

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
A61K 31/41
A61K 9/20

(11) 공개번호 10-2005-0071578
(43) 공개일자 2005년07월07일

(21) 출원번호 10-2005-7006452
(22) 출원일자 2005년04월14일
 번역문 제출일자 2005년04월14일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2003/011351 (87) 국제공개번호 WO 2004/035026
 국제출원일자 2003년10월14일 국제공개일자 2004년04월29일

(30) 우선권주장 0223978.8 2002년10월15일 영국(GB)

(71) 출원인 노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자 데페즈, 카린
프랑스 에프-69007 리옹 튀 디 론 57
카시에르, 장-피에르
프랑스 에프-92500 튀엘 말메종 루트 드 랑프뢰르 58-60

(74) 대리인 장수길
김영

심사청구 : 있음

(54) 데페라시룩스 분산성 정제

명세서

본 발명은 본원에서 화합물 I로 언급되는 4-[3,5-비스(2-히드록시페닐)-[1,2,4]트리아졸-1-일]벤조산 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 분산성 정제, 예를 들어 제약 분산성 정제에 관한 것이다.

화합물 I은 철 관련 질병 및 사망률을 감소시키기 위해 수혈 의존성 빈혈, 특히 대지중해빈혈 (thalassemia major), 중지중해빈혈 (thalassemia intermediate) 및 겸상적혈구병에서의 철 과다증의 치료시에 처방되는 경구 활성 철 킬레이터 (iron chelator)이다. 화합물 I은 또한 혈색소침착증 치료에도 사용할 수 있다.

임상적 지중해빈혈 (대 및 중)은 헤모글로빈 생성의 결함이라는 특징을 갖는 유전 질환으로 적혈구의 생성 저하 및 파괴 증가를 야기한다.

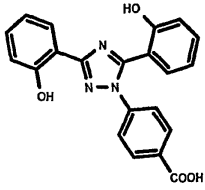
겸상적혈구병은 비정상적인 헤모글로빈 S의 생성을 야기하는 헤모글로빈-베타 유전자의 돌연변이에 의해 야기된다. 정상 적혈구는 120일 후에 사멸하고, 겸상적혈구 (헤모글로빈 S를 갖는 적혈구)는 보다 빠르게 (10 내지 20일) 파괴되어 빈혈을 야기한다. 이 빈혈 때문에 상기 질병은 통상 알려진 이름인 겸상적혈구 빈혈로 언급된다.

철 과다증의 가장 흔한 형태인 혈색소침착증은 신체가 지나치게 많은 철을 흡수하여 저장하도록 만드는 유전 질환이다. 과량의 철은 기관에 축적되어 기관을 손상시킨다. 치료하지 않으면 이 질병은 상기 기관의 기능을 상실시킬 수 있다.

많은 횡수의 수혈을 받은 겸상적혈구병 또는 지중해빈혈 환자 및 혈색소침착증 환자는 신체로부터 철을 제거하기 위해 킬레이션 요법 (chelation therapy)으로 불리는 요법을 필요로 한다.

화합물 I은 하기 화학식으로 표시된다.

<화학식 I>



유리 산 형태의 화합물 I, 그의 염 및 그의 결정 형태는 본원에 참고로 포함된 국제 특허 출원 공개 WO 97/49395 (1997년 12월 31일 공개)에 개시되어 있다.

일반적으로, 지중해빈혈 치료를 위한 화합물 I의 처방되는 1일 투여량은 성인 또는 아동의 경우 예를 들어 5 내지 40 mg/kg (체중)/일로서 다양하다. 아동의 경우, 투여량은 5 내지 30 mg/kg (체중)/일이 바람직하다. 높은 투여 강도 때문에, 정제의 크기로 인하여 통상적인 정제의 제제화가 허용되지 않는다. 따라서, 성인 및 아동에게 투여하기 편리하고 약리 활성 1일 투여량의 화합물 I을 제공하는 경구 투여 형태에 대한 필요성이 존재한다.

본 발명자들은 분산성 정제 형태의 화합물 I의 제제가 높은 약물 로딩을 갖고, 예를 들어 아동 및 노인에게 투여하기 편리하고 안정한 경구 투여 형태를 가능하게 한다는 것을 본 발명을 통해 밝혀내었다.

"분산성 정제"는 투여 전에 수성상, 예를 들어 물에 분산되는 정제를 의미한다.

따라서, 본 발명은 활성 성분으로서 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 약 5 내지 40 중량%, 예를 들어 약 10, 15, 20 또는 25 중량% 이상, 바람직하게는 25 중량% 초과로 존재하는 화합물 I을 포함하는, 높은 약물 로딩을 갖는 분산성 정제를 제공한다. 특히, 화합물 I의 양은 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 25 내지 40 중량%, 예를 들어 28 내지 32 중량%로 달라질 수 있다.

본 발명은 정제의 총 중량을 기준으로 5 내지 40 중량%의 양으로 존재하는 철 킬레이팅 약리 유효량의 화합물 I 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 분산성 정제에 관한 것이다.

