	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2011-0063684 (43) 공개일자 2011년06월13일
(51) Int. Cl. A61K 9/20 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/165 (2006.01) A61K 31/41 (2006.01)	(21) 출원번호 10-2011-7009209 (22) 출원일자(국제출원일자) 2009년09월23일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2011년04월22일 (86) 국제출원번호 PCT/US2009/057993 (87) 국제공개번호 WO 2010/036686 국제공개일자 2010년04월01일 (30) 우선권주장 61/099,595 2008년09월24일 미국(US) 61/161,799 2009년03월20일 미국(US)	(71) 출원인 노파르티스 아게 스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35 (72) 발명자 고쉬, 인드라지트 미국 07054 뉴저지주 파시파니 케이-19 뉴 로드 130 코왈스키, 제임스 미국 08502 뉴저지주 벨 미드 서밋 로드 38 (뒷면에 계속) (74) 대리인 양영준, 위혜숙

전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 알리스키렌을 포함하는 생약 제형 및 용융 압출 과립화에 의한 그의 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 활성 성분인 알리스키렌, 바람직하게는 그의 헤미-푸마레이트 염이 단독으로 또는 또다른 활성 성분과 조합하여 용융-과립화되고, 경구 투여 형태의 총 중량을 기준으로 20 중량% 초과로 존재하는 생약 제형 뿐만 아니라 상기 고체 경구 투여 형태의 제조 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

스나이더, 제니퍼

미국 07950 뉴저지주 모리스 플레인즈 브룩 드라이브
16

통, 웨이-친

미국 07920 뉴저지주 배스킹 리지 웰링턴 드라이브
1

비파군타, 수드하

미국 07950 뉴저지주 모리스 플레인즈 패트리어츠
로드 194

특허청구의 범위

청구항 1

알리스키렌 또는 그의 제약상 허용되는 염을 단독으로 또는 또다른 활성제와 조합하여 포함하고, 여기서 알리스키렌 또는 그의 제약상 허용되는 염은 임의로 하나 이상의 과립화 부형제와의 용융 과립화에 의해 수득가능한 것인, 고체 경구 투여 형태.

청구항 2

제1항에 있어서, 알리스키렌이 경구 투여 형태의 총 중량을 기준으로 20 중량% 이상의 양으로 존재하는 것인 고체 경구 투여 형태.

청구항 3

제1항에 있어서, 알리스키렌이 경구 투여 형태의 총 중량을 기준으로 20 내지 80 중량%, 예컨대 30 내지 70 중량%, 예컨대 40 내지 60 중량%, 특히 40 내지 55 중량%, 예컨대 44 내지 52 중량% 범위의 양으로 존재하는 것인 고체 경구 투여 형태.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 알리스키렌 또는 그의 제약상 허용되는 염이 단위 투여 형태 당 유리 염기 75 내지 300 mg 범위의 양으로 존재하는 것인 고체 경구 투여 형태.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 알리스키렌이 그의 헤미-푸마레이트 형태이고, 단위 투여 형태 당 약 83, 약 166 또는 약 332 mg의 양으로 존재하는 것인 고체 경구 투여 형태.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 알리스키렌이 하나 이상의 중합체와의 용융 과립화에 의해 수득가능한 것인 고체 경구 투여 형태.

청구항 7

제6항에 있어서, 중합체가 N-비닐 피롤리돈 또는 셀룰로스의 중합체인 고체 경구 투여 형태.

청구항 8

제7항에 있어서, 중합체가 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈으로부터 선택되는 것인 고체 경구 투여 형태.

청구항 9

제6항에 있어서, 중합체가 히드록시프로필셀룰로스인 고체 경구 투여 형태.

청구항 10

제6항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 알리스키렌 대 중합체의 비가 80:20 내지 98:2, 바람직하게는 85:15 내지 96:4인 고체 경구 투여 형태.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 알리스키렌이 용융 과립화에 의해 수득가능한 과립의 총 중량을 기준으로 60 내지 100 중량%, 예컨대 75 내지 100 중량%, 예컨대 80 내지 100 중량%, 예를 들어 85 중량% 내지 100 중량% 범위의 양으로 존재하는 것인 고체 경구 투여 형태.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 충전재를, 바람직하게는 투여 형태의 12 내지 45 중량%의 양으로

추가로 포함하는 고체 경구 투여 형태.

청구항 13

제12항에 있어서, 충전제가 미세결정성 셀룰로스인 고체 경구 투여 형태.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 붕해제를, 바람직하게는 투여 형태의 5 내지 30 중량%의 양으로 추가로 포함하는 고체 경구 투여 형태.

청구항 15

제14항에 있어서, 붕해제가 크로스포비돈인 고체 경구 투여 형태.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 윤활제를, 바람직하게는 투여 형태의 0.5 내지 4 중량%의 양으로 추가로 포함하는 고체 경구 투여 형태.

청구항 17

제16항에 있어서, 윤활제가 마그네슘 스테아레이트인 고체 경구 투여 형태.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 활택제를, 바람직하게는 투여 형태의 0.1 내지 1.0 중량%의 양으로 추가로 포함하는 고체 경구 투여 형태.

청구항 19

제18항에 있어서, 활택제가 에어로실(aerosil) 200인 고체 경구 투여 형태.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 발사르탄 또는 그의 제약상 허용되는 염을 추가로 포함하는 고체 경구 투여 형태.

청구항 21

제20항에 있어서, 알리ски렌 또는 그의 제약상 허용되는 염이 발사르탄 또는 그의 제약상 허용되는 염과 물리적으로 분리되어 있는 것인 고체 경구 투여 형태.

청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, 알리ски렌 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한 층, 및 발사르탄 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한 층을 포함하는 이중층 정제의 형태인 고체 경구 투여 형태.

청구항 23

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 발사르탄 또는 그의 제약상 허용되는 염이 롤러 압착에 의해 과립의 형태로 수득가능한 것인 고체 경구 투여 형태.

청구항 24

제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 발사르탄 또는 그의 제약상 허용되는 염이 단위 투여 형태 당 유리 산 75 내지 350 mg 범위의 양으로 존재하는 것인 고체 경구 투여 형태.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 고혈압, 울혈성 심부전, 협심증, 심근경색, 아테롬성동맥경화증, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 심근병증, 신부전, 말초 혈관 질환, 좌심실 비대, 인지 기능 장애, 뇌졸중, 두통 및

만성 심부전의 치료를 위한 고체 경구 투여 형태.

청구항 26

치료 유효량의 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 고체 경구 투여 형태를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 고혈압, 울혈성 심부전, 협심증, 심근경색, 아테롬성동맥경화증, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 심근병증, 신부전, 말초 혈관 질환, 좌심실 비대, 인지 기능 장애, 뇌졸중, 두통 및 만성 심부전의 치료 방법.

청구항 27

고혈압, 울혈성 심부전, 협심증, 심근경색, 아테롬성동맥경화증, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 심근병증, 신부전, 말초 혈관 질환, 좌심실 비대, 인지 기능 장애, 뇌졸중, 두통 및 만성 심부전의 치료용 의약 제조를 위한, 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 고체 경구 투여 형태의 용도.

청구항 28

알리ски렌 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의로 하나 이상의 과립화 부형제를 용융 압출하는 단계, 임의로 제약상 허용되는 첨가제와 혼합하는 단계, 및 임의로 최종 블렌드를 정제로 압축하는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 고체 경구 투여 형태의 제조 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 추가의 활성 성분, 예를 들어 발사르탄의 과립을 정제로의 압축 전에 첨가하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 30

(a') 알리ски렌 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 임의로 하나 이상의 과립화 부형제를 용융 압출하여 알리ски렌 과립을 형성하는 단계;
 (b') 추가의 활성 성분, 예를 들어 발사르탄을 과립화하는 단계;
 (c') 각각의 과립을 체로 거르는 단계;
 (d') 임의로 각각의 과립을 외부상 부형제와 혼합하는 단계; 및
 (e') 과립 둘 모두를 함께 압축하여 이중층을 형성하는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 고체 경구 투여 형태의 제조 방법.

청구항 31

제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) 알리ски렌 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 임의로 하나 이상의 과립화 부형제를 블렌딩하여 예비블렌딩된 물질을 제공하는 단계;
 (b) 예비블렌딩된 물질을 체로 걸러 스크리닝된 물질을 제공하는 단계;
 (c) 체로 거른 물질을 블렌딩하여 블렌딩된 물질을 제공하는 단계;
 (d) 블렌딩된 물질을 용융 압출하여 압출물을 제공하는 단계;
 (c) 압출물을 냉각시키는 단계;
 (d) 냉각된 압출물을 분쇄하는 단계;
 (e) 임의로, 분쇄된 압출물을 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제와 블렌딩하여 최종 블렌딩된 물질을 형성하는 단계;
 (f) 임의로, 최종 블렌드를 압축하여 정제를 형성하는 단계; 및
 (g) 임의로, 필름 코팅을 도포하여 필름 코팅된 정제를 수득하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 압출물 (단계 d)의 온도가 95℃ 이상, 예를 들어 100℃ 이상, 예컨대 110℃ 이상, 예를 들어 95℃ 내지 130℃, 특히 100℃ 내지 120℃, 예컨대 105℃ 내지 115℃인 방법.

청구항 33

제30항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 전체 공정이 연속 공정인 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 활성 성분으로서 경구 활성 레닌 억제제인 알리스키렌 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 고체 경구 투여 형태에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 알리스키렌, 바람직하게는 그의 헤미-푸마레이트 염을 단독으로 또는 또다른 활성제와 조합하여 포함하는 생약 제형을 제공한다. 본 발명은 또한 그의 제법 및 의약으로서의 그의 용도에 관한 것이다.

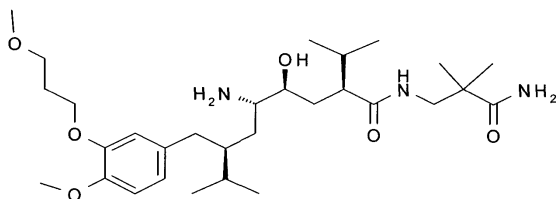
[0002] 하기에서 용어 "알리스키렌"은 명확하게 정의되지 않는 한 유리 염기로서 및 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염, 가장 바람직하게는 그의 헤미-푸마레이트로서 이해되어야 한다.

배경기술

[0003] 신장으로부터 방출된 레닌은 순환 중인 안지오텐시노젠을 절단하여 데카펩티드 안지오텐신 I을 형성한다. 이것은 폐, 신장 및 다른 기관에서 안지오텐신 전환 효소에 의해 다시 절단되어 옥타펩티드 안지오텐신 II를 형성한다. 이 옥타펩티드는 동맥 혈관수축에 의해 직접적으로, 및 부신으로부터 나트륨-이온-보유 호르몬인 알도스테론을 유리시켜 세포외액 부피 증가를 수반함으로써 간접적으로 혈압을 상승시킨다. 레닌의 효소 활성의 억제제는 안지오텐신 I의 형성을 감소시킨다. 그 결과, 더 적은 양의 안지오텐신 II가 생성된다. 상기 활성 펩티드 호르몬의 농도 감소는, 예를 들어 레닌 억제제의 항고혈압 효과의 직접적인 원인이다. 따라서, 레닌 억제제 또는 그의 염은, 예를 들어 항고혈압제로서 또는 울혈성 심부전을 치료하기 위해서 사용될 수 있다.

[0004] 레닌 억제제인 알리스키렌, 특히 그의 헤미-푸마레이트는 연령, 성별 또는 인종과 무관하게 혈압을 감소시키는 치료에서 효과적인 것으로 공지되어 있으며, 또한 내약성이 양호하다. 유리 염기 형태의 알리스키렌은 하기 화학식 I로 나타내어지고,

[0005] <화학식 I>



[0006]

[0007] 화학적으로 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-아미노-2,2-디메틸-3-옥소프로필)-2,7-디(1-메틸에틸)-4-히드록시-5-아미노-8-[4-메톡시-3-(3-메톡시-프로폭시)페닐]-옥탄아미드로서 정의된다. 상기 기재된 바와 같이, EP 678503 A에 실시예 83으로 명확하게 개시된 그의 헤미-푸마레이트 염이 가장 바람직하다.

[0008] 비경구 제형은 대부분의 경우에 전문의 또는 진료 지원인력에 의해 투여되어야 하는 반면, 경구 경로를 통한 이러한 제약 작용제의 투여는 환자에 의한 자가-투여를 가능하게 하므로 비경구 투여보다 바람직하다.

[0009] 그러나, 알리스키렌은 그의 물리화학적 특성으로 인해 제형화하기 어려운 약물 물질이고, 경구 제형을 신뢰할 수 있고 확실한 방식으로 정제 형태로 제조하는 것은 쉽지 않다. 또한, 고 용량의 알리스키렌 또는 그의 제약상 허용되는 염 (정제 당 최대 300 mg의 유리 염기)의 특별한 경우에, 합리적인 정제 크기를 얻기 위해서는 높은 약물 로딩이 필수적이다. 따라서, 상기 문제점들을 극복하는, 적합하고 확실한 생약 제형의 개발이 필요하다.

[0010] 경구 투여 형태의 총 중량을 기준으로 46 중량% 초과와 높은 약물 로딩을 이용한 습윤 과립화된 알리스키렌 제형의 예만이 기재 및 개발되어 왔다. 이러한 알리스키렌의 고체 경구 투여 형태는, 예를 들어 W02005/089729에 기재되어 있다. 그러나, 습윤 과립화 방법은 과립화 용매의 사용 및 추가 건조 단계가 요구되므로 경제적 관점에서 매력적이지 않다.

