



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2016-0088965  
 (43) 공개일자 2016년07월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**A61K 9/10** (2006.01) **A61K 31/4196** (2006.01)  
 (52) CPC특허분류  
**A61K 9/10** (2013.01)  
**A61K 31/4196** (2013.01)  
 (21) 출원번호 10-2015-0007766  
 (22) 출원일자 2015년01월16일  
 심사청구일자 없음

(71) 출원인  
**대원제약주식회사**  
 서울특별시 성동구 천호대로 386 (용답동)  
 (72) 발명자  
**방준석**  
 서울특별시 송파구 송이로31길 56, 9동 801호  
**이중현**  
 서울특별시 구로구 경인로40길 11, 101동 1508호  
 (뒷면에 계속)  
 (74) 대리인  
**박중혁**

전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 발명의 명칭 **데페라시록스를 함유하는 현탁제**

**(57) 요약**

본 발명은 데페라시록스를 함유하는 현탁제에 관한 것이다. 본 발명은 데페라시록스의 밀도를 조정함으로써 현탁제의 안정성을 향상시킨 것을 특징으로 한다.

**대표도** - 도1



비교예 1



비교예 2



실시예 2

(72) 발명자

**이지은**

서울특별시 성북구 성북로4길 57-14, 103동 301호

**전은미**

서울특별시 마포구 마포대로 208, 418호

**송세현**

경기도 성남시 분당구 판교역로 102 503동 1201호  
(백현동, 백현마을5단지아파트)

**손세일**

경기도 성남시 분당구 탄천로 59 509동 1104호 (이매동, 아름마을풍림아파트)

**이홍우**

경기도 용인시 수지구 성북2로 184, 206동 1401호

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

데페라시록스를 함유하는 현탁제로서, 데페라시록스의 밀도가 0.10-0.80 g/mL 인 것을 특징으로 하는 현탁제.

**청구항 2**

제 1 항에 있어서, 데페라시록스의 농도가 5-250 mg/mL 인 것을 특징으로 하는 현탁제.

**청구항 3**

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 데페라시록스의 평균 입자 크기가 2-20 μm 인 것을 특징으로 하는 현탁제.

**청구항 4**

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 점증제를 함유하며, 점증제의 농도가 현탁제 총 중량 대비 0.05-30.0 % w/v 인 것을 특징으로 하는 현탁제.

**발명의 설명**

**기술분야**

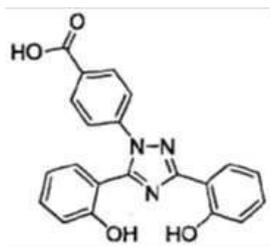
[0001] 본 발명은 데페라시록스를 함유하는 현탁제에 관한 것이다. 보다 상세하게는 밀도가 0.10-0.80 g/mL 인 데페라시록스를 함유하는 현탁제에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] [데페라시록스의 특징]

[0003] 데페라시록스는 대한민국 등록특허공보 제 568044호에 개시된 화합물로서, 그 화학명은 4-[3,5-비스(2-히드록시페닐)-[1,2,4]트리아졸-1-일]벤조산이고, 그 화학구조는 아래의 식 1 과 같다.

[0004] [식 1]



[0005]

[0006] 경구 활성 철 킬레이터 (iron chelator) 로 알려진 데페라시록스는 대한민국 등록특허공보 제 616378호에 그 용도가 개시되어 있는데, 현재는 반복되는 수혈에 의해 야기되는 만성 철분 과다 (체내의 과다한 철분) 의 치료제인 엑스자이드 (EXJADE®) 의 활성성분으로써 이용되고 있다.

[0007] 정기적으로 수혈을 받는 환자에게 있어서, 데페라시록스는 농축 적혈구 약 20 unit (100 mL/kg 과 동등) 수혈 이후 또는 임상모니터링결과 만성 철분축적의 임상증거가 있을 때 (혈청페리틴이 1000 μg/L 이상이거나 또는 간내 철분농도가 2 mg Fe/g dry weight 이상인 경우) 처방되고 있으며, 이 때의 추천 개시용량은 1일 1회 20 mg/kg 이다. 다만, 농축 적혈구 14 mL/kg/개월을 초과하여 수혈을 받고 있고 철분 과부하의 감소가 필요한 환자에게는 1일 1회 30 mg/kg 이 개시용량으로써 처방될 수 있으며, 농축 적혈구 7 mL/kg/개월 미만으로 수혈을 받고 있고 철분 농도를 유지하여야 하는 환자에게는 1일 1회 10 mg/kg 이 개시용량으로써 처방될 수 있다.

[0008] 이렇듯 데페라시록스는 환자의 농축 적혈구 수치 및 체중 등에 따라 그 개시용량이 다양하게 처방될 수 있다.

- [0009] 또한, 데페라시록스의 유지용량은 혈청 페리틴의 변동에 따라 3-6개월마다 5-10 mg/kg 씩 단계적으로 조정되는 것이 일반적이며, 환자의 반응 및 치료 목표 (예컨대, 철 부하의 유지 또는 감소 등) 를 고려해 그 조정이 개별적으로 이루어지고 있다.
- [0010] 즉, 데페라시록스는 그 복용량에 대한 유연성이 매우 요구되는 약물이다.
- [0011] [종래 제안되어 온 데페라시록스 함유 제제의 특징]
- [0012] 위에서 본 바와 같이 데페라시록스는 1회 투여 시 높은 투여 강도가 요구되는 약물이다. 그래서, 현재 시판 중인 엑스자이드에는 하나의 정제 당 125 mg, 250 mg 및 500 mg 의 고함량의 데페라시록스가 함유되어 있다.
- [0013] 그런데, 경구 투여용 제제가 이와 같이 약물을 다량으로 함유하게 되면 그 크기가 통상적인 의약품에 비해 클 수 밖에 없고, 크기가 큰 제제는 아동 및 노인이 복용하기에 불편함이 있다.
- [0014] 이에, 대한민국 등록특허공보 제 765580호를 보면, 그 대응안으로서 엑스자이드에서는 분산성 정제의 제형을 채택했음을 알 수 있다.
- [0015] 즉, 엑스자이드는 음식물 섭취 30분 이전에 100-200 mL 의 물, 사과주스 또는 오렌지주스에 넣은 후, 균일한 현탁액이 될 때까지 잘 섞어 확산시킨 다음, 그 현탁액을 복용하도록 되어 있으며, 남은 잔류 약물은 소량의 물, 사과주스 또는 오렌지주스에 넣어 재현탁시켜 복용하도록 되어 있다.

