



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0143475  
(43) 공개일자 2020년12월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/4152 (2006.01)  
A61K 9/00 (2006.01) A61P 21/00 (2006.01)  
A61P 9/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 9/2018 (2013.01)  
A61K 31/4152 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7032975
- (22) 출원일자(국제) 2018년12월27일  
심사청구일자 2020년11월16일
- (85) 번역문제출일자 2020년11월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/CN2018/124247
- (87) 국제공개번호 WO 2019/205700  
국제공개일자 2019년10월31일
- (30) 우선권주장  
201810392676.8 2018년04월27일 중국(CN)  
201810797624.9 2018년07월19일 중국(CN)

- (71) 출원인  
베이징 티안탄 하스피탈, 캐피탈 메디컬 유니버시티  
중국 베이징 100070 핑타이 디스트릭트 사우스 포  
쓰 링 웨스트 로드 넘버 119  
난징 바이신유 파마수티컬 씨오., 엘티디.  
중국 지양수 210007 난징 친후아이 디스트릭트 유  
다오 스트리트 넘버 58-1 2층
- (72) 발명자  
왕 일롱  
중국 베이징 100070 핑타이 디스트릭트 사우스 포  
쓰 링 웨스트 로드 넘버 119  
왕 용준  
중국 베이징 100070 핑타이 디스트릭트 사우스 포  
쓰 링 웨스트 로드 넘버 119  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
특허법인 플러스

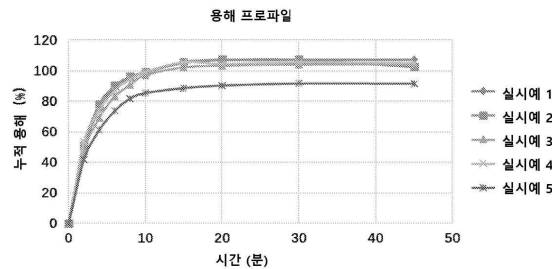
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 에다라본 약제학적 조성물

(57) 요약

본 발명에는 에다라본 약제학적 조성물 및 설하 제제로서의 이의 적용, 에다라본 또는 이의 염 및 만니톨을 함유하는 약제학적 조성물이 개시되어 있다. 설하 투여 제제는 간의 제1 통과 효과를 피할 수 있고, 샘플은 다른 이점 중에서 우수한 안정성, 수송의 편의성 및 용도를 특징으로 한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61K 9/006* (2013.01)  
*A61K 9/2009* (2013.01)  
*A61K 9/2013* (2013.01)  
*A61K 9/2027* (2013.01)  
*A61K 9/2054* (2013.01)  
*A61P 21/00* (2018.01)  
*A61P 9/10* (2018.01)

(72) 발명자

**자오 싱취엔**

중국 베이징 100070 핑타이 디스트릭트 사우스 포  
쓰 링 웨스트 로드 넘버 119

**장 안위안**

중국 지양수 210007 난징 친후아이 디스트릭트 유  
다오 스트리트 넘버 58-1 2층

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

활성 성분으로서 에다라본 또는 이의 염, 충전제, 결합제 및 봉해제를 포함하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 설하 정제와 같은 설하 제제인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 2-캠과놀을 포함하지 않고, 바람직하게 에다라본 또는 이의 염 이외의 활성 성분을 포함하지 않는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 충전제가 락토스, 전분 또는 미세결정질 셀룰로스가 아니고, 바람직하게 상기 충전제가 만니톨을 포함하고, 보다 바람직하게 충전제가 만니톨인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 충전제가 상기 약제학적 조성물의 질량을 기준으로 25% 내지 90%, 30% 내지 80%, 35% 내지 75% 또는 40% 내지 70%를 차지하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결합제가 코포비돈이 아니고, 바람직하게 상기 결합제가 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하고, 보다 바람직하게 상기 결합제가 하이드록시프로필 메틸셀룰로스인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 봉해제가 크로스카멜로스 나트륨 및 크로스포비돈으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나를 포함하고, 바람직하게 상기 봉해제가 크로스포비돈을 포함하고, 보다 바람직하게 상기 봉해제가 크로스포비돈인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 윤활제를 추가로 포함하고, 예를 들어, 상기 윤활제가 스테아르산마그네슘을 포함하고, 바람직하게 상기 윤활제가 스테아르산마그네슘인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 활택제를 추가로 포함하고, 예를 들어, 상기 활택제가 실리카를 포함하고, 바람직하게 상기 활택제가 실리카인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에다라본의 혈중 농도가 단위 투여 형태로 환자에게 설하 투여 후 0.1 내지 24시간 내에 10 내지 10,000 ng/mL에 도달하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 11

뇌혈관 질환 또는 근위축성측색경화증의 치료 및/또는 예방을 위한 약물의 제조에서 제1항 내지 제10항 중 어느

한 항에 따른 약제학적 조성물의 용도.

**청구항 12**

제11항에 있어서, 상기 뇌혈관 질환이 허혈 뇌증, 예컨대 뇌졸중인, 용도.

