

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. A61K 31/70 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2006년05월03일 10-0575389 2006년04월25일
---	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2000-7006927	(65) 공개번호	10-2001-0033441
(22) 출원일자 번역문 제출일자	2000년06월21일 2000년06월21일	(43) 공개일자	2001년04월25일
(86) 국제출원번호 국제출원일자	PCT/US1998/026222 1998년12월21일	(87) 국제공개번호 국제공개일자	WO 1999/32128 1999년07월01일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 중국, 체코, 에스토니아, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 키르기스스탄, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 리투아니아, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 루마니아, 러시아, 싱가포르, 인도네시아, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 크로아티아, 오스트리아, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 영국, 룩셈부르크, 미국, 포르투갈, 스웨덴, 그라나다, 인도,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장	08/997,172	1997년12월22일	미국(US)
	08/997,169	1997년12월22일	미국(US)

(73) 특허권자 웨빙 코포레이션
미국 뉴저지주 07033 케슬워어스시 개롭핑 힐 로드 2000

(72) 발명자 리보위츠스티븐엠
미국뉴저지주08853네샤닉스테이션비치우드서클70

스투팍엘리어트아이
미국뉴저지주07006웨스트칼드웰우드랜드로드11

샤우드림티아즈에이
미국뉴저지주07006노오쓰칼드웰로오즈애비뉴18

바디노윈스턴에이
미국뉴저지주08889화이트하우스스테이션글렌몬트로오드9

보웬프랑크이
미국뉴저지주07070루터포드잭슨에비뉴26

(74) 대리인
이병호
김영관
신현문
홍동오
이범래
정상구

심사관 : 김희수

(54) 경구 투여가능한 고체 리바비린 투여형 및 이의 제조 방법

요약

본 발명은 놀랍게도 신속한 붕해 및 용해 속도 뿐만 아니라 유리하게도 0.6g/ml 이상의 높은 탭 밀도를 가지며, 리바비린이 리바비린의 다형성 형태를 실질적으로 함유하지 않는 압축된 리바비린 조성물을 함유하는 경구 투여가능한 고체 투여형, 및 이러한 고체 투여형을 제조하는 방법에 관한 것이다.

색인어

리바비린, 인터페론 알파-2b, 만성 C형 간염, 항바이러스제, 충전제, 붕해제, 운활제

명세서

배경기술

본 발명은 압축된 리바비린 조성물을 포함하는 경구 투여가능한 고체 투여형 및 상기 고체 투여형의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명의 압축된 리바비린 조성물은 놀랍게도 신속한 붕해 및 용해 속도 뿐만 아니라 유리하게도 높은 탭 밀도를 가지며, 다른 다형성 형태를 실질적으로 함유하지 않는 균일한 물리적 특성의 자유 유동성 리바비린을 함유한다.

리바비린은 일반적으로 인터페론 알파-2b와 함께 투여되어 만성 C형 간염 감염 환자를 치료하는 항바이러스제이다.

리바비린 200mg 캡슐제는 상표명 Virazole™(비라졸) 캡슐제(제조원: ICN Pharmaceuticals, Canada)로 제조 및 시판되고 있다. 비라졸 캡슐제에서 리바비린 조성물을 제조하는데 사용되는 리바비린은 0.320 내지 0.449g/ml 범위의 낮고 가변성인 탭 밀도를 갖는 비-자유 유동성 분말이다. 0.6g/ml 이상의 탭 밀도를 갖는 리바비린 조성물이 200mg 캡슐제의 균일한 충전을 위해 요구된다. 리바비린 조성물은 캡슐제 충전 공정, 특히 시간당 캡슐제 20,000개 이상의 충전 속도로 작동하는 고속 캡슐제 충전 장치에서의 충전 공정 동안 임의의 캡슐제를 충전시키고, 과중량 가변성 및 캡슐제 외피내에서 과충전을 피하기 위해서는 0.6g/ml 이상의 균일하게 높은 탭 밀도를 갖는 것이 바람직하다.

