



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0122950
 (43) 공개일자 2009년12월01일

(51) Int. Cl.
A61K 31/4427 (2006.01) *A61K 47/10* (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01) *A61P 7/02* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2009-7019320
 (22) 출원일자 2008년03월28일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2009년09월16일
 (86) 국제출원번호 PCT/JP2008/000791
 (87) 국제공개번호 WO 2008/129846
 국제공개일자 2008년10월30일
 (30) 우선권주장
 JP-P-2007-087327 2007년03월29일 일본(JP)

(71) 출원인
다이이찌 산쿄 가부시키키가이샤
 일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼초 3-5-1
 (72) 발명자
고지마 마사즈미
 일본국 도쿄 시나가와쿠 히로마치 1-2-58 다이이찌 산쿄 가부시키키가이샤 내
구노 요시오
 일본국 도쿄 시나가와쿠 히로마치 1-2-58 다이이찌 산쿄 가부시키키가이샤 내
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
서종완

전체 청구항 수 : 총 27 항

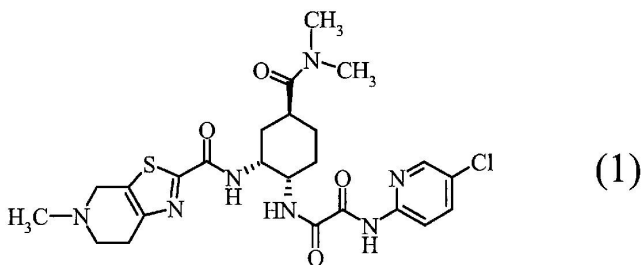
(54) 의약 조성물

(57) 요약

본 발명은 광범위한 pH 범위에서 양호한 용출성을 나타내는 제제를 제공하는 것을 과제로 한다.

상기 과제를 해결하기 위해 본 발명의 의약 조성물은, (A) 하기 화학식 1로 표시되는, N¹-(5-클로로피리딘-2-일)-N²-((1S, 2R, 4S)-4-[(디메틸아미노)카르보닐]-2-[(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일)카르보닐]아미노}시클로헥실)에탄디아미드, 그의 약리상 허용되는 염, 또는 그들의 수화물과, (B) 당알코올류 및 수팽윤성 첨가제로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상을 함유하는 것을 특징으로 한다.

[화학식 1]



(72) 발명자

나카가미 히로아키

일본국 도쿄 시나가와구 히로마치 1-2-58 다이이찌
산쿄 가부시키키가이샤 내

사가사키 신지

일본국 시즈오카 시마다시 가나야카와라 588 다이
이찌 산쿄 프로파마 가부시키키가이샤 내

이시도우 교이치

일본국 가나가와 히라즈카시 시노미야 1-12-1 다이
이찌 산쿄 가부시키키가이샤 내

세키구치 가쿠

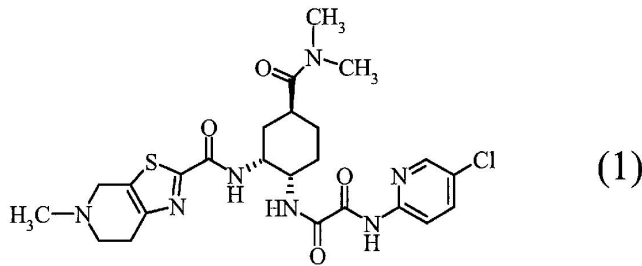
일본국 가나가와 히라즈카시 시노미야 1-12-1 다이
이찌 산쿄 가부시키키가이샤 내

특허청구의 범위

청구항 1

(A) 하기 화학식 1로 표시되는, N¹-(5-클로로피리딘-2-일)-N²-((1S, 2R, 4S)-4-[(디메틸아미노)카르보닐]-2-[[5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일)카르보닐]아미노}시클로헥실)에탄디아미드, 그의 약리상 허용되는 염, 또는 그들의 수화물과, (B) 당알코올류 및 수팽윤성 첨가제로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상을 함유하는 것을 특징으로 하는 의약 조성물.

[화학식 1]



청구항 2

제1항에 있어서,
당알코올류가 만니톨, 크실리톨 또는 에리스리톨인 의약 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,
당알코올류가 만니톨인 의약 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,
수팽윤성 첨가제가 부분 알파화 전분 또는 결정 셀룰로오스인 의약 조성물.

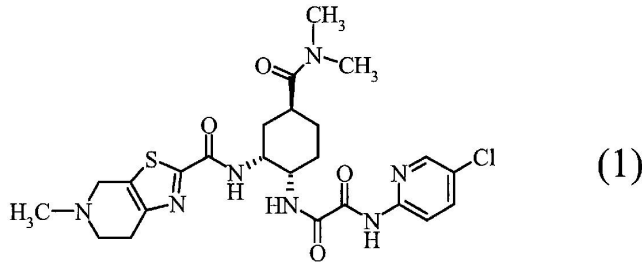
청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,
수팽윤성 첨가제가 부분 알파화 전분인 의약 조성물.

청구항 6

하기 화학식 1로 표시되는, N¹-(5-클로로피리딘-2-일)-N²-((1S, 2R, 4S)-4-[(디메틸아미노)카르보닐]-2-[[5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일)카르보닐]아미노}시클로헥실)에탄디아미드, 그의 약리상 허용되는 염, 또는 그들의 수화물을 유효성분으로서 함유하는 의약 조성물로서, 셀룰로오스 유도체, 폴리비닐화합물, 아크릴산 유도체 및 당류로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상의 코팅제에 의해 코팅된 의약 조성물.

[화학식 1]



청구항 7

제6항에 있어서,

코팅제가 히프로멜로스, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 포비돈, 초산비닐 수지, 폴리비닐아세탈디에틸아미노아세테이트, 아미노알킬메타크릴레이트 코폴리머 RS, 아크릴산에틸·메타크릴산메틸 코폴리머 분산액, 백당 및 만니톨로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상인 의약 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서,

코팅제가 셀룰로오스 유도체 및 폴리비닐화합물로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상인 의약 조성물.

청구항 9

제6항에 있어서,

코팅제가 히프로멜로스, 에틸셀룰로오스 및 폴리비닐알코올로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상인 의약 조성물.

청구항 10

제6항에 있어서,

코팅제가 히프로멜로스인 의약 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

셀룰로오스 유도체, 폴리비닐화합물, 아크릴산 유도체 및 당류로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상의 코팅제에 의해 코트된 의약 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서,

코팅제가 히프로멜로스, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 포비돈, 초산비닐 수지, 폴리비닐아세탈디에틸아미노아세테이트, 아미노알킬메타크릴레이트 코폴리머 RS, 아크릴산에틸·메타크릴산메틸 코폴리머 분산액, 백당 및 만니톨로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상인 의약 조성물.

청구항 13

제11항에 있어서,

코팅제가 셀룰로오스 유도체 및 폴리비닐화합물로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상인 의약 조성물.

청구항 14

제11항에 있어서,

코팅제가 히프로멜로스, 에틸셀룰로오스 및 폴리비닐알코올로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상인 의약 조성물.

청구항 15

제11항에 있어서,
코팅제가 히프로멜로스인 의약 조성물.

청구항 16

제6항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,
코팅제의 함유량이 의약 조성물 전중량에 대해 0.5~20 중량%인 의약 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,
화학식 1로 표시되는 화합물이, N^1 -(5-클로로피리딘-2-일)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(디메틸아미노)카르보닐]-2-
{[(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일)카르보닐]아미노}시클로헥실)에탄디아미드 염산염
인 의약 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,
화학식 1로 표시되는 화합물이, N^1 -(5-클로로피리딘-2-일)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(디메틸아미노)카르보닐]-2-
{[(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일)카르보닐]아미노}시클로헥실)에탄디아미드 p-톨루
엔설펜산염 1수화물인 의약 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,
제형이 경구 투여용 제제인 의약 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,
제형이 고형 제제인 의약 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,
제형이 정제, 캡슐제, 과립제 또는 산제인 의약 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,
제형이 정제인 의약 조성물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,
패들법 매분 50회전으로 용출시험을 행할 때, pH 6.8의 용출시험액 중에 있어서의, 화학식 1로 표시되는 화합물
의 평균 용출률이, 용출시험 개시 후 30분에서 60% 이상, 또한 용출시험 개시 후 60분에서 70% 이상인 것을 특
징으로 하는 의약 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

패들법 매분 50회전으로 용출시험을 행할 때, pH 6.8의 용출시험액 중에 있어서의, 화학식 1로 표시되는 화합물의 평균 용출률이, 용출시험 개시 후 30분에서 70% 이상, 또한 용출시험 개시 후 60분에서 80% 이상인 것을 특징으로 하는 의약 조성물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

패들법 매분 50회전으로 용출시험을 행할 때, pH 4.5의 용출시험액 중에 있어서의, 화학식 1로 표시되는 화합물의 평균 용출률이, 용출시험 개시 후 30분에서 85% 이상인 것을 특징으로 하는 의약 조성물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 의약 조성물을 채용하는 것에 의한, 화학식 1로 표시되는 화합물의 용출을 촉진하는 방법.

청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

유효성분인, 화학식 1로 표시되는 화합물의 용출이 촉진된 의약 조성물.

