



등록특허 10-2498075



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년02월10일  
(11) 등록번호 10-2498075  
(24) 등록일자 2023년02월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)	<b>A61K 9/06</b> (2006.01) <b>A61K 31/496</b> (2006.01) <b>A61K 47/10</b> (2017.01) <b>A61K 47/32</b> (2017.01) <b>A61K 9/10</b> (2006.01)	(73) 특허권자 <b>오쓰카 세이야쿠 가부시키가이샤</b> 일본 도쿄도 지요다구 간다츠카사마치 2-9
(52) CPC특허분류	<b>A61K 9/06</b> (2013.01) <b>A61K 31/496</b> (2013.01)	(72) 발명자 <b>카네코, 다이키</b> 일본 5400021 오사카 오사카시 추오쿠 오테도리 3-2-27 오쓰카 세이야쿠 가부시키가이샤
(21) 출원번호	10-2020-7015451(분할)	<b>마츠다, 타카쿠니</b> 일본 5400021 오사카 오사카시 추오쿠 오테도리 3-2-27 오쓰카 세이야쿠 가부시키가이샤
(22) 출원일자(국제)	2013년04월23일	<b>호시카, 유스케</b> 일본 5400021 오사카 오사카시 추오쿠 오테도리 3-2-27 오쓰카 세이야쿠 가부시키가이샤
심사청구일자	2020년06월24일	
(85) 번역문제출일자	2020년05월28일	
(65) 공개번호	10-2020-0064173	(74) 대리인 <b>장수길, 이유리, 이석재, 조용환</b>
(43) 공개일자	2020년06월05일	
(62) 원출원	<b>특허 10-2014-7032714</b>	
원출원일자(국제)	2013년04월23일	
심사청구일자	2018년04월16일	
(86) 국제출원번호	PCT/JP2013/062683	
(87) 국제공개번호	WO 2013/162048	
국제공개일자	2013년10월31일	
(30) 우선권주장	61/636,938 2012년04월23일 미국(US) 61/792,089 2013년03월15일 미국(US)	
(56) 선행기술조사문현		심사관 : 김수진
	WO2012026562 A1*	
	(뒷면에 계속)	
전체 청구항 수 :	총 30 항	
(54) 발명의 명칭	주사용 제제	

**(57) 요 약**

본 발명의 목적은, 보존 안정성이 뛰어난, 난용성 약물을 유효 성분으로서 포함하고, 한편 분산매를 포함하는 조성물로 이루어진 주사용 제제를 제공하는 것이다. 또, 본 발명의 목적은, 해당 주사용 제제를 시린지에 충전하는 것으로, 소형, 경량화한 프리필드 시린지를 제공하는 것이다.

(뒷면에 계속)

**대 표 도** - 도1



본 발명은, 난용성 약물, 분산매, 및 특정의 혼탁화제를 포함하고,  $0.01\sim0.02\text{s}^{-1}$ 의 전단속도의 범위의 적어도 하나의 점에서  $40 \text{ Pa}\cdot\text{s}$  또는 그 이상의 점도를 가지며  $900\sim1000 \text{ s}^{-1}$ 의 전단속도 범위의 적어도 하나의 점에서  $0.2 \text{ Pa}\cdot\text{s}$  또는 그 이하의 점도를 가지는, 주사용 제제를 제공한다.

(52) CPC특허분류

*A61K 47/10* (2013.01)

*A61K 47/32* (2013.01)

*A61K 9/10* (2013.01)

*Y10S 514/944* (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

KR101546106 B1

US20100137292 A1

US20100015195 A1

KR1020060118450 A

KR1020030060871 A

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

주사용 제제로서,

조성물을 포함하고, 상기 조성물은

난용성 약물, 분산매 및 혼탁화제를 포함하고,

상기 혼탁화제는 적어도 폴리비닐피롤리돈을 포함하고,

상기 난용성약물은 아리피프라졸 또는 그 염, 또는 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염이고,

상기 난용성약물의 평균 1차 입자경이  $30 \mu\text{m}$ 이하이고,

상기 난용성약물의 농도가 200~600 mg/mL이고, 아리피프라졸의 농도는 아리피프라졸 무수물로서 계산되며,

상기 폴리비닐피롤리돈의 K값이 12~30이고,

상기 폴리비닐피롤리돈의 농도가 0.1~100 mg/mL이고,

상기 조성물은 5°C, 25°C 또는 40°C에서 점도를 레오미터로 측정할 때,  $0.01\text{~}0.02\text{s}^{-1}$ 의 전단속도의 범위의 적어도 한 점에서  $40 \text{ Pa} \cdot \text{s}$  이상의 값이 측정되고,  $900\text{~}1000 \text{ s}^{-1}$ 의 전단속도 범위의 적어도 한 점에서  $0.2 \text{ Pa} \cdot \text{s}$  이하의 값이 측정되는 것을 특징으로 하는 주사용 제제.

#### 청구항 2

주사용 제제로서,

조성물을 포함하고, 상기 조성물은

난용성약물, 분산매 및 혼탁화제를 포함하고,

상기 혼탁화제는 적어도 폴리비닐피롤리돈을 포함하고,

상기 난용성약물은 아리피프라졸 또는 그 염, 또는 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염이고,

상기 난용성약물의 평균 1차 입자경이  $30 \mu\text{m}$ 이하이고,

상기 난용성약물의 농도가 200~600 mg/mL이고, 아리피프라졸의 농도는 아리피프라졸 무수물로서 계산되며,

상기 폴리비닐피롤리돈의 K값이 12~30이고,

상기 폴리비닐피롤리돈의 농도가 0.1~100 mg/mL이고,

상기 조성물은 25°C에서 점도를 레오미터로 측정할 때,  $0.01\text{~}0.02\text{s}^{-1}$ 의 전단속도의 범위의 적어도 한 점에서  $40 \text{ Pa} \cdot \text{s}$  이상의 값이 측정되고,  $900\text{~}1000 \text{ s}^{-1}$ 의 전단속도 범위의 적어도 한 점에서  $0.2 \text{ Pa} \cdot \text{s}$  이하의 값이 측정되는 것을 특징으로 하는 주사용 제제.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 분산매로 적어도 물을 포함하는 조성물을 포함하는 것을 특징으로 하는 주사용 제제.

#### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 혼탁화제가 폴리에틸렌 글리콜을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 주사용 제제.

#### 청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 혼탁화제가 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 주사용 제제.

#### 청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 폴리비닐피롤리돈의 K값이 12~20인 것을 특징으로 하는 주사용 제제.

#### 청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 아리피프라졸 또는 그의 염이 아리피프라졸 일수화물인 주사용 제제.

#### 청구항 8

겔상 조성물로서,

난용성 약물- 아리피프라졸 또는 그 염, 또는 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염 -, 물, 및 적어도 폴리비닐피롤리돈을 포함하는 혼탁화제를 포함하고,

상기 난용성 약물은 평균 1차 입자경이 0.5~30  $\mu\text{m}$ 이고, 농도가 200~600 mg/mL이고, 아리피프라졸의 농도는 아리피프라졸 무수물로서 계산되며,

상기 폴리비닐피롤리돈의 K값이 12~30이고,

상기 폴리비닐피롤리돈의 농도가 0.1~100 mg/mL인 것을 특징으로 하는 겔상 조성물.

#### 청구항 9

제8항에 있어서,

상기 혼탁화제가 폴리에틸렌 글리콜을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 겔상 조성물.

#### 청구항 10

제8항에 있어서,

상기 혼탁화제가 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 겔상 조성물.

#### 청구항 11

제10항에 있어서,

상기 폴리에틸렌 글리콜의 농도가 0.05~2 mg/mL이고,

상기 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염의 농도가 0.5~50 mg/mL인 것을 특징으로 하는 겔상 조성물.

#### 청구항 12

제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 난용성 약물의 평균 2차 입자경이 평균 1차 입자경의 3배 이하인 것을 특징으로 하는 겔상 조성물.

#### 청구항 13

제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 폴리비닐피롤리돈의 K값이 12~20인 것을 특징으로 하는 젤상 조성물.

#### 청구항 14

제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 젤상 조성물은 5°C, 25°C 또는 40°C에서 점도를 레오미터로 측정할 때, 0.01~0.02s<sup>-1</sup>의 전단속도의 범위의 적어도 한 점에서 40 Pa·s 이상의 값이 측정되고, 900~1000 s<sup>-1</sup>의 전단속도 범위의 적어도 한 점에서 0.2 Pa·s 이하의 값이 측정되는 것을 특징으로 하는 젤상 조성물.

#### 청구항 15

제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 젤상 조성물은 25°C에서 점도를 레오미터로 측정할 때, 0.01~0.02s<sup>-1</sup>의 전단속도의 범위의 적어도 한 점에서 40 Pa·s 이상의 값이 측정되고, 900~1000 s<sup>-1</sup>의 전단속도 범위의 적어도 한 점에서 0.2 Pa·s 이하의 값이 측정되는 것을 특징으로 하는 젤상 조성물.

#### 청구항 16

제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아리피프라졸 또는 그의 염이 아리피프라졸 일수화물인 젤상 조성물.

#### 청구항 17

지효성 주사용 제제로서,

조성물을 포함하고,

상기 조성물은 난용성 약물-아리피프라졸 또는 그 염, 및 적어도 폴리비닐피롤리돈을 포함하는 혼탁화제를 포함하고,

상기 난용성 약물은 평균 1차 입자경이 1~10 μm이고,

상기 폴리비닐피롤리돈의 K값이 12~30이고,

상기 난용성 약물의 농도가 200~400 mg/mL이고, 아리피프라졸의 농도는 아리피프라졸 무수물로서 계산되며,

상기 폴리비닐피롤리돈의 농도가 0.1~100 mg/mL이고,

상기 조성물은 정치시에는 젤상으로, 충격에 의해 콜로 되고, 및 상기 제제는 1개월 당 1회 투여되는 지효성 주사용 제제.

#### 청구항 18

제17항에 있어서,

상기 난용성 약물의 평균 1차 입자경이 2~7 μm인 지효성 주사용 제제.

#### 청구항 19

지효성 주사용 제제로서,

조성물을 포함하고,

상기 조성물은 난용성 약물-아리피프라졸 또는 그 염, 및 적어도 폴리비닐피롤리돈을 포함하는 혼탁화제를 포함하고,

상기 난용성 약물은 평균 1차 입자경이 4~30 μm이고, 농도가 300~600 mg/mL이고, 아리피프라졸의 농도는 아리피프라졸 무수물로서 계산되며,

상기 폴리비닐피롤리돈의 K값이 12~30이고,  
 상기 폴리비닐피롤리돈의 농도가 0.1~100 mg/mL이고,  
 상기 조성물은 정치시에는 겔상으로, 충격에 의해 졸로 되고,  
 상기 제제는 매 2~3개월 당 1회 투여되는 지효성 주사용 제제.

#### 청구항 20

제19항에 있어서,  
 상기 난용성 약물의 평균 1차 입자경이 5~20  $\mu$ m인 지효성 주사용 제제.

#### 청구항 21

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,  
 상기 혼탁화제가 폴리에틸렌 글리콜을 더 포함하는 지효성 주사용 제제.

#### 청구항 22

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,  
 상기 혼탁화제는 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염을 더 포함하는 지효성 주사용 제제.

#### 청구항 23

제22항에 있어서,  
 상기 폴리에틸렌 글리콜의 농도가 0.05~2 mg/mL이고, 상기 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염의 농도가 0.5~50 mg/mL인 지효성 주사용 제제.

#### 청구항 24

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,  
 상기 폴리비닐피롤리돈의 K값이 12~20인 것을 특징으로 하는 지효성 주사용 제제.

#### 청구항 25

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,  
 상기 난용성 약물의 평균 2차 입자경이 평균 1차 입자경의 3배 이하인 것을 특징하는 하는 지효성 주사용 제제.

#### 청구항 26

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,  
 상기 조성물은 5°C, 25°C 또는 40°C에서 점도를 레오미터로 측정할 때, 0.01~0.02s<sup>-1</sup>의 전단속도의 범위의 적어도 한 점에서 40 Pa · s 이상의 값이 측정되고, 900~1000 s<sup>-1</sup>의 전단속도 범위의 적어도 한 점에서 0.2 Pa · s 이하의 값이 측정되는 것을 특징으로 하는 지효성 주사용 제제.

#### 청구항 27

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,  
 상기 조성물은 25°C에서 점도를 레오미터로 측정할 때, 0.01~0.02s<sup>-1</sup>의 전단속도의 범위의 적어도 한 점에서 40 Pa · s 이상의 값이 측정되고, 900~1000 s<sup>-1</sup>의 전단속도 범위의 적어도 한 점에서 0.2 Pa · s 이하의 값이 측정되는 것을 특징으로 하는 지효성 주사용 제제.

#### 청구항 28

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 아리피프라졸 또는 그의 염이 아리피프라졸 일수화물인 지효성 주사용 제제.

### 청구항 29

정신분열증, 쌍극성 장애, 또는 우울증을 치료 또는 재발 방지하기 위한 용도를 위한 제1항, 제2항, 및 제17항 내지 제20항 중 어느 한 항의 주사용 제제.

### 청구항 30

제29항에 있어서,

상기 주사용 제제가 근육내 또는 피하에 투여되는 것을 특징으로 하는 주사용 제제.

### 발명의 설명

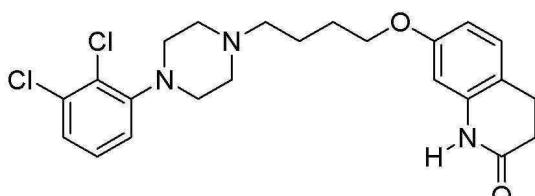
#### 기술 분야

[0001] 본 발명은, 아리피프라졸 또는 그 염과 같은, 분산매에 대해서 난용성의 약물, 특정의 혼탁화제, 및 분산매를 포함하는 조성물로 이루어진 주사용 제제, 및 해당 주사용 제제를 포함한 프리필드 시린지(prefilled syringe)에 관한 것이다.

#### 배경기술

[0002] 의약 조성물의 유효 성분으로서 이용되는 아리피프라졸은, 아래 화학식 1로 나타내지는 화합물이다.

#### 화학식 1



[0003]

[0004] 아리피프라졸을 포함한 의약 조성물은 정신분열증의 치료에 유용한 비정형 항정신병약으로 알려져 있다.

[0005] 유효 성분으로 아리피프라졸을 포함하는 의약 조성물은 예를 들면 다음의 형태로 사용되는 것으로 알려져 있다. 아리피프라졸 및 그 수송체를 분산매에 혼탁하고 이 혼탁액을 동결건조해 제조되는 케이크형 조성물은, 사용전 그리고 재현탁 전에, 소망한 분산매(바람직하게는 주사용 물)와 혼합되고, 그 재현탁액은 (주사용 제제) 환자의 근육내 또는 피하에 주사된다(예를 들면, 특히 문헌 1 및 2 참조).

[0006]

앞에서 본 특히 문헌 1 및 2에 개시된 의약 조성물의 사용 형태는, 케이크형 조성물을 포함한 바이알, 분산매를 함유한 용기, 및 환자에게 투여할 때 사용되는 시린지를 필요로 한다. 따라서, 의료 기구의 구조를 단순하게 하여 소형, 경량화할 수 있고 사용이 더욱 편리한 약학 제제가 요구되고 있다.

#### 선행기술문헌

##### 특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) US 5006528 B

(특허문헌 0002) JP 2007-509148 A

### 발명의 내용

## 해결하려는 과제

[0008] 의료 기구의 구조를 단순하게 하여 소형, 경량화할 수 있고 사용이 더욱 편리한 약학 제제를 얻기 위하여, 예를 들면 혼탁액(주사용 제제)을 그대로 시린지에 충전하여 제조된 프리필드 시린지(prefilled syringe)의 개발이 고려될 수 있다. 그러나, 상기 아리피프라졸 또는 그 염과 같은, 분산매인 물에 대해서 난용성의 약물(이하, '난용성 약물'이라 한다)을 유효 성분으로서 포함한 혼탁액은, 시간이 경과함에 따라, 유효 성분 입자가 침강하고, 그 결과 케이킹(caking)이 생기고, 혼탁액의 재분산을 어렵게 한다. 또, 비록 재분산할 수 있는 혼탁액에서도, 재분산을 위하여, 예를 들면 기기등을 이용한, 격렬한 진탕이 필요하고, 임상상 편리성에 문제가 있었다. 그 때문에, 시간의 경과에 의해도 입자의 침강에 의한 케이킹이 억제된, 보존 안정성이 뛰어난 난용성 약물을 유효 성분으로서 포함한 주사용 제제가 요구되고 있었다.

[0010] 본 발명은, 난용성 약물을 유효 성분으로서 포함하고, 한편 분산매를 포함하는 조성물로 이루어진, 보존 안정성이 뛰어난 주사용 제제를 제공하는 것을 목적으로 한다. 보다 구체적으로는, 장기 보존 다음에 있어도 난용성 약물의 침강에 의한 케이킹이 생기지 않고, 사용시(환자에게로의 투여때)에는, 유효 성분이 분산한 혼탁액이 용이하게 얻을 수 있는 주사용 제제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0011] 또, 본 발명은, 해당 주사용 제제를 시린지에 충전하는 것으로, 소형, 경량화한 프리필드 시린지를 제공하는 것을 목적으로 한다. 바람직하게는, 시린지를 약하게 진탕 하고 나서, 혹은, 진탕도 하지 않고, 시린지의 플런저로드를 눌러, 본 발명의 주사용 제제를 주사바늘을 통해 주사함으로써, 점도가 낮은 혼탁액을 투여할 수 있는, 소형이고 경량의 프리필드 시린지를 제공하는 것을 목적으로 한다.

## 과제의 해결 수단

[0012] 본 발명자들은, 상기 과제를 해결하기 위하여 연구를 하였다. 그 결과, 발명자들은, 난용성 약물을 유효 성분으로 포함하는 주사용 제제가, 분산매와 특정의 혼탁화제(이하 혼탁화제A라 한다)를 포함할 때, 제조 후 장기간(예를 들면 환자에게 투여될 때까지) 보관해도 유효 성분의 침강으로 인한 케이킹이 방지되는 것을 알게 되었다. 본 발명자들은 한층 더 연구를 거듭해 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

[0013] 본 발명은, 예를 들면 다음 항목으로 설명되는 주제를 포함한다.

[0015] 항 1.

[0016] 난용성 약물, 분산매, 및 혼탁화제를 포함하는 조성물을 포함하고,

[0017] 상기 혼탁화제는, 이하의 (i) 및(ii)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 혼탁화제이며,

[0018] (i) 폴리비닐피롤리돈

[0019] (ii) 폴리에틸렌글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염

[0020] 상기 조성물은 레오 미터로 측정할 때,

[0021]  $0.01\sim0.02\text{s}^{-1}$ 의 전단속도 범위에서 적어도 하나의 점에서  $40 \text{ Pa} \cdot \text{s}$  또는 그 이상의 점도를 가지며,  $900\sim1000 \text{ s}^{-1}$ 의 전단속도 범위에 있는 적어도 하나의 점에서  $0.2 \text{ Pa} \cdot \text{s}$  또는 그 이하의 점도를 가지는 주사용 제제.

[0023] 항 2.

[0024] 난용성 약물, 분산매, 및 혼탁화제를 포함하고,

[0025] 상기 혼탁화제는, 아래의 (i) 및(ii)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 혼탁화제이며,

[0026] (i) 폴리비닐피롤리돈

[0027] (ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염,

[0028] 상기 조성물은  $25^\circ\text{C}$ 에서 레오 미터로 측정할 때,  $0.01\sim0.02\text{s}^{-1}$ 의 전단속도의 범위의 적어도 하나의 점에서  $40 \text{ Pa} \cdot \text{s}$  또는 그 이상의 점도를 가지며,  $900\sim1000 \text{ s}^{-1}$ 의 전단속도 범위의 적어도 하나의 점에서  $0.2 \text{ Pa} \cdot \text{s}$  또는 그 이하의 점도를 가지는 주사용 제제.

[0030] 항 3.

- [0031] 항 1 또는 2에 있어서, 분산매로서 적어도 물을 포함한 조성물을 포함하는 주사용 제제.
- [0033] 항 4.
- [0034] 항 1 내지 항 3 중 어느 한 항에 있어서,
- [0035] 상기 난용성 약물은, 아리피프라졸 또는 그 염, 혹은 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부록시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염인 주사용 제제.
- [0037] 항 4a.
- [0038] 항 1 내지 항 4중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 난용성 약물은 평균 1차 입자경이 0. 5~100  $\mu\text{m}$ 인, 주사용 제제.
- [0039] 항 4b.
- [0040] 항 1 내지 항 4 및 4a 중 어느 하나의 항에 있어서, 난용성 약물의 평균2차 입자경이, 평균 1차 입자경의 3배 이하인 주사용 제제.
- [0042] 항 5.
- [0043] 난용성 약물로서, 아리피프라졸 또는 그 염, 혹은 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부록시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염, 물, 및 이하의(i) 및(ii)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 혼탁화제를 포함하고,
- [0044] (i) 폴리비닐피롤리돈
- [0045] (ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염
- [0046] 상기 난용성 약물의 평균 1차 입자경이 0. 5~30  $\mu\text{m}$ 이며, 상기 난용성 약물의 농도가 200~600 mg/mL인, 젤 조성물.
- [0048] 항 5a.
- [0049] 항 5에 있어서,
- [0050] 아리피프라졸 또는 그 염,
- [0051] 물, 및
- [0052] 이하의(i) 및(ii)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 혼탁화제,
- [0053] (i) 폴리비닐피롤리돈
- [0054] (ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염
- [0055] 을 포함하고,
- [0056] 아리피프라졸 또는 그 염의 평균 1차 입자경이 0. 5~30  $\mu\text{m}$ 이며, 아리피프라졸 또는 그 염의 농도가 200~600 mg/mL인 젤상 조성물.
- [0058] 항 5b.
- [0059] 항 5에 있어서, 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부록시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염,
- [0060] 물, 및
- [0061] 이하의(i) 및(ii)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 혼탁화제
- [0062] (i) 폴리비닐피롤리돈
- [0063] (ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염
- [0064] 을 포함하고,
- [0065] 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부록시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염의 평균 1차 입자경이 0. 5~30  $\mu\text{m}$ 이며,

- [0066] 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염의 농도가 200~600 mg/mL인, 젤상 조성물.
- [0068] 항 6.
- [0069] 항 5, 항 5a 또는 항 5b에 있어서, 혼탁화제로서 상기(i) 폴리비닐피롤리돈을 포함하고,
- [0070] 폴리비닐피롤리돈의 농도가 0.1~100 mg/mL인 조성물.
- [0072] 항 7.
- [0073] 항 5~항 6중 어느 하나의 항에 있어서, 혼탁화제로서 상기(ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염을 포함하고,
- [0074] 폴리에틸렌 글리콜의 농도가 0.05~2 mg/mL이며,
- [0075] 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염의 농도가 0.5~50 mg/mL인,
- [0076] 조성물.
- [0077] ("항 5~"라는 기재에는, 항 5, 항 5a 및 항 5b도 포함된다. 이하 같다.)
- [0079] 항 8.
- [0080] 항 5~7중 어느 하나의 항에 있어서, 혼탁화제로서, (i) 폴리비닐피롤리돈, 및(ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염을 포함한, 조성물,
- [0082] 항 8 a.
- [0083] 항 5~6중 어느 하나의 항에 있어서, 혼탁화제로서, (i) 폴리비닐피롤리돈, 및(ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염, 을 포함하고,
- [0084] 폴리에틸렌 글리콜의 농도가 0.05~100 mg/mL인, 조성물.
- [0086] 항 9.
- [0087] 항 5~8및 8 a 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 난용성 약물의 평균2차 입자경이, 평균 1차 입자경의 3배 이하인, 조성물.
- [0089] 항 10.
- [0090] 항 5~9중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 조성물이, 레오 미터로 측정할 때,
- [0091]  $0.01\sim0.02\text{s}^{-1}$ 의 전단속도의 범위의 적어도 하나의 점에서  $40\text{ Pa}\cdot\text{s}$  또는 그 이상의 점도를 가지며,
- [0092]  $900\sim1000\text{ s}^{-1}$ 의 전단속도 범위의 적어도 하나의 점에서  $0.2\text{ Pa}\cdot\text{s}$  또는 그 이하의 점도를 가지는 조성물.
- [0094] 항 11.
- [0095] 항 5~9중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 조성물이,
- [0096] 25°C에서 레오 미터로 측정할 때,
- [0097]  $0.01\sim0.02\text{s}^{-1}$ 의 전단속도의 범위의 적어도 하나의 점에서  $40\text{ Pa}\cdot\text{s}$  또는 그 이상의 점도를 가지며
- [0098]  $900\sim1000\text{ s}^{-1}$ 의 전단속도 범위의 적어도 하나의 점에서  $0.2\text{ Pa}\cdot\text{s}$  또는 그 이하의 점도를 가지는 조성물.
- [0100] 항 12.
- [0101] 항 5~11중 어느 하나의 항에 있어서, 조성물로 이루어진 주사용 제제.
- [0103] 항 13.
- [0104] 아리피프라졸 또는 그 염, 혹은 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염을, 200~600 mg/mL,

- [0105] 물, 및
- [0106] 이하의(i) 및(ii)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 혼탁화제
- [0107] (i) 폴리비닐피롤리돈
- [0108] (ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염
- [0109] 을 포함하고,
- [0110] 상기 아리피프라졸 또는 그 염, 혹은 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염의 평균 1차 입자경이 0. 5~30  $\mu\text{m}$ 인 혼합액을
- [0111] 5~70°C으로 5분 이상 정치(standing)하는 단계를 포함한,
- [0112] 아리피프라졸 또는 그 염, 혹은 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염을 포함하는 젤상 조성물의 제조 방법.
- [0114] 항 13 a.
- [0115] 아리피프라졸 또는 그 염을, 200~600 mg/mL,
- [0116] 물, 및
- [0117] 이하의(i) 및(ii)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 혼탁화제
- [0118] (i) 폴리비닐피롤리돈
- [0119] (ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염
- [0120] 을 포함하고,
- [0121] 상기 아리피프라졸 또는 그 염의 평균 1차 입자경이 0. 5~30  $\mu\text{m}$ 이다
- [0122] 혼합액을
- [0123] 5~70°C으로 5분 이상 정치하는 단계를 포함한,
- [0124] 항 13에 기재의, 아리피프라졸 또는 그 염을 포함하는 젤상 조성물의 제조 방법.
- [0126] 항 13 b.
- [0127] 제13항에 있어서,
- [0128] 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염을, 200~600 mg/mL,
- [0129] 물, 및
- [0130] 이하의(i) 및(ii)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 혼탁화제
- [0131] (i) 폴리비닐피롤리돈
- [0132] (ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염
- [0133] 을 포함하고,
- [0134] 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염의 평균 1차 입자경이 0. 5~30  $\mu\text{m}$ 이다
- [0135] 혼합액을
- [0136] 5~70°C으로 5분 이상 정치하는 것을 포함한, 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염을 포함하는 젤상 조성물의 제조 방법.
- [0138] 항 14.
- [0139] 제13항에 있어서, 아리피프라졸 또는 그 염, 혹은 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염을, 200~600 mg/mL,

- [0140] 물, 및
- [0141] 이하의(i) 및(ii)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 혼탁화제
- [0142] (i) 폴리비닐피롤리돈
- [0143] (ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염
- [0144] 을 포함한 혼합액중에서,
- [0145] 아리피프라졸 또는 그 염, 혹은 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염을 분쇄해 평균 1차 입자경을 0. 5~30  $\mu\text{m}$ 으로 하는 것, 및,
- [0146] 상기 분쇄 후의 혼합액을 5~70°C으로 5분 이상 정치하는 단계를 포함한 제조 방법.
- [0148] 항 14a.
- [0149] 제14항에 있어서, 아리피프라졸 또는 그 염을, 200~600 mg/mL,
- [0150] 물, 및
- [0151] 이하의(i) 및(ii)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 혼탁화제
- [0152] (i) 폴리비닐피롤리돈
- [0153] (ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염
- [0154] 을 포함한 혼합액중에서,
- [0155] 아리피프라졸 또는 그 염을 분쇄해 평균 1차 입자경을 0. 5~30  $\mu\text{m}$ 으로 하는 단계, 및,
- [0156] 상기 분쇄 후의 혼합액을 5~70°C으로 5분 이상 정치하는 단계를 포함한,
- [0157] 아리피프라졸 또는 그 염을 포함하는 젤상 조성물의 제조 방법.
- [0159] 항 14b.
- [0160] 제14항에 있어서, 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염을, 200~600 mg/mL,
- [0161] 물, 및
- [0162] 이하의(i) 및(ii)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 혼탁화제
- [0163] (i) 폴리비닐피롤리돈
- [0164] (ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염
- [0165] 을 포함한 혼합액중에서,
- [0166] 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염을 분쇄해 평균 1차 입자경을 0. 5~30  $\mu\text{m}$ 으로 하는 단계, 및,
- [0167] 상기 분쇄 후의 혼합액을 5~70°C으로 5분 이상 정치하는 단계,
- [0168] 을 포함한, 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염을 포함하는 젤상 조성물의 제조 방법.
- [0170] 항 15.
- [0171] 항 13, 13 a, 13 b, 14, 14a 또는 14b에 있어서,
- [0172] 상기 혼합액이(i) 폴리비닐피롤리돈을 포함하고,
- [0173] 폴리비닐피롤리돈의 농도가 0.1~100 mg/mL인, 제조 방법.
- [0175] 항 16.
- [0176] 항 13, 13 a, 13 b, 14, 14a, 14b 또는 15에 있어서, 상기 혼합액이(ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸

셀룰로오스 또는 그 염을 포함하고,

[0177] 폴리에틸렌 글리콜의 농도가 0.05~2 mg/mL이며,

[0178] 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염의 농도가 0. 5~50 mg/mL인, 제조 방법.

