



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년12월05일

(11) 등록번호 10-2609926

(24) 등록일자 2023년11월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/573 (2021.01)

A61K 47/02 (2006.01) A61K 47/26 (2017.01)

A61K 47/30 (2017.01) A61K 47/32 (2017.01)

A61K 47/36 (2017.01) A61K 47/38 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/0056 (2013.01)

A61K 31/573 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-7041119(분할)

(22) 출원일자(국제) 2014년09월05일

심사청구일자 2022년01월12일

(85) 번역문제출일자 2021년12월15일

(65) 공개번호 10-2021-0158858

(43) 공개일자 2021년12월31일

(62) 원출원 특허 10-2016-7008886

원출원일자(국제) 2014년09월05일

심사청구일자 2019년08월20일

(86) 국제출원번호 PCT/US2014/054203

(87) 국제공개번호 WO 2015/035114

국제공개일자 2015년03월12일

(30) 우선권주장

61/874,450 2013년09월06일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020120104975 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

아테어 파마슈티컬스 인코포레이티드

미국 뉴저지 08648 로렌스빌 레녹스 드라이브
1200

(72) 발명자

거셀린 마이클 에이

미국 오하이오 45066 스프링버러 웰즈 드라이브
20

레이 진왕

미국 오하이오 45066 스프링버러 하버 드라이브
149

벤카테쉬 고포 엠

미국 오하이오 45377 벤달리아 월드스미스 웨이
780

(74) 대리인

특허법인(유한)케이비케이

전체 청구항 수 : 총 40 항

심사관 : 이형준

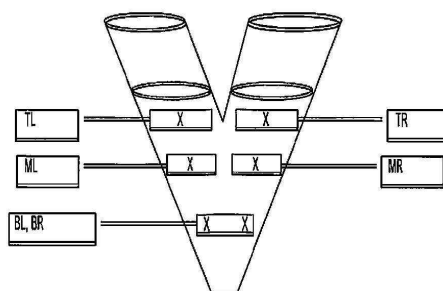
(54) 발명의 명칭 호산구성 식도염을 위한 코르티코스테로이드가 함유된 경구 분해되는 테블릿 조성물

(57) 요약

본 발명은 위장관의 염증 이틀테면, 호산구성 식도염을 치료하기 위한 국소적으로 작용하는 경구로 투여된 코르티코스테로이드의 조성물에 관계한다. 본 발명은 또한 개인에서 위장관의 염증과 연합된 상태를 치료하는 방법을 또한 제공한다. 상기 방법은 약제학적으로 수용가능한 캐리어 이틀테면, 규화된 미소결정 셀룰로오즈 안에 흡수

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



된 국소적으로 활성 코르티코스테로이드를 포함하는 경구로 분해되는 테블릿으로된 본 발명의 약학 조성물을 이를 필요로 하는 개인에게 투여하는 것을 포함한다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/02 (2013.01)

A61K 47/26 (2013.01)

A61K 47/30 (2013.01)

A61K 47/32 (2013.01)

A61K 47/36 (2013.01)

A61K 47/38 (2013.01)

A61K 9/2018 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

경구 투여용 경구에서 분해되는 테블릿 형태로, 다음을 포함하는 위장관의 염증 상태를 치료하기 위한 약학 조성물:

a. 약제학적으로 수용가능한 캐리어 상에 흡착된 국소적으로 작용하는 코르티코스테로이드로, 여기서 국소적으로 작용하는 코르티코스테로이드는 부테소니드, 플루니솔리드, 시클레소니드, 모메타손, 베클로메타손, 또는 이의 약제학적으로 수용가능한 염 또는 에스테르이며, 약제학적으로 수용가능한 캐리어는 미소결정 셀룰로오즈, 규화된 미소결정 셀룰로오즈, 사전젤라틴화된 전분, 옥수수 전분, 콜로이드성 실리카, 또는 무정형 실리카이트 알루미늄 마그네슘이다; 및

b. 당 알코올 또는 사카라이드 및 적어도 하나의 분해제를 포함하는 신속하게 분산되는 미립자;

여기서 코르티코스테로이드는 조성물에서 5중량% 또는 그 미만의 양으로 존재한다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 경구에서 분해되는 테블릿은 분해 시간에 대하여 USP <701> 방법을 이용하여 테스트될 때, 30초 이내에 분해되는 약학 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 경구에서 분해되는 테블릿은 이를 필요로 하는 환자의 구강내 타액과 접촉시 60초 이내에 분해되는 약학 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

약제학적으로 수용가능한 캐리어는 규화된 미소결정 셀룰로오즈인 약학 조성물.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 코르티코스테로이드는 부테소니드, 또는 이의 약제학적으로 수용가능한 염 또는 에스테르인 약학 조성물.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 코르티코스테로이드는 부테소니드인 약학 조성물.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

국소적으로 작용하는 코르티코스테로이드는 조성물에서 3중량% 또는 그 미만의 양으로 존재하는 약학 조성물.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

국소적으로 작용하는 코르티코스테로이드는 조성물에서 1.5중량% 또는 그 미만의 양으로 존재하는 약학 조성물.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

국소적으로 작용하는 코르티코스테로이드는 조성물에서 1중량% 또는 그 미만의 양으로 존재하는 약학 조성물,

청구항 10

제 1 항에 있어서,

국소적으로 작용하는 코르티코스테로이드는 조성물에서 0.5중량% 또는 그 미만의 양으로 존재하는 약학 조성물.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

국소적으로 작용하는 코르티코스테로이드는 조성물에서 4.5 mg의 양으로 존재하는 약학 조성물.

청구항 12

제 1 항에 있어서,

국소적으로 작용하는 코르티코스테로이드는 조성물에서 3 mg의 양으로 존재하는 약학 조성물.

청구항 13

제 1 항에 있어서,

국소적으로 작용하는 코르티코스테로이드는 조성물에서 1.5 mg의 양으로 존재하는 약학 조성물.

청구항 14

제 1 항에 있어서,

국소적으로 작용하는 코르티코스테로이드는 조성물에서 6 mg의 양으로 존재하는 약학 조성물.

청구항 15

제 1 항에 있어서,

국소적으로 작용하는 코르티코스테로이드는 조성물의 0.16중량% 내지 5중량%의 약물 함량에서, 0.05 내지 15 mg 범위인 약학 조성물.

청구항 16

제 1 항에 있어서,

국소적으로 작용하는 코르티코스테로이드는 조성물의 0.25중량% 내지 1.5중량%의 약물 함량에서, 0.75 내지 4.5 mg 범위인 약학 조성물.

청구항 17

제 1 항에 있어서,

국소적으로 작용하는 코르티코스테로이드는 조성물의 0.125중량% 내지 5중량%의 약물 함량에서, 0.05 내지 18 mg 범위인 약학 조성물.

청구항 18

제 1 항에 있어서,

코르티코스테로이드는 최대 50 마이크론의 입자 크기를 가지도록 미분화된 약학 조성물.

청구항 19

제 18 항에 있어서,

코르티코스테로이드는 최대 10 미크론의 입자 크기를 가진 약학 조성물.

청구항 20

제 1 항에 있어서,

상기 조성물은 흡착 물질을 더 포함하는 약학 조성물.

청구항 21

제 20 항에 있어서,

흡착 물질은 슈크로즈 알루미늄 술페이트 복합물, 키토산, 그리고 이의 유도체들, 폴리비닐피롤리돈, 메틸셀룰로오즈, 히드록시프로필 셀룰로오즈, 히드록시프로필 메틸셀룰로오즈, 히드록시에틸 에틸셀룰로오즈, 카르복시 메틸셀룰로오즈 나트륨, 가교된 폴리아크릴산, 가교된 폴리아크릴레이트, 아미노알킬 메타아크릴레이트 코폴리머, 카르보폴 폴리머, 친수성 폴리사카라이드 겔, 말토덱스트린, 펙틴, 산탄겔, 알긴산, 변형된 알긴산, 그리고 이의 조합들로 구성된 집단에서 선택된, 약학 조성물.

청구항 22

제 1 항에 있어서,

분무-건조된 만니톨, 분무-건조된 젓당, 그리고 이의 조합으로 구성된 집단에서 선택된 자유 유동 당 알코올 또는 사카라이드를 더 포함하는 약학 조성물.

청구항 23

제 1 항에 있어서,

스테아레이트 마그네슘, 스테아르산, 스테아릴 푸마레이트 나트륨, 글리세릴 베헤네이트, 및 이의 혼합물로 구성된 집단에서 선택된 윤활제를 더 포함하는 약학 조성물.

청구항 24

제 1 항에 있어서,

최소한 하나의 향진균제를 더 포함하는 약학 조성물.

청구항 25

제 1 항에 있어서,

최소한 하나의 항바이러스제를 더 포함하는 약학 조성물.

청구항 26

제 1 항에 있어서,

신속하게 분산되는 미립자는 사전젤라틴화된 전분 및 히드록시프로필셀룰로오즈로 구성된 집단에서 선택된 다기능 활성을 갖는 약제학적으로 수용가능한 첨가제를 더 포함하는 약학 조성물.

청구항 27

제 1 항에 있어서,

코르티코스테로이드는 10 μ m 미만의 평균 입자 크기를 갖고, 상기 신속하게 분산되는 미립자는 300 μ m 미만의 평균 입자 크기를 갖고, 그리고 상기 당 알코올, 사카라이드 또는 이들 모두는 30 μ m 미만의 평균 입자 크기를 갖는, 약학 조성물.

청구항 28

제 27 항에 있어서,

상기 코르티코스테로이드는 5 미크론 미만의 입자 크기를 가지며, 상기 캐리어는 규화된 미소결정 셀룰로오즈이며, 상기 신속하게 분산되는 미립자는 만니톨 및 크로스포비돈을 포함하며, 조성물은 자유-유동 당 알코올을 추가로 포함하며, 자유-유동 당 알코올은 분무-건조된 만니톨이며, 조성물은 윤활제를 추가로 포함하고, 윤활제는 스테아릴 푸마레이트 나트륨인, 약학 조성물.

청구항 29

제 1 항에 있어서,

상기 위장관 상태는 식도의 염증을 포함하는 약학 조성물.

청구항 30

제 1 항에 있어서,

상기 상태는 호산구성 식도염인 약학 조성물.

청구항 31

제 1 항에 있어서,

상기 상태는 성문, 후두개, 편도 또는 입인도의 염증을 포함하는 약학 조성물.

청구항 32

제 1 항에 있어서,

상기 상태는 바이러스성 또는 세균성 인두염, 위식도역류성 질환(GERD), 비미란성위식도역류 질환(NERD) 또는 부식성 식도염인 약학 조성물.

청구항 33

a) 신속하게 분산되는 미립자를 준비하는 단계;

b) 약제학적으로 수용가능한 캐리어, 코르티코스테로이드, 그리고 활택제를 혼합함으로써, 사전혼합물 1을 제조하는 단계;

c) 충전제, 단계 b의 사전혼합물 1, 분해제, 그리고 감미제를 혼합함으로써, 사전혼합물 2를 제조하는 단계;

d) 단계 a의 신속하게 분산되는 미립자, 윤활제, 단계 c의 사전혼합물 2, 충전제를 혼합하여, 최종 압착가능한 혼합물을 제조하는 단계;

e) 단계 d의 혼합물을 압착함으로써 테블릿을 제조하는 단계를 포함하여 제 1 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물을 제조하는 방법.

청구항 34

제 33 항에 있어서,

a) 신속하게 분산되는 미립자를 준비하는 단계;

b) 규화된 미소결정 셀룰로오즈, 미분화된 코르티코스테로이드 그리고 콜로이드성 이산화 실리콘을 혼합함으로써, 사전혼합물 1을 제조하는 단계;

c) 만니톨, 단계 b의 사전혼합물 1, 크로스포비돈, 그리고 수크랄로스 분말을 혼합함으로써, 사전혼합물 2를 제조하는 단계;

d) 단계 a의 신속하게 분산되는 미립자, 스테아릴 푸마레이트 나트륨, 단계 c의 사전혼합물 2, 당 알코올 또는 세척된 만니톨을 혼합하여, 최종 압착가능한 혼합물을 제조하는 단계;

e) 단계 d의 혼합물을 압착함으로써 테블릿을 제조하는 단계를 포함하여 약학 조성물을 제조하는 방법.

청구항 35

제 33 항에 있어서,

- a) 신속하게 분산되는 미립자를 준비하는 단계;
- b) 혼합기에 약제학적으로 수용가능한 캐리어의 총량의 1/4, 코르티코스테로이드, 활택제, 그리고 약제학적으로 수용가능한 캐리어의 총량의 다른 1/4을 충전시키고, 상기 내용물을 혼합하는 것이 포함된 사전혼합물 1을 제조하는 단계;
- c) 고전단 과립화기에 자유 유동 충전제, 사전혼합물 1, 남아있는 절반의 캐리어, 분해제, 그리고 감미제를 충전시키고, 상기 내용물을 혼합하는 것이 포함된 사전혼합물 2를 제조하는 단계;
- d) 혼합기에 단계 a의 신속하게 분산되는 미립자의 총량의 1/2, 윤활제, 단계 c의 사전혼합물 2, 그리고 단계 a의 나머지 절반의 신속하게 분산되는 미립자를 충전시키고, 내용물을 혼합하는 것이 포함된 최종 압착가능한 혼합물을 제조하는 단계;
- e) 단계 d의 압착가능한 혼합물을 압착함으로써 경구에서 분해되는 테블릿이 제조되는 단계를 포함하여 약학 조성물을 제조하는 방법.

청구항 36

제 35 항에 있어서,

- a) 신속하게 분산되는 미립자를 준비하는 단계;
- b) 혼합기에 규화된 미소결정 셀룰로오즈(SMCC)의 총량의 1/4, 미분화된 코르티코스테로이드, 콜로이드성 이산화 실리콘 그리고 SMCC의 총량의 다른 1/4을 충전시키고, 내용물을 혼합하는 것이 포함된 사전혼합물 1을 제조하는 단계;
- c) 고전단 과립화기에 분무 건조된 만니톨, 단계 b의 사전혼합물 1, 나머지 절반의 SMCC, 크로스포비돈, 및 수크랄로스 분말을 충전시키고 그리고 내용물을 혼합하는 것이 포함된 사전혼합물 2를 제조하는 단계;
- d) V-혼합기에 단계 a의 신속하게 분산되는 미립자의 총량의 1/2, 스테아릴 푸마레이트 나트륨, 단계 c의 사전혼합물 2, 그리고 단계 a의 나머지 절반의 신속하게 분산되는 미립자를 충전시키고, 그리고 내용물을 혼합하는 것이 포함된 최종 압착가능한 혼합물을 제조하는 단계;
- e) 단계 d의 압착가능한 혼합물을 압착함으로써 경구에서 분해되는 테블릿이 제조되는 단계를 포함하여 약학 조성물을 제조하는 방법.

청구항 37

제 33 항에 있어서,

- a) 분해제와 함께, 최대 30 μ m의 평균 입자 크기를 갖는 각 당 알코올, 사카라이드 또는 이들 모두를 물 또는 알코올 혼합물 존재하에 과립화시키고, 그 다음 상기 과립을 건조시킴으로써, 최대 400 μ m의 평균 입자 크기를 갖는 신속하게 분산되는 미립자를 제조하는 단계;
- b) 혼합기 안에서 약제학적으로 수용가능한 캐리어, 코르티코스테로이드 그리고 활택제를 혼합시키고, 그 다음 30 메쉬 구멍을 갖춘 스크린이 구비된 제분기를 통하여 제분시켜, 제분된 사전혼합물 1을 제조하는 단계;
- c) 자유 유동 만니톨의 총량의 1/2, 단계 b의 사전혼합물 1, 분해제, 및 감미제를 혼합기 안에서 혼합시키고, 그 다음 30 메쉬 구멍이 있는 스크린이 구비된 제분기를 통하여 제분시키고, 그리고 나머지 절반의 자유 유동 만니톨로 제분기를 세척함으로써, 제분된 사전혼합물 2를 제조하는 단계;
- d) 단계 a의 신속하게 분산되는 미립자, 윤활제, 단계 c의 제분된 사전혼합물 2, 세척된 자유 유동 만니톨을 혼합함으로써, 최종 압착가능한 혼합물을 제조하는 단계;
- e) 단계 d의 압착가능한 혼합물을 압착함으로써 경구에서 분해되는 테블릿이 제조되는 단계를 포함하여 약학 조성물을 제조하는 방법.

