



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년12월23일

(11) 등록번호 10-1475971

(24) 등록일자 2014년12월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/54 (2006.01) **A61K 9/14** (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7025142

(22) 출원일자(국제) 2007년08월01일

심사청구일자 2012년03월06일

(85) 번역문제출일자 2009년12월02일

(65) 공개번호 10-2010-0020456

(43) 공개일자 2010년02월22일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/074918

(87) 국제공개번호 WO 2008/136843

국제공개일자 2008년11월13일

(30) 우선권주장

60/915,761 2007년05월03일 미국(US)

60/947,731 2007년07월03일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

JP2006507218 A*

US20010044474 A1*

US20060178518 A1*

WO2006055511 A2

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

글락소스미스클라인 엘엘씨

미국 델라웨어 카운티 오브 뉴 캐슬 윌밍턴 스위트 400 센터빌 로드 2711 코포레이션 서비스 컴퍼니 (우: 19808)

(72) 발명자

카프시, 쉬바쿠마르, 쥐.

미국 19406 펜실베이니아주 킹 오브 프리시아 스웨드랜드 로드 709

멜러, 프란시스, 엑스.

미국 19406 펜실베이니아주 킹 오브 프리시아 스웨드랜드 로드 709

(74) 대리인

장수길, 양영환, 심미성

전체 청구항 수 : 총 17 항

심사관 : 이예리

(54) 발명의 명칭 **신규 제약 조성물**

(57) 요약

본 발명은 3'-[(2Z)-[1-(3,4-디메틸페닐)-1,5-디히드로-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-일리덴]히드라지노]-2'-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-카르복실산 비스-(모노에탄올아민) (엘트롬보팍 올아민)을 함유하는 신규 제약 조성물 및 그의 제조 방법을 개시한다.

특허청구의 범위

청구항 1

- a) 15.95 mg, 31.9 mg, 63.8 mg, 95.7 mg 및 127.6 mg으로부터 선택된 양의 3'-[(2Z)-[1-(3,4-디메틸페닐)-1,5-디히드로-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-일리덴]히드라지노]-2'-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-카르복실산 비스-(모노에탄올아민)을 포함하는 제약 정제로서,
- b) 상기 화합물 입자의 90%가 10 μm 초과 90 μm 미만의 입자 크기를 가지고,
- c) 50,000정 이상의 정제를 제조하는 규모로 상기 정제가 생산되고,
- d) 상기 정제가 미세결정질 셀룰로스, 분말화 셀룰로스, 예비젤라틴화 전분, 전분, 락티톨, 만니톨, 소르비톨 및 말토덱스트린으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 부형제를 25 중량% 내지 89 중량%로 함유하고,
- e) 상기 정제는 필름 코팅되어 있으며,
- f) 상기 정제는 봉해제를 4 중량% 내지 12 중량%의 양으로 함유하며,
- g) 상기 정제의 제조에 사용된 희석제는 환원당 및 배위 금속 각각을 함유하지 않거나 5 중량% 이하로 함유하는 것인,

제약 정제.

청구항 2

제1항에 있어서, 결합제를 8 중량% 이하의 양으로 추가로 함유하는 것인 제약 정제.

청구항 3

제1항에 있어서, 윤활제를 2 중량% 이하의 양으로 추가로 함유하는 것인 제약 정제.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 정제가 미세결정질 셀룰로스 및 만니톨로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 부형제를 25 중량% 내지 89 중량%로 함유하는 것인 제약 정제.

청구항 5

- a) 화합물 입자의 90%가 10 μm 초과 90 μm 미만의 입자 크기를 가지는 화합물 3'-[(2Z)-[1-(3,4-디메틸페닐)-1,5-디히드로-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-일리덴]히드라지노]-2'-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-카르복실산 비스-(모노에탄올아민);

미세결정질 셀룰로스, 분말화 셀룰로스, 예비젤라틴화 전분, 전분, 락티톨, 만니톨, 소르비톨 및 말토덱스트린으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 부형제; 및

추가 부형제

를 함께 혼합하여 혼합물을 형성하는 단계;

- b) 상기 혼합물을 압축하여 정제를 형성하는 단계; 및

- c) 상기 정제를 필름 코팅하는 단계

를 포함하는, 15.95 mg, 31.9 mg, 63.8 mg, 95.7 mg 및 127.6 mg으로부터 선택된 양의 3'-[(2Z)-[1-(3,4-디메틸페닐)-1,5-디히드로-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-일리덴]히드라지노]-2'-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-카르복실산 비스-(모노에탄올아민)을 함유하는 제약 정제의 제조 방법으로서,

여기서 상기 제조 방법은 50,000정 이상의 정제를 제조하는 규모로 수행되고;

각 정제는 15.95 mg, 31.9 mg, 63.8 mg, 95.7 mg 및 127.6 mg으로부터 선택된 양의 3'-[(2Z)-[1-(3,4-디메틸페닐)-1,5-디히드로-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-일리덴]히드라지노]-2'-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-카르복실산 비스-(모노에탄올아민)을 함유하고;

각 정제는 미세결정질 셀룰로스, 분말화 셀룰로스, 예비젤라틴화 전분, 전분, 락티톨, 만니톨, 소르비톨 및 말토덱스트린으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 부형제를 25 중량% 내지 89 중량%로 함유하고;

각 정제는 봉해제를 4 중량% 내지 12 중량%의 양으로 함유하고;

각 정제의 제조에 사용된 희석제는 환원당 및 배위 금속 각각을 함유하지 않거나 5 중량% 이하로 함유하는 것인,

제약 정제의 제조 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 각 정제가 결합제를 8 중량% 이하의 양으로 추가로 함유하는 것인, 제약 정제의 제조 방법.

청구항 7

제5항에 있어서, 각 정제가 윤활제를 2 중량% 이하의 양으로 추가로 함유하는 것인, 제약 정제의 제조 방법.

청구항 8

제5항에 있어서, 각 정제가 미세결정질 셀룰로스 및 만니톨로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 부형제를 25 중량% 내지 89 중량%로 함유하는 것인, 제약 정제의 제조 방법.

청구항 9

a) 15.95 mg, 31.9 mg, 63.8 mg, 95.7 mg 및 127.6 mg으로부터 선택된 양의 3'-[(2Z)-[1-(3,4-디메틸페닐)-1,5-디히드로-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-일리덴]히드라지노]-2'-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-카르복실산 비스-(모노에탄올아민)을 포함하는 제약 정제로서,

b) 상기 화합물 입자의 90%가 10 μm 초과 90 μm 미만의 입자 크기를 가지고,

c) 상기 정제가 미세결정질 셀룰로스, 분말화 셀룰로스, 예비젤라틴화 전분, 전분, 락티톨, 만니톨, 소르비톨 및 말토덱스트린으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 부형제를 25 중량% 내지 89 중량%로 함유하고,

d) 상기 정제는 필름 코팅되어 있으며,

e) 상기 정제는 봉해제를 4 중량% 내지 12 중량%의 양으로 함유하며,

f) 상기 정제의 제조에 사용된 희석제는 환원당 및 배위 금속 각각을 함유하지 않거나 5 중량% 이하로 함유하는 것인,

제약 정제.

청구항 10

제9항에 있어서, 결합제를 8 중량% 이하의 양으로 추가로 함유하는 것인 제약 정제.

청구항 11

제9항에 있어서, 윤활제를 2 중량% 이하의 양으로 추가로 함유하는 것인 제약 정제.

청구항 12

제9항에 있어서, 상기 정제가 미세결정질 셀룰로스 및 만니톨로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 부형제를 25 중량% 내지 89 중량%로 함유하는 것인 제약 정제.

청구항 13

a) 화합물 입자의 90%가 10 μm 초과 90 μm 미만의 입자 크기를 가지는 화합물 3'-[(2Z)-[1-(3,4-디메틸페닐)-1,5-디히드로-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-일리덴]히드라지노]-2'-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-카르복실산 비스-(모노에탄올아민);

미세결정질 셀룰로스, 분말화 셀룰로스, 예비젤라틴화 전분, 전분, 락티톨, 만니톨, 소르비톨 및 말토덱스트린

으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 부형제; 및
추가 부형제

를 함께 혼합하여 혼합물을 형성하는 단계;

b) 상기 혼합물을 압축하여 정제를 형성하는 단계; 및

c) 상기 정제를 필름 코팅하는 단계

를 포함하는, 15.95 mg, 31.9 mg, 63.8 mg, 95.7 mg 및 127.6 mg으로부터 선택된 양의 3'-[(2Z)-[1-(3,4-디메틸페닐)-1,5-디히드로-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-일리덴]히드라지노]-2'-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-카르복실산 비스-(모노에탄올아민)을 함유하는 제약 정제의 제조 방법으로서,

여기서 각 정제는 15.95 mg, 31.9 mg, 63.8 mg, 95.7 mg 및 127.6 mg으로부터 선택된 양의 3'-[(2Z)-[1-(3,4-디메틸페닐)-1,5-디히드로-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-일리덴]히드라지노]-2'-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-카르복실산 비스-(모노에탄올아민)을 함유하고;

각 정제는 미세결정질 셀룰로스, 분말화 셀룰로스, 예비젤라틴화 전분, 전분, 락티톨, 만니톨, 소르비톨 및 말토덱스트린으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 부형제를 25 중량% 내지 89 중량%로 함유하고;

각 정제는 붕해제를 4 중량% 내지 12 중량%의 양으로 함유하고;

각 정제의 제조에 사용된 회석제는 환원당 및 배위 금속 각각을 함유하지 않거나 5 중량% 이하로 함유하는 것인,

제약 정제의 제조 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 각 정제가 결합제를 8 중량% 이하의 양으로 추가로 함유하는 것인, 제약 정제의 제조 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, 각 정제가 윤활제를 2 중량% 이하의 양으로 추가로 함유하는 것인, 제약 정제의 제조 방법.

