



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0052472
(43) 공개일자 2021년05월10일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/48 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/4858 (2013.01)
A61K 31/4985 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7008083
- (22) 출원일자(국제) 2019년08월30일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2021년03월18일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/049062
- (87) 국제공개번호 WO 2020/047408
국제공개일자 2020년03월05일
- (30) 우선권주장
62/725,948 2018년08월31일 미국(US)
62/779,923 2018년12월14일 미국(US)

- (71) 출원인
인트라-셀룰라 써래피스, 인코퍼레이티드.
미국 10016 뉴욕주 뉴욕 스위트 900 이스트 웬티
나인쓰 스트리트 430
- (72) 발명자
리 썩
미국 10016 뉴욕주 뉴욕 스위트 900 이스트 웬티
나인쓰 스트리트 430 인트라-셀룰라 써래피스, 인
코퍼레이티드. 내
데이비스 로버트
미국 10016 뉴욕주 뉴욕 스위트 900 이스트 웬티
나인쓰 스트리트 430 인트라-셀룰라 써래피스, 인
코퍼레이티드. 내
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **신규한 방법**

(57) 요약

본 개시는 임의적으로 하나 이상의 추가적인 치료제와 조합된, 유리 형태, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태의 루마테페론을 포함하는 캡슐, 이의 제조 방법 및 질병의 치료 또는 예방에서의 사용 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 9/4825 (2013.01)

A61K 9/4866 (2013.01)

A61K 9/4891 (2013.01)

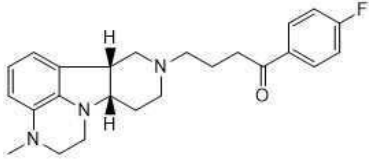
A61P 25/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태(예를 들어, 토실레이트 염 형태)의 하기 루마테페론을 포함하는 약학적 캡슐:



청구항 2

제1항에 있어서, 캡슐은 유리 염기 형태(예를 들어, 유리 염기 고체 비정질 분산물 형태)의 루마테페론을 포함하는 약학적 캡슐.

청구항 3

제1항에 있어서, 캡슐은 약학적으로 허용 가능한 염 형태 또는 공결정 형태의 루마테페론을 포함하는 약학적 캡슐.

청구항 4

제3항에 있어서, 캡슐은 토실레이트 염 형태, 예를 들어 모노토실레이트 염 형태, 디토실레이트 염 형태, 및 트리토실레이트 염 형태 중 하나 이상의 루마테페론을 포함하는 약학적 캡슐.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 캡슐은 모노토실레이트 염 형태의 루마테페론과 디토실레이트 염 형태의 루마테페론의 조합을 포함하는 약학적 캡슐.

청구항 6

제3항에 있어서, 캡슐은 모노토실레이트 염 형태의 루마테페론을 포함하는 약학적 캡슐.

청구항 7

제6항에 있어서, 루마테페론 모노토실레이트는 고체 결정 형태인 약학적 캡슐.

청구항 8

제7항에 있어서, 루마테페론 모노토실레이트는 고체 결정 형태이고, 결정은 5.68°, 12.11°, 16.04°, 17.03°, 18.16°, 19.00°, 21.67°, 22.55°, 23.48° 및 24.30° ± 0.2° 로 이루어진 군으로부터 선택된 2-세타 값을 가지는 적어도 2개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 나타내고, 예를 들어 X선 분말 회절 데이터는 구리 애노드 및 니켈 필터로 작동하는 회절계 상에 수집되는 약학적 캡슐.

청구항 9

제3항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 캡슐은 톨루엔설포산염, 예를 들어 루마테페론 모노토실레이트에 대하여 약 1:1 내지 1:2의 몰비, 예를 들어 1:1 내지 1:1.5의 몰비, 1:1 내지 1:2의 몰비, 또는 약 1:1의 몰비로 더 포함하는 약학적 캡슐.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 캡슐은 0.01 내지 120 mg, 예를 들어 0.01 내지 100 mg, 0.01 내지

75 mg, 0.01 내지 50 mg, 0.01 내지 30 mg, 0.01 내지 20 mg, 0.1 내지 20 mg, 5 내지 20 mg, 10 내지 20 mg, 10 내지 30 mg, 20 내지 30 mg, 20 내지 50 mg, 30 mg 내지 50 mg, 50 내지 100 mg, 1 내지 75 mg, 또는 1 내지 60 mg, 또는 1 내지 40 mg, 또는 1 내지 20 mg, 1 내지 10 mg, 25 내지 35 mg, 또는 35 내지 45 mg, 또는 약 6 mg, 또는 14 mg, 또는 약 28 mg, 또는 약 42 mg의 루마테페론 유리 염기에 상응하는 총 단위량으로 유리 형태 및/또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태의 루마테페론을 포함하는 약학적 캡슐.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체(즉, 부형제)를 더 포함하는 약학적 캡슐.

청구항 12

제11항에 있어서, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체는 (a) 희석제/필러(예를 들어, 셀룰로오스 또는 미세결정 셀룰로오스, 만니톨, 디칼슘 인산염, 또는 이소몰트), (b) 결합제, (c) 붕해제(예를 들어, 크로스포비돈 또는 크로스카멜로오스 나트륨), (d) 윤활제(예를 들어, 마그네슘 스테아레이트 또는 글리세릴 모노스테아레이트), (e) 활택제(예를 들어, 이산화규소 또는 활석), (f) 발포제, (g) 폴리머, (h) 가소제, (i) 건조제 또는 데시칸트, (j) 휴벡턴트(예를 들어, 폴리올), (k) 습윤제, (l) 산화방지제, (m) 증점제(예를 들어, 겔화제), (n) 계면활성제, (o) 완충제, (p) 감미료 또는 향료, 및 (q) 염료 또는 착색제 중 하나 이상을 포함하는 약학적 캡슐.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 캡슐은 (a) 루마테페론 토실레이트(예를 들어, 모노토실레이트), 만니톨, 크로스카멜로오스 나트륨, 활석, 및 글리세릴 모노스테아레이트, 및 젤라틴, 또는 (b) 루마테페론 토실레이트(예를 들어, 모노토실레이트), 만니톨, 크로스카멜로오스 나트륨, 활석, 마그네슘 스테아레이트, 및 젤라틴으로 구성되거나 포함하는 약학적 캡슐.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 캡슐은 하나 이상의 표면 코팅, 예를 들어 폴리머 표면 코팅을 포함하는 약학적 캡슐.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 캡슐은 경질 셀 캡슐이고, 임의적으로 캡슐 셀이 젤라틴을 포함하는 약학적 캡슐.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 루마테페론은 (a) 1 내지 200 μm , 예를 들어 1 내지 150 μm , 1 내지 100 μm , 1 내지 50 μm , 1 내지 25 μm , 1 내지 15 μm , 1 내지 10 μm , 5 내지 10 μm , 또는 1 내지 5 μm 의 평균 입자 크기; 및/또는 (b) 100 μm 이하, 50 μm 이하, 25 μm 이하, 15 μm 이하, 또는 10 μm 이하의 D90; 및/또는 (c) 50 μm 이하, 25 μm 이하, 15 μm 이하, 또는 10 μm 이하, 또는 5 μm 이하의 D10으로 존재하고; 임의적으로 루마테페론 입자가 10 μm 이하의 D90, 5 μm 이하의 D10, 및/또는 2 내지 5 μm 의 D50 입자 크기 분포(PSD)를 갖는 약학적 캡슐.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 캡슐은 경구(위장관) 투여용으로 제형화된 약학적 캡슐.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 루마테페론이 유효량의 추가적인 치료제와 조합(예를 들어, 고정 조합)된 약학적 캡슐.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 캡슐의 제조 방법으로서, 상기 방법은 하기 단계를 포함하는 제조 방법:

- (a) 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태(예를 들어, 토실레이트 염 형태)의 루마테페론과 하나 이상의 희석제 또는 담체(예를 들어, 만니톨과 같은 필러)를 결합하는 단계;
- (b) 생성된 혼합물을 블렌딩하는 단계;
- (c) 임의적으로 생성된 혼합물을 여과(예를 들어, 스크리닝)하여, 예를 들어 균일한 입자 크기를 달성하는 단계;
- (d) 적어도 하나의 다른 희석제 또는 담체(예를 들어, 붕해제(예를 들어, 크로스카멜로오스 나트륨), 또는 활택제(예를 들어, 활석), 또는 윤활제(예를 들어, 마그네슘 스테아레이트), 또는 이의 조합)를 첨가하는 단계;
- (e) 생성된 혼합물을 블렌딩하는 단계;
- (f) 임의적으로 생성된 혼합물을 여과(예를 들어, 스크리닝)하여, 예를 들어 균일한 입자 크기를 달성하는 단계;
- (g) 생성된 물질을 예를 들어, 경질 벽 캡슐로 캡슐화하는 단계; 및
- (h) 임의적으로 하나 이상의 코팅을 캡슐에 도포하는 단계.

청구항 20

5-HT_{2A} 수용체, 세로토닌 수송체(SERT), 및/또는 도파민 D1/D2 수용체 신호전달 경로에 의해 매개되거나 연루되는 질병 또는 장애의 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 약학적 캡슐을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 질병 또는 장애의 치료 또는 예방 방법.

