(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0115393
(43) 공개일자 2013년10월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 47/36* (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7025458(분할)
(22) 출원일자(국제) 2009년02월20일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2010-7020649
원출원일자(국제) 2009년02월20일
심사청구일자 2011년04월07일
(85) 번역문제출일자 2013년09월26일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2009/053039
(87) 국제공개번호 WO 2009/104739
국제공개일자 2009년08월27일
(30) 우선권주장
JP-P-2008-040696 2008년02월21일 일본(JP)
JP-P-2008-284685 2008년11월05일 일본(JP)

(71) 출원인
미쓰비시 타나베 파마 코퍼레이션
일본 오사카후 오사카시 쥬오쿠 기타하마 2쵸메 6방 18고
(72) 발명자
오오바야시 야스아키
일본 오사카후 오사카시 쥬오쿠 기타하마 2쵸메 6방 18고 미쓰비시 타나베 파마 코퍼레이션 나이
오오카와 아키코
일본 오사카후 오사카시 쥬오쿠 기타하마 2쵸메 6방 18고 미쓰비시 타나베 파마 코퍼레이션 나이
하다마 아츠코
일본 도쿄도 다이토우쿠 고토부키 3쵸메 11방 1고 다이아팰리스구라마에 203고
(74) 대리인
특허법인코리아나

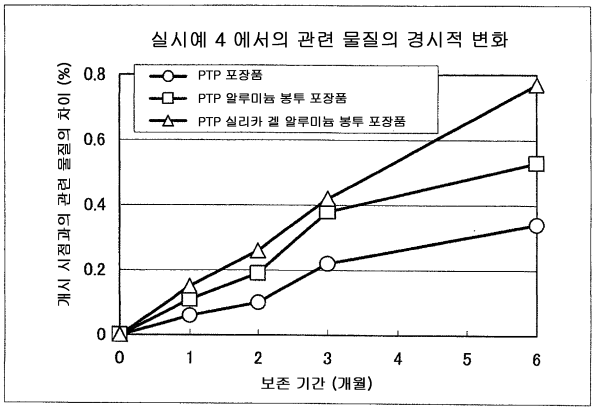
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **경구 투여용 고형 제제**

(57) 요 약

시클로덱스트린을 첨가할 필요없이 카리프라진 히드로클로라이드를 안정적으로 보존할 수 있는, 주 부형제로서 락토오스를 사용하고, 카리프라진 히드로클로라이드를 포함하는 경구 투여용 고형 제제에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

주 부형제로서 락토오스를 사용하고 카리프라진 히드로클로라이드를 포함하는 경구 투여용 고형 제제.

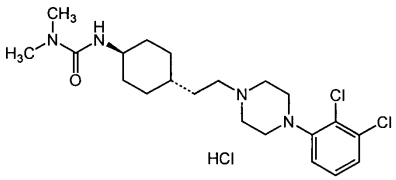
명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 정신분열증과 같은 질환의 치료약으로서 유용한 카리프라진 히드로클로라이드의 경구 투여용 고형 제제에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 하기 특허 문헌 1 에는, 하기 식의 카리프라진 히드로클로라이드가 D3/D2 수용체 길항제이며, 정신분열증과 같은 질환의 치료약으로서 유용하다고 기재되어 있다.



[0003]

[0004] 상기 공보의 제 27 페이지에는, 유효 성분으로서 카리프라진 히드로클로라이드를 포함한 식 (I) 의 화합물뿐만 아니라 시클로덱스트린도 함유하는 정제의 하기 처방예가 개시되어 있다.

[0005] "식 (I) 의 화합물 1-40 ㎎

[0006] 희석제/충전제 (시클로덱스트린일 수도 있다) 50-250 ㎎

[0007] 결합제 5-25 ㎎

[0008] 붕괴제 (시클로덱스트린일 수도 있다) 5-50 ㎎

[0009] 윤활제 1-5 ㎎

[0010] 시클로덱스트린 1-100 ㎎

[0011] 희석제: 미정질 셀룰로오스, 락토오스, 전분 등.

[0012] 결합제: 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 등.

[0013] 붕괴제: 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스포피돈 등.

[0014] 윤활제: 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 등."

[0015] 일반적으로 제제에 시클로덱스트린을 첨가함으로써, 화학적으로 불안정한 화합물을 안정화시킬 수 있는 것이 알려져 있다. 또한, 시클로덱스트린은 의약 화합물의 수 용해도 개선, 생체이용율 개선 및 쓴맛 저감 (마스킹) 과 같은 효과를 가져, 의약품에 응용되고 있다.

[0016] [특허 문헌 1] WO2005/012266

발명의 내용

해결하려는 과제

[0017] 시클로덱스트린은 안정화 효과를 갖는 것으로 기대되지만, 시클로덱스트린을 의약품 첨가제로서 사용했을 경우, 약물의 포접에 의한 체내 동태 및 약효에 대한 영향, 그리고 다른 병용 약제에 대한 영향이 불명확하다. 이러한 점에서, 시클로덱스트린을 함유하지 않으며 카리프라진 히드로클로라이드를 안정적으로 보존할 수 있는 경

구 투여용 고형 제제가 요망되고 있다. 본 발명의 목적은 상기 경구 투여용 고형 제제를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0018] 본 발명자들은 카리프라진 히드로클로라이드를 함유하는 여러가지 고형 제제에 대해 예의 검토하였다. 그 결과, 본 발명자들은 다음과 같은 사실을 발견하고 본 발명을 완성하였다. 만니톨 또는 무수 인산수소칼슘을 부형제의 일부로서 제제에 함유시킨 경우, 및 결정질 셀룰로오스 만을 부형제로서 사용한 경우에는, 다량의 관련 물질이 생성되었다. 그러나, 락토오스를 주 부형제로서 사용한 경우에는, 시클로덱스트린을 첨가하지 않고도 카리프라진 히드로클로라이드가 안정적으로 보존되었다.

