



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년03월21일
(11) 등록번호 10-2650321
(24) 등록일자 2024년03월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/10 (2006.01) A61K 31/343 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) A61K 47/26 (2017.01)
A61K 47/38 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/10 (2013.01)
A61K 31/343 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7022807
(22) 출원일자(국제) 2020년12월11일
심사청구일자 2023년07월12일
(85) 번역문제출일자 2022년07월04일
(65) 공개번호 10-2022-0113983
(43) 공개일자 2022년08월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/064555
(87) 국제공개번호 WO 2021/119456
국제공개일자 2021년06월17일
(30) 우선권주장
63/119,488 2020년11월30일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
US20120136050 A1
WO2016036619 A1

(73) 특허권자
만다 파마슈티칼즈, 인코퍼레이티드.
미국 워싱턴 디씨 20037 펜실베이니아 예비뉴 언더
블유 2200 수트 300-이
(72) 발명자
파드케, 디팩
미국 캔자스 66062 올레이스 웨스트 123 스트리트
14313
폴리머로폴로스, 미하엘
미국 메릴랜드 20854 포토맥 리버'스 밴드 레인
10627
(74) 대리인
김정훈

전체 청구항 수 : 총 22 항

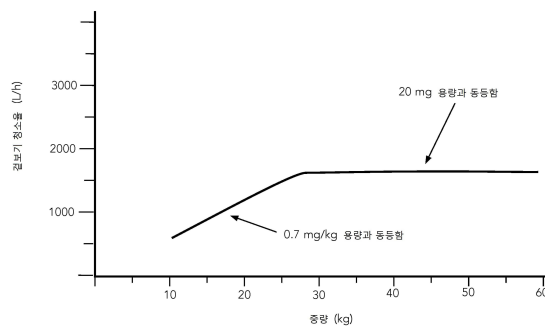
심사관 : 한정희

(54) 발명의 명칭 액체 타시멜테온 제형 및 이의 사용 방법

(57) 요약

타시멜테온의 액체 현탁액 및 이의 사용 방법.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 47/02 (2013.01)
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 47/38 (2013.01)
A61K 9/0095 (2013.01)

(30) 우선권주장

62/972,902 2020년02월11일 미국(US)
62/947,774 2019년12월13일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

약학적 조성물로서,

0.35 mL 내지 10 mL의 부피를 갖는 하나 이상의 단위 용량이 단위 용량 또는 용량들이 투여되는 개체를 치료하는 데 효과적인 일정량의 타시멜테온을 함유하게 하는 농도의 타시멜테온의 균질한 수성 현탁액;

10 내지 30 mg/mL; 또는 10 내지 20 mg/mL; 또는 20 mg/mL의 농도로 미세결정 셀룰로오스 및 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스를 포함하는 현탁제;

맛 차폐제;

만니톨을 포함하는 불투명성 부여제; 및

비이온성 계면활성제를 포함하는 계면활성제

를 포함하며,

상기 약학적 조성물은 주위 조건 하에서 150 cps 이하의 점도 및 1-1.5 초과의 비중을 갖고,

상기 타시멜테온은,

1 내지 6 mg/mL; 또는

2 내지 5 mg/mL; 또는

1 mg/mL; 또는

4 mg/mL

의 농도로 존재하는, 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 현탁제는, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC), 나트륨 카르복시프로필메틸셀룰로오스 (CPMC)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 셀룰로오스 현탁제를 더 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 3

삭제

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 맛 차폐제는 단당류, 이당류, 및 고기능성 감미료로 이루어진 군으로부터 선택되는 감미료인, 약학적 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 감미료는 수크로오스인, 약학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서,

총 고형분은 500 mg/mL 미만인, 약학적 조성물.

청구항 7

제4항에 있어서,

상기 고기능성 감미료는 스테비아, 아스파탐, 수크랄로오스, 네오탄, 아세설팜 칼륨, 사카린, 아드반탐 및 시클라메이트로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 8

삭제

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 비이온성 계면활성제는 폴리소르베이트 80인, 약학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 폴리소르베이트 80는 0.5 내지 5 mg/mL, 또는 1 내지 3 mg/mL, 또는 1 내지 2 mg/mL, 또는 1 mg/mL의 양으로 존재하는, 약학적 조성물.

청구항 11

타시멜테온의 균질한 수성 현탁액에 있어서,

1 내지 6 mg/mL의 타시멜테온;

1 내지 15 mg/mL의 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC);

200 내지 400 mg/mL의 만니톨;

50 내지 200 mg/mL의 소르비톨;

고기능성 감미료;

향미제;

보존제; 및

항산화제

를 포함하는, 타시멜테온의 균질한 수성 현탁액.

청구항 12

제11항에 있어서,

타시멜테온 입자 크기는

$D_{90} < 200 \mu\text{m}$;

$D_{50} < 100$;

$D_{10} < 50 \mu\text{m}$; 또는

$D_{90} = 100$ 내지 $150 \mu\text{m}$;

$D_{50} = 50$ 내지 $100 \mu\text{m}$;

$D_{10} = 5$ 내지 $50 \mu\text{m}$; 또는

$D_{90} < 150 \text{ } \mu\text{m}$;

$D_{50} < 75 \text{ } \mu\text{m}$;

$D_{10} < 35 \text{ } \mu\text{m}$; 또는

$D_{90} = 100$ 내지 $135 \text{ } \mu\text{m}$;

$D_{50} = 50$ 내지 $75 \text{ } \mu\text{m}$;

$D_{10} = 20$ 내지 $35 \text{ } \mu\text{m}$

인, 타시멜테온의 균질한 수성 현탁액.

청구항 13

타시멜테온의 균질한 수성 현탁액에 있어서, 1 내지 6 mg/mL의 타시멜테온;

5 내지 40 mg/mL의 미세결정 셀룰로오스 및 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스;

100 내지 400 mg/mL의 만니톨;

200 내지 400 mg/mL의 수크로오스;

1 내지 10 mg/mL의 NaCl;

항산화제;

보존제; 및

향미제

를 포함하는, 타시멜테온의 균질한 수성 현탁액.

청구항 14

타시멜테온의 균질한 수성 현탁액에 있어서, 1 내지 6 mg/mL의 타시멜테온;

10 내지 20 mg/mL의 미세결정 셀룰로오스 및 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨;

100 내지 200 mg/mL의 만니톨;

250 내지 350 mg/mL의 수크로오스;

2 내지 8 mg/mL의 NaCl; 및

항산화제;

보존제; 및

향미제

를 포함하는, 타시멜테온의 균질한 수성 현탁액.

청구항 15

필요로 하는 환자에서 스미스-마제니스 증후군 (SMS)을 치료하기 위한 액체 제형을 포함하는 약학적 조성물에 있어서,

상기 액체 제형은,

타시멜테온의 균질한 수성 현탁액;

현탁제;

및 차폐제;

만니톨을 포함하는 불투명성 부여제; 및

비이온성 계면활성제를 포함하는 계면활성제

를 포함하고,

상기 약학적 조성물은 주위 조건 하에서 150 cps 이하의 점도 및 1-1.5 초과의 비중을 갖고,

상기 스미스-마제니스 증후군 (SMS)을 치료하는 것은,

환자의 체질량을 결정하는 단계; 및

28 kg 이하인 환자의 체질량의 경우, 환자에게 0.7 mg/kg와 동등한 타시멜테온의 제1 용량을 상기 액체 제형으로 1일 1회 투여하는 단계환자에게 투여하기 전에 적어도 15초 동안 상기 액체 제형을 진탕시키는 단계를 포함 -; 또는

28 kg 초과인 환자의 체질량의 경우, 환자에게 20 mg와 동등한 타시멜테온의 제2 용량을 상기 액체 제형으로 1일 1회 투여하는 단계

를 포함하고,

상기 현탁제는 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC), 나트륨 카르복시프로필메틸셀룰로오스 (CPMC), 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨 및 미세결정 셀룰로오스로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 셀룰로오스 현탁제를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

제15항에 있어서,

상기 적어도 하나의 셀룰로오스 현탁제는 미세결정 셀룰로오스 및 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 19

제15항에 있어서,

상기 타시멜테온은

1 내지 6 mg/mL; 또는

2 내지 5 mg/mL; 또는

1 mg/mL; 또는

4 mg/mL

의 농도로 상기 액체 제형에 존재하고,

상기 현탁제는 미세결정 셀룰로오스 및 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스이고 10 내지 30 mg/mL; 또는 10 내지 20 mg/mL; 또는 20 mg/mL의 농도로 존재하는, 약학적 조성물.

