



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0022243

(43) 공개일자 2007년02월26일

(21) 출원번호 10-2006-7020788

(22) 출원일자 2006년10월04일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년10월04일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/003674

(87) 국제공개번호 WO 2005/097062

국제출원일자 2005년04월07일

국제공개일자 2005년10월20일

(30) 우선권주장 0408078.4 2004년04월08일 영국(GB)

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

(72) 발명자 보샹, 카트리느
프랑스 에프-45000 오희레앙 튀 데 카레띠에 30
카씨에르, 장-뻬에르
프랑스 에프-92500 웨이 말메종 루트 드 랑펠로 58-60
바통, 플로리앙
프랑스 에프-75013 파리 튀 데 캠포 포르미오 38

(74) 대리인 주성민
김영

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 테페라시록스 분산성 정제

(57) 요약

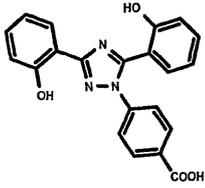
본 발명은 활성 성분으로서 총 정제 중량의 42 내지 65 중량%의 테페라시록스 4-[3,5-비스(2-히드록시페닐)-[1,2,4]트리아졸-1-일]벤조산 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 분산성 정제에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1.

정제의 총 중량을 기준으로 42 내지 65 중량%의 양으로 존재하는 하기 화학식의 화합물 I 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 분산성 정제.

<화합물 I>



청구항 2.

(a) 정제의 총 중량을 기준으로 42 내지 65 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.

정제의 총 중량을 기준으로 42 내지 65 중량%의 양으로 존재하는 화합물 I 또는 그의 제약상 허용되는 염의 철 킬레이팅 약리 유효량을 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 결정질 형태인 분산성 정제.

청구항 6.

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

청구항 7.

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

청구항 8.

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

청구항 9.

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 정제의 붕해 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 충전재,
 - (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 활택제, 및/또는
 - (vi) 정제의 총 중량을 기준으로 총량이 약 0.4 중량% 미만인 1종 이상의 윤활제
- 를 포함하는 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 900 mg 내지 1100 mg의 양으로 함유하는 분산성 정제.

청구항 13.

- (i) 화합물 I 또는 그의 제약상 허용되는 염을 습식 과립화시키는 단계;
 - (ii) 단계 (i)에서 얻은 과립을 제약상 허용되는 1종 이상의 부형제와 혼합하여 혼합물을 형성하는 단계; 및
 - (iii) 타정기에 있는 압착 도구의 물질 접촉 표면 상에 윤활제를 분무하고 단계 (ii)에서 얻은 혼합물을 압착하여 정제를 형성하는 단계
- 를 포함하는, 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 분산성 정제의 제조 방법.

청구항 14.

제13항에 있어서, 윤활제가 스테아르산마그네슘인 방법.

명세서

기술분야

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.

배경기술

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.

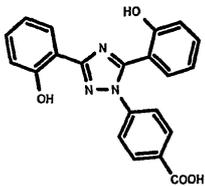
철 과다증의 가장 흔한 형태인 혈색소침착증은 신체가 지나치게 많은 철을 흡수하여 저장하도록 만드는 유전 질환이다. 과량의 철은 기관에 축적되어 기관을 손상시킨다. 치료하지 않으면 이 질병은 상기 기관의 기능을 상실시킬 수 있다.

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

발명의 상세한 설명

화합물 I은 하기 화학식으로 표시된다.

<화합물 I>



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

일반적으로, 지중해빈혈 치료를 위해 처방되는 화합물 I의 1일 투여량은 성인 또는 아동의 경우 예를 들어 5 내지 40 mg/kg (체중)/일로서 다량이다. 아동의 경우, 투여량은 5 내지 30 mg/kg (체중)/일이 바람직하다. 연령, 개인 상태, 투여 방식, 및 해당 임상적 상황에 따라, 화합물 I의 유효 1일 투여량, 예를 들어 350 내지 2800 mg을 70 kg 체중의 환자에게 투여한다. 높은 1일 투여량 때문에, 환자는 1일 당 6개 이상의 정제를 복용해야만 할 수도 있다. 따라서, 성인 및 아동에게 투여하기 편리하고 안전하며 화합물 I의 약리학적 활성 1일 투여량을 제공하는, 환자의 정제 복용 횃수가 감소된 경구 투여 형태에 대한 필요성이 존재한다.