청구항 38

제 37 항에 있어서,

- a) 크로스포비돈과 함께, 최대 $30\mu\text{m}$ 의 평균 입자 크기를 갖는 각 당 알코올, 사카라이드 또는 이들 모두를 물 또는 알코올 혼합물 존재하에 과립화시키고, 그 다음 상기 과립을 건조시킴으로써, 최대 $400\mu\text{m}$ 의 평균 입자 크기를 갖는 신속하게 분산되는 미립자를 제조하는 단계;
- b) 규화된 미소결정 셀룰로오즈, 미분화된 코르티코스테로이드 및 콜로이드성 이산화 실리콘을 혼합기에서 혼합시키고, 그 다음 30 메쉬 구멍을 갖춘 스크린이 구비된 제분기를 통하여 제분시켜, 제분된 사전혼합물 1을 제조하는 단계;
- c) 자유 유동 만니톨의 총량의 1/2, 단계 b의 사전혼합물 1, 크로스포비돈, 그리고 수크랄로즈 분말을 혼합기 안에서 혼합시키고, 그 다음 30 메쉬 구멍이 있는 스크린이 구비된 제분기를 통하여 제분시키고, 그리고 나머지 절반의 자유 유동 만니톨로 제분기를 세척함으로써, 제분된 사전혼합물 2를 제조하는 단계;
- d) 단계 a의 신속하게 분산되는 미립자, 윤활제, 단계 c의 제분된 사전혼합물 2, 세척된 자유 유동 만니톨을 혼합함으로써, 최종 압착가능한 혼합물을 제조하는 단계;
- e) 단계 d의 압착가능한 혼합물을 압착함으로써 경구에서 분해되는 테블릿이 제조되는 단계를 포함하여 약학 조성물을 제조하는 방법.

청구항 39

제 1 항에 있어서,

코르티코스테로이드는 미분화되는 것인 약학 조성물.

청구항 40

제 39 항에 있어서,

코르티코스테로이드는 $10\mu\text{m}$ 미만의 평균 입자 크기를 가지는 것인 약학 조성물.

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

발명의 설명

기술 분야

교차 관련된 출원

[0001]

[0002] 본 출원은 35 USC § 119(e) 하에 2013년 9월 6일자로 제출된 미국 가출원 번호 61/874,450을 우선권으로 주장하며, 이의 전문은 모든 목적을 위하여 본 명세서의 참고자료에 편입된다.

[0003] 본 발명은 식도의 염증과 관련된 상태의 치료에 유용한, 낮은 투여분량의, 경구로 투여된 국소적으로 작용하는 코르티코스테로이드 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 식도의 염증 장애, 이를테면, 식도 안에 호산구 수준이 높은 것을 특징으로 하는 호산구성 식도염 (EoE), 뿐만 아니라 기저대 과형성(basal zonal hyperplasia)은 어린이 및 어른들에서 사례가 증가되고 있다. 상기 질환의 병인, 자연 병력, 그리고 최적 치료를 포함하여 많은 측면들은 여전히 분명하지는 않다. EoE는 모든 연령대에 영향을 주지만, 20 내지 50세 연령대에 가장 빈번하게 영향을 준다. EoE의 증상은 위식도 역류성 질환 (GERD)의 증상들을 대개 모방하며, 구토, 연하곤란, 통증 그리고 음식 박힘을 포함한다. EoE를 GERD로 흔히 오진함으로써 EoE 환자의 치료가 빈번히 지연되었다. 위장관의 상부의 염증과 연합된 상태, 구체적으로 식도의 염증 상태, 가령, EoE의 치료를 위하여 현재 승인된 국소적으로 투여된 항-염증 약물은 현재 없다. 이 질환은 통증과 연하 곤란이 있으며, 그리고 이 환자들은 음식 박힘 및 기타 여병에 취약하게 된다. 코르티코스테로이드 이를테면, 프레드니솔론으로 전신 치료가 효과적이기는 하지만, 이런 치료는 상당한 부작용 이를테면, 타액 코르티솔 수준에서 반영된 시상하부-뇌하수체-부신(HPA) 축의 억제, 면역 기능의 전반적인 억제와 연합되며, 그리고 특히 어린 이들에게서 장기적 전신 노출로 인한 병 부작용은 성장 지체를 포함하며, 이는 성인의 키 감소로 이어질 수 있다.

[0005] 대조적으로, EoE의 일일 2회 치료는 계량된 투여분량 흡입기 (MDI)를 통하여 목 후미로 직접적인 스테로이드 약물 처치(medications)를 포함하여, 그렇게 함으로써 약물은 인지할 수 없이 흡입되며, 그리고 내뿜고 삼키는 치료 동안 환자는 입을 닫고 있어야 하며, 투여 후 즉시 입을 행구도록 하고, 그리고 투여 후 2시간 동안 음식 또는 물을 삼키지 않도록 지시를 받는다. 입과 목에 잔류 약물이 칸디다증 감염으로 이어질 수 있기 때문에 행구를 권하며, 그리고 식도로부터 약물이 씻겨나갈 수도 있기 때문에 삼키는 것은 금한다. 또 다른 연구에서, 플루티카손 프로피오네이트 (FP)-치료된 환자들의 50%는 플라시보 (P= 0.047)를 제공받은 환자의 9%와 비교하였을 때 조직적 완화를 얻었다. FP는 식도 호산구 수준을 감소시켰고, 알레르기가 없는 개인들에게서는 더 효과가 있었다. 그러나, 이 요법은 어린 아이들과 발달 지체가 있는 이들에게 문제가 될 수 있는데, 이들은 뺨뺨뺨뺨을 들이키는 기술(puff and swallow technique)을 효과적으로 이용할 가능성이 없다.

[0006] 15일 동안 활성 EoE가 있는 청소년과 성인에게서 플라시보와 일일 2회 투여분량된 1mg 경구 부데소니드 점성 용액(10~15mL에 수크랄로스 1-g 5개 묶음과 함께 용해된 0.5-mg 랩슐(respule))의 효과를 평가하기 위하여 실행된 무작위화된, 이중-맹검, 플라시보-제어 시험에서, 질환 치료전 그리고 치료후 활성은 임상적으로, 내시경적으로, 그리고 조직학적으로 평가되었다. 일차 종점에서 식도 상피의 평균 호산구 수가 감소되었다(고출력장에서 수[hpf]=식도 호산구 부하). 부데소니드를 이용한 15-일 일정의 치료는 활성 EoE를 갖고 있는 청소년과 성인 환자에서 조직학적 그리고 임상적 완화를 유도하는데 매우 효과적이며, 잘 용인되었다. 15일 과정의 치료에서 부데소니드가 제공된 환자의 식도 상피에서 호산구 수를 상당히 감소시켰지만 (68.2에서 5.5 호산구/hpf: P < 0,0001); 그러나, 플라시보군에서는 감소시키지 못하였다 (62.3에서 56.5개 호산구/hpf; P = 0,48). 연하곤란 점수는 플라시보가 제공된 환자와 비교하였을 때, 부데소니드가 제공된 환자에서 상당히 개선되었다 (5.61 vs 2.22; P < 0.0001). 내시경 검사에 근거하여, 부데소니드를 제공받은 환자들에게서 백색 삼출물과 적색 고랑이 역전되었다. 이러한 투약형은 상업적 사용을 위하여 FDA 승인되지 않았고, 경구 투여는 귀찮고, 일관성 없는 결과를 초래할 가능성이 있다.

[0007] ≤5 중량%의 약물 부하와 함께 경구 고형 투약형이 요구될 때, 상기 약물은 최소한 하나의 캐리어 부형제와 혼합하거나 또한 혼합물 균질성/상동성을 얻고, 후속적으로 관리 요건당 최종 투약형 단위에서 내용물 균일성을 획득하기 위하여 (FDA's Draft Guidance for Industry "Powder blend and finished dosage units - stratified in-process dosage units sampling and assessment" 2003년 10월) 유동상 또는 고전단 과립화기에서 과립화됨으로써, 미분화되고 그리고 공동-처리된다. 많은 미분화된 약물은 이들의 높은 표면 에너지를 감소시키기 위하여, 혼합물에서 분리되고, 더 큰 입자를 형성하는 경향을 보이며, 결과적인 분리 및 집합은 첫 장소에서 해결되어야 하는 문제인, 상기 혼합물의 비-균일성/상동성의 제조상의 원인이 된다. 특히 물 가용성이 나쁜, 낮은-투여분량 약물이 포함된 혼합물들 안에서 분리와 응집은 분말 혼합뿐만 아니라 바람직한 혼합물 균일성/상동성을 얻고, 그리고 유지하고, 및/또는 높은 용해 변이성을 회피하기 위하여 최종 투약형, 캡슐 또는 테블렛으로 가공될 때까지 피해야만 한다. 특히 직접 압착 혼합물에서 약물 과립 분리는 장비 및 재료 의존적이다. 따라서, 적합한 약제학적으로 수용가능한 부형제와 함께 낮은-투여분량 약물의 직접 압착 혼합 동안 수용가능한

혼합 상동성을 얻고 (가령, 혼합물에서 < 5 중량%의 약물 함량) 그리고 최종 투약형 (예로써, 테블릿 또는 캡슐)으로 가공될 때까지 혼합물의 상동성을 유지하는 것은 매우 도전적이다 (McGinty J. W. et al, Dissolution and uniformity properties of ordered mixes of micronized griseofulvin and a directly compressible excipient. Drug Development and Industrial Pharmacy 1985; 11(4): 891-900; Yalkowsky S.H. and Bolton S. Particle size and content uniformity, Pharmaceutical Research. 1990; 7(9): 962- 966; Ahmad H. and Shall N. Formulation of low dosage medicines-Theory and Practice, Amer.Phtarm.Rev.2000;3(3):1-

5;MahmoudiZ,N.et al.Theinfluenceoffillerinblenduniformityofmicronizeddrugs.Contributedposter,AAPSAnnual Meeting(USA)2010;MahmoudiZ.N,etal.Effectofdrugparticlesizeonblendsegregationandcontentuniformity.Contributedposter,AAPSAnnualMeeting(USA)2011).

[0008] WO 2011041509는 20 mg 미만의 양으로 국소적으로 작용하는 코르티코스테로이드가 포함된 경구로 투여가능한 약물 조성물의 제조를 공개한다. 단지 4중량% 에서 플루티카손 프로피오네이트를 포함하는 압착 혼합물-이는 ODTs 의 수용가능한 함량 균일성을 얻는 것으로도 해석될 수 있는-의 작업 실시예에서 수용가능한 혼합물 균일성을 어떻게 획득하는지에 대하여 특이적 논의는 없지만, 플루티카손은 적합한 사전과립화된 부형제와 함께, 이를테면, 만니톨과 크로스포비돈과 함께 포함된 신속하게 분산되는 미립자로 과립화되는데, 최종 테블릿 안에 수용가능한 내용물 균일성을 획득하기 위한 목적으로 플루티카손의 과립화가 실행되었음이 암시된다. 그러나, 미분화된 국소적으로 작용하는 코르티코스테로이드 과립은 응집된 과립 안에 존재할 수 있으며, EoE 완화의 신속한 유도를 위하여 경구 투여시, 염증있는 EoE 조직에 용이하게 노출되지 않을 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 따라서, 국소적으로 작용하는 코르티코스테로이드, 그리고 캐리어로써 적합한 약제학적으로 수용가능한 부형제와 혼합 동안(<5%의 약물 함량, 구체적으로 혼합물에서 <3중량%) 수용가능한 혼합물 균일성/상동성을 갖고, 최종 단위 투약형(예로써, 테블릿 또는 캡슐)으로 가공될 때까지 상기 혼합물 상동성을 유지하는 낮은-투여분량의 코르티코스테로이드 조성물이 필요한데, 높은 함량 균질성은 상부 위장관의 염증 치료, 구체적으로 호산구성 식도염 (EoE) 치료시 국소 (전신보다는) 치료를 제공하지 위하여 경구 투여에 적합한데, 그 이유는 캐리어의 표면에 대개 흡수된 미분화된, 국소적으로 작용하는 코르티코스테로이드 과립은 EoE의 신속한 완화를 유도할 수 있기 때문이다.

과제의 해결 수단

[0010] 본 발명은 낮은-투여분량의, 국소적으로 작용하는 코르티코스테로이드와 약물 흡수를 위한 최소한 하나의 약제학적으로 수용가능한 캐리어를 포함하는 경구 고형 약학 조성물에 관한 것이며, 여기에서 상기 약물은 약 5% (약물 중량/조성물 중량) 미만, 구체적으로 3 중량 % 미만의 양이 되며, 상기 조성물은 인간에게 경구 투여 후, 유의적인 전신 글루코코르티코이드 또는 미네랄코르티코이드 활성을 보유하지 않는다. 코르티코스테로이드와 상기 캐리어의 혼합물은 높은 혼합물 균일성/ 약물 상동성을 보유하는데, 이는 최종 단위 테블릿의 함량 균질성으로 해석된다.

[0011] 본 발명의 조성물은 경구 분해 정제(이후 ODT로 지칭됨)로써 제형화될 수 있는데, USP <701> 분해 테스트를 이용하여 테스트될 때, 30초 이내에 분해되며, 및/또는 인간의 구강 안에 위치될 때 60초 이내에 분해된다.

[0012] 본 발명은 최소한 하나의 약제학적으로 수용가능한 캐리어, 이를테면, 규화된 미소결정 셀룰로오즈 상에 임의선택적으로 미분화된 국소적으로 작용하는 코르티코스테로이드를 충분한 시간 동안 혼합에 의해 흡수시키고, 그리고 다른 약제학적으로 수용가능한 부형제들과 혼합되기 전 최소한 1회 탈-분리/분쇄 제분기(mill)를 통하여 통과시키고, 그리고 그 다음 적합한 단위 투여분량 제공을 위하여 생성된 혼합물을 제형화되고, 예로써, 테블릿화되는 것을 포함하는, 낮은 투여분량 약학 조성물을 만드는 공정에 또한 관한 것이다.

[0013] 본 발명은 특별히 물 가용성이 나쁜, 낮은-투여분량, 미분화된 약물과 최소한 하나의 약제학적으로 수용가능한 캐리어를 포함하고, 이들은 원하는 높은 혼합물 균일성/상동성을 얻고, 이를 유지하고, 및/또는 최종 단위 투약형의 높은 함량 균일성을 획득하고, 그리고 높은 용해 변이성을 회피하기 위하여, 적합한 혼합기-분쇄 제분기를 이용하여 충분히 긴 시간 동안 혼합되고, 이로 인하여 혼합물에서 분말 혼합 동안 그리고 뿐만 아니라 최종 투약형, 캡슐 또는 테블릿으로 가공될 때까지 혼합물 안에 약물 과립의 분리-응집을 피하게 된, 약학 조성물을 제

조하는 방법을 공개한다.

[0014] 본 발명의 조성물은 위장관의 염증 상태를 포함하는 다양한 상태 치료에 유용하다. 따라서, 본 발명은 최소한의 전신 흡수 그리고 동시에 코르티코스테로이드와 관련된 부작용을 가진 국소 작용을 통하여 개인의, 구체적으로 식도에서 상부 위장관의 염증 상태(호산구성 식도염)를 치료하는 방법을 또한 제공한다. 상기 방법은 규화된 미소결정 셀룰로오즈 상의 임의선택적으로 미분화된 코르티코스테로이드 과립을 포함하는 본 발명의 약학 조성물을 호산구성 식도염을 치료하기 위하여 개인에게 투여되는 것을 포함한다. 대안으로, 본 발명의 상기 조성물은 염증이 있는 식도 점막에 상기 코르티코스테로이드의 생체흡착을 강화시키는 물 가용성 또는 물-팽창가능한 약제학적으로 수용가능한 부형제, 이를테면, 생체-겔형성 또는 생체흡착성 폴리머를 포함할 수 있다.

