



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0100613
(43) 공개일자 2015년09월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 47/38 (2006.01) A61K 31/5517 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01) A61K 9/10 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

(52) CPC특허분류(Coo. Cl.)

A61K 47/38 (2013.01)
A61K 31/5517 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7009117

(22) 출원일자(국제) 2013년09월27일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2015년04월09일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2013/003026

(87) 국제공개번호 WO 2014/068402

국제공개일자 2014년05월08일

(30) 우선권주장

61/707,465 2012년09월28일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인

온코에틱스 게엠베하
스위스 6006 루체른 바이스트라체 20

(72) 발명자

가우트쉬 제프
미국 97701 오리건주 벤드 엔더블유 2번가 2428
미니키스 라이언
미국 97702 오리건주 벤드 에스이 세스나 드라이브 142

(74) 대리인

김진희, 김태홍

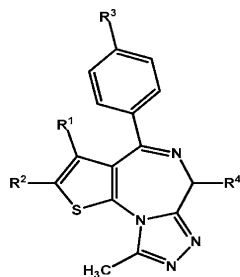
전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 함유하는 약제학적 제제

(57) 요약

X는 할로젠, R¹은 C₁-C₄ 알킬, R²은 C₁-C₄ 알킬, a는 1-4의 정수이고, R³은 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 히드록시알킬, C₁-C₄ 알콕시, 임의로 치환기(들)를 갖는 페닐, 또는 임의로 치환기(들)를 갖는 헤테로아릴인 화학식 (I)의 무정형 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 수화물; 및 약제학적으로 허용가능한 중합체를 포함하는 고체 분산체:

[화학식 1]



한 실시양태에서, 약제학적으로 허용가능한 중합체는 HPMCAS이다. 고체 분산체는 분무 건조에 의해 제조될 수 있다.

(52) CPC특허분류(Coo. Cl.)

A61K 47/32 (2013.01)

A61K 9/10 (2013.01)

A61K 9/146 (2013.01)

A61K 9/1635 (2013.01)

A61K 9/1652 (2013.01)

A61K 9/4858 (2013.01)

A61K 9/4866 (2013.01)

(30) 우선권주장

61/782,882 2013년03월14일 미국(US)

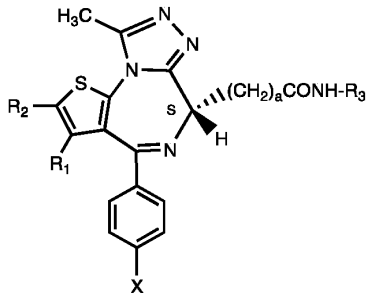
61/831,811 2013년06월06일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 (1)의 무정형 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 수화물; 및 약제학적으로 허용가능한 중합체를 포함하는 고체 분산체(solid dispersion):

[화학식 1]



상기 식에서, X는 할로젠이고, R₁은 C₁-C₄ 알킬이고, R₂는 C₁-C₄ 알킬이며, a는 1-4의 정수이고, R₃은 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 히드록시알킬, C₁-C₄ 알콕시, 임의로 치환기(들)를 갖는 페닐, 또는 임의로 치환기(들)를 갖는 헤테로아릴이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 (1)은 (i) (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드 또는 이의 이수화물, (ii) 메틸(S)-{4-(3'-시아노비페닐-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트, (iii) 메틸(S)-{2,3,9-트리메틸-4-(4-페닐아미노페닐)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트, 및 (iv) 메틸(S)-{2,3,9-트리메틸-4-[4-(3-페닐프로피오닐아미노)페닐]-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 고체 분산체.

청구항 3

제1항에 있어서, 화학식 (1)은 (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드인 고체 분산체.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적으로 허용가능한 중합체는 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트인 고체 분산체.

청구항 5

제4항에 있어서, 고체 분산체는 1:3 내지 1:1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 : 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS) 중량비를 갖는 것인 고체 분산체.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적으로 허용가능한 중합체는 PVP인 고체 분산체.

청구항 7

제6항에 있어서, 고체 분산체는 1:3 내지 1:1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 : PVP 중량비를 갖는 것인 고체 분산체.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 분산체는 분무 건조에 의해 수득되는 것인 고체 분산체.

청구항 9

제4항 또는 제5항에 있어서, 고체 분산체는 약 130℃ 내지 약 140℃ 범위의 단일 유리 전이 온도(Tg) 변곡점을 나타내는 것인 고체 분산체.

청구항 10

제9항에 있어서, 고체 분산체는 1개월 이상 동안 40℃에서 75%의 상대 습도에 노출된 것인 고체 분산체.

청구항 11

제10항에 있어서, 1개월 이상 동안 40℃에서 75%의 상대 습도에 노출 후의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도가 이러한 노출 전의 무정형 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도의 90% 이상인 고체 분산체.

청구항 12

제6항 또는 제7항에 있어서, 고체 분산체는 약 175℃ 내지 약 185℃ 범위의 단일 유리 전이 온도(Tg) 변곡점을 나타내는 것인 고체 분산체.

청구항 13

제12항에 있어서, 고체 분산체는 1개월 이상 동안 40℃에서 75%의 상대 습도에 노출된 것인 고체 분산체.

청구항 14

제13항에 있어서, 1개월 이상 동안 40℃에서 75%의 상대 습도에 노출 후의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도가 이러한 노출 전의 무정형 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도의 90% 이상인 고체 분산체.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 분산체는 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 회절선이 실질적으로 없는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 것인 고체 분산체.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 분산체는 정맥 내 투여된 대조군 조성물에 의해 제공된 상응하는 곡선 아래 면적(AUC) 값의 0.5배 이상인 AUC 값을 제공하고, 대조군 조성물은 등가량의 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 포함하는 것인 고체 분산체.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 분산체는 5.0 내지 7.0 시험 배지 pH에서 대조군 시험관내 시험 배지 내의 중합체 부재의 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도보다 5배 이상 더 높은, 5.0 내지 7.0의 pH에서 수성 시험관내 시험 배지 내의 무정형 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도를 제공하는 것인 고체 분산체.

청구항 18

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 1.0 내지 2.0의 pH를 갖는 수성 시험관내 시험 배지 내의, 고체 분산체로부터의 무정형 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도가, 5.0 내지 7.0의 pH를 갖는 시험관내 시험 배지 내의 중합체 부재의 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도보다 50% 이상 더 높은 것인 고체 분산체.

청구항 19

제4항 또는 제5항에 있어서, 무정형 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도가, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 히프로멜로스 프탈레이트 및 에틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드 공중합체로 구성된 군으로부터 선택된 약제학적으로 허용가능한 중합체의 고체

분산체로부터의 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도에 비해 50% 이상 더 높고, 각각의 고체 분산체는 1.0 내지 2.0의 pH를 갖는 수성 시험관내 시험 배지에 놓여진 것인 고체 분산체.

청구항 20

제6항 또는 제7항에 있어서, 화학식 (1)의 무정형 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도가, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 히프로멜로스 프탈레이트, 및 유드라지트(Eudragit)로 구성된 군으로부터 선택된 약제학적으로 허용가능한 중합체의 고체 분산체로부터의 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도에 비해 50% 이상 더 높고, 각각의 고체 분산체는 1.0 내지 2.0의 pH를 갖는 수성 시험관내 시험 배지에 놓여진 것인 고체 분산체.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 고체 분산체, 및 락토오스 일수화물; 미세결정질 셀룰로오스; 크로스 카르멜로스 나트륨; 콜로이드성 이산화규소; 스테아르산 마그네슘; 및 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 0.55 g/cc 내지 0.60 g/cc 범위의 벌크 밀도를 갖는 약제학적 제제.

청구항 22

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 고체 분산체를 포함하는 약제학적 캡슐.

청구항 23

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 고체 분산체를 포함하는 약제학적 정제.

청구항 24

10-15 중량%의 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 고체 분산체; 45-50 중량%의 락토오스 일수화물; 35-40 중량%의 미세결정질 셀룰로오스; 4-6 중량%의 크로스카르멜로스 나트륨; 0.8-1.5 중량%의 콜로이드성 이산화규소; 및 0.8-1.5 중량%의 스테아르산 마그네슘을 포함하는 약제학적 제제.

명세서

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본 출원은 2012년 9월 28일자 출원된 미국 가출원 일련 번호 제61/707,465호, 2013년 3월 14일자 출원된 미국 가출원 제61/782,882호, 및 2013년 6월 6일자 출원된 미국 가출원 일련번호 제61/831,811호의 우선권을 주장하며, 이들 모두는 여기에서 그 전문이 참고로 인용한다.

[0003]

발명의 분야

[0004]

본 발명은 개선된 용해도 및 생체이용률을 갖는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 고체 분산체를 기술한다.

배경 기술

[0005]

본원의 하기에서 기술된 화학식 (1)의 화합물은, BRD2, BRD3, 및 BRD4를 포함하는 BET(브로모도메인 및 엑스트라터미널) 단백질로서 공지된 전사 조절제의 텐덤 브로모도메인(BRD)-함유 패밀리에 아세틸화된 히스톤 H4의 결합 억제제를 나타낸다. 여기에서 그 전문이 참고로 인용된 U.S. 특허 출원 공보 제2010/0286127 A1호 참조. BET 단백질은 증식 및 분화의 주요 후생학적 조절제로서 출현 되었으며, 또한 이상지질혈증 또는 지방 생성의 부적절한 규제, 높은 염증 프로파일 및 심혈관 질환 및 제2형 당뇨병의 위험에 대한 소인과 연관되며, 여기에서 그 전문이 참고로 인용된 Denis, G.V에 의한 문헌 『"Bromodomain coactivators in cancer, obesity, type 2 diabetes, and inflammation," Discov Med 2010; 10:489-499』에서 보고된 바와 같이 류마티스 관절염 및 전신성 홍반성 낭창과 같은 자가면역 질환에서 증가된 감수성과 연관되어 있다. 따라서, 화학식 (II)의 화합물은 다양한 암, 심혈관 질환, 제2형 당뇨병, 및 자가면역 장애 예컨대 류마티스 관절염 및 전신성 홍반성 낭창의 치료에 유용할 수 있다.

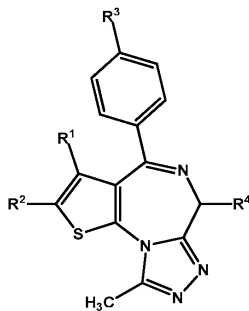
[0006] 본원의 하기에서 기술된 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 티에노트리아졸로디아제핀의 실질적인 수 불용성 특성에 대하여 비통상적인 투약형태의 개발이 필요한, 약물 생체이용률 및 환자 간 및 환자 내부의 용량 반응의 다양성의 특정 문제점을 포함하는, 특히 생약 조성물의 제조 및 일반적으로 투여와 관련하여 매우 특이적인 어려움이 있다.

[0007] 이전에는, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물이 캐리어 에틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드 공중합체(유드라지트 RS, Rohm 제조)와 제제화되어 여기에서 그 전문이 참고로 인용된 U.S. 특허 출원 공보 제20090012064 A1호에서 보고된 바와 같은 궤양성 대장염 및 크론병과 같은 염증성 장 질환의 치료를 위하여 낮은 장에서 약제학적 성분이 우선적으로 방출되는 경구 제형이 제공될 수 있음을 발견하였다. 동물 시험을 비롯한 다양한 실험을 통해, 염증성 장 질환에 대하여, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 병변에 방출하며 염증 병변 상에 그의 직접적인 작용은 위장관으로부터의 순환으로 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 흡수보다 더 중요하다는 것이 밝혀졌다. 그러나, 많은 기타 질환 상태에 대하여 위장관으로부터의 순환으로 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 높은 흡수가 필요하다. 따라서, 위장관으로부터의 순환으로 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 높은 흡수를 제공할 수 있는 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 제제에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0008] 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (1)의 무정형 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 수화물; 및 약제학적으로 허용가능한 중합체를 포함하는 고체 분산체를 제공한다:

[0009] [화학식 1]



[0010]

[0011] 상기 식에서 X는 할로겐이고, R¹은 C₁-C₄ 알킬이며, R²은 C₁-C₄ 알킬이고, a는 1-4의 정수이며, R³은 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 히드록시알킬, C₁-C₄ 알콕시, 임의로 치환기(들)를 갖는 페닐, 또는 임의로 치환기(들)를 갖는 헤테로아릴이다.

[0012]

한 실시양태에서, 화학식 (1)은 (i)(S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드 또는 이의 이수화물, (ii)메틸(S)-{4-(3'-시아노비페닐-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세트아미드, (iii)메틸(S)-{2,3,9-트리메틸-4-(4-페닐아미노페닐)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세트아미드; 및 (iv)메틸(S)-{2,3,9-트리메틸-4-[4-(3-페닐프로피오닐아미노)페닐]-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세트아미드로 구성된 군으로부터 선택된다. 이러한 한 실시양태에서, 화학식 (1)은 (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드이다.

[0013]

일부 실시양태에서, 약제학적으로 허용가능한 중합체는 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세트아미드 숙시네이트이다. 이러한 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 1:3 내지 1:1 중량비의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물:히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세트아미드 숙시네이트(HPMCAS)를 갖는다. 이러한 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 약 130°C 내지 약 140°C 범위의 단일 유리 전이 온도(Tg) 변곡점을 나타낸다. 이러한 일부 실시양태에서, 1개월 이상 동안 40°C에서 75%의 상대 습도에 노출 후 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도는 이러한 노출 전 무정형 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 농도의 90% 이상이다.

[0014]

기타 실시양태에서, 약제학적으로 허용가능한 중합체는 PVP이다. 이러한 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 1:3

내지 1:1 중량비의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 : PVP를 갖는다. 이러한 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 약 175℃ 내지 약 185℃ 범위의 단일 유리 전이 온도(Tg) 변곡점을 나타낸다. 이러한 일부 실시양태에서, 1개월 이상 동안 40℃에서 75%의 상대 습도에 노출 후 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도는 이러한 노출 전 무정형 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 농도의 90% 이상이다.

[0015] 또 다른 실시양태에서, 고체 분산체는 분무 건조에 의해 수득된다.

[0016] 또 다른 실시양태에서, 고체 분산체는 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 회절선(diffraction lines)이 실질적으로 없는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

[0017] 여전히 또 다른 실시양태에서, 고체 분산체는 정맥 내 투여된 대조군(control) 조성물에 의해 제공된 상응하는 AUC 값의 0.5배 이상인 곡선 아래 면적(AUC) 값을 제공하며, 여기에서 대조군 조성물은 등가량의 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 포함한다.

[0018] 여전히 또 다른 실시양태에서, 고체 분산체는 5.0 내지 7.0 pH의 시험 배지에서 대조군 시험관내 시험 배지 중, 중합체 없이 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도보다 5배 이상 큰 5.0 내지 7.0의 pH에서 수성 시험관내 시험 배지 중 무정형 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도를 제공한다.

[0019] 여전히 또 다른 실시양태에서, 1.0 내지 2.0의 pH를 갖는 수성 시험관내 시험 배지 내에서 고체 분산체로부터, 무정형 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도는 5.0 내지 7.0의 pH를 갖는 시험관내 시험 배지 중 중합체 없이 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도보다 50% 이상 크다.

[0020] 한 실시양태에서, 무정형 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도는, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 히프로멜로스 프탈레이트 및 에틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드 공중합체로 구성된 군으로부터 선택된 약제학적으로 허용가능한 중합체의 고체 분산체로부터, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도에 비해 50% 이상 더 높으며, 여기에서 각각의 고체 분산체는 1.0 내지 2.0의 pH를 갖는 수성 시험관내 시험 배지에 놓여졌다.

[0021] 한 실시양태에서, 화학식 (1)의 무정형 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도가 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 히프로멜로스 프탈레이트 및 에틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드 공중합체로 구성된 군으로부터 선택된 약제학적으로 허용가능한 중합체의 고체 분산체로부터 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도와 비교하여 50% 이상이며, 여기에서 각각의 고체 분산체는 1.0 내지 2.0의 pH를 갖는 수성 시험관내 시험 배지에 놓여졌다.

[0022] 본 발명은 여기에서 기술된 바와 같은 분무 건조된 고체 분산체 및 락토오스 일수화물; 미세결정질 셀룰로오스; 크로스카르멜로스 나트륨(소듐); 콜로이드성 이산화규소; 스테아르산 마그네슘; 및 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 제제가 더 제공된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 제제는 0.55g/cc 내지 0.60g/cc 범위의 벌크 밀도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 약제학적 형성은 약제학적 캡슐일 수 있다. 일부 실시양태에서, 약제학적 형성은 약제학적 정제일 수 있다.

[0023] 본 발명은 여기에서 기술된 바의 10-15중량%의 분무 건조된 고체 분산체, 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)를 포함하는 약제학적 제제를 더 제공하며, 여기에서 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 분산체 내에서 무정형이고, 1:3 내지 1:1 중량비의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 : 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS); 45-50중량%의 락토오스 일수화물; 35-40중량%의 미세결정질 셀룰로오스; 4-6중량%의 크로스카르멜로스 나트륨; 0.8-1.5중량%의 콜로이드성 이산화규소; 및 0.8-1.5중량%의 스테아르산 마그네슘을 갖는다.

도면의 간단한 설명

[0024] 본 발명의 티에노트리아졸로디아제핀 제제 및 방법을 포함하는 약제학적 조성물의 실시양태의 상기 요약, 뿐만 아니라 하기 상세한 설명은, 예시적인 실시양태의 첨부된 도면과 함께 읽을 때 더 잘 이해될 것이다. 그러나, 본 발명은 도시된 정확한 배열 및 수단들로 한정되지 않는다는 점을 이해하여야한다.

