



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0043597  
(43) 공개일자 2017년04월21일

- |   |   |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/185 (2017.01)<br/>A61K 31/55 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>A61K 9/2095 (2013.01)<br/>A61K 31/185 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2017-7007284</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2015년08월17일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2017년03월16일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2015/045522</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2016/028689<br/>국제공개일자 2016년02월25일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>62/040,849 2014년08월22일 미국(US)<br/>62/101,739 2015년01월09일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/>클로비스 온콜로지 인코포레이티드<br/>미국 콜로라도 80301 볼더 스위트 100 플랫아이언<br/>파크웨이 5500</p> <p>(72) 발명자<br/>에터, 제프리<br/>미국 콜로라도 80302 볼더 디어 트레일 로드 1318</p> <p>(74) 대리인<br/>특허법인다나</p> |
|---|---|

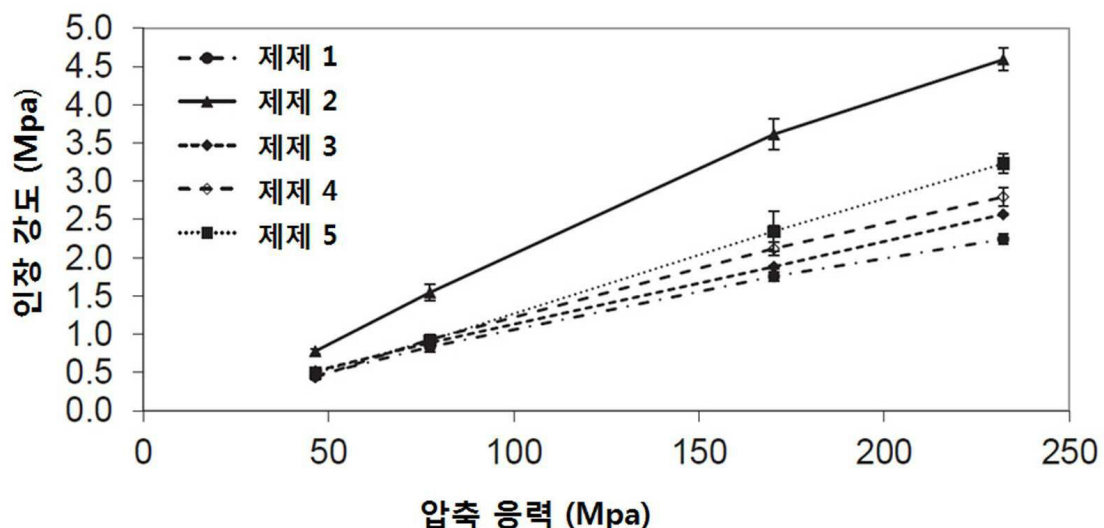
전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 발명의 명칭 루카파립의 고 용량 강도 정제

(57) 요약

고 용량의 8-플루오로-2-{4-[(메틸아미노)메틸]페닐}-1,3,4,5-테트라하이드로-6H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-6-온 캄실레이트 염을 포함하는 정제를 개시하고 있다. 본 발명은 루카파립의 고 용량 강도 정제에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 상기 정제는 45-90%의 루카파립 캄실레이트를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 건조 파괴화 정제는 45-90%의 루카파립 캄실레이트를 포함한다. 어느 한 구체예에서는 상기 정제는 적어도 200mg의 루카파립을 포함한다. 또 다른 구체예에서는 적어도 300mg의 루카파립을 포함한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61K 31/55* (2013.01)

*A61K 9/2009* (2013.01)

*A61K 9/2054* (2013.01)

*A61K 9/2059* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

약제학적 활성 성분인, 8-플루오로-2-{4-[(메틸아미노)메틸]페닐}-1,3,4,5-테트라하이드로-6H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-6-온 캄실레이트(8-fluoro-2-{4-[(methylamino)methyl]phenyl}-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-one camsylate) 화합물을 45 내지 90% w/w로 포함하는 정제.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 약제학적 활성 성분은 50 내지 90%의 범위로 포함되는, 정제.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 약제학적 활성 성분은 55 내지 90%의 범위로 포함되는, 정제.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 약제학적 활성 성분은 60 내지 90%의 범위로 포함되는, 정제.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 약제학적 활성 성분은 65 내지 85%의 범위로 포함되는, 정제.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 약제학적 활성 성분은 70 내지 80%의 범위로 포함되는, 정제.

#### 청구항 7

제1항에 있어서,

5 내지 50% w/w의 충전제 (filler);

1 내지 20% w/w의 붕해제 (disintegrant);

0.20 내지 2.5% w/w의 윤활제 (lubricant)를 추가로 포함하는, 정제.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 상기 약제학적 활성 성분은 50 내지 90% w/w의 범위로 포함되고, 상기 충전제는 5 내지 45% w/w의 범위로 포함되며, 상기 붕해제는 2 내지 10% w/w의 범위로 포함되고, 상기 윤활제는 0.25 내지 2.5% w/w의 범위로 포함되는, 정제.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 상기 약제학적 활성 성분은 70 내지 80% w/w의 범위로 포함되는, 정제.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, 상기 정제는 200mg 또는 그 이상의 8-플루오로-2-{4-[(메틸아미노)메틸]페닐}-1,3,4,5-테트라하이드로-6H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-6-온 캡실레이트를 포함하는, 정제.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 상기 정제는 300mg 또는 그 이상의 8-플루오로-2-{4-[(메틸아미노)메틸]페닐}-1,3,4,5-테트라하이드로-6H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-6-온 캡실레이트를 포함하는, 정제.

#### 청구항 12

제9항에 있어서, 상기 충전제는 미세결정질 셀룰로오스 (microcrystalline cellulose)인, 정제.

#### 청구항 13

제9항에 있어서, 상기 윤활제는 마그네슘 스테아레이트 (magnesium stearate)인, 정제.

#### 청구항 14

제9항에 있어서, 상기 붕해제는 소듐 스타치 글라이콜레이트 (sodium starch glycolate)인 정제.

#### 청구항 15

제9항에 있어서, 상기 충전제는 미세결정질 셀룰로오스이고, 상기 붕해제는 소듐 스타치 글라이콜레이트이며, 상기 윤활제는 마그네슘 스테아레이트인, 정제.

#### 청구항 16

제9항에 있어서, USP II 패들법에 따라 0.01N HCl 및 75rpm의 조건에서 시험하는 경우, 적어도 95% w/w의 약제학적 활성 성분이 30분 내에 방출되는, 정제.

#### 청구항 17

제16항에 있어서, USP II 패들법에 따라 0.01N HCl 및 75rpm의 조건에서 시험하는 경우, 적어도 95% w/w의 약제학적 활성 성분이 15분 내에 방출되는, 정제.

#### 청구항 18

제16항에 있어서, USP II 패들법에 따라 0.01N HCl 및 75rpm의 조건에서 시험하는 경우, 적어도 95% w/w의 약제학적 활성 성분이 10분 내에 방출되는, 정제.

#### 청구항 19

약제학적 활성 성분인, 8-플루오로-2-{4-[(메틸아미노)메틸]페닐}-1,3,4,5-테트라하이드로-6H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-6-온 캄실레이트 화합물을 45 내지 90% w/w로 포함하는 건조 과립화 정제로서,

상기 정제는 200mg 또는 그 이상의 8-플루오로-2-{4-[(메틸아미노)메틸]페닐}-1,3,4,5-테트라하이드로-6H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-6-온 캄실레이트를 포함하는, 건조 과립화 정제.

#### 청구항 20

제19항에 있어서, 상기 정제는 300mg 또는 그 이상의 8-플루오로-2-{4-[(메틸아미노)메틸]페닐}-1,3,4,5-테트라하이드로-6H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-6-온 캄실레이트를 포함하는, 건조 과립화 정제.

#### 청구항 21

제19항에 있어서, 5 내지 50% w/w의 충전제; 1 내지 20% w/w의 붕해제; 0.20 내지 2.5% w/w의 윤활제를 추가로 포함하는, 건조 과립화 정제.

#### 청구항 22

제20항에 있어서, 5 내지 50% w/w의 충전제; 1 내지 20% w/w의 붕해제; 0.20 내지 2.5% w/w의 윤활제를 추가로 포함하는, 건조 과립화 정제.

#### 청구항 23

제21항에 있어서, 상기 약제학적 활성 성분은 50 내지 80% w/w의 범위로 포함되고, 상기 충전제는 15 내지 45% w/w의 범위로 포함되며, 상기 붕해제는 2 내지 10% w/w로 포함되고, 상기 윤활제는 0.25 내지 2.5% w/w로 포함되는, 건조 과립화 정제.

#### 청구항 24

제23항에 있어서, 상기 충전제는 미세결정질 셀룰로오스이고, 상기 붕해제는 소듐 스타치 글라이콜레이트이며, 상기 윤활제는 마그네슘 스테아레이트인, 건조 과립화 정제.

#### 청구항 25

치료가 필요한 포유동물에 치료학적 유효량의 제1항의 정제를 투여하는 것을 포함하는, 폴리 (ADP-리보오스) 폴리머라제 활성에 의해 매개되는 포유동물의 질병 상태를 치료하는 방법.

#### 청구항 26

치료학적 유효량의 제1항의 정제를 포유동물에 투여하는 것을 포함하는, 포유동물의 암 치료 방법.

