



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0001545
(43) 공개일자 2017년01월04일

<p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01) A61K 31/5375 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류 A61K 9/2054 (2013.01) A61K 31/4439 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2015-0164795(분할)</p> <p>(22) 출원일자 2015년11월24일 심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2015-0091193 원출원일자 2015년06월26일</p>	<p>(71) 출원인 한국유나이티드제약 주식회사 세종특별자치시 전동면 노장공단길 25-23 ()</p> <p>(72) 발명자 김병진 충청남도 연기군 조치원읍 운주산로 60 조형아파트 101동 106호 최연웅 경기도 안산시 단원구 당곡2로 30 주공9단지아파트 904동 404호 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인 손민</p>
---	---

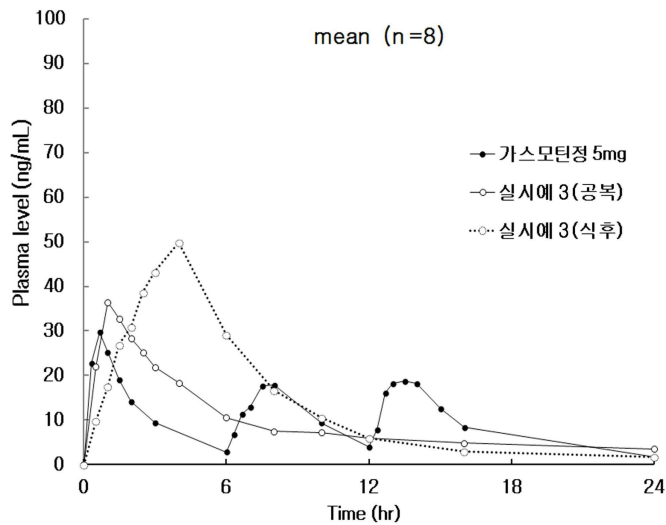
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 모사프리트 서방성 제제 및 모사프리트와 라베프라졸의 복합제제

(57) 요약

본 발명은 총 중량이 200mg 이하인 작은 크기의 모사프리트 함유 1일 1회 경구투여 서방성 제제 및 모사프리트 및 라베프라졸(rabeprazole)의 복합제제에 관한 것이다.

대표도 - 도10



(52) CPC특허분류

A61K 31/5375 (2013.01)

A61K 47/38 (2013.01)

(72) 발명자

송희용

충청남도 연기군 조치원읍 도원로 16 자이아파트
122동 1201호

김종일

충청북도 청원군 오창읍 오창중앙로 65 우림필류2
차아파트 610동 803호

김용희

충청남도 연기군 조치원읍 운주산로 60 조형아파트
105동 801호

임명화

경기도 남양주시 진접읍 해밀예당3로 68 금강펜테
리움 1913동 601호

김민수

강원도 홍천군 홍천읍 갈마로8길 15 홍천신성미소
지움아파트 105동 801호

하대철

충청남도 연기군 조치원읍 운주산로 60 조형아파트
103동 509호

명세서

청구범위

청구항 1

유효성분으로 모사프리트, 이의 염 또는 이의 수화물을 함유하는, 소화기 증상 개선용 1일 1회 경구투여 제제로서,

상기 제제의 총 중량은 200 mg이하 이고,

이 가운데 유효성분의 함량은 10 mg 내지 20 mg이며,

상기 제제는 식전에 투여하는 것을 특징으로 하는 것인 제제.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 제제는 서방성 또는 제어방출형 제제로서,

상기 제제는 위장관에서의 체류시간이 18 시간 ~ 24시간이며, 위장관 통과시, 위에서 20 ~ 50 %의 모사프리트 또는 이의 염을 용출시키고, 장관에서 50 ~ 80%의 모사프리트 또는 이의 염을 용출시키는 것이며,

유효성분, 충전제, 붕해제 및 첨가제를 포함하는 속방층과,

유효성분, 충전제, 붕해제, 방출제어 기재 및 첨가제를 포함하는 서방층을 포함하고,

상기 방출제어 기재는 80,000cps 내지 120,000cps의 고점도 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 : 2,000cps 내지 20,000cps의 저점도 하이드록시프로필메틸셀룰로오스의 중량비가 10 ~ 1 : 1 로 혼합 사용하여, 대한민국약전 용출 시험법 제 2법(패들법)에 따라 37°C pH 4.0, 6.8. 1.2, 및 물 용출액에서 하기의 용출 프로파일을 만족하는 것이 특징인 제제.

1) pH 4.0, pH 1.2 및 물 용출액 조건에서 포함된 유효성분이 1시간 후 25 ~ 45%, 8시간 후 60 ~ 80%, 24시간 후 85% 이상 용출됨.

2) pH 6.8 용출액 조건에서 포함된 유효성분이 16시간 동안 45% 이하로 용출됨.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

고점도 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 : 저점도 하이드록시프로필메틸셀룰로오스의 중량비가 2.6 ~ 1 : 1 인 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 제제는 총 중량이 150 mg 내지 160mg 인 것이 특징인 제제.

청구항 5

제 2 항에 있어서,

pH 6.8 용출액 조건에서 포함된 유효성분이 24시간 동안 45% 이하로 용출되는 것이 특징인 제제.

청구항 6

제 2 항에 있어서,

상기 서방층은 전체 서방층 100 중량부에 대하여, 모사프리트 구연산염 14.11 중량부, 점도가 4,000cps인 히드록시프로필메틸셀룰로오스 10.67 중량부, 100,000cps인 히드록시프로필메틸셀룰로오스 18.67 중량부, 미결정 셀룰로오스 17.33 중량부, 유당수화물 12.65 중량부, 저치환도하이드록시프로필셀룰로오스 18.67 중량부, 폴리비닐피롤리돈 6.67 중량부, 경질무수규산 0.41 중량부, 스테아르산마그네슘 0.83 중량부로 이루어진 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

상기 소화기 증상은 기능성 소화불량증인 것인 제제.

발명의 설명

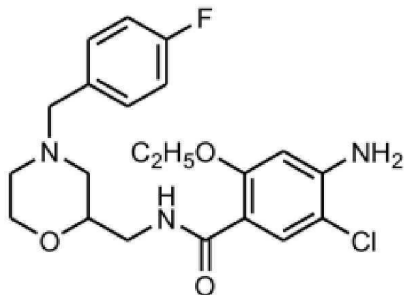
기술 분야

[0001] 본 발명은 총 중량이 200mg 이하인 작은 크기의 모사프리트 함유 1일 1회 경구투여 서방정 제제 및 모사프리트와 라베프라졸(rabeprazole)의 복합제제에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 모사프리트(Mosapride, 4-amino-5-chloro-2-ethoxy-N-([4-(4-fluorobenzyl)-2-morpholinyl]methyl)benzamide)는 하기 화학식 1의 구조식을 갖는 공지의 화합물로서, 모사프리트 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, 당뇨병 과분비성 위병증(Diabetic gastropathy), 소화불량(dyspepsia), 위염(gastritis), 역류성 식도염(gastroesophageal reflux disease)의 치료에 우수한 효능을 나타내는 약제이다. 모사프리트는 비선택적 5-HT4 수용체 작용제인 시사프리트에서 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]



[0004]

[0005] 모사프리트는 경구 투여시 소화관 흡수율이 93%이상이며, 간, 소장, 위, 신장, 부신에 혈장 중 농도의 10배 이상 높은 농도로 분포하고, 폐, 약하선, 췌장, 하수체, 갑상선, 비장 등에도 높은 농도로 분포하며 뇌, 안구 중에는 혈중 농도의 1/2정도로 낮게 분포한다. 모사프리트는 경구투여시 최고혈중농도에 도달하는 시간이 0.5 ~

1.4 시간으로 빠른 약효 발현 시간을 보인다.

- [0006] 모사프리트는 반감기가 1.3 ~ 2시간으로 짧기 때문에 약물이 체내에 흡수된 후 빠르게 소실되어 약효지속시간이 짧아 하루에 수차례 복용해야 하는 문제점을 가지고 있다. 모사프리트는 현재 정제의 형태로 개발되어 시판되고 있으며, 모사프리트 5mg 함유 1회 1정을 1일 3회 투여하도록 되어 있다. 따라서, 복용 횟수 감소를 통해 환자의 복용 순응도를 높이고, 약물의 혈중 농도를 지속적으로 유지시켜 약효를 지속적으로 유지시킬 필요가 있다.
- [0007] 일반적인 서방정의 경우 초기에 유효혈중 농도 도달에 오랜 시간이 걸리는 단점이 있다. 또한, 경구투여 후 신속한 약리활성을 발현시키면 24시간동안 유효한 약리활성을 지속시키기가 어렵다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0008] 본 발명의 목적은 경구투여 후 신속한 약리활성을 발현시키면서 24시간동안 유효한 약리활성을 지속시키는, 총 중량이 200mg 이하, 바람직하게는 150 mg 내지 160mg인 작은 크기의 모사프리트 함유 1일 1회 경구투여 서방정 제제를 제공하는 것이다.
- [0009] 본 발명의 다른 목적은 모사프리트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과, 라베프라졸(rabeprazole) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 복합제제를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0010] 상기 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 유효성분으로 모사프리트, 이의 염 또는 이의 수화물을 함유하는, 소화기 증상 개선용 1일 1회 경구투여 제제로서, 상기 제제의 총 중량은 200 mg이하 이고, 이 가운데 유효성분의 함량은 10 mg 내지 20 mg이며, 상기 제제는 식전에 투여하는 것을 특징으로 하는 것인 제제를 제공한다.
- [0011] 또한 본 발명은 유효성분으로 모사프리트 또는 이의 염을 함유하는, 1일 1회 경구투여 서방성 또는 제어방출형 제제로서,
- [0012] 상기 제제는 위장관에서의 체류시간이 18 시간 ~ 24시간이며, 위장관 통과시, 위에서 20 ~ 50 %의 모사프리트 또는 이의 염을 용출시키고, 장관에서 50 ~ 80%의 모사프리트 또는 이의 염을 용출시키는 것이며,
- [0013] 유효성분, 충전제, 붕해제 및 첨가제를 포함하는 속방층과,
- [0014] 유효성분, 충전제, 붕해제, 방출제어 기재 및 첨가제를 포함하는 서방층을 포함하고,
- [0015] 상기 방출제어 기재는 80,000cps 내지 120,000cps의 고점도 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 : 2,000cps 내지 20,000cps의 저점도 하이드록시프로필메틸셀룰로오스의 중량비가 10 ~ 1 : 1 로 혼합 사용하여, 대한민국약전 용출 시험법 제 2법(패들법)에 따라 37°C pH 4.0, 6.8. 1.2, 및 물 용출액에서 하기의 용출 프로파일을 만족하는 것이 특징인 모사프리트 경구투여 제제를 제공한다:
- [0016] 1) pH 4.0, pH 1.2 및 물 용출액 조건에서 포함된 유효성분이 1시간 후 25~45%, 8시간 후 60~80%, 24시간 후 85% 이상 용출됨.
- [0017] 2) pH 6.8 용출액 조건에서 포함된 유효성분이 16시간 동안 45% 이하로 용출됨.
- [0018] 이하, 본 발명을 자세히 설명한다.
- [0019] 약물은 위장관을 통과하면서 투여제형에서 방출되고 최종적으로는 용해, 흡수된다. 약물이 흡수되기 위해서는 먼저 흡수부위에서 체액 중에 용출 및 용해되어야 한다. 예를들면, 정제 또는 캡셀제의 형태로 경구 투여된 약물은 그 약물분자가 위장관내에서 용출 및 용해되어야 비로소 흡수된다. 또한, 1일 1회 투여약의 경우 24시간 지속적인 효과를 나타내기 위해서, 혈중 반감기가 짧은 모사프리트 또는 이의 염은 20시간 이상 위장관내에서 체류하면서, 20시간 이상에 걸쳐 용출, 용해 및 흡수되는 것이 바람직하다. 위장관내에서 체류시간은 사용되는 제제 내 성분들의 종류 및/또는 조성비를 통해 조절할 수 있다.
- [0020] 한편, 위의 pH는 1~3, 십이지장의 pH는 5~7, 상행결장의 pH는 7~8, 공장의 pH는 6.5이다. 경구 투여후 16시간 이내에 위장관 내 다양한 기관에서 모든 약물이 용출되면, 모사프리트 또는 이의 염은 반감기가 1.3 ~ 2시간으로 짧기 때문에 약물이 체내에 흡수된 후 빠르게 소실되어 약효지속시간이 짧아 24시간 약효를 지속시킬 수 없다.