도면에서:

도 1a는 25% 화합물(1-1) 및 유드라지트 L100-55를 포함하는 고체 분산체를 포함하는 비교 제제의 용해 프로파일을 도시한다;

도 1b는 50% 화합물(1-1) 및 유드라지트 L100-55를 포함하는 고체 분산체를 포함하는 비교 제제의 용해 프로파

일을 도시한다;

도 1c는 25% 화합물(1-1) 및 폴리비닐피롤리돈(PVP)을 포함하는 고체 분산체를 포함하는 예시적인 제제의 용해 프로파일을 도시한다;

도 1d는 50% 화합물(1-1) 및 PVP를 포함하는 고체 분산체를 포함하는 예시적인 제제의 용해 프로파일을 도시한다;

도 1e는 25% 화합물(1-1) 및 PVP-비닐 아세테이트(PVP-VA)를 포함하는 고체 분산체를 포함하는 예시적인 제제의 용해 프로파일을 도시한다;

도 1f는 50% 화합물(1-1) 및 PVP-VA를 포함하는 고체 분산체를 포함하는 예시적인 제제의 용해 프로파일을 도시한다;

도 1g는 25% 화합물(1-1) 및 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS-M)를 포함하는 고체 분산체를 포함하는 예시적인 제제의 용해 프로파일을 도시한다;

도 1h는 50% 화합물(1-1) 및 HPMCAS-M을 포함하는 고체 분산체를 포함하는 예시적인 제제의 용해 프로파일을 도시한다;

도 1i는 25% 화합물(1-1) 및 히프로멜로스 프탈레이트(HPMCP-HP55)를 포함하는 고체 분산체를 포함하는 예시적인 제제의 용해 프로파일을 도시한다;

도 1j는 50% 화합물(1-1) 및 HPMCP-HP55를 포함하는 고체 분산체를 포함하는 예시적인 제제의 용해 프로파일을 도시한다;

도 2a는 25% 화합물(1-1) 및 PVP의 고체 분산체를 포함하는 예시적인 제제의 생체내 스크리닝의 결과를 도시한다;

도 2b는 25% 화합물(1-1) 및 HPMCAS-M의 고체 분산체를 포함하는 예시적인 제제의 생체내 스크리닝의 결과를 도시한다;

도 2c는 50% 화합물(1-1) 및 HPMCAS-M의 고체 분산체를 포함하는 예시적인 제제의 생체내 스크리닝의 결과를 도시한다;

도 3은 화합물(1-1)의 고체 분산체의 분말 X-선 회절 프로파일을 도시한다;

도 4a는 주위 조건 하에서 평형화된 25% 화합물(1-1) 및 PVP의 고체 분산체에 대한 변형된 시차 주사 열량계 트레이스를 도시한다;

도 4b는 주위 조건 하에서 평형화된 25% 화합물(1-1) 및 HPMCAS-M의 고체 분산체에 대한 변형된 시차 주사 열량계 트레이스를 도시한다;

도 4c는 주위 조건 하에서 평형화된 50% 화합물(1-1) 및 HPMCAS-M의 고체 분산체에 대한 변형된 시차 주사 열량계 트레이스를 도시한다;

도 5는 25% 화합물(1-1) 및 PVP 또는 HPMCAS-M 및 50% 화합물(1-1) 및 HPMCAS-MG의 고체 분산체에 대한 상대 습도(RH) 대 유리 전이 온도(Tg)의 플롯을 도시한다;

도 6은 75% 상대 습도 하에서 평형화된 25% 화합물(1-1) 및 PVP의 고체 분산체에 대한 변형된 시차 주사 열량계 트레이스를 도시한다;

도 7은 25% 화합물(1-1):PVP(오픈 원), 25% 화합물(1-1):HPMCAS-MG(오픈 삼각형), 및 50% 화합물(1-1):HPMCAS-MG(오픈 역삼각형)으로서 1mg/kg 정맥 내 투약(솔리드 직사각형) 및 3mg/kg 경구 투약 후 화합물(1-1)에 대한 혈장 농도 vs. 시간 곡선을 도시한다. 삽입 도면은 준대수 스케일로 플롯된 동일한 자료를 나타낸다;

도 8은 25% 화합물(1-1):PVP(오픈 원), 25% 화합물(1-1):HPMCAS-MG(오픈 삼각형), 및 50% 화합물(1-1):HPMCAS-MG(오픈 역삼각형)으로서 3mg/kg 경구 투약 후 화합물(1-1)에 대한 혈장 농도 vs. 시간 곡선을 도시한다. 삽입 도면은 준대수 스케일로 플롯된 동일한 자료를 도시한다;

도 9는 안정성 시험의 시간 재료에서 HPMCAS-MG 내의 화합물(1-1)의 고체 분산체의 분말 X-선 회절 프로파일을 도시한다;

도 10은 40℃ 및 75% 상대 습도에서 1개월 후 HPMCAS-MG 내의 화합물(1-1)의 고체 분산체의 분말 X-선 회절 프로파일을 도시한다;

도 11은 40℃ 및 75% 상대 습도에서 2개월 후 HPMCAS-MG 내의 화합물(1-1)의 고체 분산체의 분말 X-선 회절 프로파일을 도시한다; 및

도 12는 40℃ 및 75% 상대 습도에서 3개월 후 HPMCAS-MG 내의 화합물(1-1)의 고체 분산체의 분말 X-선 회절 프로파일을 도시한다;

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 본 발명의 주제는 대표적인 실시양태를 나타낸 첨부한 도면 및 실시예에 따라 지금 더 완전히 기술할 것이다. 그러나 본 발명의 주제는 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설정된 실시양태로 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 오히려 이들 실시양태는 당업자가 기술 및 사용하도록 제공된다. 다르게 정의되지 않는 한, 여기에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 여기에서 언급된 모든 공보, 특허 출원, 특허, 및 기타 문헌은 그 전문이 참고로 인용된다.

[0026] I. 정의:

[0027] 여기에서 사용된 바의 용어 "알킬기" 는 포화 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다.

[0028] 용어 "치환된 알킬기"는 탄화수소 백분의 수소 또는 하나 이상의 탄소를 대체하는 하나 이상의 치환기를 갖는 알킬 잔기를 의미한다.

[0029] 치환기 단독 또는 일부로서 사용된, 예를 들어 " C_{1-4} 알케닐(아릴)" 인 용어 "알케닐기"는 이중 결합이 모 알킬 분자의 각기 인접한 두 탄소 원자로부터 한 수소 원자가 제거되어 유도되며 라디칼은 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 부분적으로 불포화된 분지쇄 또는 직쇄 일가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 원자는 시스(Z) 또는 트랜스(E) 형태로 이중 결합에 대하여 배향될 수 있다. 전형적인 알케닐 라디칼은, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 에테닐, 프로페닐, 알릴(2-프로페닐), 부테닐 등을 포함한다. 예는 C_{2-8} 알케닐 또는 C_{2-4} 알케닐기를 포함한다.

[0030] 용어 " $C_{(j-k)}$ "(식중 j 및 k는 탄소 원자의 지정된 수를 나타내는 정수이다)는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시 또는 시클로알킬 라디칼을 의미하거나 또는 j 내지 k 탄소 원자를 포함하는 접두사 어근으로서 알킬이 나타나는 라디칼의 알킬 부분을 의미한다. 예를 들어, $C_{(1-4)}$ 는 1, 2, 3 또는 4 탄소 원자를 함유하는 라디칼을 나타낸다.

[0031] 여기에서 사용된 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 F, Cl, Br, 또는 I를 의미한다.

[0032] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 예를 들어 본 발명의 조성물 내에 함유된 비교적 비독성의 화합물의 무기 및 유기 산 부가염, 또는 무기 또는 유기 염기 부가염을 의미하는 것으로 이 분야에서 인정되는 것이다.

[0033] 여기에서 사용된 바의 용어 "고체 분산체(solid dispersion)"는 2 이상의 상이한 성분, 일반적으로 친수성 캐리어(담체) 및 소수성 약물(활성 성분)로 구성된 고체 생성물의 군을 의미한다.

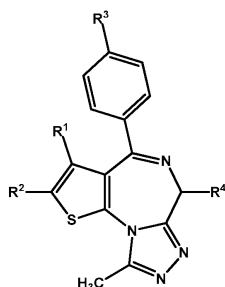
[0034] 용어 "키랄(chiral)"은 거울상 파트너의 포개지지 않는 성질을 갖는 분자를 의미하는 것으로 이 분야에서 인정되는 것이며, 한편 용어 "아키랄(achiral)"은 그들의 거울상 파트너상에 포개질 수 있는 분자를 의미한다. "프로키랄(prochiral) 분자"는 특정 공정에서 키랄 분자로 전환될 잠재력을 갖는 분자이다.

[0035] 기호 " ----- " 는 단일, 이중 또는 삼중 결합일 수 있는 결합을 나타내기 위하여 사용된다.

[0036] 여기에서 사용된 바의 용어 "거울상 이성질체" 및 거울상 이성질체를 묘사한 구조식은 이의 광학 이성질체가 없는 "순수" 거울상 이성질체뿐만 아니라 예컨대, 거울상 이성질체가 적어도 10%, 25%, 50%, 75%, 90%, 95%, 98%, 또는 99% 거울상 이성질체 과잉물로 존재하는 거울상 이성질체 및 이의 광학 이성질체의 혼합물을 포함하는 것을 의미한다.

[0037] 여기에서 사용될 때 용어 "입체 이성질체"는 모든 기하 이성질체, 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체로 구성된다. 본 발명은 이들 화합물의 다양한 입체 이성질체 및 이의 혼합물을 포함한다. 개시된 화합물의 형태 이성질체 및 회전 이성질체도 또한 고려된다.

- [0038] 여기에서 사용된 바의 용어 "입체선택적 합성"은 단일 반응물이 새로운 입체 중심의 생성 동안 또는 기존의 하나가 변환하는 동안 동일하지 않은 입체 이성질체의 혼합물을 형성하는 화학 또는 효소 반응을 나타내며, 당업계에 공지되어 있다. 입체 선택적 합성은 거울상이성질체 선택적 및 부분입체 이성질체 선택적 변환 양자를 포함한다. 예를 들어, 문헌 『Carreira, E. M. 및 Kvaerno, L., *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009.』 참조.
- [0039] 용어 "분무 건조"는 증발(예컨대, 고온 건조 가스 또는 부분 진공 또는 이의 조합)을 위한 강한 구동력이 있는 프로세서 챔버 내에서 공급된 현탁액 또는 용액을 애터마이제이션하여 소적으로 하고 혼합물로부터 용매를 신속하게 제거하는 것을 포함하는 공정을 의미한다.
- [0040] 여기에서 사용된 바의 용어 "치료학적 유효량"은 이러한 양의 티에노트리아졸로디아제핀 또는 기타 약제학적 활성제를 수취하지 않은 상응하는 환자와 비교하여, 질환, 장애, 또는 부작용의 개선된 치료, 힐링, 예방, 또는 경감, 또는 질환 또는 장애의 증진 속도 감소를 초래하는 본 발명의 티에노트리아졸로디아제핀 또는 기타 약제학적 활성제의 임의의 양을 의미한다.
- [0041] 용어 "약"은 $\pm 10\%$ 를 의미한다.
- [0042] 문맥에 따라 달리 해석되지 않는 한, 이 출원 및 하기의 청구항 전반에 걸쳐, 단어 "포함한다", 또는 "포함하는" 또는 "포함"과 같은 변형은 다른 정수 또는 단계 또는 단계 또는 정수의 그룹을 배제함이 없이 언급된 정수 단계 또는 정수 또는 단계의 그룹을 포함하는 것을 의미하는 것으로 이해하여야 한다.
- [0043] 하기 본원에서 기술된 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은, 약제학적으로 허용가능한 중합체와 고체 분산체로서 제제화되어, 위장관으로부터 순환으로 높은 흡수성의 약제학적 성분을 제공하는 경구 제제(제형)를 제공한다는 것이 발견되었다. 한 실시양태에서, 약제학적으로 허용가능한 중합체는 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트(또한 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 또는 HPMCAS로도 불리운다)이다. 한 실시양태에서, 약제학적으로 허용가능한 중합체는 폴리비닐피롤리돈(PVP)이다.
- [0044] 일부 실시양태에서, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)는 9% 아세틸/11% 숙시노일을 갖는 M 등급(예컨대, 5 μ m의 평균 입자 크기를 갖는 HPMCAS(즉, HPMCAS-MF, 미세 분말 등급) 또는 1mm의 평균 입자 크기를 갖는 HPMCAS(즉, HPMCAS-MG, 입상 등급)), 12% 아세틸/6% 숙시노일을 갖는 H 등급(예컨대, 5 μ m의 평균 입자 크기를 갖는 HPMCAS(즉, HPMCAS-HF, 미세 분말 등급) 또는 1mm의 평균 입자 크기를 갖는 HPMCAS(즉, HPMCAS-HG, 입상 등급)), 및 8% 아세틸/15% 숙시노일을 갖는 L 등급(예컨대, 5 μ m의 평균 입자 크기를 갖는 HPMCAS(즉, HPMCAS-LF, 미세 분말 등급) 또는 1mm의 평균 입자 크기를 갖는 HPMCAS(즉, HPMCAS-LG, 입상 등급))을 포함할 수 있다.
- [0045] 일부 실시양태에서, 폴리비닐 피롤리돈은 분자량이 약 2,500(Kollidon® 12PF, 2,000 내지 3,000의 중량 평균 분자량), 약 9,000(Kollidon® 17PF, 7,000 내지 11,000의 중량 평균 분자량), 약 25,000(Kollidon® 25, 28,000 내지 34,000의 중량 평균 분자량), 약 50,000(Kollidon® 30, 44,000 내지 54,000의 중량 평균 분자량), 및 약 1,250,000(Kollidon® 90 또는 Kollidon® 90F, 1,000,000 내지 1,500,000의 중량 평균 분자량)일 수 있다.
- [0046] **II. 티에노트리아졸로디아제핀 화합물:**
- [0047] 한 실시양태에서, 본 발명의 제제에서 사용된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 임의의 이의 염, 이성질체, 거울상 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 대사산물, 및 다형(체)을 포함하여 하기 화학식 (1)에 의해 표시된다:
- [0048] [화학식 1]



[0049]

- [0050] 상기 식에서
- [0051] R^1 은 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이며, R^2 는 수소 원자; 할로젠 원자; 또는 할로젠 원자 또는 히드록시기에 의해 임의로 치환된 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이고, R^3 은 할로젠 원자; 할로젠 원자, 1-4의 탄소수를 갖는 알킬, 1-4의 탄소수를 갖는 알콕시 또는 시아노로 임의로 치환된 페닐; $-NR^5-(CH_2)_m-R^6$ (식중 R^5 는 수소 원자 또는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이며, m 은 0-4의 정수이고, R^6 은 할로젠 원자에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜이다); 또는 $-NR^7-CO-(CH_2)_n-R^8$ (식중 R^7 은 수소 원자 또는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이며, n 은 0-2의 정수이고, 및 R^8 은 할로젠 원자로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜이다)이며, R^4 는 $-(CH_2)_a-CO-NH-R^9$ (식중, a 는 1-4의 정수이고, R^9 은 1-4의 탄소수를 갖는 알킬; 1-4의 탄소수를 갖는 히드록시알킬; 1-4의 탄소수를 갖는 알콕시; 또는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬, 1-4의 탄소수를 갖는 알콕시, 아미노 또는 히드록시기로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜이다) 또는 $-(CH_2)_b-COOR^{10}$ (식중 b 는 1-4의 정수이며, R^{10} 는 1-4의 탄소수를 갖는 알킬이다)이다.
- [0052] 한 실시양태에서, 적당한 알킬기는 1 내지 4의 탄소 원자를 포함하는 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 포함한다. 한 실시양태에서, 적당한 알킬기는 1 내지 3 탄소 원자를 포함하는 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 포함한다. 한 실시양태에서, 적당한 알킬기는 1 내지 2 탄소 원자를 포함하는 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 포함한다. 한 실시양태에서, 예시적인 알킬 라디칼은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n -부틸, 이소부틸, sec -부틸, $tert$ -부틸을 포함한다. 한 실시양태에서, 예시적인 알킬기는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 2-메틸-1-프로필, 및 2-메틸-2-프로필을 포함한다.
- [0053] 일부 실시양태에서, 본 발명은 여기에서 기술된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물을 포함하는 용매화물, 및 동위원소로 표지된 형태를 제공한다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은 무기산과 함께 형성된 산 부가염을 포함한다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀의 약제학적으로 허용가능한 무기산 부가염은 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 인산, 메타인산, 질산 및 황산의 염을 포함한다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은 유기산과 형성된 산 부가염을 포함한다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀의 약제학적으로 허용가능한 유기산 부가염은 타르타르산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 말산, 락트산, 푸마르산, 벤조산, 포름산, 프로피온산, 글리콜산, 글루콘산, 말레산, 숙신산, 캄페로산, 이소티온산, 점액산, 겐티스산, 이소니코틴산, 사카린, 글루쿠론산, 푸르산, 글루탐산, 아스코르브산, 안트라닐산, 살리실산, 페닐아세트산, 만델산, 엠본산(팜산), 메탄술폰산, 에탄술폰산, 판토텐산, 스테아르산, 술피닐산, 알긴산, 갈락투론산 및 아릴 술폰산, 예를 들어 벤젠술폰산 및 4-메틸 벤젠술폰산의 염을 포함한다.
- [0054] 본 발명은 하나 이상의 원자가 동일한 원자 번호를 갖지만, 일반적으로 자연에서 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체되는 여기에서 기술된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약제학적으로 허용가능한 동위원소로 표지된 형태를 제공한다. 티에노트리아졸로디아제핀 화합물에 포함시키기 위한 적당한 동위 원소의 예는 수소, 예컨대, 2H 및 3H , 탄소, 예컨대, ^{11}C , ^{13}C 및 ^{14}C , 염소, 예컨대, ^{36}Cl , 불소, 예컨대, ^{18}F , 요오드, 예컨대, ^{123}I 및 ^{125}I , 질소, 예컨대, ^{13}N 및 ^{15}N , 산소, 예컨대, ^{15}O , ^{17}O 및 ^{18}O , 및 황, 예컨대, ^{35}S 의 동위원소를 포함한다. 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 동위원소로 표지된 형태는 일반적으로 당업자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 제조될 수 있다.
- [0055] 화학식 (1)의 화합물의 특징의 동위원소로 표지된 형태, 예를 들어 방사성 동위 원소를 포함하는 것들은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에서 유용하다. 방사성 동위 원소 삼중 수소(3H) 및 탄소-14(^{14}C)는 혼입 및 검출 준비 수단으로 용이하다는 점에서 이 목적에 특히 유용하다. 중수소(2H)와 같은 중질 동위 원소를 사용한 치환은 대사 안정성, 예를 들어 생체내 반감기 증가 또는 필요한 복용량 감소를 초래하는 특정 치료 이점을 제공할 수 있으며, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , 및 ^{13}N 와 같은 양전자 방출 동위 원소 치환은 기질 수용체 점유율을 검사하기 위하여 양전자 방출 단층 촬영(PET) 연구에 사용될 수 있다.
- [0056] 일부 실시양태에서, 여기에서 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 약제학적으로 허용가능한 용매와 함께 용매화된 형태 뿐만 아니라 비용매화된 형태로 존재할 수 있다. 용매화물은 용질(이 경우, 여기에서 기술된 티

에노트리아졸로디아제핀 화합물) 및 용매에 의해 형성된 가변 화학량론의 착물인 것으로 당업자에 의해 이해될 것이다. 이러한 용매는 용질(티에노트리아졸로디아제핀 화합물)의 생물학적 활성을 방해하지 않는 것이 바람직하다. 용매화물 형성을 위한 적당한 용매의 예는, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 물, 메탄올, 디메틸 술폰, 에탄올 및 아세트산을 포함한다. 적당하게 사용된 용매는 약제학적으로 허용가능한 용매이다. 적당하게 사용된 용매는 물이다. 한 실시양태에서, 여기에서 기술된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약제학적으로 허용가능한 용매화물은, 에탄올 용매화물, 이소프로판올 용매화물, 디옥솔란 용매화물, 테트라히드로푸란 용매화물, 디메틸 술폰 용매화물, t-부탄올 용매화물, 2-부탄올 용매화물, 디옥솔란 용매화물, 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2(1H)-피리미딘("DMPU") 용매화물, 1,3-디메틸이미다졸리딘("DMI") 용매화물, 및 1,3-디메틸이미다졸리딘("DMP") 용매화물, 또는 이의 혼합물을 포함한다.

[0057] 일부 실시양태에서, 여기에서 기술된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 하나 이상의 키랄 중심 및/또는 이중 결합을 함유할 수 있으며, 따라서, 기하 이성질체, 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체로서 존재할 수 있다. 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체는 전체 분자의 구성이 그의 체계적인 명명으로 기술자를 포함하여 구체적으로 지정될 수 있도록 각각의 입체 중심(또한 때때로 키랄 중심이라고 지칭됨)에 "R" 또는 "S" 기술자 및 각각의 탄소-탄소 이중 결합(기하 이성질체로 지칭됨)에 E 또는 Z 기술자가 할당된 칸-인골드-프렐 로그(Cahn-Ingold-Prelog) 규칙에 따라 지정될 수 있다.

