(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년02월11일
(11) 등록번호 10-1593360
(24) 등록일자 2016년02월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7033501
(22) 출원일자(국제) 2013년04월29일
심사청구일자 2014년11월28일
(85) 번역문제출일자 2014년11월28일
(65) 공개번호 10-2015-0006461
(43) 공개일자 2015년01월16일
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/038655
(87) 국제공개번호 WO 2013/165902
국제공개일자 2013년11월07일
(30) 우선권주장
13/460,452 2012년04월30일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US5066495 B1*
KR1020100091944 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
베로사이언스, 엘엘씨
미합중국 로드 아일랜드 (우편번호 02878) 티버튼 메인 로드 1334
(72) 발명자
신코타, 안토니
미국 02878 로드 아일랜드주 티버톤 메인 로드 1334
보웨, 크레이그 마이클
미국 92024 캘리포니아주 엔시니타스 섬머힐 코트 809
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

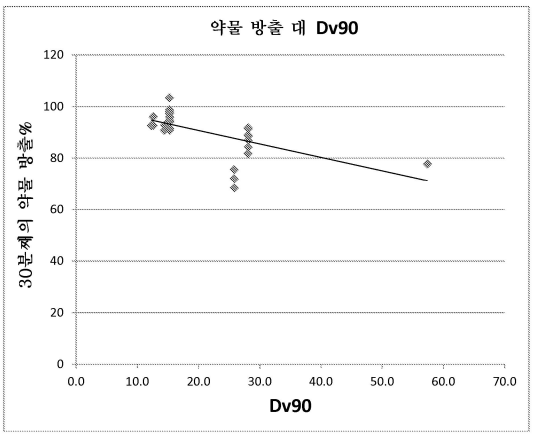
전체 청구항 수 : 총 28 항 심사관 : 윤동준

(54) 발명의 명칭 **브로모크립틴 제제**

(57) 요 약

본원은 브로모크립틴 메실레이트의 제약 제제 및 이러한 제제를 제조 및 사용하는 방법을 기재한다. 제제는 제2형 당뇨병의 치료에서 혈당 조절을 개선하는데 유용하다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

스티언스, 폴 클라크

미국 92126 캘리포니아주 샌디에고 윈디 릿지 로드 7583

웨스톤, 로라 진

미국 92026 캘리포니아주 에스콘디도 카라웨이 스트리트 2041

특허청구의 범위

청구항 1

브로모크립틴 메실레이트의 평균 입자 크기가 감소되도록 브로모크립틴 메실레이트를 가공하여 약 10 μm 미만의 Dv90을 갖는 브로모크립틴 메실레이트를 제공하는 단계이며, 가공 후에 브로모크립틴 메실레이트의 약 20% 이하는 약 1 μm 미만의 입자 크기를 갖는 단계,

상기 가공된 브로모크립틴 메실레이트를 부형제와 블렌딩하여 브로모크립틴 메실레이트가 실질적으로 고르게 분포된 혼합물을 형성하는 단계, 및

상기 혼합물을 압축하여 정제를 형성하는 단계

를 포함하며,

상기 정제는 적어도 약 0.8 mg의 브로모크립틴 용량을 제공하는 양으로 브로모크립틴 메실레이트를 포함하고,

상기 정제는 약 37℃에서 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형 패들 방법에서 시험하는 경우에 약 30분째에 브로모크립틴 메실레이트의 적어도 약 90%가 방출된 용해 프로파일을 제공하는 것인,

브로모크립틴 메실레이트 정제의 제조 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 브로모크립틴 메실레이트가 정제 1개 당 약 0.8 mg의 브로모크립틴 용량을 제공하는 양으로 존재하는 것인 방법.

청구항 3

브로모크립틴 메실레이트가 약 10 μm 미만의 Dv90을 갖는 부피-기준 입자 크기 분포와 동등한 입자 크기 분포를 가지며 브로모크립틴 메실레이트의 약 20% 이하가 약 1 μm 미만의 입자 크기를 갖는지를 결정하는 단계,

상기 결정된 입자 크기 분포의 브로모크립틴 메실레이트를 부형제와 블렌딩하여 브로모크립틴 메실레이트가 실질적으로 고르게 분포된 혼합물을 형성하는 단계, 및

상기 혼합물을 압축하여 정제를 형성하는 단계

를 포함하며,

상기 정제는 적어도 약 0.8 mg의 브로모크립틴 용량을 제공하는 양으로 브로모크립틴 메실레이트를 포함하고,

상기 정제는 약 37℃에서 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형 패들 방법에서 시험하는 경우에 약 30분째에 브로모크립틴 메실레이트의 적어도 약 90%가 방출된 용해 프로파일을 제공하는 것인,

브로모크립틴 메실레이트 정제의 제조 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 브로모크립틴 메실레이트가 정제 1개 당 약 0.8 mg의 브로모크립틴 용량을 제공하는 양으로 존재하는 것인 방법.

청구항 5

제2형 당뇨병 환자에서 혈당 조절을 개선하기 위한, 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 제조된 브로모크립틴 메실레이트 정제.

청구항 6

마이크로화 브로모크립틴 메실레이트 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 정제이며,

상기 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트는 정제 1개 당 적어도 약 0.8 mg의 브로모크립틴 용량을 제공하는 양

으로 존재하고,

상기 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트는 약 10 μm 미만의 Dv90를 갖고, 브로모크립틴 메실레이트의 약 20% 이하가 약 1 μm 미만의 입자 크기를 가지며,

약 37℃에서 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형 패들 방법에서 시험하는 경우에 약 7분째에 브로모크립틴 메실레이트의 약 50% 이하가 방출되고, 약 10분째에 브로모크립틴 메실레이트의 약 75% 이하가 방출되며, 약 30분째에 브로모크립틴 메실레이트의 적어도 약 90%가 방출된 용해 프로파일을 제공하는 것인 정제.

청구항 7

마이크로화 브로모크립틴 메실레이트 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 정제이며,

상기 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트는 정제 1개 당 적어도 약 0.8 mg의 브로모크립틴 용량을 제공하는 양으로 존재하고,

상기 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트는 약 10 μm 미만의 Dv90 및 약 2 이하의 스팬(span)을 갖는 부피-기준 입자 크기 분포를 갖는 것이며,

약 37℃에서 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형 패들 방법에서 시험하는 경우에 약 30분째에 브로모크립틴 메실레이트의 적어도 약 90%가 방출된 용해 프로파일을 제공하는 것인 정제.

청구항 8

제6항에 있어서, 브로모크립틴 메실레이트가 정제 1개 당 약 0.8 mg의 브로모크립틴 용량을 제공하는 양으로 존재하는 것인 정제.

청구항 9

제7항에 있어서, 브로모크립틴 메실레이트가 정제 1개 당 약 0.8 mg의 브로모크립틴 용량을 제공하는 양으로 존재하는 것인 정제.

청구항 10

제6항에 있어서, 브로모크립틴 메실레이트가 약 15 μm 미만의 Dv99를 갖는 입자 크기 분포를 갖는 것인 정제.

청구항 11

제7항에 있어서, 브로모크립틴 메실레이트가 약 15 μm 미만의 Dv99를 갖는 입자 크기 분포를 갖는 것인 정제.

청구항 12

제7항에 있어서, 성인 대상체에 대한 6개의 정제 투여 후 브로모크립틴의 최대 혈장 농도까지의 시간 (T_{max})이, 정제를 금식 조건 하에 투여한 경우에 약 30 내지 60분이거나 정제를 고지방 식이 조건 하에 투여한 경우에 약 90 내지 약 120분인 약동학적 프로파일을 제공하는 것인 정제.

청구항 13

제6항에 있어서, 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트가 약 2 이하의 스팬을 갖는 부피-기준 입자 크기 분포를 갖는 것인 정제.

청구항 14

제7항에 있어서, 브로모크립틴 메실레이트의 약 20% 이하가 약 1 μm 미만의 입자 크기를 갖는 것인 정제.

청구항 15

제12항에 있어서, 브로모크립틴의 C_{max}가 약 100 pg/mL인 약동학적 프로파일을 제공하는 것인 정제.

청구항 16

제6항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 제2형 당뇨병 환자에서 혈당 조절을 개선하기 위한 정제.

청구항 17

마이크로화 브로모크립틴 메실레이트 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 경구 정제 형태의 제제이며,

상기 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트는 상기 경구 정제 1개 당 적어도 약 0.8 mg의 브로모크립틴 용량을 제공하는 양으로 존재하고,

상기 경구 정제는 대상체에게 투여 시에 위 점막, 장 점막 또는 둘다를 통한 상당량의 브로모크립틴 흡수를 제공하고,

상기 경구 정제는 약 37℃에서 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형 패들 방법에서 시험하는 경우에 약 30분째에 브로모크립틴 메실레이트의 적어도 약 90%가 방출된 용해 프로파일을 갖는 것인

제제.

청구항 18

제17항에 있어서, 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트가 약 10 μm 미만의 Dv90을 갖는 것인 제제.

청구항 19

제17항에 있어서, 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트가 약 20 μm 미만의 Dv90을 갖는 것인 제제.

청구항 20

제19항에 있어서, 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트가, 브로모크립틴 메실레이트의 약 20% 이하가 약 1 μm 미만의 입자 크기를 갖는 부피-기준 입자 크기 분포를 갖는 것인 제제.

청구항 21

제17항에 있어서, 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트가 상기 경구 정제 1개 당 약 0.8 mg의 브로모크립틴 용량을 제공하는 양으로 존재하는 것인 제제.

청구항 22

제17항에 있어서, 환자에게 투여하는 경우에 금식 조건 하에서 약 30 내지 약 60분의 브로모크립틴의 최대 혈장 농도까지의 시간 (T_{max})을 포함하거나 고지방 식이 조건 하에서 약 90 내지 약 120분의 브로모크립틴의 T_{max}를 포함하는 약동학적 프로파일을 생성하는 제제.

청구항 23

마이크로화 브로모크립틴 메실레이트 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 경구 정제 형태의 제제이며,

상기 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트는 상기 경구 정제 1개 당 적어도 약 0.8 mg의 브로모크립틴 용량을 제공하는 양으로 존재하고,

상기 경구 정제는 대상체에게 투여 시에 위 점막, 장 점막 또는 둘다를 통한 상당량의 브로모크립틴 흡수를 제공하고,

대상체에게 금식 조건 하에 투여한 후 브로모크립틴의 최대 혈장 농도까지의 시간 (T_{max})이 약 30 내지 약 60분이거나 대상체에게 고지방 식이 조건 하에 투여한 후 브로모크립틴의 T_{max}가 약 90 내지 약 120분인 약동학적 프로파일을 나타내는 것인

제제.

청구항 24

마이크로화 브로모크립틴 메실레이트 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 경구 정제 형태의 제제이며,

상기 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트는 상기 경구 정제 1개 당 적어도 약 0.8 mg의 브로모크립틴 용량을 제공하는 양으로 존재하고,

상기 경구 정제는 대상체에게 투여 시에 위 점막, 장 점막 또는 둘다를 통한 상당량의 브로모크립틴 흡수를 제공하고,

상기 경구 정제는 약 37℃에서 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형 패들 방법에서 시험하는 경우에 약 30분째에 브로모크립틴 메실레이트의 적어도 약 80%가 방출된 용해 프로파일을 갖는 것인

제제.

청구항 25

제24항에 있어서, 브로모크립틴 메실레이트가 약 20 μm 미만의 Dv90을 갖는 입자 크기 분포를 갖는 것인 제제.

청구항 26

제17항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 제2형 당뇨병 환자에서 혈당 조절을 개선하기 위한 제제.

청구항 27

제17항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트가 약 2 이하의 스팬을 갖는 부피-기준 입자 크기 분포를 갖는 것인 제제.

청구항 28

제26항에 있어서, 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트가 약 2 이하의 스팬을 갖는 부피-기준 입자 크기 분포를 갖는 것인 제제.

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

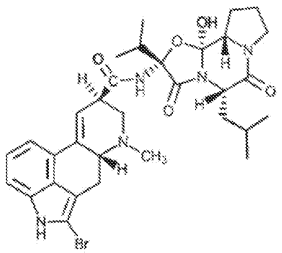
명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 제약 제제 및 그의 제조 및 사용 방법, 보다 특히 제2형 당뇨병을 치료하는데 유용한 브로모크립틴 메실레이트의 제제에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 브로모크립틴 ((5'α)-2-브로모-12'-히드록시-2'-(1-메틸에틸)-5'-(2-메틸프로필)-에르고타만-3',6',18-트리온, CAS 등록 번호 25614-03-3)은 강력한 도파민 D2 수용체 효능제인 맥각 알칼로이드이다. 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



[0003] .

[0004] 브로모크립틴의 고체 경구 투여 형태는 최대 2.5 mg 브로모크립틴을 함유하는 정제 또는 5 mg 브로모크립틴을 함유하는 캡슐 형태의 브로모크립틴 메실레이트 ((5'α)-2-브로모-12'-히드록시-2'-(1-메틸에틸)-5'-(2-메틸프로필)-에르고타만-3',6',18-트리온 모노메탄술포네이트 염, CAS 등록 번호 22260-51-1)로서 입수가능하다. 브로모크립틴은 특정 고프로락틴혈증-연관 기능장애 및 말단비대증의 치료, 생리학적 젖분비의 예방, 및 파킨슨병

의 치료 및 파킨슨병을 위한 레보도파 요법에 대한 내성의 예방에 유용하다. 임상 시험에서, 부작용은 오심, 두통, 어지럼증, 피로, 현기증, 구토, 복부 경련, 비강 울혈, 변비, 설사 및 졸음을 포함하였다. 브로모크립틴이 상기 기재된 바와 같이 사용되는 경우에, 프로락틴은 24시간 기간전반에 걸쳐 낮은 수준으로 감소된다.