[0180] 항 17.

[0181] , 항 13~16중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 혼합액이(i) 폴리비닐피롤리돈, 및(ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염, 을 포함한 제조 방법.

[0182] 항 17 a.

[0183] 항 13~15중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 혼합액이(i) 폴리비닐피롤리돈, 및(ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염, 을 포함하고,

[0184] 폴리에틸렌 글리콜의 농도가 0.05~100 mg/mL인,

[0185] 제조 방법.

[0186] (상기 '항 13~15', '항 13~16'에는, 항 13 a, 13 b, 14a 및 14b도 포함된다. )

[0188] 항 18.

[0189] 항 13~17중 어느 하나의 항에 있어서, 제조 방법에 의해 얻을 수 있는, 아리피프라졸 또는 그 염, 혹은 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염을 포함하는 겔상 조성물.

[0190] (상기 '항 13~17'에는, 항 13 a, 13 b, 14a, 14b, 및 17 a도 포함된다. )

[0192] 항 19.

[0193] 아리피프라졸 또는 그 염, 혹은 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염을 200~600 mg/mL,

[0194] 물, 및

[0195] 이하의(i) 및(ii)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 혼탁화제

[0196] (1) 폴리비닐피롤리돈

[0197] (ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염

[0198] 을 포함하고,

[0199] 상기 아리피프라졸 또는 그 염, 혹은 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염의 평균 1차 입자경이 0. 5~30  $\mu$ m이다

[0200] 혼합액을

[0201] 시린지중에 충전해 5~70°C으로 5분 이상 정치하는 단계,

[0202] 을 포함한,

[0203] 아리피프라졸 또는 그 염, 혹은 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염을 포함하는 겔상 조성물이 프리필드된 프리필드 시린지의 제조 방법.

[0205] 항 19 a.

[0206] 항 19에 있어서,

[0207] 아리피프라졸 또는 그 염을 200~600 mg/mL,

[0208] 물, 및

[0209] 이하의(i) 및(ii)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 혼탁화제

[0210] (i) 폴리비닐피롤리돈

- [0211] (ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염
- [0212] 을 포함하고,
- [0213] 상기 아리피프라졸 또는 그 염의 평균 1차 입자경이 0. 5~30  $\mu\text{m}$ 이다
- [0214] 혼합액을
- [0215] 시린지중에 충전해 5~70°C으로 5분 이상 정치하는 단계,
- [0216] 을 포함한,
- [0217] 아리피프라졸 또는 그 염을 포함하는 젤상 조성물이 프리필드된 프리필드 시린지의 제조 방법.
- [0219] 항 19 b.
- [0220] 항 19에 있어서,
- [0221] 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염을 200~600 mg/mL,
- [0222] 물, 및
- [0223] 이하의(i) 및(ii)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 혼탁화제
- [0224] (i) 폴리비닐피롤리돈
- [0225] (ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염
- [0226] 을 포함하고,
- [0227] 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염의 평균 1차 입자경이 0. 5~30  $\mu\text{m}$ 이다
- [0228] 혼합액을
- [0229] 시린지중에 충전해 5~70°C으로 5분 이상 정치하는 단계,
- [0230] 을 포함한,
- [0231] 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염을 포함하는 젤상 조성물이 프리필드된 프리필드 시린지의 제조 방법.
- [0233] 항 20.
- [0234] 항 19에 있어서, 아리피프라졸 또는 그 염, 혹은 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염을 200~600 mg/mL,
- [0235] 물, 및
- [0236] 이하의(i) 및(ii)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 혼탁화제
- [0237] (i) 폴리비닐피롤리돈
- [0238] (ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염
- [0239] 을 포함한 혼합액중에서,
- [0240] 아리피프라졸 또는 그 염, 혹은 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염을 분쇄해 평균 1차 입자경을 0. 5~30  $\mu\text{m}$ 으로 하는 단계, 및,
- [0241] 상기 분쇄 후의 혼합액을 시린지중에 충전해 5~70°C으로 5분 이상 정치하는 단계,
- [0242] 을 포함한, 제조 방법.
- [0244] 항 20 a.
- [0245] 항 20에 있어서, 아리피프라졸 또는 그 염을 200~600 mg/mL,
- [0246] 물, 및

- [0247] 이하의(i) 및(ii)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 혼탁화제
- [0248] (i) 폴리비닐피롤리돈
- [0249] (ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염
- [0250] 을 포함한 혼합액중에서,
- [0251] 아리피프라졸 또는 그 염을 분쇄해 평균 1차 입자경을 0. 5~30  $\mu\text{m}$ 으로 하는 단계, 및,
- [0252] 상기 분쇄 후의 혼합액을 시린지중에 충전해 5~70°C으로 5분 이상 정치하는 단계,
- [0253] 을 포함한,
- [0254] 아리피프라졸 또는 그 염을 포함하는 젤상 조성물이 프리필드된 프리필드 시린지의 제조 방법.
- [0256] 항 20 b.
- [0258] \*항 20에 있어서, 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염을 200~600 mg/mL,
- [0259] 물, 및
- [0260] 이하의(i) 및(ii)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 혼탁화제
- [0261] (i) 폴리비닐피롤리돈
- [0262] (ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염
- [0263] 을 포함한 혼합액중에서,
- [0264] 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염을 분쇄해 평균 1차 입자경을 0. 5~30  $\mu\text{m}$ 으로 하는 단계, 및,
- [0265] 상기 분쇄 후의 혼합액을 시린지중에 충전해 5~70°C으로 5분 이상 정치하는 단계,
- [0266] 을 포함한,
- [0267] 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염을 포함하는 젤상 조성물이 프리필드된 프리필드 시린지의 제조 방법.
- [0269] 항 21.
- [0270] 항 19, 19 a, 19 b, 20, 20 a 또는 20 b에 있어서,
- [0271] 상기 혼합액이(i) 폴리비닐피롤리돈을 포함하고,
- [0272] 폴리비닐피롤리돈의 농도가 0.1~100 mg/mL인, 제조 방법.
- [0274] 항 22.
- [0275] 항 19 내지 항21중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 혼합액이(ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염을 포함하고,
- [0276] 폴리에틸렌 글리콜의 농도가 0.05~2 mg/mL이며,
- [0277] 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염의 농도가 0. 5~50 mg/mL인, 제조 방법.
- [0279] 항 23.
- [0280] 항 19~22중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 혼합액이(i) 폴리비닐피롤리돈, 및(ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염, 을 포함한, 제조 방법.
- [0282] 항 23 a.
- [0283] 항 19~21중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 혼합액이(i) 폴리비닐피롤리돈, 및(ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염, 을 포함하고,

- [0284] 폴리에틸렌 글리콜의 농도가 0.05~100 mg/mL인, 제조법.
- [0285] (상기 '항 19~21', '항 19~22'에는, 항 19 a, 19 b, 20 a 및 20 b도 포함된다. )
- [0287] 항 24.
- [0288] 항 19~23및 23 a 중 어느 하나의 항에 있어서, 제조 방법에 의해 얻을 수 있는, 아리피프라졸 또는 그 염, 혹은 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염을 포함하는 젤상 조성물이 프리필드된 프리필드 시린지.
- [0290] 항 25.
- [0291] 항 24에 기재의 프리필드 시린지를 갖춘 것.
- [0293] 항 26.
- [0294] 난용성 약물로서, 아리피프라졸 또는 그 염, 혹은 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염,
- [0295] 물, 및
- [0296] 이하의(i) 및(ii)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 혼탁화제를 포함하고,
- [0297] (i) 폴리비닐피롤리돈
- [0298] (ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염
- [0299] 상기 난용성 약물의 평균 1차 입자경이 1~10  $\mu\text{m}$ 이며,
- [0300] 상기 난용성 약물의 농도가 200~400 mg/mL이다
- [0301] 조성물로부터 되어,
- [0302] 정치시에는 젤상으로 충격에 의해 콜로이드 용액화하는,
- [0303] 1개월 당 1회 투여되는 지효성 주사용 제제.
- [0305] 항 27.
- [0306] 항 26에 있어서, 상기 난용성 약물의 평균 1차 입자경이 2~7  $\mu\text{m}$ 인 주사용 제제
- [0308] 항 28.
- [0309] 난용성 약물로서, 아리피프라졸 또는 그 염, 혹은 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염,
- [0310] 물, 및
- [0311] 이하의(i) 및(ii)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 혼탁화제를 포함하고,
- [0312] (i) 폴리비닐피롤리돈
- [0313] (ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염
- [0314] 상기 난용성 약물의 평균 1차 입자경이 4~30  $\mu\text{m}$ 이며,
- [0315] 상기 난용성 약물의 농도가 300~600 mg/mL이다
- [0316] 조성물로부터 되어,
- [0317] 정치시에는 젤상으로 충격에 의해 콜로이드 용액화하는,
- [0318] 2~3개월 당 1회 투여되는 지효성 주사용 제제.
- [0320] 항 29.
- [0321] 항 28에 있어서, 상기 난용성 약물의 평균 1차 입자경이 5~20  $\mu\text{m}$ 인 주사용 제제.
- [0323] 항 30.

- [0324] 항 26~29중 어느 하나의 항에 있어서, 혼탁화제로서 상기(i) 폴리비닐피롤리돈을 포함하고,
- [0325] 폴리비닐피롤리돈의 농도가 0.1~100 mg/mL인, 주사용 제제.
- [0327] 항 31.
- [0328] 항 26~30중 어느 하나의 항에 있어서, 혼탁화제로서 상기(ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염을 포함하고,
- [0329] 폴리에틸렌 글리콜의 농도가 0.05~2 mg/mL이며,
- [0330] 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염의 농도가 0. 5~50 mg/mL인,
- [0331] 주사용 제제.
- [0333] 항 32.
- [0334] 항 26~31중 어느 하나의 항에 있어서, 혼탁화제로서, (i) 폴리비닐피롤리돈, 및(ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염, 을 포함한, 주사용 제제.
- [0336] 항 33.
- [0337] 항 26~32중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 난용성 약물의 평균2차 입자경이, 평균 1차 입자경의 3배 이하인, 주사용 제제.
- [0339] 항 34.
- [0340] 항 26~33중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 조성물이,
- [0341] 레오 미터로 측정할 때,
- [0342]  $0.01\sim0.02\text{s}^{-1}$ 의 전단속도의 범위의 적어도 하나의 점에서  $40 \text{ Pa} \cdot \text{s}$  또는 그 이상의 점도를 가지며
- [0343]  $900\sim1000 \text{ s}^{-1}$ 의 전단속도 범위의 적어도 하나의 점에서  $0.2 \text{ Pa} \cdot \text{s}$  또는 그 이하의 점도를 가지는 주사용 제제.
- [0345] 항 35.
- [0346] 항 26~33중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 조성물이,
- [0347] 25°C에서 레오 미터로 측정할 때,
- [0348]  $0.01\sim0.02\text{s}^{-1}$ 의 전단속도의 범위의 적어도 하나의 점에서  $40 \text{ Pa} \cdot \text{s}$  또는 그 이상의 점도를 가지며
- [0349]  $900\sim1000 \text{ s}^{-1}$ 의 전단속도 범위의 적어도 하나의 점에서  $0.2 \text{ Pa} \cdot \text{s}$  또는 그 이하의 점도를 가지는 주사용 제제.
- [0351] 항 36.
- [0352] 항 1~4, 12, 26~35중 어느 하나의 항에 있어서, 주사용 제제를 투여하는 단계를 포함한, 정신분열증, 쌍극성 장애, 또는 치는 것 치료 또는 재발 예방 방법.
- [0354] 항 37.
- [0355] , 항 36에 있어서, 상기 주사용 제제가, 근육내 또는 피하에 투여되는 방법.
- [0357] 항A-1. 난용성 약물, 특정의 혼탁화제(혼탁화제A), 및 분산매를 포함한 혼탁액으로, 그 혼탁액이 정치시에 고점도이며, 쉐이킹 혹은 주사바늘로부터 배출된 혼탁액이 저점도를 나타내는 보존 안정성을 가지는 수성혼탁성의 주사용 제제.
- [0359] 항A-2. 항A-1에 있어서, 정치시의 점도가 1000 mPa · s이상이며, 쉐이킹 혹은 주사바늘로부터 배출되었을 때의 점도가 300 mPa · s이하인 주사용 제제.
- [0361] 항A-3. 항A-1또는 A-2에 있어서, 정치시의 점도가 5000 mPa · s이상이며, 쉐이킹 혹은 주사바늘로부터 배출되었을 때의 점도가 300 mPa · s이하인 주사용 제제.
- [0363] 항A-4. 항A-1~A-3중 어느 하나의 항에 있어서, 정치시의 점도가 10000 mPa · s이상이며, 쉐이킹 혹은 주사

바늘로부터 배출되었을 때의 점도가 300 mPa · s이하인 주사용 제제.

[0365] 항A-5. 항A-1또는 A-2에 있어서, 정치시의 점도가 1000 mPa · s이상이며, 쉐이킹 혹은 주사바늘로부터 배출되었을 때의 점도가 200 mPa · s이하인 주사용 제제.

[0367] 항A-6. 항A-1, A-2, A-3또는 A-5에 있어서, 정치시의 점도가 5000 mPa · s이상이며, 쉐이킹 혹은 주사바늘로부터 배출되었을 때의 점도가 200 mPa · s이하인 주사용 제제.

[0369] 항A-7. 항A-1~A-6중 어느 하나의 항에 있어서, 정치시의 점도가 10000 mPa · s이상이며, 쉐이킹 혹은 주사바늘로부터 배출되었을 때의 점도가 200 mPa · s이하인 주사용 제제.

항A-8. 항A-1~A-7중 어느 하나의 항에 있어서, 난용성 약물의 농도가 100~500 mg/mL인 주사용 제제.

항A-9. 항A-1~A-8중 어느 하나의 항에 있어서, 난용성 약물의 농도가 200~480 mg/mL인 주사용 제제.

항A-10. 항A-1~A-9중 어느 하나의 항에 있어서, 난용성 약물의 농도가 250~450 mg/mL인 주사용 제제.

[0377] 항A-11. 항A-1~A-10중 어느 하나의 항에 있어서, 난용성 약물의 농도가 약 300 mg/mL이상 때, 정치시에 젤상으로 되지만, 젤상의 조성물은 교반, 쉐이킹, 및 외부로부터의 충격등에 의해, 유동성을 나타내는 콜로이드 용액이 되는 주사용 제제.

[0379] 항A-12. 항A-1~A-11중 어느 하나의 항에 있어서, 난용성 약물의 평균 1차 입자경이 약 0. 5~ 약 30  $\mu$ m인 주사용 제제.

[0381] 항A-13. 항A-1~A-12중 어느 하나의 항에 있어서, 난용성 약물의 평균 1차 입자경이 약 1.0~ 약 10  $\mu$ m인 주사용 제제.

[0383] 항A-14. 항A-1~A-13중 어느 하나의 항에 있어서, 난용성 약물의 평균 1차 입자경이 약 1.0~ 약 5  $\mu$ m인 주사용 제제.

항A-15. 항A-1~A-14중 어느 하나의 항에 있어서, 난용성 약물이 아리피프라졸 또는 그 염이며,

폴리비닐피롤리돈 및 폴리에틸렌 글리콜보다 되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나종의 혼탁화제, 및

분산매를 포함한 조성물로 이루어진, 주사용 제제.

항A-16. 난용성 약물이 아리피프라졸 일수화물인 항A-15에 기재의 주사용 제제.

항A-17. 항A-15또는 A-16에 있어서, 난용성 약물이 아리피프라졸 또는 그 염이며,

폴리비닐피롤리돈 및 폴리에틸렌 글리콜보다 되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나종의 혼탁화제, 및, 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨, 및

분산매를 포함한 조성물로 이루어진, 보존 안정성을 가지는 주사용 제제.

항A-18. 항A-1~A-17중 어느 하나의 항의 주사용 제제를 포함한 프리필드 시린지.

[0396] 본 명세서에서, '포함한다(comprise)'란, '본질적으로 구성된다(essentially consist of)'라는 의미와 '로 구성된다(consist of)'라는 의미도 포함한다.

### 발명의 효과

[0398] 본 발명의 주사용 제제는, 유효 성분인 난용성 약물의 입자가 침강에 의한 케이킹을 하는 일 없이, 보존 안정성이 뛰어난다.

[0399] 그 때문에, 사용시에 혼탁액을 제조할 필요가 없고, 주사침중에서 혼탁액에 의한 로딩이 생기기 어렵다고 하는 효과를 얻을 수 있다.

[0400] 보다 상세하게는, (a) 본 발명의 주사용 제제는, 정치에 의해 젤화하기 때문에, 난용성 약물 입자의 침강과 케이킹이 억제되어 따라, 보존 안정성이 뛰어난 효과를 제공한다. 또(β) 젤화해도, 약한 충격에 의해 간단하게 유동성을 나타내게 되기 때문에, 사용시(주사시)에 간단하게 주사하는 것이 가능하다. 특히, 젤화한 주사용 제제(젤상 조성물)를, 시린지의 플런저를 밀어넣어 주사바늘로부터 배출시키는 것만으로, 유동성을 나타내는(콜로이드 용액상이 된다) 모아 두어 그대로 순조롭게 주사바늘로부터 배출시킬 수가 있다. 이 때문에, 주사시의 통

증이나 국소 장애도 비교적 적고, 근육내 혹은 피하내에 양호하게 분산할 수 있다.

[0401] 또, 앞에서 본一样, 본 발명의 주사용 제제는, 보존 안정성이 뛰어나기 때문에, 주사용 제제로서 시린지에 그대로 충전해, 프리필드 시린지 와할 수가 있어 의료용 기구으로서 소형 경량화가 가능해진다.

### 도면의 간단한 설명

[0402] 도 1은 실시예 1로 얻을 수 있던 주사용 제제의 제조 직후의 사진이다.

도 2는 실시예 1로 얻을 수 있던 주사용 제제를 정치 후, 천천히 기울인 상태의 사진이다.

도 3은 실시예 1로 얻을 수 있던 주사용 제제를 정치 후, 한층 더 용기를 태핑(tapping) 해, 기울인 상태의 사진이다.

도 4a는 제조예A1~A6를 투명한 용기에 넣어 5°C로 5일간 정치 보존한 후, 천천히 기울여 수평으로 한 상태의 사진을 나타낸다.

도 4b는 제조예A1~A6를 투명한 용기에 넣어 25°C로 5일간 정치 보존한 후, 천천히 기울여 수평으로 한 상태의 사진을 나타낸다.

도 4c는 제조예A1~A6를 투명한 용기에 넣어 40°C으로 5일간 정치 보존한 후, 천천히 기울여 수평으로 한 상태의 사진을 나타낸다.

도 5a는 제조예A1~A6의 점도를 레오 미터에 의해 측정한 결과(측정 온도 : 5°C)를 나타낸다.

도 5b는 제조예A1~A6의 점도를 레오 미터에 의해 측정한 결과(측정 온도 : 25°C)를 나타낸다.

도 5c는 제조예A1~A6의 점도를 레오 미터에 의해 측정한 결과(측정 온도 : 40°C)를 나타낸다.

도 6는 제조예B의 점도를 레오 미터에 의해 5°C, 25°C, 또는 40°C으로 측정한 결과를 나타낸다.

도 7은 제조예C의 점도를 레오 미터에 의해 5°C, 25°C, 또는 40°C으로 측정한 결과를 나타낸다.

도 8은 제조예D의 점도를 레오 미터에 의해 5°C, 25°C, 또는 40°C으로 측정한 결과를 나타낸다.

도 9a는 제조예E의 점도를 레오 미터에 의해 5°C, 25°C, 또는 40°C으로 측정한 결과를 나타낸다. 도중, 5d는 5°C측정을, 25d는 25°C측정을, 40 d는 40°C측정을, 각각 가리킨다.

도 9b은 제조예E를 5°C, 25°C 또는 40°C으로 5일간 정치 보존했을 때의 사진을 나타낸다.

도 9c는 제조예E를 5°C, 25°C 또는 40°C으로 5일간 정치 보존한 후(즉, 도 9 b에 나타나는 각 제조예를), 천천히 기울여 수평으로 한 상태의 사진을 나타낸다.

도 10a는 제조예F1(Povidone K17 0.1 mg/mL) 및 F2(Povidone K17 4 mg/mL)의 점도를 레오 미터에 의해 5°C 또는 25°C로 측정한 결과를 나타낸다. 도중, 5d는 5°C측정을, 25d는 25°C측정을, 각각 가리킨다.

도 10b는 제조예F1(Povidone K17 0.1 mg/mL) 및 F2(Povidone K17 4 mg/mL)를 5°C, 25°C 또는 40°C으로 5일간 정치 보존했을 때의 사진을 나타낸다.

도 10c는 제조예F1(Povidone K17 0.1 mg/mL) 및 F2(Povidone K17 4 mg/mL)를 5°C, 25°C 또는 40°C으로 5일간 정치 보존한 후(즉, 도 10 b에 나타나는 각 제조예를), 천천히 기울여 넘어뜨린 상태의 사진을 나타낸다.

도 11은 제조예G(400mg/mL 에틸 4-아미노벤조네이트), H(300mg/mL 후로후콜) 및 I(300mg/mL 시로스타소"르)를, 제조 후 투명한 용기에 넣어 5°C, 25°C 또는 40°C으로 5일간 정치 보존한 후, 천천히 기울여 수평으로 한 상태의 사진을 나타낸다.

도 12는 제조예G의 점도를 레오 미터에 의해 5°C, 25°C, 또는 40°C으로 측정한 결과를 나타낸다.

도 13은 제조예H의 점도를 레오 미터에 의해 5°C, 25°C, 또는 40°C으로 측정한 결과를 나타낸다.

도 14는 제조예I의 점도를 레오 미터에 의해 5°C, 25°C, 또는 40°C으로 측정한 결과를 나타낸다.

도 15는 제조예J의 점도를 레오 미터에 의해 5°C, 25°C, 또는 40°C으로 측정한 결과를 나타낸다. 도중, 5d는 5°C측정을, 25d는 25°C측정을, 40 d는 40°C측정을, 각각 가리킨다.

도 16은 제조예K제조예L, 비교예 200, 및 비교예 400을 래트의 종아리근중에 투여한 후의 평균피증농도대 시간 프로파일을 나타내는 그라프이다. (n=4, mean±S. D. )

도 17은 제조예A3~A6를, 레오 미터에 제공해 40°C으로 5분간 정지해, 그 후 25°C에 되돌리고 나서 점도 측정을 실시했을 때의 측정 결과를 나타낸다.