#### 청구항 27

치료가 필요한 포유동물에 치료학적 유효량의 제4항의 정제를 투여하는 것을 포함하는, 폴리 (ADP-리보오스) 폴

리머라제 활성화에 의해 매개되는 포유동물의 질병 상태를 치료하는 방법.

#### 청구항 28

치료학적 유효량의 제4항의 정제를 포유동물에 투여하는 것을 포함하는, 포유동물의 암 치료 방법.

#### 청구항 29

치료가 필요한 포유동물에 치료학적 유효량의 제24항의 정제를 투여하는 것을 포함하는, 폴리 (ADP-리보오스) 폴리머라제 활성화에 의해 매개되는 포유동물의 질병 상태를 치료하는 방법.

#### 청구항 30

치료학적 유효량의 제24항의 정제를 포유동물에 투여하는 것을 포함하는, 포유동물의 암 치료 방법.

#### 청구항 31

약제학적 활성 성분인, 8-플루오로-2-{4-[(메틸아미노)메틸]페닐}-1,3,4,5-테트라하이드로-6H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-6-온 캄실레이트 화합물을 45 내지 90% w/w로 포함하는 건조 과립화 조성물로서,

상기 조성물은 200mg 또는 그 이상의 8-플루오로-2-{4-[(메틸아미노)메틸]페닐}-1,3,4,5-테트라하이드로-6H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-6-온 캄실레이트를 포함하는, 건조 과립화 조성물.

#### 청구항 32

제31항에 있어서, 상기 조성물은 300mg 또는 그 이상의 8-플루오로-2-{4-[(메틸아미노)메틸]페닐}-1,3,4,5-테트라하이드로-6H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-6-온 캄실레이트를 포함하는, 건조 과립화 조성물.

#### 청구항 33

약제학적 활성 성분인, 8-플루오로-2-{4-[(메틸아미노)메틸]페닐}-1,3,4,5-테트라하이드로-6H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-6-온 캄실레이트 화합물을 45 내지 90% w/w로 포함하는, 캡슐.

### 발명의 설명

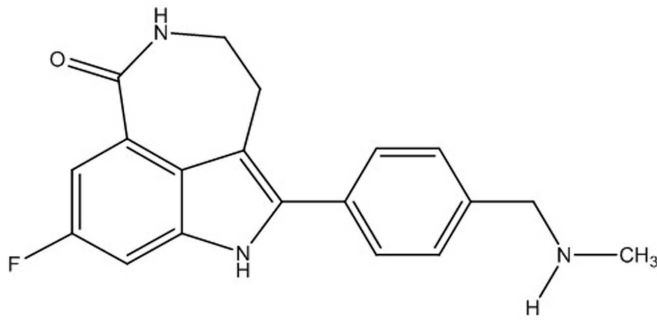
#### 기술 분야

[0001] 본 출원은 2014년 08월 22일자로 출원된, 미국 가출원 번호 제62/040,849호 및 2015년 01월 09일자로 출원된, 미국 가출원 번호 제62/101,739호에 대하여 우선권을 주장하며, 상기 출원 전체는 본 명세서에 참조로서 삽입된다.

[0002] 본 발명의 개시는, 전반적으로 루카파림의 정제에 관한 것이고, 및 보다 구체적으로는 루카파림의 고 용량 강도 정제에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0003] 화합물, 8-플루오로-2-{4-[(메틸아미노)메틸]페닐}-1,3,4,5-테트라하이드로-6H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-6-온("루카파림")은 폴리(ADP-리보오스) 폴리머라제 (poly(ADP-ribose) polymerase; PARP)의 소 분자 저해제이다.



rucaparib

[0004]

[0005]

루카파립, 및 이의 제조 방법은 미국 특허 제6,495,541호 및 제7,323,562호에 기술되어 있다. 미국 특허 제6,495,541호는 전반적으로 mg/kg 체중으로 나타내는 광범위한 용량 범위 (칼럼 26, 줄 7-20)의 루카파립의 염 및 고체 제형을 기술하고 있다 (칼럼 9, 줄 7-61). 상기 부하 용량 (dose loading), 즉, 제제 내 약물 함량 퍼센트에 대한 쟁점은 전혀 언급되지 않았다. 루카파립의 특정 염 및 다형체는 미국 특허 제7,351,701호, 제7,351,530호, 및 7,268,126호, 및 미국 공개특허 제2004-0248879호에 개시되어 있다. 미국 특허 제7,351,701호 및 제7,351,530호는 루카파립의 인산염의 사용을 기술하고 있다. 상기 특허들에서는 정제를 포함하는, 일반적인 모든 제형을 나타내고 있으나 ('701 특허, 칼럼 6, 줄 48-57; '530 특허, 칼럼 6, 줄 30-38), 이들의 실시예에서는 불특정 함량의 액상 제제에 대해서만 기술하고 있다. 또한, 부하 용량에 대한 쟁점은 전혀 언급되지 않았고, 실제로, "매우 저 용량이 필요하다..." ('701 특허, 칼럼 6, 줄 21-24; '530 특허, 칼럼 6, 줄 3-6)라고 기재되어 있다. 미국 공개 특허 제2004-00248879호는 루카파립의 인산 및 글루쿠로네이트 염, 및 mg/kg 체중으로 기술되어 있는 용량 (단락 0036)의 일반적인 고체 제형 (단락 0035-0036)을 기술하고 있다. 구체적인 제형에 대해서는 예시 또는 기술되어 있지 않고, 부하 용량에 대한 쟁점은 전혀 언급되지 않았다.

[0006]

미국 특허 제8,754,072호 ("이하 '072 특허")는 루카파립 말레이트 및 루카파립 캄실레이트의 고체 제형을 개시하고 있다. '072 특허는 활성 성분으로 적합한 약제학적으로 허용 가능한 반대 이온과의 염을 기재하고 있으며, 루카파립의 말레이트 및 캄실레이트 염은 다른 염 형태에 비해 덜 흡습성을 지님을 확인하였고 (칼럼 11, 줄 45-49), 이들은 "고체 제형의 제조에 있어서 특히 적합함"을 확인하였다 (칼럼 11, 줄 49-50). 또한 상기 루카파립 말레이트 및 캄실레이트 염은 다른 염 형태에 비해 보다 쉽게 제조되고 분리될 수 있었다 (칼럼 11, 줄 51-53). 상기 '072 특허는 상기 조성물은 바람직한 범위로서, 약 0.01% 내지 약 5%, 및 약 0.01% 내지 2%를 제시하면서, 매우 광범위하게 "일반적으로 약 0.001 중량% 내지 약 99 중량%의 활성 성분을 포함할 수 있다."라고 언급하고 있다 (칼럼 36, 줄 41-47). 10%-25%의 활성 성분을 함유하는 구현예가 또한 개시되어 있다 (칼럼 3, 줄 65-칼럼 4, 줄 9; 칼럼 5, 줄 60-칼럼 6, 줄 4). 제제에 대한 실시예는, 17.18%의 캄실레이트를 포함하는 제제에 관한 것이다 (실시예 13). 따라서, '072 특허는 고 용량 루카파립 제제에 대한 쟁점을 구체적으로 언급하지 않고 있고, 실제로, 전술한 종래의 기술과 같이, 저 부하 용량 (즉, 25%)이 바람직하다는 것을 교시하고 있다.

[0007]

경구용 루카파립 캄실레이트의 임상적인 발전은 낮은 저 강도의 정제(40mg 및 60mg)로 시작되었다. 필요로 하는 개인별 용량이 증가함에 따라, 건조 과립화 제조 공정을 사용하여 32%의 부하 용량을 지닌, 120mg의 고 용량 강도의 정제가 개발되었다. 120mg의 정제를 제조하기 위해서는 저 강도로의 제제 변경이 필요하므로, 32% 보다 훨씬 고 부하 용량은 건조 과립화 공정을 통해서만 달성하기 어려움을 암시한다.

[0008]

루카파립에 대한 임상적 연구는 높은 단위 용량 (200mg-800mg)의 필요성을 나타내고 있다. 편리한 경구 투여를 위하여, 일반적으로 정제 중량은 800mg을 초과하여서는 안된다. 용량 당 요구되는 정제의 수는 순응 (compliance) 문제를 야기할 수 있으므로, 환자의 순응 문제를 개선시킴에 기여할 수 있는, 용량 당 요구되는 정제 수를 감소시킨, 제제의 개발은 상업적으로 바람직할 것이다.

[0009]

따라서, 1) 환자가 쉽게 삼킬 수 있도록 적합한 크기를 지니고, 2) 용량 당 요구되는 정제의 수가 최소화될 수 있도록 루카파립에 대한 높은 부하를 지니며, 3) 정제로부터 루카파립 방출에 관한 적합한 특성을 지니고; 목적하는 효과를 이룰 수 있는 약제학적 거동을 지니는, 루카파립 염을 포함하는 정제 제형을 개발할 필요가 있다. 일부 구체예에서, 상기 제형은 캡슐일 수 있다.

[0010]

저 부하량의 약물 제제의 전반적인 물리적 특성 및 제조 가능성은 전적으로 제제 내의 불활성 성분 및 부형제에

의해 결정된다. 그러나, 고 부하량의 약물에서는, 제제의 제조 가능성에 대하여, 약제학적 활성 성분 ("API")의 물리적 특성의 영향이 현저해진다. 모든 API가 건조 과립화 공정을 사용하여, 고 부하 정제를 얻는데 필요한 압축능과 관련된 필수적 특성을 지닐 수 있는 것은 아니다.