리바비린 제형의 건조 압축화는, 압축 공정 동안 발생된 열이 보건 등록을 획득하는데 있어서 용납되지 않는 형태인 리바비린 다형성 형태의 형성을 야기하지 않는 한, 상기 문제를 해결하는 매력적인 해결책이 될 것이다.

비라졸 캡슐제는 리바비린의 80%가 수중에서 30분 내에 용해되어야 한다고 요구하는 용해관련 세부 사항에 일관성 있게 부합하지는 못하는 것으로 나타난다. 비라졸 조성물의 붕해 시간은 전형적으로 20분 정도이다.

0.6g/ml 이상의 탭 밀도를 갖고, 용해 속도가 개선되고 붕해 시간이 감소된 리바비린 조성물에 대한 필요성이 있다. 또한 리바비린이 다형성 형태를 실질적으로 함유하지 않는 물리적 상태를 유지하면서 상기 높은 탭 밀도를 달성하도록 리바비린 조성물을 압축할 필요성이 있다.

발명의 요약

본 발명은 건조 압축 후 약 0.6g/ml 이상의 탭 밀도를 가지며 수중에서 약 30분 내에 리바비린 80 중량% 이상이 용해되는, 리바비린 및 약제학적으로 허용되는 붕해제를 포함하는 신속하게 용해되는 압축된 리바비린 조성물을 포함하는 경구 투여 가능한 고체 투여형을 제공한다.

본 발명은 또한 (a) 항바이러스적 유효량의 리바비린; (b) 락토오스 무수물, 락토오스 일수화물, 슈크로스, 만니톨, 미세결정성 셀룰로오스, 예비 젤라틴화된 전분, 이염기성 인산 칼슘 이수화물, 황산 칼슘 이수화물 및 황산 칼슘 삼수화물로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 유효량의 충전제 하나 이상; (c) 크로스카르멜로오스 나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 옥수수 전분, 예비 젤라틴화된 전분, 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 감자 전분, 미세결정성 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 가교-결합된 폴리비닐피롤리돈, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 벤토나이트, 알긴산 및 알기네이트로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 유효량의 약제학적으로 허용되는 붕해제; 및 (d) 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 활석, 프로필렌 글리콜, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000 및 스테아르산으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 유효량의 윤활제를 포함하며, 약 0.6g/ml 이상의 탭 밀도를 갖는, 신속하게 용해되는 압축된 리바비린 조성물을 제공한다.

바람직한 양태에서, 본 발명은 추가로 하기 성분을 포함하며 약 0.6g/ml 이상의 탭 밀도를 갖는, 신속하게 용해되는 압축된 리바비린 조성물을 제공한다:

성분 mg

- 리바비린 USP 150.0 내지 250.0
- 락토오스 일수화물 NF 30.0 내지 50.0
- 미세결정성 셀룰로오스 NF 37.5 내지 62.5
- 크로스카르멜로오스 나트륨 NF 4.5 내지 7.5
- 마그네슘 스테아레이트 NF 2.25 내지 5.0

바람직한 양태에서, 본 발명은 하기 성분을 포함하고 약 0.6g/ml 이상의 탭 밀도를 가지며 리바비린이 리바비린의 다형성 형태를 실질적으로 함유하지 않는, 신속하게 용해되는 압축된 리바비린 조성물을 제공한다:

성분 mg

- 리바비린 USP 200.0
- 락토오스 일수화물 NF 40.0
- 미세결정성 셀룰로오스 NF 50.0
- 크로스카르멜로오스 나트륨 NF 6.0
- 마그네슘 스테아레이트 NF 4.0

또 다른 양태에서, 본 발명은 (a) 균질한 혼합물을 형성하기에 충분한 시간 동안 항바이러스적 유효량의 리바비린, 유효량의 약제학적으로 허용되는 붕해제, 및 유효량의 충전제 하나 이상을 혼합하고; (b) 리바비린이 리바비린의 다형성 형태를 실질적으로 함유하지 않는, 허용되는 압축물을 생성하기에 충분한 시간 동안 약 50 내지 약 75kN 범위의 압력에서 단계

(a)의 균질한 혼합물을 압축하며; (c) 신속하게 용해되는 압축된 리바비린 조성물을 생성하기에 충분한 시간 동안 단계 (b)의 허용되는 압축물을 유효량의 윤활제와 혼합시키는 단계를 포함하여, 신속하게 용해되는 압축된 리바비린 조성물을 제조하는 방법을 제공한다.

