(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0038145
(43) 공개일자 2011년04월13일

(51) Int. Cl.
A61K 9/12 (2006.01) *A61K 31/4245* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) *A61P 7/10* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7003910
(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년07월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2011년02월21일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2009/063833
(87) 국제공개번호 WO 2010/013835
국제공개일자 2010년02월04일
(30) 우선권주장
61/085,201 2008년07월31일 미국(US)
61/085,627 2008년08월01일 미국(US)

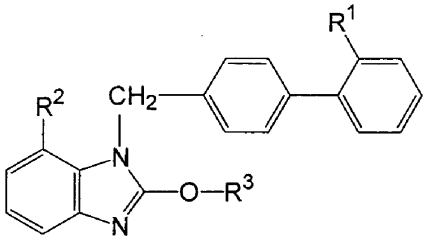
(71) 출원인
다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤
일본 오사까시 쥬오구 도쇼마찌 4-1-1
(72) 발명자
다노우에 유타카
일본 오사카후 오사카시 요도가와쿠 주소혼마치 2쵸메 17-85 다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤 나이
노무라 준야
일본 오사카후 오사카시 요도가와쿠 주소혼마치 2쵸메 17-85 다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤 나이
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 고형 약학 조성물

(57) 요 약

본 발명은 하기 화학식 (I) 로 표시되는 화합물 및 이뇨제의 용해 특성 및 안정성이 우수한, 화학식 (I) 로 표시되는 화합물 또는 이의 염 (식 중, 각 기호는 명세서에 정의됨), pH 조절제 및 이뇨제를 함유하는 고형 제제에 관한 것이다.

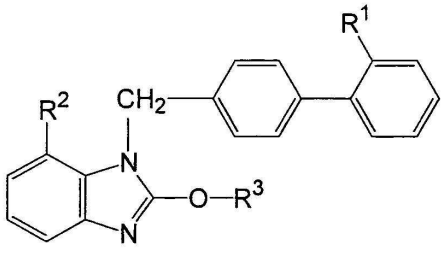


(I)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 (Ⅰ) 로 표시되는 화합물 또는 이의 염, pH 조절제 및 이뇨제를 포함하는 고형 제제:



(Ⅰ)

(식 중, R^1 은 탈양성자화성 수소 원자를 갖는 모노시클릭 질소-함유 헤테로시클릭기이고, R^2 는 에스테르화 카르복실기이며, R^3 은 임의 치환된 저급 알킬임).

청구항 2

제 1 항에 있어서, 화학식 (Ⅰ) 로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메틸 2-에톡시-1-{[2'-(5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-일)바이페닐-4-일]메틸}-1H-벤즈이미다졸-7-카르복실레이트 칼륨염인 고형 제제.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 이뇨제가 클로르탈리돈 또는 히드로클로로티아지드인 고형 제제.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 화학식 (Ⅰ) 로 표시되는 화합물의 염이 (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메틸 2-에톡시-1-{[2'-(5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-일)바이페닐-4-일]메틸}-1H-벤즈이미다졸-7-카르복실레이트 칼륨염이고, 이뇨제가 클로르탈리돈인 고형 제제.

청구항 5

제 1 항에 있어서, pH 조절제가 pH 2 내지 5 를 갖는 고형 제제.

청구항 6

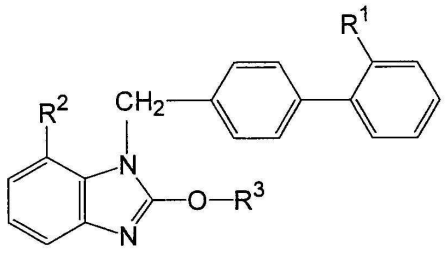
제 1 항에 있어서, pH 조절제가 타르타르산, 시트르산, 락트산, 푸마르산, 숙신산, 인산, 말산, 아스코르브산, 아세트산 및 산성 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 산성 물질 또는 이의 염 또는 이의 용매화물인 고형 제제.

청구항 7

제 1 항에 있어서, pH 조절제가 모노나트륨 푸마레이트, 또는 푸마르산과 나트륨 이온 공여체의 조합인 고형 제제.

청구항 8

하기 화학식 (Ⅰ) 로 표시되는 화합물 또는 이의 염과 pH 조절제를 포함하는 제 1 부분, 및 제 1 부분과 별도로 과립화시켜 수득되는 이뇨제를 포함하는 제 2 부분을 포함하는 고형 제제:



(I)

(식 중, R^1 은 탈양성자화성 수소 원자를 갖는 모노시클릭 질소-함유 헤테로시클릭기이고, R^2 는 에스테르화 카르복실기이며, R^3 은 임의 치환된 저급 알킬임).

청구항 9

제 1 항에 있어서, 화학식 (I) 로 표시되는 화합물 또는 이의 염 및 pH 조절제가 제 1 부분에 함유되고, 이뇨제가 제 2 부분에 함유되고, 제 1 부분으로 구성된 제 1 층 및 제 2 부분으로 구성된 제 2 층을 포함하는 다층 정제인 고형 제제.

청구항 10

제 1 항에 있어서, pH 조절제가 제제의 0.01-20 중량% 의 비율인 고형 제제.

청구항 11

pH 조절제를 고형 제제에 첨가하는 것을 포함하는, 고형 제제에서 화학식 (I) 로 표시되는 화합물 또는 이의 염 및 이뇨제를 안정화시키는 방법.

청구항 12

pH 조절제를 고형 제제에 첨가하는 것을 포함하는, 화학식 (I) 로 표시되는 화합물 또는 이의 염 및 이뇨제를 포함하는 고형 제제로부터 화학식 (I) 로 표시되는 화합물 또는 이의 염의 용해 특성을 향상시키는 방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 화합물 (I) 및 이뇨제의 안정성 및 용해 특성이 우수한, 이하에 나타내는 화학식 (I) 로 표시되는 화합물, pH 조절제 및 이뇨제를 포함하는 고형 제제에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 약학 제품이 효과적이고 안전해야 한다는 것은 중요하다. 약학 제품이 제조 직후 효과적이고 안전한 경우에도, 약물이 약학 제품의 유통 및 저장 동안 용이하게 분해하거나 변성된다면, 약학 제품으로서 효과적이고 안전하다고 고려되지 않는다. 따라서, 약물의 안정성은 약학 제품에 매우 중요하다.

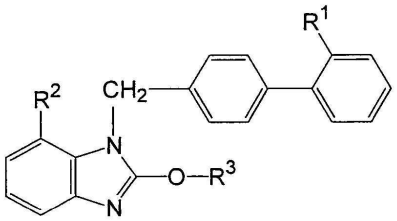
[0003] 약학 제품의 유효성 및 안전성을 달성하기 위해서는, 활성 성분 자체의 유효성 및 안전성이 중요할 뿐 아니라 신체에서의 약물 용해 특성 등과 같은 약학 제제의 특성이 매우 중요하다. 예를 들어, 약학 제제로부터의 약물의 용해가 너무 느린 경우, 약물의 혈중 농도는 효과적인 수준에 도달하지 않고, 예상되는 효능이 충분히 발휘될 수 없다. 한편, 제제로부터의 약물의 용해가 너무 빠른 경우, 약물의 혈중 농도는 가파르게 증가하여 높은 부작용 위험성을 일으킨다.

[0004] 즉, 약학 제품은 유효성 및 안전성에 더해 특정 수준의 약물 용해 특성 및 약물의 안정성을 달성하는 것이 요구된다.

[0005] 약물의 용해 특성은 이의 용해도와 상관관계가 있다고 알려져 있다. 일반적으로, 약물의 낮은 가용성은 약물의 용해 특성을 더욱 느리게 하는 것으로 알려져 있다.

[0006] 하기 화학식 (I) 로 표시되는, 강한 앤지오텐신 II 수용체 길항 활성을 갖는 벤즈이미다졸 유도체 또는 이의

염 (이후, 종종 화합물 (Ⅰ) 로 칭함)

[0007] 
(Ⅰ)

[0008] (식 중, R^1 은 탈양성자화성 수소 원자를 갖는 모노시클릭 질소-함유 헤테로시클릭기이고, R^2 는 에스테르화 카르복실기이며, R^3 은 임의 치환된 저급 알킬임), 특히 (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메틸 2-에톡시-1-{[2'-(5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-일)바이페닐-4-일]메틸}-1H-벤즈이미다졸-7-카르복실레이트 염 (특허 문헌 1) 은 고혈압 등을 위한 유망되는 치료 약물이라고 고려된다. 그러나, 화합물 (Ⅰ) 을 함유하는 약학 제제의 특성은 화합물 (Ⅰ) 을 안정화시키기 위해 조절되어야 하는데, 화합물 (Ⅰ) 이 약학 제제가 일반적으로 제조되는 중성 pH 범위에서 불안정하기 때문이다. 그럼에도 불구하고, 화합물 (Ⅰ) 의 가용성은 화합물 (Ⅰ) 이 안정한 pH 범위에서 낮다. 또한, 화합물 (Ⅰ) 및 기타 활성 성분, 예컨대 이뇨제 등으로 구성된 조합 약물 제품은 화학적 특성이 상이하기 때문에 안정성 및 용해 특성이 우수한 제제로 용이하게 제형화될 수 없다.

[0009] 조합 약물 제품으로서, 앤지오텐신 Ⅱ 길항 활성을 갖는 화합물과 이뇨 작용을 갖는 화합물의 조합 (특허 문헌 2), 및 불쾌한 맛을 억제하고 아세트아미노펜의 변색을 방지하기 위해 분리 과립화 방법으로 수득된 아세트아미노펜 과립을 함유하는 내복용 고형 제제 (특허 문헌 3) 가 알려져 있다. 그러나, 약물 안정성 및 가용성, 즉 용해 특성을 동시에 제공하는 화합물 (Ⅰ) 과 이뇨제의 조합 약물 제품은 알려져 있지 않다.

[0010] 인용 목록

[0011] 특허 문헌

[0012] 특허 문헌 1: WO2005/080384

[0013] 특허 문헌 2: US-B-5721263

[0014] 특허 문헌 3: JP-A-2001-294524

발명의 내용

해결하려는 과제

[0015] 화합물 (Ⅰ) 및 이뇨제를 함유하는 제제는 고혈압, 심부전, 당뇨병성 신장질환, 동맥경화증 등과 같은 순환계 질환의 예방 또는 치료에 효과적이고, 매우 높은 임상적 유용성을 가진다.

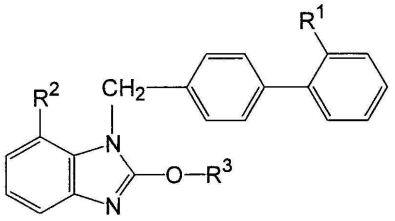
[0016] 본 발명의 과제는 화합물 (Ⅰ) 및 이뇨제의 안정성 및 이들의 용해 특성이 우수한 고형 제제를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0017] 본 발명자들은 제제 중 화합물 (Ⅰ) 의 안정성 및 제제로부터의 이의 용해 특성을 동시에 달성하기 위해 집약적인 연구를 수행하였고, pH 조절제 및 화합물 (Ⅰ) 의 공존에 의해 그리고 추가로 pH 조절제를 이용하여 이의 고형 제제의 pH 범위를 화합물 (Ⅰ) 의 가용성이 낮아지는 pH 범위로 조정함으로써 상기 목적을 예상치 못하게 달성할 수 있다는 것을 발견하였다. 또한, 이들은 pH 조절제를 함유하는 이뇨제 및 화합물 (Ⅰ) 이 추가로 이들을 각각 과립화시켜 안정화될 수 있고, 이로써 일반적인 과립 제제에 비해 화합물 (Ⅰ) 의 용해 특성이 더욱 우수한 제제가 수득될 수 있다는 것을 발견하였고, 이로써 본 발명을 완성하였다.

[0018] 따라서, 본 발명은 하기에 관한 것이다:

[0019] [1] 하기 화학식 (Ⅰ) 로 표시되는 화합물 또는 이의 염, pH 조절제 및 이뇨제를 포함하는 고형 제제:

[0020] 

(Ⅰ)

[0021] (식 중, R^1 은 탈양성자화성 수소 원자를 갖는 모노시클릭 질소-함유 헤테로시클릭기이고, R^2 는 에스테르화 카르복실기이며, R^3 은 임의 치환된 저급 알킬임),

[0022] [2] 화학식 (Ⅰ) 로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메틸 2-에톡시-1-{[2'-(5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-일)바이페닐-4-일]메틸}-1H-벤즈이미다졸-7-카르복실레이트 칼륨염인, [1] 의 고형 제제,

[0023] [3] 이뇨제가 클로르탈리돈 또는 히드로클로로티아지드인, [1] 또는 [2] 의 고형 제제,

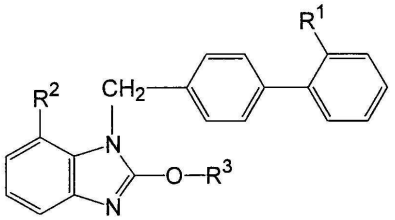
[0024] [4] 화학식 (Ⅰ) 로 표시되는 화합물의 염이 (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메틸 2-에톡시-1-{[2'-(5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-일)바이페닐-4-일]메틸}-1H-벤즈이미다졸-7-카르복실레이트 칼륨염이고, 이뇨제가 클로르탈리돈인, [1] 의 고형 제제,

[0025] [5] pH 조절제가 pH 2 내지 5 를 갖는, [1] 의 고형 제제,

[0026] [6] pH 조절제가 타르타르산, 시트르산, 락트산, 푸마르산, 숙신산, 인산, 말산, 아스코르브산, 아세트산 및 산성 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 산성 물질 또는 이의 염 또는 이의 용매화물인, [1] 의 고형 제제,

[0027] [7] pH 조절제가 모노나트륨 푸마레이트, 또는 푸마르산과 나트륨 이온 공여체의 조합인, [1] 의 고형 제제,

[0028] [8] 하기 화학식 (Ⅰ) 로 표시되는 화합물 또는 이의 염 및 pH 조절제를 포함하는 제 1 부분:

[0029] 

(Ⅰ)

[0030] (식 중, R^1 은 탈양성자화성 수소 원자를 갖는 모노시클릭 질소-함유 헤테로시클릭기이고, R^2 는 에스테르화 카르복실기이며, R^3 은 임의 치환된 저급 알킬임), 및 제 1 부분과 별도로 과립화시켜 수득되는 이뇨제를 포함하는 제 2 부분을 포함하는 고형 제제,

[0031] [9] 화학식 (Ⅰ) 로 표시되는 화합물 또는 이의 염 및 pH 조절제가 제 1 부분에 함유되고, 이뇨제가 제 2 부분에 함유되고, 제 1 부분으로 구성된 제 1 층 및 제 2 부분으로 구성된 제 2 층을 포함하는 다층 정제인, [1] 의 고형 제제,

[0032] [10] pH 조절제가 제제의 0.01-20 중량% 의 비율인, [1] 의 고형 제제,

[0033] [11] pH 조절제를 고형 제제에 첨가하는 것을 포함하는, 고형 제제에서 화학식 (Ⅰ) 로 표시되는 화합물 또는 이의 염 및 이뇨제를 안정화시키는 방법,

[0034] [12] pH 조절제를 고형 제제에 첨가하는 것을 포함하는, 화학식 (Ⅰ) 로 표시되는 화합물 또는 이의 염 및 이뇨제를 포함하는 고형 제제로부터 화학식 (Ⅰ) 로 표시되는 화합물 또는 이의 염의 용해 특성을 향상시키는 방법; 등.

발명의 효과

[0035] 화합물 (Ⅰ), pH 조절제 및 이뇨제를 포함하는 본 발명의 고형 제제는 화합물 (Ⅰ) 및 이뇨제의 안정성 및 용해 특성이 우수한 제제를 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0036] 도 1 은 실시예 14 및 참고예 3 에서 수득된 정제의 용해 프로파일을 나타낸다.

