



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년11월22일
 (11) 등록번호 10-1332058
 (24) 등록일자 2013년11월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 31/135* (2006.01)
A61P 5/18 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2006-7003448
 (22) 출원일자(국제) 2004년09월10일
 심사청구일자 2009년07월22일
 (85) 번역문제출일자 2006년02월20일
 (65) 공개번호 10-2007-0017460
 (43) 공개일자 2007년02월12일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2004/026732
 (87) 국제공개번호 WO 2005/034928
 국제공개일자 2005년04월21일
 (30) 우선권주장
 제 60/502,219 호 2003년09월12일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 US06211244 B1*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
암젠 인코포레이티드
 미국 캘리포니아 91320-1789 사우전드 오크스 원
 암젠 센터 드라이브 암젠센터
 (72) 발명자
알바레즈 프란시스코 제이
 미국 캘리포니아 91320 뉴베리 파크 파세오 디 레
 온 817
로렌스 글렌 그레이
 미국 캘리포니아 91362 사우전드 오크스 인디언
 리지 씨클 3439
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
황광현

전체 청구항 수 : 총 71 항

심사관 : 신영신

(54) 발명의 명칭 **칼슘 수용체-활성 화합물을 포함하는, 급속한 용해프로필을 갖는 조성물**

(57) 요약

본 발명은 치료학적 유효량의 칼슘 수용체-활성 화합물 및 적어도 하나의 약학적으로 용인가능한 부형제를 포함하는, 조절되는 용해 프로필을 갖는 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 약학적 조성물을 사용하여 질환을 치료하는 방법 뿐만 아니라 약학적 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

린 형-웬 에이치

미국 캘리포니아 91377 오크 파크 듀란트 코트
5086

주 추치 알

미국 일리노이 60061 버넌 힐즈 엔. 버틀러 코트
1438

특허청구의 범위

청구항 1

다음의 (a) 내지 (g) 를 포함하는 약학적 조성물이되, 조성물의 적어도 하나의 투여량 단위는 37 ℃ 의 온도 및 75 r.p.m. 의 회전 속도로 USP 2 장치에서 실행한 용해 시험에 따라 측정된, 시험 시작 후 30 분까지 조성물로부터 방출되는 씨나켈셋 HCl 의 50 % 내지 110 % 의 표적량을 포함하는 0.05 N HCl 에서의 용해 프로필을 갖는 약학적 조성물

- (a) 조성물 총 중량에 대하여 10 중량 % 내지 40 중량 % 의 씨나켈셋 HCl;
- (b) 조성물 총 중량에 대하여 5 중량 % 내지 35 중량 % 의 녹말;
- (c) 조성물 총 중량에 대하여 40 중량 % 내지 75 중량 % 의 미결정 셀룰로스;
- (d) 조성물 총 중량에 대하여 1 중량 % 내지 5 중량 % 의 포비돈(povidone);
- (e) 조성물 총 중량에 대하여 1 중량 % 내지 10 중량 % 의 크로스포비돈(crospovidone);
- (f) 조성물 총 중량에 대하여 0.05 중량 % 내지 1.5 중량 % 의 콜로이드 이산화규소; 및
- (g) 조성물 총 중량에 대하여 0.05 중량 % 내지 1.5 중량 % 의 스테아르산마그네슘.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

제 1 항에 있어서, 용해 프로필은 시험 시작 후 30 분까지 조성물로부터 방출되는 씨나켈셋 HCl 의 70 % 내지 110 % 의 표적량을 포함함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 용해 프로필은 시험 시작 후 30 분까지 조성물로부터 방출되는 씨나켈셋 HCl 의 적어도 75 % 의 표적량을 포함함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 11

제 1 항에 있어서, 씨나켈셋 HCl 이 무정형 분말, 결정형 입자 및 이의 혼합물 중에서 선택한 형

태임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 12

삭제

청구항 13

제 1 항에 있어서, 씨나켈셋 HCl 이 바늘-형태 입자, 막대-형태 입자, 판-형태 입자 및 상기한 것의 혼합물 중에서 선택한 형태임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 14

제 1 항에 있어서, 씨나켈셋 HCl 입자의 입자 D_{50} 은 $50 \mu\text{m}$ 미만이거나 동일함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 15

제 1 항에 있어서, 씨나켈셋 HCl 입자는 0.05 N HCl 에서 시험 시작 후 30 분까지 조성물로부터 씨나켈셋 HCl 의 70 % 내지 100 % 의 표적량을 방출시키기 위해 유효한 입자 D_{50} 을 가짐을 특징으로 하는 조성물.

청구항 16

제 15 항에 있어서, 씨나켈셋 HCl 입자는 0.05 N HCl 에서 시험 시작 후 30 분까지 조성물로부터 씨나켈셋 HCl 의 적어도 75 % 의 표적량을 방출시키기 위해 유효한 입자 D_{50} 을 가짐을 특징으로 하는 조성물.

청구항 17

제 1 항에 있어서, 조성물이 과립의 형태임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 18

제 1 항에 있어서, 조성물이 정제, 캡슐 및 분말 중에서 선택한 형태임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 19

제 17 항에 있어서, 과립은 체 분석을 사용하여 측정된 $50 \mu\text{m}$ 내지 $150 \mu\text{m}$ 범위의 과립 D_{50} 을 가짐을 특징으로 하는 조성물.

청구항 20

제 19 항에 있어서, 과립은 체 분석을 사용하여 측정된 $80 \mu\text{m}$ 내지 $130 \mu\text{m}$ 범위의 과립 D_{50} 을 가짐을 특징으로 하는 조성물.

청구항 21

제 17 항에 있어서, 과립은 0.05 N HCl 에서 시험 시작 후 30 분까지 조성물로부터 씨나켈셋 HCl 의 70 % 내지 100 % 의 표적량을 방출시키기 위해 유효한 입자 D_{50} 을 가짐을 특징으로 하는 조성물.

청구항 22

제 21 항에 있어서, 과립은 0.05 N HCl 에서 시험 시작 후 30 분까지 조성물로부터 씨나켈셋 HCl 의 적어도 75 % 의 표적량을 방출시키기 위해 유효한 입자 D_{50} 을 가짐을 특징으로 하는 조성물.

청구항 23

제 1 항에 있어서, 씨나켈셋 HCl 이 부갑상선기능항진증, 하이퍼포스포니아(hyperphosphonia), 칼슘과잉혈증 및 증가된 칼슘-인 산물 중에서 적어도 하나를 치료하기 위한 치료학적 유효량으로 존재함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 24

제 1 항에 있어서, 씨나켈셋 HCl 이 부갑상선기능항진증, 하이퍼포스포니아, 칼슘과잉혈증 및 증가된 칼슘-인 산물 중에서 적어도 하나를 치료하기 위한 유효 투여량으로 존재함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 25

제 23 항에 있어서, 부갑상선기능항진증은 1 차 부갑상선기능항진증 및 2 차 부갑상선기능항진증 중에서 선택한 것임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 26

제 24 항에 있어서, 부갑상선기능항진증은 1 차 부갑상선기능항진증 및 2 차 부갑상선기능항진증 중에서 선택한 것임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

제 1 항에 있어서, 씨나켈셋 HCl 이 조성물의 총 중량에 대하여 15 중량 % 내지 20 중량 % 범위의 양으로 존재함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

제 1 항에 있어서, 크로스포비돈은 입간(intergranularly), 입자내 또는 이의 조합 형태로 존재함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 33

제 1 항에 있어서, 크로스포비돈은 입간에 존재함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 34

제 1 항에 있어서, 크로스포비돈은 입자내에 존재함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 35

제 1 항에 있어서, 조성물은 1:1 내지 15:1 범위의 중량비로 미결정 셀룰로스 및 녹말을 포함함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 36

제 35 항에 있어서, 조성물은 10:1 의 중량비로 미결정 셀룰로스 및 녹말을 포함함을 특징으로 하

는 조성물.

청구항 37

제 1 항에 있어서, 조성물 내의 과립은 1:1 내지 10:1 범위의 중량비로 미결정 셀룰로스 및 녹말을 포함함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 38

제 37 항에 있어서, 조성물의 과립 내에서 미결정 셀룰로스 및 녹말의 중량비는 5:1 임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

제 1 항에 있어서, 윤활제, 투명 코팅 물질 및 착색 코팅 물질 중에서 선택한 적어도 하나의 성분을 추가로 포함함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 47

제 1 항에 있어서, 투명 코팅 물질 및 착색 코팅 물질 중에서 선택한, 조성물 총 중량에 대하여 1 중량 % 내지 6 중량 % 의 적어도 하나의 코팅 물질을 추가로 포함함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

제 1 항에 있어서, 씨나켈셋 HCl 의 유효 투여량은 1 mg 내지 360 mg 의 범위임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 53

제 52 항에 있어서, 씨나켈셋 HCl 의 유효 투여량은 5 mg 내지 240 mg 의 범위임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 54

제 52 항에 있어서, 씨나켈셋 HCl 의 유효 투여량은 20 mg 내지 100 mg 의 범위임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 55

제 52 항에 있어서, 씨나켈셋 HCl 의 유효 투여량은 5 mg, 15 mg, 30 mg, 50 mg, 60 mg, 75 mg, 90 mg, 120 mg, 150 mg, 180 mg, 210 mg, 240 mg, 300 mg 및 360 mg 중에서 선택함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 56

제 1 항에 있어서, 씨나켈셋 HCl 의 치료학적 유효량은 1 mg 내지 360 mg 의 범위임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 57

제 56 항에 있어서, 씨나켈셋 HCl 의 치료학적 유효량은 5 mg 내지 240 mg 의 범위임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 58

제 56 항에 있어서, 씨나켈셋 HCl 의 치료학적 유효량은 20 mg 내지 100 mg 의 범위임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 59

제 56 항에 있어서, 씨나켈셋 HCl 의 치료학적 유효량은 5 mg, 15 mg, 30 mg, 50 mg, 60 mg, 75 mg, 90 mg, 120 mg, 150 mg, 180 mg, 210 mg, 240 mg, 300 mg 및 360 mg 중에서 선택함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 60

다음의 (a) 내지 (g) 를 포함하는 약학적 조성물이되, 조성물의 적어도 하나의 투여량 단위는 37 °C ± 0.5 °C 의 온도 및 75 r.p.m. 의 회전 속도로 USP 2 장치에서 실행한 용해 시험에 따라 측정 한, 시험 시작 후 30 분까지 조성물로부터 방출되는 씨나켈셋 HCl 의 50 % 내지 110 % 의 표적량을 포함하는 0.05 N HCl 에서의 용해 프로필을 갖는 약학적 조성물

- (a) 조성물 총 중량에 대하여 10 중량 % 내지 40 중량 % 의 씨나켈셋 HCl;
- (b) 조성물 총 중량에 대하여 5 중량 % 내지 35 중량 % 의 녹말;
- (c) 조성물 총 중량에 대하여 40 중량 % 내지 75 중량 % 의 미결정 셀룰로스;
- (d) 조성물 총 중량에 대하여 1 중량 % 내지 5 중량 % 의 포비돈;
- (e) 조성물 총 중량에 대하여 1 중량 % 내지 10 중량 % 의 크로스포비돈;
- (f) 조성물 총 중량에 대하여 0.05 중량 % 내지 1.5 중량 % 의 콜로이드 이산화규소; 및

(g) 조성물 총 중량에 대하여 0.05 중량 % 내지 1.5 중량 % 의 스테아르산마그네슘.

