



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2018년01월31일  
 (11) 등록번호 10-1824257  
 (24) 등록일자 2018년01월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**A61K 31/4439** (2006.01) **A61K 31/4245**  
 (2006.01)  
**A61K 31/4415** (2006.01) **A61K 47/36** (2017.01)  
**A61K 47/38** (2006.01) **A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01) **A61K 9/48** (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2011-7025867  
 (22) 출원일자(국제) 2010년03월31일  
 심사청구일자 2015년03월31일  
 (85) 번역문제출일자 2011년10월31일  
 (65) 공개번호 10-2012-0008040  
 (43) 공개일자 2012년01월25일  
 (86) 국제출원번호 PCT/PT2010/000015  
 (87) 국제공개번호 WO 2010/114405  
 국제공개일자 2010년10월07일  
 (30) 우선권주장  
 61/165,794 2009년04월01일 미국(US)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 WO2007117165 A1  
 WO2008094053 A1\*  
 \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
**마이알 - 포르텔라 앤드 씨에이 에스에이**  
 포르투갈 4745-457 에스. 마메데 도 코로나도 아  
 아베니다 다 시데루르기아 나시오날  
 (72) 발명자  
**바스콘셀로스, 테오필로 카르도소 데**  
 포르투갈 피-4745-457 에스. 마메데 도 코로나도  
 아 아브. 다 시데루르기아 나시오날  
**리마, 리카르도 호르헤 도스 산토스**  
 포르투갈 피-4745-457 에스. 마메데 도 코로나도  
 아 아브. 다 시데루르기아 나시오날  
 (뒷면에 계속)  
 (74) 대리인  
**양영준**

전체 청구항 수 : 총 25 항

심사관 : 곽희찬

(54) 발명의 명칭 **니트로카테콜 유도체를 포함하는 제약 제제 및 그의 제조 방법**

**(57) 요약**

본 개시내용은 본원에서 정의된 것과 같은 화학식 I의 니트로카테콜 유도체, 및 그의 염, 에스테르, 수화물, 용매화물 및 다른 유도체로부터 선택된 하나 이상의 활성 제약 성분을 포함하는 조성물 및 제약 제제, 및 이들의 제조 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

**바로카스, 페드로 미구엘 다 코스타**

포르투갈 피-4745-457 에스. 마메데 도 코로나도  
아 아브. 다 시데루르기아 나시오날

**페레이라, 리히아 소피아 데 카스트로**

포르투갈 피-4745-457 에스. 마메데 도 코로나도  
아 아브. 다 시데루르기아 나시오날

**코스타, 루이 세르테이라 데 캄포스**

포르투갈 피-4745-457 에스. 마메데 도 코로나도  
아 아브. 다 시데루르기아 나시오날

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

2,5-디클로로-3-(5-(3,4-디히드록시-5-니트로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-4,6-디메틸피리딘 1-옥시드, 및 그의 염, 수화물 및 용매화물로부터 선택된 하나 이상의 활성 제약 성분 (API);

하나 이상의 충전제; 및

하나 이상의 결합제

를 포함하는 안정한 조성물로서,

여기서 적어도 상기 활성 제약 성분이 과립 형태로 존재하며,

상기 하나 이상의 충전제는 락토스, 옥수수 전분, 및 예비젤라틴화 옥수수 전분으로부터 선택되고, 포스페이트 화합물이 아니며,

상기 하나 이상의 결합제는 변성 전분, 옥수수 전분, 및 예비젤라틴화 옥수수 전분으로부터 선택되고, PVP 화합물이 아니며,

상기 조성물은 0.2 g/mL 초과와 벌크 밀도를 갖고,

상기 API의 15 중량% 미만이 70°C 및 비제어 습도에서 보관시 15일에 걸쳐 분해되거나, 40°C 및 75% 상대 습도에서 6개월에 걸쳐 분해되거나, 60% 상대 습도 및 30°C 또는 25°C에서 3년에 걸쳐 분해되는 것인, 안정한 조성물.

#### 청구항 2

삭제

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 API의 10 중량% 미만이 70°C 및 비제어 습도에서 보관시 15일에 걸쳐 분해되거나, 40°C 및 75% 상대 습도에서 6개월에 걸쳐 분해되거나, 60% 상대 습도 및 30°C 또는 25°C에서 3년에 걸쳐 분해되는 것인 안정한 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 총 불순물의 증가량이 70°C 및 비제어 습도에서 보관시 15일에 걸쳐, 40°C 및 75% 상대 습도에서 6개월에 걸쳐, 또는 60% 상대 습도 및 30°C 또는 25°C에서 3년에 걸쳐 5 중량% 미만인 안정한 조성물.

#### 청구항 5

삭제

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 과립이 상기 하나 이상의 충전제, 상기 하나 이상의 결합제, 또는 상기 하나 이상의 충전제 및 상기 하나 이상의 결합제 모두를 추가로 포함하는 것인 안정한 조성물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 붕해제, 활택제 및 윤활제로부터 선택된 하나 이상의 추가의 부형제를 추가로 포함하는 안정한 조성물.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 0.4 g/mL 초과와 벌크 밀도를 나타내는 안정한 조성물.

**청구항 9**

제1항에 있어서, 상기 활성 제약 성분이 치료 유효량으로 존재하는 것인 안정한 조성물.

**청구항 10**

제1항에 있어서, L-DOPA(레보도파), 카르비도파 및 벤세라지드로부터 선택되는 추가의 API를 포함하는 안정한 조성물.

**청구항 11**

제1항의 안정한 조성물을 포함하는 제약 제제.

**청구항 12**

제11항에 있어서, 정제 또는 캡슐의 투여 형태인 제약 제제.

**청구항 13**

제11항에 있어서, 안정한 것인 제약 제제.

**청구항 14**

제11항에 있어서, API의 10 중량% 미만인 70℃ 및 비제어 습도에서 보관시 15일에 걸쳐 분해되거나, 40℃ 및 75% 상대 습도에서 6개월에 걸쳐 분해되거나, 60% 상대 습도 및 30℃ 또는 25℃에서 3년에 걸쳐 분해되는 것인 제약 제제.

**청구항 15**

제11항에 있어서, 상기 조성물이 0.1 g/ml 초과인 겔보기 밀도를 나타내는 것인 제약 제제.

**청구항 16**

제11항에 있어서, 총 불순물의 증가량이 70℃ 및 비제어 습도에서 보관시 15일에 걸쳐, 40℃ 및 75% 상대 습도에서 6개월에 걸쳐, 또는 60% 상대 습도 및 30℃ 또는 25℃에서 3년에 걸쳐 5 중량% 미만인 제약 제제.

**청구항 17**

2,5-디클로로-3-(5-(3,4-디히드록시-5-니트로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-4,6-디메틸피리딘 1-옥시드 및 그의 염으로부터 선택된 하나 이상의 활성 제약 성분 (API)을 과립화하여 과립을 형성하는 단계;

과립화 전에, 도중에 또는 후에 하나 이상의 충전제를 하나 이상의 활성 제약 성분과 혼합하는 단계;

과립화 전에, 도중에 또는 후에 하나 이상의 결합제를 하나 이상의 활성 제약 성분과 혼합하는 단계에 의해, 제약 조성물을 제조하는 것; 및

상기 제약 조성물을 투여 형태(dosage form)의 제약 제제 형태로 제제화하는 것을 포함하고,

여기서 상기 하나 이상의 충전제는 락토스, 옥수수 전분, 및 예비젤라틴화 옥수수 전분으로부터 선택되고, 포스페이트 화합물이 아니며,

상기 하나 이상의 결합제는 변성 전분, 옥수수 전분, 및 예비젤라틴화 옥수수 전분으로부터 선택되고, PVP 화합물이 아니며,

상기 제약 조성물은 0.2 g/mL 초과인 벌크 밀도를 갖고,

상기 API의 15 중량% 미만인 70℃ 및 비제어 습도에서 보관시 15일에 걸쳐 분해되거나, 40℃ 및 75% 상대 습도에서 6개월에 걸쳐 분해되거나, 60% 상대 습도 및 30℃ 또는 25℃에서 3년에 걸쳐 분해되는 것인,

안정한 제약 제제의 제조 방법.

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

제17항에 있어서, 투여 형태 중 상기 API의 10 중량% 미만인 70℃ 및 비제어 습도에서 보관시 15일에 걸쳐 분해되거나, 40℃ 및 75% 상대 습도에서 6개월에 걸쳐 분해되거나, 60% 상대 습도 및 30℃ 또는 25℃에서 3년에 걸쳐 분해되는 것인 방법.

**청구항 22**

제17항에 있어서, 총 불순물의 증가량이 70℃ 및 비제어 습도에서 보관시 15일에 걸쳐, 40℃ 및 75% 상대 습도에서 6개월에 걸쳐, 또는 60% 상대 습도 및 30℃ 또는 25℃에서 3년에 걸쳐 5 중량% 미만인 것인 방법.

**청구항 23**

제17항에 있어서, 과립화가 고전단 믹서 또는 유동층 건조기에서 수행되는 것인 방법.

**청구항 24**

제17항에 있어서, 과립화 공정이 습윤 과립화이고, 과립을 건조시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 25**

제24항에 있어서, 건조가 유동층 건조기 또는 트레이 건조기에서 수행되는 것인 방법.

