

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. ⁶ A61K 405/14	(11) 공개번호 특1999-001564	(43) 공개일자 1999년01월 15일
(21) 출원번호 특1997-024938		
(22) 출원일자 1997년06월 16일		
(71) 출원인 동아제약 주식회사 유충식		
(72) 발명자 차봉진		
(74) 대리인 박사룡		

심사청구 : 있음

(54) 용해도를 개선한 아졸계 항진균제 및 이를 함유하는 제제

요약

본 발명은 분무건조를 이용하여 난용성 약물인 항진균제의 하나인 아졸계 화합물의 입자경을 감소시키고 결정화도를 높여서, 용해도 및 용해속도를 증가시키고, 이를 이용하여 경구투여에 적합한 제형으로의 개발에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 통상의 이트라코나졸을 유기용제에 녹이고 분무건조, 유동층과립 건조 또는 C/F과립건조시켜서 입자도가 약 0.5 μ m-10 μ m의 범위내에 있고 평균입자가크기가 약 3.7 μ m인 용해도 및 용해속도를 증가시킨 이트라코나졸 및 이러한 이트라코나졸을 유효성분으로 함유하고 통상의 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 보조제와 혼합하고 통상의 약제학적으로 허용되는 방법으로 통상의 약제학적 제제로 제형화시킨 약학적 제제에 관한 것이다.

대표도

도1

명세서

[발명의 명칭]

용해도를 개선한 아졸계 항진균제 및 이를 함유하는 제제

[도면의 간단한 설명]

제 1 도는 본 발명이 용융물의 용출시험결과를 나타내는 그래프이다.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 수용액상에서 낮은 용해도를 갖는 항진균제중 하나인 아졸계 화합물의 약제학적 제제에 관한 것으로 용해도 및 용해속도를 증가시켜 경구투여에 적합한 제형을 제공하는 것이다.

이트라코나졸과 같은 아졸(Azole)계 항진균제는 물에 녹기 어렵기 때문에 제제학적으로 효과적인 제형으로 개발하기 어렵다. 따라서 사이클로덱스트린과 그 유도체를 이용하여 복합체를 형성(WO 85/02767, US-4,764,604)하고, 수용성폴리머와 약물을 이용한 비드제형(WO 94/05263)으로의 개발 등을 통해 이트라코나졸의 용해도와 생체이용율을 높이려는 여러가지 시도가 되어져 왔다.

이트라코나졸은 C₃₅H₃₀C₁₂N₈O₄의 분자식을 갖고, 분량양이 705.64이다. 얇은 노랑 색을 띠는 분말로, 물에는 녹기 어렵고(1 μ g/ml 이하), 알코올에는 약간 녹으며(300 μ g/ml), 염화메틸렌에는 잘 녹는다(239mg/ml). 약염기성(pKa=3.7) 약물로 위액과 같은 낮은 pH상황에서 거의 이온화되며, 지용성이 크다. 또한 약리적으로는 경구, 주사 및 국소적용시 광범위한 영역에서 항진균력을 나타내는 물질(US-4,267,179)로 알려져 있다.

고체상태에의 약물은 용해가 이루어져야 비로소 상피세포를 통한 흡수가 가능하다. 그러므로 물에 난용성인 약물의 경우 고형제제로부터의 용해가 느리고 흡수과정에서 용해가 율속단계로 작용한다. 따라서 이 경우에는 용해속도가 약효의 발현시간, 강도 및 지속시간에 직접적인 영향을 준다. 그 이유는 혈중 농도는 흡수속도와 소실속도의 함수이므로 용해속도가 작은 때에는 흡수속도도 작아져서 전체의 흡수량

은 같아도 유효혈중농도에 도달하는 시간이 길어지고 최고혈중 농도는 낮고 또 유효혈중 농도의 유지시간이 변화한다. 따라서 이러한 난용성 약물인 경우 용해속도를 높이려는 시도가 필요하다. 이런 시도로 약제학적인 영역에서는 일반적으로 약물의 용해성을 입자경, 결정 다형, 무정형, 고용체 및 공용혼합물, 포접화합물, 용매화 화합물 및 기타 병용 약물, 첨가제 등의 변화로 시도되어지고 있다.