- [0021] 본 발명에 따른 모사프리트 경구투여 제제는, 모사프리트 또는 이의 염(예, 구연산염), 충전제, 붕해제, 첨가제(예, 결합제)를 포함하는 서방층과, 모사프리트 또는 이의 염, 충전제, 붕해제, 방출 제어 기제 및 첨가제(예, 결합제)를 포함하는 서방층을 포함하며, 이중정 또는 다중정일 수 있고, 선택적으로 활택제를 포함할 수 있다.
- [0022] 본 발명은 총 중량이 200mg 이하, 바람직하게는 150 mg 내지 160mg인 작은 제제 크기로 인하여, 복용시 목넘김이 매끄러워 복용 편의성이 있고, 복약 순응도를 증가시킬 수 있으며, 경제적이다.
- [0023] 한편, 본 발명은 모사프리트 또는 이의 염을 함유하는 경구투여 제제의 신속한 약리활성 발현과 24시간 동안 약리 활성의 지속을 동시에 충족시키기 위하여, 약물을 신속하게 방출되도록 하는 서방층과 서서히 방출되도록 하는 서방층으로 이루어진 이중형 정제 제조시, 서방층 내 방출제어 기제로 고점도 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC) 및 저점도 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC)를 혼용하면서 이들의 중량비를 조절하여, pH가 상이한 각 위장관 내 부위에서의 용출률 및/또는 위장관에서의 체류시간을 제어할 수 있다.
- [0024] 본 발명자들은 pH4에서의 용출을 실험을 통해, 서방화 기제로 저점도 HPMC만을 사용하면 모사프리트 또는 이의 염이 6시간 이전에 100% 용출되어버리고, 서방화 기제로 고점도 HPMC만을 사용하면 모사프리트 또는 이의 염이 24시간 이후에도 100% 용출되지 못하는 것을 발견하였다. 본 발명자들은 이에 기초하여, 저점도 HPMC와 고점도 HPMC를 일정한 비율로 혼합하여, ~ pH6.8인 소장 및/또는 대장에서도 모사프리트 또는 이의 염이 용출되도록, 소장 이전까지의 체류시간 및 용출율뿐만아니라 소장 이후의 체류시간 및 용출율을 조절함으로써, 24시간동안 유효한 약리활성을 지속하는 1일 1회 경구투여 서방정 제제를 제조하였다(도 9 및 도 10).
- [0025] 특히, 24시간 동안 약리 활성의 지속 효과는 pH 6.8 용출액 조건에서 모사프리트 또는 이의 염이 16시간 동안, 바람직하게는 24시간 동안 45% 이하로 용출될 수 있기 때문에 가능하다.
- [0026] 본 발명자들은 놀랍게도, 서방층 내 모사프리트 또는 이의 염의 방출제어 기제로 고점도 HPMC 및 저점도 HPMC를 혼용하면 pH 4에서 24시간 내 100%의 용출율을 나타내는 반면 pH 6.8에서는 용출율이 현저히 낮아지는 것을 발견하였다. 따라서, 위를 지나 십이지장 또는 이후의 소화관에서는 용출율을 낮추어 경구 투여후 16시간 이후에도 장관에서 약물이 용출되어 약효를 20시간 내지 24시간 부근에서도 발휘시킬 수 있다.
- [0027] 따라서, 본 발명에 따른 모사프리트 함유 경구투여 서방정 제제는 고점도 HPMC 및 저점도 HPMC의 혼용비를 조절하여, 바람직하게는 위장관 통과시, 위에서 20 ~ 50 %의 모사프리트 또는 이의 염을 용출시키고, 장관에서 50 ~ 80 %의 모사프리트 또는 이의 염을 용출시킬 수 있다.
- [0028] 고점도 HPMC의 점도는 80,000cps 내지 120,000cps이며, 100,000cps의 점도를 가진 HPMC가 바람직하다. 저점도 HPMC의 점도는 2,000cps 내지 20,000cps이다. 본 실시예에서는 저점도의 HPMC는 4,000cps를 사용하였다. 본 발명에서, 고점도 HPMC : 저점도 HPMC의 중량비가 10 ~ 1 : 1 , 바람직하게는 2.6 ~ 1 : 1로 혼합 사용할 수 있다.
- [0029] 서방성 기체인 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC)는 방출제어용 고분자의 일종이며, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐아세테이트 등의 일반적인 방출제어용 고분자에 비해 상대적으로 긴 용출시간을 가지고 비교적 일정한 용출률 제어가 가능하다. HPMC는 점도 조절이 용이하다. 그러나 저점도 HPMC의 경우 고점도 HPMC에 비해 많은 양이 필요하므로, 정제의 크기가 커지고 결과적으로 제조 단가가 높이며, 부피가 큰 정제의 제조가 불가피해 복용편의성이 떨어진다. 다만 점도가 120,000 cps 이상의 고점도의 HPMC는 저점도 HPMC에 비해 약리학적 유효성분인 모사프리트 구연산염과의 균일한 혼합이 어렵다. 방출제어용 고분자와 약리학적 유효성분의 균일하지 못한 혼합은 서방정의 불균일한 용출률을 초래하며, 이런 이유로 종래 기술에서는 정제의 중량이 늘어남에도 불구하고 주로 저점도 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 사용하였다.
- [0030] 이러한 문제점을 해결하기 위해 본 발명에서는 고점도와 저점도의 HPMC를 중량비가 10~1:1로 되도록 혼합한 후 결합제인 포비돈과 부형제인 미결정셀룰로오스, 유당, 붕해제인 저치환도하이드록시프로필셀룰로오스 를 특정한 비율로 첨가한 결과 고점도 HPMC의 단점을 극복하고 균일한 혼합을 가능하게 하였다., 또한, 정제 팽창(scale-up)시 생길 수 있는 변수를 줄여 과립의 크기 및 타정압에 따른 용출 변화가 거의 발생하지 않아 서방화제인 폴리메틸메타크릴레이트 계열의 유드라짓 PL-PO(Anionio Methacrylate Copolymer Type A)의 단점으로 지적되고 있는 과립의 크기 및 타정압에 따른 용출속도의 변화로 인한 재현성 확보에 어려움의 문제도 해결하였다.
- [0031] 한편, 고점도 HPMC의 사용량(중량 기준)이 저점도 HPMC 사용량보다 많게 혼합함으로써, 저점도 HPMC 사용량이 고점도 HPMC 사용량보다 많을 때 나타나는 문제점인 빠른 용출시간 문제를 해결하여 1일 1회 복용이 가능한 서방화 제제를 제조하였다.

- [0032] 특히, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC)는 같은 점도라도 입자의 분쇄도가 더욱 일정하며 분산이 우수한 물리적인 형태(Physical form)인 것이 좋다.
- [0033] 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC)는 제제 중량의 5 내지 20 중량%를 첨가하며, 바람직하게는 8 내지 16 중량% 첨가할 수 있다. HPMC를 5 중량% 미만 첨가하면 급속한 약물 용출률을 보이며, 20 중량%를 초과하여 첨가하면 균일한 약물 용출률을 나타내지 않는다.
- [0034] 본 발명의 유효성분인 모사프라이드는 소화관 콜린 작동성 신경상의 세로토닌(5-HT) 수용체에 선택적으로 작용하여 신경말단에서 아세틸콜린의 유리를 촉진시키며, 상기 아세틸콜린은 소화관 평활근 운동을 촉진하여 강력한 소화관 운동 및 위 배출 촉진 작용을 하는 세로토닌 수용체 효능제로써, 모사프라이드 구연산염은 모사프라이드의 한 종류로 두 물질은 약리학적으로 동일하며, 모사프라이드 구연산염은 모사프라이드에 비해 물에 대한 용해성이 우수하고 녹는점이 높아 제조 및 정제가 용이하다.
- [0035] 본 발명의 경구용 모사프라이드 구연산염 서방정은 종래 기술과 비교하여 생물학적 활성은 동일하면서 서방성 기제를 사용하여 약물 방출 속도를 제어하면서 유효성분을 서서히 방출할 수 있는 제제 설계로 기존의 위장관 운동 장애의 환자의 경우 모사프라이드 구연산염을 1일 3회 경구 투여 하는 것을 1일 1회 경구 투여가 가능하도록 할 뿐만 아니라, 복용시 신속한 유효 치료혈중 농도 도달 및 지속적인 유효 치료혈중농도를 유지하게 하여 치료 효과를 상승시키며, 환자의 투여 요법을 단순화하여 환자에게 복용의 편의성 및 복용의 순응도를 향상시킬 수 있다.
- [0036] 약리학적 유효성분인 모사프라이드 또는 이의 염은 제제 중량 대비 10 내지 20 중량% 포함되는 것이 바람직하다. 10 중량% 미만이 포함되면 약리학적 효과가 떨어지며, 20중량% 초과하여 포함되면 연변, 설사, 구갈 등의 부작용이 발생할 수 있다. 서방정으로 제조하면 1일 1회 복용시 1정당 상기 유효성분의 중량은 약 10~20mg이 바람직하다.
- [0037] 본 발명에 따라 유효성분으로 모사프라이드, 이의 염 또는 이의 수화물을 함유하는, 1일 1회 경구투여 제제는, 즉시 용출이 발생하는 속방층과, 서방화 기제를 사용하여 약물의 용출속도를 제어하는 두 개의 서방층으로 이루어진 삼중층 제제일 수 있다. 상기 두 개의 서방층이 각각 점도가 다른 매트릭스형으로 제조되는 경우, 약물의 용출이 순차적으로 발생하게 함으로써 한 개의 서방층으로 형성되었을 경우보다, 약물의 용출을 용이하게 조절할 수 있다. 예컨대, 상기 두 개의 서방층 중 한 층은 증점제로서 잔탄검, 구아검 및 아라비아검 중에서 선택된 하나의 화합물을 더 첨가하여, 다른 서방층보다 점도가 높도록 형성시킬 수 있다.
- [0038] 그 외 자세한 설명을 위해 한국특허출원 제10-2013-0164433호의 명세서에 본 명세서에 통합된다.
- [0039] 본 발명에 따라 유효성분으로 모사프라이드, 이의 염 또는 이의 수화물을 함유하는, 1일 1회 경구투여 제제는 고점도 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(이하 HPMC라고 함) 대신 왁스류를 사용할 수 있으며, 이경우에도 유사한 용출 양상을 발휘할 수 있다. 즉, 서방층의 방출제어 기제로 고점도 HPMC 대신 왁스류를 사용하여 저점도 HPMC와 혼합하여 제조할 수 있다. 이때, 왁스류와 저점도 HPMC(Hydroxypropyl methylCellulose)를 중량비 20:1 내지 5:1로 혼합사용할 수 있다.
- [0040] 왁스류의 비제한적인 예로는 미결정질 왁스, 음이온성 왁스, 음이온성 에멀전화된 왁스, 표백된 왁스, 카르나우바 왁스, 세틸 에스터 왁스, 밀랍, 캐스터 왁스, 양이온성 에멀전화된 왁스, 세트리미드 에멀전화된 왁스, 에멀전화된 왁스, 글리세릴 베헤네이트, 미세결정 왁스, 비이온성 왁스, 비이온성 에멀전화된 왁스, 파라핀, 석유 왁스, 경랍 왁스, 백색 왁스, 황납, 이의 혼합물 등이 있다. 바람직하게는 상기 왁스류로, 미결정질 왁스, 카르나우바 왁스 또는 글리세릴 베헤네이트 등을 사용할 때 효과적이다. 왁스류는 제제 전체 중량대비 20 내지 32중량%로 사용하는 것이 바람직하고, 더 바람직하게는 24 내지 31중량%를 사용한다.
- [0041] 그 외 자세한 설명을 위해 한국특허출원 제10-2013-0164429호의 명세서는 본 명세서에 통합된다.
- [0042] 본 발명에 따라 유효성분으로 모사프라이드, 이의 염 또는 이의 수화물을 함유하는, 1일 1회 경구투여 제제는 상기 유효성분이 포함된 매트릭스 내에 상기 유효성분이 포함된 펠렛이 균일하게 분산된 형태일 수도 있다. 이때, 상기 제제는 Zero-order 형태와 유사한 용출패턴을 보이는 펠렛을 사용하고, Zero-order 형태와 유사한 용출패턴을 보일 수 있다.
- [0043] 예컨대, 상기 유효성분과 부형제 및 봉해제를 혼합한 후, 결합제를 가하여 연합 및 과립화 공정을 하고, 건조 정립 후 활택제를 혼합 및 펠렛 제조 공정을 통하여 펠렛을 제조하고, 상기 유효성분과 부형제 및 봉해제를 혼합한 후, 결합제와 상기에 제조된 펠렛을 가하여 연합 및 과립화 공정을 하고 건조 정립 후 활택제를 혼합하고

타정하여 제조할 수 있다.