발명의 설명

기술 분야

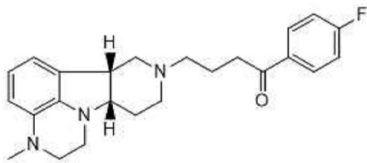
- [0001] 관련 출원에 대한 상호참조
- [0002] 본 국제 특허출원은 본 명세서에서 그 내용 전체를 참고로 인용하는, 2018년 8월 31일자로 출원된 미국 가출원 번호 62/725,948, 및 2018년 12월 14일자로 출원된 미국 가출원 번호 62/779,923에 대한 우선권 및 이의 이익을 주장한다.
- [0003] 기술분야
- [0004] 본 개시는 임의적으로 하나 이상의 추가적인 치료제와 조합된, 유리 형태, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태의 루마테페론을 포함하는 캡슐, 이의 제조 방법 및 질병의 치료 또는 예방에서의 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0005] 발명의 배경
- [0006] 치환된 헤테로환 융합 감마-카르볼린 루마테페론(4-((6bR, 10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사하이드로-1H-피리도[3',4': 4,5]피롤로[1,2,3-de]퀴놀살린-8(7H)-일)-1-(4-플루오로페닐)-1-부탄온)은 세로토닌 수용체(5-HT_{2A}), 도파민 수용체(D1 및/또는 D2), 및 세로토닌 수송체(SERT) 리간드로 알려져 있으며, 이는 다양한 중추신경계 질병 치료에 유용하다.
- [0007] 루마테페론은 세로토닌-2A(5-HT_{2A}) 수용체에 길항작용하고/하거나, 주요한 세포 내 인산단백질의 수준에서 도파민 수용체 신호전달을 조절한다. 이 화합물은 주로 정신분열증, 우울증(특히, 급성 우울증 및 양극성 우울증), 불안 및 외상성 장애(급성 불안과 외상후 스트레스 장애를 포함), 및 치매(알츠하이머 병 및 그와 관련된 증상을 포함)의 양성 및 음성 증상의 치료에 유용하다고 알려져 있다. 도파민 D2 수용체에서, 이 화합물은 이원적 특성을 가지며, 또한 D2 수용체의 시냅스 후 길항제 및 시냅스 전 부분적 작용제 둘 다로서 작용한다. 또한, 이는 중뇌변연계 특이적인 방식으로, 글루타메이트성 NMDA NR2B, 또는 GluN2B 수용체의 인산화를 촉진한다. 세로토닌성, 글루타메이트성, 및 도파민성 상호작용과 더불어, 항정신병성 약물의 효능을 조정하는 것이라고 생각되

는 뇌 영역의 이러한 지역적 선택성은, 정신분열증과 관련된 양성, 음성, 정서적 및 인지적 증상에 대한 항정신병성 효능을 초래할 수 있다고 생각된다. 이 화합물은 또한 세로토닌 재흡수 억제제를 나타내며, 정신분열증 장애, 합병 우울증을 치료하기 위한 항우울 활성을 제공하고/하거나, 주요 우울증 장애의 독자적 치료방법이다. 루마테페론은 또한 양극성 장애와 다른 정신 및 신경 퇴행성 질환, 특히 치매, 자폐증 및 다른 중추신경계 질환과 관련된 행동 장애의 치료에도 유용하다. 이러한 특성은 정신분열증 환자의 삶의 질을 개선하고 사회적 기능을 향상시켜 그들이 그들의 가족과 직장에서 좀 더 온전하게 통합될 수 있도록 할 수 있다. 루마테페론은 차등적인 용량 의존성 효과를 보이는데, 낮은 용량에서 5-HT_{2A} 수용체를 선택적으로 타겟팅하는 반면에, 더 높은 용량에서는 D2 수용체와 점진적으로 상호작용한다. 결과적으로, 이는 더 낮은 용량에서, 수면장애, 공격성 및 불안을 치료하는데 유용하다. 높은 용량에서, 이는 급성 악화 및 잔류 정신분열증, 양극성 장애, 및 기분 장애를 치료할 수 있다.

[0008] 루마테페론은 하기 화학식을 갖고, 강력한(Ki=0.5 nM) 5-HT_{2A} 수용체 길항작용, 생체 내에서 시냅스 전 D2 수용체 부분 효현작용 및 시냅스 후 D2 수용체 길항작용(Ki=32 nM)과 일치하는 중뇌변연계/중뇌피질 선택적 도파민 수용체 단백질 인산화 조절제로서의 활성, 높은 D1 수용체 친화성(Ki=52 nM) 및 세로토닌 수송체(SERT)의 억제(Ki=26-62 nM, SERT 활성에 대해 상이한 어세이를 사용함)를 보유하는 신규한 치료제이다:



[0009] ...

[0010] 루마테페론은 정신분열증, 양극성 우울증 및 알츠하이머병을 포함하는 치매 에서의 초조함을 위한 치료제로서 3상 임상 개발 중에 있다.

[0011] 루마테페론과 관련 화합물은 미국 특허 번호 6,548,493, 7,238,690, 6,552,017, 6,713,471, 미국 재발행 특허 39680, 및 미국 재발행 특허 39679에서 불안, 우울증, 정신병, 정신분열증, 수면 장애, 성적 장애, 편두통, 두부 동통과 관련된 병태, 및 사회공포증과 같은 5-HT_{2A} 수용체 조절과 관련된 장애의 치료에 유용한 신규 화합물로서 개시되었다. 또한, 미국 특허 번호 7,081,455 및 8,309,722는 치환된 헤테로환 융합 감마-카르볼린의 제조 방법 및 중독성 행동 및 수면 장애와 같은 중추신경계 장애의 조절과 예방에 유용한 세로토닌 작용제 및 길항제로서 이러한 감마-카르볼린의 용도를 개시하였다. 각각 본 출원에 참고로 인용된 U.S. 8,598,119, 및 US 2015/0080404는 정신병과 우울증 장애의 조합뿐만 아니라, 정신병 또는 파킨슨 병을 지닌 환자의 수면 장애, 우울증 및/또는 기분 장애의 치료를 위한 치료와 예방 및 치매와 관련된 장애, 특히 초조함, 짜증, 공격적인/폭력적인 행동, 분노, 신체적 또는 정서적 폭발 및 정신병 및 치매와 관련된 수면 장애와 같은 행동 또는 기분 장애를 위한 치료와 예방을 위한 특정한 치환된 헤테로환 융합 감마-카르볼린의 용도를 개시한다. 본 출원에서 참고로 인용된 U.S. 8,648,077은 특정한 치환된 헤테로환 융합 감마-카르볼린의 톨루엔설폰산 부가염 결정, 예를 들어 4-((6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사하이드로-1H-피리도[3',4': 4,5]피롤로[1,2,3-de]퀴녹살린-8(7H)-일)-1-(4-플루오로페닐)-1-부탄온의 톨루엔설폰산 부가염의 제조 방법을 개시한다.

[0012] 본 출원에서 참고로 인용된 U.S. 8,993,572는 개선된 제제, 예를 들어 지속방출형(ER)/방출제어형(CR) 제제를 위한 치환된 헤테로환 융합 감마-카르볼린의 전구약물/대사산물을 개시한다. 이 출원은 4-플루오로페닐(4-하이드록시)부틸 모이어티로 N-치환된 헤테로환 융합 감마-카르볼린이 4-플루오로페닐부탄온을 함유하는 헤테로환 융합 감마-카르볼린에 비해 세로토닌 수송체(SERT)에 대한 높은 선택성을 가지고 있음을 확인한 내용을 개시한다.

[0013] U.S. 8,598,119는 선별된 치환된 헤테로환 융합 감마-카르볼린 화합물이 세로토닌 재흡수 수송체(SERT)에 대한 나노몰 친화성을 가지고 있으며, 그에 따라 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제임을 교시한다.

[0014] 또한, 최근에 루마테페론이 기존 항우울제와 비교하여 그의 신속한 작용 개시로 인해 급성 우울증 및 급성 불안의 치료에 특히 효과적일 수 있음이 확인되었다. 이는 전통적인 모노아민 신호전달 체계와는 별도의 신경전달물질 체계를 통해 그의 신호전달이 이루어지기 때문인 것으로 생각된다. 루마테페론은 mTOR(예를 들어, mTORC1) 신호전달 경로의 활성화와 커플링된 NMDA 및 AMPA 전류의 도파민 D1 수용체 의존성 강화를 제공한다.

발명의 내용

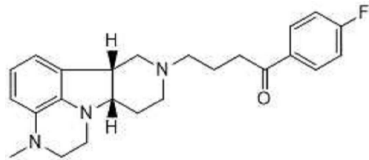
[0015] 발명의 간략한 요약

[0016] 본 개시는 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태의 루마테페론을 포함하는 약학적 캡슐을 제공한다. 일부 실시양태에서, 캡슐은 경구 캡슐이다. 일부 실시양태에서, 캡슐은 하나 이상의 추가적인 치료제를 더 포함한다. 이들 캡슐은 다양한 중추 신경계 장애의 치료 또는 예방에 유용하다.

[0017] 상세한 설명

[0018] 루마테페론은 강력한($K_i=0.5$ nM) 5-HT_{2A} 수용체 길항작용, 생체 내에서 시냅스 전 D2 수용체 부분 효현작용 및 시냅스 후 D2 수용체 길항작용($K_i=32$ nM)과 일치하는 중뇌변연계/중뇌피질 선택적 도파민 수용체 단백질 인산화 조절제로서의 활성, 높은 D1 수용체 친화성($K_i=52$ nM) 및 세로토닌 수용체(SERT)의 억제($K_i=26-62$ nM, SERT 활성에 대해 상이한 아세이를 사용함)를 보유하는 신규한 치료제이다. 루마테페론은 정신분열증, 양극성 우울증 및 알츠하이머병을 포함하는 치매에서의 초조함을 위한 치료제로서 3상 임상 개발 중에 있다.

[0019] 본 개시는 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태(예를 들어, 토실레이트 염 형태)의 하기 화학식의 루마테페론을 포함하는 약학적 캡슐(캡슐 1)을 제공한다:



[0020]

[0021] 예를 들어, 캡슐 1은 다음과 같을 수 있다.

