



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0005239
(43) 공개일자 2023년01월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/48 (2006.01) *A61K 31/4178* (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01) *A61P 31/16* (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/4891 (2013.01)
A61K 31/4178 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7040358

(22) 출원일자(국제) 2021년04월23일

심사청구일자 **없음**

(85) 번역문제출일자 2022년11월17일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2021/050993

(87) 국제공개번호 WO 2021/214487

국제공개일자 2021년10월28일

(30) 우선권주장

2006074.5 2020년04월24일 영국(GB)

(71) 출원인

바이코어 파마 아베

스웨덴, 스톡홀름 에스이-111 27, 콘함스토르그
53

(72) 발명자

캡벼, 올라

스웨덴, 스톡홀름 에스이-111 27, 콘함스토르그
53

요한슨, 크리스티나

스웨덴, 예테보리 에스이41257, 빅토르 리드베르
그스가탄 33

(74) 대리인

특허법인씨엔에스

전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 경구 투여용 신규한 지연 방출 조성물

(57) 요 약

본 발명에 따르면 N-부틸옥시카보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-이소-부틸티오펜-2-설폰아미드(C21), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물이 제공되며, 상기 조성물에서 C21 또는 이의 염은 장용성 물질을 포함하는 코팅의 존재에 의해 보호된다. 바람직한 투약 형태는 C21 또는 이의 염이 불용성인 용매 중 C21 입자의 혼탁액 또는 견조 분말 혼합물의 형태로 존재하는 캡슐을 포함한다. 이러한 투약 형태는 특발성 폐 섬유증, 사르코이드증 및 호흡기 바이러스-유발 조직 손상과 같은 폐 질환의 치료에 유용성을 발견한다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/38 (2013.01)

A61K 9/4816 (2013.01)

A61K 9/4825 (2013.01)

A61P 11/00 (2018.01)

A61P 31/14 (2018.01)

A61P 31/16 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

위장관에 경구 투여하기에 적합한 약학적 투약 형태로서, 상기 투약 형태는 N-부틸옥시카보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-이소-부틸티오펜-2-설폰아미드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물을 포함하고, 상기 조성물에서 N-부틸옥시카보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-이소-부틸티오펜-2-설폰아미드 또는 이의 염은 장용성 물질을 포함하는 코팅의 존재에 의해 보호되는, 투약 형태.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 장용성 물질이 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 또는 메타크릴산 공중합체인, 투약 형태.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 최종 투약 형태가 장용성 코팅된 환제, 정제, 캡슐 또는 필름을 포함하는, 투약 형태.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 최종 투약 형태가 장용성 코팅된 캡슐인, 투약 형태.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, N-부틸옥시카보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-이소-부틸티오펜-2-설폰아미드 또는 이의 염이 분말, 단순 혼합물, 과립, 펠릿, 비드, 용액 또는 혼탁액의 형태로 제공되는, 투약 형태.

청구항 6

제5항에 있어서, 형태가 단순 분말 혼합물인, 투약 형태.

청구항 7

제4항에 따른 제6항에 있어서, 캡슐이 경질-쉘, 2-피스 캡슐인, 투약 형태.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 캡슐이 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는, 투약 형태.

청구항 9

제5항에 있어서, 상기 형태가 그 안에서 불용성인 지질 담체 중의 N-부틸옥시카보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-이소-부틸티오펜-2-설폰아미드 또는 이의 염의 입자의 혼탁액인, 투약 형태.

청구항 10

제4항에 따른 제9항에 있어서, 상기 캡슐이 연질-쉘, 단일-피스 캡슐인, 투약 형태.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 캡슐이 젤라틴을 포함하는, 투약 형태.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, N-부틸옥시카보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-이소-부틸-티오펜-2-설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 약 50 μm 이하인 중량- 및/또는 부피-기반 평균 직경을 갖는 입자의 형태로 제공되는, 투약 형태.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 본질적으로 물이 없는 투약 형태.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, N-부틸옥시카보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸-페닐)-5-이소-부틸티오펜-2-설폰아미드의 약학적으로 허용되는 염이 소듐 염인, 투약 형태.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 투약 형태를 생산하기 위한 공정으로서, 상기 공정은 N-부틸옥시카보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸-페닐)-5-이소-부틸티오펜-2-설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 장용성 물질로 코팅하는 단계를 포함하는, 공정.

청구항 16

제4항 내지 제14항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 투약 형태를 생산하기 위한 공정으로서, 상기 공정은 N-부틸옥시카보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸-페닐)-5-이소-부틸티오펜-2-설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 캡슐에 로딩하는 단계를 포함하고, 상기 캡슐은 장용성 물질로 코팅되는, 공정.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 정의된 바와 같은 공정으로 수득가능한 투약 형태.

청구항 18

제1항 내지 제14항 또는 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 간질성 폐 질환의 치료에서 사용하기 위한, 투약 형태.

청구항 19

간질성 폐 질환의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 제1항 내지 제14항 또는 제17항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 투약 형태의 용도.

청구항 20

간질성 폐 질환의 치료 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제14항 또는 제17항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 투약 형태를 이러한 치료를 필요로 하는 환자에 투여하는 것을 포함하는, 치료 방법.

청구항 21

제18항, 또는 제19항, 또는 제20항에 있어서, 상기 간질성 폐 질환이 특발성 폐 섬유증인, 투약 형태, 용도, 또는 치료 방법.

청구항 22

제18항, 또는 제19항, 또는 제20항에 있어서, 상기 간질성 폐 질환이 사르코이드증인, 투약 형태, 용도, 또는 치료 방법.

청구항 23

제1항 내지 제14항 또는 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 호흡기 바이러스-유발 조직 손상의 치료에서 사용하기 위한, 투약 형태.

청구항 24

호흡기 바이러스-유발 조직 손상의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 제1항 내지 제14항 또는 제17항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 투약 형태의 용도.

청구항 25

호흡기 바이러스-유발 조직 손상의 치료 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제14항 또는 제17항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 투약 형태를 이러한 치료를 필요로 하는 환자에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 26

제23항, 제24항, 또는 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 손상이 호흡기 바이러스에 의해 유발되는 호흡기의 점막 조직의 손상 및/또는 기능장애를 포함하는, 투약 형태, 용도, 또는 치료 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 호흡기 바이러스가 코로나바이러스이거나 인플루엔자 바이러스인, 투약 형태, 용도, 또는 치료 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 호흡기 바이러스가 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2인, 투약 형태, 용도, 또는 치료 방법.

청구항 29

제23항 내지 제28항(적절한 경우) 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료가 바이러스에 의해 유발되거나 유발되었던 질환의 증상의 치료를 포함하는, 투약 형태, 용도, 또는 치료 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 손상 또는 질환의 증후군이 기침, 호흡장애, 호흡곤란, 호흡 부전, 폐렴, 폐, 심장 및/또는 신장으로부터 선택되는 하나 이상의 내부 장기의 섬유증 중 하나 이상을 포함하는, 투약 형태, 용도, 또는 치료 방법.

청구항 31

제18항 내지 제30항(적절한 경우) 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료가 관련 상태의 이환율 및/또는 사망률의 예방을 포함하는, 투약 형태, 용도, 또는 치료 방법.

청구항 32

제18항 내지 제31항(적절한 경우) 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 경구 경로로 투여되는, 투약 형태, 용도, 또는 치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규한 약학적 투약 형태, 약제로서의 이의 용도, 특히 폐 질환, 예를 들어 간질성 폐 질환 (interstitial lung diseases)을 치료하기 위한 이의 투여에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 간질성 폐 질환(ILD: interstitial lung diseases)은 폐포 주변 조직이 흉터가 생기거나/생기고 두꺼워져 호흡 과정을 억제하는 특징이 있는, 간질(interstitium)에 영향을 미치는 폐 질환 군이다.

[0003] ILD는, 전형적으로 기관지 및/또는 세기관지의 협착(폐색)을 특징으로 하는 폐쇄성 기도 질환(예컨대 만성 폐쇄성 기도 질환(COPD: chronic obstructive airway disease) 및 천식)과 구별된다. ILD는 비정상적인 치유 반응을 유발하는 폐 손상으로 인해 발생할 수 있지만, 어떤 경우에는, 이러한 질환의 원인이 알려져 있지 않다. ILD는 화학물질(규폐증(silicosis), 석면폐(asbestosis), 특정 약물), 감염(예컨대 폐렴) 또는 기타 질환(예컨대 류마티스성 관절염, 전신 경화증, 근염, 과민성 폐렴 또는 전신 홍반성 루프스)에 의해 유발될 수 있다.

[0004] 가장 흔한 ILD는 특발성 폐 섬유증(IPF: idiopathic pulmonary fibrosis) 및 사르코이드증(sarcoidosis)이며, 둘 모두 만성 염증과 폐 기능 감소를 특징으로 한다.

- [0005] 사르코이드증은 뎅어리(육아종(granulomas))를 형성하는 염증 세포의 집합을 특징으로 하는 원인 불명의 질환이며, 종종 폐(또한 피부 및/또는 림프절, 하지만 임의의 장기가 영향을 받을 수 있음)에서 시작한다. 사르코이드증이 폐에 영향을 미치는 경우, 증상은 기침, 짹쌕거림, 숨가쁨 및/또는 흉통을 포함한다.
- [0006] 사르코이드증 치료는 환자에 따라 다르다. 대부분의 경우, 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug)로 대증 치료가 가능하지만, 폐 증상을 나타내는 환자의 경우, 글루코코르티코이드(예컨대 프레드니손 또는 프레드니솔론), 항대사성물질 및/또는 모노클로날 항-종양 괴사 인자 항체가 종종 사용된다.
- [0007] IPF는 전 세계적으로 약 5백만 명의 사람들에게 영향을 미치는 원인 불명의 폐 질환이다. 드문 경우인 폐 이식을 제외하고는 치료법이 없으며, 이는 만성적이고 비가역적이며 점진적인 폐 기능 저하를 초래하고, 대부분의 경우, 2년 내지 5년 이내에 사망에 이를 수 있다(중앙 생존 기간 2.5 내지 3.5년). IPF의 전반적인 예후는 좋지 않지만, 개별 환자의 진행 속도를 예측하는 것은 어렵다. IPF의 위험 요소는 연령, 남성 성별, 유전적 소인 및 흡연 이력을 포함한다. 연간 발병률은 100,000명 당 5 내지 16명이며, 100,000명 당 13 내지 20건의 유병률을 가지며, 나이가 들어감에 따라 급격히 증가한다(문헌[(King Jr TE et al., *Lancet* (2011) 378, 1949-1961)]; 문헌[Noble PW et al., *J. Clin. Invest.* (2012) 122, 2756-2762]). IPF는 폐에 국한되며, 전신 질환과 관련된 폐 섬유증(PF: pulmonary fibrosis)과 이를 구별하는 면역 체계를 표적으로 하는 치료법에 대해 내성이 있다.
- [0008] IPF 환자는 일반적으로 만성 및 진행성 운동성 호흡곤란 및 기침으로 인해 의료 지원을 요청한다. 폐의 영상은 고전적으로 견인성 기관지확장증(traction bronchiectasis), 두꺼워진 엽간 격막(interlobar septae) 및 흉막 하 벌집모양(subpleural honeycombing)을 나타낸다. 세 가지 징후가 모두 존재하고 전신 결합 조직 질환이나 환경 노출의 증거가 없으면 IPF의 진단 가능성이 매우 높다. 명확한 진단은 일반적으로 폐 생검으로 이루어지며 ILD에 경험이 있는 폐병 전문의, 방사선 전문의 및 병리학자를 포함하는 다학문 전문 팀을 필요로 한다.
- [0009] IPF는 경증, 중등도 및 중증으로 정의되는 다양한 예후를 갖는 다양한 표현형을 보여준다. 경미한 경우에는 환자가 때때로 의학적 조언을 구하는 데 몇 년이 걸리는 안정적이거나 느린 진행 경로를 따른다. 가속화된 IPF는 진행이 훨씬 더 빠르고 생존이 단축되며, 환자의 하위 군, 일반적으로 남성 담배 흡연자에게 영향을 미친다. IPF의 급성 악화는 질환의 급속한 악화로 정의되며, 이러한 하위 집단의 환자는 단기간에 높은 사망률과 함께 매우 나쁜 결과를 보인다. IPF의 원인은 알려져 있지 않지만 환경적 요인과 유전적 요인의 상호작용으로 인해 정상적인 복구보다는 섬유아세포에 의해 유도된 끊임없는 조직 재형성(remodeling)을 초래하는 장애로 보이며; 염증보다는 주로 섬유증에 의해 유발되는 병인이다. 증가하는 증거는 이러한 질환이 폐포 상피 세포 미세손상 및 세포자멸사(apoptosis)를 통해 시작되어, 인접 상피 세포를 활성화하고 종양과 유사한 방식으로 섬유아세포 및 근섬유아세포 집단의 확장을 담당하는 인자를 생성하는 줄기 또는 전구 세포를 유인한다는 것을 시사한다. 섬유아세포 병소는 과도한 양의 세포 외 기질을 분비하여 폐 실질을 파괴하고 궁극적으로 폐 기능의 손실을 초래한다.
- [0010] 폐 기능(폐활량)의 평균 연간 감소율은 0.13 내지 0.21리터 범위 내에 있다. 증상은 진단보다 1년 내지 2년 앞서고, 방사선 징후가 증상보다 먼저 나타날 수 있다(문헌[Ley B et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (2011) 183, 431-440]).
- [0011] 항-염증제, 면역-조절, 세포독성, 일반적인 항-섬유증, 항-산화, 항-응고, 항-케모카인, 항-혈관신생 약물뿐만 아니라, RAS-차단제, 엔도텔린 길항제 및 실테나필과 같은 전임상 모델 및 임상 시험에서 수많은 치료 접근법이 시험되었지만, 모두 기본적으로 이익이 제한적이거나 전혀 없는 것으로 나타났다(문헌[Rafii R et al., *J. Thorac. Dis.* (2013) 5, 48-73]).
- [0012] IPF의 현재 치료는 산소 보충을 포함한다. 사용되는 약물은 피르페니돈 또는 닌테다닙을 포함하지만, 질환의 진행을 늦추는 데 제한적인 성공을 나타냈다. 또한, 이러한 두 약물 모두는 일반적으로 (주로 위장관계) 부작용을 유발한다.
- [0013] 앞서 언급한 모든 ILD(및 IPF) 약물 치료와 관련된 단점이 있으며 더 안전하고/하거나 더 효과적인 치료에 대한 실제 임상적 필요가 존재한다.
- [0014] 폐포 상피를 회복시키는 것은 IPF의 치료 효과로서 매우 바람직하므로, 줄기 세포 요법도 또한 시험되었다. 일부 전임상 연구는 폐 상피 세포와 내피 세포로 분화하여 폐 손상 및 섬유증을 복구할 수 있는 만능 줄기 세포의 사용에 대한 가능성을 보여주었다.