[0058] 일부 실시양태에서, 여기에서 기술된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 키랄 분자의 왼손- 및 오른손- 방향 거울상 이성질체를 동일한 양 포함하는 라세미체 또는 라세미 혼합물로서 존재할 수 있다. 이러한 라세미 혼합물은 우선성 및 좌선성 이성질체의 동일(1:1) 혼합물을 나타내는 점두사(±)- 또는 dl-에 의해 표시될 수 있다. 또한, 점두사 rac-(또는 racem-) 또는 기호 RS 및 SR은 라세미 혼합물을 표시하기 위해 사용될 수 있다.

[0059] 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환기의 배열 또는 시클로알킬 또는 헤테로시클릭 고리 주위의 치환기의 배열의 결과인 기하 이성질체는 또한 본 발명의 화합물에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 기호 ----- 는 단일, 이중 또는 삼중 결합일 수 있는 결합을 표시하기 위하여 사용될 수 있다. 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환기는 용어 "Z" 및 "E"가 IUPAC 표준에 따라 사용된 "Z" 또는 "E" 배위로 표기된다. 달리 명시되지 않는 한 이중 결합을 묘사하는 구조는 "E" 및 "Z" 이성질체 양자를 포함한다. 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환기는 대안적으로 "시스"가 이중 결합의 동일한 측 치환기를 나타내며 "트랜스"는 이중 결합의 반대 측 치환기를 나타내는 "시스" 또는 "트랜스"로서 언급될 수 있다. 카르보시클릭 고리 주위의 치환기의 배열도 또한 "시스" 또는 "트랜스"로 표기될 수 있다. 용어 "시스"는 고리 평면의 동일한 측 상의 치환기를 나타내고, 용어 "트랜스"는 고리 평면의 반대 측 상의 치환기를 나타낸다. 치환기가 고리 평면의 동일 및 반대 측 양자에 배치된 화합물의 혼합물은 "시스/트랜스" 또는 "Z/E"로 표기된다.

[0060] 일부 실시양태에서, 여기에서 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 단일 또는 다중 결정질 형태 또는 다형체로 존재할 수 있다. 한 실시양태에서, 여기에서 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 이의 무정형 형태를 포함한다. 한 실시양태에서, 여기에서 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 이의 단일 다형체를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 여기에서 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 이의 다형체의 혼합물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물은 결정질 형태이다.

[0061] 일부 실시양태에서, 여기에서 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 단일 거울상 이성질체로서 또는 거울상 이성질체 적으로 풍부한 형태로 존재할 수 있다. 한 실시양태에서, 여기에서 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 80% 초과와 거울상 이성질체 과잉률로 존재한다. 한 실시양태에서, 여기에서 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 90% 초과와 거울상 이성질체 과잉률로 존재한다. 한 실시양태에서, 여기에서 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 98% 초과와 거울상 이성질체 과잉률로 존재한다. 한 실시양태에서, 여기에서 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 99% 초과와 거울상 이성질체 과잉률로 존재한다. 일부 실시양태에서, 여기에서 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 10% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 75% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 98% 이상, 및 99% 이상의 거울상 이성질체 과잉률로 구성된 군으로부터 선택된 거울상 이성질체 과잉률로 존재한다.

[0062] 한 쌍의 거울상 이성질체에 대하여, 거울상 이성질체 E2에 대한 거울상 이성질체 E1의 거울상 이성질체 과잉률(ee)은 하기 수학적 (1)을 사용하여 계산될 수 있다.

[0063] [수학식 1]

$$E1 \text{의 거울상 이성질체 과잉률 } \% = \frac{(E1 - E2) \times 100\%}{(E1 + E2)}$$

[0064]

[0065]

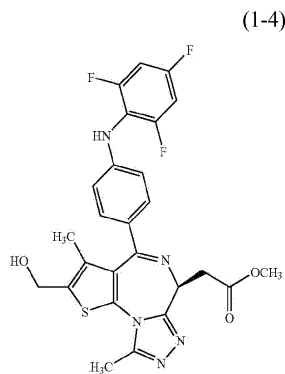
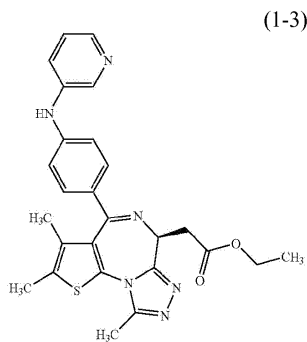
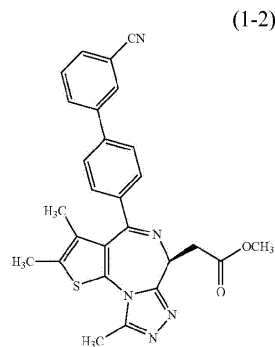
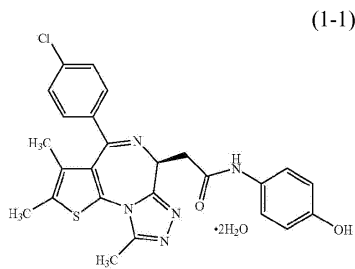
E1 및 E2의 상대 양은 키랄 고성능 액체 크로마토 그래피(HPLC), 핵자기 공명(NMR) 또는 임의의 기타 적당한 방법에 의해 구하여 질 수 있다. 일부 실시양태에서, 거울상 이성질체 화합물의 순도는 특히 부산물 및/또는 미반응된 반응물 또는 시약을 포함하는 기타 물질의 양에 대한 거울상 이성질체 E1 및 E2의 양을 의미 의미할 수 있다.

[0066]

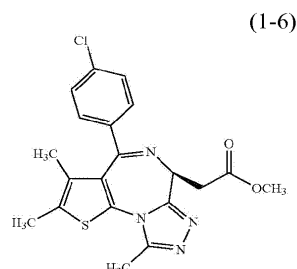
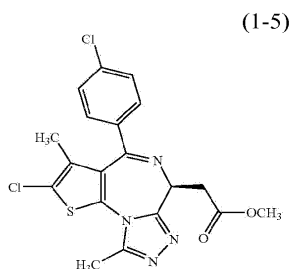
일부 실시양태에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 하기 표 A에서 나열된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물(1-1) 내지 (1-18)을 포함한다.

[0067]

표 A: 여기에서 기술된 제제에 사용될 수 있는 예시적인 화합물:



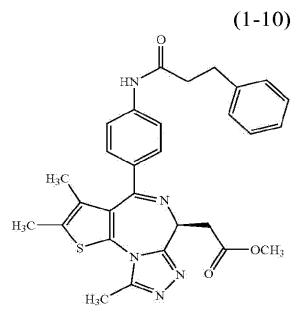
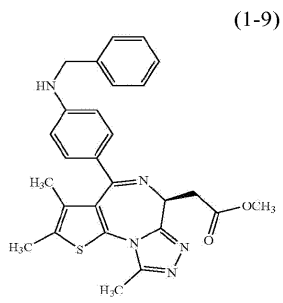
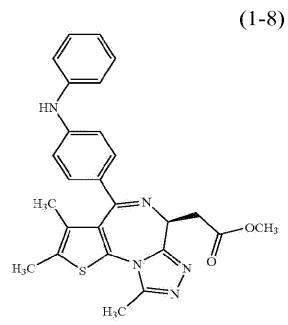
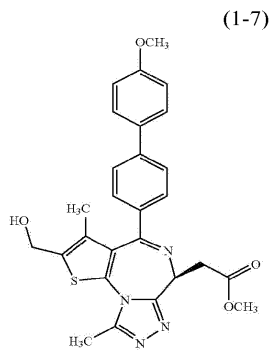
[0068]



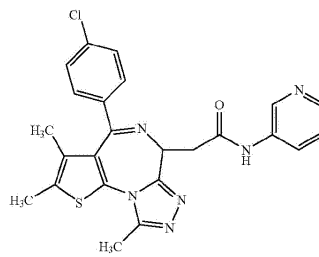
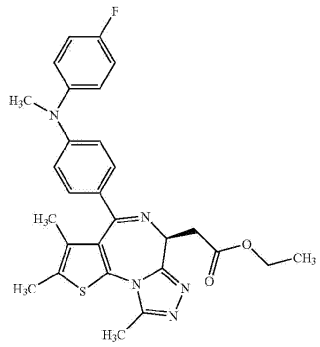
[0069]

[0070]

표 A(계속)



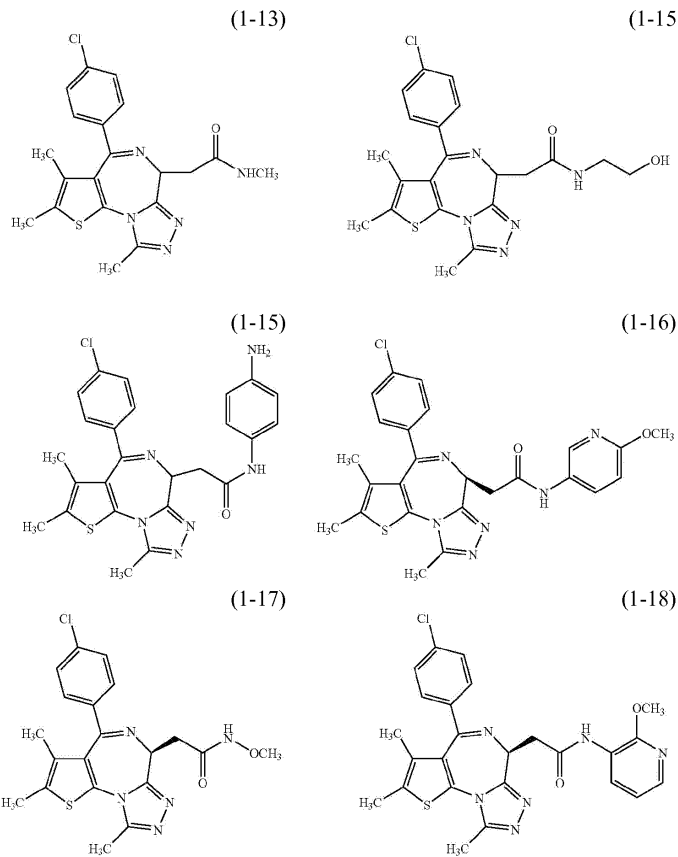
[0071]



[0072]

[0073]

표 A(계속)



[0074]

[0075]

일부 실시양태에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 (i) (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드 또는 이의 이수화물, (ii) 메틸(S)-{4-(3'-시아노비페닐-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트, (iii) 메틸(S)-{2,3,9-트리메틸-4-(4-페닐아미노페닐)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트; 및 (iv) 메틸(S)-{2,3,9-트리메틸-4-[4-(3-페닐프로피오닐아미노)페닐]-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트를 포함한다.

[0076]

일부 실시양태에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드를 포함한다.

[0077]

III. 제제:

[0078]

화학식 (1)의 화합물은 화합물의 실질적인 수 불용성 특성에 대하여 비통상적인 투약형태의 개발이 필요한, 약물 생체이용률 및 환자 간 및 환자 내부의 용량 반응의 다양성의 특정 문제점을 포함하는, 특히 생약 조성물의 제조 및 일반적으로 투여와 관련하여 매우 특이적인 어려움이 존재한다.

[0079]

이전에는, 화학식 (1)의 화합물이 캐리어 에틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드 공중합체(유드라지트 RS, Rohm 제조)와 고체 분산체로서 제제화되어 염증성 장 질환 예컨대 궤양성 대장염 및 크론병의 치료를 위하여 낮은 장에서 약제학적 성분이 우선적으로 방출되는 경구 제형이 제공될 수 있음을 발견하였다(U.S. 특허 출원 제20090012064 A1호, 2009년 1월 8일 공개). 동물 시험을 비롯한 다양한 실험을 통해, 염증성 장 질환에서, 약물은 병변에 방출하며 염증 병변 상에 그의 직접적인 작용은 위장관으로부터의 순환으로 약물의 흡수보다 더 중요하다는 것이 밝혀졌다.

[0080]

화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이수화물을 포함하는 용매화물, 라세미체, 거울상 이성질체, 이성질체, 및 동위원소로 표시된 형태가 약제학적으로 허용가능한 중합체와 함께 고체 분산체로서 제제화되어 염증성 장 질환 이외의 질환의 치료를 위해 위장관으로부터의 순환으로 약제학적 성분의 높은 흡수성을 제공하는 경구 제형을 제공할 수 있다는 것을 예기치 않게 현재 밝혀내었다. 개

및 인간 양자의 연구는 염증성 장 질환의 치료를 위하여 이전에 개발된 유드라지트 고체 분산체 제형과 비교하여 이들 고체 분산체의 높은 경구 생체이용률을 확인하였다.

[0081] 고체 분산체는 수 난용성 약물의 경구 생체이용률을 개선하기 위한 전략이다.

[0082] 여기에서 사용된 바의 용어 "고체 분산체"는 2 이상의 상이한 성분, 일반적으로 친수성 캐리어 및 소수성 약물, 화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 포함하는 고체 생성물의 군을 의미한다. 분산체 내의 약물 분자 배열을 근거로, 6개의 상이한 타입의 고체 분산체가 구분될 수 있다. 통상적으로, 고체 분산체는 간단한 공용 혼합물, 고용체, 유리 용액 및 현탁액, 및 결정질 캐리어 내의 무정형 침전물로서 분류된다. 더욱이, 특정 조합, 예를 들어, 동일한 샘플 내에서 일부 분자는 클러스터 내에 존재할 수 있는 한편 일부는 분자적으로 분산되는 것이 발생할 수 있다.

[0083] 한 실시양태에서, 화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 무정형 입자(클러스터) 내에서 분자적으로 분산될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 결정질 입자로서 분산될 수 있다. 한 실시양태에서, 캐리어는 결정질일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 캐리어는 무정형일 수 있다.

[0084] 한 실시양태에서, 본 발명은 고체 분산체인 화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물을 포함하는 용매화물, 라세미체, 거울상 이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표시된 형태; 및 약제학적으로 허용가능한 중합체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 약제학적으로 허용가능한 중합체는 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트(또한 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 또는 HPMCAS로도 불리운다)이다. 한 실시양태에서, 분산체는 1:3 내지 1:1 중량비의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 : 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)를 갖는다. 한 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 일정 부분 이상은 고체 분산체를 통해 균일하게 분산된다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산체를 통해 균일하게 분산된다. 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 유리 전이 온도(Tg)에 대하여 단일 변곡을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는 130℃ 내지 140℃에서 발생한다. 다른 이러한 실시양태에서, 단일 Tg는 약 135℃에서 발생한다. 이러한 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 1개월 이상 동안 40℃에서 75%의 상대 습도에 노출되었다. 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 회절선이 실질적으로 없는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본 출원의 목적을 위하여 "실질적으로 없는"은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 약 21° 2-세타에서 상기 무정형 할로, 회절선의 부재를 의미한다.

[0085] 한 실시양태에서, 본 발명은 약제학적으로 허용가능한 중합체 내에 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물을 포함하는 용매화물, 라세미체, 거울상 이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표시된 형태의 고체 분산체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 약제학적으로 허용가능한 중합체는 폴리비닐피롤리돈(또한 포비돈 또는 PVP로도 불리운다)이다. 한 실시양태에서, 분산체는 1:3 내지 1:1 중량비의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 : PVP를 갖는다. 한 실시양태에서, 일정 부분 이상의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산체를 통해 균일하게 분산된다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산체를 통해 균일하게 분산된다. 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 유리 전이 온도(Tg)에 대하여 단일 변곡을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는 175℃ 내지 약 185℃에서 발생한다. 다른 이러한 실시양태에서, 단일 Tg는 약 179℃에서 발생한다. 이러한 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 1개월 이상 동안 40℃에서 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 회절선이 실질적으로 없는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본 출원의 목적을 위하여 "실질적으로 없는"은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 약 21° 2-세타에서 상기 무정형 할로, 회절선의 부재를 의미한다.

[0086] 한 실시양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 고체 분산체인 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 무정형 형태 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물을 포함하는 용매화물, 라세미체, 거울상 이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표시된 형태 및 약제학적으로 허용가능한 중합체를 포함한다. 한 실시양태에서, 약제학적으로 허용가능한 중합체는 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트이다. 한 실시양태에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 : 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다. 한 실시양태에서, 일정 부분 이상의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산체를 통해 균일하게 분산된다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산체를 통해 균일하게 분산된다. 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 유리 전이 온도(Tg)에 대하여 단일 변곡을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단

일 Tg는 130℃ 내지 140℃에서 발생한다. 다른 이러한 실시양태에서, 단일 Tg 약 135℃에서 발생한다. 이러한 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 1개월 이상 동안 40℃에서 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 회절선이 실질적으로 없는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본 출원의 목적을 위하여 "실질적으로 없는"은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 약 21° 2-썸타에서 상기 무정형 할로, 회절선의 부재를 의미한다.

[0087]

한 실시양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 고체 분산체인 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 무정형 형태 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물을 포함하는 용매화물, 라세미체, 거울상 이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표지된 형태 및 약제학적으로 허용가능한 중합체를 포함한다. 한 실시양태에서, 약제학적으로 허용가능한 중합체는 폴리비닐피롤리돈이다. 한 실시양태에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 : 폴리비닐피롤리돈의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다. 한 실시양태에서, 일정 부분 이상의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산체를 통해 균일하게 분산된다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산체를 통해 균일하게 분산된다. 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 유리 전이 온도(Tg)에 대하여 단일 변곡을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는 175℃ 내지 약 185℃에서 발생한다. 다른 이러한 실시양태에서, 단일 Tg는 약 179℃에서 발생한다. 이러한 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 1개월 이상 동안 40℃에서 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 회절선이 실질적으로 없는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본 출원의 목적을 위하여 "실질적으로 없는"은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 약 21° 2-썸타에서 상기 무정형 할로, 회절선의 부재를 의미한다.

[0088]

한 실시양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 고체 분산체인 결정질 형태의 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물을 포함하는 용매화물, 라세미체, 거울상 이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표지된 형태 및 약제학적으로 허용가능한 중합체를 포함한다. 한 실시양태에서, 약제학적으로 허용가능한 중합체는 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트이다. 한 실시양태에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 : 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다.

[0089]

한 실시양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 고체 분산체인 결정질 형태의 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물을 포함하는 용매화물, 라세미체, 거울상 이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표지된 형태 및 약제학적으로 허용가능한 중합체를 포함한다. 한 실시양태에서, 약제학적으로 허용가능한 중합체는 폴리비닐피롤리돈이다. 한 실시양태에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 : 폴리비닐피롤리돈의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다.

[0090]

일부 실시양태에서, 고체 분산체를 포함하는 약제학적 조성물은 분무 건조에 의해 제조된다.