**발명의 설명**

**기술 분야**

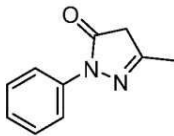
[0001] 본 출원은 "에다라본 약제학적 조성물"이라는 발명의 명칭으로 2018년 4월 27일자로 중국 특허청에 출원된 중국 특허 출원 번호 제201810392676.8호 및 "에다라본 약제학적 조성물"이란 발명의 명칭으로 2018년 7월 19일자로 중국 특허청에 출원된 중국 특허 출원 번호 제201810797624.9호의 우선권을 주장하고 이들의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0002] **분야**

[0003] 본 발명은 의학적 기술 분야에 속하고 설하 에다라본 약제학적 조성물 및 이의 용도에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0004] 에다라본 (화학명: 3-메틸-1-페닐-2-피라졸린-5-온)은 시판되는 뇌 신경 보호제이다 (참조: Yakugaku Zasshi, 2004, 124(3): 99-111). 연구는 에다라본이 항산화제 활성을 가지고 있어, 뇌 허혈-재관류 동물에서 신경학적 결손의 증상을 유의적으로 개선하고 경색 크기를 감소시키고 뇌 손상 정도를 감소시키고 뇌 부종을 완화시키고 손상된 뇌 조직에서의 지질 과산화를 억제할 수 있음을 보여준다.



[0005]

[0006] 에다라본

[0007] (분자식 C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O, 분자량 174.20)

[0008] 뇌혈관 질환, 특히 허혈 뇌혈관 질환은 급성 질환으로, 이는 신속히 경감되어야 한다. 따라서, 주사에 의한 투여는 바람직한 응급 처치 방법이다. 그러나, 근육내 주사 또는 정맥내 주사의 적용은 주사 부위에 통증과 자극을 유발하는 이의 경향 및 전문 의료진의 수술 및 주사 용품에 대한 요건으로 인해 특정 의학적 제약을 받아 병원 외 발병 환자에게 적용하기가 어렵다.

[0009] 설하 제제는 설하 점막에 의해 직접 흡수되는 것들이다. 설하 점막은 표면적이 넓고 침투력이 강하며, 점막하의 다수의 모세관들은 내부 경정맥으로 모이고 상대 정맥을 통해 혈액 순환계로 직접 진입한다. 투여 후, 약물은 신속한 개시와 함께 신속하게 흡수된다. 제제는 정량화가 정확하고 사용하기가 간편하여 경구 약물의 제1 통과 효과를 피한다. 예상치 않은 뇌혈관 질환의 경우, 설하 제제, 특히 설하 정제는 주사에 비해 약물 투여의 편의성 및 임상 환자의 순응도를 크게 향상시킬 수 있다.

[0010] 그러나, 에다라본을 함유하는 설하 약제학적 조성물은 제조하기가 용이하지 않다. 본원 발명자는 실험을 통해 많은 통상적으로 사용되는 부형제가 적격화된 설하 제제를 제조하는데 적합하지 않거나 제조된 설하 제제의 성능 (안정성, 방출률 등)이 만족스럽지 않음을 발견하였다.

[0011] 따라서, 만족스런 안정성 및/또는 방출률을 갖는 에다라본을 함유하는 설하 약제학적 조성물이 여전히 긴급하게 요구되고 있다.

**발명의 내용**

[0012] **발명의 개요**

[0013] 본 발명의 목적은 만족스런 안정성 및/또는 방출률을 갖는, 활성 성분으로서 에다라본 또는 이의 염을 함유하는 설하 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

