



공개특허 10-2025-0069686



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0069686  
(43) 공개일자 2025년05월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

*A61K 9/28* (2006.01) *A61K 31/4545* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01) *A61K 9/48* (2006.01)  
*A61K 9/50* (2006.01) *A61P 13/12* (2006.01)  
*A61P 25/28* (2006.01) *A61P 3/00* (2006.01)  
*A61P 3/10* (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)  
*A61P 9/12* (2006.01)

(52) CPC특허분류

*A61K 9/2866* (2013.01)  
*A61K 31/4545* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2025-7014428(분할)

(22) 출원일자(국제) 2015년09월15일

심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2024-7005149

원출원일자(국제) 2015년09월15일

심사청구일자 2024년03월14일

(85) 번역문제출일자 2025년04월30일

(86) 국제출원번호 PCT/DK2015/050275

(87) 국제공개번호 WO 2016/041561

국제공개일자 2016년03월24일

(30) 우선권주장

PA 2014 70566 2014년09월15일 텐마크(DK)

(71) 출원인

제브라 텐마크 에이/에스  
덴마크 2200 코펜하겐 엔 올레 말로에스 베이 3

(72) 발명자

henkse, 앤더스 피르케베르크  
덴마크, 디케이-2900 헬레룹, 쇠마크스베이 4  
젠슨, 토마스 커크가드  
덴마크, 디케이-2610 로도벼, 뢰네홀름스베이 37  
(뒷면에 계속)

(74) 대리인

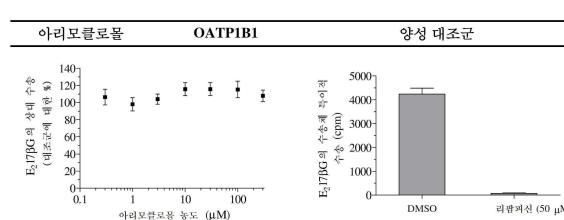
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 아리모클로몰 제제

**(57) 요약**

본 발명은 N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로포시]-파리딘-1-옥사이드-3-카복스아미도일 클로라이드, 그의 입체이성체 및 그의 산부가염으로부터 선택되는 약학적 활성 성분의 지속 방출을 제공하는 약학 제제에 관한 것이다.

**대 표 도 - 도1**

(52) CPC특허분류

*A61K 9/2072* (2013.01)

*A61K 9/4808* (2013.01)

*A61K 9/5026* (2013.01)

*A61K 9/5047* (2013.01)

*A61K 9/5078* (2013.01)

*A61P 13/12* (2018.01)

*A61P 3/00* (2018.01)

*A61P 3/10* (2018.01)

*A61P 9/12* (2018.01)

(72) 발명자

**볼빅, 게르트 매즈**

덴마크, 디케이-2920 살로텐룬트, 빌보르드베이 3  
9에이

**카모지, 카를로스 로베르토**

덴마크, 디케이-프레데릭스베르 씨 1820, 프레데릭  
스베르 알레 66

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

명세서에 기재되어 있는 약학 제제.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 아리모클로몰의 지속 방출과 함께 감소된 Cmax, OCT2의 억제 감소 및/또는 혈청 크레아티닌 수치에 대한 영향의 감소를 제공하는 약학 제제에 관한 것이다.

### 배경기술

[0002] 아리모클로몰은 소아 리소솜 저장 장애 및 근위축성 측삭경화증 (ALS)의 치료에 현재 평가 단계에 있는 열충격 단백질 증폭제이다.

[0003] 아리모클로몰의 물리적 특성은 약물 흡수를 다소 어렵게 한다. 약물 원료물질은 외관이 희고 가벼우며 솜털 같다. 아리모클로몰은 흡습성으로서, 즉, 주위로부터 수분 (물 분자)을 흡수한다. 아리모클로몰은 상대적으로 짧은 혈장 반감기 (2 내지 4 시간)를 가지며 현재 수 회의 일일 투약이 필요하다.

[0004] 아리모클로몰은 현재 분말로 충진된 코팅 젤라틴 캡슐 (아리모클로몰 캡슐)로서 투여된다. 아리모클로몰 캡슐은 즉시 방출 (IR) 타입이다.

[0005] 아리모클로몰은 건강한 사람 지원자에게서 시험되었으며 최대 내성 투여량(maximum tolerated dose)에 도달하지 않았다. 총 261명의 대상자가 7 가지 결론이 난 제1상 임상 시험 및 2 가지 결론이 난 제2상 임상 시험에서 50 내지 800 mg 범위 아리모클로몰의 경구 단일 접종 또는 반복 투여량에 노출되었으며, 안전하고 양호한-내성이 있는 것으로 밝혀졌다.

[0006] 단일 및 다중 투여량 제1상 연구에서, 다수의 지원자에게서 혈청 크레아티닌 수치에 약간의 가역적 증가가 관찰되었지만 임상적으로 유의적인 것으로 간주되지는 않았다 (Cudkowicz et al., Muscle & Nerve, July 2008, p. 837-844 참조).

### 발명의 내용

[0007] 본 발명의 제1 측면은 아리모클로몰의 지속 방출형 제제(extended-release formulation)를 제공하는 것이다.

[0008] 경구 투여량 섭취 후 아리모클로몰의 방출을 지연시킴으로써, 지속 방출 제제는 곡선 아래 면적 (AUC)으로 표시, 제공된 총 노출에 비해 상대적으로 낮은 아리모클로몰의 피크 혈중 농도 (Cmax)를 유도한다. 따라서 반복적인 경구 투여 과정동안, 지속 방출 제제는 아리모클로몰 혈중 농도의 P/T 비(peak-to-trough ratio)를 감소시킨다. 이는 기존의 즉시 방출 경구 제제와 비교하여 임상적 용도상 몇 가지 이점을 제공하다.

[0009] 덜 자주 투여되도록 함으로써, 아리모클로몰의 지속 방출 제제는 관리 치료 상황에서 규칙적인 일정 관리뿐만 아니라 재택 치료의 높은 치료 순응도를 지원할 것이다.

[0010] 물리적 유동 특성의 개선으로, 지속 방출 제제는 샤프 또는 파우치에 보다 잘 적용될 수 있을 것이고, 음료 또는 식품과 혼합하여 투여하는 것이 바람직할 수 있을 뿐만 아니라, 또한 공급 튜브에 의해 도움을 받을 수도 있다. 이것은 연하 장애 또는 다른 신경근 손상 환자의 치료에 현저한 개선을 가져올 것이다.

[0011] 일부 환자가 즉시 방출 경구 투여의 부작용을 경험한 경우, 지속 방출 제제는 즉시 방출 제제(immediate-release formulation)에 비해 부작용은 제한하면서 비교적 높은 아리모클로몰 노출을 지원할 수 있는 치료 옵션을 제공할 수 있다.

[0012] OCT2는 크레아티닌 분비에 관여하는 신장 유기 양이온 수송체이다 (Lepist et al., Kidney International (2014) 86, 350-357 참조). OCT2 (유기 양이온 수송체 2)는 또한 용질 운반체 패밀리 22 멤버 2로 알려져 있으

며 SLC22A2 (UniProt S22A2\_HUMAN)로부터 발현된다.

[0013] 본원에서 아리모클로몰은 신장 섭취 수송체(renal uptake transporter) OCT2의 억제제로서 판명되었으며, 아리모클로몰의 최대 억제의 절반 ( $IC_{50}$ )이 OCT2에 대해  $10 \mu M$ 에서 정의되었다.

[0014] 따라서, 400 mg 보다 높게 인간에 경구 투여한 직후  $C_{max}$ 에서 이 수송체의 일시적이고 가역적인 억제 활성이 있을 수 있다.

[0015] 관찰된 OCT2-억제 및 혈청 크레아티닌의 약간의 가역적인 증가를 해결하고자, 아리모클로몰의 지속 방출 제제가 제공된다.

[0016] 이 제제는 잠재적으로 또한 자체가 혈청 크레아티닌 수치에 영향을 미치고/거나, 클리어런스 및 배설에 대해 OCT2에 적어도 부분적으로 의존하는 추가 약물을 투여받는 환자에게도 가치가 있다.

[0017] 이 제제는 예를 들어, 신장 질환이나 신장 기능이 저하된 환자 및 당뇨병 또는 고혈압 환자를 비롯해 소아 환자 및 혈청 크레아티닌의 증가된 기저 수치를 나타내는 환자에게 더욱 가치가 있을 수 있다.

[0018] 본 발명의 제제는 일일 투여량(daily dosing)을 감소시키도록 지속 방출성을 갖는다. 본 발명의 제제는 또한 허용 가능한 관능적 특성을 가져 삼키는 것이 쉽다. 또한, 본 발명의 제제는 보다 효율적인 제조를 제공하고, 규격 내에서의 배치를 달성하고, 보다 우수한 표준화를 가능케 한다.

[0019] 본 발명의 일 측면은 N-[2-하이드록시-3-(1-페페리디닐)-프로폭시]-페리딘-1-옥사이드-3-카복스아미도일 클로라이드, 그의 입체이성체 및 그의 산부가염으로부터 선택된 약학적 활성 성분 (API)을 포함하는 약학 제제를 제공하는 것이며, 상기 제제는 상기 약학적 활성 성분의 지속 방출을 제공한다.

[0020] 일 실시양태에서, 본 발명의 약학 제제는 동일한 약학적 활성 성분의 즉시 방출 제제 또는 볼루스 IV 주사의 투여 후와 비교하여 다음 파라미터와 관련하여 더 낮은  $C_{max}$ , 더 높은  $T_{max}$ , 감소된 OCT2 수송체 억제 및/또는 혈청 크레아티닌에 대한 감소된 효과를 제공한다.

### 도면의 간단한 설명

[0021] 도 1: 섭취 수송체 억제 시험에서 아리모클로몰에 의한 OATP1B1-매개 프로브 기질의 수송 억제.

도 2: 섭취 수송체 억제 시험에서 아리모클로몰에 의한 OATP1B3-매개 프로브 기질의 수송 억제.

도 3: 섭취 수송체 억제 시험에서 아리모클로몰에 의한 OAT1-매개 프로브 기질의 수송 억제.

도 4: 섭취 수송체 억제 시험에서 아리모클로몰에 의한 OAT3-매개 프로브 기질의 수송 억제.

도 5: 섭취 수송체 억제 시험에서 아리모클로몰에 의한 OCT2-매개 프로브 기질의 수송 억제.

도 6: 섭취 수송체 기질 타당성 분석(feasibility assay)에서 OAT1-발현 및 CHO 대조 세포에서의 아리모클로몰 축적.

도 7: 섭취 수송체 기질 타당성 분석에서 OAT3-발현 및 MDCKII 대조 세포에서의 아리모클로몰 축적.

도 8: 섭취 수송체 기질 타당성 분석에서 OCT2-발현 및 CHO 대조 세포에서의 아리모클로몰 축적.

도 9: 수성계(aqueous based) 에틸셀룰로스 분산물 (Surelease TM)으로 5%, 10% 및 20% 중량 증가가 되도록 코팅한 후 미니-정제 (블렌드 1)의 용해 프로파일.

도 10: 용매계(solvent based) EC 분산물 (Surelease TM)으로 5%, 10% 및 20% 중량 증가가 되도록 코팅한 후 미니-정제 (블렌드 1)의 용해 프로파일.

도 11: HPMC 시일 코트 및 수성계 에틸셀룰로스 분산물 (Surelease TM)으로 5%, 10% 및 20% 중량 증가가 되도록 코팅한 후 미니-정제의 용해 프로파일.

도 12: HPMC 시일 코트 및 수성계 에틸셀룰로스 분산물 (Surelease TM)으로 20% 중량 증가가 되도록 코팅한 후 개별 미니-정제의 용해 프로파일.

도 13: 구체 조성의 개략도.

도 14: pH 6.8 버퍼에서 에틸셀룰로스로 5%, 10% 및 20% 중량 증가가 되도록 코팅된 당 구체의 용해 프로파일.

도 15: 0.1M HCl 베퍼에서 에틸셀룰로스로 5%, 10% 중량 증가가 되도록 코팅된 당 구체의 용해 프로파일.

도 16: 에틸셀룰로스로 5%, 10% 중량 증가가 되도록 코팅된 미정질 구체의 용해 프로파일.

도 17: 아리모클로몰의 핫멜트(hot melt) 압출 과립의 용해 프로파일. pH 6.8 포스페이트 베퍼에서 다양한 입자 크기의 33, 50 및 66 wt% 분말 샘플의 용해. 과란색 선은 33 wt%의 물질을, 핑크색 선은 50 wt%의 물질을, 녹색 선은 66 wt%의 물질을 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022]

본 발명은 개선된 약물동력학, 표준화된 제조 및 보다 높은 환자 순응성을 가지는 아리모클로몰의 지속-방출(ER) 제제를 제공한다. 지속 방출, 서 방출(sustained release), 지연 방출(delayed release) 및 조절 방출(controlled release)은 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

[0023]

본 발명은 일 측면으로, N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드(아리모클로몰), 그의 입체이성체 및 그의 산부가염으로부터 선택된 약학적 활성 성분(API)을 포함하며, 상기 약학적 활성 성분을 지속 방출하는 약학 제제를 제공한다.

[0024]

약학 제제, 약학적으로 안전한 제제 및 약학적으로 허용가능한 제제라는 용어는 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

[0025]

일 실시양태에서, 상기 약학 제제는 약학적으로 유효하거나 약학적으로 활성적인 양으로 상기 API를 포함한다.

[0026]

일 실시양태에서, 상기 제제는 내부 매트릭스 및 적어도 하나의 외부 코팅을 포함한다.

[0027]

다른 실시양태에서, 상기 제제는 지속 방출 과립을 포함한다. 일 실시양태에서, 상기 지속-방출 과립은 핫멜트 압출(HME) 및 임의로 크기 감소에 의해 제조된다.

[0028]

일 실시양태에서, 본 발명의 약학 제제는 즉시 방출 경구 투여 제형(dosage form) 및/또는 볼루스 IV 주사에 의해 투여된 동등량의 N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드(아리모클로몰), 그의 입체이성체 및 그의 산부가염에 비해, Cmax 감소, Tmax 증가, OCT2 억제 감소 및/또는, 혈청 크레이티닌 수치에 대한 영향 감소를 나타낸다.

[0029]

지속 또는 조절 방출 기술은 시간이 지남에 따라 약물을 서서히 용해시키고 방출하는 제제에 사용되는 메커니즘이다. 지속 방출 제제는 즉시 방출 제제보다 덜 빈번하게 취해질 수 있고, 혈류중 약물의 수준을 더 안정되게 유지한다.

[0030]

일 실시양태에서, 본 발명에 따른 약학적 활성 성분의 지속 방출을 제공하는 용어는 시간이 지남에 따라 API가 약학 제제로부터 용해 또는 방출되는 것을 의미한다.

[0031]

지속 방출 약물은 용해 약물이 매트릭스의 구멍을 통해 빠져 나갈 수 있게 불용성 물질(들)의 매트릭스에 활성 성분이 내포되도록 제제화될 수 있다. 일부 약물은 한쪽에는 레이저 천공 구멍이 있고 다른 쪽에는 다공성 막이 있는 폴리머 기반 정제에 함유되어 있다. 위산은 다공성 멤브레인을 통과하여 레이저 천공 구멍을 통해 약물을 밀어 낸다. 시간이 지나면 폴리머 컨테이너는 무손상 상태로 유지된 채로 전체 약물 투여량을 시스템으로 방출하여 나중에 정상적인 소화를 통해 배출된다. 일부 제제에서, 약물은 매트릭스 내로 용해되고, 매트릭스는 물리적으로 팽윤되어 젤을 형성함으로써 약물이 젤의 외부 표면을 통해 빠져 나갈 수 있게 한다. 마이크로캡슐화는 또한 불활성 코어 주위에 약학적 활성 성분을 코팅하고 여기에 불용성 물질의 층을 형성시켜 마이크로스피어를 형성함으로써 더욱 일관되고 반복가능한 용해 속도가 얻어지도록 하고, 다른 즉시 방출 약학 성분과 혼합될 수 있는 편리한 형태로, 예를 들어, 임의의 두 조각의 젤라틴 캡슐로 복잡한 용해 프로파일을 산출한다.

[0032]

투여 제형은 활성 약물 성분과 비약물 성분의 혼합물이다. 본 발명에 따른 약학 제제는 일 실시양태에서, 투여 제형, 예컨대 경구 투여 제형이다. 일 실시양태에서, 상기 투여 제형은 정제와 같은 고체 투여 제형이다. 일 실시양태에서, 상기 투여 제형은 지속 방출 과립을 포함하는 과립 투여 제형이다.

[0033]

일 실시양태에서, 상기 약학 제제는 경구로 이용가능하다. 일 실시양태에서, 상기 제제는 고체 투여 제형이다. 일 실시양태에서, 상기 투여 제형은 경구로 이용가능한 고체 투여 제형이다.

[0034]

정제는 (고체 용량으로 압축 또는 압착된) 활성 물질(들) 및 부형제(들)의 혼합물을 포함하는 약학 제제이다. 정제는 사용이 간단하고 편리하다. 이들은 편리한 휴대용 패키지에 정확히 측정된 양의 활성 성분(들)을 제공한다. 제조 공정 및 기술은 정제의 특성, 예를 들어, 지속 방출 또는 신속 용해 제제를 제공할 수 있다. 정제는

정량이 쉽고 높은 물리적 완전성을 가진다.

[0035] 미니-정제는 직경이 3 mm 이하인 정제이고, 다약제 치료 및 삼키기 장애와 같은 특정 치료적 장애를 극복하고 또한 투여량 유연성 및 복합 방출 패턴과 같은 일부 치료 혜택을 제공하는 것을 주요 목표로 하는, 고체 투여 제형을 설계하는데 새로운 트렌드를 나타낸다.

[0036] 일 실시양태에서, 본 발명에 따른 미니-정제는 직경이 3 mm 이하 ( $\leq$ ), 예컨대  $\leq 2.5$  mm, 예를 들어  $\leq 2$  mm, 예컨대  $\leq 1.5$  mm, 예를 들어 약 1 mm인 정제이다. 일 실시양태에서, 본 발명에 따른 미니-정제는 직경이 1 내지 1.5 mm, 예컨대 1.5 내지 2 mm, 예를 들어 2 내지 2.5 mm, 예컨대 2.5 내지 3 mm인 정제이다.

[0037] 일 실시양태에서, 본 발명에 따른 마이크로 정제는 직경이 1 mm 이하 ( $\leq$ ), 예컨대  $\leq 0.9$  mm, 예를 들어  $\leq 0.8$  mm, 예컨대  $\leq 0.7$  mm, 예를 들어  $\leq 0.6$  mm, 예컨대  $\leq 0.5$  mm, 예를 들어  $\leq 0.4$  mm, 예컨대  $\leq 0.3$  mm, 예를 들어  $\leq 0.3$  mm, 예컨대  $\leq 0.1$  mm인 정제이다. 일 실시양태에서, 본 발명에 따른 미니-정제는 직경이 0.1 내지 0.2 mm, 예컨대 0.2 내지 0.3 mm, 예를 들어 0.3 내지 0.4 mm, 예컨대 0.4 내지 0.5 mm, 예컨대 0.5 내지 0.6 mm, 예를 들어 0.6 내지 0.7 mm, 예컨대 0.7 내지 0.8 mm, 예를 들어 0.8 내지 0.9 mm, 예컨대 0.9 내지  $\leq 1$  mm인 정제이다.

[0038] 약제의 제조에서, 캡슐화는, 예를 들어 구강 내로 복용될 수 있게 하거나 좌약으로 사용될 수 있게 하는, 캡슐로 알려진 비교적 안정한 쉘에서의 투여 제형 범위를 의미한다. 캡슐에는 다음과 같은 두 가지 주요 유형이 있다:

[0039] 두 개의 반쪽으로 만들어진 경질 쉘 캡슐: 직경이 더 작은 "바디"는 채워지고, 더 큰 직경의 "케이프 (cape)"를 사용하여 밀봉된다; 오일과, 오일에 용해 또는 혼탁되는 활성 성분에 주로 사용되는 연질 쉘 캡슐. 두 유형의 캡슐은 동물성 단백질, 주로 젤라틴 및 식물성 다당류 또는 카라기난과 같은 그의 유도체 및 전분 및 셀룰로스의 변형된 형태를 비롯한 겔화제의 수용액으로 제조된다. 겔화제 용액에 캡슐의 경도를 감소시키기 위한 글리세린 및/또는 소르비톨과 같은 가소제, 착색제, 방부제, 불해제, 유후제 및 표면처리제 등의 다른 성분들이 첨가될 수 있다.

[0040] 일 실시양태에서, 본 발명에 따른 약학 제제는 본원 전반에서 상세히 기술된 약학적 활성 성분 (API) 및 하나 이상의 부형제를 포함한다.

[0041] 부형제는 약제의 활성 성분과 함께 제제화된 약리학적으로 비활성 (또는 화학적으로 비활성)인 물질이다. 부형제는 일반적으로 효능있는 활성 성분을 함유하는 제제의 부피를 늘려 (따라서 종종 "밸크화제", "필러" 또는 "희석제"라고 함) 투여 제형을 제조할 때 약물 원료물질을 편리하고 정확하게 분배할 수 있도록 하기 위해 사용된다.

[0042] 일 실시양태에서, 본 발명에 따른 약학 제제는 하나 이상의 부형제를 포함한다. 상기 하나 이상의 부형제는 고체 담체, 희석제, 향미제, 가용화제, 유후제, 활택제, 혼탁화제, 결합제, 충전제, 방부제, 부착 방지제, 습윤제, 정제 불해제, 흡착제 및/또는 캡슐화/코팅 물질로서 작용할 수 있다.

[0043] 일 실시양태에서, 본 발명에 따른 약학 제제는 원하는 지속 방출 특성을 갖는 적합한 제제를 얻기 위해 적어도 하나의 부형제를 포함한다.

[0044] 일 실시양태에서, 본 발명에 따른 약학 제제는 하나 이상의 방출 조절 부형제를 포함한다.

#### 지속 방출 제제

[0046] 본 발명의 일 측면은

[0047] - N-[2-하이드록시-3-(1-페리디닐)-프로포시]-페리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드, 그의 입체이성체 및 그의 산부가염으로부터 선택된 약학적 활성 성분 (API), 및

[0048] - 방출 조절 부형제를 함유하며,

[0049] 상기 약학적 활성 성분의 지속 방출을 제공하기 위한 상기 약학 제제를 제공하는 것이다.

[0050] 일 실시양태에서, 상기 약학 제제는 경구 투여 제형 (경구적으로 이용가능한 투여 제형)과 같은 투여 제형이다.

[0051] 일 실시양태에서, 약학 제제는

[0052] - 약학적 유효량의 N-[2-하이드록시-3-(1-페리디닐)-프로포시]-페리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이

드, 그의 입체이성체 및 그의 산부가염, 및

- 방출 조절 부형제를 포함하는,

N-[2-하이드록시-3-(1-페페리디닐)-프로폭시]-페리딘-1-옥사이드-3-카복스아미도일 클로라이드, 그의 입체이성체 및 그의 산부가염의 지속 방출 투여 제형이다.

Cmax는 약물동태학에서, 약물 투여 후 및 두 번째 투여량 투여 전에 체내 특정 구획 또는 시험 영역에서 약물이 달성하는 최대 (또는 피크) 혈청 농도를 가리키기 위해 사용되는 용어이다. Tmax는 약물동태학에서 Cmax가 관찰되는 시간을 기술하기 위해 사용되는 용어이다.

일 실시양태에서, 약학 제제는 다음의 하나 이상이 가능하다:

- 즉시 방출 경구 투여 제형 및/또는 볼루스 IV 주사에 의해 투여된 동등량의 N-[2-하이드록시-3-(1-페페리디닐)-프로폭시]-페리딘-1-옥사이드-3-카복스아미도일 클로라이드, 그의 입체이성체 및 그의 산부가염에 대한 Cmax에 비해 Cmax를 감소시키고,

- 즉시 방출 경구 투여 제형 및/또는 볼루스 IV 주사에 의해 1일 3회 투여된 동등량의 N-[2-하이드록시-3-(1-페페리디닐)-프로폭시]-페리딘-1-옥사이드-3-카복스아미도일 클로라이드, 그의 입체이성체 및 그의 산부가염에 대한 Cmax에 비해 1 또는 2 회의 1 일 투여량으로 Cmax를 감소시키고,

- 곡선 아래 면적 (AUC)으로 표시시, 제공된 총 노출에 비해 상대적으로 낮은 아리모클로몰의 피크 혈중 농도 (Cmax)를 유도하고,

- 아리모클로몰 혈중 (또는 혈장) 농도의 P/T 비(peak-to-trough ratio)를 감소시키고,

- 최대 혈장 농도 (Cmax)를 감소시키면서 아리모클로몰 노출을 유지하고,

- 최대 혈장 농도 (Cmax)를 감소시키면서 보다 적은 투여 (예컨대 1 일 1 회 또는 2 회)로 아리모클로몰 노출 및/또는 AUC를 유지하고,

- 즉시 방출 경구 투여 제형 및/또는 볼루스 IV 주사에 의해 투여된 동등량의 N-[2-하이드록시-3-(1-페페리디닐)-프로폭시]-페리딘-1-옥사이드-3-카복스아미도일 클로라이드, 그의 입체이성체 및 그의 산부가염에 대한 Tmax에 비해 Tmax를 증가시키고,

- 즉시 방출 경구 투여 제형 및/또는 볼루스 IV 주사에 의해 투여된 동등량의 N-[2-하이드록시-3-(1-페페리디닐)-프로폭시]-페리딘-1-옥사이드-3-카복스아미도일 클로라이드, 그의 입체이성체 및 그의 산부가염에 대한 OCT2의 억제에 비해 OCT2의 억제를 감소시키고,

- 즉시 방출 경구 투여 제형 및/또는 볼루스 IV 주사에 의해 투여된 동등량의 N-[2-하이드록시-3-(1-페페리디닐)-프로폭시]-페리딘-1-옥사이드-3-카복스아미도일 클로라이드, 그의 입체이성체 및 그의 산부가염에 대한 혈청 크레아티닌 수치에 대한 영향과 비교하여 혈청 크레아티닌 수치에 대한 영향을 감소시키고,

- 즉시 방출 경구 투여 제형 및/또는 볼루스 IV 주사에 의해 투여된 동등량의 N-[2-하이드록시-3-(1-페페리디닐)-프로폭시]-페리딘-1-옥사이드-3-카복스아미도일 클로라이드, 그의 입체이성체 및 그의 산부가염에 대한 신장 크레아티닌 클리어런스에 대한 효과와 비교하여 신장 크레아티닌 클리어런스에 대한 효과를 감소시키고,

- OCT2에 대한 약학적 활성 성분의 최대 억제의 절반 (IC50)보다 낮은 Cmax를 달성한다.

