



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0122019
(43) 공개일자 2013년11월06일

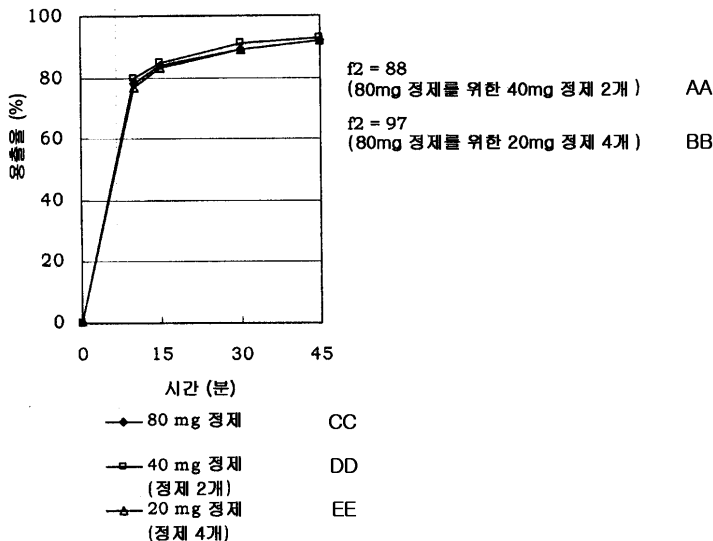
- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/16 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2013-7027051(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2006년05월26일
심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2007-7027270
원출원일자(국제) 2006년05월26일
심사청구일자 2011년01월28일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2013년10월14일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/JP2006/310571</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2006/126681
국제공개일자 2006년11월30일</p> <p>(30) 우선권주장
JP-P-2005-153508 2005년05월26일 일본(JP)</p> | <p>(71) 출원인
다이닛본 스미토모 세이야꾸 가부시끼가이샤
일본 오사카후 오사카시 주오꾸 도쇼마찌 2쵸메 6방 8고</p> <p>(72) 발명자
후지하라 가즈유키
일본 오사카후 이바라키시 구라카키우치 1쵸메 3방 45고 다이닛본스미토모 세이야꾸 가부시끼가이샤 나이</p> <p>(74) 대리인
특허법인코리아나</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 2 항

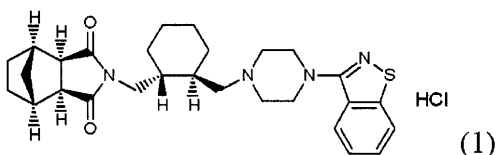
(54) 발명의 명칭 **약학 조성물**

(57) 요약

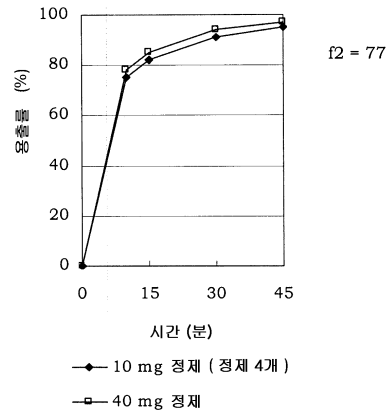
하기 화학식 (1)의 N-[4-[4-(1,2-벤즈이소티아졸-3-릴)-1-피페라지닐]-(2R,3R)-2,3-테트라메틸렌-부틸]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-바이시클로[2,2,1]헵탄디카복시이미드 하이드로클로라이드 (루라시돈)을 활성 성분으로 포함하는 예비 젤라틴화 진분; 수용성 부형제; 및 수용성 중합체 결합제를 포함하는 경구 투여용 제제로서, 그 활성 성분 함량이 변할지라도 불변하는 용출 프로필을 나타내는 제제.



- AA...1개의 80mg 정제 대신 2개의 40mg 정제)
- BB...1개의 80mg 정제 대신 4개의 20mg 정제)
- CC...80mg 정제
- DD...40mg 정제 (정제 2개)
- EE...20mg 정제 (정제 4개)



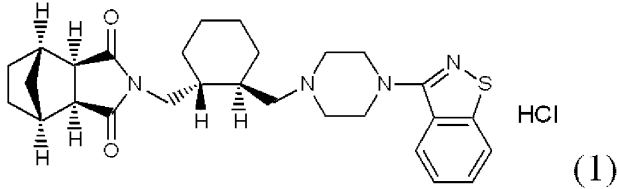
대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 (1)의 N-[4-[4-(1,2-벤즈이소티아졸-3-릴)-1-피페라지닐]-(2R,3R)-2,3-테트라메틸렌-부틸]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-바이시클로[2,2,1]헵탄디카복시이미드 하이드로클로라이드 (루라시돈), 예비 젤라틴화 전분, 수용성 부형제, 수용성 중합체 결합제 및 윤활제를 포함하고, 정제의 형태인 경구 제제:



청구항 2

하기 단계 (1) 내지 (5)를 포함하는, 정제의 제조방법:

- (1) 수용성 중합체 결합제를 정제수에 용해함으로써, 수용성 중합체 결합제의 수용액을 제조하는 단계,
- (2) N-[4-[4-(1,2-벤즈이소티아졸-3-릴)-1-피페라지닐]-(2R,3R)-2,3-테트라메틸렌-부틸]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-바이시클로[2,2,1]헵탄디카복시이미드 하이드로클로라이드 (루라시돈), 만니톨, 및 부분 예비 젤라틴화 전분을 포함한 유동층 과립화 장치에 단계 (1)에서 제조된 수용성 중합체 결합제의 수용액을 스프레이하면서 과립화함으로써 루라시돈 함유 과립을 제조하는 단계,
- (3) 단계 (2)에서 제조된 루라시돈 함유 과립을 감압 또는 대기압에서 건조하는 단계로서, 건조 감량치가 3중량 % 이내로 되도록 하는 건조 단계,
- (4) 단계 (3)에서 건조한 루라시돈 함유 과립에 윤활제를 가하여 혼합하는 단계, 및
- (5) 단계 (4)에서 수득된 혼합물을 타정하여 정제를 제조하는 단계.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 활성 성분으로 N-[4-[4-(1,2-벤즈이소티아졸-3-릴)-1-피페라지닐]-(2R,3R)-2,3-테트라메틸렌-부틸]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-바이시클로[2,2,1]헵탄디카복시이미드 하이드로클로라이드 (루라시돈; lurasidone)를 포함하는 우수한 분해성의 경구제제에 관련된다. 더 특별하게, 본 발명은 활성 성분으로 루라시돈을 포함하는 경구 투여 제제, 특히 정제에 관련되며, 이는 그 안의 활성성분 함량이 변할지라도 활성 성분의 동등한 용출 프로필을 가진다.

배경기술

[0002] 특허 문헌 1은, 루라시돈과 같은 화합물이 경구 투여될 수 있고, 활성성분과 통상의 담체, 부형제, 결합제, 및 안정화제 등을 블렌딩하여 경구 제제를 제조할 수 있음을 개시하나, 그 안의 활성성분 함량이 광범위하게 변할지라도 활성 성분의 동등한 용출 프로필을 가지며 신속한 용출을 나타내는 경구제제를 개시하고 있지 않고 특히, 정제당 활성 성분의 함량이 낮은 다수의 정제들과 유사한 용출 프로필을 가지며 활성 성분의 함량이 증가된 경구제제를 개시하고 있지 않다.

[0003] 활성 성분의 상이한 함량을 가지는 약학제제를 투여시 상호간 동일한 투여량이 되도록 생물적 동등성을 보장하기 위한 목적으로, 가이드라인이 발간되었는데 ("Guideline for Bioequivalence Studies of Oral Solid Dosage Forms with Different Content" (Notification No. 64 of the Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, 2000.2.14 공표)), 이에 따르면 상이한 함량을 가진 약학제제가 pH 1.2, 3.0 내지 5.0 및 6.8의 완충액 (이는 위, 소장, 구강 각각의 pH 값에 해당함), 물 및 식염수와 같은 각 시험 용액에서 동등한 용출 프로필을 소지할 것이 요구된다.

- [0004] 특허 문헌 2는, 활성 성분으로 루라시돈을 포함하는 경구제제를 개시하며, 이는 그 안의 활성 성분 함량이 변할 지라도 활성 성분의 동등한 용출 프로필을 가지며 신속한 용출을 나타내며, 특히 정제당 활성 성분의 함량이 낮은 다수의 정제들과 동등한 용출 프로필을 가지고, 목적 농도에서 수난용성 활성 성분을 배출할 수 있는, 활성 성분의 함량이 증가된 경구제제를 개시하고 있다.
- [0005] 특허 문헌 2는 나아가, 특히 정제인 경구 제제를 개시하는데, 이는, 수 mg 내지 수십 mg 범위 (일례로, 5 mg 내지 20 mg 범위 또는 5 mg 내지 40 mg 범위)로 그 안의 활성 성분 함량이 변할지라도 활성 성분의 신속한 용출을 나타내며, 나아가 동일 성분비 내에서 동등한 용출 프로필을 가지는 것이다. 경구제제는 종종 더욱 높은 임상 효과를 얻기 위해 더 많은 활성 성분을 함유하는 제제이거나 또는 환자의 증상에 따라 임상 효과를 조절하기 위해 보다 광범위한 함량의 목적 농도에서 활성 성분을 배출할 수 있고, 다수의 정제들과 동등한 용출 프로필을 가지는 제제인 것이 요구되어 왔다. 특허 문헌 2에 개시된 기술은 도 1에 개시된 바와 같이 정제당 루라시돈 5mg 내지 40mg 범위에서 동등한 용출 프로필을 가지는 경구 제제를 제공 가능하다. 그러나 도 2에 개시된 바와 같이, 정제당 활성 성분 함량이 2배로 증가, 즉 80mg 정제이면 동등한 용출 프로필을 가질 수 없다. 따라서, 일시에 다수의 정제들을 투여하거나 또는 투여가 어려운 큰 사이즈의 정제를 사용하는 상태로 지속되어 왔다. 따라서, 루라시돈처럼 수난용성인 활성 성분의 경우, 활성 성분의 고함량 또는 광범위한 함량에서도 동등한 용출 프로필을 가지는 경구제제를 제공하는 것은 쉽지 않았다.
- [0006] 특허 문헌 2에서, 수용성 중합체 결합제는 전분을 포함하나, 예비 젤라틴화 (pregelatinized) 전분에 관한 개시를 포함하고 있지 않다. 예비 젤라틴화 전분은 일례로 특허 문헌 3에 개시된 바와 같이 약학 조성물의 분해 및 용출을 현저히 개선하는 것으로 알려져 있으나, 비특허 문헌 1에 또한 개시된 바와 같이 일반적으로 10% 이하로 종종 사용된다.
- [0007] 특허 문헌 1: JP2800953
- [0008] 특허 문헌 2: WO2002/024166
- [0009] 특허 문헌 3: JP2000-26292
- [0010] 비특허 문헌 1: Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2판, 491, 1994, The Pharmaceutical Press.