청구항 61

다음 단계를 포함하는, 약학적 조성물의 제조방법

(a) 조성물 총 중량에 대하여 10 중량 % 내지 40 중량 % 의 씨나켈셋 HCl, 조성물 총 중량에 대하여 5 중량 % 내지 35 중량 % 의 녹말, 조성물 총 중량에 대하여 40 중량 % 내지 75 중량 % 의 미결정 셀룰로스, 조성물 총 중량에 대하여 1 중량 % 내지 5 중량 % 의 포비돈, 조성물 총 중량에 대하여 1 중량 % 내지 10 중량 % 의 크로스포비돈, 조성물 총 중량에 대하여 0.05 중량 % 내지 1.5 중량 % 의 콜로이드 이산화규소 및 조성물 총 중량에 대하여 0.05 중량 % 내지 1.5 중량 % 의 스테아르산마그네슘을 포함하는 과립을 형성하는 단계 ; 및

(b) 37 °C 의 온도 및 75 r.p.m. 의 회전 속도로 USP 2 장치에서 실행한 용해 시험에 따라 0.05 N HCl 에서 시험 시작 후 30 분까지 조성물로부터 50 % 내지 100 % 의 표적량의 씨나켈셋 HCl 이 방출되도록 과립의 입자 크기를 조절하는 단계.

청구항 62

다음 단계를 포함하는, 약학적 조성물의 제조방법

(a) 조성물 총 중량에 대하여 10 중량 % 내지 40 중량 % 의 씨나켈셋 HCl, 조성물 총 중량에 대하여 5 중량 % 내지 35 중량 % 의 녹말, 40 중량 % 내지 75 중량 % 의 미결정 셀룰로스, 조성물 총 중량에 대하여 1 중량 % 내지 5 중량 % 의 포비돈, 조성물 총 중량에 대하여 1 중량 % 내지 10 중량 % 의 크로스포비돈, 조성물 총 중량에 대하여 0.05 중량 % 내지 1.5 중량 % 의 콜로이드 이산화규소 및 조성물 총 중량에 대하여 0.05 중량 % 내지 1.5 중량 % 의 스테아르산마그네슘을 포함하는 과립을 형성하는 단계 ; 및

(b) 37 °C ± 0.5 °C 의 온도 및 75 r.p.m. 의 회전 속도로 USP 2 장치에서 실행한 용해 시험에 따라 0.05 N HCl 에서 시험 시작 후 30 분까지 조성물로부터 50 % 내지 100 % 의 표적량의 씨나켈셋 HCl 이 방출되도록 과립의 입자 크기를 조절하는 단계.

청구항 63

다음 단계를 포함하는, 약학적 조성물의 제조방법

(a) 조성물 총 중량에 대하여 10 중량 % 내지 40 중량 % 의 씨나켈셋 HCl, 조성물 총 중량에 대하여 5 중량 % 내지 35 중량 % 의 녹말, 조성물 총 중량에 대하여 40 중량 % 내지 75 중량 % 의 미결정 셀룰로스, 조성물 총 중량에 대하여 1 중량 % 내지 5 중량 % 의 포비돈, 조성물 총 중량에 대하여 1 중량 % 내지 10 중량 % 의 크로스포비돈, 조성물 총 중량에 대하여 0.05 중량 % 내지 1.5 중량 % 의 콜로이드 이산화규소 및 조성물 총 중량에 대하여 0.05 중량 % 내지 1.5 중량 % 의 스테아르산마그네슘을 포함하는 조성물을 형성하는 단계 ; 및

(b) 37 °C 의 온도 및 75 r.p.m. 의 회전 속도로 USP 2 장치에서 실행한 용해 시험에 따라 0.05 N HCl 에서 시험 시작 후 30 분까지 조성물로부터 50 % 내지 100 % 의 표적량의 씨나켈셋 HCl 이 방출되도록 씨나켈셋 HCl 의 입자 크기를 조절하는 단계.

청구항 64

다음 단계를 포함하는, 약학적 조성물의 제조방법

(a) 조성물 총 중량에 대하여 10 중량 % 내지 40 중량 % 의 씨나켈셋 HCl, 조성물 총 중량에 대하여 5 중량 % 내지 35 중량 % 의 녹말, 조성물 총 중량에 대하여 40 중량 % 내지 75 중량 % 의 미결정 셀룰로스, 조성물 총 중량에 대하여 1 중량 % 내지 5 중량 % 의 포비돈, 조성물 총 중량에 대하여 1 중량 % 내지 10 중량 % 의 크로스포비돈, 조성물 총 중량에 대하여 0.05 중량 % 내지 1.5 중량 % 의 콜로이드 이산화규소 및 조성물 총 중량에 대하여 0.05 중량 % 내지 1.5 중량 % 의 스테아르산마그네슘을 포함하는 조성물을 형성하는 단계 ; 및

(b) 37 °C ± (0.5) °C 의 온도 및 75 r.p.m. 의 회전 속도로 USP 2 장치에서 실행한 용해 시험에

따라 0.05 N HCl 에서 시험 시작 후 30 분까지 조성물로부터 50 % 내지 100 % 의 표적량의 씨나켈셋 HCl 이 방출되도록 씨나켈셋 HCl 의 입자 크기를 조절하는 단계.

청구항 65

과립기 내에서 조성물 총 중량에 대하여 10 중량 % 내지 40 중량 % 의 씨나켈셋 HCl, 조성물 총 중량에 대하여 5 중량 % 내지 35 중량 % 의 녹말, 조성물 총 중량에 대하여 40 중량 % 내지 75 중량 % 의 미결정 셀룰로스, 조성물 총 중량에 대하여 1 중량 % 내지 5 중량 % 의 포비돈, 조성물 총 중량에 대하여 1 중량 % 내지 10 중량 % 의 크로스포비돈, 조성물 총 중량에 대하여 0.05 중량 % 내지 1.5 중량 % 의 콜로이드 이산화규소 및 조성물 총 중량에 대하여 0.05 중량 % 내지 1.5 중량 % 의 스테아르산마그네슘을 포함하는 과립을 형성함을 포함하는 약학적 조성물의 제조방법이되, 과립기는 1 L 내지 2000 L 범위의 부피를 가지며 과립기는 과립기 내의 건조 분말의 중량에 대하여 10 % 내지 50 % 범위의 과립화 수준의 물을 함유하는 약학적 조성물의 제조방법.

청구항 66

제 65 항에 있어서, 과립기는 65 L 내지 1200 L 범위의 부피를 가짐을 특징으로 하는 방법.

청구항 67

제 65 항에 있어서, 과립기는 300 L 내지 800 L 범위의 부피를 가짐을 특징으로 하는 방법.

청구항 68

제 65 항에 있어서, 물은 과립기 내의 건조 분말의 중량에 대하여 20 % 내지 40 % 범위의 과립화 수준임을 특징으로 하는 방법.

청구항 69

제 65 항에 있어서, 물은 과립기 내의 건조 분말의 중량에 대하여 30 % 내지 36 % 범위의 과립화 수준임을 특징으로 하는 방법.

청구항 70

제 65 항에 있어서, 과립기는 5 m/s 내지 10 m/s 범위의 선단 속도를 갖는 임펠러를 가짐을 특징으로 하는 방법.

청구항 71

제 70 항에 있어서, 임펠러 선단 속도는 7 m/s 내지 9 m/s 의 범위임을 특징으로 하는 방법.

청구항 72

제 1 항의 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 인체를 제외한 포유동물에게 투여함을 포함하는 부갑상선기능항진증, 하이퍼포스포니아, 칼슘과잉혈증 및 증가된 칼슘-인 산물 중에서 선택한 적어도 하나의 질환을 치료하기 위한 방법.

청구항 73

삭제

청구항 74

제 72 항에 있어서, 약학적 조성물의 유효 투여량은 5 mg, 15 mg, 30 mg, 50 mg, 60 mg, 75 mg, 90 mg, 120 mg, 150 mg, 180 mg, 210 mg, 240 mg, 300 mg 및 360 mg 중에서 선택함을 특징으로 하는 방법.

청구항 75

제 60 항의 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 인체를 제외한 포유동물에게 투여함을 포함하는 부갑

상선기능항진증, 하이퍼포스포니아, 칼슘과잉혈증 및 증가된 칼슘-인 산물 중에서 선택한 적어도 하나의 질환을 치료하기 위한 방법.

청구항 76

삭제

청구항 77

제 75 항에 있어서, 약학적 조성물의 유효 투여량은 5 mg, 15 mg, 30 mg, 50 mg, 60 mg, 75 mg, 90 mg, 120 mg, 150 mg, 180 mg, 210 mg, 240 mg, 300 mg 및 360 mg 중에서 선택함을 특징으로 하는 방법.