청구항 16

제13항에 있어서, 각 정제가 미세결정질 셀룰로스 및 만니톨로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 부형제를 25 중량% 내지 89 중량%로 함유하는 것인, 제약 정제의 제조 방법.

청구항 17

제1, 4, 9 및 12항 중 어느 한 항에 있어서, 인간에서의 혈소판감소증의 치료를 위한 제약 정제.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

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

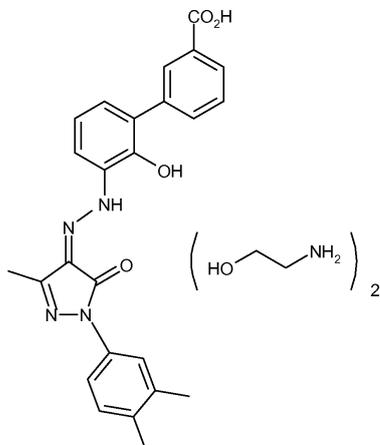
명세서

기술분야

[0001]

본 발명은 하기 화학식 I로 표시되며 이하에서 "엘트롬보팍 올아민(eltrombopag olamine)" 또는 화합물 B로 지칭되는 3'-[(2Z)-[1-(3,4-디메틸페닐)-1,5-디히드로-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-일리덴]히드라지노]-2'-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-카르복실산 비스-(모노에탄올아민)을 포함하는 과립 및 고체 경구 제약 투여 형태, 적합하게는 정제, 적합하게는 캡슐제에 관한 것이다.

화학식 I



[0002]

배경기술

- [0003] 3'-(N'-[1-(3,4-디메틸페닐)-3-메틸-5-옥소-1,5-디히드로피라졸-4-일리덴]히드라지노)-2'-히드록시비페닐-3-카르복실산 (이하, 화합물 A)은 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 및 에스테르와 함께, 그 개시내용이 본원에 참조로 포함되는 국제 출원일 2001년 5월 24일의 국제 출원 번호 PCT/US01/16863 (국제 공개일 2001년 11월 29일의 국제 공개 번호 WO 01/89457; 미국 공개일 2004년 1월 29일의 미국 공개 번호 US2004/0019190 A1에 대응하며; 현재는 2007년 1월 9일자로 미국 특허 번호 7,160,870으로서 특허등록됨)에, TPO 수용체의 효능제로서 유용하고, 특히 혈소판 생성의 증진, 특히 혈소판감소증의 치료에 유용한 것으로 개시되고 청구된 화합물이다.
- [0004] 상기 화합물의 비스-(모노에탄올아민) 염은, 그 개시내용이 본원에 참조로 포함되는 국제 출원일 2003년 5월 21일의 국제 출원 번호 PCT/US03/16255 (국제 공개일 2003년 12월 4일의 국제 공개 번호 WO 03/098002; 미국 공개일 2006년 8월 10일의 미국 공개 번호 US2006/0178518 A1에 대응함)에 개시되어 있다 (화합물 A로 또한 기재되는 3'-[(2Z)-[1-(3,4-디메틸페닐)-1,5-디히드로-3-메틸-5-옥소-4H-피라졸-4-일리덴]히드라지노]-2'-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-카르복실산으로서 개시됨).
- [0005] 화합물 A는, 그 개시내용이 본원에 참조로 포함되는 국제 출원일 2004년 4월 29일의 국제 출원 번호 PCT/US04/013468 (국제 공개일 2004년 11월 11일의 국제 공개 번호 WO 04/096154; 미국 공개일 2007년 5월 10일의 미국 공개 번호 US2007/0105824 A1에 대응함)에 퇴행성 질환/손상의 치료에 대해 개시되어 있다.
- [0006] 화합물 A 및/또는 화합물 B를 함유할 수 있는 조성물은 국제 출원 번호 PCT/US01/16863, 국제 출원 번호 PCT/US03/16255 및 국제 출원 번호 PCT/US04/013468에 개시되어 있다.
- [0007] 고체 경구 제약 투여 형태는 제약상 활성인 화합물을 분배하기에 대중적이고 유용한 형태의 약제이다. 정제, 캡슐제, 펠렛제, 로젠지제 및 산제를 비롯하여 이러한 형태의 다양한 종류가 공지되어 있다.
- [0008] 그러나, 상업적 규모에서 허용되는 고체 경구 제약 투여 형태의 제제화가 항상 수월한 것은 아니다. 제조 방식 및 방법은 사용시까지 그 완전성을 유지하는 완전한 고체 투여 형태를 제공하는 정도여야 한다. 고체 투여 형태는 또한 사용시에 목적인 프로파일을 제공하기 위해 허용되는 용해 및 분해 특성을 보유해야 한다. 약물의 물리적 특성은 고체 투여 형태의 특성에 영향을 주기 때문에, 낮은 용해도를 갖고/거나 통상적으로 사용되는 부형제와 반응할 수 있는 제약상 활성인 화합물은 고 품질의 고체 투여 형태를 제조하는 데 있어서 특정한 문제점을 나타낼 수 있다. 제조자는 안전하고 효과적이며 사용하기 쉬운 고체 투여 형태를 제조하기 위해서, 약물의 독특한 특성과 각 부형제의 특성을 조화시켜야 한다.
- [0009] 엘트롬보박 올아민은 그 화합물을 바람직한 약동학 프로파일을 갖는 적합한 고체 경구 제약 투여 형태, 적합하게는 정제, 적합하게는 캡슐제로, 특히 상업적 규모로 제제화하고자 할 때, 제조자에게 특유의 문제점을 제공한다. 이러한 문제점에는 화합물이 배위 금속을 함유하는 부형제와 접촉하는 경우에 불용성 금속 착물을 형성하는 경향, 고체 투여 형태로부터의 화합물의 느린 용해 속도, 및 화합물이 환원 당을 함유하는 부형제와 접촉하는 경우에 메일라드(Maillard) 반응을 일으키는 경향이 포함되지만 이에 제한되는 것은 아니다. 이러한 문제점의 유의한 실현은 엘트롬보박 올아민의 생체 내 투여에 대해 역효과를 나타낼 것이다.
- [0010] 바람직한 약동학 프로파일을 갖는 고체 경구 제약 투여 형태의 엘트롬보박 올아민을 상업적 규모로 제공하는 것이 바람직할 것이다.
- [0011] 본 발명은 엘트롬보박 올아민을 함유하는 과립 및 고체 경구 제약 투여 형태에 관한 것이며, 적합하게는 상기 고체 투여 형태는 정제이고, 적합하게는 상기 고체 투여 형태는 캡슐제이며, 적합하게는 이들 고체 투여 형태는 상업적 규모로 제조된다.
- [0012] **발명의 개요**
- [0013] 본 발명은 치료적 유효량의 엘트롬보박 올아민을 포함하는 과립 및 고체 경구 제약 투여 형태에 관한 것이다. 본 발명은 또한 엘트롬보박 올아민을 포함하는 과립 및 고체 경구 제약 투여 형태의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0014] 본 발명의 또 다른 측면은 본 명세서 및 청구의 범위에서 사용되는 바와 같이 환원 당을 함유하지 않는 희석제를 포함하는, 환원 당을 실질적으로 함유하지 않는 희석제, 및 본 명세서 및 청구의 범위에서 사용되는 바와 같이 배위 금속을 함유하지 않는 희석제를 포함하는, 배위 금속을 실질적으로 함유하지 않는 희석제를 사용하여 제제화된, 엘트롬보박 올아민을 포함하는 과립 및 고체 경구 제약 투여 형태, 적합하게는 정제, 적합하게는 캡슐제에 관한 것이다. 이러한 과립 및 고체 경구 제약 투여 형태는 향상된 특성을 나타낸다. 이러한 향상된 특성은 안전하고 효과적인 치료를 보장하는 데 도움을 준다.

