(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년08월19일
(11) 등록번호 10-0912680
(24) 등록일자 2009년08월11일

(51) Int. Cl.
A61K 9/22 (2006.01) *A61K 9/52* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2006-0024339
(22) 출원일자 2006년03월16일
심사청구일자 2007년04월20일
(65) 공개번호 10-2007-0094110
(43) 공개일자 2007년09월20일
(56) 선행기술조사문헌
공개특허 제10-2005-0086409호

(73) 특허권자
(주) 벡스코아
서울 송파구 풍납동 388-1 서울아산병원 아산교육연구관 벤처센터
(72) 발명자
황성주
서울 송파구 문정동 1 문정래미안 아파트 128동 2104호
트란 티탄 휘엔
대전시 유성구 궁동 220 충남대학교 약학대학 제제공학연구실
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김경희, 서종완

전체 청구항 수 : 총 6 항 심사관 : 송건형

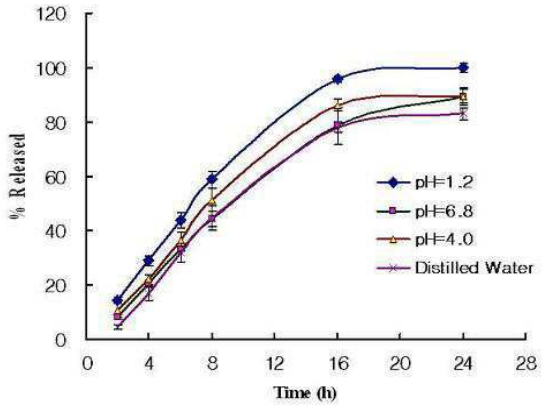
(54) 제어 방출 제형

(57) 요 약

본 발명은 활성성분으로서 pH 의존성 용해도를 나타내는 약염기성 약물; 상기 활성 성분을 담지하는 매트릭스로서, 팽윤성 친수성 폴리머, pH 의존성 폴리머 및 유기산을 포함하는 매트릭스층;을 포함하는 제어 방출 제형을 제공한다.

본 발명의 제형은 간단하고 경제적으로 제조할 수 있으며, 생체투여시 독사조신 등 pH 의존성 용해도를 나타내는 약염기성 약물을 pH 독립적이고, 소화관 연동운동에 의하여 약물의 방출 패턴이 영향을 받지 않으며, 0차로 방출시켜 24 시간 동안 지속적으로 유효 혈중농도를 유지하여 일정한 약효를 발휘할 수 있다.

대 표 도 - 도3



(72) 발명자

김민수

경남 진주시 이현동 106-12

이시범

대전시 서구 갈마동 347-19 국화빌라 302호

특허청구의 범위

청구항 1

활성성분으로서 pH 의존성 용해도를 나타내는 독사조신, 탐술로신, 파로섹틴, 톨테로딘, 벤라팍신 및 상기 약물들의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택되는 약염기성 약물; 폴리에틸렌 옥사이드, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 메틸셀룰로스 및 하이드록시프로필메틸셀룰로스로 구성된 군에서 선택되는 팽윤성 친수성 폴리머; 알긴산, 알긴산 나트륨, 아크릴산 공중합체, 펙틴, 카라키난, 카르복시메틸셀룰로스나트륨, 비닐아세테이트, 비닐피롤리돈, 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 에스테르, 크산탄, 키토산, 구아검, 아라비아검, 폴리비닐알코올, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트, 모노-, 디- 및 트리글리세라이드, 광물 글리콜 왁스 및 쉘락으로 이루어진 군에서 선택되는 pH 의존성 폴리머 및 유기산을 포함하는 단일층으로 이루어진 매트릭스형 정제.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 폴리에틸렌옥사이드(PEO)가 1×10^6 내지 4×10^6의 분자량을 갖는 정제.

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 pH 의존성 폴리머가 알긴산, 알긴산 나트륨, 아크릴산 공중합체, 펙틴, 카라키난 및 카르복시메틸셀룰로스나트륨으로 구성되는 군에서 선택되는 정제.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 유기산이 시트르산, 푸마르산, 아디프산, 타르타르산, 숙신산, 아스코르브산, 말레산, 말산, 옥살산, 말론산, 벤조산 및 만델산으로 구성되는 군에서 선택되는 정제.

청구항 7

삭제

청구항 8

제1항, 제3항, 제5항 및 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 성분 1중량부에 대하여 팽윤성 친수성 폴리머 5 내지 50 중량부, pH 의존성 폴리머 5 내지 10 중량부, 유기산 1 내지 30 중량부를 포함하는 정제.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 활성성분이 독사조신 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이며, 이 활성성분 1 중량부에 대하여, 상기 팽윤성 친수성 폴리머로서 폴리에틸렌옥사이드(PEO) 20 내지 50 중량부, 상기 pH 의존성 폴리머로서 소듐 알지네이트 5 내지 10 중량부, 상기 유기산으로 시트르산 9 내지 30 중량부를 포함하는 것을 특징으로 하는 정제.

명 세 서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

<10> 본 발명은 독사조신 등 pH 의존성 용해도를 나타내는 약염기성 약물의 제어 방출 제형에 관한 것으로, 특히 전체 소화관의 pH값에 대하여 독립적이며, 소화관의 연동운동에 무관하게, 적어도 8 내지 24시간 동안 약물을 일정하게 방출할 수 있는 제어 방출 제형에 관한 것이다.

<11> 1일 1회 또는 2회의 투여로 약물 효능이 지속될 수 있는 서방형 제형이 환자의 복약순응도 개선의 측면에서 개발되어 왔다. 이러한 약물의 서방화는 1일 1회 또는 2회의 투여로 약물 효능이 지속될 수 있도록 화합물의 골격을 바꾸는 등 화합물 자체의 합성 단계에서의 시도되거나, 제형의 변화를 통한 제어 방출 제제의 고안으로 조절하려는 수많은 시도가 이루어지고 있다. 제어 방출 시스템은 예를 들어 방출 제어 코팅층에 의한 방출 제어 또는 매트릭스에 의한 약물의 확산 제어, 매트릭스의 부식에 의한 약물의 방출 제어 및 특정 지연 시간 후 약물이 방출되는 시간 의존성 방출 제어 등이 적용된다. 서방성 제형이 생체내(in vivo)에서 24 시간 동안 지속적으로 유효 혈중농도를 유지하여 일정한 약효를 발휘하기 위해서는 시험관 내(in vitro)에서 0차의 방출패턴을 나타냄으로써 소화관에서 일정한 방출과 흡수가 일어나야 한다.