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

1 L 내지 2000 L 범위의 부피를 가지며 과립기 내의 건조 분말의 양에 대해 10 % 내지 50 % 범위의 과립화 수준의 물을 함유하는 과립기 내에서 제형을 생성함을 포함하는, 다음의 (a) 내지 (g) 를 포함하는 약학적 조성물을 포함하는 제형의 용해율을 조절하는 방법

- (a) 조성물 총 중량에 대하여 10 중량 % 내지 40 중량 % 의 씨나켈셋 HCl;
- (b) 조성물 총 중량에 대하여 5 중량 % 내지 35 중량 % 의 녹말;
- (c) 조성물 총 중량에 대하여 40 중량 % 내지 75 중량 % 의 미결정 셀룰로스;
- (d) 조성물 총 중량에 대하여 1 중량 % 내지 5 중량 % 의 포비돈;
- (e) 조성물 총 중량에 대하여 1 중량 % 내지 10 중량 % 의 크로스포비돈;
- (f) 조성물 총 중량에 대하여 0.05 중량 % 내지 1.5 중량 % 의 콜로이드 이산화규소; 및
- (g) 조성물 총 중량에 대하여 0.05 중량 % 내지 1.5 중량 % 의 스테아르산마그네슘.

청구항 114

삭제

청구항 115

제 113 항에 있어서, 과립기는 65 L 내지 1200 L 범위의 부피를 가짐을 특징으로 하는 방법.

청구항 116

제 113 항에 있어서, 과립기는 300 L 내지 800 L 범위의 부피를 가짐을 특징으로 하는 방법.

청구항 117

제 113 항에 있어서, 물은 과립기 내 건조 분말의 중량에 대하여 20 % 내지 40 % 범위의 과립화 수준을 가짐을 특징으로 하는 방법.

청구항 118

제 117 항에 있어서, 물은 과립기 내 건조 분말의 중량에 대하여 30 % 내지 36 % 범위의 과립화

수준을 가짐을 특징으로 하는 방법.

청구항 119

다음의 (a) 내지 (f) 를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물

- (a) 조성물 총 중량에 대하여 10 중량 % 내지 40 중량 % 의 씨나켈셋 HCl;
- (b) 조성물 총 중량에 대하여 45 중량 % 내지 85 중량 % 의 미결정 셀룰로스 및 녹말(여기에서, 미결정 셀룰로스는 40 중량 % 내지 75 중량 % 범위의 양으로 존재하고 녹말은 5 중량 % 내지 35 중량 % 범위의 양으로 존재한다);
- (c) 조성물 총 중량에 대하여 1 중량 % 내지 5 중량 % 의 포비돈;
- (d) 조성물 총 중량에 대하여 1 중량 % 내지 10 중량 % 의 크로스포비돈;
- (e) 조성물 총 중량에 대하여 0.05 중량 % 내지 1.5 중량 % 의 콜로이드 이산화규소; 및
- (f) 조성물 총 중량에 대하여 0.05 중량 % 내지 1.5 중량 % 의 스테아르산마그네슘.

청구항 120

제 119 항에 있어서, 윤활제, 투명 코팅 물질 및 착색 코팅 물질 중에서 선택한 적어도 하나의 부형제(excipient)를 추가로 포함함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 121

제 119 항에 있어서, 투명 코팅 물질 및 착색 코팅 물질 중에서 선택한, 조성물 총 중량에 대하여 1 중량 % 내지 6 중량 % 의 적어도 하나의 코팅 물질을 추가로 포함함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

제 119 항에 있어서, 씨나켈셋 HCl 은 무정형 분말, 결정형 입자 및 이들의 혼합물 중에서 선택한 형태임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 128

제 127 항에 있어서, 씨나켈셋 HCl 이 바늘-형태 입자, 막대-형태 입자, 판-형태 입자 및 이들의 혼합물 중에서 선택한 형태임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 129

제 128 항에 있어서, 씨나켈셋 HCl 입자의 입자 D₅₀ 은 50 μm 미만이거나 동일함을 특징으로 하는

조성물.

청구항 130

제 119 항에 있어서, 조성물이 과립의 형태임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 131

제 130 항에 있어서, 과립은 체 분석을 사용하여 측정된 50 μm 내지 150 μm 범위의 과립 D_{50} 을 가짐을 특징으로 하는 조성물.

청구항 132

제 130 항에 있어서, 과립은 체 분석을 사용하여 측정된 80 μm 내지 130 μm 범위의 과립 D_{50} 을 가짐을 특징으로 하는 조성물.

청구항 133

제 130 항에 있어서, 크로스포비돈은 입간(intergranularly), 입자내 또는 이의 조합 형태로 존재함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 134

제 133 항에 있어서, 크로스포비돈은 입간에 존재함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 135

제 133 항에 있어서, 크로스포비돈은 입자내에 존재함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

제 119 항에 있어서, 씨나켈셋 HCl 이 부갑상선기능항진증, 하이퍼포스포니아(hyperphosphonia), 칼슘과 인혈증 및 증가된 칼슘-인 산물 중에서 적어도 하나를 치료하기 위한 치료학적 유효량으로 존재함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 140

제 139 항에 있어서, 부갑상선기능항진증은 1 차 부갑상선기능항진증 및 2 차 부갑상선기능항진증 중에서 선택한 것임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 141

삭제

명세서

[0001] 본 출원은 2003 년 9 월 12 일자로 제출된 미국 가특허 출원번호 제 60/502,219 호의 이점을 우선권으로 주장하고 있다.

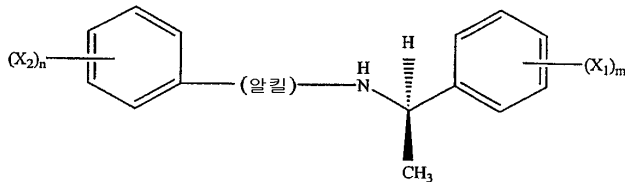
- [0002] 칼슘 수용체-활성 화합물(Calcium receptor-active compound)은 본 분야에 공지되어 있다. 칼슘 수용체-활성 화합물의 한 예는 씨나켈셋(cinacalcet) HCl 이고, 이는 예를 들어, 미국 특허 번호 제 6,001,884 호에 기재되어 있다. 이러한 칼슘 수용체-활성 화합물은 물, 특히, 이들의 비이온화 상태에서 불용성이거나 약간의 가용성을 나타낼 것이다. 예를 들어, 씨나켈셋은 중성의 pH 에서 약 1 μg/mL 미만의 물에서 용해도를 갖는다. 씨나켈셋의 용해도는 pH 의 범위가 약 3 내지 약 5 일 때 약 1.6 mg/mL 에 도달할 수 있다. 그러나, pH 가 약 1 인 경우에, 씨나켈셋의 용해도는 약 0.1 mg/mL 로 감소된다. 이러한 제한된 용해도는 다수의 제형 및 이러한 칼슘 수용체-활성 화합물에 이용가능한 수송의 선택을 제한할 수 있다. 제한된 수용성 용해도로 인해 화합물의 생체내이용효율 또한 저하되었다.
- [0003] 약제학적 제형 및 잠재적으로 생체내 노출시로부터 칼슘 수용체-활성 화합물의 용해를 최대화할 필요가 있다. 또한, 생체내 노출시에 칼슘 수용체-활성 화합물의 생체내이용효율을 향상시킬 필요가 있다.
- [0004] 본 발명의 한 양상은 적어도 하나의 칼슘 수용체 활성 화합물과 함께 적어도 하나의 약학적으로 용인가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 특정 실시형태는 규정된 용해 프로필을 갖는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0005] 본 발명은 또한 약학적 조성물을 사용하여 질병을 치료하는 방법 뿐만 아니라 바람직한 용해 프로필을 획득하기 위한 약학적 조성물의 제조방법을 제공한다. 게다가, 본 발명의 특정 실시형태는 약학적 조성물을 포함하는 제형의 용해율을 조절하기 위한 방법에 관한 것이다.
- [0006] 본 발명의 한 양상에 따라, 본 발명은 적어도 하나의 칼슘 수용체-활성 화합물의 유효 투여량 및 적어도 하나의 약학적으로 용인가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공하고, 여기에서 이 조성물은 37 °C ± 0.5 °C 온도 및 75 r.p.m. 의 회전 속도로 USP 2 장치를 사용하여 미국 약물류(USP)-국제 처방집(NF)(USP 26/NF 21) 제 711 장에서 시행된 용해 시험에 따라 측정된, 0.05 N HCl 에서의 용해 프로필을 갖게 되었으며, 시험을 시작한지 약 30 분까지 조성물로부터 방출된 칼슘 수용체-활성 화합물의 약 50 % 내지 약 125 % 의 표적량(target amount)을 포함한다.
- [0007] 본 발명의 다른 양상에 따라, 본 발명은 적어도 하나의 칼슘 수용체-활성 화합물의 유효 투여량 및 적어도 하나의 약학적으로 용인가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공하고, 여기에서 이 조성물은 37 °C 온도 및 75 r.p.m. 의 회전 속도로 USP 2 장치를 사용하여 미국 약물류(USP)-국제 처방집(NF)(USP 26/NF 21) 제 711 장에서 시행된 용해 시험에 따라 측정된, 0.05 N HCl 에서의 용해 프로필을 갖게 되었으며, 시험을 시작한지 약 30 분까지 조성물로부터 방출된 칼슘 수용체-활성 화합물의 약 50 % 내지 약 125 % 의 표적량(target amount)을 포함한다.
- [0008] 본 발명은 또한 칼슘 수용체-활성 화합물의 유효 투여량 및 적어도 하나의 약학적으로 용인가능한 부형제를 포함하는 제형의 용해율을 조절하는 방법을 제공하며, 이 방법은 약 1 L 내지 약 2000 L 범위의 부피를 가지며 과립기 내의 건조 분말의 중량에 대하여 약 10 % 내지 약 50 % 범위의 과립화 수준의 물을 함유하는 과립기 내에서 제형을 생성함을 포함한다.
- [0009] 청구된 본 발명에서 유용한 칼슘 수용체-활성 화합물은 칼슘 수용체-작용(calcimimetic) 화합물 또는 칼슘 수용체 길항(calcilytic) 화합물일 것이다. 본원에 사용된 바와 같이, "칼슘 수용체-작용 화합물(calcimimetic compounds)" 이란 용어는 칼슘 수용체에 결합하고 형태 변화를 유도하는 화합

물을 나타내며, 상기 형태 변화는 내인성 리간드 Ca^{2+} 에 의한 칼슘 수용체 활성화에 대한 역치를 감소시키고, 이로 인해 부갑상선 호르몬("PTH") 분비가 감소된다. 이러한 칼슘 수용체 작동(calcimimetic) 화합물은 또한 칼슘 수용체의 다른 자리 입체성(allosteric) 조절인자로 간주될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "칼슘 수용체 길항 화합물(calcilytic compound)" 이란 용어는 칼슘 수용체 길항물질로서 작용하는 화합물을 나타내며, 이러한 화합물은 PTH 분비를 자극한다.

