(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0046624
(43) 공개일자 2022년04월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/2013 (2013.01)
A61K 31/496 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7007743
(22) 출원일자(국제) 2020년08월13일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년03월08일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2020/030776
(87) 국제공개번호 WO 2021/029429
국제공개일자 2021년02월18일
(30) 우선권주장
PCT/JP2019/031895 2019년08월13일 일본(JP)

(71) 출원인
오츠카 세이야쿠 가부시키가이샤
일본 도쿄도 지요다쿠 간다츠카사마치 2-9
(72) 발명자
요시무라, 모토야스
일본 5400021 오사카후 오사카시 주오쿠 오테도리 3-2-27 오츠카 세이야쿠 가부시키가이샤 내
후지이, 다쿠야
일본 5400021 오사카후 오사카시 주오쿠 오테도리 3-2-27 오츠카 세이야쿠 가부시키가이샤 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장수길, 이석재

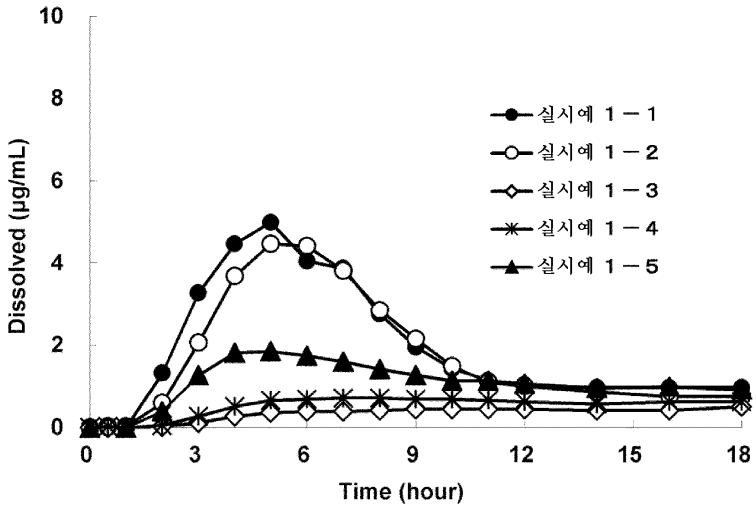
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **경구 의약 조성물**

(57) 요 약

유효 성분의 초기의 과잉 방출을 방지할 수 있고, 당해 유효 성분을 장시간에 걸쳐 치료 유효량으로 지속적으로 방출 가능한 수단이 제공된다.

대 표 도 - 도1b



(52) CPC특허분류
A61K 47/12 (2013.01)
A61K 9/2054 (2013.01)
A61K 9/2086 (2013.01)
A61P 25/28 (2018.01)
(72) 발명자
가마다, 나오키
일본 5400021 오사카후 오사카시 주오쿠 오테도리 3-2-27 오츠카 세이야쿠 가부시키가이샤 내
도가시, 료헤이
일본 5400021 오사카후 오사카시 주오쿠 오테도리 3-2-27 오츠카 세이야쿠 가부시키가이샤 내
아오노, 류타
일본 5400021 오사카후 오사카시 주오쿠 오테도리 3-2-27 오츠카 세이야쿠 가부시키가이샤 내
왕, 신위
일본 5400021 오사카후 오사카시 주오쿠 오테도리 3-2-27 오츠카 세이야쿠 가부시키가이샤 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온의 염을 유효 성분으로서 함유하고, 당해 염과 공통되는 이온을 갖는 첨가제를 더 함유하는, 방출 제어성 경구 고형 의약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 유효 성분이 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온의 푸마르산염, 인산염, 염산염, 황산염, 시트르산염 또는 타르타르산염인, 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 유효 성분이 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온의 푸마르산염이고,

상기 염과 공통되는 이온을 함유하는 첨가제가 푸마르산, 푸마르산1나트륨 및 푸마르산2나트륨에서 선택되는 적어도 1종인, 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 셀룰로오스계 수용성 고분자를 더 포함하는, 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 셀룰로오스계 수용성 고분자가 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 및 메틸셀룰로오스로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1종인, 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 침투압 펌프형 조성물인, 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 침투압 펌프형 조성물의 약물층에 셀룰로오스계 수용성 고분자를 포함하는, 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 셀룰로오스계 수용성 고분자가 히드록시프로필메틸셀룰로오스인, 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 하이드로겔 서방성 제제인, 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 장용 코팅을 구비한, 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 유효 성분을 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온의 중량으로 환산하여 5mg 내지 60mg의 범위로 함유하는, 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 경구 투여 시의 정상 상태 시의 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온의 혈중 농도가 15ng/mL 내지 400ng/mL의 범위로 1주간 유지되는,

조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 주1회, 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온의 염을, 유리 염기의 중량으로 환산하여 5 내지 60mg의 용량으로 투여하기 위한, 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 중추 신경 질환을 예방 또는 치료하기 위한, 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 통합실조증, 치료 저항성, 난치성 또는 만성 통합실조증, 실조 감정 장애, 정신 질환성 장애, 기분 장애, 쌍극성 장애, 우울증, 내인성 우울증, 대우울증, 멜랑꼴리 및 치료 저항성 우울증, 기분 변조성 장애, 기분 순환성 장애, 불안 장애, 신체 표현성 장애, 허위성 장애, 해리성 장애, 성 장애, 섭식 장애, 수면 장애, 적응 장애, 물질 관련 장애, 무쾌감증, 선망, 인지 장애, 신경 변성 질환에 수반하는 인지 장애, 신경 변성 질환에 기인한 인지 장애, 통합실조증의 인지 장애, 치료 저항성, 난치성 또는 만성 통합실조증에 기인하는 인지 장애, 구토, 멀미, 비만, 편두통, 동통, 정신지체, 자폐성 장애, 투레트 장애, 틱 장애, 주의 결함 다동성 장애, 행위 장애, 다운 증후군, 인지증에 수반하는 충동성 증상, 그리고 경계성 인격 장애로 이루어지는 군에서 선택되는 중추 신경 질환을 예방 또는 치료하기 위한, 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 개시는 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온의 염을 함유하는 경구 의약 조성물(보다 바람직하게는, 방출 제어성 경구 의약 조성물) 등에 관한 것이다. 또한, 본 명세서에 기재되는 모든 문헌의 내용은 참조에 의해 본 명세서에 포함된다.

배 경 기 술

[0002] 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온(이하, 화합물 (I) 또는 브렉스피프라졸이라고도 함) 또는 그의 염은, 도파민 D_2 수용체 파셜 아고니스트 작용, 세로토닌 5-HT_{2A} 수용체 안타고니스트 작용 및 아드레날린 α_1 수용체 안타고니스트 작용을 갖는다. 또한 화합물 (I) 또는 그의 염은, 그것들의 작용에 더하여 세로토닌 흡수 저해 작용(혹은 세로토닌 재흡수 저해 작용)을 병유하고, 중추 신경 질환(특히 통합실조증)에 대하여 넓은 치료 스펙트럼을 갖는 것이 알려져 있다(특허문헌 1).

선행기술문헌

특허문헌

[0003] (특허문헌 0001) 일본 특허 공개 제2006-316052호 공보

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 통합실조증 등의 중추 신경 질환의 치료는, 일반적으로 장기간에 걸쳐 약물을 치료에 유효한 농도로 혈장 중에 존재시키는 것이 중요하다. 그 때문에, 저빈도로 섭취할 수 있는 경구 투여용 의약 조성물은, 환자의 컴플라이언스를 증대시켜, 치료에 있어서의 재발률을 저하시킬 수 있는 점에서 유용하다. 저빈도로 섭취할 수 있는 경구 투여용 의약 조성물을 얻기 위해서는, 고용량의 유효 성분을 조성물 중에 함유시키는 것을 생각할 수 있지만, 치료에 유효한 혈중 농도가 유지되기 위해서는, 투여 후의 생체측의 요인에 의한 과잉 방출이 일어나지 않고, 조성물로부터 유효 성분이 적절한 속도로 지속적으로 방출되는 것이 요구된다.

[0005] 현재, 통합실조증의 치료에 있어서의 화합물 (I) 또는 그의 염의 사용은, 1일 1회의 경구 투여가 권장되고 있지

만, 1일 1회의 경구 투여는, 장기간의 투여가 필요한 많은 환자에 과도한 부담을 강요하게 된다. 그 때문에, 1일 1회 투여보다 저빈도에서의 투여에 적합한 경구 투여 가능한 의약 조성물이 요구되고 있다.

과제의 해결 수단

[0006] 본 발명자들은 예의 검토를 진행시켜, 화합물 (I)의 염에 대하여, 1일 1회 투여보다 저빈도에서의 투여에 적합한 경구 투여 가능한 의약 조성물을 비로소 창출하였다.

[0007] 본 개시는, 예를 들어 이하의 항에 기재된 주제를 포함한다.

[0008] 항 1.

[0009] 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온의 염을 유효 성분으로서 함유하고, 당해 염과 공통되는 이온을 갖는 첨가제를 더 함유하는, 방출 제어성 경구 고형 의약 조성물.

[0010] 항 2.

[0011] 유효 성분이 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온의 푸마르산염, 인산염, 염산염, 황산염, 시트르산염 또는 타르타르산염인, 항 1에 기재된 조성물.

[0012] 항 3.

[0013] 유효 성분이 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온의 푸마르산염이고,

[0014] 상기 염과 공통되는 이온을 함유하는 첨가제가 푸마르산, 푸마르산1나트륨 및 푸마르산2나트륨에서 선택되는 적어도 1종인, 항 1에 기재된 조성물.

[0015] 항 4.

[0016] 셀룰로오스계 수용성 고분자를 더 포함하는, 항 1 내지 3 중 어느 것에 기재된 조성물.

[0017] 항 5.

[0018] 셀룰로오스계 수용성 고분자가 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 및 메틸셀룰로오스로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1종인, 항 4에 기재된 조성물.

[0019] 항 6.

[0020] 침투압 펌프형 조성물인, 항 1 내지 5 중 어느 것에 기재된 조성물.

[0021] 항 7.

[0022] 침투압 펌프형 조성물의 약물층에 셀룰로오스계 수용성 고분자를 포함하는, 항 6에 기재된 조성물.

[0023] 항 8.

[0024] 셀룰로오스계 수용성 고분자가 히드록시프로필메틸셀룰로오스인, 항 7에 기재된 조성물.

[0025] 항 9.

[0026] 하이드로겔 서방성 제제인, 항 1 내지 5 중 어느 것에 기재된 조성물.

[0027] 항 10.

[0028] 장용 코팅을 구비한, 항 9에 기재된 조성물.

[0029] 항 11.

[0030] 유효 성분을 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온의 중량으로 환산하여 5mg 내지 70mg의 범위로 함유하는, 항 1 내지 10 중 어느 것에 기재된 조성물.

[0031] 항 12.

[0032] 인간 경구 투여 시의 정상 상태 시의 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온의 혈중 농도가 15ng/mL 내지 400ng/mL의 범위로 1주간 유지되는, 항 1 내지 11 중 어느 것에 기재된 조성물.

[0033] 항 13.

[0034] 주1회, 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온의 염을, 유리 염기의 중량으로 환산하여 5 내지 60mg의 용량으로 투여하기 위한, 항 1 내지 12 중 어느 것에 기재된 조성물.

[0035] 항 14.

[0036] 중추 신경 질환을 예방 또는 치료하기 위한, 항 1 내지 13 중 어느 것에 기재된 조성물.

[0037] 항 15.

[0038] 통합실조증, 치료 저항성, 난치성 또는 만성 통합실조증, 실조 감정 장애, 정신 질환성 장애, 기분 장애, 쌍극성 장애, 우울증, 내인성 우울증, 대우울증, 멜랑꼴리 및 치료 저항성 우울증, 기분 변조성 장애, 기분 순환성 장애, 불안 장애, 신체 표현성 장애, 허위성 장애, 해리성 장애, 성 장애, 섭식 장애, 수면 장애, 적응 장애, 물질 관련 장애, 무쾌감증, 선망, 인지 장애, 신경 변성 질환에 수반하는 인지 장애, 신경 변성 질환에 기인한 인지 장애, 통합실조증의 인지 장애, 치료 저항성, 난치성 또는 만성 통합실조증에 기인하는 인지 장애, 구토, 멀미, 비만, 편두통, 동통, 정신지체, 자폐성 장애, 투레트 장애, 틱 장애, 주의 결함 다동성 장애, 행위 장애, 다운 증후군, 인지증에 수반하는 충동성 증상, 그리고 경계성 인격 장애로 이루어지는 군에서 선택되는 중추 신경 질환을 예방 또는 치료하기 위한, 항 14에 기재된 조성물.

[0039] 항 A-1.

[0040] 약물층 및 푸시층이 적층되어 이루어지는 코어 제제가 반투막에 의해 코팅된 구조를 갖는, 침투압 펌프형의 경구 고형 의약 제제로서,

[0041] 상기 약물층은 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온의 염을 함유하는, 의약 제제.

[0042] 항 A-2.

[0043] 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온의 염이,

[0044] 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온의 푸마르산염인,

[0045] 항 A-1에 기재된 의약 제제.

[0046] 항 A-3.

[0047] 상기 약물층에 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온의 염과 공통되는 이온을 갖는 첨가제를 함유하는, 항 A-1 또는 A-2에 기재된 의약 제제.

[0048] (예를 들어, 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온의 염이 푸마르산염인 항 A-2의 경우, 공통되는 이온을 갖는 첨가제로서는, 푸마르산, 푸마르산1나트륨, 푸마르산2나트륨 등이 예시된다. 또한, 이 경우, 당해 공통되는 이온은 푸마르산 이온이다.)

[0049] 항 B-1.

[0050] 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온의 염을 유효 성분으로서 함유하고, 당해 유효 성분의 지속 방출 시간이 5 내지 30시간 동안인, 항 1 내지 15 중 어느 것에 기재된 조성물.

[0051] 항 B-2.

[0052] 침투압 펌프형 조성물의 푸시층에, 침투압 조정제로서 무기염 혹은 당류 및/또는 당알코올을 포함하는, 항 6 내지 8 중 어느 것에 기재된 조성물.

[0053] 항 B-3.

[0054] 침투압 조정제가 탄산수소나트륨인, 항 B-2에 기재된 조성물.

[0055] 항 B-4.

[0056] 침투압 펌프형 조성물의 약물층에 경질 무수 규산을 포함하는, 항 6 내지 8 및 항 B-2 내지 B-3 중 어느 것에 기재된 조성물.

[0057] 항 B-5.

[0058] 침투압 펌프형 조성물이고,

[0059] 침투압 펌프형 조성물의 약물층에 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온의 염, 당해 염과 공통되는 이온을 갖는 첨가제 및 셀룰로오스계 수용성 고분자를 포함하고,

[0060] 침투압 펌프형 조성물의 푸시층에, 침투압 조정제로서 무기염 혹은 당류 및/또는 당알코올을 포함하는,

[0061] 항 1 또는 3에 기재된 조성물.

[0062] 항 B-6.

[0063] 약물층에,

[0064] 유리 염기의 중량으로 환산하면 5 내지 200mg 상당의 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온의 염;

[0065] 약물층 중량에 대하여 1 내지 50질량%의, 당해 염과 공통되는 이온을 갖는 첨가제;

[0066] 약물층 중량에 대하여 5 내지 94질량%의 친수성 폴리머;

[0067] 약물층 중량에 대하여 0.1 내지 5질량%의 활택제; 및

[0068] 약물층 중량에 대하여 0.1 내지 5질량%의 유동화제

[0069] 를 함유하고, 푸시층에,

[0070] 푸시층 중량에 대하여 50 내지 90질량%의 고팽윤성 폴리머;

[0071] 푸시층 중량에 대하여 5 내지 50질량%의 침투압 조정제;

[0072] 푸시층 중량에 대하여 0.1 내지 5질량%의 활택제; 및

[0073] 푸시층 중량에 대하여 0.1 내지 2질량%의 색소

[0074] 를 함유하고,

[0075] 추가로 코어 제제 100질량부에 대하여, 5 내지 25질량부의 반투막 및 1 내지 15질량부의 수용성 고분자막을 포함하고, 반투막에,

[0076] 반투막 중량에 대하여 70 내지 100질량%의 셀룰로오스계 폴리머; 및

[0077] 반투막 중량에 대하여 0.01 내지 30질량%의 플럭스 조정제

[0078] 를 함유하고,

[0079] 컬러 코팅층을 가져도 되는, 항 6 내지 8 및 항 B-2 내지 B-4 중 어느 것에 기재된 조성물.

[0080] 항 B-7.

[0081] 유리 염기의 중량으로 환산하면 5 내지 200mg 상당의 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온의 염;

[0082] 코어 정제의 중량에 대하여 1 내지 50질량%의, 당해 염과 공통되는 이온을 갖는 첨가제;

[0083] 코어 정제의 중량에 대하여 30 내지 90질량%의 서방성 기재; 및

[0084] 코어 정제의 중량에 대하여 0.1 내지 5질량%의 활택제

[0085] 를 함유하고,

[0086] 코어 제제 100질량부에 대하여 1 내지 40질량부의 장용 코팅을 구비한, 항 9 또는 10에 기재된 조성물.

[0087] 항 B-8.

[0088] 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온의 염을 유효 성분으로서 함유하고, 인간 경구 투여 시의 정상 상태 시의 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온의 혈중 농도가 15ng/mL 내지 400ng/mL의 범위로 1주간 유지되는, 방출 제어성 경구 고형 의약 조성물.

[0089] 항 B-9.

[0090] 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온의 염을 유효 성분으로서 함유하고, 주1회, 당해 유효 성분이 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온으로서 5 내지 60mg의 용량으로 투여되는, 방출 제어성 경구 고형 의약 조성물.

발명의 효과

[0091] 본 개시에 의해, 고용량으로 투여한 경우라도 의약 조성물로부터의 유효 성분(즉, 화합물 (I)의 염)의 초기의 과잉 방출을 방지할 수 있고, 당해 유효 성분을 장시간에 걸쳐 치료 유효량으로 지속적으로 방출 가능한 수단이 제공된다. 이에 의해, 장기간(길게는 2주간 정도), 당해 유효 성분의 치료 유효 혈중 농도를 유지할 수 있다. 따라서, 본 개시에 의해, 종래보다 저빈도의 투여로 화합물 (I)의 염에 응답성인 질환(예를 들어, 통합실조증)을 치료하는 것을 가능하게 하기 때문에, 환자의 복약 컴플라이언스의 향상에 유효하다.

[0092] 또한, 화합물 (I) 또는 그의 염에 응답성인 질환은, 예를 들어 이하이다: 통합실조증, 치료 저항성, 난치성 또는 만성 통합실조증, 실조 감정 장애, 정신 질환성 장애, 기분 장애, 쌍극성 장애(예를 들어, 쌍극성 I형 장애 및 쌍극성 II형 장애), 우울증, 내인성 우울증, 대우울증, 멜랑꼴리 및 치료 저항성 우울증, 기분 변조성 장애, 기분 순환성 장애, 불안 장애(예를 들어, 패닉 발작, 패닉 장애, 광장 공포, 사회 공포, 강박성 장애, 외상 후 스트레스 장애, 전반성 불안 장애, 급성 스트레스 장애 등), 신체 표현성 장애(예를 들어, 히스테리, 신체화 장애, 전환성 장애, 동통성 장애, 심기증 등), 허위성 장애, 해리성 장애, 성 장애(예를 들어, 성기능 부전, 성적 욕구 장애, 성적 흥분 장애, 발기 장애 등), 섭식 장애(예를 들어, 신경성 무식욕증, 신경성 대식증 등), 수면 장애, 적응 장애, 물질 관련 장애(예를 들어, 알코올 남용, 중독 및 약물 탐닉, 각성제 중독, 마약 중독 등), 무쾌감증(예를 들어, 쾌감 소실증, anhedonia, 의원성 무쾌감증, 심리적, 정신적인 원인에서의 무쾌감증, 우울증에 수반하는 무쾌감증, 통합실조증에 수반하는 무쾌감증 등), 선망, 인지 장애, 알츠하이머병, 파킨슨병, 그 밖의 신경 변성 질환에 수반하는 인지 장애, 알츠하이머병, 파킨슨병 및 관련 장애의 신경 변성 질환에 기인한 인지 장애, 통합실조증의 인지 장애, 치료 저항성, 난치성 또는 만성 통합실조증 등에 기인하는 인지 장애, 구토, 멀미, 비만, 편두통, 동통, 정신지체, 자폐성 장애(자폐증), 투레트 장애, 틱 장애, 주의 결함 다동성 장애, 행위 장애, 다운 증후군, 인지증에 수반하는 충동성 증상(예를 들어, 알츠하이머형 인지증에 수반하는 초조), 경계성 인격 장애 등, 중추 신경계의 다양한 장애.

도면의 간단한 설명

[0093] 도 1a는 실시예 1-1 내지 1-5의 경구 의약 조성물(침투압 펌프형 제제)의 용출 시험(용출액 pH: 약 4.3) 결과를 나타낸다.

도 1b는 실시예 1-1 내지 1-5의 경구 의약 조성물(침투압 펌프형 제제)의 용출 시험(용출액 pH: 약 7) 결과를 나타낸다.

도 2는 실시예 2-1 내지 2-4의 경구 의약 조성물(침투압 펌프형 제제)의 용출 시험(용출액 pH: 약 7) 결과를 나타낸다.

도 3은 실시예 3-1 내지 3-9의 경구 의약 조성물(침투압 펌프형 제제)의 용출 시험(용출액 pH: 약 4.3) 결과를 나타낸다.

도 4a는 실시예 4-1 내지 4-3의 경구 의약 조성물(침투압 펌프형 제제)의 용출 시험(용출액 pH: 약 7, 계면 활성제 함유) 결과를 나타낸다.

도 4b는 실시예 4-1 내지 4-3의 경구 의약 조성물(침투압 펌프형 제제)의 용출 시험(용출액 pH: 약 7) 결과를 나타낸다.

도 5a는, 실시예 5-1 내지 5-3의 경구 의약 조성물(침투압 펌프형 제제)의 용출 시험(용출액 pH: 약 4.3) 결과를 나타낸다.

도 5b는, 실시예 5-1 내지 5-3의 경구 의약 조성물(침투압 펌프형 제제)의 용출 시험(용출액 pH: 약 7) 결과를 나타낸다.

도 6a는, 실시예 6-1 내지 6-4의 경구 의약 조성물(침투압 펌프형 제제)의 용출 시험(용출액 pH: 약 7, 계면 활성제 함유) 결과를 나타낸다.

도 6b는, 실시예 6-1 내지 6-4의 경구 의약 조성물(침투압 펌프형 제제)의 용출 시험(용출액 pH: 약 7) 결과를 나타낸다.

도 7은 화합물 (I)의 각종 염과 각종 첨가제를 함유하는 경구 의약 조성물(침투압 펌프형 제제)의 용출 시험 결과를 나타낸다.

도 8a는, 화합물 (I)의 각종 염과 각종 첨가제를 함유하는 경구 의약 조성물(침투압 펌프형 제제)의 용출 시험 결과를 나타낸다.

도 8b는, 화합물 (I)의 각종 염과 각종 첨가제를 함유하는 경구 의약 조성물(침투압 펌프형 제제)의 용출 시험 결과를 나타낸다.

도 8c는 화합물 (I)의 각종 염과 각종 첨가제를 함유하는 경구 의약 조성물(침투압 펌프형 제제)의 용출 시험 결과를 나타낸다.

도 8d는 화합물 (I)의 각종 염과 각종 첨가제를 함유하는 경구 의약 조성물(침투압 펌프형 제제)의 용출 시험 결과를 나타낸다.

도 8e는 화합물 (I)의 각종 염과 각종 첨가제를 함유하는 경구 의약 조성물(침투압 펌프형 제제)의 용출 시험 결과를 나타낸다.

도 8f는 화합물 (I)의 각종 염과 각종 첨가제를 함유하는 경구 의약 조성물(침투압 펌프형 제제)의 용출 시험 결과를 나타낸다.

도 8g는 화합물 (I)의 각종 염과 각종 첨가제를 함유하는 경구 의약 조성물(침투압 펌프형 제제)의 용출 시험 결과를 나타낸다.

도 9a는 화합물 (I)의 각종 염과 각종 첨가제를 함유하는 경구 의약 조성물(하이드로겔 매트릭스정)의 용출 시험 결과를 나타낸다.

도 9b는 화합물 (I)의 각종 염과 각종 첨가제를 함유하는 경구 의약 조성물(하이드로겔 매트릭스정)의 용출 시험 결과를 나타낸다.

도 10a는 화합물 (I)의 각종 염과 각종 첨가제를 함유하는 경구 의약 조성물(하이드로겔 매트릭스정)의 용출 시험 결과를 나타낸다.

도 10b는 화합물 (I)의 각종 염과 각종 첨가제를 함유하는 경구 의약 조성물(하이드로겔 매트릭스정)의 용출 시험 결과를 나타낸다.

도 11a는 화합물 (I)의 푸마르산염의 적외 흡수 스펙트럼을 나타낸다.

도 11b는 화합물 (I)의 푸마르산염의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸다.

도 11c는 화합물 (I)의 시트르산염의 적외 흡수 스펙트럼을 나타낸다.

도 11d는 화합물 (I)의 시트르산염의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸다.

도 11e는 화합물 (I)의 타르타르산염의 적외 흡수 스펙트럼을 나타낸다.

도 11f는 화합물 (I)의 타르타르산염의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸다.

도 11g는 화합물 (I)의 인산염의 적외 흡수 스펙트럼을 나타낸다.

도 11h는 화합물 (I)의 인산염의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸다.

도 11i는 화합물 (I)의 염산염의 적외 흡수 스펙트럼을 나타낸다.

도 11j는 화합물 (I)의 염산염의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸다.

도 11k는 화합물 (I)의 황산염의 적외 흡수 스펙트럼을 나타낸다.

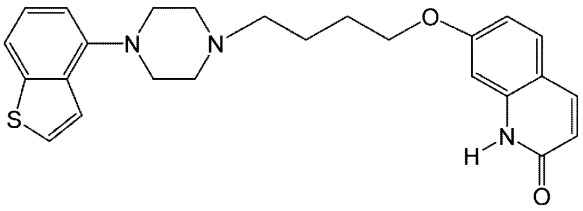
도 11l은 화합물 (I)의 황산염의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸다.

도 12는 방출 제어성 경구 의약 조성물의 일 실시 형태인 침투압 펌프형 조성물의 일례를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0094] 본 개시는, 경구 의약 조성물, 당해 경구 의약 조성물의 제조 방법 등을 바람직하게 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니며, 본 개시는 본 명세서에 개시되어 당업자가 인식할 수 있는 전부를 포함한다.

[0095] 본 개시에 포함되는 경구 의약 조성물은 화합물 (I)의 염을 함유한다. 당해 경구 의약 조성물을 「본 개시의 경구 의약 조성물」이라고 하는 경우가 있다. 화합물 (I)은, 하기 식 (I)로 표시되는 화합물이다. 화합물 (I) 또는 그의 염은, 일본 특허 공개 제2006-316052호 공보(이것은 원용에 의해 그 전체가 본서에 포함됨)에 기재된 방법, 또는 그것에 준한 방법에 의해 제조할 수 있다.



(I)

[0096]

[0097] 화합물 (I)의 염은, 약리학적으로 허용되는 염인 한 특별히 제한되지는 않으며, 예를 들어 각종 금속염, 무기 염기의 염, 유기 염기의 염, 무기산염 및 유기산염 등을 들 수 있다. 금속염으로서는, 예를 들어 알칼리 금속염(예를 들어, 나트륨염, 칼륨염 등), 알칼리 토류 금속염(예를 들어, 칼슘염, 마그네슘염 등) 등을 들 수 있다. 무기 염기의 염으로서는, 예를 들어 암모늄염, 탄산 알칼리 금속(예를 들어, 탄산리튬, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘 등), 탄산수소 알칼리 금속(예를 들어, 탄산수소리튬, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨 등), 알칼리 금속 수산화물(예를 들어, 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화세슘 등) 등과의 염을 들 수 있다. 유기 염기의 염으로서는, 예를 들어 트리 (저급) 알킬아민(예를 들어, 트리메틸아민, 트리에틸아민, N-에틸디이소프로필아민 등), 피리딘, 퀴놀린, 피페리딘, 이미다졸, 피콜린, 디메틸아미노피리딘, 디메틸아닐린, N-(저급) 알킬-모르폴린(예를 들어, N-메틸모르폴린 등), 1,5-디아자비시클로[4.3.0]노넨-5(DBN), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데센-7(DBU), 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄(DABCO) 등과의 염을 들 수 있다. 무기산염으로서는, 예를 들어 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 황산염, 질산염, 인산염 등을 들 수 있다. 유기산염으로서는, 예를 들어 포름산, 아세트산염, 프로피온산염, 옥살산염, 말론산염, 숙신산염, 푸마르산염, 말레산염, 락트산염, 말산염, 시트르산염, 타르타르산염, 탄산염, 피크르산염, 메탄술폰산염, 에탄술폰산염, p-톨루엔술폰산염, 글루탐산염, 벤조산염 등을 들 수 있다. 그 중에서도 염산염, 황산염, 푸마르산염, 인산염, 시트르산염, 타르타르산염이 바람직하다.