발명의 상세한 설명

본 발명자들은 본원에 이르러 놀랍게도, 리바비린의 80%가 수중에서 30분내에 용해되어야 한다고 요구하는 용해관련 세부 사항을 일관성 있게 부합하며 이를 능가하는 균일한 리바비린 조성물을 일관되게 제조할 수 있음을 발견하였으며; 본 발명의 압축된 리바비린 조성물에서 리바비린의 약 90%는 수중에서 15분내에 용해되며 본 발명의 조성물로부터 리바비린의 약 100%가 30분내에 용해된다. 본 발명의 리바비린 조성물의 봉해 시간은 20분내에 봉해되는 비라졸 캡슐제 조성물과 비교하여 10분 미만으로 단축된다(표 1 참조).

본 발명의 리바비린 조성물을 혼합하고 허용되는 압축물을 생성하기에 충분한 시간 동안 약 50 내지 약 75 킬로뉴톤("kN") 범위의 압력에서 롤러 압축기를 통해 통과시킨다. 본원에서 사용되는 바와 같이 "허용되는 압축물"이란 균질하고, 박편 및 단편을 거의 완전히 함유하지 않고, 즉 95% 이상 함유하지 않고, 리바비린의 다형성 형태를 실질적으로 함유하지 않는 리본 형태의 압축물을 의미한다. 50 내지 약 75kN 범위의 압력은 일관되게 허용되는 압축물을 생성시킨다. 전형적으로 적합한 스크루 속도 및 롤러 속도(Fitzpatrick 롤러/압축기상에서)는 (1) 40회의 분당 회전수(RPM)의 스크루 속도 및 10 RPM의 롤러 속도; (2) 30 RPM의 스크루 속도 및 7 RPM의 롤러 속도; 및 (3) 22 RPM의 스크루 속도 및 5 RPM의 롤러 속도를 포함한다. 상기 결과로부터 스크루 속도 및 롤러 속도의 확정된 범위는 유추할 수 없다. 그러나, 본 발명자들은 본원에 이르러, 약 50 내지 약 75kN 범위의 압력을 유지시킴으로써 허용되는 압축물을 일관되게 수득할 수 있음을 발견하였다. 압축된 물질을 제분하고, 윤활제와 혼합한 후 생성되는 리바비린 조성물의 생성되는 탭 밀도는 0.6g/ml 이상이며, 바람직하게는 현저하게 더 높은, 예를 들면, 약 0.75 내지 약 0.85g/ml의 범위이다. 본 발명의 압축된 리바비린 조성물은 놀랍게도 실질적으로 균일한 물리적 및 화학적 특성을 가지며, 압축된 리바비린 조성물 중 리바비린은 리바비린의 다형성 형태를 실질적으로 함유하지 않으며, 즉 시차 주사 열량 측정법(differential scanning calorimetry)으로 측정된 바와 같이 압축된 리바비린내에서 다형성 변화의 어떠한 징후도 없다. 이러한 결과는 정상적으로 다형성 형태를 생성시킬 수 있는 압축 단계에서 생성된 대량의 열을 고려할 때 특히 놀라운 것이다.

본 발명의 신속하게 용해되는 리바비린 조성물은 안정하며, 물리적 외관, 탭 밀도, 용해 및 봉해 속도에 어떠한 악영향도 주지 않으면서 3회의 동결-해동 사이클에 적용된다.

전형적으로 적합한 봉해제는 화학적으로 및 물리적으로 리바비린과 양립 가능한 약제학적으로 허용되는 봉해제이며; 바람직하게는 이러한 봉해제는 크로스카르멜로오스 나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 옥수수 전분, 예비 젤라틴화된 전분, 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 감자 전분, 미세결정성 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 가교-결합된 폴리비닐피롤리돈, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 벤토나이트, 알긴산 및 알기네이트로 이루어지는 그룹으로부터 선택된다.