[0010] 본 발명에서 유용한 칼슘 수용체-작동 화합물 및 칼슘-수용체 길항 화합물은 예를 들어, 다음과 같은 문헌에 기재되어 있음을 포함한다 : 유럽 특허 번호 제 933354 호 ; 국제 공개 번호 제 WO 01/34562 호, 제 WO 93/04373 호, 제 WO 94/18959 호, 제 WO 95/11221 호, 제 WO 96/12697 호, 제 WO 97/41090 호 ; 미국 특허 번호 제 5,981,599 호, 제 6,001,884 호, 제 6,011,068 호, 제 6,031,003 호, 제 6,172,091 호, 제 6,211,244 호, 제 6,313,146 호, 제 6,342,532 호, 제 6,363,231 호, 제 6,432,656 호 ; 및 미국 특허 출원 공개 번호 제 2002/0107406 호. 칼슘 수용체-작동 화합물 및/또는 칼슘 수용체-길항 화합물은 본원에서 참고문헌으로 인용된 특허 문헌 및 공개된 출원서에 기재되어 있다.

[0011] 특정 실시형태에서, 칼슘 수용체-활성 화합물은 다음 화학식 I 을 갖는 화합물 및 약학적으로 용인 가능한 이의 염, 및 이의 입체이성질체 중에서 선택한 것이다 :

화학식 I



[0012]

[0013] 이 식에서,

[0014] X_2 가 3-t-부틸 라디칼이 아닌 경우에, X_1 및 X_2 는 동일하거나 상이할 수 있으며, CH_3 , CH_3O , CH_3CH_2O , Br, Cl, F, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CF_3O , CH_3S , OH, CH_2OH , $CONH_2$, CN, NO_2 , CH_3CH_2 , 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 아세톡시 및 아세틸 라디칼 중에서 선택한 각각의 라디칼이거나, 또는 X_1 중 2 개가 함께 융합 시클로지방족 고리, 융합 방향족 고리 및 디옥시메틸렌 라디칼 중에서 선택한 구조체(entity)를 형성할 수 있으며, 또는 X_2 중 2 개가 함께 융합 시클로지방족 고리, 융합 방향족 고리 및 디옥시메틸렌 라디칼 중에서 선택한 구조체(entity)를 형성할 수 있고 ;

n 은 0 내지 5 의 범위이고 ; m 은 1 내지 5 의 범위이며 ;
 및 알킬 라디칼은 포화 및 불포화된 선형, 가지난 및 시클로 C1-C9 알킬기, 디히드로인돌일 및 티오디히드로인돌일기, 및 2-, 3- 및 4-피페리딘(피페리딘일)기 중에서 선택한 적어도 하나의 기로 임의로 치환된, C1-C3 알킬 라디칼 중에서 선택한 것이다.

[0015] 본원 발명에서 유용한 칼슘 수용체-활성 화합물은 무기산 또는 유기산으로부터 유도된 약학적으로 용인가능한 염의 형태로 사용될 수 있다. 이러한 염은 다음을 포함하지만 이것으로 한정되지 않는다 : 아세테이트, 아디페이트, 알긴산에이트, 시트레이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술폰에이트, 중황산염, 부티레이트, 캄파산염, 캄파술폰에이트(camphorsulfonate), 디글루루코에이트, 시클로펜탄프로피온에이트, 도데실술폰에이트, 에탄술폰에이트, 글루코헵타노에이트(glucoheptanoate), 글리세로포스페이트, 헤미술폰에이트(hemisulfate), 헵타노에이트, 헥사노에이트, 푸마레이트, 염산염, 브롬화수소산

염, 히드로아이오디드(hydroiodide), 2-히드록시-에탄술포네이트, 락트산염, 말레산염, 만델산염, 메탄술포네이트(methansulfonate), 니코틴에이트(nicotinate), 2-나프탈렌술포네이트(naphthalenesulfonate), 옥살산염, 팔모에이트(palmoate), 펙틴산염, 과황산염, 2-페닐프로피온에이트, 피크르산염, 피발레이트, 프로피온에이트, 살리실산염, 숙신산염, 술페이트, 타르타르산염, 티오시안에이트, 토실레이트, 메실레이트 및 운데카노에이트. 본 발명의 화합물이 카르복시기와 같은 산성기(acidic function)를 포함할 경우에, 카르복시기에 적절한 약학적으로 용인가능한 염은 본 분야에 공지되어 있으며, 예를 들어, 알칼리, 알칼리 토금속, 암모늄, 사차 암모늄 양이온 등을 포함한다. "약리학적으로 용인가능한 염"의 또다른 예에 관해서는 하기 및 Berge 등의 J. Pharm. Sci. 66 : 1 (1977) 문헌을 참조하라. 본 발명의 특정 실시형태에서, 염산염 및 메탄술포산염이 사용될 수 있다.

[0016] 본 발명의 몇몇 실시형태에서, 칼슘 수용체-활성 화합물은 씨나켈셋, 즉 N-[1-(R)-(1-나프틸)에틸]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-아미노프로판, 씨나켈셋 HCl 및 씨나켈셋 메탄술포네이트 중에서 선택할 수 있다. 씨나켈셋 HCl 및 씨나켈셋 메탄술포네이트는 무정형 분말, 결정형 분말 및 이의 혼합물과 같은 다양한 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어, 결정형 분말은 다형태성, 유사 다형태성, 결정습성, 입자 조밀도(micromeretics) 및 입자 형태를 포함한 형태로 존재할 수 있다.

[0017] 본원에 기재된 조성물에서 칼슘 수용체-활성 화합물의 치료학적 유효량의 범위는 약 1 mg 내지 약 360 mg 이고, 예를 들어, 약 5 mg 내지 약 240 mg 또는 약 20 mg 내지 약 100 mg 이다. 본원에서 사용된 바와 같이, "치료학적 유효량"은 피실험자에서 적어도 하나의 칼슘 수준, 인 수준, PTH 수준 및 칼슘-인 산물에서 바람직한 방법으로 변화되는 양을 나타낸다. 몇몇 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물에서 씨나켈셋 HCl의 치료학적 유효량은 약 5 mg, 약 15 mg, 약 30 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 75 mg, 약 90 mg, 약 120 mg, 약 150 mg, 약 180 mg, 약 210 mg, 약 240 mg, 약 300 mg 또는 약 360 mg 에서 선택할 수 있다.

[0018] 본 발명의 화합물을 단독으로 투여하는 것이 가능하겠지만, 투여되는 화합물은 약학적 조성물 내에서 일반적으로 유효성분으로 존재할 것이다. 따라서, 본 발명의 약학적 조성물은 치료학적 유효량의 적어도 하나의 칼슘 수용체-활성 화합물, 또는 유효 투여량의 적어도 하나의 칼슘 수용체-활성 화합물을 포함할 것이다.

[0019] 본원에 사용된 바와 같이, "유효 투여량(effective dosage amount)"이란 단일 투여량, 다중 투여량, 또는 부분 투여량으로 제공될 경우에, 적어도 하나의 칼슘 수용체 활성 화합물의 치료학적 유효량을 제공하는 양을 나타낸다. 따라서, 본 발명의 적어도 하나의 칼슘 수용체-활성 화합물의 유효 투여량은 화합물의 유효량보다 적은 양, 유효량과 동일한 양이거나 또는 유효량보다 많은 양을 포함하며; 예를 들어, 정제, 캡슐 등과 같은 돌 또는 그 이상의 단위 투여량 형태의 약학적 조성물은 화합물의 유효량을 투여하기 위해 필요하거나 또는 선택적으로, 분말, 액제 등과 같은 다용량의 약학적 조성물에 있어서, 적어도 하나의 칼슘 수용체-활성 화합물의 유효량은 조성물의 일부를 투여함으로써 투여된다.

[0020] 선택적으로, 적어도 하나의 칼슘 수용체 활성 화합물의 유효량을 투여하기 위해 필요한 정제, 캡슐 등과 같은 돌 또는 그 이상의 단위 투여량의 약학적 조성물은 하나 또는 그 이상의 기간(즉, 1 회/1 일 투여 및 2 회/1 일 투여) 동안, 예를 들어 각각의 피실험자에 적합한 유효량을 확인하고, 잠재적인 부작용에 대한 각각의 피실험자의 민감성을 줄이고, 각각의 피실험자에게 투여되는 하나 또는 그 이상의 다른 치료제의 효과적인 투여의 재순응 또는 투여 감소를 가능케 하기 위해 유효량 미만으로 투여될 것이다.

[0021] 본원에 기재된 약학적 조성물의 유효 투여량의 범위는 단위 약제학적 제형으로부터 약 1 mg 내지

약 360 mg 이고, 예를 들어 단위 약제학적 제형으로부터 약 5 mg, 약 15 mg, 약 30 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 75 mg, 약 90 mg, 약 120 mg, 약 150 mg, 약 180 mg, 약 210 mg, 약 240 mg, 약 300 mg 또는 약 360 mg 이다.

[0022] 본 발명의 몇몇 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 1 차 부갑상선기능항진증 및 2 차 부갑상선기능항진증과 같은 부갑상선기능항진증, 하이퍼포스포니아(Hyperphosphonia), 칼슘과잉혈증 및 증가된 칼슘-인 산물을 치료하기 위한 씨나켈셋 HCl 의 치료학적 유효량을 포함한다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 씨나켈셋 HCl 은 조성물의 총 중량에 대하여 약 5 내지 약 40 중량 %, 약 10 내지 약 30 중량 % 또는 약 15 내지 약 20 중량 % 와 같은 약 1 내지 약 70 중량 % 범위의 양으로 존재할 수 있다.