[0011] 습윤 과립화 기술에 의한 알리스키렌 제형의 제조에 대한 대안이 최근 W02008/116601에 공개되었다. 이러한 알리스키렌 제형의 제조에 대한 방법은 고온-용융 과립화 방법에 기초한다. W02008/116601에 따르면, 고온-용융 과립화는 활성 성분 및 임의의 부형제가 용융 상태인 결합제와 함께 과립화되는 과립화 방법이다. W02008/116601의 방법에 따르면, 알리스키렌 또는 그의 제약 염의 과립화는, 단독으로 또는 1종 이상의 부형제와 혼합하여, 알리스키렌 또는 그의 염보다 낮은 용점을 갖는 결합제와 함께 일어난다. 명세서의 7 페이지 세 번째 단락에 기재되어 있는 바와 같이 상기 결합제의 용점은 알리스키렌 또는 그의 염의 용점보다 10°C 이상 더 낮고, 과립화 방법에 사용되는 온도는 40 내지 90°C (5 페이지의 두 번째 단락)의 범위일 수 있다. 상기 발명은 결합제 폴록사머(Poloxamer) 188 및 407 (52 내지 57°C의 용점을 가짐), 결합제 PEG 4000 (50 내지 58°C의 용점을 가짐), 결합제 젤루시어(Gelucire) 50/13 (40 내지 48°C의 용점을 가짐) 및 결합제 젤루시어 44/14 (44°C의 용점을 가짐)를 사용하는 것으로 설명된다. 상기 결합제를 이들의 용점보다 3°C 더 높은 온도 (명세서 중 18 페이지 단계 2의 표 1), 이들의 용점보다 5°C 더 높은 온도 (명세서 중 20 페이지 단계 2의 표 3) 또는 70°C (명세서 중 21 페이지의 실시예 17)로 가열하였다. 상기의 관점에서, W02008/116601에 개시된 고온-용융 과립화 방법은 활성 성분인 알리스키렌 또는 그의 염을 용융시키지 않는 대신, 용융된 결합제 중에 (고체 상태의) 알리스키렌 또는 그의 염을 분산시킨다.

발명의 내용

[0012] W02008/116601에 따르면, 알리스키렌은 물과 접촉하여 무정형 상태로 변하고, 이는 생성물의 안정성을 감소시킨다. 놀랍게도, 본 발명에 따르면, 알리스키렌 또는 그의 제약상 허용되는 염의 확실한 생약 제형이 용융 압출 과립화 방법을 이용하여 제조될 수 있다고 밝혀졌다. 하기 본원에 기재된 바와 같이, 알리스키렌 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용융 압출 과립화는, 압출물 온도가 알리스키렌 또는 그의 염의 용융 온도 이상이므로 알리스키렌 또는 그의 염이 용융되는 과립화 방법에 관한 것이다. 본 발명에 따르면, 알리스키렌 또는 그의 염, 및 임의의 하나 이상의 과립화 부형제의 용융 압출은 알리스키렌 또는 그의 염을 무정형 형태로 전환시키고, 놀랍게도 그 결과, 정제 성질을 개선시킨다. 따라서, 본 발명에 따른 제형은, 예를 들어 습윤 또는 롤러 압착 과립화 방법을 수반하는 제형의 과립 특성 및/또는 정제 특성과 비교하여, 과립의 특성 (예컨대, 밀도 또는 입도) 및/또는 정제의 특성 (예컨대, 파쇄도, 경도, 붕해 시간 또는 용해 시간)에서 더 적은 가변성을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 특히, 물리적 안정성에 관하여, 본 발명의 제형은 40°C/75% RH (실내 습도) 이하에서 보관한 적어도 6개월의 재시험 기간 및 25°C/60% RH에서 보관한 12개월의 재시험 기간에 대해 재-결정화되거나 분해되는 경향을 나타내지 않았다.

[0013] 본 발명에 따르면, 용융 압출 과립화 방법에 의해 알리스키렌이 과립화되는 경우에 달성될 수 있는 약물 로딩이 습윤 과립화, 롤러 압착 방법 또는 고온-용융 과립화에 의해 달성될 수 있는 약물 로딩보다 더 높다는 것이 또한 밝혀졌다. 특히, W02008/116601에 기재된 실시예의 관점에서, 고온-용융 과립화에 의해 수득가능한 과립은 50% 내지 73%의 알리스키렌 헤미푸마레이트를 함유할 수 있고, 알리스키렌 코어 정제는 유리 염기 형태인 알리스키렌을 32% 내지 45% 함유할 수 있다. 본원에 기재된 실시예에 설명된 바와 같이, 용융 과립화에 의해 수득가능한 과립은 88% 내지 100%의 알리스키렌 헤미푸마레이트를 함유할 수 있고, 유리 염기가 사용되는 경우에는 그에 따라 백분율이 조정될 것이다. 따라서, 본원의 용융 압출 과립화 방법은 W02008/116601에 따른 고온-용융 과립화에 의해 얻을 수 있는 것보다 상당히 더 높은 과립 중 알리스키렌의 로딩량을 제공한다. 이러한 과립 중 알리스키렌의 로딩량 증가의 결과로서, 정제 중 알리스키렌의 로딩량 또한 고온-용융 과립화에 의해 얻을 수 있는 것보다 더 높다. 본원에 포함된 실시예에 설명된 바와 같이, 용융 압출 과립화에 의해 제조된 알리스키렌 코어 정제는, 예를 들어 유리 염기 형태인 알리스키렌을 44% 내지 51% 함유할 수 있고, 염 (예컨대, 그의 헤미푸마레이트 염)이 사용되는 경우에는 그에 따라 백분율이 조정될 것이다. 따라서, 이러한 로딩량은 W02008/116601의 실시예의 로딩량보다 더 높다. 따라서, 용융 압출 과립화는 추가 유익으로서 정제 크기를 감소시키는 수단을 제공하고, 이는 환자 복약순응도의 개선을 도울 수 있다. 또한, 용융 과립화 방법은 과립화 용매의 사용을 피하고 연속 제조의 수단을 제공하기 때문에 경제적으로 유리하다.

[0014] 본 발명은 활성 성분인 알리스키렌 또는 그의 제약상 허용되는 염, 바람직하게는 그의 헤미-푸마레이트 염을 단독으로 또는 하나 이상의 과립화 부형제와 조합하여 용융-과립화에 의해 수득가능한 생약 제형을 제공한다.

- [0015] 한 실시양태에서, 본 발명은 단독으로 또는 하나 이상의 과립화 부형제와 조합하여 용융-과립화에 의해 수득가능한 알리ски렌, 그의 제약상 염, 바람직하게는 그의 헤미-푸마레이트 염을 유일한 활성 성분으로서 포함하는 생약 제형에 관한 것이다.
- [0016] 또다른 실시양태에서, 본 발명에 따른 생약 제형은 경구 활성 레닌 억제제인 알리ски렌 또는 그의 제약상 허용되는 염 (성분 (a)) 및 하나의 추가 활성 성분 (성분 (b))을 포함한다. 특히, 본 발명은 a) 치료 유효량의 알리ски렌 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 b) 치료 유효량의 발사르탄 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 고정 용량 경구 제약 조합물에 관한 것으로, 여기서 활성 성분인 알리ски렌 또는 그의 제약상 허용되는 염, 바람직하게는 그의 헤미-푸마레이트 염은 단독으로 또는 하나 이상의 과립화 부형제와 조합하여 용융-과립화에 의해 수득가능하다.
- [0017] 본 발명에 따른 고체 경구 투여 형태에서, 활성제인 알리ски렌 또는 그의 제약상 허용되는 염이 단위 투여 형태 당 유리 염기 75 mg 내지 600 mg 범위의 양으로 존재하는 것이 바람직하다.
- [0018] 본 발명에 따른 고체 경구 투여 형태에서, 활성제인 알리ски렌 또는 그의 제약상 허용되는 염이 단위 투여 형태 당 유리 염기 75 내지 300 mg 범위의 양으로 존재하는 것이 바람직하다.
- [0019] 본 발명에 따른 고체 경구 투여 형태에서, 활성제인 알리ски렌 또는 그의 제약상 허용되는 염이 단위 투여 형태 당 유리 염기 150 내지 300 mg 범위의 양으로 존재하는 것이 바람직하다.
- [0020] 본 발명의 추가의 바람직한 실시양태에서, 알리ски렌은 그의 헤미-푸마레이트의 형태로 투여되고, 투여량은 단위 투여 형태 당 약 83, 약 166, 약 332 또는 약 663 mg의 양, 즉 단위 투여 형태 당 유리 염기 75 mg, 150 mg 또는 300 mg에 상응하는 양이다.
- [0021] 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 생약 제형은 유일한 활성제로서 알리ски렌을, 경구 투여 형태의 총 중량을 기준으로 20 중량% 이상, 예컨대 40 중량% 이상, 특히 50% 중량 이상, 예를 들어 40 중량% 내지 60 중량% 또는 40 중량% 내지 55 중량%의 양으로 포함한다. 상기 백분율은 유리 염기를 지칭하고, 염 (예컨대, 그의 헤미푸마레이트 염)이 사용되는 경우에는 그에 따라 백분율이 조정될 것이다.
- [0022] 추가 실시양태에서, 본 발명에 따른 생약 제형은 유일한 활성제로서 알리ски렌을, 경구 투여 형태의 총 중량을 기준으로 20 내지 80 중량%, 예컨대 30 내지 70 중량%, 예컨대 40 내지 60 중량%, 특히 40 내지 55 중량%, 예컨대 44 내지 52 중량% 범위의 양으로 포함한다. 상기 백분율은 유리 염기를 지칭하고, 염 (예컨대, 그의 헤미푸마레이트 염)이 사용되는 경우에는 그에 따라 백분율이 조정될 것이다.
- [0023] 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 생약 제형은 알리ски렌을, 압출물의 총 중량을 기준으로 60 내지 100 중량%, 예컨대 75 내지 100 중량%, 예컨대 80 내지 100 중량%, 예를 들어 85 중량% 내지 100 중량% 범위의 양으로 포함한다. 상기 백분율은 유리 염기를 지칭하고, 염 (예컨대, 그의 헤미푸마레이트 염)이 사용되는 경우에는 그에 따라 백분율이 조정될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0024] 본원의 상기 및 하기에 사용되는 일반 용어는 달리 명시하지 않는 한, 바람직하게는 본 개시의 문맥 내에서 하기 의미를 갖는다.
- [0025] 본원의 목적을 위해, 용어 "용융 압출" 또는 "압출" 또는 "용융 압출 과립화" 또는 "용융 과립화"는 압출물 온도가 적어도 알리ски렌 헤미푸마레이트, 또는 다른 알리ски렌 염, 또는 알리ски렌 유리 염기의 용융 온도, 용융 범위, 연화 온도 또는 연화 범위이거나 그보다 높은, 예컨대 95℃ 이상, 예를 들어 100℃ 이상 (예컨대, 110℃ 이상), 예를 들어 95℃ 내지 140℃, 특히 100℃ 내지 120℃ (예컨대, 105℃ 내지 115℃)인 압출 공정을 의미한다. 압출 공정에서, 이러한 용융 압출 온도는 압출기 스크류의 가열, 또는 압출기 스크류의 가열과 혼련 스크류 내 물질 사이의 저항에 의해 생성된 전단력에 의해 발생하며, 상기 온도에서 알리ски렌 헤미푸마레이트, 또는 알리ски렌의 다른 염, 또는 알리ски렌 유리 염기가 용융 및 연화되므로 알리ски렌 또는 그의 염이 그의 무정형 형태로 전환된다. 한 실시양태에서, 압출 공정은 소정의 유리 전이 온도, 유리 전이 범위, 용융 온도 또는 용융 범위, 특히 알리ски렌 헤미푸마레이트 또는 알리ски렌의 다른 염의 용융점, 용융 범위, 연화 온도 또는 연화 범위 초과, 특히 알리ски렌 푸마레이트, 또는 다른 알리ски렌 염 또는 알리ски렌 유리 염기의 용융점, 용융 범위, 연화점 또는 연화 범위 초과의 유리 전이 온도 또는 유리 전이 범위를 갖는 과립화 부형제, 특히 중합체 (예컨대, HPC), 또는 중합체의 혼합물의 존재하에 발생한다.