일 실시양태에서, 약학 제제는 일일 투여량을 감소시키거나 투여량 빈도를 감소시키도록 하는 지속 방출성을 갖는다. 바람직한 일 실시양태에서, 1 일 3 회 투여되는 통상적인 IR 제제에 비해, 제제는 1 일 1 회 또는 2 회 투여된다.

일 실시양태에서, 약학 제제는 아리모클로몰의 i) 신장 수송체 억제, ii) OCT2 억제, 및/또는 iii) 크레아티닌 클리어런스의 억제를 방지하는 아리모클로몰 노출 또는 Cmax를 달성하기 위해 투여된다.

용어 "방출 조절 부형제"는 적어도 하나 또는 하나 이상의 방출 조절 부형제의 존재를 의미한다.

본 발명에 따른 방출 조절 부형제는 N-[2-하이드록시-3-(1-페페리디닐)-프로폭시]-페리딘-1-옥사이드-3-카복스아미도일 클로라이드, 그의 입체이성체 및 그의 산부가염 중에서 선택된 API의 지속 방출을 제공하는 부형제 또

는 제제이다.

[0072] 일 실시양태에서, 본 발명에 따른 방출 조절 부형제는 약학 제제로부터 N-[2-하이드록시]-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-페리딘-1-옥사이드-3-카복스아미도일 클로라이드, 그의 입체이성체 및 그의 산부가염 중에서 선택된 API의 방출 속도를 제어한다.

[0073] 일 실시양태에서, 본 발명에 따른 방출 조절 부형제는

[0074] 즉시 방출 경구 투여 제형 및/또는 볼루스 IV 주사에 의해 투여된 동등량의 N-[2-하이드록시]-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-페리딘-1-옥사이드-3-카복스아미도일 클로라이드, 그의 입체이성체 및 그의 산부가염과 비교하여

- Cmax를 감소시키고,

- OCT2 억제를 감소시키고,

- 혈청 크레아티닌 수치에 대한 영향을 감소시키고/거나,

- Tmax를 증가시키도록,

[0079] N-[2-하이드록시]-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-페리딘-1-옥사이드-3-카복스아미도일 클로라이드, 그의 입체이성체 및 그의 산부가염 중에서 선택된 API의 방출 속도를 제어한다.

[0080] 또한, 지속 방출에 의해

- N-[2-하이드록시]-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-페리딘-1-옥사이드-3-카복스아미도일 클로라이드, 그의 입체이성체 및 그의 산부가염의 투여 후 최대 혈청 농도 (Cmax)가 즉시 방출 경구 투여 제형 및/또는 볼루스 IV 주사에 의해 투여된 그의 동등량의 Cmax에 비해 감소되고,

- N-[2-하이드록시]-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-페리딘-1-옥사이드-3-카복스아미도일 클로라이드, 그의 입체이성체 및 그의 산부가염의 투여 후 혈청 농도가 그의 최대에 도달하는 시간 (Tmax)이 즉시 방출 경구 투여 제형 및/또는 볼루스 IV 주사에 의해 투여된 그의 동등량의 Tmax에 비해 증가되며,

- N-[2-하이드록시]-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-페리딘-1-옥사이드-3-카복스아미도일 클로라이드, 그의 입체이성체 및 그의 산부가염의 투여 후 OCT2의 억제가 즉시 방출 경구 투여 제형 및/또는 볼루스 IV 주사에 의해 투여된 그의 동등량에 대한 OCT2의 억제에 비해 감소되고,

- N-[2-하이드록시]-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-페리딘-1-옥사이드-3-카복스아미도일 클로라이드, 그의 입체이성체 및 그의 산부가염의 투여 후 혈청 크레아티닌 수치에 대한 영향이 즉시 방출 경구 투여 제형 및/또는 볼루스 IV 주사에 의해 투여된 그의 동등량의 혈청 크레아티닌 수치에 대한 영향에 비해 감소되도록,

[0083] 이를 필요로 하는 환자에게 N-[2-하이드록시]-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-페리딘-1-옥사이드-3-카복스아미도일 클로라이드, 그의 입체이성체 및 그의 산부가염 중에서 선택된 API의 양을 투여하는 방법이 제공된다.

[0086] 일 실시양태에서, N-[2-하이드록시]-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-페리딘-1-옥사이드-3-카복스아미도일 클로라이드 (아리모클로몰), 그의 입체이성체 및 그의 산부가염의 혈청 크레아티닌 수치에 대한 영향이 혈청 크레아티닌 수치에서 약간 증가한다.

[0087] 일 실시양태에서, 약학 제제는 API의 즉시 방출 제제와 비교하여 더 낮은 API의 Cmax를 제공한다.

[0088] 일 실시양태에서, 약학 제제는 API의 즉시 방출 제제와 비교하여 더 높은 API의 Tmax를 제공한다.

[0089] 일 실시양태에서, 약학 제제는 API의 즉시 방출 제제와 비교하여 API (아리모클로몰)에 의한 감소된 OCT2 수송체의 억제를 제공한다.

[0090] 일 실시양태에서, 본 발명의 약학 제제는 아리모클로몰로 유도된 OCT2의 억제를 감소시키거나 방지한다; 일 실시양태에서 OCT2 억제를 감소시키는 것은 부가적인 약제, 특히 OCT2 수송체의 기질인 약제의 클리어런스, 배설 및/또는 순환 반감기에 악영향을 미칠 위험을 감소시킨다.

[0091] 일 실시양태에서, 약학 제제는 API의 즉시 방출 제제와 비교하여 API에 의한 혈청 크레아티닌에 대해 감소된 효과를 제공한다.

[0092] 일 실시양태에서, 약학 제제는 15  $\mu\text{M}$  미만, 예를 들어 10  $\mu\text{M}$  미만, 예컨대 9  $\mu\text{M}$  미만, 예를 들어 8  $\mu\text{M}$  미만, 예컨대 7  $\mu\text{M}$  미만, 예를 들어 6  $\mu\text{M}$  미만, 예컨대 5  $\mu\text{M}$  미만, 예를 들어 4  $\mu\text{M}$  미만, 예컨대 3  $\mu\text{M}$  미

만, 예를 들어 2  $\mu\text{M}$  미만, 예컨대 1  $\mu\text{M}$  미만의 Cmax를 제공한다.

[0093] 일 실시양태에서, 약학 제제는 1 내지 2  $\mu\text{M}$ , 예를 들어 2 내지 3  $\mu\text{M}$ , 예컨대 3 내지 4  $\mu\text{M}$ , 예를 들어 4 내지 5  $\mu\text{M}$ , 예컨대 5 내지 6  $\mu\text{M}$ , 예를 들어 6 내지 7  $\mu\text{M}$ , 예컨대 7 내지 8  $\mu\text{M}$ , 예를 들어 8 내지 9  $\mu\text{M}$ , 예컨대 9 내지 10  $\mu\text{M}$ , 예를 들어 10 내지 11  $\mu\text{M}$ , 예컨대 11 내지 12  $\mu\text{M}$ , 예를 들어 12 내지 13  $\mu\text{M}$ , 예컨대 13 내지 14  $\mu\text{M}$ , 예를 들어 14 내지 15  $\mu\text{M}$ 의 Cmax를 제공한다.

[0094] 바람직한 일 실시양태에서, 약학 제제는 10  $\mu\text{M}$  이하의 Cmax를 제공한다.

[0095] 바람직한 일 실시양태에서, 약학 제제는 1 일 1 회 또는 1 일 2 회 투여와 같이 덜 빈번한 1 일 투여량으로 달성되도록 10  $\mu\text{M}$  이하의 Cmax를 제공한다.

[0096] 일 실시양태에서, Cmax는 적어도 10%의 비율, 예컨대 적어도 20%의 비율, 예컨대 적어도 30%의 비율, 예컨대 적어도 40%의 비율, 예컨대 적어도 50%의 비율, 예컨대 적어도 60%의 비율, 예컨대 적어도 70%의 비율, 예컨대 적어도 80%의 비율, 예컨대 적어도 90%의 비율, 예컨대 적어도 100%의 비율로 감소된다.

[0097] 일 실시양태에서, Cmax는 10 내지 20%의 비율, 예컨대 20 내지 30%의 비율, 예컨대 30 내지 40%의 비율, 예컨대 40 내지 50%의 비율, 예컨대 50 내지 60%의 비율, 예컨대 60 내지 70%의 비율, 예컨대 70 내지 80%의 비율, 예컨대 80 내지 90%의 비율, 예컨대 90 내지 100%의 비율로 감소된다.

[0098] 일 실시양태에서, Tmax는 적어도 10%의 비율, 예컨대 적어도 20%의 비율, 예컨대 적어도 30%의 비율, 예컨대 적어도 40%의 비율, 예컨대 적어도 50%의 비율, 예컨대 적어도 60%의 비율, 예컨대 적어도 70%의 비율, 예컨대 적어도 80%의 비율, 예컨대 적어도 90%의 비율, 예컨대 적어도 100%의 비율, 예컨대 적어도 125%의 비율, 예컨대 적어도 150%의 비율, 예컨대 적어도 175%의 비율, 예컨대 적어도 200%의 비율, 예컨대 적어도 250%의 비율로 증가한다.

[0099] 일 실시양태에서, Tmax는 10 내지 20%의 비율, 예컨대 20 내지 30%의 비율, 예컨대 30 내지 40%의 비율, 예컨대 40 내지 50%의 비율, 예컨대 50 내지 60%의 비율, 예컨대 60 내지 70%의 비율, 예컨대 70 내지 80%의 비율, 예컨대 80 내지 90%의 비율, 예컨대 90 내지 100%의 비율, 예컨대 100 내지 125%의 비율, 예컨대 125 내지 150%의 비율, 예컨대 150 내지 175%의 비율, 예컨대 175 내지 200%의 비율, 예컨대 200 내지 225%의 비율, 예컨대 225 내지 250%의 비율로 증가한다.

[0100] 일 실시양태에서, OCT2의 억제는 적어도 10%의 비율, 예컨대 적어도 20%의 비율, 예컨대 적어도 30%의 비율, 예컨대 적어도 40%의 비율, 예컨대 적어도 50%의 비율, 예컨대 적어도 60%의 비율, 예컨대 적어도 70%의 비율, 예컨대 적어도 80%의 비율, 예컨대 적어도 90%의 비율, 예컨대 적어도 100%의 비율로 감소된다.

[0101] 일 실시양태에서, OCT2의 억제는 10 내지 20%의 비율, 예컨대 20 내지 30%의 비율, 예컨대 30 내지 40%의 비율, 예컨대 40 내지 50%의 비율, 예컨대 50 내지 60%의 비율, 예컨대 60 내지 70%의 비율, 예컨대 70 내지 80%의 비율, 예컨대 80 내지 90%의 비율, 예컨대 90 내지 100%의 비율로 감소된다.

[0102] 일 실시양태에서 약학 제제는 3 내지 5 시간 (중간) 내에 API의 85%가 방출되는 용해 속도를 가지며, 다른 실시양태에서 적어도 ( $\geq$ ) 6 시간 후, 예컨대 7, 8, 9 또는 10 시간 후 (느림) API의 85%가 방출되는 용해 속도를 가진다.

[0103] 용해 속도는 화합물이 제제로부터 용액으로 얼마나 빨리 방출되는지를 나타낸다. 용해 속도는 Noyes-Whitney 방정식 또는 Nernst and Brunner 방정식으로 나타낼 수 있다.

[0104] 일 실시양태에서, 약학 제제는 3 내지 5 시간 내에 API의 10 내지 90%가 방출되는 용해 속도, 예를 들어 3 내지 5 시간 내, 예컨대 3 시간 내, 4 시간 내 또는 5 시간 내에 API의 10 내지 20%, 20 내지 30, 30 내지 40, 40 내지 50, 50 내지 60, 60 내지 70, 70 내지 75, 75 내지 80, 80 내지 85 또는 85 내지 90%가 방출되는 용해 속도를 가진다.

[0105] 일 실시양태에서, 약학 제제는 6 시간 내에 API의 10 내지 90%가 방출되는 용해 속도, 예컨대 6 시간 이상 내, 예컨대 7 시간 이상 내, 8 시간 이상 내, 9 시간 이상 내, 10 시간 이상 내, 11 시간 이상 내, 12 시간 내, 13 시간 이상 내, 14 시간 이상 내, 15 시간 이상 내, 16 시간 이상 내, 17 시간 이상 내, 18 시간 이상 내에 API의 10 내지 20%, 20 내지 30, 30 내지 40, 40 내지 50, 50 내지 60, 60 내지 70, 70 내지 75, 75 내지 80, 80 내지 85 또는 85 내지 90%가 방출되는 용해 속도를 가진다.

[0106] 제제 및 구체

- [0107] 본 발명은 일 측면에서, N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스아미도일 클로라이드 (아리모클로몰), 그의 입체이성체 및 그의 산부가염 중에서 선택된 약학적 활성 성분과, 내부 매트릭스 및 적어도 하나의 외부 코팅을 포함하며, 상기 약학적 활성 성분을 지속 방출하는 약학 제제를 제공한다.
- [0108] 일 실시양태에서, 상기 제제는 정제, 미니-정제, 마이크로-정제, 코팅 정제, 코팅된 미니-정제, 코팅된 마이크로-정제, 구체 및 코팅된 구체로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0109] 일 실시양태에서, 본 발명의 약학 제제는 단일 단위 경구 투여 제형 (비분할 제제로도 공지됨)으로 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 약학 제제는 다중 단위 경구 투여 제형 (분할 제제로도 공지됨)으로 사용된다. 다중-단위 경구 투여 제형은 예를 들어 본 문맥에서 캡슐 내 미니-정제와 같이, 함께 포장된 별개의 약물 제품이다.
- [0110] 일 실시양태에서, 제제의 내부 매트릭스는 약학적 활성 성분을 포함한다. 이를 실시양태에서, 제제는 코팅 정제, 코팅된 미니-정제 및 코팅된 마이크로-정제로부터 선택될 수 있다.
- [0111] 일 실시양태에서, 제제는 코팅 정제, 코팅된 미니-정제 및 코팅된 마이크로-정제로부터 선택되며, 내부 매트릭스 (또는 정제)는 API를 포함하고, 외부 코팅은 API를 포함하지 않는다.
- [0112] 일 실시양태에서, 제제의 외부 코팅은 약학적 활성 성분을 포함한다. 이를 일 실시양태에서, 제제는 코팅된 구체 (약물-부하 구체)일 수 있다.
- [0113] 일 실시양태에서, 상기 제제는 코팅된 구형이고, 여기서 내부 매트릭스 (구체 기질)는 API를 포함하지 않고, 외부 코팅은 API를 포함한다.
- [0114] 일 실시양태에서, 코팅된 구체의 외부 코팅은 하나 이상의 개별층을 포함하고, 여기서 구체를 직접 둘러싸는 가장 안쪽 층이 API를 포함한다.
- [0115] 일 실시양태에서, 본 발명의 약학 제제는 캡슐 내에 포함되어, 다중 단위 경구 투여 제형, 예컨대 본 발명에 따른 2 이상의 제제 단위 또는 정제/미니-정제/구체를 포함하는 캡슐을 제공한다. 일 실시양태에서, 캡슐은 젤라틴을 포함하거나 이로 이루어진다. 일 실시양태에서, 캡슐은 경질 캡슐 젤라틴과 같은 경질-쉘 캡슐이다. 추가의 실시양태에서, 캡슐은 외부 코팅을 추가로 포함한다.
- [0116] 일 실시양태에서, 본 발명의 다중-단위 경구 투여 제형은 본 발명에 따른 2 이상의 제제 단위, 예컨대 2 내지 3, 3 내지 4, 4 내지 5, 5 내지 6, 6 내지 7, 7 내지 8, 8 내지 9, 9 내지 10, 10 내지 11, 11 내지 12, 12 내지 13, 13 내지 14, 14 내지 15, 15 내지 16, 16 내지 17, 17 내지 18, 18 내지 19, 19 내지 20, 20 내지 21, 21 내지 22, 22 내지 23, 23 내지 24, 24 내지 25, 25 내지 26, 26 내지 27, 27 내지 28, 28 내지 29, 29 내지 30, 30 내지 35, 35 내지 40, 40 내지 45, 45 내지 50, 50 내지 55, 55 내지 60, 60 내지 65, 65 내지 70, 70 내지 75, 75 내지 80, 80 내지 85, 85 내지 90, 90 내지 95, 95 내지 100개의 제제 단위를 포함하는 캡슐이다.
- [0117] 일 실시양태에서, 제제 단위는 코팅된 미니-정제, 코팅된 마이크로-정제 및 코팅된 구체로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0118] 캡슐 내 제제 단위의 수는 당업자가 알고 있는 바와 같이, 각 단위 내 API의 양 또는 농도, 및 약학 제제가 투여될 환자의 개개인의 특성에 따라 달라진다.
- [0119] 경구 투여 제형 - 정제
- [0120] 일 실시양태에서, 본 발명에 따른 약학 제제는 API를 포함하는 내부 매트릭스와 같은 매트릭스 구성성분 및 임의로 외부 코팅을 포함한다. 일 실시양태에서, 내부 매트릭스는 임의로 코팅된, 정제, 미니-정제 또는 마이크로-정제이다.
- [0121] 일 실시양태에서, 본 발명에 따른 약학 제제는 히프로멜로스 (hypromellose)로도 알려진 적어도 1종의 하이드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC)를 포함한다. HPMC는 구강 정제 및 캡슐 제제에서 부형제로 사용되며, 등급에 따라 약제 화합물의 소화관으로의 방출을 지연시키기 위한 조절 방출제 또는 방출 조절 부형제로서 작용한다. 그것은 또한 결합제 및 정제 코팅의 구성요소로 사용되기도 한다.
- [0122] 일 실시양태에서, 본 발명에 따른 제제의 내부 매트릭스는 API 및 하나 이상의 방출 조절 부형제를 포함한다. 일 실시양태에서, 내부 매트릭스는 충전제, 결합제 및 윤활제와 같은 하나 이상의 추가적인 부형제를 더 포함한다.

- [0123] 본원에서 사용된 방출 조절 부형제는 당업자에게 공지된 임의의 방출 조절 부형제일 수 있다. 일 실시양태에서, 방출 조절 부형제는 하이드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC), 에틸셀룰로스 (EC), 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 히프로멜로스 아세테이트, 히프로멜로스 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트, 글리세린 모노스테아레이트, 글리세릴 모노올레이트, 글리세릴 팔미테이트, 글리세릴 베헤네이트, 수소화 식물성 오일, 구아검, 폴리비닐 알콜, 알기네이트, 크산탄검, 카나우바 왁스, 옐로우 왁스, 화이트 왁스, 제인, 카레기난, 카보머 및 한천으로 구성된 군으로부터 선택된 부형제이다.
- [0124] 일 실시양태에서, 내부 매트릭스는 충전제, 예컨대 탄산칼슘, 인산칼슘, 황산칼슘, 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 압축성 당, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 에틸셀룰로스, 프럭토스, 이소말트, 락ти톨, 락토스, 만니톨, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 말토덱스트린, 미정질 셀룰로스 (MCC), 폴리덱스트로스, 나트륨 알기네이트, 소르비톨, 탈크 및 자일리톨로 구성된 군으로부터 선택된 충전제를 추가로 포함한다.
- [0125] 일 실시양태에서, 내부 매트릭스는 결합제, 예컨대 아카시아, 알긴산, 카보머, 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 카라기난, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 키토산, 코포비돈, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 구아검, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시에틸메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 전분, 히프로멜로스, 메틸셀룰로스, 폴록사머, 폴리덱스트로스, 폴리에틸렌 옥사이드, 포비돈, 나트륨 알기네이트, 수크로스, 전분, 전호화 전분 및 말토덱스트린으로 구성된 군으로부터 선택된 결합제를 추가로 포함한다.
- [0126] 일 실시양태에서, 내부 매트릭스는 윤활제, 예컨대 칼슘 스테아레이트, 글리세린 모노스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 수소첨가 피마자유, 수소화 식물성 오일, 마그네슘 라우릴 설페이트, 마그네슘 스테아레이트, 중쇄 트리글리세리드, 팔미트산, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 스테아르산, 활석, 실리카 및 아연 스테아레이트로 구성된 군으로부터 선택된 윤활제를 추가로 포함한다.
- [0127] 본 발명의 목적에 적합하고 당업자에게 공지된 임의의 다른 부형제도 본 발명에 포함되는 것으로 고려된다.
- [0128] 상이한 등급의 HPMC는, 예를 들어 점도 면에서 서로 다른 특성을 가진다. 따라서 상이한 HPMC는 내입된 API의 방출 속도에 서로 다른 영향을 미칠 것이다. 또한, 제제 중의 HPMC의 양, 제제의 정제로의 경도 또는 압축도, 및 임의의 가능한 코팅제가 잠재적으로 API의 방출 속도에 영향을 미칠 것이다. 방출 속도는 제조된 배치의 용해 프로파일을 평가함으로써 결정될 수 있다. 용해성을 시험하는 실험으로부터 생성된 시험관내 약물 용해 데이터는 시험관내-생체내 상관관계 (IVIVC)에 의해 생체내 약물동력학 데이터와 관련될 수 있다.
- [0129] 일 실시양태에서, 내부 매트릭스는 하이드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC), 전분, 에틸셀룰로스 (EC), 미정질 셀룰로스 (MCC), 실리카, 마그네슘 스테아레이트 및 스테아르산으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 부형제를 포함한다. 일 실시양태에서, 내부 매트릭스는 적어도 하나의 HPMC를 포함한다.
- [0130] 화학적으로 HPMC는 메톡실기 및 하이드록시프로필기를 함유하는 혼합 알킬-하이드록시알킬 셀룰로스 에테르이다. HPMC는 Dow Chemical Company에서 Methocel의 상표로 제조된다. ER 매트릭스 적용을 위해 사용되는 Methocel은 'E' 또는 'K'로 표시된 두 가지 유형의 화학 치환기를 사용한다. Methocel 폴리머는 또한 20 °C에서 2% 중량/부피 수용액의 점도 (cps)를 기준으로 등급이 매겨진다. ER 제제에 사용되는 전형적인 HPMC 등급은 20 °C에서 점도가 50 내지 100,000 cps의 범위이며, Methocel E50 Premium LV, K100 Premium LV CR, K4M Premium CR, K15M Premium CR, K100M Premium CR, E4M Premium CR 및 E10M Premium CR을 포함하다.
- [0131] 일 실시양태에서, HPMC는 20 °C에서 50 내지 100,000 cps의 점도를 제공하는 등급을 갖는 HPMC이다. 일 실시양태에서, HPMC는 고점도 등급의 HPMC 또는 초고점도 등급의 HPMC이다. 일 실시양태에서, HPMC는 지속 방출을 허용하는 (또는 제공하는) HPMC이다.
- [0132] 일 실시양태에서, HPMC는 Methocel E50 Premium LV, K100 Premium LV CR, K4M Premium CR, K15M Premium CR, K100M Premium CR, E4M Premium CR, E10M Premium CR, K200M, E5 및 E50으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0133] 내부 매트릭스의 HPMC와 같은 방출 조절 부형제는 일 실시양태에서, 20 내지 50% w/w, 예컨대 20 내지 25% w/w, 예를 들어 25 내지 30% w/w, 예컨대 30 내지 35% w/w, 예를 들어 35 내지 40% w/w, 예컨대 40 내지 45% w/w, 예를 들어 45 내지 50% w/w의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, HPMC와 같은 방출 조절 부형제는 30% w/w, 예를 들어 35% w/w, 예컨대 약 40% w/w의 양으로 존재한다.
- [0134] 일 실시양태에서, 매트릭스는 2 종 이상의 방출 조절 부형제, 예컨대 3 종 이상의 방출 조절 부형제를 포함한다.