<12> 독사조신 등의 염기성 약물은 pH 의존적 용해도를 나타낸다. 예를 들어 독사조신의 일반적 투여 활성성분으로 사용되는 메실산 독사조신의 용해도는 pH 1.2에서 237±7.31㎍/ml, pH 6.8에서 13.87±4.85㎍/ml임이 알려져 있다. 따라서 메실산 독사조신 등의 pH 의존적 용해도를 나타내는 염기성 약물은 경구 투여시 소화관의 pH 변화에 따라 상이한 방출 양상을 나타낸다. 즉, 높은 pH의 소장액과의 접촉에 의하여 용해도가 높은 이온화형태로부터 용해도가 낮은 베이스형태로 바뀜에 따라, 기제를 통한 약물의 방출률이 감소하게 되어, pH 2.0 내지 4.0인 위장에서는 보다 신속한 방출 프로파일을 나타내는 반면, pH 5.0 내지 7.5인 소장에서는 상대적으로 느린 방출 프로파일을 나타내게 된다. 일반적으로 약물의 흡수는 약물의 방출 속도에 의존하기 때문에, 이러한 소화관에서의 pH에 따른 방출 프로파일의 상이성은 약물의 체내 흡수를 감소시키거나 불규칙하게 함으로써 약물의 생체이용율의 측면에서 또한 약물의 혈액수준의 급격한 변동을 유도하는 등의 문제를 유발하게 된다. 이러한 약물의 혈액수준의 급격한 변동은 독사조신과 같이 치료학적으로 활성이 강한 약물의 경우 과량으로 인한 부작용 예를 들어 기립성 저혈압 등의 부작용을 감수하여야 하는 등의 문제가 있고, 더구나, 높은 치료량으로 제제내 함유된 경우 그 심각성은 더욱 높아진다.

<13> 이상과 같이, 독사조신 등 pH 의존적 용해도를 나타내는 약물에 대하여, 소화관의 장기에 따른 pH 상이성, 음식물의 존재 등 환자측 변수에 상관없이 일정 시간 동안 지속적으로 유효 혈중 농도를 유지할 수 있는 시험관 내(in vitro)에서 0차의 방출 프로파일을 나타내는 제어 방출 제형의 필요성이 요구되었다.

<14> 이러한 요구에 부응하여 알자사의 미국 특허 제 4,765,989호 및 제 4,837,111호에서는 삼투제 및 팽윤성 친수성 폴리머를 포함하는 푸쉬층(push layer) 및 독사조신 및 팽윤성 친수성 폴리머를 포함하는 활성약물층으로 되어 있는 두개의 층을 반투성 막으로 둘러싸고 있는 삼투성 정제를 개시하고 있다. 상기 정제는 독사조신을 방출시키기 위하여 레이저 드릴로 활성약물층에 작은 구멍을 뚫은 것이다. 이 정제가 체내에 투여되면 푸쉬층이 펌프 역할을 하여 구멍을 통해 독사조신을 밀어내어 방출하게 된다. 또한, 화이자사의 미국 특허 제 5,612,059호에는 독사조신의 제어 방출을 위하여 비대칭막을 사용하는 삼투압 시스템을 개시하고 있으며, 카두라XL의 상표로 독사조신 함유 삼투압 이중정을 시판하고 있다. 이러한 독사조신 포함 삼투성 제제는 정제내에서 삼투압에 의해 생긴 압력을 이용하여 정확한 크기의 미세한 구멍을 통하여 소화관에서 0차의 방출패턴을 나타내게 함으로써 장시간에 걸친 균일한 방출이 가능하고, pH 독립적이며, 위장관 연동운동에 의하여 약물의 방출 패턴이 영향을 받지 않는 등의 장점이 있으나, 그 제조 공정이 매트릭스 타입에 비하여 복잡하고, 제조시 숙련된 인력이 필요하여 전체적인 제조경비가 높고 제조에 많은 시간이 요구되는 문제점이 있다. 또한 이러한 삼투압성 방출조절 제제는 삼투압성 방출조절기구 자체가 매우 정교한 작용기전에 의해 방출되므로 일정하게 제조되어야 하는데, 그렇지 못할 경우에는 생체내에서 파손 등에 의해 과다 방출(dose dumping) 현상이나 재현성이 없는 방출패턴을 나타낼 수도 있는 문제점이 있다.

<15> 그 외, 매트릭스 타입의 독사조신에 대한 제어 방출 제형으로서는 독사조신 등의 활성성분 및 HPMC를 포함하는 코어층, 중간 코팅층 및 장용성 폴리머 및 친수성 실리콘 디옥사이드, 추가적으로 PEO를 포함하는 코팅층을 포함하는 제제가 개시되어 있다(미국 특허 제 6,368,628 호). 그러나 상기 제제는 음식물의 영향없이 활성성분을 제어방출할 수 있으나, 12시간에서 약물의 99%가 방출되어버려, 충분한 시간 동안 방출하지 못하며, 방출 양상에 있어서도 0차의 방출패턴을 나타내지 않는다는 문제점이 있다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

<16> 본 발명은 독사조신 등 pH 의존성 용해도를 나타내는 약염기성 약물에 대하여, 간단한 공정으로 제조되며, 전체

소화관의 pH 값에 대해 독립적이며, 위장관 연동운동에 무관하며, 0차의 방출패턴을 나타내어 24 시간 동안 지속적으로 유효 혈중농도를 유지하여 일정한 약효를 발휘할 수 있는 제어방출제제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

발명의 구성 및 작용

<17> 이에 본 발명은 상기 목적을 달성하기 위하여,

<18> 활성성분으로서 pH 의존성 용해도를 나타내는 약염기성 약물; 상기 활성 성분을 담지하는 매트릭스로서, 팽윤성 친수성 폴리머, pH 의존성 폴리머 및 유기산을 포함하는 매트릭스층;을 포함하는 제어 방출 제형을 제공한다.