[0019] 즉, 본 발명은 다음과 같다.

[0020] (1) 주 부형제로서 락토오스를 사용하고 카리프라진 히드로클로라이드를 포함하는 경구 투여용 고형 제제.

[0021] (2) 상기 (1) 에 있어서, 락토오스 이외의 부형제가 결정질 셀룰로오스 및/또는 전분인 고형 제제.

[0022] (3) 상기 (2) 에 있어서, 부형제의 총량에 대해서, 50-100 중량% 가 락토오스이고, 0-50 중량% 가 결정질 셀룰로오스이며, 0-35 중량% 가 전분인 고형 제제.

[0023] (4) 상기 (2) 에 있어서, 부형제의 총량에 대해서, 60-100 중량% 가 락토오스이고, 0-29 중량% 가 결정질 셀룰로오스이며, 0-11 중량% 가 전분인 고형 제제.

[0024] (5) 상기 (2) 에 있어서, 부형제의 총량에 대해서, 70-100 중량% 가 락토오스이고, 0-25 중량% 가 결정질 셀룰로오스이며, 0-5 중량% 가 전분인 고형 제제.

[0025] (6) 상기 (2) 에 있어서, 부형제의 총량에 대해서, 80-95 중량% 가 락토오스이고, 5-20 중량% 가 결정질 셀룰로오스이며, 전분을 함유하지 않는 고형 제제.

[0026] (7) 상기 (1) 내지 (6) 중 어느 하나에 있어서, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 포비돈 및 폴리비닐 알코올에서 선택되는 하나 이상의 결합제를 사용하는 고형 제제.

[0027] (8) 상기 (1) 내지 (7) 중 어느 하나에 있어서, 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스카르멜로오스 나트륨, 저 치환도 히드록시프로필 셀룰로오스, 분말 한천 및 크로스포피돈에서 선택되는 하나 이상의 붕괴제를 사용하는 고형 제제.

[0028] (9) 상기 (1) 내지 (8) 중 어느 하나에 있어서, 카리프라진 히드로클로라이드, 부형제, 결합제, 및 필요에 따라 붕괴제를 혼합하고; 혼합물을 과립화시키고; 과립에 붕괴제 및 윤활제를 혼합한 후; 과립을 압축성형함으로써 제조되는 고형 제제.

발명의 효과

[0029] 본 발명의 경구 투여용 고형 제제는 시클로덱스트린을 첨가하지 않고도 카리프라진 히드로클로라이드를 안정적으로 보존할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0030] [도 1] 실시예 4 에서 제조한 정제에 있어서의 관련 물질의 경시적 변화를 나타낸다.

[도 2] 실시예 8 에서 제조한 정제에 있어서의 관련 물질의 경시적 변화를 나타낸다.

[도 3] 실시예 9 에서 제조한 정제에 있어서의 관련 물질의 경시적 변화를 나타낸다.

[도 4] 실시예 10 에서 제조한 정제에 있어서의 관련 물질의 경시적 변화를 나타낸다.

[도 5] 실시예 18 및 20 에서 제조한 정제의 경시적 경도 변화를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] 본 명세서에 있어서, 각 정제에서의 카리프라진 히드로클로라이드의 양은 통상적으로 0.01-70 중량%, 바람직하게는 0.1-50 중량%, 더욱 바람직하게는 0.4-10 중량% 이다.

[0032] 주 부형제는 부형제의 총량의 50 중량% 이상의 양으로 함유되는 부형제이고, 본 발명의 고형 제제에는 락토오스

가 주 부형제로서 사용된다. 다른 부형제는 결정질 셀룰로오스 및 전분 (예를 들어, 옥수수 전분, 감자 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 부분 젤라틴화 전분 및 다공성 전분) 등을 포함한다. 결정질 셀룰로오스 및 전분은 보수성을 가지므로, 이것을 부형제의 일부로서 첨가함으로써, 습식 과립화시에 고형 제제의 제조 로트간의 편차를 억제할 수 있으며, 타정기의 모르타르에의 충전성이 향상된다. 바람직한 부형제는 (a) 부형제의 총량에 대해서, 50-100 중량% 가 락토오스이고, 0-50 중량% 가 결정질 셀룰로오스이며, 0-35 중량% 가 전분인 부형제; (b) 부형제의 총량에 대해서, 60-100 중량% 가 락토오스이고, 0-29 중량% 가 결정질 셀룰로오스이며, 0-11 중량% 가 전분인 부형제; (c) 부형제의 총량에 대해서, 70-100 중량% 가 락토오스이고, 0-25 중량% 가 결정질 셀룰로오스이며, 0-5 중량% 가 전분인 부형제; 및 (d) 부형제의 총량에 대해서, 80-95 중량% 가 락토오스이고, 5-20 중량% 가 결정질 셀룰로오스이며, 전분을 함유하지 않는 부형제를 포함한다. 또한, 전분을 사용하지 않거나 소량의 전분을 사용함으로써, 고형 제제의 경도 저하를 억제할 수 있으며, 습도가 낮거나 높든지 카리프라진 히드로클로라이드를 안정적으로 보존할 수 있다. 이들 효과는 바람직한 효과이다. 각 정제는 5-99.9 중량%, 바람직하게는 80-95 중량% 의 부형제를 함유할 수 있다.

[0033] 결합제는 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 포비돈, 폴리비닐 알코올, 아라비아 고무 분말, 젤라틴, 풀루란 등을 포함한다. 히드록시프로필 셀룰로오스와 같은 결합제가 바람직하다. 각 정제는 0.5-10 중량%, 바람직하게는 1-5 중량% 의 결합제를 함유할 수 있다.

