



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년05월16일  
(11) 등록번호 10-1265491  
(24) 등록일자 2013년05월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/22 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)  
A61K 31/225 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-0084262

(22) 출원일자 2010년08월30일

심사청구일자 2010년08월30일

(65) 공개번호 10-2012-0020575

(43) 공개일자 2012년03월08일

(56) 선행기술조사문헌

KR1020070015046 A

KR1020080015620 A

(73) 특허권자

주식회사 유유계약

충청북도 제천시 바이오밸리1로 94 (왕암동)

(72) 발명자

김동현

서울특별시 송파구 한가람로 468, 신성노바빌 10  
1동 1702호 (풍납동)

조영석

경기도 화성시 동탄지성로 295, 울트라 참누리아  
파트 1단지 103동 1501호 (기산동)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

한라특허법인

전체 청구항 수 : 총 11 항

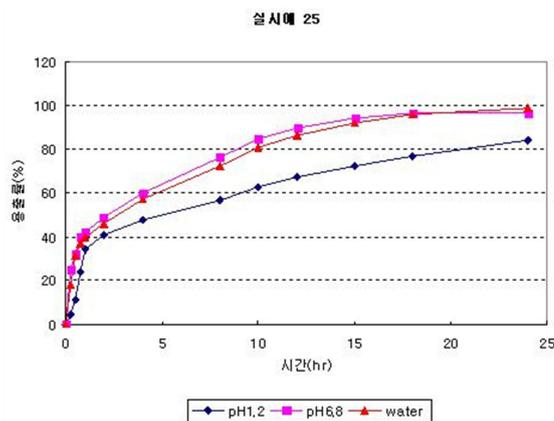
심사관 : 신영신

(54) 발명의 명칭 사포그릴레이트염산염을 함유하는 용출률이 조절된 경구용 다층정제 및 이의 제조방법

**(57) 요약**

본 발명은 사포그릴레이트염산염을 함유하는 용출률이 조절된 서방성 정제 및 이의 제조방법에 관한 것이다. 구체적으로는 pH 비의존성 방출조절제, pH 민감성 고분자 또는 이들의 조합을 사포그릴레이트염산염과 함께 사용하여 서방층을 구성하고, 속효성 부형제와 사포그릴레이트염산염을 함께 사용하여 속방층을 구성하며, 이들을 다층 정제로 타정함으로써 사포그릴레이트염산염의 1일 1회 투여 가능한 형태의 다층정제를 제공하는 것을 특징으로 한다. 상기 서방성 정제는 투여되어 즉각적인 치료효과를 나타낼 뿐만 아니라, 상당 시간 동안 활성성분이 혈장 내에서 지속적으로 일정한 농도를 유지하므로 약물의 투약 횟수를 감소시킬 수 있을 뿐만 아니라, 환자에게 대한 약물 적응성을 높여 투약 순응도를 높일 수 있으므로 매우 유용하다.

**대표도 - 도7**



(72) 발명자

**송석진**

경기도 화성시 영통로50번길 27, 두산위브 106동  
901호 (반월동)

**한성균**

경기도 화성시 능동 숲속마을 자연앤데시앙아파트  
862동 1204호

**조영기**

인천광역시 부평구 안남로123번길 46, 우성4차아파  
트 401동 105호 (산곡동)

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

사포그릴레이트염산염, 및 자일리톨, 솔비톨, 만니톨 및 이들의 혼합물, 폴리에틸렌글리콜, 전분글리콘산나트륨, 크로스포비돈, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 젤라틴 화진분, 크로스카멜로오스나트륨, 옥수수전분, 미결정셀룰로오스 및 유당으로 이루어진 군에서 선택된 1 종 또는 2 종 이상의 속효성 부형제를 포함하는 속방층; 및

사포그릴레이트염산염과 상기 사포그릴레이트염산염의 방출조절제로서 pH 비의존성 고분자, pH 민감성 고분자 또는 이들의 조합인 방출조절제를 포함하는 서방층으로 이루어진 것을 특징으로 하는 서방성 정제.

### 청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 속방층 및 서방층의 사포그릴레이트염산염 함량의 총합이 260 내지 340 mg인 것을 특징으로 하는 서방성 정제.

### 청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 사포그릴레이트염산염은 속방층과 서방층에 1 : 1.5 내지 1 : 4의 중량비로 나누어 사용하는 것을 특징으로 하는 서방성 정제.

### 청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 속방층과 서방층은 1 : 1 내지 1 : 5의 중량비로 이루어진 것을 특징으로 하는 서방성 정제.

### 청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 속효성 부형제는 속방층에 사용된 사포그릴레이트염산염 100 중량부에 대하여 50 ~ 300 중량부 범위인 것을 특징으로 하는 서방성 정제.

### 청구항 6

제 1 항에 있어서, 상기 pH 비의존성 고분자는 서방층에 사용된 사포그릴레이트염산염 100 중량부에 대하여 1 내지 150 중량부 범위인 것을 특징으로 하는 서방성 정제.

### 청구항 7

제 1 항에 있어서, pH 민감성 고분자는 서방층에 사용된 사포그릴레이트염산염 100 중량부에 대하여 10 내지 50 중량부 범위인 것을 특징으로 하는 서방성 정제.

### 청구항 8

삭제

### 청구항 9

제 1 항에 있어서, 상기 pH 비의존성 고분자는 셀룰로오스 유도체, 검류, 친수성 (메타)아크릴레이트 공중합체, 친수성 폴리비닐유도체, 폴리에틸렌유도체, 카르복시비닐 화합물 및 다당류 중에서 선택된 1 종 또는 2 종 이상의 혼합물인 것을 특징으로 하는 서방성 정제.

**청구항 10**

제 1 항에 있어서, 상기 pH 민감성 고분자는 유드라짓, 프탈산히드록시프로필메틸셀룰로오스 및 셀락 중에서 선택된 1 종 또는 2 종 이상의 혼합물인 것을 특징으로 하는 서방성 정제.

**청구항 11**

제 1 항에 있어서, 상기 서방층에 부형제로 교차결합된 폴리비닐피롤리돈, 교차결합된 카복시메틸셀룰로오스나 트롬, 카복시메틸스타치, 메타아크릴레이트-다이비닐벤젠공중합체칼슘, 폴리비닐알콜, 유당, 미결정 셀룰로오스 및 셀룰로오스 유도체, 전분 및 그 유도체, 사이클로덱스트린 및 텍스트린 유도체, 프리젤라티나이즈드스타치 및 그 유도체, 경질무수규산, 스테아르산마그네슘, 글리세릴모노스테아레이트, 소듐스테아릴푸마레이트, 탈크 및 수소화된 캐스터 오일 중에서 선택된 1 종 또는 2 종 이상의 혼합물인 것을 특징으로 하는 서방성 정제.

**청구항 12**

- (a) pH 비의존성 고분자, pH 민감성 고분자 또는 이들의 조합을 사포그릴레이트염산염과 함께 과립화하여 1차 과립을 제조하는 단계;
  - (b) 속효성 부형제와 사포그릴레이트염산염을 함께 과립화하여 2차 과립을 제조하는 단계; 및
  - (c) 상기 1차 과립 및 2차 과립을 각각 한층으로 하여 다층정으로 타정하는 단계;
- 를 포함하는 것을 특징으로 하는 서방성 정제의 제조방법.

