



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

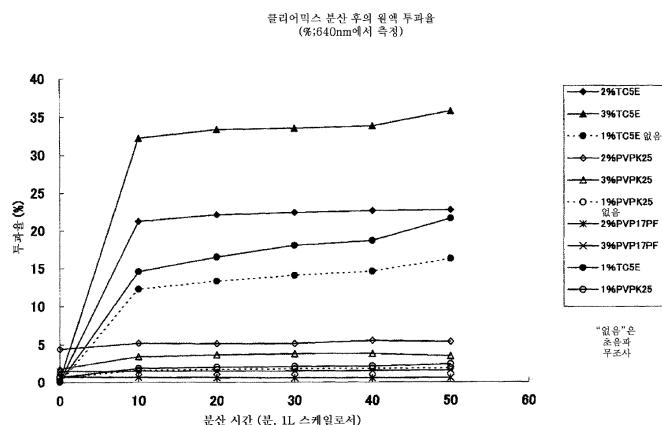
(45) 공고일자 2013년06월10일
(11) 등록번호 10-1271959
(24) 등록일자 2013년05월30일

(51) 국제특허분류(Int. C1.)	(73) 특허권자
A61K 9/10 (2006.01) A61K 9/08 (2006.01)	오츠카 세이야쿠 가부시키가이샤
A61K 47/38 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)	일본 도쿄도 지요다구 간다츠카사마치 2-9
(21) 출원번호 10-2007-7013372	(72) 발명자
(22) 출원일자(국제) 2005년11월11일	마쓰다, 다카쓰니
심사청구일자 2010년09월07일	일본 7710204 도꾸시마 이따노-군 기따지마-쓰다
(85) 번역문제출일자 2007년06월14일	이노하마-아자-하라, 145 코르포-파부레스 비-201
(65) 공개번호 10-2007-0092965	히라오까, 쇼고
(43) 공개일자 2007년09월14일	일본 7710204 도꾸시마 이따노-군 기따지마-쓰다
(86) 국제출원번호 PCT/JP2005/021178	이노하마-아자-오니시 4-1 아프리코트 103
(87) 국제공개번호 WO 2006/052018	(뒷면에 계속)
국제공개일자 2006년05월18일	(74) 대리인
(30) 우선권주장	위혜숙, 장수길
JP-P-2004-00330140 2004년11월15일 일본(JP)	
(56) 선행기술조사문헌	
US5366985 A	
US6060486 A	
전체 청구항 수 : 총 14 항	심사관 : 송건형
(54) 발명의 명칭 안과용 결정질 레바미피드 수성 혼탁액	

(57) 요 약

본 발명은 사용시에 위화감이 생기지 않는 정도의 투명성이 있고, 안구 건조 환자의 각결막에 손상을 주지 않는 중성 내지 약산성의 pH를 갖는 레바미피드를 함유하는 안과용 제제를 제공한다. 투명성이 향상된 결정질 레바미피드의 수성 혼탁액은 수산화나트륨과 같은 염기에 의해 용해된 레바미피드의 수용액 또는 레바미피드염의 수용액을 수용성 중합체 및 계면활성제로부터 선택되는 1종 이상의 화합물을 함유하는 염산과 같은 산성 수용액에 첨가하고, 이들을 혼합함으로써 제공된다.

대 표 도



(72) 발명자

도모히라, 유소

일본 7708003 도꾸시마 도꾸시마-시 쓰다촌-쵸
3-1-31

이시까와, 신이찌

일본 7730011 도꾸시마 고마쓰시마-시 니이미-쵸
아자-에비스 10

특허청구의 범위

청구항 1

수용성 중합체 및 계면 활성제에서 선택되는 1종 이상의 화합물, 산성 수용액, 및 수용성 레바미피드염 함유 수용액의 혼합물을 포함하는 결정질 레바미피드의 수성 혼탁액이며,

그의 제조에 있어서,

(i) 수용성 중합체 및 계면 활성제에서 선택되는 1종 이상의 화합물을 함유하는 산성 수용액과, 수용성 레바미피드염 함유 수용액을 혼합시키거나,

(ii) 산성 수용액과, 수용성 중합체 및 계면 활성제에서 선택되는 1종 이상의 화합물을 함유하는 수용성 레바미피드염 함유 수용액을 혼합시키거나, 또는

(iii) 수용성 중합체 및 계면 활성제에서 선택되는 1종 이상의 화합물을 함유하는 산성 수용액과, 동일한 수용성 중합체 및 계면 활성제에서 선택되는 1종 이상의 화합물을 함유하는 수용성 레바미피드염 함유 수용액을 혼합시키는 혼합 공정에서 혼탁액을 제조하고, 이어서

상기 혼합 공정에서 얻어진 혼탁액의 pH를 염기로 5 내지 7의 범위로 조정하는 pH 조정 공정을 포함하는 것을 특징으로 하는 결정질 레바미피드의 수성 혼탁액.

청구항 2

제1항에 있어서, 혼합 공정에서 초음파 조사 처리를 행하는 수성 혼탁액.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 수용성 중합체 및 계면 활성제에서 선택되는 화합물이 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 폴리비닐-피롤리돈, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 글리콜 또는 폴리소르베이트 80인 수성 혼탁액.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 수용성 중합체 및 계면 활성제에서 선택되는 화합물이 히드록시프로필메틸 셀룰로스인 수성 혼탁액.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 혼합 공정에서 얻어진 혼탁액에 염기를 가하여 pH를 3 내지 7로 조정하고, 분산하거나, 투석하거나, 또는 분산 및 투석한 후,

pH 조정 공정에서 pH를 5 내지 7로 조정함과 동시에 레바미피드의 농도를 0.5 내지 5% (w/v)로 조정하는 수성 혼탁액.

청구항 6

제3항에 있어서, 혼합 공정에서 얻어진 혼탁액에 염기를 가하여 pH를 3 내지 7로 조정하고, 분산하거나, 투석하거나, 또는 분산 및 투석한 후, pH 조정 공정에서 pH를 5 내지 7로 조정함과 동시에 레바미피드의 농도를 0.5 내지 5% (w/v)로 조정하는 수성 혼탁액.

청구항 7

제5항에 있어서, 멸균을 위해 여과를 더 행하는 수성 혼탁액.

청구항 8

제6항에 있어서, 멸균을 위해 여과를 더 행하는 수성 혼탁액.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 수성 혼탁액의 640 nm에서의 투과율이 20% 이상인 수성 혼탁액.

청구항 10

제3항에 있어서, 수성 혼탁액의 640 nm에서의 투과율이 20% 이상인 수성 혼탁액.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 얻어진 결정질 레바미피드의 형상이 장경(長徑)이 1000 nm 미만, 단경(短徑)이 60 nm 미만이고, 장경과 단경의 비가 4 이상인 균일한 침상 결정인 수성 혼탁액.

청구항 12

제3항에 있어서, 얻어진 결정질 레바미피드의 형상이 장경이 1000 nm 미만, 단경이 60 nm 미만이고, 장경과 단경의 비가 4 이상인 균일한 침상 결정인 수성 혼탁액.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 안과용인 수성 혼탁액.

청구항 14

제3항에 있어서, 안과용인 수성 혼탁액.

명세서**기술 분야**

[0001] 본 발명은 레바미피드[화학명: 2-(4-클로로벤조일아미노)-3-(2-퀴놀론-4-일)프로피온산]를 유효 성분으로서 포함하는, 재분산이 필요 없고, 투명성 및 안정성이 우수한 안과용 수성 혼탁 제제와 그의 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 본 발명의 수성 혼탁액의 유효 성분인 레바미피드 또는 그의 염은 항궤양제로서 유용하다고 알려져 있다. 또한, 레바미피드는 눈의 술잔 세포 밀도의 증가 작용, 눈의 점액 증가 작용, 및 누액 증가 작용을 가지며, 안구 건조, 즉 안구 건조 증후군의 치료제로서 이미 알려져 있다(JP-A-9-301866).

[0003] 스기모또(Sugimoto)와 히라카와(Hirakawa)는 중합체 화합물을 및/또는 계면활성제의 존재 하에 불용성 산 화합물 및 염기로부터 얻은 수용성 염을 산으로 중화하는 것을 포함하는, 미립 결정을 제공하는 방법에 대해 보고하였다((JP-A-50-121414). 뿐만 아니라, 히라카와 등은 상기 방법을 통한 옥솔린산의 미세화에 대해 상세하게 보고하였다 (문헌 [YAKUGAKU ZASSHI 102(10) 951-959 (1982), 동일 문헌 103(6) 690-695 (1983), 동일 문헌 103(11) 1215-1218 (1983), 및 동일 문헌 103(11) 1190-1194 (1983)]. 나아가, 히라카와 등은 그들이 상기 방법을 통해 페니토인 및 페노바르비탈을 단 3 내지 4 μm 이하의 평균 입경으로 미세화시켰다고 보고하였다 (문헌 [YAKUGAKU ZASSHI 104(1) 91-96 (1984)]). 사토 등(Sato et al.)은 또한, 중화에 의해 산 또는 염기에 가용성인 불용성 화합물을 미세화하는 방법에 대해 보고하였다(JP-A-55-139319).

[0004] 프라나브 바그치 등(Pranab Bagchi et al.)은 제약학적 화합물을 염기로 용해시키고, 표면-개질제 및 표면-활성제의 존재 하에 산으로 그것을 중화하는 것을 포함하는 나노입자를 제조하는 방법에 대해 보고하였다(미국 특허 5,560,932, 5,662,883, 5,665,331, 및 5,716,642).

[0005] 상기에서 언급한 바와 같이, 중합체 화합물 및/또는 계면활성제의 존재 하에 산 화합물 및 염기로부터 얻어진 수용성 염을 산으로 중화시키는 것을 포함하는 미립 결정 제조 방법은 공지된 선행 기술이다. 하지만, 페니토인 및 페노바르비탈의 상기 예에서 나타나는 바와 같이, 미세화된 크기는 화합물의 유형에 크게 영향받을 수 있어서, 예측하기가 어렵다. 뿐만 아니라, 현재까지 레바미피드에 대한 어떠한 유사한 보고도 이루어져 있지 않다. 일반적으로, 비록 미세화가 마이크론 단위 미만의 수준을 이끌어내더라도, 혼탁액은 흰색의 우윳빛 특징을 보일 것이며; 따라서 본 발명에 개시된 바와 같은 안과용 용도에 적합한 투명성이 높은 용액을 제조하는 방법에

대한 어떠한 보고도 있지 않았다. 나아가, 결정화에 의해 제조된 혼탁액의 pH가 3 내지 7로 조정되고 나서, 그 혼합물이 교반되고/되거나 분산되는 방식으로 놀랍게도 높은 투명성을 갖는 혼탁액을 제조하는 방법에 관한 어떠한 보고도 있지 하지 않았다. 나아가, 추가적인 투석 절차에 의해 현저하게 보다 개선된 투명성을 갖는 혼탁액을 제조하는 방법에 대한 어떠한 보고도 있지 않았다. 추가적으로, 장경(長徑)과 단경(短徑) 사이의 비가 4 이상이고, 특이적인 투명성을 보이는 레바미피드의 침상 결정을 제조하는 방법에 대한 어떠한 보고도 있지 않았다.

