



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.	(45) 공고일자	2007년01월10일
A61K 31/47 (2006.01)	(11) 등록번호	10-0667367
A61K 31/455 (2006.01)	(24) 등록일자	2007년01월04일

(21) 출원번호	10-2005-0038684	(65) 공개번호	10-2006-0116422
(22) 출원일자	2005년05월10일	(43) 공개일자	2006년11월15일
심사청구일자	2005년05월10일		

(73) 특허권자	충남대학교산학협력단 대전광역시 유성구 궁동 220번지 충남대학교		
(72) 발명자	황성주 서울 송파구 문정동 1번지 삼성래미안아파트 128동 2104호		
	김민수 경남 진주시 이현동 106-12		
	이시범 대전 서구 갈마동 347-19 국화빌라 302호		
	전승욱 대전 대덕구 오정동 삼익양지마을아파트 108동 301호		
(74) 대리인	권오식 박창희		
(56) 선행기술조사문헌 논문 *	1020050038684 - 714322 *		
* 심사관에 의하여 인용된 문헌			

심사관 : 신진섭

전체 청구항 수 : 총 3 항

(54) 용해도가 개선된 실로스타졸 복합체 조성물 및 그 제조방법

(57) 요약

본 발명은 실로스타졸-니코틴아미드 복합체에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 실로스타졸과 니코틴아미드의 혼합비가 1 : 0.5 내지 30몰비인 실로스타졸-니코틴아미드 복합체 및 그의 제조 방법과 상기 복합체를 함유하는 혈소판 응집 억제 용 의약조성물 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.

상기 실로스타졸-니코틴아미드 복합체는 실로스타졸에 비해 용해도가 우수하며, 상기 복합체를 함유하는 혈소판 응집 억제 용 의약조성물은 함량이 균일하며 우수하고 안정된 용출률을 가지는 장점이 있다.

대표도

도 15

특허청구의 범위

청구항 1.

삭제

청구항 2.

삭제

청구항 3.

실로스타졸과 니코틴아미드 1 : 1 내지 10 몰비의 혼합물을 110℃ 내지 200℃로 용융시키고 교반한 후 냉각시켜 제조된 것을 특징으로 하는 실로스타졸-니코틴아미드 복합체.

청구항 4.

삭제

청구항 5.

삭제

청구항 6.

삭제

청구항 7.

제 3항에 있어서,

상기 복합체의 실로스타졸은 결정형 C형인 것을 특징으로 하는 실로스타졸-니코틴아미드 복합체.

청구항 8.

제 3항 또는 제 7항에 따른 실로스타졸-니코틴아미드 복합체를 함유하는 혈소판 응집 억제용 의약조성물.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 실로스타졸-니코틴아미드 복합체에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 실로스타졸과 니코틴아미드의 혼합비가 1 : 0.5 내지 30몰비인 실로스타졸-니코틴아미드 복합체 및 그의 제조 방법과 상기 복합체를 함유하는 혈소판 응집 억제용 의약조성물 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.

실로스타졸의 일반명은 6-[4-(1-시클로헥실-1H-테트라졸-5-일)부톡시]-3,4-디히드로-2(1H)-퀴나졸리논으로서 최초로 Nishi 등에 의해 합성되었으며[Chem. Pharm. Bull. Vol. 31, 1151~1157(1983)], 미국 특허 제 4,277,479에 개시되어 있다. 또한, 실로스타졸의 물리화학적 성질, 약리작용, 약물 흡수, 분포, 대사와 임상적용은 Arzneimittel-Forsch. 35: 1117-1208(1985)에 소개되었다. 실로스타졸은 세포 혈소판 응집을 억제하므로, 간헐성 파행을 보유한 환자를 치료하는데 사용된다. 또한 실로스타졸은 생체에 유익한 혈중의 고밀도 지단백(high density lipoprotein)과 아포단백질(apolipoprotein)을 증가시킨다는 보고가 있다[Dawson et al., Circulation Vol. 98, 678~686(1998)]. 그러나, 이러한 실로스타졸은 그 생체 이용률에 있어서 개체간의 차이가 많이 난다. 즉, 실로스타졸 경구투여시 약물동력학적 파라메타의 변이계수가 40 내지 60%로 개체간의 차이가 많으며, 이것은 정확한 원인은 밝혀지지 않았지만 이는 실로스타졸의 낮은 용해도로 인한 것으로 추정된다 [Bramer et al., Clin. Pharmacokinetics. Vol 31. 1~11(1999)]. 또한 이러한 실로스타졸은 높은 생체 투과도를 가지며 또한 p-당단백질(p-glycoprotein)과 같은 유출 운반자(efflux transporters)에 의해서 그 흡수에 방해받지 않는다[Toyobuku et al., J. Pharm. Sci. Vol. 91. 2249~2259(2003)]. 이런 특징을 가지는 실로스타졸은 제제학적, 치료학적으로 낮은 용해도가 가장 큰 문제이다. 이런 실로스타졸의 낮은 용해도를 개선하기 위해 DSC를 이용하여 반복적인 승온과정과 냉각 과정을 통해서 새로운 결정다형을 제조하고자 하는 시도가 미국 제 6,388,080에 개시되어 있다. 그러나 이러한 시도는 미량의 시료를 얻을 수 있으나 산업적 이용하기는 힘들다.

본 발명자들은 실로스타졸의 용해도 개선을 위한 연구를 계속하던 중 실로스타졸에 약학적으로 허용 가능한 니코틴아미드를 혼합하여 제조한 복합체의 경우 실로스타졸 보다 용해도 및 용출률이 증가하는 것을 발견하여 이 발명을 완성하게 되었다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

따라서 본 발명의 목적은 실로스타졸의 용해도 및 용출률을 증가시키는 실로스타졸-니코틴아미드 복합체 및 그의 제조 방법을 제공하는데 있다.