[0034] 붕괴제로서는, 카르멜로오스 칼슘, 크로스카르멜로오스 나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스포피돈, 저치환도 히드록시프로필 셀룰로오스, 분말 한천 등이 사용된다. 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스카르멜로오스 나트륨 및 저 치환도 히드록시프로필 셀룰로오스와 같은 붕괴제가 바람직하다. 각 정제는 0.1-15 중량%, 바람직하게는 1-5 중량% 의 붕괴제를 함유할 수 있다.

[0035] 또한, 본 발명의 고형 제제는, 발명의 효과에 지장이 없는 한, 향료, 윤활제, 착색제 등, 또는 제제의 제조에 통상적으로 사용되는 여러가지 첨가제를 적당량 함유할 수 있다. 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 수크로오스 지방산 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜, 탈크, 스테아르산, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 등을 포함한다. 착색제는 식용 황색 5 호, 식용 적색 2 호, 식용 청색 2 호와 같은 식용 색소, 식용 레이크 색소, 삼이산화철 등을 포함한다. 또한, 본 발명의 고형 제제를 제조할 때에, 입상 핵에 활성 성분, 첨가제 등을 피복한 후, 예를 들어 맛 및 악취의 추가의 마스킹, 및 장용 제제 또는 서방성 제제의 제조를 목적으로, 충분히 공지된 방법에 의해 코팅 혼합물을 사용할 수 있다.

[0036] 본 발명의 고형 제제는, 예를 들어 정제, 캡슐제, 과립제 및 환약을 포함한다. 정제가 바람직하다. 정제의 형상은 특별히 한정되지 않고, 원형, 타원형, 직사각형과 같은 형상을 갖는 피복되지 않은 정제 및 상기 형상의 피복 정제일 수 있다. 또한, 본 발명의 고형 제제는 2 종류 이상의 과립을 혼합한 후에 정제화한 그룹 정제, 이층 정제 및 삼층 정제와 같은 다층 정제, 유핵정, 뿐만 아니라 프레스코팅 정제일 수 있다.

[0037] 본 발명의 고형 제제는, 예를 들어 카리프라진 히드로클로라이드, 부형제, 결합제 및/또는 붕괴제를 고속 혼합 과립화기, 유동층 과립화 건조기, 원심 전동 유동층 과립화 코팅기 또는 혼련기와 같은 기기를 이용하여 물 또는 결합제 용액으로 습식 과립화시키고; 이 과립에 윤활제를 혼합 또는 분무한 후; 압축 성형함으로써 제조할 수 있다. 대안적으로는, 본 발명의 고형 제제는 카리프라진 히드로클로라이드, 부형제 및/또는 결합제 (붕괴제를 추가로 포함할 수도 있다) 를 롤러 콤팩터와 같은 기기를 이용하여 건식 과립화시키고; 이 과립에 붕괴제 (윤활제를 추가로 포함할 수도 있다) 를 혼합 또는 분무한 후; 압축 성형함으로써 제조할 수 있다.

[0038] 실시예

[0039] 이하에 실시예를 들어 본 발명을 한층 더 상세하게 설명한다. 그러나, 본 발명은 이들 실시예로 한정되지 않는다.

[0040] 실시예에서는 하기의 기기를 사용하였다.

[0041] 고속 혼합 과립화기: Powrex Corporation 제 FM-VG-10 또는 FM-VG-25;

[0042] 전동 유동층 과립화 건조기: Powrex Corporation 제 MP-01;

[0043] 유동층 과립화 건조기: Freund Corporation 제 FLO-5/2SJ 또는 Powrex Corporation 제 MP-01;

[0044] 입자 크기 조절기: Powrex Corporation 제 QC-197S (0.991 ㎜ 원형 구멍 스크린);

[0045] V-혼합기: Fuji Paudal Co., Ltd. 제 VM-10 또는 Tokuju Corporation 제 TCV-20; 및

[0046] 타정기: Kikusui Seisakusho Ltd. 제 AQUA0518SS2AII 또는 VIRG0518SS2AZ.

[0047] 타정 압력의 단위는 기기 표시 단위 (AQUA: kgf 및 VIRG: kN) 로서 표에 기재하였다.

[0048] 실시예 1

[0049] 표 1 의 "건조 분말" 란에 기재된 각 성분을 고속 혼합 과립화기에 주입하고, 혼합한 후, 물로 과립화시켰다. 이 과립을 전동 유동층 과립화 건조기에서 건조시켜 건조 분말을 산출하였다. 수득된 건조 분말을 표 1 의 "정제 벌크 분말 혼합" 란에 기재된 각 성분과 V-혼합기로 혼합하여 정제 벌크 분말을 산출하였다. 이 정제 벌크 분말을 압축성형 (정제 직경: 7 ㎜; 곡률 반경: 10 ㎜) 하여, 1 정당 카리프라진 히드로클로라이드 0.5 ㎎ 을 함유하는 정제 (각각 120 ㎎) 를 제조하였다.

[0050] 실시예 2

[0051] 표 1 에 기재된 각 성분을 혼합하고, 실시예 1 에 기재한 방법 (고속 혼합 과립화법) 에 따라서, 1 정당 카리프라진 히드로클로라이드 2.5 ㎎ 을 함유하는 정제 (각각 120 ㎎) 를 제조하였다.

