



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0102852
(43) 공개일자 2015년09월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 453/04 (2006.01) A61K 31/439 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-0024747
(22) 출원일자 2014년02월28일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
대원제약주식회사
서울특별시 성동구 천호대로 386 (용답동)
(72) 발명자
유용원
서울특별시 광진구 천호대로 520(군자동 467-24)
강세연
서울특별시 광진구 군자동 520(군자동 467-24)
(74) 대리인
박종혁

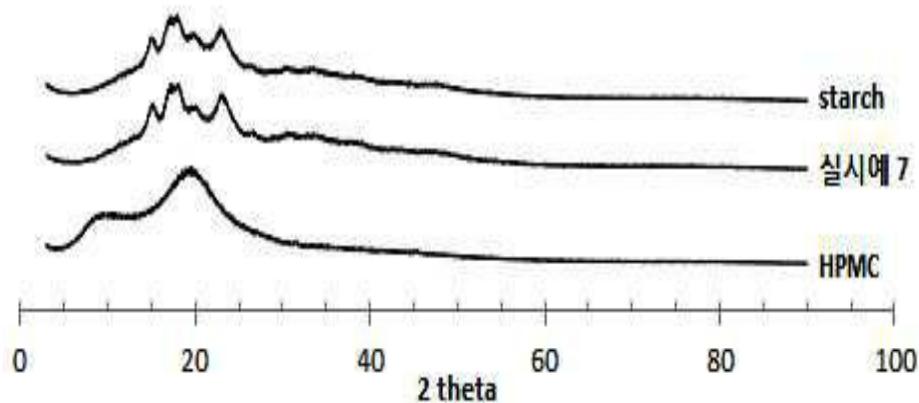
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 무정형 솔리페나신 또는 그의 염을 포함하는 안정성이 증가된 고체분산체 조성물 및 그 제조 방법

(57) 요약

솔리페나신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 고체분산체 조성물에 있어서, 활성성분이 솔리페나신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 무정형으로만 이루어지는 것을 특징으로 하는 고체분산체 조성물 및 그 제조방법이 제공된다.

대표도 - 도4



(72) 발명자

송세현

서울시 광진구 천호대로 520 (군자동 467-24)

손세일

서울시 광진구 천호대로 520 (군자동 467-24)

이홍우

서울시 광진구 천호대로 520 (군자동 467-24)

특허청구의 범위

청구항 1

솔리페나신 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 고체분산체 조성물에 있어서, 활성성분이 솔리페나신 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 무정형으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 고체분산체 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 고체분산체 조성물은 무정형의 솔리페나신 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 1종 이상의 친수성 고분자를 포함하는 것을 특징으로 하는 고체분산체 조성물.

청구항 3

제 2항에 있어서, 상기 친수성 고분자는 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 메칠셀룰로오스, 히드록시메칠셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 옥수수 전분으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 고체분산체 조성물.

청구항 4

제 2항에 있어서, 상기 솔리페나신 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염과 친수성 고분자의 중량비가 1:0.1~1:10인 것을 특징으로 하는 고체분산체 조성물.

청구항 5

청구항 제 1항에 규정된 고체분산체 조성물을 제조하는 방법에 있어서,

- (a) 솔리페나신 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 친수성 고분자를 용매에 용해하는 단계; 및
- (b) 상기 (a) 단계의 용액을 분무건조, 유동층 조립하는 단계; 또는, 상기 (a) 단계의 용액을 약제학적으로 허용되는 부형제와 습식과립으로 제조하는 단계를 포함하는 무정형의 솔리페나신 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 고체분산체의 제조방법.

청구항 6

제 5항에 있어서, 상기 용매는 물인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 7

제 5항 또는 제 6항에 있어서, 상기 친수성 고분자는 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 메칠셀룰로오스, 히드록시메칠셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 옥수수 전분으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 8

제 5항 또는 제 6항에 있어서, 상기 솔리페나신 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염과 친수성 고분자의 중량비가 1:0.1~1:10인 것을 특징으로 하는 제조방법.

명세서

기술분야

[0001]