[0011] 대부분의 소 분자 API는 저용량 형태로 제제화될 수 있는데, 그 이유는 API 자체의 물리적 특성보다, 제제에 이용되는 부형제의 물리적 특성이 고체 조성물의 특성을 지배하기 때문이다. 약물 부하량이 증가함에 따라, 약물 물질의 물리화학적 성질이 정제의 제조 공정에서 현저하게 증가된다. 취성의 성질을 갖는 충전제부형제, 및 연성/소성의 성질을 갖는 다른 부형제를 단일 제제 내에 포함시키는 것이 일반적이다. 취성 및 소성 형태 물질의 조합은 제제의 "제조 가능성"을 부여하는데 중요하다. 그러나 API는 물리적 특성의 전체 스펙트럼을 가질 수 있고, 이러한 물리적 특성에 기초하여 선택되지 않을 수도 있기 때문에, 제조 가능성 및 안정성의 측면에서, 특정 API가 제제 전체에 이로운 영향을 미칠 것으로 기대할 수는 없다. 실제로, 적용 가능한 제제를 제조하는데 가장 큰 장애물이 API의 물리적 특성이라는 점은 드문 일이 아니다. 따라서, 건조 과립화 공정에서 45%를 초과하는 약물 부하를 갖도록 제제화된 API의 발견은 매우 놀랍고 예기치 못한 것이다. 즉, 이전 연구에서는 32%를 크게 초과하는 부하 용량을 지닌 루카파립 제제의 제조는 가능하지 않다고 교시하고 있다.

[0012] 하기 기술된 바와 같이, 건조 과립화 공정을 사용하여 45% 이상의 약물 부하를 지닌 루카파립 캄실레이트를 제조하는 기술은 루카파립 캄실레이트 염의 독특한 물리화학적 성질에 기인하는 놀라운 발견이다. 본 발명에서는, 루카파립 캄실레이트의 독특하고 예기치 않은 물리화학적 특성에 의해 취성의 충전제 부형제를 필요로 하지 않는다.

[0013] 흡습성 및 제조 용이성과 마찬가지로, 고 활성 성분의 제형을 형성하는 능력 역시 약물의 특정 염 형태에 의존할 수 있다. 그러나, 저 부하 용량에서의 흡습성 및 제조 용이성을 통해 고 용량 제제에 대한 적합성을 예측할 수 없다. 이러한 점은, 루카파립 말레이트 염 (저 용량의 제제에서 우수한 흡습성 및 제조적 특성을 보임)은 건조 과립화 제조 공정에서 고 용량 형태로 제제화될 수 없음을 보여주는 실험결과에 의해 입증되었다.

[0014] 본 발명에서, 본 발명자들은 놀랍게도 다양한 염들의 흡습성, 취성 거동 및 결정질 특성과 같은 물리화학적 특성에 기초하여, 건조 과립화 제조에 적합한 오직 하나의 염 형태, 즉, 캄실레이트 염을 발견하였고, 상기 염은 고 용량 제제를 위한 적합한 물리적 특성을 지님을 발견하였다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0015] 본 발명은 루카파립의 고 용량 강도 정제에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 상기 정제는 45-90%의 루카파립 캄실레이트를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 건조 과립화 정제는 45-90%의 루카파립 캄실레이트를 포함한다. 어느 한 구체예에서는 상기 정제는 적어도 200mg의 루카파립을 포함한다. 또 다른 구체예에서는 적어도 300mg의 루카파립을 포함한다.

[0016] 일부 구체예에서, 폴리 (ADP-리보오스) 폴리머라제 활성에 의해 매개되는 포유동물의 질병 상태를 치료하는 방법은 치료학적 유효량의 루카파립의 고 용량 강도 정제를 치료가 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 포유동물의 암 치료방법은 치료학적 유효량의 루카파립의 고 용량 강도 정제를 치료가 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함한다.

### 과제의 해결 수단

[0017] 특정 구현예의 다양한 측면 및 특성은 상기와 같이 요약되어 있으나, 다음의 상세한 설명은 이러한 구체예들을 당업자가 실시할 수 있게 하기 위하여 몇 가지 예시적인 구체예를 더욱 상세히 설명한다. 기술된 실시예는 설명을 목적으로 제공되며, 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0018] 이하에서, 설명의 목적을 위하여, 기술된 구체예의 완전한 이해를 제공하고자 다수의 구체적인 세부 사항이 설명된다. 그러나, 이러한 구체적인 세부 사항없이 본 발명의 다른 구체예들이 실시될 수 있음은 본 기술 분야의 당업자에게 명백하다.

[0019] 다르게 기재되지 않는 한, 본 명세서에서 양, 치수 등을 나타내는 모든 숫자는 모든 경우에 "약(about)"이라는 용어가 기술되어 있는 것으로 이해되어야 한다. 본 출원에서 단수의 사용은 다르게 명시되지 않는 한 복수를 포함하고, 다르게 기재되지 않는 한, 용어 "및" 및 "또는"은 "및/또는"을 의미한다. 더욱이, 용어, "포함하는(including)" 뿐만 아니라 다른 형태인 "포함하다(includes)" 및 포함되는 (included)은 비-배타적인 것으로



간주되어야 한다.

- [0020] 루카파립 캄실레이트 염은 다른 루카파립 염과 비교하여, 예를 들어, 다형성 조절 및 수 용해성과 같은 바람직한 물리화학적 성질을 보유하면서, 낮은 흡습성을 갖는다. 본 발명에 따른 염의 낮은 흡습성은 상업적으로 중요한 특성이며, 이는 루카파립 치료를 받는 환자들의 경구 투여를 위한 매우 바람직한 고체 제형의 제조를 용이하게 하기 때문이다.
- [0021] 놀랍게도, 루카파립 캄실레이트는 낮은 흡습성 뿐만 아니라, 압축능과 관련하여 이로운 특성을 지니고, 45% w/w 또는 그 이상의 부하를 갖는 정제를 제조할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 이러한 사실은, 본 발명은 1, 2, 또는 3 개의 정제로 일일 필요 투여량이 제공될 수 있는, 높은 함량의 루카파립을 갖는 정제를 제공할 수 있음을 의미한다.
- [0022] 일부 구체예에서, 상기 정제는 45-90% w/w의 루카파립 캄실레이트, 예컨대, 50-90% w/w, 55-90% w/w, 60-90% w/w, 65-85% w/w, 또는 70-80% w/w의 루카파립 캄실레이트를 함유한다. 일부 구체예에서, 상기 정제는 적어도 300mg의 루카파립, 예컨대, 적어도 350mg, 적어도 400mg, 적어도 450mg, 적어도 500mg, 또는 적어도 550mg의 루카파립을 함유한다. 일부 구체예에서, 상기 정제는 적어도 200mg의 루카파립 예컨대, 적어도 250mg, 적어도 300mg, 또는 적어도 350mg 루카파립을 함유한다.
- [0023] 바람직한 약제학적 효과를 얻기 위하여, 정제는 적절한 시간 프레임 내에서 루카파립 캄실레이트가 방출되어야 한다. 일부 구체예에서, USP II 패들법에 따라 0.01N HCl 및 75rpm의 조건에서 시험한 경우, 상기 정제는 정제에 함유되어 있는 적어도 95% w/w의 루카파립 캄실레이트를 30분 내에 방출한다. 또 다른 구체예에서, USP II 패들법에 따라 0.01N HCl 및 75rpm의 조건에서 시험한 경우, 상기 정제는 정제에 함유되어 있는 적어도 95% w/w의 루카파립 캄실레이트를 15분 내에 방출한다. 또 다른 구체예에서, USP II 패들법에 따라 0.01N HCl 및 75rpm의 조건에서 시험한 경우, 상기 정제는 정제에 함유되어 있는 적어도 95% w/w의 루카파립 캄실레이트를 10분 내에 방출한다.
- [0024] 정제는 하나 또는 그 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 담체, 또는 희석제/충전제를 포함할 수 있다. 계면활성제, 희석제, 감미제, 붕해제, 결합제, 윤활제, 활택제, 착색제, 향료, 안정화제, 이들의 혼합물이 사용될 수 있다. 충전제는 연성 충전제 및 취성 충전제를 모두 포함하며, 이에 제한되는 것은 아니나, 만니톨, 소르비톨, 크실리톨, 미세 결정질 셀룰로오스, 규화 미세 결정질 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 폴루란 및 Pharmaburst™와 같이 빠르게 용해되는 탄수화물, 이들의 혼합물 등을 포함한다. 연성 충전제는 임계 응력 이후, 소성 변형을 시작하고 일으키게 된다. 연성 충전제는, 높은 소성 변형이 입자들은 서로 매우 근접하게 이동시킬 수 있으므로, 종종 낮은 다공성 정제를 생성할 수 있다. 취성 충전제는 특정 응력에서 작은 단위로 단편화된다. 상기 취성 충전제의 단편화는 보다 작은 입자를 증가시킨다. 광범위한 단편화를 거친 취성 충전제는 생성된 다수의 결합점으로 인해 상대적으로 높은 다공성 정제를 생성하며 이는 추가적인 부피의 감소를 방지한다. 루카파립 캄실레이트는 손쉽게 부서지기 때문에, 일부 구체예에서, 연성 부형제, 예를 들어, 미세 결정질 셀룰로오스가 취성 충전제없이 주요 충전제로서 사용되었다.
- [0025] 활택제는, 이에 제한되는 것은 아니나, 이산화규소, 콜로이드성 이산화규소, 규산 칼슘, 규산 마그네슘, 삼규산 마그네슘, 탈크, 전분, 이들의 혼합물 등이 있다.
- [0026] 윤활제는, 이에 제한되는 것은 아니나, 스테아르산 칼슘, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 비히네이트, 글리세릴 팔미토 스테아레이트, 육각형 질화 붕소, 수소화 식물유, 경질 미네랄 오일, 마그네슘 스테아레이트, 팜유, 폴리에틸렌 글리콜, 폴록사머, 소듐 벤조에이트, 소듐 라우릴 설페이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 스테아르산, 활석, 아연 스테아레이트, 이들의 혼합물 등이 있다.
- [0027] 붕해제는, 이에 제한되는 것은 아니나, 나트륨 전분 글리콜레이트, 나트륨 카르복시 메틸셀룰로오스, 칼슘 카르복시 메틸셀룰로오스, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 키토산, 한천, 알긴산, 칼슘 알지네이트, 메틸 셀룰로오스, 미세결정질 셀룰로오스, 분말 셀룰로오스, 저급 알킬로 치환된 하이드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 전분, 저-치환된 하이드록시프로필셀룰로오스, 폴아크릴린 포타슘, 전분, 전젤틴화 전분, 알긴산 나트륨, 규산 마그네슘 알루미늄, 폴아크릴린 포타슘, 포비돈, 나트륨 전분 글리콜레이트, 이들의 혼합물 등이 있다.
- [0028] 일부 구체예에서, 정제는, 5-50% w/w의 충전제, 예컨대, 5-45% w/w, 5-40% w/w, 5-35% w/w, 5-30% w/w, 10-25% w/w, 또는 15-20% w/w의 충전제를 함유한다. 일부 구체예에서, 상기 충전제는 필수적으로 연성 충전제(들)로 이루어진다. 일부 구체예에서, 상기 정제는, 1-20%의 부형제, 예컨대, 1-15% w/w, 1-10% w/w, 2-9% w/w, 3-8%

