(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년07월16일
(11) 등록번호 10-2000897
(24) 등록일자 2019년07월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 31/402* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 9/28* (2006.01)
A61P 5/20 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/2018 (2013.01)
A61K 31/402 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7012497
(22) 출원일자(국제) 2016년10월07일
심사청구일자 2018년08월09일
(85) 번역문제출일자 2018년05월02일
(65) 공개번호 10-2018-0054870
(43) 공개일자 2018년05월24일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2016/080013
(87) 국제공개번호 WO 2017/061621
국제공개일자 2017년04월13일
(30) 우선권주장
JP-P-2015-199694 2015년10월07일 일본(JP)
JP-P-2016-197725 2016년10월06일 일본(JP)
(56) 선행기술조사문헌
US08362274 B2
US20070185211 A1

(73) 특허권자
교와 핫꼬 기린 가부시키가이샤
일본 도꾜도 찌요다꾸 오떼마찌 1쪼메 6-1
(72) 발명자
다니무라, 신지
일본 1008185 도꾜도 찌요다꾸 오떼마찌 1쪼메 6반 1고 교와 핫꼬 기린 가부시키가이샤 혼샤 내
요시이, 히로코
일본 1008185 도꾜도 찌요다꾸 오떼마찌 1쪼메 6반 1고 교와 핫꼬 기린 가부시키가이샤 혼샤 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장수길, 이석재

전체 청구항 수 : 총 44 항 심사관 : 김강필

(54) 발명의 명칭 **아릴알킬아민 화합물 함유 의약 조성물**

(57) 요 약

(4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산(화합물 A) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염 및 부형제를 포함하는, 의약 조성물 등을 제공한다.

(52) CPC특허분류
A61K 9/0053 (2013.01)
A61K 9/2009 (2013.01)
A61K 9/2022 (2013.01)
A61K 9/2806 (2013.01)
A61P 5/20 (2018.01)

(72) 발명자
이와타, 겐지
일본 1008185 도꾜도 찌요다꾸 오떼마찌 1쪼메 6반 1고 교와 핫꼬 기린 가부시키가이샤 혼샤 내
이자와, 나오토
일본 1008185 도꾜도 찌요다꾸 오떼마찌 1쪼메 6반 1고 교와 핫꼬 기린 가부시키가이샤 혼샤 내
오타, 모토히로
일본 1008185 도꾜도 찌요다꾸 오떼마찌 1쪼메 6반 1고 교와 핫꼬 기린 가부시키가이샤 혼샤 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

(4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산(화합물 A) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염, 부형제 및 염기성 첨가제를 포함하는 의약 조성물이며,

해당 부형제가 당, 당알코올 및 셀룰로오스 유도체로부터 선택되는 1종 이상의 물질이고, 또한

해당 염기성 첨가제가 탄산칼슘, 규산칼슘 또는 메타규산알루민산마그네슘인, 의약 조성물.

청구항 2

(4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산(화합물 A) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염, 부형제 및 염기성 첨가제를 포함하고, 또한 코팅 피막을 갖는 의약 조성물이며,

해당 부형제가 당, 당알코올 및 셀룰로오스 유도체로부터 선택되는 1종 이상의 물질이고,

해당 염기성 첨가제가 탄산칼슘, 규산칼슘 또는 메타규산알루민산마그네슘이고, 또한

해당 코팅 피막이 수용성 중합체의 코팅제를 포함하는, 의약 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 수용성 중합체가 폴리비닐알코올폴리에틸렌글리콜 그라프트 공중합체, 폴리비닐피롤리돈, 히프로멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 폴리비닐알코올아크릴산메타크릴산메틸 공중합체 및 폴리에틸렌글리콜로부터 선택되는 1종 이상의 중합체인, 의약 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서, 수용성 중합체가 폴리비닐알코올폴리에틸렌글리콜 그라프트 공중합체, 히프로멜로오스 및 폴리에틸렌글리콜로부터 선택되는 1종 이상의 중합체인, 의약 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 의약 조성물이 코팅 피막을 갖는 의약 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 코팅 피막이 수용성 중합체, 유당, 백당, 산화티타늄 및 탈크로부터 선택되는 1종 이상의 코팅제를 포함하는, 의약 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 수용성 중합체가 폴리비닐알코올폴리에틸렌글리콜 그라프트 공중합체, 폴리비닐피롤리돈, 히프로멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 폴리비닐알코올아크릴산메타크릴산메틸 공중합체 및 폴리에틸렌글리콜로부터 선택되는 1종 이상의 중합체인, 의약 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 부형제가 유당, 만니톨 및 결정 셀룰로오스로부터 선택되는 1종 이상의 물질인, 의약 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 부형제가 만니톨 및 결정 셀룰로오스인, 의약 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 의약 조성물 100중량부에 대하여, 부형제를 0.1중량부 내지 99.9중량부 포함하는, 의약

조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 의약 조성물이 결합제, 붕괴제, 활택제, 착색제 및 광택화제로부터 선택되는 1종 이상의 첨가물을 더 포함하는, 의약 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 결합제가 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸에틸셀룰로오스, 히드록시프로필스타치, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 카르복시비닐 중합체, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알코올, 메타크릴산 공중합체, 마크로골, 전분, 젤라틴, 덱스트린, 풀루란, 한천 및 아라비아 고무로부터 선택되는 1종 이상의 물질인, 의약 조성물.

청구항 13

제11항에 있어서, 붕괴제가 크로스카르멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 카르복시메틸스타치나트륨, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 부분 α화 전분 및 전분으로부터 선택되는 1종 이상의 물질인, 의약 조성물.

청구항 14

제11항에 있어서, 활택제가 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 탈크, 모노스테아르산글리세린, 경질 무수 규산, 푸마르산스테아릴나트륨 및 자당 지방산 에스테르류로부터 선택되는 1종 이상의 물질인, 의약 조성물.

청구항 15

제11항에 있어서, 착색제가 황색 삼이산화철, 산화티타늄, 탈크, 삼이산화철, 흑산화철, 구리클로로필, 구리클로로필린나트륨, 카본 블랙, 약용탄, 식용 색소, 감초 엑기스, 녹차말, 리보플라빈, 부티르산리보플라빈, 인산리보플라빈나트륨 및 미리스트산옥틸도데실로부터 선택되는 1종 이상의 물질인, 의약 조성물.

청구항 16

제11항에 있어서, 광택화제가 카르나우바 왁스, 셸락, 밀랍, 경화유 및 스테아르산마그네슘으로부터 선택되는 1종 이상의 물질인, 의약 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서, 의약 조성물 100중량부에 대하여, 첨가물을 0.1중량부 내지 99.9중량부 포함하는, 의약 조성물.

청구항 18

제2항에 있어서, 코팅 피막 100중량부에 대하여, 코팅제를 0.1중량부 내지 100중량부 포함하는, 의약 조성물.

청구항 19

제2항에 있어서, 폴리비닐알코올폴리에틸렌글리콜 그라프트 공중합체를 함유하는 제1 코팅 피막과, 수용성 중합체, 유당, 백당, 산화티타늄 및 탈크로부터 선택되는 1종 이상의 코팅제를 함유하는 제2 코팅 피막을 갖는, 의약 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 제2 코팅 피막이 착색제를 함유하는, 의약 조성물.

청구항 21

의약 조성물 100중량부에 대하여,

0.5 내지 5.0중량부의 (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산(화합물 A)

또는 그의 약리학적으로 허용되는 염,

50.0 내지 90.0중량부의 부형제, 여기서, 해당 부형제가 당, 당알코올 및 셀룰로오스 유도체로부터 선택되는 1종 이상의 물질이고,

1.0 내지 5.0중량부의 결합제,

0.5 내지 5.0중량부의 염기성 첨가제, 여기서, 해당 염기성 첨가제가 탄산칼슘, 규산칼슘 또는 메타규산알루민산마그네슘이고,

2.0 내지 10.0중량부의 붕괴제,

0.5 내지 3.0중량부의 활택제,

3.0 내지 10.0중량부의 코팅제, 및

0.1 내지 1.0중량부의 착색제를 함유하는, 의약 조성물.

청구항 22

의약 조성물 100중량부에 대하여,

0.5 내지 2.0중량부의 (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산(화합물 A) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염,

70.0 내지 90.0중량부의 부형제, 여기서, 해당 부형제가 당, 당알코올 및 셀룰로오스 유도체로부터 선택되는 1종 이상의 물질이고,

1.0 내지 3.0중량부의 결합제,

0.5 내지 2.0중량부의 염기성 첨가제, 여기서, 해당 염기성 첨가제가 탄산칼슘, 규산칼슘 또는 메타규산알루민산마그네슘이고,

2.0 내지 5.0중량부의 붕괴제,

0.5 내지 2.0중량부의 활택제,

5.0 내지 10.0중량부의 코팅제, 및

0.1 내지 1.0중량부의 착색제를 함유하는, 의약 조성물.

청구항 23

의약 조성물 100중량부에 대하여,

0.5 내지 5.0중량부의 (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산(화합물 A) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염,

50.0 내지 90.0중량부의 부형제,

1.0 내지 5.0중량부의 결합제,

0.5 내지 5.0중량부의 염기성 첨가제,

2.0 내지 10.0중량부의 붕괴제,

0.5 내지 3.0중량부의 활택제,

3.0 내지 10.0중량부의 코팅제, 여기서, 해당 코팅제가 수용성 중합체이고, 및

0.1 내지 1.0중량부의 착색제를 함유하고,

여기서, 해당 부형제가 만니톨, 결정 셀룰로오스, 또는 만니톨 및 결정 셀룰로오스이고, 해당 결합제가 히드록시프로필셀룰로오스이고, 해당 염기성 첨가제가 탄산칼슘이고, 해당 붕괴제가 크로스카르멜로오스나트륨이고, 해당 활택제가 스테아르산마그네슘이고, 또한 해당 착색제가 황색 삼이산화철인, 의약 조성물.

청구항 24

의약 조성물 100중량부에 대하여,

0.5 내지 2.0중량부의 (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산(화합물 A) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염,

70.0 내지 90.0중량부의 부형제,

1.0 내지 3.0중량부의 결합제,

0.5 내지 2.0중량부의 염기성 첨가제,

2.0 내지 5.0중량부의 붕괴제,

0.5 내지 2.0중량부의 활택제,

5.0 내지 10.0중량부의 코팅제, 여기서, 해당 코팅제가 수용성 중합체이고, 및

0.1 내지 1.0중량부의 착색제를 함유하고,

여기서, 해당 부형제가 만니톨, 결정 셀룰로오스, 또는 만니톨 및 결정 셀룰로오스이고, 해당 결합제가 히드록시프로필셀룰로오스이고, 해당 염기성 첨가제가 탄산칼슘이고, 해당 붕괴제가 크로스카르멜로오스나트륨이고, 해당 활택제가 스테아르산마그네슘이고, 또한 해당 착색제가 황색 삼이산화철인, 의약 조성물.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 수용성 중합체가 폴리비닐알코올폴리에틸렌글리콜 그라프트 공중합체, 폴리비닐피롤리돈, 히프로멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 폴리비닐알코올아크릴산메타크릴산메틸 공중합체 및 폴리에틸렌글리콜로부터 선택되는 1종 이상의 중합체인, 의약 조성물.

청구항 26

제23항 또는 제24항에 있어서, 수용성 중합체가 폴리비닐알코올폴리에틸렌글리콜 그라프트 공중합체, 히프로멜로오스 및 폴리에틸렌글리콜로부터 선택되는 1종 이상의 중합체인, 의약 조성물.

청구항 27

제21항 또는 제22항에 있어서, 의약 조성물 100중량부에 대하여 0.01 내지 1중량부의 광택화제를 더 함유하는, 의약 조성물.

청구항 28

제23항에 있어서, 의약 조성물 100중량부에 대하여 0.01 내지 1중량부의 광택화제를 더 함유하는, 의약 조성물.

청구항 29

제21항에 있어서, 부형제가 만니톨, 결정 셀룰로오스, 또는 만니톨 및 결정 셀룰로오스이며, 결합제가 히드록시프로필셀룰로오스이며, 붕괴제가 크로스카르멜로오스나트륨이며, 활택제가 스테아르산마그네슘이며, 코팅제가 수용성 중합체, 유당 및 산화티타늄으로부터 선택되는 1종 이상의 코팅제이며, 또한 착색제가 황색 삼이산화철인, 의약 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서, 수용성 중합체가 폴리비닐알코올폴리에틸렌글리콜 그라프트 공중합체, 히프로멜로오스 및 폴리에틸렌글리콜로부터 선택되는 1종 이상의 수용성 중합체인, 의약 조성물.

청구항 31

제1항에 있어서, (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산(화합물 A) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염의 메디안 직경(D_{90})이 75㎛ 이하인, 의약 조성물.

청구항 32

제1항에 있어서, (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산(화합물 A) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염의 메디안 직경(D_{90})이 50㎛ 이하인, 의약 조성물.

청구항 33

제1항에 있어서, (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산(화합물 A) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염의 메디안 직경(D_{90})이 35㎛ 이하인, 의약 조성물.

청구항 34

제1항에 있어서, 의약 조성물이 부갑상선 기능 항진증의 예방용 조성물 또는 치료용 조성물인, 의약 조성물.

청구항 35

제1항에 있어서, 의약 조성물이 경구용 제제인, 의약 조성물.

청구항 36

제1항에 있어서, 의약 조성물이 고형 제제인, 의약 조성물.

