



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년10월22일

(11) 등록번호 10-2035362

(24) 등록일자 2019년10월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 9/28* (2006.01) *A61K 31/4035* (2006.01)  
*A61K 47/38* (2006.01) *A61K 9/20* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7020953
- (22) 출원일자(국제) 2012년12월26일  
 심사청구일자 2017년12월01일
- (85) 번역문제출일자 2014년07월25일
- (65) 공개번호 10-2014-0108707
- (43) 공개일자 2014년09월12일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2012/071623
- (87) 국제공개번호 WO 2013/101810  
 국제공개일자 2013년07월04일
- (30) 우선권주장  
 61/580,626 2011년12월27일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
 KR1020080086527 A\*  
 \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자  
 셀진 코퍼레이션  
 미합중국 뉴저지주 07901 씨미트 모리스 애비뉴 86
- (72) 발명자  
 바트, 스리니바스, 에스.  
 미국 08824 뉴저지주 켄들 파크 제러드 불러바드 12  
 켈리, 마이클, 티.  
 미국 07849 뉴저지주 레이크 호팍콩 로레타콩 드 라이브 43
- (74) 대리인  
 양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 6 항

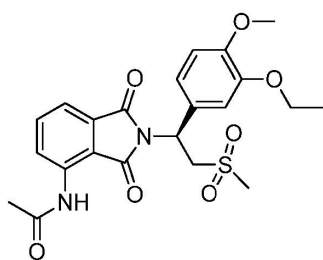
심사관 : 김강필

(54) 발명의 명칭 (+)-2-[1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-2-메탄술폰닐-에틸]-4-아세틸아미노이소인돌린-1,3-디온의 제제

## (57) 요약

(+)-2-[1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-2-메탄술폰닐-에틸]-4-아세틸아미노이소인돌린-1,3-디온, 또는 그의 제약상 허용되는 입체이성질체, 전구약물, 염, 용매화물, 수화물 또는 클라트레이트의 제약 조성물 및 단일 단위 투여 형태가 본원에 제공된다. 다양한 질환 또는 장애를 치료, 관리 또는 예방하는 방법이 또한 제공된다. 화합물은 아프레밀라스트(Apremilast)로 공지되어 있고, 하기 구조 화학식을 갖는다.

<화학식 I>



## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

삭제

#### 청구항 2

삭제

#### 청구항 3

삭제

#### 청구항 4

삭제

#### 청구항 5

삭제

#### 청구항 6

삭제

#### 청구항 7

삭제

#### 청구항 8

삭제

#### 청구항 9

삭제

#### 청구항 10

삭제

#### 청구항 11

삭제

#### 청구항 12

삭제

#### 청구항 13

삭제

#### 청구항 14

삭제

#### 청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

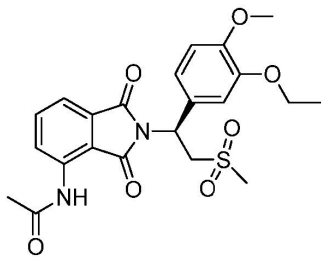
청구항 20

삭제

청구항 21

(A) (i) 전체 코어 조성물의 10 중량% 양의 하기 화학식 A의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염;

<화학식 A>



(ii) 전체 코어 조성물의 60 중량% 양의 락토스;

(iii) 전체 코어 조성물의 26.25 중량% 양의 미세결정질 셀룰로스;

(iv) 전체 코어 조성물의 3 중량% 양의 크로스카르멜로스; 및

(v) 전체 코어 조성물의 0.75 중량% 양의 스테아르산마그네슘

을 포함하는 코어 조성물; 및

(B) (i) 전체 코팅 제제의 40 중량% 양의 폴리비닐 알콜;

(ii) 전체 코팅 제제의 20 중량% 양의 폴리에틸렌 글리콜;

(iii) 전체 코팅 제제의 15 중량% 양의 활석; 및

(iv) 전체 코팅 제제의 25 중량% 양의 착색제 혼합물

을 포함하는 코팅 제제

를 포함하는 정제.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

#### 청구항 24

삭제

#### 청구항 25

삭제

#### 청구항 26

삭제

#### 청구항 27

제21항에 있어서, 건선, 관절염, 피부염, 여드름, 피부근염, 궤양성 결장염, 베체트병, 크론병, 사르코이드증, 포도막염, 장미증 또는 편평 태선인 질환 또는 장애의 치료, 예방 또는 관리에 사용되는 정제.

#### 청구항 28

제27항에 있어서, 건선이 판상형 건선인 정제.

#### 청구항 29

제27항에 있어서, 관절염이 건선성 관절염, 류마티스 관절염, 골관절염 또는 급성 통풍성 관절염인 정제.

#### 청구항 30

제27항에 있어서, 피부염이 아토피성 피부염 또는 접촉성 피부염인 정제.

#### 청구항 31

제27항에 있어서, 사르코이드증이 만성 피부 사르코이드증인 정제.

### 발명의 설명

### 기술 분야

#### [0001] 1. 분야

[0002] (+)-2-[1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-2-메탄술포닐-에틸]-4-아세틸아미노이소인돌린-1,3-디온의 제제 및 투여 형태가 본원에 제공된다. 제제 및 투여 형태를 사용하는 방법이 또한 본원에 제공된다.

### 배경 기술

#### [0003] 2. 배경기술

[0004] 약물 물질은 통상적으로, 다양하고 특수화된 제약 기능을 제공하는 하나 이상의 다른 작용제와 조합하여 제제의 일부로서 투여된다. 다양한 유형의 투여 형태는 제약 부형제의 선택적 사용을 통해 제조될 수 있다. 제약 부형제는 다양한 기능을 가지며, 다수의 다양한 방식, 예를 들어 가용화, 희석, 증점화, 안정화, 보존, 착색화, 향미화 등으로 제약 제제에 기여한다. 활성 약물 물질을 제제화하는 경우에 통상적으로 고려되는 특성은 생체 이용률, 제조 용이성, 투여 용이성 및 투여 형태의 안정성을 포함한다. 제제화될 활성 약물 물질의 다양한 특성으로 인해, 투여 형태는 전형적으로 유리한 물리적 및 제약 특성을 달성하기 위해 활성 약물 물질에 유일하게 적합화된 제약 부형제를 필요로 한다.

[0005] (+)-2-[1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-2-메탄술포닐-에틸]-4-아세틸아미노이소인돌린-1,3-디온 ("화합물 A")은 다양한 만성 염증성 상태의 치료를 위한 임상 개발에서 항염증 활성을 갖는 화합물이다. 약리학적으로, 화합물 A는 포스포디에스테라제 유형 IV (PDE4) 효소의 억제를 통해 시클릭 아데노신 모노포스페이트 (cAMP)의 분해를 차단하며, 결과적으로 단핵구, T 세포 및 호중구를 비롯한 PDE4-발현 세포에서 cAMP를 증가시킨다. U937 인간 단핵구 세포로부터의 정제된 PDE4 효소를 사용하는 효소 검정 데이터는 화합물 A가 약 74 nM의 PDE4 IC<sub>50</sub>을 갖는 것을 나타낸다. 화합물 A 및 그의 합성 방법은, 예를 들어 미국 특허 번호 6,962,940에 기재되어 있으며,

그의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0006] 그의 다양한 약리학적 특성으로 인해, 화합물 A는 다양한 질환 또는 장애를 치료, 예방 및/또는 관리하는데 유용하다. 따라서, 유리한 물리적 및 제약 특성을 갖는 화합물 A의 투여 형태에 대한 필요가 존재한다.

## 발명의 내용

[0007] 3. 요약

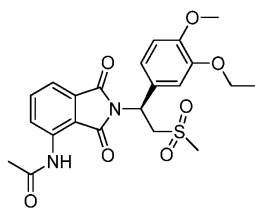
[0008] (+)-2-[1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-2-메탄술포닐-에틸]-4-아세틸아미노이소인돌린-1,3-디온 ("화합물 A"), 또는 그의 제약상 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 수화물 또는 클라트레이트의 제약 투여 형태가 본원에 제공된다. 또한, 화합물 A, 또는 그의 제약상 허용되는 입체이성질체, 전구약물, 염, 용매화물, 수화물 또는 클라트레이트를 본원에 기재된 투여 형태로 사용하여, 질환 및 상태, 예컨대 비제한적으로, 암, 통증, 황반 변성, 피부 질환, 폐 장애, 석면-관련 장애, 기생충성 질환, 면역결핍 장애, CNS 장애, CNS 손상, 아테롬성동맥경화증, 수면 장애, 혈액소병증, 빈혈, 염증성 질환, 자가면역 질환, 바이러스성 질환, 유전 질환, 알레르기성 질환, 박테리아성 질환, 안구 신생혈관 질환, 맥락막 신생혈관 질환, 망막 신생혈관 질환 및 피부홍조를 치료, 관리 또는 예방하는 방법이 본원에 제공된다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0009] 4. 상세한 설명

[0010] 4.1 정의

[0011] 본원에 사용된 용어 "화합물 A"는 거울상이성질체적으로 순수한 2-[1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-2-메탄술포닐-에틸]-4-아세틸아미노이소인돌린-1,3-디온을 지칭한다. 이론에 제한되지는 않지만, 화합물 A는 하기 구조를 갖는 (+)-2-[1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-2-메탄술포닐-에틸]-4-아세틸아미노이소인돌린-1,3-디온인 것으로 여겨진다:



화합물 A

[0012]

[0013] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, 화합물이 "실질적으로 없는" 조성물은, 조성물이 약 20 중량% 미만, 보다 바람직하게는 약 10 중량% 미만, 보다 더 바람직하게는 약 5 중량% 미만, 가장 바람직하게는 약 3 중량% 미만의 화합물을 함유한다는 것을 의미한다.

[0014]

본원에 사용된 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "입체이성질체적으로 순수한"은, 화합물의 한 입체이성질체를 포함하며 화합물의 다른 입체이성질체가 실질적으로 없는 조성물을 의미한다. 예를 들어, 1개의 키랄 중심을 갖는 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 조성물은 화합물의 반대 거울상이성질체가 실질적으로 없을 것이다. 2개의 키랄 중심을 갖는 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 조성물은 화합물의 다른 부분입체이성질체가 실질적으로 없을 것이다. 전형적인 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 화합물의 한 입체이성질체 약 80 중량% 초과 및 화합물의 다른 입체이성질체 약 20 중량% 미만을 포함하고, 보다 바람직하게는 화합물의 한 입체이성질체 약 90 중량% 초과 및 화합물의 다른 입체이성질체 약 10 중량% 미만을 포함하고, 가장 바람직하게는 화합물의 한 입체이성질체 약 95 중량% 초과 및 화합물의 다른 입체이성질체 약 5 중량% 미만을 포함하고, 가장 바람직하게는 화합물의 한 입체이성질체 약 97 중량% 초과 및 화합물의 다른 입체이성질체 약 3 중량% 미만을 포함한다.

[0015]

본원에 사용된 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "거울상이성질체적으로 순수한"은 1개의 키랄 중심을 갖는 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 조성물을 의미한다.

[0016]

본원에 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, 용어 "제약상 허용되는 염(들)"은 본원에 제공된 화합물의 산성 또는 염기성 모이어티의 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 염기성 모이어티는 다양한 무기 및 유기 산과 매우 다양한 염을 형성할 수 있다. 이러한 염기성 화합물의 제약상 허용되는 산 부가염을 제조하는데

사용될 수 있는 산은 비-독성 산 부가염, 즉, 약리학상 허용되는 음이온을 함유하는 염을 형성하는 것이다. 적합한 유기 산은 말레산, 푸마르산, 벤조산, 아스코르브산, 숙신산, 아세트산, 포름산, 옥살산, 프로피온산, 타르타르산, 살리실산, 시트르산, 글루콘산, 락트산, 만델산, 신남산, 올레산, 탄닌산, 아스파르트산, 스테아르산, 팔미트산, 글리콜산, 글루탐산, 글루콘산, 글루카론산, 사카르산, 이소니코틴산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 벤젠술폰산 또는 파모산 (즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프토에이트)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 무기 산은 염산, 브로민화수소산, 아이오딘화수소산, 황산, 인산 또는 질산을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 아민 모이어티를 포함하는 화합물은 상기 언급된 산 이외에도 다양한 아미노산과 제약상 허용되는 염을 형성할 수 있다. 자연에서 산성인 화학적 모이어티는 다양한 약리학상 허용되는 양이온과 염기 염을 형성할 수 있다. 이러한 염의 예는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 특히 칼슘, 마그네슘, 나트륨, 리튬, 아연, 칼륨 또는 철 염이다.

[0017] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "용매화물"은 비-공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 용매를 추가로 포함하는 본원에 제공된 화합물 또는 그의 염을 의미한다. 용매가 물인 경우에, 용매화물은 수화물이다.

[0018] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "전구약물"은 생물학적 조건 (시험관내 또는 생체내) 하에 가수분해되거나, 산화되거나 또는 달리 반응하여 화합물을 제공할 수 있는 화합물의 유도체를 의미한다. 전구약물의 예는 생가수분해성 모이어티, 예컨대 생가수분해성 아미드, 생가수분해성 에스테르, 생가수분해성 카르바메이트, 생가수분해성 카르보네이트, 생가수분해성 우레이드 및 생가수분해성 포스페이트 유사체를 포함하는 탈리도미드의 유도체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 전구약물의 다른 예는 -NO, -NO<sub>2</sub>, -ONO 또는 -ONO<sub>2</sub> 모이어티를 포함하는 탈리도미드의 유도체를 포함한다.

[0019] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "생가수분해성 카르바메이트", "생가수분해성 카르보네이트", "생가수분해성 우레이드", "생가수분해성 포스페이트"는 1) 화합물의 생물학적 활성을 방해하지 않지만, 흡수, 작용의 지속기간 또는 작용의 개시와 같은 생체내 유리한 특성을 그 화합물에 부여할 수 있는 화합물; 또는 2) 생물학적으로 불활성이지만, 생물학적 활성 화합물로 생체내 전환되는 화합물 각각의 카르바메이트, 카르보네이트, 우레이드 또는 포스페이트를 의미한다. 생가수분해성 카르바메이트의 예는 저급 알킬아민, 치환된 에틸렌디아민, 아미노산, 히드록시알킬아민, 헤테로시클릭 및 헤테로방향족 아민, 및 폴리에테르 아민을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0020] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "생가수분해성 에스테르"는 1) 화합물의 생물학적 활성을 방해하지 않지만, 흡수, 작용의 지속기간 또는 작용의 개시와 같은 생체내 유리한 특성을 그 화합물에 부여할 수 있는 화합물; 또는 2) 생물학적으로 불활성이지만, 생물학적 활성 화합물로 생체내 전환되는 화합물의 에스테르를 의미한다. 생가수분해성 에스테르의 예는 저급 알킬 에스테르, 알콕시아실옥시 에스테르, 알킬 아실 아미노 알킬 에스테르 및 콜린 에스테르를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0021] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "생가수분해성 아미드"는 1) 화합물의 생물학적 활성을 방해하지 않지만, 흡수, 작용의 지속기간 또는 작용의 개시와 같은 생체내 유리한 특성을 그 화합물에 부여할 수 있는 화합물; 또는 2) 생물학적으로 불활성이지만, 생물학적 활성 화합물로 생체내 전환되는 화합물의 아미드를 의미한다. 생가수분해성 아미드의 예는 저급 알킬 아미드, α-아미노산 아미드, 알콕시아실 아미드 및 알킬아미노알킬카르보닐 아미드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0022] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, 용어 "치료하다," "치료하는" 및 "치료"는, 환자가 명시된 질환 또는 장애를 앓는 동안 발생하는, 상기 질환 또는 장애의 중증도를 감소시키거나, 상기 질환 또는 장애의 진행을 지연시키거나 둔화시키는 작용을 고려한다.

[0023] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 질환 또는 장애, 또는 그의 하나 이상의 증상의 발병, 재발 또는 확산의 예방을 지칭한다. 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은, 환자가 명시된 질환 또는 장애를 앓기 전에 발생하는, 상기 질환 또는 장애를 억제하거나 그의 중증도를 감소시키는 작용을 고려한다.

[0024] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "관리하다," "관리하는" 및 "관리"는, 명시된 질환 또는 장애를 이미 앓았던 환자에서 상기 질환 또는 장애의 재발을 예방하고/거나, 상기 질환 또는 장애를 앓는 환자가 완화로 유지하는 시간을 연장시키는 것을 포괄한다. 상기 용어는 질환 또는 장애의 억제, 발생 및/또는 지속기간을 조절하거나 또는 환자가 질환 또는 장애에 반응하는 방식을 변화시키는 것을 포괄한다.