- [0015] 현재, 폐 이식은 IPF 환자의 생존을 실질적으로 향상시키는 유일한 중재이다. 그러나, 감염 및 이식 거부와 같은 합병증은 드문 일이 아니다.
- [0016] 따라서 IPF에 대한 새로운 치료 전략의 개발이 중요하다. 따라서, 미래에 대한 근본적인 도전은 질환의 진행을 역전시키거나 중단시킬 적절한 치료 접근법을 개발하는 것이다.
- [0017] 레닌-안지오텐신 시스템(RAS: Renin- Angiotensin System)은 혈압 향상성의 핵심 조절자이다. 프로테아제인 레닌은 유일하게 알려진 기질(안지오텐시노겐)을 절단하여 안지오텐신 I(Ang I)을 형성하고, 이는 차례로 안지오텐신 전환 효소(ACE: angiotensin converting enzyme)의 기질로 작용하여 Ang II를 형성한다. 내인성 호르몬 Ang II는 선형 옥타펩티드($\text{Asp}^1\text{-Arg}^2\text{-Val}^3\text{-Tyr}^4\text{-Ile}^5\text{-His}^6\text{-Pro}^7\text{-Phe}^8$)이며, 레닌 안지오텐신 시스템(RAS)의 활성 성분이다.
- [0018] 안지오텐신 II 1형(AT1) 수용체는 대부분의 장기에서 발현되며, Ang II의 병리학적 효과의 대부분을 담당하는 것으로 여겨진다. 로사르탄(AT1 수용체 억제제)의 안전성과 효능은 최근 IPF에 대한 소규모의 비대조 라벨공개 파일 시험에서 조사되었다(www.clinicaltrials.gov identifier NCT00879879).
- [0019] 성인 개인을 대상으로 한 여러 연구에서 Ang II 자극 후 반응의 조절에서, 안지오텐신 II 유형 1(AT2) 수용체의 활성화가 AT1 수용체에 의해 매개되는 것과 반대되는 효과가 있음을 입증하는 것으로 보인다.
- [0020] AT2 수용체는 또한 세포자멸사 및 세포 증식 억제에 관여하는 것으로 밝혀졌다(문헌[de Gasparo M et al., *Pharmacol. Rev.*, 2000; 52:415-472]).
- [0021] AT2 수용체 작용체는 또한 소화불량 및 과민성 대장 증후군과 같은 소화관 장애 및 다발성 장기 부전의 치료 및 /또는 예방에 잠재적으로 유용한 것으로 나타났다(국제출원 WO 99/43339 호 참조).
- [0022] AT2 수용체의 예상되는 약리학적 효과는 일반적으로 상기 문헌[de Gasparo M et al.]에 기재되어 있다. AT2 수용체의 작용제가 IPF를 치료하는 데 사용될 수 있다는 언급은 없다.
- [0023] 국제출원 WO 2002/096883호는 이미다졸릴, 트리아졸릴, 및 테트라졸릴 티오펜 살폰아미드 및 AT2 수용체 작용제로서의 유도체의 제조를 기술하고 있다. 이러한 문헌에(실시예 1로서) 기재된 화합물 중 하나는 N-부틸옥시카보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-이소-부틸티오펜-2-살폰아미드(화합물 21 또는, 이하 'C21'로 사용됨)이며, 이는 선택적인 AT2 수용체 작용제로서 약 20개의 관련 유사체 군에서 임상 개발을 위해 선택되었다. C21은 현재 IPF를 포함하여 AT2 수용체 작용제를 사용한 치료가 유익한 것으로 여겨지는 장애의 치료를 위해 임상 개발 중이다(예를 들어, 국제출원 WO 2016/139475 호 참조).
- [0024] C21 및 이의 염과 관련하여 수행된 제형화 작업은 매우 어려운 것으로 입증되었다. 결과적으로, C21은 이전에 수용액으로 제형화되었으며, 저장하는 동안 동결되었다가 경구 투여 직전에 해동되었다.
- [0025] 본 출원인은 이 활성 성분에 대해 거의 20년 동안 연구해 왔으며, 최근까지, 활성 성분이 주위 온도에서 저장될 때 안정한 약학적으로 허용되는 투약 형태를 얻지 못하였다.
- [0026] 이 외에도, C21의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하기 위해 실시한 건강한 피험자를 대상으로 한 1상 임상시험에서 현저한 식품 효과가 관찰되었다.
- [0027] 이는 공복 상태와 섭식 상태 모두에서의 모의 장액에 대한 미공개 전임상 작업이 임상 용량에서 우수한 흡수를 위해 장에서 활성 성분의 이용 가능성을 허용하기에 충분하다는 점을 감안할 때 예상치 못한 일이었다.
- 발명의 내용**
- [0028] 본 발명의 제1 양태에 따르면, 위장관으로의 경구 투여에 적합한 약학적 투약 형태가 제공되며, 이러한 투약 형태는 C21, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물을 포함하고, 상기 조성물에서 C21 또는 이의 염은 장용 물질을 포함하는 코팅의 존재에 의해 보호된다. 이러한 투약 형태는 이하 '본 발명의 투약 형태'로서 함께 지칭된다.
- [0029] 본 발명의 투약 형태는 경구 투여 및 완전한 투약 형태로서 위장관으로의 전달에 적합하다. 이는 본 발명의 투약 형태가 위장관 내에서 차후의 소비 및/또는 섭취를 위해 전체의 완전한 투약 형태로서 삼키는 데 적합해야 하고, 사용 시, 삼킨 다음 위장관 내에서 소비 및/또는 섭취되어야 함을 의미한다.
- [0030] 본 발명의 맥락에서, '장용성' 물질은 활성 성분이 위 내에서 그 조성물로부터 방출되고/되거나, 위액과 접촉하

는 것을 실질적으로 방지하기 위해, 및/또는 그 성분이 소장에 도달할 때까지 C21 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 코팅하고/하거나, 둘러싸고/싸거나 캡슐화하기 위해 사용된다. '실질적으로 예방하는'이란, 활성 성분의 약 20% 이하, 예를 들어 약 15%, 예를 들어 약 10%, 또는 보다 특히 약 5% 이하가 위의 산성 환경 내에서 방출되는 것을 포함한다.

- [0031] 전형적인 장용성 코팅 물질은 하기를 포함한다: 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 테트라하이드로프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 히드록시에틸 에틸 셀룰로스 프탈레이트, 메타크릴산 공중합체, 폴리메타크릴산/아크릴산 공중합체, 스티롤 말레산 공중합체, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트, 아크릴 수지, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 트리멜리테이트, 셀락, 히드록시에틸 에틸 셀룰로스 프탈레이트, 카복시메틸셀룰로스 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트. 바람직한 장용성 물질은 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 특히, 메타크릴산 공중합체를 포함한다.
- [0032] 장용성 물질은 다양한 투약 형태를 코팅하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 투약 형태를 제조하기 위해 사용될 수 있는 수 많은 제형/투여 원칙이 있으며, 이들은 이하에서 비제한적인 의미로 설명된다.
- [0033] 이와 관련하여, C21 및 이의 염은 위장관에 대한 경구 투여에 적합한 최종 투여량을 만들기 위해 장용 물질에 의해 코팅될 수 있고/있거나, 둘러싸일 수 있고/있거나 캡슐화될 수 있는 임의의 형태로 제공될 수 있으며, 따라서 분말, 단순 혼합물, 과립, 펠릿, 비드, 용액 및/또는 혼탁액의 형태로 제공될 수 있다. 최종 투약 형태는 환제, 정제, 캡슐, 필름, 용액 또는 혼탁액(예컨대 시럽), 분말, 케이크 등을 포함한다.
- [0034] C21 또는 이의 염이 분말, 과립, 펠릿 및/또는 비드와 같은 다중미립자(multiparticulate) 형태로 제공되는 경우, 입자는 개별적으로 또는 집합적으로 장용성 물질로 코팅되어야 한다. 이는 다양한 방법으로 수행될 수 있다.
- [0035] 이와 관련하여, C21 및 이의 염은 적절하게 취급할 수 있는 투약 형태를 제공하기 위해, 담체 시스템, 즉 조성물의 질량을 증가시킬 수 있는 임의의 약학적으로 허용되는 불활성 물질, 또는 조성물의 성분과의 단순 혼합물 형태로 존재할 수 있다.
- [0036] 따라서 적합한 담체는 약학적으로 허용되는 무기 염, 예컨대 소듐 클로라이드, 칼슘 포스페이트, 디칼슘 포스페이트 히드레이트, 디칼슘 포스페이트 디히드레이트, 트리칼슘 포스페이트, 칼슘 카보네이트, 및 바륨 설페이트; 중합체, 예컨대 (선택적으로 규화) 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스 및 가교된 폴리비닐피롤리돈; 전분; 당 및 당 알코올, 예컨대 락토스, 만니톨, 자일리톨, 이소말트, 텍스트로스; 또는 임의의 전술된 것들의 혼합물을 포함한다.
- [0037] 담체 물질은 코팅될 C21 또는 이의 염을 포함하는 조성물의 총 중량을 기준으로 약 5 중량% 내지 약 90 중량%의 양으로 사용된다. 바람직한 범위는 약 10 중량% 내지 약 80 중량%이다.
- [0038] 바람직한 담체 물질은 락토스, 자일리톨, 이소말트, 미세결정질 셀룰로스, 보다 바람직하게는, 만니톨을 포함한다. 담체 입자는 임의의 전술된 물질의 물리적 혼합물을 포함할 수 있고/있거나 하나 이상의 이러한 물질의 복합물을 포함할 수 있다.
- [0039] C21/염과 담체 물질 혼합물과의 혼합물은 이후 장용성 물질을 적용하기 전에 캡슐에 직접 충전될 수 있다. 이러한 혼합물은 대안적으로 펠릿, 과립 또는 비드로 과립화될 수 있으며, 이러한 2차 입자는 장용성 물질로 개별적으로 코팅될 수 있거나, 장용성 물질로 코팅하기 전에 적절한 캡슐에 로딩될 수 있다. 분말, 펠릿, 과립 또는 비드는 대안적으로 장용성 물질로 코팅하기 전에 정제로 압축될 수 있다.
- [0040] 과립화는 건식 과립화, 습식 과립화, 용융 과립화, 열가소성 펠릿화, 스프레이 과립화 또는 압출/구형화를 비롯한 잘 알려진 기술을 사용하여 수행될 수 있다.
- [0041] C21 또는 이의 염을 포함하는 분말, 과립, 펠릿 또는 비드는 담체 물질 외에, 당업계에서 사용되는, 일반적으로 사용되는 다른 약학적 첨가제 및/또는 부형제를 또한 포함할 수 있다(예를 들어, 문헌[Rowe *et al*, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 8th ed. (2017)] 및 그 안에 인용된 문서 참조).
- [0042] 결합제, 봉괴제, 활택제, 윤활제 등과 같은 기타 약학적으로 허용되는 부형제가 당업자에게 공지되어 있다.
- [0043] 결합제는 결합 형성 강화제로 작용할 수 있는 재료로 정의될 수 있으며, 이는 분말 덩어리를 응집력 있는 콤팩트로 압축하는 것을 촉진할 수 있다. 적합한 결합제는 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 소듐 알지네이트, 셀룰로스

유도체, 예컨대 저치환된 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 셀룰로스 검, (선택적으로 규화) 미세결정질 셀룰로스, 등을 포함한다. 존재하는 경우, 결합제는 바람직하게는 C21 또는 이의 염을 포함하는 조성물의 총 중량을 기준으로 약 2 중량% 내지 약 50 중량%의 양으로 사용된다. 바람직한 범위는 약 5 중량% 내지 약 30 중량%이다.

[0044] 붕괴제(disintegrant) 또는 붕해제(disintegrating agent)는 과립 또는 정제와 같은 C21 또는 이의 염을 포함하는 조성물의 성분의 붕해/분산을 측정가능한 정도로 가속화할 수 있는 물질로서 정의될 수 있다. 이것은 예를 들어 물질이 수성 매질(특히 위장관에서 발견되는 것을 포함하는 체액)과 접촉할 때 팽윤(swelling) 및/또는 팽창(expanding)할 수 있어, 본 발명의 투약 형태의 적어도 일부가 젖었을 때 분해되도록 할 수 있다. 적합한 붕괴제는 가교-결합된 폴리비닐피롤리돈, 가교-결합된 소듐 카복시메틸셀룰로스(크로스카멜로스, 예컨대 Ac-Di-Sol, FMC Corp., 미국 소재), 카복시메틸 전분, 천연 전분, 전호화 전분, 옥수수 전분, 감자 전분, 소듐 전분 글리콜레이트(Primojel®, DMV International BV, 네덜란드 소재), 저치환된 히드록시프로필 셀룰로스 등을 포함한다. 붕괴제(이는 전술된 하나 이상의 물질을 포함할 수 있음)는 C21 또는 이의 염을 포함하는 조성물의 총 중량을 기준으로 약 1 중량%(예컨대 약 5 중량%) 내지 약 40 중량%의 양으로 바람직하게 사용된다. 바람직한 범위는 약 5 중량%(예컨대 약 10 중량%) 내지 약 30 중량%이다. 사용되는 바람직한 붕괴제는 가교-결합된 폴리비닐피롤리돈, 가교-결합된 소듐 카복시메틸셀룰로스, 소듐 전분 글리콜레이트, 및 특히 저치환된 히드록시프로필 셀룰로스를 포함한다.

[0045] 활택제는 입자간 마찰 및/또는 응집력을 감소시켜 분말 흐름을 촉진하는 약제학적으로 허용되는 물질이다(그러나 반드시 캡슐 충전 기계 또는 호퍼와 같은 외부 물질에 대한 접착을 감소 및/또는 방지하는 능력이 있는 것은 아님). 따라서 적합한 약학적으로 허용되는 활택제 물질은 활석, 마그네슘 카보네이트 또는 칼슘 실리케이트를 포함하지만, 활택제는 바람직하게는 친수성 활택제, 예컨대 흡드/발열성 실리카 또는, 보다 특히, 예컨대, 실리카겔, 실리카 에어로겔 및/또는 콜로이드성 실리카를 비롯한 실리카의 하나 이상의 다양한 형태이다.

[0046] 윤활제는 삼킬 최종 투약 형태가 정제 형태일 때 일반적으로 사용되며 과립 또는 분말이 편지 다이/면에 부착되는 것을 방지하고 압축 후 다이로부터의 원활한 배출을 촉진한다. 적합한 윤활제는 스테아르산, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 무수 콜로이드성 실리카, 활석 또는, 바람직하게는, 마그네슘 스테아레이트)를 포함한다. 윤활제가 사용될 때 이는 매우 소량(C21 또는 이의 염을 포함하는 조성물의 총 중량을 기준으로 최대 약 3 중량%, 바람직하게는 최대 2 중량%)으로 사용되어야 한다.

[0047] 경구 투약 형태에서 사용될 수 있는 기타 부형제는 계면활성제, 습윤제, 향미제(예컨대 레몬, 멘톨 또는 페퍼민트 분말), 감미제(예컨대 네오헤스페리딘, 수크랄로스 또는 아세설팜 포타슘), 염료, 항산화제(천연 발생하거나 기타일 수 있음(예를 들어 부틸화된 히드록시톨루엔(BHT: butylated hydroxytoluene), 비타민 C, 비타민 E, β-카로틴, 요산, 유니퀴온, 수퍼옥시드 디스무타제(SOD: superoxide dismutase), 글루타티온 퍼옥시다제 또는 퍼옥시다제 카탈라제)), 보존제 및 완충제를 포함한다.

[0048] 이들, 및 본원에 언급된 다른 약학적으로 허용되는 부형제는 상업적으로 이용 가능할 수 있거나 그렇지 않으면 문헌에 기술되어 있으며, 예를 들어, 이러한 모든 유형의 부형제에 대해, 예를 들어, 상기 문헌[Rowe *et al.*] 및 문헌[Remington *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st ed., Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia (2006)] 및 그 안에 인용된 문헌에 기술된 것들을 포함하며, 모든 문서의 관련 개시내용은 본원에 인용되어 포함된다. 그렇지 않으면, 적합한 경구 제형의 제조는 일상적인 기술을 사용하여 당업자에 의해 비-발명적으로 달성될 수 있다.

[0049] 과립, 펠릿 또는 비드는 형성 후에 추가로 처리될 수 있다. 예를 들어, 건조 과립은 원하는 크기 분획을 분리하기 위해 또한 체질될 수 있는, 더 작은 크기의 미립자 물질을 생성하기 위해 적합한 밀링 기술을 사용하여 파쇄, 분쇄 또는 밀링될 수 있다. 습식 과립은 과립의 덩어리를 부수고 미세한 물질을 제거하기 위해 스크리닝 될 수 있다. 두 경우 중 어떤 경우에도, 이러한 사용하지 않은 크기가 작은(미세한) 재료 및 크기가 큰 재료는 낭비를 피하기 위해 재작업될 수 있다.

[0050] 그러나, 분말 혼합물, 과립, 정제 또는 캡슐은 장용성 물질로 코팅하기 전에 제조되며, 코팅될 조성물의 제조는 C21 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 담체 물질(및/또는 기타 사용되는 부형제) 전체에 균질하게 분산되는 것을 보장한다.

[0051] 단순 혼합물의 경우, 이는 예를 들어 후술하는 바와 같이 균질하게 분포된 활성 성분을 제공하는 시간 동안의 혼합을 포함한다. 이는 사용되는 장비에 따라 다를 수 있다.