<19> 본 발명의 제어 방출 제형은 pH-의존적 용해도를 나타내는 활성물질을 pH 독립적이며, 0차 패턴으로 방출시킬 수 있도록 하기 위하여, 유기산, 폴리에틸렌 옥사이드(PEO) 등의 팽윤성 친수성 폴리머 및 pH-의존성 폴리머를 적절하게 조합하여 제조되는 매트릭스를 사용하는데 그 특징이 있다.

<20> 이하 본 발명을 상세히 설명한다.

<21> 본 발명의 팽윤성 친수성 폴리머는 폴리에틸렌 옥사이드(Polyethylene oxide; PEO), 하이드록시프로필메틸셀룰로스아세테이트숙시네이트(Hydroxypropyl Methylcellulose Acetate Succinate; HPMCAS), 메틸셀룰로스(Methylcellulose), 하이드록시프로필메틸셀룰로스 등의 폴리머를 사용한다. 상기 팽윤성 친수성 폴리머는 본 발명 제형이 활성성분을 0차 방출시키는 데 중요한 역할을 한다. 본 발명의 팽윤성 친수성 폴리머는 위액 또는 장액 등의 소화액과 접촉시 팽윤층, 확산층, 침식층을 형성하며, 팽윤층의 이동속도와 침식층의 이동속도로 약물방출 속도를 일정하게 유지시킨다. 즉 체내에서 상기 제어방출제제가 노출되면, 상기 소화액이 매트릭스내로 침투하게 되고, 매트릭스층의 팽윤이 급속하게 진행되어 겔장벽을 형성하여 약물 방출을 억제하고, 이후 상기 매트릭스층은 차츰 침식하여 활성성분을 방출하게 된다. 이러한 팽윤/침식 과정에서의 초기 팽윤 과정은 활성성분의 위장에서의 조기 방출을 억제하고, 후기 침식 과정은 활성성분의 소장에서의 방출감소를 상쇄한다. 상기 팽윤성 친수성 폴리머는 활성성분 1 중량부에 대하여 5 내지 50 중량부로 사용하는 것이 바람직하며, 보다 바람직하게는 20 내지 50 중량부를 사용한다.

<22> 본 발명의 팽윤성 친수성 폴리머로서 특히 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)가 바람직하다. 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)는 비이온성 팽윤성 친수성 폴리머로서, 특히, 비치환 에틸렌 옥사이드의 선형 형태가 바람직하다(예를 들어, Polyox WSR 303 (분자량: 7000000), Polyox WSR Coagulant (분자량: 5000000), Polyox WSR 301 (분자량: 4000000), Polyox WSR N-60K (분자량: 2000000), Polyox WSR N-12K (분자량: 1000000), 및 Polyox WSR 205 (분자량: 600000); Dow Chemical Co., Ltd. 제조)를 사용한다). 상기 폴리에틸렌 옥사이드는 특히, 1×10^6 내지 4×10^6의 분자량을 갖는 것이 바람직하고, 보다 바람직하게는 1×10^6 내지 2×10^6다. 분자량이 4×10^6 이상인 경우 겔이 강하게 형성되어 침식이 어려워지고, 팽윤층이 두터워져 활성성분의 매트릭스내 확산 경로가 길어지게 되어, 약물 방출이 매트릭스층의 침식보다는 팽윤에 의하여 결정됨으로써 약물 방출이 불규칙해지는 문제점이 있고, 분자량이 1×10^6 이하인 경우 그 역현상을 나타내어 약물 방출이 불규칙해지는 문제점이 있다. 따라서, 상기 범위내의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)을 사용할 경우, 팽윤/침식 과정이 잘 조화되어, 활성 성분의 0차 방출이 보다 가능해진다.

<23> 상기 pH-의존성 폴리머는 용출패턴을 개질하기 위한 보조기재로 사용하며, 위액과 같은 낮은 pH의 용액에서는 팽윤은 되지만 불용성이므로, 활성성분의 위액에서의 급격한 방출(burst release)를 방지한다. 반면 소장액과 같은 높은 pH의 용액내에서는 팽윤과 용해가 동시에 일어나 소장에서의 활성성분의 방출율을 증가시킨다. 상기 pH-의존성 폴리머는 일반적으로 당업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들면 다음과 같은 물질들이 사용될 수 있다. 알긴산, 알긴산 나트륨, Eudragit과 같은 아크릴산 공중합체, 펙틴, 카라키난, 카르복시메틸셀룰로스나트륨, Kollidon VA64®과 같은 비닐아세테이트 및 비닐피롤리돈과 같은 중합체 및 공중합체, Methocel® 및 Aquacoat® 및 Tylose® 과 같은 셀룰로오스 에테르 및 셀룰로오스 에스테르, Keltro® , Rhodiel® 과 같은 크산탄, 키토산, 구아검 및 아라비아 검과 같은 다당류 또는 변성 다당류, Mowiol® 과 같은 폴리비닐알코올, Aquateric® 과 같은 셀룰로오스아세테이트프탈레이트, Cutina® 과 같은 모노-, 디- 및 트리글리세라이드, 광물 글리콜 왁스와 같은 왁스류 또는 쉘락(Schellack)과 같은 수지 등이며, 이중 알긴산, 알긴산 나트륨, 아크릴산 공중합체, 펙틴, 카라키난 및 카르복시메틸셀룰로스나트륨가 바람직하며, 알긴산 나트륨이 특히 바람직하다. 상기 pH-의존성 폴리머는 활성성분 1 중량부에 대하여 3 내지 15 중량부를 사용하며, 보다 바람직하게는 5 내지 10 중량부

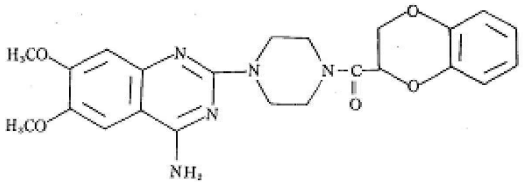
를 사용한다.