본 발명의 한 측면에서, 정제의 총 중량을 기준으로 5 내지 40 중량%의 양으로 존재하는 화합물 I 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 분산성 정제가 제공된다.

화합물 I은 유리 산 형태 또는 그의 제약상 허용되는 염, 바람직하게는 유리 산 형태일 수 있다. 활성 잔기는 유리 산 형태의 화합물 I에 대응한다. 본원의 개시 내용에서, 화합물 I에 대한 언급은 달리 언급되지 않고 적절하고 편리한 경우 그의 유리 산 형태 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 수화물 또는 용매화물을 비롯한 임의의 그의 결정 형태의 화합물 I을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

또한, 본 발명은 (a) 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 하여 활성 잔기의 함량의 중량 비율로서 계산시 약 5 내지 40 중량%, 예를 들어 약 10, 15, 20 또는 25 중량% 이상, 바람직하게는 25 중량% 초과로 존재하는 화합물 I 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 (b) 분산성 정제 제조에 적합한 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 분산성 정제를 제공한다. 특히, 활성 성분으로서 화합물 I의 양은 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 25 내지 40 중량%, 예를 들어 28 내지 32 중량%로 달라질 수 있다.

본 발명의 바람직한 실시태양에서, 본 발명은 화합물 I이 유리 산 형태 (유리 산 형태의 화합물 I)인 분산성 정제를 제공한다.

본 발명의 가장 바람직한 측면에서, 유리 산 형태의 화합물 I은 결정 형태이다.

1종 이상의 제약상 허용되는 부형제, 예를 들어 통상 사용되는 부형제, 예를 들어 (1.1) 1종 이상의 충전제, 예를 들어 락토스, 에틸셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, (1.2) 1종 이상의 붕해제, 예를 들어 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 예를 들어 크로스포비돈 (Crospovidone) (등록상표), (1.3) 1종 이상의 결합제, 예를 들어 폴리비닐피리돈, 히드록시프로필메틸셀룰로스, (1.4) 1종 이상의 계면활성제, 예를 들어 나트륨 라우릴설페이트, (1.5) 1종 이상의 활주제, 예를 들어 콜로이드성 이산화규소, (1.6) 1종 이상의 윤활제, 예를 들어 스테아르산 마그네슘이 분산성 정제에 존재할 수 있다.

본원에서 언급되는 상기 및 다른 제약상 허용되는 부형제 및 과정에 대해서는 본원에 참고로 포함된 많은 문헌을 참고한다 (특히 [Handbook of Pharmaceutical Excipients, Third Edition, edited by Arthur H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, USA and Pharmaceutical Press, London] 및 [Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik and angrenzende Gebiete edited by H. P. Fiedler, 4th Edition, Editio Cantor, Aulendorf] 및 그 이전 발행판 참고).

본 발명에 따른 충전제 (1.1)은 락토스, 특히 락토스 일수화물, 바람직하게는 락토스 일수화물 (200 메쉬) 및 분무 건조된 락토스, 미세결정질 셀룰로스, 특히 PH 102, PH 101이다.

본 발명에 따른 적합한 붕해제 (1.2)는 옥수수 전분, CMC-Ca, CMC-Na, 미세결정질 셀룰로스, 예를 들어 아이에스피 컴퍼니 (ISP company)로부터 입수가 가능한 상표명 크로스포비돈 (등록상표), 폴리플라스돈 (Polyplassdone) (등록상표) 또는 콜리돈 (Kollidon) (등록상표) XL으로 공지되고 시판되는 가교결합된 PVP, 알긴산, 나트륨 알기네이트 및 구아 검을 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 바람직하게는, 가교결합된 PVP, 예를 들어 크로스포비돈 (등록상표)이 사용된다.

결합제 (1.3)은 전분, 예를 들어 감자, 밀 또는 옥수수 전분, 미세결정질 셀룰로스, 예를 들어 아비셀 (Avicel) (등록상표), 필트락 (Filtrak) (등록상표), 휴에텐 (Heweten) (등록상표) 또는 파마셀 (Pharmacel) (등록상표)와 같은 제품, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 예를 들어 히드록시프로필메틸 셀룰로스-타입 2910 USP, 히프로멜로스 및 폴리비닐피롤리돈, 예를 들어 포비돈 (등록상표) K30 (바스프 (BASF))을 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 바람직하게는, 폴리비닐피롤리돈이 사용되고, 가장 바람직하게는 PVP K.30이 사용된다.

본 발명에 따른 적합한 계면활성제 (1.4)로서 나트륨 라우릴술페이트, 베타인, 4급 암모늄염, 폴리소르베이트, 소르비탄 에스테르 및 폴록사머가 사용될 수 있다. 바람직하게는, 계면활성제는 나트륨 라우릴술페이트이다.

활주제 (1.5)로서, 실리카, 콜로이드성 실리카, 예를 들어 콜로이드성 실리카 무수물, 예를 들어 에어로실 (Aerosil) (등록상표) 200, 마그네슘 트리실리케이트, 분말 셀룰로스, 전분 및 활석 중의 하나 이상을 사용할 수 있다. 바람직하게는, 콜로이드성 이산화규소가 사용된다.