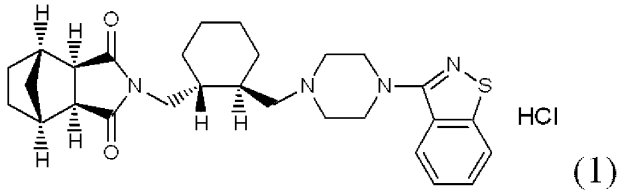
발명의 내용

해결하려는 과제

- [0011] 본 발명은, 활성 성분으로 루라시돈을 함유하는 경구제제를 제공하며 이는 그 안의 활성 성분 함량이 광범위하게 가변이더라도 동등한 용출 프로필을 가지며 신속한 용출을 나타내는 것으로, 특히 목적 농도에서 활성 성분을 배출할 수 있고, 정제당 활성 성분의 함량이 낮은 다수의 정제들과 유사한 용출 프로필을 가지며 활성 성분의 증가된 함량을 가지는 경구제제에 관련된다.
- [0012] 본 발명은, 그 안의 활성 성분 함량이 가변이더라도 동등한 용출 프로필을 가지는, N-[4-[4-(1,2-벤즈이소티아졸-3-릴)-1-피페라지닐]-(2R,3R)-2,3-테트라메틸렌-부틸]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-바이시클로[2,2,1]헵탄디카복시이미드 하이드로클로라이드 (이후 루라시돈으로 언급됨)를 활성 성분으로 함유하는 경구 투여용 제제를 제공하는 것에 관련된다.

과제의 해결 수단

- [0013] 본원의 발명자들은 상기 문제 해결을 위해 집중적으로 연구하여, 하기의 방법에 의해 상기 문제를 해결할 수 있음을 발견하였다.
- [0014] 본 발명은 하기 구현들을 포함한다:
- [0015] (1) 하기 화학식 (1)의 N-[4-[4-(1,2-벤즈이소티아졸-3-릴)-1-피페라지닐]-(2R,3R)-2,3-테트라메틸렌-부틸]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-바이시클로[2,2,1]헵탄디카복시이미드 하이드로클로라이드 (루라시돈), 예비 젤라틴화 전분, 수용성 부형제 및 수용성 중합체 결합제를 포함하는 경구제제:



- [0016]
- [0017] (2) 수용성 중합체 결합제 용액을 사용하여, 루라시돈, 예비 젤라틴화 전분 및 수용성 부형제를 포함하는 분말 혼합물을 과립화하여 제조한 경구제제.
- [0018] (3) 루라시돈 및 수용성 중합체 결합제의 용액 또는 분산액을 사용하여, 예비 젤라틴화 전분 및 수용성 부형제를 포함하는 분말 혼합물을 과립화하여 제조한 경구제제.
- [0019] (4) 수용성 부형제가 만니톨 또는 락토스인 (1) 내지 (3) 중 어느 하나의 경구 제제.
- [0020] (5) 수용성 중합체 결합제 용액을 사용하여, 루라시돈, 예비 젤라틴화 전분 및 수용성 부형제를 포함하는 분말 혼합물을 과립화함을 포함하는 분말 혼합물의 과립화 방법.
- [0021] (6) 루라시돈 및 수용성 중합체 결합제의 용액 또는 분산액을 사용하여, 예비 젤라틴화 전분 및 수용성 부형제를 포함하는 분말 혼합물을 과립화함을 포함하는 분말 혼합물의 과립화 방법.
- [0022] (7) 수용성 부형제가 만니톨 또는 락토스인 (5)의 과립화 방법.
- [0023] (8) 제제의 중량에 대해 10 내지 50% (중량/중량) 양으로 예비 젤라틴화 전분이 혼입된 (1) 내지 (4) 중 어느 하나의 경구 제제.
- [0024] (9) 제제의 중량에 대해 20 내지 30% (중량/중량) 양으로 예비 젤라틴화 전분이 혼입된 (1) 내지 (4) 중 어느 하나의 경구 제제.
- [0025] (10) 제제중 루라시돈 함량이 20 내지 45% (중량/중량)인 (1) 내지 (4) 중 어느 하나의 경구 제제.
- [0026] (11) 제제중 루라시돈 함량이 25 내지 40% (중량/중량)인 (1) 내지 (4) 중 어느 하나의 경구 제제.
- [0027] (12) 정제당 루라시돈의 함량이 10 내지 160 mg인 (1) 내지 (4) 중 어느 하나의 경구 제제.
- [0028] (13) 정제당 루라시돈의 함량이 20 내지 120 mg인 (1) 내지 (4) 중 어느 하나의 경구 제제.
- [0029] (14) 정제당 루라시돈의 함량이 40 내지 120 mg인 (1) 내지 (4) 중 어느 하나의 경구 제제.
- [0030] (15) 수용성 부형제가 만니톨 또는 락토스이며, 제제의 중량에 대해 10 내지 50% (중량/중량) 양으로 예비 젤라틴화 전분이 혼입된 (1) 내지 (4) 중 어느 하나의 경구 제제.
- [0031] (16) 수용성 부형제가 만니톨 또는 락토스이며, 제제중 루라시돈 함량이 25 내지 40% (중량/중량)인 (1) 내지 (4) 중 어느 하나의 경구 제제.
- [0032] (17) 제제의 중량에 대해 10 내지 50% (중량/중량) 양으로 예비 젤라틴화 전분이 혼입되었고, 제제중 루라시돈의 함량이 25 내지 40% (중량/중량)인 (1) 내지 (4) 중 어느 하나의 경구 제제.
- [0033] (18) 수용성 부형제가 만니톨 또는 락토스이며, 제제의 중량에 대해 10 내지 50% (중량/중량) 양으로 예비 젤라틴화 전분이 혼입되었고, 제제중 루라시돈의 함량이 25 내지 40% (중량/중량)인 (1) 내지 (4) 중 어느 하나의 경구 제제.
- [0034] (19) 수용성 부형제가 만니톨 또는 락토스이며, 제제의 중량에 대해 20 내지 30% (중량/중량) 양으로 예비 젤라틴화 전분이 혼입되었고, 제제중 루라시돈의 함량이 25 내지 40% (중량/중량)인 (1) 내지 (4) 중 어느 하나의 경구 제제.
- [0035] (20) 수용성 부형제가 만니톨 또는 락토스이며, 제제의 중량에 대해 20 내지 30% (중량/중량) 양으로 예비 젤라틴화 전분이 혼입되었고, 정제당 루라시돈의 함량이 40 내지 120 mg 인 (1) 내지 (4) 중 어느 하나의 경구 제제.
- [0036] (21) 예비 젤라틴화 전분의 예비 젤라틴화 비율이 50 내지 95%인 (1) 내지 (4) 중 어느 하나의 경구 제제.
- [0037] (22) 루라시돈의 평균 입자 크기가 0.1 내지 8 μm 인 (1) 내지 (4) 중 어느 하나의 경구 제제.

[0038] (23) 예비 젤라틴화 전분이 30% 이하의 수용성 물질을 포함하는 (1) 내지 (4) 중 어느 하나의 경구 제제.

[0039] (24) 수용성 부형제가 만니톨 또는 락토스이며, 제제의 중량에 대해 20 내지 30% (중량/중량) 양으로 예비 젤라틴화 전분이 혼입되었고, 제제중 루라시돈의 함량이 25 내지 40% (중량/중량)이고, 정제당 루라시돈의 함량이 20 내지 120 mg 인 (1) 내지 (4) 중 어느 하나의 경구 제제.

발명의 효과

[0040] 특히 문헌 2에는, 정제당 40mg 이하까지의 낮은 함량의 루라시돈을 가지는 약학 제제가 동등한 용출 프로필을 갖는 경구 제제를 제공할 수 있는 것으로 개시된 것으로 당업계에 확인된 바 있다. 그러나, 루라시돈의 함량이 높은 약학 제제는, 동등한 용출 프로필을 가질 수 없었다. 따라서, 낮은 함량을 가지는 제제의 2배량 또는 그 이상을 루라시돈의 높은 투여량을 필요로 하는 환자에게 투여해야만 했으며, 이는 환자에게 증가된 부담을 지우며 따라서 이에 대한 개선이 필요하였다. 예비 젤라틴화 전분을 함유하는 본 발명의 제제는, 루라시돈 함량이 높은 경구제제를 제공할 수 있고, 이는 환자에게 적은 부담을 지우는 것이다. 또한, 본 발명은 높은 함량의 루라시돈 경구 제제 및, 그 안의 루라시돈 함량이 변할지라도 동등한 용출 프로필을 가지는 경구투여용 제제를 제공 가능하다. 또한, 제제는 장기간 보관에 있어 매우 우수하다.