발명의 효과

[0015] 본 발명의 내용 중에 포함되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1은 FDA 초안 지침 (FDA's Draft Guidance for Industry "Powder blend and finished dosage units - stratified in-process dosage units sampling and assessment" 2003년 10월)에 따라 대표 시료들을 취하기 위하여 혼합물에서 샘플링 위치를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 본 발명은 약 5% 미만 (약물의 중량/조성물의 중량) 양의 코르티코스테로이드와 상기 약물의 흡수를 위한 최소한 하나의 약제학적으로 수용가능한 캐리어를 포함하는 고형 약학 조성물에 관한 것이며, 이때 상기 조성물은 유의적인 전신 글루코코르티코이드 또는 미네랄코르티코이드 활성을 보유하지 않고, 그리고 여기에서 상기 고형 약학 조성물은 USP <701> 분해 방법을 이용하여 테스트되었을 때, 30초 이내에 분해된다. 상기 조성물은 이를 필요로 하는 대상 또는 환자의 구강내 타액과 접촉시 약 60초 또는 그 안에 분해된다.

[0018] 본 발명의 고형 약학 조성물은 상부 위장관, 구체적으로 식도의 염증화된 조직에 국소적으로 코르티코스테로이드의 치료요법적 효과량을 제공한다.

[0019] 상기에서 사용되며, 그리고 본 발명의 설명을 통하여 다음 용어들은 다른 언급이 없는 한, 다음의 용어들은 다음의 의미를 가진다.

[0020] 본 명세서에서 이용된 용어 “약물”, “활성” 또는 “활성 약학 성분”은 약학적으로 수용가능한 그리고 국소적으로 작용하는 코르티코스테로이드, 약제학적으로 수용가능한 염, 에스테트, 용매화합물(수화물 포함), 다형(polymorphs), 입체이성질체, 및/또는 프로드럭, 그리고 이의 혼합물을 포함한다. 용어 “염”은 상기 약물의 “자유 염기” 형과 적합한 무기 또는 유기산의 반응에 의해 형성된 산물을 지칭한다. 적합한 산은 안정적인 염을 형성하는데 충분한 산성을 보유하는 것들을 포함하며, 예를 들면 낮은 독성을 갖는 산, 이를 테면, 인간 또는 동물에서 사용이 승인된 염을 포함한다. 경구 활성 약물의 염을 형성하는데 이용될 수 있는 비-제한적인 산의 예로는 무기산, 예로써, HCl, H₃PO₄, H₂SO₄를 포함한다. 유기산의 비-제한적인 예로는 알킬 술폰산과 프로피온산을 포함한다.

[0021] 용어 “경구에서 분해되는 테블릿”, “경구로 분산되는 테블릿”, 또는 “ODT”는 본 발명의 고형 투약형을 지칭하는데, 이는 씹지 않고도 투여 후 환자의 구강에서 신속히 분해된다. 경구 분해 속도는 가변적일 수 있지만, 투여 후 즉시 삼킬 수 있도록 의도된 통상적인 고형 투약형 또는 씹을 수 있는 고형 투약형 (가령, 테블릿 또는 캡슐)의 경구 분해 속도 보다는 유의적으로 더 빠르다.

[0022] 본 명세서에서 이용된 용어 “약(about)”이란 정확한 수치를 포함한 수치의 양을 지칭한다. 예를 들면, “약 30 초”는 정확하게 30 초, 뿐만 아니라 30 초에 근접한 값 (예로써, 25 초, 29 초, 31 초, 35 초, 등등)을 포함한다. 용어 “약”이 값 범위와 관련하여 사용될 때, 용어 “약”은 해당 범위의 최저와 최대 값 모두를 지칭한다(예로써, “약 1-50 μ m”는 “약 1 μ m 내지 약 50 μ m”를 의미한다).

[0023] 조성물의 2개 또는 그 이상의 성분들 사이에서 공간적 상관관계를 설명하기 위하여 본원 명세서에서 사용된 용어 “친밀하게 연합된(intimately associated)”이란 이를테면, 예로써, 혼합물, 코팅 그리고 매트릭스 안에서 친밀하게 혼합된 성분들을 지칭한다.

[0024] 다른 언급이 없는 한, 모든 백분율 및 비율은 중량에 의해 산출된다. 다른 언급이 없는 한, 모든 백분율 및 비

율은 조성물의 총 중량에 의해 산출된다.

- [0025] 본원 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 “유익적인 전신 글루코코르티코이드 또는 미네랄코르티코이드 활성이 없는”이란 순환계로의 흡수에 의해 신체에 전신 효과를 제공하지 않지만, 병이 있는 조직과 국소 접촉을 통하여 국소 효과를 제공하는 코르티코스테로이드 조성물을 지칭한다. 경구로 투여될 때, 높은 전신 글루코코르티코이드 효능을 갖는 코르티코스테로이드는 예로써, 히드로코르티손, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 덱사메타손, 베타메타손, 등을 포함하거나, 또는 미네랄코르티코이드 효능 (예로써, 알로스테론)을 포함한다. 경구로 투여될 때, 전신 글루코코르티코이드 또는 미네랄코르티코이드 활성을 일반적으로 가지는 코르티코스테로이드는 본 발명의 희석된 조성물에서 또한 이용될 수 있으며, 여기에서 코르티코스테로이드의 전신 취입은 감소 또는 억제된다.
- [0026] 본 발명의 약학 조성물 안에 포함될 수 있는 적합한 국소적으로 작용하는 코르티코스테로이드는 부테소니드, 플루티카손, 플루니솔리드, 시클레소니드, 모메타손, 베클로메타손, 텍스코르톨 및 이의 염, 또는 에스테트와 혼합물을 포함한다.
- [0027] 특정 구체예에서, 본 발명의 조성물은 플루티카손을 포함한다. 다른 구체예들에서, 본 발명의 조성물은 부테소니드를 포함한다. 다른 특정 구체예들에서, 본 발명의 조성물은 시클레소니드를 포함한다.
- [0028] 한 구체예에서, 상기 코르티코스테로이드는 약 100 μm 또는 그 미만, 약 75 μm 또는 그 미만, 약 50 μm 또는 그 미만, 더 구체적으로 약 25 μm 또는 그 미만, 또는 약 15 μm 또는 그 미만의 평균 입자 크기를 보유하는 결정형일 수 있다. 본 발명의 특정 구체예는 코르티코스테로이드는 약 10 μm 미만, 약 8 μm 또는 그 미만, 약 6 μm 미만, 또는 구체적으로, 약 4 μm 의 평균 입자 크기를 획득하기 위하여 미분화된다. 대안으로, 이러한 결정은 서브-미크론범위 (예로써, 약 <1 μm 의 평균 입자 크기)를 가질 수 있으며, 가령, 나노입자 (예로써, 평균 입자 크기는 약 1-100 nm)일 수 있다.
- [0029] 또 다른 구체예에서, 상기 코르티코스테로이드는 무정형으로 존재할 수 있으며, 예를 들면, 약물 재결정화를 제한시키는 안정화 물질, 예로써, 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 히드록시프로필 메틸셀룰로오즈 (HPMC), 히드록시프로필 셀룰로오즈, 히드록시에틸셀룰로오즈; Soluplus[®], Kollidon[®] VA64, 소듐 라우릴 술페이트, Tween 계면활성제, Eudragit[®] EPO 폴리머, 및 이의 혼합물들과 연합되어 존재할 수 있다.
- [0030] 본 발명의 약학 조성물 안에 존재하는 코르티코스테로이드의 양은 국소 투여로 인한 치료요법적 이점을 최대화시키고, 전신 흡수 투여 부작용을 최소화시키도록 선택된다. 본 발명의 고형 약학 조성물의 경우, 상기 조성물 안에 코르티코스테로이드의 양은 약 5% w/w (약물의 중량/조성물의 중량)미만 이다. 한 구체예에서, 약학 조성물에서 코르티코스테로이드의 양은 약 4% 미만이다. 또 다른 구체예에서, 이는 약 3% 미만이다. 여전히 또 다른 구체예에서 이는 중량의 약 2% 미만, 약 1.5% 미만, 약 1% 미만, 약 0.5% 미만일 수 있다. 한 구체예에서 약학 조성물에서 코르티코스테로이드의 양은 약 0.50mg와 약 18 mg 사이에 있다. 여전히 또 다른 구체예에서, 약학 조성물에서 코르티코스테로이드는 약 0.75 mg 내지 약 12 mg 사이에 있다. 여전히 또 다른 구체예에서, 약학 조성물에서 코르티코스테로이드의 양은 약 1.5 mg 내지 약 9 mg 사이에 있다. 여전히 다른 구체예들에서, 코르티코스테로이드의 양은 약 0.01 mg, 약 0.05 mg, 약 0.1 mg, 약 0.15 mg, 약 0.1 mg, 약 0.2 mg, 약 0.25 mg, 약 0.3 mg, 약 0.35mg, 약 0.4 mg, 약 0.45 mg, 약 0.5 mg, 약 0.6 mg, 약 0.7 mg, 약 0.75 mg, 약 0.8 mg, 약 1 mg, 약 1.5 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 4.5 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 약 12 mg, 약 18 mg 그리고 이들 사이의 모든 범위와 하위 범위를 포함한다.
- [0031] 본 발명의 구체예에서, 본 발명의 신속하게 분해되는 조성물은 호산구성 식도염을 치료하기 위하여 염증성 식도 점막을 회복시키기 위하여 미분화된 코르티코스테로이드 과립이 포함된 매끈한 점성 현탁액을 형성하는 ODT 조성물을 팽창시키고, 용해시키고 또는 그렇지 않으면 분해를 용이하게 실행시키는 약제학적으로 수용가능한 부형제를 포함할 수 있다. 본 발명의 특정 구체예에서, 투약형의 전체 중량은 호산구 식도염 표면이 미분화된 코르티코스테로이드로 코팅되는 것을 최대화시키기 위하여, 최소한 하나의 분해제와 복합된 최소한 하나의 당 알코올이 포함된 가능한 신속하게 분산되는 미립자에 혼입되도록 300 내지 900mg 범위로 유지된다. 또 다른 구체예에서, 신속하게 분산되는 미립자는 당 알코올 및/또는 사카라이드와 복합된 최소한 하나의 분해제를 포함한다. 신속하게 분산되는 과립에서 당 알코올 및/또는 사카라이드는 분해제-함유 과립의 총 중량의 약 99%-90%, 또는 약 95%-90%-이들 범위 및 이들 사이의 하위-범위를 포함한-범위에 있다. 한 구체예에서, 당 알코올 및/또는 사카라이드의 평균 입자 크기는 약 30 μm 또는 그 미만, 예로써 약 1-30 μm , 약 5-30 μm , 약 5-25 μm , 약 5-20 μm , 약 5-15 μm , 약 5-10 μm , 약 10-30 μm , 약 10-25 μm , 약 10-20 μm , 약 10-15 μm , 약 15-30 μm , 약 15-25

μm , 약 15-20 μm , 약 20-30 μm , 약 20-25 μm 또는 약 25-30 μm 이다.

- [0032] 본 발명의 한 구체예에서, 상기 투약형은 300 mg의 총 중량을 가지고, 코르티코스테로이드 약 0.05 mg (0.16%), 약 0.75 mg (0.25% w/w), 약 1.5 mg (0.5% w/w), 약 3 mg (1% w/w), 약 4.5 mg (1.5%), 약 6 mg (2% w/w), 약 9 mg (3% w/w), 약 12 mg (4% w/w), 약 16 mg (5%)를 포함한다.
- [0033] 본 발명의 또다른 구체예에서, 상기 투약형은 600 mg의 총 중량을 가지고, 코르티코스테로이드 약 0.75 mg (0.125% w/w), 약 1.5 mg (0.25% w/w), 약 3 mg (0.5% w/w), 약 4.5 mg (0.75%), 약 6 mg (0.1% w/w), 약 9 mg (1.5% w/w), 약 12 mg (2% w/w), 약 18 mg (3% w/w)를 포함한다. 본 발명의 한 구체예에서, 국소적으로 작용하는 코르티코스테로이드는 플루티카손 프로피오네이트이며, 그리고 상기 조성물의 약 0.16중량% 내지 5중량%의 약물 함량에서 약한 조성물내 약 0.05 내지 약 15mg의 범위 안에 있다.
- [0034] 또 다른 구체예에서, 플루티카손 프로피오네이트는 상기 조성물의 약 0.25중량% 내지 1.5중량%의 약물 함량에서 약한 조성물내 약 0.75 내지 약 4.5mg의 범위 안에 있다.
- [0035] 또 다른 구체예에서, 플루티카손 프로피오네이트는 상기 조성물의 약 0.125중량% 내지 5중량%의 약물 함량에서 약한 조성물내 약 0.05 내지 약 18mg의 범위 안에 있다.
- [0036] 본 발명의 혼합물에 이용된 약제학적으로 수용가능한 캐리어는 상기 약물의 흡수에 적합하며, 혼합물의 유동성과 작업성을 제공하고, 분리를 방지하기 위하여 건조 혼합을 위한 우수한 캐리어 성질을 가져야 한다. 코르티코스테로이드 함량 균일성의 제공에 있어서 일치할 수 있다. 미소결정 셀룰로오즈, 규화된 미소결정 셀룰로오즈, 사전-젤라틴화된 전분, 옥수수 전분, 콜로이드성 실리카, 또는 무정형 알루미늄 실리케이트 (VEEGUM™ 또는 NEUSILIN™으로 상업적으로 이용가능)로 구성된 집단에서 선택된다. 친밀하게 연합된 미소결정 셀룰로오즈와 콜로이드성 이산화 실리콘 과립, (PROSOLV® SMCC: MCC, 98% 및 CSD 2%)를 포함하는 바람직하게는 규화된 미소결정 셀룰로오즈이다. 본 발명의 조성물에서 이 성분의 사용으로 코르티코스테로이드 혼합물의 유동 및 혼합 성질이 개선되며; 가령, 코르티코스테로이드 미립자의 잠재적인 탈-혼합과 분리를 회피하거나 또는 최소화시키기 위하여 분리 개선된 혼합물 균일성/상동성과 최종 투약형 이를테면, 테블릿 또는 캡슐로 최종 가공될 때까지 보관하는 동안 제형의 물리적 안정성이 또한 획득된다. 활성물질과 혼합된 이러한 캐리어의 존재는 본 발명의 조성물의 제조의 재현성이 확보된다(직접 테블릿화의 적용된 기술과 함께). 본 발명의 한 구체예에서, 높은 혼합물 균일성, 낮은 분리 가능성과 우수한 유동성을 보이는 캐리어와 함께 낮은-투여분량 코르티코스테로이드 혼합물이 공개된다. 이 혼합물은 신속하게 분해되는 회석된 코르티코스테로이드 조성물에 특히 적합하다. 본 발명의 한 구체예에서, 상기 혼합물은 규화된 미소결정 셀룰로오즈 상에 흡수되고, 그리고 신속하게 미립자를 분산시키는 플루티카손 프로피오네이트를 포함한다.
- [0037] 개인의 구강내에서 본 발명의 조성물의 분해 속도는 약 60 초 또는 그 미만, 약 50 초 또는 그 미만, 약 40 초 또는 그 미만, 약 30 초 또는 그 미만, 약 20 초 또는 그 미만, 또는 약 10 초 또는 그 미만일 수 있다.
- [0038] USP <701> 분해 테스트를 이용하여 측정하였을 때, 본 발명의 고형 약학 조성물의 분해 속도는 약 60 초 또는 그 미만, 약 45 초 또는 그 미만, 약 30 초 또는 그 미만, 약 20 초 또는 그 미만, 또는 약 10 초 또는 그 미만이다.
- [0039] 코르티코스테로이드와 캐리어에 추가하여, 본 발명의 혼합물 또는 경구 투약형은 팽창, 용해 또는 그렇지 않으면 분해를 촉진시키는 약제학적으로 수용가능한 성분들을 더 포함할 수 있다. 이러한 성분들은 분해제, 당 알코올, 사카라이드, 또는 이의 혼합물, 물-가용성 폴리머 결합제, 생체-겔형성제 또는 생체흡착성 폴리머를 포함할 수 있는데, 이들은 이들이 없을 때보다 존재할 때, 염증이 있는 식도 조직 상에 흡착된 코르티코스테로이드 입자를 더 오래 유지시킬 수 있다.
- [0040] 한 구체예에서, 본 발명은 코르티코스테로이드와 염증이 있는 식도 조직에 상기 코르티코스테로이드를 더 오래 유지시킬 수 있는 약제학적으로 수용가능한 생체-겔형성제 폴리머가 포함된 고형 약학 조성물을 제공한다. 본 명세서에서 “생체-겔형성제 폴리머” 또는 “생체-흡착 물질”로 불리는 물질은 G1 관의 생리학적 조건하, 예를 들면, 생리학적 유체와 접촉시 및/또는 생리학 온대에서 겔형성을 통하여 염증이 있는 생물학적 표면, 구체적으로 염증이 있는 점막에 코르티코스테로이드의 흡착을 촉진시키는 물질이며, 하기에서 열거된 생체-겔형성제 폴리머들을 포함하나, 이에 국한되지는 않는다.
- [0041] 상기 생체-겔형성제 폴리머는 열민감성 폴리머일 수 있다. 적합한 열민감성 폴리머는 폴리아크릴아미드, 이를테면, 폴리(N-이소프로필아크릴아미드), 뿐만 아니라 폴리(에테르-에스테르) 코폴리머, 이를테면, 폴리에틸렌 글

