(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0000657
(43) 공개일자 2019년01월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/24 (2006.01) *A61K 31/535* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 9/20* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/209 (2013.01)
A61K 31/535 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-0079937
(22) 출원일자 2017년06월23일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
한국유나이티드제약 주식회사
세종특별자치시 전동면 노장공단길 25-23 ( )
(72) 발명자
김병진
세종특별자치시 조치원읍 도원로 16, 107동 1204호(자이아파트)
송희용
세종특별자치시 조치원읍 도원로 16, 122동 1201호(자이아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김홍균

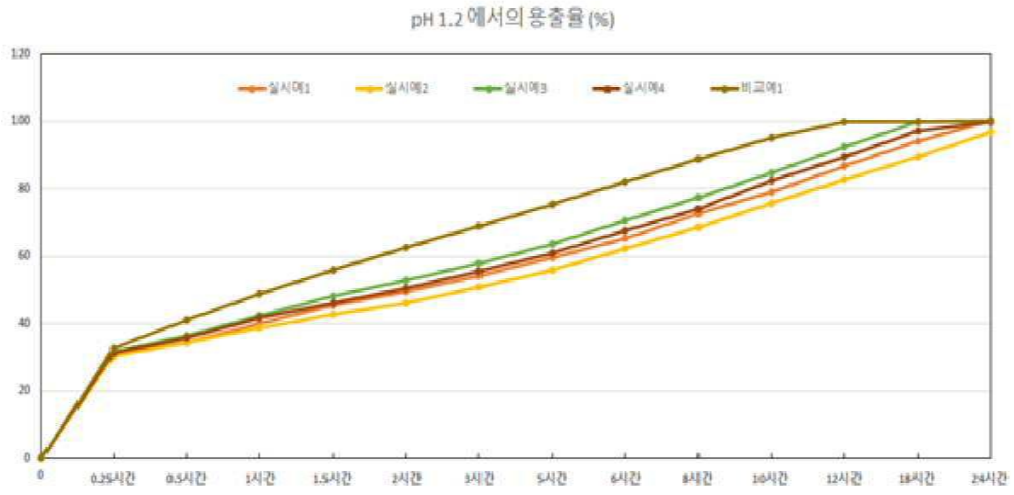
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 **분자량분포 특성을 조절한 모사프리드 함유 서방제제**

(57) 요 약

본 발명에 따른 모사프리드시트르산 함유 서방성 이층정제는 용출제어 특성이 매우 우수하여, 구강 투여 초기부터 장시간 동안 용출이 일정하게 안정적으로 유지됨으로써, 투여 후 혈중 유효성분 농도의 급격한 상승에 따라 쉽게 구토나 어지러움을 느끼는 체질의 민감성 환자에게 적합하다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 9/0053 (2013.01)
A61K 9/2018 (2013.01)
A61K 9/2027 (2013.01)
A61K 9/2054 (2013.01)
(72) 발명자
최연웅
경기도 안산시 단원구 당곡2로 30, 901동 903호(고잔동, 주공9단지아파트)
하대철
세종특별자치시 보듬3로 73, 1102동 2202호(아름동, 범지기마을 11단지)
권인호
세종특별자치시 만남로 190, 2002동 2302호(고운동, 가락마을 20단지)
김용희
세종특별자치시 한누리대로 287, 624호(나성동, 포레뷰)

명 세 서

청구범위

청구항 1

유효성분으로 모사프리드 또는 이의 염을 함유하는, 1일 1회 경구투여 서방성 또는 제어용출형 이층정제로서,

유효성분, 충진제, 붕해제 및 첨가제를 포함하는 속방층과,

유효성분, 충진제, 붕해제, 방출조절제 및 첨가제를 포함하는 서방층을 포함하고,

상기 방출조절제는,

점도가 11,250 내지 21,000mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스,

점도가 3,000 내지 5,600mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스 및

점도가 75,000 내지 140,000mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스를 혼합하여 사용하며,

상기 방출조절제의 총 중량에 대하여

점도가 11,250 내지 21,000mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스는 60 내지 80중량%,

점도가 3,000 내지 5,600mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스는 10 내지 20중량%,

점도가 75,000 내지 140,000mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스는 10 내지 20중량% 포함하며, 특징으로 하는 모사프리드 함유 경구투여 서방성 이층정제.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 방출조절제는 분자량분포가 2.6 내지 3.1인 것을 특징으로 하는 모사프리드 함유 경구투여 서방성 이층정제.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 속방층의 유효성분은 속방층 총 중량을 기준으로 3 내지 5 중량%, 상기 서방층의 유효성분은 서방층의 총 중량 기준으로 6 내지 10중량%로 포함되는 것을 특징으로 하는 모사프리드 함유 경구투여 서방성 이층정제.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 모사프리드 함유 경구투여 서방정 제제는 pH 1.2 및 pH 6.8의 완충용액 조건 하에서 용출실험 시,

하기 수학식 1에 의한 상대적 활성도가 용출 15분 후 1.85 내지 2.05, 3시간 후 1.70 내지 1.80, 18시간 후 2.35 내지 2.45인 것을 특징으로 하는 모사프리드 함유 경구투여 서방성 이층정제.

[수학식 1]

$$\text{상대적활성도} = \frac{pH1.2\text{완충용액에서의용출율}}{pH6.8\text{완충용액에서의용출율}}$$

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 서방층은 전체 서방층 총 중량을 기준으로,

모사프리드시트르산염을 6 내지 10중량%, 상기 방출조절제를 25 내지 35 중량%, 유당수화물 10 내지 20중량%, 저치환도하이드록시프로필셀룰로오스를 5 내지 10중량%, 및 포비돈 K-30을 5 내지 10중량%를 포함하는 것을 특징으로 하는 모사프리드 함유 경구투여 서방성 이층정제.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 모사프리드 함유 경구투여 서방성 이층정제의 총 중량이 230 내지 270mg인 것을 특징으로 하는 모사프리드 함유 경구 투여 서방성 이층정제.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 모사프리드 함유 경구투여 서방성 이층정제의 두께가 2 내지 7㎜인 것을 특징으로 하는 모사프리드 함유 경구 투여 서방성 이층정제.