도면의 간단한 설명

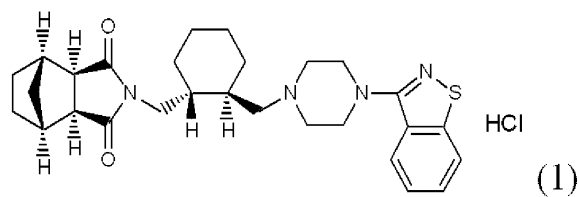
[0041] 도 1은, 상이한 루라시돈 함량을 가지는 제제의 용출 프로필 비교를 나타낸다. 특히 문헌 2에 개시된 기술에 따라 제조한 정제당 루라시돈의 함량이 10mg (정제 4개) 및 40mg (정제 1개)인 제제의 용출 프로필을 측정하였다.

도 2는, 상이한 루라시돈 함량을 가지는 제제의 용출 프로필 비교를 나타낸다. 특히 문헌 2에 개시된 기술에 따라 제조한 정제당 루라시돈의 함량이 40mg (정제 2개) 및 80mg (정제 1개)인 제제의 용출 프로필을 측정하였다.

도 3은, 상이한 루라시돈 함량을 가지는 제제의 용출 프로필 비교를 나타낸다. 본 발명에 따라 제조한 정제당 루라시돈의 함량이 20mg (정제 4개), 40mg (정제 2개), 및 80mg (정제 1개)인 제제의 용출 프로필을 측정하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0042] N-[4-[4-(1,2-벤즈이소티아졸-3-릴)-1-피페라지닐]-(2R,3R)-2,3-테트라메틸렌-부틸]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-바이시클로[2,2,1]헵탄디카복시이미드 하이드로클로라이드 (루라시돈)은 하기 화학식의 화합물을 가리킨다:



[0043] (일례로, JP2800953 참조). 루라시돈은, 항정신병 작용을 나타내는 것으로 알려져 있고, 정신분열증 등의 치료제로 유용하다. 상기 화합물은 정제의 총 중량에 대해 일례로 10 내지 50 중량% 범위, 바람직하게는 20 내지 45 중량% 범위, 특히 20 내지 45 중량% 범위로 제제 내에 혼입된다. 또한, 화합물을 일례로 90 부피% 이상의 입자가 27 μm 이하의 입자크기를 갖도록 바람직하게는 미세하게 분쇄하며, 부피비의 평균 입자 크기 (즉 50 부피% 입자 크기)는 일례로 0.1 내지 8 μm 범위, 바람직하게는 1 내지 4 μm 의 범위를 포함한다. 루라시돈의 함량은 정제당 10 내지 160 mg, 바람직하게 20 내지 120 mg, 더 바람직하게 40 내지 120 mg이다.

[0044] "예비 젤라틴화 전분"은, 각종 전분 (일례로 옥수수 전분, 감자 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 타피오카 전분 등)을 예비 젤라틴화하여 수득한 것을 가리키며, 이는 일본 약학 첨가물 규격 (Japanese Pharmaceutical Excipients)에 개시된 예비 젤라틴화 전분 또는 부분 예비 젤라틴화 전분을 포함 가능하다. 예비 젤라틴화 전분은 일례로 50 내지 100% 범위, 바람직하게 50 내지 95% 범위, 더 바람직하게 80 내지 95% 범위의 예비 젤라틴화 비율을 가진다. 또한, 예비 젤라틴화 전분은 일례로 40% 이하, 더 바람직하게 30% 이하의 수용성 물질을 포함한다. 그러한 예비 젤라틴화 전분은 보통 1 내지 1000 μm 범위, 바람직하게 1 내지 500 μm 범위, 더 바람직

[0045] (일례로, JP2800953 참조). 루라시돈은, 항정신병 작용을 나타내는 것으로 알려져 있고, 정신분열증 등의 치료제로 유용하다. 상기 화합물은 정제의 총 중량에 대해 일례로 10 내지 50 중량% 범위, 바람직하게는 20 내지 45 중량% 범위, 특히 20 내지 45 중량% 범위로 제제 내에 혼입된다. 또한, 화합물을 일례로 90 부피% 이상의 입자가 27 μm 이하의 입자크기를 갖도록 바람직하게는 미세하게 분쇄하며, 부피비의 평균 입자 크기 (즉 50 부피% 입자 크기)는 일례로 0.1 내지 8 μm 범위, 바람직하게는 1 내지 4 μm 의 범위를 포함한다. 루라시돈의 함량은 정제당 10 내지 160 mg, 바람직하게 20 내지 120 mg, 더 바람직하게 40 내지 120 mg이다.

하게 10 내지 100 μm 범위의 평균 입자 크기의 분말로 사용된다. 본 발명에 적당한 시판되는 예비 젤라틴화 전분은 일례로 부분 예비 젤라틴화 전분, 일례로 PCS (상표명, Asahi Kasei Corporation 제조) 또는 Starch 1500 (상표명, Colorcon, Inc. 제조), 등을 포함한다. 상기 예비 젤라틴화 전분 중, PCS (상표명, Asahi Kasei Corporation 제조)와 같은 부분 예비 젤라틴화 전분이 바람직하게 사용된다. 부분 예비 젤라틴화 전분의 예비 젤라틴화 비율은 바람직하게 50 내지 95% 범위, 더 바람직하게 80 내지 95% 범위이다. 본 발명에 사용되는 예비 젤라틴화 전분은, 제제 중량의 10% 내지 50% 범위, 바람직하게 10% 내지 40% 범위 특히, 20% 내지 30% 범위이다.

[0046] "수용성 부형제"는 일례로, 만니톨, 락토스, 사카로스, 소르비톨, D-소르비톨, 에리트리톨, 자일리톨 등을 포함한다. 더 바람직한 것은, 만니톨 및 락토스를 포함한다. 더욱 바람직한 것은 만니톨을 포함한다. 또한 상기 수용성 부형제는 단독 또는 2 이상을 함께 사용 가능하다. 수용성 부형제는, 정제 총중량에 대해, 일례로 30 내지 80 중량% 범위, 바람직하게 40 내지 60 중량% 범위의 양으로 혼입된다. 만니톨의 평균 입자 크기는, 일례로 10 내지 200 μm 범위이다.

[0047] "수용성 중합체 결합제"는 일례로, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알코올 등을 포함한다. 더 바람직한 것은, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알코올을 포함한다. 상기한 수용성 중합체 결합제는, 단독 또는 2 이상을 함께 사용 가능하다. 수용성 중합체 결합제는, 정제 총중량에 대해, 일례로 0.5 내지 10 중량% 범위, 바람직하게 1 내지 5 중량% 범위의 양으로 혼입된다.

[0048] 본 발명의 약학 조성물 형태의 경구 제제는, 정제, 캡슐, 과립 또는 미세 과립으로 제형화된 약학 제제를 가리킨다. 상기 제제는 통상의 방법으로 수불용성 부형제, 결합제, 분해제, 율활제 등뿐 아니라 수용성 부형제를 사용하여 정제, 캡슐, 과립 또는 미세 과립으로 제형화 가능하다. 하기의 시약을 그에 첨가 가능하다.

[0049] "수불용성 부형제"는 일례로 옥수수 전분, 결정성 셀룰로스 등을 포함한다. 상기 수불용성 부형제는, 단독 또는 2 이상을 함께 사용 가능하다.

[0050] "분해제"는, 일례로 옥수수 전분, 결정성 셀룰로스, 저치환 히드록시프로필셀룰로스, 카멜로스, 카멜로스 칼슘, 카멜로스 소듐, 크로스카멜로스 소듐, 카복시메틸 전분 소듐, 크로스포비돈 등을 포함한다. 상기 분해제는, 단독 또는 2 이상을 함께 사용 가능하다. 분해제는, 정제 총중량에 대해, 일례로 0 내지 10 중량% 범위, 바람직하게 0.5 내지 5 중량% 범위의 양으로 사용된다.

[0051] "율활제"는, 일례로 마그네슘 스테아레이트, 타크, 폴리에틸렌 글리콜, 실리카, 수소화 식물성유 등을 포함한다.

[0052] 본 발명의 경구제제는, 목적 투여 형태에 따라 통상의 방법으로 제조 가능하다.

[0053] (1) 수용성 중합체 결합제 수용액 제조:

[0054] 수용성 중합체 결합제를 정제수에 용해한다. 수용성 중합체 결합제의 양은 일례로 정제수에 대해 1 내지 20 중량% 범위, 바람직하게 2 내지 8 중량% 범위이다.

[0055] (2) 루라시돈 함유 과립 제조:

[0056] 유동 베드 과립화기에, 루라시돈, 만니톨 및 부분 예비 젤라틴화 전분을 포함하는 부형제 및 분해제를 충전하고, 상기 (1)의 과정에서 제조한 과립화할 수용성 중합체 결합제를 그 위에 스프레이한다.

[0057] 과립화 장치는 일례로, 유동 베드 과립화, 고속 교반 (high shear) 과립화, 전동 (roto) 유동 베드 과립화 등으로 분류되는 것을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0058] (3) 과립의 건조:

[0059] 상기 수득한 과립을 감압 또는 대기압 하에서 건조한다. 적외선 습도계로 측정하여 건조시의 손실이 일례로 3 중량% 이내, 바람직하게 1 내지 2 중량%가 되도록 건조를 실시한다.

[0060] (4) 율활제 블렌딩:

[0061] 상기 (3)에서 건조한 과립에, 혼합할 율활제를 가한다. 혼합을 위해, 일례로 분산 믹서 (텀블)로 분류되는 블렌딩기를 사용한다. 특히, 텀블 블렌더, V 블렌더, 2중 콘, 빈 (bin) 텀블 등이 사용되나 이에 제한되는 것은 아니다.