- [0026] 본원의 목적을 위해, 용어 "용융 압출된" 또는 "압출된" 또는 "용융 과립화된"은 앞의 단락에서 정의된 공정을 수행하는 것을 의미한다.
- [0027] 용어 "압출물", "용융 압출된 과립" 또는 "용융 과립화에 의해 수득가능한 과립"은 압출 공정에 의해 수득한 생성물을 의미하도록 본원에서 사용된다.
- [0028] 용어 "압출물 온도"는 다이 개구부 중 하나에 연결된 휴대용 열전쌍에 의해 측정된, 다이 출구에서의 물질의 온도를 의미하도록 본원에서 사용된다.
- [0029] 용어 "용융 압출 온도" 또는 "압출 온도"는 압출기 구역이 가열되는 온도를 의미하도록 본원에서 사용된다.
- [0030] 용어 "용융 압출 공정 온도"는 압출기 구역이 가열되는 최고 온도를 의미하도록 본원에서 사용된다.
- [0031] 본원에서 사용되는 용어 "유리 전이 온도" 또는 "연화 온도"는 무정형이거나 부분적으로 무정형인 고체가 가열 시에 연화되는 온도를 의미한다.
- [0032] 본원에서 사용되는 용어 "실온" 또는 "주위 온도"는 15 내지 30℃, 예컨대 20 내지 30℃, 예컨대 20 내지 25℃의 온도를 의미한다.
- [0033] 본원에서 사용되는 용어 "제약 조성물"은 포유동물에 영향을 미치는 특정 질환 또는 병태를 예방, 치료 또는 제어하도록 포유동물, 예를 들어 인간에게 투여되는 치료 화합물을 함유한 혼합물을 의미한다.
- [0034] 본원에서 사용되는 용어 "제약상 허용되는"은 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태가 유효한 의학적 판단의 범주 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 및 다른 합병증 문제없이 합당한 이익/유해 비로 적당하게 포유동물, 특히 인간의 조직과 접촉하기에 적합하다는 것을 지칭한다.
- [0035] 본원에서 사용되는 용어 "치료 화합물"은 치료학적 또는 약리학적 효과를 갖는 임의의 화합물, 물질, 약물, 의약 또는 활성 성분을 의미하고, 이는 특히 경구 투여에 적합한 조성물로 포유동물, 예를 들어 인간에게 투여하기에 적합하다. 본원에서 사용되는 "치료 화합물", "약물", "활성 물질", "활성 성분" 및 "활성제"는 달리 명시되지 않는 한 알리스키렌을 지칭한다.
- [0036] 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 치료될 병태의 진행을 멈추거나 감소시키는, 또는 다르게는 상기 병태를 완전히 또는 부분적으로 치유하거나 완화시키는 작용을 하는 활성 성분 또는 활성제의 양을 지칭한다.
- [0037] 상기 및 하기에 용어 "알리스키렌"은 명확하게 정의되지 않는 한 유리 염기로서 및 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염, 예컨대 그의 헤미-푸마레이트 염으로서 이해되어야 한다.
- [0038] 본원에 사용되는 용어 "붕해"는 고정 용량 경구 제약 조합물이 전형적으로 유체에 의해 별개의 입자로 분리되어 분산되는 과정을 지칭한다. 붕해는, 고체 경구 투여 형태가 불용성 코팅 또는 캡슐 껍질의 조각을 제외한 고체 경구 투여 형태의 임의의 잔류물 (존재하는 경우, 시험 장치의 스크린 상에 남아있음)이 USP<701>에 따라 감지할 수 있는 단단한 코어를 갖지 않는 연성 덩어리의 상태인 경우에 달성된다. 붕해 특성을 측정하기 위한 유체는 물, 예컨대 수돗물 또는 탈이온수이다. 붕해 시간은 당업자에게 공지된 표준 방법으로 측정되며, 약전 USP <701> 및 EP 2.9.1 및 JP에 제시되어 있는 통일된 절차를 참고한다.
- [0039] 본원에서 사용되는 용어 "과립화 부형제"는 하기에 추가로 기재되는 치료 화합물과 용융-압출되거나 용융-과립화될 수 있는 임의의 제약상 허용되는 물질 또는 재료를 지칭한다. 과립화 부형제는, 예를 들어 중합체 또는 비-중합체 물질일 수 있다. 한 실시양태에서, 과립화 부형제는 중합체이다.
- [0040] 본원에서 사용되는 용어 "중합체"는 그 자체로 또는 조합시에, 치료 화합물의 용융점 (또는 용융 범위)을 초과하거나 그보다 낮은 유리 전이 온도, 연화 온도 또는 용융 온도를 갖는 중합체 또는 중합체의 혼합물을 지칭한다. 유리 전이 온도 ("Tg")는 이러한 중합체의 성질이 고 점착성에서 비교적 덜 점착성인 덩어리의 성질로 변하는 온도이다. 중합체의 유형으로는, 이들로 한정되지는 않지만, 수용성, 수팽윤성, 수불용성 중합체 및 이들의 조합물을 들 수 있다.
- [0041] 중합체의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만,
- [0042] - N-비닐 락탐의 동중중합체 및 공중합체, 예를 들어 N-비닐 피롤리돈의 동중중합체 및 공중합체 (예를 들어, 폴리비닐피롤리돈), N-비닐 피롤리돈 및 비닐 아세테이트 또는 비닐 프로피오네이트의 공중합체;
- [0043] - 셀룰로스 에스테르 및 셀룰로스 에테르 (예를 들어, 메틸셀룰로스 및 에틸셀룰로스), 히드록시알킬셀룰로스

(예를 들어, 히드록시프로필셀룰로스), 히드록시알킬알킬셀룰로스 (예를 들어, 히드록시프로필메틸셀룰로스), 셀룰로스 프탈레이트 (예를 들어, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 및 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트) 및 셀룰로스 숙시네이트 (예를 들어, 히드록시프로필메틸셀룰로스 숙시네이트 또는 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트);

- [0044] - 고분자 폴리알킬렌 옥사이드, 예컨대 폴리에틸렌 옥사이드 및 폴리프로필렌 옥사이드, 및 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 공중합체 (예를 들어, 폴리(에틸렌 옥사이드) 사슬에 인접한 폴리(프로필렌 옥사이드) (상표명 플루로닉으로 또한 공지되어 있음));
- [0045] - 폴리아크릴레이트 및 폴리메타크릴레이트 (예를 들어, 메타크릴산/에틸 아크릴레이트 공중합체, 메타크릴산/메틸 메타크릴레이트 공중합체, 부틸 메타크릴레이트/2-디메틸아미노에틸 메타크릴레이트 공중합체, 폴리(히드록시알킬 아크릴레이트), 폴리(히드록시알킬 메타크릴레이트));
- [0046] - 폴리아크릴아미드;
- [0047] - 비닐 아세테이트 중합체, 예컨대 비닐 아세테이트 및 크로톤산의 공중합체, 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 아세테이트;
- [0048] - 폴리비닐 알코올; 및
- [0049] - 올리고당류 및 다당류, 예컨대 카라기난, 갈락토만난 및 크산탄 검, 또는 이들 중 하나 이상의 혼합물을 들 수 있다.
- [0050] 한 실시양태에서, 중합체는 폴리알킬렌 옥사이드, 폴리비닐피롤리돈, 예컨대 PVPK 30, 셀룰로스 중합체, 예컨대 히드록시프로필메틸셀룰로스 (예를 들어, HPMC 3cps) 및 히드록시프로필 셀룰로스 (예를 들어, HPC-EXF) 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 가장 바람직한 중합체는 히드록시프로필 셀룰로스 (예를 들어, HPC-EXF)이다. 상기 중합체가 존재하는 경우, 알리스키렌 대 중합체 비는 유리 염기를 기준으로 바람직하게는 80:20 내지 98:2, 예컨대 85:15 내지 96:4, 예컨대 86:14, 90:10, 92:8, 95:5, 특히 92:8이고, 염이 사용되는 경우에는 그에 따라 백분율이 조정될 것이다.
- [0051] 비-중합체 과립화 부형제로는, 이들로 한정되지는 않지만, 에스테르, 수소화 오일, 오일, 천연 왁스, 합성 왁스, 탄화수소, 지방 알코올, 지방산, 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 트리글리세라이드 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 한 실시양태에서, 비-중합체 과립화 부형제는 지방산, 예를 들어 스테아르산이다.
- [0052] 에스테르, 예컨대 글리세릴 에스테르의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 글리세릴 모노스테아레이트, 예를 들어 에비테크 코포레이션(Abitec Corp.) (오하이오주 콜럼버스 소재)의 캡물(CAPMUL) GMS; 글리세릴 팔미토스테아레이트; 아세틸화된 글리세롤 모노스테아레이트; 소르비탄 모노스테아레이트, 예를 들어 유니케마(Uniqema) (벨라웨어주 뉴 캐슬 소재)의 아라셀(ARLACEL) 60; 및 세틸 팔미테이트, 예를 들어 코그니스 코포레이션(Cognis Corp.) (독일 뒤셀도르프 소재)의 쿠티나(CUTINA) CP, 마그네슘 스테아레이트 및 칼슘 스테아레이트를 들 수 있다.
- [0053] 수소화 오일의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 수소화 피마자유, 수소화 면실유, 수소화 대두유 및 수소화 팜유를 들 수 있다. 오일의 예로는 참깨유를 들 수 있다.
- [0054] 왁스의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 카나우바 왁스, 밀랍 및 경랍 왁스를 들 수 있다. 탄화수소의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 미세결정성 왁스 및 과립핀을 들 수 있다. 지방 알코올, 즉 14개 내지 31개의 탄소 원자를 갖는 보다 고분자량의 비휘발성 알코올의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 세틸 알코올, 예를 들어 크로다 코포레이션(Croda Corp.) (뉴저지주 에디슨 소재)의 크로다콜(CRODACOL) C-70; 스테아릴 알코올, 예를 들어 크로다 코포레이션의 크로다콜 S-95; 라우릴 알코올; 및 미리스틸 알코올을 들 수 있다. 10개 내지 22개의 탄소 원자를 가질 수 있는 지방산의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 스테아르산, 예를 들어 크롬톤 코포레이션(Crompton Corp.) (코네티컷주 미들버리 소재)의 히스트렌(HYSTRENE) 5016, 데칸산, 팔미트산, 라우르산 및 미리스트산을 들 수 있다.
- [0055] 알리스키렌 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 특허 EP 678503 A (예를 들어, 실시예 83)에 기재된 바와 같이, 그 자체로 공지된 방식으로 제조될 수 있다.
- [0056] 고체 경구 투여 형태는 캡슐, 또는 보다 바람직하게는 정제 또는 필름-코팅된 정제를 포함한다.
- [0057] 본 발명에 따른 고체 경구 투여 형태는 본 발명에 따른 고체 경구 투여 형태의 제조에 적합한 첨가제 또는 부형

제를 포함한다. 정제 제형화에 통상 사용되는 정제화 보조제가 사용될 수 있으며, 본 주제에 관한 광범위한 문헌, 특히 문헌 [Fiedler's "Lexicon der Hilfsstoffe", 4th Edition, ECV Aulendorf 1996]을 참고한다. 상기의 제약상 허용되는 첨가제로는, 이들로 한정되지는 않지만, 충전제 또는 희석제, 결합제, 붕해제, 윤활제, 활택제, 안정화제, 계면활성제, 필름-형성제, 연화제, 안료 등을 들 수 있다. 고정 용량 경구 제약 조합물 중 각각의 첨가제의 양은 당업계의 통상의 범위 내에서 달라질 수 있다.

[0058] 적합한 충전제로는, 제한 없이, 미세결정성 셀룰로스 (예를 들어, 셀룰로스 MK), 만니톨, 수크로스 또는 다른 당 또는 당 유도체, 양질의 인산수소칼슘, 양질의 전분, 바람직하게는 옥수수 전분, 저-치환된 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 및 이들의 조합물, 바람직하게는 미세결정성 셀룰로스, 예를 들어 등록 상표 아비셀(AVICEL), 필터락(FILTRAK), 헤웨텐(HEWETEN) 또는 파마셀(PHARMACEL) 하에 이용가능한 제품을 들 수 있다. 충전제가 존재하는 경우, 이는 (임의의 선택적 필름 코팅 전) 투여 형태의 10 중량% 내지 50 중량%, 바람직하게는 12 중량% 내지 45 중량%, 보다 바람직하게는 15 중량% 내지 40 중량% 범위의 양으로 사용될 수 있다.

[0059] 적합한 결합제로는, 제한 없이, 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 예를 들어 PVP K 30 또는 PVP90F, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 예를 들어 PEG 4000, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 예비젤라틴화된 전분 및 이들의 조합물을 들 수 있다. 결합제는 (임의의 선택적 필름 코팅 전) 투여 형태의 0.01 중량% 내지 50 중량%, 바람직하게는 0.01 중량% 내지 10 중량%, 보다 바람직하게는 0.1 중량% 내지 5 중량% 범위의 양으로 사용될 수 있다.

[0060] 적합한 윤활제로는, 제한 없이, 마그네슘 스테아레이트, 알루미늄 또는 칼슘 실리케이트, 스테아르산, 쿠티나 (수소화 피마자유), PEG 4000-8000, 활석, 글리세릴 베헤네이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 (PRUV) 및 이들의 조합물, 바람직하게는 마그네슘 스테아레이트를 들 수 있다. 윤활제가 존재하는 경우, 이는 (임의의 선택적 필름 코팅 전) 투여 형태의 0.1 중량% 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.5 중량% 내지 5 중량%, 보다 바람직하게는 1.1 중량% 내지 3.3 중량% 범위의 양으로 사용될 수 있다.

[0061] 적합한 붕해제로는, 제한 없이, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘 (CMC-Ca), 카르복시메틸셀룰로스 나트륨 (CMC-Na), 가교결합된 PVP (예를 들어, 크로스포비돈(CROSPVIDONE), 폴리플라스돈(POLYPLASDONE) 또는 콜리돈(KOLLIDON) XL), 알긴산, 알긴산나트륨 및 구아검, 가장 바람직하게는 가교결합된 PVP (PVP XL, 크로스포비돈), 가교결합된 CMC (Ac-Di-Sol), 카르복시메틸전분-Na (피리모젤(PIRIMOJEL) 및 엑스플로탭(EXPLOTAB)) 또는 이들의 조합물을 들 수 있다. 가장 바람직한 붕해제는 가교결합된 PVP, 바람직하게는 PVPP XL 및/또는 카르복시메틸전분-Na이다. 붕해제가 존재하는 경우, 이는 (임의의 선택적 필름 코팅 전) 투여 형태의 5 중량% 내지 30 중량%, 바람직하게는 10 중량% 내지 25 중량% 범위의 양으로 사용될 수 있다.

[0062] 적합한 활택제로는, 제한 없이, 콜로이드성 이산화규소 (예를 들어, 에어로실(Aerosil) 200), 마그네슘 트리실리케이트, 분말 셀룰로스, 활석 및 이들의 조합물을 들 수 있다. 콜로이드성 이산화규소가 가장 바람직하다. 활택제가 존재하고, 전분을 활택제가 아닌 것으로 고려하는 경우, 이는 (임의의 선택적 필름 코팅 전) 투여 형태의 0.05 중량% 내지 5 중량%, 바람직하게는 0.1 중량% 내지 1 중량% 범위의 양으로 사용될 수 있다.

[0063] 본 발명의 고체 경구 투여 형태는 0.8% 이하, 바람직하게는 0.6% 이하의 낮은 파쇄도를 갖는다. 파쇄도는 당업자에게 공지된 표준 방법으로 측정되며, 약전 USP <1216> 및 EP 2.9.7 및 JP에 제시되어 있는 통일된 절차를 참고한다.