**청구항 26**

제17항에 있어서, 과립을 체질(sieving)하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 27**

제17항에 있어서, 과립화 전에, 도중에 또는 후에 하나 이상의 추가의 부형제를 첨가하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 28**

제17항에 있어서, 상기 과립, 상기 조성물, 또는 상기 과립 및 상기 조성물 모두가 0.4 g/mL 초과인 벌크 밀도를 나타내는 것인 방법.

**청구항 29**

제17항에 있어서, 투여 형태가 정제이고, 제제를 제조하는 단계가 압축을 포함하는 것인 방법.

**청구항 30**

제17항에 있어서, 투여 형태가 캡슐이고, 제제를 제조하는 단계가 캡슐의 충전을 포함하는 것인 방법.

**청구항 31**

삭제

**청구항 32**

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

- 청구항 65  
삭제
- 청구항 66  
삭제
- 청구항 67  
삭제
- 청구항 68  
삭제
- 청구항 69  
삭제
- 청구항 70  
삭제
- 청구항 71  
삭제
- 청구항 72  
삭제
- 청구항 73  
삭제
- 청구항 74  
삭제
- 청구항 75  
삭제
- 청구항 76  
삭제
- 청구항 77  
삭제
- 청구항 78  
삭제
- 청구항 79  
삭제
- 청구항 80  
삭제

- 청구항 81
- 삭제
- 청구항 82
- 삭제
- 청구항 83
- 삭제
- 청구항 84
- 삭제
- 청구항 85
- 삭제
- 청구항 86
- 삭제
- 청구항 87
- 삭제
- 청구항 88
- 삭제
- 청구항 89
- 삭제
- 청구항 90
- 삭제
- 청구항 91
- 삭제
- 청구항 92
- 삭제
- 청구항 93
- 삭제
- 청구항 94
- 삭제
- 청구항 95
- 삭제
- 청구항 96
- 삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 개시내용은 니트로카테콜 유도체 및 그의 염으로부터 선택된 하나 이상의 활성 제약 성분을 포함하는 조성물 및 제약 제제에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 레보도파 (L-DOPA)는 파킨슨 질환을 비롯한 각종 병태의 대증 요법에서 수십년 동안 임상 실습에서 이용되고 있다. L-DOPA는 혈뇌장벽을 횡단할 수 있고, 이어서 도파민으로 전환되어 그의 수치를 증가시킨다. 그러나, L-DOPA의 도파민으로의 전환은 말초 조직에서도 일어날 수 있는데, 이는 L-DOPA의 투여 후 부작용을 유발할 수 있다. 따라서, 표준 임상 실습에서는 말초 조직에서의 도파민으로의 전환을 막아주는 말초성 아미노산 데카르복실라제 (AADC) 억제제, 예컨대 카르비도파 또는 벤세라지드를 공동-투여하게 되었다.

[0003] 효소 카테콜-O-메틸트랜스퍼라제 (COMT)는 L-DOPA의 분해를 촉진하므로 상기 효소의 억제가 L-DOPA로 치료받고 있는 파킨슨 질환 환자에서 임상적 개선을 제공할 수 있다는 가설에 기초하여, COMT의 억제제의 개발에 대한 흥미가 유발되었다.

[0004] 국제 공개 번호 WO 2007/013830 및 WO 2007/117165에 상술된 바와 같이, 본원에 개시된 화학식 I의 화합물, 즉 니트로카테콜 유도체는 강력한 지속성 COMT 억제제임이 밝혀졌다. 상기 화합물은 생물학적으로 활성이며 생물학적으로 이용가능하다. 따라서, 화학식 I의 화합물은 카테콜아민의 O-메틸화의 억제가 치료 이점이 될 수 있는 일부 중추 및 말초 신경계 장애, 예컨대 기분 장애, 파킨슨 질환 및 장애, 하지불편 증후군, 위장관 장애, 부종 형성 상태 및 고혈압의 치료에서 잠재적으로 가치있는 제약학적 특성을 갖는다. 게다가, 상기 화합물은 카테콜아민의 O-메틸화의 억제와 관련되지 않은 기타 질환 및 장애의 치료에서도 활성을 가질 수 있다.

[0005] 그러나, 화학식 I의 화합물은 화학식 I의 화합물의 분해 및/또는 이들 화합물을 함유하는 조성물 및 제제의 안정성 결여를 유발할 수 있는 소정의 부형제에 대해 민감하다는 것이 또한 밝혀졌다. 화학식 I의 화합물은 또한 낮은 벌크 밀도 및/또는 불량한 유동 특성을 나타낼 수 있고, 이는 활성 화합물을 함유하는 안정한 투여 제제의

제제화 및/또는 제조의 어려움을 증가시킬 수 있다.

**발명의 내용**

[0006] <발명의 개요>

[0007] 본 발명자들은, 본원에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 니트로카테콜 유도체, 및 그의 염, 에스테르, 수화물, 용매화물 및 다른 유도체로부터 선택된 하나 이상의 활성 제약 성분 ("API")을 포함하는 안정한 조성물 및 그의 제제를 본 발명에 와서야 발견하였다. 하나 이상의 니트로카테콜 유도체는 바람직하게는 2,5-디클로로-3-(5-(3,4-디히드록시-5-니트로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-4,6-디메틸피리딘 1-옥시드 또는 5-[3-(2,5-디클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3-니트로벤젠-1,2-디올이다. 하나 이상의 니트로카테콜 유도체는 또한 2,5-디클로로-3-(5-(3,4-디히드록시-5-니트로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-4,6-디메틸피리딘 1-옥시드 및 5-[3-(2,5-디클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3-니트로벤젠-1,2-디올의 혼합물일 수 있다.

[0008] 하나 이상의 실시양태에서, API는 과립 형태로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 조성물 및/또는 제제는 추가의 API를 포함할 수 있고, 예를 들어 상기 조성물 및/또는 제제는 화학식 I의 니트로카테콜 유도체로부터 선택된 하나 이상의 API 이외에 추가의 API, 예컨대 L-DOPA, 말초성 아미노산 데카르복실라제 (ADC) 억제제, 예컨대 카르비도파 또는 벤세라지드를 포함할 수 있다. 추가 실시양태에서, 상기 조성물 및/또는 제제는 또한 하나 이상의 충전제 및 하나 이상의 결합제를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 충전제는 포스페이이트 유도체가 아니다. 바람직하게는, 결합제는 폴리비닐피롤리돈 ("PVP") 유도체 화합물이 아니다. API가 과립 형태인 다양한 실시양태에서, 하나 이상의 충전제 및 하나 이상의 결합제는 독립적으로 과립내 (즉, API와 함께 과립화되고/거나 API와 동일한 과립 내에 함유됨), 과립외 (즉, API 과립의 외부에 존재함), 또는 일부는 과립내에 및 일부는 과립외에 있을 수 있다. 본 개시내용의 추가 실시양태에서, 상기 조성물은 API 단독보다 더 큰 벌크 밀도를 나타낼 수 있고, 소정 실시양태에서 이는 상당히 증가될 수 있다. 또한, 상기 조성물은 압축성과 같은 기타 특성에 대해 개선을 나타낼 수 있다. 본원에 기재된 방법의 사용은 또한 개선된 과립 크기, 및 과립 크기 및/또는 과립 질량의 균일성과 같은 조성물의 과립 특성을 개선시킬 수 있다. 상기 조성물 및/또는 제제는 시간 경과 및 다양한 조건 하에서 안정적이며, 소정 실시양태에서 향상된 안정성을 나타낼 수 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0009] 상기 일반적인 설명 및 하기 상세한 설명은 둘 다 단지 예시적이며 설명적인 것으로서, 청구된 본 발명을 제한하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명의 다른 실시양태는 본 명세서에 대한 고찰 및 본원에 개시된 본 발명의 실행으로부터 당업자에게 명백할 것이다.

[0010] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 니트로카테콜 유도체, 및 그의 염, 에스테르, 수화물, 용매화물 및 다른 유도체로부터 선택된 하나 이상의 API, 하나 이상의 충전제, 및 하나 이상의 결합제를 포함하는 안정한 조성물 및 그의 제제에 관한 것이다. 추가 실시양태에서, 하나 이상의 충전제는 포스페이이트 유도체가 아니고/거나 하나 이상의 결합제는 PVP 유도체 화합물이 아니다. API는 과립 형태로 존재할 수 있다.

[0011] 본원에서 사용된 용어 "과립", "과립 형태", "API 과립" 및 그의 변화형은 본원에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 니트로카테콜 유도체, 및 그의 염, 에스테르, 수화물, 용매화물 및 다른 유도체로부터 선택된 API의 습윤 또는 건조 과립화에 의해 생성된 입자를 지칭한다. 본 개시내용의 다양한 실시양태에서, API는 둘 이상의 화학식 I의 니트로카테콜 유도체를 포함할 수 있고, 예를 들어 조성물은 2,5-디클로로-3-(5-(3,4-디히드록시-5-니트로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-4,6-디메틸피리딘 1-옥시드 및 5-[3-(2,5-디클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3-니트로벤젠-1,2-디올을 포함할 수 있다. 과립은 하나 이상의 충전제 및/또는 하나 이상의 결합제를 추가로 포함할 수 있다.