- [0135] 일 실시양태에서, 내부 매트릭스는 1, 2, 3, 4 또는 5 타입의 HPMC와 같은 하나 이상의 상이한 유형 (점도 등급)의 HPMC를 포함한다. 일 실시양태에서, 내부 매트릭스는 HPMC 폴리머의 조합을 포함한다.
- [0136] 일 실시양태에서, 내부 매트릭스는 HPMC와 이온성, 비이온성 및/또는 수불용성 폴리머의 조합을 포함한다.
- [0137] 일 실시양태에서, 내부 매트릭스는 HPMC와 나트륨 카복시메틸셀룰로스 (나 CMC), 나트륨 알기네이트, 아크릴산 폴리머 또는 카보머 (카보폴 934, 940, 974 PN F), 장용성 폴리머, 예컨대 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 (PVAP), 메타크릴산 코폴리머 (Eudragit L100 L 30D 55, S 및 FS 30D), 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (AQOAT HPMCAS) 및 크산탄검으로 구성된 군 중에서 선택된 하나 이상의 이온성 폴리머의 조합을 포함한다.
- [0138] 일 실시양태에서, 내부 매트릭스는 HPMC와 HPC (하이드록시프로필 셀룰로스) 및 다양한 분자량 등급 (100,000 내지 7,000,000 da)의 PEO (폴리옥스, Dow Chemical Company)로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 비이온성 폴리머의 조합을 포함한다.
- [0139] 일 실시양태에서, 내부 매트릭스는 HPMC와 에틸셀룰로스 (예를 들어, ETHOCEL 또는 Surrelease), 셀룰로스 아세테이트, 메틸아크릴산 코폴리머 (예를 들어 Eudragit NE 30D), 암모니오-메타크릴레이트 코폴리머 (예: Eudragit RL 100 또는 PO RS100) 및 폴리비닐 아세테이트로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 수불용성 폴리머의 조합을 포함한다.
- [0140] 하나의 특정 실시양태에서, HPMC는 MCC/HPMC 매트릭스를 이루기 위해 미정질 셀룰로스 (MCC)와 혼합된다. MCC와 같은 제2 부형제는 일 실시양태에서, 10 내지 50% w/w, 예컨대 10 내지 15% w/w, 예를 들어 15 내지 20% w/w, 예컨대 20 내지 25% w/w, 예를 들어 25 내지 30% w/w, 예컨대 30 내지 35% w/w, 예를 들어 35 내지 40% w/w, 예컨대 40 내지 45% w/w, 예를 들어 45 내지 50% w/w MCC의 양으로 존재한다. MCC는 특정 실시양태에서 Avicel PH 101 또는 Avicel PH 102이다.
- [0141] 미정질 셀룰로스는 상이한 성질 및 용도를 갖는 상이한 입자 크기 및 수분 등급으로 상업적으로 입수 가능하다. Avicel PH 101은 50 미크론의 공칭 평균 입자 크기를 가지는데 반해, Avicel PH 102는 100 미크론의 공칭 평균 입자 크기를 갖는다. 둘 다 수분 함량이 5% 이하이다.
- [0142] 일 실시양태에서, 내부 매트릭스는 전분을 포함하며, 5 내지 30% w/w, 예컨대 5 내지 10% w/w, 예를 들어 10 내지 15% w/w, 예컨대 15 내지 20% w/w, 예를 들어 20 내지 25% w/w, 예컨대 25 내지 30% w/w 전분의 양으로 포함한다. 특정 실시양태에서, 전분은 약 5% w/w, 예를 들어 10% w/w, 예컨대 약 15% w/w, 예를 들어 20% w/w의 양으로 존재한다. 전분은 특정 실시양태에서 StarCap 1500이다.
- [0143] 일 실시양태에서, 내부 매트릭스는 에틸셀룰로스 (EC)를 포함하며, 예컨대 5 내지 30% w/w, 예컨대 5 내지 10% w/w, 예를 들어 10 내지 15% w/w, 예컨대 15 내지 20% w/w, 예를 들어 20 내지 25% w/w, 예컨대 25 내지 30% w/w EC의 양으로 EC를 포함한다. 특정 실시양태에서, EC는 약 5% w/w, 예를 들어 10% w/w, 예컨대 약 15% w/w, 예를 들어 20% w/w의 양으로 존재한다. EC는 특정 실시양태에서 Ethocel Standard 7 Premium이다.
- [0144] 일 실시양태에서, 내부 매트릭스는 실리카, 예컨대 콜로이드성 실리카를 추가로 포함하며, 일 실시양태에서, 실리카는 0.05 내지 1% w/w, 예컨대 0.05 내지 0.1, 예를 들어 0.1 내지 0.2, 예컨대 0.2 내지 0.3, 예를 들어 0.3 내지 0.4, 예컨대 0.4 내지 0.5, 예를 들어 0.5 내지 0.6, 예컨대 0.6 내지 0.7, 예를 들어 0.7 내지 0.8, 예컨대 0.8 내지 0.9, 예를 들어 0.9 내지 1.0% w/w의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 실리카는 약 0.2% w/w의 양으로 존재한다.
- [0145] 일 실시양태에서, 내부 매트릭스는 마그네슘 스테아레이트를 추가로 포함하고, 여기서 마그네슘 스테아레이트는 0.1 내지 5% w/w, 예컨대 0.1 내지 0.5, 예를 들어 0.5 내지 1.0, 예컨대 1 내지 2, 예를 들어 2 내지 3, 예컨대 3 내지 4, 예를 들어 4 내지 5, 예컨대 5 내지 6, 예를 들어 6 내지 7, 예컨대 7 내지 8, 예를 들어 8 내지 9, 예컨대 9 내지 10% w/w의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 마그네슘 스테아레이트는 약 1% w/w의 양으로 존재한다. 마그네슘 스테아레이트는 특정 실시양태에서 Ligamed MF-2-V이다.
- [0146] 일 실시양태에서, 내부 매트릭스는 추가로 스테아르산을 포함하며, 여기서 스테아르산은 일 실시양태에서 0.1 내지 10% w/w, 예컨대 0.1 내지 0.5, 예를 들어 0.5 내지 1.0, 예컨대 1 내지 2, 예를 들어 2 내지 3, 예컨대 3 내지 4, 예를 들어 4 내지 5, 예컨대 5 내지 6, 예를 들어 6 내지 7, 예컨대 7 내지 8, 예를 들어 8 내지 9, 예컨대 9 내지 10% w/w의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 스테아르산은 약 2% w/w의 양으로 존재한다.
- [0147] 일 실시양태에서, 내부 매트릭스는 10 내지 50kp (킬로pond(kilopond)), 예컨대 10 내지 15kp, 예를 들어 15 내지 20kp, 예컨대 20 내지 25kp, 예를 들어 25 내지 30kp, 예컨대 30 내지 35kp, 예를 들어 35 내지 40kp, 예컨

내지 40 내지 50kPa의 경도를 갖는 정제를 형성하도록 압축된다.

[0148] 일 실시양태에서, 내부 매트릭스는 15 내지 80N (뉴톤(Newton)), 예컨대 15 내지 20N, 예를 들어 20 내지 25N, 예컨대 25 내지 30N, 예를 들어 30 내지 35N, 예컨대 35 내지 40N, 예를 들어 40 내지 45N, 예컨대 45 내지 50N, 예를 들어 50 내지 55, 예컨대 55 내지 60N, 예를 들어 60 내지 70N, 예컨대 70 내지 80N의 경도를 갖는 정제를 형성하도록 압축된다.

#### 코팅 정제

[0149] 일 실시양태에서, 본 발명에 따른 약학 제제는 API를 포함하는 내부 매트릭스와 같은 매트릭스 구성성분 및 외부 코팅을 포함한다. 일 실시양태에서 외부 코팅은 약학적 활성 성분을 포함하지 않는다.

[0150] 일 실시양태에서, 약학 제제는 코팅 정제, 코팅된 미니-정제 또는 코팅된 마이크로-정제이다.

[0151] 외부 코팅은 바람직하게는 내부 매트릭스에 포함된 API의 지속 방출을 돋는다. 일 실시양태에서, 외부 코팅은 방출 지연제이다.

[0152] '외부 코팅'에 대한 언급이 있을 때 이것은 외부 코팅의 하나 이상의 개별층에 적용될 수 있다. 일 실시양태에서, 외부 코팅은 하나 이상의 개별 코팅층을 포함한다.

[0153] 일 실시양태에서, 외부 코팅은 하나 이상의 부형제를 포함한다. 일 실시양태에서, 외부 코팅은 수성계 에틸셀룰로스 (EC) 분산물, 예컨대 Surrelease<sup>TM</sup>을 포함한다. 일 실시양태에서, 외부 코팅은 용매계 EC를 포함한다. 일 실시양태에서, 외부 코팅은 수성계의 폴리메타크릴레이트계 분산물, 예컨대 Eudragit NE30D<sup>TM</sup>을 포함한다. 일 실시양태에서, 외부 코팅은 필름 형성 부형제를 포함한다.

[0154] 일 실시양태에서, 제제는 소정 중량 (w/w)의 증가가 달성을 때까지 코팅된다. 일 실시양태에서, 제제는 5% w/w 중량 증가, 예컨대 10% w/w 중량 증가, 예를 들어 15% w/w 중량 증가, 예컨대 20% w/w 중량 증가, 예를 들어 25% w/w 중량 증가, 예컨대 30% w/w 중량 증가, 예를 들어 35% w/w 중량 증가, 예컨대 40% w/w 중량 증가가 되도록 코팅된다. 일 실시양태에서, 제제는 5 내지 40% w/w, 예컨대 10 내지 15% w/w, 예를 들어 15 내지 20% w/w, 예컨대 20 내지 25% w/w, 예를 들어 25 내지 30% w/w, 예컨대 30 내지 35% w/w, 예를 들어 35 내지 40% w/w 중량 증가가 되도록 코팅된다.

[0155] 일 실시양태에서,

[0156] a. N-[2-하이드록시-3-(1-페페리디닐)-프로포시]-페리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드, 그의 입체이성체 및 그의 산부가염으로부터 선택된 약학적 활성 성분 (API)과, 적어도 하나의 방출 조절 부형제 및 임의로 하나 이상의 부가적인 부형제를 포함하는 내부 매트릭스, 및

[0157] b. 임의로 외부 코팅,

[0158] 을 포함하고, 상기 약학적 활성 성분의 지속 방출을 제공하는 약학 제제가 제공된다.

[0159] 일 실시양태에서, 내부 매트릭스는 5 내지 40% w/w, 예컨대 5 내지 10, 예를 들어 10 내지 15, 예컨대 15 내지 20, 예를 들어 20 내지 25, 예컨대 25 내지 30, 예를 들어 30 내지 35, 예컨대 35 내지 40% w/w의 N-[2-하이드록시-3-(1-페페리디닐)-프로포시]-페리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드, 그의 입체이성체 및 그의 산부가염을 포함한다.

[0160] 일 실시양태에서, 외부 코팅은 외부 시일 코팅(seal coating)을 추가로 포함한다. 외부 시일 코트는 최외층으로 적용된다.

#### 경구 투여 제형 - 코팅 구체

[0161] 본 발명에 따른 약학 제제는 일 실시양태에서 매트릭스 구성성분, 예컨대 내부 매트릭스 또는 구체 기질과 하나 이상의 개별층을 포함하는 외부 코팅을 포함한다.

[0162] 일 실시양태에서, 본 발명의 제제는 코팅된 구체이며, 상기 코팅된 구체는 구체 기질 및 하나 이상의 개별층을 포함하는 외부 코팅을 포함한다.

[0163] 일 실시양태에서 코팅된 구체의 외부 코팅은 하나 이상의 개별층, 예컨대 2 이상의 층, 예컨대 3 이상의 층, 예컨대 4 이상의 층, 예컨대 5 이상의 층을 포함한다. 일 실시양태에서, 외부 코팅은 1 내지 2, 예컨대 2 내지 3,

예를 들어 3 내지 4, 예컨대 4 내지 5, 예를 들어 5 내지 6 층을 포함한다.

[0166] 일 실시양태에서, 내부 매트릭스 또는 구체 기질은 약학적 활성 성분을 함유하지 않는다. 일 실시양태에서, 외부 코팅은 약학적 활성 성분을 포함한다. 일 실시양태에서, 2 이상의 층을 포함하는 외부 코팅의 최내층은 약학적 활성 성분을 포함한다.

[0167] 일 실시양태에서, API는 약물층을 제공하기 위해 상기 내부 매트릭스 또는 구체 기질의 표면 상에 침착되거나 코팅되고, 상기 API로 코팅된 구체는 하나 이상의 추가 층으로 추가 코팅된다.

[0168] 일 실시양태에서, 본 발명의 제제는 (내부에서부터 외부로) (1) 구체 기질 (또는 다입자 코어), 2) 약학적 활성 성분을 포함하는 약물층, 3) 임의로 시일 코트, 4) 방출 조절 코트 및 5) 임의로 필름 코트를 포함한다. 이것은 도 13에 도시되어 있다.

[0169] 일 실시양태에서, 코팅된 구체는 1) 구체 기질, 2) 1 내지 10% w/w 중량 증가가 되도록 하는 약물층, 3) 임의로 0.1 내지 5% w/w 중량 증가가 되도록 하는 시일 코트, 4) 5 내지 20% w/w 중량 증가가 되도록 하는 방출 조절 코트, 및 5) 임의로 1 내지 10% w/w 중량 증가가 되도록 하는 필름 코트를 포함한다.

[0170] 일 실시양태에서, 약물층은 1 내지 10% w/w 중량 증가, 예컨대 1 내지 2, 예를 들어 2 내지 3, 예컨대 3 내지 4, 예를 들어 4 내지 5, 예컨대 5 내지 6, 예를 들어 6 내지 7, 예컨대 7 내지 8, 예를 들어 8 내지 9, 예컨대 9 내지 10% w/w 중량 증가가 되도록 적용된다. 일 실시양태에서, 약물층은 약 1% w/w 중량 증가, 예컨대 2, 예를 들어 3, 예컨대 4, 예를 들어 5, 예컨대 6, 예를 들어 7, 예컨대 8, 예를 들어 9, 예컨대 약 10% w/w 중량 증가가 되도록 적용된다.

[0171] 일 실시양태에서, 시일 코트는 0.1 내지 5% w/w 중량 증가, 예컨대 0.1 내지 0.5, 예를 들어 0.5 내지 1, 예컨대 1 내지 2, 예를 들어 2 내지 3, 예컨대 3 내지 4, 예를 들어 4 내지 5% w/w 중량 증가가 되도록 적용된다. 일 실시양태에서, 시일 코트는 약 0.1% w/w 중량 증가, 예컨대 0.5, 예를 들어 1, 예컨대 2, 예를 들어 3, 예컨대 4, 예를 들어 5% w/w 중량 증가가 되도록 적용된다.

[0172] 일 실시양태에서, 방출 조절 코트는 5 내지 20% w/w 중량 증가, 예컨대 5 내지 6, 예를 들어 6 내지 7, 예컨대 7 내지 8, 예를 들어 8 내지 9, 예컨대 9 내지 10, 예를 들어 10 내지 11, 예컨대 11 내지 12, 예를 들어 12 내지 13, 예컨대 13 내지 14, 예를 들어 14 내지 15, 예컨대 15 내지 16, 예를 들어 16 내지 17, 예컨대 17 내지 18, 예를 들어 18 내지 19, 예컨대 19 내지 20% w/w 중량 증가가 되도록 적용된다. 일 실시양태에서, 방출 조절 코트는 약 5% w/w 중량 증가, 예컨대 6, 예를 들어 7, 예컨대 8, 예를 들어 9, 예컨대 10, 예를 들어 11, 예컨대 12, 예를 들어 13, 예컨대 약 14, 예를 들어 15, 예컨대 16, 예를 들어 17, 예컨대 18, 예를 들어 19, 예컨대 약 20% w/w 중량 증가가 되도록 적용된다.

[0173] 일 실시양태에서, 필름 코트는 1 내지 10% w/w 중량 증가, 예컨대 1 내지 2, 예를 들어 2 내지 3, 예컨대 3 내지 4, 예를 들어 4 내지 5, 예컨대 5 내지 6, 예를 들어 6 내지 7, 예컨대 7 내지 8, 예를 들어 8 내지 9, 예컨대 9 내지 10% w/w 중량 증가가 되도록 적용된다. 일 실시양태에서, 필름 코트는 약 1% w/w 중량 증가, 예컨대 2, 예를 들어 3, 예컨대 4, 예를 들어 5, 예컨대 6, 예를 들어 7, 예컨대 8, 예를 들어 9, 예컨대 약 10% w/w 중량 증가가 되도록 적용된다.

[0174] 일 실시양태에서, 코팅된 구체는 1) 구체 기질, 2) 4% 중량 증가가 되도록 하는 약물층, 3) 1% 중량 증가가 되도록 하는 시일 코트, 4) 5 내지 20% w/w 중량 증가가 되도록 하는 방출 조절 코트 및 5) 3 내지 5% w/w 중량 증가가 되도록 하는 필름 코트를 포함한다.

[0175] 일 실시양태에서, 구체 기질은 당, 예컨대 가용성 당 구체, 예를 들면 Suglets TM을 포함하거나 이로 구성된다.

[0176] 일 실시양태에서, 구체 기질은 MCC 구체, 예컨대 불용성 미정질 셀룰로스 구체, 예를 들면 Vivapur TM을 포함하거나 이로 구성된다.

[0177] 일 실시양태에서, 당 구체의 크기는 1000/1180  $\mu\text{m}$ 이다.

[0178] 일 실시양태에서, MCC 구체의 크기는 710 내지 1000  $\mu\text{m}$ 이다.

[0179] 일 실시양태에서, 약물층은 API 및 HPMC와 같은 부형제를 포함한다. HPMC는 본원 전반에 걸쳐 설명된 것과 같은 적절한 임의 등급의 HPMC일 수 있다. 일 실시양태에서, 약물층 중의 HPMC는 Methocel E6이다.

[0180] 일 실시양태에서, 시일 코트 및/또는 필름 코트는 PVA-기반 필름 코트, 예컨대 Opadry 200 화이트이다.

- [0181] 일 실시양태에서, 방출 조절 코트는 수성 또는 비수성계 에틸셀룰로스 (EC), 예컨대 Surrelease E-7-19040<sup>TM</sup>을 포함하거나 이로 구성된다. 또 다른 실시양태에서, 방출 조절 코트는 수성계의 폴리아크릴레이트계 분산제, 예컨대 Eudragit E30D<sup>TM</sup>을 포함하거나 이로 구성된다.
- [0182] 일 실시양태에서, 방출 조절 코트는 5 내지 30% w/w 중량 증가, 예컨대 5 내지 10, 예를 들어 10 내지 15, 예컨대 15 내지 20, 예를 들어 20 내지 25, 예컨대 25 내지 30% w/w 중량 증가가 되도록 적용된다. 일 실시양태에서, 방출 조절 코트는 약 5% w/w 중량 증가, 예컨대 약 10% w/w 중량 증가, 예를 들어 약 15% w/w 중량 증가, 예컨대 약 20% w/w 중량 증가, 예를 들어 약 25% w/w 중량 증가, 예컨대 약 30% w/w 중량 증가가 되도록 적용된다.
- [0183] 지속 방출 과립 (핫멜트 압출 과립)
- [0184] 일 실시양태에서,
- [0185] - N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드, 그의 입체이성체 및 그의 산부가염으로부터 선택된 약학적 활성 성분 (API) 및
- [0186] - 방출 조절 부형제,
- [0187] 를 포함하고, 상기 약학적 활성 성분의 지속 방출을 제공하고, 지속 방출 과립 형태인 약학 제제가 제공된다.
- [0188] 일 실시양태에서, 본 발명의 약학 제제는 N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드, 그의 입체이성체 및 산 그의 부가 염, 및 방출 조절 부형제를 포함하는 지속 방출 과립이다.
- [0189] 일 실시양태에서, 상기 지속-방출 과립은 핫멜트 압출 (HME)에 의해 제조된다.
- [0190] 일 실시양태에서,
- [0191] - N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드, 그의 입체이성체 및 그의 산부가염으로부터 선택된 약학적 활성 성분 (API) 및
- [0192] - 방출 조절 부형제,
- [0193] 를 포함하는 지속 방출 과립을 포함하는, 핫멜트 압출에 의해 수득가능한 약학 제제가 제공된다.
- [0194] 일 실시양태에서, 방출 조절 부형제는 HME 부형제 (또는 HME 폴리머)이다.
- [0195] 일 실시양태에서, 지속-방출 과립은
- [0196] a. N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드, 그의 입체이성체 및 그의 산부가염으로부터 선택된 API와 HME 부형제를 혼합하는 단계;
- [0197] b. 상기 API 및 HME 부형제를 가열 및 압출하여 상기 API 및 HME 부형제를 포함하는 압출물을 제공하는 단계;
- [0198] c. 상기 압출물을 밀링 (milling)에 의한 것과 같은 크기 감소 및 임의로 체질 (sieving)에 의한 것과 같은 크기 분별에 적용시키는 단계;
- [0199] 를 포함하는 핫멜트 압출에 의해 제조되거나, 수득할 수 있다.
- [0200] 일 실시양태에서, N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드, 그의 입체이성체 및 그의 산부가염의 지속 방출 과립을 포함하는 약학 제제를 제조하는 방법이 제공되며, 이 방법은
- [0201] i) N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드, 그의 입체이성체 및 그의 산부가염으로부터 선택된 API, 및 65 °C 내지 75 °C의 용점, 예컨대 약 70 °C의 용점을 가지는 HME 부형제를 제공하는 단계,
- [0202] ii) 상기 API 및 HME 부형제를 혼합하는 단계,
- [0203] iii) API 및 HME 부형제를 65 내지 75 °C, 예컨대 65 내지 70 °C의 용융 온도로 처리하는 단계,
- [0204] iv) 상기 API 및 HME 부형제를 0 내지 10 bar, 예컨대 0 내지 8 bar의 용융 압력에서 압출하여 API 및 HME 부

형제를 포함하는 압출물을 수득하는 단계,

[0205] v) 바람직하게는 API 및 HME 부형제를 포함하는 상기 압출물을 밀링에 의한 바와 같이 크기를 감소시키는 단계, 및

[0206] vi) 임의로, 상기 크기가 감소된 압출물을 체질하여 크기를 분별하는 단계,

[0207] 를 포함한다.

[0208] 핫멜트 압출 (HME) 기술은 제약 산업에서 더욱 더 중요해지고 있다. 특히 관심의 대상은 HME를 사용하여 약학적 활성 성분을 분자 수준에서 매트릭스에 분산시켜 고용체(solid solution) 형성하는 것이다. 이 기술 자체는 재료가 높은 온도 및 압력하에서 용융되거나 연화되고 스크류에 의해 오리피스를 통과하는 공정으로 설명될 수 있다. 적절한 열가소성 거동은 핫멜트 압출에 사용되는 모든 폴리머의 전제 조건이다. 의약품 용도로 승인된 이러한 폴리머의 수는 현재 제한되어 있다.

[0209] HME용 폴리머는 HME 공정이 가능하도록 적절한 열가소 특성을 나타내어야 하며, 압출 온도에서 열적으로 안정하여야 한다. 압출 공정에 사용되는 폴리머 성분은 약물 방출 조절 부형제로서 작용할 수 있다. 압출 약물 전달 시스템에서, 폴리머는 매트릭스로서 작용한다. 높은 가용화 능력을 갖는 폴리머가 다량의 약물을 용해시킬 수 있기 때문에 특히 적합하다.

[0210] 일 실시양태에서, 본 발명의 HME 부형제는 핫멜트 지질 부형제, 지질 부형제, 지속 방출용 지질 매트릭스 및 장기 방출 약학 제제용 핫멜트 코팅제로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0211] 일 실시양태에서, HME 부형제는 글리세롤 베헤네이트 또는 글리세롤 디베헤네이트이다. 일 실시양태에서, HME 부형제는 글리세롤과 베헨산의 상이한 에스테르의 블렌드이다. 일 실시양태에서, HME 부형제는 Compritol®888 ATO이다. Compritol®888과 글리세롤 베헤네이트는 융점이 약 70 °C이다.

[0212] 통상적인 압출 온도는 보통 100 내지 200 °C이다. 그러나, 본 발명의 API인 아리모클로몰은 이러한 온도에서 안정하지 않다. 따라서, 본 발명의 HME 부형제는 바람직하게는 아리모클로몰의 안정성을 유지하면서 HME를 허용하는 융점을 갖는다.

[0213] 일 실시양태에서, 본 발명의 HME 부형제는 약 70 °C의 융점을 갖는다. 일 실시양태에서, 본 발명의 HME 부형제는 약 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74 또는 75 °C의 융점을 갖는다. 일 실시양태에서, 본 발명의 HME 부형제는 50 내지 55 °C의 융점, 예컨대 55 내지 60 °C, 60 내지 65 °C, 예컨대 65 내지 70 °C, 예컨대 70 내지 75 °C의 융점을 갖는다. 일 실시양태에서, 본 발명의 HME 부형제는 80 °C 미만, 예컨대 75 °C 미만, 예컨대 70 °C 이하의 융점을 갖는다.

[0214] 일 실시양태에서, 핫멜트 압출 공정의 압출 온도 또는 용융 온도는 약 50 내지 55 °C, 예컨대 55 내지 60 °C, 예컨대 60 내지 65 °C, 예컨대 65 내지 70 °C, 예컨대 70 내지 75 °C이다. 일 실시양태에서, 압출 온도는 60 내지 61 °C, 예컨대 61 내지 62 °C, 예컨대 62 내지 63 °C, 예컨대 63 내지 64 °C, 예컨대 64 내지 65 °C, 예컨대 65 내지 66 °C, 예컨대 66 내지 67 °C, 예컨대 67 내지 68 °C, 예컨대 68 내지 69 °C, 예컨대 69 내지 70 °C, 예컨대 70 내지 71 °C이다. 일 실시양태에서, 압출 온도는 67 내지 69 °C이다. 일 실시양태에서, 압출 온도는 80 °C 미만, 예컨대 75 °C 미만, 예컨대 70 °C 이하이다.

[0215] 핫멜트 압출 공정은 압력을 사용한다. 일 실시양태에서, 압출 압력 또는 용융 압력은 0 내지 10 bar이다. 일 실시양태에서, 압출 압력은 0 내지 1 bar, 예컨대 1 내지 2 bar, 예컨대 2 내지 3 bar, 예컨대 3 내지 4 bar, 예컨대 4 내지 5 bar, 예컨대 5 내지 6 bar, 예컨대 6 내지 7 bar, 예컨대 7 내지 8 bar, 예컨대 8 내지 9 bar, 예컨대 9 내지 10 bar이다.

[0216] 일 실시양태에서, 장비 토크는 5 내지 20 %, 예컨대 5 내지 6 %, 6 내지 7 %, 7 내지 8 %, 8 내지 9 %, 9 내지 10 %, 10 내지 11 %, 11 내지 12 %, 12 내지 13 %, 13 내지 14 %, 14 내지 15 %, 15 내지 16 %, 16 내지 17 %, 17 내지 18 %, 18 내지 19 %, 예컨대 19 내지 20 %이다.

[0217] 핫멜트 압출을 통해 제조된 스트랜드(strand) 또는 압출물을 밀링될 수 있다. 일 실시양태에서, API 및 HME 부형제를 포함하는 핫멜트 압출물을 밀링에 의한 것과 같은 크기 감소의 추가 단계를 거친다. 일 실시양태에서, 핫멜트 압출물을 크기 감소 전에 예컨대 실온으로 냉각되어진다.

[0218] 일 실시양태에서, API 및 HME 부형제를 포함하는 크기가 감소되거나 분쇄된 핫멜트 압출물을 체질 (sieving)에 의한 것과 같은 크기 분별의 추가 단계를 거친다. 이 방법으로 상이한 입자 크기의 분말을 분리할 수 있다.