도 2 는 실시예 15 및 참고예 4 에서 수득된 정제의 용해 프로파일을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 본 발명의 고형 제제를 이하에서 상세히 설명한다.

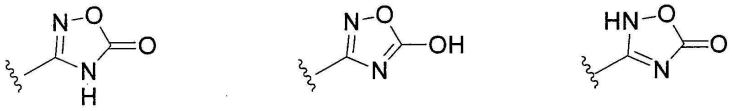
[0038] 본 발명의 고형 제제는 화합물 (Ⅰ), pH 조절제 및 이뇨제를 함유한다 (본 발명의 고형 제제로도 칭함). 본 발명의 고형 제제는 화합물 (Ⅰ) 의 안정성이 우수하고, 또한 화합물 (Ⅰ) 의 용해 특성이 우수하다. 또한 이뇨제의 안정성이 우수하다.

[0039] 상기 화학식 (Ⅰ) 에서, R^1 은 탈양성자화될 수 있는 수소 원자를 갖는 모노시클릭 질소-함유 헤테로시클릭기이고, 예컨대 테트라졸릴기 또는 하기 식으로 표시되는 기:

[0040] 

[0041] (식 중, i 는 -O- 또는 -S- 이고, j 는 >C=O, >C=S 또는 >S(O)m 이고, m 은 0, 1 또는 2 임 (예, 4,5-디히드로-5-옥소-1,2,4-옥사디아졸-3-일기 등) 등이 바람직하다.

[0042] 4,5-디히드로-5-옥소-1,2,4-옥사디아졸-3-일기에는 하기 식으로 표시되는 3 개의 호변이성질체 (a', b' 및 c') 가 포함되고:

[0043] 

a' b' c'

[0044] 4,5-디히드로-5-옥소-1,2,4-옥사디아졸-3-일기에는 상기 a', b' 및 c' 모두가 포함된다.

[0045] 상기 화학식 (Ⅰ) 에서, R^2 는 에스테르화 카르복실기이고, 예를 들어, 바람직하게는 히드록실기, 아미노기, 할로겐 원자, 저급 (C_{2-6})알카노일옥시 (예, 아세틸옥시, 피발로일옥시 등), 저급 (C_{4-7})시클로알카노일옥시, (저급 (C_{1-6})알콕시)카르보닐옥시 (예, 메톡시카르보닐옥시, 에톡시카르보닐옥시 등), (저급 (C_{3-7})시클로알콕시)카르보닐옥시 (예, 시클로헥실옥시카르보닐옥시 등), 저급 (C_{1-4})알콕시 및 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일 (예, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)메톡시카르보닐기, 1-(시클로헥실옥시카르보닐옥시)에톡시카르보닐기 등) 로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 저급 (C_{1-4})알킬로 에스테르화된 카르복실기이다.

[0046] 상기 화학식 (Ⅰ) 에서, R^3 은 임의 치환된 저급 알킬, 바람직하게는 히드록실기, 아미노기, 할로겐 원자 및 저급 (C_{1-4})알콕시기 (바람직하게는 저급 (C_{2-3})알킬; 특히 바람직하게는 에틸) 로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 저급 (C_{1-5})알킬이다.

[0047] 화학식 (Ⅰ) 로 표시되는 화합물의 염은, 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염이다. 화학식 (Ⅰ) 로 표시되는 화합물의 염의 예에는 무기 염기와의 염, 유기 염기와의 염, 무기 산과의 염, 유기 산과의 염, 염기성 또는 산성 아미노산과의 염 등이 포함된다. 무기 염기와의 염의 바람직한 예에는 나트륨염, 칼륨염 등과 같은 알칼리 금속염; 칼슘염, 마그네슘염 등과 같은 알칼리 토금속염; 알루미늄염, 암모늄염 등이 포함된다. 유기 염기와의 염의 바람직한 예에는 트리메틸아민, 트리에틸아민, 피리딘, 피콜린, 에탄올아민, 디에탄올아민,

트리에탄올아민, 디시클로헥실아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민 등과의 염이 포함된다. 무기 산과의 염의 바람직한 예에는 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 인산 등과의 염이 포함된다. 유기 산과의 염의 바람직한 예에는 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 푸마르산, 옥살산, 타르타르산, 말레산, 시트르산, 숙신산, 말산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산 등과의 염이 포함된다. 염기성 아미노산과의 염의 바람직한 예에는 아르기닌, 리신, 오르니틴 등과의 염이 포함되고, 산성 아미노산과의 염의 바람직한 예에는 아스파르트산, 글루탐산 등과의 염이 포함된다.

[0048] 화학식 (Ⅰ) 로 표시되는 화합물 또는 이의 염으로서, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메틸 2-에톡시-1-{[2'-(5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-일)바이페닐-4-일]메틸}-1H-벤즈이미다졸-7-카르복실레이트의 염이 바람직하고, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메틸 2-에톡시-1-{[2'-(5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-일)바이페닐-4-일]메틸}-1H-벤즈이미다졸-7-카르복실레이트 칼륨염이 특히 바람직하다.

[0049] 화학식 (Ⅰ) 로 표시되는 화합물의 염은 수화물 또는 비수화물일 수 있다.

[0050] 화합물 (Ⅰ) 은 수화물을 비롯한 용매화물 또는 비용매화물일 수 있다.

[0051] 화합물 (Ⅰ) 은 바람직하게는 결정 형태이고, 바람직하게는 융점이 100-250 ℃, 특히 120-200 ℃, 특히 130-180 ℃ 이다.

[0052] 화합물 (Ⅰ) 은 0.1-60 중량%, 바람직하게는 1-40 중량%, 더욱 바람직하게는 5-30 중량% 의 비율로 본 발명의 고형 제제에 함유된다.

[0053] 본 발명에서 사용되는 pH 조절제는 제제로부터의 화합물 (Ⅰ) 의 용해 특성 및 화합물 (Ⅰ) 의 제제의 안정성을 동시에 달성하고 약학 제품에 적용가능한 한 임의의 것일 수 있다. 또한, 복수의 pH 조절제가 병용될 수 있다. 본 발명에서 사용되는 pH 조절제는 바람직하게는 pH 가 약 2 내지 약 5, 바람직하게는 약 3 내지 약 5, 더욱 바람직하게는 약 3 내지 약 4 이다. 예를 들어, 타르타르산, 시트르산, 락트산, 푸마르산, 인산, 말산, 숙신산, 아스코르브산, 아세트산, 산성 아미노산 (예, 글루탐산, 아스파르트산) 등과 같은 산성 물질, 이러한 산성 물질의 무기 염 (예, 알칼리 금속염, 알칼리 토금속염, 암모늄염 등), 이러한 산성 물질과 유기 염기 (예, 리신, 아르기닌 등과 같은 염기성 아미노산, 메글루민 등) 과의 염, 이들의 용매화물 (예, 수화물) 등이 사용된다. pH 조절제는 제제로부터의 이뇨제의 용해 특성 및 이뇨제의 안정성을 동시에 달성한다.

[0054] 본원에서, pH 조절제의 pH 는 하기 조건 하에서 측정된다. 상세하게는, 1 w/v% 의 농도로 25 ℃ 에서 물에 pH 조절제를 용해 또는 현탁시켜 수득된 용액 또는 현탁액의 pH 이다.

[0055] 본 발명에서 사용되는 pH 조절제로서, 산성 물질과 염기성 물질이 조합되고, 조합된 pH 조절제가 1 w/v% 의 농도로 25 ℃ 에서 물에 용해 또는 현탁되는 경우, 수득된 pH 조절제는 용액 또는 현탁액의 pH 가 약 2 내지 약 5, 바람직하게는 약 3 내지 약 5, 더욱 바람직하게는 약 3 내지 약 4 이도록 조정될 수 있다. 병용되는 산성 물질의 예에는, pH 가 상기 언급된 약 2 내지 약 5 인 산성 물질 및 이의 염에 더해, 염산, 황산, 인산 등과 같은 강산이 포함된다. 병용되는 염기성 물질의 예에는 무기 염기 (예, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산마그네슘, 탄산칼슘, 산화마그네슘, 암모니아, 합성 히드로탈시트), 유기 염기 (예, 리신, 아르기닌 등과 같은 염기성 아미노산, 메글루민 등) 등이 포함된다.

[0056] 본 발명에서 사용되는 pH 조절제는 바람직하게는 pH 2 내지 5 에서 완충 용량을 갖는 용액, 예컨대 인산이수소나트륨, 모노나트륨 푸마레이트, 푸마르산과 나트륨 이온 공여체의 조합 등을 제공한다.

[0057] 본 발명에서 사용되는 pH 조절제는 바람직하게는 모노나트륨 푸마레이트, 또는 푸마르산과 나트륨 이온 공여체의 조합이다. 또한, 푸마르산 및 수산화나트륨이 병용될 수 있다.

[0058] 본 발명의 고형 제제에서, pH 조절제는 고형 제제의 0.01-20 중량%, 바람직하게는 0.05-10 중량%, 더욱 바람직하게는 0.1-5 중량% 의 비율로 함유된다.

[0059] 본 발명의 이뇨제의 예에는 잔틴 유도체 (예, 테오브로민 나트륨 살리실레이트, 테오브로민 칼슘 살리실레이트 등), 티아지드 제제 (예, 에티아지드, 시클로펜티아지드, 트리클로로메티아지드, 히드로클로로티아지드, 히드로플루메티아지드, 벤질히드로클로로티아지드, 펜플루티지드, 폴리티아지드, 메티클로티아지드 등), 항알도스테론 제제 (예, 스피로놀락톤, 트리암테렌 등), 탄산무수화효소 저해제 (예, 아세타졸아미드 등), 클로로벤젠술폰아미드 작용제 (예, 클로르탈리돈, 메프루시드, 인다파미드 등), 아조세미드, 이소소르비드, 에타크린산, 피레타니드, 부메타니드, 푸로세미드 등이 포함된다. 본 발명의 이뇨제에는 또한 상기 이뇨제로서 언급된 화합물

의 염이 포함된다.

[0060] 본 발명의 이뇨제로서, 클로로벤젠술폰아미드 작용제, 티아지드 제제 등이 바람직하고, 클로르탈리돈, 히드로클로로티아지드 등이 더욱 바람직하다. 특히, 클로르탈리돈이 바람직하다.

[0061] 본 발명에서, 이뇨제는 일반적으로는 0.1-60 중량% (화합물 (Ⅰ) 및 pH 조절제의 합이 100 % 를 초과하지 않도록 적절히 조정됨), 바람직하게는 0.5-40 중량%, 더욱 바람직하게는 1-30 중량% 의 비율로 고형 제제에 함유된다. 특히, 클로르탈리돈 (유리 형태로 전환됨) 은 일반적으로 0.1-60 중량%, 바람직하게는 0.5-40 중량%, 더욱 바람직하게는 1-30 중량% 의 비율로 함유된다. 히드로클로로티아지드 (유리 형태로 전환됨) 는 일반적으로 0.1-60 중량%, 바람직하게는 0.5-40 중량%, 더욱 바람직하게는 1-30 중량% 의 비율로 함유된다.

[0062] 본 발명의 고형 제제의 바람직한 형태는 화합물 (Ⅰ) 이 (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메틸 2-에톡시-1-{[2'-(5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-일)바이페닐-4-일]메틸}-1H-벤즈이미다졸-7-카르복실레이트 칼륨염이고 이뇨제가 클로르탈리돈인 제제이다.

[0063] 본 발명의 고형 제제의 예에는 정제, 과립, 미세 과립, 캡슐, 환 등과 같은 경구 투여에 적합한 고형 제제가 포함된다.

[0064] 그러므로, 본 발명의 고형 제제의 구현예에는 하기 제제가 포함된다.

[0065] (1) 화합물 (Ⅰ), pH 조절제 및 이뇨제를 혼합 및 과립화시켜 수득되는 고형 제제 (단일 과립화 제제).

[0066] (2) 제 1 부분 및 제 2 부분을 각각 과립화시켜 수득되는, 화합물 (Ⅰ) 및 pH 조절제를 함유하는 제 1 부분 및 이뇨제를 함유하는 제 2 부분을 포함하는 고형 제제 (분리 과립화 제제 - 단일층 정제).

[0067] (3) 각각 과립화되는, 화합물 (Ⅰ) 및 pH 조절제를 함유하는 제 1 부분 및 이뇨제를 함유하는 제 2 부분을 압축-성형하거나 (분리 과립화 제제 - 다층 정제), 또는 각각 과립화되는, 한 부분을 다른 부분으로 코팅하여 (분리 과립화 제제 - 코팅 정제) 수득되는 고형 제제.

[0068] 상기 (1) 의 고형 제제는 pH 조절제의 첨가에 의해 제제 중 및 제제로부터의 각각 화합물 (Ⅰ) 및 이뇨제의 용해 특성 및 안정성을 동시에 달성한다. 상기 (2) 및 (3) 에서, 화합물 (Ⅰ) 및 이뇨제의 용해 특성 및 안정성은 각각 더욱 향상된다.

[0069] 상기 (1) 의 고형 제제는 그 자체로 알려져 있는 방법 (예, Japanese Pharmacopoeia 14th Edition, General Rules for Preparations 에 기재되어 있는 방법) 에 의해 제조될 수 있다.

[0070] 예를 들어, 화합물 (Ⅰ), pH 조절제, 이뇨제, 첨가제 등을 혼합하고, 결합제를 혼합물에 첨가하여 과립을 생성하고, 윤활제 등을 과립에 첨가하고, 혼합물을 정제로 타정한다. 과립 및 미세 과립은 또한 정제 제조 방법과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0071] 캡슐의 경우, 상기 과립 및 미세 과립은 젤라틴, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 등을 함유하는 캡슐에 충전된다. 대안적으로는, 활성 성분 및 충전제는 젤라틴, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 등을 함유하는 캡슐에 충전된다.

[0072] 고형 제제는 약학 분야에서 통상 사용되는 첨가제를 함유할 수 있다. 첨가제의 예에는 충전제, 붕해제, 결합제, 윤활제, 착색제, pH 조절제, 계면활성제, 안정화제, 산미료, 향료, 활택제 등이 포함된다. 이러한 첨가제는 약학 분야에서 통상 사용되는 양으로 사용된다.

[0073] 충전제의 예에는 옥수수전분, 감자전분, 밀전분, 쌀전분, 부분 프리젤라틴화 (pregelatinized) 전분, 프리젤라틴화 전분, 다공성 전분 등과 같은 전분; 락토오스, 프럭토오스, 글루코오스, 만니톨 (예, D-만니톨), 소르비톨 (예, D-소르비톨), 에리트리톨 (예, D-에리트리톨), 수크로오스 등과 같은 당 및 당 알코올; 무수 인산칼슘, 결정질 셀룰로오스, 미세결정질 셀룰로오스, 감초, 탄산수소나트륨, 인산칼슘, 황산칼슘, 탄산칼슘, 침강성 탄산칼슘, 칼슘 실리케이트 등이 포함된다.

[0074] 붕해제의 예에는 아미노산, 전분, 옥수수전분, 카르복시메틸셀룰로오스, 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 전분, 카멜로오스 나트륨, 카멜로오스 칼슘, 크로스카멜로오스 나트륨, 크로스포비돈, 저치환 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필전분, 나트륨 카르복시메틸 전분 등이 포함된다.

[0075] 결합제의 예에는 결정질 셀룰로오스 (예, 미세결정질 셀룰로오스), 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 전분, 아라비아 고무 분말, 트래거캔스, 카르복시메틸셀룰로오스,

나트륨 알기네이트, 폴룰란, 글리세롤 등이 포함된다.

[0076] 윤활제의 바람직한 예에는 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 칼슘 스테아레이트, 탈크 (정제된 탈크), 지방산의 수크로오스 에스테르, 스테아릴 푸마레이트 모노나트륨염 등이 포함된다.

[0077] 착색제의 예에는 푸드 컬러 옐로우 No. 5, 푸드 컬러 레드 No. 2, 푸드 컬러 블루 No. 2 등과 같은 푸드 컬러, 푸드 레이크 컬러 (food lake color), 삼산화이철 등이 포함된다.

