



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0052704
(43) 공개일자 2017년05월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/14 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/14 (2013.01)
A61K 31/496 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7011965(분할)
(22) 출원일자(국제) 2014년04월18일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2015-7033739
원출원일자(국제) 2014년04월18일
심사청구일자 2016년07월12일
(85) 번역문제출일자 2017년04월28일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2014/061643
(87) 국제공개번호 WO 2014/178334
국제공개일자 2014년11월06일
(30) 우선권주장
JP-P-2013-095725 2013년04월30일 일본(JP)
JP-P-2013-204546 2013년09월30일 일본(JP)

(71) 출원인
오쓰까 세이야꾸 가부시키키가이샤
일본 도쿄도 지요다꾸 간다-쓰까사마치 2-9
(72) 발명자
요시다 하루카
일본 오사카후 오사카시 주오쿠 오테도리 3-2-27
오쓰까 세이야꾸 가부시키키가이샤 나이
다니구치 도시아키
일본 오사카후 오사카시 주오쿠 오테도리 3-2-27
오쓰까 세이야꾸 가부시키키가이샤 나이
무카이 다다시
일본 오사카후 오사카시 주오쿠 오테도리 3-2-27
오쓰까 세이야꾸 가부시키키가이샤 나이
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 10 항

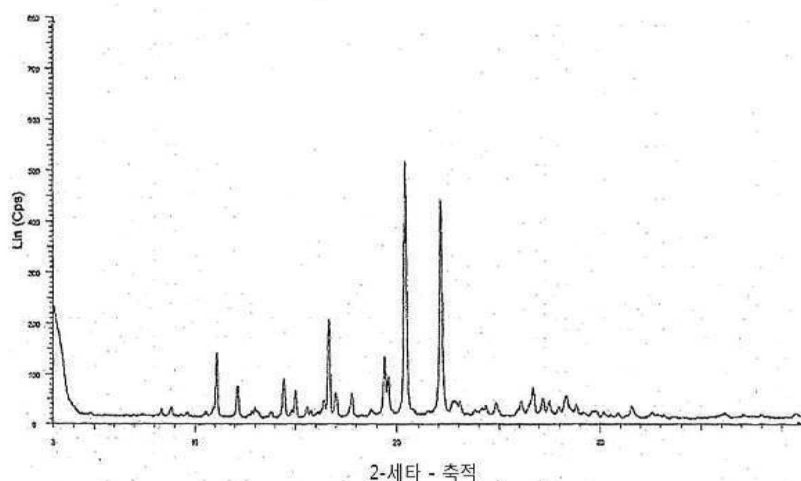
(54) 발명의 명칭 **아리피프라졸을 포함하는 경구 고형 제제 및 아리피프라졸을 포함하는 경구 고형 제제의 제조 방법**

(57) 요약

본 발명의 목적은 통상의 방법들에 비해 더 간단한 방법으로 생산될 수 있고, 심지어 저위산증을 앓는 사람들에게서도 높은 생체이용률 및 높은 용해성을 나타내고, 또한 특정한 기간 동안 방치된 이후에도 용해성을 보장할 수 있는 경구 고형 제제를 제공하는 것이다. 또 다른 목적은 경구 고형 제제의 간단한 제조방법을 제공하는 것이다.

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



본 발명은 활성성분으로서 아리피프라졸 수화물 결정을 분쇄함으로써 수득된 미세하게 분쇄된 결정 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하며, 미세하게 분쇄된 결정이 15 μm 이하의 평균입자크기를 갖는 경구 고형 제제; 활성성분으로서 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정을 분쇄함으로써 수득된 미세하게 분쇄된 분말 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하며, 미세하게 분쇄된 결정이 10 μm 이하의 평균입자크기를 갖는 경구 고형 제제; (1) 아리피프라졸 수화물 결정을 15 μm 이하의 평균입자크기를 갖는 미세하게 분쇄된 결정으로 분쇄하는 단계, 및 (2) 수득된 미세하게 분쇄된 결정을 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합하는 단계를 포함하는 경구 고형 제제의 제조방법; 및 (1') 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정을 10 μm 이하의 평균입자크기를 갖는 미세하게 분쇄된 분말로 분쇄하는 단계, 및 (2') 수득된 미세하게 분쇄된 분말을 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합하는 단계를 포함하는 경구 고형 제제의 제조방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/20 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

활성성분으로서 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정을 포함하는 미세하게 분쇄된 분말 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 경구 고형 제제로서, 미세하게 분쇄된 분말이 1 내지 10 μm 의 평균입자크기를 갖고,

고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정이 60 $^{\circ}\text{C}$ 의 온도 및 100 % 의 습도에서 24 시간 동안 데시케이터 내에 방치한 후의 수분 함량이 0.40 % 가 넘도록 하는 흡습도를 갖고, 용어 "평균입자크기" 가 레이저 산란 입자크기 분포 분석기로 측정된 입자크기분포로부터 산출된 바와 같은 용적 평균 입경을 나타내는 경구 고형 제제.

청구항 2

제1항에 있어서,

미세하게 분쇄된 분말이 1 내지 8 μm 의 평균입자크기를 갖는 경구 고형 제제.

청구항 3

제1항에 있어서,

미세하게 분쇄된 분말이 1 내지 6 μm 의 평균입자크기를 갖는 경구 고형 제제.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

미세하게 분쇄된 분말이 2.5 μm 이상의 평균입자크기를 갖는 경구 고형 제제.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

미세하게 분쇄된 분말이 60 $^{\circ}\text{C}$ 의 온도 및 100 % 의 습도에서 24 시간 동안 데시케이터 내에 방치한 후의 수분 함량이 0.809 중량% 이상인 흡습도를 갖는 경구 고형 제제.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

정제, 속용정, 알약, 분말, 과립 또는 캡슐의 형태인 경구 고형 제제.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

정제, 알약, 과립 또는 캡슐의 형태인 경구 고형 제제.

청구항 8

(1') 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정을 1 내지 10 μm 의 평균입자크기를 갖는 미세하게 분쇄된 분말로 분쇄하는 단계; 및

(2') 수득된 미세하게 분쇄된 분말을 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합하는 단계를 포함하는 경구 고형 제제의 제조방법으로서,

고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정이 60 $^{\circ}\text{C}$ 의 온도 및 100 % 의 습도에서 24 시간 동안 데시케이터 내에 방치한 후의 수분 함량이 0.40 % 가 넘도록 하는 흡습도를 갖고, 용어 "평균입자크기" 가 레이저 산란 입자크기 분포 분석기로 측정된 입자크기분포로부터 산출된 바와 같은 용적 평균 입경을 나타내는 제조방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

경구 고형 제제가 정제이고, (3') 단계 (2')에서 수득된 혼합물을 정제로 압축시키는 단계를 추가로 포함하는 경구 고형 제제의 제조방법.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서,

미세하게 분쇄된 분말이 60 ℃ 의 온도 및 100 % 의 습도에서 24 시간 동안 데시케이터 내에 방치한 후의 수분 함량이 0.809 중량% 이상인 흡습도를 갖는 경구 고형 제제의 제조방법.

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 본 발명은 활성성분으로서 아리피프라졸 수화물 또는 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정을 포함하는 경구 고형 제제 및 활성성분으로서 아리피프라졸 수화물 또는 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정을 포함하는 경구 고형 제제의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 아리피프라졸, 즉 7-{4-[4-(2,3-디클로로페닐)-1-피페라지닐]부톡시}-3,4-디하이드로카르보스티릴(7-{4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl) 또는 7-{4-[4-(2,3-디클로로페닐)-1-피페라지닐]부톡시}-3,4-디하이드로-2(1H)-퀴놀리논(7-{4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy}-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone)은 조현병(schizophrenia)의 치료에 유용한 비전형적 항정신병약으로 공지되어 있고, 아리피프라졸 무수 결정들이 또한 공지되어 있다(특허문헌 1: 일본 공개특허 제1990-191256A호 및 비특허 문헌 1: Proceedings of the Fourth Japan-Korea Joint Symposium on Separation Technology).

[0003] 아리피프라졸 무수 결정들은 높은 흡습성을 갖고, 따라서, 각양각색으로 문제가 되고 있다(특허문헌 2의 문단 [0006]). 이러한 문제 중의 하나는, 이들의 높은 흡습성으로 인하여, 아리피프라졸 무수 결정들이 수화되는 경향이 있다는 것이다. 게다가, 무수 결정들에 비하여, 수화된 결정들은 생체이용률(bioavailability) 및 용해성(dissolubility)이 낮다. 특히, 수화된 결정들은 저위산증(low stomach acid)을 앓는 사람들에서 낮은 생체이용률 및 용해성을 나타낸다. 높은 비율의 아시아인들이 저위산증을 앓는다. 아시아계 인종인 일본인들에서는, 60 세 이상의 인구들의 25%가 저위산증을 앓는 것으로 언급되고 있다.

[0004] 또한 높은 흡습성으로 인한 다른 문제점들이 존재한다. 예를 들면, 특허문헌 2는 문제점들로서 매 회분(batch) 마다의 아리피프라졸 수화물 : 무수 아리피프라졸의 양에서의 편차; 저장 및 취급 동안의 수분 흡수와 관련된 염려들로 인한 증가된 포장비; 포장비의 감소로부터 야기되는 열악한 저장 안정성; 등을 기술하고 있다(특허문헌 2의 문단 [0006]).

[0005] 특허문헌 1 및 비특허문헌(NPL) 1에 기술된 아리피프라졸 무수 결정들은 문제가 될 정도로 높은 흡습성을 가지나, 이러한 아리피프라졸 무수 결정들은 저위산증을 앓는 사람들에서 높은 생체이용률을 나타내고, 또한 높은 용해성을 갖는다. 따라서, 낮은 흡습성의 아리피프라졸 무수 결정들에 대한 여러 연구 및 분석들이 수행되었다.

[0006] 이러한 연구 및 분석들의 결과로서, 수화에 대항하는 신규한 낮은 흡습성의 아리피프라졸 무수 결정 B가 신규한 아리피프라졸 수화물 A로부터 성공적으로 수득되었다(특허문헌 2).

[0007] 낮은 흡습성의 아리피프라졸 무수 결정 B는 상기 언급된 여러 문제점들을 해결할 수 있다.

[0008] 특허문헌 2는 신규한 아리피프라졸 무수 결정 B가 공지의 아리피프라졸 수화물(바람직하게는 1수화물)을 분쇄(milling)하여 신규한 아리피프라졸 수화물 A를 형성시키고, 상기 수화물 A를 가열시켜 신규한 아리피프라졸 무수 결정 B를 형성시키는 것을 포함하는 방법에 의해 생산된다는 것을 기술하고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0009] (특허문헌 0001) 특허문헌 1: 일본 공개특허 제1990-191256A호(일본 특허 제2608788호)
(특허문헌 0002) 특허문헌 2: 일본 특허 제3760264호

비특허문헌

- [0010] (비특허문헌 0001) 비특허문헌 1: Satoshi Aoki et al., "Study on Crystal Transformation of Aripiprazole", Proceedings of the Fourth Japan-Korea Joint Symposium on Separation Technique (1996년 10월 6일부터 8일까지 개최), 937쪽 내지 940쪽(일본에서 발행됨)

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0011] 그러나, 상기 특허문헌 2에서 기술된 제조방법은 많은 생산단계들을 포함한다. 만일 저위산증을 앓는 사람들에게서 높은 생체이용률 및 용해성을 나타내는 경구 고형 제제가 간단한 방법으로 생산될 수 있다면, 시간 및 비용이 절감될 수 있을 것이다.
- [0012] 따라서, 본 발명의 하나의 목적은 통상의 방법들에 비해 더 간단한 방법으로 생산될 수 있고, 심지어 저위산증을 앓는 사람들에서도 높은 생체이용률 및 높은 용해성을 나타내고, 또한 특정한 기간 동안 방치된 이후에도 용해성을 보장할 수 있는 경구 고형 제제를 제공하는 것이다.
- [0013] 본 발명의 다른 목적은 높은 생체이용률 및 높은 용해성을 갖고, 또한 특정한 기간 동안 방치된 후에도 용해성을 보장할 수 있는 경구 고형 제제를 생산하기 위한 간단한 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0014] 집중적인 연구의 결과로서, 본 발명자들은 낮은 생체이용률 및 낮은 용해성을 갖고 당업자들에 의해 약물(medicine)로 적용할 수 없는 것으로 여겨지는 아리피프라졸 수화물 결정의 사용을 시도함으로써 상기 목적들을 달성하였다.
- [0015] 게다가, 집중적인 연구의 결과로서, 본 발명자들은 당업자들에 의해 약물로 적용할 수 없는 것으로 여겨지는 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정, 즉 고도로 흡습성이고 그에 따라 특정의 기간 동안 저장 후 감소된 용해성을 나타내는 아리피프라졸 무수 결정의 사용을 시도함으로써 상기 목적들을 달성하였다.
- [0016] 특히, 본 발명의 제1 구현에는 간단히 아리피프라졸 수화물 결정을 특정한 범위 이내의 평균입자크기까지 분쇄함으로써 수득된 미세하게 분쇄된 결정을 사용하고, 그에 의해 아리피프라졸 무수 결정 B를 포함하는 경구 고형 제제에 상당하는 높은 생체이용률 및 높은 용해성을 갖고 또한 특정한 기간 동안 방치 후 용해성을 보장할 수 있는 경구 고형 제제를 제공할 수 있다.
- [0017] 게다가, 본 발명의 제1 구현에는 간단히 아리피프라졸 수화물 결정을 분쇄함으로써 수득된 미세하게 분쇄된 결정이 경구 고형 제제의 제조에 직접적으로 사용되는 간단한 제조방법을 제공할 수 있다. 예를 들면, 특허문헌 2에서 기술된 제조방법과는 달리, 건조를 위하여 아리피프라졸 수화물 A를 가열시키는 단계가 생략될 수 있다.
- [0018] 본 발명의 제1 구현에는 항목 1 내지 7에 따른 경구 고형 제제들 및 경구 고형 제제들의 제조방법들을 제공한다.
- [0019] 항목 1. 활성성분으로서 아리피프라졸 수화물 결정을 분쇄함으로써 수득된 미세하게 분쇄된 결정 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하며, 미세하게 분쇄된 결정이 15 μm 이하의 평균입자크기를 갖는 경구 고형 제제.
- [0020] 항목 2. 항목 1에 있어서, 미세하게 분쇄된 결정이 14 μm 이하의 평균입자크기를 갖는 경구 고형 제제.
- [0021] 항목 3. 항목 1에 있어서, 미세하게 분쇄된 결정이 10 μm 이하의 평균입자크기를 갖는 경구 고형 제제.
- [0022] 항목 4. 항목 1에 있어서, 미세하게 분쇄된 결정이 5 μm 이하의 평균입자크기를 갖는 경구 고형 제제.