리콜-(DL-젖산-코-클리콜산)-에틸렌글리콜)을 포함한다. 이러한 열민감성 폴리머들은 코르티코스테로이드 입자(들)이 염증이 있는 조직에 근접하게 또는 바로 접촉되도록 유지시키고, 이로 인하여 염증이 있는 조직과 코르티코스테로이드의 국소 접촉이 증가되게 되어, 염증이 있는 식도 조직을 부분적으로 또한 완전하게 덮을 수 있다.

[0042] 한 구체예에서, 본 발명의 조성물은 생체흡착성 물질, 이를테면, 지질 또는 폴리머를 포함한다. 이러한 지질의 예로는 글리세르포스포리피드 이를테면, 포스파티딜 콜린, 그리고 디아실 글리세롤 이를테면, 글리세롤 디올레이트이다. 생체흡착성 폴리머의 예로는 치토산, 폴리오르소에스테르, 그리고 이의 코폴리머, 테르폴리머 그리고 이의 혼합물을 포함한다.

[0043] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 고형 약학 조성물은 접착성 물질을 포함한다. 적합한 접착성 물질은 슈크로즈 알루미늄 술페이트 복합물, 치토산 그리고 유도체들, 이를테면, 트리메틸치토산, 폴리비닐피롤리돈, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 가교된-폴리아크릴산 코폴리머, 폴리비닐피롤리돈, 비닐피롤리돈-폴리비닐 아세테이트 코폴리머 (가령, BASF의 Kollidon® VA 64,), Soluplus®, 폴리(에틸렌 글리콜 6000-비닐카프로락탐-비닐 아세테이트) (13:57:30) 코폴리머, BASF), 폴리비닐 알코올, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리아미드, 알긴산 및 이의 염들, 카라지난, 산단검, 암모니오메타아크릴레이트 코폴리머, CARBOPOL 폴리머, 말토겟스트린, 펙틴, 수크랄로스, 그리고 이의 조합을 포함한다.

[0044] 본 발명의 고형 약학 조성물의 특정 구체예들에서, 코르티코스테로이드와 흡착 물질은 친밀하게 연합되며, 이러한 한 구체예에서 상기 고형 약학 조성물은 상기 흡착 물질에 의해 에워싸인 또는 포획된 코르티코스테로이드를 포함한다. 또 다른 이러한 구체예에서 상기 고형 약학 조성물은 흡착 물질의 표면에 배치된 코르티코스테로이드를 포함한다. 여전히 다른 구체예들에서, 고형 약학 조성물은 상기 흡착 물질과 함께 혼합된 또는 과립화된 코르티코스테로이드를 포함한다.

[0045] 본 발명의 특정 구체예들에서, 상기 고형 약학 조성물은 코르티코스테로이드의 현탁액을 만들기 위하여 입안에서 신속하게 분해되는 임의의 고형 투약형을 포함하는데, 삼켰을 때 염증이 있는 식도 점막을 피복 또는 식도 점막에 부착되는 것으로 가설화된다.

[0046] 한 구체예에서, 본 발명의 조성물은 ODT 형태이다. 상기 ODT는 약 5% 미만의(약물 중량/조성물의 중량)의 상기 약물과 약제학적으로 수용가능한 캐리어를 포함하며, 여기에서 상기 조성물은 인간에게 경구 투여된 후, 유의적인 전신 글루코코르티코이드 또는 미네랄코르티코이드 활성을 가지지 않는다. 상기 약물 과립, (예로써, 본 명세서에서 설명된 바와 같이 흡착 물질로 임의선택적으로 피복되거나, 또는 임의선택적으로 복합된 코르티코스테로이드)은 신속하게 분산되는 미립자와 복합된다. 신속하게 분산되는 미립자는 당 알코올, 사카라이드, 또는 이의 혼합물 그리고 분해제 단복으로 또는 다기능 활성을 갖는 약제학적으로 수용가능한 부가제(예로써, 사전젤라틴화된 전분, 히드록시프로필셀룰로오스 또는 이와 유사한 것들)와 복합된 분해제를 포함한다.

[0047] 신속하게 분산되는 미립자를 위한 적합한 분해제의 비-제한적인 목록에는 크로스포비돈 (가교된 PVP), 전분 나트륨 글리콜레이트, 가교된 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 칼슘, 규산염 그리고 저치환된 히드록시프로필 셀룰로오스를 포함한다.

[0048] ODT에 있는 분해제의 양은 약 1중량% 내지 약 10% 중량 범위 안에 있는 것이 일반적이다.

[0049] 당 알코올은 탄수화물의 수화된 형태이며, 카르보닐 기 (가령, 알데히드 또는 케톤)은 1차 또는 2차 히드록실기로 환원되었다. 본 발명의 약학 조성물의 신속하게 분산되는 과립용으로 적당한 알코올의 비제한적 예로는 예로써, 아라비톨, 이소말토, 에리트리톨, 글리세롤, 락티톨, 만니톨, 소르비톨, 자일리톨, 말티톨, 및 이의 혼합물을 포함한다. 용어 “사카라이드”는 용어 “당”과 동의어이며, 모노사카라이드, 이를테면, 포도당, 과당, 젖당, 리보스 그리고 디사카라이드 이를테면, 슈크로즈, 젖당, 말토스, 트레할로스, 그리고 셀로비오스를 포함한다. 한 구체예에서, 본 발명의 조성물에 사용하기 위한 적합한 사카라이드의 비-제한적 예로는 예로써, 젖당, 슈크로즈, 말토스, 그리고 이의 혼합물들을 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 신속하게 분산되는 과립은 당 알코올과 복합된 최소한 하나의 분해제를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 상기 신속하게 분산되는 과립은 사카라이드와 복합된 최소한 하나의 분해제를 포함하며, 여전히 또다른 구체예에서, 상기 분해제-함유 과립은 당 알코올과 사카라이드와 복합된, 최소한 하나의 분해제를 포함한다.

[0050] 신속하게 분산되는 과립 안에 당 알코올 및/또는 사카라이드의 양은 상기 분해제-함유 과립의 총 중량의 약 99%-90%, 또는 약 95%-90% 범위를 포함하며, 이때 이들 사이의 모든 범위와 하위 범위가 포함된다.

- [0051] ODT 안에 당 알코올 및/또는 사카라이드의 양은 약 30중량% 내지 약 70중량% 범위 안에 있다.
- [0052] 한 구체예에서, 당 알코올 및/또는 사카라이드의 평균 입자 크기는 30 μ m 또는 그 미만, 예를 들면 약 1-30 μ m, 약 5-30 μ m, 약 5-25 μ m, 약 5-20 μ m, 약 5-15 μ m, 약 5-10 μ m, 약 10-30 μ m, 약 10-25 μ m, 약 10-20 μ m, 약 10-15 μ m, 약 15-30 μ m, 약 15-25 μ m, 약 15-20 μ m, 약 20-30 μ m, 약 20-25 μ m, 또는 약 25-30 μ m이다.
- [0053] 신속하게 분산되는 미립자 안에 당 알코올, 사카라이드 또는 이의 혼합물에 대한 분해제의 비율은 약 90/10 내지 약 99/01, 예를 들면 약 90/10, 약 91/9, 약 92/8, 약 93/7, 약 94/6, 약 95/5, 약 96/4, 약 97/3, 약 98/2, 약 99/1 범위 안에 있으며, 이 사이의 모든 값, 모든 범위 및 하위 범위를 포함한다.
- [0054] 상기 코르티코스테로이드 과립은 캐리어 상에 전형적으로 흡착된다. 제조 공정은 상기 혼합물이 캐리어 상에 흡수되도록 하기 위하여 코르티코스테로이드와 캐리어를 반복적으로 혼합하는 것을 포함한다. 코르티코스테로이드는 다음과 같은 이유로 전형적으로 미분화된다 (10 μ m 미만의 평균 입자 크기). 우선, 최종 투약형 (이를테면, ODT)은 구강 내 타액과 접촉시 신속하게 분해되도록 기획된다. 이를 실행시키기 위하여, 투약형 (ODT)은 코르티코스테로이드의 투여분량과 무관하게 (예를 들면, 0.1 mg, 1 mg, 10 mg 또는 20 mg), 바람직하게는 최소 100mg의 신속하게 분해되는 미립자를 보유해야만 한다. 둘째로, 혼합물 안에 혼합물 균일성/상동성과 최종 단위 투약형의 함량 균일성을 획득하기 위하여, 본 발명의 상이한 구체예들의 실시예들에서 설명된 바와 같이, 최소한 한 번의 혼합 및 제분에 의해, 규화된 미소결정 셀룰로오즈 단독으로 또는 신속하게 분산되는 미립자와 복합되어 상기 미분화된 약물 과립을 혼입함으로써 균일한 분포가 획득될 수 있다. 규화된 미소결정 셀룰로오즈 안에 상기 약물을 혼합시키는 첫 번째 선택은 높은 함량 균일성 및/또는 낮은 용해 변이성을 나타내는 최종 투약형, 캡슐 또는 테블릿으로 최종 가공될 때까지 일시적인 보관 동안 코르티코스테로이드 미립자의 분리가 대개 방지될 것이다.
- [0055] 신속하게 분산되는 과립 또는 과립자는 U.S. 2005/0232988 또는 U.S. 2003/0215500에서 설명된 바와 같이, 약 30 μ m 미만의 평균 입자 크기를 가지는 당 알코올 및/또는 사카라이드와 함께 분해제를 과립화시킴으로써 제조될 수 있다. 상기 과립화는 예를 들면, 과립화 유체로서 대략적으로 20-25% 물과 함께 고전단 과립하기 안에서 실시될 수 있으며, 그리고 필요하다면, 최대 약 300 μ m (예로써, 약 175-300 μ m)의 평균 입자 크기를 보유한 신속하게 분산되는 미립자를 만들기 위하여 습식 제분 및 건조된다. U.S.13/310,632에서 설명된 바와 같이, 신속하게 분산되는 미립자는 유동-상 과립화기에서 낮은 수준의 0.5-3.0%에서 다중-기능성 활성을 가진 약학적으로 수용가능한 첨가제 (예로써, 전분, 히드록시프로필셀룰로오즈, 또는 이와 유사한 것들)와 복합되어 당 알코올, 사카라이드, 또는 이의 혼합물과 분해제를 과립화시킴으로써, 제조될 수 있다.
- [0056] ODT 안에 존재하는 신속하게 분산되는 미립자는 구강 안에 위치할 때 테블릿의 신속한 분해를 돕고, 코르티코스테로이드 약물 과립이 포함된 고루 잘 섞인 현탁액이 만들어진다. 식도 점막이 광범위하게 피복되도록 충분한 양의 신속하게 분산되는 미립자를 혼합시키는 것이 바람직하다. 이들 낮은-투여분량의 ODTs (예를 들면, 12 mg 또는 그 미만의 코르티코스테로이드가 포함된 300mg의 ODT) 안에 함량 균일성 문제를 만든다. 전형적으로, 이 문제는 과립화에 의해 극복되는데, 이 과립화는 부형제 분말 상에 코르티코스테로이드의 희석 용액을 분무하는 것과 관련된다. 상기 약물 입자들은 과립 안에 매립되고, 결과적으로 염증있는 점막에 노출되지 않을 수 있고, 효과는 빈약하게 된다. 신속하게 분산되는 미립자와 다른 부형제들이 혼합되고, ODTs로 압착되기 전, 미분화된 국소적으로 작용하는 코르티코스테로이드 약물 과립을 약제학적으로 수용가능한 캐리어 (이를테면, 규화된 미소결정 셀룰로오즈 안에 흡수되게 함으로써, 원하는 함량 균일성을 얻고, 또한 염증있는 점막에 노출된 코르티코스테로이드 약물 과립이 대체로 유지될 가능성을 강화시켰다는 것이 놀랍게도 관찰되었다.
- [0057] 본 명세서에서 설명된 바와 같이, 상기 투약형은 분해 테블릿 제형에 전형적으로 이용된 약제학적으로 수용가능한 부형제들 이를테면, 충전제, 희석제, 활택제, 분해제, 결합제 및 윤활제를 또한 포함할 수 있다.
- [0058] 적합한 충전제, 희석제 및/또는 결합제의 예로는 젓당 (예로써 분무-건조된 젓당, 이를테면, FAST-FLO[®]), 미소결정 셀룰로오즈 (다양한 등급의 Avicel[®], CEOLUS[®]), 히드록시프로필셀룰로오즈, L-히드록시프로필셀룰로오즈 (저치환된), 저분자량 히드록시프로필 메틸셀룰로오즈 (HPMC) (예로써, Dow Chemical의 Methocel[™] E,F 및 K, Shin-Etsu, Ltd의 Metholose[®] SH), 히드록시에틸셀룰로오즈, 카르복시메틸셀룰로오즈 나트륨, 카르복시메틸히드록시에틸셀룰로오즈 및 기타 셀룰로오즈 유도체들, 슈크로스, 아가로스, 소르비톨, 만니톨, 텍스트린, 말토덱스트린, 전분 또는 변형된 전분 (감자 전분, 옥수수 전분 및 쌀 전분 포함), 인산칼슘염 (예로써, 염기성 인산칼슘염, 인산수소칼슘염, 이인산칼슘염 수화물), 황화칼슘염, 탄산칼슘염, 알긴산나트륨염 및 콜라겐을 포함한다.

본 발명의 조성물을 위한 바람직한 충전제는 만니톨 이룰테면, 분무 건조된 만니톨이다.