[0098] 화합물 (I)의 염에는, 무수물, 용매와의 용매화물(예를 들어, 수화물, 메타놀레이트, 에타놀레이트, 아세토니트릴레이트 등), 무수물 및 용매화물의 각종 결정 형태 및 이들의 혼합물도 포함된다. 또한, 화합물 (I) 또는 그의 염에는, 그의 기하 이성체, 입체 이성체 및 광학 이성체 등의 이성체도 포함된다.

[0099] 화합물 (I)의 염은, 약학적으로 허용될 수 있는 공결정염이어도 된다. 여기서, 공결정 또는 공결정염이란, 각각이 다른 물리적 특성(예를 들어, 구조, 융점, 융해열 등)을 갖는, 실온에서 2종 혹은 그 이상의 독특한 고체로 구성되는 결정성 물질을 의미한다. 공결정염은, 공지된 공결정화법으로 제조할 수 있다.

[0100] 본 개시의 경구 의약 조성물은, 화합물 (I)의 염을 장시간에 걸쳐 균일한 속도로 방출하는 데 적합한 형태로서 설계되며, 또한 바람직하게는 소화관 하부에서도 일정한 용출 농도를 유지하는 데 적합한 형태로서 설계된다. 즉, 방출 제어성 경구 의약 조성물로서 설계된다.

[0101] 여기서, 화합물 (I)의 염을 함유하는 당해 경구 의약 조성물로부터의 용출률 및 지속 방출 시간은, 일본 약전 용출 시험법 제2법(패들법)에 의해, 싱크 조건을 달성하는 pH5.0 이하의 완충액(구체적으로는 0.05mol/L 아세트산 완충액(pH4.3, 아세트산, 아세트산나트륨))을 시험액으로 하여, 화합물 (I)의 염의 용출률 및 지속 방출 시간을 측정함으로써 나타낼 수 있다.

[0102] 「용출률」은, 당해 경구 의약 조성물에 함유되는 화합물 (I)의 염 전량에 대한, 용출된 화합물 (I)의 염의 비율을 말한다. 따라서, 용출률은, 당해 경구 의약 조성물에 함유되는 화합물 (I) 전량에 대한, 용출된 화합물 (I)의 비율이라고 바꾸어 말할 수도 있다. 또한, 「지속 방출 시간」은, 당해 용출 시험의 측정 개시로부터 최종 용출률에 도달할 때까지의 시간을 말한다. 「최종 용출률」은, 당해 용출 시험에 있어서 플래토에 달하였을 때의 용출률을 말하며, 「최종 용출량」은, 당해 용출 시험에 있어서, 최종 용출률에 달하였을 때의 용출량을

말한다. 또한, 당해 용출 시험에 있어서, 어떤 시점(기준 시점)의 용출률과, 기준 시점의 2시간 후의 용출률을 비교하였을 때, 당해 2시간 후의 용출률이, 기준 시점의 용출률±1% 이내가 되는(보다 바람직하게는, 기준 시점의 2시간 이후의 용출률을 비교하였을 때, 당해 2시간 이후의 용출률이, 기준 시점의 용출률±1% 이내가 되는), 시험 개시로부터 최단의 기준 시점에 있어서 플래토에 달하였다고 할 수 있다. 단, 당해 기준 시점의 용출률은 20%를 초과하고 있는(환언하면, 용출률이 20%를 초과하고 있지 않으면, 플래토가 아닌) 것으로 한다.

[0103] 지속 방출 시간은 5시간 이상인 것이 바람직하다. 또한, 30시간 이하인 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는 5 내지 30시간이다. 당해 범위의 상한 또는 하한은, 예를 들어 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 또는 29시간이어도 된다. 지속 방출 시간은, 예를 들어 더욱 바람직하게는 10 내지 24시간, 보다 더 바람직하게는 15 내지 24시간이다.

[0104] 또한, 본 개시의 경구 의약 조성물로서는, 최종 용출량이, 경구 의약 조성물(전형적으로는, 경구 의약 제제)이 함유하는 화합물 (I)의 염의 전량의 80질량% 이상인 것이 바람직하고, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 또는 90질량% 이상이 보다 바람직하다.

[0105] 또한, 소화관 하부에서의 일정한 용출 농도의 유지에 관해서는, 상기와 마찬가지로 일본 약전 용출 시험법 제2법(패들법)에 의해, 소화관 하부를 모의한 pH7 부근의 인산 완충액을 시험액으로 하여, 화합물 (I)의 염의 용출 시간당 과포화 용출 농도 프로파일을 측정함으로써 평가할 수 있다.

[0106] 「지속 방출」을 달성함에 있어서, 해당 조성물로부터의 화합물 (I)의 염의 초기 용출의 상승은, 용출 시험 개시 직후부터 달성되어도 되고, 또한 측정 개시 후 일정 시간(예를 들어, 1 내지 3시간) 경과 후에 달성되어도 된다. 단, 용출량이 최종 용출량에 대하여 5질량% 이상이 될 때까지의 시간이 5시간을 초과하는 경우는 바람직하지 않다.

[0107] 「과포화 용출 프로파일」은, 상기 pH7 부근의 인산 완충액(소화관 하부를 모의한 시험액)에서의 패들법 용출 시험에 있어서, 일시적으로 화합물 (I)의 용해도 이상으로 용해된 약물 농도를 경시적으로 정량함으로써 평가할 수 있다. 바람직한 과포화 용출 프로파일은, 용출 시험 개시로부터 4 내지 18시간 동안에 용출률의 피크를 맞이하는 프로파일이며, 또한 그 피크가 화합물 (I)(유리 염기) 환산으로 1 또는 1.5㎍/mL 이상인 것이 바람직하고, 2, 2.5 또는 3㎍/mL 이상이 보다 바람직하고, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5 또는 6㎍/mL 이상이 더욱 바람직하다. 과포화 농도가 높은 쪽이, 소화관 하부에서의 흡수 기여가 증가하기 때문에, BA(bioavailability)의 상승이나, PTF(Peak Trough Ratio)의 저감을 기대할 수 있다고 생각된다. 이들 BA 상승이나 PTF 저감에 의해, PK(pharmacokinetics) 타깃 레인지에 피트되기 쉬워진다.

[0108] 경구 의약 조성물부터 장시간에 걸쳐 균일한 속도로 화합물 (I)의 염이 방출되는 양식은 특별히 제한되지는 않으며, 서방 제제의 분야에서 알려진 여러 가지의 기술에 의해 달성될 수 있다. 적합한 서방 어프로치는, 확산 제어형 조성물, 용해 제어형 조성물, 또는 침투압 펌프형 조성물 등을 이용한 것이며, 그 중에서 적합한 서방 어프로치로서, 침투압 펌프형(특히 osmotic-controlled release oral delivery system: OROS) 조성물 및 하이드로겔 서방성 조성물을 들 수 있다. 취급성의 관점에서, 이러한 경구 의약 조성물은 경구 고형 의약 조성물(특히 고형 제제)인 것이 바람직하다.

[0109] 본 개시의 경구 의약 조성물은, 화합물 (I)의 염과, 공통되는 이온을 갖는 첨가제를 더 함유하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 화합물 (I)의 염이 푸마르산염인 경우, 공통되는 이온을 갖는 첨가제로서는 푸마르산, 푸마르산1나트륨, 푸마르산2나트륨 등이 예시된다. 또한, 이 경우, 당해 공통되는 이온은 푸마르산 이온이다. 당업자라면, 사용하는 화합물 (I)의 염의 종류에 따라, 적절하게 당해 염과 공통되는 이온을 이해하고, 당해 공통되는 이온을 갖는 첨가제를 선택하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 예를 들어 화합물 (I)의 염과 공통되는 이온을 갖는, 무기염, 무기산, 유기염, 유기산 등을 들 수 있다. 무기염으로서는, 예를 들어 염화나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 인산나트륨(인산3나트륨), 인산칼륨(인산3칼륨), 인산수소나트륨(인산2수소나트륨, 인산수소2나트륨), 인산수소칼륨(인산2수소칼륨, 인산수소2칼륨), 염화칼륨, 염화리튬, 황산마그네슘, 염화마그네슘, 황산칼륨, 황산나트륨, 아황산수소나트륨, 아황산수소칼륨, 황산리튬, 산성 인산칼륨 등을 들 수 있다. 또한, 무기산으로서는, 예를 들어 전술한 무기염을 형성하는 산을 들 수 있다. 또한, 유기염으로서는, 예를 들어 푸마르산나트륨(푸마르산2나트륨), 푸마르산수소나트륨(푸마르산1나트륨), 타르타르산수소나트륨, 타르타르산수소칼륨, 타르타르산나트륨, 타르타르산나트륨칼륨, 말산나트륨(말산2나트륨), 숙신산수소나트륨, 숙신산나트륨(숙신산2나트륨), 말레산수소나트륨, 말레산나트륨(말레산2나트륨), 시트르산수소나트륨(시트르산2수소나트륨, 시트르산수소2나트륨), 시트르산나트륨(시트르산3나트륨) 등을 들 수 있다. 또한, 유기산으로서는, 예를 들어 전술한 유기염을 형성하는 산을 들 수 있다. 이것들은 무수물이어도 되고 용매

화물(예를 들어 수화물)이어도 된다.

[0110] 또한, 본 개시의 경구 의약 조성물은, 셀룰로오스계 수용성 고분자를 포함하는 것이 바람직하다. 셀룰로오스계 수용성 고분자는, 약물 함유 조성물에 포함되는 것이 바람직하다. 셀룰로오스계 수용성 고분자로서는, 예를 들어 제제학 분야에서 공지된 셀룰로오스계 수용성 고분자를 바람직하게 사용할 수 있다. 또한 예를 들어, 셀룰로오스의 OH기의 일부가, 수소 원자가 메틸기 및/또는 히드록시프로필기로 치환된 구조를 갖는 것이 바람직하다. 구체적으로는, 예를 들어 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 메틸셀룰로오스 등이 바람직하다. 셀룰로오스계 수용성 고분자는, 1종 단독으로 또는 2종 이상을 조합하여 사용할 수 있다.

[0111] 다음에 바람직한 경구 고형 의약 조성물인, 침투압 펌프형 조성물을 예로 들어, 본 개시를 더 상세하게 설명한다. 또한, 침투압 펌프형 조성물의 제제를 침투압 펌프형 제제라고 칭할 수 있다.

[0112] 침투압 펌프형 조성물은, 일반적으로 약물 및 필요에 따라 침투압을 발생시키는 염류 등의 물질(침투압제)이 반투막으로 둘러싸인 구조를 갖고, 반투막에는 약물의 방출이 가능한 구멍이 마련되어 있다. 유체(예를 들어, 물)가 침투압에 따라 반투막 내에 침입하고, 약물 및 침투압제가 용해되며, 이에 의해 반투막을 가로 지른 침투압 구배가 상승하여, 한층 더 유체가 반투막 내에 침입함으로써, 약물이 더 용해되어 방출된다. 침투압 펌프형 조성물은, 약물의 방출 속도가 환경의 pH에 의존하지 않기 때문에, 당해 조성물이 위장관을 통과하여, 현저하게 다른 pH 환경에 조우하는 경우라도, 장시간에 걸쳐 침투압에 따른 균일한 속도로 약물을 지속적으로 방출할 수 있는 점에서 유리하다.

[0113] 침투압 펌프형 조성물인 본 개시의 경구 의약 조성물의 일 실시 형태에 대하여, 이하에 도면을 참조하여 설명한다. 도 12에 있어서, 침투압 펌프형 조성물(1)(이하, 간단히 제제(1)라고 하는 경우도 있음)은, 화합물 (I)의 염을 포함하는 조성물이 존재하는 내부 구획(5)을 둘러싸는 벽(2)을 포함한다. 벽(2)에는, 외부 환경과 내부 구획을 연통하는 적어도 하나의 약물 방출구(3)가 마련되어 있다. 내부 구획(5)은, 약물층(6)과 푸시층(7)을 갖는 2층형 압축 코어를 포함한다. 약물 방출 출구(3)는, 약물층(6)측의 내부 구획(5)과 외부 환경을 연통하도록 벽(2)에 마련되는 것이 바람직하다. 약물 방출 출구(3)는 하나 또는 복수 존재해도 된다. 예를 들어, 2개 또는 3개 있어도 된다.

[0114] 벽(2)은, 물이나 외부 액체는 투과하지만, 약물 및 침투압 활성 성분 등은 투과하지 않는 반투막이다. 약물층(6)에는, 화합물 (I)의 염이 첨가제와의 혼합물의 상태로 포함된다. 푸시층(7)에는, 화합물 (I)의 염은 포함되지 않고, 침투압 활성 성분 및 고팽윤성의 폴리머가 포함된다. 침투압 활성 성분은, 예를 들어 무기염 그리고 당류 및/또는 당알코올과 같은, 수용성이고 제제 중의 전해질 농도를 끌어올리는 성질의 성분을 의미한다. 고팽윤성의 폴리머는, 액체를 흡수하여 팽윤하는 폴리머(비교적 큰 분자량을 갖는 폴리머가 바람직함)를 의미한다. 고팽윤성의 폴리머가 액체를 흡수하여 팽윤함으로써, 약물 방출구(3)를 통하여 화합물 (I)의 염이 방출된다. 약물층(6) 및 푸시층(7)은, 그 밖에 예를 들어 친수성 폴리머, 침투압 조정제, 수화 촉진제, pH 조정제, 결합제, 유동화제, 항산화제, 활택제 및 색소와 같은 첨가제를 포함하고 있어도 된다.

[0115] 침투압 펌프형 조성물에서는, 경구 섭취된 후, 물 등의 액체가 반투막을 투과하여 당해 조성물의 내부에 침투하고, 발생하는 침투압 작용에 의해, 약물층의 화합물 (I)의 염이 방출 가능한 상태가 되고, 동시에 푸시층의 고팽윤성 폴리머가 팽윤한다. 그리고, 체액이 내부 구획에 계속해서 침입함으로써, 방출 가능한 화합물 (I)의 염은, 방출구(3)를 통하여 방출된다. 화합물 (I)의 염의 방출에 의해, 체액이 더 침입하고, 푸시층이 더 팽윤하여, 화합물 (I)의 염의 지속적인 방출이 달성된다.

[0116] 사용되는 반투막으로서는, 물이나 생체액과 같은 외부 액체의 투과성은 높지만, 화합물 (I)의 염, 침투압 조정제 및 고팽윤성 폴리머 등의 투과성은 실질적으로 불투과성인 것이 바람직하다. 또한, 이러한 반투막은, 실질적으로 비침식성(nonerodible)이며, 생체 내에 있어서는 불용성인 것이 바람직하다.

[0117] 반투막을 형성하기 위해 사용되는 대표적인 폴리머로서는, 반투성 단독 중합체 및 반투성 공중합체 등이 예시되며, 이것들에는 셀룰로오스에스테르, 셀룰로오스에테르 및 셀룰로오스에스테르-에테르 등의 셀룰로오스계 폴리머가 포함된다. 또한, 보다 구체적으로는, 예를 들어 셀룰로오스아실레이트, 셀룰로오스디아실레이트, 셀룰로오스트리아실레이트, 셀룰로오스아세테이트, 셀룰로오스디아세테이트, 셀룰로오스트리아세테이트, 모노-, 디- 및 트리-셀룰로오스알카닐레이트, 모노-, 디- 및 트리-알케닐레이트, 모노-, 디- 및 트리-알로일레이트 등을 들 수 있다. 그 중에서도 셀룰로오스아세테이트가 바람직하다. 반투막은, 이러한 폴리머로부터 공지된 방법에 의해 조제될 수 있다.

[0118] 또한, 상기 이외에도 침투압 펌프형 조성물의 반투막을 형성하기 위한 반투성 폴리머로서, 이하의 것을 사용할 수 있다: 셀룰로오스아세트알데히드디메틸아세테이트; 셀룰로오스아세테이트에틸카르바메이트; 셀룰로오스아세테이트메틸카르바메이트; 셀룰로오스디메틸아미노아세테이트; 반투성 폴리우레탄; 반투성 술폰화폴리스티렌; 미국 특허 제3,173,876호, 제3,276,586호, 제3,541,005호, 제3,541,006호 및 제3,546,142호에 개시되어 있는 바와 같은, 음이온과 양이온의 공침에 의해 형성된 가교된 선택적 반투성 폴리머; 미국 특허 제3,133,132호에 개시되어 있는 바와 같은, 반투성 폴리머; 반투성 폴리스티렌 유도체; 반투성 폴리(스티렌술폰산나트륨); 반투성 폴리(비닐벤질트리메틸암모늄 클로라이드); 및 반투벽을 통과할 때의 대기당 정수압차 또는 침투압차로서 표시되는, 10^{-5} 내지 10^{-2}(cc ml/cm hr atm)의 액투과도를 나타내는 반투성 폴리머.

[0119] 이상에 예시하는 바와 같은 반투막의 형성에 사용되는 폴리머는, 1종만을 사용해도 되고, 2종 이상을 병용해도 된다.

[0120] 반투막은, 플럭스 조정제(flux-regulating agent)를 포함해도 된다. 플럭스 조정제는, 반투막을 통과하는 액체 투과도 또는 액량을 조정하는 것을 돕기 위해 첨가되는 물질을 의미한다. 즉, 플럭스 조정제에는, 플럭스를 향상시키는 작용을 갖는 물질(이하, 플럭스 향상제라고 함) 또는 플럭스를 저하시키는 작용을 갖는 물질(이하, 플럭스 저하제라고 함)이 포함된다. 플럭스 향상제는, 본질적으로 친수성이며, 플럭스 저하제는 본질적으로 소수성이다.

[0121] 플럭스 조정제에는, 예를 들어 다가 알코올, 폴리알킬렌글리콜, 폴리알킬렌디올, 알킬렌글리콜의 폴리에스테르 등이 포함된다.

[0122] 대표적인 플럭스 향상제에는, 폴리에틸렌글리콜(평균 분자량이 190 내지 9000의 범위이며, 예로서, 폴리에틸렌글리콜 300, 400, 600, 1500, 3000, 3350, 4000, 6000, 또는 8000 등), 폴리프로필렌글리콜, 폴리부틸렌글리콜 및 폴리아밀렌글리콜 등의 저분자량 글리콜; 폴리(1,3-프로판디올), 폴리(1,4-부탄디올) 및 폴리(1,6-헥산디올) 등의 폴리알킬렌디올; 1,3-부틸렌글리콜, 1,4-펜타메틸렌글리콜 및 1,4-헥사메틸렌글리콜 등의 지방산; 글리세린, 1,2,3-부탄트리올, 1,2,4-헥산트리올 및 1,3,6-헥산트리올 등의 알킬렌트리올; 에틸렌글리콜디프로피오네이트, 에틸렌글리콜부티레이트, 부틸렌글리콜디프로피오네이트 및 글리세롤아세테이트에스테르 등의 에스테르 등이 포함된다. 적합한 플럭스 향상제로서는, 플루로닉(등록 상표)류(pluronics)(BASF)로서 알려져 있는 프로필렌글리콜의 2관능성 블록 공중합체 폴리옥시알킬렌 유도체 등을 들 수 있다.

[0123] 대표적인 플럭스 저하제에는, 알킬 또는 알콕시로 치환된 혹은 알킬 및 알콕시기의 양쪽으로 치환된 프탈레이트, 예를 들어 디에틸프탈레이트, 디메톡시에틸프탈레이트, 디메틸프탈레이트 및 [디(2-에틸헥실)프탈레이트]; 아릴프탈레이트, 예를 들어 트리페닐프탈레이트 및 부틸벤질프탈레이트; 불용성 염, 예를 들어 황산칼슘, 황산바륨, 인산칼슘 등; 불용성 산화물, 예를 들어 산화티타늄; 분체, 입체 등의 형태의 폴리머, 예를 들어 폴리스티렌, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리카르보네이트 및 폴리술폰; 에스테르, 예를 들어 장쇄 알킬기로 에스테르화된 시트르산에스테르; 불활성이며 또한 물 불투과성의 충전제; 셀룰로오스계 벽 형성 재료와 적합성의 수지 등이 포함된다.

[0124] 상기에 예시하는 바와 같은 플럭스 조정제는, 1종만을 사용해도 되고, 2종 이상을 병용해도 된다.

[0125] 반투막 중에는, 반투막에 유연성 및 신장 특성을 부여하기 위해, 반투막을 보다 비취성으로 하기 위해, 혹은 반투막에 인열 강도를 부여하기 위해 등의 목적으로, 그 밖의 재료가 함유되어도 된다. 그러한 목적에서의 첨가에 적합한 재료로서는 가소제가 예시되며, 프탈레이트계 가소제, 예를 들어 디벤질프탈레이트, 디헥실프탈레이트, 부틸옥틸프탈레이트, 탄소수 6 내지 11의 직쇄 프탈레이트, 디-이소노닐프탈레이트, 디-이소데실프탈레이트 등이 포함된다. 또한, 가소제에는 비프탈레이트, 예를 들어 트리아세틴, 디옥틸아젤레이트, 에폭시화 탈레이트(epoxidized tallate), 트리이소옥틸트리멜리테이트, 트리이소노닐트리멜리테이트, 수크로오스아세테이트이소부틸레이트, 에폭시화 대두유 등이 포함된다. 상기와 같은 가소제가 반투막에 포함되는 경우, 그 배합 비율은, 예를 들어 반투막의 전성분의 총량에 대하여 약 0.01질량% 내지 30질량% 또는 그 이상이다.

[0126] 푸시층은, 화합물 (I)의 염을 압출하기 위한 조성물을 포함하며, 예를 들어 도 12에 나타내는 바와 같은, 약물층과 접촉한 적층 배치 상태에 있다. 상술한 바와 같이, 푸시층은, 화합물 (I)의 염을 제제의 방출구를 통하여 압출하기 위해 수성 액체 또는 생체액을 흡수하여 팽윤하는 고팽윤성 폴리머를 포함한다. 고팽윤성 폴리머는, 물 또는 수성의 생물학적 액체와 상호 작용하여 고도로 팽윤 또는 팽창하고, 전형적으로는 2 내지 50배의 체적 증가를 보이는, 팽윤 가능한 친수성 폴리머가 바람직하다. 고팽윤성 폴리머는 가교되어 있어도 되고, 가교되어 있지 않아도 되며, 바람직한 양태에 있어서, 제제로부터 나오기 위해서는 지나치게 큰 폴리머 그물눈 구조를 발

생시킬 정도로 적어도 가교되어 있다. 따라서, 바람직한 양태에 있어서는, 팽창 가능 조성물은 그 유효 수명 중에는 제제 내에 유지된다.

[0127] 사용되는 고팽윤성 폴리머에는, 폴리에틸렌옥사이드로 대표되는 1 내지 1500만의 수 평균 분자량의 폴리(알킬렌옥사이드), 및 500,000 내지 3,500,000의 수 평균 분자량의 폴리(알칼리카르복시메틸셀룰로오스)(여기서, 알칼리는 나트륨, 칼륨 또는 리튬임) 등이 포함된다. 고팽윤성 폴리머의 추가의 예에는, 하이드로겔을 형성하는 폴리머, 예를 들어 카보폴(Carbopol)(등록 상표), 산성 카르복시 폴리머, 카르복시폴리메틸렌으로서도 알려져 있는 폴리알릴수크로오스로 가교된 아크릴 폴리머, 및 250,000 내지 4,000,000의 분자량을 갖는 카르복시비닐 폴리머; 시아나머(Cyanamer)(등록 상표) 폴리아크릴아미드; 가교된 수팽윤성 무수 인덴말레산 폴리머; 80,000 내지 200,000의 분자량을 갖는 굿 라이트(Good-rite)(등록 상표) 폴리아크릴산; 아쿠아 킵스(Aqua-Keeps)(등록 상표), 디에스테르 가교 폴리글루칸과 같은 축합 글루코오스 단위로 이루어지는 아크릴레이트 폴리머 폴리사카라이드; 등이 포함된다. 하이드로겔을 형성하는 대표적인 폴리머는, 예를 들어 미국 특허 제3,865,108호, 미국 특허 제4,002,173호, 미국 특허 제4,207,893호 등에 개시되어 있다.

[0128] 상기에 예시하는 바와 같은 고팽윤성 폴리머는, 1종만을 사용해도 되고, 2종 이상을 병용해도 된다.

[0129] 침투압 용질(osmotic solute) 또는 침투 유효제(osmotically effective agent)라고도 칭해지는 침투압 조정제(osmagent)는, 약물층과 푸시층의 양쪽에 포함할 수 있다. 침투압 조정제는, 반투막을 통하여 침투압 구배를 나타내는 것이면 특별히 제한되지는 않는다. 예를 들어 무기염, 무기산, 유기염, 유기산, 당 및 당알코올 등을 들 수 있다. 무기염으로서는, 예를 들어 염화나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 인산나트륨(인산3나트륨), 인산칼륨(인산3칼륨), 인산수소나트륨(인산2수소나트륨, 인산수소2나트륨), 인산수소칼륨(인산2수소칼륨, 인산수소2칼륨), 염화칼륨, 염화리튬, 황산마그네슘, 염화마그네슘, 황산칼륨, 황산나트륨, 아황산수소나트륨, 아황산수소칼륨, 황산리튬, 산성 인산칼륨 등을 들 수 있다. 또한, 무기산으로서는, 예를 들어 전술한 무기염을 형성하는 산을 들 수 있다. 또한, 유기염으로서는, 예를 들어 푸마르산나트륨(푸마르산2나트륨), 푸마르산수소나트륨(푸마르산1나트륨), 타르타르산수소나트륨, 타르타르산수소칼륨, 타르타르산나트륨, 타르타르산나트륨칼륨, 말산나트륨(말산2나트륨), 숙신산수소나트륨, 숙신산나트륨(숙신산2나트륨), 말레산수소나트륨, 말레산나트륨(말레산2나트륨), 시트르산수소나트륨(시트르산2수소나트륨, 시트르산수소2나트륨), 시트르산나트륨(시트르산3나트륨) 등을 들 수 있다. 또한, 유기산으로서는, 예를 들어 전술한 유기염을 형성하는 산을 들 수 있다. 또한, 당 및 당알코올로서는, 예를 들어 만니톨, 글루코오스, 락토오스, 프룩토오스, 수크로오스, 소르비톨, 크실리톨, 에리트리톨, 유당 등을 들 수 있다. 이것들은 무수물이어도 되고 용매화물(예를 들어 수화물)이어도 된다. 또한, 이것들은 1종만을 단독으로 사용해도 되고, 2종 이상을 병용해도 된다.