- [0023] 항목 5. 항목 1 내지 항목 4 중의 어느 한 항목에 있어서, 미세하게 분쇄된 결정이 1 μm 이상의 평균입자크기를 갖는 경구 고형 제제.
- [0024] 항목 6. (1) 아리피프라졸 수화물 결정을 15 μm 이하의 평균입자크기를 갖는 미세하게 분쇄된 결정으로 분쇄하는 단계; 및
- [0025] (2) 수득된 미세하게 분쇄된 결정을 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합하는 단계를 포함하는 경구 고형 제제의 제조방법.
- [0026] 항목 7. 항목 6에 있어서, 경구 고형 제제가 정제이고 (3) 단계 (2)에서 수득된 혼합물을 정제로 압축시키는 단계를 추가로 포함하는 경구 고형 제제의 제조방법.
- [0027] 본 발명의 제2 구현예는 간단히 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정을 특정한 범위 이내의 평균입자크기까지 분쇄함으로써 수득된 미세하게 분쇄된 아리피프라졸 결정을 사용하고, 그에 의해 특정한 기간 동안 방치 후 용해성을 보장할 수 있고 아리피프라졸 무수 결정 B를 포함하는 경구 고형 제제에 상당하는 높은 생체이용률 및 용해성을 갖는 경구 고형 제제를 제공할 수 있다.
- [0028] 게다가, 본 발명의 제2 구현예는 간단히 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정을 분쇄함으로써 수득된 미세하게 분쇄된 결정이 경구 고형 제제의 제조에 직접적으로 사용되는 간단한 제조방법을 제공할 수 있다. 예를 들면, 특허문헌 2에서 기술된 제조방법과는 달리, 건조를 위하여 아리피프라졸 수화물 A를 가열시키는 단계가 생략될 수 있다.
- [0029] 본 발명은 항목 8 내지 13에 따른 경구 고형 제제들 및 경구 고형 제제들의 제조방법들을 제공한다.
- [0030] 항목 8. 활성성분으로서 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정을 분쇄함으로써 수득된 미세하게 분쇄된 결정 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하며, 미세하게 분쇄된 결정이 10 μm 이하의 평균입자크기를 갖는 경구 고형 제제.
- [0031] 항목 9. 항목 8에 있어서, 미세하게 분쇄된 결정이 8 μm 이하의 평균입자크기를 갖는 경구 고형 제제.
- [0032] 항목 10. 항목 8에 있어서, 미세하게 분쇄된 결정이 6 μm 이하의 평균입자크기를 갖는 경구 고형 제제.
- [0033] 항목 11. 항목 8 내지 항목 10 중의 어느 한 항목에 있어서, 미세하게 분쇄된 결정이 1 μm 이상의 평균입자크기를 갖는 경구 고형 제제.
- [0034] 항목 12. (1') 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정을 10 μm 이하의 평균입자크기를 갖는 미세하게 분쇄된 결정으로 분쇄하는 단계; 및
- [0035] (2') 수득된 미세하게 분쇄된 결정을 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합하는 단계를 포함하는 경구 고형 제제의 제조방법.
- [0036] 항목 13. 항목 12에 있어서, 경구 고형 제제가 정제이고 (3') 단계 (2')에서 수득된 혼합물을 정제로 압축시키는 단계를 추가로 포함하는 경구 고형 제제의 제조방법.

발명의 효과

- [0037] 본 발명의 제1 구현예의 효과는 다음과 같다.
- [0038] 본 발명의 제1 구현예는 통상의 방법들에 비해 보다 간단한 방법으로 생산될 수 있고, 심지어 저위산증을 앓는 사람들에서도 높은 생체이용률 및 높은 용해성을 나타내고, 또한 특정한 기간 동안 방치된 이후에도 용해성을 보장할 수 있는 경구 고형 제제를 제공할 수 있다.
- [0039] 본 발명의 제1 구현예는 높은 생체이용률 및 높은 용해성을 갖고 또한 특정한 기간 동안 방치된 이후에도 용해성을 보장할 수 있는 경구 고형 제제의 간단한 제조방법을 추가로 제공할 수 있다.
- [0040] 본 발명의 제1 구현예에 따르면, 활성성분으로서의 아리피프라졸 수화물 결정의 입자들의 평균입자크기는 특정한 낮은 범위로 설정된다. 이는 외부 환경(예를 들면, 외부 습도)에 의해 영향을 받지 않고 높은 용해성을 갖고, 특정한 기간 동안 방치된 이후에도 그의 용해성이 또한 손상되지 않는 경구 고형 제제의 제조를 가능하게 한다.
- [0041] 게다가, 본 발명의 제1 구현예에 따른 경구 고형 제제는 블리스터팩(blister pack)(PTP 필름)으로 약을 포장하

는 경우에서의 알루미늄 파우치 또는 병에 약을 밀봉하는 경우에서의 건조제의 사용을 필요로 하지 않는다.

[0042] 부가적으로, 본 발명의 제1 구현예에 따른 경구 고형 제제의 제조방법을 사용하는 경우, 방법에 의해 수득된 경구 고형 제제는 활성성분으로서의 아리피프라졸의 흡습성에 의해 영향을 받지 않고 높은 용해성을 갖고, 정제 형태의 제제의 용해성은 또한 특정한 기간 동안 방치된 이후에도 손상되지 않는다. 따라서, 예를 들면, 제제가 정제로 형성되는 경우, 사용가능한 방법들은 먼저 제어된 수분 함량을 갖는 과립(granules)을 준비하고 계속해서 건조시켜 과립의 수분 함량을 감소시키는 단계들을 포함하는 습식 과립 압축법(wet granule compression method) 또는 유사한 제조방법들일뿐만 아니라; 정제는 또한 직접 압축법 또는 건식 과립 압축법(dry granule compression method) 등과 같은 다른 압축법들에 의해 용이하게 생산될 수 있다.

[0043] 본 발명의 제2 구현예의 효과는 다음과 같다.

[0044] 본 발명의 제2 구현예는 통상의 방법들에 비해 보다 간단한 방법으로 생산될 수 있고, 심지어 저위산증을 앓는 사람들에서도 높은 생체이용률 및 높은 용해성을 나타내고, 또한 특정한 기간 동안 방치된 이후에도 용해성을 보장할 수 있는 경구 고형 제제를 제공할 수 있다.

[0045] 본 발명의 제2 구현예는 특정한 기간 동안 방치된 이후에도 용해성을 보장할 수 있고 그에 따라 높은 생체이용률 및 높은 용해성을 갖는 경구 고형 제제의 간단한 제조방법을 추가로 제공할 수 있다.

[0046] 본 발명의 제2 구현예에 따르면, 활성성분으로서의 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정의 입자들의 평균입자크기는 특정한 낮은 범위로 설정된다. 이는 외부 환경(예를 들면, 외부 습도)에 의해 영향을 받지 않고 특정한 기간 동안 방치된 이후에도 그의 용해성이 또한 손상되지 않는 경구 고형 제제의 제조를 가능하게 한다.

[0047] 게다가, 본 발명의 제2 구현예에 따른 경구 고형 제제는 블리스터팩(PTP 필름)으로 약을 포장하는 경우에서의 알루미늄 파우치 또는 병에 약을 밀봉하는 경우에서의 건조제의 사용을 필요로 하지 않는다.

[0048] 부가적으로, 본 발명의 제2 구현예에 따른 경구 고형 제제의 제조방법을 사용하는 경우, 방법에 의해 수득된 경구 고형 제제는 활성성분으로서의 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정의 흡습성에 의해 영향을 받지 않고; 경구 고형 제제는 제조 직후 높은 용해성을 나타내고, 특정한 기간 동안 방치된 이후에도 제제의 용해성은 손상되지 않는다. 따라서, 예를 들면, 제제가 정제로 형성되는 경우, 사용가능한 방법들은 먼저 제어된 수분 함량을 갖는 과립을 준비하고 계속해서 건조시켜 과립의 수분 함량을 감소시키는 단계들을 포함하는 습식 과립 압축법 또는 유사한 제조방법들일뿐만 아니라; 정제는 또한 직접 압축법 또는 건식 과립 압축법 등과 같은 다른 압축법들에 의해 용이하게 생산될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0049] 도 1은 롯트 넘버 1(Lot No. 1)의 아리피프라졸 무수 결정의 X-선 회절 패턴을 나타낸다.

도 2는 롯트 넘버 2의 아리피프라졸 무수 결정의 X-선 회절 패턴을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0050] 여기에서 사용된 표현 "포함하는"은 "포함하는(comprising)", "필수적으로 구성되는(essentially consisting of)" 및 "구성되는(consisting of)"의 개념들을 포함한다.

1. 본 발명의 제1 구현예에 따른 경구 고형 제제

[0052] 본 발명의 제1 구현예에 따른 경구 고형 제제는 활성성분으로서 15 μm 이하의 평균입자크기를 갖는 아리피프라졸 수화물 결정 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다.

[0053] 본 발명에서 사용될 수 있는 아리피프라졸 수화물 결정은 특별히 제한되지 않고 임의의 결정들이 사용될 수 있다.

[0054] 아리피프라졸 수화물 결정들의 예들에는 일본 특허 제3760264호의 참조예 3 및 실시예 1에서 기술된 수화물 결정들이 포함된다.

[0055] 아리피프라졸 무수 결정에 비해, 아리피프라졸 수화물 결정은 경구 고형 제제들에 대한 용해 시험에서 일반적으로 낮은 용해성을 나타내고 그의 용해성은 시간의 경과에 따라 감소되는 경향이 있다. 그러나, 본 발명은 아리피프라졸 수화물 결정의 입경을 특정한 평균입자크기로 설정하는 것에 의하여 용해성 감소를 억제한다.