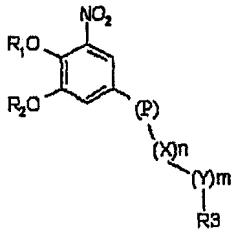
[0012] 본원에서 사용된 용어 "조성물" 및 그의 변화형은 본원에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 니트로카테콜 유도체, 및 그의 염, 에스테르, 수화물, 용매화물 및 다른 유도체로부터 선택된 하나 이상의 API, 하나 이상의 충전제, 및 하나 이상의 결합제를 포함하는 복합체를 의미하고자 한다. 소정 실시양태에서, 상기 조성물은 둘 이상의 화학식 I의 니트로카테콜 유도체 (즉, API)를 포함할 수 있고, 예를 들어 상기 조성물은 2,5-디클로로-3-(5-(3,4-디히드록시-5-니트로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-4,6-디메틸피리딘 1-옥시드 및 5-[3-(2,5-디클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3-니트로벤젠-1,2-디올, 하나 이상의 포스페이이트 유도체, 및

하나 이상의 PVP 유도체 화합물을 포함할 수 있다. 상기 조성물은 하나 이상의 API의 과립을 포함할 수 있고, 하나 이상의 충전제 및 하나 이상의 결합제는 독립적으로 과립내 (즉, API와 함께 과립화되고/거나 API와 동일한 과립 내에 함유됨), 과립외 (즉, API 과립의 외부에 존재함), 또는 일부는 과립내에 및 일부는 과립외에 있을 수 있다. 예를 들어, 충전제의 10 wt% 내지 90 wt%, 20 wt% 내지 80 wt%, 30 wt% 내지 70 wt%, 40 wt% 내지 60 wt%, 또는 약 50 wt%는 과립내에 있고, 나머지 분량은 과립외에 있을 수 있다. 결합제의 10 wt% 내지 90 wt%, 20 wt% 내지 80 wt%, 30 wt% 내지 70 wt%, 40 wt% 내지 60 wt%, 또는 약 50 wt%는 과립내에 있고, 나머지 분량은 과립외에 있을 수 있다. 상기 조성물은 추가로 하나 이상의 부형제를 포함할 수 있고, 이는 과립내, 과립외, 또는 일부는 과립내에 및 일부는 과립외에 있을 수 있다. 상기 조성물은 바람직하게는 캡슐 충전, 정제 제조 및/또는 환자로의 직접 투여 (예를 들어, 사세 내 포장)에 적합하다.

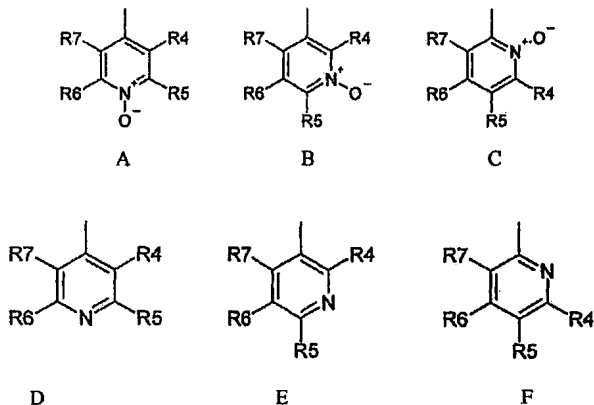
[0013] 본원에서 사용된 용어 "제제", "제약 제제" 및 그의 변화형은 투여 형태로 추가 처리 또는 제제화되는 본원에 기재된 조성물을 포함하고자 한다. 단지 예로서, 다양한 예시적인 실시양태에서, 상기 제제는 통상 과립 형태의 본원에 기재된 조성물을 대상체에게 투여하기에 적합한 투여 형태, 예컨대 캡슐, 또는 압축된 투여 형태, 예컨대 정제 형태로 포함할 수 있다. 추가의 예시적인 실시양태에서, 상기 제제는 하나 이상의 부형제와 혼합된 통상 과립의 형태의 본원에 기재된 조성물을 대상체에게 투여하기에 적합한 투여 형태, 예컨대 캡슐, 또는 압축된 투여 형태, 예컨대 정제 형태로 포함할 수 있다.

[0014] 본원에서 사용된 화학식 I의 니트로카테콜 유도체는 다음과 같이 정의된다.

[0015] <화학식 I>



- [0016]
- [0017] 식 중,
- [0018] R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 독립적으로 수소, 또는 생리학적 조건 하에 가수분해될 수 있는 기, 임의로 치환된 저급 알카노일 또는 아로일로부터 선택되고;
- [0019] X는 메틸렌기이고;
- [0020] Y는 산소, 질소 또는 황의 원자이고;
- [0021] n은 0, 1, 2 및 3으로부터 선택되고;
- [0022] m은 0 또는 1이고;
- [0023] R<sub>3</sub>은 하기 화학식 A, B, C, D, E 및 F로부터 선택된 피리딘기 (표시되지 않은 결합으로 나타낸 바와 같이 연결됨)이고:



[0024]

- [0025] (식 중, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>은 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-티오알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-아릴옥시 또는 C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-티오아릴 기, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알카노일 또는 C<sub>7</sub>-C<sub>13</sub>-아로일 기, 아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-디알킬아미노, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-시클로알킬아미노, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-헤테로시클로알킬아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬술포닐, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-아릴술포닐, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알킬, 예를 들어 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로 또는 헤테로아릴 기로부터 선택되거나; 또는 잔기 R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub> 중 2개 이상은 함께 지방족 또는 헤테로지방족 고리, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 고리를 나타냄);
- [0026] P는 중심 단위, 예를 들어 평면 단위, 예컨대 1,3,4-옥사디아졸-2,5-디일; 1,2,4-옥사디아졸-3,5-디일; 4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3,5-디일; 1,3,5-트리아진-2,4-디일; 1,2,4-트리아진-3,5-디일; 2H-테트라졸-2,5-디일; 1,2,3-티아디아졸-4,5-디일; 1-알킬-3-(알콕시카르보닐)-1H-피롤-2,5-디일 (여기서, 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필 및 n-부틸로 나타내어지고, 알콕시는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시 및 이소프로폭시로 나타내어짐); 1-알킬-1H-피롤-2,5-디일 (여기서, 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필 및 n-부틸로 나타내어짐); 티아졸-2,4-디일; 1H-피라졸-1,5-디일; 피리미딘-2,4-디일; 옥사졸-2,4-디일; 카르보닐; 1H-이미다졸-1,5-디일; 이속사졸-3,5-디일; 푸란-2,4-디일; 3-알콕시카르보닐푸란-2,4-디일 (여기서, 알콕시는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시 및 이소프로폭시로 나타내어짐); 벤젠-1,3-디일; 및 (Z)-1-시아노에텐-1,2-디일의 위치이성질체로부터 선택된 것이다. 생리학적 조건 하에 가수분해될 수 있는 적합한 기는 당업계에 널리 공지되어 있고, 0 원자와 함께 에테르, 에스테르 또는 탄산 에스테르 연결을 형성하는 기를 포함한다.
- [0027] 바람직하게는, P는 1,3,4-옥사디아졸-2,5-디일 및 1,2,4-옥사디아졸-3,5-디일로부터 선택된다.
- [0028] 화학식 I의 하나 이상의 니트로카테콜 유도체는 바람직하게는 2,5-디클로로-3-(5-(3,4-디히드록시-5-니트로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-4,6-디메틸피리딘 1-옥시드 또는 5-[3-(2,5-디클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3-니트로벤젠-1,2-디올이다.
- [0029] 화학식 I의 하나 이상의 니트로카테콜 유도체는 또한 2,5-디클로로-3-(5-(3,4-디히드록시-5-니트로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-4,6-디메틸피리딘 1-옥시드와 5-[3-(2,5-디클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3-니트로벤젠-1,2-디올의 혼합물일 수 있다.
- [0030] 하나 이상의 니트로카테콜 유도체가 2개의 니트로카테콜 유도체, 예컨대 2,5-디클로로-3-(5-(3,4-디히드록시-5-니트로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-4,6-디메틸피리딘 1-옥시드 및 5-[3-(2,5-디클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3-니트로벤젠-1,2-디올의 혼합물인 실시양태에서, 두 성분의 비는 대략 50:50 또는 그의 임의의 변형, 예컨대 대략 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 97:3, 또는 99:1일 수 있거나, 또는 니트로카테콜 유도체 중 하나의 분율이 다른 니트로카테콜의 양의 5% 이하, 3% 이하 또는 1% 이하의 양으로 존재할 수 있으며, 예를 들어 5-[3-(2,5-디클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3-니트로벤젠-1,2-디올이 2,5-디클로로-3-(5-(3,4-디히드록시-5-니트로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-4,6-디메틸피리딘 1-옥시드의 양의 5% 이하, 3% 이하 또는 1% 이하의 양으로 존재할 수 있다.
- [0031] 본원에 개시된 바와 같은 화학식 I의 니트로카테콜 유도체, 및 그의 염, 에스테르, 수화물, 용매화물 및 다른 유도체로부터 선택된 하나 이상의 API는 낮은 벌크 밀도를 나타내어 투여 형태로의 제제화 및 제조가 어려울 수 있다. 예를 들어, 하기 본원에 기재된 방법에 의한 벌크 밀도의 측정시, 2,5-디클로로-3-(5-(3,4-디히드록시-5-니트로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-4,6-디메틸피리딘 1-옥시드 (화학식 I의 니트로카테콜)은 과립화 및/또는 제제화 전에 0.1 g/ml 미만의 벌크 밀도를 나타내고, 5-[3-(2,5-디클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3-니트로벤젠-1,2-디올은 과립화 및/또는 제제화 전에 약 0.2 g/ml의 벌크 밀도를 나타낼 수 있다.
- [0032] 벌크 밀도가 낮은 API를 제제화하는 것은 종종 여러 문제, 예를 들어 불량한 함량 균일성, 입자 분리성, 거의 없거나 전혀 없는 유동성, 높은 평균 중량 변동성, 정제의 캡핑 및 적층화, 및 정제의 높은 마손도를 야기할 수 있다.
- [0033] 하나 이상의 예시적인 실시양태에서, 조성물 및/또는 제제에 존재하는 하나 이상의 API의 양 (또는 투여량)은 바람직하게는 치료 유효량이다. 본원에서 사용된 "치료 유효량"은 본 개시내용의 조성물의 투여에 의해 어느 정도 치료가능하고/거나 예방가능한 임의의 병태를 치료, 경감 및/또는 예방하기에 충분한 치료제의 양을 의미한다. 상기 양은, 예를 들어 검출가능한 치료 또는 예방 또는 경감 효과를 나타내기에는 충분한 양일 수 있다. 효과는, 예를 들어 본원에 열거된 병태의 치료, 경감 및/또는 예방을 포함할 수 있다. 예를 들어, 임의의 특정