[0130] 또한, 약물층은, 화합물 (I)의 염과 공통되는 이온을 갖는 첨가제를 포함하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 화합물 (I)의 염이 푸마르산염인 경우, 공통되는 이온을 갖는 첨가제로서는, 푸마르산, 푸마르산1나트륨, 푸마르산2나트륨 등이 예시된다. 또한, 이 경우, 당해 공통되는 이온은 푸마르산 이온이다. 화합물 (I)의 염이 인산염인 경우, 공통되는 이온을 갖는 첨가제로서는, 인산나트륨(인산3나트륨), 인산칼륨(인산3칼륨), 인산수소나트륨(인산2수소나트륨, 인산수소2나트륨), 인산수소칼륨(인산2수소칼륨, 인산수소2칼륨) 등이 예시된다. 또한, 이 경우, 당해 공통되는 이온은 인산 이온이다. 화합물 (I)의 염이 염산염인 경우, 공통되는 이온을 갖는 첨가제로서는, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화리튬, 염화마그네슘 등이 예시된다. 또한, 이 경우, 당해 공통되는 이온은 염화물 이온이다. 화합물 (I)의 염이 황산염인 경우, 공통되는 이온을 갖는 첨가제로서는, 황산마그네슘, 황산칼륨, 황산나트륨, 황산리튬 등이 예시된다. 또한, 이 경우, 당해 공통되는 이온은 황산 이온이다. 화합물 (I)의 염이 시트르산염인 경우, 공통되는 이온을 갖는 첨가제로서는, 시트르산수소나트륨(시트르산2수소나트륨, 시트르산수소2나트륨), 시트르산나트륨(시트르산3나트륨) 등이 예시된다. 또한, 이 경우, 당해 공통되는 이온은 시트르산 이온이다. 화합물 (I)의 염이 타르타르산염인 경우, 공통되는 이온을 갖는 첨가제로서는, 타르타르산수소나트륨, 타르타르산수소칼륨, 타르타르산나트륨, 타르타르산나트륨칼륨 등이 예시된다. 또한, 이 경우, 당해 공통되는 이온은 타르타르산 이온이다. 당업자라면, 사용하는 화합물 (I)의 염의 종류에 따라, 적절하게 당해 염과 공통되는 이온을 이해하고, 당해 공통되는 이온을 갖는 첨가제를 선택하여 사용할 수 있다. 그 밖에, 사용할 수 있는 화합물 (I)의 염과 공통되는 이온을 갖는 첨가제의 예로서는, 전술한 바와 같다.

[0131] 침투압 펌프형 조성물 또는 그의 각 구성 요소를 제조하기 위해 사용되는 적합한 용매에는, 당해 조성물에 사용되는 물질에 유해한 영향을 주지 않는 수성 또는 불활성 유기 용매가 포함된다. 그러한 용매로서는, 수성 용매, 알코올, 케톤, 에스테르, 에테르, 지방족 탄화수소, 할로겐화 용매, 지환식, 방향족, 복소환식 용매 및 그것들의 혼합물로 이루어지는 군에서 선택되는 1종 이상을 사용할 수 있다.

[0132] 대표적인 용매로서는, 예를 들어 아세톤, 디아세톤알코올, 메탄올, 에탄올, 이소프로필알코올, 부틸알코올, 메틸아세테이트, 에틸아세테이트, 이소프로필아세테이트, n-부틸아세테이트, 메틸이소부틸케톤, 메틸프로필케톤, n-헥산, n-헵탄, 에틸렌글리콜모노에틸에테르, 에틸렌글리콜모노에틸아세테이트, 2염화메틸렌, 2염화에틸렌, 2염화프로필렌, 4염화탄소, 니트로에탄, 니트로프로판테트라클로로에탄, 에틸에테르, 이소프로필에테르, 시클로헥산, 시클로옥탄, 벤젠, 톨루엔, 나프타, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란, 디글라임, 물, 염화나트륨이나 염화칼슘 등의 무기염을 함유하는 수성 용매, 및 그것들의 혼합물(예를 들어, 아세톤과 물, 아세톤과 메탄올, 아세톤과 에틸알코올, 2염화메틸렌과 메탄올, 및 2염화에틸렌과 메탄올 등) 등을 들 수 있다.

[0133] 약물층은, 치료 유효량의 화합물 (I)의 염과 캐리어로 형성된 조성물을 포함한다. 캐리어에는 친수성 폴리머가 포함될 수 있다. 친수성 폴리머는, 예를 들어 화합물 (I)의 염의 균일한 방출 속도와 제어된 방출 패턴에 기여하는 약물 조성물 중의 친수성 폴리머 입자를 제공할 수 있다. 이들 폴리머에는, 예를 들어 수 평균 분자량 100,000 내지 750,000의 폴리(알킬렌옥사이드), 예를 들어 폴리(에틸렌옥사이드), 폴리(메틸렌옥사이드), 폴리(부틸렌옥사이드) 및 폴리(헥실렌옥사이드); 수 평균 분자량 40,000 내지 400,000의 폴리(카르복시메틸셀룰로오스), 대표적으로는 폴리(알칼리카르복시메틸셀룰로오스), 폴리(나트륨카르복시메틸셀룰로오스), 폴리(칼륨카르복시메틸셀룰로오스) 및 폴리(리튬카르복시메틸셀룰로오스) 등이 포함된다. 약물 조성물은 당해 조성물의 방출 특성을 향상시키기 위한, 9,200 내지 125,000의 수 평균 분자량의 히드록시프로필알킬셀룰로오스, 예를 들어 히드록시프로필에틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필부틸셀룰로오스 및 히드록시프로필펜틸셀룰로오스; 및 당해 조성물의 유동성(flow properties)을 향상시키기 위한, 7,000 내지 75,000의 수 평균 분자량의 폴리(비닐피롤리돈) 등을 포함할 수 있다. 이들 중에서 바람직한 폴리머는, 100,000 내지 300,000의 수 평균 분자량의 폴리(에틸렌옥사이드)이다.

[0134] 약물층에 포함할 수 있는 그 밖의 캐리어에는, 단독으로 또는 다른 침투압 조정제와 함께 사용되는 데 충분한 침투 활량을 나타내는 탄수화물이 포함된다. 그러한 탄수화물에는 단당류, 이당류 및 다당류가 포함된다. 그것들의 대표예에는, 말토덱스트린(즉, 옥수수 전분의 가수 분해에 의해 생성된 글루코오스 폴리머), 유당, 포도당, 라피노오스, 백당, 만니톨, 소르비톨 등의 당류가 포함된다. 바람직한 말토덱스트린은, 20 이하의 덱스트로오스 당량(dextrose equivalence)(DE)을 갖는 것, 바람직하게는 약 4 내지 약 20, 보다 바람직하게는 9 내지 20의 DE를 갖는 것이다. 9 내지 12의 DE를 갖는 말토덱스트린의 사용은 적합하다. 탄수화물(바람직하게는 말토덱스트린)은, 다른 침투압 조정제의 첨가 없이 약물층에 사용할 수 있고, 당해 조성물을 장기 안정화한다고 하는 관점에서 바람직하다.

[0135] 약물층은, 예를 들어 캐리어와 약물의 압축에 의해 형성되는 균질의 건조 조성물이다. 약물층은, 분쇄된 약물 및 첨가 폴리머의 입자로부터 형성될 수 있다. 조립은, 공지된 기술을 사용하여 실시할 수 있으며, 예를 들어 조립, 분무 건조, 체 분리, 동결 건조, 파쇄, 분쇄 및 세단 등을 포함한다. 이러한 조립은 다음과 같은 장치를 사용하여 실시할 수 있다: 고속 교반 조립기, 압출 조립기, 유동층 조립기 및 롤러 콤팩터 등을 들 수 있다.

[0136] 약물층에는, 계면 활성제 및 붕괴제가 포함되어 있어도 된다. 그러한 계면 활성제로서는, 예를 들어 약 10 내지 25의 HLB값을 갖는 계면 활성제(구체적으로는, 폴리에틸렌글리콜 400 모노스테아레이트, 폴리옥시에틸렌-4-소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌-20-소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌-20-소르비탄 모노팔미테이트, 폴리옥시에틸렌-20-모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌-40-스테아레이트, 올레산나트륨 등)를 들 수 있다. 또한, 붕괴제로서는, 전분, 클레이, 셀룰로오스, 알긴, 검, 가교 전분, 셀룰로오스 및 폴리머 등을 들 수 있다. 적합한 붕괴제는, 옥수수 전분, 포테이토 스타치, 크로스카르멜로오스, 크로스포비돈, 스타치 글리콜산나트륨, 비검(Veegum) HV, 메틸셀룰로오스, 한천, 벤토나이트, 카르복시메틸셀룰로오스, 알긴산, 구아 검 등이다.

[0137] 또한, 약물층에는, 경질 무수 규산 등이 포함되어도 된다.

[0138] 2층 압축 코어의 표면으로의 반투막의 형성은, 예를 들어 팬 코팅(pan coating)을 사용하여 행할 수 있다. 구체적으로는, 반투막을 형성하는 조성물을, 회전 팬 중에서 전동하는 약물층과 푸시층으로 구성되는 2층 압축 코어의 표면에 분사함으로써 실시될 수 있다. 팬 코팅 이외의 코팅 수단도 압축 코어를 피복하기 위해 사용할 수 있다. 예를 들어, 반투막은, 에어 서스펜션 조작을 사용하는 방법으로 형성되어도 된다. 이 방법은, 압축 코어를, 공기와 반투막을 형성하는 조성물의 흐름 중에 현탁하고, 코어 상에 반투막이 형성될 때까지 전동시킴으로써 실시된다. 에어 서스펜션은, 반투막을 독립적으로 형성하는 데 적합하다. 이러한 에어 서스펜션 기술은 공지이다(예를 들어, 미국 특허 제2,799,241호). 와스터(Wurster)(등록 상표) 에어 서스펜션 코터나 아에로마틱(Aeromatic)(등록 상표) 에어 서스펜션 코터를 사용하는 것도 가능하다.

[0139] 반투막으로 피복 후, 예를 들어 강제 통풍로 또는 온도와 습도가 제어된 노에 의해 반투막을 건조함으로써, 용매가 제거된다. 건조 조건은 입수 가능한 장치, 주위 조건, 용매, 코팅재, 코팅 두께 등을 고려하여 적절하게 선택할 수 있다.

[0140] 본 개시의 경구 의약 조성물은, 공지된 제제 기술을 이용함으로써 제조할 수 있다. 예를 들어, 기존의 습식 조립 기술이나 건식 조립 기술에 의해 제조할 수 있다. 습식 조립 기술을 사용하는 경우를 예로 들어 더 설명하면, 조립용 용액으로서 변성 무수 알코올 등의 유기 용매가 사용되고, 약물 및 첨가제를 조립기 내에서 혼합하고, 상기 용매를 사용하여 연속적으로 조립하여 과립을 얻는다. 조립용 용액은 습윤 혼합물이 생성될 때까지 첨가되고, 그 습괴 혼합물은 오븐 트레이 상에서 미리 설치된 스크린에 통과된다. 다음에 혼합물은, 강제 통풍로 내에서 건조된다. 다른 조립 방법으로서는, 유동층 조립기 중에서의 각 층의 분말 성분의 조립 조작을 들 수 있다. 분말 성분이 조립기에서 건식 혼합된 후, 조립용 액체가 분체 상에 분사된다. 피복된 분체는 조립기에서 건조된다. 이들 방법으로 얻어진 건조 입체는, 해쇄 기구가 붙은 정립기에서 사이즈가 정돈되고, 스테아르산마그네슘 등의 활택제가 첨가되어, 블렌더(예를 들어, V형 블렌더 또는 운반형 블렌더(tote blender))를 사용하여 입체에 혼합된다. 이와 같이 하여 얻어진 조성물이, 예를 들어 마네스티(Manesty)(등록 상표) 프레스기 또는 코슈(Korsch) LCT 프레스기 등으로 층상으로 프레스된다. 2층 코어로 하는 경우에는, 처음에 약물 함유층을 프레스하고, 다음에 습식 조립 기술에 의해 마찬가지로 하여 제조된 푸시층의 습윤 혼합물을 약물 함유층에 대하여 프레스한다. 2층 압축 코어는, 필요에 따라 수용성 폴리머 코트가 부여되고, 다음에 상기와 같은 반투막 재료로 피복된다. 당해 조성물의 약물층 단부에 하나 또는 복수의 출구(구멍)가 마련된다. 필요에 따라, 수용성 오버코트가 실시되어도 되며, 오버코트용의 코팅은 착색된 것이어도 되고 투명한 것이어도 된다.

[0141] 또한 예를 들어, 다른 방법으로서 건식 조립 기술을 사용하는 경우, 미리 혼합된 조성물을 롤러형 압축 성형기에서 층상 생성물을 조제하고, 그것이 해쇄 기구 구비 스크린 분쇄기에서 정립된다. 사이즈가 정돈된 조립물은, 상기와 마찬가지로 스테아르산마그네슘 등의 활택제가 첨가되어, 블렌더를 사용하여 입체에 혼합되고, 상술한 제법과 마찬가지로 프레스된다.

[0142] 침투압 펌프형 조성물에는 적어도 하나의 방출구가 마련된다. 방출구는, 당해 조성물의 제조 중 또는 사용 시의 액체 환경 하에서의 당해 조성물에 의한 약물 송달 중에 마련될 수 있다. 방출구라고 하는 표현은, 예를 들어 통로, 개구, 오리피스 및 내강(bore)이라고 하는 의미를 포함한다. 또한 이 표현에는, 외벽으로부터 물질 또는 폴리머가 침식, 용해 또는 침출함으로써 형성되는 구멍이 포함된다. 그러한 물질 또는 폴리머에는, 예를 들어 반투막 중의 침식성 폴리(글리콜산) 또는 폴리(락트산); 젤라틴상 필라멘트; 물 제거성 폴리(비닐알코올); 침출성 화합물, 예를 들어 무기 및 유기의 염, 산화물 또는 탄수화물로 이루어지는 군에서 선택된 유체 제거성의 세공 형성 물질 등이 포함된다. 방출구는, 예를 들어 소르비톨, 만니톨, 유당, 과당, 말티톨, 말토오스, 덱스트린, 포도당, 만노오스, 갈락토오스, 탈로오스, 염화나트륨, 염화칼륨 및 시트르산나트륨으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1종의 물질을 침출시켜, 약물을 균일하게 방출 제어하는 데 적합한 사이즈의 세공의 방출구를 마련함으로써 형성할 수 있다. 방출구는 당해 조성물로부터의 약물의 균일한 속도로의 방출을 가능하게 하는 한, 원형, 직사각형, 정사각형, 타원 등의 임의의 형상으로 할 수 있다. 침투압 펌프형 조성물은, 일정한 간격으로 마련된 1개 또는 2개 이상의 방출구를 가질 수 있다. 방출 구경은, 압축 코어와 협동하여 약물의 방출을 제어 가능한 한 특별히 한정되지는 않지만, 바람직하게는 0.1㎜ 내지 3㎜이다. 방출구의 형성에는, 예를 들어 기계적 구멍 뚫기 및 레이저 구멍 뚫기 등을 포함하는 반투막을 관통하는 구멍 뚫기 기술을 널리 사용할 수 있다. 이러한 방출구를 형성하는 장치는 공지이다(예를 들어, 미국 특허 제3,916,899호, 미국 특허 제4,088,864호).

[0143] 화합물 (I)의 염의, 경구 의약 조성물에 대한 배합량으로서는, 예를 들어 1 제제당, 유리 염기의 중량으로 환산하여, 1㎎ 미만 내지 200㎎ 상당 정도량 또는 그 이상의 양을 들 수 있다. 예를 들어, 후술하는 실시예의 침투압 펌프형 조성물의 약물층은, 30㎎(유리 염기 당량)의 화합물 (I)을 포함한다. 당해 침투압 펌프형 조성물은, 약 10시간 또는 그 이상의 T_{90}값을 갖는다. 투여 후 약 3 내지 4시간 이내에, 화합물 (I)의 염은 균일한 속도로 방출되게 되고, 균일한 속도로의 방출은 적어도 약 12시간의 장시간에 걸쳐 계속된다. 그 후에, 약물 방출은 제제가 소모될 때까지 더 수시간 계속된다.

[0144] 본 개시의 경구 의약 조성물은, 바람직하게는 어느 정도 균일한 방출 속도로 장시간 약물이 방출된다. 환자에 투여되면, 본 개시의 경구 의약 조성물은 장시간에 걸쳐, 종래의 제제(예를 들어 속방성 제제)보다 변동이 적은 혈액 혈장 중 약물 농도를 부여할 수 있다. 본 개시의 경구 의약 조성물이 투여된 경우, 바람직하게는 종래의 제제(예를 들어 속방성 제제) 투여 후에 나타나는 정상 상태 피크 혈장 중 농도보다 느린 시간에 피크가 나타나

며, 또한 그 피크는 보다 작고, 치료상 유효한 평균의 정상 상태 혈장 중 농도를 부여할 수 있다.

[0145] 본 개시는 환자에 본 개시의 경구 의약 조성물을 경구 투여함으로써 화합물 (I)에 의한 처치에 응답성인 질병 상태 및 병상을 치료하는 방법을 포함한다. 이 방법은, 예를 들어 화합물 (I)의 염을 적어도 약 4시간 이상, 바람직하게는 5 내지 30시간, 보다 바람직하게는 10 내지 24시간, 더욱 바람직하게는 15 내지 24시간에 걸쳐 균일한 방출 속도로 방출하는 데 적합한 제제로 실시된다.

[0146] 통합실조증의 치료를 위해 환자에 본 개시의 경구 의약 조성물을 1일 1회보다 저빈도로 경구 투여하는 목적으로서 상기 방법의 실행은 바람직하다. 통합실조증의 증상과 임상상 진단될지도 모르는 다른 질병 상태 및 병상은, 본 개시의 방출 제어성 경구 의약 조성물로 치료될 수 있다.

[0147] 특별히 제한은 되지 않지만, 본 개시의 경구 의약 조성물은, 인간(특히 성인)에 경구 투여하였을 때의 정상 상태 시의 화합물 (I)의 혈중 농도가, 예를 들어 15ng/mL 내지 400ng/mL 또는 50ng/mL 내지 300ng/mL의 범위로 1주간 유지되는 것이 바람직하다.

[0148] 화합물 (I)을 포함하는 보통정(비방출 제어 제제) 0.5mg정, 1mg정, 2mg정에 대해서는, 일본, 미국, 유럽을 포함하는 다수의 나라에서 통합실조증의 치료약으로서 이미 출시되어 있다. 보통정은, 임상 시험에 있어서 안전성 및 통합실조증 등의 중추 신경 질환에 대한 유효성이 인정되어 있고, 또한 약물 동태의 상세한 해석도 행해지고 있다. 보통정에 관한 이러한 정보를 고려하면, 인간 투여 시에 정상 상태에서 예를 들어 15ng/mL 내지 400ng/mL 또는 50ng/mL 내지 300ng/mL 정도의 화합물 (I)의 혈중 농도를 유지할 수 있는 경구 의약 조성물이면, 이미 출시되어 있는 보통정과 마찬가지로, 통합실조증 등의 중추 신경 질환을 예방 또는 치료하기 위해 사용하는 것이 가능하다고 이해할 수 있다.

[0149] 따라서, 본 개시의 경구 의약 조성물은, 1일 1회보다 저빈도로, 예를 들어 주1회, 경구 투여될 수 있다. 본 개시의 경구 의약 조성물은, 1회당 1정 투여해도 되고, 1회당 2정 이상, 예를 들어 1회당 2정, 3정, 4정 또는 5정 투여해도 된다. 또한, 당업자라면, 상기 보통정에 관한 약물 동태의 정보 및 본 개시의 경구 의약 조성물에 대한 단회 투여 프로토콜 및 연속 투여 프로토콜에 기초한 평가 등으로부터, 상기 혈중 농도를 달성하기 위한 본 개시의 경구 의약 조성물의 투여량을 적절하게 결정할 수 있다. 예를 들어, 1회당 투여량은, 예를 들어 화합물 (I)의 염의 유리 염기의 중량으로 환산하여 5mg 내지 60mg 상당 정도, 혹은 10mg 내지 60mg, 20mg 내지 60mg, 또는 45mg 내지 60mg 상당 정도를 들 수 있다.

[0150] 상기한 바와 같이, 본 개시의 경구 의약 조성물 중, 특히 바람직한 일 실시 형태로서, 침투압 펌프형의 경구 고형 의약 제제를 들 수 있다. 침투압 펌프형의 경구 고형 의약 제제 중에서도, 특히 바람직한 각 실시 형태에 대하여, 이하에 더 상세하게 설명한다. 또한, 이하의 기재는, 상기 기재와 일부 중복되는 경우도 있다. 또한, 이하의 기재는, 상기 기재가 적용되는 것을 방해하는 것은 아니다.

[0151] 침투압 펌프형의 경구 고형 의약 제제는, 약물층 및 푸시층이 적층되어 이루어지는 코어 제제가, 반투막에 의해 코팅된 구조를 갖는, 침투압 펌프형의 경구 고형 의약 제제로서, 상기 약물층은, 화합물 (I)의 염을 함유하는, 의약 제제인 것이 바람직하다. 당해 제제의 일 실시 형태로서는, 도 12에 기재된 제제를 들 수 있다.

[0152] 약물층과 푸시층의 질량 비율은, 예를 들어 약물층 100질량부에 대하여, 푸시층이 20 내지 125질량부 정도를 들 수 있다. 당해 범위의 상한 또는 하한은 예를 들어 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115 또는 120질량부여도 된다. 예를 들어, 당해 범위는 35 내지 100질량부, 또는 40 내지 60질량부 정도여도 된다.

[0153] 또한, 약물층의 푸시층에 대한 질량비로서는, 예를 들어 0.8 내지 5 정도를 들 수 있다. 당해 범위의 상한 또는 하한은, 예를 들어 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 또는 4.9여도 된다. 예를 들어, 약물층의 푸시층에 대한 질량비는, 1 내지 4, 또는 2 내지 3 정도여도 된다. 또한, 보다 구체적으로는 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9 또는 3.0이어도 된다.

[0154] 화합물 (I)의 염으로서는, 약학적으로 허용되는 염이면 특별히 제한은 되지 않으며, 상술한 각종 금속염, 무기 염기의 염, 유기 염기의 염, 무기산염 및 유기산염 등을 들 수 있다. 특별히 한정은 되지 않지만, 푸마르산염, 염산염 및 황산염 등이 바람직하게 예시되며, 푸마르산염이 특히 바람직하다.

[0155] 또한, 당해 염은, 용매화물의 형태인 것을 포함하고, 용매화물의 형태로 당해 의약 제제에 함유되어 있어도 된다. 용매화물로서는, 예를 들어 수화물, 메탄올화물, 에탄올화물 등을 들 수 있다. 또한, 용매화물은 1용매화

물, 2용매화물, 3용매화물 등이어도 된다. 예를 들어, 1수화물, 2수화물, 3수화물 등이어도 된다. 이러한 염의 용매화물로서, 특히 바람직한 예로서, 푸마르산염 1수화물을 들 수 있다.

[0156] 약물층에 포함되는 화합물 (I)의 염의 양으로서는, 예를 들어 유리 염기의 중량으로 환산하여 5 내지 200mg 상당 정도를 예시할 수 있다. 당해 범위의 상한 또는 하한은 예를 들어, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190 또는 195mg이어도 된다. 예를 들어, 당해 범위는, 유리 염기의 중량으로 환산하여 5 내지 60mg 상당 정도, 15 내지 150mg 상당 정도 또는 20 내지 100mg 상당 정도여도 된다.

[0157] 또한, 약물층에 포함되는 화합물 (I)의 염의 양은, 예를 들어 약물층의 1 내지 35질량% 정도인 것이 가능하다. 당해 범위의 상한 또는 하한은, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33 또는 34질량%여도 된다. 예를 들어, 당해 범위는, 2 내지 30질량% 정도 또는 5 내지 20질량% 정도여도 된다.

[0158] 약물층에는, 당해 염 이외에도 첨가제, 예를 들어 침투압 조정제, 친수성 폴리머 등을 포함할 수 있다.

[0159] 약물층에 포함되는 침투압 조정제로서는, 반투막을 통하여 침투압 구배를 나타내는 것이면 특별히 제한되지는 않는다. 예를 들어 무기염, 무기산, 유기염, 유기산, 당 및 당알코올 등을 들 수 있다. 무기염으로서는, 예를 들어 염화나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 인산나트륨(인산3나트륨), 인산칼륨(인산3칼륨), 인산수소나트륨(인산2수소나트륨, 인산수소2나트륨), 인산수소칼륨(인산2수소칼륨, 인산수소2칼륨), 염화칼륨, 염화리튬, 황산마그네슘, 염화마그네슘, 황산칼륨, 황산나트륨, 아황산수소나트륨, 아황산수소칼륨, 황산리튬, 산성 인산칼륨 등을 들 수 있다. 또한, 무기산으로서는, 예를 들어 전술한 무기염을 형성하는 산을 들 수 있다. 또한, 유기염으로서는, 예를 들어 푸마르산나트륨(푸마르산2나트륨), 푸마르산수소나트륨(푸마르산1나트륨), 타르타르산수소나트륨, 타르타르산수소칼륨, 타르타르산나트륨, 타르타르산나트륨칼륨, 말산나트륨(말산2나트륨), 숙신산수소나트륨, 숙신산나트륨(숙신산2나트륨), 말레산수소나트륨, 말레산나트륨(말레산2나트륨), 시트르산수소나트륨(시트르산2수소나트륨, 시트르산수소2나트륨), 시트르산나트륨(시트르산3나트륨) 등을 들 수 있다. 또한, 유기산으로서는, 예를 들어 전술한 유기염을 형성하는 산을 들 수 있다. 또한, 당 및 당알코올로서는, 예를 들어 만니톨, 글루코오스, 락토오스, 프룩토오스, 수크로오스, 소르비톨, 크실리톨, 에리트리톨, 유당 등을 들 수 있다. 이것들은 무수물이어도 되고 용매화물(예를 들어 수화물)이어도 된다. 이것들은 1종만을 단독으로 사용해도 되고, 2종 이상을 병용해도 된다. 또한, 약물층에 포함되는 침투압 조정제는, 화합물 (I)의 염과 공통되는 이온을 갖는 것이 바람직하다. 예를 들어, 당해 염이 푸마르산염인 경우, 공통되는 이온을 갖는 침투압 조정제로서는, 푸마르산, 푸마르산1나트륨, 푸마르산2나트륨 등이 예시된다. 또한, 침투압 조정제는, 1종 단독으로 또는 2종 이상을 조합하여 사용할 수 있다.

[0160] 또한, 약물층의 침투압 조정제의 함유량으로서는, 예를 들어 약물층 중량에 대하여, 1 내지 50질량% 정도를 들 수 있다. 당해 범위의 상한 또는 하한은, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 또는 49질량%여도 된다. 예를 들어, 당해 범위는, 10 내지 38질량% 또는 15 내지 35질량%여도 된다.

[0161] 또한, 약물층에 포함되는 친수성 폴리머로서는, 예를 들어 폴리에틸렌옥사이드, 폴리에틸렌글리콜 등을 들 수 있다. 폴리에틸렌옥사이드로서는, 저점도 폴리에틸렌옥사이드가 바람직하다. 보다 구체적으로는, 폴리에틸렌옥사이드로서는, 평균 분자량 10만 내지 30만 정도의 폴리에틸렌옥사이드가 바람직하고, 평균 분자량 15만 내지 25만정도 또는 18만 내지 22만 정도의 폴리옥시에틸렌옥사이드가 보다 바람직하다. 또한, 폴리에틸렌글리콜로서는, 예를 들어 산화에틸렌 단위가 평균으로 4000 내지 8000 정도 중합된 것이 바람직하고, 4500 내지 7500, 5000 내지 7000, 또는 5500 내지 6500 정도 중합된 것이 보다 바람직하다. 또한, 약물층에 포함되는 친수 폴리머로서, 제제 중의 약물의 재결정화를 저해할 목적으로, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필알킬셀룰로오스(예를 들어, 히드록시프로필에틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필부틸셀룰로오스 및 히드록시프로필펜틸셀룰로오스 등) 등의 셀룰로오스계 수용성 고분자, 폴리비닐알코올, 폴리비닐알코올·폴리에틸렌글리콜 그라프트 코폴리머, 폴리비닐피롤리돈, 코폴리비돈 등도 배합할 수 있다. 히드록시프로필알킬셀룰로오스로서는, 히드록시프로필메틸셀룰로오스가 특히 바람직하다. 또한, 히드록시프로필메틸셀룰로오스로서는, 예를 들어 메톡시기 함유량이 16 내지 30% 정도, 보다 바람직하게는 27 내지 30% 정도 포함되는 히드록시프로필메틸셀룰로오스가 바람직하다. 또한, 친수성 폴리머는 1종 단독으로 또는 2종 이상을 조합하여 사용할 수 있다.

[0162] 또한, 상술한 바와 같이, 본 개시의 경구 의약 조성물에 있어서는, 약물 함유 조성물에 셀룰로오스계 수용성 고분자가 포함되는 것이 바람직하다. 따라서, 약물층에 포함되는 친수성 폴리머로서, 셀룰로오스계 수용성 고분자가 포함되는 것이 바람직하다.