명세서

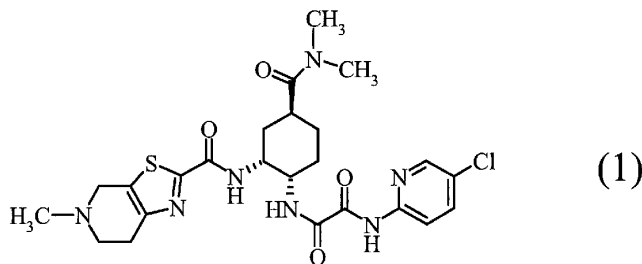
기술분야

<1> 본 발명은 항혈액응고제로서 유용한 화합물의 용출성이 개선된 의약 조성물에 관한 것이다.

배경기술

<2> 하기 화학식 1로 표시되는, N¹-(5-클로로피리딘-2-일)-N₂-(4-[(디메틸아미노)카르보닐]-2-[(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일)카르보닐]아미노)에탄디아미드, 그의 약리상 허용되는 염, 또는 그들의 수화물(이하, 화합물(1)이라 한다)은, 강력한 활성화 혈액응고 제X인자의 저해작용을 나타내, 의약, 특히 활성화 혈액응고 제X인자 저해제, 혈액응고 억제제, 혈전 또는 색전의 예방 및/또는 치료제, 혈전성 질환의 예방 및/또는 치료제, 더 나아가서는 뇌경색, 뇌색전, 심근경색, 협심증, 폐색전, 버거병(Buerger's disease), 심부정맥혈전증, 범발성 혈관내 응고증후군, 인공밸브/관절치환 후의 혈전 형성, 혈행재건 후의 혈전 형성 및 재폐색, 다장기부전(MODS), 체외순환시의 혈전 형성 또는 채혈시의 혈액응고의 예방 및/또는 치료제로서 유용한 것이 알려져 있다(특허문헌 1~4).

화학식 1



- <3>
- <4> 특허문헌 1: 국제공개03/000657호 팸플릿
- <5> 특허문헌 2: 국제공개03/000680호 팸플릿
- <6> 특허문헌 3: 국제공개03/016302호 팸플릿
- <7> 특허문헌 4: 국제공개2004/058715호 팸플릿

발명의 상세한 설명

<8> **발명의 개시**

<9> **발명이 해결하고자 하는 과제**

<10> 정제 등의 경구 투여용 의약 조성물에 있어서는, 약효성분의 용출성이 유효성 및 안전성에 커다란 영향을 미치는 것으로부터, 각국에 있어서 용출성에 관한 기준이 정해져 있다. 예를 들면, 일본, 미국 및 유럽에서는, 각국의 약국방에 용출시험의 방법이 기재되고, 그 용출시험에 있어서는, 각종 용출시험액(이하, 시험액 또는 용출액이라고도 한다)이 사용되고 있다. 이들 용출시험액은 pH 1~8의 범위로 조정되어 있다. 예를 들면, 각국의 약국방 등에 기재되어 있는 용출시험액으로서, 강산성의 용출시험액(예를 들면, 일본 약국방 기재의 제1액이나, 0.1 N 염산수용액 등), pH 3~5의 용출시험액(예를 들면, 초산-초산나트륨 완충액, McIlvaine 완충액 등) 및 pH 6.8의 용출시험액(예를 들면, 일본 약국방 기재의 제2액이나, pH 6.8의 인산염 완충액 등) 및 물 등이 나타내어져 있다. 경구 투여용 제제는, 이들 용출시험액을 사용한 용출시험에 있어서, 용출성이 양호한 것이 요구되고 있다.

<11> 그런데, 화합물(1)은 염기성 화합물로, 강산성 수용액에서는 양호한 용해성을 나타내나, 중성의 수용액(중성의 완충액 등)에서는 용해성(수용성)이 저하된다. 또한, 화합물(1) 자체는 경구 투여하면 양호한 흡수성을 나타내나, 젓당이나 콘스타치 등의 일반적인 의약용 첨가물을 사용하여 제조한 화합물(1)의 경구 투여용 의약 조성물은, 양호한 용출성을 나타내지 않았다.

<12> 본 발명의 목적은, 양호한 용출 특성을 나타내는 화합물(1)을 유효성분으로서 함유하는, 의약 조성물을 제공하는 것에 있다.

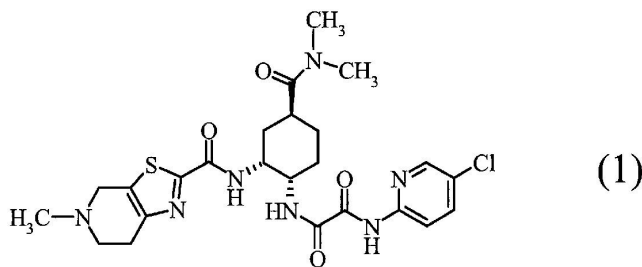
<13> **과제를 해결하기 위한 수단**

<14> 이에 본 발명자들은, 다종의 의약용 첨가물을 배합하여 화합물(1)을 함유하는 조성물을 제조하여, 그 용출 특성을 검토한 바, 전혀 의외로 화합물(1)은 당알코올류 및/또는 수팽윤성 첨가제와 조합한 조성물로 함으로써; 또는, 화합물(1)을 함유하는 조성물을, 셀룰로오스 유도체, 폴리비닐화합물, 아크릴산 유도체 및 당류로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상의 코팅제에 의해 코트함으로써, 용출성이 향상된다는 특성을 갖는 것을 발견하고, 본 발명을 완성하였다.

<15> 즉, 본 발명은,

<16> (1) (A) 하기 화학식 1로 표시되는, N¹-(5-클로로피리딘-2-일)-N²-((1S, 2R, 4S)-4-[(디메틸아미노)카르보닐]-2-[[5-(메틸-4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일)카르보닐]아미노]시클로헥실)에탄디아미드, 그의 약리상 허용되는 염, 또는 그들의 수화물과, (B) 당알코올류 및 수팽윤성 첨가제로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상을 함유하는 것을 특징으로 하는 의약 조성물에 관한 것이다.

<17> [화학식 1]



<18> 또한 본 발명은, 이하의

- <20> (2) 당알코올류가 만니톨, 크실리톨 또는 에리스리톨인 (1)에 기재된 의약 조성물;
- <21> (3) 당알코올류가 만니톨인 (1)에 기재된 의약 조성물;
- <22> (4) 수팽윤성 첨가제가 부분 알파화 전분 또는 결정 셀룰로오스인 (1) 내지 (3) 중 어느 하나에 기재된 의약 조성물;
- <23> (5) 수팽윤성 첨가제가 부분 알파화 전분인 (1) 내지 (3) 중 어느 하나에 기재된 의약 조성물;
- <24> (6) 상기의 화학식 1로 표시되는, N¹-(5-클로로피리딘-2-일)-N²-((1S, 2R, 4S)-4-[(디메틸아미노)카르보닐]-2-

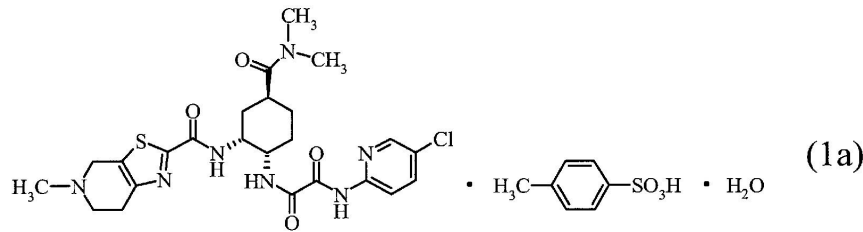
{[(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일)카르보닐]아미노}시클로헥실)에탄디아미드, 그의 약리상 허용되는 염, 또는 그들의 수화물을 유효성분으로서 함유하는 의약 조성물로서, 셀룰로오스 유도체, 폴리비닐화합물, 아크릴산 유도체 및 당류로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상의 코팅제에 의해 코트된 의약 조성물;