환자의 치료에 요구되는 실제량은 치료 및/또는 예방할 장애; 그의 중증도; 사용되는 구체적인 제약 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강상태, 성별 및 식이; 투여 방식; 투여 시간; 투여 경로; 치료제의 배출 속도; 치료 기간; 치료제와 조합하여 또는 동시에 사용되는 임의의 약물; 및 당업계에 널리 공지된 기타 요인들을 비롯한 다양한 요인에 따라 달라질 것이다. 다양한 실시양태에서, 예를 들어 제제, 즉 캡슐 또는 정제 투여 형태는 1 mg 이상의 API, 예를 들어 2.5 mg 이상, 5 mg 이상, 10 mg 이상, 20 mg 이상, 40 mg 이상, 50 mg 이상 또는 100 mg 이상의 API를 함유할 수 있다. 제제 내 API 함량은 0.02 wt% 내지 90 wt%, 예를 들어 0.1 wt% 내지 70 wt%, 0.2 wt% 내지 50 wt%, 또는 0.3 wt% 내지 45 wt%로 다양할 수 있다.

[0034] 본 개시내용의 하나 이상의 충전재로는 칼슘 카르보네이트, 셀룰로스 분말, 규화된 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 압축당 (compressible sugar), 정제당 (confectioner's sugar), 텍스트란, 텍스트린, 텍스트로스, 프룩토스, 카올린, 락티톨, 락토스, 마그네슘 카르보네이트, 마그네슘 옥시드, 말토텍스트린, 말토스, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 폴리텍스트로스, 시메티콘, 나트륨 알기네이트, 나트륨 클로라이드, 소르비톨, 전분, 예비젤라틴화 전분, 수크로스, 트레할로스 및 크실리톨을 들 수 있다.

[0035] 바람직하게는, 하나 이상의 충전재는 포스페이트 유도체가 아니다. 본원에서 사용된 용어 "포스페이트 유도체" 및 그의 변화형은, 이들로 한정되지는 않지만, 칼슘 포스페이트, 이염기성 무수물 (예를 들어, A-TAB<sup>TM</sup>, 디-카포스 (Di-Cafos) A-N<sup>TM</sup>, 임컴프레스 (Emcompress)<sup>TM</sup> 무수물 및 후지칼린 (Fujicalin)<sup>TM</sup>); 칼슘 포스페이트, 이염기성 이수화물 (예를 들어, 카포스 (Cafos)<sup>TM</sup>, 칼리팜 (Calipharm)<sup>TM</sup>, 칼스타 (Calstar)<sup>TM</sup>, 디-카포스<sup>TM</sup>, 임컴프레스<sup>TM</sup>); 및 삼염기성 칼슘 포스페이트 (예를 들어, 트리-카포스 (Tri-Cafos)<sup>TM</sup>, TRI-CAL<sup>TM</sup> WG, TRI-TAB<sup>TM</sup>)를 비롯한 칼슘 포스페이트를 포함하는 물질을 의미하고자 한다. 추가 실시양태에서, 하나 이상의 충전재는 전분, 락토스 및 셀룰로스로부터 선택될 수 있다. 하나 이상의 실시양태에서, 둘 이상의 충전재, 예를 들어 전분, 락토스 및/또는 셀룰로스의 조합물이 존재할 수 있다.

[0036] 다양한 실시양태에서, 예를 들어 하나 이상의 충전재는 조성물 및/또는 제제의 0.5 wt% 내지 99.5 wt%, 예를 들어 조성물 및/또는 제제의 총 중량의 20 wt% 내지 95 wt%, 40 wt% 내지 95 wt%, 40 wt% 내지 85 wt%, 40 wt% 내지 70 wt%, 60 wt% 내지 95 wt%, 또는 80 wt% 내지 95 wt%를 차지할 수 있다. 충전재는 과립 내, 과립외, 또는 부분 과립내 및 부분 과립외로 존재할 수 있다. 예시로서, 조성물 및/또는 제제는 85 wt%의 충전재를 포함할 수 있다. 하나 이상의 충전재의 양은 조성물 및/또는 제제의 바람직한 투여량, 벌크 밀도 및 안정성에 따라 부분적으로 달라질 것이다.

[0037] 본 발명의 하나 이상의 결합제는 아카시아, 알긴산, 카르보머, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 세라토니아 (ceratonia), 면실 오일, 텍스트린, 텍스트로스, 젤라틴, 구아 검, 제I형 수소화 식물성 오일, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시에틸메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 저 치환 히드록시프로필 셀룰로스, 히프로멜로스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 말토텍스트린, 말토스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 폴리텍스트로스, 폴리에틸렌 옥시드, 폴리메타크릴레이트, 나트륨 알기네이트, 전분, 예비젤라틴화 전분, 스테아르산, 수크로스 및 제인으로부터 선택될 수 있다.

[0038] 본 발명의 다양한 실시양태에서, 하나 이상의 결합제는 PVP 유도체 화합물이 아니다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "PVP 유도체 화합물" 및 그의 변형어는, 이들로 한정되지는 않지만, 포비돈 (예를 들어, 플라스돈 및 콜리돈); 코포비돈 (예를 들어, 플라스돈 S-630<sup>TM</sup> 및 콜리돈 VA-64<sup>TM</sup>); 및 가교-결합된 PVP (예를 들어, 크로스포비돈)를 비롯한, 폴리비닐 피롤리돈 (PVP) 및 그의 치환된 버전을 포함하는 물질을 의미하도록 한다. 추가의 실시양태에서, 하나 이상의 결합제는 전분으로부터 선택될 수 있고, 하나 이상의 실시양태에서, 이는 전분 1500<sup>TM</sup>일 수 있다.

[0039] 다양한 실시양태에서, 하나 이상의 결합제는 조성물 및/또는 제제의 0.5 wt% 내지 40 wt%, 예를 들어, 조성물 및/또는 제제의 총 중량의 1 wt% 내지 25 wt%, 5 wt% 내지 20 wt%, 8 wt% 내지 15 wt%, 또는 10 wt% 내지 15 wt%를 차지할 수 있다. 결합제는 과립내, 과립외, 또는 부분 과립내 및 부분 과립외로 존재할 수 있다. 오직 예시로서, 조성물 및/또는 제제는 6 wt% 내지 8 wt%의 결합제, 예컨대 7 wt% 내지 6.3 wt%의 결합제를 포함할 수 있다. 하나 이상의 결합제의 양은 생성된 조성물 및/또는 제제의 바람직한 투여량, 벌크 밀도 및 안정성에 따라 부분적으로 달라질 것이다.

[0040] 하나의 예시적인 실시양태에서, 조성물 및/또는 제제는 하기의 조성물 및/또는 제제와 같이, 0.2 내지 50 wt%

의 API, 5 내지 10 wt%의 결합제 및 33 내지 85 wt%의 충전제를 포함한다:

- [0041] API 0.2 내지 50 wt%
- [0042] 충전제 35.0 내지 85.0 wt%
- [0043] 결합제 1.0 내지 15.0 wt%
- [0044] 윤활제 1.0 내지 15.0 wt%
- [0045] 봉해제 1.0 내지 15.0 wt%
  
- [0046] API 30.0 내지 50.0 wt%
- [0047] 충전제 35.0 내지 60.0 wt%
- [0048] 결합제 3.0 내지 10.0 wt%
- [0049] 윤활제 1.0 내지 10.0 wt%
- [0050] 봉해제 3.0 내지 10.0 wt%

- [0051] API 0.2 내지 35 wt%
- [0052] 충전제 50.0 내지 85.0 wt%
- [0053] 결합제 3.0 내지 10.0 wt%
- [0054] 윤활제 1.0 내지 10.0 wt%
- [0055] 봉해제 3.0 내지 10.0 wt%

[0056] 또한, 본 발명은 본 발명의 조성물을 포함하는 제제에 관한 것이다. 이러한 제제는 캡슐 또는 압축 형태, 예컨대 정제와 같은 투여 형태의 형태일 수 있다.