- [0044] 그 외 자세한 설명을 위해 한국특허출원 제10-2013-0164432호의 명세서에 본 명세서에 통합된다.
- [0045] 본 발명에 따라 유효성분으로 모사프리트, 이의 염 또는 이의 수화물을 함유하는, 1일 1회 경구투여 제제는 속방층 및/또는 서방층의 매트릭스에 각각 독립적으로 유효성분 뿐만아니라 각종 첨가제를 함유할 수 있다.
- [0046] 또한, 본 발명에 따라 유효성분으로 모사프리트, 이의 염 또는 이의 수화물을 함유하는, 1일 1회 경구투여 제제는 속방층의 매트릭스, 서방층의 매트릭스 또는 속방층과 서방층의 결합체에, 각각 독립적으로 상기 유효성분이 함유된 코팅제로 표면코팅될 수 있다.
- [0047] 코팅제로 천연 및 합성 전분, 천연 및 합성 셀룰로오스, 아크릴, 레진, 메타크릴레이트, 셀락, 암모니아 메타크릴레이트 공중합체(유드라짓 RS), 암모니아 메타크릴레이트 공중합체(유드라짓 RL), 아미노 메타크릴레이트 공중합체(유드라짓 E), 아크릴산 에틸과 메틸 메타 아크릴레이트 공중합체(유드라짓 NE), 메타크릴산 공중합체(유드라짓 L) 및 메타크릴산 공중합체(유드라짓 S) 등이 있다.
- [0048] 그 외 자세한 설명을 위해 한국특허출원 제10-2013-0164427호의 명세서는 본 명세서에 통합된다.
- [0049] 본 발명에 따라 유효성분으로 모사프리트, 이의 염 또는 이의 수화물을 함유하는, 1일 1회 경구투여 제제는 과립형태의 속방부와 미니정제형태의 서방부를 포함할 수 있다 속방 효과를 가지는 과립과 서방 효과를 가지는 미니정제를 제조한 후 과립과 미니정제를 캡슐에 충전하는 것으로 제조 공정이 비교적 단순하고 종래의 이중정과 용출프로파일이 유사한 패턴을 보인다는 장점이 있다. 상기 제제는 미니정제와 과립을 혼합, 연합 및 과립화 공정을 통하여 각각 제조한 후 미니정제를 타정하고 과립과 미니정제를 캡슐에 충전시켜 제조할 수 있다.
- [0050] 그 외 자세한 설명을 위해 한국특허출원 제10-2013-0164431호의 명세서는 본 명세서에 통합된다.
- [0051] 일구체에에서, 본 발명에 따라 유효성분으로 모사프리트, 이의 염 또는 이의 수화물을 함유하는, 1일 1회 경구투여 제제는 하나 이상의 속방층과 하나 이상의 서방층을 포함하는 다수의 약물층을 포함하는 것으로, 다수의 약물층들은 각각 점도가다른 팽윤성 폴리머층을 통해 결합함으로써, 상기 각각 점도가 다른 팽윤성 폴리머층이 시간에 따라 순차적으로 붕해됨으로써 상기 약물층이 순차적으로 붕해되면서 상기 유효성분이 용출될 수 있다. 특정한 시간 내에 특정량의 모사프리트가 용출되도록 할 수 있어, 궁극적으로는 'Zero-order'형의 용출 프로파일을 구현할 수 있고, 아울러 복용시 신속한 유효 치료혈중농도 도달 및 지속적인 유효 치료혈중농도를 일정하게 유지하여 치료효과를 상승시키며, 환자의 투여 요법을 단순화하여 환자에게 복용의 편의성 및 복용의 순응도를 향상시킬 수 있다.
- [0052] 상기 팽윤성 폴리머층은 폴리비닐알콜, 카보머, 폴리에틸렌옥사이드, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 및 카르복시메틸셀룰로오스로 이루어지는 군으로부터 선택된 팽윤성 고분자를 하나 이상 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0053] 상기 팽윤성 고분자의 함량은 고분자의 종류에 따라 상이할 수 있으나, 제제의 총 중량대비 40 내지 95 중량%를 함유하는 것이 바람직하며, 각 약물층간 서로 다른 점도를 갖도록 하는 것이 바람직하다.
- [0054] 상기 팽윤성 고분자층은 각기 다른 점도로 인해 각 약물층이 순차적으로 용출되도록 하는 역할을 하여, 약물의 용출 프로파일이 'Zero-order'형이 되도록 함으로써 궁극적으로는 필요에 의해 특정한 시간이 경과한 후 적절한 양의 약물이 용출되도록 하는 기능을 한다. 상기 각 팽윤성 고분자층의 점도는 제1 팽윤성 고분자층부터 순차적으로 증가되는 것이 바람직하다.
- [0055] 각 팽윤성 폴리머층의 점도는 4000cps 내지 140,000cps가 바람직하다. 점도가 4000cps 미만일 경우에는 상기 팽윤성 폴리머층의 팽윤이 충분히 이루어지지 않고 약물의 용출이 발생할 가능성이 있어, 이상적인 'Zero-order'형의 용출을 실현할 수 없고, 점도가 140,000cps를 초과할 경우에는 팽윤성 폴리머층을 형성하는 다른 성분과의 균일한 혼합이 어려워져 약물의 용출이 지연되므로 이상적인 'Zero-order'형의 용출을 실현할 수 없다.
- [0056] 상기의 팽윤성 폴리머층은 폴리비닐알콜 또는 카보머 등 팽윤성 고분자를 팽윤성 폴리머층 중량의 20 내지 80중량%와 부형제, 붕해제 및 활택제 중에서 선택되는 하나 이상의 첨가제 또는 이들의 혼합물로 이루어진 충전제를 20 내지 80중량%를 혼합하여 연합 및 과립화 공정을 하고, 케비넷 건조기에서 50 내지 60℃ 온도로 LOD 2%이하로 건조 정립시켜 제조할 수 있다. 이후 상기 제조된 약물층과 팽윤성 폴리머층 등 다층정에 포함될 타정물을 직경 12.0mm 다이에 순차적으로 충전한 후 유압프레스를 이용하여 8MPa 압력을 가하여 단일화된 다층정을 제조한다.

- [0057] 상기 모사프리드를 유효성분으로 하는 각 약물층은 모사프리드와 병용하여 복용이 가능한 다른 약물층일 수도 있다. 모사프리드와 병용 가능한 유효성분으로는 이토프리드, 시사프리드, 라니티딘, 니자티딘, 시메티딘, 파모티딘, 탐솔로신, 심바스타틴, 레보드로프로피진, 플루바스타틴 등이 있다.
- [0058] 그 외 자세한 설명을 위해 한국특허출원 제10-2013-0164434호의 명세서는 본 명세서에 통합된다.
- [0059] 봉해제는 수분을 흡수하여 제제의 봉해를 촉진하여 모사프리드 또는 이의 염의 용출을 향상시키기 위해 사용된다. 본 발명에서 속방층 및 서방층에 사용되는 봉해제의 비제한적인 예는 각각 독립적으로 크로스카멜로오스 소듐(Croscamellose sodium), 소듐 스타치 글리콜레이트(Sodium starch glycolate), 미세결정 셀룰로오스(microcrystalline cellulose), 크로스포비돈(Crospovidone, cross-linked povidone)과 기타 상업적으로 유용한 폴리비닐피롤리돈(Polyvinylpyrrolidone, PVP, Povidone), 저치환 하이드록시프로필셀룰로오스(Hydroxypropylcellulose, low substituted), 알긴산(alginic acid), 분말성 셀룰로오스, 전분(starch), 소듐 알기네이트(sodium alginate), 이의 혼합물일 수 있다. 봉해제로, 저치환도 하이드록시프로필셀룰로오스, 크로스포비돈이 바람직하다. 봉해제는 경구용 고형 제제에 첨가하여 약제학적으로 허용되는 방법으로 추가적으로 첨가될 수 있으며 제제의 보다 신속한 방출을 목적으로 2차 봉해제를 추가로 사용할 수 있다. 봉해제는 전체 중량 대비 10 ~ 30 중량%로 사용하는 것이 바람직하고, 가장 바람직하게는 20 ~ 30 중량%를 사용한다.
- [0060] 본 발명에서 속방층 및 서방층에 사용되는 부형제의 비제한적인 예는 각각 독립적으로 유당, 만니톨, 포도당, 소르비톨, 텍스트린, 수크로오스 또는 이의 혼합물일 수 있다. 유당은 타정의 용이성을 향상시키고 용출액에서 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC)와 공존시 수용성 채널 형성이 용이하며, 정제의 형태를 유지하는 역할을 한다. 또한, 유당이 고점도의 HPMC와 혼합되어, 모사프리드 구연산염과 HPMC와의 균일한 혼합을 가능하게 한다. 유당은 제제 중량의 15 내지 30 중량%를 첨가하는 것이 바람직하다. 유당을 제제 중량의 15 중량% 미만으로 사용하면, 고점도의 HPMC와 이의 염의 균일한 혼합이 어려우며, 정제 제조시 혼합물이 타정기의 펀치(punch)와 달라붙어 스틱킹(Sticking)현상을 일으킬 수 있으며 30 중량%를 초과하여 사용하면 제제의 전체 중량이 증가하는 문제가 있다. 유당 대신하여 만니톨을 제제 중량의 10 내지 30 중량%, 소르비톨을 제제 중량의 10 내지 30 중량%, 포도당은 제제 중량의 20 내지 40 중량%, 텍스트린은 제제 중량의 20 내지 30 중량% 또는 수크로오스를 제제 중량의 20 내지 40 중량%로 사용할 수 있다.
- [0061] 본 발명은 속방층 및 서방층에 수용성 고분자로서 유기용매에도 용해 가능하며 제제의 결합력을 증대시키는 역할을 하는 결합제를 사용할 수 있다. 사용가능한 결합제의 비제한적인 예로 폴리비닐피롤리돈(관용명은 포비돈이며 분자량이 30인 포비돈 K-30이 사용됨)가 있다. 결합제는 제제 중량의 3 내지 10 중량%를 첨가하는 것이 바람직하며, 결합제를 3 중량% 미만으로 첨가할 경우 결합력이 약하여 정제의 타정이 어려우며, 결합제를 10 중량% 초과하여 첨가할 경우 약물의 용출을 조절이 어려워진다.
- [0062] 본 발명에서 속방층 및 서방층에 사용가능한 활택제의 비제한적인 예는 각각 독립적으로 경질무수규산, 이산화규소, 탈크, 스테아린산, 스테아린산마그네슘 또는 이의 혼합물일 수 있다. 활택제는 분립체의 유동성을 향상시켜 타정기의 하부인 다이(die)로의 충전성을 증가시키고, 분립체 상호 간 및 분립체와 타정기의 상부인 펀치(punch)-다이(die) 간의 마찰을 감소시켜 정제의 압축 및 방출을 용이하게 한다.
- [0063] 활택제는 제제 중량 대비 0.5 내지 5 중량%를 첨가하는 것이 바람직하며, 활택제를 0.5 중량% 미만으로 첨가할 경우 정제의 타정이 어려워지며, 5 중량% 초과하여 첨가할 경우 활택제 과립의 코팅현상으로 인하여 정제의 용출 양상에 영향을 미친다.
- [0064] 본 발명에 따른 모사프리드 경구투여 제제의 조성은 제제 총 중량 대비 약리학적 유효성분인 모사프리드 또는 이의 염 10 내지 15 중량%, 고점도 히드록시프로필메틸셀룰로오스 5 내지 10 중량%, 저점도 히드록시프로필메틸셀룰로오스 5 내지 10 중량%, 유당 15 내지 30 중량%, 포비돈 3 내지 10 중량%, 활택제류 0.5 내지 5 중량%를 함유할 수 있다. 속방층과 서방층으로 이루어진 이중 정제 형태의 모사프리드 구연산염 서방성 정제 조성물이다.
- [0065] 일구체예로, 본 발명에 따른 모사프리드 경구투여 제제는 서방층과 속방층을 혼합, 연합 및 과립화 공정을 통하여 각각 제조한 후 타정하여 제조할 수 있다. 우선 서방층에는 서방층 총 중량 기준으로 약리학적 유효성분으로 모사프리드 또는 이의 염 13 내지 15 중량%를 유당 15 내지 30 중량%와 히드록시프로필메틸셀룰로오스 25 내지 35 중량%와 저치환도하이드록시프로필셀룰로오스를 15 내지 30 중량%로 혼합한 후, 미리 적당량의 에탄올에 용해시킨 포비돈 3 내지 10 중량%를 결합액으로 가하여 연합 및 과립화 공정을 하고, 케비넷 건조기에서 50~60℃ 온도로 건조감량(LOD) 2%이하로 건조 정립시킨다. 그 후에 적당량의 활택제류를 혼합하여 제조한다. 속방층에는

속방층 총 중량 기준으로 모사프리트 또는 이의 염 6 내지 8 중량%를 유당 15 내지 30 중량%와 저치환도하이드록시프로필셀룰로오스 25 내지 40 중량%와 혼합한 후, 미리 적당량의 에탄올에 용해시킨 포비돈 3 내지 10 중량%를 결합액으로 가하여 연합 및 과립화 공정을 하고, 케비넷 건조기에서 50~60℃ 온도로 LOD 2%이하로 건조 정립시킨다. 그 후에 적당량의 활택제류를 혼합하여 제조한다. 상기에서 제조한 혼합물 중 서방층을 1 차 타정한 후 그 위에 상기 속방층을 충전하여 2 차 타정을 실시함으로써 다층 정제를 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 충전하여 단회 타정하는 것도 가능하다.

[0066] 본 발명에 따른 모사프리트 경구투여 제제는 속방층과 서방층을 혼합하여 제조한 펠렛형 정제 또는 다중정일 수 있다.

[0067] 따라서, 본 발명에 따른 모사프리트 경구투여 제제는 건강한 사람을 이용한 인비보(In-Vivo) 시험에서 모사프리트 구연산염의 최고 혈중농도(Cmax ng/ml)는 40 ~ 50 ng/ml이고, 혈중농도-시간곡선하면적(AUC_t h*ng/ml)은 200 ~ 240 h*ng/ml이고, 최고혈중 농도도달시간(Tmax, h)은 1.0 ~ 4.0 h가 될 수 있다.