**선행기술문헌**

**특허문헌**

- [0016] (특허문헌 0001) 대한민국 등록특허공보 제 568044호
- (특허문헌 0002) 대한민국 등록특허공보 제 616378호
- (특허문헌 0003) 대한민국 등록특허공보 제 765580호

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

- [0017] 엑스자이드는 데페라시록스 함유량이 정제 당 125 mg, 250 mg 및 500 mg 으로 한정되어 있기 때문에 시간에 따른 체중변화가 수반되는 소아환자에게 투여 시 체중에 따른 투여량의 유연성 등이 떨어진다는 단점이 있다. 또한, 환자의 병증상태의 악화 또는 호전으로 인한 용량 변동에 따른 유연성 등도 떨어진다는 단점이 있다.
- [0018] 엑스자이드는 공복 시 100-200 mL 의 물, 사과주스 또는 오렌지주스에 정제를 분산시킨 다음 얻어진 현탁액 상태로 환자에게 투여되는데, 이 과정에서 정제를 분산시키기 위한 분산용매와 분산용기가 필요하고, 균일한 현탁액이 될 때까지 정제를 섞어주기 위한 교반도구가 필요하며, 충분한 교반시간이 필요하다는 단점이 있다.
- [0019] 엑스자이드는 환자가 복용 시 100-200 mL 에 해당하는 많은 양의 현탁액을 음용해야 하는 어려움이 있다. 특히 이러한 많은 양의 현탁액은 소아환자가 복용할 때 어려움을 느낄 수 있다는 단점이 있다.
- [0020] 엑스자이드는 정제를 현탁액으로 만들면 이후 24시간까지 그 함량이 안정하다는 문헌도 있지만, 대한민국 등록특허공보 제 765580호에 기재된 분산성 정제는 현탁액 형성 후 일정 시간이 경과했을 때 그 현탁액의 안정성이 좋지 못한 것으로 밝혀졌다. 이를 극복하기 위해 국제공개공보 제 2012-003987호에서는 20 내지 150 μm 의 평균 입자 크기를 갖는 데페라시록스와 높은 비율의 봉해제 (35 중량% 이상) 를 포함하는 분산성 정제를 제조하여 침전이 저지된 안정적인 현탁액을 얻고자 했으나, 이 경우에도 현탁액 형성 후 일정 시간이 경과하면 현탁액의 안정성이 유지되지 못하는 한계가 있었다. 특히, 이러한 현탁액은 미생물에 의한 오염 가능성이 있고, 기온과 습도가 높은 기후 조건에서 일정 시간 방치된 현탁액을 환자가 복용하게 되면 환자의 안전에 문제가 될 수도 있다 (Int J Clin Pharmacol Ther. 2008; 46).
- [0021] 본 발명은 전술한 선행기술이 갖는 문제점의 개선을 그 해결 과제로 한 것이다.

**과제의 해결 수단**

- [0022] 본 발명은 아래의 수단을 통해 위 과제를 해결했다.
- [0023] (1) 데페라시록스를 함유하는 현탁제로서, 데페라시록스의 밀도가 0.10-0.80 g/mL 인 것을 특징으로 하는 현탁제.
- [0024] (2) 상기 (1) 에 있어서, 데페라시록스의 농도가 5-250 mg/mL 인 것을 특징으로 하는 현탁제.
- [0025] (3) 상기 (1) 또는 (2) 에 있어서, 데페라시록스의 평균 입자 크기가 2-20  $\mu\text{m}$  인 것을 특징으로 하는 현탁제.
- [0026] (4) 상기 (1) 내지 (3) 중 어느 하나에 있어서, 점증제를 함유하며, 점증제의 농도가 현탁제 총 중량 대비 0.05-30.0 % w/v 인 것을 특징으로 하는 현탁제.

**발명의 효과**

- [0027] 본 발명의 현탁제는 분산성 정제와 달리 복용하기 위한 사전 준비 (예컨대, 분산용매, 분산용기 또는 교반도구 등) 없이 적은 음용량으로도 즉시 복용이 가능하여 환자의 복용편의성이 우수하며, 환자의 체중 증감 또는 용량 변동에 따른 투여량의 유연성을 제공할 수 있고, 데페라시록스의 상안정성과 저장안정성이 우수하다.