[0005] 미국 특허 번호 5,344,832, 5,554,623 및 5,716,957에는 인슐린 저항성, 고인슐린혈증 및 고혈당증을 조절하기 위해 도파민 효능제, 예를 들어 브로모크립틴, 및/또는 프로락틴 자극제를 투여하여 뇌의 신경 중심에서의 호르몬 타이밍을 재설정함으로써 지질 및 글루코스 대사를 변형 및 조절하는 방법이 논의되어 있다.

[0006] 미국 특허 번호 5,468,755, 5,756,513 및 5,866,584에는 정상 호르몬 타이밍을 재설정하고 인슐린 저항성, 고인슐린혈증 및 고혈당증을 조절하기 위해 도파민 효능제, 예컨대 브로모크립틴을 투여하여 하루 중 소정 시간에 제한된 기간에 걸쳐 프로락틴을 억제함으로써, 지질 및 탄수화물 대사를 변형 및 조절하고, 일반적으로 비만, 인슐린 저항성, 고인슐린혈증 및 고혈당증을 감소시키는 방법이 논의되어 있다.

[0007] 미국 특허 번호 5,679,685에는 하루 동안 특정한 시간 동안에 비정상적인 프로락틴 수준을 조절하기 위한 가속 방출 브로모크립틴 메실레이트 제제가 논의되어 있다.

[0008] WO/2009/091576에는 대사-관련 상태, 예컨대 제2형 당뇨병을 치료하는데 유용한 것으로서 기재된 도파민 효능제, 예컨대 브로모크립틴을 사용하는 비경구 투여를 위한 조성물이 논의되어 있다.

[0009] 0.8 mg의 브로모크립틴 용량을 제공하는 브로모크립틴 메실레이트의 정제 형태인 시클로세트(CYCLOSET)®는 제2형 당뇨병을 앓는 성인에서 혈당 조절을 개선하기 위해 2-6개 정제의 용량 (1.6 내지 4.8 mg 총 용량)으로 1일-1회 투여하는 것에 대해 FDA 승인을 받았다.

발명의 내용

[0010] 발명의 개요

[0011] 한 측면에서, 본원은 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 경구 투여 형태, 예를 들어 정제를 제공한다. 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트는 투여 형태당 적어도 약 0.8 mg의 브로모크립틴 용량을 제공하는 양으로 존재하고, 약 10 μm 미만의 Dv90을 갖는다. 투여 형태는 약 37℃에서 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형 패들 방법에서 시험 시, 브로모크립틴 메실레이트의 적어도 약 90%가 약 30분째에 방출되는 용해 프로파일을 제공한다.

[0012] 추가 측면에서, 본원은 브로모크립틴 메실레이트 정제의 제조를 위한 추가의 방법을 제공한다. 방법은 브로모크립틴 메실레이트의 평균 입자 크기가 감소되도록 브로모크립틴 메실레이트를 가공하여 약 20 μm 미만의 Dv90을 갖는 브로모크립틴 메실레이트를 제공하고, 가공된 브로모크립틴 메실레이트를 부형제와 블렌딩하여 브로모크립틴 메실레이트가 혼합물에 실질적으로 고르게 분포된 혼합물을 형성하는 것을 포함한다. 혼합물을 압축하여 정제를 형성한다. 정제는 적어도 약 0.8 mg의 브로모크립틴 용량을 제공하는 양으로 브로모크립틴 메실레이트를 포함하고; 약 37℃에서 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형 패들 방법에서 시험 시, 브로모크립틴 메실레이트의 적어도 약 90%가 약 30분째에 방출되는 용해 프로파일을 제공한다.

[0013] 또 다른 측면에서, 본원은 브로모크립틴 메실레이트 정제의 제조 방법을 제공한다. 방법은 브로모크립틴 메실레이트가 약 20 μm 미만의 Dv90을 갖는 부피-기준 입자 크기 분포와 동등한 입자 크기 분포를 갖는지를 결정하고, 결정된 입자 크기 분포의 브로모크립틴 메실레이트를 부형제와 블렌딩하여 브로모크립틴 메실레이트가 혼합물에 실질적으로 고르게 분포된 혼합물을 형성하는 것을 포함한다. 혼합물을 압축하여 정제를 형성한다. 정제는 적어도 약 0.8 mg의 브로모크립틴 용량을 제공하는 양으로 브로모크립틴 메실레이트를 포함하고; 약 37℃에서 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형 패들 방법에서 시험 시, 브로모크립틴 메실레이트의 적어도 약 90%가 약 30분째에 방출되는 용해 프로파일을 제공한다.

[0014] 또 다른 측면에서, 본원은 제2형 당뇨병 환자에서 혈당 조절을 개선하기 위한 치료 방법을 제공한다. 방법은 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 브로모크립틴 메실레이트 경구 투여 형태, 예를 들어 정제를 투여하는 것을 포함한다. 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트는 투여 형태당 적어도 약 0.8 mg의 브로모크립틴 용량을 제공하는 양으로 존재하고, 약 10 μm 미만의 Dv90을 갖는다. 투여 형태는 약 37℃에서 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형 패들 방법에서 시험 시, 브로모크립틴 메실레이트의 적어도 약 90%가 약 30분째에 방출되는 용해 프로파일을 제공한다.

[0015] 또 다른 측면에서, 본원은 제2형 당뇨병 환자에서 혈당 조절을 개선하기 위한 추가의 치료 방법을 제공한다.

방법은 브로모크립틴 메실레이트의 평균 입자 크기가 감소되도록 브로모크립틴 메실레이트를 가공하여 약 20 μm 미만의 Dv90을 갖는 브로모크립틴 메실레이트를 제공하고, 가공된 브로모크립틴 메실레이트를 부형제와 블렌딩하여 브로모크립틴 메실레이트가 혼합물에 실질적으로 고르게 분포된 혼합물을 형성하는 것을 포함한다. 혼합물을 압축하여 정제를 형성한다. 정제는 적어도 약 0.8 mg의 브로모크립틴 용량을 제공하는 양으로 브로모크립틴 메실레이트를 포함하고; 약 37℃에서 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형 패들 방법에서 시험 시, 브로모크립틴 메실레이트의 적어도 약 90%가 약 30분째에 방출되는 용해 프로파일을 제공한다. 정제는 환자에게 투여하기 위해 제공된다.

[0016] 또 다른 측면에서, 본원은 제2형 당뇨병 환자에서 혈당 조절을 개선하기 위한 추가의 치료 방법을 제공한다. 방법은 브로모크립틴 메실레이트가 약 20 μm 미만의 Dv90을 갖는 부피-기준 입자 크기 분포와 동등한 입자 크기 분포를 갖는지를 결정하고, 결정된 입자 크기 분포의 브로모크립틴 메실레이트를 부형제와 블렌딩하여 브로모크립틴 메실레이트가 혼합물에 실질적으로 고르게 분포된 혼합물을 형성하는 것을 포함한다. 혼합물을 압축하여 정제를 형성한다. 정제는 적어도 약 0.8 mg의 브로모크립틴 용량을 제공하는 양으로 브로모크립틴 메실레이트를 포함하고; 약 37℃에서 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형 패들 방법에서 시험 시, 브로모크립틴 메실레이트의 적어도 약 90%가 약 30분째에 방출되는 용해 프로파일을 제공한다. 정제는 환자에게 투여하기 위해 제공된다.

[0017] 본 발명의 하나 이상의 실시양태의 상세사항은 하기 첨부되어 있는 도면 및 설명에 제시된다. 다른 특징, 목적 및 이점은 하기 설명 및 도면 및 특허청구범위로부터 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은 브로모크립틴 메실레이트 정제의 다양한 배치에 대한 약 30분째의 브로모크립틴 메실레이트의 방출과 브로모크립틴 메실레이트 입자 (이로부터 배치가 제조됨)의 Dv90 사이의 상관관계를 나타내는 플롯이다.

도 2는 브로모크립틴 메실레이트 정제의 다양한 배치에 대한 약 30분째의 방출과 브로모크립틴 메실레이트 입자 (이로부터 배치가 제조됨)의 입자 크기 분포의 스팬(span) 사이의 상관관계를 나타내는 플롯이다.

도 3a는 마이크로화 전에 브로모크립틴 메실레이트 입자의 배치에 대해 측정된 부피-기준 입자 크기 분포를 나타낸다.

도 3b는 마이크로화 후에 브로모크립틴 메실레이트 입자의 배치에 대해 측정된 부피-기준 입자 크기 분포를 나타낸다.

도 4는 (브로모크립틴의 약 78%를 약 30분째에 방출하는 배치와 비교 시) 브로모크립틴의 약 96%를 약 30분째에 방출하는 정제에 사용된 브로모크립틴 메실레이트의 배치와 비교한, 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트 입자의 배치에 대한 누적 부피-기준 입자 크기 분포를 나타낸다.

도 5는 브로모크립틴 메실레이트 정제의 제조에 사용된 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트 입자의 배치에 대해 측정된 부피-기준 입자 크기 분포를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 본원에 사용된 "약"은 대략, 예를 들어 나타낸 값의 대략 플러스 또는 마이너스 10%를 의미한다.

[0020] 본원에 사용된 "입자"는 화합물 (예를 들어, 브로모크립틴 메실레이트)의 응집된 물리적 단위, 즉 조각 또는 알갱이를 지칭한다.

[0021] 본원에 사용된 "입자 크기"는 화합물의 입자의 평균 선형 치수, 예를 들어 화합물의 구형 입자의 직경을 지칭한다.

[0022] 본원에 사용된 "마이크로화"는 전형적으로 수 마이크로미터의 입자 크기를 갖는 입자를 제공하기 위해 고체 물질의 평균 입자 크기를 감소시키는 공정을 지칭한다.

[0023] 본원에 사용된 "마이크로화된"은 마이크로화를 적용한 물질을 지칭한다.

[0024] 용어 "경구 투여 형태"는 위장관의 위 및/또는 장 점막을 통한 상당량의 약물 흡수를 제공하는 약물 투여 형태를 지칭한다.

[0025] 용어 "정제"는, 보통 분말 형태인 활성 물질 및 부형제의 혼합물을 포함하며, 분말로부터 고체 투여 형태로 압

착되거나 또는 압축되는 것인 경구 투여 형태를 지칭한다.

[0026] 본원에 사용된 "입자 크기 분포"는 주어진 입자 크기를 갖는 화합물, 예컨대 브로모크립틴 메실레이트의 입자의 상대적인 비율을 지칭한다. 구형 물체의 입자 크기는 그의 직경에 의해 명백하게 및 정량적으로 정의될 수 있지만, 예를 들어 브로모크립틴 메실레이트와 같은 활성 제약 성분을 포함하는 입자는 비-구형이고 불규칙한 형상일 수 있다. 당업자가 비-구형이고 불규칙한 입자의 크기를 측정하고 표현하는 여러 방법, 예컨대 레이저 회절측정법을 사용하여 이러한 입자의 크기를 측정하고, 주어진 입자를 다수의 입자 특성 중 하나를 갖는 가상의 구로 대체한 것에 기반하여 이러한 입자의 크기를 표현하는 것이 존재한다. 이러한 특성은, 예를 들어 측정되는 입자와 동일한 부피를 갖는 가상의 구의 직경 (부피-기준 입자 크기), 측정되는 입자와 동일한 중량을 갖는 가상의 구의 직경 (중량-기준 입자 크기), 및 측정되는 입자와 동일한 표면적을 갖는 가상의 구의 직경 (면적-기준 입자 크기)으로부터 선택될 수 있지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 당업자는 이러한 방법 및 이러한 방법의 결과가 표현되는 방식에 친숙하고, 이러한 방법은 과도한 실험 없이 본원에 개시된 실시양태에 적용될 수 있다. 입자 크기 분포는, 예를 들어 플롯으로서 그래프로 나타낼 수 있다. 통상적인 유형의 플롯은 명시된 입자 크기보다 작은 입자의 분획 (예를 들어, 수, 부피, 또는 질량 기준)을 나타내는 누적 언더사이즈 플롯이다.

[0027] 파라미터 Dv10, Dv50, Dv90 및 Dv99는 누적 부피 언더사이즈 입자 크기 분포의 10%, 50%, 90% 및 99% 지점에서의 입자 크기를 나타낸다. 따라서, 물질에 대한 "Dv10"은 물질 부피의 10%가 Dv10 값과 동일하거나 또는 더 작은 입자 크기를 갖는 입자로 구성된 것인 입자 크기를 나타낸다. 물질에 대한 "Dv50"은 물질 부피의 50%가 Dv50 값과 동일하거나 또는 더 작은 입자 크기를 갖는 입자로 구성된 것인 입자 크기를 나타낸다. 물질에 대한 "Dv90"은 물질 부피의 90%가 Dv90 값과 동일하거나 또는 더 작은 입자 크기를 갖는 입자로 구성된 것인 입자 크기를 나타낸다. 물질에 대한 "Dv99"은 물질 부피의 99%가 Dv99 값과 동일하거나 또는 더 작은 입자 크기를 갖는 입자로 구성된 것인 입자 크기를 나타낸다.

[0028] 본원에 사용된 용어 "스팬"은 본원에 개시된 실시양태를 포함하는 주어진 화합물의 주어진 입자 크기의 분포 폭의 측정치를 의미한다. 특히, 주어진 실시양태의 스팬은 부피-기준 입자 크기 분포 방법을 사용하여 주어진 화합물의 입자 크기를 측정하고 하기 식을 적용함으로써 제공될 수 있고, 여기서 Dv90, Dv10 및 Dv50은 상기 정의된 바와 같다.