[0068] 본 발명에 따른, 동일한 활성성분을 포함하는 속방층과 서방층으로 이루어진 이층정제는 pH 4.0 용출액 900 ml를 사용하여 분당 50 회전 of 패들법 (대한민국약전 10 개정, 용출시험 제 2법)으로 용출 시험을 실시할 때, 용출 시험 개시 1시간 후, 8시간 후 및 24시간 후의 용출률은 25 ~ 45%, 60 ~ 80% 및 85% 이상이였다. 물, pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 용출액에서 약물의 용출시험을 수행한 결과, 종래 기술 및 본 발명에 따른 모사프리트 구연산염 서방성 제제는 각각 pH에 따른 상이한 용출양상을 나타내었다.

[0069] 상기 제제의 용출양상과 약리학적 동태를 비교함으로써 인체 내 약물 효과 발현에 미치는 영향을 예측하기 위하여 실시예의 조성 제제로 비글견(beagle dog)에서 약리활성을 확인하였다. 그 결과, 인비트로(in vitro) 용출양상에 따라 모사프리트 구연산염의 약리학적 동태가 변동됨을 확인할 수 있었고, 이는 인비트로(In-vitro)에서 적절한 모사프리트 구연산염 용출양상은 인비보(In-vivo)에서 약리활성을 바람직하게 나타내게 함을 확인할 수 있었다.

[0070] 나아가, 상기의 약리학적 동태를 확인한 제제로 모사프리트 구연산염의 인체 내 약리학적 동태를 확인한 결과 본 발명의 목적인 신속한 약리활성을 나타냄을 확인할 수 있었고, 치료 효과가 지속되기 위한 최소유�효혈중 농도 이상의 모사프리트 구연산염 혈중농도가 24시간 동안 유지됨을 확인할 수 있었다.

[0071] 본 발명의 제제는 식전에 복용할 수도 있고, 식후에 복용할 수도 있으나, 임상적으로 식전 공복시에 복용하는 것이 음식물의 영향을 보다 덜 받음을 확인하였다.

[0072] 본 발명의 제제는 위장관 질환의 예방, 치료 또는 개선에 효과적일 수 있으며, 또한 소화기 증상의 개선에도 유용할 수 있다.

[0073] 상기 위장관 질환은 만성 소화불량, 비궤양성 소화불량, 만성설사, 과민대장, 자극성 장염, 만성 위염, 만성 복통, 신경성 위장병 등 여러 가지 이름으로 불리기도 하며, 위장관의 통증, 변비, 설사, 구토 등 여러 가지 증상을 반복적으로 가지는 질환으로서, 위장관에서 발생하는 다양한 증상을 예로 들 수 있으나 그 종류가 이에 제한되지는 않는다. 또한 상기 소화기 증상은 소화불량증을 포함하며, 구체적으로 로마 기준(Rome Criteria)에 의해, 보다 구체적으로는 로마 기준 III(Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders)에서 분류된 기능성 소화불량증(functional dyspepsia)일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0074] 본 발명에 따라 유효성분으로 모사프리트, 이의 염 또는 이의 수화물을 함유하는, 1일 1회 경구투여 제제는 모사프리트, 이의 염 또는 이의 수화물을 함유하는 펠렛을 왁스류로 코팅하여 캡슐에 투입할 수 있다. 왁스류의 코팅층 두께 및 점도를 다르게 조절하여 초기 약물 방출 속도를 제어하고, 복용 시 원하는 시간에 초기 용출시간이 조절 가능하다. 캡슐 제제는 펠렛의 형태로 캡슐에 충전하거나 캡슐기제로 피포 성형할 수 있다.

[0075] 예컨대, 모사프리트, 이의 염 또는 이의 수화물을 포함하는 제어방출형 캡슐 제제는 모사프리트 등과 부형제 및 봉해제를 혼합한 후, 결합제를 가하여 연합 및 과립화 공정을 하고, 건조 정립 후 활택제를 혼합 및 펠렛 제조 공정을 통하여 제조한 펠렛을 왁스류로 코팅하여 펠렛 코팅물을 제조한 후 캡슐에 충전하여 제조한다.

[0076] 상기 왁스류는 상기 펠렛에 코팅되어 용출시간을 지연시키기 위해 사용되며, 본 발명의 제제에 사용될 수 있는 왁스류의 일례로는 미결정질 왁스, 음이온성 왁스, 음이온성 에멀전화된 왁스, 표백된 왁스, 카르나우바 왁스, 세틸 에스터 왁스, 밀랍, 캐스터 왁스, 양이온성 에멀전화된 왁스, 세트리미드 에멀전화된 왁스, 에멀전화된 왁

스, 글리세릴 베헤네이트, 미세결정 왁스, 비이온성 왁스, 비이온성 에멀전화된 왁스, 파라핀, 석유 왁스, 경랍 왁스, 백색 왁스, 황납으로 구성된 군에서 선택된 어느 하나 또는 그들의 혼합물을 사용할 수 있다. 바람직하게는 상기 왁스류로, 미결정질 왁스, 카르나우바 왁스 또는 글리세릴 베헤네이트 등을 사용할 때 효과적이다. 왁스류는 펠렛 전체 중량대비 20 내지 32중량%로 사용하는 것이 바람직하고, 더 바람직하게는 24 내지 31중량%를 사용한다. 하지만 왁스류 코팅층의 두께 및 왁스의 점도에 따라 용출속도의 속도가 조절이 가능하다는 점에서 상기의 중량 범위를 벗어나도 무방하다.

[0077] 또한 본 발명에 있어서, 상기 모사프리트 구연산염과 상기 왁스류의 건조 중량을 기준으로 5:1 내지 1:5 중량비(w/w)로 혼합하여 펠렛을 제조하는 것이 바람직하다.

[0078] 그 외 자세한 설명을 위해 한국특허출원 제10-2013-0164426호의 명세서에 본 명세서에 통합된다.

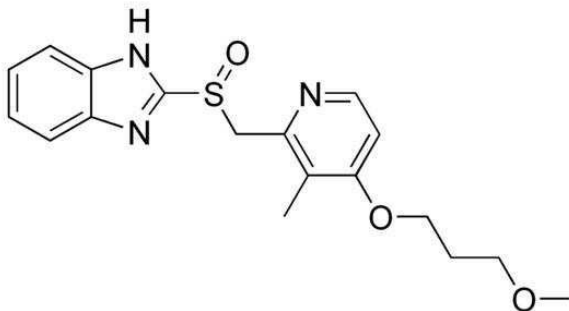
[0079] 또 하나의 양태로서, 본 발명은 또한 모사프리트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과, 라베프라졸(rabeprazole) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 복합제제를 제공한다.

[0080] 본 발명은 모사프리트(mosapride) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물, 및 라베프라졸(rabeprazole) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물을 포함하는, 복합 제제를 제공한다.

[0081] 본 발명의 제1 유효성분인 모사프리트는 상기에서 설명한 바와 같다.

[0082] 본 발명의 제2 유효성분인 라베프라졸은 벤즈이미다졸(benzimidazole) 유도체로 위산분비를 억제하는 약물로서, 하기 화학식 2의 구조를 갖는다. 라베프라졸은 위 점막의 벽세포(parietal cell)의 산 분비 표면에서 H⁺/K⁺ATPase를 저해하여 위산분비를 억제하는 프로톤 펌프 억제제(proton pump inhibitor, PPI)로 알려져 있다. 이 효과는 용량 의존적이며 기초 산분비 및 자극에 의한 산분비 저해를 유발하여 위, 십이지장 궤양 등의 치료제로 주목받고 있다.

[0083] [화학식 2]



[0084]

[0085] 본 발명에서 상기 제1 조성물 및 제2 조성물은 각각 희석제, 봉해제, 결합제, 안정화제, 활택제, 착색제 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 약학적으로 허용가능한 첨가제를 추가로 포함할 수 있다. 희석제, 봉해제, 결합제, 안정화제, 활택제 및 착색제에 대하여는 상기에서 설명한 바와 같고, 당업계에서 제형 제조시 통상적으로 사용되는 것을 사용할 수 있다.

[0086] 또한 본 발명에서 상기 제1 조성물 및 제2 조성물은 정제, 펠렛 또는 과립의 형태일 수 있으며, 바람직하게는 정제의 형태일 수 있다. 정제의 경우 가장 일반적으로 사용되는 제형으로서 일정량의 유효성분을 함유시킬 수 있고, 다양한 목적, 기능 및 크기에 따라 저렴한 대량생산이 가능한 제형이다. 이에 본 발명의 모사프리트, 라베프라졸 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 정제의 형태로 존재하는 것일 수 있다.

[0087] 또한 본 발명의 복합 제제는 경질 또는 연질 캡슐에 포함된 캡슐제일 수 있다. 상기 캡슐제의 기재로는 히프로멜로오스, 폴루란, 젤라틴, 폴리비닐알콜 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 통상적으로 캡슐 피막 등으로 사용될 수 있는 물질이면 모두 포함될 수 있다.

[0088] 바람직하게는 본 발명에서 상기 모사프리트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물은 서방출형 조성물일 수 있다. 보다 구체적으로 본 발명에서 제1 조성물은 모사프리트 구연산염의 서방정일 수 있으며, 이에 대하여는 상기에서 설명한 바와 같다.

[0089] 또 다른 양태로서 본 발명은 모사프리트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 서방출형 제1 조성물,

모사프리드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 속방출형 제2 조성물, 및 라베프라졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제3 조성물을 포함하는, 복합 제제를 제공한다.

- [0090] 바람직하게는 상기 제1 조성물 및 제2 조성물 또한 정제, 펠렛 또는 과립의 형태일 수 있으며, 바람직하게는 정제의 형태일 수 있으며, 바람직하게는 정제, 보다 구체적으로는 미니정제일 수 있다. 본 발명에 있어서, 미니정제는 정제와 마찬가지로 의약품을 일정한 형상으로 압축하여 만든 것을 말하나, 직경의 변화가 없는 보통의 정제와는 다르게 미니정제의 직경이 다양하게 변화가 가능하고, 미니정제의 직경이 작아질수록 캡슐 내에 투입 가능한 미니정제의 개수가 증가한다는 특징을 가지고 있다.
- [0091] 또한 본 발명의 복합 제제는 경질 또는 연질 캡슐에 포함된 캡슐제일 수 있다. 상기 캡슐제는 의 pharmaceutics 액상, 현탁상, 물상, 분말상, 과립상, 미니정제 또는 펠렛 등의 형태로 캡슐에 충전하거나 캡슐기제로 피포 성형하여 만든 것을 포함하나, 본 발명에서 사용한 캡슐제는 과립과 미니정제의 형태로 캡슐에 동시에 충전하거나 캡슐기제로 피포 성형하는 방법을 사용할 수 있다.
- [0092] 또 다른 양태로서, 본 발명은 모사프리드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 1개의 속방출과 2개의 서방출로 이루어진 삼층정을 포함하는 제1 조성물; 및 라베프라졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물을 포함하는, 복합 제제를 제공한다.
- [0093] 본 발명에서 상기 제1 조성물은 유효성분, 충전제, 붕해제, 첨가제를 포함하는 속방출과, 유효성분, 충전제, 붕해제, 제어방출형(서방성) 기제, 첨가제를 포함하는 제1 및 제2 서방출을 포함할 수 있으며, 이에 대하여는 상기에서 설명한 바와 같다.
- [0094] 또한, 상기 제1 서방출과 제2 서방출은 각각 점도가 다를 수 있으며, 상기 점도를 조절할 수 있는 제어방출형 기제로 고점도 내지 저점도 하이드록시프로필메틸셀룰로오스를 중량비 10 : 1 내지 1 : 1로 혼합 사용할 수 있다.
- [0095] 구체적으로, 상기 제1 조성물은 대한민국약전 용출 시험법 제 2 법(패들법)에 따라 37°C pH 4.0, 6.8, 1.2 용출액에서 하기의 용출 프로파일을 만족할 수 있다:
- [0096] 1) pH 4.0, pH 1.2 용출액 조건에서 포함된 유효성분이 1시간 후 25 내지 45%, 8시간 후 60 내지 80%, 24시간 후 85% 이상 용출됨.
- [0097] 2) pH 6.8 용출액 조건에서 포함된 유효성분이 24시간 동안 45% 이하로 용출됨.
- [0098] 마찬가지로 본 발명의 복합 제제는 상기 제1 조성물, 제2 조성물 및 제3 조성물을 포함하는 캡슐제일 수 있다.
- [0099] 본 발명의 상기 삼중층 서방제제는 종래의 기술인 속방출과 서방출로 이루어진 이중층 제제에 비하여, 약물의 초기 유효혈중농도에 도달하는 시간은 동일하나 약물의 용출 지연시간을 보다 더 용이하게 조절할 수 있다는 장점이 있다.
- [0100] 또한 본 발명의 속방출과 두 개의 서방출로 이루어진 삼중층으로 형성된 경구투여용 서방정제는 경구로 투여되어 즉각적인 위장관 운동 장애 개선 효과를 나타낼 뿐 아니라 상당 시간 동안 활성성분 및 유효활성 대사체가 혈장 내에서 지속적으로 일정한 농도를 유지하므로, 투약 횟수를 감소시켜 복용의 편리성이 우수하고, 결과적으로 환자들에 대한 약물 적응성을 높여 투약 순응도를 높일 수 있으므로 매우 유용하다.