**도면의 간단한 설명**

- [0028] 도 1 은 좌측부터 순서대로 비교예 1, 비교예 2 및 실시예 2 의 침전물의 생성 여부를 나타낸 것이다.  
 도 2 는 좌측부터 순서대로 비교예 1, 비교예 2 및 실시예 2 의 상부 크리밍 현상 발생 여부를 나타낸 것이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0029] 현탁제란 의약품을 액 중에 미세 균등하게 현탁한 액제로서, 고형의 의약품에 현탁화제 또는 그 외의 임의의 첨가제와 정제수 또는 기름을 넣고 적당한 방법으로 현탁하여 전질 균등하게 만든 제제이다.
- [0030] 현탁제는 액체의 분산매 중에 고체 입자의 분산상이 존재하는 분산계인데, 내용 (內用) 액제로 취급되는 현탁제는 진탕합계의 일종으로서, 고형의 의약품이 용이하게 침강한다는 성질이 있다. 즉, 통상 현탁제는 방치하면 분산입자가 분산매와의 비중차로 인해 침강하기 때문에, 복용할 때에 진탕하여 균일하게 분산시키지 않으면, 요구되는 용량의 약물을 정확하게 복용할 수 없다는 문제점이 있다. 때문에, 종래에는 데페라시록스 함유 제제의 제형으로서 현탁제는 고려하지 않았었고, 위에서 본 바와 같이 복용 전에 분산시키는 행위가 부가적으로 필요하더라도 약물의 복용량을 정확하게 하기 위해 분산성 정제에 관한 연구만 진행했던 것이다.
- [0031] 한편, 현탁제는 분산 입자가 미세할수록, 또한 분산매의 점도가 클수록 분산 입자의 침강속도가 느려 안정한 분산 상태를 유지할 수 있다. 다만, 이것은 단순한 이론적인 사항에 불과하며, 실제에서는 분산 입자를 미세하게 하여 현탁제를 제조한다 하더라도, 그 1차 입자 다수가 현탁제 내에서 서로 응집함으로써 2차 입자를 형성하여 분산 입자의 크기가 다시 커질 수 있다. 물론, 이와 같은 2차 입자의 형성을 방지하기 위해 이론적으로는 계면활성제로 고체와 액체의 계면 장력을 저하시켜 고체의 습윤을 좋게 하거나, 또는 다가 이온을 고체-액체 계면에 흡착시켜 입자간에 정전기적인 반발력을 부여하게 하는 등의 방법을 추가로 고려해 볼 수 있겠으나, 약물마다 그 물리적·화학적 성질이 상이하기에, 적합한 처방을 찾는데 있어서 단순한 반복 실험만으로는 한계가 있다.
- [0032] 그런데, 본 발명자는 데페라시록스 같은 경우 놀랍게도 특정 범위의 밀도를 갖는 원료를 사용하여 현탁제를 제조하면 그 상안정성이 우수하다는 것을 발견했다.
- [0033] 안정한 현탁제를 제조하기 위해서 데페라시록스의 밀도는 0.10-0.80 g/mL인 것이 바람직하다.
- [0034] 여기서, 밀도란 겉보기 밀도 (Bulk density) 를 말하며, 일정량의 분체를 일정 조건하에서 용기에 충전하고, 그 점유하는 체적을 측정하여 구할 수 있다. 이러한 겉보기 밀도는 분체를 압축하였을 때의 밀도인 압축 밀도 (Tapped density) 와는 구분되는 것이다.
- [0035] 데페라시록스의 밀도가 0.80 g/mL 이상인 경우에는 일정 시간이 경과되면 케이킹 (Caking) 현상이 발생하여, 현탁제의 상안정성이 유지되지 못했다. 또한, 데페라시록스의 밀도가 0.10 g/mL 이하인 경우에는 크리밍 (Creaming) 현상이 발생하여, 현탁제의 상안정성이 유지되지 못했다.
- [0036] 한편, 본 발명자는 상기 밀도 범위에 있는 데페라시록스의 평균 입자 크기를 측정해 보았는데, 그 결과는 일반적으로 2-20  $\mu\text{m}$  이었다. 본 평균 입자 크기는 HORIBA LA-950V2를 사용하여 레이저 회절분석에 의해 측정했

며, 분산매로서는 물을 사용했다.

- [0037] 상안정성이 우수한 현탁제를 제조하기 위해서 데페라시록스를 함유하는 현탁제에서의 데페라시록스의 농도는 5-250 mg/mL 인 것이 바람직하다. 데페라시록스의 농도가 5 mg/mL 이하인 경우에는 상안정성은 유지되었으나 환자가 복용 시 음용량이 증가하는 문제가 있다. 또한, 데페라시록스의 농도가 250 mg/mL 이상인 경우에는 상안정성이 좋지 않았다.
- [0038] 본 발명에 따른 현탁제는 정제수 등의 용제에 데페라시록스, 점증제, 계면활성제, 보존제, 완충제, 감미제 및 착향제 등을 포함할 수 있다.
- [0039] 점증제는 특별히 제한되지는 않으나, 바람직하게는 히드록시프로필셀룰로오즈(HPC), 히드록시메틸셀룰로오즈, 히드록시프로필메틸셀룰로오즈(HPMC), 메틸셀룰로오즈 중합체, 히드록시에틸셀룰로오즈, 소듐 카르복시메틸셀룰로오즈(Na-CMC), 미결정셀룰로오즈 및 소듐 카르복시메틸셀룰로오즈(Avice1 RC 591 등), 카르복시메틸렌 및 카르복시메틸 히드록시에틸셀룰로오즈와 같은 셀룰로오즈 유도체; 아크릴산, 아크릴아미드와 같은 아크릴계 중합체; 및 잔탄검(xanthan gum), 트라가칸스(tragacanth), 구아검, 젤란검(gellan gum), 한천, 펙틴, 카라기난, 젤라틴, 벤토나이트, 폴리에틸렌글리콜 등 중에서 하나 이상을 선택하여 사용할 수 있다.
- [0040] 점증제는 현탁제 총 중량 대비 0.05-30.0 % w/v 를 함유하는 것이 바람직하다. 0.05 % w/v 이하인 경우에는 상안정성이 유지되지 못하며, 30.0 % w/v 이상인 경우에는 상안정성은 유지되나 점도가 높아 현탁제를 제조하는데 어려움이 발생한다.
- [0041] 계면활성제는 특별히 제한되지는 않으나, 바람직하게는 솔비탄 모노올리에이트과 같은 솔비탄 지방산 에스테르; 폴리솔베이트 20, 폴리솔베이트 80과 같은 폴리옥시에틸렌 솔비탄 지방산 에스테르; 마크로콜 1000 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드; 폴리옥실 40 스테아레이트와 같은 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르; 폴리옥실 10 올레일 에테르와 같은 폴리옥시에틸렌 지방 알코올 에스테르; 글리세롤 모노 스테아레이트와 같은 글리세롤 지방산 에스테르; 폴리옥실 40 경화피마자유와 같은 폴리옥실 피마자유; 폴록사머, 세틸 알코올, 스테아릴 알코올, 세틸 스테아릴 알코올, 라우릴황산나트륨, 세틸 스테아릴 황산나트륨, 디옥틸황 화속신산나트륨, 레시틴 등 중에서 하나 이상을 선택하여 사용할 수 있다.
- [0042] 계면활성제를 비롯하여 본 발명에 따른 현탁제에 추가로 포함시킬 수 있는 기타 첨가제 등의 함량은 본 발명이 목적하는 효과를 저해하지 않는 범위 내에서 적절히 선택할 수 있다.
- [0043] 본 발명에 따른 현탁제는 데페라시록스 5-250 mg/mL 의 농도로 제조하여 포 또는 병에 포장한 후 환자에게 제공할 수 있어 복용 편의성을 개선시킬 수 있음은 물론, 데페라시록스의 투여량에 대한 유연성을 제공할 수 있다. 특히, 본 발명에 따른 현탁제는 5-250 mg/mL 농도로 제조하여 소아 등의 체중 변화 또는 용량 변동에 따른 투여량의 유연성을 제공할 수 있는 장점이 있다.
- [0044] 또한, 종래의 데페라시록스 함유 시판제제인 분산성 정제는 복용하기 위해 분산용매, 분산용기 및 교반도구가 필요하고, 정제를 충분히 분산시키기 위해 일정시간이 소요되어 환자가 이를 기다리다가 제제의 복용을 잊어버리는 일이 다반사였으나, 본 발명에 따른 현탁제는 별다른 사전 준비 없이 즉시 복용이 가능하다는 장점이 있다.
- [0045] 게다가, 종래의 데페라시록스 함유 시판제제인 분산성 정제는 데페라시록스 500 mg 을 복용하기 위해서는 100 mL 이상을 음용해야 하지만, 본 발명에 따른 현탁제는 데페라시록스 25 mg/mL 의 농도로 제조 시 20 mL 만 음용하면 되는 바, 복용 시의 음용량을 현저히 줄일 수 있다는 장점이 있다.
- [0046] 이하, 본 발명을 실시예를 통해 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 한편, 하기 실시예는 본 발명의 일 구현예를 예시한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.
- [0047] [데페라시록스 밀도에 따른 현탁액의 제조]