[0078] 계면활성제의 예에는 나트륨 라우릴 설페이트, 폴리소르베이트 80, 폴리옥시에틸렌 (160) 폴리옥시프로필렌 (30) 글리콜 등이 포함된다.

[0079] 안정화제의 예에는 토코페롤, 테트라나트륨 에데테이트, 니코틴산 아미드, 시클로덱스트린 등이 포함된다.

[0080] 산미료의 예에는 아스코르브산, 시트르산, 타르타르산, 말산 등이 포함된다.

[0081] 향료의 예에는 박하, 페퍼민트 오일, 레몬 오일, 바닐린 등이 포함된다.

[0082] 활택제의 예에는 경질 무수 규산, 수화 이산화규소 등이 포함된다.

[0083] 상기 첨가제는 적절한 비의 2 종 이상의 혼합물일 수 있다.

[0084] 상기 (2) 의 고형 제제는 각각 과립화되는 제 1 부분 및 제 2 부분을 함유하고, 그 자체로 알려져 있는 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0085] 상기 (2) 의 고형 제제에서, 본 발명의 제 1 부분은 화합물 (Ⅰ) 및 pH 조절제를 함유하는 부분 (조성물) 이다.

[0086] 본 발명에서 사용되는 pH 조절제의 양은 상기 제 1 부분 100 중량부에 대해 바람직하게는 0.01-20 중량부, 바람직하게는 0.05-10 중량부, 더욱 바람직하게는 0.1-5 중량부이다.

[0087] 화합물 (Ⅰ) 대 pH 조절제의 중량비 (화합물 (Ⅰ): pH 조절제) 는 바람직하게는 1-30:1, 더욱 바람직하게는 5-25:1, 더욱 바람직하게는 10-20:1 이다.

[0088] 상기 제 1 부분은 이하에 언급되는 제 2 부분과 함께 고형 제제를 제공하는 형상 및 크기를 갖는 한 제한되지 않는다.

[0089] 상기 제 1 부분은 추가로 약학 분야에서 통상 사용되는 첨가제를 함유할 수 있다. 첨가제로서, 상기 첨가제와 유사한 것이 사용될 수 있다.

[0090] 상기 제 1 부분은 화합물 (Ⅰ), pH 조절제 및, 필요 시, 상기 첨가제를 혼합하고, 그 자체로 알려져 있는 방법에 따라 혼합물을 과립화시켜 제조될 수 있다.

[0091] 상기 제 1 부분은 바람직하게는 화합물 (Ⅰ) (바람직하게는 (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메틸 2-에톡시-1-{[2'-(5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-일)바이페닐-4-일]메틸}-1H-벤즈이미다졸-7-카르복실레이트 칼륨염); pH 조절제 (바람직하게는 푸마르산 및 수산화나트륨); 충전제 (바람직하게는 만니톨 및 결정질 셀룰로오스); 및 결합제 (바람직하게는 히드록시프로필셀룰로오스) 를 함유한다.

[0092] 본 발명의 제 2 부분은 이뇨제를 함유하는 부분 (조성물) 이다.

[0093] 상기 제 2 부분은 상기 제 1 부분과 함께 고형 제제를 제공하는 형상 및 크기를 갖는 한 제한되지 않는다.

[0094] 상기 제 2 부분은 추가로 약학 분야에서 통상 사용되는 첨가제를 함유할 수 있다. 첨가제로서, 상기 첨가제와 유사한 것이 사용될 수 있다.

[0095] 상세하게는, 이는 이뇨제 (바람직하게는 클로르탈리돈); 충전제 (바람직하게는 만니톨 및 결정질 셀룰로오스); 및 결합제 (바람직하게는 히드록시프로필셀룰로오스) 를 함유한다.

[0096] 상기 제 2 부분은 이뇨제 및 필요시 상기 첨가제를 혼합하고 혼합물을 그 자체로 알려져 있는 방법에 따라 과립화시켜 제조될 수 있다.

[0097] 이뇨제의 양은 상기 제 2 부분 100 중량부에 대해 바람직하게는 0.1-60 중량부, 더욱 바람직하게는 0.5-40 중량부, 더욱 바람직하게는 1-30 중량부이다.

[0098] 본 발명의 고형 제제 중 제 2 부분 대 제 1 부분의 중량비 (제 2 부분:제 1 부분) 는 바람직하게는 0.1-10:1, 더욱 바람직하게는 0.3-5:1, 더욱 바람직하게는 0.5-3:1 이다.

[0099] 각각 과립화되는 제 1 부분 및 제 2 부분 및 추가로 약학 분야에서 통상 사용되는 첨가제를 혼합한 후, 혼합물을 압축하여 제조되는 단일층 정제는 또한 본 발명의 고형 제제에 포함된다. 상기 단일층 정제를 캡슐 (예, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 캡슐) 에 충전시켜 제조되는 캡슐은 또한 본 발명의 고형 제제에 포함된다.

[0100] 각각 과립화되는 제 1 부분 및 제 2 부분을 또는 상기 첨가제와 함께 캡슐 (예, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 캡슐) 에 직접 충전시켜 제조되는 캡슐은 또한 본 발명의 고형 제제에 포함된다.

[0101] 상기 (3) 의 고형 제제에서, 제 1 부분 및 제 2 부분을 각각 과립화시키고, 이들 부분을 독립적으로 압축하거나 한 부분을 다른 부분으로 코팅시켜 제제를 제조할 수 있다.

[0102] 상기 (3) 의 고형 제제의 특정예에는 [1] 제 1 부분의 내부 코어 및 제 2 부분의 외부층을 함유하는 코팅 정제 (A); [2] 제 2 부분의 내부 코어 및 제 1 부분의 외부층을 함유하는 코팅 정제 (B); [3] 제 1 부분의 제 1 층 및 제 2 부분의 제 2 층을 함유하는 다층 정제가 포함된다.

[0103] 제 1 부분의 내부 코어는, 예를 들어, 화합물 (I), pH 조절제 및 필요시 첨가제를 과립화시켜 제조될 수 있다. 과립화 후, 필요시, 건조, 체질, 압축 등의 작업이 적용될 수 있다.

[0104] 제 2 부분의 외부층은, 예를 들어, 이뇨제 (예, 클로르탈리돈 또는 이의 염) 를 필요시 첨가제와 과립화시켜 제조될 수 있다.

[0105] 코팅은 예를 들어 압축, 코팅 등에 의해 수행될 수 있다. 첨가제는 바람직하게는 결합제 등이다.

[0106] 코팅 정제 (A) 의 제조를 위해, 비활성 중간층은 내부 코어와 외부층 사이에 삽입되어 직접 접촉을 방지할 수 있다. 중간층은, 예를 들어, 하기 코팅 베이스 및 코팅용 첨가제를 함유한다. 중간층은 바람직하게는 수용성 필름 코팅 베이스 및 활택제를 함유한다.

[0107] 상기 코팅 정제 (B) 는 제 2 부분이 내부 코어로 사용되고 제 1 부분이 외부층으로 사용되는 것을 제외하고 코팅 정제 (A) 와 동일한 방식으로 제조될 수 있다.

[0108] 본 발명의 다층 정제는 제 1 층이 제 1 부분으로 구성되고 제 2 층이 제 2 부분으로 구성되는, 화학식 (I) 로 표시되는 화합물 또는 이의 염 및 pH 조절제를 함유하는 제 1 부분 및 이뇨제를 함유하는 제 2 부분을 포함한다.

[0109] 본 발명의 다층 정제는 적어도 제 1 부분으로 구성된 제 1 층 및 제 2 부분으로 구성된 제 2 층이 완전하게 형성되는 제제인 한 특별히 제한되지 않는다.

[0110] 또한, 본 발명의 다층 정제는 제 1 층과 제 2 층 사이에 비활성 중간층을 가질 수 있다.

[0111] 본 발명의 다층 정제가 이러한 중간층을 갖는 경우, 활성 성분 간의 상호작용에 의해 발생하는 악영향 (활성 성분의 시간에 따른 분해, 유효성 저하 등과 같은 보존 안정성 감소, 활성 성분의 용해 패턴의 시간에 따른 변화 등과 같은 용해 안정성 감소 등) 이 더욱 효과적으로 억제될 수 있다.

[0112] 다층 정제는, 예를 들어, 하기 제조 단계로 제조될 수 있다.

[0113] 화합물 (I) 및 pH 조절제를 필요시 첨가제와 혼합하고, 수득된 혼합물을 과립화시켜 제 1 부분을 생성한다. 과립화 후, 건조, 체질 등과 같은 작업이 필요시 수행될 수 있다. 이후, 첨가제를 필요시 혼합하여 제 1 층을 생성한다.

[0114] 이어서, 이뇨제를 필요시 첨가제와 과립화시키고, 수득된 제 2 부분을 필요시 첨가제와 혼합하여 제 2 층을 생성하고, 이를 층 중 상기 제 1 층 상에 놓고, 압축한다 (바람직하게는 타정한다).

[0115] 각각의 층의 직접 접촉을 방지하기 위해, 비활성 중간층을 각각의 층 사이에 삽입할 수 있다. 중간층은, 예를 들어, 상기 충전제, 붕해제, 결합제, 윤활제, 착색제 등을 함유한다.

[0116] 상기 코팅 정제 (A) 또는 (B) 또는 다층 정제를 캡슐 (예, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 캡슐) 에 충전시켜 제조되는 캡슐은 또한 본 발명의 고형 제제에 포함된다.

[0117] 또한, 상기 고형 제제 (1)-(3) 을 하기 코팅 베이스 및 코팅용 첨가제의 필름으로 코팅시켜 제조되는 필름 코팅 제제는 또한 본 발명의 고형 제제에 포함된다.

[0118] 코팅 베이스의 바람직한 예에는 당 코팅 베이스, 수용성 필름 코팅 베이스, 장용성 필름 코팅 베이스, 서방성

필름 코팅 베이스 등이 포함된다.

[0119] 당 코팅 베이스로서, 수크로오스가 사용된다. 더욱이, 탈크, 침강성 탄산칼슘, 젤라틴, 아라비아 고무, 풀룰란, 카나우바 왁스 등으로부터 선택되는 1 종 이상이 또한 함께 사용될 수 있다.

[0120] 수용성 필름 코팅 베이스의 예에는 히드록시프로필셀룰로오스 [예, 등급: L, SL, SL-T, SSL (상표명); Nippon Soda Co., Ltd.], 히드록시프로필메틸셀룰로오스 [예, TC-5 (등급: MW, E, EW, R, RW) (상표명); Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.], 히드록시에틸셀룰로오스, 메틸히드록시에틸셀룰로오스 등과 같은 셀룰로오스 중합체; 폴리비닐 아세탈디에틸아미노아세테이트, 아미노알킬메타크릴레이트 공중합체 E [Eudragit E (상표명)], 폴리비닐피롤리돈 등과 같은 합성 중합체; 풀룰란 등과 같은 폴리사카라이드 등이 포함된다.

[0121] 장용성 필름 코팅 베이스의 예에는 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트숙시네이트, 카르복시메틸에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 등과 같은 셀룰로오스 중합체; 메타크릴산 공중합체 L [Eudragit L (상표명)], 메타크릴산 공중합체 LD [Eudragit L-30D55 (상표명)], 메타크릴산 공중합체 S [Eudragit S (상표명)] 등과 같은 아크릴산 중합체; 셸락 등과 같은 천연 발생 물질 등이 포함된다.

[0122] 서방성 필름 코팅 베이스의 예에는 에틸셀룰로오스 등과 같은 셀룰로오스 중합체; 아미노알킬메타크릴레이트 공중합체 RS [Eudragit RS (상표명)], 에틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체 현탁액 [Eudragit NE (상표명)] 등과 같은 아크릴산 중합체 등이 포함된다.

[0123] 코팅 첨가제의 바람직한 예에는 산화티탄 등과 같은 광보호제, 탈크 등과 같은 활택제, 레드 산화철, 옐로우 산화철 등과 같은 착색제; 폴리에틸렌 글리콜 [예, macrogol 6000 (상표명)], 트리에틸 시트레이트, 피마자유, 폴리소르베이트 등과 같은 가소제; 시트르산, 타르타르산, 말산, 아스코르브산 등과 같은 유기 산 등이 포함된다.

[0124] 더욱이, 본 발명의 고형 제제는 식별가능한 엠보싱 또는 인쇄 문자, 또는 분배용 표시선을 가질 수 있다.

[0125] 본 발명의 고형 제제는 바람직하게는 용이한 투여, 기계적 강도 등의 견지에 있어서 필름 코팅된다.

[0126] 상기 제조 단계에서, 혼합, 압축, 코팅 등과 같은 작업은 약학 기술 분야에서 통상 사용되는 방법에 따라 수행된다.

[0127] 혼합은, 예를 들어, V-형 믹서, 텀블러 믹서 등과 같은 혼합 기계; 및 고속 믹서 과립화기, 유동층 과립화기, 압출-과립화기, 롤러 압축기 등과 같은 과립화기를 사용하여 수행된다.

[0128] 압축은, 예를 들어, 단일 스트로크 타정기, 회전 타정기 등을 사용하여 수행된다.

[0129] 압축이 단일 스트로크 타정기, 회전 타정기 등을 사용하여 수행되는 경우, 일반적으로 1-20 kN/㎠ (바람직하게는 5-15 kN/㎠) 의 타정 압력이 바람직하게 사용된다. 또한, 테이퍼 (taper) 절단 다이가 바람직하게는 캐핑 (capping) 을 방지하는데 사용된다.

[0130] 코팅은, 예를 들어, 필름 코팅 장치 등을 사용하여 수행된다.

[0131] 본 발명의 고형 제제는 동물 (예, 인간, 개, 토끼, 랫트, 마우스 등) 용 의약으로서 안전하게 사용될 수 있다.

[0132] 환자에 대한 화합물 (Ⅰ) 의 투여량이 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별, 식습관, 투여 시간, 청소율 (clearance rate), 약물의 조합 등 및 환자가 치료하고 있는 질환의 중증도를 고려하여 결정되나, 1 일 투여량은 약 0.05-500 ㎎, 바람직하게는 0.1-100 ㎎ 이다.

[0133] 환자에 대한 이뇨제의 투여량이 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별, 식습관, 투여 시간, 청소율, 약물의 조합 등 및 환자가 치료하고 있는 질환의 중증도를 고려하여 결정되나, 1 일 투여량은 예를 들어 약 12.5-100 ㎎, 바람직하게는 15-50 ㎎ 의 클로르탈리돈 (유리 형태로 전환됨) 이다. 히드로클로로티아지드 (유리 형태로 전환됨) 의 경우, 1 일 투여량은 약 12.5-100 ㎎, 바람직하게는 15-50 ㎎ 이다.

[0134] 화합물 (Ⅰ) 이 강한 앤지오텐신 Ⅱ 길항 활성을 갖기 때문에, 본 발명의 약학 조성물은 동물 (예, 인간, 원숭이, 고양이, 돼지, 말, 소, 마우스, 랫트, 기니피그, 개, 토끼 등) 에서 앤지오텐신 Ⅱ 또는 앤지오텐신 Ⅱ 의 존재에 의해 유도되는 인자의 존재로 인해 앤지오텐신 Ⅱ 수용체를 통해 발현되는 기관 장애 또는 혈관 수축 또는 성장에 의해 발달되는 질환 (또는 이에 의해 개시가 촉진되는 질환) 을 위한 예방 또는 치료 약물로서 유용하다.

[0135] 화합물 (Ⅰ) 및 이뇨제를 조합함으로써, 본 발명의 고형 제제는 상기 질환을 위한 예방 또는 치료 약물로서 유

용하고, 이의 독립적인 사용에 비해 화합물 (Ⅰ) 과 이뇨제의 투여량을 감소시킬 수 있으며, 부작용의 발현을 억제할 수 있다.