[0163] 약물층의 친수성 폴리머의 함유량은, 예를 들어 약물층 중량에 대하여, 5 내지 94질량% 정도를 들 수 있다. 당해 범위의 상한 또는 하한은, 예를 들어 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92 또는 93질량%여도 된다. 예를 들어, 당해 범위는 20 내지 90질량%여도 된다.

[0164] 또한, 약물 함유 조성물에 특히 셀룰로오스계 수용성 고분자가 포함되는 경우, 약물층 중의 셀룰로오스계 수용성 고분자의 함유량은, 약물층 중량에 대하여 예를 들어 5 내지 40질량% 정도를 들 수 있다. 또한 예를 들어, 10 내지 30질량% 정도 또는 10 내지 20질량% 정도여도 된다.

[0165] 또한, 약물층에 있어서, 친수성 폴리머로서, 특히 (i) 폴리에틸렌옥사이드와, (ii) 히드록시프로필셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필알킬셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 폴리비닐알코올·폴리에틸렌글리콜 그라프트 코폴리머, 폴리비닐피롤리돈 및 코폴리비돈으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1종을 동시에 함유하는 경우에는, 예를 들어 약물층 중량에 대하여, (i)를 10 내지 60질량%, (ii)를 5 내지 40질량% 정도 함유할 수 있다.

[0166] 약물층은, 또 다른 첨가제를 함유해도 된다. 이러한 첨가제로서는, 예를 들어 활택제나 유동화제 등을 들 수 있다. 활택제로서는, 예를 들어 스테아르산마그네슘을 바람직하게 들 수 있다. 또한, 유동화제로서는, 예를 들어 이산화규소(특히 경질 무수 규산)를 바람직하게 들 수 있다.

[0167] 약물층에 있어서, 활택제(특히 스테아르산마그네슘)는, 예를 들어 약물층 중량에 대하여, 0.1 내지 5질량% 또는 0.2 내지 3질량% 정도 함유될 수 있다. 또한, 유동화제(특히 이산화규산)는, 예를 들어 약물층 중량에 대하여, 0.1 내지 5질량% 또는 0.1 내지 3질량% 정도 함유될 수 있다.

[0168] 또한, 푸시층은, 화합물 (I)의 염을 압출하기 위한 성분을 포함한다. 당해 성분으로서는, 예를 들어 고팽윤성 폴리머를 들 수 있다. 고팽윤성 폴리머로서는, 예를 들어 폴리알킬렌옥사이드를 들 수 있고, 보다 구체적으로는 예를 들어 폴리에틸렌옥사이드를 들 수 있다. 푸시층에 포함되는 폴리에틸렌옥사이드는, 고점도 폴리에틸렌옥사이드인 것이 바람직하다. 보다 구체적으로는, 예를 들어 평균 분자량 300만 내지 700만, 400만 내지 700만, 또는 400만 내지 600만 정도의 폴리에틸렌옥사이드가 바람직하다.

[0169] 푸시층에 있어서, 고팽윤성 폴리머의 배합량으로서는, 약물층 중의 약물의 특성, 함유량 등의 인자에 의해 좌우되지만, 팽윤함으로써 약물층의 약물을 원하는 방출 속도로 용출할 수 있는 양이면 특별히 제한되지는 않는다. 예를 들어, 고팽윤성 폴리머는, 푸시층 중량에 대하여, 50 내지 90질량%, 50 내지 85질량%, 50 내지 80질량%, 55 내지 75질량%, 또는 60 내지 70질량% 정도 함유할 수 있다.

[0170] 푸시층은, 또 다른 첨가제를 함유해도 된다. 예를 들어, 침투압 조정제를 함유할 수 있다. 푸시층에 포함되는 침투압 조정제로서는, 예를 들어 무기염, 무기산, 유기염, 유기산, 당 및 당알코올 등을 들 수 있다. 무기염으로서는, 예를 들어 염화나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 인산나트륨(인산3나트륨), 인산칼륨(인산3칼륨), 인산수소나트륨(인산2수소나트륨, 인산수소2나트륨), 인산수소칼륨(인산2수소칼륨, 인산수소2칼륨), 염화칼륨, 염화리튬, 황산마그네슘, 염화마그네슘, 황산칼륨, 황산나트륨, 아황산수소나트륨, 아황산수소칼륨, 황산리튬, 산성 인산칼륨 등을 들 수 있다. 또한, 무기산으로서는, 예를 들어 전술한 무기염을 형성하는 산을 들 수 있다. 또한, 유기염으로서는, 예를 들어 푸마르산나트륨(푸마르산2나트륨), 푸마르산수소나트륨(푸마르산1나트륨), 타르타르산수소나트륨, 타르타르산수소칼륨, 타르타르산나트륨, 타르타르산나트륨칼륨, 말산나트륨(말산2나트륨), 숙신산수소나트륨, 숙신산나트륨(숙신산2나트륨), 말레산수소나트륨, 말레산나트륨(말레산2나트륨), 시트르산수소나트륨(시트르산2수소나트륨, 시트르산수소2나트륨), 시트르산나트륨(시트르산3나트륨) 등을 들 수 있다. 또한, 유기산으로서는, 예를 들어 전술한 유기염을 형성하는 산을 들 수 있다. 또한, 당 및 당알코올로서는, 예를 들어 만니톨, 글루코오스, 락토오스, 프룩토오스, 수크로오스, 소르비톨, 크실리톨, 에리트리톨, 유당 등을 들 수 있다. 이것들은 무수물이어도 되고 용매화물(예를 들어 수화물)이어도 된다.

[0171] 또한, 푸시층에 포함되는 침투압 조정제로서는, 그 중에서 염화나트륨, 염화칼륨, 푸마르산수소나트륨, 푸마르산나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 인산수소나트륨, 인산나트륨, 인산수소칼륨, 인산칼륨, 황산나트륨, 프

룩토오스, 수크로오스, 크실리톨, 소르비톨, 글루코오스, 만니톨, 에리트리톨, 유당이 바람직하고, 특히 탄산수소나트륨이 바람직하다. 또한, 침투압 조정제는, 1종 단독으로 또는 2종 이상을 조합하여 사용할 수 있다.

[0172] 푸시층에 있어서, 침투압 조정제는, 예를 들어 푸시층 중량에 대하여, 5 내지 50질량%, 15 내지 50질량%, 20 내지 50질량%, 25 내지 45질량%, 또는 30 내지 40질량% 정도 함유할 수 있다.

[0173] 또한, 푸시층은, 또 다른 첨가제를 함유해도 된다. 이러한 첨가제로서는, 예를 들어 활택제, 유동화제 및 색소 등을 들 수 있다. 활택제로서는, 예를 들어 스테아르산마그네슘을 바람직하게 들 수 있다. 또한, 유동화제로서는, 예를 들어 이산화규소(특히 경질 무수 규산)를 바람직하게 들 수 있다. 또한, 색소로서는, 예를 들어 산화철을 바람직하게 들 수 있다.

[0174] 푸시층에 있어서, 활택제(특히 스테아르산마그네슘)는, 예를 들어 푸시층 중량에 대하여, 0.1 내지 5질량% 함유될 수 있다. 또한, 유동화제(특히 이산화규산)는, 예를 들어 0.1 내지 5질량% 또는 0.1 내지 3질량% 정도 함유될 수 있다. 또한, 색소(특히 산화철)는, 예를 들어 0.1 내지 2질량% 함유될 수 있다.

[0175] 코어 제제를 코팅하는 반투막은, 상술한 바와 같이, 예를 들어 셀룰로오스계 폴리머, 바람직하게는 셀룰로오스아세테이트를 포함한다. 또한, 반투막은, 플럭스 조정제를 포함해도 된다. 상술한 바와 같이, 플럭스 조정제로서는, 예를 들어 폴리에틸렌글리콜(특히 평균 분자량이 2000 내지 6000, 3000 내지 5000, 또는 3000 내지 6000 정도)이 바람직하다.

[0176] 셀룰로오스계 폴리머는, 반투막에 있어서, 예를 들어 반투막 중량에 대하여 70 내지 100질량%, 75 내지 95질량% 정도 함유할 수 있다. 또한, 플럭스 조정제로서는, 예를 들어 반투막 중량에 대하여, 0.01 내지 30질량% 또는 5 내지 25질량% 정도 함유할 수 있다.

[0177] 또한, 반투막의 코팅양으로서는, 물이나 생체액과 같은 외부 액체 투과성은 높지만, 화합물 (I)의 염, 침투압 조정제, 고팽윤성 폴리머 등의 투과성은 실질적으로 불투과성으로 할 수 있는 양인 것이 바람직하다. 반투막은, 코어 제제 100질량부에 대하여, 예를 들어 5 내지 25질량부 정도인 것이 가능하다. 당해 범위의 상한 또는 하한은, 예를 들어 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 또는 24질량부여도 된다. 예를 들어, 당해 범위는 5 내지 25질량부 정도여도 된다.

[0178] 또한, 침투압 펌프형의 경구 고형 의약 제제에 있어서는, 코어 제제와 반투막 사이에는, 수용성 고분자 코팅이 실시되어 있어도 된다. 환언하면, 당해 제제는, 코어 제제에 수용성 고분자막 및 반투막이 이 순으로 적층(바람직하게는 코팅)된 구조를 가져도 된다.

[0179] 당해 수용성 고분자막은, 수용성 고분자로서, 예를 들어 상기 약물층에 있어서 포함될 수 있는 친수 폴리머로서 설명한 것을 사용할 수 있다. 그 중에서도 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 폴리비닐알코올·폴리에틸렌글리콜 그라프트 코폴리머 및 폴리비닐피롤리돈을 바람직하게 예시할 수 있다. 당해 수용성 고분자는, 1종만을 사용해도 되고, 2종 이상을 조합하여 사용해도 된다. 당해 수용성 고분자막이 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 포함하는 경우, 예를 들어 수용성 고분자막의 60 내지 100질량%가 히드록시프로필메틸셀룰로오스여도 된다. 또한, 당해 수용성 고분자막이 폴리비닐피롤리돈을 포함하는 경우, 예를 들어 수용성 고분자막의 0 내지 40질량%가 폴리비닐피롤리돈이어도 된다.

[0180] 또한, 수용성 고분자막은, 코어 제제 100질량부에 대하여, 예를 들어 1 내지 15질량부 정도인 것이 가능하다.

[0181] 본 개시의 경구 고형 의약 제제는, 예를 들어 상기 성분을 함유하고, 컬러 코팅층을 실시하지 않는 언코팅정으로서 사용할 수 있다. 또한, 예를 들어 제제의 식별성의 부여, 혹은 장기적인 보존 안정성이나 광에 의한 열화의 방지라고 하는 관점에서, 컬러 코팅층을 실시한 코팅정으로 하는 것이 바람직하다. 코팅층에는, 코팅제, 가소제, 분산제, 소포제 등, 통상 경구 투여 의약품의 코팅(피막) 처리를 실시할 때 사용되는 의약품 첨가물을 필요에 따라 첨가할 수 있다. 또한, 컬러 코팅층을 구비하는 경우에는, 컬러 코팅층은 최외층인 것이 바람직하다. 컬러 코팅층에는, 공지된 코팅제를 사용할 수 있으며, 예를 들어 오파드라이(OPADRY)와 같은 대표적인 프리믹스 첨가제를 코팅제로서 사용할 수 있다. 또한 예를 들어, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 폴리비닐알코올·폴리에틸렌글리콜 그라프트 코폴리머, 폴리비닐알코올·아크릴산·메타크릴산메틸 공중합체 등을 기재로서 포함하고, 착색제, 활택제, 가소제 등을 더 포함하는 코팅제를 바람직하게 사용할 수 있다.

[0182] 본 개시의 침투압 펌프형 경구 고형 의약 제제의 바람직한 일례는, 약물층에, 화합물 (I)의 염을, 유리 염기의 중량으로 환산하면 5 내지 200mg 상당 함유하고, 화합물 (I)의 염과 공통되는 이온을 갖는 첨가제를 약물층 중

량에 대하여 1 내지 50질량%, 친수성 폴리머를 약물층 중량에 대하여 5 내지 94질량%, 활택제를 약물층 중량에 대하여 0.1 내지 5질량%, 유동화제를 약물층 중량에 대하여 0.1 내지 5질량% 포함하고, 푸시층에, 고팽윤성 폴리머를 푸시층 중량에 대하여 50 내지 90질량%, 침투압 조정제를 푸시층 중량에 대하여 5 내지 50질량%, 활택제를 푸시층 중량에 대하여 0.1 내지 5질량%, 색소를 푸시층 중량에 대하여 0.1 내지 2질량% 포함하고, 또한 코어 제제 100질량부에 대하여, 5 내지 25질량부의 반투막 및 1 내지 15질량부의 수용성 고분자막을 포함하고, 반투막에 셀룰로오스계 폴리머를 반투막 중량에 대하여 70 내지 100질량%, 플럭스 조정제를 반투막 중량에 대하여 0.01 내지 30질량% 포함하고, 컬러 코팅층을 가져도 되는 제제이다.

[0183] 또한, 상술한 바와 같이, 본 개시의 경구 의약 조성물의 다른 바람직한 일 형태로서 하이드로겔 서방성 조성물을 들 수 있다. 즉, 본 개시의 하이드로겔 서방성 조성물(하이드로겔 서방성 제제)은, 화합물 (I)의 염을 유효성분으로서 함유하고, 당해 염과 공통되는 이온을 갖는 첨가제를 더 함유한다. 하이드로겔 서방성 조성물로서는, 하이드로겔 매트릭스정을 바람직하게 들 수 있다. 하이드로겔 매트릭스정은, (장용 코팅을 실시한 정제의 경우에는 위 배설 후의 pH 상승에 의해 코팅 피막이 용해되어) 소화관의 수분을 흡수하여 형성되는 하이드로겔이 약물 방출을 제어하는 공지의 기술이다.

[0184] 하이드로겔 매트릭스정에 있어서의 서방성 기제(하이드로겔 형성 기제)로서는, 예를 들어 상술한 친수성 폴리머를 사용할 수 있으며, 보다 구체적으로는 예를 들어, 셀룰로오스계 수용성 고분자, 폴리알킬렌옥사이드(예를 들어 폴리에틸렌옥사이드), 폴리알킬렌글리콜(예를 들어 폴리에틸렌글리콜), 폴리비닐알코올 등을 사용할 수 있다. 서방성 기재로서, 상기 친수성 폴리머를 1종 단독으로 또는 2종 이상을 조합하여 사용할 수 있지만, 적어도 1종의 셀룰로오스계 수용성 고분자를 포함하는 것이 특히 바람직하다. 또한, 서방성 기제에 주로 셀룰로오스계 수용성 고분자 이외의 친수성 폴리머(예를 들어 폴리에틸렌옥사이드)를 사용하는 경우에는, 적어도 1종의 셀룰로오스계 수용성 고분자와 조합하는 것이 바람직하다.

[0185] 셀룰로오스계 수용성 고분자로서는, 예를 들어 제제학 분야에서 공지인 셀룰로오스계 수용성 고분자를 바람직하게 사용할 수 있다. 또한 예를 들어, 셀룰로오스의 OH기의 일부가, 수소 원자가 메틸기 및/또는 히드록시프로필기로 치환된 구조를 갖는 것이 바람직하다. 구체적으로는, 예를 들어 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 메틸셀룰로오스 등이 바람직하다. 셀룰로오스계 수용성 고분자는, 1종 단독으로 또는 2종 이상을 조합하여 사용할 수 있다.

[0186] 셀룰로오스계 수용성 고분자로서는, 임의의 셀룰로오스계 수용성 고분자, 예를 들어 2% 수용액으로서의 점도가 2.5 내지 35,000㎟/s인 셀룰로오스계 수용성 고분자를 사용할 수 있지만, 특히 2% 수용액으로서의 점도가 2.5 내지 17.5㎟/s인 셀룰로오스계 수용성 고분자가 바람직하다.

[0187] 또한, 서방성 기제에 주로 셀룰로오스계 수용성 고분자(예를 들어 히프로멜로오스)를 사용하는 경우, 당해 셀룰로오스계 수용성 고분자는 목적으로 하는 용출 속도에 따라, 2% 수용액으로서의 점도가 80 내지 35,000㎟/s인 것을 사용하는 것이 바람직하다. 또한, 여기서 어떤 친수성 폴리머를 「주로」 사용한다는 것은, 그 친수성 폴리머의 양이, 서방성 기제의 총 질량에 대하여 50질량% 이상, 예를 들어 80질량% 이상 또는 90질량% 이상 차지하는 것을 말한다.

[0188] 서방성 기제는, 예를 들어 코어 정제의 중량에 대하여, 30 내지 90질량% 또는 50 내지 80질량% 정도 함유될 수 있다.

[0189] 하이드로겔 매트릭스정에 있어서의, 화합물 (I)의 염과 공통되는 이온을 갖는 첨가제로서는, 상술한 첨가제를 적절하게 사용할 수 있다. 당해 첨가제는, 예를 들어 코어 정제의 질량에 대하여, 1 내지 50질량% 또는 10 내지 30질량% 정도 함유될 수 있다.

[0190] 하이드로겔 매트릭스정은, 또 다른 첨가제를 함유해도 된다. 이러한 첨가제로서는, 예를 들어 활택제 및 유동화제 등을 들 수 있다. 활택제로서는, 예를 들어 스테아르산마그네슘을 바람직하게 들 수 있다. 활택제는, 예를 들어 코어 정제의 질량에 대하여, 0.1 내지 5질량% 또는 0.2 내지 3질량% 정도 함유될 수 있다. 유동화제로서는, 예를 들어 이산화규소(특히 경질 무수 규산)를 바람직하게 들 수 있다. 유동화제는, 예를 들어 코어 정제의 질량에 대하여, 0.1 내지 5질량% 또는 0.1 내지 3질량% 정도 함유될 수 있다.

[0191] 하이드로겔 매트릭스정은, 장용 코팅을 구비한 것이 보다 바람직하다. 장용 코팅에는, 공지된 장용 코팅 조성물을 사용할 수 있다. 예를 들어, 유드라지트 등의 장용 기제, 시트르산트리에틸 등의 가소제, 탈크 등의 활택제를 포함하는 장용 코팅 조성물을 바람직하게 사용할 수 있다. 장용 코팅은, 예를 들어 코어 정제 100질량부에 대하여, 1 내지 40질량부 또는 10 내지 30질량부 정도 함유될 수 있다.

[0192] 본 개시의 하이드로겔 서방성 제제의 바람직한 일례는, 화합물 (I)의 염을 유리 염기의 중량으로 환산하면 5 내지 200mg 상당 함유하고, 화합물 (I)의 염과 공통되는 이온을 갖는 첨가제를 코어 정제의 질량에 대하여 1 내지 50질량%, 서방성 기재를 코어 정제의 질량에 대하여 30 내지 90질량%, 활택제를 코어 정제의 질량에 대하여 0.1 내지 5질량% 함유하고, 코어 제제 100질량부에 대하여 1 내지 40질량부의 장용 코팅을 구비한 제제이다.

[0193] 또한, 본 명세서에 있어서 「포함하다」이란, 「본질적으로 ~로 이루어지다」와 「~로 이루어지다」도 포함한다(The term "comprising" includes "consisting essentially of" and "consisting of."). 또한, 본 개시는, 본 명세서에 설명한 구성 요건의 임의의 조합을 전부 포함한다.

[0194] 또한, 상술한 본 개시의 각 실시 형태에 대하여 설명한 각종 특성(성질, 구조, 기능 등)은, 본 개시에 포함되는 주제를 특정함에 있어서, 어떻게 조합되어도 된다. 즉, 본 개시에는, 본 명세서에 기재되는 조합 가능한 각 특성의 모든 조합으로 이루어지는 주제가 전부 포함된다.

[0195] **실시예**

[0196] 이하에 실시예 및 시험예 등을 나타내어, 본 개시를 더 구체적으로 설명하지만, 본 개시는 이들 예로 한정되지는 않는다. 또한, 화합물 (I)이란, 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온을 나타낸다.

[0197] 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)-부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 푸마르산염의 조제

[0198] 물 32.5L, 에탄올 22.16kg, 푸마르산 4.22kg의 현탁액을, 교반하면서 환류시킴으로써 용해시켰다(환류 온도: 약 82℃). 얻어진 용액을 에탄올 11.86kg으로 세정하면서 여과하여, 푸마르산 용액을 얻었다. 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)-부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 15.0kg, 물 25.96kg, 아세트산 8.32kg, 에탄올 34.0L의 현탁액을, 교반하면서 환류시킴으로써 용해시켰다(환류 온도: 약 83℃). 얻어진 용액을 푸마르산 용액에 첨가한 후, 에탄올 11.86kg으로 세정하면서 여과하였다. 여액을 환류 하, 15분(환류 온도: 약 82℃) 교반한 후, 30℃ 이하까지 냉각하고, 고액 분리하였다. 얻어진 고형물을 물로 세정하고, 80℃에서 건조한 후, 가습하여, 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)-부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 푸마르산염 16.86kg을 얻었다.

[0199] [적외 흡수 스펙트럼]

[0200] 상기 방법에 의해 조제된 푸마르산염에 대하여, 시마즈 세이사쿠쇼사제의 푸리에 변환형 적외 분광 광도계(IRPrestige-21)를 사용하여, KBr 정제법에 의해 푸마르산염의 IR 스펙트럼을 측정하였다. IR 스펙트럼은 도 11a에 나타내는 바와 같이, 파수 3657cm^{-1}, 1711cm^{-1}, 1643cm^{-1}, 1416cm^{-1}, 1227cm^{-1} 및 839cm^{-1} 부근에 흡수를 확인하였다.

[0201] [분말 X선 회절]

[0202] 상기 방법에 의해 조제한 푸마르산염에 대하여, Bruker AXS사제의 X선 회절 장치(D8 ADVANCE)를 사용하여 분말 X선 회절을 측정하였다. 도 11b에 푸마르산염의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸다. 도 11b에 나타내는 바와 같이, 2Θ=7.6°, 15.1°, 17.7°, 18.9° 및 19.2° 에 회절 피크를 확인하였다. 그 이외의 피크로서는, 2Θ=9.8°, 11.3°, 12.2°, 14.0°, 16.5°, 17.0°, 21.2°, 22.3°, 22.7°, 23.8°, 24.2°, 24.7°, 25.4°, 26.5°, 26.9°, 27.9°, 28.9°, 31.9°, 32.3°, 32.6° 및 34.2° 에 회절 피크를 확인하였다.

[0203] [수분 측정]

[0204] 조제된 푸마르산염의 수분을 측정하였다. 구체적으로는, 메트롬사제의 수분 측정 장치(타이트란도 852)를 사용하여, 칼 피셔법(전량 적정법)에 의해 수분을 측정하였다. 그 결과, 푸마르산염의 수분은 3.01중량%였다.

[0205] 약물 지속 방출성 제제의 조제 및 평가 1

[0206] 화합물 (I)의 염의 지속 방출을 제공하기 위한 약물층과 푸시층으로 이루어지는 2층 압축 코어를 포함하는 침투압 펌프형 조성물(제제)을, 통상의 기지의 제조 프로세스에 따라 제조하였다. 즉, 화합물 (I)의 염과 그 밖의 불활성제를 함유하는 약물층 조성물, 및 침투압제와 고점성 폴리머를 함유하는 푸시층 조성물을 별개로 제조하고, 각 조성물을 공지된 코어 압축 기법을 사용하여 2층 정제 코어로 압축하였다.

[0207] 다음에, 2층 압축 코어를 수용성 고분자로 이루어지는 조성물로 피복하였다. 수용성 고분자의 조성물로서는, 히프로멜로오스(히드록시프로필메틸셀룰로오스; TC-5, 신에쯔 가가쿠 고교 가부시키가이샤)와 포비돈(폴리비닐피롤리돈; Kollidon K30, BASF)(70:30(W/W%))을 고형분으로서 8%가 되도록 물에 용해하여 코팅액을 조제하였

다. 이 수용성 고분자 코팅 용액을 상기와 같이 제조된 2층 압축 코어에 팬 코터를 사용하여, 코팅 성분이 2층 압축 코어 질량의 10%가 될 때까지 피복하였다.

[0208] 또한, 얻어진 수용성 코팅 2층 압축 코어를 반투막 조성물로 피복하였다. 반투막 조성물로서는, 아세트산셀룰로오스와 폴리에틸렌글리콜 4000(85:15(W/W%))을 아세톤/물(95:5(W/W%))을 용매로 하여, 고형분으로서 5%가 되도록 용해하여 코팅액을 조제하였다. 이 코팅 용액을 상기에서 제조된 수용성 코팅 2층 압축 코어에, 팬 코터를 사용하여, 코팅 성분이 2층 압축 코어 질량의 10%가 될 때까지 피복하고, 팬 코터로부터 빼낸 후에, 선반식 건조기에서 40℃로 24시간 건조 처리하였다.

[0209] 이와 같이 하여 얻어진 코팅 처리된 2층 압축 코어에 대하여, 자동화된 레이저를 사용하여 약물층 측면에 직경 0.8㎜의 약물 방출구를 마련하여, 침투압 펌프형 제제로 하였다.

[0210] 당해 침투압 펌프형 제제에 사용된 각 성분을 하기 표 1에 나타낸다.

[0211] [표 1]

	제제 처방 (mg/unit)	실시예 1-1	실시예 1-2	실시예 1-3	실시예 1-4	실시예 1-5
약물층	코어 정제 성분					
	화합물 (I) 푸마르산염	39.27	39.27	39.27	39.27	39.27
	저점도 폴리에틸렌옥사이드	89.73	89.73	89.73	89.73	89.73
	푸마르산	30.00	-	-	-	-
	푸마르산1나트륨	-	30.00	-	-	-
	탄산수소나트륨	-	-	30.00	-	-
	D-만니톨	-	-	-	30.00	-
	폴리에틸렌글리콜 6000	-	-	-	-	30.00
	스테아르산마그네슘	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
푸징층	고점도 폴리에틸렌옥사이드	45.40	45.40	45.40	45.40	45.40
	탄산수소나트륨	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00
	산화철	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
	스테아르산마그네슘	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40
	subtotal	230.00	230.00	230.00	230.00	230.00
수용성 고분자	피복 성분					
	HPMC TC-5R	16.10	16.10	16.10	16.10	16.10
	Kollidon K30	6.90	6.90	6.90	6.90	6.90
	Cellulose acetate	19.55	19.55	19.55	19.55	19.55
반투막 성분	PEG 4000	3.45	3.45	3.45	3.45	3.45
	subtotal	46.00	46.00	46.00	46.00	46.00
total		276.00	276.00	276.00	276.00	276.00

[0212]

[0213] 얻어진 각 실시예의 제제를, 이하의 시험예 1 및 시험예 2에 제공하여 평가하였다.

[0214] 또한, 저점도 폴리에틸렌옥사이드로서는, POLYOX(상표) WSR N-80(평균 분자량 약 200,000, 점도 55-90mPa·s(5% W/V 수용액, 25℃))을 사용하였다. 또한, 고밀도 폴리에틸렌옥사이드로서는, POLYOX(등록 상표) WSR Coagulant(평균 분자량: 500만, 점도: 5500-7500mPa·s(1% W/V 수용액, 25℃))를 사용하였다.

[0215] [시험예 1]

[0216] 각 실시예의 제제로부터의 방출 속도를, 화합물 (I)의 염의 용출률을 24시간에 걸쳐 30분 내지 2시간 간격으로

측정함으로써 평가하였다. 용출 시험은, 제15 개정 일본 약전 용출 시험 제2법(패들법)에 따라 행하였다. 시험액으로서, 0.05mol/L 아세트산 완충액(pH 약 4.3, 아세트산, 아세트산나트륨) 900mL를 사용하여, 37℃, 패들 회전 속도 50rpm에서 행하였다. 경시적으로 샘플링을 행하여, 샘플링 용액 중의 화합물 (I)(유리 염기)양을 UV 검출기(흡광도 측정 파장: 323nm 및 380nm)로 정량하였다. 제제에 포함되는 화합물 (I)(유리 염기) 전량(질량)을 100%로 하였을 때의 화합물 (I)(유리 염기)의 용출 질량 비율(%)을 용출률로 하였다. 또한, 당해 용출률값은, 제제에 포함되는 화합물 (I)의 염 전량(질량)을 100%로 하였을 때의 화합물 (I)의 염의 용출 질량 비율(%)과 동일 값이므로, 당해 용출률값을 화합물 (I)의 염의 용출률로서도 사용할 수 있다.