표 1

구분	비교예 1	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	비교예 2
데페라시록스	25	25	25	25	25	25
잔탄검	3	3	3	3	3	3
폴리소르베이트	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
정제수	q.s 1 mL					
데페라시록스 밀도 (g/mL)	0.08	0.10	0.30	0.40	0.80	0.90

- [0049] 위 표 1의 단위는 테페라시록스의 밀도를 제외하고 mg/mL이다. 테페라시록스의 밀도는 일정 부피의 메스실린더에 테페라시록스를 천천히 표선까지 충전하였을 때의 무게를 일정 부피로 나눈 값으로서, 이하 실시예에서도 동일한 방법으로 측정하였다.
- [0050] (1) 실시예 1의 제조
- [0051] 위 표 1의 처방을 바탕으로 테페라시록스 현탁액을 아래와 같이 제조했다.
- [0052] 현탁액 100 mL 기준으로 제조하였으며, 정제수 40 mL에 잔탄검 0.3 g을 투입하고 교반하여 잔탄검을 수화시켰다. 별도로 정제수 10 mL에 폴리소르베이트 0.01 g과 테페라시록스 2.5 g을 가하고 교반하여 분산시켰다. 이 때, 테페라시록스의 밀도는 0.10 g/mL이었다. 두 용액을 합한 후 교반하고 정제한 후 표선하여 25 mg/mL의 테페라시록스를 함유하는 경구용 현탁액을 제조했다.
- [0053] (2) 실시예 2의 제조
- [0054] 밀도가 0.30 g/mL인 테페라시록스를 사용하여 실시예 1과 동일한 공정으로 제조하였다.
- [0055] (3) 실시예 3의 제조
- [0056] 밀도가 0.40 g/mL인 테페라시록스를 사용하여 실시예 1과 동일한 공정으로 제조하였다.
- [0057] (4) 실시예 4의 제조
- [0058] 밀도가 0.80 g/mL인 테페라시록스를 사용하여 실시예 1과 동일한 공정으로 제조하였다.
- [0059] (5) 비교예 1의 제조
- [0060] 밀도가 0.08 g/mL인 테페라시록스를 사용하여 실시예 1과 동일한 공정으로 제조하였다.
- [0061] (6) 비교예 2의 제조
- [0062] 밀도가 0.90 g/mL인 테페라시록스를 사용하여 실시예 1과 동일한 공정으로 제조하였다.
- [0063] [테페라시록스 농도에 따른 현탁액의 제조]

표 2

구분	실시예 5	실시예 2	실시예 6	비교예 3
테페라시록스	5	25	250	300
잔탄검	3	3	3	3
폴리소르베이트	0.1	0.1	0.1	0.1
정제수	q.s 1 mL	q.s 1 mL	q.s 1 mL	q.s 1 mL

표 3

구분	실시예 7	실시예 8	실시예 9	비교예 4
테페라시록스	5	25	250	300
Na-CMC	8	8	8	8
폴리소르베이트	0.1	0.1	0.1	0.1
정제수	q.s 1 mL	q.s 1 mL	q.s 1 mL	q.s 1 mL

표 4

구분	실시예 10	실시예 11	실시예 12	비교예 5
테페라시록스	5	25	250	300
메틸셀룰로오즈	10	10	10	10
폴리소르베이트	0.1	0.1	0.1	0.1
정제수	q.s 1 mL	q.s 1 mL	q.s 1 mL	q.s 1 mL

표 5

구분	실시예 13	실시예 14	실시예 15	비교예 6
데페라시록스	5	25	250	300
Avicel RC 591	10	10	10	10
폴리소르베이트	0.1	0.1	0.1	0.1
정제수	q.s 1 mL	q.s 1 mL	q.s 1 mL	q.s 1 mL

[0067]

표 6

구분	실시예 16	실시예 17	실시예 18	비교예 7
데페라시록스	5	25	250	300
폴리에틸렌글리콜	200	200	200	200
폴리소르베이트	0.1	0.1	0.1	0.1
정제수	q.s 1 mL	q.s 1 mL	q.s 1 mL	q.s 1 mL

[0068]

[0069] 위 표 2 내지 6 의 단위는 mg/mL 이다. 사용된 데페라시록스의 밀도는 0.30 g/mL 이다.