[0006] <발명의 개시>

[0007] 레바미피드는 염기성의 수용액에는 용해되지만, 중성 용액에서의 용해성이 매우 낮다. 반면에, 고 pH의 점안액은 안구 건조와 같은 각결막의 손상을 수반하는 장애에는 적당하지 않다. 또한, 레바미피드를 함유하는 염기성 용액의 경우에도, 결정질 레바미피드가 종종 용이하게 석출될 수 있어, 안과용 수성 레바미피드 제제를 개발하는 것은 곤란한 것으로 예상되어 왔다.

[0008] JP-A-9-301866에는 레바미피드를 함유하는 중성의 수성 혼탁액이 개시되어 있지만, 이 혼탁액은 장시간 방치해 두면 침적층이 형성될 수 있다. 그러므로, 이 혼탁액을 재분산시키기 위해서는 잘 진탕시킬 필요가 있다. 또한, 그러한 혼탁 제제는 백색의 안과용 혼탁액이기 때문에, 흐린 시야 현상이 발생할 가능성이나, 옷에 혼탁액을 흘렸을 때의 흰 착색 등의 몇 가지 단점을 갖는 것으로 생각할 수 있다.

[0009] 따라서, 재분산이 필요 없고, 사용시에 위화감이 생기지 않는 정도의 투명성이 있으며, 안구 건조 환자의 각결막에 손상을 주지 않는 중성 내지 약산성 pH를 보이는 레바미피드를 함유하는 안과용 제제의 개발이 요망되었다.

발명의 상세한 설명

[0010] 본 발명자들은 상기 목적을 달성하기 위해 예의 연구를 거듭한 결과, 수용성 중합체 및 계면 활성제에서 선택되는 1종 이상의 화합물, 산성 수용액, 및 수용성 레바미피드염 함유 수용액을 혼합시킴으로써(초음파 조사로), 재분산성이 양호하고, 뜻밖에도 투명성이 향상된 레바미피드를 함유하는 안과용 수성 혼탁액을 제조할 수 있음을 발견하였다. 이러한 새로운 발견에 기초하여, 본 발명은 완성되었다.

[0011] 본 발명은 수용성 중합체 및 계면 활성제에서 선택되는 1종 이상의 화합물, 산성 수용액, 및 수용성 레바미피드 염 함유 수용액의 혼합물을 포함하는 점안액에 적합한 결정질 레바미피드를 함유하는 수성 혼탁액에 관한 것이다.

[0012] 본 발명은 또한, 염기를 가하여 pH 값을 5 내지 7 범위로 조정한 결정질 레바미피드를 함유하는 상기 수성 혼탁액;

[0013] 상기 수성 혼탁액에 염기를 가하여 pH를 3 내지 7로 조정하고,

[0014] 혼합물을 분산 및/또는 투석하고 나서,

[0015] pH를 5 내지 7, 레바미피드의 농도를 0.5 내지 5% (w/v)로 조정함으로써 제조될 수 있는 결정질 레바미피드를 함유하는 안과용 수성 혼탁액;

[0016] 상기 수성 혼탁액에 염기를 가하여 pH를 3 내지 7로 조정하고,

[0017] 혼합물을 분산 및/또는 투석하고,

[0018] pH를 5 내지 7, 레바미피드의 농도를 0.5 내지 5% (w/v)로 조정하고 나서,

[0019] 멸균을 위해 혼합물을 여과시킴으로써 제조될 수 있는 결정질 레바미피드를 함유하는 안과용 멸균 수성 혼탁액;

[0020] 투석에 의해 농축된 혼탁액에 정제수를 가하여 레바미피드의 농도를 0.5 내지 5% (w/v)로 조정한 상기 결정질 레바미피드를 함유하는 안과용 수성 혼탁액;

[0021] 결정질 레바미피드 수성 혼탁액의 640 nm의 투과율이 20% 이상인 상기 결정질 레바미피드를 함유하는 수성 혼탁액; 및

[0022] 결정질 레바미피드의 형상이 장경 1000 nm 미만, 단경 60 nm 미만이고, 장경과 단경의 비가 4 이상의 균일한 침상 결정인 상기 결정질 레바미피드를 함유하는 안과용 수성 혼탁액에 관한 것이다.

- [0023] 또한, 본 발명은 수용성 중합체 및 계면 활성제에서 선택되는 1종 이상의 화합물, 산성 수용액, 및 수용성 레바미피드염 함유 수용액을 혼합시키는 것을 포함하는 결정질 레바미피드의 수성 혼탁액의 제조법;
- [0024] 상기 방법으로 제조된 수성 혼탁액에 염기를 가하여 pH를 3 내지 7로 조정하고,
- [0025] 혼합물을 분산 및/또는 투석하고 나서,
- [0026] pH를 5 내지 7, 레바미피드의 농도를 0.5 내지 5% (w/v)로 조정하는 것을 포함하는 결정질 레바미피드를 함유하는 안과용 수성 혼탁액의 제조 방법; 및
- [0027] 상기 방법으로 제조된 수성 혼탁액에 염기를 가하여 pH를 3 내지 7로 조정하고,
- [0028] 혼합물을 분산 및/또는 투석하고,
- [0029] pH를 5 내지 7, 레바미피드의 농도를 0.5 내지 5% (w/v)로 조정하고 나서;
- [0030] 멸균을 위해 혼합물을 여과시키는 것을 포함하는 결정질 레바미피드를 함유하는 안과용 멸균 수성 혼탁액의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0031] 그 밖의 발명들은 이하의 기재로부터 분명할 것이다.
- [0032] 본 발명의 결정질 레바미피드를 함유하는 수성 혼탁액은 수용성 중합체 및 계면 활성제에서 선택되는 1종 이상의 화합물, 산성 수용액, 및 수용성 레바미피드염 함유 수용액을 혼합시키고, 결정질 레바미피드를 결정화시킴으로써 제조될 수 있다. 또한, pH를 5 내지 7, 레바미피드의 농도를 0.5 내지 5% (w/v)로 조정함으로써 결정질 레바미피드를 함유하는 안과용 수성 혼탁액을 제조할 수 있다.
- [0033] 상기 언급한 결정질 레바미피드 결정화는
- [0034] (i) 수용성 중합체 및 계면 활성제에서 선택되는 1종 이상의 화합물을 함유하는 산성 수용액과 수용성 레바미피드염 함유 수용액을 혼합시키거나,
- [0035] (ii) 산성 수용액과, 수용성 중합체 및 계면 활성제에서 선택되는 1종 이상의 화합물을 함유하는 수용성 레바미피드염 함유 수용액을 혼합시키거나, 또는
- [0036] (iii) 수용성 중합체 및 계면 활성제에서 선택되는 1종 이상의 화합물을 함유하는 산성 수용액과, 동일한 수용성 중합체 및 계면 활성제에서 선택되는 1종 이상의 화합물을 함유하는 수용성 레바미피드염 함유 수용액을 혼합시킴으로써 수행될 수 있다.
- [0037] 본 발명에 따른 산성 수용액에 사용되는 산은 일반적인 산, 예를 들어 염산, 황산, 질산, 탄산, 인산, 시트르산 등일 수 있지만, 염산이 바람직하게 사용된다.
- [0038] 본 발명에 따른 레바미피드의 염은 일반적인 염기, 예를 들어 수산화나트륨, 수산화칼륨, 트리에탄올아민, 트로메탄올(트리스[히드록시메틸]아미노메탄), 메글루민, 디에탄올아민 등으로 형성될 수 있으며, 수용성 염인 수산화나트륨의 염이 바람직하게 사용된다. 레바미피드는 상기 염 형태 또는 유리산으로서 사용 가능하며, 유리산으로서 사용되는 경우에는 당량 이상의 상기 염기와 함께 사용되어야 한다. 상기 언급한 산의 양은 적어도 상기 염기를 중화하는 데에 필요한 양을 사용하는 것이 바람직하다. 상기 용액을 혼합하는데 사용되는 방법에는 바람직하게는, 제약학적 제형화에 통상적으로 사용되는 교반/분산 장치, 예를 들어 분산기, 호모믹서(homomixer), 및 균질기(homogenizer)에서의 전단력을 수반하는 혼합 절차가 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 또한, 상기 방법은 혼합 공정에서 초음파 조사를 포함할 수 있다.
- [0039] 본 발명에서 사용되는 수용성 중합체 또는 계면 활성제로서는, 예를 들면 폴리비닐 알코올, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 폴리비닐-피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜(마크로글), 폴리소르베이트 80, 카르복시메틸 셀룰로스 나트륨, 카르복시비닐 중합체, 수용성 키토산, 콘드로이틴 황산나트륨, 알진산나트륨, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 글리콜(예를 들면, 폴리옥시에틸렌 [160] 폴리옥시프로필렌[30]글리콜, 폴리옥시에틸렌[196]폴리옥시프로필렌[67]글리콜), 폴리옥시에틸렌 수소화 피마자유 40, 폴리옥시에틸렌 수소화 피마자유 60, 스테아르산폴리옥시 40 등을 들 수 있다.
- [0040] 그 중에서도 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 폴리비닐-피롤리돈 및 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 글리콜이 바람직하고, 보다 바람직하게는 히드록시프로필메틸 셀룰로스 및 폴리비닐-피롤리돈이고, 특히 바람직하게는 히드록시프로필메틸 셀룰로스이다.