w/w, 4-7% w/w, 또는 5-7% w/w의 부형제를 함유한다. 일부 구체예에서, 상기 정제는 0.20-2.5%의 윤활제, 예컨대, 0.2-2.0% w/w, 0.2-1.8% w/w, 0.2-1.5% w/w, 또는 0.25-1.5% w/w의 윤활제를 함유한다. 일부 구체예에서, 상기 정제는 0-1% w/w의 활택제, 예컨대, 0.25-0.75% w/w, 또는 0.25-0.50% w/w의 활택제를 함유한다.

[0029] 건조 과립화는 널리 알려져 있는 약제학적 제조 공정이다. 일반적으로, API는 부형제 및 윤활제와 혼합된 후, 압출되어 매스(mass)를 형성한다. 이후, 이러한 매스는 전형적으로 분쇄 또는 과쇄되며, 체질(sieved)을 하여 목적하는 크기의 입자를 얻는다. 상기 과립화 산물은 이후 정제로 압축되고, 캡슐로 충전되거나, 다른 방식을 통해 종래의 단일 제형을 형성한다. 일부 구체예에서, 고 용량 루카파립 정제는 이러한 공정에 의해 제조된다. 다른 구체예에서, 상기 고 용량 루카파립을 함유하는 과립화 산물은 캡슐 내로 충전되거나, 또 다른 단일 제형을 형성한다.

[0030] 매스로의 압축은 종래의 기기에 의해 달성된다. 전형적으로 혼합된 API 및 부형제를 롤러 압축기 또는 냉각 장치에 통과시킨다. 그러나 상기 API/부형제 혼합물에 선택적으로 압축을 위한 다른 수단, 예를 들어 슬러그 (또는 "슬러깅")이 사용될 수 있다. 이는 다시 분쇄 또는 과쇄되고, 체질을 하여 목적하는 크기의 입자를 얻는다.

[0031] 루카파립 캄실레이트를 함유하는 건조 과립화된 조성물은 건조 과립화 공정의 산물로 정의된다. 건조 과립화 조성물은 건조 과립화의 직접 산물, 즉, 건조 과립뿐만 아니라, 정제, 캡슐, 좌제 및 다른 약제학적 제제를 포함하는 과립으로부터 제조된 산물을 포함한다.

[0032] 정제는 하기의 단계를 포함하는 건조 과립화에 의해 제조될 수 있다.

[0033] 1) 루카파립 캄실레이트를 포함하는 혼합물을 제조하는 단계,

[0034] 2) 단계 1)에서 수득한 혼합물을 압축 롤러로 압축하여 압축물(comprimate)를 형성하는 단계.

[0035] 3) 선택적으로, 단계 2)에서 수득한 압축물을 과립으로 전환시키는 단계,

[0036] 4) 단계 3)에서 수득한 과립을 약제학적 부형제와 선택적으로 혼합하는 단계, 및

[0037] 5) 단계 3)에서 수득한 과립 또는 단계 4)에서 수득한 혼합물을 압축하여 정제 (tablet)를 얻는 단계.

### 발명의 효과

[0038] 고 용량의 8-플루오로-2-{4-[(메틸아미노)메틸]페닐}-1,3,4,5-테트라하이드로-6H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-6-온 캄실레이트 염을 포함하는 정제를 개시하고 있다. 본 발명은 루카파립의 고 용량 강도 정제에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 상기 정제는 45-90%의 루카파립 캄실레이트를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 건조 과립화 정제는 45-90%의 루카파립 캄실레이트를 포함한다. 어느 한 구체예에서는 상기 정제는 적어도 200mg의 루카파립을 포함한다. 또 다른 구체예에서는 적어도 300mg의 루카파립을 포함한다.

### 도면의 간단한 설명

[0039] 도 1은 주어진 압축 능력에 대해 달성 가능한 인장 강도를 조사한 표 1의 제제 1 내지 5의 관계를 보여준다.

도 2는 표 1에서 주어진 고형분에 대한 제제 1 내지 5의 인장 강도를 보여준다.

도 3은 표 1에서 주어진 압축 능력에 대한 제제 1 내지 5의 인장 강도를 보여준다.

도 4는 표 1에서 정제 제제 3 내지 5에 대한 용해 결과를 보여준다.

도 5는 300mg의 최종 정제 블렌드 (blend) 및 피드프레임 샘플의 입자 크기 분포를 보여준다.

도 6A-C는 마그네슘 스테아레이트 수준 평가에 대한 압축 프로파일을 보여준다.

도 7은 60% 및 75% 부하된 루카파립 캄실레이트 및 말레이트 제제의 정제 생성능 (tableability)을 보여준다.

도 8은 내부 과립상의 루카파립 캄실레이트 제제의 정제 생성능을 보여준다.

도 9는 내부 과립상의 루카파립 캄실레이트 제제의 성형능 (compactability)을 보여준다.

도 10은 내부 과립상의 루카파립 캄실레이트 제제의 압축능 (compressibility)을 보여준다.

도 11은 내부 과립상의 루카파립 캄실레이트 제제의 정제 생성능을 보여준다.

도 12는 내부 과립상의 루카파립 말레이트 제제의 성형능을 보여준다.

도 13은 내부 과립상의 루카파립 말레이트 제제의 압축능을 보여준다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

### [실시예]

#### 실시예 1: 내부 과립상 제제의 평가

내부 과립상은 하기의 성분들이 건조 과립 구조 내에 발견되는 것을 의미한다. 외부 과립상은 물질이 과립 구조의 외측에 위치함을 의미한다. 표 1은 평가된 내부 과립상 제제를 요약한 것이다. 제제 1 및 2는 최상 및 최악의 시나리오로 여겨지며, 상기 제제 1은 순도 100% 루카파립 캄실레이트 API이고, 상기 제제 2는 120mgA 제제를 제조하는데 사용된다. 제제 3 및 4는 서로 다른 수준의 연성 및 취성 충전제를 갖고, 제제 5는 부하 충격 (loading impact)을 평가하고자, 증가된 정제 크기를 갖는다. 모든 제제 3-5는 콜로이드성 이산화규소 (Cab-O-sil)를 첨가하여 내부 과립상 블렌드의 유동성을 돕도록 하였다.