[0029] $$\text{스팬} = \frac{Dv90 - Dv10}{Dv50}$$

[0030] 본원에 사용된 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 환자, 예컨대 포유동물 (특히 인간)에서 질환 또는 의학적 상태 (예컨대, 제2형 당뇨병)를 개선시키는 것, 즉 질환 또는 의학적 상태를 제거하거나 또는 그의 퇴행을 야기하는 것, 환자에서 질환 또는 의학적 상태를 억제하는 것, 즉 질환 또는 의학적 상태의 발달을 둔화시키거나 또는 정지시키는 것; 또는 환자에서 질환 또는 의학적 상태의 증상을 완화시키는 것을 포함하는, 환자에서 질환 또는 의학적 상태를 치료하는 것 또는 그의 치료를 의미한다.

[0031] 본원은 혈당 조절을 개선하고 제2형 당뇨병을 치료하기 위한 개선된 브로모크립틴 메실레이트 제제, 이러한 제제를 제조하기 위한 제조 방법, 뿐만 아니라 이러한 제제를 사용하는 방법을 기재한다. 제제는 적어도 약 0.8 mg, 예를 들어 약 0.8 mg의 브로모크립틴 용량을 제공하는 양으로 브로모크립틴 메실레이트를 함유할 수 있다. 브로모크립틴 메실레이트는 유일한 제약 활성 성분으로서 제제에 존재할 수 있다. 브로모크립틴 메실레이트 제제는 경구 투여 형태, 예를 들어 정제일 수 있다. 브로모크립틴 메실레이트는 정제에 실질적으로 고르게 분포될 수 있다.

[0032] 한 측면에서, 본원은 혈당 조절을 개선하고 제2형 당뇨병을 치료하기 위한 브로모크립틴 메실레이트 제제의 제조에서, 제제 내의 브로모크립틴 메실레이트 입자의 크기를 제어하는 것이 브로모크립틴 메실레이트의 효력 및 안전성 프로파일에 영향을 미칠 수 있다는 것이 발견되었음을 기재한다. 따라서, 본원은 제어된 입자 크기를 갖는 브로모크립틴 메실레이트 입자를 포함하는 브로모크립틴 정제를 제조하는 방법을 제공하고, 이는 브로모크립틴 메실레이트의 제제로부터의 보다 일관된 방출을 제공하며, 이 방출은 제제가 제2형 당뇨병을 치료하는데 치료상 유효하도록 한다.

[0033] 일부 측면에서, 본원은 균일한 함량을 갖는 브로모크립틴 메실레이트 정제를 제공하는 방법을 제공함으로써, 브로모크립틴 메실레이트가 정제를 형성하기 위해 압축되는 성분 블렌드 내에 균일하게 분포되도록 하고, 각각의 정제가 실질적으로 동일한 양의 브로모크립틴 메실레이트를 함유하게 하며, 그 결과로서 실질적으로 동일한 용량의 브로모크립틴 메실레이트가 환자에게 제공되도록 한다. 이 특성은 각각의 정제가 효능있는 양의 약물을 제공할 뿐만 아니라 부작용을 유도할 수 있는 너무 높은 용량의 약물은 제공하지 않도록 보장함으로써 브로모크

립틴 정제가 일관된 효능을 제공하도록 하기에 바람직하다.

[0034] 혈당 조절을 개선하고 제2형 당뇨병을 치료하기 위해 브로모크립틴을 사용하는 것과 관련된 작용 방식은 이 목적에 적합한 제제를 개발하고 제조하는데 있어서 과제를 제시한다. 많은 약물은 약물의 약리학적 작용 (예를 들어, 수용체를 차단하거나 또는 효소를 억제함)이 치료 기간 전반에 걸쳐 유지될 때 가장 우수하게 작용한다. 이론에 의해 제한되는 것은 아니지만, 전임상 연구로부터의 결과는 아침에 브로모크립틴을 적절한 시간에 매일 투여하는 것이, 인슐린-저항성, 글루코스-불내성 상태를 유도하고 강화시키고 유지하는 이상 시상하부 신경전달 물질 활성을 정상화함을 시사하였다.

[0035] 따라서, 혈당 조절을 개선하고 제2형 당뇨병을 치료하기 위해 제조되는 브로모크립틴 메실레이트의 제제는 당뇨병을 치료하기 위한 최적의 약동학적 프로파일을 제공하기 위해 제제로부터 일관되고 신속하고 실질적으로 완전한 약물 방출을 제공해야 할 것으로 여겨진다. 이론에 의해 제한되는 것은 아니지만, 예를 들어 혈당 조절을 개선하기 위한 브로모크립틴 메실레이트의 제제는, 적어도 약 0.8 mg의 브로모크립틴 용량을 제공하고, 약물의 적어도 약 80%, 또는 바람직하게는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95%를 30분 이내에 방출하는 정제로 제제화되어야 한다. 약물 방출은, 예를 들어 문헌 [U.S. Pharmacopoeia (USP), General Chapter 711, Dissolution, 34th Edition, 2011]에 기재된 방법 및 장치를 사용하여 측정될 수 있다. 본원에 기재된 정제로부터의 브로모크립틴 메실레이트 방출을 측정하기에 적합한 방법은 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형 패들 방법을 사용할 수 있다. 용해 실험은 전형적으로 약 37℃에서 수행된다. 명시된 용량 및 방출 프로파일을 일관되게 제공하는 생성물이 제조될 수 없다면, 수득된 생성물은 혈당 조절을 개선하고 제2형 당뇨병을 치료하는데 덜 효과적일 수 있고, 또한 부작용의 증가된 발생을 유발할 수 있다.

[0036] 브로모크립틴 메실레이트의 가속화된 방출 제제는 미국 특허 번호 5,679,685에 기재되어 있고, 여기에는 브로모크립틴 메실레이트 제제로부터의 가속화된 방출이 브로모크립틴, 항산화제, 충전제, 붕해제, 물 스캐빈징제 및 윤활제를 제제화함으로써 달성될 수 있음이 논의되어 있다. 바람직한 제제에서, 브로모크립틴 제제는 브로모크립틴 메실레이트와 함께 시트르산, 옥수수 전분, 락토스 충전제 및 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함하였다. 무수 락토스 충전제의 사용은 수분 함량을 최소화하기에 바람직하다. 시트르산은 항산화제이다. 옥수수 전분은 붕해제이다. 콜로이드성 이산화실리콘은 물-스캐빈저로서 작용한다. 스테아르산마그네슘은 윤활제로서 작용한다. '685 특허는 실험실 규모에서의 신속 방출 브로모크립틴 메실레이트의 제조를 기재하지만, 완성 약물 제품으로부터의 브로모크립틴 메실레이트의 용해 및 방출 속도에서의 높은 정도의 변동, 및 허용되는 제품 균일성을 달성함에 있어서의 문제가 발견되었기 때문에, 상업적 용도에 적합한 대규모로 이러한 제제를 제조하는데 있어서는 어려움에 직면하였다.

[0037] 브로모크립틴 메실레이트 정제의 하나의 제제 및 대규모 제조 방법은 실시예 1에 기재된다. 80 kg 배치 규모로 정제를 제조하는 방법은 여러 하위-배치로 성분을 기하학적으로 혼합한 후 5 ft^3 V-블렌더에서 최종적으로 혼합한 후 38-스테이션 정제 프레스를 공급하기 위해 사용된 스테인레스 스틸 용기 내로 배출하는 것을 포함하였다.

[0038] 제조 방법 검증의 목적으로, 3개의 80 kg 배치의 정제를 실시예 1에 기재된 방법을 사용하여 제조하였다. 실시예 2에 기재된 바와 같이, 용해 (약물 방출) 특성 및 정제 함량 균일성 둘 다를 각각의 배치로부터의 정제 샘플에 대해 측정하였다. 모든 배치는 허용되는 약물 방출을 나타냈고, 여기서 약물의 적어도 약 97%는 37℃에서 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형 패들 방법을 사용하여 측정 시 약 30분째에 방출되었다. 그러나, 3개 배치 중 2개가 통과 기준보다 큰 상대 표준 편차 (RSD) 브로모크립틴 함량을 나타냈기 때문에 배치는 허용되는 함량 균일성을 나타내지 않았다. 또한, 제조된 정제에서 압축 실행 말미로 갈수록 가장 높은 활성 성분 함량이 발견되는 경향이 3개 배치 모두에 대해 관찰되었고, 이는 비-균일성이 블렌딩 후 정제 압축이 수행되기 전의 혼합물 내 성분 침강에 의해 설명될 수 있음을 시사하였다.

[0039] 따라서, 변형된 방법을 개발하였고 실시예 3에 기재된 바와 같이 수행하였다. 정제는 브로모크립틴 메실레이트 (0.945 mg/정제)와 함께 붕해제로서의 옥수수 전분 (9.00 mg/정제), 과립상 무수 시트르산 (1.35 mg/정제), 무수 락토스 (77.58 mg/정제), 콜로이드성 이산화규소 (0.45 mg/정제) 및 스테아르산마그네슘 (0.675 mg/정제)을 함유한다. 정제는 최종 블렌딩 및 정제화의 방법을 변형시킨 것을 제외하고는 실시예 1의 정제에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다. 실시예 1에 기재된 바와 같이 제제를 제조할 경우의 함량 균일성 달성에서의 문제가, 예를 들어 블렌딩된 혼합물의 압축 전에 블렌드를 블렌더로부터 인근의 저장 용기로 전달한 결과로서, 최종 블렌딩 수행 후 제제화 전에 성분이 침강한 것에 기인했을 가능성이 있다는 추론에 기반하여, 실시예 3의 방법은 블렌딩된 혼합물을 블렌딩 용기로부터 블렌딩된 혼합물의 압축을 위한 정제 프레스로 직접 전달하는 것을 허용하도록 변형되었다. 이는 윤활 및 최종 블렌딩이 수행되는 인-빈 호퍼(in-bin hopper) 내에서 블렌딩의 최종

단계가 수행되도록 제조 방법을 변형시킴으로써 달성되었다. 블렌딩 후, 밸브장착 전달 슈트를 사용하여 윤활 블렌드를 인-빈 호퍼로부터 정제 프레스로 직접 전달하여 정제 압축 전에 물질이 침강하는 것을 피한다.

[0040] 브로모크립틴 메실레이트 정제 제조에 대해 실시예 3에 기재된 제조 방법의 검증은 실시예 4에 기재된 바와 같이 수행하였다. 이 방법을 사용하여 3개의 80 kg 배치의 정제를 제조하였다. 용해 (약물 방출) 특성 및 정제 함량 균일성 둘 다를 각각의 배치로부터의 정제 샘플에 대해 측정하였다. 모든 배치는 허용되는 약물 방출을 나타냈고, 여기서 평균적으로 약물의 적어도 약 95%는 37℃에서 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형 패들 방법을 사용하여 측정 시 약 30분째에 방출되었다. 또한, 모든 배치는 허용되는 정제 함량 균일성을 나타냈고, 여기서 실시예 2에서 인용된 RSD 값보다 유의하게 낮은 RSD 값이 관찰되었다. 따라서, 인-빈 호퍼 내에서 블렌딩을 수행하고 블렌딩된 물질을 정제화를 위해 밸브장착 전달 슈트를 통해 직접 전달하는 것을 포함하는 방법으로의 변형에 의해 정제 함량 균일성에서의 실질적인 개선이 달성되었다.

[0041] 실시예 4의 결과에 기반하여, 실시예 3에 기재된 바와 같이 수행되는 제조 방법은 제2형 당뇨병을 치료하는데 적합한 브로모크립틴 메실레이트 정제를 제조하여 우수한 함량 균일성을 갖는 정제를 제공하기에 바람직하다. 제제 성분의 블렌딩 후, 혼합물의 압축을 바로 수행한다.

[0042] 실시예 3의 방법은 우수한 함량 균일성을 갖는 브로모크립틴 메실레이트 정제를 제공하였지만, 이 방법을 사용하여 제조된 정제는 예상치 못하게도 약물 방출의 불량한 재현성을 나타내는 것으로 밝혀졌다.

[0043] 제2형 당뇨병의 치료에서 혈당 조절을 개선하기 위해 제조된 브로모크립틴 메실레이트 제제로부터 일관되고 신속한 약물 방출을 달성하는 것의 문제는 실시예 5에 기재된 데이터에 의해 예시된다. 실시예 4에 기재된 검증 배치는 모두 허용되는 약물 방출 프로파일을 나타냈지만 (즉, 약물 방출의 평균 약 95% 이상이 약 30분째에 방출됨), 실시예 3의 제제 및 제조 방법을 사용하여 제조된 브로모크립틴 메실레이트 정제의 추가 배치로 얻어진 용해 결과는 (37℃에서 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형 패들 방법을 사용하여 결정 시) 30분 째에 방출된 약물의 백분율에서 실질적인 가변성을 나타냈다. 특정 배치는 허용되는 방출 프로파일을 가졌지만 (즉, 약 90% 이상이 약 30분째에 방출됨), 몇몇 배치는 유의하게 더 낮고 허용되지 않는 정도의 방출을 가졌다. 표 7을 참조한다.