- [0025] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, 용어 "약"은, 조성물 또는 투여 형태의 성분의 용량, 양 또는 중량%와 관련하여 사용되는 경우에, 명시된 용량, 양 또는 중량%로부터 얻어지는 것과 동등한 약리학적 효과를 제공하는 것으로 당업자들에게 인식되는 용량, 양 또는 중량%가 포괄된다는 것을 의미한다. 구체적으로, 용어 "약"은 명시된 용량, 양 또는 중량%의 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 1%, 0.5% 또는 0.25% 내의 용량, 양 또는 중량%가 포괄된다는 것을 고려한다.
- [0026] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, 용어 "안정한"은, 제제 또는 투여 형태와 관련하여 사용되는 경우에, 제제 또는 투여 형태의 활성 성분이 명시된 양의 시간 동안 용해되어 남아있고, 유의하게 분해 또는 응집되지 않거나 또는 달리 변형되지 않는 것 (예를 들어, 물리적 방법, 예컨대 육안 검사 또는 분석 방법, 예컨대 HPLC에 의해 결정된 바와 같음)을 의미한다.
- [0027] 4.2 제제 및 투여 형태
- [0028] (+)-2-[1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-2-메탄술포닐-에틸]-4-아세틸아미노이소인돌린-1,3-디온 (화합물 A), 또는 그의 제약상 허용되는 전구약물, 염, 용매화물, 수화물 또는 클라트레이트의 제약 제제 및 투여 형태가 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 투여 형태는 환자에게의 경구 투여에 적합하다. 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 제제 및 투여 형태는 유리한 물리적 및/또는 약리학적 특성을 나타낸다. 이러한 특성은 신속한 붕괴, 낮은 취체성, 검정 용이성, 함량 균일성, 제조를 위한 유동 특성, 용해성 및 생체이용률, 및/또는 안정성을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본원에 제공된 제약 제제 및 투여 형태를 포함하는 키트가 또한 본원에 제공된다. 질환 또는 상태의 치료, 관리 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에게 본원에 제공된 제약 제제 또는 투여 형태를 투여하는 것을 포함하는, 질환 또는 상태를 치료, 관리 및/또는 예방하는 방법이 또한 본원에 제공된다.
- [0029] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 제제 및 투여 형태는 경구 투여에, 특히 정제 형태로 적합하다. 특정 실시양태에서, 제제 및 투여 형태는 활성 성분을 함유하는 코어 및 비-기능적 필름 코팅을 포함한다.
- [0030] 한 실시양태에서, 화합물 A를 함유하는 코어 제제가 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 코어 제제는 화합물 A를 전체 코어 조성물의 약 0.5 중량% 내지 약 30 중량%, 약 1 중량% 내지 약 25 중량%, 약 5 중량% 내지 약 25 중량%, 약 5 중량% 내지 약 20 중량%, 약 10 중량% 내지 약 15 중량%, 또는 약 5 중량% 내지 15 중량%의 양으로 포함한다. 한 실시양태에서, 코어 제제는 화합물 A를 전체 코어 조성물의 약 1 중량%, 5 중량%, 10 중량%, 15 중량%, 20 중량% 또는 25 중량%의 양으로 포함한다. 구체적 실시양태에서, 코어 제제는 화합물 A를 전체 코어 조성물의 약 10 중량%의 양으로 포함한다.
- [0031] 한 실시양태에서, 화합물 A를 포함하는 코어 제제는 하나 이상의 충전제, 붕해제 및/또는 윤활제를 추가로 포함한다.
- [0032] 한 실시양태에서, 충전제는 락토스이다. 구체적 실시양태에서, 충전제는 락토스 1수화물 (예를 들어, 패스트-플로(Fast-Flo)®)이다. 한 실시양태에서, 코어 제제는 락토스를 전체 코어 조성물의 약 20 중량% 내지 약 85 중량%, 약 30 중량% 내지 약 75 중량%, 약 40 중량% 내지 약 70 중량%, 또는 약 50 중량% 내지 약 65 중량%의 양으로 포함한다. 한 실시양태에서, 코어 제제는 락토스를 전체 코어 조성물의 약 20 중량%, 30 중량%, 40 중량%, 50 중량%, 60 중량%, 70 중량%, 80 중량% 또는 85 중량%의 양으로 포함한다. 구체적 실시양태에서, 코어 제제는 락토스를 전체 코어 조성물의 약 60 중량%의 양으로 포함한다.
- [0033] 한 실시양태에서, 충전제는 셀룰로스이다. 구체적 실시양태에서, 충전제는 미세결정질 셀룰로스 (예를 들어, 아비셀(Avicel)®)이다. 한 실시양태에서, 코어 제제는 셀룰로스를 전체 코어 조성물의 약 5 중량% 내지 약 60 중량%, 약 10 중량% 내지 약 50 중량%, 약 15 중량% 내지 약 40 중량%, 약 20 중량% 내지 약 30 중량%, 또는 약 25 중량% 내지 약 30 중량%의 양으로 포함한다. 한 실시양태에서, 코어 제제는 셀룰로스를 전체 코어 조성물의 약 5 중량%, 10 중량%, 15 중량%, 20 중량%, 25 중량%, 30 중량%, 35 중량%, 40 중량%, 45 중량% 및 50 중량%의 양으로 포함한다. 구체적 실시양태에서, 코어 제제는 셀룰로스를 전체 코어 조성물의 약 26.25 중량%의 양으로 포함한다.
- [0034] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 제제 또는 투여 형태는 2종 이상의 충전제를 함유할 수 있다.
- [0035] 한 실시양태에서, 붕해제는 크로스카르멜로스이다. 구체적 실시양태에서, 붕해제는 크로스카르멜로스 소듐 (예를 들어, Ac-di-sol®)이다. 한 실시양태에서, 코어 제제는 크로스카르멜로스를 전체 코어 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 8 중량%, 약 1 중량% 내지 약 5 중량%, 또는 약 2 중량% 내지 약 8 중량%의 양으로 포함한다. 한 실시양태에서, 코어 제제는 크로스카르멜로스를 전체 코어 조성물의 약 0.1 중



량%, 1 중량%, 2 중량%, 3 중량%, 4 중량%, 5 중량%, 6 중량%, 7 중량% 또는 8 중량%의 양으로 포함한다. 구체적 실시양태에서, 코어 제제는 크로스카르멜로스를 전체 코어 조성물의 약 3 중량%의 양으로 포함한다.

[0036] 한 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘이다. 한 실시양태에서, 코어 제제는 스테아르산마그네슘을 전체 코어 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%, 약 0.25 중량% 내지 약 5 중량%, 약 0.3 중량% 내지 약 2 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 1 중량%, 또는 약 0.5 중량% 내지 약 2 중량%의 양으로 포함한다. 한 실시양태에서, 코어 제제는 스테아르산마그네슘을 전체 코어 조성물의 약 0.1 중량%, 0.2 중량%, 0.3 중량%, 0.4 중량%, 0.5 중량%, 0.6 중량%, 0.7 중량%, 0.8 중량%, 0.9 중량%, 1 중량%, 2 중량%, 3 중량%, 4 중량% 또는 5 중량%의 양으로 포함한다. 구체적 실시양태에서, 코어 제제는 스테아르산마그네슘을 전체 코어 조성물의 약 중량%의 양으로 포함한다.

[0037] 한 실시양태에서, 전체 코어 조성물의 약 10 중량% 양의 화합물 A; 전체 코어 조성물의 약 60 중량% 양의 락토스; 전체 코어 조성물의 약 26.25 중량% 양의 미세결정질 셀룰로스; 전체 코어 조성물의 약 3 중량% 양의 크로스카르멜로스; 및 전체 코어 조성물의 약 0.75 중량% 양의 스테아르산마그네슘을 포함하는 코어 제제가 본원에 제공된다.

[0038] 특정한 이론에 의해 제한되지는 않지만, 색 변화 (예를 들어, 퇴색)가 정제 제제에서 자주 관찰된다. 블루밍 효과로 공지되어 있는 이 현상은 제제에 사용되는 저분자량 물질이 보다 높은 온도 및 습도 조건 하에 표면에 확산하는 경우에 유발된다. 예를 들어, 필름 코팅에서 가소제로서 통상적으로 사용되는 부형제, 예컨대 중쇄 트리글리세리드는 정제 표면에 이동하거나 확산하여 색 변화를 유발할 수 있다. 그러나, 상기 현상은 보다 저분자량의 물질이 제제에 사용되는 경우에 항상 관찰되는 것은 아니며, 즉, 보다 저분자량의 물질의 존재가 블루밍 효과를 유발할 수 있거나 또는 유발하지 않을 수도 있다. 특정한 보다 저분자량의 물질과 제제의 다른 성분과의 상호작용, 뿐만 아니라 보다 저분자량의 물질 및 다른 성분의 실제량이 특정한 제제가 색 또는 외관 변화의 관점에서 불안정성을 나타낼지 평가하는데 결정적이라는 것이 밝혀졌다.

[0039] 따라서, 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 제제 또는 투여 형태는 조성물의 표면에 확산할 수 있는 보다 저분자량의 부형제를 포함하지 않는다. 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 경구 제제 또는 투여 형태는 보다 저분자량의 부형제를 포함하지만, 블루밍 효과를 촉발하지 않는 양으로 포함한다. 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 경구 제제 또는 투여 형태는 블루밍 효과가 생성된 제제 또는 투여 형태와 관련하여 관찰되지 않는 방식으로 다른 부형제의 존재 하에 보다 저분자량의 부형제를 포함한다. 결론적으로, 본원에 제공된 제제 및 투여 형태는 특히 색 및 외관 변화의 관점에서 개선된 안정성을 나타낸다.

[0040] 한 실시양태에서, 정제의 코팅을 위한 제제가 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 이러한 제제는 중쇄 트리글리세리드를 포함하지 않는다. 이러한 실시양태에서, 제제는 다른 다양한 부형제, 예컨대 비제한적으로, 코팅제, 결합제, 윤활제, 안정화제, 가소제, 접착제, 활택제 및/또는 희석제를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 코팅 제제는 착색제를 임의로 함유한다. 이들 부형제는 당업계에 널리 공지되어 있다.

[0041] 한 실시양태에서, 중쇄 트리글리세리드를 포함하지 않는 코팅 제제가 본원에 제공된다.

[0042] 코팅 제제가 중쇄 트리글리세리드를 함유하지 않는 것인 한 실시양태에서, 부형제는 폴리텍스트로스이다. 구체적 실시양태에서, 폴리텍스트로스는 폴리텍스트로스 FCC이다. 한 실시양태에서, 폴리텍스트로스는 전체 코팅 제제의 약 10 중량% 내지 약 60 중량%, 약 15 중량% 내지 약 50 중량%, 약 20 중량% 내지 약 40 중량%, 또는 약 25 중량% 내지 약 30 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 폴리텍스트로스는 전체 코팅 제제의 약 5 중량%, 10 중량%, 15 중량%, 20 중량%, 25 중량% 또는 30 중량%의 양으로 존재한다. 구체적 실시양태에서, 폴리텍스트로스는 전체 코팅 제제의 약 26 중량%의 양으로 존재한다.

[0043] 이러한 실시양태의 한 측면에서, 부형제는 히프로멜로스이다. 구체적 실시양태에서, 부형제는 히프로멜로스 15cP이다. 한 실시양태에서, 히프로멜로스는 전체 코팅 제제의 약 10 중량% 내지 약 60 중량%, 약 15 중량% 내지 약 50 중량%, 약 25 중량% 내지 약 40 중량%, 또는 약 30 중량% 내지 약 35 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 히프로멜로스는 전체 코팅 제제의 약 5 중량%, 10 중량%, 15 중량%, 20 중량%, 25 중량%, 30 중량% 또는 35 중량%의 양으로 존재한다. 구체적 실시양태에서, 히프로멜로스는 전체 코팅 제제의 약 31 중량%의 양으로 존재한다.

[0044] 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 부형제는 활석이다. 한 실시양태에서, 활석은 전체 코팅 제제의 약 0.1 중량% 내지 약 25 중량%, 약 1 중량% 내지 약 20 중량%, 약 3 중량% 내지 약 15 중량%, 또는 약 5 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 활석은 전체 코팅 제제의 약 1 중량%, 2 중량%, 3 중



량%, 4 중량%, 4 중량%, 5 중량%, 6 중량%, 7 중량%, 8 중량%, 9 중량% 또는 10 중량%의 양으로 존재한다. 구체적 실시양태에서, 활석은 전체 코팅 제제의 약 7 중량%의 양으로 존재한다.

[0045] 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 부형제는 말토텍스트린이다. 한 실시양태에서, 말토텍스트린은 전체 코팅 제제의 약 0.1 중량% 내지 약 25 중량%, 약 1 중량% 내지 약 20 중량%, 약 3 중량% 내지 약 15 중량%, 또는 약 5 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 말토텍스트린은 전체 코팅 제제의 약 1 중량%, 2 중량%, 3 중량%, 4 중량%, 4 중량%, 5 중량%, 6 중량%, 7 중량%, 8 중량%, 9 중량% 또는 10 중량%의 양으로 존재한다. 구체적 실시양태에서, 말토텍스트린은 전체 코팅 제제의 약 5 중량%의 양으로 존재한다.

[0046] 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 부형제는 다양한 양의 활성 성분을 함유하는 투여 형태를 구별하는데 유용할 수 있는 하나 이상의 착색제이다. 착색제의 예는 산화철 (예를 들어, 레드, 옐로우 및 블랙) 및 이산화티타늄을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 적절한 착색제는 코팅 제제의 목적하는 색을 수득하기 위해 혼합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 2종 이상의 착색제가 코팅 제제에 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 착색제는 이산화티타늄 및 레드 산화철을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 착색제는 이산화티타늄, 레드 산화철 및 옐로우 산화철을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 착색제는 이산화티타늄, 레드 산화철, 옐로우 산화철 및 블랙 산화철을 포함한다.

[0047] 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 착색제는 전체 코팅 제제의 약 10 중량% 내지 약 60 중량%, 약 15 중량% 내지 약 50 중량%, 약 20 중량% 내지 약 40 중량%, 또는 약 25 중량% 내지 약 35 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 착색제는 전체 코팅 제제의 약 5 중량%, 10 중량%, 15 중량%, 20 중량%, 25 중량%, 30 중량% 또는 35 중량%의 양으로 존재한다. 구체적 실시양태에서, 착색제는 전체 코팅 제제의 약 31 중량%의 양으로 존재한다.

[0048] 구체적 실시양태에서, 전체 코팅 제제의 약 26 중량% 양의 폴리텍스트로스; 전체 코팅 제제의 약 31 중량% 양의 히프로멜로스; 전체 코팅 제제의 약 7 중량% 양의 활석; 전체 코팅 제제의 약 5 중량% 양의 말토텍스트린; 및 전체 코팅 제제의 약 31 중량% 양의 착색제 혼합물을 포함하는 코팅 제제가 본원에 제공된다.

[0049] 코팅 제제가 중쇄 트리글리세리드를 함유하지 않는 것인 또 다른 실시양태에서, 부형제는 폴리텍스트로스이다. 구체적 실시양태에서, 폴리텍스트로스는 폴리텍스트로스 FCC이다. 한 실시양태에서, 폴리텍스트로스는 전체 코팅 제제의 약 10 중량% 내지 약 60 중량%, 약 15 중량% 내지 약 50 중량%, 약 20 중량% 내지 약 40 중량%, 또는 약 25 중량% 내지 약 30 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 폴리텍스트로스는 전체 코팅 제제의 약 5 중량%, 10 중량%, 15 중량%, 20 중량%, 25 중량% 또는 30 중량%의 양으로 존재한다. 구체적 실시양태에서, 폴리텍스트로스는 전체 코팅 제제의 약 26 중량%의 양으로 존재한다.

[0050] 이러한 실시양태의 한 측면에서, 부형제는 히프로멜로스이다. 구체적 실시양태에서, 부형제는 히프로멜로스 15cP이다. 한 실시양태에서, 히프로멜로스는 전체 코팅 제제의 약 10 중량% 내지 약 60 중량%, 약 15 중량% 내지 약 50 중량%, 약 25 중량% 내지 약 40 중량%, 또는 약 30 중량% 내지 약 35 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 히프로멜로스는 전체 코팅 제제의 약 5 중량%, 10 중량%, 15 중량%, 20 중량%, 25 중량%, 30 중량% 또는 35 중량%의 양으로 존재한다. 구체적 실시양태에서, 히프로멜로스는 전체 코팅 제제의 약 31 중량%의 양으로 존재한다.

[0051] 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 부형제는 활석이다. 한 실시양태에서, 활석은 전체 코팅 제제의 약 0.1 중량% 내지 약 25 중량%, 약 1 중량% 내지 약 20 중량%, 약 3 중량% 내지 약 15 중량%, 또는 약 5 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 활석은 전체 코팅 제제의 약 1 중량%, 2 중량%, 3 중량%, 4 중량%, 4 중량%, 5 중량%, 6 중량%, 7 중량%, 8 중량%, 9 중량% 또는 10 중량%의 양으로 존재한다. 구체적 실시양태에서, 활석은 전체 코팅 제제의 약 7 중량%의 양으로 존재한다.

[0052] 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 부형제는 말토텍스트린이다. 한 실시양태에서, 말토텍스트린은 전체 코팅 제제의 약 0.1 중량% 내지 약 25 중량%, 약 1 중량% 내지 약 20 중량%, 약 3 중량% 내지 약 15 중량%, 또는 약 5 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 말토텍스트린은 전체 코팅 제제의 약 1 중량%, 2 중량%, 3 중량%, 4 중량%, 4 중량%, 5 중량%, 6 중량%, 7 중량%, 8 중량%, 9 중량% 또는 10 중량%의 양으로 존재한다. 구체적 실시양태에서, 말토텍스트린은 전체 코팅 제제의 약 5 중량%의 양으로 존재한다.

[0053] 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 부형제는 트리아세틴이다. 한 실시양태에서, 트리아세틴은 전체 코팅 제제의 약 0.1 중량% 내지 약 20 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 25 중량%, 약 1 중량% 내지 약 10 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 트리아세틴은 전체 코팅 제제의 약 1 중

량%, 2 중량%, 3 중량%, 4 중량%, 4 중량%, 5 중량%, 6 중량%, 7 중량%, 8 중량%, 9 중량% 또는 10 중량%의 양으로 존재한다. 구체적 실시양태에서, 트리아세틴은 전체 코팅 제제의 약 4 중량%의 양으로 존재한다.

[0054] 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 착색제는 전체 코팅 제제의 약 10 중량% 내지 약 60 중량%, 약 15 중량% 내지 약 50 중량%, 약 20 중량% 내지 약 40 중량%, 또는 약 25 중량% 내지 약 30 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 착색제는 전체 코팅 제제의 약 5 중량%, 10 중량%, 15 중량%, 20 중량%, 25 중량% 또는 30 중량%의 양으로 존재한다. 구체적 실시양태에서, 착색제는 전체 코팅 제제의 약 27 중량%의 양으로 존재한다.

[0055] 구체적 실시양태에서, 전체 코팅 제제의 약 26 중량% 양의 폴리텍스트로스; 전체 코팅 제제의 약 31 중량% 양의 히프로멜로스; 전체 코팅 제제의 약 7 중량% 양의 활석; 전체 코팅 제제의 약 5 중량% 양의 말토크스트린; 전체 코팅 제제의 약 4 중량% 양의 트리아세틴; 및 전체 코팅 제제의 약 27 중량% 양의 착색제 혼합물을 포함하는 코팅 제제가 본원에 제공된다.

[0056] 코팅 제제가 중쇄 트리글리세리드를 함유하지 않는 것인 또 다른 실시양태에서, 부형제는 폴리비닐 알콜이다. 한 실시양태에서, 폴리비닐 알콜은 전체 코팅 제제의 약 20 중량% 내지 약 75 중량%, 약 25 중량% 내지 약 65 중량%, 약 30 중량% 내지 약 55 중량%, 또는 약 35 중량% 내지 약 45 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 폴리비닐 알콜은 전체 코팅 제제의 약 10 중량%, 20 중량%, 30 중량%, 40 중량%, 50 중량% 또는 60 중량%의 양으로 존재한다. 구체적 실시양태에서, 폴리비닐 알콜은 전체 코팅 제제의 약 40 중량%의 양으로 존재한다.