도 18은 제조예B 및 C를, 레오 미터에 제공해 40°C으로 5분간 정지해, 그 후 25°C에 되돌리고 나서 점도 측정을 실시했을 때의 측정 결과를 나타낸다. 또 해당 도 18에는, 시험예 2로 측정 온도 5°C 또는 25°C로 점도 측정한 결과도 아울러 가리킨다.

도 19a는 제조예E 및 E'를, 레오 미터에 제공해 40°C으로 5분간 정지해, 그 후 25°C에 되돌리고 나서 점도 측정을 실시했을 때의 측정 결과를 나타낸다. 또, 제조예E'를, 시험예 3와 같이 5°C 또는 25°C로 점도 측정한 결과도 가리킨다. 또 시험예 3으로 5°C 또는 25°C로 제조예E를 점도 측정한 결과도 가리킨다.

도 19b는 제조예E' (Povidone K17 4 mg/mL)를 5°C, 25°C 또는 40°C으로 5일간 정지 보존한 후, 천천히 기울여 수평으로 한 상태의 사진을 나타낸다. 40°C보존의 것만 결화하고 있는 것을 알 수 있다.

도 20a는 제조예M1 및 M2의 점도를 레오 미터에 의해 5°C, 25°C, 또는 40°C으로 측정한 결과를 나타낸다.

도 20b는 제조예M1 및 M2를 5°C, 25°C 또는 40°C으로 5일간 정지 보존한 후, 천천히 기울여 수평으로 한 상태의 사진을 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0403]

본 발명의 주사용 제제는, 난용성 약물, 특정의 혼탁화제(혼탁화제A), 및 분산매를 포함한 조성물을 포함한다. 따라서, 이하, 본 발명의 주사용 제제에 대한 설명은 상기 조성물에 관한 설명에 상응한다. 예를 들면, 본 발명의 주사용 제제가 어떤 성분을 포함한다고 설명할 때, 그 것은 본 발명의 주사용 제제가 특정의 조성물을 포함하는 것을 의미하고, 해당 조성물이 해당 성분을 포함한다는 것을 의미한다.

[0404]

이하에서, 난용성 약물은, 물에 용해하기 어려운 약물을 말하고, 일본 약전 16판에 따라 '지극히 녹기 어려운' 약물 또는 '거의 녹지 않는' 약물에 해당한다. 구체적으로는, 약물을 수중에 넣고(약물이 고형의 경우는 분말화한 후 수중에 위치할 수 있다), 20±5°C로 5분마다 강하게 30초간 흔들어 섞을 때, 30분 이내의 용해도를 조사하였다. 약물 1g 또는 1mL를 녹이는데 필요로 하는 물이 1000 mL이상 10000 mL미만일 때 '지극히 녹기 어려운' 약물이며, 10000 mL이상일 때 '거의 녹지 않는' 약물이다.

[0405]

본 발명의 주사용 제제에 함유 되는 난용성 약물로서는, 예를 들면 아리피프라졸 또는 그 염을 들 수 있다. 또, 그 외의 난용성 약물로서는, 예를 들면, 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온(브렉시피프라졸이라고도 한다) 또는 그 염을 들 수 있다. 다른 예들은 레바미피드, 사이로스타졸, 프로부콜, 에틸 4-아미노벤조네이트 등을 포함한다. 또, 이것들은 염의 형태여도 괜찮다. 그 중에서, 아리피프라졸 또는 그 염 혹은 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염이 바람직하다.

[0407]

또, 상기 난용성 약물이 염의 형태를 나타내는 경우, 약리적으로 허용 되는 염이면 특히 한정되지 않는다. 예를 들면, 알칼리 금속염(예를 들면 나트륨염, 칼륨 염 등), 알칼리 토류 금속염(예를 들면 칼슘염, 마그네슘 염 등) 등의 금속염, 암모늄염, 탄산 알칼리 금속(예를 들면, 탄산 리튬, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산 세슘 등), 탄산수소알칼리 금속(예를 들면, 탄산수소리튬, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨 등), 알칼리 금속 수산화물(예를 들면, 수산화 리튬, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 수산화 세슘 등) 등의 무기 염기의 염; N-(저급) 알킬 아민(예를 들면, 트리메틸아민, 트리에틸아민, N-에틸 디이소프로필 아민 등), 피리딘, 퀴놀린, 피페리진, 이미다졸, 피코린, 디메틸 아미노 피리딘, 디메틸아니린, N-(저급) 알킬-모르포린(예를 들면, N-메틸모르포린 등), 1, 5-디아자비시클로 [4.3.0] 노넨 5(DBN), 1, 8-디아자비시클로 [5.4.0] 운데센-7(DBU), 1, 4-디아자비시클로 [2.2.2] 옥탄(DABCO) 등의 유기 염기의 염; 염산염, 브롬수소산염, 옥화 수소산염, 유산염, 질산염, 인산염 등의 무기산의 염; 기산염, 초산염, 프로피온산염, 슈우산염, 마론산염, 호박산염, 후말산염, 마레인산염, 유산염, 사과산염, 구연산염, 주석산염, 탄산염, 퍼크린산염, 메탄 세론산염, 에탄 세론산염, p-톨루엔 세론산염, 글루타민산염, 파모산염 등의 유기산의 염 등을 들 수 있다. 여기서, '(저급) 알킬'이란, '탄소수 1~6의 알킬'을 의미한다.

[0409]

본 발명의 주사용 제제중에 포함되는 난용성 약물이 아리피프라졸 또는 그 염인 경우의, 아리피프라졸 또는 그 염의 결정형로서는, 특히 제한되지 않는다. 아리피프라졸 또는 그 염은, 일수화물 형태(아리피프라졸 수화물

A), 및 다수의 무수 형태, 즉 무수 결정 B, 무수 결정 C, 무수 결정 D, 무수 결정 E, 무수 결정 F, 및 무수 결정 G의 형태로 존재하는 것이 알려져 있고 이것들은 모두, 본 발명의 주사용 제제에서의 아리피프라졸 또는 그 염으로서, 사용할 수가 있다. 그 중에서 일수화물 형태가 바람직하다.

[0411] 상기의 난용성 약물은, 공지의 화합물이며, 시판의 것을 이용해도 좋다, 또, 공지의 제조 방법에 따라 용이하게 얻을 수 있다.

[0413] 본 발명의 주사용 제제에서는, 분산매로서, 적어도 물이 포함되는 것이 바람직하다. 적어도 물을 포함한 분산매로서는, 예를 들면, 물, 또는 물과 유기용매의 수용성 용매가 매우 적합하게 이용된다. 여기서의 유기용매로서는, 물과 혼화성인 것, 예를 들면, 메타놀, 에탄올, 프로파놀, ISO 프로파놀등의 알코올; 아세톤등의 케톤; 테트라 히드로 프랑등의 에테르; 디메틸 폼 아미드; 혹은 그러한 2종 이상의 혼합물을 들 수 있고 그 중에서 알코올이 바람직하고, 에탄올이 특히 바람직하다. 상기 수용성 용매로 하는 경우의 물의 함유 비율은, 특히 한정되는 것은 아니지만, 예를 들면, 약 50 중량% 이상으로 설정하는 것이 바람직하다.

[0414] 보다 바람직하게는 분산매는 물이며, 멸균된 주사용 물을 이용하는 것이 특히 바람직하다.

[0416] 본 발명의 주사용 제제에 포함되는 특정의 혼탁화제(혼탁화제A)는, 이하의(i) 및(ii)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 혼탁화제이다.

[0417] (i) 폴리비닐피롤리돈

[0418] (ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염

[0419] 폴리비닐피롤리돈으로서는, K값(고유 점도(피켄챠의 K값))가, 약 10~ 약 90의 것이 바람직하고, 약 12~ 약 30의 것이 보다 바람직하고, 약 12~ 약 20의 것이 한층 더 바람직하다. 또, 폴리비닐피롤리돈의 평균 분자량로서는, 약 2,000~ 약 700,000이 바람직하고, 약 2,000~ 약 40,000이 보다 바람직하고, 약 2,000~ 약 10, 000이 한층 더 바람직하다. 상기의 K값 및 평균 분자량의 범위를 가지는 폴리비닐피롤리돈을 이용하는 것으로, 난용성 약물의 혼탁액의 정치시의 겔화를 바람직하게 형성해, 입자의 침강에 의한 케이킹을 바람직하게 억제할 수가 있고, 또, 보존 안정성이 뛰어난 주사용 제제를 바람직하게 제조할 수가 있는 등의 효과를 얻을 수 있다. 폴리비닐피롤리돈으로서는, 예를 들면, 포비돈 K12, 포비돈 K17, 포비돈 K25, 포비돈 K30등으로서 입수할 수가 있어 포비돈 K17가 가장 바람직하다. 이것들 각종의 폴리비닐피롤리돈은 1종 단독으로 이용해도 좋다, 또, 2종 이상 혼합해 이용해도 괜찮다.

[0420] 폴리에틸렌 글리콜(매크로 글)로서는, 평균 분자량이 약 10, 000의 것이 바람직하고, 약 150~ 약 8, 000의 것이 보다 바람직하고, 약 200~ 약 5, 000의 것이 한층 더 바람직하고, 200~800의 것이 보다 더 바람직하다. 상기의 평균 분자량의 범위를 가지는 폴리에틸렌 글리콜을 이용하는 것으로, 입자의 침강에 의한 케이킹을 억제할 수가 있는, 보존 안정성이 뛰어난 주사용 제제를 제조할 수가 있는 등의 효과를 얻을 수 있다. 폴리에틸렌 글리콜로서는, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜 200, 폴리에틸렌 글리콜 300, 폴리에틸렌 글리콜 400, 폴리에틸렌 글리콜 600, 폴리에틸렌 글리콜 4000, 폴리에틸렌 글리콜 6000, 폴리에틸렌 글리콜 8000등으로서 입수할 수가 있어 폴리에틸렌 글리콜 400이 가장 바람직하다. 이것들 각종의 폴리에틸렌 글리콜은 1종 단독으로 이용해도 좋다, 또, 2종 이상 혼합해 이용해도 괜찮다.

[0421] 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염로서는, 카르복시메틸 셀룰로오스의 외, 카르복시메틸 셀룰로오스의 염으로서, 카르복시메틸 셀룰로오스의 알칼리 금속염 및 카르복시메틸 셀룰로오스의 암모늄염이 바람직하게 포함한다. 구체적으로는, 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨, 카르복시메틸 셀룰로오스 칼륨, 카르복시메틸 셀룰로오스 리튬, 카르복시메틸 셀룰로오스 암모늄등의 염을 예시할 수 있어 그 중에서 카르복시메틸 셀룰로오스 및 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨이 바람직하고, 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨이 특히 바람직하다. 이것들 각종의 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염은, 1종 단독으로 또는 2종 이상을 조합해 이용할 수가 있다.

[0422] 본 발명의 주사용 제제는, 제조 후, 당분간 정치하면, 높은 점성을 가진 유동성을 잃는다(즉, 겔화한다). 그러나, 일단 겔화한 주사용 제제는, 약한 충격을 받는 것(예를 들면, 교반, 쉐이킹, 텁핑(tapping), 외부로부터의 충격, 혹은 주사바늘에서 주사시의 압력등)에 의해, 다시 유동성을 나타낸다. 한정적인 해석을 바라는 것은 아니지만, 이것으로부터, 본 발명의 주사용 제제는, 구조 점성을 나타낸다고 생각된다. 구조 점성이란, 비뉴턴 유동의 일종이며, 전단 응력이 증가하면 액체의 내부 구조가 약한 것으로부터 파괴되어 점성률이 감소해, 뉴턴 유동에 가까워지는 성질이다.

[0423] 또 이 유동성을 나타내는 주사용 제제를, 재차 당분간 정치하면, 또 겔화해, 해당 겔상 주사용 제제도 약한

충격을 받는 것에 의해 다시 유동성을 나타낸다. 이와 같이, 본 발명의 주사용 제제는, 정치에 의해 겔화해, 약한 충격(교반, 쉐이킹등)에 의해 유동성을 획득해, 재차 정치하면 또 겔화하는 성질을 나타낸다. 즉, 본 발명의 주사용 제제는, 텍소크로픽 성질(텍소크로피)도 가리킨다고 생각된다.

[0424] 이러한 성질은, 레오 미터에 의해 주사용 제제의 점도를 측정하는 것으로 확인할 수가 있다. 레오 미터는 점도계의 발전형으로, 다양한 파라미터를 자유롭게 바꾸어, 조건 마다 정밀하게 점도를 측정할 수 있는 장치이다. 레오 미터를 이용해 전단 속도를 서서히 올리면서 본 발명의 주사용 제제의 점도를 측정하면, 본 발명의 주사용 제제는, 대체로, 서서히 점도가 저하한다. 레오 미터로서는, 회전식 레오 미터를 이용하는 것이 바람직하다. 해당 레오 미터로서는, 예를 들면 Discovery Hybrid Rheometer-2 (DHR-2) 또는 Discovery Hybrid Rheometer-3(DHR-3) (제조사 : TA Instruments)를 포함한다.

[0426] 특히, (a) 본 발명의 주사용 제제는, 정치에 의해 겔화하기 때문에, 난용성 약물 입자의 침강 와 케이킹이 억제되어 따라, 보존 안정성이 뛰어난 효과를 제공한다. 또 (b) 겔화해도, 약한 충격에 의해 간단하게 유동성을 나타내게 되기 때문에, 사용시(주사시)에 간단하게 주사하는 것이 가능하다. 특히, 겔화한 주사용 제제(겔상 조성물)를, 시린지의 플런저를 밀어넣어 주사바늘로부터 배출시키는 것만으로, 유동성을 나타내는(콜로이드 용액상이 된다) 모아 두어 그대로 순조롭게 주사바늘로부터 배출시킬 수가 있다. 이 때문에, 주사시의 통증과 국소장애도 비교적 적고, 근육내, 혹은, 피하에 양호하게 분산할 수 있다.

[0427] 주사용 제제가 겔화할지의 여부(즉, 상기 제제가 상기(a)의 효과를 제공하는지의 여부)는, 레오 미터로 측정하는 경우,  $0.01\sim0.02\text{s}^{-1}$ 의 전단속도의 범위의 적어도 하나의 점에서 약  $40\text{ Pa}\cdot\text{s}$  및 그 이상의 점도를 가지는지의 여부로 확인할 수가 있다. 즉,  $0.01\sim0.02\text{s}^{-1}$ 의 전단속도의 범위의 적어도 하나의 점에서 약  $40\text{ Pa}\cdot\text{s}$  및 그 이상의 점도를 가진다는 것은, 측정 대상인 주사용 제제가 유동성을 잃고 겔상이 되는 것을 나타낸다. 특히,  $0.01\sim0.02\text{s}^{-1}$ 의 전단 속도에서 약  $100\text{ Pa}\cdot\text{s}$  이상의 점도를 가진다는 것은 측정된 주사용 제제가 확실히 유동성을 잃고 겔상이 되는 것을 나타낸다. 특히, 측정된 점도가, 전단 속도  $0.01\sim0.02\text{s}^{-1}$ 의 범위의 적어도 하나의 점에서, 약  $40\sim$  약  $20000\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 인 것이 바람직하고, 약  $50\sim$  약  $10000\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 이면 보다 바람직하고, 약  $75\sim$  약  $5000\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 이면 더욱 바람직하고, 약  $100\sim$  약  $3000\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 가 되면 보다 더 바람직하다. 또 전단 속도  $0.01\sim0.02\text{s}^{-1}$ 의 범위에서, 점도가 약  $40\text{ Pa}\cdot\text{s}$  이상(특히, 약  $100\text{ Pa}\cdot\text{s}$  이상)인 것이 바람직하고, 약  $40\sim$  약  $20000\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 인 것이 보다 바람직하고, 약  $50\sim$  약  $10000\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 인 것이 또 바람직하고, 약  $75\sim$  약  $5000\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 인 것이 보다 더 바람직하고, 약  $100\sim$  약  $3000\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 인 것이 특히 바람직하다.

[0428] 또, 주사용 제제가 상기(b)의 효과를 제공하는지는, 레오 미터로 측정하는 경우,  $900\sim1000\text{ s}^{-1}$ 의 전단속도 범위의 적어도 하나의 점에서 약  $0.2\text{ Pa}\cdot\text{s}$  이하의 점도를 가지는지의 여부로 확인할 수가 있다. 즉,  $900\sim1000\text{ s}^{-1}$ 의 전단 속도에서 약  $0.2\text{ Pa}\cdot\text{s}$  또는 그 이하의 점도를 가진다고 함은, 그 주사용 제제가 유동성을 획득해 콜로이드 용액상이 되는 것을 나타낸다. 또 전단 속도  $900\sim1000\text{ s}^{-1}$ 의 범위의 적어도 하나의 점에서, 약  $0.1\text{ Pa}\cdot\text{s}$  또는 그 이하의 점도를 가지는 것이 바람직하고, 약  $0.05\text{ Pa}\cdot\text{s}$  또는 그 이하의 점도를 가지는 것이 보다 바람직하다. 또 전단 속도  $900\sim1000\text{ s}^{-1}$ 의 범위에서, 점도가 약  $0.2\text{ Pa}\cdot\text{s}$  이하인 것이 바람직하고, 약  $0.1\text{ Pa}\cdot\text{s}$  이하인 것이 보다 바람직하고, 약  $0.05\text{ Pa}\cdot\text{s}$  이하인 것이 더욱 바람직하다.

[0429] 주사용 제제가 겔화될지의 여부(즉, 상기 제제가 상기(a)의 효과를 제공하는지의 여부)는, 특히, 레오 미터로 측정할 때,  $25^\circ\text{C}$ 에서 점도 측정을 실시하는 경우에,  $0.01\sim0.02\text{s}^{-1}$ 의 전단속도의 범위의 적어도 하나의 점에서 점도가 약  $40\text{ Pa}\cdot\text{s}$  이상의 값을 나타내는지에 의해 확인될 수가 있다. 즉,  $25^\circ\text{C}$ 에서의 레오 미터에 의한 점도 측정으로,  $0.01\sim0.02\text{s}^{-1}$ 의 전단 속도에서 약  $40\text{ Pa}\cdot\text{s}$  이상의 값이 측정된다고 하는 것은, 측정 대상인 주사용 제제가 유동성을 잃어 겔상이 되는 것을 나타낸다. 특히,  $0.01\sim0.02\text{s}^{-1}$ 의 전단 속도에서 약  $100\text{ Pa}\cdot\text{s}$  이상의 값이 측정되면, 측정 대상인 주사용 제제가 확실히 유동성을 잃어 겔상이 되는 것을 나타낸다. 또 전단 속도  $0.01\sim0.02\text{s}^{-1}$ 의 범위의 적어도 하나의 점에서, 약  $40\sim$  약  $20000\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 의 값이 측정되는 것이 바람직하고, 약  $50\sim$  약  $10000\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 의 값이 측정되는 것이 보다 바람직하고, 약  $75\sim$  약  $5000\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 의 값이 측정되는 것이 또 바람직하고, 약  $100\sim$  약  $3000\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 의 값이 측정되는 것이 보다 더 바람직하다. 또 전단 속도  $0.01\sim0.02\text{s}^{-1}$ 의 범위에서, 점도가 약  $40\text{ Pa}\cdot\text{s}$  이상(특히, 약  $100\text{ Pa}\cdot\text{s}$  이상)인 것이 바람직하고, 약  $40\sim$  약  $20000\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 인 것이

보다 바람직하고, 약 50~ 약 10000 Pa · s인 것이 또 바람직하고, 약 75~ 약 5000 Pa · s인 것이 보다 더 바람직하고, 약 100~ 약 3000 Pa · s인 것이 특히 바람직하다.

[0431] 또, 주사용 제제가 상기( $\beta$ )의 효과를 제공하는지는, 특히, 레오 미터에 의해 25°C에서 점도 측정을 실시하는 경우에, 900~1000  $s^{-1}$ 의 전단속도 범위의 적어도 하나의 점에서 약 0.2 Pa · s이하의 점도를 가지는지의 여부로 확인할 수가 있다. 즉, 25°C에서의 레오 미터에 의한 점도 측정으로, 900~1000  $s^{-1}$ 의 전단 속도에서 약 0.2 Pa · s 또는 그 이하의 점도를 가진다고 함은, 그 주사용 제제가 유동성을 획득해 콜로이드 용액상이 되는 것을 나타낸다. 또 전단 속도 900~1000  $s^{-1}$ 의 범위의 적어도 하나의 점에서, 약 0.1 Pa · s 또는 그 이하의 점도를 가지는 것이 바람직하고, 약 0.05 Pa · s 또는 그 이하의 점도를 가지는 것이 보다 바람직하다. 또 또 전단 속도 900~1000  $s^{-1}$ 의 범위에서, 점도가 약 0.2 Pa · s이하인 것이 바람직하고, 약 0.1 Pa · s이하인 것이 보다 바람직하고, 약 0.05 Pa · s이하인 것이 더욱 바람직하다.

[0433] 또 이러한 전단 속도(0.01~0.02s $^{-1}$  및 900~1000  $s^{-1}$ )에서의 점도 측정은, 작은 전단 속도에서의 점도 측정으로부터 시작해, 서서히 전단 속도를 크게 하면서 차례차례 점도를 측정하는 것으로 실시하는 것이 바람직하다. 예를 들면, 레오 미터를 이용해, 0.001~1000  $s^{-1}$ 의 범위에서 차례차례 점도 측정하는 것이 바람직하다.

[0434] 이와 같이 해, 겔상 조성물에 대해 차례차례 점도 측정한 결과를, 횡축(x축)을 전단 속도( $s^{-1}$ ), 세로축(y축)을 점도(Pa · s)으로서 플롯하면, 대체로 감소하는 그래프가 그려진다. 상기의 내용을, 해당 그래프를 이용해 다시 설명하면, 예를 들면, 0.01~0.02s $^{-1}$ 의 전단속도의 범위의 적어도 하나의 점에서 40 Pa · s 이상의 점도를 가진다는 것은, 0.01≤x≤0.02의 범위에서, 해당 그래프의 적어도 일부가 y≥40을 충족시키는 것을 의미한다고 말할 수 있다. 또, 예를 들면, 전단 속도 0.01~0.02s $^{-1}$ 의 범위에 대해 점도가 40 Pa · s 이상이라는 것은, 0.01≤x≤0.02의 범위에서, 해당 그래프의 전체가 y≥40을 충족시키는 것을 의미한다고 말할 수 있다. 또, 예를 들면, 900~1000  $s^{-1}$ 의 전단속도 범위의 적어도 하나의 점에서 약 0.2 Pa · s 또는 그 이하의 점도를 가진다는 것은, 900≤x≤1000의 범위에서, 해당 그래프의 적어도 일부가 y≤0.2를 충족시키는 것을 의미한다고 말할 수 있다. 또, 예를 들면, 전단 속도 900~1000  $s^{-1}$ 의 범위에서, 점도가 약 0.2 Pa · s이하라는 것은, 900≤x≤1000의 범위에서, 해당 그래프의 전체가 y≤0.2를 충족시키는 것을 의미한다고 말할 수 있다.

[0436] 또 레오 미터로서는, 예를 들면 Discovery Hybrid Rheometer-2 (DHR-2) 또는 Discovery Hybrid Rheometer-3(DHR-3) (제조사 : TA Instruments)를 이용할 수가 있다.

[0438] 본 발명의 주사용 제제가, 상기( $\alpha$ ) 및( $\beta$ )의 효과를 제공할 수 있는 큰 이유중 하나는, 난용성 약물과 상기 특정의 혼탁화제(혼탁화제A)를 조합해 사용하는 것에 있다. 즉, 난용성 약물의 혼탁화제는 매우 다종 다양한 것이 알려져 있지만, 대부분의 혼탁화제는, 상기( $\alpha$ ) 및( $\beta$ )의 효과를 이루어내는 조성물을 제공하지 못하고; 상기 혼탁화제A가, 상기( $\alpha$ ) 및( $\beta$ )의 효과를 제공하는 주사용 제제를 얻기 위하여 지극히 매우 적합하다. 따라서, 난용성 약물 및 분산체에 혼탁화제A를 조합해 혼탁액을 제조해, 그 점도를 측정해 상기 조건을 충족시키는 혼탁화제를 선택함으로써 본 발명의 주사용 제제가 얻어질 수 있다.

[0440] 상기( $\alpha$ ) 및( $\beta$ )의 효과를 얻기 위한, 그 외에 중요한 인자으로서, 난용성 약물의 입자경이나 농도를 들 수 있다.

[0441] 본 발명의 주사용 제제에 포함되는 난용성 약물의 평균 1차 입자경은, 통상 약 0. 5~ 약 100  $\mu m$ 이며, 약 0. 5~50  $\mu m$ 가 바람직하고, 약 0. 5~ 약 30  $\mu m$ 가 보다 바람직하고, 약 1~ 약 20  $\mu m$ 가 한층 더 바람직하고, 약 1~ 약 10  $\mu m$ 가 보다 더 바람직하고, 약 1~ 약 5  $\mu m$ 가 그 중에서도 바람직하고, 약 2~ 약 5  $\mu m$ 가 특히 바람직하다. 또, 난용성 약물의 평균2차 입자경은 평균 1차 입자경의 3배 이하인 것이 바람직하고, 2배 이하인 것이 더욱 바람직하다.

[0442] 또 상기 “1차 입자경” 와는, 응집하지 않고 하나 하나의 입자가 뿔뿔이 흩어지게 된 상태에서의 입자경을 의미해, “평균 1차 입자경” 은, 레이저 회절 산란법에 따라 측정되는 평균 1차 입자의 입도 분포로부터 계산되는 체적 평균 직경으로부터 계산된다. 본 발명에서는 평균 1차 입자경은, 주사용 제제를 수용매중에서 순환시켜, 초음파 조사를 실시하는 조건하에서 측정된다. 또, “2차 입자경” 와는, 입자가 응집하고 있는 상태의 입자경을 의미해, “평균2차 입자경” 은, 레이저 회절 산란법에 따라 측정되는 평균2차 입자의 입도 분포로부터 계산되는

체적 평균 직경으로부터 계산된다. 숙원 발명에서는 평균2차 입자경은, 초음파 조사를 실시하지 않고, 주사용 제제를 수용매중에서 순환시켜 측정된다.

[0444] 레이저 회절 산란법에 따르는 평균 입자경의 측정에는, 예를 들면 SALD-3000J (제조사 : Shimadzu Corporation)를 이용할 수가 있다.