- [0062] (5) 타정:
- [0063] 상기 혼합물을 타정하여 정제를 제공한다.
- [0064] 타정을 위한 장치는 일례로 정제 프레스 등으로 분류되는 것을 포함한다. 타정 강도는 일례로 30 내지 200N 범위로부터 선택된다.
- [0065] (6) 필름 코팅을 임의로 실시함:
- [0066] 상기 수득한 정제는, 필요시 임의로 필름 코팅을 실시할 수 있다. 코팅 장치는, 일례로 코팅팬으로 분류되는 것을 포함한다. 바람직한 것은, 천공된 코팅 시스템으로 분류되는 것을 포함한다.
- [0067] 코팅제는 일례로, 기본 물질 (일례로 히드로프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알코올 등) 및 가소화제 (일례로, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 트리아세틴, 트리에틸 시트레이트, 글리세린, 글리세린 지방산 에스터, 폴리에틸렌 글리콜 등)의 혼합물을 포함한다. 필요하다면, 산화티타늄과 같은 첨가제를 또한 거기에 첨가할 수 있다. 필름 코팅 이후, 카르나우바 왁스 등을 또한 광택제로 거기에 첨가할 수 있다.
- [0068] (7) 건조:
- [0069] 상기 수득한 정제를 건조한다. 적외선 습도계로 측정하여 건조시의 손실이 일례로 3 중량% 이내, 바람직하게 1 내지 2 중량%가 되도록 감압 또는 대기압 하에서 건조를 실시한다.
- [0070] 본 발명의 실시예를 하기에 개시한다. 이들 실시예는 본 발명의 예시를 위한 것으로서 본 발명을 이에 제한하고자 하는 것이 아니다.
- [0071] 실시예
- [0072] 실시예 1
- [0073] A. 80 mg 루라시돈을 포함한 필름 코팅된 정제 (실시예 1)
- [0074] 하기 성분을 포함한 과립, 비 (非) 코팅 정제 및 FC 정제를 연속적으로 제조한다. 하기 기재 중 괄호 내의 충전량은 실시예 1에 기재된 제형 제조를 위한 일례이다.
- [0075] 본 발명 제조 방법에 따라 원칙상 다른 실시예도 실시 가능하며, 단 제형에 따라 충전량을 변화시킬 필요가 있다.
- [0076] B. 제조 방법
- [0077] (1) 결합 용액 제조 (5% 수성 히드록시프로필 메틸셀룰로스 용액):
- [0078] 수용성 중합체 결합제로서의 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (32 g)를 정제수 (608 g)에 녹여 결합 용액을 제공하였다.
- [0079] (2) 과립화:
- [0080] 루라시돈 (320 g), 만니톨 (576 g), 부분 예비 젤라틴화 전분 (320 g) 및 크로스카멜로스 소듐 (16 g)을 유동 베드 과립화기 (Multiplex MP-01/ Powrex Corporation 제조)에 충전하고, 혼합물을 상기 (1)에서 제조한 결합 용액을 사용하여 하기의 조건하에 스프레이 과립화에 의해 과립화하여 과립 분말을 제공하였다. 수득한 과립 분말에 마그네슘 스테아레이트를 가하여 혼합후 (40 rpm, 5 분), 제형 (b)를 가지는 타정용 과립을 제공하였다.
- [0081] 과립 분말의 수득량을 기준으로 제형으로부터 산출한 양으로 마그네슘 스테아레이트를 혼합하였다.
- [0082] 과립화 조건
- [0083] 공기 공급 온도: 60°C
- [0084] 공기흐름: 50 내지 65 m³/시간
- [0085] 스프레이 속도: 13 g/분
- [0086] 스프레이 노즐 직경: 1.2 mm

- [0087] 스프레이 압력: 0.12MPa
- [0088] 건 (gun) 위치: 중간 단
- [0089] (3) 타정:
- [0090] 상기 (2)에서 제조한 타정용 과립을 HT-AP12SS-II (Hata Iron Works Co., Ltd. 제조) 로 타정하여 정제를 제공하였다.
- [0091] 공이 크기: $\phi 10 \text{ mm } 14\text{R}$
- [0092] 두께: 4.20 내지 4.30 mm
- [0093] 타정 압력: 10 KN
- [0094] (4) 코팅:
- [0095] 상기 (3)에서 제조한 비코팅된 정제를 코팅량이 5mg이 되도록 조절하며 하기 조건하에 High Coater HCT30N (Freund Industrial Co., Ltd. 제조)으로 코팅하여, 코팅 이후 카르나우바 왁스를 가하여 필름 코팅된 정제를 제공하였다.
- [0096] FC 조건
- [0097] 공기 공급 온도: 80℃
- [0098] 공기흐름: 0.6 m³/분
- [0099] 팬 회전 속도: 25 rpm
- [0100] 스프레이 압력: 0.15MPa
- [0101] 액체 흐름 속도: 5 g/분
- [0102] 상기 방법으로 수득한 제제를 하기 방법에 따라 그 품질을 평가하고, 본 발명은 그에 따라 수득한 지식에 기초하여 달성되었다.
- [0103] C. 품질 평가
- [0104] (1) 용출 시험
- [0105] 제조한 제제를 일본 약전 용출 시험 방법 2에 따라 용출 시험을 실시하였다. 측정 조건은 다음과 같다.
- [0106] 시험 용액: 희석된 McIlvaine 완충액, pH 4.0
- [0107] 패들 회전 속도: 50 rpm
- [0108] 시험액: 900 ml
- [0109] (2) 용출 프로파일의 유사성
- [0110] Scale-Up and Past-Approval Changes for Intermediate Release Products (SUPAC-IR)에 나타난 유사성 인자 f2 를 용출 프로파일의 유사성을 평가하기 위한 지표로 사용하였다. 하기 식에 의거하여 f2 값을 계산한다.
SUPAC-IR 에 의해 각 제제의 용출률로부터 계산한 f2 값이 $50 \leq f2 \leq 100$ 의 범위 내이면, 제조된 각 제제는 유사한 용출 프로필을 가지는 것으로 결정된다. 시험 시작 후 15분, 30분 및 45분과 같은 3개의 시간 지점에서 용출률을 사용하여 f2 값을 계산하였다.

$$f2 = 50 \cdot \text{LOG} \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{i=1}^n (T_i - R_i)^2}{n}}} \right]$$

[0111]

[0112] Ti 및 Ri는 각 지점에서의 용해 백분율이다.

[0113] n 은 비교할 지점의 개수이다.

[0114] (3) 크기 분포

[0115] Laser Diffraction Particle Size Analyzer (SLAD-3000/Shimadzu Corporation)를 사용하여 건조-스프레이 방법으로 루라시돈의 크기 분포를 측정하였다. 측정 조건은 하기와 같다.

샘플량 : 2 g

공기압 : 0.4MPa 이상

턴테이블 회전속도 : 2

변수 설정

환경 설정

평균 모니터링:	16	측정 최적 범위	1500
		(최대):	
평균 암측정	2	(최소):	700
		(CH-1) 바우드 레이트	9600
광 강도 표시 최대치:	2000	(bps):	
이전 블랭크:	읽기	블랭크 측정 허용 최대치	300
프린터 : 단색광		블랭크 측정 변동 범위	20

굴절률 변수

표준 굴절률: 1.70-0.20i

측정 조건 설정

평균 측정:	1	건식 허용 최소치:	300
측정 간격(sec):	1	최대치:	2500
평균:	64	평가를 위한	
		과립 범위 (최소):	0.1
측정 흡광도 범위 (최대)	0.1	평가를 위한	2000
		과립 범위 (최대)	
(최소):	0.05	센서 사용 시작 위치	1
트리거 모드	OFF		
건식	300		

[0116]

[0117] <시험 1>

[0118] 실시예 1, 2 및 3에서, 정제당 각각 20 mg, 40 mg 및 80 mg 의 루라시돈, 부분 예비 젤라틴화 전분 및 수용성 중합체 결합제를 함유하는 수용성 부형제를 포함하는 특정 약학 조성물을 포함하는 정제를 제조하였다. 비교실시에 1 및 2에서, 정제당 각각 40 mg 및 80 mg 의 루라시돈을 함유하는 정제를, 특허 문헌 2에 기재된 제형을 기초로 제조하였다.

[0119] 제조한 정제를 (d) 및 (e)에 기재한 조건하에서 용출 시험하고, 용출 프로파일의 유사성을 평가하였다. 추가로, 비교실시에 1 및 2의 예비제조를 시험 8에 개시하였다.

[0120] 표 4 및 표 5에 결과를 개시하였다. (d)의 시간에 따른 용출률을 도 2 및 3에 개시하였다.

[0121] (a) 과립 분말 제형화

[0122] 표 1

단위: mg

성분	실시에 번호			비교 실시에 번호	
	1	2	3	1	2
루라시돈	80	40	20	40	80
만니톨	144	72	36	188	148
부분 예비 젤라틴화 전분	80	40	20	-	-
크로스카멜로스 소듬	4	2	1	16	16
히드록시프로필 메틸셀룰로스	8	4	2	10	10

[0123]

[0124] (b) 타정용 과립/비코팅된 정제 제형화

[0125] 표 2

단위: mg

성분	실시에 번호			비교 실시에 번호	
	1	1	1	1	2
상기 (a)의 과립	316	158	79	254	254
락토스	-	-	-	62	62
마그네슘 스테아레이트	4	2	1	4	4

[0126]

[0127] (c) FC 정제 제형화

[0128] 표 3

단위: mg

성분	실시에 번호			비교실시에번호	
	1	2	3	1	2
상기 (b)의 비코팅된 정제	320	160	80	320	320
히드록시프로필 메틸셀룰로스	3.25	1.95	1.3	2.6	2.6
산화티타늄	1	0.6	0.4	0.8	0.8
폴리에틸렌 글리콜 6000	0.75	0.45	0.3	0.6	0.6
카르나우바 왁스	0.01	0.006	0.004	0.01	0.01

[0129]

[0130] (d) 각 용기 내에 80mg의 루라시돈을 포함한 시스템에서의 용출 시험

[0131] 각 용기당 80 mg 의 루라시돈을 함유하는 시스템 내에서 80 mg, 40 mg 또는 20 mg의 루라시돈을 함유하는 각 필름 코팅된 정제에 대해 용출 시험을 실시하고, 각 용출 프로파일의 유사성을 f2 값으로 평가하였다.