[0057] 이러한 실시양태의 한 측면에서, 부형제는 폴리에틸렌 글리콜이다. 한 구체적 실시양태에서, 부형제는 폴리에틸렌 글리콜 3350이다. 한 실시양태에서, 폴리에틸렌 글리콜은 전체 코팅 제제의 약 5 중량% 내지 약 50 중량%, 약 10 중량% 내지 약 40 중량%, 약 15 중량% 내지 약 30 중량%, 또는 약 20 중량% 내지 약 25 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 폴리에틸렌 글리콜은 전체 코팅 제제의 약 10 중량%, 20 중량%, 30 중량%, 40 중량% 또는 50 중량%의 양으로 존재한다. 구체적 실시양태에서, 폴리에틸렌 글리콜은 전체 코팅 제제의 약 20 중량% (예를 들어, 20.2 중량%)의 양으로 존재한다.

[0058] 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 부형제는 활석이다. 한 실시양태에서, 활석은 전체 코팅 제제의 약 1 중량% 내지 약 30 중량%, 약 3 중량% 내지 약 25 중량%, 약 5 중량% 내지 약 20 중량%, 또는 약 10 중량% 내지 약 15 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 활석은 전체 코팅 제제의 약 1 중량%, 5 중량%, 10 중량%, 15 중량%, 20 중량%, 25 중량% 또는 30 중량%의 양으로 존재한다. 구체적 실시양태에서, 활석은 전체 코팅 제제의 약 15 중량% (예를 들어, 14.8%)의 양으로 존재한다.

[0059] 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 부형제는 하나 이상의 착색제이다. 한 실시양태에서, 착색제는 전체 코팅 제제의 약 10 중량% 내지 약 60 중량%, 약 15 중량% 내지 약 50 중량%, 약 20 중량% 내지 약 40 중량%, 또는 약 25 중량% 내지 약 30 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 착색제는 전체 코팅 제제의 약 5 중량%, 10 중량%, 15 중량%, 20 중량%, 25 중량% 또는 30 중량%의 양으로 존재한다. 구체적 실시양태에서, 착색제는 전체 코팅 제제의 약 25 중량%의 양으로 존재한다.

[0060] 구체적 실시양태에서, 전체 코팅 제제의 약 40 중량% 양의 폴리비닐 알콜; 전체 코팅 제제의 약 20 중량% 양의 폴리에틸렌 글리콜; 전체 코팅 제제의 약 15 중량% 양의 활석; 및 전체 코팅 제제의 약 25 중량% 양의 착색제 혼합물을 포함하는 코팅 제제가 본원에 제공된다.

[0061] 코팅 제제가 중쇄 트리글리세리드를 함유하지 않는 것인 또 다른 실시양태에서, 부형제는 락토스이다. 한 실시양태에서, 락토스는 전체 코팅 제제의 약 10 중량% 내지 약 60 중량%, 약 20 중량% 내지 약 50 중량%, 약 25 중량% 내지 약 40 중량%, 또는 약 30 중량% 내지 약 35 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 락토스는 전체 코팅 제제의 약 5 중량%, 15 중량%, 25 중량%, 35 중량%, 45 중량%, 55 중량% 또는 65 중량%의 양으로 존재한다. 구체적 실시양태에서, 폴리비닐 알콜은 전체 코팅 제제의 약 33 중량%의 양으로 존재한다.

[0062] 이러한 실시양태의 한 측면에서, 부형제는 히프로멜로스이다. 구체적 실시양태에서, 부형제는 히프로멜로스 6cP이다. 한 실시양태에서, 히프로멜로스는 전체 코팅 제제의 약 10 중량% 내지 약 60 중량%, 약 15 중량% 내지 약 50 중량%, 약 25 중량% 내지 약 40 중량%, 또는 약 30 중량% 내지 약 35 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 히프로멜로스는 전체 코팅 제제의 약 5 중량%, 10 중량%, 15 중량%, 20 중량%, 25 중량%, 30 중량% 또는 35 중량%의 양으로 존재한다. 구체적 실시양태에서, 히프로멜로스는 전체 코팅 제제의 약 31 중량%의 양으로 존재한다.

[0063] 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 부형제는 폴리에틸렌 글리콜이다. 한 구체적 실시양태에서, 부형제는 폴

리에틸렌 글리콜 3350이다. 한 실시양태에서, 폴리에틸렌 글리콜은 전체 코팅 제제의 약 0.1 중량% 내지 약 20 중량%, 약 0.3 중량% 내지 약 10 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 15 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 폴리에틸렌 글리콜은 전체 코팅 제제의 약 1 중량%, 2 중량%, 3 중량%, 4 중량%, 5 중량%, 6 중량%, 7 중량%, 8 중량%, 9 중량% 또는 10 중량%의 양으로 존재한다. 구체적인 실시양태에서, 폴리에틸렌 글리콜은 전체 코팅 제제의 약 5 중량%의 양으로 존재한다.

[0064] 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 부형제는 트리아세틴이다. 한 실시양태에서, 트리아세틴은 전체 코팅 제제의 약 0.1 중량% 내지 약 20 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 25 중량%, 약 1 중량% 내지 약 10 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 트리아세틴은 전체 코팅 제제의 약 1 중량%, 2 중량%, 3 중량%, 4 중량%, 5 중량%, 6 중량%, 7 중량%, 8 중량%, 9 중량% 또는 10 중량%의 양으로 존재한다. 구체적인 실시양태에서, 트리아세틴은 전체 코팅 제제의 약 4 중량%의 양으로 존재한다.

[0065] 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 부형제는 하나 이상의 착색제이다. 한 실시양태에서, 착색제는 전체 코팅 제제의 약 10 중량% 내지 약 60 중량%, 약 15 중량% 내지 약 50 중량%, 약 20 중량% 내지 약 40 중량%, 또는 약 25 중량% 내지 약 30 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 착색제는 전체 코팅 제제의 약 5 중량%, 10 중량%, 15 중량%, 20 중량%, 25 중량% 또는 30 중량%의 양으로 존재한다. 구체적인 실시양태에서, 착색제는 전체 코팅 제제의 약 27 중량%의 양으로 존재한다.

[0066] 구체적인 실시양태에서, 전체 코팅 제제의 약 33 중량% 양의 락토스; 전체 코팅 제제의 약 31 중량% 양의 히프로멜로스; 전체 코팅 제제의 약 5 중량% 양의 폴리에틸렌 글리콜; 전체 코팅 제제의 약 4 중량% 양의 트리아세틴; 및 전체 코팅 제제의 약 27 중량% 양의 착색제 혼합물을 포함하는 코팅 제제가 본원에 제공된다.

[0067] 다른 실시양태에서, 중쇄 트리글리세리드 및 다른 부형제를 함유하는 코팅 제제가 본원에 제공되지만, 저장 중에 블루밍 효과, 예를 들어, 색 및 외관에서의 변화를 유발하지는 않는다.

[0068] 코팅 제제가 중쇄 트리글리세리드를 함유하는 것인 한 실시양태에서, 중쇄 트리글리세리드는 전체 코팅 제제의 약 0.1 내지 약 15 중량%, 약 0.5 내지 약 10 중량%, 약 1 중량% 내지 약 5 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 3 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 중쇄 트리글리세리드는 전체 코팅 제제의 약 0.1 중량%, 0.5 중량%, 1 중량%, 1.5 중량%, 2 중량%, 2.5 중량%, 3 중량%, 3.5 중량%, 4 중량%, 4.5 중량% 또는 5 중량%의 양으로 존재한다. 구체적인 실시양태에서, 중쇄 트리글리세리드는 전체 코팅 제제의 약 2 중량%의 양으로 존재한다.

[0069] 이러한 실시양태의 한 측면에서, 또 다른 부형제는 폴리텍스트로스이다. 한 실시양태에서, 폴리텍스트로스는 전체 코팅 제제의 약 10 중량% 내지 약 60 중량%, 약 15 중량% 내지 약 50 중량%, 약 20 중량% 내지 약 40 중량%, 또는 약 25 중량% 내지 약 30 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 폴리텍스트로스는 전체 코팅 제제의 약 5 중량%, 10 중량%, 15 중량%, 20 중량%, 25 중량% 또는 30 중량%의 양으로 존재한다. 구체적인 실시양태에서, 폴리텍스트로스는 전체 코팅 제제의 약 26 중량%의 양으로 존재한다.

[0070] 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 또 다른 부형제는 히프로멜로스이다. 한 구체적인 실시양태에서, 히프로멜로스는 히프로멜로스 15cP이다. 한 실시양태에서, 히프로멜로스는 전체 코팅 제제의 약 10 중량% 내지 약 60 중량%, 약 15 중량% 내지 약 50 중량%, 약 25 중량% 내지 약 40 중량%, 또는 약 30 중량% 내지 약 35 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 히프로멜로스는 전체 코팅 제제의 약 5 중량%, 10 중량%, 15 중량%, 20 중량%, 25 중량%, 30 중량% 또는 35 중량%의 양으로 존재한다. 구체적인 실시양태에서, 히프로멜로스는 전체 코팅 제제의 약 31 중량%의 양으로 존재한다.

[0071] 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 또 다른 부형제는 활석이다. 한 실시양태에서, 활석은 전체 코팅 제제의 약 1 중량% 내지 약 20 중량%, 약 3 중량% 내지 약 15 중량%, 약 5 중량% 내지 약 10 중량%, 또는 약 5 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 활석은 전체 코팅 제제의 약 1 중량%, 5 중량%, 10 중량%, 15 중량% 또는 20 중량%의 양으로 존재한다. 구체적인 실시양태에서, 활석은 전체 코팅 제제의 약 7 중량%의 양으로 존재한다.

[0072] 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 또 다른 부형제는 말토텍스트린이다. 한 실시양태에서, 말토텍스트린은 전체 코팅 제제의 약 0.1 중량% 내지 약 20 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 25 중량%, 약 1 중량% 내지 약 10 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 말토텍스트린은 전체 코팅 제제의 약 1 중량%, 2 중량%, 3 중량%, 4 중량%, 5 중량%, 6 중량%, 7 중량%, 8 중량%, 9 중량% 또는 10 중량%의 양으로 존재한다. 구체적인 실시양태에서, 말토텍스트린은 전체 코팅 제제의 약 5 중량%의 양으로 존재한다.

- [0073] 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 부형제는 하나 이상의 착색제이다. 한 실시양태에서, 착색제는 전체 코팅 제제의 약 10 중량% 내지 약 60 중량%, 약 15 중량% 내지 약 50 중량%, 약 20 중량% 내지 약 40 중량%, 또는 약 25 중량% 내지 약 30 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 착색제는 전체 코팅 제제의 약 5 중량%, 10 중량%, 15 중량%, 20 중량%, 25 중량% 또는 30 중량%의 양으로 존재한다. 구체적 실시양태에서, 착색제는 전체 코팅 제제의 약 29 중량%의 양으로 존재한다.
- [0074] 구체적 실시양태에서, 전체 코팅 제제의 약 26 중량% 양의 폴리텍스트로스; 전체 코팅 제제의 약 31 중량% 양의 히프로멜로스; 전체 코팅 제제의 약 7 중량% 양의 활석; 전체 코팅 제제의 약 5 중량% 양의 말토크스트린; 전체 코팅 제제의 약 2 중량% 양의 중쇄 트리글리세리드; 및 전체 코팅 제제의 약 29 중량% 양의 착색제 혼합물을 포함하는 코팅 제제가 본원에 제공된다.
- [0075] 코팅 제제가 중쇄 트리글리세리드를 함유하는 것인 또 다른 실시양태에서, 중쇄 트리글리세리드는 전체 코팅 제제의 약 0.1 내지 약 15 중량%, 약 0.5 내지 약 10 중량%, 약 1 중량% 내지 약 5 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 3 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 중쇄 트리글리세리드는 전체 코팅 제제의 약 0.1 중량%, 0.5 중량%, 1 중량%, 1.5 중량%, 2 중량%, 2.5 중량%, 3 중량%, 3.5 중량%, 4 중량%, 4.5 중량% 또는 5 중량%의 양으로 존재한다. 구체적 실시양태에서, 중쇄 트리글리세리드는 전체 코팅 제제의 약 4 중량%의 양으로 존재한다.
- [0076] 이러한 실시양태의 한 측면에서, 또 다른 부형제는 폴리텍스트로스이다. 한 실시양태에서, 폴리텍스트로스는 전체 코팅 제제의 약 1 중량% 내지 약 40 중량%, 약 5 중량% 내지 약 30 중량%, 약 10 중량% 내지 약 20 중량%, 또는 약 10 중량% 내지 약 15 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 폴리텍스트로스는 전체 코팅 제제의 약 5 중량%, 10 중량%, 15 중량%, 20 중량%, 25 중량% 또는 30 중량%의 양으로 존재한다. 구체적 실시양태에서, 폴리텍스트로스는 전체 코팅 제제의 약 13 중량%의 양으로 존재한다.
- [0077] 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 또 다른 부형제는 히프로멜로스이다. 한 구체적 실시양태에서, 히프로멜로스는 히프로멜로스 15cP이다. 한 실시양태에서, 히프로멜로스는 전체 코팅 제제의 약 10 중량% 내지 약 65 중량%, 약 20 중량% 내지 약 60 중량%, 약 25 중량% 내지 약 50 중량%, 또는 약 35 중량% 내지 약 45 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 히프로멜로스는 전체 코팅 제제의 약 10 중량%, 15 중량%, 20 중량%, 25 중량%, 30 중량%, 35 중량%, 40 중량%, 45 중량%, 50 중량%, 55 중량% 또는 60 중량%의 양으로 존재한다. 구체적 실시양태에서, 히프로멜로스는 전체 코팅 제제의 약 44 중량%의 양으로 존재한다.
- [0078] 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 또 다른 부형제는 활석이다. 한 실시양태에서, 활석은 전체 코팅 제제의 약 1 중량% 내지 약 20 중량%, 약 3 중량% 내지 약 15 중량%, 약 5 중량% 내지 약 10 중량%, 또는 약 5 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 활석은 전체 코팅 제제의 약 1 중량%, 5 중량%, 10 중량%, 15 중량% 또는 20 중량%의 양으로 존재한다. 구체적 실시양태에서, 활석은 전체 코팅 제제의 약 7 중량%의 양으로 존재한다.
- [0079] 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 또 다른 부형제는 말토크스트린이다. 한 실시양태에서, 말토크스트린은 전체 코팅 제제의 약 0.1 중량% 내지 약 20 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 25 중량%, 약 1 중량% 내지 약 10 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 말토크스트린은 전체 코팅 제제의 약 1 중량%, 2 중량%, 3 중량%, 4 중량%, 5 중량%, 6 중량%, 7 중량%, 8 중량%, 9 중량% 또는 10 중량%의 양으로 존재한다. 구체적 실시양태에서, 말토크스트린은 전체 코팅 제제의 약 5 중량%의 양으로 존재한다.
- [0080] 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 부형제는 하나 이상의 착색제이다. 한 실시양태에서, 착색제는 전체 코팅 제제의 약 10 중량% 내지 약 60 중량%, 약 15 중량% 내지 약 50 중량%, 약 20 중량% 내지 약 40 중량%, 또는 약 25 중량% 내지 약 30 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 착색제는 전체 코팅 제제의 약 5 중량%, 10 중량%, 15 중량%, 20 중량%, 25 중량% 또는 30 중량%의 양으로 존재한다. 구체적 실시양태에서, 착색제는 전체 코팅 제제의 약 27 중량%의 양으로 존재한다.
- [0081] 구체적 실시양태에서, 전체 코팅 제제의 약 13 중량% 양의 폴리텍스트로스; 전체 코팅 제제의 약 44 중량% 양의 히프로멜로스; 전체 코팅 제제의 약 7 중량% 양의 활석; 전체 코팅 제제의 약 5 중량% 양의 말토크스트린; 전체 코팅 제제의 약 4 중량% 양의 중쇄 트리글리세리드; 및 전체 코팅 제제의 약 27 중량% 양의 착색제 혼합물을 포함하는 코팅 제제가 본원에 제공된다.
- [0082] 본원에 제공된 코어 제제 및 코팅 제제 사이의 임의의 조합이 사용될 수 있다.