본 발명에서는 분무건조를 이용하여 난용성 약물인 이트라코나졸의 입자경을 감소시키고 결정화도를 낮춰서, 용해도 및 용해속도를 증가시키고, 이를 이용하여 경구투여에 적합한 제형으로의 개발에 관한 내용이다.

본 발명에 관한 자세한 내용은 다음과 같다.

먼저 이트라코나졸을 유기용매인 염화메틸렌에 녹이고, 분무건조기를 이용하여 이트라코나졸 분말을 얻는다.

이트라코나졸의 물리적 변화를 시차열분석기(DSC) 및 X-ray 결정을 통해 확인하였다.

본 발명에서는 유기용매에 녹여 분무건조 방법을 이용하는 분무건조기, 유동층과립기, C/F과립기를 이용하여 용해도가 개선된 이트라코나졸 원료를 얻는다.

유기용매에 녹여 분무 건조하는 방법은 먼저 항진균제인 이트라코나졸을 썩 잘 녹이는 염화메틸렌을 이용하여 녹인다. 이 때 액 중 고형분의 양은 2에서 6%(w/w) 범위에서 액을 만들었고, 대략 4%(W/W)로 그 농도를 조정하였다.

분무 건조하는 방법으로 분무건조기를 이용하는 방법, C/F 과립기를 이용하는 방법, 유동층과립기를 이용하는 방법 등이 있다.

분무건조기를 이용하는 방법, C/F 과립기를 이용하는 방법, 유동층 과립기를 이용하는 방법은 모두 분무속도를 조절하는 것이 중요하다. 분무속도가 너무 느리면 용매가 너무 빨리 증발하여 약물이 손실이 많고, 분무속도가 빠르면 용매가 증발하기 전에 서로 엉겨 입자크기가 증가하는 등 제제화에 문제점이 발생한다. 따라서 분무속도는 초기에는 느리게 뿌리고, 점점 빠르게 뿌린다.

분무속도와 마찬가지로 미립자화하는 공기의 압력도 입자도에 중요한 영향을 미친다. 공기의 압력이 너무 작으면 뿌려지는 입자의 크기가 커져서 입자가 서로 엉기는 현상이 발생하므로, 공기 압력이 세어아 미립자화가 우수하다. 따라서 공기의 압력은 최대한으로 조정한다.

이렇게 제조된 본 발명의 이트라코나졸은 다음의 입자도를 가진다.

*이트라코나졸 원료의 입자도(대략)

입자크기(μm)	입자분포(%)	누계(%) (중량%)
~ 0.5	2.4	2.4
0.5 ~ 1.25	25.8	28.2
1.25 ~ 2.5	24.0	52.2
2.50 ~ 5	34.2	86.4
5 ~ 7.5	12.2	98.6
7.5 ~ 10	1.4	100.0

*평균입자크기(대략)

	μm
이트라코나졸 원료	24.5
이트라코나졸(분무건조)	3.7

즉, 본 발명의 이트라코나졸은 입자도가 약 0.5μm-10μm의 범위내에 있고 평균입자크기가 약 3.7μm이다.

본 발명에 결합제, 붕해제, 점증제, 활택제, 안정제, 계면활성제, 보존제, 전해질, 복합제 및 착화합물, 혹은 기타 활성물질을 첨가하여 제제화 할 수 있다.

본 발명에서 제조된 이트라코나졸은 다양한제형의 제제에 응용될 수 있다. 경구투여용 제형은 정제와 캡셀제, 과립제, 세립제 등이 있다. 정제의 경우 1정당 이트라코나졸로서 50mg 혹은 100mg에 해당하는 양을 함유한 제제로 제형화 할 수 있다. 또한 캡셀제의 경우도 1캡셀당 이트라코나졸로서 50mg 혹은 100mg에 해당하는 양을 함유한 제제로 제형화 할 수 있다.