청구항 8

제1항에 의한 1일 1회 경구투여하는 모사프리드 함유 서방성 이층정제의 제조방법에 있어서,

모사프리드시트르산염 과립, 방출조절제, 충진제, 붕해제 및 첨가제를 압착하여 서방층 과립을 제조하는 단계;

모사프리드시트르산염 과립, 충진제, 붕해제, 방출조절제 및 첨가제를 압착하여 속방층 과립을 제조하는 단계;

상기 속방층 과립과 상기 서방층 과립을 1㎠의 단위 면적 당 2.0 내지 7.0 kgf의 힘으로 압착하여 단일 정제를 제조하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 모사프리드 함유 경구투여 서방성 이층정제의 제조방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 속방층 과립은 직경이 350 내지 450㎛인 것을 특징으로 하는 모사프리드 함유 경구투여 서방성 이층정제의 제조방법.

청구항 10

제8항에 있어서,

상기 단일정제는 경도가 8 내지 27kg/㎠ 인 것을 특징으로 하는 모사프리드 함유 경구투여 서방성 이층정제의 제조방법.

발명의 설명

기 술 분 야

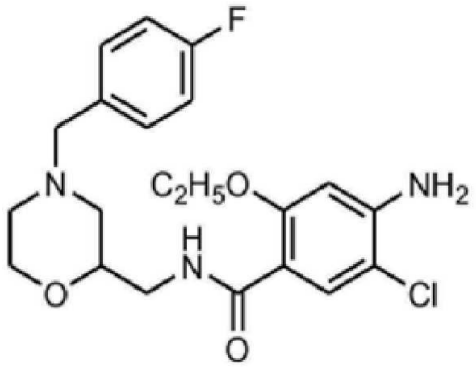
[0001] 본 발명은 용출제어 기제의 분자량분포 특성을 조절함으로써, 생체이용률을 향상시킨 모사프리드 함유 1일 1회

경구투여 서방성 이층정제 및 그 제조방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 모사프리드(Mosapride, 4-amino-5-chloro-2-ethoxy-N- [4-(4-fluorobenzyl)-2-morpholinyl]methyl benzamide)는 하기 화학식 1의 구조식을 갖는 공지의 화합물로서, 모사프리드 및 이의 생리학적으로 허용 가능한 염은 선택적인 세로토닌 5-하이드록시트립타민(hydroxytryptamine)4(이하, '5-HT4'라 칭한다.) 수용체 효능제로서 장근신경총에 존재하는 세로토닌 5-HT4 수용체만을 선택적으로 촉진하여 신경말단에서 아세틸콜린(acetylcholine)의 유리를 촉진시키고, 이 아세틸콜린이 소화관 평활근을 수축시켜 소화관 운동이 촉진되어, 당뇨성 과분비성 위병증(Diabetic gastropathy), 소화불량(dydpepsia), 위염(gastritis), 역류성 식도염(gastroesphageal reflux disease)의 치료에 우수한 효능을 나타내는 약제이다. 모사프리드는 비선택적 5-HT4 수용체 작용제인 시사프리드에서 나타났던 QT 간격 연장으로 인한 부정맥 및 심인성 급사의 우려가 없고, 도파민-2(D-2) 수용체 길항 작용이 없어 중추신경계(Central Nervous System, CNS)부작용(추체외로증상), 고프롤락틴혈증(유즙분비, 여성화유방) 등의 부작용이 없는 안전한 약물이다.

[0003] [화학식 1]



[0005]

[0007] 모사프리드는 경구 투여시 소화관 흡수율이 93%이상이며, 간, 소장, 위, 신장, 부신에 혈장 중 농도의 10배 이상 높은 농도로 분포하고, 폐, 약하선, 췌장, 하수체, 갑상성, 비장 등에도 높은 농도로 분포하며 뇌, 안구 중에는 혈중 농도의 1/2정도로 낮게 분포한다. 모사프리드는 경구투여시 최고혈중농도에 도달하는 시간이 0.5 ~ 1.4 시간으로 빠른 약효 발현 시간을 보인다.

[0008] 모사프리드는 반감기가 1.3 ~ 2시간으로 짧기 때문에 약물이 체내에 흡수된 후 빠르게 소실되어 약효지속시간이 짧아 하루에 수차례 복용해야 하는 문제점을 가지고 있다. 모사프리드는 현재 정제의 형태로 개발되어 시판되고 있으며, 모사프리드 5mg 함유 1회 1정을 1일 3회 투여하도록 되어 있다. 따라서, 복용 횟수 감소를 통해 환자의 복약 순응도를 높이고, 약물의 혈중 농도를 지속적으로 유지시켜 약효를 지속적으로 유지시킬 필요가 있다.

[0009] 일반적인 서방정의 경우 초기에 유효혈중 농도 도달에 오랜 시간이 걸리는 단점이 있다. 또한, 경구투여 후 신속한 약리활성을 발현시키면 24시간동안 유효한 약리활성을 지속시키기가 어렵다.

선행기술문헌

특허문헌

[0010] (특허문헌 0001) 한국등록특허 제10-1190708호

(특허문헌 0002) 한국등록특허 제10-1612931호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본 발명은 상기한 문제를 해결하기 위해 안출된 것으로, 종래의 속방층과 서방층으로 이루어진 모사프리드 이층정의 24시간 동안 용출 양상을 분석하여 단점을 개선하였으며, 신규한 방법으로 특성을 제어한 용출 제어 기제를 사용하여 우수한 효과가 나타나는 모사프리드 서방성 이층정제 및 그 제조방법을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명은 유효성분으로 모사프리드 또는 이의 염을 함유하는, 1일 1회 경구투여 서방성 또는 제어용출형 이층정제로서 유효성분, 충진제, 붕해제 및 첨가제를 포함하는 속방층과, 유효성분, 충진제, 붕해제, 방출조절제 및 첨가제를 포함하는 서방층을 포함하고, 상기 방출조절제는, 점도가 11,250 내지 21,000mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 점도가 3,000 내지 5,600mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스 및 점도가 75,000 내지 140,000mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스를 혼합하여 사용하며, 상기 방출조절제의 총 중량에 대하여 점도가 11,250 내지 21,000mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스는 60 내지 80중량%, 점도가 3,000 내지 5,600mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스는 10 내지 20중량%, 점도가 75,000 내지 140,000mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스는 10 내지 20중량% 포함하며, 특징으로 하는 모사프리드 함유 경구투여 서방성 이층정제를 제공한다.