<24> 매트릭스층의 유기산은 활성성분의 pH-의존적 방출양상을 개질한다. 즉, 매트릭스내 미세 pH환경을 산성으로 유지시켜, 소장액과 같은 높은 pH 환경하에서도 활성성분의 용해도를 증가시켜 방출을 증가시킨다. 유기산으로는 시트르산, 푸마르산, 아디프산, 타르타르산, 숙신산, 아스코르브산, 말레산, 말산, 옥살산, 말론산, 벤조산 및 만델산으로 구성되는 군에서 선택된다. 특히 시트르산, 푸마르산이 바람직하며, 시트르산이 보다 바람직하다. 상기 유기산은 활성성분 1 중량부에 대하여 1 내지 30 중량부를 사용하며, 보다 바람직하게는 9 내지 30 중량부를 사용한다.

<25> 본 발명의 제제에 사용될 수 있는 활성성분으로는 pH 의존성 용해도를 나타내는 약염기성 약물로서, 독사조신(doxazocin) 및 그 약제학적으로 허용 가능한 염이 특히 적합하고, 그 외 탐술로신(tamsulosin) 및 그 약제학적으로 허용 가능한 염, 파로섹틴(paroxetine) 및 그 약제학적으로 허용 가능한 염, 톨테로딘(tolterodine) 및 그 약제학적으로 허용 가능한 염, 벤라팍신(venlafaxin) 및 그 약제학적으로 허용 가능한 염 등에도 적용할 수 있다.

<26> 독사조신은 그 화학적 명칭이 4-아미노-2-[4-(1,4-벤조디옥산-2-카르보닐) 피페라진-1-일]-6,7-디메톡시퀴나졸린로서 하기 화학식 1로 나타내며, 그 제조법 등은 미국 특허 제4,188,390호에 기재되어 있다. 독사조신 또는 그 약제학적으로 허용되는 염은 알파1-아드레날린성 수용체를 선택적으로 길항하는 알파1-차단제 로서 혈관 평활근을 이완함으로써 고혈압의 치료 및 양성 전립선 비대의 요로폐색 증상의 경감 등에 유용한 것으로 알려져 있다.

<27> [화학식 1]

<28> 

<29> 독사조신의 약제학적으로 허용가능한 염으로는 염산염, 브롬산염, 요오드산염, 질산염, 황산염, 중황산염, 인산염, 아세트산염, 락트산염, 시트르산염, 타르타르산염, 중타르타르산염, 숙신산염, 말레산염, 글루콘산염, 벤젠술폰산염, P-톨루엔술폰산염 및 메탄설폰산염 등과 같은 그의 제약상 허용되는 산 부가염류를 망라하며, 바람직하게는 메탄설폰산염(메실산염)이다.

<30> 상기 활성 물질들은 상기 매트릭스층내에 직접 분산된 물리적 혼합물 형태로 존재하거나, 고용액(solid solution), 고체분산체(solid dispersion) 또는 과립의 형태로 분산되어 존재할 수 있다.

<31> 본 발명의 제형은 통상의 방법에 의하여 다양한 형태로 제제화할 수 있다. 직타로 타정하여 정제로 제조하거나, 통상의 방법에 따라 산제, 정제, 과립제 등으로 제형화하거나, 분말 또는 과립의 형태로 경질캅셀에 충진하여 캅셀제를 제조 할 수 있다. 본 발명의 제형은 후술하지만, 타정압의 상이에 따라 활성성분의 서방 방출이 방해받지 아니하므로, 제조 공정이 간편한 직타법으로 용이하게 제조할 수 있다. 이들 제제는 유효성분 이외에 희석제(예: 아비셀 등과 같은 미세결정성 셀룰로오스, 인산칼슘 등), 유동성을 증가시키기 위한 활택제(예: 경질무수규산, 탈크, 스테아르산 및 그 금속염 등), 윤활제(스테아르산 및 그 금속염, 경화피마자유, 비왁스 등의 왁스류 등) 등을 함유할 수 있다.

<32> 이상과 같이, 본 발명의 제형은 활성성분을 담지하는 매트릭스로서, 유기산, 폴리에틸렌 옥사이드(PEO) 및 pH-의존성 폴리머를 조합 사용함으로써, pH 독립적인 방출 패턴을 나타낸다. 본 발명의 실시예에 의하면, 본 발명의 제형은 pH 6.8에서의 매질에서도 메실산 독사조신의 방출율을 현저히 개선시켜, 매질의 pH에 상관없이 8 ~ 16시간에 걸쳐 0차 방출양상을 나타내었다(실험예 1 및 2, 도 2 및 도 3 참조).

<33> 특히 본 발명의 제형은 독사조신의 제어방출 제형의 대표적인 제형으로 시판되고 있는 카두라XL과 비교시, 모든 pH 범위내에서 유사한 방출양상을 나타내었으며(실험예 3 및 도 4a 내지 도 4d 참조), 특히 pH 6.8에서는 16 ~ 24시간에도 카두라XL보다 양호한 0차 방출양상을 보임을 확인한 바(도 4c 참조), 제조 공정이 까다로운 카두라XL과 같은 삼투성 제제와 달리 간단하고 저렴하게 생산가능하면서도, 지연된 시간 간격 즉 16 ~ 24시간에 걸쳐 pH 의존성 용해도를 나타내는 염기성 약물을 0차 방출하는 제형임을 알 수 있다.

<34> 서방형 정제의 제조시 타정압은 약물의 방출 양상에 크게 영향을 미친다는 것이 당업계의 일반 상식이나, 본 발명의 제형은 그 정제 제조시 타정압을 달리하여도, 약물의 방출 양상이 거의 달라지지 않아(실험예 6 및 도 7 참조), 타정압에 관계없이 제조할 수 있으므로, 제조단위내 또는 제조단위간의 약물방출 속도의 편차(intra batch or inter batch variations)를 줄일 수 있어서 매우 간편하게 제조할 수 있는 이점이 있다.

<35> 또한 본 발명의 제형은 대조 제형인 카두라XL과 동일하게 교반속도에 따른 방출 속도의 차이가 적은 것으로 나타났으며(실험예 7, 도 8 및 도 9 참조), 이로부터 본 발명의 제제는 위장관 운동에 따른 방출 속도의 차이가 적어 생체 투여시 일정하며 재현성 있는 방출패턴을 나타냄을 알 수 있다

<36> 이하 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명한다. 다만, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것 일뿐, 본 발명의 범위가 이에 의해 한정되는 것은 아니다.

