경 및 수정이 실시될 수 있음을 인지할 것이다. 또한, 본원에 제공된 각각의 참고문헌은 각각의 참고문헌이 참조로서 개별적으로 포함되는 것과 동일한 정도로 전체내용이 참조로서 포함된다. 본 출원과 본원에 제공된 참고문헌 사이에 상충되는 부분이 있는 경우, 본 출원이 우선한다.

도면

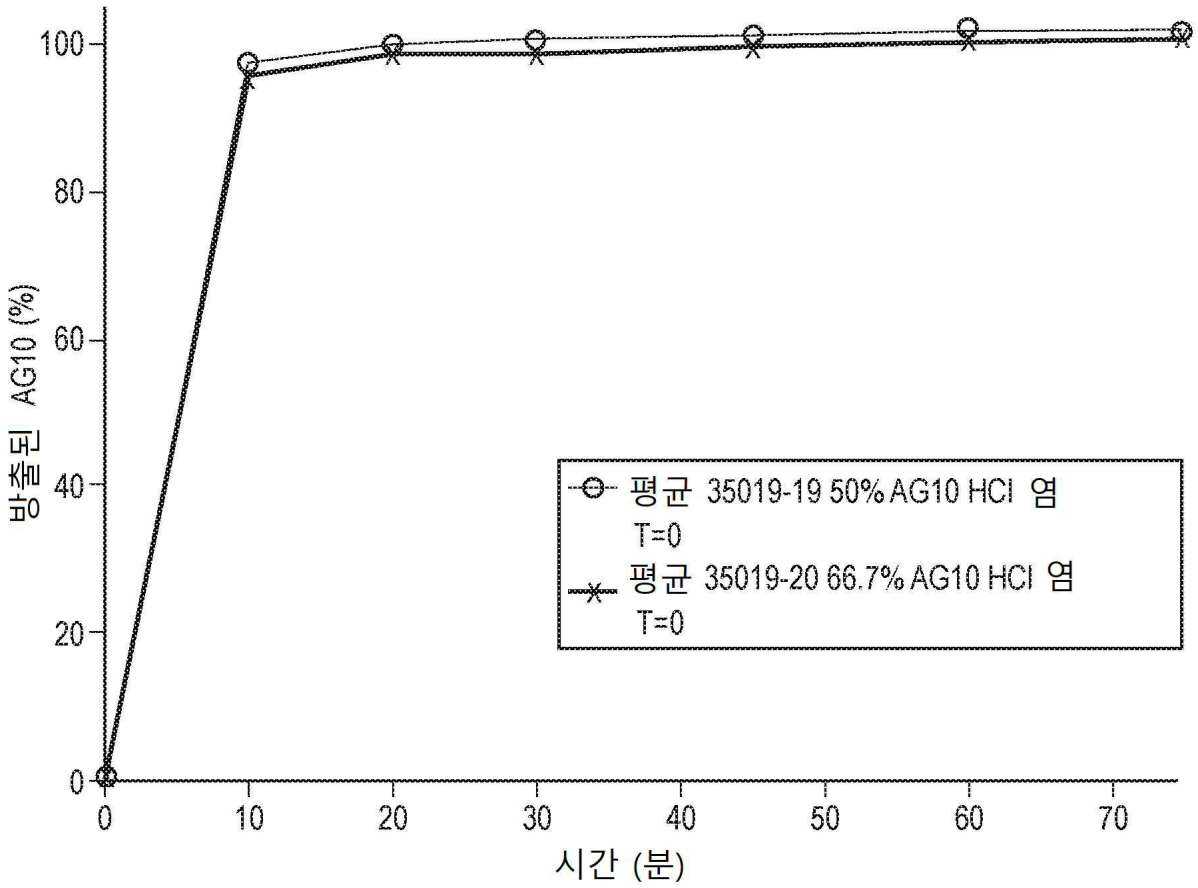
도면1


처리 장비
성분
처리 단계
블렌더
AG10 HCl
미세결정질 셀룰로스
크로스카멜로스 소듐
블렌딩
블렌더
마그네슘 스테아레이트
블렌딩
롤러 압축기
건식 과립
분쇄기
크기 감소
블렌더
미세결정질 셀룰로스
크로스카멜로스 소듐
블렌딩
블렌더
마그네슘 스테아레이트
블렌딩
정제 프레스
정제 압축
필름 코팅기
Opadry QX 321A180025
정제수
필름 코팅
패키징
AG10 필름 코팅된 정제
탬퍼 에비던트 태그를 갖는
이중 PE 라이닝 HDPE 페일
벌크 패키징

