



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0093057
(43) 공개일자 2010년08월24일

(51) Int. Cl.

A61K 9/16 (2006.01) *A61K 9/14* (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01) *A61K 47/48* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7011233

(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년10월24일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년05월24일

(86) 국제출원번호 PCT/PT2008/000043

(87) 국제공개번호 WO 2009/054743

국제공개일자 2009년04월30일

(30) 우선권주장

60/982,790 2007년10월26일 미국(US)

(71) 출원인

바이알 - 포르텔라 엔드 씨에이 에스에이

포르투갈, 피-4745-457 에스. 마메데 도
코로나도, 아베니다 다 시데루르기아 나시오날

(72) 발명자

바스콘셀로스 데오필루 카르도수 데

포르투갈 피-4745-457 에스. 마메데 도 코로나도
아 아브. 다 시데루르기아 나시오날

산토스 리마 리카르두 조르제 도스

포르투갈 피-4745-457 에스. 마메데 도 코로나도
아 아브. 다 시데루르기아 나시오날

캄포스 코스타 루이 세르테이라 데

포르투갈 피-4745-457 에스. 마메데 도 코로나도
아 아브. 다 시데루르기아 나시오날

(74) 대리인

리엔목특허법인

전체 청구항 수 : 총 73 항

(54) 리카르바제핀 아세테이트를 포함하는 경구 투여형

(57) 요약

적당한 부형제, 구체적으로 결합제, 및 붕해제와 조합된, 리카르바제핀 아세테이트, 특히 에스리카르바제핀 아세테이트를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 또한 상기 약제학적 조성물을 제조하기 위한 과립화 방법, 특히 습식 과립화 방법이 개시된다.

특허청구의 범위

청구항 1

경구 투여형의 형태이며, 결합제 및 붕해제와 조합된 리카르바제핀 아세테이트를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 리카르바제핀 아세테이트의 과립을 포함하며, 상기 붕해제의 최소 일부는 과립 내에 존재하고, 상기 붕해제의 최소 일부는 과립 외부에 존재하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 조성물은 0.5-70 wt%의 붕해제 총량을 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 붕해제 총량의 20-80 wt%는 상기 과립 내에 존재하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 조성물 내에 존재하는 붕해제 총량의 30-70 wt%는 과립 내에 존재하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 조성물 내에 존재하는 붕해제 총량의 40-60 wt%는 과립 내에 존재하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 조성물 내에 존재하는 붕해제 총량의 45-55 wt%는 과립 내에 존재하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 조성물 내에 존재하는 붕해제 총량의 50 wt%는 과립 내에 존재하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 8

제3항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 과립 내에 존재하지 않는 붕해제 부분(proportion)은 과립 외부에 존재하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 붕해제는 크로스카르멜로오스 소듐, 크로스포비돈, 저치환도 히드록시프로필 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰루오스 소듐, 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 소듐 전분 글리콜레이트, 또는 이들의 하나 이상의 혼합물인 것인 약제학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 붕해제는 크로스카르멜로오스 소듐인 것인 약제학적 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 0.5-70 wt%의 결합제를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결합제는 포비돈, 히프로멜로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 프리젤라틴화된 옥수수 전분 또는 젤라틴, 또는 이들의 하나 이상의 혼합물인 것인 약제학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 결합제는 포비돈인 것인 약제학적 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 윤활제(lubricant)를 더 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 활택제(glidant)를 더 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 충전제/희석제를 더 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 충전제/희석제를 포함하지 않는 것인 약제학적 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 향미제를 더 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 향미제의 일부는 과립내에 있고, 나머지 부분은 과립 외(extragranular)에 있는 것인 약제학적 조성물.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 상기 향미제의 약 50 wt% 이상은 과립 외에 있는 것인 약제학적 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 감미제를 더 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 감미제의 일부는 과립 내에 있고, 나머지 부분은 과립 외에 있는 것인 약제학적 조성물.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 감미제의 약 50 wt% 이상은 과립 내에 있는 것인 약제학적 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 경구 투여형은 정제인 것인 약제학적 조성물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리카르바제핀 아세테이트는 에스리카르바제핀 아세테이트인 것인 약제학적 조성물.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, 상기 조성물은 0.5-1.5 g/mL의 겔보기 밀도를 갖는 것인 약제학적 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 조성물은 0.6-1.4 g/mL의 겔보기 밀도를 갖는 것인 약제학적 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 조성물은 0.7-1.3 g/mL의 겔보기 밀도를 갖는 것인 약제학적 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 조성물은 0.8-1.2 g/mL의 겔보기 밀도를 갖는 것인 약제학적 조성물.

청구항 30

0.3 g/mL 이상의 벌크 밀도(bulk density)를 가지며, 결합제 및 붕해제와 조합된 리카르바제핀 아세테이트를 포함하는 약제학적 제제(pharmaceutical preparation).

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 제제는 0.35 g/mL 이상의 벌크 밀도를 갖는 것인 약제학적 제제.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 제제는 0.40 g/mL 이상의 벌크 밀도를 갖는 것인 약제학적 제제.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 제제는 0.45 g/mL 이상의 벌크 밀도를 갖는 것인 약제학적 제제.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 제제는 0.50 g/mL 이상의 벌크 밀도를 갖는 것인 약제학적 제제.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 제제는 0.55 g/mL 이상의 벌크 밀도를 갖는 것인 약제학적 제제.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 제제는 0.60 g/mL 이상의 벌크 밀도를 갖는 것인 약제학적 제제.

청구항 37

제30항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리카르바제핀 아세테이트는 과립으로 존재하는 것인 약제학적 제제.

청구항 38

제30항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리카르바제핀 아세테이트는 에스리카르바제핀 아세테이트인 것인 약제학적 제제.

청구항 39

제30항 내지 제38항 중 어느 한 항에 따른 제제로부터 제조되는 약제학적 조성물.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 붕해제의 일부는 과립 내에 존재하고 상기 붕해제의 나머지 부분은 과립 외부에 존재하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 41

제39항 또는 제40항에 있어서, 상기 붕해제는 크로스카르멜로오스 소듐인 것인 약제학적 조성물.

청구항 42

제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결합제는 포비돈인 것인 약제학적 조성물.

청구항 43

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 캡슐제인 것인 약제학적 조성물.

청구항 44

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 정제인 것인 약제학적 조성물.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 조성물은 0.5-1.5 g/mL의 겔보기 밀도를 갖는 것인 약제학적 조성물.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 조성물은 0.6-1.4 g/mL의 겔보기 밀도를 갖는 것인 약제학적 조성물.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 조성물은 0.7-1.3 g/mL의 겔보기 밀도를 갖는 것인 약제학적 조성물.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 조성물은 0.8-1.2 g/mL의 겔보기 밀도를 갖는 것인 약제학적 조성물.

청구항 49

하기 단계들을 포함하는, 약제학적 경구 투여형의 제조 방법:

- 리카르바제핀 아세테이트를 약제학적으로 허용가능한 과립화 액체(granulation liquid)와 혼합하는 단계;
- 리카르바제핀 아세테이트 및 과립화 액체로부터 과립을 형성하는 단계;
- 선택적으로, 상기 과립을 하나 이상의 약제학적으로 적합한 부형제와 혼합하여 제제를 형성하는 단계; 및
- 경구 투여형을 형성하는 단계.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 하나 이상의 약제학적으로 적합한 부형제는 과립화 액체와 혼합하기 전에 리카르바제핀 아세테이트와 조합되는 것인 방법.

청구항 51

제49항 내지 제50항에 있어서, 상기 리카르바제핀 아세테이트는 과립 형성 단계 전에 0.25 내지 0.4 g/mL의 벌크 밀도를 가지며, 상기 제제는 경구 투여형을 형성하기 전에 0.4 g/mL 이상의 벌크 밀도를 갖는 것인 방법.

청구항 52

제49항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 경구 투여형은 정제인 것인 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 상기 경구 투여형은 0.5-1.5 g/mL의 겔보기 밀도를 갖는 것인 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 경구 투여형은 0.6-1.4 g/mL의 겔보기 밀도를 갖는 것인 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 경구 투여형은 0.7-1.3 g/mL의 겔보기 밀도를 갖는 것인 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, 상기 경구 투여형은 0.8-1.2 g/mL의 겔보기 밀도를 갖는 것인 방법.

청구항 57

하기 단계를 포함하는, 약제학적 경구 투여형의 제조 방법:

- 리카르바제핀 아세테이트를 결합제 총량의 일부를 포함하는 하나 이상의 부형제와 혼합하는 단계;
- 상기 결합제 총량의 나머지 부분을 적당한 과립화 액체 중에 용해 또는 분산시키는 단계;
- 상기 용해 또는 분산 단계에서 생성된 과립화 액체를 사용하여 상기 혼합 단계로부터 수득된 혼합물을 과립화 하여 과립을 생성하는 단계;
- 선택적으로, 상기 과립을 하나 이상의 부형제와 접촉시켜 제제를 형성하는 단계, 및
- 선택적으로, 경구 투여형을 형성하는 단계.