[0013] 상기 점도가 11,250 내지 21,000mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스가 60중량% 미만인 경우, 유효성분의 균일한 용출조절 효과가 저하되며, 80중량%를 초과하는 경우 서방성이 떨어지게 된다.

[0014] 상기 점도가 3,000 내지 5,600mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스와 상기 점도가 75,000 내지 140,000mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스는 상기 방출조절제의 분자량 분포값을 크게 하여 용출 특성을 조절한다.

[0015] 상기 점도가 3,000 내지 5,600mPa.s 또는 점도가 75,000 내지 140,000mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스가 각 10중량% 미만 포함되는 경우, 분자량 분포 값이 충분히 커지지 않아 용출 지연 효과가 떨어진다. 한편 점도가 3,000 내지 5,600mPa.s 히드록시프로필메칠셀룰로오스가 20중량%를 초과하는 경우 초기 용출율이 지나치게 높아질 우려가 있으며, 도가 75,000 내지 140,000mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스가 20중량%를 초과하는 경우 충분한 용출이 이루어지지 않아 약리 효과가 저하될 수 있다.

[0016]

[0017] 본 발명에 의한 방출조절제는 분자량분포가 2.6 내지 3.1인 것이 바람직하며 2.7 내지 3.0인 경우 더욱 바람직하다. 2.6 미만인 경우 본 발명에 의한 방출조절제의 서방성 개선 효과가 나타나지 않으며, 3.1을 초과하는 경우 시간당 유효성분이 용출율이 충분하지 않아 약리 효과가 떨어진다.

[0019] 본 발명에 따른 서방성 이층정제는 속방층 또는 서방층에 각각 유효성분을 포함하고 있는데, 속방층의 유효성분은 속방층 총 중량을 기준으로 3 내지 5 중량%, 서방층의 유효성분은 서방층의 총 중량 기준으로 6 내지 10중량%로 포함되는 것을 특징으로 한다.

[0020] 속방층의 유효성분이 3중량% 미만이거나 서방층 유효성분이 6중량% 미만인 경우 충분한 치료효과를 얻지 못하게 되며, 속방층 유효성분이 5중량%를 초과하거나 서방층 유효성분이 10중량%를 초과하는 경우 혈중 농도가 지나치게 올라가서 부작용이 발생할 수 있다.

[0022] 본 발명에 따른 모사프리드 함유 경구투여 서방성 이층정제는 pH 1.2 및 pH 6.8의 완충용액 조건 하에서 용출 실험 시,

[0023] 하기 수학식 1에 의한 상대적 활성도가 용출 15분 후 1.85 내지 2.05, 3시간 후 1.70 내지 1.80, 18시간 후 2.35 내지 2.45인 것을 특징으로 한다.

[0024] [수학식 1]

[0025] $$\text{상대적활성도} = \frac{pH1.2\text{완충용액에서의용출율}}{pH6.8\text{완충용액에서의용출율}}$$

[0026] 상기 상대적활성도는 속방층과 서방층에서 동시에 용출되는 유효성분의 용출 양상을 예측할 수 있도록 하여, 이층정제의 효과를 경구 투여 전에 미리 검증할 수 있는 매우 바람직한 지표가 되며, 상대적 활성도가 상기 범위를 벗어나도록 설계하는 경우, 용출이 지나치게 지연되거나 용출 지속시간이 짧아지게 된다.

[0028] 본 발명에 따른 서방성 이층정제의 서방층 조성은 전체 서방층 총 중량을 기준으로, 모사프리드시트르산염을 6 내지 10중량%, 방출조절제를 25 내지 35 중량%, 유당수화물 10 내지 20중량%, 저치환도하이드록시프로필셀룰로오스를 5 내지 10중량%, 및 포비돈 K-30을 5 내지 10중량%를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0029] 상기 함량비는 본 발명에 따른 서방성 이층정제가 체내에서 최적의 용출 양상을 나타내도록 안출된 것으로, 방출조절제의 함량이 상기 범위를 벗어나는 경우 투여 초기에 과다한 용출이 이루어지거나 용출이 지나치게 지연되며, 붕해제인 저치환도프로필셀룰로오스와 결합제인 포비돈 K-30 또한 용출율에 영향을 주기 때문에 상기 범위를 벗어나지 않는 것이 바람직하다.

[0031] 본 발명의 모사프리드 함유 경구투여 서방성 이층정제의 총 중량이 230 내지 270mg인 것을 특징으로 하며, 총 중량이 230mg 미만인 경우 타정 과정에서 안정성에 문제가 생길 수 있으며, 270mg을 초과하는 경우 제형의 크기가 커짐에 따라 복약순응도가 떨어질 수 있다.

[0033] 본 발명의 모사프리드 함유 경구투여 서방성 이층정제는 다양한 형태로 제조될 수 있으나, 제형의 두께는 2 내지 7㎜인 것이 바람직하다. 두께가 2㎜ 미만인 경우 타정 시 정제에 균열이 생기거나 붕괴되는 현상이 발생하여 수율이 떨어지며 완성된 정제의 안정성이 떨어져 작은 충격에도 제형이 깨질 수 있고, 7㎜를 초과하는 경우 경구 투여 시 환자의 체형, 체질, 연령, 질환 등의 상태에 따라 곤란함을 느낄 수 있다.

[0035] 한편 본 발명에 따른 1일 1회 경구투여하는 모사프리드 함유 서방성 이층정제는,

[0036] 모사프리드시트르산염 과립, 방출조절제, 충진제, 붕해제 및 첨가제를 압착하여 서방층 과립을 제조하는 단계;

[0037] 모사프리드시트르산염 과립, 충진제, 붕해제, 방출조절제 및 첨가제를 압착하여 속방층 과립을 제조하는 단계;

[0038] 상기 속방층 과립과 상기 서방층 과립을 1㎠의 단위 면적 당 2.0 내지 7.0 kgf의 힘으로 압착하여 단일 정제를 제조하는 단계;를 거쳐 제조될 수 있다.

[0039] 때, 상기 서방층 과립은 입경이 350 내지 450㎛인 것이 바람직한데, 과립 입경이 350㎛ 미만인 경우 안정성이 떨어져 유효성분의 용출 양상이 불균일하게 나타나며 450㎛를 초과하는 경우 붕해가 지연되어 24시간 동안 유효성분의 용출이 충분히 이루어지지 않게 된다.