윤활제 (1.6)로서, Mg-, Al- 또는 Ca-스테아레이트, PEG 4000-8000, 활석, 벤조산나트륨, 예를 들어 분자량이 200 내지 800 달톤인 글리세릴 모노지방산, 예를 들어 글리세릴 모노스테아레이트 (예를 들어 Danisco), 글리세릴 디베헤네이트 (예를 들어 CompritolAT0888 (상표명), 가테포세 프랑스 (Gattefosse France)), 글리세릴 팔미토-스테아르산 에스테르 (예를 들어 프레시롤 (Precirol) (상표명), 가테포세 프랑스), 폴리옥시에틸렌 글리콜 (PEG, 바스프), 수소화 면실유 (Lubitrab, 에드워드 멘델 컴퍼니 (Edward Mendell Co Inc)), 피마자유 (Cutina HR, 헨켈 (Henkel)) 중의 하나 이상을 사용할 수 있다. 바람직하게는, 스테아르산 마그네슘이 사용된다.

통상의 실험에 의해 분산성 정제의 요구되는 특정 특성을 갖는 1종 이상의 상기 제약상 허용되는 부형제를 선택하여 사용할 수 있다.

본 발명에 따르면, 충전재 (1.1)의 양은 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 약 35 내지 55 중량%, 특히 40 내지 50 중량% 내에서 달라질 수 있다. 붕해제 (1.2)의 양은 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 5 내지 40 중량%, 예를 들어 10 내지 35 중량% 내에서 달라질 수 있다. 결합제 (1.3)의 양은 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 1 내지 10 중량%, 바람직하게는 1.5 내지 5 중량%로 달라질 수 있다. 계면활성제 (1.4)의 양은 0.1 내지 2 중량%, 바람직하게는 0.2 내지 1 중량%로 달라질 수 있다. 활주제 (1.5)의 양은 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 0.1 내지 5 중량%, 특히 0.1 내지 2.5 중량%, 예를 들어 0.1 내지 0.5 중량% 내에서 달라질 수 있다. 윤활제 (1.6)의 양은 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 1 중량% 미만, 바람직하게는 0.5 중량% 미만, 가장 바람직하게는 0.4 중량% 미만, 훨씬 더 바람직하게는 0.01 내지 0.4 중량%이다. 매우 바람직하게는, 윤활제의 양은 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 0.02 중량% 초과 0.4 중량% 미만이다.

임의의 제시된 부형제가 2 이상의 기능, 예를 들어 충전재, 붕해제, 결합제, 활주제 및(또는) 윤활제로서 기능할 수 있음을 이해할 것이다.

본 발명의 한 측면에서, 윤활제는 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 1 중량% 미만, 바람직하게는 0.4 중량% 미만으로 존재한다.

또한, 본 발명은 윤활제가 스테아르산 마그네슘인 분산성 정제에 관한 것이다.

본 발명의 바람직한 측면에서, 분산성 정제는 제약상 허용되는 부형제, 즉 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 총량이 약 40 내지 50 중량%인 1종 이상의 충전재, 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 총량이 약 1.5 내지 5 중량%인 1종 이상의 결합제, 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 총량이 약 10 내지 35 중량%인 1종 이상의 붕해제, 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 총량이 약 0.1 내지 0.5 중량%인 1종 이상의 활주제 및(또는) 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 총량이 약 0.01 내지 0.4 중량%인 1종 이상의 윤활제를 포함한다.

본 발명의 바람직한 측면에서, 분산성 정제는 제약상 허용되는 부형제, 즉 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 총량이 약 40 내지 50 중량%인 1종 이상의 충전재, 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 총량이 약 1.5 내지 5 중량%인 1종 이상의 결합제, 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 총량이 약 10 내지 35 중량%인 1종 이상의 붕해제, 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 총량이 약 0.2 내지 1 중량%인 1종 이상의 계면활성제, 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 총량이 약 0.1 내지 0.5 중량%인 1종 이상의 활주제 및(또는) 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 총량이 약 0.01 내지 0.4 중량%인 1종 이상의 윤활제를 포함한다.

각각의 제약상 허용되는 부형제의 절대량 및 다른 제약상 허용되는 부형제에 대한 상대적인 양은 분산성 정제의 요구되는 특성에 따라 유사하게 결정되고, 통상적인 실험에 의해 선택할 수도 있다.

본 발명자들은 화합물 I을 포함하는 분산성 정제의 제조시에 활성 성분의 낮은 밀도, 낮은 유동성을 야기할 수 있는 정전 특성, 및 점착성에 의해 발생할 수 있는 어려움을 직면하였다.

본 발명에 따라, 본 발명자들은 환자에 대한 투여가 편리하고 5분 이하, 바람직하게는 3분 이하 내에 분산될 수 있는 분산성 정제 형태의 제약상 허용되는 경구 고체 투여 형태를 압축 방법에 의한 정제 제조에 의해 제조할 수 있음을 예기치 않게 밝혀내었다. 보다 구체적으로, 본 발명의 분산성 정제는 과립화, 바람직하게는 습식 과립화 이후에, 바람직하게는 분무 윤활 하의 압축 방법에 의해 제조할 수 있다.