또한 본 발명의 또 다른 목적은 상기 실로스타졸-니코틴아미드 복합체를 함유함으로써 안정되고 우수한 용출률을 가지는 혈소판 응집 억제용 의약 조성물 및 그의 제조 방법을 제공하는 데 있다.

발명의 구성

본 발명은 실로스타졸-니코틴아미드 복합체에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 실로스타졸과 니코틴아미드의 혼합비가 1 : 0.5 내지 30몰비인 실로스타졸-니코틴아미드 복합체 및 그의 제조 방법과 상기 복합체를 함유하는 혈소판 응집 억제용 의약조성물 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.

본 발명에 따른 실로스타졸-니코틴아미드 복합체의 반응물인 실로스타졸과 니코틴아미드의 몰비(molar ratio)는 임계적인 것은 아니나, 바람직하게는 실로스타졸의 몰수 : 니코틴아미드의 몰수는 1 : 0.5 내지 30 이며, 더욱 바람직하게는 1 : 1 내지 10 이고, 가장 바람직하게는 1 : 1 내지 3이다.

본 발명에서 복합체를 형성하는 원동력은 두가지 요인에서 기인하는 것으로 생각된다. 하나는, 실로스타졸의 퀴나졸리논의 파이 전자와 니코틴아미드의 피리딘의 파이전자 간의 파이전자 주고 받기 상호 작용이고, 또 하나는 실로스타졸의 아미드의 수소와 니코틴아미드의 아미드의 산소, 실로스타졸의 퀴나졸리논의 산소와 니코틴아미드의 아미드의 수소와 수소결합이다. 도 14는 최소 에너지 상태의 분자 모델 (1:2 몰비의 실로스타졸-니코틴아미드 복합체)을 그림으로 표시 한 것으로 위의 두 가지 요인을 설명해 준다.

본 발명에 따른 실로스타졸-니코틴아미드 복합체를 제조하는 방법은 실로스타졸과 니코틴아미드 혼합물을 용융-냉각하는 방법으로 이루어 진다.

실로스타졸과 니코틴아미드의 혼합물을 110℃ 내지 200℃의 용융 온도에서 교반하여 균일하게 혼합되도록 하며, 이를 급속하게 냉각한 후 분쇄하여 30 내지 200 메쉬 입자를 분취한다.

본 발명에 따른 실로스타졸-니코틴아미드 복합체를 제조하는 또 다른 방법은

실로스타졸과 니코틴아미드를 용매에 용해시킨 후, 초임계 유체 공정 또는 통상적인 분무건조법에 의해 미립자로 제조하는 것이다.

이때 용매는 실로스타졸과 니코틴아미드를 용해할 수 있는 용매면 가능하다. 바람직하게는 에탄올, 디클로로메탄, 클로로포름, 에틸아세테이트, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드(DMSO), 테트라하이드로퓨란, 메탄올, 이소프로판올 등의 단독 또는 이들의 혼합용매 등이 사용될 수 있다.

본 발명에서 사용할 수 있는 초임계 유체 공정은 초임계유체 공정, 예를 들어 초임계 이산화탄소를 이용한 침전으로 입자를 제조하는 방법의 원리는 우선, 초임계 이산화탄소에 상대적으로 덜 녹는 약물을 전통적인 유기용매에 녹인 후 이 용액을 노즐을 통해서 초임계 이산화탄소에 분무하면, 초임계 이산화탄소는 분무된 입자를 투과하여 용매의 희석을 유발하게 되고, 이산화탄소에 의해 희석된 용매는 순수한 용매보다 용해력이 떨어지게 되어 혼합물을 매우 과포화 상태로 만들어 용질은 침전하거나 재결정되어 입자를 형성하게 되는 것이다. 여기서 사용되는 초임계 이산화탄소는 재사용이 가능하며 환경 친화적이며 비폭발성, 무독성, 무한정하여 의약품질의 생산에 적용하기 매우 이상적이며 단일조작으로서 약물입자를 침전시키고 또 다른 작업과정을 거치지 않고서도 건조된 약물 입자를 얻을 수 있다.

본 발명에서 사용할 수 있는 분무건조방법에는 분무건조기를 이용하는 방법, 유동층 건조기를 이용하는 방법 등이 있는데, 이들 중 분무건조기를 이용하는 방법은 분무속도를 조절하는 것이 중요하다. 즉, 분무속도가 느리면 용매가 너무 빨리 증발하여 약물의 손실이 많고, 분무속도가 빠르면 용매가 증발하기 전에 실로스타졸-니코틴아미드 복합체가 서로 엉겨 입자 크기가 증가하는 등 제제화에 문제점이 발생한다. 따라서, 분무속도는 초기에는 느리게 분무하고, 시간이 지날수록 점점 빠르게 분무하는 것이 바람직하며, 바람직한 분무속도는 2.5 내지 15 ml/분의 범위이다. 또한, 분무시 온도도 입도에 영향을 미치는 주요요인으로 작용하며 분무건조기의 유입구에서는 공기온도를 70℃ 이상, 배출구에서는 60℃ 이상을 유지하는 것이 바람직하다.

본 발명에 따른 제조 방법에 의해 제조되는 실로스타졸-니코틴아미드 복합체의 실로스타졸은 결정형 A형, 결정형 C형 또는 무정형인 것을 특징으로 하며, 상기 용융-냉각 방식으로 제조된 실로스타졸-니코틴아미드 복합체의 경우는 결정형 C형을 가지는 것으로 확인되었다.