- [0059] 적합한 분해제의 예로는 크로스포비돈 (가교된 PVP), 전분 나트륨 글리콜레이트, 가교된 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 규산 칼슘, 그리고 저치환된 히드록시프로필 셀룰로오스를 포함한다. 본 발명의 조성물에 바람직한 분해제는 크로포비돈(cropovidone)이다.
- [0060] 활택제 및 윤활제의 특이적인 예로는 스테아르산, 스테아레이트 마그네슘, 스테아레이트 칼슘 또는 다른 금속성 스테아레이트, 활석, 글리세릴 베헤네이트, 콜로이드성 실리카, 옥수수 전분, 그리고 임의선택적으로 스테아레이트 마그네슘 또는 스테라릴 푸마레이트 나트륨 (과립내 혼합된 또는 압전대와 타공 표면의 광을 내기 위하여 외부에 이용된 윤활제)를 포함한다. 본 발명의 조성물에 바람직한 활택제는 콜로이드성 실리카이며, 바람직한 윤활제는 스테아릴 푸마레이트 나트륨이다.
- [0061] 본 발명의 고형 약학 조성물은 ODT이외의 다른 투약형, 웨이퍼(wafers), 필름(film), 또는 코르티코스테로이드의 현탁액 또는 분산액이 형성되도록 입안에서 신속하게 분해되는 다른 고형 투약형을 포함할 수 있는데, 바로 삼켜서 호산구성 식도염의 점막 표면을 피복시킬 수 있다.
- [0062] 예를 들면, 웨이퍼는 건조된 또는 동결건조된 조성물, 이룰테면, Zydis[®] 동결건조 기술 (예로써, U.S. 특허 6,316,027에서 설명된 것과 같이)을 이용하여 제조된 활성 약학 성분으로써 코르티코스테로이드가 포함된, 경구 분해 또는 용해 투약형을 포함할 수 있다. 필름 투약형은 이룰테면, U.S. 특허 6,596,298 또는 U.S. 특허 6,740,332에서 설명된 바와 같은, 활성 약학 성분으로써 코르티코스테로이드가 포함된 식용 필름을 포함할 수 있다. 본 발명의 한 구체예에서, 상기 고형 조성물은 동결건조된 매트릭스를 포함하며, 여기에서 상기 동결건조된 매트릭스는 코르티코스테로이드, 캐리어 및 부형제를 포함한다. 적합한 부형제는 만니톨, 자일리톨, 소르비톨, 말톨(maltol), 말티톨, 젓당, 슈크로스, 말토스, 및 이의 복합을 포함한다.
- [0063] 개인의 구강으로 코르티코스테로이드의 국소 투여는 칸디다증 감염과 연관된다. 본 발명은 이러한 감염을 촉진시키는 경향이 적도록 기획되지만, 본 발명의 또다른 구체예에서, 상기 약학 조성물은 적합한 항진균제를 포함할 수 있다. 적합한 항진균제 물질은 유사분열 저해제 항진균제, 피리미딘 유사체 항진균제, 폴리엔 항진균제, 벤즈이미다졸 항진균제, 이미다졸 항진균제, 폴리엔 항진균제, 트리아졸 항진균제, 티아졸 항진균제, 알킬아민 항진균제, 에치노칸딘 항진균제, 그리고 상기 분류 안에 속하지 않은, 당 분야에서 인지되는 기타 “미분류” 항진균제 (예로써, 톨나프레이트와 시클로피록스)를 포함하나, 이에 국한되지 않는다. 예를 들면, 본 발명의 고형 약학 조성물 안에 포함될 수 있는 적합한 항진균제는 아바펑긴(abafungin), 아모롤핀(amorolfine), 아니둘라펑긴(anidulafungin), 바이포나졸(bifonazole), 부테나핀(butenafine), 부토코나졸(butoconazole), 칸디신(candicin), 에스포펑긴(caspofungin), 시클로피록스(ciclopirox), 클로트리마졸(clotrimazole), 에코나졸(econazole), 펜티코나졸(fenticonazole), 필리핀(filipin), 플루코나졸(fluconazole), 플루시토신(flucytosine), 그리세오펜(griseofulvin), 이사부코니졸(isavuconazole), 이소코나졸(isoconazole), 이트라코나졸(itraconazole), 케토코나졸(ketoconazole), 미카펑긴(micafungin), 미코나졸(miconazole), 미코나졸 질산염(miconazole nitrate), 나피티핀(naftifine), 나타마이신(natamycin), 니스테틴(nystatin), 옥시코나졸(oxiconazole), 포사코나졸(posaconazole), 프라미코나졸(pramiconazole), 라부코나졸(ravuconazole), 리모시딘(rimocidin), 세타코니졸(setaconazole), 숄코나졸(sulconazole), 테르바핀(terbafine), 테르코나졸(terconazole), 티오코나졸(tioconazole), 톨나프테이트(tolnaftate), 운데실레닌산(undecylenic acid), 및 보리코나졸(voriconazole)을 포함한다.
- [0064] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 항바이러스제를 포함한다. 본 발명의 고형 약학 조성물 안에 포함될 수 있는 항바이러스제는 인터페론, 뉴클레오시드 그리고 뉴클레오티드 역 전사효소 저해제, 비-뉴클레오시드 역 전사효소 저해제, 프로테아제 저해제, 인테그라제 저해제, 융합 저해제, 성숙 저해제, 구아노신 유사체, 퓨리딘 유사체, 피리미딘 유사체, 그리고 상기 분류 안에 속하지 않는 당분야에서 인지되는 기타 “미분류” 항바이러스제 (예로써, 포스카르네트 및 밀테포신)을 포함한다. 본 발명의 고형 약학 조성물 안에 포함될 수 있는 적합한 항진균제는 예를 들면, 아바카비르(abacavir), 아시클로비르(acyclovir) (또한 아시클로비르(acyclovir)로도 알려짐), 아데포비르(adeфовir), 아마타딘(amantadine), 암독소비르(amdoxovir), 암프레나비르(amprenavir), 아플라비록(aplaviroc), 아프리시타빈(apricitabine), 아르비돌(arbidol), 아타자나비르(atazanavir), 베비리마트(bevirimat), BMS-488043, 보셉프레비르(boceprevir), 브리부딘(brivudine), 시도포비르(cidofovir), DCM205, 도코사놀(docosanol), 델라비르딘(delavirdine), 디다노신(didanosine), 두르나비르(durunavir), 에파비렌스(efavirenz), 엘비테그라비르(elvitegravir), 엘부시타빈(elvucitabine), 엠트리사타빈(emtricitabine), 엔푸비르티드(enfuvirtide), 에피갈로카테킨 갈레이트(epigallocatechin gallate), 에트라

비린(etravirine), 팜씨클로비드(famciclovir), 포스암프레나비르(fosamprenavir), 강시클로비르(ganciclovir), 글로보이단(globoidnan) A, 그리피티신(griffithsin), 이발리주마브(ibalizumab), 이독스우리딘(idoxuridine), 인디나비르(indinavir), 라미부딘(lamivudine), 로피나비르(lopinavir), 로비리드(loviride), 마라비록(maraviroc), 넬피나비르(nelfinavir), 네비라핀(nevirapine), 오셀타미비르(oseltamivir), 폐길화된 인터페론 알파-2a, 폐길화된 인터페론 알파-2b, 펜시클로비르(penciclovir), 페라미비르(peramivir), 플레리사포르(plerixafor), PRO 140, 라시비르(racivir), 랄테그리비르(raltegravir), 리토나비르(ritonavir), 리바비린(ribavirin), 리만타딘(rimantadine), 릴리피비린(rilipivirine), 사퀴나비르(saquinavir), 스타피딘(stampidine), 스타부딘(stavudine), 테노포비르(tenofovir), 티프라나비르(tipranavir), TNX-355, 트리플루리딘(trifluridine), 트로만타딘(tromantadine), 발라시클로비르(valaciclovir), 발강시클로비르(valganciclovir), 비크리비록(vicriviroc), 비다라비온(vidarabione), 비라미딘(viramidine), 비베콘(vivecon), 잘시타빈(zalcitabine), 자나미비르(zanamivir), 그리고 지도부딘(zidovudine)을 포함한다.

[0065] 낮은 투여 강도의 국소적으로 작용하는 코르티코스테로이드와 약제학적으로 수용가능한 캐리어를 포함하고, 여기에서 상기 약물은 약 5% (약물 중량/조성물의 중량) 미만의 양으로 존재하는, ODT 투약형이 포함된 테블릿 투약형은 인간의 경우 투여 후, 유의적인 전신 글루코코르티코이드 또는 미네랄코르티코이드 활성이 없으며, 약 30 초 이내에 분해되며 (USP 방법), 그리고 취급, 운반 및/또는 푸쉬-트루(push-through) 블리스터 포장을 견디는데 충분한 내구성을 보유하도록 낮은 파쇄도(friability)를 갖는다. 파쇄도는 약 1% 미만, 예로써, 약 0.9% 미만, 약 0.8% 미만, 약 0.7% 미만, 약 0.6% 미만, 약 0.5% 미만, 약 0.4% 미만, 약 0.3% 미만, 등이며, 이들 사이의 범위 및 하위 범위가 포함된다).

[0066] 혼합물 상동성, 가령, 테블릿화에 적합한 수용가능한 혼합물 균일성 및 또한 함량 균일성을 보유한 적합한 캐리어와 함께 코르티코스테로이드의 혼합물을 제조하는데 상이한 제조 공정이 적용될 수 있다. 상기 성분들의 혼합은 건조 혼합 또는 과립화에 의해 이루어질 수 있다.

[0067] 본 발명은 경구 조성물, 이를테면, 약 0.5중량% 내지 약 3% 중량의 약물 적하에서 압착 또는 압착가능한 혼합물의 제작 방법을 더 제공하는데, 여기에서 상기 압착 또는 압착가능한 혼합물이 수용가능한 함량 균일성을 나타내는 최종 단위 투약형(예로써, 경구 분해 테블릿)으로 가공될 때까지 수용가능한 혼합물 균일성을 얻고, 이를 유지하는 것은 도전이 된다. 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

[0068] 1) 신속하게 분산되는 미립자 또는 과립(granulate)을 준비하는 단계:

[0069] 2) 규화된 미소결정 셀룰로오즈 (SMCC, 약제학적으로 수용가능한 캐리어), 미분화된 코르티코스테로이드, 콜로이드성 이산화 실리콘 (활택제)의 사분의 일과 SMCC 사분의 일을 V-혼합기 안에 채워넣고, 10분간 내용물을 혼합하는 것이 포함된 사전혼합물(preblend) 1을 준비하는 단계;

[0070] 3) 고전단 과립화기 안에 자유 유동 충전제(이를테면, 분무 건조된 만니톨), 사전혼합물 1, SMCC의 나머지 절반, 분해제 (이를테면, 크로스포비돈), 그리고 감미제(수크랄로스 분말)를 충전하고, 이 내용물은 300±50 rpm의 임펠러 속도와 1500±50 rpm의 세단기(chopper) 속도에서 10분간 혼합하는 것이 포함된 사전혼합물 2를 준비하는 단계;

[0071] 4) 단계 1의 신속하게 분산되는 과립 절반, 윤활제(이를테면, 스테아릴 푸마레이트 나트륨), 단계 3의 사전혼합물 2, 그리고 단계 1의 신속하게 분산되는 과립 나머지 절반을 V-혼합기에 충분하고, 30분 동안 혼합하고, 시료 채취하고, 관리 요건에 따라 수용가능한 혼합물 균일성/상동성이 획득될 때까지 10±1분 동안 더 혼합되는 것이 포함된 최종 압착가능한 혼합물을 준비하는 단계;

[0072] 5) 관리 요건에 따라 수용가능한 함량 균일성을 나타내는, 단계 4의 압착가능한 혼합물이 포함된 경구 분해되는 테블릿을 준비하는 단계.

[0073] 한 구체예에서, 경구에서 분해되는 테블릿을 제조하는 방법은 건조 혼합 및 제분(milling)의 반복에 의해 실시된다. 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

[0074] 1) 분해제 (이를테면, 크로스포비돈)과 함께, 최대 약 30 μ m의 평균 입자 크기를 갖는 각 당 알코올 및/또는 사카라이드를 물 또는 알코올 혼합물 존재하에 과립화시키고, 그 다음 상기 과립을 건조 (유동-상 장비 또는 통상적인 오븐)시킴으로써, 최대 약 400 μ m의 평균 입자 크기를 갖는 신속하게 분산되는 미립자 또는 과립을 제조하는 단계;

- [0075] 2) 약제학적으로 수용가능한 캐리어 (이를테면, 규화된 미소결정 셀룰로오즈), 미분화된 코르티코스테로이드 그리고 활택제 (이를테면, 콜로이드성 이산화 실리콘)를 V-혼합기 안에서 10분 동안 25 ± 1 rpm에서 혼합하고, 그 다음 024R 스크린 (30 메쉬 구멍)이 구비된 분쇄기를 통하여 대략적으로 2400 ± 100 rpm에서 제분함으로써, 제분된 사전혼합물 1을 제조하는 단계;
- [0076] 3) 자유 유동 만니톨의 절반, 단계 2의 사전혼합물 1, 분해제 (크로스포비돈), 그리고 감미제 (수크랄로스 분말)를 V-혼합기 안에서 10분 동안 25 ± 1 rpm에서 혼합하고, 그 다음 024R 스크린이 구비된 분쇄기를 통하여 2400 ± 100 rpm에서 제분하고, 그 다음 나머지 절반의 자유 유동 만니톨로 상기 제분을 세척함으로써 제분된 사전혼합물 2를 제조하는 단계;
- [0077] 4) 단계 1의 신속하게 분산되는 과립, 윤활제(이를테면, 스테아릴 푸마레이트 나트륨), 그리고 단계 3의 자유 유동 만니톨로 세척된), 제분된 사전혼합물 2를 총 40분 동안 혼합함으로써, 압착가능한 혼합물을 제조하는 단계;
- [0078] 5) 단계 4의 압착가능한 혼합물을 압착함으로써 상기 테블릿이 제조되는 단계.
- [0079] 상기 반복된 건조 혼합 및 제분 공정은 본 발명의 조성물을 제조하기 위한 바람직한 공정이다.
- [0080] 본 발명의 공정에 있어서, 압착가능한 혼합물에서 수용가능한 혼합물 균일성/상동성을 획득하고, 뿐만아니라 관련 요건에 따른 최종 투여 단위의 수용가능한 함량 균일성을 획득하는데 상이한 단계들과 개별 성분들의 추가 순서는 중요하다. 상기 공정에 의해 획득된 테블릿은 벌크 용기 안에 운송, 블리스터 또는 병 안에 상업적 포장, 상업적 유통, 최종 사용 및 본 발명의 목적을 위한 일차/이차 포장된 상품의 운반 동안 소모되는 것에 저항하기 위하여 ODTs에 적합한 그리고 적절한 외양, 분해시간, 경도, 파쇄도를 갖는다. 더욱이 제조되고, 블리스터에 포장된 상기 테블릿은 가속화된 그리고 장기 ICH 안정성 조건에 매우 안정적이다.
- [0081] 본 발명의 고형 약학 조성물은 상부 위장관, 예를 들면 식도의 염증 조직을 치료하기 위하여 국소적으로 작용하는 코르티코스테로이드의 경구 투여에 적합하다. 위장관의 염증과 연합된 상태를 치료하기 위하여 국소적으로 작용하는 코르티코스테로이드의 사용이 바람직한데, 그 이유는 전신으로 작용하는 코르티코스테로이드보다는 부작용을 덜 초래하기 때문이다.
- [0082] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 위장관의 염증 상태는 식도의 염증, 성문(glottis)의 염증, 후두개의 염증, 편도의 염증, 입인두의 염증, 호산구성 식도염, 위식도역류성 질환 (GERD), 비-미란성(non-erosive) 위식도역류 질환 (NERD), 미란성 식도염, Barrett 식도, 호산구성 위소장염, 과호산구성 증후군, 부식성 (원인성) 화학적 식도염, 방사능-유도된 식도염, 화학요법-유도된 식도염, 일과성 약물-유도된 식도염 (약물 식도염으로도 알려짐), 지속적 약물-유도된 식도염, 식도의 Crohn 질환, 그리고 가막성(pseudomembranous) 식도염을 포함한다.
- [0083] 한 특이적 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 위장관, 구체적으로 호산구성 식도염의 염증 상태를 치료하는데 적합하다.
- [0084] 따라서, 본 발명은 위장관의 염증 상태 치료에서 약물로 사용되는 약학 조성물을 포함한다.
- [0085] 본 발명은 본 발명의 고형 약학 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법을 또한 포함한다. 한 구체예에서, 본 발명은 본 발명의 고형 약학 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것이 포함된 호산구성 식도염을 치료하는 방법을 포함한다. 본 발명의 고형 약학 조성물을 개인에게 투여시, 상기 조성물은 환자의 구강 안에서 분해된다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 본 발명의 약학 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것이 포함된, 위식도역류성 질환 (GERD), 비미란성 위식도역류 질환 (NERD) 또는 부식성 식도염을 치료하는 방법을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 확인된 알레르기 유발물질로 인한 음식 알레르기, 예로써, “아토피성 IBS”, 및 “아토피성 장”을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0086] 전술한 설명과 실험 부분으로부터, 본 발명은 몇 가지 중요한 장점을 제공한다는 것을 알 수 있다. 설명된 발명은 코르티코스테로이드, 그리고 높은 함량 균일성과 안정성을 특징으로 하는 약학 캐리어를 포함하는, 낮은 투여분량 경구 조성물을 제공하는데, 여기에서 상기 코르티코스테로이드 미립자가 캐리어의 표면 또는 표면 부근에 거의 존재하는 조성물과 투약형은 위장관의 염증, 구체적으로 EoE의 국소 치료를 위하여 적절하게 위치될 수 있어서, 환자의 구강 안에서 상기 코르티코스테로이드 ODT 분해시, 생성된 점성 현탁액을 삼키게 되는 조성물 및 투약형을 제공한다.
- [0087] 실험