- [0083] 한 실시양태에서, 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염; 충전제; 봉해제; 및 윤활제를 포함하는 제제가 본원에 제공되며, 여기서 화합물 A는 전체 조성물의 약 5 중량% 내지 약 25 중량%의 양으로 존재한다. 이러한 실시양태의 한 측면에서, 충전제는 락토스이고, 전체 조성물의 약 20 중량% 내지 85 중량%의 양으로 존재한다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 조성물은 충전제로서의 셀룰로스를 추가로 포함하고, 전체 조성물의 약 10 중량% 내지 약 50 중량%의 양으로 존재한다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 봉해제는 크로스카르멜로스이고, 전체 조성물의 약 2 중량% 내지 약 8 중량%의 양으로 존재한다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘이고, 전체 조성물의 약 0.25 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재한다.
- [0084] 한 실시양태에서, 제약 조성물은 코팅 제제로 코팅되며, 여기서 코팅 제제는 하나 이상의 부형제를 포함하고, 여기서 부형제는 폴리비닐 알콜이고, 전체 코팅 제제의 약 35 중량% 내지 약 45 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서 부형제는 폴리에틸렌 글리콜이고, 전체 코팅 제제의 약 20 중량% 내지 약 25 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서 부형제는 활석이고, 전체 코팅 제제의 약 10 중량% 내지 약 15 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 부형제는 전체 코팅 제제의 약 25 중량% 내지 약 30 중량%의 양으로 존재하는 하나 이상의 착색제이다.
- [0085] 구체적 실시양태에서, (1) 전체 조성물의 약 5 중량% 내지 약 25 중량% 양의 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염; (2) 전체 조성물의 약 20 중량% 내지 85 중량% 양의 락토스; (3) 전체 조성물의 약 10 중량% 내지 약 50 중량% 양의 셀룰로스; (4) 전체 조성물의 약 2 중량% 내지 약 8 중량% 양의 크로스카르멜로스; 및 (5) 전체 조성물의 약 0.25 중량% 내지 약 5 중량% 양의 스테아르산마그네슘을 포함하는 제제가 본원에 제공된다.
- [0086] 구체적 실시양태에서, 제약 조성물은 코팅 제제로 코팅되며, 여기서 코팅 제제는 (1) 전체 코팅 제제의 약 35 중량% 내지 약 45 중량% 양의 폴리비닐 알콜; 및/또는 (2) 전체 코팅 제제의 약 20 중량% 내지 약 25 중량% 양의 폴리에틸렌 글리콜; 및/또는 (3) 전체 코팅 제제의 약 10 중량% 내지 약 15 중량% 양의 활석; 및/또는 (4) 전체 코팅 제제의 약 25 중량% 내지 약 30 중량% 양의 하나 이상의 착색제를 포함한다.
- [0087] 구체적 실시양태에서, 화합물 A의 제제가 본원에 제공되며, 여기서 코어 제제는
- [0088] 전체 코어 조성물의 약 10 중량% 양의 화합물 A; 전체 코어 조성물의 약 60 중량% 양의 락토스; 전체 코어 조성물의 약 26.25 중량% 양의 미세결정질 셀룰로스; 전체 코어 조성물의 약 3 중량% 양의 크로스카르멜로스; 및 전체 코어 조성물의 약 0.75 중량% 양의 스테아르산마그네슘
- [0089] 을 포함하고;
- [0090] 코팅 제제는
- [0091] 전체 코팅 제제의 약 40 중량% 양의 폴리비닐 알콜; 전체 코팅 제제의 약 20 중량% 양의 폴리에틸렌 글리콜; 전체 코팅 제제의 약 15 중량% 양의 활석; 및 전체 코팅 제제의 약 25 중량% 양의 착색제 혼합물
- [0092] 을 포함한다.
- [0093] 본원에 제공된 제약 조성물 및 제제는 이산 투여 형태로 제공될 수 있다. 바람직한 경우 투여 단위 형태는 정제의 형태이지만, 투여 형태의 다른 형태가 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, 다른 형태의 투여 형태, 예컨대 캡슐 또는 캐플릿과 관련된 코어 제제를 사용하는 것이 가능하다. 일부 실시양태에서, 제제는 정제 형태이다.
- [0094] 일부 실시양태에서, 화합물 A, 또는 그의 제약상 허용되는 전구약물, 염, 용매화물 또는 클라트레이트를 100% 미만의 순도로 수득하는 것이 전형적이기 때문에, 본원에 제공된 제제 및 투여 형태는 화합물 A, 또는 그의 제약상 허용되는 전구약물, 염, 용매화물 또는 클라트레이트를 명시된 양의 100% 순도 화합물 A의 효력을 제공하는 양으로 포함하는 조성물, 제제 또는 투여 형태로서 정의될 수 있다.
- [0095] 특정 실시양태에서, 물이 일부 화합물의 분해를 용이하게 할 수 있으므로, 활성 성분을 포함하는 무수 제약 조성물 및 투여 형태가 본원에 제공된다. 예를 들어, 물의 첨가 (예컨대, 5%)는, 시간에 따른 제제의 보관-수명 또는 안정성과 같은 특성을 결정하기 위해 보관-수명, 즉, 장기간 저장을 모의실험하는 수단으로서 제약 업계에 널리 승인되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80]을 참조한다. 실제로, 물 및 열은 분해를 가속화한다. 따라서, 제제의 제조, 취급, 포장, 저장, 운송 및 사용 동안 수분 및/또는 습도가 통상적으로 발생하기 때문에, 제제에 대한 물의 효과는 매우 유의할 수 있다.
- [0096] 무수 제약 조성물은 무수 특성이 유지되도록 제조 및 저장되어야 한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 물에 대한

노출을 방지하는 것으로 공지된 물질을 사용하여 무수 조성물을 포장함으로써 이들이 적합한 규정 키트에 포함될 수 있도록 한다. 적합한 포장의 예는 기밀 호일, 플라스틱 등, 단위 투여 용기, 블리스터 팩 및 스트립 팩을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0097] 이와 관련하여, 실질적으로 물이 없는 활성 성분 및 부형제를 무수 또는 낮은 수분/습도 조건 하에 혼합하는 것을 통해 상기 활성 성분을 포함하는 고체 제약 제제를 제조하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 이 방법은 무수 또는 비흡습성 고체 제제를 낮은 수분 조건 하에서 포장하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 조건을 사용함으로써, 물과의 접촉 위험성을 감소시키고, 활성 성분의 분해를 방지하거나 실질적으로 감소시킬 수 있다.

[0098] 4.1.1. 제2 활성제

[0099] 특정 실시양태에서, 하나 이상의 제2 활성 성분을 추가로 포함할 수 있는, 화합물 A, 또는 그의 제약상 허용되는 전구약물, 염, 용매화물 또는 클라트레이트의 조성물 및 투여 형태가 본원에 제공된다. 특정 조합은 특정한 유형의 질환 또는 장애, 및 이러한 질환 또는 장애와 연관된 상태 및 증상의 치료에서 상승적으로 작용할 수 있다. 화합물 A, 또는 그의 제약상 허용되는 전구약물, 염, 용매화물 또는 클라트레이트는 또한 특정의 제2 작용제와 연관된 부작용을 완화시키는 작용을 할 수 있고, 그 반대의 경우도 가능하다.

[0100] 본원에 제공된 제제 및 투여 형태에 함유될 수 있는 구체적인 제2 활성 화합물은 치료, 예방 또는 관리될 구체적인 적응증에 따라 달라진다.

[0101] 예를 들어, 암의 치료, 예방 또는 관리를 위한 제2 활성 작용제는 세막사닙; 시클로스포린; 에타네르셉트; 독시시클린; 보르테오미딘; 아시비신; 아클라루비신; 아코다졸 히드로클로라이드; 아크로닌; 아도젤레신; 알테스류진; 알트레타민; 암보마이신; 아메탄트론 아세테이트; 암사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아스파라기나제; 아스페클린; 아자시딘; 아제테파; 아조토마이신; 바티마스타트; 벤조테파; 비칼루타미드; 비산트렌 히드로클로라이드; 비스나피드 디메실레이트; 비젤레신; 블레오마이신 술페이트; 브레퀴나르 소듐; 브로피리딘; 부술폰; 캅티노마이신; 칼루스테론; 카라세미드; 카르베티머; 카르보플라틴; 카르무스틴; 카루비신 히드로클로라이드; 카르젤레신; 세데핀골; 셀레코시브; 클로람부실; 시클레마이신; 시스플라틴; 클라드리빈; 크리스나톨 메실레이트; 시클로포스파미드; 시타라빈; 다카르바진; 닥티노마이신; 다우노루비신 히드로클로라이드; 데시타빈; 텍스 오르마플라틴; 데자구아닌; 데자구아닌 메실레이트; 디아지쿠온; 도세탁셀; 독소루비신; 독소루비신 히드로클로라이드; 드롤록시펜; 드롤록시펜 시트레이트; 드로모스타놀론 프로피오네이트; 두아조마이신; 에다트렉세이트; 에플로르니틴 히드로클로라이드; 엘사미트루신; 엔로플라틴; 엔프로메이트; 에피프로피딘; 에피루비신 히드로클로라이드; 에르볼로졸; 에소루비신 히드로클로라이드; 에스트라무스틴; 에스트라무스틴 포스페이트 소듐; 에타니다졸; 에토포시드; 에토포시드 포스페이트; 에토프린; 파드로졸 히드로클로라이드; 파자라빈; 펜레티니드; 플록수리딘; 플루다라빈 포스페이트; 플루오로우라실; 플루로시타빈; 포스퀴돈; 포스트리에신 소듐; 겐시타빈; 겐시타빈 히드로클로라이드; 히드록시우레아; 이다루비신 히드로클로라이드; 이포스파미드; 일모포신; 이프로플라틴; 이리노테칸; 이리노테칸 히드로클로라이드; 란레오티드 아세테이트; 레트로졸; 류프롤리드 아세테이트; 리아로졸 히드로클로라이드; 로메트렉솔 소듐; 로무스틴; 로속산트론 히드로클로라이드; 마소프로콜; 메이탄신; 메클로레타민 히드로클로라이드; 메게스트롤 아세테이트; 멜렌게스트롤 아세테이트; 멜팔란; 메노가렐; 메르캅토프린; 메토트렉세이트; 메토트렉세이트 소듐; 메토프린; 메투레테파; 미탄도미드; 미토카르신; 미토크로민; 미토길린; 미토말신; 미토마이신; 미토스파; 미토탄; 미톡산트론 히드로클로라이드; 미코페놀산; 노코다졸; 노갈라마이신; 오르마플라틴; 옥시수란; 파클리탁셀; 페가스파르가제; 펠리오마이신; 펜타무스틴; 페플로마이신 술페이트; 피포스파미드; 피포브로만; 피소술판; 피록산트론 히드로클로라이드; 플리카마이신; 플로메스탄; 포르피머 소듐; 포르피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카르바진 히드로클로라이드; 퓨로마이신; 퓨로마이신 히드로클로라이드; 피라조푸린; 리보프린; 사핀골; 사핀골 히드로클로라이드; 세무스틴; 심트라젠; 스파르포세이트 소듐; 스파르소마이신; 스피로게르마늄 히드로클로라이드; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 솔로페뉴르; 탈리소마이신; 테코갈란 소듐; 탁소테레; 테가푸르; 텔록산트론 히드로클로라이드; 테모포르핀; 테니포시드; 테록시론; 테스토라톤; 티아미프린; 티오구아닌; 티오테파; 티아조푸린; 티라파자민; 토레미펜 시트레이트; 트레스톨론 아세테이트; 트리시리빈 포스페이트; 트리메트렉세이트; 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트립토헤린; 투블로졸 히드로클로라이드; 우라실 머스타드; 우레테파; 바프레오티드; 베르테포르핀; 빈블라스틴 술페이트; 빈크리스틴 술페이트; 빈데신; 빈데신 술페이트; 비네피딘 술페이트; 빈글리시네이트 술페이트; 빈류로신 술페이트; 비노렐빈 타르트레이트; 빈로시딘 술페이트; 빈줄리딘 술페이트; 보로졸; 제니플라틴; 지노스타틴; 및 조루비신 히드로클로라이드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0102] 다른 제2 작용제는 20-에피-1,25 디히드록시비타민 D3; 5-에티닐우라실; 아비라테론; 아클라루비신; 아실폴렌;



아데시페놀; 아도젤레신; 알테스류킨; ALL-TK 길항제; 알트레타민; 암바무스틴; 아미독스; 아미포스틴; 아미노 레블린산; 암루비신; 암사크린; 아나그렐리드; 아나스트로졸; 안드로그라폴리드; 혈관신생 억제제; 길항제 D; 길항제 G; 안타렐릭스; 항-배방화 형태발생 단백질-1; 항안드로젠, 전립선 암종; 항에스트로젠; 안티네오폴라스 톤; 안티센스 올리고뉴클레오티드; 아피디콜린 글리시네이트; 아포토시스 유전자 조절제; 아포토시스 조절제; 아퓨린산; ara-CDP-DL-PTBA; 아르기닌 데아미나제; 아술라크린; 아타메스탄; 아트리무스틴; 악시나스타틴 1; 악 시나스타틴 2; 악시나스타틴 3; 아자세트론; 아자톡신; 아자티로신; 바카틴 III 유도제; 발라놀; 바티마스타트; BCR/ABL 길항제; 벤조클로린; 벤조일스타우로스포린; 베타 락탐 유도제; 베타-알레틴; 베타클라마이신 B; 베틀 린산; bFGF 억제제; 비칼루타미드; 비산트렌; 비스아지리디닐스페르민; 비스나피드; 비스트라텐 A; 비젤레신; 브레플레이트; 브로피리민; 부도티탄; 부티오닌 슬록시민; 칼시포트리올; 칼포스틴 C; 캄프토테신 유도제; 카페 시타빈; 카르복시아미드-아미노-트리아졸; 카르복시아미도트리아졸; 카레스트 M3; CARN 700; 연골 유래 억제제; 카르젤레신; 카세인 키나제 억제제 (ICOS); 카스타노스페르민; 세크로핀 B; 세트로렐릭스; 클로론스; 클로로퀴 녹살린 슬폰아미드; 시카프로스트; 시스-포르피린; 클라드리빈; 클로미펜 유사체; 클로트리마졸; 콜리스마이신 A; 콜리스마이신 B; 콤브레타스타틴 A4; 콤브레타스타틴 유사체; 코나게닌; 크람베시딘 816; 크리스나톨; 크립 토포신 8; 크립토포신 A 유도제; 쿠라신 A; 시클로펜트안트라퀴논; 시클로플라탐; 시페마이신; 시타라빈 옥포스 페이트; 세포용해 인자; 시토스타틴; 다클릭시맙; 데시타빈; 데히드로디텐 B; 데슬로렐린; 텍사메타손; 텍스 이포스파미드; 텍스라죽산; 텍스베라파밀; 디아지쿠온; 디텐 B; 디독스; 디에틸노르스페르민; 디히드로-5-아 자시티딘; 디히드로탁솔, 9-; 디옥사마이신; 디페닐 스피로무스틴; 도세탁셀; 도코산올; 돌라세트론; 독시플루 리딘; 독소루비신; 드롤록시펜; 드로나비놀; 두오카르마이신 SA; 에브셀렌; 에코무스틴; 에텔포신; 에드레콜로 맵; 에플로르니틴; 엘레텐; 에미테푸르; 에피루비신; 에프리스테리드; 에스트라무스틴 유사체; 에스트로젠 효능 제; 에스트로젠 길항제; 에타나졸; 에토포시드 포스페이트; 엑세메스탄; 파드로졸; 파자라빈; 펜레티니드; 필 그라스티م; 피나스테리드; 플라보피리돌; 플레젤라스틴; 플루아스테론; 플루다라빈; 플루오로다우노루니신 히드 로클로라이드; 포르페니맥스; 포르메스탄; 포스트리에신; 포테무스틴; 가돌리늄 텍사피린; 질산갈륨; 갈로시타 빈; 가니렐릭스; 젤라티나제 억제제; 겐시타빈; 글루타티온 억제제; 헵술팜; 헤레글린; 핵사메틸렌 비스아세트 아미드; 히페리신; 이반드론산; 이다루비신; 이독시펜; 이드라만톤; 일모포신; 일로마스타트; 이마티닙 (글리벡 (Gleevec)®), 이미퀴모드; 면역자극 펩티드; 인슐린-유사 성장 인자-1 수용체 억제제; 인터페론 효능제; 인터 페론; 인터류킨; 이오벤구안; 아이오도독소루비신; 이포메아놀, 4-; 이로플라트; 이르소글라딘; 이소벤가졸; 이 소호모할리콘드린 B; 이타세트론; 자스플라기놀리드; 카할랄리드 F; 라멜라린-N 트리아세테이트; 란레오티드; 레이나마이신; 레노그라스티م; 렌티난 슬페이트; 램툴스타틴; 레트로졸; 백혈병 억제 인자; 백혈구 알파 인터페 론; 류프롤리드+에스트로젠+프로게스테론; 류프로렐린; 레바미솔; 리아로졸; 선형 폴리아민 유사체; 친지성 디 사카라이드 펩티드; 친지성 백금 화합물; 리소클리나미드 7; 로바플라틴; 롬브리신; 로메트렉솔; 로니다민; 로 속산트론; 록소리빈; 루르토테칸; 루테튬 텍사피린; 리소필린; 용해 펩티드; 마이탄신; 만노스타틴 A; 마리마스 타트; 마소프로콜; 마스핀; 마트릴리신 억제제; 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제; 메노가릴; 메르바론; 메 테렐린; 메티오나제; 메토클로프라미드; MIF 억제제; 미페프리스톤; 밀테포신; 미리모스탐; 미토구아존; 미토 락톨; 미토마이신 유사체; 미토나피드; 미토톡신 섬유모세포 성장 인자-사포린; 미톡산트론; 모파로텐; 몰그라 모스탐; 에르비투스, 인간 용모성 고나도트로핀; 모노포스포릴 지질 A+미오박테리움 세포벽 sk; 모피다몰; 머스 타드 항암제; 미카페옥시드 B; 미코박테리아 세포벽 추출물; 미리아포론; N-아세틸디날린; N-치환된 벤즈아미드; 나파렐린; 나그레스티프; 날록손+펜타조신; 나파빈; 나프테르핀; 나르토그라스티프; 네다플라틴; 네모 루비신; 네리드론산; 닐루타미드; 니사마이신; 산화질소 조절제; 니트록시드 항산화제; 니트롤린; 오블리메르센 (게나센스(Genasense)®); O6-벤질구아닌; 옥트레오티드; 오키세논; 올리고뉴클레오티드; 오나프리스톤; 온단세 트론; 온단세트론; 오라신; 경구 시토카인 유도제; 오르마플라틴; 오사테론; 옥살리플라틴; 옥사우노마이신; 파 클리탁셀; 파클리탁셀 유사체; 파클리탁셀 유도제; 팔라우아민; 팔미토일리족신; 파미드론산; 파낙시트리올; 파 노미펜; 파라박틴; 파젤립틴; 페가스파르가제; 펠데신; 펜토산 폴리설페이트 소듐; 펜토스타틴; 펜트로졸; 퍼플 루브론; 퍼포스파미드; 페릴릴 알콜; 페나지노마이신; 페닐아세테이트; 포스파타제 억제제; 피시바닐; 필로카르 핀 히드로클로라이드; 피라루비신; 피리트렉심; 플라세틴 A; 플라세틴 B; 플라스미노젠 활성화제 억제제; 백금 착물; 백금 화합물; 백금-트리아민 착물; 포르피머 소듐; 포르피로마이신; 프레드니손; 프로필 비스-아크리돈; 프로스타글란딘 J2; 프로테아솜 억제제; 단백질 A-기계의 면역 조절제; 단백질 키나제 C 억제제; 단백질 키나제 C 억제제, 미세조류; 단백질 티로신 포스파타제 억제제; 퓨린 뉴클레오타이드 포스포릴라제 억제제; 푸르푸린; 피 라졸로아크리딘; 피리독실화 헤모글로빈 폴리옥시에틸렌 접합체; raf 길항제; 랄티트렉세드; 라모세트론; ras 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제; ras 억제제; ras-GAP 억제제; 탈메틸화 레텔립틴; 레늄 Re 186 에티드로 네이트; 리족신; 리보자임; RII 레틴아미드; 로히투킨; 로무르티드; 로퀴니맥스; 루비기논 B1; 루복실; 사핀골; 사인토포; SarCNU; 사르코피톨 A; 사르그라모스탐; Sdi 1 모방체; 세무스틴; 노쇠 유래 억제제 1; 센스 올리고

뉴클레오타이드; 신호 전달 억제제; 시조피란; 소부족산; 소듐 보로캅테이트; 소듐 페닐아세테이트; 솔베롤; 소마 토메딘 결합 단백질; 소네르민; 스파르포스산; 스피카마이신 D; 스피로무스틴; 스피레노펜틴; 스폰지스타틴 1; 스쿠알라민; 스티피아미드; 스트로멜리신 억제제; 스피노신; 초활성 혈관활성 장 펩티드 길항제; 수라디스타; 수라민; 스와인소닌; 탈리무스틴; 타목시펜 메티오디드; 타우로무스틴; 타자로텐; 테코갈란 소듐; 테가푸르; 텔 루라피릴롤; 텔로머라제 억제제; 테모포르핀; 테니포시드; 테트라클로로데카옥시드; 테트라조민; 탈리블라스틴; 티오키알린; 트롬보포이에틴; 트롬보포이에틴 모방체; 티말파신; 티모포이에틴 수용체 효능제; 티모트리딘; 갑 상선 자극 호르몬; 주식 에틸 에티오프루핀; 티라파자민; 티타노센 비클로라이드; 톱센틴; 토레미펜; 번역 억 제제; 트레티노인; 트리아세틸우리딘; 트리스리빈; 트리메트렉세이트; 트립토텐린; 트로피세트론; 투로스테리드; 티로신 키나제 억제제; 티르포스틴; UBC 억제제; 우베니맥스; 비노생식동-유래 성장 억제 인자; 우로키나제 수용체 길항제; 바프레오타이드; 바리올린 B; 벨라레솔; 베라민; 베르딘; 베르테포르핀; 비노렐빈; 빈 크살틴; 비탁신; 보로졸; 자노테론; 제니플라틴; 질라스코르브; 및 지노스타틴 스티말라머를 포함하나, 이에 제 한되지는 않는다.