또한, 본 발명은 상기의 실로스타졸-니코틴아미드 복합체를 함유한 혈소관 응집 억제용 의약조성물 및 그의 제조 방법에 관한 것으로서, 상기 실로스타졸-니코틴아미드 복합체를 필수 성분으로 함유하며, 이와 함께 하나이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 것을 특징으로 한다. 상기 의약조성물에 함유된 실로스타졸-니코틴아미드 복합체의 실로스타졸 함량은 통상의 실로스타졸 제제에 함유되는 함량의 범위와 동일하게 제조한다.

부형제 물질은 의도된 투여 형태와 관련하여 선택되어야 하며, 통상적인 약제 실무와 일치하여야 한다. 예를 들어, 정제 또는 캡슐 또는 시럽형태의 경구 투여의 경우, 치료학적 활성 약물 성분은 락토오스 또는 전분과 같은 임의의 경구 비독성의 약제학적으로 허용되는 비활성 부형제와 배합될 수 있다. 임의로, 본 발명의 약제학적 정제는 미정질 셀룰로오즈, 검 트라가칸트 또는 젤라틴과 같은 결합제, 알긴산과 같은 붕해제, 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드와 같은 글라이던트(glidant), 수크로오즈 또는 사카린과 같은 감미제, 페퍼민트 또는 메틸 살리실레이트와 같은 착색제 또는 착향제를 또한 함유한다.

투여가 용이하기 때문에, 정제는 가장 유리한 경구용 단위 제형을 나타낸다. 요망되는 경우, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술에 의해 당, 셸락(shellac) 또는 그 밖의 장용 코팅제로 코팅될 수 있다.

정제 생산과정에서 약물 함유량이 적은 경우는 함량의 균일성과 일정한 용출을 확보가 중요한데, 미리 배산되어 제조된 실로스타졸-니코틴아미드 복합체를 함유하는 의약조성물은 약물을 습식의 공정 없이 다른 부형제와 혼합하여 직접 타정할 때 함량 불균형을 줄일 수 있으므로 안정적이고 우수한 용출율을 얻을 수 있다.

이하, 실시 예를 들어 본 발명을 더욱 구체적으로 설명한다. 그러나, 본 발명의 실시 예들은 여러 가지 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 아래에서 상술하는 실시 예들로 인하여 한정되는 식으로 해석되어서는 안 된다.

[실시에 1-2] 실로스타졸과 니코틴아미드를 용융법에 의한 실로스타졸-니코틴아미드 복합체 제조

실로스타졸과 니코틴아미드를 하기 표1과 같은 조성으로 정확히 칭량하여 유리 용기에 담아, 이를 170℃까지 가열시켜 교반 한 후, 용융된 혼합물을 염화칼륨을 함유하고 있는 얼음물 위에 놓인 스테인레스 철판 위에 재빠르게 부은 다음, 이를 고형화 하였다. 하루 동안 실리카겔 데이케이터 속에 저장한 후, 분석용 밀 (IKA analysis mill; Staufen, Germany)을 이용하여 분쇄하였으며, 60-120 메쉬 (mesh) 사이의 입자들을 분취하여 시료로 사용하였다.

[표 1]

	조성 (실로스타졸:니코틴아미드 몰비)
실시에 1	1:1
실시에 2	1:2

[실시에 3-6] 초임계 유체 공정에 의한 실로스타졸-니코틴아미드 복합체 제조

초임계 유체 공정을 이용하여 실로스타졸 니코틴아미드 복합체를 제조하기 위하여 하기 표 2과 같은 조성과 함량의 실로스타졸 및 니코틴아미드의 혼합용액을 제조하였다.

[표 2]

	실시에3	실시에4	실시에5	실시에6
실로스타졸:니코틴아미드 (몰비)	1:1	1:2	1:27	1:2
실로스타졸(g)	2.25	1.8	0.3	0.6
니코틴아미드(g)	0.75	1.2	2.7	0.4
디클로로메탄(g)	18	18	18	0
에탄올(g)	7.5	7.5	7.5	0
메탄올(g)	0	0	0	130

우선, 실로스타졸과 니코틴아미드를 표 2에 기재된 용매 또는 혼합용매에 용해 시킨다. 상기 혼합용액을 온도 45℃, 압력 100 bar의 초임계 이산화탄소가 채워져 있는 반응구내로 분무하여 초임계 상태에서 실로스타졸과 니코틴아미드의 균일한 복합체를 제조하였다.

[실시에 7] 분무건조법에 의한 실로스타졸-니코틴아미드 복합체 제조

분무건조법을 이용하여 실로스타졸 니코틴아미드 복합체를 제조하기 위하여 상기 실시에 3과 실시에 4와 같은 조성과 함량의 실로스타졸 및 니코틴아미드의 혼합용액을 제조하였다. 분무건조기 (Spray Dryer SD-1000, ELELY, Japan)을 이용하여, 주입 공기 온도는 80℃, 분무속도는 3 ml/min, 건조 공기량은 0.65 m³/min, 분무공기압은 200 kPa에서 제조하였다.

[비교예 1-2] 실로스타졸과 니코틴아미드의 물리적 혼합물 제조

실로스타졸과 니코틴아미드를 상기 표 3의 혼합비로 칭량하여 유발과 유봉을 이용하여 약 3분 동안 혼합하였다.