청구항 20

제15항에 있어서,

상기 액체 제형은,

200 mg/mL 이하; 또는

200 mg/mL 미만; 또는

50 내지 100 mg/mL; 또는

100 mg/mL

의 농도의 상기 불투명성 부여제로서의 만니톨;

300 mg/mL 이하; 또는

300 mg/mL 미만; 또는

150 내지 250 mg/mL; 또는

200 mg/mL

의 농도의 상기 맛 차폐제로서의 수크로오스; 및

1 내지 5 mg/mL; 또는

1 내지 3 mg/mL; 또는

2 mg/mL

의 농도의 상기 계면활성제로서의 폴리소르베이트 80

을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 21

필요로 하는 환자에서 스미스-마제니스 증후군 (SMS)을 치료하기 위한 액체 제형을 포함하는 약학적 조성물에 있어서,

상기 액체 제형은,

타시멜테온의 균질한 수성 현탁액;

현탁제;

맛 차폐제;

만니톨을 포함하는 불투명성 부여제; 및

비이온성 계면활성제를 포함하는 계면활성제

를 포함하고,

상기 약학적 조성물은 주위 조건 하에서 150 cps 이하의 점도 및 1-1.5 초과의 비중을 갖고,

상기 스미스-마제니스 증후군 (SMS)을 치료하는 것은,

환자의 체질량을 결정하는 단계; 및

28 kg 이하인 환자의 체질량의 경우, 환자에게 0.7 mg/kg와 동등한 타시멜테온의 제1 용량을 상기 액체 제형으로 1일 1회 투여하는 단계 - 환자에게 투여하기 전에 적어도 30초 동안 상기 액체 제형을 진탕시키는 단계를 포함함 -; 또는

28 kg 초과인 환자의 체질량의 경우, 환자에게 20 mg와 동등한 타시멜테온의 제2 용량을 상기 액체 제형으로 1일 1회 투여하는 단계

를 포함하고,

상기 현탁제는 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC), 나트륨 카르복시프로필메틸셀룰로오스 (CPMC), 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨 및 미세결정 셀룰로오스로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 셀룰로오스 현탁제를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

제21항에 있어서,

상기 적어도 하나의 셀룰로오스 현탁제는 미세결정 셀룰로오스 및 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 25

제21항에 있어서,

상기 타시멜테온은

1 내지 6 mg/mL; 또는

2 내지 5 mg/mL; 또는

1 mg/mL; 또는

4 mg/mL

의 농도로 상기 액체 제형에 존재하고,

상기 현탁제는 미세결정 셀룰로오스 및 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스이고 10 내지 30 mg/mL; 또는 10 내지 20 mg/mL; 또는 20 mg/mL의 농도로 존재하는, 약학적 조성물.

청구항 26

제21항에 있어서,

상기 액체 제형은,

200 mg/mL 이하; 또는

200 mg/mL 미만; 또는

50 내지 100 mg/mL; 또는

100 mg/mL

의 농도의 상기 불투명성 부여제로서의 만니톨;

300 mg/mL 이하; 또는

300 mg/mL 미만; 또는

150 내지 250 mg/mL; 또는

200 mg/mL

의 농도의 상기 맛 차폐제로서의 수크로오스; 및

1 내지 5 mg/mL; 또는

1 내지 3 mg/mL; 또는

2 mg/mL

의 농도의 상기 계면활성제로서의 폴리소르베이트 80

을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서,
상기 액체 제형은,
고기능성 감미료;
항산화제;
염화나트륨; 및
향미제
를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 28

제20항에 있어서,
상기 액체 제형은,
고기능성 감미료;
항산화제;
염화나트륨; 및
향미제
를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호-참조

[0002] 본 출원은 2019년 12월 13일에 출원된 동시-계류 중인 미국 가특허 출원 일련번호 제62/947,774호, 2020년 2월 11일에 출원된 제62/972,902호, 및 2020년 11월 30일에 출원된 제63/119,488호에 대한 우선권을 주장하며, 이의 각각은 전체적으로 제시된 바와 같이 그 전문이 본원에 편입되어 있다.

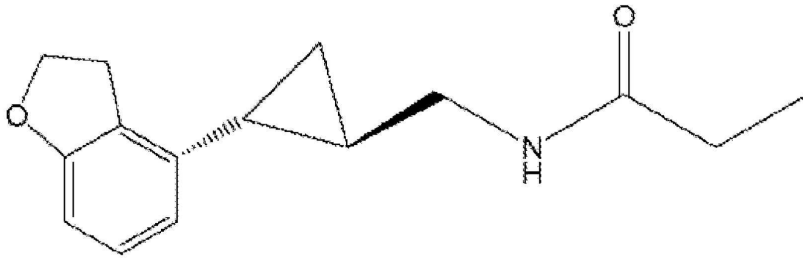
배경 기술

[0003] 본 발명은 비-24시간 수면 각성 장애 (비-24)에 사용하기 위해 승인되고 고체 경구용 제형, 즉, 20 mg의 타시멜테온을 함유한 캡슐로서 상업적으로 이용가능한 의약인 HETLIOZ[®]에서의 활성 성분인 타시멜테온 (미국특허 제 5,856,529호, 청구항 7 참조) 또는 트랜스-N-[[2-(2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)시클로프로프-1-일]메틸]프로파나미드의 액체 현탁액을 포함하는 약학적으로 유효한 제형을 제공한다.

[0004] 특히 액체 제형으로서 환자에게 투여하기 위해 적합한 의약의 약학적으로 유효한 현탁액을 제조하는 것은 일련의 극복과제를 나타내며, 그 중 전형적인 것은 물리적 안정성, 함량 균일성, 침전, 케이킹(caking), 재현탁성, 결정 성장 및 바람직하지 않은 맛 또는 냄새일 수 있다. 문헌 [Alok K. Kulshreshtha, Onkar N. Singh, and G. Michael Wall (Eds.), "Pharmaceutical Suspensions: From Formulation Development 내지 Manufacturing."]을 참조한다. 환자, 특히 소아 환자에게 투여하기에 적합한 타시멜테온의 약학적으로 유효한 현탁액을 제조하는 것은 타시멜테온의 불쾌한 맛, 적합한 부피의 액체로 효과적인 단위 용량을 측정하고 투여하기 위해 적합한 점도

를 달성하기 위한 필요성, 액체 타시멜테온 제형의 화학적 안정성, 액체 비히클에서의 그의 용해 속도 및 용해도, 및 타시멜테온 현탁액으로 제조된 액체 제형의 불투명성과 같은 요인에 의해 특히 복잡하다. 타시멜테온의 약학적으로 유효한 제형을 달성하는 것은 생성된 제형을 쉽게 제조할 수 있는 것이 보장되면서 이러한 복잡한 요인 각각을 성공적인 방식으로 해결할 것이 요구된다.