**명세서**

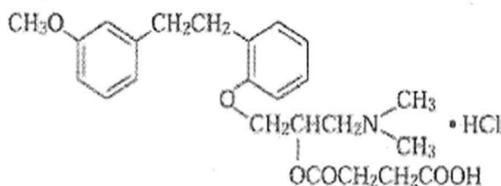
**기술분야**

[0001] 본 발명은 사포그릴레이트염산염을 함유하는 용출률이 조절된 경구용 다층정제 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 사포그릴레이트염산염(Sarpogrelate Hydrochloride)은 혈소관 및 혈관 평활근의 세로토닌(Serotonin) 수용체에 대하여 특이적인 길항 작용을 나타낸다. 그 결과 항혈소관 작용 및 혈관수축 억제작용을 나타내므로, 임상적으로 만성동맥폐색증에 대한 케양, 동통 및 냉감 등의 허혈성 증상 개선에 사용되고 있으며, 다음과 같은 구조식을 가지고 있다.

[0003] <사포그릴레이트염산염의 구조>



[0004]

- [0005] 현재 사포그릴레이트염산염은 속방성 제제(안플라그정, 염산사포그릴레이트 100mg/1정, 3회/1일, 유한양행)가 상업화되어 있으나, 상업화된 서방성 제제는 아직 없다. 속방성 제제의 경우 정제 1정 중 사포그릴레이트염산염이 100 mg이 함유되어 있고, 1회 1정을 1일 3회로 투여하여 하루 최대 300 mg을 투여하도록 되어 있다.
- [0006] 이와 같은 기존의 사포그릴레이트염산염 제제는 1일 3회 복용하는 제제로 환자 순응도가 떨어지는 단점이 있을 뿐만 아니라, 이러한 반복적 투여 시마다 혈중 약물 농도가 급격한 변화로 인해 환자가 약물에 빨리 자극되고 약물에 대한 감수성도 없어져 치료가 성공적이지 못하고, 유효 혈중농도를 넘는 양을 반복 투여하면 부작용의 위험이 더욱 커지는 문제가 있다.
- [0007] 이러한 이유로 사포그릴레이트염산염의 투여 단위량을 100 mg 이상으로 하여 약물을 좀 더 긴 시간 동안 방출하는 지속성 제제를 얻는 것이 바람직하다. 또한 단일층 형태의 서방출성 제제만으로는 초기 치료에 필요한 유효 혈중농도에 도달할 수 없기에 속방출성을 동시에 갖는 제어방출이 필요하다.
- [0008] 당 업계의 알려진 제어방출 기술은 다음과 같다. 국내공개공보 제2010-0064015호에는 아세클로페낙을 함유하는 이중정의 제조방법이 기재되어 있으며, 국내공개공보 제2009-0047310호에는 텍시부프로펜을 약효성분으로 하고 각각 건조제 및 부형제를 포함하는 속방층과 건조제 및 방출조절제를 포함하는 서방층으로 구성된 다층정제에 대하여 기재되어 있다.
- [0009] 그러나 상기 방법들은 체내의 pH 환경 변화에 따른 약물 흡수를 효과적으로 제어하지 못하며 약물이 위내에 머무르는 시간차이에 따라 생체이용률이 변동될 수 있는 단점이 있다. 그렇기 때문에 생체내의 pH 환경과 위 머무름시간의 차이에 따른 약물 방출의 변동 가능성을 최소화하여 약물을 위와 장에서 지속적으로 제어 방출시킬 수 있는 서방성 사포그릴레이트염산염 다층정제의 개발이 필요하다.

### **발명의 내용**

#### **해결하려는 과제**

- [0010] 이에 본 발명자들은 종래 기술들의 문제점들을 극복하기 위해서 연구한 결과 사포그릴레이트염산염을 유효성분으로 하는 속방층 및 서방층으로 구성된 다층정제를 구현하고 pH에 따른 약물 방출을 제어함으로써, 종래에 1일 3회 투여되던 사포그릴레이트염산염을 1일 1회 투여가 가능하도록 할 뿐만 아니라 신속한 초기 유효 혈중농도 도달 및 지속적이고 안정적인 유효 혈중농도를 유지시킬 수 있는 사포그릴레이트염산염 함유 다층정제를 완성하게 되었다.
- [0011] 따라서 본 발명은 약물 방출이 제어된 사포그릴레이트염산염 함유 다층정제를 제공하는 것을 그 첫 번째 과제로 한다.
- [0012] 또한 본 발명은 상기 사포그릴레이트염산염 함유 다층정제의 제조방법을 제공하는 것을 그 두 번째 과제로 한다.

#### **과제의 해결 수단**

- [0013] 본 발명은 사포그릴레이트염산염 및 속효성 부형제를 포함하는 속방층; 및 사포그릴레이트염산염과 상기 사포그릴레이트염산염의 방출조절제로 pH 비의존성 고분자, pH 민감성 고분자 또는 이들의 조합으로 이루어진 방출조절제를 포함하는 서방층으로 이루어진 것을 특징으로 하는 서방성 정제에 관한 것이다.
- [0014] 또한 본 발명은 (a) pH 비의존성 고분자, pH 민감성 고분자 또는 이들의 조합을 사포그릴레이트염산염과 함께 과립화하여 1차 과립을 제조하는 단계; (b) 속방형 부형제와 사포그릴레이트염산염을 함께 과립화하여 2차 과립을 제조하는 단계; 및 (c) 상기 1차 과립 및 2차 과립을 다층정으로 타정하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 서방성 정제의 제조방법에 관한 것이다.

#### **발명의 효과**

- [0015] 본 발명에 따른 속방출부와 서방출부로 이루어진 다층으로 된 경구투여용 정제는 경구로 투여되어 즉각적인 치

료효과를 나타낼 뿐만 아니라, 상당 시간 동안 활성성분이 혈장 내에서 지속적으로 일정한 농도를 유지하므로, 투약 횟수를 감소시킬 수 있을 뿐만 아니라, 특히 pH 민감성 고분자를 적용함으로써 환자의 위비움 시간의 차이에 따른 약물흡수의 변동성을 개선하고 상부위장관에서의 약물과다흡수 문제를 최소화시킴으로써 결과적으로 환자들에 대한 약물 적응성을 높여 투약 순응도를 높일 수 있으므로 매우 유용하다.