[0044] 실시예 6에 기재된 바와 같이, 관찰된 가변성의 원인을 결정하기 위해 광범위한 조사를 수행하였다. 이 조사는 용해된 브로모크립틴의 양을 결정하는데 사용된 분석 방법의 평가, 원료, 장치, 작업자, 배치 기록 및 배치 데이터의 검토, 및 블렌딩 시간, 정제 경도, 공급기 속도, 락토스 입자 크기, 감소된 스테아르산마그네슘 농도, 이산화규소의 제거 및 감소되거나 또는 증가된 옥수수 전분 농도에서의 변동의 효과를 포함하였다. 또한, 다양한 방출 프로파일을 갖는 정제 배치에 사용된 브로모크립틴 메실레이트의 배치를 시차 주사 열량측정법을 사용하여 비교함으로써 브로모크립틴 형태에서의 변화가 가변적 약물 방출에 대한 원인이 될 수 있는지의 여부를 조사하였다. 이들 조사 중 어느 것도 관찰된 가변적 약물 방출 특성에 대한 이유를 확인하는데 성공하지 못하였다.

[0045] 궁극적으로, 제조 방법에 사용된 브로모크립틴 메실레이트의 입자 크기의 가능한 역할을 조사하였다. 정제의 제조에 사용된 브로모크립틴 메실레이트는 브로모크립틴 메실레이트 결정을 제조 방법의 후기 단계에서 메탄술폰산의 첨가에 의해 생성시키는 방법에 의해 제조하였다. 이 방법은 고품질 브로모크립틴 메실레이트를 제조하지만, 입자 크기 분포를 제어하지는 않는다. 다양한 배치의 정제를 제조하는데 사용된 브로모크립틴 메실레이트 배치의 입자 크기 분포의 측정으로부터, 정제를 제조하는데 사용된 브로모크립틴 메실레이트 배치는 다양한 입자 크기 분포를 가진 것으로 밝혀졌다.

[0046] 또한, 표 9에 요약된 바와 같이, 입자 크기 분포와 다양한 브로모크립틴 메실레이트 배치를 사용하여 제조된 정제가 제2형 당뇨병의 치료에서 혈당 조절을 효과적으로 개선하는데 요구되는 방식으로 약물의 방출을 제공하였는지 아닌지의 여부 사이에 상관관계가 존재한 것으로 밝혀졌다. 특히, 약 20 μm 미만의 Dv90을 갖는 브로모크립틴 메실레이트로부터 브로모크립틴 메실레이트 정제를 제조하는 것은 브로모크립틴 메실레이트의 약 90% 이상이 약 30분째에 방출되는 약물 방출 프로파일을 일관되게 제공한 것으로 밝혀졌다. 대조적으로, 약 20 μm 초과의 Dv90을 갖는 브로모크립틴 메실레이트로부터 제조된 브로모크립틴 메실레이트 정제는 브로모크립틴 메실레이트의 적어도 90%가 약 30분째에 방출되는 약물 방출 프로파일을 일관되게 제공하는데 실패하였다. 브로모크립틴 메실레이트 입자 크기와 용해 사이의 상관관계는 도 1에 그래프 형태로 나타낸다.

[0047] 또한, 부피-기준 입자 크기 분포의 스팬과 약물 방출 사이에도 상관관계가 존재한 것으로 밝혀졌다. 약 2.0 미만의 스팬을 갖는 입자-크기 분포를 갖는 브로모크립틴 메실레이트로부터 브로모크립틴 메실레이트 정제를 제조

하는 것은 약물의 90% 이상이 약 30분째에 방출되는 약물 방출 프로파일을 일관되게 제공한 반면, 약 2 초과의 스팬을 갖는 부피-기준 입자 분포를 갖는 브로모크립틴 메실레이트로부터 제조된 브로모크립틴 메실레이트 정제는 약물의 적어도 약 90%가 약 30분째에 방출되는 약물 방출 프로파일을 일관되게 제공하지 않았다. 브로모크립틴 메실레이트 입자-크기 분포 스팬과 용해 사이의 상관관계는 도 2에 그래프 형태로 나타낸다.

[0048] 따라서, 상기 결과에 기반하여, 제2형 당뇨병을 앓는 환자에서 혈당 조절을 개선하기 위한 브로모크립틴 메실레이트 정제의 제조는 정제를 제조하는데 사용되는 브로모크립틴 메실레이트 입자의 크기를 조심스럽게 제어함으로써 유의하게 개선될 수 있음이 발견되었다. 입자 크기를 제어함으로써, 약물의 90% 이상이 약 30분째에 방출되는 방출 프로파일을 일관되게 제공하는 정제가 제조되고 이에 따라 혈당 조절을 개선하고 제2형 당뇨병을 치료하기 위한 일관되게 허용되는 효력 및 안전성 프로파일을 갖는 제품이 제조되는 것을 보장할 수 있다. 이는 블렌딩 후에 성분이 블렌딩된 혼합물 내에 침강하는 시간을 허용하지 않도록 정제화를 위한 브로모크립틴 제제 혼합물의 직접 전달을 사용함으로써 개선된 함량 균일성을 달성하는 제조 방법이 사용되는 경우에 특히 유용하다. 이점은 미국 식품 의약품국과 같은 약물 규제 당국에 의해 요구된 품질 표준을 충족시키기 위해 규정된 약물 함량 및 약물 방출 프로파일을 갖는 약물 제품을 재현가능하게 제조하는 능력을 포함한다.

[0049] 상기 연구에 기반하여, 본 발명자들은 제어된 입자 크기를 갖는 브로모크립틴 메실레이트 뿐만 아니라 본원에 기재된 다른 방법을 사용함으로써, 일관되게 우수한 약물 방출 특성 뿐만 아니라 우수한 함량 균일성을 갖는, 제2형 당뇨병을 개선하기에 적합한 브로모크립틴 메실레이트 정제를 제조할 수 있는 방법을 발견하였다.

[0050] 유용한 것으로 밝혀진 하나의 방법은 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트를 사용하여 입자 크기를 제어하는 것이다. 한 측면에서, 혈당 조절을 개선하고 제2형 당뇨병을 치료하기 위한 뛰어난 브로모크립틴 메실레이트 제제는 브로모크립틴 메실레이트 정제를 제조하기 위해 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트를 사용함으로써 제조될 수 있음이 발견되었다. 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트는 약 10 μm 미만의 Dv90을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 마이크로화 브로모크립틴은 약 5 μm 미만의 Dv90을 갖는다.

[0051] 일부 실시양태에서, 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트는 약 15 μm 미만의 Dv99를 갖는다. 일부 실시양태에서, 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트는 약 10 μm 미만의 Dv99를 갖는다.

[0052] 일부 실시양태에서, 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트는 브로모크립틴 메실레이트의 약 20% 이하가 약 1 μm 미만의 입자 크기를 갖는 부피-기준 입자 크기 분포를 갖는다.

[0053] 일부 실시양태에서, 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트는 약 15 μm 미만의 Dv99; 약 10 μm 미만의 Dv90을 갖는 부피-기준 입자 크기를 갖고; 여기서 브로모크립틴 메실레이트의 약 20% 이하는 약 1 μm 미만의 입자 크기를 갖는다.

[0054] 마이크로화 브로모크립틴을 사용하여 제조되는 브로모크립틴 메실레이트 정제는 약 37℃에서 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형 패들 방법에서 시험 시, 정제가 브로모크립틴 메실레이트의 적어도 약 80%, 바람직하게는 적어도 약 90%를 약 30분째에 방출하는 용해 프로파일을 제공하도록 제제화된다. 바람직하게는, 브로모크립틴 메실레이트 정제는 정제가 브로모크립틴 메실레이트의 적어도 약 95%를 약 30분째에 방출하도록 하는 용해 프로파일을 제공한다. 일부 실시양태에서, 브로모크립틴 메실레이트 정제는 정제가 브로모크립틴 메실레이트의 적어도 약 80%, 바람직하게는 적어도 약 90%를 약 20분째에 방출하도록 하는 용해 프로파일을 제공한다.

[0055] 브로모크립틴 메실레이트 정제는 약 37℃에서 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형 패들 방법에서 시험 시, 정제가 브로모크립틴 메실레이트의 적어도 약 80%, 바람직하게는 약 90%, 또는 가장 바람직하게는 약 95%를 방출하는 용해 프로파일을 제공하도록 제제화되지만, 제제로부터의 극도로 신속한 브로모크립틴 메실레이트의 방출은 바람직하지 않을 수 있는데, 이는 브로모크립틴을 극도로 신속하게 방출하는 제제는 생체내 약물 수준에서 바람직하지 않은 스파이크를 유발할 수 있어서 제2형 당뇨병을 치료하기에 적합하지 않을 수 있거나 또는 부작용을 일으킬 수 있기 때문이다. 따라서, 일부 실시양태에서, 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트를 사용하여 제조되는 브로모크립틴 메실레이트 정제는 약 37℃에서 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형 패들 방법에서 시험 시, 브로모크립틴 메실레이트의 약 75% 이하, 약 60% 이하, 또는 약 50% 이하가 약 7분째에 방출되고/거나, 브로모크립틴 메실레이트의 약 90% 이하, 약 85% 이하, 약 80% 이하, 또는 약 75% 이하가 약 10분째에 방출되는 용해 프로파일을 제공하도록 제제화된다. 방출 프로파일은 완성 약물 제품이 제2형 당뇨병의 치료에 적합한 용해 프로파일을 일관되게 제공하도록 특정 입자 크기 분포를 갖는 브로모크립틴 메실레이트를 사용하여 브로모크립틴 메실레이트 정제를 제조함으로써 달성될 수 있다.

[0056] 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트를 사용하여 제조되는 브로모크립틴 메실레이트 정제는, 각각 약 0.8 mg의 브로모크립틴 용량을 제공하는 6개의 브로모크립틴 메실레이트 정제 투여 후 최대 혈장 농도까지의 시간 (T_{max})

이 정제를 성인 대상체에 대해 금식 조건 하에 투여한 경우에는 약 30 내지 약 60분, 예컨대 약 50분, 예를 들어 약 53분이거나 정제를 고지방 식이 조건 하에 투여한 경우에는 약 90 내지 약 120분인 약동학적 프로파일을 제공하도록 제제화된다.

[0057] 브로모크립틴 메실레이트 정제는 정제당 적어도 약 0.8 mg의 브로모크립틴 메실레이트 용량을 제공하는 브로모크립틴 메실레이트의 양을 함유할 수 있다.

[0058] 본원에 개시된 제제는 추가로 시트르산을 포함할 수 있다. 시트르산은 브로모크립틴의 안정성을 개선하기 위한 항산화제로서 작용할 수 있을 뿐만 아니라 브로모크립틴 흡수를 증진시킬 수 있다. 사용될 수 있는 다른 항산화제는 비타민 A, C, E, 베타-카로틴, 아연, 셀레늄, 글루타티온, 조효소 Q-10 및 에키나세아를 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 본원에 개시된 제제는 또한 하나 이상의 붕해제를 포함할 수 있다. 적합한 붕해제의 예는 옥수수 전분, 소듐 전분 글리콜레이트, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 칼슘 카르복시메틸 셀룰로스, 크로스카르멜로스 소듐, 크로스포비돈, 폴리비닐피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 저급 알킬-치환된 히드록시프로필 셀룰로스, 전분, 예비젤라틴화 전분 및 알긴산나트륨을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 본원에 개시된 제제는 또한 하나 이상의 희석제를 포함할 수 있다. 적합한 희석제의 예는 락토스 (예를 들어, 1수화물, 분무-건조된 1수화물, 무수물 등), 만니톨, 크실리톨, 덱스트로스, 수크로스, 소르비톨, 미세결정질 셀룰로스, 전분 및 이염기성 인산칼슘 2수화물을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 본원에 개시된 제제는 또한 하나 이상의 윤활제를 포함할 수 있다. 적합한 윤활제의 예는 스테아르산마그네슘, 콜로이드성 이산화규소, 스테아르산칼슘, 스테아르산아연, 스테아르산, 활석, 글리세릴 베헤네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 옥시드 중합체, 소듐 라우릴 술페이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 올레산나트륨, 소듐 스테아릴 푸마레이트, DL-류신, 콜로이드성 실리카 및 당업계에 공지된 바와 같은 다른 것들을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 실시양태에서, 사용된 제제는 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트를 사용하여 실질적으로 실시예 9에 기재된 바와 같이 제조된다.

[0059] 마이크로화는 당업자에게 공지된 방법, 예컨대 부피 분포 방법에 의해 측정 시 마이크로미터 정도의 직경을 갖는 입자를 제공하기 위한 입자 크기의 감소를 제공한다. 본원에 개시된 제제를 수득하기 위한 브로모크립틴 메실레이트의 마이크로화 방법은 당업자에게 공지된 것들을 포함하고, 밀링, 분쇄, 및 초임계 유체의 사용을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 마이크로화의 한 방법 ("초임계 용액의 신속한 팽창" 또는 RESS 방법)에서는, 물질을 높은 온도 및 압력 하에 초임계 유체 중에 용해시키고, 생성된 용액을 노즐을 통해 팽창시켜 작은 입자를 형성한다.

[0060] 제트 밀링에 의한 마이크로화는 보다 낮은 마이크로미터 범위의 입자를 생성하는데 사용될 수 있는 방법이며, 브로모크립틴 메실레이트를 마이크로화하기 위한 바람직한 방법이다. 간단하게는, 약 1 내지 2 ㎜의 최대 크기를 갖는 원료를 기체 스트림을 통해 밀링 챔버에 도입한다. 밀링 챔버 내에서 순환 기체 스트림은 서로와의 또는 챔버 벽과의 충돌에 의해 마이크로화되는 입자를 가속화시킨다. 분쇄된 입자는 기체 스트림에 의해 밀링 챔버로부터 제거되는 반면, 보다 큰 입자는 원심력으로 인해 내부에 체류한다. 브로모크립틴을 마이크로화하기 위한 바람직한 방법에서, 마이크로화는 약 0℃의 제어된 온도에서 질소 분위기 하에 제트 밀을 사용하여 수행된다.