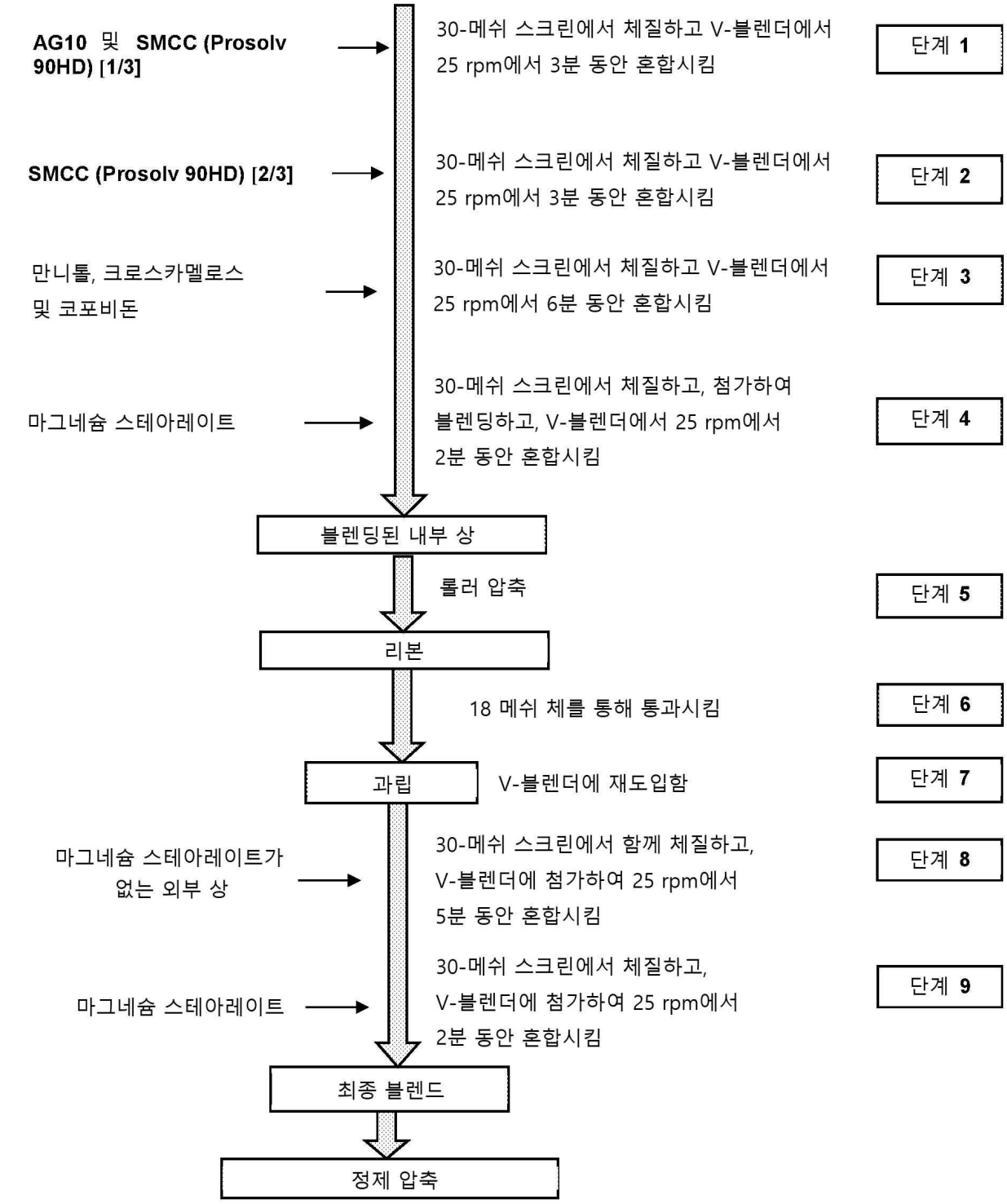
도면2



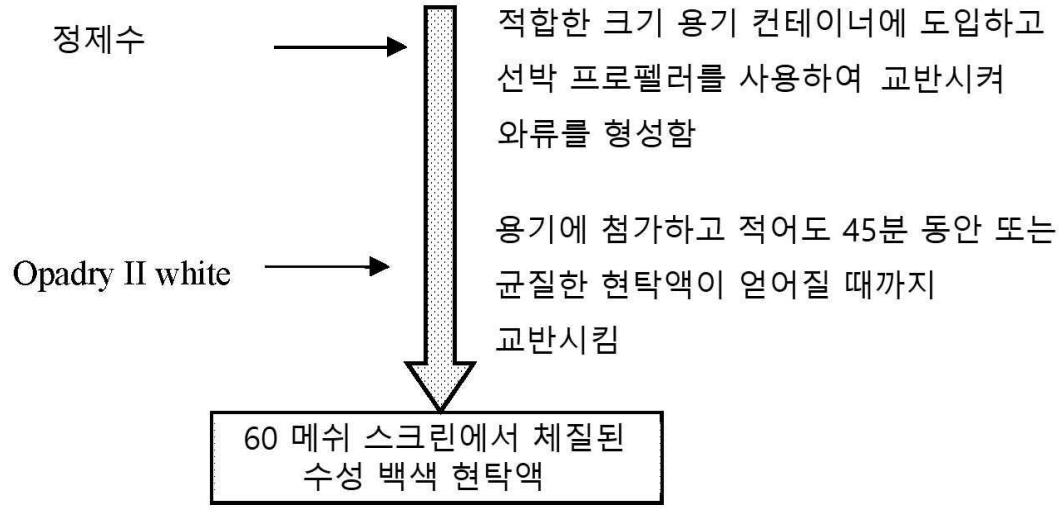
도면3


100
80
60
40
20
0
방출된 AG10 (%)
0
10
20
30
40
50
60
70
시간 (분)
평균 35019-19 50% AG10 HCl 염
T=0
평균 35019-20 66.7% AG10 HCl 염
T=0