[0005] 지금까지 미국특허 제5,856,529호 (예를 들어, 컬럼 17)는 타시멜테온과 같은 의약의 약학적 조성물이 현탁제, 유화제, 습윤제 및 보존제와 같은 통상적인 첨가제뿐만 아니라 향미제 및/또는 착색제가 사용될 수 있는 시럽 또는 수성 액체 현탁액을 제조하는 데 사용되는 액체 담체를 갖는 조성물을 포함하여 경구 투여에 적합한 제형으로 제조될 수 있다고 보고하였다.



타시멜테온

[0006]

[0007] 본 기술분야에서 달리 알려진 바와, 타시멜테온은 약 78°C의 융점(DSC)을 갖는 백색 내지 회백색 분말로 제조될 수 있다. 이는 95% 에탄올, 메탄올, 아세토니트릴, 에틸 아세테이트, 이소프로판올, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG-300 및 PEG-400)에서 잘 용해되지만, 물에서 난용성이다. 수중에서의 타시멜테온의 포화된 용액의 본연의 pH는 8.5이고, 그것의 수용해도는 실질적으로 pH에 의해 영향을 받지 않는다.

발명의 내용

[0008] 본 발명의 요약

[0009] 본원에 개시된 발명은 수성 현탁액에 타시멜테온을 포함하는 약학적으로 유효한 액체 조성물을 제공하며, 이어서 약학적 조성물의 예정된 부피 (예를 들어, 0.35-10 mL)는 그 안에 현탁된 활성 성분의 단위 용량을 제공할 것이며, 이로써 개체에 투여되는 하나 이상의 이러한 단위 용량은 의약이 투여되는 동안 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 데 효과적인 일정량의 타시멜테온을 제공할 것이다.

[0010] 본 발명의 약학적 조성물은 하나 이상의 현탁제 및 하나 이상의 맛 차폐제를 포함할 수 있는 타시멜테온의 균질한 수성 현탁액을 제공한다. 일례로써, 이러한 조성물은 현탁제로서 셀룰로오스 현탁제를 포함할 수 있다. 현탁액의 통상적인 점도는 주위 조건에서 약 150 센티포아즈 (cps) 이하이다. 상기 기재된 바와 같은 같은 약학적 조성물은 주위 조건 하에서 1 초과 내지 약 1.5의 비중을 갖도록 제형화될 수 있다. 또한, 이러한 제형은 하나 이상의 불투명성 부여제 및 하나 이상의 계면활성제, 예컨대, 비이온성 계면활성제 예를 들어 폴리소르베이트 80을 추가로 포함할 수 있다.

[0011] 상기 기재된 바와 같은 약학적 조성물은 본 발명의 조성물에 유용한 현탁제가 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC), 나트륨 카르복시프로필메틸셀룰로오스 (CPMC), 또는 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스 및 미세결정 셀룰로오스 중 하나 이상인 것일 수 있다. 일례로써, 본 발명의 약학적 조성물은 불투명성 부여제, 감미료 및 향산화제를 포함할 수 있으며, 이어서 현탁제는 미세결정 셀룰로오스 및 카르복시메틸셀룰로오스, 또는 이들의 염이다. 대안적으로, 현탁제는 미세결정 셀룰로오스 및 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨일 수 있다. 예를 들어, 현탁제는 (1) 미세결정 셀룰로오스 입자의 60%의 직경 (이의 D_{60})이 0.2 μm 미만인 미세결정 셀룰로오스 및 (2) 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨일 수 있다.

[0012] 상기 기재된 바와 같은 약학적 조성물은 현탁제가 Avicel® RC-591 미세결정 셀룰로오스 및 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨일 수 있는 것일 수 있다.

[0013] 본 발명의 약학적 조성물의 예는 만니톨인 불투명성 부여제를 포함하는 것이다.

- [0014] 상기와 같은 약학적 조성물은 맛 차폐제가 감미료인 것일 수 있다. 감미료는 단당류 또는 이당류 및 고기능성 감미료, 예를 들어 스테비아, 아스파탐, 수크랄로오스, 네오타, 아세실람 칼륨 (Ace-K), 사카린, 아드반탐 또는 시클라메이트를 포함할 수 있다. 보다 특별하게는, 단당류 또는 이당류는 수크로오스일 수 있고, 총 고형물 농도는 500 mg/mL 미만이다. 일례로서, 만니톨의 농도는 200 mg/mL 미만일 수 있고, 수크로오스의 농도는 < 300 mg/mL일 수 있고, 예를 들어, 만니톨의 농도는 100 mg/mL 이하일 수 있고, 수크로오스의 농도는 200 mg/mL 이하일 수 있고, 총 고형물 농도는 350 mg/mL 이하일 수 있다.
- [0015] 상기의 것에 따라, 이러한 타시멜테온-함유 조성물은 하기를 포함할 수 있다:
- [0016] (1) 1 내지 3 mg/mL (또는 보다 바람직하게는 1 내지 2 mg/mL 또는 가장 바람직하게는 약 1 mg/mL)의 농도를 포함하는, 0.5 내지 5 mg/mL의 농도로 존재하는 폴리소르베이트 80인 비이온성 계면활성제. 상기 기재된 바와 같은 약학적 조성물은 하기를 포함한다: 1 내지 6 mg/mL, 2 내지 5 mg/mL, 1 mg/mL, 또는 4 mg/mL의 농도로 존재하는 타시멜테온.
- [0017] (2) 1 내지 6 mg/mL 또는 2 내지 5 mg/mL 또는 1 mg/mL 또는 4 mg/mL의 농도로 존재하는 타시멜테온 및 (1) 0 내지 30 mg/mL 또는 10 내지 20 mg/mL 또는 20 mg/mL의 농도로 존재하는 미세결정 셀룰로오스 및 나르토프 카르복시메틸셀룰로오스인 현탁제.
- [0018] (3) (1) 200 mg/mL 이하 또는 (2) 200 mg/mL 미만 또는 (3) 50 내지 100 mg/mL 또는 (4) 100 mg/mL의 농도의 불투명성 부여제로서 존재하는 만니톨; (1) 300 mg/mL 이하 또는 (2) 300 mg/mL 미만 또는 (3) 150 내지 250 mg/mL 또는 (4) 200 mg/mL의 농도의 감미료로서 존재하는 수크로오스; 고기능성 감미료; (1) 1 내지 5 mg/mL 또는 (2) 1 내지 3 mg/mL 또는 (3) 2 mg/mL의 농도의 비이온성 계면활성제로서 존재하는 폴리소르베이트; 항산화제, 염화나트륨, 및 향미료.
- [0019] 상기 조성물은 목표 pH 수준을 나타내도록 제형화될 수 있다. 바람직하게는, 이러한 조성물은 4.0 ± 0.5 의 목표 pH를 달성하도록 제형화된다. 또한, 상기 사양으로 제형화된 조성물은 하기 방출 사양을 나타내도록 표적화된다:
- [0020] (1) 안정성: 1, 2, 또는 3 개월의 연속 기간 동안 (1) $5 \pm 3^\circ\text{C}$, (2) ($60 \pm 5\%$ 상대 습도에서) $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 및 (3) ($75 \pm 5\%$ 상대 습도에서) $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 의 각각에서 저장 이후, 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)를 사용한 총 불순물은 알려진 불순물에 대해 1.5 중량% 이하, 0.5 중량% 이하이고, 불특정 불순물에 대해 0.2 중량% 이하임;
- [0021] (2) 점도: 5 내지 30 센티포아즈 (cP 또는 cps), 예를 들어, (주위 조건에서) 약 20 cps;
- [0022] (3) 비중: 1.1 내지 1.3 mg/mL;
- [0023] (4) pH: 4.0 내지 5.0;
- [0024] (5) 입자 크기 분포: $D_{90} = 100$ 내지 $150 \mu\text{m}$, $D_{50} = 50$ 내지 $70 \mu\text{m}$, 및 $D_{10} = 15$ 내지 $40 \mu\text{m}$.
- [0025] (6) 용해: 1N HCl에서 (50 분당 회전수 (rpm)에서) 15분 동안 패들링 후 90% 이상.
- [0026] "입자 크기 분포"와 관련된 상기 설명은 언급된 물리적 측면보다 크거나 작거나 같은 직경을 갖는 샘플 내의 입자의 백분율을 지칭하고, 예를 들어 $D_{50} = 50$ 내지 $70 \mu\text{m}$ 은 동일한 배치 내의 입자의 50% 직경이 50 내지 70 마이크로미터의 직경을 갖는 샘플을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 입자 크기 분포는 본원에 기재된 약학적 제형에 현탁된 타시멜테온 입자에 대해 수행된 측정을 지칭한다. 이러한 입자 크기 측정은 레이저 회절 기술, 예컨대 Malvern Mastersizer 2000 또는 Malvern Mastersizer 3000을 사용한 레이저 광 산란 검출을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0027] 본 발명의 또 다른 측면은 이를 필요로 하는 환자에서 스미스-마제니스 증후군 (SMS)을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 하기를 포함한다: 환자의 체질량을 결정하는 단계; 및 환자의 체질량이 28 kg 이하인 경우 0.7 mg/kg과 동등한 타시멜테온의 제1 용량을 1일 1회 환자에게 투여하는 단계; 또는 환자의 체질량이 28 kg 초과인 경우, 20 mg과 동등한 타시멜테온의 제2 용량을 1일 1회 환자에게 투여하는 단계.