다음의 실시 예로서 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.

[실시예 1]

이트라코나졸 12g

상기 처방의 약물을 정확히 달아 염화메틸렌 200ml에 녹이고, 분무건조기를 이용하여 분말을 얻을 수 있다. 분무건조기의 조건은 inlet 공기의 온도 70±5도, outlet 공기 온도 60±5도로 한다. 분무속도는 초기에는 느리게 뿌리다가 서서히 높인다.

[실시예 2]

이트라코나졸 12g

상기 처방의 약물을 정확히 달아 염화메틸렌 200ml에 녹이고, 유동층과립기를 이용하여 분말을 얻을 수 있다. 유동층과립기의 조건은 inlet 공기의 온도 70±5도, outlet 공기 온도 60±5도로 한다. 분무속도는 초기에는 느리게 뿌리다가 서서히 속도를 높여 뿌린다. 분무 중간에 약간의 건조시간을 줌으로서 완전히 용매를 증발시킬 수 있게 한다.

[실시예 3]

이트라코나졸 12g

상기 처방의 약물을 정확히 달아 염화메틸렌 200ml에 녹이고, C/F 과립기를 이용하여 분말을 얻을 수 있다. C/F 과립기의 조건은 inlet 공기의 온도 70±5도, 팬회전속도 200rpm, outlet 공기 온도 60±5도로 하여 제조할 때 분말을 얻을 수 있다. 분무속도는 초기에는 느리게 뿌리다가 서서히 속도를 높여 뿌린다. 분무공정 중 건조시간을 주어 완전히 용매를 증발시킬 수 있게 한다.

[실시예 4] (정제의 제제화)

처방 (1정 중)

이트라코나졸 100mg

유당 279mg

칼슘카리복시메틸셀룰로오스 250mg

마그네슘 스테아레이트 1mg

히드록시프로필메틸셀룰로오스 20mg

상기 제조처방으로 분무건조기를 이용하여 제조된 이트라코나졸을 이용하여 유당, 칼슘카리복시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스에 균질하게 혼합한 후 건식조립법으로 롤러컴팩터(Roller Compactor)를 이용하여 과립을 제조한 후 상기 과립물에 활택제로 마그네슘스테아레이트를 혼합한 후 타정하여 정제로 만든다.

[실시예 5] (캡슐제의 제제화)

처방 (1캡슐 중)

이트라코나졸 100mg

유당 179mg

칼슘카리복시메틸셀룰로오스 200mg

마그네슘 스테아레이트 1mg

히드록시프로필메틸셀룰로오스 20mg

상기 제조처방으로 분무건조기를 이용하여 제조된 이트라코나졸을 이용하여 유당, 칼슘카리복시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스에 균질하게 혼합한 후 건식조립법으로 롤러컴팩터(Roller Compactor)를 이용하여 과립을 제조한 후 상기 과립물에 활택제로 마그네슘스테아레이트를 혼합한 후 0호 경질캡슐에 충전한다.

실험예 1. 용해도 측정

실시예 1에서 제조된 이트라코나졸 및 분무건조기를 사용하지 않은 이트라코나졸 원료의 용해도를 각각 측정하였다. 용해도는 과량의 이트라코나졸을 pH 1.2인공위액에 가하고 37도에서 2시간 동안 교반한 후 액을 0.45µm 필터로 여과한 후 여액을 고속액체크로마토그래프법을 이용하여 분석하였다.

그 결과는 표 1에 나타내었다.

[표 1] 용해도 결과(37도, 2시간, pH 1.2)

	µg/ml
이트라코나졸 원료	3.5
이트라코나졸(분무건조)	218.6

이 실험결과로 이트라코나졸 원료에 비해 분무건조된 이트라코나졸은 용해도가 62배 증가함을 알 수 있

다.