**도면의 간단한 설명**

- [0016] 도 1은 실시예 7 내지 실시예 10에서 제조된 속방출부를 포함하는 정제 및 안플러그정(비교예 4)의 pH 1.2 용출액에서의 용출시험 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 2는 비교예 4에 기재된 안플러그 정제의 용출시험 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 3은 실시예 17 내지 실시예 20에서 제조된 서방출부를 포함하는 정제의 용출시험 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 4는 실시예 17 내지 실시예 18에서 제조된 서방출부를 포함하는 정제의 pH 1.2 용출액에서의 용출시험 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 5는 실시예 17 내지 실시예 18에서 제조된 서방출부를 포함하는 정제의 pH 6.8 용출액에서의 용출시험 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 6은 실시예 21 내지 24에서 제조된 이층 정제의 용출시험 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 7은 실시예 25에서 제조된 코팅 정제의 용출시험 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 8은 비교예 1 내지 3에서 제조된 단층 정제의 용출시험 결과를 나타낸 그래프이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0017] 본 발명은 항혈액응고제로서 유용한 비벤질 유도체인 (±)-2-[2-(3-카르복시프로피오닐옥시)-3-디메틸아미노프로폭시]-3-메톡시비벤질 염산염(이하 사포그릴레이트염산염)을 활성성분으로 함유하며, 용출률이 조절된 것을 특징으로 하는 서방성 정제 및 이의 제조방법에 관한 것이다.
- [0018] 상기 사포그릴레이트염산염은 현재 속방성 제제가 상업화되어 있으나, 투여 시 빠르게 흡수되어 약 0.75 시간 내에 최대 약물농도에 도달하며, 약 0.7 시간의 짧은 반감기로 인하여 1 일 3 회 투여되도록 복용방법이 설정되어 있으며, 이로 인해 환자 순응도가 떨어지는 단점이 있을 뿐만 아니라, 이러한 반복적 투여 시마다 혈중 약물농도가 급격하게 변화하여 환자가 약물에 빨리 자극되고 약물에 대한 감수성도 없어져 치료가 성공적이지 못하며, 유효 혈중농도를 넘는 양을 반복 투여하는 경우 부작용의 위험이 더욱 커진다는 문제점이 있다.
- [0019] 따라서 본 발명의 제제는 사포그릴레이트염산염 약물을 좀 더 긴 시간 동안 방출하는 지속성 제제를 제공하며, 또한 단일층 형태의 서방출성 제제만으로는 초기 치료에 필요한 유효 혈중농도에 도달할 수 없기 때문에 속방출성을 동시에 가질 수 있는 방출률이 제어된 서방성 다층정제를 제공하는 것을 그 특징으로 한다.
- [0020] 이하, 본 발명을 더욱 구체적으로 설명하면 다음과 같다.
- [0021] 본 발명은 사포그릴레이트염산염 및 속효성 부형제를 포함하는 속방층; 및 사포그릴레이트염산염과 상기 사포그릴레이트염산염의 방출조절제로서 pH 비의존성 고분자, pH 민감성 고분자 또는 이들의 조합인 방출조절제를 포함하는 서방층으로 이루어진 것을 특징으로 하는 서방성 정제를 제공한다.
- [0022] 상기 사포그릴레이트염산염은 위장관 상부 및 하부에 걸쳐 높은 흡수 속도를 가지며, 반감기가 짧은 특성을 가지고 있다. 본 발명에서는 초기 유효 치료농도와 이후 24 시간 동안의 유효 농도를 유지할 수 있도록 방출을 조절함으로써 1 일 1 회 투여가 가능한 제형을 제공하는 것을 목적으로 한다. 본 발명에서는 상기 초기 유효 치료농도 및 유지농도의 두 가지 방출 프로파일을 얻기 위하여 매트릭스 타입의 속방층 및 서방층을 하나의 제형으로 만들기 위하여 이를 다층정 형태로 타정한다.
- [0023] 많은 경구용 약물전달시스템에 있어서 투여된 약물은 다양한 생체 내 환경 요인에 의해서 흡수에 영향을 받을 수 있으며, 그 중에서도 개인에 따르는 위(胃) 비움 시간의 차이는 제형의 유지 시간에 영향을 준다. 공복 상태에서는 약 90 분마다 MMC cycle (migrating motor complex : MMC) 단계3의 최대 진폭이 위의 모든 내용물을 비

운다고 하여도, 식사 후 위 배출 시간의 범위는 개인 및 식이요법에 따라 최대 10 배가량 차이가 날 수 있다. 식이모드에서 소화를 돕는 위장의 음식물 분쇄작용은 정제에 유체역학적으로 침식을 제공하여 생체 내 약물 전달속도는 예상보다 빨라질 수 있으며, 공복 및 식이 상태에서의 인체 내 유체역학은 최대 20 배의 범위를 나타내는데, 이는 용출 교반속도가 10 에서 150 rpm인 것에 상응한다.

[0024] 따라서 속방층과 서방층으로 구성된 매트릭스 정제를 경구 투여 시 위 내에서의 유체역학적인 차이와 위 비움 시간의 변동성을 고려할 때 위 내에서는 속방층의 약물이 신속하게 방출되어 초기 유효약물농도를 얻는 것이 중요하며, 개체 간 유체역학적 차이가 큰 부위인 위에서는 서방층의 약물 방출을 가급적 억제하여 과다한 약물방출이 이루어지지 않도록 조절하는 것이 필요하다. 이를 위한 사포그릴레이트염산염의 1일 1회 제형을 개발하기 위하여 본 발명에 따른 다층정제는 상기 속방층 및 서방층으로 구성된다.

[0025] 본 발명에서 활성성분은 사포그릴레이트염산염(Sarpogrelate Hydrochloride)으로서 약학적으로 허용 가능한 모든 염을 포함한다.

[0026] 상기 사포그릴레이트염산염은 속방층과 서방층에 모두 사용되며, 이때 정제 1 정 중 속방층과 서방층에 사용된 사포그릴레이트염산염의 총합은 260 내지 340 mg으로 사용되는 것이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 280 내지 320 mg이 되도록 사용하며, 가장 바람직하게는 300 mg이 되도록 사용하는 것이 좋다. 상기 사포그릴레이트염산염의 총합이 260 mg 미만으로 사용되는 경우 충분한 생체이용률을 얻지 못하는 문제가 있으며, 340 mg 을 초과하여 사용하는 경우 최고혈중농도(C<sub>max</sub>)가 높아지며 약물에 과다 노출되어 적절한 유지농도를 얻지 못하는 문제점이 있다.

[0027] 상기 사포그릴레이트염산염은 속방층과 서방층에 1 : 1.5 내지 1 : 4의 중량비로 나누어 사용하는 것이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 1 : 2 내지 1 : 3.3의 중량비로 사용하는 것이 좋다. 예를 들어 정제 1정 중 속방층에는 60 내지 120 mg, 서방층에는 180 내지 240 mg의 사포그릴레이트염산염이 함유되도록 사용하는 것이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 속방층에 70 내지 100 mg, 서방층에 200 내지 230 mg의 사포그릴레이트염산염이 포함되도록 사용하는 것이 좋다. 사포그릴레이트염산염의 속방층과 서방층을 상기 중량비 범위로 사용하게 되는 경우 속방층에 의한 신속한 초기유효 약물농도의 획득과 서방층에 의한 유지약물농도의 조절이 용이하다는 이점이 있다.

[0028] 또한 상기 속방층과 서방층은 1 : 1 내지 1 : 5의 중량비가 되도록 사용하는 것이 방출프로파일을 유지하기에 적절한 활성성분과 부형제의 조성을 확보하면서 동시에 복용에 편리한 정제의 크기를 획득할 수 있어 바람직하다.

[0029] 본 발명의 속방층은 상기 사포그릴레이트염산염 및 속효성 부형제를 포함한다. 상기 속방층은 사포그릴레이트염산염 및 속효성 부형제를 정제 형태로 압착하여 제조할 수 있다. 속방층은 사포그릴레이트염산염을 빠르게 분해시켜 용출이 신속하게 이루어지게 함으로써 치료학적 유효량의 혈중농도에 조기에 도달할 수 있도록 해주는 역할을 한다.