[0132] 표 4에 나타난 바와 같이, 실시예 2 및 3의 f2 값은 실시예 1에 대한 유사성을 나타내지만, 비교실시에 2의 f2 값은 비교실시에 1에 대해 유사성을 나타내지 않는다. 달리 말하면, 표 4 및 도 3에 나타난 바와 같이, 실시예 1 내지 3에서 용출 프로파일의 유사성을 나타내는 f2 값이 50 ≤ f2 ≤ 100의 범위 내에 존재하며, 상이한 함량을 가진 제제의 경우에도 정제 내의 함량 (단위 강도)에 의존 없이 유사한 용출 프로파일을 나타내는 제제가 수득되었다. 반면, 표 4 및 도 2에 나타난 바와 같이, 비교실시에 2의 특허 문헌 2에 개시된 제형은 비교실시에 1의 제제인 2개의 정제보다 명백히 느린 용출을 나타냈고, 시험 8에서 상술된 바와 같이 용출 프로파일의 유사성이 나타나지 않았다.

[0133] 표 4

유사성인자	실시에 번호			비교실시에 번호	
	1	2	3	1	2
f2	-	88	97	-	37

[0134]

[0135] (e) 각 용기 내에 40 mg 의 루라시돈을 포함하는 시스템 내에서의 용출 시험

[0136] 각 용기당 40 mg 의 루라시돈을 함유하는 시스템 내에서 40 mg 또는 20 mg 의 루라시돈을 함유하는 각 필름 코

팅된 정제에 대해 용출 시험을 실시하고, 유사한 방식으로 f2 값을 이용하여 각 용출 프로파일의 유사성을 평가하였다.

[0137] 표 5에 나타난 바와 같이, 실시예 3 및 비교실시예 1의 f2 값은 실시예 2에 대한 유사성을 나타내었다. 달리 말하면, 각 용기당 40 mg의 루라시돈을 함유하는 시스템 내에서도 f2 값이 $50 \leq f2 \leq 100$ 의 범위 내에 존재하며, 정제 내의 함량(단위 강도)에 의존 없이 유사한 용출 프로필을 나타내었다.

[0138] 표 5

유사성인자	실시예 번호		비교 실시예 번호
	2	3	1
f2	-	88	97

[0139]

[0140] <시험 2>

[0141] 수용성 부형제 및 수용성 중합체 결합제 및 부분 예비 젤라틴화 전분을 포함하는 약학 조성물 함유 제제를 실시예 1 및 4에서 제조하였다. 수용성 부형제 및 수용성 중합체 결합제 및 비 젤라틴화 전분인 옥수수 전분을 포함하는 약학 조성물 함유 제제를 비교실시예 3, 4, 및 5에서 제조하였다. 각 제제에 대해 용출 시험을 실시하고, 각 용출 프로파일의 유사성을 f2 값에 의해 평가하였다. 결과를 표 9에 개시하였다.

[0142] (a) 과립 분말의 제형화

[0143] 표 6

단위: mg

성분	실시예 번호		비교 실시예 번호		
	1	4	3	4	5
루라시돈	80	80	80	80	80
만니톨	144	176	108	108	-
락토스	-	-	-	-	108
부분 예비 젤라틴화 전분	80	40	-	-	-
옥수수 전분	-	-	40	40	40
크로스카멜로스 소듐	4	8	16	16	16
히드록시프로필 메틸셀룰로스	8	12	10	10	10

[0144]

[0145] (b) 타정용 과립/비코팅된 정제의 제형화

[0146] 표 7

단위: mg

성분	실시예 번호		비교 실시예 번호		
	1	4	3	4	5
상기 (a)의 과립	316	316	254	254	254
만니톨	-	-	62	-	-
마그네슘 스테아레이트	4	4	4	4	4

[0147]

[0148] (c) FC 정제의 제형화

[0149] 표 8

단위: mg

성분	실시예 번호		비교 실시예 번호		
	1	4	3	4	5
상기 (b)의 비코팅된 정제	320	320	320	258	258
히드록시프로필 메틸셀룰로스	3.25	-	2.6	2.6	2.6
산화티타늄	1	-	0.8	0.8	0.8
폴리에틸렌 글리콜 6000	0.75	-	0.6	0.6	0.6

[0150]

[0151] (d) 용출 시험

[0152] 표 9에 개시된 바와 같이, 실시예 4는 실시예 1과 유사성을 나타내었으나, 비교실시예 3, 4, 및 5의 f2 값은 실시예 1에 대한 유사성을 나타내지 않았다. 달리 말하면, 비교실시예 3, 4, 및 5에서 옥수수 전분을 함유하는 제제는, 실시예 1 및 4에서 부분 예비 젤라틴화 전분을 함유하는 제제와 비교하여 상이한 용출 프로파일 및 느린 용출을 나타내었다.

[0153] 표 9

유사성 인자	실시예 번호		비교실시예 번호		
	1	4	3	4	5
f2	-	67	44	29	26

[0154]

[0155] <시험 3>

[0156] 실시예 4, 5, 6 및 7에서 부분 예비 젤라틴화 전분 블렌딩 양의 용출에 대한 효과를 평가하였다. 결과를 표 13에 개시하였다.

[0157] (a) 과립 분말의 제형화

[0158] 표 10

단위: mg

성분	실시예 번호				
	1	4	5	6	7
루라시돈	80	80	80	80	80
만니톨	144	176	116	136	156
부분 예비 젤라틴화 전분	80	40	100	80	60
크로스카멜로스 소듐	4	8	8	8	8
히드록시프로필 메틸셀룰로스	8	12	12	12	12

[0159]

[0160] (b) 타정용 과립/비코팅된 정제의 제형화

[0161] 표 11

단위: mg

성분	실시예 번호				
	1	4	5	6	7
상기 (a)의 과립	316	316	316	316	316
마그네슘 스테아레이트	4	4	4	4	4

[0162]

[0163] (c) FC 정제의 제형화

[0164] 표 12

단위: mg

성분	실시예 번호				
	1	4	5	6	7
상기 (b)의 비코팅된 정제	320	320	320	320	320
히드록시프로필 메틸셀룰로스	3.25	-	-	-	-
산화티타늄	1	-	-	-	-
폴리에틸렌 글리콜 6000	0.75	-	-	-	-
카르나우바 왁스	0.01	-	-	-	-

[0165]

[0166] (d) 용출 시험

[0167] 표 13에 나타난 바와 같이, 실시예 4, 5, 6, 및 7의 f2 값은 실시예 1에 대한 유사성을 나타내었다. 달리 말하면, 제제 성분들 중에 10중량/중량 % 이상의 부분 예비 젤라틴화 전분을 포함한 약학 조성물 함유 제제는 신속한 용출 및 유사한 용출 프로파일을 나타내었다.

[0168] 표 13

유사성 인자	실시에 번호				
	1	4	5	6	7
f2	-	67	60	62	81

[0169]

[0170] <시험 4>

[0171] 비교실시에 6에서는, 수용성 부형제 및 부분 예비 젤라틴화 전분을 포함하나 수용성 중합체 결합제는 포함하지 않는 정제를 제조하고자 하였다. 그러나 타정 단계에서 캡핑 및 달라붙음에 의해 성분들이 타정될 수 없었고 유사한 용출 프로파일 또는 정제조차 수득할 수 없었다. 실시예 8, 9, 10 및 11에서, 상이한 블렌딩 양의 수용성 부형제 및 부분 예비 젤라틴화 전분 및 수용성 중합체 결합제를 포함하는 약학 조성물 함유 제제를 제조하였다. 결과를 표 17에 개시하였다.

[0172] (a) 과립 분말의 제형화

[0173] 표 14

단위: mg

성분	실시에 번호					비교실시에번호
	1	8	9	10	11	6
루라시돈	80	80	80	80	80	80
만니톨	144	136	138	140	142	148
부분 예비 젤라틴화 전분	80	80	80	80	80	80
크로스카멜로스 소듐	4	8	8	8	8	8
히드록시프로필 메틸셀룰로스	8	12	10	8	6	-

[0174]

[0175] (b) 타정용 과립/비코팅된 정제의 제형화

[0176] 표 15

단위: mg

성분	실시에 번호					비교 실시에 번호
	1	8	9	10	11	6
상기 (a)의 과립	316	316	316	316	316	316
마그네슘 스테아레이트	4	4	4	4	4	4

[0177]

[0178] (c) FC 정제의 제형화

[0179] 표 16

단위: mg

성분	실시에 번호					비교실시에 번호
	1	8	9	10	11	6
상기 (b)의 비코팅된 정제	320	320	320	320	320	320
히드록시프로필 메틸셀룰로스	3.25	-	-	-	-	-
산화티타늄	1	-	-	-	-	-
폴리에틸렌 글리콜 6000	0.75	-	-	-	-	-
카르나우바 왁스	0.01	-	-	-	-	-

[0180]

[0181] (d) 용출 시험

[0182] 표 17에 나타난 바와 같이, 실시예 8, 9, 10 및 11의 f2 값은 실시예 1에 대한 유사성을 나타내었다. 달리 말하면, 1.8중량/중량 % 내지 3.8중량/중량 %의 수용성 중합체 결합제를 포함한 약학 조성물 함유 제제는 신속한 용출 및 유사한 용출 프로파일을 나타내었다.