<37> <실시예 1>

<38> 정제 1정당 메실산 독사조신(시노웨이사 제조, 중국) 4.85mg, 폴리에틸렌옥사이드(다우사 제조, PEO WSR N12K)130mg, 시트르산(시그마-알드리치사 제조, 독일) 60mg, 알긴산 나트륨(키분사 제조, 일본) 30mg, 아비셀 PH 102 72.15mg, 마그네슘 스테아레이트 3mg의 성분비를 갖도록 각각을 칭량하여, 혼합기에 충진시킨 후 혼합하였다. 이 혼합물을 500㎛메쉬체를 통과시킨 후, 통상의 압력을 이용하여 타정기상에서 타정하여 본 발명의 독사조신 함유 서방형 정제를 제조하였다.

<39> <비교예 1>

<40> 시트르산을 가하지 않고, 아비셀 PH 102를 132.15mg이 되도록 하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 비교 정제를 제조하였다.

<41> <실시예 2>

<42> 시트르산 대산 푸마르산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 독사조신 함유 서방형 정제를 제조하였다.

<43> <실험예 1>

<44> 비교예 1에서 제조된 정제 및 실시예 1에서 제조된 정제에 대하여, 미국약전에 개시된 용출시험법(패들법, 제2법)에 따라 용출시험을 수행하고, 2시간의 간격으로 24시간 동안 용출된 메실산 독사조신의 양을 하기와 같은 분석법에 따라 측정하고 도 1 (비교예 1) 및 도 2(실시예 1)에 각각 도시하였다.

<45> 용출장치; Rotating paddle

<46> 부피; 900ml

<47> 용출 매질 : 인공위액(pH 1.2), 인산염완충액 (pH 6.8)

<48> 용출액의 온도 : 37±0.5℃

<49> 회전속도 : 75 rpm

<50> 분석법 : UV 분광기(파장: 250nm)

<51> 도 1에서 보듯이, 유기산인 시트르산을 포함하지 않는 비교 정제는 독사조신의 용출율에 있어서, pH 1.2의 매질 및 pH 6.8에서의 매질에서 현격한 용출량의 차이를 나타내며, pH-의존성 방출양상을 나타냄을 확인할 수 있다. 반면, 본 발명의 제제는 도 2에서 확인할 수 있듯이 pH 6.8에서의 매질에서도 그 용출율이 현저히 개선되며, pH 1.2의 매질 및 pH 6.8의 매질 모두에서 0차 방출양상을 나타내었다.

<52> <실험예 2>

<53> 본 제제의 약물의 방출에 대한 매질의 pH 영향을 살펴보기 위하여, 실시예 1에서 제조된 제제에 대하여, pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8의 매질 및 증류수에 대하여 상기 실험예 1에서 수행된 방법에 따라 용출시험을 수행하고, 2시간의 간격으로 24시간 동안 용출된 메실산 독사조신의 양을 측정하고 도 3에 도시하였다.

<54> 용출장치; Rotating paddle

<55> 부피; 900ml

<56> 용출 매질 : 증류수, 인공위액(pH 1.2), 인산염완충액 (pH 4.0 및 pH 6.8)

<57> 용출액의 온도 : 37±0.5℃

<58> 회전속도 : 75 rpm

<59> 분석법 : UV 분광기(파장: 250nm)

<60> 도 3에서 보듯이, 상이한 pH의 매질에 있어서도 독사조신의 방출양상이 서로 유사하였으며, 이로써 본 발명의 제제는 매질의 pH에 상관없이 pH-독립적으로 독사조신을 방출하는 것을 확인할 수 있었다.

<61> <실험예 3>

<62> 독사조신의 제어방출 제형의 대표적인 제형으로 시판되고 있는 카두라XL를 대조약으로 하여 본 발명의 제제의 방출 양상을 비교해 보았다. 카두라XL(4mg의 독사조신 베이스 함유)와 실시예 1에서 제조된 제제에 대하여 pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8의 매질 및 증류수에 대하여 상기 실험예 1에서 수행된 방법에 따라 용출시험을 수행하고, 2시간의 간격으로 24시간 동안 용출된 메실산 독사조신의 양을 하기와 같은 분석법에 따라 측정하고 도 4a 내지 도 4d에 각각 도시하였다. 또한, 본제제의 독사조신의 방출양상과 카두라XL의 독사조신의 방출 양상은 아래 수식에 의하여 f_2를 산출하여 비교하였다.

<63> [수식 1]

<64>
$$f_2 = 50 \times \log\left\{\left[1 + (1/n)\sum_{j=1}^{n}\left|R_j - T_j\right|^2\right]^{-0.5} \times 100\right\}$$

<65> (상기 식에서, n은 샘플링 횟수, Rj 및 Tj는 j시간에서의 대조약과 실험약의 용출 퍼센트이다.)

<66> f_2는 0에서 100까지로 산출되며, f_2가 100인 경우는 대조약과 실험약의 방출 프로파일이 완전히 동일한 것을 의미하며, 서로 유사하지 않을수록 f_2가 0로 접근한다. FDA(Food and Drug Administration))와 EMEA(The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products)에 의하면, f_2가 50~100의 값을 나타내면 두 방출 프로파일은 서로 유사한 것으로 판단한다. 상기 수식 1에 의해 산출된 f_2값은 pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 및 증류수 매질에서 각각 64.23, 52.10, 56.27 및 68.40로 산출되었다. 상기 도 4a 내지 도 4d로부터 본 발명의 제형으로부터 독사조신의 방출이 0차 방출을 나타냄을 확인할 수 있으며, 상기 도 및 수식 1에 의해 산출된 f_2값(50 이상)으로부터, 카두라XL과 본 발명의 제형으로부터의 독사조신의 방출 양상은 8 ~ 16시간에 걸쳐 동일한 것을 알 수 있었다. 특히, 도 4c에서 보이듯이, pH 6.8의 용출매질에서는 본 발명의 제형이 16 ~ 24시간에서 카두라XL보다 양호한 0차 방출양상을 보임을 확인할 수 있었다. 이로써, 제조 공정이 까다로운 카두라XL과 같은 삼투성 제제와 달리 본 발명의 제형은 간단하고 저렴하게 생산가능하면서도, 지연된 시간 간격 즉 16 ~ 24시간에 걸쳐 pH 의존성 용해도를 나타내는 염기성 약물을 0차 방출하는 제형임을 알 수 있다.