[0022] 1.1. 캡슐 1에 있어서, 상기 캡슐은 유리 염기 형태(예를 들어, 유리 염기 고체 비정질 분산물 형태)의 루마테페론을 포함하는 약학적 캡슐;

[0023] 1.2. 캡슐 1에 있어서, 상기 캡슐은 약학적으로 허용 가능한 염 형태, 또는 공결정 형태의 루마테페론을 포함하는 약학적 캡슐;

[0024] 1.3. 캡슐 1에 있어서, 상기 캡슐은 토실레이트 염 형태, 예를 들어 모노토실레이트 염 형태, 디토실레이트 염 형태, 및 트리토실레이트 염 형태 중 하나 이상의 루마테페론을 포함하는 약학적 캡슐;

[0025] 1.4. 캡슐 1.3에 있어서, 상기 캡슐은 모노토실레이트 염 형태의 루마테페론과 디토실레이트 염 형태의 루마테페론의 조합을 포함하는 약학적 캡슐;

[0026] 1.5. 캡슐 1 또는 1.1-1.3 중 어느 하나에 있어서, 상기 캡슐은 모노토실레이트 염 형태의 루마테페론을 포함하는 약학적 캡슐;

[0027] 1.6. 캡슐 1.5에 있어서, 상기 루마테페론 모노토실레이트는 고체 결정 형태, 예를 들어 U.S. 제8,648,077에 개시된 바와 같은 물리적 화학적 특성, 예를 들어 상기 특허 내에 개시된 XRPD 스펙트럼, IR 스펙트럼, 및/또는 DSC/TGA 스펙트럼 중 하나 이상을 보유하는 고체 결정 형태인 약학적 캡슐;

[0028] 1.7. 캡슐 1.5에 있어서, 상기 루마테페론 모노토실레이트는 고체 결정 형태이고, 상기 결정은 5.68°, 12.11°, 16.04°, 17.03°, 18.16°, 19.00°, 21.67°, 22.55°, 23.48° 및 24.30° ± 0.2° 로 이루어진 균으로부터 선택된 2-세타 값을 가지는 적어도 2개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 나타내고, 예를 들어 상기 X선 분말 회절 데이터는 구리 애노드 및 니켈 필터로 작동하는 회절계 상에 수집되는 약학적 캡슐;

[0029] 1.8. 캡슐 1.5에 있어서, 상기 루마테페론 모노토실레이트는 고체 결정 형태이고, 상기 결정은 5.68°, 12.11°, 16.04°, 17.03°, 18.16°, 19.00°, 21.67°, 22.55°, 23.48° 및 24.30° ± 0.2° 로 이루어진 균으로부터 선택된 2-세타 값을 가지는 적어도 5개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 나타내고, 예를 들어 상기 X선 분말 회절 데이터는 구리 애노드 및 니켈 필터로 작동하는 회절계 상에 수집되는 약학적 캡슐;

[0030] 1.9. 캡슐 1.5에 있어서, 상기 루마테페론 모노-토실레이트는 고체 결정 형태이고, 상기 결정은 5.6811°, 8.5140°, 11.3750°, 12.1088°, 13.3354°, 15.7948°, 16.0419°, 16.4461°, 17.0309°, 17.2606°,

17.5531° , 18.1581° , 18.9968° , 19.8889° , 20.7510° , 21.6724° , 22.25463° , 23.4815° , 23.7411° , 24.3006° , 25.9394° , 27.2321° , 28.3782° , 28.9055° , 29.6695° , 31.6106° , 32.2950° , 34.8530° , 37.5435° , 39.4972° , 40.2502° 및 40.8303° ±0.2° 의 2-세타 값을 가지는 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 나타내고, 예를 들어 상기 X선 분말 회절 데이터는 구리 애노드 및 니켈 필터로 작동하는 회절계 상에 수집되는 약학적 캡슐;

[0031] 1.10. 캡슐 1.5-1.9 중 어느 하나에 있어서, 상기 캡슐은 톨루엔설펜산을, 예를 들어 루마테페론 모노토실레이트에 대하여 약 1:1 내지 1:2의 몰비, 예를 들어, 1:1 내지 1:1.5의 몰비, 또는 1:1 내지 1:2의 몰비, 또는 약 1:1의 몰비로 더 포함하는 약학적 캡슐;

[0032] 1.11. 캡슐 1 또는 캡슐 1.1-1.10 중 어느 하나에 있어서, 상기 캡슐은 0.01 내지 120 mg, 예를 들어, 0.01 내지 100 mg, 0.01 내지 75 mg, 0.01 내지 50 mg, 0.01 내지 30 mg, 0.01 내지 20 mg, 0.1 내지 20 mg, 5 내지 20 mg, 10 내지 20 mg, 10 내지 30 mg, 20 내지 30 mg, 20 내지 50 mg, 30 mg 내지 50 mg, 50 내지 100 mg, 1 내지 75 mg, 또는 1 내지 60 mg, 또는 1 내지 40 mg, 또는 1 내지 20 mg, 1 내지 10 mg, 25 내지 35 mg, 또는 35 내지 45 mg, 또는 약 6 mg, 또는 14 mg, 또는 약 28 mg, 또는 약 42 mg의 루마테페론 유리 염기에 상응하는 총 단위량으로 유리 형태 및/또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태의 루마테페론을 포함하는; 예를 들어, 상기 캡슐은 약 20 mg, 약 40 mg, 또는 약 60 mg의 모노토실레이트 염 형태의 루마테페론을 포함할 수 있는 약학적 캡슐;

[0033] 1.12. 캡슐 1 또는 캡슐 1.1-1.11 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체(즉, 부형제)를 더 포함하는 약학적 캡슐;

[0034] 1.13. 캡슐 1.12에 있어서, 상기 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체는 (a) 희석제/필러(예를 들어, 셀룰로오스 또는 미세 결정 셀룰로오스, 만니톨, 디칼슘 인산염, 또는 이소몰트), (b) 결합제, (c) 붕해제(예를 들어, 크로스포비돈 또는 크로스카멜로오스 나트륨), (d) 윤활제(예를 들어, 마그네슘 스테아레이트 또는 글리세릴 모노스테아레이트), (e) 활택제(예를 들어, 이산화규소 또는 활석), (f) 발포제, (g) 폴리머, (h) 가소제, (i) 건조제 또는 데시칸트, (j) 휴멕턴트(예를 들어, 폴리올), (k) 습윤제, (l) 산화방지제, (m) 증점제(예를 들어, 젤라틴), (n) 계면활성제, (o) 완충제, (p) 감미료 또는 향료, 및 (q) 염료 또는 착색제 중 하나 이상을 포함하는 약학적 캡슐;

[0035] 1.14. 캡슐 1.12에 있어서, 상기 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체는 하나 이상의 친수성 수용성 또는 수팽윤성 폴리머를 포함하는 약학적 캡슐;

[0036] 1.15. 캡슐 1.14에 있어서, 상기 폴리머는 천연 또는 변형된 셀룰로오스 폴리머, 에틸렌 옥사이드 및/또는 프로필렌 옥사이드의 폴리머, 아크릴산 단량체를 포함하는 폴리머, 천연 또는 변형된 검(예를 들어, 잔탄검), 천연 또는 변형된 전분(예를 들어, 호화된 전분), 또는 이의 임의의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 약학적 캡슐;

[0037] 1.16. 캡슐 1.12에 있어서, 상기 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체는 하나 이상의 소수성 폴리머 또는 난용성 폴리머, 예를 들어 실리콘 폴리머, 또는 폴리알킬렌 폴리머(예를 들어, 폴리에틸렌)을 포함하는 약학적 캡슐;

[0038] 1.17. 캡슐 1.12에 있어서, 상기 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체는 하기 중 선택된 임의의 것을 포함하는 약학적 캡슐: 알코올(에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜), 검(예를 들어, 아카시아, 구아, 한천, 잔탄, 트래거캔스, 카라야, 젤란), 다당류 및 다당류 유도체(예를 들어, 전분, 텍스트란, 펙틴, 알긴산염, 카라기난, 셀룰로오스, 셀룰로오스 유도체(예를 들어, 카복시메틸 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 하이드록시알킬 셀룰로오스(예를 들어, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스)), 비-젤화, 젤화 타입을 포함하는 젤라틴(예를 들어, 소 젤라틴, 돼지 젤라틴과 같은 포유류 젤라틴, 조류 젤라틴, 어류 젤라틴(예를 들어, 고분자량 및 저분자량 젤라틴의 혼합)), 합성 폴리머(예를 들어, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌 옥사이드 및/또는 폴리프로필렌 옥사이드 폴리머 및 코폴리머(예를 들어, 폴록사머 188과 같은, 폴록사머), 폴리아크릴레이트 폴리머(예를 들어 카보폴), 폴리아마이드 폴리머, 당 및 당 알코올(예를 들어, 텍스트로스, 락토오스, 갈락토오스, 글루코오스, 리보오스, 수크로오스, 트레할로오스, 만니톨, 말티톨, 락티톨, 소르비톨, 자일리톨, 에리스리톨, 갈락티톨, 이노시톨), 폴리펩티드/단백질, 아미노산, 무기 또는 유기 산(예를 들어 구연산, 젖산, 말산, 글루콘산, 벤조산, 톨루엔설펜산, 인산, 황산, 염산, 타르타르산, 옥살산, 사이클람산, 아스코르브산, 메탄설펜산, 벤젠설펜산, 포름산) 및 이들의 염(예를 들어, 상기한 산

의 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 리튬, 암모늄 염), 무기 또는 유기 염기(예를 들어, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 카보네이트, 바이카보네이트, 하이드록사이드, 옥사이드), 음이온성 계면활성제(예를 들어, 라우릴 황산 나트륨, 라우레스 황산 나트륨, 도데실벤젠 설폰산 나트륨, 라우로일 사르코신산 나트륨, 나트륨 스테아레이트), 양이온성 계면활성제(예를 들어, 할로겐화 벤잘코늄, 할로겐화 세틸피리디늄, 할로겐화 세트리모늄, 할로겐화 벤제토늄), 양쪽이온성 계면활성제(예를 들어, 코카미도프로필 베타인과 같은, 코카미도알킬 베타인), 비이온성 계면활성제(예를 들어, 지방 알코올 에톡실레이트(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 폴리도데실 에테르)), 소르비탄 에스테르(예를 들어, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노올리레이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 트리스테아레이트), 폴리에톡실화 소르비탄 에스테르(예를 들어, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80), 및 산화방지제(예를 들어, 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 메타중아황산 나트륨, 황산 나트륨, BHT, BHA, TBHQ, 프로필 갈레이트, 베타-카로틴, 토코페롤, 토코트리에놀, 구연산, EDTA);