- [0041] 본 발명에서 사용되는 히드록시프로필메틸 셀룰로스의 메톡실 함량 및 히드록시프로록실 함량은 바람직하게는 각각 19 내지 30% 및 4 내지 12%이고, 보다 바람직하게는 28 내지 30% 및 7 내지 12%이다. 히드록시프로필메틸 셀룰로스의 절도 등급(2% (w/v) 수용액)은 바람직하게는 50 mL/s 미만, 보다 바람직하게는 15 mL/s 이하, 더욱 바람직하게는 6 mL/s 이하이다. 제조된 혼탁액 중의 히드록시프로필메틸 셀룰로스의 첨가 농도는 바람직하게는 0.1 내지 10% (w/v), 보다 바람직하게는 0.5 내지 5% (w/v), 더욱 바람직하게는 1 내지 3% (w/v)이다. 레바미피드 농도와 히드록시프로필메틸 셀룰로스 농도의 비는 바람직하게는 20:1 내지 1:20, 보다 바람직하게는 2:1 내지 1:6이다.
- [0042] 본 발명에서 사용되는 폴리비닐-피롤리돈의 분자량은 바람직하게는 20만 이하, 보다 바람직하게는 4만 이하이다. 제조된 혼탁액 중의 폴리비닐-피롤리돈의 첨가 농도는 바람직하게는 0.1 내지 10% (w/v), 보다 바람직하게는 0.3 내지 5% (w/v), 더욱 바람직하게는 0.5 내지 3% (w/v)이다. 레바미피드 농도와 폴리비닐-피롤리돈 농도의 비는 바람직하게는 20:1 내지 1:20, 보다 바람직하게는 4:1 내지 1:6이다.
- [0043] 본 발명에서 사용되는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 글리콜에는, 폴리옥시에틸렌[160]폴리옥시프로필렌[30]글리콜 및 폴리옥시에틸렌[196]폴리옥시프로필렌[67]글리콜이 포함된다. 제조된 혼탁액 중의 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 글리콜이나 폴리소르베이트 80의 첨가량은 바람직하게는 0.001% 내지 1% (w/v), 보다 바람직하게는 0.01% 내지 0.1% (w/v)이다.
- [0044] 또한, 히드록시프로필메틸 셀룰로스와 폴리소르베이트 80 또는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 글리콜과의 조합, 폴리비닐-피롤리돈과 폴리소르베이트 80 또는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 글리콜과의 조합이 바람직하게 사용된다.
- [0045] 본 발명자들은 또한, 상기와 같은 결정화에 의해 제조한 결정질 레바미피드를 함유하는 수성 혼탁액에 염기를 가하여 pH를 3 내지 7로 조정한 후, 혼합물의 교반·분산 공정을 거침으로써 수성 혼탁액의 재분산과 투명성이 더욱 향상되는 것을 발견하였다.
- [0046] 여기서 사용되는 염기는 상기 언급한 염기와 동일한 것이 사용될 수 있다.
- [0047] 여기서 사용되는 교반·분산 장치로서는 분산기나 호모믹서, 균질기와 같은 제약학적 제형화에 일반적으로 사용되는 교반·분산 장치이며, "액 중에서 응집되어 있는 입자"를 효율적으로 분산시키는 교반·분산 장치가 바람직하다. 로보믹스(ROBOMICS)® 도쿠슈 기카 고교(주)(TOKUSHU KIKA KOGYO CO., LTD.) 및 클리어믹스(CLEARMIX)®와 같은 회전식 균질기, 습식 제트밀 및 고압 균질기가 바람직한 예로서 포함된다. 특히, 스크린과 로터가 각각 역방향으로 고속으로 회전함으로써, 강렬한 액-액 전단력을 갖는 클리어믹스® W 모션(엠 테크니크(주)(M-TECHNIQUE, CO., LTD.)를 사용함으로써, 상기와 같이 제조한 결정질 레바미피드를 함유하는 수성 혼탁액의 투명성이 현저히 향상된다. 특히, 히드록시프로필메틸 셀룰로스를 첨가제로 하는 결정질 레바미피드의 수성 혼탁액에서는 놀랄 만큼 투명성이 높은 혼탁액이 얻어진다.
- [0048] 본 발명자들은 상기 결정화에 의해 제조한 결정질 레바미피드의 수성 혼탁액에 추가로 투석 공정을 가함으로써 (즉, 정용여과), 투명성이 더욱 향상되는 것을 발견하였다.
- [0049] 여기서 사용되는 투석 장치로서는 펠리콘®(Pellicon)®(닛본 밀리포어(주)(Millipore Japan))이나 프로스탁(Prostak)®(닛본 밀리포어(주)), 사르토콘(Sartcon)®(사르토리우스(주)(Sartorius)) 등 일반적으로 제약학적 제형화에 사용되는 투석 장치를 들 수 있다. 투석을 행함에 있어서, 결정질 레바미피드를 함유하는 수성 혼탁액의 pH가 낮으면 응집 때문에 투석막의 통과성이 나쁘고, pH가 높으면 레바미피드가 용해되어 함량 손실이 생긴다. 따라서, 그 혼탁액의 pH는 3 내지 7, 바람직하게는 pH 4 내지 7, 보다 바람직하게는 pH 5 내지 7에서 투석 절차를 행하는 것이 바람직하다.
- [0050] 히드록시프로필메틸 셀룰로스를 첨가제로 하는 결정질 레바미피드의 수성 혼탁액의 경우에는 투석 장치에 의해 탈염함으로써, 놀랄 만큼 높은 투명성의 혼탁액을 보인다. 그에 따라, 고온에서라도 성상에 변화가 없는 안정한 점안제로서 적합한 혼탁액으로 제형화하는 것이 가능해졌다.
- [0051] 상기 투석 공정과 분산·교반 공정은 각각 단독으로 또는 양 공정을 조합하여 수행하거나; 투석 공정을 행한 후, 분산·교반 공정을 행하거나; 반대로 분산·교반 공정을 행한 후, 투석 공정을 행할 수 있다.
- [0052] 투석 공정에 의해 혼탁액이 농축되기 때문에, 농축된 혼탁액을 정제수로 희석하여 농도가 0.1% (w/v) 내지 10% (w/v), 바람직하게는 0.5% (w/v) 내지 5% (w/v)의 임의 농도의 결정질 레바미피드의 혼탁액을 제조할 수 있다.
- [0053] 또한, 본 발명자들은 상기 방법에 의해 혼탁액 중 레바미피드의 결정 형상을 조정하고, 그 방법을 통해 얻어진

현탁액의 성상을 개량할 수 있음을 발견하였다.

- [0054] 현탁액 중 레바미피드의 장경이 1000 nm 미만이고, 단경이 60 nm 미만이며, 장경과 단경의 비가 4 이상인 것이 바람직하게 얻어진다.
- [0055] 예들 들면, 폴리비닐-피롤리돈을 첨가제로서 이용하면 장경 300 nm 미만, 단경 60 nm 미만, 바람직하게는 장경 약 200 nm, 단경 약 40 nm이고, 장경과 단경의 비가 5 정도인 균일한 침상 결정의 현탁액을 상기 제조 방법으로 제조할 수 있다. 그리고, 이 현탁액은 분산성이 좋고 0.2 μm 필터의 통과성이 높다. 또한, 예를 들면 히드록시프로필메틸 셀룰로스를 첨가제로서 이용하면 장경 1000 nm 미만, 단경 30 nm 미만, 바람직하게는 장경 50 nm 이상 1000 nm 미만, 단경 약 5 내지 20 nm의 장경과 단경의 비가 7을 초과하는 균일한 초침상 결정을 상기 제조 방법으로 제조할 수 있다. 그리고, 현탁액에 대해 분산 공정 및 투석 공정을 조합함으로써 매우 투명성이 높고, 0.2 μm 필터도 통과가 가능한 현탁액이 얻어진다.
- [0056] 상기와 같이 제조된 결정질 레바미피드의 현탁액은 예들 들면 염산과 수산화나트륨의 중화 반응에 의해 생성된 염화나트륨을 함유할 수 있으며, 이로부터 삼투압이 약 1인 안과용 현탁액을 제조할 수 있다. 투석 공정 등 때문에 현탁액이 저장성인 경우에는 누액과 등장성으로 하기 위해서 점안제에서 통상적으로 사용되는 염화나트륨, 염화칼륨, 만니톨, 글리세린, 소르비톨 및/또는 포도당이, 특히 바람직하게는 글리세린이 사용된다.
- [0057] 본 제제는 pH 조정제로서 염산, 황산, 질산, 탄산, 인산, 시트르산 등의 산이나, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 트리에탄올아민, 트로메탄올(트리스[히드록시메틸]아미노메탄), 메글루민 및 디에탄올아민 등의 염기를 첨가함으로써, 눈 자극을 낮출 수 있는 pH 5 내지 7로 조정된다.
- [0058] 또한, 본 제제에는 점안제에서 일반적으로 사용되는 완충제, 보존제(방부제), 안정화제 등 각종 첨가제를 추가로 첨가할 수 있다.
- [0059] 완충제의 예로서는, 아세트산 및 아세트산나트륨 등의 아세트산염, 시트르산 및 시트르산염, 인산이수소나트륨, 인산수소이나트륨, 인산이수소칼륨, 인산수소이칼륨 등의 인산염, ϵ -아미노카프로산, 글루탐산나트륨 등의 아미노산염, 봉산 및 보레이트 염을 들 수 있다.
- [0060] 보존제의 예로서는, 염화벤잘코늄, 염화벤제토늄 등의 제4 암모늄염, 글루콘산클로로헥시딘 등의 양이온 화합물, p-옥시벤조산메틸, p-옥시벤조산프로필 등의 p-옥시벤조산에스테르류, 클로로부탄올, 벤질알코올 등의 알코올화합물, 테히드로아세트산나트륨, 티메로살 등을 들 수 있다.
- [0061] 안정화제의 예로서는, 아스코르브산 및 그의 염, 토코페롤, 티오황산나트륨, 아황산수소나트륨, 에데트산나트륨 등을 들 수 있다.
- [0062] 본 발명의 안과용 현탁제제는 또한 미생물에 의해 오염되지 않는 단위 투여 형태(보존제 무첨가형)의 안과용 제제로서 제공될 수 있다.
- [0063] 종래에는, 재분산의 필요가 없고, 투명성이 우수한, 레바미피드를 포함하는 안과용 수성 현탁액을 제조하는 것이 불가능하였다. 하지만, 수용성 중합체 및 계면 활성제에서 선택되는 1종 이상의 화합물, 염산 등의 산성 수용액, 및 수용성 레바미피드염 함유 수용액을 혼합함으로써, pH가 1 내지 3인 결정질 레바미피드의 수성 현탁액을 먼저 얻고, 다음으로 상기 현탁액에 염기를 가하여 pH를 조정하고 나서, 혼합물을 교반·분산시키고, 투석에 의한 탈염을 행함으로써, 마침내 레바미피드를 유효 성분으로서 함유하는, 재분산이 필요 없고, 투명성 및 안정성이 우수한 중성 내지 약산성의 안과용 수성 현탁제제를 제조하는 것이 가능해졌다는 것을 ○염두에 두어야 한다. 본 발명의 방법에 따르면, 멸균 여과법에 의해 현탁액을 멸균시키는 것이 가능하며, 그에 따라 방부 유효 성분을 필요로 하지 않는 점에서 큰 산업상의 이점이 된다. 또한, 본 발명의 방법에 의해 제조된 안과용 레바미피드 수성 수성 현탁액은 의약품으로서 충분히 안정해질 수 있게 되었다.
- [0064] 본 발명의 안과용 현탁액은 흐린 시야 현상이나 환자의 불쾌감을 피할 수 있기 때문에, 안구 건조 환자의 상기 현탁액에 대한 현저한 순응도 향상이 기대될 것이며, 본 발명은 의료상 지대한 공헌을 제공할 수 있다.