#### [표 1] 내부 과립상 제제

제제		1	2	3	4	5
코어 중량 (mg)		N/A	640	700	700	800
용량 (mgA)		N/A	120	300	300	300
활성 (w/w)	루카파립 캄실레이트	100.00%	32.22%	73.65%	73.65%	64.44%
연성 충전제	미세결정질 셀룰로오스 PH101	N/A	N/A	13.23%	18.86%	19.69%
연성 충전제	미세결정질 셀룰로오스 PH102	N/A	45.08%	N/A	N/A	N/A
취성 충전제	이-칼슘 인산염	N/A	19.16%	5.63%	N/A	8.37%
붕해제	나트륨 전분 글리콜레이트	N/A	2.81%	6.00%	6.00%	6.00%
활택제	콜로이드성 이산화 규소	N/A	N/A	0.50%	0.50%	0.50%
윤활제	마그네슘 스테아레이트	N/A	0.20%	0.25%	0.25%	0.25%

도 1은 주어진 압축 응력에 대해 달성 가능한 인장 강도를 보여주는 각 제제의 관계를 나타낸다. 회전식 정제 압축기의 정상적인 범위 내 최대 허용 가능한 힘의 크기는 약 250MPa이다. 정제의 일반적인 목표 인장 강도는 2MPa이며; 이러한 정제는 일반적으로 낮은 파쇄성을 지니고; 및 후속 핸들링 (downstream handling) 및 필름 코팅에 적합하다. 따라서, 상기 주어진 제제는 250MPa 미만의 압축 응력에서 2MPa의 인장 강도로 압축될 수 있다면, 이는 허용 가능한 압축능을 갖는 것으로 간주될 수 있다. 제제 3-5는 허용 가능한 압축능을 갖고, API 단독에 비해 개선되었다. 허용 가능한 압축능을 지닌 제제들은 제조할 수 있거나 정제 장비 및 공구에 대한 마모를 줄이기 위하여, API, 원료, 및 환경 변화에 보다 견고함을 제공할 수 있는 목표 인장 강도를 달성하면서도, 낮은 압축력을 유지하는 것이 바람직하다. 제제 3-5는 이러한 균형을 달성하였다.

도 2 및 도 3은 루카파립 캄실레이트 제제의 고형분과 관련된 정보를 제공한다. 정제가 다공성을 확보하는 것은, 유체가 효과적으로 정제로 이동하고 붕해가 활성화되도록 하므로 매우 중요하다. 실험된 모든 제제는 목표 인장 강도에 대한 허용 가능한 고형분을 갖고, API 및 부형제를 함유하는 정제의 범위 내에 있었다.

#### 실시예 2: 고 용량 제제의 붕해 및 용해

제제 3-5로부터 유래한 소 규모 배치 (batch)의 정제를 제조하고, 이의 붕해 및 용해에 대한 실험을 실시하였다. 상기 정제는 소 규모 슬러깅-기반 건조 과립화 및 정제 압축 기술을 사용하여 제조되었다. 슬러그는 약 0.3MPa의 상대적으로 낮은 인장 강도에서 압축하여 최종 정제 압축능에 미치는 영향을 최소화하고, 모르타르(mortar)/페슬(pebble) 및 20 메쉬 스크린 기술을 사용하여 파쇄하였으며, 최종적으로 0.5% Cab-O-sil 및 0.25% 마그네슘 스테아레이트를 여분의 과립 부형제로서 첨가하였다. 표 2는 정제로 제조된 제제 및 이에 해당하는 인장 강도 및 경도의 요약이다.

[0049] [표 2] 제제에 대한 인장 강도 및 경도간 상호관계 평가

제제		3	4	5
코어 중량 (mg)		700	700	800
용량 (mgA)		300	300	300
내부 과립상 부형제				
활성	루카파립 캄실레이트	73.65%	73.65%	64.44%
연성 충전제	미세결정질 셀룰로오스 PH101	13.23%	18.86%	19.69%
연성 충전제	미세결정질 셀룰로오스 PH102	N/A	N/A	N/A
취성 충전제	이칼슘 인산염	5.63%	N/A	8.37%
붕해제	나트륨 전분 글리콜레이트	6.00%	6.00%	6.00%
활택제	콜로이드성 이산화 규소	0.50%	0.50%	0.50%
윤활제	마그네슘 스테아레이트	0.25%	0.25%	0.25%
외부 과립상 부형제				
활택제	콜로이드성 이산화 규소	0.50%	0.50%	0.50%
윤활제	마그네슘 스테아레이트	0.25%	0.25%	0.25%
압축 실험결과				
인장 강도 (MPa)		2.06	2.05	2.00
경도 (kP)		21.2	21.1	20.0

[0050]

[0051] 표 3은 붕해 매질로서 0.01N HCl (pH=2.0)을 사용한 USP 붕해 기기로부터의 붕해 결과를 나타낸다. 도 4는 USP 타입 II 용해 기기에서 수행된 정제 제제 3-5에 대한 용해 결과 그래프를 나타낸다. 상기 용해 조건은 하기와 같다: 0.01N HCl (pH=2.0), USP II 패들법, 75rpm, Japanese Sinkers이다. 제제 3-5는 신속하고 완전하게 붕해되고 용해된다. 표 4는 15분, 30분, 및 60분에서의 용해 결과를 나타낸다.

[0052] [표 3] 제제 3-5에 대한 붕해 결과 (0.01N HCl (pH=2.0) 배지에서의 USP 붕해 기기 결과)

	제제 3	제제 4	제제 5
붕해 시간 (초)	15	14	15
인장 강도 (MPa)	2.06	2.05	2.00

[0053]

[0054] [표 4] 제제 3-5의 용해 퍼센트

	제제 3	제제 4	제제 5
시간 (분)	용해된 용량 평균 %		
15	96.10	98.40	98.60
30	97.65	98.71	98.14
60	98.08	99.14	99.39

[0055]

[0056] **실시예 3:** 최종 정제 블렌드 및 피드프레임 샘플의 입자 크기 분포

[0057] 도 5는 300mg의 제제 4에 대한 최종 정제 블렌드 및 피드 프레임 샘플의 입자 크기 분포(투여 종료시)를 나타내었다. 상기 입자크기 분포는 물질의 핸들링 및 흐름에 바람직하였다. 상기 정제 프레스의 피드 프레임은 공정 과정 동안 최종 블렌드의 입자 크기를 크게 변화시키지 않았다.

[0058] **실시예 4:** 윤활제 수준이 압축능에 미치는 영향

[0059] 도 6A-C는 내부 과립상 마그네슘 스테아레이트 수준의 평가를 나타낸다. 다양한 수준의 마그네슘 스테아레이트로 제조된 내부 과립상 블렌드의 모든 압축 프로파일은 허용 가능한 거동을 갖는다. 실선으로 표시된 박스는 롤러 압축에 대한 목표 인장 강도의 전형적인 범위 및 압축 응력과 고형분간 상관 관계를 나타낸다. 점선으로 표시된 박스는 정제에 대한 목표 인장 강도의 전형적인 범위 및 압축 응력과 고형분간 상관 관계를 나타낸다. 다



양한 수준의 마그네슘 스테아레이트로 제조된 내부 과립상 혼합물은 150MPa 미만의 압축 응력에서 달성 가능한 인장 강도 값을 갖는다.

[0060] **실시예 5:** 정제 A 공정

[0061] 10-kg 배치는 표 6-8 조건을 사용하여 표 5의 조성에 따라 제조되었다. 상기 블렌드는 표 6에 목록화된 파라미터를 사용하여 Gerteis Mini pactor 상의 롤러 압축에 의해 압축되었다. 이후, 상기 압축된 혼합물은 표 7에 목록화된 파라미터를 사용하여 과립화되었다. 이후, 상기 과립화된 화합물은 표 8에 목록화된 파라미터를 사용하여 약 700mg의 목표 중량으로 정제 압축되었다.

[0062] [표 5] 정제 A의 조성

700mg		
성분	블렌드 내 %	mg/정제
<b>내부 과립상</b>		
루카파립 캄실레이트	73.65%	515.6
미세결정질 셀룰로오스 PH101	17.60%	123.2
나트륨 전분 글리콜레이트	6.00%	42.0
콜로이드성 이산화 규소	0.50%	3.5
마그네슘 스테아레이트	1.5%	10.5
<b>외부 과립상</b>		
콜로이드성 이산화 규소	0.50%	3.5
마그네슘 스테아레이트	0.25%	1.8
	100%	700.0

[0063]

[0064] [표 6]

롤 디자인	Smooth/Smooth
사이드 림(Side Rim)	Yes
목표 고형분	0.70-0.75
인장 강도 (MPa)	0.2-0.4
압축력 (kN/cm)	6
롤 속도 (rpm)	2
템트/피드 비율 (Tamp/Feed Ratio) (%)	160 - 200
간격 넓이 (mm)	2

[0065]

[0066] [표 7]

회전 형	포켓
화면 크기	1.0
파쇄 간격 설정	1 mm
파쇄 간격 측정	1.3 mm
회전 방향	CW 240, CCW 300
회전 rpm	60
활성화된 간격 조절	yes
토크(torque) 조절 OFF	OFF

[0067]

[0068] [표 8]

공구 (Tooling)	0.3183 x 0.6367 M.O.
정제 중량	700mg
정제 경도	23kP
인장 강도(MPa)	~2.05
압축력 (kN)	22
피더 속도 (rpm)	15-20
터렛 속도 RPM)	20

[0069]

[0070] **실시예 6:** 루카파립 캡슐레이트 및 말레이트 산의 정제 압축능 평가

[0071] 저 용량의 루카파립 정제에 대한 연구에 따르면, 루카파립 캡슐레이트 및 말레이트는 고체 용량 형태에 유용한 물리화학적 특성의 조합을 지고 있음이 밝혀졌다. 그러나 종전의 연구에 따르면, API에 대한 32% 이상의 부하 용량은 불가능하지는 않으나, 달성하기 어려울 것임을 암시하고 있다. 본 실시예는 고 API-부하 정제의 제조를 위한 건조 과립화 공정과 관련하여, 루카파립 캡슐레이트 및 말레이트 염의 압축능에 대한 평가에 관한 것이다. 상기의 목적은 건조 과립화 정제 압축을 위한 고용량 형태에 적합한 성질을 갖는 루카파립의 염 형태를 확인하는 것이다.