도면의 간단한 설명

- [0028] 본 발명의 이러한 그리고 다른 특징은 본 발명의 다양한 구현에 및 양태를 도시하는 첨부된 도면과 결합하여 취

해진 본 발명의 다양한 양태의 하기 상세한 설명으로부터 보다 쉽게 이해될 것이며, 이에서:

도 1은 환자 체질량의 함수로서 타시멜테온의 액체 제형의 유효한 용량의 그래프를 나타낸다.

도 2는 본 발명의 구현예에 따른 타시멜테온의 액체 제형의 투여에서 다양한 단계의 그래프 표현을 나타낸다.

도면은 축척에 의하지 않음을 유의한다. 도면은 본 발명의 하나의 전형적인 양태를 도시하는 것으로 의도되며, 이에 따라 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되서는 안된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0029] 본 발명의 상세한 설명
- [0030] 타시멜테온의 약학적으로 유효한 액체 현탁액을 제조하는 것은 다수의 어려움을 나타내고, 이의 각각은 하기 기재된 조성물에서 다룬다.
- [0031] 맛
- [0032] 수중에서의 타시멜테온 용해도는 ~1 mg/mL이다. 그러나, 제형 부형제의 존재 하에, 약물은 대부분의 현탁액 제형에서 본질적으로 불용성일 가능성이 있다. 그럼에도 불구하고, 미량이 용해되어 제형에 쓴맛을 부여하고 이는 차폐하기 어렵다. 따라서, 하기 제형 방식은 맛을 개선하는 것으로 여겨진다.
- [0033] · 감미료/맛 차폐제로서의 수크로오스, 수크랄로오스, 및 염화나트륨의 조합의 포함.
- [0034] · Avicel[®] RC-591, 물의 존재 하에 수화되고 팽윤되는 현탁제로서의 친수성 중합체의 포함. 특정 양의 물은 상기 중합체를 적절하게 수화시키고 분산시키기 위해 필요하고, 추가로 추가의 양의 물은 아스코르브산 및 나트륨 벤조에이트를 용해하기 위해 필요하다. 결과적으로, 수크로오스를 용해하는 데 이용가능한 물의 양은 제한되고, 이로써 200 mg/mL의 수크로오스가 용해될 수 있는 최대량으로 확인되었다.
- [0035] · 200 mg/mL 초과로 수크로오스 농도를 증가시키는 것이 가능하지 않기 때문에, 수크랄로오스는 또한 1 mg/mL로 감미제로서 포함되며, 이는 맛을 더 달콤하게 만들고 이에 의해 쓴맛을 더 차폐하는 것에 도움이 된다.
- [0036] · 추가적으로, 염화나트륨의 포함은 쓴맛을 차폐하고, 또한 5 mg/mL의 농도에서 전반적인 맛이 개선된다.
- [0037] 점도
- [0038] 진탕시 타시멜테온 약물 물질 입자를 균질한 현탁된 상태로 유지시키기 위해, 적절한 점도 증강제 및 그의 최적 수준을 확인하는 것이 필요하다.
- [0039] 메틸셀룰로오스-A15C, 메틸셀룰로오스-A4M 및 Avicel[®] RC-591 (미세결정 셀룰로오스/CMC 나트륨)은 현탁제로 유용하다. 두 등급의 메틸셀룰로오스는 완전히 수화되지 않은 중합체 입자를 함유하는 현탁액을 생성하고, 그의 점도는 높은 편에 속하고 이는 용해 속도에 부정적인 영향을 준다.
- [0040] 균질화하지 않은 6 mg/mL 농도의 Avicel[®] RC-591은 바람직한 물리화학적 특성, 예컨대 빠른 용해, 저장된 현탁액 병의 온화한 진탕시 완전한 재분산 및 만족스러운 함량 균일성을 제공한다.
- [0041] 화학적 안정성
- [0042] 타시멜테온은 산화적 분해에 민감성이며, 이는 3개의 분해 생성물의 형성을 야기하고 이에 따라 제형에 항산화제를 필요로 한다.
- [0043] 항산화제 예컨대 나트륨 비설파이트 및 나트륨 설파이트가 초기에 고려되었으나 어린이에게 알레르기 반응을 일으킬 가능성을 가진다.
- [0044] 아스코르브산은 우선적으로 산화되어 이에 의해 타시멜테온의 산화를 방지하지만, 또한 특히 실온에서 저장된 제품에 대해 가속화된 저장 조건인 40°C/75% RH에서 >3개월 동안 저장할 때, 저장시 현탁액에 황색을 부여한다 (실온/25°C/60% RH에서 장기 저장을 정당화하기 위해 만족스러운 안정성이 6개월 필요함). 40°C/75% RH에서 3개월 저장 이후 백색/회백색에서 황색으로의 색상 변화로 인하여, 5°C에서 현탁액을 저장하는 것이 필요하고, 이에 대해 가속화된 저장 조건은 25°C/60% RH이고, 이 저장 조건에서의 최대 6개월의 만족스러운 안정성 데이터가 이용가능하다 (즉, 색상 변화는 백색/회백색에서 약간 황색으로 된다).