[0064] 본 발명의 고체 경구 투여 형태는 또한 적합한 경도 (예를 들어, 180 N 내지 310 N, 예컨대 180 N 내지 250 N, 특히 200 N 내지 250 N 범위의 평균 경도)를 갖는다. 이러한 평균 경도는 임의의 필름 코팅을 고체 투여 형태로 도포하기 전에 측정된다. 경도는 유럽 약전 4의 201 페이지 중 2.9.8에 기재된 방법에 따라 측정될 수 있다. 대향하는 2개의 조(jaw)로 이루어진 장치를 사용하여 시험하며, 이 중 1개의 조가 다른 1개의 조를 향해 이동한다. 조의 평평한 표면은 이동 방향에 수직이다. 조의 분쇄성 표면은 평평하고 정제와의 접촉 구역보다 더 넓다. 장치는 1 뉴턴의 정밀성을 갖는 시스템을 이용하여 보정된다. 정제는 조 사이에 배치된다. 각 측정을 위해, 정제는 가해지는 힘의 방향과 동일한 방향으로 배향된다. 측정은 10개의 정제 상에서 수행된다. 결과는 정제의 분쇄에 필요한 힘의 평균치, 최소치 및 최대치 (뉴턴의 단위)로 나타낸다.

[0065] 본 발명의 바람직한 실시양태는 필름-코팅된 고체 경구 투여 형태에 관한 것이다. 적합한 필름 코팅은 공지되어 있고, 시판되거나 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 전형적으로, 필름 코팅 물질로는 친수성 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시메틸셀룰로스

및 히드록시프로필메틸셀룰로스 등이 있으며, 이 중 히드록시프로필 메틸셀룰로스가 바람직하다. 필름 코팅 조성물 성분으로는 통상적인 양의 가소제, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 6000), 트리에틸시트레이트, 디에틸 프탈레이트, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 및 또한 불투명화제, 예컨대 이산화티탄, 및 착색제, 예를 들어 산화철, 알루미늄 레이크 등을 들 수 있다. 전형적으로, 필름 코팅 물질은, 고체 경구 투여 형태의 1 중량% 내지 6 중량% 범위로 필름 코팅을 제공하는 양으로 도포된다. 건조 혼합물, 예컨대 컬러콘 코포레이션(Colorcon Corp.)에 의해 제조된 세피필름(Sepifilm) 또는 오파드라이(Opadry) 혼합물이 바람직하게 사용된다. 이들 제품은 필름 형성 중합체, 불투명화제, 착색제 및 가소제의 개별 제조된 건조 예비-혼합물이며, 수성 필름 코팅 현탁액으로 추가 가공된다.

- [0066] 일반적으로, 필름 코팅을 도포하여 1 내지 10 중량%, 바람직하게는 2 내지 6 중량%의 고체 경구 투여 형태의 중량 증가를 달성할 수 있다.
- [0067] 필름 코팅은 물 및/또는 통상의 유기 용매 (예를 들어, 메틸 알코올, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올), 케톤 (아세톤) 등을 이용하여 적합한 코팅 팬 또는 유동층 장치에서 통상의 기술로 도포될 수 있다.
- [0068] 본 발명의 추가 실시양태는 본 발명에 따른 고체 경구 투여 형태의 제조 방법이다. 이러한 고체 경구 투여 형태는, (1) 알리ски렌 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 임의로 하나 이상의 과립화 부형제를 용융 압출하여 알리ски렌 과립을 형성하는 단계; (2) 임의로 과립을 추가의 제약상 허용되는 첨가제와 혼합하는 단계; (3) 임의로 최종 블렌드를 정제로 압축하는 단계; 및 (4) 임의로, 수득한 정제를 필름 코팅하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0069] 보다 특히, 상기 제조 방법은
- [0070] (a) 알리ски렌 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 임의로 하나 이상의 과립화 부형제를 블렌딩하여 예비블렌딩된 물질을 수득하는 단계;
- [0071] (b) 블렌딩된 물질을 체로 걸러 스크리닝된 물질을 수득하는 단계;
- [0072] (c) 체로 거른 물질을 블렌딩하여 블렌딩된 물질을 수득하는 단계;
- [0073] (d) 블렌딩된 물질을 용융 압출하여 압출물을 수득하는 단계;
- [0074] (e) 압출물을 예를 들어, 냉각기 플레이커 유닛 (예를 들어, BBA 쿨러로부터 이용가능한 냉각기 플레이커 유닛)을 이용하여 주위 온도, 예를 들어 15 내지 25℃, 예컨대 20 내지 25℃, 예컨대 22 또는 23℃의 온도로 냉각시키는 단계;
- [0075] (f) 냉각된 압출물을 분쇄하는 단계;
- [0076] (g) 임의로, 분쇄된 압출물을 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제와 블렌딩하여 최종 블렌딩된 물질을 형성하는 단계;
- [0077] (h) 임의로, 최종 블렌드를 압축하여 정제를 형성하는 단계; 및
- [0078] (i) 임의로, 필름 코팅을 도포하여 필름 코팅된 정제를 수득하는 단계를 포함한다.
- [0079] 한 실시양태에서, 단계 (d)는
- [0080] (d1) 임의로 압출기를 예열하는 단계, 바람직하게는 물질을 공급하기 전, 바람직하게는 압출 온도, 예컨대 25℃ 내지 30℃ (예컨대, 25℃)의 구역 1-3, 50℃ 내지 80℃ (예컨대, 50℃)의 구역-4, 60℃ 내지 80℃ (예컨대, 60℃)의 구역-5, 70℃ 내지 100℃ (예컨대, 70℃)의 구역-6, 80℃ 내지 120℃ (예컨대, 80℃)의 구역 7-8 및 60℃ 내지 120℃ (예컨대, 60℃)의 구역 9-10에서 압출기를 예열하는 단계,
- [0081] (d2) 바람직하게는 압출 온도, 예컨대 25℃ 내지 70℃ (예컨대, 25℃ 내지 35℃, 예컨대 30℃)의 구역 1-3, 45℃ 내지 90℃ (예컨대, 45℃ 내지 55℃, 예컨대 50℃)의 구역 4-6, 45℃ 내지 90℃ (예컨대, 45℃ 내지 55℃, 예컨대 50℃)의 구역 7-8 및 40℃ 내지 120℃ (예컨대, 40℃ 내지 50℃, 예컨대 45℃)의 구역 9-10에서 압출 공정을 실행하는 단계를 포함하는 방법에 따라, 바람직하게는 50 mm 압출기를 이용함으로써 발생된다.
- [0082] 또다른 실시양태에서, 단계 (d)는 바람직하게는 16 mm 압출기를 이용하여, 바람직하게는 압출기의 예열 없이, 바람직하게는 압출 온도, 예컨대 25℃ 내지 55℃ (예컨대, 25℃ 내지 30℃, 예컨대 25℃)의 구역-1, 25℃ 내지 70℃ (예컨대, 25℃ 내지 30℃, 예컨대 25℃)의 구역-2, 25℃ 내지 90℃ (예컨대, 25℃ 내지 30℃, 예컨대 25℃)의 구역-3, 30℃ 내지 130℃ (예컨대, 30℃ 내지 50℃, 예컨대 40℃)의 구역-4 및 50℃ 내지 130℃ (예컨대

대, 50℃ 내지 80℃, 예컨대 70℃)의 구역-5에서 압출 공정을 실행함으로써 발생된다.

- [0083] 또다른 실시양태에서, 단계 (d)는 바람직하게는 27 mm 압출기를 이용하여, 바람직하게는 압출기의 예열 없이, 바람직하게는 압출 온도, 예컨대 25℃ 내지 50℃ (예컨대, 25℃ 내지 35℃, 예컨대 30℃)의 구역 1-3, 25℃ 내지 50℃ (예컨대, 25℃ 내지 40℃, 예컨대 35℃)의 구역-4, 25℃ 내지 50℃ (예컨대, 25℃ 내지 40℃, 예컨대 35℃)의 구역-5, 40℃ 내지 70℃ (예컨대, 40℃ 내지 50℃, 예컨대 45℃)의 구역-6 및 40℃ 내지 70℃ (예컨대, 40℃ 내지 50℃, 예컨대 45℃)의 구역 7-8에서 압출 공정을 실행함으로써 발생된다.
- [0084] 추가 실시양태에서, 단계 (d)는 바람직하게는 (d1) 바람직하게는 물질을 공급하기 전에, 압출 온도, 예컨대 25℃의 구역 1-3, 50℃의 구역 4, 60℃의 구역-5, 70℃의 구역-6, 80℃의 구역 7-8 및 60℃의 구역 9-10에서 임의로 압출기를 예열하는 단계,
- [0085] (d2) 바람직하게는 압출 온도, 예컨대 30℃의 구역 1-3, 50℃의 구역 4-6, 50℃의 구역 7-8 및 45℃의 구역 9-10에서 압출 공정을 실행하는 단계를 포함하는 방법에 따라, 바람직하게는 50 mm 압출기를 이용함으로써 발생된다.
- [0086] 또다른 추가 실시양태에서, 단계 (d)는 바람직하게는 16 mm 압출기를 이용하여, 바람직하게는 압출 온도, 예컨대 25℃의 구역-1, 25℃의 구역-2, 25℃의 구역-3 및 40℃의 구역-4 및 70℃의 구역-5에서 압출 공정을 실행함으로써 발생된다.
- [0087] 또다른 추가 실시양태에서, 단계 (d)는 바람직하게는 27 mm 압출기를 이용함으로써, 바람직하게는 압출 온도, 예컨대 30℃의 구역 1-3, 35℃의 구역-4, 35℃의 구역-5, 45℃의 구역-6 및 45℃의 구역 7-8에서 압출 가공을 실행함으로써 발생된다.
- [0088] 바람직한 실시양태에서, 용융 압출 가공은 50 mm, 27 mm 또는 16 mm 압출기를 이용하고, 바람직하게는 여기서 물질이 1 내지 80 Kg/h, 바람직하게는 1 내지 60 Kg/h, 예컨대 1 Kg/h, 9 Kg/h 또는 50 Kg/h의 속도로 제공된다.
- [0089] 바람직한 실시양태에서, 단계 (d)에서 압출물의 온도는 95℃ 이상, 예를 들어 100℃ 이상 (예컨대, 110℃ 이상), 예를 들어 95℃ 내지 140℃, 특히 100℃ 내지 120℃ (예컨대, 105℃ 내지 115℃)이다. 따라서, 바람직하게는 단계 (c)에서 압출물은, 단계 (d)에서 압출물이 수득되는 바람직한 온도에서 주위 온도로 냉각된다,
- [0090] 압출물이 수득되면, 이는 제약 조성물의 외부상을 구성하는 추가의 통상 부형제를 첨가함으로써 경구 형태, 예를 들어 고체 경구 투여 형태, 예컨대 정제, 환제, 로젠지(lozenge), 캡릿(caplet), 캡슐 또는 사체(sachet)로 제형화될 수 있다. 제약 조성물의 외부상은 또한 추가의 치료 화합물을 포함할 수 있다. 이러한 고체 경구 투여 형태로는, 예를 들어 단위 경구 투여 형태가 있다. 이러한 부형제의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 방출 지연제, 가소제, 붕해제, 결합제, 윤활제, 활택제, 안정화제, 충전제 및 희석제, 특히 문헌 [The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th edition, Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals Association (2003)]; 및 [Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott Williams & Wilkins (2005)]의 관련 챕터에 기재된 부형제를 들 수 있다. 당업자는 통상의 실험에 의해 그리고 어떠한 과도한 부담 없이도 고체 경구 투여 형태의 특징의 바람직한 특성에 관하여 하나 이상의 상기 부형제를 선택할 수 있다. 사용되는 각 부형제의 양은 당업계의 통상의 범위 내에서 달라질 수 있다.
- [0091] 본 발명에 따른 제조 방법에서, 당업계에서 이용되는 다수의 공지된 체가름(sieving) 방법, 블렌딩 방법 및 혼합 방법, 예를 들어 자유-낙하 또는 텀블 블렌더 내 혼합 방법, 단일-편치 또는 회전 정제 프레스 상에서 정제로의 압축 방법, 또는 롤러 압착 설비 상에서의 압착 방법에 주목한다. 체가름 단계는 임의의 적합한 수단, 예를 들어 진동식 체 또는 수동/진동체를 사용하여 수행될 수 있다. 블렌딩 단계는 임의의 적합한 수단을 사용하여 수행될 수 있다. 전형적으로, 알리ски렌 또는 알리ски렌 과립 및 제약상 허용되는 첨가제는 적합한 용기, 예컨대 확산 블렌더 또는 확산 믹서로 신속히 처리된다.
- [0092] 분쇄/스크리닝 단계는 임의의 적합한 수단, 예컨대 1.0 메쉬 이상의 크기 (예컨대, 1.0 또는 1.2 mm)의 스크린을 갖는 스크리닝 분쇄기 또는 진동식 체/분쇄기를 통한 분쇄를 이용하여 수행될 수 있다. 바람직하게는, 분쇄된 물질은 대체로 확산 블렌더 내에서 제약상 허용되는 첨가제, 예컨대 윤활제, 충전제, 붕해제 및 활택제 ("외부상")와 블렌딩된다.
- [0093] 경구 제약 생성물, 예를 들어 정제는 대체로 일괄 처리 방식으로 제조된다. 이는 약물 생성물이 동일한 제조

주기 동안 단일의 제조 순서에 따라 제조됨을 의미한다. 일괄 처리는 다른 제조 기술과 비교하여 더 낮은 생산 품질/생산량, 더 적은 유연성 및 더 높은 노동비를 발생시킬 수 있다. 이와는 대조적으로, 연속 제조는 생산량이 일정 속도로 유지되는 단일 연속 방식으로 원료로부터 최종 생성물을 생성한다.