청구항 58

제57항에 있어서, 상기 리카르바제핀 아세테이트는 결합제 총량의 20-80 wt%와 혼합되는 것인 방법.

청구항 59

제58항에 있어서, 상기 리카르바제핀 아세테이트는 결합제 총량의 30-75 wt%와 혼합되는 것인 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 상기 리카르바제핀 아세테이트는 결합제 총량의 40-70 wt%와 혼합되는 것인 방법.

청구항 61

제57항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리카르바제핀 아세테이트와 혼합되는 결합제는 분말 형태인 것인 방법.

청구항 62

제57항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 부형제는 붕해제인 것인 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 붕해제의 일부는 리카르바제핀 아세테이트와 혼합되고 나머지 부분은 상기 과립과 접촉되는 것인 방법.

청구항 64

제57항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 상기 과립을 건조시키는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

청구항 65

제57항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리카르바제핀 아세테이트는 과립화 단계 전에 0.25 g/mL 내지 0.4 g/mL의 벌크 밀도를 가지며, 상기 제제는 경구 투여형을 형성하기 전에 0.4 g/mL 이상의 벌크 밀도를 갖는 것인 방법.

청구항 66

제57항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 경구 투여형은 캡슐제이며 상기 형성 단계는 캡슐에 상기 과립 또는 제제를 충전시키는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 67

제57항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 경구 투여형은 정제이며 상기 형성 단계는 압축을 포함하는 것인 방법.

청구항 68

제67항에 있어서, 상기 정제는 0.5-1.5 g/mL의 겔보기 밀도를 갖는 것인 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, 상기 정제는 0.6-1.4 g/mL의 겔보기 밀도를 갖는 것인 방법.

청구항 70

제69항에 있어서, 상기 정제는 0.7-1.3 g/mL의 겔보기 밀도를 갖는 것인 방법.

청구항 71

제70항에 있어서, 상기 정제는 0.8-1.2 g/mL의 겔보기 밀도를 갖는 것인 방법.

청구항 72

제49항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 리카르바제핀 아세테이트는 에스리카르바제핀 아세테이트인 것인 방법.

청구항 73

제49항 내지 제72항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 수득가능한 약제학적 조성물.

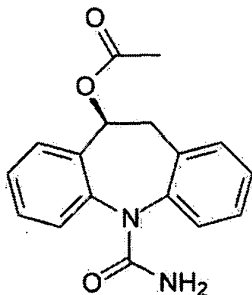
명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 약제학적 조성물 및 그를 제조하는 방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로 본 발명은 리카르바제핀 아세테이트, 특히 에스리카르바제핀 아세테이트를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 에스리카르바제핀 아세테이트는 예를 들면 간질, 정동 장애(affective disorder), 및 신경병증성 통증(neuropathic pain)를 치료하는 데 있어 항간질제로서의 용도에 적합한 전압-개폐성 나트륨 채널(voltage-gated sodium channel, VGSC) 저해제이다.



[0003]

(S)-(-)-10-아세톡시-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복사מיד

[0004]

(에스리카르바제핀 아세테이트)

[0005]

[0006] 이 분자는 구조적으로 카르바마제핀 및 옥스카르바제핀과 관련이 있으나, 약리학적 활성을 상실하지 않고 독성

[0006]

대사물(에폭시드 등)의 생성을 감소시키고 거울상체 불순물(enantiomeric impurity) 및 대사물 및 복합체(conjugate)의 거울상체 또는 부분입체이성질체(diastereoisomer)의 불필요한 생성을 피하기 위해 특별히 고안되었다. 이는 카르바마제핀 및 옥스카르바제핀과 5-카르복사미드 치환기를 갖는 디벤자제핀 핵을 공유하나, 10,11번 위치가 다르다. 이러한 분자 구조 차이는 대사에 있어서의 차이를 야기하며, 카르바마제핀-10,11 에폭시드와 같은 유독성 에폭시드 대사물의 형성을 방지한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 광범위하게는, 본 발명은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 조합된 리카르바제핀 아세테이트, 바람직하게 에스리카르바제핀 아세테이트를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 또한 본 발명은 리카르바제핀 아세테이트, 바람직하게 에스리카르바제핀 아세테이트를 함유하는 약제학적 조성물의 제조 방법에 관한 것이다. 상기 하나 이상의 부형제는 통상적인 부형제, 예를 들면 하나 이상의 희석제/충진제, 결합제, 붕해제, 활택제(glidant) 및 윤활제(lubricant)를 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는, '조성물(composition)'이란 용어는 '제형(formulation)'이란 용어와 호환적으로 사용될 수 있으며, 정제 또는 캡슐제와 같은 최종 경구 투여형을 가리키는 것으로 의도된다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명의 일 양태에 따라, 결합제 및 붕해제와 조합된, 리카르바제핀 아세테이트, 바람직하게 에스리카르바제핀 아세테이트를 포함하고, 상기 리카르바제핀 아세테이트의 과립을 포함하며, 상기 붕해제의 최소 일부는 과립 내에(intragranular) 존재하고 상기 붕해제의 최소 일부는 과립 외에(extragranular) 존재하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0009] 또다른 양태에 따라, 본 발명은 리카르바제핀 아세테이트, 바람직하게 에스리카르바제핀 아세테이트를 포함하며, 충진제를 포함하지 않는 약제학적 조성물을 경구 투여형의 형태로 제공한다.

[0010] 본 발명의 또다른 양태에 따라, 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 조합된 리카르바제핀 아세테이트, 바람직하게 에스리카르바제핀 아세테이트를 함유하는 약제학적 조성물이 제공되며, 상기 조성물은 습윤제(wetting agent)를 포함하지 않는다(즉, 조성물 중에는 습윤제가 전혀 존재하지 않는다).

[0011] 본 발명은 벌크 밀도를 큰 폭으로 증가시킨다: 과립화 전 API에서의 약 0.28 g/mL에서부터, 예를 들어 정제를 형성하기 위한 압축 또는 캡슐 충전에 의해 최종 제형을 형성하기 전 약물 및 부형제의 혼합물(즉 제제(preparation))에서 예를 들면 약 0.6 g/mL까지 증가시킨다. 그에 따라, 본 발명의 또다른 양태는 결합제 및 붕해제와 조합된, 리카르바제핀 아세테이트, 바람직하게 에스리카르바제핀 아세테이트를 포함하는 약제학적 제제를 제공하며, 상기 제제의 벌크 밀도는 약 0.3 g/mL 이상이다. 상기 제제에서, 리카르바제핀 아세테이트 및 붕해제의 일부는 바람직하게는 과립으로 존재하며, 반면 붕해제의 나머지 부분은 과립 외에 존재한다. 상기 제제는 과립외(extragranular) 윤활제를 더 포함할 수 있다. 또한 이하 상세한 설명에 개시된 바와 같이 다른 부형제도 존재할 수 있다.

[0012] 바람직하게 상기 제제는 예를 들어 정제를 형성하기 위한 압축에 의해 경구투여형으로 만들어질 수 있다.

[0013] 바람직하게 상기 제제의 벌크 밀도는 약 0.35 g/mL 이상이며, 더욱 바람직하게 약 0.40 g/mL 이상, 훨씬 더 바람직하게 약 0.45 g/mL 이상, 훨씬 더 바람직하게 0.50 g/mL 이상, 또 더욱 바람직하게 약 0.55 g/mL 이상이다. 가장 바람직하게는 상기 제제의 벌크 밀도는 0.60 g/mL 이상이다.

[0014] 상기 제제는 약제학적 조성물을 만드는 데 이용될 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 약제학적 조성물은 정제 또는 캡슐제와 같은 고체 경구투여형의 형태일 수 있다.

[0015] 본 발명의 또다른 양태는 캡슐 제형을 제공하며, 상기 제형은 캡슐 내에 함유된 전술된 제제를 포함한다. 또한 본 발명은 정제 제형을 제공하며, 상기 제형은 정제 형태로 압축된 전술된 제제를 포함한다.

[0016] 벌크 밀도 개선의 결과로서, 본 발명자들은 정제와 같은 압축 제형의 크기 및 겉보기 밀도를 줄일 수 있었다. 본 발명의 또다른 양태에 따라, 결합제 및 붕해제와 조합된, 리카르바제핀 아세테이트, 바람직하게는 에스리카르바제핀 아세테이트를 포함하며, 약 0.5 내지 약 1.5 g/mL의 겉보기 밀도를 갖는 압축 제형, 바람직하게는 정제가 제공된다.