- [0052] 본 발명의 맥락에서 용어 '균질한' 및 '균질하게 분포된'은 담체 물질(및/또는 사용되는 다른 부형제) 전체에 실질적으로 균일한 함량의 C21 또는 이의 염이 있음을 의미한다. 다시 말해서, 활성 성분 및 담체 블렌드를 포함하는 혼합물로부터 다중(예컨대 적어도 2, 보다 바람직하게는 약 6, 예컨대 필요한 경우 약 10 내지 약 30 이상)의 샘플이 채취되는 경우, 이러한 샘플 사이에 존재하는 활성 성분의 측정된 함량은 평균 양(즉 변동 계수 및/또는 상대 표준 편차)으로부터 약 8% 미만, 예를 들어 약 6% 미만, 예를 들어 약 5% 미만, 특히 약 2% 미만의 표준 편차를 발생시킨다.
- [0053] 바람직한 혼합 장비는 텁블러, 세이커 혼합(예컨대 Turbula), 대류, 호퍼 및 유동화 블렌더와 같은 표준 혼합 장비를 포함한다. 바람직한 블렌더는 V-블렌더를 포함한다.
- [0054] 정제는 압축/압밀 과정에 의해 형성될 수 있다. 직접적인 압축/압밀은 예를 들어 문헌[*Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Volume 1, 3rd Edition, Augsburger et al (eds.), CRC Press (2008)*] 및 그 안에 인용된 문서에 기술된 것들과 같은 기술을 사용하여 달성될 수 있다. 적합한 압밀 장비는 Kilian SP300 또는 Korsch EKO과 같은 표준 타정기를 포함한다.
- [0055] C21 또는 이의 염을 포함하는 조성물은 이러한 경우 투여에 적합한 캡슐 내에 함유되는 것이 바람직하다.
- [0056] 적절한 약학적으로 허용되는 캡슐은 젤라틴, 셀룰로스 중합체, 예를 들어, 히드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC 또는 히프로멜로스), 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS), 전분 중합체, 폴루란 또는 기타 적합한 물질로부터, 예를 들어 표준 캡슐 충전 공정으로 제조될 수 있는, 연질-쉘 또는 경질-쉘 캡슐을 포함한다.
- [0057] 본 발명의 투약 형태가 담체 물질(예를 들어, 분말, 과립 등의 형태)과 함께 C21 또는 이의 염의 혼합물을 포함하는 고체 제형을 포함하는 경우, 본 발명의 바람직한 양태에 따라, 캡슐은 바람직하게는 경질-쉘, 2-피스 캡슐, 예를 들어 젤라틴 또는 보다 바람직하게는 HPMC로 제조되고 분리되고 미립자 물질로 채워진 후 재조립될 수 있는 폐쇄된 반으로 공급되는 캡슐이다. 이러한 캡슐은 임의의 크기(예컨대 00 내지 5)일 수 있지만, 바람직한 캡슐 크기는 크기 2, 크기 1, 보다 바람직하게는 크기 0이다.
- [0058] 본 발명의 이번 및 다른 바람직한 실시형태에서, C21 또는 이의 염은 무정형 또는 결정질 또는 둘의 혼합물일 수 있는 입자 형태로 제공된다. 바람직한 입자는 캡슐 로딩 과정 동안 캡슐에 로딩될 조성물의 형성 동안 또는 저장 시에 분리를 일으키지 않을 크기이다.
- [0059] 이와 관련하여, C21 또는 이의 염은 일반적으로 약 50 μm 이하, 예컨대 약 20 μm , 또는 약 10 μm 이하를 포함하여, 약 250 μm , 바람직하게는 약 100 μm 이하를 포함하는, 약 500 μm 과 같은, 약 1,000 μm 이하의 중량- 및/또는 부피-기반 평균 직경을 갖는 복수의 1차(즉, 비-응집된) 입자의 형태로 제공될 수 있다. 본 발명에 따라 사용될 수 있는 입자 크기에 대한 하한은 없지만, 제조의 용이함을 위해, C21 또는 이의 염의 1차 입자는 약 3 μm 를 포함하여, 약 2 μm 과 같은, 약 1 μm 이하의 중량- 및/또는 부피-기반 평균 직경을 갖는 것이 바람직하다.
- [0060] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 '중량 기반 평균 직경'은 평균 입자 크기가 중량을 기준으로 하는 입자 크기 분포를 특징으로 하고 정의되는 것, 즉, 각 크기 등급의 기준 분획(상대량)이 체질(예컨대 습식 체질)에 의해 수득되는 바와 같이, 중량 분획으로서 정의되는 것을 포함하는 것으로 당업자에 의해 이해될 것이다. 용어 '부피 기반 평균 직경'은 중량 기반 평균 직경과 그 의미가 유사하지만, 평균 입자 크기가 부피를 기준으로 하는 입자 크기 분포를 특징으로 하고 정의되는 것, 즉, 각 크기 등급의 기준 분획(상대량)이 예컨대 레이저 회절에 의해 측정되는 바와 같이, 부피 분획으로서 정의되는 것을 포함하는 것으로 당업자에 의해 이해될 것이다. 입자 크기는 또한 Sympatec GmbH(Clausthal-Zellerfeld, 독일 소재)와 같은 제조업체로부터 입수 가능한 건조 분산 기술을 포함하는, 건조 입자 크기 측정 기술과 같은 표준 장비에 의해 측정될 수 있다. 예컨대 Malvern Instruments, Ltd.(우스터셔, 영국 소재), Shimadzu(교토, 일본 소재) 및 (Elzone, Micromeritics(미국 소재; 전기 감지 구역 방법)에서 판매되는 장비와 같이, 이러한 분야에서 잘 알려진 다른 기구를 사용하여 입자 크기를 측정할 수 있다.
- [0061] 중량- 및/또는 부피-기반 평균 직경이 상기 한계 이내인 입자에 의해, 본 발명자들은 제조될 때 및 본 발명에 따른 관련 부형제와 혼합하기 전, 및/또는 캡슐에 로딩되기 전 입자의 평균 직경을 포함한다. 2차 입자를 형성하기 위한 1차 입자의 일부 응집은 활성 성분의 취급 및/또는 가공 중에 발생할 수 있음을 이해할 것이다. 그럼에도 불구하고 이것은 최소화되어야 한다.
- [0062] C21 또는 이의 염은, 질량 중앙 직경(D_{50} ; 로그-정규 질량 중앙 직경), 질량에 의한 평균 입자 크기 및/또는 누

적 PSD에서 질량의 50%가 함유되는 직경) 및/또는 기하 표준 편차(GSD 또는 σ_g 식 $D_{84.13}/D_{50}$ 또는 $D_{50}/D_{15.78}$ 으로 측정됨, 상기 식에서 $D_{84.13}$ 및 $D_{15.78}$ 은 각각 질량의 84.13% 및 15.78%가 포함되는 직경이고, D_{50} 은 앞서 정의된 바와 같음)를 포함하여, 표준 기술 및 당업계에서 허용되는 파라미터에 의해 측정되는 바와 같이, 또한 상대적으로 좁은 입자 크기 분포(PSD: particle size distribution)를 갖는 입자 형태로 제공될 수 있다. 이러한 파라미터는 전술한 바와 같이 임의의 적절한 샘플링 방법 및 입자 크기 측정 기술을 사용하여 공정 내에서 측정 및 계산될 수 있다.

[0063] 이와 관련하여 C21 또는 이의 염은 GSD가 약 4 미만, 예를 들어 약 3 미만인 PSD를 갖는 것이 바람직하다.

[0064] C21 또는 이의 염의 1차 입자는 침전, 절단(예컨대 압력이 가해진 초임계 유체에 용해된 후, 급격한 팽창을 통해), 분무 건조와 같은 적절한 기술에 의해 제조될 수 있거나, 적절한 경우, 분쇄, 건식 밀링, 제트 밀링, 습식 밀링 및/또는 파쇄와 같은 당업자에게 잘 알려진 기술에 의해 미분화될 수 있다.

[0065] 입자는 또한 원하는 크기 분획으로 분리하기 위해 체질될 수 있고/있거나, 덩어리를 부수고/부수거나 미세한 물질을 제거하기 위해 스크리닝될 수 있다. 두 경우 중 어떤 경우에도, 사용하지 않은 크기가 작은(미세한) 재료 및 크기가 큰 재료는 낭비를 피하기 위해 재작업될 수 있다. 대안적으로, 입자는 공기 분류기, 침강, 역장 분획 및/또는 정화(elutriation)를 통해 사이클론 분리를 사용하여 적절한 입자 크기로 분리될 수 있다.

[0066] C21 또는 이의 염은 상기 기술 중 하나 이상을 사용하는 중량- 또는 부피-기반 평균 직경, 입자 크기, PSD 및/또는 GSD로 선택 및/또는 제공될 수 있지만, 본 발명의 투약 형태를 형성하기 위해 캡슐에 로딩될 조성물을 제형화하는 주요 이점 중 하나는 C21 또는 이의 염이 관련 부형제와 블렌딩하기 전에 상기 기재된 입자 처리 기술을 필요로 하지 않는다는 것이다.

[0067] 이와 관련하여, 그리고 앞서 언급한 바와 같이, 본 발명자들은 C21 및 이의 염이 작업하기 매우 어려운 물질임을 발견하였다. 문제의 일부는 빛과 물의 결합된 존재에 대한 C21 및 이의 염의 지금까지 보고되지 않은 극도의 민감도이다.

[0068] 더욱이, 특히 이하에 기술되는 바와 같이, 상용성 연구는 특정 표준 부형제가 C21 및 이의 염과 함께 공동 혼합될 때 활성 성분의 상당한 화학적 불안정성을 야기한다는 것을 밝혀냈다. 또한, C21 및 이의 염은 끈적하고 응집하는 경향이 있는 침상(needle-like) 결정으로서 형성된다. 이는 특정한 표준의 약학적으로 허용되는 성분과의 건식 혼합이 매우 어렵고, 활성 성분의 약학적으로 허용되는 함량 균일성 및/또는 캡슐 내에서 동일한 용량 균일성을 갖는 블렌드를 생성하는 것이 간단하지 않음을 의미한다.

[0069] 또한, 당업자가 예상할 수 있는 바와 같이, 활성 성분의 1차 입자를 미분화하는 것 역시 이러한 문제에 대한 해결책을 제공하지 못하고 있으며, 국소 가열 및 정전기와 관련된 추가 문제를 야기하기도 함을 발견하였다.

[0070] 그러나, 본 발명자들은 C21 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 C21, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 고체 입자의 중량- 및/또는 부피-기반 평균 직경, 및/또는 구조적(입자) 밀도와 유사한, 중량- 및/또는 부피-기반 평균 직경, 및/또는 구조적(입자) 밀도를 갖는 담체 입자, 및 활택제의 사전-혼합된 블렌드와 블렌딩함으로써, 상기 문제점을 회피하고, 제조 중 및 제조 후, 정상적인 저장 조건 하 및 사용 동안, C21 또는 이의 염이 균질하고 균일하게 분포되어, 이러한 로딩 후 캡슐 사이의 활성 성분의 용량 균질성을 보장할 뿐만 아니라 물리적 및 화학적으로 안정한 캡슐 내로 당용 조성물을 제공하는 것이 가능함을 발견하였다.

[0071] 따라서, 본 발명의 이러한, 제1의 바람직한 양태에서, C21 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 입자와 혼합된 부형제는, C21, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 고체 입자의 중량- 및/또는 부피-기반 평균 직경, 및/또는 구조적(입자) 밀도와 각각 유사한, 중량- 및/또는 부피-기반 평균 직경, 및/또는 구조적(입자) 밀도를 갖는 적어도 하나의 유형의 담체 입자와 활택제의 블렌드를 포함한다. 그런 다음, 이러한 조성물은 경구 투여에 적합하고 장용성 물질로 코팅된 캡슐에 로딩된다.

[0072] 본 발명의 이러한 양태의 맥락에서 용어 '균질한' 및 '균질하게 분포된'은 앞서 정의된 바와 같다.

[0073] 본 발명의 이러한 바람직한 양태에서, 적합한 담체 입자 물질은 탄수화물, 예를 들어 당 알코올, 예를 들어 솔비톨, 자일리톨 특히, 만니톨을 비롯한 물에 가용성인 약학적으로 허용되는 물질을 포함할 수 있다. 다시 말하지만, 담체 입자는 이들 물질 중 임의의 것의 물리적 혼합물을 포함할 수 있고/있거나 이러한 물질 중 하나 이상의 복합물을 포함할 수 있다.

[0074] 담체 입자는 본 발명의 투약 형태를 제조하기 위해 캡슐에 로딩될 조성물에 사용되는 활성 성분 입자와 유사한

입자 크기 분포 및/또는 구조적 (입자) 밀도를 갖는다.

[0075] '유사한 입자 크기 분포 및/또는 구조적 (입자) 밀도'란 담체 입자의 중량- 및/또는 부피-기반 평균 직경, 및/또는 입자 밀도가 사용되는 C21 또는 이의 염의 관련 치수의 약 $\pm 75\%$, 예컨대 약 $\pm 40\%$ 를 포함하여, 약 $\pm 50\%$, 예컨대 약 $\pm 30\%$, 또는 약 $\pm 10\%$ 를 포함하여 약 $\pm 20\%$ 이내인 것을 의미한다.

[0076] 이와 관련하여, 바람직한 담체 입자 크기는 약 $80 \mu\text{m}$ 미만을 포함하여, 약 $100 \mu\text{m}$ 미만, 예컨대 약 $70 \mu\text{m}$ 미만, 예를 들어 약 $20 \mu\text{m}$ 내지 약 $60 \mu\text{m}$ (예컨대 약 $25 \mu\text{m}$ 또는, 보다 바람직하게는, 약 $50 \mu\text{m}$)인 중량- 및/또는 부피-기반 평균 직경을 포함한다.

[0077] 활성 성분의 크기와 유사하고/하거나 상기 범위 내의 담체 입자를 사용함으로써 블렌드 분리가 방지된다는 것을 발견하였다.

[0078] 따라서, 본 발명의 이러한 양태에 따른 투약 형태를 제조하기 위해 캡슐에 로딩될 조성물을 제조하기 위해, 활성 성분과 혼합하기 전에, 필요한 크기의 담체 입자는 적합한 활택제 물질, 바람직하게는 등록 상표 'Syloid®' (<https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/Documents/Syloid/M309c> 참조)로 생산되는 전매 (proprietary) 실리카, 콜로이드성 실리카, 및/또는 흠크/발열성 실리카와 사전-블렌딩된다. 따라서 바람직한 형태의 실리카는 중량- 및/또는 부피-기반 평균 직경이 약 1 nm 내지 약 100 nm (예컨대 최대 약 50 nm , 예컨대 최대 약 20 nm , 예컨대 약 10 nm 내지 약 15 nm)인 중량- 및/또는 부피-기반 평균 직경을 갖는 무정형 실리카 입자의 안정한 수성 분산액(졸)을 포함한다.

[0079] 따라서 활택제 및 담체 입자를 함께 혼합하여 활택제 물질의 더 작은 입자로 대부분 코팅된 담체 입자의 상호작용(또는 정렬된) 혼합물을 형성하고, 이러한 블렌드를 활성 성분 입자와 혼합하는 것이 바람직하다.

[0080] 본 발명자들은 또한 활성 성분과 혼합하기 전에, 먼저 부형제 블렌드를 형성하기 위해 담체 입자에 전술한 활택제를 첨가함으로써, 이것이 그 부형제 블렌드의 유동성을 개선하고, 따라서 후속적으로 C21 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과의 더 나은 혼합을 유도하며, 블렌드 분리 가능성을 추가로 감소시키는다는 것을 발견하였다.

[0081] 본 발명의 이러한 양태에서, 투약 형태는 또한 활성 성분의 경구 전달을 위해 당업자에게 널리 공지된 다른 부형제, 예컨대 앞서 언급된 것들을 포함할 수 있다.

[0082] 그러나, 다른 화학물질에 대한 C21 및 이의 염의 극도의 민감성을 고려할 때, 이러한 다른 부형제는 본 발명의 이러한 양태에 따른 투약 형태에 포함되지 않는 것이 바람직하다. 이와 관련하여, C21, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 고체 입자를 포함하는 미립자 혼합물 형태의 약학 조성물로 본질적으로 이루어지고, C21의 고체 입자의 중량- 및/또는 부피-기반 평균 직경, 및/또는 구조적 (입자) 밀도와 유사한 중량- 및/또는 부피-기반 평균 직경, 및/또는 구조적 (입자) 밀도를 갖는 담체 입자와, 활택제의 블렌드와 혼합된 본 발명의 투약 형태가 제공되며, 상기 조성물은 이러한 경구 투여에 적합하고 장용성 물질로 코팅된 캡슐 내에 함유된다.

[0083] 어떤 식으로든 본 발명의 이러한 양태와 관련된 본 발명의 다른 양태에 대해 본원에 언급된 모든 바람직한 특징은 동일하게 적용 가능하다.

[0084] '본질적으로 이루어지는'이라는 용어는 본 발명의 이러한(그리고 오직 이러한) 양태의 범주가, 본 발명의 이러한 양태의 기본적이고 새로운 특성에 실질적으로 영향을 미치지 않는 다른 특징과 함께 위에서 언급한 특정 필수 특징으로 제한됨을 의미하는 것으로 이해될 것이다.

[0085] 이와 관련하여, 본 발명의 이러한 바람직한 양태의 필수 특징은 아니지만, 윤활제(예컨대 소듐 스테아릴 푸마레이트 또는, 바람직하게는, 마그네슘 스테아레이트)를 캡슐에 채우기 전에 블렌드에 첨가하여 블렌드가 장비(예컨대 캡슐 충전 기계 및 호퍼)에 부착되는 것을 방지하는 것이 바람직할 수 있다. 이는 본 발명의 이러한 양태의 기본적이고 신규한 특성에 실질적으로 영향을 미치지 않는 바람직한 특징이다.

[0086] 상기 정의된 바와 같은 담체 입자와 활택제의 블렌드와 혼합된, C21, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 고체 입자를 포함하는 미립자 혼합물로 '본질적으로 이루어진' 캡슐에 로딩될 조성물은 대안적으로 조성물이 총 이러한 특정 성분의 적어도 약 95 중량%, 예컨대 적어도 약 97 중량%를 포함함을 의미할 수 있다.

[0087] 본 발명의 이러한 제1의 바람직한 양태에서, 건조 믹스 블렌드는, 예를 들어 이하에 기술되는 바와 같이, 블렌딩 공정 동안 형성된 덩어리를 부수기 위해 혼합 공정 동안의 지점에서 체를 통과하는 것이 또한 바람직하다. 적합한 체는 블렌드의 가장 큰 성분의 입자 크기만큼 작은(또는 그 정도) 크기의 공극 크기를 갖는 체이다. 따라서, 적합한 체 크기는 약 $50 \mu\text{m}$, 예컨대 $75 \mu\text{m}$, 예컨대 $100 \mu\text{m}$, 예컨대 $150 \mu\text{m}$, $200 \mu\text{m}$ 또는 $250 \mu\text{m}$

(예컨대 약 300 μm) 내지 약 1,000 μm , 예컨대 약 400 μm (예컨대 약 500 μm) 내지 약 900 μm (예컨대 약 800 μm)이다.