[표 3]

	조성 (실로스타졸:니코틴아미드 몰비)
비교예 1	1:1
비교예 2	1:2

[실시에 8] 제조된 실로스타졸-니코틴아미드 복합체의 포화용해도 측정

본 발명에 따라 제조된 실로스타졸 니코틴아미드 복합체의 포화용해도를 측정하기 위해 상기 실시예 1 내지 6에 의해 제조된 복합체를 실험군 검체로, 비교예 1과 2 및 원료물질인 실로스타졸을 대조군 검체로 사용하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

과량의 검체(실로스타졸로서 10mg)와 증류수 10 ml을 튜브에 넣어 분산시키고 과포화상태를 벗어날 때까지 온도 37℃, 60 rpm 항온수조 교반기에 방치 후 24시간 후에 0.45 μm 멤브레인 필터로 필터한 후, 메탄올로 희석하여 HPLC법으로 분석을 수행하여 그 결과를 표 4에 나타내었다.

- 칼럼 : Xterra™ RP 18, 5 μm (4.6*250 mm)

- 이동상 : 60% 아세트나이트릴 용액

- 주입량 : 20 μl

- 검출기 : 자외부 흡광광도계 (254 nm)

-유속 : 1.5 ml/min

[표 4] 실시예 1 내지 6, 비교예 1 및 2에 따른 실로스타졸의 포화용해도

검체	포화용해도 (μg/ml)
실시예 1	9.8
실시예 2	13.9
실시예 3	7.03
실시예 4	7.37
실시예 5	9.25
실시예 6	7.38
비교예 1	6.53
비교예 2	6.84
대조군 (원료물질)	6.23

상기 표 4에 나타난 바와 같이, 포화용해도는 실시예 1 내지 6에서 비교예 1과 비교예 2 및 대조군(원료물질)인 실로스타졸보다 증가되었음을 확인 할 수 있다. 또한 실로스타졸-니코틴아미드 복합체는 그 몰비가 1:1 보다 1:2에서 우세함을 확인 할 수 있다. 특히 실로스타졸-니코틴아미드 1:2 몰비 복합체의 경우 대조군(원료물질)보다 2배 이상 포화용해도가 증가하였다.

[실시예 9] 수소원자 핵자기공명스펙트럼 (¹H-NMR) 분석

핵자기공명 스펙트럼(¹H 공명 주파수: 400MHz, 측정 농도: 3-4 mg/ml, 용매: CD₃OD, 외부기준물질: TMS, 측정온도: 303K)은 JEOL JNM-AL400 (Akishima, japan)를 이용하여 측정하였다.

도 1은 실로스타졸 및 실시예 2의 복합체에 대한 수소원자 핵자기공명스펙트럼이다. 이 스펙트럼에 있어서 특히 주목해야 할 것은 6.7106~6.7823 ppm에서 나타나는 피크, 즉, 실로스타졸의 퀴나졸리논의 6위, 8위 및 9위의 탄소 원자에 결합하고 있는 수소원자의 특유 값이다. 또한 도 2는 니코틴아미드와 실시예 2의 복합체에 대한 수소원자 핵자기공명스펙트럼으로 9.015ppm에서 나타나는 니코틴아미드의 2위, 8.687ppm에서 나타나는 니코틴아미드의 6위의 탄소원자에 결합하고 있는 수소원자의 특유 값이다.

본 발명 복합체에서 도 1 및 도 2에서 나타난 바와 같이, 이 특유한 값은 고자장측으로 또는 저자장측으로 이동되어 얻어 지는데 이는 실로스타졸의 퀴나졸리논의 파이 전자와 니코틴아미드의 피리딘의 파이전자 간의 파이전자 주고 받기 상호 작용이 있음을 나타낸다.

[실시에 10] 제조된 실로스타졸-니코틴아미드 복합체의 X-선 회절분석 (PXRD 분석)

본 발명에 따라 제조된 실로스타졸-니코틴아미드 복합체의 PXRD를 측정하였다. 상기 실시예 1과 2에 의해 제조된 복합체 (1:1, 1:2 몰비)를 실험군 검체로, 비교예 1과 2 및 원료 물질인 실로스타졸과 니코틴아미드를 대조군 검체로 하여, X-선 회절 장치(D/MAX-2200 Ultima/PC, Japan)를 사용하여 측정하였고, 그 결과를 도 3 내지 도 9에 나타내었다.

미국 특허 제 6,388,080에서와 같이 실로스타졸의 결정 C형은 가장 안정한 9.4, 10.3, 12.9, 15.3, 15.8, 18.8, 19.4, 20.4, 20.8, 22.0, 23.5 및 31.7°의 주요 회절 피크를 가지는 결정 A형과는 다르게, 주요 X-선 회절 피크 8.6, 9.7, 10.1, 13.1, 17.1, 23.7과 25.7°에서 나타난다. 도 5 및 도 6에서 보는 바와 같이, 실시예 1과 2에서 제조된 복합체 (1:1, 1:2 몰비)에서는 원료물질(결정 A형)의 X선 회절(도 3)과는 다르게 결정 C형의 X선 회절 피크를 보였다. 그러나 도 8 및 도 9에서 보는 바와 같이, 비교예 1과 2 (물리적 혼합물 1:1, 1:2 몰비)에서는 결정 A형이 존재함을 알 수 있었으며, 니코틴아미드와의 희석과 이들의 공존으로 인해 그 결정성이 다소 감소 되었다. 따라서 실로스타졸은 니코틴아미드와의 복합체 형성에서 그 결정성이 바뀌는 것을 확인할 수 있었다.

도 7에서 보는 바와 같이, 실시예 5에서 제조한 실로스타졸-니코틴아미드 복합체의 X선 회절에서 대조군(원료물질)의 12.9°에서의 강한 회절 피크가 사라짐을 알 수 있다. 따라서 실로스타졸은 1:27 몰비 복합체에서 무정형으로 나타났다.