[0030] 상기 속효성 부형제는 건식과립, 습식과립 또는 유동층으로 과립화 한 후 당업계에서 허용되는 분해제 및 활택제와 혼합하여 사용할 수 있다. 이 때 사용되는 속효성 부형제의 총량은 속방층에 사용된 사포그릴레이트염산염 100 중량부에 대하여 50 ~ 300 중량부 범위로 사용하는 것이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 100 ~ 200 중량부 범위로 사용하는 것이 좋다. 상기 속효성 부형제의 사용량이 50 중량부 미만인 경우 부족한 타정중량으로 인하여 다층정의 형태로 타정하는 데에 문제점이 있으며, 300 중량부를 초과하는 경우 정제의 크기가 지나치게 커지는 문제점이 있다.

[0031] 본 발명에 따른 상기 속효성 부형제는 자일리톨, 솔비톨, 만니톨 및 이들의 혼합물로 이루어진 당알콜류, 폴리 에틸렌글리콜, 전분글리콘산나트륨, 크로스포비돈, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 젤라틴화전분, 크로스카멜로오스나트륨, 이온교환수지, 옥수수전분, 미결정셀룰로오스 및 유당 중에서 선택된 1 종 또는 2 종 이상의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며 본 발명의 목적을 저해하지 않는 범위 내에서 약학적으로 허용되는 어느 것이나 사용이 가능하다.

- [0032] 본 발명의 서방층은 사포그릴레이트염산염과 함께 상기 사포그릴레이트염산염의 방출조절제로서 pH 비의존성 고분자, pH 민감성 고분자 또는 이들의 조합을 사용하며, 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 서방층은 상기 조성물을 매트릭스로 하여 정제 형태로 압착하여 제조할 수 있으며, 함유된 사포그릴레이트염산염의 방출지연 효과 및 방출제어 효과로 지속적인 용출이 서서히 이루어짐으로서 치료학적 유효량을 장시간 유지할 수 있게 해주는 역할을 한다.
- [0033] 본 발명의 서방층은 방출조절제로서 pH에 비의존적인 고분자 폴리머류인 pH 비의존성 고분자를 사용하며, 상기 pH 비의존성 고분자는 위장관 내의 pH 환경에 영향을 받지 않고 일정하게 약물의 방출을 지연하여 조절하는 역할을 한다. 상기 pH 비의존성 고분자는 서방층에 사용된 사포그릴레이트염산염 100 중량부에 대하여 1 내지 150 중량부 범위로 사용하는 것이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 40 내지 100 중량부 범위로 사용하는 것이 좋다. 상기 pH 비의존성 고분자가 1 중량부 미만으로 사용되는 경우 서방출성이 확보되지 못하는 단점이 있으며, 150 중량부를 초과하여 사용하는 경우 약물이 과다 지연 방출되거나 또는 이로 인하여 pH 민감성 고분자의 역할을 방해하는 단점이 있다. 상기 pH 비의존성 고분자는 셀룰로오스 유도체, 검류, 친수성 (메타)아크릴레이트 공중합체, 친수성 폴리비닐유도체, 폴리에틸렌유도체, 카르복시비닐 화합물 및 다당류 중에서 선택된 1 종 또는 2 종 이상의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며, 본 발명의 목적을 저해하지 않는 범위 내에서 약학적으로 허용되는 어느 것이나 사용이 가능하다. 바람직하게는 상기 셀룰로오스 유도체 중에서 저점도 히드록시프로필메틸셀룰로오스 및 고점도 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 단독으로 사용하거나 이들의 혼합물을 사용하는 것이 좋다.
- [0034] 본 발명에서 사용한 pH 민감성 고분자로는 pH 5를 기점으로 하여 그 이하에서는 불용성으로 팽윤되지만 그 이상에서는 용해되는 패턴을 나타내는 고분자 등이 사용될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며, 본 발명의 목적을 저해하지 않는 범위 내에서 약학적으로 허용되는 어떤 것도 사용 가능하다. 본 발명에서는 상기 pH 민감성 고분자를 사용함으로써, 유체역학적으로 약물방출의 변동성이 심한 위내에서 정제의 외부에 불용성 막을 부가하여 서방층의 약물 방출을 지연하게 되고, 이는 위 비움 시간이 긴 환자에 있어서 위 내 약물방출을 억제하여 약물이 과다 흡수되는 문제점을 개선하는 효과를 나타낼 수 있다. 상기 pH 민감성 고분자는 서방층의 사포그릴레이트염산염 100 중량부에 대하여 10 내지 50 중량부 범위를 포함하는 것이 바람직하다. 상기 pH 민감성 고분자가 10 중량부 미만으로 사용되는 경우 낮은 pH 민감성 고분자 함유 농도로 위내와 같은 산성의 pH 환경에서 약물방출을 억제하지 못하는 문제점이 있으며, 50 중량부를 초과하여 사용되는 경우 알칼리성 환경의 pH에서 빠르게 용해되는 특성으로 인하여 약물의 방출을 촉진하여 지연된 적절한 방출속도의 유지가 어려운 문제점이 있다. pH 민감성 고분자는 예를 들어, 유드라짓, 프탈산히드록시프로필메틸셀룰로오스 및 셀락 중에서 선택된 1 종 또는 2 종 이상의 혼합물을 사용할 수 있다.
- [0035] 본 발명에서는 적절한 정제의 투여 형태 및 경도 유지를 위하여 약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 상기 부형제는 서방층에 사용된 사포그릴레이트염산염 100 중량부에 대하여 1 내지 50 중량부로 사용하는 것이 바람직하다. 사용가능한 상기 부형제로는 예를 들어, 교차결합된 폴리비닐피롤리돈, 교차결합된 카복시메틸셀룰로오스나트륨, 카복시메틸스타치, 메타아크릴레이트-다이비닐벤젠공중합체칼슘, 폴리비닐알콜, 유당, 미결정셀룰로오스 및 셀룰로오스 유도체, 전분 및 그 유도체, 사이클로덱스트린 및 텍스트린유도체, 프리젤라티나이즈드스타치 및 그 유도체, 경질무수규산, 스테아르산마그네슘, 글리세릴모노스테아레이트, 소듐스테아릴푸마레이트, 텔크 및 수소화된 캐스터 오일로 중에서 선택된 1 종 또는 2 종 이상이 사용될 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니며, 본 발명의 목적을 저해하지 않는 범위 내에서 약학적으로 허용되는 어떠한 것도 사용 가능하다.
- [0036] 본 발명의 서방성 정제의 제조의 경우 당업계에서 공지된 방법을 사용하여 제조할 수 있으며, 그 제조 방법에 있어서 제한을 두지 않는다. 구체적으로는, 서방형 방출을 설계하는 부분에는 pH 비의존성 고분자, pH 민감성 고분자 또는 이들의 조합을 사포그릴레이트염산염과 함께 과립화하여 1차 과립을 제조하고, 속방형 방출을 설계하는 부분에는 속방형 부형제와 사포그릴레이트염산염을 함께 과립화하여 2차 과립을 제조한 후, 이들을 다층정으로 타정함으로써 사포그릴레이트염산염을 포함하는 서방성 정제를 제조할 수 있다.
- [0037] 상기와 같은 속방층과 서방층으로 이루어진 이층 정제를 제조할 경우에는 상기 서방층을 1 차 타정한 후 그 위에 상기 속방층을 충전하여 2차 타정을 실시함으로써 다층정제를 제조할 수 있다. 이 때, 반드시 서방층을 타정한 후에 속방층의 타정이 이루어져야 하는 것은 아니며, 속방층의 타정이 우선적으로 이루어지고 여기에 서방층의 과립을 충전하여 타정하는 것도 가능하다. 또한 속방층 및 서방층을 각각 순차적으로 또는 역순으로 충전하

여 단위 타정하는 것도 가능하며, 다층정제는 속방층과 서방층으로 이루어진 이중, 삼층정제 또는 서방성 매트릭스로 구성된 조성을 내핵으로 하고 속방성 매트릭스를 외부상으로 하는 핵정 형태로도 제조할 수 있는 등 그 형태면에 있어서 제한을 두지 않는다. 또한, 본 발명의 서방성 정제는 적절한 필름 코팅층을 포함할 수 있으며, 코팅층을 형성하는 첨가제 및 코팅방법은 당업계의 통상적인 방법으로 진행할 수 있다.

