



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0004098
(43) 공개일자 2022년01월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/2054 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7037645
(22) 출원일자(국제) 2020년04월23일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년11월18일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2020/086301
(87) 국제공개번호 WO 2020/216274
국제공개일자 2020년10월29일
(30) 우선권주장
201910326899.9 2019년04월23일 중국(CN)

(71) 출원인
치아타이 티안펑 파마수티컬 그룹 주식회사
중국 지양수 프로빈스 222062 렌웬강 시티 위저우
사우스 로드 넘버 369
(72) 발명자
징, 지양웨이
중국, 지양수 222062, 렌웬강 시티, 위저우 사우스
로드 넘버 369
둥, 리웨이
중국, 지양수 222062, 렌웬강 시티, 위저우 사우스
로드 넘버 369
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 아이피에스

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 TLR7 작용물질을 포함하는 고형 제약학적 조성물

(57) 요약

TLR7 작용물질 2-부톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일메틸)벤질)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-아민을 포함하는 고형 제약학적 조성물, 그것에 대한 제조 방법, 및 그것의 의학적 적용. 상기 고형 제약학적 조성물은 우수한 안정성 및 용해 특성을 가진다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/2059 (2013.01)

A61P 31/14 (2018.01)

A61P 31/20 (2018.01)

(72) 발명자

쑤, 이

중국, 지양수 222062, 쉰웬강 시티, 위저우 사우스
로드 넘버 369

리, 쉰루

중국, 지양수 222062, 쉰웬강 시티, 위저우 사우스
로드 넘버 369

루, 씨펑

중국, 지양수 222062, 쉰웬강 시티, 위저우 사우스
로드 넘버 369

왕, 샹

중국, 지양수 222062, 쉰웬강 시티, 위저우 사우스
로드 넘버 369

장, 하이산

중국, 지양수 222062, 쉰웬강 시티, 위저우 사우스
로드 넘버 369

리, 민

중국, 지양수 222062, 쉰웬강 시티, 위저우 사우스
로드 넘버 369

첸, 지린

중국, 지양수 222062, 쉰웬강 시티, 위저우 사우스
로드 넘버 369

자오, 씨안둥

중국, 지양수 222062, 쉰웬강 시티, 위저우 사우스
로드 넘버 369

순, 쩡

중국, 지양수 222062, 쉰웬강 시티, 위저우 사우스
로드 넘버 369

명세서

청구범위

청구항 1

식 I의 화합물, 희석제, 결합제, 붕해제, 및 윤활제를 포함하는 고형 제약학적 조성물로서,



여기서

희석제는 미정질 셀룰로스, 만니톨, 락토스, 수크로스, 전분, 전호화 전분, 텍스트린, 및 그것들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

붕해제는 나트륨 카르복시메틸 전분, 건조 전분, 미정질 셀룰로스, 하이드록시에틸 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘, 크로스카멜로스 나트륨, 저치환된 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 또는 크로스포비돈, 도데실 황산 나트륨 또는 도데실 황산 마그네슘, 및 그것들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 에틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 저치환된 하이드록시프로필셀룰로스, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 부분적으로 가수분해된 전분, 전호화 전분, 글루코스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알코올, 및 그것들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

윤활제는 스테아르산 마그네슘, 콜로이드성 이산화규소, 탈크, 폴리에틸렌 글리콜 4000, 폴리에틸렌 글리콜 6000, 스테아르산, 스테아릴 푸마르산 나트륨, 도데실 황산 나트륨, 및 그것들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 고형 제약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

고형 제약학적 조성물은 단위 용량의 제약학적 조성물이고, 단위 용량당 조성물 중의 식 I의 화합물의 질량은 0.01 mg-10 mg이거나; 또는

식 I의 화합물의 양은 0.01%-10 중량%로부터 선택되는 것인 고형 제약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

희석제는 미정질 셀룰로스, 만니톨, 락토스, 전호화 전분, 및 그것들의 혼합물; 보다 바람직하게, 미정질 셀룰로스, 전호화 전분, 및 그것들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 고형 제약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

희석제의 양은 50 중량% 이상으로부터 선택되는 것인 고형 제약학적 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서,

희석제는 미정질 셀룰로스를 포함하고, 미정질 셀룰로스의 양은 30%-90 중량%로부터 선택되거나; 또는

희석제는 전호화 전분을 포함하고, 전호화 전분의 양은 5%-35 중량%로부터 선택되거나; 또는

희석제는 미정질 셀룰로스 및 전호화 전분; 바람직하게, 30%-90 중량%의 미정질 셀룰로스 및 5%-35 중량%의 전호화 전분이고, 희석제의 양은 50 중량% 이상인 것인 고품 제약학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

붕해제는 나트륨 카르복시메틸 전분, 크로스카멜로스 나트륨, 및 그것들의 혼합물; 보다 바람직하게, 나트륨 카르복시메틸 전분으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 고품 제약학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서,

붕해제의 양은 1.0%-7.0 중량%로부터 선택되거나; 또는

붕해제는 나트륨 카르복시메틸 전분이고, 나트륨 카르복시메틸 전분의 양은 1.0%-7.0 중량%로부터 선택되는 것인 고품 제약학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서,

결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 에틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 저치환된 하이드록시프로필셀룰로스(L-HPC), 폴리비닐피롤리돈, 및 그것들의 혼합물; 보다 바람직하게, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 고품 제약학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서,

결합제의 양은 0.1%-5 중량%로부터 선택되거나; 또는

결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스이고, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스의 양은 0.1%-5 중량%로부터 선택되는 것인 고품 제약학적 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서,

윤활제는 스테아르산 마그네슘, 콜로이드성 이산화규소, 도데실 황산 나트륨, 및 그것들의 혼합물; 보다 바람직하게, 스테아르산 마그네슘, 콜로이드성 이산화규소, 및 그것들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 고품 제약학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서,

윤활제의 양은 0.1%-5 중량%로부터 선택되거나; 또는

윤활제는 콜로이드성 이산화규소를 포함하고, 콜로이드성 이산화규소의 양은 0.05%-3.0 중량%로부터 선택되거나; 또는

윤활제는 스테아르산 마그네슘을 포함하고, 스테아르산 마그네슘의 양은 0.05%-3.0 중량%로부터 선택되거나; 또는

윤활제는 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산 마그네슘; 바람직하게, 0.05%-3.0 중량%의 콜로이드성 이산화규소 및 0.05%-3.0 중량%의 스테아르산 마그네슘으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 윤활제의 양은 0.1%-5 중량%로부터 선택되는 것인 고품 제약학적 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

고형 제약학적 조성물은:

0.02%-8.0 중량%의 식 I의 화합물;

50 중량% 이상의 미정질 셀룰로스, 만니톨, 락토스, 전호화 전분, 또는 그것들의 혼합물;

1.0%-7.0 중량%의 나트륨 카르복시메틸 전분, 크로스카멜로스 나트륨, 또는 그것들의 혼합물;

0.1%-5 중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 에틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 저치환된 하이드록시프로필셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 또는 그것들의 혼합물; 및

0.1%-5 중량%의 스테아르산 마그네슘, 콜로이드성 이산화규소, 도데실 황산 나트륨, 또는 그것들의 혼합물을 포함하는 것인 고형 제약학적 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

고형 제약학적 조성물은 다음 특징 중 적어도 하나를 가지는 것인 고형 제약학적 조성물:

부피 밀도는 0.50 g/mL 이하, 바람직하게, 0.30 g/mL-0.50 g/mL이고;

탭 밀도는 0.65 g/mL 이하, 바람직하게, 0.50 g/mL-0.65 g/mL이며;

하우스너 비율은 1.31-1.40이고;

50% 이상, 바람직하게, 50%-80%의 양을 가진 입자는 75 μm 미만의 크기를 가진다.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

고형 제약학적 조성물의 투여 형태는 분말, 과립, 정제, 캡슐, 환, 펠릿, 분산 및 흡입 분말로부터 선택될 수 있고, 바람직하게, 정제인 것인 고형 제약학적 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

고형 제약학적 조성물은 직접 압축 방법에 의해 제조되는 것인 고형 제약학적 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따르는 식 I의 화합물의 고형 제약학적 조성물을 제조하는 방법으로서, 직접 압축 방법을 포함하는 방법.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따르는 식 I의 화합물의 고형 제약학적 조성물을 제조하는 방법으로서,

1) 식 I의 화합물을 희석제의 일부 또는 전부 및, 선택적으로 존재하는, 결합제, 붕해제 및 윤활제 중 적어도 하나와 혼합하는 단계;

2) 단계 1)에서 얻어진 결과의 혼합물을 희석제의 나머지 및 결합제, 붕해제 및 윤활제의 나머지 중 적어도 하나와 혼합하는 단계;

선택적으로, 3) 단계 2)에서 얻어진 결과의 혼합물을 부형제의 나머지와 혼합하는 단계; 및

4) 단계 2) 또는 단계 3)에서 얻어진 결과의 혼합물을 정제화하는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서,

방법은 다음의 단계: 1) 식 I의 화합물, 희석제, 봉해제, 결합제 및 운활제를 혼합물로 제조하는 단계; 및 2) 정제화 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 19

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

식 I의 화합물 및 희석제를 포함하는 혼합물은 밀링이 수행되지 않는 것인 방법.

청구항 20

TLR7과 관련된 질환의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따르는 식 I의 화합물의 고형 제약학적 조성물의 용도로서,

바람직하게, TLR7과 관련된 질환은 바이러스 감염성 질환으로부터 선택되고; 보다 바람직하게, 바이러스 감염성 질환은 B형 간염 및 C형 간염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2019년 4월 23일에 중국 국가지식재산청에 출원된 중국 특허 제 201910326899.9호의 이익 및 우선권을 주장하며, 그 내용은 전문이 참조로 본원에 포함된다.

[0003] **기술분야**

[0004] 본 출원은 제약 화학 분야에 속한 것으로, 구체적으로 TLR7 작용물질(2-부톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일메틸)벤질)-5H-피로로[3,2-d]피리미딘-4-아민)을 포함하는 고형 제약학적 조성물, 그것에 대한 제조 방법, 및 그것의 의학 적 용도에 관한 것이다.

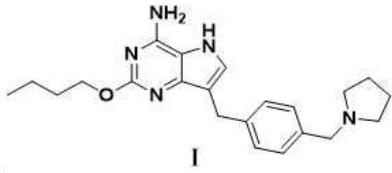
배경 기술

[0005] Toll-유사 수용체는 다양한 면역 세포에서 발현된다. Toll-유사 수용체는 고도로 보존된 구조적 모티프: 미생물 병원체에 의해 발현된 병원체-관련 분자 패턴(PAMP) 또는 괴사 세포에 의해 방출된 손상-관련 분자 패턴(DAMP)을 인식한다. Toll-유사 수용체는 신호전달 캐스케이드를 유도하기 위하여 상응하는 PAMP 또는 DAMP에 의해 자극되어 AP-1, NF-κB 및 인터페론 조절 인자(임펄스 반응 기능)와 같은 전사 인자의 활성화로 이어진다. 그로 인해, 인터페론, 전염증성 사이토카인 및 이펙터 사이토카인의 생성을 포함한, 다양한 세포 반응이 유도되고, 그로써 면역 반응이 촉진된다. 지금까지, 13개의 Toll-유사 수용체가 포유류에서 확인되었다. Toll-유사 수용체 1, 2, 4, 5 및 6은 주로 세포 표면에서 발현되는 한편 toll-유사 수용체 3, 7, 8 및 9는 엔도솜에서 발현된다. 상이한 toll-유사 수용체는 상이한 병원체로부터 유도된 리간드를 인식할 수 있다. Toll-유사 수용체 7(TLR7)은 주로 형질세포양 수지상 세포(pDC)에서 발현되며, 리간드 인식에 의해 인터페론 알파(IFN-α)의 분비를 유도한다. Toll-유사 수용체 7(TLR7) 및 toll-유사 수용체 8(TLR8)은 매우 상동하며, 그러므로 TLR7 리간드는 많은 경우에 추가의 TLR8 리간드이다. TLR8은 자극되어 주로 사이토카인, 예컨대 종양 괴사 인자 알파(TNF-α) 및 케모카인의 생성을 유도한다. 인터페론 알파는 만성 B형 간염 또는 C형 간염을 치료하는 데 사용하기 위한 주요 약물 중 하나인 한편, TNF-α는 전염증성 사이토카인이고, 그것의 과도한 분비는 중증의 부작용을 유발할 수 있다.

[0006] WO2016/023511에는 TLR7 작용물질로서 사용된 특정 화합물이 개시된다. TLR7 작용물질 화합물을 포함하는 적합한 제약학적 조성물을 개발하기 위한 필요성이 기술분야에 남아 있다.

