



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0014002
(43) 공개일자 2008년02월13일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) Int. Cl.
<i>A61K 9/20</i> (2006.01) <i>A61K 31/513</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2007-7028463</p> <p>(22) 출원일자 2007년12월06일
심사청구일자 2007년12월06일
번역문제출일자 2007년12월06일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/IB2006/051519
국제출원일자 2006년05월15일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2006/123285
국제공개일자 2006년11월23일</p> <p>(30) 우선권주장
PCT/EP2005/005367 2005년05월17일 세계지적재산권기구(WIPO)(WO)</p> | <p>(71) 출원인
액테리온 파마슈티칼 리미티드
스위스 올슈월 4123, 게버베스트라세 16</p> <p>(72) 발명자
홀만, 로벨레이스
스위스, 알레스하임 철허-4144, 임 리 1
트렌크트로그, 팀
스위스, 비닝겐 철허-4102, 분드텐웨그 77</p> <p>(74) 대리인
강명구</p> |
|--|---|

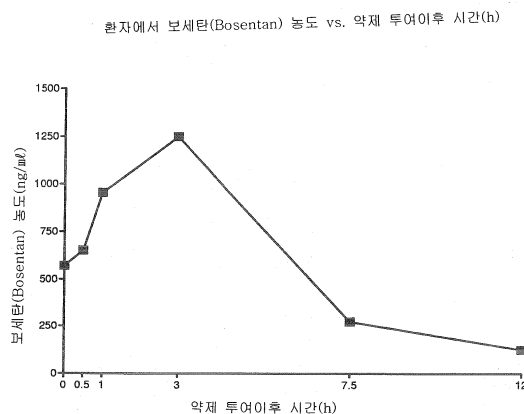
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 분산가능 정제

(57) 요약

본 발명은 화합물 4-tert-부틸-N-[6-(2-하이드록시-에톡시)-5-(2-메톡시-페녹시)-2-(피리미딘-2-일)-피리미딘-4-일]-벤젠설포나미드를 포함하는 분산가능 정제에 관계한다.

대표도 - 도1

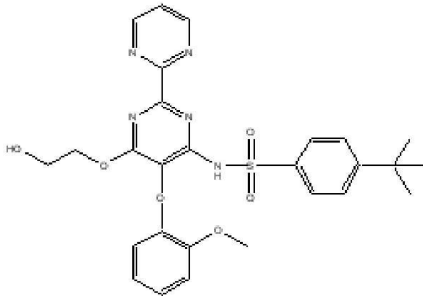


특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I 화합물, 제약학적으로 허용되는 염 또는 이의 용매화합물(solvate) 및 제약학적으로 허용되는 부형제(excipient)를 포함하는 분산가능 정제:

화학식 I



청구항 2

청구항 1에 있어서, 아래의 제약학적으로 허용되는 부형제: a) 적어도 하나의 충전제(filler) 및 b) 적어도 하나의 윤활제(lubricant)를 포함하는 것을 특징으로 하는 분산가능 정제.

청구항 3

청구항 2에 있어서, 적어도 하나의 붕해제(disintegrant)를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 분산가능 정제.

청구항 4

전술한 항중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 산성화제(acidifying agent) 및/또는 적어도 하나의 향미료(flavouring agent) 및/또는 적어도 하나의 감미료(sweetening agent)를 포함하는 것을 특징으로 하는 분산가능 정제.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 아래의 제약학적으로 허용되는 부형제: 분산가능 정제의 전체 중량에 기초한 중량에서 40 내지 85%의 총량으로 하나 이상의 충전제(filler), 분산가능 정제의 전체 중량에 기초한 중량에서 0.5 내지 20%의 총량으로 하나 이상의 붕해제(disintegrant), 분산가능 정제의 전체 중량에 기초한 중량에서 0.1 내지 5%의 총량으로 하나 이상의 활택제(glidant), 분산가능 정제의 전체 중량에 기초한 중량에서 0.5 내지 13%의 총량으로 하나 이상의 산성화제(acidifying agent), 분산가능 정제의 전체 중량에 기초한 중량에서 1 내지 15%의 총량으로 하나 이상의 향미료(flavouring agent), 분산가능 정제의 전체 중량에 기초한 중량에서 0.1 내지 10%의 총량으로 하나 이상의 감미료(sweetening agent), 분산가능 정제의 전체 중량에 기초한 중량에서 0.05 내지 7%의 총량으로 하나 이상의 윤활제(lubricant)를 포함하는 것을 특징으로 하는 분산가능 정제.