[0445] 평균2차 입자경이 평균 1차 입자경보다 더 작지 않다(측정 오차 범위를 제외하면). 본 발명의 주사용 제제에는, 평균 1차 입자경과 평균2차 입자경의 값이 거의 같은(즉, 입자의 응집이 거의 일어나지 않는다) 난용성 약물을 포함하는 주사용 제제도 포함된다. 초음파 조사등의 특정의 조작(2차 입자를 1차 입자로 하는 조작)을 실시하지 않는 이상 평균 1차 입자경보다 평균2차 입자경이 큰 것이 바람직하다.

[0446] 난용성 약물의 평균 1차 입자경을  $1\text{ }\mu\text{m}$  이상으로 설정함으로써, 주사제로 이용했을 경우에, 장기간 유지되는 방출특성을 나타내는 효과를 바람직하게 얻을 수 있다. 또, 상기 난용성 약물의 평균 1차 입자경을  $100\text{ }\mu\text{m}$  이하, 바람직하게는  $50\text{ }\mu\text{m}$  이하, 보다 바람직하게는  $30\text{ }\mu\text{m}$  이하, 한층 더 바람직하게는  $10\text{ }\mu\text{m}$  이하, 특히 바람직하게는  $2\text{~}5\text{ }\mu\text{m}$ 로 설정하는 것이, 본 발명의 조성물을 제조할 때, 또는 제조 후부터 환자에게 투여할 때까지, 난용성 약물의 침강이 억제되는 점, 주사시에 주사바늘의 힐을 방지할 수가 있는 점에서도 바람직하다.

[0447] 앞에서 본 평균 1차 입자경을 가지는 난용성 약물의 제조 방법로서는, 습식 분쇄 방법이 바람직하다. 습식 분쇄 방법으로서는, 습식 볼밀링(wet ball milling)이나 고압 균일화 분쇄(high pressure homogenization), 고전단 균일화(high shear homogenization) 등이 바람직하다. 상기 분쇄 방법에 추가하여, 다른 저 및 고에너지 밀(예를 들면, 롤러 제분기)도 사용할 수가 있다.

[0448] 그 외의 방법로서는, 제어된 결정화법(controlled crystallization) 등을 들 수 있다.

[0449] 또, 앞에서 본 평균 1차 입자경을 가지는 난용성 약물의 제법로서는, 예를 들면, Bristol-Meyers Squibb 사에 의해 출원된 충돌 제트 결정화 방법(impinging jet crystallization method, (JP2007-509153호 참조)나 오오츠카 제약 주식회사에 의해 출원된 고압 균일화를 이용한 습식 분쇄 방법(특허출원 2007-200088호 참조) 등을 들 수 있지만, 오오츠카 제약 주식회사에 의해 출원된 고압 균일화를 이용한 습식 분쇄 방법(특히 2 단계 습식 분쇄 방법)이 보다 바람직하다.

[0450] 본 발명의 주사용 제제중에 포함되는 난용성 약물의 농도로서는, 약 200~ 약 600 mg/mL가 바람직하고, 약 200~ 약 500 mg/mL가 보다 바람직하고, 약 200~ 약 480 mg/mL가 한층 더 바람직하고, 약 250~ 약 450 mg/mL가 보다 더욱 바람직하다.

[0451] 상기 혼탁화제A가 포함되어 난용성 약물이 상기의 평균 입자경 및 농도 조건을 충족시키는 경우에, 한층 더 바람직하고 상기(α) 및(β)의 효과가 제공된다.

[0452] 본 발명의 주사용 제제중에 포함되는 혼탁화제A(상기(i) 또는(ii))의 농도로서는, 약 0.05~ 약 150 mg/mL가 바람직하고, 약 0.1~ 약 100 mg/mL가 보다 바람직하고, 약 0.2~ 약 50 mg/mL가 더욱 바람직하다.

[0453] 본 발명의 주사용 제제중에, 혼탁화제A으로서 상기(i) 및(ii)이 포함되는 경우, 그 합계 농도는, 약 0.05~ 약 150 mg/mL가 바람직하고, 약 0.1~ 약 100 mg/mL가 보다 바람직하고, 약 0.2~ 약 50 mg/mL가 더욱 바람직하다.

[0454] 본 발명의 주사용 제제는, 본 발명의 효과를 해치지 않는 이상 상기 난용성 약물, 혼탁화제A, 및 분산제 이외에도, 혼탁화제A 이외의 혼탁화제(이하, 혼탁화제B로 표기한다), 완충제, pH조정제, 부형제, 윤활제, 가소제, 분해제, 결합제, 계면활성제, 보존제, 방향제, 등 긴장제등의 첨가제를 적당히 포함해도 괜찮다.

[0455] 이러한 첨가제로서는, 예를 들면, JP2007-509148A호에 개시된 것을 이용할 수가 있다.

[0456] 혼탁화제B으로서 사용되는 매우 적합한 혼탁화제로서는, 여러 가지의 폴리머, 저분자량 올리고머, 천연 프로덕트(natural products), 및 계면활성제(비이온성 및 이온성 계면활성제를 포함한다), 예를 들면, 세틸 피리디니움 클로라이드, 젤라틴, 카세인, 레시틴(인지질), 텍스트란, 글리세롤, 아카시아 고무, 콜레스테롤, 트라가칸트, 스테아린산, 염화 벤잘코니움, 스테아린산칼슘, 모노스테아린산글리세롤, 세토스테아릴알콜, 세토마크로골유화 왁스(cetomacrogol emulsifying wax), 소르비탄 에스테르, 폴리옥시 에틸렌 알킬 에테르(예를 들면, 세토마크로골 1000과 같은 매크로 골 에테르), 폴리옥시 에틸렌 캐스토 유도체(polyoxyethylene castor oil derivatives) ; 드데시르트리메치르안모니움브로미드, 폴리옥시 에틸렌 스테어 레이트, 콜로이달 이산화 규소, 인산염, 도데실 황산나트륨, 메틸 셀룰로오스, 히드록시 에틸 셀룰로오스, 히드록시 프로필 메틸-셀룰로오스 프탈레이트, 비결정성 셀룰로오스(noncrystalline cellulose), 규산 마그네슘 알루미늄, 새 에탄올 아민, 폴리비

닐 알코올(PVA), 에틸렌옥사이드 및 포름알데히드 와의 4-(1, 1, 3, 3-테트라 메틸 부틸)-페놀 폴리머(티록사폴(tyloxapol), 수페리온(superione), 및 트리톤(triton)으로서도 공지), 포로키사민(예를 들면, Tetronic 908(등록상표), Poloxamine 908(등록상표)으로서도 공지, 이것은, 에틸렌 디아민에의 프로필렌 옥사이드 및 에틸렌옥사이드의 연속 부가로부터 유도되는 4 관능성 블록 코폴리미이다(BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N. J.)); 하전된 인 지방질(charged phospholipid), 예를 들면, 디미스토일 포스파티딜 글리세롤, 디옥틸 술포 석시네이트(DOSS); Tetronic 1508(등록상표)(T-1508)(BASF Wyandotte Corporation), 술포호박산 나트륨의 지아르키르에스텔(예를 들면, Aerosol OT(등록상표), 이것은 술포호박산 나트륨의 디옥틸 에스테르이다(American Cyanamid)); Duponol P(등록상표), 이것은 라우릴 황산나트륨인(DuPont); Tritons X-200(등록상표), 이것은 아르키르아리르포리에이테르스르호네이트인(Rohm and Haas); Crodestas F-110(등록상표), 이것은 스크로스스테아레이트 및 스크로스지스테아레이트의 혼합물이다(Croda Inc.); p-ISO 노닐 폐녹시 폴리-(그리시드류), Olin-10 G(등록상표) 또는 Surfactant 10-G(등록상표)으로서도 공지(Olin Chemicals, Stamford, Conn.); Crodestas SL-40(등록상표)(Croda, Inc.); 및 SA90HCO, 이것은 C18H37CH2(CON(CH3))-CH2(CHOH)4(CH2OH)2이다(Eastman Kodak Co.); 십 노이 루 N-메치르그르카미드; n-디실-β-D-그르코피라노시드; n-디실-β-D-마르트피라노시드; n-도데실-β-D-그르코피라노시드; n-도데실-β-D-마르트시드; 헤프타노이르 N-메치르그르카미드; n-헵틸-β-D-그르코피라노시드; n-헵틸-β-D-치오그르코시드; n-헥실-β-D-그르코피라노시드; 노나노이르N-메치르그르카미드; n-노닐-β-D-그르코피라노시드; 오크타노이르N-메치르그르카미드; n-옥틸-β-D-그르코피라노시드; 옥틸-β-D-치오그르코피라노시드등을 들 수 있다.

[0465] 이러한 혼탁화제B는, 공지의 약학적부형제이며, 그리고 the American Pharmaceutical Association 및 The Pharmaceutical Society of Great Britain에 의해 공동 발행된 the Handbook of Pharmaceutical Excipients에 상세하게 기재되어 있고(The Pharmaceutical Press, 1986), 참조에 의해 구체적으로 조 불비어진다. 상기 혼탁화제B는, 시판되고 있어 또, 해당 분야에 있어 공지의 기술에 의해 제조할 수가 있다.

[0466] 혼탁화제B의 농도로서는, 예를 들면 약 0.1~ 약 50 mg/mL가 바람직하고, 약 0.1~ 약 20 mg/mL가 보다 바람직하고, 약 0.3~ 약 15 mg/mL가 한층 더 바람직하다.

[0468] 또, (i) 폴리비닐피롤리돈에 추가하여 폴리에틸렌 글리콜을 혼합해 이용하는 일도 바람직하고, 이 경우, 폴리비닐피롤리돈의 농도로서는, 약 0.1mg/mL이상이 바람직하고, 약 0.1~ 약 100 mg/mL가 보다 바람직하다. 또, 이 경우, 폴리에틸렌 글리콜의 농도로서는, 약 0.05~ 약 100 mg/mL가 바람직하고, 약 0.1~ 약 50 mg/mL가 보다 바람직하다. 또 폴리에틸렌 글리콜로서 폴리에틸렌 글리콜 400을 이용하는 경우, 폴리에틸렌 글리콜 400의 농도로서는, 약 0.1~ 약 100 mg/mL가 바람직하고, 약 0.1~ 약 10 mg/mL가 보다 바람직하고, 약 0.5~ 약 5 mg/mL가 한층 더 바람직하다. 또, 폴리에틸렌 글리콜 4000을 이용하는 경우, 폴리에틸렌 글리콜 4000의 농도로서는, 약 0.1~ 약 40 mg/mL가 바람직하다.

[0470] 혼탁화제A으로서(ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염을 이용하는 경우에 대해서는, 폴리에틸렌 글리콜의 농도로서는, 약 0.05~ 약 2 mg/mL가 바람직하고, 약 0.1~ 약 1 mg/mL가 보다 바람직하다.

[0472] 또, (i) 폴리비닐피롤리돈에 추가하여 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염을 혼합해 이용하는 경우나, 혼탁화제A으로서(ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염을 이용하는 경우에 대해서는, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염의 농도로서는, 약 0.5~50 mg/mL가 바람직하고, 1~30 mg/mL가 보다 바람직하고, 2~20 mg/mL가 한층 더 바람직하다.

[0473] 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염을 포함하는 것으로, 제조시에 점도 증가를 억제하고 얻는다. 이 때문에, 효율적으로 아리피프라졸 또는 그 염등의 난용성 약물을 분쇄해 소망한 입경으로 하는 것이 가능해져 바람직하다. 또, 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 것으로, 얻을 수 있는 주사용 제제를 장기간 보존했을 경우에, 이수가 방지 될 수 있는 것으로부터 바람직하다.

[0474] 분산매는, 앞에서 본 난용성 약물의 함유 비율의 범위가 되도록, 적당량 함유 된다. 예를 들면, 최종적으로, 주사용 제제 전체의 양이 약 0.2~ 약 5.0 mL, 보다 구체적으로는, 약 0.4~ 약 3.0 mL, 한층 더 구체적으로는, 약 0.5~ 약 2.0 mL에 제조된다.

[0476] 또, 난용성 약물 및 분산매 및 혼탁화제A를 이용해 제조한 조성물(주사용 제제)이, 정치해 겔화하지 않는 경우여도, 가열 처리(에이징 처리)를 실시하는 것으로, 겔화 시킬 수가 있다. 그리고, 이 경우여도, 본 발명의 효

과가 바람직하고 주 될 수 있는 것은, 본 발명의 주사용 제제로서 바람직하게 이용할 수가 있다. 즉, 이와 같이 해 겔화 시킨 주사용 제제여도, 상기의 조건, 특히, 25°C에서 레오 미터로 측정할 때, 적어도, 0.01~0.02s<sup>-1</sup>의 전단속도의 범위의 적어도 하나의 점에서 40 Pa·s 또는 그 이상의 점도를 가지며 900~1000 s<sup>-1</sup>의 전단속도 범위의 적어도 하나의 점에서 0.2 Pa·s 또는 그 이하의 점도를 가진다고 하는 조건을 충족시키는 주사용 제제는, 본 발명의 주사용 제제로서 매우 적합하게 이용할 수가 있다. 예를 들면, 정치시의 온도 조건을 조금 비싸게 설정함으로써, 혹은, 일시적으로 높은 온도로 정치한 후, 상온(25°C정도)으로 정치 보존함으로써, 주사용 제제의 겔화를 바람직하게 촉진시켜, 본 발명의 주사용 제제를 제조할 수 있다.

[0477] 예이징 처리는, 예를 들면 약 30°C이상(바람직하게는 30~70°C정도, 보다 바람직하게는 40°C~60°C정도, 한층 더 바람직하게는 45~55°C정도)으로 몇분부터 몇일(예를 들면 바람직하게는 5분~5일정도, 보다 바람직하게는 1시간~3일정도, 한층 더 바람직하게는 12시간~24시간 정도) 가열하는 것으로 실시할 수가 있다. 다만, 90°C이상의 온도로 가열하면, 수분이 증발해 버리는 것으로부터, 바람직하지 않다. 또 예이징 처리에 의해, 난용성 약물의 2차 입자경이 커지는 경향이 있지만, 예이징 처리를 했다고 해도, 상기대로, 난용성 약물의 평균2차 입자경이 평균 1차 입자경의 3배 이하 정도인 것이 바람직하고, 2배 이하 정도인 것이 더욱 바람직하다.

[0478] 또, 주사용 제제가 동결해 벼릴수록 낮은 온도로 정치하는 일도 바람직하지 않다.

[0479] 상기로부터 이해할 수 있도록, 본 발명의 주사용 제제를 정치해 겔화시키는 경우, 정치 온도는 약 5~70°C정도가 바람직하고, 20~70°C정도가 보다 바람직하고, 25°C~65°C정도가 한층 더 바람직하다.

[0480] 또, 정치 시간은, 겔화시키는 주사용 제제량이나 정치 온도에도 밤이, 겔화하는데 필요한 시간 이상이면 좋다, 예를 들면, 5분 이상이 바람직하고, 10분 이상이 보다 바람직하고, 30분 이상이 한층 더 바람직하고, 1시간 이상이 보다 더 바람직하다. 1시간 이상에 대해서는, 4시간 이상이 바람직하고, 12시간 이상이 보다 바람직하고, 24시간 이상이 한층 더 바람직하다. 또, 상한도 특히 한정은 되지 않지만, 예를 들면 몇일(2, 3, 4 또는 5일) 정도를 포함한다.

[0481] 또 상술한 것처럼, 해당 정치의 사이(바람직하게는 최초)에 상기 예이징 처리를 침여 넣을 수도 있다.

[0483] 본 발명의 주사용 제제에는, 등 장화제를 첨가할 수가 있다. 등 장화제로서는, 특히 한정되는 것은 아니지만, 염화 나트륨, 염화 칼륨, 만니토르, 글리세린, 소르비톨, 포도당, 자일리톨, 트레할로스, 마르토스, 멀티 사용료등을 들 수 있어 이러한 1종 및 2종 이상을 사용할 수 있고 온다. 염화 나트륨이 한층 더 바람직하다. 등 장이 되는 첨가량을 배합하는 것이 바람직하다.

[0485] 완충제는, 혼탁액의 pH를, 약 6~약 8, 바람직하게는 약 7에 조정하는 양으로 사용된다. 이러한 pH를 달성하기 위해서, 통상, 완충제의 농도는, 그 종류에 응해 적당 설정되지만, 약 0.02~약 2 mg/mL가 바람직하고, 약 0.03~약 1 mg/mL가 보다 바람직하다.

[0486] 완충제의 구체적인 예로서는, 인산 나트륨, 인산 수소1 나트륨, 인산 수소2 나트륨, 인산 칼륨, 및 그러한 수화물, 및 TRIS 완충제등으로부터 선택되는 1종 혹은 2종 이상의 혼합물을 들 수 있지만, 이것들로 한정되는 것은 아니다. 인산 나트륨, 인산 수소1 나트륨, 인산 수소2 나트륨 및 이러한 수화물이 바람직하다.

[0488] pH조정제는, 난용성 약물의 수성 혼탁액의 pH를, 약 6~약 7.5의 범위, 바람직하게는 약 7에 조정하는 양으로 사용되어 본 발명의 주사용 제제의 pH에 의존해, 산 또는 염기가 이용된다. 주사용 제제의 pH를 낮게 하는 경우에는, 산성 pH조정제, 예를 들면, 염산, 초산등이 사용되어 바람직하게는 염산이 사용된다. pH를 높게 할 필요가 있는 경우에는, 알칼리성 pH조정제, 예를 들면, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 탄산칼슘, 산화 마그네슘, 수산화 마그네슘등이 사용되어 바람직하게는 수산화 나트륨이 사용된다. pH조정제는 1종 단독으로 또는 2종 이상을 조합해 이용할 수가 있다.

[0489] 본 발명의 주사용 제제의 제조 방법로서는, 특히 한정되는 것은 아니지만, 예를 들면, 난용성 약물, 혼탁화제A, 분산매, 및 필요에 따라서 첨가제를 혼합하는 것에 의해 제조된다. 보다 구체적으로는, 혼탁화제A, 분산매, 및 필요에 따라서 첨가제를 혼합해, 얻을 수 있는 수송체 용액 와 난용성 약물을 혼합해, 한층 더 앞에서 본 방법에 따라, 습식 분쇄를 실시하는 것에 의해 본 발명의 주사용 제제를 얻을 수 있다.

[0490] 또 주사용 제제의 겔화가 시작되는 것을 방지하기 위해(때문에), 제조시의 온도는 저온(예를 들면 2~10°C정도, 특히 5°C전후)으로 하는 것이 바람직하다.

[0492] 앞에서 본 방법에 따라, 소망한 평균 입자경을 가지는 난용성 약물을 포함한 보존 안정성을 가지는 주사용 제

제를 얻을 수 있다.

[0494] 본 발명의 주사용 제제는, 바람직하게는 1개월 1회 투여, 2개월 1회 투여, 또는 3개월 1회 투여하는 제제으로서 적당 제조된다. 주사용 제제는, 바람직하게는 근육내 투여되지만, 피하 주사도 이와 같이 허용 된다.

[0495] 특히 본 발명의 주사용 제제중에 포함되는 난용성 약물이 아리피프라졸 또는 그 염인 경우에는, 해당 주사용 제제는, 예를 들면, 사람 환자에 있어서의, 정신분열증 및 관련 장애(예를 들면, 쌍극성 장애, 치는, 인지증 등)를 치료, 혹은 증상의 재발을 예방하기 위해서 바람직하게 사용된다.

[0496] 본 발명의 주사용 제제는, 상기와 같이, 특정의 혼탁화제A를 포함하는 것으로, 제조 후부터 환자에게로의 투여시까지의 사이에 있어서, 난용성 약물의 침강에 의한 케이킹이 억제된 보존 안정성이 뛰어나 주사시에는 시린지 와 가는 주사바늘로부터 순조롭게 배출할 수 있는 주사용 제제다.

[0497] 특히, 본 발명의 주사용 제제가 구조 점성을 나타내는 경우에는, 제조 직후는 유동성을 나타내는 콜로이드 용액상의 형태를 취한다(그림 1 참조). 해당 콜로이드 용액상의 주사용 제제를 정치하면, 젤상에 상태 변화해, 천천히 기울었을 경우에서도, 유동성을 나타내지 않는다(그림 2 참조). 해당 젤상에 상태 변화한 주사용 제제는, 장시간 방치해도 난용성 약물의 입자끼리가 침강에 의한 케이킹을 하지 않고, 안정되어 있다. 또, 젤상의 주사용 제제는, 교반, 쉐이킹, tapping, 외부로부터의 충격 또는 주사바늘로부터 밀어 내 압력등에 의해 신속하게 콜로이드 용액상으로 상태 변화한다(그림 3 참조). 해당 콜로이드 용액상의 주사용 제제는, 난용성 약물이 침강에 의한 케이킹이 없고, 균일하게 분산되어 제조시의 주사용 제제가 재현 되고 있다.

[0499] 한정적인 해석을 바라는 것은 아니지만, 이러한 주사용 제제가 가지는 구조 점성 및 치키소트로피는, 이하의 메카니즘에 의해 생기고 있는 것 와 추측된다.

[0501] 상기 주사용 제제는, 분산매중에서, 난용성 약물의 입자 와 일부의 혼탁화제A가 부착한 구조를 가지고 있는 것 와 생각된다. 그 때문에, 해당 부착한 혼탁화제A에 의해, 난용성 약물의 입자간끼리에게 상호작용을 나타낸다.

[0503] 난용성 약물의 입자의 표면에 부착한 혼탁화제A의 문자간, 또는 난용성 약물의 입자의 표면에 부착한 혼탁화제A분자 와 부착하지 않고 분산매중에 존재하고 있는 혼탁화제A분자 와의 사이, 혹은 난용성 약물의 입자의 입자간으로, 문자간 및 입자간 상호작용이 일해, 네트워크 구조가 구축되는 것 와 생각된다. 해당 네트워크 구조에 의해, 해당 주사용 제제는, 젤상으로 상태 변화하는 것 와 생각된다.

[0504] 상기 네트워크 구조가 구축된 혼탁화제A에 의한 문자간 상호작용은, 약한 결합력이다. 그 때문에, 교반, 쉐이킹, tapping, 외부로부터의 충격 또는 주사바늘로부터의 밀어내기 압력등에 대해서, 해당 네트워크 구조는 무너져 결과적으로, 젤상의 주사용 제제는 콜로이드 용액으로 상태 변화한다. 또 주사용 제제가 콜로이드 용액상태인 경우, 정치한다고 상기의 네트워크 구조가 재구축 되기 때문에, 다시, 젤상으로 상태 변화한다.

[0506] 본 발명의 주사용 제제는, 그대로, 바이알이나 시린지에 충전할 수가 있는 점도 큰 이점이다.

[0507] 예를 들면, 종래의 아리피프라졸 또는 그 염의 투여 형태로서는, 아리피프라졸 또는 그 염을 유효 성분으로서 포함한 혼탁액을 제조해, 한층 더 해당 혼탁액을 바이알내에서 동결건조 해, 사용시에, 주사용액을 바이알에 주입해, 시린지로 빨아내, 환자에게 투여한다고 하는 형태를 와는 있었다.

[0509] 본 발명의 사용 형태에서는, 주사용 제제로서, 그대로 바이알 또는 시린지에 충전해 이용하기 때문에, 주사용 제제의 제조 과정에서 동결건조를 실시할 필요가 없고, 간편하게 제조할 수가 있다.

[0511] 특히, 본 발명의 주사용 제제는, 시린지에 그대로 충전하는 것으로, 프리필드 시린지로서 사용하는 것이 가능하다. 이 경우, 시린지의 구조가 심플 와 되어, 한편 소형 경량화가 가능해진다. 또, 시린지에 본 발명의 주사용 제제를 충전했을 경우는, 바람직한 사례에서는, 시린지를 쉐이킹 할 필요도 없고, 시린지의 플런저 로드를 눌러, 본 발명의 주사용 제제를 주사바늘을 통해 주사함으로써, 콜로이드 용액상태의 혼탁액이 투여 가능하게 된다. 임상상, 매우 편리성 및 조작성이 뛰어난 프리필드 시린지의 제공이 가능하게 되어, 의료상·산업상 지극히 유용하다. 이러한 프리필드 시린지를 제조하기에 즈음해서는, 예를 들면 상기와 같이 주사용 제제를 제조한 후, 해당 주사용 제제를 시린지에 프리필드 해, 상기와 같이 정치 보존해 주사용 제제를 젤화 시킬 방법이 바람직하게 포함한다. 또 본 발명은, 해당 프리필드 시린지를 갖춘 컷도 포함한다.

[0513] 또 숙원 발명의 주사용 제제에 이용하는 난용성 약물로서는, 아리피프라졸 또는 그 염, 혹은 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-페페라진-1-일)부록시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염, 이 특히 매우 적합하다. 따라서, 이하, 난용성

약물로서 아리피프라졸 또는 그 염을 포함한 주사용 제제, 혹은 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염을 포함한 주사용 제제의 한층 더 바람직한 모양에 대해, 상술한다. 다만, 이하의 기재에 의해 특히 한정되지 않는 한은, 난용성 약물로서 아리피프라졸 또는 그 염을 포함한 주사용 제제, 혹은 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염을 포함한 주사용 제제에 대해서도, 지금까지의 상기 설명이 들어맞는다.

[0515] 아리피프라졸 또는 그 염을 포함한 본 발명의 주사용 제제는, 아리피프라졸 또는 그 염, 물, 및 이하의(i) 및 (ii)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 혼탁화제

[0516] (i) 폴리비닐피롤리돈

[0517] (ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염

[0518] 을 포함하고,

[0519] 아리피프라졸 또는 그 염의 평균 1차 입자경이 0. 5~30  $\mu\text{m}$ 이며, 아리피프라졸 또는 그 염의 농도가 200~600 mg/mL인, 조성물인 것이 바람직하다.