- [0045] 용해
- [0046] 프로토타입 현탁액 제형의 초기 용해 속도는 급속하였으나 (즉, HETLIOZ[®] 캡슐 제형과 유사), 안정성 샘플을 위한 저장시 용해가 느려졌다.
- [0047] 폴리소르베이트 80은 계면활성제/용해 향상제로서 평가되었고, 초기 용해 프로파일을 개선하는 것으로 밝혀졌으나, 저장시, 폴리소르베이트 80을 함유하는 여러 프로토타입 제형은 더 느린 용해를 나타내었다.
- [0048] 단 하나의 프로토타입 제형 (타시멜테온 4 mg/mL; 수크로오스 200 mg/mL; 만니톨 100 mg/mL; Avicel[®] RC-591 20 mg/mL; 체리 풍미제 5 mg/mL; 아스코르브산 3 mg/mL; 나트륨 벤조에이트 3 mg/mL; 수크랄로오스 1 mg/mL; 및 1 mL까지의 정제수 QS를 함유함)이 현탁액 외관, 타시멜테온 검정, 용해, 불순물/분해 생성물, 및 재분산성과 관련하여 만족스러운 결과를 제공한다. 만족스러운 안정성 결과에 기초하여, 이 제형을 임상 연구에 사용하기 위해 선택하였다.
- [0049] 불투명성
- [0050] 현탁액에서의 타시멜테온의 농도가 단지 4 mg/mL이고, 현탁액의 외관은 다소 반투명하고 현탁액과 유사하지 않기 때문에, 100 mg/mL의 만니톨이 불투명성 부여제로 사용된다.
- [0051] 만니톨 용해도가 수중에서 ~200 mg/mL이지만, 용해도는 수크로오스, 아스코르브산, 나트륨 벤조에이트, 및 Avicel[®] RC591 (이는 용해되거나 수화됨)의 존재로 인하여 제형에서 매우 낮을 수 있다. 이는 제형에서의 만니톨의 용해도를 제한하고, 이는 미용해된 입자로서 잔류하고 현탁액에 불투명성을 부여한다. 현탁액 제형에 소량의 만니톨이 용해되어 이에 의해 전체적인 감미가 더해질 수 있다.
- [0052] 제조 공정
- [0053] 제형이 정제수 배치 양으로 용해되거나 분산되는 여러 성분들을 함유하기 때문에, 제형 성분의 별개의 부분들로 제조된다 (즉, 수크로오스를 고온수에 용해시켰고 (부분 1); 타시멜테온, 나트륨 벤조에이트, 아스코르브산, 수크랄로오스, 폴리소르베이트 80 및 만니톨을 용해시키고/분산시키고 균질화시키고 (부분 2); 그리고 Avicel[®] RC-591을 균질화 없이 이를 간단하게 교반함으로써 수중에 분산시켰다 (부분 3)). 3개의 부분들을 이후 혼합하여 최종적인 균일한 현탁액을 이룬다.
- [0054] Avicel[®] RC-591 중합체 분산액을 균일화 없이 배치 수량(batch water quantity)의 일부에서 중합체를 간단하게 교반함으로써 제조된다. 중합체 분산액이 균질화될 경우, 이는 매우 점성있게 되어, 이는 용해 속도에 부정적인 영향을 미친다.
- [0055] 타시멜테온의 낮은 융점 (~70℃)으로 인하여, 약물이 용융되는 것을 방지하기 위하여 50-55℃ 범위로 현탁액의 온도를 유지할 것이 요구된다.
- [0056] 경구 투여로 사용하기 위한 타시멜테온의 액체 약학적 제형의 제조는 활성 성분이 균질화된, 용해된 상태로, 특히 제형에서의 활성 성분이 제한된 수용해도를 갖는 상황으로 유지되는 것을 보장하기 위해 바람직하지 않은 많은 양의 용매를 필요로 할 수 있다. 허용할 수 없는 수준의 용매가 필요할 가능성을 다루기 위해, 본 발명은 타시멜테온의 하나 이상의 단위 용량이 최적 부피 (예를 들어 액체 현탁액의 0.35 mL 내지 10 mL)로 국한되게 할 수 있는 수성 액체 현탁액으로 제형화되는 타시멜테온을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 가장 특별하게는, 본 발명의 일 구현예는 단일 단위 용량이 의약이 투여되는 개체를 치료하는 데 효과적인 일정량의 타시멜테온을 함유하게 할 수 있다.
- [0057] 이러한 현탁액은 수중에서의 현탁제와 타시멜테온을 혼합함으로써 제조된다. 균질화될 수 있는, 즉, 타시멜테온이 균질하게 분산되고, 매우 안정할 수 있는 현탁액이 제조된다. 타시멜테온의 이러한 액체 현탁액은 미분되고 현탁액에 분산될 수 있는 타시멜테온을 이용한다. 추가로, 현탁된 타시멜테온은 제형의 수성 비히클 내에 실질적으로 용해되지 않는다 (예를 들어, 적어도 50%, 또는 75%, 또는 90% 초과로 용해되지 않음).
- [0058] 예시적인 구현예에서, 타시멜테온은 약학적 조성물을 진탕하거나 교반시 균질하게 또는 거의 균질하게 분산된다. 약학적 조성물은 숟가락, 컵, 주사기, 빨대, 제약 점적기 등에 의해 경구 투여를 위해 이동될 수 있고, 알약 또는 캡슐을 삼키는 데 어려움이 있는 개체, 예를 들어, 일부 소아, 노인 또는 장애인 환자를 비롯하여 용이하게 삼킬 수 있도록 충분히 낮은 점도를 갖는다.