청구항 6

전술한 항중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I 화합물은 일수화물(monohydrate) 형태인 것을 특징으로 하는 분산가능 정제.

청구항 7

전술한 항중 어느 한 항에 있어서, 직접적인 압착 방법으로 획득되는 것을 특징으로 하는 분산가능 정제.

청구항 8

청구항 1 내지 7중 어느 한 항에 있어서, 약제로서 이용되는 것을 특징으로 하는 분산가능 정제.

청구항 9

폐 동맥 고혈압의 치료에 이용되는 청구항 1 내지 7중 어느 한 항에 따른 분산가능 정제의 생산을 위한 화학식 I 화합물, 제약학적으로 허용되는 염 또는 이의 용매화합물의 용도.

청구항 10

청구항 1 내지 7중 어느 한 항에 따른 분산가능 정제의 생산 방법에 있어서, 직접적인 압착으로 분산가능 정제를 제조하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

명세서

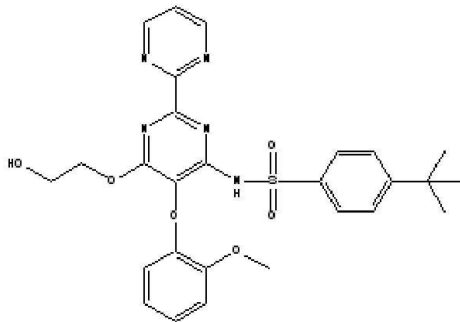
기술분야

<1> 본 발명은 화합물 4-tert-부틸-N-[6-(2-하이드록시-에톡시)-5-(2-메톡시-페녹시)-2-(피리미딘-2-일)-피리미딘-4-일]-벤젠설폰아마이드를 포함하는 분산가능 정제(dispersible tablet)에 관계하는데, 상기 화합물은 이후, 화학식 I 화합물로서 언급된다.

배경기술

<2> 화학식 I 화합물은 아래의 화학식을 보유한다:

화학식 I



<3>

<4> 화합물 I은 엔도텔린 수용체 저해물질(endothelin receptor inhibitor)이고, 폐 동맥 고혈압(PAH)의 치료에 유용하다. 화합물 I 및 이의 제조는 EP 0526708 A1에서 기술된다.

<5> 보센탄(Bosentan)(Tracleer)은 PAH(미국의 경우에 클래스 III과 IV, 유럽의 경우에 클래스 III)에 대한 경구 치료제다. 보센탄(Bosentan)은 엔도텔린 ETA와 ETB 수용체 모두에 대한 친화성을 나타내고, 따라서, ET-1의 유해 효과를 예방하는 이중 엔도텔린 수용체 길항제다. World Standard Drug Database로부터 공지된 바와 같이, 상업적으로 구입가능한 제제는 아래의 조성을 보유한다: 보센탄(Bosentan)(125 또는 62.5 mg), 전분(starch), 트리아세틴(triacetin), 스테아르산 마그네슘(magnesium stearate), 활석(talc), 산화제2철(ferric oxide), 포비돈(povidone), 이산화티타늄(titanium dioxide), 에틸셀룰로오스(ethylcellulose), 글리세릴 베헤네이트(glyceryl behenate), 하이프로멜로오스(hypromellose), 나트륨 전분 글리콜레이트(sodium starch glycollate).

발명의 상세한 설명

<6> 본 명세서에서, 화합물 I에 대한 임의의 언급은 달리 명시하지 않는 경우에, 화합물 I의 제약학적으로 허용되는 염(pharmaceutically acceptable salt), 수화물(hydrate)을 비롯한 용매화합물(solvate), 이의 형태학적 형태(morphological form) 역시 언급하는 것으로 간주된다.

<7> “분산가능 정제”는 5분 이내에, 또는 바람직하게는, 4분 이내에 15-22°C 물에서 완전히 붕괴되는 정제를 의미한다. 다른 구체예에서, 본 발명의 분산가능 정제는 3분 이하, 바람직하게는, 2분 이하, 또는 가장 바람직하게는, 1분 이하의 붕괴 시간(disintegration time)을 보유한다(European Pharmacopoeia, EP에 따른 붕괴 방법).