본 발명은 무정형 솔리페나신 또는 그의 염을 포함하는 안정성이 증가된 고체분산체 조성물 및 그 제조방법에 관한 것이다. 구체적으로는, 실질적으로 무정형의 솔리페나신 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 고체분산체 조성물 및 그 제조방법에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 무정형의 솔리페나신 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 고체분산체로서, 물을 용매로 이용하여 습식과립법에 의하여 제조되는 고체분산체 조성물 및 그 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 솔리페나신 또는 그의 염을 포함하는 퀴누클리딘 유도체가 무스카린 M3 수용체에 대한 우수한 선택적 길항 작용을 가지고 있고, 신경성 빈뇨, 신경 원인성 방광, 방광 경축이나 만성 방광염등의 비뇨기 질환이나 만성 폐색성 폐질환, 만성 기관지염, 천식이나 비염등의 호흡기질환의 예방치료제로서 유용한 것은 보고되어 있다.(유럽특허 제 801067호 참조)
- [0003] 솔리페나신 숙시네이트는 현재 베시케어라는 상품명으로 판매되고 있으며, 과민성 방광염의 치료를 위해 FDA에 의해 승인된 제품으로, 하루에 한 번씩 복용하고, 5mg, 10mg의 정제로 규정되어 있다.
- [0004] 솔리페나신 숙시네이트는 야마노우치 제약(주)에 의해 개발되었으며, 미국특허 제 6017927호 및 미국특허 제 6174896호에 개시되어 있다.
- [0005] 서지 TPCOM000I 47748D는 약 3.9, 11.2, 14.3에서 분말 X-선 회절(PXRD) 피크를 특징으로 하는 결정형을 공개하고, 18.8 ± 0.2 2 θ , 더욱이, 약 7.6에서 PXRD 피크 특징 19.3, 21.1, 23.2, 25.2 ± 0.2 2 θ (Form I)로 결정형태가 특징지어질 수 있다고 개시하였다.
- [0006] 이러한 결정형 화합물은 어떠한 형태든지 최종 약제에 잔류 용매를 적게 함유하며, 결정화를 함으로써, 추가적으로 정제(Purification) 효과를 얻을 수 있으며, 또한 약제의 제조시 높은 안정성을 나타내며, 제조 공장에서 취급이 용이한 장점이 있다.
- [0007] 이에 솔리페나신 숙시네이트를 결정형으로 제조하려는 연구가 진행되어 왔으며, 한국공개특허 제 2011-0016447호에서 결정형 솔리페나신 숙시네이트가 개시되어 있으며, 구체적으로 X-선 분말 회절 피크를 특징으로 하는 결정형을 공개하고 2 θ 가 7.24, 12.09, 12.47, 13.91, 14.44, 16.98, 19.55, 20.29, 20.99, 21.71, 23.54, 24.21, 24.81, 26.99, 29.10으로 결정형태를 특징지었다.
- [0008] 이외에도 솔리페나신 숙시네이트의 새로운 결정 형태와 관련하여, 유럽특허 제 2043639호에서는 2 θ 가 8.6, 11.7, 14.7, 16.2, 18.3, 19.9, 22.3, 23.7, 25.6 (Form II)인 X선 회절 스펙트럼을 갖는 결정형 솔리페나신 숙시네이트를 개시하고 있다.
- [0009] 상기와 같이 솔리페나신의 결정형은 여러가지 형태로 존재하며, 동일한 결정형이라고 하더라도 입자 크기가 여러가지로 존재할 수 있다.
- [0010] 이러한 실질적인 물리적 특성은 분말 또는 과립형태의 경향 및 정제로 압축될 때, 결정형 표면과 부형제들의 밀착여부와 관련이 있으며, 또한 이렇게 상이한 결정형태의 약물 화합물은 서로 다른 용점, 용해도 및 밀도를 가지는 것으로 알려져 있고, 이러한 차이는 생체 내 투여시 약물의 흡수율을 변화시킬 수 있으며, 상기 약물의 흡수율의 변화는 혈중 내 약물 농도의 변화를 초래할 수 있고, 또한 동일한 결정형이라고 하더라도 입자 크기에 따라 약물의 용해속도의 차이를 나타냄으로 이는 동일한 치료효과를 나타내는데 어려움을 가져올 수 있다.
- [0011] 이와 관련하여, 한국등록특허 제 1270908호에서는, 솔리페나신 또는 그의 염을 함유하는 약제학적 조성물에 있어서, 비정질체 함유량이 제품에 안정성을 준다고 개시하면서, 비정질체의 함유량을 77% 이하로 제한해야 한다고 기재한다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0012] (특허문헌 0001) 유럽특허 제 801067호
- (특허문헌 0002) 미국특허 제 6017927호
- (특허문헌 0003) 미국특허 제 6174896호
- (특허문헌 0004) 한국공개특허 제 2011-0016447호
- (특허문헌 0005) 한국등록특허 제 1270908호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 솔리페나신 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 안정한 약제학적 조성물을 제공하는 것을 해결과제로 한다.

과제의 해결 수단

[0014] 상기 과제의 해결수단으로서, 무정형의 솔리페나신 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 고체분산체 조성물 및 이를 제조하는 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0015] 본 발명에 의한 무정형의 솔리페나신 또는 그의 염을 포함하는 고체분산체 조성물은 고온 및 높은 습도에서 장기간 보관할 때에도 결정형의 변화가 없어 안정성이 높다. 특히, 본 발명은 유효성분이 무정형의 솔리페나신만으로 이루어지므로, 유효성분으로서 결정형 솔리페나신의 함유도가 높은 종래 제제보다 비교적 낮은 순도의 원료를 사용하여도 안정성에 문제가 없다는 현저한 효과를 갖는다. 따라서, 본 발명은 고비용의 고순도 원료를 사용해야 하는 종래 제제 보다 원료가를 절감시킬 수 있다는 장점이 있다.