- [0059] 상기 언급한 예시적인 구현예에서, 본 발명의 액체 현탁액에서의 타시멜테온의 농도는 1 내지 6 mg/mL이다. 이러한 구현예는 2 내지 5 mg/mL, 또는 약 4 mg/mL (예를 들어, 3.5 내지 4.5 mg/mL), 또는 약 1 mg/mL (예를 들어, 0.5 내지 1.5 mg/mL)인 농도를 포함한다.
- [0060] 예시적인 구현예에서, 액체 비히클은 현탁제 및 맛 차폐제를 포함하는 수용액이다. 현탁제는 점도를 증가시키고 침전을 지연시키기 위해 현탁액에 첨가되는 물질이다. 이러한 제제의 예는 셀룰로오스 현탁제, 점토 (예를 들어, 벤토나이트 및 실리카이트 포함), 다당류 검 (잔탄 검, 아카시아 또는 아라비아 검 및 트라가칸트 포함), 기타 다당류 (한천 및 카라기난 포함), 합성 중합체 (카보머, 폴리비닐피롤리돈 또는 PVP, 및 PVP 공중합체 예컨대 PVP-비닐 아세테이트 또는 PVP-VA), 및 젤라틴을 포함한다. 약학적 조성물에서의 현탁제는 일반적으로 1 내지 5%의 농도 범위로 존재할 때 효과적이다.
- [0061] 셀룰로오스 현탁제는 다른 유형의 현탁제에 비해 약학적 조성물에 개선된 특성을 부여할 수 있다. 이는 더 나은 안정성, 감소된 침전 또는 더 나은 균질성을 포함한다. 셀룰로오스 현탁제의 예는 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC), 나트륨 카르복시프로필메틸셀룰로오스 (CPMC), 히드록시에틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스 및 분말화된 셀룰로오스이다. 특히 유리한 특성을 갖는 약학적 조성물은 메틸셀룰로오스 A15C 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 및 또한 Avicel®RC-591 미세결정 셀룰로오스 + 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스를 사용하여 수득될 수 있다.
- [0062] 하나의 예시적인 구현예에서, 현탁제는 미세결정 셀룰로오스 (MCC) 및 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스 (CMC)의 미세결정을 포함하는 조밀한 분말 입자, 예를 들어 Avicel® RC-591 MCC + 나트륨 CMC와 같은 시판되는 제품 (FMC Corporation, 펜실베이니아주 필라델피아 소재)을 포함하고, 이는 입자 크기 $D_{60} < 0.2 \mu\text{m}$ 를 갖는 미세결정의 입자를 포함하고, 여기서 입자는 직경이 $30 \mu\text{m}$ 인 입자가 직경이 약 $0.1 \mu\text{m}$ 인 대략 6억개의 MCC+CMC 미세결정을 함유하도록 충분히 조밀하다. 다른 MCC+CMC 현탁제는 VivaPur® MCG MCC + 나트륨 CMC로서 시판되는 제품 (JRS Pharma, 독일 로젠버그 소재)을 포함한다.
- [0063] 맛 차폐제는 감미료 예컨대 당류, 폴리올 예컨대 만니톨 및 소르비톨, 및 합성 감미료, 예를 들어 사카린 및 아스파탐을 포함한다. 향미제 또는 향미료 (예를 들어 체리 향미료)는 또한 타시멜테온의 맛을 차폐하고 현탁액이 특히 어린이에게 더욱 맛있게 만들도록 첨가될 수 있다.
- [0064] 수용액에서의 다른 부형제는 불투명성 부여제, 착색제, 계면활성제 (특히 습윤제로 작용하는 비이온성 계면활성제), 감미료, 향산화제 및 보존제를 포함할 수 있다. 약학적 조성물에서의 타시멜테온, 보다 일반적으로 현탁액의 안정성 및 균질성에 선택적으로 기여하고, 선택적으로 현탁액의 맛 및 외관의 수용성에 기여하는 이러한 그리고 기타 유형의 제제, 예를 들어 향미료 및 착색제.
- [0065] 고기능성 감미료는 수크로오스보다 몇 배 더 감미가 나는 화합물이며, 예를 들어 스테비아, 아스파탐, 수크랄로오스, 네오탄, 아세설팜 칼륨 (Ace-K), 사카린 및 아드반탐을 포함한다.
- [0066] 불투명화제 또는 불투명제로도 알려진 불투명성 부여제는 반투명도를 감소시키고 이에 의해 현탁액 유사 외관을 제공하는 약학적으로 허용가능한 불용성 (또는 난용성) 미립자 고형물을 포함한다.
- [0067] 선택적으로 pH를 조정하기 위한 제제, 예를 들어 산, 염기, 또는 완충제 (수산화나트륨, 인산, 또는 시트르산 포함)가 제형에 포함된다.
- [0068] 상이한 카테고리의 제제가 이들이 제형에서 수행되는 기능에 의해 상기에 분류되지만, 다양한 부형제가 약학적 조성물에 하나 초과 역할을 수행할 수 있다. 또한, 본원에 개시된 약학적 조성물은 상세한 설명에 개시된 특정 입자 크기로 제한될 필요가 없다.
- [0069] 약학적 조성물에서 활성 성분으로서 사용되는 타시멜테온은 예를 들어 고체 경구용 제형, 예를 들어 캡슐을 제조하기 위해 사용되는 타시멜테온 활성 성분의 제조에 대해 알려진 것과 동일한 화학 및 제조 방법을 사용하여 제조된다. 예를 들어 공개된 미국 출원 제20090105333호 및 공개된 PCT 출원 W02015/123389를 참조한다. 허용가능한 입자 크기는 이러한 공개공보에 기재된 것을 포함하고, 예를 들어 D_{50} 은 $100 \mu\text{m}$ 미만이고, 예를 들어 D_{50} 은 20 내지 $40 \mu\text{m}$ 또는 30 내지 $50 \mu\text{m}$ 이다. 타시멜테온 활성 성분에 대한 다른 예시적인 입자 크기 상세는 무엇보다도 하기를 포함한다:
- [0070] $D_{10} \leq 30 \mu\text{m}$

- [0071] $D_{50} \leq 100 \mu m$
- [0072] $D_{90} \leq 200 \mu m$
- [0073] 또는
- [0074] $D_{10} \leq 15 \mu m$
- [0075] $D_{50} \leq 45 \mu m$
- [0076] $D_{90} \leq 105 \mu m$.
- [0077] 상기 기재된 입자 크기 측정은 예를 들어 Malvern Mastercizer를 사용한 레이저 광 산란 검출과 같은 레이저 회절을 사용하여 이루어질 수 있다.
- [0078] 이러한 장치를 사용하는 예시적인 입자 크기 분석에서, 1 L의 증류수에 10 mg 폴리소르베이트 80 및 1 g 타시멜테온을 혼합하여 분산액을 제조하고, 0.2 μm 필터를 사용하여 여과시킨다. 샘플러 액세서리 (Hydro 2000S(A) 모듈)을 분산물로 충전하여 배경 측정을 얻는다. 이후, 약 15 mL 분산물에 분산된 약 80-90 mg의 샘플을 약 15% (예를 들어, 10% 내지 20%)의 불투명도가 얻어질 때까지 샘플러 액세서리에 서서히 첨가한다. 샘플은 측정이 시작되기 전에 약 5초 동안 약 2000 rpm으로 재순환된다. 2개의 샘플 실시를 수행하여 평균 결과를 계산하여 D_{90} , D_{50} , 및/또는 D_{10} 값을 얻는다.
- [0079] 본원에 개시된 현탁액을 제조하기 위해, 타시멜테온 이외의 모든 제형 성분 및 다른 난용성 성분 (예를 들어 아스코르브산 또는 나트륨 벤조에이트)은 정제수에 용해될 수 있고, 선택적으로 미리 30분 동안 질소를 살포할 수 있다. 타시멜테온 및 다른 난용성 성분, 예를 들어, 만니톨은 예컨대 40-메쉬 스크린을 통해 스크리닝되어 하나 이상의 분산액 상을 제조할 수 있고, 이후 다른 제형 성분의 용액에 분산될 수 있다. 타시멜테온을 포함하는 분산액 상은 바람직하게는 타시멜테온 융점 ($\sim 71^\circ C$), 예를 들어, $< 35^\circ C$ 보다 훨씬 낮게 유지된다. 최종 수성 현탁액은 예를 들어 50 mL 또는 100 mL 황색 폴리에틸렌 테레프탈레이트 (PET) 병에 충전될 수 있고, 선택적으로 병을 밀폐하기 전에 질소로 퍼징될 수 있다.
- [0080] 셀룰로오스 현탁제 (메틸셀룰로오스 A15C), 불투명성 부여제, 증점제/감미제, 고기능성 감미료, 향미제, 항산화제, 및 보존제 (하기에 기재됨)을 포함하는 타시멜테온의 수성 현탁액은 크로스포비돈 + 포비돈 (크로스포비돈 XL-10 + 포비돈 K30), 증점제/감미료, 고기능성 감미료, 향미제, 항산화제 및 보존제를 이용하는 것보다 개선된 점도 및 침전 프로파일을 가질 수 있다. 점도 측정은 예를 들어 각각의 수성 현탁액이 제조된 후 2시간 및 24시간 시점에 브룩필드 점도계 DV-III Ultra를 사용하여 수행될 수 있다. 현탁제로서 PVP 및 PVP/VA를 포함하는 예시적인 약학적 조성물은 표 1에 나타나 있다.

[0081] [표 1] 수성 현탁액 - PVP 현탁제

성분	기능	양 (mg/mL)
타시멜테온	활성 성분	4.0
아스코르브산	항산화제	3.0
소르비톨 용액 70/02 B	증점제 /감미료	400.0
크로스포비돈 XL-10	현탁제	6.0
포비돈 K30	현탁제	30.0
나트륨 벤조에이트	보존제	3.0
수크랄로오스	감미료	2.0
향미료	향미제	5.0
정제수	용매	QS

[0082]

[0083] 표 1의 조성물은 허용가능한 안정성을 증명한다. 셀룰로오스 현탁제를 포함하는 조성물은 개선된 특성 예컨대 증가된 점도 및 감소된 침전을 갖는다. 예시적인 조성물은 표 2에 나타나 있다.