[0023] 본 발명의 조성물은 칼슘 수용체-활성 화합물 이외에 하나 또는 그 이상의 유효성분을 포함할 것이다. 다른 유효성분은 다른 칼슘 수용체-활성 화합물이거나 또는 상이한 치료학적 활성도를 갖는 유효성분일 것이다. 예를 들어, 상기 다른 유효성분의 예로는 비타민류 및 이의 유사체(예를 들어, 비타민 D 및 이의 유사체), 항생제 및 심장약(cardiovascular agent)을 포함한다.

[0024] 조성물에 사용될 수 있는 씨나켈셋 HCl 또는 그밖의 다른 칼슘 수용체-활성 화합물은 일반적으로 입자형태로 존재한다. 이러한 입자는, 예를 들어, 약 50 μm 미만이거나 이와 동일한 입자 D₅₀ 을 가질 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "입자 D₅₀(particle D₅₀)" 은 입자 크기 분포 중에서 50th 백분위수(percentile)에서의 약학적 유효성분의 입자 크기를 나타내는 것이다. 본 발명의 특정 실시형태에 따라, 제형에서의 약학적 유효성분은 하기에 자세히 기재된 바와 같이, 제형의 과립 D₅₀ 미만의 입자 D₅₀ 을 갖는다.

[0025] 씨나켈셋 HCl 입자의 입자 D₅₀ 은 공지된 광산란 기술을 사용하는 본 분야의 숙련자들에 의해 측정될 수 있다. 본 발명의 한 실시형태에서, 씨나켈셋 HCl 입자의 입자 D₅₀ 은 입자의 현탁액을 스캔하기 위해 레이저를 사용하는 맬버른 마스터사이저(Malvern Mastersizer) 분석기와 같은 입자 크기 분석기를 사용하여 측정한다. 입자는 검출기로 들어오는 빛을 분산시킨다 : 작은 입자는 큰 각으로 빛을 분산시키는 반면에 보다 큰 입자는 보다 작은 각으로 빛을 분산시킨다. 각각의 검출기에서 관찰된 빛의 세기는 측정된 입자의 부피와 동일한 부피를 갖는 구의 지름에 기초하는 입자 크기 분포로 해석된다.

[0026] 특히, 약학적 유효성분 예를 들어, 씨나켈셋 HCl 의 입자 크기 분포는 다음의 방법에 따라 측정할 수 있다. 맬버른 마스터사이저 입자 크기 분석기에서의 다음의 기계 조건은 이의 소프트웨어로 특정된다 :

| | |
|------------|------------------|
| 굴절률 샘플 | 1.630 |
| 흡수 지표 | 0.1 |
| 굴절률 분산제 | 1.375 |
| 분석 모델 | 다목적 구형 |
| 계산 민감도 | 증가 |
| 측정 스냅 및 시간 | 20 초 당 20,000 스냅 |
| 바탕 스냅 및 시간 | 20 초 당 20,000 스냅 |
| 교반 속도 | 1750 rpm |

[0027] 교반시키면서 핵산("분산제-B")에 용해시킨 약 0.1 % 소르비탄 트리올레이트(예를 들어, Span 85®, Kishida Chemical 에서 입수가능)의 현탁액 약 170 mL 를 샘플링 단위에 첨가하고, 레이저를 정렬하여

분산제-B 의 바탕 측정치를 측정한다.

[0028] 씨나켈셋 HCl 을 포함하는 완전 현탁액을 약 10 % 내지 약 20 % 범위의 적합한 차광 범위가 수득될 때까지 첨가한다. 차광 수치가 안정된 후에 시료를 측정한다. 측정된 후에, 시스템을 약 170 mL 의 분산제로 1 회 흐르게 하여 세척하고 분산제-B 를 건조시킨 다음 샘플링 단위를 약 170 mL 의 분산제-B 로 재충진하였다. 상이한 리플링된 분획(riffled fraction)으로 2 회 이상 반복하여 측정하였다. 리플링(riffling)은 크기가 약 15 mg 인 대표적인 작은 입자 크기 분획을 수득하기 위해 큰 샘플 상에서 수행한다.

[0029] 차광 수치 $D(v, 0.1)$, $D(v, 0.5)$, $D(v, 0.9)$ 를 이러한 측정치로부터 계산한다. $D(v, 0.1)$, $D(v, 0.5)$, $D(v, 0.9)$ 수치의 평균, 표준편차 및 상대표준편차(RSD)도 또한 계산한다. RSD(%)는 다음 식에 따라 계산한다 :

$$RSD (\%) = \frac{100}{X} \left[\frac{\sum_{i=1}^N (X_i - \bar{X})^2}{N - 1} \right]^{\frac{1}{2}}$$

이 식에서, X 는 N 측정치들 중 개별적인 측정치이고 N 측정치들의 산술 평균이다.

[0030] 본원에 기재되어 있는 조성물은 다양한 형태, 예를 들어, 과립 형태이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 과립은 약 50 μm 내지 약 150 μm 의 범위, 예를 들어, 약 80 μm 내지 약 130 μm 의 과립 D_{50} 을 갖는다. 본원에 정의된 바와 같이, "과립 D_{50} (granule D_{50})" 은 입자 크기 분포의 50th 백분위수에서의 조성물의 입자 크기이다. 과립 D_{50} 은 체분석 기술을 사용하는 본 분야의 숙련자들에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 특히, 과립 D_{50} 은 다음의 방법에 따라 결정된다.

[0031] 대략 100 g 의 시료를 40 메쉬, 60 메쉬, 80 메쉬, 100 메쉬, 140 메쉬, 200 메쉬, 325 메쉬 및 바닥 팬이 갖추어진 체진동기에 첨가하였다. 그런 다음 약 10 분 동안 체진동기를 회전시켜 입자 크기에 따라 시료를 분리하였다. 각각의 체의 중량을 측정하여 각각의 체 및 바닥 팬에 남아있는 시료의 양을 측정하였다. 개별적인 체의 중량을 표준화하여 체 중량 비율을 산출하였다. 개별적인 체 중량 비율은 모든 체 중량의 합으로 각각의 체 중량을 나누어 계산한다.

$$\text{각각의 체의 중량 비율} = \frac{\text{각각의 체의 중량}}{\text{모든 체 중량의 합}}$$

[0032]

[0033] 입자 크기를 계산하기 전에, 평균 크기 범위는 각각의 체 및 바닥 팬에 대하여 측정하여야 한다. 각각의 체 스크린의 평균 크기는 스크린에 남아있는 평균 입자 크기를 나타낸다. 각각의 체 스크린의 평균 크기는 스크린의 구멍 크기(하한) 및 하나의 보다 큰 체 구멍의 크기(상한)에 의해 결정된다. 40 메쉬 체 스크린의 경우, 약 1410 μm 의 구멍 크기가 상한이 된다. 하기에 기재한 표 1 은 각각의 스크린에 남아있는 물질 입자 크기의 평균 및 입자 크기 범위의 평균을 나타낸 것이다.

표 1

| 스크린 | 각각의 스크린 구멍 크기 (μm) | 각각의 스크린 상에 남아있는 물질의 입자 크기 범위 (μm) | 스크린의 평균 입자 크기 (μm) |
|--------|--------------------|-----------------------------------|--------------------|
| 40 메쉬 | 425 | 425 - 1410 | 918 |
| 60 메쉬 | 250 | 250 - 424 | 337 |
| 80 메쉬 | 180 | 180 - 249 | 215 |
| 100 메쉬 | 150 | 150 - 179 | 165 |
| 140 메쉬 | 106 | 106 - 149 | 128 |
| 200 메쉬 | 75 | 75 - 105 | 90 |
| 325 메쉬 | 45 | 45 - 74 | 60 |
| 바닥 팬 | 0 | 1 - 44 | 23 |

[0034]

[0035]

각각의 체의 중량 비율을 더하여 40 메쉬 스크린에 대한 바닥 팬으로부터 시작하는 누적도수분표를 산출하였다. 누적도수분표가 산출되면, 10-백분위수(D₁₀), 50-백분위수(D₅₀) 및 90-백분위수(D₉₀)에 대응되는 입자 크기가 결정된다. 대응 백분위수의 입자 크기는 누적도수분표로 수득한 두 개의 연속 데이터를 선형보간법으로 계산하여 측정한다. 예를 들어, 50-백분위수(D₅₀)의 입자 크기는 다음 식으로 보간된다 :

$$D_{50} (\mu m) = \frac{[(50 - X_n) * d_{n+1} + (X_{n+1} - 50) * d_n]}{(X_{n+1} - X_n)}$$

이 식에서, X_n = 50-백분위수 (%) 이하의 시료의 누적량 ; d_n = X_n(mm) 이 측정될 때의 체 스크린의 입자 크기 범위의 평균 ; X_{n+1} = 50-백분위수(%) 이상인 시료의 다음 누적량 ; d_{n+1} = X_{n+1}(mm)이 측정될 때의 체 스크린의 입자 크기 범위의 평균.

[0036]

본 발명의 모든 실시형태에 따라, 약학적 유효성분의 입자 크기는 광산란 기술에 따라 측정하며, 조성물의 과립 입자 크기는 체분석에 따라 측정한다.

[0037]

본원에 기재되어 있는 조성물은 예를 들어, 정제, 캡슐 및 분말 중에서 선택한 형태이다. 정제는 과립을 정제 형태로 압축하여 제조할 수 있다. 또한 캡슐은 과립을 사용하여 제조할 수 있다.

[0038]

적어도 하나의 약학적으로 용인가능한 부형제는 예를 들어, 녹말, 미결정 셀룰로스, 인산이칼슘, 락토스, 소르비톨, 만니톨, 수크로스 및 메틸 텍스트린과 같은 회석제 ; 포비돈, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 디히드록시 프로필셀룰로스 및 소듐 카르복시 메틸셀룰로스와 같은 결합제 ; 및 크로스포비돈(crospovidone), 소듐 스타치 글리콜레이트, 크로스카르멜로스 소듐과 같은 붕괴제, 및 상기한 물질의 혼합물 중에서 선택할 수 있다. 적어도 하나의 약학적으로 용인가능한 부형제는 또한 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산, 글리세릴 베헤네이트, 수소첨가 식물유, 푸마르산글리세린과 같은 윤활제 및 콜로이드 이산화규소와 같은 활택제 및 이들의 혼합물 중에서 선택할 수 있다. 본 발명의 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 약학적으로 용인가능한 부형제는 미결정 셀룰로스, 녹말, 활석, 포비돈, 크로스포비돈, 스테아르산마그네슘, 콜로이드 이산화규소, 도데실황산나트륨 및 상기한 물질들의 혼합물 중에서 선택한 것이다. 본 발명의 부형제는 입자

내(intragranular) 부형제, 입간(intergranular) 부형제 또는 이들의 혼합물이다.