발명의 내용

[0007] 한 측면으로, 본 출원은 식 I의 화합물, 희석제, 결합제, 붕해제, 및 운할제를 포함하는 고형 제약학적 조성물에 관한 것이다:



[0008] 한 구현예에서, 희석제는 미정질 셀룰로스, 만니톨, 락토스, 수크로스, 전분, 전호화 전분, 텍스트린, 및 그것들의 혼합물; 바람직하게, 미정질 셀룰로스, 만니톨, 락토스, 전호화 전분, 및 그것들의 혼합물; 보다 바람직하게, 미정질 셀룰로스, 전호화 전분, 및 그것들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0010] 한 구현예에서, 결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 에틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 저치환된 하이드록시프로필셀룰로스, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 부분적으로 가수분해된 전분, 전호화 전분, 글루코스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알코올, 및 그것들의 혼합물; 바람직하게, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 에틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 저치환된 하이드록시프로필셀룰로스(L-HPC), 폴리비닐피롤리돈, 및 그것들의 혼합물; 보다 바람직하게, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0011] 한 구현예에서, 붕해제는 나트륨 카르복시메틸 전분, 건조 전분, 미정질 셀룰로스, 하이드록시에틸 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘, 크로스카멜로스 나트륨(croscarmellose sodium), 저치환된 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 또는 크로스포비돈(crospovidone), 도데실 황산 나트륨 또는 도데실 황산 마그네슘, 및 그것들의 혼합물; 바람직하게, 나트륨 카르복시메틸 전분, 크로스카멜로스 나트륨, 및 그것들의 혼합물; 보다 바람직하게, 나트륨 카르복시메틸 전분으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0012] 한 구현예에서, 운할제는 스테아르산 마그네슘, 콜로이드성 이산화규소(콜로이드성 실리카), 탈크, 폴리에틸렌 글리콜 4000, 폴리에틸렌 글리콜 6000, 스테아르산, 스테아릴 푸마르산 나트륨, 도데실 황산 나트륨, 및 그것들의 혼합물; 바람직하게, 스테아르산 마그네슘, 콜로이드성 이산화규소, 도데실 황산 나트륨, 및 그것들의 혼합물; 보다 바람직하게, 스테아르산 마그네슘, 콜로이드성 이산화규소, 및 그것들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0013] 다른 측면으로, 본 출원은 추가로 본원에 개시된 고형 제약학적 조성물의 제조 방법에 관한 것이며, 방법은 직접 압축 방법을 포함한다.

[0014] 또 다른 측면으로, 본 출원은 추가로 TLR7과 관련된 질환의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한 본원에 개시된 고형 제약학적 조성물의 용도에 관한 것이다. 한 구현예에서, TLR7과 관련된 질환은 바이러스 감염성 질환으로부터 선택된다. 바람직한 구현예에서, 바이러스 감염성 질환은 B형 간염 및 C형 간염으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 정의 및 설명

[0016] 다르게 표시되지 않는 한, 본원에서 사용되는 용어 및 구절은 하기 제시된 의미를 가진다. 특정 용어 또는 구절은, 달리 분명하게 정의되지 않는 한, 불확실하거나 불명료한 것으로 간주되지 않아야 하지만, 기술분야에 숙련된 사람들이 이해하는 일반적인 의미를 따라 해석되어야 한다. 상표명을 언급할 때, 그것의 해당 상품 또는 그것의 활성 성분을 언급하는 것으로 의도된다.

[0017] 분명하게 다르게 정의되지 않거나 일반적인 용도와 상이하지 않는 한, 본원에서 사용되는 비율(백분율 포함) 또는 부는 중량을 기준으로, 예컨대, 중량% 또는 wt %로서 계산된다.

[0018] 용어 "포함하다", "포함한다" 또는 "포함하는" 또는 그것과 동의적인 유사한 단어 "포함하다" 또는 "포함하는", "함유하다", "함유한다" 또는 "함유하는" 및 "가진다" 또는 "가지는" 등은 개방형이며 추가적인 열거되지 않은 요소, 단계 또는 구성요소를 배제하지 않는다. 구절 "로 이루어지는"은 명시되지 않은 임의의 요소, 단계 또는 구성요소를 배제한다. 구절 "본질적으로 이루어지는"은 범위가 명시된 요소, 단계 또는 구성요소, 및 선택적으로

로 존재하며 청구된 주제의 기본적인 신규한 특징에 실질적으로 영향을 미치지 않는 요소, 단계 또는 구성요소에 한정되는 것을 나타낸다. 용어 "포함하다", "포함한다" 또는 "포함하는"은 구절 "본질적으로 이루어지는" 및 "이루어지는"을 다 포함한다.

- [0019] 용어 "선택적인" 또는 "선택적으로"는 후속적으로 기술된 사건 또는 상황이 일어날 수 있거나 일어나지 않을 수 있는 것을 나타낸다. 설명은 사건 또는 상황이 일어난 경우 및 사건 또는 상황이 일어나지 않는 경우를 포함한다.
- [0020] 본 출원에서, "하나 이상" 또는 "적어도 하나"는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 그 이상을 나타낼 수 있다. 따라서, "둘 이상"은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 그 이상을 나타낼 수 있다.
- [0021] 본 출원에서, 식 I의 화합물은 유리 염기 형태 및 제약학적으로 허용되는 염 형태의 화합물을 포함한다. "제약학적으로 허용되는 염"은 트라이플루오로아세테이트 염 또는 말레이이트 염을 포함하지만, 그것에 한정되지 않는다.
- [0022] 본 출원에서, 제약학적 조성물 중의 식 I의 화합물의 함량은 유리 염기 형태에서 계산된다.
- [0023] 본원에 기술된 특정 성분(활성 물질 또는 부형제를 포함함)의 양 "중량%"는 고형 제약학적 조성물의 총 중량 중의 성분의 중량 백분율을 나타낸다(식 I의 화합물의 중량은 유리 염기 형태에서 계산됨). 고형 제약학적 조성물의 총 중량은 코팅제의 중량을 포함하지 않는다.
- [0024] 본원에 기술된 고형 제약학적 조성물에 대한 제조 방법은 기술분야에 잘 알려져 있는 방법에 따라 수행될 수 있다. 특정 제조 방법은 분쇄, 혼합, 체질, 과립화, 충전, 정제화, 등의 단계를 포함할 수 있다. 필요한 단계 및 방법 또는 특정 단계를 실행하기 위한 장비는 실제 조건에 따라 선택된다. 예를 들어, 분쇄 단계는 모르타르, 볼 밀, 롤러 프레스, 임팩트 밀, 해머 밀 및/또는 제트 밀을 사용함으로써 수행될 수 있고; 혼합 단계는 교반 혼합, 그라인딩 혼합 및/또는 체질 혼합일 수 있으며; 체질 단계는 체 셰이커 및/또는 진동 스크린을 사용함으로써 수행될 수 있다. 또는 Cui Fude 등에 의해 편집된 *Pharmacy*(6th or 7th Edition, People's Medical Publishing House)를 참조한다.
- [0025] 본원에서 사용되는 바, "혼합물로 제조하는 것"은 고형 제약학적 조성물의 제조 방법의 하나 이상의 단계에 의해 이루어질 수 있다. 예시적으로, 예를 들어, "식 I의 화합물, 희석제, 붕해제, 결합제 및 윤활제를 혼합물로 제조하는 것"은 모든 구성요소를 한 단계에서 혼합함으로써 이루어질 수 있고; 또는 다단계 혼합 방법이 사용될 수 있으며, 이 경우 구성요소의 일부가 먼저 혼합된 후 나머지 구성요소가 혼합된다.
- [0026] 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 질환과 관련된 하나 이상의 증상을 개선 또는 제거하기 위하여 본원에 기술된 화합물 또는 제약학적 조성물을 투여하는 것을 나타내며, (i) 질환 또는 질환 상태를 억제하는 것, 즉, 그것의 발생을 저지하는 것; 및 (ii) 질환 또는 질환 상태를 완화하는 것, 즉, 질환 또는 질환 상태의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다.
- [0027] 용어 "예방하다", "예방하는" 또는 "예방"은 질환 또는 질환과 관련된 하나 이상의 증상을 방지하기 위하여 본원에 기술된 화합물 또는 제약학적 조성물을 투여하는 것을 나타내며, 특히 포유류가 아직 질환을 가진 것으로 진단되지는 않았지만 그러한 포유류가 질환 상태의 소견이 있을 때 포유류에서 질환 또는 질환 상태의 발생을 방지하는 것을 포함한다.
- [0028] 용어 "치료적 유효량"은 (i) 특정 질환, 상태 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한; (ii) 특정 질환, 상태 또는 장애의 하나 이상의 증상을 완화, 개선 또는 제거하기 위한, 또는 (iii) 본원에 기술된 특정 질환, 상태 또는 장애의 하나 이상의 증상의 개시를 방지 또는 지연시키기 위한, 본원에 개시된 화합물의 양을 나타낸다. "치료적 유효량"을 구성하는 본원에 개시된 화합물의 양은 화합물, 질환 상태 및 그것의 중증도, 투여 방식, 및 치료될 포유류의 나이에 따라 달라지지만, 기술분야에 숙련된 사람들에게 의해 그들의 지식과 본 개시에 따라 일상적으로 결정될 수 있다.
- [0029] 용어 "제약학적으로 허용되는"은 본원에서, 건전한 의학적 판단 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이, 그리고 합리적인 이익/위험 비율에 비례하여 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 그런 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투여 형태에 대해 사용된다.
- [0030] 용어 "또는 그것들의 혼합물"은 "또는 둘 이상의 혼합물"을 나타내며, 예를 들어, "희석제는 미정질 셀룰로스, 만니톨, 락토스, 수크로스, 전분, 전호화 전분, 텍스트린 또는 그것들의 혼합물로부터 선택된다", 즉, "희석제는 미정질 셀룰로스, 만니톨, 락토스, 수크로스, 전분, 전호화 전분, 텍스트린의 하나로부터 또는 둘 이상의 혼

합물로부터 선택된다"는 것을 나타낸다.

[0031] 본원에서 사용되는 부형제는 기술분야에서 일반적으로 사용되는 특정 유형일 수 있다. 예를 들어, 사용될 수 있는 미정질 셀룰로스로, 한정하는 것은 아니지만, PH101, PH102, PH103, 또는 PH105를 들 수 있다. 예를 들어, 사용될 수 있는 전호화 전분으로, 한정하는 것은 아니지만, 전분1500, Spress B820, 또는 Unipure WG220을 들 수 있다. 예를 들어, 사용될 수 있는 나트륨 카르복시메틸 전분으로, 한정하는 것은 아니지만, 타입 A, 또는 타입 B를 들 수 있다. 예를 들어, 사용될 수 있는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스로, 한정하는 것은 아니지만, E3, E5, 또는 E6을 들 수 있다. 예를 들어, 사용될 수 있는 콜로이드성 이산화규소(콜로이드성 실리카)로, 한정하는 것은 아니지만, Pharma 200, AEROSIL 200, 또는 AEROSIL 300을 들 수 있다. 기술분야에 숙련된 사람들은 필요에 따라 특정 유형을 선택하거나 Raymond C Rowe 등에 의해 편집된 *Handbook of Pharmaceutical Excipients*(6th Edition) 또는 Luo Mingsheng 등에 의해 편집된 *Extra Pharmaceutical Necessities*(2nd Edition)와 같은 선행 기술에 대한 참고문헌에 의해 선택할 수 있다.

[0032] 용어 "부피 밀도"는 분말이 자유롭게 표준 용기를 채운 후 측정된 내용량 충전 밀도, 즉, 느슨하게 충전되었을 때 질량/부피로 계산되고 g/mL로 표시되는, 분말의 단위 부피당 질량을 나타낸다. 이것은 기술분야에서 일반적으로 사용되는 방법 또는 장비, 예컨대 분말 유동성 테스터 BEP2를 사용함으로써 측정될 수 있다.

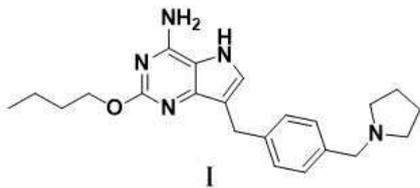
[0033] 용어 "탭 밀도"는 진동 및 압축된 후 분말의 단위 부피당 질량을 나타내며, 질량/부피로 계산되고 g/mL로 표시된다. 이것은 기술분야에서 일반적으로 사용되는 방법 또는 장비, 예컨대 충전 밀도 테스터 SOTAX TD1을 사용함으로써 측정될 수 있다.

[0034] 용어 "하우스너 비율(Hausner ratio)"은 탭 밀도/부피 밀도에 의해 계산되는 비율을 나타낸다.

[0035] 용어 "입자 크기 분포"는 입자의 총량 중의 분말의 상이한 입자 크기를 가진 입자의 백분율을 나타낸다(중량 분포). 입자 크기 분포의 관련된 매개변수는 기술분야에서 일반적으로 사용되는 방법 또는 장비, 예컨대 진동 체 기구 AS200, 기계적 체질 방법을 사용함으로써 측정될 수 있다.

[0036] 본 출원의 제약학적 조성물

[0037] 본 출원은 식 I의 화합물, 희석제, 결합제, 붕해제, 및 운환제를 포함하는 고형 제약학적 조성물을 제공한다:



[0038] 식 I의 화합물, 2-부톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일메틸)벤질)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-아민은 TLR7 작용물질이며, 바이러스 감염을 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다.

[0040] 일부 구현예에서, 고형 제약학적 조성물의 투여 형태는 분말, 과립, 정제, 캡슐, 환, 펠릿, 분산 및 흡입 분말로부터 선택될 수 있고, 바람직하게, 정제이다.