<8> 화합물 I의 약제 제품은 현재, 치료되지 않으면 치명적인 질환인 PAH의 치료를 위한 정제로서 시판되고 있다. 어린이는 정제를 복용하기 어렵기 때문에, 현재 시판되고 있는 정제 제제는 어린이에게 투여하기가 용이하지 않다. 현탁액 형태의 약제 제품은 어린이에게 더욱 적합할 것이다. 이런 이유로, 본 발명은 물 내에서 분산되어

투여 이전에 현탁액을 형성할 수 있는 정제의 개발에 관계한다. 이러한 분산가능 정제는 5분 이내에, 또는 바람직하게는, 4분 이내에 15-22°C 물에서 완전히 붕괴된다. 다른 구체예에서, 본 발명의 분산가능 정제는 European Pharmacopoeia에 따른 방법(EP에 따른 붕괴 방법)에 기초하여 3분 이하, 바람직하게는, 2분 이하, 또는 가장 바람직하게는, 1분 이하의 붕괴 시간(disintegration time)을 보유한다.

- <9> 이러한 소아과 제제의 다른 이점은 아래와 같다:
- <10> - 전용 소아과 제제에 기이한 더욱 우수한 순응도(compliance)
- <11> - 소아과 환자에게 체중에 따른 최적화되고 맞춤형 복용량(dosing)을 제공하는 것이 가능하다
- <12> - 이러한 소아과 제제는 pk 데이터에 기초한 흡수도를 나타낸다.
- <13> 본 발명에서는 (a) 화합물 I 및 (b) 분산가능 정제의 제조에 적합한 제약학적으로 허용되는 부형제를 포함하고 어린이에게 적합한 분산가능 정제를 제시한다. 분산가능 정제의 전체 중량에 기초하여 활성 모이어티(active moiety)의 중량에서 함량의 비율로서 산정되는, 화합물 I의 양은 5% 내지 40%, 바람직하게는, 8% 내지 30%이다. 특히, 활성 성분으로서 화합물 I의 양은 10% 내지 17% 범위에서 변한다.
- <14> 본 발명의 바람직한 구체예에서, 본 발명에서는 화합물 I이 일수화물 형태인 분산가능 정제를 제시한다.
- <15> 이러한 분산가능 정제 내에는 하나 이상의 제약학적으로 허용되는 부형제, 예를 들면, 충전제(1.1), 봉해제(1.2), 활택제(1.3), 산성화제(1.4), 향미료(1.5), 감미료(1.6), 윤활제(1.7)가 존재할 수 있다.
- <16> 본 명세서에 언급된 이와 같은 제약학적으로 허용되는 부형제와 절차에 대하여, 광범위한 기존 문헌, 특히, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Third Edition, Arthur H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, USA and Pharmaceutical Press, London 및 Lexikon der Hilfsstoffe fPharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, H. P. Fiedler, 4th Edition, Editio Cantor, Aulendorf와 이전 판(edition)을 참조한다.
- <17> 본 발명에 따른 충전제(1.1)에는 미세결정성 셀룰로오스, 인산이칼슘, 락토오스, 호화 전분(pregelatinized starch)이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 적절하게는, 미세결정성 셀룰로오스가 인산이칼슘과 조합으로 이용된다.
- <18> 본 발명에 따른 적절한 봉해제(1.2)에는 크로스카멜로오스 나트륨(croscarmellose sodium), 나트륨 전분 글리콜레이트(sodium starch glycolate), 옥수수 전분, CMC-Ca, CMC-Na, 미세결정성 셀룰로오스, 가교-연결된 PVP(가령, ISP company로부터 상업적으로 구입가능한 크로스포비돈(Crospovidone)과 폴리플라스돈(Polyplasdone); 또는 KollidonXL), 알긴산(alginic acid), 알긴산나트륨(sodium alginate), 호화 전분, 구아 검(guar gum)이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 적절하게는, 크로스카멜로오스 나트륨, 예를 들면, Ac-Di-Sol이 이용된다.
- <19> 활택제(1.3)로서, 아래 중에서 하나 이상이 이용될 수 있다: 규산염(silicate); 콜로이드성 규산염, 예를 들면, 콜로이드성 규산염 무수물(가령, Aerosil200), 삼규산 마그네슘(magnesium trisilicate), 분말 셀룰로오스, 전분, 활석. 적절하게는, 콜로이드성 이산화실리콘이 이용된다.
- <20> 산성화제(1.4)에는 주석산, 구연산, 아스코르브산, 락트산, 푸마르산이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 적절하게는, 주석산이 이용된다.
- <21> 향미료(1.5)에는 튜티 후르티(Tutti Frutti), 딸기, 바나나, 바닐라가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 적절하게는, 튜티 후르티가 이용된다.
- <22> 본 발명에 따른 적절한 감미료(1.6)에는 아스파탐(aspartame), 아세설팜 칼륨(acesulfame potassium), 사카린(saccharin), 사카린 나트륨(saccharin sodium), 나트륨 사이클라메이트(sodium cyclamate), 수크랄로스(sucralose)가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 적절하게는, 아스파탐과 아세설팜 칼륨이 이용된다.
- <23> 추가되는, 앞서 언급된 바와 같은 향미료 및/또는 감미료는 순응도를 증가시키는데 유익하다.
- <24> 윤활제(1.7)로서, Mg-, Al- 또는 Ca-스테아르산염, 스테아르산, 스테아릴푸마르산나트륨(sodium stearyl fumarate), 활석, 벤조산나트륨(sodium benzoate), 글리세릴 모노 지방산(glyceryl mono fatty acid)(가령, 200 내지 800 달톤(Dalton)의 분자량 보유), 예를 들면, 글리세릴 모노스테아르산염(glyceryl monostearate)(가령, Danisco, UK), 글리세릴 다이베헤네이트(glyceryl dibehenate)(가령, CompritolAT0888™,