본 발명자들은 화합물 I을, 예컨대 아동 및 노인에게 투여하기 편리하고 안정하며 화합물 I 1000 mg의 약물 부하량을 갖는 분산성 정제 형태로 제제화할 수 있다는 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 42 내지 65 중량%, 예를 들어 약 45, 47, 50, 52 또는 55 중량% 이상, 바람직하게는 45 중량% 초과 양으로 존재하는 화합물 I을 포함하는, 높은 약물 부하량을 갖는 분산성 정제를 제공한다. 특히, 화합물 I의 양은 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 42 내지 65 중량%, 예를 들어 45 내지 60 중량%, 예를 들어 45 내지 60 중량%, 예를 들어 45 내지 55 중량%, 예를 들어 47 내지 53 중량%, 예를 들어 50 중량%로 달라질 수 있다.

본 발명은 정제의 총 중량을 기준으로 42 내지 65 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 42 내지 65 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 않는다면 적절하고 타당한 경우 그의 유리 산 형태 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 수화물 또는 용매화물을 비롯한 임의의 그의 결정질 형태의 화합물 I을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

또한, 본 발명은 (a) 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 하여 활성 잔기의 함량의 중량 비율로서 계산시 약 42 내지 65 중량%, 예를 들어 약 45, 47, 50 또는 52 중량% 이상, 바람직하게는 47 중량% 초과 양으로 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 42 내지 65 중량%, 예를 들어 45 내지 55 중량%, 47 내지 53 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 결정질 형태이다.

1종 이상의 제약상 허용되는 부형제, 예를 들어 통상 사용되는 부형제, 예를 들어 (1.1) 1종 이상의 충전재, 예를 들어 락토스, 프로솔브 (Prosolv)TM SMCC (등록상표) 90, 에틸셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, (1.2) 1종 이상의 붕해제, 예를 들어 가교결합된 폴리비닐피롤리디논, 예를 들어 크로스포비돈 (Crospovidone) (등록상표), (1.3) 1종 이상의 결합제, 예를 들어 폴리비닐피리돈, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, (1.4) 1종 이상의 계면활성제, 예를 들어 나트륨 라우릴술페이트, (1.5) 1종 이상의 활택제, 예를 들어 콜로이드상 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 fuer Pharmazie, Kosmetik and angrenzende Gebiete edited by H. P. Fiedler, 4th Edition, Editio Cantor, Aulendorf] 및 그 이전 발행판 참고).

본 발명에 따른 충전재 (1.1)은 락토스, 특히 락토스 일수화물, 바람직하게는 락토스 일수화물 (200 메쉬) 및 분무 건조된 락토스, 미세결정질 셀룰로스, 특히 PH 102, PH 101 또는 프로솔브TM SMCC (등록상표) 90이다.

본 발명에 따른 적합한 붕해제 (1.2)는 옥수수 전분, CMC-Ca, CMC-Na, 미세결정질 셀룰로스, 가교결합된 PVP, 예를 들어 아이에스피 컴퍼니 (ISP company)로부터 입수가 가능한 상표명 크로스포비돈 (등록상표), 폴리플라스돈 (Polyplasdone) (등록상표) 또는 콜리돈 (Kollidon) (등록상표) XL로 공지되고 시판되는 것, 알긴산, 나트륨 알기네이트 및 구아 검을 포함하나, 이에 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)과 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 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는, 폴리비닐피롤리돈이 사용되고, 가장 바람직하게는 PVP K.30이 사용된다.