[0057] 또한, 본 발명은

[0058] - 2,5-디클로로-3-(5-(3,4-디히드록시-5-니트로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-4,6-디메틸피리딘 1-옥시드 및 5 [3-(2,5-디클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3-니트로벤젠-1,2-디올, 및 이들의 염으로부터 선택된 하나 이상의 활성 제약 성분을 과립화하여 과립을 형성하는 단계;

[0059] - 과립화 전에, 도중에 또는 후에 하나 이상의 충전제를 하나 이상의 활성 제약 성분과 혼합하는 단계;

[0060] - 과립화 전에, 도중에 또는 후에 하나 이상의 결합제를 하나 이상의 활성 제약 성분과 혼합하는 단계; 및

[0061] - 투여 형태의 형태로 제약 제제를 제조하는 단계

[0062] 를 포함하는, 본 발명의 조성물 또는 제제의 제조 방법을 포함한다.

[0063] 바람직하게는, 충전제는 포스페이트 유도체가 아니다. 바람직하게는, 결합제는 폴리비닐피롤리돈 ("PVP") 유도체 화합물이 아니다.

[0064] 하나 이상의 API, 하나 이상의 충전제 및 하나 이상의 결합제는 혼합 (본원에서 블렌딩으로 또한 지칭됨)에 의해 조합될 수 있다. 적절한 장치, 및 혼합 시간 및 속도는 예를 들어 존재하는 물질의 양, 사용된 혼합 공정의 종류 및 당업자에게 공지된 다른 파라미터에 기초하여 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 예를 들어, 다양한 실시양태에서, 성분은 V-블렌더, 고전단 믹서 또는 당업자에게 공지된 임의의 다른 혼합 장치 및/또는 공정을 이용하여 수동으로 혼합될 수 있다. 추가적인 예로서, 성분은 적절한 시간, 예컨대 1 내지 20분 또는 2 내지 10분 동안 혼합될 수 있다.

[0065] 다양한 예시적 실시양태에서, 혼합물은 건조 또는 습윤 과립화될 수 있다. 바람직하게는, 과립은 하나 이상의

과립화 액체를 사용하여 습윤-과립화된다. 예로서, 하나 이상의 과립화 액체는 물, 에탄올, 이소프로판올 및/또는 아세톤으로부터 선택될 수 있다. 과립화 액체는 바람직하게는 물이다. 과립화를 위한 적절한 장치, 및 혼합 시간 및 속도는, 예를 들어 물질의 양 및 과립화 액체 (존재하는 경우)의 양에 기초하여 당업자에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 다양한 실시양태에서, 성분은 고전단 믹서, 플래네티리(planetary) 믹서 또는 당업자에게 공지된 임의의 다른 과립화기 장치 및/또는 공정을 이용하여 수동으로 과립화될 수 있다. 추가의 예로서, 다양한 실시양태에서, 성분은 적절한 시간, 예컨대 1 내지 60분 또는 2 내지 30분 동안 과립화될 수 있다. 과립화의 종료점은 당업자의 능력내에서 결정되지만, 과립 내 포획된 공기를 감소시키는 과립 크기 및 입자 응집의 안정화를 관찰함으로써, 또는 전압, 전도도 토크, 전력 소모 또는 근적외선 기법의 유동학적 또는 상관적 측정의 정상 상태를 달성함으로써 결정될 수 있다. 과립화 속도는 과립화기 혼합 속도의 5% 내지 100%, 예컨대 25% 내지 100%로 달라질 수 있다.

[0066] 습윤-과립화 공정이 완결된 후, 이어서 과립은 건조될 수 있다. 과립은 6% 미만, 바람직하게는 5% 미만, 보다 바람직하게는 1 내지 3%의 건조 감량치 (LOD)로 건조될 수 있다. LOD를 산출하기 위한 적합한 방법은 하기에 기재된다. 적절한 건조 장치, 건조 시간 및 온도는 예를 들어 존재하는 물질의 양, 물질 및 과립화 액체의 함수량에 기초하여 당업자에 의해 결정될 수 있다. 비제한적인 예로서, 유동층 건조기 또는 트레이 건조기는, 예를 들어 25°C 이상, 40°C 이상 또는 70°C 이상의 온도에서 사용되어 과립을 건조시킬 수 있다. 예를 들어, 과립은 66°C의 온도에서 건조될 수 있다.

[0067] 과립은 체로 거를 수 있다. 과립을 체로 거르는 것은 특정 입자 크기의 과립을 분리하고, 투여 형태를 제제화하거나 또는 투여 형태를 제조하기에 유리한 크기를 갖는 입자를 선별하기 위해 사용될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 과립은 0.5 mm 이상의 스크린 또는 체, 예를 들어 0.6 mm, 0.8 mm, 1.0 mm 및 1.6 mm 스크린을 통해 체로 거를 수 있다.

[0068] 조성물은 과립화 전에, 도중에 또는 후에 하나 이상의 API, 하나 이상의 충전제 및 하나 이상의 결합제와 블렌딩될 수 있는 하나 이상의 추가의 부형제를 더 포함할 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 실시양태에서, 하나 이상의 추가의 부형제는 붕해제, 활택제 및 윤활제와 같은 부형제로부터 선택될 수 있다.

[0069] 본 발명의 적합한 붕해제로는 한천, 칼슘 카르보네이트, 알긴산, 칼슘 포스페이트 (삼염기성), 카르복시메틸셀룰로스 칼슘, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 콜로이드성 이산화규소, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 도큐세이트 나트륨, 구아 검, 저 치환 히드록시프로필 셀룰로스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 메틸셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 나트륨 알기네이트, 나트륨 전분 글리콜레이트, 폴라크릴린 칼륨, 구화된 미세결정질 셀룰로스, 전분 및 예비젤라틴화 전분, 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 붕해제는 붕해제들의 조합물일 수 있고/거나 2종 이상의 붕해제가 존재할 수 있는데, 예를 들어 상표명 엑스플로탭(Explotab)<sup>TM</sup>으로 판매되는 것과 같은, 나트륨 전분 글리콜레이트와 나트륨 카르복시메틸 전분의 조합물일 수 있다.

[0070] 붕해제는 조성물 및/또는 제제의 0.5 wt% 내지 40 wt%, 예를 들어 1 wt% 내지 25 wt%, 5 wt% 내지 20 wt%, 10 wt% 내지 15 wt%, 또는 5 wt% 내지 15 wt%를 차지할 수 있다. 예로서, 조성물 및/또는 제제는 6 wt% 내지 9 wt%의 붕해제, 예컨대 6.8 wt%의 붕해제를 포함할 수 있다. 하나 이상의 붕해제의 양은 생성된 조성물 및/또는 제제의 바람직한 투여량, 벌크 밀도 및 안정성에 따라 부분적으로 달라질 것이다.

[0071] 본 발명의 적합한 활택제로는 칼슘 실리케이트, 셀룰로스, 콜로이드성 분말 이산화규소, 마그네슘 실리케이트, 마그네슘 트리실리케이트, 전분 및 탈크, 및 이들의 혼합물을 들 수 있다.

[0072] 활택제는 조성물 및/또는 제제의 0.1 wt% 내지 15 wt%, 예를 들어 0.5 wt% 내지 15 wt%, 1 wt% 내지 10 wt%, 또는 2 wt% 내지 6 wt%를 차지할 수 있다. 활택제의 양은 생성된 조성물 및/또는 제제의 바람직한 투여량, 벌크 밀도 및 안정성에 따라 부분적으로 달라질 것이다.

[0073] 본 발명의 윤활제로는 칼슘 스테아레이트, 글리세린 모노스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 수소화 피마자 오일, 제I형 수소화 식물성 오일, 마그네슘 라우릴 술페이트, 마그네슘 스테아레이트, 중쇄(medium-chain) 트리글리세리드, 폴록사머, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 클로라이드, 나트륨 라우릴 술페이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 스테아르산, 탈크, 수크로스 스테아레이트 및 아연 스테아레이트, 및 이들의 혼합물을 들 수 있다.

[0074] 윤활제는 조성물 및/또는 제제의 0.1 wt% 내지 15 wt%, 예를 들어 0.5 wt% 내지 15 wt%, 1 wt% 내지 10 wt%, 1 wt% 내지 2 wt%, 또는 2 wt% 내지 8 wt%를 차지할 수 있다. 윤활제의 양은 생성된 조성물 및/또는

제제의 바람직한 투여량, 벌크 밀도 및 안정성에 따라 부분적으로 달라질 것이다.