[0041] 일부 구현예에서, 고형 제약학적 조성물은 직접 압축 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0042] 일부 구현예에서, 식 I의 화합물 및 희석제를 포함하는 혼합물은 고형 제약학적 조성물의 제조 과정 중에 밀링이 수행되지 않는다. 일부 구현예에서, 식 I의 화합물 및 미정질 셀룰로스 또는 전호화 전분의 희석제를 포함하는 혼합물은 고형 제약학적 조성물의 제조 과정 중에 밀링이 수행되지 않는다. 일부 구현예에서, 식 I의 화합물 및 전호화 전분의 희석제를 포함하는 혼합물은 고형 제약학적 조성물의 제조 과정 중에 밀링이 수행되지 않는다. 본원에 개시된 고형 제약학적 조성물은 그러한 밀링 단계를 거치지 않고 우수한 균질성, 안정성 및 용해 특성을 가질 수 있다.

[0043] 일부 구현예에서, 고형 제약학적 조성물은 단위 용량의 제약학적 조성물이다. 한 구현예에서, 단위 용량당 조성물 중의 식 I의 화합물의 질량은 0.01 mg-10 mg이다. 일부 구현예에서, 단위 용량당 조성물 중의 식 I의 화합물의 질량은 0.01 mg, 0.02 mg, 0.03 mg, 0.04 mg, 0.05 mg, 0.06 mg, 0.07 mg, 0.08 mg, 0.09 mg, 0.10 mg, 0.20 mg, 0.30 mg, 0.40 mg, 0.50 mg, 0.60 mg, 0.70 mg, 0.80 mg, 0.90 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 2.0 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 3.5 mg, 4.0 mg, 5.0 mg, 6.0 mg, 7.0 mg, 8.0 mg, 9.0 mg, 또는 10.0 mg; 또는 중점으로서 전술한 값 중 임의의 두 값의 범위이다. 일부 구현예에서, 단위 용량당 조성물 중의 식 I의 화합물의 질량은 0.02

mg-8.0 mg, 0.03 mg-6.0 mg, 0.04 mg-4.0 mg, 또는 0.05 mg-2.0 mg이다.

- [0044] 일부 구현예에서, 고품 제약학적 조성물의 식 I의 화합물의 양은 0.01%-10 중량%로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 식 I의 화합물의 양은 0.01 중량%, 0.02 중량%, 0.03 중량%, 0.04 중량%, 0.05 중량%, 0.06 중량%, 0.07 중량%, 0.08 중량%, 0.09 중량%, 0.10 중량%, 0.15 중량%, 0.20 중량%, 0.235 중량%, 0.25 중량%, 0.30 중량%, 0.35 중량%, 0.40 중량%, 0.45 중량%, 0.50 중량%, 0.55 중량%, 0.59 중량%, 0.60 중량%, 0.65 중량%, 0.70 중량%, 0.75 중량%, 0.80 중량%, 0.85 중량%, 0.90 중량%, 0.95 중량%, 1.00 중량%, 1.20 중량%, 1.40 중량%, 1.60 중량%, 1.80 중량%, 2.00 중량%, 2.00 중량%, 2.20 중량%, 2.35 중량%, 2.40 중량%, 2.60 중량%, 2.80 중량%, 3.00 중량%, 3.50 중량%, 4.00 중량%, 4.50 중량%, 5.00 중량%, 6.00 중량%, 7.00 중량%, 8.00 중량%, 9.00 중량% 및 10 중량%; 및 종점으로서 전술한 값 중 임의의 2개의 범위로 이루어지는 균으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 식 I의 화합물의 양은 바람직하게 0.02%-8.0 중량%, 0.03%-6.0 중량%, 0.04%-4.0 중량%, 0.05%-3.0 중량%, 0.05%-2.6 중량%, 0.06%-3.0 중량%, 0.06%-2.6 중량%, 및 0.06%-2.4 중량%로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 식 I의 화합물의 양은 0.06%-2.4 중량%로부터 선택된다.
- [0045] 일부 구현예에서, 희석제는 미정질 셀룰로스, 만니톨, 락토스, 수크로스, 전분, 전호화 전분, 텍스트린, 및 그것들의 혼합물로 이루어지는 균으로부터 선택되고; 일부 구현예에서, 희석제는 미정질 셀룰로스, 만니톨, 락토스, 전호화 전분, 및 그것들의 혼합물로 이루어지는 균으로부터 선택되며; 일부 구현예에서, 희석제는 미정질 셀룰로스, 전호화 전분, 및 그것들의 혼합물로 이루어지는 균으로부터 선택된다.
- [0046] 일부 구현예에서, 희석제의 양은 50 중량% 이상으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 희석제의 양은 55 중량% 이상으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 희석제의 양은 60 중량% 이상으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 희석제의 양은 65 중량% 이상으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 희석제의 양은 70 중량% 이상으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 희석제의 양은 75 중량% 이상으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 희석제의 양은 80 중량% 이상으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 희석제의 양은 85 중량% 이상으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 희석제의 양은 50 중량%, 55 중량%, 60 중량%, 65 중량%, 70 중량%, 75 중량%, 80 중량%, 81 중량%, 82 중량%, 83 중량%, 84 중량%, 85 중량%, 86 중량%, 87 중량%, 88 중량%, 89 중량%, 90 중량%, 91 중량%, 92 중량%, 93 중량%, 94 중량%, 95 중량%, 96 중량%, 97 중량%, 및 98 중량%; 및 종점으로서 전술한 값 중 임의의 2개의 범위로 이루어지는 균으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 희석제의 양은 80%-98 중량%, 81%-98 중량%, 82%-98 중량%, 83%-97 중량%, 84%-97 중량%, 85%-97 중량%, 86%-96 중량%, 87%-96 중량%, 및 88%-96 중량%로 이루어지는 균으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 희석제의 양은 88%-96 중량%로부터 선택된다.
- [0047] 일부 구현예에서, 희석제는 미정질 셀룰로스를 포함하고, 미정질 셀룰로스의 양은 30%-90 중량%로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 미정질 셀룰로스의 양은 30 중량%, 35 중량%, 40 중량%, 42 중량%, 44 중량%, 46 중량%, 48 중량%, 50 중량%, 52 중량%, 54 중량%, 56 중량%, 58 중량%, 60 중량%, 62 중량%, 64 중량%, 66 중량%, 68 중량%, 70 중량%, 71 중량%, 72 중량%, 73 중량%, 74 중량%, 76 중량%, 78 중량%, 80 중량%, 85 중량%, 및 90 중량%; 및 종점으로서 전술한 값 중 임의의 2개의 범위로 이루어지는 균으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 미정질 셀룰로스의 양은 40%-90 중량%, 46%-90 중량%, 50%-85 중량%, 56%-85 중량%, 60%-80 중량%, 62%-78 중량%, 64%-76 중량%, 및 66%-74 중량%로 이루어지는 균으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 미정질 셀룰로스의 양은 66%-74 중량%로부터 선택된다.
- [0048] 일부 구현예에서, 희석제는 전호화 전분을 포함하고, 전호화 전분의 양은 5%-35 중량%로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 전호화 전분의 양은 5 중량%, 8 중량%, 10 중량%, 11 중량%, 12 중량%, 13 중량%, 14 중량%, 15 중량%, 16 중량%, 17 중량%, 18 중량%, 19 중량%, 20 중량%, 21 중량%, 22 중량%, 23 중량%, 24 중량%, 25 중량%, 26 중량%, 27 중량%, 28 중량%, 29 중량%, 30 중량%, 32 중량%, 및 35 중량%; 및 종점으로서 전술한 값 중 임의의 2개의 범위로 이루어지는 균으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 전호화 전분의 양은 8%-32 중량%, 10%-30 중량%, 11%-29 중량%, 12%-28 중량%, 13%-27 중량%, 14%-26 중량%, 15%-25 중량%, 16%-24 중량%, 17%-23 중량%, 및 18%-23 중량%로 이루어지는 균으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 전호화 전분의 양은 18%-23 중량%로부터 선택된다.
- [0049] 일부 구현예에서, 희석제는 미정질 셀룰로스 및 전호화 전분이다. 미정질 셀룰로스 및 전호화 전분의 총량은 희석제의 양에 대해 위에서 기술된 것과 같고, 예컨대, 50 중량% 이상, 및 다른 범위 또는 종점 값이다. 미정질 셀룰로스 및 전호화 전분 둘 다의 양은 위에서 기술된 것과 같고, 예컨대, 30%-90 중량%의 미정질 셀룰로스, 5%-35 중량%의 전호화 전분, 및 각각 다른 범위 또는 종점 값이다.
- [0050] 일부 구현예에서, 붕해제는 나트륨 카르복시메틸 전분, 건조 전분, 하이드록시에틸 메틸셀룰로스, 카르복시메틸

셀룰로스 나트륨, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘, 크로스카멜로스 나트륨, 저치환된 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 크로스포비돈, 도데실 황산 나트륨, 도데실 황산 마그네슘, 및 그것들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 붕해제는 나트륨 카르복시메틸 전분, 크로스카멜로스 나트륨, 및 그것들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 붕해제는 나트륨 카르복시메틸 전분이다.

[0051] 일부 구현예에서, 붕해제의 양은 1.0%-7.0 중량%로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 붕해제의 양은 1.0 중량%, 1.2 중량%, 1.4 중량%, 1.6 중량%, 1.8 중량%, 2.0 중량%, 2.2 중량%, 2.4 중량%, 2.6 중량%, 2.8 중량%, 3.0 중량%, 3.2 중량%, 3.4 중량%, 3.6 중량%, 3.8 중량%, 4.0 중량%, 4.2 중량%, 4.4 중량%, 4.6 중량%, 4.8 중량%, 5.0 중량%, 5.2 중량%, 5.4 중량%, 5.6 중량%, 5.8 중량%, 6.0 중량%, 6.2 중량%, 6.4 중량%, 6.6 중량%, 6.8 중량%, 및 7.0 중량%; 및 중점으로서 전술한 값 중 임의의 2개의 범위로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 붕해제의 양은 1.2%-6.8 중량%, 1.4%-6.6 중량%, 1.6%-6.4 중량%, 1.8%-6.2 중량%, 2.0%-6.0 중량%, 2.2%-5.8 중량%, 2.4%-5.6 중량%, 2.6%-5.4 중량%, 2.8%-5.2 중량%, 3.0%-5.0 중량%, 3.2%-4.8 중량%, 3.4%-4.6 중량%, 3.6%-4.4 중량%, 및 3.8%-4.2 중량%로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 붕해제의 양은 3.8%-4.2 중량%이다.

[0052] 일부 구현예에서, 결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), 카르복시메틸셀룰로스(CMC), 카르복시메틸셀룰로스 나트륨(CMC-Na), 에틸셀룰로스(EC), 메틸셀룰로스(MC), 하이드록시프로필셀룰로스(HPC), 저치환된 하이드록시프로필셀룰로스(L-HPC), 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 부분적으로 가수분해된 전분, 전산화 전분, 글루코스, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐 알코올, 및 그것들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 일부 구현예에서, 결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), 카르복시메틸셀룰로스(CMC), 카르복시메틸셀룰로스 나트륨(CMC-Na), 에틸셀룰로스(EC), 메틸셀룰로스(MC), 하이드록시프로필셀룰로스(HPC), 저치환된 하이드록시프로필셀룰로스(L-HPC), 폴리비닐피롤리돈, 및 그것들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되며; 일부 구현예에서, 결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스이다.

[0053] 일부 구현예에서, 결합제의 양은 0.1%-5 중량%로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 결합제의 양은 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%, 1.0 중량%, 1.1 중량%, 1.2 중량%, 1.3 중량%, 1.4 중량%, 1.5 중량%, 1.6 중량%, 1.7 중량%, 1.8 중량%, 1.9 중량%, 2.0 중량%, 2.1 중량%, 2.2 중량%, 2.3 중량%, 2.4 중량%, 2.5 중량%, 2.6 중량%, 2.7 중량%, 2.8 중량%, 2.9 중량%, 3.0 중량%, 3.2 중량%, 3.4 중량%, 3.6 중량%, 3.8 중량%, 4.0 중량%, 4.2 중량%, 4.4 중량%, 4.6 중량%, 4.8 중량%, 및 5.0 중량%; 및 중점으로서 전술한 값 중 임의의 2개의 범위로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 결합제의 양은 0.1%-3.0 중량%, 0.1%-2.8 중량%, 0.1%-2.6 중량%, 0.1%-2.4 중량%, 0.1%-2.2 중량%, 0.1%-2.0 중량%, 0.2%-3.0 중량%, 0.2%-2.8 중량%, 0.2%-2.6 중량%, 0.2%-2.4 중량%, 0.2%-2.2 중량%, 0.2%-2.0 중량%, 0.2%-1.9 중량%, 0.3%-1.8 중량%, 0.4%-1.7 중량%, 0.5%-1.6 중량%, 0.6%-1.5 중량%, 0.7%-1.4 중량%, 및 0.8%-1.2 중량%로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 결합제의 양은 0.8%-1.2 중량%이다.