- [0014] 본원 발명자들은 예상치 않게 일부 통상적으로 사용되는 충전제, 예컨대 락토스가 에다라본 설하 제제의 제형에 적합하지 않음을 발견하였다. 실험에서, 충전제로서 락토스를 사용하여 제조된 에다라본 제제는 안정성 시험에서 불량하게 수행되어 변색과 같은 문제를 초래하는 것으로 밝혀졌다.
- [0015] 추가의 실험 후, 본원 발명자는 예상치 않게, 에다라본 약제학적 조성물에서 충전제로서 만니톨을 사용하는 것과 같이, 색 변화를 유발하기 쉬운 것들을 배제한 충전제를 사용함으로써, 상기 기재된 문제는 효과적으로 해결될 수 있고 만족스런 안정성 및/또는 방출률을 갖는 에다라본 약제학적 조성물이 얻어진다는 것을 발견하였다. 이러한 발견을 토대로, 본 발명은 에다라본 또는 이의 염을 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0016] 약동학 데이터의 결과는 설하로 투여되는 본 발명의 에다라본 약제학적 조성물 및 정맥내 적하에 의해 투여되는 에다라본 주사제의 약동학적 파라미터  $T_{max}$ ,  $C_{max}$  및 AUC가 거의 동일한 것으로 나타났고 이것은 본 발명의 에다라본 약제학적 조성물이 임상 적용에 사용하기 위한 에다라본 주사제를 완전히 대체할 수 있음을 완전히 입증한다. 한편, 설하 투여는 환자 순응도 및 약물 투여의 편의성을 개선시켜 응급 시간 및 의료 비용을 크게 감소시킨다.
- [0017] 제1 양상에서, 본 발명은 활성 성분으로서 에다라본 또는 이의 염, 충전제, 결합제 및 붕해제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0018] 하나의 구현예에서, 약제학적 조성물은 설하 제제이고, 예를 들어, 이것은 정제, 필름, 플레이크, 검, 방울, 산제 또는 겔 등의 형태일 수 있고, 특히, 이것은 설하 정제일 수 있다.
- [0019] 또 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 2-캠파놀을 포함하지 않으며, 바람직하게 에다라본 또는 이의 염 이외의 다른 활성 성분을 포함하지 않는다.
- [0020] 하나의 구현예에서, 충전제는 락토스, 전분 또는 미세결정질 셀룰로스가 아니고, 바람직하게 충전제는 만니톨을 포함하고, 보다 바람직하게 충전제는 만니톨이다.
- [0021] 하나의 구현예에서, 본 발명의 약제학적 조성물에서, 충전제에 대한 에다라본 또는 이의 염의 질량비는 1:10 내지 2:1, 바람직하게 1:5 내지 2:1이고, 여기서, 에다라본 염이 활성 성분으로서 사용되는 경우, 이의 양은 에다라본을 기준으로 계산된다 (아래와 동일함).
- [0022] 하나의 구현예에서, 충전제는 약제학적 조성물의 질량을 기준으로 25% 내지 90%, 30% 내지 80%, 35% 내지 75%, 40% 내지 70%, 40% 내지 50% 또는 50% 내지 60%를 차지한다.
- [0023] 하나의 구현예에서, 결합제는 코포비돈이 아니고, 바람직하게 결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하고, 보다 바람직하게 결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스이다.
- [0024] 또 다른 구현예에서, 붕해제는 크로스카멜로스 나트륨 및 크로스포비돈으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나를 포함하고, 바람직하게 붕해제는 크로스포비돈을 포함하고, 보다 바람직하게 붕해제는 크로스포비돈이다.
- [0025] 또 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 윤활제를 추가로 포함하고, 예를 들어, 윤활제는 스테아르산마그네슘을 포함하고, 바람직하게 윤활제는 스테아르산마그네슘이다.
- [0026] 또 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 추가로 활택제를 포함하고, 예를 들어, 활택제는 실리카를 포함하고, 바람직하게 활택제는 실리카이다.
- [0027] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 약제학적 조성물에서, 충전제:결합제:붕해제의 질량비는 (10 내지 70):(0.5 내지 15):(0.5 내지 20) 또는 (15 내지 50):(1 내지 8):(1 내지 10)이다.
- [0028] 또 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 단위 투여 형태로 존재하고, 여기서, 약제학적 조성물의 각각의 단위 투여 형태는 에다라본 또는 이의 염을 5 mg 내지 100 mg, 또는 10 mg 내지 80 mg, 또는 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 또는 상기 임의의 2개 사이의 값을 함유할 수 있다. 에다라본 염이 활성 성분으로서 사용되는 경우, 이의 양은 에다라본을 기준으로 계산된다 (아래와 동일함).
- [0029] 하나의 구현예에서, 설하 제제의 경우, 에다라본의 혈중 농도는 단위 투여 형태로 환자에게 설하 투여 후 0.1 내지 24시간 내에 10 내지 10,000 ng/mL에 도달한다.
- [0030] 또 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 또한 활성 성분, 충전제, 결합제 및 붕해제에 추가로 다른 약제학적으로

로 허용되는 담체, 예컨대 운할제, 활택제, 및/또는 향미제를 임의로 포함할 수 있다. 특히, 상기 열거된 특정 성분에 추가로, 충전제, 결합제, 붕해제, 활택제 및/또는 운할제로서 기능할 수 있는 다른 성분들이 또한 포함될 수 있고, 단 이들의 첨가는 본 발명의 약제학적 조성물의 안정성 및/또는 방출률에 유의적으로 영향을 미치지 않는다. 당업자는 실제 필요에 따라 선택할 수 있다. 예를 들어, 적합한 결합제 또는 부형제는 또한 사이클로덱스트린, 에틸 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 인산이칼슘, 탄산칼슘, 실리카, 메틸 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시메틸 셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 구아 검, 트라가칸트 검, 아라비아 검, 폴리아크릴산, 폴리메타크릴산, 폴리실릭산 및 이의 염, 폴리락트산, 폴리말레산, 폴리비닐 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 비이온성 블록 공중합체, 카보머, 폴리카보필, 폴리소르베이트, 수용성 전분 등 또는 이들의 조합을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 적합한 운할제는 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 마이크론화된 실리카 겔, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 또는 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 적합한 붕해제는 나트륨 카복시메틸 전분, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 저-치환된 하이드록시프로필 셀룰로스 또는 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 적합한 향미제는 시트르산, 아세실팜, 아스파탐, 수크랄로스 등 또는 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0031] 또 다른 양상에서, 본원에는 약제학적 조성물을 사용하여 뇌혈관 질환 및/또는 근위축성 측색경화증의 치료 및/또는 예방을 위한 방법, 뇌혈관 질환 및/또는 근위축성 측색경화증의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 약제학적 조성물, 및 심혈관 질환 및/또는 근위축성 측색경화증의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조에서 약제학적 조성물의 용도가 제공된다. 일부 구현예에서, 뇌혈관 질환은 허혈 뇌혈관 질환, 예컨대 뇌졸중이다.