일반적으로, 습식 과립화는 유동성 및 점착성을 개선시키기 위해 사용할 수 있지만, 습식 과립화 공정은 제약 조성물이 분산성 정제일 경우 바람직하지 않다. 실제로, 습식 과립화는 활성 성분 입자의 점착성을 증가시키고, 최종 정제의 봉해 시간을 증가시켜 환자의 순응성 또는 분산성 정제에 대해 3분 이하의 봉해 시간을 요구하는 유럽 약전에 부합하지 않는다. 또한, 본 발명자들은 습식 과립화시에도 활성 성분이 점착성을 유지하고 타정기 조작이 곤란하다는 문제를 발견하였다. 본 발명자들은, 예를 들어 정제 조성물에 유효제를 첨가함으로써 봉해 시간을 예를 들어 허용가능한 시간 초과, 예를 들어 5분 초과 의 시간으로 증가시키지 않으면서 점착성 문제를 해결할 수 있음을 밝혀내었다.

본 발명의 분산성 정제는 예를 들어 적합한 매질, 예를 들어 물 중에서 5분 이하의 봉해 시간을 갖는다. 본 발명의 분산성 정제는 높은 약물 로딩에도 불구하고 예를 들어 수성 매질, 예를 들어 물 중에서 5분 미만, 바람직하게는 3분 미만 내에 분산될 수 있고, 따라서 예를 들어 아동 또는 노인에게 투여하기 편리하다. 이러한 이유로 환자 순응성이 개선된다.

다른 실시태양에서, 본 발명은 활성 성분으로서 100 mg 내지 800 mg, 예를 들어 100 mg 내지 약 600 mg의 화합물 I을 포함하는 분산성 정제를 제공한다. 가장 바람직하게는, 본 발명에 따른 분산성 정제는 활성 성분으로서 125 mg, 250 mg 또는 500 mg의 화합물 I을 포함하는 분산성 정제이다.

따라서, 본 발명은 분산성 정제, 예를 들어 125 mg, 250 mg 또는 500 mg의 유리 산 형태의 화합물 I에 동등한 양의 화합물 I을 포함하는 분산성 정제를 제공한다. 가장 바람직하게는, 본 발명에 따른 분산성 정제에 사용되는 유리 산 형태의 화합물 I은 결정 형태, 특히 본원에 참고로 포함된 WO 97/49395의 실시예 5에 그의 제조가 기재된 결정 형태이다.

본 발명에 따르면, 분산성 정제의 제조 방법은 내부상 (inner phase)의 과립화 단계, 이를 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제(들)과 (함께) 혼합하는 단계, 및 얻어진 혼합물을 분무 유효 조건 하에서 압축시키는 단계로 이루어진다.

내부상은 화합물 I을 포함한다. 바람직하게는, 내부상은 화합물 I 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 바람직하게는, 내부상의 제약상 허용되는 부형제는 1종 이상의 충전제, 1종 이상의 봉해제, 1종 이상의 결합제 및 1종 이상의 계면활성제이다. 바람직하게는, 내부상 내에 포함된 1종 이상의 충전제의 양은 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 약 5 내지 35 중량%, 보다 바람직하게는 10 내지 30 중량%, 가장 바람직하게는 15 내지 25 중량%이다. 본 발명에 따른 충전제는 바람직하게는 락토스 일수화물이다. 봉해제는 바람직하게는 크로스포비돈 XL이다. 내부상에 존재하는 봉해제의 양은 바람직하게는 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 5 내지 30 중량%, 보다 바람직하게는 7 내지 25 중량%이다. 화합물 I 및 1종 이상의 충전제 및 1종 이상의 봉해제는 1종 이상의 계면활성제, 물 및 1종 이상의 결합제를 포함하는 습식 용액과 함께 혼합된다. 바람직한 결합제는 PVP K.30이다. 혼합물은 습식 과립을 형성하기 위해서, 예를 들어 습식 고전단 과립화기를 사용하여 과립화를 위해 처리된다. 습식 과립은 이어서 예를 들어 유동층 건조기를 사용하여 건조시킨 후, 예를 들어 진동 (oscillating) 과립화기를 사용하여 크기를 측정 (calibration)한다. 외부상 (outer phase)은 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제(들)로 이루어지고, 예를 들어 자유낙하 혼합기를 사용하여 내부상과 혼합된다. 바람직하게는, 1종 이상의 충전제 및 1종 이상의 활주제가 첨가된다. 가장 바람직하게는, 셀룰로스 미세결정질 및 락토스가 충전제로서 첨가된다. 훨씬 더 바람직하게는, 미세결정질 셀룰로스는 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 5 내지 20 중량%의 양으로 첨가되고, 락토스는 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 5 내지 20 중량%의 양으로 첨가된다. 본 발명에 따른 외부상은 또한 1종 이상의 활주제, 가장 바람직하게는 콜로이드성 이산화규소를 포함할 수 있다. 바람직한 실시태양에서, 외부상 내에 포함된 활주제의 양은 정제의 총 중량을 기준으로 약 0.1 내지 5 중량%, 바람직하게는 0.1 내지 2.5 중량%, 가장 바람직하게는 0.1 내지 0.5 중량%이다.