[0183] 표 17

유사성 인자	실시에 번호				
	1	8	9	10	11
f2	-	77	81	73	73

[0184]

[0185] <시험 5>

[0186] 실시예 12에서, 락토스를 수용성 부형제로 사용하여 수용성 중합체 결합제 및 부분 예비 젤라틴화 전분을 포함하는 약학 조성물을 함유하는 제제를 제조하였다. 결과를 표 21에 개시하였다.

[0187] (a) 과립 분말의 제형화

[0188] 표 18

단위: mg

성분	실시에 번호		
	1	6	12
루라시돈	80	80	80
만니톨	144	136	-
락토스	-	-	136
부분 예비 젤라틴화 전분	80	80	80
크로스카멜로스 소듐	4	8	8
히드록시프로필 메틸셀룰로스	8	12	12

[0189]

[0190] (b) 타정용 과립/비코팅된 정제의 제형화

[0191] 표 19

단위: mg

성분	실시에 번호		
	1	6	12
상기 (a)의 과립	316	316	316
마그네슘 스테아레이트	4	4	4

[0192]

[0193] (c) FC 정제의 제형화

[0194] 표 20

단위: mg

성분	실시에 번호		
	1	6	12
상기 (b)의 비코팅된 정제	320	320	320
히드록시프로필 메틸셀룰로스	3.25	-	-
산화티타늄	1	-	-
폴리에틸렌 글리콜 6000	0.75	-	-
카르나우바 왁스	0.01	-	-

[0195]

[0196] (d) 용출 시험

[0197] 표 21에 나타난 바와 같이, 실시예 6 및 12의 f2 값은 실시예 1과 유사성을 나타내었다. 달리 말하면, 수용성 부형제로 만니톨 및 락토스를 포함하는 제제는 신속한 용출 및 유사한 용출 프로필을 나타내었다.

[0198] 표 21

유사성 인자	실시에 번호		
	1	6	12
f2	-	62	66

[0199]

[0200] <시험 6>

[0201] 실시예 4, 13, 14 및 15에서, 상이한 크기 분포를 가지는 루라시돈 벌크 분말을 사용하여, 수용성 부형제 및 수용성 중합체 결합제 및 부분 예비 젤라틴화 전분을 포함한 특정 약학 조성물을 함유하는 제제를 제조하였다. 결과를 표 25에 개시하였다.

[0202] (a) 루라시돈 벌크 분말의 크기 분포

[0203] D50 % (50% 입자 크기)는, 부피에 기초하여 계산한 적분 분포가 50%인 지점에서의 입자 크기를 나타내며, D90 % (90% 입자 크기)는, 부피에 기초하여 계산한 적분 분포가 90%인 지점에서의 입자 크기를 나타낸다 (체질 하에서).

[0204] 표 22

단위: mg

크기 분포		실시예 번호			
		4	13	14	15
입자 크기	D10 %	0.5	0.9	1.0	1.5
	D50 %	1.6	5.9	7.6	13.9
	D90 %	4.7	17.5	26.9	58.3

[0205]

[0206] (b) 타정용 과립/비코팅된 정제의 제형화

[0207] 표 23

단위: mg

성분	실시예 번호			
	4	13	14	15
루라시돈	80	80	80	80
만니톨	176	144	144	144
부분 예비 젤라틴화 전분	40	80	80	80
크로스카멜로스 소듐	8	4	4	4
히드록시프로필 메틸셀룰로스	12	8	8	8
마그네슘 스테아레이트	4	4	4	4

[0208]

[0209] (c) FC 정제의 제형화

[0210] 표 24

단위: mg

성분	실시예 번호			
	4	13	14	15
상기 (b)의 비코팅된 정제	320	320	320	320
히드록시프로필 메틸셀룰로스	-	3.25	3.25	3.25
산화티타늄	-	1	1	1
폴리에틸렌 글리콜 6000	-	0.75	0.75	0.75
카르나우바 왁스	-	0.01	0.01	0.01

[0211]

[0212] (d) 용출 시험

[0213] 표 25에 나타난 바와 같이, 실시예 13, 14 및 15의 f2 값은 실시예 4와 유사성을 나타내었다. 달리 말하면, 50%의 입자 크기가 1 내지 8 μm 범위이며, 90%의 입자 크기가 크기 분포에 있어 27 μm 이하인 루라시돈 벌크 분말을 사용하여 제조한 제제는, 유사한 용출 프로필을 나타내었다.

[0214] 표 25

유사성 인자	실시에 번호			
	4	13	14	15
f2	-	56	56	46

[0215]

[0216] <시험 7>

[0217] 정제당 루라시돈의 함량이 10mg 및 40mg인 제제를, 특허 문헌 2에 기재된 기술을 이용하여 제조하고, 문헌 2에 기재된 바와 같이 정제당 루라시돈 10mg 내지 40mg 범위의 동등한 용출 프로필을 가지는 경구 투여 제제를 제공 가능한지의 여부를 검사하였다. 결과를 도 1에 개시하였다.

[0218] 도 1에 개시된 바와 같이, 특허 문헌 2에 개시된 기술에 따라 수득한 상이한 루라시돈 함량을 가진 제제의 용출 프로필은 f2 값으로 나타내었고, 정제당 10mg 및 40mg의 루라시돈을 가지는 정제는 특허 문헌 2에 기재된 것과 동등한 용출 프로필의 경구 투여 제제를 제공할 수 있었다.

[0219] (a) 과립의 제형화

[0220] 표 26

성분	단위: mg	
	10 mg 정제	40 mg 정제
루라시돈	10	40
만니톨	47	188
크로스카멜로스 소듐	4	16
히드록시프로필 메틸셀룰로스	2.5	10

[0221]

[0222] (b) 비코팅된 정제의 제형화

[0223] 표 27

성분	단위: mg	
	10 mg 정제	40 mg 정제
(a)의 과립	63.5	254
락토스	15.5	62
마그네슘 스테아레이트	1	4

[0224]

[0225] (c) FC 정제의 제형화

[0226] 표 28

성분	단위: mg	
	10 mg 정제	40 mg 정제
상기 (b)의 비코팅된 정제	80	320
히드록시프로필 메틸셀룰로스	1.3	2.6
산화티타늄	0.4	0.8
폴리에틸렌 글리콜 6000	0.3	0.6
카르나우바 왁스	0.006	0.01

[0227]

[0228] <시험 8>

[0229] 정제 당 40mg이하의 루라시돈을 가지는 제제는, 특허 문헌 2에 개시된 것과 동등한 용출 프로필을 가지는 경구 제제를 제공 가능성이 밝혀졌다. 부분 예비 젤라틴화 전분을 갖지 않으면서 정제당 80mg의 루라시돈 함량을 가지는 제제를 특허 문헌 2에 개시된 바에 따라 본원에서 제조하였다. 제제는, 활성 성분의 함량비를 2배로 하여 제조함으로써 그 정제 중량이 40mg 정제와 동일하게 함으로써, 정제 크기 증가에 따른 환자의 고통 증가를 피하도록 하였다. 비교실시에 1 및 2의 결과를 표 4 및 도 2에 개시하였다.

[0230] 표 4 및 도 2에 나타난 바와 같이, 예비 젤라틴화 전분을 갖지 않으면서 루라시돈의 2배 함량비를 가지는 80 mg 정제는, 특허 문헌 2에 개시된 기술에서 f2 값에 의해 나타난 바와 같은 40mg 정제 2개의 정제와 동등한 용출을

나타내지 못했다.

[0231] (a) 과립의 제형화

[0232] 표 29

단위: mg

성분	40 mg 정제	80 mg 정제
루라시돈	40	80
만니톨	188	148
크로스카멜로스 소듐	16	16
히드록시프로필 메틸셀룰로스	10	10

[0233]

[0234] (b) 비코팅된 정제의 제형화

[0235] 표 30

단위: mg

성분	40 mg 정제	80 mg 정제
(a)의 과립	254	254
락토스	62	62
마그네슘 스테아레이트	4	4

[0236]

[0237] (c) FC 정제의 제형화

[0238] 표 31

단위: mg

	40 mg 정제	80 mg 정제
상기 (b)의 비코팅된 정제	320	320
히드록시프로필 메틸셀룰로스	2.6	2.6
산화티타늄	0.8	0.8
폴리에틸렌 글리콜 6000	0.6	0.6
카르나우바 왁스	0.01	0.01

[0239]

[0240] <시험 9>

[0241] 시험 1의 실시예 1 내지 3에서 제조된 상이한 함량의 3종류의 제제의 용출을 평가하였다. 결과를 도 3에 개시하였다.

[0242] 도 3에 개시된 바와 같이, 정제당 20-80mg 범위의 루라시돈을 함유하는 본 발명 제제는, 정제 함량 (단위 강도)에 의존함 없이 동등한 용출도를 나타내었다.

[0243] (a) 과립 분말의 제형화

[0244] 표 32

단위: mg

성분	80 mg 정제	40 mg 정제	20 mg 정제
루라시돈	80	40	20
만니톨	144	72	36
부분 예비 젤라틴화 전분	80	40	20
크로스카멜로스 소듐	4	2	1
히드록시프로필 메틸셀룰로스	8	4	2

[0245]

[0246] (b) 타정용 과립/비코팅된 정제의 제형화

[0247] 표 33

단위: mg

성분	80 mg 정제	40 mg 정제	20 mg 정제
상기 (a)의 과립	316	158	79
락토스	-	-	-
마그네슘 스테아레이트	4	2	1

[0248]

[0249] (c) FC 정제의 제형화

[0250] 표 34

단위: mg

성분	80 mg 정제	40 mg 정제	20 mg 정제
상기 (b)의 비코팅된 정제	320	160	80
히드록시프로필 메틸셀룰로스	3.25	1.95	1.3
산화티타늄	1	0.6	0.4
폴리에틸렌 글리콜 6000	0.75	0.45	0.3
카르나우바 왁스	0.01	0.006	0.004

[0251]

[0252] <시험 10>

[0253] 각 정제 중량이 동일한 루라시돈 120 mg 정제 제제를 본 발명 및 특허 문헌 2에 기재된 내용에 따라 제조하고, 각 제제를 용출 프로필을 평가하였다.