도면의 간단한 설명

- [0016] 도 1. 솔리페나신의 XRD 결과
- 도 2. 옥수수 전분의 XRD 결과
- 도 3. 실시예 1 ~ 실시예 5의 XRD 결과
- 도 4. 옥수수 전분, HPMC, 실시예 7의 XRD 결과
- 도 5. 실시예 7의 개시 ~ 가속 24주 XRD 결과(가속 안정성 시험)
- 도 6. 실시예 10의 개시 ~ 가속 24주 XRD 결과(가속 안정성 시험)
- 도 7. Starlac과 실시예 11의 XRD 결과
- 도 8. 실시예 11의 개시 ~ 가속 24주 XRD 결과(가속 안정성 시험)

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 솔리페나신 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염(이하, '솔리페나신'으로 약칭한다.)을 유효성분으로 하는 의약품 제제에 있어서, 선행기술문헌(한국등록특허 제 1270908호)에 의하면 그의 비정질체가 주약의 경시적 분해의 원인임이 알려져 있고, 제제의 안정성을 담보하기 위해서 솔리페나신의 비정질체를 특정 함유량 이하로 제한하여 안정성을 높이려는 시도가 행해진다.

[0018] 그러나, 본 발명자의 연구에 따르면, 놀랍게도, 종래 기술에서 안정성 문제를 발생시키는 원인으로 지목된 무정형의 솔리페나신을 고체분산체로 구성하고, 약제학적으로 허용되는 부형제를 사용하여 제제화시킨 경우, 높은 온도와 높은 습도 조건하에서도 안정성이 급격히 증가한다는 지견을 얻었다.

[0019] 즉, 본 발명자는 결정형이 상이함으로 인하여 발생하는 문제와 용해속도를 변화시키는 입자 크기의 문제를 해결하기 위해 무정형 솔리페나신과 친수성 고분자 1종 이상을 포함하는 고체분산체를 제조하였으며, 상기 고체분산체에서는 솔리페나신이 높은 온도와 습도 조건하에서도 결정형의 변화 없이 안정한 것을 발견하였다.

[0020] 상기 고체분산체는 친수성 고분자 매트릭스에 솔리페나신 또는 그의 염이 분산되어 있는 것으로, 상기 솔리페나신 또는 그의 염은 무정형으로 존재하고, 결정형 변화가 없다.

[0021] 또한, 본 발명은 솔리페나신 및 1종 이상의 친수성 고분자를 함유하는 고체분산체로서 습식과립법에 의해서 제조되는 고품의 조성물을 제공한다.

[0022] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0023] 의약품 제조 과정에서 적합한 투여제형을 설계할 때는 의약품 원료의 물리적인 상태, 즉 결정인지 무정형인지가 지극히 중요하다. 일반적으로는 무정형이 용해도가 높고 약효를 높이고 속효성을 나타내는 데는 도움이 되지만 불안정하여 유통기간이 짧아지고, 또한 약의 방출과 혈중 농도조절이 어렵다. 그러나 결정형은, 결정형에 따라

변화가 많아 일률적으로 말할 수는 없지만, 용해도가 낮아 단위 중량당 생체이용률이 떨어지는 반면 안정성이 확보되고 지속적인 방출조절제형을 만드는데 장점이 있기 때문에 특수한 경우를 제외하고는 대부분 의약품 제형에서는 결정형 원료가 선호되고 있다.

[0024] 솔리페나신을 함유하는 의약품 제제를 제조하는 과정에 있어서는, 어떤 방법을 사용하여도 최종 제제에 결정형 솔리페나신과 무정형 솔리페나신이 존재한다. 이 경우, 무정형 솔리페나신이 주약의 경시적 분해의 원인이 된다는 것이 알려진 사실이고, 따라서, 무정형 솔리페나신이 가능한 한 생성되지 않도록 하는 제제화 방법이 보고되었다.

[0025] 그런데, 본 발명자의 연구에 의하면, 제제중에 존재하는 솔리페나신의 전부가 무정형으로서 고체분산체의 형태로 존재하는 경우, 오히려 안정성이 증가한다는 지견을 얻었으며, 이는 제제중에서 비정질체의 솔리페나신의 양을 감소시켜야 한다는 종래의 기술사상과는 반대되는 놀라운 것이다. 이는, 최종 제제중 결정형과 무정형이 동시에 존재하는 경우 종래에 알려지지 않은 방식으로 안정성에 어떤 영향을 미치는 것이 아닐까 추측될 뿐, 정확한 기전은 추후 밝혀져야 할 것으로 생각된다.