[0103] 또 다른 제2 활성제는 2-메톡시에스트라디올, 텔로메스타틴, 다발성 골수종 세포에서의 아폽토시스의 유도제 (예컨대, 예를 들어, TRAIL), 스타틴, 세막사핀, 시클로스포린, 에타네르셉트, 독시시클린, 보르테조미, 오블리 메르센 (게나센스®), 레미케이드, 도세탁셀, 셀레코시브, 멜팔란, 텍사메타손 (데카드론(Decadron)®), 스테로 이드, 겐시타빈, 시스플라틴, 테모졸로미드, 에토포시드, 시클로포스파미드, 테모다르, 카르보플라틴, 프로카 르바진, 글리아텔, 타목시펜, 토포테칸, 메토포렉세이트, 아리사(Arisa)®, 탁솔, 탁소테레, 플루오로우라실, 류코보린, 이리노테칸, 젤로다, CPT-11, 인터페론 알파, PEG화 인터페론 알파 (예를 들어, PEG 인트론(INTRON)-A), 카페시타빈, 시스플라틴, 티오테파, 플루다라빈, 카르보플라틴, 리포솜 다우노루비신, 시타라빈, 독세탁셀, 파클리탁셀, 빈블라스틴, IL-2, GM-CSF, 다카르바진, 비노렐빈, 졸레드론산, 팔미트로네이트, 비악신, 부술판, 프레드니손, 비스포스포네이트, 삼산화비소, 빈크리스틴, 독소루비신 (독실(Doxil)®), 파클리탁셀, 간시클로비 르, 아드리아마이신, 에스트라무스틴 소듐 포스페이트 (엠사이트(Emcyt)®), 술린당 및 에토포시드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0104] 또 다른 실시양태에서, 치료, 예방 또는 관리될 적응증에 따른 구체적 제2 작용제의 예는 하기 참고 문헌에서 발견될 수 있고, 이들 모두는 그 전문이 본원에 포함된다: 미국 특허 번호 6,281,230 및 5,635,517; 미국 공개 번호 2004/0220144, 2004/0190609, 2004/0087546, 2005/0203142, 2004/0091455, 2005/0100529, 2005/0143344, 2005/0214328, 2005/0239842, 2006/0122228, 2006/0154880 및 2006/0188475.

[0105] 통증의 치료, 예방 및/또는 관리에 사용될 수 있는 제2 활성제의 예는 통증의 치료 또는 예방에 사용되는 통상 의 치료제, 예컨대 항우울제, 항경련제, 항고혈압제, 불안완화제, 칼슘 채널 차단제, 근육 이완제, 비마약성 진 통제, 오피오이드 진통제, 항염증제, cox-2 억제제, 면역조절제, 알파-아드레날린성 수용체 효능제 또는 길항제, 면역억제제, 코르티코스테로이드, 고압 산소, 케타민, 다른 마취제, NMDA 길항제, 및 예를 들어 문헌 [Physician's Desk Reference 2003]에서 밝혀진 다른 치료제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 구체적 예 는 살리실산 아세테이트 (아스피린(Aspirin)®), 셀레코시브 (셀레브렉스(Celebrex)®), 엔브렐(Enbrel)®, 케 타민, 가바펜틴 (뉴론틴(Neurontin)®), 페니토인 (딜란틴(Dilantin)®), 카르바마제핀 (테그레톨(Tegretol)®), 옥스카르바제핀 (트리렐탈(Trileptal)®), 발프로산 (데파켄(Depakene)®), 모르핀 술페이트, 히드로모르폰, 프레드니손, 그리세오폴빈, 펜토늄, 알렌드로네이트, 디펜히드라미드, 구아네티딘, 케 토롤락 (아쿨라(Acular)®), 티로칼시토닌, 디메틸술폭시드 (DMSO), 클로니딘 (카타프레스(Catapress)®), 브레 티리움, 케탄세린, 레세르핀, 드로페리돌, 아트로핀, 펜톨아민, 부피바카인, 리도카인, 아세트아미노펜, 노르트 립틸린 (파멜로르(Pamelor)®), 아미트립틸린 (엘라빌(Elavil)®), 이미프라민 (토프라닐(Tofranil)®), 독세핀 (시네관(Sinequan)®), 클로미프라민 (아나프라닐(Anafranil)®), 플루옥세틴 (프로작(Prozac)®), 세르트랄린 (졸로프트(Zoloft)®), 나프록센, 네파조돈 (세르존(Serzone)®), 벤라팍신 (에펙소르(Effexor)®), 트라조돈 (데시렐(Desyrel)®), 부프로피온 (웰부트린(Wellbutrin)®), 맥실레틴, 니페디핀, 프로프라놀롤, 트라마돌, 라 모트리진, 비옥스, 지코노티드, 케타민, 텍스트로메토르판, 벤조디아제핀, 바클로펜, 티자니딘 및 페녹시벤즈아 민을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0106] 황반 변성 및 관련 증후군의 치료, 예방 및/또는 관리에 사용될 수 있는 제2 활성제의 예는 스테로이드, 광 증 감제, 인테그린, 항산화제, 인터페론, 크산틴 유도제, 성장 호르몬, 신경영양 인자, 신생혈관화 조절제, 항- VEGF 항체, 프로스타글란딘, 항생제, 피토에스트로겐, 항염증 화합물 또는 항혈관신생 화합물, 또는 그의 조합 을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 구체적 예는 베르테포르핀, 푸를리틴, 혈관신생억제 스테로이드, rhuFab, 인터페론-2α, 펜톡시필린, 주식 에티오프루핀, 모텍사핀, 루센티스, 루테튬, 9-플루오로-11,21-디히

드록시-16,17-1-메틸에틸리딘비스(옥시)프레그나-1,4-디엔-3,20-디온, 라타노프로스트 (미국 특허 번호 6,225,348 참조), 테트라시클린 및 그의 유도체, 리파마이신 및 그의 유도체, 마크롤리드, 메트로니다졸 (미국 특허 번호 6,218,369 및 6,015,803), 게니스테인, 6'-O-Mal 게니스틴, 6'-O-Ac 게니스틴, 다이드제인, 다이드진, 6'-O-Mal 다이드진, 6'-O-Ac 다이드진, 글리시테인, 글리시틴, 6'-O-Mal 글리시틴, 비오키닌 A, 포르모노네티 (미국 특허 번호 6,001,368), 트리암시놀론 아세토미드, 텍사메타손 (미국 특허 번호 5,770,589), 탈리도미드, 글루타티온 (미국 특허 번호 5,632,984), 염기성 섬유모세포 성장 인자 (bFGF), 형질전환 성장 인자 b (TGF- $\beta$ ), 뇌-유래 신경영양 인자 (BDNF), 플라스미노겐 활성화제 인자 유형 2 (PAI-2), EYE101 (아이테크 파마슈티칼스(Eyetech Pharmaceuticals)), LY333531 (일라이 릴리(Eli Lilly)), 미라반트(Miravant) 및 레티서트(RETISERT) 이식물 (바슈 앤 롬(Bausch & Lomb))을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본원에 인용된 모든 참고문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0107] 피부 질환의 치료, 예방 및/또는 관리에 사용될 수 있는 제2 활성제의 예는 각질용해제, 레티노이드,  $\alpha$ -히드록시산, 항생제, 콜라겐, 보툴리눔 독소, 인터페론, 스테로이드 및 면역조절제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 구체적 예는 5-플루오로우라실, 마소프로콜, 트리클로로아세트산, 살리실산, 락트산, 락트산암모늄, 우레아, 트레티노인, 이소트레티노인, 항생제, 콜라겐, 보툴리눔 독소, 인터페론, 코르티코스테로이드, 트랜스레틴산 및 콜라겐, 예컨대 인간 태반 콜라겐, 동물 태반 콜라겐, 더마로젠(Dermalogen), 알로덤(AlloDerm), 파시아(Fascia), 시메트라(Cymetra), 오토로젠(Autologen), 자이덤(Zyderm), 자이플라스트(Zyplast), 레소플라스트(Resoplast) 및 이소라겐(Isolagen)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0108] 폐 고혈압 및 관련 장애의 치료, 예방 및/또는 관리에 사용될 수 있는 제2 활성제의 예는 항응고제, 이뇨제, 강심성 글리코시드, 칼슘 채널 차단제, 혈관확장제, 프로스타시클린 유사체, 엔도텔린 길항제, 포스포디에스테라제 억제제 (예를 들어, PDE V 억제제), 엔도펩티다제 억제제, 지질 강하제, 트롬복산 억제제, 및 폐동맥압을 감소시키는 것으로 공지된 다른 치료제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 구체적 예는 와파린 (쿠마딘(Coumadin®)), 이뇨제, 강심성 글리코시드, 디곡신-산소, 딜티아젬, 니페디핀, 혈관확장제, 예컨대 프로스타시클린, 예를 들어 프로스타글란딘 I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), 에포프로스테놀 (EPO, 플로란(Floran®)), 트레프로스티닐 (레모듈린(Remodulin®)), 산화질소 (NO), 보센탄 (트라클리어(Tracleer®)), 암로디핀, 에포프로스테놀 (플로란®), 트레프로스티닐 (레모듈린®), 프로스타시클린, 타달라필 (시알리스(Cialis®)), 심바스타틴 (조코르(Zocor®)), 오마파트릴라트 (반레브(Vanlev®)), 이르베사르탄 (아바프로(Avapro®)), 프라바스타틴 (프라바콜(Pravachol®)), 디곡신, L-아르기닌, 일로프로스트, 베타프로스트 및 실데나필 (비아그라(Viagra®))을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0109] 석면-관련 장애의 치료, 예방 및/또는 관리에 사용될 수 있는 제2 활성제의 예는 안트라시클린, 백금, 알킬화제, 오블리메르센 (게나센스®), 시스플라틴, 시클로포스파미드, 테모다르, 카르보플라틴, 프로카르바진, 글리아텔, 타목시펜, 토포테칸, 메토타렉세이트, 탁스테레, 이리노테칸, 카페시타빈, 시스플라틴, 티오테파, 플루다라빈, 카르보플라틴, 리소솜 다우노루비신, 시타라빈, 독세탁셀, 파실리탁셀, 빈블라스틴, IL-2, GM-CSF, 다카르바진, 비노렐빈, 졸레드론산, 팔미트로네이트, 비악신, 부숴판, 프레드니손, 비스포스포네이트, 삼산화비소, 빈크리스틴, 독소루비신 (독실®), 파클리탁셀, 간시클로비르, 아드리아마이신, 블레오마이신, 히알루로니다제, 미토마이신 C, 메파크린, 티오테파, 테트라시클린 및 겐시타빈을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0110] 기생충성 질환의 치료, 예방 및/또는 관리에 사용될 수 있는 제2 활성제의 예는 클로로퀸, 퀴닌, 퀴니딘, 피리메타민, 술파디아진, 독시시클린, 클린다마이신, 메플로퀸, 할로판트린, 프리마퀸, 히드록시클로로퀸, 프로구아닐, 아토바쿠온, 아지트로마이신, 수라민, 펜타미딘, 멜라르소프롤, 니푸르티모스, 벤즈니다졸, 암포테리신 B, 5가 안티모니 화합물 (예를 들어, 소듐 스티보글루쿠로네이트), 인터페론 감마, 이트라코나졸, 사멸된 전편모충 및 BCG의 조합, 류코보린, 코르티코스테로이드, 술폰아미드, 스피라마이신, IgG (혈청학), 트리메토프림 및 술파메톡사졸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0111] 면역결핍 장애의 치료, 예방 및/또는 관리에 사용될 수 있는 제2 활성제의 예는 항생제 (치료용 또는 예방용), 예컨대 비제한적으로, 암피실린, 테트라시클린, 페니실린, 세팔로스포린, 스트렙토마이신, 카나마이신 및 에리트로마이신; 항바이러스, 예컨대 비제한적으로, 아만타딘, 리만타딘, 아시클로비르 및 리바비린; 이뮤노글로불린; 혈장; 면역 증강 약물, 예컨대 비제한적으로, 레바미솔 및 이소프리노신; 생물제제, 예컨대 비제한적으로, 감마글로불린, 전이 인자, 인터류킨 및 인터페론; 호르몬, 예컨대 비제한적으로, 흉선 호르몬; 및 다른 면역 작용제, 예컨대 비제한적으로, B 세포 자극인자 (예를 들어, BAFF/BLyS), 시토카인 (예를 들어, IL-2, IL-4 및 IL-5), 성장 인자 (예를 들어, TGF- $\alpha$ ), 항체 (예를 들어, 항-CD40 및 IgM), 비메틸화 CpG 모티프를 함유하는

올리고뉴클레오타이드, 및 백신 (예를 들어, 바이러스성 및 중양 펩티드 백신)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0112] CNS 장애의 치료, 예방 및/또는 관리에 사용될 수 있는 제2 활성제의 예는 오피오이드; 도파민 효능제 또는 길항제, 예컨대 비제한적으로, 레보도파, L-도파, 코카인,  $\alpha$ -메틸-티로신, 레세르핀, 테트라베나진, 벤조트로핀, 파르길린, 페노돌팜 메실레이트, 카베르골린, 프라미펙솔 디히드로클로라이드, 로피노롤, 아만타딘 히드로클로라이드, 셀레길린 히드로클로라이드, 카르비도파, 페르골리드 메실레이트, 시네메트 CR 및 심메트렐; MAO 억제제, 예컨대 비제한적으로, 이프로니아지드, 클로르길린, 페넬진 및 이소카르복시아지드; COMT 억제제, 예컨대 비제한적으로, 톨카폰 및 엔타카폰; 콜린에스테라제 억제제, 예컨대 비제한적으로, 피소스티그민 살리클레이트, 피소스티그민 술페이트, 피소스티그민 브로마이드, 메오스티그민 브로마이드, 네오스티그민 메틸술페이트, 암베노님 클로라이드, 에드로포늄 클로라이드, 타크린, 프랄리독심 클로라이드, 오비독심 클로라이드, 트라이메독심 브로마이드, 디아세틸 모녹심, 엔드로포늄, 피리도스티그민 및 데메카륨; 항염증제, 예컨대 비제한적으로, 나프록센 소듐, 디클로페낙 소듐, 디클로페낙 포타슘, 셀레콕시브, 숀린당, 옥사프로진, 디플루니살, 에토돌락, 멜록시캄, 이부프로펜, 케토프로펜, 나부메톤, 로페콕시브, 메토티렉세이트, 레플루노미드, 숀과살라진, 금 염, Rho-D 면역 글로불린, 미코페닐레이트 모페틸, 시클로스포린, 아자티오프린, 타크롤리무스, 바실릭시맙, 다클리주맙, 살리실산, 아세틸살리실산, 메틸 살리실레이트, 디플루니살, 살살레이트, 올살라진, 숀과살라진, 아세트아미노펜, 인도메타신, 숀린당, 메페남산, 메클로페나메이트 소듐, 톨메틴, 케토폴락, 디클로페낙, 플루르빈프로펜, 옥사프로진, 피록시캄, 멜록시캄, 암피록시캄, 드록시캄, 피복시캄, 테녹시캄, 페닐부타존, 옥시펜부타존, 안티피린, 아미노피린, 아파존, 질류톤, 아우로티오글루코스, 골드 소듐 티오말레이트, 아우라노핀, 메토티렉세이트, 콜키신, 알로푸리놀, 프로베네시드, 숀핀피라존 및 벤즈브로마론 또는 베타메타손 및 다른 글루코코르티코이드; 및 항구토제, 예컨대 비제한적으로, 메토폴로프로미드, 돔페리돈, 프로클로르페라진, 프로메타진, 클로르프로마진, 트리메토벤즈아미드, 온단세트론, 그라니세트론, 히드록시진, 아세틸류신 모노에탄올아민, 알리자프리드, 아자세트론, 벤즈퀴나미드, 비에타나우틴, 브로모프리드, 부클리진, 클레보프리드, 시클리진, 디벤히드리네이트, 디페니돌, 돌라세트론, 메클리진, 메탈라탈, 메토폴마진, 나빌론, 옥시페르닐, 피파마진, 스코폴라민, 숀피리드, 테트라히드로칸나비놀, 티에틸페라진, 티오프로페라진, 트로피세트론 및 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0113] CNS 손상 및 관련 증후군의 치료, 예방 및/또는 관리에 사용될 수 있는 제2 활성제의 예는 면역조절제, 면역억제제, 항고혈압제, 항경련제, 섬유소용해제, 항혈소판제, 항정신병제, 항우울제, 벤조디아제핀, 부스피론, 아만타딘, 및 CNS 손상/훼손 및 관련 증후군을 갖는 환자에서 사용되는 다른 공지된 또는 통상의 작용제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 구체적 예는 스테로이드 (예를 들어, 글루코코르티코이드, 예컨대 비제한적으로, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손 및 베타메타손); 항염증제, 예컨대 비제한적으로, 나프록센 소듐, 디클로페낙 소듐, 디클로페낙 포타슘, 셀레콕시브, 숀린당, 옥사프로진, 디플루니살, 에토돌락, 멜록시캄, 이부프로펜, 케토프로펜, 나부메톤, 로페콕시브, 메토티렉세이트, 레플루노미드, 숀과살라진, 금 염, Rho-D 면역 글로불린, 미코페닐레이트 모페틸, 시클로스포린, 아자티오프린, 타크롤리무스, 바실릭시맙, 다클리주맙, 살리실산, 아세틸살리실산, 메틸 살리실레이트, 디플루니살, 살살레이트, 올살라진, 숀과살라진, 아세트아미노펜, 인도메타신, 숀린당, 메페남산, 메클로페나메이트 소듐, 톨메틴, 케토폴락, 디클로페낙, 플루르빈프로펜, 옥사프로진, 피록시캄, 멜록시캄, 암피록시캄, 드록시캄, 피복시캄, 테녹시캄, 페닐부타존, 옥시펜부타존, 안티피린, 아미노피린, 아파존, 질류톤, 아우로티오글루코스, 골드 소듐 티오말레이트, 아우라노핀, 메토티렉세이트, 콜키신, 알로푸리놀, 프로베네시드, 숀핀피라존 및 벤즈브로마론; cAMP 유사체, 예컨대 비제한적으로, db-cAMP; 메틸페니데이트 약물을 포함하는 작용제, 예컨대 1-트레오-메틸페니데이트, d-트레오-메틸페니데이트, d1-트레오-메틸페니데이트, 1-에리트로-메틸페니데이트, d-에리트로-메틸페니데이트, d1-에리트로-메틸페니데이트, 및 그의 혼합물; 및 이노제, 예컨대 비제한적으로, 만니톨, 푸로세미드, 글리세롤 및 우레아를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0114] 수면 기능장애 및 관련 증후군의 치료, 예방 및/또는 관리에 사용될 수 있는 제2 활성제의 예는 삼환계 항우울제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 항간질제 (가바펜틴, 프레가발린, 카르바마제핀, 옥스카르바제핀, 레비티라세탐, 토피라메이트), 항부정맥제, 나트륨 채널 차단제, 선택적 염증 매개인자 억제제, 오피오이드 작용제, 제2 면역조절 화합물, 조합 작용제, 및 수면 요법에 사용되는 다른 공지된 또는 통상의 작용제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 구체적 예는 뉴론틴, 옥시콘틴, 모르핀, 토피라메이트, 아미트립틸린, 노르트립틸린, 카르바마제핀, 레보도파, L-도파, 코카인,  $\alpha$ -메틸-티로신, 레세르핀, 테트라베나진, 벤조트로핀, 파르길린, 페노돌팜 메실레이트, 카베르골린, 프라미펙솔 디히드로클로라이드, 로피노롤, 아만타딘 히드로클로라이드, 셀레길린 히드로클로라이드, 카르비도파, 페르골리드 메실레이트, 시네메트 CR, 시메트렐, 이프로니아지드, 클로르