실시예

- [0069] 이하에 본 발명을 실시예에 의해 더욱 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 이들 실시예에만 한정되는 것은 아니다.
- [0070] 실시예에서 사용한 약어들은 다음과 같다.

- [0071] 히드록시프로필 메틸 셀룰로스(HPMC, 신에쓰 가가꾸(Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), 등급 TC-5E): HPMC(TC-5E) 또는 TC-5E.
- [0072] 폴리비닐-피롤리돈(PVP, BASF, 등급 콜리돈(Kollidon)® 25): PVP(K-25)
- [0073] 폴리비닐-피롤리돈(PVP, BASF, 등급 콜리돈® 17PF): PVP(K-17PF)
- [0074] 폴리옥시에틸렌[160]폴리옥시프로필렌[30]글리콜(플루로닉®(Pluronic)® F68[PF68], BASF, 등급 루트롤(Lutrol) F68): 플루로닉® F68 또는 PF68.
- [0075] 폴리옥시에틸렌[196]폴리옥시프로필렌[67]글리콜(플루로닉® F127, 아사히 덴카(Asahi Denka Co., Ltd.): 플루로닉® F127 또는 PF127.
- [0076] <실시예 1>
- [0077] 2% (w/v) 결정질 레바미피드을 포함하는 수성 혼탁액을 다음 방법으로 1L 제조하였다.
- [0078] 10N 염산 12 mL(14.2 g, 0.12 mol), 정제수 68 mL, 및 표 1에 나타내는 각종 첨가제(제조될 원하는 혼탁 제제의 첨가제 농도의 5배량)를 함유하는 수용액 200 mL를 혼합하여 염산-첨가제 용액을 제조하였다. 수산화나트륨 4.4 g(0.11 mol)에 정제수를 가하여 제조한 수산화나트륨 수용액 700 mL에 레바미피드 20 g(0.054 mol)을 가하고, 가온 용해시켜 수산화나트륨-레바미피드 용액을 제조하였다.
- [0079] 빙냉하의 염산-첨가제 용액을 분산기(로보믹스®, 도쿠슈 기카 고교)를 이용하여 1400 rpm의 속도로 교반하면서 초음파 발생기(TOMY UD201)로 초음파를 조사하였다. 30 내지 40 °C로 유지한 수산화나트륨-레바미피드 용액을 염산-첨가제 용액 중에 조금씩 첨가하여 결정질 레바미피드를 석출시켰다. 결정 석출 후, 교반속도를 3000 rpm으로 올려 20분간 교반하였다. 결정화 종료 후의 용액의 pH는 약 1.5였다. 용액을 탈포한 후, 탈포된 용액에 5N 수산화나트륨을 첨가하고, pH를 6.0 내지 6.5 사이로 조정하였다. 액 용량을 1 L로 조정함으로써, 첨가제를 포함하는 2% (w/v) 결정질 레바미피드를 함유하는 원하는 수성 혼탁액을 제조하였다. 이 혼탁액에는 염산과 수산화나트륨의 중화 반응 결과, 염화나트륨이 약 0.7% (w/v)(약 0.12 mol) 포함되었다.
- [0080] <실시예 2>
- [0081] 실시예 1에서 제조한 2% (w/v) 결정질 레바미피드를 함유하는 수성 혼탁액 800 mL를 분산기(로보믹스®, 도쿠슈 기카 고교)를 이용하여 10,000 rpm으로 10분간 교반하였다.
- [0082] 실시예 1 및 2의 평가
- [0083] 분산 전, 분산 후의 혼탁액을 레이저 회절 입경 분포 분석기(SALD 3000J, 시마즈 세이사꾸쇼(Shimadzu Corporation))에 의해 입경을 측정하였다. 입경은 분산매로서 0.2% (w/v) HPC-SL 용액을 이용하여 초음파 조사 하에 순환 셀로 측정한 입경을 "1차 입경", 분산매로서 정제수를 이용하고, 초음파 조사 없이 회분 셀로 측정한 입경을 "2차 입경"이라 칭하였다. 두 입경 모두를 측정하였다. 2차 입경은 1차 입경과 비교하여 혼탁액의 응집성을 보다 강하게 나타내고 있다. 샘플의 투명성을 평가하기 위해 정제수로 2% (w/v) 혼탁액을 10배 희석하고(0.2% (w/v) 용액), 분광 광도계(시마즈 기록 분광 광도계, UV-240)를 이용하여 희석된 용액의 640 nm의 투과율을 측정하였다.
- [0084] 결과를 표 1에 나타내었다. 첨가제 무첨가의 재결정 함유 용액의 1차 입경은 1 μm , 2차 입경은 약 7 μm 였다. 이 첨가제 무첨가의 재결정 함유 용액에 1% (w/v) HPMC(TC5E)를 첨가하고, 로보믹스®로 혼합물을 분산시킨 후, 1차 입경은 0.3 μm , 2차 입경은 0.6 μm 로 저하되었다. 이 결과들로부터, 재결정 함유 용액의 입자는 응집되었음이 판명되었다.
- [0085] 수성 중합체 또는 계면 활성제를 첨가한 재결정화된 레바미피드를 함유하는 첨가제 무첨가 용액의 경우와 비교하여 10배 희석액(0.2% (w/v) 용액)의 현저한 투과성 향상이 확인되었다. 또한, 수성 중합체 또는 계면 활성제를 함유한 혼탁액의 1차 입경은 로보믹스®에 의해 분산된 후, 첨가제 무첨가 혼탁액보다 작아졌다.

표 1

실시예 1,2에서의 2% (w/v) 레바미피드의 수성 혼탁액의 평가

첨가제 *	결정화 후의 혼탁액 (로보믹스® 분산전 실시 예 1)			로보믹스® 분산후의 혼탁액 (실시 예 2)		
	1차 입경 (μm)	2차 입경 (μm)	10배 희석액의 투과율 (%)	1차 입경 (μm)	2차 입경 (μm)	10배 희석액의 투과율 (%)
없음 **	1.0	6.7	0.1	0.32	0.62	0.1
플루로닉® F68	0.17	0.39	23.8	0.19	0.37	24.3
HPMC (TC-5E)	8.7	20.3	5.1	0.20	29.0	63.9
TC-5E+0.01% 폴리소르베이트 80	0.15	1.9	51.9	0.13	0.34	61.8
TC-5E+0.01% 플루로닉® F68	0.16	20.4	33.4	0.15	0.38	61.5
TC-5E+0.01% 플루로닉® F127	0.18	0.39	60.5	0.20	0.31	63.0
PVP (K25)	3.8	45.8	25.5	0.21	0.86	34.4
PVP (K25)+0.01% 폴리소르베이트 80	0.19	0.15	51.9	0.13	0.44	39.9
PVP (K25)+0.01% 플루로닉® F68	0.19	0.21	43.9	0.19	0.20	45.2
PVP (K25)+0.01% 플루로닉® F127	0.19	0.21	37.0	0.19	0.28	37.4

* 농도가 표시되지 않은 첨가제는 혼탁액 제조 후의 첨가제 농도가 1% (w/v)임.

** 첨가제 무첨가된 로보믹스® 분산 후의 혼탁액만 1% (w/v) HPMC(TC5E)를 후첨가하고, 로보믹스®로 분산함

[0086]

[0087] <실시 예 3>

[0088] 실시예 1의 방법으로 제조한 2% (w/v) 레바미피드 수성 혼탁액 800 mL를 클리어믹스® W 모션(엠 테크니크(주))을 이용하여, 로터를 약 17,000 rpm, 스크린을 약 16,000 rpm으로 회전시키면서 30분간 분산을 행하였다. 분산 후의 혼탁액의 평균 입경을 동적 광산란 입경 분석기(マイクロトラック(Microtrac) UPA 및 오쓰카 덴시(Otsuka Electronics Co., Ltd.) ELS-8000)로 측정하였다. 정제수로 2% (w/v) 혼탁액을 10배 희석한 용액(0.2% (w/v) 용액), 및 2% (w/v) 혼탁액 원액의 640 nm의 투과율을 분광 광도계(시마즈 기록 분광 광도계, UV-240)를 이용하여 측정한 결과를 표 2에 나타내었다. 클리어믹스® W 모션(엠 테크니크)을 이용하여 분산을 행한 경우, 로보믹스®에 의해 10,000 rpm으로 분산된 혼탁액의 경우와 비교하여 혼탁액의 입경은 보다 저하되었고, 투과율은 현저하게 증대되었다. 또한, 분산 후의 혼탁액은 0.2 μm 의 필터에 대해 통과 가능하게 되었다.