- <25> (7) 코팅제가 히프로멜로스, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 포비돈, 초산비닐 수지, 폴리비닐아세탈디에틸아미노아세테이트, 아미노알킬메타크릴레이트 코폴리머 RS, 아크릴산에틸·메타크릴산메틸 코폴리머 분산액, 백당 및 만니톨로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상인 (6)에 기재된 의약 조성물;
- <26> (8) 코팅제가 셀룰로오스 유도체 및 폴리비닐화합물로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상인 (6)에 기재된 의약 조성물;
- <27> (9) 코팅제가 히프로멜로스, 에틸셀룰로오스 및 폴리비닐알코올로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상인 (6)에 기재된 의약 조성물;
- <28> (10) 코팅제가 히프로멜로스인 (6)에 기재된 의약 조성물;
- <29> (11) 셀룰로오스 유도체, 폴리비닐화합물, 아크릴산 유도체 및 당류로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상의 코팅제에 의해 코트된 (1) 내지 (5) 중 어느 하나에 기재된 의약 조성물;
- <30> (12) 코팅제가 히프로멜로스, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 포비돈, 초산비닐 수지, 폴리비닐아세탈디에틸아미노아세테이트, 아미노알킬메타크릴레이트 코폴리머 RS, 아크릴산에틸·메타크릴산메틸 코폴리머 분산액, 백당 및 만니톨로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상인 (11)에 기재된 의약 조성물;
- <31> (13) 코팅제가 셀룰로오스 유도체 및 폴리비닐화합물로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상인 (11)에 기재된 의약 조성물;
- <32> (14) 코팅제가 히프로멜로스, 에틸셀룰로오스 및 폴리비닐알코올로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상인 (11)에 기재된 의약 조성물;
- <33> (15) 코팅제가 히프로멜로스인 (11)에 기재된 의약 조성물;
- <34> (16) 코팅제의 함유량이 의약 조성물 전중량에 대해 0.5~20 중량%인 (6) 내지 (15) 중 어느 하나에 기재된 의약 조성물;
- <35> (17) 화학식 1로 표시되는 화합물이, $N^1-(5\text{-클로로피리딘-2-일})-N^2-((1S, 2R, 4S)\text{-4-}[(\text{디메틸아미노})\text{카르보닐}]\text{-2-}[(5\text{-메틸-4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일})\text{카르보닐}]\text{아미노})\text{시클로헥실})\text{에탄디아미드}$ 염산염인 (1) 내지 (16) 중 어느 하나에 기재된 의약 조성물;
- <36> (18) 화학식 1로 표시되는 화합물이, $N^1-(5\text{-클로로피리딘-2-일})-N^2-((1S, 2R, 4S)\text{-4-}[(\text{디메틸아미노})\text{카르보닐}]\text{-2-}[(5\text{-메틸-4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일})\text{카르보닐}]\text{아미노})\text{시클로헥실})\text{에탄디아미드}$ p-톨루엔설포산염 1수화물인 (1) 내지 (15) 중 어느 하나에 기재된 의약 조성물;
- <37> (19) 제형이 경구 투여용 제제인 (1) 내지 (18) 중 어느 하나에 기재된 의약 조성물;
- <38> (20) 제형이 고형 제제인 (1) 내지 (19) 중 어느 하나에 기재된 의약 조성물;
- <39> (21) 제형이 정제, 캡슐제, 과립제 또는 산제인 (1) 내지 (20) 중 어느 하나에 기재된 의약 조성물;
- <40> (22) 제형이 정제인 (1) 내지 (20) 중 어느 하나에 기재된 의약 조성물;
- <41> (23) 패들법(paddle method) 매분 50회전으로 용출시험을 행할 때, pH 6.8의 용출시험액 중에 있어서의, 화학식 1로 표시되는 화합물의 평균 용출률이, 용출시험 개시 후 30분에서 60% 이상, 또한 용출시험 개시 후 60분에서 70% 이상인 것을 특징으로 하는 (1) 내지 (22) 중 어느 하나에 기재된 의약 조성물;
- <42> (24) 패들법 매분 50회전으로 용출시험을 행할 때, pH 6.8의 용출시험액 중에 있어서의, 화학식 1로 표시되는 화합물의 평균 용출률이, 용출시험 개시 후 30분에서 70% 이상, 또한 용출시험 개시 후 60분에서 80% 이상인 것을 특징으로 하는 (1) 내지 (22) 중 어느 하나에 기재된 의약 조성물;

- <43> (25) 패들법 매분 50회전으로 용출시험을 행할 때, pH 4.5의 용출시험액 중에 있어서의, 화학식 1로 표시되는 화합물의 평균 용출률이, 용출시험 개시 후 30분에서 85% 이상인 것을 특징으로 하는 (1) 내지 (24) 중 어느 하나에 기재된 의약 조성물;
- <44> (26) (1) 내지 (25)에 기재된 의약 조성물을 채용하는 것에 의한, 화학식 1로 표시되는 화합물의 용출을 촉진하는 방법; 및
- <45> (27) 유효성분인, 화학식 1로 표시되는 화합물의 용출이 촉진된 (1) 내지 (25)에 기재된 의약 조성물;
- <46> 에 관한 것이다.
- <47> **발명의 효과**
- <48> 본 발명에 의하면, 상기 용출시험액의 pH 범위에서 안정한 용출 특성을 갖는, 화합물(1)을 함유하는 경구 투여용 의약 조성물이 얻어진다. 따라서, 화합물(1)을 약효성분으로서 함유하는 용출 특성이 양호한 경구 투여용 항혈액응고제가 제공된다.
- <49> **도면의 간단한 설명**
- <50> 도 1은 처방 A-E 정제의 용출성(용출시험액: pH 4.0 초산염 완충액)을 나타내는 도면이다.
- <51> 도 2는 처방 F-I 정제의 용출성(용출시험액: pH 4.0 초산염 완충액)을 나타내는 도면이다.
- <52> 도 3은 처방 J-N 정제의 용출성(용출시험액: 0.1 N 염산수용액)을 나타내는 도면이다.
- <53> 도 4는 처방 J-N 정제의 용출성(용출시험액: 물)을 나타내는 도면이다.
- <54> 도 5는 처방 J-N 정제의 용출성(용출시험액: pH 6.8 인산염 완충액)을 나타내는 도면이다.
- <55> 도 6은 히프로멜로스게로 코팅한 정제의 용출성(용출시험액: pH 6.8 인산염 완충액)을 나타내는 도면이다.
- <56> 도 7은 각종 코팅제로 코팅한 정제의 용출성(용출시험액: pH 6.8 인산염 완충액)을 나타내는 도면이다.
- <57> 도 8은 히프로멜로스게로 코팅한 정제의 용출성(용출시험액: pH 4.0 초산염 완충액 및 pH 4.5 초산염 완충액)을 나타내는 도면이다.
- <58> **발명을 실시하기 위한 최선의 형태**
- <59> 상기의 화학식 1로 표시되는 화합물은, 수화물이어도 되고, 또한 약리학상 허용되는 염, 염의 수화물이어도 된다.
- <60> 화학식 1로 표시되는 화합물의 염으로서, 염산염, 황산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 인산염, 질산염, 안식향산염, 메탄설폰산염, 2-히드록시에탄설폰산염, p-톨루엔설폰산염, 초산염, 프로판산염, 옥살산염, 말론산염, 숙신산염, 글루타르산염, 아디프산염, 타르타르산염, 말레산염, 푸마르산염, 말산염, 만델산염 등을 들 수 있다.
- <61> 화학식 1로 표시되는 화합물의 염으로서, 염산염, 메탄설폰산염, p-톨루엔설폰산염이 바람직하고, p-톨루엔설폰산염이 특히 바람직하다.
- <62> 화학식 1로 표시되는 화합물로서 바람직한 것으로서, 이하의 화합물을 들 수 있다.
- <63> N^1 -(5-클로로피리딘-2-일)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(디메틸아미노)카르보닐]-2-[[5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일)카르보닐]아미노}시클로헥실)에탄디아미드;
- <64> N^1 -(5-클로로피리딘-2-일)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(디메틸아미노)카르보닐]-2-[[5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일)카르보닐]아미노}시클로헥실)에탄디아미드 염산염;
- <65> N^1 -(5-클로로피리딘-2-일)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(디메틸아미노)카르보닐]-2-[[5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일)카르보닐]아미노}시클로헥실)에탄디아미드 p-톨루엔설폰산염; 및
- <66> 하기 화학식 1a로 표시되는, N^1 -(5-클로로피리딘-2-일)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(디메틸아미노)카르보닐]-2-[[5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일)카르보닐]아미노}시클로헥실)에탄디아미드 p-톨루

엔셀폰산염 1수화물(화합물 1a)

화학식 1a



<67>

<68> 이들 화합물(1)은, 상기 특허문헌 1~4에 기재된 방법 또는 그에 준하는 방법에 의해 제조할 수 있다.

<69> 본 발명의 하나는, 코팅제를 배합함으로써 화합물(1)을 함유하는 고형제제 중에서 약효성분인 화합물(1)의 용출을 촉진한다는 것이다. 즉, 본 발명은 화합물(1)과 코팅제를 함유한 용출성이 우수한 경구 투여용 의약 조성물을 제공하는 것이다. 본 발명의 화합물(1)과 코팅제를 함유한 경구 투여용 의약 조성물이란, 정제 등의 고형제제를 코팅한 것에 한정되지 않고, 코팅제를 배합한 각종 고형제제를 포함한다. 예를 들면, 화합물(1)을 함유하는 고형제제에 있어서, 코팅제가 그 고형제제 중에 매트릭스 형상으로 배합되는 고형제제 등도 포함된다.

<70> 이 경구 투여용 의약 조성물에 있어서, 화합물(1)의 용출성을 촉진시키기 위해 사용되는 코팅제로서는, 제제분야에서 정제나 과립을 코팅할 때 사용되는 일반적인 코팅제를 들 수 있고, 장 내의 pH 환경하에서 용해되기 어려운 것이 바람직하며, 보다 구체적으로는 일반적으로 장용성 코팅제로서 사용되고 있는 것 보다도, 장 내의 pH 환경하에서 용해되기 어려운 코팅제가 바람직하다.

<71> 바람직한 코팅제의 구체예로서는,

<72> (1) 셀룰로오스 유도체: 히프로멜로스(히드록시프로필메틸셀룰로오스), 히드록시프로필셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스 등;

<73> (2) 폴리비닐화합물: 폴리비닐알코올, 포비돈(폴리비닐피롤리돈), 폴리비닐아세탈디에틸아미노아세테이트, 초산비닐 수지 등;

<74> (3) 아크릴산 유도체: 아미노알킬메타크릴레이트 코폴리머 RS, 아크릴산에틸·메타크릴산메틸 코폴리머 분산액 등; 및

<75> (4) 당류(당알코올류를 포함한다.): 당의코팅에 사용되는 백당 및 만니톨 등;

<76> 을 들 수 있다. 이들 코팅제는 1종만을 사용해도 되고, 2종 이상을 조합해서 사용해도 된다. 여기서, 히프로멜로스 또는 히프로멜로스계로서는, 예를 들면 히프로멜로스 2208, 히프로멜로스 2906, 히프로멜로스 2910 등의 점도(밀리파스칼초, mPa·s)가 상이한 것을 포함하고, 이들 점도가 상이한 것을 1종으로 사용해도 되고, 또는 2종 이상을 혼합해서 사용해도 된다.