길린, 페넬진, 이소카르복스아지드, 톨카폰, 엔타카폰, 피소스티그민 살리실레이트, 피소스티그민 술페이트, 피소스티그민 브로마이드, 메오스티그민 브로마이드, 네오스티그민 메틸술페이트, 암베노늄 클로라이드, 에드로포늄 클로라이드, 타크린, 프랄리독심 클로라이드, 오비독심 클로라이드, 트라이메독심 브로마이드, 디아세틸 모녹심, 엔드로포늄, 피리도스티그민, 디메카렘, 나프록센 소듐, 디클로페낙 소듐, 디클로페낙 포타슘, 셀레콕시브, 숀린닥, 옥사프로진, 디플루니살, 에토돌락, 멜록시캄, 이부프로펜, 케토프로펜, 나부메톤, 로페록시브, 메토티렉세이트, 레플루노미드, 술과살라진, 금 염, RHo-D 면역 글로불린, 미코페넬레이트 모페틸, 시클로스포린, 아자티오프린, 타크롤리무스, 바실릭시맙, 다클리주맙, 살리실산, 아세틸살리실산, 메틸 살리실레이트, 디플루니살, 살살레이트, 올살라진, 술과살라진, 아세트아미노펜, 인도메타신, 숀린닥, 메페남산, 메클로페나메이트 소듐, 톨메틴, 케토폴락, 디클로페낙, 플루르빈프로펜, 옥사프로진, 피록시캄, 멜록시캄, 암피록시캄, 드록시캄, 피복시캄, 테녹시캄, 페닐부타존, 옥시펜부타존, 안티피린, 아미노피린, 아파존, 질류톤, 아우로티오 글루코스, 골드 소듐 티오말레이트, 아우라노핀, 메토티렉세이트, 콜키신, 알로퓨리놀, 프로베네시드, 숀핀피라존, 벤즈브로마론, 베타메타손과 다른 글루코코르티코이드, 메토클로프로미드, 돔페리돈, 프로클로르페라진, 프로메타진, 클로르프로마진, 트리메토벤즈아미드, 온단세트론, 그라니세트론, 히드록시진, 아세틸류신 모노에탄올아민, 알리자프리트, 아자세트론, 벤즈퀴나미드, 비에타나우틴, 브로모프리트, 부클리진, 클레보프리트, 시클리진, 디멘히드리네이트, 디페니돌, 돌라세트론, 메클리진, 메탈라탈, 메토포마진, 나빌론, 옥시페론딜, 피파마진, 스코폴라민, 숀피리드, 테트라히드로칸나비놀, 티에틸페라진, 티오프로페라진, 트로피세트론 및 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0115] 혈액소병증 및 관련 장애의 치료, 예방 및/또는 관리에 사용될 수 있는 제2 활성제의 예는 인터류킨, 예컨대 IL-2 (재조합 IL-II ("rIL2") 및 카나리콕스 IL-2), IL-10, IL-12 및 IL-18; 인터페론, 예컨대 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-n1, 인터페론 알파-n3, 인터페론 베타-I a 및 인터페론 감마-I b; 및 G-CSF; 히드록시우레아; 부티레이트 또는 부티레이트 유도체; 아산화질소; 히드록시 우레아; 헤모신(HEMOXIN)<sup>TM</sup> (니프리산(NIPRISAN)<sup>TM</sup>; 미국 특허 번호 5,800,819 참조); 가르도스(Gardos) 채널 길항제, 예컨대 클로트리마졸 및 트리아틸 메탄 유도체; 데페록사민; 단백질 C; 및 혈액의 또는 혈액 대체제의 수혈액, 예컨대 헤모스판(Hemospan)<sup>TM</sup> 또는 헤모스판<sup>TM</sup> PS (산가르트(Sangart))를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0116] 4.2. 투여 형태의 제조 방법

[0117] 본원에 제공된 투여 형태는 임의의 제약 방법에 의해 제조될 수 있지만, 모든 방법은 하나 이상의 필수 성분을 구성하는 활성 성분을 부형제와 회합되도록 하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 조성물은 활성 성분을 액체 부형제 또는 미분된 고체 부형제, 또는 둘 모두와 균일하게 혼합 (예를 들어, 직접 블렌딩)한 다음, 필요에 따라, 생성물을 목적하는 제형으로 성형 (예를 들어, 압착, 예컨대 롤러-압착)하여 제조된다. 원하는 경우에, 정제는 표준 수성 또는 비-수성 기술에 의해 코팅될 수 있다.

[0118] 본원에 제공된 투여 형태는, 임의로 하나 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는, 상기와 같은 부형제 및/또는 표면 활성제 또는 분산제와 임의로 혼합된 자유-유동 형태, 예컨대 분말 또는 과립의 활성 성분을 적합한 기계에서 압축시킴으로써 제조될 수 있다. 성형 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤화된 분말 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다. 본원에 제공된 투여 형태의 캡슐화는 메틸셀룰로스, 알긴산칼슘 또는 젤라틴의 캡슐을 사용하여 수행될 수 있다.

[0119] 일부 실시양태에서, 활성 성분 및 부형제는 직접 블렌딩되어, 예를 들어 캡슐에 로딩되거나 또는 정제로 직접 압축된다. 직접-블렌딩된 투여 형태는, 직접-블렌딩이 압착 방법을 사용하는 제조 동안 성분의 진애에 의해 유발될 수 있는 유해한 건강 효과를 감소시키거나 또는 제거할 수 있기 때문에, 특정 예에서 압착된 (예를 들어, 롤러-압착된) 투여 형태보다 더 유리할 수 있다.

[0120] 직접 블렌드 정제는, 이들이 최종 투여 형태, 예를 들어 정제 또는 캡슐로 가공되기 전에, 활성제 및 부형제의, 단 하나의 블렌딩 단계만을 필요로 하기 때문에, 특정 예에서 유리할 수 있다. 이는 진애 또는 분진의 생성을 최소로 감소시킬 수 있는 반면, 롤러-압착 방법은 분진을 생성할 수 있다. 롤러-압착 방법에서, 압착 물질은 종종 추가 가공을 위해 보다 작은 입자로 밀링된다. 밀링 작업은, 제조에 있어서의 이 단계의 목적이 물질의 입자 크기를 감소시키는 것이기 때문에, 유의한 양의 진애를 생성할 수 있다. 이어서, 밀링된 물질은 최종 투여 형태의 제조 전에 다른 성분과 블렌딩된다.

[0121] 특정 활성 성분, 특히 저용해도를 갖는 화합물에 대해, 활성 성분의 입자 크기는 활성 성분의 가용화 속도를 증가시키는 것을 돕기 위해 미세 분말로 감소시킨다. 가용화 속도에서의 증가는 활성 성분이 위장관에서 효과적으로 흡수되도록 하기 위해 종종 필요하다. 그러나, 직접-블렌딩되어 캡슐 상에 로딩되는 미세 분말에 대해,

부형제는 바람직하게는 성분을 직접-블렌드 방법에 적합하도록 하는 특정 특성을 제공해야 한다. 이러한 특성의 예는 허용되는 유동 특성을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 따라서, 한 실시양태에서, 생성된 혼합물을 직접-블렌드 방법에 적합하도록 하는 특성, 예를 들어 양호한 유동 특성을 제공할 수 있는 부형제의 용도 및 그를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 건조 블렌드 정제 제제는 본원에 제공된 정제의 바람직한 제조 방식이다.

[0122] 4.2.1. 스크리닝

[0123] 본 발명의 제약 조성물의 제조 방법은 바람직하게는 활성 성분 및 부형제(들)의 스크리닝을 포함한다. 한 실시양태에서, 활성 성분은 약 200 마이크로미터 내지 약 750 마이크로미터의 개구를 갖는 스크린을 통해 통과된다. 또 다른 실시양태에서, 활성 성분은 약 200 마이크로미터 내지 약 400 마이크로미터의 개구를 갖는 스크린을 통해 통과된다. 한 실시양태에서, 활성 성분은 약 300 내지 약 400 마이크로미터의 개구를 갖는 스크린을 통해 통과된다. 사용되는 부형제(들)에 따라, 스크린 개구는 다양하다. 예를 들어, 봉해제 및 결합제는 약 430 마이크로미터 내지 약 750 마이크로미터, 약 600 마이크로미터 내지 약 720 마이크로미터, 또는 약 710 마이크로미터의 개구를 통해 통과된다. 윤활제는 전형적으로 보다 작은 개구, 예를 들어 약 150 마이크로미터 내지 약 250 마이크로미터의 스크린을 통해 통과된다. 한 실시양태에서, 윤활제는 약 210 마이크로미터의 스크린 개구를 통해 통과된다.

[0124] 4.2.2. 예비-블렌딩

[0125] 성분을 스크리닝한 후, 부형제 및 활성 성분은 확산 혼합기에서 혼합된다. 한 실시양태에서, 혼합 시간은 약 1분 내지 약 50분, 약 5분 내지 약 45분, 약 10분 내지 약 40분, 또는 약 10분 내지 약 25분이다. 또 다른 실시양태에서, 혼합 시간은 약 15분이다.

[0126] 하나 초과 부형제가 사용되는 경우에, 부형제는 활성 성분과 혼합하기 전에 약 1분 내지 약 20분 또는 약 5분 내지 약 10분 동안 텀블 블렌더에서 혼합될 수 있다.

[0127] 4.2.3. 롤러 압착

[0128] 한 실시양태에서, 예비-블렌드는 압착기의 배출부에 부착된 해머 밀을 갖는 롤러 압착기를 통해 임의로 통과될 수 있다.

[0129] 4.2.4. 최종 블렌드

[0130] 윤활제, 예를 들어 소듐 스테아릴 푸마레이트 및 스테아르산마그네슘이 사용되는 경우에, 윤활제는 방법의 말미에 예비-블렌드와 혼합되어 제약 조성물을 완성한다. 이러한 추가의 혼합은 약 1분 내지 약 10분 또는 약 3분 내지 약 5분이다.

[0131] 4.2.5. 타정

[0132] 제제 혼합물은, 예를 들어 정제 프레스 또는 다른 종래 타정 장치 및 표준 기술을 사용하여 목적하는 크기 및 형상의 정제로 (예를 들어, 압착, 압축 또는 성형을 통해) 정제화될 수 있다.

[0133] 4.2.6. 캡슐화

[0134] 제제 혼합물은 또한, 예를 들어 캡슐 충전기 또는 회전식 타정 프레스를 사용하여 목적하는 크기의 캡슐 셸 내로 임의로 캡슐화될 수 있다.

[0135] 4.3. 키트

[0136] 본원에 제공된 제약 조성물 또는 투여 형태를 포함하는 제약 팩 또는 키트가 또한 제공된다. 키트의 예는 제약학적 또는 생물학적 제품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 공지를 포함하며, 이 공지는 인간 투여를 위한 제조, 사용 또는 판매에 대한 기관의 승인을 반영한다.

[0137] 4.4. 치료, 예방 및 관리 방법

[0138] 본원에 제공된 제제, 조성물 또는 투여 형태를 사용하여 특정 질환 또는 장애를 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법이 본원에 제공된다.

[0139] 질환 또는 장애의 예는 PDE4, TNF  $\alpha$ , cAMP 및/또는 혈관신생과 관련된 장애를 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 다양한 염증성 질환, 폐 질환, 자가면역 질환 및 면역 질환과 같은 질환 또는 장애를 포함한다. 구체



적 예는 염증 및 그의 다양한 형태, 암, 혈관신생과 연관된 장애, 통증, 예컨대 비제한적으로, 복합 부위 통증 증후군 ("CRPS"), 황반 변성 ("MD") 및 관련 증후군, 피부 질환, 폐 장애, 석면-관련 장애, 기생충성 질환, 면역결핍 장애, CNS 장애, CNS 손상, 아테롬성동맥경화증 및 관련 장애, 수면 기능장애 및 관련 장애, 혈액소병증 및 관련 장애 (예를 들어, 빈혈), 결핵 및 관련 장애, PDE4/TNF  $\alpha$  관련 장애, 감염성 질환, 및 다른 다양한 질환 및 장애를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0140] 한 실시양태에서, 예시적인 질환 또는 장애는 염증성, 바이러스성, 유전자, 알레르기성, 피부 및 자가면역 질환을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 구체적 예는 관절염, HIV, 간염, 여드름, 성인 호흡 곤란 증후군, 골 재흡수 질환, 만성 폐 염증성 질환, 피부염, 피부근염, 낭성 섬유증, 편평 태선, 폐혈성 쇼크, 폐혈증, 내독소성 쇼크, 혈류역학적 쇼크, 폐혈증 증후군, 허혈후 재관류 손상, 수막염, 건선, 섬유화 질환, 악액질, 이식편대 숙주 질환, 이식편 거부, 자가면역 질환, 류마티스 척추염, 베체트병, 피부염, 크론병, 궤양성 결장염, 염증성-장 질환, 장미증, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 나병에서의 ENL, 사르코이드증, 방사선 손상, 암, 천식, 포도막염 또는 고산소증성 폐포 손상을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0141] 한 실시양태에서, 질환은 건선이다. 또 다른 실시양태에서, 건선은 판상 건선이다.

[0142] 또 다른 실시양태에서, 질환은 관절염이다. 또 다른 실시양태에서, 관절염은 건선성 관절염, 류마티스 관절염, 골관절염 또는 급성 통풍성 관절염이다.

[0143] 또 다른 실시양태에서, 질환은 피부 질환이다. 또 다른 실시양태에서, 피부 질환은 여드름, 피부염 또는 피부근염이다. 또 다른 실시양태에서, 피부염은 아토피성 피부염 또는 접촉성 피부염이다.

[0144] 또 다른 실시양태에서, 질환은 궤양성 결장염이다.

[0145] 또 다른 실시양태에서, 질환은 베체트병이다.

[0146] 또 다른 실시양태에서, 질환은 크론병이다.

[0147] 또 다른 실시양태에서, 질환은 사르코이드증이다. 또 다른 실시양태에서, 사르코이드증은 만성 피부 사르코이드증이다.

[0148] 또 다른 실시양태에서, 질환은 포도막염이다.

[0149] 또 다른 실시양태에서, 질환은 장미증이다.

[0150] 또 다른 실시양태에서, 질환은 편평 태선이다.

[0151] 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물 및 제제를 사용하여 다양한 다른 질환 또는 장애를 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 다른 질환 또는 장애의 예는 하기에 제공된다.

[0152] 암 및 전암성 상태의 예는 물러(Muller) 등의 미국 특허 번호 6,281,230 및 5,635,517, 젤디스(Zeldis)의 다양한 미국 특허 공개, 예를 들어 2004년 11월 4일자로 공개된 공개 번호 2004/0220144A1 (골수이형성 증후군의 치료); 2004년 2월 12일자로 공개된 2004/0029832A1 (다양한 유형의 암의 치료); 및 2004년 5월 6일자로 공개된 2004/0087546 (골수증식성 질환의 치료)에 기재된 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예는 또한 2004년 12월 2일자로 공개된 WO 2004/103274에 기재된 것을 포함한다. 이들 참고문헌은 모두 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0153] 암의 특정 예는 피부암, 예컨대 흑색종; 림프절암; 유방암; 자궁경부암; 자궁암; 위장관암; 폐암; 난소암; 전립선암; 결장암; 직장암; 구강암; 뇌암; 두경부암; 인후암; 고환암; 신장암; 췌장암; 골암; 비장암; 간암; 방광암; 후두암; 비도암; 및 AIDS-관련 암을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 화합물은 또한 혈액암 및 골수암, 예컨대 다발성 골수종 및 급성 및 만성 백혈병, 예를 들어, 림프모구성, 골수성, 림프구성 및 골수구성 백혈병을 치료하는데 유용하다. 본원에 제공된 화합물은 또한 원발성 또는 전이성 종양을 치료, 예방 또는 관리하는데 사용될 수 있다.