[0040] 상기 단일 정제 제조 단계에서 압착하는 힘은 2 내지 7kgf/㎠이 바람직하고, 3 내지 5kgf/㎠이 더욱 바람직한데, 2kgf/㎠ 미만인 경우 방출조절제에 의한 서방 매트릭스 구조가 쉽게 붕괴되어 초기 과다 용출로 인해 서방 효과가 극도로 저하되며, 7kgf/㎠를 초과하는 경우 용출이 과다하게 지연되어, 유효성분 지속적인 농도 유지가 어려워진다.

[0041] 본 발명에 의한 모사프리드 서방성 이층정제는 경도가 8 내지 27kg/㎠ 인 것이 바람직하며, 13 내지 20kg/㎠일 경우 더욱 바람직하다.

[0042] 경도가 8kgf/㎠ 미만인 경우 서방층이 초기에 일부 붕해되어 약물이 용출되어 초기에 과다용출 및 약효의 지속성능 저하가 발생할 수 있으며, 27kgf/㎠을 초과하는 경우 정제의 붕해 시간이 지연되어 효과가 더디게 나타나게 된다.

발명의 효과

[0043] 본 발명에 따른 모사프리드시트르산 함유 서방성 이층정제는 용출제어 특성이 매우 우수하여, 구강 투여 초기부터 장시간 동안 용출이 일정하게 안정적으로 유지됨으로써, 투여 후 혈중 유효성분 농도의 급격한 상승에 따라 쉽게 구토나 어지러움을 느끼는 체질의 민감성 환자에게 적합하다.

도면의 간단한 설명

[0044] 도 1은 각 실시예 및 비교예에서 제조된 제제에 대하여 pH 1.2 용출액에서 용출율을 나타낸 것이다.

도 2는 각 실시예 및 비교예에서 제조된 제제에 대하여 pH 4.0 용출액에서 용출율을 나타낸 것이다.

도 3은 각 실시예 및 비교예에서 제조된 제제에 대하여 pH 6.8 용출액에서 용출율을 나타낸 것이다.

도 4는 각 실시예 및 비교예에서 제조된 제제에 대하여 물에서 용출율을 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0045] 서방제제에서 용출제어 기제로 주로 사용되는 상용 히드록시프로필메칠셀룰로오스는 그 종류에 따라 상이한 점도 특성을 가진다.

[0046] 그 중에서도 점도가 11,250 내지 21,000mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스는 방출조절제로 사용할 경우, 제제 투여 후 체내에서 시간에 따른 용출량이 균일하게 안정적으로 지속되는 장점이 있다.

[0047] 그러나, 방출조절제로 상기 점도가 11,250 내지 21,000mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스를 단독으로 사용하는 경우, 지속 시간이 12시간을 넘지 못하는바, 1일 1회 투여하는 서방제제의 제조에 사용하기에는 적합하지 않다.

[0048] 본 출원인은 연구를 거듭한 끝에, 상기 점도가 11,250 내지 21,000mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스에 점도가 상이한 특정 점도의 히드록시프로필메칠셀룰로오스를 하나 또는 둘 이상 일정 비율로 첨가하여 방출조절제의 분자량분포 값을 변경함으로써, 상기 점도가 11,250 내지 21,000mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스의 균일하고 안정적인 용출제어 특성을 그대로 유지하면서도, 용출 지속 시간을 늘리는 방법을 도출하였다.

[0049] 본 발명에 따른 모사프리드 함유 경구 투여 서방성 이층정제는 방출조절제로 상기 점도가 11,250 내지 21,000mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스에 점도가 3,000 내지 5,600mPa.s 히드록시프로필메칠셀룰로오스와 점도가 75,000 내지 140,000mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스를 일정비율로 첨가하여 방출조절제로 사용하며, 점도가 11,250 내지 21,000mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스의 용출제어 특성은 그대로 유지되면서도, 단독 사용 시와는 달리 유효성분 용출이 18시간 이상, 더욱 바람직하게는 24시간 이상까지 지속되는 것을 확인하였다.

[0051] 본 발명에 따른 이층정 구조 모사프리드시트르산염 서방성 이층정제의 제조 순서는 다음과 같다.

[0052] 모사프리드시트르산염을 포함하는 서방층부와 속방층부를 각각 혼합, 연합 및 과립화 공정을 통하여 과립으로 제조한다. 이후 과립으로 제조된 서방층부와 속방층부 중 어느 한 층부을 먼저 정제로 제조한 후, 그 위에 나머지 다른 층부의 과립을 충진하여 타정하는 방법으로 서방성 이층정제를 제조한다.

[0053] 또한, 상기의 방법과 달리 서방층 정제와 속방층 정제를 각각 따로 제조한 후 각 층의 정제를 겹쳐 타정하여 본 발명의 서방성 이층정제를 제조할 수도 있다.

[0054] 이하, 본 발명에 따른 모사프리드시트르산염 서방성 이층정제에 대한 제조방법 중 일구체예에 대하여 상세히 설명한다.

[0056] 서방층 과립의 제조방법

[0058] 서방층 총 중량 대비 약리학적 유효성분으로 모사프리드시트르산염을 6 내지 10중량%, 유당을 10 내지 20중량%, 미결정셀룰로오스를 적당량, 점도가 11,250 내지 21,000 mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 점도가 75,000 내지 140,000 mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스 및 점도가 3,000 내지 5,600 mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스의 혼합한 방출조절제를 25 내지 35 중량%, 붕해제로서 저치환도히드록시프로필셀룰로오스를 5 내지 10중량% 혼합한다. 여기에 적당량의 에탄올에 용해시킨 포비돈 5 내지 10중량%를 결합액으로 가하여 연합 및 과립화한 후, 유동층 건조기에서 60℃ 온도로 건조감량(LOD) 4%이하로 건조 정립시킨다. 그 후에 적당량의 활택제류를 혼합하여 서방층 과립을 제조한다.

[0059] 이 때, 상기 점도가 상이한 3종의 히드록시프로필메칠셀룰로오스를 혼합한 방출조절제는, 상기 방출조절제의 총 중량부에 대하여 점도가 11,250 내지 21,000mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스는 60 내지 80중량%, 점도가 75,000 내지 140,000 mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스는 10 내지 20중량%, 점도가 3,000 내지 5,600 mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스는 10 내지 20중량%의 함량비로 혼합한 것을 사용한다.