[0072] 다른 제제 (다른 API 염)의 압축성을 평가하기 위한 가장 관련되어 있고 널리 받아지고 있는 접근법은 압축 시 플레이트를 사용하여 압축 응력, 고체 분율, 및 인장 강도의 상호 관계를 측정하는 것이다. 이러한 파라미터는 각각 압축능, 정제 생성능, 성형능 프로파일 (즉, CTC 프로파일)과의 관계에 관한 것이다 (Tye, Sun, Amidon, J. Pharm. Sci., 94: 465-472, (2005)).

[0073] 거의 모든 리드 (lead) 제제가 건조 과립화를 통해 가공되기 때문에 최종 블렌드보다는 내부 과립상 블렌드에 중점을 두었다; 오직 일부만이 외부 과립상이었다. 추가적으로, 상기 소규모에서 추가 과립화 단계는 다운스트림 파일럿 또는 상업적 공정을 나타내는 것이 아니고, 고유 압축능에 대한 특성이 감추어질 위험이 있다. 제공되는 다량의 염 형태를 위하여, 제제는 100%, 90%, 75%, 및 60%의 최종 정제 제제에서 평가되었다 (이는 100%, 90.68%, 75.57% 및 60.45%의 내부 과립상 성분과 관계가 있음).

[0074] 표 10은 평가된 제제를 요약한다. 두 가지 루카파립의 염 형태는, 실험의 대상이 되는 각각의 순수한 API에 대한 제형을 포함하는, API의 다양한 부하에서 평가되었다.

[0075] 각각의 API 및 제제에 대한 CTC 프로파일은 5mm/초 속도의 선형 톱니 변형물 프로파일, 물러 압축을 포함하는 4가지의 전 프로그램된 피크 세기 및 정제 압축 응력 범위 (최대 ~240MPa)를 사용하여, 1/4 인치 평평한 면의 100mg 압축물을 3배로 압축함으로써 (Texture Technologies model TA.XT Plus Texture Analyzer), 확인하였다. 이후, 상기 압축물에 대한 물리적 면적, 중량, 및 경도가 평가되었다. 이러한 실험 결과 및 측정된 밀도

(Micromeritics Accypyc 1340 helium pynchnometer)로부터, 압축 응력, 인장 강도 및 고품분 값을 산출하고, 각각의 CTC 프로파일을 생성하였다.

[0076] 상용되는 정제 프레스의 일반적인 범위 내에서 최대 허용 가능한 압축 응력은 약 250MPa이다. 유사하게, 정제에 대한 전형적인 목표 인장 강도는 2MPa이며; 이러한 정제는 일반적으로 낮은 파쇄성을 가지며, 후속 핸들링 및 필름 코팅에 적합하다. 따라서, 주어진 제제가 250MPa 미만의 압축 응력에서 2MPa의 인장 강도로 압축될 수 있다면, 허용 가능한 압축능을 갖는 것으로 여겨진다.

[0077] 염 압축능의 가장 직접적인 비교는 부형제가 없는 순수한 API와의 비교이다. 그러나, 순수한 말레이트 염은 압축물을 형성할 수 없었다. 높은 하중 조건, 심지어 90% 감소된 하중 조건의 압축물 제조를 위한 시도에서는, 압축물이 벗겨져 떨어져 나갔고, 따라서 인장 강도 또는 그 밖의 압축 파라미터를 평가할 수 없었다. 이러한 결과는 우선, 말레이트 API는 고 부하 정제 제제의 압축을 위해 적용될 수 없음을 나타내는 것이었다. 놀랍게도 캄실레이트 API 형태의 압축물은 순수한 API를 포함하여 평가된 모든 제제에서 우수한 정제 특성을 보여주었다.

[0078] 정제 생성능은 회전식 정제 프레스에서 정제를 형성하는 능력을 설명하기 위한 CTC 프로파일과 직접적인 관련이 있다. 도 7 및 표 9는 투약된 300mg (비-염 기준) 정제 강도에 대한 두 가지 관련 있는 제제-60% 및 75% API 부하된 제제의 정제 생성능의 비교(압축 응력 대 인장 강도)를 보여준다.

[0079] [표 9] 실험결과

염 형태	약물 부하	압축 응력 (MPa)	압축 응력 (Std Dev)	인장 강도 (MPa)	인장 강도 (Std Dev)
캄실레이트	60%	47.9	0.1	0.6	0.0
		80.3	0.6	1.3	0.0
		176.0	0.1	2.6	0.1
		240.4	1.1	3.1	0.1
캄실레이트	75%	48.3	0.5	0.6	0.0
		80.8	0.1	1.1	0.0
		177.8	0.8	2.3	0.1
		240.1	0.9	2.8	0.4
말레이트	60%	47.9	0.2	0.3	0.0
		80.4	0.4	0.6	0.1
		177.0	0.5	1.2	0.1
		239.5	1.1	1.4	0.1
말레이트	75%	48.5	0.4	0.2	0.0
		80.5	0.2	0.4	0.0
		176.8	0.9	0.8	0.1
		240.7	1.1	0.8	0.0

[0080]

[0081] 캄실레이트 염 제제는 말레이트 염에 비해 매우 낮은 압축 강도에서 정제 압축이 적용될 수 있는 탁월한 인장 강도를 보여준다. 실제로, 상기 말레이트 염 제제는 250MPa에서 2MPa의 목표 인장 강도에 도달하지 못하였다; 추가적으로, >200 MPa에서의 비대칭적인 정제기 곡선은 심지어 강한 압축 강도에서도 허용가능한 인장 강도 정제는 결코 달성할 수 없음을 암시한다. 언급했던 바와 다르게, 말레이트 염의 정제 생성능은 캄실레이트 염에 비해 약 2-2.5× 가량 낮았고, 정제에 대한 허용 기준치 이하로 떨어진다. 따라서, 건조 파립화 정제를 위하여, 캄실레이트 염에 비해 낮은 부하를 갖는 말레이트 염 제제가 요구되어 진다.

[0082] 60-100% 부하된 모든 캄실레이트 제제는 적절한 압축 응축에서 적어도 2.0MPa의 달성 가능한 인장 강도 (도 8 참조)를 나타내므로, 정제 생성능의 관점에서 허용 가능하다는 일반적 결론을 도출할 수 있었다. 반대로, 60-100% 부하된 어떠한 말레이트 제제도 2.0MPa 인장 강도에 도달할 수 없었다 (도 7 및 11).

[0083] 도 8-10에서 나타난 실험 결과는 캄실레이트 염을 분석하기 위한 4가지 제제에 대한 CTC 프로파일이다. 이와 유사하게, 도 11 내지 13은 말레이트 염을 분석하기 위한 3가지 제제에 대한 CTC 프로파일이다. 순수한 말레이트 염은 90% 및 100% API 제제에서 온전한 압축물을 형성할 수 없었으므로, 본 분석을 적용할 수 없었다.

[0084] 생성된 CTC 프로파일은 평가된 캡슐레이트 염이 건조 과립화 및 정제 압축 공정에 보다 적용 가능함을 보여준다. 추가적으로, 말레이트 염의 압축능은 캡슐레이트 염에 비해 우수하지 못하므로, 후속 코팅, 패키징, 및/또는 운반 공정에서 충분한 강도를 지닌 정제를 얻기 위해서는, 말레이트 약물의 부하량을 >70%에서 <50%로 감소시킬 필요가 있다.

[0085] 끝으로, 60-100%로 부하된 캡슐레이트 API의 CTC 프로파일이 API 부하에 크게 민감하지 않다는 점을 주목할 수 있다. 따라서, 이러한 압축능은 고 부하 (고 용량: 정제 크기 비율) 정제의 제조를 제한하지 않는다. 오히려, 상한선은 다른 품질을 지니게 하거나 300mg 보다 많은 루카파립 캡슐레이트의 봉해, 용해, 분말의 흐름 또는 접착, 정제 강도의 형성과 같은 공정을 가능하게 한다.

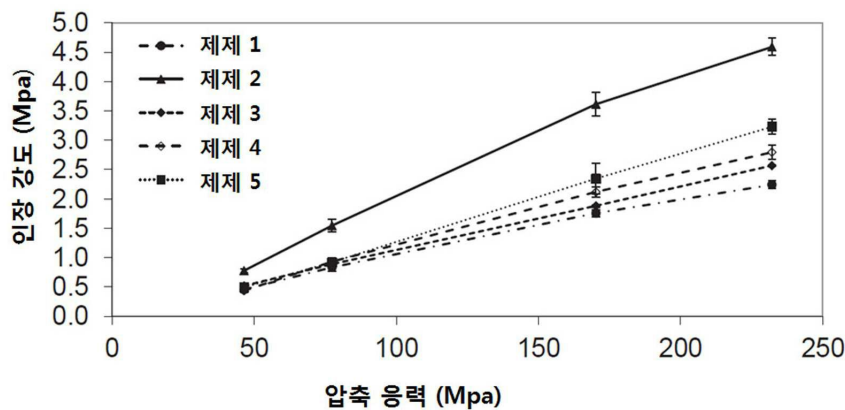
[0086] [표 10] 최초 내부 과립상 제제에 대한 루카파립 염 형태 평가