[0070] (1) 실시예 5 의 제조

[0071] 데페라시록스를 0.5 % w/v 함유한 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.

[0072] (2) 실시예 6 의 제조

[0073] 데페라시록스를 25.0 % w/v 함유한 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.

[0074] (3) 비교예 3 의 제조

[0075] 데페라시록스를 30.0 % w/v 함유한 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.

[0076] (4) 실시예 7 의 제조

[0077] 데페라시록스를 0.5 % w/v 함유하고, Na-CMC 를 0.8 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.

[0078] (5) 실시예 8 의 제조

[0079] 데페라시록스를 2.5 % w/v 함유하고, Na-CMC 를 0.8 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.

[0080] (6) 실시예 9 의 제조

[0081] 데페라시록스를 25.0 % w/v 함유하고, Na-CMC 를 0.8 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.

[0082] (7) 비교예 4 의 제조

[0083] 데페라시록스를 30.0 % w/v 함유하고, Na-CMC 를 0.8 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.

[0084] (8) 실시예 10 의 제조

[0085] 데페라시록스를 0.5 % w/v 함유하고, 메틸셀룰로오스를 1.0 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.

[0086] (9) 실시예 11 의 제조

[0087] 데페라시록스를 2.5 % w/v 함유하고, 메틸셀룰로오스를 1.0 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.

[0088] (10) 실시예 12 의 제조

[0089] 데페라시록스를 25.0 % w/v 함유하고, 메틸셀룰로오스를 1.0 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정

으로 제조하였다.

- [0090] (11) 비교예 5 의 제조
- [0091] 데페라시록스를 30.0 % w/v 함유하고, 메틸셀룰로오스를 1.0 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.
- [0092] (12) 실시예 13 의 제조
- [0093] 데페라시록스를 0.5 % w/v 함유하고, Avicel RC 591 을 1.0 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.
- [0094] (13) 실시예 14 의 제조
- [0095] 데페라시록스를 2.5 % w/v 함유하고, Avicel RC 591 을 1.0 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.
- [0096] (14) 실시예 15 의 제조
- [0097] 데페라시록스를 25.0 % w/v 함유하고, Avicel RC 591 을 1.0 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.
- [0098] (15) 비교예 6 의 제조
- [0099] 데페라시록스를 30.0 % w/v 함유하고, Avicel RC 591 을 1.0 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.
- [0100] (16) 실시예 16 의 제조
- [0101] 데페라시록스를 0.5 % w/v 함유하고, 폴리에틸렌글리콜을 20.0 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.
- [0102] (17) 실시예 17 의 제조
- [0103] 데페라시록스를 2.5 % w/v 함유하고, 폴리에틸렌글리콜을 20.0 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.
- [0104] (18) 실시예 18 의 제조
- [0105] 데페라시록스를 25.0 % w/v 함유하고, 폴리에틸렌글리콜을 20.0 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.
- [0106] (19) 비교예 7 의 제조
- [0107] 데페라시록스를 30.0 % w/v 함유하고, 폴리에틸렌글리콜을 20.0 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.
- [0108] [점증제의 농도에 따른 현탁액의 제조]

**표 7**

[0109]	구분	실시예 19	실시예 20	실시예 21
	데페라시록스	25	25	25
	잔탄검	0.5	3	10
	폴리소르베이트	0.1	0.1	0.1
	정제수	q.s 1 mL	q.s 1 mL	q.s 1 mL

**표 8**

[0110]	구분	실시예 22	실시예 23	실시예 24
	데페라시록스	25	25	25
	Na-CMC	6	8	15
	폴리소르베이트	0.1	0.1	0.1
	정제수	q.s 1 mL	q.s 1 mL	q.s 1 mL

표 9

구분	실시예 25	실시예 26	실시예 27
데페라시록스	25	25	25
메틸셀룰로오즈	8	10	30
폴리소르베이트	0.1	0.1	0.1
정제수	q.s 1 mL	q.s 1 mL	q.s 1 mL

[0111]

표 10

구분	실시예 28	실시예 29	실시예 30
데페라시록스	25	25	25
Avicel RC 591	8	10	30
폴리소르베이트	0.1	0.1	0.1
정제수	q.s 1 mL	q.s 1 mL	q.s 1 mL

[0112]

표 11

구분	실시예 31	실시예 32	실시예 33
데페라시록스	25	25	25
폴리에틸렌글리콜	100	200	300
폴리소르베이트	0.1	0.1	0.1
정제수	q.s 1 mL	q.s 1 mL	q.s 1 mL

[0113]

[0114] 위 표 7 내지 11 의 단위는 mg/mL 이다. 사용된 데페라시록스의 밀도는 0.40 g/mL 이다.

[0115] (1) 실시예 19 의 제조

[0116] 잔탄검을 0.05 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.

[0117] (2) 실시예 20 의 제조

[0118] 잔탄검을 0.3 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.

[0119] (3) 실시예 21 의 제조

[0120] 잔탄검을 1.0 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.

[0121] (4) 실시예 22 의 제조

[0122] Na-CMC 를 0.6 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.

[0123] (5) 실시예 23 의 제조

[0124] Na-CMC 를 0.8 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.

[0125] (6) 실시예 24 의 제조

[0126] Na-CMC 를 1.5 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.