[0521] 특히, 본 발명의 주사용 제제가 아리피프라졸 또는 그 염을 포함한 경우(이하, '본 발명의 아리피프라졸 주사용 제제'라고도 말하기)에는, 아리피프라졸 또는 그 염의 농도는 중요하고, 200~600 mg/mL를 빗나간 농도에 있어서, 상기(a) 및(β)의 효과를 제공하는 주사용 제제를 제조하는 것은 어렵고, 특히 100 mg/mL이하의 농도에 대해서는, 비록 혼탁화제A를 이용했다고 해도(또 에이징 처리를 실시했다고 해도) 겔화하는 주사용 제제를 제조하는 것은 곤란하다. 따라서, 본 발명의 주사용 제제가 아리피프라졸 또는 그 염을 포함한 경우에는, 특정의 혼탁화제(혼탁화제A) 및 특정의 농도(200~600 mg/mL, 보다 바람직하게는 250~450 mg/mL)의 편성이 특히 중요하다. 또 본 발명의 주사용 제제가 아리피프라졸의 염을 포함한 경우, 해당 농도는 아리피프라졸 환산의 농도인 것이 바람직하다.

[0523] 또, 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염을 포함한 본 발명의 주사용 제제는, 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염, 물, 및 이하의(i) 및(ii)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 혼탁화제

[0524] (i) 폴리비닐피롤리돈

[0525] (ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염

[0526] 을 포함하고,

[0527] 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염의 평균 1차 입자경이 0. 5~30  $\mu\text{m}$ 이며, 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염의 농도가 200~600 mg/mL인, 조성물인 것이 바람직하다.

[0529] 특히, 본 발명의 주사용 제제가 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염을 포함한 경우(이하, '본 발명의 brexpiprazole 주사용 제제'라고도 말하기)에는, 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염의 농도는 중요하고, 200~600 mg/mL를 빗나간 농도에 있어서, 상기(a) 및(β)의 효과를 제공하는 주사용 제제를 제조하는 것은 어렵고, 특히 100 mg/mL이하의 농도에 대해서는, 비록 혼탁화제A를 이용했다고 해도(또 에이징 처리를 실시했다고 해도) 겔화하는 주사용 제제를 제조하는 것은 곤란하다. 따라서, 본 발명의 주사용 제제가 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염을 포함한 경우에는, 특정의 혼탁화제(혼탁화제A) 및 특정의 농도(200~600 mg/mL, 보다 바람직하게는 250~450 mg/mL)의 편성이 특히 중요하다. 또 본 발명의 주사용 제제가 brexpiprazole의 염을 포함한 경우, 해당 농도는 brexpiprazole 환산의 농도인 것이 바람직하다.

[0531] 본 발명의 아리피프라졸 주사용 제제, 또는 brexpiprazole 주사용 제제에 있어서, 혼탁화제A으로서 상기(i) 폴리비닐피롤리돈이 포함되는 경우, 폴리비닐피롤리돈의 농도는 0.1~100 mg/mL가 바람직하고, 1~50 mg/mL가 보다 바람직하고, 2~20 mg/mL가 한층 더 바람직하다.

[0533] 또, 본 발명의 아리피프라졸 주사용 제제 또는 brexpiprazole 주사용 제제가, 혼탁화제A으로서(i) 폴리비닐피롤리돈을 포함하고, 한층 더 다른 혼탁화제도 포함한 경우에는, 해당 다른 혼탁화제로서는, 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나종이 포함되는 것이 바람직하다. 즉, 이러한 본 발명의 주사용 제제는, 혼탁화제A으로서(i) 폴리비닐피롤리돈을 포함하고, 한층 더 다

른 혼탁화제도 포함한 경우에는, 혼탁화제으로서, 이하의(i-1)~(i-3) 중 어느 하나의 항에를 포함하는 것이, 보다 바람직하다.

[0534] (i-1) 폴리비닐피롤리돈, 및 폴리에틸렌 글리콜

[0535] (i-2) 폴리비닐피롤리돈, 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염

[0536] (i-3) 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염

[0537] 또 이러한 본 발명의 주사용 제제는, (i-1)~(i-3)의 머지않아를 포함한 경우에 대해도, 폴리비닐피롤리돈의 농도는, 상기대로, 0.1~100 mg/mL가 바람직하고, 1~50 mg/mL가 보다 바람직하고, 2~20 mg/mL가 한층 더 바람직하다. (i-1) 또는(i-3)냄새나서는, 폴리에틸렌 글리콜의 농도는, 약 0.05~ 약 100 mg/mL가 바람직하고, 약 0.1~ 약 50 mg/mL가 보다 바람직하다. (i-2) 또는(i-3)냄새나서는, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염의 농도는, 약 0. 5~50 mg/mL가 바람직하고, 1~30 mg/mL가 보다 바람직하고, 2~20 mg/mL가 한층 더 바람직하다.

[0539] 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염을 포함하는 것으로, 제조시에 점도 증가를 억제하고 얻는다. 이 때문에, 효율적으로 아리피프라졸 또는 그 염 혹은 brexpiprazole 또는 그 염을 분쇄해 소망한 입경으로 하는 것이 가능해져 바람직하다. 또, 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 것으로, 얻을 수 있는 주사용 제제를 장기간 보존했을 경우에, 이수가 방지 될 수 있는 것으로부터 바람직하다. (i-1)~(i-3) 중에서도, 이것들 양쪽 모두의 효과를 얻을 수 있을 수 있는 일로부터, 특히(i-3)가 바람직하다.

[0541] 또, 본 발명의 아리피프라졸 주사용 제제 또는 brexpiprazole 주사용 제제가, 혼탁화제A으로서(ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염을 포함한 경우는, 폴리에틸렌 글리콜의 농도는, 약 0.05~ 약 2 mg/mL가 바람직하고, 약 0.1~ 약 1 mg/mL가 보다 바람직하다. 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염의 농도는, 약 0. 5~50 mg/mL가 바람직하고, 1~30 mg/mL가 보다 바람직하고, 2~20 mg/mL가 한층 더 바람직하다.

[0543] 또, 본 발명의 아리피프라졸 주사용 제제 또는 브렉스피프라졸(brexpiprazole) 주사용 제제가, 혼탁화제A으로서 (ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염을 포함하고, 한층 더 다른 혼탁화제도 포함한 경우에는, 해당 다른 혼탁화제로서는, 폴리비닐피롤리돈이 포함되는 것이 바람직하다. 즉, 본 발명의 주사용 제제는, 혼탁화제A으로서 (ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염을 포함하고, 한층 더 다른 혼탁화제도 포함한 경우에는, 혼탁화제으로서, 상기 (i-3)를 포함하는 것이, 보다 바람직하다. 또 이 경우에 대해서는, 폴리에틸렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염, 및 폴리비닐피롤리돈의 농도는, 상기 (i-3)에 대해 기재한 대로이다.

[0545] 본 발명의 아리피프라졸 주사용 제제 또는 brexpiprazole 주사용 제제에 대해(i-3)의 혼탁화제를 이용하는 경우에, 특히 바람직한 조성로서는, 폴리비닐피롤리돈이, 0. 5~20 mg/mL, 폴리에틸렌 글리콜이 0.1~100 mg/mL, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염이 0. 5~50 mg/mL, 아리피프라졸 또는 그 염이 250~450 mg/mL(보다 바람직하게는 300~400 mg/mL), 의 조성을 들 수 있다. 또, 이 때에, 폴리에틸렌 글리콜이 폴리에틸렌 글리콜 400 또는 폴리에틸렌 글리콜 4000이면 더욱 바람직하다. 또, 폴리비닐피롤리돈이, K값이 약 12~ 약 20의 것으면 더욱 바람직하다. 또, 아리피프라졸 또는 그 염의 평균 1차 입자경이, 1~10 μm이면 더욱 바람직하다.

[0547] 또, 아리피프라졸 또는 그 염 혹은 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염의 평균 1차 입자경은, 너무나 너무 크면 침강하여 버리는 우려가 있기 때문에, 바람직하게는 0. 5~30 μm 정도이며, 1~20 μm정도가 보다 바람직하다. 지효성을 유지하기 위해서는, 1개월 1회 투여에 있어서의 본 발명의 주사용 제제의 아리피프라졸 또는 그 염 혹은 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염의 평균 1차 입자경은, 바람직하게는 1~10 μm, 보다 바람직하게는 2~7 μm, 한층 더 바람직하게는 2~4 μm이다.2개월 1회 투여 또는 3개월 1회 투여에 있어서의 본 발명의 주사용 제제에 대해서는, 평균 1차 입자경은, 바람직하게는 1~50 μm, 보다 바람직하게는 4~30 μm, 한층 더 바람직하게는 5~20 μm이다. 또, 평균2차 입자경은 평균 1차 입자경의 3배 이하인 것이 바람직하고, 2배 이하인 것이 더욱 바람직하다.

[0549] 또 본 발명의 아리피프라졸 주사용 제제에 대해 한층 더 상세 해설 하면, 1개월 1회 투여에 있어서의 본 발명의 주사용 제제의 아리피프라졸 또는 그 염의 함유량은, 아리피프라졸 환산으로, 바람직하게는 약 200~ 약 600 mg/mL, 보다 바람직하게는 약 200~ 약 400 mg/mL, 한층 더 바람직하게는 약 300 mg/mL이다.1개월 1회 투여에 있어서의 본 발명의 주사용 제제에 있어서, 아리피프라졸 또는 그 염의 평균 1차 입자경은, 바람직하게는 1~10 μm, 보다 바람직하게는 1~5 μm, 한층 더 바람직하게는 2~4 μm이다. 투여 용량은, 바람직하게는 0.3~3 mL, 한층 더 바람직하게는 0.6~2 mL, 한층 더 바람직하게는 1~1. 5 mL이다.

[0550] 2개월 1회 투여 또는 3개월 1회 투여에 있어서의 본 발명의 주사용 제제의 아리피프라졸 또는 그 염의 함유량은, 아리피프라졸 환산으로, 바람직하게는 약 300~ 약 600 mg/mL, 보다 바람직하게는 약 350~ 약 500 mg/mL, 한층 더 바람직하게는 약 400 mg/mL이다. 2개월 1회 투여 또는 3개월 1회 투여에 있어서의 본 발명의 주사용 제제에 있어서, 아리피프라졸 또는 그 염의 평균 1차 입자경은, 바람직하게는 1~30  $\mu\text{m}$ , 보다 바람직하게는 4~20  $\mu\text{m}$ , 한층 더 바람직하게는 5~10  $\mu\text{m}$ 이다. 2개월 1회 투여의 경우, 투여 용량은, 바람직하게는 0. 5~5 mL, 한층 더 바람직하게는 1~3 mL, 한층 더 바람직하게는 1. 5~2. 5 mL이다. 3개월 1회 투여의 경우, 투여 용량은, 바람직하게는 0.7~8 mL, 한층 더 바람직하게는 1. 5~4. 5 mL, 한층 더 바람직하게는 2~4 mL이다.

[0551] 또, 본 발명의 brexpiprazole 주사용 제제에 대해 한층 더 상세 해설 하면, 1개월 1회 투여에 있어서의 본 발명의 주사용 제제의 brexpiprazole 또는 그 염의 함유량은, brexpiprazole 환산으로, 바람직하게는 약 200~ 약 600 mg/mL, 보다 바람직하게는 약 200~ 약 400 mg/mL, 한층 더 바람직하게는 약 300 mg/mL이다. 1개월 1회 투여에 있어서의 본 발명의 주사용 제제에 있어서, brexpiprazole 또는 그 염의 평균 1차 입자경은, 바람직하게는 1~10  $\mu\text{m}$ , 보다 바람직하게는 1~5  $\mu\text{m}$ , 한층 더 바람직하게는 2~4  $\mu\text{m}$ 이다. 투여 용량은, 바람직하게는 0.3~3 mL, 한층 더 바람직하게는 0.6~2 mL, 한층 더 바람직하게는 1~1. 5 mL이다.

[0552] 2개월 1회 투여 또는 3개월 1회 투여에 있어서의 본 발명의 주사용 제제의 brexpiprazole 또는 그 염의 함유량은, brexpiprazole 환산으로, 바람직하게는 약 300~ 약 600 mg/mL, 보다 바람직하게는 약 350~ 약 500 mg/mL, 한층 더 바람직하게는 약 400 mg/mL이다. 2개월 1회 투여 또는 3개월 1회 투여에 있어서의 본 발명의 주사용 제제에 있어서, brexpiprazole 또는 그 염의 평균 1차 입자경은, 바람직하게는 1~30  $\mu\text{m}$ , 보다 바람직하게는 4~20  $\mu\text{m}$ , 한층 더 바람직하게는 5~10  $\mu\text{m}$ 이다. 2개월 1회 투여의 경우, 투여 용량은, 바람직하게는 0. 5~5 mL, 한층 더 바람직하게는 1~3 mL, 한층 더 바람직하게는 1. 5~2. 5 mL이다. 3개월 1회 투여의 경우, 투여 용량은, 바람직하게는 0.7~8 mL, 한층 더 바람직하게는 1. 5~4. 5 mL, 한층 더 바람직하게는 2~4 mL이다.

[0554] 본 발명의 아리피프라졸 주사용 제제 또는 brexpiprazole 주사용 제제는, 상기(α) 및(β)의 효과를 제공하는 것이어, 젤상인 경우 와 유동성을 나타내는 경우(즉 콜로이드 용액상)인 경우 와가 있다. 또, (α) 및(β)의 효과를 제공할까를, 회전식 레오 미터를 이용해 객관적으로 확인할 수가 있는 것은, 상기대로이다.

[0556] 본 발명의 아리피프라졸 주사용 제제 또는 brexpiprazole 주사용 제제를 제조하는에 있어서는, 원료를 혼합한 혼합액을 제조해, 이것에 포함되는 아리피프라졸 또는 그 염 혹은 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염을 소망한 평균 1차 입자경과 되도록 분쇄해, 또 필요에 따라서 에이징 처리를 실시할 방법이 매우 적합하다.

[0557] 특히, 본 발명의 젤상의 아리피프라졸 주사용 제제의 제조에는, 예를 들면, 아리피프라졸 또는 그 염을 200~600 mg/mL, 물, 및

[0558] 이하의(i) 및(ii)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 혼탁화제

[0559] (i) 폴리비닐피롤리돈

[0560] (ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염

[0561] 을 포함하고, 상기 아리피프라졸 또는 그 염의 평균 1차 입자경이 0. 5~30  $\mu\text{m}$ 인 혼합액을 5~70°C으로 5분 이상 정치하는 것, 을 포함한, 제조 방법을 매우 적합하게 이용할 수가 있다. 또, 예를 들면, 아리피프라졸 또는 그 염을 200~600 mg/mL, 물, 및 이하의(i) 및(ii)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 혼탁화제

[0562] (i) 폴리비닐피롤리돈

[0563] (ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염

[0564] 을 포함한 혼합액중에서, 아리피프라졸 또는 그 염을 분쇄해 평균 1차 입자경을 0. 5~30  $\mu\text{m}$ 으로 하는 것, 및, 상기 분쇄 후의 혼합액을 5~70°C으로 5분 이상 정치하는 것, 을 포함한, 제조 방법을, 매우 적합하게 이용할 수가 있다.

[0565] 또 특히, 본 발명의 젤상의 brexpiprazole 주사용 제제의 제조에는, 예를 들면, 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염을 200~600 mg/mL, 물, 및

[0566] 이하의(i) 및(ii)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 혼탁화제

[0567] (i) 폴리비닐피롤리돈

- [0568] (ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염
- [0569] 을 포함하고, 상기 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염의 평균 1차 입자경이 0.5~30  $\mu\text{m}$ 인 혼합액을 5~70°C으로 5분 이상 정치하는 것, 을 포함한, 제조 방법을 매우 적합하게 이용할 수가 있다. 또, 예를 들면, 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염을 200~600 mg/mL, 물, 및 이하의(i) 및(ii)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 혼탁화제
- [0570] (i) 폴리비닐피롤리돈
- [0571] (ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그 염
- [0572] 을 포함한 혼합액중에서, 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염을 분쇄해 평균 1차 입자경을 0.5~30  $\mu\text{m}$ 으로 하는 것, 및, 상기 분쇄 후의 혼합액을 5~70°C으로 5분 이상 정치하는 것, 을 포함한, 제조 방법을, 매우 적합하게 이용할 수가 있다.
- [0574] 또 이러한 주사용 제제를 제조하는 것에 즈음해, 상기대로 5~70°C으로 5분 이상 정치하는 것이 바람직하고, 또, 에이징 처리를 실시하는 것이 보다 바람직하다. 에이징 처리를 실시하는 것으로, (예를 들면 저온으로 정치하는 경우나 충격이 단속적으로 생기는 상황에 두는 경우에 비해, )보다 확실히 겔상 조성물을 제조할 수가 있다. 또, 상술한 에이징 처리 조건이면, 수분이 증발하거나 혹은, 단단하고 겔화해 끝충격을 주어도 간단하게는 콜로이드 용액상으로 안 된다, 와 말한 문제도 거의 발생하지 않기 때문에, 바람직하다.
- [0576] 또, 상기 혼합액중에 포함되는 혼탁화제의 농도는, 상술한, 주사용 제제에 포함되는 혼탁화제의 농도 와 같이 인 것이 바람직하다. 해당 혼합액중의 농도가, 그대로 주사용 제제중의 농도 와 되기 때문이다.
- [0577] 또, 본 발명의 아리피프라졸 주사용 제제를 제조하는 경우에 있어서의, 혼합액에 배합되는 아리피프라졸 또는 그 염은, 예를 들면 위에서 설명한 바와 같이, 일수화물 형태(아리피프라졸 수화물 A), 및 다수의 무수 형태, 즉 무수 결정 B, 무수 결정 C, 무수 결정 D, 무수 결정 E, 무수 결정 F, 또는 무수 결정 G일 수 있다. 바람직하게는 일수화물 형태이며, 아리피프라졸 수화물 A가 특히 바람직하다. 이것들은 1종 단독으로 또는 2종 이상을 조합해 이용할 수가 있다.
- [0578] 또, 본 발명의 brexpiprazole 주사용 제제를 제조하는 경우에 있어서의, 혼합액에 배합되는 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염은, 특히 제한되지 않지만, 예를 들면 무수물 형태 또는 이수변화물 형태일 수 있다. 바람직하게는 이수변화물 형태이다. 이것들은 일종 단독으로 또는 2종 이상을 조합해 이용할 수가 있다.
- [0579] 또, 혼합액중의 아리피프라졸 또는 그 염 혹은 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염을 분쇄하는 방법로서는, 특히 제한되지 않고, 공지의 방법을 사용할 수 있다. 예를 들면 상술의 방법을 사용할 수 있다. 구체적으로는, 예를 들면 습식 분쇄 방법이 바람직하다. 습식 분쇄 방법으로서는, 습식 볼밀링(wet ball milling)이나 고압 균일화 분쇄(high pressure homogenization), 고전단 균일화(high shear homogenization) 등이 바람직하다. 상기 분쇄 방법에 추가하여, 다른 저및고에너지 밀(예를 들면, 롤러 제분기)도 사용할 수가 있다. 그 외의 방법로서는, 제어된 결정화법(controlled crystallization) 등을 들 수 있다. 또, 예를 들면, Bristol-Meyers Squibb 사에 의해 출원된 충돌 제트 결정화 방법(impinging jet crystallization method, (특표 2007-509153호 공보 참조)나 오오츠카 제약 주식회사에 의해 출원된 고압 균일화를 이용한 습식 분쇄 방법(특원 2007-200088호 참조) 등을 들 수 있지만, 오오츠카 제약 주식회사에 의해 출원된 고압 균일화를 이용한 습식 분쇄 방법(특히 2 단계 습식 분쇄 방법)이 보다 바람직하다.
- [0581] 또, 상기의 겔상의 아리피프라졸 주사용 제제의 제조 방법 또는 겔상의 brexpiprazole 주사용 제제의 제조 방법에 있어서, 해당 혼합액을 시린지에 충전해 정치함으로써, 겔상의 아리피프라졸 주사용 제제 또는 겔상의 brexpiprazole 주사용 제제가 프리필드된 프리필드 시린지를 제조할 수가 있다.
- [0582] 이와 같이 해 얻을 수 있는 프리필드 시린지는, 안에 포함되는 주사용 제제(겔상 조성물)를, 시린지의 플런저를 밀어넣어 주사바늘로부터 배출시키는 것만으로, 유동성을 나타내는(콜로이드 용액상이 된다) 모아 두어 그대로 순조롭게 주사바늘로부터 배출시키는 것이 가능한(즉, 상기(β) 효과를 제공한다) 이식해 아리피프라졸 또는 그 염 혹은 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 또는 그 염의 침강과 케이킹이 억제되어 따라, 보존 안정성이 뛰어나는(즉, 상기(α) 효과를 제공한다) 일로부터, 특히 임상 현장에 있어 지극히 유용하다.

[0583] 또 본 발명은, 해당 프리필드 시린지를 갖춘 컷도 포함한다.

[0585] 이하에, 본 발명을 한층 더 구체적으로 설명한다. 또, 본 발명은, 이하의 실시 형태로 한정되는 것은 아니다. 또 'q.s.'는 quantum sufficiat의 약어로서, 충분한 양(sufficient quantity)의 의미를 나타낸다.

[0587] 실시예 1~7

[0588] 표 1에 나타내는 혼탁화제, 염화 나트륨, 인산 이수변소나트륨 일수화물을 물(주사용 물)로 용해하고, 수산화나트륨으로 pH 7.0으로 조정해, 수송체 용액을 제조했다. 유효 성분(아리피프라졸 일수화물)을 제조한 매체로 혼탁하여, 크레 아미쿠스 S1. 5 (M Technique)에서 예비 분쇄를 실시해, 고압 균일화 PANDA NS1001L2K (NIRO-SOAVI)로 분쇄를 실시해, 각 주사용 제제를 제조했다. 또 주사용 제제의 제조는, 수송체 용액에 유효 성분을 혼탁 하는 이후의 조작은 모두 10°C이하로 갔다.

[0589] 얻을 수 있던 각 주사용 제제의 제조 직후는, 모두 유동성을 나타내 콜로이드 용액상의 혼탁액이었다. 도 1에 실시예 1의 주사용 제제의 제조 직후의 사진을 나타낸다. 얻을 수 있던 각 주사용 제제를 투명한 용기에 넣어 1시간, 25°C에서 정지했는데, 어느 주사용 제제도 유동성이 없어져, 젤상의 주사용 제제를 얻을 수 있었다. 실시예 1의 주사용 제제들이 용기를 해당 정지 후, 천천히 기울여 넘어뜨린 상태의 사진을 도 2에 나타낸다. 또 젤화한 각 주사용 제제를 온화하게 쉐이킹 했는데, 젤화한 주사용 제제는, 모두 콜로이드 용액화해, 다시 유동성을 나타냈다. 실시예 1의 주사용 제제를 용기에 넣고 정지 후, 한층 더 용기를 쳐(즉, 젤화한 주사용 제제에 약한 충격을 주고), 해당 용기를 기울여 수평으로 한 상태의 사진을 도 3에 나타낸다.

[0591] 실시예 1~7의 각 주사용 제제에 대해, 젤화 후, 40°C으로 1주간 보관하고 나서, 흔들어 측정한 평균 입자경(평균2차 입자경)을 표 1에 나타내었다. 또, 해당 쉐이킹시에 초음파 처리를 실시했을 때의 평균 입자경(평균 1차 입자경)을 표 1에 나타낸다. 또 평균 입자경의 측정은, 측정 장치으로서 SALS-3000J (제조사 : 시마즈 제작소)를 사용해, 레이저 회절 산란법에 의해 갔다. 이하의 주사용 제제(제조예)에 있어서의 약물의 평균 입자경의 측정도, 해당 측정 장치를 사용해, 레이저 회절 산란법에 의해 갔다.

[0593] 실시예 1~7의 각 주사용 제제에 대해, 쉐이킹 후의 샘플을 1.0~1.2 mL 채취해, 25°C, 50 rpm, 120초의 조건하에서, B형 회전 점도계(주식회사 토키멕제의 TVE-30 H형 원추-평판형 회전 점도계)를 이용해 점도를 측정했다. 표 1에 해당 측정 결과를 나타낸다. 또 상기 점도 측정은, 일본약방 점도 측정법 제 2법으로 준해 측정했다.

## 표 1

성분	기능	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6	실시예 7
		배합비율 (mg/mL)						
아리피프라졸 일수화물	유효성분	416*	416*	416*	416*	416*	416*	416*
카르복시메틸셀룰로스 나트륨	혼탁화제	5	5	5	5	10	10	8
포비돈 K17	혼탁화제	0.5	0.5	4	4	4	4	-
폴리에틸렌글리콜 400	혼탁화제	-	0.1	0.1	-	1	-	-
폴리에틸렌글리콜 4000	혼탁화제	-	-	-	1	-	1	0.1
인산이수소나트륨 일수화물	완충제	0.74	0.74	0.74	0.74	0.74	0.74	0.74
염화나트륨	등장화제	5.7	5.7	5.7	5.7	5.1	5.1	5.7
수산화나트륨	pH 조정제	적정량	적정량	적정량	적정량	적정량	적정량	적정량
주사용 물		적정량	적정량	적정량	적정량	적정량	적정량	적정량
평균입자경 (μm)	이차입자경***	4.1	4.2	3.6	4.8	4.1	5.2	6.3
	일차입자경***	2.7	2.7	2.4	2.8	2.9	3.1	4.5
점도 (mPa · s)		77.1	72.0	72.2	63.8	91.8	88.3	157.7

[0594]

※ : 아리피프라졸 일수화물의 배합 비율(무수물로서 400 mg/mL)

[0596] \*\*\* : 실시예 1에서 6은 초음파 조사를 실시하지 않고 회분셀에 의한 측정, 실시예 7은 초음파 조사를 실시하지 않고 물순환중에 의한 측정

[0597] \*\*\* : 실시예 1에서 6은 0.2%하이드록시 프로필 셀룰로오스 용매를 순환중에서 초음파 조사에 의한 측정, 실시예 7은 혹은 수용매를 순환중에서 초음파 조사에 의한 측정

[0599]

시험예 1

[0600]

아래 표 2에 보여지는 조성물을 가진 주사용 제제는 위에서 설명한 실시예 1~7와 같은 방법으로 (즉, 유효 성분 이외의 성분을 혼합하고, pH를 7.0으로 조정하여 수송체 용액을 제조하며, 이 수송체 용액에 유효 성분을 혼탁하고, 그리고나서 혼탁액을 분쇄한다)제조하였다. 제조 직후에, 각 제조예에서 아리피프라졸 일수화물의 평균 1차 입자경 및 평균2차 입자경을 측정하였다. 그 결과는 모든 제조예들은 약 2.0~4.0  $\mu\text{m}$ 의 평균 1차 입자경과, 약 2.0~7.5  $\mu\text{m}$ 의 평균2차 입자경을 가졌음을 보였다(표 2).