<77> 이들 코팅제 중, 셀룰로오스 유도체로서 히프로멜로스, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스 및 히드록시프로필셀룰로오스; 폴리비닐화합물로서 폴리비닐알코올, 포비돈, 초산비닐 수지 및 폴리비닐아세탈디에틸아미노아세테이트; 아크릴산 유도체로서 아미노알킬메타크릴레이트 코폴리머 RS, 아크릴산에틸·메타크릴산메틸 코폴리머 분산액; 및 당류(당알코올류를 포함한다.)로서 백당 및 만니톨;로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상이 바람직하다.

<78> 이들 코팅제 중, 셀룰로오스 유도체 및 폴리비닐화합물로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상이 보다 바람직하고;

<79> 히프로멜로스, 에틸셀룰로오스 및 폴리비닐알코올로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상이 더욱 바람직하며;

<80> 히프로멜로스가 특히 바람직하다.

<81> 본 발명에 있어서는, 상기의 코팅제와, 코팅액을 조제하기 위해 필요한 가소제 등을 조합해서 배합할 수 있다. 코팅액을 조제하기 위해 필요한 가소제 등으로서는, 예를 들면, 마크로골 1000, 마크로골 1500, 마크로골 1540, 마크로골 4000, 마크로골 6000, 마크로골 8000, 마크로골 20000, 마크로골 35000 등의 마크로골(평균 분자량 1000~35000의 폴리에틸렌글리콜); 글리세린 지방산 에스테르; 수크로오스 지방산 에스테르; 피마자유; 구연산트리에틸; 트리아세틴; 및 탈크 등을 들 수 있다. 추가적으로, 상기에 예로 든 코팅제에, 후술하는 착색제를 첨가

하여, 본 발명의 의약 조성물에 배합해도 된다.

- <82> 본 발명의 의약 조성물은, 화합물(1)의 용출 촉진효과 측면에서 코팅제를 0.5~20 중량%, 더욱이 1~15 중량%, 특히 1.5~10 중량%를 함유하는 것이 바람직하다.
- <83> 이하에 본 발명의 대표적인 실시형태인, 고행제제를 코팅하는 경우에 대해서 설명한다.
- <84> 본 발명에 있어서, 상기 코팅제를 사용하여 화합물(1)을 함유하는 고행제제를 코팅하는데는, 주지의 고행제제의 코팅방법을 채용할 수 있다. 예를 들면, 화합물(1)을 함유하는 고행제제에, 유동층 코팅기나, 팬코팅기(pan coater)를 사용하여 코팅제의 용해액/분산액을 분무하여 코팅하는 방법이나, 화합물(1)을 함유하는 고행제제를 코팅액에 침지하는 방법, 더 나아가서는, 기류 충격을 이용한 건식 코팅법 등을 들 수 있으나, 코팅방법은 이들에 한정되는 것은 아니다. 또한, 코팅하기 전의 화합물(1)을 함유하는 고행제제의 제조에 있어서도, 종래부터 알려져 있는 방법을 사용하면 된다.
- <85> 따라서, 본 발명의 의약 조성물은, 약효성분인 화합물(1)을 함유하는 고행제제를 주지의 방법으로 제조하고, 이어서, 얻어진 고행제제를 코팅제에 의해 코팅함으로써 제조할 수 있다.
- <86> 코팅하기 전의 화합물(1)을 함유하는 고행제제에 대해서는, 특별히 한정되는 것은 아니나, 이하의 형태가 바람직하다.
- <87> 통상, 정제 등의 고행제제의 제조에 사용되는 부형제의 조합인, 젓당과 콘스타치의 조합을 사용하여 화합물(1)을 함유하는 고행제제를 제조한 경우에는, 강산성의 용출시험액, pH 3~5의 용출시험액 및 수중에서의 용출시험에 있어서, 만족할만한 용출 특성을 나타내는 것은 얻어지지 않았다. 그러나, 1) 당알코올류를 첨가한 화합물(1)을 함유하는 고행제제, 및 2) 수팽윤성 첨가제를 첨가한 화합물(1)을 함유하는 고행제제는, 젓당과 콘스타치를 첨가한 화합물(1)을 함유하는 고행제제와 비교하여, 용출성을 개선하였다. 또한, 3) 당알코올류 및 수팽윤성 첨가제를 조합하여 제조한 화합물(1)을 함유하는 고행제제는, 강산성의 용출시험액, pH 3~5의 용출시험액, 및 수중에서의 용출시험에 있어서, 양호한 용출성을 나타내었다.
- <88> 따라서, 본 발명에 사용하는, 코팅하기 전의 화합물(1)을 함유하는 고행제제의 바람직한 또 하나의 형태로서는, 1) 당알코올류를 첨가한 화합물(1)을 함유하는 고행제제, 2) 수팽윤성 첨가제를 첨가한 화합물(1)을 함유하는 고행제제, 및 3) 화합물(1), 당알코올류 및 수팽윤성 첨가제를 함유하는 고행제제를 들 수 있고:
- <89> 3) 화합물(1), 당알코올류 및 수팽윤성 첨가제를 함유하는 고행제제가 보다 바람직하다.
- <90> 본 발명에 있어서의 수팽윤성 첨가제란, 물을 첨가하면 팽윤되는 의약용 첨가물을 의미한다. 본 발명에 있어서의 수팽윤성 첨가제로서는, 예를 들면, 수팽윤성을 갖는 부형제 및 기재 등을 들 수 있다. 수팽윤성 첨가제의 구체예로서는, 부분 알파화 전분, 알파화 전분, 결정 셀룰로오스, 카르복시메틸스타치나트륨, 카르멜로스(카르복시메틸셀룰로오스), 카르멜로스칼슘, 크로스카르멜로스나트륨(크로스카르복시메틸셀룰로오스나트륨), 대두 레시틴, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 트래거캔스 분말, 벤토나이트 등을 들 수 있고, 이들은 1종 또는 2종 이상을 조합해서 배합할 수 있다.
- <91> 수팽윤성 첨가제로서는, 이 중, 부분 알파화 전분 및 결정 셀룰로오스가 바람직하고; 부분 알파화 전분이 보다 바람직하다. 결정 셀룰로오스로서는 세올러스(아사히 화성사제)가 특히 바람직하다. 부분 알파화 전분으로서는, PCS(아사히 화성사제), Starch 1500(일본 컬러콘사제)이 특히 바람직하다.
- <92> 화합물(1)의 용해성을 개선할 수 있다. 당알코올류로서는 만니톨, 에리스리톨, 크실리톨 등이 바람직하고;
- <93> 만니톨이 특히 바람직하다.
- <94> 본 발명에는, 당알코올류 이외의 수용성 부형제를 배합할 수 있고, 그 수용성 부형제로서는 과당, 정제 백당, 백당, 정제 백당 구상 과립, 젓당, 무수 젓당, 백당·전분 구상 과립, 반소화체 전분(semi-digested starch), 포도당, 포도당 수화물, 가루 설탕, 플루란, β -시클로덱스트린 등;
- <95> 당류 이외로서, 아미노에틸설포산, 말토오스 시럽 가루, 염화나트륨, 구연산, 구연산나트륨, 글리신, 글루콘산 칼슘, L-글루타민, 타르타르산, 타르타르산수소칼륨, 탄산암모늄, 텍스트란 40, 텍스트린, 젓산칼슘, 포비돈, 마크로골(폴리에틸렌글리콜) 1500, 마크로골 1540, 마크로골 4000, 마크로골 6000, 무수 구연산, DL-말산, 인산 수소나트륨, 인산이수소칼륨, 인산이수소나트륨 등을 들 수 있다.
- <96> 수용성 부형제로서는, 당류가 바람직하고; 구체적으로는 정제 백당, 백당, 젓당, 젓당 조립물(lactose

granules), 포도당, 포도당 수화물, 가루 설탕, 플루란 등이 보다 바람직하며; 젓당이 더욱 바람직하다.