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

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

윤활제 (1.6)로서, Mg-, Al- 또는 Ca-스테아레이트, PEG 4000 내지 8000, 활석, 벤조산나트륨, 예를 들어 분자량이 200 내지 800 달톤인 글리세릴 모노지방산, 예를 들어 글리세릴 모노스테아레이트 (예를 들어 다니스코 (Danisco), 영국), 글리세릴 디베헤네이트 (예를 들어 콤프리트 (Compritol) AT0888TM, 가테포세 프랑스 (Gattefosse France)), 글리세릴 팔미토-스테아르산 에스테르 (예를 들어 프레시롤 (Precirol)TM, 가테포세 프랑스), 폴리옥시에틸렌 글리콜 (PEG, 바스프), 수소화 면실유 (루비트라브 (Lubitrab), 에드워드 멘델 컴퍼니 인크 (Edward Mendell Co Inc)), 피마자유 (커티나 (Cutina) HR, 헨켈) 중의 하나 이상을 사용할 수 있다. 바람직하게는, 스테아르산 마그네슘이 사용된다.

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

본 발명에 따르면, 충전제 (1.1)의 양은 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 약 30 내지 50 중량%, 특히 35 내지 45 중량% 내에서 달라질 수 있다. 봉해제 (1.2)의 양은 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 2 내지 25 중량%, 예를 들어 2 내지 15 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 3 중량%, 바람직하게는 0.2 내지 1.5 중량%로 달라질 수 있다. 활택제 (1.5)의 양은 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 0 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 충전제, 봉해제, 결합제, 활택제 및/또는 윤활제로서 기능할 수 있음을 이해할 것이다.

윤활제는 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 1 중량% 미만, 바람직하게는 0.4 중량% 미만으로 존재할 수 있다.

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 충전제, 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 총량이 약 1.5 내지 5 중량%인 1종 이상의 결합제, 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 총량이 약 2 내지 35 중량%인 1종 이상의 봉해제, 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 총량이 약 0.1 내지 0.5 중량%인 1종 이상의 활택제 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 충전제, 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 봉해제, 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 활택제 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 어려움에 직면하였다.

본 발명에 따라, 본 발명자들은 환자에 대한 투여가 편리하고 5분 이내, 바람직하게는 3분 이내에 분산될 수 있는 분산성 정제 형태의 제약상 허용되는 경구 고체 투여 형태를 압착 방법에 의한 정제 제조에 의해 제조할 수 있음을 예기치 않게 밝혀내었다. 보다 구체적으로, 본 발명의 분산성 정제는 과립화, 바람직하게는 습식 과립화 이후에, 바람직하게는 분무 운할 하의 압착 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 다량의 미세결정질 셀룰로스를 사용한 경우, 용해가 매우 늦고 불완전하다는 문제점에 직면하였다. 본 발명자들은 불용성 부형제의 양을 감소시킴으로써, 용해를 개선시킬 수 있음을 발견하였다. 보다 적은 불용성 부형제를 사용하면서 정제의 기술적 특성을 유지하기 위해서는, 미세결정질 셀룰로스를 규산화된 미세결정질 셀룰로스 (프로솔브™ SMCC (등록상표) 90)로 대체하는 것이 필요할 수 있으며, 이는 몇몇 경우에, 더욱 양호한 압착성을 나타낸다. 아비셀 및 콜로이드상 이산화규소도 사용할 수 있다.

본 발명의 분산성 정제는 예를 들어 적합한 매질, 예를 들어 물 중에서 5분 이하의 봉해 시간을 갖는다. 본 발명의 분산성 정제는 높은 약물 부하량에도 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.

다른 실시태양에서, 본 발명은 활성 성분으로서 800 mg 초과, 예를 들어 900 mg 내지 약 1100 mg, 예를 들어 1000 mg의 화합물 I을 포함하는 분산성 정제를 제공한다. 가장 바람직하게는, 본 발명에 따른 분산성 정제는 활성 성분으로서 1000 mg의 화합물 I을 포함하는 분산성 정제이다.