청구항 37

제36항에 있어서, 고형 제제가 정제, 산제, 세립제, 과립제, 캡슐제 또는 드라이 시럽의 형상을 갖는, 의약 조성물.

청구항 38

제36항에 있어서, 고형 제제가 정제인, 의약 조성물.

청구항 39

제1항에 기재된 의약 조성물, 및 중합체를 라미네이트한 필름 및 알루미늄박을 사용하여 제조된, 블리스터 포장품.

청구항 40

제39항에 있어서, 중합체를 라미네이트한 필름이 폴리프로필렌, 폴리염화비닐, 폴리염화비닐리덴 및 폴리염화트리플루오로에틸렌으로부터 선택되는 1종 이상의 중합체를 라미네이트한 필름인, 블리스터 포장품.

청구항 41

제39항에 있어서, 알루미늄박이 접착제 중의 멜라민 수지량을 저감한 알루미늄박인, 블리스터 포장품.

청구항 42

제39항에 기재된 블리스터 포장품이 포장체에 봉입된, 의약 포장품.

청구항 43

제42항에 있어서, 포장체가 알루미늄 주머니인, 의약 포장품.

청구항 44

제42항에 있어서, 포장체 내에 탈산소제, 건조제, 또는 탈산소제 및 건조제가 더 봉입된, 의약 포장품.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] <관련 출원의 참조>

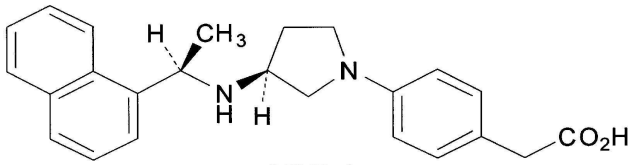
[0002] 본원 특허 출원은, 2015년 10월 7일에 출원된 일본 출원 특원 제2015-199694호 및 2016년 10월 6일에 출원된 일본 출원 특원 제2016-197725호에 기초하는 우선권의 주장을 수반하는 것이며, 이들 일본 출원의 전체 개시 내용은 인용함으로써 본원 발명의 내용의 일부가 된다.

[0003] 본 발명은 칼슘 감수성 수용체(CaSR)에 대한 활성화 작용을 갖고, 의약, 특히 부갑상선 기능 항진증 등의 예방 또는 치료약으로서 유용한 아릴알킬아민 화합물을 함유하는 의약 조성물 등에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0004] 부갑상선 호르몬(PTH)은, 골 흡수를 유도하여 혈중 칼슘(Ca)을 증가시키는 생리적 기능을 갖고, 혈중 Ca의 항상성을 유지하기 위한 역할을 담당하고 있는 호르몬이다. PTH의 분비 항진이 만성적으로 지속되면, 골로부터의 지속적인 Ca의 용출에 의해 혈중 Ca 농도가 상승되어, 대사 이상이 발생한다. 이로 인해, PTH의 분비와 합성은, 세포외 칼슘 이온(Ca2+) 농도를 감지하는 Ca 감수성 수용체(CaSR)를 통한 시그널 전달에 의해 엄밀하게 제어되고 있다. 또한, CaSR에 대한 활성화 작용을 갖는 화합물은, 혈중 PTH 농도의 저하를 통하여 항부갑상선 기능 항진 작용을 나타내는 것을 기대하고 있는 것이 보고되어 있다(특허문헌 1 및 비특허문헌 1 내지 5 참조).

[0005] 한편, 특허문헌 1에는 CaSR에 대한 활성화 작용 또는 길항 작용을 갖는 아릴알킬아민 화합물로서, 이하의 구조를 갖는 (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산〔4-{(3S)-3-[(1R)-1-(naphthalen-1-yl)ethylamino]pyrrolidin-1-yl}phenyl acetic acid〕(이하, 「화합물 A」)가 개시되어 있다.



화합물 A

[0006]

[0007] 그러나, 특허문헌 1에는 화합물 A의 광이나 열(온도) 등에 대한 안정성 등의 물리적·화학적 성질에 대하여 전혀 개시되어 있지 않고, 의약품으로서 사용할 수 있는 화합물 A를 함유하는 의약 조성물에 대해서도 전혀 개시되어 있지 않다. 한편, 특허문헌 5에는 화합물 A의 결정의 안정성 시험의 결과가 개시되어 있다.

[0008] 또한 특허문헌 2에는 코팅 과립의 내핵 과립에 탄산칼슘을 배합함으로써, 온습도 환경 하에 있어서의 황산이온의 생성량을 저감시켜, 주약(토피라메이트)의 안정성을 개선함이 기재되고, 특허문헌 3에는 정제의 제피에 무기물 및/또는 착색제를 존재시킴으로써, 차광성 필름 코팅을 실시하여, 핵정 중에 존재하는 디아릴비닐렌 화합물의 광 안정성을 개선함이 기재되고, 특허문헌 4에는 정제 중에 결정 셀룰로오스를 배합함으로써, 온습도 환경 하에 있어서의 불순물 생성량을 저감시켜, 주약인 레보티록신의 안정성을 개선함이 각각 기재되어 있지만, 특허문헌 2 내지 4의 어디에도, 특허문헌 1과 마찬가지로, 의약품으로서 사용할 수 있는 화합물 A를 함유하는 의약 조성물에 대하여 전혀 개시되어 있지 않다.

선행기술문헌

특허문헌

[0009] (특허문헌 0001) 국제 공개 제2005/115975호

(특허문헌 0002) 일본 특허 공개 제2012-056948호 공보

(특허문헌 0003) 국제 공개 제2005/030219호

(특허문헌 0004) 일본 특허 제4880457호

(특허문헌 0005) 국제 공개 제2015/034031호

비특허문헌

[0010] (비특허문헌 0001) Nature, 366: p.575-580, 1993;

(비특허문헌 0002) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95: p.4040-4045, 1998;

(비특허문헌 0003) Annu. Rev. Nutr., 20: p.507-533, 2000

(비특허문헌 0004) The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 32: p.789-804, 2000

(비특허문헌 0005) Curr. Opin. Nephrol. Hypertens., 9; p.123-132, 2000

발명의 내용

[0011] 본 발명의 목적은, 부갑상선 기능 항진증 등의 예방 또는 치료약으로서 유용한 아릴알킬아민 화합물을 함유하고, 의약품으로서 허용할 수 있는 안정된 의약 조성물 등을 제공하는 데 있다.

[0012] 본 발명은 이하의 (1) 내지 (39)에 관한 것이다.

[0013] (1) (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산(화합물 A) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염 및 부형제를 포함하는, 의약 조성물.

[0014] (2) 부형제가 당, 당알코올, 셀룰로오스 유도체, 전분 유도체 및 무기염으로부터 선택되는 1종 이상의 물질인, 상기 (1)에 기재된 의약 조성물.

[0015] (3) 부형제가 유당, 백당, 말토오스, 수크로오스, 만니톨, 소르비톨, 에리스리톨, 말티톨, 크실리톨, 글루코오스, 결정 셀룰로오스, 콘스타치, 포테이토스타치, 인산일수소칼슘, 인산이수소칼슘, 인산이수소나트륨 및 인산칼슘으로부터 선택되는 1종 이상의 물질인, 상기 (1) 또는 (2)에 기재된 의약 조성물.

[0016] (4) 의약 조성물 100중량부에 대하여, 부형제를 0.1중량부 내지 99.9중량부 포함하는, 상기 (1) 내지 (3) 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0017] (5) 의약 조성물이, 결합제, 염기성 첨가제, 붕괴제, 활택제, 착색제 및 광택화제로부터 선택되는 1종 이상의 첨가물을 더 포함하는, 상기 (1) 내지 (4) 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0018] (6) 결합제가, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸에틸셀룰로오스, 히드록시프로필스타치, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 카르복시비닐 중합체, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알코올, 메타크릴산 공중합체, 마크로골, 전분, 젤라틴, 덱스트린, 풀루란, 한천 및 아라비아 고무로부터 선택되는 1종 이상의 물질인, 상기 (5)에 기재된 의약 조성물.

[0019] (7) 염기성 첨가제가, 염기성 산화물, 염기성 수산화물, 탄산염, 탄산수소염, 규산염 및 메타규산알루민산염으로부터 선택되는 1종 이상의 물질인, 상기 (5)에 기재된 의약 조성물.

[0020] (8) 염기성 첨가제가, 산화마그네슘, 수산화마그네슘, 수산화알루미늄, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산마그네슘, 탄산칼슘, 탄산수소나트륨, 규산칼슘 및 메타규산알루민산마그네슘으로부터 선택되는 1종 이상의 물질인, 상기 (7)에 기재된 의약 조성물.

[0021] (9) 붕괴제가, 크로스카르멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 카르복시메틸스타치나트륨, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 부분 α화 전분 및 전분으로부터 선택되는 1종 이상의 물질인, 상기 (5)에 기재된 의약 조성물.

[0022] (10) 활택제가, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 탈크, 모노스테아르산글리세린, 경질 무수 규산, 푸마르산스테아릴나트륨 및 자당 지방산 에스테르류로부터 선택되는 1종 이상의 물질인, 상기 (5)에 기재된 의약 조성물.

[0023] (11) 착색제가, 황색 삼이산화철, 산화티타늄, 탈크, 삼이산화철, 흑산화철, 구리클로로필, 구리클로로필린나트륨, 카본 블랙, 약용탄, 식용 색소, 감초 엑기스, 녹차말, 리보플라빈, 부티르산리보플라빈, 인산리보플라빈나트륨 및 미리스트산옥틸도데실로부터 선택되는 1종 이상의 물질인, 상기 (5)에 기재된 의약 조성물.

[0024] (12) 광택화제가, 카르나우바 왁스, 셸락, 밀랍, 경화유 및 스테아르산마그네슘으로부터 선택되는 1종 이상의 물질인, (5)에 기재된 의약 조성물.

[0025] (13) 의약 조성물 100중량부에 대하여, 첨가물을 0.1중량부 내지 99.9중량부 포함하는, 상기 (1) 내지 (12) 중

어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0026] (14) 의약 조성물이 코팅 피막을 갖는 상기 (1) 내지 (13) 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0027] (15) 코팅 피막이 수용성 중합체, 유당, 백당, 산화티타늄 및 탈크로부터 선택되는 1종 이상의 코팅제를 포함하는, 상기 (14)에 기재된 의약 조성물.

[0028] (16) 수용성 중합체가, 폴리비닐알코올폴리에틸렌글리콜 그라프트 공중합체, 폴리비닐피롤리돈, 히프로멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 폴리비닐알코올아크릴산메타크릴산메틸 공중합체 및 폴리에틸렌글리콜로부터 선택되는 1종 이상의 중합체인, 상기 (15)에 기재된 의약 조성물.

[0029] (17) 코팅 피막 100중량부에 대하여, 코팅제를 0.1중량부 내지 100중량부 포함하는, 상기 (14) 내지 (16) 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0030] (18) 폴리비닐알코올폴리에틸렌글리콜 그라프트 공중합체를 함유하는 제1 코팅 피막과, 수용성 중합체, 유당, 백당, 산화티타늄 및 탈크로부터 선택되는 1종 이상의 코팅제를 함유하는 제2 코팅 피막을 갖는 상기 (14) 내지 (17) 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0031] (19) 제2 코팅 피막이 수용성 중합체, 유당 및 산화티타늄으로부터 선택되는 1종 이상의 코팅제를 함유하는 상기 (18)에 기재된 의약 조성물

[0032] (20) 제2 코팅 피막이 착색제를 함유하는 상기 (19)에 기재된 의약 조성물.

[0033] (21) 의약 조성물 100중량부에 대하여,

[0034] 0.5 내지 5.0중량부의 (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산(화합물 A) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염,

[0035] 50.0 내지 90.0중량부의 부형제,

[0036] 1.0 내지 5.0중량부의 결합제,

[0037] 0.5 내지 5.0중량부의 염기성 첨가제,

[0038] 2.0 내지 10.0중량부의 붕괴제,

[0039] 0.5 내지 3.0중량부의 활택제,

[0040] 3.0 내지 10.0중량부의 코팅제 및

[0041] 0.1 내지 1.0중량부의 착색제를 함유하는 의약 조성물.

[0042] (22) 의약 조성물 100중량부에 대하여,

[0043] 0.5 내지 2.0중량부의 (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산(화합물 A) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염,

[0044] 70.0 내지 90.0중량부의 부형제,

[0045] 1.0 내지 3.0중량부의 결합제,

[0046] 0.5 내지 2.0중량부의 염기성 첨가제,

[0047] 2.0 내지 5.0중량부의 붕괴제,

[0048] 0.5 내지 2.0중량부의 활택제,

[0049] 5.0 내지 10.0중량부의 코팅제 및

[0050] 0.1 내지 1.0중량부의 착색제를 함유하는 의약 조성물.

[0051] (23) 또한 의약 조성물 100중량부에 대하여 0.01 내지 1중량부의 광택화제를 함유하는 상기 (21) 또는 (22)에 기재된 의약 조성물.

[0052] (24) 부형제가 만니톨 및/또는 결정 셀룰로오스이며, 결합제가 히드록시프로필셀룰로오스이며, 염기성 첨가제가 탄산칼슘이며, 붕괴제가 크로스카르멜로오스나트륨이며, 활택제가 스테아르산마그네슘이며, 코팅제가 수용성 중

합체, 유당 및 산화티타늄으로부터 선택되는 1종 이상의 코팅제이며, 착색제가 황색 삼이산화철인, 상기 (21) 내지 (23) 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0053] (25) 수용성 중합체가 폴리비닐알코올폴리에틸렌글리콜 그라프트 공중합체, 히프로멜로오스 및 폴리에틸렌글리콜로부터 선택되는 1종 이상의 수용성 중합체인 상기 (24)에 기재된 의약 조성물.