발명의 효과

- [0101] 본 발명에 따라 제조된 속방출과 서방출로 이루어진 이중층으로 된 경구투여용 정제는, 약학적으로 허용 가능한 서방화 기제를 사용하여 약물의 용출 속도를 제어방출가능하고 종래 기술과 비교하여 생물학적 활성은 동일하면서 복용시 신속한 유효 치료혈중농도 도달하여 즉각적인 위장관 운동 장애 개선 효과를 나타낼 뿐 아니라 상당 시간 동안 활성성분 및 유효활성 대사체가 혈장 내에서 지속적으로 일정한 농도를 유지한다. 그러므로 기존 제제에 비하여 투약 횟수를 감소시키면서도 제제의 크기를 소형화하여 복용의 편의성을 증진시킴으로써 결과적으로 환자들에 대한 약물 적응성을 높여 투약 순응도를 높일 수 있으므로 매우 유용하다.
- [0102] 또한 본 발명에 따른 복합제제는 모사프리드 및 라베프라졸의 상호작용에 의한 용출저하 현상 없이 약물의 속방출 성 방출을 가능하게 하여 향상된 약물의 용출률 및 생체이용률을 나타낼 뿐만 아니라, 제품 안정성이 우수하고, 부형제의 함량을 크게 낮출 수 있어 제형 크기로 인한 환자의 복약순응도를 높일 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0103] 도 1은 비교예 1에서 제조된 제제 및 대조약인 가스모틴정 5mg에 대해 pH 4.0 용출액에서 용출률을 나타낸 것이다.
- 도 2는 비교예 2 내지 4에서 제조된 제제에 대해 pH 4.0 용출액에서 용출률을 나타낸 것이다.
- 도 3은 비교예 5 내지 6에서 제조된 제제에 대해 pH 4.0 용출액에서 용출률을 나타낸 것이다.
- 도 4는 실시예 1 내지 7에서 제조된 제제에 대해 pH 4.0 용출액에서 용출률을 나타낸 것이다.
- 도 5는 실시예 3에서 제조된 제제에 대해 pH 4.0 용출액에서 용출률을 나타낸 것이다.
- 도 6은 실시예 3에서 제조된 제제에 대해 용출액 물에서 용출률을 나타낸 것이다.
- 도 7은 실시예 3에서 제조된 제제에 대해 pH 1.2 용출액에서 용출률을 나타낸 것이다.
- 도 8은 실시예 3에서 제조된 제제에 대해 pH 6.8 용출액에서 용출률을 나타낸 것이다.
- 도 9는 실험예 3에서 실시한 사전 임상테스트(Pre-clinical test)의 결과를 나타낸 것이다.
- 도 10은 실험예 4에서 실시한 임상테스트(clinical test)의 결과를 나타낸 것이다.
- 도 11은 본 발명에 따른 펠렛이 매트릭스에 분산된 모사프리트 구연산염 함유 매트릭스 제제에 대한 모식도를 나타낸 것이다.
- 도 12는 본 발명에 따른 속방층과 두 개의 서방층으로 구성된 모사프리트 등 유효성분을 포함하는 삼중층 서방 제제에 대한 모식도를 나타낸 것이다.
- 도 13은 본 발명에 따른 다수의 모사프리트 등 유효성분을 포함하는 약물층과 팽윤성 폴리머층으로 이루어진 결합층으로 형성된 다층정에 대한 모식도를 나타낸 것이다.
- 도 14는 본 발명에 따른 다수의 모사프리트 등 유효성분을 포함하는 약물층과 팽윤성 폴리머층으로 이루어진 결합층으로 형성된 다층정에 대한 모식도를 나타낸 것이다.
- 도 15는 본 발명에 따라 제형의 예시를 나타낸 것으로 유효성분이 포함된 매트릭스와 코팅층을 포함하는 매트릭스 제제의 모식도를 간략하게 나타낸 것이다.
- 도 16은 본 발명에 따라 제형의 예시를 나타낸 것으로 속방층과 서방층 구성을 간략하게 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0104] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.
- [0105] <실시예 1 내지 7 및 비교예 1 내지 6>
- [0106] 속방층을 제조: 표 1 및 표 2에 기재된 성분 함량에 따라, 모사프리트 구연산염과 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스(L-HPC)를 혼합한 후, 미리 에탄올에 녹인 포비돈 K-30액을 가하여 연합 및 과립화를 하고, 캐비넷 건조기에서 50~60℃ 온도로 30~40분 건조시켰다(LOD 2%이하). 정립한 후에 나머지 활택제들을 혼합하였다.
- [0107] 서방층 제조: 표 1 및 표 2에 기재된 성분 함량에 따라, 모사프리트 구연산염과 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 저점도 히드록시프로필메틸셀룰로오스(4000cps, HPMC 2910), 고점도 히드록시프로필메틸셀룰로오스(100,000cps, HPMC 2208), 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스(L-HPC)를 혼합한 후 미리 에탄올에 녹인 포비돈 K-30액을 가하여 연합 및 과립화 하고, 캐비넷 건조기에서 50~60℃ 온도로 30~40분 건조시켰다(LOD 2%이하). 정립한 후에 나머지 활택제들을 혼합하였다.
- [0108] 이층정 제조: 상기 제조한 속방층과 서방층 혼합물을 이용하여 이층정을 타정하고, 오파드라이-OY-C-7000A(컬러 콘사의 상품명) 코팅기제로 통상적인 방법으로 필름 코팅하여 1정 중 모사프리트로써 15mg 함유된 모사프리트 구연산염 서방정을 제조하였다.

표 1

[0109]

구분	분 류	성 분	비교예 1	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6	실시예 7
속방층	주성분	모사프리트 구연산염	5.29	5.29	5.29	5.29	5.29	5.29	5.29	5.29
	부형제	미결정셀룰로오스	21.00	21.00	21.00	21.00	21.00	21.00	21.00	21.00
	부형제	유당수화물	18.76	18.76	18.76	18.76	18.76	18.76	18.76	18.76
	붕해제	저치환도프로필셀룰로오스	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00
	결합제	포비돈 K-30	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
	활택제	경질무수규산	0.33	0.33	0.33	0.33	0.33	0.33	0.33	0.33
	활택제	스테아르산마그네슘	0.62	0.62	0.62	0.62	0.62	0.62	0.62	0.62
			합계 (mg/정)	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00
서방층	주성분	모사프리트 구연산염	-	10.58	10.58	10.58	10.58	10.58	10.58	10.58
	부형제	미결정셀룰로오스	-	13.00	13.00	13.00	13.00	13.00	13.00	13.00
	부형제	유당수화물	-	9.49	9.49	9.49	9.49	9.49	9.49	9.49
	서방화 기제	저점도 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC 2910)	-	2.00	6.00	8.00	10	14	16	20
	서방화 기제	고점도 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC 2208)	-	20.00	16.00	14.00	12	8	6	2
	결합제	포비돈 K-30	-	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
	붕해제	저치환도프로필셀룰로오스	-	14.00	14.00	14.00	14.00	14.00	14.00	14.00
	활택제	경질무수규산	-	0.31	0.31	0.31	0.31	0.31	0.31	0.31
	활택제	스테아르산마그네슘	-	0.62	0.62	0.62	0.62	0.62	0.62	0.62
			코팅제	-	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
		합계 (mg/정)	75.00	155.00	155.00	155.00	155.00	155.00	155.00	155.00

표 2

[0110]

구분	분 류	성 분	비교예2	비교예3	비교예4	비교예5	비교예6
속방층	주성분	모사프리트 구연산염	5.29	5.29	5.29	5.29	5.29
	부형제	미결정셀룰로오스	21.00	21.00	21.00	21.00	21.00
	부형제	유당수화물	18.76	18.76	18.76	18.76	18.76
	붕해제	저치환도프로필셀룰로오스	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00
	결합제	포비돈 K-30	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
	활택제	경질무수규산	0.33	0.33	0.33	0.33	0.33
	활택제	스테아르산마그네슘	0.62	0.62	0.62	0.62	0.62
			합계 (mg/정)	75.00	75.00	75.00	75.00
서방층	주성분	모사프리트 구연산염	10.58	10.58	10.58	10.58	10.58
	부형제	미결정셀룰로오스	20.00	15.00	10.00	10.00	5.00
	부형제	유당수화물	9.49	9.49	9.49	9.49	9.49
	서방화기제	저점도 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC 2910)	15.00	20.00	25.00	-	-
	서방화기제	고점도 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC 2208)	-	-	-	25.00	30.00
	결합제	포비돈 K-30	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
	붕해제	저치환도프로필셀룰로오스	14.00	14.00	14.00	14.00	14.00
	활택제	경질무수규산	0.31	0.31	0.31	0.31	0.31
	활택제	스테아르산마그네슘	0.62	0.62	0.62	0.62	0.62
			코팅제	5.00	5.00	5.00	5.00
		합계 (mg/정)	155.00	155.00	155.00	155.00	155.00

[0111]

<실험예 1>

[0112] 시판중인 가스모틴정 5mg(모사프리트 5mg, 대웅제약) 제제와 상기 비교예 1에서 제조한 속방층만으로 이루어진 정제에 대해, pH 4.0 용출액에서 용출 양상을 비교하였고, 이때 대한민국약전 일반시험법 제 2법에 따라 패들을 50rpm/분으로 회전시킨 인비트로(In-vitro) 용출 시험을 수행하였다. 그 결과는 도 1에 도시하였다. 속방층으로만 된 비교예 1의 경우 가스모틴정과 유사하게 30분 이내에 100% 약물이 용출되었다.

[0113] 한편, 서방층에 고점도 또는 저점도의 방출제어 기재(서방화 기재)의 첨가여부 및 첨가량(중량)에 따른 제제의 용출 양상의 변화를 확인하기 위해, 표 2에 기재된 성분 함량에 따라 비교예 2 ~ 6의 모사프리트 구연산염 정제를 제조하였다. 단, 정제 중량은 충전제인 미결정셀룰로오스 부형제로 보정하였다. 상기 비교예 2 내지 6의 정제에 대해 pH 4.0에서 용출 양상을 확인하였고, 그 결과는 도 2 내지 3에 도시하였다.

[0114] **고찰**

[0115] 비교예 2 내지 4와 같이 저점도의 서방화 기재 (HPMC 2910)만을 사용하여 제조한 정제의 용출률은 6시간 이전에 약물이 100% 용출되어 서방화(sustain-release)를 나타내지 못하였다(도 2). 한편, 비교예 5 및 6과 같이 고점도의 서방화 기재 (HPMC 2208)만을 사용하여 제조한 정제의 용출률은 24시간 이후에도 약물이 100% 용출되지 못하고 긴 서방화를 나타내었다(도 3).

[0116] 한편, 도 4에는 실시예 1 내지 7과 같이 저점도와 고점도의 서방화 기제를 일정한 비율로 혼합하여 제조한 정제의 용출률이 도시되어 있다. 실시예 5 내지 7의 경우 저점도의 서방화 기제의 사용량이 더 많으면 많을수록 초기 용출이 빠르며, 약물이 100% 용출되는 시간이 빨라져 1일 1회 복용의 효과를 기대하기 어렵다.

[0117] 실시예 1 및 4의 경우 고점도의 서방화기제가 저점도의 서방화 기재보다 더 많은 경우로 4시간이 지나도 약물이 60% 또는 그 이하로 용출된다. 실시예 3의 경우, 용출률 초기에는 속방층의 약물 함량과 유사하게 약 30% 내외로 용출되고, 20 시간 전후까지 일정하게 서방화된 용출률과 함께 20 시간에서 24 시간 부근에서 약물이 100% 용출되었다. 따라서, 이상적인 최소 유효혈중농도와 최고 혈중농도를 기대할 수 있어 1일 1회 복용을 목표로 한 서방화 제제로 바람직하다.

[0118] **<실험예 2>**

[0119] 임상 시험을 위한 최종 조성(formulation)으로 실시예 3의 서방정 제제를 확정하고, 실시예 4의 서방정 제제의 원료약품 분량 및 구성 비율을 표 3에 나타내었다.