본 발명의 한 측면에서, 1종 이상의 유효제는 내부상과 외부상의 혼합물에 포함되는 대신에 압축 전에 타정기의 편치 상에 침적될 수 있다. 본 발명에 따르면, 1종 이상의 유효제는 압축 전에 타정기의 압축 도구, 예를 들어 편치 및 (또는) 다이의 물질 접촉 표면 상에 분무될 수 있다. 바람직하게는, 1종 이상의 유효제는 압축 전에 타정기의 압축 도구, 예를 들어 편치 및 다이의 물질 접촉 표면 상에 분무된다.

본 발명의 한 실시태양에서, 분산성 정제의 제조 방법은

(a) (i) 화합물 I을 제약상 허용되는 부형제와 혼합하고, (ii) 단계 (i)에서 얻은 혼합물을 습식 과립화시키는 것을 포함하는 내부상 형성 단계;

(b) (iii) 추가의 제약상 허용되는 부형제를 단계 (ii)에서 얻은 내부상에 첨가하여 혼합하는 것을 포함하는 외부상 형성 단계;

(c) (iv) 단계 (iii)에서 얻은 혼합물을 분무 유효 조건 하에서 압축하여 분산성 정제를 형성하는 단계

를 포함한다.

다른 측면에서, 본 발명은

(i) 화합물 I을 제약상 허용되는 부형제, 예를 들어 1종 이상의 충전제, 예를 들어 락토스, 및 1종 이상의 봉해제, 예를 들어 크로스포비돈 XL과 고전단 혼합기에서 혼합하는 단계;

(ii) 1종 이상의 계면활성제 및 1종 이상의 결합제의 용액을 첨가하여 혼합물을 예를 들어 고전단 혼합기에서 습윤/혼련시키고, 예를 들어 회전 임펠러 (rotating impeller)를 사용하여 습식 과립화시키고, 예를 들어 유동층 건조기에서 건조시킨 후, 진동 과립화기에서 크기를 측정하는 단계;

(iii) 제약상 허용되는 부형제, 예를 들어 체질한 부형제, 예를 들어 1종 이상의 충전제, 예를 들어 미세결정질 셀룰로스 또는 락토스, 1종 이상의 활주제, 예를 들어 콜로이드성 이산화규소를 첨가하고, 예를 들어 자유낙하 혼합기에서 혼합하는 단계; 및

(iv) 통상적인 타정기, 바람직하게는 회전식 타정기에서 압축하고 압축 도구의 물질 접촉 표면 상에 윤활제를 분무함으로써 단계 (iii)에서 얻은 혼합물을 타정하는 단계

를 포함하는 방법을 제공한다.

사용될 수 있는 공정은 통상적이거나 당업계에 공지되어 있거나 문헌 (예를 들어 [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 그 후속판)에 기재된 것과 같은 공정을 기초로 수행할 수 있다.

"내부상"은 활성 성분인 화합물 I 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 과립상 (단계 (i) 및 (ii))를 의미한다.

"외부상"은 내부상 (과립)에 첨가되는 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제 (단계 (iii))를 의미한다.

"분산성 정제의 총 중량"은 내부상 및 외부상으로 이루어진 정제의 중량을 의미한다.

물리적 및 화학적 안정성은 통상적인 방법으로 시험할 수 있고, 분산성 정제는 예를 들어 실온, 즉 25°C에서 보관 및(또는) 40°C에서 보관한 후에 용해성, 과쇄성, 붕해 시간, 화합물 I 분해산물에 대한 분석, 외관 및(또는) 현미경 검사에 의해 그 자체로 시험될 수 있다.

분산성 정제의 형태는 다양할 수 있고, 예를 들어 원형, 장원형, 타원형, 원주형 또는 임의의 다른 적합한 형태일 수 있다. 한 측면에서, 본 발명에 따른 분산성 정제는 정제에 포함되는 화합물 I의 양에 비해 소량의 스테아르산 마그네슘 (예를 들어 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 약 0.01 내지 0.4 중량%)을 포함하고, 따라서 붕해 시간이 유럽 약전 규정에 부합하게 된다.

본 발명의 바람직한 실시태양에서, 상기한 압축 방법에 의해 얻어지는 분산성 정제는 원형 또는 장원형이다. 분산성 정제의 가장자리는 경사지거나 만곡될 수 있다. 가장 바람직하게는, 분산성 정제는 가장자리가 경사진 원형이다. 본 발명에 따른 분산성 정제는 선을 긋거나 엠보싱 처리되거나 문양이 조각될 수 있다.