- [0039] 본 발명의 몇몇 실시형태에서, 조성물 및/또는 조성물 내의 과립은 약 1 : 1 내지 약 15 : 1 범위의 중량비의 미결정 셀룰로스 및 녹말을 포함할 수 있다. 예를 들어, 조성물 내의 미결정 셀룰로스 및 녹말의 중량비는 약 1 : 1 내지 약 15 : 1의 범위, 예를 들어, 약 10 : 1 이고, 조성물 내의 과립 내에서 미결정 셀룰로스 및 녹말의 중량비는 약 1 : 1 내지 약 10 : 1의 범위, 예를 들어, 약 5 : 1 이다.

- [0040] 미결정 셀룰로스는 조성물의 총 중량에 대하여 약 25 중량 % 내지 약 85 중량 % 범위, 예를 들어, 약 50 중량 % 내지 약 80 중량 %, 또는 약 60 중량 % 내지 약 75 중량 % 범위의 양으로 존재한다. 녹말은 조성물의 총 중량에 대하여 약 5 중량 % 내지 약 35 중량 % 범위, 예를 들어, 약 5 중량 % 내지 약 25 중량 %, 또는 약 5 중량 % 내지 약 10 중량 % 범위의 양으로 존재한다.

- [0041] 본원에 기재되어 있는 조성물은 또한 본 분야에 공지되어 있는 코팅 물질 중에서 선택한 적어도 하나의 성분, 예를 들어, 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다.

- [0042] 특정 조성물은 다음을 포함하며, 여기에서 중량 % 는 조성물의 총 중량에 대한 것이다 :
 - (a) 씨나켈셋 HCl 및 씨나켈셋 메탄술폰산염 중에서 선택한, 약 10 중량 % 내지 약 40 중량 % 의 칼슘 수용체-활성 화합물 ;
 - (b) 약 45 중량 % 내지 약 85 중량 % 의 적어도 하나의 희석제 ;
 - (c) 약 1 중량 % 내지 약 5 중량 % 의 적어도 하나의 결합제 ; 및
 - (d) 약 1 중량 % 내지 약 10 중량 % 의 적어도 하나의 붕괴제.

- [0043] 조성물은 또한 활택제, 윤활제 및 점착제(adherent) 중에서 선택한 적어도 하나의 첨가제를 조성물 총 중량의 약 0.05 중량 % 내지 약 5 중량 % 포함한다. 조성물은 부가적으로 적어도 하나의 코팅 물질을 조성물 총 중량에 대하여 약 1 중량 % 내지 약 6 중량 % 포함한다.

- [0044] 다른 실시형태에서, 본원에 기재되어 있는 조성물은 다음을 포함하며, 여기에서 중량 % 는 조성물의 총 중량에 대한 것이다 :
 - (a) 약 10 중량 % 내지 약 40 중량 % 의 씨나켈셋 HCl ;
 - (b) 약 5 중량 % 내지 약 10 중량 % 의 녹말 ;
 - (c) 약 40 중량 % 내지 약 75 중량 % 의 미결정 셀룰로스 ;
 - (d) 약 1 중량 % 내지 약 5 중량 % 의 포비돈 ; 및
 - (e) 약 1 중량 % 내지 약 10 중량 % 의 크로스포비돈.

- [0045] 포비돈은 조성물의 총 중량에 대하여 약 1 중량 % 내지 약 5 중량 % 의 범위, 예를 들어, 약 1 중량 % 내지 약 3 중량 % 의 양으로 존재한다. 크로스포비돈은 조성물의 총 중량에 대하여 약 1 중량 % 내지 약 10 중량 % 의 범위, 예를 들어, 약 3 중량 % 내지 약 6 중량 % 의 양으로 존재한다.

- [0046] 조성물은 또한 콜로이드 이산화규소, 스테아르산마그네슘, 활석 등 및 상기한 물질들의 혼합물 중에서 선택한 적어도 하나의 첨가제를 조성물의 총 중량에 대하여 약 0.05 중량 % 내지 약 5 중량 % 포함한다. 본 발명의 특정 실시형태에서, 조성물은 약 0.05 % 내지 약 1.5 % 의 콜로이드 이산화규소, 약 0.05 % 내지 약 1.5 % 의 스테아르산마그네슘, 약 0.05 % 내지 약 1.5 % 의 활석 또는 상기한 물질들의 혼합물을 포함한다. 조성물은 또한 조성물의 총 중량에 대하여 약 1 중량 % 내지 약 6 중량 % 의 적어도 하나의 코팅 물질을 포함한다.

[0047] 상기한 바와 같이, 본 발명의 특정 실시형태의 조성물은 75 r.p.m 의 회전 속도의 37 °C ± 0.5 °C 온도에서 U.S.P. 2 기구 내의 0.05 N HCl 에서 수행되는 용해 시험을 시작한 후부터 약 30 분 까지 조성물로부터 방출될 칼슘 수용체-활성 화합물의 약 50 % 내지 약 125 % 의 표적량을 야기하는 용해 프로필을 갖는다. 용해 시험은 본원에 참고문헌으로 인용하고 있는 USP 26/NF 21, 제 711 장에 기재되어 있는 용해 프로토콜에 따라 USP 2 기구를 사용하여 수행한다. 용해 프로토콜을 사용하는 실시형태에 따라, 일정 부피의 용해 배지(± 1 %)를 USP 2 기구의 관에 위치시키고, 기구를 조립하고, 용해 배지를 37 °C ± 0.5 °C 로 평형화시키고, 온도계를 제거하고, 약제학적 제형을 관 내에 위치시킨 다음 시간의 함수에 따라 방출되는 약학적 유효성분의 양을 측정한다.

[0048] 본 발명의 다른 실시형태에 따라, 일정 부피의 용해 배지를 USP 2 기구의 관 내에 위치시키고, 기구를 조립하고, 용해 배지를 약 37 °C 로 평형화시키고, 온도계를 제거하고, 약제학적 제형을 관 내에 위치시킨 다음 시간의 함수에 따라 방출되는 약학적 유효성분의 양을 측정한다.

[0049] 용해 프로필은 제형 내의 약학적 유효성분의 표적량에 기초하여 방출되는 약학적 유효성분의 백분율을 나타낸다. 본원에 사용된 바와 같이, "표적량(target amount)" 은 각각의 제형 내의 약학적 유효성분의 양을 의미한다. 특정 실시형태에서, 표적량은 표지량(label amount) 및/또는 목표량(label claim)을 의미한다.

[0050] USP 26/NF 21, 제 905 장에는 본 발명의 투여량-단위 일치도를 결정하는데 사용되는 프로토콜이 정의되어 있으며, 이러한 함량 균일성 프로토콜은 본원에 참조하여 인용하고 있다. 이러한 프로토콜에 따라, 함량 균일성은 10 개의 투여량 단위(dosage unit) 시료 내의 약학적 유효성분의 양을 측정하고 모든 투여량 단위 시료 내의 약학적 유효성분의 양이 표적량의 85 % 내지 115 % 범위 이내에 들어가는지를 계산하여 측정한다. 하나의 투여량 단위 시료가 표적량의 85 % 내지 115 % 범위를 초과하고 표적량의 75 % 내지 125 % 범위를 초과하는 단위가 없거나 또는 평균의 백분율로 나타내는 시료 표준편차인 상대표준편차(RSD)가 6 % 미만인 경우에, 20 개의 부가적인 투여량 단위 시료를 시험하였다. 적어도 30 개의 투여량 단위를 처리한 후, 함량 균일성 필요조건은 많아야 하나의 투여량 단위 시료가 표적량의 85 % 내지 115 % 범위를 초과하고 표적량의 75 % 내지 120 % 범위를 초과하는 단위가 없으며, 적어도 30 개의 투여량 단위의 RSD 가 7.8 % 를 초과하지 않는 경우에 충족된다.

[0051] 특정 실시형태에서, 본원에 기재되어 있는 조성물의 용해 프로필은 시험을 시작한 후부터 약 30 분 까지 조성물에서 방출될 칼슘 수용체-활성 화합물의 표적량의 예를 들어, 적어도 약 50 %, 적어도 약 70 %, 적어도 약 75 % 또는 적어도 약 85 % 를 야기시킨다. 특정 실시형태에서, 본원에 기재되어 있는 조성물의 용해 프로필은 시험을 시작한 후부터 약 30 분 까지 조성물에서 방출될 칼슘 수용체-활성 화합물의 표적량의 많아야 약 125 %, 예를 들어, 많아야 약 115 %, 많아야 약 110 % 또는 많아야 약 100 % 를 포함한다. 부가적인 실시형태에서, 본원에 기재되어 있는 조성물의 용해 프로필은 시험을 시작한 후부터 약 30 분 까지 조성물에서 방출될 칼슘 수용체-활성 화합물의 표적량의 약 50 % 내지 약 125 %, 예를 들어, 약 70 % 내지 약 110 % 를 포함한다.

[0052] 본 발명의 다른 실시형태는 다음 단계를 포함하는 약학적 조성물을 제조하는 방법을 제공한다 :
 (a) 본원에 기재되어 있는 바와 같은 칼슘 수용체-활성 화합물 및 적어도 하나의 약학적으로 용인가능한 부형제를 포함하는 과립을 형성하는 단계 ; 및
 (b) 37 °C ± 0.5 °C 의 온도 및 75 r.p.m 의 회전 속도로 USP 2 장치에서 실행한 용해 시험에 따라 0.05 N HCl 에서 시험 시작 후 약 30 분까지 조성물로부터 약 50 % 내지 약 125 % 의 표적량의 칼슘 수용체-활성 화합물이 방출되도록 과립의 입자 크기를 조절하는 단계.