[0091]

한 실시양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 분무 건조된 고체 분산체인 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물을 포함하는 용매화물, 라세미체, 거울상 이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표지된 형태 및 약제학적으로 허용가능한 중합체를 포함한다. 한 실시양태에서, 약제학적으로 허용가능한 중합체는 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트이다. 한 실시양태에서, 화합물(1) : 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다. 한 실시양태에서, 일정 부분 이상의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산체를 통해 균일하게 분산된다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산체를 통해 균일하게 분산된다. 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 유리 전이 온도(Tg)에 대하여 단일 변곡을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는 130℃ 내지 140℃에서 발생한다. 다른 이러한 실시양태에서, 단일 Tg는 약 135℃에서 발생한다. 이러한 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 1개월 이상 동안 40℃에서 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 회절선이 실질적으로 없는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본 출원의 목적을 위하여 "실질적으로 없는"은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 약 21° 2-썸타에서 상기 무정형 할로, 회절선의 부재를 의미한다.

[0092]

한 실시양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 분무 건조된 고체 분산체인 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물을 포함하는 용매화물, 라세미체, 거울상 이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표지된 형태 및 약제학적으로 허용가능한 중합체를 포함한다. 한 실시양태에서, 약제학적으로 허용가능한 중합체는 폴리비닐피롤리돈이다. 한 실시양태에서, 화합물(1) : 폴리비닐피롤리돈의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다. 한 실시양태에서, 일정 부분 이상의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산체를 통해 균일하게 분산된다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산체를

통해 균일하게 분산된다. 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 유리 전이 온도(Tg)에 대하여 단일 변곡을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는 175℃ 내지 185℃에서 발생한다. 다른 이러한 실시양태에서, 단일 Tg는 약 179℃에서 발생한다. 이러한 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 1개월 이상 동안 40℃에서 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 회절선이 실질적으로 없는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본 출원의 목적을 위하여 "실질적으로 없는"은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 약 21° 2-세타에서 상기 무정형 할로, 회절선의 부재를 의미한다.

[0093]

한 실시양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 분무 건조된 고체 분산체인 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 무정형 형태 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물을 포함하는 용매화물, 라세미체, 거울상 이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표지된 형태 및 약제학적으로 허용가능한 중합체를 포함한다. 한 실시양태에서, 약제학적으로 허용가능한 중합체는 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트이다. 한 실시양태에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 : 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다. 한 실시양태에서, 일정 부분 이상의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산체를 통해 균일하게 분산된다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산체를 통해 균일하게 분산된다. 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 유리 전이 온도(Tg)에 대하여 단일 변곡을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는 130℃ 내지 140℃에서 발생한다. 이러한 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 1개월 이상 동안 40℃에서 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 다른 이러한 실시양태에서, 단일 Tg는 약 135℃에서 발생한다. 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 회절선이 실질적으로 없는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본 출원의 목적을 위하여 "실질적으로 없는"은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 약 21° 2-세타에서 상기 무정형 할로, 회절선의 부재를 의미한다.

[0094]

한 실시양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 분무 건조된 고체 분산체인 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 무정형 형태 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물을 포함하는 용매화물, 라세미체, 거울상 이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표지된 형태 및 약제학적으로 허용가능한 중합체를 포함한다. 한 실시양태에서, 약제학적으로 허용가능한 중합체는 폴리비닐피롤리돈이다. 한 실시양태에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 : 폴리비닐피롤리돈의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다. 한 실시양태에서, 일정 부분 이상의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산체를 통해 균일하게 분산된다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산체를 통해 균일하게 분산된다. 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 유리 전이 온도(Tg)에 대하여 단일 변곡을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는 175℃ 내지 185℃에서 발생한다. 다른 이러한 실시양태에서, 단일 Tg는 약 179℃에서 발생한다. 이러한 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 1개월 이상 동안 40℃에서 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 회절선이 실질적으로 없는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본 출원의 목적을 위하여 "실질적으로 없는"은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 연관된 약 21° 2-세타에서 상기 무정형 할로, 회절선의 부재를 의미한다.

[0095]

한 실시양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 분무 건조된 고체 분산체인 결정질 형태의 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물을 포함하는 용매화물, 라세미체, 거울상 이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표지된 형태 및 약제학적으로 허용가능한 중합체를 포함한다. 한 실시양태에서, 약제학적으로 허용가능한 중합체는 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트이다. 한 실시양태에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 : 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다.

[0096]

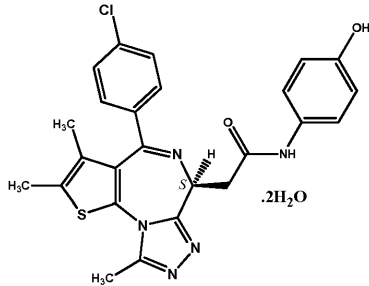
한 실시양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 분무 건조된 고체 분산체인 결정질 형태의 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물을 포함하는 용매화물, 라세미체, 거울상 이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표지된 형태 및 약제학적으로 허용가능한 중합체를 포함한다. 한 실시양태에서, 약제학적으로 허용가능한 중합체는 폴리비닐피롤리돈이다. 한 실시양태에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 : 폴리비닐피롤리돈의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다.

[0097]

한 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 고체 분산체인 2-[(6S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에놀[3,2-f]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드 이수화물, 하기 화합물(1-1) 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물을 포함하는 용매화물, 라세미체, 거울상 이성질체, 이성질체, 또는

동위원소로 표지된 형태 및 약제학적으로 허용가능한 중합체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다:

[0098] [화학적 1-1]



[0099]

[0100] 한 실시양태에서, 약제학적으로 허용가능한 중합체는 HPMCAS이다. 한 실시양태에서, 분산체는 1:3 내지 1:1의 중량비로 화합물(1-1) 및 HPMCAS를 갖는다. 한 실시양태에서, 일정 부분 이상의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산체를 통해 균일하게 분산된다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산체를 통해 균일하게 분산된다. 한 실시양태에서, 고체 분산체는 분무 건조된다. 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 유리 전이 온도(Tg)에 대하여 단일 변곡을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는 130℃ 내지 140℃에서 발생한다. 다른 이러한 실시양태에서, 단일 Tg는 약 135℃에서 발생한다. 이러한 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 1개월 이상 동안 40℃에서 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물(1-1)과 연관된 회절선이 실질적으로 없는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본 출원의 목적을 위하여 "실질적으로 없는"은 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물(1-1)과 연관된 약 21° 2-세타에서 상기 무정형 할로, 회절선의 부재를 의미한다.

[0101] 또 다른 실시양태에서, 약제학적 조성물은 고체 분산체 화합물(1-1) 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물을 포함하는 용매화물, 라세미체, 거울상 이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표지된 형태; 및 약제학적으로 허용가능한 중합체를 포함한다. 한 실시양태에서, 약제학적으로 허용가능한 중합체는 PVP이다. 한 실시양태에서, 분산체는 중량비 1:3 내지 1:1로 화합물(1-1) 및 PVP를 갖는다. 한 실시양태에서, 일정 부분 이상의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산체를 통해 균일하게 분산된다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산체를 통해 균일하게 분산된다. 한 실시양태에서, 고체 분산체는 분무 건조된다. 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 유리 전이 온도(Tg)에 대하여 단일 변곡을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는 175℃ 내지 185℃에서 발생한다. 기타 이러한 실시양태에서, 단일 Tg는 약 179℃에서 발생한다. 이러한 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 1개월 이상 동안 40℃에서 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물(1-1)과 연관된 회절선이 실질적으로 없는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본 출원의 목적을 위하여 "실질적으로 없는"은 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물(1-1)과 연관된 약 21° 2-세타에서 상기 무정형 할로, 회절선의 부재를 의미한다.

[0102] 한 실시양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 고체 분산체인 무정형 형태의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물(1-1) 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물을 포함하는 용매화물, 라세미체, 거울상 이성질체, 이성질체, 또는 이의 동위원소로 표지된 형태; 및 약제학적으로 허용가능한 중합체를 포함한다. 한 실시양태에서, 약제학적으로 허용가능한 중합체는 HPMCAS이다. 한 실시양태에서, 분산체는 1:3 내지 1:1의 중량비로 화합물(1-1) 및 HPMCAS를 갖는다. 한 실시양태에서, 일정 부분 이상의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산체를 통해 균일하게 분산된다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산체를 통해 균일하게 분산된다. 한 실시양태에서, 고체 분산체는 분무 건조된다. 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 유리 전이 온도(Tg)에 대하여 단일 변곡을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg 130℃ 내지 140℃에서 발생한다. 다른 이러한 실시양태에서, 단일 Tg는 약 135℃에서 발생한다. 이러한 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 1개월 이상 동안 40℃에서 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물(1-1)과 연관된 회절선이 실질적으로 없는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본 출원의 목적을 위하여 "실질적으로 없는"은 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물(1-1)과 연관된 약 21° 2-세타에서 상기 무정형 할로, 회절선의 부재를 의미한다.

[0103] 한 실시양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 고체 분산체인 무정형 형태의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물(1-1) 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물을 포함하는 용매화물, 라세미체, 거울상 이성질체, 이성질체,

또는 이의 동위원소로 표지된 형태; 및 약제학적으로 허용가능한 중합체를 포함한다. 한 실시양태에서, 약제학적으로 허용가능한 중합체는 PVP이다. 한 실시양태에서, 분산체는 중량비 1:3 내지 1:1로 화합물(1-1) 및 PVP를 갖는다. 한 실시양태에서, 일정 부분 이상의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산체를 통해 균일하게 분산된다. 또 다른 실시양태에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산체를 통해 균일하게 분산된다. 한 실시양태에서, 고체 분산체는 분무 건조된다. 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 유리 전이 온도(Tg)에 대하여 단일 변곡을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 단일 Tg는 175℃ 내지 185℃에서 발생한다. 다른 이러한 실시양태에서, 단일 Tg는 약 189℃에서 발생한다. 이러한 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 1개월 이상 동안 40℃에서 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물(1-1)과 연관된 회절선이 실질적으로 없는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 본 출원의 목적을 위하여 "실질적으로 없는"은 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물(1-1)과 연관된 약 21° 2-세타에서 상기 무정형 할로, 회절선의 부재를 의미한다.

[0104]

한 실시양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 고체 분산체인 결정질 형태의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물(1-1) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물을 포함하는 용매화물, 라세미체, 거울상 이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표지된 형태; 및 약제학적으로 허용가능한 중합체를 포함한다. 한 실시양태에서, 약제학적으로 허용가능한 중합체는 HPMCAS이다. 한 실시양태에서, 분산체는 1:3 내지 1:1의 중량비로 화합물(1-1) 및 HPMCAS를 갖는다. 한 실시양태에서, 고체 분산체는 분무 건조된다.

[0105]

한 실시양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 고체 분산체인 결정질 형태의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물(1-1) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물을 포함하는 용매화물, 라세미체, 거울상 이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표지된 형태; 및 약제학적으로 허용가능한 중합체를 포함한다. 한 실시양태에서, 약제학적으로 허용가능한 중합체는 PVP이다. 한 실시양태에서, 분산체는 1:3 내지 1:1의 중량비로 화합물(1-1) 및 PVP를 갖는다. 한 실시양태에서, 고체 분산체는 분무 건조된다.

[0106]

여기에서 기술된 본 발명의 고체 분산체는 경구로 투여되었을 때 특히 장점을 나타낸다. 고체 분산체의 유리한 성질의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 동물 또는 인간의 표준 생체이용률 실험에서 투여되었을 때 일정하고 높은 레벨의 생체이용률을 포함한다. 본 발명의 고체 분산체는 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 중합체를 포함하는 고체 분산체 및 첨가제를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 약물이 물 및 대부분의 수성 배지에서 무시할 수 있는 용해도를 가지므로 첨가제와 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 단순한 혼합에 의해 수득될 수 없는 혈류로의 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 흡수를 달성할 수 있다. 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물(1-1)의 생체이용률은 다양한 시험관내 및/또는 생체내 연구를 사용하여 측정될 수 있다. 생체내 연구가, 예를 들어, 쥐, 개 또는 인간을 사용하여 수행될 수 있다.

[0107]

생체이용률은 횡축(X-축) 시간에 대한 종축(Y-축) 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물(1-1)의 혈청 또는 혈장 농도를 플롯하여 수득된 곡선 아래 면적(AUC) 값에 의해 측정될 수 있다. 고체 분산체로부터의 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물(1-1)의 AUC 값은 그 후 중합체 없이 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물(1-1)의 등가 농도의 AUC 값과 비교한다. 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 등가량의 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 포함하는 대조군 조성물을 개에게 정맥 내 투여하여 제공된 상응하는 AUC 값의 적어도 0.4 배, 0.5 배, 0.6 배, 0.8 배, 1.0 배로부터 선택된, 개에게 경구 투여하였을 때의 곡선 아래 면적(AUC) 값을 제공한다.

[0108]

생체이용률은 위 환경 및 장 환경의 pH 값을 시뮬레이션한 시험관내 시험에 의해 측정될 수 있다. 측정은 pH 1.0 내지 2.0을 갖는 수성 시험관내 시험 배지 내에서 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물(1-1)의 고체 분산체를 현탁시키고, pH는 그 후 대조군 시험관내 시험 배지 내에서 pH 5.0 내지 7.0으로 조정하여 이루어질 수 있다. 화학식 (1)의 무정형 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 무정형 티에노트리아졸로디아제핀 화합물(1-1)의 농도는 pH 조정 후 첫 번째 2시간 동안 임의의 시간에서 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 고체 분산체는 중합체가 없는 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물(1-1)과 비교시 5배 이상, 6배 이상, 7배 이상, 8배 이상, 9배 이상 또는 10배 이상으로부터 선택된 pH 5.0 내지 7.0에서 수성 시험관내 시험 배지 내에 화학식 (1)의 무정형 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 무정형 티에노트리아졸로디아제핀 화합물(1-1)의 농도를 제공한다.

- [0109] 기타 실시양태에서, 1.0 내지 2.0의 pH를 갖는 수성 시험관내 시험 배지 내에 위치하는 고체 분산체로부터의 화학식 (1)의 무정형 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 무정형 티에노트리아졸로디아제핀 화합물(1-1)의 농도는 중합체가 없는 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도보다 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상이다. 이러한 일부 실시양태에서, 고체 분산체의 중합체는 HPMCAS이다. 이러한 일부 실시양태에서, 고체 분산체의 중합체는 PVP이다.
- [0110] 기타 실시양태에서, 고체 분산체로부터의 화학식 (1)의 무정형 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 무정형 티에노트리아졸로디아제핀 화합물(1-1)의 농도는, 각각의 고체 분산체가 1.0 내지 2.0의 pH를 갖는 수성 시험관내 시험 배지에 위치하는, 고체 분산체인 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 히프로멜로스 프탈레이트 및 에틸 아크릴레이트-메틸메타크릴레이트-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드 공중합체로 구성된 군으로부터 선택된 약제학적으로 허용가능한 중합체로부터의 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도와 비교하여 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상이다. 이러한 일부 실시양태에서, 고체 분산체의 중합체는 HPMCAS이다. 이러한 일부 실시양태에서, 고체 분산체의 중합체는 PVP이다.
- [0111] 일부 실시양태에서, 여기에서 기술된 고체 분산체는, 시간이 지남에 따라 온도 및 습도에 노출되었을 때 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물(1-1)의 재결정화에 대한 안정성을 나타낸다. 한 실시양태에서, 무정형으로 잔류하는 화학식 (1)의 무정형 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물(1-1)의 농도는 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 및 99% 이상으로부터 선택된다.
- [0112] **IV. 투약 형태:**
- [0113] 본 발명의 고체 분산체와 함께 사용될 수 있는 적당한 투약 형태는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 캡슐, 정제, 미니-정제, 비드, 비들렛, 펠릿, 과립, 그레놀레이트(granulates), 및 분말을 포함한다. 적당한 투약 형태는 예를 들어 장용성 코팅을 사용하여 코팅될 수 있다. 적당한 코팅은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 폴리메틸아크릴산 공중합체, 또는 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 특정 조합, 예를 들어, 동일한 샘플 내에서 본 발명의 티에노트리아졸로디아제핀의 일부 분자는 클러스터 내에 존재할 수 있는 한편 일부는 캐리어와 함께 분자적으로 분산되는 것이 발생할 수 있다.
- [0114] 일부 실시양태에서, 본 발명의 고체 분산체는 정제, 캡슐, 또는 캡슐로 제제화될 수 있다. 한 일부 실시양태에서, 본 발명의 고체 분산체는 미니-정제 또는 입 안으로 주입하는 과립, 또는 구성을 위한 경구용 분말로 제제화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 고체 분산체는 다른 부형제(예컨대, 재결정화/침전억제 중합체, 맛 차단 성분, 등)와 조합한 적당한 희석제 내에 분산되어 즉시 사용 가능한 현탁액 제형을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 고체 분산체는 소아 치료를 위해 제제화될 수 있다.
- [0115] 한 실시양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 경구 투여를 위해 제제화된다. 한 실시양태에서, 약제학적 조성물은 여기에서 기술된 다양한 실시양태에 따라 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물을 포함하는 용매화물, 라세미체, 거울상 이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표지된 형태를 포함하는 고체 분산체; 및 중합체 캐리어를 포함한다. 한 실시양태에서, 약제학적 조성물은 봉쇄제, 윤활제, 활택제, 결합제, 및 충전제와 같은 하나 이상의 첨가제를 더 포함한다.
- [0116] 약제학적 조성물에 사용하기 위한 적당한 약제학적으로 허용가능한 윤활제 및 약제학적으로 허용가능한 활택제의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 전분, 탈크, 제3 인산칼슘, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 알루미늄, 스테아르산 칼슘, 탄산마그네슘, 산화 마그네슘, 폴리에틸렌 글리콜, 분말 셀룰로오스, 글리세릴 베헤 네이트, 스테아르산, 경화 피마자유, 글리세릴 모노 스테아레이트, 및 소듐 스테아릴 푸마레이트를 포함한다.
- [0117] 약제학적 조성물과 사용하기 위한 적당한 약제학적으로 허용가능한 결합제의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 전분; 셀룰로오스 및 이의 유도체, 예컨대, 미세결정질 셀룰로오스(예컨대, FMC제조의 AVICEL PH), 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC, 예컨대, Dow Chemical 제조의 METHOCCEL); 수크로오스, 텍스트로오스, 옥수수 시럽; 폴리사카 라이드; 및 젤라틴을 포함한다.
- [0118] 약제학적 조성물과 사용하기 위한 적당한 약제학적으로 허용가능한 충전제 및 약제학적으로 허용가능한 희석제의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 컨택서너 슈거, 압축 슈거, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로오스,

락토오스, 만니톨, 미세결정질 셀룰로오스(MCC), 분말 셀룰로오스, 소르비톨, 수크로오스, 및 탈크를 포함한다.

[0119] 일부 실시양태에서, 부형제는 약제학적 조성물에 하나 이상의 기능을 제공할 수 있다. 예를 들어, 충전제 또는 결합제는 또한 붕해제, 활택제, 부착방지제, 윤활제, 감미제 등일 수 있다.

[0120] 일부 실시양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 항산화제(예컨대, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔(BHA), 부틸화 히드록시톨루엔(BHT), α -토코페롤, 프로필 갈레이트, 및 푸마르산), 항균제, 효소 억제제, 안정화제(예컨대, 말론산), 및/또는 보존제와 같은 첨가제 또는 성분을 더 포함할 수 있다.

[0121] 일반적으로, 본 발명의 약제학적 조성물은 임의의 적당한 고체 투약 형태로 제제화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 고체 분산체는 투여를 위해 단위 투약 형태, 예컨대, 캡슐, 또는 정제, 또는 과립 또는 그레놀레이트 또는 분말과 같은 다중 미립자 시스템으로 배합된다.