<67> <실험예 4>

<68> 실시예 2에서 제조된 제제를 사용하여 인공위액(pH 1.2)의 용출매질에 대하여 상기 실험예 1과 동일한 방법으로 용출시험을 수행하고 용출된 메실산 독사조신의 양을 HPLC 분석(이동상으로 메탄올 65(v/v)%: 아세테이트 버퍼 1M, pH 4.0: 디에틸아민=90:10:0.03 혼합액을 사용하고, 유속:0.9 ml/분, UV-검출:250nm, C8 칼럼(피노메넥스, luna 5μ, 150x4.6mm)사용)으로 측정하고, 그 방출양상을 카두라XL를 대조 제형으로 하여 도 5에 도시하였다. 도 5에서 보듯이, 유기산으로서 푸마르산을 사용한 경우에도, 대조 제형인 카두라XL과 유사한 방출양상을 나타내며, 독사조신을 0차 반응속도로 일정하게 방출함을 알 수 있다.

<69> <실험예 5> 시트르산의 함량의 영향

<70> 본 발명의 제제에 있어 시트르산 함량의 영향을 살펴보고자, 하기 표 1의 성분비를 갖도록 칭량하여(단위 mg) 시트르산의 함량을 달리하여 정제를 제조하고, 인산염완충액 (pH 6.8)의 용출매질에 대하여 상기 실험예 1과 동일한 방법으로 용출시험을 수행하고, 그 방출 양상을 도 6에 나타내었다.

<71> [표 1]

<72>

<단위: 중량비>

	메실산 독사조신	PEO	아비셀 PH-102	시트르산	알긴산 나트륨	스테아린산마그네슘
1	1	26.8	27.25	0.00	6.19	0.62
2	1	26.8	26.22	1.03	6.19	0.62
3	1	26.8	24.15	3.09	6.19	0.62
4	1	26.8	21.06	6.19	6.19	0.62
5	1	26.8	17.97	9.28	6.19	0.62
6	1	26.8	14.88	12.37	6.19	0.62
7	1	26.8	8.69	18.56	6.19	0.62
8	1	26.8	2.51	24.74	6.19	0.62
9	1	26.8	0.00	30.93	2.51	0.62

<73> 도 6 에서 보듯이, 시트르산이 존재하지 않는 경우, pH 6.8의 매질하에서 독사조신은 24시간 후에도 20%이하로 방출되어, 극히 저조한 용출율을 나타냄에 비하여, 시트르산의 함량이 증가할수록 독사조신의 용출률이 상승하며, 특히 약물 1 중량부에 대하여 9 내지 30 중량부인 경우에는 24시간 후에는 90 ~ 100%의 방출을 나타내며, 전형적인 0차 방출 패턴을 나타냄을 알 수 있었다.

<74> <실험예 6> 타정압의 영향

<75> 본 발명의 제형을 정제로 제제화함에 있어, 타정압의 영향을 살펴보고자, 실시예 1과 동일한 성분비로 칭량한 후, 타정압을 70N, 90N, 110N, 130N으로 달리하여 정제를 제조하고, 인산염완충액(pH 6.8)의 용출매질에 대하여 상기 실험예 1과 동일한 방법으로 용출시험을 수행하고, 그 방출 양상을 도 7에 나타내었다. 도 7에서 보듯이, 본 발명의 제제로부터 독사조신의 방출은 정제 제조시 타정압에 영향을 받지 않는 것을 알 수 있다.

<76> <실험예 7> 교반 속도의 영향

<77> 실시예 1의 정제를 인산 버퍼(pH 6.8)의 용출매질에 대하여 rpm을 50, 75, 100, 150으로 달리하여 용출시험을 수행하고, 그 결과를 도 8에 나타내었으며, 50rpm 및 100rpm에서의 용출양상을 카두라XL를 대조 제형으로 하여 도 9a 및 도 9b에 비교 도시하였다. 도 8에 나타낸 바와 같이 본 발명의 제제는 교반속도에 따른 용출차이가 적은 것으로 나타났으며, 이로부터 본 발명의 제제는 위장관 운동에 따른 용출속도의 차이가 적어 생체 투여시 일정하며 재현성 있는 방출패턴을 나타낼 수 있음을 알 수 있었다. 또한, 도 9a 및 도 9b에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 제형과 대조제형은 그 용출양상이 유사하여(f_2 50이하), 본 발명의 제형은 카두라XL과 동일하게 위장관 연동운동에 의하여 약물의 방출 패턴이 영향을 받지 않는 것을 확인할 수 있었다.

발명의 효과

<78> 이상과 같이 본 발명에 따른 제형은 간단하고 경제적으로 제조할 수 있으며, 생체투여시 독사조신 등 pH 의존성 용해도를 나타내는 약염기성 약물을 pH 독립적이고, 소화관 연동운동에 의하여 약물의 방출 패턴이 영향을 받지 않으며, 0차의 용출패턴을 나타내어 24 시간 동안 지속적으로 유효 혈중농도를 유지하여 일정한 약효를 발휘할 수 있다.

도면의 간단한 설명

<1> 도 1은 시트르산을 함유하지 않은 비교 제형에서 메실산 독사조신이 방출되는 양상을 나타낸 것이다.

<2> 도 2는 본 발명의 제형에서 메실산 독사조신이 방출되는 양상을 나타낸 것이다.

<3> 도 3은 다양한 pH를 갖는 용출 매질에 있어서, 본 발명의 제형에서 메실산 독사조신이 방출되는 양상을 나타낸 것이다.

<4> 도 4a, 4b, 4c, 4d는 각각 pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8, 증류수의 상이한 용출 매질에 있어서, 본 발명의 제형과 카두라XL에서 메실산 독사조신이 방출되는 양상을 비교하여 나타낸 것이다.

<5> 도 5는 푸마르산을 함유하는 본 발명의 제형과 카두라XL에서 메실산 독사조신이 방출되는 양상을 비교하여 나타

낸 것이다.

<6> 도 6은 본 발명의 제형으로부터 메실산 독사조신의 방출에 있어 시트르산 함량의 영향을 나타낸 것이다.