[0088] 본 발명의 제2의 바람직한 형태에 따르면, 약학 조성물이 약학적으로 허용되는, 소수성의, 지질-기반 담체에 혼탁된, C21, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 고체 입자를 포함하는 불균질한 혼합물 형태로 제공되는 본 발명의 투약 형태가 제공되며, 상기 C21 또는 이의 염은 본질적으로 불용성이고, 상기 조성물은 이러한 경우 투여에 적합한 캡슐에 로딩되어 있고 장용성 물질로 코팅되어 있다.

[0089] C21 또는 이의 염의 고체 입자가 혼탁되어 있는 지질-기반 담체 시스템은 실온에서 고체 형태(지방)일 수 있거나, 보다 바람직하게는 실온에서 액체 형태(오일)일 수 있다. C21 또는 이의 염의 입자는 그럼에도 불구하고 지질 담체의 형태의 어떠한 형태에도 혼탁될 수 있다.

[0090] 본 발명의 이러한 바람직한 형태에 따르면, 캡슐이 연질-쉘, 단일-피스 캡슐, 예를 들어 연질 젤라틴 캡슐인 것이 바람직하며, 상기 단일-피스 젤라틴 캡슐은 C21 또는 이의 염의 지질-기반 혼탁액으로 충전된 후, 예를 들어 한 방울의 젤라틴 용액으로 단일 피스로서 기밀하게 밀봉된다. 젤라틴은 임의의 공급원(예컨대 돼지 및 소 공급원)에서 수득될 수 있지만 연질 젤라틴 캡슐에 대한 비건(엄격한 채식주의자) 대안이 있다는 점에 유의해야 한다.

[0091] 연질 젤라틴 캡슐 쉘은 하나 이상의 가소제, 예컨대 자일리톨, 솔비톨, 폴리글리세롤, 솔비톨, 글루코스, 프리토스 및 글루코스 시럽의 비-결정화 용액, 보다 바람직하게는 글리세린/글리세롤, 솔비톨 및/또는 전매(proprietary) 가소제, 예컨대 Anidrisorbs(솔비톨, 솔비탄, 말티톨 및 만니톨의 전매 혼합물, Roquette Freres, Anidrisorb 85/70(액체 솔비톨-만니톨-가수분해된 전분 가소제) 포함)을 포함할 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐 쉘은 선택적으로 하나 이상의 향미제, 착색제 및/또는 불투명화제(예컨대 티타늄 디옥시드)를 포함한다.

[0092] 이러한 캡슐은 임의의 모양(예컨대 직사각형, 원형, 타원형, 관형 등) 및 임의의 크기(예컨대 3 내지 24개의 직사각형, 1 내지 20개의 원형, 2 내지 20개의 타원형, 5 내지 120개의 관 등)일 수 있다. 바람직한 캡슐 크기는 약 0.3 내지 약 1.0 mL의 부피를 가질 것이다.

[0093] C21 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 정상적인 저장 조건 하에서 지질-기반 담체 내에서 본질적으로 불용성이라는 것이 본 발명의 이러한 바람직한 형태의 본질적인 특징이다. '본질적으로 불용성'이라 함은 C21 또는 이의 염이 담체 1 g 당 약 0.015 mg 이하의 C21 또는 이의 염의 용해도를 담체 내에서 갖는다는 것을 포함한다.

[0094] 이러한 방식으로, 담체의 소수성 및 C21 또는 이의 염을 용해하는 경향의 결여의 이중 특성으로 인해, 활성 성분은 전술한 바와 같이 분해를 촉매할 수 있는 양의 물에 노출되지 않는다.

[0095] 놀랍게도, 본 발명자들은 이러한 요건을 충족하고 따라서 본 발명의 투약 형태에서 주위 온도에서 C21 또는 이의 염을 안정화할 수 있는 지질-기반 담체 물질이 비교적 적다는 것을 발견하였다.

[0096] C21 또는 그의 염이 상기 정의된 바와 같이 불용성이어야 하는 소수성 지질-기반 담체 물질은 본질적으로 물과 비-혼화성인 비극성 오일 또는 지방을 포함할 수 있다. 지질-기반 담체가 주로 트리아실글리세롤('트리글리세리드'로도 알려짐)로 구성되는 것이 바람직하며, 이는 글리세롤 모이어티의 3개 히드록실기 모두와 지방(카복실산) 산의 반응에 의해 형성된 에스터이다.

[0097] 따라서 지질은 포화 또는 불포화 사슬 지방산을 함유할 수 있으며, 상기 사슬은 1개 탄소 원자 내지 30개 탄소 원자, 예컨대 최대 26개 탄소 원자, 예컨대 최대 22개 탄소 원자의 범위, 예컨대 8, 10, 12, 14, 16, 18 또는 20개 탄소 원자, 등일 수 있다.

[0098] 언급될 수 있는 포화 지방산은 아세트산(2), 프로피온산(3), 부티르산(4), 발레르산(5), 카프론산(6), 에난트산(7), 카프릴산(8), 펠라르곤산(9), 카프르산(10), 운데실산(11), 라우르산(12), 트리테실산(13), 미리스트산(14), 펜타데실산(15), 팔미트산(16), 마가르산(17), 스테아르산(18), 노나데실산(19), 아라키드산(20), 헤네이코실산(21), 베렌산(22), 트리코실산(23), 리그노세르산(24), 펜타코실산(25), 세로트산(26), 카르보세르산(27), 몬탄산(28), 노나코실산(29) 및 멜리식산(30)을 포함하며, 상기 괄호 안의 숫자는 지방산 분자 내의 탄소 원자의 수이다.

[0099] 언급될 수 있는 불포화 지방산은 크로톤산(4:1)과 ω -3 불포화 지방산, 예를 들어 옥탄산(8:1), 데칸산(10:1), 데카디엔산(10:2), 라우롤레산(12:1), 라우로리놀레산(12:2), 미리스토박센산(14:1), 미리스톨리놀레산(14:2), 미리스톨리놀렌산(14:3), 팔미톨리놀렌산(16:3), 헥사데카트리엔산(16:3), 팔미티돈산(16:4), α -리놀렌산(18:3), 스테아리돈산(18:4), 11,14,17-에이코사트리엔산(20:3), 에이코사테트라엔산(20:4), 에이코사펜타엔산

(20:5), 헤네이코사펜타엔산(21:5), 클루파노돈산(22:5), 도코사헥사엔산(22:6), 9,12,15,18,21-테트라코사펜타엔산(24:5), 헤링산(24:6) 및 6,9,12,15,18,21-테트라코사헥사엔산(24:6); ω -5 불포화 지방산, 예컨대 미리스톨레산(14:1), 팔미토박센산(16:1), α -엘레오스테아르산(18:3), β -엘레오스테아르산(트랜스-18:3), 푸닉산(18:3), 7,10,13-옥타데카트리엔산(18:3), 9,12,15-에이코사트리엔산(20:3) 및 β -에이코사테트라엔산(20:4); ω -6 불포화 지방산, 예를 들어 테트라데센산(14:1), 12-옥타데센산(18:1), 리놀레산(18:2), 리놀레라이드산(트랜스-18:2), γ -리놀렌산(18:3), 칼렌산(18:3), 피놀렌산(18:3), 11,14-에이코사디엔산(20:2); 디호모-리놀레산(20:2), 디호모- γ -리놀렌산(20:3), 아라키돈산(20:4), 도코사디엔산(22:2), 아드레날산(22:4), 오스본드산(22:5), 테트라코사테트라엔산(24:4) 및 테트라코사펜타엔산(24:5); ω -7 불포화 지방산, 예컨대 5-도데센산(12:1), 7-테트라데센산(14:1), 팔미톨레산(16:1), 박센산(18:1), 루멘산(18:2), 폴린산(20:1), 7,10,13-에이코사트리엔산(20:3), 15-도코센산(22:1) 및 17-테트라코센산(24:1); ω -9 불포화 지방산, 예를 들어 히포젠판(16:1), 올레산(18:1), 엘라이드산(트랜스-18:1), 고돈산(20:1), 8,11-에이코사디엔산(20:2), 에루크산(22:1), 네르본산(24:1), 미드산(20:3) 및 시멘산(26:1); ω -10 불포화 지방산, 예컨대 사피엔산(16:1); ω -11 불포화 지방산 예컨대 가돌레산(20:1); 및 ω -12 불포화 지방산 예컨대 4-헥사데센산(16:1), 페트로셀린산(18:1) 및 에이코센산(20:1)을 포함하며, 여기서 팔호 안의 숫자는 각각 지방산 분자 내의 탄소 원자 수, 및 불포화(이중) 결합의 수이다.

- [0100] 언급될 수 있는 지방산은 카프론산, 카프릴산, 카프르산, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 올레산, 리시놀레산, 리놀레산, 리놀렌산, 에이코센산, 베헨산 및 에루크산을 포함한다.
- [0101] 트리글리세리드는 자연-발생 오일 또는 지방일 수 있으며, 반-합성이거나 합성일 수 있다.
- [0102] 자연-발생 오일 또는 지방은 동물 또는 보다 바람직하게는 종자, 난알 또는 과일과 같은 식물성 공급원으로부터 얻을 수 있다.
- [0103] 자연-발생 식물성 오일은 주로 트리글리세리드를 포함하며, 이는 지방산 사슬 길이가 다른 글리세리드의 혼합물이다.
- [0104] 이러한 카테고리에 속하는 자연-발생의 약학적으로 허용되는 오일은 해바라기유, 대두유, 옥수수유, 포도씨유, 유채씨유, 참기름, 아몬드유, 살구씨유, 목화씨유, 팜핵유, 피마자유, 올리브유, 팜유 및 코코넛유를 포함한다(각각의 조성물에 대해 예를 들어, 문헌[*Occurrence and Characteristics of Oils and Fats at pages 47-224 in Padley, Gunstone and Harwood (Eds.), The Lipid Handbook.*, Chapman & Hall, London, 1994]을 참조한다).
- [0105] 본 발명의 이러한 바람직한 양태의 투약 형태에 사용될 경우, 자연-발생 오일은 약학적 등급이어야 하고, 따라서 바람직하게는 천연 공급원에서 추출한 후 정제되어야 한다. 이는 당업자에게 잘 알려진 기술을 사용하여 수행될 수 있다.
- [0106] 바람직한 오일은 참기름, 옥수수유, 팜핵유, 코코넛유 또는 대두유 중 하나 이상을 포함한다.
- [0107] 반-합성 및 합성 지질-기반 담체 시스템은 당업자에게 잘 알려진 기술, 예를 들어 분리, 에스터 교환(interesterification), 지방 분할 및 에스터 교환(transesterification)(글리세롤분해)을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0108] 따라서 반-합성 및 합성 지질 기반 담체 시스템은 단사슬(C_1 내지 C_5) 트리글리세리드(예컨대 트리아세틴) 및 중 사슬(C_6 내지 C_{12}) 트리글리세리드(자연-발생 팜핵 및 코코넛유의 주요 성분, 예컨대 카프르산 트리글리세리드, 보다 특히 Miglyol 812N)를 포함하여, 전형적으로 오일 형태인 것들; 및 장쇄(C_{14} 내지 C_{22}) 트리글리세리드(예컨대 Gelicure 43/10)를 포함하여, 종종 반-고체 지방의 형태인 것들을 포함한다.
- [0109] 어떠한 소수성 지질-기반 담체 시스템의 형태가 사용되는지와 무관하게, 담체 시스템의 주성분은 적어도 약 85% 트리아실글리세롤, 보다 바람직하게는 적어도 약 90% 트리아실글리세롤, 특히 적어도 약 95% 트리아실글리세롤을 포함하는 것이 바람직하다.
- [0110] 임의의 상기 언급된 자연-발생, 반-합성 및/또는 합성 지질-기반 담체 물질 중 임의의 것의 혼합물이 사용될 수 있다.
- [0111] 본 발명의 이러한 바람직한 양태에서, C_{21} 또는 이의 염은 무정형 또는 결정질 또는 둘의 혼합물일 수 있는 입자 형태로 제공된다. 바람직한 입자는 혼탁액의 형성, 캡슐 로딩 공정 동안 또는 저장 시 침강을 일으키지 않는

크기를 갖는다.

- [0112] 이와 관련하여, C21 또는 이의 염은 전형적으로 본 발명의 제1의 바람직한 양태에 대해 본원에서 기술된 것과 동일한 범위 및 값을 갖는 중량- 및/또는 부피-기반 평균 직경(앞서 정의된 바와 같음)을 갖는 복수의 1차(즉, 비-응집된) 입자의 형태로 지질-기반 담체 중의 혼탁액에 대해 제공될 수 있다.
- [0113] 전술한 한계 내에서 중량- 및/또는 부피-기반 평균 직경을 갖는 입자는, 제조 시 및 지질-기반 담체에서 혼탁하기 전의 경우, 이와 같이 혼탁된 경우 및/또는 본원에 기술된 바와 같은 캡슐에 로딩되기 전의 경우의 입자의 평균 직경을 포함한다. 따라서, C21/이의 염의 1차 입자는 전술한 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0114] 캡슐에 본 발명의 이러한 제2의 바람직한 양태의 혼탁액을 로딩하기 전에, 이는 혼탁액 전체에 균질하고 균일하게 분포된 C21 또는 이의 염을 포함하여 이와 같이 캡슐에 로딩한 후 활성 성분의 용량 균질성을 보장하는 것이 중요하다. 따라서, C21 및 이의 염은 바람직하게는 앞서 정의된 상대적인 PSD를 갖는 입자 형태로 제공된다.
- [0115] 상기 혼탁액 내의 C21/염 입자의 균일한 분포를 갖는 안정한 혼탁액을 제공하기 위해 C21 또는 이의 염이 상기 기술 중 하나 이상을 사용하여 이러한 PSD 및/또는 GSD와 함께 선택 및/또는 제공될 수 있지만, C21/염을 지질-기반 담체 시스템과 완전히 혼합하여 담체 내에서 활성 성분의 균일한 분포가 로딩 전에 제공되도록 하는 것이 중요하다. 이것은 특히 캡슐-로딩 공정의 일부로서 사용되는 별크 혼탁액의 경우에 그려하며, 혼합물이 처음부터 균질한지 확인하는 것이 중요할 뿐만 아니라 이러한 균질성이 생산 배치 내에서 용량 균질성을 보장하기 위해 로딩 공정 동안 유지되는 것이 중요하다.
- [0116] '균질한' 및 '균질하게 분포된'이라는 용어는 지질-기반 담체 물질 전체에 걸쳐 실질적으로 균일한 C21 또는 이의 염 함량이 있음을 의미하며, 앞서 정의되어 있다.
- [0117] 지질-기반 담체 시스템이 지방 형태인 경우(즉, 정상 제조 온도 및/또는 제품 저장 온도에서 또는 그 부근에서 고체 또는 반-고체), 당업자는 혼합 전에 온도를 높여 지방을 녹일 필요가 있음을 이해할 것이다.
- [0118] 또한, 이러한 혼탁액이 담체 내에서 활성 성분의 안정적이고 균질한 균일 분포를 제공하도록 보장하기 위해, 필요할 경우, 지질-기반 담체 시스템(특히 정상 제조 온도 및/또는 제품 저장 온도에서 또는 그 부근에서 액체 형태인 것들)은 입자 응집 및/또는 침강을 회피하기 위한 중점제, 예컨대 미세결정질 셀룰로스 및 카복시메틸셀룰로스 소듐, 및 불포화 지방의 PEG 에스터와의 모노, 디- 및 트리글리세리드의 혼합물, 예컨대 Gelucire 43/01, 수소화된 야채 오일, 밀랍, 파라핀 왁스, 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [0119] 본 발명의 이러한 양태에 따른 입자 혼탁액의 형태로 C21 또는 이의 염을 제시함으로써, 본 발명의 투약 형태는 활성 성분의 일관되고/되거나 균일한 투여량을 전달할 수 있을 뿐만 아니라, 활성 성분이 제조 중 및/또는 제조 후, 정상적인 저장 조건 및/또는 사용 중에 물리적 및 화학적으로 안정적인 형태로 유지되도록 하는 것이 가능함을 발견하였다.
- [0120] 본원에 사용된 바와 같이, C21 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은, 본 발명의 투약 형태를 만들기 위해 캡슐에 직접 로딩될 수 있는 조성물의 형태로 제조 및 저장될 수 있으며, 또한 일단 제조되면, 본 발명의 투약 형태는 시간 경과에 따라 투약 형태, 그 안에 함유된 조성물 혼합물 및/또는 가장 중요하게는 활성 성분의 물리-화학적 특성의 미미한 정도의 변화와 함께 정상적인 저장 조건 하에 저장될 수 있다.
- [0121] 따라서 '물리-화학적 특성의 미미한 정도의 변화'는, 캡슐에 로딩되기 전과 후, 및 따라서 본 발명의 투약 형태의 형태로, 앞서 기술된 바와 같은 적절한 담체 중에 C21/염을 포함하는 조성물이 물리적 안정성 및 화학적 안정성 둘 모두를 가지고 있음을 포함한다.
- [0122] '화학적 안정성'이란 적절한 담체 중에 C21/염을 포함하는 조성물 및 본 발명의 투약 형태가, 본 발명의 투약 형태 및/또는 그 안에 함유된 혼탁액, 특히 활성 성분의 미미한 정도의 화학적 분해 또는 분해와 함께, 정상적인 저장 조건 하에 저장될 수 있음(적절한 약학적 포장이 있거나 없이)을 포함한다.
- [0123] '물리적 안정성'이란 적절한 담체 중에 C21/염을 포함하는 혼탁액 및 본 발명의 투약 형태가, 용해, 용매화, 고체 상전이 등을 포함하여, 본 발명의 투약 형태 및/또는 그 안에 함유된 조성물, 특히 활성 성분의 미미한 정도의 물리적 변화, 예컨대, 응집, 분리 또는 구분, 또는 상기 정의된 바와 같은 침강, 또는 특성 및/또는 무결성의 변화와 함께, 정상적인 저장 조건 하에 저장될 수 있음(적절한 약학적 포장이 있거나 없이)을 포함한다.
- [0124] '정상 저장 조건'의 예는 연장된 기간(즉, 6개월 이상) 동안, -80°C 내지 +50°C(바람직하게는 0 내지 40°C, 보다 바람직하게는 15 내지 30°C와 같은 주변 온도)의 온도, 0.1 내지 2 bar의 압력(바람직하게는 대기압), 5 내

지 95%의 상대 습도(바람직하게는 10 내지 60%), 및/또는 460 lux의 UV/가시 광선에의 노출을 포함한다.