[0054] 일부 구현예에서, 윤활제는 스테아르산 마그네슘, 콜로이드성 이산화규소, 탈크, 폴리에틸렌 글리콜 4000, 폴리에틸렌 글리콜 6000, 스테아르산, 스테아릴 푸마르산 나트륨, 도데실 황산 나트륨, 및 그것들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 윤활제는 스테아르산 마그네슘, 콜로이드성 이산화규소, 도데실 황산 나트륨, 및 그것들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 윤활제는 스테아르산 마그네슘, 콜로이드성 이산화규소, 및 그것들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0055] 일부 구현예에서, 윤활제의 양은 0.1%-5 중량%로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 윤활제의 양은 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%, 1.0 중량%, 1.1 중량%, 1.2 중량%, 1.3 중량%, 1.4 중량%, 1.5 중량%, 1.6 중량%, 1.7 중량%, 1.8 중량%, 1.9 중량%, 2.0 중량%, 2.1 중량%, 2.2 중량%, 2.3 중량%, 2.4 중량%, 2.5 중량%, 2.6 중량%, 2.7 중량%, 2.8 중량%, 2.9 중량%, 3.0 중량%, 3.2 중량%, 3.4 중량%, 3.6 중량%, 3.8 중량%, 4.0 중량%, 4.2 중량%, 4.4 중량%, 4.6 중량%, 4.8 중량%, 및 5.0 중량%; 및 중점으로서 전술한 값 중 임의의 2개의 범위로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 윤활제의 양은 0.1%-3.0 중량%, 0.1%-2.8 중량%, 0.1%-2.6 중량%, 0.1%-2.4 중량%, 0.1%-2.2 중량%, 0.1%-2.0 중량%, 0.2%-3.0 중량%, 0.2%-2.8 중량%, 0.2%-2.6 중량%, 0.2%-2.4 중량%, 0.2%-2.2 중량%, 0.2%-2.0 중량%, 0.2%-1.9 중량%, 0.3%-1.8 중량%, 0.4%-1.7 중량%, 0.5%-1.6 중량%, 0.6%-1.5 중량%, 0.7%-1.4 중량%, 0.8%-1.2 중량%, 및 0.9%-1.1 중량%로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 윤활제의 양은 0.8%-1.2 중량%이다.

- [0056] 일부 구현예에서, 유효제는 콜로이드성 이산화규소를 포함하고, 콜로이드성 이산화규소의 양은 0.05%~3.0 중량%로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 콜로이드성 이산화규소의 양은 0.05 중량%, 0.06 중량%, 0.07 중량%, 0.08 중량%, 0.09 중량%, 0.10 중량%, 0.15 중량%, 0.20 중량%, 0.25 중량%, 0.30 중량%, 0.35 중량%, 0.40 중량%, 0.45 중량%, 0.50 중량%, 0.55 중량%, 0.60 중량%, 0.65 중량%, 0.70 중량%, 0.75 중량%, 0.80 중량%, 0.85 중량%, 0.90 중량%, 0.95 중량%, 1.0 중량%, 1.1 중량%, 1.2 중량%, 1.3 중량%, 1.4 중량%, 1.5 중량%, 1.6 중량%, 1.7 중량%, 1.8 중량%, 1.9 중량%, 2.0 중량%, 2.2 중량%, 2.4 중량%, 2.6 중량%, 2.8 중량%, 및 3.0 중량%, 및 종점으로서 전술한 값 중 임의의 2개의 범위로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 콜로이드성 이산화규소의 양은 0.05%~2.6 중량%, 0.05%~2.2 중량%, 0.05%~1.9 중량%, 0.05%~1.8 중량%, 0.06%~1.7 중량%, 0.06%~1.6 중량%, 0.07%~1.5 중량%, 0.07%~1.4 중량%, 0.08%~1.3 중량%, 0.08%~1.2 중량%, 0.09%~1.1 중량%, 0.09%~1.0 중량%, 0.10%~0.90 중량%, 0.15%~0.85 중량%, 0.20%~0.80 중량%, 0.25%~0.75 중량%, 0.30%~0.70 중량%, 0.35%~0.65 중량%, 0.40%~0.60 중량%, 및 0.45%~0.55 중량%로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 콜로이드성 이산화규소의 양은 0.45%~0.55 중량%이다.
- [0057] 일부 구현예에서, 유효제는 스테아르산 마그네슘을 포함하고, 스테아르산 마그네슘의 양은 0.05%~3.0 중량%로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 스테아르산 마그네슘의 양은 0.05 중량%, 0.06 중량%, 0.07 중량%, 0.08 중량%, 0.09 중량%, 0.10 중량%, 0.15 중량%, 0.20 중량%, 0.25 중량%, 0.30 중량%, 0.35 중량%, 0.40 중량%, 0.45 중량%, 0.50 중량%, 0.55 중량%, 0.60 중량%, 0.65 중량%, 0.70 중량%, 0.75 중량%, 0.80 중량%, 0.85 중량%, 0.90 중량%, 0.95 중량%, 1.0 중량%, 1.1 중량%, 1.2 중량%, 1.3 중량%, 1.4 중량%, 1.5 중량%, 1.6 중량%, 1.7 중량%, 1.8 중량%, 1.9 중량%, 2.0 중량%, 2.2 중량%, 2.4 중량%, 2.6 중량%, 2.8 중량%, 및 3.0 중량%, 및 종점으로서 전술한 값 중 임의의 2개의 범위로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 스테아르산 마그네슘의 양은 0.05%~2.6 중량%, 0.05%~2.2 중량%, 0.05%~1.9 중량%, 0.05%~1.8 중량%, 0.06%~1.7 중량%, 0.06%~1.6 중량%, 0.07%~1.5 중량%, 0.07%~1.4 중량%, 0.08%~1.3 중량%, 0.08%~1.2 중량%, 0.09%~1.1 중량%, 0.09%~1.0 중량%, 0.10%~0.90 중량%, 0.15%~0.85 중량%, 0.20%~0.80 중량%, 0.25%~0.75 중량%, 0.30%~0.70 중량%, 0.35%~0.65 중량%, 0.40%~0.60 중량%, 및 0.45%~0.55 중량%로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 스테아르산 마그네슘의 양은 0.45%~0.55 중량%이다.
- [0058] 일부 구현예에서, 유효제는 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산 마그네슘이다. 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산 마그네슘의 총량은 유효제의 양에 대해 위에서 기술된 것과 같고, 예컨대, 0.1%~5 중량% 및 다른 범위 또는 종점 값이다. 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산 마그네슘 둘 다의 양은 위에서 기술된 것과 같고, 예컨대, 0.05%~3.0 중량%의 콜로이드성 이산화규소, 0.05%~3.0 중량%의 스테아르산 마그네슘, 및 각각 다른 범위 또는 종점 값이다.
- [0059] 미세측정 매개변수
- [0060] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 고품 제약학적 조성물의 부피 밀도는 ≤ 0.50 g/mL, ≤ 0.49 g/mL, ≤ 0.48 g/mL, ≤ 0.47 g/mL, ≤ 0.46 g/mL, ≤ 0.45 g/mL, 또는 ≤ 0.44 g/mL이다. 일부 특정 구현예에서, 본원에 개시된 고품 제약학적 조성물의 부피 밀도는 0.30 g/mL~0.50 g/mL이다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 고품 제약학적 조성물의 부피 밀도는 0.30 g/mL, 0.31 g/mL, 0.32 g/mL, 0.33 g/mL, 0.34 g/mL, 0.35 g/mL, 0.36 g/mL, 0.37 g/mL, 0.38 g/mL, 0.39 g/mL, 0.40 g/mL, 0.41 g/mL, 0.42 g/mL, 0.43 g/mL, 0.44 g/mL, 0.45 g/mL, 0.46 g/mL, 0.47 g/mL, 0.48 g/mL, 0.49 g/mL, 또는 0.50 g/mL; 또는 종점으로서 전술한 값의 임의의 두 값의 범위이다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 고품 제약학적 조성물의 부피 밀도는 0.40 g/mL~0.50 g/mL, 0.41 g/mL~0.49 g/mL, 0.42 g/mL~0.48 g/mL, 0.43 g/mL~0.47 g/mL, 또는 0.44 g/mL~0.46 g/mL이다.
- [0061] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 고품 제약학적 조성물의 탭 밀도는 ≤ 0.65 g/mL, ≤ 0.64 g/mL, ≤ 0.63 g/mL, ≤ 0.62 g/mL, ≤ 0.61 g/mL, ≤ 0.60 g/mL, 또는 ≤ 0.59 g/mL이다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 고품 제약학적 조성물의 탭 밀도는 0.50 g/mL~0.65 g/mL이다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 고품 제약학적 조성물의 탭 밀도는 0.50 g/mL, 0.51 g/mL, 0.52 g/mL, 0.53 g/mL, 0.54 g/mL, 0.55 g/mL, 0.56 g/mL, 0.57 g/mL, 0.58 g/mL, 0.59 g/mL, 0.60 g/mL, 0.61 g/mL, 0.62 g/mL, 0.63 g/mL, 0.64 g/mL, 또는 0.65 g/mL; 또는 종점으로서 전술한 값의 임의의 두 값의 범위이다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 고품 제약학적 조성물의 탭 밀도는 0.52 g/mL~0.64 g/mL, 0.54 g/mL~0.63 g/mL, 0.56 g/mL~0.62 g/mL, 또는 0.58 g/mL~0.61 g/mL이다.
- [0062] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 고품 제약학적 조성물의 하우스너 비율은 1.31~1.40이다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 고품 제약학적 조성물의 하우스너 비율은 1.31, 1.32, 1.33, 1.34, 1.35, 1.36, 1.37, 1.38, 1.39, 또는 1.40; 또는 종점으로서 전술한 값의 임의의 두 값의 범위이다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 고품

형 제약학적 조성물의 하우스너 비율은 1.31-1.38, 1.32-1.37, 1.32-1.36, 1.33-1.36, 또는 1.33-1.35이다.

- [0063] 입자 크기 분포
- [0064] 본원에 개시된 고품 제약학적 조성물은 입자 크기 분포를 특징으로 한다. 본원에 개시된 고품 제약학적 조성물의 입자 크기는 주로 75 μm 미만의 범위 내에 분포된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 고품 제약학적 조성물의 입자의 $\geq 50\%$, $\geq 51\%$, $\geq 52\%$, $\geq 53\%$, $\geq 55\%$, $\geq 55\%$, $\geq 56\%$, $\geq 57\%$, $\geq 58\%$, $\geq 59\%$, $\geq 60\%$, $\geq 61\%$, $\geq 62\%$, $\geq 63\%$, $\geq 66\%$, $\geq 65\%$, $\geq 66\%$, $\geq 67\%$ 또는 $\geq 68\%$ 가 75 μm 미만의 크기를 가진다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 고품 제약학적 조성물의 입자의 50%-80%가 75 μm 미만의 크기를 가진다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 고품 제약학적 조성물의 입자의 50%, 51%, 52%, 53%, 55%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 66%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 77%, 75%, 77%, 77%, 78%, 79% 또는 80%가 75 μm 미만의 크기를 가지거나; 또는 종점으로서 전술한 값의 임의의 두 값의 범위 내의 양을 가진 입자가 75 μm 미만의 크기를 가진다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 고품 제약학적 조성물의 입자의 56%-80%, 58%-78%, 60%-76%, 62%-74%, 64%-72% 또는 66%-70%가 75 μm 미만의 크기를 가진다. 상기 비율은 중량 분포이다(즉, 중량 기준이다).
- [0065] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 고품 제약학적 조성물의 입자의 24%-40%가 75 μm -150 μm 의 크기를 가진다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 고품 제약학적 조성물의 입자의 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39% 또는 40%가 75 μm -150 μm 의 크기를 가지거나; 또는 종점으로서 전술한 값의 임의의 두 값의 범위 내의 양을 가진 입자가 75 μm -150 μm 의 크기를 가진다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 고품 제약학적 조성물의 입자의 24%-40%, 25%-38%, 26%-36%, 27%-34% 또는 28%-32%가 75 μm -150 μm 의 크기를 가진다. 상기 비율은 중량 분포이다(즉, 중량 기준이다).
- [0066] 본원에 개시된 제약학적 조성물 중의 소량의 입자만이 150 μm 이상의 크기를 가진다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 고품 제약학적 조성물 중의 입자의 $\leq 10\%$, $\leq 9\%$, $\leq 8\%$, $\leq 7\%$, $\leq 6\%$, $\leq 5\%$, $\leq 4\%$, $\leq 3\%$, $\leq 2\%$ 또는 $\leq 1\%$ 가 150 μm 이상의 크기를 가진다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 고품 제약학적 조성물 중의 입자의 0.1%-10%가 150 μm 이상의 크기를 가진다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 고품 제약학적 조성물 중의 입자의 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 1.6%, 1.7%, 1.8%, 1.9%, 2.0%, 2.1%, 2.2%, 2.3%, 2.4%, 2.5%, 2.6%, 2.7%, 2.8%, 2.9%, 3.0%, 3.2%, 3.4%, 3.6%, 3.8%, 4.0%, 4.2%, 4.4%, 4.6%, 4.8%, 5.0%, 5.2%, 5.4%, 5.6%, 5.8%, 6.0%, 6.5%, 7.0%, 7.5%, 8.0%, 8.5%, 9.0%, 9.5% 또는 10%가 150 μm 이상의 크기를 가지거나, 또는 종점으로서 전술한 값의 임의의 두 값의 범위 내의 양을 가진 입자가 150 μm 이상의 크기를 가진다. 일부 구현예에서, 개시된 고품 제약학적 조성물 중의 입자의 0.1%-5.0%, 0.1%-4.8%, 0.2%-4.6%, 0.2%-4.4%, 0.3%-4.2%, 0.3%-4.0%, 0.4%-3.8%, 0.4%-3.6%, 0.5%-3.4%, 0.5%-3.2%, 0.6%-3.0%, 0.7%-2.8%, 0.8%-2.6%, 0.9%-2.4%, 1.0%-2.2%, 1.2%-2.0% 또는 1.4%-1.8%가 150 μm 이상의 크기를 가진다. 상기 비율은 중량 분포이다(즉, 중량 기준이다).
- [0067] 또한 기술분야에 숙련된 사람들은, 희석제, 결합제, 붕해제 및 윤활제와 함께 활성 성분으로서 상기 기술된 식 I의 화합물 외에, 다른 제약학적으로 허용되는 부형제 또는 첨가제, 예컨대, 한정하는 것은 아니지만, 항산화제, 보존제, 착색제 및 향미제가 필요에 따라 본원에 개시된 제약학적 조성물에 포함될 수 있고, 그것의 선택 및 양은 실제 필요에 따라 기술분야의 숙련된 사람들에 의해 조정될 수 있는 것을 인지할 것이다.
- [0068] 본원에 개시된 제약학적 조성물은 높은 순도(즉, 낮은 불순물 함량)를 가진다. 한 구현예에서, 본원에 개시된 제약학적 조성물은 0.5% 이하, 바람직하게 0.45% 이하, 보다 바람직하게 0.4% 이하, 및 특히, 바람직하게 0.3% 이하의 총 불순물 함량을 가진다.
- [0069] 본원에 개시된 제약학적 조성물은 우수한 안정성을 가진다. 한 구현예에서, 본원에 개시된 제약학적 조성물은 6개월 동안 가속화된 조건(40°C \pm 2°C, RH 75% \pm 5%) 하에서 1.2% 이하, 바람직하게 1.1% 이하, 보다 바람직하게 1% 이하, 예를 들어, 0.9% 이하, 0.8% 이하, 0.7% 이하, 0.6% 이하, 0.5% 이하, 0.4% 이하의 총 불순물 함량을 가진다.
- [0070] 본원에 개시된 제약학적 조성물은 우수한 용해 특성을 가진다. 한 구현예에서, 본원에 개시된 제약학적 조성물은 20분 후에 90% 이상의 용해도를 가질 수 있다.
- [0071] 본원에 개시된 제약학적 조성물은 그 균질성이 한계 요건(A + 2.2S \leq 15.0, 실시예 참조)을 충족하고 요건의 상한보다 훨씬 낮은 우수한 혼합 균질성을 가진다.