[실시에 11] 제조된 실로스타졸-니코틴아미드 복합체의 시차주사열량(DSC) 분석

본 발명에 따라 제조된 실로스타졸-니코틴아미드 복합체의 원료와 비교하기 위하여 DSC (Differential Scanning Calorimeter)를 이용하여 열역학적인 변화를 관찰하였다.

구체적으로, 검체 약 3 ~ 4 mg을 마이크로 저울을 사용하여 칭량한 수 알루미늄 팬에 캡을 봉하여 이를 실험군으로 하고 빈 알루미늄 팬과 캡을 대조군으로 하여 온도에 따른 열량의 변화를 관찰하였다. 승온 속도는 분당 5°C로 하여 측정하였고, 승온 과정동안 질소 가스로 치환하였다. 분석에 사용한 DSC 기기는 신코사 (Scinco Co., Ltd.)의 DSC S-650 이었다. 열분석도는 도 10에 나타내었다.

도 10에서 보는 바와 같이, 원료 물질인 실로스타졸의 흡열 피크는 160°C에서 니코틴아미드는 130°C에서 나타나지만, 실시예 2에서 제조한 복합체의 경우 이들의 흡열 피크보다 약 10°C 낮은 120°C 근처에서 흡열 피크가 나타났다.

[실시에 12] 제조된 실로스타졸-니코틴아미드 복합체의 적외선 흡광 스펙트럼 (FT-IR 분석)

본 발명에 따라 제조된 실로스타졸-니코틴아미드 복합체의 적외선 흡광(FT-IR 분석) 스펙트럼은 Bruker FT-IR (Tensor 27, Germanay)의 표면반사법(Attenuated Total Reflectance method)으로 측정하였다. 도 11은 원료물질인 실로스타졸의 스펙트럼이고, 도 12는 니코틴아미드의 스펙트럼이며, 도 13은 실시예 2의 1:2 몰비의 실로스타졸-니코틴아미드 복합체의 스펙트럼이다.

실로스타졸과 니코틴아미드의 복합체는 아미드의 수소와 카르보닐기의 산소의 수소결합을 하는 것으로 나타났다. 도 13에서 보는 바와 같이, 1:2 몰비 복합체에서는 실로스타졸의 아미드 흡수띠가 3205 파수(cm^{-1})에서 3162 파수(cm^{-1})로, 니코틴아미드의 아미드 흡수띠는 3359 파수(cm^{-1})에서 3364 파수(cm^{-1})로, 또한 1671 파수(cm^{-1})에서 강한 흡수띠를 보이는 실로스타졸과 1672 파수(cm^{-1})에서 보이는 니코틴아미드의 카르보닐기는 복합체에서 1668 파수(cm^{-1})으로 나타났다. 이러한 결과는 실로스타졸과 니코틴아미드 간의 수소결합이 일어났음을 의미한다.

[실시에 13] 용출실험

용출 실험은 대한약전 일반시험법 중 용출시험 제2법에 준하여 시험하였다. 회전수는 100 rpm, 온도 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 하였으며 시험액은 붕해시험법 제 1액 900 ml에 라우릴황산나트륨 0.3% (W/V)가 함유된 것을 사용하였다. 정해진 시간 마다 시

험액을 취하여, 공경 0.45 μ m의 필터로 여과하고 메탄올로 희석하여 실시예 8과 동일한 검출조건 하에 액체크로마토그래피 방법으로 실로스타졸의 농도를 산출하였다. 상기 실시예 3내지5에 의해 제조된 복합체를 실험군 검체로, 비교예 1과 원료 물질(실로스타졸)을 대조군 검체로 하였다.

도 15에서 보는 바와 같이, 실시예 3 내지 5에서 제조한 복합체는 비교예 1과 대조군(원료물질)보다 빠른 용출속도를 보여 준다.

발명의 효과

실로스타졸을 니코틴아미드와의 복합체 형성으로 약물의 결정형 등의 물성 변화를 피할 수 있으며 이로부터 용해도 및 용출 속도가 증가된 실로스타졸-니코틴아미드 복합체를 제조할 수 있다. 또한, 상기 복합체를 함유하는 혈소판 응집 억제용 의약조성물은 함량이 균일하며 우수하고 안정된 용출률을 가지는 장점이 있다.

도면의 간단한 설명

도 1은 실로스타졸과 본 발명에 따른 실로스타졸-니코틴아미드 복합체의 수소원자 핵자기 공명(¹H-NMR) 스펙트럼을 비교한 것이다.

도 2는 니코틴아미드와 본 발명에 따른 실로스타졸-니코틴아미드 복합체의 수소원자 핵자기 공명(¹H-NMR) 스펙트럼을 비교한 것이다.

도 3은 실로스타졸의 분말 엑스선 회절 분석(PXRD) 결과이다.

도 4는 니코틴아미드의 분말 엑스선 회절 분석(PXRD) 결과이다.

도 5는 실시예 1에서 제조된 실로스타졸-니코틴아미드 복합체의 분말 엑스선 회절 분석(PXRD) 결과이다.

도 6은 실시예 2에서 제조된 실로스타졸-니코틴아미드 복합체의 분말 엑스선 회절 분석(PXRD) 결과이다.

도 7은 실시예 5에서 제조된 실로스타졸-니코틴아미드 복합체의 분말 엑스선 회절 분석(PXRD) 결과이다.

도 8은 비교예 1에서 제조된 실로스타졸-니코틴아미드 혼합물의 분말 엑스선 회절 분석(PXRD) 결과이다.