**표 2**

성분	기능	제조예 A1 제조예 A2 제조예 A3 제조예 A4 제조예 A5 제조예 A6					
		배합비율 (mg/mL)					
아리피프라졸 일수화물	유효성분	312*	312*	312*	312*	312*	312*
카르복시메틸셀룰로스 나트륨	현탁화제	0.1	1	4	10	50	100
포비돈 K17	현탁화제	0.74	0.74	0.74	0.74	0.74	0.74
폴리에틸렌글리콜 400	현탁화제	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
폴리에틸렌글리콜 4000	현탁화제	적정량	적정량	적정량	적정량	적정량	적정량
인산이수소나트륨 일수화물	완충제	적정량	적정량	적정량	적정량	적정량	적정량
평균입자경 ( $\mu\text{m}$ )	이차입자경***	7.3	2.8	2.3	2.5	2.3	2.3
	일차입자경****	3.6	2.2	2.2	2.2	2.3	2.3

[0602]

\* : 아리피프라졸 일수화물의 배합 비율(무수물로서 300 mg/mL)

\*\*\* : 제조예 A1로부터 A6는 초음파 조사를 실시하지 않고 수용매를 순환중에서 측정

\*\*\*\* : 제조예 A1로부터 A6는 수용매를 순환중에서 초음파 조사에 의한 측정

제조 후, 각각의 제조예를 투명한 용기에 넣어 5°C, 25°C, 또는 40°C으로 5일간 정치 보존했다. 보존 후, 천천히 기울여 수평으로 한 상태의 사진을 도 4a(5°C보존), 도 4b(25°C보존), 및 도 4c(40°C보존)에 나타낸다. 또 시험예 1의 설명(특히 도표중)에 있어서, 제조예 A1를 '포비돈 K17 0.1mg/mL'라고, 제조예 A2를 '포비돈 K17 1.0mg/mL'라고, 제조예 A3를 '포비돈 K17 4.0mg/mL'라고, 제조예 A4를 '포비돈 K17 10.0mg/mL'라고, 제조예 A5를 '포비돈 K17 50.0mg/mL'라고, 제조예 A6를 '포비돈 K17 100mg/mL'라고, 각각 표기할 수 있다.

도 4a~4c의 결과로부터, 폴리비닐파리돈(포비돈 K17)의 농도가 낮은 것이 겔화하기 쉬운 경향이 있는 것, 및 정치 온도가 높은 것이 겔화하기 쉬운 경향이 있는 것이 인정되었다. 다만, 90°C으로 정치했을 경우에는, 수분이 증발되어, 제제로서 부적합하게 되었다.

또 5°C로 보존한 각 제조예에 대해, 손으로 잘 흔들어 콜로이드 용액상으로 하고 나서(정치 후도 콜로이드 용액 상인 제조예에 대해서도 만약을 위해 쉐이킹 하고 나서) 레오 미터에 제공해, 각각의 점도를 측정했다. 해당 점도 측정의 조건은 다음과 같다.

-측정 장치 : 레오 미터 [Discovery Hybrid Rheometer-2 (DHR-2) 또는 Discovery Hybrid Rheometer-3(DHR-3) (제조사 : TA Instruments)]

-전단 속도(Shear rate) : 10~5→1000 (1/s)

-측정 온도 : 5, 25, 40°C

-동축 실린더 (Concentric Cylinder)를 사용.

-5°C로 보존한 각 제조예를 손으로 흔들어 콜로이드 용액상으로 하고 나서 장치내에 10 mL 넣어 각 제조예를 투입 후, 측정 온도로 5분 ~10분 정치해, 측정을 개시했다(주사용 제제가 겔화하는 것에 대해서는, 해당 정치에 의해 장치내에서 겔화시키는 것을 의도하고 있다).

또 이하, 주사용 제제(제조예)의 점도를 측정하였을 때에는, 이것과 마찬가지로 같은 측정 장치를 이용해 전단 속도의 변화 범위도 같았다. 또, 이와 같이 동축 실린더 (Concentric Cylinder)을 사용했다. 또, 이와 같이 샘플 투입 후 측정 온도로 5분 ~10분 정치하고 나서 측정을 개시했다.

[0618]

해당 점도 측정의 결과를 도 5a(측정 온도 : 5°C), 도 5b(측정 온도 : 25°C), 및 도 5c(측정 온도 : 40°C)에 나타냈다. 또 이들 도면에는, 전단 속도 10~2~1000(1/s)의 범위에서의 결과를 나타낸다. 또 또 각 측정에 있어서, 전단 속도 0.01~0.02(1/s)의 범위에서 측정된 점도, 및 전단 속도 900~1000(1/s)의 범위에서 측정된 점도에 대해, 구체적인 수치를 정리한 표를 이하의 표 3~표 5에 나타낸다. 표 3은 도 5a의 데이터와 표 4는 도 5b의 데이터와 표 5는 도 5c의 데이터와 각각 대응한다.

표 3

(측정온도 : 5 °C)

포비돈 K17 (mg/mL)	0.1	1	4	10	50	100
전단속도 (1/s)						
0.01-0.02	1203.6	155.6	14.8	8.33	13.7	22.5
900-1000	0.024	0.012	0.009	0.010	0.015	0.024

[0619]

표 4

(측정온도 : 25 °C)

포비돈 K17 (mg/mL)	0.1	1	4	10	50	100
전단속도 (1/s)						
0.01-0.02	3416.5	938.6	109.4	171.4	165.9	225.8
900-1000	0.034	0.012	0.008	0.009	0.011	0.016

[0620]

표 5

(측정온도 : 40 °C)

포비돈 K17 (mg/mL)	0.1	1	4	10	50	100
전단속도 (1/s)						
0.01-0.02	3777.0	2145.0	1152.9	1053.2	987.1	1193.0
900-1000	0.042	0.018	0.011	0.011	0.013	0.018

[0621]

특히 도 5b 및 표 4(25°C에서의 측정 결과)를 보면, 폴리비닐파롤리돈의 농도가 2~50 mg/mL정도일 때, 어느 전단 속도에서도 가장 점도가 낮고, 한편 젤화도 달성된 것을 알 수 있었다. 따라서, 폴리비닐파롤리돈 농도가 낮은 것이 점도가 높고, 폴리비닐파롤리돈 농도가 높아지면 20~50 mg/mL정도까지는 점도가 낮아져, 약 100 mg/mL 이상으로 농도가 높아지면, 점도도 재차 높아지는 경향이 있는 것이 인정되었다.

[0622]

시험예 2

아래 표 6에 보여지는 조성물을 가진 주사용 제제(제조예B, C 및 D)는 위에서 설명한 실시예 1~7와 같은 방법으로 (즉, 유효 성분 이외의 성분을 혼합하고, pH를 7.0으로 조정하여 수송체 용액을 제조하며, 이 수송체 용액에 유효 성분을 혼탁하고, 그리고나서 혼탁액을 분쇄한다)제조하였다. 이들 주사용 제제는 25°C, 또는 40°C에서 정 치한 후 젤화되었다. 이들 주사용 제제는, 한번 젤화된 후에도 손으로 가볍게 흔들어주면 졸 상태로 복귀하였다.

[0623]

아리피프라졸 일수화물의 평균 입자경 측정 결과는 다음과 같았다. 제조예B의 평균 1차 입자경은 2.2  $\mu\text{m}$ 이며, 평균2차 입자경은 2.4  $\mu\text{m}$ 였다. 또, 제조예C의 평균 1차 입자경은 4.2  $\mu\text{m}$ 이며, 평균2차 입자경은 4.3  $\mu\text{m}$ 였다. 제조예D의 평균 1차 입자경은 3.9  $\mu\text{m}$ 이며, 평균2차 입자경은 3.9  $\mu\text{m}$ 였다.

표 6

성분	기능	제조예 B	제조예 C	제조예 D
		배합비율 (mg/mL)		
아리피프라졸 일수화물	유효성분	312*	416***	624****
카르복시메틸셀룰로스 나트륨	현탁화제	5	5	5
포비돈 K17	현탁화제	4	4	4
폴리에틸렌글리콜 400	현탁화제	1	1	1
인산이수소나트륨 일수화물	완충제	0.74	0.74	0.74
염화나트륨	등장화제	6.1	5.4	3.5
수산화나트륨	pH 조정제	적정량	적정량	적정량
주사용 물		적정량	적정량	적정량
평균입자경 ( $\mu$ m)	2차입자경****	2.4	4.3	3.9
	일차입자경*****	2.2	4.2	3.9

[0627]

[0628] \* : 아리피프라졸 일수화물의 배합 비율(무수물로서 300 mg/mL)

[0629] \*\* : 아리피프라졸 일수화물의 배합 비율(무수물로서 400 mg/mL)

[0630] \*\*\* : 아리피프라졸 일수화물의 배합 비율(무수물로서 600 mg/mL)

[0631] \*\*\*\* : 제조예B에서 D는 초음파 조사를 실시하지 않고 수용매를 순환중에서 측정

[0632] \*\*\*\*\* : 제조예B로부터 D는 수용매를 순환중에서 초음파 조사에 의한 측정

[0634] 5°C로 보존한 후, 제조예B~D의 주사용 제제는, 손으로 흔들어 콜로이드 용액상으로 하고 나서 레오 미터에 제공해, 5°C, 25°C, 또는 40°C(측정 온도)으로 각각의 점도를 측정했다. 또 5°C보존 후의 제조예B 및 C의 주사용 제제는 콜로이드 용액상이었다. 5°C보존 후의 제조예D의 주사용 제제는 젤상이었다. 측정 결과를, 각각 도 6~8에 나타낸다. 또, 전단 속도 0.01~0.02(1/s)의 범위에서 측정된 점도, 및 전단 속도 900~1000(1/s)의 범위에서 측정된 점도에 대해, 구체적인 수치를 각각 표 7~9에 나타낸다. (제조예B의 측정 결과가 도 6 및 표 7, 제조예C의 측정 결과가 도 7 및 표 8, 제조예D의 측정 결과가 도 8 및 표 9에 나타난다. )

표 7

(제조예 B)

측정온도	5°C	25°C	40°C
전단 속도 (1/s)	점도 (Pa·s)		
0.01-0.02	16.9	245.8	1527.3
900-1000	0.021	0.015	0.018

[0635]

## 표 8

(제조예 C)

측정온도	5°C	25°C	40°C
전단 속도 (1/s)	점도 (Pa·s)		
0.01-0.02	12.9	115.7	1645.4
900-1000	0.030	0.018	0.019

[0636]

## 표 9

(제조예 D)

측정온도	5°C	25°C	40°C
전단 속도 (1/s)	점도 (Pa·s)		
0.01-0.02	266.6	2007.0	9231.9
900-1000	0.115	0.084	0.093

[0637]

[0638] 시험예 3

[0639] 상기 실시예 1~7와 같은 방법으로(즉, 유효 성분 이외의 성분을 혼합해 pH를 7.0에 조정한 수송체 용액을 우선 제조해, 이것에 유효 성분을 혼탁하여, 분쇄를 실시해), 이하의 표 10에 기재의 조성을 가지는 주사용 제제(제조예E)를 제조했다. 해당 제조 예의 주사용 제제는, 겔화되었어도 손으로 가볍게 쉐이킹하는 것으로 콜로이드 용액상으로 되었다. 또 아리피프라졸 일수화물의 평균 입자경 측정 결과는 다음과 같았다. 제조예E의 평균 1차 입자경은 5.4  $\mu\text{m}$ 이며, 평균2차 입자경은 9.5  $\mu\text{m}$ 였다.

[0640]

## 표 10

성분	기능	제조예 E
		배합비율 (mg/mL)
아리피프라졸 일수화물	유효성분	208*
포비돈 K17	현탁화제	0.1
인산이수소나트륨 일수화물	완충제	0.74
염화나트륨	등장화제	7.0
수산화나트륨	pH 조정제	적정량
주사용 물		적정량
평균입자경 ( $\mu\text{m}$ )	이차입자경**	9.5
	일차입자경***	5.4

[0641]

[0642] \* : 아리피프라졸 일수화물의 배합 비율(무수물로서 200 mg/mL)

[0643] \*\* : 제조예E는 초음파 조사를 실시하지 않고 수용매를 순환중에서 측정

[0644] \*\*\* : 제조예E는 수용매를 순환중에서 초음파 조사에 의한 측정

[0645] 제조예E의 주사용 제제는, 5°C로 보존 후, 손으로 잘 훤파여 콜로이드 용액상으로 하고 나서 레오 미터에 제공해, 5°C, 25°C, 또는 40°C(측정 온도)으로 각각의 점도를 측정했다. 결과를 도 9 a에 나타낸다. 또, 전단 속도 0.01~0.02(1/s)의 범위에서 측정된 점도, 및 전단 속도 900~1000(1/s)의 범위에서 측정된 점도에 대해, 구체적인 수치를 표 11에 나타낸다.

표 11

(제조예 E)

측정온도	5°C	25°C	40°C
전단 속도 (1/s)	점도 (Pa·s)		
0.01-0.02	45.2	170.5	376.4
900-1000	0.008	0.007	0.008

[0647]

또, 제조예E의 주사용 제제를 제조 후, 5°C, 25°C 또는 40°C으로 5일간 정치 보존했는데, 어느 조건에서도 제조 예E의 주사용 제제는 겔화하고 있었다(주사용 제제를 용기에 넣고 5일간 정치 보존한 후의 사진을 도 9 b에, 보존 후에 천천히 기울여 수평으로 한, 주사용 제제를 포함한 용기의 사진을 도 9 c에, 각각 나타낸다. ).

[0650]

제조예A1~E의 점도 측정 결과는, 전단 속도 0.01~0.02(1/s)의 범위에서 측정되는 주사용 제제의 점도가 약 40(Pa·s) 이상이면, 제제가 겔상인 것, 전단 속도가 커지면 제제가 콜로이드 용액상으로 되는 것, 특히 전단 속도 900~1000(1/s)의 범위에서 측정되는 주사용 제제의 점도가 약 0.2 Pa·s이하이면, 그대로 주사하는 것이 가능한 상태라고 말할 수 있는 것, 을 나타내고 있다.

[0652]

#### 시험예 4

[0653]

상기 실시예 1~7와 같은 방법으로(즉, 유효 성분 이외의 성분을 혼합해 pH를 7.0에 조정한 수송체 용액을 우선 제조해, 이것에 유효 성분을 혼탁하여, 분쇄를 실시해), 이하의 표 12에 기재의 조성을 가지는 주사용 제제(제조예F1 및 F2)를 제조했다. 제조예F1 및 F2의 주사용 제제는, 겔화하지 않았다. 또 아리피프라졸 일수화물의 평균 입자경 측정 결과는 다음과 같았다. 제조예F1의 평균 1차 입자경은 3.2 μm이며, 평균2차 입자경은 5.6 μm 였다. 또, 제조예F2의 평균 1차 입자경은 2.7 μm이며, 평균2차 입자경은 2.7 μm였다.

표 12

성분	기능	제조예 F1	제조예 F2
		배합비율 (mg/mL)	배합비율 (mg/mL)
아리피프라졸 일수화물	유효성분	104*	104*
포비돈K17	현탁화제	0.1	4
인산이수소나트륨 일수화물	완충제	0.74	0.74
염화나트륨	등장화제	8.0	8.0
수산화나트륨	pH 조정제	적정량	적정량
주사용 물		적정량	적정량
평균입자경 (μm)	이차입자경**	5.6	2.7
	일차입자경***	3.2	2.7

[0654]

※ : 아리피프라졸 일수화물의 배합 비율(무수물로서 100 mg/mL)

※※ : 제조예F1, F2는 초음파 조사를 실시하지 않고 수용매를 순환중에서 측정

[0657]

※※※ : 제조예F1, F2는 수용매를 순환중에서 초음파 조사에 의한 측정

- [0660] \* 제조예F1 및 F2의 주사용 제제에 대해, 5°C로 보존한 후, 손으로 좋다 쉐이킹 하고 나서 레오 미터에 제공해, 5°C, 또는 25°C(측정 온도)로 각각의 점도를 측정했다. 결과를 도 10 a에 나타낸다.
- [0661] 또, 전단 속도 0.01~0.02(1/s)의 범위에서 측정된 점도, 및 전단 속도 900~1000(1/s)의 범위에서 측정된 점도에 대해, 구체적인 수치를 표 13에 나타낸다.

### 표 13

(제조예 F 1 및 F 2)

포비돈 K17 (mg/mL)	0.1		4.0	
측정온도	5 °C	25 °C	5 °C	25 °C
전단 속도 (1/s)	점도 (Pa·s)			
0.01-0.02	13.1	20.4	0.52	1.17
900-1000	0.010	0.006	0.009	0.005

[0663]

[0664] 또, 제조예F1 및 F2의 주사용 제제의 제조 후, 5°C, 25°C 또는 40°C으로 5일간 정차 보존했는데, 어느 조건에서도, 제조예F1 및 F2의 주사용 제제는 겔화하지 않았다. 주사용 제제를 용기에 넣고 5일간 정차 보존한 후의 용기의 사진을 도 10 b에, 보존한 후에 천천히 기울여 수평으로 한 주사용 제제를 포함한 용기의 사진을 도 10 c에, 각각 나타낸다. 또 시험예 4의 설명(특히 도표증)에 있어서, 제조예F1를 '포비돈 K17 0.1mg/mL'라고, 제조예F2를 '포비돈 K17 4.0mg/mL'라고, 각각 표기할 수 있다. 특히, 도 10 b로부터, 어느 조건에서도, 제조예F1 및 F2에 있어서, 입자의 침강을 보여지는 것을 알았다. 겔화에 의해 입자의 균일한 분산을 유지하는 본 발명의 주사용 제제로서는, 제조예F1 및 F2는 부적합하다는 것을 알았다.

[0666] 이상의 시험예 1~4의 결과로부터, 혼탁화제으로서 폴리비닐피롤리돈을 이용해 난용성 약물의 주사용 제제를 제조함으로써, 정차에 의해 겔화해, 한편 가벼운 충격(예를 들면 손으로 쉐이킹하는 등)을 주는 것만으로 콜로이드 용액상에 돌아오는 주사용 제제를 제조하는 것이 가능하다는 것을 알았다.

[0667] 또, 난용성 약물로서 특히 아리피프라졸을 이용했을 경우에는, 아리피프라졸이 특정의 평균 일차 평균 입자경을 가져, 한편 200 mg/mL~600 mg/mL의 농도를 가지는 주사용 제제를 제조함으로써, 정차에 의해 겔화해, 한편 가벼운 충격(예를 들면 손으로 쉐이킹 하는 등)을 주는 것만으로 콜로이드 용액상에 돌아오는 주사용 제제를 제조하는 것이 가능하다는 것을 알았다. 또, 특히 약 20~70°C정도의 온도하에서 정차 보존함으로써 바람직하고 겔화 되어 한편, 가벼운 충격에 의해 콜로이드 용액상에 돌아오는 것을 알 수 있었다.

### 시험예 5

[0670] 상기 실시예 1~7와 같은 방법으로(즉, 유효 성분 이외의 성분을 혼합해 pH를 7.0에 조정한 수송체 용액을 우선 제조해, 이것에 유효 성분을 혼탁하여, 분쇄를 실시해), 이하의 표 14에 기재의 조성을 가지는 주사용 제제(제조예G, H 및 I)를 제조했다. 또 이러한 제조 예의 제조에는, 아리피프라졸 이외의 난용성 약물을 이용했다(표 14 참조). 제조 후, 각 제조 예의 주사용 제제의 점도 및 난용성 약물의 평균 입자경을 상기 제조예 와 같이 측정했다. 여기서 제조한 제조예(G, H 및 I)의 제제는, 겔화해도 손으로 가볍게 쉐이킹 하는 것만으로 콜로이드 용액상으로 되었다.

## 표 14

성분	기능	제조예 G	제조예 H	제조예 I
		배합비율 (mg/mL)		
난용성약물	유효성분	에틸 4-아미노벤조네이트	프로부콜	사이로스타졸
	(배합량)	400	300	300
카르복시메틸셀룰로스나트륨	현탁화제	5	5	5
포비돈K17	현탁화제	4	50	4
폴리에틸렌글리콜 400	현탁화제	1	1	1
인산이수소나트륨 일수화물	원충제	0.74	0.74	0.74
염화나트륨	등장화제	5.4	6.1	6.1
수산화나트륨	pH 조정제	적정량	적정량	적정량
주사용 물		적정량	적정량	적정량
평균입자경 ( $\mu m$ )	이차입자경*	71.5	5.7	6.2
	일차입자경**	40.5	3.3	3.6

[0671]

\* : 제조예G로부터 I는 초음파 조사를 실시하지 않고 수용매를 순환중에서 측정

\*\* : 제조예G로부터 I는 수용매를 순환중에서 초음파 조사에 의한 측정

[0675]

제조 후, 각각의 제조 예의 제제를 투명한 용기에 넣어 5°C, 25°C, 또는 40°C으로 5일간 정차 보존했다. 보존 후, 천천히 기울여 수평으로 한 상태의 사진을 도 11에 나타낸다.

[0676]

또 5°C로 보존한 각 제조 예의 제제에 대해, 손으로 잘 쉐이킹 하고 나서 레오 미터에 제공해, 5°C, 25°C, 또는 40°C(측정 온도)으로 각각의 점도를 상기와 같은 방법으로 측정했다. 제조예G의 점도 측정 결과를 도 12에, 제조예H의 점도 측정 결과를 도 13에, 제조예I의 점도 측정 결과를 도 14에, 각각 나타낸다. 또 또 각 측정에 있어서, 전단 속도 0.01~0.02(1/s)의 범위에서 측정된 점도, 및 전단 속도 900~1000(1/s)의 범위에서 측정된 점도에 대해, 구체적인 수치를 정리한 표를 이하의 표 15~표 17에 나타낸다. 표 15는 도 12의 데이터와 표 16은 도 13의 데이터와 표 17은 도 14의 데이터와 각각 대응한다.

## 표 15

(제조예 G)				
측정온도	5°C	25°C	40°C	
전단 속도 (1/s)	점도 (Pa·s)			
0.01-0.02	11.6	181.0	611.7	
900-1000	0.053	0.032	0.033	

[0678]

## 표 16

(제조예 H)				
측정온도	5°C	25°C	40°C	
전단 속도 (1/s)	점도 (Pa·s)			
0.01-0.02	5.7	16.3	46.2	
900-1000	0.052	0.028	0.020	

[0679]

## 표 17

(제조예 I)

측정온도	5°C	25°C	40°C
전단 속도 (1/s)	점도 (Pa·s)		
0.01-0.02	73.3	218.0	1430.8
900-1000	0.048	0.029	0.027

[0680]

## 시험예 6

상기 실시예 1~7와 같은 방법으로(즉, 유효 성분 이외의 성분을 혼합해 pH를 7.0에 조정한 수송체 용액을 우선 제조해, 이것에 유효 성분을 혼탁하여, 분쇄를 실시해), 이하의 표 18에 기재의 조성을 가지는 주사용 제제(제조예J)를 제조했다. 제제예J의 주사용 제제는, 5°C, 25°C 또는 40°C으로 보존하면 겔화했다. 해당 제조예J의 주사용 제제는, 겔화해도 손으로 가볍게 쉐이킹 하는 것만으로 콜로이드 용액상으로 되었다. 또 아리피프라졸 일수화물의 평균 입자경 측정 결과는 다음과 같았다. 제조예J의 평균 1차 입자경은 5. 5  $\mu\text{m}$ 이며, 평균2차 입자경은 6.9  $\mu\text{m}$ 였다.

[0683]

## 표 18

성분	기능	제조예 J
		배합비율 (mg/mL)
아리피프라졸 일수화물	유효성분	416*
카르복시메틸셀룰로스 나트륨	현탁화제	5
폴리에틸렌글리콜 4000	현탁화제	0.1
인산이수소나트륨 일수화물	완충제	0.74
염화나트륨	등장화제	5.7
수산화나트륨	pH 조정제	적정량
주사용 물		적정량
평균입자경 ( $\mu\text{m}$ )	이차입자경***	6.9
	일차입자경****	5.5

[0685]

※ : 아리피프라졸 일수화물의 배합 비율(무수물로서 400 mg/mL)

※※ : 제조예J는 초음파 조사를 실시하지 않고 수용매를 순환중에서 측정

※※※ : 제조예J는 수용매를 순환중에서 초음파 조사에 의한 측정

제조예J의 주사용 제제에 대해, 5°C로 보존 후, 손으로 잘 흔들어 콜로이드 용액상으로 하고 나서 레오 미터에 제공해, 5°C, 25°C, 또는 40°C(측정 온도)으로 각각의 점도를 측정했다. 결과를 도 15에 나타낸다. 또, 전단 속도 0.01~0.02(1/s)의 범위에서 측정된 점도, 및 전단 속도 900~1000(1/s)의 범위에서 측정된 점도에 대해, 구체적인 수치를 표 19에 나타낸다. 또 5°C로 5일간 정지 보존 후에 제조예J의 주사용 제제는 겔화하고 있었다.

표 19

(제조예 J)

측정온도 (°C)	5	25	40
전단 속도 (1/s)	점도 (Pa·s)		
0.01-0.02	187.2	3593.0	10666.7
900-1000	0.029	0.027	0.044

[0692]

시험예 7

[0693]

상기 실시예 1~7와 같은 방법으로(즉, 유효 성분 이외의 성분을 혼합해 pH를 7.0에 조정한 수송체 용액을 우선 제조해, 이것에 유효 성분을 혼탁하여, 분쇄를 실시해), 이하의 표 20에 기재의 조성을 가지는 주사용 제제(제조예K 및 L)를 제조했다. 제조 후, 해당 주사용 제제를 60°C 12시간에 정치함으로써 에이징 처리를 실시했다. 또, WO2005/041937의 실시예에 기재의 방법으로 준해, 아리피프라졸을 200 mg/mL 또는 400 mg/mL 포함한 동결건조 주사용 제제를 제조했다(각각, 비교예 200, 비교예 400와 한다). 또 아리피프라졸 일수화물의 평균 입자경 측정 결과는 다음과 같았다. 제조예K의 평균 1차 입자경은 2.8 μm이며, 평균2차 입자경은 4.3 μm였다. 또, 제조 예L의 평균 1차 입자경은 6.1 μm이며, 평균2차 입자경은 7.9 μm였다. 그리고, 비교예 200의 평균 1차 입자경은 2.1 μm이며, 평균2차 입자경은 2.1 μm였다. 비교예 400의 평균 1차 입자경은 2.0 μm이며, 평균2차 입자경은 2.1 μm였다.