- [0039] 1.18. 캡슐 1 또는 캡슐 1.1-1.17 중 어느 하나에 있어서, 상기 캡슐은 (a) 루마테페론 토실레이트(예를 들어, 모노토실레이트), 만니톨, 크로스카멜로오스 나트륨, 활석, 및 글리세릴 모노스테아레이트, 또는 (b) 루마테페론 토실레이트(예를 들어, 모노토실레이트), 만니톨, 크로스카멜로오스 나트륨, 활석, 및 마그네슘 스테아레이트으로 구성되거나 포함하는 약학적 캡슐;
- [0040] 1.19. 캡슐 1.12-1.18 중 어느 하나에 있어서, 각각 상기 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제 중 임의의 하나 이상은 캡슐의 0.01 내지 80 중량%, 예를 들어 0.1 내지 60 중량%, 또는 0.1 내지 40 중량%, 또는 0.1 내지 30 중량%, 0.01 내지 15 중량%, 또는 0.01 내지 10 중량%, 또는 0.1 내지 20 중량%, 또는 0.1 내지 15 중량% 또는 0.1 내지 10 중량%, 또는 0.5 내지 10 중량%, 또는 0.5 내지 5 중량%, 또는 1 내지 5 중량%, 또는 2.5 내지 5 중량%, 또는 1 내지 3 중량%, 또는 0.1 내지 1 중량%의 양으로 존재하고; 임의적으로, 상기 캡슐은 60 내지 90 중량%의 희석제/필터, 예를 들어 70 내지 80 중량%의 희석제/필터를 포함하는 약학적 캡슐;
- [0041] 1.20. 캡슐 1.12-1.19 중 어느 하나에 있어서, 상기 캡슐은 조성물의 중량 및 이의 모든 형태의 루마테페론의 총 함량으로 측정된 중량으로, 1% 내지 90%의 유리 형태 및/또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태(예를 들어, 토실레이트)의 루마테페론, 예를 들어 1% 내지 80%, 또는 1% 내지 70%, 또는 1% 내지 60%, 또는 1% 내지 50%, 또는 1% 내지 40%, 또는 1% 내지 30%, 또는 1% 내지 20% 또는 1% 내지 15%, 또는 1% 내지 10%, 또는 1% 내지 5%, 또는 5% 내지 10%, 또는 10% 내지 20%, 또는 20 내지 30%의 유리 형태 및/또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태의 루마테페론을 포함하는 약학적 캡슐;
- [0042] 1.21. 상기 임의의 캡슐에 있어서, 상기 캡슐은 0.01 내지 99%의 물, 예를 들어 0.01 내지 10%의 물, 또는 0.01 내지 5%의 물, 또는 50 내지 99%의 물, 또는 75 내지 99%의 물, 또는 25 내지 75%의 물을 포함하는 약학적 캡슐;
- [0043] 1.22. 상기 임의의 캡슐에 있어서, 상기 캡슐은 하나 이상의 표면 코팅, 예를 들어 폴리머 표면 코팅을 포함하는 약학적 캡슐;
- [0044] 1.23. 상기 임의의 캡슐에 있어서, 상기 캡슐은 경질 셸 캡슐이고, 예를 들어 상기 캡슐은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체와 혼합하여, 임의적으로 하나 이상의 다른 치료제와 더 혼합하여 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태의 루마테페론을 함유하고, 상기 루마테페론 및 희석제/담체 및 다른 치료제는 과립 또는 펠릿, 또는 분말로 포함되며, 상기 과립, 펠릿, 또는 분말은 캡슐 셸 내에 함유되어 있는 약학적 캡슐;
- [0045] 1.24. 상기 임의의 캡슐에 있어서, 상기 캡슐은 연질 셸 캡슐, 예를 들어 젤 캡슐인 약학적 캡슐;
- [0046] 1.25. 상기 임의의 캡슐에 있어서, 상기 루마테페론은 (a) 1 내지 200 μm , 예를 들어 1 내지 150 μm , 1 내지 100 μm , 1 내지 50 μm , 1 내지 25 μm , 1 내지 15 μm , 1 내지 10 μm , 5 내지 10 μm , 또는 1 내지 5 μm 의 평균 입자 크기; 및/또는 (b) 100 μm 이하, 50 μm 이하, 25 μm 이하, 15 μm 이하, 또는 10 μm 이하의 D90; 및/또는 (c) 50 μm 이하, 25 μm 이하, 15 μm 이하, 또는 10 μm 이하, 또는 5 μm 이하의 D10으로 존재하고; 임의적으로 루마테페론 입자가 10 μm 이하의 D90, 5 μm 이하의 D10, 및/또는 2 내지 5 μm 의 D50 입자 크기 분포(PSD)를 갖는 약학적 캡슐;
- [0047] 1.26. 캡슐 1 또는 캡슐 1.1-1.25 중 어느 하나에 있어서, 상기 캡슐은 경구(위장관) 투여용으로 제형화된 약학적 캡슐;
- [0048] 1.27. 캡슐 1 또는 캡슐 1.1-1.25 중 어느 하나에 있어서, 상기 캡슐은 직장내 또는 질내 투여용으로 제형화된

약학적 캡슐;

- [0049] 1.28. 상기 임의의 캡슐에 있어서, 상기 루마테페론이 유효량의 추가적인 치료제와 조합(예를 들어, 고정 조합)된 약학적 캡슐;
- [0050] 1.29. 캡슐 1.28에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 항불안제 또는 항우울제인 약학적 캡슐;
- [0051] 1.30. 캡슐 1.29에 있어서, 상기 항불안제 또는 항우울제는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI), 트리아이클릭 항우울제(TCA), 및 비정형 항정신병제로부터 선택된 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태의 하나 이상의 화합물, 예를 들어 하기에서 선택되는 하나 이상의 유리 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태, 중에서 선택되는 약학적 캡슐:
 - [0052] (a) 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 예를 들어 시탈로프람(Celexa), 에스시탈로프람(Lexapro, Cipralext), 파록세틴(Paxil, Seroxat), 플루옥세틴(Prozac), 플루복사민(Luvox), 설트랄린(Zolofxt, Lustral);
 - [0053] (b) 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI), 예를 들어 데스벤라팍신(Pristiq), 둘록세틴(Cymbalta), 레보밀나시프란(Fetzima), 밀나시프란(Ixel, Savella), 토페나신(Elamol, Tofacine), 벤라팍신(Effexor);
 - [0054] (c) 트리아이클릭 항우울제(TCA), 예를 들어 아미트리프틸린(Elavil, Endep), 아미트리프틸린옥사이드(Amioxid, Ambivalon, Equilibrin), 클로미프라민(Anafranil), 데시프라민(Norpramin, Pertofrane), 디벤제핀(Noveril, Victoril), 디메타크린(Istonil), 도솔레핀(Prothiaden), 독세핀(Adapin, Sinequan), 이미프라민(Tofranil), 로페프라민(Lomont, Gamanil), 멜리트라센(Dixeran, Melixeran, Trausabun), 니트록사제핀(Sintamil), 노르트립틸린(Pamelor, Aventyl), 녹시프틸린(Agedal, Elronon, Nogedal), 피포페진(Azafen/Azaphen), 프로트립틸린(Vivactil), 트라이미프라민(Surmontil);
 - [0055] (d) 예를 들어 2-케토 화합물(예를 들어, clorazepate, diazepam, flurazepam, halazepam, prazepam); 3-하이드록시 화합물(lorazepam, lormetazepam, oxazepam, temazepam); 7-니트로 화합물(예를 들어, clonazepam, flunitrazepam, nimetazepam, nitrazepam); 트리아졸로 화합물(예를 들어, adinazolam, alprazolam, estazolam, triazolam); 및 이미다조 화합물 (climazolam, loprazolam, midazolam)로부터 선택된 벤조디아제핀
- [0056] 으로부터 선택된 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태의 하나 이상의 화합물로부터 선택되는 약학적 캡슐;
- [0057] 1.31. 캡슐 1.29에 있어서, 상기 추가적인 항우울제는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI), 트리아이클릭 항우울제, 모노아민 산화효소 억제제, 노르에피네프린 재흡수 억제제(NRI), 도파민 재흡수 억제제(DRI), SRI/NRI, SRI/DRI, NRI/DRI, SRI/NRI/DRI(삼중 재흡수 억제제), 세로토닌 수용체 길항제, 또는 이의 임의의 조합으로부터 선택되는 약학적 캡슐;
- [0058] 1.32. 캡슐 1.28에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 NMDA 수용체 길항제, 예를 들어 케타민(예를 들어, S-케타민 및/또는 R-케타민), 하이드록시노르케타민, 메만틴, 텍스트로메도르판, 텍스트로메도알로판, 텍스트로판, 아만타딘, 및 아그마틴, 또는 이의 임의의 조합으로부터 선택되는 것인 약학적 캡슐;
- [0059] 1.33. 상기 임의의 캡슐에 있어서, 상기 캡슐은 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태의 루마테페론을 포함하는 고체 물질을 빈 캡슐 셸에 첨가하는 단계 및 상기 폐쇄된 셸을 밀봉하는 단계에 의해 제조되는 약학적 캡슐;
- [0060] 1.34. 캡슐 1.33에 있어서, 상기 고체 물질은 건식 블렌딩 또는 건식 과립화 공정에 의해 제조되는 약학적 캡슐;
- [0061] 1.35. 캡슐 1.33 또는 1.34에 있어서, 상기 캡슐 셸은 겔화제, 예를 들어, 젤라틴, 카라기난, 전분, 셀룰로오스, 변형된 셀룰로오스(예를 들어, HPMC, HPC, HEC, 등), 또는 이의 조합을 포함하는 약학적 캡슐;
- [0062] 1.36. 캡슐 1.35에 있어서, 상기 캡슐 셸은 본 출원에서 기재된 바와 같은 가소제, 윤활제, 보존제, 붕해제, 염료 또는 착색제, 향료, 감미료, 또는 다른 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제, 또는 부형제 중 하나 이상을 더 포함하는(예를 들어, 앞에서 기재된 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제 중 하나 이상은 캡슐 셸 내에 포함됨) 약학적 캡슐;
- [0063] 1.37. 상기 임의의 캡슐에 있어서, 상기 캡슐은 1일 1회, 또는 1일 2회, 또는 1일 3회, 또는 하루 간격으로 1회, 또는 이틀 간격으로 1회 투여하기 위한 약학적 캡슐;