[0094] 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 고체 경구 투여 형태의 제약 조성물의 제조는 용융 압출 연속 공정에 관한 것이다. 상기 연속 공정은 단위 공정, 예컨대 혼합, 체가름, 과립화, 분쇄, 압축, 타정 또는 코팅을 위한 다양한 설비 구성요소들이 전달 수단, 예컨대 진공, 중력, 컨베이어 벨트, 진동식 벨트 또는 버킷 벨트를 통해 함께 연결된 것을 특징으로 하는 설비 트레인을 이용한다. 제약 물질 (즉, 원료, 예컨대 알리ски렌 또는 그의 염, 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제 또는 이들의 혼합물, 중간체 약물 생성물 및 최종 약물 생성물)은 설비 트레인의 인간 조작자의 어떠한 개재나 보조 없이도 하나의 구성요소의 단위 공정 설비로부터 다음 구성요소의 단위 공정 설비로 연속 운반된다. 따라서, 최종적으로 일련의 독립적 단위 공정을 단일 설비 트레인으로 연결하여, 원료를 설비 트레인의 상류로 공급하고, 하류에서 생성된 고체 경구 투여 형태, 예컨대 정제, 환제, 캡슐, 캡슐 또는 사체, 바람직하게는 정제를 수득하도록 한다.

[0095] 예시적인 설비 트레인은, 예를 들어 블렌더, 압출기, 분쇄기 및 정제 프레스의 구성요소들을 포함할 수 있다. 당업자에게 공지된 임의의 유형의 블렌더, 예를 들어 빈(bin) 블렌더가 본 발명에 사용될 수 있다. 본 발명에 사용되는 압출기는 용융 과립화용으로 구성된다. 일반적으로, 압출기는 고정 배럴 내에 회전 스크류를 포함한다. 스크류의 전체 길이를 따라, 물질 (예를 들어, 알리ски렌 또는 그의 염, 및 임의로 하나 이상의 과립화 부형제)의 분배성 혼련이 배럴 내 스크류의 회전에 의해 제공된다. 압출의 생산물인 압출물은 냉각탑으로 전달된다. 냉각탑은 압출물을 주위 온도로 냉각시키고, 일단 냉각되면, 압출물은 과립으로 분쇄하기 위한 직렬의 (in-line) 분쇄기로 전달된다. 바람직하게는 본 발명의 압출기는 2축 압출기, 예를 들어 50 mm, 27 mm 또는 16 mm 2축 압출기이다. 당업자에게 공지된 임의의 유형의 분쇄기, 예를 들어 2000 rpm의 속도로 1 mm 또는 2 mm의 스크린을 이용하는 프루잇 해머(Frewitt hammer)가 본 발명에 사용될 수 있다. 당업자에게 공지된 임의의 유형의 정제 프레스 또한 본 발명에 사용될 수 있다. 이러한 정제 프레스의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 저속 또는 고속 프레스, 단일/이중의 다층 프레스 및 정제-내-정제 프레스를 들 수 있다. 정제 프레스는 2 내지 90 kN의 힘을 이용하여 분쇄된 물질을 압축한다.

[0096] 바람직한 실시양태에서, 용융 압출 연속 공정은, 예를 들어 압출 공정, 냉각 공정, 플레이킹 공정 및 분쇄 공정을 포함한다. 바람직하게는 냉각 공정은, 용융된 압출물을 냉각시키고 형성된 고체 시트를 작은 플레이크로 절단하는 냉각기 플레이커 유닛을 이용한다. 플레이크는 냉각탑을 통해 분쇄기로 운반되고 스크린 (예를 들어, 2 mm 스크린)을 통해 분쇄된다.

[0097] 추가 실시양태에서, 본 발명에 따른 생약 제형은 경구 활성 레닌 억제제인 알리ски렌 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 하나 이상의 추가 활성 성분을 포함한다.

[0098] 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 생약 제형은 경구 활성 레닌 억제제 (성분 (a))인 알리ски렌 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 하나의 추가 활성 성분 (성분 (b))을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 성분 (b)는 발사르탄 또는 그의 염이다. 또다른 바람직한 실시양태에서, 성분 (b)는 히드로클로로티아지드 (HCT) 또는 암로디핀이며, 여기서 "암로디핀"은 유리 염기로서 및 그의 염 (특히, 그의 제약상 허용되는 염, 가장 바람직하게는 그의 베실레이트 염) 둘 모두로서 이해되어야 한다. 가장 바람직하게는, 암로디핀은 그의 베실레이트 염으로서 사용된다.

[0099] 또다른 실시양태에서, 본 발명에 따른 생약 제형은 경구 활성 레닌 억제제 (성분 (a))인 알리ски렌 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 2종의 추가 활성 성분 (성분 (b) 및 (c))을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 성분 (b)는 히드로클로로티아지드 (HCT)이고, 성분 (c)는 암로디핀이며, 여기서 "암로디핀"은 상기에서 정의된 바와 같다.

[0100] 전형적으로, 성분 (a) 및 (b)를 포함하는 고정 용량 경구 제약 조합물은 고체 투여 형태, 예컨대 단층 또는 다층 (예컨대 이중층)인 정제이다.

[0101] 본 발명에 따른 한 실시양태에서, 성분 (a) 및 (b)는 단층의 형태로 함께 제형화된다. 본 발명에 따른 단층은, 예를 들어 (1) 상기에 기재된 성분 (a) 및 제약상 허용되는 첨가제를 과립화하는 단계; (2) 성분 (b) 및 제약상 허용되는 첨가제를, 예를 들어 하기에 기재된 바와 같이 물리 압착에 의해 과립화하는 단계; (3) 각각의 과립을 체로 거르는 단계; (4) 임의로 각각의 과립을 외부상 부형제와 혼합하는 단계; (5) 각각의 과립을 혼합하는 단계; (6) 단계 (5)로부터 수득한 물질을 스크리닝하는 단계; (7) 임의로, 단계 (6)으로부터 수득한 체가름 물질

을 추가의 제약상 허용되는 첨가제와 함께 블렌딩하는 단계; (8) 단계 (7)로부터 수득한 블렌드를 압축하여 단층 정제를 형성하는 단계; 및 (9) 임의로, 수득한 단층 정제를 필름 코팅하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0102] 본 발명에 따른, 단층 정제에 사용하기에 적합한 제약상 허용되는 첨가제로는, 제한 없이, 상기에서 정의된 희석제 또는 충전제, 붕해제, 활택제, 윤활제, 결합제, 착색제 및 이들의 조합물을 들 수 있다.

[0103] 한 바람직한 실시양태에서, 성분 (b)는 임의로 과립화 액체의 존재하에, 제약상 허용되는 첨가제와 함께 과립화된다. 과립화 액체는 과립화 당업계에 공지된 임의의 액체 또는 액체 혼합물, 예컨대 에탄올, 에탄올 및 물의 혼합물, 에탄올, 물 및 이소프로판올의 혼합물일 수 있다. 이에 따라, 상기 공정은 유기 습윤 과립화로서 지칭된다. 습윤 과립화는 전형적으로 (1) 과립화 액체의 존재하에 성분 (b) 및 제약상 허용되는 첨가제를 블렌딩하여 블렌딩된 물질을 형성하는 방법; (2) 블렌딩된 물질을 건조시키는 방법; (3) 블렌딩된 물질을 체로 거르는 방법; 및 (4) 체로 거른 물질을 스크리닝하여 습윤-과립화된 분획물을 분리시키는 방법을 이용하여 수행될 수 있다.

[0104] 별법으로, 성분 (b)의 과립화는 (1) 성분 (b) 및 제약상 허용되는 첨가제를 블렌딩하여 블렌딩된 물질을 형성하는 단계; (2) 블렌딩된 물질을 체로 거르는 단계; (3) 체로 거른 물질을 블렌딩하여 최종 블렌드 물질을 형성하는 단계; (4) 최종 블렌드 물질을 압착하여 압착된 물질을 형성하는 단계; (5) 압착된 물질을 분쇄하여 분쇄된 물질을 형성하는 단계; 및 (6) 분쇄된 물질을 블렌딩하여 건조-과립화된 분획물을 형성하는 단계를 포함할 수 있는 건조 과립화 방법을 이용하여 달성할 수 있다. 롤러 압착 방법이 특히 바람직하고, 이에 따라 압착 단계는 롤러 압착기를 사용하여 수행된다. 이러한 경우에, 압착 단계는 임의의 적합한 수단을 사용하여 수행될 수 있다. 전형적으로, 압착은 2 kN 내지 6 kN i.o., 바람직하게는 3 내지 5 kN 범위의 (개발 등급의 기계에 대한) 압착력을 갖는 롤러 압착기를 사용하여 수행된다. 압착은 또한 블렌딩된 분말을 큰 정제로 슬러징한 후, 크기를 감소시킴으로써 수행될 수 있다. 바람직하게는, 사용된 장치는 프레온드 코포레이션의 롤러 컴팩터 타입 TF 미니(Freund Corporation; Roller Compactor Type TF Mini)이다. 상기 설비의 이용시, 롤러 압착된 물질이 적절한 품질이 되도록 스크류 속도를 적합하게 조정한다. 바람직하게는, 스크류 속도는 15 rpm 초과, 예컨대 20 내지 30 rpm이다. 게다가, 상기 설비의 이용시 롤러 압착된 물질이 적절한 품질이 되도록 회전 속도를 적합하게 조정한다. 바람직하게는, 회전 속도는 3 내지 5 rpm이다. 예비-압축력을 가하지 않는 것도 또한 바람직하다.

[0105] 또다른 바람직한 실시양태에서, 성분 (b)는 용융 압출 과립화 방법에 의해 과립화된다. 용융 압출 과립화는 전형적으로 (1) 성분 (b) 및 임의로 하나 이상의 과립화 부형제를 블렌딩하여 블렌딩된 물질을 형성하는 방법; (2) 블렌딩된 물질을 체로 거르는 방법; (3) 체로 거른 물질을 용융 압출하는 방법; (4) 압출물을 주위 온도로 냉각시키는 방법; (5) 용융 과립화 물질을 분쇄하는 방법; 및 (6) 임의로, 분쇄된 용융 과립화 물질을 체로 거른 추가의 제약상 허용되는 첨가제와 블렌딩하여 최종 용융 과립을 수득하는 방법을 이용하여 달성될 수 있다.

[0106] 바람직한 실시양태에서, 성분 (b)는 롤러 압착에 의해 과립화된다.

[0107] 본 발명에 따른 또다른 실시양태에서, 성분 (a) 및 (b)는 이들이 물리적으로 분리되는 방법으로 제형화되며, 예를 들어 이들은 분리된 층, 예컨대 다층 또는 이중층 정제, 바람직하게는 이중층 정제로 제형화된다. 다층 정제는 적어도 2개의 층 (이중층 정제)을 갖거나 3개, 4개, 5개 또는 그보다 많은 층을 가질 수 있다. 각각의 층은 1종 이하의 성분을 함유한다. 바람직하게는, 정제는 1개의 층에 1종의 성분을 갖는 2개의 층을 갖지만, 정제가 이러한 2개의 층 이외에 담체만을 함유한 추가의 층을 함유하는 것 또한 가능하며, 이는 예를 들어, 분리층 또는 외부 코팅층으로서 작용할 수 있다. 별법으로, 2개 초과층의 층이 존재하는 경우, 성분들이 동일한 층에 함께 존재하지 않는 한 1개 초과층의 층에 존재할 수 있다. 실용적 목적으로, 이중층 정제가 바람직하지만, 하기에 상술된 모든 정보는 다층 정제에 동일하게 적용가능하다.

[0108] 본 발명에 따른 다층 정제, 특히 이중층 정제는 1개의 층이 성분 (a)를 함유하고 다른 층이 성분 (b)를 함유하는 것을 특징으로 한다. 본 발명에 따르면, 성분 (a)를 함유한 층은 상기에 기재된 바와 같이 용융 압출에 의해 제조된다. 성분 (b)를 함유한 층은, 예를 들어 상기에 기재된 바와 같은 과립화 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0109] 본 발명에 따른 다층 정제, 특히 이중층 정제에 사용하기에 적합한 제약상 허용되는 첨가제로는, 제한 없이, 상기에서 정의된 희석제 또는 충전제, 붕해제, 활택제, 윤활제, 결합제, 착색제 및 이들의 조합물을 들 수 있다.

[0110] 본 발명에 따른 다층, 바람직하게는 이중층 정제 고정 용량 경구 제약 조합물은 낮은 파쇄도 및 적합한 정도

(예를 들어, 이중층 형태에 대해 180 N 내지 310 N, 예컨대 250 N 내지 300 N 또는 200 N 내지 250 N 범위의 평균 경도)를 갖는다. 바람직하게는, 파쇄도는 0.8% 이하이다. 파쇄도는 당업자에게 공지된 표준 방법에 의해 측정되고, 약전 USP <1216> 및 EP 2.9.7 및 JP에 제시되어 있는 통일된 절차를 참고한다. 평균 경도는 임의의 필름 코팅을 고정 용량 경구 제약 조합물 상에 도포하기 전에 측정된다.

[0111] 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 다층 정제, 예컨대 이중층 정제에서, 성분 (a)는 고정 용량 경구 제약 조합물의 총 중량을 기준으로 20 중량% 이상, 예컨대 22 중량% 이상, 예컨대 25 중량% 이상의 양으로 존재한다. 상기 백분율은 성분 (a)의 유리 염기를 기준으로 한 것이고, 염이 사용되는 경우에는 그에 따라 백분율이 조정될 것이다.

[0112] 또다른 실시양태에서, 본 발명에 따른 다층 정제, 예컨대 이중층 정제에서, 성분 (a)는 성분 (a)를 포함한 층의 총 중량을 기준으로 40 중량% 이상, 예컨대 50 중량% 이상, 예컨대 60 중량% 이상의 양으로 존재한다. 상기 백분율은 성분 (a)의 유리 염기를 기준으로 한 것이고, 염이 사용되는 경우에는 그에 따라 백분율이 조정될 것이다.

[0113] 추가 실시양태에서, 본 발명에 따른 다층 정제, 예컨대 이중층 정제에서, 성분 (a)는 성분 (a)를 포함한 층의 총 중량을 기준으로 40 내지 70 중량%, 예컨대 50 내지 65 중량%, 예컨대 50 내지 60 중량%, 특히 60 내지 70 중량%의 양으로 존재한다. 상기 백분율은 성분 (a)의 유리 염기를 기준으로 한 것이고, 염이 사용되는 경우에는 그에 따라 백분율이 조정될 것이다.