- [0219] 밀링에 의한 것과 같은 크기 감소 단계 및 임의로 체질에 의한 크기 분별 단계는 지속 방출 과립 (또는 마이크로-과립)으로 이어진다.
- [0220] 체 분획물을 개별적으로 수집하여 특정 입자 크기를 가지는 체 분획을 수득할 수 있다. 본원에서 사용된 '입자 크기'는 '평균 입자 크기'와 동일한 의미일 수 있다.
- [0221] 일 실시양태에서, 지속 방출 과립의 입자 크기는 500 내지 710  $\mu\text{M}$ , 710 내지 1000  $\mu\text{M}$  또는 1000  $\mu\text{M}$  초과이다.
- [0222] 일 실시양태에서, 지속 방출 과립의 입자 크기는 500 내지 750  $\mu\text{M}$ , 예컨대 750 내지 1000  $\mu\text{M}$ , 예컨대 1000  $\mu\text{M}$  초과, 예컨대 1000 내지 1250  $\mu\text{M}$ , 예컨대 1250 내지 1500  $\mu\text{M}$ , 예컨대 1500 내지 1750  $\mu\text{M}$ , 예컨대 1750 내지 2000  $\mu\text{M}$ , 예컨대 2000 내지 2500  $\mu\text{M}$ , 예컨대 2500 내지 3000  $\mu\text{M}$ 이다.
- [0223] 일 실시양태에서, 지속 방출 과립은 API 및 HME 부형제로 구성된다. 일 실시양태에서, 지속 방출 과립은 33 wt%의 API 및 67 wt%의 HME 부형제로 구성된다. 일 실시양태에서, 지속 방출 과립은 50 wt%의 API 및 50 wt%의 HME 부형제로 구성된다. 일 실시양태에서, 지속 방출 과립은 67 wt%의 API 및 33 wt%의 HME 부형제로 구성된다.
- [0224] 지속 방출 과립은 높은 약물 함량을 유지한다. 일 실시양태에서, 지속 방출 과립은 약 33, 50 또는 66 wt%의 API, 예컨대 아리모클로몰을 포함한다. 일 실시양태에서, 지속 방출 과립은 15 내지 75 wt% API, 예컨대 15 내지 20, 20 내지 25, 25 내지 30, 30 내지 35, 35 내지 40, 40 내지 45, 45 내지 50, 50 내지 55, 55 내지 60, 60 내지 65 또는 65 내지 70, 70 내지 75 wt%의 API, 예컨대 아리모클로몰을 포함한다. 특정 실시양태에서, 지속 방출 과립은 25 내지 75 wt% API, 예컨대 30 내지 65 wt% API, 예컨대 25 내지 50 wt% API, 예컨대 30 내지 50 wt%의 API를 포함한다.
- [0225] 일 실시양태에서, 지속 방출 과립은 20 내지 60 wt%의 API, 예컨대 25 내지 50 wt%의 API를 포함하고, 710  $\mu\text{M}$  초과, 예컨대 1000  $\mu\text{M}$  초과의 입자 크기를 갖는다.
- [0226] 일 실시양태에서, 지속 방출 과립은 약 33 wt%의 API, 예컨대 25 내지 40 wt%의 API를 포함하고, 1000  $\mu\text{M}$  초과의 입자 크기를 갖는다. 일 실시양태에서, 지속 방출 과립은 약 33 wt%의 API, 예컨대 25 내지 40 wt%의 API를 포함하고, 710 내지 1000  $\mu\text{M}$ 의 입자 크기를 갖는다. 일 실시양태에서, 지속 방출 과립은 약 33 wt%의 API, 예컨대 25 내지 40 wt%의 API를 포함하며, 500 내지 710  $\mu\text{M}$ 의 입자 크기를 갖는다.
- [0227] 일 실시양태에서, 지속 방출 과립은 약 50 wt%의 API, 예컨대 40 내지 55 또는 40 내지 60 wt%의 API를 포함하고, 1000  $\mu\text{M}$  초과의 입자 크기를 갖는다. 일 실시양태에서, 지속 방출 과립은 약 50 wt%의 API, 예컨대 40 내지 55 또는 40 내지 60 wt%의 API를 포함하며, 710 내지 1000  $\mu\text{M}$ 의 입자 크기를 갖는다. 일 실시양태에서, 지속 방출 과립은 약 50 wt%의 API, 예컨대 40 내지 55 또는 40 내지 60 wt%의 API를 포함하며, 500 내지 710  $\mu\text{M}$ 의 입자 크기를 갖는다.
- [0228] 일 실시양태에서, 지속 방출 과립은 약 66 wt%의 API, 예컨대 55 내지 70 wt%의 API를 포함하며, 1000  $\mu\text{M}$  초과의 입자 크기를 갖는다.
- [0229] 일 실시양태에서, 본 발명의 지속 방출 과립은 본 발명에 따른 지속 방출 과립을 포함하는 캡슐과 같이, 다중 단위 경구 투여 제형을 제공하기 위해 캡슐 내에 함유된다. 일 실시양태에서, 캡슐은 젤라틴을 포함하거나 이로 이루어진다. 일 실시양태에서, 캡슐은 경질 캡슐 젤라틴과 같은 경질 쉘 캡슐이다. 추가의 실시양태에서, 캡슐은 외부 코팅을 추가로 포함한다.
- [0230] 일 실시양태에서, 본 발명의 지속 방출 과립은 파우치 또는 샤프 내에 함유된다.
- [0231] 지속 방출 과립은 구강 섭취를 위한 식품이나 영양관의 액체에서 쉽게 혼합이 가능하다.
- [0232] 일 실시양태에서, 본 발명의 지속 방출 과립은 압축되어 정제, 미니-정제 또는 마이크로-정제를 형성한다.
- [0233] 약학적 활성 성분
- [0234] 본 발명의 제제에 포함되는 약학적 활성 성분 (API)은 N-[2-하이드록시-3-(1-페페리디닐)-프로폭시]-페리딘-1-옥사이드-3-카복스아미도일 클로라이드 (아리모클로몰), 그의 입체이성체 및 그의 산부가염으로부터 선택된다. 아리모클로몰은 예를 들어 WO 00/50403호에 더 자세히 기재되어 있다.
- [0235] 본 발명의 일 측면은 N-[2-하이드록시-3-(1-페페리디닐)-프로폭시]-페리딘-1-옥사이드-3-카복스아미도일 클로라이드 (아리모클로몰), 그의 광학 활성 (+) 또는 (-) 거울상이성체, 임의 비율의 거울상이성체의 혼합물 및 라세

미 화합물, 또한 상기 화합물 중 임의의 화합물과 미네랄 또는 유기산으로부터 형성된 산부가염을 포함하는 제제를 제공하는 것이고, 이는 본 발명의 대상을 구성한다. N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드의 모든 가능한 기하이성체 형태가 본 발명의 범위에 속한다. 용어 "N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드의 입체이성체"는 화합물의 모든 가능한 광학 및 기하이성체를 지칭한다.

[0236] 필요에 따라서, N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드 또는 그의 광학 활성 거울상이성체 중 하나를 공지 방법에 의해 미네랄 또는 유기산을 사용해 산부가염으로 전환시킬 수 있다.

[0237] 일 실시양태에서, 약학적 활성 성분은 N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드의 라세미체이다.

[0238] 일 실시양태에서, 약학적 활성 성분은 N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드의 광학 활성 입체이성체이다.

[0239] 일 실시양태에서, 약학적 활성 성분은 N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드의 거울상이성체이다.

[0240] 일 실시양태에서, 약학적 활성 성분은 (+)-R-N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드 및 (-)-(S)-N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0241] 일 실시양태에서, 약학적 활성 성분은 N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드의 산부가염이다.

[0242] 일 실시양태에서, 약학적 활성 성분은 N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드 시트레이트, 및 N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드 말레이트로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0243] 일 실시양태에서, 약학적 활성 성분은 (+)-R-N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드 시트레이트; (-)-S-N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드 시트레이트; (+)-R-N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드 말레이트; 및 (-)-S-N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드 말레이트로 구성된 군으로부터 선택된다.

#### 투여 및 투여량

[0245] 본 발명에 따라, 약학적 활성 성분 (API)은 약학적 유효량으로 치료가 필요한 개체에게 투여된다. 본 발명에 따른 API의 치료적 유효량은 주어진 질환 또는 병태 및 그 합병증의 임상 징후를 치유하거나, 예방하거나, 그의 위험을 감소시키거나, 완화하거나 또는 부분적으로 억제하기에 충분한 양이다. 특정 치료 목적에 효과적인 양은 질환의 중증성 및 종류뿐만 아니라 대상체의 체중 및 일반적인 상태에 따라 달라질 것이다.

[0246] 본 발명에 따른 약학 제제는 일 실시양태에서, 1 일 1 회 내지 3 회, 예를 들어 1 일 1 회, 예컨대 1 일 2 회, 예를 들어 1 일 3 회 투여된다. 바람직하게는, 약학 제제는 1 일 1 회 또는 1 일 2 회 투여된다.

[0247] 일 실시양태에서의 투여는 제한된 시간, 예컨대 1 일 또는 2 일 내지 7 일, 예를 들어 7 일 내지 14 일, 예컨대 14 일 내지 1 개월, 예를 들어 1 개월 내지 수 개월 (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 개월) 동안 일어나거나; 또는 투여는 일 실시양태에서 만성적이고, 치료는 개체가 투여로부터 혜택을 받는 한, 즉 질환이 존재하거나 질환의 재발 위험 증가가 있는 동안 진단의 개시로부터 만성적으로, 예컨대 개인 생애 내내 일어날 수 있다.

[0248] 본 발명에 따른 약학 제제의 투여는 일 실시양태에서, 치료의 다양한 시점에서 개체에게 투여된다. 치료는 하나의 연속 기간에 걸쳐 또는 그 기간 사이에 투여가 중지, 감소 또는 변경되는 간격으로 수행될 수 있다. 이러한 치료 기간 또는 비-치료 기간은 길이가 변할 수 있으며, 일 실시양태에서 1 일 내지 60 일, 예컨대 1 내지 3 일, 3 내지 6 일, 6 내지 8 일, 8 내지 14 일, 14 내지 21 일, 21 내지 30 일, 30 내지 42 일, 42 내지 49 일 또는 49 내지 60 일이다.

[0249] 일 실시양태에서 본 발명에 따른 약학 조성물은 투여량 당 0.1 내지 100 mg의 양으로 API를 포함하고; 예컨대

투여량 당 약 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 50 또는 100 mg의 API이다. 투여량은 투여 제형, 정제 또는 캡슐에 대한 것일 수 있다.

[0250] 추가의 실시양태에서, API는 제제 내에 투여량 당 0.1 내지 0.5 mg, 예컨대 투여량 당 0.5 내지 1 mg, 예를 들어 1 내지 2 mg, 예컨대 2 내지 3 mg, 예를 들어 3 내지 4 mg, 예컨대 4 내지 5 mg, 예를 들어 5 내지 7.5 mg, 예컨대 7.5 내지 10 mg, 예를 들어 10 내지 15 mg, 예컨대 15 내지 20 mg, 예를 들어 20 내지 30 mg, 예컨대 30 내지 40 mg, 예를 들어 40 내지 50 mg, 예컨대 50 내지 60 mg, 예를 들어 투여량 당 60 내지 70 mg, 예컨대 70 내지 80 mg, 예를 들어 80 내지 90 mg, 예컨대 90 내지 100 mg API의 양으로 존재한다.

[0251] 특정 실시양태에서, 투여량 당 API의 양은 약 10 mg, 예컨대 약 15 mg, 예컨대 약 20 mg이다.

[0252] 추가의 실시양태에서, API는 하나의 투여 제형 또는 제제 단위 - 예컨대 개별 정제 및 구체, 또는 일체의 정제 또는 구체, 또는 HME 파립 조성을 내에 투여량 당 5 내지 1000 mg, 예컨대 투여량 당 5 내지 10, 10 내지 25, 25 내지 50, 50 내지 75, 75 내지 100, 100 내지 150, 150 내지 200, 200 내지 250, 250 내지 300, 300 내지 400, 400 내지 500, 500 내지 600, 600 내지 700, 700 내지 800, 800 내지 900, 900 내지 1000 mg API의 총량으로 존재한다.

[0253] API에 대한 표적 투여량은 일 실시양태에서 0.1 내지 100 mg/체중 kg, 예컨대 0.1 내지 0.5 mg/체중 kg, 예를 들어 0.5 내지 1.0 mg/체중 kg, 예컨대 1 내지 2 mg/체중 kg, 예를 들어 2 내지 5 mg/체중 kg, 예컨대 5 내지 10 mg/체중 kg, 예를 들어 10 내지 15 mg/체중 kg, 예컨대 15 내지 20 mg/체중 kg, 예를 들어 20 내지 30 mg/체중 kg, 예컨대 30 내지 40 mg/체중 kg, 예를 들어 40 내지 50 mg/체중 kg, 예컨대 50 내지 75 mg/체중 kg, 예를 들어 75 내지 100 mg/체중 kg이다.

[0254] 특정 실시양태에서, 투여량 범위는 약 15 내지 50 mg이고, 표적 투여량은 약 1 mg/kg이다.

#### 목표 집단

[0255] 본 발명에 따른 약학 제제는 치료가 필요한 임의의 개체에게 투여될 수 있다. 치료가 필요한 개체는 본 발명에 따른 약학적 활성 성분으로 치료될 것이거나, 치료될 수 있거나, 또는 그로부터 혜택을 받을 수 있는 임의의 개체이다.

[0256] 또한 본 발명의 일 측면은 소아 환자; 증가된 혈청 크레아티닌을 나타내는 환자; 및 본 발명에 따른 약학적 활성 성분과 상이한 약학적 활성 성분으로 치료중인 환자로 이루어진 군 중에서 선택되는 개체에 투여하기 위한, N-[2-하이드록시-3-(1-페페리디닐)-프로포시]-페리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드, 그의 입체이성체 및 그의 산부가염로부터 선택되는 약학적 활성 성분을 포함하는 약학 제제를 제공하는 것이며, 상기 제제는 상기 약학적 활성 성분을 지속 방출한다.

[0257] 일 실시양태에서, 소아 환자는 출생부터 18 세까지의 영아, 소아 및 청소년을 포함한다. 일 실시양태에서, 소아 환자는 0 내지 1 세, 예컨대 1 내지 2 세, 예를 들어 2 내지 3 세, 예컨대 3 내지 4 세, 예를 들어 4 내지 5 세, 예컨대 5 내지 6 세, 예를 들어 6 내지 7 세, 예컨대 7 내지 8 세, 예를 들어 8 내지 9 세, 예컨대 9 내지 10 세, 예를 들어 9 내지 10 세, 예컨대 10 내지 11 세, 예를 들어 11 내지 12 세, 예컨대 12 내지 13 세, 예를 들어 13 내지 14 세, 예컨대 14 내지 15 세, 예를 들어 15 내지 16 세, 예컨대 16 내지 17 세, 예를 들어 17 내지 18 세이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 소아 환자는 5 내지 15 세이다.

[0258] 일 실시양태에서, 본 발명에 따라 증가된 혈청 크레아티닌을 나타내는 환자는 혈청 크레아티닌의 기저 수준이 증가된 환자, 예를 들어, 크레아티닌 수치 상승을 유발하는 병태로 고생하지 않는 동일한 환자의 혈청에 존재할 수 있는 수준과 비교하여 증가된 수준이다. 따라서 한 환자의 증가된 크레아티닌 수치는 다른 개체에서 '정상', '증가하지 않음' 또는 그 개체의 기저 수준으로 간주되는 크레아티닌의 혈청 농도에 상응할 수 있다.

[0259] 증가된 혈청 크레아티닌은 그의 수준이 질환 상태와 빈번히 상관되기 때문에 질환의 표지가 될 수 있다. 따라서, 주어진 추가 상태를 위해 본 발명의 약학 제제로 치료를 받기 전에 하나 이상의 의학적 병태를 갖는 환자가 본 발명으로부터 혜택을 받을 수 있다.

[0260] 일 실시양태에서, 증가된 혈청 크레아티닌을 나타내는 환자는 비-염증성 신장병증 (신장증) 및 염증성 신장병증 (신염)을 비롯한 신장 질환 (신장병증)을 갖는 환자; 및/또는 신부전, 신기능 부전 및 요독증 단계를 비롯한 신장 기능이 저하된 환자이다.

[0261] 일 실시양태에서, 신장 질환을 갖는 환자는 IgA 신장병증 (사구체에서 IgA 항체의 침착 포함), 국소 분절 사구

체 경화증, 약물 및 독소-유도 만성 요세관 간질성 신염 (예를 들어, 진통제, 화학요법제), 크산틴 산화효소 결핍증, 다낭성 신장 질환, 급성 신장 손상 (AKI), 만성 신장 질환 (CKD), 사구체신염, 신동맥 협착, 허혈성 신장 병증, 용혈성 요독 증후군, 혈관염, 폐쇄성 신장 질환 (신장 결석 및 전립선 질환), 납 또는 그 염에 장기간 노출; 각각 루푸스 신염, 당뇨병성 신장병증 및 고혈압성 신장병증으로 이어지는 전신성 홍반성 루푸스, 당뇨병 및 고혈압을 비롯한 만성 증상에 기인한 신장병증; 및 메소아메리카 신장병증 (MeN; 'creatininina'로도 알려짐)과 같은 원인불명의 만성 신장 질환 (CKDu)으로 구성된 군 중에서 선택된 증상을 가지는 환자이다.

- [0263] 일 실시양태에서, 증가된 혈청 크레아티닌을 가지는 환자는 제I형 당뇨병 및 제II형 당뇨병을 포함하는 당뇨병 환자이다.
- [0264] 일 실시양태에서, 본 발명에 따른 증가된 혈청 크레아티닌을 나타내는 환자는 고혈압이 있는 환자, 예컨대 혈압이 140/90 mmHg 이상인 고혈압 환자이다.
- [0265] 일 실시양태에서, 본 발명에 따른 약학적 활성 성분과 상이한 약학적 활성 성분으로 치료중인 환자는 주어진 병태의 치료 또는 관리를 위해 하나 이상의 추가 약학적 활성 성분을 투여받는 환자이다. 상기 주어진 병태는 본 발명의 약학 제제가 효과적인 병태와 다른 병태를 가질 수 있다.
- [0266] 일 실시양태에서, 본 발명에 따른 약학적 활성 성분과 상이한 약학적 활성 성분으로 치료중인 환자에서 적어도 2개 이상의 약학적 활성 성분은 i) N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로포시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드, 그의 입체이성체 및 그의 산부가염, 및 ii) N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로포시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드, 그의 입체이성체 및 그의 산부가염과 상호작용하는 화합물을 또는 혈청 크레아티닌을 증가시키는 화합물을 포함한다.
- [0267] 일 실시양태에서, 본 발명의 약학 제제는 아리모클로몰로 유도되는 혈청 크레아티닌 증가를 방지하거나 감소시키므로 추가 약물을 투여받는 환자에서 금기 위험을 감소시킨다.
- [0268] 의학적 용도
- [0269] 일 측면은 약제로서 사용하기 위한 본 발명에 따른 약학 제제를 제공하는 것이다.
- [0270] 본 발명의 일 측면은 소아 환자, 증가된 혈청 크레아티닌을 나타내는 환자; 및 본 발명에 따른 약학적 활성 성분과 상이한 약학적 활성 성분으로 치료중인 환자를 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명에 따른 약학 제제를 제공하는 것이다.
- [0271] 본 발명의 일 측면은 소아 환자, 증가된 혈청 크레아티닌을 나타내는 환자; 및 본 발명에 따른 약학적 활성 성분과 상이한 약학적 활성 성분으로 치료중인 환자의 치료용 약제의 제조를 위한 본 발명에 따른 약학 제제의 용도를 제공하는 것이다.
- [0272] 본 발명의 일 측면은, 본 발명에 따른 약학 제제를 투여하는 단계를 포함하는, 소아 환자, 증가된 혈청 크레아티닌을 나타내는 환자; 및 본 발명에 따른 약학적 활성 성분과 상이한 약학적 활성 성분으로 치료중인 환자의 치료 방법을 제공하는 것이다.
- [0273] 본 발명의 일 측면은 소아과 질환의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명에 따른 약학 제제를 제공하는 것이다.
- [0274] 본 발명의 일 측면은 리소솜 저장 질환 (lysosomal storage disease; LSD)의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명에 따른 약학 제제를 제공하는 것이다.
- [0275] 본 발명의 일 측면은 리소솜 저장 질환 (LSD)의 치료용 약제의 제조를 위한 본 발명에 따른 약학 제제의 용도를 제공하는 것이다.
- [0276] 본 발명의 일 측면은 본 발명에 따른 약학 제제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 리소솜 저장 질환 (LSD)의 치료 방법을 제공하는 것이다.
- [0277] 리소솜 저장 질환은 지질, 당단백질 또는 뮤코다당류의 대사에 필요한 단일 효소가 결핍된 결과 리소솜 기능의 결함으로 인해 발생하는 약 40종의 희귀한 유전적 대사 장애 종류이다. 각각의 장애는 효소 활동의 결핍으로 해석되는 다른 유전자 돌연변이로 발생하지만 모두 공통된 생화학적 특성을 공유하며, 즉 모든 리소솜 장애는 리소솜 내부의 비정상적인 물질 축적으로 발생한다.
- [0278] 본 발명의 일 측면은 스핑고리피드증, 강글리오시드증 및 백질이영양증을 포함하는 지질 저장 장애 (또는 지방증); 뮤코다당증, 당단백질 저장 장애 (또는 당단백질증) 및 뮤코지질증으로 구성된 군으로부터 선택된 리소솜

저장 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명에 따른 약학 제제를 제공하는 것이다.

- [0279] 일 실시양태에 있어서, 리소솜 저장 장애는 니만-푀병(Niemann-Pick disease), 파버병, 크라베병, 파브리병, 고셔병, 사이알리도시스 (뮤코리피드증 I형), 이염 백색질 장애 (후기 영아, 유년기 및 성인형) 및 사포신-결핍으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0280] 일 실시양태에 있어서, 니만-푀병은 니만-푀병 A형, 니만-푀병 B형, 니만-푀병 C형 및 니만-푀병 D형으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0281] 일 실시양태에서, 고셔병은 고셔병 I형 (비신경병성 유형), II형 (급성 영유아 신경병성 고셔병) 및 III형 (만성 신경병성 형태)으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0282] 본 발명의 일 측면은 근위축성 측삭경화증 (ALS)의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명에 따른 약학 제제를 제공하는 것이다.
- [0283] 본 발명의 일 측면은 근위축성 측삭경화증 (ALS) 치료용 약제의 제조를 위한 본 발명에 따른 약학 제제의 용도를 제공하는 것이다.
- [0284] 본 발명의 일 측면은 본 발명에 따른 약학 제제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 근위축성 측삭경화증 (ALS)의 치료 방법을 제공하는 것이다.
- [0285] **발명의 항목:**
- [0286] 1. N-[2-하이드록시-3-(1-페페리디닐)-프로포시]-페리딘-1-옥사이드-3-카복스아미도일 클로라이드, 그의 입체이성체 및 그의 산부가염으로부터 선택된 약학적 활성 성분을 포함하는 약학 제제로서, 내부 매트릭스 및 적어도 하나의 외부 코팅을 포함하고, 상기 약학적 활성 성분의 지속 방출을 제공하는 것인, 약학 제제.
- [0287] 2. 고체 투여 제형, 예컨대 경구적으로 이용 가능한 고체 투여 제형인 것인, 상기 1 항목에 따른 약학 제제.
- [0288] 3. 상기 내부 매트릭스가 약학적 활성 성분을 포함하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0289] 4. 상기 내부 매트릭스가 정제, 미니-정제 및 마이크로-정제로 구성된 군으로부터 선택되는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0290] 5. 코팅 정제, 코팅된 미니-정제 및 코팅된 마이크로-정제로 구성된 군으로부터 선택되는, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0291] 6. 상기 외부 코팅이 약학적 활성 성분을 포함하지 않는, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0292] 7. 상기 내부 매트릭스 및/또는 상기 외부 코팅이 각각 하나 이상의 부형제, 예컨대 하나 이상의 방출 조절 부형제를 포함하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0293] 8. 상기 방출 조절 부형제가 하이드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC), 에틸셀룰로스 (EC), 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 히프로멜로스 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트, 글리세린 모노스테아레이트, 글리세릴 모노올레이트, 글리세릴 팔미테이트, 글리세릴 베헤네이트, 수소화 식물성 오일, 구아검, 폴리비닐 알콜, 알기네이트, 크산탄검, 카나우바 왁스, 옐로우 왁스, 화이트 왁스, 제인, 카레기난, 카보머 및 한천으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0294] 9. 상기 코팅이 필름 형성 부형제를 포함하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0295] 10. 상기 내부 매트릭스가 적어도 하나의 하이드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC)를 포함하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0296] 11. 상기 HPMC가 50 내지 100,000 cps의 점도를 제공하는 등급을 갖는 HPMC, 고점도 등급의 HPMC 또는 초고점도 등급의 HPMC인 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0297] 12. 상기 HPMC가 Methocel E50 Premium LV, K100 Premium LV CR, K4M Premium CR, K15M Premium CR, K100M Premium CR, E4M Premium CR, E10M Premium CR, K200M, E5 및 E50으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0298] 13. 상기 방출 조절 부형제가 20 내지 50% w/w, 예컨대 20 내지 25% w/w, 예를 들어 25 내지 30% w, 예컨대 30 내지 35% w/w, 예를 들어 35 내지 40% w/w, 예컨대 40 내지 45% w/w, 예를 들어 45 내지 50% w/w의 양으로 존

재하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.

[0299] 14. 상기 내부 매트릭스가 하나 이상의 이온성, 비이온성 및/또는 수불용성 폴리머를 포함하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.

[0300] 15. 상기 이온성 폴리머가 나트륨 카복시-메틸셀룰로스 (나 CMC), 나트륨 알기네이트, 카보머 (카보풀 934, 940, 974P NF) 또는 아크릴산의 폴리머, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 (PVAP), 메타크릴산 코폴리머 (Eudragit L100 L 30D 55, S 및 FS 30 D), 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (AQOAT HPMCAS) 및 크산탄검과 같은 장용성 폴리머로 구성된 군으로부터 선택되는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.

[0301] 16. 상기 비이온성 폴리머가 HPC (하이드록시프로필 셀룰로스) 및 다양한 분자량 등급 (100,000 내지 7,000,000 da)의 PEO (Polyox, Dow Chemical Company)로 구성된 군으로부터 선택되는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.

[0302] 17. 상기 수불용성 폴리머가 에틸셀룰로스 (예를 들어, ETHOCEL 또는 Surrelease), 셀룰로스 아세테이트, 메틸 아크릴산 코폴리머 (예를 들어, Eudragit NE 30D), 암모니오-메타크릴레이트 코폴리머 (예를 들어 Eudragit RL 100 또는 PO RS100) 및 폴리비닐 아세테이트로 구성된 군으로부터 선택되는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.

[0303] 18. 상기 내부 매트릭스가 하나 이상의 충전제, 결합제 및/또는 윤활제와 같은 하나 이상의 추가 부형제를 포함하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.

[0304] 19. 상기 내부 매트릭스가 하나 이상의 충전제, 예컨대 탄산칼슘, 인산칼슘, 황산칼슘, 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 압축성 당, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 에틸셀룰로스, 프력토스, 이소말트, 락티톨, 락토스, 만니톨, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 말토덱스트린, 미정질 셀룰로스 (MCC), 폴리덱스트로스, 나트륨 알기네이트, 소르비톨, 탈크 및 자일리톨로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 충전제를 포함하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.