[0122] 한 실시양태에서, 약제학적 조성물은 여기에서 기술된 고체 분산체의 다양한 실시양태에 따라 고체 분산체인 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)를 포함하며, 여기에서 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산체 내에서 무정형이며, 1:3 내지 1:1 중량비의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물:히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS); 45-50중량%의 락토오스 일수화물; 35-40중량%의 미세결정질 셀룰로오스; 4-6중량%의 크로스카르멜로스 나트륨; 0.8-1.5중량%의 콜로이드성 이산화규소; 및 0.8-1.5중량%의 스테아르산 마그네슘을 갖는다.

[0123] **V. 투약(량):**

[0124] 한 실시양태에서, 본 발명은 적당한 고체 투약 형태로 제제화될 수 있는 약제학적 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 약 10mg 내지 약 100mg 범위의 복용량으로 여기에서 기술된 바와 같은 하나 이상의 다양한 실시양태의 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 여기에서 기술된 바와 같은 하나 이상의 다양한 실시양태의 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀을 약 10mg 내지 약 100mg, 약 10mg 내지 약 90mg, 약 10mg 내지 약 80mg, 약 10mg 내지 약 70mg, 약 10mg 내지 약 60mg, 약 10mg 내지 약 50mg, 약 10mg 내지 약 40mg, 약 10mg 내지 약 30mg, 및 약 10mg 내지 약 20mg으로 구성된 군으로부터 선택된 복용량으로 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 여기에서 기술된 바와 같은 하나 이상의 다양한 실시양태의 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀을 약 10mg, 약 50mg, 약 75mg, 약 100mg으로 구성된 군으로부터 선택된 복용량으로 포함한다.

[0125] 이러한 단위 투약 형태는 치료, 치료 단계, 등의 특정 목적에 따라 1 내지 5회 일일 투여에 적당하다. 한 실시양태에서, 투약 형태는 2 이상의 연속일 동안 하루에 1회 이상 이를 필요로 하는 대상에게 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 투약 형태는 대체 일에 하루에 1회 이상 이를 필요로 하는 대상에게 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 투약 형태는 적어도 주 1회 및 동일 및/또는 동일하지 않은 용량으로 분할하여 이를 필요로 하는 환자에게 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 투약 형태는 주당 3 대체일 및/또는 6회로 이를 필요로 하는 대상에게 매주 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 투약 형태는 대체일 예, 3일 마다, 4일 마다, 5일 마다, 6일 마다 및/또는 매주 분할 용량으로 이를 필요로 하는 대상에게 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 투약 형태는 1개월 당 2회 이상 동일하거나 또는 동일하지 않은 분할 용량으로 이를 필요로 하는 대상에게 투여될 수 있다.

[0126] 사용된 투약 형태, 예컨대, 캡슐, 정제, 미니-정제, 비드, 비들렛, 펠릿, 과립, 그레놀레이트, 또는 분말은 예를 들어 장용성 코팅을 사용하여 코팅될 수 있다. 적당한 코팅은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 폴리메틸아크릴산 공중합체, 또는 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)를 포함할 수 있다.

[0127] **VI. 공정:**

[0128] 여기에서 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 유리 염기 또는 산 부가염으로서 존재할 수 있으며, 여기에서 또는 본 출원에서 그 전문이 참고로 인용된 US 특허 출원 공보 제 2010/0286127호에 기술된 방법에 따라 수득될 수 있다. 본 발명의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 개별 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체는 비대칭 또는 입체 중심을 함유하는 시판 출발 물질로부터 합성 적으로 제조할 수 있거나, 또는 라세미 혼합물을 제조한 후 당업자에게 공지된 분할 방법에 의해 제조될 수 있다. 이들 분할 방법은 (1) 거울상 이성질체의 혼합물을 키랄 보조제에 부착시키고, 보조제로부터 광학적으로 순수한 생성물의 유리 및 재결정화 또는 크로마토그래피에 의해 수득한 혼합물의 부분입체 이성질체를 분리, (2) 광학 활성 분할제를 사용하여 염 형성, (3) 키랄 액체 크로마토그래피 컬럼 상에 광학 거울상 이성질체의 혼합물을 직접 분리 또는 (4) 입체선택적 화학 또는 효소 시약을 사용한 동적 분할을 예로 들 수 있다. 라세미 혼합물은 또한 키랄-상 가스 크로마토그래피 또는 키랄

용매 내의 화합물의 결정화와 같은 공지 방법에 의해 성분 거울상 이성질체로 분할될 수 있다.

[0129]

원한다면, 여기에서 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 특정 거울상 이성질체는 비대칭 합성에 의해, 또는 키랄 보조제를 사용한 유도에 의해, 수득한 부분입체 이성질체 혼합물을 분리하고, 보조기는 절단되어 순수한 원하는 거울상 이성질체를 제공함으로써 제조될 수 있다. 대안적으로, 분자가 아미노와 같은 염기성 작용기, 또는 카르복실과 같은 산성 작용기를 함유하는 경우, 부분입체 이성질체 염은 적당한 광학 활성 산 또는 염기로 형성되고 이어서 당업계에서 공지된 분별 결정 또는 크로마토그래피 수단, 및 후속하는 순수 거울상 이성질체의 회수로 부분입체 이성질체의 분할이 수행된다. 당업계에서 공지된 다양한 방법이 일반적으로 약 80% 초과, 또는 거울상 이성질체 과잉률을 갖는 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 제조하기 위하여 사용될 수 있다. 유리하게는, 바람직한 거울상 이성질체 과잉률은 80% 초과, 바람직하게는 90% 초과, 더 바람직하게는 95% 초과, 및 가장 바람직하게는 99% 이상이다.

[0130]

본 발명의 고체 분산체는 용융 및 용매 증발을 포함하는 다수의 방법에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 고체 분산체는 하기 문헌에 기술된 절차에 따라 또한 제조될 수 있다: Chiou WL, Riegelman S: "Pharmaceutical applications of solid dispersion systems", *J. Pharm. Sci.* 1971; 60: 1281-1302; Serajuddin ATM: "Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs", *J. Pharm. Sci.* 1999; 88: 1058-1066; Leuner C, Dressman J: "Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions", *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2000; 50:47-60; 및 Vasconcelos T, Sarmento B, Costa P: "Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs", *Drug Discovery Today* 2007; 12: 1068-1075, 이들 모두는 참고로 여기에서 인용된다.

[0131]

한 실시양태에서, 본 발명의 고체 분산체는 용융 공정에 의해 제조된다. 한 실시양태에서, 용융 공정은 캐리어 내에서 하나 이상의 다양한 실시양태의 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀을 용융하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 용융 공정은 본 발명의 용융된 화합물 및 캐리어를 냉각하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 용융 공정은 용융된 화합물 및 캐리어의 미분쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 용융된 화합물 및 캐리어는 하기 냉각 단계에 이어서 미분쇄된다.

[0132]

화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물을 포함하는 용매화물, 라세미체, 거울상 이성질체, 이성질체, 또는 동위원소로 표지된 형태 및 캐리어가 비상용성인 일부 실시양태에서, 계면활성제는 가열된 혼합물 내의 현탁액 또는 두 액체 상의 형성을 방지하기 위해 용융 단계 동안 첨가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀의 하나 이상의 다양한 실시양태는 용융된 상태의 약물 및 캐리어 양자를 사용하는 대신 미리 용융된 캐리어에 현탁시켜, 공정 온도를 감소시킨다. 한 실시양태에서, 용융된 약물 및 캐리어 혼합물은 빙용 교반으로 냉각된다. 한 실시양태에서, 용융된 약물 및 캐리어 혼합물은 분무 냉각(대안적으로 분무 응결)에 의해 냉각 및 고형화시킨다.

[0133]

한 실시양태에서, 용융된 약물 및 캐리어 혼합물은 주위 또는 냉각된 저온 공기가 통과하는 냉각 챔버로 용융물을 분무하여 용융물을 입자로 형성함에 의해 냉각 및 고형화된다. 한 실시양태에서, 용융된 약물 및 캐리어 혼합물은 적당한 유동층 프로세서 내에서 용융 분산체의 애터마이제이션 및 재 고형화에 의해 냉각 및 고형화된다. 한 실시양태에서, 용융된 약물 및 캐리어 혼합물은 가열 가능한 고 전단 혼합기 내에서 용융-과립화하여 냉각 및 고형화된다.

[0134]

일부 실시양태에서, 핫 스테이지 압출 또는 용융 응집은 약물의 용융 한계를 방지하기 위해 사용될 수 있다. 핫 스테이지 압출은 짧은 시간 동안 용융 온도에서 미리 혼합된 약물 및 캐리어의 높은 회전 속도에서의 압출로 구성되며; 수득한 생성물은 실온에서 냉각 후 수집 및 분쇄된다.

[0135]

한 실시양태에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀의 하나 이상의 다양한 실시양태는 임의의 열적으로 불안정한 화합물의 분해를 방지하기 위하여 감소된 공정 온도에서 처리된다. 한 실시양태에서, 감소된 공정 온도는 이산화 탄소와 같은 일시적인 가소제와 함께 핫 스테이지 압출을 연관시켜 성취된다. 한 실시양태에서, 용융 응집은 통상의 고 전단 혼합기 또는 회전 프로세서 내에서 본 발명에 따른 고체 분산체의 제조에 사용된다. 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 고체 분산체는 본 발명에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 함유하는 용융 캐리어를 가열된 부형체에 첨가하여 제조된다. 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 고체 분산체는 본 발명에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 및 하나 이상의 부형체의 가열된 혼합물에 용융된 캐리어를 첨가하여 제조된다. 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 고체 분산체는 본 발명에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 캐리어 및 하나 이상의 부형체의 혼합물을 캐리어의 용융 범위 내에 또는 그 이상의 온도에서 가열하여 제조된다.

- [0136] 일부 실시양태에서, 화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀의 제제에 대한 하나 이상의 다양한 실시양태는, 용매 증발 방법에 의해 제조된다. 한 실시양태에서, 용매 증발 방법은 이후에 증발되는 휘발성 용매 내에 화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 캐리어의 가용화를 포함한다. 한 실시양태에서, 휘발성 용매는 하나 이상의 부형제일 수 있다. 한 실시양태에서, 하나 이상의 부형제는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 점착 방지제, 불활성 충전제, 계면활성제, 습윤제, pH 조절제 및 첨가제를 포함한다. 한 실시양태에서, 부형제는 휘발성 용매 내에서 용해될 수 있거나 또는 현탁 또는 팽윤 상태일 수 있다.
- [0137] 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 고체 분산체의 제조는 휘발성 용매 내에 현탁된 하나 이상의 부형제의 건조를 포함한다. 한 실시양태에서, 건조는 진공 건조, 저온에서 휘발성 용매의 느린 증발, 회전 증발기의 사용, 분무 건조, 분무 과립화, 동결 건조, 또는 초임계 유체의 사용을 포함한다.
- [0138] 한 실시양태에서, 화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 조성물을 위한 제제의 분무 건조 제조는 작은 액적으로의 조성물의 현탁액 또는 용액의 애터마이제이션하고 이어서 제형으로부터 신속한 용매의 제거를 포함하는 것이 사용된다. 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 제제의 제조는 용매 내의 조성물의 용액 또는 현탁액이 적당한 화학적 및/또는 물리적 불활성 충전제, 예컨대 락토오스 또는 만니톨에 분무되는 분무 과립화를 포함한다. 한 실시양태에서, 조성물의 용액 또는 현탁액의 분무 과립화는 2 방향 또는 3 방향 노즐을 통해 달성된다.
- [0139] 일부 실시양태에서, 본 발명에 따른 고체 분산체의 제조는 초임계 유체의 사용을 포함한다. 용어 "초임계 유체"는 그들의 임계 온도 및 임계 압력 위에서 단일 유체 상으로서 존재하는 물질을 의미한다. 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 제제의 제조는, 초임계 이산화 탄소 유체의 사용을 포함한다. 한 실시양태에서, 초임계 유체 기술을 사용한 본 발명에 따른 제제의 제조는, 이산화 탄소와 동시에 노즐을 통해 입자 형성 용기로 도입된 일반적인 용매 내에 화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 및 캐리어를 용해하고; 및 용액을 분무하여 용매가 초임계 유체에 의해 신속하게 추출되도록 하여, 용기의 벽 상에 고체 분산체 입자의 침전물을 초래하는 것을 포함한다.
- [0140] 일부 실시양태에서, 본 발명에 따른 고체 분산체의 제조는 공침전 방법의 사용을 포함한다. 한 실시양태에서, 비-용매는 화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 조성물 및 캐리어 용액에, 일정한 교반 하에 적가한다. 한 실시양태에서, 화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 조성물, 및 캐리어는 공침전되어 비-용매의 첨가 동안 미세입자를 형성한다. 한 실시양태에서, 수득한 미세입자는 여과 및 건조되어 원하는 고체 분산체를 제공한다.
- [0141] 화학식 (1)의 화합물 및 혼합될 중합체 캐리어(들)의 비율은 화학식 (1)의 화합물의 생체이용률을 증진시킬 수 있는 한 특별히 제한되는 것은 아니며 중합체의 종류에 따라 변한다.
- [0142] 본 발명은 하기 비 제한적인 실시예로 설명된다.
- [0143] **VII. 실시예:**
- [0144] 본 발명은 하기 비제한적인 실시예로 설명된다.
- [0145] 실시예 1 : 화합물(1-1)의 고체 분산체의 시험관내 스크리닝
- [0146] 10개의 고체 분산체는 화합물(1-1) 및 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS-M), 히프로멜로스 프탈레이트(HPMCP-HP55), 폴리비닐피롤리돈(PVP), PVP-비닐 아세테이트(PVP-VA), 및 유드라지트 L100-55를 포함하는 5개의 중합체 중 하나를 사용하여, 각각의 중합체에 대하여 25% 및 50% 양자의 화합물(1-1)로딩으로 제조하였다. 고체 분산체는 분무 건조에 이어 저온 대류 오븐에서 이차 건조를 사용하는 용매 증발 방법에 의해 제조하였다. 각 고체 분산체의 수행능은 약물의 총량 및 시간이 지남에 따른 용액 내의 유리 약물의 양 모두를 측정된 비-싱크(non-sink) 용해 수행 시험을 통해 평가되었다. 비-싱크 용해는 낮은 가용성 화합물에 대하여 생체내 상황을 가장 잘 나타내기 때문에 선택된다. 이 시험은 생체내 조건으로 시뮬레이션한 시험 배지에 분산체의 도입 후 대략 30 내지 40분에서 위 pH(0.1N NaCl, pH 1.0)로부터 장 pH(FaSSSIF, pH 6.5)로의 분산체의 "위 전송"이 포함된다.[FaSSSIF는 3mM 소듐 타우로콜레이트, 0.75mM 레시틴, 0.174g NaOH 펠렛, 1.977g NaH₂PO₄ · H₂O, 3.093g NaCl, 및 정제수 적당량 500mL를 포함하는 질식 상태 시뮬레이션된 장액이다] 용해된 약물의 양은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 방법 및 애질런트(Agilent) 1100 시리즈 HPLC를 사용하여 정량화되었다. 제형의 용해 프로파일(도 1a-1j)은 동일 배지 내에서 비배합된 화합물에 대한 모든 분산체 후보의 약물 용해도의 큰 증가를 나타내었다. 고체 분산체중, PVP 내의 25% 화합물(1-1), HPMCAS-M 내의 25% 화합물(1-1), 및 HPMCAS-M 분산체 내의 50% 화합물(1-1)은 장 pH에서 방출된 더 높은 레벨의 유리 약물 발견을 근거로, 비배합된 화합물과 비교시 향상

된 경구 흡수를 제공하였다.

[0147] 실시예 2: 화합물(1-1)의 고체 분산체의 생체내 스크리닝

[0148] 화합물(1-1)의 고체 분산체, 즉 PVP 내의 25% 화합물(1-1), HPMCAS-MG 내의 25% 화합물(1-1), 및 HPMCAS-M 분산체 내의 50% 화합물(1-1)은 생체내 연구를 위하여 더 큰 스케일로 제조하였다. 각각의 제형은 실시예 1에서 기술된 시험관내 용해 시험으로 평가하였다. 이들 분산체가 무정형이면서 균일한 것임을 확인하기 위하여, 각각의 분산체는 분말 x-선 회절(PXRD) 및 변조된 시차 주사 열량계(mDSC)로 평가하였다. x-선 회절계는 브루커(Bruker) D-2 페이저(Phaser)이었다. 추가로, 각 분산체의 유리 전이 온도(Tg)에 대한 물의 효과를 이해하기 위하여, mDSC는 18시간 이상 동안 설정 상대 습도(즉, 25%, 50%, 및 75% RH)에서 제1 평형화된 샘플에 대하여 수행되었다. [물은 고체 분산체를 위한 가소제로서 작용할 수 있으며, 활성 화합물 또는 중합체로 인한 시스템의 흡습성은 이들 시스템에 의하여 흡수하는 물의 양에 영향을 줄 수 있다.]

[0149] 비-싱크 용해 결과(도 2a-2c)는 실시예 1의 분산체에서 발견한 것과 필적하였다. PXRD 결과(도 3)는 임의의 분산체 내의 결정질 화합물의 증거를 나타내지 않았고, mDSC 결과(도 4a-4c)는 각각의 분산체가 균일함을 나타내는 각각의 분산체에 대한 단일 유리 전이 온도(Tg)를 나타내었다. Tg 및 상대 습도 간의 역관계가 각기 관측되었다(도 5). 특히, 75% RH에서 평형화된 PVP 고체 분산체 내의 25% 화합물(1-1)에 대하여, 상 분리가 발생하였음을 나타내는 두 Tg가 나타났으며, 이 분산체는 또한 RH 평형 동안 결정화가 발생하였음을 암시하는 75% RH에서 용융 사건을 나타내었다(도 6). 이러한 발견은 PVP 분산체 내의 25% 화합물(1-1)이 HPMCAS-M 분산체 보다 덜 안정할 수 있음을 암시한다.

[0150] 세 분산체의 생체이용률을 평가하기 위하여, 수컷 비글 개의 그룹(그룹당 세마리)은 경구 급식에 의해 투여된 화합물(1-1)의 고체 분산체의 수성 현탁액 3mg/kg 용량 또는 물:에탄올:폴리에틸렌글리콜(PEG)400(60:20:20)에 용해되고 요측과 정맥으로 정맥내 볼러스로서 투여되는 1mg/kg 용량의 화합물(1-1)을 제공하였다. 혈액 샘플은 0(투약전) 및 정맥내 투여 후, 5, 15, 및 30분 및 1, 2, 4, 8, 12, 및 24 시간에서, 및 0(투약 전) 및 경구 급식 투여 후, 15 및 30분 및 1, 2, 4, 8, 12, 및 24 시간에서 각 동물의 정맥으로부터 수집하였다. 각 샘플에 존재하는 화합물(1-1)의 양은 0.5ng/mL 정량 하한값으로 규정된 LC-MS/MS 방법을 사용하여 구하였다. 혈장 농도-시간 곡선 아래의 면적(AUC)은 무한대로 말단 제거 단계의 외삽 없이 측정 가능한 최종 농도로 선형 사다리꼴 규칙을 사용하여 구하였다. 제거 반감기($t_{1/2}$)는 로그 농도-시간 곡선의 말단 선형 부분의 최소 제곱 회귀 분석에 의해 산출 하였다. 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 C_{max} 시간(t_{max})은 혈장 농도 자료로부터 직접적으로 유도되었다. 경구 생체이용률(F)은 경구 투여 후 용량 정규화된 AUC를 정맥 투여 후 용량 정규화된 AUC로 나누어 산출하였으며, 백분율(%)로 보고하였다. 하기 표 1에 요약된 결과는 PVP 내의 25% 화합물(1-1), HPMCAS-M 내의 25% 화합물(1-1), 및 HPMCAS-M 고체 분산체 내의 50% 화합물(1-1)인 고체 분산체의 평균 경구 생체이용률이 각기 58%, 49%, 및 74% 임을 제공한다.