[0125] 이러한 조건 하에, C21, 이의 염, 및/또는 이를 함유하는 조성물은 약 15% 미만, 보다 바람직하게는 약 10% 미만, 특히 약 5% 미만으로 물리적으로 및/또는 화학적으로 변형된 것으로 확인될 수 있다. 당업자는 위에서 언급한 온도 및 압력에 대한 상한 및 하한이 정상 저장 조건의 극한을 나타내며, 이러한 극한의 특정 조합이 정상 저장 동안에는 경험되지 않을 것임을 인식할 것이다(예컨대 온도 50°C 및 압력 0.1 bar).

[0126] 건조 분말 혼합물, 지질-기반 혼탁액 등의 형태이든 그렇지 않든 및/또는 상기 기재된 바와 같이 캡슐 내에 함유되는 그렇지 않든, 약학 조성물은 본질적으로 물이 없는 상태로 유지되는 방식으로 제조 및/또는 저장되는 것이 바람직하다.

[0127] '본질적으로 물이 없음'이란 입자 C21 또는 이의 염, 그리고 이를 혼합하는 부형제가 본질적으로 건조한 방식으로 개별적으로 제조 및/또는 제공되도록 적절한 예방 조치를 취하는 것, 및 또한 본질적으로 건조하게 유지되는 환경에서 함께 혼합되어 건조 혼합물을 형성하는 것을 포함한다.

[0128] '본질적으로 건조' 또는 '본질적으로 물이 없음'이란 C21/염 및 관련 부형제를 포함하는 조성물이 전체적으로 약 5% 이하, 예컨대 약 2% 이하, 예컨대 약 1% 이하, 예컨대 약 0.5% 이하, 예컨대 약 0.1% 이하의 물을 포함함을 포함한다.

[0129] C21 또는 이의 염 및 관련 부형제를 포함하는 조성물을 상기 기재된 바와 같은 본 발명의 투약 형태로 추가 가공하는 것은 또한 바람직하게는 본질적으로 물이 없는 상태로 유지되는 방식으로 수행될 수 있다.

[0130] 이와 관련하여, 약학적으로 허용되는 캡슐 물질은 잔류량의 물을 함유할 수 있지만, 캡슐 물질로부터 조성물(고체(예컨대 분말 혼합물) 또는 액체(예컨대 지질 혼탁액)의 형태이든 상관없이)로 물의 침투는 최소화되어, 매우 민감한 C21 또는 이의 염이 물과의 접촉 및, 빛이 있는 경우, 분해로부터 보호해야 한다.

[0131] 그럼에도 불구하고 투약 형태 자체를 건조하게 유지하고 빛으로부터 보호되는 방식으로 본 발명의 투약 형태를 포장하는 것이 바람직하다(반드시 필수적인 것은 아님). 이는 밀봉 포장, 조해성 재료 사용 등을 포함할 수 있다.

[0132] 본 발명의 추가 양태에 따르면, C21 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 장용성 물질로 코팅하는 것을 포함하는, 본 발명의 투약 형태의 생산을 위한 공정이 제공된다.

[0133] C21의 약학적으로 허용되는 염은 산 부가 염을 포함한다. 이러한 염은 통상적인 수단에 의해, 예를 들어 선택적으로 용매에서, 또는 염이 불용성인 매질에서 유리 산(이하 '유리 C21') 형태의 C21과 적절한 산의 하나 이상의 당량의 반응, 표준 기술을 사용하여(예컨대, 진공에서, 동결 건조 또는 여과에 의해) 산 용매, 또는 상기 매질을 제거하여 형성될 수 있다. 염은 또한 예를 들어 적합한 이온 교환 수지를 사용하여 염 형태의 활성 성분의 반대 이온을 다른 반대 이온과 교환함으로써 제조될 수 있다. C21의 바람직한 염은 HC1 염, 마그네슘 및 칼슘 염과 같은 알칼리 토류 염, 및 포타슘 또는 바람직하게는 소듐 염과 같은 알칼리 금속 염을 포함한다.

[0134] 본 발명의 투약 형태에서 C21 또는 이의 염의 양은 상태의 중증도, 또는 이러한 중증도의 예상 및 치료될 환자에 따라 달라질 것이고/것이거나 선택될 수 있지만, 숙련된 사람에 의해 결정될 수 있다. 투여 방식은 또한 투여 시기 및 빈도뿐만 아니라, 상태의 중증도에 의해 결정될 수 있다.

[0135] 성인 환자(평균 체중, 예를 들어 70 kg)에서 C21의 적절한 더 낮은 1일 용량은 1일 약 10 mg, 예를 들어 약 20 mg, 예를 들어 약 25 mg일 수 있다. C21의 1일 용량 범위의 적합한 상한은 약 최대 약 900 mg, 예컨대 600 mg, 예컨대 약 400 mg 및 약 200 mg, 예컨대 약 100 mg, 및 예컨대 약 50 mg일 수 있다.

[0136] 위의 모든 용량은 유리 C21로 계산된다. 용량은 하루에 여러 개별 용량으로 분할될 수 있다. 용량은 1일 4회, 바람직하게는 1일 3회, 보다 바람직하게는 1일 2회와 같이 1회 내지 6회 사이에 제공될 수 있다.

[0137] 어떤 경우든, 의사 또는 기타 숙련된 사람은 상태의 중증도 및 투여 경로에 따라 개별 환자에게 가장 적합한 실제 투여량을 일상적으로 결정할 수 있을 것이다. 상기 언급된 투여량은 평균적인 경우의 예시이며; 물론 더 높거나 더 낮은 투여량 범위가 가치가 있는 개별적인 경우가 있을 수 있으며, 이는 본 발명의 범위 내에 있다.

[0138] 본 발명의 맥락에서 환자에게 투여되는 용량은 (앞서 기술된 바와 같이) 합리적인 기간에 걸쳐 환자에게 적절한 반응을 일으키기에 충분해야 한다. 당업자는 정확한 용량 및 조성물 및 가장 적절한 전달 요법의 선택이, 특히 제형의 약리학적 특성, 치료되는 상태의 성질, 병기 및/또는 중증도, 치료될 환자의 연령, 상태, 체중, 성별 및 반응, 질병의 병기/중등도, 환자 간의 유전적 차이를 포함하는 수혜자의 신체 상태 및 정신력에 의해 또한 영향

을 받을 것임을 인지할 것이다.

[0139] 본 발명의 투약 형태는 AT2 수용체가 발현되고 이들의 자극이 요망되거나 요구되는 조건에서 유용하다.

[0140] 이와 관련하여, 본 발명의 투약 형태는 혈관수축, 섬유증, 염증, 증가된 세포 성장 및/또는 분화, 증가된 심장 수축성, 증가된 심혈관 비대, 및/또는 증가된 체액 및 전해질 저류뿐만 아니라 피부 질환 및 근골격계 질환을 특징으로 하는 상태의 치료에 지시된다.

[0141] 본 발명의 투여 형태는 특히 ILD, 예컨대 사르코이드증 또는 섬유증, 보다 특히 PF 및 특히 IPF, 및 ILD를 유발 할 수 있는 상태, 예컨대 전신 경화증, 류마티스성 관절염, 근염 또는 전신 홍반성 루푸스, 또는 ILD와 다르게 관련되어 있는 상태, 예컨대 폐 고혈압 및/또는 폐동맥 고혈압의 치료 및/또는 예방에 지시된다.

[0142] 본 발명의 투약 형태는 또한 트롬복산 수용체 활성을 나타낼 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명의 투약 형태는 혈소판 활성화 및/또는 응집에 대한 억제 효과(및 따라서 예컨대 항혈전 효과)를 가질 수 있고/있거나 치료 방식으로 혈관 수축 및/또는 기관지 수축을 감소시킬 수 있다.

[0143] 본 발명의 투약 형태는 스트레스-관련 장애의 치료, 및/또는 미세순환 및/또는 점막-보호 기전의 개선에 추가로 지시된다.

[0144] 따라서, 본 발명의 투약 형태는 상기 지시된 바와 같이 특징지어질 수 있고, 예를 들어 위장관, 심혈관계, 호흡기, 신장, 면역 체계, 눈, 여성 생식(배란) 시스템 및 중추 신경계(CNS)의 장애인, 장애의 치료에 유용할 것으로 예상된다.

[0145] 언급될 수 있는 위장관 장애는 식도염, 바렛식도, 위궤양, 심이지장 궤양, 소화불량(비-궤양성 소화불량 포함), 위-식도 역류, 과민성 대장 증후군(IBS), 염증성 장 질환(IBD), 췌장염, 간 장애(예컨대 간염), 담낭 질환, 다발성 장기 부전(MOF) 및 폐혈증을 포함한다. 언급될 수 있는 다른 위장 장애는 구강건조증, 위염, 위마비, 위산 과다, 담도 장애, 복통, 크론병, 궤양성 대장염, 설사, 변비, 산통, 연하곤란, 구토, 메스꺼움, 소화 불량 및 쇼그렌 증후군을 포함한다.

[0146] 언급될 수 있는 호흡기 장애는 염증성 장애, 예컨대 천식, 폐쇄성 폐 질환(예컨대 만성 폐쇄성 폐 질환), 폐렴, 폐 고혈압, 및 성인 호흡 곤란 증후군을 포함한다.

[0147] 언급될 수 있는 신장 장애는 신부전, 당뇨병성 신병증, 신염 및 신장 고혈압을 포함한다.

[0148] 언급될 수 있는 눈의 장애는 당뇨병성 망막병증, 조기 망막병증 및 망막 미세혈관형성을 포함한다.

[0149] 언급될 수 있는 여성 생식계의 장애는 배란 기능장애 및 자궁내막증을 포함한다.

[0150] 언급될 수 있는 심혈관 장애는 고혈압, 심장 비대, 심부전(박출률이 보존된 심부전 포함), 동맥경화증, 동맥 혈전증, 정맥 혈전증, 내피 기능장애, 내피 병변, 풍선 팽창 후 협착증, 혈관신생, 당뇨병 합병증, 미세혈관 기능 장애, 협심증, 심장 부정맥, 간헐성파행증, 자간전증, 심근경색증, 재경색, 허혈성 병변, 발기부전 및 신생내막 증식을 포함한다.

[0151] 언급될 수 있는 CNS의 장애는 인지 기능장애, 음식 섭취 기능장애(배고픔/포만) 및 갈증, 뇌졸중, 뇌출혈, 뇌색 전 및 뇌경색, 다발성 경화증(MS), 알츠하이머병 및 파킨슨병을 포함한다.

[0152] 본 발명의 투약 형태는 또한 예를 들어 노화, 비대성 장애, 전립선 비대증, 자가면역 장애(예를 들어, 관절염, 예컨대 류마티스성 관절염 또는 전신 홍반성 루푸스), 건선, 비만, 신경 재생, 궤양 치유, 지방 조직 증식 억제, 줄기 세포 분화 및 증식, 섬유성 장애, 암(예컨대 위장관(식도 또는 위 포함), 전립선, 유방, 간, 신장 내의 암, 또는 이들의 암 뿐만 아니라 럼프계암, 폐암, 난소암, 췌장암, 혈액암 등), 세포자멸사, 종양(일반적 으로) 및 비대, 당뇨병, 신경 병변 및 장기 거부의 치료에서, 성장 대사 및 증식의 조절에 유용할 수 있다.

[0153] 본 발명의 투약 형태는 또한 뇌졸중, 척수 손상, 겹상적혈구 질환, 근이영양증, 암 치료-관련 심장독성, 말초 신경병증, 및 특히 전신 경화증의 치료에 유용하다.

[0154] 또한, 본 발명의 투약 형태는 관련 조직의 손상 및/또는 기능장애를 포함할 수 있는 호흡기 바이러스-유도 조직 손상의 치료에 유용할 수 있다. 관련 조직은 호흡기 조직(예컨대 점막), 특히 폐 조직을 포함한다. 따라서 관련 조직은 기도를 촉촉하게 하고 바이러스와 같은 병원체의 침입으로부터 보호하는 호흡기 상피를 포함한다.

[0155] 이와 관련하여 언급될 수 있는 호흡기 바이러스는 인플루엔자 바이러스, 예를 들어 인플루엔자 A 바이러스(예컨대 H1N1 및 H3N2 바이러스), 인플루엔자 B 바이러스 또는 인플루엔자 C 바이러스), 보다 특히 중증 급성 호흡기

증후군(SARS) 코로나바이러스를 포함한 코로나바이러스, 예전대 SARS 코로나바이러스(SARS-CoV), 특히 코로나바이러스 2019(COVID-19)를 일으키는 바이러스인 신종 SARS 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2, 이전에 '2019-nCoV' 또는 '신종 코로나바이러스 2019'로 알려짐)를 포함하며, 이들의 다수의 유전적 변이체가 존재한다.

[0156] '조직 손상 치료'는 C21 및 이의 염이 이러한 바이러스에 의해 유발된 호흡기 조직 손상에 유익한 효과를 줄 수 있을 뿐만 아니라, 관련 바이러스가 예를 들어 호흡기의 상피 세포에 들어갈 때 발생하는, 호흡기의 바이러스에 의해 달리 야기되었을 손상을 예방 및/또는 완화할 수 있음을 포함한다.

[0157] 따라서, C21 및 이의 염은 이러한 바이러스-유발 조직 손상 및/또는 이러한 손상 또는 질병의 증상에 의해 유발되는 질병의 발병을 방지하거나 예방할 수 있다.

[0158] 이와 관련하여, C21 및 이의 염은 호흡기 바이러스에 의해 유발되거나 유발되었던 질병(즉, 인플루엔자 및 급성 폐 손상 급성 폐 손상(ALI), 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS), 특히 SARS, 보다 특히 COVID-19와 같은 질병) 및 그 후유증을 치료할 수 있고/있거나 이의 진행을 저지할 수 있다. C21 및 이의 염은 또한 이러한 호흡기 질환의 증상을 치료 및/또는 예방하는 것을 포함하여 이러한 바이러스에 의해 야기되거나 야기되었던 손상을 치료 및/또는 예방할 수 있으며, 상기 증상은 기침, 호흡장애, 호흡곤란(예전대 보충적/보충 산소(안면 마스크 또는 비강 캐뉼러(높은 유량 또는 기타)를 통해 투여될 수 있음), 및/또는 기계적 환기/체외 막 산소화의 필요성에 의해 나타남), 호흡 부전 및/또는 폐렴을 포함하며, 이는 폐 및 기타 장기(예전대 심장 및 신장)의 염증으로 인한 후속 섭유증뿐만 아니라, 직접으로(바이러스성 폐렴) 및/또는 간접적으로(인플루엔자에서 흔한 2차 세균 감염으로 인한 세균성 폐렴) 발생할 수 있다. 또한, C21 및 이의 염은 호흡기 바이러스-유발 이환율 및/또는 사망률의 진행을 예방하거나 저지할 수 있고, C21은 위에서 확인된 임의의 만성 증상의 발병을 치료 및/또는 저지할 수 있다.

[0159] 또한, 본 발명의 투약 형태는 섭유성 결합 조직의 과도한 축적을 특징으로 하는 하나 이상의 내부 장기의 임의의 섭유성 상태의 치료 또는 예방, 및/또는 섭유형성 및 이와 관련될 수 있는 이환율 및 사망률의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다. 이러한 섭유증은 급성 염증 상태, 예전대 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS), SARS, 및 다기판 염증, 손상 및/또는 부전과 관련될 수 있으며, 이는 내부 또는 외부 외상(예전대 손상), 또는 감염에 의해 야기될 수 있다.

[0160] 따라서 이러한 상태는 바이러스, 세균 또는 진균 감염으로 인한 폐렴증 또는 폐렴성 쇼크로 인해 발생할 수 있다. 또한 급성 폐 손상, ARDS, 특히 SARS는 코로나바이러스와 같은 바이러스에 의해 유발될 수 있으며, 내부 조직 손상 및/또는 관련 내부(예전대 점막) 조직의 기능 장애를 유발할 수 있는 SARS-CoV-2 및/또는 이들을 포함하는 세포, 예를 들어 호흡기 상피를 포함한다. 이러한 조직 손상은 차례로 심각한 섭유증을 유발할 수 있다. 예를 들어, SARS-CoV-2(코로나바이러스 질환 2019 또는 COVID-19)에 의해 유발된 SARS 질환은 많은 경우에 섭유증을 유발하는 것으로 알려져 있다.