[0305] 20. 상기 내부 매트릭스가 하나 이상의 결합제, 예컨대 아카시아, 알긴산, 카보머, 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 카라기난, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 키토산, 코포비돈, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 구아검, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시에틸메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 전분, 히프로멜로스, 메틸셀룰로스, 폴록사머, 폴리덱스트로스, 폴리에틸렌 옥사이드, 포비돈, 나트륨 알기네이트, 수크로스, 전분, 전호화 전분 및 말토덱스트린으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 결합제를 포함하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.

[0306] 21. 상기 내부 매트릭스가 하나 이상의 윤활제, 예컨대 칼슘 스테아레이트, 글리세린 모노스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 수소첨가 피마자유, 수소화 식물성 오일, 마그네슘 라우릴 설페이트, 마그네슘 스테아레이트, 중쇄 트리글리세리드, 팔미트산, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 스테아르산, 활석, 실리카 및 아연 스테아레이트로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 윤활제를 포함하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.

[0307] 22. 상기 내부 매트릭스가 하나 이상의 부형제 하이드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC), 전분, 에틸셀룰로스 (EC), 미정질 셀룰로스 (MCC), 실리카, 마그네슘 스테아레이트 및 스테아르산을 포함하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.

[0308] 23. 상기 내부 매트릭스가 미정질 셀룰로스 (MCC), 예컨대 Avicel PH 101 또는 Avicel PH 102를 추가로 포함하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.

[0309] 24. 상기 제2 부형제, 예컨대 MCC가 10 내지 50% w/w, 예컨대 10 내지 15% w/w, 예를 들어 15 내지 20% w/w, 예컨대 20 내지 25% w/w, 예를 들어 25 내지 30% w/w, 예컨대 30 내지 35% w/w, 예를 들어 35 내지 40% w/w, 예컨대 40 내지 45% w/w, 예를 들어 45 내지 50% w/w의 양으로 존재하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.

[0310] 25. 상기 내부 매트릭스가 예컨대 5 내지 30% w/w, 예컨대 5 내지 10% w/w, 예를 들어 10 내지 15% w/w, 예컨대 15 내지 20% w/w, 예를 들어 20 내지 25% w/w, 예컨대 25 내지 30% w/w 양의 전분과 같은 전분을 추가로 포함하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.

[0311] 26. 상기 내부 매트릭스가 예컨대 5 내지 30% w/w, 예컨대 5 내지 10% w/w, 예를 들어 10 내지 15% w/w, 예컨

대 15 내지 20% w/w, 예를 들어 20 내지 25% w/w, 예컨대 25 내지 30% w/w 양의 에틸셀룰로스 (EC)를 추가로 포함하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.

[0312] 27. 상기 내부 매트릭스가 예컨대 0.05 내지 1% w/w, 예컨대 0.05 내지 0.1, 예를 들어 0.1 내지 0.2, 예컨대 0.2 내지 0.3, 예를 들어 0.3 내지 0.4, 예컨대 0.4 내지 0.5, 예를 들어 0.5 내지 0.6, 예컨대 0.6 내지 0.7, 예를 들어 0.7 내지 0.8, 예컨대 0.8 내지 0.9, 예를 들어 0.9 내지 1.0% w/w 양의 실리카, 예컨대 콜로이드성 실리카를 추가로 포함하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.

[0313] 28. 상기 내부 매트릭스가 예컨대 0.1 내지 5% w/w, 예컨대 0.1 내지 0.5, 예를 들어 0.5 내지 1.0, 예컨대 1 내지 2, 예를 들어 2 내지 3, 예컨대 3 내지 4, 예를 들어 4 내지 5% w/w 양의 마그네슘 스테아레이트를 추가로 포함하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.

[0314] 29. 상기 내부 매트릭스가 예컨대 0.1 내지 10% w/w, 예컨대 0.1 내지 0.5, 예를 들어 0.5 내지 1.0, 예컨대 1 내지 2, 예를 들어 2 내지 3, 예컨대 3 내지 4, 예를 들어 4 내지 5, 예컨대 4 내지 5, 예를 들어 5 내지 6, 예컨대 5 내지 6, 예를 들어 6 내지 7, 예컨대 7 내지 8, 예를 들어 8 내지 9, 예컨대 9 내지 10% w/w 양의 스테아르산을 추가로 포함하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.

[0315] 30. 상기 내부 매트릭스가 압축되어 정제, 예컨대 10 내지 50kp (킬로폰드), 예컨대 10 내지 15kp, 예를 들어 15 내지 20kp, 예컨대 20 내지 25kp, 예를 들어 25 내지 30kp, 예컨대 30 내지 35kp, 예를 들어 35 내지 40kp, 예컨대 40 내지 50kp 경도의 정제를 형성하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.

[0316] 31. 상기 외부 코팅이 하나 이상의 코팅층을 포함하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.

[0317] 32. 상기 외부 코팅이 하나 이상의 부형제를 포함하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.

[0318] 33. 상기 외부 코팅이 수성계 에틸셀룰로스 (EC), 용매계 EC 또는 수성계의 폴리메타크릴레이트를 포함하거나 이로 구성되는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.

[0319] 34. 5% w/w 중량 증가, 예컨대 10% w/w 중량 증가, 예를 들어 15% w/w 중량 증가, 예컨대 20% w/w 중량 증가, 예를 들어 25% w/w 중량 증가, 예컨대 30% w/w 중량 증가, 예를 들어 35% w/w 중량 증가, 예컨대 40% w/w 중량 증가가 되도록 코팅된 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.

[0320] 35. 5 내지 40% w/w, 예컨대 10 내지 15% w/w, 예를 들어 15 내지 20% w/w, 예컨대 20 내지 25% w/w, 예를 들어 25 내지 30% w/w, 예컨대 30 내지 35% w/w, 예를 들어 35 내지 40% w/w의 중량 증가가 되도록 코팅된 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.

[0321] 36. 상기 외부 코팅이 외부 시일 코팅을 추가로 포함하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.

[0322] 37.

[0323] i) a. 5 내지 40%, 예컨대 5 내지 10, 예를 들어 10 내지 15, 예컨대 15 내지 20, 예를 들어 20 내지 25, 예컨대 25 내지 30, 예를 들어 30 내지 35, 예컨대 35 내지 40% w/w N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로포시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드 (아리모클로몰), 그의 입체이성체 및 그의 산부가염;

[0324] b. 20 내지 50% HPMC, 예컨대 20 내지 25% w/w, 예를 들어 25 내지 30% w/w, 예컨대 30 내지 35% w/w, 예를 들어 35 내지 40% w/w, 예컨대 40 내지 45% w/w, 예를 들어 45 내지 50% w/w HPMC;

[0325] c. 10 내지 50% MCC, 예를 들어 10 내지 50% w/w, 예컨대 10 내지 15% w/w, 예를 들어 15 내지 20% w/w, 예컨대 20 내지 25% w/w, 예를 들어 25 내지 30% w/w, 예컨대 30 내지 35% w/w, 예를 들어 35 내지 40% w/w, 예컨대 40 내지 45% w/w, 예를 들어 45 내지 50% w/w MCC;

[0326] d. 5 내지 30% 전분, 예컨대 5 내지 10% w/w, 예를 들어 10 내지 15% w/w, 예컨대 15 내지 20% w/w, 예를 들어 20 내지 25% w/w, 예컨대 25 내지 30% w/w 전분;

[0327] e. 0.05 내지 1% 실리카, 예컨대 0.05 내지 0.1, 예를 들어 0.1 내지 0.2, 예컨대 0.2 내지 0.3, 예를 들어 0.3 내지 0.4, 예컨대 0.4 내지 0.5, 예를 들어 0.5 내지 0.6, 예컨대 0.6 내지 0.7, 예를 들어 0.7 내지 0.8, 예컨대 0.8 내지 0.9, 예를 들어 0.9 내지 1.0% w/w 실리카;

[0328] f. 0.1 내지 5% 마그네슘 스테아레이트, 예컨대 0.1 내지 0.5, 예를 들어 0.5 내지 1.0, 예컨대 1 내지 2, 예를 들어 2 내지 3, 예컨대 3 내지 4, 예를 들어 4 내지 5% w/w 마그네슘 스테아레이트;

- [0329] g. 0.1 내지 10% 스테아르산, 예컨대 0.1 내지 0.5, 예를 들어 0.5 내지 1.0, 예컨대 1 내지 2, 예를 들어 2 내지 3, 예컨대 3 내지 4, 예를 들어 4 내지 5, 예컨대 5 내지 6, 예를 들어 6 내지 7, 예컨대 7 내지 8, 예를 들어 8 내지 9, 예컨대 9 내지 10% w/w 스테아르산; 및
- [0330] h. 임의로 5 내지 30% (EC), 예컨대 5 내지 10% w/w, 예를 들어 10 내지 15% w/w, 예컨대 15 내지 20% w/w, 예를 들어 20 내지 25% w/w, 예컨대 25 내지 30% w/w EC;
- [0331] 를 포함하거나 이로 구성된 내부 매트릭스; 및
- [0332] ii) 임의로,
- [0333] a. 5 내지 40% w/w, 예컨대 10 내지 15% w/w, 예를 들어 15 내지 20% w/w, 예컨대 20 내지 25% w/w, 예를 들어 25 내지 30% w/w, 예컨대 30 내지 35% w/w, 예를 들어 35 내지 40% w/w의 중량이 증가되도록 적용된 수성계 에틸셀룰로스 (EC), 용매계 EC 및/또는 수성계의 폴리메타크릴레이트; 및
- [0334] b. 임의로, 외부 시일 코팅;
- [0335] 을 포함하거나 이로 구성된 외부 코팅;
- [0336] 을 포함하거나 이로 구성된 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0337] 38.
- [0338] i) a. 5 내지 40% N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로록시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스아미도일 클로라이드 (아리모클로몰), 그의 임체이성체 및 그의 산부가염,
- [0339] b. 20 내지 50% HPMC,
- [0340] c. 10 내지 50% MCC,
- [0341] d. 5 내지 30% 전분,
- [0342] e. 0.05 내지 1% 실리카,
- [0343] f. 0.1 내지 5% 마그네슘 스테아레이트, 및
- [0344] g. 0.1 내지 10% 스테아르산,
- [0345] 을 포함하거나 이로 구성된 내부 매트릭스; 및
- [0346] ii) a. 5 내지 25% w/w의 중량이 증가되도록 적용된 수성계 에틸셀룰로스 (EC), 용매계 EC 및/또는 수성계의 폴리메타크릴레이트; 및
- [0347] b. 임의로 외부 시일 코팅;
- [0348] 을 포함하거나 이로 구성된 외부 코팅;
- [0349] 을 포함하거나 이로 구성된 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0350] 39. 상기 외부 코팅이 약학적 활성 성분을 포함하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0351] 40. 내부 매트릭스 또는 구체 기질 및 하나 이상의 개별층을 포함하는 외부 코팅을 포함하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0352] 41. 상기 외부 코팅이 2개 이상의 층, 예컨대 3개 이상의 층, 예컨대 4개 이상의 층, 예컨대 5개 이상의 층을 포함하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0353] 42. 코팅된 구체, 예컨대 구체 기질 및 하나 이상의 개별층을 포함하는 외부 코팅을 포함하는 코팅된 구체인 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0354] 43. 외부 코팅의 첫번째 층 또는 최내층이 약학적 활성 성분을 포함하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0355] 44. 1) 구체 기질, 2) 약학적 활성 성분을 포함하는 약물층, 3) 임의로 시일 코트, 4) 방출 조절 코트, 및 5) 임의로 필름 코트를 포함하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.

- [0356] 45. 1) 구체 기질, 2) 1 내지 10% w/w 중량 증가가 되도록 하는 약물층, 3) 임의로 0.1 내지 5% w/w 중량 증가가 되도록 하는 시일 코트, 4) 5 내지 20% w/w 중량 증가가 되도록 하는 방출 조절 코트, 및 5) 임의로 1 내지 10% w/w 중량 증가가 되도록 하는 필름 코트를 포함하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0357] 46. 1) 구체 기질, 2) 4% w/w 중량 증가가 되도록 하는 약물층, 3) 1% w/w 중량 증가가 되도록 하는 시일 코트, 4) 5 내지 20% w/w 중량 증가가 되도록 하는 방출 조절 코트, 및 5) 3 내지 5% w/w 중량 증가가 되도록 하는 필름 코트를 포함하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0358] 47. 상기 내부 매트릭스 또는 구체 기질이 당, 예컨대 가용성 당 구체를 포함하거나 이로 구성된 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0359] 48. 상기 내부 매트릭스 또는 구체 기질이 미정질 셀룰로스 (MCC), 예컨대 불용성 미정질 셀룰로스 구체를 포함하거나 이로 구성된 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0360] 49. 상기 약물층이 약학적 활성 성분 및 HPMC와 같은 부형제를 포함하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0361] 50. 상기 약물층이 1 내지 10% w/w 중량 증가, 예컨대 1 내지 2, 예를 들어 2 내지 3, 예컨대 3 내지 4, 예를 들어 4 내지 5, 예컨대 5 내지 6, 예를 들어 6 내지 7, 예컨대 7 내지 8, 예를 들어 8 내지 9, 예컨대 9 내지 10% w/w 중량 증가가 되도록 적용되는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0362] 51. 상기 방출 조절 코트가 수성 또는 비-수성계 에틸셀룰로스 (EC) 또는 수성계의 폴리아크릴레이트계 분산제를 포함하거나 이로 구성되는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0363] 52. 상기 방출 조절 코트가 5 내지 30% w/w 중량 증가, 예컨대 5 내지 10, 예를 들어 10 내지 15, 예컨대 15 내지 20, 예를 들어 20 내지 25, 예컨대 25 내지 30% w/w 중량 증가가 되도록 적용되는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0364] 53. 상기 필름 코트가 1 내지 10% w/w 중량 증가, 예컨대 1 내지 2, 예를 들어 2 내지 3, 예컨대 3 내지 4, 예를 들어 4 내지 5, 예컨대 5 내지 6, 예를 들어 6 내지 7, 예컨대 7 내지 8, 예를 들어 8 내지 9, 예컨대 9 내지 10% w/w 중량 증가가 되도록 적용되는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제. 일 실시양태에서, 필름 코트는 약 1% w/w 중량 증가, 예컨대 2, 예를 들어 3, 예컨대 4, 예를 들어 5, 예컨대 6, 예를 들어 7, 예컨대 8, 예를 들어 9, 예컨대 약 10% w/w 중량 증가가 되도록 적용된다.
- [0365] 54. 상기 시일 코트가 0.1 내지 5% w/w 중량 증가, 예컨대 0.1 내지 0.5, 예를 들어 0.5 내지 1, 예컨대 1 내지 2, 예를 들어 2 내지 3, 예컨대 3 내지 4, 예를 들어 4 내지 5% w/w 중량 증가가 되도록 적용되는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0366] 55. a. 50 내지 90% w/w 당 또는 MCC, 예컨대 50 내지 55% w/w, 예를 들어 55 내지 60% w/w, 예컨대 60 내지 65% w/w, 예를 들어 65 내지 70% w/w, 예컨대 70 내지 75% w/w, 예를 들어 75 내지 80% w/w, 예컨대 80 내지 85% w/w, 예를 들어 85 내지 90% w/w 당 또는 MCC를 가지는 구체 기질;
- [0367] b. 1 내지 10% w/w, 예컨대 1 내지 2, 예를 들어 2 내지 3, 예컨대 3 내지 4, 예를 들어 4 내지 5, 예컨대 5 내지 6, 예를 들어 6 내지 7, 예컨대 7 내지 8, 예를 들어 8 내지 9, 예컨대 9 내지 10% w/w N-[2-하이드록시-3-(1-페리디닐)-프로포시]-페리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드 (아리모클로몰), 그의 입체이성체 및 그의 산부가염; 및 1 내지 10% w/w HPMC, 예컨대 Methocel E6, 예컨대 1 내지 2, 예를 들어 2 내지 3, 예컨대 3 내지 4, 예를 들어 4 내지 5, 예컨대 5 내지 6, 예를 들어 6 내지 7, 예컨대 7 내지 8, 예를 들어 8 내지 9, 예컨대 9 내지 10% w/w HPMC를 가지는 약물층;
- [0368] c. 0.1 내지 5% w/w, 예컨대 0.1 내지 0.5, 예를 들어 0.5 내지 1, 예컨대 1 내지 2, 예를 들어 2 내지 3, 예컨대 3 내지 4, 예를 들어 4 내지 5% w/w PVA-기반 필름 코트를 가지는 시일 코트;
- [0369] d. 5 내지 30% w/w EC 또는 폴리아크릴레이트, 예컨대 5 내지 10, 예를 들어 10 내지 15, 예컨대 15 내지 20, 예를 들어 20 내지 25, 예컨대 25 내지 30% w/w EC 또는 폴리아크릴레이트를 가지는 방출 조절 코트; 및
- [0370] e. 임의로 1 내지 10% w/w PVA-기반 필름 코트, 예컨대 1 내지 2, 예를 들어 2 내지 3, 예컨대 3 내지 4, 예를 들어 4 내지 5, 예컨대 5 내지 6, 예를 들어 6 내지 7, 예컨대 7 내지 8, 예를 들어 8 내지 9, 예컨대 9 내지 10% w/w PVA-기반 필름 코트를 가지는 필름 코트;

- [0371] 를 포함하거나 이로 구성된 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0372] 56. a. 67% w/w 당 또는 MCC를 가지는 구체 기질,
- [0373] b. 4% w/w N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드 (아리 모클로몰), 그의 입체이성체 및 그의 산부가염, 및 5% w/w HPMC, 예컨대 Methocel E6을 가지는 약물층,
- [0374] c. 1% w/w PVA-기반 필름 코트를 가지는 시일 코트,
- [0375] d. 5 내지 20% w/w EC 또는 폴리아크릴레이트를 가지는 방출 조절 코트, 및
- [0376] e. 임의로 3% w/w PVA-기반 필름 코트를 가지는 필름 코트,
- [0377] 를 포함하거나 이로 구성된 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0378] 57. 단일 단위 경구 투여 제형인 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0379] 58. 다중-단위 경구 투여 제형인 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0380] 59. 캡슐, 예컨대 경질 웰 캡슐, 예컨대 젤라틴을 포함하는 캡슐, 예컨대 외부 코팅을 추가로 포함하는 경질 웰 캡슐 내에 함유되어 있는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0381] 60. 다중 단위 경구 투여 제형이고, 이 투여 제형은 상기 임의 항목 중 2 이상의 제제 단위를 포함하는 캡슐을 포함하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0382] 61. 상기 제제 단위가 코팅된 미니-정제, 코팅된 마이크로-정제 및 코팅된 구체로 구성된 군으로부터 선택되는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0383] 62. 상기 약학적 활성 성분이 N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드의 라세미체인 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0384] 63. 상기 약학적 활성 성분이 N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드의 광학 활성 입체이성체인 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0385] 64. 상기 약학적 활성 성분이 N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드의 거울상이성체인 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0386] 65. 상기 약학적 활성 성분이 (+)-R-N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드, 및 (-)-(S)-N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드로 구성된 군으로부터 선택되는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0387] 66. 상기 약학적 활성 성분이 N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드의 산부가염인 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0388] 67. 상기 약학적 활성 성분이 N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드 시트레이트, 및 N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드 말레이트로 구성된 군으로부터 선택되는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0389] 68. 상기 약학적 활성 성분이 (+)-R-N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드 시트레이트; (-)-S-N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드 시트레이트; (+)-R-N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드 말레이트; 및 (-)-S-N-[2-하이드록시-3-(1-피페리디닐)-프로폭시]-피리딘-1-옥사이드-3-카복스이미도일 클로라이드 말레이트로 구성된 군으로부터 선택되는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0390] 69. 투여량 당 0.1 mg 내지 100 mg, 예를 들어 0.1 내지 0.5 mg, 예컨대 0.5 내지 1 mg, 예를 들어 1 내지 2 mg, 예컨대 2 내지 3 mg, 예를 들어 3 내지 4 mg, 예컨대 4 내지 5 mg, 예를 들어 5 내지 7.5 mg, 예컨대 7.5 내지 10 mg, 예를 들어 10 내지 15 mg, 예컨대 15 내지 20 mg, 예를 들어 20 내지 30 mg, 예컨대 30 내지 40 mg, 예를 들어 40 내지 50 mg, 예컨대 50 내지 60 mg, 예를 들어 60 내지 70 mg, 예컨대 70 내지 80 mg, 예를 들어 80 내지 90 mg, 예컨대 90 내지 100 mg의 양으로 약학적 활성 성분을 포함하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.

- [0391] 70. 하나 이상의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0392] 71. 상기 약학적 활성 성분이 0.1 내지 100 mg/체중 kg, 예컨대 0.1 내지 0.5 mg/kg, 예를 들어 0.5 내지 1.0 mg/kg, 예컨대 1 내지 2 mg/kg, 예를 들어 2 내지 5 mg/kg, 예컨대 5 내지 10 mg/kg, 예를 들어 10 내지 15 mg/kg, 예컨대 15 내지 20 mg/kg, 예를 들어 20 내지 30 mg/kg, 예컨대 30 내지 40 mg/kg, 예를 들어 40 내지 50 mg/kg, 예컨대 50 내지 75 mg/kg, 예를 들어 75 내지 100 mg/체중 kg의 투여량으로 투여되는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0393] 72. 3 내지 5 시간 (중간) 내에 약학적 활성 성분의 85%가 방출되는 용해 속도를 갖는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0394] 73. 6 시간 이상 (느림) 후에 약학적 활성 성분의 85%가 방출되는 용해 속도를 갖는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0395] 74. 3 내지 5 시간 내에 API의 10 내지 90%가 방출되는 용해 속도, 3 내지 5 시간 내, 예컨대 3 시간 내, 4 시간 내 또는 5 시간 내에 약학적 활성 성분의 10 내지 20%, 20 내지 30, 30 내지 40, 40 내지 50, 50 내지 60, 60 내지 70, 70 내지 75, 75 내지 80, 80 내지 85 또는 85 내지 90%가 방출되는 용해 속도를 갖는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0396] 75. 6 시간 내에 API의 10 내지 90%가 방출되는 용해 속도, 예컨대 6 시간 이상 내, 예컨대 7 시간 이상 내, 8 시간 이상 내, 9 시간 이상 내, 10 시간 이상 내, 11 시간 이상 내, 12 시간 내, 13 시간 이상 내, 14 시간 이상 내, 15 시간 이상 내, 16 시간 이상 내, 17 시간 이상 내, 18 시간 이상 내에 API의 10 내지 20%, 20 내지 30, 30 내지 40, 40 내지 50, 50 내지 60, 60 내지 70, 70 내지 75, 75 내지 80, 80 내지 85 또는 85 내지 90%가 방출되는 용해 속도를 갖는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0397] 76. 약학적 활성 성분의 즉시-방출 제제와 비교하여 더 낮은 약학적 활성 성분의 Cmax를 제공하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0398] 77. 약학적 활성 성분의 즉시-방출 제제와 비교하여 약학적 활성 성분에 의한 OCT2 수송체의 억제 감소를 제공하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0399] 78. 약학적 활성 성분의 즉시-방출 제제와 비교하여 약학적 활성 성분에 의한 혈청 크레아티닌에 대해 감소된 효과를 제공하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0400] 79. 20  $\mu$ M 미만, 예컨대 15  $\mu$ M 미만, 예를 들어 10  $\mu$ M 미만, 예컨대 9  $\mu$ M 미만, 예를 들어 8  $\mu$ M 미만, 예컨대 7  $\mu$ M 미만, 예를 들어 6  $\mu$ M 미만, 예컨대 5  $\mu$ M 미만, 예를 들어 4  $\mu$ M 미만, 예컨대 3  $\mu$ M 미만, 예를 들어 2  $\mu$ M 미만, 예컨대 1  $\mu$ M 미만의 Cmax를 제공하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0401] 80. 1 내지 2  $\mu$ M, 예를 들어 2 내지 3  $\mu$ M, 예컨대 3 내지 4  $\mu$ M, 예를 들어 4 내지 5  $\mu$ M, 예컨대 5 내지 6  $\mu$ M, 예를 들어 6 내지 7  $\mu$ M, 예컨대 7 내지 8  $\mu$ M, 예를 들어 8 내지 9  $\mu$ M, 예컨대 9 내지 10  $\mu$ M, 예를 들어 10 내지 11  $\mu$ M, 예컨대 11 내지 12  $\mu$ M, 예를 들어 12 내지 13  $\mu$ M, 예컨대 13 내지 14  $\mu$ M, 예를 들어 14 내지 15  $\mu$ M, 예컨대 15 내지 16  $\mu$ M, 예를 들어 16 내지 17  $\mu$ M, 예컨대 17 내지 18  $\mu$ M, 예를 들어 18 내지 19  $\mu$ M, 예컨대 19 내지 20  $\mu$ M의 Cmax를 제공하는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0402] 81. 1 일 1 회 투여되는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0403] 82. 하나 이상의 추가 약학적 활성 성분과 병용하여, 별도로, 순차적으로 또는 동시에 투여되는 것인, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0404] 83. 소아 환자; 증가된 혈청 크레아티닌을 나타내는 환자; 및 본 발명에 따른 약학적 활성 성분과 상이한 약학적 활성 성분으로 치료중인 환자로 이루어진 군 중에서 선택되는 개체에 투여하기 위한, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0405] 84. 비-염증성 신장병증 (신장증) 및 염증성 신장병증 (신염)을 비롯한 신장 질환 (신장병증); 제I형 당뇨병 및 제II형 당뇨병을 포함하는 당뇨병 중에서 선택된 질환을 가지는 환자에 투여하기 위한, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0406] 85. 약제로서 사용하기 위한, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.
- [0407] 86. 소아 환자; 증가된 혈청 크레아티닌을 나타내는 환자; 및 본 발명에 따른 약학적 활성 성분과 상이한 약학

적 활성 성분으로 치료중인 환자의 치료 방법에 사용하기 위한, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.

[0408] 87. 소아과 질환: 리소솜 저장 질환 (LSD); 스팽고리피드증, 강글리오시드증 및 백질이영양증을 포함하는 지질 저장 장애 (또는 지방증)로 구성된 군으로부터 선택된 LSD; 뮤코다당증, 당단백질 저장 장애 (또는 당단백질증) 및 뮤코지질증; 및 근위축성 측삭경화증 (ALS)으로 구성된 군으로부터 선택된 질환의 치료 방법에 사용하기 위한, 상기 항목 중 어느 하나에 따른 약학 제제.