본 발명의 리바비린 조성물에서 유용하게 사용되는 것으로 확인된 봉해제의 유효량은 본 발명의 리바비린 조성물의 약 1.0 내지 약 3.0 중량%, 바람직하게는 약 1.5 내지 약 2.5 중량%, 및 가장 바람직하게는 약 2.0 중량%이다. 바람직한 봉해제는 크로스카르멜로오스 나트륨 및 폴리비닐 피롤리돈 또는 이의 혼합물이다. 가장 바람직한 봉해제는 크로스카르멜로오스 나트륨이다.

전형적으로 적합한 윤활제는 압축 후 리바비린 조성물의 유동성을 강화하고 부착을 예방하기 위해서 사용되며 리바비린과 화학적으로 및 물리적으로 양립 가능한 모든 약제학적으로 허용되는 고체 또는 액체 윤활제를 포함한다.

전형적으로 적합한 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 활석, 프로필렌 글리콜, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000 및 스테아르산을 포함한다.

본 발명의 리바비린 조성물에서 유용하게 사용되는 것으로 확인된 윤활제의 유효량은 본 발명의 리바비린 조성물의 약 0.75 내지 약 2.0 중량%, 바람직하게는 약 1.0 내지 약 1.7 중량% 및 가장 바람직하게는 약 1.3 중량%의 범위이다. 바람직한 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이다.

전형적으로 적합한 충전제는 분말 리바비린 조성물에 부피를 제공하며 물리적으로 및 화학적으로 리바비린과 양립 가능한 모든 약제학적으로 허용되는 충전제이며; 바람직하게는 상기 충전제는 락토오스 무수물, 락토오스 일수화물, 슈크로오스, 만니톨, 미세결정성 셀룰로오스, 예비 젤라틴화된 전분, 이염기성 인산 칼슘 이수화물, 황산 칼슘 삼수화물 및 황산 칼슘 이수화물로 이루어지는 그룹으로부터 선택된다.

전형적으로 2개의 충전제가 본 발명의 리바비린 조성물에서 사용된다. 본 발명의 리바비린 조성물에서 유용한 것으로 확인된 충전제의 유효량은 본 발명의 리바비린 조성물의 약 20 내지 약 40 중량%, 바람직하게는 약 25 내지 약 35 중량% 및 가장 바람직하게는 약 30 중량%의 범위이다. 바람직한 충전제 중 하나는 전형적으로 본 발명의 리바비린 조성물의 약 10 내지 약 15 중량%, 보다 바람직하게는 약 13 내지 약 14 중량%로 존재하는 락토오스 일수화물이다. 다른 바람직한 충전제는 전형적으로 본 발명의 리바비린 조성물의 약 10 내지 약 20 중량%, 보다 바람직하게는 약 12 내지 약 18 중량% 및 가장 바람직하게는 약 16 내지 약 17 중량%로 존재하는 미세결정성 셀룰로오스이다.

본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "탭 밀도"란, 전형적으로 기계 장치에 의해 "가볍게 두드린(tapped down)" 후 실린더내에서 측정된 제한된 용적에서 달성되는 분말의 측정된 질량을 의미하며, 전형적으로 탭 밀도는 질량(g)/용적(ml)으로서 기록된다. 탭 밀도는 문헌[USP 23, NF 18, Supplement 6, (1997), procedure <616>, page 3768]에 기술된 방법에 따라서 측정된다. 본 발명의 경구 투여가능한 리바비린 조성물의 탭 밀도는 0.6g/ml 이상이며, 이는 본 발명의 바람직한 조성물 300mg 중 리바비린 200mg을 함유하는 캡슐제가 사용되는 경우 유리하다.

전형적으로 경구 투여가능한 리바비린의 탭 밀도는 약 0.75g/ml 내지 약 0.85g/ml의 범위이다.