- [0053] 본 발명의 추가적인 실시형태는 다음 단계를 포함하는 약학적 조성물을 제조하는 방법을 제공한다 :
 (a) 본원에 기재되어 있는 바와 같은 칼슘 수용체-활성 화합물 및 적어도 하나의 약학적으로 용인가능한 부형제를 포함하는 과립을 형성하는 단계 ; 및
 (b) 약 37 °C 의 온도 및 약 75 r.p.m 의 회전 속도로 USP 2 장치에서 실행한 용해 시험에 따라 0.05 N HCl 에서 시험 시작 후 약 30 분까지 조성물로부터 약 50 % 내지 약 125 % 의 표적량의 칼슘 수용체-활성 화합물이 방출되도록 과립의 입자 크기를 조절하는 단계.
- [0054] 고습식(high wet) 전단 과립화, 저습식 전단 과립화, 유동층 과립화, 회전 과립화, 압출-구형화, 건조식(dry) 과립화, 롤러 압축 등과 같은 공지된 과정에 의해 과립을 형성할 수 있다.
- [0055] 조성물의 과립의 입자 크기는 다양한 요인에 의해 조절될 수 있다. 본 발명의 특정 실시형태에서, 조성물의 과립의 입자 크기는 과립기에 존재하는 물질에 첨가된 물의 양에 의해 조절될 수 있다. 예를 들어, 과립기의 부피의 범위가 약 65 L 내지 약 1200 L 또는 약 300 L 내지 약 800 L 와 같이 약 1 L 내지 약 1200 L 이고 과립을 형성하기 위해 과립기에 존재하는 건조분말의 양에 대하여 첨가된 물의 양의 범위가 약 30 % 내지 약 36 % 와 같이 약 20 % 내지 약 40 % 일 때, 요구되는 입자 크기의 과립을 수득할 수 있다.
- [0056] 과립기의 임펠러 선단(tip) 속도는 또한 과립의 입자 크기에 영향을 미칠 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 초 당 미터(m/s)로 측정된 임펠러 선단 속도의 범위는 약 7 m/s 내지 약 9 m/s 와 같이 약 5 m/s 내지 약 10 m/s 이다.
- [0057] 본 발명의 다른 실시형태는 다음 단계를 포함하는 약학적 조성물을 제조하는 방법을 제공한다 :
 (a) 본원에 기재되어 있는 바와 같은 치료학적 유효량의 칼슘 수용체-활성 화합물의 입자 및 적어도 하나의 약학적으로 용인가능한 부형제를 포함하는 조성물을 형성하는 단계 ; 및
 (b) 37 °C ± 0.5 °C 의 온도 및 75 r.p.m 의 회전 속도로 USP 2 장치에서 실행한 용해 시험에 따라 0.05 N HCl 에서 시험 시작 후 약 30 분까지 조성물로부터 약 50 % 내지 약 125 % 의 표적량의 칼슘 수용체-활성 화합물이 방출되도록 칼슘 수용체-활성 화합물의 입자 크기를 조절하는 단계.
- [0058] 본 발명의 추가적인 실시형태는 다음 단계를 포함하는 약학적 조성물을 제조하는 방법을 제공한다 :
 (a) 본원에 기재되어 있는 바와 같은 치료학적 유효량의 칼슘 수용체-활성 화합물의 입자 및 적어도 하나의 약학적으로 용인가능한 부형제를 포함하는 조성물을 형성하는 단계 ; 및
 (b) 약 37 °C 의 온도 및 약 75 r.p.m 의 회전 속도로 USP 2 장치에서 실행한 용해 시험에 따라 0.05 N HCl 에서 시험 시작 후 약 30 분까지 조성물로부터 약 50 % 내지 약 125 % 의 표적량의 칼슘 수용체-활성 화합물이 방출되도록 칼슘 수용체-활성 화합물의 입자 크기를 조절하는 단계.
- [0059] 약학적 유효성분의 생산 동안에 예를 들어, 분쇄 단계 또는 조절된 결정화 과정을 사용하여 입자의 크기를 조절할 수 있다. 예를 들어, 90 ± 10 rpm 의 이송속도와 함께 8100 ± 100 rpm 의 분쇄 속도로 전방의 12 헤머 및 5 mm 스크린을 갖는 스테인레스강 분쇄기를 사용하여 약학적 유효성분을 분쇄할 수 있다.

[0060] 본 발명의 또다른 실시형태는 피실험자의 칼슘 수용체 활성을 변화시켜 치료할 수 있는 질환 또는 장애를 치료하기 위한 방법을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 1 차 부갑상선기능항진증 및 2 차 부갑상선기능항진증과 같은 부갑상선기능항진증, 하이퍼포스포니아, 칼슘과잉혈증 및 증가된 칼슘-인 산물 중에서 선택한 질환의 치료를 위한 방법은 인체와 같은 환자에게 본원에 기재된 바와 같은 칼슘 수용체-활성 화합물 및 적어도 하나의 약학적으로 용인가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물의 유효 투여량을 투여함을 포함하고, 여기에서 상기 조성물은 37 °C ± 0.5 °C 의 온도 및 75 r.p.m 의 회전 속도로 USP 2 장치에서 실행한 용해 시험에 따라 측정된, 0.05 N HCl 에서 시험 시작 후 약 30 분까지 조성물로부터 방출된 약 50 % 내지 약 125 % 의 표적량의 칼슘 수용체-활성 화합물을 포함하는 용해 프로필을 갖는다.

[0061] 본 발명의 추가적인 실시형태는 인체와 같은 환자에게 본원에 기재된 바와 같은 칼슘 수용체-활성 화합물 및 적어도 하나의 약학적으로 용인가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물의 유효 투여량을 투여함을 포함하는, 부갑상선기능항진증, 하이퍼포스포니아, 칼슘과잉혈증 및 증가된 칼슘-인 산물 중에서 선택한 질환의 치료를 위한 방법을 제공하고, 여기에서 상기 조성물은 약 37 °C 의 온도 및 약 75 r.p.m 의 회전 속도로 USP 2 장치에서 실행한 용해 시험에 따라 측정된, 0.05 N HCl 에서 시험 시작 후 약 30 분까지 조성물로부터 방출된 약 50 % 내지 약 125 % 의 표적량의 칼슘 수용체-활성 화합물을 포함하는 용해 프로필을 갖는다.

[0062] 참고로서 다음의 실시예를 나타내었으나 이로 인하여 본 발명을 제한하려는 의도는 아니다. 이와는 달리 다양한 대안, 변형 및 등가물은 본 발명의 범위 및 정신 내에 포함됨을 인지할 수 있다.

실시예

[0063] 다음의 성분을 포함하는 30 mg, 60 mg 및 90 mg 의 약학적 유효성분의 표적량을 갖는 3 개의 약학적 제형을 제조하였다 :

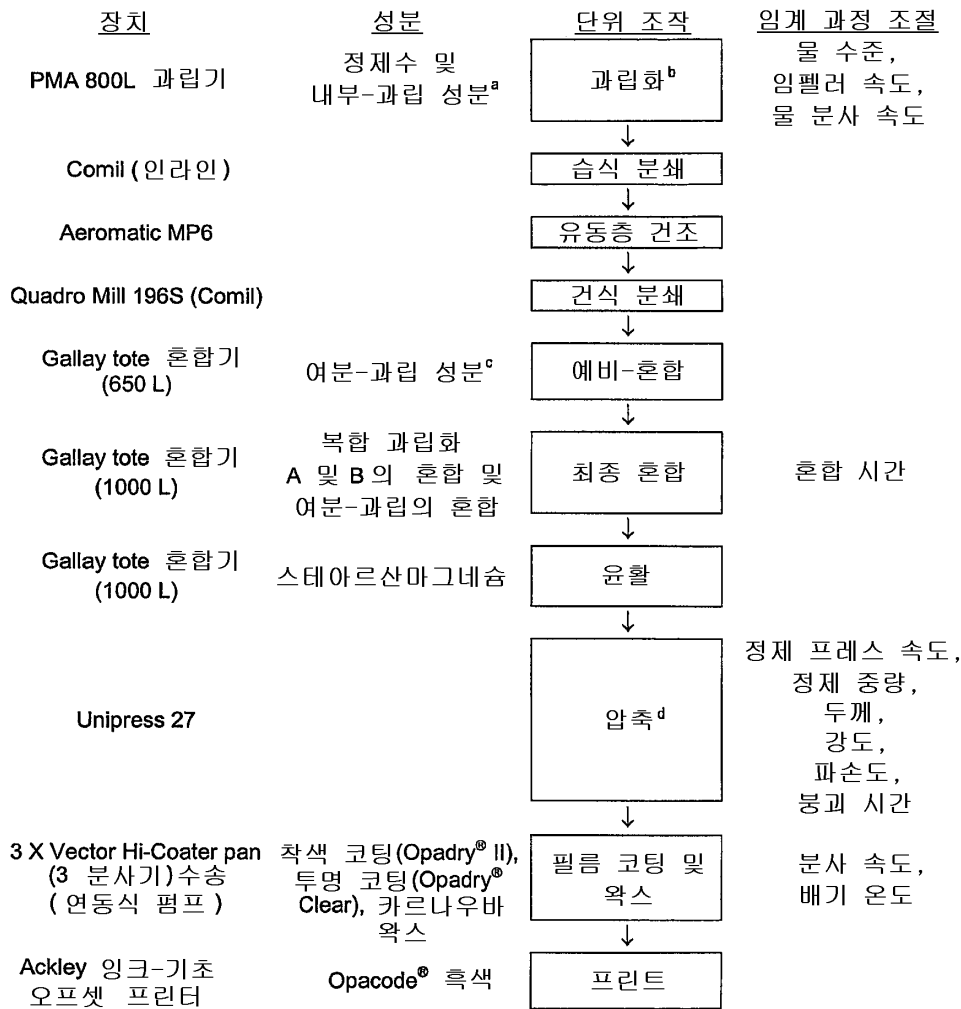
| | 중량 % (w/w) | 30 mg | 60 mg | 90 mg |
|--|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | 정제 양 (mg) | 정제 양 (mg) | 정제 양 (mg) |
| 씨나켈셋 HCl | 18.367 | 33.06 | 66.12 | 99.18 |
| 전호화녹말 (녹말 1500) | 33.378 | 60.08 | 120.16 | 180.24 |
| 미결정 셀룰로스 (아비셀 PH102) | 6.678 | 12.02 | 24.04 | 36.06 |
| 포비돈 (플라스돈 K29/32) | 2.044 | 3.68 | 7.36 | 11.04 |
| 크로스포비돈 (폴리플라스돈 XL) | 1.233 | 2.22 | 4.44 | 6.66 |
| 정제수 ¹ | ---- | ---- | ---- | ---- |
| 미결정 셀룰로스 (아비셀 PH102) | 34.300 | 61.74 | 123.48 | 185.22 |
| 스테아르산마그네슘 | 0.500 | 0.90 | 1.80 | 2.70 |
| 콜로이드 이산화규소 (콜로이드 무수 실리카) (Cab-O-Sil M5P) | 0.500 | 0.90 | 1.80 | 2.70 |
| 크로스포비돈 (폴리플라스돈 XL) | 3.000 | 5.40 | 10.80 | 16.20 |
| 중심정 | 100.000 | 180.00 | 360.00 | 540.00 |
| 정제수 ¹ | ---- | ---- | ---- | ---- |
| Opadry [®] II (착색 필름 형성제) | 4.000 | 7.20 | 14.40 | 21.60 |
| 정제수 ¹ | ---- | ---- | ---- | ---- |
| Opadry [®] Clear (투명 필름 형성제) | 1.500 | 2.70 | 5.40 | 8.10 |
| 카르나우바 왁스 분말 | 0.010 | 0.018 | 0.036 | 0.054 |
| Opacode [®] Ink (흑색) ² | ---- | ---- | ---- | ---- |