[0061] 실시예 7은 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트의 배치의 제조 및 그의 특성의 특성화를 기재한다. 표 10에 나타낸 바와 같이, 마이크로화는 심지어 매우 상이한 물질을 갖는 브로모크립틴 메실레이트 배치를 출발 물질로서 사용한 경우에도 마이크로화 후에 유사한 입자 크기 분포를 갖는 브로모크립틴 물질을 생성한다. 마이크로화 전후의 브로모크립틴 메실레이트의 배치에 대한 예시적인 입자 크기 분포는 도 3a 및 3b에 나타낸다.

[0062] 실시예 8은 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트를 사용하여 브로모크립틴 메실레이트 정제를 제조함으로써 달성될 수 있는, 개선되고 일관된 약물 방출 프로파일을 예시한다. 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트로 제조한 정제는 마이크로화되지 않은 브로모크립틴 메실레이트의 동일한 배치로부터 제조한 정제 (브로모크립틴 메실레이트의 단지 69%만 30분째에 방출됨)와 비교하여 유의하게 개선된 약물 방출 (브로모크립틴의 98%가 30분까지 방출됨)을 가졌다.

[0063] 브로모크립틴 메실레이트에 대한 입자 크기 분포와 약물 방출/용해 사이의 관계는 도 4에 추가로 예시된다. 도 4는 브로모크립틴 메실레이트의 3개의 배치: 약 37℃에서 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형

패들 방법에서 시험 시, 브로모크립틴 메실레이트의 96%를 30분째에 방출하는 브로모크립틴 메실레이트 정제 제제 (실시예 3에 기재된 바와 같이 제조됨)에 사용된 브로모크립틴 메실레이트의 배치; 약 37℃에서 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형 패들 방법에서 시험 시, 브로모크립틴 메실레이트의 약 78%를 30분째에 방출하는 브로모크립틴 메실레이트 정제 제제 (실시예 3에 기재된 바와 같이 제조됨)에 사용된 브로모크립틴 메실레이트의 배치; 및 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트의 배치에 대한 누적 부피-기준 입자 크기 분포의 플롯을 나타낸다.

[0064] 또 다른 측면에서, 약 37℃에서 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형 패들 방법에서 시험 시, 약물의 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 95%가 약 30분 내에 방출되는 약물 방출 프로파일을 일관되게 제공하는 브로모크립틴 메실레이트 정제를 제조하기 위해, 예를 들어 입자 크기 측정을 사용함으로써 및/또는 입자 크기가 감소되도록 브로모크립틴 메실레이트를 가공함으로써 브로모크립틴 메실레이트 입자 크기를 선택적으로 제어하는 제조 방법을 사용하여 제2형 당뇨병의 치료에서 혈당 조절을 개선하기 위한 브로모크립틴 메실레이트 제제를 제조하는 방법이 발견되었다. 결과는 브로모크립틴 메실레이트의 입자 크기 분포가 목적하는 약물 방출 프로파일을 갖는 브로모크립틴 정제를 생성하는 것으로 밝혀진 입자 크기 범위 내이도록 제어함으로써 달성되었다.

[0065] 일부 실시양태에서는, 입자 크기 측정을 사용하여 약물의 적어도 약 80%, 또는 바람직하게는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95%가 약 30분 내에 방출되는 약물 방출 프로파일을 일관되게 제공하는 입자 크기 분포를 갖는 브로모크립틴 메실레이트를 선택한다. 방법은 브로모크립틴 메실레이트가 필수적인 약물 방출 프로파일을 제공하는 입자 크기 분포를 갖는지를 결정하고, 후속적으로 결정된 입자 크기 분포의 브로모크립틴 메실레이트를 부형제와 블렌딩하여 브로모크립틴 메실레이트가 혼합물에 실질적으로 고르게 분포된 혼합물을 형성한 다음, 혼합물을 압축하여 하나 이상의 정제를 형성하는 것을 포함한다. 정제는 적어도 약 0.8 mg의 브로모크립틴 용량을 제공하는 양의 브로모크립틴 메실레이트를 포함할 수 있다. 정제는 약 37℃에서 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형 패들 방법에서 시험 시, 브로모크립틴 메실레이트의 적어도 약 80%, 또는 바람직하게는 적어도 약 90% 또는 약 95%가 약 30분째에 방출되는 용해 프로파일을 제공할 수 있다. 방법은 바람직하게는 브로모크립틴 메실레이트가 약 20 μm 미만의 Dv90을 갖는지를 결정하는 것을 포함한다. 입자 크기 분포를 측정하는 다른 방법 (예컨대, 수-기준 또는 질량-기준 방법)이 사용될 수 있기 때문에, 부피-기준 입자 크기 분포 그 자체를 결정하는 것은 필수적이지 않다. 그러나, 방법은 브로모크립틴 메실레이트 입자 크기 분포가 약 20 μm 미만의 Dv90과 동등한지를 결정하는 것은 포함해야 한다.

[0066] 일부 실시양태에서는, 입자 크기 측정을 사용하여 약 37℃에서 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형 패들 방법에서 시험 시, 브로모크립틴 메실레이트의 적어도 약 80%, 바람직하게는 적어도 약 90%가 약 20분째에 방출되는 약물 방출 프로파일을 일관되게 제공하는 입자 크기 분포를 갖는 브로모크립틴 메실레이트를 선택한다.

[0067] 일부 실시양태에서는, 입자 크기 측정을 사용하여 약 37℃에서 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형 패들 방법에서 시험 시, 브로모크립틴 메실레이트의 약 75% 이하, 약 60% 이하, 또는 약 50% 이하가 약 7분째에 방출되고/거나, 약 37℃에서 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형 패들 방법에서 시험 시, 브로모크립틴 메실레이트의 약 90% 이하, 약 85% 이하, 약 80% 이하, 또는 약 75% 이하가 약 10분째에 방출되는 약물 방출 프로파일을 일관되게 제공하는 입자 크기 분포를 갖는 브로모크립틴 메실레이트를 선택한다.

[0068] 일부 실시양태에서는, 입자 크기 측정을 사용하여 각각 약 0.8 mg의 브로모크립틴 용량을 제공하는 6개의 브로모크립틴 메실레이트 정제 투여 후 최대 혈장 농도까지의 시간 (T_{max})이 정제를 성인 대상체에 대해 금식 조건하에 투여한 경우에는 약 30 내지 약 60분, 예컨대 약 50분, 예를 들어 약 53분이거나 정제를 고지방 식이 조건하에 투여한 경우에는 약 90 내지 약 120분인 약동학적 프로파일을 갖는 정제를 일관되게 제공하는 입자 크기 분포를 갖는 브로모크립틴 메실레이트를 선택한다.

[0069] 브로모크립틴 메실레이트 입자의 크기 및 입자 크기 분포는 임의의 여러 방법에 의해 결정될 수 있다. 약 10 nm 내지 100 μm 범위 내의 입자 크기를 분석하는데 유용한 방법은 레이저 회절 입자 크기 분석, 기계적 체질, 광학 현미경검사, 초원심분리, 침강, 공기 투과도, 전자 현미경검사, 주사 전자 현미경검사 및 쿨터 카운터 (Coulter Counter) 기술을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 입자 크기를 결정하는 방법은, 예를 들어 문헌 [Martin et al., Physical Pharmacy, 3rd Ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1983); 및 Merkus et al., Particle Size Measurements, Fundamentals, Practice, Quality, Springer (2009)]에 기재되어 있다.

[0070] 광학 현미경검사는 약 0.2 μm 내지 약 100 μm 범위의 입자 크기 측정에 유용하다. 광학 현미경검사를 위해,

희석되거나 또는 희석되지 않은 에멀젼 또는 현탁액을 슬라이드 또는 줄이 쳐진 셀 상에 올린다. 현미경 접안 렌즈는 입자의 크기가 추정될 수 있는 마이크로미터로 맞춘다.

[0071] 기계적 체질은 미국 국립 표준국에 의해 보정된 일련의 표준 체를 사용한다. 기계적 체질은 44 μm만큼 미세한 물질을 스크리닝하는데 사용될 수 있다 (325번 체). 포토-에칭 및 전기주조법에 의해 제조된 체는 90 μm 내지 5 μm의 개구를 갖는 것으로서 이용가능하다.

[0072] 레이저 회절을 사용하여 획득되는 측정치가 바람직하다. 이러한 기술은 상이한 크기의 입자는 입자 크기에 따라 상이한 회절 패턴을 생성한다는 원리로 작동한다. 레이저 입자 크기 분석에서, 입자의 샘플을 통과한 레이저 광은 검출기 어레이 상에 산란광을 집중시키는 푸리에 렌즈 상으로 산란된다. 반전 알고리즘을 사용하여, 수집된 회절광 데이터로부터 입자 크기 분포를 추론한다.

[0073] 입자 크기의 레이저 회절 측정은 건식 방법 (기류 중 화합물/염의 현탁물이 레이저 빔을 교차함) 또는 습식 방법 (액체 분산 매질, 예컨대 이소옥탄 또는 이소옥탄 중 약 0.05% 레시틴 또는 (예를 들어, 화합물이 이소옥탄에 가용성일 경우) 물 중 0.1% 트윈 80 중 화합물/염의 현탁물이 레이저 빔을 교차함)을 사용할 수 있다. 레이저 회절과 함께, 바람직하게는 프라운호퍼(Fraunhofer) 계산을 사용하여 입자 크기를 계산하고/거나; 바람직하게는 심파텍(Sympatec) 또는 맬번 마스터사이저(Malvern Mastersizer) 장치를 측정에 사용한다.

[0074] 본원에 정의된 입자 크기 분포 범위는 심파텍 게엠베하(SYMPATEC GmbH)에 의해 개발된 기기 및 방법, 특히 건조 및 습윤 샘플, 즉 분말, 현탁액, 에멀젼 또는 스프레이 샘플의 입자 크기 분석을 제공할 수 있고, ISO 13320 "입자 크기 분석 - 레이저 회절 방법"의 규격에 따라 구축된 심파텍 헬로스(HELOS)를 사용한 레이저 입자 크기 분석을 사용하는 기술 및 기기를 사용하여 획득한 측정치에 기반한다.

[0075] 다양한 기기 및 분석 방법을 사용하여 획득한 입자 크기 및 입자 크기 분포 측정치에 대한 정확한 값에서 예상되는 가변성에도 불구하고, 특허청구범위는 입자-크기 측정 또는 분석의 특정한 방법에 의해 또는 이것으로 제한되는 것으로 의도되지 않는다.

[0076] 일부 실시양태에서, 브로모크립틴 메실레이트 정제를 제조하는데 사용된 브로모크립틴 메실레이트의 입자 크기는 제조 방법에 평균 입자 크기가 감소되도록 브로모크립틴 메실레이트를 가공하여 약 20 μm 미만의 Dv90을 갖는 브로모크립틴 메실레이트를 제공하는 단계를 포함시킴으로써 제어된다. 출발 물질로서 사용된 브로모크립틴 메실레이트는 약 20 μm 초과의 Dv90을 가질 수 있고, 가공은 브로모크립틴 메실레이트 입자의 크기를 감소시키거나 (예를 들어, 분쇄, 밀링 또는 마이크로화에 의해) 또는 보다 큰 입자를 제거하기 위해 체질하는 것을 포함할 수 있다. 브로모크립틴 메실레이트 입자 크기를 감소시킨 후, 브로모크립틴 메실레이트를 부형제와 블렌딩하여 브로모크립틴 메실레이트가 혼합물에 고르게 분포된 혼합물을 형성한 다음, 혼합물을 압축하여 하나 이상의 정제를 형성한다. 정제는 적어도 약 0.8 mg의 브로모크립틴 용량을 제공하는 양의 브로모크립틴 메실레이트를 포함할 수 있다. 정제는 약 37℃에서 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형 패들 방법에서 시험 시, 브로모크립틴 메실레이트의 적어도 약 80%, 바람직하게는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95%가 약 30분째에 방출되는 용해 프로파일을 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 정제는 약 37℃에서 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형 패들 방법에서 시험 시, 브로모크립틴 메실레이트의 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%가 약 30분째에 방출되는 용해 프로파일을 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 정제는 약 37℃에서 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형 패들 방법에서 시험 시, 브로모크립틴 메실레이트의 약 75% 이하, 약 60% 이하, 또는 약 50% 이하가 약 7분째에 방출되고/거나 브로모크립틴 메실레이트의 약 90% 이하, 약 85% 이하, 약 80% 이하, 또는 약 75% 이하가 약 10분째에 방출되는 용해 프로파일을 제공할 수 있다.

[0077] 일부 실시양태에서, 정제는 각각 약 0.8 mg의 브로모크립틴 용량을 제공하는 6개의 브로모크립틴 메실레이트 정제 투여 후 최대 혈장 농도까지의 시간 (T_{max})이 정제를 성인 대상체에 대해 금식 조건 하에 투여한 경우에는 약 30 내지 60분, 예컨대 약 50분, 예를 들어 약 53분이거나 정제를 고지방 식이 조건 하에 투여한 경우에는 90 내지 120분인 약동학적 프로파일을 가질 수 있다.