- [0072] 제조 방법
- [0073] 또 다른 측면으로, 본 출원은 본원에 개시된 식 I의 화합물의 고품 제약학적 조성물을 제조하는 방법을 제공하며, 방법은 직접 압축 방법을 포함한다.
- [0074] 한 구현예에서, 본원에 개시된 식 I의 화합물의 고품 제약학적 조성물을 제조하는 방법은:
- [0075] 1) 식 I의 화합물을 희석제의 일부 또는 전부 및, 선택적으로 존재하는, 결합제, 붕해제 및 윤활제 중 적어도 하나와 혼합하는 단계;
- [0076] 2) 단계 1)에서 얻어진 결과의 혼합물을 희석제의 나머지 및 결합제, 붕해제 및 윤활제의 나머지 중 적어도 하나와 혼합하는 단계;
- [0077] 선택적으로, 3) 단계 2)에서 얻어진 결과의 혼합물을 부형제의 나머지와 혼합하는 단계; 및
- [0078] 4) 단계 2) 또는 단계 3)에서 얻어진 결과의 혼합물을 정제화하는 단계
- [0079] 를 포함한다.
- [0080] 방법에 사용된 식 I의 화합물 및 희석제, 결합제, 붕해제 및 윤활제와 같은 부형제의 선택 및 양은 위에서 기술된 것과 같다.
- [0081] 기술분야에 숙련된 사람들은 만약 단계 1)에서 모든 희석제가 사용된다면, 단계 2)에서 나머지 희석제가 사용될 필요가 없다는 것을 인지할 것이다.
- [0082] 한 구현예에서, 희석제, 결합제, 붕해제 및 윤활제는 혼합을 위해 일부분씩 또는 한번에 독립적으로 첨가될 수 있다. 희석제, 결합제, 붕해제 및 윤활제와 같은 부형제가 일부분씩 첨가되는 경우, 일부분씩 첨가된 부형제의 비율은 필요에 따라 기술분야에 숙련된 사람들에 의해 결정될 수 있다.
- [0083] 본원에 개시된 제조 방법은 (건식) 과립화를 사용하지 않고 직접 압축에 의해 수행될 수 있다.
- [0084] 본원에 개시된 제조 방법을 사용하여 얻어진 고품 제약학적 조성물은 우수한 균질성, 안정성 및 용해 특성을 가질 수 있다.
- [0085] 예시의 구현예에서, 본원에 개시된 제조 방법 또는 직접 압축 방법은: 1) 식 I의 화합물, 희석제, 붕해제, 결합제 및 윤활제를 혼합물로 제조하는 단계; 및 2) 정제화 단계를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 직접 압축 방법은: 1) 식 I의 화합물, 희석제, 붕해제 및 결합제를 혼합물로 제조하는 단계; 2) 단계 1)에서 얻어진 결과의 혼합물 및 윤활제를 혼합물로 제조하는 단계; 및 3) 정제화 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 직접 압축 방법은: 1) 식 I의 화합물 및 희석제의 일부를 혼합물로 제조하는 단계; 2) 단계 1)에서 얻어진 결과의 혼합물 및 희석제의 나머지, 붕해제 및 결합제를 혼합물로 제조하는 단계; 3) 단계 2)에서 얻어진 결과의 혼합물 및 윤활제를 혼합물로 제조하는 단계; 및 4) 정제화 단계를 포함한다. 대안적인 구현예에서, 직접 압축 방법은: 1) 식 I의 화합물 및 희석제의 일부를 혼합물로 제조하는 단계; 2) 단계 1)에서 얻어진 결과의 혼합물 및 희석제의 나머지, 붕해제 및 결합제를 혼합물로 제조하는 단계; 3) 단계 2)에서 얻어진 결과의 혼합물 및 윤활제의 일부를 혼합물로 제조하는 단계; 4) 단계 3)에서 얻어진 결과의 혼합물 및 윤활제의 나머지를 혼합물로 제조하는 단계; 및 5) 정제화 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 직접 압축 방법은: 1) 식 I의 화합물 및 희석제를 혼합물로 제조하는 단계; 2) 단계 1)에서 얻어진 결과의 혼합물 및 붕해제 및 결합제를 혼합물로 제조하는 단계; 3) 단계 2)에서 얻어진 결과의 혼합물 및 윤활제를 혼합물로 제조하는 단계; 및 4) 정제화 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 직접 압축 방법은: 1) 식 I의 화합물 및 희석제를 혼합물로 제조하는 단계; 2) 단계 1)에서 얻어진 결과의 혼합물 및 붕해제 및 결합제를 혼합물로 제조하는 단계; 3) 단계 2)에서 얻어진 결과의 혼합물 및 윤활제의 일부를 혼합물로 제조하는 단계; 4) 단계 3)에서 얻어진 결과의 혼합물 및 윤활제의 나머지를 혼합물로 제조하는 단계; 및 5) 정제화 단계를 포함한다. 활성 성분 및 부형제는 제약학적 조성물의 필요한 비율에 따라 첨가된다. 부형제가 일부분씩 첨가되는 경우, 일부분씩 첨가된 부형제의 비율은 필요에 따라 기술분야에 숙련된 사람들에 의해 결정될 수 있다.
- [0086] 일부 구현예에서, 식 I의 화합물 및 희석제를 포함하는 혼합물은 식 I의 화합물의 고품 제약학적 조성물을 제조하기 위한 방법에서 밀링이 수행되지 않는다. 일부 구현예에서, 식 I의 화합물 및 미정질 셀룰로스 또는 전호화 전분의 희석제를 포함하는 혼합물은 식 I의 화합물의 고품 제약학적 조성물을 제조하기 위한 방법에서 밀링이 수행되지 않는다. 일부 구현예에서, 식 I의 화합물 및 전호화 전분의 희석제를 포함하는 혼합물은 식 I의 화합물의 고품 제약학적 조성물을 제조하기 위한 방법에서 밀링이 수행되지 않는다. 본원에 개시된 고품 제약학적

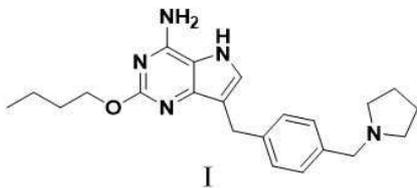
조성물은 그러한 밀링 단계를 거치지 않고서 우수한 균질성, 안정성 및 용해 특성을 가질 수 있다.

- [0087] 정제화 매개변수는 실제 필요에 따라 기술분야에 숙련된 사람들에 의해 선택될 수 있다. 예시의 구현예에서, 본원에 사용된 매개변수는 6 mm의 얇은 오목 펀치와 6 Kp-9 Kp의 경도이다.
- [0088] 본 출원의 구현예
- [0089] 본 출원의 일부 구현예에서, 본원에 개시된 고품 제약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0090] A) 일부 구현예에서, 고품 제약학적 조성물은:
- [0091] 0.02%-8.0 중량%의 식 I의 화합물;
- [0092] 50 중량% 이상의 미정질 셀룰로스, 만니톨, 락토스, 전호화 전분, 또는 그것들의 혼합물;
- [0093] 1.0%-7.0 중량%의 나트륨 카르복시메틸 전분, 크로스카멜로스 나트륨, 또는 그것들의 혼합물;
- [0094] 0.1%-5 중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 에틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 저치환된 하이드록시프로필셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 또는 그것들의 혼합물; 및
- [0095] 0.1%-5 중량%의 스테아르산 마그네슘, 콜로이드성 이산화규소, 도데실 황산 나트륨, 또는 그것들의 혼합물을 포함한다.
- [0096] B) 일부 구현예에서, 고품 제약학적 조성물은:
- [0097] 0.03%-7.0 중량%의 식 I의 화합물;
- [0098] 50 중량% 이상의 미정질 셀룰로스, 전호화 전분, 또는 그것들의 혼합물;
- [0099] 1.0%-7.0 중량%의 나트륨 카르복시메틸 전분;
- [0100] 0.1%-5 중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스; 및
- [0101] 0.1%-5 중량%의 스테아르산 마그네슘, 콜로이드성 이산화규소, 또는 그것들의 혼합물을 포함한다.
- [0102] C) 일부 구현예에서, 고품 제약학적 조성물은:
- [0103] 0.03%-6.0 중량%의 식 I의 화합물;
- [0104] 60 중량% 이상의 미정질 셀룰로스, 만니톨, 락토스, 전호화 전분, 또는 그것들의 혼합물;
- [0105] 1.6%-6.4 중량%의 나트륨 카르복시메틸 전분, 크로스카멜로스 나트륨, 또는 그것들의 혼합물;
- [0106] 0.1%-2.2 중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 에틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 저치환된 하이드록시프로필셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 또는 그것들의 혼합물; 및
- [0107] 0.1%-2.2 중량%의 스테아르산 마그네슘, 콜로이드성 이산화규소, 도데실 황산 나트륨, 또는 그것들의 혼합물을 포함한다.
- [0108] D) 일부 구현예에서, 고품 제약학적 조성물은:
- [0109] 0.04%-5.0 중량%의 식 I의 화합물;
- [0110] 60 중량% 이상의 미정질 셀룰로스, 전호화 전분, 또는 그것들의 혼합물;
- [0111] 1.6%-6.4 중량%의 나트륨 카르복시메틸 전분;
- [0112] 0.1%-2.2 중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스; 및
- [0113] 0.1%-2.2 중량%의 스테아르산 마그네슘, 콜로이드성 이산화규소, 또는 그것들의 혼합물을 포함한다.
- [0114] E) 일부 구현예에서, 고품 제약학적 조성물은:
- [0115] 0.05%-3.5 중량%의 식 I의 화합물;
- [0116] 70 중량% 이상의 미정질 셀룰로스, 만니톨, 락토스, 전호화 전분, 또는 그것들의 혼합물;