[0151] [표 1]

개에게 경구(po) 및 정맥 내(iv) 투여 후 화합물(1-1)의 약동학적 파라미터
(값은 세마리 개로부터의 평균이다)

화합물 (1-1) 제형	용량 및 경로	C_{max} (ng/L)	t_{max} (hr)	AUC (ng•min/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	F (%)
물:에탄올: PEG400(60:20:20)의 용액	1 mg/kg IV	769	0.083	53,312	1.5	----
25% 화합물(1-1)/PVP 고체 분산체의 수성 현탁액	3 mg/kg PO	487	1.0	93,271	1.6	58
25% 화합물(1-1)/HPMCAS-M 고체 분산체의 수성 현탁액	3 mg/kg PO	228	0.5	78,595	2.0	49
50% 화합물(1-1)/HPMCAS-M 고체 분산체의 수성 현탁액	3 mg/kg PO	371	1.0	118,174	1.5	74

[0152]

[0153] AUC: 혈장 농도-시간 곡선 아래의 면적; C_{max} : 최대 혈장 농도; F: 생체이용률; HPMCAS: 히프로멜로스 아세테이트 나트륨; IV: 정맥 내; PEG: 폴리에틸렌 글리콜; PO: 입, 경구; PVP: 폴리비닐피롤리돈; t_{max} : C_{max} 의 시간; $t_{1/2}$: 혈장 제거 반감기

[0154] 실시예 3: 화합물(1-1)의 고체 분산체를 함유하는 캡슐의 제조 및 임상적 용도

- [0155] 10mg 강도의 젤라틴 캡슐은 혈액암이 있는 환자의 초기 임상 연구를 위하여 제조되었다. 실시예 1 및 2에서 기술된 바와 같은 화합물(1-1)의 고체 분산체의 시험관내 및 생체내 시험의 결과를 근거로, HPMCAS-M 고체 분산체 내의 50% 화합물(1-1)이 캡슐 개발을 위하여 선택되었다. 캡슐 개발은 사이즈 3 경질 젤라틴 캡슐 내에 190mg의 중량을 충전하는 것을 타겟으로 시작되었는데 그 이유는 이러한 구성이 약제학적 조성물을 유지하면서 더 큰 사이즈의 캡슐을 충전함에 의해 캡슐 강도의 증가를 잠재적으로 허용할 수 있기 때문이다. 경험을 근거로, 4개의 캡슐 제형이 상이한 양의 봉해제 및 습윤제의 유무로 설계되었다. 모든 4개의 제형은 유사한 봉해 시험 및 용해 시험 결과를 나타내므로, 가장 간단한 제형(습윤제 없이 최소 봉해제)이 제조를 위하여 선택되었다. 제조 공정 개발 및 스케일-업 연구는 고체 분산체를 위한 분무 건조 공정 및 이후 건조 시간; 블렌딩 파라미터; 대략 0.60g/cc의 타겟 벌크 밀도를 달성하기 위한 블렌드의 롤러 압축 및 제분; 및 캡슐 충전 조건을 확인하기 위하여 수행되었다.
- [0156] 결정질 화합물(1-1) 및 중합체 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS-M)는 아세톤에 용해하고 분무 건조하여 50% 화합물(1-1) 로딩을 함유하는 고체 분산체 중간체(SDI) 과립을 제조하였다. SDI는 PXRD 분석에 의해 무정형으로 나타났으며, mDSC 분석에 의해 균일한 것으로 나타났다(즉, 주위 조건 하에서 단일 T_g). HPMCAS-M 고체 분산체(1000g) 내의 50% 화합물(1-1) 및 미세결정질 셀룰로오스 충전제-결합제(4428g), 크로스카르멜로스 나트륨 봉해제(636g), 콜로이드성 이산화규소 분산제/윤활제 156g), 스테아르산 마그네슘 분산제/윤활제(156g), 및 락토오스 일수화물 충전제(5364g)를 포함하는 부형제는 V-블렌더의 스테이지 내에서 블렌드하였다. 블렌드는 압축 및 과립화하여 대략 0.6g/mL의 벌크 밀도를 수득하였다. 블렌드는 자동 충전기를 사용하여 사이즈 3 경질 젤라틴 캡슐(타겟 충전 중량: 190mg)로 분배하였으며, 마무리된 캡슐은 캡슐 연마기를 사용하여 연마하였다.
- [0157] 약동학적 평가는 HPMCAS 고체 분산체 내의 50% 화합물(1-1)을 함유하는 10mg 캡슐의 경구 투약을 사용하여 수행되었으며 결과는 건강한 지원자에게 화합물(1-1)의 유드라지트 고체 분산체를 함유하는 4x10mg 캡슐 투여의 경구 투약 후 수행된 약동학적 평가와 비교하였다.
- [0158] 두 약제학적 조성물의 비교는 하기 표 2A 및 2B에 제공된다. 유드라지트 제형은 이전에 2009년 1월 8일에 공개된 US 특허 출원 제2009/0012064 A1호의 실시예5에서 기술되었다. 그 출원은 유드라지트 고체 분산체 제형이 식 (A)의 티에노트리아졸로디아제핀 및 물 및 에탄올의 혼합물 내의 암모니오 메타크릴레이트 공중합체 타입 B(유드라지트 RS), 메타크릴산 공중합체 타입 C(유드라지트 L100-55), 탈크, 및 마그네슘 알루미늄실리케이트를 포함하는 코팅 부형제를 용해 및/또는 분산시켜 제조되었음을 주목하였다. 이러한 불균일 혼합물은 그 후 원심 유동층 과립기를 사용하여 미세결정질 셀룰로오스 구(논파레일(Nonpareil) 101, Freund)에 적용하여 사이즈 2 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 캡슐로 분배된 과립을 제조하였다.
- [0159] 양자의 임상 연구에서, 화합물(1-1)의 혈액 레벨은 검증된 LC-MS/MS 방법을 사용하여 구하였으며, 약동학적 분석은 캡슐 투여 후 24시간에 걸쳐 다양한 시점에서 측정된 화합물(1-1)의 혈장 농도를 근거로 수행되었다. 하기 표 3에 요약된 결과는 AUCs(924*4/1140, 투여된 용량의 차이에 대하여 조정)를 근거로 유드라지트 고체 분산체 제형보다 3배 이상 높은 인간의 생체이용률을 갖는다는 것을 나타낸다. 추가로, 관측된 T_{max}를 근거로, HPMCAS 제형은 유드라지트 제형(1 시간 vs. 4-6 시간의 T_{max})보다 더 신속하게 흡수된다. HPMCAS-M 고체 분산체 제형의 전신 노출에서 뚜렷한 개선은 예기치 못한 것이다.

[0160] [표 2A]

임상적 용도를 위한 화합물(1-1)의 고체 분산체 캡슐
 화합물(1-1)의 50% HPMCAS 고체 분산체를 함유하는 약제학적 조성물:
 10mg 강도, 사이즈 3 경질 젤라틴 캡슐

성분	기능	캡슐함량	
		mg	중량%
식(II)의 화합물	활성제	10.0*	5.56
히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS-M)	고체 분산체를 위한 캐리어	10.0	5.56
락토오스 일수화물	충전제	85.0	47.22
미세결정질 셀룰로오스	충전제-결합제	70.0	38.89
크로스카르멜로스 소듐	봉해제	10.0	5.56
콜로이드성 이산화 규소	분산제/윤활제	2.5	1.39
스테아르산 마그네슘	분산제/윤활제		
총		190.0	100.0

[0161]

[0162] [표 2B]

화합물(1-1)의 유드라지트 L100-55 고체 분산제를 함유하는 약제학적 조성물:
10mg 강도, 사이즈 2 경질 젤라틴 캡슐

성분	기능	캡슐 함량	
		mg	중량%
화합물(1-1)	활성제	10.0*	3.8
코어:			
미세결정질 셀룰로오스 구 (논파레일 101, Freund, Inc)	부형제	100.0	38.5
화합물/중합체 층:			
암모니오 메타크릴레이트 공중합체, 타입 B (NF, PhEur) (Edragit RS, Evonik)	코팅제	10.8	4.2
메타크릴산 공중합체, 타입 C(NF)/ 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체(1:1) 타입 A(PhEur) (유드라지트 L100-55, Evonik)	코팅제	25.2	9.7
탈크	코팅제	88.2	33.9
마그네슘 알루미늄메타실리케이트 (Neuslin, Fuji Chemical)	코팅제	20.0	7.7
트리아에틸 시트레이트	가소제	5.0	1.9
이산화 규소	유동화제	0.8	0.3
		260.0	100.0

[0163]

[0164] *무수화물로서

[0165] [표 3]

인간에게 화합물(1-1)의 고체 분산제를 경구투여 한 후 약동학적 파라미터

화합물(1-1)제형	# 환자	용량 및 경로	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-24h} (ng•h/mL)
유드라지트 고체 분산제 제형	7	40 mg PO	83	4 to 6	1140
50% HPMCAS-M 고체 분산제 제형	7	10 mg PO	286	1	925

[0166]

[0167] AUC_{0-24h}: 24 시간에 걸친 OTX015 혈장 농도 vs. 시간 곡선 아래의 면적

[0168] C_{max}: 혈장의 최대 농도

[0169] hr: 시간

[0170] HPMCAS: 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트

[0171] mL: 밀리리터

[0172] ng: 나노그램

[0173] PO: 입, 경구

[0174] Tmax: C_{max}의 시간

[0175] 실시예 4. 쥐(레트)의 경구 노출

[0176] 화합물(1-1)의 고체 분산제의 세 제형의 경구 생체이용률을 쥐에게서 구하였다. 선택된 세 분산체는 PVP 내의 화합물(1-1)의 25% 분산체, HPMCAS-MG 내의 화합물(1-1)의 25% 분산체, 및 HPMCAS-MG 내의 화합물(1-1)의 50% 분산체이다. 연구에 사용된 동물은 핀란드 투르쿠 대학교의 중앙 동물 실험실(Central Animal Laboratory)로부터 수득된 특정 병원균 부재(SPF) Hsd:스프라그 돌리(Sprague Dawley) 쥐이었다. 쥐는 원래 네덜란드, 할란에서 구입하였다. 쥐는 암컷이며 10 주령이고, 12마리의 쥐가 연구에 사용되었다. 동물은 폴리카르보네이트 마크롤론(Makrolon) II 케이지(케이지당 3마리 동물)에서 수용하였고, 동물 실온은 21 +/- 3℃이었으며, 동물 사육실 상대 습도는 55 +/- 15% 이었고, 동물 사육실 조명은 인공적이었으며, 12시간 밝음 및 어둠을 기간으로 순환시켰다(어둠 기간은 18:00 내지 06:00시로 함). 아스펜 칩스(Tapvei Oy, 에스토니아) 칩구를 사용하였으며, 칩구는 일주일에 한 번 이상 변경되었다. 식품 및 물은 투약 전 동물에게 제공되었지만 투약 후 첫번 째 2시간 동안 제거하였다.

[0177] PVP 내의 화합물(1-1)의 25% 분산체, HPMCAS-MG 내의 화합물(1-1)의 25% 분산체, 및 HPMCAS-MG 내의 화합물(1-

1)의 50% 분산체를 함유하는 경구 투약 용액은 미리 계산된 양의 주사용 멸균수를 적당한 양을 사용하여 분산체를 보유하는 용기에 첨가하여 0.75mg/mL 농도의 화합물(1-1)을 제조하였다. 경구 투약 용액은 각각의 용량 전에 20초 동안 와류 혼합을 수행하였다. 정맥 내 투여를 위한 투약 용액은 0.25mg/mL의 화합물(1-1)을 함유하며, 400Da(PEG400)의 평균 분자량을 갖는 4mL의 폴리에틸렌 글리콜, 4mL의 에탄올(96% 순도), 및 12mL의 주사용 멸균수를 함유하는 혼합물 내에 5mg의 화합물(1-1)을 용해시켜 제조하였다. PVP 내에 화합물(1-1)의 25% 분산체를 함유하는 투약 용액은 물을 첨가한 후 30분 이내에 사용되었다. HPMCAS-MG 내의 화합물(1-1)의 25% 분산체, 및 HPMCAS-MG 내의 화합물(1-1)의 50% 분산체를 함유하는 투약 용액은 물의 첨가 후 60분 이내에 사용되었다. 4mL/kg의 투약 부피는 정맥 내 투여에 대하여 1mg/kg 및 경구 투여에 대하여 3mg/kg의 화합물(1-1)의 용량 레벨을 제공하기 위해 사용 되었다. 투약 방식은 표 4에 제공된다.

[표 4]

쥐 경구 노출 연구를 위한 투약 방식.

쥐	중량	용량(mL)	시험 항목	경로
1	236.5	0.95	화합물 (1-1)	정맥 내
2	221	0.88	화합물 (1-1)	정맥 내
3	237.5	0.95	화합물 (1-1)	정맥 내
4	255.5	1.02	PVP 내의 화합물(1-1)의 25% 분산체	경구
5	224.2	0.90	PVP 내의 화합물(1-1)의 25% 분산체	경구
6	219.2	0.88	PVP 내의 화합물(1-1)의 25% 분산체	경구
7	251.6	1.01	HPMCAS-MG 내의 화합물(1-1)의 25% 분산체	경구
8	240.4	0.96	HPMCAS-MG 내의 화합물(1-1)의 25% 분산체	경구
9	238	0.95	HPMCAS-MG 내의 화합물(1-1)의 25% 분산체	경구
10	228.6	0.91	HPMCAS-MG 내의 화합물(1-1)의 50% 분산체	경구
11	228.4	0.91	HPMCAS-MG 내의 화합물(1-1)의 50% 분산체	경구
12	228.5	0.91	HPMCAS-MG 내의 화합물(1-1)의 50% 분산체	경구

대략 50 μ L의 혈액 샘플은 소정의 시점에서 5 분의 윈도우 내에 수집된 각각의 샘플로 투약 후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 및 24 시간의 시점에서 5 μ L의 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA) 용액을 함유하는 에펜도르프 튜브에서 수집하였다. 각각의 샘플로부터, 20 μ L의 혈장을 수득하였으며, 분석을 위해 드라이 아이스 온도에서 저장하였다. 화합물(1-1)의 농도에 대하여 각 샘플의 분석은 0.5ng/mL 양의 하한치를 갖는 검증된 액체 크로마토그래피 텐덤 질량 분광(LC-MS/MS) 법을 사용하여 수행되었다.

약동학적 파라미터는 표준 비구획 방법을 사용하여 피닉스 윈놀린(Phoenix WinNonlin) 소프트웨어 패키지(버전 6.2.1, Pharsight Corp., CA, USA)를 사용하여 산출하였다. 제거 단계 반감기($t_{1/2}$)는 로그 농도-시간 곡선의 말단 선형 부분의 최소 제곱 회귀 분석에 의해 산출하였다. 혈장 농도-시간 곡선 아래의 면적(AUC)은 측정 가능한 최후 농도로 선형 사다리꼴 규칙을 사용하고 그 후 무한대로 말단 제거 단계의 외삽에 의해 구하였다. 구획 또는 시스템에 잔류하는 화합물의 평균 시간 양을 나타내는 평균 체류 시간(MRT)은 무한대로 약물 농도 프로파일을 외삽하여 산출하였다. 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 C_{max} 시간(t_{max})은 혈장 농도 자료로부터 직접적으로 유도되었다. 임시 경구 생체이용률(F)은 경구 투여 후 용량 정규화된 AUC를 정맥 투여 후 용량 정규화된 AUC로 나누어 산출하였으며, 즉 $F = (AUC(\text{경구})/\text{용량}(\text{경구})) / (AUC(\text{정맥 내})/\text{용량}(\text{정맥 내}))$ 및 백분율(%)로 보고하였다

약동학적 파라미터 표 5에 제공되며, 혈장 농도 vs. 시간 플롯은 도 7 및 도 8에서 나타낸 바와 같다.

[0183]

[표 5]

경구 및 정맥 투여 후 화합물(1-1)의 약동학적 파라미터.
값은 세 동물로부터의 평균이다.

화합물	파라미터	1 mg/kg 정맥내	3 mg/kg 경구	F(%)
화합물(1-1) 물:에탄올:PEG 400(60: 20: 20)	AUC (min*ng/ml) C _{max} (ng/ml) T _{max} (hr) t _{1/2} (hr) 8.5 Cl/F (ml/min/kg) MRT (hr)	74698 730 0.25 8.5 13.4 7.4		
PVP 내의 화합물(1-1)의 25% 분산체	AUC (min*ng/ml) C _{max} (ng/ml) T _{max} (hr) t _{1/2} (hr) 8.5 Cl/F (ml/min/kg) MRT (hr)		39920 77.9 1 13.8 75.2 18.0	18
HPMCAS-MG 내의 화합물(1-1)의 25% 분산체	AUC (min*ng/ml) C _{max} (ng/ml) T _{max} (hr) t _{1/2} (hr) 8.5 Cl/F (ml/min/kg) MRT (hr)		35306 48.3 0.5 11.0 85.0 17.1	16
HPMCAS-MG 내의 화합물(1-1)의 50% 분산체	AUC (min*ng/ml) C _{max} (ng/ml) T _{max} (hr) t _{1/2} (hr) 8.5 Cl/F (ml/min/kg) MRT (hr)		40238 67.0 2 9.5 74.6 12.8	18

[0184]

[0185]

실시예 5. 분무 건조된 분산체의 제조

[0186]

화합물(1-1)의 분무 건조된 분산체는 5개의 선택된 중합체를 사용하여 제조하였다: HPMCAS-MG(Shin Etsu Chemical Co., Ltd.), HPMCP-HP55(Shin Etsu Chemical Co., Ltd.), PVP(ISP, a division of Ashland, Inc.), PVP-VA(BASF Corp.), 및 유드라지트 L100-55(Evonik Industries AG). 모든 분무 건조된 용액은 각각의 중합체로 25중량% 및 50중량%에서 제조하였다. 모든 용액은 PVP 용액을 제외하고 아세톤 내에서 제조하였으며, 이것은 에탄올 내에서 제조하였다. 각각의 용액에 대하여, 1.0g의 고체(중합체 및 화합물(1-1))는 10g의 용매 내에서 제조하였다. 용액은 1.5mm 노즐을 갖는 부치 B-290, PE-024 분무 건조기 및 부치 B-295, P-002 응축기를 사용하여 분무 건조하였다. 분무 건조기 노즐 압력은 80 psi로 설정하였으며, 타겟 출구 온도는 40℃로 설정하였고, 냉각 온도는 -20℃로 설정하였으며, 펌프 속도는 100%로 설정하였고, 흡입기 설정은 100% 이었다. 분무 건조 후, 고체 분산체를 수집하고, 저온 대류 오븐에서 밤새 건조하여 잔류 용매를 제거하였다.