- [0056] 본 발명에 의해 달성된 다른 뛰어난 효과는 심지어 정제로 형성된 제제가 특정한 기간 동안 방치되는 경우에서조차도 용해성이 보장된다는 것이다.
- [0057] 본 발명에서 사용될 수 있는 아리피프라졸 수화물 결정은 특별히 제한되지 않는다. 그의 특정한 예들에는 특허 문헌 2에 기술된 결정질(crystalline) 형태들, 특히 아리피프라졸 수화물 A 및 비특허문헌 1에 기술된 아리피프라졸 III형이 포함된다. 이들 결정질 형태들은 특허문헌 2 및 비특허문헌 1에서 기술된 방법들에 의해 제조될 수 있다.
- [0058] 아리피프라졸 수화물 결정의 평균입자크기는 약 15 μm 이하, 바람직하게는 약 14 μm 이하, 보다 바람직하게는 약 10 μm 이하, 훨씬 더 바람직하게는 약 5 μm 이하이다. 아리피프라졸 수화물 결정의 평균입자크기를 약 15 μm 이하로 설정하는 것은, 수득된 경구 고형 제제에 높은 용해성을 부여하고 특정의 기간 동안 방치된 이후에도 용해성을 보장할 수 있다.
- [0059] 평균입자크기를 상기 언급된 특정한 범위로 설정하는 것은 경구 고형 제제의 제조 직후 및 시간의 경과 이후에 수행된 용해 시험들에서 pH 5에서 60분 후 약 60% 이상의 용해율(dissolution rate ; 최대혈중농도(maximum blood concentration: C_{max})를 유지할 수 있는 용해율)을 달성할 수 있다.
- [0060] 아리피프라졸 수화물 결정의 평균입자크기는 특별히 제한되지는 않는다. 그러나, 재결합(reaggregation)으로 인한 평균입자크기의 증가를 방지하고, 비용을 감소시키는 한편으로 아리피프라졸 수화물 결정을 분쇄하는 데 과도한 시간을 필요로 하지 않고 취급을 편리하게 한다는 관점에서 평균입자크기는 바람직하게는 약 1 μm 이상, 보다 바람직하게는 약 2 μm 이상, 가장 바람직하게는 약 2.5 μm 이상이다. 특히, 아리피프라졸 수화물 결정의 평균입자크기를 2 μm 이상, 보다 바람직하게는 약 2.5 μm 이상으로 설정하는 것이 활성성분으로서의 아리피프라졸 함유 결정의 용해성 편차를 방지하고 뛰어난 용해성을 갖는 경구 고형 제제를 안정적으로 제공할 수 있기 때문에 바람직하다.
- [0061] 특히, 아리피프라졸 수화물 결정은 바람직하게는 약 1 내지 15 μm (구체적으로 약 2 내지 15 μm , 더 구체적으로는 약 2.5 내지 15 μm), 보다 바람직하게는 약 1 내지 14 μm (구체적으로 약 2 내지 14 μm , 더 구체적으로는 약 2.5 내지 14 μm), 훨씬 더 바람직하게는 약 1 내지 10 μm (구체적으로 약 2 내지 10 μm , 더 구체적으로는 약 2.5 내지 10 μm), 훨씬 더 바람직하게는 약 1 내지 5 μm (구체적으로 약 2 내지 5 μm , 더 구체적으로는 약 2.5 내지 5 μm)의 평균입자크기를 갖는다.
- [0062] 용어 "평균입자크기(mean particle size)"는 레이저 산란 입자크기분포 분석기(laser scattering particle size distribution analyzer)로 측정된 입자 크기 분포로부터 산출된 바와 같은 용적 평균 입경을 의미한다.
- [0063] 입자들의 특정한 입자 크기의 입자 크기 비율은 레이저 산란 입자크기분포 분석기로 측정된 입자 크기 분포로부터 산출될 수 있다.
- [0064] 상기 방법에 의한 평균입자크기 측정은 또한 광학현미경을 사용하여 수행될 수 있다. 측정은 일본 약전(예를 들면, 문헌[Handbook of the Japanese Pharmacopoeia, 16th Edition, Health, Labor and Welfare Ministry, Notification 65 (March 24, 2011)]에 기술된 단락[B. General Tests, 3.04 Particle Size Determination, 1. First Optical Microscopy]에 기술된 방법에 따라 수행될 수 있다. 일본 약전에서 기술된 방법에 따라 측정된 평균입자크기는, 예를 들면, 3 내지 20 μm 의 범위 이내가 될 수 있다.
- [0065] 경구 고형 제제는 바람직하게는 아리피프라졸 수화물 결정을 약 0.5 내지 80 중량%, 보다 바람직하게는 약 1 내지 70 중량%의 양으로 포함한다.
- [0066] 본 발명의 경구 고형 제제 중의 약제학적으로 허용되는 담체들의 예들에는 충전제(fillers, 증량제(extender), 결합제(binder), 습윤제(humectant), 분해제(disintegrator), 계면활성제(surfactant) 및 활제(lubricant) 등과 같이 제약에서 일반적으로 사용되는 희석제(diluent) 및 부형제(excipient)가 포함된다.
- [0067] 본 발명의 약제학적 조성물은 일반적인 약학 제제의 형태일 수 있다. 이러한 형태들의 예들에는 정제(tablet), 속용정(flash-melt tablet), 알약(pill), 분말(powder), 과립(granule), 캡슐(capsule) 등이 포함된다.
- [0068] 제제가 정제로 형성되는 경우, 이 분야에서 통상적으로 공지된 매우 다양한 담체들이 사용될 수 있다. 이러한 담체들의 예들에는 락토오스(lactose), 슈크로스(sucrose), 염화나트륨(sodium chloride), 글루코스(glucose), 요소, 녹말, 자일리톨(xylitol), 만니톨(mannitol), 에리쓰리톨(erythritol), 소르비톨(sorbitol), 탄산칼슘(calcium carbonate), 카올린(kaolin), 결정성 셀룰로오스(crystalline cellulose) 및 규산(silicic acid) 등

과 같은 부형제; 물, 에탄올, 프로판올, 단순 시럽, 글루코스 용액(glucose solution), 녹말 용액(starch solution), 젤라틴 용액(gelatin solution), 카르복시메틸셀룰로오스(carboxymethyl cellulose), 셸락(shellac), 메틸셀룰로오스(methylcellulose), 인산칼륨(potassium phosphate) 및 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone) 등과 같은 결합제; 건조 녹말(dry starch), 알긴산나트륨(sodium alginate), 한천 분말(agar powder), 라미나란 분말(laminaran powder), 탄산수소나트륨(sodium hydrogen carbonate), 탄산칼슘(calcium carbonate), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르(polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters), 소듐라우릴설페이트(sodium lauryl sulfate), 스테아린산모노글리세리드(stearic acid monoglyceride), 녹말 및 락토오스 등과 같은 붕해제; 슈크로스, 스테아린(stearin), 카카오버터(cacao butter) 및 수소첨가유(hydrogenated oils) 등과 같은 붕해억제제(disintegration inhibitor); 4차암모늄염기(quaternary ammonium base) 및 소듐라우릴설페이트 등과 같은 흡수강화제(absorption enhancer); 글리세롤(glycerol) 및 녹말 등과 같은 습윤제; 녹말, 락토오스, 카올린, 벤토나이트(bentonite) 및 콜로이드 규산(colloidal silica) 등과 같은 흡착제(adsorbent); 및 정제 활석(purified talc), 스테아레이트, 붕산 분말(boric acid powder) 및 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol) 등과 같은 활제들이 포함된다. 정제는 또한 필요한 경우에 통상의 코팅을 수반하는 정제로 형성될 수 있다. 이러한 정제의 예들에는 당의정(sugar-coated tablet), 젤라틴-코팅정(gelatin-coated tablet), 장용정(enteric-coated tablet), 필름코팅정(film-coated tablet), 이중층정(double-layer tablet) 및 다중층정(multilayer tablet)이 포함된다.

[0069] 제제가 알약으로 형성되는 경우, 이 분야에서 통상적으로 공지된 매우 다양한 담체들이 사용될 수 있다. 사용가능한 담체들의 예들에는 글루코스, 락토오스, 녹말, 카카오버터, 수소화 식물유(hydrogenated vegetable oil), 카올린 및 활석 등과 같은 부형제; 분말화된 아라비아검(powdered gum arabic), 분말화된 트라가칸트(powdered tragacanth), 젤라틴 및 에탄올 등과 같은 결합제; 라미나란 및 한천 등과 같은 붕해제; 등등이 포함된다.

[0070] 통상적인 방법들에 따라 아리피프라졸 수화물 결정을 상기 예시된 바와 같은 여러 담체들 중의 하나 이상과 혼합하고 혼합물을 경질 젤라틴 캡슐, 연질 캡슐, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 캡슐(HPMC(hydroxypropylmethyl cellulose) capsule) 등등의 내부에 충전시키는 것에 의하여 캡슐이 제조된다.

[0071] 필요한 경우, 착색제(colorant), 방부제(preservative), 방향제(perfume), 향미제(flavoring), 감미제(sweetener) 등, 및 다른 약물(drug)들이 약제학적 조성물에 포함될 수 있다.

[0072] 고형 경구 제제(solid oral preparation)가 과립으로 형성되는 경우, 아리피프라졸 수화물 결정 및 담체를 포함하는 과립화 성분(granulating ingredient)들의 혼합된 분말에 액체(전형적으로는, 물 또는 결합제를 포함하는 수성 용액)가 첨가된다. 담체로는, 이 분야에서 공지된 여러 담체들이 사용될 수 있다. 이러한 담체의 예들에는 부형제, 붕해제, 붕해억제제, 습윤제, 흡수강화제, 흡착제, 활제, 착색제 등등이 포함된다. 이들의 특정한 예들에는 상기 언급된 것들이 포함된다.

[0073] 본 발명의 경구 고형 제제는 용해 시험법에 의해 측정된 바와 같이 pH 5에서 60분 후 약 60% 이상인 임의의 용해율을 가질 수 있다. pH 5에서 60분 후의 용해율이 약 60% 이상인 경우, 투여된 경구 고형 제제 중의 활성성분은 체내로 충분히 흡수될 수 있고 최대혈중농도(C_{max})가 유지될 수 있다. 따라서, 약 60% 이상의 용해율이 바람직하다.

[0074] 용해 시험법은 일본 약전 16판의 용해 시험법(패들법(paddle method))에 따르며, 이하에서 기술되는 바와 같은 방법이다.

[0075] 경구 고형 제제의 하나의 정제를 시험 액체로서 사용되는 500 ml의 아세테이트 완충제(acetate buffer: pH 5.0)에 첨가하고 그에 의하여 시험 용액을 수득한다. 시험 용액을 사용하여, 용해 시험을 위한 방법 2(method 2: 패들법)에 따라 75 rpm의 패들 속도에서 용해 시험이 수행된다. 아세테이트 완충제로서는, 1.97 g의 아세트산 및 9.15 g의 아세트산나트륨 3수화물에 물을 첨가하여 1000 ml의 용액을 만드는 것에 의해 제조된 용액이 사용된다.

[0076] 하기의 방법으로 표준 용액이 제조된다. 아리피프라졸의 표준 샘플 0.05 g을 정확하게 칭량하고, 에탄올(95%)을 첨가하여 정확하게 50 ml의 용액으로 만든다. 계속해서, 이 용액 6 ml를 정확하게 칭량하고, 시험 액체를 첨가하여 정확하게 1000 ml의 용액을 만든다.

[0077] 시험 용액들 및 표준 용액을 10 또는 20 μ m의 기공 크기(pore size)를 갖는 필터를 사용하여 여과시킨다. 각각의 여액들을 흐름셀(flow cell)(셀 길이: 10 mm)이 장착된 분광분석기(spectrophotometer)에 도입시키고 자외선 가시광선 흡수 분광분석법(UV visible absorbance spectroscopy)으로 시험하였다. 249 nm의 파장에서의 각 용

액의 흡광도(absorbance)와 325 nm의 파장에서의 이들의 흡광도 간의 편차 At10, At20, At30, At45, At60 및 As들을 결정한다. At10, At20, At30, At45 및 At60은 각각 용해 시험의 개시 후 10, 20, 30, 45 및 60분 후에 서의 각 시험 용액의 흡광도들 간의 편차들을 나타낸다. As는 표준 용액의 흡광도들 간의 편차를 나타낸다.

[0078] 표시된 양의 아리피프라졸에 대한 용해율(%)은 하기의 식에 의해 결정된다:

[0079] 표시된 양의 아리피프라졸에 대한 용해율(%) = 아리피프라졸 표준 제품의 양(mg) x At / As x 2

[0080] 식에서, As는 표준 용액의 흡광도들 간의 편차를 나타내고 At는 At10, At20, At30, At45 또는 At60을 나타낸다.

[0081] 특히, 상기 용해 시험법에 의한 용해율의 측정은 하기 실시예들 중의 시험예 1에 나타난 방법에 의해 수행될 수 있다.

[0082] 본 발명의 경구 고형 제제의 투여를 위한 방법은 특별히 제한되지 않는다. 제제는 환자의 연령, 성별 및 다른 상태들(예를 들면, 질병의 중증도(severity))에 대하여 적절한 방법으로 경구적으로 투여될 수 있다.

[0083] 본 발명의 경구 고형 제제의 투여량(dosage)은 용법용량(dose regimen), 환자의 연령, 성별 및 다른 상태들(예를 들면, 질병의 중증도) 등에 따라 적절하게 선택될 수 있다. 일반적으로, 제제는 활성성분인 아리피프라졸의 양이 하루에 체중 1 kg당 약 0.1 내지 10 mg이 되도록 하는 양으로 투여된다. 경구 고형 제제의 정제 당 아리피프라졸의 양은 약 1 내지 100 mg, 바람직하게는 약 1 내지 30 mg의 범위 이내이다.

[0084] 본 발명의 경구 고형 제제는 인지장애(cognitive impairment)를 수반하는 난치성(약물-내성, 만성) 조현병 및 인지장애를 수반하지 않는 난치성(약물-내성, 만성) 조현병을 포함하는 조현병; 경도 불안(mild anxiety)을 포함하는 불안; 양극성 장애 급성 조병(bipolar disorder acute mania) 등과 같은 급성 조병을 포함하는 조병; 양극성 장애(bipolar disorder; 조울증); 양극성 장애 우울증(bipolar disorder depression)을 포함하는 우울증; 자폐증(autism), 다운증후군(Down's syndrome), 주의력결핍 과잉행동장애(ADHD: attention deficit hyperactivity disorder), 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 파킨슨병(Parkinson's disease) 등과 같은 신경퇴행성 질병(neurodegenerative disease); 공황(panic), 강박장애(OCD: obsessive compulsive disorder), 수면장애(sleep disorder), 성기능장애(sexual dysfunction), 알코올 및 약물 의존증(alcohol and drug dependency), 구토(vomiting), 멀미(motion sickness), 비만(obesity), 편두통(migraine), 인지장애 등과 같은 중추신경계 질병(central nervous system disease); 및 주우울증(major depression), 치매의 행동심리증상(BPSD: behavioral and psychological symptoms of dementia), 투렛증후군(Tourette's syndrome), 폭식증(bulimia nervosa) 및 만성 통증/섬유근육통/만성피로증후군(chronic pain/fibromyalgia/chronic fatigue syndrome)의 예방 및 치료에 유효하다.