제제	1	2	3	4	5	6	7	8
활성	루카파립 캡슐레이트	60.45%	75.57%	90.68%	100.0%	NA	NA	NA
활성	루카파립 말레이트	NA	NA	NA	NA	60.45%	75.57%	90.68%
연성	미세결정질 셀룰로오스 (Avicel PH101)	31.49%	16.37%	1.26%	0.00%	31.49%	16.37%	1.26%
충전제	나트륨 전분 글리콜레이트 (Explotab)	6.00%	6.00%	6.00%	0.00%	6.00%	6.00%	6.00%
활택제	콜로이드성 이산화 규소 (CabOSil M5P)	0.50%	0.50%	0.50%	0.00%	0.50%	0.50%	0.50%
윤활제	마그네슘 스테아레이트	1.50%	1.50%	1.50%	0.00%	1.50%	1.50%	1.50%

[0087]

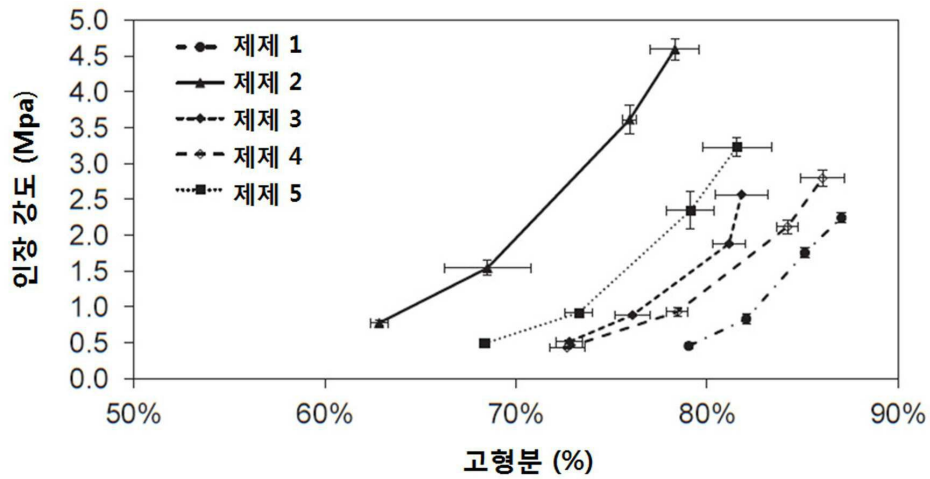
## 도면

### 도면1

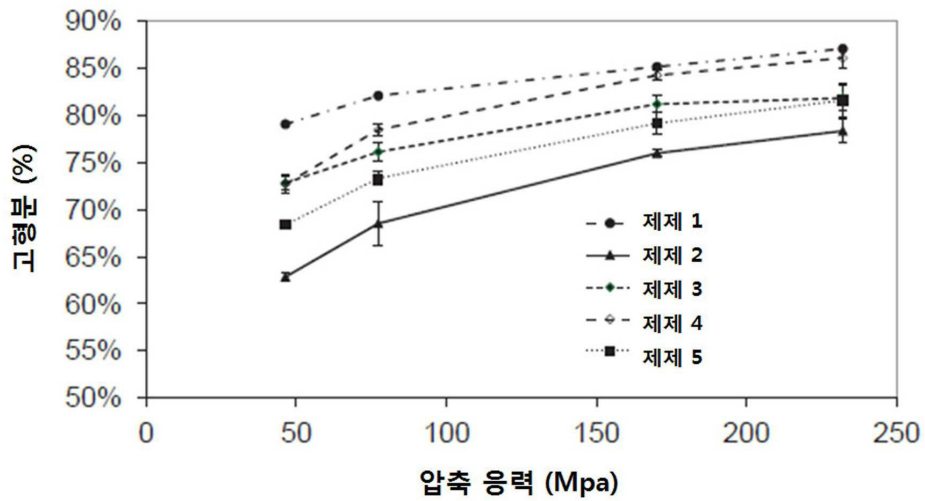




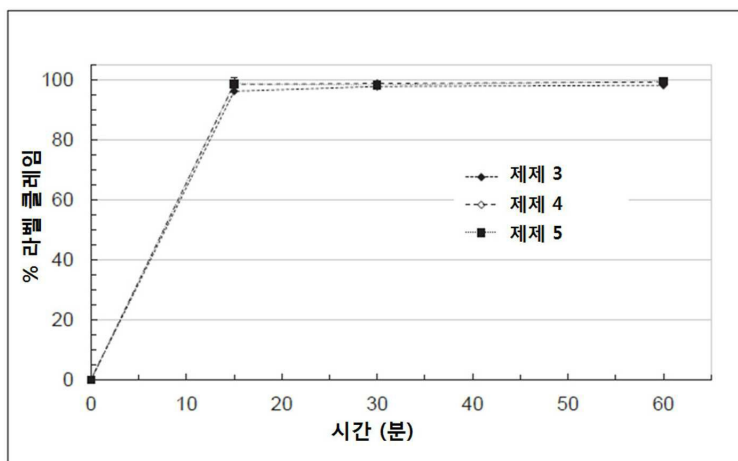