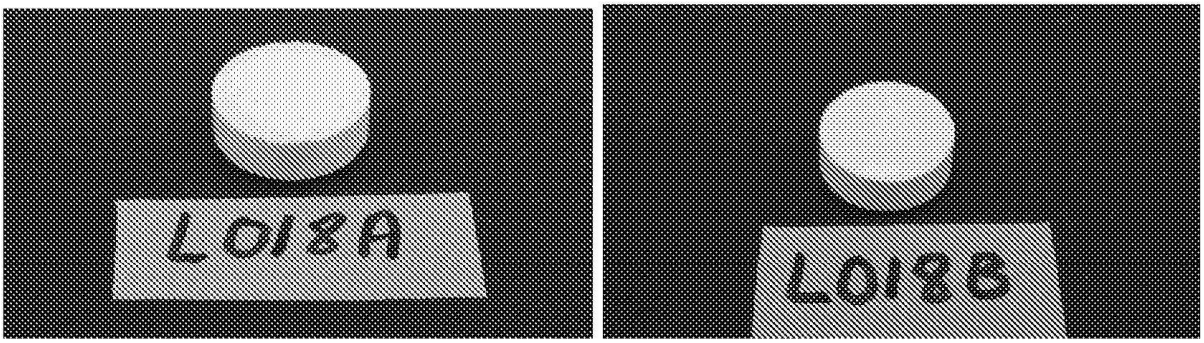
도면4


AG10 및 SMCC (Prosolv 90HD) [1/3]
30-메쉬 스크린에서 체질하고 V-블렌더에서 25 rpm에서 3분 동안 혼합시킴
단계 1
SMCC (Prosolv 90HD) [2/3]
30-메쉬 스크린에서 체질하고 V-블렌더에서 25 rpm에서 3분 동안 혼합시킴
단계 2
만니톨, 크로스카멜로스 및 코포비돈
30-메쉬 스크린에서 체질하고 V-블렌더에서 25 rpm에서 6분 동안 혼합시킴
단계 3
마그네슘 스테아레이트
30-메쉬 스크린에서 체질하고, 첨가하여 블렌딩하고, V-블렌더에서 25 rpm에서 2분 동안 혼합시킴
단계 4
블렌딩된 내부 상
롤러 압축
단계 5
리본
18 메쉬 체를 통해 통과시킴
단계 6
과립
V-블렌더에 재도입함
단계 7
마그네슘 스테아레이트가 없는 외부 상
30-메쉬 스크린에서 함께 체질하고, V-블렌더에 첨가하여 25 rpm에서 5분 동안 혼합시킴
단계 8
마그네슘 스테아레이트
30-메쉬 스크린에서 체질하고, V-블렌더에 첨가하여 25 rpm에서 2분 동안 혼합시킴
단계 9
최종 블렌드
정제 압축

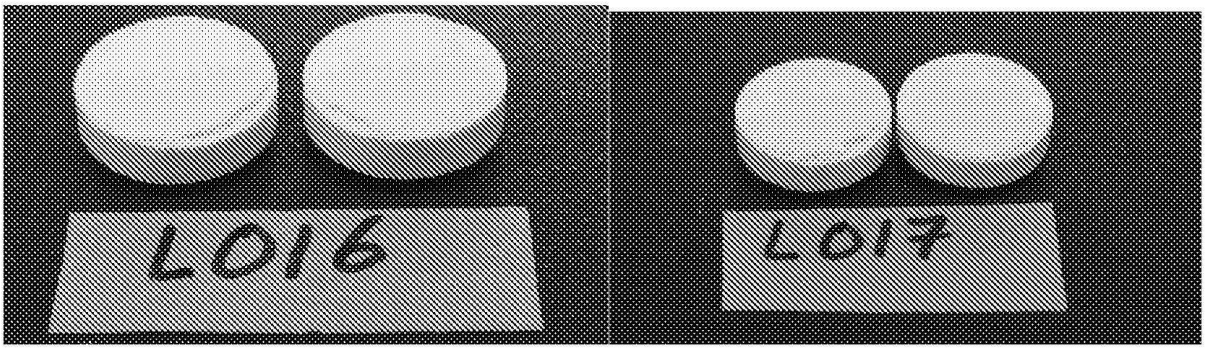
도면5


정제수
적합한 크기 용기 컨테이너에 도입하고
선박 프로펠러를 사용하여 교반시켜
와류를 형성함
Opadry II white
용기에 첨가하고 적어도 45분 동안 또는
균질한 현탁액이 얻어질 때까지
교반시킴
60 메쉬 스크린에서 체질된
수성 백색 현탁액