- [0075] 하나 이상의 부형제는 하나 이상의 API의 혼합 전에, 도중에 또는 후에, 그리고 과립화 전에 (앞서) 또는 도중에 첨가될 수 있고, 따라서 과립내 부형제일 수 있다. 별법으로, 하나 이상의 부형제는, 예를 들어 과립과 블렌딩하여 과립화 후에 조성물에 첨가될 수 있고, 따라서 과립의 부형제로서 존재할 수 있다. 다양한 실시양태에서, 하나 이상의 제1 부형제가 과립화 전에 또는 도중에 첨가될 수 있고, 하나 이상의 제2 부형제 및/또는 추가의 하나 이상의 제1 부형제가 과립화 후에 조성물에 첨가될 수 있다. 예를 들어, 봉해제는 과립화 전에 또는 도중에 첨가될 수 있는 반면, 윤향제 및 활택제는 과립화 후에 첨가될 수 있다.
- [0076] 하나 이상의 API, 하나 이상의 충전제 및 하나 이상의 결합제를 포함하는 조성물은 제제를 제조하기 위해, 예를 들어 캡슐을 충전하거나 또는 정제를 형성하기 위해 사용될 수 있다.
- [0077] 본 발명에 사용하기 위한 캡슐로는, 이들로 한정되지는 않지만, 젤라틴 캡슐 및 히드록시프로필메틸 셀룰로스 (히프로멜로스) 캡슐을 들 수 있다. 이러한 캡슐을 본 발명의 실시양태에 따른 조성물로 충전하기 위해 적합한 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있다.
- [0078] 본 발명의 정제는 당업자에게 공지된 임의의 방법, 예컨대 압축에 의해 형성될 수 있다. 본 발명의 하나 이상의 실시양태에서, 정제는 예를 들어 수성 기재 필름-코팅, 용매 기재 필름-코팅 및/또는 당 코팅으로 코팅될 수 있다.
- [0079] 또한, 본 발명의 제제는 예를 들어 본 발명의 조성물에 색소를 포함시키고/거나 조성물 및/또는 제제를 코팅함으로써 착색될 수 있다.
- [0080] 본 발명의 하나 이상의 실시양태에서, 제제는 하나 이상의 API, 하나 이상의 충전제 및 하나 이상의 결합제를 임의로 과립 형태로 포함하는 캡슐이고, 하나 이상의 활택제 및/또는 하나 이상의 봉해제를 더 포함할 수 있다. 본 발명의 하나 이상의 실시양태에서, 제제는 하나 이상의 API, 하나 이상의 충전제 및 하나 이상의 결합제를 임의로 과립 형태로 포함하는 정제이고, 하나 이상의 활택제, 하나 이상의 윤향제 및/또는 하나 이상의 봉해제를 더 포함할 수 있다.
- [0081] 조성물은 API 단독의 벌크 밀도 및/또는 유통 특성보다 개선된 벌크 밀도 및/또는 유통 특성을 나타낼 수 있다. 본원에 사용된 용어 "개선된 벌크 밀도," "유의하게 개선된 벌크 밀도" 및 이들의 변형어는, 조성물의 벌크 밀도가 API 단독의 벌크 밀도보다 대략적으로 2배 이상, 3배 이상, 4배 이상 또는 5배 이상이라는 것을 의미한다. 화합물 또는 조성물의 벌크 밀도는 당업계에서 일반적으로 허용되는 방법을 이용하여 당업자의 능력 내에서 결정된다. 그러나, 적합한 방법으로는 예를 들어 문헌 [European Pharmacopeia edition 6, Test 2.9.15 "apparent volume," pages 285-286, EDQM, 2007] 및 [USP 31, vol. 1, test <616> page 231-232, The United States Pharmacopeia Convention, 2008]의 방법을 들 수 있다. 적합한 방법은 하기에 기재된다:
- [0082] 장치:
- [0083] - 1분 내로  $3 \pm 0.2$  mm의 높이로부터  $250 \pm 15$ 회의 탭핑 횟수를 생성할 수 있는 침강 장치 (홀더를 포함하는 메스 실린더(graded cylinder)를 위한 지지체는  $450 \pm 5$  g의 질량을 갖음)
- [0084] -  $220 \pm 40$  g의 질량을 갖는 250 ml 메스 실린더 (2 ml 간격)
- [0085] 방법: 100.0 g (m g)의 시험 물질을 압착하지 않고 건조 실린더 내로 넣는다. 실린더를 그의 홀더에 고정시킨다. 침강되지 않은 겉보기 부피 ( $V_0$ )를 가장 근접한 밀리리터로 읽는다. 10, 50 및 125회의 탭핑을 수행하고, 상응하는 부피  $V_{10}$ ,  $V_{500}$ ,  $V_{1250}$ 를 가장 근접한 밀리리터로 읽는다.  $V_{500}$ 와  $V_{1250}$ 의 차이가 2 ml를 초과하는 경우에는, 추가로 1250회의 탭핑을 수행한다.
- [0086] 별법으로, 100.0 g을 선택하는 것이 불가능한 경우에는 임의의 질량, 그러나 50 ml 내지 250 ml의 부피를 갖는 시험 샘플을 선택하고, 그의 겉보기 부피  $V_0$ 를 상기에 기재된 바와 같이 측정하고, 샘플의 무게를 재고, 결과 식에서 질량을 명시한다. 이어서, 하기의 식을 이용하여 벌크/겉보기 밀도 (g/ml)를 측정할 수 있다.
- [0087]  $m/V_0$
- [0088] 상기 식에서, m은 질량 (g)이고,  $V_0$ 는 침강되지 않은 겉보기 부피이다.
- [0089] 이어서, 탭 겉보기 밀도 (g/ml)는 하기의 식을 이용하여 측정될 수 있다.

- [0090] M/V<sub>1250</sub>
- [0091] 상기 식에서, m은 질량 (g)이고, V<sub>1250</sub>은 1250 허브 후의 겉보기 부피이다.
- [0092] 예를 들어, 상기에 제시된 바와 같이, 화학식 I의 니트로카테콜인 2,5-디클로로-3-(5-(3,4-디히드록시-5-니트로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-4,6-디메틸피리딘 1-옥시드는 과립화 전에 0.1 g/ml 미만의 벌크 밀도를 나타낸다. 2,5-디클로로-3-(5-(3,4-디히드록시-5-니트로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-4,6-디메틸피리딘 1-옥시드를 포함하는, 본 발명에 따른 조성물은 0.2 g/ml 이상, 예를 들어 0.4 g/ml 이상 또는 0.5 g/ml 이상의 벌크 밀도를 나타낸다. 또한, 2,5-디클로로-3-(5-(3,4-디히드록시-5-니트로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-4,6-디메틸피리딘 1-옥시드를 포함하는, 캡슐 충전 또는 정제화를 위한 최종 블렌드로서 사용하기 위한 본 발명의 조성물은 0.2 g/ml 이상, 예를 들어 0.4 g/ml 이상, 0.5 g/ml 이상 및 0.6 g/ml 이상의 벌크 밀도를 나타낸다.
- [0093] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 압축 제제, 예컨대 정제는 0.5 g/mL 내지 1.5 g/mL, 예컨대 0.6 g/mL 내지 1.4 g/mL, 0.7 g/mL 내지 1.3 g/mL 또는 0.8 g/mL 내지 1.2 g/mL의 겉보기 밀도를 나타낸다.
- [0094] 압축 제제의 겉보기 밀도는 제제의 질량 및 부피에 관하여 측정되고, 당업자의 능력 내에서 측정된다.
- [0095] 또한, 화합물 또는 조성물의 유동성/유속은 당업계에서 일반적으로 허용되는 방법을 이용하여 당업자의 능력 내에서 결정된다. 그러나, 적합한 방법으로는, 예를 들어 문헌 [USP 31, vol. 1, test <1174>, The United States Pharmacopeia Convention, 2008]에 기재된, 오리피스를 통한 유속의 테스트를 들 수 있다. 유동성은 유리 깔대기의 10 mm 직경의 개구부를 통해 유동하는, 시간 당 질량으로서 측정될 수 있다. 10 g/초 초과 유속 값은 양호한 것으로 간주되는 반면, 10 g/초 미만의 값은 불량한 것으로 간주된다.
- [0096] 또한, 압축성 지수 및 하우스너(Hausner) 비율은 화합물 또는 조성물을 평가하기에 적합한 방법이다. 예를 들어, 압축성 지수 및 하우스너 비율은 문헌 [USP 31, vol. 1, test <1174>, The United States Pharmacopeia Convention, 2008]을 이용하고, 과립의 벌크 부피 (V<sub>0</sub>) 및 탭 부피 (V<sub>f</sub>) 둘 모두를 측정함으로써 평가될 수 있다. 이어서, 압축성 지수 (CI)는 하기의 식을 이용하여 산출될 수 있다.
- [0097]  $CI (\%) = 100 \times [(V_0 - V_f) / V_0]$
- [0098] 하우스너 비율 (HR)은 하기의 식을 이용하여 산출될 수 있다.
- [0099]  $HR = V_0 / V_f$
- [0100] 압축성 지수는 15% 미만의 값이 산출되는 경우에 양호한 것으로 간주된다. 하우스너 비율 값 (유동성의 측정값)은 1.25 미만의 값이 산출되는 경우에 양호한 것으로 간주된다.
- [0101] 조성물 및/또는 제제는 안정하고/거나, 다른 조성물 및/또는 제제에 비해 향상된 안정성을 나타낸다. 본원에 사용된 용어 "안정성," "안정한" 및 이들의 변형어는, 조성물 및/또는 제제 중의, 15 wt% 미만의 하나 이상의 API가 40°C 및 75% 상대 습도의 시험 조건에서 6개월에 걸쳐 분해되거나, 25°C 또는 30°C 및 60% 상대 습도의 시험 조건에서 3년에 걸쳐 분해되거나, 70°C 및 비제어 습도의 시험 조건에서 15 내지 30일에 걸쳐 분해되는 것을 의미하도록 한다. 다양한 실시양태에서, 예를 들어 10 wt% 미만, 8 wt% 미만, 6 wt% 미만, 5 wt% 미만, 4 wt% 미만, 3 wt% 미만, 2 wt% 미만 또는 1 wt% 미만의 하나 이상의 API가 상기의 조건하에서 분해될 수 있다. 화합물, 조성물 또는 제제의 안정성은 당업계에서 일반적으로 허용되는 방법을 이용하여 당업자의 능력 내에서 측정될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 API의 양은 임의의 적합한 방법, 예를 들어 HPLC에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 다양한 실시양태에서, 안정한 조성물 또는 제제의 분석 (즉, API의 양)은 시험 조건 후에 85 내지 115%의 API, 예컨대 95 내지 105%의 API를 나타낼 수 있다.
- [0102] 분해는 하나 이상의 반응, 예컨대 산화, 환원 또는 가수분해로 이루어진 화학 공정이고, 이는 물질의 분해 시, 화학적 변화를 일으켜 하나 이상의 신규한 화합물을 생성시킨다. 이러한 신규한 화합물 (또는 불순물)은 주어진 조성물 및/또는 제제 중의, 감소되고/거나 가변적인 양의 API를 생성하여, 그의 효능을 감소시킬 수 있고, 환자에게 원하지 않고/거나 해로운 부작용을 나타낼 수 있다. 본원에 사용된 용어 "불순물"은, 조성물 및/또는 제제에 API의 10 wt% 미만, 예를 들어 API의 5 wt% 미만, 3 wt% 미만, 1 wt% 미만 또는 0.5 wt% 미만의 양으로 존재하는 임의의 신규한 화합물을 의미한다. 따라서, 본원에 제시된 조건 및 기간 하에 조성물 및/또는 제제에서의 총 불순물의 변화량은 또한 안정한 조성물 또는 제제의 지표일 수 있고, 이는 적합한 방법, 예를 들어 HPLC에 의해 측정될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 예를 들어 시험 조건 후 안정한 조성물 및/또는 제제