- <97> 화합물(1)을 함유하는 고형제제는, 화합물(1)의 용출성 개선효과의 측면에서, 당알코올류를 0.01~99.0 중량%, 더욱이 20~80 중량%, 특히 40~60 중량% 함유하고 있는 것이 바람직하다. 또한, 화합물(1)을 함유하는 고형제제는, 수팽윤성 첨가제를 0.01~90 중량%, 더욱이 0.1~80 중량%, 특히 5~50 중량% 함유하고 있는 것이 바람직하다.
- <98> 상기 수팽윤성 첨가제 및 당알코올류를 함유하는 제제의 경우, 수팽윤성 첨가제와 당알코올류의 배합비는, 수팽윤성 첨가제 1 중량부에 대해 당알코올류가 0.05~50 중량부인 것이 바람직하고, 1~10 중량부인 것이 더욱 바람직하며, 특히 1.5~4 중량부가 바람직하다.
- <99> 상기의 화합물(1)을 함유하는 의약 조성물에는, 상기 당알코올류와 수팽윤성 첨가제의 조합에 더하여, 본 발명의 효과에 영향을 주지 않는 범위 내에서, 수불용성 부형제, 붕괴제(disintegrant), 결합제, 유동화제, 활택제, 착색제, 광택화제 등을 배합해도 된다.
- <100> 수불용성 부형제로서는, L-아스파라긴산, 알긴산, 카르멜로스나트륨, 합수 이산화규소, 크로스포비돈, 글리세로인산칼슘, 규산알루미늄산마그네슘, 규산칼슘, 규산마그네슘, 경질 무수 규산, 결정 셀룰로오스, 분말 셀룰로오스, 합성 규산알루미늄, 합성 규산알루미늄·히드록시프로필스타치·결정 셀룰로오스, 밀가루, 밀전분, 밀배아분, 밀배아유, 쌀가루, 쌀전분, 초산프탈산셀룰로오스, 산화티탄, 산화마그네슘, 디히드록시알루미늄아미노아세테이트, 제3인산칼슘, 탈크, 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 침강 탄산칼슘, 천연 규산알루미늄, 옥수수전분, 옥수수전분 조립물, 감자전분, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필스타치, 무수 인산수소칼슘, 무수 인산수소칼슘 조립물, 인산이수소칼슘 등을 들 수 있고;
- <101> 수불용성 부형제로서는, 결정 셀룰로오스, 분말 셀룰로오스가 바람직하다.
- <102> 붕괴제로서는, 아디프산, 알긴산, 알과화 전분, 카르복시메틸스타치나트륨, 카르멜로스, 카르멜로스칼슘, 카르멜로스나트륨, 합수 이산화규소, 구연산칼슘, 크로스카르멜로스나트륨, 크로스포비돈, 경질 무수 규산, 결정 셀룰로오스, 합성 규산알루미늄, 밀전분, 쌀전분, 초산프탈산셀룰로오스, 스테아르산칼슘, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 옥수수전분, 트래거캔스 분말, 감자전분, 히드록시에틸메틸셀룰로오스, 히드록시프로필스타치, 부분 알과화 전분, 푸마르산-나트륨, 포비돈, 무수 구연산, 메틸셀룰로오스, 인산이수소칼슘 등을 들 수 있고;
- <103> 붕괴제로서는, 크로스포비돈, 카르복시메틸스타치나트륨이 바람직하다.
- <104> 결합제로서는 사탕가루, 아라비아 검, 아라비아 검 분말, 알긴산나트륨, 알긴산프로필렌글리콜에스테르, 가수분해 젤라틴 분말, 가수분해 전분 첨가 경질 무수 규산, 과당, 카르복시비닐폴리머, 카르복시메틸에틸셀룰로오스, 합수 이산화규소, 환천 분말, 경질 무수 규산, 경질 무수 규산 함유 히드록시프로필셀룰로오스, 결정 셀룰로오스, 합성 규산알루미늄, 고분자 폴리비닐피롤리돈, 코폴리돈, 밀가루, 밀전분, 쌀가루, 쌀전분, 초산비닐 수지, 초산프탈산셀룰로오스, 디옥틸소디움설포숙시네이트, 디히드록시알루미늄아미노아세테이트, 타르타르산나트륨칼륨, 상수(常水), 수크로오스 지방산 에스테르, 정제 젤라틴, 정제 백당, 젤라틴, D-소르비톨, 텍스트린, 전분, 옥수수전분, 트래거캔스, 트래거캔스 분말, 젓당, 농글리세린, 백당, 감자전분, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시에틸메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필스타치, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2208, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2906, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 비닐피롤리돈·초산비닐 공중합물·피페로닐부톡시드, 포도당, 부분 알과화 전분, 푸마르산, 푸마르산스테아르산·폴리비닐아세탈디에틸아미노아세테이트·히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910 혼합물, 플루란, 포비돈, 폴리비닐알코올(완전 비누화물), 폴리비닐알코올(부분 비누화물), 폴리인산나트륨, 마크로골 4000, 마크로골 6000, 마크로골 20000, D-만니톨, 메틸셀룰로오스 등을 들 수 있다.
- <105> 유동화제로서는, 합수 이산화규소, 경질 무수 규산, 결정 셀룰로오스, 합성 규산알루미늄, 산화티탄, 스테아르산, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 제3인산칼슘, 탈크, 옥수수전분, 메타규산알루미늄산마그네슘 등을 들 수 있다.
- <106> 활택제로서는, 카카오버터, 카나우바왁스, 합수 이산화규소, 건조 수산화알루미늄 겔, 글리세린 지방산 에스테르, 규산마그네슘, 경질 무수 규산, 결정 셀룰로오스, 경화유, 합성 규산알루미늄, 표백 밀랍(white beeswax), 산화마그네슘, 타르타르산나트륨칼륨, 수크로오스 지방산 에스테르, 스테아르산, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 스테아릴알코올, 스테아르산폴리옥실 40, 세탄올, 대두 경화유, 젤라틴, 탈크, 탄산마그네슘, 침강 탄산칼슘, 옥수수전분, 감자전분, 푸마르산, 푸마르산스테아릴나트륨, 마크로골 600, 마크로골 4000, 마크로골 6000, 밀랍, 메타규산알루미늄산마그네슘, 라우릴산나트륨, 황산마그네슘 등을 들 수 있다.

- <107> 착색제로서는, 황색 삼이산화철, 삼이산화철, 산화티탄, 오렌지에센스, 갈색 산화철, β -카로틴, 흑산화철, 식용 청색 1호, 식용 청색 2호, 식용 적색 2호, 식용 적색 3호, 식용 적색 102호, 식용 황색 4호, 식용 황색 5호 등을 들 수 있다.
- <108> 광택화제로서는, 카나우바왁스, 경화유, 초산비닐 수지, 표백 밀랍, 산화티탄, 스테아르산, 스테아르산칼슘, 스테아르산폴리옥실 40, 스테아르산마그네슘, 정제 셀락, 정제 파라핀·카나우바왁스 혼합 왁스, 세탄올, 탈크, 중금박, 백색 셀락, 파라핀, 포비돈, 마크로골 1500, 마크로골 4000, 마크로골 6000, 밀랍, 모노스테아르산글리세린, 로진 등을 들 수 있고;
- <109> 광택화제로서는, 이 중, 특히 카나우바왁스, 산화티탄, 탈크가 바람직하다.
- <110> 본 발명의 의약 조성물은, 경구 투여 가능한 제제라면 그 제형은 특별히 제한되지 않으나, 고형제제인 것이 바람직하고, 정제, 과립제, 산제(세립을 포함), 캡슐제가 바람직하다. 또한, 그 제조방법은, 고형제제의 주지의 제조방법을 채용할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 의약 조성물은, 상기 화합물(1), 당알코올류 및/또는 수팽윤성 첨가제, 추가적으로 필요에 따라 붕괴제, 결합제, 유동화제, 활택제, 착색제 및 광택화제 등을 배합하여, 예를 들면, 일본 약국방의 제제 총칙에 기재되어 있는 고형제제의 제조법에 의해 제조할 수 있다.
- <111> 본 발명의 의약 조성물의 제형이 과립제인 경우, 예를 들면, 화합물(1)에, 당알코올류 및/또는 수팽윤성 첨가제를 배합하고, 추가적으로 필요에 따라, 부형제, 결합제, 붕괴제, 또는 기타 적절한 첨가물을 배합하고 혼화하여 균질하게 한 후, 적절한 방법으로 입상(粒狀)으로 하여 과립을 얻는다. 또한, 유동층 코팅기로, 얻어진 과립에 코팅제의 현탁액/용해액을 분무하여 코팅하는 것도 가능하다.
- <112> 또한, 본 발명의 의약 조성물의 제형이 산제인 경우, 예를 들면, 화합물(1)에, 당알코올류 및/또는 수팽윤성 첨가제를 배합하고, 추가적으로 필요에 따라, 부형제, 결합제, 붕괴제, 또는 기타 적절한 첨가물을 배합하고 혼화하여 균질하게 한 후, 적절한 방법으로 분말 또는 미립상으로 하여 분말 또는 미립상의 것을 얻는다. 또한, 유동층 코팅기로, 얻어진 분말 또는 미립상의 것에, 코팅제의 용해액/현탁액을 분무하여 코팅하는 것도 가능하다.
- <113> 또한, 본 발명의 제형이 캡슐제인 경우는, 상기 과립제 또는 산제를 적당한 캡슐제피에 충전하면 된다.
- <114> 또한, 본 발명의 의약 조성물의 제형이 정제인 경우, 상기 화합물(1) 및 사용 가능한 의약품 첨가물의 혼합분말, 바람직하게는 상기 화합물(1), 당알코올류 및/또는 수팽윤성 첨가제 및 사용 가능한 의약품 첨가물의 혼합분말을 그대로 압축 성형함으로써 제조해도 되고, 상기 화합물(1) 및 사용 가능한 의약품 첨가물의 혼합분말, 바람직하게는 상기 화합물(1), 당알코올류 및/또는 수팽윤성 첨가제 및 사용 가능한 의약품 첨가물의 혼합분말을 유동층 조립이나 교반 조립 등에 의해 조립하여, 얻어진 과립을 압축 성형함으로써 제조해도 된다. 압축 성형압은, 본 발명의 효과에 영향을 주지 않는 범위에서 적절히 결정할 수 있으나, 6~15 kN으로 압축 성형하는 것이 바람직하다. 또한, 정제의 형상은 특별히 제한은 없으나, 렌즈형, 원반형, 원형, 타원형 및 삼각형이나 마름모꼴 등의 다각형의 것이 바람직하다. 또한, 팬코팅기로, 얻어진 정제에 코팅제의 현탁액/용해액을 분무하여 코팅하는 것도 가능하다.
- <115> 화합물(1)의 본 발명 의약 조성물 중의 함유비는, 화합물(1)의 프리체(free form) 환산으로, 통상 10~30 중량%이고, 12~25 중량%가 바람직하다. 특히, 본 발명 의약 조성물의 제형이 정제인 경우, 1정당 함유되는 화합물(1)의 함유량은, 화합물(1)의 프리체 환산으로, 통상 1~100 mg이고, 5~75 mg이 바람직하며, 15~60 mg이 보다 바람직하다.
- <116> 본 발명 의약 조성물에 있어서의 상기 화합물(1)의 용출성은, 예를 들면, 일본 약국방, 미국 약국방(USP) 및 유럽 약국방에 기재되어 있는 용출시험법에 의해 평가할 수 있다. 이들 용출시험에 있어서 사용되는 용출시험액을 이하에 예시한다.
- <117> 강산성의 용출시험액으로서, 예를 들면, 일본 약국방에 기재된 제1액이나, 미국 약국방에 기재된 USP 0.1 N HCl, Simulated Gastric Fluid without Enzyme 등을 들 수 있다. 단, 강산성의 용출시험액은 이들에 한정되는 것은 아니다.
- <118> 예를 들면, pH 6.8의 용출시험액으로서, 일본 약국방에 기재된 제2액이나 인산염 완충액 pH 6.8, 미국 약국방에 기재된 USP Phosphate Buffer(pH 6.8), Simulated Interstitial Fluid without Enzyme, 유럽 약국방에 기재된 Phosphate Buffer Solution pH 6.8 등을 들 수 있다. 단, pH 6.8의 용출시험액은 이들에 한정되는 것은 아니다.
- <119> 또한, pH 3~5의 용출시험액으로서, 예를 들면, pH 4.0이나 pH 4.5의 용출시험액을 말하는 것으로, 구체적으로