[0038] 본 발명의 서방성 다층정제는 신속하게 방출된 활성성분의 혈장 농도가 최소 유효 치료농도에 신속하게 도달할 수 있으며, 지연 방출된 활성성분은 유효 혈중농도를 일정한 시간 동안 지속적으로 유지하게 하는 장점이 있을 뿐만 아니라, 투약 횟수 및 부작용이 획기적으로 감소될 수 있으므로 약제학적으로 매우 유용하다.

[0039] 이하 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0040] <실시예 1 ~ 10> 속방층의 제조

[0041] 하기 표 1의 조성에 따라 주성분인 사포그릴레이트염산염(KPX Life Science社 제품)과 속효성 부형제를 1차 혼합한 후, 결합제와 안정화제를 정 당 30 mg의 정제수(약전)에 녹여 습식과립화 한 후, 건조 및 정립하여 활택제와 후혼합 후 타정하여 속방층 정제를 제조하였다.

표 1

[0042]

구분	성분명	단위 (mg)									
		실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6	실시예 7	실시예 8	실시예 9	실시예 10
주성분	사포그릴레이트염산염	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
속효성 부형제	D-만니톨	50.0	25.0	50.0	25.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	옥수수전분	50.0	75.0			12.5	12.5	12.5	12.5	15.0	19.8
	유당수화물			50.0	75.0	-	-	-	-	-	-
결합제	폴리비닐피롤리돈	3.0	3.0	3.0	3.0	-	-	3.7	7.4	7.4	7.4
	하이드록시프로필메틸셀룰로오스 2910(6cps)	-	-	-	-	3.7	7.4	-	-	-	-
안정화제	무수구연산	3.0	3.0	3.0	3.0	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
활택제	콜로이드성 이산화규소	2.0	2.0	2.0	2.0	3.0	3.0	2.0	2.0	3.0	3.0
	스테아르산 마그네슘	2.0	2.0	2.0	2.0	4.0	4.0	3.0	3.0	4.0	4.0
	탈크	2.0	2.0	2.0	2.0	4.0	4.0	3.0	3.0	4.0	4.0
속방층 총 중량		212.0	212.0	212.0	212.0	229.7	233.4	226.7	230.4	235.9	240.7

[0043] <실시예 11 ~ 20> 서방층의 제조

[0044] 하기 표 2의 조성에 따라 주성분, 부형제, pH 비의존성 고분자 및 pH 민감성 고분자를 1차 혼합한 후 안정화제를 정 당 80 mg의 에탄올(약전)에 녹여 습식과립화 한 후, 건조 및 정립하여 활택제와 후혼합 후 타정하여 서방층 정제를 제조하였다.

표 2

[0045]

구분	성분명	단위 (mg)										
		실시예 11	실시예 12	실시예 13	실시예 14	실시예 15	실시예 16	실시예 17	실시예 18	실시예 19	실시예 20	
주성분	사포그릴레이트염산염	200.0	200.0	200.0	200.0	200	200	200	200	200	200.0	
부형제	유당수화물	36.0	36.0	36.0	36.0	36.0	36.0	36.0	36.0	36.6	46.6	24.0

pH 비의존성 고분자	하이드록시프로필메틸셀룰로오스 (6cps)	-	-	-	66.6	66.6	-	-	-	-	-
	하이드록시프로필메틸셀룰로오스 (50cps)	99.9	-	-	-	-	66.6	66.6	66.6	66.6	66.6
	하이드록시프로필메틸셀룰로오스 (4,000cps)		99.9	-	-	33.3	-	33.3	33.3	23.3	45.3
	하이드록시프로필메틸셀룰로오스 (15,000cps)	-	-	99.9	33.3	-	33.3	-	-	-	-
pH 민감성 고분자	유드라짓 L100-55	36.1	36.1	36.1	36.1	36.1	36.1	-	36.1	36.1	36.1
안정화제	무수구연산	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
활택제	콜로이드성이산화규소	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	6.0	6.0
	스테아르산마그네슘	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	8.0	8.0
	텔크	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	8.0	8.0
서방층 총 중량		392.0	392.0	392.0	392.0	392.0	392.0	355.9	392.6	398.6	398.0

[0046] <실시예 21 ~ 24> 속방층 및 서방층으로 이루어진 이층 정제의 제조

[0047] 하기 표 3의 구성에 나타난 실시예의 속방층 성분들을 경도 약 3 내지 5 kp로 1차 타정 후 그 위에 서방층 성분들을 충전하여 경도 약 12 내지 18 kp로 2차 타정을 실시하여 이층 정제를 제조하였다.

표 3

성분	실시예 21	실시예 22	실시예 23	실시예 24
속방층	실시예 7	실시예 8	실시예 9	실시예 10
서방층	실시예 18	실시예 19	실시예 20	실시예 20
이층정제 총 중량 (mg)	618.3	629.0	633.9	638.7

[0049] <실시예 25> 이층정 코팅

[0050] 상기 실시예 24에 따른 이층정제를 제조한 후 SEPI Film LP-770 코팅기제를 이용하여 코팅정을 제조하였다. 용매는 75 % 에탄올을 사용하였으며, 코팅량은 20 mg으로 진행하였다.

[0051] <비교예 1 ~ 3> 단층 정제의 제조

[0052] 하기 표 4의 구성에 따라 주성분, 부형제를 1차 혼합한 후, 결합제와 안정화제를 정 당 80 mg 에탄올(약전)에 녹여 습식과립화 한 후, 건조 및 정립하여 pH 비의존성 고분자 및 활택제와 후혼합 후 타정하여 단층 정제를 제조하였다.

표 4

구분	성분명	단위 (mg)		
		비교예 1	비교예 2	비교예 3
주성분	사포그릴레이트염산염	300	300	300
부형제	유당수화물	100	100	100
	콜로이드성이산화규소	4	4	4
결합제	폴리비닐피롤리돈	2	2	2

pH 비의존성 고분자	하이드록시프로필메틸셀룰로오스 (4000cps)	153	-	-
	하이드록시프로필메틸셀룰로오스 (15000cps)	-	153	-
	하이드록시프로필메틸셀룰로오스 (100000cps)	-	-	153
안정화제	무수구연산	20	20	20
활택제	콜로이드성이산화규소	9	9	9
	탈크	12	12	12
서방층 총 중량		600	600	600

[0054] <비교예 4> 안플라그 정제

[0055] 비교예로 사포그릴레이트염산염 정제로 시판중인 안플라그(사포그릴레이트염산염으로서 100 mg, 유한양행, 제조번호 : 0004, 사용기한 : 2013.01.14) 정제를 사용하였다.