[0127] (7) 실시예 25 의 제조

[0128] 메틸셀룰로오즈를 0.8 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.

[0129] (8) 실시예 26 의 제조

[0130] 메틸셀룰로오즈를 1.0 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.

[0131] (9) 실시예 27 의 제조

- [0132] 메틸셀룰로오스를 3.0 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.
- [0133] (10) 실시예 28 의 제조
- [0134] Avicel RC 591 을 0.8 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.
- [0135] (11) 실시예 29 의 제조
- [0136] Avicel RC 591 을 1.0 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.
- [0137] (12) 실시예 30 의 제조
- [0138] Avicel RC 591 을 3.0 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.
- [0139] (13) 실시예 31 의 제조
- [0140] 폴리에틸렌글리콜을 10.0 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.
- [0141] (14) 실시예 32 의 제조
- [0142] 폴리에틸렌글리콜을 20.0 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.
- [0143] (15) 실시예 33 의 제조
- [0144] 폴리에틸렌글리콜을 30.0 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.
- [0145] [계면활성제에 따른 현탁액의 제조]

**표 12**

구분	실시예 2	실시예 34	실시예 35	실시예 36
데페라시록스	25	25	25	25
잔탄검	3	3	3	3
폴리소르베이트	0.1	-	-	-
라우릴황산나트륨	-	0.4	-	-
폴리옥실 스테아레이트	-	-	1	-
레시틴	-	-	-	1
정제수	q.s 1 mL	q.s 1 mL	q.s 1 mL	q.s 1 mL

- [0147] 위 표 12 의 단위는 mg/mL 이다. 사용된 데페라시록스의 밀도는 0.30 g/mL이다.
- [0148] (1) 실시예 34 의 제조
- [0149] 라우릴황산나트륨 0.04 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.
- [0150] (2) 실시예 35 의 제조
- [0151] 폴리옥실 스테아레이트 0.1 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.
- [0152] (3) 실시예 36 의 제조
- [0153] 레시틴 0.1 % w/v 함유하는 현탁액을 실시예 1 과 동일한 공정으로 제조하였다.
- [0154] [현탁액의 제조]
- [0155] 사용된 데페라시록스의 밀도는 0.30 g/mL이다.
- [0156] (1) 실시예 37 의 제조
- [0157] 현탁액 100 mL 기준으로 제조하였으며, 정제수 40 mL 을 가열하여 벤조산나트륨 0.06 g, 시트르산 수화물 0.4 g, 시트르산나트륨 수화물 0.2 g 을 녹인 후 식혀 잔탄검 0.3 g 을 투입하고 교반하여 잔탄검을 수화시켰다. 별도로 정제수 10 mL 에 폴리소르베이트 0.01 g 과 데페라시록스 2.5 g 을 가하고 교반하여 분산시켰다. 두 용액을 합한 후 적량의 수크랄로오스를 넣고 교반하고 정지한 후 표선하여 25 mg/mL 의 데페라시록스를 함유하는 경구용 현탁액을 제조하였다.

[0158] (2) 실시예 38 의 제조

[0159] 현탁액 100 mL 기준으로 제조하였으며, 정제수 40 mL 을 가열하여 메틸파라벤 0.001 g, 프로필파라벤 0.009 g, 시트르산 수화물 0.04 g, 시트르산나트륨 수화물 0.02 g 을 녹인 후 식혀 잔탄검 0.3 g 을 투입하고 교반하여 잔탄검을 수화시켰다. 별도로 정제수 10 mL 에 폴리소르베이트 0.01 g, 폴리에틸렌글리콜 15 g, 데페라시록스 1 g 을 가하고 교반하여 분산시켰다. 두 용액을 합한 후 적량의 수크랄로오스와 D-소르비톨을 넣고 교반하고 정치한 후 표선하여 10 mg/mL 의 데페라시록스를 함유하는 경구용 현탁액을 제조하였다.

[0160] (3) 실시예 39 의 제조

[0161] 현탁액 100 mL 기준으로 제조하였으며, 정제수 40 mL 을 가열하여 Avicel RC 591 2 g 을 투입하고 교반하여 Avicel RC 591 을 수화시킨 후, Na-CMC 0.4 g 을 넣고 교반하여 분산시켰다. 메틸파라벤 0.09 g, 프로필파라벤 0.01 g, 시트르산 수화물 0.4 g, 시트르산나트륨 수화물 0.2 g 을 녹인 후, 별도로 정제수 10 mL 에 폴리소르베이트 0.01 g 과 데페라시록스 2.5 g 을 가하고 교반하여 분산시켰다. 두 용액을 합한 후 적량의 수크랄로오스를 넣고 교반하고 정치한 후 표선하여 25 mg/mL 의 데페라시록스를 함유하는 경구용 현탁액을 제조하였다.

[0162] (4) 실시예 40 의 제조

[0163] 현탁액 100 mL 기준으로 제조하였으며, 정제수 40 mL 을 가열하여 Avicel RC 591 1 g 을 투입하고 교반하여 Avicel RC 591 을 수화시킨 후, HPMC 0.6 g 을 넣고 교반하여 분산시켰다. 벤조산나트륨 0.1 g, 시트르산 수화물 0.2 g, 시트르산나트륨 수화물 0.4 g 을 녹인 후, 별도로 정제수 10 mL 에 라우릴황산나트륨 0.04 g 과 데페라시록스 25 g 을 가하고 교반하여 분산시켰다. 두 용액을 합한 후 적량의 수크랄로오스를 넣고 교반하고 정치한 후 표선하여 250 mg/mL 의 데페라시록스를 함유하는 경구용 현탁액을 제조하였다.