표 3

[0120]

구분	분 류	성 분	1정당(mg)	전체 중량 대비 비율 (%)	속방층/서방층 별 비율(%)
속 방 층	주성분	모사프리트 구연산염	5.29	3.53	7.05
	부형제	미결정셀룰로오스	21.00	14.00	28.00
	부형제	유당수화물	18.76	12.51	25.01
	붕해제	저치환도프로필셀룰로오스	24.00	16.00	32.00
	결합제	포비돈 K-30	5.00	3.33	6.67
	활택제	경질무수규산	0.33	0.22	0.44
	활택제	스테아르산마그네슘	0.62	0.41	0.83
		합계 (mg/정)	75.00	-	100.45 (≒100)
서 방 층	주성분	모사프리트 구연산염	10.58	7.05	14.11
	부형제	미결정셀룰로오스	13.00	8.67	17.33
	부형제	유당수화물	9.49	6.33	12.65
	서방화기제	저점도 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC 2910)	8.00	5.33	10.67
	서방화기제	고점도 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC 2208)	14.00	9.33	18.67
	결합제	포비돈 K-30	5.00	3.33	6.67
	붕해제	저치환도프로필셀룰로오스	14.00	9.33	18.67
	활택제	경질무수규산	0.31	0.21	0.41
	활택제	스테아르산마그네슘	0.62	0.41	0.83

코팅제	오파드라이 OY-C-7000A	5.00	100	100.01
합계 (mg/정)		155.00		(≒100)

[0121] 실시예 3은 속방층과 서방층으로 구성된 이중 정제이며 서방층에는 서방화 기제인 고점도 및 저점도의 히드록시 프로필메틸셀룰로오스가 각각 적절한 중량으로 구성되어, pH4인 십이지장까지 많은 약물이 용출되지 않고 ~ pH6.8인 소장 및/또는 대장에서도 상당한 약물이 용출될 수 있어 24시간동안 약물이 지속적으로 용출될 수 있는 가장 우수한 후보군일 수 있다. 또한, 일정하고 비교적 안정한 용출률을 보이는 pH 4.0 조건을 기준 용출로 하여, 이 pH 조건에서 아래 용출 시험법으로 시험할 때 1시간 후 용출률은 25% ~ 45%, 8시간 후 용출률은 60% ~ 80%, 24시간 후 용출률은 85% 이상으로 기준 및 시험방법을 확립하였다.

[0122] - 다양한 pH 용출액 조건에서 용출률 테스트

[0123] 검체 : 실시예 4의 모사프리트 구연산염 서방정 제제

[0124] 용출시험액 : 대한민국약전 봉해시험법 (pH 1.2, 4.0, 6.8, 물) 900 ml,

[0125] 시험온도 : 37 ± 0.5℃

[0126] 용출방법: 대한약전 용출시험 제 2법 (패들법), 분당 50 회전

[0127] 인비트로(In-vitro)에서 용출률 테스트를 실시하여 pH 변화에 따른 모사프리트 구연산염 서방정 제제의 용출 양상을 확인하였고 그 결과를 표 4과 도 5 내지 도 8에 나타내었다.

표 4

[0128]

시험액	평균 용출률 (%)									
	0.5시간	2시간	4시간	6시간	8시간	10시간	12시간	16시간	20시간	24시간
pH 4.0	29.88	43.36	53.86	62.87	71.38	78.20	84.97	94.47	100.20	100.10
물	24.61	39.13	51.92	64.34	73.77	81.44	86.67	89.85	88.62	88.99
pH 1.2	34.04	43.75	54.66	58.75	64.91	72.31	79.04	91.35	100.65	103.01
pH 6.8	16.02	24.49	27.55	30.70	32.61	34.46	35.23	36.79	37.56	39.68

[0129] pH 1.2 과 물 조건에서도 일정하고 지속적으로 용출률 나타내어 모사프리트 구연산염 유효성분이 생체 내 이용률이 24시간 동안 지속됨을 예상할 수 있다. 또한, pH 6.8 조건에서는 모사프리트 구연산염의 물리화학적 특성과 구성된 서방화기제 및 부형제와의 영향으로 용출률이 낮은 서방화를 나타내었다.

[0130] <실험예 3>

[0131] In vitro의 다양한 pH 조건에서 용출양상을 확인한 실시예 3의 모사프리트 구연산염 서방정 제제를 가지고 모사프리트 구연산염의 pk를 다음과 같은 사전-임상테스트 (Pre-clinical test)로 확인하였다.

[0132] 시험방법은 비글견(beagle dog, 수컷, n=6)에게 시험물질 (모사프리트 구연산염 서방정)과 시판 중인 가스모틴 5mg을 각각 1정씩 경구로 투여하고 정해진 시간에 채혈한 후 혈장을 분리한 다음 비글견 혈장 중 모사프리트 및 이의 염의 농도를 측정하였다. 약물동태 파라미터는 BA Calc 2007 프로그램을 사용하여 투약 시간부터 최종혈중 농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하 면적(AUCt), 투약시간부터 무한시간까지의 혈중농도-시간곡선하 면적(AUC8), 최고혈중농도(Cmax), 최고혈중농도 도달시간(tmax) 및 혈중소실 반감기(t1/2)를 산출하였다. AUC8와 Cmax는 투여용량으로 나눈 값을 사용하였으며, AUCi/doseC와 max/dose로 표기하였고, 평균 AUCt와 AUCi의 비율은 AUCt/AUCi로 표기하였다. 결과는 95% 신뢰구간에서 스튜던트식 T 검정(Student-t-test)법으로 물질간 유의성을 확인 하였으며, 그 결과는 표 5와 도 9과 같다.

표 5

[0133]

구분	PK parameters	G1	G2	G3	G4	G5	G6	mean	stdev
----	---------------	----	----	----	----	----	----	------	-------

대조약 (가스모틴정)	AUC(last)	24.66	41.80	30.55	19.24	40.38	29.55	31.036	8.78
	AUC(inf)	25.33	43.16	31.58	20.24	41.81	31.44	32.26	8.98
	Cmax	7.480	15.62	12.89	5.783	11.14	9.406	10.38	3.60
	Tmax	5.67	5.67	0.67	10.67	11	5.67	6.55	3.84
시험물질 (실시에3의 서방정)	AUC(last)	37.94	48.16	30.11	24.34	22.95	21.66	30.86	10.39
	AUC(inf)	40.91	50.70	33.35	27.22	25.80	23.67	33.61	10.45
	Cmax	7.12	7.98	6.40	5.23	5.37	4.45	6.09	1.32
	Tmax	3	4	4	3	3	3	3.33	0.52
Test/Ref (%) - AUC(last) : 99.4, AUC(inf) : 104.2, Cmax : 58.7									

[0134] 대조약인 가스모틴 5mg 1정과 실시예 3의 모사프리트 구연산염 서방정을 가지고 비글견(beagle dog)에서 모사프리트의 pk를 관찰한 결과 초기에 최고혈중농도(Cmax)가 높아지며, 서방화 기체에 의해 모사프리트의 최고혈중농도 도달시간(tmax)이 지연되어 인비트로(in vitro) 용출 양상과 동일한 양상을 가짐을 확인할 수 있었다. 이는 본 발명의 기술적 해결과제의 목적에 상응하는 결과로 예측할 수 있으며, 이 시험을 토대로 본 발명의 최종 목표인 임상시험에서 최적의 효과를 확인하였다.

[0135] <실험예 4>

[0136] 본 발명의 제제의 약력학적 동등성을 평가하기 위하여 건강한 남성 피험자를 대상으로 실시예 3의 조성을 가진 모사프리트 구연산염 서방정 제제와 모사프리트 속방성 제제 (가스모틴 5mg, 대웅제약)의 경구투여시 약동학 특성 및 음식물의 영향을 비교 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회, 3 치료군, 3기 윌리엄스 설계 1상 임상시험을 실시하였다. 피험자는 연령이 만 20세 이상 55세 이하이며 임상시험계획서의 선정 및 제외 기준에 따라 선정된 건강한 남성 자원자 48명이다. 구체적인 시험조건은 아래 표 6와 같고, 임상 시험의 결과는 표 7과 도 10에 나타내었다.

표 6

[0137] 임상시험용의약품	<ul style="list-style-type: none"> ■ 시험약: UI05MSP015CT, 1일 1회 경구투여 (Mosapride citrate 15 mg, 한국유나이티드제약(주)) 제형 - 정제, 용량- 15 mg/1T ■ 대조약: 가스모틴정, 1일 3회 (6시간마다) 경구투여 (Mosapride citrate 5 mg, (주)대웅제약) 제형-필름코팅정제, 용량- 5 mg/1T
시험설계	<ul style="list-style-type: none"> ■ Single-dose, Randomized, Open-label, 3-Treatment, 3-Period Williamsdesign Study ■ 대조약 (공복), 시험약 (공복), 시험약 (식후)의 치료군으로 조합된 총 6개의 순서군에 무작위로 배정하여 각 시기별로 치료군 적용 ■ 휴약기간: 첫 투약 시작일로부터 7일 이상 ■ 채혈시간: 대조약 : 각 시기별 투여 전 (0h) (채혈 후 1번째 투여), 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 3, 6 (채혈 후 2번째 투여), 6.33, 6.67, 7, 7.5, 8, 10, 12 (채혈 후 3번째 투여), 12.33, 12.67, 13, 13.5, 14, 15, 16 및 24 h (총23회) 시험약 : 각 시기별 투여 전 (0h)(채혈 후 1번째 투여), 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24 h (총14회) ■ 약물분석방법: LC-MS/MS

피험자수	■ 총 피험자 수 - 48명				
	군	피험자수	제 1 기	제 2 기	제 3 기
	A	8 명	R	T	TF
	B	8 명	TF	R	T
	C	8 명	T	TF	R
	D	8 명	TF	T	R
	E	8 명	T	R	TF
F	8 명	R	TF	T	
통계분석	■ 대조약 (Reference, R) 치료군: 가스모틴정(Mosapride citrate 5 mg) 1정, 1일 3회(6시간마다) 공복투여 (총 15 mg) ■ 시험약 (Test/fasted, T) 치료군: UI05MSP015CT (Mosapride citrate 15 mg) 1정, 1일 1회 공복투여 (총15 mg) ■ 식후 시험약 (Test/fed, TF) 치료군: UI05MSP015CT (Mosapride citrate 15 mg) 1정, 1일 1회 식후투여 (총15 mg)				
	약물농도분석 후 약동학적 파라미터를 산출하고, 1차 평가항목인 C _{max} 와 AUC _t 에 대해서 대조약(공복) 시험약(공복)의 1차 평가 항목값을 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내인 경우에 한하여 동등으로 판정한다. 또한 약물농도분석 후 약동학적 파라미터를 산출하고, 시험약(공복)와 시험약(식후)의 1차 평가항목 값을 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간을 산출하여음식물 효과를 평가한다.				

[0138] 상기 표 6의 시험조건으로 실시한 실시예 3의 모사프리트 구연산염 서방정 제제 및 가스모틴정 5mg 의 약력학적 동등성 시험결과는 표 7와 도 10에 나타난 것과 같이 두 제제는 90 % 신뢰구간에서 약력학적으로 동등한 약효를 발현하는 것으로 나타났다.

표 7

Pharmacokinetic parameters	대조약(공복)	시험약(공복)	시험약(식후)
C _{max} (ng/mL)	38.34 ± 14.10	40.77 ± 16.95	74.43 ± 37.98
AUC _{last} (h*ng/mL)	233.33 ± 95.78	227.18 ± 88.79	308.27 ± 102.82
AUC _∞ (h*ng/mL)	241.79 ± 98.74	276.33 ± 123.62	322.39 ± 105.23
T _{max} (h)	0.67 [0.33-14.00]	1.00 [0.50-2.50]	3.00 [1.00-8.00]
λ _z (1/h)	0.22 ± 0.05	0.10 ± 0.05	0.15 ± 0.06
t _{1/2} (h)	3.30 ± 0.73	8.67 ± 4.53	5.27 ± 2.57

[0139]

[0140] **2. 대조약과 시험약의 공복시 약동학적 파라미터 결과**

[0141] 통계처리결과 로그변환한 AUC_{last} 및 C_{max} 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내에 들어야 한다는 기준을 모두 만족시켰다. 따라서 두 제제는 약동학적 평가항목 비교를 통해 대조약과 시험약에서 비슷한 약동학적 특성을 보였다.

표 8

90% confidence interval			
	Lower range	Upper range	Ratio(%Ref)
AUC _{last}	0.883	1.075	97.41
C _{max}	0.928	1.177	104.53

[0142]

[0143]

3. 시험약의 공복시와 식후의 약동학적 파라미터 비교를 통한 음식물의 영향

[0144]

통계처리결과 로그변환한 AUC_{last} 및 C_{max} 평균치 차의 90% 신뢰구간이 두 항목에서 모두 log 0.8에서 log 1.25 범위를 벗어났다. 즉 시험약을 식후에 복용했을때 공복시 복용과 비교해서 AUC_{last} 와 C_{max} 는 각각 39.5%, 78.5% 증가됨을 확인하였다. 따라서 시험약의 약동학은 음식물 영향을 받는 것으로 판단하였다.

표 9

90% confidence interval			
	Lower range	Upper range	Ratio(%Ref)
AUC _{last}	1.264	1.539	139.45
C _{max}	1.585	2.010	178.49

[0145]

[0146]

(2) 안전성 평가 결과

[0147]

시험약 및 대조약을 투여받은 48 명의 피험자를 대상으로, 안전성 평가를 진행하였으며 임상시험기간 중 5 명의 피험자에서 총 5 건의 유해사례가 발생하였다. 이들 중 1 건은 중대한 이상반응을 나타냈고 나머지는 모두 경증의 증증도를 보였으며 임상시험기간 중 치료약을 투여한 경우는 없었다.