GattefossFrance), 글리세릴 팔미토-스테아릭 에스테르(glyceryl palmito-stearic ester)(가령, Precirol™, GattefossFrance), 폴리에틸렌 글리콜(PEG, BASF), 수소첨가된 면실유(hydrogenated cotton seed oil)(Lubitab, Edward Mendell Co Inc.), 캐스터 씨드 오일(castor seed oil)(Cutina HR, Henkel), 수크로오스 에스테르(sucrose ester)(Surfhope SE, Mitsubishi-Kagaku Foods Co.) 중에서 하나 이상이 이용될 수 있다. 적절하게는, 단독으로 또는 글리세릴 다이베헤네이트와의 조합으로, 스테아르산 마그네슘이 이용된다.

- <25> 임의의 특정한 부형제가 하나 이상의 기능, 예를 들면, 충전제, 붕해제, 결합제, 활택제 및/또는 윤활제로서 기능을 수행할 수도 있다.
- <26> 바람직한 구체예에서, 분산가능 정제는 아래의 제약학적으로 허용되는 부형제: a) 적어도 하나의 충전제(1.1) 및 b) 적어도 하나의 윤활제(1.7)를 포함한다.
- <27> 다른 바람직한 구체예에서, 분산가능 정제는 아래의 제약학적으로 허용되는 부형제: a) 적어도 하나의 충전제(1.1), b) 적어도 하나의 윤활제(1.7), c) 적어도 하나의 붕해제(1.2)를 포함한다.
- <28> 산성화제(1.4)의 존재는 화합물 I의 용해도(solubility)를 감소시킴으로써, 투여에 앞서 정제가 예로써, 스푼에 담긴 물에 분산되는 경우에 화합물 I의 쓴맛(bitter taste)을 예방한다. 화합물 I의 쓴맛은 향미료(1.5) 및/또는 감미료(1.6)를 이용함으로써 극복될 수도 있다.
- <29> 이런 이유로, 본 발명의 한 구체예에서, 분산가능 정제는 가급적, 적어도 하나의 충전제(1.1) 및 적어도 하나의 윤활제(1.7)와 함께, 아래의 제약학적으로 허용되는 부형제: 적어도 하나의 산성화제(1.4) 및/또는 적어도 하나의 향미료(1.5) 및/또는 적어도 하나의 감미료(1.6)를 포함하고, 바람직하게는, 적어도 하나의 붕해제(1.2)를 더욱 포함하고, 적어도 하나의 활택제(1.3) 역시 선택적으로 포함한다.
- <30> 본 발명에 따라, 충전제(1.1)의 양은 분산가능 정제의 전체 중량에 기초한 중량에서 40 내지 85%, 특히, 63 내지 78% 범위에서 변한다.
- <31> 붕해제(1.2)의 양은 분산가능 정제의 전체 중량에 기초한 중량에서 0.5 내지 20%, 예를 들면, 1 내지 15% 범위에서 변한다.
- <32> 활택제(1.3)의 양은 분산가능 정제의 전체 중량에 기초한 중량에서 0.1 내지 5%, 바람직하게는, 0.1 내지 2.5%, 특히 바람직하게는, 0.5 내지 1.0% 범위에서 변한다.