본 발명에 따른 분산성 정제는 가장자리가 경사진 원형으로서 평평한 것이 바람직하다. 125 mg 분산성 정제의 직경은 10 내지 20 mm, 가장 바람직하게는 10 내지 15 mm이다. 125 mg 분산성 정제의 바람직한 직경은 12 mm이다. 그의 두께는 2.5 내지 4.5 mm, 바람직하게는 3.2 내지 3.9 mm이다. 250 mg 분산성 정제의 직경은 12 내지 20 mm, 바람직하게는 14 내지 18 mm, 가장 바람직하게는 15 mm이다. 그의 두께는 3.5 내지 5.5 mm, 가장 바람직하게는 4 내지 5 mm이다. 500 mg 분산성 정제의 직경은 15 내지 30 mm, 바람직하게는 15 내지 25 mm, 가장 바람직하게는 20 mm이다. 그의 두께는 4.5 내지 6.5 mm, 가장 바람직하게는 5 내지 6 mm이다.

활성 성분으로서 약 125 mg의 화합물 I을 포함하는 본 발명의 분산성 정제의 경도는 약 50 내지 120 N, 바람직하게는 60 내지 100 N일 수 있다. 약 250 mg의 화합물 I을 포함하는 본 발명의 분산성 정제의 경도는 70 내지 150 N, 바람직하게는 90 내지 130 N일 수 있다. 약 500 mg의 화합물 I을 포함하는 본 발명의 분산성 정제의 경도는 80 내지 190 N, 바람직하게는 110 내지 160 N일 수 있다.

바람직하게는, 붕해 시간은 붕해 시간 측정 장치로 측정시에 5분 이하, 가장 바람직하게는 붕해 시간은 3분 미만이다.

"붕해 시간"은 분산성 정제가 붕해 시간 측정 장치에서 실온에서 물 중에서 붕해되는데 필요한 시간을 의미한다.

본 발명의 분산성 정제는 수성상, 바람직하게는 물 중에서 분산성이다.

본 발명의 분산성 정제는 개별적인 외관을 부여하고 바로 알아볼 수 있도록 착색 및(또는) 표시될 수 있다. 외관을 개선시키고 분산성 정제를 확인하기 위해 염료를 사용할 수 있다. 제약에 적합한 염료는 일반적으로 카로티노이드, 산화철 또는 클로로필을 포함한다. 본 발명의 분산성 정제는 임프린트 (imprint) 코드를 사용하여 표시할 수 있다.

본 발명의 분산성 정제는 수혈 의존성 빈혈, 특히 대지중해빈혈, 중지중해빈혈 및 겸상적혈구병에서 철 과다증의 치료 및 혈색소침착증의 치료에 유용하다.

본 발명의 분산성 정제의 활성 및 특성은 표준 임상 시험 및(또는) 동물 시험에서 제시될 수 있다.

본 발명의 분산성 정제는 제조 공정과 보관시 모두에서 통상적인 포장, 예를 들어 밀봉 알루미늄 블리스터 팩 (blister pack) 또는 3중 블리스터 팩에서 예를 들어 2년 또는 3년 이상 동안 안정하다. 활성 성분으로서 약 5% 미만, 예를 들어 2 또는 3% 이하의 화합물 I이 통상적인 시험으로 측정시에 상기 기간 동안 분해될 수 있다. 예를 들어, 활성 성분으로서 1% 미만의 화합물 I이 HDPE 충전된 병에서 1년 동안 분해된다.

연령, 개별적인 조건, 투여 방식 및 임상 사진에 따라, 효과적인 1일 투여량, 예를 들어 350 내지 2800 mg의 화합물 I이 체중 70 kg의 환자에게 투여된다.

또한, 본 발명은 분산성 정제 형태로 화합물 I을 그를 필요로 하는 포유동물, 바람직하게는 인간에게 투여하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 특히 활성 성분으로서 화합물 I의 1일 투여량 5 내지 40 mg/kg (체중)을 환자에게 투여하는 상기 방법에 관한 것이다. 임의의 특정 환자에 대한 특정 투여량 수준은 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 1종 이상이 활성 약물과의 약물 조합, 질병의 종류 및 심도를 포함하는 다양한 요인에 따라 결정될 것이다.

본 발명은 추가로 본 발명에 따른 분산성 정제 및 화합물 I의 하나 이상의 분산성 정제를 경구 투여하는 것에 관한 인쇄된 지시서를 포함하는 의약 패키지에 관한 것이다.

하기 비제한적인 실시예를 통해 본 발명을 예시한다.

실시예 1: 봉해 시간이 3분을 초과하는 분산성 정제 제제 (125 mg, 250 mg 및 500 mg 분산성 정제)

성분		%	분산성 정제당 양 (mg)		
			125 mg	250 mg	500 mg
페이스 I	화합물 I (유리 산 형태)	29.41	125.0	250.0	500.0
	락토스 200 메쉬 (1.1)	22.09	93.88	187.55	375.5
	크로스포비돈 XL (1.2)	10.00	42.50	85.00	170.00
페이스 II	PVP K.30 (1.3)	3.00	12.75	25.50	51.00
	나트륨 라우릴술페이트 (1.4)	0.50	2.13	4.25	8.50
페이스 III	크로스포비돈 XL (1.2)	10.00	42.50	85.00	170.00
	미세결정질 셀룰로스 (1.1)	11.90	50.57	101.15	202.3
	분무건조된 락토스 (1.1)	11.90	50.57	101.15	202.3
	에어로실 200 (1.5)	0.20	0.85	1.70	3.40
페이스 IV	스테아르산 마그네슘(1.6)	1.00	4.25	8.50	17.00
정제 중량 (mg)		100.00	425.00	850.00	1700.00
정제 직경 (mm)		-	12	15	20