- [0064] 1.38. 상기 임의의 캡슐에 있어서, 상기 캡슐은 블리스터 팩(예를 들어, 푸시-스루 팩), 예를 들어 임의의 적합한 재료(예를 들어, 알루미늄 호일, 폴리비닐 클로라이드, 폴리비닐리덴 클로라이드, 폴리클로로트리플루오로에틸렌, 사이클릭 올레핀 코폴리머, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 또는 이의 조합)로 제조된 블리스터 팩으로 포장된 약학적 캡슐;
- [0065] 1.39. 상기 임의의 캡슐에 있어서, 상기 캡슐은 병(예를 들어, 플라스틱 또는 유리, 임의적으로 스크류 캡 뚜껑 또는 어린이 안전용 뚜껑이 구비된)으로 포장되고, 임의적으로 상기 병은 또한 데시칸트(예를 들어, 실리카 또는 염화 칼슘)를 함유하고, 예를 들어 상기 병은 데시칸트를 수용하는 구획이 있거나 또는 상기 병은 데시칸트를 함유하는 하나 이상의 소형 투수성 백을 함유하는 약학적 캡슐;
- [0066] 1.40. 상기 임의의 캡슐에 있어서, 상기 캡슐은 속방성으로 제형화된 약학적 캡슐;
- [0067] 1.41. 상기 임의의 캡슐에 있어서, 상기 캡슐은 본 출원의 실시예 2의 배치 1, 배치 2, 배치 3, 배치 4, 배치 5 또는 배치 6 중 임의의 배치에서 확인된 포뮬러(formula)를 가지는 약학적 캡슐;
- [0068] 1.42. 상기 임의의 캡슐에 있어서, 상기 단일 캡슐은 0.1 N 염산 수용액 500 mL에서 15분 후 적어도 85% 이상(예를 들어, 90-98%) 범위까지, 및/또는 30분 후 적어도 92% 이상(예를 들어, 95-99%) 범위까지, 및/또는 45분 후 적어도 94%(예를 들어, 95-99%) 용출되는 약학적 캡슐;
- [0069] 1.43. 상기 임의의 캡슐에 있어서, 금식 조건 하에 60 mg의 루마테페론 토실레이트를 포함하는 단일 캡슐의 경구 용량의 투여는 15-55 ng/mL의 루마테페론 최대 혈장 농도(예를 들어, 30-40 ng/mL의 평균 C_{max}), 및/또는 0.7 내지 1.5 시간의 루마테페론의 최대 혈장 농도에 이르는 시간(예를 들어, 1-1.2 시간의 평균 T_{max}, 또는 약 1 시간의 중앙값 T_{max}), 및/또는 51 내지 135 hr-ng/mL의 무한대(AUC(0-inf))(예를 들어, 70 내지 115 hr-ng/mL, 또는 85 내지 100 hr-ng/mL의 평균 AUC(0-inf))에 외삽된 혈장 농도 곡선하 면적(AUC)을 제공하는 약학적 캡슐;
- [0070] 1.44. 상기 임의의 캡슐에 있어서, 금식 조건 하에 60 mg의 루마테페론 토실레이트를 포함하는 단일 캡슐의 경구 용량의 투여는 하기 혈장 대사산물 값 중 하나 이상을 제공하는 약학적 캡슐:
- [0071] (a) 25-38 ng/mL(예를 들어, 32 ng/mL)의 대사산물 A에 대한 평균 C_{max};
- [0072] (b) 16-25 ng/mL(예를 들어, 20 ng/mL)의 대사산물 B에 대한 평균 C_{max};
- [0073] (c) 16-25 ng/mL(예를 들어, 20 ng/mL)의 대사산물 C에 대한 평균 C_{max};
- [0074] (d) 8-13 ng/mL(예를 들어, 10 ng/mL)의 대사산물 D에 대한 평균 C_{max};
- [0075] (e) 16-25 ng/mL(예를 들어, 20 ng/mL)의 대사산물 E에 대한 평균 C_{max};
- [0076] (f) 270-410 hr-ng/mL(예를 들어, 340 hr-ng/mL)의 대사산물 A에 대한 평균 AUC(0-inf);
- [0077] (g) 43-65 hr-ng/mL(예를 들어, 54 hr-ng/mL)의 대사산물 B에 대한 평균 AUC(0-inf);
- [0078] (h) 220-335 hr-ng/mL(예를 들어, 278 hr-ng/mL)의 대사산물 C에 대한 평균 AUC(0-inf);
- [0079] (i) 45-68 hr-ng/mL(예를 들어, 57 hr-ng/mL)의 대사산물 D에 대한 평균 AUC(0-inf);
- [0080] (j) 330-500 hr-ng/mL(예를 들어, 415 hr-ng/mL)의 대사산물 E에 대한 평균 AUC(0-inf);
- [0081] (k) 0.8-1.3(예를 들어, 1.1)의 C_{max}(대사산물 A)/C_{max}(루마테페론)의 비율;
- [0082] (l) 0.5-0.8(예를 들어, 0.7)의 C_{max}(대사산물 B)/C_{max}(루마테페론)의 비율;
- [0083] (m) 0.5-0.8(예를 들어, 0.7)의 C_{max}(대사산물 C)/C_{max}(루마테페론)의 비율;
- [0084] (n) 0.3-0.4(예를 들어, 0.35)의 C_{max}(대사산물 D)/C_{max}(루마테페론)의 비율;
- [0085] (o) 0.5-0.8(예를 들어, 0.7)의 C_{max}(대사산물 E)/C_{max}(루마테페론)의 비율;
- [0086] (p) 3.2-4.8(예를 들어, 4.0)의 AUC(0-inf)(대사산물 A)/AUC(0-inf)(루마테페론)의 비율;
- [0087] (q) 0.5-0.8(예를 들어, 0.6)의 AUC(0-inf)(대사산물 B)/AUC(0-inf)(루마테페론)의 비율;
- [0088] (r) 2.6-4.0(예를 들어, 3.3)의 AUC(0-inf)(대사산물 C)/AUC(0-inf)(루마테페론)의 비율;

- [0089] (s) 0.5-0.8(예를 들어, 0.7)의 AUC(0-inf)(대사산물 D)/AUC(0-inf)(루마테페론)의 비율;
- [0090] (t) 3.9-6.0(예를 들어, 5.0)의 AUC(0-inf)(대사산물 E)/AUC(0-inf)(루마테페론)의 비율;
- [0091] 1.45. 상기 임의의 캡슐에 있어서, 상기 캡슐은 지연방출형(DR) 또는 서방형(SR)으로 제형화된 약학적 캡슐.
- [0092] 일부 실시양태에서, 결합제는 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 포비돈, 폴리비닐 알코올, 아라비아 검 분말, 젤라틴, 플루란 등 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 각 캡슐은 각 0.5-10 중량%, 예를 들어 1-5 중량%, 또는 1-3 중량%의 결합제를 포함할 수 있다.
- [0093] 카멜로오스 칼슘, 크로스카멜로오스 나트륨, 전분 글리콜산 나트륨, 크로스포비돈, 저치환 하이드록시프로필 셀룰로오스, 분말 한천 등은 봉해제로 사용된다. 전분 글리콜산 나트륨, 크로스카멜로오스 나트륨 및 저치환 하이드록시프로필 셀룰로오스와 같은 봉해제가 바람직하다. 각 캡슐은 0.1-15 중량%, 바람직하게는 1-5 중량%의 봉해제를 함유할 수 있다.
- [0094] 일부 실시양태에서, 본 개시의 캡슐은 적절한 양의 향료, 율활제, 착색제 등, 또는 생약 제제를 제조하는데 일반적으로 사용되는 다양한 첨가제를 더 포함한다. 임의적으로, 이러한 첨가제 중 임의의 것은 캡슐 껍질, 또는 캡슐 내부 또는 둘 다에서 포함될 수 있다. 캡슐 내부에서 구성되는 경우, 이러한 첨가제는 루마테페론을 포함하는 과립, 펠릿 또는 분말 물질 내에 혼입 될 수 있거나, 또는 이러한 첨가제는 루마테페론을 포함하는 과립, 펠릿 또는 분말 물질과는 분리된 과립, 펠릿 또는 분말 물질에 포함될 수 있다. 율활제는 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 수크로오스 지방산 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜, 활석, 스테아르산, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 등을 포함할 수 있다. 착색제는 식용 황색 5호, 식용 적색 2호, 식용 청색 2호, 식용 레이크 색소 (lake colors), 삼이산화철 등과 같은 식용 색소를 포함할 수 있다.
- [0095] 일부 실시양태에서, 코팅 혼합물은 예를 들어 활성 성분, 하나 이상의 첨가제 등으로 입자 코어를 코팅한 이후 맛 및 냄새의 추가 차폐, 및 장용 제제 또는 서방형 제제의 제조를 목적으로 잘 알려진 방법을 이용하여 캡슐에 도포될 수 있다.
- [0096] 본 개시의 캡슐은, 예를 들어 경질 셸 캡슐 및 연질 셸 캡슐을 포함한다. 그들은 정제, 캐플렛, 및 환을 포함하지 않는다. 경질 캡슐은 고체 물질의 2-조각 젤 캡슐화이다. 캡슐 셸은 2개의 절반, 즉 외부 절반 및 내부 절반으로 구성되어 있으며, 결합 및 밀봉 시 내부에 포함된 고체 물질을 위한 안전한 인클로저를 형성한다. 활성 약학 성분, 즉 루마테페론은 캡슐 내에 분말로, 또는 하나 이상의 과립 또는 펠릿으로 포함될 수 있다. 이러한 과립 또는 펠릿은 분말의 압출 및 구형화, 롤러 압밀, 또는 슬러깅을 포함하는 임의의 적절한 수단으로 제조될 수 있다. 연질 셸 캡슐은 고체 물질의 단일 조각 젤 캡슐화이며, 이러한 고체 물질은 수성 젤의 형태일 수 있다.
- [0097] 본 개시의 캡슐은 약학적으로 허용 가능한 용매, 표면 장력 개질제(예를 들어, 계면활성제), 보존제, 산화방지제, 착색제, 맛 차폐제, 향료 및 감미료 중 임의의 하나 이상을 더 포함할 수 있다. 용매의 예는 물, 및 물 또는 가용화제와 혼화성이고 경구용으로 적합한 다른 용매를 포함한다. 적합한 용매의 예는 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜, 폴록사머, 소르비톨 및 벤질 알코올이다. 일부 실시양태에서, 루마테페론의 수용해도는 약학적으로 허용 가능한 공용매, 사이클로덱스트린 또는 이의 유도체(예를 들어, 텍스트란)의 용액에 대한 첨가에 의해 더욱 증가될 수 있다.
- [0098] 보존제는 액체 제제에서 박테리아, 효모 및 균류와 같은 미생물의 성장을 방지하기 위해 첨가될 수 있고, 이는 반복적으로 사용될 가능성이 높다. 적합한 보존제는 물리화학적으로 안정적이고 원하는 pH 범위에서 효과적이어야 한다. 보존제의 예는 에탄올, 메틸파라벤, 프로필파라벤 및 벤질 알코올을 포함한다.
- [0099] 일부 실시양태에서, 본 개시의 캡슐은 활성 성분의 분해를 막기 위하여 하나 이상의 산화-방지제를 포함한다. 산화방지제의 예는 프로필 갈레이트, 아스코르빌 팔미테이트, 아스코르브산, t-부틸하이드로퀴논(TBHQ), 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 토코페롤, 토코트리에놀, 아황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 베타-카로틴, 구연산 및 EDTA를 포함한다.
- [0100] 일부 실시양태에서, 착색제는 제품의 외관의 균일성을 도입하기 위하여 및/또는 임의의 감광성 성분을 보호하기 위하여 사용될 수 있다. 적합한 착색제는 FD&C 황색 #6, FD&C 청색 #1, FD&C 적색 #3, 흑색 산화철, 적색 산화철, 이산화티타늄, 또는 이의 조합을 포함하나 이들로 제한되는 것은 아닌 미국 FDA에 의해 승인된 모든 염료와 레이크(예를 들어, FD&C 착색제)를 포함한다. 착색제는 캡슐 셸 내에 또는 캡슐 내용물(fill) 내에 또는 둘 다에 포함될 수 있다.