- [0015] 본 발명의 또 다른 측면은 엘트롬보박 올라민을 포함하는 필름 코팅된 제약 정제에 관한 것이며, 여기서 필름 코팅은 배위 금속을 함유하지 않거나, 배위 금속을 화합물 B의 대략 0.025 부 이하의 양으로만 함유한다. 이러한 정제는 향상된 특성을 나타낸다. 이러한 향상된 특성은 안전하고 효과적인 치료를 보장하는 데 도움을 준다.
- [0016] 본 발명의 또 다른 측면은 약물 입자 크기의 약 90%가 10 내지 90 μm 의 범위인, 한정된 약물 입자 크기 범위로 제제화된 엘트롬보박 올라민을 포함하는 과립 및 고체 경구 제약 투여 형태에 관한 것이다. 이러한 정제는 향상된 특성을 나타낸다. 이러한 향상된 특성은 안전하고 효과적인 치료를 보장하는 데 도움을 준다.
- [0017] 본 발명의 또 다른 측면은 분해제를 높은 백분율로, 적합하게는 4% 이상의 양으로 포함하는 엘트롬보박 올라민을 함유하는 과립 및 고체 경구 제약 투여 형태에 관한 것이다. 이러한 정제는 향상된 특성을 나타낸다. 이러한 향상된 특성은 안전하고 효과적인 치료를 보장하는 데 도움을 준다.
- [0018] 본 발명의 또 다른 측면은 치료적 유효량의 본 발명의 과립 또는 고체 경구 제약 투여 형태를 혈소판감소증의 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 혈소판감소증의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0019] 본 발명의 또 다른 측면은 치료적 유효량의 본 발명의 과립 또는 고체 경구 제약 투여 형태를 TPO 수용체의 효능작용을 필요로 하는 대상체에 투여하는 것을 포함하는, TPO 수용체를 효능작용시키는 방법에 관한 것이다.
- [0020] 본 발명은 또한 본 발명의 과립 또는 고체 경구 제약 투여 형태를 추가의 활성 성분과 공동 투여하는 방법을 포함한다.

발명의 상세한 설명

- [0023] 본원에 사용된 용어 "배위 금속" 및 "배위 금속들" 및 그의 파생어는 엘트롬보박 올라민의 존재 하에 착물, 예컨대 킬레이트 착물을 형성하는 금속 또는 금속 함유 부형제, 적합하게는 희석제, 또는 금속 함유 정제 코팅 물질을 의미한다. 이러한 금속의 예에는 알루미늄, 칼슘, 구리, 코발트, 금, 철, 마그네슘, 망간 및 아연이 포함된다.
- [0024] 본원에 사용된 용어 "환원 당"은 엘트롬보박 올라민과 함께 혼합된 경우에 그것과 반응하여 메일라드 생성물을 형성하는 당 또는 당 함유 부형제, 적합하게는 희석제를 의미한다. 이러한 환원 당의 예에는 락토스, 말토스, 글루코스, 아라비노스 및 프룩토스가 포함된다.
- [0025] 용어 "메일라드 반응"은 당업계에 익히 공지되어 있으며, 본원에서는 그것의 표준적인 의미로 이용된다. 일반적으로, 용어 "메일라드 반응"은 본원에서, 색소 또는 색소들, 적합하게는 갈색 색소를 생성하는, 제제, 적합하게는 과립 또는 고체 투여 형태 내의 본원에 정의된 바와 같은 환원 당과 엘트롬보박 올라민과의 반응을 의미하기 위해 사용된다. 본원에서 색소는 메일라드 생성물을 지칭한다. 이러한 메일라드 생성물의 생성은 화학적 불안정성의 표시이다.
- [0026] 본원에 사용된 용어 "향상된 특성" 및 그의 파생어는, 본 발명의 측면을 이용하지 않는 제제와 비교할 때, 본 발명의 측면을 이용하는 제제, 적합하게는 과립 또는 고체 경구 제약 투여 형태로부터 화합물 B가 생체 내 방출되는 약동학 프로파일에 대한 몇몇 이점을 의도하는 것이며, 적합하게는 상기 제제는 상업적 규모로 제조되고 이용되는 본 발명의 특정 측면에 따라 다양할 것이다. 향상된 특성의 예에는 경구 생체이용률 증가, 불용성 금속 착물 형성 감소, 화학적 안정성 향상, 일정한 약동학 프로파일 및 일정한 용해 속도가 포함된다.
- [0027] 본원에 사용된 용어 "약물" 또는 "활성 성분" 및 그의 파생어는 화합물 B 또는 엘트롬보박 올라민을 의미한다.
- [0028] 본원에 사용된 용어 "상업적 규모" 및 그의 파생어는 과립화 혼합물 약 20 kg 초과, 적합하게는 50 kg 초과, 더 적합하게는 75 kg 초과인 배치(batch) 규모 또는 약 50,000개 이상의 정제, 적합하게는 75,000개 이상의 정제, 더 적합하게는 100,000개 이상의 정제를 제조하기에 적합한 배치 크기의 제제화를 의미한다.
- [0029] 본 명세서 및 청구의 범위에서 사용하기 위한 희석제가 배위 금속을 실질적으로 함유하지 않고/거나 환원 당을 실질적으로 함유하지 않는다고 지시된 경우에는, 희석제 성분 중 소수의 양, 예를 들어 약 5% 이하로 배위 금속 또는 금속들 및/또는 환원 당 또는 환원 당들이 함유될 수 있음을 의도하는 것이다. 본 발명의 이러한 측면에서, 매우 소수의 양의 배위 금속 및/또는 환원 당이 정제 성능에 부정적인 영향을 주지 않고 희석제 성분에 혼합될 수 있을 것으로 여겨진다.
- [0030] 용어 "유효량" 및 그의 파생어는, 예를 들어 연구자 또는 임상가가 목적인 조직, 계, 동물 또는 인간의 생물학

적 또는 의학적 반응을 유발하는 약물 또는 활성 성분의 양을 의미한다. 또한, 용어 "치료적 유효량"은 그러한 양을 투여받지 않은 상응하는 대상체와 비교할 때, 질환, 장애 또는 부작용의 치료, 치유, 예방 또는 개선을 향상시키거나, 또는 질환 또는 장애의 진행 속도를 감소시키는 임의의 양을 의미한다. 상기 용어는 또한 정상적인 생리학적 기능을 증진시키는 데 유효한 양도 그 범위 내에 포함한다.

- [0031] 본원에 사용된 용어 "제제" 및 그의 파생어는 달리 정의되지 않는 한, 엘트롬보팍 올라민을 함유하는 본 발명의 과립 및/또는 고체 경구 제약 투여 형태를 지칭한다.
- [0032] 본원에 사용된 용어 "공동 투여" 및 그의 파생어는 본 발명의 과립 및/또는 고체 경구 제약 투여 형태와 화학요법-유도성 혈소판감소증 및 골수 이식 및 혈소판 생성이 저하된 기타 증상을 비롯한 혈소판감소증을 치료하기 위한 것으로 공지된 추가의 활성 성분 또는 성분들의 동시 투여 또는 임의 방식의 순차적 별도 투여를 의미한다. 본원에 사용된 용어 "추가의 활성 성분 또는 성분들"은 TPO 또는 TPO 모방체와 함께 투여될 때의 유리한 특성이 공지되었거나 증명된 임의의 화합물 또는 치료제를 포함한다. 바람직하게는, 동시에 투여되지 않는 경우, 화합물들은 서로에 대해 근접한 가까운 시점에 투여된다. 또한, 화합물들이 동일한 투여 형태로 투여되는지는 중요하지 않은데, 예를 들어 한 화합물은 국소 투여되고 다른 화합물은 경구 투여될 수도 있다.
- [0033] 본 발명의 제제와 조합하여 사용하기 위한 추가의 활성 성분 또는 성분들의 예에는 화학보호제 또는 골수보호제, 예컨대 G-CSF, BB10010 (문헌 [Clemons et al., Breast Cancer Res. Treatment, 1999, 57, 127]), 아미포스틴 (에티올(Ethyol)) (문헌 [Fetscher et al., Current Opinion in Hemat., 2000, 7, 255-60]), SCF, IL-11, MCP-4, IL-1-베타, AcSDKP (문헌 [Gaudron et al., Stem Cells, 1999, 17, 100-6]), TNF-a, TGF-b, MIP-1a (문헌 [Egger et al., Bone Marrow Transpl., 1998, 22 (Suppl. 2), 34-35]), 및 항-세포자멸사, 생존 또는 증식 특성을 갖는 것으로 확인된 다른 분자들이 포함되지만 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0034] 본원에 사용된 용어 "과립" 및 그의 파생어는 엘트롬보팍 올라민, 배위 금속을 실질적으로 함유하지 않고/거나 환원 당을 실질적으로 함유하지 않는 희석제, 및 적합하게는 또한 제제화 입자를 고체 경구 제약 투여 형태의 제조에서 이용하기에 적합하도록 하는 결합제 및/또는 윤활제 및/또는 봉해제를 포함하는 제제화 입자를 지칭한다. 과립을 이를 필요로 하는 대상체에 약제로서 직접 투여하는 것도 가능하다. 그러나, 과립은 상기 지시된 바와 같은 고체 경구 제약 투여 형태의 제조에서 가장 적절하게 이용될 것으로 예상된다.
- [0035] 본원에 사용된 용어 "고체 경구 제약 투여 형태" 및 "고체 투여 형태" 및 그의 파생어는 생체 내 투여에 적합한, 엘트롬보팍 올라민을 포함하는 최종 제약 제제, 예컨대 정제, 캡슐제, 펠릿제, 로젠지제 및 산제 (임의의 이러한 제제의 코팅된 형태 포함)를 지칭한다.
- [0036] 적합하게는, 본 발명의 과립 및 고체 경구 제약 투여 형태는 엘트롬보팍 올라민, 희석제 (충전제 또는 증량제로도 공지되어 있음), 및 적합하게는 또한 결합제 및/또는 윤활제 및/또는 봉해제를 포함한다. 당업자라면 주어진 물질이 통상적으로는 1차적인 기능을 위해 포함된 것이지만 정제 제제에서 1가지 이상의 기능을 제공할 수도 있음을 인지하고 있을 것이다. 본 명세서 및 청구의 범위에 제공된 희석제, 결합제, 윤활제 및 봉해제의 백분율은 정제의 중량을 기준으로 한다.
- [0037] 희석제는, 예를 들어 정제를 공정에 실제로 유용한 크기로 만들기 위해서 부피를 제공한다. 희석제는 또한, 예를 들어 향상된 물리적 특성, 예컨대 유동성, 압축성 및 정제 경도를 제공함으로써 공정에 도움을 줄 수 있다. 전형적인 제약 제제 내의 상대적으로 높은 희석제의 백분율 및 희석제와 활성 화합물 사이의 직접적인 접촉량 때문에, 희석제와 활성 화합물의 상호작용이 제조자에게 특히 중요하게 된다. 일반적으로 사용하기에 적합한 희석제의 예에는 수용성 충전제 및 수-불용성 충전제, 예컨대 인산칼슘 (예를 들어, 이염기성 및 삼염기성 수화물 또는 무수물), 황산칼슘, 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 카올린, 분무 건조 또는 무수성 락토스, 셀룰로스 (예를 들어, 미세결정질 셀룰로스, 분말화 셀룰로스), 예비-젤라틴화 전분, 전분, 락티톨, 만니톨, 소르비톨, 말토덱스트린, 분말화 당, 압축성 당, 수크로스, 텍스트로스 및 이노시톨이 포함된다. 배위 금속을 함유하지 않는 희석제 및 비-환원 당인 희석제가 본 발명의 정제에 적합하다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 희석제에는 미세결정질 셀룰로스, 분말화 셀룰로스, 예비-젤라틴화 전분, 전분, 락티톨, 만니톨, 소르비톨 및 말토덱스트린이 포함된다. 부적합한 희석제에는 인산칼슘 (예를 들어, 이염기성 및 삼염기성 수화물 또는 무수물), 황산칼슘, 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 카올린, 및 분무 건조 또는 무수성 락토스가 포함된다. 본 발명의 한 실시양태에서, 희석제는 만니톨 및 미세결정질 셀룰로스 중 하나 또는 둘 다로 구성된다.
- [0038] 본 발명의 과립 및 고체 경구 제약 투여 형태는 전형적으로 1종 이상의 희석제를 약 25% 내지 약 89%로 포함한다.