- [0117] 2.4%-5.6 중량%의 나트륨 카르복시메틸 전분, 크로스카멜로스 나트륨, 또는 그것들의 혼합물;
- [0118] 0.2%-2.4 중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 에틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 저치환된 하이드록시프로필셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 또는 그것들의 혼합물; 및
- [0119] 0.2%-2.4 중량%의 스테아르산 마그네슘, 콜로이드성 이산화규소, 도데실 황산 나트륨, 또는 그것들의 혼합물을 포함한다.
- [0120] F) 일부 구현예에서, 고형 제약학적 조성물은:
- [0121] 0.05%-3.5 중량%의 식 I의 화합물;
- [0122] 70 중량% 이상의 미정질 셀룰로스, 전호화 전분, 또는 그것들의 혼합물;
- [0123] 2.4%-5.6 중량%의 나트륨 카르복시메틸 전분;
- [0124] 0.2%-2.4 중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스; 및
- [0125] 0.2%-2.4 중량%의 스테아르산 마그네슘, 콜로이드성 이산화규소, 또는 그것들의 혼합물을 포함한다.
- [0126] G) 일부 구현예에서, 고형 제약학적 조성물은:
- [0127] 0.05%-2.8 중량%의 식 I의 화합물;
- [0128] 80 중량% 이상의 미정질 셀룰로스, 만니톨, 락토스, 전호화 전분, 또는 그것들의 혼합물;
- [0129] 3.0%-5.0 중량%의 나트륨 카르복시메틸 전분, 크로스카멜로스 나트륨, 또는 그것들의 혼합물;
- [0130] 0.2%-1.9 중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 에틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 저치환된 하이드록시프로필셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 또는 그것들의 혼합물; 및
- [0131] 0.2%-1.9 중량%의 스테아르산 마그네슘, 콜로이드성 이산화규소, 도데실 황산 나트륨, 또는 그것들의 혼합물을 포함한다.
- [0132] H) 일부 구현예에서, 고형 제약학적 조성물은:
- [0133] 0.05%-2.8 중량%의 식 I의 화합물;
- [0134] 80 중량% 이상의 미정질 셀룰로스, 전호화 전분, 또는 그것들의 혼합물;
- [0135] 3.0%-5.0 중량%의 나트륨 카르복시메틸 전분;
- [0136] 0.2%-1.9 중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스; 및
- [0137] 0.2%-1.9 중량%의 스테아르산 마그네슘, 콜로이드성 이산화규소, 또는 그것들의 혼합물을 포함한다.
- [0138] I) 일부 구현예에서, 고형 제약학적 조성물은:
- [0139] 0.05%-2.6 중량%의 식 I의 화합물;
- [0140] 82%-98 중량%의 미정질 셀룰로스, 만니톨, 락토스, 전호화 전분, 또는 그것들의 혼합물;
- [0141] 3.4%-4.6 중량%의 나트륨 카르복시메틸 전분, 크로스카멜로스 나트륨, 또는 그것들의 혼합물; 및
- [0142] 0.5%-1.6 중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 에틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 저치환된 하이드록시프로필셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 또는 그것들의 혼합물; 및
- [0143] 0.5%-1.6 중량%의 스테아르산 마그네슘, 콜로이드성 이산화규소, 도데실 황산 나트륨, 또는 그것들의 혼합물을 포함한다.
- [0144] J) 일부 구현예에서, 고형 제약학적 조성물은:
- [0145] 0.05%-2.6 중량%의 식 I의 화합물;

- [0146] 82%-98 중량%의 미정질 셀룰로스, 전호화 전분, 또는 그것들의 혼합물;
- [0147] 3.4%-4.6 중량%의 나트륨 카르복시메틸 전분;
- [0148] 0.5%-1.6 중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스; 및
- [0149] 0.5%-1.6 중량%의 스테아르산 마그네슘, 콜로이드성 이산화규소, 또는 그것들의 혼합물을 포함한다.
- [0150] K) 일부 구현예에서, 고형 제약학적 조성물은:
- [0151] 0.05%-2.6 중량%의 식 I의 화합물;
- [0152] 56%-85 중량%의 미정질 셀룰로스 및 12%-28 중량%의 전호화 전분을 포함한 82%-98 중량%의 미정질 셀룰로스 및 전호화 전분;
- [0153] 3.4%-4.6 중량%의 나트륨 카르복시메틸 전분;
- [0154] 0.5%-1.6 중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스; 및
- [0155] 0.09%-1.0 중량%의 스테아르산 마그네슘 및 0.09%-1.0 중량%의 콜로이드성 이산화규소를 포함한 0.5%-1.6 중량%의 스테아르산 마그네슘 및 콜로이드성 이산화규소를 포함한다.
- [0156] L) 일부 구현예에서, 고형 제약학적 조성물은:
- [0157] 0.06%-2.6 중량%의 식 I의 화합물;
- [0158] 85%-97 중량%의 미정질 셀룰로스, 만니톨, 락토스 또는 전호화 전분, 또는 그것들의 혼합물;
- [0159] 3.6%-4.4 중량%의 나트륨 카르복시메틸 전분, 크로스카멜로스 나트륨, 또는 그것들의 혼합물;
- [0160] 0.7%-1.4 중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 에틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 저치환된 하이드록시프로필셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 또는 그것들의 혼합물; 및
- [0161] 0.7%-1.4 중량%의 스테아르산 마그네슘, 콜로이드성 이산화규소, 도데실 황산 나트륨, 또는 그것들의 혼합물을 포함한다.
- [0162] M) 일부 구현예에서, 고형 제약학적 조성물은:
- [0163] 0.06%-2.6 중량%의 식 I의 화합물;
- [0164] 85%-97 중량%의 미정질 셀룰로스, 전호화 전분, 또는 그것들의 혼합물;
- [0165] 3.6%-4.4 중량%의 나트륨 카르복시메틸 전분;
- [0166] 0.7%-1.4 중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스; 및
- [0167] 0.7%-1.4 중량%의 스테아르산 마그네슘, 콜로이드성 이산화규소, 또는 그것들의 혼합물을 포함한다.
- [0168] N) 일부 구현예에서, 고형 제약학적 조성물은:
- [0169] 0.06%-2.6 중량%의 식 I의 화합물;
- [0170] 62%-78 중량%의 미정질 셀룰로스 또는 15%-25 중량%의 전호화 전분을 포함한 85%-97 중량%의 미정질 셀룰로스 및 전호화 전분;
- [0171] 3.6%-4.4 중량%의 나트륨 카르복시메틸 전분;
- [0172] 0.7%-1.4 중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스; 및
- [0173] 0.20%-0.80 중량%의 스테아르산 마그네슘 및 0.20%-0.80 중량%의 콜로이드성 이산화규소를 포함한 0.7%-1.4 중량%의 스테아르산 마그네슘 및 콜로이드성 이산화규소를 포함한다.
- [0174] O) 일부 구현예에서, 고형 제약학적 조성물은:
- [0175] 0.06%-2.4 중량%의 식 I의 화합물;
- [0176] 88%-96 중량%의 미정질 셀룰로스, 만니톨, 락토스, 전호화 전분, 또는 그것들의 혼합물;

- [0177] 3.8%-4.2 중량%의 나트륨 카르복시메틸 전분, 크로스카멜로스 나트륨, 또는 그것들의 혼합물;
- [0178] 0.8%-1.2 중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 에틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 저치환된 하이드록시프로필셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 또는 그것들의 혼합물; 및
- [0179] 0.8%-1.2 중량%의 스테아르산 마그네슘, 콜로이드성 이산화규소, 도데실 황산 나트륨, 또는 그것들의 혼합물을 포함한다.
- [0180] P) 일부 구현예에서, 고형 제약학적 조성물은:
- [0181] 0.06%-2.4 중량%의 식 I의 화합물;
- [0182] 88%-96 중량%의 미정질 셀룰로스, 전호화 전분, 또는 그것들의 혼합물;
- [0183] 3.8%-4.2 중량%의 나트륨 카르복시메틸 전분;
- [0184] 0.8%-1.2 중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스; 및
- [0185] 0.8%-1.2 중량%의 스테아르산 마그네슘, 콜로이드성 이산화규소, 또는 그것들의 혼합물을 포함한다.
- [0186] Q) 일부 구현예에서, 고형 제약학적 조성물은:
- [0187] 0.06%-2.4 중량%의 식 I의 화합물;
- [0188] 66%-74 중량%의 미정질 셀룰로스 또는 18%-23 중량%의 전호화 전분을 포함한 88%-96 중량%의 미정질 셀룰로스 및 전호화 전분;
- [0189] 3.8%-4.2 중량%의 나트륨 카르복시메틸 전분;
- [0190] 0.8%-1.2 중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스; 및
- [0191] 0.35%-0.65 중량%의 스테아르산 마그네슘 및 0.35%-0.65 중량%의 콜로이드성 이산화규소를 포함한 0.8%-1.2 중량%의 스테아르산 마그네슘 및 콜로이드성 이산화규소를 포함한다.
- [0192] 일부 구현예에서, 고형 제약학적 조성물은 추가로 코팅제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 코팅제는 수성 필름 코팅 조성물로부터 형성되며, 수성 필름 코팅 조성물은 필름 형성 중합체, 담체로서 물 및/또는 알코올, 및 선택적으로 필름 코팅 분야에 알려져 있는 첨가제와 같은 하나 이상의 첨가제를 포함한다. 일부 구현예에서, 코팅제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 나트륨 에틸셀룰로스 설페이트, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 제인, 아크릴계 중합체(예를 들어, 메타크릴산/메타크릴레이트 공중합체, 예컨대 메타크릴산/메틸 메타크릴레이트 공중합체), 및 폴리비닐 알코올로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0193] 본 출원은 추가로 다음의 구현예를 포함한다:
- [0194] 1. 식 I의 화합물, 희석제, 결합제, 붕해제, 및 윤활제를 포함하는 고형 제약학적 조성물:



- [0195]
- [0196] 2. 구현예 1에 따르는 고형 제약학적 조성물로서, 고형 제약학적 조성물은 단위 용량의 제약학적 조성물이고, 단위 용량당 조성물 중의 식 I의 화합물의 질량은 0.01 mg-10 mg인 것인 고형 제약학적 조성물.
- [0197] 3. 구현예 1에 따르는 고형 제약학적 조성물로서, 식 I의 화합물의 양은 0.01%-10 중량%로부터 선택되는 것인 고형 제약학적 조성물.
- [0198] 4. 구현예 1에 따르는 고형 제약학적 조성물로서, 희석제는 미정질 셀룰로스, 만니톨, 락토스, 수크로스, 전분, 전호화 전분, 텍스트린, 및 그것들의 혼합물; 바람직하게, 미정질 셀룰로스, 만니톨, 락토스, 전호화 전분, 및 그것들의 혼합물; 보다 바람직하게, 미정질 셀룰로스, 전호화 전분, 및 그것들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터

터 선택되는 것인 고품 제약학적 조성물.

- [0199] 5. 구현에 1에 따르는 고품 제약학적 조성물로서, 희석제의 양은 50 중량% 이상으로부터 선택되는 것인 고품 제약학적 조성물.
- [0200] 6. 구현에 4에 따르는 고품 제약학적 조성물로서, 희석제는 미정질 셀룰로스를 포함하고, 미정질 셀룰로스의 양은 30%-90 중량%로부터 선택되는 것인 고품 제약학적 조성물.
- [0201] 7. 구현에 4에 따르는 고품 제약학적 조성물로서, 희석제는 전호화 전분을 포함하고, 전호화 전분의 양은 5%-35 중량%로부터 선택되는 것인 고품 제약학적 조성물.
- [0202] 8. 구현에 4에 따르는 고품 제약학적 조성물로서, 희석제는 미정질 셀룰로스 및 전호화 전분; 바람직하게, 30%-90 중량%의 미정질 셀룰로스 및 5%-35 중량%의 전호화 전분이고, 희석제의 양은 50 중량% 이상인 것인 고품 제약학적 조성물.
- [0203] 9. 구현에 1에 따르는 고품 제약학적 조성물로서, 붕해제는 나트륨 카르복시메틸 전분, 건조 전분, 미정질 셀룰로스, 하이드록시에틸 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘, 크로스카멜로스 나트륨, 저치환된 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 또는 크로스포비돈, 도데실 황산 나트륨 또는 도데실 황산 마그네슘, 및 그것들의 혼합물; 바람직하게, 나트륨 카르복시메틸 전분, 크로스카멜로스 나트륨, 및 그것들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되며; 보다 바람직하게, 나트륨 카르복시메틸 전분인 것인 고품 제약학적 조성물.
- [0204] 10. 구현에 9에 따르는 고품 제약학적 조성물로서, 붕해제의 양은 1.0%-7.0 중량%로부터 선택되는 것인 고품 제약학적 조성물.
- [0205] 11. 구현에 9에 따르는 고품 제약학적 조성물로서, 붕해제는 나트륨 카르복시메틸 전분이고, 나트륨 카르복시메틸 전분의 양은 1.0%-7.0 중량%로부터 선택되는 것인 고품 제약학적 조성물.
- [0206] 12. 구현에 1에 따르는 고품 제약학적 조성물로서, 결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 에틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 저치환된 하이드록시프로필셀룰로스, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 부분적으로 가수분해된 전분, 전호화 전분, 글루코스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알코올, 및 그것들의 혼합물; 바람직하게, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 에틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 저치환된 하이드록시프로필셀룰로스(L-HPC), 폴리비닐피롤리돈, 및 그것들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되며; 보다 바람직하게, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스인 것인 고품 제약학적 조성물.
- [0207] 13. 구현에 12에 따르는 고품 제약학적 조성물로서, 결합제의 양은 0.1%-5 중량%로부터 선택되는 것인 고품 제약학적 조성물.
- [0208] 14. 구현에 12에 따르는 고품 제약학적 조성물로서, 결합제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스이고, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스의 양은 0.1%-5 중량%로부터 선택되는 것인 고품 제약학적 조성물.
- [0209] 15. 구현에 1에 따르는 고품 제약학적 조성물로서, 윤활제는 스테아르산 마그네슘, 콜로이드성 이산화규소, 탈크, 폴리에틸렌 글리콜 4000, 폴리에틸렌 글리콜 6000, 스테아르산, 스테아릴 푸마르산 나트륨, 도데실 황산 나트륨, 및 그것들의 혼합물; 바람직하게, 스테아르산 마그네슘, 콜로이드성 이산화규소, 도데실 황산 나트륨, 및 그것들의 혼합물; 보다 바람직하게, 스테아르산 마그네슘, 콜로이드성 이산화규소, 및 그것들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 고품 제약학적 조성물.
- [0210] 16. 구현에 15에 따르는 고품 제약학적 조성물로서, 윤활제의 양은 0.1%-5 중량%로부터 선택되는 것인 고품 제약학적 조성물.
- [0211] 17. 구현에 15에 따르는 고품 제약학적 조성물로서, 윤활제는 콜로이드성 이산화규소를 포함하고, 콜로이드성 이산화규소의 양은 0.05%-3.0 중량%로부터 선택되는 것인 고품 제약학적 조성물.
- [0212] 18. 구현에 15에 따르는 고품 제약학적 조성물로서, 윤활제는 스테아르산 마그네슘을 포함하고, 스테아르산 마그네슘의 양은 0.05%-3.0 중량%로부터 선택되는 것인 고품 제약학적 조성물.
- [0213] 19. 구현에 15에 따르는 고품 제약학적 조성물로서, 윤활제는 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산 마그네슘; 바람직하게, 0.05%-3.0 중량%의 콜로이드성 이산화규소 및 0.05%-3.0 중량%의 스테아르산 마그네슘으로 이루어

지는 균으로부터 선택되고, 윤활제의 양은 0.1%~5 중량%로부터 선택되는 것인 고품 제약학적 조성물.