[0085] 2. 본 발명의 제1 구현예에 따른 경구 고형 제제의 제조방법

[0086] 본 발명의 제1 구현예에 따른 경구 고형 제제의 제조방법은 (1) 아리피프라졸 수화물 결정을 분쇄시켜 15 μ m 이하의 평균입자크기를 갖는 미세하게 분쇄된 결정을 수득하는 단계, 및 (2) 수득된 미세하게 분쇄된 결정을 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합시키는 단계를 포함한다.

[0087] 단계 (1)에서 분쇄에 의해 수득되는 미세하게 분쇄된 결정은 직접적으로 후속 단계 (2)를 거칠 수 있다. 예를 들면, 분쇄 후 건조시키지 않고, 미세하게 분쇄된 결정은 경구 고형 제제를 제조하는 데 사용될 수 있다.

[0088] 단계 (1)에서 사용되는 아리피프라졸 수화물 결정의 예들은 "1. 본 발명의 제1 구현예에 따른 경구 고형 제제"에서 상기 언급된 수화물 결정들과 동일한 것일 수 있다.

[0089] 단계 (1)에서 아리피프라졸 수화물 결정을 분쇄하기 위한 방법은 특별히 제한되지 않고, 습식 분쇄 또는 건식 분쇄일 수 있다. 여러 분쇄 방법들 및 분쇄기들이 사용될 수 있다. 분쇄 단계는 본 발명의 특정한 범위 이내의 평균입자크기를 갖는 아리피프라졸 수화물 결정을 생산할 수 있는 조건들, 장치들 및 방법들을 적절하게 선택하거나 또는 적절하게 결합시키는 것에 의해 수행될 수 있다. 작업의 용이성의 관점에서, 건식 분쇄가 바람직하다.

[0090] 단계 (1)에서의 분쇄가 건식 분쇄법에 의해 수행되는 경우, 사용가능한 분쇄기들의 예들에는 젯트밀(jet mills, 볼밀(ball mill; 예를 들면, 다이노밀(Dyno mill)), 다른 저-에너지 분쇄기(low-energy mill; 예를 들면, 롤러 밀(roller mill)) 및 고-에너지 분쇄기(high-energy mill)가 포함된다. 고-에너지 분쇄기의 예들에는 네취밀(Netzsch mill), 디씨밀(DC mill), 플라네타리밀(planetary mill) 등등이 포함된다.

[0091] 특히, 분쇄기로서 젯트밀이 사용되는 경우, 분쇄된 아리피프라졸 수화물 결정의 평균입자크기는 2가지 형태의

공압(air pressure)(분말을 분쇄실로 공급하기 위한 "가압력(forcing pressure)" 및 분쇄실로 직접적으로 공급된 공기의 "분쇄압력(milling pressure)") 및 "분말의 공급속도(feed rate of the powder)"에 의해 설정될 수 있다. 일반적으로, 공압이 높게 설정되고 분말의 공급속도가 느리게 설정됨에 따라, 분쇄 강도가 증가하고 입자 크기가 작게 되는 경향이 있다.

- [0092] 단계 (1)에서의 분쇄가 습식 분쇄에 의해 수행되는 경우, 사용가능한 분쇄기들에는, 예를 들면, 고압 균질화기(high-pressure homogenizer) 및 비드밀(bead mill)이 포함된다.
- [0093] 단계 (2)는 단계 (1)에서 분쇄된 아리피프라졸 수화물 결정 및 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합하는 단계이다.
- [0094] 단계 (2)에서 사용되는 약제학적으로 허용되는 담체의 예들은 "1. 본 발명의 제1 구현예에 따른 경구 고형 제제"에서 상기 언급된 것과 동일한 것일 수 있다.
- [0095] 단계 (2)에서의 혼합 방법은 분쇄된 아리피프라졸 수화물 결정이 부형제, 결합제, 붕해제, 붕해억제제, 흡수강화제, 습윤제 및 흡착제 등과 같은 약제학적으로 허용되는 담체들과 혼합될 수 있는 한 특별히 제한되지 않는다.
- [0096] 아리피프라졸 수화물 결정의 분말과 약제학적으로 허용되는 담체의 분말은 건식 과립화(dry granulation)에 의해 혼합될 수 있거나 또는 습식 과립화(wet granulation)에 의해 혼합될 수 있고 과립으로 형성될 수 있다.
- [0097] 습식 과립화에 대하여는, 유동층과립화법(fluidized bed granulation method), 혼련과립화법(kneading granulation method), 압출과립화법(extrusion granulation method) 및 회전과립화법(rotating granulation method) 등과 같은 여러 방법들이 사용될 수 있다.
- [0098] 예를 들면, 유동층과립화법을 사용하는 경우, 여러 담체들을 포함하는 과립화 성분들이 공급된 공기에 의해 혼합되는 한편으로 과립화 성분들은 연속적으로 흐르는 것이 허용되며 그 위로 액체가 분무되어 과립을 형성한다. 혼련과립화법을 사용하는 경우, 여러 담체들을 포함하는 과립화 성분들이 교반에 의해 혼합되는 한편으로 과립화 성분들은 연속적으로 교반되고 그에 액체가 첨가되어 과립을 형성한다.
- [0099] 과립화 이후, 수득된 과립은, 필요한 경우, 체(screen)를 통과하여 과립을 원하는 크기로 만든다. 그에 따라 수득된 과립은 건조 공정을 거친다.
- [0100] 다양한 공지의 방법들이 건조방법으로 사용될 수 있다. 사용가능한 건조기들의 예들에는 유동층건조기(fluidized bed dryer), 팬건조기(fan dryer), 진공건조기(vacuum dryer) 등등이 포함된다. 예를 들면, 유동층 건조기를 사용하는 경우, 약 10분 내지 1시간 동안 0.5 m³/분 내지 50 m³/분의 공기 흐름 및 70 내지 100℃의 공급된 공기 온도로 건조 공정이 수행된다.
- [0101] 단계 (2)에서 수득된 혼합물 중의 아리피프라졸 수화물 결정의 함량은 바람직하게는 "1. 본 발명의 제1 구현예에 따른 경구 고형 제제"에서 상기 언급된 것과 동일한 범위로 설정된다.
- [0102] 경구 고형 제제가 본 발명의 경구 고형 제제의 제조방법에 의해 정제로 형성되는 경우, 제조방법은 단계 (2)에서 수득된 혼합물을 정제로 압축하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0103] 후속의 단계 (3)에서 압축 타정 동안 원료 분말이 타정기(tableting machine)에 부착되는 것을 억제한다는 관점에서 추가로 단계 (2)에서 수득된 혼합물에 활제를 첨가하는 것이 바람직하다.
- [0104] 여러 압축법들이 단계 (3)의 압축 타정에 사용될 수 있다. 사용가능한 방법들의 예들에는 습식 과립 압축법(wet granule compression method), 직접 분말 압축법(direct powder compression method), 건식 과립 압축법(dry granule compression method) 등등이 포함된다. 습식 과립 압축법 또는 건식 과립 압축법에서와 같이 먼저 과립을 준비하는 복잡한 단계를 포함하지 않는 정제의 간단한 생산이라는 관점에서 직접 분말 압축법(직접압축법)에 의하여 정제들을 수득하는 것이 바람직하다. 일반적으로, 활성성분으로서 아리피프라졸을 포함하는 경구 고형 제제가 직접압축법으로 수득되는 경우, 낮은 용해가 야기되는 경향이 있다. 대조적으로, 본 발명에서는, 활성성분으로서의 아리피프라졸 수화물 결정이 특정한 범위 이내의 평균입자크기를 갖기 때문에, 심지어 직접압축법에 의해 제조되는 경우에서조차도 그의 용해성이 감소되지 않는 아리피프라졸 수화물 결정을 포함하는 원하는 경구 고형 제제가 수득될 수 있다.
- [0105] 본 발명의 제조방법에 의해 수득되는 경구 고형 제제가 정제로 형성되는 경우, 정제는 이중충정, 다중충정 등의 형태가 될 수 있다.

- [0106] 본 발명의 효과인 높은 용해성이 손상되지 않는 한, 필요한 경우, 추가의 코팅의 단계가 수행될 수 있다. 예를 들면, 당의정, 젤라틴-코팅정, 장용정 및 필름코팅정이 생산될 수 있다.
- [0107] 본 발명의 제조방법에 의해 수득되는 경구 고형 제제는 "1. 본 발명의 제1 구현예에 따른 경구 고형 제제"에서 기술된 용해 시험법에 의해 측정된 바와 같은 상기 언급된 용해율을 나타낸다.
- [0108] 3. 본 발명의 제2 구현예에 따른 경구 고형 제제
- [0109] 본 발명의 제2 구현예에 따른 경구 고형 제제는 활성성분으로서 10 μm 이하의 평균입자크기를 갖는 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다.
- [0110] 본 발명에서 사용될 수 있는 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정은 특별히 제한되지 않고, 임의의 결정들이 사용될 수 있다. 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정의 예들에는 특허문헌 2(일본 특허 제3760264호)의 참조예 1 및 2에서 기술된 무수 결정들, 특허문헌 1(일본 공개특허 제1990-191256A호)에서 기술된 아리피프라졸 무수 결정들 및 비특허문헌 1에서 기술된 아리피프라졸 1형들이 포함된다.
- [0111] 게다가, 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정의 제조방법은 특별히 제한되지 않고, 공지의 제조방법들이 사용될 수 있다. 사용가능한 방법들의 예들에는 7-(4-브로모부톡시)-3,4-디하이드로카르보스티릴(7-(4-bromobutoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl)과 1-(2,3-디클로로페닐)피페라진(1-(2,3-dichlorophenyl)piperazine)을 반응시키는 것을 포함하는 특허문헌 1(일본 공개특허 제1990-191256A호)의 실시예 1에서 기술된 공정 및 특허문헌 2 및 비특허문헌 1에서 기술된 제조공정들이 포함된다.
- [0112] 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정들은, 예를 들면, 60°C의 온도 및 100%의 습도에서 24시간 동안 테시케이터 내에 방치한 후의 수분 함량이 0.40%가 넘도록 하는 흡습도(hygroscopicity)를 갖는 아리피프라졸 무수 결정들이다. 수분 함량의 상한은 바람직하게는 4.5% 이하, 보다 바람직하게는 3.9% 이하이다.
- [0113] 수분에의 노출에 의하여, 고도로 흡습성인 통상의 아리피프라졸 무수 결정들은 수분을 취하고 아리피프라졸 수화물로 전환된다. 따라서, 이들 결정들은 제제의 제조 후 시간의 경과로 용해성을 보장할 수 없게 되는 경향이 있다. 그러나, 평균입자크기 감소가 뚜렷한 효과를 제공, 즉, 수분으로 인하여 아리피프라졸 무수물이 아리피프라졸 수화물로 전환됨에도 불구하고 용해 시험에서 특정의 기간 동안 방치된 이후에도 정제들의 높은 용해율을 보장할 수 있다.
- [0114] 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정의 평균입자크기는 약 10 μm 이하, 바람직하게는 8 μm 이하, 그리고 보다 바람직하게는 약 6 μm 이하이다. 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정들의 평균입자크기를 약 10 μm 이하로 설정하는 것은 제조 직후 높은 용해성을 갖고 또한 특정의 기간 동안 방치한 이후에도 손상되지 않는 용해성을 보장하는 경구 고형 제제를 제공할 수 있다.
- [0115] 평균입자크기를 상기 언급된 특정한 범위로 설정하면, 경구 고형 제제의 제조 직후 및 시간의 경과 이후에 수행된 용해 시험들에서 pH 5에서 60분 후 약 60% 이상의 용해율(최대혈중농도(C_{max}))를 유지할 수 있는 용해율)을 달성할 수 있다.
- [0116] 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정의 평균입자크기는 특별히 제한되지 않는다. 그러나, 재결합으로 인한 평균입자크기의 증가를 방지하고, 비용을 감소시키는 한편으로 아리피프라졸 결정을 분쇄하는 데 과도한 시간을 필요로 하지 않고 취급을 편리하게 한다는 관점에서 평균입자크기는 바람직하게는 약 1 μm 이상, 보다 바람직하게는 약 2 μm 이상 그리고 가장 바람직하게는 약 2.5 μm 이상이다. 특히, 아리피프라졸 무수 결정의 평균입자크기를 2 μm 이상, 보다 바람직하게는 약 2.5 μm 이상으로 설정하는 것이 활성성분으로서의 아리피프라졸 무수 결정의 용해성 편차를 방지하고 뛰어난 용해성을 갖는 경구 고형 제제를 안정적으로 제공할 수 있기 때문에 바람직하다.
- [0117] 특히, 아리피프라졸 무수 결정은 바람직하게는 약 1 내지 10 μm (구체적으로는 약 2 내지 10 μm , 더 구체적으로는 약 2.5 내지 10 μm), 보다 바람직하게는 약 1 내지 8 μm (구체적으로는 약 2 내지 8 μm , 더 구체적으로는 약 2.5 내지 8 μm), 그리고 훨씬 더 바람직하게는 약 1 내지 6 μm (구체적으로는 약 2 내지 6 μm , 더 구체적으로는 약 2.5 내지 6 μm)의 평균입자크기를 갖는다.
- [0118] 용어 "평균입자크기"는 레이저 산란 입자크기분포 분석기로 측정된 입자 크기 분포로부터 산출된 바와 같은 용적 평균 입경을 의미한다.
- [0119] 입자들의 특정한 입자 크기의 입자 크기 비율은 레이저 산란 입자크기분포 분석기로 측정된 입자 크기 분포로부

터 산출될 수 있다.