실시예 2: 봉해 시간이 3분 미만인 분산성 정제 제제 (125 mg, 250 mg 및 500 mg 분산성 정제)

성분		%	분산성 정제당 양 (mg)		
			125 mg	250 mg	500 mg
페이스 I	화합물 I (유리 산 형태)	29.4	125.0	250.0	500.0
	락토스 200 메쉬 (1.1)	17.1	72.6	145.2	290.4
	크로스포비돈 XL (1.2)	15.0	63.7	127.4	254.8
페이스 II	PVP K.30 (1.3)	3.0	12.8	25.6	51.2
	나트륨 라우릴술페이트 (1.4)	0.5	2.1	4.2	8.4
페이스 III	크로스포비돈 XL (1.2)	5.0	21.3	42.6	85.2
	미세결정질 셀룰로스 (1.1)	14.9	63.3	126.6	253.2
	분무건조된 락토스 (1.1)	14.9	63.3	126.6	253.2
	에어로실 200 (1.5)	0.2	0.9	1.8	3.6
페이스 IV	스테아르산 마그네슘(1.6)	<0.2*			
정제 중량 (mg)		100.0	425	850	1700
정제 직경 (mm)		-	12	15	20
정제 두께 (mm)		-	3.6±0.3	4.5±0.3	5.5±0.3

본 발명에 따른 유리 산 형태의 화합물 I로 이루어진 분산성 정제는 페이스 I 및 페이스 II 성분의 혼합물의 습식 과립화에 의해 내부상을 형성하여 제조하고, 페이스 III 성분은 외부상을 형성하고, 윤활제 (페이스 IV)를 타정기의 펀치 상에 직접 분무한다. *: 0.1 중량/중량%의 스테아르산 마그네슘은 1000 ppm에 해당한다.

실시예 3: 실시예 2의 125 mg 분산성 정제의 특성

시험	상세 내역
정제 형태	12 mm 직경, 원형, 편평, 문양이 조각된 경사진 가장자리 (IA/NVR)

정제 외관	회백색
파쇄성	최대 1% (0 단위 파쇄)
압착 강도 (평균)	평균 ≥ 70 N
용해율	Q = 75% (30분내)
붕해 시간	모든 단위 ≤ 3.0 분
평균 질량	403.75 - 446.25 mg
질량 균일도	18/20 ($\pm 5\%$ 내) 20/20 ($\pm 10\%$ 내)
함량 균일도	85.0% - 115.0% 내 10/10 단위 / RSD $\leq 6.0\%$
평균 함량	95.0% - 105.0%
분해산물의 결정	미지 분해 산물: 개별 $\leq 0.5\%$ 총 $\leq 2.0\%$
분산액 미세도	공칭 메쉬 공극이 710 μm 인 체 스크린을 통과하는 매끄러운 분산액

실시예 4 : 실시예 2의 250 mg 분산성 정제의 특성

시험	상세 내역
정제 형태	15 mm 직경, 원형, 편평, 문양이 조각된 경사진 가장자리 (IB/NVR)
정제 외관	회백색
파쇄성	최대 1% (0 단위 파쇄)
압착 강도 (평균)	평균 ≥ 90 N
용해율	Q = 75% (30분내)
붕해 시간	모든 단위 < 3 분
평균 질량	807.5-992.5 mg
평균 함량	95.0% - 105.0%

실시예 5 : 실시예 2의 500 mg 분산성 정제의 특성

시험	상세 내역
정제 형태	20 mm 직경, 원형, 편평, 문양이 조각된 경사진 가장자리 (IC/NVR)
정제 외관	회백색
파쇄성	최대 1% (0 단위 파쇄)
압착 강도 (평균)	평균 ≥ 110 N
용해율	Q = 70% (30분내)
붕해 시간	모든 단위 ≤ 3.0 분
평균 질량	1615 - 1785 mg
질량 균일도	18/20 ($\pm 5\%$ 내) 20/20 ($\pm 10\%$ 내)
평균 함량	95.0% - 105.0%
함량 균일도	85.0% - 115.0% 내 10/10 단위 / RSD $\leq 6.0\%$
분해산물의 결정	미지 분해 산물: 개별 $\leq 0.5\%$ 총 $\leq 2.0\%$
분산액 미세도	공칭 메쉬 공극이 710 μm 인 체 스크린을 통과하는 매끄러운 분산액

실시예 6: 스테아르산 마그네슘 분석

	125 mg 정제			250 mg 정제		500 mg 정제		
	L.P.	Pilot	FSP	P.T.	FSP	L.P.	Pilot	FSP
최소(중량/중량%)	0.1	0.09	0.04	0.08	0.04	0.04	0.03	0.04
최대(중량/중량%)	0.24	0.36	0.14	0.16	0.08	0.10	0.12	0.06

L.P.: 실험실 페이스, Pilot: 파일럿 페이스 (실험실 페이스의 배치 크기의 2배), FSP: (제조 규모의 배치), P.T.: 예비 시험, 0.1 중량/중량%의 스테아르산 마그네슘은 1000 ppm에 해당.