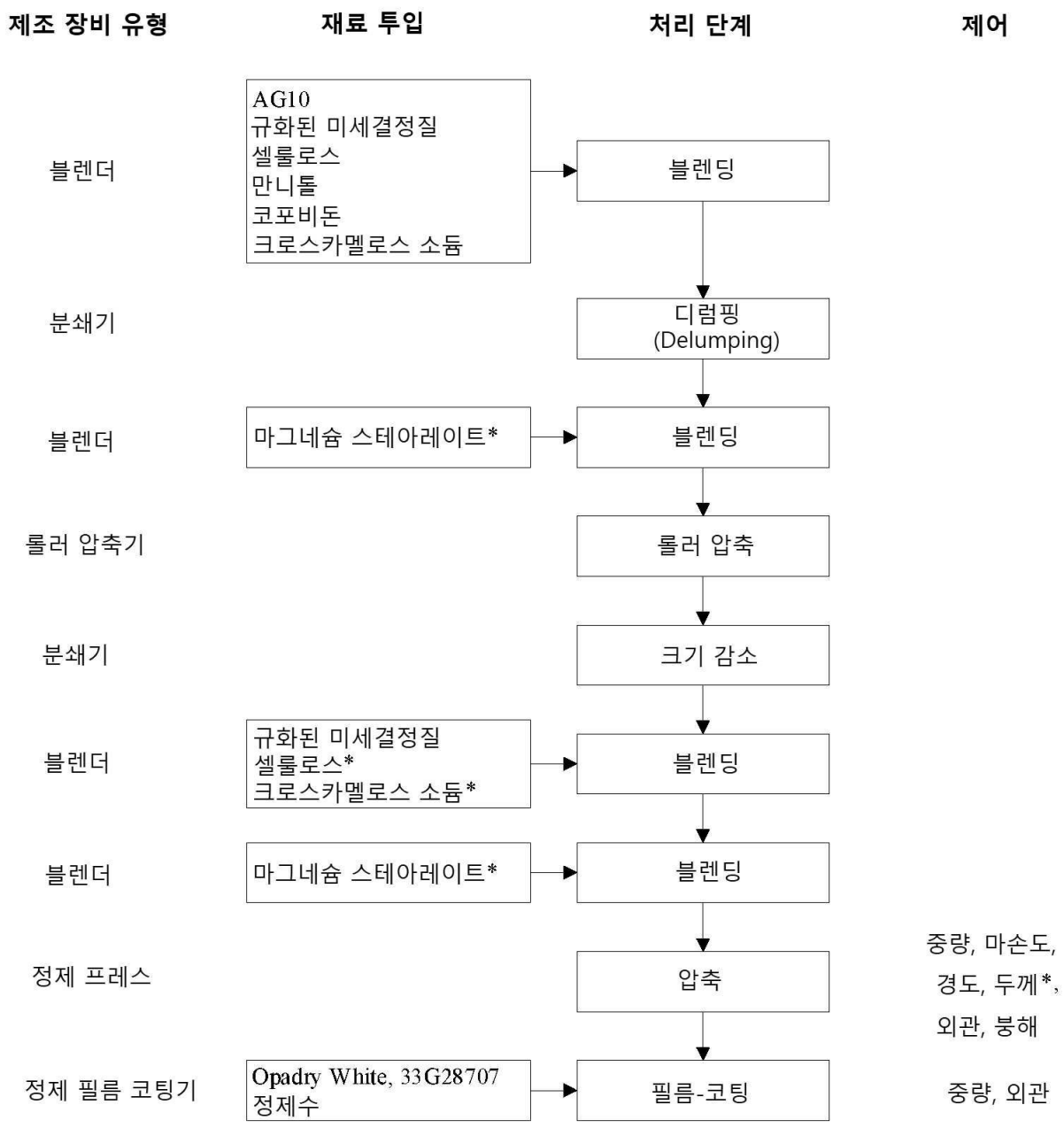
도면6


L012A
L012B

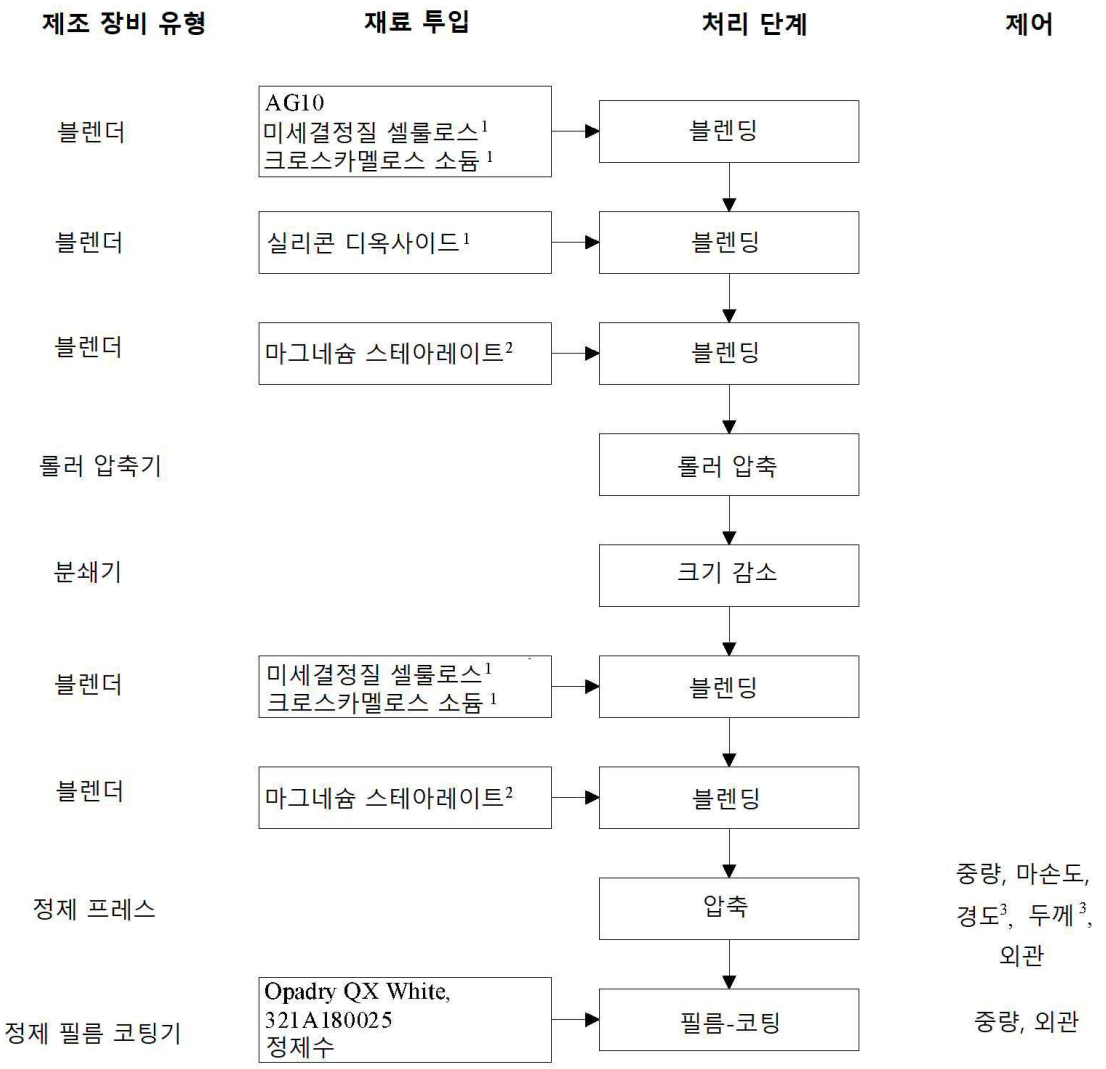
도면7


L016
L017

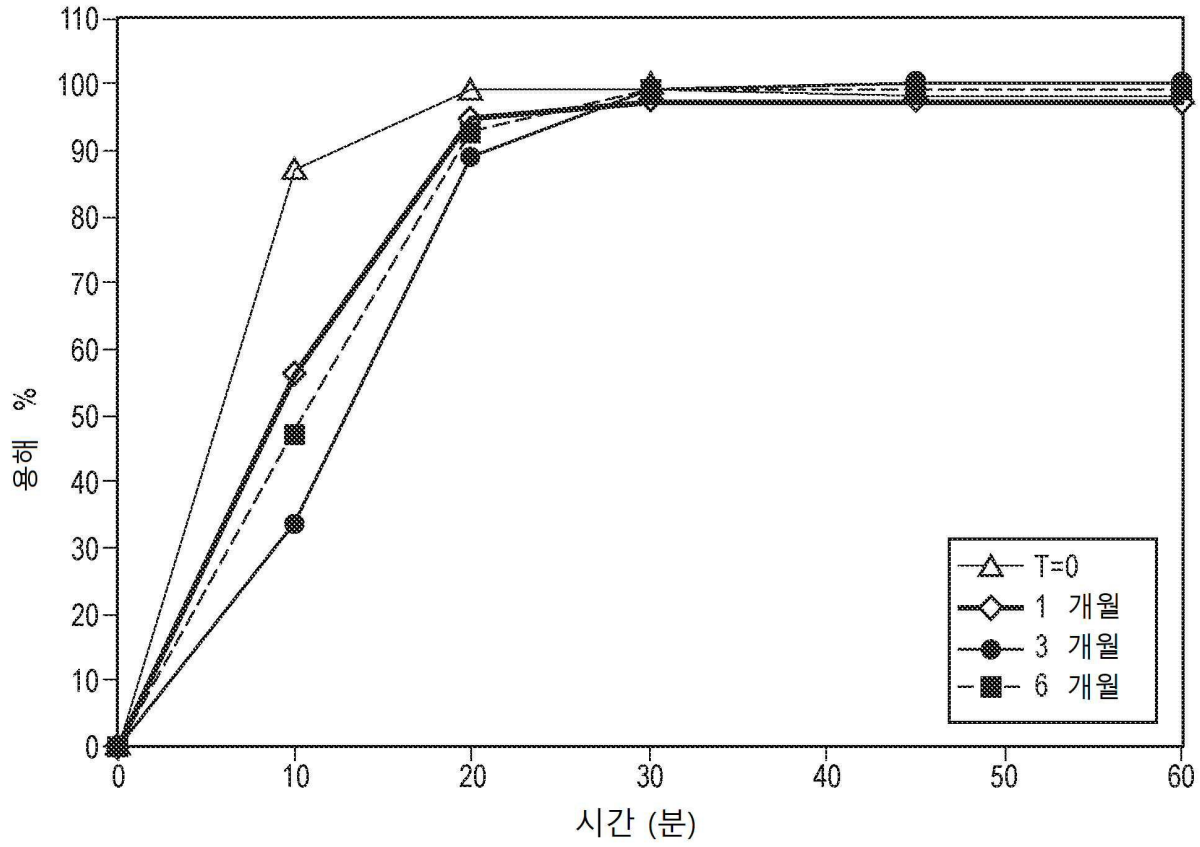
도면8


제조 장비 유형
재료 투입
처리 단계
제어
블렌더
AG10
규화된 미세결정질
셀룰로스
만니톨
코포비돈
크로스카멜로스 소듐
블렌딩
분쇄기
디럼핑
(Delumping)
블렌더
마그네슘 스테아레이트*
블렌딩
롤러 압축기
롤러 압축
분쇄기
크기 감소
블렌더
규화된 미세결정질
셀룰로스*
크로스카멜로스 소듐*
블렌딩
블렌더
마그네슘 스테아레이트*
블렌딩
정제 프레스
압축
중량, 마손도,
경도, 두께*,
외관, 붕해
정제 필름 코팅기
Opadry White, 33G28707
정제수
필름-코팅
중량, 외관