- [0101] 일부 실시양태에서, 감미료는 불쾌한 맛을 차폐하기 위해 또는 원하는 맛을 얻기 위해 사용될 수 있다. 감미료의 예는 글루코오스, 소르비톨, 글리세롤, 아세실팜 칼륨 및 네오헤스페리딘 디하이드로칼콘이다. 맛은 하나 이상의 향료 물질을 첨가함으로써 더욱 최적화될 수 있다. 적합한 향료 물질은 체리, 라즈베리, 블랙 커런트, 레몬 또는 딸기 향과 같은 과일 향 또는 감초, 아니스, 페퍼민트, 및 캐러멜과 같은 다른 향이다.
- [0102] 본 개시의 캡슐은, 예를 들어 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태의 루마테페론 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제(즉, 부형제), 예를 들어 결합제 및/또는 물 또는 결합제 용액과 봉해제를 고속 믹서 과립기, 유동층 과립기 건조기, 원심 텀블링 유동층 과립기 코팅기 또는 혼련기와 같은 기계를 사용하여 습식 과립화하는 단계; 윤활제를 과립에 블렌딩하거나 분무하는 단계; 및 이어서 캡슐화를 수행하는 단계에 의해 제조될 수 있다. 대안적으로, 본 개시의 캡슐은 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태의 루마테페론 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제(즉, 부형제), 예를 들어 결합제(봉해제가 더 포함될 수 있음)를 롤러 압축기와 같은 기계를 사용하여 건식 과립화하는 단계; 봉해제(윤활제가 더 포함될 수 있음)를 과립에 블렌딩하거나 분무하는 단계; 및 이어서 캡슐화를 수행하는 단계에 의해 제조될 수 있다.
- [0103] 루마테페론의 적합한 형태는 유리 염기 형태의 비정질 고체 분산물을 포함하는 유리 염기 형태, 약학적으로 허용 가능한 염형태의 비정질 고체 분산물 및 결정 형태를 포함하는 약학적으로 허용 가능한 염 형태, 및 약학적으로 허용 가능한 공결정 형태를 포함한다. 루마테페론 유리 염기의 비정질 고체 분산물 형태는 특허 공보 WO 2018/71233에서 개시되어 있고, 해당 내용은 그 전체가 본 출원에 참고로 인용된다. 달리 명시되지 않는 한, 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 산의 구조에 의하여 허용되는 임의의 몰비로 루마테페론과 임의의 약학적으로 허용 가능한 산(예를 들어, 브린스테드 산) 사이의 산부가염을 포함한다. 예를 들어, 루마테페론의 "약학적으로 허용 가능한 염 형태"는 모노하이드로클로라이드, 디하이드로클로라이드, 트리하이드로클로라이드, 모노토실레이트, 디토실레이트 및 트리토실레이트, 또는 이의 임의의 혼합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 루마테페론 염은 결정성의 고체(예를 들어, 염 결정)이다. 일부 실시양태에서, 루마테페론은 공결정, 즉 제2 종과 공결정화된 루마테페론 유리 염기로서 존재할 수 있다. 루마테페론의 약학적으로 허용 가능한 염 및 공결정 형태는 미국 특허 8,648,077, 9,199,995, 및 9,586,960, 및 특허 공보 WO 2017/1172811 및 WO 2017/172784, 및 미국 가출원 62/563,341 및 62/681,534에 개시된 모든 형태를 포함하며, 이들 각각의 내용은 그 전체가 본 출원에 참고로 인용된다.
- [0104] 두 번째 측면에서, 본 개시는 캡슐 1, 또는 캡슐 1.1-1.45 중 어느 하나의 제조를 위한 공정(공정 1)을 제공하는데, 이때 상기 공정은 하기 단계를 포함한다:
- [0105] (a) 적어도 하나의 희석제 또는 담체(예를 들어, 만니톨과 같은 필러를 포함)와 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태(예를 들어, 토실레이트 염 형태)의 루마테페론을 조합하는 단계;
- [0106] (b) 생성된 혼합물을 블렌딩하는 단계;
- [0107] (c) 임의적으로 생성된 혼합물을 여과(예를 들어, 스크리닝)하여, 예를 들어 균일한 입자 크기를 달성하는 단계;
- [0108] (d) 적어도 하나의 다른 희석제 또는 담체(예를 들어, 봉해제(예를 들어, 크로스카멜로오스 나트륨), 또는 활택제(예를 들어, 활석), 또는 윤활제(예를 들어, 마그네슘 스테아레이트), 또는 이의 조합)를 추가하는 단계;
- [0109] (e) 생성된 혼합물을 블렌딩하는 단계;
- [0110] (f) 임의적으로 생성된 혼합물을 여과(예를 들어, 스크리닝)하여, 예를 들어 균일한 입자 크기를 달성하는 단계;
- [0111] (g) 생성된 혼합물을 예를 들어 경질 벽 캡슐로 캡슐화하는 단계; 및
- [0112] (h) 임의적으로 하나 이상의 코팅을 캡슐에 도포하는 단계.
- [0113] 세 번째 측면에서, 본 개시는 5-HT_{2A} 수용체, 세로토닌 수송체(SERT), 및/또는 도파민 D1/D2 수용체 신호전달 경로에 의해 매개되거나 연루되는 질병 또는 장애의 치료 또는 예방 방법(방법 1)을 제공하는데, 상기 방법은 상기 질병 또는 장애의 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 캡슐 1 또는 1.1-1.45 중 어느 하나의 캡슐을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 질병 및 장애는 비만, 거식증, 폭식증, 우울증(주요 우울증 장애(MDD), 급성 우울증, 외상후 우울증을 포함한다), 불안(급성 불안, 공황장애, 공포증, 사회 불안 장애, 또는 사회적 위축을 포함한다), 정신병(급성 정신병을 포함한다), 정신분열증(정신분열증의 양성 및/또는 음성 증상과

같은, 정신분열증의 잔류 증상을 포함한다), 강박 장애, 성적 장애, 편두통, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉 행동 장애, 수면 장애, 두부 동통과 관련된 병태, 분노 장애, 초조함(급성 초조함을 포함한다), 치매(알츠하이머 병 및 파킨슨 치매를 포함한다), 위장관 운동성 기능 장애와 같은 위장 장애, 및 양극성 장애(예를 들어 양극성 우울증)로부터 선택된다.

[0114] 단어 "치료" 또는 "치료하는"은 질병의 증상을 예방 및 치료 또는 완화 및/또는 질병 원인의 치료를 포괄하는 것으로 이해되어야 한다. 특정한 실시양태에서, 단어 "치료" 및 "치료하는"은 질병의 증상의 예방 또는 완화를 의미한다.

[0115] 용어 "환자"는 인간 또는 비인간 환자를 포함할 수 있다.

[0116] 루마테페론 및 관련 화합물을 합성하는 방법은 당해 기술분야에 공지되어 있고, 미국 특허 번호 6,548,493; 7,238,690; 6,552,017; 6,713,471; 7,183,282; 7,081,455; 8,309,722; 미국 재발행 특허 39680, 및 미국 재발행 특허 39679, 및 U.S. 2017/183350에서 개시된 방법을 포함하며, 이들 각각의 내용은 그 전체가 본 출원에 참고로 인용된다. 본 발명의 화합물의 염은 또한 미국 특허 번호 6,548,493; 7,238,690; 6,552,017; 6,713,471; 7,183,282; 8,648,077; 미국 재발행 특허 39680; 미국 재발행 특허 39679에서 유사하게 기재된 바와 같이 제조될 수 있으며, 이들 각각의 내용은 그 전체가 본 출원에 참고로 인용된다.

[0117] 본 발명의 화합물의 부분 입체 이성질체의 분리 또는 정제는 당해 기술분야에 공지된 종래의 방법, 예를 들어 컬럼 정제, 분취용 박층 크로마토그래피, 분취용 HPLC, 결정화, 분쇄, 모의 이동층 등에 의해 달성될 수 있다.

[0118] 루마테페론의 약학적으로 허용 가능한 염은 통상적인 화학적 방법에 의하여, 적합한 산과의 반응에 의해, 염기성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 물 중에서 또는 유기 용매 중에서, 또는 이 둘의 혼합물 중에서 화학량론적 양의 적절한 산과 이들 화합물의 유리 염기 형태를 반응시킴으로써 제조될 수 있다; 일반적으로, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세트니트릴과 같은 비수성 매질이 바람직하다.

[0119] 본 개시를 실시하는데 사용된 투여량은 물론, 예를 들어 치료하려는 특정 질병 또는 병태, 사용되는 특정 활성 화합물, 투여 방식, 및 원하는 요법에 따라 좌우된다. 달리 명시되지 않는 한, 투여를 위한 활성 화합물의 양(유리 염기로 투여되는지 또는 염 형태로 투여되는지 여부에 관계없이)은 유리 염기 형태의 화합물의 양을 의미하거나 그 양을 기준으로 한다(즉, 그 양의 계산은 유리 형태의 활성 모이어티의 양을 기준으로 하며, 염의 경우 반대 이온의 중량은 고려되지 않는다).