- [0088] **방법**
- [0089] 벌크/탭 밀도(*bulk/tapped density*)는 USP <616> 방법 1에 따라 측정된다.
- [0090] 과립 크기 분포 (PSD)는 ATM 음파 채(*sonic sifter*)를 이용하여 5-10mg의 시료에서 측정된다.
- [0091] 유동성(*Flowability*)은 표준 6 사전-진동/진동 방식을 이용하여 약 110g의 물질에서 Sotax 유동 테스트기를 이용하여 테스트되며; 유동성은 유동 지수(α' / α_{ref}) 및 Carr 지수로 표현된다.
- [0092] 물 함량(*Water content*)은 Karl Fisher 적정을 이용하여 측정되거나, 또는 LOD는 USP<921> 1a 방법에 따라 측정된다.
- [0093] 혼합 균일성 테스트(Blend Uniformity Testing): 혼합 균일성 테스트는 도 1에서 나타낸 것과 같이 V- 또는 트윈 셀 혼합기 안에 포함된 최종 직접 압착 혼합물에서 상이한 위치로부터 샘플링 칼을 이용하여 6개의 무작위 샘플을 빼내어 실행된다. 수집된 샘플은 HPLC 안정성-표시(*stability-indicating*) 방법을 이용하여 이들의 약물 함량에 대하여 테스트된다.
- [0094] ODTs의 함량 균일성(Content Uniformity of ODTs): 각 압착 과정의 시작, 중간 그리고 끝에 경구에서 분해되는 테블릿이 무작위로 샘플링되고, HPLC 안정성-표시 방법을 이용하여 이들의 함량 균일성에 있어서 10개의 테블릿이 테스트된다.
- [0095] 분해(*Disintegration*)는 USP<701> 방법에 따라 실행된다. 파쇄도(Friability)는 USP<1216> 방법에 따라 측정된다.
- [0096] **실시예들**
- [0097] 실시예 1: 신속하게 분산되는 미립자
- [0098] 신속하게 분산되는 미립자는 2003년 11월 20일자로 공개된 US 특허 출원 공개 번호 U.S. 2003/0215500(이의 내용은 모든 목적을 위하여 이의 전문이 본 명세서에 편입된다)에서 설명된 다음의 과정에 따라 준비된다. 구체적으로, 20 μm 또는 그 미만 (PEARLITOL[®] 25, Roquette, France)의 평균 입자 크기를 갖는 D-만니톨(152kg)은 8 kg의 가교된 포비돈(Crospovidone[®] XL-10, ISP)과 함께, 고전단 과립화기 (GMX 600, Vector) 안에서 혼합되고, 정제수 (대략적으로 32 kg)로 과립화되고, Comil(Quadro사)를 이용하여 습식-제분되고, 트레이-건조되어 약 1.0% 미만의 LOD(건조시 손실)을 갖는 미립자가 제공된다. 대안으로, 습식 제분된 과립은 유동-상 건조기에서 건조되어, 1.0 중량% 미만의 LOD를 갖는 미립자가 제공된다. 상기 건조된 과립은 체로 걸러지고, 과다 크기의 물질은 다시 제분되어, 대략적으로 175-300 미크론 범위의 평균 입자 크기를 갖는, 신속하게 분산되는 미립자가 생산된다.
- [0099] < 20 μm 의 중앙 입자 크기를 가진 D-만니톨 (93부) 그리고 크로스포비돈 (5부)은 상부 분무 유동-상 과립화기에서 상기 전분 용액 (Colorcon의 Starch 1500[®] 2부)을 분무함으로써 과립화되고, 그리고 건조된 <1.0%의 건조 손실을 가지도록 건조된다. 상기 건조된 과립은 20 메쉬 체를 통하여 걸러지고, 과다한 크기의 과립은 제분되고, 제분되고, 대체 신속하게 분산되는 과립을 생산하기 위하여 필요하면 체를 친다.
- [0100] 실시예 2: 1.5 mg 플루티카손 ODT를 위한 고전단 공정에 의한 혼합물 제조; 배치(batch) 1
- [0101] 사전혼합물 1은 규화된 미소결정 셀룰로오즈 (SMCC, PROSOLV[®] HD90으로 시판되는 것을 이용가능) 사분의 일, 미분화된 플루티카손 프로피오네이트, 콜로이드성 이산화 실리콘, 그리고 SMCC의 또다른 사분의 일은 1 쿼트 (quart) V-혼합기에서 10 $\pm$ 1 분 동안 혼합되어 우선 제조된다 (ODT의 압착가능한 혼합물의 개별 성분의 중량은 표 1 참고, 1.5 및 3 mg). 두 번째 사전혼합물 (사전혼합물 2)이 제조된다: 고전단 과립화기의 10 L 과립화볼, PMA 1은 분무-건조된 만니톨 (PARTECK[®] M200), 사전혼합물 1, SMCC의 나머지 절반, 크로스포비돈 그리고 수크랄로스 분말. 10 $\pm$ 1 분동안 300 $\pm$ 50 rpm의 임펠러 속도와 1500 $\pm$ 50 rpm의 분쇄기 속도에서 혼합이 실행되어 사전혼합물 2가 생성된다. 신속하게 분산되는 미립자의 절반, 스테아릴 푸마레이트 나트륨, 사전혼합물 2 그리고 신속하게 분산되는 미립자의 나머지 절반은 8 qt V-셀 혼합기 안에서 혼합되며, 그리고 30 분과 40분에 혼합물 균일성에 대하여 샘플링된다. 최종 혼합물은 벌크/탭 밀도, 입자 크기 분포(PSD), 유동성 및 수분 테스트를 위하여 샘플링된다.

[0102] [표 1]

표 1: 플루티카손 ODTs, 1.5 및 3 mg의 압착가능한 혼합물의 조성물

성분(mg)	플루티카손 ODTs					
	ODT 배치#	1.5 mg 배치 1	1.5 mg 배치 2	1.5 mg 배치 3	1.5 mg 배치 4	3 mg 배치 5
		(%테블릿)	(mg/테블릿)	(mg/테블릿)	(mg/테블릿)	(mg/테블릿)
미분화된 플루티카손		0.50	1.50	1.50	1.50	3.00
프로피오네이트 USP						
콜로이드성 이산화 실리콘 NF		0.30	0.90	0.90	0.90	0.90
규화된 미소결정 셀룰로오스 NF		10.00	30.00	30.00	30.00	30.00
크로스포비돈 NF		7.50	22.50	22.50	22.50	22.50
수크랄로스 NF		0.40	1.20	1.20	1.20	1.20
분무-건조된 만니톨 USP		30.30	90.90	90.90	89.40	87.90
신속하게 분산되는 과립		50.00	150.00	150.0	150.0	150.0
스테아릴 푸마레이트 나트륨 NF		1.00	3.00	3.00	4.50	3.00
총합		105.00	305.0	300.0	300.0	300.0

[0103]

[0104] 실시예 3: 반복된 혼합 및 제분화에 의한 1.5 및 3 mg 플루티카손 ODT의 혼합물 제조: 배치 2, 3, 5

[0105] 사전혼합물 1 (ODTs 1.5 및 3mg의 압착가능한 혼합물의 개별 성분 중량은 표 1 참고)은 2 쿼트(quart) V-혼합기 안에 SMCC 절반, 미분화된 플루티카손 프로피오네이트, 콜로이드성 이산화 실리콘 그리고 SMCC 나머지 절반을 순차적으로 충전하고, 그리고 10 ± 1 분 동안 혼합하여 제조된다. 상기 사전혼합물 1은 024R 스크린 (30 메쉬 구멍)이 연결된 QUADRO Comil을 통하여 대략적으로 2400±100 rpm에서 통과된다. 사전혼합물 2가 제조된다: 분무-건조된 만니톨, 제분된 사전혼합물 1, 크로스포비돈, 그리고 수크랄로스 분말은 4 쿼트 V-혼합기 안에서 10 ± 1 분 동안 혼합되고, 024R 스크린을 통하여 제분되어, 준비된다. 상기 Comil은 024R 스크린을 통하여 나머지 절반의 분무-건조된 만니톨을 통과시킴으로써, 세척된다. 신속하게 분산되는 과립자의 절반, 스테아릴 푸마레이트 나트륨, 제분된 사전혼합물 1, 세척된 만니톨 그리고 나머지 절반의 신속하게 분산되는 과립은 혼합되고, 혼합물 균일성에 대하여 30 분과 40분에 샘플링된다. 최종 혼합물은 벌크/탭 밀도, 입자 크기 분포(PSD), 유동성 및 수분 테스트를 위하여 샘플링된다.

[0106] 실시예 4: 실시예 2 및 3의 혼합물의 혼합 균일성 결과

[0107] 실시예 2 및 3의 압착가능한 혼합물의 테스트 결과는 표 2에 제공된다. 상기 압착 혼합물, ODT 1.5 mg (배취 1) 및 ODT 1.5 mg (배취 2), 이들은 2개의 상이한 복합 장비- V-혼합기-고전단 과립화기와 V-혼합기-분쇄기를 이용하여 처리되었으며, 30-분 혼합된 배취는 약간 더 높은 RSD%를 보여준 것을 제외하고, 이들은 유사한 혼합물 물리적(분말) 성질, 이를테면, 벌크 및 탭 밀도(bulk and tapped densities), 입자 크기 분포, 유동 성질, 그리고 혼합물 균일성 값을 보였다.

[0108] [표 2]

표 2: 물리적/혼합물 균일성 테스트 결과 : 플루티카손 ODT, 1.5 및 3

테스트	매개변수	혼합물 배취 #					
		1.5 mg 배취 1	1.5 mg 배취 2	1.5 mg 배취 3	3 mg 배취 5	1.5 mg 배취 4	3 mg 배취 6
벌크/ 탭 밀도 USP <616> 방법 1	벌크 밀도	0.57	0.57	0.57	0.57	0.57	0.58
	탭 밀도	0.71	0.71	0.72	0.70	0.78	0.77
입자 크기 분석	체 (Sieve) #	입자 크기 (μm)	유지 %	유지 %	유지 %	유지 %	유지 %
	20	840	0.62	0.39	0.36	0.61	0.6
	40	425	16.08	14.05	17.32	18.08	18.9
	60	250	13.37	12.00	14.57	14.62	13.8
	80	180	9.70	10.33	10.07	10.21	10.7
	100	150	6.60	5.84	7.90	8.37	6.2
	200	75	22.61	24.62	19.83	21.24	20.0
	팬(Pan)	20	31.01	32.77	29.95	26.86	29.8
LOD USP <921> 3a		1.0	1.0	1.0	0.9	1.0	1.1
유동 결과	매개변수						
	유동 각	67.9	69	55.7	55.9	68.5	67.3
	유동 지수	0.83	0.84	0.68	0.68	0.84	0.82
	유동 품질	양호	양호	중간	중간	양호	양호
혼합물 균일성	혼합 시간	30 분	40 분	30 분	40 분	30 분	40 분
	최소, %	96.8	94.5	93.2	93.4	95.8	101.0
	최대, %	105.1	100.4	98.6	99.9	102.8	104.8
	평균, %	99.3	97.2	95.7	97.0	98.9	102.0
	RSD %	3.6	2.2	2.0	2.9	2.7	1.4
						1.0	1.5
함량 균일성	평균			101.5	101.1	100.6	100.7
	$\pm$ SD			3.7	1.5	2.0	1.0
	AV			8.8	3.7	4.7	2.4

[0109]

[0110] [표 3]

표 3: 플루티카손 ODT 압착혼합물의 증상화된 혼합물 균일성 결과

샘플링 위치	라벨 클레임 (%)							
	1.5 mg 101		1.5 mg 201		1.5 mg301	3 mg 101		3 mg 201
	30 분	40 분	30 분	40 분	40 분	30 분	40 분	40 분
좌 상	98.9	96.0	95.9	99.9	94.7	100.6	101.5	98.0
좌 중	105.1	94.5	93.2	93.4	98.2	100.0	101.6	99.9
좌 하	101.2	97.8	95.5	99.0	95.5	102.8	104.8	97.3
우 상	94.8	95.9	94.1	93.6	98.5	96.4	101.7	101.1
우 중	98.3	100.4	98.6	98.2	99.4	95.8	101.0	99.5
우 하	97.4	98.7	96.8	97.6	97.8	98.0	101.6	100.9
최대	105.1	100.4	98.6	99.9	99.4	102.8	104.8	101.1
최저	94.8	94.5	93.2	93.4	94.7	95.8	101.0	97.3
평균	99.3	97.2	95.7	97.0	97.4	98.9	102.0	99.5
RSD	3.6%	2.2%	2.0%	2.9%	1.9%	2.7%	1.4%	1.5%

[0111]

[0112] 실시예 5: 실시예 2와 3의 ODTs의 압착

[0113] 실시예 2와 3의 압착 혼합물은 회전 테블릿 프레스, 9.5 mm 둥글고, 플레인(plain), 평면-대면(flat-faced) 반경 모서리 도구의 8개 천공 압천대 세트가 구비된 Manesty Beta Press를 이용하여 압착된다. 상기 평균 테블릿 중량은 약 300 mg이다. 이용된 주요 압착력은 5-6 kN이며, 압착 운영을 위한 사전-압착력은 2 ± 0.2 kN으로 설정된다(명시된 경우 제외). 압착 동안, SMI에 의한 상기 테블릿 프레스 기구는 프레스 속도 및 압착력을 측정하기 위하여 이용된다. 테블릿화되는 동안, 중량, 두께, 경도 및 파쇄도의 가공중 측정, "외관"의 시각적 관찰을 위하여 테블릿은 주기적으로 샘플링된다. 추가적인 테블릿은 또한 분석 테스트를 위한 '복합 샘플(composite samples)'의 샘플이다. 압착 매개변수들과 테블릿 성질에 대한 상세한 내용은 표 4에서 나타난다. 테블릿은 둥근 테블릿이며, 이들은 분석, 효능, 함량 균일성, 용해 (모든 베취의 경우 45분 후 90% 이상의 방출)에 대하여 또한 테스트되며; 이들은 최대 0.4%의 파쇄도, 약 4 kP의 경도, 30초 미만의 분해 시간을 갖는다.