[0078] 상기 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 정제를 제조하기 위해 사용된 브로모크립틴 메실레이트는 약 20 μm 미만, 약 18 μm 미만, 약 16 μm 미만, 약 15 μm 미만, 약 10 μm 미만, 또는 약 5 μm 미만의 Dv90을 갖도록 선택되거나 또는 가공된다. 일부 실시양태에서, 정제를 제조하기 위해 사용된 브로모크립틴 메실레이트는 약 10 μm 미만, 약 8 μm 미만, 약 7 μm 미만, 또는 약 5 μm 미만의 Dv50을 갖도록 선택되거나 또는 가공된다. 일부 실시양태에서, 정제를 제조하기 위해 사용된 브로모크립틴 메실레이트는 약 5 μm 미만, 약 3 μm 미만, 또는 약 2 μm 미만의 Dv10을 갖도록 선택되거나 또는 가공된다. 상기 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 정제

를 제조하기 위해 사용된 브로모크립틴 메실레이트는 브로모크립틴 메실레이트의 약 40% 이하, 약 20% 이하, 약 10% 이하 또는 약 5% 이하가 약 1 μm 미만의 입자 크기를 갖도록 하는 부피-기준 입자 크기 분포를 갖도록 선택되거나 또는 가공된다.

[0079] 일부 실시양태에서, 정제를 제조하기 위해 사용된 브로모크립틴 메실레이트는 입자 크기 분포가 약 20 μm 이하의 Dv90, 약 10 μm 이하의 Dv50 및 약 5 μm 이하의 Dv10을 갖도록 하는 입자 크기를 갖도록 선택되거나 또는 가공된다. 일부 실시양태에서, 정제를 제조하기 위해 사용된 브로모크립틴 메실레이트는 입자 크기 분포가 약 15 μm 이하의 Dv90, 약 8 μm 이하의 Dv50 및 약 3 μm 이하의 Dv10을 갖도록 하는 입자 크기를 갖도록 선택되거나 또는 가공된다. 일부 실시양태에서, 정제를 제조하기 위해 사용된 브로모크립틴 메실레이트는 입자 크기 분포가 약 10 μm 이하의 Dv90, 약 5 μm 이하의 Dv50 및 약 3 μm 이하의 Dv10을 갖도록 하는 입자 크기를 갖도록 선택되거나 또는 가공된다. 일부 실시양태에서, 정제를 제조하기 위해 사용된 브로모크립틴 메실레이트는 입자 크기 분포가 약 8 μm 이하의 Dv90, 약 5 μm 이하의 Dv50 및 약 3 μm 이하의 Dv10을 갖도록 하는 입자 크기를 갖도록 선택되거나 또는 가공된다. 일부 실시양태에서, 정제를 제조하기 위해 사용된 브로모크립틴 메실레이트는 입자 크기 분포가 약 5 μm 이하의 Dv90, 약 3 μm 이하의 Dv50 및 약 1 μm 이하의 Dv10을 갖도록 하는 입자 크기를 갖도록 선택되거나 또는 가공된다.

[0080] 일부 실시양태에서 정제를 제조하기 위해 사용된 브로모크립틴 메실레이트는 입자 크기 스팬이 약 3 이하, 약 2.5 이하, 또는 약 2 이하가 되도록 하는 부피-기준 입자 크기를 갖도록 선택되거나 또는 가공된다.

[0081] 또한, 일부 실시양태에서, 상기 기재된 바와 같은 입자 크기 측정 및 평균 입자 크기를 감소시키는 가공은 조합되어 브로모크립틴 메실레이트 정제의 제조에서 추가적인 제어를 제공할 수 있다. 예를 들어, 평균 입자 크기를 감소시키는 가공 후에, 입자 크기 측정을 수행하여 입자 크기 분포가 일관된 약물 방출을 제공하는 범위 내이도록 보장할 수 있다. 또한, 상기에 보다 상세하게 기재된 바와 같이, 입자 크기를 감소시키는 기술로서 마이크로화를 사용하여 마이크로화 브로모크립틴을 포함하는 브로모크립틴 메실레이트 정제를 제조할 수 있다.

[0082] 본원에 기재된 방법에 의해 제조된 브로모크립틴 메실레이트 정제는 시트르산과 함께 제제화될 수 있다. 제제는 또한 붕해제를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 붕해제는 옥수수 전분이다. 일부 실시양태에서, 제제는 추가로 락토스, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 일부 실시양태에서, 브로모크립틴 메실레이트 정제는 실질적으로 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조된다.

[0083] 상기 논의된 바와 같이, 실시예 8에 제공된 데이터 (표 11)는 일관된 용해 특성을 개선시키고 제공하기 위해 브로모크립틴 메실레이트를 가공하는 것의 효과를 예시하고, 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트를 사용하여 제조한 정제로부터는 마이이크로화되지 않은 브로모크립틴 메실레이트의 동일한 배치와 비교하여 유의하게 더 큰 정도의 (30분째의) 약물 방출이 얻어졌음을 나타낸다. 데이터는 또한 뛰어난 방출 특성을 갖는 약물 제품을 일관되게 제조하는 것에 대한 입자 크기의 제어 및 브로모크립틴 메실레이트 입자 크기를 감소시키는 가공 사용의 유효성을 증명한다.

[0084] 본원에 기재된 브로모크립틴 메실레이트 정제 및 본원의 방법에 의해 제조된 브로모크립틴 메실레이트 정제는 제2형 당뇨병을 앓는 개체에서 혈당 조절을 개선함으로써 제2형 당뇨병을 치료하는데 사용될 수 있다. 정제는 아침에 기상 후 약 2시간 내에 음식물과 함께 투여된다. 초기 용량은 하루에 브로모크립틴 약 0.8 mg이고, 이는 약 1.6 내지 약 4.8 mg (2 내지 6개 정제)의 최대 허용 1일 용량이 달성될 때까지 매주 1개 정제씩 증가시킨다.

[0085] 실시예

[0086] 본 발명자들의 발견은 하기 실시예에 의해 예시되며, 이는 특허청구범위를 제한하려는 의도는 아니다. 본 발명의 다른 변형 또는 실시양태 또한 상기 설명 및 하기 실시예로부터 당업자에게 명백할 것이다.

[0087] 실시예 1. 브로모크립틴 메실레이트 정제 제제의 제조.

[0088] 하기 표 1에 열거된 성분을 갖는 브로모크립틴 메실레이트 정제를 제조하였다.

[0089] <표 1> 브로모크립틴 메실레이트 정제 제제.

성분	양 (mg/정제)	양 (kg/배치)
브로모크립틴 메실레이트 USP	0.945	0.84
옥수수 전분 NF	9.00	8.00
과립상 무수 시트르산 USP	1.35	1.20
무수 락토스 NF	77.58	69.00
콜로이드성 이산화규소 NF	0.45	0.40
스테아르산마그네슘 NF	0.675	0.60
총 중량	90.0	80.0

[0090]

[0091] PK 블렌드마스터(BlendMaster)™ V-블렌더에서 브로모크립틴 메실레이트 (유티칼스 에스.피.에이.(Euticals S.p.a.), 밀라노)의 연화처리를 통해 옥수수 전분과 기하학적으로 혼합함으로써 정제를 4개의 연화처리물로서 제조하였다. 순차적으로, 과립상 무수 시트르산 및 옥수수 전분의 2개의 하위-로딩물을 PK 블렌드마스터™에서 혼합하였다. 이들 2개의 하위-로딩물을 각각 2개의 동등한 하위 로딩물로 나누어, 총 4개의 하위-로딩물을 수득하였다. 이어서, 4개의 브로모크립틴 메실레이트 연화처리물 각각을 조정된 양의 무수 락토스, 옥수수 전분 및 1개의 시트르산/전분 옥수수 하위-로딩물과 필더(Fielder) PMA 65 혼합기에서 혼합하여 4개의 프리믹스 [A-D]를 형성하였다. PK 블렌드마스터™에서 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘과 혼합하여 윤활 프리믹스를 형성하기 위해 프리믹스 A 후에 2.0 kg 양을 제거하였다. 이어서, 5 ft^3 V-블렌더 내로 4개의 프리믹스를 순차적 순서로 로딩하였는데, 윤활 프리믹스는 프리믹스 B와 C 사이에 로딩하였으며, 여기서 윤활/최종 블렌딩을 수행하였다. 이어서, 윤활 블렌드를 38-스테이션 HATA 정제 프레스를 공급하기 위해 사용된 스테인레스 스틸 용기 내로 배출하였다. 정제 프레스를 사용하여 정제를 압축하였다.

[0092] 실시예 2. 실시예 1에 따라 제조한 정제에 대한 검증 연구.

[0093] 제조 방법을 검증하기 위해, 실시예 1에 기재된 방법을 사용하여 3개의 배치를 제조하였다.

[0094] 37℃에서 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형 패들 방법을 사용하여 정제의 샘플에 대한 약물 방출 프로파일을 측정하였다. 하기 표 2는 각 배치로부터의 정제에 대해 획득한 약물 방출 프로파일을 나타낸다.

[0095] <표 2> 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조한 브로모크립틴 메실레이트 정제의 3개의 배치로부터의 약물 방출.

배치 번호	시간 (분)	평균 방출% (n=12)
1	10	78
	20	96
	30	99
	40	100
2	10	72
	20	91
	30	97
	40	98
3	10	81
	20	95
	30	100
	40	101

[0096]

[0097] 또한, 블렌드 균일성 및 정제 함량 균일성을 평가하였다.

[0098] 최종 블렌딩 후 정제화 전에 블렌더 내 10개의 위치에서 분말 제제의 함량을 검정함으로써 블렌드 균일성을 평가하였다. 배치 모두는 블렌드 균일성에 대한 기준을 충족하였다.

[0099] 각 배치로부터의 60개 정제의 샘플에 대해 정제 함량 균일성을 평가하였다. 특히 정제에 존재하는 브로모크립틴의 양을 0.8 mg의 브로모크립틴 표지 양에 대해 평가하기 위해 정제를 검정하였다. 또한, 평균 및 상대 표준 편차 (RSD) 브로모크립틴 메실레이트 함량을 각 배치에 대해 계산하였다. 획득한 함량 균일성 결과를 표 3에 요약한다. 배치 2 및 3에 대해서는 정제 함량 균일성 요건이 충족되지 않았다. 또한, 제조된 정제에서 압축 실행 말미로 갈수록 가장 높은 활성 성분 함량이 발견되는 경향이 3개의 배치 모두에 대해 관찰되었다.

[0100] <표 3> 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조한 브로모크립틴 메실레이트 정제의 3개의 배치에 대한 함량 균일성 평가 (각 배치에 대해 n = 60개 정제).

배치 번호	브로모크립틴 함량 (표지 %)		RSD	RSD 합격 기준†	합격/불합격
	평균	범위			
1	101.5	95.4-108.9	3.13	4.52	합격
2	103.0	96.7-113.2	4.03	4.01	불합격
3	100.5	92.2-113.1	5.05	4.85	불합격

[0101]

[0102] † RSD 합격 기준은 브로모크립틴 함량에 따라 달라지며, 베르검(Bergum) 방법을 사용하여 계산한다. 상기 기준을 충족하는 것은 동일한 집단으로부터의 향후 샘플의 적어도 95%가 USP 함량 균일성 시험에 합격할 것이라는 90% 보증을 제공한다.

[0103] 실시예 3. 브로모크립틴 메실레이트 정제 제제의 제조에 대한 변형된 절차.

[0104] 하기 표 4에 열거된 성분을 갖는 브로모크립틴 메실레이트 정제를 제조하였다.

[0105] <표 4> 브로모크립틴 메실레이트 정제 제제.

성분	양 (mg/정제)	양 (kg/배치)
브로모크립틴 메실레이트 USP	0.945	0.84
옥수수 전분 NF	9.00	8.00
과립상 무수 시트르산 USP	1.35	1.20
무수 락토스 NF	77.58	69.00
콜로이드성 이산화규소 NF	0.45	0.40
스테아르산마그네슘 NF	0.675	0.60
총 중량	90.0	80.0

[0106]

[0107] PK 블렌드마스터™ V-블렌더에서 브로모크립틴 메실레이트 (유티칼스 에스.피.에이., 밀라노)의 연화처리를 통해 옥수수 전분과 기하학적으로 혼합함으로써 정제를 4개의 연화처리물로서 제조하였다. 순차적으로, 과립상 무수 시트르산 및 옥수수 전분의 2개의 하위-로딩물을 PK 블렌드마스터™에서 혼합하였다. 이들 2개의 하위-로딩물을 각각 2개의 동등한 하위-로딩물로 나누어, 총 4개의 하위-로딩물을 수득하였다. 이어서, 4개의 브로모크립틴 메실레이트 연화처리물 각각을 조정된 양의 무수 락토스, 옥수수 전분 및 1개의 시트르산/전분 옥수수 하위-로딩물과 필더 PMA 65 혼합기에서 혼합하여 4개의 프리믹스 [A-D]를 형성하였다. PK 블렌드마스터™에서 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘과 혼합하여 윤활 프리믹스를 형성하기 위해 프리믹스 A 후에 2.0 kg 양을 제거하였다. 이어서, 8 ft^3 인-빈 호퍼 내로 4개의 프리믹스를 순차적 순서로 로딩하였는데, 윤활 프리믹스는 프리믹스 B와 C 사이에 로딩하였으며; 여기서 윤활/최종 블렌딩을 수행하였다. 이어서, 밸브장착 전달 슈트를 사용하여 윤활 블렌드를 인-빈 호퍼로부터 정제 프레스로 전달한 다음, 38-스테이션 Hata 정제 프레스를 사용하여 압축하였다.

[0108] 실시예 4. 실시예 3에 따라 제조한 정제에 대한 검증 연구.

[0109] 제조 방법을 검증하기 위해, 실시예 3에 기재된 방법을 사용하여 3개의 배치를 제조하였다.

[0110] 37℃에서 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형 패들 방법을 사용하여 정제의 샘플에 대한 약물

방출 프로파일을 측정하였다. 하기 표 5는 각 배치로부터의 정제에 대해 획득한 약물 방출 프로파일을 나타낸다.