[0114] 추가 실시양태에서, 본 발명에 따른 다층 정제, 예컨대 이중층 정제에서, 성분 (a)는 성분 (a)를 포함한 압출물의 총 중량을 기준으로 70 내지 100 중량%, 예컨대 75 내지 98 중량%, 예컨대 85 내지 98 중량%의 양으로 존재한다. 상기 백분율은 성분 (a)의 유리 염기를 기준으로 한 것이고, 염이 사용되는 경우에는 그에 따라 백분율이 조정될 것이다.

[0115] 또다른 추가 실시양태에서, 본 발명에 따른 다층 정제, 예컨대 이중층 정제에서, 성분 (b)는 고정 용량 경구 제약 조합물의 총 중량을 기준으로 20 중량% 이상, 예컨대 23 중량% 이상, 예컨대 25 중량% 이상, 예컨대 28 중량% 이상의 양으로 존재한다. 상기 백분율은 성분 (b)의 유리 산 또는 유리 염기를 기준으로 한 것이고, 염이 사용되는 경우에는 그에 따라 백분율이 조정될 것이다.

[0116] 또다른 실시양태에서, 본 발명에 따른 다층 정제, 예컨대 이중층 정제에서, 성분 (b)는 성분 (b)를 포함한 층의 총 중량을 기준으로 50 중량% 이상의 양으로 존재한다. 상기 백분율은 성분 (b)의 유리 산 또는 유리 염기를 기준으로 한 것이고, 염이 사용되는 경우에는 그에 따라 백분율이 조정될 것이다.

[0117] 또다른 추가 실시양태에서, 본 발명에 따른 다층 정제, 예컨대 이중층 정제에서, 성분 (b)는 성분 (b)를 포함한 층의 총 중량을 기준으로 30 중량% 내지 70 중량%의 양으로 존재한다. 상기 백분율은 성분 (b)의 유리 산 또는 유리 염기를 기준으로 한 것이고, 염이 사용되는 경우에는 그에 따라 백분율이 조정될 것이다.

[0118] 바람직한 실시양태에서 성분 (b)는 발사르탄이며, 따라서 성분 (b)의 백분율은 유리 산을 지칭하고, 그의 염이 사용되는 경우에는 그에 따라 백분율이 조정될 것이다.

[0119] 성분 (a), 성분 (b) 및 제약상 허용되는 첨가제에 관한 세부사항, 즉 성분, 양 등은 본원의 상기 및 하기에 제시되어 있다.

[0120] 본 발명에 따른 다층, 바람직하게는 이중층 정제는, 예를 들어 (1) 상기에 기재된 성분 (a)를 용융 과립화하여 알리스키렌 과립을 형성하는 단계; (2) 성분 (b)를, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같이 과립화하는 단계; (3) 각각의 과립을 체로 거르는 단계; (4) 임의로 각각의 과립을 외부상 부형제와 혼합하는 단계; 및 (5) 성분 (a) 및 성분 (b)의 과립 둘 모두를 함께 압축하여 이중층 정제를 형성하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다. 전형적으로 압축은 이중층 회전 정제 프레스를 이용하여 수행된다. 전형적인 압축력은 12 kN 내지 45 kN의 범위이다. 바람직하게는, 성분 (b)를 함유한 층은 예비-압축되고, 성분 (a)를 함유한 층은 생성된 예비-압축된 층에 첨가되고, 그 다음 두 층 모두가 압축된다. 임의로, 상기 방법은 다층, 바람직하게는 이중층 정제를 필름 코팅하는 단계를 포함한다. 필름 코팅은 임의의 적합한 수단을 사용하여 수행될 수 있다. 적합한 필름 코팅은 공지되어 있고, 시판되거나 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 전형적으로 필름 코팅 물질은 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 활석 및 착색제와 같은 물질을 포함한 중합체 필름 코팅 물질이다. 전형적으로 필름 코팅 물질은 필름-코팅된 정제의 1 중량% 내지 6 중량% 범위의 필름 코팅을 제공하는 양으로 도포된다.

- [0121] 블렌딩, 건조, 체가름 및 혼합 단계는 당업계에 공지된 임의의 적합한 수단을 사용하여 수행될 수 있다. 전형적으로, 블렌딩 및 혼합 단계는 각각 확산 블렌더 또는 확산 믹서를 사용하여 수행된다. 체가름 단계는, 예를 들어 진동식 체를 사용하여 수행될 수 있다.
- [0122] 용어 "발사르탄"은 명확하게 정의되지 않는 한 유리 염기로서 및 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염으로서 이해되어야 한다. 발사르탄 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 그 자체로 공지된 방식으로, 예컨대 W02004/026847, W02005/014602 및 US5,399,578에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0123] 바람직한 염 형태로는 산 부가염을 들 수 있다. 또한, 1개 이상의 산 기 (예를 들어, COOH 또는 5-테트라졸릴)를 갖는 화합물은 염기와의 염을 형성할 수 있다. 적합한 염기와의 염으로는, 예를 들어 금속 염, 예컨대 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염 (예를 들어, 나트륨, 칼륨, 칼슘 또는 마그네슘 염), 또는 암모니아 또는 유기 아민과의 염, 예컨대 모르폴린, 티오모르폴린, 피페리딘, 피롤리딘, 모노-, 디- 또는 트리-저급 알킬아민 (예를 들어, 에틸-, tert-부틸-, 디에틸-, 디이소프로필-, 트리에틸-, 트리부틸- 또는 디메틸프로필아민), 또는 모노-, 디- 또는 트리히드록시 저급 알킬아민 (예를 들어, 모노-, 디- 또는 트리-에탄올아민)과의 염을 들 수 있다. 게다가, 상응하는 내부 염이 형성될 수 있다. 제약 용도로는 부적합하지만, 예를 들어 유리 화합물 I 또는 이들의 제약상 허용되는 염의 단리 또는 정제에 사용될 수 있는 염이 또한 포함된다. 보다 바람직한 염은, 예를 들어 무정형 형태의 모노-나트륨 염; 무정형 또는 결정성 형태, 특히 그의 수화물 형태의 발사르탄의 디-나트륨 염; 결정성 형태의 발사르탄의 모노-칼륨 염; 무정형 또는 결정성 형태, 특히 그의 수화물 형태의 발사르탄의 디-칼륨 염; 결정성 형태, 특히 그의 수화물 (주로, 사수화물) 형태의 발사르탄의 칼슘 염; 결정성 형태, 특히 그의 수화물 (주로, 육수화물) 형태의 발사르탄의 마그네슘 염; 결정성 형태, 특히 수화물 형태의 발사르탄의 칼슘/마그네슘 혼합 염; 결정성 형태, 특히 수화물 형태의 발사르탄의 비스-디에틸암모늄 염; 결정성 형태, 특히 수화물 형태의 발사르탄의 비스-디프로필암모늄 염; 결정성 형태, 특히 그의 수화물 (주로, 반수화물) 형태의 발사르탄의 비스-디부틸암모늄 염; 무정형 형태의 발사르탄의 모노-L-아르기닌 염; 무정형 형태의 발사르탄의 비스-L-아르기닌 염; 무정형 형태의 발사르탄의 모노-L-라이신 염; 무정형 형태의 발사르탄의 비스-L-라이신 염으로부터 선택된다. 가장 바람직하게는, 발사르탄은 유리 산으로서 사용된다. 발사르탄 과립화는 임의의 적합한 수단에 의해 수행될 수 있다. 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 발사르탄 과립화는 (1) 성분 (b) 및 제약상 허용되는 첨가제를 블렌딩하여 블렌딩된 물질을 형성하는 단계; (2) 블렌딩된 물질을 체로 거르는 단계; (3) 체로 거른 물질을 블렌딩하여 최종 블렌드 물질을 형성하는 단계; (4) 최종 블렌드 물질을 압착하여 압착된 물질을 형성하는 단계; (5) 압착된 물질을 분쇄하여 분쇄된 물질을 수득하는 단계; 및 (6) 분쇄된 물질을 블렌딩하여 발사르탄 과립을 형성하는 단계에 의해 수행될 수 있다.
- [0124] 단계 (1) 및 단계 (3)의 블렌딩은 임의의 적합한 수단을 사용하여 수행될 수 있다. 전형적으로, 성분 (b) 및 제약상 허용되는 첨가제는 적합한 용기, 예컨대 확산 블렌더 또는 확산 믹서로 신속히 처리된다. 단계 (2)의 체가름은 상기에 기재된 임의의 적합한 수단을 사용하여 수행될 수 있다. 단계 (4)의 압착은 임의의 적합한 수단을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 전형적으로 성분 (b)의 압착은 20 kN 내지 60 kN 범위의, 바람직하게는 35 kN의 압착력을 갖는 롤러 압착기를 사용하여 수행될 수 있다. 압착은 또한 블렌딩된 분말을 큰 정제로 슬러깅한 후, 크기를 감소시킴으로써 수행될 수 있다. 단계 (5)의 분쇄는 임의의 적합한 수단을 사용하여 수행될 수 있다. 전형적으로, 압착된 물질은 스크리닝 분쇄기를 통해 분쇄된다. 단계 (6)의 블렌딩은 임의의 적합한 수단을 사용하여 수행될 수 있다. 바람직하게는, 분쇄된 물질은 대체로 확산 블렌더 내에서 제약상 허용되는 첨가제, 예컨대 윤활제와 블렌딩된다.
- [0125] 발사르탄이 유리 산을 기준으로 단위 투여 형태 당 75 내지 350 mg (예컨대, 100 내지 200 mg), 보다 바람직하게는 80 mg 내지 320 mg (예컨대, 160 내지 320 mg), 특히 80, 160 또는 320 mg (예컨대, 160 또는 320 mg) 범위의 양으로 존재하는 것이 바람직하고, 염이 사용되는 경우에는 그에 따라 백분율이 조정될 것이다.
- [0126] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 발사르탄은 고정 용량 경구 제약 조합물의 총 중량을 기준으로 15 내지 40 중량%, 예컨대 20 내지 40 중량%, 예컨대 20 내지 30 중량%의 양으로 존재한다. 상기 백분율은 유리 산을 기준으로 한 것이고, 염이 사용되는 경우에는 그에 따라 백분율이 조정될 것이다.
- [0127] 알리스키렌 대 발사르탄의 중량비는 바람직하게는 1:0.001 내지 1:5, 보다 바람직하게는 1:0.5 내지 1:4 또는 1:0.03 내지 1:0.07의 범위이다. 가장 바람직하게는, 중량비는 (a)의 유리 염기 및 (b)의 유리 산을 기준으로 1:1.0 내지 1.1; 1:2.1 내지 2.2; 또는 1:0.005 내지 0.006이다. 가장 바람직하게는, 성분 (a) 및 성분 (b)는 (a)의 유리 염기 및 (b)의 유리 산을 기준으로 (a)/(b)가 75/80 mg, 75/160 mg, 150/80 mg, 150/160 mg, 300/320 mg, 300/160 mg 또는 150/320 mg, 가장 바람직하게는 150/160 mg, 300/320 mg, 300/160 mg 또는

150/320 mg인 양으로 사용된다. 한 실시양태에서, 300 mg의 (a) 및/또는 320 mg의 (b), 가장 바람직하게는 300/320 mg의 (a)/(b)를 사용한 높은 약물 로딩양을 이용하는 것이 바람직하다. 염, 예컨대 성분 (a)의 헤미푸마레이트를 사용하는 경우에는 그에 따라 비가 조정될 것이다.

- [0128] 본 발명에 따라 생성된 제형은 하기의 이점을 나타낸다:
- [0129] · 비교적 높은 약물 로딩양이 용이하게 달성될 수 있고;
- [0130] · 충분한 정도, 파쇄에 대한 내성, 봉해 시간 등을 갖는 고정 용량 경구 제약 조합물의 제형화가 가능하고;
- [0131] · 약물 물질의 점착 경향 및 부족한 유동성이 최소로 감소되고;
- [0132] · 확실한 제조 공정이 달성되고;
- [0133] · 재현가능한 성능으로 귀결되는 제형화 및 공정의 스케일-업(Scale-up)이 달성되고;
- [0134] · 합리적인 저장 수명을 얻기 위한 충분한 안정성이 달성되고;
- [0135] · 특히 용융 과립화 공정이 과립화 용매를 사용하지 않으므로 임의의 건조 단계를 피하여 보다 짧은 공정 시간이 달성되고, 이에 따라 공정이 보다 경제적이 되고;
- [0136] · 알리스키렌이 그의 무정형 형태인 제형화가 달성된다.
- [0137] 본 발명은 또한 상기 본원에 기재된 바와 같은 고체 경구 투여 형태의 제조 방법에 관한 것이다. 이러한 고체 경구 투여 형태는, 적절한 양의 상기 본원에서 정의된 바와 같은 성분들을 후처리하여 단위 고체 경구 투여 형태를 형성함으로써 제조될 수 있다.
- [0138] 본 발명의 고체 경구 투여 형태는 수축기 또는 이완기 또는 둘 모두의 혈압을 낮추는 데 유용하다. 본 발명이 유용한 병태로는, 제한 없이, 고혈압 (악성, 본태성, 신-혈관성, 당뇨병성, 고립성 수축기 또는 다른 속발성 유형), 울혈성 심부전, 협심증 (안정형 또는 불안정형), 심근경색, 아테롬성동맥경화증, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 심근병증, 신부전, 말초 혈관 질환, 좌심실 비대, 인지 기능 장애 (예를 들어, 알츠하이머병) 및 뇌졸중, 두통 및 만성 심부전을 들 수 있다.
- [0139] 본 발명은 또한, 고혈압 (악성, 본태성, 신-혈관성, 당뇨병성, 고립성 수축기 또는 다른 속발성 유형), 울혈성 심부전, 협심증 (안정형 또는 불안정형), 심근경색, 아테롬성동맥경화증, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 심근병증, 신부전, 말초 혈관 질환, 좌심실 비대, 인지 기능 장애, 예를 들어 알츠하이머병, 뇌졸중, 두통 및 만성 심부전의 치료를 필요로 하는 인간 환자를 비롯한 동물에게 본 발명에 따른 치료적으로 유효한 고체 경구 투여 형태를 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0140] 본 발명은 또한, 고혈압 (악성, 본태성, 신-혈관성, 당뇨병성, 고립성 수축기 또는 다른 속발성 유형), 울혈성 심부전, 협심증 (안정형 또는 불안정형), 심근경색, 아테롬성동맥경화증, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 심근병증, 신부전, 말초 혈관 질환, 좌심실 비대, 인지 기능 장애, 예를 들어 알츠하이머병, 뇌졸중, 두통 및 만성 심부전의 치료용 의약 제조를 위한 본 발명에 따른 고체 경구 투여 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0141] 본 발명은 또한, 본 발명에 따른 고체 경구 투여 형태를 포함하는, 고혈압 (악성, 본태성, 신-혈관성, 당뇨병성, 고립성 수축기 또는 다른 속발성 유형), 울혈성 심부전, 협심증 (안정형 또는 불안정형), 심근경색, 아테롬성동맥경화증, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 심근병증, 신부전, 말초 혈관 질환, 좌심실 비대, 인지 기능 장애, 예를 들어 알츠하이머병, 뇌졸중, 두통 및 만성 심부전의 치료를 위한 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0142] 궁극적으로, 투여될 활성제 및 특정 제형의 정확한 용량은 여러 요인, 예를 들어 치료될 병태, 목적하는 치료 기간 및 활성제의 방출 속도에 좌우된다. 예를 들어, 요구되는 활성제의 양 및 그의 방출 속도는 혈장 중 특정 활성제의 농도가 치료 효과를 위해 허용가능한 수준으로 얼마나 오래 유지되는지를 결정하는 공지된 시험관내 또는 생체내 기술에 기초하여 결정될 수 있다.
- [0143] 상기 기재는 그의 바람직한 실시양태를 포함하여 본 발명을 충분히 개시하고 있다. 본원에 명확하게 개시된 실시양태의 변형 및 개선은 하기 특허청구범위의 범주에 속한다. 추가의 부연설명 없이, 당업자는 전술한 기재를 이용하여 본 발명을 최대한 활용할 수 있는 것으로 여겨진다. 따라서, 본원의 실시예는 단지 예시로서 해석되어야 하며, 어떠한 방식으로든 본 발명의 범주를 제한하지 않는다.