[0161] 그러나, 본 발명의 투약 형태는 또한 사르코이드증 또는 섭유증, 보다 구체적으로 폐 섭유증 특히 IPF를 비롯한 본원에 정의된 ILD뿐만 아니라, 전신 경화증, 류마티스성 관절염, 근염 또는 전신성 홍반성 루푸스와 같은 ILD를 유발할 수 있는 상태, 또는 폐 고혈압 및/또는 폐동맥 고혈압과 같은 ILD와 달리 관련된 상태의 치료 또는 예방에 특히 유용하다.

[0162] 용어 'ILD'는 사르코이드증, 및 PF, 특히 IPF와 같이 원인에 관계없이 만성 염증, 폐 기능 감소 및/또는 흉터를 포함하는 비정상적인 치유 반응을 특징으로 하는 임의의 폐 상태를 포함하는 것으로 당업자에 의해 이해될 것이다. 이러한 용어는 또한 전신 경화증과 같은 폐 질환을 야기하고/하거나 그 원인인 것으로 알려진 질환 및/또는 상태를 포함할 수 있다. 이와 관련하여, 전신 경화증을 비롯한 ILD, 예를 들어 PF 또는 IPF를 야기하고/하거나 그 원인인 상태에서 사용하기 위한 본 발명의 투약 형태가 추가로 제공된다.

[0163] IPF를 비롯하여 PF의 치료에서, 본 발명의 투약 형태는 섭유증의 감소 및 세포외 기질의 추가 침착의 방지와 함께, 항섬유화 효과를 가질 수 있다. 본 발명의 투약 형태는 폐 흉터/상처 치유에 영향을 미칠 수 있고 또한 항-세포자멸사 효과를 가질 수 있고, 이에 의해 PF의 발병을 위한 개시 인자인, 폐포 내피 세포에 대한 세포자멸사를 예방할 수 있다. 본 발명의 투약 형태는 또한 항증식 효과를 가질 수 있으며, 따라서 PF에서 섭유아세포 및 근섬유아세포의 암-유사 증식을 감소시킨다. 본 발명의 투약 형태는 또한 PF에서 혈관 리모델링을 개선하여 2차 폐 고혈압을 감소시킬 수 있다. 마지막으로, 본 발명의 투약 형태는 항-염증 및 항-사이토카인 효과를 나타낼 수 있다.

[0164] 본 발명의 추가 양태에 따르면, 호흡기 바이러스 손상, 보다 구체적으로 PF, 특히 IPF를 포함하는 ILD를 포함하

는 상기 언급된 상태 중 임의의 것의 치료 방법이 제공되며, 이 방법은 치료적 유효량의 본 발명의 투여 형태는 이러한 병태를 앓거나 앓기 쉬운 사람에게 투여된다.

[0165] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 대상체에서 호흡기 바이러스-유도 조직 손상의 치료 방법이 제공되며, 상기 방법은 이러한 치료를 필요로 하는 대상체, 특히 다음과 같은 경우에 본 발명의 치료 유효량의 투약 형태를 투여하는 것을 포함한다:

• 손상된 조직은 호흡기 상피를 포함하여 폐 조직인 조직임;

• 손상은 호흡기 바이러스에 의해 유발된 호흡기 점막 조직의 손상 및/또는 기능장애를 포함함;

• 치료는 바이러스에 의해 유발되거나 유발되었던 질환의 치료 및/또는 진행의 정지를 포함함;

[0169] • 호흡기 바이러스는 코로나바이러스 예컨대 SARS-CoV-2이고, 질환은 SARS, 예컨대 COVID-19이거나; 호흡기 바이러스는 인플루엔자 바이러스이고, 질환은 인플루엔자임;

[0170] • 치료는 관련 바이러스에 의해 유발되거나 유발되었던 질환의 증상의 치료를 포함함;

[0171] • 손상 또는 질환의 증상은 기침, 호흡장애, 호흡곤란(보충 산소 및/또는 기계적 환기의 필요성에 의해 나타날 수 있음), 호흡 부전, 폐렴, 폐, 심장 및/또는 신장을 포함하여, 하나 이상의 내부 장기의 섬유증을 포함함, 및/또는

[0172] • 치료는 상기 상태 중 하나 이상에서 호흡기 바이러스-유도 이환율 및/또는 사망률의 예방을 포함함.

[0173] 본 발명의 투약 형태는 치료적, 완화적 및/또는 진단적 치료(예를 들어, 상태가 의심되는 경우 진단 정밀검사 동안) 및 임의의 상기 상태의 예방적 치료(이는 상태의 악화 및/또는 나빠짐을 예방 및/또는 폐지하는 것을 포함함) 둘 모두에 표시된다.

[0174] '환자'는 조류 및 포유류(특히 인간) 환자를 포함한다. 인간 환자는 성인 환자 및 소아 환자 모두를 포함하며, 후자는 최대 약 24개월령 환자, 약 2세 내지 약 12세 환자, 및 약 12세 내지 약 16세 환자를 포함한다. 약 16세 초과의 환자는 본 발명의 목적을 위해 성인으로 간주될 수 있다. 이들 상이한 환자 집단에는 상이한 용량의 C21 또는 이의 염이 제공될 수 있다.

[0175] 호흡기 바이러스-유발 조직 손상과 같은 특정 상태의 치료에서, C21 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 성인 환자, 보다 특히 약 20세 초과, 예컨대 약 30세 초과, 예컨대 약 40세 초과, 보다 바람직하게는 약 50세 초과, 특히 약 60세 초과, 특히 약 70세 초과, 보다 특히 약 80세 초과인 대상체, 및/또는 다음의 기저 질환 중 하나 이상을 가진 환자(이러한 환자가 위에 명시된 연령 군 중 하나인지 여부에 관계 없이)에 투여되는 것이 바람직하다.

[0176] • 만성(장기) 호흡기 질환, 예컨대 폐 섬유증, 폐 고혈압, 폐동맥 고혈압, 기타 ILD, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 폐기종 또는 기관지염

[0177] • 만성 심혈관(예컨대 심장) 질환, 예컨대 심부전, 심방 세동 또는 고혈압

[0178] • 만성 신장 질환

[0179] • 만성 간 질환, 예컨대 간염

[0180] • 만성 신경 질환, 예컨대 파킨슨병, 운동 신경 질환, 다발성 경화증, 학습 장애 또는 뇌성 마비

[0181] • 당뇨병

[0182] • 환자의 비장 문제 - 예를 들어, 겸상 적혈구 질환 또는 비장이 제거된 경우

[0183] • HIV 및 AIDS와 같은 상태, 또는 스테로이드 정제 또는 화학요법과 같은 의약품의 결과로 약화된 면역 체계

[0184] • 비만(예컨대 40 이상의 체질량 지수(BMI))

[0185] • 임신.

[0186] 이와 관련하여, 본 발명의 몇 가지 추가 양태에 따르면, 하기 상태 중 하나 이상의 치료 및/또는 예방 방법이 제공된다:

[0187] • 예컨대 SARS-CoV-2 감염(PASC)의 급성 후유증, 예컨대 '장기(long) COVID', '만성 COVID 증후군'(CCS) 및/

또는 '장기(long-haul) COVID'로 알려진 것들;

- [0188] · 급성 신장 손상 및/또는 만성 신장 질환;
- [0189] · 호흡기 질환, 예컨대 폐 섬유증, 폐 고혈압, 폐동맥 고혈압, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 폐기종 및/또는 기관지염; 및
- [0190] · 심혈관 질환, 예컨대 심근경색, 심부전, 심방 세동, 고혈압 또는 혈전증 및/또는 예를 들어 심장, 폐 및/또는 뇌의 색전술(embolization),
- [0191] 이들 모두는 호흡기 바이러스(예컨대 SARS-CoV-2)에 의해 직접 또는 간접적으로 유도될 수 있으며, 상기 방법은 C21 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이러한 치료 및/또는 예방이 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0192] (예를 들어) 호흡기 바이러스-유발 조직 손상의 급성 치료와 관련하여, C21 또는 이의 염의 용량은 최대 3개월 (예컨대 2개월), 예컨대 1개월, 예컨대 최대 3주, 예컨대 최대 1주, 예컨대 4일 또는 3일 동안 매일 1회 내지 4회(예컨대 1회 내지 3회) 투여될 수 있다. 이러한 치료 기간은 적절하게 반복될 수 있다.
- [0193] 폐 및 기타 내부 장기의 섬유증과 같이 앞에서 확인된 만성 증상 중 하나 이상이 발생하는 경우, C21 또는 이의 염을 사용한 치료는 상기 언급된 급성 투여 요법 외에 및/또는 그 대신에 연속적일 수 있고/있거나 필요/요구에 따라서 일 수 있다.
- [0194] 바이러스 감염 환자의 치료에서 C21과의 병용 요법에 사용될 수 있는 관련 활성 성분은 바이러스 감염에 대해 보다 다양하게 적용되는 표준 치료법, 예컨대 항체 요법(예컨대 LY-CoV555/LY-CoV016(밤라니비맙 및 에테세비맙), LY-CoV555(밤라니비맙, Eli Lilly), REGN-COV2(카시리비맙 및 임데비맙), REGN3048-3051, TZLS-501, SNG001(Synairgen), 에콜리주맙(Soliris; Alexion Pharmaceuticals), 라불리주맙(Ultomiris; Alexion Pharmaceuticals), 렌질루맙, 레론리맙, 토실리주맙(Actemra; Roche), 사릴루맙(Kevzara; Regeneron Pharma), 및 Octagam(Octapharma)), 항바이러스 약물(예컨대 오셀타미비르, 템데시비르, 파빌라비르, 몰누피라비르, 시메프레비르, 다클라타스비르, 소포스부비르, 리바비린, 우미페노비르, 로피나비르, 리토나비르, 로피나비르/리토나비르(Kaletra; AbbVie Deutschland GmbH Co. KG), 테이코플라닌, 바리시티닙(Olumiant; Eli Lilly), 투소리티닙(Jakavi; Novartis), 토파시티닙(Xeljanz; Pfizer), TMPRSS2 억제제, 카모스타트, 또는 카모스타트 메실레이트, Actembra(Roche), TZLS-501, AT-100(rhSP-D), MK-7110(CD24Fc; Merck)), OYA1(OyaGen9), BPI-002(BeyondSpring), NP-120(Ifenprodil; Algernon Pharmaceuticals), Galidesivir(Biocryst Pharma), 항염증제(예컨대 NSAID, 예컨대 이부프로펜, 케토롤락, 나프록센 등, 클로로퀸, 히드록시클로로퀸, 인터페론(예컨대 인터페론 베타(인터페론 베타-1a), 토실리주맙(Actemra), 레날리도마이드, 포말리도마이드 및 탈리도마이드), 진통제(예컨대 파라세타몰 또는 오피오이드), 진해제(예컨대 텍스트로메토르판), 백신 접종(예컨대 Inovio Pharmaceuticals 및 Beijing Advaccine Biotechnology의 INO-4800, 사용가능한 경우), COVID-19 회복기 혈장(CCP: convalescent plasma) 및/또는 SARS-CoV 또는 SARS-CoV-2 감염에서 회복된 사람들의 혈액에서 얻은 항체를 사용한 수동 항체 요법을 포함한다.
- [0195] ILD, 예컨대 IPF의 치료에서 C21과의 병용 요법에 사용될 수 있는 관련 활성 성분은 항-섬유제(예컨대 닌테다닙, 특히 피르페니돈); 비타민(예컨대 비타민 B, C 및 D); 점액 용해제(예컨대 아세틸시스테인 및 암브록솔); 코르티코스테로이드, 예컨대 코르티손 및 프레드니손; 염증 억제제, 예컨대 시클로포스파미드; 기타 면역 억제제, 예컨대 아자티오프린 및 미코페놀레이트 모페틸; 및 항산화제, 예컨대 N-아세틸시스테인을 포함한다. 사르코이드증의 치료에서 C21과의 병용 요법에 사용될 수 있는 관련 활성 성분은 예를 들어 코르티코스테로이드, 예컨대 코르티손, 프레드니손 및 프레드니솔론; 항대사성물질; 면역 체계 억제제, 예컨대 메토트렉세이트, 아자티오프린, 텔플루노미드, 미코페노산/미코페놀레이트 모페틸, 시클로포스파미드; 아미노퀴놀린; 모노클로날 항-종양 폴리 인자 항체, 예컨대 인플릭시맙 및 아달리무맙; 면역조절 이미드 약물, 예컨대 레날리도마이드, 포말리도마이드, 특히 탈리도마이드; TNF 억제제, 에타너셉트; 및 진통제, 예컨대 이부프로펜 및 파라세타몰; 기침 억제제 및/또는 거담제를 포함한다.
- [0196] 의심의 여지를 없애기 위해, 위에서 언급한 '코르티코스테로이드'는 자연-발생 코르티코스테로이드와 합성 코르티코스테로이드 모두를 포함한다.
- [0197] 언급될 수 있는 자연-발생 코르티코스테로이드는 코르티솔(히드로코르티손), 알도스테론, 코르티코스테론, 코르티손, 프레그네놀론, 프로게스테론, 및 자연-발생 전구체 및 코르티코스테로이드 생합성의 중간체, 및 자연-발생 코르티코스테로이드의 기타 유도체, 예컨대 11-디옥시코르티솔, 21-디옥시코르티솔, 11-디히드로코르티코스

테론, 11-디옥시코르티코스테론, 18-히드록시-11-디옥시코르티코스테론, 18-히드록시코르티코스테론, 21-디옥시코르티손, 11 β -히드록시프레그네놀론, 11 β ,17 α ,21-트리히드록시프레그네놀론, 17 α ,21-디히드록시프레그네놀론, 17 α -히드록시프레그네놀론, 21-히드록시프레그네놀론, 11-케토프로게스테론, 11 β -히드록시프로게스테론, 17 α -히드록시프로게스테론 및 18-히드록시프로게스테론을 포함한다.

[0198]

언급될 수 있는 합성 코르티코스테로이드는 히드로코르티손-유형의 것들(A군), 예컨대 코르티손 아세테이트, 히드로코르티손 아세포네이트, 히드로코르티손 아세테이트, 히드로코르티손 부테프레이트, 히드로코르티손 부티레이트, 히드로코르티손 발레레이트, 틱소코르톨 및 틱소코르톨 피발레이트, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 프레드니손, 클로로프레드니손, 클로프레드놀, 디플루프레드네이트, 플루드로코르티손, 플루오시놀론, 플루페롤론, 플루프레드니솔론, 로테프레드놀, 프레드니카베이트 및 트리아미시놀론; 아세토니데스 및 관련 물질(B군), 예컨대 암시노니드, 부테소니드, 데소니드, 플루오시놀론 세토니드, 플루오시노니드, 할시노니드, 트리아미시놀론 아세토니드, 시클레소니드, 텐플라자코르트, 포르모코르탈, 플루드록시코르티드, 플루니솔리드 및 플루오시놀론 아세토니드, (베타)메타손-유형의 것들(C군), 예컨대 베클로메타손, 베타메타손, 베타메타손 디프로피오네이트 및 베타메타손 발레레이트, 텍사메타손, 플루오코르톨론, 할로메타손, 모메타손 및 모메타손 푸로에이트, 알클로메타손 및 알클로메타손 디프로피오네이트, 클로베타솔 및 클로베타솔 프로피오네이트, 클로베타손 및 클로베타손 부티레이트, 클로코르톨론, 데속시메타손, 디플로라손, 디플루오코르톨론, 플루클로롤론, 플루메타손, 플루코르틴, 플루프레드니텐 및 플루프레드니텐 아세테이트, 플루티카손, 플루티카손 푸로에이트 및 플루티카손 프로피오네이트, 메프레드니손, 파라메타손, 프레드닐리텐, 리멕솔론 및 울로베타솔; 프로게스테론-유형의 것들, 예컨대 플루게스톤, 플루오로메톨론, 메드리손 및 프레베디올론 아세테이트, 및 프로게스테론 유도체(프로게스틴), 예컨대 클로르마디논 아세테이트, 시프로테론 아세테이트, 메드로게스톤, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트 및 세제스테론 아세테이트; 및 기타 코르티코스테로이드, 예컨대 코르티바졸 및 6-메틸-11 β ,17 β -디히드록시-17 α -(1-프로피닐)안드로스타-1,4,6-트리엔-3-온을 포함한다.

[0199]

바람직한 코르티코스테로이드는 코르티손, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 특히, 텍사메타손을 포함한다.

[0200]

추가로, (예컨대, 호흡기 바이러스 감염을 치료하기 위해) C21과의 병용 요법에 사용될 수 있는 관련 활성 성분은 H2 수용체 차단제, 항응고제, 항-혈소판 약물뿐만 아니라 스타틴, 항균제 및 항-알러지/항-천식 약물을 포함한다.