[0052] 실시예 3

[0053] 표 1 의 "건조 분말" 란에 기재된 각 성분 (결합제는 제외한다) 을 고속 혼합 과립화기에 주입하고, 혼합하였다. 이 혼합물을 유동층 과립화 건조기에 주입하여 유동화시키고, 표 1 에 기재된 양으로 준비한 결합제로 유동층 내에서 과립화시킨 후, 상기 층 내에서 건조시켜 건조 분말을 산출하였다. 건조 분말의 크기를 입자 크기 조절기에서 조절하고, 수득된 조절 분말을 표 1 의 "정제 벌크 분말 혼합" 란에 기재된 각 성분과 V-혼합기로 혼합하여 정제 벌크 분말을 산출하였다. 이 정제 벌크 분말을 압축성형 (정제 직경: 7 ㎜; 곡률 반경: 10 ㎜) 하여, 1 정당 카리프라진 히드로클로라이드 0.5 ㎎ 을 함유하는 정제 (각각 120 ㎎) 를 제조하였다.

[0054] 실시예 4

[0055] 표 1 에 기재된 성분을 혼합하고, 실시예 3 에 기재한 방법 (유동층 과립화법) 에 따라서, 1 정당 카리프라진 히드로클로라이드 0.5 ㎎ 을 함유하는 정제 (각각 120 ㎎) 를 제조하였다.

표 1

실시예	건조 분말					정제 벌크 분말 혼합				타정 압력
	카리프라진 히드로클로라이드	부형제			결합제	붕괴제	붕괴제		윤활제	
		락토오스 수화물	옥수수 전분	결정질 셀룰로오스	히드록시프로필 셀룰로오스	나트륨 전분 글리콜레이트	결정질 셀룰로오스	나트륨 전분 글리콜레이트	마그네슘 스테아레이트	
1	5.4	540		502.6	24	30	45.7	27.4	16.5	1000 kgf
2	27.1	540		480.9	24	30	46.1	27.6	16.5	1000 kgf
3	27	3440	1473	300	119.6	150	56	30	12	950 kgf
4	27	3440	1473	300	119.6	150	56	30	6	950 kgf
(g)										

[0056]

[0057] 실시예 5

[0058] 표 2 의 "건조 분말" 란에 기재된 각 성분 (결합제는 제외한다) 을 고속 혼합 과립화기에 주입하고, 혼합하였다. 이 혼합물을 유동층 과립화 건조기에 주입하여 유동화시키고, 표 2 에 기재된 양으로 준비한 결합제로 유동층 내에서 과립화시킨 후, 상기 층 내에서 건조시켜 건조 분말을 산출하였다. 건조 분말의 크기를 입자 크기 조절기에서 조절하고, 수득된 조절 분말을 표 2 의 "정제 벌크 분말 혼합" 란에 기재된 각 성분과 V-혼합기에서 혼합하여 정제 벌크 분말을 산출하였다. 이 정제 벌크 분말을 압축성형 (정제 직경: 7 ㎜; 평면 우각) 하여, 1 정당 카리프라진 히드로클로라이드 0.5 ㎎ 을 함유하는 정제 (각각 120 ㎎) 를 제조하였다.

[0059] 실시예 6 - 실시예 19

[0060] 표 2 에 기재된 성분을 혼합하고, 실시예 5 에 기재한 방법 (유동층 과립화법) 에 따라서 정제를 제조하였다. 각 정제의 중량은 120 ㎎ 이었고, 각 성분의 양은 표 2 에 기재하였다.

표 2

실시예	건조 분말					정제 벌크 분말 혼합				타정 압력
		부형제			유동화제	결합제	붕괴제		윤활제	
	카리프라진 히드로클로라이드	락토오스 수화물	옥수수 전분	결정질 셀룰로오스	경질 무수 규산	히드록시프로필 셀룰로오스	나트륨 전분 글리콜레이트	크로스카르멜로오스 나트륨	저 치환도 히드록시프로필 셀룰로오스	마그네슘 스테아레이트	
5	5.5	700	284.5	120		23.9	55.3			5.5	1200 kgf
6	10.9	700	279.1	120		23.9	55.3			5.5	1200 kgf
7	21.8	700	268.2	120		23.9	55.2			5.5	1200 kgf
8	27.5	3500	1422.5	600		119.7	288.4			28.8	1250 kgf
9	54.5	3500	1395.5	600		119.8	289			28.9	1250 kgf
10	163.5	3500	1286.5	600		119.8	287.2			28.7	1250 kgf
11	27.5	3500	1407.5	600		119.9	288.5			43.3	12.5 kN
12	163.5	3500	1271.5	600		119.9	291.2			43.7	12 kN
13	27.5	3500	1407.5	600		119.9				11.3	7 kN
14	27.5	3500	1407.5	600		119.9		79.6		11.9	9 kN
15	27.5	3500	1407.5	600		119.9			79.6	11.9	9 kN
16	27.5	3500	1377.5	600		149.7		287.3		43.1	9 kN
17	27.5	3500	1377.5	600		149.8			290.3	43.5	9 kN
18	27.5	3500	1347.5	600		179.8		287.9		43.2	9, 13 kN
19	27.5	700	260.5	120	1.2	35.8			54.9	5.5	9 kN

(g)

[0061]

[0062] 실시예 20 - 실시예 33

[0063] 표 3 에 기재된 성분을 혼합하고, 실시예 5 에 기재한 방법 (유동층 과립화법) 에 따라서 정제를 제조하였다. 각 정제의 중량은 120 ㎎ 이었고, 각 성분의 양은 표 3 에 기재하였다.