도 9는 비교예 2에서 제조된 실로스타졸-니코틴아미드 혼합물의 분말 엑스선 회절 분석(PXRD) 결과이다.

도 10은 실시예 2의 실로스타졸-니코틴아미드 복합체와 원료물질의 시차 주사 열량(DSC) 곡선이다.

도 11은 실로스타졸의 후리에 변환 적외선 분광(FT-IR) 스펙트럼이다.

도 12는 니코틴아미드의 후리에 변환 적외선 분광(FT-IR) 스펙트럼이다.

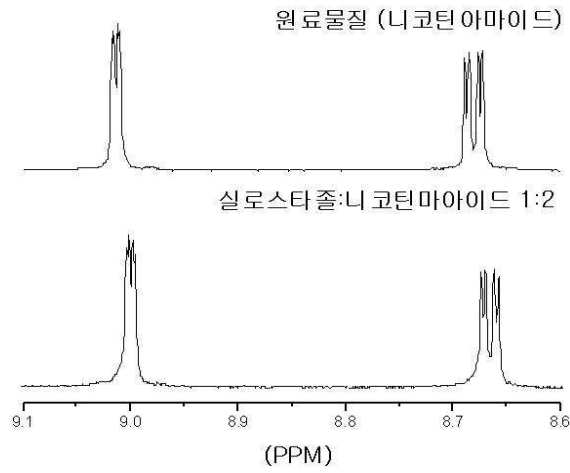
도 13은 실시예 2에서 제조된 실로스타졸-니코틴아미드 복합체의 후리에 변환 적외선 분광(FT-IR) 스펙트럼이다.

도 14는 실시예 2의 실로스타졸-니코틴아미드 복합체에 대한 최소에너지 상태의 분자 모델이다.

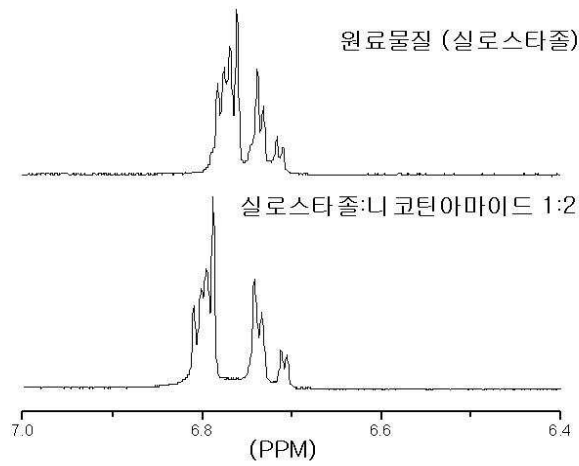
도 15는 실시예 3 내지 5, 비교예 1 및 원료 물질인 실로스타졸에 대한 용출곡선이다.