중의 API에 대한 총 불순물의 양은 5 wt% 미만, 2 wt% 미만, 1 wt% 미만 또는 0.5 wt% 미만만큼 증가할 수 있다.

- [0103] 또한, 안정성은 예를 들어,
- [0104] - 6개월 동안 75% 상대 습도에서 40°C;
- [0105] - 3 내지 5년 후 60% 상대 습도에서 25°C 또는 30°C (장기간 조건); 및
- [0106] - 15 내지 30일 후 비제어 습도에서 70°C (스트레스 조건)
- [0107] 를 비롯한, 다른 다양한 시험 조건의 영향 하에서 시험될 수 있다.

[0108] 또한, 안정성은 외관으로 측정될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "시각적인 안정성" 및 그의 변형어는 압축 제제의 색, 완전성 (예를 들어, 부서지지 않음), 형태, 및/또는 과립, 조성물 및/또는 제제의 크기에서의 비실질적인 변화를 의미하도록 한다.

[0109] 본원에 사용된 용어 "향상된 안정성," "개선된 안정성" 및 이들의 변형어는, 주어진 조성물 및/또는 제제 중의 하나 이상의 API의 분해량, 및/또는 주어진 조성물 및/또는 제제 중 불순물의 증가량이 시험 조건에 노출된 비교 조성물 및/또는 제제의 불순물 증가량보다 적은 것을 의미한다.

[0110] 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서 및 특허청구범위에 사용된 모든 숫자는, 언급되었는지 아니든지, 모든 경우에 용어 "약"에 의해 수식될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 본 명세서 및 특허청구범위에 사용된 정밀한 수치는 본 개시내용의 추가적인 실시양태를 형성하는 것으로 이해되어야 한다. 실시예에 개시된 수치의 정확성을 보장하기 위해 노력을 기울였다. 그러나, 측정된 모든 수치는 내재적으로 이의 각각의 측정 기법에서 실측된 표준 편차로부터 생성된 특정 오차값을 함유할 수 있다.

[0111] 본원에 사용 시, 관사 (the, a 또는 an)의 사용은 "하나 이상"을 의미하며, 달리 명시적으로 기재되지 않는 한, "단 하나"로 제한되지는 않는다. 따라서, 예를 들어 "제제"의 사용은 하나 이상의 제제를 의미하도록 한다.

[0112] 본 발명의 다른 실시양태는 본 개시내용의 명세서 및 실시예를 고려할 때, 당업자에게 명백할 것이다. 명세서 및 실시예는 특허청구범위에 의해 나타내는 본 발명의 정확한 범주 및 취지와 함께, 오직 예시적인 것으로서 간주되어야 한다.

[0113] **실시예**

[0114] 하기의 실시예들은 청구된 본 발명을 제한하려는 의도가 아니다.

[0115] **실시예 1**

[0116] 4개의 낮은 투여량의 캡슐들을 하기 표 1 (배치 A 내지 D)에 기재된 양으로 우선 API, 전분 및 락토스를 혼합함으로써 과립로트 배치 규모로 만들었다. 본 실시예에서 사용된 API는 2,5-디클로로-3-(5-(3,4-디히드록시-5-니트로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-4,6-디메틸피리딘 1-옥시드였다. 이어서, 정제수를 각각의 혼합물에 첨가하고, 이 혼합물들을 혼합함으로써 과립화하였다.

[0117] 이어서, 과립의 건조 손실 값이 6% 미만이 될 때까지 이 과립을 유동층 건조기를 사용하여 건조시켰다. 건조된 과립을 체질하고, 이어서 표 1에 기재된 나머지 성분들과 블렌딩하였다. InCAP HS 캡슐 충전 기계를 사용하여 젤라틴 캡슐을 이 제제로 충전하였다.

[0118] 상기에 기재된 방법을 이용하여 벌크 및 탭 밀도에 대해 과립 및 최종 조성물들을 평가하였다. 또한 유동성/유속을 미국 약전 <USP 31, vol. 1, test <1174>, The United States Pharmacopeia Convention, 2008>에 기재된 오리피스스를 통해 유속을 시험함으로써 평가하였다. 유동성을 유리 깔때기의 10 mm 직경의 개구부를 통해 흐르는, 시간 당 질량으로서 측정하였다. 10 g/초 초과 유속 값은 양호하다고 간주하는 반면, 10 g/초 미만의 값은 불량하다고 간주하였다.

[0119] 압축성 지수 및 하우스너 비율을 미국 약전 <USP 31, vol. 1, test <1174>, The United States Pharmacopeia Convention, 2008>을 사용하고, 과립의 벌크 부피 (V<sub>0</sub>) 및 탭 부피 (V<sub>T</sub>) 둘 모두를 측정함으로써 평가하였다. 이어서, 압축성 지수 (CI)를 하기의 식을 사용하여 계산하였다.

[0120]  $CI (\%) = 100 \times [(V_0 - V_T) / V_0]$

[0121] 하우스너 비율 (HR)을 하기의 식을 사용함으로써 계산하였다.

[0122]  $HR = V_0/V_f$

[0123] 15% 미만의 값이 계산될 때, 압축성 지수가 양호하다고 간주하였다. 1.25 미만의 값이 계산될 때, 하우스너 비율 값 (유동성의 측정치)이 양호하다고 간주하였다.

[0124] 습기 또는 건조를 미국 약전 <USP 31, vol. 1, test <731>, The United States Pharmacopeia Convention, 2008>에 기재된 바와 같이 건조 손실량에 의해 측정하였다. 본 시험은 시험하는 물질의 중량 ( $m_0$ )을 정확하게 측정 (예컨대, 1 내지 2 g의 샘플 양을 사용함)하는 것을 포함한다. 이어서, 시험 표본을 항량 ( $m_f$ )이 달성될 때까지 105°C에서 건조시켰다. 습기를 하기의 식을 사용함으로써 계산할 수 있었다.

[0125]  $LOD (\%) = [(m_0 - m_f)/m_0] * 100$

[0126] 질량의 균등성 및 불순물에 대해 캡슐을 평가하였다. 질량의 균등성을 20개 캡슐의 개별 중량으로 평가하고, 이어서 평균 질량 및 표준 편차를 계산하였다. 총 불순물의 함량을 정량 한계가 0.05% 미만인 HPLC 방법을 사용하여 수득하였다.

[0127] 결과를 하기 표 2에 기재하였다. 모든 배치들은 양호한 과립 및 캡슐 특성을 나타내었다.

[0128] 실시예 2

[0129] 4개의 높은 투여량의 캡슐들을 하기 표 1 (배치 E 내지 H)에 기재된 양으로 V-블렌더에서 우선 API, 전분 및 락토스를 혼합함으로써 실험실 규모로 만들었다. 본 실시예에서 사용된 API는 2,5-디클로로-3-(5-(3,4-디히드록시-5-니트로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-4,6-디메틸피리딘 1-옥시드였다. 정제수를 각각의 혼합물에 첨가하고, 수동으로 혼합하였다. 이어서, 이에 따라 수득한 습윤 질량을 진동 과립화 실험실에서 과립화하였다.