- <33> 산성화제(1.4)의 양은 분산가능 정제의 전체 중량에 기초한 중량에서 0.5 내지 13%, 특히, 1 내지 8% 범위에서 변한다.
- <34> 향미료(1.5)의 양은 분산가능 정제의 전체 중량에 기초한 중량에서 1 내지 15%, 바람직하게는, 2 내지 10% 범위에서 변한다.
- <35> 감미료(1.6)의 양은 0.1 내지 10%, 바람직하게는, 0.2 내지 8% 범위에서 변한다.
- <36> 윤활제(1.7)의 양은 0.05 내지 7%, 바람직하게는, 0.1 내지 3.0% 범위에서 변한다.
- <37> 본 발명의 바람직한 측면에서, 분산가능 정제는 아래의 제약학적으로 허용되는 부형제: 분산가능 정제의 전체 중량에 기초한 중량에서 40 내지 85%, 바람직하게는, 63% 내지 78%의 총량으로 하나 이상의 충전제(1.1), 분산가능 정제의 전체 중량에 기초한 중량에서 0.5 내지 20%, 바람직하게는, 1% 내지 15%의 총량으로 하나 이상의 붕해제(1.2), 분산가능 정제의 전체 중량에 기초한 중량에서 0.1 내지 5%, 바람직하게는, 0.5% 내지 1.0%의 총량으로 하나 이상의 활택제(1.3), 분산가능 정제의 전체 중량에 기초한 중량에서 0.5 내지 13%, 바람직하게는, 1% 내지 8%의 총량으로 하나 이상의 산성화제(1.4), 분산가능 정제의 전체 중량에 기초한 중량에서 1 내지 15%, 바람직하게는, 2% 내지 10%의 총량으로 하나 이상의 향미료(1.5), 분산가능 정제의 전체 중량에 기초한 중량에서 0.1 내지 10%, 바람직하게는, 0.2 내지 8%의 총량으로 하나 이상의 감미료(1.6), 분산가능 정제의 전체 중량에 기초한 중량에서 0.05 내지 7%, 바람직하게는, 0.1% 내지 3.0%의 총량으로 하나 이상의 윤활제(1.7)를 포함한다.
- <38> 각 제약학적으로 허용되는 부형제의 절대량(absolute amount) 및 다른 약학적으로 허용되는 부형제에 상대적인 양은 분산가능 정제의 요망되는 특성에 좌우되고, 통상적인 실험으로 선택될 수 있다.
- <39> 본 발명의 정제는 예로써, 물과 같은 수성 매체 내에서 분산가능하다. 따라서, 이들 정제는 투여에 앞서 예로써, 물에 분산될 수 있는데, 이는 어린이에게 투여하기 적합한 형태다. 이는 또한, 더욱 우수한 환자 순응도(patient compliance)를 결과한다. 본 발명의 분산가능 정제는 5분 이하, 바람직하게는, 4분 이하의 붕괴 시

간을 보유한다. 다른 구체예에서, 본 발명의 분산가능 정제는 European Pharmacopoeia에 따른 방법에 기초하여, 3분 이하, 바람직하게는, 2분 이하, 또는 가장 바람직하게는, 1분 이하의 붕괴 시간(disintegration time)을 보유한다.