- [0120] 상기 방법에 의한 평균입자크기 측정은 또한 광학현미경을 사용하여 수행될 수 있다. 측정은 일본 약전(예를 들면, 문헌[Handbook of the Japanese Pharmacopoeia, 16th Edition, Health, Labor and Welfare Ministry, Notification 65 (March 24, 2011)]에 기술된 단락[B. General Tests, 3.04 Particle Size Determination, 1. First Optical Microscopy]에 기술된 방법에 따라 수행될 수 있다. 일본 약전에서 기술된 방법에 따라 측정된 평균입자크기는, 예를 들면, 3 내지 15 μm 의 범위 이내가 될 수 있다.
- [0121] 경구 고형 제제는 바람직하게는 아리피프라졸 결정을 약 0.5 내지 80 중량%, 보다 바람직하게는 약 1 내지 70 중량%의 양으로 포함한다.
- [0122] 본 발명의 경구 고형 제제 중의 약제학적으로 허용되는 담체들의 예들에는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 봉해제, 계면활성제 및 활제 등과 같이 제약에서 일반적으로 사용되는 희석제 및 부형제들이 포함된다.
- [0123] 본 발명의 약제학적 조성물은 일반적인 약학 제제의 형태일 수 있다. 이러한 형태들의 예들에는 정제, 속용정, 알약, 분말, 과립, 캡슐 등이 포함된다.
- [0124] 제제가 정제로 형성되는 경우, 이 분야에서 통상적으로 공지된 다양한 담체들이 사용될 수 있다. 이러한 담체들의 예들에는 락토오스, 슈크로스, 염화나트륨, 글루코스, 요소, 녹말, 자일리톨, 만니톨, 에리쓰리톨, 소르비톨, 탄산칼슘, 카올린, 결정성 셀룰로오스 및 규산 등과 같은 부형제; 물, 에탄올, 프로판올, 단순 시럽, 글루코스 용액, 녹말 용액, 젤라틴 용액, 카르복시메틸셀룰로오스, 셀락, 메틸셀룰로오스, 인산칼륨 및 폴리비닐피롤리돈 등과 같은 결합제; 건조 녹말, 알긴산나트륨, 한천 분말, 라미나란 분말, 탄산수소나트륨, 탄산칼슘, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 소듐라우릴설페이트, 스테아린산모노글리세리드, 녹말 및 락토오스 등과 같은 봉해제; 슈크로스, 스테아린, 카카오버터 및 수소첨가유 등과 같은 봉해역제제; 4차암모늄 염기 및 소듐라우릴설페이트 등과 같은 흡수강화제; 글리세롤 및 녹말 등과 같은 습윤제; 녹말, 락토오스, 카올린, 벤토나이트 및 콜로이드 규산 등과 같은 흡착제; 및 정제 활석, 스테아레이트, 붕산 분말 및 폴리에틸렌글리콜 등과 같은 활제들이 포함된다. 정제는 또한 필요한 경우에 통상의 코팅을 수반하는 정제로 형성될 수 있다. 이러한 정제의 예들에는 당의정, 젤라틴-코팅정, 장용정, 필름코팅정, 이중층정 및 다중층정이 포함된다.
- [0125] 제제가 알약으로 형성되는 경우, 이 분야에서 통상적으로 공지된 다양한 담체들이 사용될 수 있다. 사용가능한 담체들의 예들에는 글루코스, 락토오스, 녹말, 카카오버터, 수소화 식물유, 카올린 및 활석 등과 같은 부형제; 분말화된 아라비아검, 분말화된 트라가칸트, 젤라틴 및 에탄올 등과 같은 결합제; 라미나란 및 한천 등과 같은 봉해제; 등등이 포함된다.
- [0126] 통상적인 방법들에 따라 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정을 상기 예시된 바와 같은 여러 담체들 중의 하나 이상과 혼합하고 혼합물을 경질 젤라틴 캡슐, 연질 캡슐, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 캡슐(HPMC 캡슐) 등등의 내부에 충전시키는 것에 의하여 캡슐이 제조된다.
- [0127] 필요한 경우, 착색제, 방부제, 방향제, 향미제, 감미제 등은 물론 다른 약물들이 약제학적 조성물에 포함될 수 있다.
- [0128] 고형 경구 제제가 과립으로 형성되는 경우, 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정 및 담체를 포함하는 과립화 성분들의 혼합된 분말에 액체(전형적으로는, 물 또는 결합제를 포함하는 수성 용액)가 첨가된다. 담체로는, 이 분야에서 공지된 여러 담체들이 사용될 수 있다. 이러한 담체의 예들에는 부형제, 봉해제, 봉해역제제, 습윤제, 흡수강화제, 흡착제, 활제, 착색제 등등이 포함된다. 이들의 특정한 예들에는 상기 언급된 것들이 포함된다.
- [0129] 본 발명의 경구 고형 제제는 용해 시험법에 의해 측정된 바와 같이 pH 5에서 60분 후 약 60% 이상인 임의의 용해율을 가질 수 있다. pH 5에서 60분 후의 용해율이 약 60% 이상인 경우, 투여된 경구 고형 제제 중의 활성성분은 체내로 충분히 흡수될 수 있고 최대혈중농도(C_{max})가 유지될 수 있다. 따라서, 약 60% 이상의 용해율이 바람직하다.
- [0130] 용해 시험법은 일본 약전 16판의 용해 시험법(패들법)에 따르며, 이하에서 기술되는 바와 같은 방법이다.
- [0131] 경구 고형 제제의 하나의 정제를 시험 액체로서 사용되는 500 ml의 아세트이트 완충제(pH 5.0)에 첨가하고 그에 의하여 시험 용액을 수득한다. 시험 용액을 사용하여, 용해 시험을 위한 방법 2(패들법)에 따라 75 rpm의 패들 속도에서 용해 시험이 수행된다. 아세트이트 완충제로서는, 1.97 g의 아세트산 및 9.15 g의 아세트산나트륨 3수

화물에 물을 첨가하여 1000 ml의 용액을 만드는 것에 의해 제조된 용액이 사용된다.

- [0132] 하기의 방법으로 표준 용액이 제조된다. 아리피프라졸의 표준 샘플 0.05 g을 정확하게 칭량하고, 에탄올(95%)을 첨가하여 정확하게 50 ml의 용액으로 만든다. 계속해서, 이 용액 6 ml를 정확하게 칭량하고, 시험 액체를 첨가하여 정확하게 1000 ml의 용액을 만든다.
- [0133] 시험 용액들 및 표준 용액을 10 또는 20 μ m의 기공 크기를 갖는 필터를 사용하여 여과시킨다. 각각의 여액들을 흐름셀(셀 길이: 10 mm)이 장착된 분광분석기에 도입시키고 자외선 가시광선 흡수 분광분석법으로 시험하였다. 249 nm의 파장에서의 각 용액의 흡광도와 325 nm의 파장에서의 이들의 흡광도 간의 편차 At10, At20, At30, At45, At60 및 As를 결정한다. At10, At20, At30, At45 및 At60은 각각 용해 시험의 개시 후 10, 20, 30, 45 및 60분 후에서의 각 시험 용액의 흡광도들 간의 편차들을 나타낸다. As는 표준 용액의 흡광도들 간의 편차를 나타낸다.
- [0134] 표시된 양의 아리피프라졸에 대한 용해율(%)은 하기의 식에 의해 결정된다:
- [0135] 표시된 양의 아리피프라졸에 대한 용해율(%) = 아리피프라졸 표준 제품의 양(mg) x At / As x 2
- [0136] 식에서, As는 표준 용액의 흡광도들 간의 편차를 나타내고 At는 At10, At20, At30, At45 또는 At60을 나타낸다.
- [0137] 특히, 상기 용해 시험법에 의한 용해율의 측정은 하기 실시예들 중의 시험예 2에 나타난 방법에 의해 수행될 수 있다.
- [0138] 본 발명의 경구 고형 제제의 투여를 위한 방법은 특별히 제한되지 않는다. 제제는 환자의 연령, 성별 및 다른 상태들(예를 들면, 질병의 중증도)에 대하여 적절한 방법으로 경구적으로 투여될 수 있다.
- [0139] 본 발명의 경구 고형 제제의 투여량은 용법용량, 환자의 연령, 성별 및 다른 상태들(예를 들면, 질병의 중증도) 등에 따라 적절하게 선택될 수 있다. 일반적으로, 제제는 활성성분인 아리피프라졸의 양이 하루에 체중 1 kg당 약 0.1 내지 10 mg이 되도록 하는 양으로 투여된다. 경구 고형 제제의 정제 당 아리피프라졸의 양은 약 1 내지 100 mg 그리고 바람직하게는 약 1 내지 30 mg의 범위 이내이다.
- [0140] 본 발명의 경구 고형 제제는 인지장애를 수반하는 난치성(약물-내성, 만성) 조현병 및 인지장애를 수반하지 않는 난치성(약물-내성, 만성) 조현병을 포함하는 조현병; 경도 불안을 포함하는 불안; 양극성 장애 급성 조병 등과 같은 급성 조병을 포함하는 조병; 양극성 장애; 양극성 장애 우울증을 포함하는 우울증; 자폐증, 다운증후군, 주의력결핍 과잉행동장애(ADHD), 알츠하이머병, 파킨슨병 등과 같은 신경퇴행성 질병; 공황, 강박 장애(OCD), 수면장애, 성기능장애, 알코올 및 약물 의존증, 구토, 멀미, 비만, 편두통, 인지장애 등과 같은 중추신경계 질병; 및 우울증, 치매의 행동심리증상(BPSD), 투렛증후군, 폭식증 및 만성 통증/섬유근육통/만성피로증후군의 예방 및 치료에 유효하다.
- [0141] 4. 본 발명의 제2 구현예에 따른 경구 고형 제제의 제조방법
- [0142] 본 발명의 경구 고형 제제의 제조방법은 (1') 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정을 분쇄시켜 10 μ m 이하의 평균입자크기를 갖는 미세하게 분쇄된 결정을 수득하는 단계, 및 (2') 수득된 미세하게 분쇄된 결정을 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합시키는 단계를 포함한다.
- [0143] 단계 (1')에서 분쇄에 의해 수득되는 미세하게 분쇄된 결정은 직접적으로 후속 단계 (2')를 거칠 수 있다. 예를 들면, 분쇄 후 건조시키지 않고, 미세하게 분쇄된 결정은 경구 고형 제제를 제조하는 데 사용될 수 있다.
- [0144] 단계 (1')에서 사용되는 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정의 예들은 "3. 본 발명의 제2 구현예에 따른 경구 고형 제제"에서 상기 언급된 무수 결정들과 동일한 것일 수 있다.
- [0145] 단계 (1')에서 고도로 흡습성인 아리피프라졸 결정을 분쇄하기 위한 방법은 특별히 제한되지 않고, 습식 분쇄 또는 건식 분쇄일 수 있다. 여러 분쇄 방법들 및 분쇄기들이 사용될 수 있다. 분쇄 단계는 본 발명의 특정한 범위 이내의 평균입자크기를 갖는 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정을 생산할 수 있는 조건들, 장치들 및 방법들을 적절하게 선택하거나 또는 적절하게 결합시키는 것에 의해 수행될 수 있다. 작업의 용이성의 관점에서, 건식 분쇄가 바람직하다.
- [0146] 단계 (1')에서의 분쇄가 건식 분쇄법에 의해 수행되는 경우, 사용가능한 분쇄기들의 예들에는 젯트밀, 볼밀(예를 들면, 다이노밀), 다른 저-에너지 분쇄기(예를 들면, 롤러밀) 및 고-에너지 분쇄기들이 포함된다. 고-에너지 분쇄기의 예들에는 네취밀, 디씨밀, 플라네타리밀 등등이 포함된다.