[0054] (26) (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산(화합물 A) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염의 메디안 직경(D_{90})이 75㎛ 이하인, 상기 (1) 내지 (25) 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0055] (27) (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산(화합물 A) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염의 메디안 직경(D_{90})이 50㎛ 이하인, 상기 (1) 내지 (25) 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0056] (28) (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산(화합물 A) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염의 메디안 직경(D_{90})이 35㎛ 이하인, 상기 (1) 내지 (25) 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0057] (29) 의약 조성물이, 부갑상선 기능 항진증의 예방용 조성물 또는 치료용 조성물인, 상기 (1) 내지 (28) 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0058] (30) 의약 조성물이 경구용 제제인, 상기 (1) 내지 (29) 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0059] (31) 의약 조성물이 고형 제제인, 상기 (1) 내지 (30) 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0060] (32) 고형 제제가, 정제, 산제, 세립제, 과립제, 캡슐제 또는 드라이 시럽의 형상을 갖는 상기 (31)에 기재된 의약 조성물.

[0061] (33) 고형 제제가 정제인, 상기 (31)에 기재된 의약 조성물.

[0062] (34) 상기 (1) 내지 (33) 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물 그리고 중합체를 라미네이트한 필름 및 알루미늄박을 사용하여 제조된, 블리스터 포장품.

[0063] (35) 중합체를 라미네이트한 필름이, 폴리프로필렌, 폴리염화비닐, 폴리염화비닐리덴 및 폴리염화트리플루오로에틸렌으로부터 선택되는 1종 이상의 중합체를 라미네이트한 필름인, 상기 (34)에 기재된 블리스터 포장품.

[0064] (36) 알루미늄박이, 접착제 중의 멜라민 수지량을 저감시킨 알루미늄박인, 상기 (34) 또는 (35)에 기재된 블리스터 포장품.

[0065] (37) 상기 (34) 내지 (36) 중 어느 한 항에 기재된 블리스터 포장품이 포장체에 봉입된, 의약 포장품.

[0066] (38) 포장체가 알루미늄 주머니인, 상기 (37)에 기재된 의약 포장품.

[0067] (39) 포장체 내에, 또한 탈산소제 및/또는 건조제가 봉입된, 상기 (37) 또는 (38)에 기재된 의약 포장품.

[0068] 본 발명에 의해, 부갑상선 기능 항진증 등의 예방 또는 치료약으로서 유용한 아릴알킬아민 화합물을 함유하고, 의약품으로서 허용할 수 있는 안정된 의약 조성물 등을 제공할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0069] 본 발명의 의약 조성물은, 유효 성분인 아릴아민 화합물로서 화합물 A 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염 및 부형제를 포함하여 이루어진다.

[0070] 본 발명에 있어서의 화합물 A의 구조는 상기한 바와 같으며, 이것은 국제 공개 제2005/115975호에 개시된 방법, 또는 이것에 준한 방법으로 제조할 수 있다. 화합물 A의 약리학적으로 허용되는 염으로서는, 나트륨염, 칼륨염 등의 알칼리 금속염, 칼슘염, 마그네슘염 등의 알칼리 토금속염, 아민염 등의 유기 염기염 등을 들 수 있다. 본 발명의 화합물 A 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염에는, 그 분자 내 염이나 부가물, 그들의 용매화물, 혹은 수화물 등 모두 포함되는 것이다. 본 발명의 의약 조성물에 있어서, 화합물 A 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염의 함유량은 특별히 한정되는 것은 아니지만, 예를 들어 의약 조성물 중에 0.01㎎ 내지 100㎎ 포함하는 것이 바람직하고, 0.1㎎ 내지 20㎎ 포함하는 것이 보다 바람직하고, 0.5㎎ 내지 5㎎ 포함하는 것이 더욱 바람직하고, 1㎎ 내지 2㎎ 포함하는 것이 특히 바람직하다. 본 발명의 의약 조성물에 있어서, 화합물 A 또는 그의 약

리학적으로 허용되는 염의 함유량은 특별히 한정되는 것은 아니나, 의약 조성물 100중량부에 대하여, 0.3중량부 내지 5.0중량부 포함하는 것이 바람직하고, 0.5중량부 내지 5.0중량부 포함하는 것이 보다 바람직하고, 0.5중량부 내지 2.0중량부 포함하는 것이 더욱 바람직하고, 0.5중량부 내지 1.5중량부 포함하는 것이 더욱 바람직하다. 또한, 본 발명의 의약 조성물에 사용되는 화합물 A 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염의 입자 직경은, 메디안 직경(D_{90})으로서 100㎛ 이하가 바람직하고, 75㎛ 이하가 보다 바람직하고, 50㎛ 이하가 더욱 바람직하고, 35㎛ 이하가 특히 바람직하다.

[0071] 본 발명의 의약 조성물에 포함되는 부형제는, 의약으로서 사용되는 것이면 특별히 한정되는 것은 아니지만, 예를 들어 당, 당알코올, 셀룰로오스 유도체, 전분 유도체, 무기염 등을 들 수 있고, 바람직하게는 유당(보다 바람직하게는, 유당 수화물), 백당, 말토오스, 수크로오스, 만니톨(바람직하게는 D-만니톨), 소르비톨, 에리스리톨, 말티톨, 크실리톨, 글루코오스, 결정 셀룰로오스, 콘스타치, 포테이토스타치, 인산일수소칼슘, 인산이수소칼슘, 인산이수소나트륨, 인산칼슘 등이며, 이들 부형제를 2종 이상 조합하여 사용해도 된다. 본 발명의 의약 조성물에 포함되는 부형제는, 만니톨(바람직하게는 D-만니톨)과, 결정 셀룰로오스를 조합하여 사용하는 것이 바람직하다. 본 발명의 의약 조성물에 있어서, 부형제의 함유량은 특별히 한정되는 것은 아니지만, 예를 들어 의약 조성물 100중량부에 대하여, 부형제를 0.1중량부 내지 99.9중량부 포함하는 것이 바람직하고, 1중량부 내지 95중량부 포함하는 것이 보다 바람직하고, 10중량부 내지 90중량부 포함하는 것이 더욱 바람직하다. 본 발명의 의약 조성물은, 화합물 A 및 부형제 이외에도, 의약으로서 사용되는 다른 첨가물을 포함하고 있어도 되는데, 예를 들어 의약 제제에 사용되는 결합제, 염기성 첨가제, 붕괴제, 활택제, 착색제 및 광택화제로부터 선택되는 1종 이상의 첨가물을 포함하고 있어도 된다. 또한, 본 명세서에 있어서의 결합제, 염기성 첨가제, 붕괴제, 활택제, 착색제, 광택화제는, 각각 기재한 용도(기능)에 한정되는 것은 아니며, 다른 용도(기능)에도 사용할 수 있는 것이다(예를 들어, 결합제를 부형제로서 사용하는 것, 부형제를 결합제로서 사용하는 것 등).

[0072] 본 발명에 있어서의 결합제는, 의약으로서 사용되는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸에틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트 등의 셀룰로오스 유도체, 히드록시프로필스타치, 카르복시비닐 중합체, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알코올, 메타크릴산 공중합체, 폴리에틸렌글리콜(마크로골), 전분, 젤라틴, 덱스트린, 풀루란, 한천, 아라비아 고무 등을 들 수 있고, 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈 등인 것이 바람직하고, 이들 2종 이상의 결합제를 조합하여 사용해도 된다. 본 발명의 의약 조성물에 있어서, 결합제의 함유량은 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 의약 조성물 100중량부에 대하여, 0.1중량부 내지 10중량부 포함하는 것이 바람직하고, 0.5중량부 내지 7중량부 포함하는 것이 보다 바람직하고, 1중량부 내지 5중량부 포함하는 것이 더욱 바람직하다.

[0073] 본 발명에 있어서의 염기성 첨가제는, 의약으로서 사용되는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 염기성 산화물, 탄산염, 탄산수소염, 규산염 및 메타규산알루민산염 등을 들 수 있고, 염기성 산화물로서는, 산화마그네슘 등을 들 수 있고, 염기성 수산화물로서는, 수산화마그네슘, 수산화알루미늄 등을 들 수 있고, 탄산염으로서는, 탄산마그네슘, 탄산칼슘 등을 들 수 있고, 탄산수소염으로서는, 탄산수소나트륨 등을 들 수 있고, 규산염으로서는, 규산칼슘 등을 들 수 있고, 메타규산알루민산염으로서는, 메타규산알루민산마그네슘 등을 들 수 있다. 이들 염기성 첨가제 중에서, 탄산마그네슘, 규산칼슘, 메타규산알루민산마그네슘, 탄산칼슘 등이 바람직하고, 탄산칼슘이 보다 바람직하고, 이들 2종 이상의 염기성 첨가제를 조합하여 사용해도 된다. 본 발명의 의약 조성물에 있어서, 염기성 첨가제의 함유량은 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 의약 조성물 100중량부에 대하여, 0.01중량부 내지 50중량부 포함하는 것이 바람직하고, 0.1중량부 내지 30중량부 포함하는 것이 보다 바람직하고, 0.5중량부 내지 10중량부 포함하는 것이 더욱 바람직하다.

[0074] 본 발명에 있어서의 붕괴제는, 의약으로서 사용되는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 크로스카르멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 카르복시메틸스타치나트륨, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 부분 α화 전분, 전분 등을 들 수 있고, 크로스카르멜로오스나트륨, 크로스포비돈 등인 것이 바람직하고, 이들 2종 이상의 붕괴제를 조합하여 사용해도 된다. 본 발명의 의약 조성물에 있어서, 붕괴제의 함유량은 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 의약 조성물 100중량부에 대하여, 0.5중량부 내지 20중량부 포함하는 것이 바람직하고, 1중량부 내지 15중량부 포함하는 것이 보다 바람직하고, 3중량부 내지 10중량부 포함하는 것이 더욱 바람직하다.

[0075] 본 발명에 있어서의 활택제는, 의약으로서 사용되는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 스테아르산마그

네슘, 스테아르산칼슘, 탈크, 모노스테아르산글리세린, 경질 무수 규산, 푸마르산스테아릴나트륨, 자당 지방산 에스테르류(예를 들어 자당 스테아르산에스테르, 자당 팔미트산에스테르, 자당 올레산에스테르, 자당 라우르산 에스테르 등) 등인 것이 바람직하고, 이들 2종 이상의 활택제를 조합하여 사용해도 된다. 본 발명의 의약 조성물에 있어서, 활택제의 함유량은 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 의약 조성물 100중량부에 대하여, 0.05중량부 내지 10중량부 포함하는 것이 바람직하고, 0.1중량부 내지 5중량부 포함하는 것이 보다 바람직하고, 0.5중량부 내지 3중량부 포함하는 것이 더욱 바람직하다.

[0076] 본 발명에 있어서의 착색제는, 의약으로서 사용되는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 황색 삼이산화철, 산화티타늄, 탈크, 삼이산화철, 흑산화철, 구리클로로필, 구리클로로필린나트륨, 카본 블랙, 약용탄, 식용색소, 감초 엑기스, 녹차말, 리보플라빈, 부티르산리보플라빈, 인산리보플라빈나트륨 및 미리스트산옥틸도데실 등을 들 수 있고, 황색 삼이산화철, 산화티타늄, 탈크, 삼이산화철 등인 것이 바람직하고, 이들 2종 이상의 착색제를 조합하여 사용해도 된다. 본 발명의 의약 조성물에 있어서, 착색제의 함유량은 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 화합물 A 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염 100중량부에 대하여, 0.0001중량부 내지 10000중량부 포함하는 것이 바람직하고, 0.01중량부 내지 1000중량부 포함하는 것이 보다 바람직하고, 0.1중량부 내지 500중량부 포함하는 것이 더욱 바람직하다.

[0077] 본 발명에 있어서의 광택화제는, 의약으로서 사용되는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 카르나우바 왁스, 셸락, 밀랍, 경화유, 스테아르산마그네슘 등인 것이 바람직하고, 이들 2종 이상의 광택화제를 조합하여 사용해도 된다. 본 발명의 의약 조성물에 있어서, 광택화제의 함유량은 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 의약 조성물 100중량부에 대하여, 0.0001중량부 내지 100중량부 포함하는 것이 바람직하고, 0.001중량부 내지 10중량부 포함하는 것이 보다 바람직하고, 0.01중량부 내지 1중량부 포함하는 것이 더욱 바람직하다.

[0078] 본 발명에 있어서의 부형제, 결합제, 염기성 첨가제, 붕괴제, 활택제, 착색제 및 광택화제에는, 그들의 수화물, 용매화물, 염 등도 포함된다.