따라서, 본 발명은 분산성 정제, 예를 들어 1000 mg의 유리 산 형태의 화합물 I과 동등한 양의 화합물 I을 포함하는 분산성 정제를 제공한다. 가장 바람직하게는, 본 발명에 따른 분산성 정제에 사용되는 유리 산 형태의 화합물 I은 결정질 형태, 특히 본원에 참고로 포함된 WO 97/49395의 실시예 5에 그의 제조가 기재된 결정질 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 운할 조건 하에서 압착시키는 단계로 이루어진다.

내부상은 화합물 I을 포함한다. 바람직하게는, 내부상은 화합물 I 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 바람직하게는, 내부상의 제약상 허용되는 부형제는 1종 이상의 충전재, 1종 이상의 봉해제, 1종 이상의 결합제 및 1종 이상의 계면활성제이다. 바람직하게는, 내부상 내에 포함된 1종 이상의 충전재의 양은 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 약 5 내지 35 중량%, 보다 바람직하게는 10 내지 30 중량%, 가장 바람직하게는 15 내지 25 중량%이다. 락토스의 양은 0 내지 10% 또는 0 내지 15% 범위일 수 있다. 본 발명에 따른 충전재는 바람직하게는 락토스 일수화물이다. 봉해제는 바람직하게는 크로스포비돈 XL이다. 내부상에 존재하는 봉해제의 양은 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 0 내지 20 중량%, 바람직하게는 5 내지 30 중량%, 보다 바람직하게는 7 내지 25 중량%이다. 화합물 I 및 1종 이상의 충전재 및 1종 이상의 봉해제는 1종 이상의 계면활성제, 물 및 1종 이상의 결합제를 함유하는 습식 용액과 함께 혼합된다. 바람직한 결합제는 PVP K.30이다. 혼합물은 습식 과립을 형성하기 위해서, 예를 들어 습식 고전단 과립화기를 사용하여 과립화 처리된다. 이어서, 습식 과립을 예를 들어 유동층 건조기를 사용하여 건조시킨 후, 예를 들어 진동 (oscillating) 과립화기를 사용하여 크기를 보정 (calibration)한다.

외부상 (outer phase)은 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제(들)로 이루어지고, 예를 들어 자유낙하 혼합기를 사용하여 내부상과 혼합된다. 바람직하게는, 1종 이상의 충전재 및/또는 1종 이상의 활택제가 첨가된다. 가장 바람직하게는, 규산화된 미세결정질 셀룰로스 (프로솔브™ SMCC (등록상표) 90) 또는 셀룰로스 미세결정질 및 락토스가 충전재로서 첨가된다. 훨씬 더 바람직하게는, 미세결정질 셀룰로스는 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 5 내지 20 중량%의 양으로 첨가되고, 락토스는 분산성 정제의 총 중량을 기준으로 15 내지 35 중량%의 양으로 첨가된다. 본 발명에 따른 외부상은 또한 1종 이상의 활택제, 가장 바람직하게는 콜로이드상 이산화규소를 함유할 수 있다. 바람직한 실시태양에서, 외부상 내에 포함된 활택제의 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 측면에서는, 경우에 따라 1종 이상의 유허제가 내부상과 외부상의 혼합물에 포함되는 대신에 압착 전에 타정기의 편치 상에 침적될 수 있다. 본 발명에 따르면, 1종 이상의 유허제는 압착 전에 타정기의 압착 도구, 예를 들어 편치 및/또는 다이의 물질 접촉 표면 상에 분무될 수 있다. 바람직하게는, 1종 이상의 유허제는 압착 전에 타정기의 압착 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 부가하여 혼합하는 것을 포함하는 외부상 형성 단계;
- (x) 경우에 따라, 단계 (iii)에서 얻은 블렌드에 1종 이상의 유허제를 첨가하고 혼합하여 최종 블렌드를 유허시키는 단계;
- (c) (iv) 단계 (iii)에서 얻은 혼합물을, 경우에 따라 분무 유허 조건 하에서, 압착하여 분산성 정제를 형성하는 단계를 포함한다.