[0154] 다른 암은 진행성 악성종양, 아밀로이드증, 신경모세포종, 수막종, 혈관주위세포종, 다발성 뇌 전이, 다형성 교모세포종, 교모세포종, 뇌간 신경교종, 불량한 예후의 악성 뇌 종양, 악성 신경교종, 재발성 악성 신경교종, 역형성 성상세포종, 역형성 핍지교종, 신경내분비 종양, 직장 선암종, 듀크스 C & D 결장직장암, 절제불가능한 결장직장 암종, 전이성 간세포성 암종, 카포시 육종, 핵형 급성 골수모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 피부 T-세포 림프종, 피부 B-세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 저등

급 여포성 림프종, 전이성 흑색종 (안구 흑색종을 포함하나 이에 제한되지는 않는 국부 흑색종), 악성 중피종, 악성 흉막 삼출 중피종 증후군, 복막 암종, 유두상 장액성 암종, 부인과 육종, 연부 조직 육종, 경피종, 피부 혈관염, 랑게르한스 세포 조직구종, 평활근육종, 진행성 골화성 이형성증, 호르몬 불응성 전립선암, 절제된 고-위험 연부 조직 육종, 절제불가능한 간세포성 암종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 무증상 골수종, 무통성 골수종, 난관암, 안드로젠 독립성 전립선암, 안드로젠 의존성 IV기 비-전이성 전립선암, 호르몬-비감수성 전립선암, 화학요법-비감수성 전립선암, 유두상 갑상선 암종, 여포성 갑상선 암종, 수질 갑상선 암종 및 평활근종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 구체적 실시양태에서, 암은 전이성이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 화학요법 또는 방사선에 대해 불응성 또는 내성이다.

[0155] 한 실시양태에서, 질환 또는 장애는 다양한 형태의 백혈병, 예컨대 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병 및 급성 골수모구성 백혈병, 예를 들어 2006년 2월 9일자로 공개된 미국 공개 번호 2006/0030594 (그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 바와 같은 재발성, 불응성 또는 내성인 백혈병이다.

[0156] 용어 "백혈병"은 혈액-형성 조직의 악성 신생물을 지칭한다. 백혈병은 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병 및 급성 골수모구성 백혈병을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 백혈병은 통상의 요법에 대해 재발성, 불응성 또는 내성일 수 있다. 용어 "재발성"은 요법 이후에 백혈병의 완화를 가졌던 환자가 골수 내 백혈병 세포의 복귀 및 정상 혈액 세포의 감소를 갖는 상황을 지칭한다. 용어 "불응성 또는 내성"은 집중 치료 이후에도, 환자가 그의 골수 내에 잔류 백혈병 세포를 갖는 상황을 지칭한다.

[0157] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애는 비-호지킨 림프종 (NHL)을 비롯한 다양한 유형의 림프종이다. 용어 "림프종"은 망상내피계 및 림프계에서 발생하는 신생물의 이질성 군을 지칭한다. "NHL"은 림프절, 골수, 비장, 간 및 위장관을 비롯한 면역계 부위에서의 림프성 세포의 악성 모노클로날 증식을 지칭한다. NHL의 예는 외투 세포 림프종 (MCL), 중간 분화의 림프구성 림프종, 중간 림프구성 림프종 (ILL), 미만성 저분화 림프구성 림프종 (PDL), 중심세포 림프종, 미만성 소분화 세포 림프종 (DSCCL), 여포성 림프종, 및 현미경 하에 볼 수 있는 임의의 유형의 외투 세포 림프종 (결절성, 미만성, 모구성 및 외투 구역 림프종)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0158] 바람직하지 않은 혈관신생과 연관되거나 또는 이를 특징으로 하는 질환 및 장애의 예는 염증성 질환, 자가면역 질환, 바이러스성 질환, 유전 질환, 알레르기성 질환, 박테리아성 질환, 안구 신생혈관 질환, 맥락막 신생혈관 질환, 망막 신생혈관 질환 및 피부홍조 (각 신생혈관화)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직하지 않은 혈관신생과 연관되거나 또는 이를 특징으로 하는 질환 및 장애의 구체적 예는 관절염, 자궁내막증, 크론병, 심부전, 진행성 심부전, 신장장애, 내독소혈증, 독성 쇼크 증후군, 골관절염, 레트로바이러스 복제, 소모병, 수막염, 실리카-유발 섬유증, 석면-유발 섬유증, 수의학적 장애, 악성종양-연관 고칼슘혈증, 졸증, 순환성 쇼크, 치주염, 치은염, 대적혈구성 빈혈, 불응성 빈혈 및 5q-결실 증후군을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0159] 통증의 예는 2005년 9월 15일자로 공개된 미국 특허 공개 번호 2005/0203142 (본원에 참조로 포함됨)에 기재된 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 구체적 유형의 통증은 침해수용성 통증, 신경병증성 통증, 침해수용성 통증 및 신경병증성 통증의 혼합형 통증, 내장통, 편두통, 두통 및 수술후 통증을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0160] 침해수용성 통증의 예는 화학 또는 열 화상과 연관된 통증, 피부의 자상, 피부의 타박상, 골관절염, 류마티스 관절염, 건염 및 근막 통증을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0161] 신경병증성 통증의 예는 CRPS 유형 I, CRPS 유형 II, 반사 교감신경 이영양증 (RSD), 반사성 신경혈관 이영양증, 반사성 이영양증, 교감신경성 지속 통증 증후군, 작열통, 골의 수척 위축, 동통성신경이영양증, 견수 증후군, 외상후 이영양증, 삼차 신경통, 포진후 신경통, 암 관련 통증, 환상지통, 섬유근육통, 만성 피로 증후군, 척수 손상 통증, 중추성 졸중후 통증, 신경근병증, 당뇨병성 신경병증, 졸중후 통증, 매독성 신경병증, 및 다른 통증성 신경병증성 상태, 예컨대 빈크리스틴 및 벨케이드와 같은 약물에 의해 유발된 상태를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0162] 본원에 사용된 용어 "복합 부위 통증 증후군", "CRPS" 및 "CRPS 및 관련 증후군"은 이질통 (통상적으로는 통증성이 아닌 자극에 대한 통증성 반응) 및 통각과민 (통상적으로 단지 온화한 통증성의 자극에 대한 과장된 반응)을 비롯한 자발성 또는 유발성 통증; 자극성 사건에 대한 불균형적 통증 (예를 들어, 발목 염좌 후 수년간의

중증 통증); 단일 말초 신경 분포에 제한되지는 않는 국소 통증; 및 영양성 피부 변화 (모발 및 손발톱 성장 이상 및 피부 궤양화)와 연관된 자율신경성 조절이상 (예를 들어, 부종, 혈류 변경 및 다한증) 중 하나 이상을 특징으로 하는 만성 통증 장애를 의미한다.

[0163] MD 및 관련 증후군의 예는 2004년 5월 13일자로 공개된 미국 특허 공개 번호 2004/0091455 (본원에 참조로 포함됨)에 기재된 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 구체적인 예는 위축성 (건성) MD, 삼출성 (습성) MD, 연령-관련 황반병증 (ARM), 맥락막 신생혈관화 (CNVM), 망막 색소 상피 박리 (PED), 및 망막 색소 상피 (RPE)의 위축을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0164] 피부 질환의 예는 2005년 9월 29일자로 공개된 미국 공개 번호 2005/0214328A1 (본원에 참조로 포함됨)에 기재된 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 구체적인 예는 각화증 및 관련 증상, 표피의 과도성장을 특징으로 하는 피부 질환 또는 장애, 여드름 및 주름을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0165] 본원에 사용된 용어 "각화증"은 광선 각화증, 지루성 각화증, 각화극세포종, 모낭 각화증 (다리에병), 역모낭성 각화증, 수장족저 각피증 (PPK, 수장족저 각화증), 모공 각화증 및 벽토양 각화증을 포함하나 이에 제한되지는 않는 각질층의 국한성 과도성장의 존재에 의해 표시되는 표피 상의 임의의 병변을 지칭한다. 용어 "광선 각화증"은 또한 노인 각화증, 노인성 각화증, 노인성 사마귀, 노인성 평편 사마귀, 일광 각화증, 각피증 또는 각화종을 지칭한다. 용어 "지루성 각화증"은 또한 지루성 사마귀, 노인성 사마귀 또는 기저 세포 유두종을 지칭한다. 각화증은 하기 증상 중 하나 이상을 특징으로 한다: 거친 외관, 비늘형, 홍반성 구진, 플라크, 노출된 표면 (예를 들어, 얼굴, 손, 귀, 목, 하지 및 흉곽) 상의 침결 또는 결절, 피각으로 지칭되는 케라틴의 돌출, 과다각화증, 모세혈관확장증, 탄력섬유증, 착색된 흑색점, 극세포종, 부전각화증, 이상각화증, 유두종증, 기저 세포의 과다색소침착, 세포 이형성, 유사분열상, 비정상적 세포-세포 부착, 밀집된 염증성 침윤물, 및 작은 유병률의 편평 세포 암종.

[0166] 표피의 과도성장을 특징으로 하는 피부 질환 또는 장애의 예는 유두종 바이러스와 연관된 감염, 비소 각화증, 레제르-트렐라 징후, 사마귀양 이상각화증 (WD), 소극성 속모종 (TS), 가변성 홍반각피증 (EKV), 태아 어린선 (사피양 어린선), 지관절 배결절증, 피부 멜라닌극세포종, 한공각화증, 건선, 편평 세포 암종, 융합성 망상 유두종증 (CRP), 연성섬유종, 피각, 코우덴병 (다발성 과오종 증후군), 흑색 구진성 피부병 (DPN), 표피 모반 증후군 (ENS), 심상성 어린선, 전염성 연속종, 결절성 양진 및 흑색 극세포종 (AN)을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 표피의 과도성장의 존재에 의해 표시되는 임의의 상태, 질환 또는 장애를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0167] 폐 장애의 예는 2005년 10월 27일자로 공개된 미국 공개 번호 2005/0239842A1 (본원에 참조로 포함됨)에 기재된 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 구체적인 예는 폐고혈압 및 관련 장애를 포함한다. 폐고혈압 및 관련 장애의 예는 원발성 폐고혈압 (PPH); 속발성 폐고혈압 (SPH); 가족성 PPH; 산발성 PPH; 전모세혈관 폐고혈압; 폐동맥 고혈압 (PAH); 폐동맥 고혈압; 특발성 폐고혈압; 혈전성 폐 동맥병증 (TPA); 신경총발생 폐 동맥병증; 기능적 부류 I 내지 IV 폐고혈압; 및 좌심실 기능장애, 승모판 질환, 협착성 심막염, 대동맥 협착, 심근병증, 중격 섬유증, 폐정맥 환류 이상, 폐정맥 폐쇄성 질환, 콜라겐 정맥 질환, 선천성 심장 질환, HIV 바이러스 감염, 약물 및 독소, 예컨대 펜플루라민, 선천성 심장 질환, 폐정맥 고혈압, 만성 폐쇄성 폐 질환, 간질성 폐 질환, 수면-장애성 호흡, 폐포 저환기 장애, 고지대에서의 만성 노출, 신생아 폐 질환, 폐포-모세관 이형성, 겸상 적혈구 질환, 다른 응고 장애, 만성 혈전색전증, 결합 조직 질환, 전신 및 피부 루푸스를 비롯한 루푸스, 주혈 흡충증, 사르코이드증 또는 폐 모세혈관종증과 연관되거나, 이와 관련되거나 또는 이에 속발성인 폐고혈압을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0168] 석면-관련 장애의 예는 2005년 5월 12일자로 공개된 미국 공개 번호 2005/0100529 (본원에 참조로 포함됨)에 기재된 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 구체적인 예는 중피종, 석면증, 악성 흉막 삼출, 양성 삼출성 삼출, 흉막 플라크, 흉막 석회화, 미만성 흉막 증점, 원형 무기폐, 섬유성 종괴 및 폐암을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0169] 기생충성 질환의 예는 2006년 7월 13일자로 공개된 미국 공개 번호 2006/0154880 (본원에 참조로 포함됨)에 기재된 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 기생충성 질환은 인간 세포내 기생충, 예컨대 비제한적으로, 피. 팔시파리움(*P. falciparum*), 피. 오발레(*P. ovale*), 피. 비박스(*P. vivax*), 피. 말라리아에(*P. malariae*), 엘. 도노바리(*L. donovani*), 엘. 인판툼(*L. infantum*), 엘. 아에티오피카(*L. aethiopica*), 엘. 메이저(*L. major*), 엘. 트로피카(*L. tropica*), 엘. 멕시코나(*L. mexicana*), 엘. 브라질리엔시스(*L. braziliensis*), 티. 곤디이(*T. Gondii*), 비. 마이크로티(*B. microti*), 비. 디베르겐스(*B. divergens*), 비. 콜라

이(*B. coli*), 씨. 파르븀(*C. parvum*), 씨. 카예타넨시스(*C. cayetanensis*), 이. 히스톨리티카(*E. histolytica*), 아이. 벨리(*I. belli*), 에스. 만소니이(*S. mansonii*), 에스. 헤마토비움(*S. haematobium*), 트리파노소마(*Trypanosoma*) 아종, 톡소플라스마(*Toxoplasma*) 아종 및 오. 볼볼루스(*O. volvulus*)에 의해 유발된 질환 및 장애를 포함한다. 비-인간 세포내 기생충, 예컨대 비제한적으로, 바베시아 보비스(*Babesia bovis*), 바베시아 카니스(*Babesia canis*), 바네시아 깁소니(*Banesia Gibsoni*), 베스노이티아 다링기(*Besnoitia darlingi*), 시타옥스존 펠리스(*Cytauxzoon felis*), 에이메리아(*Eimeria*) 아종, 하몬디아(*Hammondia*) 아종 및 테이레리아(*Theileria*) 아종에 의해 유발된 다른 질환 및 장애가 또한 포함된다. 구체적 예는 말라리아, 바베시아증, 트리파노소마증, 리슈마니아증, 톡소플라스마증, 수막뇌염, 각막염, 아메바증, 편모충증, 크립토스포리디움증, 포자충증, 원포자충증, 미포자충증, 회충증, 편충증, 구충증, 분선충증, 톡소카라증, 선모충증, 림프 사상충증, 회선사상충증, 사상충증, 주혈흡충증, 및 동물 주혈흡충에 의해 유발된 피부염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0170] 면역결핍 장애의 예는 2006년 8월 24일자로 공개된 미국 공개 번호 2006/0188475에 기재된 것들을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 구체적 예는 아데노신 데아미나제 결핍, 정상 또는 상승된 Ig를 갖는 항체 결핍, 운동 실조-모세혈관확장증, 무표지 림프구 증후군, 공통 가변성 면역결핍, 과다-IgM을 갖는 Ig 결핍, Ig 중쇄 결실, IgA 결핍, 흉선종을 갖는 면역결핍, 망상 이발생증, 네젤로프 증후군, 선택적 IgG 하위부류 결핍, 유아기의 일시적 저감마글로불린혈증, 비스코트-알드리치 증후군, X-연관 무감마글로불린증, X-연관 중증 복합 면역결핍을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0171] CNS 장애의 예는 2005년 6월 30일자로 공개된 미국 공개 번호 2005/0143344 (본원에 참조로 포함됨)에 기재된 것들을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 구체적 예는 근위축성 측삭 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 다발성 경화증, 다른 신경면역학적 장애, 예컨대 투렛 증후군, 섬망, 또는 단기간에 걸쳐서 발생하는 의식 장애, 및 기억상실 장애, 또는 다른 중추신경계 손상 없이 발생하는 이산 기억 장애를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0172] CNS 손상 및 관련 증후군의 예는 2006년 6월 8일자로 공개된 미국 공개 번호 2006/0122228 (본원에 참조로 포함됨)에 기재된 것들을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 구체적 예는 원발성 뇌 손상, 속발성 뇌 손상, 외상성 뇌 손상, 초점성 뇌 손상, 미만성 축삭 손상, 두부 손상, 뇌진탕, 뇌진탕후 증후군, 뇌 좌상 및 열상, 경막하 혈종, 표피 혈종, 외상후 간질, 만성 식물 상태, 완전 SCI, 불완전 SCI, 급성 SCI, 아급성 SCI, 만성 SCI, 중심 척수 증후군, 브라운-세쿼드 증후군, 전방 척수 증후군, 척수 원추 증후군, 말총 증후군, 신경성 쇼크, 척수성 쇼크, 의식 수준 변화, 두통, 오심, 구토, 기억 상실, 어지럼증, 복시, 흐린 시각, 정서 불안정, 수면 장애, 과민성, 집중 불능, 신경과민, 행동 장애, 인지 결핍 및 발작을 포함하나 이에 제한되지는 않는 CNS 손상/훼손 및 관련 증후군을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0173] 아테롬성동맥경화증 및 관련 상태의 예는 2002년 5월 9일자로 공개된 미국 공개 번호 2002/0054899 (본원에 참조로 포함됨)에 기재된 것들을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 구체적 예는 혈관 개입, 예컨대 혈관성형술, 스텐팅, 아테롬절제술 및 이식 이후의 재협착을 비롯한 아테롬성동맥경화증과 관련된 모든 형태의 상태를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 심혈관계 및 신장계 질환, 예컨대 비제한적으로, 신장 혈관성형술, 경피 관상 동맥 개입 (PCI), 경피 경관 관상 동맥성형술 (PTCA), 경동맥 경피 경관 혈관성형술 (PTA), 관상 동맥 우회 이식, 스텐트 이식을 갖는 혈관성형술, 장골, 대퇴 또는 슬와 동맥의 말초 경피 경관 개입, 및 주입형 인공 이식편을 사용하는 외과적 개입을 비롯한 모든 형태의 혈관 개입이 본원에 고려된다. 하기 차트는 치료를 필요로 할 수 있는 주요 체동맥의 목록을 제공하며, 본원에서는 이들 모두가 고려된다.