[0026] 고체분산체란 분산매질에 분산체가 균일하게 분산되어 있는 것으로서, 일반적으로는 유기용매에 고분자(분산매)를 용해시킨 상태에서 유효성분(분산체)을 분산시킨 후, 용매를 제거함으로써 얻어진다. 용매를 제거하는 방법으로서, 분무건조 또는 유동층 조립등의 방법이 일반적으로 채용되고, 본 발명에서는 이와 함께, 솔리페나신을 함유하는 고체분산체를 제조하는 과정에 있어서, 활성성분으로서 솔리페나신과 1종 이상의 친수성 고분자를 완전히 용해시키는 단계(단계 1); 상기 단계 1을 부형제에 연합한 후 건조하여 정립하는 단계(단계 2)를 채용할 수 있다. 이와 같은 방법에 의해서, 최종 제제에 100% 무정형의 솔리페나신을 함유하는 제제를 얻을 수 있다.

[0027] 이에 따라서, 본 발명에서는,

[0028] (a) 솔리페나신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 친수성 고분자를 용매에 용해하는 단계; 및

[0029] (b) 상기 (a) 단계의 용액을 분무건조, 유동층 조립하는 단계; 또는 상기 (a) 단계의 용액을 약제학적으로 허용되는 부형제에 연합하여 과립을 제조하는 단계를 포함하는 무정형의 솔리페나신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 고체분산체의 제조방법을 개시한다.

[0030] 본 발명에서는 고체분산체의 제조공정에서 용매로서 물을 사용하는 것이 바람직하다. 본 발명에서 말하는 친수성 고분자는 메칠셀룰로오스, 히드록시메칠셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 키토산, 알긴산, 카라기난, 메타크릴레이트 코폴리머, 폴리에틸렌옥사이드, 포비돈, 전분 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되지 않고 친수성 고분자면 모두 가능하다.

[0031] 본 발명에 따른 고체분산체에 있어서, 솔리페나신과 친수성 고분자는 다양한 비율로 혼합될 수 있으며, 바람직하게는 솔리페나신:친수성 고분자=1:0.1~1:10으로 혼합될 수 있다.

[0032] 본 발명에 따라 제조된 솔리페나신 숙시네이트 고체분산체 내의 솔리페나신 X선 회절분석 시험 결과 무정형인 것으로 관찰되었고(도 3 참고), 상기 솔리페나신 고체분산체는 40℃, 상대습도 75%에 6개월 보관한 후에도 무정형을 유지함으로써, 안정한 것으로 나타났다.(도 5 참고)

[0033] 본 발명에 따른 고체분산체는 투여를 위해서 상기 기재한 유효성분 이외에 추가로 약학적으로 허용가능한 담체를 1종 이상 포함하여 제조할 수 있다. 상기 약학적으로 허용가능한 담체는 유효성분과 함께 투여가능한 유기 또는 무기 담체로서, 고형의 약학적 제제를 위한 것, 예를 들면, 부형제, 활택제, 바인더 및 붕해제와, 약학적으로 허용가능한 첨가제, 예를 들면 착색제, 감미제등을 포함한다. 붕해제로서는 예를 들면 옥수수 전분, 감자 전분, 카르멜로스 칼슘, 카르멜로스 나트륨등을 들 수 있다. 산미료로서는 예를 들면 시트르산, 타르타르산, 말산등을 들 수 있다. 발포제로서는 예를 들면 중탄산소다등을 들 수 있다.

[0034] 인공 감미료로서는 예를 들면 사카린 나트륨, 글리시리진 이칼륨, 아스파탐, 스테비아, 소마틴등을 들 수 있다. 향료로서는 예를 들면 레몬, 레몬라임, 오렌지, 멘솔등을 들 수 있다. 활택제로서는 예를 들면 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 수크로오스 지방산 에스테르, 폴리에틸렌글리콜, 탈크, 스테아르산등을 들 수 있다.

[0035] 착색제로서는 예를 들면 황색 삼이산화철, 적색 삼이산화철, 식용 황색 4호, 5호, 식용 적색 3호, 102호, 식용 청색 3호등을 들 수 있다. 완충제로서는 예를 들면 시트르산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 아스코르브산 또는 그의 염류, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 아스파라긴산, 알라닌, 아르기닌 또는 그의 염류, 산화마그네슘,

산화아연, 수산화마그네슘, 인산, 붕산 또는 그의 염류등을 들 수 있다.

[0036] 항산화제로서는 예를 들면 아스코르브산, 디부틸히드록시톨루엔, 갈산프로필등을 들 수 있다. 계면활성제로서는 예를 들면 폴리소르베이트 80, 라우릴황산나트륨, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유등을 들 수 있다.