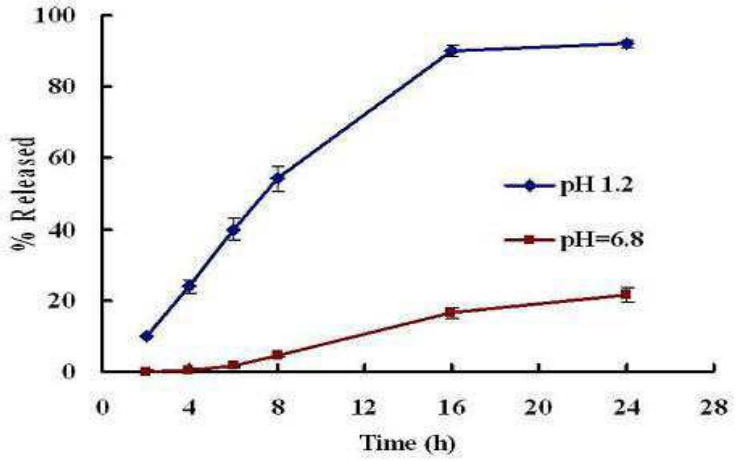
<7> 도 7은 본 발명의 제형으로부터 메실산 독사조신의 방출에 있어 타정압의 영향을 나타낸 것이다.

<8> 도 8은 본 발명의 제형으로부터 메실산 독사조신의 방출에 있어 교반 속도의 영향을 나타낸 것이다.

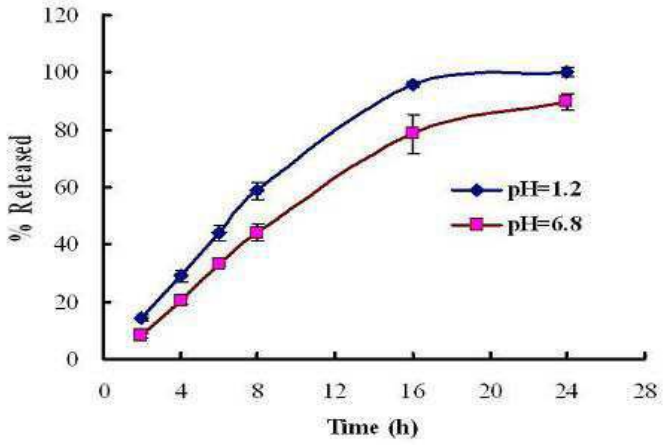
<9> 도 9a 및 도 9b는 각각 교반속도 50rpm, 100rpm에 있어서, 본 발명의 제형과 카두라XL에서 메실산 독사조신이 방출되는 양상을 비교하여 나타낸 것이다.

도면

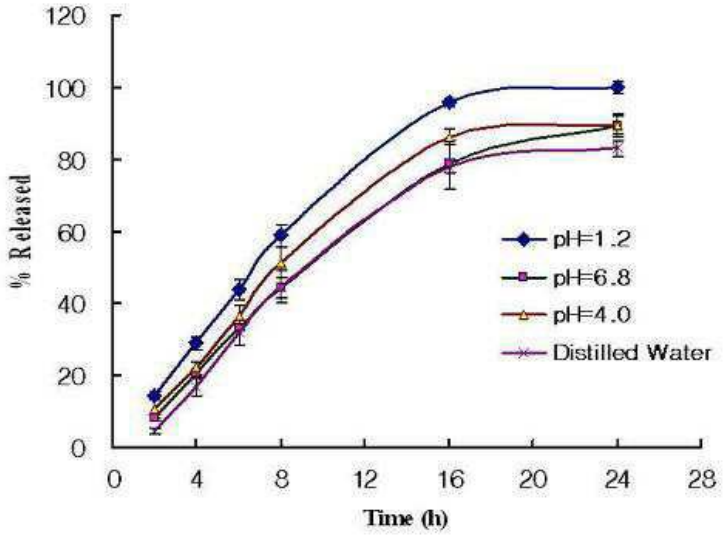
도면1



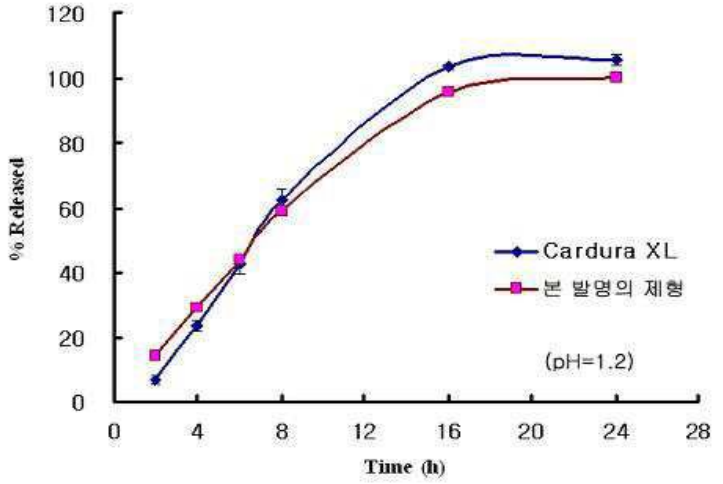
도면2



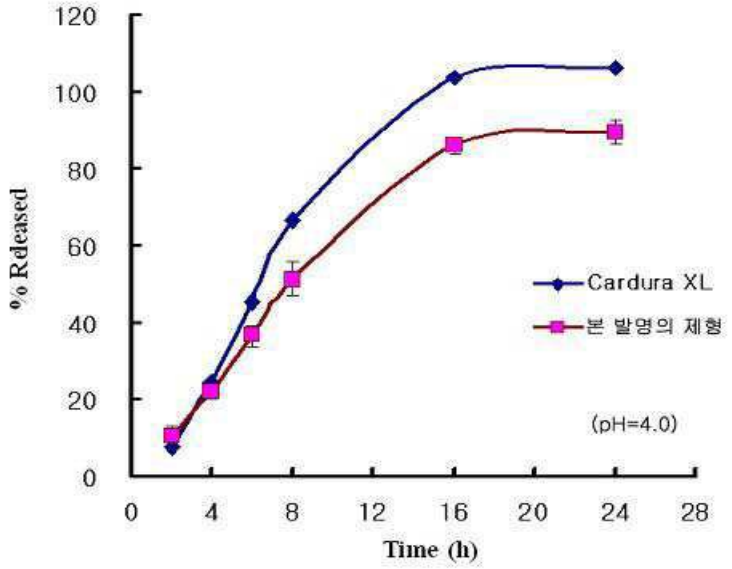
도면3


120
100
80
60
40
20
0
% Released
0
4
8
12
16
20
24
28
Time (h)
pH=1.2
pH=6.8
pH=4.0
Distilled Water