도면

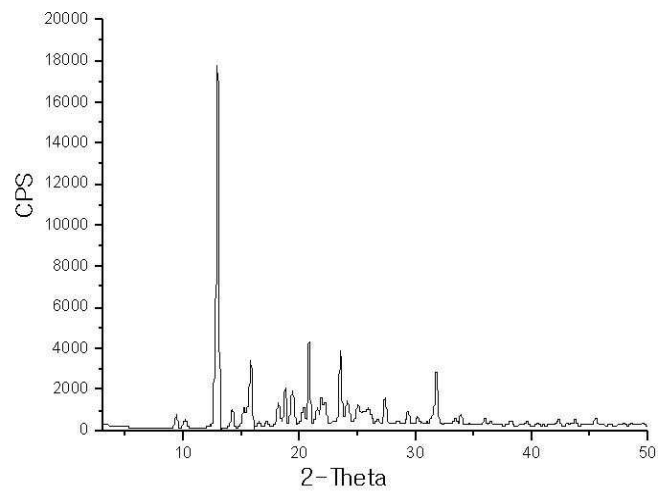
도면1



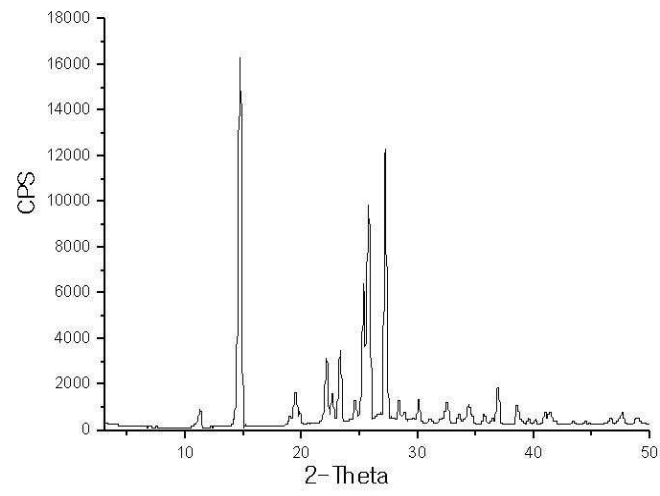
도면2



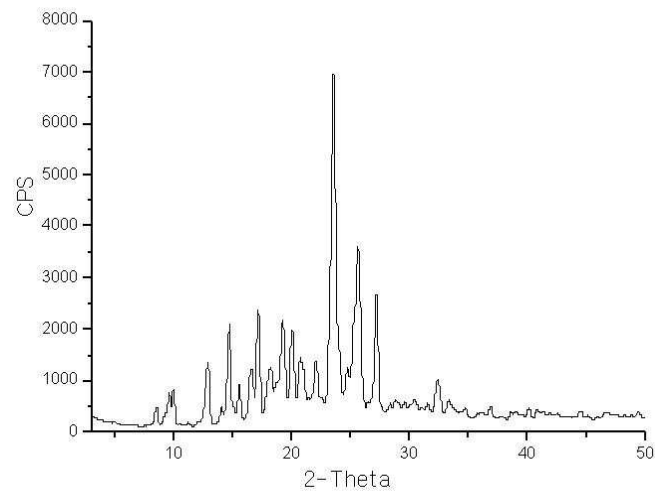
도면3



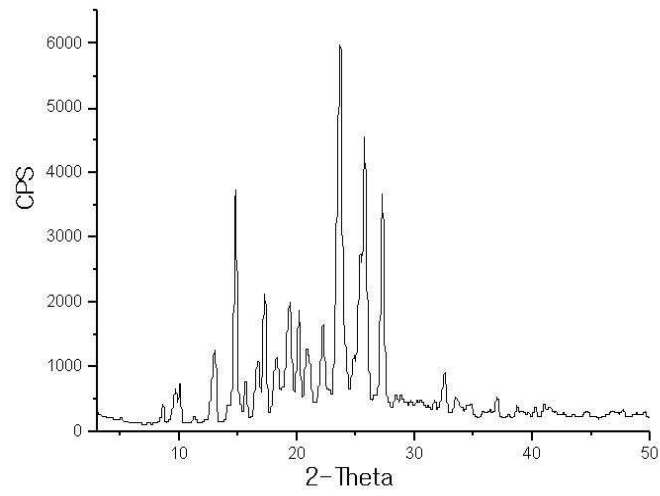
도면4



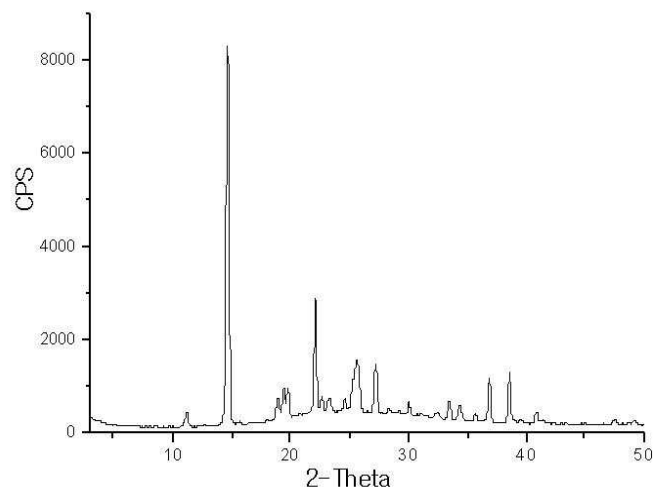
도면5



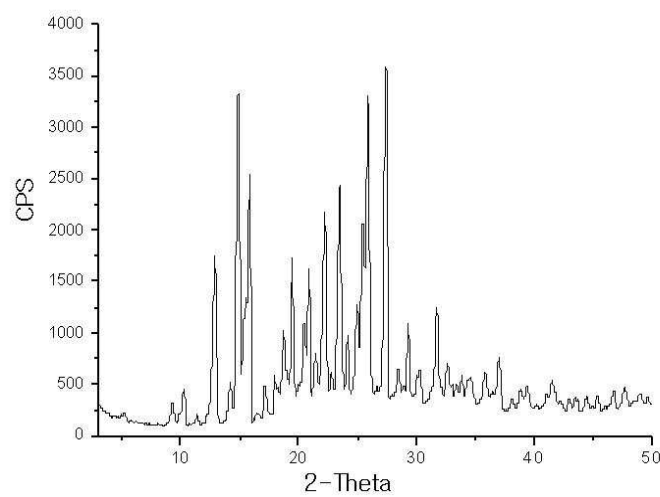
도면6