[0037] 본 발명에 따른 조성물은 투약에 적절한 임의의 경로, 예를 들면 경구투여, 국소투여, 비경구투여, 흡입투여등의 경로를 편리하게 사용할 수 있으며, 바람직하게는 경구적으로 투여된다. 상기 조성물의 적절한 제형은 정제, 과립제 또는 캡슐이며, 약물은 알약, 정제와 같은 고형의 단위 제형으로 압축되거나, 약학적으로 허용가능한 담체와 혼합된 후 캡슐로 가공될 수 있다.

[0038] 이하, 본 발명을 다음의 실시예에 의해 보다 상세하게 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 발명의 범위가 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0039] <실시예 1> 고체분산체의 제조(습식과립)

[0040] 정제수 40g에 결정성 솔리페나신 숙시네이트 10g과 히드록시프로필메칠셀룰로오스 10g을 완전히 용해시킨 후, 상기 용액을 옥수수 전분 80g에 가하여 연합하였다. 연합물을 건조기에서 60℃로 건조감량 1.5% 이하가 될 때까지 건조한 후, 20메쉬 체를 이용하여 정립하였다.

[0041] <실시예 2~5> 친수성 고분자의 종류

[0042] 실시예 1에서의 친수성 고분자만을 변경하여 실시예 1과 동일한 제조방법으로 솔리페나신 숙시네이트 고체분산체를 함유하는 과립을 제조하였다.(표 1)

표 1

구성성분	함유량(mg)				
	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5
솔리페나신 숙시네이트	10	10	10	10	10
히드록시프로필메칠셀룰로오스	10				
메칠셀룰로오스		10			
히드록시메칠셀룰로오스			10		
히드록시에틸셀룰로오스				10	
카르복시메칠셀룰로오스					10
옥수수 전분	80	80	80	80	80
정제수	40	40	40	40	40

[0044] <실시예 6 ~ 9> 친수성 고분자의 함유량

[0045] 히드록시프로필메칠셀룰로오스의 양만 변경하여 실시예 1과 동일한 제조방법으로 솔리페나신 숙시네이트 고체분산체를 함유하는 과립을 제조하였다.(표 2)

표 2

구성성분	함유량(mg)			
	실시예 6	실시예 7	실시예 8	실시예 9
솔리페나신 숙시네이트	10	10	10	10
히드록시프로필메칠셀룰로오스	2.5	5	10	20
옥수수 전분	80	80	80	80
정제수	40	40	40	40

[0047] <실시예 10> 고체분산체의 제조(유동층 조립)

[0048] 실시예 7과 동일한 구성성분으로 유동층 조립기(FL-LAB0, Freund사 제조)에서 과립을 제조하였다. 유동층 조립기에서 조립 조건을 급기 온도 75℃, 유입공기압 0.2~0.3MPa, 분무속도 0.25mL/min, 분무/웨이킹 사이클 30초/5초로 상기 결합액을 분무함으로써 솔리페나신 숙시네이트 고체분산체를 함유하는 과립을 제조하였다.(표 3)

표 3

구성성분	함유량(mg)	
	실시예 7	실시예 10
솔리페나신 숙시네이트	10	10
히드록시프로필메칠셀룰로오스	5	5
옥수수 전분	80	80
정제수	40	40

[0050] <실시예 11> 정제의 제조

[0051] 정제수 40g에 결정성 솔리페나신 숙시네이트 10g과 히드록시프로필메칠셀룰로오스 5g을 완전히 용해시킨 후, 상기의 용액을 유당수화물-옥수수 전분(상품명: starlac) 252g에 가하여 연합하였다. 연합물을 건조기에서 60℃로 건조감량 1.5% 이하가 될 때까지 건조한 후, 20메쉬 체를 이용하여 정립하였다. 정립물에 스테아르산마그네슘 3g을 가하고 혼합한 후 타정하였다.

[0052] <실험예 1> 무정형 확인 시험 결과

[0053] 결정형 조성물의 특성을 나타내거나 감정하기 위해 일반적으로 이용하는 방법은 XRD이다. XRD(ATX-G, Rigaku)는 물질의 내부 미세구조를 밝히는 데 매우 유용한 수단으로, 원자가 규칙적으로 배열되어 있는 결정체는 원자에 의한 산란 X선의 간섭 결과로 특정방향으로 강하게 산란하며, 이를 측정하여 결정구조를 감지할 수 있다(도 1, 2 및 3 참고).

[0054] 실시예 1~5의 솔리페나신 숙시네이트를 함유하는 고체분산체 과립은 XRD 결과로 무정형임을 확인할 수 있었다.

[0055] <실험예 2> 용해도 시험

[0056] 문헌에서 보듯이, 서로 다른 결정형을 갖는 솔리페나신 숙시네이트는 용해도가 서로 다를 수 있었으며, 실시예 1 ~ 실시예 5의 솔리페나신 숙시네이트를 함유하는 고체분산체 무정형과립은 용해도가 일정함을 확인할 수 있었다(표 4).