[0217] 결과를 도 1a에 나타낸다. 도면에 있어서, Dissolved(%)는 용출률을 나타낸다.

[0218] [시험예 2]

[0219] 각 실시예의 제제로부터의 방출 속도를, 화합물 (I)의 염의 용출률을 24시간에 걸쳐 1시간 간격으로 측정함으로써 평가하였다. 용출 시험은, 제15 개정 일본 약전 용출 시험 제2법(패들법)에 따라 행하였다. 시험액으로서, 일본 약전 수록의 용출 시험 제2 액(pH 약 7, 인산2수소칼륨, 인산수소2나트륨) 900mL를 사용하여, 37℃, 패들 회전 속도 50rpm에서 행하였다. 경시적으로 샘플링을 행하여, 샘플링 용액 중의 화합물 (I)(유리 염기)을 UV 검출기(흡광도 측정 파장: 323nm 및 380nm)로 정량하였다. 제1 파장(323nm)은 주약의 흡광도를 최대한 검출할 수 있는 파장, 제2 파장(380nm)은 주약 유래의 흡광도가 검출되지 않는 파장으로서 설정하였다. 결과를 도 1b에 나타낸다. 도면에 있어서, Dissolved(㎍/mL)는 용출된 화합물 (I)(유리 염기)의 농도를 나타낸다.

[0220] 또한, 시험예 1에서는 용출액의 pH가 약 4.3이며, 시험예 1에서 평가되는 용출 시험의 결과는, 경구 의약 조성물이 경구 투여된 후에 소화관 전체에 있어서, 어느 정도 화합물 (I)의 염이 용출되는지의 지표가 된다. 얻어진 프로파일로부터, 경구 의약 조성물의 지속 방출 시간을 평가할 수 있다.

[0221] 한편, 시험예 2에서는 용출액의 pH가 약 7이며, 시험예 2에서 평가되는 용출 시험의 결과는, 경구 의약 조성물이 경구 투여되어 위를 통과한 후의 소화관 하부에 있어서, 어느 정도 화합물 (I)의 염이 용출되는지의 지표가 된다. 또한, 이 시험예 2에 있어서, 화합물 (I)의 염의 용해도가 화합물 (I)의 용해도보다 높은 점에서, 제제로부터의 용출 농도가 일시적으로 화합물 (I)의 용해도를 초과하여 과포화 농도를 나타내고, 그 후 화합물 (I)의 재결정화에 수반하여 용출 농도는 저하되는 현상이 보여진다. 이때 얻어진 프로파일을 과포화 용출 프로파일로 하고, 소화관 하부에서의 흡수성의 지표로서 평가할 수 있다.

[0222] 이상의 결과로부터, 약물층에 침투압 조정제로서, 특히 푸마르산 또는 푸마르산1나트륨을 포함하는 제제는, 우수한 과포화 용출 프로파일을 나타내는 것이 확인되고(도 1b), 그 중에서도 바람직한 것을 알 수 있었다.

[0223] 약물 지속 방출성 제제의 조제 및 평가 2

[0224] 코어 정제 성분 및 피복 성분의 종류 및 양을 표 2에 나타내는 바와 같이 변경한 것 이외에는, 상기 「약물 지속 방출성 제제의 조제 및 평가 1」에 기재된 방법과 마찬가지로 하여, 표 2에 기재된 경구 의약 조성물(침투압 펌프형 제제)을 조제하였다. 그리고, 상기 시험예 2와 마찬가지로 하여, 표 2의 각 실시예의 제제를 평가하였다. 결과를 도 2에 나타낸다.

[0225] [표 2]

제제 처방 (mg/unit)		실시예 2-1	실시예 2-2	실시예 2-3	실시예 2-4
약물층	코어 정제 성분				
	화합물 (I) 푸마르산염	39.27	39.27	39.27	39.27
	저점도 폴리에틸렌옥사이드	89.73	69.73	69.73	69.73
	푸마르산1나트륨	30.00	30.00	30.00	30.00
	히프로멜로오스 TC-5F	-	20.00	-	-
	저치환도 히드록시프로필셀룰로오스	-	-	20.00	-
	폴리에틸렌글리콜 6000	-	-	-	20.00
	스테아르산마그네슘	1.00	1.00	1.00	1.00
푸징층	고점도 폴리에틸렌옥사이드	45.40	45.40	45.40	45.40
	탄산수소나트륨	24.00	24.00	24.00	24.00
	산화철	0.20	0.20	0.20	0.20
	스테아르산마그네슘	0.40	0.40	0.40	0.40
	subtotal	230.00	230.00	230.00	230.00
수용성 고분자	피복 성분				
	HPMC TC-5R	16.10	16.10	16.10	16.10
	Kollidon K30	6.90	6.90	6.90	6.90
반투막 성분	Cellulose acetate	31.05	31.05	31.05	31.05
	PEG 4000	3.45	3.45	3.45	3.45
	subtotal	57.50	57.50	57.50	57.50
total		287.50	287.50	287.50	287.50

[0226]

[0227] 이상의 결과로부터, 약물층에 캐리어(특히 친수성 폴리머)로서, 특히 히프로멜로오스(히드록시프로필메틸셀룰로오스)를 포함하는 제제는, 우수한 과포화 용출 농도 프로파일을 나타내는 것이 확인되고, 그 중에서도 바람직한 것을 알 수 있었다.

[0228] 약물 지속 방출성 제제의 조제 및 평가 3

[0229] 코어 정제 성분 및 피복 성분의 종류 및 양을 표 3에 나타내는 바와 같이 변경한 것 이외에는, 상기 「약물 지속 방출성 제제의 조제 및 평가 1」에 기재된 방법과 마찬가지로 하여, 표 3에 기재된 경구 의약 조성물(침투압 펌프형 제제)을 조제하였다. 그리고, 상기 시험예 1과 마찬가지로 하여, 표 3의 각 실시예의 제제를 평가하였다. 결과를 도 3에 나타낸다.

[0230] [표 3]

제제 처방 (mg/unit)		실시예3-1	실시예 3-2	실시예 3-3	실시예 3-4	실시예 3-5	실시예 3-6	실시예 3-7	실시예 3-8	실시예 3-9
약물층	코어 정제 성분									
	화합물 (I) 푸마르산염	39.27	39.27	39.27	39.27	39.27	39.27	39.27	39.27	39.27
	저점도 폴리에틸렌옥사이드	87.73	87.73	87.73	87.73	87.73	87.73	87.73	87.73	87.73
	크로스포비돈Kollidon CL	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00
	포비돈 Kollidon K30	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00
	스테아르산마그네슘	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	고점도 폴리에틸렌옥사이드	45.40	45.40	45.40	45.40	45.40	45.40	45.40	45.40	45.40
푸시층	염화나트륨	24.00	-	-	-	-	-	-	-	-
	D-만니톨	-	24.00	-	-	-	-	-	-	-
	프룩토오스	-	-	24.00	-	-	-	-	-	-
	수크로오스	-	-	-	24.00	-	-	-	-	-
	소르비톨	-	-	-	-	24.00	-	-	-	-
	탄산수소나트륨	-	-	-	-	-	24.00	-	-	-
	탄산2나트륨	-	-	-	-	-	-	24.00	-	-
	인산2수소나트륨	-	-	-	-	-	-	-	24.00	-
	인산수소2나트륨	-	-	-	-	-	-	-	-	24.00
	산화철	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
	스테아르산마그네슘	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40
	subtotal	230.00	230.00	230.00	230.00	230.00	230.00	230.00	230.00	230.00
반투막 성분	피복 성분									
	HPMC TC-5R	16.10	16.10	16.10	16.10	16.10	16.10	16.10	16.10	16.10
수용성 고분자	Kolidon K30	6.90	6.90	6.90	6.90	6.90	6.90	6.90	6.90	6.90
	Cellulose acetate	19.55	19.55	19.55	19.55	19.55	19.55	19.55	19.55	19.55
	PEG 4000	3.45	3.45	3.45	3.45	3.45	3.45	3.45	3.45	3.45
	subtotal	46.00	46.00	46.00	46.00	46.00	46.00	46.00	46.00	46.00
total		276.00	276.00	276.00	276.00	276.00	276.00	276.00	276.00	276.00

[0231]

[0232] 이상의 결과로부터, 어느 실시예의 제제도 우수한 지속 방출성을 나타내는 것이 확인되었다(도 3). 또한, 푸시층에 있어서 침투압 조정제로서, 특히 탄산수소나트륨 또는 염화나트륨을 사용한 경우에, 도 3에 있어서의 용출률 그래프의 기울기가 보다 일정하게 가까워(즉, 화합물 (I)의 염의 용출이 일정한 비율로 지속되어 있어), 이 관점에서는 바람직한 것을 알 수 있었다. 또한, 염화나트륨을 사용한 경우에는, 그 밖의 침투압 조정제를 사용한 경우에 비하면, 최종적인 용출률이 약간 낮아지는 것을 알 수 있었다. 이상의 점에서, 탄산수소나트륨을 사용한 경우에는, 최종적인 용출률도 높고, 용출이 일정한 비율로 지속되는 점에서, 특히 바람직한 것을 알 수 있었다.

[0233] 약물 지속 방출성 제제의 조제 및 평가 4

[0234] 코어 정제 성분 및 피복 성분의 종류 및 양을 표 4에 나타내는 바와 같이 변경한 것 이외에는, 상기 「약물 지속 방출성 제제의 조제 및 평가 1」에 기재된 방법과 마찬가지로 하여, 표 4에 기재된 경구 의약 조성물(침투압 펌프형 제제)을 조제하였다. 그리고, 상기 시험예 1 및 시험예 2와 마찬가지로 하여, 표 4의 각 실시예의 제제를 평가하였다. 단, 당해 평가의 시험예 1에 있어서는, 시험예 2에서 사용하는 시험액에 최종 농도 0.5W/W%로 계면 활성제(세틸트리메틸암모늄 브로마이드: CTAB)를 첨가한 액을 시험액으로서 사용하였다. 본 시험액은 계면 활성제를 첨가함으로써, pH 약 7의 시험액에 있어서의 화합물 (I)의 용해도를 끌어올려, 제제 중의 약물이

100% 용출될 수 있도록 구축되어 있어, 소화관 전역에서의 pH 조건에서의 제제의 방출성을 평가함에 있어서는 보다 적절하다고 생각하여 채용하였다.

[0235] 결과를 도 4a 및 도 4b에 나타낸다.

[0236] [표 4]

제제 처방 (mg/unit)		실시예 4-1	실시예 4-2	실시예 4-3
	코어 정제 성분			
약물층	화합물 (I) 푸마르산염	39.27	39.27	39.27
	저점도 폴리에틸렌옥사이드	59.73	59.73	59.73
	푸마르산1나트륨	40.00	40.00	40.00
	히프로멜로오스TC-5R	20.00	20.00	20.00
	스테아르산마그네슘	1.00	1.00	1.00
푸시층	고점도 폴리에틸렌옥사이드	45.40	45.40	45.40
	D-만니톨	24.00	-	-
	탄산수소나트륨	-	24.00	-
	프룩토오스	-	-	24.00
	산화철	0.20	0.20	0.20
	스테아르산마그네슘	0.40	0.40	0.40
	subtotal	230.00	230.00	230.00
	피복 성분			
수용성 고분자	HPMC TC-5R	16.10	16.10	16.10
	Kollidon K30	6.90	6.90	6.90
반투막 성분	Cellulose acetate	36.80	36.80	36.80
	PEG 4000	9.20	9.20	9.20
	subtotal	69.00	69.00	69.00
	total	299.00	299.00	299.00

[0237]

[0238] 약물 지속 방출성 제제의 조제 및 평가 5

[0239] 코어 정제 성분 및 피복 성분의 종류 및 양을 표 5에 나타내는 바와 같이 변경한 것 이외에는, 상기 「약물 지속 방출성 제제의 조제 및 평가 1」에 기재된 방법과 마찬가지로 하여, 표 5에 기재된 경구 의약 조성물(침투압 펌프형 제제)을 조제하였다. 그리고, 상기 시험예 1 및 시험예 2와 마찬가지로 하여, 표 5의 각 실시예의 제제를 평가하였다. 결과를 도 5a 및 도 5b에 나타낸다.

[0240] [표 5]

제제 처방(mg/unit)		실시예 5-1	실시예 5-2	실시예 5-3
	코어 정제 성분			
약물층	화합물 (I) 푸마르산염	39.27	39.27	39.27
	저점도 폴리에틸렌옥사이드	69.73	69.73	69.73
	푸마르산1나트륨	30.00	30.00	30.00
	히프로멜로오스 TC-5R	20.00	20.00	20.00
	스테아르산마그네슘	1.00	1.00	1.00
푸시층	고점도 폴리에틸렌옥사이드	45.40	45.40	45.40
	탄산수소나트륨	24.00	24.00	24.00
	산화철	0.20	0.20	0.20
	스테아르산마그네슘	0.40	0.40	0.40
	subtotal	230.00	230.00	230.00
	피복 성분			
수용성 고분자	HPMC TC-5R	16.10	16.10	16.10
	Kollidon K30	6.90	6.90	6.90
반투막 성분	Cellulose acetate	20.70	31.05	41.40
	PEG 4000	2.30	3.45	4.60
	subtotal	46.00	57.50	69.00
	total	276.00	287.50	299.00

[0241]

[0242] 이상의 결과로부터, 어느 실시예의 제제도 우수한 지속 방출성을 나타내는 것이 확인되었다(도 5a). 또한, 피막 성분(반투막 성분)량을 변화시킴으로써, 지속 방출 시간을 제어할 수 있는 것을 확인할 수 있었다. 또한, 약물층에 있어서, 수용액 점도가 다른 히프로멜로오스를 사용해도(구체적으로는, 20℃에 있어서의 2% 수용액 점도가 TC-5R은 약 6mPa・s인바, 20℃에 있어서의 2% 수용액 점도가 약 3mPa・s인 TC-5E를 사용해도), 당해 점도의 차이에 의한 지속 방출성 및 과포화 유지 효과의 큰 차이는 보이지 않았다.

[0243] 약물 지속 방출성 제제의 조제 및 평가 6

[0244] 코어 정제 성분 및 피복 성분의 종류 및 양을 표 6에 나타내는 바와 같이 변경한 것 이외에는, 상기 「약물 지속 방출성 제제의 조제 및 평가 1」에 기재된 방법과 마찬가지로 하여, 표 6에 기재된 경구 의약 조성물(침투압 펌프형 제제)을 조제하였다. 그리고, 상기 시험예 1 및 시험예 2와 마찬가지로 하여, 표 6의 각 실시예의 제제를 평가하였다. 단, 당해 평가의 시험예 1에 있어서는, 시험예 2에서 사용하는 시험액에 최종 농도 0.5W/W%로 계면 활성제(세틸트리메틸암모늄 브로마이드: CTAB)를 첨가한 액을 시험액으로서 사용하였다. 결과를 도 6a 및 도 6b에 나타낸다.

[0245] [표 6]

	제제 처방 (mg/unit)	실시예6-1	실시예6-2	실시예6-3	실시예6-4
약물층	코어 정제 성분				
	활함물 (I) 푸마르산염	39.27	39.27	39.27	39.27
	저점도 폴리에틸렌옥사이드	87.73	67.73	57.73	47.73
	푸마르산1나트륨	10.00	30.00	40.00	50.00
	하프로멜로오스 TC-5R	20.00	20.00	20.00	20.00
	경질 무수 규산 Aerosil 200	2.00	2.00	2.00	2.00
	스테아르산마그네슘	1.00	1.00	1.00	1.00
푸지층	고점도 폴리에틸렌옥사이드	45.40	45.40	45.40	45.40
	탄산수소나트륨	24.00	24.00	24.00	24.00
	산화철(색소)	0.20	0.20	0.20	0.20
	스테아르산마그네슘	0.40	0.40	0.40	0.40
	subtotal	230.00	230.00	230.00	230.00
반투막 성분	피복 성분				
	HPMC TC-5R	16.10	16.10	16.10	16.10
수용성 고분자	Kollidon K30	6.90	6.90	6.90	6.90
	Cellulose acetate	31.05	31.05	31.05	31.05
	PEG 4000	3.45	3.45	3.45	3.45
	subtotal	57.50	57.50	57.50	57.50
	total	287.50	287.50	287.50	287.50

[0246]

[0247] 이상의 결과로부터, 어느 실시예의 제제도 우수한 지속 방출성을 나타내는 것이 확인되었다(도 6a). 또한, 약물층에 있어서의 침투압 조정제인 푸마르산1나트륨양이, 약물층 전체에 대하여 20질량% 정도 이상 포함될 때, 가장 지속성 방출성 및 과포화 유지성이 양호해지는 것을 알 수 있었다.

[0248] 약물 지속 방출성 제제의 조제 및 평가 7

[0249] 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)-부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 시트르산염의 조제

[0250] 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)-부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 35g, 에탄올 280mL, 아세트산 52.5mL를 콜벤에 투입하고, 교반하면서 환류시킴으로써 용해시켰다(환류 온도: 약 83℃). 환류가 수렴될 때까지 냉각한 후, 시트르산 16.62g을 투입하였다. 에탄올 70mL로 세정한 후, 교반하면서 환류까지 가열하였다(환류 온도: 약 82℃). 환류로 교반한 후, 5℃ 이하까지 냉각하고, 고액 분리하였다. 얻어진 고형물을 에탄올로 세정하였다. 60℃에서 건조하여, 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)-부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 시트르산염(미분쇄품) 50.32g을 얻었다.

[0251] [적외 흡수 스펙트럼]

[0252] 상기 방법에 의해 조제된 시트르산염에 대하여, 시마즈 세이사쿠쇼사제의 푸리에 변환형 적외 분광 광도계(FT-IR IRAffinity-1S)를 사용하여, KBr 정제법에 의해 시트르산염의 IR 스펙트럼을 측정하였다. IR 스펙트럼은 도 11c에 나타내는 바와 같이, 파수 2959cm^{-1}, 1713cm^{-1}, 1626cm^{-1}, 1416cm^{-1}, 1227cm^{-1} 및 754cm^{-1} 부근에 흡수를 확인하였다.

[0253] [분말 X선 회절]

[0254] 상기 방법에 의해 조제한 시트르산염에 대하여, Bruker AXS사제의 X선 회절 장치(D8 ADVANCE)를 사용하여 분말 X선 회절을 측정하였다. 도 11d에 시트르산염의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸다. 도 11d에 나타내는 바와 같이, 2Θ=14.1°, 16.2°, 17.3°, 22.2° 및 24.8°에 회절 피크를 확인하였다. 그 이외의 피크로서는, 2Θ=7.1°, 11.1°, 11.9°, 12.5°, 13.0°, 17.7°, 19.4°, 19.9°, 20.9°, 23.5°, 24.0°, 25.9° 및 28.4°에 회절 피크를 확인하였다.

[0255] [수분 측정]

[0256] 상기 방법에 의해 조제된 시트르산염의 수분을 측정하였다. 미쓰비시 케미컬 애널리테크사제의 수분 측정 장치(CA-200)를 사용하여, 칼 피셔법(전량 적정법)에 의해 수분을 측정하였다. 그 결과, 시트르산염의 수분은 0.76중량%였다.

[0257] 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)-부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 타르타르산염의 조제

[0258] 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)-부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 35g, 에탄올 280mL, 아세트산 52.5mL를 콜벤에 투입하고, 교반하면서 환류시킴으로써 용해시켰다(환류 온도: 약 83℃). 환류가 수렴될 때까지 냉각한 후, L-타르타르산 12.72g을 투입하였다. 에탄올 70mL로 세정한 후, 교반하면서 환류까지 가열하였다(환류 온도: 약 83℃). 환류로 교반한 후, 5℃ 이하까지 냉각하고, 고액 분리하였다. 얻어진 고형물을 에탄올로 세정하였다. 60℃에서 건조하여, 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)-부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 타르타르산염(미분쇄품) 46.53g을 얻었다.

[0259] [적외 흡수 스펙트럼]

[0260] 상기 방법에 의해 조제된 타르타르산염에 대하여, 시마즈 세이사쿠쇼사제의 푸리에 변환형 적외 분광 광도계(FT-IR IRAffinity-1S)를 사용하여, KBr 정제법에 의해 타르타르산염의 IR 스펙트럼을 측정하였다. IR 스펙트럼은 도 11e에 나타내는 바와 같이, 파수 3321cm^{-1}, 1717cm^{-1}, 1661cm^{-1}, 1414cm^{-1}, 1240cm^{-1} 및 754cm^{-1} 부근에 흡수를 확인하였다.

[0261] 분말 X선 회절

[0262] 상기 방법에 의해 조제한 타르타르산염에 대하여, Bruker AXS사제의 X선 회절 장치(D8 ADVANCE)를 사용하여 분말 X선 회절을 측정하였다. 도 11f에 타르타르산염의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸다. 도 11f에 나타내는 바와 같이, 2Θ=15.5°, 15.9°, 21.6°, 23.7° 및 24.7°에 회절 피크를 확인하였다. 그 이외의 피크로서는, 2Θ=10.9°, 11.6°, 12.2°, 13.2°, 16.3°, 16.7°, 17.2°, 18.3°, 18.9°, 19.3°, 20.5°, 22.2°, 25.4°, 26.0°, 26.8°, 27.8°, 32.8°, 34.6°, 35.7° 및 38.7°에 회절 피크를 확인하였다.

[0263] [수분 측정]

[0264] 상기 방법에 의해 조제된 타르타르산염의 수분을 측정하였다. 미쓰비시 케미컬 애널리테크사제의 수분 측정 장치(CA-200)를 사용하여, 칼 피셔법(전량 적정법)에 의해 수분을 측정하였다. 그 결과, 타르타르산염의 수분은 0.42중량%였다.

[0265] 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)-부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 인산염의 조제

[0266] 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)-부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 35g, 에탄올 350mL, 아세트산 52.5mL를 콜벤에 투입하고, 교반하면서 환류시킴으로써 용해시켰다(환류 온도: 약 82℃). 환류가 수렴될 때까지 냉각한 후, 인산 5.78mL를 투입하고, 교반하면서 환류까지 가열하였다(환류 온도: 약 82℃). 환류로 교반한 후, 5℃ 이하까지 냉각하고, 고액 분리하였다. 얻어진 고형물을 에탄올로 세정하였다. 60℃에서 건조하여, 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)-부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 인산염(미분쇄품) 41.96g을 얻었다.

[0267] [적외 흡수 스펙트럼]

[0268] 상기 방법에 의해 조제된 인산염에 대하여, 시마즈 세이사쿠쇼사제의 푸리에 변환형 적외 분광 광도계(FT-IR IRAffinity-1S)를 사용하여, KBr 정제법에 의해 인산염의 IR 스펙트럼을 측정하였다. IR 스펙트럼은 도 11g에 나타내는 바와 같이, 파수 2951㎝$^{-1}$, 1651㎝$^{-1}$, 1416㎝$^{-1}$, 1223㎝$^{-1}$, 1072㎝$^{-1}$ 및 741㎝$^{-1}$ 부근에 흡수를 확인하였다.

[0269] [분말 X선 회절]

[0270] 상기 방법에 의해 조제한 인산염에 대하여, Bruker AXS사제의 X선 회절 장치(D8 ADVANCE)를 사용하여 분말 X선 회절을 측정하였다. 도 11h에 인산염의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸다. 도 11h에 나타내는 바와 같이, 2Θ=4.7°, 13.8°, 16.6°, 17.4° 및 22.8°에 회절 피크를 확인하였다. 그 이외의 피크로서는, 2Θ=11.0°, 11.7°, 12.1°, 14.3°, 15.3°, 18.1°, 19.1°, 19.8°, 21.0°, 21.8°, 22.4°, 23.5°, 24.4°, 24.7°, 25.8°, 27.0°, 27.8°, 28.5°, 30.2°, 30.8°, 33.8° 및 34.2°에 회절 피크를 확인하였다.

[0271] [수분 측정]

[0272] 상기 방법에 의해 조제된 인산염의 수분을 측정하였다. 미쓰비시 케미컬 애널리테크사제의 수분 측정 장치(CA-200)를 사용하여, 칼 피셔법(전량 적정법)에 의해 수분을 측정하였다. 그 결과, 인산염의 수분은 0.37중량%였다.

[0273] 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)-부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 염산염의 조제

[0274] 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)-부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 35g, 에탄올 210mL, 물 70mL, 아세트산 52.5mL를 콜벤에 투입하고, 교반하면서 환류시킴으로써 용해시켰다(환류 온도: 약 82℃). 환류가 수렴될 때까지 냉각한 후, 36% 염산 7.27mL를 투입하였다. 에탄올 70mL로 세정한 후, 결정이 석출될 때까지 냉각하였다. 결정 석출을 한 후, 교반하면서 환류까지 가열하였다(환류 온도: 약 81℃). 환류로 교반한 후, 5℃ 이하까지 냉각하였다. 5℃ 이하에서 교반한 후, 고액 분리하였다. 얻어진 고형물을 에탄올로 세정하였다. 풍건하여, 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)-부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 염산염(미분쇄품) 36.62g을 얻었다.

[0275] [적외 흡수 스펙트럼]

[0276] 상기 방법에 의해 조제된 염산염에 대하여, 시마즈 세이사쿠쇼사제의 푸리에 변환형 적외 분광 광도계(FT-IR IRAffinity-1S)를 사용하여, KCl 정제법에 의해 염산염의 IR 스펙트럼을 측정하였다. IR 스펙트럼은 도 11i에 나타내는 바와 같이, 파수 3402㎝$^{-1}$, 2951㎝$^{-1}$, 1670㎝$^{-1}$, 1416㎝$^{-1}$, 1221㎝$^{-1}$ 및 745㎝$^{-1}$ 부근에 흡수를 확인하였다.

[0277] [분말 X선 회절]

[0278] 상기 방법에 의해 조제한 염산염에 대하여, Bruker AXS사제의 X선 회절 장치(D8 ADVANCE)를 사용하여 분말 X선 회절을 측정하였다. 도 11j에 염산염의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸다. 도 11j에 나타내는 바와 같이, 2Θ=16.0°, 20.4°, 20.6°, 23.8° 및 24.5°에 회절 피크를 확인하였다. 그 이외의 피크로서는, 2Θ=5.3°, 6.0°, 7.8°, 9.2°, 10.5°, 12.6°, 13.4°, 14.6°, 15.4°, 17.2°, 17.6°, 17.8°, 18.4°, 19.5°, 21.8°, 25.2°, 25.9°, 26.8°, 27.3°, 28.4°, 29.2°, 29.7° 및 30.7°에 회절 피크를 확인하였다.

[0279] [수분 측정]

[0280] 상기 방법에 의해 조제된 염산염의 수분을 측정하였다. 미쓰비시 케미컬 애널리테크사제의 수분 측정 장치(CA-200)를 사용하여, 칼 피셔법(전량 적정법)에 의해 수분을 측정하였다. 그 결과, 염산염의 수분은 3.84중량%였다.

[0281] 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)-부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 황산염의 조제

[0282] 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)-부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 35g, 아세토니트릴 210mL, 물 70mL를 콜벤에 투입하고, 실온 하 현탁 상태에서 교반하였다. 황산 4.71mL, 아세토니트릴 70mL를 투입하고, 실온 하 교반한 후, 환류까지 가열하였다(환류 온도: 약 78℃). 환류로 교반한 후, 5℃ 이하까지 냉각하였다. 5℃ 이하에서 교반한 후, 고액 분리하였다. 얻어진 고형물을 아세토니트릴로 세정하였다. 60℃에서 건조하여, 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)-부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 황산염(미분쇄품) 42.45g을 얻었다.

[0283] [적외 흡수 스펙트럼]

[0284] 상기 방법에 의해 조제된 황산염에 대하여, 시마즈 세이사쿠쇼사제의 푸리에 변환형 적외 분광 광도계(FT-IR IRAffinity-1S)를 사용하여, KBr 정제법에 의해 황산염의 IR 스펙트럼을 측정하였다. IR 스펙트럼은 도 11k에 나타내는 바와 같이, 파수 2961㎝$^{-1}$, 1630㎝$^{-1}$, 1229㎝$^{-1}$, 1155㎝$^{-1}$, 1034㎝$^{-1}$ 및 756㎝$^{-1}$ 부근에 흡수를 확인하였다.