표 2

측정 항목/첨가제	1%HPMC (TC5-E)	1%PVPK25	1%TC5E + 0.01%PF68	1%PVPK25 + 0.01%PF68
ELS8000 두께 평균 입경 (nm)	135.6	111.9	133.9	113.8
Microtrc (UPA) 의 50%D (nm)	77.4	96.3	92.8	93.0
10배 희석액의 640nm 의 투과율 (%)	78.0	50.7	71.2	49.8
원액의 640nm 의 투과율 (%)	19.7	0.4	7.7	0.3
0.22 μm 25Φ 밀리포어 G V (PVDF) 필터의 여과성	5cc 가능	5cc 가능	거의 통과하지 않음	1cc 가능
0.8/0.2 μm 32Φ 폴 수포르(Pall Supor) 필터의 여과성	용이하게 통과	용이하게 통과	용이하게 통과	용이하게 통과

[0089]

[0090] <실시 예 4>

[0091] 실시예 1의 방법으로 1 내지 4 L의 2% (w/v) 레바미피드 수성 혼탁액을 결정화하였다. 각 원료의 분량은 1 L 제조시의 분량을 비례 계산하여 제조하였다. 또한, 결정화 동안 초음파 조사행하지 않는 혼탁액을 제조하였다. 얻어진 2% (w/v) 레바미피드 수성 혼탁액을 클리어믹스® W 모션(엠 테크니크)을 이용하여, 로터를 약 18,000 rpm, 스크린을 약 16,000 rpm으로 회전하면서 분산을 행하였다. 분산 후의 혼탁액의 평균 입경(Z-평균 크기)을 동적 광산란 입경 분석기(맬번(Malvern) 나노-ZS(Nano-ZS))로 측정하였다. 정제수로 2% (w/v) 혼탁액을 10배 희석하여 제조한 용액(0.2% (w/v) 용액), 및 2% (w/v) 혼탁액 원액의 640 nm의 투과율을 분광 광도계(시마즈 기록 분광 광도계, UV-240)를 이용하여 측정한 결과를 표 3 및 도 1에 나타내었다.

[0092]

결정화 동안에 HPMC(TC-5E)를 첨가한 제제에서는 결정화 동안에, 초음파를 조사하면, 투과성 증대와 여과성 향상이 보였다. HPMC(TC-5E)의 첨가 농도에 비례하여 1 내지 3% (w/v) 범위에서 640 nm의 투과율이 증대되었다.

표 3

실시예 4에서의 2%(w/v) 레바미피드의 수성 혼탁 용액의 평가

첨가제	초음파 조사	결정화 동안 배치량	분산시의 배치량	분산 시간	평균 입경 (nm)	640nm의 투과율 (%)		0.2 μ m 여과성
						원액	10배 희석액	
1% TC5E	없음	1.5L	1L	50분	105.5	16.2	76.0	약간 불량
1% TC5E	있음	4L	3L	150분	95.2	21.6	79.6	양호
2% TC5E	있음	1.5L	1L	50분	108.5	22.7	78.2	양호
3% TC5E	있음	1.5L	1L	50분	103.8	35.7	85.1	양호
1% PVPK25	없음	1.5L	1L	50분	88.8	1.8	61.0	매우 양호
1% PVPK25	있음	4L	3L	150분	88.7	2.4	65.2	매우 양호
2% PVPK25	있음	1.5L	1L	50분	87.0	5.3	70.3	매우 양호
3% PVPK25	있음	1.5L	1L	50분	90.4	3.4	65.2	매우 양호
2% PVP17PF	있음	1.5L	1L	50분	96.4	0.6	54.7	약간 불량
3% PVP17PF	있음	1.5L	1L	50분	90.1	1.6	61.0	약간 불량

[0093]

[0094] <실시예 5>

[0095] 실시예 4의 방법으로 첨가제를 1% (w/v) HPMC(TC-5E)로 하고, 클리어믹스®로 분산하여 제조한 샘플을 투석 장치(밀리포어, 펠리콘® XL50)로 농축 탈염을 행하였다. 투석 후 얻어진 용액에 정제수를 가하여 2% (w/v) 레바미피드 혼탁액으로 다시 제조하였다. 투석 전후의 혼탁액에 대하여 동적 광산란 입경 분석기(멜번 나노-ZS)에 의해 평균 입경(Z-평균 크기)을 측정하고, 분광 광도계로 2% (w/v) 혼탁액의 640 nm의 투과율을 측정하였으며, 그 결과를 표 4에 나타내었다.

[0096] 투석에 의해 탈염한 경우, 입경이 저하되었고, 투과율이 뜻밖에도 현저하게 증대되었다.

표 4

2%(w/v) 레바미피드 혼탁액 (1%(w/v) HPMC[TC-5E]를 포함)의 투석 전후의 평균 입경과 640nm의 투과율

투석	평균 입경 (nm)	2% (w/v) 혼탁액의 640nm의 투과율(%)
전액	126nm	16.2
후액	104nm	45.0

[0097]

[0098] <실시예 6>

[0099] 10N 염산 12 mL(14.2 g, 0.12 mol), 정제수 68 mL, 및 5% (w/v) HPMC(TC-5E) 수용액 200 mL를 혼합하여 염산-HPMC(TC-5E) 용액을 제조하였다. 수산화나트륨 4.4 g(0.11 mol)에 정제수를 가하여 제조한 수산화나트륨 수용액 700 mL에 레바미피드 20 g(0.054 mol)을 가하고, 가온 용해하여 수산화나트륨-레바미피드 용액을 제조하였다.

[0100] 냉동하의 염산-첨가제 용액을 분산기(로보믹스®, 도쿠슈 기카 고교)를 이용하여 1400 rpm의 속도로 교반하면서 초음파 발생기(TOMY UD201)로 초음파를 조사하였다. 30 내지 40 °C로 유지한 수산화나트륨-레바미피드 용액을 염산-첨가제 용액에 조금씩 첨가하고, 결정질 레바미피드를 석출시켰다. 결정 석출 후, 교반 속도를 3000 rpm으로 올려 20분간 교반하였다. 결정화 종료 후의 용액의 pH는 약 1.5였다. 용액을 탈포한 후, 탈포된 용액에 5N 수산화나트륨 용액을 첨가하고, pH를 약 5.0으로 조정하였다.

[0101] 얻어진 레바미피드 수성 혼탁액을 클리어믹스® W 모션(엠 테크니크)을 이용하여, 로터를 약 18,000 rpm, 스크린을 약 16,000 rpm으로 회전하면서 30분간 분산을 행한 후, 이 용액을 투석 장치(밀리포어, 펠리콘® 2 미니)로 농축 탈염을 행하였다.

[0102] 등장화제를 배합하지 않은 샘플 및 등장화제로서 글리세린을 가한 샘플을 농축 탈염을 행한 샘플로부터 제조하였다. 정제수를 각각의 샘플에 가하여 2종의 2% (w/v) 레바미피드 혼탁액을 제조하였다.

[0103] (1) 2% (w/v) 레바미피드 + 1% (w/v) HPMC(TC-5E)

[0104] (2) 2% (w/v) 레바미피드 + 1% (w/v) HPMC(TC-5E) + 2.5% (w/v) 글리세린

[0105] 이들 샘플 각각을 3 용액들로 나누고, 4 °C, 60 °C, 사이클 조건(12시간 동안 4 °C, 12 시간 동안 40 °C를 반복함)으로 보존하였다. 그리고, 동적 광산란 입경 분석기(멜번 나노-ZS)에 의해 이들의 평균 입경(Z-평균 크기)

을 측정하고, 분광 광도계로 2% (w/v) 혼탁액의 640 nm의 투과율을 측정하였으며, 그 결과를 표 5에 나타내었다.

- [0106] 투석 탈염함으로써, 보존된 샘플의 입경의 증대 및 투과율의 저하를 현저히 억제할 수 있었다. 또한, 60 °C 및 사이클 조건 보존에 의한 젤화도 억제 가능하게 되었다.
- [0107] 비이온성 등장화제를 가한 경우, 입경의 증대 및 투과율의 저하를 억제하는 경향이 보였다.

표 5

2% (w/v) 레바미피드 혼탁액 (1% (w/v) HPMC[TC-5E]를 포함)의 평균 입경과
640nm의 투과율의 경시 변화

	투석	등장화제	평균 입경 (nm)		원액의 투과율 (%)		성상 2주일 후
			1주일 후	2주일 후	1주일 후	2주일 후	
4°C 보존	없음	없음	165	177	11. 6	11. 2	변화 없음
	있음	없음	123	125	32. 3	30. 5	변화 없음
	있음	글리세린	125	125	33. 1	30. 7	변화 없음
60°C 보존	없음	없음	402	459	4. 9	4. 0	겔화
	있음	없음	186	213	14. 8	13. 4	변화 없음
	있음	글리세린	187	202	16. 9	15. 6	변화 없음
사이클 보존	없음	없음	283	311	5. 5	5. 0	일부 젤화
	있음	없음	148	172	21. 4	17. 1	변화 없음
	있음	글리세린	145	168	22. 2	18. 2	변화 없음

[0108] 개시시의 평균 입경 (nm) 투석 전: 158nm, 투석 후: 122nm

[0109] <실시 예 7>

[0110] 10N 염산 12 mL(14.2 g, 0.12 mol), 정제수 68 mL, 및 5% (w/v) PVPK 25 수용액 200 mL를 혼합하여 염산-PVPK 25 용액을 제조하였다. 수산화나트륨 4.4 g(0.11 mol)에 정제수를 가하여 제조한 수산화나트륨 수용액 700 mL에 레바미피드 20 g(0.054 mol)을 가하고, 가온 용해하여 수산화나트륨-레바미피드 용액을 제조하였다.

[0111] 냉동하의 염산-첨가제 용액을 분산기(로보믹스®, 도쿠슈 기카 고교)를 이용하여 1400 rpm의 속도로 교반하면서 초음파 발생기(TOMY UD201)로 초음파를 조사하였다. 30 내지 40 °C로 유지한 수산화나트륨-레바미피드 용액을 염산-첨가제 용액에 조금씩 첨가하고, 결정질 레바미피드를 석출시켰다. 결정 석출 후, 교반 속도를 3000 rpm으로 올려 20분간 교반하였다. 결정화 종료 후의 용액의 pH는 약 1.5였다. 용액을 탈포한 후, 탈포된 용액에 5N 수산화나트륨 용액을 첨가하고, pH를 약 5.0으로 조정하였다.

[0112] 얻어진 레바미피드 수성 혼탁액을 클리어믹스® W 모션(엠 테크니크)을 이용하여, 로터를 약 18,000 rpm, 스크린을 약 16,000 rpm으로 회전하면서 30분간 분산을 행한 후, 이 용액을 투석 장치(밀리포어, 펠리콘® 2 미니)로 농축 탈염을 행하였다.

[0113] 등장화제를 배합하지 않은 샘플 및 등장화제로서 글리세린을 가한 샘플을 농축 탈염을 행한 샘플로부터 제조하였다. 정제수를 각각의 샘플에 가하여 2종의 2% (w/v) 레바미피드 혼탁액을 제조하였다.