[0057] 본 발명에 따른 무정형 솔리페나신 숙시네이트 고체분산체의 용해도를 알아보기 위하여 다음과 같은 시험을 수행하였다.

[0058] (1) 표준액 제조

[0059] 솔리페나신 숙시네이트 표준품 25mg을 50mL 용량 플라스크에 취하여 물/아세트니트릴 혼합액(7:3)으로 용해한 후 표선하였다.

[0060] (2) 검액 제조

[0061] 실시예 1 ~ 5에서 제조된 솔리페나신 숙시네이트 고체분산체 10g을 취하여 50mL 용량 플라스크에 넣고, 정제수로 표선한 후, 37℃ 수욕상에서 12시간 동안 진탕하였다.

[0062] (3) 정량분석

[0063] 상기 (1) 및 (2)에서 제조된 표준액과 검액에 대하여 고성능액체크로마토그래피(HPLC)를 이용하여 하기와 같은 조건으로 정량분석하여 용해도를 계산하였다.

[0064] 검출기: 자외부흡광광도계(측정파장: 210nm)

[0065] 칼럼: Develosil ODS-UG-5(150mm×4.6mm, 5μm)

[0066] 이동상: 0.05mol/L 인산칼륨완충액(pH6.0)/아세트니트릴 혼합액(70:30)

[0067] 유속: 1.0mL/min

표 4

문헌 I	문헌 II	문헌 III	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5
620	727	96	873	862	840	866	845

- [0069] 문헌 I: 베시케어의 Interview foam
- [0070] 문헌 II: Patent WO2012004264A1
- [0071] 문헌 III: Selleck Chemicals solifenacin succinate data sheet

- [0072] <실험예 3> 친수성 고분자 양에 따른 안정성 시험 결과
- [0073] 가속 시험 결과, 실시예 6 ~ 실시예 9 에서 분해산물이 낮게 나옴을 확인하였다.(표 5)
- [0074] 보관조건: 40℃, 75%RH(2, 4, 6개월)
- [0075] 포장형태: 밀봉된 유리 바이알
- [0076] 시험항목: 유연물질

표 5

구분	실시예 6	실시예 7	실시예 8	실시예 9
개시	0.07	0.06	0.06	0.06
8주	0.1	0.1	0.08	0.06
16주	0.14	0.12	0.08	0.07
24주	0.14	0.13	0.09	0.07

- [0078] <실험예 4> 비정질 함유량 시험결과
- [0079] 근적외 분광법(NIR) 측정은 푸리에 변환 근적외 분광기(Bruker vector/22 Near-IR Spectrometer)에 의해 스펙트럼을 측정하고(측정범위: 10000cm⁻¹ 내지 4000cm⁻¹), 얻어진 스펙트럼을 2차 미분하여 근적외 스펙트럼 해석 소프트웨어(OPUS, Bruker)를 이용하여 해석하였다.
- [0080] 비정질 함유량 측정결과, 실시예 7은 100% 비정질 함유량을 확인하여 무정형의 고체분산체임을 확인하였다.(표 6)

표 6

구분	실시예 7	실시예 10
비정질 함유량(%)	100	100

- [0082] XRD 측정 결과, 실시예 7은 옥수수 전분의 peak와 동일 peak로 나타나 솔리페나신 숙시네이트가 무정형임을 확인할 수 있었다.(도 4 참고) 또한, 가속 6개월까지 보관한 후에도 본 발명에 따른 무정형 솔리페나신 숙시네이트 고체분산체를 함유한 과립의 솔리페나신 숙시네이트는 무정형을 유지함을 알 수 있었다.(도 5 및 도 6참고)
- [0083] 따라서, 본 발명에 따른 제조방법으로 제조한 무정형 솔리페나신 숙시네이트 고체분산체는 고온 및 높은 습도(가속조건)에서 장기간 보관할 때에도 결정형의 변화가 이루어지지 않아 안정성이 있음을 알 수 있다.
- [0084] <실험예 5> 정제(실시예11)의 안정성 시험 결과
- [0085] 가속 시험 결과, 정제로 제조시에도 시판되고 있는 제품인 베시케어보다 분해산물이 적음을 확인할 수 있었다.(표 7)
- [0086] 보관 조건: 40℃, 75%RH(2, 4, 6개월 진행)
- [0087] 포장 형태: PTP 포장
- [0088] 시험 항목: 유연물질, XRD

표 7

구분	실시예 11	베시케어
개시	0.00	0.17

8주	0.09	0.22
16주	0.11	0.35
24주	0.12	0.37

[0090]