[0060] 한편, 상기 과정을 통해 제조된 서방층부의 과립 입경은 350 내지 450㎛이다.

[0062] 속방층 과립의 제조방법

[0064] 속방층 총 중량대비 모사프리드시트르산염 3 내지 5중량%를 유당 20 내지 30중량%, 미결정셀룰로오스 적당량, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스 30 내지 40중량%와 혼합한 후, 미리 적당량의 에탄올에 용해시킨 포비돈 5 내지 10중량%를 결합액으로 가하여 연합 및 과립화 공정을 하고, 유동층 건조기에서 60℃ 온도로 LOD 4%이하로 건조 정립시킨다. 그 후에 적당량의 활택제류를 혼합하여 속방층 과립을 제조한다.

[0066] 서방성 이층정제의 제조방법

[0068] 상기에서 제조한 서방층 과립과 속방층 과립을 로타리 타정기를 사용하여 바람직하게는 2 내지 7kgf/㎠, 더욱 바람직하게는 3 내지 5kgf/㎠의 압력을 가하면서 30 내지 40rpm의 속도로 타정한다.

[0069] 본 발명에 따른 서방성 이층정제는 서방층 과립을 먼저 정제로 1차 타정한 후 그 위에 상기 속방층 과립을 충진하여 2차 타정을 실시하는 순서로 제조할 수 있으나, 반드시 서방층을 타정한 후에 속방층의 타정이 이루어져야 하는 것은 아니며, 속방층의 타정이 우선적으로 이루어지고 여기에 서방층의 과립을 충진하여 타정하는 것도 가능하다. 또한, 속방층 및 서방층을 각각 순차적으로 또는 역순으로 충진하여 단회 타정하는 것도 가능하다.

[0070] 완성된 서방성 이층정제의 총 중량은 230 내지 270mg이며, 환자의 복약순응도를 향상시키기 위하여, 정제의 두께는 2 내지 7㎜로 제조하는 것이 바람직하고, 3 내지 5㎜로 제조하는 것이 더욱 바람직하다.

[0071] 또한, 본 발명에 의한 서방성 이층정제의 경도는 8 내지 27kg/㎠ 바람직하며, 13 내지 20kg/㎠인 것이 더욱 바람직하다.

[0073] 이하, 본 발명의 바람직한 실시 방법에 대하여 상세히 설명한다. 하기의 실시예에서는 본 발명에 따른 실시를 위한 구체적인 구성요소 및 특정 인자들에 대하여 설명하고 있는데, 이는 본 발명에 대한 전반적인 이해를 돕기 위해 제공하는 것으로, 본 발명이 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.

[0075] 실시예 1 내지 4 및 비교예 1

[0076] 하기 표 1의 성분 함량에 따라, 모사프리드시트르산염을 함유한 실시예 1 내지 4 및 비교예 1의 서방성 이층정제를 제조하였다.

표 1

[0077] 모사프리드 이층정 조성 (단위 : mg)

구분	분 류	성 분	실시예1	실시예2	실시예3	실시예4	비교예1
서방층	주성분	모사프리드시트르산염 수화물	10.58	10.58	10.58	10.58	10.58
	부형제	미결정셀룰로오스	33.00	33.00	33.00	33.00	33.00
	부형제	유당수화물	20.72	20.72	20.72	20.72	20.72
	방출조절제	히프로멜로오스 2910 (HPMC 4000 mPa.s)	8.00	4.00	8.00	4.00	0.00
	방출조절제	히프로멜로오스 2208 (HPMC 100000 mPa.s)	8.00	8.00	4.00	4.00	0.00
	방출조절제	히프로멜로오스 2208 (HPMC 15000 mPa.s)	24.00	28.00	28.00	32.00	40.00
	결합제	포비돈 K-30	9.00	9.00	9.00	9.00	9.00
	붕해제	저치환도프로필셀룰로오스	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
	활택제	경질무수규산	0.60	0.60	0.60	0.60	0.60
	활택제	스테아르산마그네슘	1.10	1.10	1.10	1.10	1.10
	소계 (mg/정)		125mg				
속방층	주성분	모사프리드시트르산염 수화물	5.29	5.29	5.29	5.29	5.29
	부형제	미결정셀룰로오스	36.00	36.00	36.00	36.00	36.00
	부형제	유당수화물	32.51	32.51	32.51	32.51	32.51
	붕해제	저치환도프로필셀룰로오스	41.00	41.00	41.00	41.00	41.00
	결합제	포비돈 K-30	8.50	8.50	8.50	8.50	8.50
	활택제	경질무수규산	0.60	0.60	0.60	0.60	0.60
	활택제	스테아르산마그네슘	1.10	1.10	1.10	1.10	1.10
	소계 (mg/정)		125mg				
	코팅제	오파드라이 OY-C-7000A	5mg				
합계(mg/정)			255mg				

[0079] 상기 표 1의 성분 함량에 의한 각 실시예 및 비교예의 상세한 제조단계는 하기한 바와 같다.

[0081] 속방층 과립의 제조

[0083] 에탄올 용매에 포비돈 K-30을 서서히 첨가하면서 3kg/㎠의 공기압력으로 30분 동안 교반하여 결합액을 제조하였다.

[0084] 모사프리드시트르산염과 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스를 스피드혼합기에서 3분간 혼합한 후, 상기에서 제조한 결합액을 첨가하면서 1회 당 3분씩 3회에 걸쳐 혼합 및 연합하여 연합물을 제조하였다.

[0085] 혼합된 상기 연합물을 로터리 과립기에 투입하여 1.2망으로 제립하여 과립을 형성하였다.

[0086] 상기 형성된 과립물을 유동층 건조기에서 60℃ 온도로 건조시키고 (LOD 2%이하), 건조된 과립을 파워밀에서 1.2망으로 20분 간 정립한 후, 40메쉬 스텐체로 사과한 활택제를 첨가하고, 드럼혼합기에서 24rpm의 속도로 20분간 혼합하여 속방층 과립을 제조하였다.

[0088] 서방층 과립의 제조

[0089] 에탄올 용매에 포비돈 K-30을 서서히 첨가하면서 3kg/㎠의 공기압력으로 30분 동안 교반하여 결합액을 제조하였다.