[0084] [표 2] 셀룰로오스 현탁제

성분	기능	제형 (mg/mL)											
		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
타시멜테온	활성 성분	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
메틸셀룰로오스 A15C	현탁제			.	.	.						6	
메틸셀룰로오스 A4M	현탁제			.	.	.						.	7.5
미세결정 셀룰로오스/CMC 나트륨 RC-591	현탁제	20	30	30	30	30	10	20	20	20	20		
만니톨	불투명성 부여제	100	300	300	300	300	100	200	200	200		220	200
소르비톨 용액 70/02 B	증점제 / 감미료		100									100	
아스코르브산	항산화제	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	2
나트륨 벤조에이트	보존제	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
수크로오스	감미료	200		300	300	300	300	300	300	300	300	.	300
수크랄로오스	감미료	1	1		0.25							1	
염화나트륨	등장화제	5				5	5	5	5	5	5	.	5
폴리소르베이트 80	계면활성제	2							1	3	3		3
향미료 체리 분말 F-10052	향미제	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
정제수	용매/비히클	QS	QS	QS	QS	QS	QS	QS	QS	QS	QS	QS	QS

[0085]

[0086] 소르비톨 대신 수크로오스를 포함하고 염화나트륨을 포함하는 조성물은 개선된 맛 및 감소된 쓴맛 (또는 작열감)을 가질 수 있다.

[0087] 미세결정 셀룰로오스 + 카르복시메틸셀룰로오스 (CMC) 나트륨 현탁제, 10 내지 30 mg/mL, 특히 20 mg/mL는 개선된 안정성 및 물리적 외관 (균질성)을 제공할 수 있다.

[0088] 만니톨은 예를 들어 100 내지 300 mg/mL에서 사용될 때 불투명성 부여제로서 유용하다. 100 내지 200 mg/mL의 범위, 특히 100 mg/mL는 특히 300로부터 200 mg/mL까지 수크로오스를 감소시키는 것과 조합될 때 향상된 용해도 및 점도를 제공하였다.

[0089] 타시멜테온의 용해도는 예를 들어 하기와 같이 US 약전 (USP <711>)에 따라 결정된다:

[0090] 장치: 장치 2 (패들)

[0091] 용기 크기/유형: 1000 mL, 투명 유리, 둥근 바닥

- [0092] 회전 속도: 50 rpm
- [0093] 시험 온도: $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$
- [0094] 용해 매질: 0.1 N HCl
- [0095] 풀 부피(Pull Volume): 5 mL
- [0096] 교체: 무
- [0097] 싱커: 무
- [0098] 캐놀러: 스테인리스 스틸
- [0099] 필터: Whatman GF/F 0.7 μm 기공 크기, 주사기 필터
- [0100] 부피 폐기(Volume Discard): 2 mL
- [0101] 10 내지 15분에서의 용해는 일반적으로 적어도 50%, 예를 들어, 적어도 70%, 예를 들어, 적어도 90%이다.
- [0102] 단기 안정성 연구는 (1) $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$, (2) ($60 \pm 5\%$ 상대 습도에서의) $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$, 및 ($75 \pm 5\%$ 상대 습도에서의) $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서의 저장 조건 하에 1 내지 3개월 동안 수행될 수 있다. 이러한 조건 하에, 약학적으로 허용가능한 조성물에 대해 HPLC에 의해 결정되는 총 불순물은 예를 들어 알려진 불순물과 관련하여 2.0 중량% 이하 또는 0.5 중량% 이하이고, 불특정된 불순물과 관련하여 0.2 중량% 이하이다.
- [0103] 점도 측정은 예를 들어 각각의 수성 현탁액이 제조된 후 2시간 및 24시간 시점에 브룩필드 점도계 DV-III Ultra를 사용하여 수행될 수 있다. 점도값은 일반적으로 주위 조건 (즉, $\sim 18^{\circ}\text{C}$ 내지 $\sim 24^{\circ}\text{C}$, 예를 들어, $\sim 20^{\circ}\text{C}$, 및 약 1 대기압)에서 최대 약 150 cps일 수 있으나, 특정 구현예의 점도 수준은 5 내지 100 cps, 예를 들어, 5 내지 50 cps 또는 5 내지 20 cps이다.
- [0104] 현탁액의 비중 (상대 밀도)는 통상적으로 주위 조건, 예를 들어, 1.1 내지 1.3 mg/mL에서 1 초과 그리고 약 1.5 mg/mL 이하이다.
- [0105] 만족스러운 pH는 일반적으로 pH 3 내지 7, 예를 들어, pH 4 내지 5 또는 pH 4.0 내지 4.5의 범위이다.
- [0106] 입자 크기와 관련하여, 개선된 결과는 $D_{90} \leq 150 \mu\text{m}$, 예를 들어, 100 내지 150 μm ; $D_{50} \leq 80 \mu\text{m}$, 예를 들어, 50 내지 70 μm ; $D_{10} \leq 50 \mu\text{m}$, 예를 들어, 15 내지 40 μm 를 포함하는 입자 크기로 얻어질 수 있다.
- [0107] 따라서, 일 구현예에서, 본 발명의 제형은 상업적 유통을 위해 적어도 하기 사양을 충족시킨다:
- [0108] 안정성: 1, 2, 또는 3개월 동안 1) $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$, (2) ($60 \pm 5\%$ 상대 습도에서의) $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$, 및 (3) ($75 \pm 5\%$ 상대 습도에서의) $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서의 저장 후, 총 불순물 (HPLC)은 공지된 불순물과 관련하여 1.5 중량% 이하, 0.5 중량% 이하이고, 특정된 불순물과 관련하여 0.2 중량% 이하임;
- [0109] 점도: 5 내지 30 cps, 예를 들어, 20 cps (주위 조건);
- [0110] 비중: 1.1 내지 1.3 mg/mL;
- [0111] pH: 4.0 내지 5.0;
- [0112] 입자 크기: $D_{90} = 100$ 내지 150 μm , $D_{50} = 50$ 내지 70 μm , 및 $D_{10} = 15$ 내지 40 μm .
- [0113] 용해도: 1N HCl 중에서 50 rpm으로 15분 동안 패들링 이후 $\geq 90\%$.
- [0114] 상기 기재된 바와 같이, 대안적인 현탁제는 다당류 검을 포함한다. 예를 들어, 예를 들어 1 내지 25 mg/mL, 바람직하게는 1 내지 5 mg/mL 잔탄 검으로 유망한 결과를 얻었다. 현탁제로서 다당류 검 및 불투명성 부여제로서의 이산화티탄을 포함하는 예시적인 조성물은 표 3에 제공되어 있다.

[0115] [표 3] 현탁제로 다당류 검

성분	제형 (mg/mL)		
	M	N	O
타시멜테온	4	4	4
잔탄 검(Xantural 75)	25	2	2
이산화티탄	1	1	1
아스코르브산	2	2	2
나트륨 벤조에이트	3	3	3
수크로오스	200	200	200
염화나트륨	5	5	5
폴리소르베이트 80	2	2	2.5
체리 향미료	5	5	5
수크랄로오스	1	1	1
정제수	QS	QS	QS

[0116]

[0117] 투약 및 투여

[0118] 스미스-마제니스 증후군 (SMS)은 경미한 두개안면 및 골격 기형, 표현 발언/언어 지연, 정신 운동 및 성장 지연, 및 현저한 신경 행동 표현형 (상동증, 자해 및 공격적인 행동)의 독특한 패턴을 특징으로 하는 희귀한, 임상적으로 인식가능한 증후군이다. SMS 및 타시멜테온으로의 이의 치료는 예를 들어 본원에 참조로 포함되는 PCT 공개 번호 WO 2016/036619에 기재되어 있다.