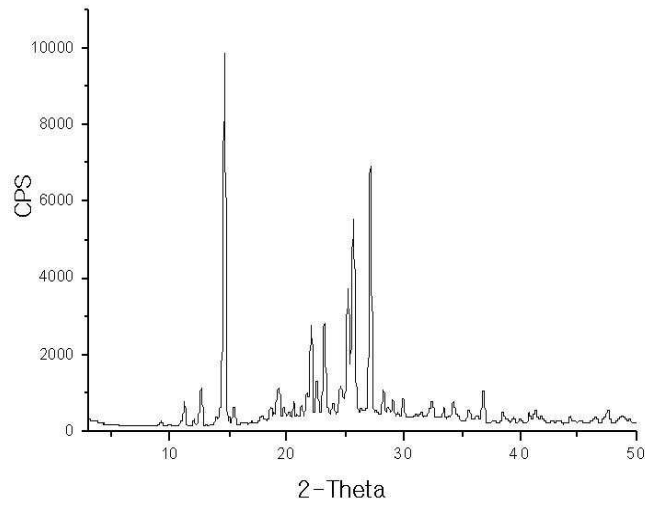
도면7



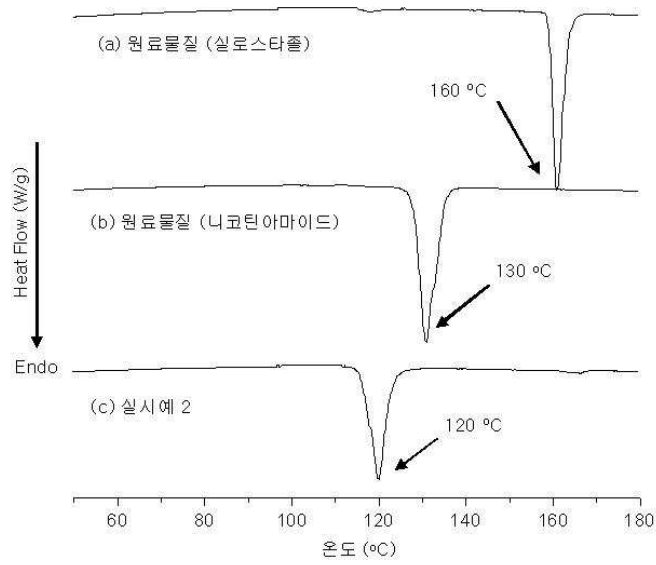
도면8



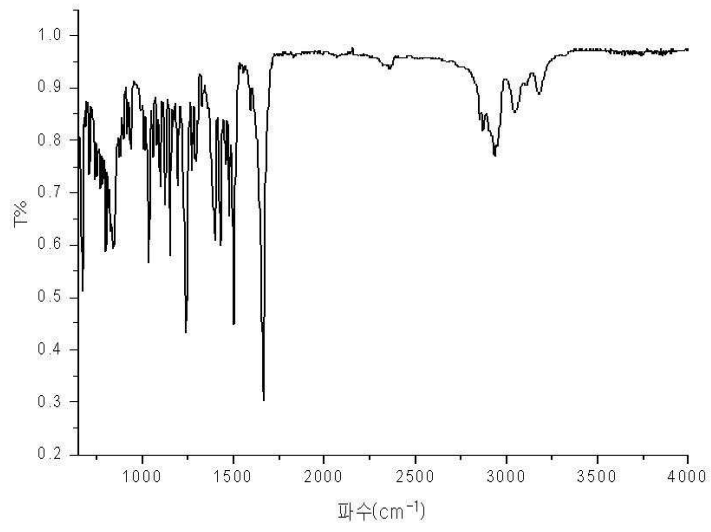
도면9



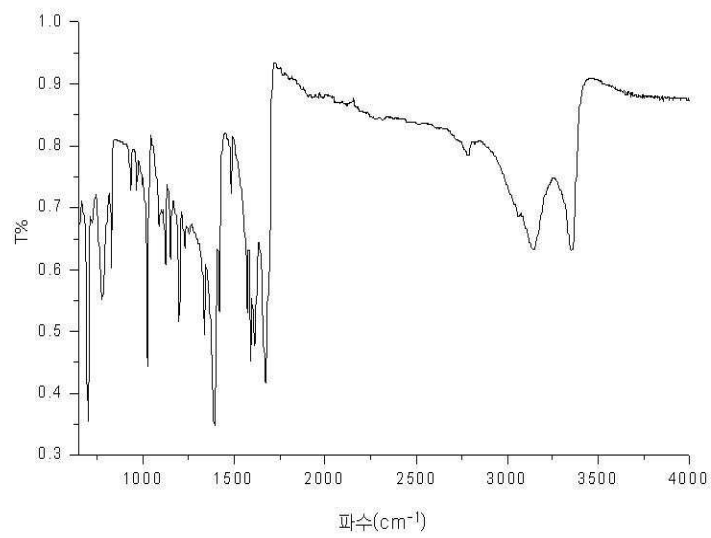
도면10



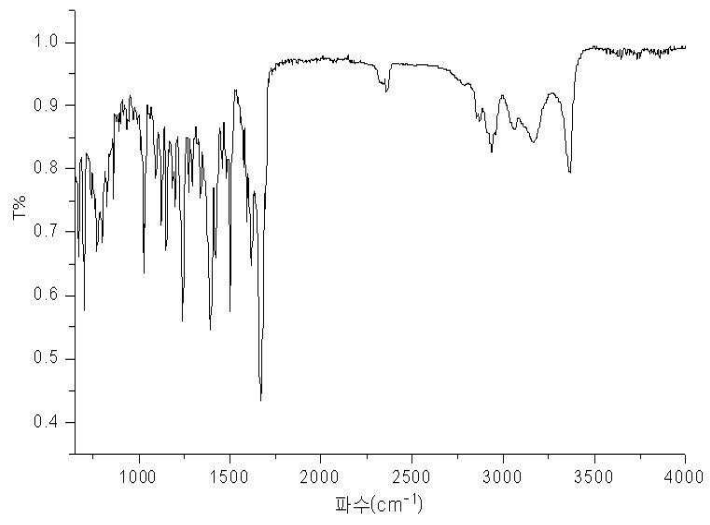
도면11



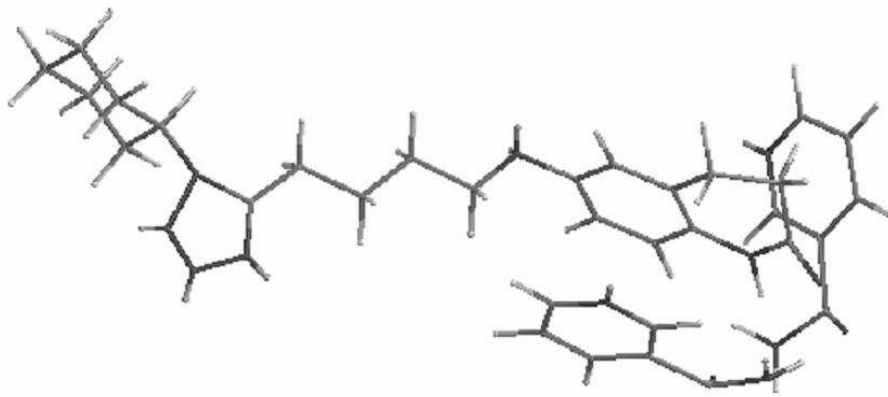
도면12



도면13



도면14



도면15