[0090] 모사프리드시트르산염과 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 점도가 100,000mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMC 2208), 점도가 15,000mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMC 2208), 점도가 4,000mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMC 2910), 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스(L-HPC, 1/2)를 스피드혼합기에서 3분간 혼합한 후, 여기에 상기에서 제조한 결합액을 첨가하면서 1회 당 3분씩 3회에 걸쳐 혼합하여 연합물을 제조하였다.

[0091] 혼합된 상기 연합물을 로터리 과립기에 투입하여 1.2망으로 제립하여 과립을 형성하였다.

[0092] 상기 형성된 과립을 유동층 건조기에서 60℃ 온도로 건조시키고 (LOD 2%이하), 1.2망으로 20분 간 정립한 후, 히드록시프로필셀룰로오스(L-HPC, 1/2)와 40메쉬 스텐체로 사과한 활택제를 첨가하고, 드럼혼합기에서 24rpm의 속도로 20분간 혼합하여 서방층 과립을 제조하였다.

[0094] 서방성 이층정제의 제조

[0096] 상기 단계에서 제조한 서방층 과립과 속방층 과립을 이중정 로타리 타정기를 사용하여 4kgf/㎠의 압력을 가하면서 33rpm의 속도로 타정하였다.

[0097] 먼저 서방층 과립을 1차 타정하여 정제로 만들었고, 그 위에 상기 속방층 과립을 충진하여 2차 타정을 실시하여 이층정을 제조하였다.

[0098] 상기 이층정을 정제탈분기를 이용하여 탈분한 후, 60메쉬체의 필름코팅팬을 이용하여 펌프 압력 3.0bar, 에어건 압력 2.5bar로 120분 동안 오파드라이-OY-C-7000A(컬러콘社) 코팅기제로 코팅한 후, 70℃에서 1rpm의 속도로 10분 간 건조하여 1정 중 모사프리드시트르산염 유효성분이 15mg 함유된 본 발명의 서방성 이층정제를 제조하였다.

[0099] 환자의 복약순응도를 높이기 위해 서방성 이층정제의 두께는 5mm로 제한하였고, 평균 경도를 16.8 kg/㎠ 로 하였으며, 완성된 이층정제의 평균 중량은 255mg였다.

[0101] 방출조절제의 분자량분포 측정

[0103] 한편 본 발명에 따른 방출조절제는 점도가 11,250 내지 21,000mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스에 점도가 상이한 2종의 히드록시프로필메칠셀룰로오스를 일정 비율로 첨가하여 분자량분포값을 변경한 것으로, 상기 각 실시예 및 비교예에 사용된 혼합 방출조절제에 대하여 GPC(Gel Permeation Chromatography) 분리법을 통해 분자량분포를 산출하여 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

[0104]

	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	비교예1
분자량 분포	3.2	3.0	2.7	2.6	2.1

[0106] 인비트로(In-vitro) 용출시험

[0107] 대한민국약전 용출시험액 조건에서 시간의 경과에 따른 상기 각 실시예 및 비교예의 제형에 대한 모사프리드시트르산염 유효성분의 용출율을 측정하여 용출 양상을 확인하였다.

[0108]

[0109] 용출시험에 이용된 시험조건은 다음과 같다.

[0110] 검체 : 실시예 및 비교예에 따른 모사프리드시트르산염 서방성 이층정제

[0111] 용출시험액 : 대한민국약전 용출시험법 중 pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 및 물

[0112] 용출액량 : 900 ㎖, 시험온도 : 37 ±0.5℃

[0113] 시험방법 : 대한민국약전 용출시험 제 2법 (패들법), 분당 50 회전

[0114] 시료채취 : 시료채취 시간마다 10mL 용출액을 취해 0.45㎛ 필터로 여과하여 검액으로 하고 용출액을 취한 후에는 새로운 용출액을 동량 보정.

[0115] 분석장비 : 자외선분광 광도계 (UV-Vis), 흡광도 273nm

[0117] 시험결과

[0118] 상기 인비트로(In-Vitro) 용출시험 결과를 하기 표 3 내지 6에 나타내었다.

표 3

[0120] pH 1.2에서의 용출율

구 분	용출율 (%)												
	15분	30분	60분	90분	120분	180분	300분	360분	480분	600분	720분	1080분	1440분
실시예1	31.4	34.2	40.2	45.4	49.6	54.2	59.5	65.4	72.6	79.2	86.9	94.2	100.2
실시예2	30.4	34.2	38.6	42.8	46.2	50.7	55.7	62.4	68.7	75.8	82.9	89.4	96.8
실시예3	31.5	36.4	42.5	48.2	52.7	57.8	63.5	70.8	77.4	84.8	92.6	99.8	100
실시예4	31.4	35.6	41.6	46.2	50.5	55.4	60.8	67.5	74.2	82.6	89.4	97.2	100.1
비교예1	32.8	41.2	48.9	55.7	62.5	68.9	75.4	82.1	88.7	95.4	99.8	100.1	100.2

표 4

[0122] pH 4.0에서의 용출율

구 분	용출율 (%)												
	15분	30분	60분	90분	120분	180분	300분	360분	480분	600분	720분	1080분	1440분
실시예1	31.5	34.5	39.2	44.4	48.5	53.1	58.6	64.5	71.2	78.4	85.8	93.1	100.1
실시예2	30.8	33.9	37.5	41.8	44.6	49.8	55.7	61.2	67.2	74.3	81.2	88.4	95.8
실시예3	31.8	36.8	41.5	47.1	51.6	56.9	62.3	68.9	75.9	83.4	91.4	98.9	100.3
실시예4	31.2	35.2	40.6	45.2	49.6	54.8	59.8	66.7	73.4	81.4	88.6	96.2	100.2
비교예1	32.4	40.7	47.6	54.7	61.2	67.8	74.2	80.6	87.4	94.8	99.6	100.1	100.3

표 5

[0124] pH 6.8에서의 용출율

구 분	용출율 (%)												
	15분	30분	60분	90분	120분	180분	300분	360분	480분	600분	720분	1080분	1440분
실시예1	15.4	22.4	25.6	27.8	29.2	30.9	32.1	33.6	35.1	36.8	38.4	39.6	40.5
실시예2	14.8	22.1	24.9	26.9	28.1	29.4	30.6	31.9	33.4	34.9	36.5	37.8	38.9
실시예3	17.2	24.8	27.6	29.5	30.8	32.4	34.1	35.8	37.2	38.7	40.2	41.2	42.1
실시예4	16.8	23.6	26.8	28.4	30.1	31.8	33.2	34.9	36.1	37.8	39.4	40.8	41.2
비교예1	18.4	25.6	29.3	31.2	32.9	34.9	36.5	38.2	39.5	40.9	42.2	43.2	43.9