- [0214] 20. 구현에 1 내지 19 중 어느 하나에 따르는 고품 제약학적 조성물로서,
- [0215] 0.02%~8.0 중량%의 식 I의 화합물;
- [0216] 50 중량% 이상의 미정질 셀룰로스, 만니톨, 락토스, 전호화 전분, 또는 그것들의 혼합물;
- [0217] 1.0%~7.0 중량%의 나트륨 카르복시메틸 전분, 크로스카멜로스 나트륨, 또는 그것들의 혼합물;
- [0218] 0.1%~5 중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 에틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 저치환된 하이드록시프로필셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 또는 그것들의 혼합물; 및
- [0219] 0.1%~5 중량%의 스테아르산 마그네슘, 콜로이드성 이산화규소, 도데실 황산 나트륨, 또는 그것들의 혼합물을 포함하는 것인 고품 제약학적 조성물.
- [0220] 21. 구현에 1 내지 20 중 어느 하나에 따르는 고품 제약학적 조성물로서, 추가로 코팅제를 포함하는 것인 고품 제약학적 조성물.
- [0221] 22. 구현에 1 내지 20 중 어느 하나에 따르는 고품 제약학적 조성물로서, 고품 제약학적 조성물의 투여 형태는 분말, 과립, 정제, 캡슐, 환, 펠릿, 분산 및 흡입 분말로부터 선택될 수 있고, 바람직하게 정제인 것인 고품 제약학적 조성물.
- [0222] 23. 구현에 1 내지 22 중 어느 하나에 따르는 고품 제약학적 조성물로서, 고품 제약학적 조성물은 직접 압축 방법에 의해 제조되는 것인 고품 제약학적 조성물.
- [0223] 24. 구현에 23에 따르는 고품 제약학적 조성물로서, 직접 압축 방법은 다음의 과정: 1) 식 I의 화합물, 희석제, 붕해제, 결합제 및 윤활제를 혼합물로 제조하는 단계; 및 2) 정제화하는 단계를 포함하는 것인 고품 제약학적 조성물.
- [0224] 25. 구현에 1 내지 22 중 어느 하나에 따르는 식 I의 화합물의 고품 제약학적 조성물의 제조 방법으로서, 방법은 직접 압축 방법으로부터 선택되는, 방법.
- [0225] 26. 구현에 25에 따르는 방법으로서, 직접 압축 방법은 다음의 과정: 1) 식 I의 화합물, 희석제, 붕해제, 결합제 및 윤활제를 혼합물로 제조하는 단계; 및 2) 정제화하는 단계를 포함하는 것인 방법.
- [0226] 27. TLR7과 관련된 질환의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 구현에 1 내지 22 중 어느 하나에 따르는 식 I의 화합물의 고품 제약학적 조성물의 용도.
- [0227] 28. 구현에 27에 따르는 용도로서, TLR7의 작용으로 이익을 얻는 질환은 바이러스 감염성 질환으로부터 선택되며; 바람직하게, 바이러스 감염성 질환은 B형 간염 및 C형 간염으로 이루어지는 균으로부터 선택되는 것인 용도.
- [0228] 치료 또는 예방 방법 및 용도
- [0229] 또 다른 측면으로, 본 출원은 TLR7과 관련된 질환의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한 식 I의 화합물의 고품 제약학적 조성물의 용도를 제공한다. 또 다른 측면으로, 본 출원은 TLR7과 관련된 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 식 I의 화합물의 고품 제약학적 조성물을 제공한다. 추가의 측면으로, 본 출원은 본원에 개시된 식 I의 화합물의 고품 제약학적 조성물을 그것들 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, TLR7과 관련된 질환의 치료 또는 예방하는 방법을 추가로 제공한다. 대상체는, 예를 들어 포유류, 바람직하게 인간이다.
- [0230] 일부 구현예에서, TLR7과 관련된 질환은 바이러스 감염성 질환으로부터 선택되며; 바람직하게, 바이러스 감염성 질환은 B형 간염 및 C형 간염으로 이루어지는 균으로부터 선택된다.
- [0231] 유익한 효과
- [0232] 식 I의 화합물의 고품 제약학적 조성물의 개발 중에 입자들의 부착은 입자 사이의 반발을 유발하여, 혼합 불균일성을 초래할 수 있고, 장기간 혼합 중에, 현상은 마찰에 의해 유발된 전하 축적과 함께, 덩어리 형성이 수반되어 점점 분명해진다. 이것은 단위 제제 중의 활성 성분의 함량에 큰 차이로 이어져서, 의약의 효능에 영향을 미칠 수 있다. 더불어, 제제의 규격이 작을 경우, 활성 성분 함량의 불균일성으로 인해 독성 및 부작용이 쉽게

가증된다. 그러므로, 식 I의 화합물의 고휘형 제약학적 조성물을 개발하는 과정에서, 임상 용도를 위한 양호한 균질성, 용해도 및 안정성을 가진 제약학적 조성물을 얻기 위해 상기 문제점들이 해결될 필요가 있다.

[0233] 본 출원에서 본원에 개시된 고휘형 제약학적 조성물은 특정 미세측정 매개변수 및 입자 크기 분포 특성을 가지며, 임상 용도에 적합한 우수한 균질성, 안정성 및 용해 특성을 보이고, 양호한 약동학 특성을 가지는 것으로 나타난다. 분말 직접 압축에 의해 제조된, 본원에 기술된 고휘형 제약학적 조성물은 임상 용도에 적합한 우수한 균질성, 안정성 및 용해 특성을 보이고, 양호한 약동학 특성을 가진다. 더불어, 식 I의 화합물 및 희석제는 제조 과정 중에 동시에 밀링이 수행되지 않을 때, 본원에 기술된 제조된 고휘형 제약학적 조성물은 임상 용도에 적합한 우수한 균질성, 안정성 및 용해 특성을 가지며, 양호한 약동학 특성을 가진다.

[0234] **실시예**

[0235] 본 출원은 특정 실시예를 참조로 예시적으로 기술될 것이다; 그러나, 이들 실시예는 본 출원의 범주를 제한하려는 의도가 아니다. 사용된 부형제 및 시약은 모두 상업적으로 입수 가능한 제품이다. 예를 들어, 사용된 부형제는 Colorcon, Dow Chemical, FMC Corporation, 등으로부터 입수할 수 있다. 식 I의 화합물은 상업적으로 입수 가능하거나 W02016/023511에 기재된 방법을 사용하여 합성될 수 있다. 명세서의 실시예에서, 다르게 명시되지 않는 한, 사용된 식 I의 화합물은 유리 염기 형태로 존재한다. 사용된 기기 및 장비는 기술분야에서 일반적으로 사용되는 제조 장비, 예컨대 건식-습식 제립기 U5 및 호퍼 믹서 HBD-5일 수 있다.

[0236] **실시예 1: 분말 직접 압축**

[0237] 제약학적 조성물을 (분말) 직접 압축 방법을 사용하여 제조한다. 사용한 성분 및 비율을 하기 표에 제공한다.

표 1

구성요소		mg/정제	백분율 %(w/w)
식 I의 화합물	활성 성분	0.05	0.06
미정질 셀룰로스	희석제	61.85	72.76
전호화 전분	희석제	18	21.18
나트륨 카르복시메틸 전분	붕해제	3.4	4.00
하이드록시프로필 메틸셀룰로스	결합제	0.85	1.00
콜로이드성 이산화규소	윤활제	0.425	0.50
스테아르산 마그네슘	윤활제	0.425	0.50
총량		85	100

[0239] 제조 방법:

[0240] 1. 사전처리: 식 I의 화합물을 취한 후, 전호화 전분을, 식 I의 화합물과 전호화 전분의 중량 비율이 1:20(식 I의 화합물:전호화 전분, 중량/중량 = 1:20)이 되도록 취하여, 두 가지를 수동으로 혼합하고, 혼합물을 60-메시 체로 체질하여 나중에 사용하기 위한 사전 처리된 물질을 얻는다;

[0241] 2. 사전혼합: 사전 처리된 물질을 나머지 미리 결정된 양의 전호화 전분 및 미리 결정된 양의 미정질 셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 전분 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스와 혼합하고, 혼합물을 건식-습식 제립기에 넣어 사전 혼합된 물질을 얻는다;

[0242] 3. 전체 혼합: 사전 혼합된 물질을 콜로이드성 이산화규소에 첨가하고, 혼합물을 혼합하기 위해 호퍼 믹서에 넣은 후, 혼합 후 스테아르산 마그네슘을 첨가하여 전체 혼합한다; 그리고

[0243] 4. 정제화: 전체 혼합된 중간체를 6 mm 얇은 오목 펀치 및 6 Kp-9 Kp의 정도로 정제화한다.

[0244] **실시예 2: 분말 직접 압축**

[0245] 제약학적 조성물을 (분말) 직접 압축 방법을 사용하여 제조한다. 사용한 성분 및 비율을 하기 표에 제공한다.

표 2

구성요소		mg/정제	백분율 %(w/w)
식 I의 화합물	활성 성분	0.5	0.59
미정질 셀룰로스	희석제	61.4	72.24
전호화 전분	희석제	18	21.18

나트륨 카르복시메틸 전분	붕해제	3.4	4.00
하이드록시프로필 메틸셀룰로스	결합제	0.85	1.00
콜로이드성 이산화규소	윤활제	0.425	0.50
스테아르산 마그네슘	윤활제	0.425	0.50
총량		85	100

[0247] 제조 방법:

[0248] 1. 사전처리: 미리 결정된 양의 식 I의 화합물을 취한 후, 전호화 전분을, 식 I의 화합물과 전호화 전분의 중량 비율이 1:20(식 I의 화합물:전호화 전분, 중량/중량 = 1:20)이 되도록 취하여, 두 가지를 수동으로 혼합하고, 혼합물을 60-메시 체로 체질하여 나중에 사용하기 위한 사전 처리된 물질을 얻는다;

[0249] 2. 사전혼합: 사전 처리된 물질을 나머지 미리 결정된 양의 전호화 전분 및 미리 결정된 양의 미정질 셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 전분 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스와 혼합하고, 혼합물을 건식-습식 제립기에 넣어 사전 혼합된 물질을 얻는다;

[0250] 3. 전체 혼합: 사전 혼합된 물질을 콜로이드성 이산화규소에 첨가하고, 혼합물을 혼합하기 위해 호퍼 믹서에 넣은 후, 혼합 후 스테아르산 마그네슘을 첨가하여 전체 혼합한다; 그리고

[0251] 4. 정제화: 전체 혼합된 중간체를 6 mm 얇은 오목 펀치 및 6 Kp-9 Kp의 경도로 정제화한다.

[0252] 실시예 3: 분말 직접 압축

[0253] 제약학적 조성물을 (분말) 직접 압축 방법을 사용하여 제조한다. 사용한 성분 및 비율을 하기 표에 제공한다.

표 3

[0254]

구성요소		mg/정제	백분율 %(w/w)
식 I의 화합물	활성 성분	2	2.35
미정질 셀룰로스	희석제	59.9	70.47
전호화 전분	희석제	18	21.18
나트륨 카르복시메틸 전분	붕해제	3.4	4.00
하이드록시프로필 메틸셀룰로스	결합제	0.85	1.00
콜로이드성 이산화규소	윤활제	0.425	0.50
스테아르산 마그네슘	윤활제	0.425	0.50
총량		85	100

[0255] 제조 방법:

[0256] 1. 사전처리: 미리 결정된 양의 식 I의 화합물과 전호화 전분을 취하여, 두 가지를 수동으로 혼합하고, 혼합물을 60-메시 체로 체질하여 나중에 사용하기 위한 사전 처리된 물질을 얻는다;

[0257] 2. 사전혼합: 사전 처리된 물질을 미리 결정된 양의 미정질 셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 전분 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스와 혼합하고, 혼합물을 건식-습식 제립기에 넣어 사전 혼합된 물질을 얻는다;

[0258] 3. 전체 혼합: 사전 혼합된 물질을 콜로이드성 이산화규소에 첨가하고, 혼합물을 혼합하기 위해 호퍼 믹서에 넣은 후, 혼합 후 스테아르산 마그네슘을 첨가하여 전체 혼합한다; 그리고

[0259] 4. 정제화: 전체 혼합된 중간체를 6 mm 얇은 오목 펀치 및 6 Kp-9 Kp의 경도로 정제화한다.