[0032] 또 다른 양상에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 활성 성분 에다라본 또는 이의 염을 적합한 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 특히, 설하 제제의 경우, 에다라본 또는 이의 염을 적합한 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합하고 정제로 타정시키는 제조 방법이 채택될 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

- [0033] 도 1은 실시예 1 내지 5에 따라 제조된 설하 정제의 용해 프로파일이다.
- 도 2는 실시예 6 내지 10에 따라 제조된 설하 정제의 용해 프로파일이다.
- 도 3은 실시예 11 내지 14에 따라 제조된 설하 정제의 용해 프로파일이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0034] 본 발명은 특히 설하 제제 형태의 에다라본 약제학적 조성물을 기재한다. 당업자는 참조를 위해 본 발명의 내용을 사용하고, 약학의 원리를 결합하고 공정 파라미터 또는 제형 비율을 적절하게 개선시킴으로써 이를 달성할 수 있다. 특히 모든 유사한 대체 및 변형은 당업자에게 자명하고 이들이 모두 본 발명의 범위 내 포함되는 것으로 간주된다는 점이 지적되어야만 한다. 본 발명의 적용은 실시예 전반에 걸쳐 설명되었으며, 관련 인력은 본 발명의 내용, 취지 및 범위로부터 벗어나지 않고 본원에 기재된 방법 및 적용에 적당한 변화, 변경 또는 조합을 수행하여 본 발명을 성취하고 적용할 수 있다.

[0035] 하기 실시예는 본 발명을 추가로 설명하기 위해 사용되지만 이들은 어떠한 식으로든 본 발명의 보호 범위를 제한하는 것을 의미하지는 않는다.

[0036] 본원 개시내용의 실시예에 사용된 시약 및 기구는 모두 상업적으로 시판되고 있으며, 벌크 약물 및 다양한 부형제/첨가제, 예컨대 에다라본 (제조원: Jiangsu Tiansheng Pharmaceutical Co., Ltd), 락토스 (FLOWLAC 100), 미세결정질 셀룰로스 (CEOLUS PH302), 만니톨 (Pearlitol 200SD), 코포비돈 (PLASDONE S-630), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 (SH-E5), 크로스카멜로스 나트륨 (AcDiSol), 크로스포비돈 (POLYPLASDONE XL-10), 전분 (타피오카 전분), 실리카 (제조원: Huzhou Zhanwang Pharmaceutical Co., Ltd.), 스테아르산마그네슘 (제조원: Anhui Sunhere Pharmaceutical Excipients Co., Ltd.)은 모두 약제 표준에 따른다.

[0037] 실시예 1

재료명	정제 당 용량	역할
에다라본	30	활성 성분
락토스	41.2	충전제
하이드록시프로필 메틸셀룰로스	4	결합제
크로스카멜로오스 나트륨	4	붕해제
스테아르산마그네슘	0.8	윤활제

[0038]

[0039] 제조 방법: 에다라본, 락토스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨 및 스테아르산마그네슘은 제형 비율에 따라 균일하게 혼합하고, 상기 혼합물을 정제로 타정하였다.

[0040] 실시예 2

재료명	정제 당 용량	역할
에다라본	30	활성 성분
전분	41.2	충전제
하이드록시프로필 메틸셀룰로스	4	결합제
크로스카멜로오스 나트륨	4	붕해제
스테아르산마그네슘	0.8	윤활제

[0041]

[0042] 제조 방법: 에다라본, 전분, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨 및 스테아르산마그네슘은 제형 비율에 따라 균일하게 혼합하고, 상기 혼합물을 정제로 타정하였다.

[0043] 실시예 3

재료명	정제 당 용량	역할
에다라본	30	활성 성분
미세결정질 셀룰로스	41.2	충전제
하이드록시프로필 메틸셀룰로스	4	결합제
크로스카멜로오스 나트륨	4	붕해제
스테아르산마그네슘	0.8	윤활제

[0044]

[0045] 제조 방법: 에다라본, 미세결정질 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨 및 스테아르산마그네슘은 제형 비율에 따라 균일하게 혼합하고, 상기 혼합물을 정제로 타정하였다.

[0046] 실시예 4

재료명	정제 당 용량	역할
에다라본	30	활성 성분
만니톨	41.2	충전제
하이드록시프로필 메틸셀룰로스	4	결합제
크로스카멜로오스 나트륨	4	붕해제
스테아르산마그네슘	0.8	윤활제

[0047]

[0048] 제조 방법: 에다라본, 만니톨, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨 및 스테아르산마그네슘은 제형 비율에 따라 균일하게 혼합하고, 상기 혼합물을 정제로 타정하였다.

[0049] 실시예 5

재료명	정제 당 용량	역할
에다라본	30	활성 성분
락토스	41.2	충전제
코포비돈	4	결합제
크로스카멜로오스 나트륨	4	붕해제
스테아르산마그네슘	0.8	윤활제

[0050]

[0051] 제조 방법: 에다라본, 락토스, 코포비돈, 크로스카멜로스 나트륨 및 스테아르산마그네슘은 제형 비율에 따라 균일하게 혼합하고, 상기 혼합물을 정제로 타정하였다.

[0052] 실시예 6

재료명	정제 당 용량 (mg)	역할
에다라본	30	활성 성분
미세결정질 셀룰로스	41.2	충전제
코포비돈	4	결합제
크로스카멜로오스 나트륨	4	붕해제
스테아르산마그네슘	0.8	윤활제

[0053]

[0054] 제조 방법: 에다라본, 미세결정질 셀룰로스, 코포비돈, 크로스카멜로스 나트륨, 및 스테아르산마그네슘은 제형 비율에 따라 균일하게 혼합하고, 상기 혼합물을 정제로 타정하였다.