[0111] <표 5> 실시예 3에 기재된 바와 같이 제조한 브로모크립틴 메실레이트 정제의 3개의 배치로부터의 약물 방출.

배치 번호	시간 (분)	평균 방출% (n=12)
1	10	91
	20	101
	30	104
	40	103
2	10	84
	20	100
	30	103
	40	104
3	10	83
	20	95
	30	97
	40	98

[0112]

[0113] 또한, 블렌드 균일성 및 정제 함량 균일성을 평가하였다.

[0114] 최종 블렌딩 후 정제화 전에 블렌더 내 10개의 위치에서 분말 제제의 함량을 검정함으로써 블렌드 균일성을 평가하였다. 배치 모두는 블렌드 균일성에 대한 기준을 충족하였다.

[0115] 각 배치로부터의 60개 정제의 샘플에 대해 정제 함량 균일성을 평가하였다. 특히 정제에 존재하는 브로모크립틴의 양을 0.8 mg의 브로모크립틴 표지 양에 대해 평가하기 위해 정제를 검정하였다. 또한, 평균 및 상대 표준편차 (RSD) 브로모크립틴 메실레이트 함량을 각 배치에 대해 계산하였다. 획득한 함량 균일성 결과를 표 6에 요약한다. 이러한 경우에, 3개의 배치 모두 정제 함량 균일성 요건을 충족하였으며, 실시예 2에서 인용된 RSD 값보다 유의하게 낮은 RSD 값이 관찰되었다.

[0116] <표 6> 실시예 4에 기재된 바와 같이 제조한 브로모크립틴 메실레이트 정제의 3개의 배치에 대한 함량 균일성 평가 (각 배치에 대해 n = 60개 정제).

배치 번호	브로모크립틴 함량 (표지 %)		RSD	RSD 합격 기준†	합격/불합격
	평균	범위			
1	102.5	98.6-110.4	1.83	4.18	합격
2	101.5	96.9-107.0	2.24	4.52	합격
3	100.8	95.7-105.9	1.83	4.75	합격

[0117]

[0118] † RSD 합격 기준은 브로모크립틴 함량에 따라 달라지며, 베르검 방법을 사용하여 계산한다. 상기 기준을 충족하는 것은 동일한 집단으로부터의 향후 샘플의 적어도 95%가 USP 함량 균일성 시험에 합격할 것이라는 90% 보증을 제공한다.

[0119] 실시예 5. 브로모크립틴 메실레이트 정제 제제로부터의 약물 방출의 평가.

[0120] 소정 기간에 걸쳐, 유티칼스, 에스.피.에이.로부터 구입한 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트를 사용하여 실시예 1에 기재된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 의해 브로모크립틴 메실레이트 정제의 다수의 배치를 제조하였다. 정제의 각 배치로부터의 약물 방출을 30분째에 37℃에서 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형 패들 방법을 사용하여 측정하였다. 각 배치에 대해 약 30분째에 방출된 약물의 백분율을 나타내는 약물 방출 측정의 결과 (항목 2, 3, 4, 5, 6, 16, 17, 20 및 22는 단일 정제 배치에 대한 것이고, 다른 항목은 다수의 정제 배치로부터의 데이터를 나타냄)를 하기 표 7에 요약한다.

[0121] <표 7> 실시예 1과 실질적으로 유사한 방법에 의해 제조한 브로모크립틴 메실레이트 정제의 다양한 배치로부터의, 30분째에 방출된 브로모크립틴 메실레이트의 백분율을 나타내는 용해 결과.

표 항목	약 30 분째에 방출된 평균 백분율 (n = 6 내지 24)
1	96
2	93
3	93
4	93
5	91
6	91
7	94
8	95
9	96
10	97
11	98
12	98
13	99
14	104
15	89
16	91
17	91
18	92
19	92
20	87
21	87
22	87
23	89
24	78
25	89
26	82
27	84
28	68
29	72
30	76

[0122]

[0123] 실시예 6. 브로모크립틴 메실레이트 정제 제제로부터의 가변적 약물 방출 원인의 조사.

[0124] 다양한 브로모크립틴 메실레이트 정제 제제로부터의 가변적 약물 방출에 대한 잠재적 이유에 대한 조사를 수행하였다. 조사는 예상치 못한 약물 방출 결과에 대한 분석 뿐만 아니라 제조 근원을 포함하였다.

[0125] 약물 방출의 정도를 측정하는데 사용된 HPLC 분석용 방법에서의 다수의 변수를 조사하였다. 예를 들어 낮은 화학선 유리제품, 냉각된 HPLC 오토샘플러 및 일회용 플라스틱 시린지를 사용함으로써 가변성을 감소시키기 위한 약간의 개선이 달성될 수 있음이 발견되었지만, 가변성은 실험실 원인 단독에만 기인할 수는 없었다.

[0126] 제조 방법의 조사는 근본 원인의 확인 없이 원료, 장비, 작업자, 배치 기록 및 배치 데이터를 비롯한 제조 방법의 다수의 측면을 포함하였다. 결과적으로, 제조 방법의 제제화 변수 및 주요 작동 변수를 평가하기 위한 보다 작은 규모의 연구가 설계되었다. 이들 연구의 요약 및 획득한 결과를 표 8에 제공한다.

[0127] <표 8> 브로모크립틴 메실레이트 정제 제제로부터의 가변적 약물 방출의 원인을 조사하기 위해 수행한 방법 조사의 요약.

연구 설명	용해 결과
낮은 윤활 블렌딩 시간	대조군과 비슷함
높은 윤활 블렌딩 시간	대조군과 비슷함
낮은 정제 경도	대조군과 비슷함
높은 정제 경도	대조군과 비슷함
낮은 공급기 속도	대조군과 비슷함
높은 공급기 속도	대조군과 비슷함
작은 입자 크기 락토스	대조군과 비슷함
감소된 스테아르산마그네슘 농도	대조군과 비슷함
이산화규소의 제거	대조군과 비슷함
감소된 옥수수 전분 농도	대조군과 비슷함
증가된 옥수수 전분 농도	대조군과 비슷함

[0128]

[0129] 최종적으로, 제조 방법에 사용된 브로모크립틴 메실레이트의 입자 크기의 가능한 역할을 조사하였다. 정제 배치를 제조하는데 사용된 브로모크립틴 메실레이트에 대한 부피-기준 입자 크기 분포를 심파텍 헬로스 레이저 회절계를 사용한 레이저 회절측정법에 의해 측정하였다. 결과를 표 9에 나타내며, 이는 브로모크립틴 메실레이트의 다양한 배치에 대해 결정된 브로모크립틴 입자 크기 분포 및 배치 각각에 대해 결정된, 30분까지 방출된 약물 백분율을 열거한다.

[0130] <표 9> 브로모크립틴 메실레이트 정제의 배치로부터 30분째에 방출된 브로모크립틴 메실레이트의 백분율과 정제 제조에 사용된 브로모크립틴 메실레이트의 입자 크기 분포의 관계를 나타내는 용해 결과.

표 항목	Dv10	Dv50	Dv90	스팬	약 30 분째에 방출된 평균 백분율 (n = 6 내지 24)
1	1.5	4.2	12.6	2.7	96
2	1.5	4.2	12.6	2.7	93
3	1.8	5.3	14.4	2.4	93
4	1.6	4.6	12.3	2.3	93
5	1.8	5.3	14.4	2.4	91
6	2.4	7.2	15.3	1.8	91
7	2.4	7.2	15.3	1.8	94
8	2.4	7.2	15.3	1.8	95
9	2.4	7.2	15.3	1.8	96
10	2.4	7.2	15.3	1.8	97
11	2.4	7.2	15.3	1.8	98
12	2.4	7.2	15.3	1.8	98
13	2.4	7.2	15.3	1.8	99
14	2.4	7.2	15.3	1.8	104
15	3.1	10.4	28.1	2.4	89
16	3.1	10.4	28.1	2.4	91
17	2.4	7.2	15.3	1.8	91
18	3.1	10.4	28.1	2.4	92
19	3.1	10.4	28.1	2.4	92
20	3.1	10.4	28.1	2.4	87
21	3.1	10.4	28.1	2.4	87
22	3.1	10.4	28.1	2.4	87
23	3.1	10.4	28.1	2.4	89
24	3.9	13.7	57.4	3.9	78

[0131]

표 항목	Dv10	Dv50	Dv90	스팬	약 30 분째에 방출된 평균 백분율 (n = 6 내지 24)
25	3.1	10.4	28.1	2.4	89
26	3.1	10.4	28.1	2.4	82
27	3.1	10.4	28.1	2.4	84
28	2.3	7.9	25.8	3.0	68
29	2.3	7.9	25.8	3.0	72
30	2.3	7.9	25.8	3.0	76

[0132]

[0133] 결과는 정제 배치를 제조하는데 사용된 브로모크립틴 메실레이트의 약물 방출과 입자 크기 분포 사이의 상관관계를 나타낸다. Dv90이 약 20 μm 미만인 브로모크립틴 메실레이트 입자를 사용하여 제조한 정제는 약물의 90% 이상이 약 30분째에 방출되는 방출 프로파일을 일관되게 제공하였다. 대조적으로, 약 20 μm 초과의 입자 크기

분포를 갖는 물질은 가변적 또는 낮은 약물 방출을 제공하였다. 약물 방출 퍼센트와 Dv90 사이의 상관관계는 도 1에 플롯팅하였다.

[0134] 또한, 입자-크기 분포 스팬도 약물 방출과 상관관계가 있었다. 약물 방출 퍼센트와 입자-크기 분포 스팬 사이의 상관관계는 도 2에 플롯팅하였다.

[0135] 실시예 7. 브로모크립틴 메실레이트의 마이크로화

[0136] 브로모크립틴 메실레이트의 벌크 배치를 0℃의 제어된 온도에서 질소 분위기 하에 제트 밀을 사용하여 마이크로화하였다. 심파텍 헬로스 H1013 레이저 회절계를 사용하여 부피 입자 크기 분포를 측정하였다. 표 10은 마이크로화 전후에 브로모크립틴 메실레이트의 각 배치에 대해 측정한 브로모크립틴 메실레이트 입자 크기 분포를 나타내며, 이는 마이크로화 전에 매우 다양한 입자 크기 분포를 갖는 벌크 물질의 마이크로화로 유사한 입자 크기 분포를 갖는 마이크로화 물질이 생성되었음을 입증한다. 도 3a는 마이크로화 전에 표 6 항목 1의 물질에 대해 측정한 부피-기준 입자 크기 분포를 나타내고, 도 3b는 마이크로화 후에 동일한 물질에 대해 측정한 부피-기준 입자 크기 분포를 나타낸다.

[0137] 또한, 마이크로화 전후의 브로모크립틴 메실레이트 배치의 불순물 프로파일 (주요 불순물의 백분율), X선 분말 회절 패턴, I.R. 스펙트럼 및 시차 주사 열량측정 온도기록도를 조사하였다. 유의한 차이점이 관찰되지 않았는데, 이는 마이크로화 공정이 브로모크립틴 메실레이트의 순도 또는 고체 상태를 변형시키지 않음을 시사하였다.

[0138] <표 10> 마이크로화 전후의 브로모크립틴 메실레이트 입자 크기 분포.

표 항목	마이크로화 전			마이크로화 후		
	% < 1 μm	% < 10 μm	% < 15 μm	% < 1 μm	% < 10 μm	% < 15 μm
1	1	19	29	8	97	100
2	1	55	77	6	98	100
3	1	31	45	9	98	100

[0139]

[0140] 실시예 8. 약물 방출 특성을 개선하기 위한 브로모크립틴 메실레이트 마이크로화의 효과.

[0141] 표 11에 제공된 데이터는 일관된 용해 프로파일을 개선시키고 제공하기 위해 브로모크립틴 메실레이트를 가공하는 것의 효과를 예시한다. 실질적으로 상기 실시예 3에 기재된 방법 (여기서 상기 방법은 기하학적 희석 및 확산 블렌딩을 포함함)에 따라 브로모크립틴 메실레이트 정제를 제조하고, 37℃에서 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형 패들 방법에서 시험하여 정제 (n=12)의 용해를 측정하였다. 제조된 정제는, 정제의 한 배치 (표 항목 1)는 활성 제약 성분 제조업체 (유티칼스 에스.피.에이., 밀라노)로부터 입수한 바와 같은 (비-마이크로화) 브로모크립틴 메실레이트를 사용하여 제조한 반면, 정제의 또 다른 배치는 브로모크립틴 메실레이트의 동일한 배치이지만 정제 제조에 사용하기 전에 마이크로화에 의해 추가로 가공한 것 (표 항목 2)을 사용하여 제조한 것을 제외하고는 동일하였다. 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트로 제조한 정제에 대한 데이터는 마이크로화되지 않은 브로모크립틴 메실레이트의 동일한 배치로부터 제조한 정제와 비교하여 유의하게 개선된 (30분째의) 약물 방출을 가졌다.

[0142] <표 11> 브로모크립틴 메실레이트 정제의 다양한 배치로부터의, 30분째에 방출된 브로모크립틴 메실레이트의 백분율을 나타내는 용해 결과.

표 항목	사용된 브로모크립틴	입자 크기 분포			30 분째에 방출된 브로모크립틴 퍼센트 (n=12 개 정제)
		Dv10 (μm)	Dv50 (μm)	Dv90 (μm)	
1	마이크로화되지 않은 브로모크립틴 메실레이트	1.4	5.8	26.7	69
2	마이크로화 브로모크립틴 메실레이트	0.7	1.5	3.1	98

[0143]

[0144] 실시예 9. 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트를 사용한 브로모크립틴 메실레이트 정제 제제의 제조에 대한 절차.