[0119] SMS의 일반적인 증상 중 하나는 모든 연령대에서 발견되는 만성적으로 방해받는 수면 패턴이다. SMS를 포함하는 장애의 치료에서의 타시멜테온의 효능을 결정하기 위한 연구에서, 경구 (20 mg 캡슐 또는 4 mg/mL 현탁액) 및 정맥내 (0.4 mg/mL) 제형을 취침 전에 1일 1회 3-17 연령의 소아 환자에게 투여하였다.

[0120] 치료 효능은 야간 수면의 개선 (즉, 수면 기간을 방해하는 야간 활동의 감소, 수면 효율성의 개선, 수면 개시 변동성의 감소, 아침 기상 변동성의 감소 및/또는 수면 질의 개선), 주간 졸림의 감소, 행동 문제점의 감소 (즉, 공격적 행동의 감소, 짜증 감소, 과잉 행동의 감소, 및/또는 주의력 결핍의 감소)에 의해 평가되었다.

[0121] 놀랍게도, 타시멜테온의 지속적 유효량은 28kg 이하의 체질량을 갖는 환자의 경우 체질량 (0.7mg/kg)에 비례하는 것으로 밝혀졌으나, 28kg 초과 체질량을 갖는 환자의 경우 20mg이었다. 즉, 체질량이 28kg 초과인 어린이의 겔보기 청소율은 일정했으며 성인과 유사했다. 이 결과는 예상외의 것이었으나 환자 나이 및 성별을 포함하는 다른 변수와 무관하고 일관적인 것이었다.

[0122] 도 1은 환자 체질량의 함수로서 타시멜테온의 유효 용량 (겔보기 청소율로 측정, 그 역은 전신 노출임)의 그래프를 나타낸다. 알 수 있는 바와 같이, 유효 용량은 28 kg의 체질량까지 체질량(0.7 mg/kg)에 비례하고, 이후 상응하는 유효 용량은 일정한 20 mg이다.

[0123] 이러한 투여는 본원에 기재된 타시멜테온을 함유하는 액체 제형 또는 이러한 투여 요법에 따른 투여에 적합한 임의의 다른 제제 중 임의의 것에 적용가능하다. 예를 들어, 이러한 액체 제형은 28 kg 이하의 체질량을 갖는 환자에게 0.7 mg/kg의 1일 용량으로 투여하기 위해 이용될 수 있을 뿐만 아니라 28 kg 초과 체질량을 갖는 환자에게 20 mg의 1일 용량으로 투여하기 위해 이용될 수 있다. 대안적으로, 본 발명에 따른 액체 제형은 28 kg 이하의 체질량을 갖는 환자에게 0.7 mg/kg의 1일 용량 및 28 kg 초과 체질량을 갖는 환자에게 20 mg의 1

일 용량을 투여하기 위해 사용되는 캡슐, 정제 또는 정맥내 제형과 같은 다른 타시멜테온 제형을 투여하기 위해 이용될 수 있다.

[0124] 도 2는 본 발명의 구현예에 따른 타시멜테온의 액체 제형의 투여에 적합한 방법의 다양한 단계의 일련의 그래프 표현을 나타낸다. 패널 A에서, 상기 기재된 제형들과 같은 타시멜테온의 액체 제형을 함유하는 병은 사용 전에 적어도 15초 (예를 들어, 적어도 약 30초) 동안 잘 진탕된다. 이 단계는 타시멜테온을 포함하는 제형의 성분들이 충분히 혼합되어 상기 언급한 이점을 달성하고, 타시멜테온의 일정하고 정확한 투여를 가능하게 하는 것을 보장하는 데 중요한 것을 나타내었다.

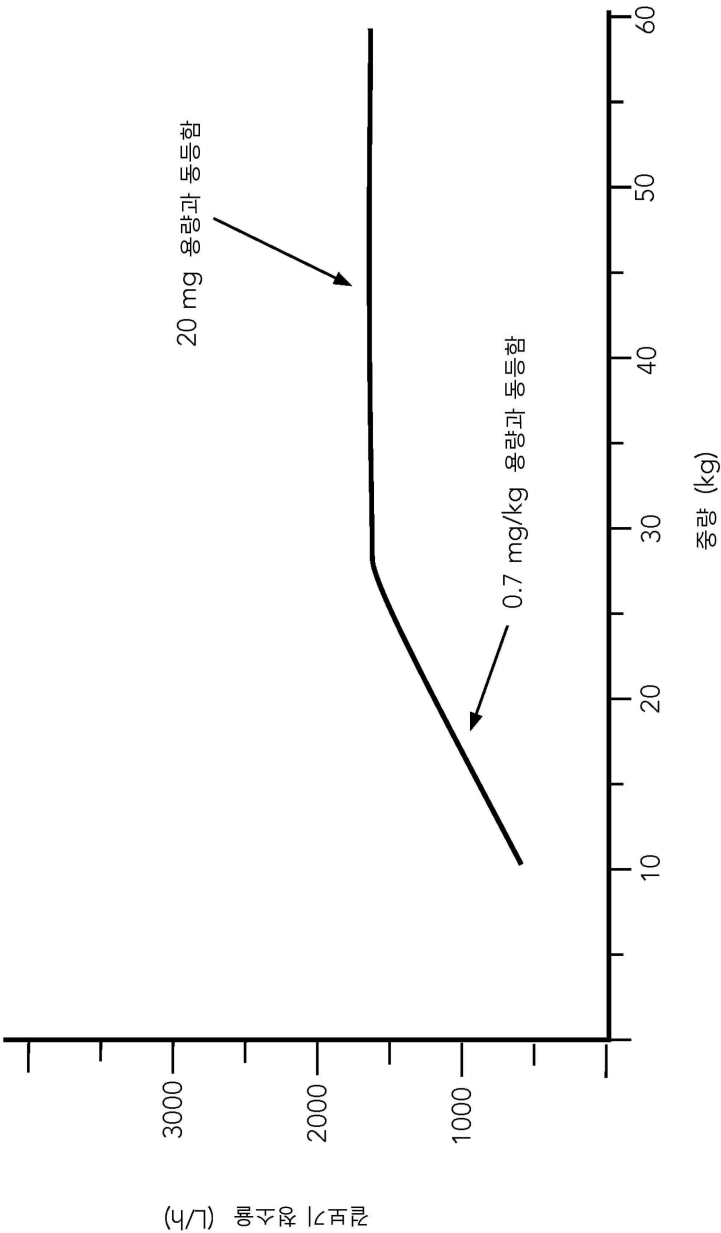
[0125] 패널 B 및 C에서 각각 병은 진탕 후 마개를 열고 병 어댑터는 병의 목에 삽입된다. 당업자가 인지할 것인 바와 같이, 병 어댑터의 사용은 중요하지도 않고 필요하지도 않지만, 본 발명의 구현예에 따른 타시멜테온의 액체 제형을 비롯한 모든 유형의 액체 제형을 투여하는 데 있어서 하기에 기재된 주사기의 사용에 종종 도움이 된다.

[0126] 패널 D 및 E에서 각각 주사기는 병 어댑터의 개구로 삽입되고, 병 및 삽입된 주사기 모두는 처방된 양의 액체 제형을 주사기로 인출될 수 있도록 뒤집힌다. 이후 인출된 용량은 환자 (미도시)에게 경구로, 주사기로부터 직접 투여될 수 있거나 그렇지 않을 수 있다. 패널 F에서 마개는 다시 사용할 때까지 병에서 교체된다.

[0127] 본 발명은 추가의 예시적인 구현예는 하기 세트의 특허청구범위에 기재된다. 상기 예시된 제형 및 방법과 유사하게, 이들은 예시적인 것으로 의도되고, 본 발명의 제한하는 것은 아니며, 이는 이러한 예시적인 구현예의 수정 및 변형을 포괄한다.

도면

도면1



도면2