[0136] 본 발명은 pH 조절제를 첨가하는 것을 포함하는, 화학식 (Ⅰ) 로 표시되는 화합물 또는 이의 염 및 이뇨제를 함유하는 고형 제제에서 화학식 (Ⅰ) 로 표시되는 화합물 또는 이의 염 및 이뇨제를 안정화시키는 방법을 제공한다. 본 발명의 안정화 방법에 따르면, 고형 제제 중 화합물 (Ⅰ) 및 이뇨제는 상당히 안정화된다. 또한, 본 발명은 pH 조절제를 첨가하는 것을 포함하는, 화학식 (Ⅰ) 로 표시되는 화합물 또는 이의 염 및 이뇨제를 함유하는 고형 제제로부터 화학식 (Ⅰ) 로 표시되는 화합물 또는 이의 염의 용해를 향상시키는 방법을 제공한다. 본 발명의 용해 특성의 향상 방법에 따르면, 고형 제제로부터의 화합물 (Ⅰ) 및 이뇨제의 용해 특성이 상당히 향상된다.

[0137] 실시예

[0138] 본 발명을 실시예 및 실험예를 참고하여 이하에 더욱 상세히 설명하고, 이에 제한되는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0139] 실시예에 기재되어 있는 제형에서, 활성 성분 이외의 성분 (첨가제) 은 일본 약전, 일본 약전 식약청 고시 또는 일본 의약품 첨가제 등에 언급되어 있는 것일 수 있다.

[0140] 실시예 1

[0141] (1) 유동층 과립화기 (FD-5S, POWREX CORPORATION) 에서, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메틸 2-에톡시-1-{[2'-(5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-일)바이페닐-4-일]메틸}-1H-벤즈이미다졸-7-카르복실레이트 칼륨염 (이하, 화합물 A 로 칭함) (1067 g) 및 만니톨 (1968 g) 을 균일하게 혼합하고, 히드록시프로필셀룰로오스 (112.5 g), 푸마르산 (46.5 g) 및 수산화나트륨 (16 g) 의 수용액을 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다. 수득된 과립을 16 메쉬 체 (구멍 1.0 ㎜) 에 통과시켜 체질된 과립 A 를 생성하였다.

[0142] (2) 유동층 과립화기 (Lab-1, POWREX CORPORATION) 에서, 클로르탈리돈 (300 g) 및 만니톨 (402 g) 을 균일하게 혼합하고, 히드록시프로필셀룰로오스 (27 g) 의 수용액을 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다. 수득된 과립을 16 메쉬 체 (구멍 1.0 ㎜) 에 통과시켜 체질된 과립 B 를 생성하였다.

[0143] (3) 크로스카멜로오스 나트륨 (24.68 g), 결정질 셀룰로오스 (30.86 g), 마그네슘 스테아레이트 (3.08 g), 체질된 과립 A (128.4 g) 및 체질된 과립 B (121.5 g) 를 백에서 혼합하여 혼합 과립을 생성하였다.

[0144] (4) 7 ㎜φ 펀치를 사용하는 회전 타정기 (AQUARIUS, Kikusui Seisakusho, Ltd.) (타정 압력: 4 KN/펀치, 1 정제 당 중량: 154.26 ㎎) 로 혼합 과립을 타정하여 하기 조성을 갖는 코어 정제를 생성하였다. 이어서, 코어 정제를 갑압 하에 40 ℃ 에서 16 시간 동안 건조시켰다.

[0145] 제제의 조성 (154.26 ㎎)

[0146] 화합물 A 21.34 ㎎

[0147] 만니톨 39.36 ㎎

[0148] 히드록시프로필셀룰로오스 2.25 ㎎

[0149] 푸마르산 0.93 ㎎

[0150] 수산화나트륨 0.32 ㎎

[0151] 클로르탈리돈 25 ㎎

[0152] 만니톨 33.5 ㎎

[0153] 히드록시프로필셀룰로오스 2.25 ㎎

[0154] 크로스카멜로오스 나트륨 12.34 ㎎

[0155] 결정질 셀룰로오스 15.43 ㎎

[0156] 마그네슘 스테아레이트 1.54 ㎎

[0157] 총 154.26 ㎎

[0158] 실시예 2

[0159] (1) 유동층 과립화기 (Lab-1, POWREX CORPORATION) 에서, 화합물 A (256.1 g) 및 만니톨 (429.8 g) 을 균일하게 혼합하고, 히드록시프로필셀룰로오스 (27 g), 푸마르산 (12 g) 및 수산화나트륨 (4.14 g) 의 수용액을 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다. 수득된 과립을 16 메쉬 체 (구멍 1.0 ㎜) 에 통과시켜 체질된 과립 A 를 생성하였다. 크로스카멜로오스 나트륨 (24 g), 결정질 셀룰로오스 (30 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (3 g) 및 체질된 과립 A (85.36 g) 를 백에서 혼합하여 혼합 과립 A 를 생성하였다.

[0160] (2) 결정질 셀룰로오스 (과립) 를 회전 유동층 과립화기 (SPIR-A-FLOW, Freund Corporation) 에 공급하고, 클로르탈리돈 (105 g), 결정질 셀룰로오스 (6.3 g), 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 (16.8 ㎎), 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (16.8 g) 의 분산액을 결정질 셀룰로오스 과립 상에 분무하고 쌓고, 건조시켜 과립을 생성하였다. 수득된 과립을 체에 통과시켜 체질된 과립 B (150-500 ㎛) 를 생성하였다.

[0161] (3) 혼합 과립 A (3 g) 및 체질된 과립 B (0.525 g) 를 유리병에서 혼합하여 혼합 과립을 생성하였다. 9.5 ㎜φ 펀치를 사용하는 Autograph (SHIMADZU Corporation, AG-5000B) (타정 압력: 7 KN/펀치, 1 정제 당 중량: 352.5 ㎎) 에 의해 수득된 혼합 과립을 타정하여 하기 조성을 갖는 코어 정제를 생성하였다. 이어서, 코어 정제를 감압 하에 40 ℃ 에서 16 시간 동안 건조시켰다.

[0162] 제제의 조성 (352.5 ㎎)

[0163] 화합물 A 85.36 ㎎

[0164] 만니톨 143.26 ㎎

[0165] 히드록시프로필셀룰로오스 9 ㎎

[0166] 푸마르산 4 ㎎

[0167] 수산화나트륨 1.38 ㎎

[0168] 클로르탈리돈 25 ㎎

[0169] 결정질 셀룰로오스 (과립) 18 ㎎

[0170] 결정질 셀룰로오스 1.5 ㎎

[0171] 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 4 ㎎

[0172] 히드록시프로필메틸셀룰로오스 4 ㎎

[0173] 크로스카멜로오스 나트륨 24 ㎎

[0174] 결정질 셀룰로오스 30 ㎎

[0175] 마그네슘 스테아레이트 3 ㎎

[0176] 총 352.5 ㎎

[0177] 실시예 3

[0178] (1) 히드록시프로필셀룰로오스 (2800 g) 를 정제수 (44070 g) 에 용해시켜 액체 Ⅰ 을 생성하였다. 유동층 과립화기 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 에서, 클로르탈리돈 (5375 g), 만니톨 (53450 g) 및 결정질 셀룰로오스 (3870 g) 를 균일하게 혼합하고, 액체 Ⅰ (38870 g) 을 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다. 수득된 과립 일부를, 1.5 ㎜φ 펀칭 스크린을 사용하는 파워밀 연마기 (powermill grinder) (P-7S, Showa Chemical Machinery) 에서 분쇄시켜 분쇄된 과립 A 를 생성하였다.

[0179] (2) 수산화나트륨 (405.8 g) 및 푸마르산 (1176 g) 을 정제수 (38230 g) 에 용해시켜 완충 용액을 생성하였다. 히드록시프로필셀룰로오스 (3019 g) 를 정제수 (47240 g) 에 용해시켜 액체 Ⅱ 를 생성하였다. 유동층 과립화기 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 에서, 화합물 A (20060 g), 만니톨 (40860 g) 및 결정질 셀룰로오스 (4230 g) 를 균일하게 혼합하고, 완충 용액 (31810 g) 및 추가의 액체 Ⅱ (42260 g) 를 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다. 수득된 과립 일부를, 1.5 ㎜φ 펀칭 스크린을 사용하는 파워밀 연마기 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 에서 분쇄시켜 분쇄된 과립 B 를 생성하였다.

[0180] (3) 결정질 셀룰로오스 (9720 g), 크로스포비돈 (5670 g), 마그네슘 스테아레이트 (972 g), 분쇄된 과립 A (54430 g) 및 분쇄된 과립 B (26410 g) 를 텀블러 믹서 (TM-400S, Showa Chemical Machinery) 에서 혼합하여 혼합 과립을 생성하였다.

[0181] (4) 8.5 ㎜φ 펀치를 사용하는 회전 타정기 (AQUARIUS36K, Kikusui Seisakusho, Ltd.) (타정 압력: 8 kN, 1 정제 당 중량: 270 ㎎) 에 의해 혼합 과립을 타정하여 코어 정제를 생성하였다.

[0182] (5) 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (4095 g) 및 탈크 (630 g) 를 정제수 (37800 g) 에 용해시키고 분산시켜 분산액 Ⅰ 을 생성하였다. 산화티탄 (493.5 g) 및 산화철 (31.5 g) 을 정제수 (9450 g) 에 분산시켜 분산액 Ⅱ 를 생성하였다. 분산액 Ⅱ 를 분산액 Ⅰ 에 첨가하고, 혼합물을 교반하여 코팅 분산액을 생성하였다. 팬 코팅기 (DRC-1200, POWREX CORPORATION) 를 사용하여, 코어 정제의 중량이 1 정제 당 10 ㎎ 증가할 때까지 코팅 분산액을 (4) 에서 수득된 코어 정제 상에 분무시켜 하기 조성을 갖는 필름-코팅 정제를 생성하였다. 이어서, 필름-코팅 정제를 감압 하에 40 ℃ 에서 15 시간 동안 건조시켰다.

[0183] 제제의 조성 (280 ㎎)

[0184]	클로르탈리돈	12.5 ㎎
[0185]	만니톨	124.3 ㎎
[0186]	결정질 셀룰로오스	9 ㎎
[0187]	히드록시프로필셀룰로오스	5.4 ㎎
[0188]	화합물 A	21.34 ㎎
[0189]	만니톨	43.465 ㎎
[0190]	결정질 셀룰로오스	4.5 ㎎
[0191]	수산화나트륨	0.345 ㎎
[0192]	푸마르산	1 ㎎
[0193]	히드록시프로필셀룰로오스	2.7 ㎎
[0194]	결정질 셀룰로오스	27 ㎎
[0195]	크로스포비돈	15.75 ㎎
[0196]	마그네슘 스테아레이트	2.7 ㎎
[0197]	히드록시프로필메틸셀룰로오스	7.8 ㎎
[0198]	탈크	1.2 ㎎
[0199]	산화티탄	0.94 ㎎
[0200]	산화철	0.06 ㎎
[0201]	총	280 ㎎

[0202] 실시예 4

[0203] (1) 히드록시프로필셀룰로오스 (2800 g) 를 정제수 (44070 g) 에 용해시켜 액체 Ⅰ 을 생성하였다. 유동층 과립화기 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 에서, 클로르탈리돈 (10750 g), 만니톨 (48070 g) 및 결정질 셀룰로오스 (3870 g) 를 균일하게 혼합하고, 액체 Ⅰ (38870 g) 을 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다. 수득된 과립 일부를, 1.5 ㎜φ 펀칭 스크린을 사용하는 파워밀 연마기 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 에서 분쇄시켜 분쇄된 과립 A 를 생성하였다.

[0204] (2) 수산화나트륨 (405.8 g) 및 푸마르산 (1176 g) 을 정제수 (38230 g) 에 용해시켜 완충 용액을 생성하였다. 히드록시프로필셀룰로오스 (3019 g) 를 정제수 (47240 g) 에 용해시켜 액체 Ⅱ 를 생성하였다. 유동층 과립화기 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 에서, 화합물 A (20060 g), 만니톨 (40860 g) 및 결정질 셀룰로오스 (4230 g) 를 균일하게 혼합하고, 완충 용액 (31810 g) 및 추가의 액체 Ⅱ (42260 g) 를 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다. 수득된 과립 일부를, 1.5 ㎜φ 펀칭 스크린을 사용하는 파워밀 연마기 (P-7S,

Showa Chemical Machinery) 에서 분쇄하여 분쇄된 과립 B 를 생성하였다.

[0205] (3) 결정질 셀룰로오스 (9720 g), 크로스포비돈 (5670 g), 마그네슘 스테아레이트 (972 g), 분쇄된 과립 A (54430 g) 및 분쇄된 과립 B (26410 g) 를 텀블러 믹서 (TM-400S, Showa Chemical Machinery) 에서 혼합하여 혼합 과립을 생성하였다.

[0206] (4) 8.5 ㎜φ 펀치를 사용하는 회전 타정기 (AQUARIUS36K, Kikusui Seisakusho, Ltd.) (타정 압력: 8 kN, 1 정제 당 중량: 270 ㎎) 에 의해 혼합 과립을 타정하여 코어 정제를 생성하였다.

[0207] (5) 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (4095 g) 및 탈크 (630 g) 를 정제수 (37800 g) 에 용해시키고 분산시켜 분산액 Ⅰ 을 생성하였다. 산화티탄 (493.5 g) 및 산화철 (31.5 g) 을 정제수 (9450 g) 에 분산시켜 분산액 Ⅱ 를 생성하였다. 분산액 Ⅱ 를 분산액 Ⅰ 에 첨가하고, 혼합물을 교반하여 코팅 분산액을 생성하였다. 팬 코팅기 (DRC-1200, POWREX CORPORATION) 를 사용하여, 코어 정제의 중량이 1 정제 당 10 ㎎ 증가할 때까지 (4) 에서 수득된 코어 정제 상에 코팅 분산액을 분무시켜 하기 조성을 갖는 필름-코팅 정제를 생성하였다. 이어서, 필름-코팅 정제를 감압 하에 40 ℃ 에서 15 시간 동안 건조시켰다.

[0208] 제제의 조성 (280 ㎎)

[0209]	클로르탈리돈	25 ㎎
[0210]	만니톨	111.8 ㎎
[0211]	결정질 셀룰로오스	9 ㎎
[0212]	히드록시프로필셀룰로오스	5.4 ㎎
[0213]	화합물 A	21.34 ㎎
[0214]	만니톨	43.465 ㎎
[0215]	결정질 셀룰로오스	4.5 ㎎
[0216]	수산화나트륨	0.345 ㎎
[0217]	푸마르산	1 ㎎
[0218]	히드록시프로필셀룰로오스	2.7 ㎎
[0219]	결정질 셀룰로오스	27 ㎎
[0220]	크로스포비돈	15.75 ㎎
[0221]	마그네슘 스테아레이트	2.7 ㎎
[0222]	히드록시프로필메틸셀룰로오스	7.8 ㎎
[0223]	탈크	1.2 ㎎
[0224]	산화티탄	0.94 ㎎
[0225]	산화철	0.06 ㎎
[0226]	총	280 ㎎

[0227] 실시예 5

[0228] (1) 히드록시프로필셀룰로오스 (2800 g) 를 정제수 (44070 g) 에 용해시켜 액체 Ⅰ 을 생성하였다. 유동층 과립화기 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 에서, 클로르탈리돈 (5375 g), 만니톨 (53450 g) 및 결정질 셀룰로오스 (3870 g) 를 균일하게 혼합하고, 액체 Ⅰ (38870 g) 을 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다. 수득된 과립 일부를, 1.5 ㎜φ 펀칭 스크린을 사용하는 파워밀 연마기 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 에서 분쇄시켜 분쇄된 과립 A 를 생성하였다.