[0114] (1) 2% (w/v) 레바미피드 + 1% (w/v) PVPK 25

[0115] (2) 2% (w/v) 레바미피드 + 1% (w/v) PVPK 25 + 2.5% (w/v) 글리세린

[0116] <실시 예 8>

[0117] 10N 염산 12 mL(14.2 g, 0.12 mol), 정제수 68 mL, 및 5% (w/v) PVPK 25 수용액 200 mL를 혼합하여 염산-PVPK 25 용액을 제조하였다. 수산화나트륨 4.4 g(0.11 mol)에 정제수를 가하여 제조한 수산화나트륨 수용액 700 mL에 레바미피드 20 g(0.054 mol)을 가하고, 가온 용해하여 수산화나트륨-레바미피드 용액을 제조하였다.

[0118] 냉동하의 염산-첨가제 용액을 분산기(로보믹스®, 도쿠슈 기카 고교)를 이용하여 1400 rpm의 속도로 교반하면서 초음파 발생기(TOMY UD201)로 초음파를 조사하였다. 30 내지 40 °C로 유지한 수산화나트륨-레바미피드 용액을 염산-첨가제 용액에 조금씩 첨가하고, 결정질 레바미피드를 석출시켰다. 결정 석출 후, 교반 속도를 3000 rpm으로 올려 20분간 교반하였다. 결정화 종료 후의 용액의 pH는 약 1.5였다. 용액을 탈포한 후, 탈포된 용액에 5N 수산화나트륨 용액을 첨가하고, pH를 약 5.0으로 조정하였다.

[0119] 이 용액을 투석 장치(밀리포어, 펠리콘® 2 미니)로 농축 탈염을 행하였다. 투석 후 정제수를 가하고, 액 용량을 약 900 mL로 되돌렸다. 얻어진 레바미피드 수성 혼탁액을 클리어믹스® W 모션(엠 테크니크)을 이용하여,

로터를 약 18,000 rpm, 스크린을 약 16,000 rpm으로 회전하면서 30분간 분산을 행하였다.

[0120] 등장화제를 배합하지 않은 샘플 및 등장화제로서 글리세린을 함유한 샘플을 분산을 행한 샘플로부터 제조하였다. 정제수를 각각의 샘플에 가하여 2종의 2% (w/v) 레바미피드 혼탁액을 제조하였다.

[0121] (1) 2% (w/v) 레바미피드 + 1% (w/v) PVPK25

[0122] (2) 2% (w/v) 레바미피드 + 1% (w/v) PVPK25 + 2.4% (w/v) 글리세린

[0123] 제조한 샘플을 0.2 μm 의 필터(수포르(Supor)®, 니혼 팔(주)(Nihon Pall Ltd.)로 멸균 여과를 행하였다.

[0124] <실시예 9>

[0125] 10N 염산 24 mL(28.4 g, 0.24 mol), 정제수 136 mL, 및 10% (w/v) HPMC(TC-5E) 수용액 400 mL를 혼합하여 염산-HPMC(TC-5E) 용액을 제조하였다. 수산화나트륨 8.8 g(0.22 mol)에 정제수를 가하여 제조한 수산화나트륨 수용액 1400 mL에 레바미피드 40 g(0.108 mol)을 가하고, 가온 용해하여 수산화나트륨-레바미피드 용액을 제조하였다.

[0126] 빙냉하의 염산-첨가제 용액을 분산기(로보믹스®, 도쿠슈 기카 고교)를 이용하여 1400 rpm의 속도로 교반하면서 초음파 발생기(TOMY UD201)로 초음파를 조사하였다. 30 내지 40 °C로 유지한 수산화나트륨-레바미피드 용액을 염산-첨가제 용액에 조금씩 첨가하고, 결정질 레바미피드를 석출시켰다. 결정 석출 후, 교반 속도를 3000 rpm으로 올려 20분간 교반하였다. 결정화 종료 후의 용액의 pH는 약 1.5였다. 용액을 탈포한 후, 탈포된 용액에 5N 수산화나트륨 용액을 첨가하고, pH를 약 5.0으로 조정하였다.

[0127] 얻어진 레바미피드 수성 혼탁액을 클리어믹스® W 모션(엠 테크니크)을 이용하여, 로터를 약 18,000 rpm, 스크린을 약 16,000 rpm으로 회전하면서 30분간 분산을 행한 후, 이 용액을 투석 장치(밀리포어, 펠리콘® 2 미니)로 농축 탈염을 행하였다.

[0128] 등장화제를 배합하지 않은 샘플 및 등장화제로서 글리세린을 가한 샘플을 농축 탈염을 행한 샘플로부터 제조하였다. 수산화나트륨 용액을 각각의 샘플에 첨가하고, 그 용액의 pH를 6.0으로 조정하고 나서, 정제수를 가하여 총 중량을 조정하여 2종의 2% (w/v) 레바미피드 혼탁액을 제조하였다.

[0129] (1) 2% (w/v) 레바미피드 + 2% (w/v) HPMC[TC-5E]

[0130] (2) 2% (w/v) 레바미피드 + 2% (w/v) HPMC[TC-5E] + 2.35% (w/v) 글리세린

[0131] 제조한 샘플을 0.22 μm 의 필터(스테리벡스®(Sterivex)® GP 0.22 μm 필터, 낚본 밀리포어(주))로 멸균 여과를 행하였다.

[0132] <실시예 10>

[0133] 10N 염산 12 mL(14.2 g, 0.12 mol), 정제수 68 mL, 및 2.5% (w/v) PVPK25 + 2.5% (w/v) HPMC(TC-5E) 혼합물 200 mL를 혼합하여 염산-HPMC(TC-5E)-PVPK 25 용액을 제조하였다. 수산화나트륨 4.4 g(0.11 mol)에 정제수를 가하여 제조한 수산화나트륨 수용액 700 mL에 레바미피드 20 g(0.054 mol)을 가하고, 가온 용해하여 수산화나트륨-레바미피드 용액을 제조하였다.

[0134] 빙냉하의 염산-첨가제 용액을 분산기(로보믹스®, 도쿠슈 기카 고교)를 이용하여 1400 rpm의 속도로 교반하면서 초음파 발생기(TOMY UD201)로 초음파를 조사하였다. 30 내지 40 °C로 유지한 수산화나트륨-레바미피드 용액을 염산-첨가제 용액에 조금씩 첨가하고, 결정질 레바미피드를 석출시켰다. 결정 석출 후, 교반 속도를 3000 rpm으로 올려 20분간 교반하였다. 결정화 종료 후의 용액의 pH는 약 1.5였다. 용액을 탈포한 후, 탈포된 용액에 5N 수산화나트륨 용액을 첨가하고, pH를 약 5.0으로 조정하였다.

[0135] 얻어진 레바미피드 수성 혼탁액을 클리어믹스® W 모션(엠 테크니크)을 이용하여, 로터를 약 18,000 rpm, 스크린을 약 16,000 rpm으로 회전하면서 30분간 분산을 행한 후, 이 용액을 투석 장치(밀리포어, 펠리콘® 2 미니)로 농축 탈염을 행하였다.

[0136] 등장화제를 배합하지 않은 샘플 및 등장화제로서 글리세린을 가한 샘플을 농축 탈염을 행한 샘플로부터 제조하였다. 정제수를 각각의 샘플에 가하여 2종의 2% (w/v) 레바미피드 혼탁액을 제조하였다.

[0137] (1) 2% (w/v) 레바미피드 + 0.5% (w/v) PVPK 25 + 0.5% (w/v) HPMC[TC-5E]

[0138] (2) 2% (w/v) 레바미피드 + 0.5% (w/v) PVPK 25 + 0.5% (w/v) HPMC[TC-5E] + 2.4% (w/v) 글리세린