| 동맥    | 공급되는 신체 영역                     |
|-------|--------------------------------|
| 액와    | 어깨 및 겨드랑이                      |
| 상완    | 상완                             |
| 완두    | 두부, 경부 및 팔                     |
| 복강    | 좌위, 비장 및 간 동맥으로 나누어짐           |
| 총경    | 경부                             |
| 총장골   | 외장골 및 내장골 동맥으로 나누어짐            |
| 관상    | 심장                             |
| 심부 대퇴 | 대퇴                             |
| 가락    | 손가락                            |
| 족배    | 발                              |
| 외경    | 경부 및 외부 두부 영역                  |
| 외장골   | 대퇴 동맥                          |
| 대퇴    | 대퇴                             |
| 위     | 위                              |
| 간     | 간, 담낭, 췌장, 및 십이지장              |
| 하장간막  | 하행 결장, 직장 및 골반 벽               |
| 내경    | 경부 및 내부 두부 영역                  |
| 내장골   | 직장, 방광, 외부 생식기, 엉덩이 근육, 자궁 및 질 |
| 좌위    | 식도 및 위                         |
| 중천골   | 천골                             |
| 난소    | 난소                             |
| 수장궁   | 손                              |
| 비골    | 종아리                            |
| 슬와    | 무릎                             |
| 후 경골  | 종아리                            |
| 폐     | 폐                              |
| 요골    | 전완                             |
| 신장    | 신장                             |
| 비장    | 위, 췌장, 및 비장                    |
| 쇄골하   | 어깨                             |
| 상장간막  | 췌장, 소장, 상행 및 횡행 결장             |
| 고환    | 고환                             |
| 척골    | 전완                             |

[0174]

[0175]

수면 기능장애 및 관련 증후군의 예는 2005년 10월 6일자로 공개된 미국 공개 번호 2005/0222209A1 (본원에 참조로 포함됨)에 기재된 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 구체적인 예는 코골이, 수면 무호흡, 불면증, 기면증, 하지 불안 증후군, 수면 공포증, 수면 보행, 수면 섭식, 및 만성 신경성 또는 염증성 상태와 연관된 수면 기능장애를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 만성 신경성 또는 염증성 상태는 복합 부위 통증 증후군, 만성 요통, 근골격 통증, 관절염, 신경근병증, 암과 연관된 통증, 섬유근육통, 만성 피로 증후군, 내장통, 방광 통증, 만성 췌장염, 신경병증 (당뇨병성, 포진후, 외상성 또는 염증성), 및 신경변성 장애, 예컨대 파킨슨병, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증, 다발성 경화증, 헌팅턴병, 운동완만; 근강직; 파킨슨병 진전; 파킨슨병 보행; 운동 동결; 우울증; 장기 기억 결함, 루빈스타인-테이비 증후군 (RTS); 치매; 자세 불안정; 과소운동 장애; 시누클레인 장애; 다계통 위축; 선조체핵질 변성; 올리브교뇌소뇌 위축; 샤이-드래거 증후군; 파킨슨병 특징을 갖는 운동 뉴런 질환; 루이 소체 치매; 타우 병리상태 장애; 진행성 핵상 마비; 피질기저 변성; 전두측두엽 치매; 아밀로이드 병리상태 장애; 경도 인지 장애; 파킨슨증을 갖는 알츠하이머병; 윌슨병; 할러보르텐-스파츠병; 체디악-하가시병; SCA-3 척수소뇌성 운동실조; X-연관 이상긴장증 파킨슨증; 프리온 질환; 과다운동 장애; 무도병; 발리스무스; 이상긴장증 진전; 근위축성 측삭 경화증 (ALS); CNS 외상 및 근간대성경련을 포함하



나, 이에 제한되지는 않는다.

- [0176] 혈색소병증 및 관련 장애의 예는 2005년 6월 30일자로 공개된 미국 공개 번호 2005/0143420A1 (본원에 참조로 포함됨)에 기재된 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 구체적 예는 혈색소병증, 겸상 적혈구성 빈혈, 및 CD34+ 세포의 분화와 관련된 임의의 다른 장애를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0177] 결핵 (TB) 및 관련 장애의 예는 2010년 2월 9일자로 공개된 PCT 공개 번호 WO 2010/093588 (본원에 참조로 포함됨)에 기재된 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 구체적 예는 폐 TB 및 폐외 TB (원격 TB 병변), 예컨대 비제한적으로, 비노생식기 TB (예를 들어, 신장 TB), 결핵성 수막염, 속립성 TB, 결핵성 복막염, 결핵성 심막염, 결핵성 림프절염, 골 및 관절의 TB, 위장 TB, 및 간의 TB를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, TB와 연관된 증상을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 그 예는 기침, 호흡 곤란, 폐문 림프절병증, 분절 무기폐, 결절 종창, 대엽성 무기폐, 폐 공동화, 열, 끊임없는 두통, 오심, 졸음, 혼미, 혼수상태, 경부 경직, 쇄약 및 권태감을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0178] TB와 관련된 장애는 종종 다른 미코박테리아 감염을 포함하고, 그의 증상은 TB의 증상과 유사하다. 이러한 장애의 예는 엠. 아비움(*M. avium*) 복합체 (MAC; 엠. 아비움 및 엠. 인트라켈룰라레(*M. intracellulare*)), 엠. 칸사시이(*M. kansasii*), 엠. 크세노피(*M. xenopy*), 엠. 마리눔(*M. marinum*), 엠. 울세란스(*M. ulcerans*), 엠. 레프라에(*M. leprae*) 및 엠. 포르투이툼(*M. fortuitum*) 복합체 (엠. 포르투이툼 및 엠. 켈로나이(*M. chelonae*))에 의해 유발된 장애를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이들 미코박테리아에 의해 유발된 장애의 예는 폐 질환, 림프절염, 피부 질환, 상처 및 이물 감염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 다른 육아종성 질환의 치료, 예방 및/또는 관리가 또한 본원에 포괄된다. 이러한 질환의 예는 감염원 유발 질환, 예컨대 히스토플라스마증, 크립토코쿠스, 주혈흡충증 및 리슈마니아증; 알레르기 반응 유발성 질환, 예컨대 베릴륨증; 비-감염원 유발성 질환, 예컨대 흡인성 폐렴 및 이물 반응; 유전자 유발성 질환, 예컨대 만성 육아종성 질환; 및 원인 불명의 질환, 예컨대 사르코이드증, 크론병 및 묘소열을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0179] TNF $\alpha$  관련 장애의 예는 WO 98/03502 및 WO 98/54170 (둘 다 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 구체적 예는 내독소혈증 또는 독성 쇼크 증후군; 악액질; 성인 호흡 곤란 증후군; 골 재흡수 질환, 예컨대 관절염; 고칼슘혈증; 이식편 대 숙주 반응; 뇌 말라리아; 염증; 종양 성장; 만성 폐 염증성 질환; 재관류 손상; 심근경색; 졸중; 순환성 쇼크; 류마티스 관절염; 크론병; HIV 감염 및 AIDS; 다른 장애, 예컨대 류마티스 관절염, 류마티스 척추염, 골관절염, 건선성 관절염 및 다른 관절염성 상태, 패혈성 쇼크, 패혈증, 내독소성 쇼크, 이식편 대 숙주 질환, 소모병, 크론병, 궤양성 결장염, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 나병에서의 ENL, HIV, AIDS, 및 AIDS에서의 기회 감염; 장애, 예컨대 패혈성 쇼크, 패혈증, 내독소성 쇼크, 혈류역학적 쇼크 및 패혈증 증후군, 허혈후 재관류 손상, 말라리아, 미코박테리아 감염, 수막염, 건선, 울혈성 심부전, 섬유화 질환, 악액질, 이식편 거부, 종양원성 또는 암성 상태, 천식, 자가면역 질환, 방사선 손상 및 고산소증성 폐포 손상; 바이러스 감염, 예컨대 헤르페스 바이러스에 의해 유발된 감염; 바이러스성 결막염; 또는 아토피성 피부염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0180] 다른 실시양태에서, 특히 2007년 3월 1일자로 공개된 미국 공개 번호 2007/0048327 (그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에서 개시된 것과 같은 백신 아주반트, 특히 항암 백신 아주반트와 같은 다양한 면역학적 적용에서 본원에 제공된 제제, 조성물 또는 투여 형태의 사용이 또한 고려된다. 이들 실시양태는 또한 암 또는 감염성 질환을 치료 또는 예방하기 위해 본원에 제공된 조성물, 제제 또는 투여 형태를 백신과 조합하여 사용하는 것, 및 다른 다양한 용도, 예컨대 알레르기성 반응의 감소 또는 탈감작화에 관한 것이다.
- [0181] 5. 실시예
- [0182] 본원에 제공된 실시양태는 하기 실시예를 참조하여 보다 완전히 이해될 수 있다. 이들 실시예는 본원에 제공된 제약 조성물 및 투여 형태의 예시를 의미하지만, 어떤 방식으로든 제한하지는 않는다.
- [0183] 5.1. 코어 제제
- [0184] 표 1은 화합물 A를 함유하는 코어 부분을 위한 배치 제제 및 경구 투여 제제를 예시한다.



[0185] <표 1>

| 상표명          | 일반 명칭       | 중량%    |
|--------------|-------------|--------|
| 화합물 A        |             | 10.00% |
| 316, 페스트-플로® | 락토스 1 수화물   | 60.00% |
| 아비셀® PH-102  | 미세결정질 셀룰로스  | 26.25% |
| Ac-di-sol®   | 크로스카르멜로스 소듐 | 3.00%  |
|              | 스테아르산마그네슘   | 0.75%  |
|              |             | 100.0% |

[0186]

[0187] 코어 제제를 상기 제공된 중량 백분율에 따라 제조하였다. 표에서, 화합물 A의 값은 100% w/w의 효력을 가정한 다. 실제 투입 중량은 지정된 순도 및 수분 함량에 따라 조정하였다. 락토스는 배치 중량을 유지하기 위해 조 정하였다.

[0188] 5.2. 코팅 제제

[0189] 5.2.1. 코팅 제제 1

[0190] 각각 분홍색, 갈색 및 베이지색을 갖는 3종의 코팅 제제를 하기 표 2에 열거된 성분을 사용하여 제조하였다.

[0191] <표 2>

| 성분 (%w/w)     | 분홍색  | 갈색    | 베이지색  |
|---------------|------|-------|-------|
| 폴리 비닐 알콜      | 40.0 | 40.0  | 40.0  |
| 마크로골/PEG 3350 | 20.2 | 20.2  | 20.2  |
| 활석            | 14.8 | 14.8  | 14.8  |
| 이산화티타늄        | 24.6 | 12.13 | 22.99 |
| 레드 산화철        | 0.4  | 1.22  | 1.18  |
| 옐로우 산화철       | -    | 11.65 | 0.43  |
| 블랙 산화철        | -    | -     | 0.4   |

[0192]

[0193] 5.2.2. 코팅 제제 2

[0194] 각각 분홍색, 갈색 및 베이지색을 갖는 3종의 코팅 제제를 하기 표 3에 열거된 성분을 사용하여 제조하였다.

[0195] <표 3>

| 성분 (%w/w)     | 분홍색  | 갈색    | 베이지색       |
|---------------|------|-------|------------|
| 락토스 1 수화물     | 33.0 | 33.0  | 31.0 [정정?] |
| 히프로멜로스 6cP    | 31.0 | 31.0  | 31.0       |
| 마크로골/PEG 3350 | 5.0  | 5.0   | 5.0        |
| 트리아세틴         | 4.0  | 4.0   | 4.0        |
| 이산화티타늄        | 26.5 | 12.47 | 26.0 [정정?] |
| 레드 산화철        | 0.5  | 2.1   | 1.7        |
| 옐로우 산화철       | -    | 12.43 | 0.6        |
| 블랙 산화철        | -    | -     | 0.7        |

[0196]

[0197] 5.2.3. 코팅 제제 3

[0198] 각각 분홍색, 갈색 및 베이지색을 갖는 3종의 코팅 제제를 하기 표 4에 열거된 성분을 사용하여 제조하였다.

[0199] <표 4>

| 성분 (%w/w)   | 분홍색  | 갈색    | 베이지색 |
|-------------|------|-------|------|
| 폴리메트록로스 FCC | 26.0 | 26.0  | 26.0 |
| 히프로멜로스 15cP | 31.0 | 31.0  | 31.0 |
| 활석          | 7.0  | 7.0   | 7.0  |
| 말토덱스트린      | 5.0  | 5.0   | 5.0  |
| 중쇄 트리카리세리드  | 2.0  | 2.0   | 2.0  |
| 이산화티타늄      | 28.5 | 14.47 | 26.0 |
| 레드 산화철      | 0.5  | 2.1   | 1.7  |
| 옐로우 산화철     | -    | 12.43 | 0.6  |
| 블랙 산화철      | -    | -     | 0.7  |

[0200]

[0201] 5.2.4. 코팅 제제 4

[0202] 각각 분홍색, 갈색 및 베이지색을 갖는 3종의 코팅 제제를 하기 표 5에 열거된 성분을 사용하여 제조하였다.

[0203] <표 5>

| 성분 (%w/w)   | 분홍색  | 갈색    | 베이지색 |
|-------------|------|-------|------|
| 폴리메트록로스 FCC | 26.0 | 26.0  | 26.0 |
| 히프로멜로스 15cP | 31.0 | 31.0  | 31.0 |
| 활석          | 7.0  | 7.0   | 7.0  |
| 말토덱스트린      | 5.0  | 5.0   | 5.0  |
| 이산화티타늄      | 30.5 | 16.47 | 28.0 |
| 레드 산화철      | 0.5  | 2.1   | 1.7  |
| 옐로우 산화철     | -    | 12.43 | 0.6  |
| 블랙 산화철      | -    | -     | 0.7  |

[0204]

[0205] 5.2.5. 코팅 제제 5

[0206] 각각 분홍색, 갈색 및 베이지색을 갖는 3종의 코팅 제제를 하기 표 6에 열거된 성분을 사용하여 제조하였다.

[0207] <표 6>

| 성분 (%w/w)   | 분홍색  | 갈색    | 베이지색 |
|-------------|------|-------|------|
| 폴리메트록로스 FCC | 26.0 | 26.0  | 26.0 |
| 히프로멜로스 15cP | 31.0 | 31.0  | 31.0 |
| 활석          | 7.0  | 7.0   | 7.0  |
| 말토덱스트린      | 5.0  | 5.0   | 5.0  |
| 트리아세틴       | 4.0  | 4.0   | 4.0  |
| 이산화티타늄      | 26.5 | 12.47 | 24.0 |
| 레드 산화철      | 0.5  | 2.1   | 1.7  |
| 옐로우 산화철     | -    | 12.43 | 0.6  |
| 블랙 산화철      | -    | -     | 0.7  |

[0208]

[0209] 5.2.6. 코팅 제제 6

[0210] 각각 분홍색, 갈색 및 베이지색을 갖는 3종의 코팅 제제를 하기 표 7에 열거된 성분을 사용하여 제조하였다.

<표 7>

| 성분 (%w/w)   | 분홍색  | 갈색    | 베이지색 |
|-------------|------|-------|------|
| 폴리텍스트로스 FCC | 13.0 | 13.0  | 13.0 |
| 히프로멜로스 15cP | 44.0 | 44.0  | 44.0 |
| 활석          | 7.0  | 7.0   | 7.0  |
| 말토덱스트린      | 5.0  | 5.0   | 5.0  |
| 중쇄 트리글리세리드  | 4.0  | 4.0   | 4.0  |
| 이산화티타늄      | 26.5 | 12.47 | 24.0 |
| 레드 산화철      | 0.5  | 2.1   | 1.7  |
| 옐로우 산화철     | -    | 12.43 | 0.6  |
| 블랙 산화철      | -    | -     | 0.7  |

### 5.3. 정제 제제 (코어 + 코팅)

코어 및 코팅을 포함하는 완전 정제 제제를 하기 표 8에 열거된 성분을 사용하여 제조하였다.

<표 8>

| 성분 (%w/w)                | 분홍색   | 갈색    | 베이지색  |
|--------------------------|-------|-------|-------|
| <b>코어</b>                |       |       |       |
| 화합물 A                    | 10.00 | 10.00 | 10.00 |
| 락토스 1 수화물 (316, 페스트-플로®) | 60.00 | 60.00 | 60.00 |
| 미세결정질 셀룰로스 (아비셀® PH-102) | 26.25 | 26.25 | 26.25 |
| 크로스카르멜로스 소듐 (Ac-di-sol®) | 3.00  | 3.00  | 3.00  |
| 스테아르산마그네슘                | 0.75  | 0.75  | 0.75  |
| 총계                       | 100   | 100   | 100   |
| <b>코팅</b>                |       |       |       |
| 폴리 비닐 알콜                 | 40.00 | 40.00 | 40.00 |
| 마크로폴/PEG 3350            | 20.20 | 20.20 | 20.20 |
| 활석                       | 14.80 | 14.80 | 14.80 |
| 이산화티타늄                   | 24.60 | 12.13 | 22.99 |
| 레드 산화철                   | 0.40  | 1.22  | 1.18  |
| 옐로우 산화철                  | -     | 11.65 | 0.43  |
| 블랙 산화철                   | -     | -     | 0.40  |
| 총계                       | 100   | 100   | 100   |

### 5.4. 제제의 안정성

정제를 폴리 비닐 알콜을 기재로 하는 다양한 색 제제로 코팅하였다. (상기 섹션 5.3 참조). 색 코팅을 적용하여 코어 제제의 4% 중량 증가를 달성하였다. 일부 정제의 경우에, 투명 코팅 현탁액으로 코팅을 계속하여 표적의 1% 중량 증가 (즉, 총 5% 중량 증가)를 달성하였다. 정제를 가속화된 온도 및 습도 조건 (40℃/75%RH) 하에 개방 디쉬 안정성 챔버에 위치시켜 색 변화를 평가하였다.

24시간, 48시간 및 72시간 후에 정제에 대해 어떠한 퇴색도 관찰되지 않았다. 색에서의 약간의 흐림이 72시간 후에 색 및 투명 코팅 정제에 대해 관찰되었다. 결과는 투명 코팅을 갖거나 또는 갖지 않는, 상기 섹션 5.3에

기재된 제제가 특히 색 변화에 관해서 적당한 안정성을 갖는 것으로 나타났다.

[0220]

특정의 구체적 실시양태의 예가 본원에 제공되지만, 다양한 변화 및 변형이 이루어질 수 있음이 당업자들에게 명백할 것이다. 이러한 변형이 또한 첨부된 특허청구범위에 속하는 것으로 의도된다.