[0164] (5) 실시예 41 의 제조

[0165] 현탁액 100 mL 기준으로 제조하였으며, 정제수 40 mL 을 가열하여 Avicel RC 591 1.5 g 을 투입하고 교반하여 Avicel RC 591 을 수화시킨 후, HPC 0.6 g 을 넣고 교반하여 분산시켰다. 벤조산나트륨 0.06 g, 시트르산 수화물 0.02 g, 시트르산나트륨 수화물 0.04 g 을 녹인 후, 별도로 정제수 10 mL 에 라우릴황산나트륨 0.04 g 과 데페라시록스 0.5 g 을 가하고 교반하여 분산시켰다. 두 용액을 합한 후 적량의 D-소르비톨을 넣고 교반하고 정치한 후 표선하여 5 mg/mL 의 데페라시록스를 함유하는 경구용 현탁액을 제조하였다.

[0166] (6) 실시예 42 의 제조

[0167] 현탁액 100 mL 기준으로 제조하였으며, 정제수 40 mL 을 가열하여 HPC 5 g 을 투입하고 교반하여 HPC 를 수화시킨 후, 교반하여 분산시켰다. 벤조산나트륨 0.06 g, 시트르산 수화물 0.2 g, 시트르산나트륨 수화물 0.1 g 을 녹인 후, 별도로 정제수 10 mL 에 폴리소르베이트 0.01 g 과 데페라시록스 2.5 g 을 가하고 교반하여 분산시켰다. 두 용액을 합한 후 적량의 수크랄로오스를 넣고 교반하고 정치한 후 표선하여 25 mg/mL 의 데페라시록스를 함유하는 경구용 현탁액을 제조하였다.

[0168] (7) 실시예 43 의 제조

[0169] 현탁액 100 mL 기준으로 제조하였으며, 정제수 40 mL 을 가열하여 Na-CMC 0.5g 을 투입하고 교반하여 Na-CMC 를 수화시킨 후, HPC 0.5 g 을 넣고 교반하여 분산시켰다. 메틸파라벤 0.002 g, 프로필파라벤 0.008 g, 시트르산 수화물 0.2 g 을 녹인 후, 별도로 정제수 10 mL 에 폴리소르베이트 0.01 g, 라우릴황산나트륨 0.04 g, 폴리에틸렌글리콜 10 g 과 데페라시록스 1.5 g 을 가하고 교반하여 분산시켰다. 두 용액을 합한 후 적량의 백당을 넣고 교반하고 정치한 후 표선하여 15 mg/mL 의 데페라시록스를 함유하는 경구용 현탁액을 제조하였다.

[0170] (8) 실시예 44 의 제조

[0171] 현탁액 100 mL 기준으로 제조하였으며, 정제수 40 mL 을 가열하여 Na-CMC 1 g 을 투입하고 교반하여 Na-CMC 를 수화시킨 후, 잔탄검 0.3 g 을 넣고 교반하여 분산시켰다. 메틸파라벤 0.09 g, 프로필파라벤 0.01 g, 시트르산 수화물 0.3 g 을 녹인 후, 별도로 정제수 10 mL 에 라우릴황산나트륨 0.04 g 과 데페라시록스 1 g 을 가하고 교반하여 분산시켰다. 두 용액을 합한 후 적량의 수크랄로오스, 백당을 넣고 교반하고 정치한 후 표선하여 10 mg/mL 의 데페라시록스를 함유하는 경구용 현탁액을 제조하였다.

[0172] (9) 실시예 45 의 제조

[0173] 현탁액 100 mL 기준으로 제조하였으며, 정제수 40 mL 을 가열하여 HPMC 0.4 g 을 투입하고 교반하여 HPMC 를 수

화시킨 후, 잔탄검 0.2 g 을 넣고 교반하여 분산시켰다. 벤조산나트륨 0.1 g, 시트르산 수화물 0.4 g 을 녹인 후, 별도로 정제수 10 mL 에 폴리소르베이트 0.01 g, 폴리에틸렌글리콜 10 g과 데페라시록스 3 g 을 가하고 교반하여 분산시켰다. 두 용액을 합한 후 적량의 D-소르비톨, 백당을 넣고 교반하고 정치한 후 표선하여 30 mg/mL 의 데페라시록스를 함유하는 경구용 현탁액을 제조하였다.

[0174] (10) 실시예 46 의 제조

[0175] 현탁액 100 mL 기준으로 제조하였으며, 정제수 40 mL 을 가열하여 Avicel RC 591 1.5 g 을 투입하고 교반하여 Avicel RC 591 을 수화시킨 후, Na-CMC 0.3 g 을 넣고 교반하여 분산시켰다. 메틸파라벤 0.001 g, 프로필파라벤 0.009 g, 시트르산 수화물 0.02 g 을 녹인 후, 별도로 정제수 10 mL 에 폴리소르베이트 0.01 g 과 데페라시록스 2.5 g 을 가하고 교반하여 분산시켰다. 두 용액을 합한 후 적량의 수크랄로오스, 백당을 넣고 교반하고 정치한 후 표선하여 25 mg/mL 의 데페라시록스를 함유하는 경구용 현탁액을 제조하였다.

[0176] (11) 실시예 47 의 제조

[0177] 현탁액 100 mL 기준으로 제조하였으며, 정제수 40 mL 을 가열하여 Avicel RC 591 2 g 을 투입하고 교반하여 Avicel RC 591 을 수화시킨 후, Na-CMC 0.4 g 을 넣고 교반하여 분산시켰다. 벤조산나트륨 0.06 g, 시트르산 수화물 0.2 g 을 녹인 후, 별도로 정제수 10 mL 에 폴리소르베이트 0.01 g 과 데페라시록스 2.5 g 을 가하고 교반하여 분산시켰다. 두 용액을 합한 후 적량의 수크랄로오스, 백당을 넣고 교반하고 정치한 후 표선하여 25 mg/mL 의 데페라시록스를 함유하는 경구용 현탁액을 제조하였다.