[0079] 본 발명의 의약 조성물은, 코팅 피막(제피)을 갖지 않아도 되지만, 광 안정성이나 온습도에 대한 보존 안정성 등을 부여할 목적으로 코팅 피막(제피)을 갖는 것이 바람직하다. 당해 코팅 피막은, 본 발명의 의약 조성물을 코팅 처리함으로써 부여할 수 있고, 당해 코팅 처리는, 화합물 A 등을 포함하는 소제제에, 코팅제를 함유하는 코팅액을 스프레이 코팅법 등에 의해 분무함으로써 행할 수 있다. 당해 코팅제는 코팅액 중에 용해, 현탁, 분산하거나 하여 사용하지만, 이 코팅액을 구성하는 용매로서는, 물, 메탄올이나 에탄올 등의 알코올류 등을 들 수 있고, 물인 것이 보다 바람직하다. 당해 코팅제를 구성하는 성분으로서는, 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 수용성 중합체, 유당, 백당, 산화티타늄, 탈크, 폴리비닐피롤리돈 등을 들 수 있고, 당해 수용성 중합체로서는, 폴리비닐알코올폴리에틸렌글리콜 그라프트 공중합체, 폴리비닐피롤리돈, 히프로멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 폴리비닐알코올아크릴산메타크릴산메틸 공중합체, 폴리에틸렌글리콜 등을 들 수 있다. 당해 코팅제의 함유량은 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 코팅 피막 100중량부에 대하여, 코팅제를 0.1중량부 내지 100중량부 포함하는 것이 바람직하고, 0.5중량부 내지 80중량부 포함하는 것이 보다 바람직하고, 1중량부 내지 60중량부 포함하는 것이 더욱 바람직하다. 당해 코팅 처리에 사용하는 코팅액의 사용량으로서는, 의약 조성물에 광 안정성 등을 부여할 수 있으면 특별히 한정되지 않지만, 소제제(코팅 처리를 행하고 있지 않은 제제) 100중량부에 대하여 코팅 피막(제피)이 건조 상태에서 0.01중량부 내지 90중량부인 것이 바람직하고, 0.05중량부 내지 70중량부인 것이 보다 바람직하고, 0.1중량부 내지 50중량부인 것이 더욱 바람직하다. 본 발명의 의약 조성물은, 제1 코팅 피막과, 제2 코팅 피막을 갖는 것이 바람직하고, 제1 코팅 피막으로서는, 폴리비닐알코올폴리에틸렌글리콜 그라프트 공중합체를 함유하는 것이 바람직하고, 제2 코팅 피막으로서는, 수용성 중합체, 유당, 백당, 산화티타늄 및 탈크로부터 선택되는 1종 이상의 코팅제를 함유하는 것이 바람직하고, 수용성 중합체, 유당 및 산화티타늄으로부터 선택되는 1종 이상의 코팅제를 함유하는 것이 보다 바람직하다. 본 발명의 의약 조성물의 다른 형태로서, 제2 코팅 피막으로서, 착색제를 함유하는 것이 바람직하다.

[0080] 본 발명의 의약 조성물의 바람직한 형태에 의하면, 의약 조성물 100중량부에 대하여, 0.5 내지 5.0중량부의 (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산(화합물 A) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염, 50.0 내지 90.0중량부의 부형제, 1.0 내지 5.0중량부의 결합제, 0.5 내지 5.0중량부의 염기성 첨가제, 2.0 내지 10.0중량부의 붕괴제, 0.5 내지 3.0중량부의 활택제, 3.0 내지 10.0중량부의 코팅제 및 0.1 내지 1.0중량부의 착색제를 함유하는 의약 조성물이 제공된다. 여기서, 부형제가 만니톨 및/또는 결정 셀룰로오스이며, 결합제가 히드록시프로필셀룰로오스이며, 염기성 첨가제가 탄산칼슘이며, 붕괴제가 크로스카르멜로오스나트륨이며, 활택제가 스테아르산마그네슘이며, 코팅제가 수용성 중합체, 유당 및 산화티타늄으로부터 선택되는

1종 이상의 코팅제이며, 또한 착색제가 황색 삼이산화철인 것이 바람직하다.

[0081] 본 발명의 의약 조성물의 바람직한 형태에 의하면, 의약 조성물 100중량부에 대하여, 0.5 내지 5.0중량부의 (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산(화합물 A) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염, 50.0 내지 89.0중량부의 부형제, 1.0 내지 5.0중량부의 결합제, 0.5 내지 5.0중량부의 염기성 첨가제, 3.0 내지 10.0중량부의 붕괴제, 0.5 내지 3.0중량부의 활택제, 3.0 내지 10.0중량부의 코팅제 및 0.1 내지 1.0중량부의 착색제를 함유하는 의약 조성물이 제공된다. 여기서, 부형제가 만니톨 및/또는 결정 셀룰로오스이며, 결합제가 히드록시프로필셀룰로오스이며, 염기성 첨가제가 탄산칼슘이며, 붕괴제가 크로스카르멜로오스나트륨이며, 활택제가 스테아르산마그네슘이며, 코팅제가 수용성 중합체, 유당 및 산화티타늄으로부터 선택되는 1종 이상의 코팅제이며, 또한 착색제가 황색 삼이산화철인 것이 바람직하다.

[0082] 본 발명의 의약 조성물의 다른 바람직한 형태에 의하면, 의약 조성물 100중량부에 대하여, 0.5 내지 2.0중량부의 (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산(화합물 A) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염, 70.0 내지 90.0중량부의 부형제, 1.0 내지 3.0중량부의 결합제, 0.5 내지 2.0중량부의 염기성 첨가제, 2.0 내지 5.0중량부의 붕괴제, 0.5 내지 2.0중량부의 활택제, 5.0 내지 10.0중량부의 코팅제 및 0.1 내지 1.0중량부의 착색제를 함유하는 의약 조성물이 제공된다. 여기서, 부형제가 만니톨 및/또는 결정 셀룰로오스이며, 결합제가 히드록시프로필셀룰로오스이며, 염기성 첨가제가 탄산칼슘이며, 붕괴제가 크로스카르멜로오스나트륨이며, 활택제가 스테아르산마그네슘이며, 코팅제가 수용성 중합체, 유당 및 산화티타늄으로부터 선택되는 1종 이상의 코팅제이며, 또한 착색제가 황색 삼이산화철인 것이 바람직하다.

[0083] 본 발명의 의약 조성물의 다른 바람직한 형태에 의하면, 의약 조성물 100중량부에 대하여, 0.5 내지 2.0중량부의 (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산(화합물 A) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염, 70.0 내지 89.0중량부의 부형제, 1.0 내지 3.0중량부의 결합제, 0.5 내지 2.0중량부의 염기성 첨가제, 3.0 내지 5.0중량부의 붕괴제, 0.5 내지 2.0중량부의 활택제, 5.0 내지 10.0중량부의 코팅제 및 0.1 내지 1.0중량부의 착색제를 함유하는 의약 조성물이 제공된다. 여기서, 부형제가 만니톨 및/또는 결정 셀룰로오스이며, 결합제가 히드록시프로필셀룰로오스이며, 염기성 첨가제가 탄산칼슘이며, 붕괴제가 크로스카르멜로오스나트륨이며, 활택제가 스테아르산마그네슘이며, 코팅제가 수용성 중합체, 유당 및 산화티타늄으로부터 선택되는 1종 이상의 코팅제이며, 또한 착색제가 황색 삼이산화철인 것이 바람직하다.

[0084] 본 발명의 의약 조성물의 다른 바람직한 형태에 의하면, 의약 조성물 100중량부에 대하여, 0.3 내지 5.0중량부(바람직하게는 0.5 내지 5.0중량부, 보다 바람직하게는 0.5 내지 2.0중량부, 더욱 바람직하게는 0.5중량부 내지 1.5중량부)의 (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산(화합물 A) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염, 부형제로서 50.0 내지 70.0중량부(바람직하게는 50.0 내지 60.0중량부)의 만니톨(바람직하게는 D-만니톨) 및 부형제로서 20.0 내지 40.0중량부(바람직하게는 20.0 내지 30.0중량부)의 결정 셀룰로오스를 함유하는 의약 조성물이 제공된다. 부형제로서, 만니톨 및 결정 셀룰로오스를 모두 포함함으로써, 화합물 A 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염의 안정화를 도모할 수 있다.

[0085] 본 발명의 의약 조성물의 다른 바람직한 형태에 의하면, 의약 조성물 100중량부에 대하여, 0.3 내지 5.0중량부(바람직하게는 0.5 내지 5.0중량부, 보다 바람직하게는 0.5 내지 2.0중량부, 더욱 바람직하게는 0.5중량부 내지 1.5중량부)의 (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산(화합물 A) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염, 부형제로서 50.0 내지 70.0중량부(바람직하게는 50.0 내지 60.0중량부)의 만니톨(바람직하게는 D-만니톨), 부형제로서 20.0 내지 40.0중량부(바람직하게는 20.0 내지 30.0중량부)의 결정 셀룰로오스 및 붕괴제로서 3.0 내지 10.0중량부(바람직하게는 3.0 내지 5.0중량부)의 크로스카르멜로오스나트륨을 함유하는 의약 조성물이 제공된다.

[0086] 본 발명의 의약 조성물의 다른 바람직한 형태에 의하면, 의약 조성물 100중량부에 대하여, 0.3 내지 5.0중량부(바람직하게는 0.5 내지 5.0중량부, 보다 바람직하게는 0.5 내지 2.0중량부, 더욱 바람직하게는 0.5중량부 내지 1.5중량부)의 (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산(화합물 A) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염, 부형제로서 50.0 내지 70.0중량부(바람직하게는 50.0 내지 60.0중량부)의 만니톨(바람직하게는 D-만니톨), 부형제로서 20.0 내지 40.0중량부(바람직하게는 20.0 내지 30.0중량부)의 결정 셀룰로오스 및 염기성 첨가제로서 0.5 내지 5.0중량부(바람직하게는 0.5 내지 2.0중량부)의 탄산칼슘을 함유하는 의약 조성물이 제공된다.

[0087] 본 발명의 의약 조성물의 다른 바람직한 형태에 의하면, 의약 조성물 100중량부에 대하여, 0.3 내지 5.0중량부(바람직하게는 0.5 내지 5.0중량부, 보다 바람직하게는 0.5 내지 2.0중량부, 더욱 바람직하게는 0.5중량부 내지

1.5중량부)의 (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산(화합물 A) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염, 부형제로서 50.0 내지 70.0중량부(바람직하게는 50.0 내지 60.0중량부)의 만니톨(바람직하게는 D-만니톨), 부형제로서 20.0 내지 40.0중량부(바람직하게는 20.0 내지 30.0중량부)의 결정 셀룰로오스, 염기성 첨가제로서 0.5 내지 5.0중량부(바람직하게는 0.5 내지 2.0중량부)의 탄산칼슘 및 코팅제로서 3.0 내지 10.0중량부(바람직하게는 4.0 내지 7.0중량부)의 수용성 중합체(바람직하게는 폴리비닐알코올폴리에틸렌글리콜 그라프트 공중합체, 히프로멜로오스, 폴리에틸렌글리콜 또는 그들의 혼합물)를 함유하는 의약 조성물이 제공된다.

[0088] 본 발명의 의약 조성물의 다른 바람직한 형태에 의하면, 의약 조성물 100중량부에 대하여, 0.3 내지 5.0중량부(바람직하게는 0.5 내지 5.0중량부, 보다 바람직하게는 0.5 내지 2.0중량부, 더욱 바람직하게는 0.5중량부 내지 1.5중량부)의 (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산(화합물 A) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염, 부형제로서 50.0 내지 70.0중량부(바람직하게는 50.0 내지 60.0중량부)의 만니톨(바람직하게는 D-만니톨), 부형제로서 20.0 내지 40.0중량부(바람직하게는 20.0 내지 30.0중량부)의 결정 셀룰로오스, 염기성 첨가제로서 0.5 내지 5.0중량부(바람직하게는 0.5 내지 2.0중량부)의 탄산칼슘, 코팅제(제1 코팅 피막)로서 0.5 내지 5.0중량부(바람직하게는 1.0 내지 2.0중량부)의 수용성 중합체(바람직하게는 폴리비닐알코올폴리에틸렌글리콜 그라프트 공중합체) 및 코팅제(제2 코팅 피막)로서 0.5 내지 5.0중량부(바람직하게는 1.0 내지 3.1중량부)의 수용성 중합체(바람직하게는 히프로멜로오스, 폴리에틸렌글리콜(예를 들어, 마크로골), 및/또는 그들의 혼합물)를 함유하는 의약 조성물이 제공된다.

[0089] 본 발명의 의약 조성물의 다른 바람직한 형태에 의하면, 의약 조성물 100중량부에 대하여, 0.3 내지 5.0중량부(바람직하게는 0.5 내지 5.0중량부, 보다 바람직하게는 0.5 내지 2.0중량부, 더욱 바람직하게는 0.5중량부 내지 1.5중량부)의 (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산(화합물 A) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염, 부형제로서 50.0 내지 70.0중량부(바람직하게는 50.0 내지 60.0중량부)의 만니톨(바람직하게는 D-만니톨), 부형제로서 20.0 내지 40.0중량부(바람직하게는 20.0 내지 30.0중량부)의 결정 셀룰로오스 및 결합제로서 1.0 내지 5.0중량부(바람직하게는 1.0 내지 3.0중량부)의 히드록시프로필셀룰로오스를 함유하는 의약 조성물이 제공된다.