- [0017] 바람직하게 상기 제형의 겔보기 밀도는 약 0.6 내지 약 1.4 g/mL이며, 더욱 바람직하게 약 0.7 내지 약 1.3 g/mL, 가장 바람직하게는 약 0.8 내지 약 1.2 g/mL이다.
- [0018] 바람직하게 상기 제형은 과립으로 이루어지며, 상기 리카르바제핀 아세테이트는 과립 내에 존재한다. 바람직하게 상기 제형은 또한 봉해제 및 결합제를 포함한다. 가장 바람직하게는 상기 봉해제의 일부는 과립 내에 존재하며 나머지 부분은 과립 외에 존재한다. 이하 상세한 설명에 개시된 바와 같이 다른 부형제들도 존재할 수 있다.
- [0019] 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 생성하기 위한 과립과 방법의 이용이 직타법(direct compression process)에 비해 리카르바제핀 아세테이트의 개선된 유동(flow) 및 압축 특성을 야기한다는 것이 밝혀졌다. 습식 및 건식 과립화 방법 모두 압축성(compressibility)을 개선시켰다. 그러나 예상외로, 상기 과립화 방법이 산업적 규모로 확장되었을 때, 리카르바제핀 아세테이트의 유동성은 건식 과립화 방법을 이용한 경우 만족스럽지 않았다; 습식 과립화 방법만이 유동성을 개선시켰다.
- [0020] 따라서, 본 발명의 또다른 양태에 따라, 다음의 단계를 포함하는 약제학적 조성물, 바람직하게 경구 투여형의 제조 방법이 제공된다: 리카르바제핀 아세테이트, 바람직하게 에스리카르바제핀 아세테이트를 약제학적으로 허용가능한 과립화 액체, 및 선택적으로 하나 이상의 부형제와 혼합하는 단계; 에스리카르바제핀 아세테이트 및 과립화 액체를 과립화하는 단계; 선택적으로 과립을 하나 이상의 적당한 부형제와 혼합하여 제제를 형성하는 단계; 및 경구 투여형을 형성하는 단계.
- [0021] 상기 선택적 부형제는 결합제, 충전제/희석제, 봉해제, 윤활제 및 활택제로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.
- [0022] 바람직한 구체예에서, 상기 과립화 단계는 또한 리카르바제핀 아세테이트 및 과립화 액체 혼합물을 건조시키는 단계를 포함할 수 있다.
- [0023] 습식 과립화 방법은 직타법과 관련된 유동성 문제를 해결하는 데 효과적임에도 불구하고, 상기 방법이 산업적 규모로 확장될 경우 결합(binding)의 문제가 있을 수 있다. 상기 문제점은 결합제의 일부가 리카르바제핀 아세테이트와, 예를 들면 분말 형태로 혼합되고 나머지 부분은 과립화 액체 중에 존재하는 습식 과립화 방법을 이용함으로써 해결될 수 있다는 것이 밝혀졌다.
- [0024] 그에 따라, 본 발명의 또다른 양태는 다음 단계들을 포함하는, 약제학적 조성물, 바람직하게 경구 투여형을 제조하는 방법을 제공한다: 리카르바제핀 아세테이트, 바람직하게 에스리카르바제핀 아세테이트를 결합제 총량의 일부를 포함하는 하나 이상의 부형제와 혼합하는 단계; 상기 결합제 총량의 나머지 부분을 과립화 액체 중에 용해 또는 분산시키는 단계; 상기 혼합 단계로부터의 혼합물을 용해 또는 분산 단계에서 생성된 과립화 액체를 이용하여 과립화하는 단계; 및 선택적으로 경구 투여형을 형성하는 단계.
- [0025] 상기 방법은, 예를 들면 경구 투여형을 형성하는 단계 이전에, 상기 과립을 하나 이상의 적당한 부형제와 접촉시키는 단계를 포함하는 추가적 단계를 포함할 수 있다.
- [0026] 바람직하게 상기 리카르바제핀 아세테이트는 (조성물의 총 중량에 대하여) 약 20 내지 약 80 wt%의 결합제, 더욱 바람직하게 약 20 내지 약 80 wt%의 결합제, 더욱 바람직하게 약 40 내지 약 70 wt%의 결합제, 가장 바람직하게는 약 30 내지 약 70 wt%의 결합제와 혼합되고, 상기 결합제의 잔여분은 과립화 액체 중에 용해 또는 분산되며, 예를 들어 결합제 총 중량의 약 20 내지 약 80 wt%가 과립화 액체 중에 존재할 수 있다.
- [0027] 바람직하게 리카르바제핀 아세테이트와 혼합된 상기 결합제는 분말의 형태, 바람직하게 건조 분말의 형태로 존재한다. 본 명세서에서 사용되는 건조 분말은 약 15 % 미만의 액체(예를 들면, 물) 함량을 갖는다.
- [0028] 바람직하게, 상기 하나 이상의 적당한 부형제는 봉해제를 포함한다. 바람직하게 상기 하나 이상의 부형제는 윤활제를 포함한다. 추가적 부형제는 하나 이상의 희석제/충전제, 활택제, 감미제, 및 향미제를 포함할 수 있다.
- [0029] 더욱 바람직한 구체예에서 봉해제의 일부는 과립화 단계 전에 리카르바제핀 아세테이트와 혼합되며, 나머지 부분은 투여형의 형성 단계 전에 과립들과 접촉된다.
- [0030] 감미제가 사용되는 경우, 상기 감미제는 과립화 액체와 혼합하는 단계 전에 리카르바제핀 아세테이트와 혼합되는 것이 바람직하다(즉, 감미제는 과립내에 존재하는 것으로 의도된다).
- [0031] 향미제가 사용되는 경우, 상기 향미제는 과립화 단계에서 형성된 리카르바제핀 아세테이트 과립과 함께 혼합되는 것이 바람직하다(즉, 상기 향미제는 과립 외에 존재하는 것으로 의도된다).

- [0032] 적당한 과립화 액체는 물, 에탄올과 같은 저급 알코올 또는 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0033] 바람직하게 상기 방법은 건조 단계를 더 포함하며, 구체적으로 상기 과립은 과립화 단계에 뒤이어 건조될 수 있다. 또한 상기 건조 단계 후에 과립들이 예를 들어, 크기 또는 형태에 따라 스크리닝(screening)되는 단계가 수반될 수 있다.
- [0034] 바람직하게, 상기 경구 투여형은 정제이다. 본 구체예에서, 경구 투여형을 형성하는 단계는 과립 및 부형제(들)의 혼합물을 압축하는 단계를 포함한다.
- [0035] 대안적으로, 상기 경구 투여형은 캡슐형이며, 상기 형성 단계는 적당한 캡슐에 과립 및/또는 부형제를 충전시키는 단계를 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0036] 물리적 성질의 측면에서, 에스리카르바제핀 아세테이트는 카르바마제핀 및 옥스카르바제핀에 대해 현저한 차이를 보이며, 본초약화학자들(galenical chemist)에 있어 상이한 난제들을 야기한다. 예를 들면, 옥스카르바제핀, 카르바마제핀 및 에스리카르바제핀 아세테이트는 상이한 결정형을 가지며, 사실상 카르바마제핀 및 옥스카르바제핀 각각은 여러 상이한 결정형을 보인다. 다른 결정형을 갖는 약물은 모두 제형화 과정에 영향을 미치는 특성들인 용해도, 입자 크기, 벌크 밀도 및 유동 특성에 있어 차이를 나타낸다. 예를 들면, 약물의 결정 형태 및 약물 입자의 크기에 있어서의 차이는 약물들의 상대적 용해도 및 용해 속도에 영향을 미치며, 특히 제형의 봉해 측면에서 제형화 화학자(formulation chemist)들에게 새로운 난제를 제시한다. 또한 결정형 및 입자 크기는 입자의 응집력에 영향을 미치며, 이는 뒤이어 정제의 형성 및 과립화 중의 입자의 결합에 영향을 미친다.
- [0037] 리카르바제핀 아세테이트는 선택적으로 활성을 띠며, 두 가지 에난티오머 형태로 존재한다. 본 명세서에서 '리카르바제핀 아세테이트(licarbazepine acetate)'란 표현은 개별적 R- 및 S-이성질체, 상기 이성질체들의 라세믹(racemic) 혼합물, 및 모든 비율의 R- 및 S-이성질체의 비-라세믹(non-racemic) 혼합물을 포함한다. 본 명세서에서 "R-리카르바제핀 아세테이트(R-licarbazepine acetate)"는 상당히 순수한 형태로서의 R-이성질체, 즉 약 90 % 이상의 순도, 바람직하게 약 95 % 이상의 순도, 더욱 바람직하게 약 98 % 이상의 순도, 및 가장 바람직하게는 약 99 % 이상의 순도를 갖는 R-이성질체를 의미한다. 본 명세서에서 "에스리카르바제핀 아세테이트(eslicarbazepine acetate)" 또는 "S-리카르바제핀 아세테이트(S-licarbazepine acetate)"는 상당히 순수한 형태로서의 S-이성질체, 즉 약 90 % 이상의 순도, 바람직하게 약 95 % 이상의 순도, 더욱 바람직하게 약 98 % 이상의 순도, 및 가장 바람직하게는 약 99 % 이상의 순도를 갖는 S-이성질체를 의미한다.
- [0038] 리카르바제핀 아세테이트의 특정한 물리적 성질들은 대규모의 제형화, 특히 투여 및 용량 조절의 용이성으로 선호되는 정제 제형화에 있어 문제점을 야기한다. 상기 화합물은 극히 낮은 벌크 밀도를 갖는다 (약 0.3 g/mL 미만). 이러한 낮은 벌크 밀도는 상기 화합물이 낮은 유동성을 나타내며 따라서 특히 산업적 규모로 취급하기 어려울 수 있음을 의미한다. 또한, 상기 화합물은 압축하기 어려울 수 있고, 정제 크기를 매우 커지게 할 수 있다. 상기 정제는 또한 매우 낮은 용해성을 나타낼 수 있다.
- [0039] 본 발명자들은 에스리카르바제핀 아세테이트를 과립화하는 단계 전에 봉해제를 첨가함으로써 실험실 규모(laboratory scale)에서 용해성을 개선할 수 있었다. 그러나, 그들은 놀랍게도 봉해제의 일부가 과립화 단계 후에 혼합물에 첨가된 경우, 용해도가 개선되었다는 사실을 발견했다.
- [0040] 정제 크기를 줄이기 위해, 충전제의 양을 감소시키거나, 또는 제거할 수 있다. 충전제로 작용하는 물질은 종종 결합과 같은 부가적 효과(additional effect)를 가지며, 이는 만족스럽지 못한(unsatisfactory) 결합 및 그로 인한 경도 또는 마손도(friability)와 같은 불량한 기술적 특성을 야기할 수 있다.
- [0041] 일반적으로 결합제는 액체 또는 분산제로서 사용되는 경우 더욱 효과적으로 작용한다. 그러나, 본 발명자들은 전술된 문제점들이 습식 과립화 방법, 특히 결합제의 일부는 과립화 액체 중에 용해 또는 분산되고 나머지 결합제는 리카르바제핀 아세테이트와 함께 분말 형태로 첨가되는 습식 과립화 방법을 이용하여 정제를 제조함으로써 해결될 수 있다는 것을 발견하였다. 놀랍게도, 상기 혼합물로부터 생성된 과립의 벌크 밀도는 과립화 전의 조약물(raw drug material)의 벌크 밀도의 두 배 이상이었다.
- [0042] 또한, 또다른 양태에서, 본 발명은 봉해제의 일부는 과립내에 포함시키고 및 일부는 과립 외부에 포함시키는 것이 용해성을 개선시킨다는 것을 개시한다.
- [0043] 투여형