[0695]

이러한 주사용 제제를, 제조예K 및 비교예 200은 50 mg/kg의 용량으로, 제조예L 및 비교예 400은 100 mg/kg의 용량으로, 웅성 래트의 종아리근중에 주사했다. 투여 후의 아리피프라졸의 혈중 이행성 평가를 위하여, 혈액 샘플을 투여 후 0.25, 1, 3, 6, 9, 14, 21, 28, 42, 및 56일 후에 채취해, 혈청중에 있어서의 아리피프라졸의 농도를 각각 측정했다. 또 제조예K 및 제조예L의 주사용 제제는, 제조 후 바이알에 넣어 정치해 젤화시켜, 투여전에 가볍게 흔들어 젤상으로부터 콜로이드 용액상으로 변화시키고 나서 투여했다. 비교예 200 및 비교예 400의 주사용 제제는, 동결건조 된 것을 물로 복구 이루고 나서 투여했다.

[0696]

도 16에 얻을 수 있던 결과를 그래프화해 나타낸다.

표 20

성분	기능	제조예 K	제조예 L	비교예 200	비교예 400
		배합비율 (mg/mL)			
아리피프라졸 일수화물	유효성분	312*	416***	208****	416***
카르복시메틸셀룰로스 나트륨	현탁화제	5	5	8.32	8
포비돈 K17	현탁화제	4	4	-	-
폴리에틸렌글리콜 400	현탁화제	10	10	-	-
인산이수소나트륨 일수화물	완충제	0.74	0.74	0.74	0.74
스크로스	등장화제	50.5	46	-	-
만니톨	등장화제	-	-	41.6	31
수산화나트륨	pH 조정제	적정량	적정량	적정량	적정량
주사용 물		적정량	적정량	적정량	적정량
평균입자경( μ m)	이차입자경*****	4.3	7.9	2.1	2.1
	일차입자경*****	2.8	6.1	2.1	2.0

[0698]

※ : 아리피프라졸 일수화물의 배합 비율(무수물로서 300 mg/mL)

- [0700] ※※ : 아리피프라졸 일수화물의 배합 비율(무수물로서 400 mg/mL)
- [0701] ※※※ : 아리피프라졸 일수화물의 배합 비율(무수물로서 200 mg/mL)
- [0702] ※※※※ : 초음파 조사를 실시하지 않고 수용매를 순환중에서 측정
- [0703] ※※※※※ : 수용매를 순환중에서 초음파 조사에 의한 측정
- [0705] 제조예K는, 비교예 200와 거의 동등의 PK프로파일을 나타내, 1개월 당 1회 투여되는 지효성 주사용 제제로서 바람직한 PK프로파일이었다. 제조예L는, 비교예 400에 비해, Cmax가 낮아져, 한편 지속성도 동등 이상인 것으로부터, 2~3개월 당 1회 투여되는 지효성 주사용 제제로서, 보다 바람직한 PK프로파일이었다.
- [0707] 시험예 8
- [0708] 상기 시험예 1에 있어서, 5°C로 보존한 주사용 제제(제조예A3~A6)에 대해, 재차 점도 측정을 실시했다. 구체적으로는, 5°C로 보존한 제조예A3~A6의 주사용 제제는 콜로이드 용액상이지만, 만약을 위해 손으로 쉐이킹 하고 나서 레오 미터에 제공해, 40°C으로 5분간 정치해, 그 후 25°C에 되돌리고 나서 측정을 실시한 점 이외는, 시험 예 1와 같은 방법으로 점도 측정을 실시했다.
- [0709] 해당 점도 측정의 결과를 도 17에 나타낸다. 또, 전단 속도 0.01~0.02(1/s)의 범위에서 측정된 점도, 및 전단 속도 900~1000(1/s)의 범위에서 측정된 점도에 대해, 구체적인 수치를 정리한 표를 이하의 표 21에 나타낸다.

### 표 21

(제조예 A3~A6 : 40°C에서 5 분간 정치하고, 그후 25°C에서 측정)

PVP-17PF (mg/mL)	4	10	50	100
전단 속도 (1/s)	점도 (Pa·s)			
0.01-0.02	875.9	955.8	768.1	1029.6
900-1000	0.011	0.012	0.017	0.024

[0710]

[0711] 시험예 9

- [0712] 상기 시험예 2에 있어서, 5°C로 보존한 주사용 제제(제조예B 및 C)에 대해, 재차 점도 측정을 실시했다. 구체적으로는, 5°C로 보존한 제조예B 및 C의 주사용 제제는 콜로이드 용액상이지만, 만약을 위해 손으로 쉐이킹 하고 나서 레오 미터에 제공해, 40°C으로 5분간 정치해, 그 후 25°C에 되돌리고 나서 측정을 실시한 점 이외는, 시험 예 2와 같은 방법으로 점도 측정을 실시했다.
- [0713] 해당 점도 측정의 결과를 도 18에 나타낸다. 또 도 18에는, 시험예 2로 측정 온도 5°C 또는 25°C로 점도 측정 한 결과도 아울러 가리킨다. 또, 도 18에 있어서, 전단 속도 0.01~0.02(1/s)의 범위에서 측정된 점도, 및 전단 속도 900~1000(1/s)의 범위에서 측정된 점도에 대해, 구체적인 수치를 정리한 표를 이하의 표 22에 나타낸다. 표 22중, 측정 온도란의 '40→25'는, 제제를 장치내에서 40°C으로 5분간 정치해, 그 후 25°C에 되돌리고 나서 측정한 것을 나타낸다(이하의 겉(표)도 마찬가지).

### 표 22

각예(아리피프라졸농도	제조예B (300 mg/mL)			제조예C (400 mg/mL)			
	측정온도 (°C)	5	25	40→25	5	25	40→25
전단 속도 (1/s)		점도 (Pa·s)					
0.01-0.02	5	16.9	245.8	741.3	12.9	115.7	1189.5
900-1000	5	0.021	0.015	0.017	0.030	0.018	0.027

[0715]

[0716] 시험예 10

[0717] 포비돈 K17의 배합량을 0.1mg/mL는 아니고 4 mg/mL 와 한 이외는, 시험예 3으로 제조예E를 제조한 것 와 같은 방법으로, 주사용 제제(제조예E')를 제조해, 5°C, 25°C 또는 40°C으로 보존했다. 그리고, 제조 후 5°C로 보존한 제조예E 및 E'의 제제에 대해, 점도 측정을 실시했다. 구체적으로는, 5°C로 보존한 제조예E'의 주사용 제제는 콜로이드 용액상이었지만, 만약을 위해 제조예E 및 E'의 제제를 손으로 쉐이킹 하고 나서 레오 미터에 제공해, 40°C으로 5분간 정지해, 그 후 25°C에 되돌리고 나서 측정을 실시한 점 이외는, 시험예 3와 같은 방법으로 점도 측정을 실시했다. 또, 제조예E'의 제제에 대해서는, 시험예 3와 같은 점도 측정도 갔다(측정 온도: 5°C 또는 25°C).

[0718] 해당 점도 측정의 결과를 도 19 a에 나타낸다. 또 도 19 a에는, 시험예 3으로 측정 온도 5°C 또는 25°C로 제조 예E를 점도 측정한 결과도 아울러 가리킨다. 또, 도 19 a에 있어서, 전단 속도 0.01~0.02(1/s)의 범위에서 측정된 점도, 및 전단 속도 900~1000(1/s)의 범위에서 측정된 점도에 대해, 구체적인 수치를 정리한 표를 이하의 표 23에 나타낸다.

표 23

각예(포비돈농도)	제조예E (0.1 mg/mL)			제조예E' (4.0 mg/mL)		
측정온도 (°C)	5	25	40→25	5	25	40→25
전단 속도 (1/s)	점도 (Pa·s)			점도 (Pa·s)		
0.01-0.02	45.2	170.5	179.8	7.02	25.1	177.3
900-1000	0.008	0.007	0.008	0.007	0.006	0.008

[0719]

[0720] 또, 제조예E'의 주사용 제제를 5°C, 25°C 또는 40°C으로 5일간 정지 보존했는데, 40°C보존한 제제만이 젤화하고 있었다(보존 후에 천천히 넘어뜨려 수평으로 한, 주사용 제제를 포함한 용기의 사진을 도 19 b에 나타낸다. 또 도표중에서는, 제조예E'를 '포비돈 K17 4.0mg/mL'라고, 표기할 수 있다. ).

[0722] 시험예 11

[0723] 유효 성분으로서 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온 이수변화물을 이용해 시험예 1로 제조예A1 및 A2를 제조한 것 와 같은 방법으로, 이하의 표 24에 기재의 조성을 가지는 주사용 제제(제조예M1 및 M2)를 제조했다. 또

7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온이수변화물은, 아래와 같이 합성예 1에서 제조한 것을 이용했다.

[0724] 제조예M1 및 M2는, 젤화되었어도 손으로 가볍게 쉐이킹 하는 것만으로 콜로이드 용액상으로 되었다. 또 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온이수변화물의 평균 입자경 측정 결과는 다음과 같았다. 제조예M1의 평균 1차 입자경은 8.8  $\mu\text{m}$ 이며, 평균2차 입자경은 10.8  $\mu\text{m}$ 였다. 또, 제조예M2의 평균 1차 입자경은 8.3  $\mu\text{m}$ 이며, 평균2차 입자경은 10.2  $\mu\text{m}$ 였다.

## 표 24

성분	기능	제조예 M1	제조예 M2
		배합비율 (mg/mL)	배합비율 (mg/mL)
7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온이수화물	유효성분	324*	324*
포비돈 K17	현탁화제	0.1	1.0
인산이수소나트륨 일수화물	완충제	0.74	0.74
염화나트륨	등장화제	7.0	7.0
수산화나트륨	pH 조정제	적정량	적정량
주사용 물		적정량	적정량
평균입자경 ( $\mu$ m)	이차입자경*** 일차입자경****	10.8 8.8	10.2 8.3

[0725]

[0726] \* : 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)부톡시]-1H-퀴놀린-2-온이수변화물의 배합 비율(무수물로서 300 mg/mL)

[0727] \*\*\* : 초음파 조사를 실시하지 않고 수용매를 순환중에서 측정

[0728] \*\*\*\* : 수용매를 순환중에서 초음파 조사에 의한 측정

[0730] 5°C로 보존한 제조예M1 및 M2의 주사용 제제에 대해, 점도 측정을 실시했다. 구체적으로는, 5°C로 보존한 제조예M2의 제제는 콜로이드 용액상이었지만, 만약을 위해 제조예M1 및 M2의 제제 와도 손으로 쉐이킹 하고 나서 레오 미터에 제공해, 시험에 1와 같은 방법으로 5°C, 25°C, 또는 40°C(측정 온도)으로 점도 측정을 실시했다.

[0731] 해당 점도 측정의 결과를 도 20 a에 나타낸다. 또, 도 20 a에 있어서, 전단 속도 0.01~0.02(1/s)의 범위에서 측정된 점도, 및 전단 속도 900~1000(1/s)의 범위에서 측정된 점도에 대해, 구체적인 수치를 정리한 표를 이하의 표 25에 나타낸다.

## 표 25

각예 (포비돈농도)	제조예 M1 (0.1mg/mL)			제조예 M2 (1mg/mL)		
측정온도 (°C)	5	25	40	5	25	40
전단 속도 (1/s)	점도 (Pa · s)					
0.01~0.02	176.7	816.6	1791.5	19.0	63.7	208.8
900~1000	0.031	0.030	0.038	0.009	0.008	0.008

[0732]

[0733] 또, 제조예M1 및 M2의 주사용 제제를 제조 후, 5°C, 25°C 또는 40°C으로 5일간 정치 보존했는데, 제조예M2의 제제를 5°C로 보존한 것 이외는, 모두 겔화하고 있었다(5일간 보존 후에 넘어뜨린 용기의 사진을 도 20 b에 나타낸다. 또 시험에 11의 설명에 있어서, 제조예M1를 '포비돈 K17 0.1mg/mL'라고, 제조예M2를 '포비돈 K17 1.0mg/mL'라고, 각각 표기할 수 있다. ).

[0735] 합성예 1

[0736] 메타놀 149 L, 7-히드록시-1 H-퀴놀린-2-온 14.87 kg, 및 수산화 칼륨 6.21 kg를 혼합해, 얻을 수 있던 혼합물을 교반했다. 용해 후, 1-브로모-4-클로로 부탄 47.46 kg를 배합해, 환류하 7시간 교반했다. 그 후, 10°C으로 1시간 교반했다. 석출정을 원심분리해, 메타놀 15 L로 세정 후, wet정을 꺼내 탱크에 가르쳤다. 물 149 L를 더해 실온으로 교반했다. 원심분리해, 물 30 L로 세정 후, wet정을 꺼내 탱크에 가르쳤다. 메타놀 74 L를 더해 환류하 1시간 교반한 후, 10°C에 냉각해 교반했다. 석출정을 원심분리해, 메타놀 15 L로 세정했다. 분리정은 60°C으로 건조해, 7-(4-크로로브트키시)-1H-퀴놀린-2-온 15.07 kg를 얻었다.

[0737] 그 다음에, 물 20 L, 탄산칼륨 1.84 kg, 1-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진 염산염 3.12 kg, 에탄올 8 L를 혼

합해, 50°C으로 교반해, 여기에 7-(4-크로로브트키시)-1H-퀴놀린-2-온 2.80 kg를 혼합해, 환류하 9시간 교반했다. 용매를 상압으로 8 L농축 후, 90°C으로 1시간 교반했다. 그 후, 9°C까지 냉각 후 석출정을 원심분리해, 물 8 L, 및 에탄올 6 L로 차례차례 세정했다. 분리정은 60°C으로 건조해, 결점 생성물을 얻었다. 결점 생성물 4.82 kg, 에탄올 96 L를 혼합해, 초산 4.8 L를 유입했다. 환류하 1시간 교반해 용해를 했다. 염산 1.29 kg를 유입한 후, 10°C에 냉각했다. 재차 가열해 1시간 환류시킨 후 7°C까지 냉각했다. 석출정을 원심분리해 에탄올 4.8 L로 세정했다. 분리정은 60°C으로 건조해, 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)-브트키시]-1H-퀴놀린-2-온 · 염산염 5.09 kg를 얻었다. 얻을 수 있던 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)-브트키시]-1H-퀴놀린-2-온 · 염산염 5.00 kg, 에탄올 45 L, 물 30 L를 혼합해, 환류하 교반해 용해시켰다. 활성탄 500 g, 물 5 L를 더해 환류하 30분간 활성탄 처리를 실시했다. 열시 여과 후, 액을 환류하 교반하면서 수산화 나트륨 511 g를 물 1.5 L에 용해한 용액을 유입했다. 환류하 30분간 교반 후, 물 10 L유입한 후, 40°C부근까지 냉각 후, 석출정을 원심분리해, 물 125 L로 세정했다. 분리정은 80°C으로 건조해, 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)-브트키시]-1H-퀴놀린-2-온 3.76 kg를 얻었다.

[0738]

얻을 수 있던 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)-브트키시]-1H-퀴놀린-2-온 3.2 kg, 에탄올 64 L, 물 74 L, 초산 1.77 kg를 혼합해, 산성의 혼합액을 제조한 후, 교반하면서 환류함으로써 용해시켰다(환류 온도 : 84°C). 냉각 속도(0.7°C / min)로 -5°C까지 냉각한 후, 0°C에 냉각한 25%수산화 나트륨 5.9 kg, 물 54 L의 용액에 교반하면서 30분걸려 유입해, pH10의 혼합액을 제조했다. 그 후, 5°C이하로 1시간 교반한 후, 20°C~30°C에 온도상승 해, 또 7시간 교반해, 고액분리했다. 얻을 수 있던 고형물중의 알칼리가 없어질 때까지(구체적으로는, 노액의 pH가 7이 될 때까지), 물(320 L)로 세정했다. 향량이 될 때까지(즉, 그 이상 중량이 변화하지 않는 상태가 될 때까지) 바람 말린 것, 백색 고체으로서 7-[4-(4-벤조[b]티오펜-4-일-피페라진-1-일)-브트키시]-1H-퀴놀린-2-온이수변화물(미분쇄품) 3.21 kg를 얻었다.