표 3

실시예	건조 분말				정제 벌크 분말 혼합						타정 압력
	카리프라진 히드로클로라이드	부형제		결합제	붕괴제				윤활제		
		락토오스 수화물	결정질 셀룰로오스	히드록시프로필 셀룰로오스	결정질 셀룰로오스	나트륨 전분 글리콜레이트	크로스카르멜로오스 나트륨	저 치환도 히드록시프로필 셀룰로오스	마그네슘 스테아레이트		
20	5.5	972.5	120	35.9				55	5.5	900 kgf	
21	27.5	4862.5	600	179.8			294.3		29.4	9 kN	
22	163.5	4726.5	600	179.8				294.2	29.4	9 kN	
23	163.5	4726.5	600	179.8			295.4		29.5	9 kN	
24	163.5	4711.5	600	179.6				69	6.9	9 kN	
25	163.5	4711.5	600	179.6				69	10.3	9 kN	
26	163.5	4711.5	600	179.6				69	13.8	9 kN	
27	82.0	4793	600	179.5				159.2	23.9	9 kN	
28	82.0	4793	600	179.5			130.8		19.6	9 kN	
29	327.0	4548	600	179.6				159.2	23.9	9 kN	
30	327.0	4548	600	179.6			134.6		20.2	9 kN	
31	5.5	969.5	120	35.6		26.5			4	800 kgf	
32	5.5	909.5	120	35.8	55.9	55.9			8.4	950 kgf	
33	5.5	969.5	60	35.9	56.3	56.3			8.4	1000 kgf	

(g)

[0064]

[0065] 비교예 1

[0066] 표 4 의 "건조 분말" 란에 기재된 각 성분 (결합제는 제외한다) 을 실험실용 만능 분말 및 과립 물질 처리 장치 (Okada Seiko Co., Ltd. 제 Mechanomill) 에 주입하고, 혼합하였다. 이 혼합물을 유동층 과립화 건조기에 주입하여 유동화시키고, 표 4 에 기재된 양으로 준비한 결합제로 유동층 내에서 과립화시킨 후, 상기 층 내에서 건조시켜 건조 분말을 산출하였다. 건조 분말의 크기를 입자 크기 조절기에서 조절하고, 수득된 조절 분말을 표 4 의 "정제 벌크 분말 혼합" 란에 기재된 각 성분과 V-혼합기에서 혼합하여 정제 벌크 분말을 산출하였다. 이 정제 벌크 분말을 압축성형 (정제 직경: 7 ㎜; 평면 우각) 하여, 1 정당 카리프라진 히드로클로라이드 0.5 ㎎ 을 함유하는 정제 (각각 120 ㎎) 를 제조하였다. 락토오스 수화물을 D-만니톨로 변경한 것 외에는, 각 성분의 양 및 제조 방법은 실시예 5 와 동일하였다.

[0067] 비교예 2

[0068] 표 4 에 기재된 성분을 실험실용 만능 분말 및 과립 물질 처리 장치에 주입하고, 혼합하여 정제 벌크 분말을 산출하였다. 이 정제 벌크 분말을 압축성형 (정제 직경: 7 ㎜; 평면 우각) 하여, 1 정당 카리프라진 히드로클로라이드 0.5 ㎎ 을 함유하는 정제 (각각 120 ㎎) 를 제조하였다.

[0069] 비교예 3

[0070] 표 4 에 기재된 성분을 실험실용 만능 분말 및 과립 물질 처리 장치에 주입하고, 혼합하여 정제 벌크 분말을 산출하였다. 이 정제 벌크 분말을 압축성형 (정제 직경: 7 ㎜; 평면 우각) 하여, 1 정당 카리프라진 히드로클로라이드 0.5 ㎎ 을 함유하는 정제 (각각 120 ㎎) 를 제조하였다.

표 4

비교예	건조 분말							정제 벌크 분말 혼합			타정 압력	(g)
	카리프라진 히드로클로라이드	부형제				결합제	붕괴제	윤활제	붕괴제	윤활제		
		만니톨	옥수수 전분	결정질 셀룰로오스	무수 인산수소 칼슘	히드록시프로필 셀룰로오스	저 치환도 히드록시프로필 셀룰로오스	마그네슘 스테아레이트	저 치환도 히드록시프로필 셀룰로오스	마그네슘 스테아레이트		
1	2.8	350.1	133.2	60.0		17.9			28.2	5.6	1000 kgf	
2	2.8			185.3	376.0	2.4	30.0	6.0			750 kgf	
3	2.8			561.2			30.0	6.0			750 kgf	

[0071]

[0072] 상기 실시예에서 수득한 정제의 여러가지 포장 형태에서의 안정성을 평가하였다.

[0073] 실험예 1: 안정성 시험

[0074] 실시예 4 에서 수득한 정제를 PTP (PVC) 블리스터 포장재 (PVC 성형 시이트: Daiwakasei Industry Co., Ltd., PVC 용 알루미늄 호일: Daiwakasei Industry Co., Ltd., 10 정/시이트) 로 포장하여 PTP 포장품을 산출하였다. 또한, 고 방습성 포장 형태의 비교예로서, 이 PTP 포장품 10 시이트를 알루미늄 가젯트 봉투 (Okada Shigyo Co., Ltd.) 에 넣고, 히트 실러 (Fujiimpulse Co., Ltd.) 로 히트 시일하여 PTP 알루미늄 봉투 포장품을 산출하였다. PTP 포장품 10 시이트와 실리카 겔 (Shin-etsu kasei Industry Co., Ltd.; 실리카 겔 Sanpo 1 g) 을 알루미늄 가젯트 봉투 (Okada Shigyo Co., Ltd.) 에 넣고, 히트 실러 (Fujiimpulse Co., Ltd.) 로 히트 시일하여 PTP 실리카 겔 알루미늄 봉투 포장품을 산출하였다. PTP 포장품, PTP 알루미늄 봉투 포장품 및 PTP 실리카 겔 알루미늄 봉투 포장품을 항온항습실 (온도는 40 ℃ 였고; 상대 습도는 75 % 였음) 에서 보존함으로써 안정성 시험을 실시하였다. 보존 기간은 모든 포장 형태에서 1, 2, 3 및 6 개월이었다. 각 기간 후, 포장으로부터 각각의 내용물을 꺼내고, 관련 물질을 고속 액체 크로마토그래피로 확인하여, 보존 개시 시점과 보존후 각 시점 사이의 정제내 관련 물질의 차이를 경시적으로 관찰하였다 (도 1).