실험예 2. 입자크기 측정

실험예 1에서 제조된 이트라코나졸 및 분무건조기를 사용하지 않은 이트라코나졸 원료의 입자크기를 각각 측정하였다. 입자크기는 각각의 분말을 유동파리핀에 고르게 분산시킨 후 입도분포를 관찰하였다. 각각의 입자크기는 누진율로 나타내었다.

가. 이트라코나졸 원료

입자크기(μm)	입자분포(%)	누계(%) (중량%)
~ 5	2.4	2.4
5 ~ 15	21.8	24.2
15 ~ 17.5	18.4	40.6
17.5 ~ 20	9.9	50.5
20 ~ 30	23.9	74.4
30 ~ 35	8.0	82.4
35 ~ 40	8.1	90.5
40 ~ 52.5	9.5	100.0

나. 본 발명의 방법으로 처리한 이트라코나졸 원료의 입자도(대략)

입자크기(μm)	입자분포(%)	누계(%) (중량%)
~ 0.5	2.4	2.4
0.5 ~ 1.25	25.8	28.2
1.25 ~ 2.5	24.0	52.2
2.50 ~ 5	34.2	86.4
5 ~ 7.5	12.2	98.6
7.5 ~ 10	1.4	100.0

다. 평균입자크기(대략)

	μm
이트라코나졸 원료	24.5
이트라코나졸(분무건조)	3.7

이 실험결과로 이트라코나졸 원료에 비해 분무건조된 이트라코나졸은 평균입자경이 7배 감소함을 알 수 있다.

실험예 3. 용출시험

실시에 4에서 제조된 이트라코나졸 정제와 분무건조를 하지 않은 원료로 타정된 정제를 이용하여 용출시험을 하였다.

용출시험은 약전, 일반시험법, 용출시험법, 2법(패들법)을 이용하여 시험을 행하였으며, 용출액은 pH 1.2 인공위액을 사용하였고, 37도로 유지하면서 2시간동안 5, 10, 30, 60, 120 분에 샘플 5ml를 채취하여 0.45 μm 필터를 이용하여 여과 한 후 여액을 액체크로마토그래프법을 이용하여 분석하였다.

그 결과는 제 1 도에 나타내었다.

이 실험결과는 이트라코나졸 원료에 비해 본 발명의 분무건조에 의해 입자도를 낮춘 이트라코나졸의 용출속도 및 용해도가 크게 증가함을 알 수 있다.

이상의 실시 예 및 실험예에서 입증되는 바와 같이 본 발명은 난용성 약물인 이트라코나졸의 용해도를 증가시킬 뿐만 아니라 용해속도를 증가시켜 고형제제로서 효과가 있는 제형의 개발에 기여할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

통상의 이트라코나졸을 분무건조시켜서 입자도가 약 0.5 μm -10 μm 의 범위내에 있고 평균입자크기가 약 3.7 μm 인 용해도 및 용해속도를 증가시킨 이트라코나졸.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 통상의 이트라코나졸을 유기용제에 녹이고 분무건조, 유도층과립 건조 또는 C/F 과립 건조시켜서 입자도가 약 0.5 μm -10 μm 의 범위내에 있고 평균입자크기가 약 3.7 μm 인 용해도 및 용해속도를 증가시킨 이트라코나졸.

청구항 3

통상의 이트라코나졸을 분무건조시켜서 입자도가 약 0.5 μm -10 μm 의 범위내에 있고 평균입자크기가 약 3.7 μm 인 용해도 및 용해속도를 증가시킨 이트라코나졸을 유효성분으로 함유하고 통상의 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 보조제와 혼합하고 통상의 약제학적으로 허용되는 방법으로 통상의 약제학적 제제로 제형화시킨 약학적 제제.

도면

도면1