[0090] 본 발명의 의약 조성물의 다른 바람직한 형태에 의하면, 의약 조성물 100중량부에 대하여, 0.3 내지 5.0중량부(바람직하게는 0.5 내지 5.0중량부, 보다 바람직하게는 0.5 내지 2.0중량부, 더욱 바람직하게는 0.5중량부 내지 1.5중량부)의 (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산(화합물 A) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염, 부형제로서 50.0 내지 70.0중량부(바람직하게는 50.0 내지 60.0중량부)의 만니톨(바람직하게는 D-만니톨), 부형제로서 20.0 내지 40.0중량부(바람직하게는 20.0 내지 30.0중량부)의 결정 셀룰로오스 및 활택제로서 0.5 내지 3.0중량부(바람직하게는 0.5 내지 2.0중량부)의 스테아르산마그네슘을 함유하는 의약 조성물이 제공된다.

[0091] 본 발명의 의약 조성물의 다른 바람직한 형태에 의하면, 의약 조성물 100중량부에 대하여, 0.3 내지 5.0중량부(바람직하게는 0.5 내지 5.0중량부, 보다 바람직하게는 0.5 내지 2.0중량부, 더욱 바람직하게는 0.5중량부 내지 1.5중량부)의 (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산(화합물 A) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염, 부형제로서 50.0 내지 70.0중량부(바람직하게는 50.0 내지 60.0중량부)의 만니톨(바람직하게는 D-만니톨), 부형제로서 20.0 내지 40.0중량부(바람직하게는 20.0 내지 30.0중량부)의 결정 셀룰로오스 및 코팅제로서 3.0 내지 10.0중량부(바람직하게는 4.0 내지 7.0중량부)의 수용성 중합체(바람직하게는 폴리비닐알코올폴리에틸렌글리콜 그라프트 공중합체, 히프로멜로오스, 폴리에틸렌글리콜 또는 그들의 혼합물)를 함유하는 의약 조성물이 제공된다.

[0092] 본 발명의 의약 조성물의 다른 바람직한 형태에 의하면, 의약 조성물 100중량부에 대하여, 0.3 내지 5.0중량부(바람직하게는 0.5 내지 5.0중량부, 보다 바람직하게는 0.5 내지 2.0중량부, 더욱 바람직하게는 0.5중량부 내지 1.5중량부)의 (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산(화합물 A) 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염, 부형제로서 50.0 내지 70.0중량부(바람직하게는 50.0 내지 60.0중량부)의 만니톨(바람직하게는 D-만니톨), 부형제로서 20.0 내지 40.0중량부(바람직하게는 20.0 내지 30.0중량부)의 결정 셀룰로오스, 코팅제(제1 코팅 피막)로서 0.5 내지 5.0중량부(바람직하게는 1.0 내지 2.0중량부)의 수용성 중합체(바람직하게는 폴리비닐알코올폴리에틸렌글리콜 그라프트 공중합체) 및 코팅제(제2 코팅 피막)로서 0.5 내지 5.0중량부(바람직하게는 1.0 내지 3.1중량부)의 수용성 중합체(바람직하게는 히프로멜로오스, 폴리에틸렌글리콜, 및/또는 그들의 혼합물)를 함유하는 의약 조성물이 제공된다.

[0093] 본 발명의 의약 조성물은, 예를 들어 부갑상선 기능 항진증, 부갑상선암 또는 부갑상선 적출술 불능 혹은 수술 후 재발의 원발성 부갑상선 기능 항진증에 있어서의 고칼슘 혈증의 예방이나 치료약 등에 사용할 수 있고, 바람직하게는 부갑상선 기능 항진증(보다 바람직하게는, 2차성 부갑상선 기능 항진증)의 예방이나 치료약에 사용할 수 있다.

[0094] 본 발명의 의약 조성물은, 경구용 제제 또는 비경구용 제제의 어느 것이든 좋고, 바람직하게는 경구용 제제이며, 이 경구용 제제에는 착색제, 교미제 등을 더 첨가할 수 있다.

[0095] 본 발명의 의약 조성물의 형상은, 특별히 한정되지 않지만, 고형 제제인 것이 바람직하고, 정제, 산제, 세립제, 과립제, 캡슐제 또는 드라이 시럽의 형상을 갖는 것이 보다 바람직하고, 정제인 것이 더욱 바람직하다.

[0096] 본 발명의 의약 조성물의 제조 방법은, 특별히 한정되는 것은 아니지만, 예를 들어 압축 성형 등의 제제학의 기술 분야에 있어서 일반적으로 사용되는 방법에 의해 제조할 수 있는데, 예를 들어 압출 조립법(스크루 압출 조립 장치, 롤 압출식 조립 장치 등에 의한), 전동 조립법(회전 드럼형 조립 장치, 원심 전동형 조립 장치 등에 의한), 유동층 조립법(유동층 조립 장치, 전동 유동층 조립 장치 등에 의한), 교반 조립법(교반 조립 장치 등에 의한) 등을 사용하여 습식 조립을 행함으로써 제조할 수 있다. 어떤 경우든, 예를 들어 화합물 A 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염 및 첨가물을 혼합하고, 얻어진 혼합물에 용매 또는 결합제 용액을 첨가하여 조립하고, 얻어진 조립물을 건조하는 방법인 것이 바람직하다. 사용하는 용매로서는, 예를 들어 물, 에탄올, 이소프로필알코올, 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있고, 결합제 용액으로서는, 예를 들어 물, 에탄올, 이소프로필알코올, 이들의 혼합 용매 등에 결합제를 용해하는 것을 들 수 있지만, 결합제의 수용액이 최적이다. 계속하여, 예를 들어 정제를 제조할 때에는, 얻어진 건조 조립물을 압축 타정기를 사용하여 정제를 형성시키는 것을 들 수 있다. 타정압은, 예를 들어 300 내지 3000kg/㎠의 범위로부터 적당히 선택할 수 있다. 정제 사이즈는 특별히 제한되지 않지만, 예를 들어 1정당 중량이 20 내지 3000㎎, 정제의 직경이 5 내지 15㎜인 것이 바람직하다. 정제에 코팅 처리를 실시하는 경우에는, 얻어진 정제(소정)를, 코팅 조성물을 용해/분산시킨 용액/분산액으로 코팅하여, 제피를 형성시키는 것을 들 수 있다. 당해 코팅 조성물을 용해/분산시키는 용매로서는, 예를 들어 물, 에탄올, 이소프로필알코올, 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있지만, 그 중에서 물이 바람직하다. 코팅은 예를 들어, 종래형의 팬형 코팅기, 통기식 코팅기, 유동층형 코팅 장치, 전동 유동형 코팅 장치 등을 사용하여 행하여진다.

[0097] 본 발명의 블리스터 포장품은, 상기 화합물 A 등을 포함하는 의약 조성물 그리고 중합체를 라미네이트한 필름 및 알루미늄박을 사용하여 제조된 것이다. 당해 중합체를 라미네이트한 필름은, 블리스터 포장품에 일반적으로 사용되고 있는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 폴리프로필렌, 폴리염화비닐, 폴리염화비닐리덴, 폴리염화트리플루오로에틸렌 등의 중합체를 라미네이트한 필름 등이 바람직하다. 당해 알루미늄박으로서는, 블리스터 포장품에 사용되고 있는 것이면 특별히 한정되지 않고 일반적인 범용 알루미늄박이어도 되지만, 접착제 중의 멜라민 수지량을 저감시킨 알루미늄박인 것이 바람직하다. 본 발명의 블리스터 포장품의 제조 방법은, 특별히 한정되는 것은 아니나, 일반적으로 사용되는 블리스터 포장기를 사용하여 당해 중합체를 라미네이트한 필름에 포켓을 성형하고, 정제를 투입하고, 알루미늄박을 열 등에 의해 시일함으로써 얻어진다.

[0098] 본 발명의 의약 포장품은, 상기 블리스터 포장품을 포장체에 봉입한 것이다. 당해 포장체로서는, 의약 포장품에 일반적으로 사용되고 있는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 알루미늄 주머니 등이 바람직하다. 당해 의약 포장품에는, 일반적인 의약 포장품에 봉입되는 것을 동시에 봉입해도 되고, 탈산소제 및/또는 건조제를 상기 블리스터 포장품과 동시에 봉입하는 것이 바람직하다. 본 발명의 의약 포장품은, 상기한 바와 같이 제조된 블리스터 포장품 등을, 알루미늄 주머니 등의 포장체에 봉입하고, 히트 시일기 등을 사용하여 시일함으로써 제조할 수 있다.

[0099] 본 발명의 다른 형태에 의하면, 유효량의 (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염과 부형제를 포함하는 조성물을, 대상(바람직하게는 그것을 필요로 하는 대상)에 투여하는 것을 포함하는, 치료 또는 예방 방법이 제공된다. 이 치료 또는 예방 방법은, 바람직하게는 부갑상선 기능 항진증의 치료 또는 예방 방법이다.

[0100] 본 발명의 다른 형태에 의하면, 의약으로서의 사용을 위한, 4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염 및 부형제를 포함하는 조성물이 제공된다.

[0101] 본 발명의 다른 형태에 의하면, 부갑상선 기능 항진증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염 및 부형제를

포함하는 조성물이 제공된다.

[0102] 본 발명의 다른 형태에 의하면, 부갑상선 기능 항진증의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서의, 4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염 및 부형제를 포함하는 조성물의 사용이 제공된다.

[0103] 본 발명의 다른 형태에 의하면, 부갑상선 기능 항진증의 치료 또는 예방을 위한, 4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염 및 부형제를 포함하는 조성물의 사용이 제공된다.

[0104] 여기서, 상기 조성물에 포함되는 부형제는, 상기한 본 발명의 의약 조성물에 포함되는 부형제와 동일해도 되고, 또한 본 발명의 의약 조성물과 마찬가지로, 결합제, 염기성 첨가제, 붕괴제, 활택제, 착색제 및 광택화제로부터 선택되는 1종 이상의 첨가물 등을 더 포함하고 있어도 된다. 또한, 상기 조성물은, 상기한 본 발명의 의약 조성물과 마찬가지로, 부갑상선암 또는 부갑상선 적출술 불능 혹은 수술 후 재발의 원발성 부갑상선 기능 항진증에 있어서의 고칼슘 혈증에도 사용할 수 있다.

[0105] 본 발명의 다른 형태에 의하면, (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염에, 부형제를 함유시키는 것을 특징으로 하는, (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염의 안정화 방법이 제공된다. 여기서, 안정화란, (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염을 장기 보존(예를 들어, 60℃에서 1개월 보존)한 경우에도, 유연 물질의 생성이, 부형제를 포함하지 않는 경우와 비교하여, 보다 억제됨을 의미한다. 따라서, 본 발명의 바람직한 다른 형태에 의하면, (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염에, 부형제를 함유시키는 것을 특징으로 하는, (4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염의 유연 물질 생성 억제 방법이 제공된다. 여기서, 본 발명의 안정화 방법에 있어서, 본 발명의 의약 조성물과 마찬가지로, 결합제, 염기성 첨가제, 붕괴제, 활택제, 착색제 및 광택화제로부터 선택되는 1종 이상의 첨가물 등에 의해, 더 안정화시켜도 된다.

[0106] **실시예**

[0107] 이어서, 실시예 및 시험예에 의해, 본 발명을 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 이들 기재에 한정되는 것은 아니다. 또한, 이하의 실시예 등에 관한 기재에서는 「(4-{(3S)-3-[(1R)-1-(나프탈렌-1-일)에틸아미노]피롤리딘-1-일}페닐)아세트산 [(4-{(3S)-3-[(1R)-1-(Naphthalen-1-yl)ethylamino]pyrrolidin-1-yl}phenyl)acetic acid]」을 「화합물 A」라고 칭한다. 화합물 A는 국제 공개 제2005/115975호에 기재된 방법으로 얻을 수 있다. 또한, 이하에서 사용한 화합물 A는, 국제 공개 제2015/034031호에 기재된 화합물 A의 「A형 결정」을 사용했다.

[0108] 실시예 1-1 부형제로서 만니톨을 사용한 정제의 제조

[0109] 화합물 A 45.0g, D-만니톨(일본 약전, 이하 동일) 3757.5g, 결정 셀룰로오스(세올러스 PH301(등록 상표), 아사히 가세이 케미컬즈, 이하 동일) 1462.5g 및 크로스카르멜로오스나트륨(Ac-Di-Sol, FMC, 이하 동일) 292.5g을 유동층 조립기(FLO-5, 프루인트 산교)에 넣고 혼합하고, 8중량% 히드록시프로필셀룰로오스 수용액(HPC-L, 닛본 소다, 이하 동일) 2094g을 스프레이하여 조립하고, 건조 후, 조립 과립을 얻었다. 얻어진 조립 과립을 정립기(코밀 QC-197S, 파우렉스)로 체 통과시켜, 정립 과립으로 했다. 얻어진 정립 과립(5450g) 및 스테아르산마그네슘(111.2g)을 혼합하여, 타정용 과립을 얻었다. 타정기(코렉트 12, 기쿠스이 세이사쿠쇼제)를 사용하여, 얻어진 타정용 과립을 제정함으로써, 소정을 얻었다. 피막 혼합물 1[100g 중에 히프로멜로오스(치환도 타입 2910, 점도 3mPas)(일본 약전) 52.0g, 산화티타늄(일본 약전) 23.25g, 마크로골 6000(일본 약전) 14.0g, 유당 수화물(일본 약전) 10.0g, 황색 삼이산화철(일본 의약품 첨가물 규격) 0.5g, 삼이산화철(일본 의약품 첨가물 규격) 0.25g을 포함한다]을 정제수에 분산하여, 고형분 농도 10중량%의 코팅액을 제조했다. 소정 4885g에 정제 코팅기(HC-Multi, 프루인트 산교)를 사용하여, 소정 100중량부에 대하여 제피가 건조 상태에서 5중량부가 되도록 코팅을 행함으로써 목적으로 하는 정제를 얻었다.