[0187]

실시예 6: 습도 및 온도 안정성

[0188]

[표 6]

시험	질차	허용 기준	T=0(초기)	T-1개월 (40℃/75% RH에서 저장) 시험일/Ref: 2012년 9월 24일/ 02-41-59 백색 분말	T-2개월 (40℃/75% RH에서 저장) 시험일/Ref: 2012년 10월 24일/ 02-37-106 백색 분말	T-3개월 (40℃/75% RH에서 저장) 시험일/Ref: 2012년 12월 17일/ 02-37-119 백색 분말
장재력(HPLC)	AM-0002 AM-0028	백색 내지 황백색 분말 45 Ω±55.0 wt%	시험일/Ref: 2012년 8월 6일/02-41-2 백색 분말 시험일/Ref: 2012년 7월 25일/02-37-21 50.0	시험일/Ref: 2012년 9월 25일/ 02-41-110 49.4	시험일/Ref: 2012년 10월 24일/ 02-37-105 49.8	시험일/Ref: 2012년 11월 29일/ 02-34-107 49.2
개발 관련 물질(HPLC)	AM-0029	보고 결과	시험일/Ref: 2012년 7월 25일/02-34-49 RRT %면적 보고할 수 있는 관련물질 없음	시험일/Ref: 2012년 9월 26일/ 02-41-64 RRT %면적 보고할 수 있는 관련물질 없음	시험일/Ref: 2012년 10월 24일/ 02-37-105 RRT %면적 0.06 0.77 0.06	시험일/Ref: 2012년 11월 19일/ 02-34-107 RRT %면적 0.09 0.77 0.09
통관 관련 물질 (HPLC)	AM-0029	보고 결과	시험일/Ref: 2012년 7월 25일/02-34-49 보고할 수 있는 관련물질 없음	시험일/Ref: 2012년 9월 26일/ 02-41-64 보고할 수 있는 관련물질 없음	시험일/Ref: 2012년 10월 24일/ 02-37-105 0.12%	시험일/Ref: 2012년 11월 29일/ 02-34-107 0.16%
물 함량(KF)	AM-0030 USP <921>	보고 결과(wt%)	시험일/Ref: 2012년 8월 2일/02-41-1 1.52	시험일/Ref: 2012년 9월 27일/ 02-37-99 2.53	시험일/Ref: 2012년 10월 25일/ 02-37-110 2.70	시험일/Ref: 2012년 11월 29일/ 02-37-118 3.43
X-선 분말 회절(XRPD)	USP <941>	무정형과 일치	시험일/Ref: 2012년 7월 24일/02-24-131 무정형과 일치 도9참조	시험일/Ref: 2012년 10월 01일/ 02-41-73 무정형과 일치 도10 참조	시험일/Ref: 2012년 10월 24일/ 02-37-107 무정형과 일치 도11 참조	시험일/Ref: 2012년 12월 17일/ 02-37-120 무정형과 일치 도12 참조
변조된 시차 주사 열량계 (mDSC)	USP <891> (n=2 복제)	보고 개발 및 평균 유리 전이 온도(Tg, °C)	시험일/Ref: 2012년 7월 24일/02-24-130 복제 1 = 134.30°C, 복제 2 = 134.23°C 복제 3 = 135.28°C, 평균 = 134.60°C	시험일/Ref: 2012년 9월 26일/ 02-37-98 복제 1 = 134.65°C, 복제 2 = 134.43°C, 복제 3 = 134.54°C, 평균 = 134.54°C	시험일/Ref: 2012년 10월 24일/ 02-37-108 복제 1 = 135.35°C, 복제 2 = 134.93°C, 복제 3 = 135.14°C, 평균 = 135.14°C	시험일/Ref: 2012년 12월 17일/ 02-37-121 복제 1 = 134.36°C, 복제 2 = 137.16°C, 복제 3 = 135.76°C, 평균 = 135.76°C

[0189]

[0190]

HPMCAS-MG 내의 화합물(1-1)의 분무 건조된 분산체는 상승된 온도에서 습도에 노출함에 의해 안정성에 대하여 평가하였다. 상대 습도의 함수로서 유리 전이 온도(Tg)는 1, 2 및 3 개월 동안 75% 상대 습도, 40℃에서 구하였다. 분무 건조된 분산체는 벌크 제품 포장을 시뮬레이션하기 위하여 HDPE 병 안의 LDPE 백에 저장 하였다. 결과는 표 6에서 요약하였다. 시간 제로에서, Tg는 134℃이고, 1개월에서 Tg는 134℃이며, 2 개월에서 Tg는 135℃이고, 3 개월에서 Tg는 134℃이며, 단지 하나의 변곡점이 각 측정에서 관측되었다. X-선 회절 패턴은 또한 각 샘플에 대하여 수득 되었다. 도 9는 안정성 시험의 시간 제로에서 HPMCAS-MG 내의 화합물(1-1)의 고체 분산체의 분말 X-선 회절 프로파일을 도시한다. 도 10, 11 및 12는 40℃ 및 75% 상대 습도에서 노출 후 각기 1개월, 2개월 및 3개월 후 HPMCAS-MG 내의 화합물(1-1)의 고체 분산체의 분말 X-선 회절 프로파일을 도시한다. 패턴은 화합물(1-1)과 연관된 임의의 회절선을 나타내지 않았다.

[0191]

발명의 넓은 개념을 벗어남이 없이 변경은 상기 도시되고 기술된 예시적인 실시양태로 이루어질 수 있다는 것은 당업자에 의해 이해될 것이다. 본 발명은 도시 및 설명된 예시적인 실시양태로 제한되는 것이 아니라, 청구

항에 의해 정의된 바와 같은 본 발명의 사상 및 범위 내에서 변형을 포함하도록 의도된 것으로 이해된다. 예를 들어, 예시적인 실시양태의 구체적인 특징은 청구된 발명의 일부가 되거나 되지 않을 수 있으며, 개시된 실시양태의 특징은 조합될 수 있다. 구체적으로, 여기에서 설명되지 않는 한, 단수 표현은 하나의 요소로 한정되는 것이 아니라 그 대신 "적어도 하나"를 의미하는 것으로 판독되어야 한다.

[0192]

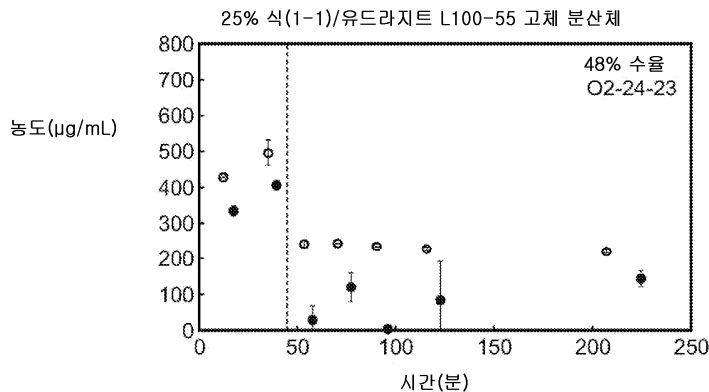
본 발명의 도면 및 설명의 적어도 일부가 본 발명의 명확한 이해를 위하여 관련된 요소들에 초점을 맞추어 간략화되었지만, 명확성 목적을 위해 제거한 당업자가 인식할 수 있는 기타 요소들도 또한 본 발명의 일부를 포함할 수 있는 것임은 이해되어야 한다. 그러나, 이러한 요소들이 당 업계에 공지되어 있기 때문에, 및 이들이 필요시 본 발명의 이해를 더 용이하게 하지 않기 때문에, 이러한 요소들에 대한 설명은 여기에서 제공되지 않는다.

[0193]

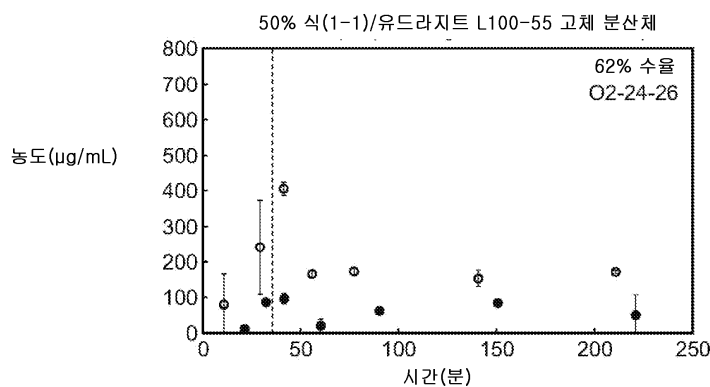
또한, 그 방법은 여기에서 기재된 단계들의 특정 순서에 의존하지 않는 범위 내에서 단계의 특정 순서가 청구항에서 한정되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 발명의 방법에 관한 청구 범위는 기재된 순서에서의 단계의 수행으로 한정되어서는 안 되며, 당업자는 본 발명의 사상 및 범위 내에서 단계가 여전히 유지 및 변화될 수 있음을 용이하게 알 수 있다.