표 6

[0126] 물에서의 용출율

구 분	용출율 (%)												
	15분	30분	60분	90분	120분	180분	300분	360분	480분	600분	720분	1080분	1440분
실시예1	31.2	34.3	38.9	44.1	48.2	52.8	58.4	64.3	70.9	78.2	85.6	92.9	99.9
실시예2	30.6	33.5	37.2	41.5	45.2	49.5	54.8	60.2	66.8	73.2	80.3	88.2	94.8
실시예3	31.5	36.2	41.2	46.8	51.4	56.5	62.1	68.7	75.7	83.1	91.2	98.7	100.1
실시예4	31.3	34.9	40.4	44.9	49.5	54.5	60.1	66.4	73.2	81.2	88.4	96.1	100.1
비교예1	31.5	39.8	46.5	53.5	60.8	66.7	73.2	79.5	86.4	93.4	98.2	99.5	100.2

[0128] 위 표에 나타난 용출율 프로파일을 도 1 내지 4의 그래프에 나타내었다. 실시예 1 내지 4의 경우 매우 바람직한 용출 양상을 나타 내면서 24시간 동안 일정하게 용출이 유지되고 있으며, 비교예 1의 경우 12시간 전후로 완전히 용출이 완료되어 더 이상 용출이 일어나지 않는 것을 알 수 있다.

[0130] 상대적활성도 인자 및 의의

[0131] 본 출원인은 본 발명에 따른 서방성 이층정제를 환자에게 경구 투여 시, 위와 장 환경을 순차적으로 거치며 장시간 지속적인 효과를 나타낼 수 있는지에 대하여 예측 및 판별할 수 있는 유의미한 기준으로서, 하기 수학식 1에 의한 상대적활성도 인자를 도출하였다.

[0133] [수학식 1]

[0134] $$\text{상대적활성도} = \frac{pH1.2\text{완충용액에서의용출율}}{pH6.8\text{완충용액에서의용출율}}$$

[0136] 속방층과 서방층으로 이루어진 서방성 이층정의 경우, 경구투여 후 빠르게 용출되는 속방층의 유효성분과 장시간 동안 서서히 용출되는 서방층의 유효성분이 동시에 체내에서 흡수되면서 일정한 농도를 유지해야 하기 때문에 즉효성인 속방층의 유효성분 용출율과 지속적인 효과를 위한 서방층의 유효성분 용출율의 상대적인 비율이 매우 중요하다.

[0137] 즉시 용출이 이루어지는 속방층 유효성분에 대하여 서방층 유효성분이 초기에 과다 용출되는 경우, 유효성분의 혈중농도가 급격히 올라가 구토, 어지럼증 등의 부작용이 발생할 수 있으며, 서방층 유효성분이 지나치게 지연 용출되는 경우 초기 용출된 속방층 유효성분의 효과가 중단되는 시점부터는 효과가 급격히 저하되기 때문이다.

[0138] 따라서, 이층정제의 속방층 유효성분이 용출되는 pH 1.2 환경에서의 용출율과 서방층 유효성분이 지속적으로 서서히 용출되는 pH 6.8 환경에서의 용출율의 상대적활성도 인자는 이러한 속방층과 서방층에서 동시에 용출되는 유효성분의 용출 양상을 예측할 수 있도록 하여, 이층정제의 효과를 경구 투여 전에 미리 검증할 수 있는 매우 바람직한 지표가 된다.

[0140] 이에 따라 본 출원인은 상기 수학식 1에 의한 각 실시예 및 비교예의 상대적 활성도를 계산하여, 하기 표 7에 나타내었다.

표 7

[0141] pH 6.8에 대한 pH 1.2 용출액에서의 상대적 활성도

구 분	0.25h	3h	18h
실시예1	2.04	1.75	2.38
실시예2	2.05	1.72	2.37
실시예3	1.83	1.78	2.42
실시예4	1.87	1.74	2.38
비교예1	1.78	1.97	2.32

[0143] 고찰

[0144] 실시예 1내지 4에서는 각 점도가 150,000mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스에 점도가 상이한 히드록시프로필메칠셀룰로오스 2종을 일정 비율로 첨가하여 점도 특성은 유지하면서도 방출조절제의 분자량 분포를 변경하였고, 각 실시예 및 비교예에 의한 용출율 변화를 측정하였다.

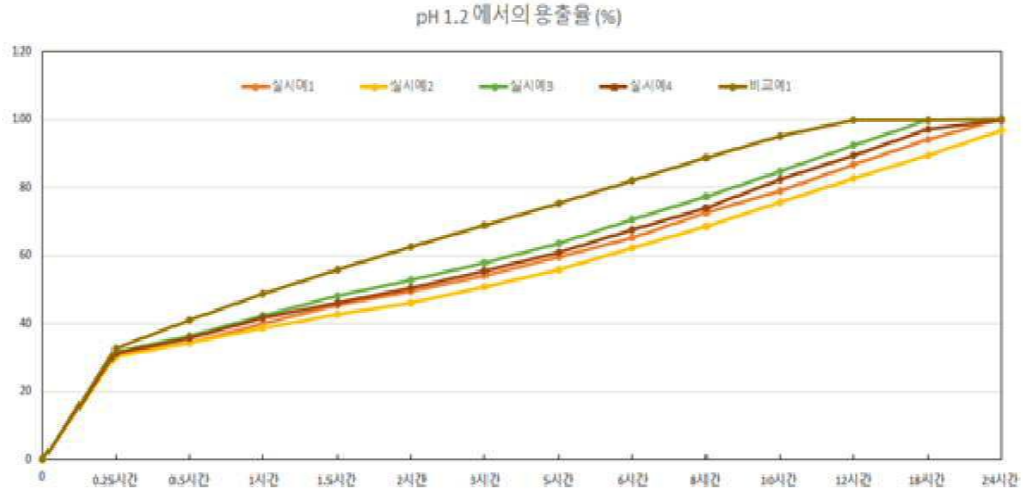
[0145] 상기 표 3 내지 6의 용출율 및 이를 도시한 도 1 내지 4의 그래프에 나타난 바와 같이, 실시예 2의 경우 최적의 용출 프로파일 양상을 보였으며, 이로써 분자량 분포 범위가 바람직하게는 2.6 내지 3.1, 더욱 바람직하게는 2.7 내지 3.0일 때 유효성분 용출율이 가장 우수하게 나타난다는 사실을 알 수 있었다.