[0144] **실시예**

[0145] 하기 제조 방법은 본 발명을 실시하는 방법을 나타내고자 한다. 하기에 언급되는 압출기는 그의 범주를 제한하지 않으면서 본 발명을 예시하기는 하지만, 한편으로는 용융 압출 단계 (d)를 달성하기 위한 바람직한 실시양태를 나타낸다. 마찬가지로, 압출기 구역의 온도를 예시한다.

[0146] 알리ски렌 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 임의로 하나 이상의 과립화 부형제를 빈 블렌더 내에서 200회 회전으로 블렌딩하여, 예비블렌딩된 물질을 수득하였다. 블렌드를 2 mm 스크린을 통해 체로 걸러 스크리닝된 물질을 수득한 다음, 추가 200회 회전으로 블렌딩하여 블렌딩된 물질을 수득하였다. 블렌드를 이축 압출기의 공급부 또는 호퍼로 주입하였다. 적합한 이축 압출기는, 예를 들어 50 mm, 27 mm 또는 16 mm 라이스트리츠 (Leistritz) 압출기이다. 물질을 공급하기 전, 압출기를 하기에 나타낸 바와 같이 예열할 수 있다. 예열이 요구되는 경우에, 예열 직후 압출기를 하기에 예시된 용융 압출 온도로 가열시킨다. 스크류 속도를 설정하고, 부피 공급 속도를 조정하였다. 압출기 스크류의 가열과 혼련 스크류 내 물질 사이의 저항에 의해 생성되는 전단력은 알리ски렌 헤미푸마레이트 또는 다른 알리ски렌 염을 용융시켰다. 압출물 또는 과립을 냉각기 플레이커 유닛, 예를 들어 BBA 쿨러로부터 이용가능한 냉각기 플레이커 유닛을 사용하여 주위 온도로 냉각시켰다. 그 다음, 냉각된 과립을 분쇄하였다. 적합한 분쇄기는, 2 mm 또는 1 mm 스크린을 이용하고 바람직하게는 2000 rpm으로 설정된 프루잇 해머 분쇄기이다. 외부상에 대해, 처음에는 외부상 부형제를 적합한 메쉬를 통해 통과시켰다. 예를 들어, 에어로실(aerosil) 200을 1.0 mm 스크린을 통해 스크리닝하고, 마그네슘 스테아레이트를 0.9 mm 스크린을 통해 스크리닝하고, 인디고틴 레이크(indigotine lake)를 0.5 mm 스크린을 통해 스크리닝하였다. 그 다음, 수득한 과립과 부형제를 적합한 빈 블렌더를 사용하여 블렌딩하였다. 통상의 회전 정제 프레스를 사용하여 적절한 압축력으로, 생성된 최종 블렌드를 정제로 압축하였다.

50 mm 압출기: 압출기 예열(15분 동안)

온도 구역 1-3	25°C
온도 구역 4	50°C
온도 구역 5	60°C
온도 구역 6	70°C
온도 구역 7-8	80°C
온도 구역 9-10	60°C

50 mm 압출기: 용융 압출 온도 조건

온도 구역 1-3	30°C (± 5°C)	25°C	30°C	35°C
온도 구역 4-6	50°C (± 5°C)	45°C	50°C	55°C
온도 구역 7-8	50°C (± 5°C)	45°C	50°C	55°C
온도 구역 9-10	45°C (± 5°C)	40°C	45°C	50°C
공급 속도	50 kg /시간-고정됨	**	**	**
스크류 속도	150 rpm (± 5 rpm)	145 rpm	150 rpm	155 rpm

한 실시양태에서 (**) = 50 kg /시 간

27 mm 압출기: 용융 압출 온도 조건 (예열 없음)

온도 구역 1-3	30°C (± 5°C)	25°C	30°C	35°C
온도 구역 4	35°C (± 5°C)	45°C	50°C	55°C
온도 구역 5	35°C (± 5°C)	45°C	50°C	55°C
온도 구역 6	45°C (± 5°C)	40°C	45°C	50°C
온도 구역 7-8	45°C (± 5°C)	40°C	45°C	50°C
공급 속도	9 kg /시간-고정됨	***	***	***
스크류 속도	150 rpm (± 5 rpm)	145 rpm	150 rpm	155 rpm

한 실시양태에서 (***) = 9 kg /시간

16 mm 압출기: 용융 압출 온도 조건 (예열 없음)

온도 구역 1	25°C	*	*	*
온도 구역 2	25°C	*	*	*
온도 구역 3	25°C	*	*	*
온도 구역 4	40°C (± 5°C)	35°C	40°C	45°C
온도 구역 5	70°C (± 5°C)	65°C	70°C	75°C
공급 속도	1 kg /시간-고정됨	#	#	#
스크류 속도	140 rpm (± 10 rpm)	130 rpm	140 rpm	150 rpm

한 실시양태에서 (*) = 25°C 및 (#) = 1 kg/시간

분쇄/스크리닝 파라미터	알리스키렌 및 중합체	냉각된 압출물	외부상 부형제
스크린 (mm)	2.0	2.0	0.5-1.0

[0149] 실시예 1: 용융 과립화된 알리스키렌 층을 갖는 이중층 제형

[0150] 알리스키렌 층을 상기에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0151] 발사르탄 층의 성분을 본원에 기재된 바와 같이 혼합, 과립화하고 압축하였다. 모든 이중층 변형에 대해, 발사르탄 층을 편심의 정제 프레스 내로 충전하고 <2.5kN의 압축력으로 압축하였다. 알리스키렌 층을 발사르탄 층의 상부에 첨가한 다음, 정제 코어를 5 내지 40 kN의 압축력으로 압축하여 이중층 정제 코어를 수득하였다.

[0152] 변형 1. 용융 압출물: 알리스키렌 및 HPC;

[0153] 16 mm 압출기, 압출물 온도 105 내지 110℃

알리스키렌/ 발사르탄 300/320mg		단위 당 조성 [mg/단위]	단위 당 조성 [%]
알리스키렌 층	알리스키렌		
	헤미푸마레이트	331.50	29.59
	HPC*	45.20	4.03
	아비셀 102 (MCC)	68.05	6.07
	크로스포비돈 XL	50.00	4.46
	에어로실 200	2.50	0.22
	인디고틴-파르블랙	0.50	0.04
	마그네슘 스테아레이트	2.50	0.22
발사르탄 층	발사르탄	320.00	28.57
	아비셀 102 (MCC)	229.50	20.49
	크로스포비돈 XL	46.50	4.15
	에어로실 200	6.00	0.54
	Mg		
	스테아레이트(내부)	12.00	1.07
	Mg-		
	스테아레이트(외부)	6.00	0.54
	총	1120.25	100.00
평균 경도 [N]			260N (220-300N)
파쇄도 10St. /6.5g 500 U [%]			0.2 %
발사르탄 층에 대한 붕해 시간 [분]			6 분 - 8 분
알리스키렌 층에 대한 붕해 시간 [분]			22-29 분

10 분 후 pH 4.5 에서 알리스키렌의
용해 프로파일
22

20 분 후 pH 4.5 에서
알리스키렌의 용해 프로파일
46

HPC*: 10% w/w 농도에서 300 내지 600 mPas의 수성 점도 및 80,000의 평균 분자량을 갖는 히드록시프로필셀룰로스

[0154]

[0155] 변형 2. 용융 압출물: 알리스키렌 및 HPC;

[0156] 16 mm 압출기, 압출물 온도 105 내지 110℃

[0157] 27 mm 압출기, 압출물 온도 105 내지 110℃

[0158] 50 mm 압출기, 압출물 온도 105 내지 115℃

알리스키렌/ 발사르탄 150/160mg	단위 당 조성 [mg/단위]	단위 당 조성[%]
알리스키렌 층	알리스키렌	165.75
	헤미푸마레이트	29.60
	HPC*	2.14
	셀룰로스 MKGR	7.97
	크로스포비돈	4.46
	에어로실 200	0.22
	인디고틴 레이크 12196	0.02
	마그네슘 스테아레이트	0.22
발사르탄 층	발사르탄	160.00
	셀룰로스 MK GR	28.57
	크로스포비돈	19.29
	에어로실 200	5.36
	Mg 스테아레이트(내부)	0.54
	Mg 스테아레이트(외부)	1.07
	총	0.54
평균 경도 [N]	560.0	100.00
파쇄도 10St./6.5g 500 U [%]		220N (190-250)
발사르탄 층에 대한 붕해 시간 [분]		0.1%
알리스키렌 층에 대한 붕해 시간 [분]		3 분 - 6 분
		15 분 - 19 분
10 분 후 pH 4.5 에서 알리스키렌의 용해 20 분 후 pH 4.5 에서 알리스키렌의 용해		
프로파일 프로파일		
31 65		

HPC*: 10% w/w 농도에서 300 내지 600 mPas의 수성 점도 및 80,000의 평균 분자량을 갖는 히드록시프로필셀룰로스

[0159]

[0160] 변형 3. 용융 압출물: 알리스키렌 및 HPC;

[0161] 16 mm 압출기, 압출물 온도 105 내지 110℃

[0162] 27 mm 압출기, 압출물 온도 105 내지 110℃

[0163] 50 mm 압출기, 압출물 온도 105 내지 115℃

알리스키렌/ 발사르탄 300/320mg		단위 당 조성 [mg/단위]	단위 당 조성 [%]
알리스키렌 층	알리스키렌	331.50	29.60
	헤미푸마레이트		
	HPC*	24.00	2.14
	셀룰로스 MKGR	89.25	7.97
	크로스포비돈	50.00	4.46
	에어로실 200	2.50	0.22
	인디고틴 레이트 12196	0.25	0.02
	마그네슘 스테아레이트	2.50	0.22
발사르탄 층	발사르탄	320.00	28.57
	셀룰로스 MK GR	216.00	19.29
	크로스포비돈	60.00	5.36
	에어로실 200	6.00	0.54
	Mg 스테아레이트(내부)	12.00	1.07
	Mg 스테아레이트(외부)	6.00	0.54
총		1120.00	100.00
평균 경도 [N]			240 (210-280N)
파쇄도 10St. /6.5g 500 U [%]			0.2%
발사르탄 층에 대한 봉해 시간 [분]			3-6 분
알리스키렌 층에 대한 봉해 시간 [분]			17-22 분

10 분 후 pH 4.5 에서 알리스키렌의 용해

프로파일

27

20 분 후 pH 4.5 에서 알리스키렌의 용해

프로파일

59

HPC*: 10% w/w 농도에서 300 내지 600 mPas의 수성 점도 및 80,000의 평균 분자량을 갖는 히드록시프로필셀룰로스

[0164]

[0165] 실시예 2. 용융 압출물: 알리스키렌 헤미푸마레이트 및 PVP K30

[0166] 변형 1: 16 mm 압출기, 압출물 온도 110 내지 120℃

변형 1		mg/단위	
내부상 (용융 압출물)			
알리스키렌 헤미푸마레이트		331.5	
PVP K30*		14.7	
용융 압출 공정 온도 = 110°C-저 전단력 -16 mm 압출기			
외부상			
폴리비닐피롤리돈 XL		96.4	
미세결정성 셀룰로스 Grn		223.8	
에어로실 200		3.6	
마그네슘 스테아레이트		10.0	
코어 정제의 총 중량		680 mg	
평균 경도 [N]		213-228	
파쇄도 [500 방울]		0.07%	
코어 정제의 붕해 시간		15 분	
코팅된 정제의 붕해 시간		17 분	
코어 정제의 용해 프로파일(약물 방출%, n=3인 정제)			
15 분	30 분	60 분	
77.53	102.24	103.27	
코팅된 정제의 용해 프로파일(약물 방출%, n=3인 정제)			
15 분	30 분	60 분	
69.15	102.67	103.48	