[0055] 실시예 7

재료명	정제 당 용량	역할
에다라본	30	활성 성분
만니톨	41.2	충전제
코포비돈	4	결합제
크로스카멜로오스 나트륨	4	붕해제
스테아르산마그네슘	0.8	윤활제

[0056]

[0057] 제조 방법: 에다라본, 만니톨, 코포비돈, 크로스카멜로스 나트륨 및 스테아르산마그네슘은 제형 비율에 따라 균일하게 혼합하고, 상기 혼합물을 정제로 타정하였다.

[0058] 실시예 8

재료명	정제 당 용량 (mg)	역할
에다라본	30	활성 성분
락토스	41.2	충전제
하이드록시프로필 메틸셀룰로스	4	결합제
크로스포비돈	4	붕해제
스테아르산마그네슘	0.8	윤활제

[0059]

[0060] 제조 방법: 에다라본, 락토스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 크로스포비돈 및 스테아르산마그네슘은 제형 비율에 따라 균일하게 혼합하고, 상기 혼합물을 정제로 타정하였다.



[0061] 실시예 9

재료명	정제 당 용량 (mg)	역할
에다라본	30	활성 성분
미세결정질 셀룰로스	41.2	충전제
하이드록시프로필 메틸셀룰로스	4	결합제
크로스포비돈	4	붕해제
스테아르산마그네슘	0.8	윤활제

[0062]

[0063] 제조 방법: 에다라본, 미세결정질 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 크로스포비돈 및 스테아르산마그네슘은 제형 비율에 따라 균일하게 혼합하고, 상기 혼합물을 정제로 타정하였다.

[0064] 실시예 10

재료명	정제 당 용량	역할
에다라본	30	활성 성분
만니톨	41.2	충전제
하이드록시프로필 메틸셀룰로스	4	결합제
크로스포비돈	4	붕해제
스테아르산마그네슘	0.8	윤활제

[0065]

[0066] 제조 방법: 에다라본, 만니톨, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 크로스포비돈 및 스테아르산마그네슘은 제형 비율에 따라 균일하게 혼합하고, 상기 혼합물을 정제로 타정하였다.

[0067] 실시예 11

재료명	정제 당 용량	역할
에다라본	30	활성 성분
만니톨	40.4	충전제
하이드록시프로필 메틸셀룰로스	4	결합제
크로스포비돈	4	붕해제
실리카	0.8	활택제
스테아르산마그네슘	0.8	윤활제

[0068]

[0069] 제조 방법: 에다라본, 만니톨, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 크로스포비돈, 실리카 및 스테아르산마그네슘은 제형 비율에 따라 균일하게 혼합하고, 상기 혼합물을 정제로 타정하였다.

[0070] 실시예 12

재료명	정제 당 용량	역할
에다라본	30	활성 성분
만니톨	15	충전제
하이드록시프로필 메틸셀룰로스	2	결합제
크로스포비돈	5	붕해제
실리카	0.5	활택제
스테아르산마그네슘	0.5	윤활제

[0071]

[0072] 제조 방법: 에다라본, 만니톨, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 크로스포비돈, 실리카 및 스테아르산마그네슘은 제형 비율에 따라 균일하게 혼합하고, 상기 혼합물을 정제로 타정하였다.

[0073] 실시예 13

재료명	정제 당 용량	역할
에다라본	30	활성 성분
만니톨	30.2	충전제
하이드록시프로필 메틸셀룰로스	1.4	결합제
크로스포비돈	7	붕해제
실리카	0.7	활택제
스테아르산마그네슘	0.7	윤활제

[0074]

[0075] 제조 방법: 에다라본, 만니톨, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 크로스포비돈, 실리카 및 스테아르산마그네슘은 제형 비율에 따라 균일하게 혼합하고, 상기 혼합물을 정제로 타정하였다.

[0076] 실시예 14

재료명	정제 당 용량	역할
에다라본	30	활성 성분
만니톨	186	충전제
하이드록시프로필 메틸셀룰로스	10	결합제
크로스포비돈	20	붕해제
실리카	2	활택제
스테아르산마그네슘	2	윤활제

[0077]

[0078] 제조 방법: 에다라본, 만니톨, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 크로스포비돈, 실리카 및 스테아르산마그네슘은 제형 비율에 따라 균일하게 혼합하고, 상기 혼합물을 정제로 타정하였다.

[0079] 실시예 15

[0080] 안정성 시험 결과: 실시예 1 내지 14로부터의 적절한 양의 샘플은 모의 시장 패키징 (simulated market packaging)에 패키징하고 샘플 채취를 위해 10일 또는 30일 동안 40°C 또는 60°C의 온도에 위치시킨다. 특징, 에다라본 함량, 및 관련 물질을 결정하고, 결과는 하기의 표에 나타났다:

실시예	배치 조건	특징	함량 (%)	관련 물질(%)
실시예 1	0일	백색 내지 회백색 경계	99.83	0.09
	40℃, 10일	담황색 경계	99.64	0.13
	60℃, 10일	담황색 경계	99.57	0.31
	40℃, 30일	담황색 경계	98.48	0.76
	60℃, 30일	담황색 경계	98.85	0.98
실시예 2	0일	백색 내지 회백색 경계	99.62	0.07
	40℃, 10일	담황색 경계	99.75	0.21
	60℃, 10일	담황색 경계	99.82	0.36
	40℃, 30일	담황색 경계	98.64	0.84
	60℃, 30일	담황색 경계	98.34	0.94
실시예 3	0일	백색 내지 회백색 경계	100.02	0.02
	40℃, 10일	담황색 경계	100.04	0.16
	60℃, 10일	담황색 경계	99.38	0.38
	40℃, 30일	담황색 경계	98.56	0.72
	60℃, 30일	담황색 경계	98.98	1.06
실시예 4	0일	백색 내지 회백색 경계	99.26	0.01
	40℃, 10일	백색 내지 회백색 경계	99.75	0.05
	60℃, 10일	백색 내지 회백색 경계	99.21	0.10

[0081]

	40℃, 30일	백색 내지 회백색 경계	99.25	0.43
	60℃, 30일	백색 내지 회백색 경계	98.45	0.77
실시예 5	0일	백색 내지 회백색 경계	99.88	0.06
	40℃, 10일	담황색 경계	99.27	0.23
	60℃, 10일	담황색 경계	99.36	0.51
	40℃, 30일	담황색 경계	98.25	1.01
	60℃, 30일	담황색 경계	97.34	1.12
실시예 6	0일	백색 내지 회백색 경계	98.24	0.10
	40℃, 10일	담황색 경계	98.65	0.21
	60℃, 10일	담황색 경계	97.15	0.54
	40℃, 30일	담황색 경계	98.12	1.02
	60℃, 30일	담황색 경계	97.86	1.12
실시예 7	0일	백색 내지 회백색 경계	98.65	0.02
	40℃, 10일	백색 내지 회백색 경계	100.42	0.08
	60℃, 10일	백색 내지 회백색 경계	99.56	0.10
	40℃, 30일	백색 내지 회백색 경계	98.89	0.43
	60℃, 30일	백색 내지 회백색 경계	98.56	0.57

[0082]

실시예 8	0일	백색 내지 회백색 경계	100.14	0.05
	40℃, 10일	담황색 경계	100.23	0.13
	60℃, 10일	담황색 경계	100.10	0.45
	40℃, 30일	담황색 경계	98.26	0.78
	60℃, 30일	담황색 경계	98.84	0.95
실시예 9	0일	백색 내지 회백색 경계	99.58	0.08
	40℃, 10일	담황색 경계	99.56	0.26
	60℃, 10일	담황색 경계	99.84	0.46
	40℃, 30일	담황색 경계	98.56	0.98
	60℃, 30일	담황색 경계	98.87	1.12
실시예 10	0일	백색 내지 회백색 경계	99.52	0.01
	40℃, 10일	백색 내지 회백색 경계	99.45	0.04
	60℃, 10일	백색 내지 회백색 경계	99.36	0.12
	40℃, 30일	백색 내지 회백색 경계	98.78	0.42
	60℃, 30일	백색 내지 회백색 경계	98.85	0.63
실시예 11	0일	백색 내지 회백색 경계	99.18	0.02
	40℃, 10일	백색 내지 회백색 경계	99.45	0.08

[0083]

	60℃, 10일	백색 내지 회백색 경계	99.25	0.16
	40℃, 30일	백색 내지 회백색 경계	98.47	0.35
	60℃, 30일	백색 내지 회백색 경계	98.36	0.75
실시예 12	0일	백색 내지 회백색 경계	99.58	0
	40℃, 10일	백색 내지 회백색 경계	99.76	0.09
	60℃, 10일	백색 내지 회백색 경계	99.85	0.21
	40℃, 30일	백색 내지 회백색 경계	98.37	0.31
	60℃, 30일	백색 내지 회백색 경계	98.21	0.76
실시예 13	0일	백색 내지 회백색 경계	100.49	0
	40℃, 10일	백색 내지 회백색 경계	99.94	0.07
	60℃, 10일	백색 내지 회백색 경계	98.26	0.18
	40℃, 30일	백색 내지 회백색 경계	98.90	0.27
	60℃, 30일	백색 내지 회백색 경계	98.40	0.81

[0084]

실시예 14	0일	백색 내지 회백색 경계	99.86	0.02
	40℃, 10일	백색 내지 회백색 경계	99.78	0.06
	60℃, 10일	백색 내지 회백색 경계	99.85	0.15
	40℃, 30일	백색 내지 회백색 경계	98.57	0.24
	60℃, 30일	백색 내지 회백색 경계	98.46	0.91

[0085]

[0086]

상기 정제에 따라, 실시예 1 내지 14의 시험 결과는 30일 동안 보다 높은 온도에 위치시킨 후, 모든 실시예 1 내지 14에서 활성 물질 에다라본의 함량이 만족스럽게 97% 초과로 유지되고; 실시예 대부분에서 활성 물질 에다라본의 함량이 몇몇 실시예 (실시예 5 및 6)를 제외하고 98% 초과로 유지됨을 보여준다. 그러나, 본원 발명자는 예상치 않게 락토스, 전분 또는 미세결정질 셀룰로스가 실시예 1 내지 3, 5, 6 및 8 및 9에서 충전제로서 선택되는 경우, 색 변화는 정제가 보다 높은 온도에 위치한 경우 정제의 외관상에 나타나는 것으로 밝혀졌다. 반대로, 실시예 4, 7 및 10 내지 14에서, 만니톨이 충전제로서 사용한 경우, 정제는 고함량의 활성 성분을 유지하였고 보다 높은 온도에 위치된 동안에 매우 소량의 관련 물질을 생성하였다. 더욱이, 성질은 변하지 않았고 모두 백색 내지 회백색 정제로 남아 있으며 안정성 성능이 특히 우수하였다.