[0145] 하기 표 12에 열거된 성분을 갖는 브로모크립틴 메실레이트 정제를 제조하였다.

[0146] <표 12> 브로모크립틴 메실레이트 정제 제제.

성분	양 (mg/정제)	양 (kg/배치)
마이크로화 브로모크립틴 메실레이트 USP	0.945	0.84
옥수수 전분 NF	9.00	8.00
과립상 무수 시트르산 USP	1.35	1.20
무수 락토스 NF	77.58	69.00
콜로이드성 이산화규소 NF	0.45	0.40
스테아르산마그네슘 NF	0.675	0.60
총 중량	90.0	80.0

[0147]

[0148] 브로모크립틴 메실레이트의 벌크 배치를 0℃의 제어된 온도에서 질소 분위기 하에 제트 밀을 사용하여 마이크로화하였다. 심파텍 헬로스 H1013 레이저 회절계를 사용하여 부피 입자 크기 분포를 측정하였다. PK 블렌드마스터™ V-블렌더에서 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트 (유티칼스 에스.피.에이., 밀라노)의 연화처리를 통해 옥수수 전분과 기하학적으로 혼합함으로써 정제를 4개의 연화처리물로서 제조하였다. 순차적으로, 과립상 무수 시트르산 및 옥수수 전분의 2개의 하위-로딩물을 PK 블렌드마스터™에서 혼합하였다. 이들 2개의 하위-로딩물을 각각 2개의 동등한 하위-로딩물로 나누어, 총 4개의 하위-로딩물을 수득하였다. 이어서, 4개의 브로모크립틴 메실레이트 연화처리물 각각을 조정된 양의 무수 락토스, 옥수수 전분 및 1개의 시트르산/전분 옥수수 하위-로딩물과 필더 PMA 65 혼합기에서 혼합하여 4개의 프리믹스 [A-D]를 형성하였다. PK 블렌드마스터™에서 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘과 혼합하여 윤활 프리믹스를 형성하기 위해 프리믹스 A 후에 2.0 kg 양을 제거하였다. 이어서, 8 ft^3 인-빈 호퍼 내로 4개의 프리믹스를 순차적 순서로 로딩하였는데, 윤활 프리믹스는 프리믹스 B와 C 사이에 로딩하였으며; 여기서 윤활/최종 블렌딩을 수행하였다. 이어서, 밸브장착 전달 슈트를 사용하여 윤활 블렌드를 인-빈 호퍼로부터 정제 프레스로 전달한 다음, 38-스테이션 Hata 정제 프레스를 사용하여 압축하였다.

[0149] 실시예 10. 실시예 9에 따라 제조한 정제에 대한 검증 연구.

[0150] 제조 방법을 검증하기 위해, 실질적으로 실시예 9에 기재된 방법을 사용하여 3개의 배치를 제조하였다. 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트의 배치는 유티칼스 에스.피.에이. (밀라노)로부터 입수하였다.

[0151] 1개의 배치로부터 제조한 정제에 대해 획득한 대표적인 데이터를 하기에 요약한다.

[0152] 먼저, 표 13은 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트에 대한 입자 크기 분포를 요약한다. 이 배치에 대한 입자 크기 분포는 도 5에 나타낸다.

[0153] <표 13> 실시예 9에 기재된 바와 같이 정제를 제조하는데 사용된 마이크로화 브로모크립틴 메실레이트에 대한 브로모크립틴 메실레이트 입자 크기 분포.

부피-기준 입자 크기 분포		
% < 1 μm	% < 10 μm	% < 15 μm
9	98	100

[0154]

[0155] 정제의 샘플에 대한 약물 방출 프로파일을 37℃에서 0.1 N 염산 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 제2형 패들 방법을 사용하여 측정하였다. 하기 표 14는 대표적인 배치로부터의 정제에 대해 획득한 약물 방출 프로파일을 나타낸다.

[0156] <표 14> 실시예 9에 기재된 바와 같이 제조한 브로모크립틴 메실레이트 정제의 대표적인 배치로부터의 약물 방출.

시간 (분)	평균 방출% (n=12)
4	18
7	34
10	56
13	76
16	88
19	94
30	98

[0157]

[0158] 또한, 블렌드 균일성 및 정제 함량 균일성을 평가하였다.

[0159] 최종 블렌딩 후 정제화 전에 블렌더 내 12개의 위치에서 분말 제제의 함량을 검정함으로써 블렌드 균일성을 평가하였다. 배치는 블렌드 균일성에 대한 기준을 충족하였다.

[0160] 압축 공정 전반에 걸쳐 20개 위치에서 샘플을 취하여 정제 함량 균일성을 평가하였다. 이어서, 각 시점으로부터의 3개의 정제를 브로모크립틴 함량에 대해 평가하였다. 획득한 함량 균일성 결과를 표 15에 요약한다.

[0161] <표 15> 실시예 9에 기재된 바와 같이 제조한 브로모크립틴 메실레이트 정제의 대표적인 배치에 대한 함량 균일성 평가 (각 배치에 대해 n=60개 정제).

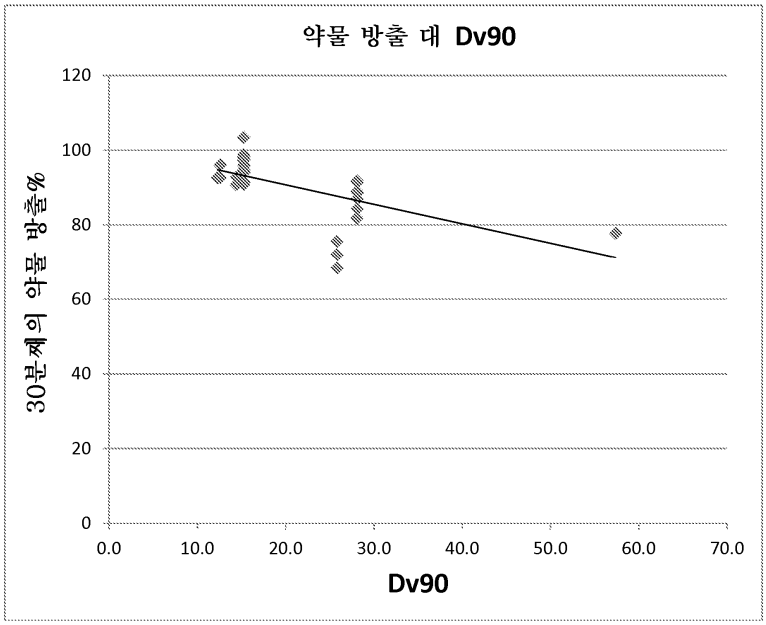
브로모크립틴 함량 (표지 %)		RSD%	합격/불합격
평균	범위		
101.4	96.6-103.6	1.2	합격

[0162]

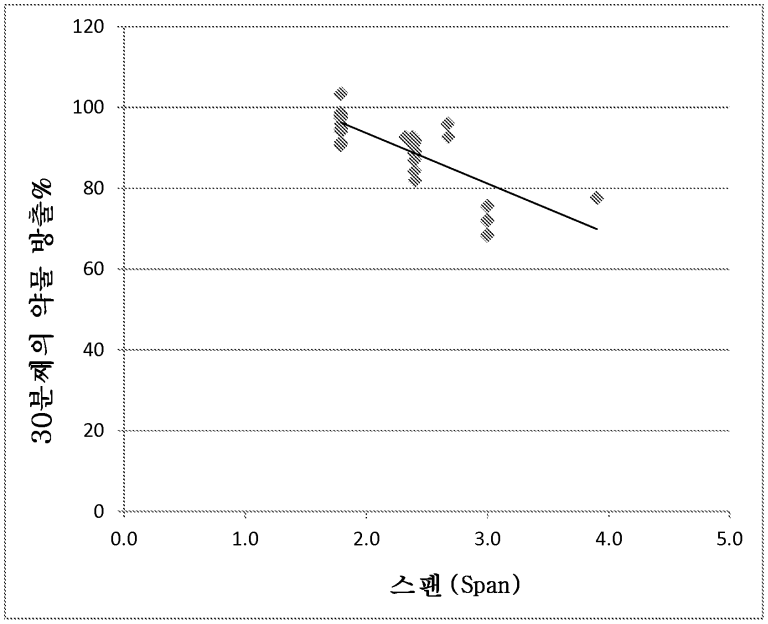
[0163] 본문에서 인용된 각각의 참고문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 본 발명의 다수의 실시양태가 기재되었다. 그럼에도 불구하고, 본 발명의 취지 및 범위를 벗어나지 않으면서 다양한 변형이 이루어질 수 있음이 이해될 것이다. 따라서, 다른 실시양태도 하기 특허청구범위 내에 속한다.

도면

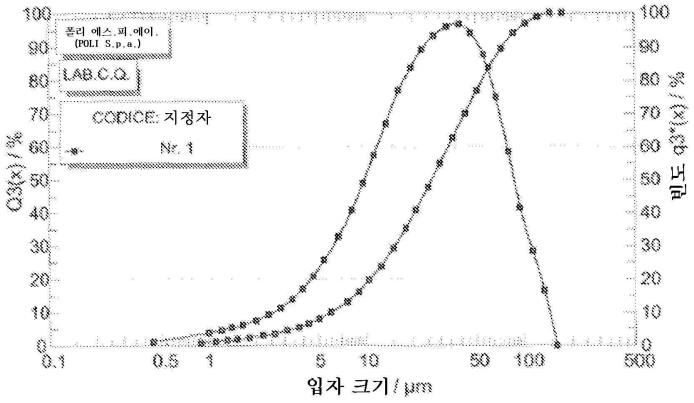
도면1



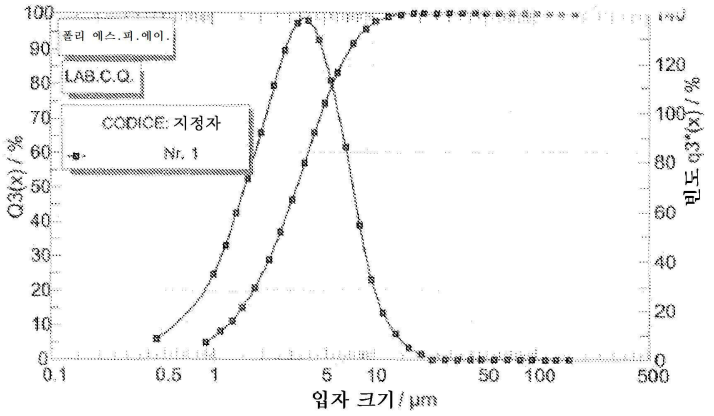
도면2


120
100
80
60
40
20
0
30분째의 약물 방출%
0.0
1.0
2.0
3.0
4.0
5.0
스팬 (Span)

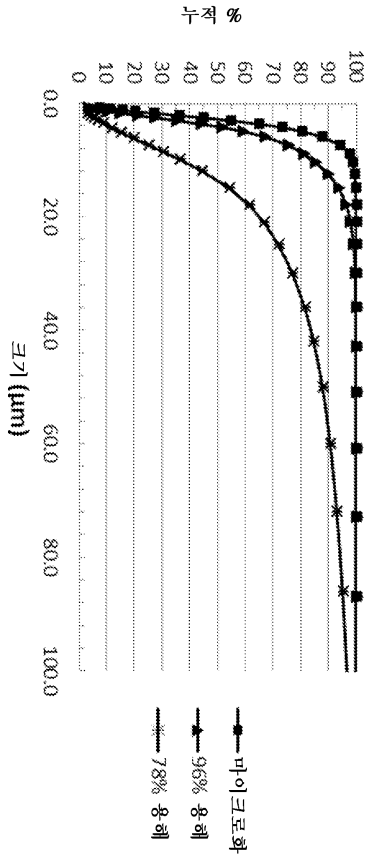
도면3a


폴리 에스.피.에이.
(POLI S.p.a.)
LAB.C.Q.
CODICE: 지정자
Nr. 1
Q3(x) / %
q3'(x) / %
빈도
입자 크기 / µm
0.1
0.5
1
5
10
50
100
500

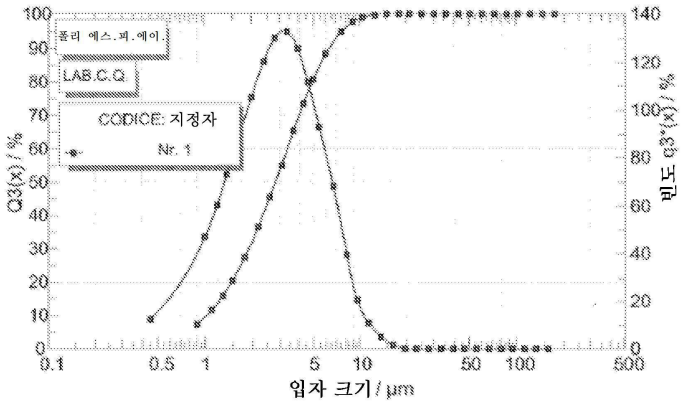
도면3b


폴리 에스.피.에이.
LAB.C.Q.
CODICE: 지정자
Nr. 1
Q3(x) / %
빈도 q3*(x) / %
입자 크기 / µm

도면4


누적 %
크기 (µm)
78% 용해
96% 용해
마이크로화

도면5


폴리 에스.피.에이
LAB.C.Q.
CODICE: 지정자
Nr. 1
Q3(x) / %
밀도 q3(x) / %
입자 크기 / µm
0.1
0.5
1
5
10
50
100
500