[0146] 또한 상기 표 7에 나타난 바와 같이 pH 1.2 및 pH 6.8에서의 용출율을 통해 위와 장 환경에서의 상대적 활성도를 계산하여 보면, 용출 15분 후에는 1.85~2.05, 3시간 후에는 1.70~1.80, 18시간 후에는 2.35~2.45으로 나타나는 경우 상기 실시예 1 내지 4와 같이 최적의 용출 활성을 보인다는 점을 알 수 있다.

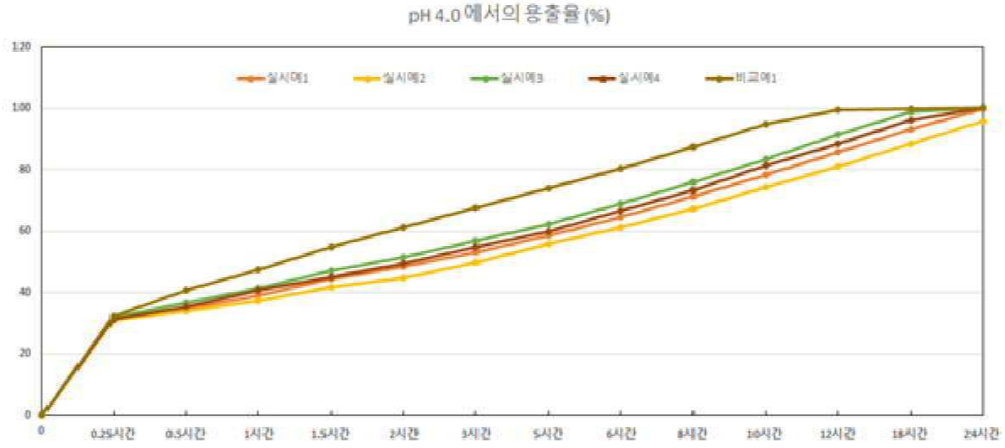
[0147] 본 발명에 따른 서방성 이층정제의 경우 상대적 활성도가 상기 범위를 벗어나는 경우, 도 1 내지 4에 나타난 바와 같이 용출이 지나치게 지연되거나 지속시간이 짧아지게 된다.

도면

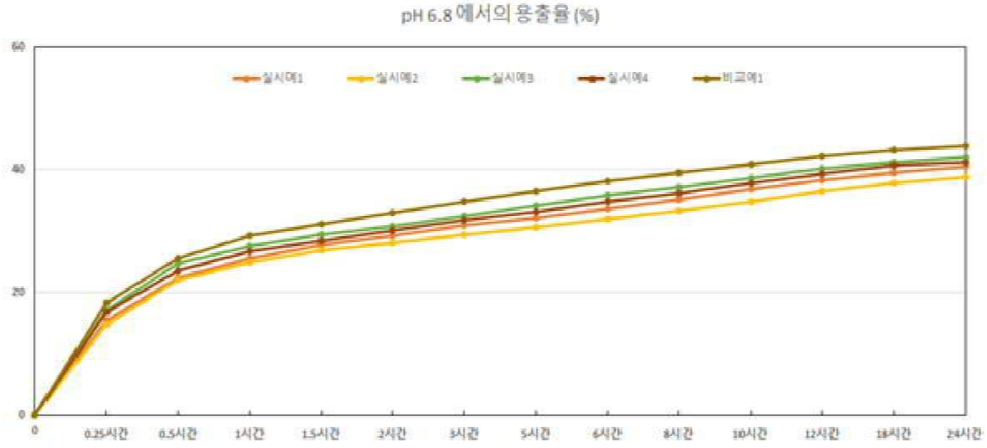
도면1



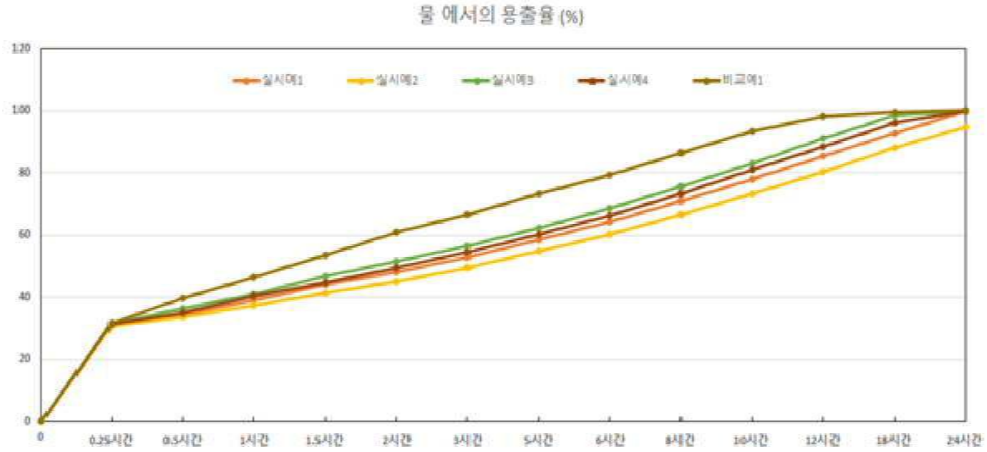
도면2


pH 4.0 에서의 용출율 (%)
실시예1
실시예2
실시예3
실시예4
비교예1
120
100
80
60
40
20
0
0
0.25시간
0.5시간
1시간
1.5시간
2시간
3시간
5시간
6시간
8시간
10시간
12시간
18시간
24시간

도면3


pH 6.8 에서의 용출율 (%)
실시예1
실시예2
실시예3
실시예4
비교예1
60
40
20
0
0
0.25시간
0.5시간
1시간
1.5시간
2시간
3시간
5시간
6시간
8시간
10시간
12시간
18시간
24시간

도면4


물 에서의 용출율 (%)
실시예1
실시예2
실시예3
실시예4
비교예1
120
100
80
60
40
20
0
0
0.25시간
0.5시간
1시간
1.5시간
2시간
3시간
5시간
6시간
8시간
10시간
12시간
18시간
24시간