본 발명의 신속하게 용해되는 리바비린 조성물은 캡슐제 또는 정제로서 200mg의 리바비린 농도에 대해 기술되어 있지만, 기타 농도 예를 들면, 300 내지 400mg의 리바비린도 본 발명으로부터 벗어남이 없이 사용될 수 있다.

리바비린(단일 복용으로 1600 내지 1200mg/일, 또는 예를 들면 600mg QD, 600mg BID 또는 400mg TID/일 같은 분복)은 임상 시험에서 만성 C형 간염 환자를 치료하기 위해서 인테페론 알파-2b(3백만 국제 단위, 일주일에 3회(TIW))의 피하 주사와 혼용하여 사용된다. 따라서, 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 리바비린의 항바이러스적 유효량이란 인테페론 알파-2b와 혼용하여 만성 C형 간염환자를 치료하기 위해서 사용되는 리바비린 600 내지 1200mg/일, 바람직하게는 800 내지 1200mg/일 또는 1000 내지 1200mg/일을 제공하는, 예를 들면 200mg, 300mg 또는 400mg의 정제 또는 캡슐제로서의 리바비린 투여형을 의미한다. 본 발명의 리바비린 조성물은 캡슐제내로 충전되거나 정제로 압축될 수 있다.

제조 방법

일반적인 제조 방법

- (1) 리바비린, 충전제 하나 이상 및 붕해제를 적합한 이중 원추형 혼합기(double cone blender)내로 충전시킨다.
- (2) 균일한 혼합물을 형성시키기에 충분한 시간 동안 단계 (1)로부터의 충전물을 혼합한다.
- (3) 단계 (2)의 혼합물이 덩어리를 함유하는 경우 상기 혼합물을 중간 속도로 설정된 적합한 분쇄기를 통해 임의로 통과시켜 덩어리를 함유하지 않는 혼합물을 수득한다.
- (4) 단계 2 또는 3으로부터의 분쇄된 균일한 혼합물을 스크리닝을 위한 진동기를 장착하고 있고 허용되는 압축물을 생성하기에 충분한 시간 동안 약 50 내지 약 75kN의 압력에서 작동되는 적합한 롤러/압축기로 통과시킨다.
- (5) 단계 (4)로부터의 압축되고 스크리닝된 혼합물을 혼합하고 상기 혼합물을 단계 (1)에서 사용된 혼합기에 충전시킨다.
- (6) 단계 (5)로부터의 혼합물에 윤활제를 충전시키고 상기 혼합물을 균일한 혼합물이 생성되기에 충분한 시간 동안 혼합한다.
- (7) 단계 (6)으로부터의 균일한 혼합물을 캡슐내로 충전시킨다.

캡슐제 제형의 대규모 배치를 실시예 1 또는 2의 제형을 사용하여 제조한다.

방법

1. 리바비린, 미세결정성 셀룰로오스, 락토오스 일수화물, 및 크로스카르멜로오스 나트륨을 적당한 용적의 적합한 이중 원추형 혼합기내로 충전시킨다.