- <40> 본 발명에 따라, 분산가능 정제의 제조 공정은 II 기(phase)의 부형제를 혼합하고(대략 1020 분), 이를 I 기에 추가하고, 동일한 시간 동안 재-혼합하는 단계를 포함한다. 이후, III 기를 I 기와 II 기의 분말 혼합물에 추가하고, 대략 25 분간 혼합하고, 정제로 압착한다.
- <41> I 기는 화합물 I 및 분산가능 정제의 전체 중량에 기초한 중량에서 5% 이상의 농도로 존재하는 하나 이상의 제약학적으로 허용되는 부형제를 함유한다.
- <42> II 기는 스테아르산염 유형의 윤활제를 제외하고, 분산가능 정제의 전체 중량에 기초한 중량에서 5% 미만의 농도로 존재하는 제약학적으로 허용되는 부형제를 함유한다.
- <43> III 기는 스테아르산염 유형의 윤활제를 함유한다.
- <44> 이용되는 절차는 통상적이거나, 당분야에 공지되거나, 또는 예로써, L. Lachman et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd Ed., 1986; H. Sucker et al., *Pharmazeutische Technologie*, Thieme, 1991; Hagers *Handbuch der pharmazeutischen Praxis*, 4th Ed. (Springer Verlag, 1971) 및 Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 13th Ed., (Mack Publ., Co., 1970) 또는 후기 판(edition)에 기술된 것들과 같은 절차에 기초한다.
- <45> 화합물 I이 물에 실질적으로 불용성이라는 점에서, 직접적인 압착(즉, 사전 습식 조립(wet granulation)이 없는 압착)이 용해도가 낮은 화합물의 용해(dissolution)를 강화시키지 않는다는 일반적인 지식과 대조적으로, 화합물 I이 직접적인 압착 방법에 의해 획득된 본 발명의 분산가능 정제로부터 우수한 용해능력을 보인다는 사실은 놀라운 발견이었다.
- <46> 실제로, 본 발명의 분산가능 정제로부터 화합물 I의 용해는 United States Pharmacopoeia에 기술된 바와 같이 37°C로 가열되고 패들(paddle)로 100 rpm에서 교반된 0.1% w/v 라우릴 황산나트륨을 포함하는 900 ml의 인산염 완충액(pH=6.8)에서 검사하는 경우에, 60% w/w 이상, 바람직하게는, 70% w/w 이상의 화합물 I이 15 분 이내에 용해되는 수준이다.
- <47> 본 발명의 한 측면에서, 하나 이상의 윤활제는 압착에 앞서 정제기(tabletting machine)의 압박 도구(pressing tool), 예를 들면, 펀치 및/또는 다이(die)의 물질 접촉면(material contacting surfaces) 상에 분무된다.
- <48> 분산가능 정제의 물리적 안정성과 화학적 안정성은 통상적인 방식, 예를 들면, 용해, 과쇄성(friability), 붕괴 시간의 측정; 화합물 I 분해 산물에 대한 검사; 예로써, 실온에서 보관, 다시 말하면, 25°C/60% r.h.(상대 습도, relative humidity)에서 보관 및/또는 40°C/75% r.h.에서 보관이후 외관 및/또는 검경(microscopy) 등으로 조사된다.
- <49> 용해 속도(dissolution rate)는 상이한 보관 조건 하에 시간의 흐름에서 안정적이다. 바람직한 구체예에서, 이들 정제의 용해 속도는 25°C/60% r.h. 및 40°C/75% r.h.에서 보관되는 경우에 적어도 6개월 동안 안정적이다.
- <50> 분산가능 정제는 다양한 형상, 예를 들면, 원형, 타원형, 직사각형, 실린더형, 클로버형 또는 임의의 다른 적합한 형상일 수 있다.
- <51> 본 발명의 바람직한 구체예에서, 앞서 기술된 압착 방법으로 획득되는 분산가능 정제는 클로버형 또는 원형이다. 분산가능 정제의 모서리는 경사지거나 둥글다. 가장 적절하게는, 분산가능 정제는 경사진 모서리를 보유하는 클로버형이다. 본 발명에 따른 분산가능 정제는 선으로 표시되거나 문자가 새겨진다.
- <52> 적절하게는, 본 발명에 따른 분산가능 정제는 클로버형이고, 경사진 모서리로 4등분된다. 이러한 분산가능 정제는 8 내지 15 mm, 가장 바람직하게는, 9 내지 11 mm 범위의 직경을 갖는다. 이의 두께는 2.5 내지 4.5 mm, 바람직하게는, 2.9 내지 3.9 mm 범위에서 변한다.
- <53> 활성 모이어티로서 대략 32 mg의 화합물 I을 포함하는 본 발명의 분산가능 정제는 대략 50 내지 120 N, 바람직하게는, 60 내지 100 N의 경도(hardness)를 갖는다.
- <54> 본 발명의 분산가능 정제는 개별 외관을 부여하고 이들이 즉시 인식되도록 하기 위하여 착색되고 및/또는 표시된다. 염료의 이용은 분산가능 정제를 확인시킬 뿐만 아니라 외관을 개선하는 역할을 할 수 있다. 약학 분야에

이용하기 적합한 염료는 전형적으로, 카로티노이드(carotinoid), 산화철(iron oxide) 또는 클로로필(chlorophyll)이다. 본 발명의 분산가능 정제는 상표 코드(imprint code)를 이용하여 표지될 수 있다.