[0178] [실시에 및 비교예의 평가]

[0179] 현탁액의 상이 안정하지 못하여 크리밍 (Creaming) 현상이 발생하면 상부의 함량이 높게 관찰될 수 있고, 케이킹 (Caking) 현상이 발생하면 하부의 함량이 높게 관찰될 수 있다. 그러나, 현탁액의 상이 안정하다면 임의의 위치에서 샘플을 취했을 때, 일정한 함량이 관찰될 수 있다. 일반적으로 제품의 함량은 95-105 % 이어야 하므로, 실시예 1-47 및 비교예 1-7 의 함량 시험 시에도 원심분리 한 샘플의 상부, 중부 및 하부의 함량 시험 결과가 모두 95-105 % 일 경우에는 상이 안정하다고 판단할 수 있다. 현탁액의 상안정성을 측정하기 위해 제조한 현탁액을 900 RPM에서 10분 동안 원심분리 하여 상부, 중부 및 하부의 샘플을 취한 다음 희석 용매에 녹인 후 250 nm 파장에서 자외부흡광도계로 함량 시험을 진행하였다. 이때, 전체 부피 중 상부 10 % 높이에 위치한 액을 상부, 상부 50 % 높이에 위치한 액을 중부, 상부 90 % 높이에 위치한 액을 하부로 정하고 시험을 진행하였다. 희석용매로는 아세트니트릴, 테트라하이드로퓨란, 물의 혼합액을 사용하였다. 함량 시험 결과를 표 13 에 나타내었다.

표 13

[0180]

구분	함량 (%)			상안정성
	상부	중부	하부	
실시예 1	100.9	100.6	100.6	있음
실시예 2	99.8	99.2	100.1	있음
실시예 3	98.8	98.3	100.0	있음
실시예 4	100.1	99.2	100.4	있음
실시예 5	100.1	100.5	100.2	있음
실시예 6	99.2	100.6	100.1	있음
실시예 7	99.8	99.1	99.1	있음
실시예 8	100.1	99.1	100.4	있음
실시예 9	100.2	99.2	100.2	있음
실시예 10	99.6	100.3	99.2	있음
실시예 11	100.1	100.6	100.1	있음
실시예 12	100.2	101.0	100.9	있음
실시예 13	100.7	101.3	100.1	있음
실시예 14	99.8	101.1	98.9	있음
실시예 15	99.9	100.4	100.2	있음
실시예 16	99.4	100.0	100.1	있음
실시예 17	101.3	100.2	99.8	있음
실시예 18	100.1	99.1	99.5	있음
실시예 19	99.6	99.4	100.5	있음
실시예 20	99.7	99.3	100.2	있음

실시예 21	98.7	100.5	100.2	있음
실시예 22	100.2	99.3	99.2	있음
실시예 23	100.3	100.2	99.4	있음
실시예 24	100.4	100.3	101.0	있음
실시예 25	100.2	100.3	99.7	있음
실시예 26	98.5	99.1	100.8	있음
실시예 27	100.7	101.0	101.1	있음
실시예 28	100.7	100.2	100.3	있음
실시예 29	100.0	99.0	101.2	있음
실시예 30	99.9	100.8	100.2	있음
실시예 31	101.4	100.6	98.9	있음
실시예 32	101.1	98.7	99.2	있음
실시예 33	100.7	99.2	100.3	있음
실시예 34	99.3	100.2	101.0	있음
실시예 35	100.2	98.3	100.1	있음
실시예 36	100.2	100.4	98.8	있음
실시예 37	100.9	100.1	100.2	있음
실시예 38	100.3	99.7	99.3	있음
실시예 39	99.3	98.1	100.6	있음
실시예 40	101.0	98.8	99.7	있음
실시예 41	100.2	99.4	101.3	있음
실시예 42	98.5	99.4	99.9	있음
실시예 43	98.8	99.7	100.4	있음
실시예 44	101.0	100.2	100.5	있음
실시예 45	99.9	99.1	100.9	있음
실시예 46	100.5	100.4	99.3	있음
실시예 47	99.0	100.6	99.4	있음
비교예 1	115.5	103.4	92.6	없음
비교예 2	77.6	86.5	121.2	없음
비교예 3	112.3	98.9	106.3	없음
비교예 4	99.4	89.2	108.2	없음
비교예 5	91.7	99.7	110.1	없음
비교예 6	100.5	107.8	99.9	없음
비교예 7	86.4	108.3	103.1	없음

[0181] 위 표 13 에 나타난 바와 같이, 동일 성분으로 현탁액을 제조한다 하더라도, 테페라시록스의 밀도에 따라 상안정성에 큰 차이가 있었다. 본 발명에 따르지 않는 비교예 1-7 의 경우 상부, 중부, 하부의 함량이 상안정성 판단 기준을 벗어나므로, 상안정성이 없는 것으로 나타났다. 특히, 비교예 3-7 은 높은 주성분 농도로 인하여 입자간 응집이 발생하여 상안정성이 좋지 못하였고, 그 결과, 상부, 중부, 하부의 함량이 기준에 적합하지 않음을 확인할 수 있었다. 또한, 도 1 및 도 2 에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 2 와 달리 비교예 1 에서는 침전물은 생성되지 않았으나, 상부에 크리밍(Creaming) 현상이 발생했고, 비교예 2 에서는 침전물이 생성되었다.

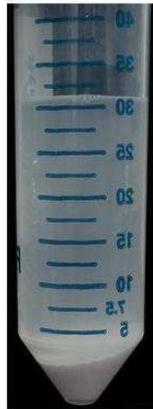
[0182] 또한, 위 표 13 에서 볼 수 있듯이, 본 발명에 따른 테페라시록스의 밀도, 테페라시록스의 농도 및 점증제의 농도 범위를 만족하는 현탁액은 모두 상안정성이 우수했다.

도면

도면1



비교예 1



비교예 2

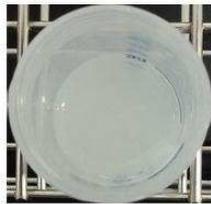


실시예 2

도면2



비교예 1



비교예 2



실시예 2