2. 단계 (1)의 충전물을 10 내지 15분 동안, 바람직하게는 약 15분 동안 혼합한다. 이렇게 형성된 혼합물을 플라스틱 안감을 댄 용기^a내로 배출시킨다.
3. 단계 (2)의 혼합된 혼합물을 중간 속도로 설정된 적합한 분쇄기, 6번 그물 스크린이 설치된 충격 해머를 통해 임의로 통과시킨다. (본 단계는 임의 단계이며 단계 (2)로부터의 혼합된 혼합물이 덩어리를 함유하지 않는 경우 생략할 수 있다).
4. 단계 2 또는 3에서 분쇄된 혼합물을 스크리닝을 위한 진동기를 장착한 Bepex 또는 Fitzpatrick 롤러 압축기 같은 적합한 롤러/압축기를 통해 통과시킨다. 허용되는 압축물을 생성시키기에 충분한 시간 동안 약 50 내지 약 75kN의 압력에서 롤러 압축기를 작동시킨다. (허용되는 압축물은 일반적으로 압축기를 통한 단계 (3)으로부터의 분쇄된 혼합물의 1회 통과로 생성된다. 이후 압축된 물질을 16개 그물 스크린이 장착된 진동성 분쇄기내로 공급한다.)
5. 단계 4의 압축되고 스크리닝된 혼합물을 혼합하고 상기 혼합물을 단계 1에서 사용된 혼합기내로 충전시킨다. 10분 동안 혼합한다. 탭 밀도 및 체 분석 시험을 위해서 혼합물 샘플을 제거한다.
6. 마그네슘 스테아레이트를 단계 5의 혼합물내로 충전시키고 약 3분 또는 균일한 혼합물을 생성시키기에 충분한 시간 동안 혼합시킨다.
7. 단계 6의 균일한 혼합물을 적당한 고속 캡슐 충전 장치, 예를 들면 Zanasi AZ40 또는 H&K 1500을 사용하여 백색 불투명한 2개의 부분으로 이루어진 1번 경질 젤라틴 캡슐내로 충전시킨다.
8. 회전 브러쉬 캡슐 광택기, 예를 들면 빈 캡슐 제거장치를 장착한 Key Turbo-Kleen CP-300을 사용하여 충전된 캡슐체를 광택내고 먼지를 제거한다.

각주

a. 혼합물 균질성에 대해 단계 (2)로부터의 혼합된 혼합물을 분석한다. 상기 분석에 기초하여, 이후에 10 내지 15분의 혼합 시간이 허용되는 혼합물 균질성을 생성시키기에 충분하다는 것이 결정되었다.

리바비린은 돌연변이 유발원 및 기형 유발원이며 제조업체 직원의 안전을 보장하기 위해서 사전 예방책이 취해져야 한다.

하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것이며, 이를 제한하고자 하는 것은 아니다.

실시예 1

상기된 제조 방법을 사용하여 하기 조성물을 혼합하고, 압축한 후 분쇄시킨다:

성분 mg

리바비린 USP 150.0 내지 250.0

락토오스 일수화물 NF 30.0 내지 50.0

미세결정성 셀룰로오스 NF 37.5 내지 62.5

크로스카르멜로오스 나트륨 NF 4.5 내지 7.5

마그네슘 스테아레이트 NF 2.25 내지 5.0

상기 조성물은 0.6g/ml 이상의 탭 밀도를 갖는다.

실시예 2

실시에 1의 방법으로 하기 조성물을 제조한다:

성분 mg

리바비린 USP 200.0

락토오스 일수화물 NF¹ 40.0

미세결정성 셀룰로오스 NF 50.0

크로스카르멜로오스 나트륨 NF 6.0

마그네슘 스테아레이트 NF 4.0

합계 300

탭 밀도는 0.77g/ml이다.

(1) 바람직하게 락토오스 일수화물 NF는 분무 건조시킨다.

상기 조성물을 캡슐내로 충전시키고 하기 용해 결과를 기록한다.

시간(분)	용해된 리바비린 중량% (평균)	용해된 리바비린 중량% (범위)
15	99	(93-103)
30	101	(98-103)
45	101	(98-104)
60	102	(99-104)

실시에 2의 제형의 12개 캡슐제를 증류수 900ml 중에서 100 RPM에서 문헌[USP 23, NF-18, procedure <711>]에 기술된 방법에 따라서 작동되는 USP 바스켓을 사용하여 시험한다.

실시에 2의 제형은 시차 주사 열량 측정법[USP 23, NF-18 Supplement 6, procedure <891>, 1997]에 의해 측정된 바와 같이 리바비린에서 다형성 변화의 어떠한 징후도 나타나지 않는다.

실시에 2의 제형에 있어서 봉해 시간은 표 1에서 기술된 바와 같이 측정되며; 캡슐제는 7 내지 9분내에 봉해된다.