[0254] (a) 실험 방법

[0255] 루라시돈 120 mg 정제 제제를 본 발명 제조 방법 및 특허 문헌 2에 기재된 제조 방법 2 (이하에 기재)에 따라 제조하였다 (표 35). 이들 제조한 제제를 본 명세서 실시예의 C. 품질 평가 (1) 용출 시험에 기재된 조건을 일부 변화시킨 용출시험으로 시험하였다.

[0256] McIlvaine 희석된 완충액 시험 용액의 pH를 pH 4.0에서 pH 3.8로 변화시켜 용출시험을 실시하였다.

[0257] (b) 본 발명 제조 방법

[0258] 유동 베드 과립화기 (Flow Coater FLF-30/ Freund Industrial Co., Ltd. 제조)에, 루라시돈 (8000 g), D-만니톨 (14200 g), 부분 예비 젤라틴화 전분 (8000 g) 및 크로스카멜로스 소듐 (400 g)를 충전하고, 흡기 온도 80℃, 흡기 공기흐름 7 m³/분, 스프레이 액체 유속 200 mL/분 및 원자화 공기흐름 200 L/분의 조건에서 과립화 되도록 미리 제조한 5% 히드록시프로필 메틸셀룰로스 용액을 상기에 스프레이하였다. 수득한 과립을 건조 온도 80℃ 및 건조시간 10분의 조건으로 과립화기 내에서 건조하고, 건조시 손실이 2% 이내임을 할로젠 습도 분석기로 확인하였다. 수득한 과립을 크기측정 기계 (Fiore F-0 type)를 사용하여 크기를 재었다. 이후, 크기를 겐 과립 (18000 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (228 g)를 회전속도 20rpm 및 블렌딩 시간 5분의 조건으로 블렌딩기 (용량 크기 110L)로 함께 블렌딩하였다. 마지막으로, 수득한 혼합물을 타정 기기 (HT-AP12SS-II/ Hata Iron Works Co., Ltd. 제조)를 사용하여 12.5kN의 타정압력으로 타정하여 루라시돈 120 mg 비코팅된 정제를 제공하였다.

[0259] (c) 특허 문헌 2의 제조 방법 2

[0260] 유동 베드 과립화기 (Multiplex MP-01/ Powrex Corporation 제조)에, 루라시돈 (160 g), D-만니톨 (296 g) 및 크로스카멜로스 소듐 (32 g)을 충전하고, 공기 공급 온도 60℃ 및 과립화 시간 45분의 조건에서 과립화되도록 미리 제조한 5% 히드록시프로필 메틸셀룰로스 용액을 상기에 스프레이하였다. 수득한 과립을 건조 온도 80℃ 및 건조시간 5분의 조건으로 과립화기 내에서 건조하고, 건조시 손실이 1% 이내임을 할로젠 습도 분석기로 확인하였다. 이후 수득한 과립 (254 g) 및 락토스 (62 g)를 회전속도 40rpm 및 블렌딩 시간 30분의 조건으로 블렌딩기 (Tsutsui Rikagaku Kikai Co., Ltd. 제조)로 함께 블렌딩하였다. 이후 수득한 혼합물 (316 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (4g)를 회전속도 40rpm 및 블렌딩 시간 5분의 조건으로 블렌딩기 (Tsutsui Rikagaku Kikai Co., Ltd. 제조)로 함께 블렌딩하였다. 마지막으로, 수득한 혼합물을 타정 기기 (HT-AP12SS-II/ Hata Iron Works Co., Ltd. 제조)를 사용하여 12.5kN의 타정압력으로 타정하여 루라시돈 120 mg 비코팅된 정제

를 제공하였다.

[0261] (d) 결과

[0262] 제조한 제제의 성분 및 용출 시험 결과를 하기에 개시하였다.

[0263] 표 35

정제의 성분		
제형	034-15-120-1000	RP-03323-120-1000
	(본 발명 내용)	(특허 문헌 2의 내용)
루라시돈	120	120
만니톨	213	222
부분 예비 젤라틴화 전분	120	-
크로스카멜로스 소듐	6	24
Tabletose 70	-	93
히드록시프로필 메틸셀룰로스	15	15
마그네슘 스테아레이트	6	6
합계	480	480
용출 프로필		
시간 (분)	용출률 (%)	
10	83	54
15	91	66
30	95	80
45	96	84
f2 값	-	37

[0264] 그 결과, 본원의 내용에 따라 제조한 루라시돈 120 mg 정제는, 특허 문헌 2의 내용에 따라 제조한 루라시돈 120 mg 정제와 비교하여 더 신속한 용출을 나타내는 것이 확인되었다.

[0266] <시험 11>

[0267] 본 발명 약물 물질의 적용 함량 범위를, 제제의 용출 프로필을 기초로하여 평가하였다.

[0268] (a) 실험 방법

[0269] 본 발명의 제조 방법에 따라 루라시돈 80 mg 정제를 제조하였다 (표 36). 이들 제조한 제제를 본 명세서 실시예의 C. 품질 평가 (1) 용출 시험에 기재된 조건에 따른 용출시험으로 시험하였다.

[0270] (b) 제조 방법

[0271] 유동 베드 과립화기 (Multiplex MP-01/ Powrex Corporation 제조)에, 루라시돈, D-만니톨, 부분 예비 젤라틴화 전분 및 크로스카멜로스 소듐을 충전하고, 공기 공급 온도 60°C 및 과립화 시간 45분 또는 60분의 조건에서 과립화되도록 미리 제조한 5% 히드록시프로필 메틸셀룰로스 용액을 상기에 스프레이하였다. 수득한 과립을 건조 온도 80°C 및 건조시간 5분의 조건으로 과립화기 내에서 건조하고, 건조시 손실이 2% 이내임을 할로젠 습도 분석기로 확인하였다. 이후 수득한 과립 및 마그네슘 스테아레이트를 회전속도 40rpm 및 블렌딩 시간 5분의 조건으로 블렌딩기 (Tsutsui Rikagaku Kikai Co., Ltd. 제조)로 함께 블렌딩하였다. 마지막으로, 수득한 혼합물을 타정 기기 (HT-API2SS-II/ Hata Iron Works Co., Ltd. 제조)를 사용하여 10kN의 타정압력으로 타정하여 루라시돈 80 mg 비코팅된 정제를 제공하였다.

[0272] (c) 결과

[0273] 제조한 제제의 성분 및 용출 시험 결과를 하기에 개시하였다.

[0274] 표 36

제형	034-15-80-1000	RP-03320	RP-03321	RP-03322
루라시돈	80	80	80	80
만니톨	142	104	67	30
부 분 예비젤라틴화된 전분	80	80	80	80
크로스카멜로스 소듬	4	4	4	4
히드록시프로필 메틸셀룰로스	10	8	6	4
마그네슘 스테아레이트	4	4	3	2
합계	320	280	240	200

용출 프로파일				
시간 (분)	용출률 (%)			
10	85	73	71	68
15	89	80	80	81
30	93	88	88	89
45	94	90	91	91
f2 값	-	60	60	63

[0275]

[0276] 그 결과, 루라시돈이 25-40% 범위로 함유된 제제의 성분들에 의해 유사한 용출 프로파일 이 나타남을 확인하였다.

[0277] <시험 12>

[0278] 본 발명 수용성 중합체 결합체에 대하여 제제의 용출 프로파일을 평가하였다.

[0279] (a) 실험 방법

[0280] *본 발명 제조 방법에 따라 루라시돈 80mg 정제를 제조하였다 (표 37). 이들 제조한 제제를 본원의 실시예에서의 C. 품질 평가 (1) 용출 시험에 기재된 조건에 따라 용출 시험을 실시하였다.

[0281] (b) 제조 방법

[0282] 유동 베드 과립화기 (Multiplex MP-01/ Powrex Corporation 제조)에, 루라시돈 (160g), D-만니톨 (284g), 부분 예비 젤라틴화 전분 (160g) 및 크로스카멜로스 소듬 (8g)을 충전하고, 공기 공급 온도 60℃ 및 과립화 시간 45분의 조건에서 과립화되도록 미리 제조한 5% 수용성 중합체 결합체 용액을 상기에 스프레이하였다. 수득한 과립을 건조 온도 80℃ 및 건조시간 5분의 조건으로 과립화기 내에서 건조하고, 건조시 손실이 2% 이내임을 할로젠 습도 분석기로 확인하였다. 이후, 수득한 과립 및 마그네슘 스테아레이트를 회전속도 40rpm 및 블렌딩 시간 5분의 조건으로 블렌딩기 (Tsutsui Rikagaku Kikai Co., Ltd. 제조)로 함께 블렌딩하였다. 마지막으로, 수득한 혼합물을 타정 기기 (HT-AP12SS-II/ Hata Iron Works Co., Ltd. 제조)를 사용하여 10kN의 타정압력으로 타정하여 루라시돈 80 mg 비코팅된 정제를 제공하였다.

[0283] (c) 결과

[0284] 제조한 제제의 성분 및 용출 시험 결과를 하기에 개시하였다.