[0056] <시험예 1> 속방층 정제의 용출시험

[0057] 상기 실시예 7 내지 10 에서 제조된 속방층 정제를 이용하여 한국식품의약품안전청 경구용 의약품의 용출규격 설정 가이드라인의 속방성 약물의 설정방법에 근거한 하기의 조건에서 용출시험을 실시하였으며, 그 결과를 하기 표 5 및 도 1에 나타내었다.

[0058] 시험조건

[0059] 검체 : 실시예 7 내지 10 의 속방층 정제

[0060] 용출시험액 : 대한약전 용출시험법의 pH 1.2 (인공위액), 900 mL,

[0061] 37 ± 0.5℃

[0062] 용출방법 : 대한약전 용출시험 제 2 법 (패들법), 분당 50 회전

표 5

용출시간	용출률 (%)			
	실시예 7	실시예 8	실시예 9	실시예 10
15 min	39.7	25.0	11.8	19.1
30 min	79.8	69.3	24.9	35.8
45 min	96.5	93.8	51.0	72.7
60 min	105.2	102.7	76.1	100.0

[0064] 상기 표 5 및 도 1에 나타난 바와 같이, 실시예 7 내지 10에서 제조된 속방층 정제는 실시예 9를 제외하고 모두 용출 개시 후 1시간 내에 90 % 이상의 빠른 용출률을 나타내므로 사포그릴레이트염산염을 활성성분으로 사용한 속방성 정제는 신속한 약효를 발휘하기에 적합하다.

[0065] <시험예 2> 서방층 정제의 용출시험

[0066] 상기 실시예 17 내지 20 에서 제조된 서방층 정제를 이용하여 다음의 조건에서 용출시험을 실시하였으며, 그 결과를 하기 표 6 및 도 3에 나타내었다.

[0067] 시험조건

[0068] 검체 : 실시예 17 내지 20 의 서방성 정제

[0069] 용출시험액 : 대한약전 용출시험법의 pH 6.8 (인공장액), 900 mL,

[0070] 37 ± 0.5℃

[0071] 용출방법 : 대한약전 용출시험 제 2 법 (패들법), 분당 50 회전

표 6

용출시간	용출률(%)			
	실시예 17	실시예 18	실시예 19	실시예 20
1hr	19.0	11.3	15.0	12.0
2hr	35.1	19.3	24.8	21.2
4hr	57.3	32.1	42.9	36.7
8hr	88.3	51.4	74.4	61.4
12hr	102.0	70.9	93.7	84.8
18hr	102.1	90.1	99.6	99.2
24hr	102.3	98.2	100.2	101.6

[0073] 상기 표 6 및 도 3 에 나타난 바와 같이, 실시예 17 내지 20에서 제조된 서방성 정제는 24 시간 동안 서방층 부분의 활성성분이 서서히 지속적으로 용출됨을 확인할 수 있었다.

[0074] <시험예 3> 서방층 정제의 용출시험 - pH 민감성 고분자 평가

[0075] 실시예 17 내지 18 에서 제조된 서방성 정제를 이용하여 다음의 조건에서 용출시험을 실시하였으며, 그 결과를 하기 표 7 및 도 4 내지 5에 나타내었다.

[0076] 시험조건

[0077] 검체 : 실시예 17 내지 18 의 서방성 정제

[0078] 용출시험액 : 대한약전 용출시험법의 pH 1.2 (인공위액) 및 pH 6.8

[0079] (인공장액), 900 mL, 37 ± 0.5℃

[0080] 용출방법 : 대한약전 용출시험 제 2 법 (패들법), 분당 50 회전

표 7

용출시간	용출률 (%)			
	pH 1.2		pH 6.8	
	실시예 18	실시예 17	실시예 18	실시예 17
1 hr	10.8	12.3	19.6	24.7
2 hr	17.4	19.2	31.9	35.1
4 hr	27.1	37.6	50.3	57.3
6 hr	34.7	53.4	68.2	75.3
8 hr	41.2	74.4	83.9	88.3
12 hr	51.4	91.1	102.5	102.0

[0082] 상기 표 7 및 도 4 내지 5에 나타난 바와 같이 pH 1.2 (인공위액)에서는 pH 민감성 고분자인 유드라짓 L100-55가 첨가된 실시예 18의 용출률이 유드라짓 L100-55가 첨가되지 않은 실시예 17 보다 낮은 결과를 보였지만, pH 6.8 (인공장액)에서는 동일한 수준의 용출 결과를 보였다.

[0083] 상기 결과는 pH 민감성 고분자를 사용함으로써, 상부위장관인 위에서의 약물 방출이 억제되면서 인공장액에서는 일정한 방출패턴을 유지하는 용출거동을 보여준다. 이를 통해서 pH 민감성 고분자를 포함하는 경우 가상의 위액인 산성 pH 환경에서는 방출이 억제되나 알칼리성 pH 환경에서는 유사한 방출프로파일을 유지하는 장점이 있음을 확인할 수 있다.

[0084] <시험예 4> 속방층 및 서방층으로 이루어진 이중 정제의 용출시험

[0085] 상기 실시예 21 내지 24 에서 제조된 이중 정제를 이용하여 다음의 조건에서 용출시험을 실시하였으며, 그 결과

를 하기 표 8 및 도 6 에 나타내었다.

[0086] 시험조건

[0087] 검체 : 실시예 21 내지 24 의 이층 정제

[0088] 용출시험액 : 대한약전 용출시험법의 pH 1.2(인공위액) 및 pH 6.8

[0089] (인공장액), 900 mL, 37 ± 0.5℃

[0090] 용출방법 : 대한약전 용출시험 제 2 법 (패들법), 분당 100 회전

표 8

[0091]

용출시간	용출률(%)							
	실시예 21		실시예 22		실시예 23		실시예 24	
	pH 1.2	pH 6.8						
15min	13.2	20.4	8.3	19.7	4.2	28.1	6.4	30.1
30min	26.6	32.5	23.1	34.7	9.8	36.3	11.9	38.5
45min	32.2	37.9	31.3	40.3	21.3	39.0	24.2	41.2
1hr	35.1	41.3	34.2	42.6	31.6	40.8	33.3	43.3
2hr	39.7	47.4	40.3	48.4	39.2	46.2	41.7	49.8
4hr	46.1	57.7	48.2	58.3	46.2	54.7	49.7	61.8
8hr	55.0	74.2	59.7	74.5	54.7	67.5	59.6	82.8
12hr	62.8	88.3	67.7	89.8	62.9	80.5	70.2	95.7
18hr	71.4	98.5	76.9	99.3	71.9	93.3	80.6	99.6
24hr	78.6	101.4	84.1	101.0	79.2	98.7	90.4	100.1

[0092] 상기 표 8 및 도 6에 나타난 바와 같이, 본원발명의 이층 정제는 초기 1 시간 동안의 빠른 용출로 신속한 약효를 발현할 수 있고, 이후 서서히 지속적으로 용출이 이루어져 지속적인 약효를 나타내기에 적합한 안정적인 방출패턴을 나타냄을 확인할 수 있었다.

[0093] <시험예 5> 코팅정 용출시험

[0094] 상기 실시예 25에서 제조된 코팅정을 이용하여 다음의 조건에서 용출시험을 실시하였으며, 그 결과를 하기 표 9 및 도 7에 나타내었다.