동결-해동 사이클의 효과를 캡슐내 실시에 2의 제형에 대해서 측정한다. 상기 캡슐제를 동결-해동 사이클에 노출시킨다. 우선 2회의 동결 및 해동 사이클을 24시간 동안 지속시킨다. 마지막 동결-해동 사이클은 72시간이며 이후 주위 온도, 즉 실온에서 24시간 둔다.

물리적 관찰, 봉해 및 용해 연구를 수행한다. 초기 시험 결과와 비교하여 물리적 외관, 봉해 시간 또는 용해 속도에서 어떠한 유의적 변화도 관찰되지 않는다.

시간(분)	캡슐제를 위한 용해된 리바비린 중량% (평균)	용해된 리바비린 중량% (범위)
15	93	(84-100)
30	96	(89-100)
45	96	(86-101)
60	96	(86-101)

실시에 2의 리바비린 조성물의 탭 밀도, 용해 또는 봉해 속도에서도 본질적으로 어떠한 변화도 관찰되지 않는다.

실시예 3

하기 조성은 전형적인 비라졸 200mg 캡슐제(압축되지 않은 상태)의 조성을 나타낸다.

성분 mg

리바비린 USP 200.0

분무 건조된 락토오스 일수화물 NF 46.0

미세결정성 셀룰로오스 NF 50.0

마그네슘 스테아레이트 NF 4.0

 캡슐 충전 중량 300.0

캡슐 크기 1번

캡슐 유형 백색 불투명함

[표 1]

실시예 2 및 3의 신속하게 용해되는 리바비린 조성물에 대한 용해 및 붕해 비교 결과

A. 용해		
용해된 리바비린 중량%		
시간	압축된 리바비린 ¹	비라졸 조성물 ²
15	91	84
30	98	96
45	99	
60	99	
B. 붕해 ³		
생성물	붕해 시간(분)	
본 발명의 실시예 2의 압축된 리바비린 조성물	6 내지 8	
실시예 3의 비라졸 조성물	약 20	
1. 실시예 2의 12개 캡슐제를 증류수 900ml 중 100 RPM에서 문헌[USP 23, NF 18, procedure <711>, 1995]에 기술된 방법에 따라서 작동되는 사람 USP 바스켓을 사용하여 시험한다. 2. 실시예 3의 압축되지 않은 비라졸 조성물을 사용한다. 3. 6개의 캡슐제를 문헌[USP 23 NF 18 procedure <701>, 1995]에 기술된 방법에 따라서 작동되는 USP 장치에서 시험한다.		

본 발명의 범위를 벗어남이 없이 본 발명에서 다른 변형도 가능할 수 있다. 예를 들면, 실시예 1 또는 2의 제형은 크로스카르멜로오스 나트륨 부분을 폴리비닐피롤리돈으로 치환시킴으로써 변형될 수 있으며, 이렇게 형성된 조성물은 정제로 압축될 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.
삭제

청구항 2.
삭제

청구항 3.
삭제

청구항 4.
삭제

청구항 5.
삭제

청구항 6.
삭제

청구항 7.
삭제

청구항 8.
삭제

청구항 9.
삭제

청구항 10.
삭제

청구항 11.
삭제

청구항 12.
삭제

청구항 13.
삭제

청구항 14.
삭제

청구항 15.
삭제

청구항 16.
삭제

청구항 17.

삭제

청구항 18.

삭제

청구항 19.

삭제

청구항 20.

삭제

청구항 21.

조성물의 탭 밀도가 0.6g/ml 이상이고 수중에서 30분 내에 리바비린 80 중량% 이상이 용해되며, 리바비린이 리바비린의 다형성 형태를 실질적으로 함유하지 않는, 리바비린 및 약제학적으로 허용되는 붕해제를 포함하는 압축된 리바비린 조성물을 포함하는 경구 투여가능한 고체 투여형.

청구항 22.

삭제

청구항 23.

제21항에 있어서, 조성물이 리바비린 200 내지 400mg을 포함하는 경구 투여가능한 고체 투여형.

청구항 24.