[0075] 실험예 2: 안정성 시험

[0076] 실시예 8, 실시예 9 및 실시예 10 에서 수득한 정제를 실험예 1 에서와 같이 포장하여 PTP 포장품 및 PTP 알루미늄 봉투 포장품을 산출하였다. PTP 포장품 및 PTP 알루미늄 봉투 포장품을 항온항습실 (온도는 40 ℃ 였고; 상대 습도는 75 % 였다) 에서 보존함으로써 안정성 시험을 실시하였다. 보존 기간은 모든 포장 형태에서 1, 2, 3 및 6 개월이었다. 각 기간 후, 포장으로부터 각각의 내용물을 꺼내고, 관련 물질을 고속 액체 크로마토그래피로 확인하여, 보존 개시 시점과 보존후 각 시점 사이의 정제내 관련 물질의 차이를 경시적으로 관찰하였다 (도 2, 도 3 및 도 4).

[0077] 실험예 1 및 2 에서 유래한 도 1, 도 2, 도 3 및 도 4 에서 보는 바와 같이, 실시예 4, 8, 9 및 10 에서 수득한 정제는 모두 관련 물질을 거의 생성하지 않았으며, 따라서 이들 정제는 우수한 보존 안정성을 가진다. 또한, 고 방습성을 갖는 포장 형태는 관련 물질을 많이 생성하는 경향이 있었다.

[0078] 실험예 3: 안정성 시험

[0079] 비교예 1, 2 및 3, 및 실시예 12, 14 및 15 에서 수득한 정제의 안정성 시험을, 이의 PTP 포장품을 항온실 (온도는 60 ℃ 였다) 에서 보존함으로써 실시하였다. 보존 기간은 2 개월이었고, 관련 물질을 고속 액체 크로마토그래피로 확인하였다. 60 ℃ 에서 2 개월간의 보존 조건에서의 관련 물질의 생성량을 표 5 에 나타냈다.

표 5

[0080]

	비교예 1	비교예 2	비교예 3	실시예 12	실시예 14	실시예 15
관련 물질 1	0.20 %	7.34 %	0.15 %	0.55 %	0.28 %	0.89 %
관련 물질 2	5.75 %	4.48 %	5.17 %	1.01 %	1.00 %	1.88 %
관련 물질 3	0.41 %	-	0.13 %	0.09 %	0.05 %	0.07 %
관련 물질 4	2.12 %	-	-	-	-	-

[0081] 실시예 12, 14 및 15 와 비교해서, 비교예 1, 2 및 3 에서는 관련 물질의 생성의 현저한 증가가 인정되었다. 즉, 비교예 1 에서는 관련 물질 2 의 현저한 증가와 함께, 다른 처방에서는 관찰되지 않은 특유한 관련 물질 (관련 물질 4) 이 생성되었다. 비교예 2 에서는 관련 물질 1 및 2 가 두드러지게 생성되었다. 또한, 비교예 3 에서는 관련 물질 2 가 두드러지게 증가하였다. 상기 관찰한 바와 같이, 부형제로서 만니톨 및 무수 인산수소칼슘을 사용하는 경우, 및 부형제로서 결정질 셀룰로오스만을 사용하는 경우에는, 다량의 관련 물질이 생성되므로, 이들을 부형제로서 사용하는 것은 바람직하지 않은 것으로 확인되었다. 한편, 주 부형제로서 락토오스를 사용하면, 카리프라진 히드로클로라이드를 화학적으로 안정적으로 보존할 수 있다는 것을 확인하였다.

[0082] 실험예 4: 안정성 시험

[0083] 실시예 18 및 실시예 20 에서 수득한 정제를 실험예 1 에 기재된 방법과 같이 포장하여 PTP 포장품, PTP 알루미늄 봉투 포장품 및 PTP 실리카 겔 알루미늄 봉투 포장품을 산출하였다. 수득된 각각의 포장품을 항온항습실

(실온은 40 ℃ 였고; 상대 습도는 75 % 였다) 에서 보존함으로써 안정성 시험을 실시하였다. 보존 기간은 6 개월이었다. 포장으로부터 꺼낸 후, 정제의 수분 활성값을 측정하였다. 그 후, 관련 물질을 고속 액체 크로마토그래피로 확인하였다. 실시예 18 에서 수득한 정제의 수분 활성값 및 관련 물질의 생성량을 표 6 에 나타냈다. 실시예 20 에서 수득한 정제의 수분 활성값 및 관련 물질의 생성량을 표 7 에 나타냈다. 수분 활성값 측정 장치로는, AQUALAB (series3TE, DECAGON) 을 사용하였다. 수분 활성값의 측정은 항온항습실에서 정제를 꺼낸지 12 시간 이내에 실시하였다. 또한, 실시예 18 에서 사용한 처방 및 제조 방법은, 결합제의 양을 총량의 2 % 에서 3 % 로 증가시키고, 결합제의 증가분을 상쇄하기 위해 옥수수 전분의 양을 감소시킨 것 외에는, 실시예 14 에서 사용한 것과 동일하였다.