- [0039] 본 발명의 한 측면은 배위 금속을 실질적으로 함유하지 않고/거나 환원 당을 실질적으로 함유하지 않는 희석제 또는 희석제들을 사용하여 제제화된 과립을 포함한다.
- [0040] 본 발명의 한 측면은 배위 금속을 실질적으로 함유하지 않고/거나 환원 당을 실질적으로 함유하지 않는 희석제 또는 희석제들을 사용하여 제제화된 고체 경구 제약 투여 형태를 포함한다.
- [0041] 본 발명의 한 측면은 배위 금속을 실질적으로 함유하지 않고/거나 환원 당을 실질적으로 함유하지 않는 희석제 또는 희석제들을 사용하여 제제화된 제약 정제를 포함한다.
- [0042] 본 발명의 한 측면은 배위 금속을 실질적으로 함유하지 않고/거나 환원 당을 실질적으로 함유하지 않는 희석제 또는 희석제들을 사용하여 제제화된 제약 캡슐제를 포함한다.
- [0043] 결합제는 분말화 물질에 점착 특성을 부여한다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 결합제에는 전분 (예를 들어, 페이스트, 예비-젤라틴화된 것, 점액), 젤라틴, 당 (예를 들어, 수크로스, 글루코스, 텍스트로스, 당밀, 락토스, 텍스트린, 자일리톨, 소르비톨), 폴리메타크릴레이트, 천연 및 합성 검 (예를 들어, 아라비아 고무, 알긴산 및 그의 염, 예컨대 나트륨 알기네이트, 트래거캔스 검, 아이리쉬 모스(Irish moss) 추출물, 팬위(panwar) 검, 가티 검, 구아 검, 제인), 셀룰로스 유도체 [예컨대, 카르복시메틸 셀룰로스 및 그의 염, 메틸 셀룰로스 (MC), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 (HPMC), 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 히드록시에틸 셀룰로스 (HEC) 및 에틸 셀룰로스 (EC)], 폴리비닐피롤리돈, 비검(Veegum), 낙엽송 아라비노갈락탄, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 물, 알콜, 마그네슘 알루미늄 실리케이트 및 벤토나이트가 포함된다. 본 발명의 한 실시양태에서, 결합제에는 폴리비닐피롤리돈 (PVP)이 포함된다.
- [0044] 본 발명의 과립 및 고체 경구 제약 투여 형태는 전형적으로 약 8% 이하의 결합제를 포함한다. 제제는 적합하게는 약 5% 이하, 더 적합하게는 약 2% 이하의 결합제를 포함한다.
- [0045] 윤활제는 일반적으로 공정을 증진시키기 위해, 예를 들어 제조 장비에 대한 제제화 물질의 부착 방지, 입자 간 마찰의 감소, 제제의 유속 향상 및/또는 제조 장비로부터의 제제 방출 보조를 위해 사용된다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 윤활제의 예에는 탈크, 스테아레이트 (예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 팔미토스테아레이트), 스테아르산, 수소화 식물성 오일, 글리세릴 베헤네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 에틸렌 옥사이드 중합체 (예를 들어, 카르보왁스(CARBOWAX)), 액체 파라핀, 나트륨 라우릴 술페이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 나트륨 올레에이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, DL-류신, 및 실리카 유도체 (예를 들어, 콜로이드성 이산화규소, 콜로이드성 실리카, 발열성 실리카 및 수화 나트륨 실리코알루미늄에이트)가 포함된다. 본 발명의 한 실시양태에서, 윤활제에는 마그네슘 스테아레이트가 포함된다.
- [0046] 본 발명의 과립 및 고체 경구 제약 투여 형태는 전형적으로 약 2% 이하의 윤활제를 포함한다. 제제는 적합하게는 약 1.5% 이하, 더 적합하게는 약 1% 이하의 윤활제를 포함한다.
- [0047] 봉해제는 제제의 투여 후 분해 또는 봉해를 촉진하기 위해 이용된다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 봉해제의 예에는 전분, 셀룰로스, 검, 가교 중합체, 및 발포제, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분, 예비-젤라틴화 전분, 변성 옥수수 전분, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 나트륨 전분 글리콜레이트, 비검 HV, 메틸 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스, 변성 셀룰로스 검 (예를 들어, Ac-Di-Sol R), 한천, 벤토나이트, 몬모릴로나이트 점토, 천연 스펀지, 양이온 교환 수지 (예를 들어, 폴리아크린 칼륨), 알긴산 및 알기네이트, 구아 검, 감글류 펄프, 카르복시메틸셀룰로스 및 그의 염, 예컨대 나트륨 라우릴 술페이트, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 함수 알루미늄 실리케이트, 타르타르산 또는 시트르산과 같은 산미료와 혼합된 중탄산나트륨이 포함된다. 본 발명의 한 실시양태에서, 봉해제는 나트륨 전분 글리콜레이트이다.
- [0048] 본 발명의 과립 및 고체 경구 제약 투여 형태는 전형적으로 봉해제를 4% 내지 약 12%의 양으로 포함한다. 제제는 적합하게는 약 6% 내지 약 10%, 더 적합하게는 약 7% 내지 9%의 봉해제를 포함한다.
- [0049] 본 발명의 고체 경구 제약 투여 형태, 적합하게는 정제, 적합하게는 캡슐제의 크기는 전형적으로 1 그램 이하, 예를 들어 약 0.01 그램 내지 약 0.8 그램일 것이다. 이들 고체 투여 형태는 전형적으로 투여 형태당 약 5 mg 내지 약 900 mg의 엘트롬보팍 올라민을 포함한다. 적합한 실시양태에서, 고체 투여 형태는 (예를 들어, 약 100-800 mg의 투여 형태 내) 약 5 내지 약 200 mg의 엘트롬보팍 올라민을 포함한다. 본 발명의 정제 제제는 다이아몬드, 변형된 캡슐, 변형된 타원형, 및 육각형을 비롯한 다양한 모양을 가질 수 있고, 임의로는 경사면을 가질 수 있다.