[0110] 실시예 1-2 부형제로서 유당을 사용한 정제의 제조

[0111] 화합물 A 10.0g, 유당 수화물(일본 약전, 이하 동일) 1043.0g 및 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스(L-HPC, 신에쓰 가가꾸, 이하 동일) 195.0g을 유동층 조립기(MP-01, 파우렉스)에 넣고 혼합하고, HPC-L 수용액 487.5g을 스프레이하여 조립하고, 건조 후, 조립 과립을 얻었다. 얻어진 조립 과립을 눈 크기 710㎛ 체로 체 통과시켜, 정립 과립으로 했다. 얻어진 정립 과립(1089g) 및 스테아르산마그네슘(11g, Parteck LUB MST, 머크, 이하

동일)을 혼합하여, 타정용 과립을 얻었다. 타정기(코렉트 12, 기쿠스이 세이사쿠쇼제)를 사용하여, 얻어진 타정용 과립을 제정함으로써, 소정(질량: 130㎎, 정제의 형상: 원 형상(7㎜ 직경), 이하 동일)을 얻었다. 피막 혼합물 1(상기와 마찬가지의 조성을 갖는다)을 정제수에 분산하여, 고형분 농도 10중량%의 코팅액을 제조했다. 소정 200g에 정제 코팅기(DRC-200, 파우렉스)를 사용하여, 소정 100중량부에 대하여 제피가 건조 상태에서 4중량부가 되도록 코팅을 행함으로써 목적으로 하는 정제를 얻었다.

[0112] 이하의 제1표에, 실시예 1-1 및 실시예 1-2에서 얻어진 정제에 있어서의 각 성분의 조성을 나타냈다.

[0113] [제1표]

성분	실시예1-1	실시예1-2
화합물A (mg)	1.0	1.0
유당 수화물 (mg)	-	104.3
D-만니톨 (mg)	83.5	-
결정 셀룰로오스 (mg)	32.5	-
저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 (mg)	-	19.5
크로스카르멜로오스나트륨 (mg)	6.5	-
히드록시프로필셀룰로오스 (mg)	3.9	3.9
스테아르산마그네슘 (mg)	2.6	1.3
피막 혼합물1 (mg)	6.5	5.2
계 (mg)	136.5	135

[0114]

[0115] 시험예 1

[0116] 실시예 1-1 및 실시예 1-2에서 얻어진 정제에 대하여, 유리병(개방)에 넣고, 60℃의 조건에서 1개월 보존하고, 이하에 나타내는 측정 조건(측정 조건 1)에서, 유연 물질의 생성량을 평가했다. 결과를 제3표에 나타낸다. RRT(상대 유지 시간) 0.45에 있어서, 실시예 1-1에서 얻어진 제제에서는 유연 물질의 생성은 확인되지 않고, 실시예 1-2에서 얻어진 제제에서도 유연 물질의 생성은 얼마 되지 않았다. 이들 결과로부터, D-만니톨 및 유당 수화물의 어느 부형제에 있어서든 양호한 보존 안정성이 얻어짐을 이해할 수 있다. 여기서, RRT(상대 유지 시간)란, 화합물 A의 유지 시간에 대한, 유연 물질의 상대 유지 시간을 의미한다.

[0117] (측정 조건 1)

[0118] 검출기: 자외 흡광 광도계(측정 파장: 220㎚)

[0119] 칼럼: L-column2(CERI) 4.6㎜ I.D.×150㎜

[0120] 칼럼 온도: 약 40℃의 일정 온도

[0121] 이동상 A: 물/아세토니트릴/트리플루오로아세트산(1900/100/1)

[0122] 이동상 B: 아세토니트릴/물/트리플루오로아세트산(1800/200/1)

[0123] 유량: 1.0mL/분

[0124] 이동상의 송액 방법: 이동상 A 및 이동상 B의 혼합비를, 이하와 같이 변경하여 농도 구배를 제어하여, 송액했다.

제2표 이동상의 농도 구배

주입 후의 시간 (분)	이동상A (vol%)	이동상B (vol%)
0 ~ 80	95 → 35	5 → 65
80 ~ 90	35	65
90 ~ 90.1	35 → 95	65 → 5
90.1 ~105	95	5

[0125]

제3표 유연 물질 생성량(상대 유지 시간(RRT) 0.45 :보존 조건、60℃ :유리병 개방)

보존 기간	실시예1-1	실시예1-2
개시 시	ND	ND
1개월	ND	0.32%

ND :검출 한계 이하

[0126]

[0127] 실시예 2-1 결정 셀룰로오스를 첨가한 정제 및 그의 알루미늄 주머니 포장품의 제조

[0128] 화합물 A 3.8g, D-만니톨 646.2g, 결정 셀룰로오스(MCC, 세올러스 PH301(등록 상표), 아사히 가세이 케미컬, 이하 동일) 250.0g 및 크로스카르멜로오스나트륨 30.0g을 유동층 조립기(MP-01, 파우렉스)에 넣고 혼합하고, 8중량% 히드록시프로필셀룰로오스 수용액 375.0g을 스프레이하여 조립하고, 건조 후, 조립 과립을 얻었다. 얻어진 조립 과립을 사용하여, 실시예 1-1과 마찬가지의 방법에 의해, 정제를 얻었다. 얻어진 정제를 폴리프로필렌제 시트(TAS-2230V, 다이세이 가코우, 이하 동일) 및 접착제 중의 멜라민 수지량을 저감시킨 알루미늄박(UACJ)을 사용하여, 반자동 PTP 시트 제조기(FABNTASY, O.M.A.R사, 이하 동일)에 의해 포장하여, 블리스터 포장품을 얻었다. 얻어진 블리스터 포장품을 알루미늄 주머니(호소카와 요코)에 넣고 히트 실러(퀵 실러, 시가 호소키, 이하 동일)에 의해 시일하여, 목적으로 하는 알루미늄 주머니 포장품을 얻었다.

[0129] 실시예 2-2 결정 셀룰로오스를 첨가한 정제 및 그의 알루미늄 주머니 포장품의 제조

[0130] 실시예 2-1과 마찬가지로 정제를 제조했다. 또한, 얻어진 정제를 폴리프로필렌제 시트 및 범용의 알루미늄박(UACJ)을 사용하여, 실시예 2-1과 마찬가지의 방법에 의해, 목적으로 하는 알루미늄 주머니 포장품을 얻었다.

[0131] 실시예 3-1 결정 셀룰로오스를 첨가한 정제 및 그의 알루미늄 주머니 포장품의 제조

[0132] 화합물 A 3.8g, D-만니톨 746.2g, 결정 셀룰로오스 150.0g 및 크로스카르멜로오스나트륨 50.0g을 사용하여, 실시예 2-1과 마찬가지의 방법에 의해, 정제를 제조했다. 실시예 2-2와 마찬가지의 방법에 의해, 얻어진 정제로부터 목적으로 하는 알루미늄 주머니 포장품을 얻었다.

[0133] 실시예 3-2 결정 셀룰로오스 무첨가의 정제 및 그의 알루미늄 주머니 포장품의 제조

[0134] 화합물 A 3.8g, D-만니톨 896.2g 및 크로스카르멜로오스나트륨 50.0g을 사용하여 실시예 2-1과 마찬가지의 방법에 의해, 정제를 제조했다. 실시예 2-2와 마찬가지의 방법에 의해, 얻어진 정제로부터 목적으로 하는 알루미늄 주머니 포장품을 얻었다.

[0135] 이하의 제4표에, 실시예 2-1, 2-2, 3-1 및 3-2에서 얻어진 정제에 있어서의 각 성분의 조성을 나타냈다.

제4표

성분	실시예 2-1	실시예 2-2	실시예 3-1	실시예 3-2
화합물A (mg)	0.5	0.5	0.5	0.5
D-만니톨 (mg)	84.0	84.0	97.0	116.5
결정 셀룰로오스(mg)	32.5	32.5	19.5	—
크로스카르멜로오스나트륨 (mg)	6.5	6.5	6.5	6.5
히드록시프로필셀룰로오스 (mg)	3.9	3.9	3.9	3.9
스테아르산마그네슘 (mg)	2.6	2.6	2.6	2.6
피막 혼합물 1 (mg)	6.5	6.5	6.5	6.5
계	137 mg	137 mg	137 mg	137 mg

[0136]

[0137] 시험예 2

[0138] 실시예 2-1 및 실시예 2-2에서 얻어진 알루미늄 주머니 포장품에 대하여, 60℃의 조건에서 1개월 보존하고, 시험예 1과 마찬가지의 조건에서 정제의 유연 물질의 생성량을 평가했다. 결과를 제5표에 나타낸다. 실시예 2-1 및 실시예 2-2에서 얻어진 알루미늄 주머니 포장품 중의 정제는, 모두 개개의 유연 물질의 생성량이나 유연 물질의 총 생성량이 억제되어 있었다. 또한, 실시예 2-1에서 얻어진 알루미늄 주머니 포장품(접착제 중의 멜라민 수지량을 저감시킨 알루미늄박을 사용) 중의 정제는, 실시예 2-2의 그것과 비교하여, 상대 유지 시간(RRT) 1.28

을 갖는 유연 물질의 생성량이나 유연 물질의 총 생성량이 보다 억제되어 있었다.

제5표 유연 물질 생성량(RRT:상대 유지 시간, 보존 조건: 60℃)

시료	보존 기간	유연 물질량(%)				
		RRT0.45	RRT0.52	RRT0.99	RRT1.28	총량
실시예2-1	개시 시	ND	0.20	<0.05	ND	0.38
	1개월	ND	0.96	0.15	0.15	1.93
실시예2-2	개시 시	ND	0.20	<0.05	ND	0.38
	1개월	ND	0.33	0.08	1.26	10.32

ND:검출 한계 이하

[0139]

[0140] 시험예 3

[0141] 실시예 2-1, 실시예 3-1 및 실시예 3-2에서 얻어진 알루미늄 주머니 포장품에 대하여, 60℃의 조건에서 1개월 보존하고, 이하에 나타내는 측정 조건 2에서 정제의 유연 물질의 생성량을 평가했다. 결과를 제6표에 나타낸다. 실시예 2-1, 실시예 3-1 및 실시예 3-2에서 얻어진 알루미늄 주머니 포장품 중의 정제는, 모두 개개의 유연 물질의 생성량이나 유연 물질의 총 생성량이 억제되어 있었다. 또한, 실시예 2-1 및 실시예 3-1에서 얻어진 알루미늄 주머니 포장품 중의 정제는, 실시예 3-2에서 얻어진 그것과 비교하여, 유연 물질의 생성량이 보다 억제되었다. 또한 결정 셀룰로오스의 첨가량이 많은 실시예 2-1은 유연 물질의 생성 억제 효과가 보다 현저했다.

제6표 유연 물질 생성량 (RRT(상대 유지 시간) 0.99, 보존 조건: 60° C)

보존 기간	실시예2-1	실시예3-1	실시예3-2
개시 시	ND	ND	ND
1개월	ND	0.14%	1.56%

ND:검출 한계 이하

[0142]

[0143] (측정 조건 2)

[0144] 검출기: 자외 흡광 광도계(측정 파장: 220nm)

[0145] 칼럼: L-column2(CERI) 4.6㎜ I.D.×150㎜

[0146] 칼럼 온도: 약 40℃의 일정 온도

[0147] 이동상 A: 물/아세토니트릴/트리플루오로아세트산(1900/100/1)

[0148] 이동상 B: 아세토니트릴/물/트리플루오로아세트산(1800/200/1)

[0149] 유량: 1.0mL/분

[0150] 이동상의 송액 방법; 이동상 A/이동상 B(79/21)로 송액했다.

[0151] 실시예 4-1 탄산칼슘을 첨가한 정제의 제조

[0152] 화합물 A 7.69g, D-만니톨 1272.3g, 결정 셀룰로오스 500.0g, 크로스카르멜로오스나트륨 100.0g 및 탄산칼슘(일본 약전, 닛토 훈까 고교, 이하 동일) 20.0g을 유동층 조립기(FLO-2, 프루인트 산교)에 넣고 혼합하고, 8중량% 히드록시프로필셀룰로오스 수용액 750.0g을 스프레이하여 조립하고, 건조 후, 조립 과립을 얻었다. 얻어진 조립 과립을 정립기(코밀 QC-197S, 파우렉스)로 해쇄하여, 정립 과립으로 했다. 얻어진 정립 과립(980.0g) 및 스테아르산마그네슘(20.0g)을 혼합하여, 타정용 과립을 얻었다. 타정기를 사용하여, 얻어진 타정용 과립을 제정함으로써, 목적으로 하는 정제(질량: 130㎎, 정제의 형상: 원 형상(7㎜ 직경))를 얻었다.

[0153] 실시예 4-2 탄산칼슘 무첨가 정제의 제조

[0154] 화합물 A 7.69g, D-만니톨 1292.3g, 결정 셀룰로오스 500.0g 및 크로스카르멜로오스나트륨 100.0g을 유동층 조립기(FLO-2, 프루인트 산교)에 넣고 혼합하고, 8중량% 히드록시프로필셀룰로오스 수용액 750.0g을 스프레이하여 조립하고, 건조 후, 조립 과립을 얻었다. 얻어진 조립 과립을 사용하여, 실시예 4-1과 마찬가지의 방법에 의해, 목적으로 하는 정제(질량: 130㎎, 정제의 형상: 원 형상(7㎜ 직경))를 얻었다.