[0285] [분말 X선 회절]

[0286] 상기 방법에 의해 조제한 황산염에 대하여, Bruker AXS사제의 X선 회절 장치(D8 ADVANCE)를 사용하여 분말 X선 회절을 측정하였다. 도 11l에 황산염의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸다. 도 11l에 나타내는 바와 같이, 2Θ=12.1°, 17.6°, 20.5°, 22.8° 및 24.1° 에 회절 피크를 확인하였다. 그 이외의 피크로서는, 2Θ=4.3°, 11.5°, 12.7°, 12.9°, 13.5°, 14.1°, 14.6°, 15.4°, 15.6°, 17.2°, 18.7°, 19.1°, 19.7°, 22.3°, 25.0°, 26.8°, 27.2°, 28.6°, 29.3°, 29.9°, 32.8°, 34.1°, 34.8° 및 37.8° 에 회절 피크를 확인하였다.

[0287] [수분 측정]

[0288] 상기 방법에 의해 조제된 황산염의 수분을 측정하였다. 미쓰비시 케미컬 애널리테크사제의 수분 측정 장치(CA-200)를 사용하여, 칼 피셔법(전량 적정법)에 의해 수분을 측정하였다. 그 결과, 황산염의 수분은 0.41중량%였다.

[0289] 상기 실시예 6-3의 침투압 펌프형 제제의 조성을 베이스로 하여, 약물층에 포함되는 화합물 (I) 푸마르산염 및 푸마르산1나트륨을 다른 화합물 (I)의 염 및 다른 성분으로 변경하여, 침투압 펌프형 제제를 조제하였다.

[0290] 보다 상세하게는, 약물층에 있어서, 캐리어(실시예 6-3에서는 히프로멜로오스(HPMC) TC-5R)로서 표 7a에 나타내는 각종 성분 및 분량을 사용하고, 또한 피막 성분의 수용성 고분자(실시예 6-3에서는 HPMC TC-5R 및 Kollidon K30)로서 표 7a에 나타내는 성분 및 분량을 사용한 것 이외에는, 실시예 6-3과 마찬가지의 성분 및 분량을 사용하고 상기와 마찬가지로 하여 침투압 펌프형 제제를 조제하였다. 또한, 표 7a의 메톨로오즈 SM-4는 메틸셀룰로오스이고, HPC-SL은 히드록시프로필셀룰로오스이고, Kollicoat IR은 폴리비닐알코올・폴리에틸렌글리콜・그라프트 코폴리머이다.

[0291] 또한, 약물층에 있어서, 화합물 (I)의 염(실시예 6-3에서는 푸마르산)으로서 표 7b에 나타내는 각종 염 및 분량을 사용하고, 침투압 조정제(실시예 6-3에서는 푸마르산1나트륨)로서 표 7b에 나타내는 각종 성분 및 분량을 사용하고, 저점도 폴리에틸렌옥사이드의 분량을 표 7a에 나타내는 분량으로 하고, 캐리어(실시예 6-3에서는 히프로멜로오스(HPMC) TC-5R)는 사용하지 않고, 또한 피막 성분의 수용성 고분자(실시예 6-3에서는 HPMC TC-5R 및 Kollidon K30)로서 표 7b에 나타내는 성분 및 분량을 사용하고, 피막 성분의 반투막 성분의 분량을 Cellulose acetate를 19.55mg/unit, PEG 4000을 3.45mg/unit으로 변경한 것 이외에는, 실시예 6-3과 마찬가지의 성분 및 분량을 사용하고 상기와 마찬가지로 하여 침투압 펌프형 제제를 조제하였다. 또한, 표 7b의 Kollicoat IR은 폴리비닐알코올・폴리에틸렌글리콜・그라프트 코폴리머이다.

[0292] [표 7a]

처방 (mg/unit)		검토예 7a-1	검토예 7a-2	검토예 7a-3	검토예 7a-4	검토예 7a-5
캐리어	HPMC TC-5R	20	-	-	-	-
	메톨로오즈SM-4	-	20	-	-	-
	HPC-SL	-	-	20	-	-
	PVP Kollidon25	-	-	-	20	-
	Kollicoat IR	-	-	-	-	20
수용성 고분자	Kollicoat IR	6.9	6.9	6.9	6.9	6.9

[0293]

[0294] [표 7b]

처방 (mg/unit)		검토예 7b-1	검토예 7b-2	검토예 7b-3	검토예 7b-4	검토예 7b-5	검토예 7b-6	검토예 7b-7	검토예 7b-8	검토예 7b-9	검토예 7b-10	검토예 7b-11	검토예 7b-12
화합물 (I)의 염	푸마르산염	39.27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	황산염	-	36.79	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	염산염	-	-	33.77	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	인산염	-	-	-	36.78	-	-	-	-	-	-	-	-
	시트르산염	-	-	-	-	43.29	-	-	-	-	-	43.29	-
	타르타르산염	-	-	-	-	-	40.39	-	-	-	-	-	40.39
	프리첼	-	-	-	-	-	-	30	-	-	-	-	-
저점도 폴리에틸렌옥사이드		77.73	80.21	83.23	80.22	73.71	76.61	87	80.21	83.23	80.22	73.71	76.61
푸마르산수소나트륨		40	40	40	40	40	40	40	-	-	-	-	-
아황산수소나트륨		-	-	-	-	-	-	-	40	-	-	-	-
염화나트륨		-	-	-	-	-	-	-	-	40	-	-	-
침투압 조정제	인산2수소나트륨	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40	-	-
	시트르산2수소나트륨	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40	-
	말레산1나트륨 3수화물	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
수용성 고분자	(-) 타르타르산수소나트륨 1수화	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40
	HPMC TC-5R	16.1	16.1	16.1	16.1	16.1	16.1	16.1	16.1	16.1	16.1	16.1	16.1
	Kollicoat IR	6.9	6.9	6.9	6.9	6.9	6.9	6.9	6.9	6.9	6.9	6.9	6.9

[0295]

[0296] 각 예의 침투압 펌프형 제제에 대하여, 상기 시험예 1 및 시험예 2와 마찬가지로 하여 방출 속도를 평가하였다. 도 7 및 8g는 시험예 1과 마찬가지로 하여 방출 속도를 평가한 결과를, 도 8a 내지 8f는 시험예 2와 마찬가지로 하여 방출 속도를 평가한 결과를 각각 나타낸다.

[0297] 약물 지속 방출성 제제의 조제 및 평가 8

[0298] 표 8에 기재된 조성에 따라, 하이드로겔 서방성 제제(하이드로겔 매트릭스정)를, 통상의 기지의 제조 프로세스에 따라 제조하였다. 구체적으로는, 각 성분을 혼합하고, 공지된 코어 압축 기법을 사용하여 타정하여 하이드로겔 매트릭스정(언코팅정)을 조제하였다. 또한, 하이드로겔 매트릭스정은, (코팅을 실시한 정제의 경우에는 위 배설 후의 pH 상승에 의해 코팅 피막이 용해되어) 소화관의 수분을 흡수하여 형성되는 하이드로겔이 약물 방출을 제어하는 공지의 기술이다. 표 8의 조성에서는, 히프로멜로오스를 서방성 기제(하이드로겔 형성 기제)로서 사용하고 있다.

[0299] [표 8]

제제 조성 (mg/unit)	검토예 8A-1	검토예8A-2
화합물 (I) 푸마르산염	39.27	39.27
히프로멜로오스 90SH-4000SR	89.73	119.73
푸마르산수소나트륨	30.00	-
스테아르산마그네슘	1.00	1.00
Total	160.00	160.00

[0300]

[0301] 또한, 당해 언코팅정에는, 장용 코팅을 바람직하게 실시할 수 있다. 장용 코팅에는, 공지된 장용 코팅 조성물을 사용할 수 있다. 예를 들어, 유드라지트를 포함하는 장용 코팅 조성물을 바람직하게 사용할 수 있다.

[0302] 얻어진 하이드로겔 매트릭스정(언코팅정)에 대하여, 상기 시험예 1 및 시험예 2와 마찬가지로 하여 방출 속도를 평가하였다. 또한, 화합물 (I)의 푸마르산염을 사용하지 않고 조제한 하이드로겔 매트릭스정에 대해서도 마찬가지로 평가하였다. 시험예 1과 마찬가지로 하여 방출 속도를 평가한 결과를 도 9a에, 시험예 2와 마찬가지로 하여 방출 속도를 평가한 결과를 도 9b에 각각 나타낸다.

[0303] 또한, 표 8 기재의 조성에 있어서, 서방성 기제로서 히프로멜로오스를 사용한 곳을, 히프로멜로오스 및 폴리에틸렌옥사이드(MW: 7000K)로 변경하고, 그 뒤는 마찬가지로 하여 하이드로겔 매트릭스정(언코팅정)을 조제하였다(표 9). 그리고, 마찬가지로 상기 시험예 1 및 시험예 2와 마찬가지로 하여 방출 속도를 평가하였다. 또한, 푸마르산수소나트륨을 사용하지 않고 조제한 하이드로겔 매트릭스정, 및 히프로멜로오스를 사용하지 않고 조제한 하이드로겔 매트릭스정에 대해서도 마찬가지로 평가하였다. 시험예 1과 마찬가지로 하여 방출 속도를 평가한 결과를 도 10a에, 시험예 2와 마찬가지로 하여 방출 속도를 평가한 결과를 도 10b에 각각 나타낸다.

[0304] [표 9]

제제 조성 (mg/unit)	검토예8B-1	검토예 8B-2	검토예 8B-3	검토예 8B-4
화합물 (I) 푸마르산염	39.27	39.27	39.27	39.27
폴리에틸렌옥사이드	69.73	89.73	99.73	119.73
푸마르산수소나트륨	30.00	30.00	-	-
히프로멜로오스TC-5R	20.00	-	20.00	-
스테아르산마그네슘	1.00	1.00	1.00	1.00
Total	160.00	160.00	160.00	160.00

[0305]

[0306] 침투압 펌프형 제제 처방예

[0307] 표 10에, 본 개시의 경구 의약 조성물인 침투압 펌프형 제제의 처방예를 나타낸다. 표 10에서는, 약물층 및 푸시층의 각 성분의 처방은 질량부로 나타내어지고, 코팅층의 처방은 코어부 100질량부에 대한 질량부로 나타내어지고 있다. 또한, 「코어부」는 약물층과 푸시층의 조합부를 나타낸다.

[0308] [표 10]

제형	화합물 (I) 푸마르산염	처방예 1	처방예 2	처방예 3	처방예 4	처방예 5	처방예 6	처방예 7	처방예 8	처방예 9	처방예 10	처방예 11	처방예 12	처방예 13	처방예 14	처방예 15	처방예 16
약물층	폴리에틸렌옥사이드(MW:200K)	40.0	9.8	10.5	11.4	12.3	13.1	13.1	13.1	15.1	17.9	17.9	17.9	23.8	24.5	24.6	24.6
	푸마르산수소나트륨	31.7	25.0	31.7	31.9	18.8	31.2	31.7	31.7	42.5	18.2	18.2	18.8	25.0	31.3	63	54.8
	염프로필트옥스	16.7	12.5	16.7	20.9	12.5	20.0	16.7	16.7	10.0	18.2	9.1	18.2	31.3	6.3	12.5	12.5
	이산화규소	2.0	0.6	2.0	2.0	1.3	2.0	2.0	2.0	2.0	0.6	0.6	0.6	-	0.6	1.3	1.3
	스테아르산나트륨	1.8	2.0	1.8	2.0	0.6	2.0	1.8	2.0	2.0	2.0	2.0	0.6	0.6	2.0	0.6	0.6
	약물층 합계	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
푸시층	폴리에틸렌옥사이드(MW:5000K)	64.3	64.4	64.3	64.3	64.9	64.3	64.3	64.3	64.3	64.4	64.4	64.9	64.4	64.4	64.9	64.9
	염화나트륨	34.3	34.3	34.3	34.3	34.3	34.3	34.3	34.3	34.3	34.3	34.3	34.3	34.3	34.3	34.3	34.3
	산화철	0.4	0.3	0.4	0.4	0.3	0.4	0.4	0.4	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
	스테아르산마그네슘	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	푸시층 합계	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
수용성 고분자(코팅층)	PVA-PEG 그라프트 공중합체	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	-	-	3.0	3.0
	폴리비닐알코올/폴리에틸렌글리콜/탈크	-	7.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7.0	7.0
	산화티타늄	6.3	13.5	6.3	9.0	5.4	9.0	6.3	6.3	7.2	9.0	9.0	9.0	18.0	9.0	13.5	13.5
	폴리에틸렌글리콜 8000	0.7	1.5	0.7	1.0	1.2	1.0	0.7	0.7	0.8	1.0	1.0	1.0	2.0	1.0	1.5	1.5

[0309]

[0310] 인간 경구 투여 시의 화합물 (I)의 혈중 농도의 평가

[0311] 본 개시의 경구 의약 조성물을 인간에 경구 투여하였을 때의 정상 상태의 화합물 (I)의 혈중 농도를, 이하의 단회 투여 프로토콜 및 연속 투여 프로토콜에 기초하여 평가한다. 본 평가에 있어서 사용하는 제제(시험 제제)는, 유효 성분으로서 화합물 (I)의 푸마르산염을 포함하는, 본 개시에 따라 조제되는 침투압 펌프형 제제이다. 또한, 이하에 나타내는 투여량 및 정제 중의 함유량은, 유리 염기 상당, 즉 화합물 (I)의 중량으로 환산한 것이다. 단회 투여 프로토콜은, 시험 제제 24mg(24mg정을 1정)을 공복 시, 단회 투여한다. 그 후, 휴약 기간을 두고 시험 제제 48mg(24mg정을 2정)을 공복 시, 단회 투여한다. 연속 투여 프로토콜은, 이하의 투여 방법 1 내지 5의 어느 방법으로, 시험 제제를 공복 시, 반복 투여한다. 각각의 프로토콜에 있어서, 화합물 (I)의 PK 파라미터를 해석한다. 정상 상태에서 주1회 제제로서 바람직한 화합물 (I)의 혈중 농도가 유지되는 것이 관찰된다(예를 들어 15ng/mL 내지 400ng/mL).

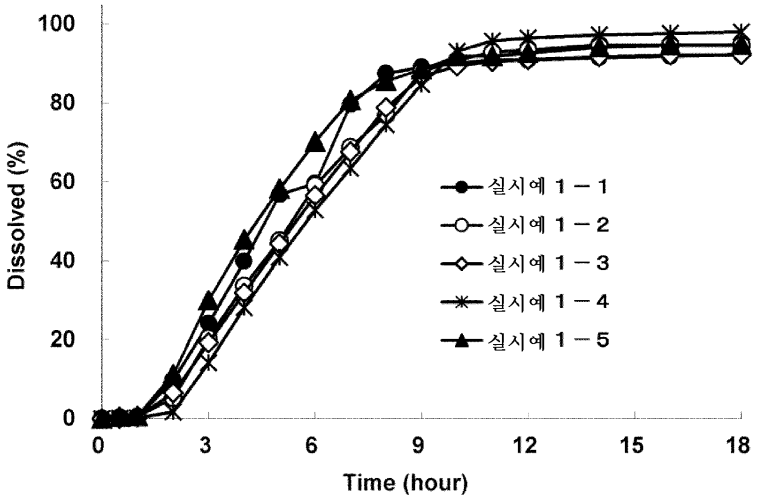
[0312] [표 11]

투여일	1일째			8일째, 15일째, 22일째 및 29일째		
투여 방법	투여량	정제	정제수	투여량	정제	정제수
1	24 mg	24 mg 정	1 정	48 mg	24 mg 정	2 정
2	18 mg	18 mg 정	1 정	36 mg	18 mg 정	2 정
3	24 mg	24 mg 정	1 정	42 mg	18 mg 정 24 mg 정	각 1정
4	30 mg	30 mg 정	1 정	54 mg	24 mg 정 30 mg 정	각 1정
5	30 mg	30 mg 정	1 정	60 mg	30 mg 정	2 정

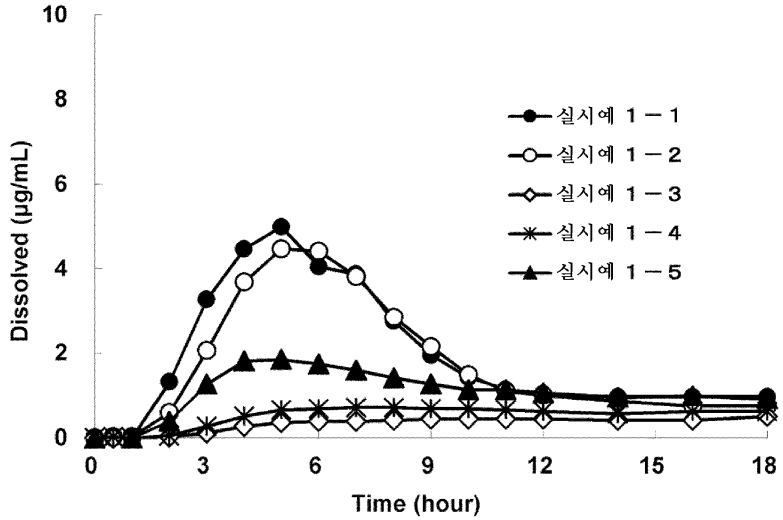
[0313]

도면

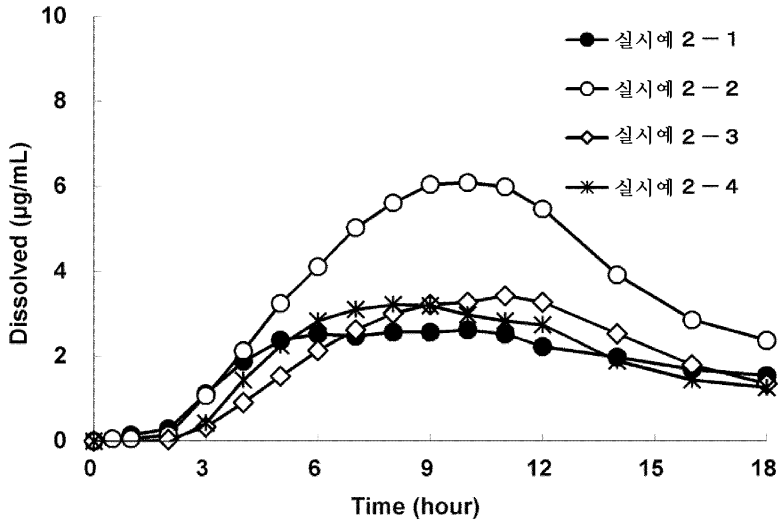
도면1a



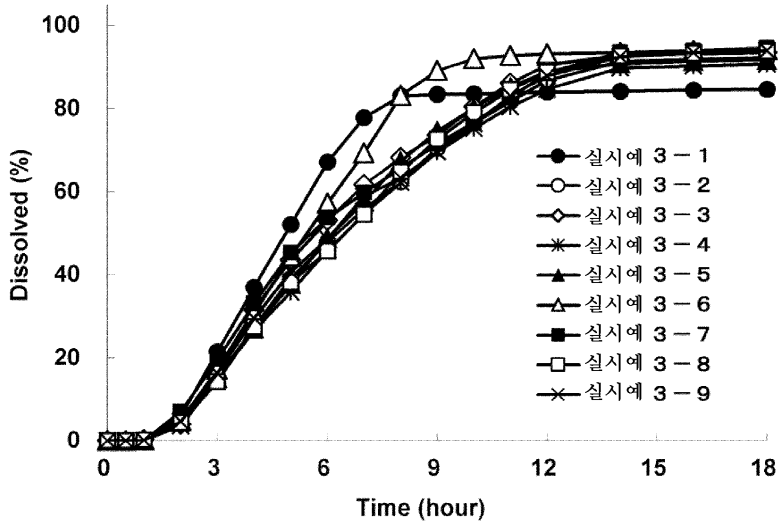
도면1b



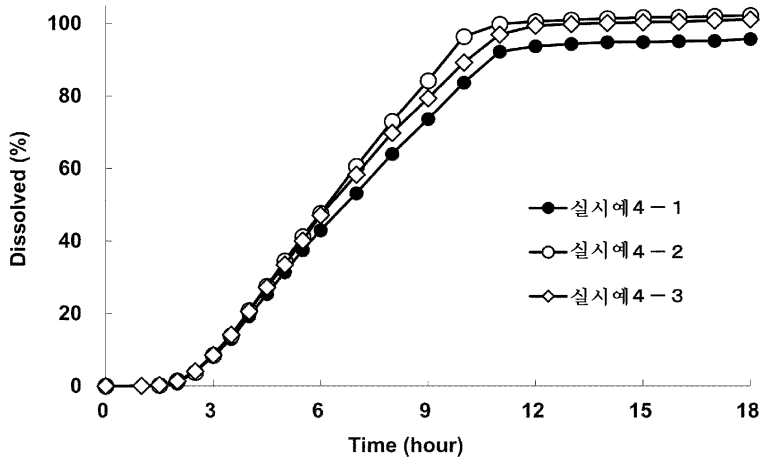
도면2


10
8
6
4
2
0
Dissolved (μg/mL)
0
3
6
9
12
15
18
Time (hour)
실시예 2 - 1
실시예 2 - 2
실시예 2 - 3
실시예 2 - 4

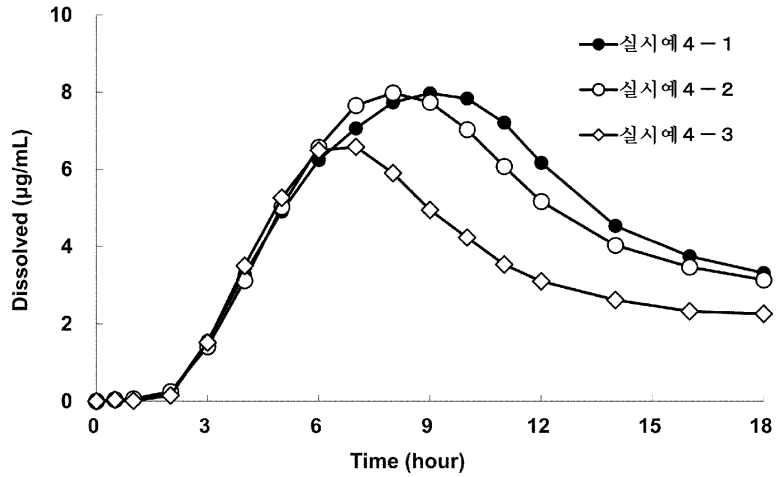
도면3


100
80
60
40
20
0
Dissolved (%)
0
3
6
9
12
15
18
Time (hour)
실시예 3 - 1
실시예 3 - 2
실시예 3 - 3
실시예 3 - 4
실시예 3 - 5
실시예 3 - 6
실시예 3 - 7
실시예 3 - 8
실시예 3 - 9

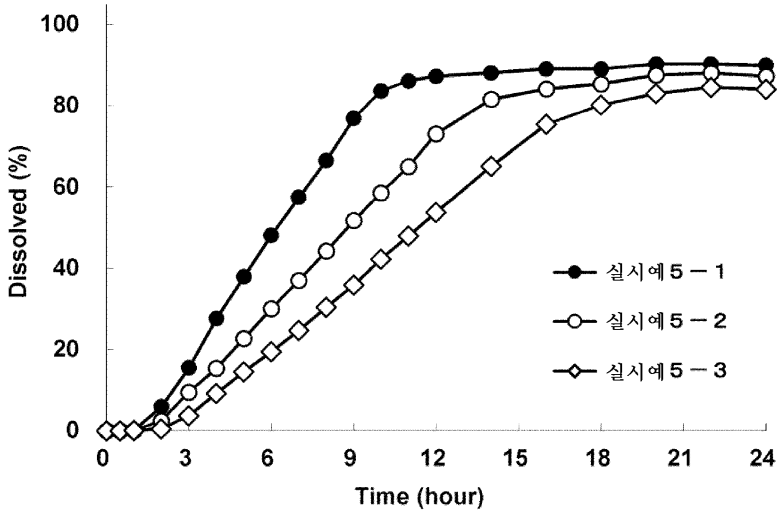
도면4a



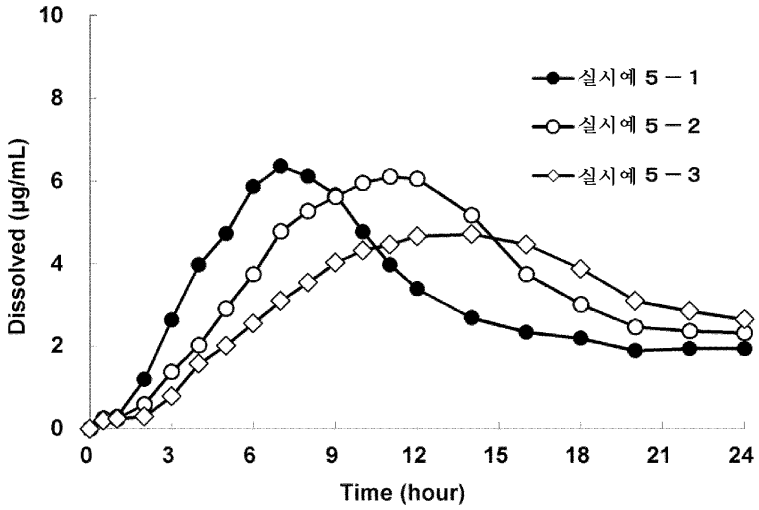
도면4b



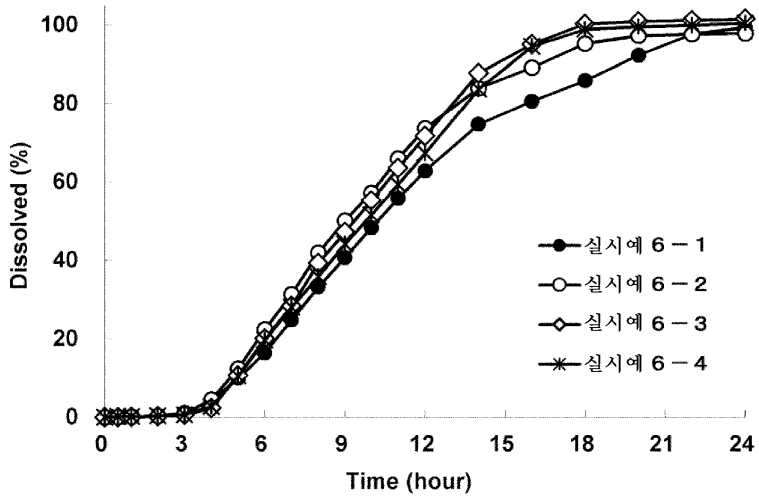
도면5a



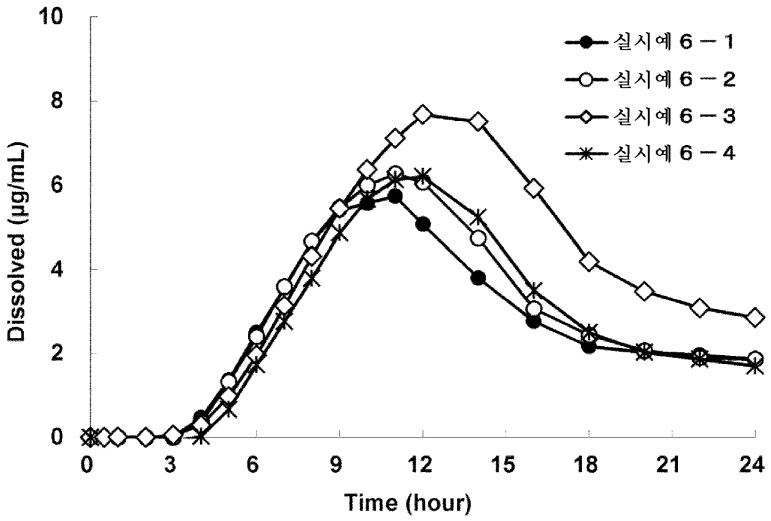
도면5b


Dissolved (μg/mL)
Time (hour)
실시예 5 - 1
실시예 5 - 2
실시예 5 - 3

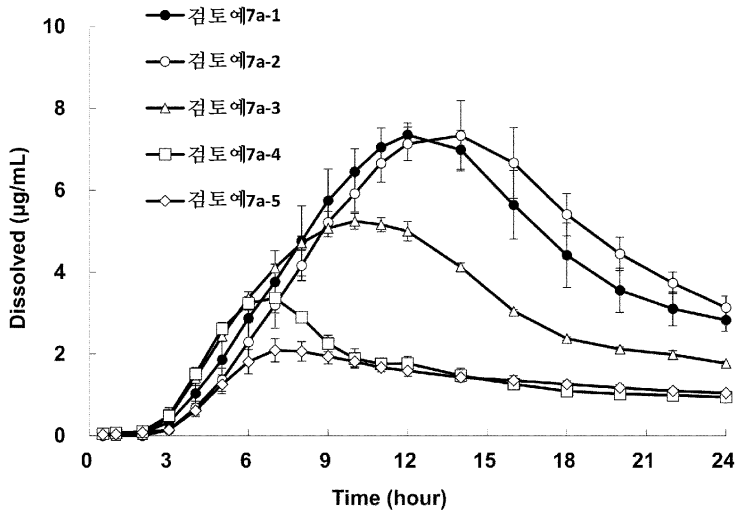
도면6a


Dissolved (%)
Time (hour)
실시예 6 - 1
실시예 6 - 2
실시예 6 - 3
실시예 6 - 4

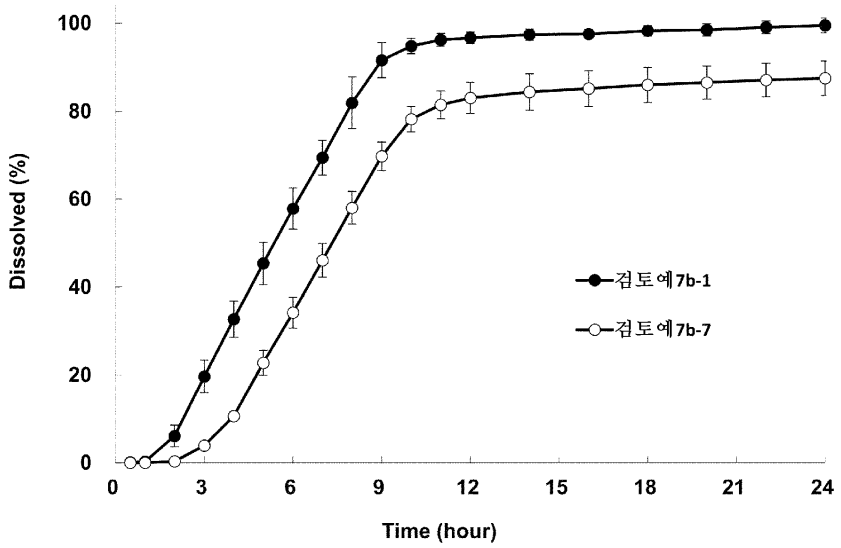
도면6b


실시예 6 - 1
실시예 6 - 2
실시예 6 - 3
실시예 6 - 4
Dissolved (μg/mL)
Time (hour)
0
2
4
6
8
10
0
3
6
9
12
15
18
21
24