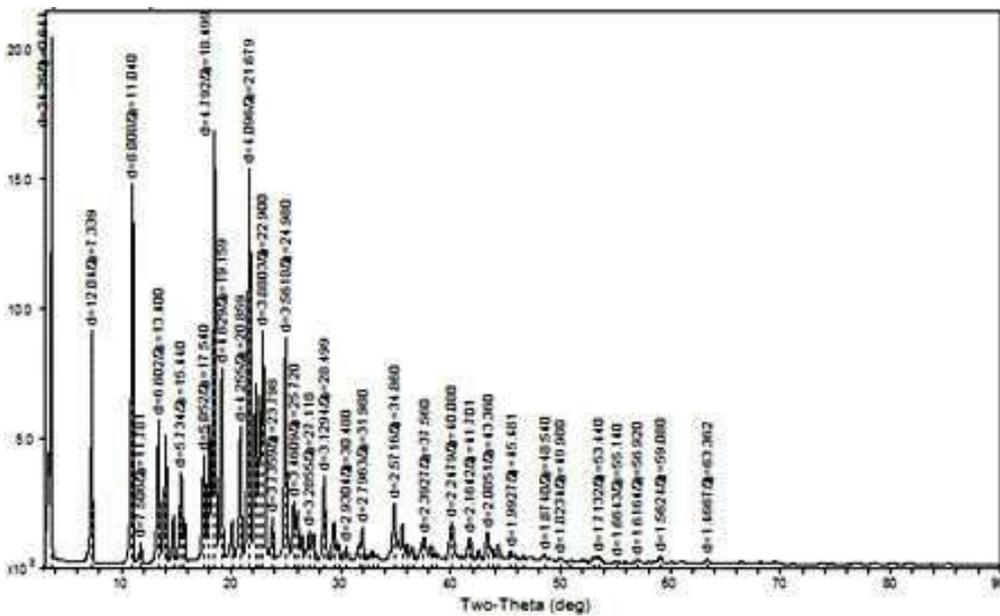
XRD 측정 결과, 실시예 11은 Starlac의 peak와 동일 peak로 나타나 솔리페나신 숙시네이트가 무정형임을 확인할 수 있었다.(도 7 참고) 또한, 가속 6개월까지 보관한 후에도 본 발명에 따른 무정형 솔리페나신 숙시네이트 고체분산체를 함유한 정제의 솔리페나신 숙시네이트는 무정형을 유지함을 알 수 있다(도 8 참고).

[0091]

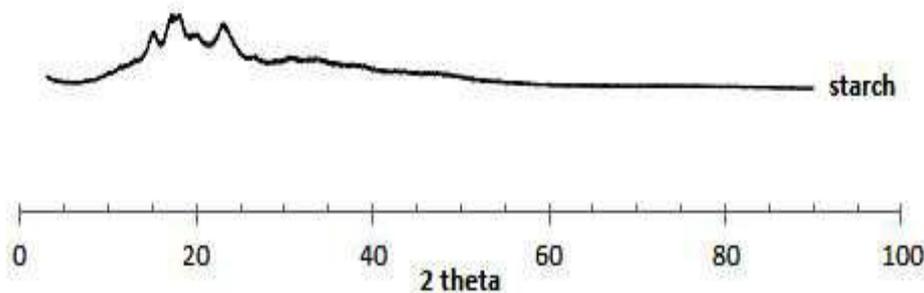
따라서, 본 발명에 따른 제조방법으로 제조한 무정형 솔리페나신 숙시네이트 고체분산체는 고온 및 높은 습도(가속조건)에서 장기간 보관할 때에도 결정형의 변환이 이루어지지 않아 안정성이 있음을 알 수 있다.