[0050] 정제

- [0051] 이용되는 부형제의 특정한 유형 및 양, 및 정제화 기술의 선택은 엘트롬보팍 올라민 및 부형제의 추가 특성, 예를 들어 압축성, 유동성, 입자 크기, 상용성 및 밀도에 의존한다. 정제는 직접 압축, 건식 과립화, 유동층 과립화 및 습식 과립화를 비롯한 당업계에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있고, 사용되는 부형제의 유형은 이에 따라 달라질 것이다. 습식 과립화가 상대적으로 높은 농도 (예를 들어, 약 40% 이상)의 엘트롬보팍 올라민을 포함하는 고강도 저분해 정제를 상업적 생산에 적합한 규모로 제공하는 데 특히 적합한 것으로 밝혀져 있다. 본 발명의 적합한 습식 과립화 정제는 엘트롬보팍 올라민 및 1종 이상의 충전제, 결합제 및 붕해제를 포함하는 과립을 포함하며, 여기서 과립은 추가의 충전제, 결합제, 붕해제 및/또는 윤활제와 혼합되어, 정제를 형성하기 위해 압축되는 압축 혼합물을 형성한다.
- [0052] 본 발명에는 엘트롬보팍 올라민을 포함하는, 적합하게는 상업적 규모로 제조된 정제 형태의 제약 조성물이 포함되며, 여기서 정제는 배위 금속을 실질적으로 함유하지 않고/거나 환원 당을 실질적으로 함유하지 않는 희석제 또는 희석제들을 사용하여 습식 과립화 방법에 의해 제조된다. 본 발명에는 또한 필름 코팅을 함유하는 상기과 같은 제약 조성물이 포함되며, 여기서 필름 코팅은 배위 금속을 함유하지 않거나, 배위 금속을 화합물 B의 대략 0.025 부 이하의 양으로만 함유한다.
- [0053] 본 발명에는 또한, 정제가 배위 금속을 실질적으로 함유하지 않고/거나 환원 당을 실질적으로 함유하지 않는 희석제 또는 희석제들을 사용하여 습식 과립화 방법에 의해, 적합하게는 상업적 규모로 제조되고, 엘트롬보팍 올라민 입자의 약 90%가 10 μm 초과 90 μm 미만의 입자 크기를 갖는 것인, 엘트롬보팍 올라민을 포함하는 제약 조성물이 포함된다.
- [0054] 본 발명에는 또한, 정제가 배위 금속을 실질적으로 함유하지 않고/거나 환원 당을 실질적으로 함유하지 않는 희석제 또는 희석제들을 사용하여 습식 과립화 방법에 의해, 적합하게는 상업적 규모로 제조되고, 엘트롬보팍 올라민 입자의 약 90%가 10 μm 초과 90 μm 미만, 적합하게는 20 μm 초과 50 μm 미만의 입자 크기를 갖는 것인, 엘트롬보팍 올라민을 포함하는 제약 조성물이 포함된다.
- [0055] 본 발명에는 또한, 정제가 배위 금속을 실질적으로 함유하지 않고/거나 환원 당을 실질적으로 함유하지 않는 희석제 또는 희석제들을 사용하여 습식 과립화 방법에 의해, 적합하게는 상업적 규모로 제조되고, 엘트롬보팍 올라민 입자의 약 50%가 5 μm 초과 50 μm 미만, 적합하게는 5 μm 초과 20 μm 미만의 입자 크기를 갖는 것인, 엘트롬보팍 올라민을 포함하는 제약 조성물이 포함된다.
- [0056] 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 정제는
- [0057] (i) 약 2% 내지 약 65%의 엘트롬보팍 올라민;
- [0058] (ii) 약 25% 내지 약 89%의 희석제;
- [0059] (iii) 약 8% 이하, 적합하게는 약 5% 이하, 더 적합하게는 약 4% 이하의 결합제;
- [0060] (iv) 약 2% 이하, 적합하게는 약 1.5% 이하, 더 적합하게는 약 1% 이하의 윤활제; 및
- [0061] (v) 4% 내지 약 12%, 적합하게는 6% 내지 10%, 더 적합하게는 7% 내지 9%의 붕해제
- [0062] 를 포함한다.
- [0063] 적합한 습식 과립화 정제는 정제의 중량을 기준으로, 약 10% 내지 약 95%의 엘트롬보팍 올라민 활성 내부과립 및 약 5% 내지 약 90%의 외부 부형제를 포함하며; 여기서 엘트롬보팍 올라민 활성 내부과립은 내부과립의 중량을 기준으로,
- [0064] (i) 약 2% 내지 약 88%의 엘트롬보팍 올라민;
- [0065] (ii) 약 10% 내지 약 96%의 희석제;
- [0066] (iii) 약 2% 내지 약 5%의 결합제; 및
- [0067] (iv) 임의로 0% 내지 약 4%의 붕해제
- [0068] 를 포함하고; 외부 부형제는 정제의 중량의 기준으로,
- [0069] (i) 0% 내지 약 70%의 희석제;
- [0070] (ii) 약 0.25% 내지 약 2%, 적합하게는 약 0.25% 내지 약 1.25%의 윤활제; 및

- [0071] (iii) 4% 내지 약 10%의 붕해제
- [0072] 를 포함한다.
- [0073] 상기 실시양태에서, 희석제는 적합하게는 만니톨과 미세결정질 셀룰로스의 조합물이고, 비-환원 당은 적합하게는 만니톨이며, 결합제는 적합하게는 폴리비닐피롤리돈이고, 윤활제는 적합하게는 마그네슘 스테아레이트이며, 붕해제는 적합하게는 나트륨 전분 글리콜레이트이다. 적합하게는, 내부과립 충전제는 만니톨과 미세결정질 셀룰로스의 혼합물이고, 외부 충전제는 미세결정질 셀룰로스이다.
- [0074] 본 발명의 한 실시양태에서, 정제는 수성 필름 코팅 조성물로 형성된 필름 코팅으로 코팅된다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 수성 필름 코팅 조성물은 필름 형성 중합체, 비히클로서의 물, 및 임의로 필름 코팅 분야에서 공지된 것과 같은 1종 이상의 보조제를 포함한다. 필름 코팅이 본원에 사용된 바와 같은 배위 금속을 함유하는 경우, 배위 금속의 양은 화합물 B의 대략 0.025 부 이하이다.
- [0075] 필름 형성 중합체는 성능 요구조건, 예컨대 의도된 사용 환경에 의해 요구되는 것 (예를 들어, 위장액에서의 용해 프로파일) 및/또는 용도에 의해 요구되는 것 (예를 들어, 용액 점도)을 충족시키기에 적합한 기계적 특성 (예를 들어, 기계적 강도, 가요성)을 갖는 코팅물을 형성하도록 선택된다. 적합한 필름 형성 중합체의 예에는 셀룰로스 중합체 (예를 들어, 셀룰로스 에테르, 예컨대 HPMC, HPC, MC, EC, HEC, CAP, 나트륨 에틸 셀룰로스 술페이트, 카르복시메틸 셀룰로스 등); 폴리비닐피롤리돈; 제인; 및 아크릴 중합체 (예를 들어, 메타크릴산/메타크릴산 에스테르 공중합체, 예컨대 메타크릴산/메틸메타크릴레이트 공중합체 등)가 포함된다. 셀룰로스 중합체, 특히 셀룰로스 에테르, 더 특히 HPMC 및 HPC가 본 발명에서 바람직하다. 중합체는 전형적으로는 수성 또는 유기 용매 기재의 용액 또는 수성 분산액으로 제공된다. 그러나, 중합체는 사용자에게 의해 수성 비히클과 혼합됨으로써 용액 또는 분산액으로 제조되는, 단독의 건조 형태 또는 다른 성분 (예를 들어, 가소제 및/또는 착색제)과의 분말형 혼합물로 제공될 수도 있다.
- [0076] 수성 필름 코팅 조성물은 다른 성분들이 정제 표면으로 전달되는 것을 촉진하기 위해 그것들을 위한 비히클로서의 물을 추가로 포함한다. 비히클에는 임의로 1종 이상의 수용성 용매, 예를 들어 알콜 (예를 들어, 메탄올, 이소프로판올, 프로판올) 및 케톤 (예를 들어, 아세톤)이 추가로 포함될 수 있다. 당업자라면 양호한 필름 특성을 보장하기 위한 필름 형성 중합체와 비히클 사이의 양호한 상호작용을 제공하기에 적절한 비히클 성분을 선택할 수 있다. 일반적으로, 중합체 - 비히클 상호작용은 최상의 점착 강도 및 이로 인한 최상의 기계적 특성을 갖는 필름을 제조하기 위해 최대의 중합체 쇄 신장을 산출하도록 고안된다. 비히클 성분은 또한 정제 표면에 대한 필름 형성 중합체의 양호한 침전을 제공함으로써 점착성 및 부착성이 있는 필름이 달성되도록 선택된다.
- [0077] 수성 필름 코팅 조성물은 임의로 1종 이상의 당업계에 공지된 보조제, 예컨대 가소제, 착색제, 탈점착제, 2차 필름 형성 중합체, 유동성 보조제, 계면활성제 (예를 들어, 도포를 보조하기 위한 것), 말토덱스트린 및 폴리텍스트로스를 포함할 수 있다.
- [0078] 가소제는 필름에 가요성을 제공하며, 이는 필름의 갈라짐을 감소시키고 정제에 대한 부착성을 향상시킬 수 있다. 적합한 가소제는 일반적으로 필름 형성 중합체와의 높은 정도의 상용성, 및 코팅 특성이 일반적으로 안정하도록 하기에 충분한 내구성을 가질 것이다. 적합한 가소제의 예에는 글리세린, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, 유니언 카바이드(Union Carbide)의 PEG 400, 4000, 6000, 8000 및 20,000을 비롯한 분자량 200 내지 20,000의 것), 글리세린 트리아세테이트 (아카 트리아세틴), 아세틸화 모노글리세라이드, 시트레이트 에스테르 (예를 들어, 트리에틸 시트레이트, 아세틸 트리에틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트, 아세틸 트리부틸 시트레이트), 프탈레이트 에스테르 (예를 들어, 디에틸 프탈레이트), 광유 및 수소화 글루코스 시럽이 포함된다. 본 발명의 한 실시양태에서, 가소제는 폴리에틸렌 글리콜, 트리아세틴, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 및 이들의 혼합물로부터 선택된다.
- [0079] 수성 필름 코팅 조성물은 적합하게는 1종 이상의 착색제를 포함한다. 심미적인 매력을 증진시키는 것 외에도, 착색제는 제품 확인을 가능하게 해준다. 적합한 착색제에는 FD&C 및 D&C 승인 염료, 레이크 및 색소, 및 이산화티탄을 비롯하여 FDA에 의해 승인 및 보증된 것들이 포함되지만, 단 필름 코팅은 배위 금속을 함유하지 않거나, 배위 금속을 화합물 B의 대략 0.025 부 이하의 양으로만 함유한다.
- [0080] 적합하게는, 착색제에는 적색 산화철, 적색 염료 및 레이크, 황색 산화철, 황색 염료 및 레이크, 이산화티탄, 및 인디고 카민으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 착색제가 포함된다. 예를 들어, 착색제는, 예를 들어 본질적으로 a) 적색 산화철, 적색 염료 및/또는 적색 레이크, b) 황색 산화철, 황색 염료 및/또는 황색 레이크, 및 c) 이산화티탄으로 이루어진 밝은 베이지색의 색조를 제공하도록 선택될 수 있다. 다르게는, 착색제