는, 일본 약국방에 기재된 초산-초산나트륨 완충액이나 미국 약국방에 기재된 USP Acetate Buffer, 유럽 약국방에 기재된 Acetate Buffer Solution pH 4.5 등을 들 수 있다. 또한, pH 4.0의 희석한 McIlvaine의 완충액도 사용된다.

- <120> 단, pH 3~5의 용출시험액은 이들에 한정되는 것은 아니다.
- <121> 이들 용출시험액은 각국의 약국방 등에 기재된 방법으로 조제된다. 이들 용출시험액의 pH는 용출시험액이 완충액인 경우, 각 용출시험액에 규정된 pH의 ± 0.05 이내가 되는 것이 바람직하다.
- <122> 일본 약국방 용출시험법에 기재된 방법(패들법; 매분 50회전)으로 행할 때, pH 6.8의 용출시험액 중에 있어서의 화학식 1로 표시되는 화합물의 평균 용출률이, 용출시험 개시 후 30분에서 60% 이상, 또한 용출시험 개시 후 60분에서 70% 이상인 것이 바람직하고;
- <123> 용출시험 개시 후 30분에서 70% 이상, 또한 용출시험 개시 후 60분에서 80% 이상인 것이 보다 바람직하다.
- <124> 또한, 일본 약국방 용출시험법에 기재된 방법(패들법; 매분 50회전)으로 행할 때, pH 4.5의 용출시험액 중에 있어서의 화학식 1로 표시되는 화합물의 평균 용출률이, 용출시험 개시 후 30분에서 85% 이상인 것이 바람직하다.
- <125> 또한, 상기 「평균 용출률」이란, 1종의 고형제에 대해서, 3개 이상, 바람직하게는 6개, 더욱 바람직하게는 12개의 용출률을 측정하여, 그들의 평균값을 구한 것이다.

실시예

- <126> 다음으로 실시예를 들어 본 발명을 상세하게 설명하나, 본 발명은 조금도 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.
- <127> 실시예 1(부형제의 영향)
- <128> 표 1(표 중의 수치는 모두 mg을 나타낸다.)에 기재된 처방으로 화합물 1a를 함유하는 정제를 제조하고, 일본 약국방에 기재된 제2법(패들법), 50 rpm에 의해 용출성을 검토하였다. 용출률은 정제 3개의 평균 용출률을 산출하였다. 용출시험액으로서는 pH 4.0 초산염 완충액을 사용하였다. 이하에 pH 4.0 초산염 완충액의 조제방법을 나타낸다.
- <129> pH 4.0 초산염 완충액 조제방법: 초산나트륨 3수화물 2.45 g 및 빙초산 4.9 g을 무게 달고, 정제수를 첨가하여, 전량 1000 mL로 하였다.
- <130> (정제의 제법)
- <131> 표 1에 기재된 처방 중, 히드록시프로필셀룰로오스 및 스테아르산마그네슘을 제외한 성분을, 유발(mortar)을 사용하여 혼합하고, 히드록시프로필셀룰로오스의 수용액으로 조립(造粒)하였다. 이 과립에 스테아르산마그네슘을 혼합하고, 타정용 과립으로 한 후, 이것을 압축성형(정(錠) 지름 8.0 mm \varnothing , 환형 구저(臼杵), 타정압 7.8 kN)함으로써, 정(錠)을 제조하였다.
- <132> 또한, 표 1에 기재된 성분으로서, 이하의 것을 사용하였다.
- <133> 젓당[Pharmatose200M(상품명)], 만니톨[만니트(상품명)], 콘스타치[콘스타치(상품명)], 결정 셀룰로오스[세울러스(상품명)], 부분 알과화 전분[PCS(상품명)], 카르복시메틸스타치나트륨[Primojel(상품명)], 히드록시프로필셀룰로오스[HPL-C(상품명)], 스테아르산마그네슘[HyQual(상품명)].

표 1

배합성분 (mg)	A	B	C	D	E
화합물 1a	40.41	40.41	40.41	40.41	40.41
젓당	99.79		99.79		
만니톨		99.79		99.79	99.79
콘스타치	42.8	42.8			
결정 셀룰로오스					42.8
부분 알파화 전분			42.8	42.8	
카르복시메틸스타치나트륨	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
히드록시프로필셀룰로오스	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
스테아르산마그네슘	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
정제 총량	200.0 mg	200.0 mg	200.0 mg	200.0 mg	200.0 mg

<134>

<135>

표 1의 처방의 정제에 대해서, pH 4.0 초산염 완충액에 있어서의 용출시험의 결과를 도 1에 나타낸다. 그 결과, 만니톨을 부형제로서 사용한 경우(처방 B), 부분 알파화 전분(처방 C, D) 또는 결정 셀룰로오스(처방 E)를 부형제로서 사용한 경우에 화합물 1a의 용출 특성이 양호하고, 또한 만니톨과, 부분 알파화 전분(처방 D) 또는 결정 셀룰로오스(처방 E)를 조합한 부형제를 사용한 경우에, 화합물 1a의 용출 특성이 보다 양호한 것이 판명되었다. 일반적인 부형제인 젓당이나 콘스타치를 사용한 경우(처방 A), 화합물 1a의 용출성은 좋지 않았다.

<136>

실시에 2(붕괴제의 검토)

<137>

표 2(표 중의 수치는 모두 mg을 나타낸다.)에 기재된 처방 중, 히드록시프로필셀룰로오스 및 스테아르산마그네슘을 제외한 성분을, 유발을 사용하여 혼합하고, 히드록시프로필셀룰로오스의 수용액으로 조립하였다. 이 과정에 스테아르산마그네슘을 혼합하고, 타정용 과립으로 한 후, 이것을 압축성형(정 지름 8.0 mm ϕ , 환형 구저, 타정압 7.8 kN)함으로써, 정을 제조하여, 정제를 얻었다.

<138>

얻어진 정제를 실시예 1과 동일하게 하여 용출성을 검토하였다. 또한, 용출률은 정제 3개의 평균 용출률을 산출하였다.

<139>

또한, 붕괴제는 이하의 것을 사용하여 비교 검토하였다.

<140>

카르복시메틸스타치나트륨[Primojel(상품명)], 크로스포비돈[Polypyladone(상품명)], 카르멜로스칼슘[ECG-505(상품명)], 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스[L-HPC(상품명)].

표 2

배합성분(mg)	F	G	H	I
화합물 1a	40.41	40.41	40.41	40.41
만니톨	102.59	102.59	102.59	102.59
부분 알파화 전분	40.0	40.0	40.0	40.0
카르복시메틸스타치나트륨	10.0			
크로스포비돈		10.0		
카르멜로스칼슘			10.0	
저치환도히드록시프로필셀룰로오스				10.0
히드록시프로필셀룰로오스	6.0	6.0	6.0	6.0
스테아르산마그네슘	1.0	1.0	1.0	1.0
정제 총량	200.0 mg	200.0 mg	200.0 mg	200.0 mg

<141>

<142>

표 2의 처방의 정제에 대한, pH 4.0 초산염 완충액에 있어서의 용출시험의 결과를 도 2에 나타낸다. 그 결과, 카르복시메틸스타치나트륨 또는 크로스포비돈을 붕괴제로서 배합한 경우에는, 화합물 1a의 용출성이 특히 양호한 것이 판명되었다.

<143>

실시에 3

<144>

표 3(표 중의 수치는 모두 mg을 나타낸다.)에 기재된 처방으로 화합물 1a를 함유하는 정제를 제조하고, 용출시험액으로서 0.1 N 염산수용액(USP 0.1 N HCl), 물 및 pH 6.8 인산염 완충액[USP Phosphate buffer(pH 6.8)]을 사용하여, 실시예 1과 동일하게 하여 용출성을 검토하였다. 정제의 제조법은 표 3에 기재된 처방 중, 히드록시프로필셀룰로오스 및 스테아르산마그네슘을 제외한 성분을 혼합하고, 유동층 조립 건조기를 사용하여, 히드록시

프로필셀룰로오스의 수용액을 분무하여 조립하였다. 이 과립에 스테아르산마그네슘을 혼합하고, 타정용 과립으로 한 후, 이것을 압축성형(정 지름 8.5 mm \varnothing , 환형 구저, 타정압 7.5 kN)함으로써, 정을 제조하여, 정제를 얻었다. 또한, 용출률은 정제 6개의 평균 용출률을 산출하였다.