[0229] (2) 수산화나트륨 (405.8 g) 및 푸마르산 (1176 g) 을 정제수 (38230 g) 에 용해시켜 완충 용액을 생성하였다. 히드록시프로필셀룰로오스 (3019 g) 를 정제수 (47240 g) 에 용해시켜 액체 Ⅱ 를 생성하였다. 유동층 과립화기 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 에서, 화합물 A (20060 g), 만니톨 (40860 g) 및 결정질 셀룰로오스

(4230 g) 를 균일하게 혼합하고 완충 용액 (31810 g) 및 추가의 액체 Ⅱ (42260 g) 를 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다. 수득된 과립 일부를, 1.5 ㎜ϕ 펀칭 스크린을 사용하는 파워밀 연마기 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 에서 분쇄시켜 분쇄된 과립 B 를 생성하였다.

[0230] (3) 결정질 셀룰로오스 (9720 g), 크로스포비돈 (6075 g), 마그네슘 스테아레이트 (972 g), 분쇄된 과립 A (40820 g) 및 분쇄된 과립 B (39610 g) 를 텀블러 믹서 (TM-400S, Showa Chemical Machinery) 에서 혼합하여 혼합 과립을 생성하였다.

[0231] (4) 9.5 ㎜ϕ 펀치를 사용하는 회전 타정기 (AQUARIUS36K, Kikusui Seisakusho, Ltd.) (타정 압력: 9 kN, 1 정제 당 중량: 360 ㎎) 에 의해 혼합 과립을 타정하여 코어 정제를 생성하였다.

[0232] (5) 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (3471 g) 및 탈크 (534 g) 를 정제수 (32040 g) 에 용해시키고 분산시켜 분산액 Ⅰ 을 생성하였다. 산화티탄 (418.3 g) 및 산화철 (26.7 g) 을 정제수 (8010 g) 에 분산시켜 분산액 Ⅱ 를 생성하였다. 분산액 Ⅱ 를 분산액 Ⅰ 에 첨가하고, 혼합물을 교반하여 코팅 분산액을 생성하였다. 팬 코팅기 (DRC-1200, POWREX CORPORATION) 를 사용하여, 코어 정제의 중량이 1 정제 당 10 ㎎ 증가할 때까지 (4) 에서 수득된 코어 정제 상에 코팅 분산액을 분무시켜 하기 조성을 갖는 필름-코팅 정제를 생성하였다. 이어서, 필름-코팅 정제를 감압 하에 40 ℃ 에서 15 시간 동안 건조시켰다.

[0233] 제제의 조성 (370 ㎎)

[0234]	클로르탈리돈	12.5 ㎎
[0235]	만니톨	124.3 ㎎
[0236]	결정질 셀룰로오스	9 ㎎
[0237]	히드록시프로필셀룰로오스	5.4 ㎎
[0238]	화합물 A	42.68 ㎎
[0239]	만니톨	86.93 ㎎
[0240]	결정질 셀룰로오스	9 ㎎
[0241]	수산화나트륨	0.69 ㎎
[0242]	푸마르산	2 ㎎
[0243]	히드록시프로필셀룰로오스	5.4 ㎎
[0244]	결정질 셀룰로오스	36 ㎎
[0245]	크로스포비돈	22.5 ㎎
[0246]	마그네슘 스테아레이트	3.6 ㎎
[0247]	히드록시프로필메틸셀룰로오스	7.8 ㎎
[0248]	탈크	1.2 ㎎
[0249]	산화티탄	0.94 ㎎
[0250]	산화철	0.06 ㎎
[0251]	총	370 ㎎

[0252] 실시예 6

[0253] (1) 히드록시프로필셀룰로오스 (2800 g) 를 정제수 (44070 g) 에 용해시켜 액체 Ⅰ 을 생성하였다. 유동층 과립화기 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 에서, 클로르탈리돈 (5375 g), 만니톨 (53450 g) 및 결정질 셀룰로오스 (3870 g) 를 균일하게 혼합하고, 액체 Ⅰ (38870 g) 을 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다. 수득된 과립 일부를, 1.5 ㎜ϕ 펀칭 스크린을 사용하는 파워밀 연마기 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 에서 분쇄시켜 분쇄된 과립 A 를 생성하였다.

[0254] (2) 수산화나트륨 (405.8 g) 및 푸마르산 (1176 g) 을 정제수 (38230 g) 에 용해시켜 완충 용액을 생성하였다.

히드록시프로필셀룰로오스 (3019 g) 를 정제수 (47240 g) 에 용해시켜 액체 Ⅱ 를 생성하였다. 유동층 과립화기 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 에서, 화합물 A (20060 g), 만니톨 (40860 g) 및 결정질 셀룰로오스 (4230 g) 를 균일하게 혼합하고 완충 용액 (31810 g) 및 추가의 액체 Ⅱ (42260 g) 를 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다. 수득된 과립 일부를, 1.5 ㎜φ 펀칭 스크린을 사용하는 파워밀 연마기 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 에서 분쇄시켜 분쇄된 과립 B 를 생성하였다.

[0255] (3) 결정질 셀룰로오스 (9720 g), 크로스포비돈 (6075 g), 마그네슘 스테아레이트 (972 g), 분쇄된 과립 A (40820 g) 및 분쇄된 과립 B (39610 g) 를 텀블러 믹서 (TM-400S, Showa Chemical Machinery) 에서 혼합하여 혼합 과립을 생성하였다.

[0256] (4) 9.5 ㎜φ 펀치를 사용하는 회전 타정기 (AQUARIUS36K, Kikusui Seisakusho, Ltd.) (타정 압력: 9 kN, 1 정제 당 중량: 360 ㎎) 에 의해 혼합 과립을 타정하여 코어 정제를 생성하였다.

[0257] (5) 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (3471 g) 및 탈크 (534 g) 를 정제수 (32040 g) 에 용해시키고 분산시켜 분산액 Ⅰ 을 생성하였다. 산화티탄 (418.3 g) 및 산화철 (26.7 g) 을 정제수 (8010 g) 에 분산시켜 분산액 Ⅱ 를 생성하였다. 분산액 Ⅱ 를 분산액 Ⅰ 에 첨가하고, 혼합물을 교반하여 코팅 분산액을 생성하였다. 팬 코팅기 (DRC-1200, POWREX CORPORATION) 를 사용하여, 코어 정제의 중량이 1 정제 당 10 ㎎ 증가할 때까지 (4) 에서 수득된 코어 정제 상에 코팅 분산액을 분무시켜 하기 조성을 갖는 필름-코팅 정제를 생성하였다. 이어서, 필름-코팅 정제를 감압 하에 40 ℃ 에서 15 시간 동안 건조시켰다.

[0258] 제제의 조성 (370 ㎎)

[0259]	클로르탈리돈	25 ㎎
[0260]	만니톨	111.8 ㎎
[0261]	결정질 셀룰로오스	9 ㎎
[0262]	히드록시프로필셀룰로오스	5.4 ㎎
[0263]	화합물 A	42.68 ㎎
[0264]	만니톨	86.93 ㎎
[0265]	결정질 셀룰로오스	9 ㎎
[0266]	수산화나트륨	0.69 ㎎
[0267]	푸마르산	2 ㎎
[0268]	히드록시프로필셀룰로오스	5.4 ㎎
[0269]	결정질 셀룰로오스	36 ㎎
[0270]	크로스포비돈	22.5 ㎎
[0271]	마그네슘 스테아레이트	3.6 ㎎
[0272]	히드록시프로필메틸셀룰로오스	7.8 ㎎
[0273]	탈크	1.2 ㎎
[0274]	산화티탄	0.94 ㎎
[0275]	산화철	0.06 ㎎
[0276]	총	370 ㎎

[0277] 실시예 7

[0278] (1) 히드록시프로필셀룰로오스 (2800 g) 를 정제수 (44070 g) 에 용해시켜 액체 Ⅰ 을 생성하였다. 유동층 과립화기 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 에서, 클로르탈리돈 (5375 g), 만니톨 (53450 g) 및 결정질 셀룰로오스 (3870 g) 를 균일하게 혼합하고 액체 Ⅰ (38870 g) 을 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다. 수득된 과립 일부를, 1.5 ㎜φ 펀칭 스크린을 사용하는 파워밀 연마기 (P-7S, Showa Chemical Machinery)

에서 분쇄시켜 분쇄된 과립 A 를 생성하였다.

[0279] (2) 수산화나트륨 (405.8 g) 및 푸마르산 (1176 g) 을 정제수 (38230 g) 에 용해시켜 완충 용액을 생성하였다. 히드록시프로필셀룰로오스 (3019 g) 를 정제수 (47240 g) 에 용해시켜 액체 Ⅱ 를 생성하였다. 유동층 과립화기 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 에서, 화합물 A (20060 g), 만니톨 (40860 g) 및 결정질 셀룰로오스 (4230 g) 를 균일하게 혼합하고, 완충 용액 (31810 g) 및 추가의 액체 Ⅱ (42260 g) 를 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다. 수득된 과립 일부를, 1.5 ㎜φ 펀칭 스크린을 사용하는 파워밀 연마기 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 에서 분쇄시켜 분쇄된 과립 B 를 생성하였다.

[0280] (3) 결정질 셀룰로오스 (9720 g), 크로스포비돈 (6480 g), 마그네슘 스테아레이트 (972 g), 분쇄된 과립 A (27220 g) 및 분쇄된 과립 B (52810 g) 를 텀블러 믹서 (TM-400S, Showa Chemical Machinery) 에서 혼합하여 혼합 과립을 생성하였다.

[0281] (4) 펀치 (외경 (major diameter) 14 ㎜, 내경 (minor diameter) 8 ㎜) 를 사용하는 회전 타정기 (AQUARIUS36K, Kikusui Seisakusho, Ltd.) (타정 압력: 10 kN, 1 정제 당 중량: 540 ㎎) 에 의해 혼합 과립을 타정하여 코어 정제를 생성하였다.

[0282] (5) 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (4056 g) 및 탈크 (624 g) 를 정제수 (37440 g) 에 용해시키고 분산시켜 분산액 Ⅰ 을 생성하였다. 산화티탄 (488.8 g) 및 산화철 (31.2 g) 을 정제수 (9360 g) 에 분산시켜 분산액 Ⅱ 를 생성하였다. 분산액 Ⅱ 를 분산액 Ⅰ 에 첨가하고, 혼합물을 교반하여 코팅 분산액을 생성하였다. 팬 코팅기 (DRC-1200, POWREX CORPORATION) 를 사용하여, 코어 정제의 중량이 1 정제 당 20 ㎎ 증가할 때까지 (4) 에서 수득된 코어 정제 상에 코팅 분산액을 분무시켜 하기 조성을 갖는 필름-코팅 정제를 생성하였다. 이어서, 필름-코팅 정제를 감압 하에 40 ℃ 에서 15 시간 동안 건조시켰다.

[0283] 제제의 조성 (560 ㎎)

[0284]	클로르탈리돈	12.5 ㎎
[0285]	만니톨	124.3 ㎎
[0286]	결정질 셀룰로오스	9 ㎎
[0287]	히드록시프로필셀룰로오스	5.4 ㎎
[0288]	화합물 A	85.36 ㎎
[0289]	만니톨	173.86 ㎎
[0290]	결정질 셀룰로오스	18 ㎎
[0291]	수산화나트륨	1.38 ㎎
[0292]	푸마르산	4 ㎎
[0293]	히드록시프로필셀룰로오스	10.8 ㎎
[0294]	결정질 셀룰로오스	54 ㎎
[0295]	크로스포비돈	36 ㎎
[0296]	마그네슘 스테아레이트	5.4 ㎎
[0297]	히드록시프로필메틸셀룰로오스	15.6 ㎎
[0298]	탈크	2.4 ㎎
[0299]	산화티탄	1.88 ㎎
[0300]	산화철	0.12 ㎎
[0301]	총	560 ㎎

[0302] 실시예 8

[0303] (1) 히드록시프로필셀룰로오스 (2800 g) 를 정제수 (44070 g) 에 용해시켜 액체 Ⅰ 을 생성하였다. 유동층

과립화기 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 에서, 클로르탈리돈 (10750 g), 만니톨 (48070 g) 및 결정질 셀룰로오스 (3870 g) 를 균일하게 혼합하고 액체 Ⅰ (38870 g) 을 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다.

수득된 과립 일부를, 1.5 ㎜ϕ 펀칭 스크린을 사용하는 파워밀 연마기 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 에서 분쇄시켜 분쇄된 과립 A 를 생성하였다.

[0304] (2) 수산화나트륨 (405.8 g) 및 푸마르산 (1176 g) 을 정제수 (38230 g) 에 용해시켜 완충 용액을 생성하였다.

히드록시프로필셀룰로오스 (3019 g) 를 정제수 (47240 g) 에 용해시켜 액체 Ⅱ 를 생성하였다. 유동층 과립화기 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 에서, 화합물 A (20060 g), 만니톨 (40860 g) 및 결정질 셀룰로오스 (4230 g) 를 균일하게 혼합하고 완충 용액 (31810 g) 및 추가의 액체 Ⅱ (42260 g) 를 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다. 수득된 과립 일부를, 1.5 ㎜ϕ 펀칭 스크린을 사용하는 파워밀 연마기 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 에서 분쇄시켜 분쇄된 과립 B 를 생성하였다.

[0305] (3) 결정질 셀룰로오스 (9720 g), 크로스포비돈 (6480 g), 마그네슘 스테아레이트 (972 g), 분쇄된 과립 A (27220 g) 및 분쇄된 과립 B (52810 g) 를 텀블러 믹서 (TM-400S, Showa Chemical Machinery) 에서 혼합하여 혼합 과립을 생성하였다.

[0306] (4) 펀치 (외경 14 ㎜, 내경 8 ㎜) 를 사용하는 회전 타정기 (AQUARIUS36K, Kikusui Seisakusho, Ltd.) (타정 압력: 10 kN, 1 정제 당 중량: 540 ㎎) 에 의해 혼합 과립을 타정하여 코어 정제를 생성하였다.

[0307] (5) 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (4056 g) 및 탈크 (624 g) 를 정제수 (37440 g) 에 용해시키고 분산시켜 분산액 Ⅰ 을 생성하였다. 산화티탄 (488.8 g) 및 산화철 (31.2 g) 을 정제수 (9360 g) 에 분산시켜 분산액 Ⅱ 를 생성하였다. 분산액 Ⅱ 를 분산액 Ⅰ 에 첨가하고, 혼합물을 교반하여 코팅 분산액을 생성하였다.

팬 코팅기 (DRC-1200, POWREX CORPORATION) 를 사용하여, 코어 정제의 중량이 1 정제 당 20 ㎎ 증가할 때까지 (4) 에서 수득된 코어 정제 상에 코팅 분산액을 분무시켜 하기 조성을 갖는 필름-코팅 정제를 생성하였다.

이어서, 필름-코팅 정제를 감압 하에 40 ℃ 에서 15 시간 동안 건조시켰다.

[0308] 제제의 조성 (560 ㎎)

[0309]	클로르탈리돈	25 ㎎
[0310]	만니톨	111.8 ㎎
[0311]	결정질 셀룰로오스	9 ㎎
[0312]	히드록시프로필셀룰로오스	5.4 ㎎
[0313]	화합물 A	85.36 ㎎
[0314]	만니톨	173.86 ㎎
[0315]	결정질 셀룰로오스	18 ㎎
[0316]	수산화나트륨	1.38 ㎎
[0317]	푸마르산	4 ㎎
[0318]	히드록시프로필셀룰로오스	10.8 ㎎
[0319]	결정질 셀룰로오스	54 ㎎
[0320]	크로스포비돈	36 ㎎
[0321]	마그네슘 스테아레이트	5.4 ㎎
[0322]	히드록시프로필메틸셀룰로오스	15.6 ㎎
[0323]	탈크	2.4 ㎎
[0324]	산화티탄	1.88 ㎎
[0325]	산화철	0.12 ㎎
[0326]	총	560 ㎎

[0327] 실시예 9

[0328] (1) 히드록시프로필셀룰로오스 (2800 g) 를 정제수 (44070 g) 에 용해시켜 액체 I 을 생성하였다. 유동층 과립화기 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 에서, 클로르탈리돈 (10750 g), 만니톨 (48070 g) 및 결정질 셀룰로오스 (3870 g) 를 균일하게 혼합하고 액체 I (38870 g) 을 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다.