도면2



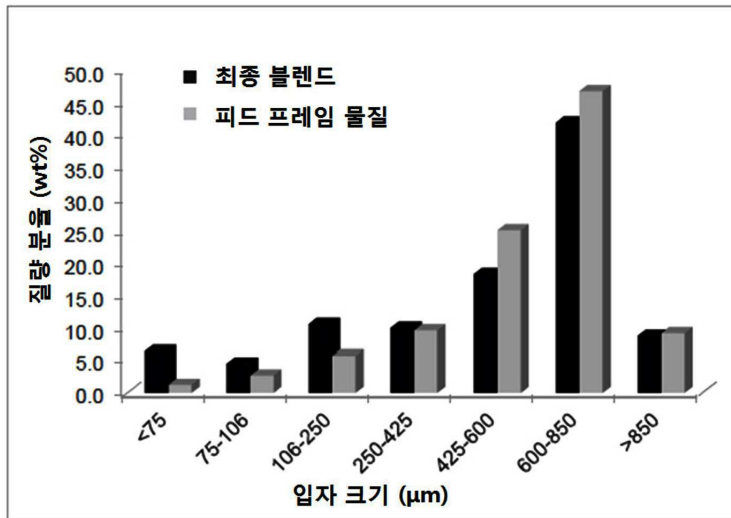
도면3



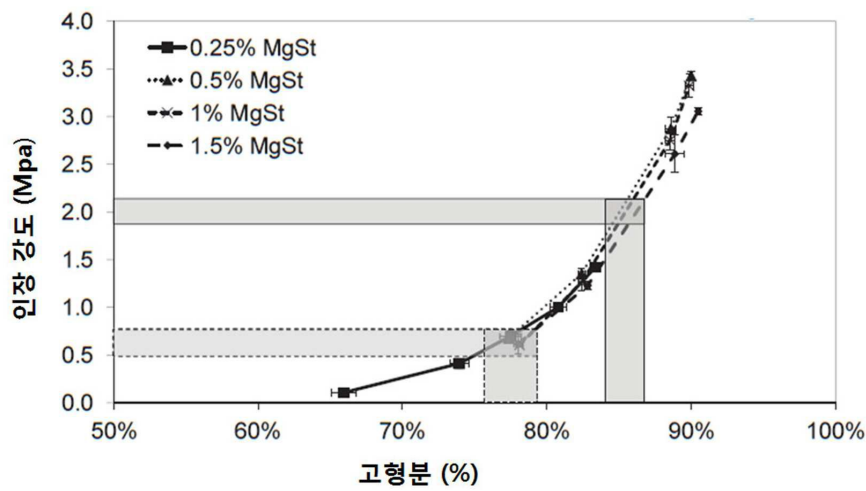
도면4



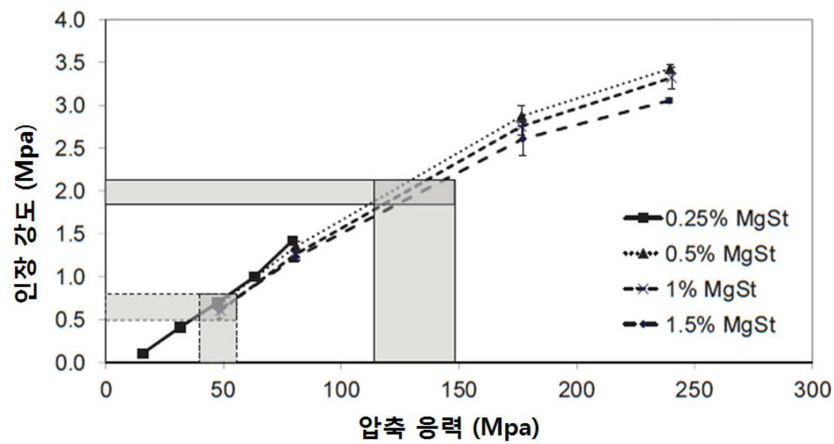
도면5



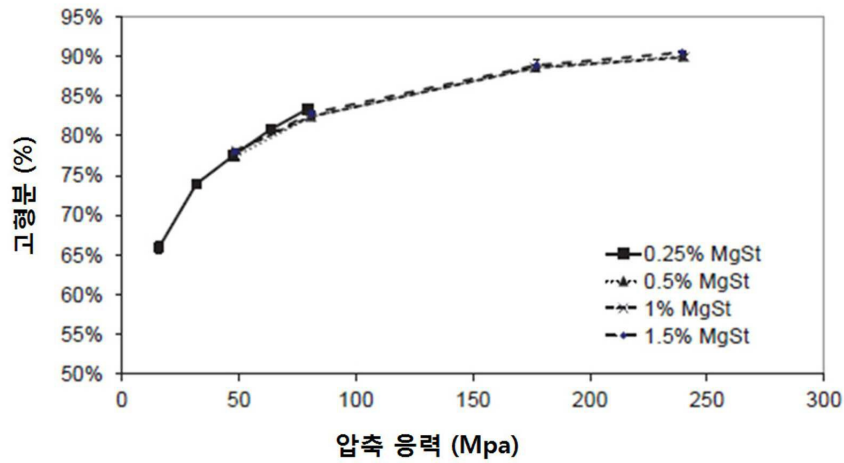
도면6a



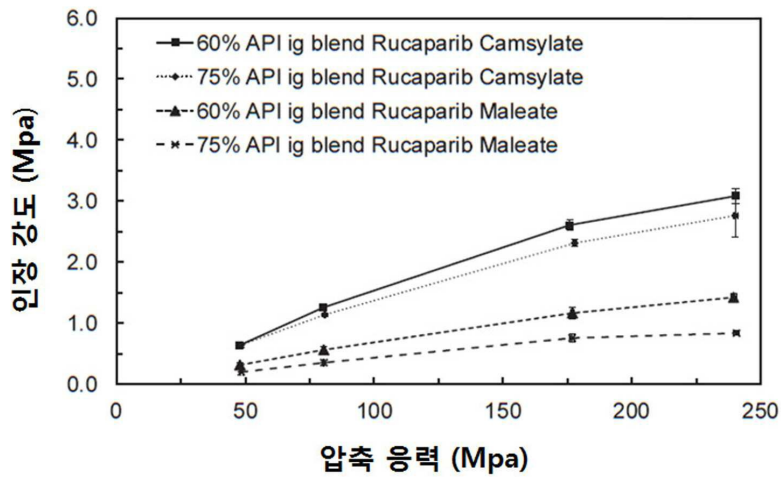
도면6b



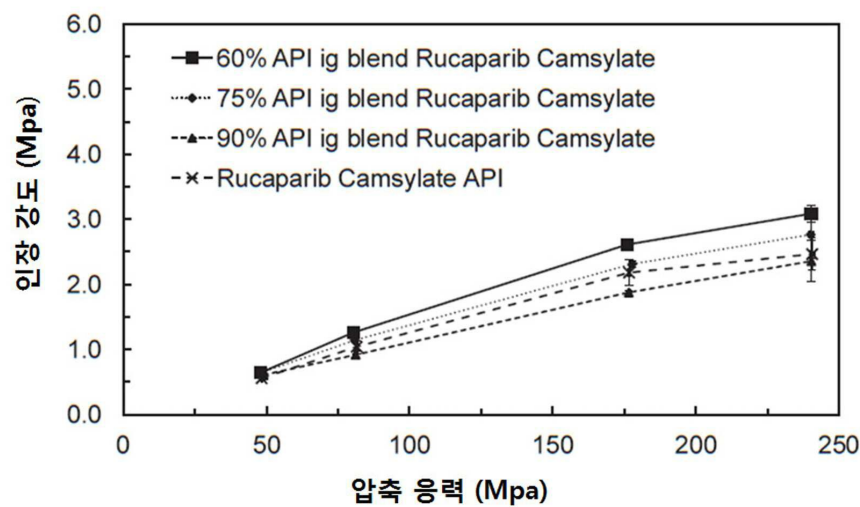
도면6c



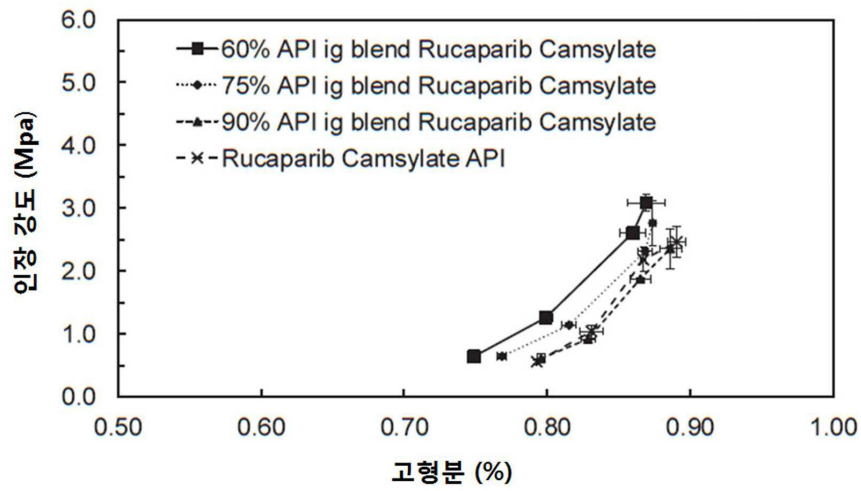
도면7



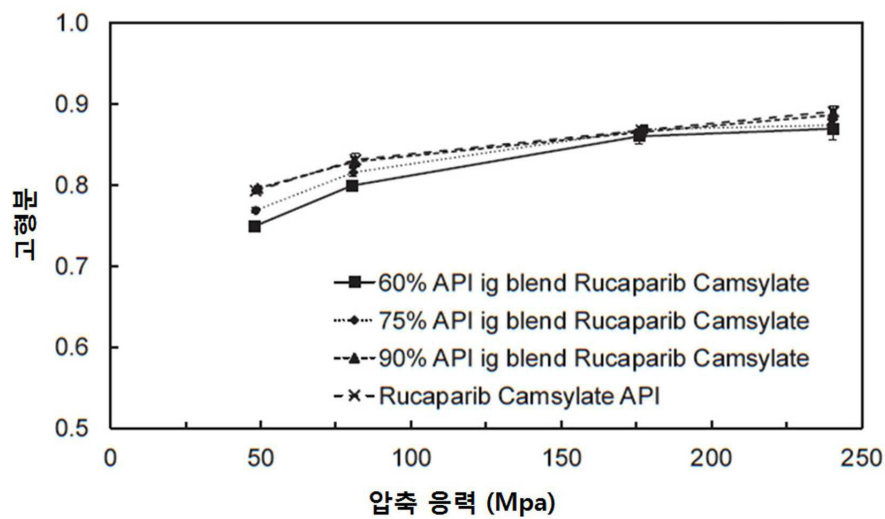
도면8



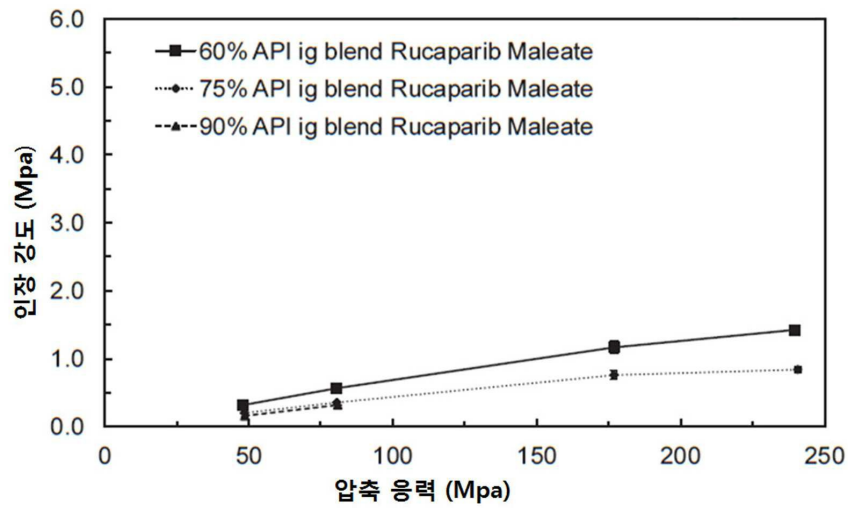
도면9



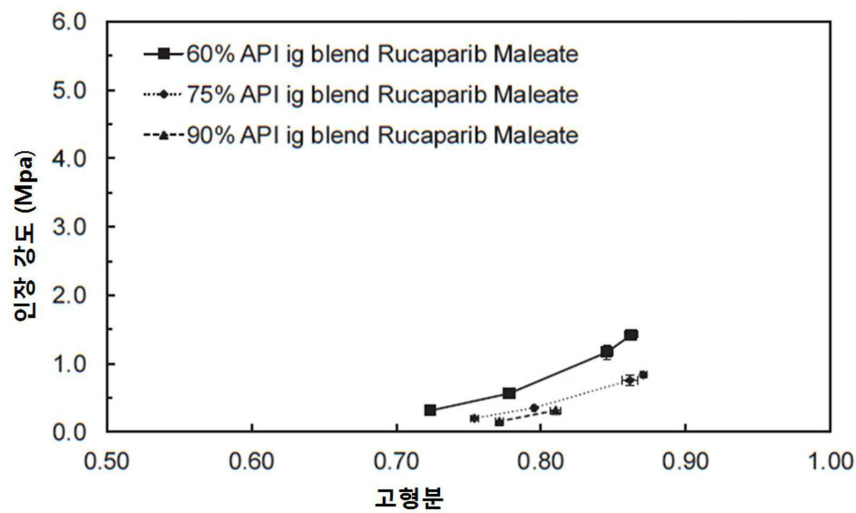
도면10



도면11



도면12



도면13