[0087]

실시예 16

[0088]

용해 결정을 위한 시험 방법: 용해 및 방출의 결정 방법에 따라 (참조: *Chinese Pharmacopoeia* 2015, volume IV, 0931, second method), 900 ml의 물은 용해 매질로서 기능하였고 회전 속도는 50 rpm이었다. 상기 방법에 따라 작업을 수행하였다. 샘플은 상이한 시점에 채취하고, 0.8 μm 필터 막을 통해 여과하고, 후속 여과액을 시

험 용액으로서 취하고; 20 mmol/L의 암모늄 아세테이트/아세트니트릴 (80:20)을 적당량의 참조 물질 에다라본에 첨가하고, 에다라본을 용해시키고 이후 사용을 위해 대략 0.02 mg/ml로 희석시켰다. 시험 용액의 UV 흡광도는 254 nm의 조건하에 측정하였고, 샘플의 용해율을 계산하였다. 결과는 도 1, 2 및 3에 나타났다. 접착성 코포비돈을 함유하는 실시예 5, 6 및 7의 용해율은 더 느렸고; 다른 실시예의 제형은 보다 양호한 용해 결과를 가졌다.

- [0089] 실시예 17
- [0090] 에다라본 설하 정제 및 주사제의 브릿징 PK에 대한 연구:
- [0091] 재료 및 방법
- [0092] 실험 동물: 비글 개, 수컷, 8 내지 10 kg 체중; 제조원 (Beijing Marshall Biotechnology Co., Ltd.; 인증서 번호 11400600012054)으로부터 입수 가능함; 라이선스 번호 SCXK (Beijing) 2016-0001.
- [0093] 음식 및 물 공급: 동물은 시험 전에 12시간 동안 단식하고, 투여 4시간 후 음식을 제공하였다. 실험 전반에 걸쳐 동물에게 물을 자유롭게 제공하였다. 약물 투여 및 샘플 수거 동안에 동물에서의 비정상적인 반응을 관찰하고 기록하였다.
- [0094] 시험 약물: 에다라본 주사제: 세부 사항: 10 mg/5 mL (제조원: Nanjing Simcere Pharmaceutical Co., Ltd.); 실시예 5의 제형 비율에 따라 제조된 설하 정제 (세부 사항: 30 mg/정제, 정제 중량: 80 mg); 실시예 7의 제형 비율에 따라 제조된 설하 정제 (세부 사항: 30 mg/정제, 정제 중량: 80 mg); 실시예 13의 제형 비율에 따라 제조된 설하 정제 (세부 사항: 30 mg/정제, 정제 중량: 70 mg); 실시예 14의 제형 비율에 따라 제조된 설하 정제 (세부 사항: 30 mg/정제, 정제 중량: 250 mg).
- [0095] 방법: 개는 실험 일자에 체중을 측정하였고, 적하 또는 설하 투여 및 관련 약동학 파라미터의 계산을 위해 각각의 개의 체중을 기록하였다.
- [0096] 그룹 1: 에다라본 주사제의 적하 투여 (N=2)
- [0097] 투여 용량: 12 mL의 총 24 mg의 에다라본을 투여하였다.
- [0098] 개에게 정맥내 적하로 투여하고 적하는 12분 후 종료하였다. 적하 개시 시간은 0분의 시점으로서 간주하였고, 이어서 전혈은 5분, 12분, 30분, 45분 및 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 및 24시간의 시점에서 수거하였다.
- [0099] 그룹 2: 실시예 5의 하나의 설하 정제의 설하 투여 (N=3).
- [0100] 비글 개는 1정/개의 용량으로 개의 혀 아래에 정제를 삽입하여 투여하고 이들의 입은 12분 동안 고정된 상태로 유지하여 정제가 나오지 못하도록 한다. 무의식적인 타액 분비 및 삼킴은 설하 투여의 효능에 영향을 미치기 때문에, 이들의 입은 12분 동안 고정시킬 필요가 있다. 정제를 혀 아래에 넣은 시간은 0분의 시점으로서 간주하였고 이어서 전혈은 5분, 12분, 30분, 45분 및 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 및 24시간의 시점에서 수거하였다.
- [0101] 그룹 3: 실시예 7의 하나의 설하 정제의 설하 투여 (N=3).
- [0102] 비글 개는 1정/개의 용량으로 개의 혀 아래에 정제를 삽입하여 투여하고 이들의 입은 12분 동안 고정된 상태로 유지하여 정제가 나오지 못하도록 한다. 무의식적인 타액 분비 및 삼킴은 설하 투여의 효능에 영향을 미치기 때문에, 이들의 입은 12분 동안 고정시킬 필요가 있다. 정제를 혀 아래에 넣은 시간은 0분의 시점으로서 간주하였고 이어서 전혈은 5분, 12분, 30분, 45분 및 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 및 24시간의 시점에서 수거하였다.
- [0103] 그룹 4: 실시예 13의 하나의 설하 정제의 설하 투여 (N=3).
- [0104] 비글 개는 1정/개의 용량으로 개의 혀 아래에 정제를 삽입하여 투여하고 이들의 입은 12분 동안 고정된 상태로 유지하여 정제가 나오지 못하도록 한다. 무의식적인 타액 분비 및 삼킴은 설하 투여의 효능에 영향을 미치기 때문에, 이들의 입은 12분 동안 고정시킬 필요가 있다. 정제를 혀 아래에 넣은 시간은 0분의 시점으로서 간주하였고 이어서 전혈은 5분, 12분, 30분, 45분 및 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 및 24시간의 시점에서 수거하였다.
- [0105] 그룹 5: 실시예 14의 하나의 설하 정제의 설하 투여 (N=3).
- [0106] 비글 개는 1정/개의 용량으로 개의 혀 아래에 정제를 삽입하여 투여하고 이들의 입은 12분 동안 고정된 상태로