수득된 과립 일부를, 1.5 ㎜φ 펀칭 스크린을 사용하는 파워밀 연마기 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 에서 분쇄시켜 분쇄된 과립을 생성하였다. 결정질 셀룰로오스 (7200 g), 크로스포비돈 (3600 g), 마그네슘 스테아레이트 (720 g) 및 분쇄된 과립 (60480 g) 을 텀블러 믹서 (TM-400S, Showa Chemical Machinery) 에서 혼합하여 혼합 과립 A 를 생성하였다.

[0329] (2) 수산화나트륨 (405.8 g) 및 푸마르산 (1176 g) 을 정제수 (38230 g) 에 용해시켜 완충 용액을 생성하였다.

히드록시프로필셀룰로오스 (3019 g) 를 정제수 (47240 g) 에 용해시켜 액체 II 를 생성하였다. 유동층 과립화기 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 에서, 화합물 A (20060 g), 만니톨 (40860 g) 및 결정질 셀룰로오스 (4230 g) 를 균일하게 혼합하고 완충 용액 (31810 g) 및 추가의 액체 II (42260 g) 를 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다. 수득된 과립 일부를, 1.5 ㎜φ 펀칭 스크린을 사용하는 파워밀 연마기 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 에서 분쇄시켜 분쇄된 과립을 생성하였다. 결정질 셀룰로오스 (7200 g), 크로스포비돈 (5400 g), 마그네슘 스테아레이트 (720 g) 및 분쇄된 과립 (58680 g) 을 텀블러 믹서 (TM-400S, Showa Chemical Machinery) 에서 혼합하여 혼합 과립 B 를 생성하였다.

[0330] (3) 8.5 ㎜φ 펀치를 사용하는 회전 타정기 (AQUA08242L2JI, Kikusui Seisakusho, Ltd.) (타정 압력: 7 kN, 1 정제 당 중량: 270 ㎎) 에 의해 혼합 과립 A (180 ㎎) 및 혼합 과립 B (90 ㎎) 를 이층 형태로 타정하여 코어 정제를 생성하였다.

[0331] (4) 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (780 g) 및 탈크 (120 g) 를 정제수 (7750 g) 에 용해시키고 분산시켜 분산액 I 을 생성하였다. 산화티탄 (94 g) 및 산화철 (6 g) 을 정제수 (1000 g) 에 분산시켜 분산액 II 를 생성하였다. 분산액 II 및 정제수 (250 g) 를 분산액 I 에 첨가하고, 혼합물을 교반하여 코팅 분산액을 생성하였다. 팬 코팅기 (DRC-650, POWREX CORPORATION) 를 사용하여, 코어 정제의 중량이 1 정제 당 10 ㎎ 증가할 때까지 (3) 에서 수득된 코어 정제 상에 코팅 분산액을 분무시켜 하기 조성을 갖는 필름-코팅 정제를 생성하였다. 이어서, 필름-코팅 정제를 감압 하에 40 ℃ 에서 15 시간 동안 건조시켰다.

[0332] 제제의 조성 (280 ㎎)

[0333]	클로르탈리돈	12.5 ㎎
[0334]	만니톨	124.3 ㎎
[0335]	결정질 셀룰로오스	9 ㎎
[0336]	히드록시프로필셀룰로오스	5.4 ㎎
[0337]	결정질 셀룰로오스	18 ㎎
[0338]	크로스포비돈	9 ㎎
[0339]	마그네슘 스테아레이트	1.8 ㎎
[0340]	화합물 A	21.34 ㎎
[0341]	만니톨	43.465 ㎎
[0342]	결정질 셀룰로오스	4.5 ㎎
[0343]	수산화나트륨	0.345 ㎎
[0344]	푸마르산	1 ㎎
[0345]	히드록시프로필셀룰로오스	2.7 ㎎
[0346]	결정질 셀룰로오스	9 ㎎
[0347]	크로스포비돈	6.75 ㎎
[0348]	마그네슘 스테아레이트	0.9 ㎎

[0349] 히드록시프로필메틸셀룰로오스 7.8 ㎎

[0350] 탈크 1.2 ㎎

[0351] 산화티탄 0.94 ㎎

[0352] 산화철 0.06 ㎎

[0353] 총 280 ㎎

[0354] 실시예 10

[0355] (1) 히드록시프로필셀룰로오스 (5122 g) 를 정제수 (80620 g) 에 용해시켜 액체 Ⅰ 을 생성하였다. 유동층 과립화기 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 에서, 클로르탈리돈 (10740 g), 만니톨 (48080 g) 및 결정질 셀룰로오스 (3870 g) 를 균일하게 혼합하고 액체 Ⅰ (38870 g) 을 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다.

수득된 과립 일부를, 1.5 ㎜φ 펀칭 스크린을 사용하는 파워밀 연마기 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 에서 분쇄시켜 분쇄된 과립을 생성하였다. 결정질 셀룰로오스 (7200 g), 크로스포비돈 (3600 g), 마그네슘 스테아레이트 (720 g) 및 분쇄된 과립 (60480 g) 을 텀블러 믹서 (TM-400S, Showa Chemical Machinery) 에서 혼합하여 혼합 과립 A 를 생성하였다.

[0356] (2) 수산화나트륨 (405.8 g) 및 푸마르산 (1176 g) 을 정제수 (38230 g) 에 용해시켜 완충 용액을 생성하였다.

히드록시프로필셀룰로오스 (3019 g) 를 정제수 (47240 g) 에 용해시켜 액체 Ⅱ 를 생성하였다. 유동층 과립화기 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 에서, 화합물 A (20060 g), 만니톨 (40860 g) 및 결정질 셀룰로오스 (4230 g) 를 균일하게 혼합하고, 완충 용액 (31810 g) 및 추가의 액체 Ⅱ (42260 g) 를 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다. 수득된 과립 일부를, 1.5 ㎜φ 펀칭 스크린을 사용하는 파워밀 연마기 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 에서 분쇄시켜 분쇄된 과립을 생성하였다. 결정질 셀룰로오스 (7200 g), 크로스포비돈 (5400 g), 마그네슘 스테아레이트 (720 g) 및 분쇄된 과립 (58680 g) 을 텀블러 믹서 (TM-400S, Showa Chemical Machinery) 에서 혼합하여 혼합 과립 B 를 생성하였다.

[0357] (3) 8.5 ㎜φ 펀치를 사용하는 회전 타정기 (AQUA08242L2JI, Kikusui Seisakusho, Ltd.) (타정 압력: 7 kN, 1 정제 당 중량: 270 ㎎) 에 의해 혼합 과립 A (180 ㎎) 및 혼합 과립 B (90 ㎎) 를 이층 형태로 타정하여 코어 정제를 생성하였다.

[0358] (4) 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (780 g) 및 탈크 (120 g) 를 정제수 (7750 g) 에 용해시키고 분산시켜 분산액 Ⅰ 을 생성하였다. 산화티탄 (94 g) 및 산화철 (6 g) 을 정제수 (1000 g) 에 분산시켜 분산액 Ⅱ 를 생성하였다. 분산액 Ⅱ 및 정제수 (250 g) 를 분산액 Ⅰ 에 첨가하고, 혼합물을 교반하여 코팅 분산액을 생성하였다. 팬 코팅기 (DRC-650, POWREX CORPORATION) 를 사용하여, 코어 정제의 중량이 1 정제 당 10 ㎎ 증가할 때까지 (3) 에서 수득된 코어 정제 상에 코팅 분산액을 분무시켜 하기 조성을 갖는 필름-코팅 정제를 생성하였다. 이어서, 필름-코팅 정제를 감압 하에 40 ℃ 에서 15 시간 동안 건조시켰다.

[0359] 제제의 조성 (280 ㎎)

[0360] 클로르탈리돈 25 ㎎

[0361] 만니톨 111.8 ㎎

[0362] 결정질 셀룰로오스 9 ㎎

[0363] 히드록시프로필셀룰로오스 5.4 ㎎

[0364] 결정질 셀룰로오스 18 ㎎

[0365] 크로스포비돈 9 ㎎

[0366] 마그네슘 스테아레이트 1.8 ㎎

[0367] 화합물 A 21.34 ㎎

[0368] 만니톨 43.465 ㎎

[0369] 결정질 셀룰로오스 4.5 ㎎

[0370] 수산화나트륨 0.345 ㎎

[0371] 푸마르산 1 mg

[0372] 히드록시프로필셀룰로오스 2.7 mg

[0373] 결정질 셀룰로오스 9 mg

[0374] 크로스포비돈 6.75 mg

[0375] 마그네슘 스테아레이트 0.9 mg

[0376] 히드록시프로필메틸셀룰로오스 7.8 mg

[0377] 탈크 1.2 mg

[0378] 산화티탄 0.94 mg

[0379] 산화철 0.06 mg

[0380] 총 280 mg

[0381] 실시예 11

[0382] (1) 히드록시프로필셀룰로오스 (2800 g) 를 정제수 (44070 g) 에 용해시켜 액체 I 을 생성하였다. 유동층 과립화기 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 에서, 클로르탈리돈 (5375 g), 만니톨 (53450 g) 및 결정질 셀룰로오스 (3870 g) 를 균일하게 혼합하고 액체 I (38870 g) 을 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다.

수득된 과립 일부를, 1.5 ㎜φ 펀칭 스크린을 사용하는 파워밀 연마기 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 에서 분쇄시켜 분쇄된 과립을 생성하였다. 결정질 셀룰로오스 (7200 g), 크로스포비돈 (3600 g), 마그네슘 스테아레이트 (720 g) 및 분쇄된 과립 (60480 g) 을 텀블러 믹서 (TM-400S, Showa Chemical Machinery) 에서 혼합하여 혼합 과립 A 를 생성하였다.

[0383] (2) 수산화나트륨 (405.8 g) 및 푸마르산 (1176 g) 을 정제수 (38230 g) 에 용해시켜 완충 용액을 생성하였다.

히드록시프로필셀룰로오스 (3019 g) 를 정제수 (47240 g) 에 용해시켜 액체 II 를 생성하였다. 유동층 과립화기 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 에서, 화합물 A (20060 g), 만니톨 (40860 g) 및 결정질 셀룰로오스 (4230 g) 를 균일하게 혼합하고 완충 용액 (31810 g) 및 추가의 액체 II (42260 g) 를 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다. 수득된 과립 일부를, 1.5 ㎜φ 펀칭 스크린을 사용하는 파워밀 연마기 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 에서 분쇄시켜 분쇄된 과립을 생성하였다. 결정질 셀룰로오스 (7200 g), 크로스포비돈 (5400 g), 마그네슘 스테아레이트 (720 g) 및 분쇄된 과립 (58680 g) 을 텀블러 믹서 (TM-400S, Showa Chemical Machinery) 에서 혼합하여 혼합 과립 B 를 생성하였다.

[0384] (3) 펀치 (외경 14 ㎜, 내경 8 ㎜) 를 사용하는 회전 타정기 (AQUA08242L2JI, Kikusui Seisakusho, Ltd.) (타정 압력: 10 kN, 1 정제 당 중량: 540 ㎎) 에 의해 혼합 과립 A (180 ㎎) 및 혼합 과립 B (360 ㎎) 를 이층 형태로 타정하여 코어 정제를 생성하였다.

[0385] (4) 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (780 g) 및 탈크 (120 g) 를 정제수 (7750 g) 에 용해시키고 분산시켜 분산액 I 을 생성하였다. 산화티탄 (94 g) 및 산화철 (6 g) 을 정제수 (1000 g) 에 분산시켜 분산액 II 를 생성하였다. 분산액 II 및 정제수 (250 g) 를 분산액 I 에 첨가하고, 혼합물을 교반하여 코팅 분산액을 생성하였다. 팬 코팅기 (DRC-650, POWREX CORPORATION) 를 사용하여, 코어 정제의 중량이 1 정제 당 20 ㎎ 증가할 때까지 (3) 에서 수득된 코어 정제 상에 코팅 분산액을 분무시켜 하기 조성을 갖는 필름-코팅 정제를 생성하였다. 이어서, 필름-코팅 정제를 감압 하에 40 ℃ 에서 15 시간 동안 건조시켰다.

[0386] 제제의 조성 (560 ㎎)

[0387] 클로르탈리돈 12.5 ㎎

[0388] 만니톨 124.3 ㎎

[0389] 결정질 셀룰로오스 9 ㎎

[0390] 히드록시프로필셀룰로오스 5.4 ㎎

[0391] 결정질 셀룰로오스 18 ㎎

[0392] 크로스포비돈 9 ㎎

[0393] 마그네슘 스테아레이트 1.8 mg

[0394] 화합물 A 85.36 mg

[0395] 만니톨 173.86 mg

[0396] 결정질 셀룰로오스 18 mg

[0397] 수산화나트륨 1.38 mg

[0398] 푸마르산 4 mg

[0399] 히드록시프로필셀룰로오스 10.8 mg

[0400] 결정질 셀룰로오스 36 mg

[0401] 크로스포비돈 27 mg

[0402] 마그네슘 스테아레이트 3.6 mg

[0403] 히드록시프로필메틸셀룰로오스 15.6 mg

[0404] 탈크 2.4 mg

[0405] 산화티탄 1.88 mg

[0406] 산화철 0.12 mg

[0407] 총 560 mg

[0408] 실시예 12

[0409] (1) 히드록시프로필셀룰로오스 (5122 g) 를 정제수 (80620 g) 에 용해시켜 액체 I 을 생성하였다. 유동층 과립화기 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 에서, 클로르탈리돈 (10740 g), 만니톨 (48080 g) 및 결정질 셀룰로오스 (3870 g) 를 균일하게 혼합하고 액체 I (38870 g) 을 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다.

수득된 과립 일부를, 1.5 ㎜ϕ 펀칭 스크린을 사용하는 파워밀 연마기 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 에서 분쇄시켜 분쇄된 과립을 생성하였다. 결정질 셀룰로오스 (7200 g), 크로스포비돈 (3600 g), 마그네슘 스테아레이트 (720 g) 및 분쇄된 과립 (60480 g) 을 텀블러 믹서 (TM-400S, Showa Chemical Machinery) 에서 혼합하여 혼합 과립 A 를 생성하였다.

[0410] (2) 수산화나트륨 (405.8 g) 및 푸마르산 (1176 g) 을 정제수 (38230 g) 에 용해시켜 완충 용액을 생성하였다.

히드록시프로필셀룰로오스 (3019 g) 를 정제수 (47240 g) 에 용해시켜 액체 Ⅱ 를 생성하였다. 유동층 과립화기 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 에서, 화합물 A (20060 g), 만니톨 (40860 g) 및 결정질 셀룰로오스 (4230 g) 를 균일하게 혼합하고 완충 용액 (31810 g) 및 추가의 액체 Ⅱ (42260 g) 를 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다. 수득된 과립 일부를, 1.5 ㎜ϕ 펀칭 스크린을 사용하는 파워밀 연마기 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 에서 분쇄시켜 분쇄된 과립을 생성하였다. 결정질 셀룰로오스 (7200 g), 크로스포비돈 (5400 g), 마그네슘 스테아레이트 (720 g) 및 분쇄된 과립 (58680 g) 을 텀블러 믹서 (TM-400S, Showa Chemical Machinery) 에서 혼합하여 혼합 과립 B 를 생성하였다.

[0411] (3) 펀치 (외경 14 ㎜, 내경 8 ㎜) 를 사용하는 회전 타정기 (AQUA08242L2JI, Kikusui Seisakusho, Ltd.) (타정 압력: 10 kN, 1 정제 당 중량: 540 ㎎) 에 의해 혼합 과립 A (180 ㎎) 및 혼합 과립 B (360 ㎎) 를 이층 형태로 타정하여 코어 정제를 생성하였다.