- [0139] 제조한 샘플을 $0.22 \mu\text{m}$ 의 필터(스테리벡스® GP $0.22 \mu\text{m}$ 필터, 낫본 밀리포어(주))로 멸균 여과를 행하였다.
- [0140] <실시예 11>
- [0141] 10N 염산 24 mL (28.4 g , 0.24 mol), 정제수 136 mL , 및 3% (w/v) HPMC(TC-5E) 수용액 400 mL 를 혼합하여 염산-HPMC(TC-5E) 용액을 제조하였다. 수산화나트륨 8.8 g (0.22 mol) 및 HPMC(TC-5E) 28 g 을 정제수에 가하여 제조한 수산화나트륨 수용액 1400 mL 에 레바미피드 40 g (0.108 mol)을 가하고, 가온 용해하여 수산화나트륨-레바미피드-HPMC(TC-5E) 용액을 제조하였다.
- [0142] 빙냉하의 염산-HPMC(TC-5E) 용액을 분산기(로보믹스®, 도쿠슈 기카 고교)를 이용하여 1400 rpm 의 속도로 교반하였다. 30 내지 40°C 로 유지한 수산화나트륨-레바미피드-HPMC(TC-5E) 용액을 염산-HPMC(TC-5E) 용액에 조금씩 첨가하고, 결정질 레바미피드를 석출시켰다. 결정 석출 후, 교반 속도를 3000 rpm 으로 올려 20 분간 교반하였다. 결정화 종료 후의 용액의 pH는 약 1.5 였다. 용액을 탈포한 후, 탈포된 용액에 5N 수산화나트륨 용액을 첨가하고, pH를 약 5.5 으로 조정하였다.
- [0143] 얻어진 레바미피드 수성 혼탁액을 클리어믹스® W 모션(엠 테크니크)을 이용하여, 로터를 약 $18,000 \text{ rpm}$, 스크린을 약 $16,000 \text{ rpm}$ 으로 회전하면서 30 분간 분산을 행한 후, 이 용액을 투석 장치(밀리포어, 펠리콘® 2 미니)로 농축 탈염을 행하였다.
- [0144] 농축 탈염을 행한 샘플이 거의 등장성이 되도록 글리세린을 잔류물에 첨가하였다. 수산화나트륨 용액을 첨가하고, 그 용액의 pH를 6.0 으로 조정한 후, 정제수를 가하여 총 중량을 조정하여 2% (w/v) 레바미피드 혼탁액을 제조하였다.
- [0145] 2% (w/v) 레바미피드 + 2% (w/v) HPMC[TC-5E] + 2.35% (w/v) 글리세린
- [0146] 제조한 샘플을 $0.22 \mu\text{m}$ 의 필터(스테리벡스® GP $0.22 \mu\text{m}$ 필터, 낫본 밀리포어(주))로 멸균 여과를 행하였다.
- [0147] <실시예 12>
- [0148] 10N 염산 24 mL (28.4 g , 0.24 mol)와 정제수 536 mL 를 혼합하여 염산 용액을 제조하였다. 수산화나트륨 8.8 g (0.22 mol)과 HPMC(TC-5E) 40 g 을 정제수에 가하여 제조한 수산화나트륨 수용액 1400 mL 에 레바미피드 40 g (0.108 mol)을 가하고, 가온 용해시켜 수산화나트륨-레바미피드 HPMC(TC-5E) 용액을 제조하였다.
- [0149] 빙냉하의 염산 용액을 분산기(로보믹스®, 도쿠슈 기카 고교)를 이용하여 1400 rpm 의 속도로 교반하였다. 30 내지 40°C 로 유지한 수산화나트륨-레바미피드 HPMC(TC-5E) 용액을 염산 용액에 조금씩 첨가하여 결정질 레바미피드를 석출시켰다. 결정 석출 후, 교반 속도를 3000 rpm 으로 올려 20 분간 교반하였다. 결정화 종료 후의 용액의 pH는 약 1.5 였다. 용액을 탈포한 후, 탈포된 용액에 5N 수산화나트륨을 첨가하여 pH를 약 6.0 으로 조정하였다.
- [0150] 얻어진 레바미피드 수성 혼탁액을 클리어믹스® W 모션(엠 테크니크)을 이용하여, 로터를 약 $18,000 \text{ rpm}$, 스크린을 약 $16,000 \text{ rpm}$ 으로 회전하면서 30 분간 분산을 행하였다. 그 후, 이 용액을 투석 장치(밀리포어, 펠리콘® 2 미니)로 농축 탈염을 행하였다.
- [0151] 농축 탈염을 행한 샘플이 거의 등장성이 되도록 글리세린을 잔류물에 첨가하였다. 염산 또는 수산화나트륨 용액을 첨가하고, 그 용액의 pH를 6.0 으로 조정하고 나서, 정제수를 가하여 총 중량을 조정하여 2% (w/v) 레바미피드 혼탁액을 제조하였다.
- [0152] 2% (w/v) 레바미피드 + 2% (w/v) HPMC[TC-5E] + 2.35% (w/v) 글리세린
- [0153] 제조한 샘플을 $0.22 \mu\text{m}$ 의 필터(스테리벡스® GP $0.22 \mu\text{m}$ 필터, 낫본 밀리포어(주))로 멸균 여과를 행하였다.
- [0154] <실시예 13>
- [0155] 10N 염산 366 mL (432 g , 3.66 mol)와 7.67% (w/v) HPMC(TC-5E)를 함유하는 수용액 7.8 L 를 혼합하여 염산-HPMC(TC-5E) 용액을 제조하였다. 수산화나트륨 132 g (3.3 mol)에 정제수를 가하여 제조한 수산화나트륨 수용액 21 L 에 레바미피드 600 g (1.62 mol)을 가하고, 가온 용해시켜 수산화나트륨-레바미피드 용액을 제조하였다.
- [0156] 약 10°C 로 냉각된 염산-HPMC(TC-5E) 용액을 인-라인(in-line) 유형으로서 분산기(클리어믹스® 에스-모션(S-MOTION), 엠-테크니크)가 장착된 350 mL 용기 내에서 순환시켰다. $40\text{--}50^\circ\text{C}$ 에서 유지된 수산화나트륨-레바미피드 용액을 클리어믹스® 에스-모션이 있는 350 mL 용기로 조금씩 투입하였으며, 여기서 로터를 약 $1,500 \text{ rpm}$ 으로

회전시켜 결정질 레바미피드를 석출시켰다. 결정화를 완료한 후, 용액의 pH는 약 1.5이었다. 결정이 석출된 용액에 5N 수산화나트륨을 가하여 pH를 약 5.75로 조정하였다.

[0157] 얻어진 레바미피드를 함유하는 수성 혼탁액 1 L를 클리어믹스® W 모션(엠 테크니크)을 이용하여, 로터를 약 18,000 rpm, 스크린을 약 16,000 rpm으로 회전하면서 30분간 분산을 행하고 나서, 용액을 투석 장치(밀리포어, 펠리콘® 2 미니)로 농축 탈염을 행하였다.

[0158] 상기 농축 탈염을 행한 샘플을 정제수로 희석하여 2% (w/v) 레바미피드 혼탁액(2% (w/v) 레바미피드 + 2% (w/v) HPMC[TC-5E])을 제조하였다.

[0159] 얻은 혼탁액의 640 nm에서의 투과율을 측정하고, 동적 광산란 입경 분석기(맬번 나노-ZS)로 그의 평균 입경(Z-평균 크기)를 측정하였다.

표 6

[0160] 2% (w/v) 레바미피드 혼탁액의 평균 입경 및 640 nm 투과율

평균 입경 (nm)	2% (w/v) 레바미피드 혼탁액의 640 nm 투과율 (%)
92.5	50.4

[0161] <실시예 14>

[0162] 10N 염산 373 mL(440 g, 3.73 mol)와 4% (w/v) HPMC(TC-5E)를 함유하는 수용액 14.8 L를 혼합하여 염산-HPMC(TC-5E) 용액을 제조하였다. 수산화나트륨 134 g(3.35 mol)에 정제수를 가하여 제조한 수산화나트륨 수용액 14 L에 레바미피드 600 g(1.62 mol)을 가하고, 가온 용해시켜 수산화나트륨-레바미피드 용액을 제조하였다.

[0163] 약 10°C로 냉각된 염산-HPMC(TC-5E) 용액 및 50-60°C에서 유지된 수산화나트륨-레바미피드 용액을 같은 추가 속도로 분산기(클리어믹스® 에스-모션, 엠-테크니크)가 장착된 350 mL 용기로 투입하였으며, 여기서 로터를 약 10,000 rpm으로 회전시켜 결정질 레바미피드를 함유하는 혼탁액을 얻었다. 결정화를 완료한 후, 용액의 pH는 약 1.5이었다. 결정이 석출된 용액에 5N 수산화나트륨을 가하여 pH를 약 5.75로 조정하였다.

[0164] 얻어진 레바미피드를 함유하는 수성 혼탁액 3 L를 클리어믹스® W 모션(엠 테크니크)을 이용하여, 로터를 약 18,000 rpm, 스크린을 약 16,000 rpm으로 회전하면서 60분간 분산을 행하고 나서, 용액을 투석 장치(밀리포어, 펠리콘® 2 미니)로 농축 탈염을 행하였다.

[0165] 상기 농축 탈염을 행한 샘플을 정제수로 희석하여 2% (w/v) 레바미피드 혼탁액(2% (w/v) 레바미피드 + 2% (w/v) HPMC[TC-5E])을 제조하였다.

[0166] 얻은 혼탁액의 640 nm에서의 투과율을 측정하고, 동적 광산란 입경 분석기(맬번 나노-ZS)로 그의 평균 입경(Z-평균 크기)를 측정하였다.

표 7

[0167] 2% (w/v) 레바미피드 혼탁액의 평균 입경 및 640 nm 투과율

평균 입경 (nm)	2% (w/v) 레바미피드 혼탁액의 640 nm 투과율 (%)
104.2	62.5

[0168] <실시예 15>

[0169] 10N 염산 61 mL(72 g, 0.61 mol)와 7.67% (w/v) HPMC(TC-5E)를 함유하는 수용액 1.3 L를 혼합하여 염산-HPMC(TC-5E) 용액을 제조하였다. 수산화나트륨 22 g(0.55 mol)에 정제수를 가하여 제조한 수산화나트륨 수용액 3.5 L에 레바미피드 100 g(0.27 mol)을 가하고, 가온 용해시켜 수산화나트륨-레바미피드 용액을 제조하였다.

[0170] 약 10°C로 냉각된 염산-HPMC(TC-5E) 용액을 인-라인 유형으로서 분산기(클리어믹스® 에스-모션, 엠-테크니크)가 장착된 350 mL 용기 내에서 순환시켰다. 40-50°C에서 유지된 수산화나트륨-레바미피드 용액을 클리어믹스® 에스-모션이 있는 350 mL 용기로 조금씩 투입하였으며, 여기서 로터를 약 12,000 rpm으로 회전시켜 결정질 레바미피드를 석출시켰다. 결정화를 완료한 후, 용액의 pH는 약 1.5이었다. 결정이 석출된 용액에 5N 수산화나트륨을 가하여 pH를 약 5.75로 조정하였다.

륨을 가하여 pH를 약 5.75로 조정하였다.

- [0171] 얻어진 레바미피드를 함유하는 수성 혼탁액 3 L를 클리어믹스® W 모션(엠 테크니크)을 이용하여, 로터를 약 18,000 rpm, 스크린을 약 16,000 rpm으로 회전하면서 60분간 분산을 행하고 나서, 용액을 투석 장치(밀리포어, 펠리콘® 2 미니)로 농축 탈염을 행하였다.
- [0172] 상기 농축 탈염을 행한 샘플을 정제수로 희석하여 2% (w/v) 레바미피드 혼탁액(2% (w/v) 레바미피드 + 2% (w/v) HPMC[TC-5E])을 제조하였다.
- [0173] 얻은 혼탁액의 640 nm에서의 투과율을 측정하고, 동적 광산란 입경 분석기(멜번 나노-ZS)로 그의 평균 입경(Z-평균 크기)를 측정하였다.

표 8

- [0174] 2% (w/v) 레바미피드 혼탁액의 평균 입경 및 640 nm 투과율

평균 입경 (nm)	2% (w/v) 레바미피드 혼탁액의 640 nm 투과율 (%)
91.2	80.0

- [0175] <실시예 16>

- [0176] 10N 염산 183 mL(216 g, 1.83 mol)와 7.67% (w/v) HPMC(TC-5E)를 함유하는 수용액 3.9 L를 혼합하여 염산-HPMC(TC-5E) 용액을 제조하였다. 수산화나트륨 66 g(1.65 mol)에 정제수를 가하여 제조한 수산화나트륨 수용액 10.5 L에 레바미피드 300 g(0.81 mol)을 가하고, 가온 용해시켜 수산화나트륨-레바미피드 용액을 제조하였다.
- [0177] 약 10°C로 냉각된 염산-HPMC(TC-5E) 용액을 내부가 L-형상의 공동(cavity)인 실리콘 블록 내에서 순환시켰다. 40-50°C에서 유지된 수산화나트륨-레바미피드 용액을 상기 블록 내로 조금씩 투입하여 결정질 레바미피드를 석출시켰다. 결정화를 완료한 후, 용액의 pH는 약 1.5이었다. 결정이 석출된 용액에 5N 수산화나트륨을 가하여 pH를 약 5.75로 조정하였다.
- [0178] 얻어진 레바미피드를 함유하는 수성 혼탁액 3 L를 클리어믹스® W 모션(엠 테크니크)을 이용하여, 로터를 약 18,000 rpm, 스크린을 약 16,000 rpm으로 회전하면서 60분간 분산을 행하고 나서, 용액을 투석 장치(밀리포어, 펠리콘® 2 미니)로 농축 탈염을 행하였다.
- [0179] 상기 농축 탈염을 행한 샘플을 정제수로 희석하여 2% (w/v) 레바미피드 혼탁액(2% (w/v) 레바미피드 + 2% (w/v) HPMC[TC-5E])을 제조하였다.
- [0180] 얻은 혼탁액의 640 nm에서의 투과율을 측정하고, 동적 광산란 입경 분석기(멜번 나노-ZS)로 그의 평균 입경(Z-평균 크기)를 측정하였다.