[0114] 실시예 6: 확증적 압착 혼합물과 ODT 베취들 (ODT 1.5 mg: 베취 3, 3 mg:베취 5)

[0115] 1.5 및 3.0 mg 플루티카손 ODTs 압착 혼합물을 위한 2회 반복된 혼합 및 제분 과정(Comil을 이용한 제분과 함께 V-셀 혼합기에서 반복된 혼합 과정)에 의한 혼합물 베취 제조 (조성물은 표 1 참고, 물리적/혼합물 균일성 테스트 결과 및 적층된 혼합물 균일성 결과들은 차례로 표 2와 표 3 참고). 확증적 압착 혼합물에 대한 벌크 및 탭 밀도 값, 입자 크기 분포, 혼합물 균일성 값은 ODT 압착 혼합물 베취, ODT 1.5 mg (베취 2)의 상응하는 것들과 유사하지만, ODT 1.5 mg (베취 3) 및 ODT 3 mg (베취 5) 모두의 예상된 유동 성질은 매우 양호하지 못하다. 두 압착 혼합물 베취들은 동일한 도구 세트가 구비된 동일한 Beta Press를 이용하고, 필적가능한 압착 매개변수 하에서 압착된다. 두 압착 혼합물의 압착 동안, 편칭에 약간의 찍힘(picking) 및/또는 들러붙음(sticking)이 관찰된다. 압착 매개변수들과 테블릿 성질에 대한 상세한 내용은 표 4에서 나타난다.

[0116] 실시예 7: 1.5 및 3 mg 플루티카손 ODT, 율활제 1.5중량%의 반복된 혼합 및 제분에 의한 혼합물 제조, 베취 4 및 6

[0117] 플루티카손 압착 혼합물 베취는 실시예 3에서 공개된 바와 같이, 사전혼합물1과 사전혼합물 2를 먼저 준비하고, 그 다음 율활제의 혼입없이 최종 혼합물의 성분을 35분간 혼합하고, 그리고 율활제 (스테아릴 푸마레이트 나트륨, 1.5중량%)를 추가 후 5분간 더 혼합시킴으로써 제조된다. 두 베취의 벌크/탭 밀도, 입자 크기 분포(PSD), 유동성 및 수분 함량, 혼합물 균일성, 그리고 적층화된 혼합물 균일성의 테스트를 위하여 최종 혼합물은 샘플링된다. 결과는 표 2와 3에서 보고된다.

[0118] 실시예 8: 실시예 7의 ODTs의 압착

[0119] 두 베취는 상기에서 공개된 바와 같이, 동일한 회전 테블릿 프레스, 동일한 도구 세트를 이용하고, 유사한 압착 조건하에서 압착된다.

[0120] [표 4]

표 4: 플루티카손 ODTs의 압밀화(Compaction) 공정 조건 및 화학/물리적 테스트 결과

압착 매개변수	1.5 mg 테블릿						3 mg 테블릿		
	1.5 mg 베취 1	1.5 mg 베취 2	1.5 mg 베취 3	1.5 mg 베취 4	3 mg 베취 5	3 mg 베취 6			
압착력 (kN)	5.1-5.5	5.1-6.0	5.3-5.8	5.5-6.0	5.1	4.7-6.0			
사전 압착력 (kN)	2.1-2.2	2.2	2.0-2.2	0	2.0	0			
결과									
평균 중량 (mg)	304.3±3.2	305.4±3.4	303.8±0.7	304.7±3.3	307±2.1	301.8±2.1			
경도 최저-최대 (kp)	3.23-4.01	3.0-3.9	2.67-4.12	2.8-3.6	3.00-3.85	3.0-4.2			
두께 최저-최대 (mm)	4.059-4.149	4.02-4.23	4.09-4.21	4.13-4.19	4.28-4.33	3.99-4.15			
파쇄도 (%)	0.29	0.24	0.63	0.64	0.52	0.27			
분해-시작(초)	12	13	12	12	10	14			
분해-종료(초)	14	14	12	24	16	15			
분석% 라벨 클레임	n.p.	100.0	n.p.	99.2	103.8	101.6			
관련 물질 (%)	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.			
모름	n.p.	n.p.	n.p.	<0.10	<0.10	<0.10			
모름	n.p.	0.11	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.			

[0121]

종합	n.p.	0.11	n.p.	<0.10	<0.10	<0.10
용해 (x분에서 %)						
10	63	52	69	67	54	34
20	79	81	86	83	73	73
30	87	91	93	89	84	82
45	92	95	96	93	91	88
60	95	96	98	94	94	90

n.p. → 실험되지 않음

실시예 9: 안정성 테스트

플루티카손 ODT 베취 2 (1.5 mg) 및 5 (3 mg)는 레이온 코일과 0.5g의 주머니 데시칸트(dessicant) (Sorb-it ½ g 묶음)이 포함된, 30cc HOPE 병안에 포장된다(병당 30개 테블릿). 모든 ODTs들은 표 5와 6에서 나타낸 것과 같이, 6개월 동안 가속(accelerated) 조건(40℃/75% RH)에서 안정적이며, 뿐만 아니라, 9개월 동안 장기 안정성 조건(25℃/60% RH)에서도 안정적이다. 모든 안정성 조건에서 물리적 성질들 이를테면, 외양, 경도, 파쇄도, 및 분해 시간은 플루티카손 ODTs, 1.5 및 3 mg의 초기 값에 또한 필적된다.

[0125] [표 5]

표 5: 플루티카손 ODT 베헤 2 (1.5 mg)의 안정성 데이터

테스트/방법	베헤 2, 1.5 mg														
	시간=초기					시간=6개월 40°C/75%RH					시간=9개월 25°C/60%RH				
물리적 외양/ 시각적	백색 둥근 태블릿					백색 둥근 태블릿					백색 둥근 태블릿				
수분	1.0%					1.9%					1.8%				
분해	16 초					25 초					18 초				
파쇄도	0.3%					0.6%					0.1%				
경도 (kP)	최저: 2.2 최대: 3.6 평균: 3.0					최저: 1.4 최대: 3.3 평균: 2.5					최저: 2.7 최대: 4.3 평균: 3.4				
효능 (%)	1: 100.0 2: 100.0 평균: 100.0					1: 100.0 2: 100.2 평균: 100.1					1: 99.5 2: 98.3 평균: 98.9				
관련 물질	RRT		RS%			RRT		RS%			RRT		RS%		
모름	-		-			0.89		0.14			1.66		0.10		
모름	0.75		0.11			0.90		0.13			-		-		
종합(%)	0.11					0.27					0.10				
용해															
분	10	20	30	45	60	10	20	30	45	60	10	20	30	45	60
최저(%)	61	82	90	93	95	66	84	92	96	97	66	83	90	93	94
최대(%)	67	86	94	97	99	68	86	93	97	99	69	85	91	95	96
평균(%)	64	85	92	95	97	67	85	92	96	98	67	84	91	94	95
RSD%	3.3	2.1	1.7	1.7	1.7	1.0	0.7	0.7	0.8	0.8	1.8	0.9	0.8	0.8	0.8

[0126]

[0127] [표 6]

표 6: 플루티카손 ODT 배취 5 (3 mg)의 안정성 데이터

테스트/방법	배취 S, 3 mg														
	시간=초기					시간=6개월 40°C/75%RH					시간=9개월 25°C/60%RH				
물리적 외양/ 시각적	백색 둥근 테블릿					백색 둥근 테블릿					백색 둥근 테블릿				
수분 함량	0.9%					1.3%					1.8%				
분해 시간	17 초					17 초					15 초				
과산화	1.2%					1.6%					1.1%				
경도 (kP)	최저: 1.9 최대: 3.5 평균: 2.6					최저: 1.3 최대: 3.7 평균: 2.5					최저: 1.7 최대: 3.0 평균: 2.4				
효능(%)	1: 103.6 2: 103.9 평균: 103.8					1: 99.8 2: 97.4 평균: 98.6					1: 100.7 2: 100.1 평균: 100.4				
관련	RRT		RS%			RRT		RS%			RRT		RS%		
물질															
모름	0.89		<0.1			0.89		0.14			1.66		0.13		
모름	-		-			0.90		0.13			-		-		
혼합(%)	< 0.1					0.27					0.13				
용해															
분	10	20	30	45	60	10	20	30	45	60	10	20	30	45	60
최저(%)	57	78	87	92	94	47	64	72	78	80	56	76	85	91	93
최대(%)	61	81	90	95	97	56	76	89	97	101	59	78	89	96	99
평균(%)	59	79	88	94	96	53	73	84	91	94	58	77	86	93	95
RSD%	3.1	1.7	1.4	1.4	1.3	6.1	6.4	7.0	7.4	7.6	1.5	1.2	1.7	2.0	2.2

[0128]

[0129] 실시예 10: 임상 시험 물질의 제조, 배취 C1, C2

[0130]

임상적 시험 배취 (플루티카손 프로피오네이트 ODTs 1.5 및 3 mg과 1.5중량%의 스테아릴 푸마레이트 나트륨)은 실시예 7 및 8에서 공개된 바와 같이, 반복 혼합-제분 공정 후 압착에 의해 제조된다. 임상 배취들의 공정내 테스트 결과 및 분석 결과는 각각 표 7과 8에 제공된다. 상기 압착 혼합물 배취는 실행가능한(feasibility) 배취들의 것과 유사한 물리적 (분말) 성질을 가지지만, 단, 임상적 배취는 실행가능한 배취에서 47-57%의 더 미세한 (finer) 과립과 비교하였을 때, 100 메쉬 체를 통과는 더욱 미세한 과립(67-76% 과립은 < 150 μ m 크기임)을 갖는다. 그러나, 이것은 임상 배취의 테블릿화 성질에 유의적으로 영향을 주지 않았고; 배취 C-2 (3 mg)에서 함량 균일성에서 약간 더 높은 RSD%와 우수한 혼합물 균일성 결과가 관찰되었다.

[0131] [표 7]

표 7: 임상 시험 배위 1.5 및 3 mg

테스트/방법	테스트 매개변수		1.5 mg 혼합물		3 mg 혼합물	
			1.5001	1.5002	3.0001	3.0002
볼크/텡 밀도 USP <616> 방법 1	볼크 밀도 (g/cc)		0.56	0.56	0.56	0.56
	텡 밀도 (g/cc)		0.75	0.75	0.75	0.74
	Hausner 비율		1.34	1.34	1.34	1.32
	Carr's 지수		25.14	25.41	25.56	24.44
입자 크기 분석	크기 μ	입자 크기(μ m)	유지%	유지%	유지%	유지%
	20	840	0.50	0.80	0.20	0.70
	40	425	2.90	3.30	2.30	3.40
	60	250	6.00	10.60	5.10	9.90
	80	180	8.90	11.40	9.30	10.80
	100	150	5.50	6.00	6.10	5.70
	200	75	23.20	23.40	24.40	21.40
	Pan	< 75	53.00	44.50	52.60	48.10
LOD (USP <921>1a)			1.3	1.2	1.6	1.2
혼합물 균질성	최저 (%)		97.4	94.0	96.4	94.1
	최대 (%)		98.1	97.0	99.1	96.2
	평균 (%)		97.9	96.1	98.1	95.8
	RSD %		0.3	1.2	0.9	0.9

[0132]

[0133] [표 8]

표 8: 플루티카손 ODTs, 1.5 및 3mg의 임상시험 배치의 물리적/호한물
균일성 테스트 결과

매개변수	ODT 1.5 mg C1	ODT 1.5 mg C2	ODT 3 mg C1	ODT 3 mg C2
물리적 외양/시각적	백색 둥근 테블릿	백색 둥근 테블릿	백색 둥근 테블릿	백색 둥근 테블릿
수분 함량	1.9%	1.2%	1.8%	1.3%
분해 시간	15 초	18 초	16 초	19 초
파쇄도	0.1%	0.0%	0.4%	0.3%
경도, kp	최저: 3.1 최대: 5.1 평균: 3.9	최저: 3.9 최대: 5.4 평균: 4.6	최저: 2.8 최대: 4.3 평균: 3.4	최저: 3.5 최대: 4.9 평균: 4.3
효능 (%)	1: 98.3 2: 99.2 평균: 98.8	1: 95.4 2: 96.1 평균: 95.8	1: 98.3 2: 99.6 평균: 99.0	1: 98.1 2: 97.9 평균: 98.0
관련 물질 (%)	RRT에서 RS%	RRT에서 RS%	RRT에서 RS%	RRT에서 RS%
개별 불순도 (NMT 0.5%)	0.89에서 <0.1%	<0.10	<0.10	<0.10
총합 (NMT 1.5%)	0.90에서 <0.1%	<0.10	<0.10	<0.10
투약형 단위의 함량 균일성-최저 (%)	97.0	93.2	98.3	96.1
- 최대	99.3	97.9	100.4	98.5
- 평균	98.1	96.3	99.2	97.5
- RSD %	2.3	6.1	1.7	3.7
용해된 평균%/60분	96%	95%	94%	93%

[0134]

[0135] 실시예 11: 임상 시험 배치, 플루티카손 ODTs, 1.5 및 3 mg의 안정성 데이터

[0136] 플루티카손 ODT 배치 1.5 mg 및 3 mg는 레이온 코일과 0.5g의 주머니 데시칸트(dessicant) (Sorb-it ½ g 묽음)이 포함된, 30ct HOPE 병안에 포장된다(병당 30개 테블릿). 모든 ODTs들은 표 9에서 나타낸 것과 같이, 9개월 동안 가속(accelerated) 조건(40°C/75% RH)에서 안정적이며, 뿐만 아니라, 24개월 동안 장기 안정성 조건(25°C/60% RH)에서도 안정적이다. 모든 안정성 조건에서 물리적 성질, 이를테면, 외양, 경도, 파쇄도, 및 분해 시간은 플루티카손 ODTs, 1.5 및 3 mg의 초기 값에 또한 필적된다.

[0137] [표 9]

표 9: 임상 시험 배취 플루티카손 ODTs, 1.5 및 3 mg의 안정성 데이터

ODT 배취#	ODTs, 1.5 mg		ODTs, 3 mg	
배기 변수	시간: 초기	시간: 25°C/60%RH에서 24개월	시간: 초기	시간: 25°C/60%RH에서 24개월
물리적 외양/시각적	배색 등근 테블릿	배색 등근 테블릿	배색 등근 테블릿	배색 등근 테블릿
수분 함량	2.2%	2.1%	2.4%	2.0%
분해 시간	0-5 초	0-5 초	0-5 초	0-5 초
파쇄도	0.03%	0.12%	0.02%	0.50%
경도, kP	최저: 3.6 최대: 6.1 평균: 4.8	최저: 3.8 최대: 5.9 평균: 5.0	최저: 4.0 최대: 5.9 평균: 4.7	최저: 3.3 최대: 6.2 평균: 4.8
효능 (%)	1: 100.8 2: 100.3 평균: 100.6	1: 99.7 2: 99.8 평균: 99.7	1: 100.3 2: 101.3 평균: 100.8	1: 100.0 2: 100.0 평균: 100.0
관련된 물질	RRT에서 RS%	RRT에서 RS%	RRT에서 RS%	RRT에서 RS%
모름	0.89에서 <0.1%	-	0.89에서 <0.1%	-
모름	0.90에서 <0.1%	-	0.90에서 <0.1%	-
중합	<0.1	<QL	<0.1	<QL
용해된 평균%/60분	96%	95%	94%	93%

[0138]

[0139] 실시예 12: 임상 테스트

[0140] 연구 개념의 증명은 12세 내지 55세 연령의 EoE로 진단을 받은 환자에서 임상 배취 ODT-FT 1.5mg 및 3 mg 투여 분량 강도에 대하여 실행된다.