[0095] 시험조건

[0096] 검체 : 실시예 25의 검체

[0097] 용출시험액 : 대한약전 용출시험법의 pH 1.2, 6.8, 물, 900 mL, 37 ± 0.5℃

[0098] 용출방법 : 대한약전 용출시험 제 2 법 (패들법), 분당 50 회전

표 9

[0099]

용출시간	실시예 25 용출률 (%)		
	pH1.2	pH6.8	water
15min	4.3	25.2	17.7
30min	11.4	31.9	31.4
45min	24.2	39.8	37.0
1hr	34.0	42.3	39.8
2hr	40.7	49.0	45.8
4hr	47.8	59.9	57.2
8hr	56.7	76.4	72.2
10hr	63.1	84.7	80.9
12hr	67.1	89.8	86.2
15hr	72.3	94.0	91.8

18hr	77.1	96.2	96.2
24hr	84.2	96.4	98.8

[0100] 상기 표 9 및 도 7에 나타난 바와 같이, 본 발명의 코팅정제는 초기 1시간 동안 빠른 용출 패턴을 보여주고 있으며, 또한 강한 산성 조건(pH 1.2)에서도 과도한 약물 방출이 일어나지 않는 방출 제어 효과가 나타남을 알 수 있다. 또한 1 시간이 경과한 시점부터는 서서히 진행되는 용출을 보여 지속적인 유효 혈중농도를 유지하기에 적합한 방출패턴을 나타내었다.

[0101] <시험예 6> 단층 정제의 용출 시험

[0102] 상기 비교예 1 내지 3 에서 제조된 단층 정제를 이용하여 다음의 조건에서 용출시험을 실시하였으며, 그 결과를 하기 표 10 및 도 8에 나타내었다.

[0103] 시험조건

[0104] 검체 : 비교예 1 내지 3 의 서방성 정제

[0105] 용출시험액 : 대한약전 용출시험법의 pH 6.8 (인공장액), 900 mL,

[0106] 37 ± 0.5℃

[0107] 용출방법 : 대한약전 용출시험 제 2 법 (패들법), 분당 50 회전

표 10

용출시간	용출률(%)		
	비교예 1	비교예 2	비교예 3
1hr	8.7	8.9	7.6
2hr	16.2	16.6	14.8
3hr	23.0	23.3	20.9
4hr	29.4	29.6	26.2
6hr	40.2	39.9	34.9
8hr	50.7	50.0	43.4
10hr	60.6	59.4	50.7
12hr	69.3	68.2	57.4

[0109] 상기 표 10 및 도 8 에 나타난 바와 같이, 비교예 1 내지 3에서 제조된 단층 정제는 활성성분이 서서히 지속적으로 용출됨을 확인할 수 있지만, 초기 지연된 용출 패턴으로 인해 치료에 필요한 유효혈중농도에 도달하기에 부적합한 용출 패턴을 나타내었다.

[0110] <시험예 7> 안플라그 정제의 용출시험

[0111] 상기 비교예 4의 사포그릴레이트염산염 정제인 안플라그(사포그릴레이트염산염으로서 100 mg, 유한양행, 제조번호 : 0004, 사용기한 : 2013.01.14) 정제의 용출시험을 실시하고, 그 결과를 하기 표 11 및 도 2 에 나타내었다.

[0112] 시험조건

[0113] 검체 : 안플라그정 (제조번호 : 0004, 사용기한 : 2013.01.14)

[0114] 용출시험액 : 대한약전 용출시험법의 pH1.2, 4.0, 6.8, 물, 900mL,

[0115] 37 ± 0.5℃

[0116] 용출방법 : 대한약전 용출시험 제 2 법(패들법), 분당 50 회전

표 11

안플라그 정의 용출결과				
용출시간	pH 1.2 (%)	pH 4.0 (%)	pH 6.8 (%)	water (%)
15 min	25.2	80.9	84.9	82.6
30 min	63.6	93.7	98.1	96.6
45 min	91.8	94.5	98.6	98.4
60 min	97.2	94.6	98.6	98.4

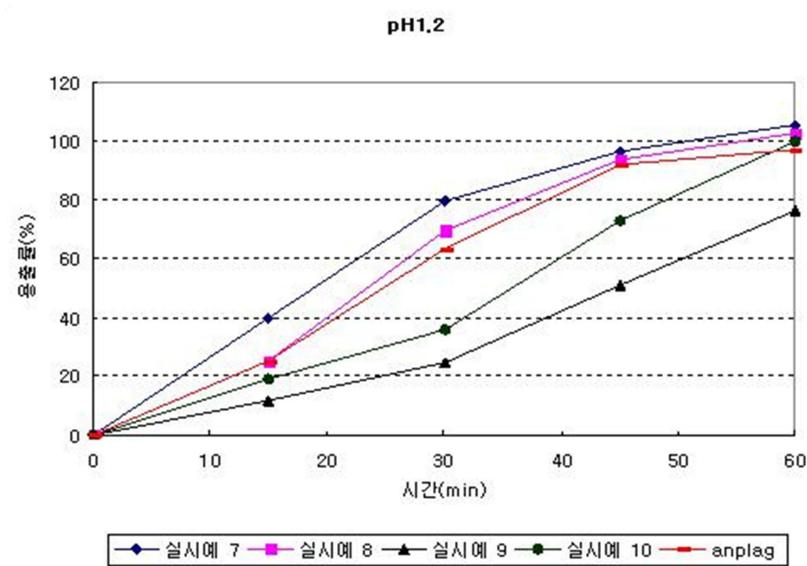
[0117]

[0118]

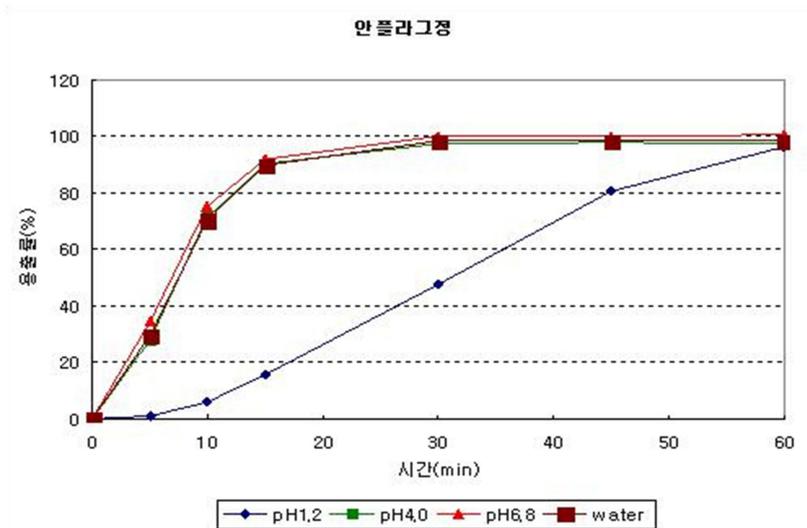
상기 표 11 및 도 1, 2에 나타난 바와 같이, 안플라그 정제의 경우 초기 1 시간 경과 후 모든 pH 범위에서 90 % 이상이 용출되어 버리는 결과를 나타내어, 본 발명의 지속적인 혈중 유효농도 유지효과를 나타낼 수 없다는 것을 확인할 수 있었다.