#### [0409] 실시예

[0410] **실시예 1: 인간 OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 및 OAT3 섭취 수송체와의 아리모클로몰의 시험관내 상호작용 연구**

[0411] 본 연구의 목적은 아리모클로몰과 인간 SLC (흡수) 수송체인 OATP1B1 (OATP2, OATP-C), OATP1B3 (OATP8), OAT1, OAT3, 및 OCT2와의 상호작용에 대한 데이터를 제공하기 위한 것이다 (표 1).

**표 1**

#### 시험 대상품 (TA) 및 수송체 분석

시험 대상품	수송체	분석	적용 농도 ( $\mu\text{M}$ )
아리모클로몰	OATP1B1	흡수 수송체 억제	0.3, 1, 3, 10, 30,
	OATP1B3	분석	100, 300
	OAT1 OAT3 OCT2	흡수 수송체 억제 및 기질 분석	0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 300 (억제); 1 및 10 (기질)

[0412]

#### [0413] 결과 요약

[0414] 아리모클로몰은 분석에 사용된 분석 범위에 최대  $300 \mu\text{M}$ 까지 용해되었다.

#### [0415] 섭취 수송체 억제 분석

[0416] 아리모클로몰은 적용 농도에서 최대 98.36으로 (용량-의존 방식으로) OCT2-매개 프로브 기질 축적을 억제하였다 (도 5). 계산된 IC50은  $9.72 \mu\text{M}$ 이었다. 아리모클로몰은 적용된 농도에서 OATP1B1-, OATP1B3-, OAT1- 및 OAT3-매개 프로브 기질 축적에 영향을 미치지 않았다 (도 1, 도 2, 도 3 및 도 4).

#### [0417] 섭취 수송체 기질 분석

[0418] OAT1 (도 6), OAT3 (도 7) 및 OCT2 (도 8) 기질 타당성 실험에 있어서 적용 농도 (1 및  $10 \mu\text{M}$ ) 및 시점 (2 및 20 분)에서 아리모클로몰의 세포로의 관련 배수 축적은 없었다 (배수 축적은 2 미만이었다). 아리모클로몰의 가장 높은 배수 축적은 OAT1 ( $1 \mu\text{M}$  및 2 분)에 대해 0.77, OAT3 ( $1 \mu\text{M}$ , 2 및 20 분 후 모두)에 대해 0.86 및 OCT2 ( $1 \mu\text{M}$  및 20 분; 표 6)에 대해 1.28이었다. 양성 대조군 실험으로부터 적용된 세포에서 수송체의 기능이 확인되었다.

**표 2**

#### 얻은 결과 요약

수송체	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )	최대 억제 (대조군에 대한 %)	기질
OATP1B1 UP	NA	NIO	NT
OATP1B3 UP	NA	NIO	NT
OAT1 UP	NA	NIO	NIO
OAT3 UP	NA	NIO	NIO
OCT2 UP	9.72	98.36	NIO

NA: 해당 없음

NIO: 상호작용 관찰되지 않음

NT: 시험되지 않음

[0419]

- [0420] 데이터에 따라 아리모클로몰은 OCT2 수송체의 억제제이다.
- [0421] 데이터에 따라 아리모클로몰은 OATP1B1, OATP1B3, OAT1 및 OAT3 수송체의 억제제가 아니다.
- [0422] 데이터에 따라 아리모클로몰은 OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 및 OCT2 수송체의 기질이 아니다.
- [0423] 재료 및 방법
- [0424] 시험 대상품, 원액, 화학약품 및 기기
- [0425] 시험 대상품인 아리모클로몰 313.7799 g/mol을 실온에서 보관하였다. 용해도는 25 °C (물)에서 14 g/100 mL이고, 25 °C (메탄올)에서 0.4 g/100 mL이다. 원액 (1, 10 및 30 mM)을 물에서 제조하였다. 연속 희석액 (7-단계, 특별)을 DMSO에서 제조하고, 다른 분석법 (흡수 분석법에서 100배 희석)에서 시험 용액으로 사용하였다. 기질 실험에서의 희석 배수는 1000배였다. 분석 베퍼 내 용매 농도는 나머지 분석에서 1.1% (v/v)를 초과하지 않았다.
- [0426] 검출에 사용된 기기는 Thermo Scientific TSQ Quantum Access Max triple quadrupole MS가 장착된 Thermo Scientific Dionex UltiMate 3000 시리즈 UHPLC (Thermo Scientific, San Jose, CA), MicroBeta2 액체 섬광 계수기 (Perkin Elmer, Waltham MA) 및 BMG Labtech FluoStar Omega 다기능 마이크로 플레이트 판독기 (BMG Labtech, Offenburg, Germany)를 포함하였다.
- [0427] 분석 베퍼에서의 동적 용해도 평가
- [0428] TA의 수 용해도는 광학 현미경 평가 (5 및 10 배율)와 함께 분광광도계 측정에 의해 결정되었다. 무색 화합물은 가시 범위 (400 내지 700 nm)의 빛을 흡수하지 않으므로 TA 용액을 분광광도계로 측정하는 경우, 이러한 파장 범위에서 블랙크 흡광도 값보다 높은 백그라운드 보정된 흡광도 값은 광산란의 존재를 나타낼 수 있는데, 이는 아마도 침전된 입자에 의해 발생된 것으로 보인다. 용해도 평가의 기간은 상응하는 시험관내 실험의 인큐베이션 시간을 포함하였다.
- [0429] 용해도 시험을 위한 실험적 방법
- [0430] TA의 원액 및 일련의 희석물 (5 단계, 일련의 2배 희석물)을 물에서 제조하였다. 원액을 96-웰 플레이트에서 적절한 분석 베퍼와 혼합하고, 용액을 500 nm에서 평가하기 전에 37 °C에서 10 분간 인큐베이션하였다. 베퍼 용액에 대해 측정된 흡광도 값은 전형적으로 0.010 내지 0.030이다. 따라서, 주어진 농도에서 가용성으로 간주되기 위해서는 TA 용액의 백그라운드 보정된 흡광도는 0.030 흡광도 단위보다 작아야 한다 ( $\Delta A = A_{\text{용액}} - A_{\text{블랙크}} < 0.030$ ). 각 용액에 대해 백그라운드 보정된 흡광도 값을 결정하였다.
- [0431] 섭취 수송체 억제 및 기질 분석
- [0432] 각각의 섭취 수송체를 안정적으로 발현하는 CHO, MDCKII 또는 HEK293 세포를 사용하여 흡수 실험을 수행하였다. 섭취 수송체 분석에 대한 파라미터를 표 3에 나타내었다. 대조군 세포주, 세포 배양 및 플레이팅 정보를 표 4에 요약하였다.

### 표 3

흡수 수송체 분석의 파라미터

수송체	적용 분석 프로토콜	인큐베이션 시간 (분)	프로브 기질	참조 억제제
인간 OATP1B1	UPT-HEK293-OATP1B1-E217βG	3	E217βG (0.058 μM)	리팔피신 (50 μM)
인간 OATP1B3	UPT-CHO-OATP1B3-Fluo3	10	Fluo-3 (10 μM)	플루바스타틴 (30 μM)
인간 OAT1	UPT-CHO-OAT1-테노포비르	10	테노포비르 (5 μM)	프로네네시드 (200 μM)
인간 OAT3	UPT-MDCKII-OAT3-E3S	3	E3S (1 μM)	프로네네시드 (200 μM)
인간 OCT2	UPT-CHO-OCT2-Metf	10	메트포르민 (10 μM)	베라파밀 (100 μM)

[0433]

**표 4**

흡수 수송체 분석을 위한 대조 세포주, 세포 배양 및 플레이팅 파라미터

수송체	대조 세포주	세포수/웰*	배양 배지	특수 처리	분석 전 인큐베이션	버퍼
인간 OATP1B1	모의-트랙스펙션된 HEK293 FT	1×10 <sup>5</sup>	DMEM 4.5 g/L 글루코스	폴리-D-라이신 코팅된 플레이트	24 h	HK (pH 7.4)
인간 OATP1B3	부모 CHO-K1	1×10 <sup>5</sup>	DMEM-F12	5 mM Na <sup>+</sup> 부티레이트 유도	24 h	HK (pH 7.4)
인간 OAT1	부모 CHO-K1	1×10 <sup>5</sup>	DMEM-F12	-	24 h	HK (pH 7.4)
인간 OAT3	부모 MDCKII	1×10 <sup>5</sup>	DMEM 4.5 g/L 글루코스	20 분, 5 mM 글루타르산 인큐베이션	24 h	HK (pH 7.4)
인간 OCT2	부모 CHO-K1	1×10 <sup>5</sup>	DMEM-F12	-	24 h	HK (pH 7.4)

[0434]

[0435] \* 세포 밀도는 96-웰 플레이트 포맷을 의미한다. 24-웰 플레이트의 경우, 플레이팅된 세포수는 모든 수송체에 대해  $2 \times 10^5$  이었다.

[0436]

섭취 수송체 억제 실험을 위한 실험적 방법

[0437]

세포를 95:5 공기:CO<sub>2</sub>의 분위기하에 37±1 °C에서 배양하고, 표준 96-웰 조직 배양 플레이트 위에 표 4에 기술된 세포수로 플레이팅하였다.

[0438]

실험 전에, 배지를 제거하고 세포를 pH 7.4에서 100 μl의 HK 버퍼 (Sigma 약품 (Sigma-Aldrich, St Louis, MO)에서 제조)로 2회 세척하였다. 흡수 실험은 프로브 기질과 TA 또는 비히를 대조군 (물)을 함유한 50 μl의 HK 버퍼 (pH 7.4)에서 37±1 °C에서 수행하였다.

[0439]

실험 후, 세포를 냉동, HK 버퍼 100 μl로 2회 세척하고, 0.1 M NaOH (OATP1B3의 경우 5% SDS 중 1 mM CaCl<sub>2</sub>) 50 μl로 용해시켰다. 485 nm 및 520 nm를 각각 여기 과장 및 방출 과장으로 사용해 형광을 측정하여 Fluo-3 수송 (OATP1B3)을 결정하였다. 액체 섭광 계수를 위해 각 웰로부터의 분취량 (35 μl)을 측정하여 방사성표지 프로브 기질 수송을 결정하였다.

[0440]

대조군 세포에서 프로브 기질의 흡수는 모든 데이터점에 대한 백그라운드 활성값을 제공하였다. TA 또는 참조 억제제가 없는 (용매 단독) 인큐베이션은 100% 활성 값을 제공하였다. 참조 억제제는 억제에 대한 양성 대조군으로 사용되었다.

[0441]

섭취 수송체 기질 실험을 위한 실험적 방법

[0442]

세포를 표 4에 기술된 바와 같이 95:5 공기:CO<sub>2</sub>의 분위기하에 37±1 °C에서 배양하고, 표준 24-웰 조직 배양 플레이트 상에  $2 \times 10^5$  세포/웰로 플레이팅하였다. TA가 능동적으로 세포로 흡수되는지 그렇지 않은지의 여부를 결정하기 위해, TA의 흡수를 각각의 섭취 수송체 및 대조군 세포를 과발현하는 세포를 사용하여 2회의 인큐베이션 시점 (2 및 20 분) 및 TA의 두 농도 (1 및 10 μM)에서 결정하였다. 상호작용을 확인하기 위해, TA의 수송체-특이적 흡수를 각 수송체의 공지된 억제제의 존재하에 결정하였다.

[0443]

실험 전에, 배지를 제거하고 세포를 300 μl의 HK 버퍼 (pH 7.4) (Sigma Chemicals에서 제조)로 2회 세척하였다. 세포 내로의 TA의 세포 흡수는 TA를 함유하는 HK 버퍼 300 μl를 첨가하고 37±1 °C에서 인큐베이션 하여 측정하였다. TA를 함유한 HK 버퍼를 제거하여 반응을 켄칭시키고, 세포를 300 μl의 HK 버퍼로 2 회 세척하였다. 300 μl의 MeOH:H<sub>2</sub>O (2:1)를 첨가하여 세포를 용해시키고, 4±1 °C에서 20 분간 인큐베이션하였다. 세포

용해물 중 TA의 양을 LC-MS/MS에 의해 결정하였다. 각 웰 내 단백질의 양을 단백질 결정을 위한 BCA 키트 (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA)를 사용하여 정량하였다. 대조군 세포에서 프로브 기질의 흡수는 모든 데이터점에 대한 백그라운드 활성값을 제공하였다. 참조 억제제가 없는 (용매 단독) 인큐베이션은 100% 활성값을 제공하였다. 참조 억제제는 억제에 대한 양성 대조군으로 사용되었다.

#### [0444] 상대 활성 계산

전위된 프로브 기질의 양을 각 웰에 대해 cpm 또는 RFU로 측정하였다. 상대 활성은 다음 방정식으로부터 계산되었다.

$$\text{활성 \%} = \frac{A - B}{C - D} \times 100$$

[0446] A: 트랜스펙션된 세포에서 TA의 존재하에 전위된 기질의 양

[0448] B: 대조군 세포에서 TA의 존재하에 전위된 기질의 양

[0449] C: 트랜스펙션된 세포에서 용매의 존재하에 전위된 기질의 양

[0450] D: 대조군 세포에서 용매의 존재하에 전위된 기질의 양

#### [0451] 배수 누적값 계산

배수 누적값은 트랜스펙션된 세포 및 대조군 세포 내로의 TA 또는 프로브 기질의 흡수 비율로서 정의된다:

$$\text{배수 누적} = \frac{UPT_{TRP}}{UPT_{CTL}}$$

[0453] [0454] UPT<sub>TRP</sub>: 단백질 함량 [pmol/mg 단백질]에 의해 정규화된 트랜스펙션된 세포에서의 TA 또는 프로브 기질의 축적량

[0455] UPT<sub>CTL</sub>: 단백질 함량 [pmol/mg 단백질]에 의해 정규화된 대조군 세포에서의 TA 또는 프로브 기질의 축적량

[0456] 배수 누적이 > 2이고 수송체의 공지된 억제제에 의해 억제될 수 있다면, TA는 각 수송체의 기질로서 간주될 수 있다.

#### [0457] 데이터 처리 및 통계

[0458] 기본 데이터 처리에는 Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, WA)을 사용하고, 곡선 피팅 및 반응 파라미터 결정에는 GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA)을 사용하였다.

[0459] 섭취 수송체 억제 분석에서, 해당되는 경우 IC<sub>50</sub> (μM)을 계산하였다. IC<sub>50</sub>은 최대 활성을 50% 억제하는데 필요한 TA의 농도로 정의하였다.

[0460] IC<sub>50</sub> 값은 4 파라미터 로지스틱 방정식 (로그 (억제제) 대 반응-가변 슬로프)으로부터 유도되었다; 곡선은 비선형 회귀를 이용하여 상대 활성 대 TA 농도 플롯에 피팅되었다. 상단 (최대 반응) 및 하단 (최대 억제 반응) 값은 달리 언급하지 않는 한 각각 100 및 0의 일정한 값으로 제한되지 않았다.

#### [0461] 결과

#### [0462] 섭취 수송체 분석의 결과

[0463] 1) 섭취 수송체 억제 분석의 결과 - 도 1 (OATP1B1), 도 2 (OATP1B3), 도 3 (OAT1), 도 4 (OAT3), 도 5 (OCT2) 참조.

[0464] 2) 섭취 수송체 기질 분석의 결과 - 도 6 (OAT1), 도 7 (OAT3), 도 8 (OCT2) 참조.

표 5

흡수 수송체 억제 분석으로부터 계산된 반응 파라미터			
시험 대상품	수송체	IC50 ( $\mu\text{M}$ )	최대 억제 (대조군에 대한 %)
아리모클로몰	OATP1B1	NA	NIO
	OATP1B3	NA	NIO
	OAT1	NA	NIO
	OAT3	NA	NIO
	OCT2	9.72	98.36

NA: 해당 없음

NIO: 상호작용 관찰되지 않음

[0465]

표 6

아리모클로몰을 사용한 흡수 수송체 기질 타당성 분석으로부터  
계산된 파라미터

수송체	조건 ( $\mu\text{M}/\text{분}$ )	배수 누적
OAT1	1 / 2	0.77
	1 / 20	0.75
	10 / 2	0.56
	10 / 20	0.73
OAT3	1 / 2	0.86
	1 / 20	0.86
	10 / 2	0.85
	10 / 20	0.82
OCT2	1 / 2	0.95
	1 / 20	1.28
	10 / 2	0.87
	10 / 20	1.05

[0466]

**실시예 2: 아리모클로몰을 함유하는 방출 조절 제제의 개발, 제조, 방출 시험 및 안정성 연구**

[0468]

본 연구의 목적은 허용가능한 관능적 특성을 가져 삼키는 것이 쉽고 지속 방출성을 나타내는 아리모클로몰용 경구 투여 제형을 개발하는 것이다.

[0469]

방출 조절층으로 코팅된 약물 부하 비드 또는 구체, 및 용해 지연제로서 코팅이 있거나 없는 미니-정제를 비롯해, 다중 미립자 형태로 약물 원료물질의 방출 조절을 제공하기 위한 대안적인 방법이 평가되었다.

[0470]

약물 원료물질 (아리모클로몰)은 외관이 희고 가벼우며 솜털 같다. 이것은 유동성이 좋지 않고 '끈적하다'.  $0.214 \text{ g/cm}^3$ 의 부피 밀도 및 44.4%의 카 인덱스 (Carr's Index) 값이 결정되었으며, 이는 유동성이 매우 좋지 않음을 시사한다. 250 텨 후에  $0.386 \text{ g/cm}^3$ 의 텨 밀도가 결정되었다.

**미니-정제**

[0472]

다음과 같이 요약되는 총 9 가지 제제 블렌드를 조사하였다:

[0473]

HPMC 미니-정제: 블렌드 1, 2 및 3은 매트릭스에 다양한 비율의 HPMC와 전분을 함유한다.

[0474]

HPMC/EC 미니-정제: 블렌드 4 및 5는 매트릭스에 다양한 비율의 HPMC, 전분 및 EC를 함유한다.

[0475]

왁스 매트릭스: 왁스성 베이스 (30% w/w 또는 40% w/w의 농도로 글리세롤 디베헤네이트 또는 글리세롤 디스테아레이트)를 함유하는 총 4 가지 블렌드를 제조하였다. 미니-정제는 왁스성 베이스를 사용할 경우 성공적으로 제조되지 않았다.

표 7

전반적인 용해 시험은 다음 파라미터들을 사용하여 수행되었다:

용해 장치	USP 2
패들 속도	100 rpm

용해 부피	1000 mL
용해 매질	USP pH 6.8 포스페이트 버퍼 또는 0.1M HCl
용해 온도	37 °C
샘플 부피	5 mL

[0477] HPMC 및 HPMC/EC 미니-정제

[0478] HPMC는 미니-정제로부터 약물 원료물질의 방출을 지연시키는 능력을 조사하기 위해 미니-정제 매트릭스에 포함되었고 따라서 자체가 방출 조절 매트릭스로 작용한다. 모든 블렌드는 정제 호퍼로 쉽게 유입되어 2 mm 미니-정제로 성공적으로 압축되었고, 이는 적절한 유동성을 제시한다. 캡핑 또는 적층의 가시적인 징후는 관찰되지 않았다.

**표 8**

[0479] 미니-정제 중량 및 경도 측정:

블렌드	HPMC/전분 비	중량 (mg)	경도 (kp)
1	35% w/w HPMC/20% w/w 전분	7.68 (RSD 8.92%)	1.85 (31.36%) <sup>*</sup>
2	40% w/w HPMC/15% w/w 전분	7.44 (RSD 16.29%)	2.34 (49.80%)
3	35% w/w HPMC/5% w/w 전분	7.06 (RSD 9.04%)	1.66 (55.47%)

**표 9**

[0480] HPMC 미니-정제 매트릭스의 아리모클로몰 함량:

블렌드	HPMC/전분 비	아리모클로몰 함량 (% w/w)	표적 함량 (% w/w)	이론치에 대한 %
1	35% w/w HPMC/20% w/w 전분	16.6	18.75	88.5
2	40% w/w HPMC/15% w/w 전분	16.9	18.75	90.1
3	35% w/w HPMC/5% w/w 전분	15.6	18.75	83.2

[0481] 데이터는 n=20 미니-정제에 해당하는 중량이다.

**표 10**[0482] 용해된 아리모클로몰 투여량 백분율<sup>\*</sup>

시간 (분)	용해된 아리모클로몰 백분율					
	블렌드					
	1	1	2	2	3	3
0	0	0	0	0	0	0
30	87.3	83.8	76.6	74.9	84.2	92.9
60	101.3	102.4	97.5	90.5	97.3	98.5
90	107.0	108.3	105.2	96.1	100.8	99.2
120	106.2	107.7	105.3	94.7	99.3	97.4
150	106.8	107.7	105.0	94.9	99.2	97.6
180	106.1	107.6	106.1	96.0	99.8	97.6
240	106.3	109.0	112.6	96.0	98.7	96.6

[0483] \* 용해 백분율은 블렌드에 대한 비코팅 분석값에 기초하고 블렌드의 이론 함량이 아니다.

[0484] HPMC 미니-정제 블렌드에서 관찰된 용해 프로파일에는 큰 차이가 없으며 지연 방출의 징후가 관찰되지 않았기 때문에 HPMC 매트릭스 자체는 방출 조절 매트릭스로 작용하지 않는다.

[0485] 매트릭스 내의 전분 농도를 조작한 미니-정제 매트릭스에 5% w/w 또는 10% w/w 에틸셀룰로스를 함유하는 두 블

렌드를 제조하였다. 두 블렌드는 모두 정제 호퍼로 쉽게 유입되어 2 mm 미니-정제로 성공적으로 압축되었고, 캡핑 또는 적층(lamination)의 가시적인 징후는 관찰되지 않았다.

### 표 11

[0486] HPMC/EC 블렌드의 미니-정제 중량 및 경도 측정:

블렌드	에틸셀룰로스 (EC)/전분 비	중량 (mg)	경도 (kp)
4	5% w/w EC/15% w/w 전분	7.91 (RSD 6.95%)	2.34 (51.87%)
5	10% w/w EC/20% w/w 전분	8.01 (RSD 3.53%)	2.02 (37.44%)

### 표 12

[0487] HPMC/EC 미니-정제 매트릭스의 아리모클로몰 함량:

블렌드	에틸셀룰로스 (EC)/전분 비	평균 함량 (% w/w)	이론치에 대한 %
4	5% w/w EC/15% w/w 전분	18.2	97.1
5	10% w/w EC/20% w/w 전분	18.1	96.5

[0488] 데이터는 n=10 미니-정제에 해당하는 중량이다.

### 표 13

[0489] 용해된 아리모클로몰 투여량 백분율

시간 (분)	용해된 아리모클로몰 백분율*				
	블렌드				
	4	5			
0	0	0	0	0	0
30	79.9	79.0	78.5	76.5	
60	99.0	101.5	95.6	97.0	
90	103.9	107.1	99.2	102.5	
120	103.3	106.9	99.0	102.3	
150	103.7	107.9	99.2	102.3	
180	104.1	107.2	99.5	103.0	
240	103.3	106.4	98.3	102.1	

[0490] \* 용해 백분율은 블렌드에 대한 비코팅 분석값에 기초하고 블렌드의 이론 함량이 아니다.

[0491] HPMC/EC 미니-정제 블렌드에서 관찰된 용해 프로파일에는 큰 차이가 없었으며, 농도에 관계없이 EC를 포함시킨 후 방출 프로파일은 크게 변하지 않았다.

#### 코팅된 HPMC 및 HPMC/EC 미니-정제

[0493] 블렌드 1 내지 블렌드 4의 용해 프로파일은 대등한 것으로 입증되었다; 따라서 우선 블렌드 1에 대해 코팅 시험을 완료하였다. 다음과 같은 코팅 방법이 채택되었다:

[0494] 5%, 10% 및 20% 중량 증가가 되도록 수성계 EC 분산물 (SureleaseTM) 사용

[0495] 5%, 10% 및 20% 중량 증가가 되도록 용매계 EC 코팅 사용

[0496] 5%, 10% 및 20% 중량 증가가 되도록 수성계의 폴리메타크릴레이트계 분산물 (Eudragit NE30D TM) 사용.

[0497] 미니-정제는 소정 중량으로 증가되도록 적절한 방출 조절 코팅을 사용하여 핸드 코팅하였다. 2 단계 접근법이 채택되었고, 따라서 얻은 용해 데이터에 기초해 HPMC/EC 블렌드 (블렌드 1 내지 4)를 풀링하고, 수성계 EC 분산물 (Surelease TM)을 사용하여 코팅한 후 5%, 10% 및 20% 중량이 증가되도록 시일 코팅한 용해 데이터를 바탕으로 채택했다. 코팅 후, 미니-정제에 대해 용해 분석을 하였다.

**표 14**

[0498] 수성계 에틸셀룰로스 코트 ( $n=1$ )와 함께 용해된 (비코팅 분석에 기초한) 아리모클로몰 투여량의 백분율

시간 (분)	용해된 아리모클로몰 백분율		
	% w/w CR 코트		
	5	10	20
0	0	0	0
30	13.9	3.8	-4.4
60	32.4	11.7	-4.1
90	48.8	20.2	-2.3
120	60.5	28.0	0.3
150	76.8	45.0	9.6
180	84.9	60.2	21.5
240	91.2	82.4	46.0
300	95.3	93.7	62.8
360	95.2	97.9	73.6

[0499] 용해 프로파일은 도 9에 도시되었다.

**표 15**

[0500] 용매계 에틸셀룰로스 코트 ( $n=1$ )와 함께 용해된 (비코팅 분석에 기초한) 아리모클로몰 투여량의 백분율

시간 (분)	용해된 아리모클로몰 백분율		
	% w/w CR 코트		
	5	10	20
0	0	0	0
30	9.0	7.2	2.5
60	21.8	17.4	8.6
90	34.0	27.5	15.6
120	46.0	36.8	23.1
150	67.1	55.3	39.1
180	82.2	69.5	54.2
240	99.6	91.3	79.0
300	105.1	102.7	91.4
360	106.5	107.9	96.9

[0501] 용해 프로파일은 도 10에 도시되었다.