는 분홍색의 색조 (예를 들어, 본질적으로 이산화티탄 및 적색 산화철, 적색 염료 및/또는 적색 레이크로 이루어짐); 담녹색의 색조 (예를 들어, 본질적으로 황색 산화철, 황색 염료 및/또는 황색 레이크, 인디고 카민, 및 이산화티탄으로 이루어짐); 담청색의 색조 (예를 들어, 본질적으로 이산화티탄 및 인디고 카민으로 이루어짐); 또는 오렌지색의 색조 (예를 들어, 본질적으로 이산화티탄 및 선셋 옐로우(sunset yellow)로 이루어짐)를 제공하도록 선택될 수 있다.

- [0081] 배위 금속을 함유하는 전술한 착색제는 화합물 B의 대략 0.025 부 이하의 수준에서 허용된다.
- [0082] 다른 적합한 실시양태에서, 본 발명에서 사용하기 위한 수성 필름 코팅 조성물은
- [0083] (i) 셀룰로스 필름 형성 중합체; 및
- [0084] (ii) 가소제
- [0085] 를 포함한다.
- [0086] 적합하게는, 이러한 조성물은 착색제를 추가로 포함한다. 이러한 조성물은 임의로 1종 이상의 추가 보조제, 예컨대 탈점착제, 유동성 보조제, 계면활성제 및 2차 필름 형성 중합체를 추가로 포함할 수 있다.
- [0087] 임의적 탈점착제의 예에는 레시틴, 스테아르산, 광유, 변성 유도 전분, 타피오카 텍스트린 및 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다. 임의적 2차 필름 형성 중합체의 예에는 나트륨 알기네이트, 프로필렌 글리콜 알기네이트 및 폴리비닐피롤리돈이 포함된다. 임의적 계면활성제의 예에는 디옥틸 나트륨 술포숙시네이트 및 폴리소르베이트 80이 포함된다. 임의적 유동성 보조제의 예에는 탈크, 흙드 실리카, 벤토나이트, 수소화 식물성 오일, 스테아린 및 왁스가 포함된다.
- [0088] 수성 필름 코팅 조성물은 전형적으로 비히클 내에 약 5% 내지 약 25%, 적합하게는 약 5% 내지 약 20%의 코팅 고체를 포함할 것이다. 적합한 실시양태에서, 상기 고체는 전형적으로 약 25% 내지 약 70%, 적합하게는 약 60% 내지 약 70%의 필름 형성 중합체, 약 5% 내지 약 10%, 적합하게는 약 6% 내지 약 8%의 가소제, 및 약 20% 내지 약 35%의 착색제를 포함한다 (중량 기준).
- [0089] 다수의 적합한 수성 필름 코팅 조성물이 시판중이다. 수성 필름 코팅 조성물은 용액 또는 분산액의 형태로 제공될 수 있다. 다르게는, 조성물은 정제를 코팅하기 전에 공급자의 지침에 따라서 비히클 성분과 조합시킬 수 있는 건조 형태로 제공될 수 있다. 적합하게는, 수성 필름 코팅 조성물은 미국 펜실베이니아주 웨스트 포인트 소재의 컬러콘, 인크.(Colorcon, Inc.)에서 상표명 오파드라이(OPADRY) 및 오파드라이 II (비제한적 예에는 오파드라이 YS-1-7706-G 화이트, 오파드라이 옐로우 03B92357, 오파드라이 블루 03B90842가 포함됨)로 시판중인 것이다. 이들 조성물은 사용 직전에 물에 희석시킬 수 있는 건조 필름 코팅 조성물로서 이용가능하다. 오파드라이 및 오파드라이 II 제제는 셀룰로스 필름 형성 중합체 (예를 들어, HPMC 및/또는 HPC)를 포함하고, 폴리텍스트로스, 말토텍스트린, 가소제 (예를 들어, 트리아세틴, 폴리에틸렌 글리콜), 폴리소르베이트 80, 착색제 (예를 들어, 이산화티탄, 1종 이상의 염료 또는 레이크) 및/또는 적합한 다른 필름 형성 중합체 (예를 들어, 아크릴레이트-메타크릴레이트 공중합체)를 함유할 수 있다. 적합한 오파드라이 또는 오파드라이 II 제제는 가소제 및 1종 이상의 말토텍스트린 및 폴리텍스트로스 [a] 트리아세틴 및 폴리텍스트로스 또는 말토텍스트린 또는 락토스, 또는 b) 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리텍스트로스 또는 말토텍스트린이 포함되지만 이에 제한되는 것은 아님)를 포함할 수 있다.
- [0090] 정제는 또한 적합하게는 반점 없이 균일한 코팅을 제공하도록 코팅된다. 정제는 전형적으로 약 2 내지 약 5%, 적합하게는 약 3 내지 4%의 건조 정제 중량 증가를 제공하도록 코팅된다.
- [0091] 코팅되지 않은 정제 코어는 시판 장비 (예를 들어, 토머스 액셀라-코타(Thomas Accela-Cota), 벡터 하이-코터(Vector Hi-Coater), 컴퓨-랩 36(Compu-Lab 36))를 사용하여 당업계에 익히 공지된 방법에 의해 수성 필름 코팅 조성물로 코팅시킨다. 일반적으로, 상기 방법은 보통 정제를 펜에서 롤링 또는 텀블링시키거나, 정제를 공기 쿠션 (유동층) 상에 부유시키고, 코팅 조성물의 미립자화 비말의 미세한 안개를 간헐적으로 또는 연속적으로 (바람직하게는 연속적으로) 정제 상에 분무하고, 정제의 표면 상에서 비말을 습윤, 도포 및 유착시켜 점착성 및 부착성이 있는 필름 코팅을 형성하는 것을 포함한다. 정제는 전형적으로, 예를 들어 약 75°C 이하, 적합하게는 약 65 내지 70°C 온도의 공기에 의해 약 40 내지 50°C, 적합하게는 약 45 내지 50°C로 가열된다.