[0201]

언급될 수 있는 H2 수용체 차단제는 파모티딘을 포함한다. 언급될 수 있는 항응고제는 혜파린 및 저분자량 혜파린(예컨대 베미파린, 나드로파린, 레비파린, 에녹사파린, 파르나파린, 세르토파린, 달테파린, 틴자파린); 직접 작용하는 경구 항응고제(예컨대 다비가트란, 아르가트로반, 리바록사반, 아파사반, 에독사반, 베트릭스사반, 디렉사반, 오타믹사반, 레탁사반, 에리박사반, 히루딘, 레피루딘 및 비발리루딘); 쿠마린형 비타민 K 길항제(예컨대 쿠마린, 아세노쿠마롤, 펜프로쿠몬, 아트로멘틴 및 페닌디온) 및 인자 Xa의 합성 오당류 억제제(예컨대 폰다파리눅스, 이드라파리눅스 및 이드라비오타파리눅스)를 포함한다. 언급될 수 있는 항-혈소판 약물은 비가역적 사이클로옥시케나제 억제제(예컨대 아스피린 및 트리플루살); 아데노신 이인산 수용체 억제제(예컨대 칸그렐로, 클로피도그렐, 프라수그렐, 티카그렐로 및 티클로피딘); 포스포디에스테라제 억제제(예컨대 실로스타졸); 프로테아제 활성화 수용체-1 길항제(예컨대 보라파사); 당단백질 IIB/IIIA 억제제(예컨대 암식시맙, 엠티피바타이드 및 티로피반); 아데노신 재흡수 억제제(예컨대 디피리다몰); 및 트롬복산 억제제(예컨대 테루트로반, 라마트로반, 세라트로다스트 및 피코타미드)를 포함한다. 언급될 수 있는 스타틴은 아토르바스타틴, 심바스타틴 및 로수바스타틴을 포함한다. 언급될 수 있는 항균제는 아지트로마이신, 세프트리악손, 세푸록심, 독시사이클린, 플루코나졸, 피페라실린, 타조박탐 및 테이코플라닌을 포함한다. 언급될 수 있는 항-알러지/항-천식 약물은 클로르페나민, 레보세티리진 및 몬테루카스트를 포함한다.

[0202]

(예컨대 호흡기 바이러스 감염을 치료하기 위해) C21과의 병용 요법에 사용될 수 있는 추가의 관련 활성 성분은 당해 분야에 공지된 다른 AT2 작용제뿐만 아니라 당해 분야에 공지된 AT1 수용체 길항제와의 병용, 및/또는 암지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제와의 병용을 포함한다. 실시형태에 따라 사용될 수 있는 AT1 수용체 길항제의 비-제한적이지만 예시적인 예는 아질사르탄, 칸데사르탄, 에프로사르탄, 피마살탄, 이르베사르탄, 로사르탄, 밀파사르탄, 올메사르탄, 포미사르탄, 프라토사르탄, 리피아사르탄, 사프리사르탄, 타소사르탄, 텔미사르탄, 발사르탄 및/또는 이들의 조합을 포함한다. 실시형태에 따라 사용될 수 있는 ACE 억제제의 비-제한적이지만 예시적인 예는 캡토프릴, 조페노프릴, 에날라프릴, 라미프릴, 퀴나프릴, 폐린도프릴, 리시노프릴, 베나제프릴, 이미다프릴, 트란돌라프릴, 포시노프릴, 모엑시프릴, 실라자프릴, 스피라프릴, 테모카프릴, 알라세프릴, 세로나프릴,

델레프릴, 모벨티프릴, 및/또는 이들의 조합을 포함한다.

- [0203] 관련 환자는 또한 하나 이상의 활성 성분의 투여를 기반으로 하여 관련 상태에 대해 위에서 언급한 하나 이상의 임의의 치료 및/또는 기타 치료제를 받고 있을 수 있으며(및/또는 이미 받고 있을 수 있음), 이는 C21 또는 이의 염으로 치료하기 전, 추가로 및/또는 후에, 본원에 언급된 활성 성분 중 하나 이상을 처방된 용량으로 받는 것을 의미한다.
- [0204] 위에서 언급한 기타 활성 성분의 약학적으로 허용되는 염 및 용량은 당업계에 알려진 것들 및 문헌 [*Martindale - The Complete Drug Reference*, 38th Edition, Pharmaceutical Press, London (2014)] 및 그 안에서 언급된 문서와 같이 의학 문헌에 문제의 약물에 대해 기재된 것을 포함하며, 모든 문서의 관련 개시내용이 본원에 인용되어 포함된다.
- [0205] 본 발명의 투약 형태는 동결 및/또는 빛에 노출되지 않고 캡슐, 특히 활성 성분에 함유된 조성물의 약학적으로 허용되는 물리-화학적 안정성을 유지하는 것을 포함하여, 정상 저장 조건 하에 제조 및 저장될 수 있다는 이점이 있다.
- [0206] 본 발명의 투약 형태는 또한 개선된 약물 로딩을 제공할 수 있고, 많은 양/용량의 활성 화합물이 제시될 수 있게 하고, 또한 일관되고/균일한 방식으로 이러한 더 높은 용량의 효율적인 전달을 가능하게 할 수 있다. 이는 결국 치료의 효과와 효율성을 높이고 의료 비용을 절감한다.
- [0207] 본원에서 기술된 용도/방법은 달리는, 앞서 언급된 하나 이상의 상태, 특히 ILD 및/또는 호흡기 바이러스 감염의 치료에서, 해당 조건에서 사용되든 그렇지 않든 간에, 선행 기술에 알려진 유사한 방법(치료)에 비해 의사 및/또는 환자에게 보다 편리할 수 있고, 보다 더 효과적일 수 있고, 보다 덜 독성일 수 있고, 보다 더 넓은 활성 범위를 가질 수 있고, 보다 더 강력할 수 있고, 보다 더 적은 부작용을 생성할 수 있거나, 다른 유용한 약리학적 특성을 가질 수 있다는 장점을 가질 수 있다.
- [0208] '약'이라는 단어가 본원에서 수 또는 양, 즉, 절대 양, 예컨대 (예컨대 활성) 성분, 연령, 온도 또는 기간의 크기(예컨대 입자 크기), 용량, 중량 또는 농도; 또는 상대량, 예컨대 퍼센트 및 표준 편차의 맥락에서 사용되는 경우, 이러한 변수는 근사치이며, 본 명세서에 명시된 실제 수치로부터 ±10%, 예를 들어 ±5%, 바람직하게는 ±2%(예컨대 ±1%)만큼 변할 수 있다는 것이 이해될 것이다. 이와 관련하여, 용어 '약 10%'는 예컨대 숫자 10에 대해 ±10% 즉, 9% 내지 11%를 의미한다.
- [0209] 본 발명은 하기 실시예에 의해 예시되지만 어떠한 방식으로도 제한되지 않는다.
- [0210] 실시예
- [0211] 실시예 1
- [0212] 임상 환경에서 식품 효과 관찰
- [0213] 건강한 남성과 여성 피험자를 대상으로 C21의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하기 위해 1상 임상 시험을 수행하였다. 연구 설계는 집중적인 임상 데이터와 PK 모니터링을 통해 용량을 점진적으로 증량하여 피험자의 안전과 웰빙을 보장하였다.
- [0214] 연구는 주요 규제 당국에서 요구하는 국제조화위원회(Ich: International Council for Harmonisation) 임상 시험 관리 기준(GCP: Good Clinical Practice) 지침에 명시된 윤리적 원칙을 준수하고, 1996년 10월 제48차 총회에서 수정된 헬싱키 선언에 따라, CRO의 표준 운영 절차(SOP: standard operating procedure)에 따라 설계하고 수행하였다. C21은 안전하고 일반적으로 내약성이 좋은 것으로 밝혀졌다. 심각한 부작용은 기록되지 않았다.
- [0215] 또한, C21의 약동학(PK)에 대한 식품의 효과를 75 mg의 단일 경구 용량에서 10명의 남성 및 여성 피험자에서 라벨공개 방식으로 조사하였다.
- [0216] 피험자들에게 공복 상태 또는 섭식 상태에서 무작위 방식으로 적어도 3일 간격으로 75 mg의 C21을 2회 단일 용량으로 투여하였다. 식품의약국(FDA: Food and Drug Administration)에서 권장하는 고지방 아침 식사를 사용하여 최대 효과를 조사하였다.
- [0217] 연구의 식품 효과 부분에서, 피험자의 연령 범위는 22세에서 44세 사이였으며 중앙 연령은 36.0세였다. 피험자의 대부분은 백인(피험자의 9(90.0%))과 남성(피험자의 8(80.0%))이었다. 전체 피험자의 평균(SD) BMI는

23.96(2.223) kg/m²였다.

[0218] 사전 동결된 경구 용액으로서의 C21 소듐 염(수성 카보네이트 완충액에 용해된 2.5 mg/mL의 C21 소듐 염 포함)은 하기 표 1에 나타낸 바와 같은 조성을 갖는다.

표 1

구성 성분	기능	mL 당 양	품질 참조 표준
시트르산 모노히드레이트	완충액 성분	2 mg	<i>Ph. Eur.</i>
디나토늄 벤조에이트	향미제	3 µg	USP-NF
에탄올(96 퍼센트)	디나토늄 벤조에이트용 용매	약 35 µL	<i>Ph. Eur.</i>
히드로클로르산	pH 조절제	pH 2.0 내지 3.5 까지 적절한 양	<i>Ph. Eur.</i>
소듐 히드록시드	pH 조절제	pH 2.0 내지 3.5 까지 적절한 양	<i>Ph. Eur.</i>
정제수	용매	1.0 mL 까지	<i>Ph. Eur.</i>

[0219]

[0220] 정량 하한(LLOQ: lower limit of quantification) 미만의 혈장 농도를 정량 하한 미만(BLQ: below the lower limit of quantification)으로 나타냈다. C21에 대한 혈장 농도를 연구 부분, 용량 코호트 및 명목(nominal) 시점 별로 요약하였다.

[0221]

다음 지침에 따라 Phoenix[®] WinNonlin[®](버전 8.0) 이상을 사용하여 농도-시간 데이터에서 비-구획 분석 방법으로 약동학적 파라미터를 계산하였다.

[0222]

- 모든 유도된 약동학적 파라미터의 계산에 명목 시간보다는 투여량과 관련된 실제 샘플링 시간을 사용하였다.

[0223]

- 누락된 데이터의 전가는 없었다.

[0224]

- 농도 데이터가 누락된 임의의 피험자를 적어도 C_{max} 및 $AUC_{(0-t)}$ 를 안정적으로 계산할 수 있는 경우 PK 분석 세트에 포함시켰다.

[0225]

투여 전 및 첫 번째 정량화 가능한 농도 이전의 흡수 단계에서 모든 BLQ 값을 0으로 대체하였다. 두 개의 평가 가능한 농도 사이에 있는 단일 BLQ는 PK 변수를 계산하기 전에 결측으로 대체하였다. 평가 가능한 농도 사이에 있는 연속 BLQ를 PK 변수를 계산하기 전에 0으로 대체하였다. 종말(terminal) BLQ 값은 무시하였다.

[0226]

라벨공개 식품 효과 부문의 PK 파라미터의 생물학적 동등성을 자연 로그 변환 데이터를 기반으로 하는 혼합 효과 모델을 사용하여 검정 및 참조(Test and Reference) 처리 간의 추정된 차이 주위에 90% 신뢰 구간을 구성하여 결정하였다. 혼합 효과 모델을 REML 추정 방법과 Kenward-Roger 자유도 알고리즘과 함께 SAS Proc Mixed를 사용하여 구현하였다.

[0227]

자연 로그 변환된 $AUC_{(0-\infty)}$ (데이터가 허용되는 경우), $AUC_{(0-24)}$ 및 C_{max} 는 시퀀스, 기간 및 치료가 고정 효과로, 그리고 시퀀스 내 피험자가 무작위 효과인 혼합 효과 모델을 사용하여 분석하였다. 평균 차이(검정-참조) 및 해당 90% 신뢰 구간의 추정치를 모델에서 수득하였다. 추정된 평균 차이 및 차이에 대한 90% 신뢰 구간을 지수화하여 비율에 대한 기하 평균(검정-참조) 및 90% 신뢰 구간의 비율 추정치를 제공하였다. 공복 상태의 C21은 참조 치료이고, 섭식 상태의 C21은 시험 치료이다.

[0228]

식품 효과(생물학적 동등성)를 평가하는 비교를 사용하여 공복 상태 및 섭식 상태에서 투여된 C21의 흡수 속도 및 정도에 대한 식품의 효과를 평가하고 평균 차이 추정값과 해당 90% 신뢰 구간을 제시하였다.

[0229]

C21에 대한 약동학적 파라미터 데이터를 하기 표 2에 기술적으로 요약하였다.

표 2

파라미터 (단위)	통계량	C21 (75 mg) 섭식 (N = 10)	C21 (75 mg) 공복 (N = 9)
C _{max} (ng/mL)	N	10	9
	산술 평균	269.0	1810
	SD	58.92	668.2
	CV%	21.9	36.9
	기하 평균	263.2	1708
	기하 CV%	22.4	37.1
C _{av} (ng/mL)	n	10	9
	산술 평균	33.0	77.4
	SD	8.92	26.4
	CV%	27.0	34.1
	기하 평균	32.0	73.6
	기하 CV%	25.7	34.1
t _{max} (h)	n	10	9
	중앙	1.26	0.670
	최소	0.67	0.33
	최대	4.0	0.68
t _{1/2} (h)	n	10	9
	산술 평균	0.862	0.602
	SD	0.242	0.235
	CV%	28.1	39.0
	기하 평균	0.835	0.569
	기하 CV%	26.6	35.4
AUC ₍₀₋₆₎ (h*ng/mL)	n	10	9
	산술 평균	746.6	1853
	SD	157.8	630.5
	CV%	21.1	34.0
	기하 평균	732.0	1764
	기하 CV%	21.1	34.0
AUC ₍₀₋₁₂₎ (h*ng/mL)	n	10	9
	산술 평균	790.5	1857
	SD	211.9	632.6
	CV%	26.8	34.1
	기하 평균	767.4	1767
	기하 CV%	25.5	34.1

AUC ₍₀₋₂₄₎ (h*ng/mL)	n	10	9
	산술 평균	792.0	1857
	SD	214.1	632.6
	CV%	27.0	34.1
	기하 평균	768.5	1767
	기하 CV%	25.7	34.1
AUC _(0-t) (h*ng/mL)	n	10	9
	산술 평균	767.3	1841
	SD	219.9	626.8
	CV%	28.7	34.1
	기하 평균	741.5	1752
	기하 CV%	27.6	34.2
AUC _(0-inf) (h*ng/mL)	n	10	9
	산술 평균	792.0	1857
	SD	214.2	632.6
	CV%	27.0	34.1
	기하 평균	768.5	1767
	기하 CV%	25.8	34.1
%AUC _{ex} (%)	n	10	9
	산술 평균	3.5	0.89
	SD	2.4	0.29
	CV%	69.0	32.2
CL/F(L/h)	n	10	9
	산술 평균	100.3	44.52
	SD	23.57	14.43
	CV%	23.5	32.4
	기하 평균	97.59	42.44
	기하 CV%	25.8	34.1
V _z /F(L)	n	10	9
	산술 평균	120	36.6
	SD	26.2	12.4
	CV%	21.9	33.9
	기하 평균	118	34.8
	기하 CV%	21.0	33.9

CV%: 변동 계수; SD: 표준 편차. N: 각 치료에 대한 PK 분석 세트에 포함된 피험자 수.

[0231]

C21 75 mg을 경구 투여한 후, 최고 혈장 농도는 공복 상태와 섭식 상태에서 각각 0.67시간과 1.26시간의 중앙값 t_{max} 에서 발생하였다. 기하 평균 C_{max} 는 75 mg 공복 시 1708 ng/mL이었고, 75 mg 섭식 시 263 ng/mL였다.

[0233] C_{max} 에 대한 가변성(기하 CV%)은 공복 및 섭식에 대해 각각 37% 및 22%였다. 기하 평균 $AUC_{(0-12)}$ 는 75 mg 공복 및 섭식에 대해 각각 1767 $h*ng/mL$ 및 767 $h*ng/mL$ 였다. 모든 AUC 파라미터는 각 치료에 대해 유사했으며 AUC 파라미터에 대한 기하 CV%는 75 mg 공복 및 섭식에 대해 21% 내지 34% 범위였다. 평균 $t_{1/2}$ 는 공복 및 섭식 치료 모두에서 1시간 미만이었다. 측정된 AUC 값과 일치하게, CL/F는 공복 치료 값과 비교하여 섭식 치료에 대해 약 2 배 더 높았고 V_z/F 는 3배 더 높았다.

[0234] C21에 대한 식품 효과의 통계 분석을 표 3에 요약하였다.

표 3

PK 파라미터 (단위)	치료	기하 (95% CI)	평균	기하 평균 비율 (섭식: 공복)	90% CI(%)
AUC _(0-inf) ($h*ng/mL$)	C21(75 mg) 섭식(N = 10)	768.52 (642.86, 918.75)	0.449	(41.04, 49.04)	
	C21(75 mg) 공복(N = 9)	1713.18 (1431.01, 2050.98)			
AUC ₍₀₋₂₄₎ ($h*ng/mL$)	C21(75 mg) 섭식(N = 10)	768.48 (642.85, 918.66)	0.449	(41.03, 49.04)	
	C21(75 mg) 공복(N = 9)	1713.20 (1431.09, 2050.93)			
C_{max} (ng/mL)	C21(75 mg) 섭식(N = 10)	263.19 (222.21, 311.72)	0.155	(12.08, 19.78)	
	C21(75 mg) 공복(N = 9)	1702.66 (1422.88, 2037.44)			

(N = 결측 값이 없는 피험자의 수. 공복 상태에서 치료를 받기 전에 피험자가 중도 탈락함).