표 6

[0084] 실시예 18 에서 수득한 정제의 6 개월 보존 기간에서의 관련 물질 생성량

수분 활성값	70.0 % (PTP 포장품)	21.8 % (PTP 알루미늄 봉투 포장품)	7.6 % (PTP 실리카 겔 알루미늄 포장품)
관련 물질 1	0.40 %	0.75 %	0.44 %
관련 물질 2	0.04 %	0.47 %	0.83 %
관련 물질 3	0.13 %	0.18 %	0.14 %
총량	0.57 %	1.40 %	1.41 %

표 7

[0085] 실시예 20 에서 수득한 정제의 6 개월 보존 기간에서의 관련 물질 생성량

수분 활성값	70.0 % (PTP 포장품)	33.9 % (PTP 알루미늄 봉투 포장품)	7.8 % (PTP 실리카 겔 알루미늄 포장품)
관련 물질 1	0.30 %	0.67 %	0.36 %
관련 물질 2	0.05 %	0.08 %	0.35 %
관련 물질 3	0.05 %	0.17 %	0.17 %
총량	0.40 %	0.92 %	0.88 %

[0086] 표 6 및 7 에서 보는 바와 같이, 실시예 20 에서 수득한 정제는 실시예 18 에서 수득한 정제보다 우수한 안정성을 가지는 것으로 확인되었다. 특히, 실시예 20 의 정제는 저습도 조건하에서 특별히 안정하였고, 낮은 습도 의존성을 가졌다. 즉, 부형제로서 전분을 함유하지 않는 정제가 보다 우수한 것으로 밝혀졌다.

[0087] 실험예 5: 안정성 시험

[0088] 실험예 4 에서 사용한 PTP 포장품 (실시예 18 및 실시예 20) 을 항온항습실 (온도는 40 ℃ 였고; 상대 습도는 75 % 였다) 에서 보존함으로써 안정성 시험을 실시하였다. 보존 기간은 0.25, 0.5, 1, 2, 3 및 6 개월이었다. 포장으로부터 꺼낸 후, 경도를 측정하고, 경도의 경시적 변화를 관찰하였다 (도 5).

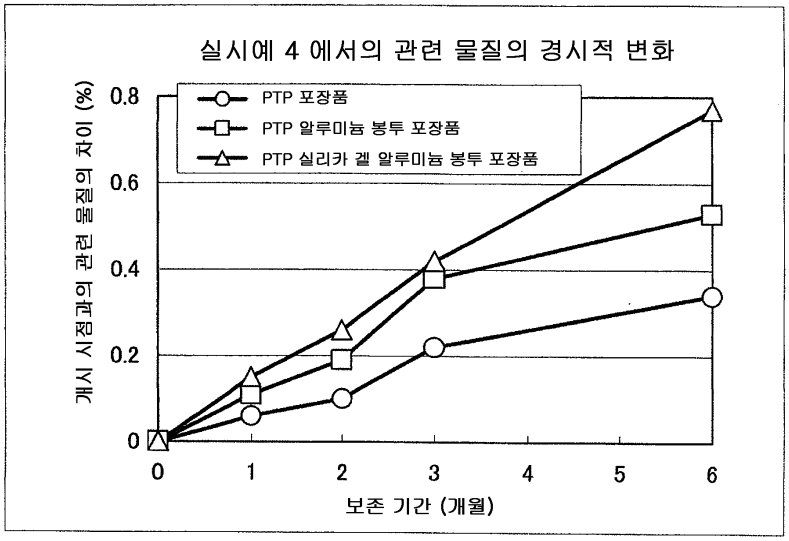
[0089] 도 5 에서 보는 바와 같이, 실시예 18 의 정제는 경도가 현저하게 저하되었다. 통상적으로, 취급에 문제가 없는 경도는 20 N 이상이 요망되기 때문에, 상기 정제는 고습도 환경하에서 보존 문제를 가질 수 있다. 한편, 실시예 20 의 정제는 경도가 여전히 허용 가능한 범위내에 있었다. 상기 관찰한 바와 같이, 부형제로서 전분을 함유하지 않는 정제가 보다 우수한 것으로 밝혀졌다. 또한, 적절한 경도를 갖는 실시예 20 의 정제는 낮은 타정 압력을 사용하여 압축성형함으로써 제조할 수 있으므로, 우수한 제조성을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0090] 산업상 이용가능성

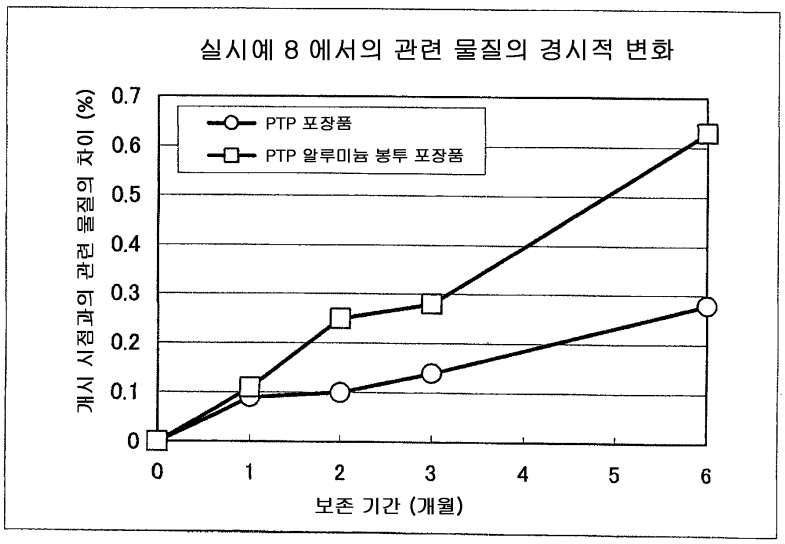
[0091] 본 발명은 시클로덱스트린을 첨가하지 않고도 카리프라진 히드로클로라이드를 안정적으로 보존할 수 있는 경구 투여용 고형 제제를 제공한다.