[0120] 의심의 여지를 없애기 위해, 숫자 범위의 임의의 개시, 예를 들어, "최대 X"라는 양은 상한치 X를 포함하도록 의도된 것이다. 따라서, "최대 60 mg"라는 개시는 60 mg을 포함하도록 의도된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0121] 실시예 1: 부형제 상용성 연구

[0122] 선택된 부형제들과 루마테페론 모노-토실레이트의 화학적 상용성이 연구된다. 평가된 부형제들은 (1) 필러(미세 결정 셀룰로오스, 만니톨, 디칼슘 인산염 무수물, 및 이소몰트); (2) 붕해제(크로스포비돈, 및 크로스카멜로오스 나트륨); (3) 활택제(콜로이드성 이산화규소, 및 활석); 및 (4) 윤활제(마그네슘 스테아레이트, 및 글리세릴 모노-스테아레이트); 및 (5) 젤라틴이다. 루마테페론 토실레이트는 각각의 부형제와 1:1 중량비로 혼합되고, 혼합물은 혼합 직후뿐만 아니라, 40°C 및 75% 상대습도에서 4주 가속 에이징 후, 및 50°C에서 4주 후에 평가된다. 비교는 부형제가 없는 동일한 조건 하에서 루마테페론 토실레이트에 대해 수행된다. 선택된 부형제와의 화학적 비상용성은 없는 것으로 확인된다. 모든 샘플의 측정값들은 대조군에 비교해 95.2% 내지 106.5%의 루마테페론 토실레이트 효능을 나타낸다.

[0123] 실시예 2: 캡슐 제형의 소규모 테스트

[0124] 캡슐 제형 개발의 초기 시험은 42 mg 루마테페론(60 mg의 루마테페론 토실레이트)을 포함하는 캡슐에 대하여 수행된다. 각 제형은 실시예 1에서 연구된 부형제들로부터 선택된 단일 필러, 단일 붕해제, 단일 활택제, 및 단일 윤활제를 포함한다. 제형은 300 g 배치 사이즈로 제조된다. 초기의 건식 블렌딩 공정은 API(루마테페론 토실레이트)와 각 부형제 모두를 30메쉬 스크린을 통해 스크리닝하는 단계, 이어서 수동 백 블렌딩(manual bag blending) 하는 단계를 포함한다. API와 윤활제를 제외한 모든 부형제가 먼저 블렌딩된 뒤, 이어서 윤활제를 첨가하고, 더 블렌딩 된다. 이어서, 생성된 혼합물은 일관된 충전 중량(fill weights)을 얻기 위한 도징 디스크

(dosing disc)와 탬핑 핀(tamping pin)을 사용하는 벤치 탑 충전기를 사용하여 0 사이즈 젤라틴 캡슐로 캡슐화된다. 하기 표는 테스트된 조성물을 나타낸다(성분은 300 mg 캡슐의 순 충전 중량의 중량%로 표시된다):

표 1

[0125]

배치	1	2*	3	4	5*
루마테페론 토실레이트	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%
미세결정 셀룰로오스	73.7%				
만니톨		73.7%			73.7%
디칼슘 인산염, 무수물			73.7%		
이소몰트				73.7%	
크로스포비돈	5.0%		5.0%		
크로스카멜로오스 나트륨		5.0%		5.0%	5.0%
콜로이드성 이산화규소	0.30%		0.30%		
활석		0.30%		0.30%	0.30%
마그네슘 스테아레이트	1.0%		1.0%		
글리세릴 모노스테아레이트		1.0%		1.0%	1.0%
*배치1-4는 초기 테스트 배치이다; 배치 5는 배치 2와 동일한 조성을 보유하고, 추가 연구를 위하여 제조되었다					

[0126]

배치 2는 제형화 공정에 문제가 없었던 반면, 배치 1, 3, 및 4는 탬핑 핀에 대한 블렌드 점착을 회피하기 위해 캡슐화기의 저속 가동이 필요한 것으로 확인되었다. 이러한 점착은 일관성 없는 충전 중량과 다수의 불량 캡슐을 초래한다.

[0127]

각 배치는 0.1 N의 염산 수용액 500 mL을 용출 매질로 사용하는 표준 용출 연구에서 테스트된다. 그 결과는 하기 표에 기재되어 있다. 결과는 배치 1, 2, 3에서 유사하지만, 배치 4는 낮은 어세이 및 용출 값을 나타낸다. 배치 2의 결과는 속방성 경구용 캡슐에 적합하고, 따라서 이 배치의 포플러 두 번째 배치(배치 5)를 제조하기 위해 선택된다.

표 2

[0128]

배치	1	2*	3	4	5*
15분에서 용출(%)	91	95	73	88	97
30분에서 용출(%)	92	97	87	91	98
45분에서 용출(%)	94	98	95	92	98
60분에서 용출(%)	94	99	-	-	98
무한대에서 용출(%) (이론값)	96	100	101	92	-
어세이(%)	100.7	97.1	98.7	94.8	98.8

[0129]

배치 2의 포플러에 따른 두 번째 300 g 배치는 3 개월 안정성 테스트를 위해 제조되나(배치 5), 단 이 배치는 수동 백 블렌딩 대신에 1 쿼트 기계식 V-블렌더(표준 스케일러블 블렌딩 기계)를 사용하여 제조된다. API 및 글리세릴 모노스테아레이트(윤활제)를 제외한 모든 부형제는 조합되고, 25 rpm에서 15분 동안 블렌딩 된다. 이어서, 글리세릴 모노스테아레이트가 첨가되고, 혼합물은 25 rpm에서 3분 동안 블렌딩 된다. 젤라틴 캡슐에 충전 시, 탬핑 핀에 대한 블렌드의 약간의 점착이 관찰된다. 충전된 캡슐의 허용률은 88%이다. 이어서, 허용 가능한 캡슐은 병 내에 코일 또는 데시칸트가 없는 60 cc 고밀도 폴리에틸렌(HDPE) 병에 각각 30 캡슐씩 포장된다. 병은 40°C 및 75% 상대습도에서 3개월 동안 저장된다. 어세이, 용출률 및 외관은 1 개월 및 3 개월에 검사되고, 그 결과는 하기 표에 기재되어 있다. 캡슐은 모두 외관에서 변화가 없고, 허용 가능한 안정성을 보유하는 것으로 확인된다.

표 3

[0130]

시간	초기	1 개월	3 개월
15분에서 용출(%)	97	96	100
30분에서 용출(%)	98	97	101
45분에서 용출(%)	98	97	101
60분에서 용출(%)	98	97	101

어세이(%)	98.8	100.3	99.7
수분(%)	0.15	0.35	0.53

[0131] **실시예 3: 캡슐 제형의 스케일업(GMP)**

[0132] 추가 연구는 GMP 평가(미국 FDA가 정한 바와 같은 현재의 우수 제조 관리기준)를 위한 루마테페론 토실레이트 캡슐의 5.3 kg 배치를 제조하기 위하여 수행된다. 소규모 연구 결과에 기초하여, 배치 2 포플러가 추가 개발을 위해 선택되지만, 율활제가 마그네슘 스테아레이트로 변경되었으며, 블렌드의 점착을 감소시키기 위해 제조 공정이 수정되었다(그 외의 조성은 실시예 2의 배치 2와 일치한다). 공정을 개선하기 위하여, 건식 블렌딩이 예비 블렌딩 단계 및 예비 블렌드의 수동 스크리닝과 함께 사용된다. 따라서, 배치 조성은 다음과 같다.

표 4

배치	6
루마테페론 토실레이트	20.0%
만니톨	73.7%
크로스카멜로오스 나트륨	5.0%
활석	0.30%
마그네슘 스테아레이트	1.0%
글리세릴 모노스테아레이트	---

[0134] 60 mg의 루마테페론 토실레이트(42 mg의 루마테페론 유리 염기)를 포함하는 캡슐이 제조된다. API는 전체 만니톨 양의 대략 절반과 함께 16 쿼트 V-블렌더에 최초 블렌딩된다. 전체 만니톨 양의 1/4가 먼저 빈 블렌더에 첨가되고, 이어서 API, 그 뒤에 남은 1/4의 만니톨이 첨가된다. 혼합물은 25 rpm에서 10분 동안 블렌딩된다. 이어서, 이 예비 블렌드는 배출되고 30메쉬 스크린을 통해 스크리닝된다. 이어서, 스크리닝된 예비 블렌드는 1 ft³ V 블렌더에서 율활제를 제외한 나머지 모든 부형제(나머지 50%의 만니톨을 포함)와 조합되고, 25 rpm에서 20분 동안 블렌딩된다. 이어서, 율활제인 마그네슘 스테아레이트가 첨가되고, 혼합물은 25 rpm에서 3분 동안 블렌딩된다. 이어서, 블렌드는 0 사이즈 젤라틴 캡슐로 캡슐화된다. GMP 분석 연구가 수행되고, 상기 배치는 모든 GMP 요구조건을 충족하는 것으로 확인된다. 탬핑 편에 대한 블렌드의 부정적인 점착은 관찰되지 않는다.

[0135] GMP 연구는 20 mg의 루마테페론 토실레이트 캡슐(14 mg의 루마테페론 유리 염기)의 배치의 제조를 위해 반복된다. 조성은 다음과 같이 실시예 2의 배치 2에서 나타난 것로부터 변형된다: 배치는 6.7 중량%의 루마테페론 토실레이트, 1.25 중량%의 마그네슘 스테아레이트, 86.8 중량%의 만니톨을 포함한다. 루마테페론 토실레이트의 더 적은 양은 캡슐의 더 적은 용량을 반영한다. 율활제의 수준은 더 적은 용량에 대한 블렌딩을 개선하기 위해 증가되고, 만니톨의 양은 충분한 양으로 조정된다. 또한, 더 낮은 API 함량으로 인하여, 적절한 블렌드 균일성을 보장하기 위해 예비 블렌드 혼합은 10분 대신 15분 동안 수행되도록 블렌딩 공정이 수정된다. GMP 분석 연구가 수행되었고, 배치는 모든 GMP 요구조건을 충족하는 것으로 확인된다. 탬핑 편에 대한 블렌드의 부정적인 점착은 관찰되지 않는다.

[0136] 마지막으로, 전술한 공정 및 조성을 사용하여, 14 및 42 mg 루마테페론 캡슐이 7.5 kg 배치 스케일(배치당 25,000 캡슐, 캡슐당 300 mg 충전 중량)로 제조된다. GMP 분석 연구가 수행되고, 배치는 모든 GMP 요구조건을 충족하는 것으로 확인된다. 탬핑 편에 대한 블렌드의 부정적인 점착은 관찰되지 않는다.