도면

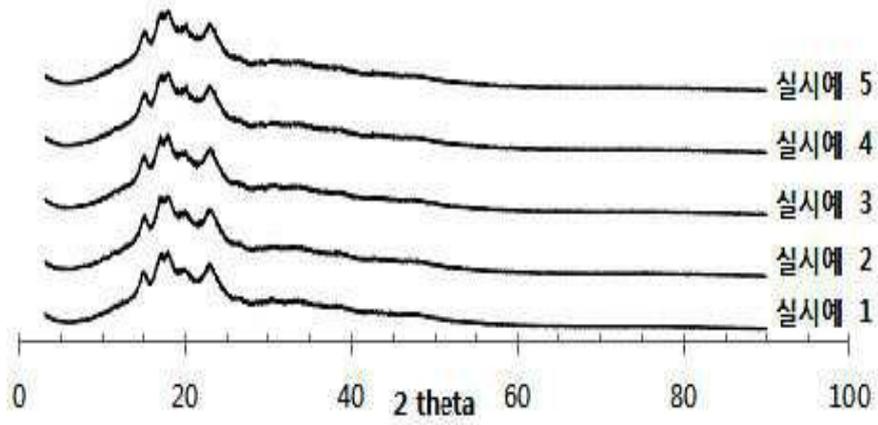
도면1



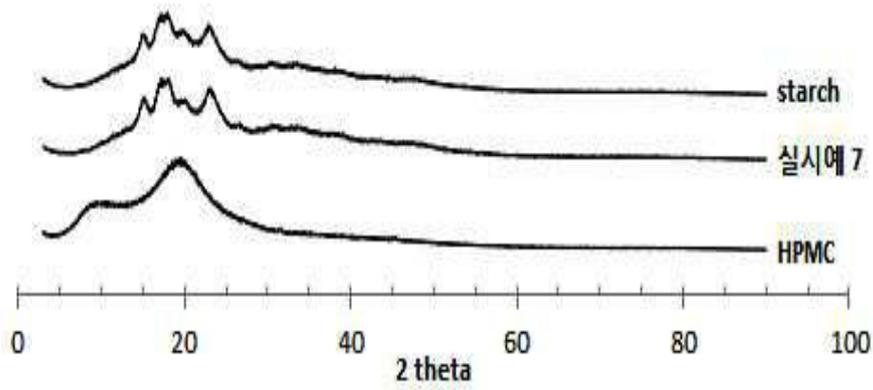
도면2



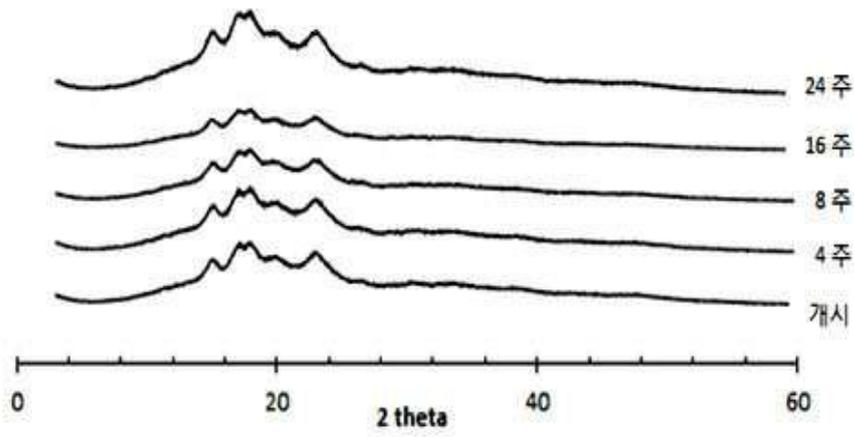
도면3



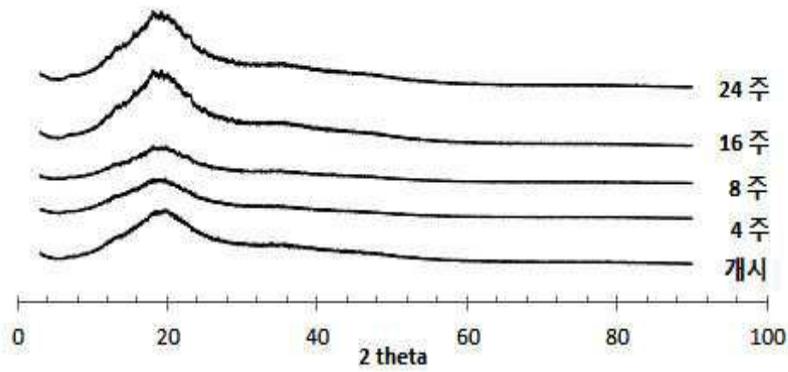
도면4



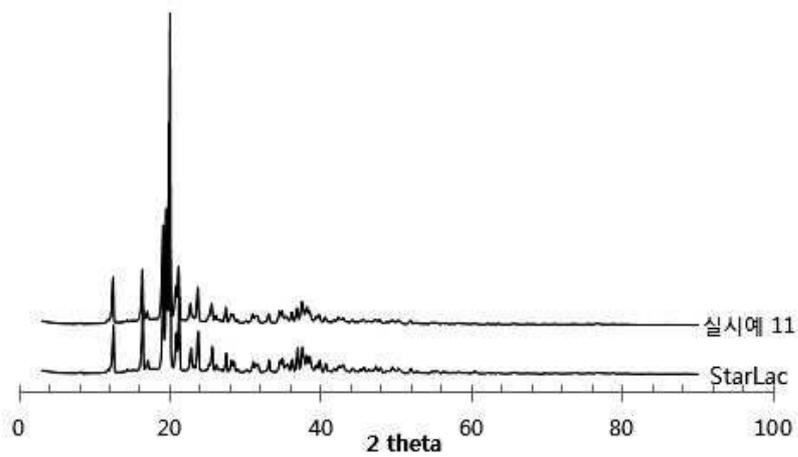
도면5



도면6



도면7



도면8