- [0147] 특히, 분쇄기로서 켄트밀이 사용되는 경우, 분쇄된 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정의 평균입자크기는 2가지 형태의 공압(분말을 분쇄실로 공급하기 위한 "가압력" 및 분쇄실로 직접적으로 공급된 공기의 "분쇄압력") 및 "분말의 공급속도"에 의해 설정될 수 있다. 일반적으로, 공압이 높게 설정되고 분말의 공급속도가 느리게 설정됨에 따라, 분쇄 강도가 증가하고 입자크기가 작게 되는 경향이 있다.
- [0148] 단계 (1')에서의 분쇄가 습식 분쇄에 의해 수행되는 경우, 사용가능한 분쇄기들에는, 예를 들면, 고압 균질화기 및 비드밀들이 포함된다.
- [0149] 단계 (2')는 단계 (1')에서 분쇄된 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정 및 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합하는 단계이다.
- [0150] 단계 (2')에서 사용되는 약제학적으로 허용되는 담체의 예들은 "3. 본 발명의 제2 구현예에 따른 경구 고형 제제"에서 상기 언급된 것과 동일한 것일 수 있다.
- [0151] 단계 (2')에서의 혼합 방법은 분쇄된 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정이 부형제, 결합제, 붕해제, 붕해 억제제, 흡수강화제, 습윤제 및 흡착제 등과 같은 약제학적으로 허용되는 담체들과 혼합될 수 있는 한 특별히 제한되지 않는다.
- [0152] 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정의 분말과 약제학적으로 허용되는 담체의 분말은 건식 과립화에 의해 혼합될 수 있거나 또는 습식 과립화에 의해 혼합될 수 있고 과립으로 형성될 수 있다.
- [0153] 습식 과립화에 대하여는, 유동층과립화법, 혼련과립화법, 압출과립화법 및 회전과립화법 등과 같은 여러 방법들이 사용될 수 있다.
- [0154] 예를 들면, 유동층과립화법을 사용하는 경우, 여러 담체들을 포함하는 과립화 성분들이 공급된 공기에 의해 혼합되는 한편으로 과립화 성분들은 연속적으로 흐르는 것이 허용되며 그 위로 액체가 분무되어 과립을 형성한다. 혼련과립화법을 사용하는 경우, 여러 담체들을 포함하는 과립화 성분들이 교반에 의해 혼합되는 한편으로 과립화 성분들은 연속적으로 교반되고 그에 액체가 첨가되어 과립을 형성한다.
- [0155] 과립화 이후, 수득된 과립은, 필요한 경우, 체를 통과하여 과립을 원하는 크기로 만든다. 그에 따라 수득된 과립은 건조 공정에 적용된다.
- [0156] 다양한 공지의 방법들이 건조방법으로 사용될 수 있다. 사용가능한 건조기들의 예들에는 유동층건조기, 팬건조기, 진공건조기 등등이 포함된다. 예를 들면, 유동층건조기를 사용하는 경우, 약 10분 내지 1시간 동안 0.5 m³/분 내지 50 m³/분의 공기 흐름 및 70 내지 100℃의 공급된 공기 온도로 건조 공정이 수행된다.
- [0157] 단계 (2')에서 수득된 혼합물 중의 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정의 함량은 바람직하게는 "3. 본 발명의 제2 구현예에 따른 경구 고형 제제"에서 상기 언급된 것과 동일한 범위로 설정된다.
- [0158] 경구 고형 제제가 본 발명의 경구 고형 제제의 제조방법에 의해 정제로 형성되는 경우, 제조방법은 단계 (2')에서 수득된 혼합물을 정제로 압축하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0159] 후속의 단계 (3')에서 압축 타정 동안 원료 분말이 타정기에 부착되는 것을 억제한다는 관점에서 추가로 단계 (2')에서 수득된 혼합물에 활제를 첨가하는 것이 바람직하다.
- [0160] 여러 압축법들이 단계 (3')의 압축 타정에 사용될 수 있다. 사용가능한 방법들의 예들에는 습식 과립 압축법, 직접 분말 압축법, 건식 과립 압축법 등등이 포함된다. 습식 과립 압축법 또는 건식 과립 압축법에서와 같이 먼저 과립을 준비하는 복잡한 단계를 포함하지 않는 정제의 간단한 생산이라는 관점에서 직접 분말 압축법(직접압축법)에 의하여 정제들을 수득하는 것이 바람직하다. 일반적으로, 활성성분으로서 아리피프라졸을 포함하는 경구 고형 제제가 직접압축법으로 수득되는 경우, 낮은 용해가 야기되는 경향이 있다. 대조적으로, 본 발명에서는, 활성성분으로서의 아리피프라졸 무수 결정이 특정한 범위 이내의 평균입자크기를 갖기 때문에, 심지어 직접압축법에 의해 제조되는 경우에도 그의 용해성이 감소되지 않는 아리피프라졸 무수 결정을 포함하는 원하는 경구 고형 제제가 수득될 수 있다.
- [0161] 본 발명의 제조방법에 의해 수득되는 경구 고형 제제가 정제로 형성되는 경우, 정제는 이중충정, 다중충정 등의 형태가 될 수 있다.
- [0162] 본 발명의 효과인 높은 용해성이 손상되지 않는 한, 필요한 경우, 추가의 코팅의 단계가 수행될 수 있다. 예를 들면, 당의정, 젤라틴-코팅정, 장용정 및 필름코팅정이 생산될 수 있다.

- [0163] 본 발명의 제조방법에 의해 수득되는 경구 고형 제제는 "3. 본 발명의 제2 구현예에 따른 경구 고형 제제"에서 기술된 용해 시험법에 의해 측정된 바와 같은 상기 언급된 용해율을 나타낸다.
- [0164] 실시예
- [0165] 본 발명이 이하에서 실시예들 및 비교예들을 참조하여 보다 상세하게 설명되나, 본 발명이 이들에 또는 이들에 의해 제한되는 것은 아니다.
- [0166] 본 발명의 제1 구현예의 실시예들 및 비교예들은 다음과 같다.
- [0167] 이하에서 나타낸 참조예들 및 실시예들에서 사용된 아리피프라졸 수화물 결정들이 일본 특허공보 제3760264호에 기초하여 제조되었다.
- [0168] 참조예 1 내지 3 및 참조예 5(아리피프라졸 수화물 결정의 미세하게 분쇄된 분말)
- [0169] 일본 특허공보 제3760264호의 실시예 1에 기초하여 제조된 아리피프라졸 수화물 A의 결정을 켓트밀(소형 켓트밀(compact jet mill; JOM-min)) 내로 도입시키고 공압(가압력 및 분쇄압력) 및 공급속도를 적절하게 조정하는 것에 의하여 건식분쇄시켜 원하는 평균입자크기를 수득하였다. 15분 이내에 분쇄를 종결시키고 아리피프라졸 수화물 결정의 미세하게 분쇄된 분말을 수득하였다. 분쇄의 조건들을 적절하게 조정하여 원하는 평균입자크기를 수득하였다.
- [0170] 참조예 4(아리피프라졸 수화물 결정의 미세하게 분쇄된 분말)
- [0171] 합성예 1
- [0172] 조 아리피프라졸(Crude Aripiprazole)의 합성
- [0173] 7-하이드록시-3,4-디하이드로-2(1H)-퀴놀리논(7-HDC: 7-hydroxy-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone)(표준량)에 1.7-배량(1.7-fold volumn)의 정제수, 2.0-배물(2.0-fold mol)의 탄산칼륨(무수) 및 7.5-배량의 에탄올을 첨가하고 혼합물을 40℃에서 약 0.5시간 동안 교반시켰다. 거기에 1.1-배물의 4-클로로부틸 2-니트로벤젠설포네이트(CBNBS: 4-chlorobutyl 2-nitrobenzene sulfonate)를 첨가하고 약 40℃에서 약 5시간 동안 반응시켰다. 용매를 증류시켜 제거한 후, 잔사(residue)에 25-배량 또는 그 이상의 정제수를 첨가하고 후속하여 약 50℃에서 교반시키면서 세척하였다. 결정을 분리해내고 정제수로 세척하였다.
- [0174] 수득된 습윤 결정(wet crystal)에 14-배량의 정제수, 1.07-배물의 탄산칼륨(무수) 및 1.0몰의 1-(2,3-디클로로페닐)피페라진 1염산염(2,3-DCPP: 1-(2,3-dichlorophenyl)piperazine monohydrochloride)을 첨가하고 혼합물을 80℃ 이상에서 약 4시간 동안 반응시켰다. 냉각 후, 결정을 분리해내고 정제수로 세척하였다. 수득된 습윤 결정에 34-배량의 에틸아세테이트를 첨가하고 용매가 환류(reflux)되어 에틸아세테이트를 증류시키고 물이 제거될 때까지 가열시켰다. 냉각 후, 거기에 증류에 의해 제거된 양과 등량의 양의 에틸아세테이트 및 5 중량%의 활성탄을 첨가하고 0.5시간 이상 동안 환류시켰다. 반응혼합물을 고온-여과(hot-filtered)시켜 20-배량의 에틸아세테이트를 증류해내고 계속해서 냉각시켰다. 결정을 분리해내고 약 55℃에서 건조시켜 조 아리피프라졸을 수득하였다.
- [0175] 그 결과의 조 아리피프라졸(아리피프라졸 무수 결정)을 함수 에탄올(water-containing ethanol)(에탄올: 80%, 물: 20%)에 첨가하고 용매 환류 온도까지 가열시켜 조 아리피프라졸을 완전히 용해시켰다. 아리피프라졸 수화물 결정이 침강되도록 용액을 냉각시키고 아리피프라졸 수화물 결정을 침강시키고 습식 분말화 장치(wet pulverization device)로 분쇄시켰다. 여과에 의해 용매를 제거한 후, 건조(실온에서 밤새도록 공기-건조)를 수행하여 아리피프라졸 수화물 미세 결정(아리피프라졸 수화물 A의 결정)을 수득하였다. 습식 분말화 작업 조건들(현탁 온도(suspension temperature), 회전 속도, 분말화를 위한 날개들의 형태 등)로 입자 크기를 조정하여 원하는 입자 크기를 갖는 아리피프라졸 수화물 A의 결정을 제조하였다.
- [0176] 그 결과의 아리피프라졸 수화물 결정의 미세하게 분쇄된 분말의 입자 크기를 레이저 회절 산란 입자 크기 분포 분석기(laser diffraction scattering particle size distribution analyzer)(레이저 마이크론 사이저(Laser Micron Sizer; LMS-2000e))인 드라이유닛 2000(Dry Unit 2000)을 사용하여 측정하고 수득된 측정 결과들로부터 평균입자크기를 산출하였다. 표 1은 측정 결과들을 나타낸다.
- [0177] 레이저 회절 산란 입자 크기 분포 분석기를 사용하는 측정 조건들은 다음과 같다: 입자 굴절률(Particle refractive index): 1.750, 허수부(imaginary part): 0.1, 및 분산압력(dispersive pressure): 0.15 MPa.