하기 성분을 포함하며, 압축된 조성물의 탭 밀도가 0.6g/ml 이상이고, 리바비린이 리바비린의 다형성 형태를 실질적으로 함유하지 않는 압축된 리바비린 조성물을 포함하는 경구 투여 가능한 고체투여형.

성분 mg

리바비린 USP 150.0 내지 250.0

락토오스 일수화물 NF 30.0 내지 50.0

미세결정성 셀룰로오스 NF 37.5 내지 62.5

크로스카르멜로오스 나트륨 NF 4.5 내지 7.5

마그네슘 스테아레이트 NF 2.25 내지 5.0

청구항 25.

제21항에 있어서, 붕해제가 크로스카르멜로오스 나트륨, 폴리비닐피롤리돈 또는 이의 혼합물인 경구 투여가능한 고체 투여형.

청구항 26.

제24항에 있어서, 리바비린 80 중량% 이상이 수중에서 30분 내에 용해되는, 경구 투여가능한 고체 투여형.

청구항 27.

제24항에 있어서, 조성물의 붕해 시간이 10분 미만인, 경구 투여가능한 고체 투여형.

청구항 28.

제24항에 있어서, 조성물의 탭 밀도가 0.75g/ml 내지 0.85g/ml 범위인, 경구 투여가능한 고체 투여형.

청구항 29.

제21항에 있어서, 캡슐제 형태인, 경구 투여가능한 고체 투여형.

청구항 30.

(a) 균질한 혼합물을 형성하기에 충분한 시간 동안 항바이러스적 유효량의 리바비린, 유효량의 약제학적으로 허용되는 붕해제, 및 유효량의 충전제 하나 이상을 혼합하고; (b) 리바비린이 리바비린의 다형성 형태를 실질적으로 함유하지 않는, 허용되는 압축물을 생성하기에 충분한 시간 동안 50 내지 75 kN 범위의 압력에서 단계 (a)의 균질한 혼합물을 압축하며; (c) 균일한, 압축된 리바비린 조성물을 생성하기에 충분한 시간 동안 단계 (b)의 허용되는 압축물을 유효량의 윤활제와 혼합하고; (d) 단계(c)의 조성물을 캡슐에 충전시키는 단계를 포함하여, 경구 투여 가능한 고체 투여형을 제조하는 방법.

청구항 31.

제30항에 있어서, 압축된 리바비린의 탭 밀도가 0.60g/ml 이상인 방법.

청구항 32.

제30항에 있어서, 압축된 리바비린 조성물의 80 중량% 이상이 수중에서 30분 내에 용해되는 방법.

청구항 33.

제32항에 있어서, 충전제 하나 이상이 락토오스 일수화물 및 미세결정성 셀룰로오스인 방법.

청구항 34.

제31항에 있어서, 붕해제가 크로스카르멜로오스 나트륨인 방법.

청구항 35.

제31항에 있어서, 윤활제가 마그네슘 스테아레이트인 방법.

청구항 36.

하기 성분을 포함하며, 압축된 조성물의 탭 밀도가 0.6g/ml 이상이고, 리바비린이 리바비린의 다형성 형태를 실질적으로 함유하지 않으며, 압축된 조성물의 80 중량% 이상이 수중에서 30분 내에 용해되는 압축된 리바비린 조성물을 포함하는 경구 투여가능한 고체 투여형.

성분 mg

리바비린 USP 200.0

락토오스 일수화물 NF 40.0

미세결정성 셀룰로오스 NF 50.0

크로스카르멜로오스 나트륨 NF 6.0

마그네슘 스테아레이트 NF 4.0

청구항 37.

제36항에 있어서, 압축된 조성물의 90 중량% 이상이 수중에서 15분 내에 용해되는, 경구 투여가능한 고체 투여형.

청구항 38.

제36항에 있어서, 압축된 조성물의 탭 밀도가 0.75g/ml 내지 0.85g/ml 범위인, 경구 투여가능한 고체 투여형.

청구항 39.

리바비린의 다형성 형태를 실질적으로 함유하지 않는 리바비린 압축된 조성물을 포함하는, 경구 투여가능한 고체 투여형.