도면

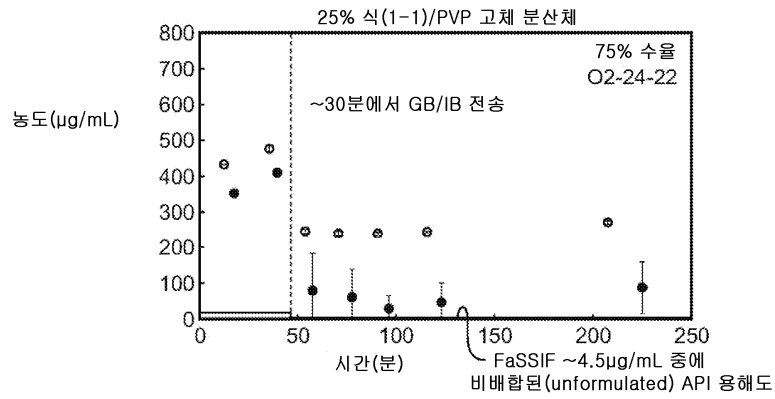
도면1a



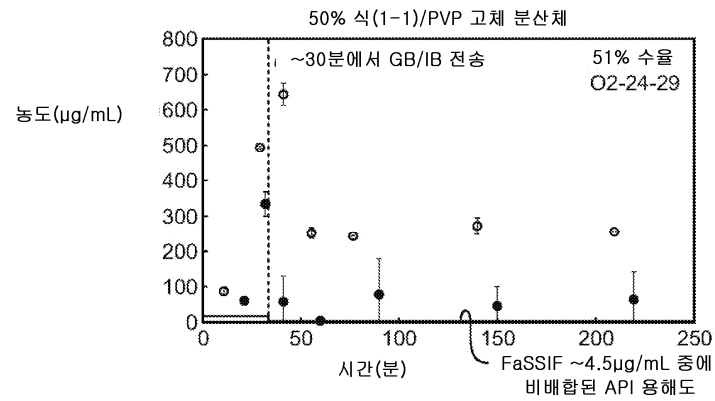
도면1b



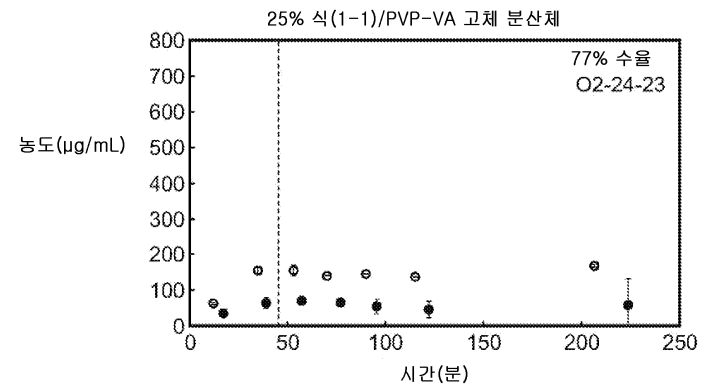
도면1c



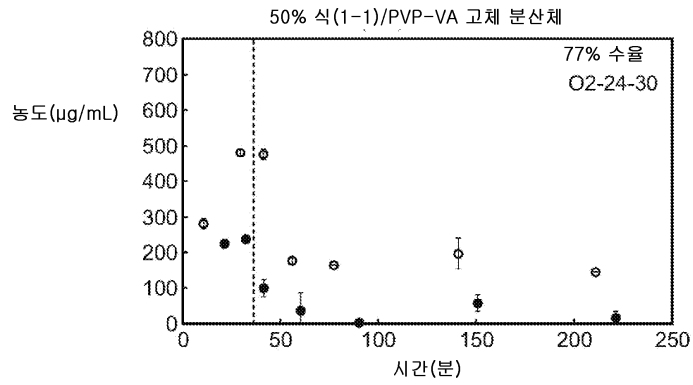
도면1d



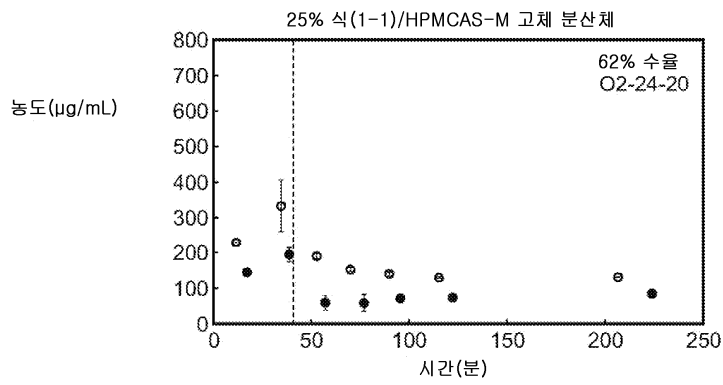
도면1e



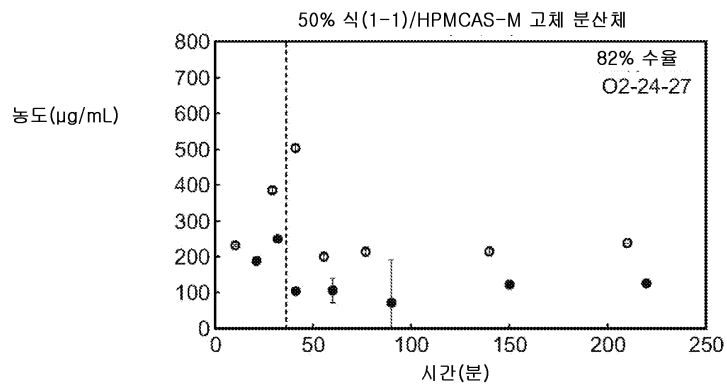
도면1f



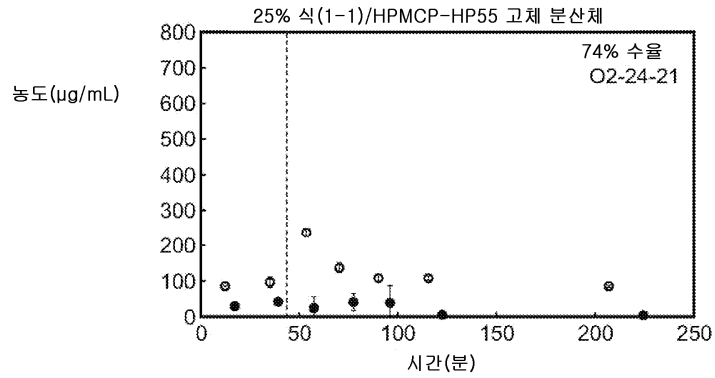
도면1g



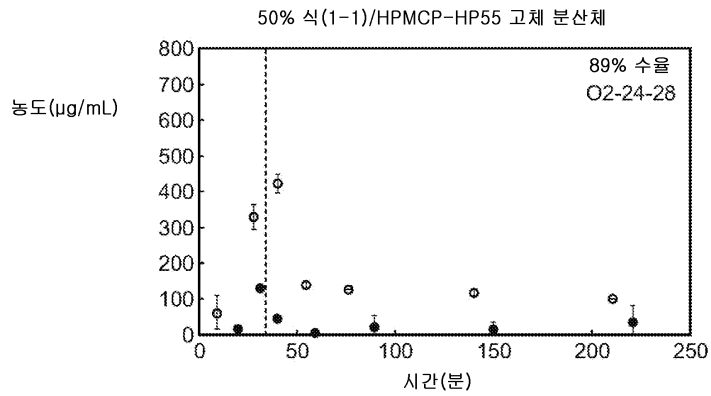
도면1h



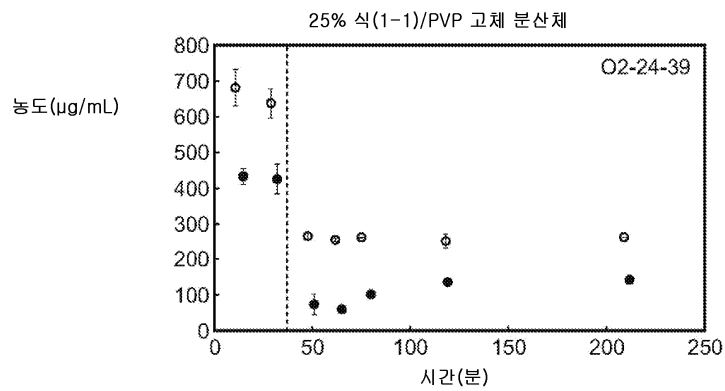
도면1i



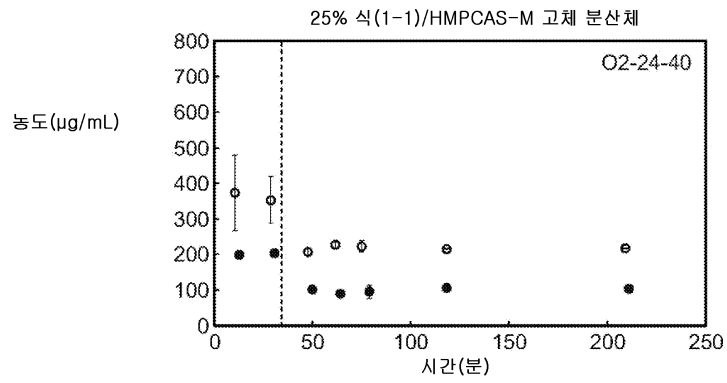
도면1j



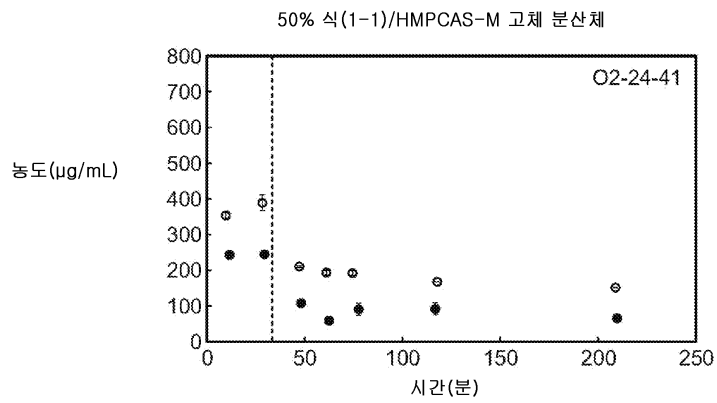
도면2a



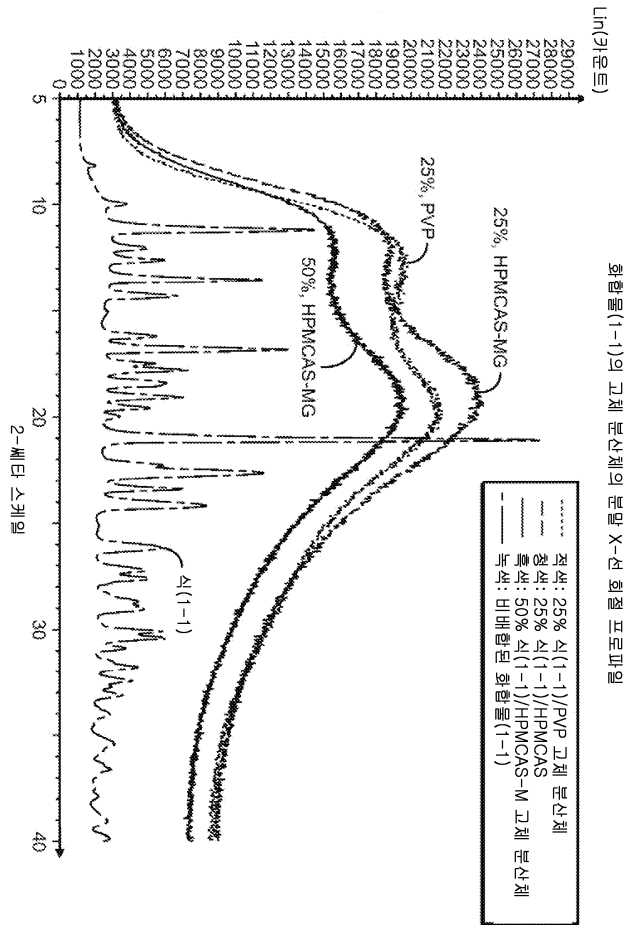
도면2b



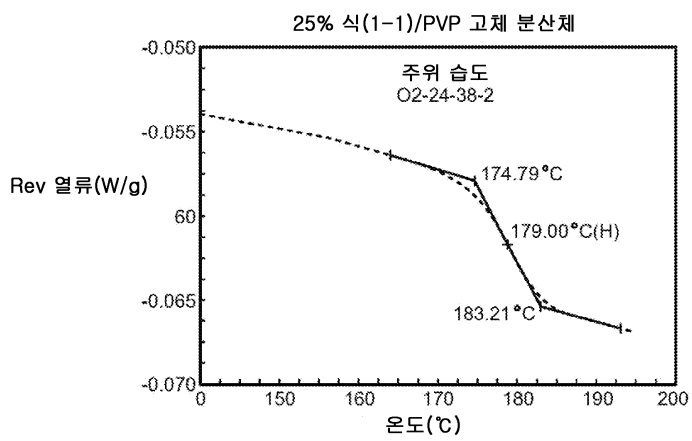
도면2c



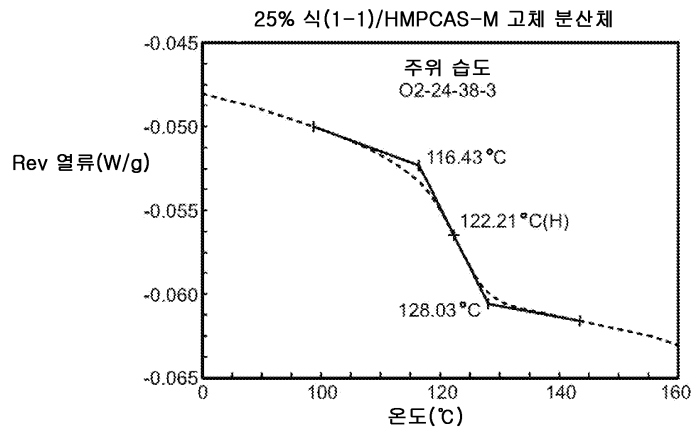
도면3



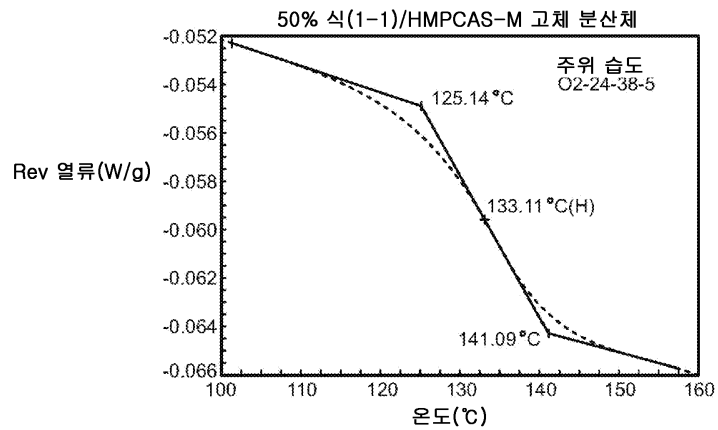
도면4a



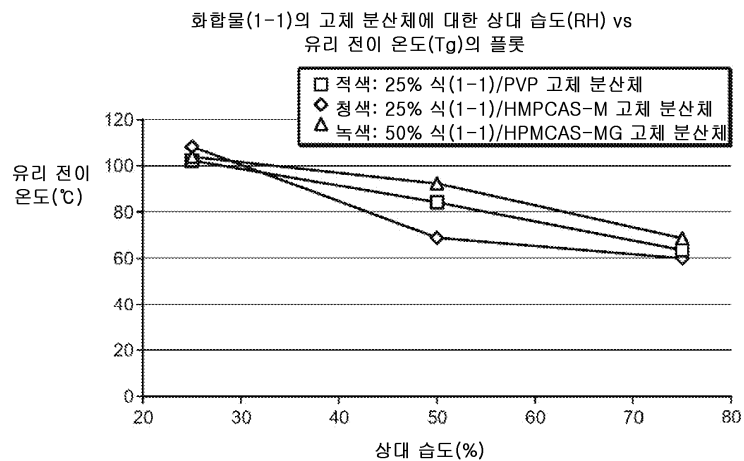
도면4b



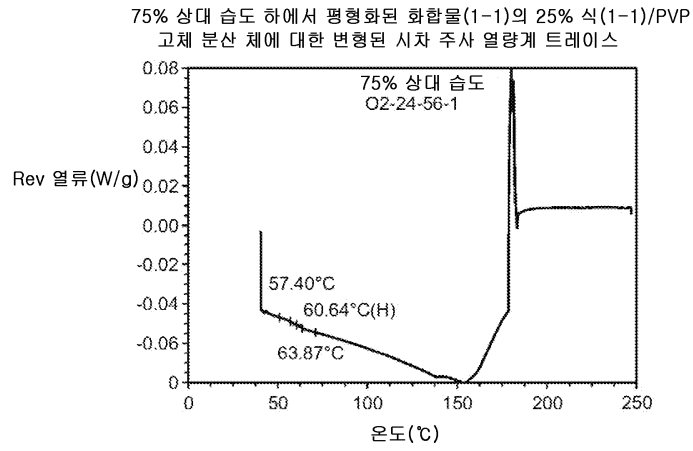
도면4c



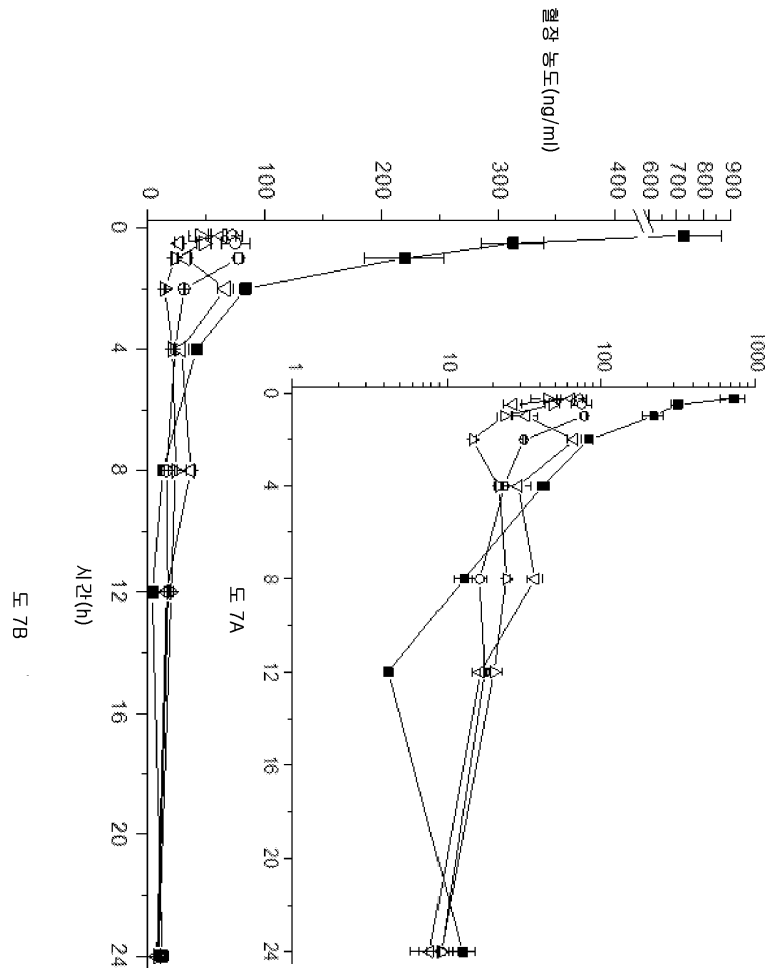
도면5



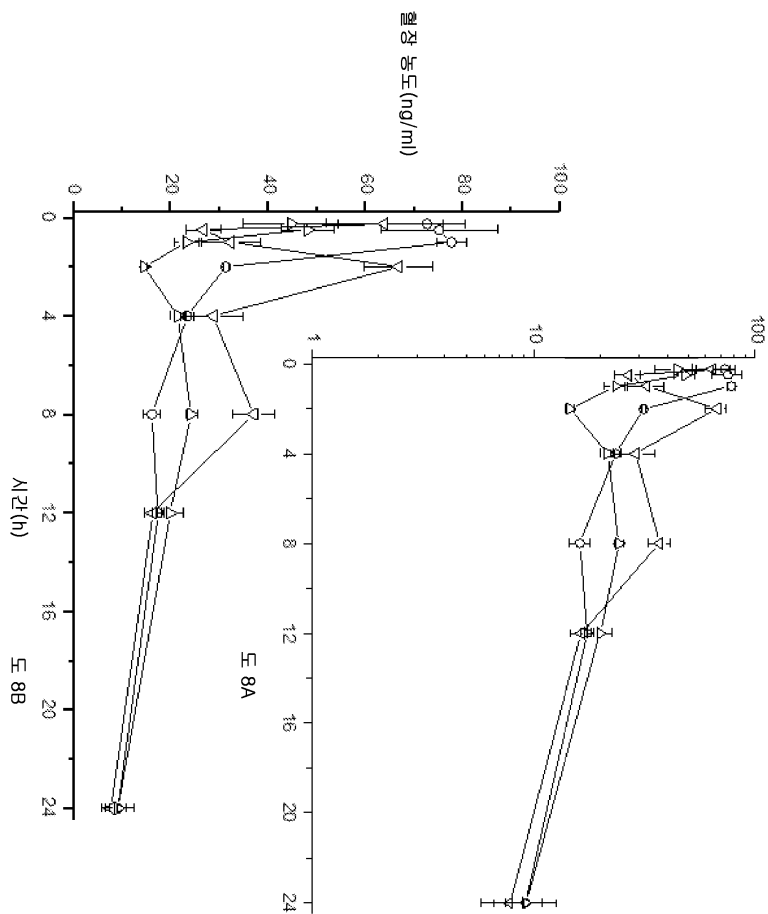
도면6



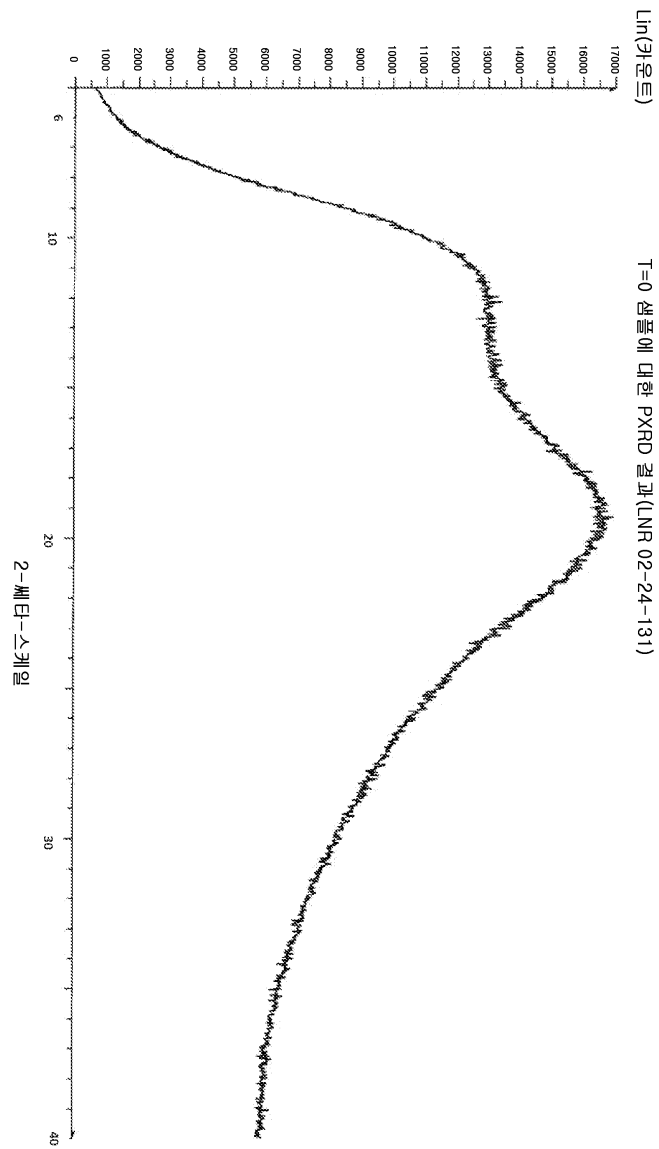
도면7



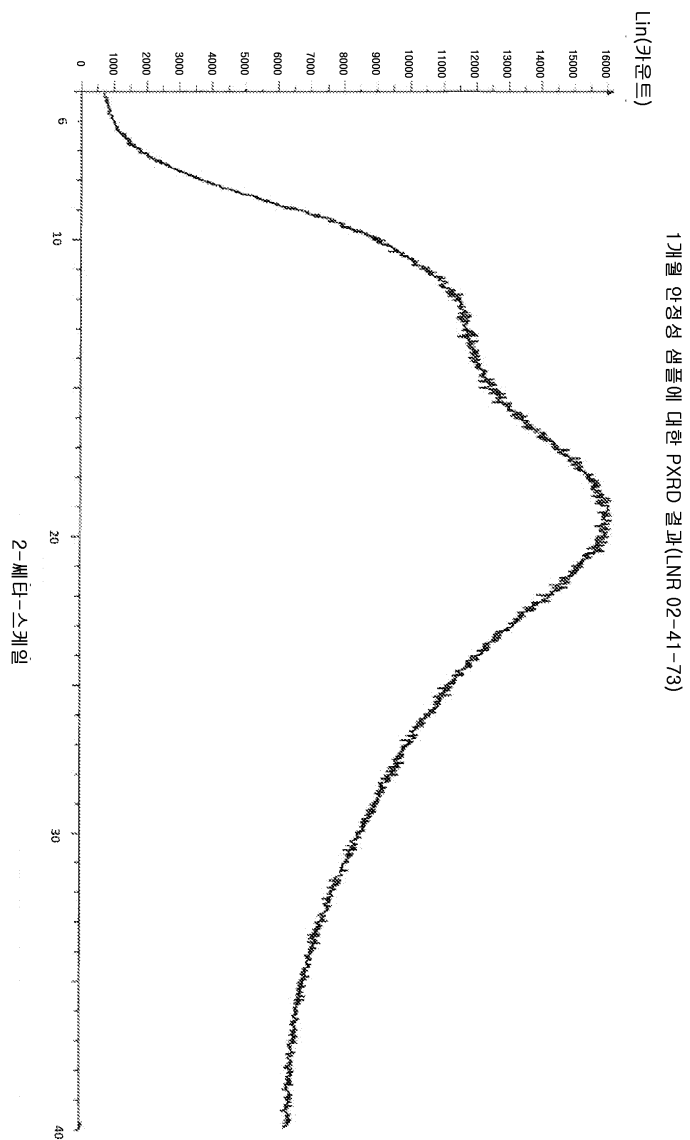
도면8



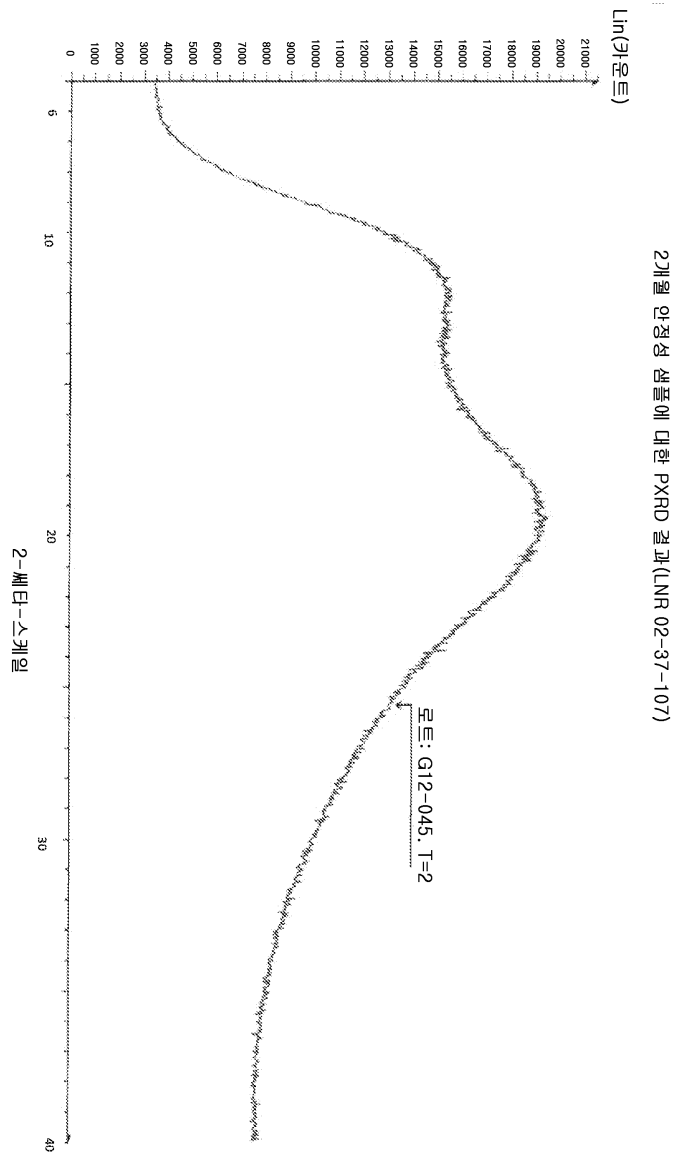
도면9



도면10



도면11



도면12