- [0044] 바람직하게, 본 발명의 조성물은 경구 투여형이며, 보다 바람직하게 캡슐 또는 정제와 같은 고체 경구 투여형이다. 바람직하게 고체 경구 투여형은 정제이다. 상기 정제는 코팅될 수 있다.
- [0045] 붕해제
- [0046] 붕해제는 조성물이 일단 삼켜진 후 부서지는(break up) 것을 도와주는 물질이다. 바람직하게 조성물의 총 중량은 약 0.5 내지 약 70 wt%의 붕해제, 더욱 바람직하게 약 0.5 내지 약 20 wt%의 붕해제, 더욱 바람직하게 약 3 내지 약 15 wt%의 붕해제, 약 2 내지 약 15 wt%의 붕해제 또는 약 2 내지 약 8 wt%의 붕해제로 이루어진다.
- [0047] 붕해제 총량의 약 0 내지 약 100 wt%가 과립 내에 존재할 수 있다. 더욱 바람직하게, 붕해제 총량의 약 20 내지 약 80 wt%는 과립 내에 존재한다. 더욱 바람직하게 붕해제 총량의 약 30 내지 약 70 wt%는 과립 내에 존재한다. 더욱 바람직하게 붕해제 총량의 약 40 내지 약 60 wt%는 과립 내에 존재한다. 더욱 바람직하게 붕해제 총량의 약 45 내지 약 55 wt%는 과립 내에 존재한다. 가장 바람직하게는 붕해제 총량의 약 50 wt%가 과립 내에 존재한다. 붕해제의 나머지 부분은 바람직하게는 과립 외에 존재한다.
- [0048] 가장 바람직한 구체예에서, 상기 붕해제는 과립 내부 및 과립 외부 모두에 존재한다.
- [0049] 적당한 부형제는 알긴산 (Kelacid™, Protacid™, Satialgine H8™), 삼염기 인산칼슘 (Tri-Cafos™, TRI-CAL WG™, TRI-TAB™), 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘 (ECG 505™, Nymcel ZSC™), 카르복시메틸셀룰로오스 소듐 (Akucell™, Aquasorb™, Blanose™, Finnfix™, Nymcel Tylose CB™), 콜로이드성 이산화규소 (Aerosil™, Cab-O-Sil™, Cab-O-Sil M-5P™, Wacker HDK™), 크로스카르멜로오스 소듐 (Ac-Di-Sol™, Explocel™, Nymcel ZSX™, Pharmacel XL™, Primellose™, Solutab™, Vivasol™), 크로스포비돈 (Kollidon CL™, Kollidon CL-M™, Polyplasdnone XL™, Polyplasdnone XL-IO™), 도큐세이트 소듐, 구아 검 (guar gum) (Galactosol™, Meproga™, Meyprodor™, Meyprofin™, Meyproguar™), 저치환도 히드록시프로필 셀룰로오스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트 (Carrisorb™, Gelsorb™, Magnabite™, Neusilin™, Pharmsorb™, Veegum™), 메틸셀룰로오스 (Benecel™, Culminal MC™, Methocel™, Metolose™), 미정질 셀룰로오스 (Avicel PH™, Celex™, Celphere™, Ceolus KG™, Emcoel™, Ethispheres™, Fibrocel™, Pharmacel™, Tabulose™, Vivapur™), 포비돈 (Kollidon™, Plasdone™), 소듐 알기네이트 (Kelcosol™, Ketone™, Protanal™), 소듐 전분 글리콜레이트 (Explotab™, Primojel™, Vivastar P™), 폴라크틸린 포타슘 (Amberlite IRP88™), 규화된 미정질 셀룰로오스 (ProSotv™), 전분 (Aytex P™, Fluftex W™, Instant Pure-Cote™, Melojel™, Meritena™, Paygel 55™, Perfectamyl D6PH™, Pure-Bind™, Pure-Cote™, Pure-Dent™, Pure-Gel™, Pure-Set™, Purity 21™, Purity 826™, Tablet White™) 또는 프리-젤라틴화 전분 (Instanstarch™, Lycatab C™, Lycatab PG™, Merigel™, National 78-1551™, Pharma-Gel™, Prejel™, Sepistab ST 200™, Spress B820™, Starch 1500 G™, Tablitz™, Unipure LD™ 및 Unipure WG220™), 또는 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0050] 바람직한 붕해제는 크로스카르멜로오스 소듐, 크로스포비돈, 저치환도 히드록시프로필 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 소듐, 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘 및 소듐 전분 글리콜레이트와 같은 슈퍼-붕해제(super-disintegrant)들이다. 특히 적당한 붕해제는 크로스카르멜로오스 소듐이다. 붕해제가 크로스카르멜로오스 소듐인 경우, 조성물의 총 중량은 바람직하게 약 0.5 내지 약 20 wt%, 더욱 바람직하게 약 2 내지 약 15 wt%, 가장 바람직하게는 약 3 내지 약 15 wt%의 붕해제로 구성된다.
- [0051] 결합제
- [0052] 결합제는 조성물의 구성성분들을 요구되는 조성물 형태로 함께 유지시키는(hold) 물질이다.
- [0053] 바람직하게, 조성물의 총 중량은 약 0.5 내지 약 70 wt%의 결합제로 이루어지며, 더욱 바람직하게 약 0.5 내지 약 20 wt%, 더욱 바람직하게 약 1 내지 약 14 wt%, 그보다 더욱 바람직하게는 약 5 내지 약 9 wt%의 결합제로 이루어진다.
- [0054] 본 발명의 조성물에 포함되기에 적당한 결합제는 아카시아, 알긴산(Kelacid™, Protacid™, Satialgine H8™), 카르보머(carbomer) (Acritamer™, Carbopol™, Pemulen™, Ultrez™), 카르복시메틸셀룰로오스 소듐 (Akucell™, Aquasorb™, Blanose™, Finnfix™, Nymcel™, Tylose™), 세라토니아 (Meyprofleur™), 면실유, 텍스트린 (Avedex™, Caloreen™, Crystal Gum™, Primogran W™), 텍스트로오스 (Caridex™, Dextrofr™, Lycedex PF™, Roferose™, Tabfm D-100™), 젤라틴 (Cryogel™, Instagel™, Solugel™), 구아 검 (Galactosol™, Meproga™, Meyprodor™, Meyprofm™, Meyproguar™), 제1형 식물성 경화유(hydrogenated vegetable oil) (Akofine™, Lubritab™, Sterotex™, Dynasan P[omicron]0™, Softisan 154™, Hydrocote™, Lipovol™, HS-