[0260] 실시예 4: 분말 직접 압축

[0261] 제약학적 조성물을 (분말) 직접 압축 방법을 사용하여 제조한다. 사용한 성분 및 비율을 하기 표에 제공한다. 실시예 1의 방법을 참조하여 실시예 4를 제조하였다:

표 4

[0262]

구성요소		mg/정제	백분율 %(w/w)
식 I의 화합물	활성 성분	0.2	0.235
미정질 셀룰로스	희석제	61.7	72.59

전호화 전분	희석제	18	21.18
나트륨 카르복시메틸 전분	붕해제	3.4	4.00
하이드록시프로필 메틸셀룰로스	결합제	0.85	1.00
콜로이드성 이산화규소	유탄제	0.425	0.50
스테아르산 마그네슘	유탄제	0.425	0.50
총량		85	100

[0263] 비교예 1: 건식 과립화

표 5

[0264]

구성요소		mg/정제	백분율 %(w/w)
식 I의 화합물	활성 성분	0.05	0.06
미정질 셀룰로스	희석제	61.85	72.76
전호화 전분	희석제	18	21.18
나트륨 카르복시메틸 전분	붕해제	3.4	4.00
하이드록시프로필 메틸셀룰로스	결합제	0.85	1.00
콜로이드성 이산화규소	유탄제	0.425	0.50
스테아르산 마그네슘	유탄제	0.425	0.50
총량		85	100

[0265] 제조 방법:

[0266] 1. 사전처리: 미리 결정된 양의 식 I의 화합물을 취한 후, 전호화 전분을, 식 I의 화합물과 전호화 전분의 중량 비율이 1:20(식 I의 화합물:전호화 전분, 중량/중량 = 1:20)이 되도록 취하여, 두 가지를 수동으로 혼합하고, 혼합물을 60-메시 체로 체질하고, 제트 밀링을 수행하여 나중에 사용하기 위한 공동 분말을 얻는다;

[0267] 2. 사전혼합: 공동 분말을 나머지 미리 결정된 양의 전호화 전분 및 미리 결정된 양의 미정질 셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 전분(내부적으로 첨가된 부분) 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스와 혼합하고, 혼합물을 60-메시 체로 체질하고, 건식-습식 제립기로 혼합하여 사전 혼합된 물질을 얻는다;

[0268] 3. 건식 과립화: 사전 혼합된 물질에 대해 건식 과립화를 수행한다;

[0269] 4. 전체 혼합: 건식 과립화된 물질을 나트륨 카르복시메틸 전분(외부적으로 첨가된 부분) 및 콜로이드성 이산화규소에 첨가하고, 혼합물을 혼합하기 위해 호퍼 믹서에 넣은 후, 혼합 후 스테아르산 마그네슘을 첨가하여 전체 혼합한다; 그리고

[0270] 5. 정제화: 전체 혼합된 중간체를 6 mm 얇은 오목 펀치 및 6 Kp-9 Kp의 경도로 정제화한다.

[0271] 비교예 2: 건식 과립화

표 6

[0272]

구성요소		mg/정제	백분율 %(w/w)
식 I의 화합물	활성 성분	0.5	0.59
미정질 셀룰로스	희석제	61.4	72.24
전호화 전분	희석제	18	21.18
나트륨 카르복시메틸 전분	붕해제	3.4	4.00
하이드록시프로필 메틸셀룰로스	결합제	0.85	1.00
콜로이드성 이산화규소	유탄제	0.425	0.50
스테아르산 마그네슘	유탄제	0.425	0.50
총량		85	100

[0273] 제조 방법:

[0274] 1. 사전혼합: 미리 결정된 양의 식 I의 화합물 및 전호화 전분을 취하여, 두 가지를 수동으로 혼합하고, 혼합물을 60-메시 체로 체질한 후, 혼합물을 미리 결정된 양의 미정질 셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 전분(내부적으로

로 첨가된 부분) 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스와 호퍼 믹서에서 혼합하여 사전 혼합된 물질을 얻는다;

[0275] 2. 건식 과립화: 사전 혼합된 물질에 대해 건식 과립화를 수행한다;

[0276] 3. 전체 혼합: 건식 과립화된 물질을 나트륨 카르복시메틸 전분(외부적으로 첨가된 부분) 및 콜로이드성 이산화 규소에 첨가하고, 혼합물을 혼합하기 위해 호퍼 믹서에 넣은 후, 혼합 후 스테아르산 마그네슘을 첨가하여 전체 혼합한다; 그리고

[0277] 4. 정제화: 전체 혼합된 중간체를 6 mm 얇은 오목 펀치 및 6 Kp-9 Kp의 경도로 정제화한다.

[0278] **비교예 3: 건식 과립화**

표 7

구성요소		mg/정제	백분율 %(w/w)
식 I의 화합물	활성 성분	2	2.35
미정질 셀룰로스	희석제	59.9	70.47
전호화 전분	희석제	18	21.18
나트륨 카르복시메틸 전분	붕해제	3.4	4.00
하이드록시프로필 메틸셀룰로스	결합제	0.85	1.00
콜로이드성 이산화규소	윤활제	0.425	0.50
스테아르산 마그네슘	윤활제	0.425	0.50
총량		85	100

[0280] 제조 방법:

[0281] 1. 사전혼합: 미리 결정된 양의 식 I의 화합물 및 전호화 전분을 취하여, 두 가지를 수동으로 혼합하고, 혼합물을 60-메시 체로 체질한 후, 혼합물을 미리 결정된 양의 미정질 셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 전분(내부적으로 첨가된 부분) 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스와 호퍼 믹서에서 혼합하여 사전 혼합된 물질을 얻는다;

[0282] 2. 건식 과립화: 사전 혼합된 물질에 대해 건식 과립화를 수행한다;

[0283] 3. 전체 혼합: 건식 과립화된 물질을 나트륨 카르복시메틸 전분(외부적으로 첨가된 부분) 및 콜로이드성 이산화 규소에 첨가하고, 혼합물을 혼합하기 위해 호퍼 믹서에 넣은 후, 혼합 후 스테아르산 마그네슘을 첨가하여 전체 혼합한다; 그리고

[0284] 4. 정제화: 전체 혼합된 중간체를 6 mm 얇은 오목 펀치 및 6 Kp-9 Kp의 경도로 정제화한다.

[0285] **실험예 1: 용해 실험**

[0286] 실시예 4의 샘플을 용해 배지로서 6.8의 pH를 가지는 900 mL의 인산염 완충제를 사용하여 용해 테스트 방법(Method 2 of General Chapter 0931, *Chinese Pharmacopoeia*, Volume IV, 2015 Edition을 따름)을 사용함으로써 용해 실험을 수행하였다. 패들 방법을 사용하였고, 회전 속도는 50 rpm이었으며, 용해도를 각각 5, 10, 15, 20, 30, 45 및 60분에 측정하였다. 결과를 하기 표에 제시한다:

표 8

시간	누적 용해도(%)
	실시예 4
5분	73.5
10분	84.3
15분	87.3
20분	89.7
30분	94.6
45분	92.6
60분	95.4

[0288] 상기 결과로부터 알 수 있는 것과 같이, 본원에 개시된 제약학적 조성물은 우수한 용해 특성을 가진다. 20분 후의 용해도는 90% 이상에 도달할 수 있다.

[0289] 실험예 2: 안정성 실험

[0290] 비교예 1, 비교예 2, 비교예 3, 실시예 1, 실시예 2 및 실시예 3의 샘플을 취하여 0일 및 가속화된 조건(40°C ± 2°C, RH75% ± 5%) 하에서 6개월에 대해 불순물 측정을 수행하였다. 측정 결과는 다음과 같다:

표 9

실시예	시간	총 불순물
실시예 1	0일	0.49%
	가속화된 조건하에서 6개월	0.63%
실시예 2	0일	0.44%
	가속화된 조건하에서 6개월	0.46%
실시예 3	0일	0.46%
	가속화된 조건하에서 6개월	0.48%
비교예 1	0일	1.34%
	가속화된 조건하에서 6개월	1.95%
비교예 2	0일	0.54%
	가속화된 조건하에서 6개월	2.79%
비교예 3	0일	0.68%
	가속화된 조건하에서 6개월	1.44%

[0292] 상기 결과로부터 알 수 있는 것과 같이, 본원에 개시된 제약학적 조성물은 고순도 및 우수한 안정성을 가진다. 특히, 총 불순물의 양은 6개월 동안 가속화된 테스트 조건 하에서 거의 변화하지 않은 채로 유지되었다. 대조적으로, 비교예는 6개월 동안 가속화된 테스트 조건 하에서 최대 4배의 총 불순물의 양의 상당한 증가를 보였다. 불순물 변화는 분말 직접 압축에 의해 제조된 제약학적 조성물의 불순물 증가가 건식 과립화에 의해 제조된 것보다 상당히 더 낮은 것을 보였다. 본원에 개시된 제약학적 조성물은 상당한 안정성 장점을 나타낸다.

[0293] 실험예 3: 혼합 균질성의 검증

[0294] 실시예 2, 실시예 3 및 실시예 4의 샘플을 취하여, 내용물 균질성 테스트 방법(General Chapter 0941, *Chinese Pharmacopoeia*, Volume IV, 2015 Edition을 따름)을 사용함으로써 혼합 균질성 측정을 수행하였고, 실험은 다음을 포함한다:

- [0295] 1. 내용물 균질성 테스트 방법에 따라 희석제, 이동상 용액 및 대조군 용액을 제조한다;
- [0296] 2. 무작위로 10개의 테스트 정제를 선택하여, 각각의 테스트 정제의 무게를 정확하게 측정하고, 테스트 정제를 각각 부피 플라스크로 옮기고, 희석제를 첨가하고, 10분 동안 초음파 처리를 수행하여 정제를 분해하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 반응 혼합물을 희석제로 희석하고, 혼합물을 교반기로 2시간 동안 교반한다;
- [0297] 3. 적절한 양의 용액을 원심분리 튜브에 취하여, 8000 rpm에서 10분 동안 원심분리하고, 샘플 주입을 위해 상층액을 HPLC 샘플 바이알에 피펫팅하고, 테스트 샘플의 내용물을 측정한다; 그리고
- [0298] 4. 검출 방법: 10개의 샘플을 취하여, 각각 100의 표시된 양으로 단일 용량 중의 각 샘플의 상대 함량 x_i 를 측

정하고, 평균 값 \bar{x} , 표준 편차 $S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n-1}}$ 및 표시된 양과 평균 값 사이의 차이의 절대값 $A = |100 - \bar{X}|$ 를 계산한다. 더 낮은 $A + 2.2S$ 는 테스트 샘플의 더 나은 균질성을 나타낸다. 만약 $A + 2.2S$ 가 15.0 이하이면, 테스트 샘플의 내용물 균질성은 사양을 충족한다.

[0299] 측정 결과는 다음과 같다:

표 10

실시예	사양	제한 요건	결과
실시예 4	0.2 mg	$A + 2.2S \leq 15.0$	3.6
실시예 2	0.5 mg		6.6
실시예 3	2 mg		2.4

[0301] 상기 결과로부터 알 수 있는 것과 같이, 본원에 개시된 제약학적 조성물은 우수한 혼합 균질성을 나타내며 제한 요건을 충족하고, 실제 테스트 결과는 필요한 테스트 결과의 상한선보다 훨씬 더 낮다.

[0302] **실험예 4: 미세측정 매개변수 및 입자 크기 분포의 검출**

[0303] 샘플로서, 식 I의 화합물이 각각 0.5 mg인 비교예 2 및 실시예 2의 고품 제약학적 조성물의 전체 혼합 단계가 완료된 후 얻어진, 결과적으로 얻어진 혼합물을 취함으로써 부피 밀도, 탭 밀도, 하우스너 비율 및 입자 크기 분포를 측정/계산하였다.

[0304] 부피 밀도를 분말 유동성 테스터 BEP2로 측정/계산하였다. 탭 밀도를 충전 밀도 테스트 SOTAX TD1로 측정/계산하였다. 입자 크기 분포를 진동 체 기기 AS200으로 기계적 체질 방법을 사용하여 측정/계산하였다. 결과는 다음과 같다:

표 11

미세측정 특성	비교예 2	실시예 2
부피 밀도 g/mL	0.556	0.446
탭 밀도 g/mL	0.721	0.596
하우스너 비율	1.297	1.336

[0306] 상기 결과로부터 알 수 있는 것과 같이, 본원에 개시된 제약학적 조성물은 특정 미세측정 특성을 가지며 양호한 유동성을 나타낸다.

표 12

입자 크기 분포 %	비교예 2	실시예 2
<75 μm	33.7	68.1
75 μm -150 μm	19.7	30.4
>150 μm	46.6	1.6

[0308] 상기 결과로부터 알 수 있는 것과 같이, 본원에 개시된 제약학적 조성물 중의 대부분의 양의 입자는 75 μm 미만의 크기를 가지며, 소량이 75 μm -150 μm 의 크기를 가지고 소량만이 150 μm 보다 큰 크기를 가진다.

[0309] 비록 전형적인 구현예가 본원에서 예시되고 기술되었지만, 본 발명은 상세한 설명에 한정되지 않는다. 다양한 가능한 수정 및 치환이 본 발명의 사상으로부터 벗어나지 않기 때문에, 기술분야의 숙련된 사람들은 일상적인 테스트에 의해 생각할 수 있는 변화 및 동등물을 사용할 수 있고, 그러므로 모든 이들 변화 및 동등물은 첨부된 청구범위에 의해 정의된 사상 및 보호 범주 내에 속한다.