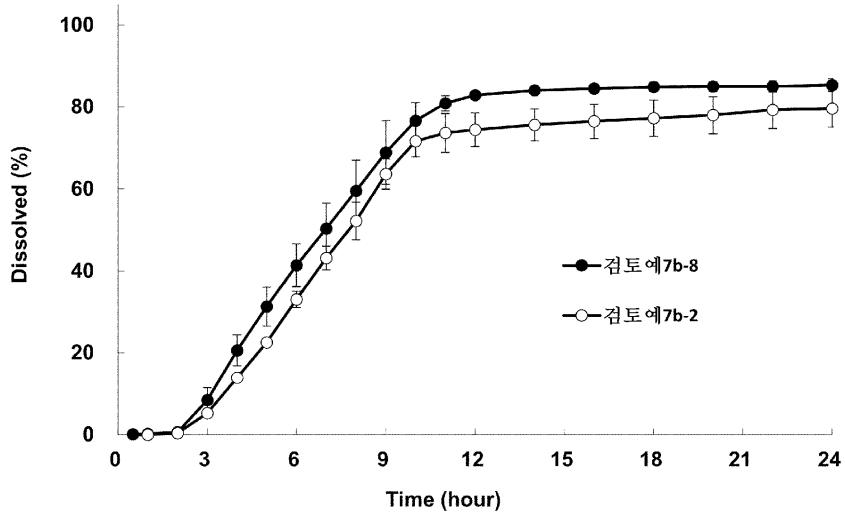
도면7


검토예7a-1
검토예7a-2
검토예7a-3
검토예7a-4
검토예7a-5
Dissolved (μg/mL)
Time (hour)
0
2
4
6
8
10
0
3
6
9
12
15
18
21
24

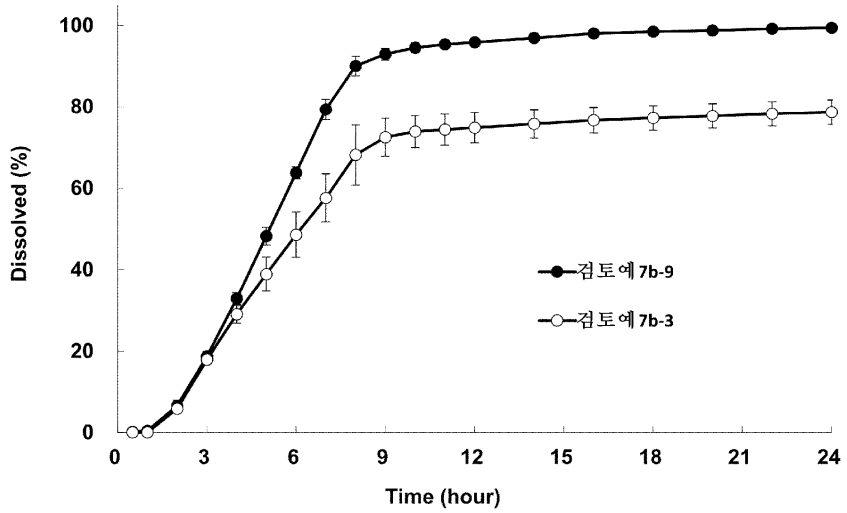
도면8a


100
80
60
40
20
0
Dissolved (%)
0
3
6
9
12
15
18
21
24
Time (hour)
검토예7b-1
검토예7b-7

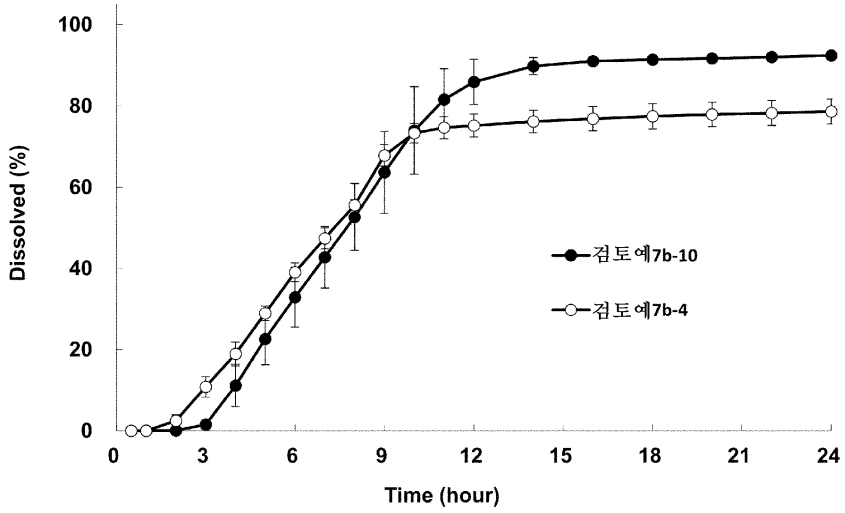
도면8b


100
80
60
40
20
0
Dissolved (%)
0
3
6
9
12
15
18
21
24
Time (hour)
검토예7b-8
검토예7b-2

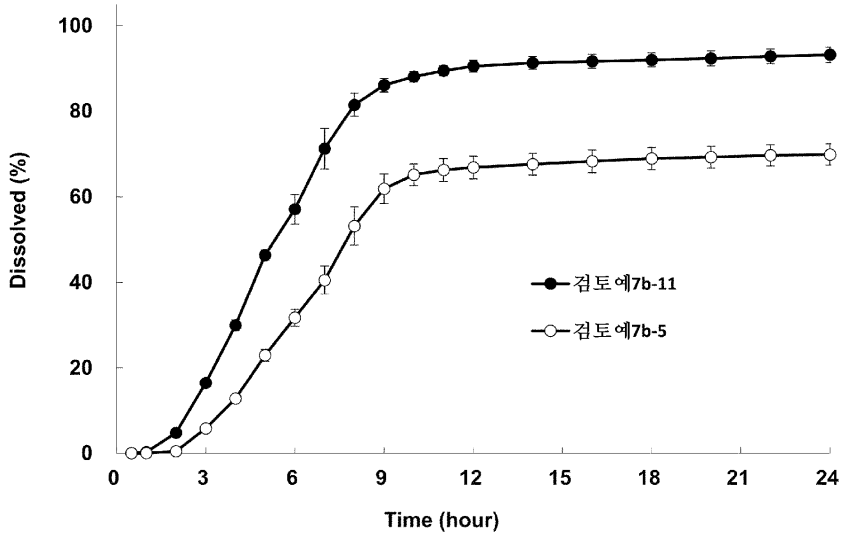
도면8c


Dissolved (%)
100
80
60
40
20
0
0
3
6
9
12
15
18
21
24
Time (hour)
검토예 7b-9
검토예 7b-3

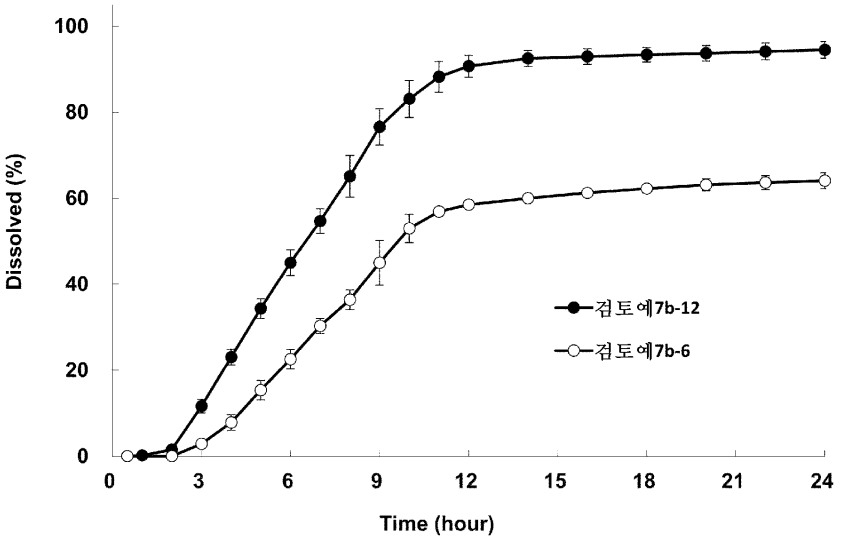
도면8d


Dissolved (%)
100
80
60
40
20
0
0
3
6
9
12
15
18
21
24
Time (hour)
검토예7b-10
검토예7b-4

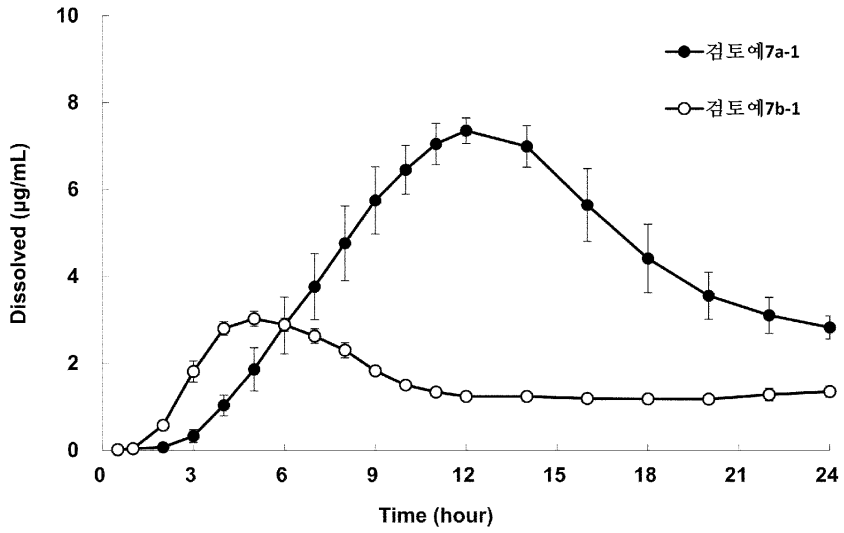
도면8e


100
80
60
40
20
0
Dissolved (%)
0
3
6
9
12
15
18
21
24
Time (hour)
검토예7b-11
검토예7b-5

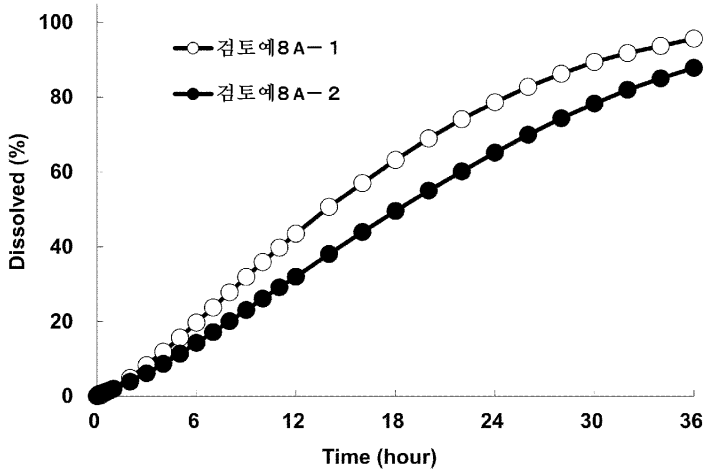
도면8f


100
80
60
40
20
0
Dissolved (%)
0
3
6
9
12
15
18
21
24
Time (hour)
검토예7b-12
검토예7b-6

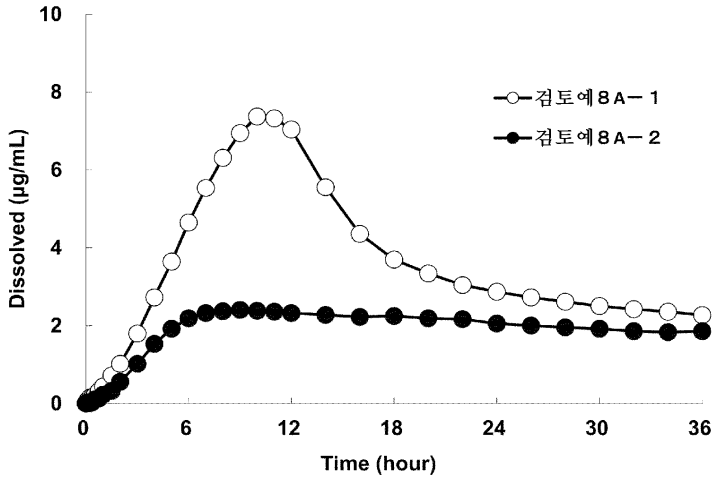
도면8g


검토예7a-1
검토예7b-1
Dissolved (μg/mL)
Time (hour)
0
2
4
6
8
10
0
3
6
9
12
15
18
21
24

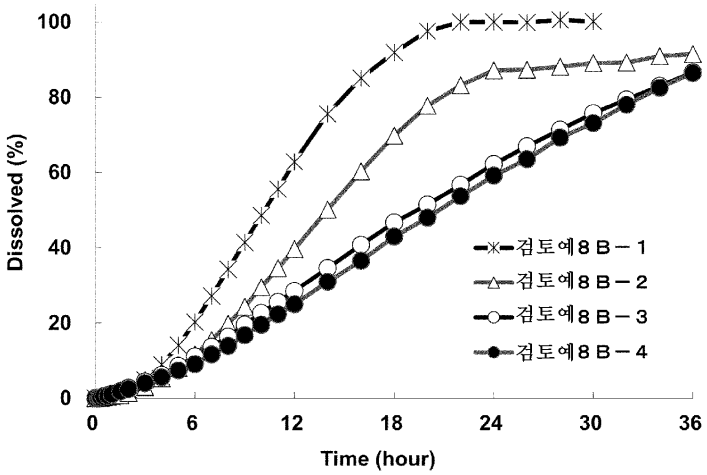
도면9a


검토예8A－1
검토예8A－2
Dissolved (%)
Time (hour)
0
20
40
60
80
100
0
6
12
18
24
30
36

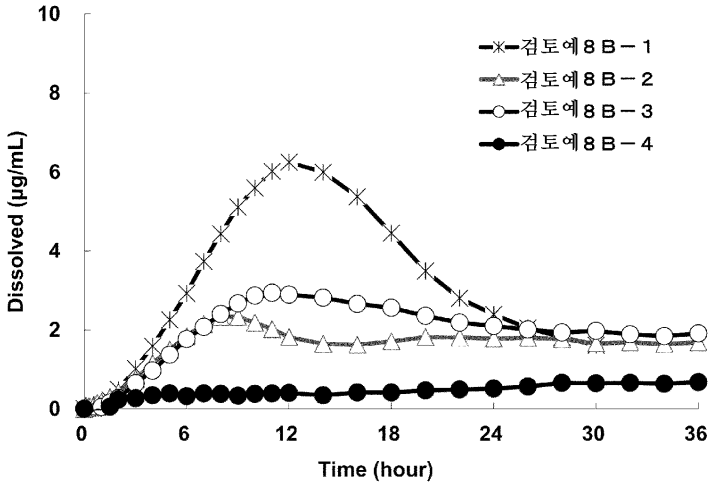
도면9b



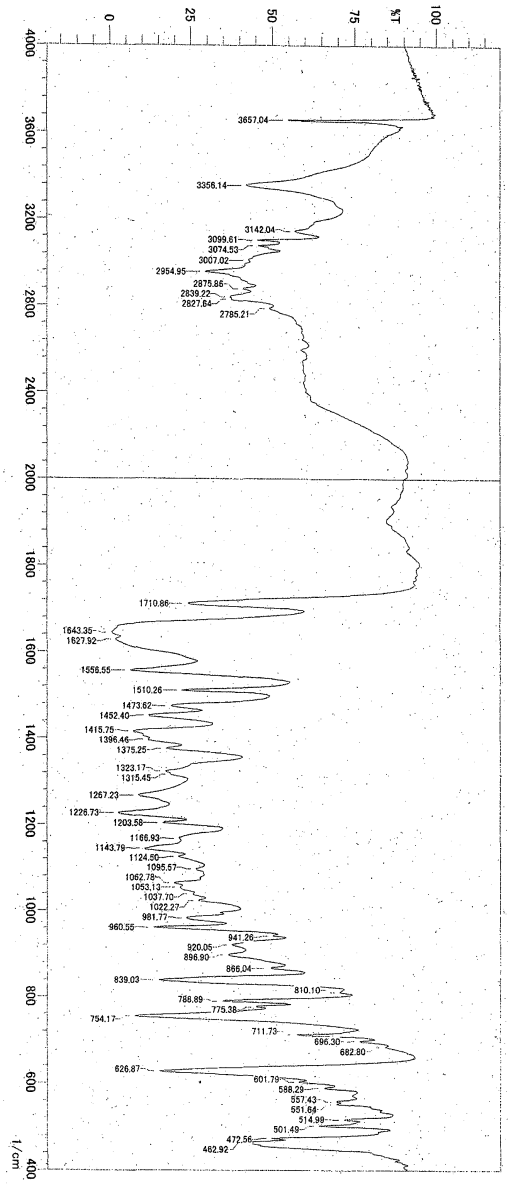
도면10a



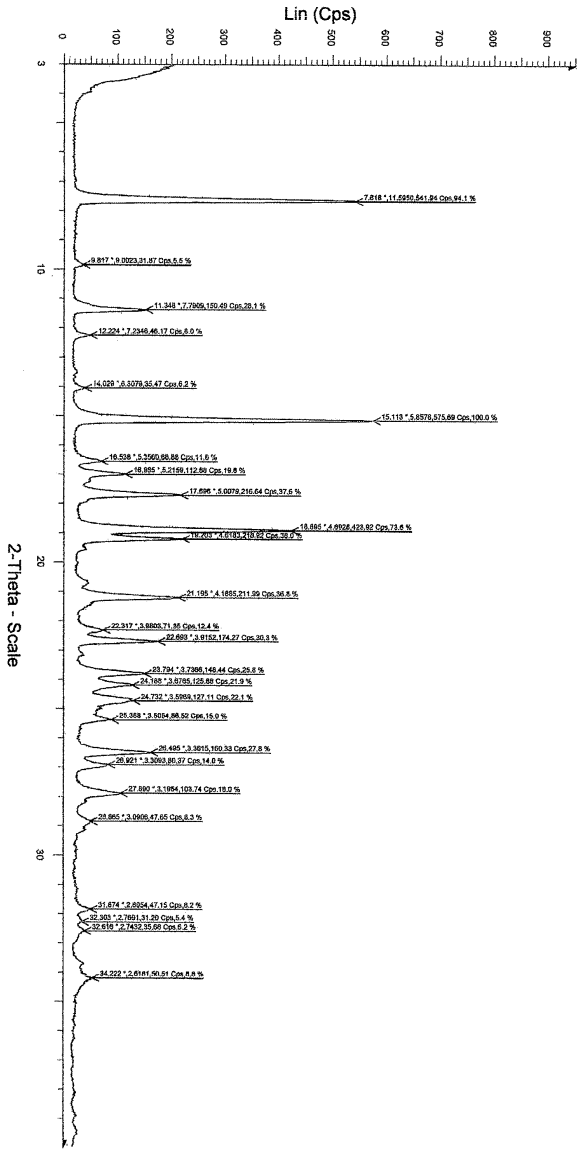
도면10b



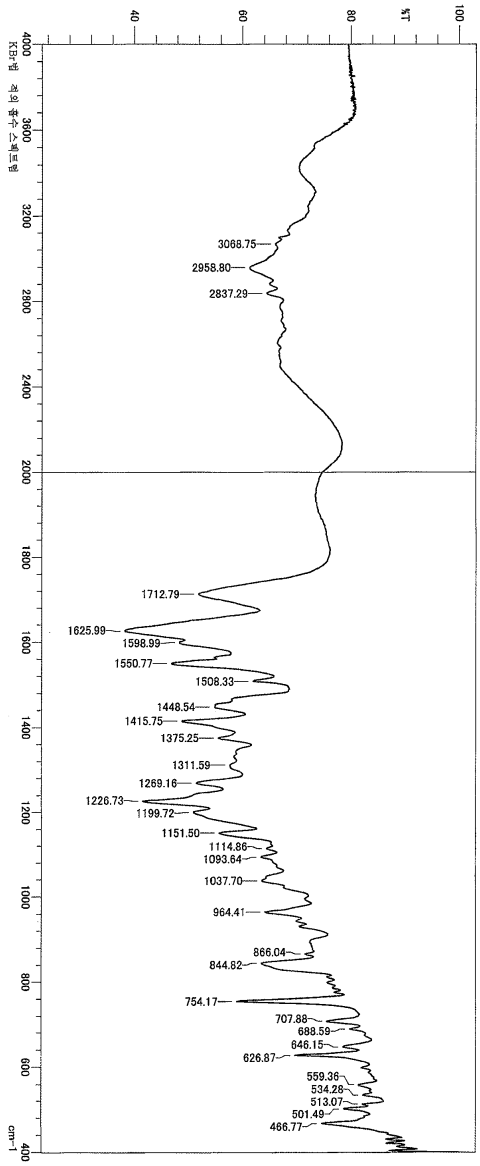
도면11a


%T
0
25
50
75
100
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
1/cm
3657.04
3356.14
3142.04
3099.61
3074.53
3007.02
2954.95
2875.86
2839.22
2827.64
2785.21
1710.86
1643.35
1627.92
1558.55
1510.26
1473.62
1452.40
1415.75
1396.46
1375.25
1323.17
1315.45
1267.23
1226.73
1203.58
1166.93
1143.79
1124.85
1095.57
1062.78
1053.13
1037.70
1022.27
981.77
960.55
941.26
920.05
896.90
866.04
839.03
810.10
786.89
775.38
754.17
711.73
696.30
682.80
626.87
601.79
588.29
557.43
551.64
514.98
501.49
472.56
462.92

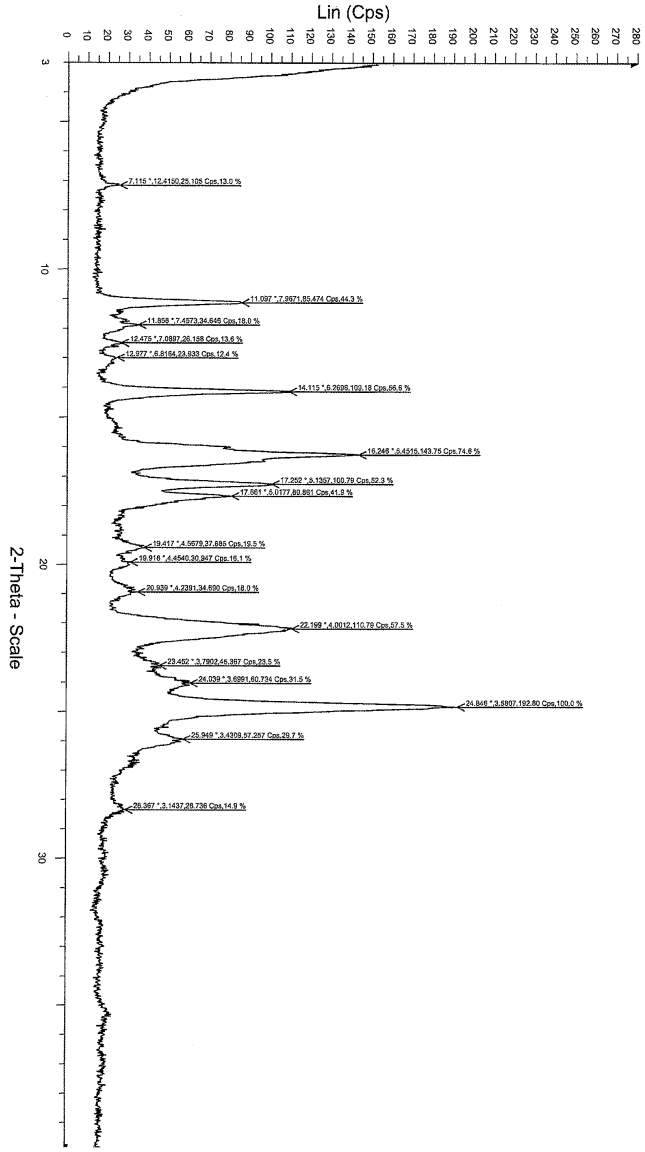
도면11b


Lin (Cps)
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
2-Theta - Scale
3
10
20
30
7.816 °,11.5950,541.84 Cps,94.1 %
9.817 °,9.0023,31.87 Cps,5.5 %
11.348 °,7.7909,159.49 Cps,28.1 %
12.224 °,7.2346,46.17 Cps,8.0 %
14.029 °,6.3079,35.47 Cps,6.2 %
15.113 °,5.8576,575.69 Cps,100.0 %
16.538 °,5.3560,66.88 Cps,11.6 %
16.955 °,5.2259,112.69 Cps,19.6 %
17.596 °,5.0379,216.64 Cps,37.6 %
18.895 °,4.6926,423.92 Cps,73.6 %
19.203 °,4.6185,210.92 Cps,36.6 %
21.195 °,4.1885,211.99 Cps,36.8 %
22.317 °,3.9805,71.55 Cps,12.4 %
22.669 °,3.9192,174.27 Cps,30.3 %
23.794 °,3.7366,146.44 Cps,25.5 %
24.168 °,3.6785,125.88 Cps,21.9 %
24.732 °,3.5959,127.11 Cps,22.1 %
25.368 °,3.5054,86.52 Cps,15.0 %
26.495 °,3.3615,160.33 Cps,27.8 %
26.921 °,3.3093,80.37 Cps,14.0 %
27.890 °,3.1954,109.74 Cps,19.0 %
28.865 °,3.0905,47.65 Cps,8.3 %
31.674 °,2.8224,47.15 Cps,8.2 %
32.303 °,2.7691,31.20 Cps,5.4 %
32.616 °,2.7432,35.66 Cps,6.2 %
34.222 °,2.6181,50.51 Cps,8.8 %