[0155] 실시예 5-1 탄산칼슘을 첨가한 정제의 제조

[0156] 화합물 A 7.69g, D-만니톨 1252.3g, 결정 셀룰로오스 500.0g, 크로스카르멜로오스나트륨 100.0g 및 탄산칼슘

40.0g을 유동층 조립기(FLO-2, 프루인트 산교)에 넣고 혼합하고, 8중량% 히드록시프로필셀룰로오스 수용액 750.0g을 스프레이하여 조립하고, 건조 후, 조립 과립을 얻었다. 얻어진 조립 과립을 사용하여, 실시예 4-1과 마찬가지의 방법에 의해, 목적으로 하는 정제(질량: 130㎎, 정제의 형상: 원 형상(7㎜ 직경))를 얻었다.

[0157] 이하의 제7표에, 실시예 4-1, 실시예 4-2 및 실시예 5-1에서 얻어진 정제에 있어서의 각 성분의 조성을 나타냈다.

제7표

성분	실시예 4-1	실시예 4-2	실시예 5-1
화합물 A (mg)	0.5	0.5	0.5
D-만니톨 (mg)	82.7	84.0	81.4
결정 셀룰로오스 (mg)	32.5	32.5	32.5
크로스카르멜로오스나트륨 (mg)	6.5	6.5	6.5
탄산칼슘 (mg)	1.3	—	2.6
히드록시프로필셀룰로오스 (mg)	3.9	3.9	3.9
스테아르산마그네슘 (mg)	2.6	2.6	2.6
계	130 mg	130 mg	130 mg

[0158]

[0159] 시험예 4

[0160] 실시예 4-1, 실시예 4-2 및 실시예 5-1에서 얻어진 정제에 대하여, 유리병(개방)에 넣고, 40℃/75%RH의 조건에서 1개월 보존하고, 상기 측정 조건 1에서, 유연 물질의 생성량을 평가했다. 결과를 제8표에 나타낸다. 실시예 4-1, 실시예 4-2 및 실시예 5-1에서 얻어진 정제는, 모두 개개의 유연 물질의 생성량이나 유연 물질의 총 생성량이 억제되어 있었다. 또한, 실시예 4-2에서 얻어진 정제와 비교하여, 탄산칼슘을 첨가한 실시예 4-1 및 실시예 5-1에서 얻어진 정제는, 보존 후의 유연 물질(RRT(상대 유지 시간) 0.52 및 총량)의 생성이 보다 억제되었다. 또한, 실시예 5-1에서는 그 효과가 현저했다.

제8표 유연 물질 생성량 (RRT:상대 유지 시간, 보존 조건: 40℃/75%RH)

시료	보존 기간	유연 물질량(%)	
		RRT0.52	총량
실시예4-1	개시 시	0.28	0.41
	1개월	1.32	1.62
실시예4-2	개시 시	0.35	0.47
	1개월	2.86	3.27
실시예5-1	개시 시	0.25	0.37
	1개월	0.88	1.16

[0161]

[0162] 실시예 5-2 코팅을 실시하지 않은 정제의 제조

[0163] 실시예 1-2와 마찬가지의 방법에 의해, 목적으로 하는 소정(질량: 130㎎, 정제의 형상: 원 형상(7㎜ 직경), 이하 동일)을 얻었다.

[0164] 실시예 6 코팅을 실시한 정제의 제조

[0165] 상기 피막 혼합물 1을 정제수에 분산하여, 고형분 농도 10중량%의 코팅액을 제조했다. 상기 실시예 5-2에서 얻어진 소정에 대하여 정제 코팅기(DRC-200, 파우렉스)를 사용하여, 소정 100중량부에 대하여 제피가 건조 상태에서 4중량부가 되도록 코팅을 행함으로써 목적으로 하는 정제를 얻었다.

[0166] 실시예 7 코팅을 실시한 정제의 제조

[0167] 상기 피막 혼합물 1을 정제수에 분산하여, 고형분 농도 10중량%의 코팅액을 제조했다. 상기 실시예 5-2에서 얻어진 소정에 대하여 정제 코팅기(DRC-200, 파우렉스)를 사용하여, 소정 100중량부에 대하여 제피가 건조 상태에서 6중량부가 되도록 코팅을 행함으로써 목적으로 하는 정제를 얻었다.

[0168] 실시예 8 코팅을 실시한 정제의 제조

[0169] 상기 피막 혼합물 1을 정제수에 분산하여, 고형분 농도 10중량%의 코팅액을 제조했다. 상기 실시예 5-2에서

얻어진 소정에 대하여 정제 코팅기(DRC-200, 파우렉스)를 사용하여, 소정 100중량부에 대하여 제피가 건조 상태에서 8중량부가 되도록 코팅을 행함으로써 목적으로 하는 정제를 얻었다.

[0170] 이하의 제9표에, 실시예 6 내지 8 및 실시예 5-2에서 얻어진 정제에 있어서의 각 성분의 조성을 나타냈다.

제 9표

성분	실시예6	실시예7	실시예8	실시예 5-2
화합물A (mg)	1.0	1.0	1.0	1.0
유당 수화물(mg)	104.3	104.3	104.3	104.3
저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 (mg)	19.5	19.5	19.5	19.5
히드록시프로필셀룰로오스 (mg)	3.9	3.9	3.9	3.9
스테아르산마그네슘 (mg)	1.3	1.3	1.3	1.3
피막 혼합물1(mg)	5.2	7.8	10.4	—
계	135 mg	138 mg	140 mg	130 mg

[0171]

[0172] 시험예 5

[0173] 일·미 EU 3극 의약품 승인 심사 조화 국제 회의(ICH)에 있어서의 신원약 및 신제제의 광 안정성 시험 가이드라인(1996년 11월 6일)에 따라, 실시예 6 내지 8 및 실시예 5-2에서 각각 얻어진 정제에 관하여, 이하에 나타내는 조건에서 안정성 시험을 행했다. 노광 후, 상기 측정 조건 1에서, 유연 물질(RRT(상대 유지 시간) 0.52 및 총량)의 생성량을 평가했다. 결과를 제10표에 나타낸다. 실시예 6 내지 8 및 실시예 5-2에서 얻어진 정제는, 모두 개개의 유연 물질의 생성량이나 유연 물질의 총 생성량이 억제되어 있었다. 또한, 실시예 5-2에서 얻어진 정제와 비교하여, 코팅 처리가 실시된 실시예 6 내지 8의 정제는, 노광 후의 유연 물질(RRT(상대 유지 시간) 0.52 및 총량)의 생성이 보다 억제되었다.

제10표 유연 물질 생성량 (RRT : 상대 유지 시간, 노광 조건: 총 조도 120,000 lxh)

시료	보존 기간	유연 물질(%)	
		RRT0.52	총량
실시예6	노광 전	0.33	0.96
	노광 후	0.56	1.31
실시예7	노광 전	0.38	1.03
	노광 후	0.47	1.16
실시예8	노광 전	0.39	1.05
	노광 후	0.44	1.11
실시예5-2	노광 전	0.30	0.84
	노광 후	2.49	4.54

[0174]

[0175] (광 안정성 시험 조건)

[0176] 광원: 크세논 램프

[0177] 조도: 30,000lx

[0178] 노광 시간: 40시간(총 조도 120,000lxh)

[0179] 실시예 9-1 탈산소제 및 건조제가 봉입되어 있지 않은 알루미늄 주머니 포장품의 제조

[0180] 화합물 A 63.1g, D-만니톨 10432.9g, 결정 셀룰로오스 4100.0g, 크로스카르멜로오스나트륨 820.0g 및 탄산칼슘 492.0g을 유동층 조립기(FLO-15, 프루인트 산교)에 넣고 혼합하고, 8중량% 히드록시프로필셀룰로오스 수용액 6150.0g을 스프레이하여 조립하고, 건조 후, 조립 과립을 얻었다. 얻어진 조립 과립을 정립기로 해쇄하여, 정립 과립으로 했다. 얻어진 정립 과립(8000.0g) 및 스테아르산마그네슘(163.3g)을 혼합기(TBM-60, 도쿠주 고사쿠쇼, 이하 동일)로 혼합하여, 타정용 과립을 얻었다. 타정기(AQUARIUS, 기쿠스이 세이사쿠쇼제)를 사용하여, 얻어진 타정용 과립을 제정함으로써, 소정을 얻었다. 피막 혼합물 2(100g 중에, 히프로멜로오스(치환도 타입 2910, 점도 3mPa·s)(일본 약전) 52.0g, 산화티타늄(일본 약전) 20.0g, 마크로골 6000(일본 약전) 14.0g, 유당 수화물(일본 약전) 10.0g, 황색 삼이산화철(일본 의약품 첨가물 규격) 4.0g을 포함한다)를 정제수에 분산하여, 고형분 농도 10중량%의 코팅액을 제조했다. 소정 3500.0g에 정제 코팅기(DRC-500, 파우렉스)를 사용하여, 소정 100중량부에 대하여 제피가 건조 상태에서 5중량부가 되도록 코팅을 행함으로써 정제를 얻었다. 얻어진 정

제를 25℃/60%RH의 보존 조건에서 5일간 보존 후, 폴리프로필렌제 시트(TAS-2230V, 다이세이 가코우) 및 접착제 중의 멜라민 수지량을 저감시킨 알루미늄박(UACJ)을 사용하여, PTP 포장기(No.855PX형, 이와쿠로 세이사쿠쇼)에 의해, 블리스터 포장품을 얻었다. 얻어진 블리스터 포장품을 알루미늄 주머니(호소카와 요코, 이하 동일)에 넣고 히트 시일기(퀵 실러, 시가 호소키, 이하 동일)에 의해 시일하여, 목적으로 하는 알루미늄 주머니 포장품을 얻었다.

[0181] 실시예 9-2 탈산소제가 봉입된 알루미늄 주머니 포장품

[0182] 실시예 9-1과 마찬가지의 방법에 의해, 블리스터 포장품을 얻었다. 블리스터 포장품 10 시트 및 탈산소제(파마키프 KC-20, 미쯔비시 가스 가가꾸)를 알루미늄 주머니(호소카와 요코)에 넣고 히트 시일기에 의해 시일하여, 목적으로 하는 알루미늄 주머니 포장품을 얻었다.

[0183] 실시예 10 건조제가 봉입된 알루미늄 주머니 포장품의 제조

[0184] 실시예 9-1과 마찬가지의 방법에 의해, 블리스터 포장품을 얻었다. 블리스터 포장품 10 시트 및 건조제(MS 세람W 3G, 도카이 가가쿠 고교쇼)를 알루미늄 주머니(호소카와 요코)에 넣고 히트 시일기(퀵 실러, 시가 호소키, 이하 동일)에 의해 시일하여, 목적으로 하는 알루미늄 주머니 포장품을 얻었다.

[0185] 이하의 제11표에, 실시예 9-1, 실시예 9-2 및 실시예 10에서 얻어진 정제에 있어서의 각 성분의 조성을 나타냈다.

제11표

성분	실시예 9-1, 실시예 9-2 및 실시예 10
화합물A (mg)	0.5
D-만니톨 (mg)	82.7
결정 셀룰로오스 (mg)	32.5
크로스카르멜로오스나트륨 (mg)	6.5
탄산칼슘 (mg)	1.3
히드록시프로필셀룰로오스 (mg)	3.9
스테아르산마그네슘 (mg)	2.6
피막 혼합물2 (mg)	6.5
계	137 mg

[0186]

[0187] 시험예 6

[0188] 실시예 9-1, 실시예 9-2 및 실시예 10에서 얻어진 알루미늄 주머니 포장품에 대하여, 60℃의 조건에서 1개월 보존하고, 상기 시험예 1과 마찬가지의 조건에서 정제의 유연 물질의 생성량을 평가했다. 결과를 제12표에 나타낸다. 실시예 9-1, 실시예 9-2 및 실시예 10에서 얻어진 정제는, 모두 개개의 유연 물질의 생성량이나 유연 물질의 총 생성량이 억제되어 있었다. 또한, 실시예 9-2 및 실시예 10에서 얻어진 알루미늄 주머니 포장품 중의 정제는, 실시예 9-1의 그것과 비교하여, 보존 후의 유연 물질의 총 생성량이 보다 억제되었다. 특히 실시예 9-2에서 그 효과가 현저했다.

제12표 유연 물질 생성량(RRT : 상대 유지 시간, 보존 조건: 60℃)

시료	보존 기간	유연 물질량 (%)	
		RRT0.52	총량
실시예 9-1	개시 시	0.25	0.25
	1개월	0.92	1.58
실시예9-2	개시 시	0.25	0.25
	1개월	0.22	0.22
실시예10	개시 시	0.25	0.25
	1개월	0.27	0.53

[0189]

[0190] 실시예 11-1 폴리비닐알코올·폴리에틸렌글리콜·그라프트 공중합체에 의한 코팅이 실시되어 있지 않은 정제의 제조

[0191] 화합물 A 38.5g, D-만니톨 6161.5g, 결정 셀룰로오스 1250.0g, 크로스카르멜로오스나트륨 250.0g 및 탄산칼슘 50.0g을 유동층 조립기(FLO-15, 프루인트 산교)에 넣고 혼합하고, 8중량% 히드록시프로필셀룰로오스 수용액 1875.0g을 스프레이하여 조립하고, 건조 후, 조립 과립을 얻었다. 얻어진 조립 과립을 정립기(코밀 QC-197S, 파우렉스)로 해쇄하여, 정립 과립으로 했다. 얻어진 정립 과립(4410.0g) 및 스테아르산마그네슘(90.0g)을 혼합기(TBM-25, 도쿠주 고사쿠쇼)로 혼합하여, 타정용 과립을 얻었다. 타정기(AQUARIUS, 기쿠스이 세이사쿠쇼제)를

사용하여, 얻어진 타정용 과립을 제정함으로써, 소정을 얻었다. 상기 피막 혼합물 2를 정제수에 분산하여, 고형분 농도 10중량%의 코팅액을 제조했다. 소정 3500.0g에 정제 코팅기(DRC-500, 파우렉스)를 사용하여, 소정 100중량부에 대하여 제피가 건조 상태에서 8중량부가 되도록 코팅을 행함으로써 정제를 얻었다.