KTM, Sterotex HMTM), 히드록시에틸 셀룰로오스 (AlcoramnosanTM, CellosizeTM, IdroramnosanTM, LiporamnosanTM, NatrosolTM, Tylose PHATM), 히드록시에틸메틸 셀룰로오스 (CulminalTM, Tylopur MHTM, Tylopur MHBTM, Tylose MBTM, Tylose MHTM, Tylose MHBTM), 히드록시프로필 셀룰로오스 (KlucelTM, MethocelTM, Nisso HPCTM), 저치환도 히드록시프로필 셀룰로오스, 히프로멜로오스 (Benecel MHPCTTM, MethocelTM, MetoloseTM, PharmacocatTM, Spectracel 6TM, Spectracel 15TM, TylopurTM), 마그네슘 알루미늄 실리케이트 (CarrisorbTM, GelsorbTM, MagnabiteTM, NeusilinTM, PharmsorbTM, VeegumTM), 말토텍스트린 (C*Dry MDTM, GlucidexTM, GlucodryTM, Lycatab DSHTM, MaldexTM, MaltagranTM, MaltrinTM, Maltrin QDTM, Paselli MD 10 PHTM, Star-DriTM) 말토오스 (Advantose 100TM), 메틸셀룰로오스 (BenecelTM, Culminal MCTM, MethocelTM, MetoloseTM), 미정질 셀룰로오스 (Avicel PHTM, CellexTM, CelphereTM, Ceolus KGTM, EmcocelTM, EthispheresTM, FibrocelTM, PharmacelTM, TabuloseTM, VivapurTM), 폴리텍스트로오스 (LitesseTM), 폴리에틸렌 옥사이드 (PolyoxTM), 폴리메타크릴레이트 (Eastacryl 30DTM, EudragitTM, Kollicoat MAE 30DTM, Kollicoat MAE 30DPTM), 포비돈 (KollidonTM, PlasdioneTM), 소듐 알기네이트 (KelcosolTM, KeltoneTM, ProtanalTM), 전분 (Aytex PTM, Fluftex WTM, Instant Pure-CoteTM, MelojelTM, Meritena Paygel 55TM, Perfectamyl D6PHTM, Pure-BindTM, Pure-CoteTM, Pure-DentTM, Pure-GelTM, Pure-SetTM, Purity 21TM, Purity 826TM, Tablet WhiteTM), 프리젤라틴화 전분 (InstastarchTM, Lycatab CTM, Lycatab PGSTM, MerigelTM, National 78-1551TM, Pharma-GelTM, PrejelTM, Sepistab ST 200TM, Spreess B820TM, Starch 1500 GTM, TablitzTM, Unipure LDTM, Unipure WG 220TM), 스테아린산 (CrodacidTM, Emersol HystreneTM, IndustreneTM, Kortacid 1895TM, PristereneTM), 수크로오스 및 제인(zein), 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

[0055] 바람직한 결합제는 포비돈, 히프로멜로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 메틸-셀룰로오스, 에틸-셀룰로오스, 프리젤라틴화 옥수수(maize) 전분, 및 젤라틴을 포함한다. 가장 바람직한 결합제는 포비돈이다. 결합제가 포비돈인 경우, 조성물의 총 중량은 바람직하게 약 0.5 내지 약 14 wt%의 결합제, 바람직하게 약 5 내지 약 9 wt%의 결합제로 이루어진다.

[0056] 윤활제

[0057] 윤활제는 정제화(tabletting) 공정을 개선시키므로, 윤활제의 존재는 조성물이 정제인 경우 특히 바람직하다. 윤활제는 조성물의 구성성분들이 함께 뭉쳐지고 정제 펀치(punch) 또는 캡슐 충전기(filling machine)에 달라붙는 것(sticking)을 방지하며 조성물 혼합물의 유동성을 개선시킨다. 이에 따라, 조성물의 총 중량은 또한 바람직하게는 0.1 내지 약 10 wt%의 윤활제, 더욱 바람직하게는 약 1 내지 약 3 wt% 윤활제로 이루어진다.

[0058] 적당한 윤활제는 칼슘 스테아레이트 (HyQualTM), 글리세린 모노스테아레이트 (Capmul GMS-50TM, Cutina GMSTM, ImwitorTM 191 및 900, Kessco GMS5TM Lipo GMSTM 410, 450 및 600, Myvaplex 600PTM, MyvatexTM, Protachem GMS-450TM, Rita GMSTM, Stepan GMSTM, TeginTM, TeginTM 503 및 515, Tegin 4100TM, Tegin MTM, Unimate GMSTM), 글리세릴 베헤네이트 (Compritol 888 ATOTM), 글리세릴 팔미토스테아레이트 (Precirol ATO 5TM), 수소화 피마자유(hydrogenated castor oil) (CastorwaxTM, Castorwax MP 70TM, Castorwax MP 80TM, CroduretTM, Cutina HRTM, FancolTM, Simulsol 1293TM), 제I형 식물성 경화유(hydrogenated vegetable oil) (AkofineTM, LubritabTM, SterotexTM, Dynasan P60TM, Softisan 154TM, HydrocoteTM, Lipovol HS-KTM, Sterotex HMTM), 마그네슘 라우릴 술페이트, 마그네슘 스테아레이트, 중쇄 중성지방 (Captex 300TM, Captex 355TM, Crodamol GTC/CTM, Labrafac CCTTM, Miglyol 810TM, Miglyol 812TM, MyritolTM, Neobee M5TM, NesatolTM, Waglinol 3/9280TM), 폴록사머(poloxamer) (LutrolTM, MonolanTM, PluronicTM, SynperonicTM), 폴리에틸렌 글리콜 (CarbowaxTM, Carbowax SentryTM, LipoTM, LipoxolTM, Lutrol ETM, Pluriol ETM), 소듐 벤조에이트 (AntimolTM), 염화나트륨 (AlbergerTM), 소듐 라우릴 술페이트 (Elfan 240TM, Texapon KI 2PTM), 소듐 스테아릴 푸마레이트 (PruvTM), 스테아린산 (Crodacid E570TM, EmersolTM, HystreneTM, IndustreneTM, Kortacid 1895TM, PristereneTM), 탈크 (AltaicTM, LuzenacTM, Luzenac PharmaTM, Magsil OsmanthusTM, Magsil StarTM, SuperioreTM), 수크로오스 스테아레이트 (Surfhope SE Pharma D-1803 FTM) 및 아연 스테아레이트 (HyQualTM), 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

[0059] 바람직한 윤활제는 마그네슘 스테아레이트 및/또는 소듐 라우릴 술페이트를 포함한다. 가장 바람직한 구체예에서, 상기 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이다.

[0060] 활택제

[0061] 활택제는 조성물의 유동성을 향상시킨다. 상기 조성물은 또한 활택제를 포함할 수 있다. 바람직하게, 상기 조성물의 총 중량은 약 0 내지 약 10 wt%의 활택제로 이루어진다.