도면

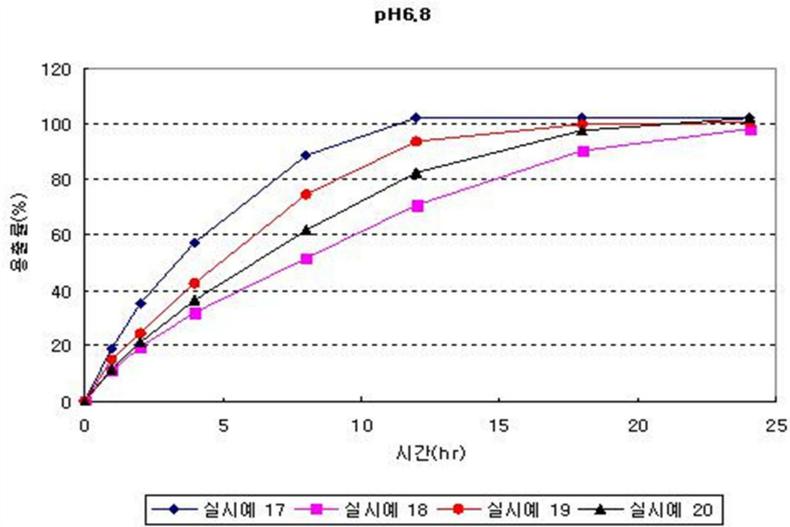
도면1



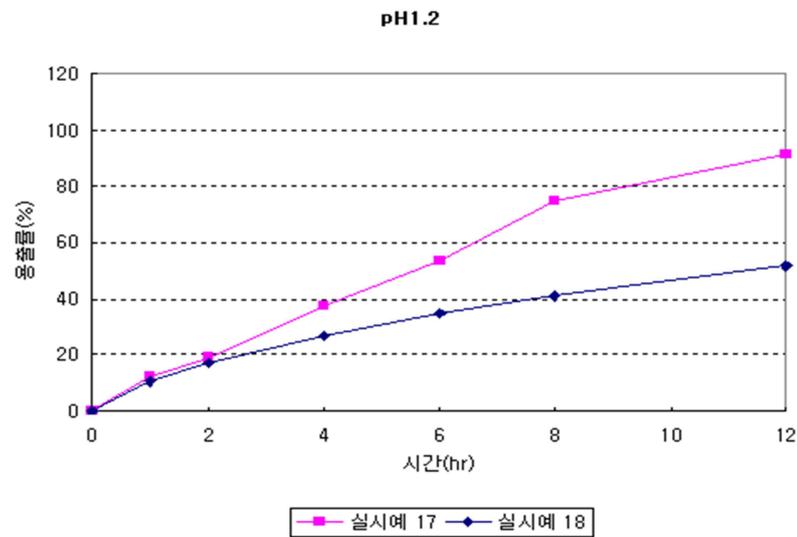
도면2



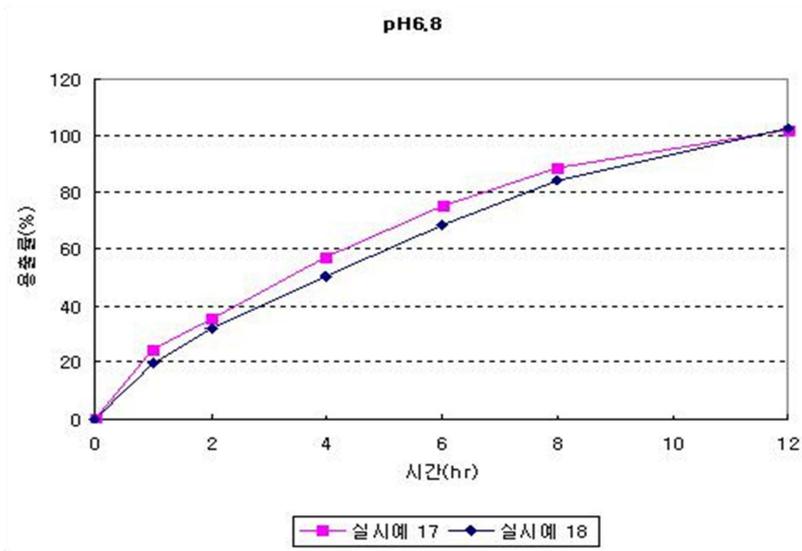
도면3



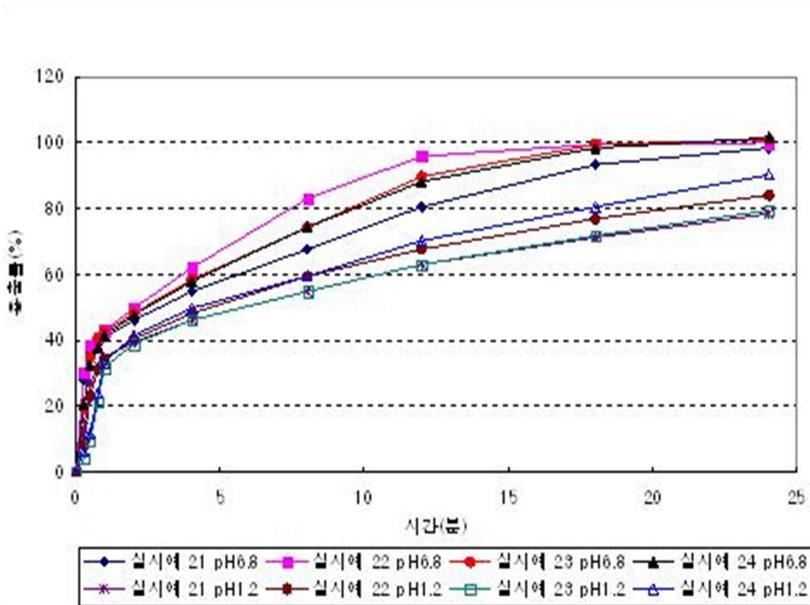
도면4



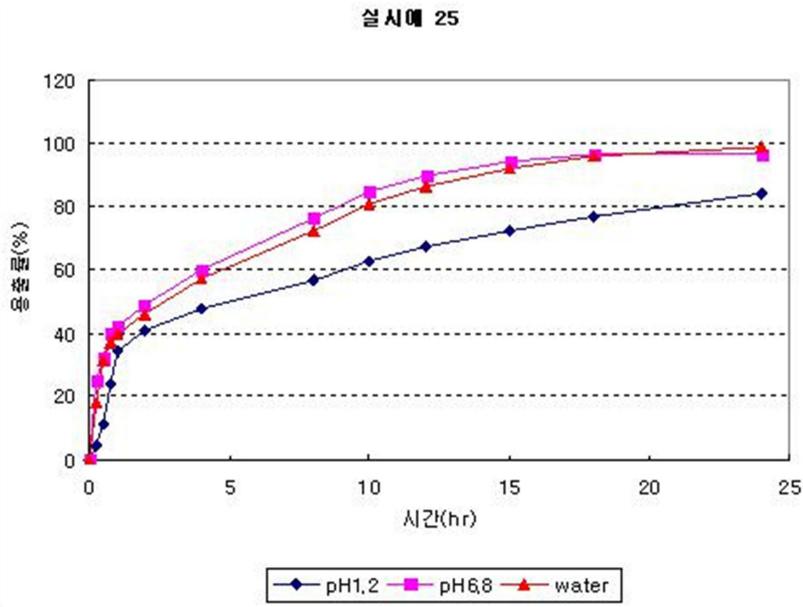
도면5



도면6



도면7



도면8