[0092] 정제의 제조 방법

[0093] 습식 과립화된 본 발명의 제약 정제는,

- [0094] I) a) 엘트롬보콕 올라민, 희석제, 결합제, 및 임의로 봉해제를 포함하는 건조 물질을 이들이 균질화되기에 충분한 시간 동안 함께 혼합하는 단계;
- [0095] b) 바람직하게는 혼합하면서, 건조 물질의 혼합물에 과립화 유동체를 첨가하는 단계;
- [0096] c) 건조 물질이 일반적으로 균일하게 습윤되기에 충분한 과립화 시간 동안 과립화 유동체를 건조 물질의 혼합물과 혼합함으로써 습윤 과립을 형성하는 단계;
- [0097] d) 습윤 과립을 습식 제분하는 단계;
- [0098] e) 습식 제분된 과립을 건조시켜 건조 과립을 형성하는 단계; 및
- [0099] f) 건조 과립을 건식 제분하여 목적한 크기의 과립을 형성하는 단계
- [0100] 를 포함하는 과립 제조 단계; 및
- [0101] II) a) 단계 I)f)에서 제조된 과립을 충전제, 윤활제 및 봉해제를 포함하는 외부 부형제와, 과립 및 외부 부형제가 균질화되기에 충분한 시간 동안 혼합하는 단계; 및
- [0102] b) 과립 및 외부 부형제를 포함하는 혼합물을 압축하여 정제를 형성하는 단계
- [0103] 를 포함하는 정제 제조 단계
- [0104] 를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0105] 적합하게는, 정제는 추가로 필름 코팅, 특히 수성 필름 코팅된다.
- [0106] 습식 과립화된 과립의 제조에서, 건조 물질은 당업계에 공지된 것과 같은 적합한 장비 (예를 들어, 니로-필더 블렌더/그레놀레이터(Niro-Fielder Blender/Granulator), 베어 배리믹서(Bear Varimixer), 키 하이 쉬어 믹서/그레놀레이터(Key High Shear Mixer/Granulator))로 이들 물질이 균질화되기에 충분한 시간 동안, 예를 들어 약 3분 동안 혼합될 수 있다.
- [0107] 그 다음, 바람직하게는 혼합하면서, 과립화 유동체를 건조 혼합물에 첨가한다. 과립화 유동체는 적합하게는 물이지만, 다르게는 1종 이상의 결합제, 예컨대 PVP 및 HPMC와 혼합된 물로 구성될 수도 있으며, 전체 습식 과립화 혼합물을 기준으로 약 10 v/w% 내지 약 30 v/w%의 과립화 유동체가 적합하게 사용된다. 과립화 유동체 및 건조 물질은 당업계에 공지된 것과 같은 적합한 장비 (예를 들어, 니로-필더 블렌더/그레놀레이터, 베어 배리믹서, 키 하이 쉬어 믹서/그레놀레이터)를 사용하여, 건조 물질이 일반적으로 균일하게 습윤되기에 충분한 전체 시간 동안, 적합하게는 약 3 내지 약 15분 동안 혼합될 수 있다. 전형적으로는, 유동체를 약 1 내지 약 15분의 기간에 걸쳐 혼합하면서 건조 물질에 첨가한 다음, 전체 멧치를 약 0.5분 내지 약 6분의 추가 시간 (과립화 유동체 첨가 후 시간) 동안 혼합한다.
- [0108] 적합한 실시양태에서는, 약 10 v/w% 내지 약 30 v/w%의 과립화 유동체 및 약 6분 이하의 과립화 유동체 첨가 후 과립화 시간이 사용된다. 적합하게는, 약 24 v/w%의 과립화 유동체 및 3분 미만, 예를 들어 약 2.5분의 과립화 유동체 첨가 후 과립화 시간이 사용된다. 적합하게는, 약 16 v/w%의 과립화 유동체 및 2.5분 초과, 예를 들어 약 4분의 과립화 유동체 첨가 후 과립화 시간이 사용된다.
- [0109] 그 다음, (과립이 비교적 균등하게 건조되도록) 일반적으로 균일한 크기의 습윤 매스를 제공하기 위해 당업계에 공지된 것과 같은 방법에 의해 습윤 과립을 습식 제분한다. 적합한 습식 제분 기술에는 스크리닝 (예를 들어, 수동 스크린), 분쇄 제분기 (예컨대, 0.375" 스크린을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아닌 코-밀(Co-mil)) 또는 압출기가 포함될 수 있다.
- [0110] 습식 제분된 과립을 과립화 유동체의 낮은 잔류량 (바람직하게는 약 0.5% 내지 약 1.0%)까지의 일반적으로 균일한 건조를 제공하기 위해 당업계에 공지된 것과 같은 방법에 의해 건조시킨다. 유동층 건조기가 적합한 건조 장비이다.
- [0111] 그 다음, 적합하게는 (향상된 내용물 균일성을 제공하는 것으로 밝혀진) 240 μm 미만의 평균 입자 직경을 갖는, 일반적으로 균일한 크기의 과립 (단봉형 분포)을 제공하기 위해 공지된 방법을 사용하여 건조된 과립을 건식 제분한다. 적합한 건식 제분 장비에는 0.094" 스크린을 갖는 것을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아닌 코-밀이 포함된다.
- [0112] 적합하게는, 압축 혼합물의 과립 및 건조 물질은, 균질한 혼합물의 형성을 촉진하고 블렌딩 후 혼합물의 분리

가능성을 완화시키기 위해서, 일반적으로 단봉형의 크기 분포를 나타낸다. 필요한 경우, 건조 물질은 목적인 입자 크기 분포를 제공하기 위해 예비-스크리닝될 수 있다. 유허제의 스크리닝은 유허제의 탈응집에 특히 유용할 수 있다.

- [0113] 압축 혼합물의 제조에서는, 과립, 충전제 및 봉해제를 약 5 내지 15분의 적합한 기간에 걸쳐 혼합한다. 그 다음, 약 1 내지 4분의 적합한 기간 동안 유허제를 첨가하고 혼합한다. 그 다음, 당업계에 공지된 것과 같은 방법 (예를 들어, 회전식 정제 프레스)을 사용하여 혼합물을 정제로 압축시킨다.
- [0114] 상기 과립화 유허제 수준, 과립화 시간 및 부형제는 향상된 공정을 제공하는 것으로 밝혀졌다.
- [0115] 캡슐제
- [0116] 이용되는 부형제의 특정한 유형 및 양, 및 캡슐화 기술의 선택은 엘트롬보팍 올라민 및 부형제의 추가 특성, 예를 들어 압축성, 유허성, 입자 크기, 상용성 및 밀도에 의존한다. 캡슐제는 당업계에 공지된 방법, 적합하게는 두 부분의 표준 경질 젤라틴 캡슐을 부형제와 혼합된 엘트롬보팍 올라민으로 충전하는 방법, 적합하게는 두 부분의 표준 경질 젤라틴 캡슐을 본 발명에 따라 제조된 과립으로 충전하는 방법에 따라, 적합하게는 상업적 생산에 적합한 규모로 제조될 수 있다. 본 발명의 적합한 캡슐제는 엘트롬보팍 올라민 및 1종 이상의 충전제, 결합제 및 봉해제를 포함하는 과립을 포함하며, 여기서 과립은 추가의 충전제, 결합제, 봉해제 및/또는 유허제와 혼합되어, 캡슐에 충전되는 과립 혼합물을 형성한다.
- [0117] 본 발명에는 엘트롬보팍 올라민을 포함하는, 적합하게는 상업적 규모로 제조된 캡슐 형태의 제약 조성물이 포함되며, 여기서 캡슐제는 배위 금속을 실질적으로 함유하지 않고/거나 환원 당을 실질적으로 함유하지 않는 희석제 또는 희석제들을 사용하여 제조된다.
- [0118] 본 발명에는 또한, 캡슐제가 배위 금속을 실질적으로 함유하지 않고/거나 환원 당을 실질적으로 함유하지 않는 희석제 또는 희석제들을 사용하여, 적합하게는 상업적 규모로 제조되고, 엘트롬보팍 올라민 입자의 약 90%가 10 μm 초과 90 μm 미만의 입자 크기를 갖는 것인, 엘트롬보팍 올라민을 포함하는 제약 조성물이 포함된다.
- [0119] 본 발명에는 또한, 캡슐제가 배위 금속을 실질적으로 함유하지 않고/거나 환원 당을 실질적으로 함유하지 않는 희석제 또는 희석제들을 사용하여, 적합하게는 상업적 규모로 제조되고, 엘트롬보팍 올라민 입자의 약 90%가 10 μm 초과 90 μm 미만, 적합하게는 20 μm 초과 50 μm 미만의 입자 크기를 갖는 것인, 엘트롬보팍 올라민을 포함하는 제약 조성물이 포함된다.
- [0120] 본 발명에는 또한, 캡슐제가 배위 금속을 실질적으로 함유하지 않고/거나 환원 당을 실질적으로 함유하지 않는 희석제 또는 희석제들을 사용하여, 적합하게는 상업적 규모로 제조되고, 엘트롬보팍 올라민 입자의 약 50%가 5 μm 초과 50 μm 미만, 적합하게는 5 μm 초과 20 μm 미만의 입자 크기를 갖는 것인, 엘트롬보팍 올라민을 포함하는 제약 조성물이 포함된다.
- [0121] 본 발명의 과립 및 고체 경구 제약 투여 형태는, 예를 들어 그 개시내용이 본원에 참조로 포함되는 앞서 언급된 국제 출원 번호 PCT/US01/16863, PCT/US03/16255 및 PCT/US04/013468에 기재된 바와 같은 질환 상태를 치료 또는 예방하기 위한 치료적 유허량으로 투여될 수 있다. 당업자라면 본 발명의 엘트롬보팍 올라민 제제의 개별적 투여에 대한 최적의 양 및 간격은 치료할 증상의 특징 및 정도, 및 치료할 특정 환자에 의해 결정될 것이고, 이러한 최적치는 통상의 기술에 의해 측정될 수 있음을 인지하고 있을 것이다. 또한, 당업자라면 최적의 치료 과정, 즉 정해진 일수 동안 1일당 주어지는 엘트롬보팍 올라민 1회분의 투여 횟수는 치료 결정 시험의 통상적인 과정을 사용하여 당업자에 의해 확인될 수 있음을 인지하고 있을 것이다.
- [0122] 인간에서 TPO 효능제 활성을 유도하는 본 발명의 방법은 이러한 활성을 필요로 하는 대상체에 치료적 유허량의 본 발명의 고체 경구 제약 투여 형태를 투여하는 것을 포함한다.
- [0123] 본 발명은 또한 본 발명의 고체 경구 제약 투여 형태 제조에서의 엘트롬보팍 올라민의 용도를 제공한다.
- [0124] 본 발명은 또한 혈소판 생성을 증진시키는 데 사용하기 위한 본 발명의 고체 경구 제약 투여 형태 제조에서의 엘트롬보팍 올라민의 용도를 제공한다.
- [0125] 본 발명은 또한 혈소판감소증을 치료하는 데 사용하기 위한 본 발명의 고체 경구 제약 투여 형태 제조에서의 엘트롬보팍 올라민의 용도를 제공한다.
- [0126] 본 발명은 또한 본 발명의 엘트롬보팍 올라민 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, TPO 모방체로서 사용하기 위한 고체 경구 제약 투여 형태를 제공한다.