[0502] EC로 HPMC 미니-정제를 코팅한 결과 매트릭스로부터 약물 방출이 제어되었고, 중량 증가가 증가할수록 더 큰 지연이 관찰되었다. 이는 코팅 용액/분산물의 조성, 즉 수성 또는 용매계 조성과는 무관하다. 5% w/w 중량 증가가 되도록 EC 코팅된 층은 용매계 코팅이 9% 약물을 방출한 것에 비해 수성계 코팅은 30 분 후에 13.9%의 약물을 방출을 나타내었다. 약 5% w/w의 중량 증가가 되도록 코팅 후, 3 시간에 약 85%의 약물이 방출되었는데, 용매계 EC 코팅에서는 82.2%인 것에 비해 수성 EC 기반 코팅에서는 84.9% 약물 방출이 관찰되었다.

[0503] 10% w/w 중량 증가가 되도록 코팅한 후 더 큰 방출 지연이 관찰되었다. 3 시간에, 10% w/w 중량 증가 EC 수성계 및 용매계 코팅에 대해 각각 60.2% 및 69.5% 약물 방출이 관찰되었다. 20% w/w 중량 증가가 되도록 코팅하면 수성 및 용매계 코팅 사이에는 가변 데이터가 얻어졌다. 수성계 EC 코팅의 경우 6 시간 후에 약물의 73.6%가 방출되었으며, 용매계 코팅의 경우는 그 값이 96.9%로 관찰되었다. 용해 프로파일의 변동은 코팅층의 완전성 변화에 기인할 수 있으며, 층 내의 임의의 균열 또는 분열은 미니-정제 매트릭스로부터 약물의 방출을 가능하게 할 것이다.

[0504] 폴리메타크릴레이트계 분산물 (Eudragit NE30D)으로 미니-정제의 코팅은 성공적이지 못했으며, 제조된 미니-정

제는 코팅 후 연질이고 이어서 봉해되었다.

[0505] 자동화 글랫 (Glatt) 공정에 의한 미니-정제 코팅.

[0506] 핸드 코팅한 것에 대한 데이터 및 비코팅 HPMC/EC 미니-정제 용해 데이터 블렌드에 기초해 블렌드 4 및 블렌드 5를 풀링하여 마이크로-키트가 장착된 미니 글랫을 사용하여 코팅을 가능케 하기에 충분한 미니-정제를 제공하였다. 수성계 EC 분산물 (Surelease TM)으로 코팅하기 전에 시일 코트를 도포하였다. 이는 코팅 공정 중에 미니-정제 매트릭스가 팽윤하는 것을 방지하기 위함이다. 시일 코트 (20% w/w HPMC)를 5% 중량 증가가 되도록 코팅하였다. 시일 코트에 이어 방출 조절 코트 (Surelease TM)를 5%, 10% 및 20% 중량 증가가 되도록 도포하였다. 생성된 미니-정제에 대해 표 7의 파라미터에 따른 용해 시험을 실시하고 시일 및 방출 조절 코트에 따른 미니-정제의 용해 프로파일을 나타내었다.

[0507] 코팅된 미니-정제의 용해 결과.

[0508] EC을 사용하여 HPMC/EC 미니-정제를 코팅한 결과, 매트릭스로부터의 약물 방출이 제어되었고, 중량 증가가 증가 할수록 더 큰 지연이 관찰되었다. 60 분 후, 10 내지 20%의 중량 증가가 되도록 코팅된 후 약물이 27.1% 및 1.1% 방출된 것에 비해, 5% w/w의 중량 증가가 되도록 코팅된 후에는 약물의 46.0%가 방출되었다. 데이터는 n=2 분석의 평균값이다.

### 표 16

용해된 아리모클로몰 투여량의 백분율 (비코팅 분석에 기초)

시간 (분)	용해된 아리모클로몰 백분율					
	% w/w CR 코트					
	5	5	10	10	20	20
0	0	0	0	0	0	0
15	4.9	6.6	3.5	3	2.5	0.8
30	8.8	12.5	6.7	5.4	0.9	0.3
45	28.6	32	16.8	16.2	1.1	0.4
60	44.7	47.2	27.4	26.8	1.6	0.6
130	91.9	89.3	77.1	73.4	7.8	7.9
160	96	93.9	89.5	85.3	12.9	12.6
200	97.7	95.4	95.4	91.7	19.4	17.6
255	98.8	96	99	95.7	29.4	24.4
360	99.5	97.5	102	98.2	41.8	33.2
1380	108.2	105.5	112	107.2	51.9	60.6

[0510] 5% 중량 증가가 되도록 코팅된 후, 3 시간에 약물의 95%가 방출되었으며, 이는 핸드 코팅 후 수득된 데이터와 유사하다. 10% 중량 증가가 되도록 코팅된 후, 200 분에 93.6%의 약물이 방출되어 비교가능한 데이터가 얻어졌다. 20% 중량 증가가 되도록 코팅한 결과 23 시간이 넘어서 전체 약물이 방출되지 않았으며, 약물의 56.3%가 방출되었다. 20% 중량 증가가 되도록 코팅된 것이 약물 방출의 지연을 지체시키는 것처럼 보일지라도, 용해조 내의 개별 미니-정제는 상이한 거동을 나타낸다. 총 10 개의 미니-정제가 분석되었는데, 이 중 미니-정제 5 개는 코팅층에 용해 매질이 침투되어 HPMC 매트릭스가 팽윤되고 EC 코팅이 파열되어 약물이 방출되었다. 대조적으로, 나머지 미니-정제의 코트는 침투되지 않았고, 정제 코어 팽윤 및 코트 파열은 발생하지 않았으며 약물 방출이 관찰되지 않았다. 데이터에 근거하여 변경된 용해 시험을 용해 매질 250 mL에서 완료하였으며, 용해 용기 당 n=1의 미니-정제로 총 n=6 샘플을 분석하였으며, 모든 다른 용해 파라미터는 표 7에 정의된 바와 같다.

[0511] 결과 요약 - 코팅된 미니-정제.

[0512] 얻어진 데이터에 기초해 코팅된 미니-정제에 대해 다음과 같은 결론을 추론할 수 있다. 수성계 EC 분산물 (Surelease TM)을 사용한 미니-정제의 코팅은 약물 방출의 지연을 가져 왔으며 최대 10% 중량 증가로 코팅 중량이 증가함에 따라 증가한 것으로 나타났다. 수성계의 폴리메타크릴레이트계 분산물 (Eudragit NE30D TM)을 사용한 미니-정제의 코팅은 핸드 코팅으로 성공하지 못했다. 수성계 EC 분산물 (Surelease TM) 전에 시일 코트를 사용한 미니-정제의 코팅은 약물 방출의 지연을 가져 왔으며 코팅 중량 증가에 따라 증가된 것으로 나타났다. 수성계 EC 분산물 (Surelease TM)으로 코팅하기 전에 시일 코트로 미니-정제를 코팅한 후 미니-정제의 매트릭스 팽윤에 가시적인 징후는 관찰되지 않았다. 평균 용해 데이터는 균일한 약물 용해를 나타내었으며, 프로파일은

코팅의 완전성에 좌우된다.

#### [0513] 코팅된 구체

본 목적은 두 개의 상이한 코어 (당 및 미정질 셀룰로스) 및 상이한 코팅 물질 (수성 에틸셀룰로스, 용매계 에틸셀룰로스 및 수성 폴리아크릴레이트 분산물)를 사용하여 다양한 용해 프로파일을 갖는 코팅된 구체를 생성하는 것이다. 다음 두 종류의 구체가 약물층 형성 기질로서 고려되었다: 가용성 당 구체 (Suglets TM) 및 불용성 미정질 셀룰로스 구체 (Vivapur TM).

1000/1180  $\mu\text{m}$  크기의 당 구체를 사용하여 구체 제제 개발 작업의 대부분을 완료하고 다음과 같은 조사를 수행하였다:

비수성 및 수성계 에틸 셀룰로스 방출 조절 코팅을 사용한 당 구체의 코팅 (실험 6);

수성계의 폴리아크릴레이트계 분산물 (Eudragit E30D TM) 코팅을 사용한 당 구체의 코팅 (실험 8).

당 구체 데이터를 평가하고, 데이터에 기초해 미정질 셀룰로스 구체 (710 내지 1000  $\mu\text{m}$  크기)를 조절 방출을 제공하는 방식을 이용하여 코팅하였다. 이것은 구체가 약물층 형성을 허용하는 기질이고 따라서 약물의 조절 방출 특성에 영향을 미치지 않기 때문에 합리적으로 채택되었다. 따라서, 미정질 셀룰로스 구체는 수성계 에틸셀룰로스 방출 조절 코팅만을 사용하여 코팅되었다.

채용된 구체 코팅 공정은 두 구체 변형체 및 모든 방출 조절 코팅 용액/분산물에 대해 동일하였다. 이것은 단단히 공정이다 (도 13 참조). 4% w/w (투여량 당 10 mg)의 약물 부하량을 달성하기 위해 모든 제제에 대해 채용된 구형 조성은 하기 표에 기재되어 있다. 방출 조절 코트를 처음에 5% w/w 층 형성이 되도록 도포한 후, 샘플을 제거하고, 20% w/w 중량 증가가 되도록 코팅하여 100% w/w의 최종 생성물 조성을 완료하였다. 필름 코트가 적용되지 않았기 때문에 최종 농도 (mg/단위)는 약간 낮다.

코팅 공정 전에 하기 코팅 용액/분산물을 제조하였다:

약물층 형성 용액: 4% w/w 약물 및 5% w/w HPMC를 함유하는 100 g 용액을 제조하였다.

시일 코트: 제조사의 지침에 따라 3% w/w 내지 5% w/w 코팅 고체를 함유하는 100 g 분산물을 제조하였다.

방출 조절 용액: SureleaseTM 60 g을 물 100 g에 첨가하여 15% w/w 코팅 고체를 함유하는 100 g 용액 (Surelease E-7-19040TM)을 제조하였다.

필름 코트: 시일 코트와 같이 제조하였다.

#### 표 17

구체 코팅 단계	원료	농도 % w/w	농도 mg/단위
약물층 형성	아리모클로몰 HPMC [Methocel E6 TM]	4% w/w 5% w/w	10 mg/250 mg 12.5 mg/250 mg
다미립자 코어	당 또는 MCC 구체	67% w/w	167.5 mg/250 mg
시일 코트	PVA-기반 필름 코트 [Opadry 200 white]	1% w/w	2.5 mg/250 mg
방출 조절 코트	에틸 셀룰로스/폴리아크릴레이트 [Surelease E-7-19040 TM]	5% w/w 10% w/w 20% w/w	12.5 mg/250 mg 25.0 mg/250 mg 50.0 mg/250 mg
필름 코트	PVA-기반 필름 코트 [Opadry 200 white TM]	3% w/w	12.5 mg/250 mg

[0526] 구체는 0.5  $\mu\text{m}$  스프레이 노즐을 사용하여 마이크로-카트 및 Wurster 칼럼이 장착된 미니-글랫을 사용하여 하단 분무 코팅되었다. 50 °C 내지 60 °C 입구 공기 온도, 0.55 bar 입구 공기 압력, 0.72 bar 분무 공기 압력으로 14% w/w 중량 증가의 달성을 위해 약물층 형성 용액을 첨가하기 전에 구체를 10 분동안 가온시키는데, 일단 충분한 코트가 적용되면 코팅 유체 전달 속도는 초기 0.42 g/분에서 0.42 g/분으로 증가되었다. 그 후, 전술한 파라미터를 유사한 속도로 채택하여 1% w/w 중량 증가가 달성되도록 시일 코트를 적용하였다. 방출 조절 코트를 동일한 코팅 파라미터를 채택하여 5% w/w 중량 증가가 되도록 적용하고, 구체 샘플을 제거한 후, 추가 코팅 용

액을 적용하여 10 wt% 및 20% w/w 중량 증가를 달성하였다. 최종 필름 코트를 기재된 동일한 파라미터만을 채용하여 20% w/w 중량 증가의 방출 조절 코트를 갖도록 구체에 적용하였다.

[0527] 코팅된 비드 평가: 에틸 셀룰로스에 기반한 방법.

[0528] 용매에 기반한 방법이 아닌 상업적으로 이용가능한 EC의 수성 분산물 (Surelease™ E-7-19040)을 시험에 사용하였다. 기술된 방법을 채용하여 5% w/w, 10% w/w 및 20% w/w의 중량 증가 범위가 달성되도록 EC를 적용하였다. 이러한 코팅 접근 방식을 당 및 MCC 구체에 채택하였지만 제한된 이용가능성으로 인해 MCC 구체를 사용하여 20% w/w 중량이 증가되도록 코팅을 이루지 못했다.

[0529] 당 구체의 용해 시험은 코팅 농도가 증가함에 따라 더 큰 지연이 관찰되어 EC 방출 조절 코팅의 적용 후 지연된 방출을 나타낸다 (도 14). 이것은 사용된 용해 매질에 독립적이었다. 5% w/w의 중량 증가가 되도록 코팅한 다음 4 시간 후에, 0.1 M HCl을 사용한 경우 약물이 46.9% 방출된 것과 비교하여, pH 6.8 버퍼를 채택한 경우 약물의 53.7%가 방출되었다 (도 14 및 15).

### 표 18

pH 6.8 포스페이트 버퍼에 용해된 (비코팅 분석에 기초한) 아리모클로몰 투여량의 백분율:

시간 (분)	용해된 아리모클로몰의 백분율 % w/w CR 코트		
	5	10	20
0	0	0	0
30	30.7	12.6	15
60	34.9	11.4	9.7
120	49.4	21.9	16.4
150	54.9	29.2	15.7
180	52.3	27.4	15.2
210	53.0	29.1	16.2
240	53.8	31.3	16.1
270	54.6	33.7	17.3
300	55.3	34.1	18.6
330	55.6	37.6	20.4
360	56.3	39.2	22.2
1320	70.8	71.4	61.8
1380	69.5	70.6	63.5
1440	69.8	71.4	64.8

[0530]

[0531] 10% w/w 중량 증가가 되도록 코팅한 후 비교가능한 데이터를 얻었다. 0.1M HCl을 사용한 경우 투여량 과량방출 (dose dumping)의 증거는 없었으며, pH 6.8에서 얻어진 데이터에 기초해 용해 매질이 모든 후속 시험에 사용될 것이다. 도 15를 참조한다.

### 표 19

0.1 M HCl에 용해된 (비코팅 분석에 기초한) 아리모클로몰 투여량의 백분율:

시간 (분)	용해된 아리모클로몰의 백분율	
	% w/w CR 코트	
	5	10
0	0	0
30	19.3	7.1
60	22.4	3.6
120	41.3	11.7
150	41.5	12.7
180	42.7	12.8
210	45.6	15.6
240	47.0	17.9
270	48.9	20.2
300	50.0	22.2
330	51.9	24.3
360	53.0	26.0

1320	67.1	56.0
1380	68.1	57.5
1440	67.7	57.6

[0533] MCC 구체로부터의 약물의 지연 방출은 또한 5% w/w 내지 10% w/w에서 적용된 방출 조절 코팅의 두께가 증가함에 따라 지연이 더 크게 관찰되었다 (도 16). 5% w/w 중량 증가가 되도록 코팅된 후, 4.5 시간 후에 약물의 56.4%가 방출되었고, 23 시간 후에 약물의 100.4%가 방출되었다. 대조적으로, 4.5 시간 후에 약물의 33.5%가 방출되었으며, 23 시간 후에 82.5%의 약물 방출이 관찰되었다 (도 15).

### 표 20

[0534] MCC 구체에 대한 pH 6.8 포스페이트 버퍼에 용해된 (비코팅 분석에 기초한) 아리모클로몰 투여량의 백분율:

시간 (분)	용해된 아리모클로몰의 백분율					
	% w/w CR 코트					
	5	5	5	10	10	10
0	0	0	0	0	0	0
30	16.1	9.3	11.0	1.9	1.5	2.8
90	36.4	28.7	30.6	13.8	13.0	14.2
140	43.4	37.8	38.8	17.9	19.9	20.3
220	54.1	49.7	50.6	25.5	30.5	31.4
270	58.6	54.7	55.8	29.7	36.1	34.6
340	61.9	59.4	59.8	34.4	40.8	39.3
1380	99.0	101.3	100.8	76.6	87.5	83.5
1620	98.9	102.4	101.0	81.2	93.5	88.3

[0535] 도 16을 참조한다.

[0536] 얻어진 데이터에 기초해서 당 구체를 MCC 구체와 비교하였을 때 관찰된 방출 속도에는 차이가 있는 것으로 나타났는데, MCC 구체가 더 느린 방출을 나타내었다. MCC 구체는 당 구체의 것인 1000 내지 1100  $\mu\text{m}$ 에 비해 710 내지 1000  $\mu\text{m}$ 의 더 작은 크기를 갖고 따라서 더 넓은 표면적을 가지기 때문에 더 빠른 방출이 예상된다.

[0537] 데이터를 기초로 EC 방출 조절 코팅에 대해 다음과 같은 결론을 추론할 수 있다: 당 및 미정질 셀룰로스 구체에 약물이 성공적으로 부하되었다. 5% 에틸 셀룰로스 층으로 구체를 코팅한 결과, 당 구체는 4 시간 후에 약물의 53.8%를 방출하였으며, MCC 구체는 4.5 시간 후에 약물의 56.4%를 방출하였다. 10% 에틸 셀룰로스 층으로 구체를 코팅한 결과, 당 구체는 4 시간 후에 약물의 31.3%를 방출하였으며, MCC 구체는 4.5 시간 후에 약물의 33.5%를 방출하였다. 데이터는 코팅된 구체가 적절한 조절 방출 접근을 제공함을 제시한다.

[0538] 코팅된 비드의 평가: EC/HPMC 기반 접근법 및 폴리(메트)아크릴레이트 기반 접근법.

[0539] EC 기반 접근법에 대해 상기 제시된 바와 같이 평가될 수 있다.

#### 실시예 3: 아리모클로몰의 지속 방출 HME-과립

[0540] 아리모클로몰의 지속 방출 제제에 대해 용해 방출 속도를 변화시키기 위한 핫멜트 압출 (HME)의 평가.

[0542] 목적: Compritol® 888에서 아리모클로몰의 지속 방출 제제를 개발하고 Compritol® 888 매트릭스에 고함량의 아리모클로몰을 도입하고 캡슐 또는 사세 충전용으로 사용할 수 있는 다양한 입자 크기의 분말을 생산하는데 있어, 실용성을 평가하기 위함. 연구 과정에 의해 약물 용해 프로파일에 대한 약물 부하 및 입자 크기의 영향이 평가될 것이다.

[0543] 33, 50 및 66 wt% 아리모클로몰의 아리모클로몰/Compritol® 888 제제가 핫멜트 압출 성형으로 성공적으로 제조되었고 체질(sieving)을 통해 상이한 입자 크기 분포를 생성하도록 크기가 감소되었다. 이러한 방식으로 생성된 입자는 관찰 가능한 분해를 나타내지 않았다.

[0544] 입자 크기 범위 710 내지 500, 1000 내지 710 및  $\geq 1000 \mu\text{m}$ 의 과립을 pH 6.8의 포스페이트 버퍼 용액에서 용해시험을 실시하였고 아리모클로몰의 다양한 지속적 방출 특성을 보였다. 방출 속도는 입자 크기와 아리모클로몰 농도에 의존하는 것으로 나타났다.

[0545] 용해가 실시된 입자를 SEM에 의해 후속 분석한 결과 다공성 구조의 형성이 입증되었는데, 이는 수불용성 Compritol® 888 매트릭스를 남기고 아리모클로몰이 용해되어 형성되는 길고 복잡한 경로의 방출 메카니즘이 형성되었다는 것과 일치한다.

[0546] 핫멜트 압출에 의한 제제의 생성

[0547] Compritol® 888 (C888)에서 33, 50 및 66 wt% 활성의 아리모클로몰 제제를 제조 대상으로 하여 Thermo Scientific Pharma 11 동시회전식 2축 압출기(co-rotating twin screw extruder)를 사용한 핫멜트 압출 성형에 의해 아리모클로몰/C888 분말 믹스로부터 고형 제품을 생성하였다.

[0548] HME 제제의 조성은 표 21에 기재되어 있다 (압출될 물질의 50 g 배치에 대한 제제 조성):

표 21

성분	공급자	롯트 번호	공칭 함량 (wt%)	필요한 중량 (g)	보고된 중량 (g)
33 wt% 제제					
아리모클로몰	Orphazyme	130109	33	16.5	16.5
C888	Gattefosse	145245	67	33.5	33.5
50 wt% 제제					
아리모클로몰	Orphazyme	130109	50	25.0	25.0
C888	Gattefosse	145245	50	25.0	25.0
66 wt% 제제					
아리모클로몰	Orphazyme	130109	67	33.5	33.5
C888	Gattefosse	145245	33	16.5	16.5

[0550] 압출기에 대한 원료의 공칭 공급 속도로서 1.4 내지 1.6 g/분이 선택되었다. 이전의 연구 결과 및 문헌을 토대로 압출 스크류 속도는 100 rpm을 선택했다. 압출기의 가열 프로파일을 표 22에 상술된 구성으로 설정하였다 (모든 압출 블렌드를 생성하기 위한 핫멜트 압출기의 가열 구성):

표 22

다이 (°C)	zone 7 (°C)	zone 6 (°C)	zone 5 (°C)	zone 4 (°C)	zone 3 (°C)	zone 2 (°C)	분말 주입구 (°C)
70	70	70	65	70	68	63	60

[0552] 세 블렌드 모두에서 압출 공정에 대해 다음의 처리 출력 파라미터가 관찰되었다:

[0553] - 용융물 압력: 0 내지 8 bar

[0554] - 용융 온도: 67 내지 69 °C

[0555] - 기기 토크(instrument torque): 11 내지 12%.

[0556] 압출된 모든 투여량 강도는 핫멜트 압출기 다이에서 바로 나왔을 때는 연성/가단성이었고, 실온으로 냉각시에 왁스성의 부서지기 쉬운 백색 고형물로서 나타났다. 스트랜드는 5 내지 20 cm 길이의 다양한 스트랜드 길이로 압출기로부터 수집하였다.

[0557] 핫멜트 압출을 통해 제조된 스트랜드를 소형 핸드 블렌더에 넣고 사이에 5 초의 냉각기를 두고 5×1 초 밀링 필스를 가했다. 이어서, 분쇄된 물질을 1000 μm, 710 μm 및 500 μm의 체로 구성된 체 스택 상에 부었다. 이들은 수직 방향의 배향으로 스택의 윗 부분에 가장 큰 체가 배치되고 스택의 밑바닥에 가장 작은 체가 배치되었다. 500 μm 아래의 입자를 모으기 위해 금속 수집 판을 밑바닥 체 위에 놓았다. 체를 이러한 방식으로 배향시켜 < 500 μm, 710 내지 500 μm, 1000 내지 710 μm 및 ≥ 1000 μm의 체 분획을 수득하였다. 이들 체 분획의 수율은 하기 표 23에 나타내었다:

표 23

배치	체 분획 ( $\mu\text{m}$ )	수집된 질량 (g)	수집된 질량 (%)
2154_01	$\geq 1000$	5.55	16.9
	1000~710	9.00	27.4
	710~500	5.76	17.5
	$\leq 500$	12.58	38.2
2154_02	$\geq 1000$	2.40	8.3
	1000~710	7.17	24.8
	710~500	5.09	17.6
	$\leq 500$	14.30	49.4
2154_03	$\geq 1000$	0.65	2.1
	1000~710	8.43	27.6
	710~500	5.13	16.8
	$\leq 500$	16.35	53.5

[0559] 아리모클로몰의 함량이 증가함에 따라 미세 물질 ( $500 \mu\text{m}$  아래)의 분율도 증가하였고 이에 따라 더 큰 물질 ( $1,000 \mu\text{m}$  초과)의 양이 감소했다.

[0560] 과립으로 가공하는 동안 발생한 임의의 아리모클로몰의 분해를 평가하기 위한 분석 및 관련 물질을 중간 입자 크기 ( $1000$  내지  $710 \mu\text{m}$ )에 대해 수행하였고, 그 결과를 하기 표 24에 나타내었다:

표 24

샘플	실행 1	실행 2	평균 (n=4)
33 wt% 아리모클로몰_1	92.31	94.27	89.9
33 wt% 아리모클로몰_2	85.10	88.00	
50 wt% 아리모클로몰_1	98.09	98.92	98.3
50 wt% 아리모클로몰_2	97.88	98.47	
66 wt% 아리모클로몰_1	101.44	102.16	101.8
66 wt% 아리모클로몰_2	101.59	102.17	

[0562] 분석된 어떤 샘플에서도 0.05% 샘플 영역보다 큰 관련 물질은 관찰되지 않았다.

[0563] 과립의 IR 현미경 검사.

[0564] 적외선 (IR) 현미경법을 사용하여 과립의 표면을 특성화하였다. 33 wt% 과립 ( $710$  내지  $500 \mu\text{m}$ ), 50 wt% 과립 ( $710$  내지  $500 \mu\text{m}$ ) 및 66 wt% 과립 ( $710$  내지  $500 \mu\text{m}$ )에 대한 5 개의 과립으로부터 평균 스펙트럼을 기록하였다. IR 분광법은 모든 경우 과립의 표면이 주로 C888임을 입증하였으며, 이는 핫멜트 압출 공정을 통해 아리모클로몰이 양호하게 도포되었음을 나타내는 것이다.

[0565] 제제 중에 아리모클로몰의 양이 증가함에 따라 제제의 표면에서 관찰되는 아리모클로몰의 양도 증가하며 이는 관련 피크 (약  $1590\text{cm}^{-1}$ )의 강도 증가로 입증된다. 이것은 아리모클로몰의 함량이 증가함에 따라 C888에 의해 커버되는 아리모클로몰의 양이 감소하는 것과 일치하며, 그 결과 아마도 수불용성 매트릭스로부터 관찰되는 용해 속도가 증가할 것이다.

[0566] 용해 전후 밀링된 샘플의 SEM 분석.

[0567] 용해 전후 분밀화된 물질에 대한 주사전자현미경 검사 (SEM)를 3개 제제 모두에 대한 강도 및  $710$  내지  $500 \mu\text{m}$ ,  $1000$  내지  $710 \mu\text{m}$  및  $\geq 1000 \mu\text{m}$  ( $<500 \mu\text{m}$  분획은 제외)의 모든 입자 크기 범위에 대해 수행하였다.

[0568] 모든 경우에, 이들 데이터는 이산된 모난 입자가 양쪽에 내입되어 밀링된 압출물이 주로 연속적인 물결모양의 표면으로 존재하는 것을 입증하였고, 표면에서 전형적으로 이들 입자는 결정질 아리모클로몰의 존재와 일치한다.