[0130] 이어서 과립의 건조 손실이 6% 미만일 될 때까지 이 과립을 트레이 건조기에서 건조시켰다. 건조된 과립을 체질하였다. 이어서, 과립을 표 1에 기재된 나머지 성분들과 함께 V-블렌더에서 블렌딩하였다. InCAP HS 캡슐 충전 기계를 사용하여 젤라틴 캡슐을 이 제제로 충전하였다.

[0131] 각각의 배치 E 내지 H를 상기 실시예 1에 기재된 바와 같이 평가하고, 결과를 하기 표 3에 기재하였다. 모든 배치들은 양호한 과립 및 캡슐 특성을 나타내었다.

[0132] 표 1: 배치 제제

성분 (%/캡슐)	배치							
	A	B	C	D	E	F	G	H
API 9-1067	0.4	0.4	0.4	0.4	40	40	40	40
옥수수 전분	0	82.0	40.8	26.0	0	42.4	21.2	14.0
락토스 200	82.0	0	41.2	56.0	42.4	0	21.2	28.4
전분 <sup>1500™</sup>	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8
익스플로렘™	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8
정제수	q.ad	q.ad	q.ad	q.ad	q.ad	q.ad	q.ad	q.ad
콜로이드성 수화 실리카 (실로이드™)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
탈크	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
캡슐 크기 1	1 un	1 un	1 un	1 un	1 un	1 un	1 un	1 un

[0133]

[0134] 표 2: 배치 A 내지 D의 분석 결과

배치	A	B	C	D
과립 결과				
벌크 밀도 (g/ml)	0.62	0.59	0.60	0.64
탭 밀도 1250 (g/ml)	0.75	0.73	0.70	0.74
압축성 지수	양호	양호	양호	양호
하우스너 비율	양호	양호	양호	양호
유속	양호	양호	양호	양호

캡슐 결과				
균등 질량 (RSD %)	2.39	1.77	1.26	1.14
불순물 (%)	3.34	3.30	3.23	3.38

[0135]

[0136] 표 3: 배치 E 내지 H의 분석 결과

배치	E	F	G	H
과립 결과				
벌크 밀도 (g/ml)	0.60	0.57	0.55	0.56
탭 밀도 1250 (g/ml)	0.68	0.62	0.60	0.64
압축성 지수	양호	양호	양호	양호
하우스너 비율	양호	양호	양호	양호
유속	양호	불량	불량	불량
캡슐 결과				
균등 질량 (RSD %)	2.86	2.34	2.08	2.89
불순물 (%)	2.95	3.07	2.98	2.97

[0137]

[0138] 실시예 3

[0139] 실시예 1 및 2의 모든 배치들을 그들의 안정성을 측정하기 위해 스트레스 연구에 적용하였다. 8개 각각의 배치를 15일 동안 실온에서 보관하는 것 이외에도 스트레스 조건 (상대 습도의 제어 없이 70°C)하에 두었다. 둘 모두의 보관 조건의 불순물 함량에 대해 모든 배치를 시험하였고, 이 결과를 표 4 및 5에 기재하였다. 불순물 값을 정량 한계가 0.05% 미만인 HPLC 방법을 사용하여 측정하였다.

[0140] 이러한 배치에서 사용된 API는 제제화되기 전에 약 3%의 불순물을 함유하였다 (불순물 8로 구성됨).

[0141] 표 4: 배치 A 내지 D의 안정성 시험 결과

투여량	A		B		C		D	
	낮음		낮음		낮음		낮음	
보관	RT	SC	RT	SC	RT	SC	RT	SC
총 불순물 (%)	3.34	3.89	3.30	5.04	3.23	5.36	3.39	4.03
불순물 8	3.34	3.03	3.30	2.90	3.23	3.29	3.39	3.17
불순물 1	< 0.05	0.76	< 0.05	1.37	NP	1.38	NP	0.68
불순물 2	NP	0.06	NP	0.05	NP	0.19	NP	0.11
불순물 3	NP	NP	NP	0.07	NP	0.14	NP	NP
불순물 4	NP	NP	NP	0.20	NP	0.10	<0.05	<0.05
불순물 5	NP	NP	NP	0.18	NP	0.15	NP	NP
불순물 6	NP	0.07	NP	0.14	NP	0.14	NP	0.07
불순물 7	NP	< 0.05	NP	0.12	NP	0.13	NP	NP

[0142]

- [0143] RT - 실온
- [0144] SC - 스트레스 조건
- [0145] NP- 존재하지 않음 (검출 한계 미만)

[0146] 표 5: 배치 E 내지 H의 안정성 시험 결과

투여량	E		F		G		H	
	높음		높음		높음		높음	
보관	RT	SC	RT	SC	RT	SC	RT	SC
총 불순물 (%)	2.96	2.86	3.07	3.03	2.98	2.78	2.97	2.78
불순물 8	2.96	2.78	3.07	2.94	2.98	2.71	2.97	2.75
불순물 1	0.06	0.08	NP	0.10	NP	0.07	NP	0.06
불순물 2	NP	<0.05	NP	< 0.05	NP	NP	NP	NP
불순물 3	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
불순물 4	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	NP	NP	NP	NP
불순물 5	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
불순물 6	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
불순물 7	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP

- [0147]
- [0148] RT - 실온
- [0149] SC - 스트레스 조건
- [0150] NP- 존재하지 않음 (검출 한계 미만)
- [0151] 실시예 4

[0152] 실시예 2의 배치 E를 그것의 안정성을 측정하기 위해서 장기간 안정성 연구에 적용하였다. 한 연구에서는, 배치를 6개월 동안 25℃ 및 60%의 상대 습도에 보관하였고, 제2 연구에서는 배치를 6개월 동안 40℃ 및 75%의 상대 습도에 보관하였다. 각각의 시험 후, 분석 및 불순물 함량에 대해 배치를 시험하였고, 그 결과를 표 6에 기재하였다. 분석 및 불순물 값을 정량 한계가 0.05% 미만인 HPLC 방법을 사용하여 수득하였다.

[0153] 표 6: 배치 E의 안정성 자료

배치	E		
시간	0	6 개월	6 개월
보관		25℃/60% RH	40℃/75% RH
분석(%)	96	99	98
총 불순물 함량에서의 변화(%)	<0.05	<0.05	<0.05

- [0154]
- [0155] 비교 실시예
- [0156] 3가지의 중간 투여량의 캡슐을 하기 표 7에 기재된 양으로 우선 API, 충전재(들), 결합제 및 붕해제 (비교 실시예에서의 더 작은 부분 및 배치 I 및 J에서의 총량)를 3분 동안 고전단 믹서에서 혼합함으로써 만들었다. 본 실시예에서 사용된 API는 2,5-디클로로-3-(5-(3,4-디히드록시-5-니트로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-4,6-디메틸피리딘 1-옥시드였다. 정제수를 각각의 혼합물에 3분의 시간에 걸쳐 첨가하고, 이 혼합물을 추가의 3분 동안 혼합함으로써 과립화하였다.
- [0157] 이어서, 과립의 건조 손실 값이 6% 미만일 때까지 이 과립을 유동층 건조기에서 건조시켰다. 건조된 과립을 체질하고, 이어서 표 7에 기재된 나머지 성분들과 함께 비코닉 블렌더 (biconic blender)에서 블렌딩하였다. InCAP HS 캡슐 충전 기계를 사용하여 젤라틴 캡슐을 이 제제로 충전하였다.

[0158] 표 7: 비교 실시예 1의 제제

배치	비교	I	J
성분(%/캡슐)			
API	2	2	2
디-칼슘-포스페이트 (충전재)	33		
락토스(충전재)		80	54
미세결정질 셀룰로스(충전재)	46		
크로스카멜로스-나트륨 (붕해제)	2		
옥수수 전분(충전재)			27
포비돈(결합제)	7		
정제수	q.s.	q.ad	q.ad
변성 전분(결합제)		7	7
나트륨 아미도글리콜레이트 (붕해제)		7	7
크로스카멜로스-나트륨 (붕해제)	4		
칼로이드성 수화 실리카 (윤활제)	4	2	2
탈크(윤활제)	2	2	2
마그네슘-스테아레이트 (윤활제)	2		

[0159]

[0160] 과립 및 캡슐을 평가하고, 결과를 하기 표 8에 나타내었다. 2가지의 안정성 연구 (각각 6개월 동안, 25°C 및 60% RH 하의 한 연구, 및 40°C 및 75% RH 하의 다른 연구) 후, 배치 I 및 J가 비교 조성물과 비교했을 때 향상된 안정성을 나타내는 것을 관찰하였다.

[0161] 표 8: 40°C에서 75% RH에서 6개월 후의 제제 안정성

배치	비교	I			J				
		0	6	6	0	6	6		
시간 (개월)									
보관		25°C / 60% RH	40°C / 75% RH		25°C / 60% RH	40°C / 75% RH		25°C / 60% RH	40°C / 75% RH
분석 (%)	99	99	92	98	100	102	97	98	100
총 불순물 함량에서의 변화		0.07	2.34		검출되지 않음	0.15		검출되지 않음	0.15

[0162]