[0412] (4) 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (3900 g) 및 탈크 (600 g) 를 정제수 (35000 g) 에 용해시키고 분산시켜 분산액 I 을 생성하였다. 산화티탄 (470 g) 및 산화철 (30 g) 을 정제수 (10000 g) 에 분산시켜 분산액 Ⅱ 를 생성하였다. 분산액 Ⅱ 를 분산액 I 에 첨가하고, 혼합물을 교반하여 코팅 분산액을 생성하였다. 팬 코팅기 (DRC-1200, POWREX CORPORATION) 를 사용하여, 코어 정제의 중량이 1 정제 당 20 ㎎ 증가할 때까지 (3) 에서 수득된 코어 정제 상에 코팅 분산액을 분무시켜 하기 조성을 갖는 필름-코팅 정제를 생성하였다. 이어서, 필름-코팅 정제를 감압 하에 40 ℃ 에서 15 시간 동안 건조시켰다.

[0413] 제제의 조성 (560 ㎎)

[0414] 클로르탈리돈 25 ㎎

[0415] 만니톨 111.8 mg

[0416] 결정질 셀룰로오스 9 mg

[0417] 히드록시프로필셀룰로오스 5.4 mg

[0418] 결정질 셀룰로오스 18 mg

[0419] 크로스포비돈 9 mg

[0420] 마그네슘 스테아레이트 1.8 mg

[0421] 화합물 A 85.36 mg

[0422] 만니톨 173.86 mg

[0423] 결정질 셀룰로오스 18 mg

[0424] 수산화나트륨 1.38 mg

[0425] 푸마르산 4 mg

[0426] 히드록시프로필셀룰로오스 10.8 mg

[0427] 결정질 셀룰로오스 36 mg

[0428] 크로스포비돈 27 mg

[0429] 마그네슘 스테아레이트 3.6 mg

[0430] 히드록시프로필메틸셀룰로오스 15.6 mg

[0431] 탈크 2.4 mg

[0432] 산화티탄 1.88 mg

[0433] 산화철 0.12 mg

[0434] 총 560 mg

[0435] 실시예 13

[0436] (1) 유동층 과립화기 (Lab-1, POWREX CORPORATION) 에서, 화합물 A (85.36 g), 클로르탈리돈 (100 g) 및 만니톨 (91.26 g) 을 균일하게 혼합하고 히드록시프로필셀룰로오스 (10.8 g), 푸마르산 (4 g) 과 수산화나트륨 (1.38 g) 의 수용액을 분무하여 과립화시키고, 건조시켰다. 수득된 과립을 16 메쉬 체 (구멍 1.0 ㎜) 에 통과시켜 체질된 과립을 생성하였다. 크로스카멜로오스 나트륨 (23.46 g), 결정질 셀룰로오스 (30.6 g), 마그네슘 스테아레이트 (3.06 g) 및 체질된 과립 (248.88 g) 을 백에서 혼합하여 혼합 과립을 생성하였다.

[0437] (2) 6 ㎜Φ 펀치를 사용하는 회전 타정기 (AQUARIUS, Kikusui Seisakusho, Ltd.) (타정 압력: 3 KN/펀치, 1 정제 당 중량: 90 ㎎) 에 의해 혼합 과립을 타정하여 하기 조성을 갖는 코어 정제를 생성하였다. 이어서, 코어 정제를 감압 하에 40 ℃ 에서 16 시간 동안 건조시켰다.

[0438] 제제의 조성 (90 ㎎)

[0439] 화합물 A 21.34 mg

[0440] 클로르탈리돈 25 mg

[0441] 만니톨 22.815 mg

[0442] 히드록시프로필셀룰로오스 2.7 mg

[0443] 푸마르산 1 mg

[0444] 수산화나트륨 0.345 mg

[0445] 크로스카멜로오스 나트륨 6.9 mg

[0446] 결정질 셀룰로오스 9 mg

[0447] 마그네슘 스테아레이트 0.9 mg

[0448] 총 90 mg

[0449] 실시예 14

[0450] 유동층 과립화기 (FD-5S, POWREX CORPORATION) 에서, 화합물 A (597.5 g), 클로르탈리돈 (175 g), 만니톨 (2000 g) 및 결정질 셀룰로오스 (189 g) 를 균일하게 혼합하고, 히드록시프로필셀룰로오스 (113.4 g), 푸마르산 (28 g) 과 수산화나트륨 (9.66 g) 의 수용액을 분무하여 과립화시키고, 건조시켰다. 수득된 과립을 16 메쉬 체 (구멍 1.0 ㎜) 에 통과시켜 체질된 과립을 생성하였다. 결정질 셀룰로오스 (324 g), 크로스포비돈 (216 g), 마그네슘 스테아레이트 (32.4 g) 및 체질된 과립 (2668 g) 을 텀블러 믹서 (TM-15, Showa Chemical Machinery) 에서 혼합하여 혼합 과립을 생성하였다. 펀치 (외경 14.8 ㎜, 내경 8 ㎜) 를 사용하는 회전 타정기 (VEL50306SS2MZ, Kikusui Seisakusho, Ltd.) (타정 압력: 8 KN/펀치, 1 정제 당 중량: 540 mg) 에 의해 혼합 과립을 타정하여 하기 조성을 갖는 코어 정제를 생성하였다. 이어서, 코어 정제를 감압 하에 40 ℃ 에서 15 시간 동안 건조시켰다.

[0451] 제제의 조성 (540 mg)

[0452] 클로르탈리돈 25 mg

[0453] 화합물 A 85.36 mg

[0454] 만니톨 285.66 mg

[0455] 결정질 셀룰로오스 27 mg

[0456] 히드록시프로필셀룰로오스 16.2 mg

[0457] 푸마르산 4 mg

[0458] 수산화나트륨 1.38 mg

[0459] 결정질 셀룰로오스 54 mg

[0460] 크로스포비돈 36 mg

[0461] 마그네슘 스테아레이트 5.4 mg

[0462] 총 540 mg

[0463] 실시예 15

[0464] (1) 히드록시프로필셀룰로오스 (2800 g) 를 정제수 (44070 g) 에 용해시켜 액체 I 을 생성하였다. 유동층 과립화기 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 에서, 클로르탈리돈 (10750 g), 만니톨 (48070 g) 및 결정질 셀룰로오스 (3870 g) 를 균일하게 혼합하고 액체 I (38870 g) 을 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다.
수득된 과립 일부를, 1.5 ㎜φ 펀칭 스크린을 사용하는 파워밀 연마기 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 에서 분쇄시켜 분쇄된 과립 A 를 생성하였다.

[0465] (2) 화합물 A (1024 g), 만니톨 (2086 g) 및 결정질 셀룰로오스 (216 g) 를 유동층 과립화기 (FD-5S, POWREX CORPORATION) 에서 균일하게 혼합하고, 히드록시프로필셀룰로오스 (129.6 g), 푸마르산 (48 g) 과 수산화나트륨 (16.56 g) 의 수용액을 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다. 수득된 과립을 16 메쉬 체 (구멍 1.0 ㎜) 에 통과시켜 체질된 과립 B 를 생성하였다.

[0466] (3) 결정질 셀룰로오스 (324 g), 크로스포비돈 (216 g), 마그네슘 스테아레이트 (32.4 g), 분쇄된 과립 A (907.2 g) 및 체질된 과립 B (1760 g) 를 텀블러 믹서 (TM-15, Showa Chemical Machinery) 에서 혼합하여 혼합 과립을 생성하였다. 펀치 (외경 14.8 ㎜, 내경 8 ㎜) 를 사용하는 회전 타정기 (VEL50306SS2MZ, Kikusui Seisakusho, Ltd.) (타정 압력: 8 KN/펀치, 1 정제 당 중량: 540 mg) 에 의해 혼합 과립을 타정하여 하기 조성을 갖는 코어 정제를 생성하였다. 이어서, 코어 정제를 감압 하에 40 ℃ 에서 15 시간 동안 건조시켰다.

[0467] 제제의 조성 (540 mg)

[0468] 클로르탈리돈 25 mg

[0469] 만니톨 111.8 mg

[0470] 결정질 셀룰로오스 9 mg

[0471] 히드록시프로필셀룰로오스 5.4 mg

[0472] 화합물 A 85.36 mg

[0473] 만니톨 173.86 mg

[0474] 결정질 셀룰로오스 18 mg

[0475] 히드록시프로필셀룰로오스 10.8 mg

[0476] 푸마르산 4 mg

[0477] 수산화나트륨 1.38 mg

[0478] 결정질 셀룰로오스 54 mg

[0479] 크로스포비돈 36 mg

[0480] 마그네슘 스테아레이트 5.4 mg

[0481] 총 540 mg

[0482] 실시예 16

[0483] (1) 히드록시프로필셀룰로오스 (2800 g) 를 정제수 (44070 g) 에 용해시켜 액체 I 을 생성하였다. 유동층 과립화기 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 에서, 클로르탈리돈 (2688 g), 만니톨 (56140 g) 및 결정질 셀룰로오스 (3870 g) 를 균일하게 혼합하고 액체 I (38870 g) 을 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다.

수득된 과립 일부를, 1.5 ㎜ϕ 펀칭 스크린을 사용하는 파워밀 연마기 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 에서 분쇄시켜 분쇄된 과립 A 를 생성하였다.

[0484] (2) 수산화나트륨 (405.8 g) 및 푸마르산 (1176 g) 을 정제수 (38230 g) 에 용해시켜 완충 용액을 생성하였다.

히드록시프로필셀룰로오스 (3019 g) 를 정제수 (47240 g) 에 용해시켜 액체 II 를 생성하였다. 유동층 과립화기 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 에서, 화합물 A (20060 g), 만니톨 (40860 g) 및 결정질 셀룰로오스 (4230 g) 를 균일하게 혼합하고 완충 용액 (31810 g) 및 추가의 액체 II (42260 g) 를 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다. 수득된 과립 일부를, 1.5 ㎜ϕ 펀칭 스크린을 사용하는 파워밀 연마기 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 에서 분쇄시켜 분쇄된 과립 B 를 생성하였다.

[0485] (3) 결정질 셀룰로오스 (1512 g), 크로스포비돈 (882 g), 마그네슘 스테아레이트 (151.2 g), 분쇄된 과립 A (8467 g) 및 분쇄된 과립 B (4108 g) 를 텀블러 믹서 (TM-60S, Showa Chemical Machinery) 에서 혼합하여 혼합 과립을 생성하였다. 8.5 ㎜ϕ 펀치를 사용하는 회전 타정기 (COLLECT 12K, Kikusui Seisakusho, Ltd.) (타정 압력: 6 KN/펀치, 1 정제 당 중량: 270 mg) 에 의해 혼합 과립을 타정하여 코어 정제를 생성하였다.

[0486] (4) 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (390 g) 및 탈크 (60 g) 를 정제수 (3850 g) 에 용해시키고 분산시켜 분산액 I 을 생성하였다. 산화티탄 (47 g) 및 산화철 (3 g) 을 정제수 (500 g) 에 분산시켜 분산액 II 를 생성하였다. 분산액 II 및 정제수 (150 g) 를 분산액 I 에 첨가하고, 혼합물을 교반하여 코팅 분산액을 생성하였다. 팬 코팅기 (DRC-650, POWREX CORPORATION) 를 사용하여, 코어 정제의 중량이 1 정제 당 10 mg 증가할 때까지 (3) 에서 수득된 코어 정제 상에 코팅 분산액을 분무시켜 하기 조성을 갖는 필름-코팅 정제를 생성하였다. 이어서, 필름-코팅 정제를 감압 하에 40 ℃ 에서 15 시간 동안 건조시켰다.

[0487] 제제의 조성 (280 mg)

[0488] 클로르탈리돈 6.25 mg

[0489] 만니톨 130.55 mg

[0490] 결정질 셀룰로오스 9 mg

[0491] 히드록시프로필셀룰로오스 5.4 mg

[0492] 화합물 A 21.34 mg

[0493] 만니톨 43.465 mg

[0494] 결정질 셀룰로오스 4.5 mg

[0495] 히드록시프로필셀룰로오스 2.7 mg

[0496] 푸마르산 1 mg

[0497] 수산화나트륨 0.345 mg

[0498] 결정질 셀룰로오스 27 mg

[0499] 크로스포비돈 15.75 mg

[0500] 마그네슘 스테아레이트 2.7 mg

[0501] 히드록시프로필메틸셀룰로오스 7.8 mg

[0502] 탈크 1.2 mg

[0503] 산화티탄 0.94 mg

[0504] 산화철 0.06 mg

[0505] 총 280 mg

[0506] 실시예 17

[0507] (1) 히드록시프로필셀룰로오스 (2800 g) 를 정제수 (44070 g) 에 용해시켜 액체 I 을 생성하였다. 유동층 과립화기 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 에서, 클로르탈리돈 (2688 g), 만니톨 (56140 g) 및 결정질 셀룰로오스 (3870 g) 를 균일하게 혼합하고 액체 I (38870 g) 을 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다.

수득된 과립 일부를, 1.5 ㎜ϕ 펀칭 스크린을 사용하는 파워밀 연마기 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 에서 분쇄시켜 분쇄된 과립 A 를 생성하였다.

[0508] (2) 수산화나트륨 (405.8 g) 및 푸마르산 (1176 g) 을 정제수 (38230 g) 에 용해시켜 완충 용액을 생성하였다.

히드록시프로필셀룰로오스 (3019 g) 를 정제수 (47240 g) 에 용해시켜 액체 II 를 생성하였다. 유동층 과립화기 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 에서, 화합물 A (20060 g), 만니톨 (40860 g) 및 결정질 셀룰로오스 (4230 g) 를 균일하게 혼합하고 완충 용액 (31810 g) 및 추가의 액체 II (42260 g) 를 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다. 수득된 과립 일부를, 1.5 ㎜ϕ 펀칭 스크린을 사용하는 파워밀 연마기 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 에서 분쇄시켜 분쇄된 과립 B 를 생성하였다.

[0509] (3) 결정질 셀룰로오스 (1512 g), 크로스포비돈 (1008 g), 마그네슘 스테아레이트 (151.2 g), 분쇄된 과립 A (4234 g) 및 분쇄된 과립 B (8215 g) 를 텀블러 믹서 (TM-60S, Showa Chemical Machinery) 에서 혼합하여 혼합 과립을 생성하였다. 펀치 (외경 14 ㎜, 내경 8 ㎜) 를 사용하는 회전 타정기 (COLLECT 12K, Kikusui Seisakusho, Ltd.) (타정 압력: 10.5 KN/펀치, 1 정제 당 중량: 540 mg) 에 의해 혼합 과립을 타정하여 하기 조성을 갖는 코어 정제를 생성하였다.

[0510] (4) 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (390 g) 및 탈크 (60 g) 를 정제수 (3850 g) 에 용해시키고 분산시켜 분산액 I 을 생성하였다. 산화티탄 (47 g) 및 산화철 (3 g) 을 정제수 (500 g) 에 분산시켜 분산액 II 를 생성하였다. 분산액 II 및 정제수 (150 g) 를 분산액 I 에 첨가하고, 혼합물을 교반하여 코팅 분산액을 생성하였다. 팬 코팅기 (DRC-650, POWREX CORPORATION) 를 사용하여, 코어 정제의 중량이 1 정제 당 20 mg 증가할 때까지 (3) 에서 수득된 코어 정제 상에 코팅 분산액을 분무시켜 하기 조성을 갖는 필름-코팅 정제를 생성하였다. 이어서, 필름-코팅 정제를 감압 하에 40 ℃ 에서 15 시간 동안 건조시켰다.