- [0178] 실시예 1(아리피프라졸 수화물 결정의 미세하게 분쇄된 분말을 포함하는 정제(정제 당 3 mg))
- [0179] 참조예 1에서 수득된 아리피프라졸 수화물 결정의 미세하게 분쇄된 분말(9.3 g)(아리피프라졸 무수물 몰의 관점에서 산출된 3 mg/정제), 직접적으로 압축가능한 락토오스(207.0 g), 옥수수 녹말(30.0 g), 결정성 셀룰로오스(30.0 g) 및 하이드록시프로필셀룰로오스(6.0 g)을 고속 과립화기(high speed granulator)(고교제작소(Gokyo Seisakusyo)에서 생산된 니더 미니 엔에스케이-150(kneader mini NSK-150)) 내로 도입시키고 약 500 rpm으로 날개들을 회전시키는 것에 의하여 약 10분 동안 혼합시켰다.
- [0180] 상기 수득된 혼합물을 드럼 컨테이너 회전형 혼합기(drum container rotating-type mixer) 내로 도입시키고, 계속해서 거기에 마그네슘스테아레이트(magnesium stearate)(3.0 g)를 첨가하고 혼합시켰다. 혼합 후, 혼합물을 타정기(국수제작소사(Kikusui Seisakusho Ltd.)에서 생산된 고속 회전 타정기(high-speed rotary tablet press), 비르고(VIRGO))에 공급하고 다이 펀치(die punch)를 사용하여 각각 95.1 mg의 중량을 갖는 정제들로 형성시켰다.
- [0181] 실시예 2 내지 5(아리피프라졸 수화물 결정의 미세하게 분쇄된 분말을 포함하는 정제(정제 당 3 mg))
- [0182] 실시예 1의 아리피프라졸 수화물 결정의 미세하게 분쇄된 분말 대신 참조예 2 내지 5에서 수득된 미세하게 분쇄된 분말들을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 정제들이 수득되었다.
- [0183] 시험예 1(정제 안정성 시험)
- [0184] 실시예 1 내지 5의 정제들 각각을 개봉 조건들: 40℃/75%RH(상대습도) 하에 1주, 2주 또는 1개월간 방치시켰다. 하기 방법에 따라 용해율을 측정하였다.
- [0185] 용해 시험법
- [0186] 5.0의 pH를 갖는 아세트산 완충제(500 ml)를 시험 액체로 사용하였고 하나의 정제를 시험 액체 내로 도입시키고 그에 의하여 시험 용액을 수득하였다. 그 결과의 시험 용액을 사용하여, 용해 시험법의 제2 패들법에 따라 75 rpm에서 시험을 수행하였다. 상기 언급된 아세트산 완충제를 물에 아세트산(1.97 g) 및 아세트산나트륨 3수화물(9.15 g)을 용해시키는 것에 의하여 1000 ml의 아세트산 완충제로 제조하였다.
- [0187] 시험 시작 10, 20, 30, 45 및 60분 후에 수득된 용해 액체들을 개별적으로 시험 용액 T10, T20, T30, T45 및 T60으로 표시하였다.
- [0188] 표준 용액으로서, 아리피프라졸 표준 제품(0.05 g)을 정확하게 칭량하고 에탄올(95%)을 첨가하고 그 안에서 용해시켜 정확하게 50 ml의 용액을 수득하였다. 6 ml의 용액을 정확하게 칭량하고 거기에 시험 액체를 첨가하여 정확하게 1000 ml의 용액을 수득하였다.
- [0189] 시험 용액들 및 표준 용액 각각을 10 또는 20 μ m의 기공 크기를 갖는 필터에 통과시켰다. 여액들 각각을 흐름셀(10 mm의 셀 길이)이 장착된 분광분석기 내로 도입시키고 자외선 가시광선 흡수 분광분석법에 따라 시험을 수행하였다. 249 nm의 파장에서의 흡광도 및 325 nm의 파장에서의 흡광도 간의 편차들인 As 및 At10, At20, At30, At45 및 At60을 개별적으로 측정하였다.
- [0190] 측정 후의 시험 용액들 T10, T20, T30 및 T45 각각을 개개 시험 용기들 내로 되돌렸다. 다른 5개의 샘플들에 대하여 동일한 작업을 수행하였다.
- [0191] 용해 장치로서, 미합중국, 유럽연합 및 일본에 의해 3자 일치화된 패들법에 적용되는 임의의 시험 장치가 사용될 수 있으나; 하기 나타낸 장치가 사용되었다. 실시예 1 내지 3 및 5에서는, 도야마산교사(Toyama Sangyo Co., Ltd.)에서 생산된 모델: NTR-6100이 사용되었다. 실시예 4에서는, 도야마산교사에서 생산된 모델: NTR-6200A이 사용되었다.
- [0192] 표시된 양의 아리피프라졸에 대한 용해율(%)이 하기의 식에 의해 결정되었다.
- [0193] 표시된 양의 아리피프라졸에 대한 용해율(%) = 아리피프라졸 표준 제품의 양(mg) x At / As x 2
- [0194] 여기에서, As는 표준 용액의 흡광도들 간의 편차를 나타내고 At는 At10, At20, At30, At45 또는 At60을 나타낸다.
- [0195] 표 1은 용해 시험의 개시 60분 후에 수득된 각 샘플의 용해율을 나타낸다. 하나의 샘플은 방치하지 않았고(초기 값), 그리고 다른 샘플들은 40℃/75%RH의 개봉 조건들 하에 1주, 2주 또는 1개월간 방치시켰다.

표 1

실시예		실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5
아리피프라졸 결정형		수화물의 미세하게 분쇄된 분말				
아리피프라졸의 평균입자크기(μm)		참조예 1	참조예 2	참조예 3	참조예 4	참조예 5
		2.6	4.8	4.9	9.5	13.7
용해율(%)	60분	93.9	88.1	93.2	79.91	63.5
초기값						
용해율(%)	60분	92.0	86.4	88.9	76.17	61.8
40℃/75%RH 개봉 조건 1주 저장						
용해율(%)	60분	93.0	86.1	91.1	76.49	61.4
40℃/75%RH 개봉 조건 2주 저장						
용해율(%)	60분	91.9	87.9	90.3	77.12	64.7
40℃/75%RH 개봉 조건 1개월 저장						

비교예 1 내지 3(아리피프라졸 수화물 결정의 미세하게 분쇄된 분말을 포함하는 정제(정제 당 3 mg))

참조예 4와 동일한 방법으로, 아리피프라졸 수화물 결정들의 미세하게 분쇄된 분말들이 분쇄에 의하여 제조되어 표 2에 나타난 평균입자크기들이 수득되었다(참조예 6 내지 8). 참조예 6 내지 8에서 수득된 아리피프라졸 수화물 결정들의 미세하게 분쇄된 분말들을 사용하여, 실시예 1에서와 동일한 방법으로 정제들이 제조되었다. 비교예 1 내지 3의 수득된 정제들 각각의 용해율을 실시예 4의 안정성 시험(용해 시험)과 동일한 방법으로 측정하였다. 표 2는 용해율을 나타내고 있다.

표 2

실시예		비교예 1	비교예 2	비교예 3
아리피프라졸 결정형		수화물의 미세하게 분쇄된 분말		
아리피프라졸의 평균입자크기(μm)		참조예 6	참조예 7	참조예 8
		15.1	20.0	29.6
용해율(%)	60분	55.79	49.61	35.97
초기값				
용해율(%)	60분	53.92	49.99	34.21
40℃/75%RH 개봉 조건 1주 저장				
용해율(%)	60분	52.93	47.85	34.30
40℃/75%RH 개봉 조건 2주 저장				
용해율(%)	60분	53.41	47.17	35.09
40℃/75%RH 개봉 조건 1개월 저장				

실시예 6

정제들의 성분들을 하기로 변화시킨 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 정제들을 제조하였다. 실시예 4와 동일한 방법으로 안정성 시험(용해 시험을 포함)을 수행하였다. 표 3은 안정성 시험(용해 시험)의 결과들을 나타내고 있다.

참조예 1에서 수득된 젯트밀 분쇄된 아리피프라졸의 미세하게 분쇄된 분말(수화물 결정)(9.3 g), 직접적으로 압축가능한 락토오스(114.0 g), 결정성 셀룰로오스(114.0 g), 소듐카르복시메틸 녹말(sodium carboxymethyl starch)(21.0 g), 카르멜로스 칼슘(carmellose calcium)(21.0 g) 및 경량 무수 규산(light anhydrous silic acid)(3.0 g)들을 고속 과립화기 내로 도입시키고 혼합시켰다. 후속하여, 마그네슘스테아레이트(3.0 g)를 그에 첨가하고 혼합시켰다. 혼합물을 계속해서 타정기에 공급하고 다이 펀치를 사용하여 정제로 형성시켰다.

표 3

실시예	실시예 6
미세하게 분쇄된 아리피프라졸 결정 (수화물)	참조예 1
아리피프라졸의 평균입자크기(μm)	2.6

용해율(%) 초기값	60분	90.60
용해율(%) 40℃/75%RH 개봉 조건 1주 저장	60분	90.11
용해율(%) 40℃/75%RH 개봉 조건 2주 저장	60분	90.69
용해율(%) 40℃/75%RH 개봉 조건 1개월 저장	60분	88.61

[0204] 본 발명의 제2 구현예의 실시예들 및 비교예들은 다음과 같이 나타난다.

[0205] 합성예 2

[0206] 조 아리피프라졸의 합성

[0207] 7-하이드록시-3,4-디하이드로-2(1H)-퀴놀리논(7-HDC)(표준량)에 1.7-배량의 정제수, 2.0-배물의 탄산칼륨(무수) 및 7.5-배량의 에탄올을 첨가하고 혼합물을 40℃에서 약 0.5시간 동안 교반시켰다. 거기에 1.1-배물의 4-클로로부틸 2-니트로벤젠설포네이트(CBNBS)를 첨가하고 약 40℃에서 약 5시간 동안 반응시켰다. 용매를 증류시켜 제거한 후, 잔사에 25-배량 또는 그 이상의 정제수를 첨가하고 후속하여 약 50℃에서 교반시키면서 세척하였다. 결정을 분리해내고 정제수로 세척하였다.

[0208] 수득된 습윤 결정에 14-배량의 정제수, 1.07-배물의 탄산칼륨(무수) 및 1.0몰의 1-(2,3-디클로로페닐)피페라진 1염산염(2,3-DCPP)을 첨가하고 혼합물을 80℃ 이상에서 약 4시간 동안 반응시켰다. 냉각 후, 결정을 분리해내고 정제수로 세척하였다. 수득된 습윤 결정에 34-배량의 에틸아세테이트를 첨가하고 용매가 환류되어 에틸아세테이트를 증류시키고 물이 제거될 때까지 가열시켰다. 냉각 후, 거기에 증류에 의해 제거된 양과 등량의 양의 에틸아세테이트 및 5 중량%의 활성탄을 첨가하고 0.5시간 이상 동안 환류시켰다. 반응혼합물을 보온-여과시켜 20-배량의 에틸아세테이트를 증류해내고 계속해서 냉각시켰다. 결정을 분리해내고 약 55℃에서 건조시켜 조 아리피프라졸을 수득하였다.

[0209] 재결정화 공정

[0210] 수득된 조 아리피프라졸에 16-배량의 에탄올 및 2-배량의 정제수를 첨가하고, 용매 환류가 조 아리피프라졸을 완전히 용해시킬 때까지 가열시켰다. 거기에 2-배량의 정제수를 첨가하고 환류될 때까지 다시 가열시키고 계속해서 환류 하에서 30분 이상 동안 교반시켰다. 후속하여, 결과물을 10℃ 이하로 냉각시켜 결정을 충분히 퇴적시키고 계속해서 고액분리(solid liquid separation)를 수행하여 결정을 수득하였다. 수득된 결정을 80℃에서 24시간 동안 건조시켰다.

[0211] 분쇄 단계

[0212] 건조 후 재결정화로부터 수득된 아리피프라졸을 실험용 햄머밀(hammer mill)(라보밀(labo mill): 후지파우달사(Fuji Paudal Co., Ltd.), 모델 LM-05))을 사용하여 하기 조건들 하에서 분쇄시켰다.

[0213] 분쇄 조건들

[0214] 주축 회전 속도(Main axis rotation rate): 12000 rpm

[0215] 체(Screen): 5 mmHB

[0216] 도입 속도(Introduction speed): 약 20 g/분

[0217] 합성예 2에서 합성된 무수 결정(롯트 넘버 1)의 특성들을 하기의 방법에 따라 측정하고 평가하였다.

[0218] X-선 회절 측정

[0219] 브루커 에이엑스엑스사(Bruker AXS)에서 생산된 X-선 회절계(D8 ADVANCE)를 사용하여, 분말 X-선 회절법에 따라 3 내지 40°의 회절각의 범위 내에서 X-선 회절 패턴들을 측정하였다. 대음극(anticathode)으로서 구리가 사용되었다.

[0220] 검습 시험(Hygroscopic Test)

[0221] 합성예 2에서 수득된 아리피프라졸 약 1 g을 약 5 cm의 직경을 갖는 각 칭량병(weighing bottles) 내에서 칭량

하였다. 각 칭량병들을 김와이프(Kimwipe)로 밀봉시키고 물을 포함하는 데시케이터 내에 방치시켰다. 데시케이터를 오픈 내에 60℃에서 위치시키고 24시간 동안 방치시켰다.

[0222] 칭량병들을 데시케이터로부터 제거하고 $MgCl_2/6H_2O$ 포화 염 용액을 포함하는 데시케이터(실온/약 30%RH) 내에서 16시간 이상 방치시키고 그에 의하여 부착된 과량의 물을 제거하였다. 검습 시험 전후에서 샘플들의 물 함량들을 하기의 시험 절차에 따라 측정하였다.

[0223] 물 함량 측정법

[0224] 합성에 2에서 수득된 아리피프라졸 0.1 g 및 검습 시험 후 수득된 아리피프라졸 0.1 g을 정확하게 칭량하였다. 미즈비시 케미칼 아날리테크사(Mitsubishi Chemical Analytech Co., Ltd.)에서 생산된 수분계(moisture meter: CA-200)을 사용하여, 물 함량 측정법(칼피셔법(Karl Fischer method))인 전량적정법(coulometric titration method)에 따라 시험을 수행하였다.

[0225] 용융점 측정

[0226] 부치사(BUCHI)에서 생산된 용융점 측정 장치(B-545)를 사용하여 하기의 방법에 의해 용융점을 측정하였다. 일 단부가 밀폐된 모세관 내로, 모세관의 바닥으로부터 2.5 내지 3.5 mm의 높이까지 샘플을 도입시켰다. 블록(block)을 130℃까지 가열시키고 모세관을 블록 내로 도입시켰다. 블록을 130 내지 135℃ 사이에서 3℃/분 및 135℃ 내지 용융점 사이에서 1℃/분으로 가열시키고, 샘플이 완전히 용해되는 온도를 측정하였다.

[0227] 합성에 2의 방법과 동일한 방법에 따라 합성된 무수 결정(롯데 넘버 2)의 특성들을 상기와 동일한 방법으로 측정하고 평가하였다.