표 3

배합성분	J	K	L	M	N
화합물 1a	40.4	40.4	40.4	40.4	40.4
젓당	99.2		99.2		
만니톨		99.2		99.2	99.2
콘스타치	42.0	42.0			
결정 셀룰로오스					42.0
부분 알파화 전분			42.0	42.0	
크로스포비돈	10.7	10.7	10.7	10.7	10.7
히드록시프로필셀룰로오스	6.1	6.1	6.1	6.1	6.1
스테아르산마그네슘	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
정제 질량	200.0 mg	200.0 mg	200.0 mg	200.0 mg	200.0 mg

<145>

<146>

표 3의 처방의 정제에 대해서, 용출시험액을 0.1 N 염산수용액, 물 및 pH 6.8 인산염 완충액으로 하여 용출시험을 행한 결과를, 각각 도 3~5에 나타낸다. 그 결과, 만니톨 및 부분 알파화 전분을 배합한 경우에, 화합물 1a의 용출성은 0.1 N 염산수용액 및 수중에서 양호한 것이 판명되었다.

<147>

실시에 4(코팅제의 검토)

<148>

표 4(표 중의 수치는 모두 mg을 나타낸다.)에 기재된 처방 중, 히드록시프로필셀룰로오스 및 스테아르산마그네슘을 제외한 성분을 혼합하고, 유동층 조립 건조기를 사용하여, 히드록시프로필셀룰로오스의 수용액을 분무하여 조립하였다. 이 과립에 스테아르산마그네슘을 혼합하고, 타정용 과립으로 한 후, 이것을 압축성형(정 지름 8.5 mm \varnothing , 환형 구저, 타정압 약 10 kN)함으로써, 정을 제조하여, 정제를 얻었다. 또한 시판되는 코팅제를 사용하여, 팬코팅기(하이코터 멀티, 프로인트사제)로 필름 코팅정을 제조하였다. 코팅제로서는, 주성분으로서 히프로멜로스를 함유하는 프리믹스폼[OPADRY03F42132(상품명)]을 사용하였다. OPADRY03F42132로서 3 mg을 사용해서 코팅하여 제조한 정제, OPADRY03F42132로서 10 mg을 사용해서 코팅하여 제조한 정제 및 코팅하지 않는 정제(소정(素錠))를, 각각 실시예 1과 동일하게 pH 6.8 인산 완충액[USP Phosphate buffer(pH 6.8)]으로 용출시험을 행하였다. 결과를 도 6에 나타낸다. 또한, 용출률은 정제 6개의 평균 용출률을 산출하였다.

<149>

또한, 팬코팅기(하이코터 미니(제품명), 프로인트사제)로, 속용성(速溶性) 코팅제로서 일반적인 히프로멜로스를 주성분으로 한 코팅제[OPADRY03F42132(상품명)] 및 폴리비닐알코올을 주성분으로 한 코팅제[OPADRY AMB(상품명)], pH 비의존성의 서방 코팅제로서, 에틸셀룰로오스를 주성분으로 한 코팅제[Aquacoat-ECD(상품명)], 추가적으로, pH 의존성의 장용성 코팅제로서 메타크릴산 코폴리머 LD를 주성분으로 한 코팅제[EUDRAGIT L30-D55(상품명)]를 각각 10 mg 사용하여, 필름 코팅정을 제조하고, 각각 실시예 1과 동일하게 pH 6.8 인산염 완충액[USP Phosphate buffer(pH 6.8)]으로 용출시험을 행하였다. 결과를 도 7에 나타낸다. 또한, 용출률은 정제 6개의 평균 용출률을 산출하였다.

<150>

또한, 팬코팅기(하이코터 멀티(제품명), 프로인트사제)로, 코팅제로서 히프로멜로스[TC-5(상품명)]를 약 60% 함유하는 코팅액 10 mg 사용하여, 필름 코팅정을 제조하고, 실시예 1과 동일한 방법으로, pH 4.0 및 pH 4.5의 초산염 완충액으로 용출시험을 행하였다. 결과를 도 8에 나타낸다. 또한, 용출률은 정제 6개의 평균 용출률을 산출하였다.

표 4

배합성분 (mg)	처방
화합물 1a	40.4
만니톨	99.2
부분 알파화 전분	42.0
크로스포비돈	10.7
히드록시프로필셀룰로오스	6.1
스테아르산마그네슘	1.6
정제 중량	200.0 mg

<151>

<152>

도 6으로부터 명확한 바와 같이, 히프로멜로스계로 코팅하면, 전혀 의외로 코팅하지 않는 경우에 비해, pH 6.8 에 있어서의 화합물 1a의 용출성이 향상되는 것이 판명되었다. 또한, 그 코팅제의 양은 용출 거동에 영향을 미치지 않는 것도 판명되었다.

<153>

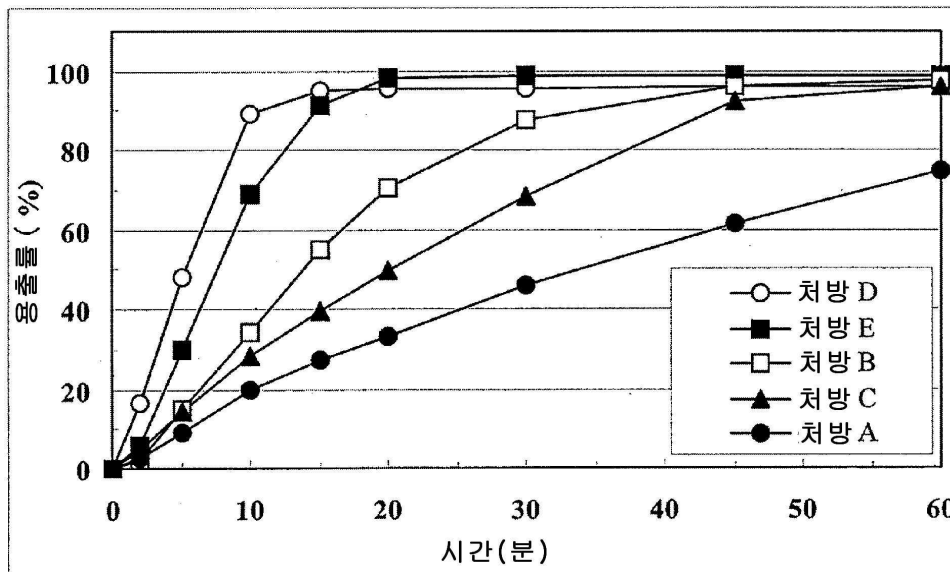
또한, 도 7로부터 명확한 바와 같이, 장용성 코팅제 이외의 코팅제로 코팅한 경우에, 특히 용출성이 양호한 것도 판명되었다.

<154>

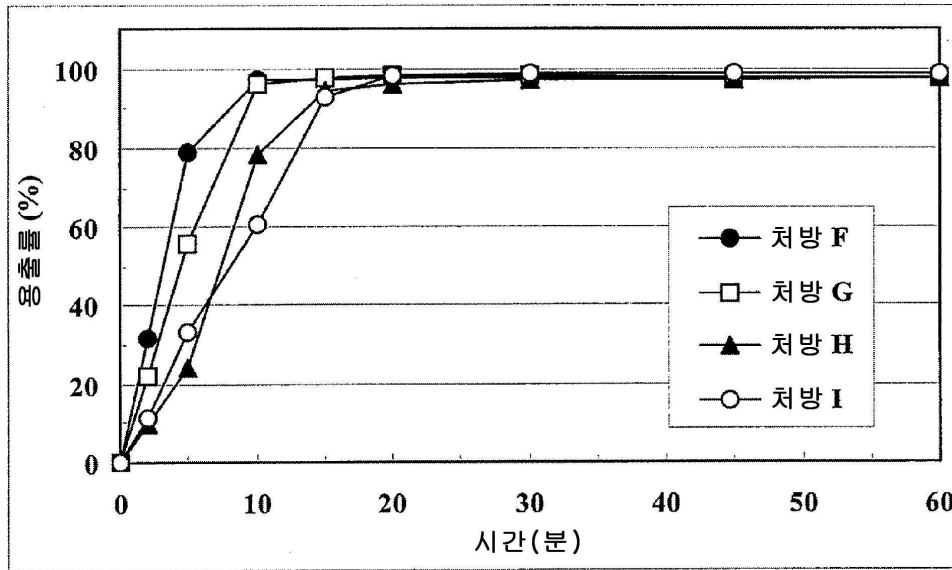
또한, 도 8로부터 명확한 바와 같이, 히프로멜로스계로 코팅한 경우, pH 4.0 초산염 완충액, 및 pH 4.5 초산염 완충액에 있어서도 동일한 우수한 용출성이 확인되었다.