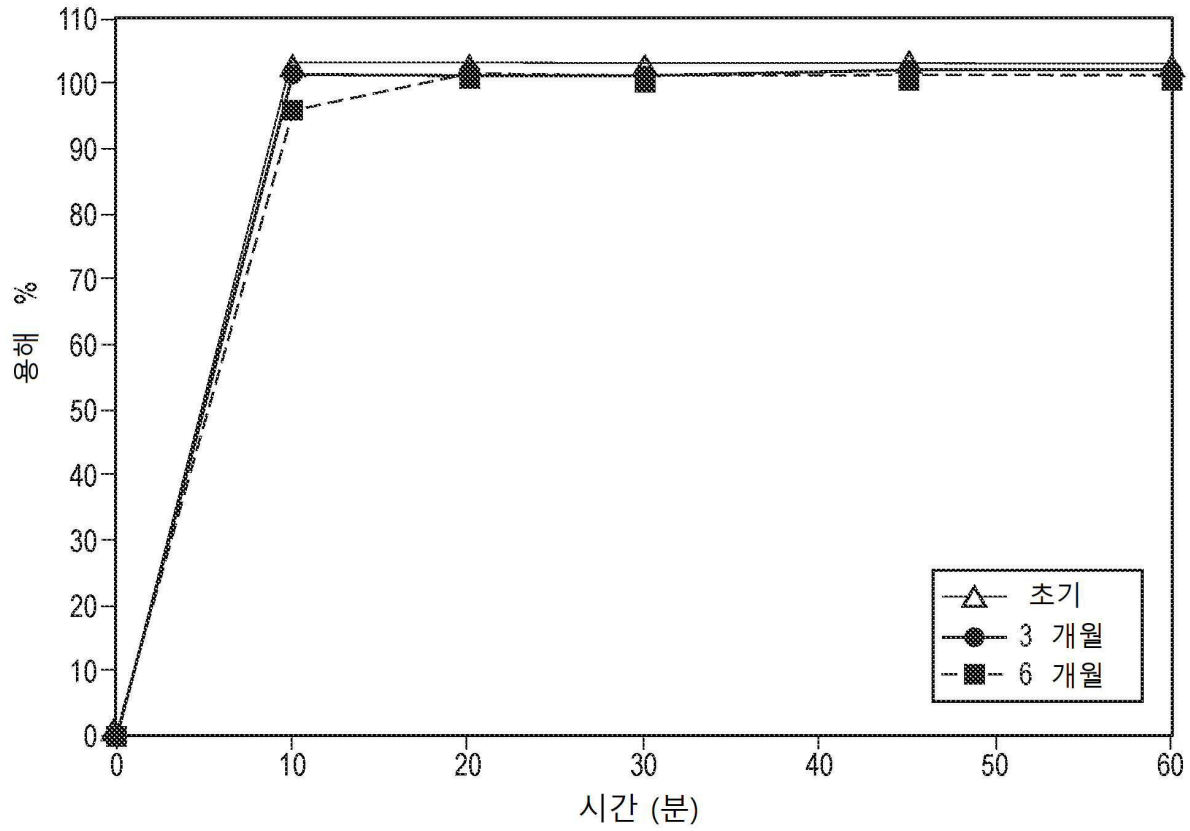
도면9


제조 장비 유형
재료 투입
처리 단계
제어
블렌더
AG10
미세결정질 셀룰로스[1]
크로스카멜로스 소듐[1]
블렌딩
블렌더
실리콘 디옥사이드[1]
블렌딩
블렌더
마그네슘 스테아레이트[2]
블렌딩
롤러 압축기
롤러 압축
분쇄기
크기 감소
블렌더
미세결정질 셀룰로스[1]
크로스카멜로스 소듐[1]
블렌딩
블렌더
마그네슘 스테아레이트[2]
블렌딩
정제 프레스
압축
중량, 마손도,
경도[3], 두께[3],
외관
정제 필름 코팅기
Opadry QX White,
321A180025
정제수
필름-코팅
중량, 외관

도면10


110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
용해 %
0
10
20
30
40
50
60
시간 (분)
T=0
1 개월
3 개월
6 개월

도면11


110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
용해 %
0
10
20
30
40
50
60
시간 (분)
초기
3 개월
6 개월