[0285] 표 37

제형	034-15-80-1000	RP-03326	RP-03327	RP-03328
루라시돈	80	80	80	80
만니톨	142	142	142	142
부분 예비 젤라틴화된 전분	80	80	80	80
크로스카멜로스 소듐	4	4	4	4
히드록시프로필	10	-	-	-
메틸셀룰로스	-	10	-	-
폴리비닐알콜	-	-	10	-
폴리비닐피롤리돈	-	-	-	10
히드록시프로필셀룰로스	4	4	4	4
마그네슘 스테아레이트	4	4	4	4
합계	320	320	320	320

용출 프로필				
시간 (분)	용출률 (%)			
10	83	59	78	80
15	91	76	82	87
30	95	94	88	91
45	96	96	90	92
f2 값	-	53	56	69

[0286]

[0287]

그 결과, 폴리비닐알콜, 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필셀룰로스의 수용성 중합체 결합제를 사용한 제제는, 본원의 "C. 품질 평가 (2) 용출 프로필의 유사성"의 기준을 만족하는 것으로 확인되었다 (유사한 용출 프로필).

[0288]

<시험 13>

[0289]

본 발명에 개시된 기술에 따라 제조한 루라시돈 20, 40, 80 및 120 mg FC 정제의 용출 프로필을 평가하였다.

[0290]

(a) 실험 방법

[0291]

루라시돈 20, 40, 80 및 120 mg FC 정제를 본 발명 제조 방법에 따라 제조하였다 (표 38).

[0292]

(b) 제조 방법

[0293]

유동 베드 과립화기 (Flow Coater FLF-30/ Freund Industrial Co., Ltd. 제조)에, 루라시돈 (8000 g), D-만니톨 (14200 g), 부분 예비 젤라틴화 전분 (8000 g) 및 크로스카멜로스 소듐 (400 g)를 충전하고, 흡기 온도 80°C, 흡기 공기흐름 7 m³/분, 스프레이 액체 유속 200 mL/분 및 원자화 공기흐름 200 L/분의 조건에서 과립화 되도록 미리 제조한 5% 히드록시프로필 메틸셀룰로스 수용액을 상기에 스프레이하였다. 스프레이 이후 수득한 과립을 건조 온도 80°C 및 건조시간 10분의 조건으로 건조하고, 건조시 손실이 2% 이내임을 할로젠 습도 분석기로 확인하였다. 수득한 과립을 크기측정 기계 (Fiore F-0 type, Tokuju Corporation 사 제조)를 사용하여 크기를 재었다. 이후, 크기를 쟀 과립 (18000 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (228 g)를 회전속도 20rpm 및 블렌딩 시간 5분의 조건으로 블렌딩기 (용량 크기 110L, Furukawa Altec Co., Ltd 사 제조)로 함께 블렌딩하였다. 수득한 분말 혼합물을 타정 기기 (루라시돈 20, 40 또는 80 비코팅된 정제에 대해서는 CLEANPRESS Correct 12HUK/Kikusui Seisakusho Ltd.사 제조, 루라시돈 120 mg 비코팅된 정제에 대해서는 HT-AP12SS-II/Hata Iron Works Co., Ltd. 사 제조)를 사용하여 약 10kN의 타정압력으로 타정하여, 루라시돈 20, 40, 80 또는 120 mg 비코팅된 정제를 제공하였다. 이후, 비코팅된 정제를, 공급 공기 온도 80°C, 공기흐름 0.6 m³/분, 팬의 회전 속도 25rpm, 스프레이 압력 0.15Mpa 및 액체 유속 5 g/분의 조건으로 코팅하여 루라시돈 20, 40, 80 또는 120 mg FC 정제를 제공하였다.

[0294]

(c) 용출 시험

[0295]

제조한 제제를 일본 약전 용출 시험 방법 2에 따라 용출 시험을 실시하였다. 측정 조건은 다음과 같다.

- [0296] 시험 용액: 희석된 McIlvaine 완충액, pH 3.8 및 4.0
- [0297] 패들 회전 속도: 50 rpm
- [0298] 시험액: 900 ml
- [0299] (d) 결과
- [0300] 제조한 제제의 성분 및 용출 시험 결과를 하기에 개시하였다.
- [0301] 표 38

정제의 성분

상품명		루라시돈 20 mg FC 정제	루라시돈 40 mg FC 정제	루라시돈 80 mg FC 정제	루라시돈 120 mg FC 정제
Lot 번호		034-15- 20	034-15- 40	034-15- 80	034-15- 120
제형	루라시돈	20 mg	40 mg	80 mg	120 mg
	만니톨	35.5 mg	71 mg	142 mg	216mg
	부분 예비 젤라틴화 천분	20 mg	40 mg	80 mg	120 mg
	크로스카멜로스 소듐	1 mg	2 mg	4 mg	6 mg
	히드록시프로필 메틸셀룰로스	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg
	마그네슘 스테아레이트	1 mg	2 mg	4 mg	6 mg
	부분합계	80 mg	160 mg	320 mg	480 mg
	히드록시프로필 메틸셀룰로스	1.001 mg	1.690 mg	2.730 mg	1.100 mg
	산화티타늄	0.308 mg	0.520 mg	0.840 mg	0.825 mg
	Macrogol 6000	0.231 mg	0.390 mg	0.630 mg	5.500 mg
카르나우바 왁스	0.01 mg	0.01 mg	0.01 mg	0.01 mg	
합계		81.55 mg	162.61 mg	324.21 mg	485.51 mg

용출 프로필

시간 (분)	용출률 (%)			
10	80	77	77	77
15	91	90	88	92
30	100	98	93	96
45	101	100	94	97
시험액의 pH	4.0	4.0	4.0	3.8

- [0302]
- [0303] 그 결과, 본원에 개시에 따라 제조한 루라시돈 20, 40, 80 및 120 mg FC 정제는 신속한 용출을 나타내는 것이 확인되었다.
- [0304] <시험 13>
- [0305] 40 mg FC 정제인 정제 1개/ 20 mg FC 정제인 정제 2개, 80 mg FC 정제인 정제 1개/ 40 mg FC 정제인 정제 2개/ 20 mg FC 정제인 정제 4개, 120 mg FC 정제인 정제 1개/ 40 mg FC 정제인 정제 3개/ 20 mg FC 정제인 정제 6개에 대하여 용출 프로필의 유사성을 평가하였다.
- [0306] (a) 실험 방법
- [0307] 제조 방법 및 시험 방법은, 시험 12의 용출 프로필에 대한 것과 유사하므로 생략하였다.
- [0308] (b) 결과
- [0309] 제조한 제제의 용출 프로필 및 그 유사성을 하기에 개시하였다.

[0310] 표 39

정제	40 mg 정제		80 mg 정제			120 mg 정제		
	20 mg 정제	20 mg 정제	40 mg 정제	20 mg 정제	20 mg 정제	40 mg 정제	20 mg 정제	20 mg 정제
정제 개수	1 정제	2 정제	1 정제	2 정제	4 정제	1 정제	3 정제	6 정제
	용출 비율 (%)		용출 비율 (%)			용출 비율 (%)		
시간 (분)	10	77	77	78	75	77	90	83
	15	90	88	86	84	92	94	90
	30	98	93	91	90	96	97	94
	45	100	94	93	92	97	98	95
f2 값	-	100	-	85	74	-	88	83

[0311]

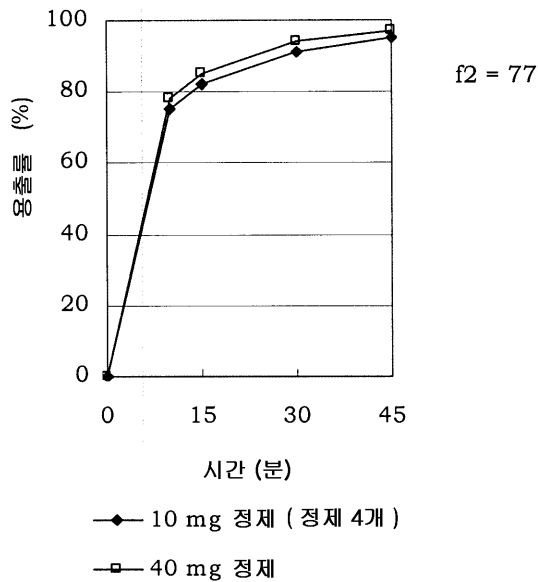
[0312] 그 결과, 모든 제제는, 본원의 "C. 품질 평가 (2) 용출 프로파일의 유사성"의 기준을 만족하는 것으로 확인되었다.

[0313] [산업상 이용 가능성]

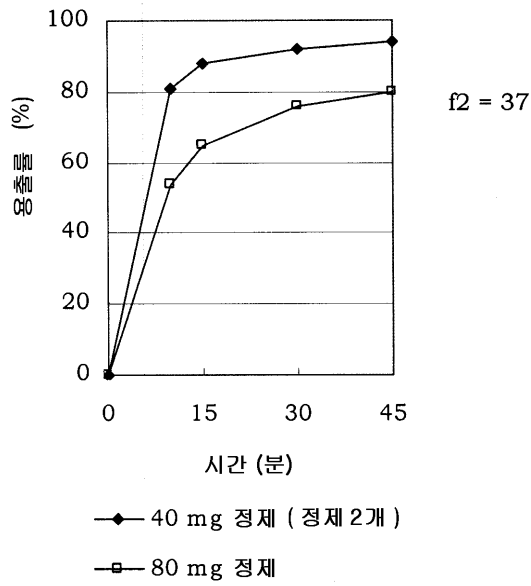
[0314] 본 발명은, 활성 성분으로 N-[4-[4-(1,2-벤즈이소티아졸-3-릴)-1-피페라지닐]-(2R,3R)-2,3-테트라메틸렌-부틸]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-바이시클로[2,2,1]헵탄디카복시미드 하이드로클로라이드 (루라시돈)를 포함하며 양호한 분해능을 가지는 경구 투여 제제 제공을 가능하게 하며, 상기 제제는 그 안의 활성 성분 함량이 변할지라도 활성 성분의 용출 프로필이 동등한 것이다.

도면

도면1



도면2



도면3