- [0127] 본 발명은 또한 본 발명의 엘트롬보팍 올아민 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 혈소판감소증을 치료하는데 사용하기 위한 고체 경구 제약 투여 형태를 제공한다.
- [0128] 본 발명은 또한 본 발명의 엘트롬보팍 올아민 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 혈소판 생성을 증진시키는 데 사용하기 위한 고체 경구 제약 투여 형태를 제공한다.
- [0129] 본 발명은 또한 엘트롬보팍 올아민을 배위 금속을 실질적으로 함유하지 않고/거나 환원 당을 실질적으로 함유하지 않는 희석제 또는 희석제들과 결합시키는 것을 포함하는, 상기 희석제 또는 희석제들 및 치료적 유효량의 엘트롬보팍 올아민을 함유하는 고체 경구 제약 투여 형태의 제조 방법을 제공한다.
- [0130] 본 발명의 화합물을 본 발명에 따라 투여한 경우에, 허용되지 않는 독성 효과는 예상되지 않는다.
- [0131] 추가적인 노력 없이도, 당업자라면 상기 기재내용을 바탕으로 본 발명을 최대한 이용할 수 있을 것으로 생각된다. 그러므로, 하기 실시예는 단지 예시적인 것이지 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되지는 않는다.
- [0132] 본원에 이용된 모든 부형제는 당업자에게 익히 공지된 다수의 제조자로부터 입수가 가능한 표준 제약 등급의 부형제이다.

실시예

[0133] **실시예 1 내지 7 - 정제 제조**

[0134] 엘트롬보팍 올아민 및 하기 표 1에 제시된 성분들을 포함하는 습식 과립화 정제를 제조하였다.

표 1

[0135]

성분/정제 강도	12.5 mg	25 mg	25 mg	50 mg	50 mg	75 mg	100 mg
40% 약물 로딩 과립	(39.9)	(79.7)	(79.7)	(159.4)	(159.4)	(239.1)	(318.8)
제분된 엘트롬보팍 올아민	15.95	31.9	31.9	63.8	63.8	95.7	127.6
미세결정질 셀룰로스	7.45	14.9	14.9	29.8	29.8	44.7	59.6
만니톨	14.9	29.7	29.7	59.5	59.5	89.2	118.9
포비돈	1.6	3.2	3.2	6.4	6.4	9.6	12.8
정제수		-	-	-	-		
추가 과립화 성분							
미세결정질 셀룰로스	119.4	238.8	238.8	159.1	159.1	79.3	NA
나트륨 전분 글리콜레이트	14.0	28.0	28.0	28.0	28.0	28.0	27.6
마그네슘 스테아레이트	1.75	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
필름 코팅 성분							
정제수		-	-	-	-		
오파드라이 1020097024969 화이트	8.9		14.0			14.0	14.0
오파드라이 오렌지		14.0					
오파드라이 브라운					14.0		
오파드라이 블루				14.0			
전체 정제 중량 (mg/정제)	183.9	364	364	364	364	364	364

- [0136] 만니톨, 미세결정질 셀룰로스 및 포비돈을 별도로 칭량하여 스크리닝함으로써 과립을 제조하였다.
- [0137] 일반적인 절차로서, 상기 성분들을 활성 성분과 함께 블렌딩한 다음 정제수를 이용하여 (고-전단 습식 과립화기 내에서) 습식 과립화하였다. 습윤 과립 매스를 습식 제분한 다음, 유동층 건조기 내에서 건조시키고, 건조된 과립을 제분하였다.
- [0138] 그 다음, 추가 과립화 성분 (필요한 경우, 미세결정질 셀룰로스 및 나트륨 전분 글리콜레이트)을 별도로 칭량하고, 스크리닝하고, 상기 과립과 함께 블렌딩하였다. 마그네슘 스테아레이트를 첨가하고, 혼합물과 함께 블렌딩하였다. 블렌드를 압축한 다음, 정제 코어를 필름 코팅하였다. 오파드라이 필름 코팅 제제의 수성 현탁액으로 정제를 필름 코팅하였다.

[0139] 실시예 8 - 정제 제조

[0140] 배위 금속 인산칼슘 이염기성 무수물을 갖는 희석제를 함유하는 엘트롬보팍 올라민 정제를 앞서 기재한 것과 유사한 방식으로 제조하였다. 배위 금속 희석제를 함유하는 정제에 대한 정제 조성은 하기 표 2에 제공되어 있다.

표 2

[0141]

성분/정제 강도	50 mg
40% 약물 로딩 과립	(159.4)
제분된 엘트롬보팍 올라민	63.8
인산칼슘 이염기성 무수물	89.3
포비돈	6.4
정제수	-
추가 과립화 성분	
미세결정질 셀룰로스	159.1
나트륨 전분 글리콜레이트	28.0
마그네슘 스테아레이트	3.5
필름 코팅 성분	
정제수	-
오파드라이® 화이트	14.0
전체 정제 중량 (mg/정제)	364

[0142] 도 1에서, 배위 금속 무-함유 희석제로 제조된 정제 ("배위 금속 무-함유 희석제를 함유하는"으로 표시됨)는 상기 표 1에 기재된 바와 같이 하여 일반적으로 제조한 엘트롬보팍 50 mg 정제이고, 배위 금속 희석제 - 인산칼슘 이염기성 무수물 - 로 제조된 정제 ("배위 금속 함유 희석제를 함유하는"으로 표시됨)는 상기 표 2에 기재된 바와 같이 일반적으로 제조한 엘트롬보팍 50 mg 정제이다. USP 장치 II (50 rpm)를 사용하여 0.5% 트윈 80을 함유하는 pH 6.8 포스페이트 완충액 내에서 용해 비교를 수행하였다.

[0143] 실시예 9

[0144] 도 2는 엘트롬보팍 올라민 용해에 대한 API 입자 크기 분포의 효과를 도시한 것이다. 엘트롬보팍 올라민 75 mg 정제는 실시예 5에 기재된 방식에서 입자 크기를 상이하게 하여 일반적으로 제조하였다. 입자 크기는 제제에 사용된 약물 과립의 입자 크기를 지칭한다.

[0145] USP 장치 II (50 rpm)를 사용하여 0.5% 트윈 80을 함유하는 pH 6.8 포스페이트 완충액 내에서 용해 비교를 수행하였다.

도면의 간단한 설명

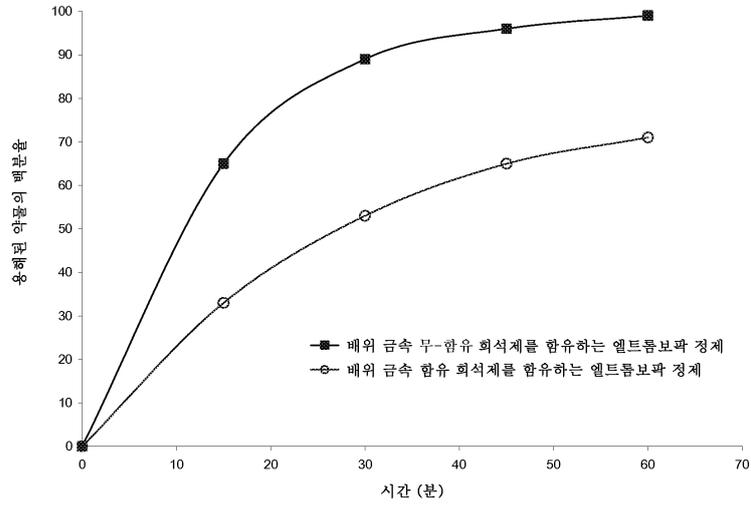
[0021] 도 - 1 도 1은 엘트롬보팍 및 금속 함유 희석제를 함유하는 정제와 엘트롬보팍 및 금속 무-함유 희석제를 함유하는 정제의 용해 비교를 도시한 것이다.

[0022] 도 - 2 도 2는 75 mg 정제로부터의 엘트롬보팍의 용해에 대한 API 입자 크기의 효과를 도시한 것이다.

도면

도면1

엘트롬보파 정제: 금속 함유 회석제를 함유하는 정제와
금속 무-함유 회석제를 함유하는 정제의 용해 비교



도면2

엘트롬보파 75 mg 정제: 약물 용해에 대한 API 입자 크기의 효과