유지하여 정제가 나오지 못하도록 한다. 무의식적인 타액 분비 및 삼킴은 설하 투여의 효능에 영향을 미치기 때문에, 이들의 입은 12분 동안 고정시킬 필요가 있다. 정제를 혀 아래에 넣은 시간은 0분의 시점으로서 간주하였고, 이어서 전혈은 5분, 12분, 30분, 45분 및 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 및 24시간의 시점에서 수거하였다.

[0107] 실험 결과: 비글 개에서 에다라본 주사제의 정맥내 적하 및 에다라본 설하 정제의 설하 투여 후 혈장에서 에다라본의 각각의 평균 약동학 파라미터.

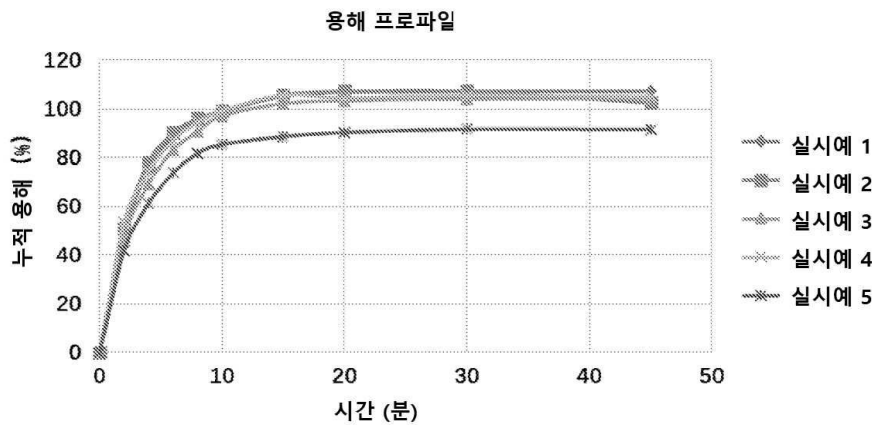
	정맥내 주사	실시예 5	실시예 7	실시예 13	실시예 14
$T_{max}$ (h)	0.50	0.75	0.67	0.63	0.50
$C_{max}$ (ng/mL)	7195	5230	6029	8380	9580
$AUC_{0-24h}$ (h*ng/mL)	12060	8115	9218	15693	12281
$AUC_{0-24h}/dose$ (ng·h·kg·mL <sup>-1</sup> ·mg <sup>-1</sup> )	3934	2551	2880	4939	3034
$MRT_{1last}$ (h)	2.87	3.39	3.25	3.18	3.51
F (%)	/	64	73	125.5	100.0

[0108] .

[0109] 비글 개에 대한 설하 정제 및 주사제 투여의 PK 브릿징의 결과는 실시예 13 및 실시예 14에서 에다라본 설하 정제에 대해 에다라본이 거의 완전히 흡수되어 설하 투여를 위한 조건을 충족함을 보여주었다. 에다라본 설하 정제는 양호한 약동학 성질, 높은 생체유용성 및 사용의 간편함과 같은 이점을 갖는다.

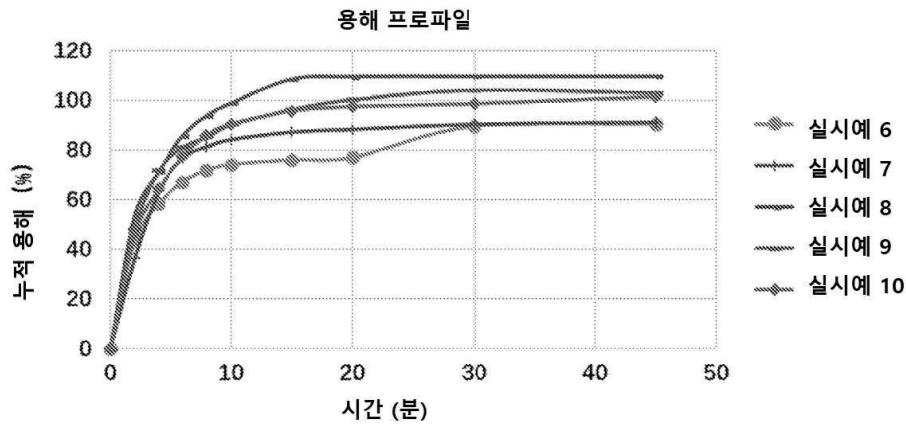
**도면**

**도면1**





도면2



도면3