- [0062] 적당한 활택제는 3염기 인산칼슘 (Tri-Cafos™, TRI-CAL™, TRI-TAB™), 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스 분말 (Arbocel™, Elcema™, Sanacel™, Solka-Floc™), 콜로이드 이산화규소 (Aerosil™, Cab-O-Sil™, Cab-O-Sil M-5P™, Wacker HDK™), 마그네슘 실리케이트, 마그네슘 트리실리케이트, 전분 (Aytex P™, Fluftex W™, Instant Pure-Cote™, Melojel™, Meritena™, Paygel 55™, Perfectamyl D6PH™, Pure-Bind™, Pure-Cote™, Pure-Dent™, Pure-Gel™, Pure-Set™, Purity 21™, Purity 826™, Tablet White™) 및 탈크 (Altaic™, Luzenac™, Luzenac Pharma™, Magsil Osmanthus™, Magsil Star™, Superiore™), 또는 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0063] 바람직한 활택제는 콜로이드 이산화규소 및/또는 탈크이다.
- [0064] 회석제/충전제
- [0065] 본 명세서에서 용어 '충전제(filler)' 및 '회석제(diluent)'는 호환적으로 사용된다. 일반적으로, 용어 '충전제'는 캡슐 제형의 맥락에서, 그리고 용어 '회석제'는 정제 제형에서 사용된다고 알려져 있다. 충전제는 조성물의 크기를 늘려주며, 생산하기 용이하도록, 그리고 소비자들이 사용하기에 편리하도록 해준다.
- [0066] 상기 조성물은 회석제/충전제를 포함할 수 있으며, 이는 조성물 총 중량의 약 70 wt%에 상당하는 양까지 존재할 수 있다.
- [0067] 조성물에 존재하는 경우, 적당한 충전제는 예를 들면, 칼슘 카보네이트 (Barcroft™, Cal-Carb™, CalciPure™, Destab™, MagGran™, Millicarb™, Pharma-Carb™, Precarb™, Sturcal™, Vivapres Ca™), 2염기 무수 인산칼슘 (A-TAB™, Di-Cafos A-N™, Emcompress Anhydrous™, Fujicalin™), 2염기 인산칼슘 2수화물 (Cafos™, Calipharm™, Calstar™, Di-Cafos™, Emcompress™), 3염기 인산칼슘 (Tri-Cafos™, TRI-CAL WG™, TRI-TAB™), 황산칼슘 (Destab™, Drierite™, Snow White™, Cal-Tab™, Compactrol™, USG Terra Alba™), 셀룰로오스 분말 (Arbocel™, Elcema™, Sanacel™, Solka-Floc™), 규화된 미정질 셀룰로오스 (ProSolv™), 셀룰로오스 아세테이트, 압축 설탕(compressible sugar) (Di-Pac™), 가루 설탕(confectioner's sugar), 텍스트란 (Candex™, Emdex™), 텍스트린 (Avedex™, Caloreen™, Crystal Gum™, Primogran W™), 텍스트로오스 (Caridex™, Dextrofin™, Lycadex PF™, Roferose™, Tab fine D-100™), 프럭토오스 (Advantose™, Fructamyl™, Fructofin™, Krystar™), 카올린 (Lion™, Sim 90™), 락티톨 (Finlac ACX™, Finlac DC™, Finlac MCX™), 락토오스 (Aero Flo 20™, Aero Flo 65™, Anhydrox™, CapsuLac™, Fast-Flo™, FlowLac™, GranuLac™, InhaLac™, Lactochem™, Lactohale™, Lactopress™, Microfine™, Microtose™, Pharmatose™, Prisma Lac™, Respitose™, SacheLac™, SorboLac™, Super-Tab™, Tablettose™, Wyndale™, Zeparox™), 마그네슘 카르보네이트, 산화마그네슘 (MagGran MO™), 말토텍스트린 (C*Dry MD™, Glucidex™, Glucodry™, Lycatab DSH™, Maldex™, Maltagran™, Maltrin™, Maltrin QD™, Paselli MD 10 PH™, Star-Dri™), 말토오스 (Advantose 100™), 만니톨 (Mannogem™, Pearlitol™), 미정질 셀룰로오스 (Avicel PH™, Celex™, Celphere™, Ceolus KG™, Emcocel™, Ethispheres™, Fibrocel™, Pharmacel™, Tabulose™, Vivapur™), 폴리텍스트로오스 (Litesse™), 시메티콘 (Dow Corning Q7-2243 LVA™, Cow Coming Q7-2587™, Sentry Simethicone™), 소듐 알기네이트 (Kelcosol™, Keltone™, Protanal™), 염화나트륨 (Alberger™), 소르비톨 (Liponec 70-NC™, Liponic 76-NCv, Meritol™, Neosorb™, Sorbifin™, Sorbitol Instant™, Sorbogem™), 전분 (Aytex P™, Fluftex W™, Instant Pure-Cote™, Melojel™, Meritena Paygel 55™, Perfectamyl D6PH™, Pure-Bind™, Pure-Cote™, Pure-Dent™, Pure-Gel™, Pure-Set™, Purity 21™, Purity 826™, Tablet White™), 프리젤라틴화 전분 (Instastarch™, Lycatab C™, Lycatab PGS™, Merigel™, National 78-1551™, Pharma-Gel™, Prejel™, Sepistab ST 200™, Spress B820™, Starch 1500 G™, Tablitz™, Unipure LD™, Unipure WG220™), 수크로오스, 트레할로오스 및 자일리톨 (Klinit™, Xylifine™, Xylitab™, Xylisorb™, Xylitol™), 또는 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0068] 상기 회석제/충전제는 바람직하게 2염기 인산칼슘 탈수화물, 미정질 셀룰로오스 또는 락토오스이다. 대안적으로, 어떠한 적당한 회석제/충전제라도 사용될 수 있다.
- [0069] 그러나, 가장 바람직한 구체예에서, 상기 조성물은 충전제/회석제를 함유하지 않는다.
- [0070] 향미제/감미제
- [0071] 일 구체예에서, 상기 조성물은 향미제 및/또는 감미제를 더 포함하며, 이들 각각은 상기 조성물 총 중량의 약 0.1 내지 약 2 wt%의 양으로 존재할 수 있다.

- [0072] 이들 부형제의 존재는 소아용(pediatric) 조성물에서 특히 바람직하다. 적당한 향미제는 초콜렛, 버블 검, 코코아, 커피, 과일 향미제(와일드 체리(wild cherry), 바나나, 포도, 복숭아 및 라즈베리 등), 박하유, 스피어민트 오일, 오렌지유, 박하향, 아니스(anise)향, 꿀향, 바닐라향, 차향 및 베르베나(verbena)향, 및 시트르산, 아스코르브산, 및 타르타르산과 같은 다양한 과일산, 또는 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0073] 라즈베리향 및 바나나향이 특히 맛있는 제품을 생산하는 것으로 밝혀졌다. 향미제가 바나나향인 경우, 상기 조성물의 총 중량은 약 0.1 내지 약 3 wt%의 향미제로 이루어진다.
- [0074] 바람직하게 향미제의 총 중량의 약 30 내지 약 100 wt%, 더욱 바람직하게 약 60 내지 약 100 wt%, 그보다 더욱 바람직하게는 약 80 내지 약 100 wt%는 과립 외에 존재한다. 향미제의 나머지 부분은 과립 내에 존재한다. 바람직하게 상기 향미제의 전부 또는 대부분(약 50 wt% 이상)은 과립 외에 존재한다.
- [0075] 적당한 감미제(들)는 글루코네이트, 아스파르탐, 시클라메이트, 소듐 사카린, 자일리톨 및 말티톨, 또는 이들의 혼합물로부터 선택된다. 바람직하게, 상기 감미제는 아스파르탐 또는 소듐 사카린이다. 상기 감미제가 소듐 사카린인 경우, 상기 조성물의 총 중량은 약 0.1 내지 약 5 wt%의 감미제로 이루어진다.
- [0076] 바람직하게 감미제 총 중량의 약 20 내지 약 100 wt%는 과립 내에 존재한다. 더욱 바람직하게, 감미제 총 중량의 약 50 내지 약 100 wt%는 과립 내에 존재한다. 가장 바람직하게는 감미제 총 중량의 약 80 내지 약 100 wt%는 과립 내에 존재한다. 감미제의 나머지 부분은 과립 외에 존재한다. 바람직하게, 상기 감미제의 전부 또는 대부분(약 50 wt% 이상)은 과립 내에 존재한다.
- [0077] 습윤제
- [0078] 습윤제는 액체 매질 중의 고체 입자의 접촉각을 감소시켜, 고체 제형에서 약물 용해도 및 용해성을 향상시키는 부형제이다.
- [0079] 상기 조성물은 선택적으로 습윤제를 더 포함할 수 있다. 그러나, 바람직한 구체예에서, 상기 조성물은 습윤제를 함유하지 않는다. 특히, 상기 조성물을 소듐 라우릴 술페이트를 포함하지 않는다.
- [0080] 조성물 중에 존재하는 경우, 적당한 습윤제는 예를 들면 젤라틴, 카세인, 레시틴(포스파티드), 아카시아 검, 콜레스테롤, 트라가칸트, 스테아린산, 벤잘코늄 클로라이드, 칼슘 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 세토스테아릴 알코올, 세토마크로콜 유화 왁스, 소르비탄 에스테르, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르(예를 들면, 세토마크로콜 1000과 같은 마크로콜 에테르), 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르(폴리소르베이트로도 알려짐) (예를 들면 TWEEN™), 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 포스페이트, 소듐 라우릴 술페이트, 폴록사머, 소듐 도데실술페이트, 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 카르복시메틸셀룰로오스 소듐, 메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록실 프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 비결정질 셀룰로오스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 트리에탄올아민, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈(PVP로도 알려짐), 일록사폴(yloxapol)(수페리논(superinone) 또는 트리톤으로도 알려짐), 및 이들의 조합을 포함한다.
- [0081] 일반적으로, 과립화 전에 리카르바제핀과 혼합된 부형제들은 과립내에 존재하며, 하나 이상의 희석제/충전제, 봉해제, 감미제, 향미제 및 결합제를 포함할 수 있다. 경구 투여형을 형성하기 전에 과립과 접촉하는(즉, 과립화 후에 첨가되는) 부형제들은 일반적으로, 과립 외에 존재하며, 하나 이상의 충전제/희석제, 봉해제, 윤활제, 향미제, 감미제 및 활택제를 포함한다. 이러한 방법으로 부형제들은 과립외부 및/또는 과립 내부에 존재할 수 있다.
- [0082] 밀도
- [0083] 바람직하게 상기 제제의 벌크 밀도는 약 0.35 g/mL 이상, 더욱 바람직하게 약 0.40 g/mL 이상, 그보다 더욱 바람직하게는 약 0.45 g/mL 이상, 그보다 더욱 바람직하게는 약 0.50 g/mL 이상, 그보다 더욱 바람직하게는 약 0.55 g/mL 이상이다. 가장 바람직하게는, 상기 제제의 벌크 밀도는 약 0.60 g/mL 이상이다.
- [0084] 상기 제제의 벌크 밀도를 결정하는데 적당한 방법은 숙련된 화학자에게 알려져 있으며, 예를 들면 유럽 약전 제 6판, Test 2.9.15 "apparent volume", 285-286 페이지, EDQM, 2007, 또는 USP 31, vol. 1 test <616> 231-232 페이지, 미국 약전(The United States Pharmacopeia Convention), 2008에 기재되어 있다. 압축 제형의 겉보기 밀도는 상기 제형의 질량 및 체적에 대해 측정되며, 당업자의 능력 범위 내이다.
- [0085] 적당한 방법이 이하 상술된다:

- [0086] **기구**
- [0087] - 3 ± 0.2 mm 높이에서 분당 250 ± 15 탭(tap)을 발생시킬 수 있는 침전 장치(settling apparatus). 눈금 실린더와 그 홀더(holder)에 대한 지지대는 450 ± 5 g의 질량을 갖는다.
- [0088] - 220 ± 40 g의 질량을 갖는 250 mL 눈금 실린더 (2 mL 눈금 간격)
- [0089] **방법**
- [0090] 건조 실린더 내에, 압축 없이, 100.0 g (m g)의 시험 물질을 넣는다. 상기 실린더를 그 홀더에 고정시킨다. 가라앉지 않은(unsettled) 상태의 겉보기 체적(V_o)을 가장 근접한 밀리리터까지 읽는다. 10, 500 및 1250회의 탭을 수행하고 그에 해당하는 체적 V_{10} , V_{500} , V_{1250} 을 가장 근접한 밀리리터까지 읽는다. 만약 V_{500} 및 V_{1250} 의 차이가 2 mL보다 큰 경우, 다시 한번 1250회의 탭을 수행한다.
- [0091] 대안적으로, 100 g을 취하는 것이 불가능한 경우, 질량과 무관하게 50 mL 내지 250 mL 체적의 시험 샘플을 취하고, 그 겉보기 체적 V_o 를 전술된 바와 같이 측정한 후, 상기 샘플의 무게를 측정하고 그 결과로 질량을 특정한다.
- [0092] 벌크/겉보기 밀도는 하기 식을 이용하여 g/mL 단위로 결정될 수 있다.
- [0093] m/V_o
- [0094] 상기에서 m 은 그램 단위 질량이며, V_o 는 가라앉지 않은 상태의 겉보기 체적이다.
- [0095] 본 발명의 각 양태의 바람직한 특징 및 구체예들을 문맥이 달리 요구하지 않는 한, 그에 준하는 다른 양태에 대해서도 마찬가지로 적용된다. 예를 들면, 바람직한 특징의 대부분은 정제 및 캡슐 투여형 모두에 대해 적용가능하다.
- [0096] **실시예**
- [0097] 본 발명은 다음의 실시예들을 참조하여 더 상술될 것이다.
- [0098] 예시적 조성물
- [0099] **실시예 1**
- | | | |
|--------|----------------|-----------|
| [0100] | 에스리카르바제핀 아세테이트 | 55-60 % |
| [0101] | 희석제 | 30-40 % |
| [0102] | 결합제 | 4-7 % |
| [0103] | 붕해제 | 6-8 % |
| [0104] | 윤활제 | 0.5-1.5 % |
- [0105] **실시예 2**
- | | | |
|--------|----------------|-----------|
| [0106] | 에스리카르바제핀 아세테이트 | 70-75 % |
| [0107] | 희석제 | 12-16 % |
| [0108] | 결합제 | 4-6 % |
| [0109] | 붕해제 | 5-7 % |
| [0110] | 윤활제 1 | 0.5-1.5 % |
| [0111] | 윤활제 2 | 0.5-1.5% |
- [0112] **실시예 3**

[0113]	에스리카르바제핀 아세테이트	82-89 %
[0114]	결합제	7-9 %
[0115]	붕해제	5-7 %
[0116]	향미제	0.4-0.6 %
[0117]	감미제	0.6-0.9 %
[0118]	윤활제	0.5-1.5 %
[0119]	실시예 4	
[0120]	에스리카르바제핀 아세테이트	82-89 %
[0121]	결합제	5-8 %
[0122]	붕해제	5-8 %
[0123]	윤활제	1-3 %
[0124]	<u>구체적 실시예:</u>	
[0125]	실시예 5 - 건식 과립화 제형(dry granulation formulation)	
[0126]	에스리카르바제핀 아세테이트	35-45 wt%
[0127]	미정질 셀룰로오스	40-60 wt%
[0128]	크로스카르멜로오스 소듐(과립내)	5-15 wt%
[0129]	마그네슘 스테아레이트	0.3-2.0 wt%
[0130]	탈크	1.0-5 wt%
[0131]	마그네슘 스테아레이트	0.1-2.0 wt%
[0132]	실시예 6 - 습식 과립화 제형(wet granulation formulation) (i)	
[0133]	에스리카르바제핀 아세테이트(과립내)	5-70 wt%
[0134]	Emcompress [®] (과립내)	20-85 wt%
[0135]	포비돈	1-10 wt%
[0136]	크로스카르멜로오스 소듐 (½ 과립내/ ½ 과립외)	1-10 wt %
[0137]	에탄올 96%	q.ad.
[0138]	마그네슘 스테아레이트(과립외)	0.1-2.5 wt%
[0139]	실시예 7 - 습식 과립화 제형 (ii)	
[0140]	에스리카르바제핀 아세테이트 (과립내)	65-85 wt%
[0141]	Emcompress [®] (과립내)	10-30 wt%
[0142]	포비돈(½ 분말/ ½ 분산제)	1-10 wt%
[0143]	크로스카르멜로오스 소듐(½ 과립내/ ½ 과립외)	1-10 wt%

[0144]	에탄올 96%	q.ad.
[0145]	마그네슘 스테아레이트(과립외)	0.1-2.5 wt%
[0146]	소듐 라우릴 술페이트(과립외)	0.1-2.5 wt%
[0147]	실시예 8 - 습식 과립화 제형 (iii)	
[0148]	에스리카르바제핀 아세테이트 (과립내)	65-85 wt%
[0149]	Emcompress [®] (과립내)	5-30 wt%
[0150]	미정질 셀룰로오스 (과립내)	5-70 wt%
[0151]	포비돈 (100 % 분말)	1-10 wt%
[0152]	크로스카르멜로오스 소듐(½ 과립내/ ½ 과립외)	1-10 wt%
[0153]	에탄올 96%	q.ad.
[0154]	마그네슘 스테아레이트(과립외)	0.1-2.5 wt%

[0155]	실시예 9 - 향미제 및 감미제를 포함하는 제형	
[0156]	에스리카르바제핀 아세테이트 (과립내)	70-90 wt%
[0157]	포비돈 (½ 분말/ ½ 분산제)	2-15 wt%
[0158]	크로스카르멜로오스 소듐 (½ 과립내/ ½ 과립외)	2-15 wt%
[0159]	에탄올 96%	q.ad.
[0160]	마그네슘 스테아레이트 (과립외)	0.1-2.5 wt%
[0161]	바나나 향 (과립외)	0.1-2.0 wt%
[0162]	소듐 사카린 (과립내)	0.1-2.0 wt%

[0163]	실시예 10	
[0164]	에스리카르바제핀 아세테이트 (과립내)	80-90 wt%
[0165]	포비돈 (½ 분말/ ½ 분산제)	3-10 wt%
[0166]	크로스카르멜로오스 소듐 (½ 과립내/ ½ 과립외)	3-10 wt%
[0167]	정제수	q.ad
[0168]	마그네슘 스테아레이트(과립외)	0.1-3.0 wt%

[0169] 하기와 같이 소규모 및 산업적 규모에 의해 정제를 제조하였다:

[0170] **소규모 / 준-산업적(semi-industrial) 규모**

[0171] 에스리카르바제핀 아세테이트를 결합제인 포비돈의 절반, 및 붕해제인 크로스카르멜로오스 소듐의 절반과 함께 혼합기(blender)에서 10분 동안 혼합하였다. 포비돈의 나머지 절반을 정제수에 분산시켰다. 그 다음 상기 에스리카르바제핀 아세테이트, 포비돈-붕해제의 혼합물을 정제수로 적시고 과립화시켰다(Ø1.6 mm). 과립을 트레이 건조기에서 함수율 1.0 내지 3.0 % 까지 50 °C에서 추출에 의해 건조시켰다. 그 다음 상기 과립을 분별하였다(calibrate). 분별된 과립에 크로스카르멜로오스 소듐의 나머지 절반을 첨가하고 혼합기에서 10분 동안 혼합하였다. 윤활제인 마그네슘 스테아레이트를 첨가하고, 그 최종 혼합물을 5분 동안 혼합한 뒤 압축하여 정제화하였

다.