[0192] 실시예 11-2 폴리비닐알코올·폴리에틸렌글리콜·그라프트 공중합체에 의한 코팅이 실시된 정제의 제조

[0193] 실시예 11-1과 마찬가지의 방법에 의해, 소정을 얻었다. 폴리비닐알코올·폴리에틸렌글리콜·그라프트 공중합체(콜리코트 IR(등록 상표), BASF)를 정제수에 용해하여, 고형분 농도 5중량%의 코팅액 1을 제조했다. 또한 상기 피막 혼합물 2를 정제수에 분산하여, 고형분 농도 10중량%의 코팅액 2를 제조했다. 소정 200.0g에 정제 코팅기(DRC-200, 파우렉스)를 사용하여, 소정 100중량부에 대하여 제피가 건조 상태에서 2중량부가 되도록 상기 코팅액 1을, 계속하여, 소정 100중량부에 대하여 제피가 건조 상태에서 5중량부가 되도록 상기 코팅액 2를 각각 분무하고, 코팅을 행함으로써 정제를 얻었다.

[0194] 이하의 제13표에, 실시예 11-1 및 실시예 11-2에서 얻어진 정제에 있어서의 각 성분의 조성을 나타냈다.

제13표

성분	실시예 11-1	실시예 11-2
화합물A (mg)	1.0	1.0
D-만니톨 (mg)	82.2	82.2
결정 셀룰로오스 (mg)	32.5	32.5
크로스카르멜로오스나트륨 (mg)	6.5	6.5
탄산칼슘 (mg)	1.3	1.3
히드록시프로필셀룰로오스 (mg)	3.9	3.9
스테아르산마그네슘 (mg)	2.6	2.6
폴리비닐알코올•폴리에틸렌글리콜•그라프트 공중합체 (mg)	—	2.6
피막 혼합물 2 (mg)	10.4	6.5
계	140 mg	139 mg

[0195]

[0196] 시험예 7

[0197] 실시예 11-1 및 실시예 11-2에서 얻어진 정제에 대하여, 플라스틱 샤알레(개방)에 넣고, 25℃/60%RH의 조건에서 2주일 및 1개월 보존하고, 상기 측정 조건 1에서, 유연 물질의 생성량을 평가했다. 결과를 제14표에 나타낸다. 실시예 11-1 및 실시예 11-2에서 얻어진 정제는, 모두 개개의 유연 물질의 생성량이나 유연 물질의 총 생성량이 억제되어 있었다. 또한, 실시예 11-1에서 얻어진 정제와 비교하여, 실시예 11-2에서 얻어진 정제는, 보존 후의 유연 물질(RRT(상대 유지 시간) 0.52 및 총량)의 생성이 보다 억제되었다.

제14표 유연 물질 생성량(RRT :상대 유지 시간, 보존 조건: 25℃／60%RH)

시료	보존 기간	유연 물질량 (%)
		RRT0.52
실시예 11-1	개시 시	0.14
	2주일	0.25
	1개월	0.34
실시예 11-2	개시 시	0.14
	2주일	0.16
	1개월	0.18

[0198]

[0199] 실시예 12-1 염기성 첨가제를 함유하지 않는 정제의 제조

[0200] 화합물 A 22.5g, D-만니톨 3780.0g, 결정 셀룰로오스 1462.5g 및 크로스카르멜로오스나트륨 292.5g을 유동층 조립기(FLO-5, 프루인트 산교)에 넣고 혼합하고, 이후, 실시예 1-1과 마찬가지의 방법으로 코팅정을 얻었다.

[0201] 실시예 12-2 규산칼슘을 첨가한 정제의 제조

[0202] 화합물 A 3.8g, D-만니톨 646.2g, 결정 셀룰로오스 250.0g 및 크로스카르멜로오스나트륨 50.0g을 유동층 조립기(MP-01, 파우렉스)에 넣고 혼합하고, HPC-L 수용액 375.0g을 스프레이하여 조립하고, 건조 후, 조립 과립을 얻었다. 얻어진 조립 과립을 정립기(코밀 QC-197S, 파우렉스)로 체 통과시켜, 정립 과립으로 했다. 얻어진 정립 과립(388.1g), 규산칼슘(4.0g, 나카라이테스크, 이하 동일) 및 스테아르산마그네슘(7.9g)을 혼합하여, 타정용 과립을 얻었다. 타정기(코렉트 12, 기쿠스이 세이사쿠쇼제)를 사용하여, 얻어진 타정용 과립을 제정함으로써,

목적으로 하는 정제(질량: 131㎎, 정제의 형상: 원 형상(7㎜ 직경))를 얻었다.

[0203] 실시예 12-3 규산칼슘을 첨가한 정제의 제조

[0204] 실시예 12-2에서 얻어진 정립 과립(380.3g), 규산칼슘(11.9g) 및 스테아르산마그네슘(7.8g)을 혼합하여, 타정용 과립을 얻었다. 타정기(코렉트 12, 기쿠스이 세이사쿠쇼제)를 사용하여, 얻어진 타정용 과립을 제정함으로써, 목적으로 하는 정제(질량: 134㎎, 정제의 형상: 원 형상(7㎜ 직경))를 얻었다.

[0205] 실시예 12-4 메타규산알루민산마그네슘을 첨가한 정제의 제조

[0206] 화합물 A 5.0g, D-만니톨 840.0g, 결정 셀룰로오스 325.0g 및 크로스카르멜로오스나트륨 65.0g을 유동층 조립기(MP-01, 파우렉스)에 넣고 혼합하고, HPC-L 수용액 487.5g을 스프레이하여 조립하고, 건조 후, 조립 과립을 얻었다. 얻어진 조립 과립을 정립기(코밀 QC-197S, 파우렉스)로 체 통과시켜, 정립 과립으로 했다. 얻어진 정립 과립(384.3g), 메타규산알루민산마그네슘(7.8g, 노이시린 FH2(등록 상표), 후지 가가쿠 고교) 및 스테아르산마그네슘(7.8g)을 혼합하여, 타정용 과립을 얻었다. 타정기(코렉트 12, 기쿠스이 세이사쿠쇼제)를 사용하여, 얻어진 타정용 과립을 제정함으로써, 목적으로 하는 정제(질량: 133㎎, 정제의 형상: 원 형상(7㎜ 직경))를 얻었다.

[0207] 이하의 제15표에, 실시예 12-1, 실시예 12-2, 실시예 12-3 및 실시예 12-4에서 얻어진 정제에 있어서의 각 성분의 조성을 나타냈다.

제15표

성분	실시예 12-1	실시예 12-2	실시예 12-3	실시예 12-4
화합물A (mg)	0.5	0.5	0.5	0.5
D-만니톨 (mg)	84.0	84.0	84.0	84.0
결정 셀룰로오스 (mg)	32.5	32.5	32.5	32.5
크로스카르멜로오스나트륨 (mg)	6.5	6.5	6.5	6.5
히드록시프로필셀룰로오스 (mg)	3.9	3.9	3.9	3.9
스테아르산마그네슘 (mg)	2.6	2.6	2.6	2.6
규산칼슘 (mg)	–	1.3	4.0	–
메타규산알루민산마그네슘 (mg)	–	–	–	2.6
피막 혼합물 1 (mg)	6.5	–	–	–
계	136.5 mg	131.3 mg	134 mg	132.6 mg

[0208]

[0209] 시험예 8

[0210] 실시예 12-1, 실시예 12-2, 실시예 12-3 및 실시예 12-4에서 얻어진 정제에 대하여, 갈색 유리병(개방)에 넣고, 40℃/75%RH의 조건에서 1개월 보존하고, 상기 측정 조건 1에서, 유연 물질의 생성량을 평가했다. 결과를 제16표에 나타낸다. 실시예 12-1, 실시예 12-2, 실시예 12-3 및 실시예 12-4에서 얻어진 정제는, 모두 개개의 유연 물질의 생성량이나 유연 물질의 총 생성량이 억제되어 있었다. 또한, 실시예 12-1에서 얻어진 정제와 비교하여, 실시예 12-2, 실시예 12-3 및 실시예 12-4에서 얻어진 정제는, 보존 후의 유연 물질(RRT(상대 유지 시간) 0.52 및 총량)의 생성이 보다 억제되었다.

제16표 유연 물질 생성량(RRT :상대 유지 시간) (보존 조건: 40℃/75%RH)

시료	보존 기간	유연 물질량(%)					
		RRT 약 0.52	RRT 약 0.99	RRT 약 1.03	RRT 약 1.06	RRT 약 1.10	총량
실시예12-1	개시 시	0.29	NQ	0.06	NQ	0.07	0.42
	1개월	1.94	0.11	0.05	0.08	0.06	2.24
실시예12-2	개시 시	0.49	NQ	0.05	0.05	0.06	0.65
	1개월	1.37	0.10	0.05	0.06	0.06	1.70
실시예 12-3	개시 시	0.51	NQ	0.06	0.05	0.07	0.69
	1개월	1.43	0.10	0.05	0.07	0.06	1.77
실시예 12-4	개시 시	0.35	0.05	0.06	NQ	0.07	0.58
	1개월	1.83	0.11	0.05	0.09	0.06	2.19

NQ :정량 한계 미만

[0211]

[0212] 실시예 13-1 붕괴제로서 크로스카르멜로오스나트륨을 함유하는 정제의 제조

[0213] 화합물 A 7.69g, D-만니톨 1252.3g, 결정 셀룰로오스 500.0g, 크로스카르멜로오스나트륨 100.0g 및 탄산칼슘 40.0g을 유동층 조립기(FLO-2, 프루인트 산교)에 넣고 혼합하고, 이후, 실시예 4-1과 마찬가지의 방법으로 타정용 과립을 얻었다. 타정기를 사용하여, 얻어진 타정용 과립을 제정함으로써, 목적으로 하는 정제(질량: 130㎎, 정제의 형상: 원 형상(7㎜ 직경))를 얻었다.

[0214] 실시예 13-2 붕괴제로서 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스를 함유하는 정제의 제조

[0215] 화합물 A 7.69g, D-만니톨 1152.3g, 결정 셀룰로오스 500.0g, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 200.0g 및 탄산칼슘 40.0g을 유동층 조립기(FLO-2, 프루인트 산교)에 넣고 혼합하고, 이후, 실시예 13-1과 마찬가지의 방법으로 정제(질량: 130㎎, 정제의 형상: 원 형상(7㎜ 직경))를 얻었다.

[0216] 이하의 제17표에, 실시예 13-1 및 실시예 13-2에서 얻어진 정제에 있어서의 각 성분의 조성을 나타냈다.

제17표

성분	실시예 13-1	실시예 13-2
화합물A (mg)	0.5	0.5
D- 만니톨 (mg)	81.4	74.9
결정 셀룰로오스 (mg)	32.5	32.5
크로스카르멜로오스나트륨 (mg)	6.5	–
탄산칼슘 (mg)	2.6	2.6
저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 (mg)	–	13.0
히드록시프로필셀룰로오스 (mg)	3.9	3.9
스테아르산마그네슘 (mg)	2.6	2.6
계	130 mg	130 mg

[0217]

[0218] 시험예 9

[0219] 실시예 13-1 및 실시예 13-2에서 얻어진 정제에 대하여, 갈색 유리병(개방)에 넣고, 40℃/75%RH의 조건에서 1개월 보존하고, 상기 측정 조건 1에서, 유연 물질의 생성량을 평가했다. 결과를 제18표에 나타낸다. 실시예 13-1 및 실시예 13-2에서 얻어진 정제는, 모두 개개의 유연 물질의 생성량이나 유연 물질의 총 생성량이 억제되어 있었다. 또한, 실시예 13-1에서 얻어진 정제와 비교하여, 실시예 13-2에서 얻어진 정제는, 보존 후의 유연 물질(RRT(상대 유지 시간) 0.52 및 총량)의 생성이 보다 억제되었다.

제18표 유연 물질 생성량(RRT :상대 유지 시간) (보존 조건: 40℃/75%RH)

시료	보존 기간	유연 물질량(%)					
		RRT 약 0.52	RRT 약 0.99	RRT 약 1.03	RRT 약 1.06	RRT 약 1.10	총량
실시예13-1	개시 시	0.25	NQ	0.05	NQ	0.07	0.37
	1개월	0.87	0.06	0.06	0.06	0.07	1.12
실시예13-2	개시 시	0.25	NQ	0.05	NQ	NQ	0.35
	1개월	0.55	0.05	0.06	0.06	0.07	0.85

NQ :정량 한계 미만

[0220]