[0148]

투약시각과 발생 사이의 시간적 선후관계 또는 주성분 성분의 작용기전을 고려하여 유해사례와 주성분 성분 사이의 인과관계를 살펴보면, 비출혈(epistaxis)만 가능성 있음으로 평가하였다. 시험약은 48 명의 피험자에서의 안전성이 입증되었으므로 비교적 안전한 임상시험용 의약품이라 사료된다.

[0149]

<제조예 1> 모사프리트 구연산염을 포함하는 미니정제 함유 캡슐 제제의 제조

[0150]

1-1. 모사프리트 구연산염을 포함하는 과립의 제조

[0151]

모사프리트 구연산염과 유당수화물을 고속 연합기에 넣고 혼합한 후, 미리 에탄올에 녹인 포비돈 K-30액을 가하여 연합 및 과립화 공정을 통해 과립을 제조하였다.

[0152]

1-2. 모사프리트 구연산염을 포함하는 미니정제의 제조

[0153]

모사프리트 구연산염과 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 저점도 히드록시프로필메틸셀룰로오스(4,000cps, HPMC 2910), 고점도 히드록시프로필메틸셀룰로오스(100,000cps, HPMC 2208), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스(L-HPC)를 혼합한 후, 미리 에탄올에 녹인 포비돈 K-30액을 가하여 연합 및 과립화하고, 캐비넷 건조기에서 50 내지 60 온도로 30 내지 40분 동안 건조시킨다(LOD 2% 이하). 정립한 후에 이산화규소와 스테아르산마그네슘을 첨가하여 혼합하고 미니정제를 제조한다.

[0154]

1-3. 캡슐 제제의 제조

- [0155] 상기에 제조된 과립과 미니정제를 캡슐 충전기를 이용하여 캡슐에 충전시키고 오파드라이에 메탄올을 용매로 하여 코팅하여 캡슐 제제를 제조하였다.
- [0156] <제조예 2> 모사프리트 삼층정의 제조
- [0157] 속방층 제조는 모사프리트 구연산염과 미결정셀룰로오스 101, 유당수화물, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스(L-HPC)를 혼합한 후 미리 에탄올에 녹인 포비돈 K-30액을 가하여 연합 및 과립화를 하고, 캐비넷 건조기에서 50 내지 60℃ 온도로 30 내지 40분 건조시킨다.(LOD 2%이하) 정립한 후에 나머지 활택제들을 혼합한다.
- [0158] 제1 서방층 제조는 모사프리트 구연산염과 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 저점도 히드록시프로필메틸셀룰로오스(4000cps, HPMC 2910), 고점도 히드록시프로필메틸셀룰로오스(100,000cps, HPMC 2208), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스(LHPC)를 혼합한 후 고 타정한 후 미리 에탄올에 녹인 포비돈 K-30액을 가하여 연합 및 과립화하고, 캐비넷 건조기에서 50 내지 60℃ 온도로 30 내지 40분 건조시킨다.(LOD 2%이하) 정립한 후에 나머지 활택제들을 혼합하며, 점도는 50,000cps가 되도록 한다.
- [0159] 제2 서방층 제조는 모사프리트 구연산염과 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 저점도 히드록시프로필메틸셀룰로오스(4000cps, HPMC 2910), 고점도 히드록시프로필메틸셀룰로오스(100,000cps, HPMC 2208), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스(L-HPC)를 혼합고 타정한 후 미리 에탄올에 녹인 포비돈 K-30액 및 잔탄검을 가하여 연합 및 과립화하고, 캐비넷 건조기에서 50 내지 60℃ 온도로 30 내지 40분 건조시킨다.(LOD 2%이하) 정립한 후에 나머지 활택제들을 혼합하며, 점도는 100,000cps가 되도록 한다.
- [0160] 상기에서 제조한 속방층과 제1 및 제2 서방층 혼합물을 이용하여 삼층정을 제조하기 위해, 이를 직경 12.0mm 다이에 속방층, 제1 서방층 및 제2 서방층을 순차적으로 충전한 후 유압프레스를 이용하여 8MPa 압력을 가하여 삼층정을 타정하고, 오파드라이-OY-C-7000A(컬러콘사의 상품명) 코팅기제로 통상적인 방법으로 필름 코팅하여 1정 중 모사프리트로써 15mg이 함유된 모사프리트 구연산염 삼층정 서방제제를 만든다. 상기 실시예의 구성성분 및 함유량은 표 10과 같다.

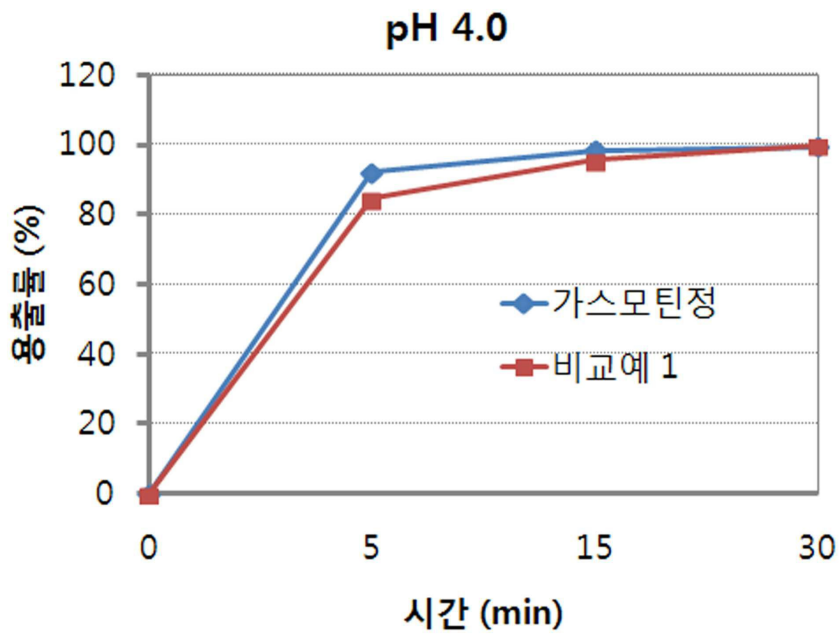
표 10

구분	분 류	성 분	실시예
속방층	주성분	모사프리트 구연산염	5.29
	부형제	미결정셀룰로오스	21.00
	부형제	유당수화물	18.76
	분해제	저치환도프로필셀룰로오스	24.00
	결합제	포비돈 K-30	5.00
	활택제	이산화규소	0.33
	활택제	스테아르산마그네슘	0.62
합계 (mg/정)			75.00
제1 서방층	주성분	모사프리트 구연산염	5.49
	부형제	미결정셀룰로오스	6.50
	부형제	유당수화물	5.00
	서방화기제	저점도 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC 2910)	4.00
	서방화기제	고점도 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC 2208)	7.00
	결합제	포비돈 K-30	2.50
	분해제	저치환도프로필셀룰로오스	7.00
	활택제	이산화규소	0.15
	활택제	스테아르산마그네슘	0.31
제2 서방층	주성분	모사프리트 구연산염	5.49
	부형제	미결정셀룰로오스	6.50
	부형제	유당수화물	5.00
	서방화기제	저점도 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC 2910)	4.00
	서방화기제	고점도 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC 2208)	7.00
	결합제	포비돈 K-30	2.50
	분해제	저치환도프로필셀룰로오스	7.00
	활택제	이산화규소	0.15
	결중제	잔탄검	0.31
코팅제	오파드라이 OY-C-7000A	5.00	
합계 (mg/정)			230.9

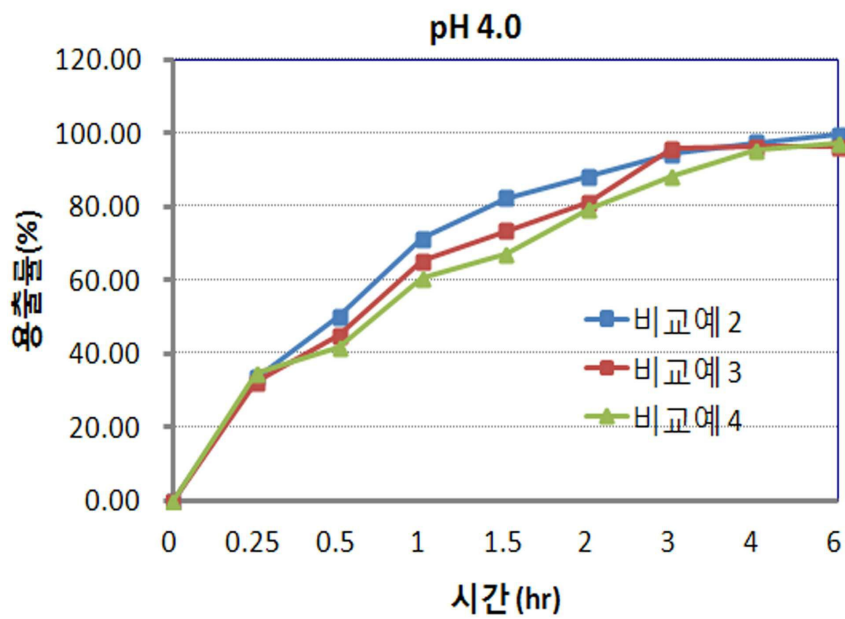
[0161]