[0172] 산업적 규모

[0173] 에스리카르바제핀 아세테이트, 결합제인 포비돈의 절반, 붕해제인 크로스카르멜로오스 소듐의 절반을 고전단 혼합기(high shear mixer)/조립기(granulator)에 첨가하였다. 나머지 포비돈을 과립화액(granulation fluid)(물)에 분산시키고 습식 과립화를 위해 조립기에 첨가하였다. 생성된 과립을 빼내고, 66 °C에서 유동층 건조기(fluid bed drier)로 함수율 1.0 내지 3.0 %까지 건조시켰다. 그 다음 건조 과립을 분별하였다(Ø1.0 mm). 분별된 과립에 크로스카르멜로오스 소듐의 나머지 절반을 첨가하고 혼합기에서 10분 동안 혼합하였다. 윤활제인 마그네슘 스테아레이트를 첨가하고 최종 혼합물을 5분 동안 혼합한 후, 압축하여 정제화하였다.

[0174] 습식 및 건식 과립화 후 정제 특성의 비교

[0175] 습식 및 건식 과립화 실험을 위한 조성 및 제조 방법

표 1

[0176]

출발물질	함량(mg /정제)	기능	제조 방법
에스리카르바제핀 아세테이트	600.0	활성 물질	습식 과립화 방법 에스리카르바제핀 아세테이트, emcompress, 포비돈 및 ½ 크로스카르멜로오스 소듐을 적당한 혼합기에서 10분 동안 25 r.p.m으로 혼합한다. 혼합물을 에탄올에 적신다. 과립화한다. 건조시키고(40 °C) Ø1.0 mm 체를 통과시켜 분별시킨다. 나머지 크로스카르멜로오스 소듐을 첨가하고 10분 동안 25 r.p.m으로 혼합한다. 마그네슘 스테아레이트를 앞의 혼합물에 첨가하고 25 r.p.m으로 5분 더 혼합한다. 최종 혼합물을 오블롱(oblong) 편치로 압축시킨다. 건식 과립화 방법 에스리카르바제핀 아세테이트, emcompress, 포비돈 및 ½ 크로스카르멜로오스 소듐을 적당한 혼합기에서 10분 동안 25 r.p.m으로 혼합한다. 혼합물에 마그네슘 스테아레이트의 ½을 첨가하고 5분 동안 25 r.p.m으로 혼합한다. 혼합물을, 수득되는 정제의 중량 및 경도의 조절 없이 압축한다. 정제를 적당한 조립기에서 파쇄하고 수득된 과립을 우선적으로 Ø1.6 mm 체로 통과시키고, 그 다음 Ø1.0 mm 체로 통과시킨다. 나머지 크로스카르멜로오스 소듐을 첨가하고 10분 동안 25 r.p.m으로 혼합한다. 마그네슘 스테아레이트의 나머지(second) 부분을 첨가하고 5분 동안 25 r.p.m으로 혼합한다. 상기 최종 혼합물을 오블롱 편치로 압축시킨다.
Emcompress®	300.0	희석제	
포비돈	50.0	결합제	
크로스카르멜로오스 소듐	70.0	붕해제	
마그네슘 스테아레이트	10.0	윤활제	
최종 정제 중량	1030		

[0177] 결과

표 2

배치(batch)	습식	건식	방법
벌크 밀도(g/mL)	0.49	0.58	Ph. Eur edn. 6, test 2.9.15 또는 USP 31 <616>
압밀성 지수 (compressibility index)(%)	11.3	18.9	Ph. Eur edn. 6, 2.9.15 또는 USP 31 <616>
유량(flow rate) (g/s)	17	유동하지 않음	Ph. Eur edn. 6, 2.9.16 또는 USP 31 <1174>
강도	600	600	N/A
평균 중량(mg)	1022	1021	Ph. Eur edn. 6, 2.9.5
두께(mm)	5.7	6.2	정제 10개의 두께를 게이지(gauge)로 측정하고 그 평균을 결정함
마손도(%)	0.08	깨진 정제 4개	Ph. Eur edn. 6, 2.9.7 또는 USP 31 <1216>
경도(Kp)	27.5	9.9	Ph. Eur edn. 6, 2.9.8 또는 USP 31 <1217>
용해도 30' (%)	81.5	67.9	Ph. Eur edn. 6, 2.9.3 또는 USP 31 <711>; 패들(paddle) 기구는 pH 4.5에서 100rpm으로 사용함

상기 결과는 특히 유동성, 압축성 측면 및 정제 특성에 있어 건식 과립화보다는 습식 과립화에 의해 얻어지는 이점들을 보여준다.

실험실 규모 및 산업적 규모에서 결합제 첨가가 과립 특성에 미치는 효과

표 3

배치	실험실 규모	실험실 규모	실험실 규모	산업적 규모	방법
결합제 첨가 기술	건조	50% 건조 + 50% 분산	100% 분산	50% 건조 + 50% 분산	N/A
벌크 밀도(g/ml)	0.53	0.54	0.54	0.61	Ph. Eur.edn.6, 2.9.15 또는 USP 31 <616>
압밀성 지수(%)	6.2	6.7	7.1	6.3	Ph. Eur.edn.6, 2.9.15 또는 USP 31 <616>
하우스너 비 (Hausner ratio)	1.18	1.15	1.17	1.13	Ph. Eur.edn.6, 2.9.15 또는 USP 31 <616>
유량(g/ml)	18.3	18.6	18.9	20.2	Ph. Eur.edn.6, 2.9.16 또는 USP 31 <1174>
공극률(%) ([1-(벌크 밀도/진 밀도)] x 100)	61.9	61.3	61.3	56.1	벌크 밀도는 Ph.Eur. edn.6, 2.9.15 또는 USP 31 <616>; 진밀도는 Ph.Eur. edn.6, 2.9.23 또는 USP 31 <699>에 따라 결정함(가스 비중측정법(gas pycnometry))

상기 결과는 결합제의 첨가 방법이 실험실 규모에서는 유의한 효과를 갖지 않는 반면, 산업적 규모에서는 유동성과 밀도 모두에 있어서 큰 개선을 보였다는 것을 나타낸다.

- [0183] 본 명세서에서 상술된 본 발명의 다양한 수식은 본 발명의 범위 내의 것이다. 숙련된 화학자는 청구항의 범위 내에서 본 발명의 결과를 달성하기 위해 부형제의 비율을 조정하는 방법을 알 것이다. 특정한 구체예들만이 개시되었지만, 당업자에게는 첨부된 청구항에 의해 정해지는 사상 및 범위를 벗어나지 않으면서 형식 및 세부사항에 있어 다양한 변화가 이루어질 수 있다는 것이 이해될 것이다. 당업자는 통상적 실험과정의 이용만으로 본 명세서에서 구체적으로 개시된 특정한 구체예에 대한 많은 균등물들을 인식하거나 알아낼 수 있을 것이다. 이러한 균등물들은 첨부된 청구항의 범위에 포함되는 것으로 의도된다.
- [0184] 본 명세서에서 인용된 모든 참조들은 본 명세서에서 참조에 의해 전체로서 포함된다.
- [0185] 본 명세서에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는, 이하 달리 정의되지 않는 한, 당업자에게 통상적으로 이해되는 것과 같은 의미를 갖는 것으로 의도된다. 본 명세서에서 사용된(employed) 기술에 대한 언급은 당해 기술분야에서 일반적으로 이해되는 것과 같은 기술을 가리키는 것으로 의도되며, 당업자에게 자명한 상기 기술에 대한 변형, 또는 균등물이나 이후에 개발된 기술로의 대체를 포함한다.
- [0186] 본 명세서에서 사용되는 한, 수치 범위의 기재(recitation)는 구체예가 당해 범위의 경계값을 포함하여 범위 내의 어떤 값을 이용해서든지 실시될 수 있다는 것을 전달하도록 의도된다. 변수는 인용 범위 내 값의 하위 범위(sub-range)를 포함하여, 상기 범위에서 다수의 값을 취할 수 있다.