## 도면

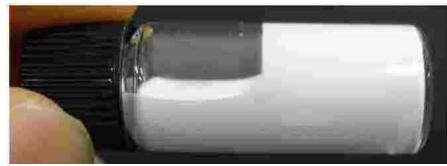
### 도면1



### 도면2



도면3



도면4a



포비돈 K17: 0.1 mg/mL



1.0 mg/mL



4.0 mg/mL



포비돈 K17: 10.0 mg/mL



50.0 mg/mL

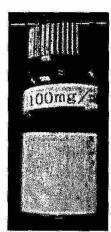


100 mg/mL

도면4b



4.0 mg/mL



100 mg/mL



1.0 mg/mL



50.0 mg/mL



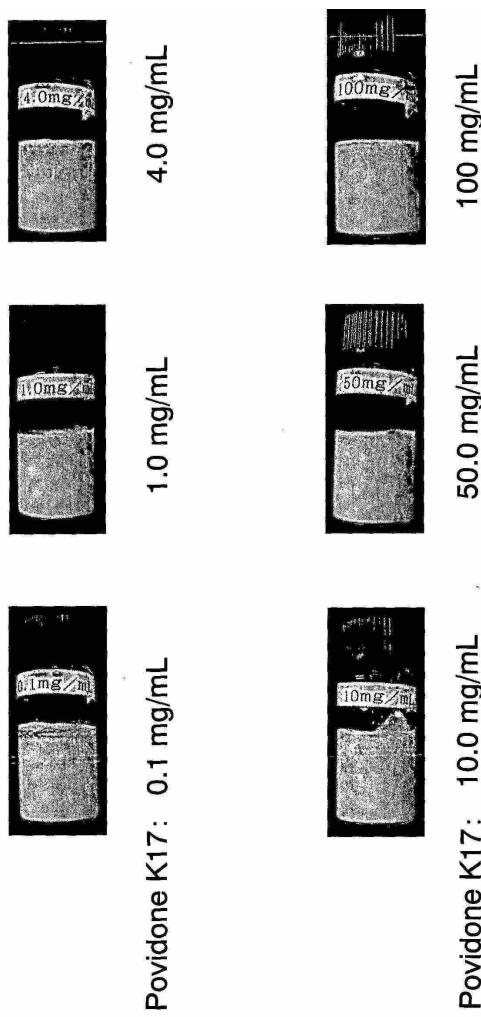
Povidone K17: 0.1 mg/mL

Povidone K17: 10.0 mg/mL

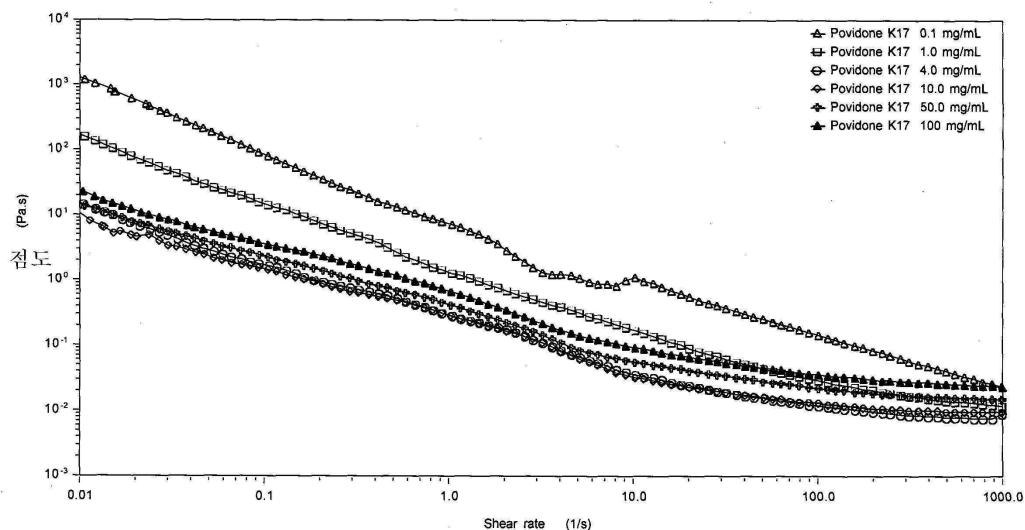


100 mg/mL

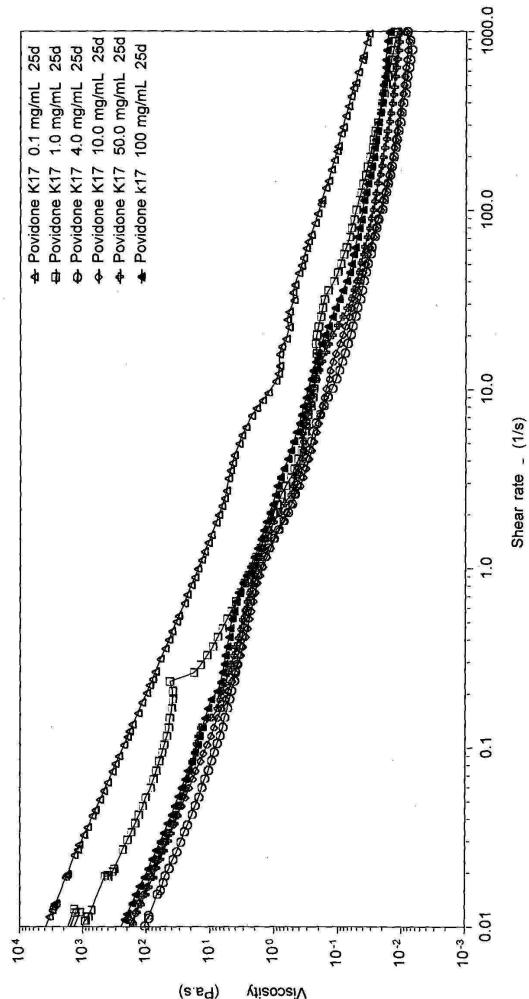
## 도면4c



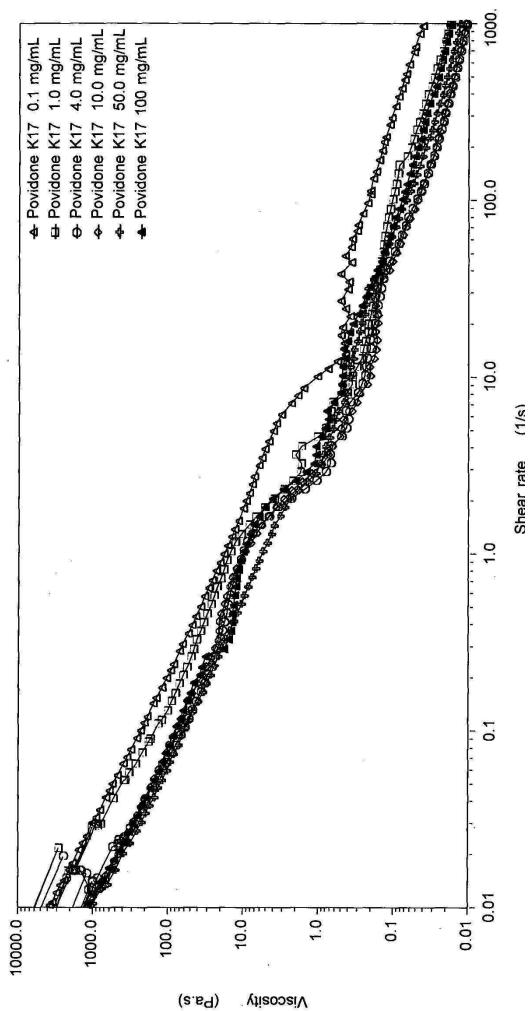
## 도면5a



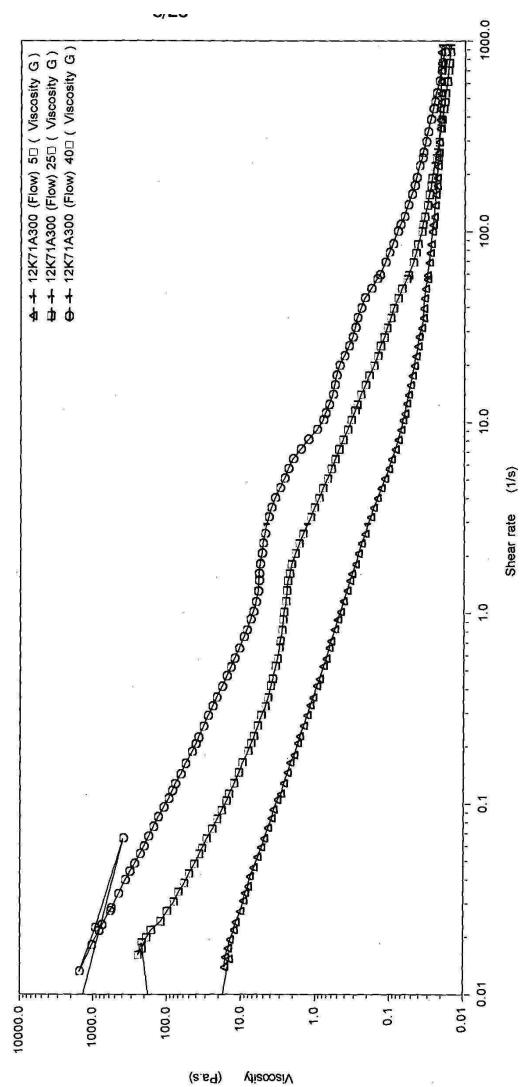
## 도면 5b



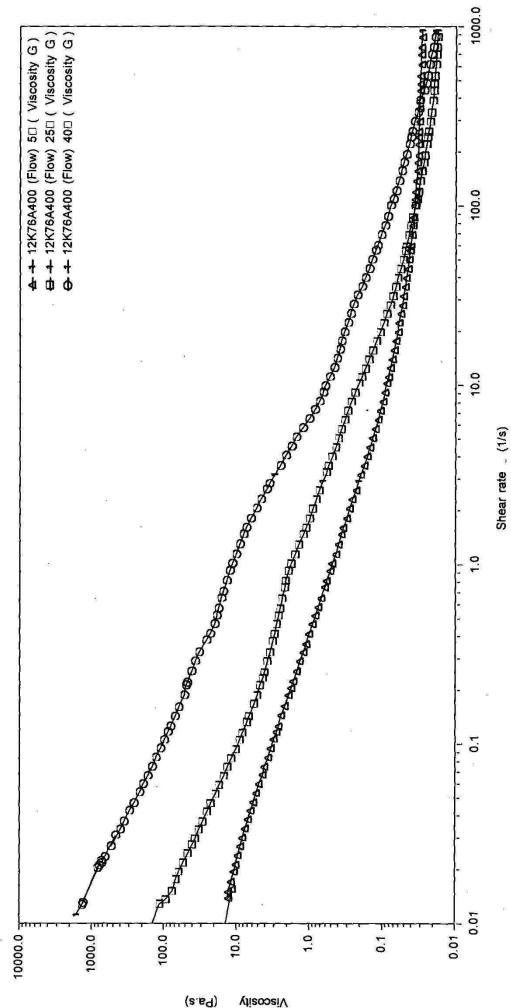
## 도면5c



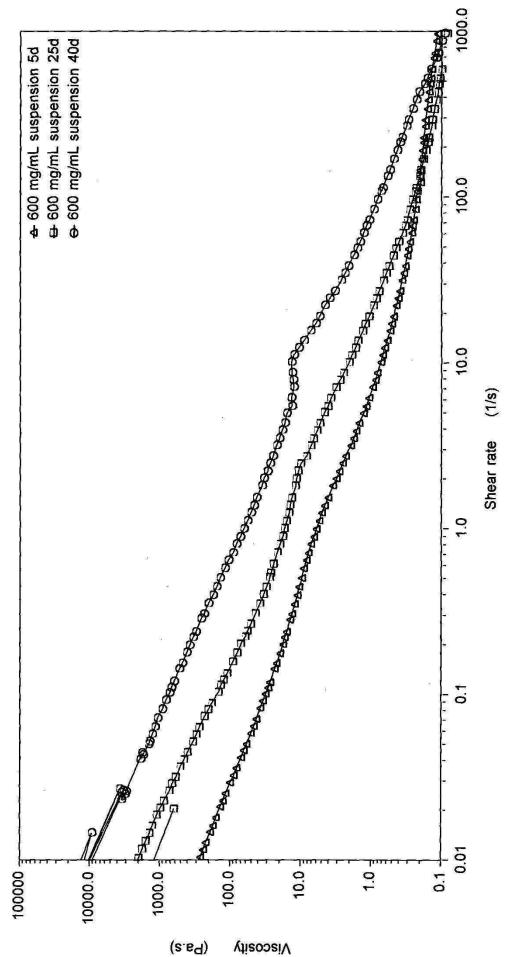
## 도면6



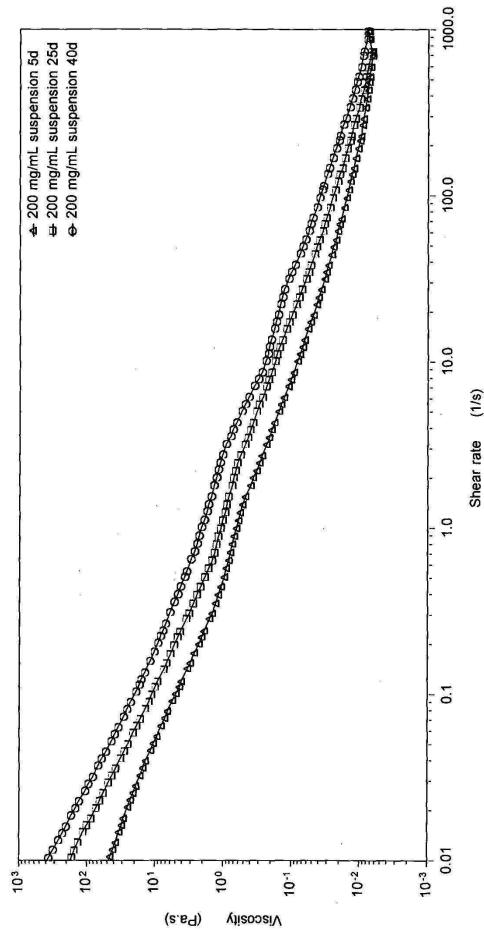
## 도면7



## 도면 8



도면 9a



도면 9b

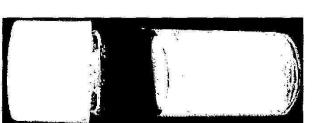
40°C



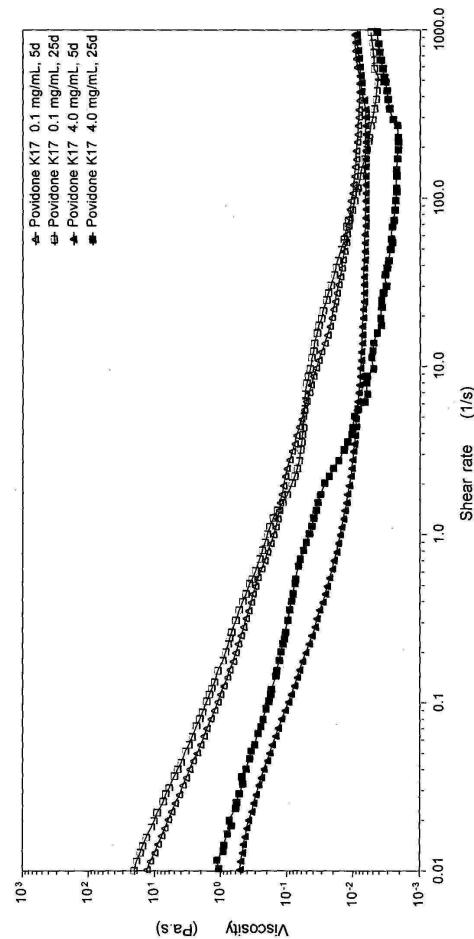
25°C



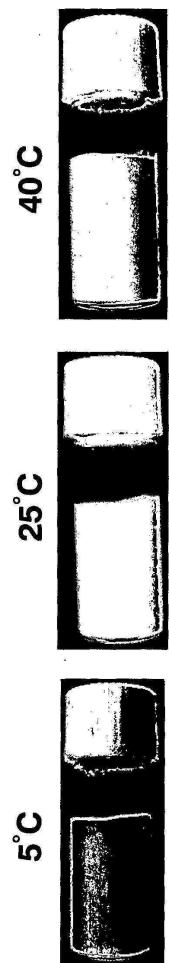
5°C



## 도면 9c



도면 10a



도면 10b

40°C



25°C



5°C

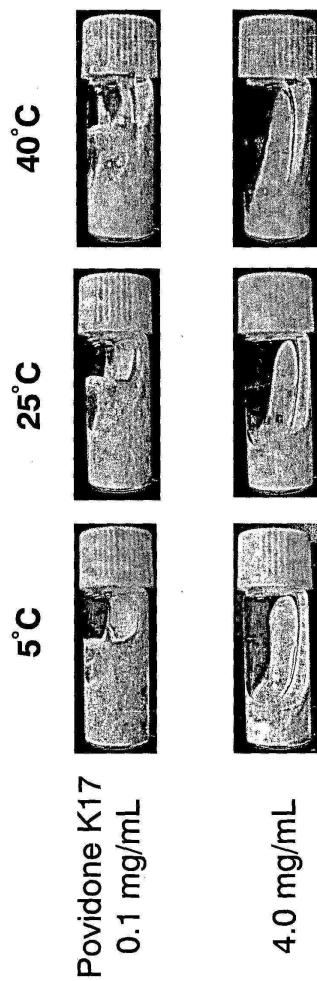


Povidone K17

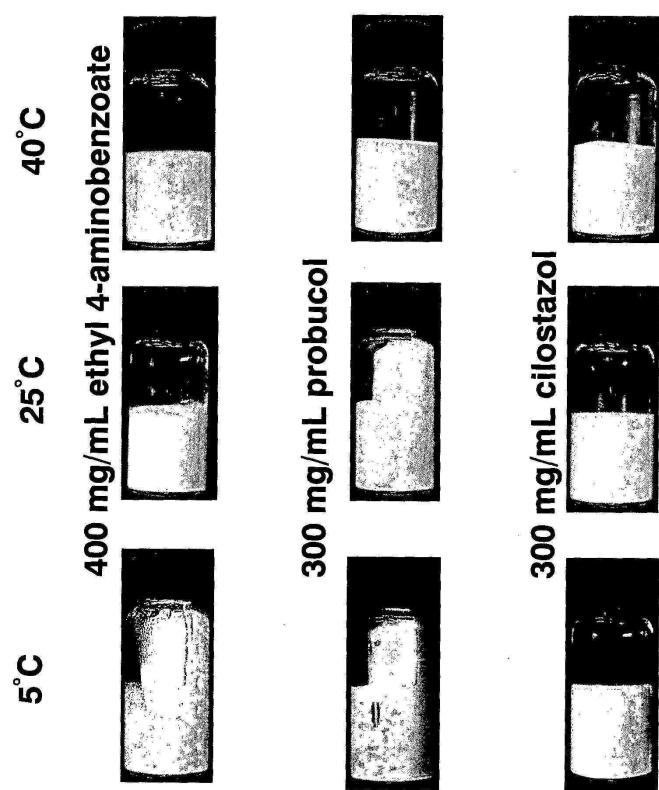
0.1 mg/mL

4.0 mg/mL

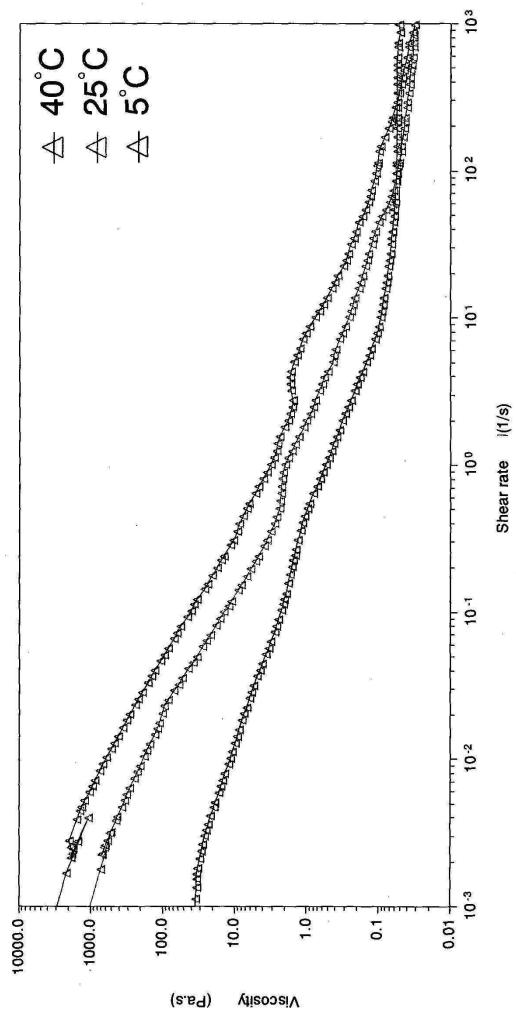
도면 10c



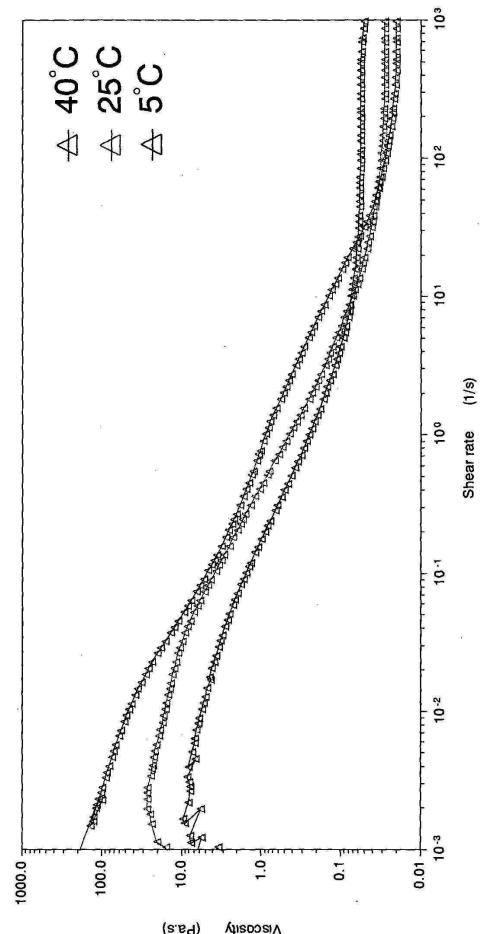
도면11



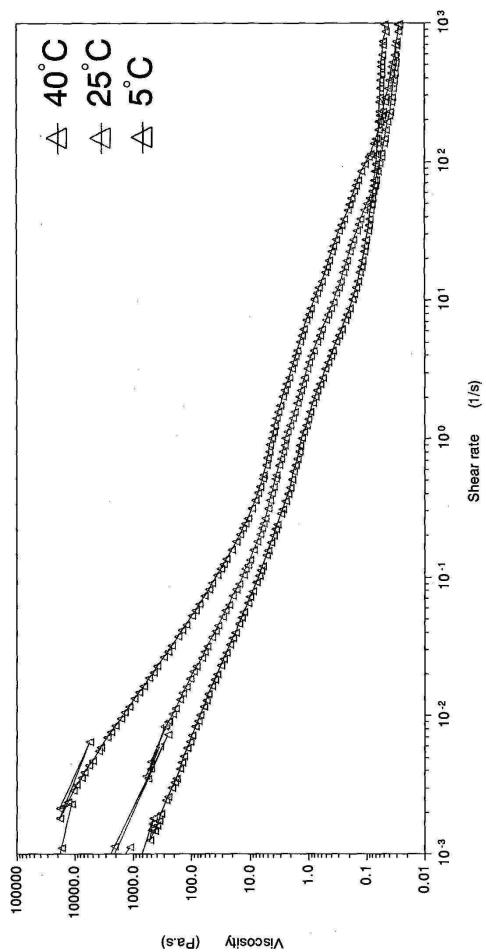
도면 12



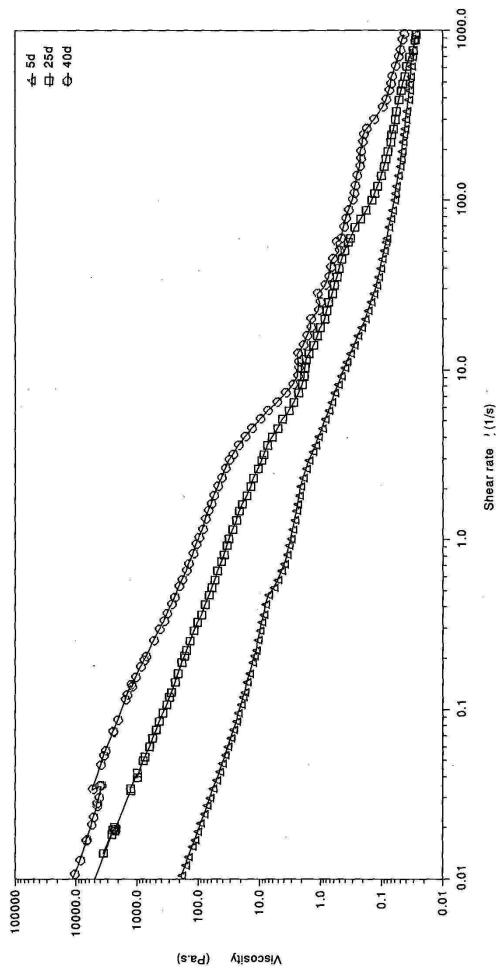
도면 13



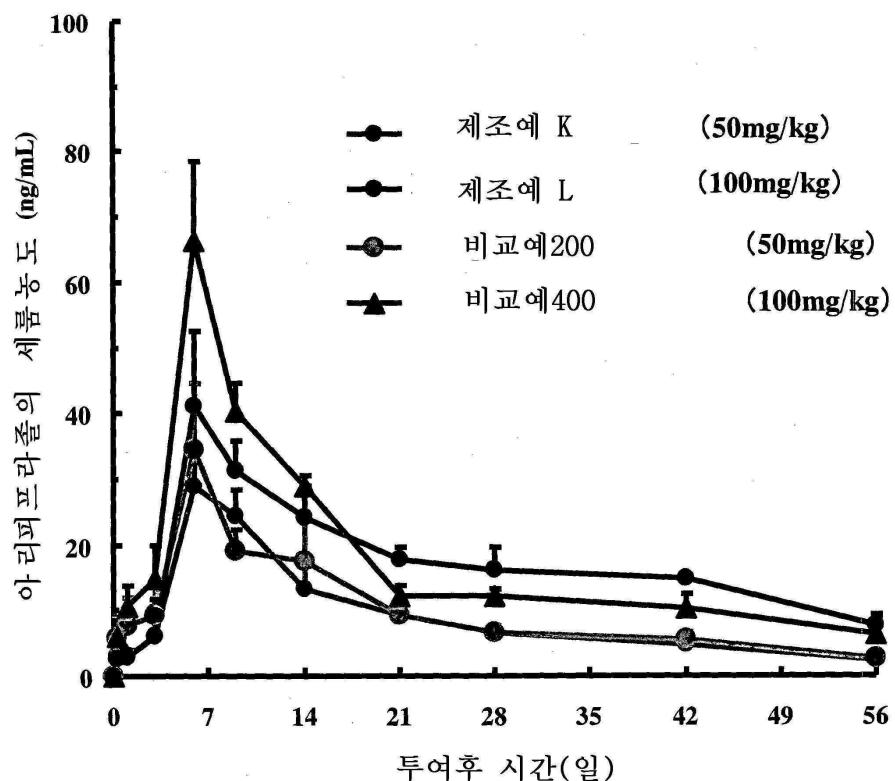
도면 14



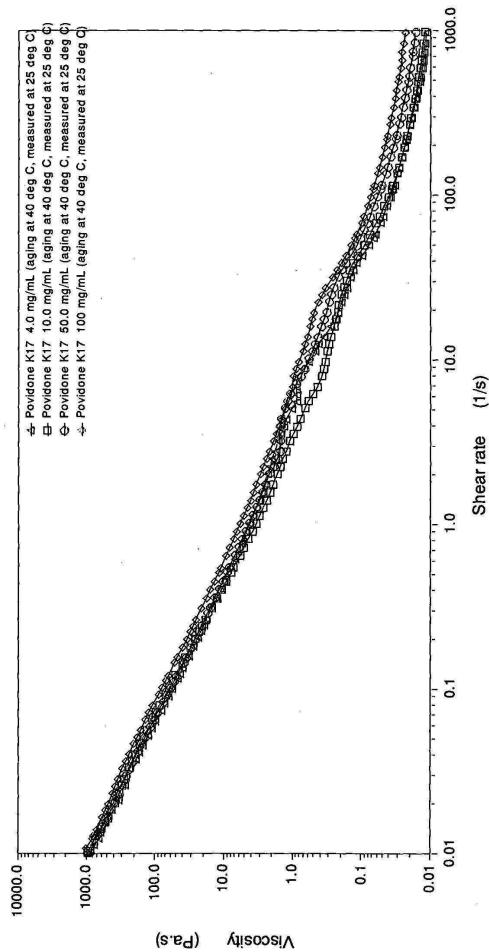
도면 15



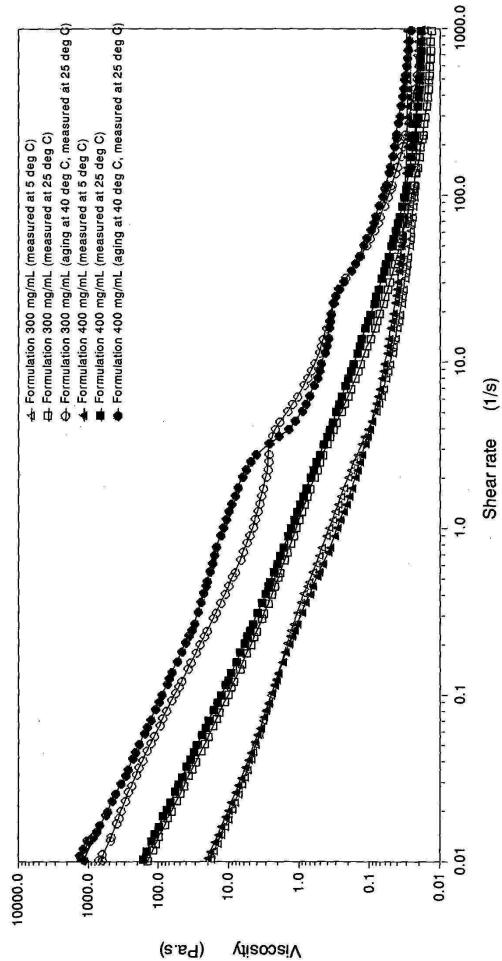
도면16



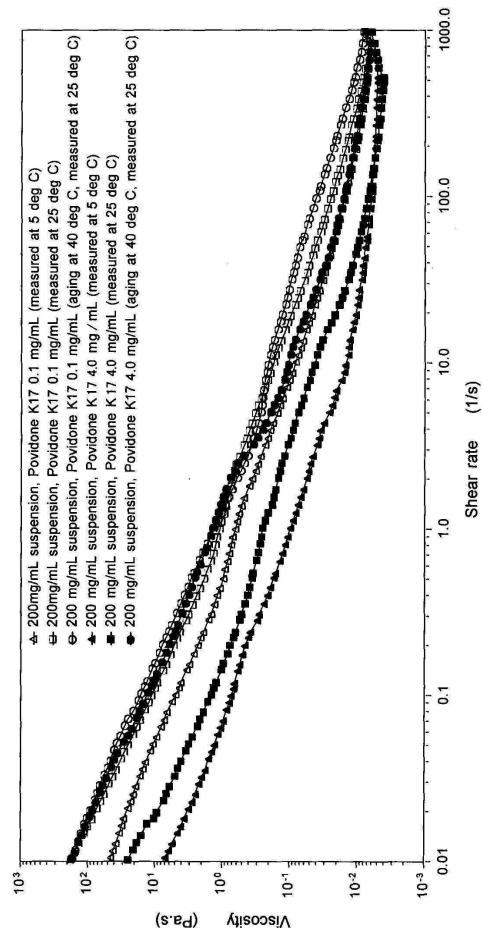
## 도면 17



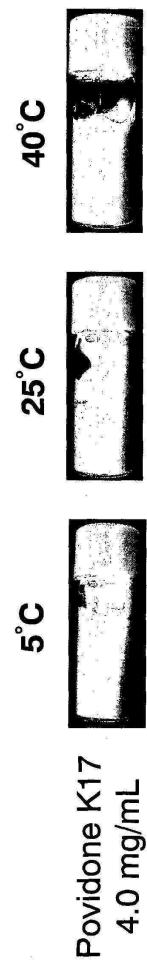
## 도면18



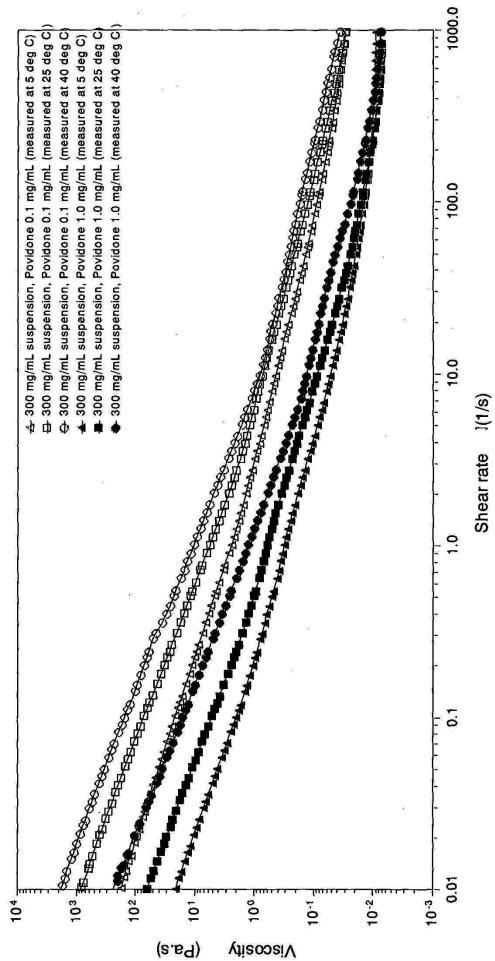
도면 19a



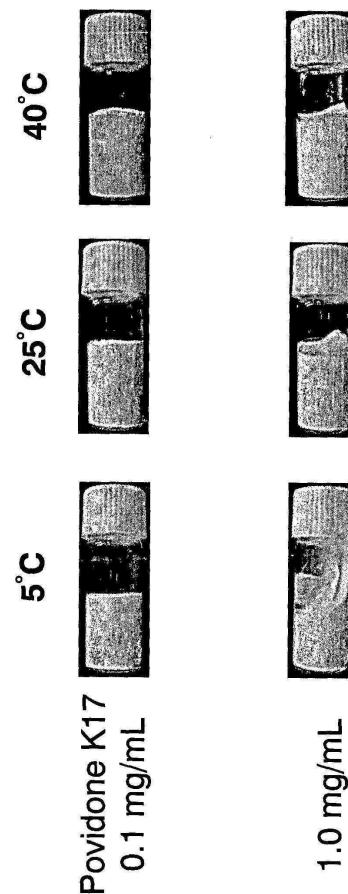
도면 19b



## 도면 20a



## 도면20b



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 18

【변경전】

제15항에 있어서,

상기 난용성 약물의 평균 1차 입자경이 2~7  $\mu\text{m}$ 인 지효성 주사용 제제.

【변경후】

제17항에 있어서,

상기 난용성 약물의 평균 1차 입자경이 2~7  $\mu\text{m}$ 인 지효성 주사용 제제.