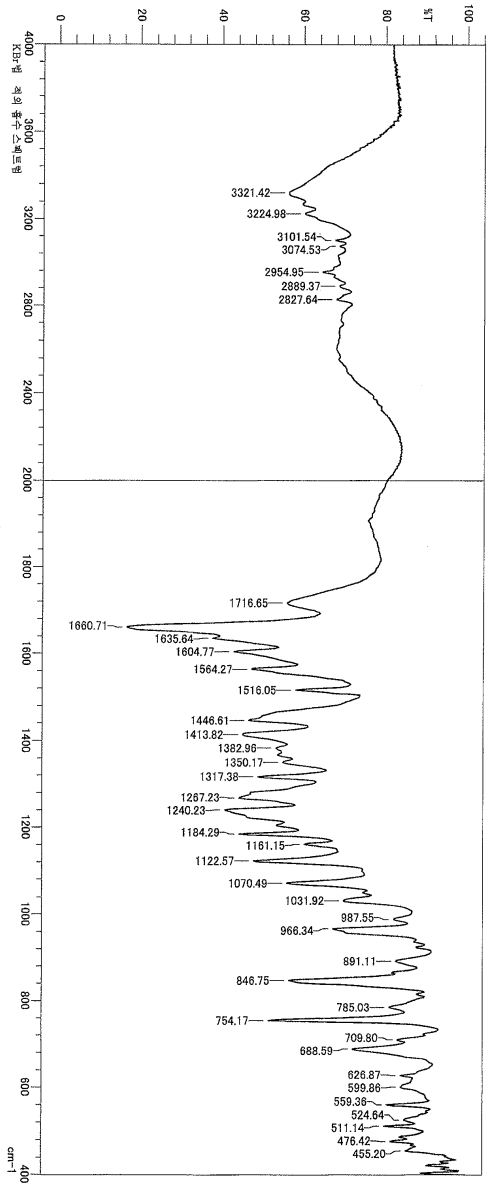
도면11c


KBr법 적외 흡수 스펙트럼
%T
cm-1
3068.75
2958.80
2837.29
1712.79
1625.99
1598.99
1550.77
1508.33
1448.54
1415.75
1375.25
1311.59
1269.16
1226.73
1199.72
1151.50
1114.86
1093.64
1037.70
964.41
866.04
844.82
754.17
707.88
688.59
646.15
626.87
559.36
534.28
513.07
501.49
466.77

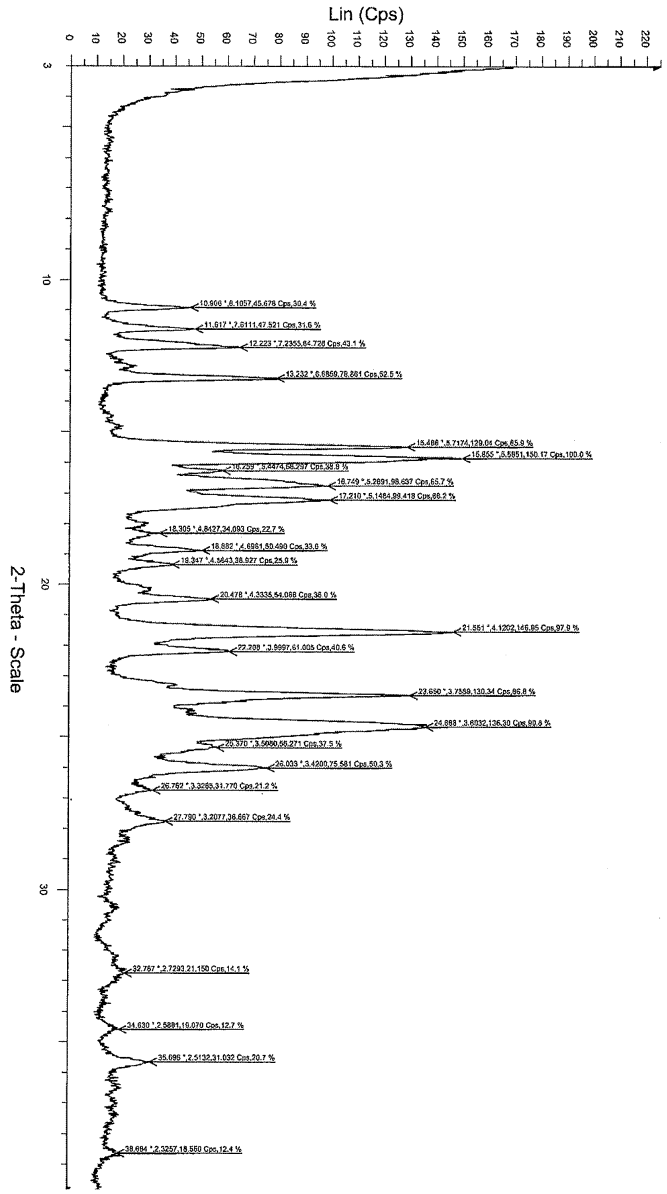
도면11d


Lin (Cps)
2-Theta - Scale
7.116 °,12.4130,23.108 Cps,13.0 %
11.097 °,7.9571,85.474 Cps,44.3 %
11.858 °,7.4573,34.646 Cps,18.0 %
12.475 °,7.0897,26.188 Cps,13.6 %
12.977 °,6.8164,23.933 Cps,12.4 %
14.115 °,6.2695,109.18 Cps,56.6 %
16.246 °,5.4515,143.75 Cps,74.6 %
17.252 °,5.1367,100.79 Cps,52.3 %
17.661 °,5.0177,80.861 Cps,41.9 %
19.417 °,4.5679,37.685 Cps,19.5 %
19.916 °,4.4540,30.947 Cps,16.1 %
20.939 °,4.2391,34.690 Cps,18.0 %
22.199 °,4.0012,110.78 Cps,57.5 %
23.452 °,3.7902,45.367 Cps,23.5 %
24.039 °,3.6991,60.734 Cps,31.5 %
24.846 °,3.5807,192.80 Cps,100.0 %
25.949 °,3.4308,57.257 Cps,29.7 %
28.357 °,3.1437,28.736 Cps,14.9 %

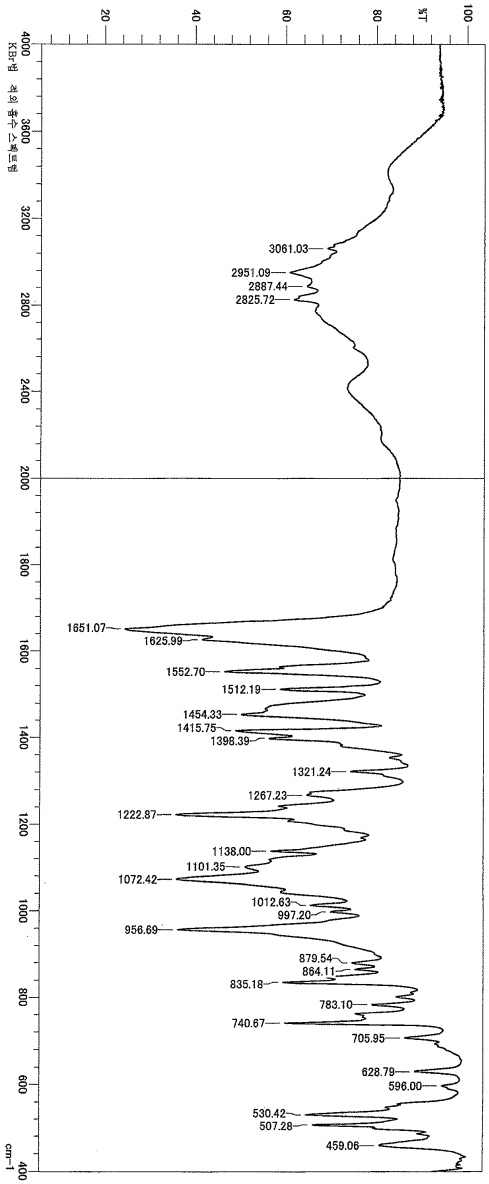
도면11e


KBr-배 최의 용수-노볼드형
%T
cm-1
3321.42
3224.98
3101.54
3074.53
2954.95
2889.37
2827.64
1716.65
1660.71
1635.64
1604.77
1564.27
1516.05
1446.61
1413.82
1382.96
1350.17
1317.38
1287.23
1240.23
1184.29
1161.15
1122.57
1070.49
1031.92
987.55
966.34
891.11
846.75
785.03
754.17
709.80
688.59
626.87
599.86
559.36
524.64
511.14
476.42
455.20

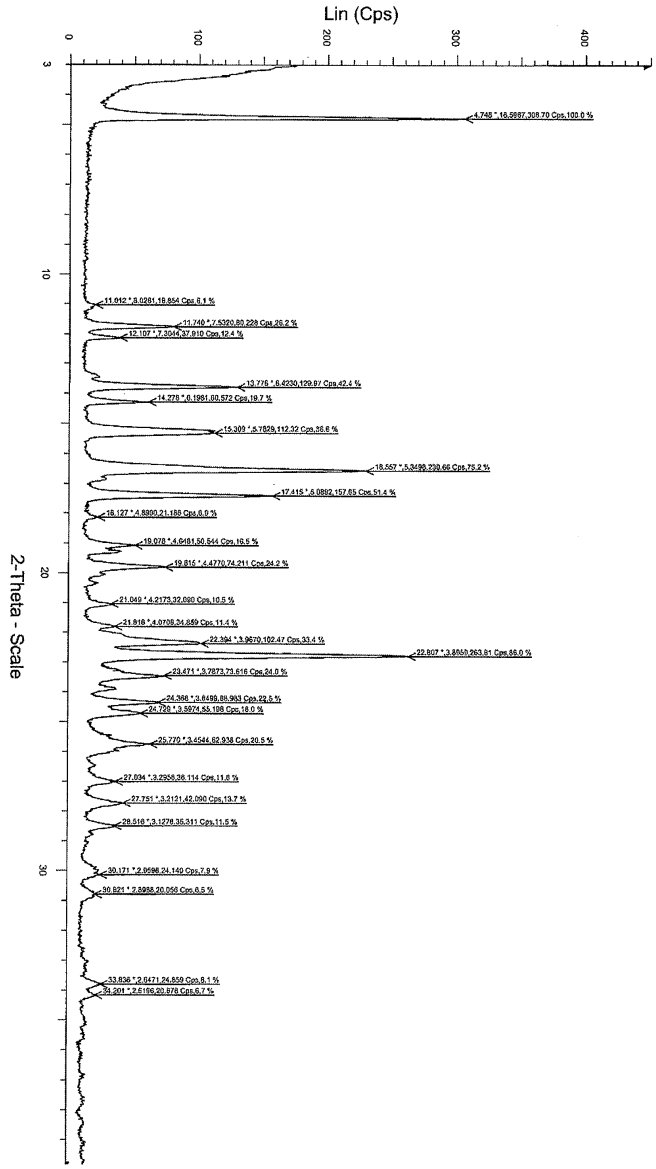
도면11f


Lin (Cps)
2-Theta - Scale
10.906 °,8.1057,45.676 Cps,30.4 %
11.617 °,7.6111,47.521 Cps,31.6 %
12.223 °,7.2355,64.728 Cps,43.1 %
13.232 °,6.6859,78.881 Cps,52.5 %
15.486 °,5.7174,129.04 Cps,85.9 %
15.855 °,5.5851,150.17 Cps,100.0 %
16.739 °,5.2474,58.297 Cps,38.8 %
16.749 °,5.2691,98.637 Cps,65.7 %
17.210 °,5.1464,89.418 Cps,59.5 %
18.305 °,4.8427,34.093 Cps,22.7 %
18.882 °,4.6981,50.490 Cps,33.6 %
19.347 °,4.5843,38.927 Cps,25.9 %
20.478 °,4.3335,54.068 Cps,36.0 %
21.551 °,4.1202,146.85 Cps,97.8 %
22.208 °,3.9997,61.005 Cps,40.6 %
23.650 °,3.7589,130.34 Cps,86.8 %
24.888 °,3.5732,126.30 Cps,80.8 %
25.370 °,3.5080,56.271 Cps,37.5 %
26.033 °,3.4200,75.561 Cps,50.3 %
26.762 °,3.3283,31.770 Cps,21.2 %
27.780 °,3.2077,36.667 Cps,24.4 %
32.767 °,2.7293,21.150 Cps,14.1 %
34.630 °,2.5881,19.070 Cps,12.7 %
35.686 °,2.5132,31.032 Cps,20.7 %
38.684 °,2.3257,18.550 Cps,12.4 %

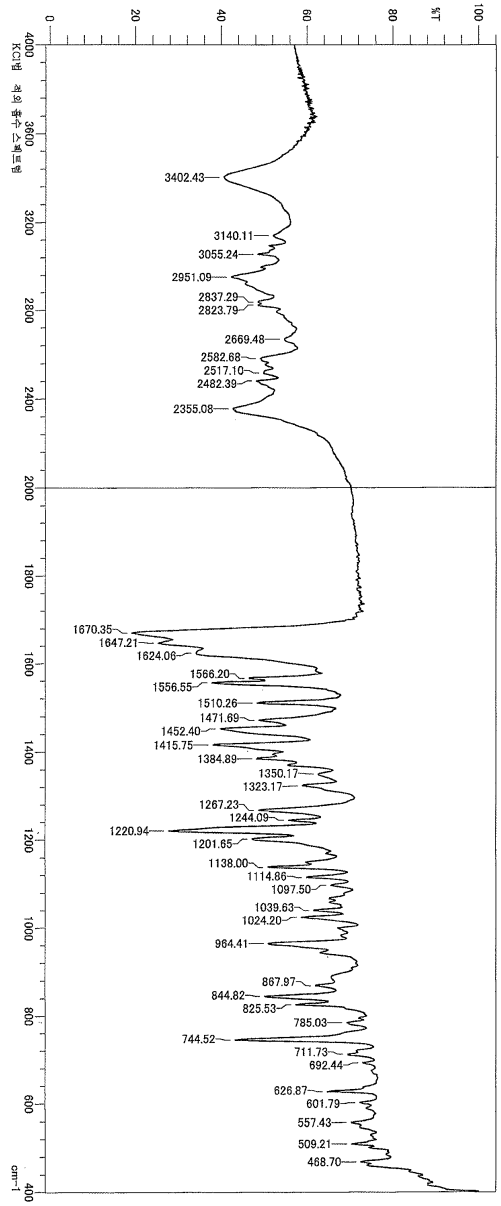
도면11g


20
40
60
80
%T
100
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
cm-1
3061.03
2951.09
2887.44
2825.72
1651.07
1625.99
1552.70
1512.19
1454.33
1415.75
1396.39
1321.24
1267.23
1222.87
1138.00
1101.35
1072.42
1012.63
997.20
956.69
879.54
864.11
835.18
783.10
740.67
705.95
628.79
596.00
530.42
507.28
459.06

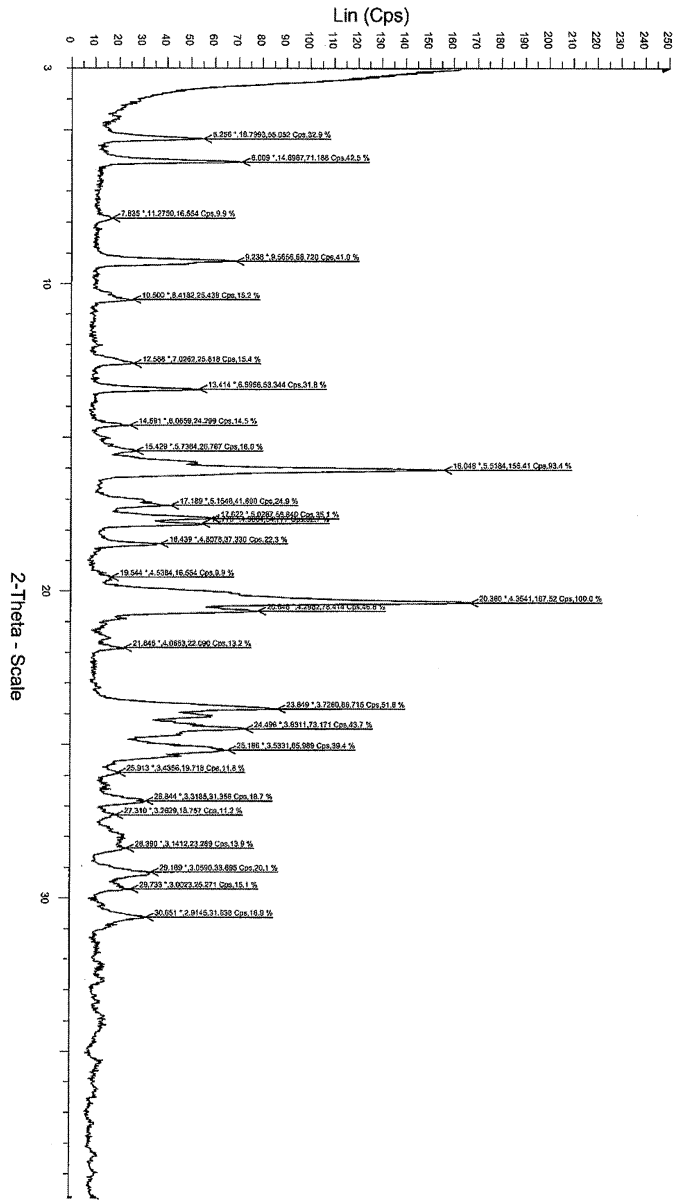
도면11h


Lin (Cps)
0
100
200
300
400
2-Theta - Scale
3
10
20
30
4.746 °,18.5987,308.70 Cps,100.0 %
11.012 °,8.0281,18.854 Cps,6.1 %
11.740 °,7.5320,80.228 Cps,26.2 %
12.107 °,7.3044,37.910 Cps,12.4 %
13.775 °,6.4230,129.97 Cps,42.4 %
14.278 °,6.1961,60.572 Cps,19.7 %
15.309 °,5.7829,112.32 Cps,36.6 %
18.557 °,5.3496,230.66 Cps,75.2 %
17.415 °,5.0892,157.65 Cps,51.4 %
18.127 °,4.8890,21.188 Cps,6.9 %
19.078 °,4.6481,50.544 Cps,16.5 %
19.816 °,4.4770,74.211 Cps,24.2 %
21.049 °,4.2173,32.090 Cps,10.5 %
21.818 °,4.0708,34.859 Cps,11.4 %
22.394 °,3.9670,102.47 Cps,33.4 %
22.807 °,3.8950,263.81 Cps,86.0 %
23.471 °,3.7873,73.616 Cps,24.0 %
24.366 °,3.6499,86.993 Cps,28.5 %
24.726 °,3.5974,55.196 Cps,18.0 %
25.779 °,3.4544,62.938 Cps,20.5 %
27.034 °,3.2956,36.114 Cps,11.8 %
27.751 °,3.2121,42.060 Cps,13.7 %
28.516 °,3.1276,35.311 Cps,11.5 %
30.171 °,2.9598,24.149 Cps,7.9 %
30.821 °,2.8998,20.058 Cps,6.5 %
33.836 °,2.6471,24.859 Cps,8.1 %
34.201 °,2.6196,20.876 Cps,6.7 %

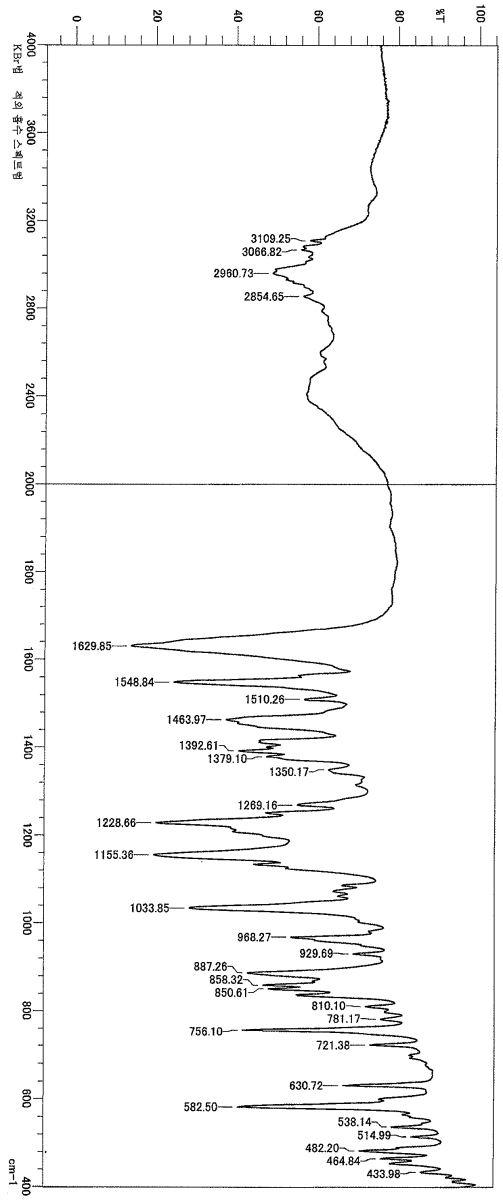
도면11i


KCl법 최외 흡수스펙트럼
%T
cm-1
3402.43
3140.11
3055.24
2951.09
2837.29
2823.79
2669.48
2582.68
2517.10
2482.39
2355.08
1670.35
1647.21
1624.06
1566.20
1556.55
1510.26
1471.69
1452.40
1415.75
1384.89
1350.17
1323.17
1267.23
1244.09
1220.94
1201.65
1138.00
1114.86
1097.50
1039.63
1024.20
964.41
867.97
844.82
825.53
785.03
744.52
711.73
692.44
626.87
601.79
557.43
509.21
468.70

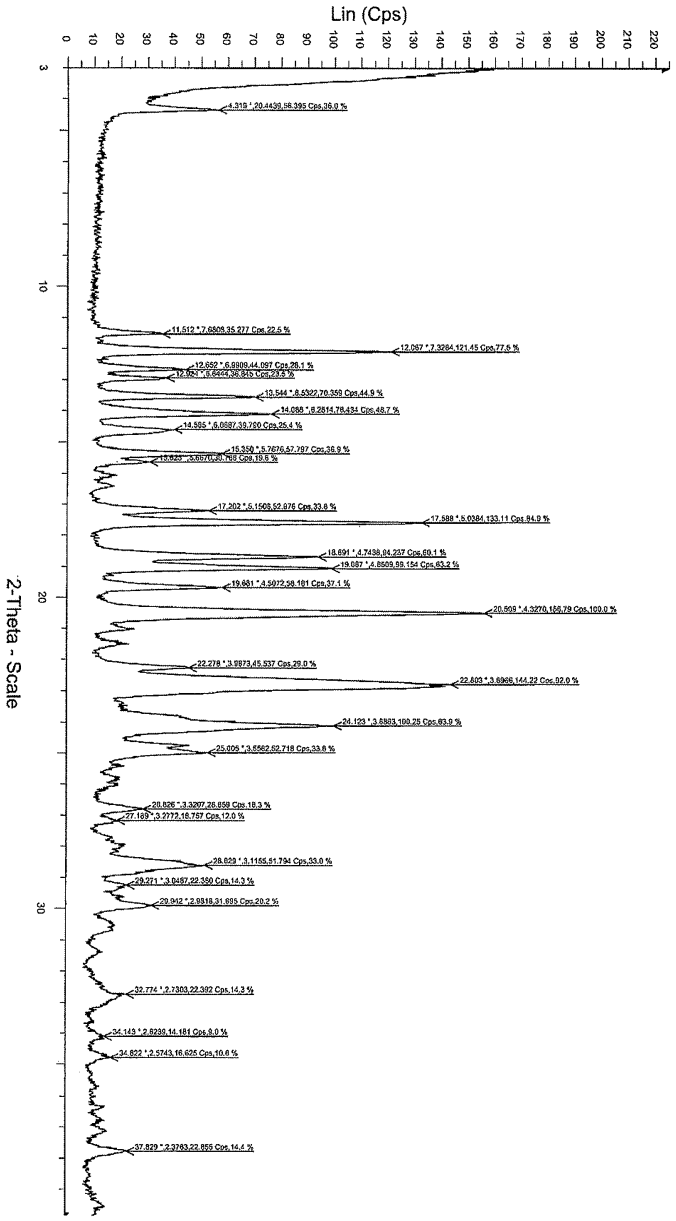
도면11j


Lin (Cps)
2-Theta - Scale
8.256 °,16.7993,66.052 Cps,32.9 %
9.009 °,14.9987,71.186 Cps,42.5 %
7.935 °,11.2750,16.554 Cps,9.9 %
9.238 °,9.5656,69.720 Cps,41.0 %
10.500 °,8.4182,25.439 Cps,15.2 %
12.585 °,7.0262,25.818 Cps,15.4 %
13.414 °,6.5966,53.344 Cps,31.8 %
14.591 °,6.0659,24.299 Cps,14.5 %
15.429 °,5.7384,26.767 Cps,16.0 %
16.049 °,5.5184,156.41 Cps,93.4 %
17.189 °,5.1548,41.800 Cps,24.9 %
18.439 °,4.8078,37.330 Cps,22.3 %
19.544 °,4.5384,16.554 Cps,9.9 %
20.386 °,4.3541,167.52 Cps,100.0 %
21.649 °,4.0863,22.090 Cps,13.2 %
23.849 °,3.7260,86.715 Cps,51.8 %
24.496 °,3.6311,73.171 Cps,43.7 %
25.186 °,3.5331,65.989 Cps,39.4 %
25.913 °,3.4356,19.719 Cps,11.8 %
26.844 °,3.3185,31.356 Cps,18.7 %
27.340 °,3.2629,18.757 Cps,11.2 %
28.390 °,3.1412,23.269 Cps,13.9 %
29.189 °,3.0590,33.695 Cps,20.1 %
29.733 °,3.0023,25.271 Cps,15.1 %
30.651 °,2.9145,31.539 Cps,18.9 %

도면11k


%T
0
20
40
60
80
100
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
cm-1
3109.25
3066.82
2960.73
2854.65
1629.85
1548.84
1510.26
1463.97
1392.61
1379.10
1350.17
1269.16
1228.66
1155.36
1033.85
968.27
929.69
887.26
858.32
850.61
810.10
781.17
756.10
721.38
630.72
582.50
538.14
514.99
482.20
464.84
433.98

도면111


Lin (Cps)
2-Theta - Scale
4.319 *,20.4439,58.395 Cps,36.0 %
11.512 *,7.6805,35.277 Cps,22.5 %
12.087 *,7.3264,121.45 Cps,77.6 %
12.652 *,6.9899,44.097 Cps,28.1 %
13.544 *,6.5322,70.359 Cps,44.9 %
14.085 *,6.2814,78.434 Cps,48.7 %
14.595 *,6.0687,39.760 Cps,25.4 %
15.350 *,5.7676,57.787 Cps,36.9 %
17.202 *,5.1508,52.976 Cps,33.8 %
17.588 *,5.0384,133.11 Cps,84.9 %
18.691 *,4.7438,84.237 Cps,69.1 %
19.087 *,4.6509,89.154 Cps,65.2 %
19.661 *,4.5972,58.101 Cps,37.1 %
20.999 *,4.2270,156.79 Cps,100.0 %
22.278 *,3.9873,45.537 Cps,29.0 %
22.603 *,3.8966,144.22 Cps,92.0 %
24.123 *,3.6883,100.25 Cps,63.9 %
25.005 *,3.5582,52.718 Cps,33.6 %
28.626 *,3.3297,26.859 Cps,19.3 %
29.221 *,3.0497,22.350 Cps,14.3 %
29.942 *,2.9818,31.695 Cps,20.2 %
32.774 *,2.7303,22.392 Cps,14.3 %
34.143 *,2.6238,14.181 Cps,9.0 %
34.822 *,2.5743,16.625 Cps,10.6 %
37.829 *,2.3763,22.859 Cps,14.4 %

도면12