도면

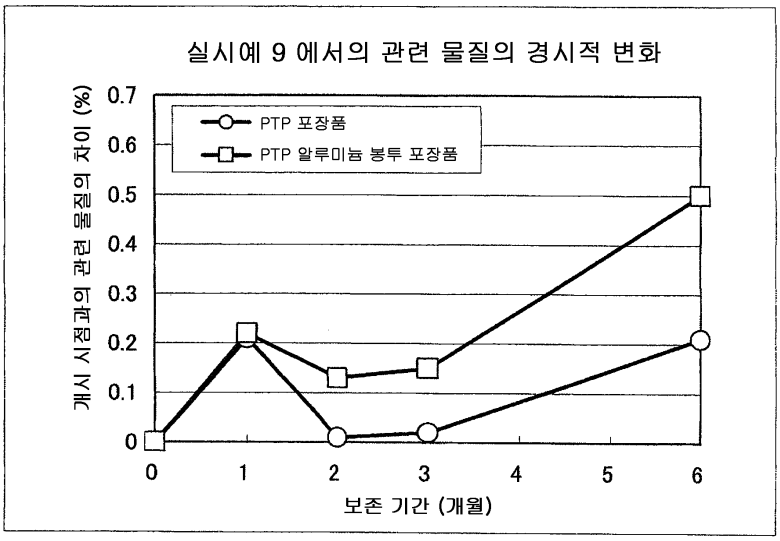
도면1


실시예 4 에서의 관련 물질의 경시적 변화
PTP 포장품
PTP 알루미늄 봉투 포장품
PTP 실리카 겔 알루미늄 봉투 포장품
개시 시점과의 관련 물질의 차이 (%)
0
0.2
0.4
0.6
0.8
0
1
2
3
4
5
6
보존 기간 (개월)

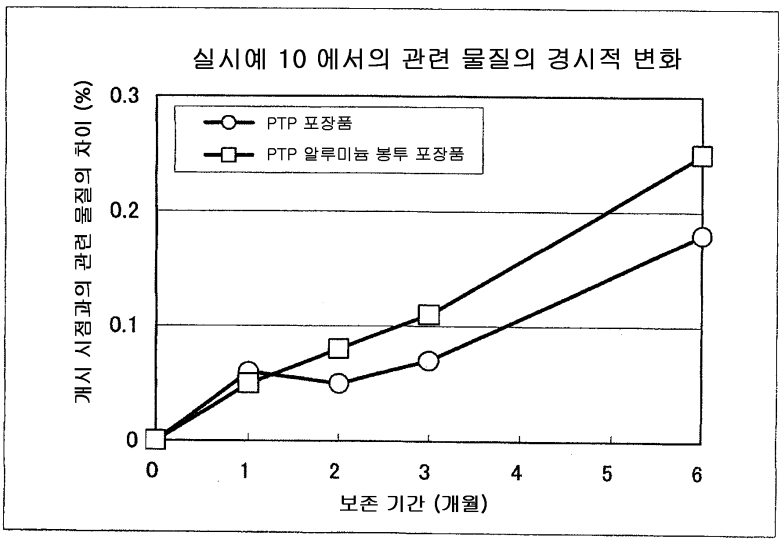
도면2


실시예 8 에서의 관련 물질의 경시적 변화
PTP 포장품
PTP 알루미늄 봉투 포장품
개시 시점과의 관련 물질의 차이 (%)
0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0
1
2
3
4
5
6
보존 기간 (개월)

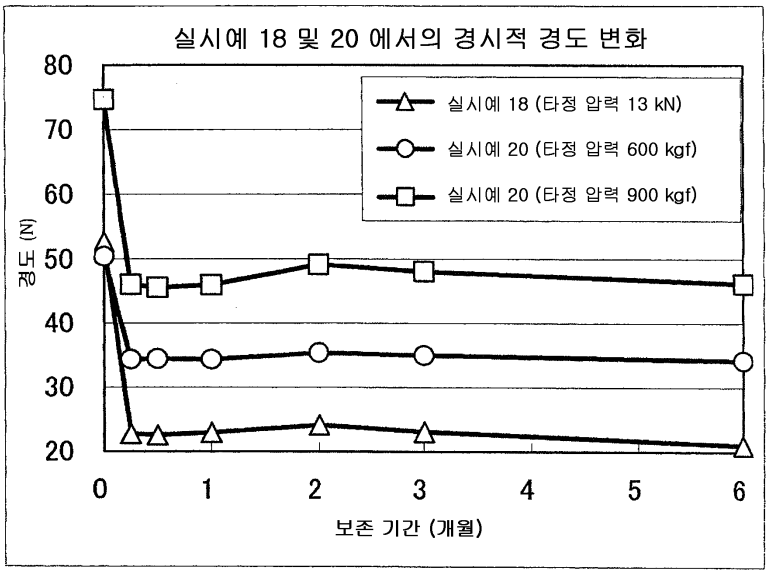
도면3


실시예 9 에서의 관련 물질의 경시적 변화
개시 시점과의 관련 물질의 차이 (%)
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
PTP 포장품
PTP 알루미늄 봉투 포장품
0
1
2
3
4
5
6
보존 기간 (개월)

도면4


실시예 10 에서의 관련 물질의 경시적 변화
개시 시점과의 관련 물질의 차이 (%)
0.3
0.2
0.1
0
PTP 포장품
PTP 알루미늄 봉투 포장품
0
1
2
3
4
5
6
보존 기간 (개월)

도면5


실시예 18 및 20 에서의 경시적 경도 변화
실시예 18 (타정 압력 13 kN)
실시예 20 (타정 압력 600 kgf)
실시예 20 (타정 압력 900 kgf)
경도 (N)
80
70
60
50
40
30
20
0
1
2
3
4
5
6
보존 기간 (개월)