<55> 본 발명의 분산가능 정제는 PAH의 치료에 유용하고, 우수한 약물동력학적 프로필을 나타낸다. 본 발명의 분산가능 정제는 예로써, 체중 kg당 2 mg 내지 4 mg 범위에서 활성 성분 화합물 I의 효과량으로 일일 2회 투여될 수 있다.

<56> 정제는 당분야에 공지된 임의의 가능한 블리스터, 예를 들면, 알루미늄 블리스터 내에 포장될 수 있다.

실시예

<58> 아래의 무-제한적 실시예는 본 발명을 예시한다.

<59> 실시예 1

	성분	정제당 양[mg]	비율[w/w]
I 기	미분화된 일수화물로서 화합물 I	33.045	11.39
	미세결정성 셀룰로오스 (1.1)	116.265	40.09
	인산이칼슘 (1.1)	101.500	35.00
II 기	크로스카멜로오스 나트륨 (1.2)	11.600	4.00
	콜로이드성 이산화실리콘 (1.3)	2.900	1.00
	주석산 (1.4)	7.000	2.41
	튜터 후르티 (1.5)	9.000	3.10
	아스파탐 (1.6)	3.700	1.28
	아세살팜 칼륨 (1.6)	1.800	0.62
III 기	스테아르산 마그네슘 (1.7)	3.190	1.1
	총합	290	

<61> 정제 특성:

파라미터	수치
직경	10 mm
과쇄성	< 0.3%
15 22°C에서 붕괴(EP)	< 40 sec
용해, 6개 정제의 평균 패들 방법, 100 rpm, 0.1% 라우릴 황산나트륨을 포함하는 인산염 완충액(pH = 6.8), 37°C	15분 이내에 75% 이상

<63> 실시예 2

	성분	정제당 양[mg]	비율[w/w]
I 기	일수화물로서 화합물 I	33.045	11.80
	미세결정성 셀룰로오스 (1.1)	135.200	48.29
	인산이칼슘 (1.1)	70.000	25.00
II 기	크로스카멜로오스 나트륨 (1.2)	11.200	4.00
	콜로이드성 이산화실리콘 (1.3)	2.800	1.00
	주석산 (1.4)	6.250	2.23
	튜터 후르티 (1.5)	9.000	3.21
	아스파탐 (1.6)	3.700	1.32
	아세살팜 칼륨 (1.6)	1.800	0.64
	글리세릴 다이베헤네이트 (1.7)	5.600	2.00
III 기	스테아르산 마그네슘 (1.7)	1.400	0.50
	총합	280	

<65> 정제 특성:

<66>

파라미터	수치
직경	10 mm
과쇄성	< 0.3%
15 22℃에서 붕괴(EP)	< 40 sec
용해, 6개 정제의 평균 패들 방법, 100 rpm, 0.1% 라우릴 황산나트륨을 포함하는 인산염 완충액(pH = 6.8), 37℃	15분 이내에 75% 이상

<67> 실시예 3

<68>

	성분	정제당 양[mg]	비율[w/w]
I 기	일수화물로서 화합물 I	33.045	15.74
	미세결정성 셀룰로오스 (1.1)	79.765	37.98
	인산이칼슘 (1.1)	63.000	30.00
II 기	크로스카멜로오스 나트륨 (1.2)	8.400	4.00
	콜로이드성 이산화실리콘 (1.3)	2.100	1.00
	주석산 (1.4)	6.250	2.98
	딸기 (1.5)	9.000	4.29
	아스파탐 (1.6)	3.700	1.76
	아세살팜 칼륨 (1.6)	1.800	0.86
III 기	스테아르산 마그네슘 (1.7)	2.940	1.40
	총합	210	

<69> 정제 특성:

<70>

파라미터	수치
직경	9 mm
과쇄성	< 0.3%
15 22℃에서 붕괴(EP)	< 40 sec
용해, 6개 정제의 평균 패들 방법, 100 rpm, 0.1% 라우릴 황산나트륨을 포함하는 인산염 완충액(pH = 6.8), 37℃	15분 이내에 75% 이상

도면의 간단한 설명

<57> 도 1에서는 pk 데이터에 기초하여 본 발명의 소아과 제제의 흡수도(absorption)를 도시한다.

도면

도면1

환자에서 보세탄(Bosentan) 농도 vs. 약제 투여이후 시간(h)