[0228] 표 4는 측정 결과들을 나타내고 있다. 도 1(롯데 넘버 1) 및 도 2(롯데 넘버 2)들은 X-선 회절 측정에 의해 수득된 X-선 회절 패턴을 나타내고 있다.

표 4

	롯데 넘버 1	롯데 넘버 2
분말 X-선 회절	회절 피크는 $2\theta = 11.09^\circ, 16.64^\circ, 20.43^\circ, 22.11^\circ$ 에서 인식됨(도 1)	회절 피크는 $2\theta = 11.13^\circ, 16.69^\circ, 20.47^\circ, 22.19^\circ$ 에서 인식됨(도 2)
가습화 이전 수분 함량 수준(중량%)	0.003	0.032
가습화 이후 수분 함량 수준(중량%)	0.809	2.759
용융점(℃)	139.7	139.8

[0230] 상기 나타낸 시험 조건들 하에서의 측정들에 의하여, 수득된 결정들에서 아리피프라졸 무수 I형(고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정)의 형성이 확인되었다.

[0231] 참조예 9 내지 12

[0232] 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정의 미세하게 분쇄된 분말

[0233] 상기 합성에 2에서 수득된 롯데 넘버 1 및 2의 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정들을 허머밀을 사용하여 분쇄시켰다(주축 회전 속도: 1200 rpm, 체: 5 mm 헤링본(herringbone), 도입 속도: 약 20 g/분). 계속해서, 표 5에 나타낸 젯트밀(나선 젯트밀(spiral jet mill (spiral JM)) 또는 AO 젯트밀(AO jet mill(AOJM))), 공압(가압력 및 분쇄압력) 및 공급속도를 사용하여 건조 분쇄를 수행하였다.

[0234] 그 결과의 고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정의 미세하게 분쇄된 분말의 입자 크기를 레이저 회절 산란 입자 크기 분포 분석기(레이저 마이크로 사이저(LMS-2000e))인 드라이유닛 2000을 사용하여 측정하고 수득된 측정 결과들로부터 평균입자크기를 산출하였다. 표 5는 측정 결과들을 나타낸다. 레이저 회절 산란 입자 크기 분포 분석기를 사용하는 측정 조건들은 다음과 같다: 입자 굴절률: 1.750, 허수부: 0.1 및 분산압력: 0.15 MPa.

[0235] 상기 수득된 미세하게 분쇄된 분말을 하기 방법에 따른 검습 시험으로 평가하였다.

[0236] 분쇄된 분말 약 1 g을 5 cm의 직경을 갖는 칭량병 내에서 칭량하고, 온도 및 습도가 각각 60℃ 및 100%로 설정된 물/데시케이터 내에 방치시키고, 계속해서 실온 및 약 30%의 습도를 갖는 $MgCl_2/6H_2O$ 포화 염 용액/데시케이

터 내에 24시간 동안 방치시켰다. 그 후, 물 함량을 측정하였다. 물 함량은 샘플 0.1 g을 정확하게 측정하는 것에 의하여 칼피셔법에 따라 측정되었다.

[0237] 표 6은 측정 결과들을 나타낸다. 측정된 미세하게 분쇄된 분말들의 샘플들 각각은 0.4% 이상을 나타내었다.

표 5

[0238]

	참조 번호	참조예 9	참조예 10	참조예 11	참조예 12
	분쇄 재료 분말	로트 넘버 1	로트 넘버 1	로트 넘버 2	로트 넘버 2
분쇄 조건들	가압력(MPa)	0.6	0.6	0.4	0.4
	분쇄압력(MPa)	0.45	0.55	0.3	0.3
	공급속도(g/h)	40	30	120	170
	사용된 젯트밀	나선 젯트밀	A0 젯트밀	A0 젯트밀	A0 젯트밀
	평균입자크기(μm)	2.6	5.1	8.9	9.6

[0239] 실시예 7 내지 10

[0240] 정제들의 제조방법 및 안정성 시험 방법(용해 시험 포함)

[0241] 상기 참조예 9 내지 12에서 제조된 미세하게 분쇄된 분말들을 사용하여 정제들을 형성시켰다.

[0242] 젯트-분쇄된 아리피프라졸의 미세하게 분쇄된 분말(고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정)(I형)(9 g), 직접적으로 압축가능한 락토오스(207 g), 옥수수 녹말(30 g), 결정성 셀룰로오스(30 g) 및 하이드록시프로필셀룰로오스(6 g)을 고속 과립하기 내로 도입시키고, 약 500 rpm의 속도로 날개들을 회전시키는 것에 의하여 약 10분 동안 혼합시켰다. 그 후, 정제 당 마그네슘스테아레이트를 1 중량%의 양으로 첨가하고 혼합시켜 정제화를 위한 분말을 제조하였다. 정제화를 위한 분말을 타정기(국수제작소에서 생산된 Virgo 12HUK)에 공급하고 6.0 mm의 직경을 갖는 코너 플랫 다이 펀치(corner flat die punch)를 사용하여 각각이 95 mg의 중량을 갖는 정제들(실시예 7 내지 10의 정제들)로 형성시켰다.

[0243] 시험예 2 (정제 안정성 시험)

[0244] 실시예 7 내지 10들의 정제들 각각을 개봉 조건들 하에서 40℃/75%RH에서 1주, 2주 또는 1개월 동안 방치시켰다. 하기 방법에 따라 용해율을 측정하였다.

[0245] 용해 시험법

[0246] 5.0의 pH를 갖는 아세트산 완충제(500 ml)를 시험 액체로 사용하였고 하나의 정제를 시험 액체 내로 도입시키고 그에 의하여 시험 용액을 수득하였다. 그 결과의 시험 용액을 사용하여, 용해 시험법의 제2 패들법에 따라 75 rpm에서 시험을 수행하였다. 상기 언급된 아세트산 완충제를 물에 아세트산(1.97 g) 및 아세트산나트륨 3수화물(9.15 g)을 용해시키는 것에 의하여 1000 ml의 아세트산 완충제로 제조하였다.

[0247] 시험 시작 10, 20, 30, 45 및 60분 후에 수득된 용해 액체들을 각각 시험 용액 T10, T20, T30, T45 및 T60으로 표시하였다.

[0248] 표준 용액으로서, 아리피프라졸 표준 제품(0.05 g)을 정확하게 칭량하고 에탄올(95%)을 첨가하고 용해시켜 정확하게 50 ml의 용액을 수득하였다. 6 ml의 용액을 정확하게 칭량하고 거기에 시험 액체를 첨가하여 정확하게 1000 ml의 용액을 수득하였다.

[0249] 시험 용액들 및 표준 용액 각각을 10 또는 20 μm의 기공 크기를 갖는 필터에 통과시켰다. 여액들 각각을 흐름셀(10 mm의 셀 길이)이 장착된 분광분석기 내로 도입시키고 자외선 가시광선 흡수 분광분석법에 따라 시험을 수행하였다. 249 nm의 파장에서의 흡광도 및 325 nm의 파장에서의 흡광도 간의 편차들인 As 및 At10, At20, At30, At45 및 At60을 개별적으로 측정하였다.

[0250] 측정 후의 시험 용액들 T10, T20, T30 및 T45 각각을 개개 시험 용기들 내로 되돌렸다. 다른 5개의 샘플들에 대하여 동일한 작업을 수행하였다.

[0251] 용해 장치로서, 미합중국, 유럽연합 및 일본에 의해 3자 일치화된 패들법에 적용되는 임의의 시험 장치가 사용될 수 있으나; 하기 나타난 장치가 사용되었다. 모델: 도야마산교사에서 생산된 NTR-6200A.

[0252] 표시된 양의 아리피프라졸에 대한 용해율(%)이 하기의 식에 의해 결정되었다.

[0253] 표시된 양의 아리피프라졸에 대한 용해율(%) = 아리피프라졸 표준 제품의 양(mg) x At / As x 2

[0254] 여기에서, As는 표준 용액의 흡광도들 간의 편차를 나타내고 At는 At10, At20, At30, At45 또는 At60을 나타낸다.

[0255] 표 6은 용해 시험의 개시 60분 후에 수득된 각 샘플의 용해율을 나타낸다. 하나의 샘플은 방치하지 않았고(초기 값), 그리고 다른 샘플들은 40℃/75%RH의 개봉 조건들 하에 1주, 2주 및 1개월간 방치시켰다.

표 6

실시예		실시예 7	실시예 8	실시예 9	실시예 10
미세하게 분쇄된 아리피프라졸 결정		참조예 9	참조예 10	참조예 11	참조예 12
아리피프라졸의 평균입자크기(μm)		2.6	5.1	8.9	9.6
미세하게 분쇄된 아리피프라졸 결정의 검습 시험					
		0.10	0.21	0.24	0.29
		3.37	3.69	3.97	3.90
물 함량 수준(중량%)	0시간 24시간				
용해율(%) 초기값	60분	92.26	97.33	93.36	93.05
용해율(%) 40℃/75%RH 개봉 조건 1주 저장	60분	88.09	88.99	77.78	76.09
용해율(%) 40℃/75%RH 개봉 조건 2주 저장	60분	88.88	88.49	75.37	75.96
용해율(%) 40℃/75%RH 개봉 조건 1개월 저장	60분	86.45	87.23	74.68	75.37

[0257] 비교예 4

[0258] 햄머밀로 분쇄된 아리피프라졸 무수 결정(롯데 넘버 1)을 사용하여, 실시예 7과 동일한 방법으로 평균입자크기를 산출하였다. 수득된 미세하게 분쇄된 분말의 평균입자크기는 27.2 μm이었다. 수득된 미세하게 분쇄된 분말의 검습 시험은 실시예 7과 동일한 방법으로 수행되었다. 검습 시험의 결과로서, 0시간에서의 수분 함량은 0.00 중량% 이었으나, 24시간 후의 물 함량은 0.49 중량%이었다.

[0259] 수득된 미세하게 분쇄된 분말의 결정을 사용하여, 실시예 7에서와 동일한 방법으로 정제들이 생산되었다. 수득된 정제들의 안정성 시험이 상기 실시예들에서와 동일한 방법으로 수행되었다. 그 결과들은 용해율(%)이 초기값으로서 78.67%, 1주일의 저장 후 42.66%, 2주일의 저장 후 41.04% 및 1개월의 저장 후 41.75%이었다는 것을 나타내었다.

[0260] 실시예 11

[0261] 정제들의 성분들을 다음과 같이 변경한 것을 제외하고는 실시예 7과 동일한 방법으로 정제들을 제조하였다. 안정성 시험(용해 시험을 포함)을 수행하였다. 표 7은 안정성 시험(용해 시험)의 결과들을 나타내고 있다.

[0262] 참조예 9에서 수득된 젯트-분쇄된 아리피프라졸의 미세하게 분쇄된 분말(고도로 흡습성인 아리피프라졸 무수 결정)(I형)(9 g), 직접적으로 압축가능한 락토오스(114.0 g), 결정성 셀룰로오스(114.0 g), 소듐카르복시메틸 녹말(21.0 g), 카르멜로스 칼슘(21.0 g) 및 경량 무수 규산(3.0 g)을 혼합하고, 계속해서 거기에 마그네슘스테아레이트(3.0 g)를 첨가하고 혼합하였다. 계속해서 혼합물을 타정기에 공급하고, 다이 펀치를 사용하여 정제로 형성시켰다.

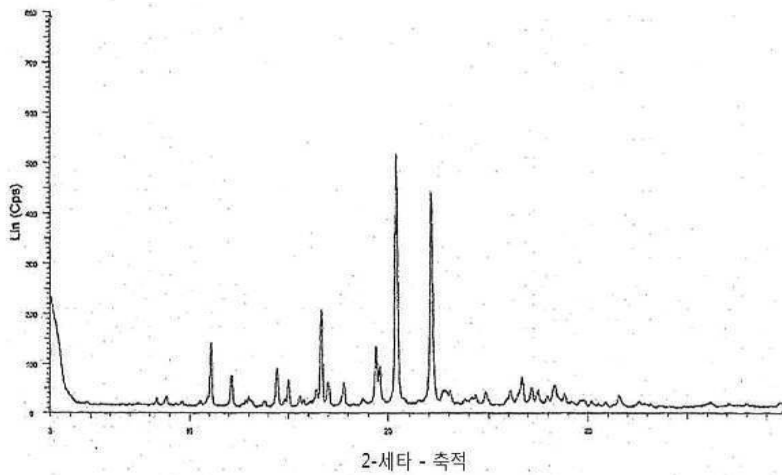
표 7

실시예		실시예 11
미세하게 분쇄된 아리피프라졸 결정		참조예 9
아리피프라졸의 평균입자크기(μm)		2.6

미세하게 분쇄된 아리피프라졸 결정의 검습 시험		0.10 3.37
물 함량 수준(중량%)	0시간 24시간	
용해율(%) 초기값	60분	77.46
용해율(%) 40℃/75%RH 개봉 조건 1주 저장	60분	75.40
용해율(%) 40℃/75%RH 개봉 조건 2주 저장	60분	76.09
용해율(%) 40℃/75%RH 개봉 조건 1개월 저장	60분	75.74

도면

도면1



도면2