RSD: 상대 표준 편차

실시예 7 : 실시예 2의 250 mg 분산성 정제의 특성

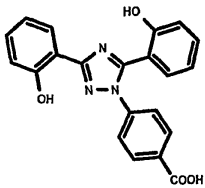
시험	상세 내역
정제 형태	15 mm 직경, 원형, 편평, 문양이 조각된 경사진 가장자리 (IB/NVR)
정제 외관	회백색
파쇄성	최대 1% (0 단위 파쇄)
압착 강도 (평균)	평균 ≥ 90 N
용해율	Q = 75% (30분내)
분해 시간	모든 단위 ≤ 3.0 분
평균 질량	807.5 - 892.5 mg
질량 균일도	18/20 ($\pm 5\%$ 내) 20/20 ($\pm 10\%$ 내)
함량 균일도	85.0% - 115.0% 내 10/10 단위 / RSD $\leq 6.0\%$
평균 함량	95.0% - 105.0%
분해산물의 결정	미지 분해 산물: 개별 $\leq 0.5\%$ 총 $\leq 2.0\%$
분산액 미세도	공칭 메쉬 공극이 710 μm 인 체 스크린을 통과하는 매끄러운 분산액

(57) 청구의 범위

청구항 1.

분산성 정제의 총 중량을 기준으로 5 내지 40 중량%의 양으로 존재하는 하기 화학식의 화합물 I 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 분산성 정제.

<화합물 I>



청구항 2.

(a) 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 5 내지 40 중량%의 양으로 존재하는 화합물 I 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및
(b) 정제 제조에 적합한 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 분산성 정제.

청구항 3.

분산성 정제의 총 중량을 기준으로 5 내지 40 중량%의 양으로 존재하는, 철 킬레이팅 약리 유효량의 화합물 I 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 분산성 정제.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I이 유리 산 형태인 분산성 정제.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I이 결정 형태인 분산성 정제.

청구항 6.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 윤활제가 정제의 총 중량을 기준으로 1 중량% 미만으로 존재하는 것인 분산성 정제.

청구항 7.

제6항에 있어서, 윤활제가 정제의 총 중량을 기준으로 0.4 중량% 미만으로 존재하는 것인 분산성 정제.

청구항 8.

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 정제의 봉해 시간이 5분 이하인 분산성 정제.

청구항 9.

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 정제의 봉해 시간이 3분 이하인 분산성 정제.

청구항 10.

제2항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 제약상 허용되는 부형제가

- (i) 정제의 총 중량을 기준으로 총량이 약 35 내지 55 중량%인 1종 이상의 충전제,
 - (ii) 정제의 총 중량을 기준으로 총량이 약 10 내지 35 중량%인 1종 이상의 봉해제,
 - (iii) 정제의 총 중량을 기준으로 총량이 약 1.5 내지 5 중량%인 1종 이상의 결합제,
 - (iv) 정제의 총 중량을 기준으로 총량이 약 0.2 내지 1 중량%인 1종 이상의 계면활성제,
 - (v) 정제의 총 중량을 기준으로 총량이 약 0.1 내지 0.5 중량%인 1종 이상의 활주제, 및(또는)
 - (vi) 정제의 총 중량을 기준으로 총량이 약 0.4 중량% 미만인 1종 이상의 윤활제
- 를 포함하는 것인 분산성 정제.

청구항 11.

제6항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 윤활제가 스테아르산 마그네슘인 분산성 정제.

청구항 12.

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 유리 산 형태의 화합물 I을 약 100 mg 내지 600 mg의 양으로 포함하는 분산성 정제.

청구항 13.

활성 성분으로서의 화합물 I을 체중 1 kg당 5 내지 40 mg의 1일 투여량으로 이를 필요로 하는 포유동물에 투여하는 방법.

청구항 14.

- (i) 화합물 I 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 1종 이상의 부형제와 혼합하는 단계;

(ii) 단계 (i)에서 얻은 혼합물을 습식 과립화시키는 단계;

(iii) 단계 (ii)에서 얻은 과립을 제약상 허용되는 1종 이상의 부형제와 혼합하여 혼합물을 형성하는 단계; 및

(iv) 타정기에 있는 압축 도구의 물질 접촉 표면 상에 유효제를 분무하고 단계 (iii)에서 얻은 혼합물을 압축하여 정제를 형성하는 단계

를 포함하는, 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 분산성 정제의 제조 방법.

청구항 15.

제14항에 있어서, 유효제가 스테아르산 마그네슘인 방법.

요약

본 발명은 활성 성분으로서 총 정제 중량의 5 내지 40 중량%의 4-[3,5-비스(2-히드록시페닐)-[1,2,4]트리아졸-1-일] 벤조산 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 분산성 정제에 관한 것이다.

색인어

분산성 정제, 데페라시록스, 빈혈, 겸상적혈구병, 지중해빈혈, 헤모글로빈