[0141] 이용된 투여분량 1.5 mg은 일일 2회 투여되며, 3.0mg은 일일 1회 투여된다. 상기 연구는 또한 플라스비보 부분을 포함한다. 각 부분에는 8명의 개체가 등록된다. 효과 분석 발견에서 효과에 대한 긍정적인 신호가 설명되는데, 최대 반응은 고전력장에서 피크 호산구 수의 감소(이 질환의 특징이며, 치료 반응의 지표)를 조직학적으로 볼 수 있다. 1.5 mg 및 3 mg 치료 집단은 플라스비보보다 명백히 조직학적으로 더 효과가 있다. 환자의 문답을 통하여 측정된, 전반적인 EoE 증상 심각성에서 30% 감소를 겪은 환자는 또한 2개의 FT-ODTs에서 플라스비보 보다 수치적인 우수성을 나타낸다. 플라스비보로부터 FT-ODTs의 최대 차등을 보이는 고랑(furrowing) 및 혈관 분포에서 내시경적 개선을 또한 볼 수 있는데, 이는 제제의 긍정적인 항-염증 효과를 나타낸다.

[0142] 전반적으로, 본 발명의 FT-ODTs는 조직, 전반적인 증상 및 전반적인 내시경 활성에서 개선을 나타낸다.

[0143] 실시예 13: 0.75, 4.5 및 6 mg 플루티카손 ODTs 혼합물의 제조- 배취 7 내지 9

[0144] 0.25중량%의 약물 적하에서 플루티카손 압착 혼합물 배취는 실시예 3에서 공개된 바와 같이 사전혼합물 1 및 사전혼합물 2를 우선 준비하여 제조된다. 사전혼합물 1 (ODTs, 0.75mg, 4.5mg 및 6mg의 압착 혼합물의 개별 성분 중량은 표 10 참고)은 2 쿼트 V-혼합기 안에 SMCC의 절반, 미분화된 플루티카손 프로피오네이트, 콜로이드성

이산화 실리콘 그리고 나머지 절반의 SMCC를 순차적으로 충전시키고, 그리고 25 rpm에서 10 ± 1 분동안 혼합하여, 제조된다. 상기 사전혼합물 1은 024R 스크린 (30 메쉬 구멍)이 장착된 QUADRO Comil을 통하여 대략적으로 2400 ± 100 rpm 속도에서 통과된다. 사전혼합물 2가 제조된다: 절반의 분무-건조된 만니톨, 제분된 사전혼합물 1, 크로스포비돈, 그리고 수크랄로스 분말은 32 쿼트 V-혼합기 안에서 25 rpm으로 10 ± 1 분 동안 혼합되고, 그리고 024R 스크린을 통하여 제분된다. 상기 Comil은 024R 스크린을 통하여 나머지 절반의 분무-건조된 만니톨을 통과시켜, 세척된다. 신속하게 분산되는 미립자의 절반, 제분된 사전혼합물 1, 세척된 만니톨 및 신속하게 분산되는 과립의 나머지 절반은 윤활제의 혼입없이, 32 쿼트 V-혼합기에서 25 rpm로 35분간 혼합되고, 그리고 윤활제(스테아릴 푸마레이트 나트륨 1.5중량%) 추가 후, 5분 더 혼합된다.

[0145] 실시예 14: 베취 크기: 30 kgs에서 1.5mg의 플루티카손 ODTs에 대한 혼합물 제조; 베취 10

[0146] 0.5중량%의 낮은 약물 적하에서 플루티카손 압착 혼합물에 대한 제조 공정은 30 kgs의 반-공업적 규모로 확대되었다. 이 공정은 실시예 3에서 공개된 사전혼합물 1 및 사전혼합물 2를 우선 제조하는 것을 필수적으로 포함한다. 사전혼합물 1 (ODTs, 1.5mg의 압착가능한 혼합물의 개별 성분의 중량은 표 10 참고)은 32 쿼트 V-혼합기 안에 순차적으로 SMCC 절반, 미분화된 플루티카손 프로피오네이트, 콜로이드성 이산화 실리콘 그리고 나머지 절반의 SMCC를 충전하고, 25 rpm에서 10 ± 1 분동안 혼합하여 제조된다. 상기 사전혼합물 1은 024R 스크린 (30 메쉬 구멍)이 연결된 QUADRO Comil을 통하여 대략적으로 2400 ± 100 rpm에서 통과된다. 사전혼합물 2가 제조된다: 절반의 분무-건조된 만니톨, 제분된 사전혼합물 1, 크로스포비돈, 그리고 수크랄로스 분말은 총 113L로 Galley-혼합기 안에서 12 rpm으로 20 ± 1 분 동안 혼합되고, 그리고 024R 스크린을 통하여 제분된다. 상기 Comil은 024R 스크린을 통하여 나머지 절반의 분무-건조된 만니톨을 통과시켜, 세척된다. 신속하게 분산되는 미립자의 절반, 제분된 사전혼합물 1, 세척된 만니톨 그리고 나머지 절반의 신속하게 분산되는 과립은 최대 40분 동안 12 rpm에서 혼합된다.

[0147] 실시예 13 및 14의 최종 혼합물은 샘플링되고, United States Pharmacopeia 요건에 따라 공정내 테스트와 벌크 및 탭 밀도, 입자 크기 분포(PSD), 유동성, 혼합물 균일성 및 수분 함량에 대한 분석학적 테스트를 받는다. 0.25중량%의 약물 적하된 직접 압착 ODT 혼합물 베취가 0.5중량%의 약물 적하된 혼합물에 대하여 확립된 과정을 이용하여 제조된 것은 처음이다. 제작 동안 기술적으로 문제는 발생되지 않았다. 표 11에 보고된 결과는 수용가능한 물리적 특징을 보여준다. 상기 혼합물 균일성 데이터는 활성의 균일한 분포를 나타내지만, 최저 약물 적하된 베취 7에서 낮은 효능이 명백하며, 이는 아마도 혼합/제분 동안 활성의 상실 때문일 것이다. 윤활제를 혼입시키기 전, 반-산업규모의 압착 혼합 과정 동안, 20, 30, 및 40분에 샘플링된 혼합물은 하기에서 나타난 것과 같이 수용가능한 혼합물 균일성 값을 보여준다.

혼합물 라벨 클레임(%)	샘플링 시간	20 분	30 분	40 분
	평균 (%)	101.4	99.1	98.3
	최저 (%)	99.3	97.2	95.9
	최대 (%)	104.3	100.6	100.1
	RSD (%)	1.4	1.4	1.3

[0148]

[0149] 실시예 15: 실시예 13 및 14의 ODTs의 압착

[0150] ODTs, 0.75mg, 4.5mg 및 6mg의 베취는 ODTs, 1.5mg 또는 3mg에 대하여 앞서 공개된 바와 같은 동일한 포스 피더(force feeder)와 동일한 도구 세트(B-크기 툴링, 9.5mm 둥근 평면 대면 반경 모서리)가 갖추어진, 동일한 회전 테블릿 프레스(Beta Press)를 이용하여, 그리고 동일한 압착 조건하에서 압착된다. 0.75mg, 4.5mg 및 6mg의 압착된 테블릿은 테블릿 중량, 분해 시간, 파쇄도, 경도 및 두께에 대한 규격에 부합된다. 상기 테블릿의 물리적 성질은 다른 투여분량 강도의 것과 유사하며 필적된다. 0.75mg ODTs에 대한 효능 및 함량 균질성 결과에서 상기에서 보고된 낮은 혼합물 균일성 결과를 확인하는 낮은 효능을 나타낸다.

[0151] ODTs, 1.5mg은 분당 1015개 테블릿에서 작업된, D 툴링, 9.5 mm 둥근, 평면 대면 반경 모서리가 구비된 산업규모의 테블릿 프레스, Korsch XL 400을 이용하여 압착된다. 압착된 테블릿은 테블릿 중량, 분해 시간, 파쇄도, 경도 및 테블릿 두께에 대한 규격에 부합된다. 상기 테블릿의 물리적 성질은 소규모에서 생산된 동일한 투여분

량 강도 또는 다른 투여분량 강도의 것과 유사하며 필적된다. 효능 및 함량 균일성 결과는 혼합물 균일성 결과를 확인하며, 생성된 ODTs는 모든 산물 규격에 부합된다. 상기 확대(scale up) 배취 결과에서 0.5중량% 또는 더 높은 약물 적하에서 현행 소규모 공정이 확장가능함을 보여준다. 최소한 0.5중량% 또는 그 이상의 약물 적하에서 배취 크기간의 결과들에서 투여분량 강도와 일관성에서 얻은 필적가능한/유사한 결과는 1.5mg 내지 6mg의 투여분량 강도 또는 0.5% 내지 2중량%의 약물 적하는 ODT를 위한 강력하고, 적합한 압착 공정임을 나타낸다. 이러한 낮은 최종 약물 적하는 과거에는 윤활제를 제외한 테블릿 성분들이 과립화되는 동안, 상기 약물 용액을 분무함으로써, 분무 과립화에 의해서만 가능하였다.

[0152]

[표 10]

표 10: 플루티카손 ODTs, 0.75mg (배취 7), 4.5mg (배취 8), 6mg (배취 9) 및 1.5mg (배취 10)의 압착 혼합물의 조성물

성분(mg)	플루티카손 ODTs				
ODT 배취#	0.75mg 배취 7		4.5mg 배취 8	6.0mg 배취 9	1.5mg 배취 10
	(%/테블릿)	(mg/테블릿)	(mg/테블릿)	(mg/테블릿)	(mg/테블릿)
미분화된 플루티카손 프로피오네이트 USP	0.25	0.75	4.50	6.00	1.50
콜로이드성 이산화 실리콘 NF	0.30	0.90	0.90	0.90	0.90
규화된 미소결정 셀룰로오스 NF	10.00	30.0	30.00	30.00	30.00
크로브포비돈 NF	7.50	22.50	22.50	22.50	22.50
수크랄로스 NF	0.40	1.20	1.20	1.20	1.20
분무 건조된 만니톨 USP	30.05	90.15	86.40	84.90	89.40
신속하게 분산되는 과립	50.00	150.00	150.00	150.0	150.0
스테아릴 두마레이트 나트륨 NF	1.50	4.50	4.50	4.50	4.50
총합	100.00	300.0	300.0	300.0	300.0

[0153]

[0154] [표 11]

표 11: 플루티카손 ODT, 0.75mg, 4.5mg 및 6mg 압착 혼합물에 대한 물리적/혼합물 균일성 테스트 결과

테스트	배개변수		혼합물 배치#		
			0.75 mg 배치 7	4.5 mg 배치 8	6.0 mg 배치 9
벌크/탭 밀도 USP <616> 방법 I	벌크 밀도		0.56	0.55	0.55
	탭 밀도		0.75	0.73	0.75
	Hausner비율		1.33	1.33	1.35
입자크기 분석	체 #	입자크기 (μm)	유지%	유지%	유지%
	20	840	0.6	0.6	0.6
	40	425	10.0	9.8	7.6
	60	250	16.9	16.7	15.1
	80	180	20.2	19.2	18.5
	100	150	9.3	9.3	9.4
	200	75	25.2	26.9	28.4
	팬(pan)	20	17.8	17.5	20.5
LOD USP <921> (KF)			1.4	1.8	1.5
유동 결과	유동 각		82.6	83.9	83.2
	유동 지수		1.01	1.02	1.01
	유동 품질		매우 양호	매우 양호	중간
혼합물 균일성	혼합 시간		유회 후 혼합물(40분)		
	평균, %		91.3	97.1	98.7
	최소, %		88.5	94.7	94.7
	최대, %		94.1	98.7	100.4
	RSD %		2.2	1.3	2.1

[0155]

[0156] [표 12]

표 12: 플루티카손 ODTs의 압밀화(Compaction) 공정 조건 및 화학/물리적 테스트 결과

압착 배개변수	ODTs			
	0.75 mg 배취 7	4.5 mg 배취 8	6 mg 배취 9	1.5 mg 배취 10
압착력 (kN)	5.3-5.6	5.0-5.2	5.2-5.3	4.8-5.1
사전압착력 (kN)	2.0	1.5-1.7	1.5	1.3-1.4
평균 중량, mg (%RSD)*	302.3 (0.56)	301.9 (0.84)	300.6 (0.54)	301.2 (0.76)
	297.3 (0.58)	301.7 (0.94)	303.6 (0.42)	302.2 (0.40)
	296.4 (0.40)	303.2 (0.77)	299.6 (0.76)	302.1 (0.33)
경도 최저-최대 (kp)*	3.70 (2.4-5.9)	3.35 (3.0-3.9)	4.34 (3.8-4.8)	5.45 (4.9-5.8)
	3.57 (2.4-5.9)	3.72 (2.8-4.4)	3.13 (2.3-3.4)	4.92 (3.8-5.5)
	2.95 (2.8-3.2)	3.75 (3.1-4.6)	3.14 (2.1-4.0)	4.91 (4.6-5.4)
두께 최저-최대 (mm)	4.15-4.41	4.01-4.12	4.01-4.19	4.01-4.04
파쇄도 (%) 시작/중간/종료	0.2/0.2/0.3	0.5/0.2/0.3	0.5/0.5/0.3	0.0/0.1/0.0
분해-시작 (초)	10	15	15	12
분해 종료 (초)	10	14	16	14
분석% 라벨 클레임	95.5-95.6	98.6	99.3-100.1	97.2-99.3
관련물질(%) - RRT				
알려지지 않음 0.79		ND	ND	0.18
알려지지 않음 0.89/0.90		ND/0.10	ND/ND	<0.10/ 0.11
알려지지 않음 1.58/ 1.84		ND/ND	ND/ND	<0.10/ <0.10
종합		0.10	<0.10	0.29
시간	용해된 %			
10 분	58 (1.9)	46 (2.6)	46 (3.1)	64 (2.5)
20 분	72 (1.1)	74 (15.2)	66 (1.1)	82 (0.9)
30 분	79 (0.9)	85 (8.8)	77 (1.2)	90 (1.2)
45 분	84 (0.8)	89 (2.8)	86 (1.5)	93 (1.0)
60 분	86 (0.6)	92 (1.0)	91 (1.4)	95 (1.0)

* --> 압착의 시작, 중간 및 종료시 테스트됨; ND-> 탐지되지 않음

[0157]

[0158] 플루티카손 ODTs 배취 7 (0.75 mg), 배취 8 (4.5) 및 배취 9 (6 mg)의 안정성이 테스트된다; 이들 배취는 레이온 코일과 0.5g의 실리카 주머니 데시칸트 (Sorb-it ½ g 묽음)이 포함된, 30 cc HOPE 병에 포장된다(병당 30개 테블릿). 모든 ODTs들은 6개월 동안 가속(accelerated) 조건(40°C/75% RH)에서 안정적이며, 뿐만 아니라, 9개월 동안 장기 안정성 조건(25°C/60% RH)에서도 안정적이며; 주어진 시점(T= 0, 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 9개월)에서 측정된 모든 값은 수용 기준 (분해: NMT 30초, 분석: NLT 90.0% 및 NMT 110.0%, 각 불순도: NMT 0.5%, 총 불순도: NMT 1.5%) 안에 있다. 모든 안정성 조건에서 물리적 성질, 이를테면, 외양, 경도, 파쇄도, 그리고 분해 시간은 대응하는 플루티카손 ODTs의 초기 값에 또한 필적된다.

[0159] 본 발명은 본 명세서의 특정 구체예들과 연계되어 설명되지만, 추가 변형이 가능하며, 본 출원은 일반적으로 본 발명의 원리에 따라 발명의 임의의 변형, 사용 또는 채택이 포괄되도록 의도되며, 본 발명으로부터 이러한 벗어난 본 발명이 속하는 분야내 공지 또는 관습적 실행 범위 안에 있고, 그리고 본 명세서에서 앞서 제공된, 그리고 다음의 청구범위 안에 있는 필수 특징에 적용될 수 있기 때문에 이러한 것들을 포함하는 것으로 의도된다.

도면

도면1