[0235]

[0236] 이 모델은 시퀀스, 기간, 치료 및 시퀀스 내 피험자에 대한 무작위 효과에 대한 고정 용어를 사용하는 혼합 분산 분석(ANOVA) 모델이다.

[0237]

C21 PK 파라미터에 대한 식품의 효과에 대한 통계적 분석(위의 표 3 참조)은 C21이 식품과 함께 제공되었을 때 C_{max} 의 감소가 있음을 보여주었다. C_{max} 에 대한 기하평균 비율은 0.16이었고, 90% 신뢰 구간은 1(100%) 아래로 떨어져, C_{max} 차이가 통계적으로 유의한 것으로 나타났다. 음식과 함께 75 mg C21의 투여는 $AUC_{(0-24)}$ 및 $AUC_{(0-inf)}$ 를 감소시켰으며; 기하 평균 비율은 둘 다 0.45였고 90% 신뢰 구간은 1(100%) 아래로 떨어져, AUC 값의 차이가 유의했음을 나타낸다.

[0238]

실시예 2

[0239]

용해 연구

[0240]

(A)

[0241]

50.7 mg의 C21 소듐 염(Ardena, Riga, Latvia)을 교반하면서 37 ± 3°C의 온도에서 900 mL의 0.09 M 카보네이트 완충액(pH 8.95)에 첨가하였다. 화합물은 즉시 용해되었다. 15분 동안 교반한 후, 2M 아세트산 용액을 적가하여 pH 4.52를 제공하였다. 진화 CO_2 를 기록하였다. 1시간 동안 교반한 후, 작은 백색 입자의 형성이 관찰되었

다. 추가로 1.5시간 동안 추가 교반한 후, 1M NaOH를 첨가하여 pH를 6.8로 증가시켰다. 외관의 현저한 변화(작은 백색 입자) 없이 추가로 1.5시간 동안 교반을 계속하였다.

[0242] (B)

[0243] 51.2 mg의 C21 소듐 염을 교반하면서 동일한 온도에서 900 mL의 아세테이트 완충액(pH 4.4)에 첨가하였다. 첨가된 화합물은 표면 상단에 떠 있는 얇은 슬러리를 형성하였다. 1시간 동안 교반한 후, 1M NaOH 용액을 적가하여 pH를 7.2로 증가시켰다. 슬러리는 더 얇아지고 퍼스는 더 작아지고 끈적거리게 되었다. 1.5시간 더 교반을 하여 외관에 큰 변화가 없었다(작은 끈적끈적한 입자).

[0244] (C)

[0245] 53.2 mg의 C21 소듐 염을 교반하면서 동일한 온도에서 900 mL의 0.1M HCl 완충액(pH 1.0)에 첨가하였다. 첨가된 화합물은 즉시 용해되었다. 20분 동안 교반한 후, 1M NaOH 용액을 적가하여 pH를 4.5로 증가시켰다. NaOH 용액을 첨가한 후 침전은 관찰되지 않았다. 2시간 동안 교반한 후 형성 용액은 여전히 맑았다.

[0246] (D)

[0247] 51.0 mg의 C21 소듐 염을 900 mL의 0.1M 시트레이트 완충액(pH 4.42)에 교반하면서 동일한 온도에서 첨가하였다. 첨가된 화합물은 얇은 슬러리를 형성하였다. 아무것도 용해되지 않은 것 같았다. 동일한 온도에서 7시간 동안 교반한 후 외관에 큰 변화가 없었다. UPLC에 의한 분석은 실험이 끝날 때 C21의 분해가 일어나지 않았음을 보여주었다.

[0248] (E)

[0249] 50.8 mg의 C21 소듐 염을 동일한 온도에서 900 mL의 아세테이트 완충액(pH 4.49)에 첨가하였다. 첨가된 화합물은 표면에 부유하는 얇은 슬러리를 형성하였다. 1시간 동안 교반한 후, 1M NaOH 용액을 적가하여 pH를 6.8로 증가시켰다. 슬러리가 약간 끓어졌다. 외관상의 큰 변화 없이 1시간 더 교반을 계속하였다. UPLC는 실험이 끝날 때 C21의 분해가 일어나지 않았음을 보여주었다.

[0250] 종합하면, 이러한 결과는 중간 pH에서 형성되는 C21의 양쪽성 이온이 예기치 않게 불용성임을 보여준다. 이것은 위의 실시예 1에서 나타난 식품 효과를 설명한다.

[0251] 실시예 3

[0252] 본 발명의 투약 형태

[0253] 콜로이드성 실리콘 디옥시드(Aerosil®; Evonik) 21.4 g을 청량 보트에 청량하여 부형제 블렌드를 제조하였다. 이어서 2033.8 g의 만니톨(Pearlitol 50C, Roquette)을 청량하고 그 양의 대략 절반을 V-블렌더(Multiblender, Pharmatech, 영국 소재)의 25L V-웰에 부었다. 그 다음 청량된 양의 콜로이드성 실리콘 디옥시드를 V-웰에 첨가한 다음, 나머지 만니톨을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30 rpm에서 10분 동안 블렌딩하였다.

[0254] 이어서, 부형제 블렌드를 800 μm 체를 통해 체질한 후, 30 rpm에서 추가로 20분 동안 블렌딩하였다.

[0255] 생성된 부형제 블렌드의 절반을 청량하고 V-웰에 다시 첨가하였다. 이어서, 528 g의 C21 소듐 염(Ardena, Riga, Latvia)을 V-웰에 첨가하였다. 이어서, 나머지 부형제 블렌드를 V-웰에 첨가한 다음, 30 rpm에서 10분 동안 블렌딩하였다.

[0256] 이어서, 생성된 블렌드를 800 μm 체를 통해 체질한 다음, 30 rpm에서 20분 동안 블렌딩하였다.

[0257] 블렌드를 제조한 후, 약 270 mg의 블렌드 샘플을 청량하여 100 mL 부피 플라스크에 넣고, 40 mL의 MilliQ 물을 첨가하고 20분간 초음파 처리하고, 40 mL의 메탄올을 첨가하고, 추가로 20분 동안 초음파 처리하여 블렌드 균일성을 결정하였다. 실온으로 평형화시킨 후, 1.0 mL의 샘플 용액을 10 mL 부피 플라스크에 첨가하였다. 이어서 메탄올로 원하는 부피로 희석하고 혼합하였다.

[0258] 샘플을 0.45 μm PTFE 멤브레인 시린지 필터를 통해 여과하고, 여과액의 처음 3 mL을 버렸다. C21 소듐 염의 양을 UHPLC로 측정하였다. 생성된 용액은 0.1 mg/mL의 C21 Na-염을 함유해야 한다(명목 샘플 농도의 100%).

[0259] 그 결과를 하기 표 4에 나타내었다.

표 4

샘플	분석(%, I.c.)
1	100.3
2	102.1
3	104.1
4	100.9
5	98.7
6	99.3
평균	100.9
RSD	1.9

[0260]

[0261] 그 후, 마그네슘 스테아레이트(Ligamed MF-2-V, Peter Greven, 독일 소재) 26.1 g을 800 μm 체로 체질하고 블렌드에 첨가하고 15 rpm에서 15분간 최종 블렌딩하였다.

[0262]

최종 조성물이 하기 표 5에 기술되어 있다.

표 5

성분	조성물	
	mg/캡슐	% w/w
C21 소듐 염	52.8	20.24
만니톨(Pearlitol 50C)	203.38	77.93
콜로이드성 실리콘 디옥시드(Aerosil 200)	2.14	0.82
마그네슘 스테아레이트(Ligamed MF-2-V)	2.61	1.00

[0263]

[0264] 약 6,700개의 캡슐을 도저 크기 0이 있는 MG Compact(MG2, Bologna, 이탈리아 소재)를 사용하여 캡슐화하였으며, 여기서 다음 설정을 적용하였다: 챔버 - 11mm; 압축 - 0mm; 분말 총: 30.0 mm.

[0265]

중량 분류를 캡슐의 순 충전 중량에 5% 허용 한계를 적용하여 수행하였으며 18.6%인 것으로 나타났다. 캡슐화 후 캡슐을 건조제(56캡슐/병)를 함유하는 어린이-방지, 변조 방지 캡이 있는 100 mL 고밀도 폴리에틸렌(HDPE) 병에 수동으로 1차 포장하였다. 임상 시험에 사용하기 위해 총 97개의 병을 생산 및 라벨링하였다.

[0266]

약 600개의 이러한 캡슐(상기 실시예 3에 기재된 절차에 따라 수득됨)을 팬 코터(2L 드럼 및 0.7 mm 직경 노즐을 갖는 4M8TriX 팬 코터; ProCepT, 벨기에 소재)를 사용하여 수성 아크릴 장용성 코팅 시스템으로 코팅하였으며, 이를 물에 20% 용액으로서 적용하였다.

[0267]

정제수 640 g을 청량하여 800 mL 비커에 넣은 다음 미리 청량한 Acryl-EZE® 93F19225 Clear(Colorcon) 160 g을 20분 동안 기계적 교반과 함께 물에 점차적으로 첨가하고, 프로펠러 교반기를 중앙에 배치하고 가능한 한 용기 바닥에 가깝게 하고 격렬한 소용돌이를 형성하여 균질화하였다. 분산액을 코팅 공정 전에 200 μm 체에 통과 시켰다.

[0268]

팬 코터 내에서 캡슐의 원활한 움직임을 촉진하고 드럼에 적재할 적절한 부피에 도달하기 위해, 상이한 캡슐 색상(진한 녹색)과 충전 중량(410 mg/만니톨(Pearlitol 160C) 캡슐)과 함께, 560개의 더미 캡슐(크기 0)도 또한 첨가하여, 이후의 중량 분류 및 육안 검사에 의한 분리를 가능케 하였다.

- [0269] 미리 정해진 시간에 채취한 샘플로 단계적 코팅을 수행하였다.
- [0270] 드럼에 캡슐로 채우고 유입구 온도를 40°C로 설정하여 코팅 공정을 수행하였다. 드럼이 회전하는 동안, 캡슐을 코팅 용액을 분사하기 전에 30°C로 가열하였으며, 이 지점에서 최종 유입구 온도를 설정하였다.
- [0271] 코팅 공정이 끝나면, 가열 시스템을 끄고 캡슐이 천천히 회전하면서 건조되게 하였다.
- [0272] 분무된 용액의 양은 740 g이었다. 조성물의 캡슐 당 충전 함량은 캡슐 당 260.93 mg이다. 빈 캡슐의 중량이 96.1 mg이고 충전된 캡슐 당 총 중량이 357 mg인 경우, 코팅/충전된 캡슐 당 총 중량은 490.66 mg이며, 이는 캡슐 당 133.66의 코팅량을 제공한다. 이러한 양은 빈 캡슐의 139.08% 및 충전된 캡슐의 37.44%인 캡슐 당 코팅 중량에 해당하였다.
- [0273] 캡슐을 *Ph. Eur.*(10판) 표준(2.9.1 장치 B, 디스크 포함) 2단계 봉해 시험에 제출하여 코팅된 캡슐($n = 6$)을 다음과에 적용하였다:
- [0274] (a) pH 1.2(물 중 0.1N HCl, 0.2M NaCl 250 mL, 0.2M HCl 425 mL 및 정제수 325 mL를 혼합하여 제조함); 및
- [0275] (b) 인산염 완충액을 사용하여 pH 6.8(0.2M 포타슘 히드로겐 포스페이트 250mL, 0.2M NaOH 112 mL 및 정제수 638 mL를 혼합하여 제조함).
- [0276] 이러한 장치는 바스켓-랙 어셈블리, 바스켓을 올리고 내리기 위한 장치, 1L 비커 및 유체를 37°C($\pm 2^\circ\text{C}$)로 가열하기 위한 자동 온도 조절 장치로 구성되었다. 바스켓-랙 어셈블리를 3개의 서로 다른 투명 실린더튜브에 3개의 캡슐을 포함하도록 설계하여 튜브에 용액이 들어갈 수 있도록 하는 스테인리스-스틸 스크린 위에 배치하였다.
- [0277] 이 실험을 위해 5개의 구멍이 있는 실린더 투명 플라스틱 디스크를 부유된 캡슐 위에 배치하여 시험 동안 튜브 내부에 이를 유지하였다(디스크가 없으면 캡슐이 매질 표면에 부유해 있음).
- [0278] *Ph. Eur.*에 따르면, 위장-저항 쉘이 있는 캡슐은 내용물이 빠져나갈 수 있는 봉괴 또는 파열의 징후를 나타내지 않고 산성 매질에서 2시간 동안 생존해야 한다.
- [0279] 2시간 후 바스켓-랙 어셈블리를 부드럽게 건조시키고, 코팅된 캡슐을 육안으로 검사하여 변형 또는 파열의 임의의 징후를 식별하였다.
- [0280] 이어서, 바스켓을 pH 6.8의 인산염 완충 용액으로 끓였다. *Ph. Eur.* 설명서에 따르면, 모든 캡슐은 60분 이내에 분해되어야 한다.
- [0281] 육안 검사는 산성 매질(a)에서 캡슐이 완전히 온전하고 보다 염기성 매질(b)에서 캡슐이 급속하게 분해되어, 따라서, 캡슐이 성공적으로 장용성 코팅되었음을 보여준다.
- [0282] 실시예 4
- [0283] 본 발명의 투약 형태의 안정성 연구
- [0284] 위의 실시예 3에 기술된 방법을 사용하여 수득된 장용성 코팅된 캡슐을 ICH(국제조화위원회(International Council of Harmonisation)) 저장 조건 (i) 25°C 및 60% RH(장기 저장 조건) 및 (ii) 40°C 및 75% RH(가속 저장 조건)에서 임상 대표 포장의 안정성을 평가하기 위한 연구에서 시험하였다.
- [0285] 최종 조성을 하기 표 6에 기술하였다.

표 6

성분들	농도(mg/캡슐) 50 mg 강도
C21(유리산)	50
만니톨(Pearlitol® 50C)	203.38
콜로이드성 실리슘 디옥시드(Aerosil®)	2.14
마그네슘 스테아레이트 (Ligamed® MF-2-V)	2.61
Vcaps Plus, 크기 0, 백색 불투명	1 피스
코팅 층(Acryl-EZE®; 빈 캡슐 %)	139.08

[0286]

[0287] 다양한 저장 조건 및 시간에서의 안정성 결과가 하기 표 7(분석 및 크로마토그래피 순도) 및 표 8(붕해)에 제시되어 있다. 물 함량을 칼 피셔(Karl Fischer) 적정 방법을 사용하여 측정하였다. 불순물 1은 이전에 C21로 알려져 있는 반면, 불순물 2와 3은 새로운 것이다. LOR은 보고 한도(즉 0.10%, l.c.)를 나타낸다.

표 7

조건	시간 (개월)	물 함량 (%, w/w)	C21 (%, l.c.)	불순물(%, l.c.)			
				1	2	3	합계 (≤2)
	초기	-	95.2	0.20	0.16	< LOR	0.36
25°C 및 60% RH	3	-	97.8	0.22	0.15	< LOR	0.37
	4.5	< 0.5	98.8	0.24	0.15	< LOR	0.39
	6	< 0.5	100.7	0.24	0.15	< LOR	0.39
40°C 및 75% RH	3	-	95.4	0.60	0.14	< LOR	0.75
	4.5	< 0.5	97.1	0.80	0.14	< LOR	0.94
	6	< 0.5	101.9	1.0	0.15	< LOR	1.2

[0288]

표 8

조건	시간(개월)	매질	평균(분:초)	% RSD
	초기	0.1 M HCl pH 1.2	N/A	N/A
		인산염 완충액 pH 6.8	33:55	< 0.1
25°C 및 60% RH	3	0.1 M HCl pH 1.2	N/A	N/A
		인산염 완충액 pH 6.8	28:57	6.9
	4.5	0.1 M HCl pH 1.2	N/A	N/A
		인산염 완충액 pH 6.8	26:39	7.5
	6	0.1 M HCl pH 1.2	N/A	N/A
		인산염 완충액 pH 6.8	31:48	8.8
40°C 및 75% RH	3	0.1 M HCl pH 1.2	N/A	N/A
		인산염 완충액 pH 6.8	25:24	7.8
	4.5	0.1 M HCl pH 1.2	N/A	N/A
		인산염 완충액 pH 6.8	25:53	7.5
	6	0.1 M HCl pH 1.2	N/A	N/A
		인산염 완충액 pH 6.8	27:57	6.2

[0289]

[0290] 모든 안정성 봉해 결과는 예상과 일치했으며, 장용성 코팅된 캡슐은 산성 매질에 용해되지 않고 pH 6.8에서 빠르게 용해되었다. 분석은 두 저장 조건 모두에서 6개월의 안정성 기간 동안 안정적이었다.