¹ 정제수를 제조과정 동안에 제거하였다.

² 극미량의 잉크를 코팅 정제에 적용하였다.

[0064]

[0065] 30 mg, 60 mg 및 90 mg 정제를 하기에 나타낸 과정 흐름도에 따라 제조하였다.



- ^a 씨나켈셋 HCl, 전호화 녹말, 미결정 셀룰로스, 포비돈 및 크로스포비돈
- ^b 과립화 단계에서 건식 분쇄 단계까지를 습식 과립화의 2개의 보울(bowls)을 생성하기 위해 반복하였다 (A 및 B의 혼합).
- ^c 여분-과립 성분은 미결정 셀룰로스, 크로스포비돈 및 콜로이드 이산화규소이다.
- ^d 상기 과정에 의해 생산된 정제의 직경은 정제 크기 및 강도에 의존한다 (30 mg; 0.2372" x 0.3800" 타원형 평면, 60 mg; 0.3000" x 0.4800" 변형된 타원형 (이중 반경) 평면, 90 mg; 0.3420" x 0.5480" 변형된 타원형 (이중 반경) 평면).

[0066]

[0067]

과립화 액체로서 사용되는 물과 함께 PMA800L 고-전단 과립기에서 습식 과립화를 실행하였다. 씨나켈셋 HCl 및 입자내-과립화 부형제(전호화녹말, 미결정 셀룰로스, 포비돈 및 크로스포비돈)를 116 ± 10 rpm의 임펠러 속도 설정값으로 1 내지 2 분 동안 건조-혼합하고 난 다음에 116 ± 10 rpm의 임펠러 속도 설정값 및 저속 또는 고속 절단기 속도(표적은 저속임)로 30.0 % 내지 36.0 % w/w의 물(내부-과립 로트 크기에 기초함; 표적은 34.9 % w/w 임)과 함께 과립화시켰다. 과립화 과정 동안에 9.8 ± 0.5 kg/min의 속도로 물을 수송하였다.

[0068]

과립화시킨 후에, 1400 ± 50 rpm의 임펠러 속도 설정값 및 0.375"(0.953 cm)의 오프닝 스크린이 갖추어진 인라인 Comil을 사용하여 혼합물을 습식-분쇄하였다. 그리고 난 다음에 혼합물을 유동층 건조기 내로 방출시켰다.

[0069]

습식-분쇄 과정의 종결 후에, 70 °C ± 5 °C의 유입구 온도 설정값으로 과립화 혼합물을 Aeromatic

MP6 유동층 건조기에서 건조시켰다. 유출구 온도가 37 °C 내지 41 °C 에 도달하였을 때, 건조감량(LOD)에 의한 수분 수준을 측정하기 위해 시료를 채취하였다. 평균 수분 수준이 1.0 % 내지 2.5 % 에 도달할 때까지 과립을 건조시켰다.

[0070] 1000 L Gallay tote 에서 1650 ± 50 rpm 의 임펠러 속도로 0.055"(0.140 cm)의 오프닝 스크린이 갖추어진 Quadro Mill 196S(Comil)을 통해 건조시킨 과립화 혼합물을 분쇄하였다.

[0071] 스테아르산마그네슘을 제외하고, 여분-과립 부형제를 12 ± 1 rpm 으로 7 ± 1 분 동안 650 L Gallay tote 혼합기에서 혼합하였다. 12 ± 1 rpm 으로 15 ± 5 분 동안 1000 L Gallay tote 혼합기에서 혼합물을 건식-분쇄 과립화와 함께 추가로 혼합한 다음, 운환시키기 위해 스테아르산마그네슘을 첨가한 후에 12 ± 1 rpm 으로 6 ± 1 분 동안 혼합하였다.

[0072] 포스 피더(force feeder)가 갖추어지고 분 당 2000 ± 300 정제 속도로 세팅된 Unipress 27 정제 프레스를 사용하여 최종의 운환 혼합물을 30 mg, 60 mg 또는 90 mg 의 유리 염기 당량(free base equivalent)의 활성 씨나겔셋 HCl 을 함유하는 정제로 압축하였다. 압축 작업을 통해서, 각각의 정제 중량(30 mg, 60 mg 및 90 mg 정제 각각에 대하여 180 mg, 360 mg 및 540 mg 의 표적 중량), 10 개 정제의 평균 중량, 정제 강도 및 두께를 예정된 구간에서 모니터링하였다.

[0073] Opadry[®] II(초록색) 또는 Opadry[®] Clear 를 정제수에 균일해질 때까지(≥ 45 분) 혼합하면서 서서히 첨가하여 착색-코팅 현탁액 및 투명-코팅 용액을 제조하였다. 착색 현탁액 및 투명 용액을 분사 과정 시작 전에 ≥ 45 분 동안 탈기시키고 예정된 시간제한 내에 사용하였다.

[0074] 각각의 로트를 Vector Hi-Coater 48" pan 에서 착색 및 투명 코팅으로 필름-코팅시켰다. 이동하는 중심정 베드.bed)[팬(pan) 속도 = 4 내지 7 rpm]에 250 ± 50 그램/min/3 건(guns)의 분사 속도로 착색-코팅 현탁액을 적용하였다. 분사기(spray gun)와 정제 베드 사이의 거리는 대략 8"(20 cm) 내지 11"(28 cm)이고 공기량은 -0.1"(-0.25 cm) 내지 -0.3"(-0.76 cm) 사이의 물을 상이하게 유지하는 팬 압력과 함께 분 당 600 ± 200 ft³(분 당 17.1 ± 5.7 m³)이다. 공급된 공기 온도는 41 ± 3 °C 의 배기 온도를 유지하기 위해 80 ± 10 °C 로 조절되었다.

[0075] 투명-코팅의 적용이 완료되었을 때, 가열기 및 공기 공급을 중단하고 왁스를 4 내지 7 rpm 의 팬 속도로 이동하는 정제 베드(이를 ≤ 37 °C 에 도달하게 한 후에) 위에 균일하게 분사하였다. 정제를 5 ± 1 분 동안 회전시키고 공기를 공급한 후에 배기 팬을 켜고 정제를 4 내지 7 rpm 의 팬 속도 및 분 당 600 ± 200 ft³(분 당 17.1 ± 5.7 m³)의 공기의 공급과 함께 부가적으로 5 ± 1 분 동안 회전시켰다. 정제 베드의 온도가 ≤ 30 °C 에 도달할 때까지 팬을 움직였다.

[0076] Ackley 잉크-기초 오프셋 프린터를 사용하여 양면 프린트된 정제를 생산하였다.

[0077] 약 37 °C 의 온도 및 약 75 r.p.m 의 회전 속도로 USP 2 장치를 사용하여 USP 26/NF 21, 제 711 장에 기재되어 있는 용해 프로토콜에 따라 3 개의 제형의 용해 프로필을 측정하였다. 시험 시작 후 약 30 분까지 조성물로부터 적어도 약 75 % 의 표적량의 씨나겔셋 HCl 을 방출하는 제형의 용해 프로필을 표 2 에 나타내었다.

표 2

| 시간 (분) | 30 mg 정제 | 60 mg 정제 | 90 mg 정제 |
|--------|----------|----------|----------|
| 15 | 85.3% | 81.9% | 80.8 % |
| 30 | 95.2% | 93.8 % | 93.4 % |
| 45 | 97.7 % | 97.7 % | 97.9 % |
| 60 | 98.7% | 98.8 % | 99.8 % |

[0078]

[0079]

세 개 제형의 함량 균일성을 상기에 상세히 기재한 USP 26/NF 21, 제 905 장에 따라 측정하였다. 각각의 세 개의 제형에 대한 함량 균일성을 표 3 에 나타내었다.

표 3

| 용기 | 30 mg 정제 | | 60 mg 정제 | | 90 mg 정제 | |
|-------------|------------------|-------|------------------|-------|------------------|-------|
| | 평균 (10 개의 정제) | % RSD | 평균 (10 개의 정제) | % RSD | 평균 (10 개의 정제) | % RSD |
| 1 (beg.) | 98.5 | 0.8 | 96.7 | 1.6 | 99.7 | 1.2 |
| 5 | 98.8 | 0.8 | 98.5 | 0.8 | 100.7 | 0.9 |
| 11 | 98.5 | 0.6 | 98.3 | 1.0 | 99.9 | 0.7 |
| 16 | 98.3 | 0.8 | 97.6 | 1.3 | 99.9 | 0.5 |
| 22 | 98.3 | 1.0 | 96.3 | 1.8 | 100.7 | 0.9 |
| 마지막 용기(end) | 98.0 | 0.6 | 95.8 | 1.9 | 99.3 | 0.8 |

[0080]