도면

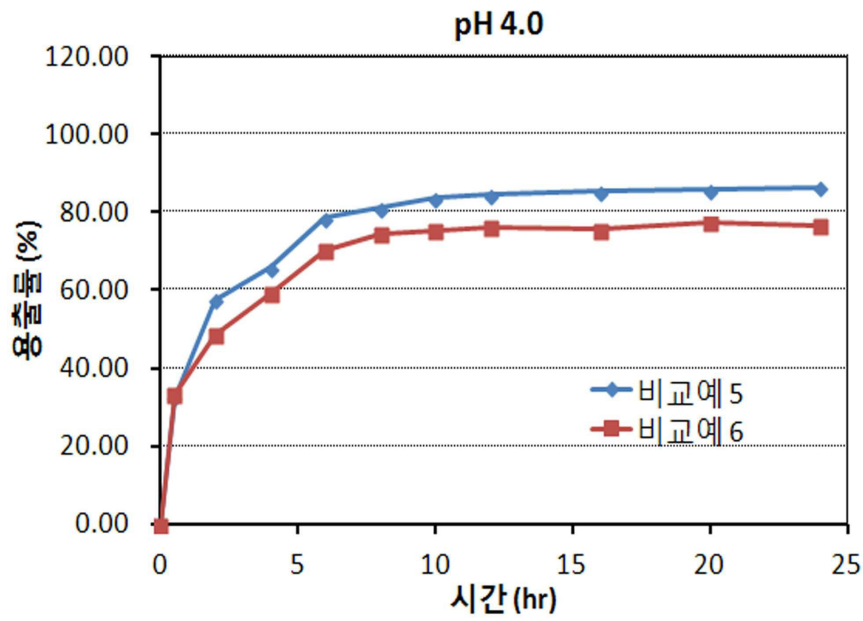
도면1



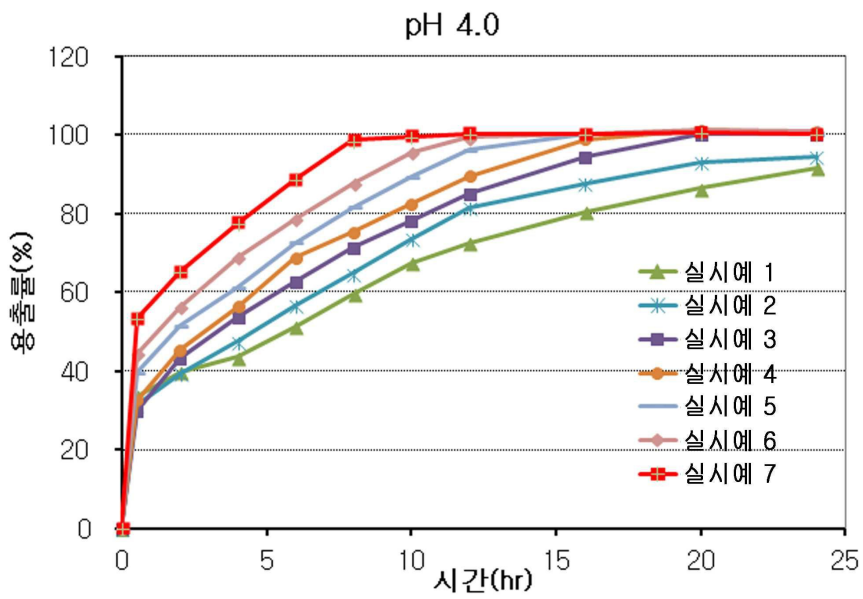
도면2



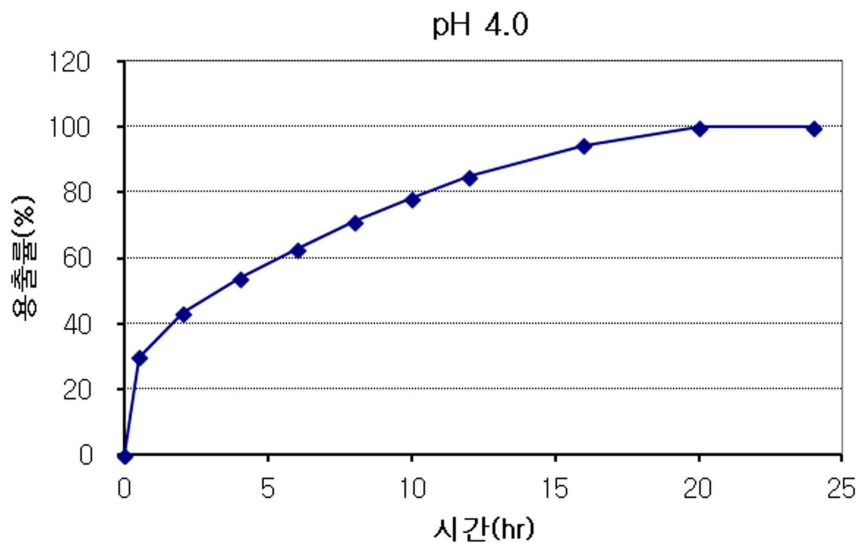
도면3



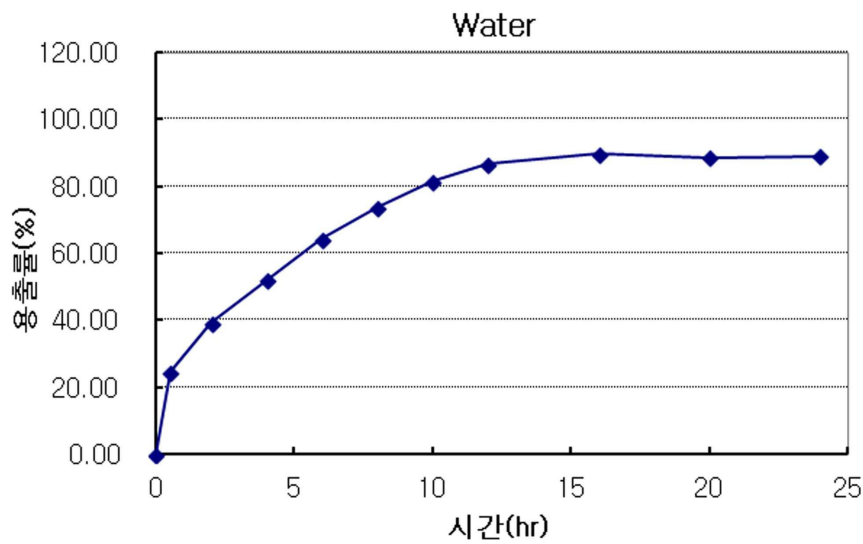
도면4



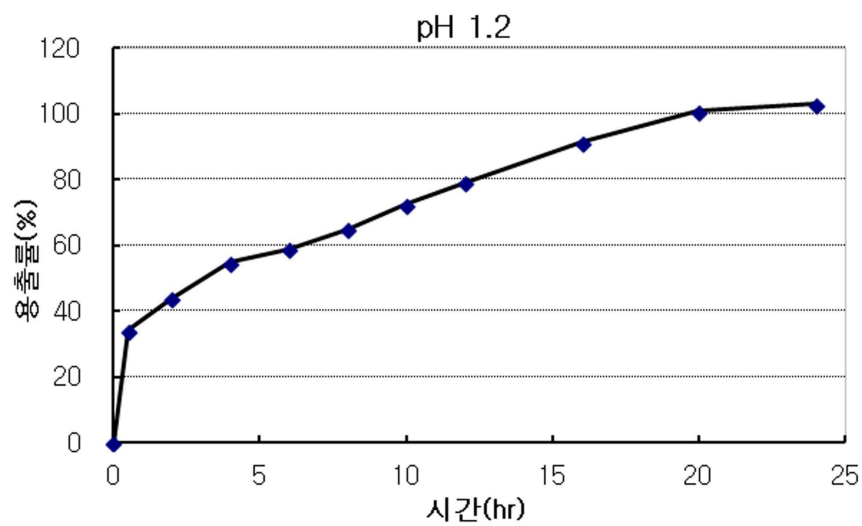
도면5



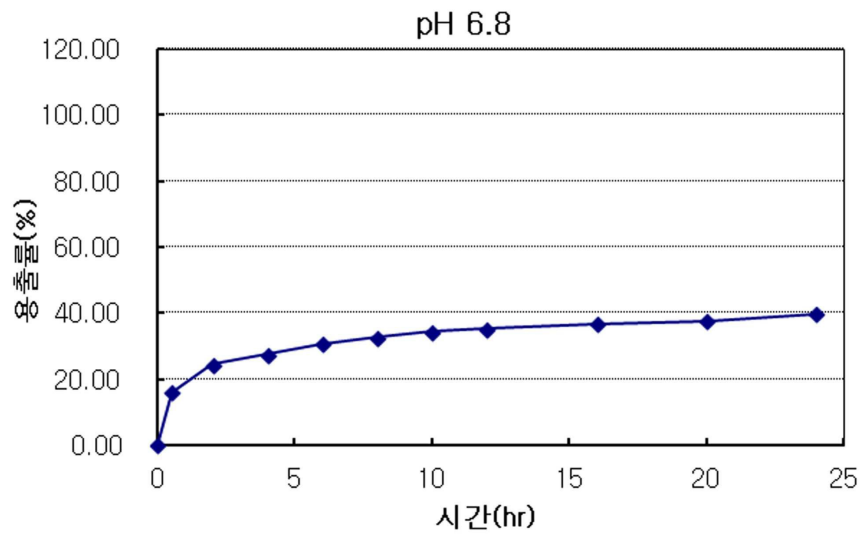
도면6



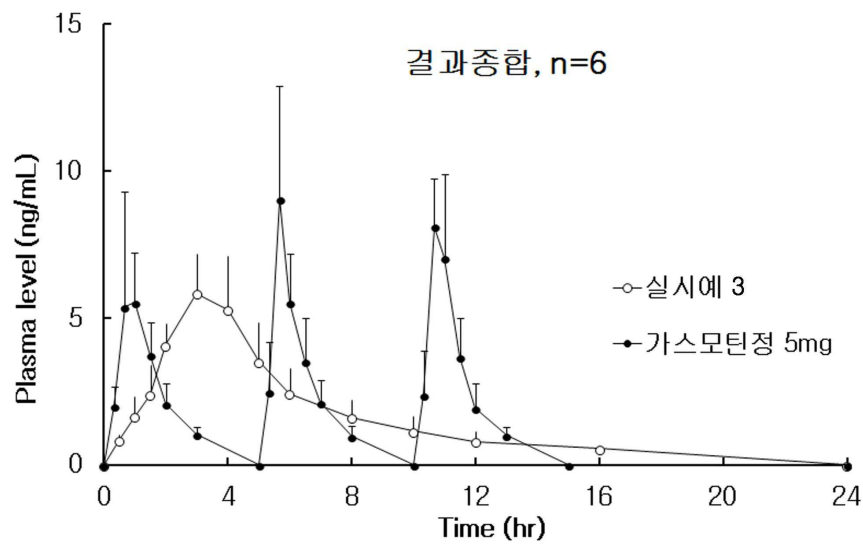
도면7



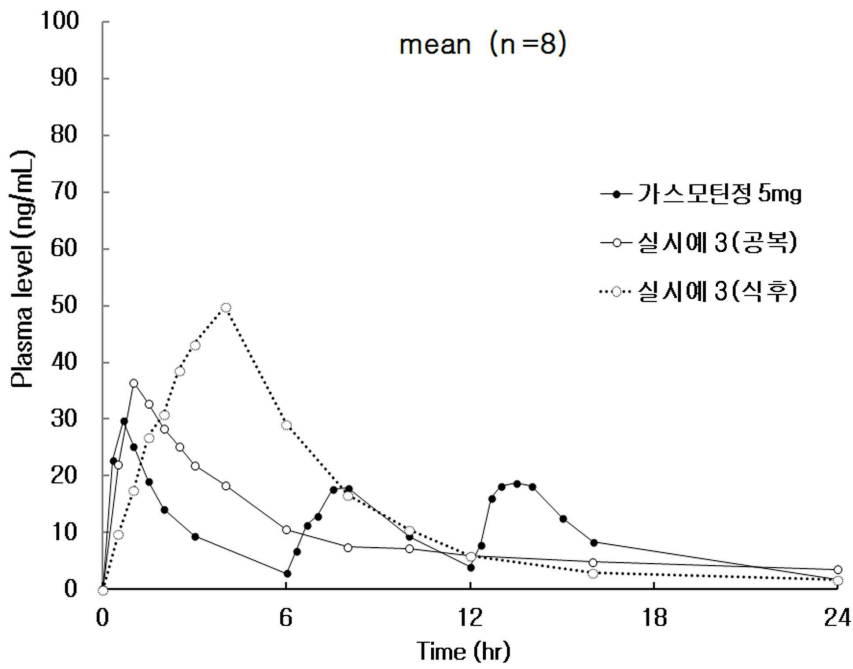
도면8



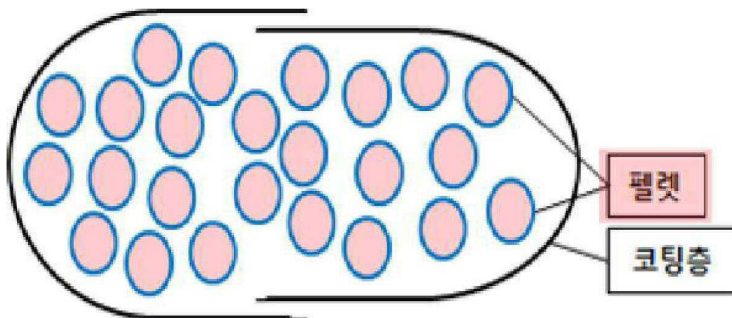
도면9



도면10



도면11

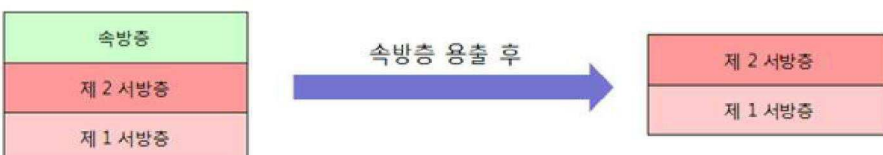


도면12

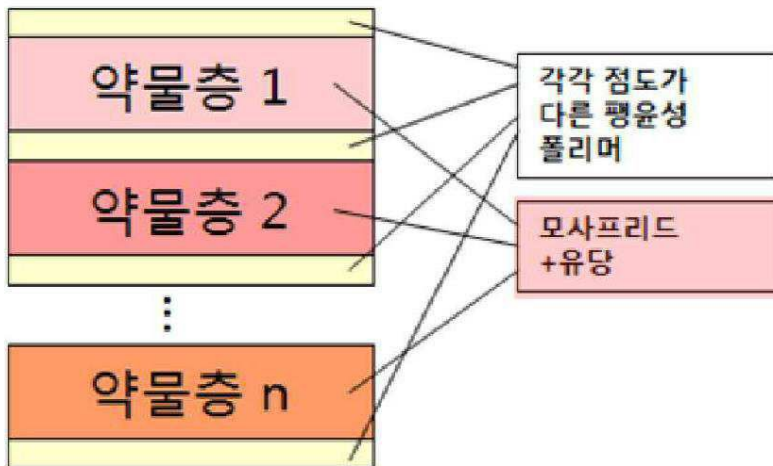
◆ 제형 예시 1



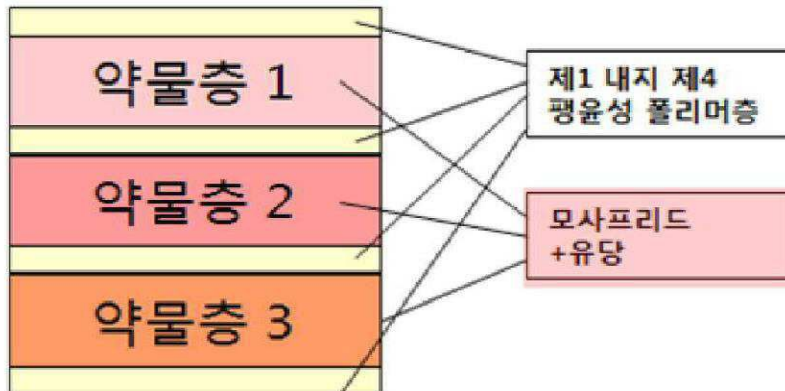
◆ 제형 예시 2



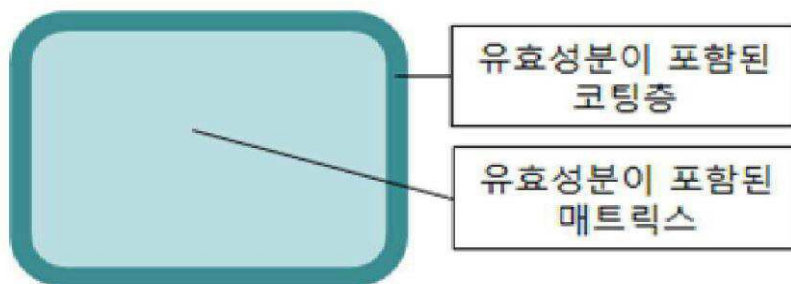
도면13



도면14



도면15



도면16