[0511] 제제의 조성 (560 mg)

[0512] 클로르탈리돈 6.25 mg

[0513] 만니톨 130.55 mg

[0514] 결정질 셀룰로오스 9 mg

[0515] 히드록시프로필셀룰로오스 5.4 mg

[0516] 화합물 A 85.36 mg

[0517] 만니톨 173.86 mg

[0518] 결정질 셀룰로오스 18 mg

[0519] 수산화나트륨 1.38 mg

[0520] 푸마르산 4 mg

[0521] 히드록시프로필셀룰로오스 10.8 mg

[0522] 결정질 셀룰로오스 54 mg

[0523] 크로스포비돈 36 mg

[0524] 마그네슘 스테아레이트 5.4 mg

[0525] 히드록시프로필메틸셀룰로오스 15.6 mg

[0526] 탈크 2.4 mg

[0527] 산화티탄 1.88 mg

[0528] 산화철 0.12 mg

[0529] 총 560 mg

[0530] 참고예 1

[0531] 유동층 과립화기 (Lab-1, POWREX CORPORATION) 에서, 화합물 A (42.68 g), 락토오스 (217.32 g), 결정질 셀룰로오스 (32 g) 및 모노나트륨 푸마레이트 (10 g) 를 균일하게 혼합하고, 히드록시프로필셀룰로오스 (12 g) 와 모노나트륨 푸마레이트 (10 g) 의 수용액을 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다. 수득된 과립을 16 메쉬 체 (구멍 1.0 ㎜) 에 통과시켜 체질된 과립을 생성하였다. 체질된 과립 (16.2 g) 및 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 (0.8 g) 를 유리병에서 혼합하여 혼합 과립을 생성하였다. 9.5 ㎜φ 펀치를 사용하는 Autograph (Shimadzu Corporation 사제, AG-5000B) (타정 압력: 7.5 KN/펀치, 1 정제 당 중량: 398.3 mg) 에 의해 혼합 과립을 타정하여 하기 조성을 갖는 코어 정제를 생성하였다. 이어서, 코어 정제를 감압 하에 40 ℃ 에서 16 시간 동안 건조시켰다.

[0532] 제제의 조성 (398.3 mg)

[0533] 화합물 A 50 mg

[0534] 락토오스 254.6 mg

[0535] 결정질 셀룰로오스 37.5 mg

[0536] 히드록시프로필셀룰로오스 14.1 mg

[0537] 모노나트륨 푸마레이트 23.4 mg

[0538] 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 18.7 mg

[0539] 총 398.3 mg

[0540] 참고예 2

[0541] 유동층 과립화기 (Lab-1, POWREX CORPORATION) 에서, 화합물 A (42.68 g), 락토오스 (217.32 g) 및 결정질 셀룰로오스 (32 g) 를 균일하게 혼합하고, 히드록시프로필셀룰로오스 (12 g) 의 수용액을 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다. 수득된 과립을 16 메쉬 체 (구멍 1.0 ㎜) 에 통과시켜 체질된 과립을 생성하였다. 체질된 과립 (15.2 g) 및 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 (0.8 g) 를 유리병에서 혼합하여 혼합 과립을 생성하였다. 9.5 ㎜φ 펀치를 사용하는 Autograph (Shimadzu Corporation 사제, AG-5000B) (타정 압력: 7.5 KN/펀치, 1 정제 당 중량: 374.9 mg) 에 의해 혼합 과립을 타정하여 하기 조성을 갖는 코어 정제를 생

성하였다. 이어서, 코어 정제를 감압 하에 40 ℃ 에서 16 시간 동안 건조시켰다.

[0542] 제제의 조성 (374.9 mg)

[0543] 화합물 A 50 mg

[0544] 락토오스 254.6 mg

[0545] 결정질 셀룰로오스 37.5 mg

[0546] 히드록시프로필셀룰로오스 14.1 mg

[0547] 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 18.7 mg

[0548] 총 374.9 mg

[0549] 참고예 3

[0550] 유동층 과립화기 (FD-5S, POWREX CORPORATION) 에서, 화합물 A (597.5 g), 클로르탈리돈 (175 g), 만니톨 (2037 g) 및 결정질 셀룰로오스 (189 g) 를 균일하게 혼합하고, 히드록시프로필셀룰로오스 (113.4 g) 의 수용액을 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다. 수득된 과립을 16 메쉬 체 (구멍 1.0 ㎜) 에 통과시켜 체질된 과립을 생성하였다. 결정질 셀룰로오스 (324 g), 크로스포비돈 (216 g), 마그네슘 스테아레이트 (32.4 g) 및 체질된 과립 (2668 g) 을 텀블러 믹서 (TM-15, Showa Chemical Machinery) 에서 혼합하여 혼합 과립을 생성하였다. 펀치 (외경 14.8 ㎜, 내경 8 ㎜) 를 사용하는 회전 타정기 (VEL50306SS2MZ, Kikusui Seisakusho, Ltd.) (타정 압력: 8 KN/펀치, 1 정제 당 중량: 540 mg) 에 의해 혼합 과립을 타정하여 하기 조성을 갖는 코어 정제를 생성하였다. 이어서, 코어 정제를 감압 하에 40 ℃ 에서 15 시간 동안 건조시켰다.

[0551] 제제의 조성 (540 mg)

[0552] 클로르탈리돈 25 mg

[0553] 화합물 A 85.36 mg

[0554] 만니톨 291.04 mg

[0555] 결정질 셀룰로오스 27 mg

[0556] 히드록시프로필셀룰로오스 16.2 mg

[0557] 결정질 셀룰로오스 54 mg

[0558] 크로스포비돈 36 mg

[0559] 마그네슘 스테아레이트 5.4 mg

[0560] 총 540 mg

[0561] 참고예 4

[0562] (1) 히드록시프로필셀룰로오스 (2800 g) 를 정제수 (44070 g) 에 용해시켜 액체 I 을 생성하였다. 유동층 과립화기 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 에서, 클로르탈리돈 (10750 g), 만니톨 (48070 g) 및 결정질 셀룰로오스 (3870 g) 를 균일하게 혼합하고 액체 I (38870 g) 을 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다.

수득된 과립 일부를, 1.5 ㎜φ 펀칭 스크린을 사용하는 파워밀 연마기 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 에서 분쇄시켜 분쇄된 과립 A 를 생성하였다.

[0563] (2) 유동층 과립화기 (FD-5S, POWREX CORPORATION) 에서, 화합물 A (1024 g), 만니톨 (2151 g) 및 결정질 셀룰로오스 (216 g) 를 균일하게 혼합하고, 히드록시프로필셀룰로오스 (129.6 g) 의 수용액을 분무하여 과립화시키고, 건조시켜 과립을 생성하였다. 수득된 과립을 16 메쉬 체 (구멍 1.0 ㎜) 에 통과시켜 체질된 과립 B 를 생성하였다.

[0564] (3) 결정질 셀룰로오스 (324 g), 크로스포비돈 (216 g), 마그네슘 스테아레이트 (32.4 g), 분쇄된 과립 A (907.2 g) 및 체질된 과립 B (1760 g) 를 텀블러 믹서 (TM-15, Showa Chemical Machinery) 에서 혼합하여 혼합 과립을 생성하였다. 펀치 (외경 14.8 ㎜, 내경 8 ㎜) 를 사용하는 회전 타정기 (VEL50306SS2MZ, Kikusui Seisakusho, Ltd.) (타정 압력: 8 KN/펀치, 1 정제 당 중량: 540 mg) 에 의해 혼합 과립을 타정하여 하기 조성

을 갖는 코어 정제를 생성하였다. 이어서, 코어 정제를 감압 하에 40 ℃ 에서 15 시간 동안 건조시켰다.

[0565] 제제의 조성 (540 mg)

[0566] 클로르탈리돈 25 mg

[0567] 만니톨 111.8 mg

[0568] 결정질 셀룰로오스 9 mg

[0569] 히드록시프로필셀룰로오스 5.4 mg

[0570] 화합물 A 85.36 mg

[0571] 만니톨 179.24 mg

[0572] 결정질 셀룰로오스 18 mg

[0573] 히드록시프로필셀룰로오스 10.8 mg

[0574] 결정질 셀룰로오스 54 mg

[0575] 크로스포비돈 36 mg

[0576] 마그네슘 스테아레이트 5.4 mg

[0577] 총 540 mg

[0578] 실험예 1

[0579] 실시예 1 및 실시예 13 에서 수득된 건조 코어 정제를, 건조제를 갖는 폐쇄된 유리병 중에 60 ℃ 에서 2 주 동안 저장하였다. 분해된 생성물의 양의 증가를 하기 방법으로 측정하였다.

[0580] 화합물 A 를 약 1 ㎍/㎖ 로 추출물에 용해시키고, 비수성 여과기 (0.45 ㎛) 를 사용하여 용액을 여과시키고, 하기 조건 하에서 고성능 액체 컬럼 크로마토그래피 (HPLC) 로 정량화시켰다.

[0581] HPLC 조건

[0582] 검출기: 자외선 흡수 광도계,

[0583] 측정 파장: 240 ㎚

[0584] 컬럼: YMC-Pack ProC18, 5 ㎛, 내경: 4.6 ㎜, 길이: 150 ㎜

[0585] 컬럼 온도: 25 ℃

[0586] 이동상 (A): 0.05 mol/ℓ 인산염 완충제 (pH 3.0)/아세토니트릴 혼합 용액 (9:1)

[0587] 이동상 (B): 0.05 mol/ℓ 인산염 완충제 (pH 3.0)/아세토니트릴 혼합 용액 (3:7)

[0588] 유속: 1 ㎖/분

[0589] 구배 프로그램 (선형)

[0590]

시간 (분)	이동상 (A)(%)	이동상 (B)(%)
0 (주입)	100	0
10	70	30
90	0	100
91	100	0
110 (주입)	100	0

[0591] 결과를 하기 표 1 에 나타낸다. 표 1 에서 나타내는 바와 같이, 각각의 화합물을 개별적으로 과립화시킴으로써, 화합물 A 의 분해를 억제하였다.

[0592] [표 1]

제제	분해된 생성물의 양의 증가 (%)
실시예 1 의 정제	2.53
실시예 13 의 정제	6.52

[0593]

[0594] 실험예 2

[0595] 실시예 14 및 참고예 3 에서 수득된 건조 코어 정제의 약물 용해 특성을 용해 시험 (0.5 w/w% 도데실나트륨 설페이트-함유 인산염 완충제 (pH 6.8, 900 ㎖), 패들 방법 (Paddle Method), 50 rpm, 37 ℃) 으로 평가하였다.

결과를 도 1 에 나타내고, 도 1 에서 -●- 는 실시예 14 의 건조 코어 정제의 결과를 나타내고, -○- 는 참고예 3 의 건조 코어 정제의 결과를 나타낸다.

[0596] 도 1 에 나타내는 바와 같이, pH 조절제의 첨가는 용해 특성을 향상시켰다.

[0597] 실험예 3

[0598] 실시예 14 및 참고예 3 에서 수득된 건조 코어 정제를, 건조제를 갖는 폐쇄된 유리병 중에 40 ℃ 에서 1 개월 동안 저장하였다. 분해된 생성물의 양의 증가를 하기 방법으로 측정하였다.

[0599] 화합물 A 를 약 1 ㎍/㎖ 로 추출물에 용해시키고, 비수성 여과기 (0.45 ㎛) 를 사용하여 용액을 여과시키고, 하기 조건 하에서 고성능 액체 컬럼 크로마토그래피 (HPLC) 로 정량화시켰다.

[0600] HPLC 조건

[0601] 검출기: 자외선 흡수 분광광도계,

[0602] 측정 파장: 240 ㎚

[0603] 컬럼: YMC-Pack ProC18, 5 ㎛, 내경: 4.6 ㎜, 길이: 150 ㎜

[0604] 컬럼 온도: 25 ℃

[0605] 이동상 (A): 0.05 mol/ℓ 인산염 완충제 (pH 4.0)/아세토니트릴/테트라히드로푸란 혼합 용액 (40:7:3)

[0606] 이동상 (B): 아세토니트릴/0.05 mol/ℓ 인산염 완충제 (pH 4.0)/테트라히드로푸란 혼합 용액 (49:30:21)

[0607] 유속: 1 ㎖/분

[0608] 구배 프로그램 (선형)

시간 (분)	이동상 (A) (%)	이동상 (B) (%)
0 (주입)	100	0
100	0	100
101	100	0
110 (주입)	100	0

[0609]

[0610] 결과를 하기 표 2 에 나타낸다. 표 2 에 나타내는 바와 같이, pH 조절제의 첨가는 화합물 A 의 분해를 억제하였다.

[0611] [표 2]

제제	분해된 생성물의 양의 증가 (%)
실시예 14 의 정제	0.51
참고예 3 의 정제	1.80

[0612]

[0613] 실험예 4

[0614] 실시예 15 및 참고예 4 에서 수득된 건조 코어 정제의 약물 용해 특성을 실험예 2 와 동일한 방식으로 평가하였다. 결과를 도 2 에 나타내고, 도 2 에서 -●- 는 실시예 15 의 건조 코어 정제의 결과를 나타내고, -○- 는 참고예 4 의 건조 코어 정제의 결과를 나타낸다.

[0615] 도 2 에 나타내는 바와 같이, pH 조절제의 첨가는 용해 특성을 향상시켰다.

[0616] 실험예 5

[0617] 실시예 14 및 실시예 15 에서 수득된 건조 코어 정제를, 건조제를 갖는 폐쇄된 유리병 중에 40 ℃ 에서 1 개월 동안 저장하였다. 분해된 생성물의 양의 증가를 실험예 3 과 동일한 방식으로 측정하였다.

[0618] 결과를 하기 표 3 에 나타낸다. 표 3 에 나타내는 바와 같이, 각각의 화합물을 개별적으로 과립화시킴으로써, 화합물 A 의 분해를 억제하였다.

[0619] [표 3]

[0620]

제제	분해된 생성물의 양의 증가 (%)
실시예 14 의 정제	0.51
실시예 15 의 정제	0.31

산업상 이용가능성

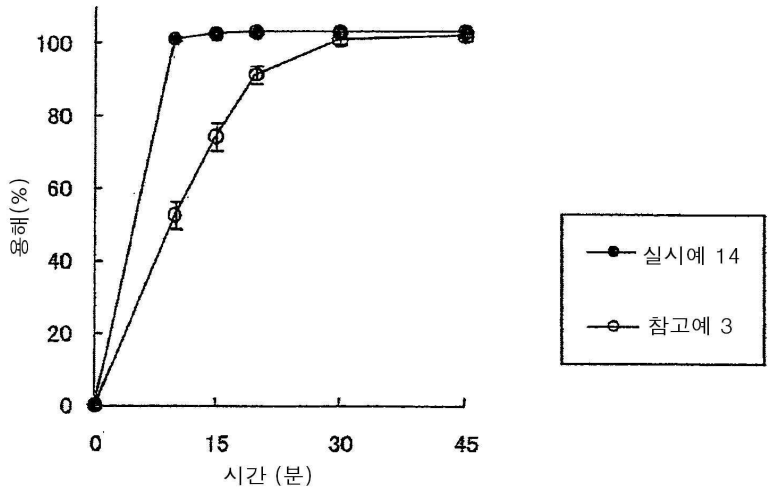
[0621] 본 발명의 고형 제제는 고혈압, 심부전, 당뇨병성 신장질환, 동맥경화증 등과 같은 순환계 질환의 예방 또는 치료에 유용하다. 상기 화학식 (Ⅰ) 로 표시되는 화합물, pH 조절제 및 이뇨제를 포함하는 본 발명의 고형 제제는 우수한 안전성 및 화학식 (Ⅰ) 로 표시되는 화합물 및 이뇨제의 우수한 용해 특성을 나타낸다.

[0622] 본 발명의 일부 구현예가 앞서 상세히 기재되어 있으나, 당업자는 본 발명의 신규한 교시 및 이점을 실질적으로 벗어나지 않고 나타낸 특정 구현예를 다양하게 변경 및 변화시킬 수 있다. 이러한 변경 및 변화는 첨부된 청구범위에 설명되는 바와 같은 본 발명의 정신 및 범주에 포함된다.

[0623] 본 출원은 미국 가출원 제 61/085,201 호 및 제 61/085,627 호를 기초로 하며, 이들의 내용은 본원에 참고로서 포함된다.

도면

도면1



도면2