용해 프로파일 파라미터

용해 매질: 0.01 N HCl

시험 매질의 부피: 500 ml

방법 : 바스켓 방법 (100 rpm)

PVP K30*: 10% w/w 농도에서 5.5 내지 8.5 mPas의 수점 점도 및 44,000 내지 54,000의 평균 분자량을 갖는 폴리비닐피롤리돈

[0167]

[0168] 변형 2: 16 mm 압출기, 압출물 온도 110 내지 120℃

변형 2		mg/단위
내부상 (용융 압출물)		
알리스키렌 헤미푸마레이트		331.5
PVP K30*		24
용융 압출 공정 온도 = 110°C-저 전단력 16 mm 압출기		
외부상		
폴리비닐피롤리돈 XL		96.4
미세결정성 셀룰로스 Grn		214.5
에어로실 200		3.6
마그네슘 스테아레이트		10.0
코어 정제의 총 중량		680 mg
평균 경도 [N]		198-215
파쇄도 [500 방울]		0.2%
코어 정제의 붕해 시간		16 분
코팅된 정제의 붕해 시간		18-19 분
코어 정제의 용해 프로파일(약물 방출%, n=3인 정제)		
15 분	30 분	60 분
81.25	101.77	101.40
코팅된 정제의 용해 프로파일(약물 방출%, n=3인 정제)		
15 분	30 분	60 분
67.05	100.54	101.51

용해 프로파일 파라미터
 용해 매질: 0.01 N HCl
 시험 매질의 부피: 500 ml
 방법 : 바스켓 방법 (100 rpm)

PVP K30*: 10% w/w 농도에서 5.5 내지 8.5 mPas의 수점 점도 및 44,000 내지 54,000의 평균 분자량을 갖는 폴리비닐피롤리돈

[0169]

[0170] 변형 3: 16 mm 압출기, 압출물 온도 110 내지 120℃

변형 3		mg/단위	
내부상 (용융 압출물)			
알리스키렌 헤미푸마레이트		331.5	
PVP K30*		30.79	
용융 압출 공정 온도 = 110°C-저 전단력 -16 mm 압출기			
외부상			
폴리비닐피롤리돈 XL		96.4	
미세결정성 셀룰로스 Grn		207.71	
에어로실 200		3.6	
마그네슘 스테아레이트		10.0	
코어 정제의 총 중량		680 mg	
평균 경도 [N]		205-215	
파쇄도 [500 방울]		0%	
코어 정제의 분해 시간		16-17 분	
코팅된 정제의 분해 시간		19 분	
코어 정제의 용해 프로파일(약물 방출%, n=3인 정제)			
15 분	30 분	60 분	
79.43	100.56	101.43	

용해 프로파일 파라미터

용해 매질: 0.01 N HCl

시험 매질의 부피: 500 ml

방법: 바스켓 방법 (100 rpm)

PVP K30*: 10% w/w 농도에서 5.5 내지 8.5 mPas의 수정 점도 및 44,000 내지 54,000의 평균 분자량을 갖는 폴리비닐피롤리돈

[0171]

[0172] 실시예 3. 용융 압출물: 알리스키렌 헤미푸마레이트 및 HPMC 3cps

[0173] 16 mm 압출기, 압출물 온도 110 내지 120°C

	mg/단위
내부상 (용융 압출물)	
알리스키렌 헤미푸마레이트	331.5
HPMC 3 cps	24
용융 압출 공정 온도 = 110°C-저 전단력 -16 mm 압출기	
외부상	
폴리비닐피롤리돈 XL	96.4
미세결정성 셀룰로스 Grn	214.5
에어로실 200	3.6
마그네슘 스테아레이트	10.0
코어 정제의 총 중량	680 mg
평균 경도 [N]	208-229
파쇄도[500 방울]	0%
코어 정제의 분해 시간	15 분

[0174]

[0175] 실시예 4. 용융 압출물: 알리스키렌 헤미푸마레이트, PVP K30 및 PVP XL

[0176] 16 mm 압출기, 압출물 온도 105 내지 115°C

	mg/단위
내부상 (용융 압출물)	
알리스키렌 헤미푸마레이트	331.5
PVP K 30*	15.4
폴리비닐피롤리돈 XL	15.4
용융 압출 공정 온도 = 110°C-저 전단력 -16 mm 압출기	
외부상	
폴리비닐피롤리돈 XL	81.0
미세결정성 셀룰로스 Grn	223.1
에어로실 200	3.6
마그네슘 스테아레이트	10.0
코어 정제의 총 중량	680 mg
평균 경도 [N]	196-216
파쇄도 [500 방울]	0%
코어 정제의 붕해 시간	20 분

PVP K30*: 10% w/w 농도에서 5.5 내지 8.5 mPas의 수점 점도 및 44,000 내지 54,000의 평균 분자량을 갖는 폴리비닐피롤리돈

[0177]

[0178]

실시예 5. 용융 압출물: 알리스키렌 헤미푸마레이트

[0179]

변형 1: 16 mm 압출기, 압출물 온도 95 내지 100°C

변형 1	mg/단위
내부상 (용융 압출물)	
알리스키렌 헤미푸마레이트	331.5
용융 압출 공정 온도 = 95°C; 고 전단력 -16 mm 압출기	
외부상	
PVP K 30* / HPMC 3 cps	24
폴리비닐피롤리돈 XL	96.4
미세결정성 셀룰로스 Grn	214.5
에어로실 200	3.6
마그네슘 스테아레이트	10.0
코어 정제의 총 중량	680 mg

PVP K30*: 10% w/w 농도에서 5.5 내지 8.5 mPas의 수점 점도 및 44,000 내지 54,000의 평균 분자량을 갖는 폴리비닐피롤리돈

[0180]

[0181] 변형 2: 16 mm 압출기, 압출물 온도 95 내지 100℃

변형 2	mg/단위
내부상 (용융 압출물)	
알리스키렌 헤미푸마레이트	331.5
용융 압출 공정 온도 = 70C; 고 전단력 -16 mm 압출기	
외부상	
폴리비닐피롤리돈 XL	82.36
미세결정성 셀룰로스 Grn	154.628
에어로실 200	3.016
마그네슘 스테아레이트	8.468
코어 정제의 총 중량	580 mg
평균 경도 [N]	170-200
파쇄도[500 방울]	0.2%
코어 정제의 봉해 시간	16 분

[0182]

[0183] 실시예 6. 용융 압출물: 알리스키렌 및 HPC

[0184] 16 mm 압출기, 압출물 온도 95 내지 100℃

	단위 당 조성 [mg/단위]	단위 당 조성 [%]
알리스키렌		
알리스키렌 헤미푸마레이트	331.5	48.75
HPC*	24.0	3.53
셀룰로스 MKGR	214.5	31.54
크로스포비돈	96.4	14.18
에어로실 200	3.6	0.53
마그네슘 스테아레이트	10.0	1.47
총	680.0 mg	100.00
평균 경도 [N]	220N (170-250)	
파쇄도 10St./6.5g 500 U [%]	0.1%	
알리스키렌에 대한 봉해 시간 [분]	15 분 - 20 분	

HPC*: 10% w/w 농도에서 300 내지 600 mPas의 수성 점도 및 80,000의 평균 분자량을 갖는 히드록시프로필셀룰로스

[0185]

[0186] 용해 시험

[0187] 본 발명에 따른 제형의 용해 특성을 하기와 같이 pH 4.5 또는 1에서 패들 방법을 이용하여 확인하였다.

[0188] 패들 방법 조립체는 유리 또는 다른 비활성의 투명 물질로 제조된 차폐형 용기, 모터, 및 블레이드 및 샤프트로 부터 형성된, 교반 요소로서의 패들로 이루어진다. 용기를 임의의 용이한 크기를 갖는 적합한 수조에 부분적으로 침지시키거나 가열 재킷에 두었다. 수조 또는 가열 재킷은 시험 동안 용기 내 온도를 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 로 유지하고, 수조의 유체가 일정하고 원활하게 움직이도록 유지하였다. 조립체가 놓인 환경을 비롯한 조립체의 어떠한 부분도, 원활하게 회전하는 교반 요소에 기인하지 않는 유의한 운동, 교반, 또는 진동에 기여하지 않는다. 시험 동안 시료 및 교반 요소의 관찰을 가능하게 하는 장치는 160 mm 내지 210 mm의 높이 및 98 mm 내지 106 mm의 내부 직경의 치수 및 용량을 갖는다. 장치의 측면을 상부에서 플랜지화하였다. 장착된 덮개는 증발을 지연시키는 데 사용될 수 있다.

[0189] 샤프트의 축이 용기의 수직 축으로부터의 임의의 지점에서 2 mm를 초과하지 않고 유의한 흔들림 없이 원활하게 회전하도록 샤프트를 위치시켰다. 블레이드의 수직 중앙선을 샤프트의 축을 통과시켜 블레이드의 바닥이 샤프트의 바닥과 같은 높이가 되도록 하였다. 블레이드와 용기의 내부 바닥 사이의 거리를 시험 동안 25 ± 2 mm로

유지하였다. 금속성의 또는 적합하게는 비활성의 단단한 블레이드 및 샤프트는 단일물을 구성한다. 2개 부분으로 이루어진 적합한 분리형 디자인을 이용하여 조립체가 시험 동안 견고하게 연동된 채로 유지되게 하였다. 패들 블레이드 및 샤프트를 적합한 비활성의 코팅으로 코팅할 수 있다. 투여 유닛이 용기의 바닥으로 가라앉은 후 블레이드의 회전이 시작된다. 와이어 나선의 수 바퀴를 초과하지 않는, 비-반응성 물질의 작고 흩어진 조각은, 또한 부동하는 투여 유닛에 부착될 수 있다. 검증된 다른 싱커(sinker) 장치가 사용될 수 있다.

[0190] pH 6.8에서의 바스켓 방법에 대해:

[0191] 조립체는 유리 또는 다른 비활성의 투명 물질로 제조된 차폐형 용기, 모터, 금속성 드라이브 샤프트 및 원통형 바스켓으로 이루어진다. 용기를 임의의 용이한 크기를 갖는 적합한 수조에 부분적으로 침지시키거나 가열 재킷에 두었다. 수조 또는 가열 재킷은 시험 동안 용기 내 온도를 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 로 유지하고, 수조의 유체가 일정하고 원활하게 움직이도록 유지하였다. 조립체가 놓인 환경을 비롯한 조립체의 어떠한 부분도, 원활하게 회전하는 교반 요소에 기인하지 않는 유의한 운동, 교반 또는 진동에 기여하지 않는다. 시험 동안 시료 및 교반 요소의 관찰을 가능하게 하는 장치는 160 mm 내지 210 mm의 높이 및 98 mm 내지 106 mm의 내부 직경의 치수 및 용량을 갖는다. 장치의 측면을 상부에서 플랜지화하였다. 장착된 덮개는 증발을 지연시키는 데 사용될 수 있다.

[0192] 샤프트의 축이 용기의 수직 축으로부터의 임의의 지점에서 2 mm를 초과하지 않고 유의한 흔들림 없이 원활하게 회전하도록 샤프트를 위치시켰다. 샤프트의 회전 속도를 100 rpm으로 선택하고 유지하기 위해 속도 조절 장치를 사용하였다. 샤프트 및 교반 요소의 바스켓 성분은 스테인리스 스틸 유형 316 또는 이와 동등한 것으로 만들어져 있다. 투여 유닛을 각 시험 초기에 건조 바스켓 내에 두었다. 용기 내 바닥 내부와 바스켓 사이의 거리를 시험 동안 25 ± 2 mm로 유지하였다.

[0193] 용해 매질* (달리 나타내지 않는 한 1L)을 장치의 용기 내에 두었다. 용해 매질을 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 로 평형화시키고, 온도계를 제거하였다. 투여-형태 유닛의 표면으로부터 기포가 생기지 않도록 주의하며 1종의 투여 형태 (예를 들어, 정제 또는 캡슐)를 장치상에 두고, 장치를 pH에 따라 75 ± 3 rpm 또는 100 ± 3 rpm의 속도로 즉시 작동시켰다. 명시된 시간 간격 (예를 들어, 10, 20, 30, 45, 60, 90 및 120 분) 내에, 또는 언급된 각각의 시간에, 용해 매질의 표면과 회전하는 블레이드 상부 사이의 중간 구역 (용기 벽으로부터 1 cm 이상임)으로부터 시료(≥ 1 ml)를 빼내었다. [유의- 분석을 위해 빼낸 분취량을 37°C 에서 동일한 부피의 새로운 용해 매질로 대체하거나, 또는 매질의 대체가 반드시 필수적인 것은 아닌 것으로 나타날 수 있는 경우, 부피 변화는 계산치에서 정정한다. 용기는 시험 기간 동안 차폐된 상태로 유지되고, 적합한 횟수의 시험하에 혼합물의 온도를 확인하였다.]. 시료를 적합한 필터, 예를 들어 $0.45 \mu\text{m}$ PVDF 필터 (밀리포어(Millipore))를 통해 여과시키고, 초기 여과액 수 ml (2 내지 3 ml)를 폐기하였다. HPLC 또는 UV 검출에 의해 분석을 수행하였다. 시험을 추가의 투여 형태 단위로 적어도 6회 반복하였다.

[0194] * pH 4.5에 대한 용해 매질: pH 4.5 ± 0.05 로 조정된 1L의 완충 수용액 (13.61 g의 인산수소칼륨을 750 mL의 탈이온수 중에 용해시키고, 탈이온수를 이용하여 1L로 희석시켜 수득한 0.1 M의 포스페이트 완충 용액).

[0195] pH 1에 대한 용해 매질: 달리 나타내지 않는 한 500 ml의 0.01 M 염화수소.

[0196] pH 6.8에 대한 용해 매질: pH 6.8 ± 0.05 로 조정된 1L의 완충 수용액 (6.8 g의 인산수소칼륨 및 0.9 g의 수산화나트륨을 1L의 탈이온수 중에 용해시킴으로써 수득한 0.05 M의 포스페이트 완충 용액).