도면

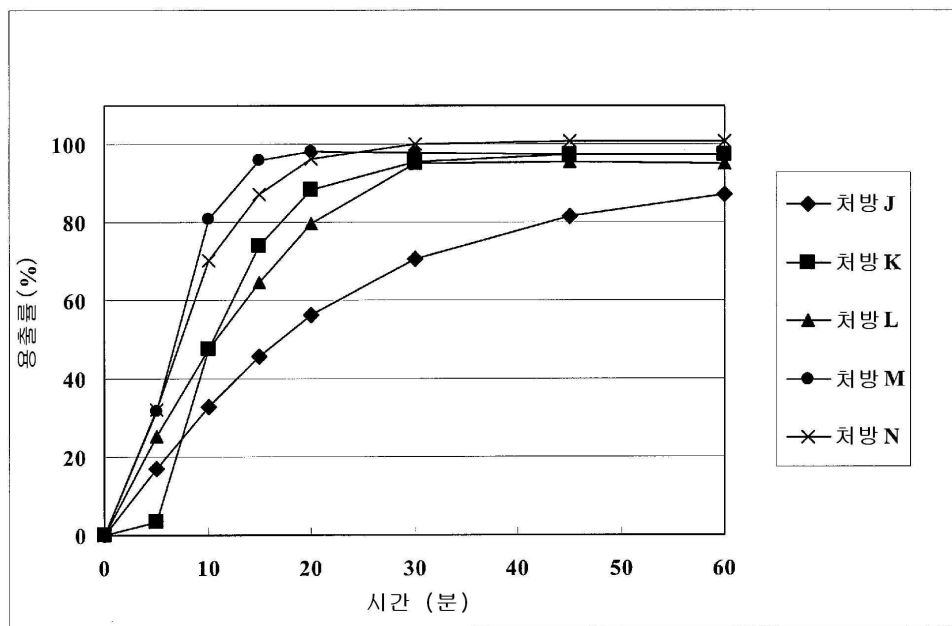
도면1



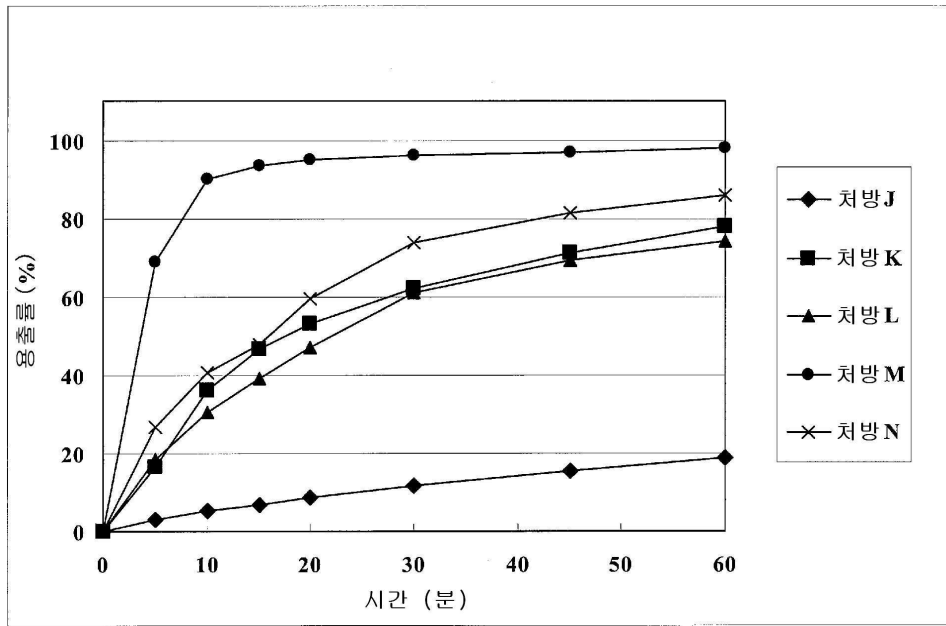
도면2



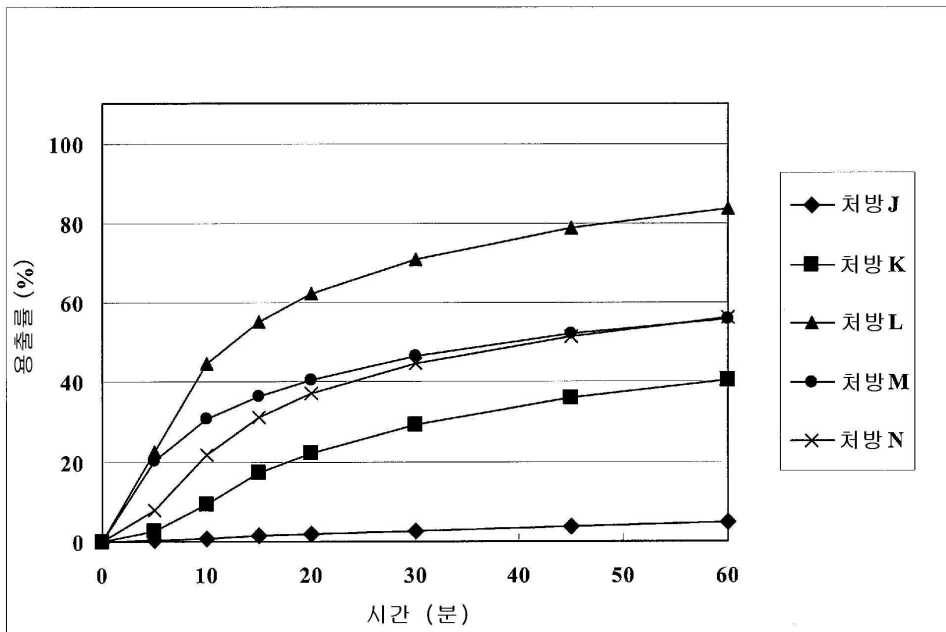
도면3



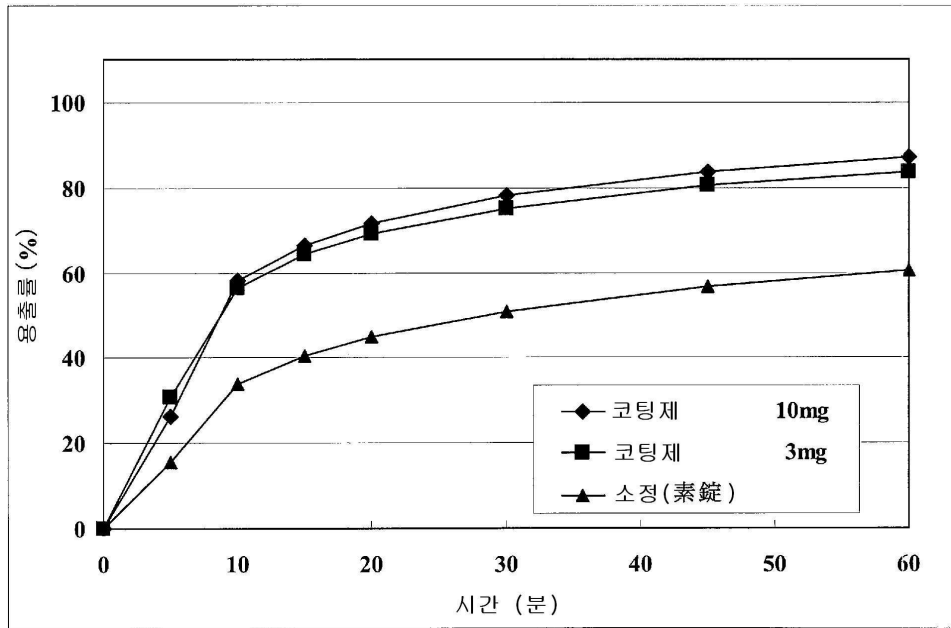
도면4



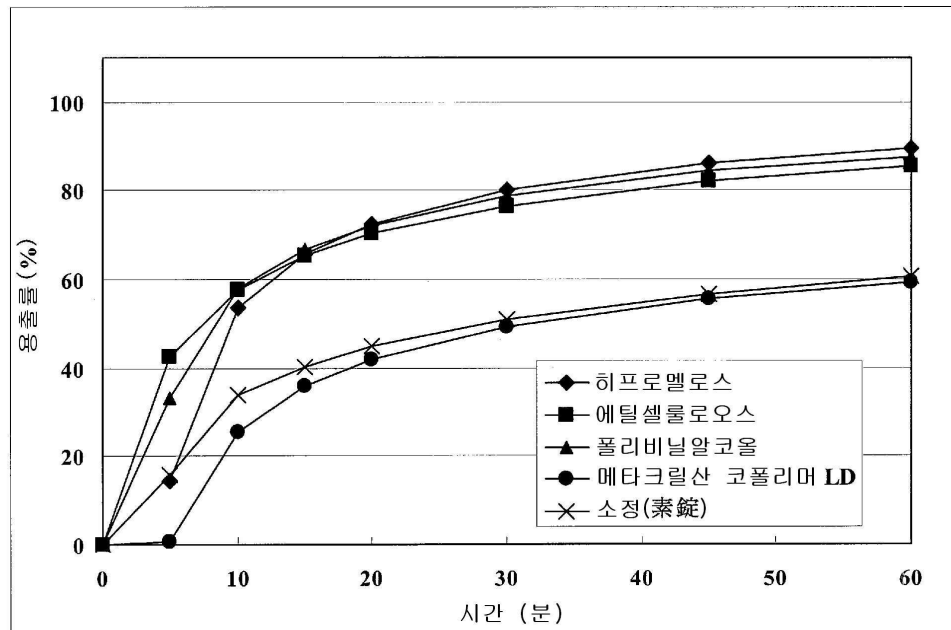
도면5



도면6



도면7



도면8