[0137] 추가적인 스케일업에서, 수동 스크리닝 단계는 코밀 모델 196S 원추형 밀(0.045" 직경의 구멍)을 통한 기계식 스크리닝으로 대체된다.

[0138] **실시예 4: 약동학**

[0139] 배치 2 포플러

[0140] 인간을 대상으로 하는 임상 제1상은 정신분열증 지원자에서 단일 60 mg 용량의 루마테페론 토실레이트를 경구 투여하기 위한 혈장 약동학적 파라미터를 결정하기 위해 배치 2 캡슐 제형을 사용하여 수행된다. 6명의 피실험자는 금식 조건 하에서 경구 용액 투여(A 그룹)와 캡슐 투여(B 그룹)를 비교하기 위해, 및 캡슐 투여 그룹 중 금식 조건(B 그룹)과 식사 조건(C 그룹)을 비교하기 위해 투여 사이에 3일의 휴약기를 두고 3 파트의 크로스오버 디자인으로 등록된다. 피실험자는 먼저 캡슐 또는 경구 용액을 투여하는 각각의 투여 그룹에 무작위로 배치

된 다음, 크로스오버가 이루어진다.

[0141] 경구 용액은 스프라이트 제로 청량 음료 240 mL에 단일 60 mg 캡슐을 재구성함으로써 형성된다. 이 경구 용액을 섭취한 후, 피실험자는 상기 용액 전부가 섭취되었는지 보장하기 위해 30 mL의 스프라이트 제로로 병을 2회 헹구어 추가로 섭취하였다. 단일 60 mg 캡슐을 복용하는 피실험자는 240 mL의 물과 함께 복용한다. A 그룹과 B 그룹의 모든 피실험자는 투여 전에 > 10시간 금식한다. C 그룹의 피실험자는 고지방 조식 직후에 투여된다.

[0142] 약동학 분석을 위한 혈액 샘플은 투여 직전(0 시간) 및 투여 후 0.5시간, 1시간, 2, 3, 4, 6, 8, 12 및 24 시간에 채취되었다. 약동학 결과는 하기 표에 요약되어 있다(모든 측정값은 n=6이다):

표 5

파라미터	통계	A 그룹	B 그룹	C 그룹
		용액, 금식	캡슐, 금식	캡슐, 식사
Cmax (ng/mL)	평균	33.4	25.4	15.4
	중앙값	30.0	24.0	15.0
	기하 평균	29.3	22.6	8.5
Tmax (h)	중앙값	1.0	1.0	3.5
AUC(0-t) (h*ng/mL)	평균	80.5	76.9	77.5
	중앙값	61.7	58.7	95.0
	기하 평균	69.3	60.1	40.4
AUC(0-inf) (h*ng/mL)	평균	81.2	77.9	79.0
	중앙값	62.1	59.4	96.5
	기하 평균	69.9	60.9	43.0

[0144] Cmax는 최대 혈장 농도이다. Tmax는 Cmax에 도달하는데 걸리는 시간이다. AUC(0-t)는 0시간부터 최종 정량화 가능한 시점까지의 혈장 농도 곡선하 면적이다. AUC(0-inf)는 0시간부터 최종 정량화 가능한 시점으로부터 외삽에 의해 결정된 바와 같이 무한대까지의 혈장 농도 곡선하 면적이다. 결과는 배치 2의 캡슐 제형이 일반적으로 금식 조건 하에서 경구 용액에 필적하는 약동학을 제공하는 것을 나타낸다. 대조적으로, 고지방 식사 조건하에서 캡슐의 투여는 금식 조건과 비교하여 38% 더 낮은 Cmax 중앙값 및 60% 더 높은 AUC 중앙값을 초래한다. 유의할 점은 한 피실험자가 C 그룹에서 식사 후에 투여 후 극도로 낮은 혈장 농도를 나타내는 아웃라이어였기 때문에, 중앙값은 평균값보다 비교에 더 유용한 정보를 준다는 것이다.

[0145] 배치 6 포뮬러

[0146] 인간을 대상으로 하는 유사한 크로스오버 임상 약동학 연구는 배치 6의 포뮬러에 따른 단일 용량 경구용 60 mg 루마테페론 토실레이트 캡슐을 사용하여 수행된다.

[0147] 23명의 피실험자는 금식 조건의 60 mg 캡슐 투여(A 그룹)와 금식 조건의 60 mg 정제 투여(B 그룹)를 비교하기 위해, 및 60 mg 캡슐 투여 그룹 중 금식 조건(A 그룹)과 식사 조건(C 그룹)을 비교하기 위해 투여 사이에 7일의 휴약기를 두고 3 파트의 크로스오버 디자인으로 등록된다. 피실험자는 받은 치료의 순서에 따라 무작위로 배정된다. 모든 피실험자는 아침에 240 mL의 물과 함께 단일 60 mg 캡슐 또는 정제를 복용한다. A 그룹과 B 그룹의 모든 피실험자는 투여 전에 > 10시간 금식한다. C 그룹의 피실험자는 FDA 표준 고지방/고칼로리 조식 직후에 투여된다.

[0148] 약동학 분석을 위한 혈액 샘플은 투약 직전(0시간) 및 투약 후 0.25시간, 0.5시간, 1시간, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 및 24 시간에 채취되었다. 약동학 결과는 하기 표에 요약되어 있다(모든 측정값은 A 그룹에 대해 n=21이고, B 및 C 그룹에 대해 n=23이다):

표 6

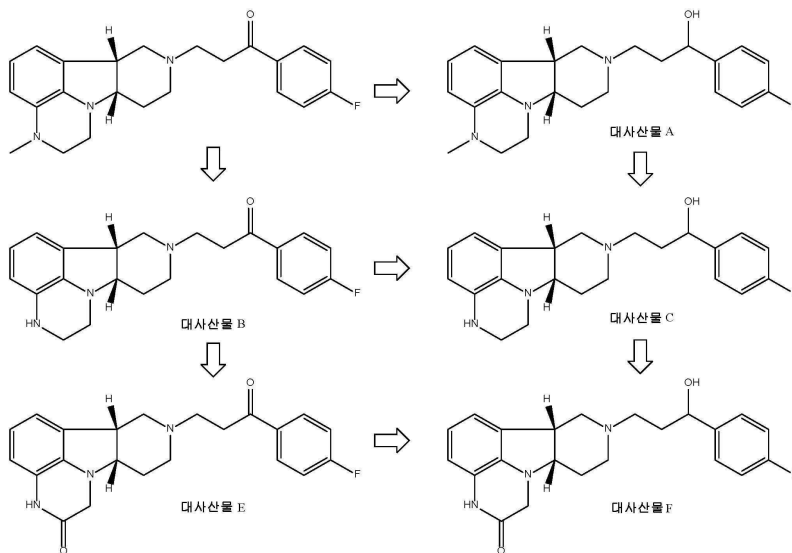
파라미터	통계	A 그룹	B 그룹	C 그룹
		캡슐, 금식	정제, 금식	캡슐, 식사
Cmax(ng/mL)	평균	35.3	34.4	22.8
	기하 평균	30.3	28.2	20.1
Tmax(h)	중앙값	1.00	1.00	2.00
AUC(0-t) (h*ng/mL)	평균	89.6	90.6	97.3
	기하 평균	80.3	77.5	85.0

AUC(0-inf) (h*ng/mL)	평균	93.1	94.0	104.7
	기하 평균	83.8	80.9	91.5

[0150] 결과는 배치 6의 캡슐 제형이 일반적으로 금식 조건 하에서 정제에 필적하는 약동학을 제공하는 것을 나타낸다. 대조적으로, 고지방 식사 조건하에서 캡슐의 투여는 금식 조건과 비교하여 34% 더 낮은 Cmax 기하 평균값과 9% 더 높은 AUC 기하 평균값을 초래한다. 배치 2에 따른 60 mg 캡슐의 금식 조건 및 식사 조건 하의 투여에 대해 나타난 결과와 비교하면, 배치 6 캡슐은 일반적으로 더 높은 AUC, 더 높은 Cmax, 및 감소된 음식물 효과(배치 2 캡슐을 음식물과 함께 섭취한 경우와 비교하여 배치 6 캡슐을 음식물과 함께 섭취한 경우 AUC값은 약간만 증가했으며, Tmax는 크게 감소했다)를 나타낸다.

[0151] 대사산물 약동학

[0152] 루마테페론은 간(초회통과 간 대사(hepatic first pass metabolism))과 장(선침투성 대사(presystemic metabolism))에서 대사된다. 대사 경로는 직접 글루쿠로니드화, 케톤 환원 뒤의 O-글루쿠로니드화, N-메틸기의 탈알킬화, 피페라진 고리 산화(락탐 형성) 및 불포화반응을 포함한다. 주요 순환 대사산물은 하기 화합물을 포함한다:



[0153]

[0154] 배치 6 캡슐 제형을 사용하는 앞에서 기재된 크로스오버 약동학 연구에서의 A 그룹 연구 피실험자는 또한 상기한 바와 동일한 샘플 유래의 혈장에 존재하는 이러한 주요 대사산물에 대해서도 테스트된다. Cmax 및 AUC는 상기 제공된 바와 같이 계산되고, 추가적으로 각 대사 산물의 경우 비율은 모 화합물에 대한 동일한 파라미터 값과 비교하여 대사산물에 대한 파라미터 값 사이에서 생성된다(이전 표에서 A 그룹에 대하여 나타낸 바와 같음). 도출된 결과는 다음과 같다:

표 7

[0155]

파라미터	통계	A 그룹 (캡슐, 금식) (n=21)				
		대사산물 A	대사산물 B	대사산물 C	대사산물 D	대사산물 E
Cmax(ng/mL)	기하 평균	32.3	20.1	20.4	10.6	20.6
	비율*	1.07	0.66	0.67	0.35	0.68
AUC(0-t) (h*ng/mL)	기하 평균	309.6	51.6	241.9	49.8	387.5
	비율*	3.86	0.64	3.01	0.62	4.83
AUC(0-inf) (h*ng/mL)	기하 평균	339.7	53.9	278.3	56.8	415.0
	비율*	4.05	0.64	3.32	0.68	4.95