다른 측면에서, 본 발명은

- (i) 화합물 I을 제약상 허용되는 부형제, 예를 들어 1종 이상의 충전재, 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 보정하는 단계;
- (iii) 제약상 허용되는 부형제, 예를 들어 체질한 부형제, 예를 들어 1종 이상의 충전재, 예를 들어 규산화된 미세결정질 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스 또는 락토스, 필요하다면 1종 이상의 활택제, 예를 들어 콜로이드상 이산화규소를 첨가하고, 예를 들어 자유낙하 혼합기에서 혼합하고, 1종 이상의 유허제, 예를 들어 스테아르산마그네슘을 첨가하고, 예를 들어 자유낙하 혼합기에서 혼합하는 단계; 및
- (iv) 통상적인 타정기, 바람직하게는 회전식 타정기에서, 경우에 따라서는 압착 도구의 물질 접촉 표면 상에 유허제를 분무하면서 단계 (iii)에서 얻은 혼합물을 압착에 의해 타정하는 단계를 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 부가되는 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℃에서 보관 및/또는 40℃에서 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 함유하고, 따라서 붕해 시간이 유럽 약전 규정에 부합하게 된다.

본 발명의 바람직한 실시태양에서, 상기한 압착 방법에 의해 얻어지는 분산성 정제는 길게 늘어난(elongated) 형태이다. 분산성 정제의 가장자리는 경사지거나 만곡될 수 있다. 가장 바람직하게는, 분산성 정제는 가장자리가 경사진 길게 늘어난 형태이다. 본 발명에 따른 분산성 정제에는 선을 긋거나 엠보싱 처리되거나 문양이 조각될 수 있다.

본 발명에 따른 분산성 정제는, 경우에 따라서는 가장자리가 경사진, 평평하며 길게 늘어난 형태인 것이 바람직하다. 1000 mg 분산성 정제의 직경은 10 내지 20 mm, 가장 바람직하게는 10 내지 15 mm이다. 제안되는 크기는 24 x 12 mm이다. 상기 범위는 길이 20 내지 26, 폭 10 내지 18일 수 있다. 두께는 형태 및 경도에 따라 5.5 내지 8.5 mm일 것이다. 125 mg 분산성 정제의 바람직한 직경은 12 mm이다. 그의 두께는 2.5 내지 4.5 mm, 바람직하게는 3.2 내지 3.9 mm이다. 활성 성분으로서 화합물 I 약 1000 mg을 포함하는 본 발명의 분산성 정제의 경도는 약 120 내지 200 N, 바람직하게는 140 내지 180 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 각인 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 시험으로 제시될 수 있다.

본 발명의 분산성 정제는 보관하는 동안 통상적인 포장, 예를 들어 블리스터 팩 또는 HDPE 병에서 최소 2년 또는 3년 동안 안정할 것이라 기대된다. 활성 성분으로서 약 5% 미만, 예를 들어 2 또는 3% 이하의 화합물 I이 통상적인 시험으로 측정시에 상기 기간 동안 분해될 수 있다.

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 중증도를 비롯한 다양한 요인에 따라 달라질 것임을 이해할 것이다.

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

실시에

하기 비제한적인 실시예를 통해 본 발명을 예시한다.

실시에 1 : 화합물 I 1000 mg, 폴리비닐피롤리돈 K30 60 mg, 나트륨 라우릴술페이트 20 mg, 프로솔브 SMCC 90 200 mg, 크로스포비돈 100 mg, 분무 건조 락토스 600 mg, 스테아르산마그네슘 20 mg.

실시예 2 : 화합물 I 1000 mg, 폴리비닐피롤리돈 K30 60 mg, 나트륨 라우릴술페이트 20 mg, 아비셀 PH 102 300 mg, 크로스포비돈 200 mg, 분무 건조 락토스 400 mg, 스테아르산마그네슘 20 mg.