표 9

- [0181] 2% (w/v) 레바미피드 혼탁액의 평균 입경 및 640 nm 투과율

평균 입경 (nm)	2% (w/v) 레바미피드 혼탁액의 640 nm 투과율 (%)
110.7	62.7

- [0182] <시험예 1>

- [0183] 상기 실시예 6의 (1)과 실시예 7의 (1)의 샘플을 베만(Beckman) L7-초원심분리기로 초원심분리(50,000 rpm, 60 분간, 10 °C)하여 미립자를 침전시켰다. 정제수로 세정하고, 다시 한번 동일한 조작을 행하였다. 상청액을 제거하고, 얻어진 침전물을 40 °C에서 4일간 풍건시켰다.
- [0184] 미립자 건조물의 X선 회절 스펙트럼, IR 스펙트럼 및 DTA-TG 스펙트럼을 측정하였다. 위궤양 및 위염을 치료하기 위해 사용되고 있는 오쓰카 세이야꾸(주)(OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 제2 공장에서 제조된 유효 성분의 스펙트럼과 동일한 스펙트럼이 미립자 건조물에서 얻어졌다. 이상의 결과들은 본 발명에서 얻어진 미립 결정은 위궤양 및 위염 치료에 유용한 종래의 유효 성분과 동일한 결정형인 것을 보여주었다.
- [0185] <시험예 2>

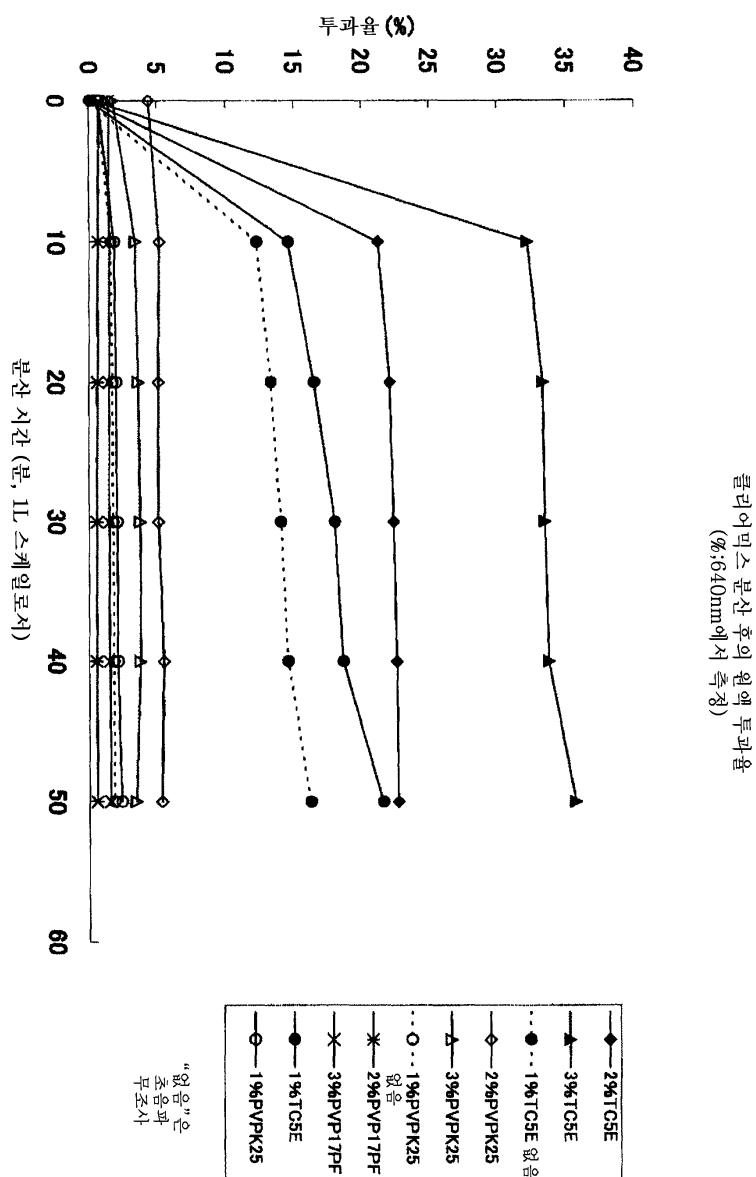
- [0186] 상기 실시예 6의 (1)과 실시예 7의 (1)의 샘플의 결정 형상을 투과 전자 현미경으로 측정하였다(도 2, 도 3). 상기 실시예 6의 (1)의 2% (w/v) 레바미피드 + 1% (w/v) HPMC[TC-5E]를 투과 전자 현미경으로 관찰한 결정의 형상은 장경 300 nm 이상 1000 nm 미만, 단경 약 15 nm의 침상 결정으로, 장경과 단경의 비가 20을 초과하는 균일한 초침상 결정이 보였다. 이러한 초침상 결정이 얻어진 경우, 투명성이 높은 혼탁액이 얻어지는 것으로 추정되었다.
- [0187] 실시예 7의 (1)의 2% (w/v) 레바미피드 + 1% (w/v) PVPK25를 투과 전자 현미경으로 관찰한 결정의 형상은 장경 약 200 nm, 단경 약 40 nm의 침상 결정으로, 장경과 단경의 비가 5 정도인 균일한 침상 결정이 얻어졌다. 이러한 초침상 결정이 얻어진 경우, 분산성이 좋고 0.2 μ m 필터의 투과성이 높은 혼탁액이 얻어지는 것으로 추정되었다.
- [0188] <시험예 3>
- [0189] 상기 실시예 13의 샘플의 결정 형상을 투과 전자 현미경으로 측정하였다(도 4). 상기 실시예 13의 2% (w/v) 레바미피드 + 2% (w/v) HPMC[TC-5E]를 투과 전자 현미경으로 관찰한 결정의 형상은 장경 50 nm 이상 400 nm 미만, 단경 약 15 nm의 침상 결정으로, 장경과 단경의 비가 8을 초과하는 균일한 초침상 결정이 보였다. 이러한 초침상 결정이 얻어진 경우, 투명성이 높고, 0.2 μ m 필터의 투과성이 높은 혼탁액이 얻어지는 것으로 추정되었다.

도면의 간단한 설명

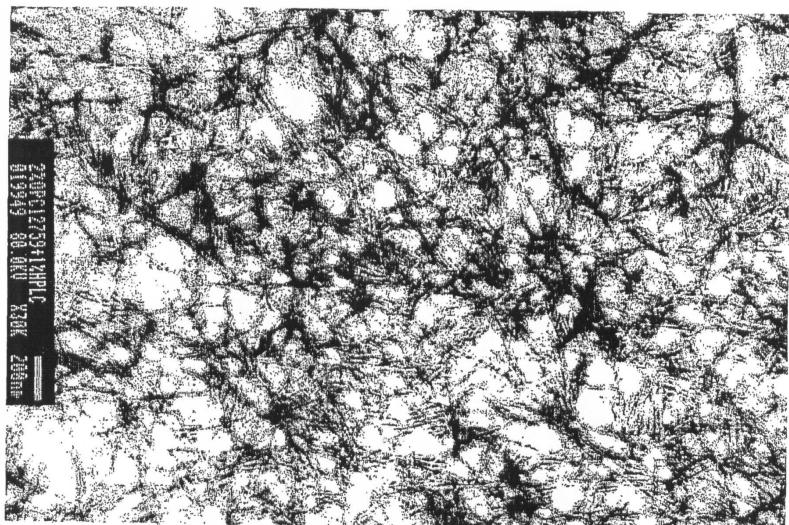
- [0065] 도 1은 클리어믹스® 분산 후의 각 원액의 투과율을 나타낸다.
- [0066] 도 2는 실시예 6의 (1)의 2% (w/v) 레바미피드 + 1% (w/v) HPMC[TC-5E]의 투과 전자 현미경 관찰하의 결정질 레바미피드의 형상을 나타낸다.
- [0067] 도 3은 실시예 7의 (1)의 2% (w/v) 레바미피드 + 1% (w/v) PVPK25의 투과 전자 현미경 관찰하의 결정질 레바미피드의 형상을 나타낸다.
- [0068] 도 4는 실시예 13의 2% (w/v) 레바미피드 + 2% (w/v) HPMC[TC-5E]의 투과 전자 현미경 관찰하의 결정질 레바미피드의 형상을 나타낸다.

도면

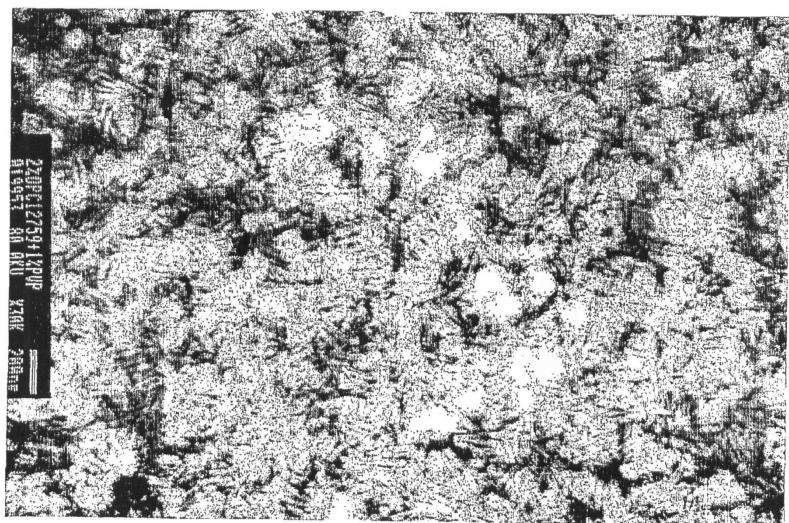
도면1



도면2



도면3



도면4