[0569] 주사전자현미경 검사 (SEM)는 용해 실험을 거친 후의 과립에 대해 수행되었다. 모든 경우에, 모난 입자 (결정질 아리모클로몰)는 과립의 표면으로부터 용해되어 다공성 수불용성 매트릭스를 남겼다. 과립은 아리모클로몰의 함

량이 증가함에 따라 보다 더 다공성이 되는 것으로 나타났다. 이것은 아리모클로몰이 C888 매트릭스로부터 떨어져 용해되어 복잡한 경로를 형성함으로써 아리모클로몰을 지속적으로 방출할 수 있음을 시사한다.

#### [0570] 용해 결과.

[0571] 모든 과립에 대해 용해 실험을 실시하였다. 66 wt%가 가장 빠른 초기 용해 속도를 나타내고, 33 wt%가 가장 느린 초기 용해 속도를 나타내는 것으로부터, 아리모클로몰의 초기 용해 속도는 아리모클로몰의 부하 wt%가 증가함에 따라 증가하는 것으로 나타났다. 500 내지 710  $\mu\text{m}$  입자 크기 분획이 가장 빠른 용해 속도를 나타내고, 1,000  $\mu\text{m}$  이상의 입자 크기 분획이 가장 느린 용해 속도를 나타내는 것으로부터 용해 속도는 또한 입자 크기 분획에 좌우됨을 알 수 있다. 도 17을 참조한다.

**표 25**

710 – 500  $\mu\text{m}$ 의 입자 크기에 대한 개별 데이터 :

시간 (분)	33%		50%		66%	
	% LC 용해된 아리모클로몰					
	V1	V2	V3	V4	V5	V6
0	0.3	0.3	0.3	0.1	0.1	0.1
15	31.1	28.8	55.8	53.0	81.8	78.6
30	38.6	36.6	70.7	67.3	93.9	91.4
45	43.8	41.8	78.5	74.9	98.2	96.2
60	47.6	45.9	83.1	79.8	100.1	98.5
90	51.3	49.7	86.8	83.7	99.1	98.2
120	56.9	55.4	91.1	88.3	100.6	100.0
150	64.2	61.1	95.2	92.9	102.8	102.4
180	62.7	61.4	94.1	91.6	99.9	99.6
210	66.2	64.7	95.9	93.5	100.8	100.6
240	69.2	67.8	97.5	95.0	101.6	101.3
270	71.4	69.9	98.4	96.0	101.8	101.0
300	73.4	72.0	99.1	96.9	102.1	101.7
360	78.1	76.6	101.4	99.0	103.5	103.0
420	80.7	79.3	102.2	99.8	103.8	103.2
480	82.1	80.6	101.7	99.4	102.8	102.3
540	84.3	84.6	104.2	101.7	104.9	104.4
600	87.7	86.5	104.6	101.9	102.3	102.2
660	90.5	89.1	103.2	100.6	104.1	103.3
720	90.6	89.8	105.3	102.0	105.3	103.9
780	92.5	93.0	107.0	103.0	106.2	105.0
840	94.2	94.9	109.0	104.1	107.1	106.1
900	96.0	97.3	110.5	105.9	107.6	106.6
960	97.1	98.3	110.5	106.2	109.1	108.1

[0572]

**표 26**

1000 – 710 μm의 입자 크기에 대한 개별 데이터 :

시간 (분)	33%		50%		66%	
	% LC 용해된 아리모클로롤					
	V1	V2	V3	V4	V5	V6
0	0.1	0.3	0.1	0.1	0.4	0.4
15	22.1	25.6	42.8	31.3	56.1	44.2
30	28.8	31.8	56.8	42.4	73.0	60.7
45	32.8	36.0	65.3	50.1	82.5	71.7
60	36.4	39.4	71.6	55.8	88.5	79.4
90	41.4	44.5	78.4	63.6	95.4	89.4
120	45.4	48.3	82.6	69.1	98.4	94.7
150	49.1	51.3	85.7	73.2	100.2	97.9
180	51.6	54.2	88.1	76.3	101.2	99.9
210	54.3	56.7	89.6	79.0	101.9	101.0
240	56.4	58.9	91.2	81.2	102.4	101.8
270	58.7	61.1	92.4	83.3	103.0	102.6
300	61.0	63.2	93.7	85.0	103.1	103.0
360	64.8	67.0	95.7	88.0	104.0	103.8
420	68.2	70.6	97.5	90.8	105.0	104.9
480	71.3	73.9	99.5	93.1	106.1	105.7
540	73.9	76.7	101.0	95.4	107.3	106.7
600	76.0	78.9	102.4	97.2	108.0	107.5
660	78.0	80.9	103.5	98.9	108.9	108.2
720	79.5	82.6	104.5	100.2	109.6	108.9
780	81.4	84.3	105.6	101.6	110.1	109.5
840	82.9	85.8	105.9	102.5	110.4	109.9
900	84.4	87.4	106.5	103.4	110.6	110.3
960	84.5	87.5	105.6	103.0	109.4	109.8

[0573]

## 표 27

$\geq 1000 \mu\text{m}$ 의 입자 크기에 대한 개별 데이터:

시간 (분)	33%		50%		66%	
	% LC 용해된 아리모클로몰		V1	V2	V3	V4
0	0.3	-0.1	-0.3	-0.3	-0.3	-0.3
15	16.3	18.5	28.5	28.3	58.8	51.5
30	20.7	23.8	39.5	38.3	77.3	69.0
45	23.9	27.3	47.1	45.0	86.4	79.0
60	26.5	30.4	52.9	50.6	92.0	85.8
90	29.7	34.6	61.1	57.8	97.2	92.4
120	32.6	37.8	66.9	63.0	99.7	95.9
150	34.8	40.8	71.3	66.7	101.3	98.0
180	36.8	43.1	74.6	69.4	102.2	99.6
210	38.7	45.5	77.4	71.6	103.2	100.7
240	40.3	47.5	79.5	73.6	103.7	101.7
270	41.9	49.4	81.4	75.2	104.1	102.4
300	43.4	51.3	82.9	76.6	104.4	102.9
360	46.3	54.5	85.0	78.8	104.7	103.3
420	48.5	57.3	86.6	80.6	104.8	103.9
480	51.0	60.1	88.1	82.2	105.0	104.0
540	53.3	62.6	89.4	83.6	105.4	104.6
600	55.9	65.3	90.8	85.1	105.9	105.1
660	58.5	68.1	92.3	86.5	106.6	105.7
720	60.7	71.0	93.6	88.2	107.6	106.6
780	62.6	73.4	95.1	89.9	109.0	107.7
840	64.1	75.2	96.3	92.0	111.0	108.5
900	65.7	76.7	96.7	94.8	112.8	110.4
960	66.8	78.0	97.0	93.8	111.6	109.2

[0574]

실시예 4: 아리모클로몰의 방출 조절 제제의 생체내 시험

[0576]

본 발명에 따른 변형된 방출 제제를 5 way 교차 연구에서 1개의 시험 대상품 (아리모클로몰)을 사용하여 괴팅겐 (Goettingen) 수컷 미니 돼지 PO PK 연구로 시험하였다: 하나는 종래 제제이고 4개는 변형된 제제이다.

[0577]

생존중의 연구는 영국의 Charles River laboratories에서 수행되었으며, 비-GLP 표준으로 행해졌다. 투여량 수준이 확인된다.

[0578]

조건 당 N=2 미니 돼지 (총 10 마리의 미니 돼지), 괴팅겐 수컷 미니 돼지. 동물들은 연구 전에 금식시켰다. 시점 PO: 0 (투여 전), 25 분, 45 분, 1, 2, 4, 6, 8, 12 및 24 시간 (10회 채혈).

[0579]

수집 후 현실적으로 가능한 한 빨리 원심 분리에 의해 혈장을 생성하고, 생성된 혈장은 별도의 프로토콜에 따른 정량적 생물학적 분석을 위해 XenoGesis Ltd.로 운송될 때까지 드라이아이스 상에 약 -80 °C에서 보관하였다.

[0580]

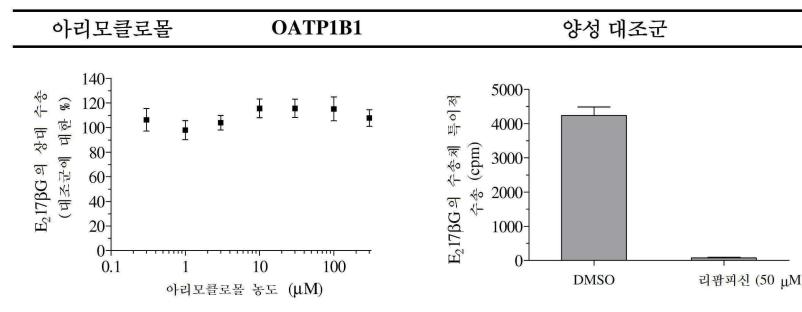
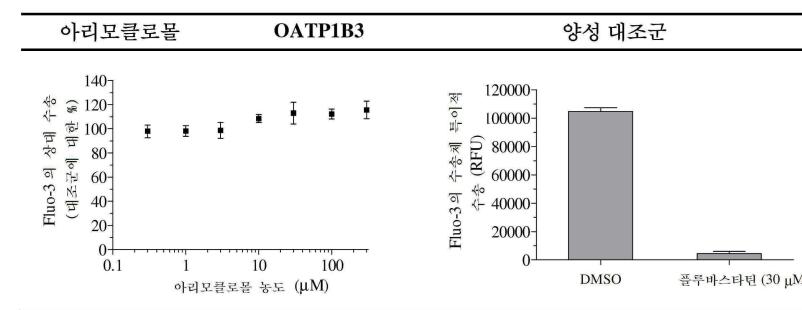
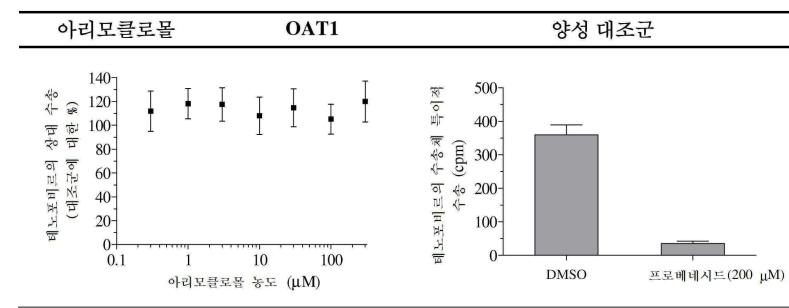
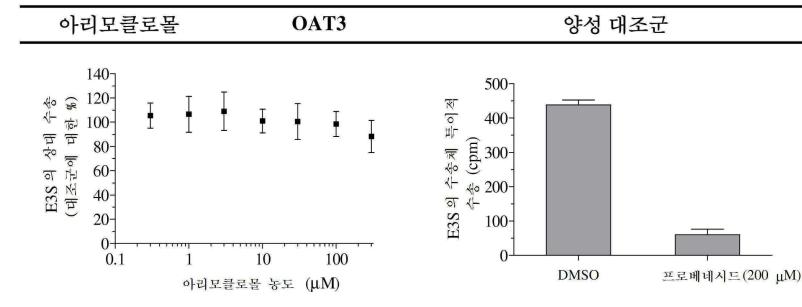
연구로부터의 모든 혈장 샘플에 대해 LC-MS/MS에 의한 정량적 생물학적 분석이 수행된다 (100 개의 연구 샘플 + 필요에 따라 용량 분석 및 블랭크). 혈장 샘플을 단백질 침전에 의해 준비하였다. STD 및 QC에 대한 연구 화합물의 정확한 계량 (0.01 mg까지)을 분리하였다.

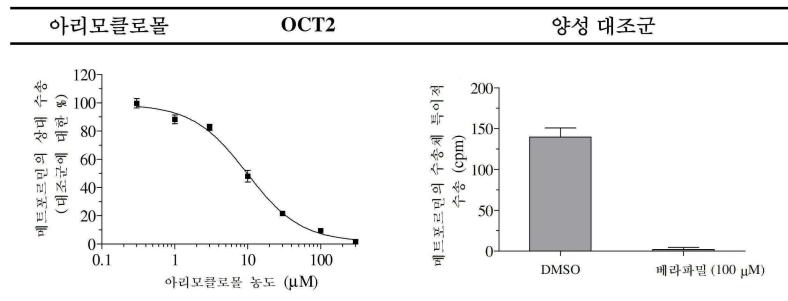
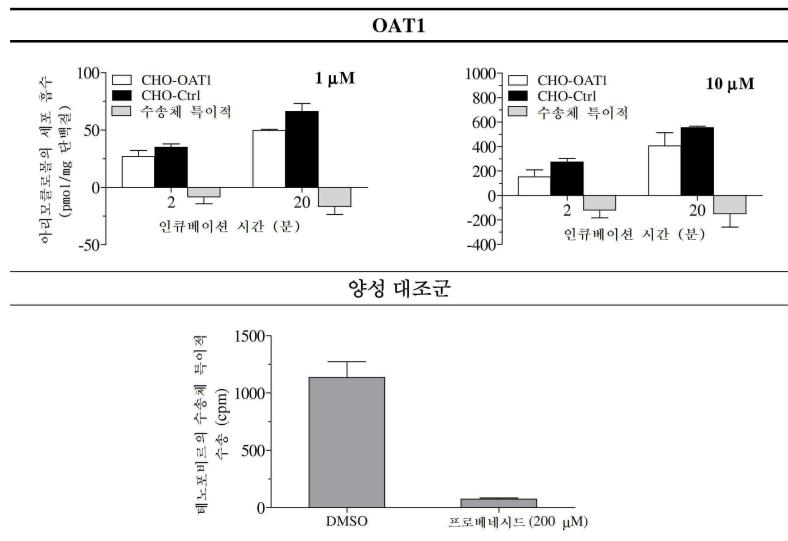
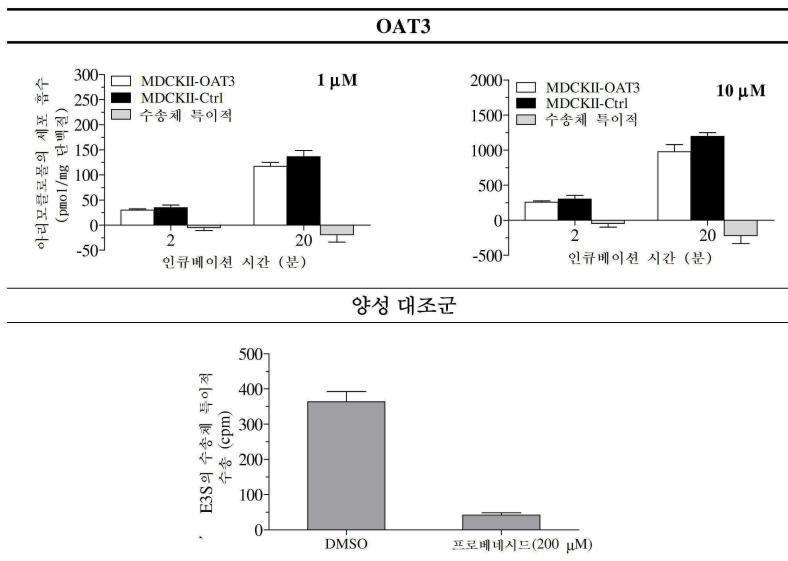
[0581]

평균 Cmax 값 및 AUC는 통상적인 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들어 (Cudkowicz et al., Muscle & Nerve, July 2008, p. 837-844) 참조.

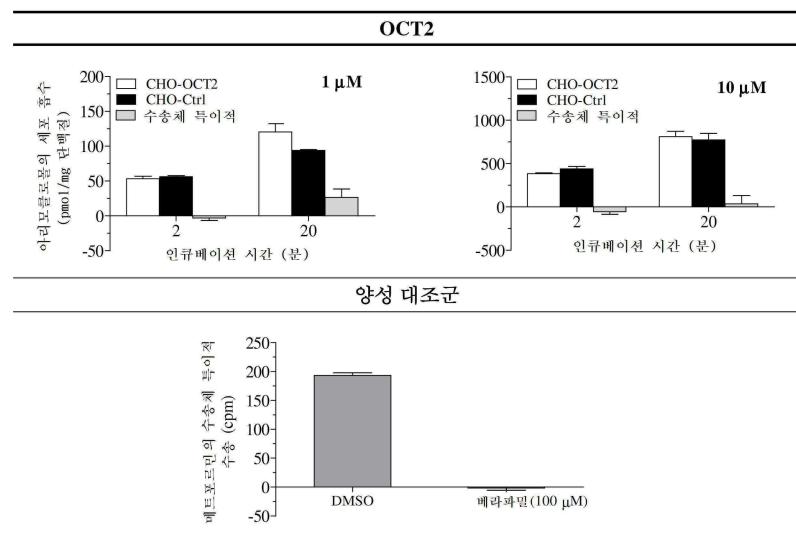
[0582]

AUC, Tmax 및 Cmax는 예를 들어 EP 2 481 400 B1호에 기재된 바와 같이 결정될 수 있다.

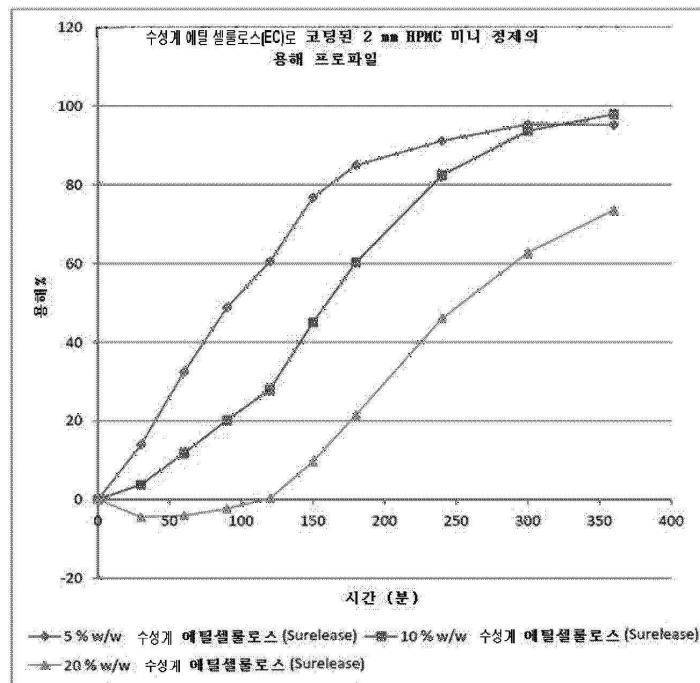
**도면****도면1****도면2****도면3****도면4**

**도면5****도면6****도면7**

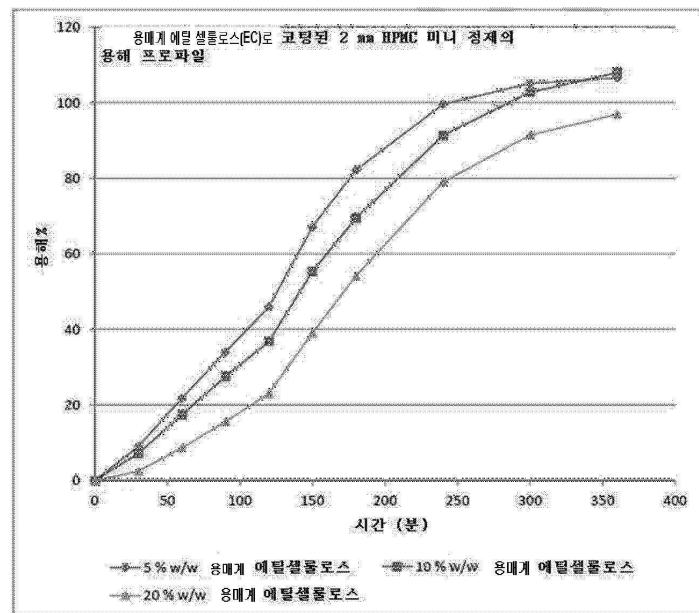
## 도면8



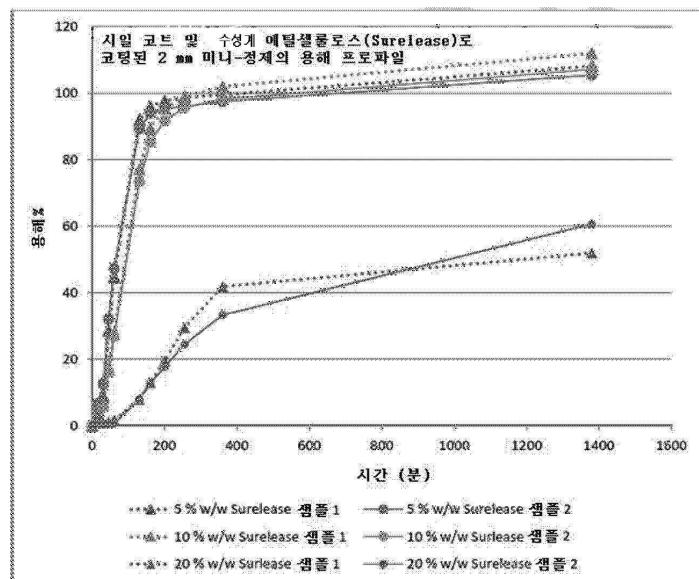
## 도면9



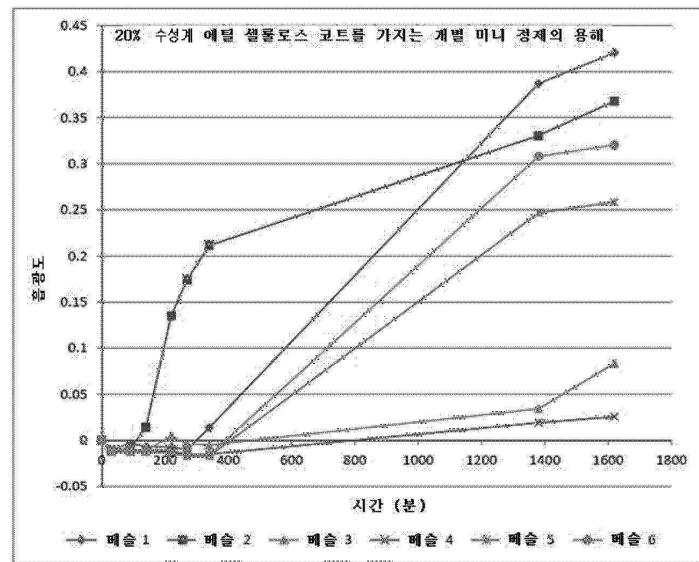
도면10



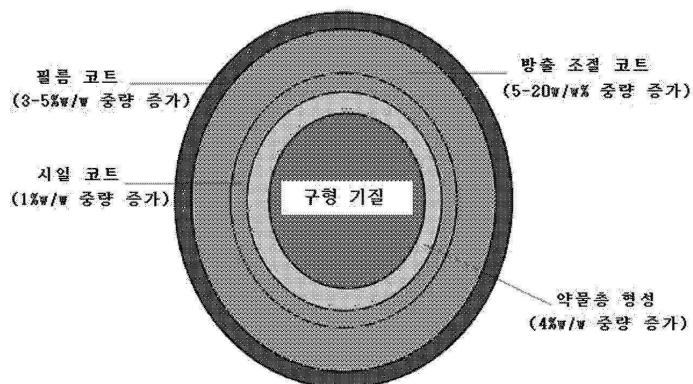
도면11



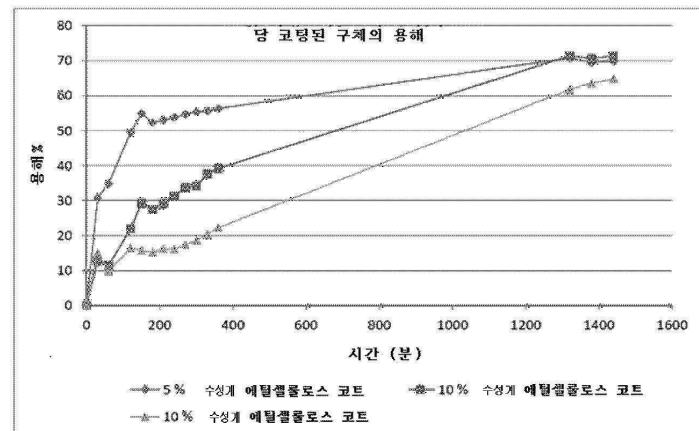
도면12



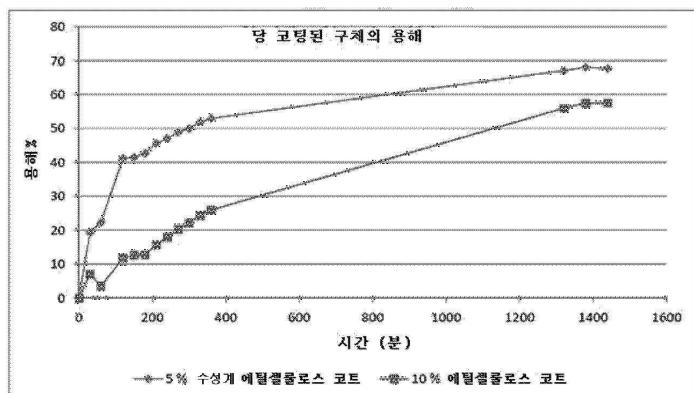
도면13



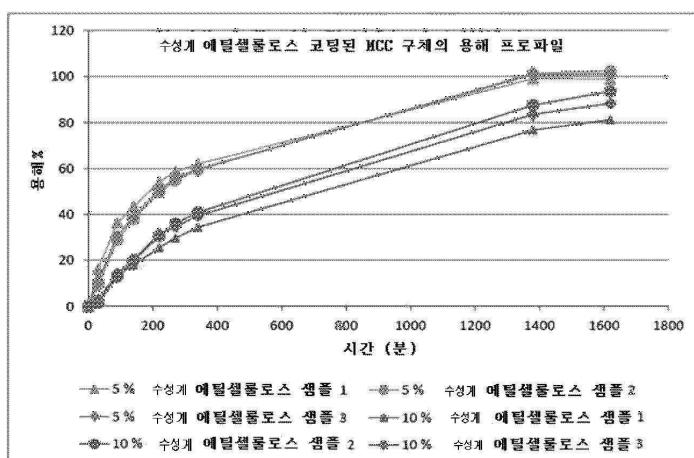
도면14



도면15



도면16



도면17