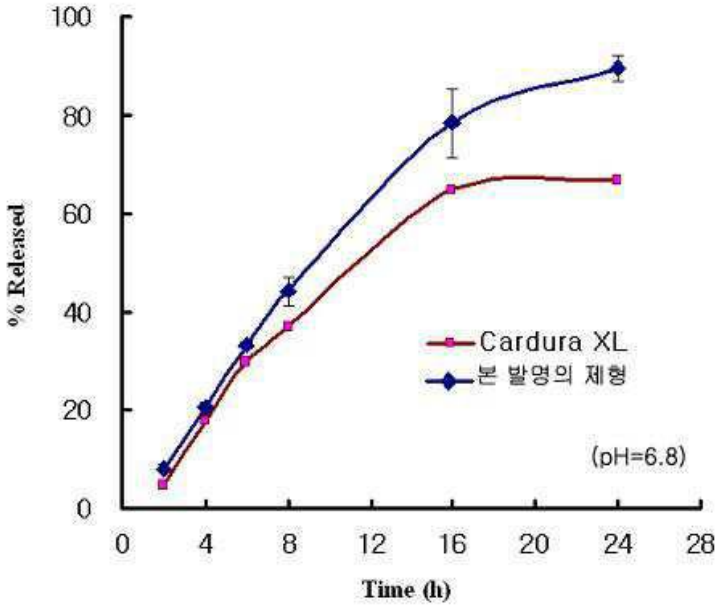
도면4a


120
100
80
60
40
20
0
% Released
0
4
8
12
16
20
24
28
Time (h)
Cardura XL
본 발명의 제형
(pH=1.2)

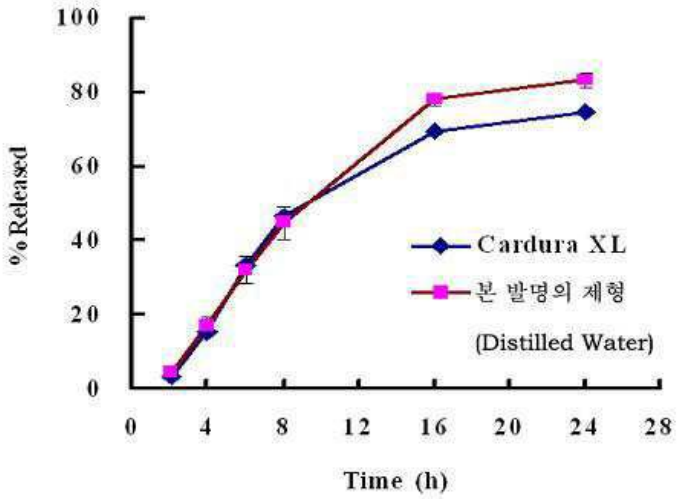
도면4b


120
100
80
60
40
20
0
% Released
0
4
8
12
16
20
24
28
Time (h)
Cardura XL
본 발명의 제형
(pH=4.0)

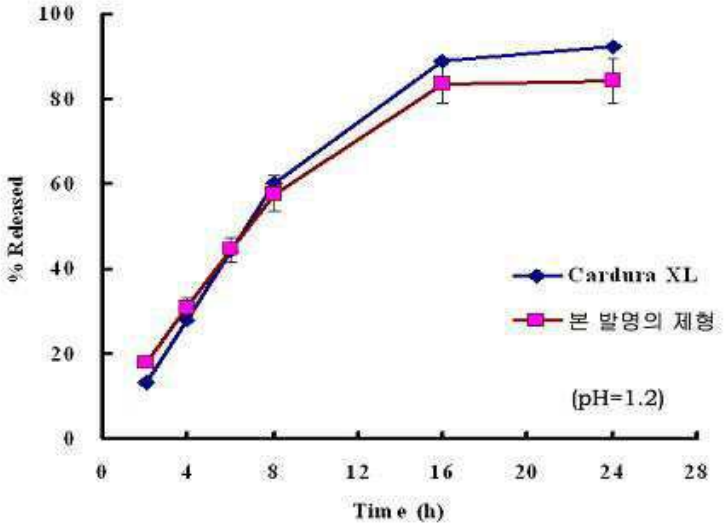
도면4c


100
80
60
40
20
0
% Released
0
4
8
12
16
20
24
28
Time (h)
Cardura XL
본 발명의 제형
(pH=6.8)

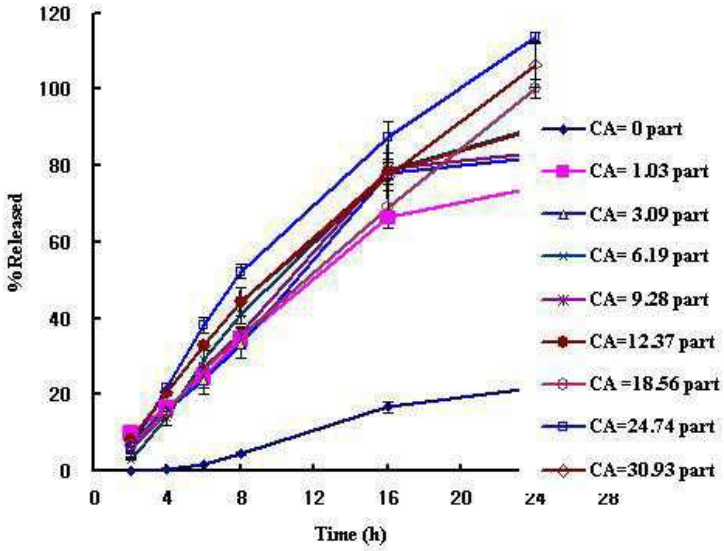
도면4d


100
80
60
40
20
0
% Released
0
4
8
12
16
20
24
28
Time (h)
Cardura XL
본 발명의 제형
(Distilled Water)

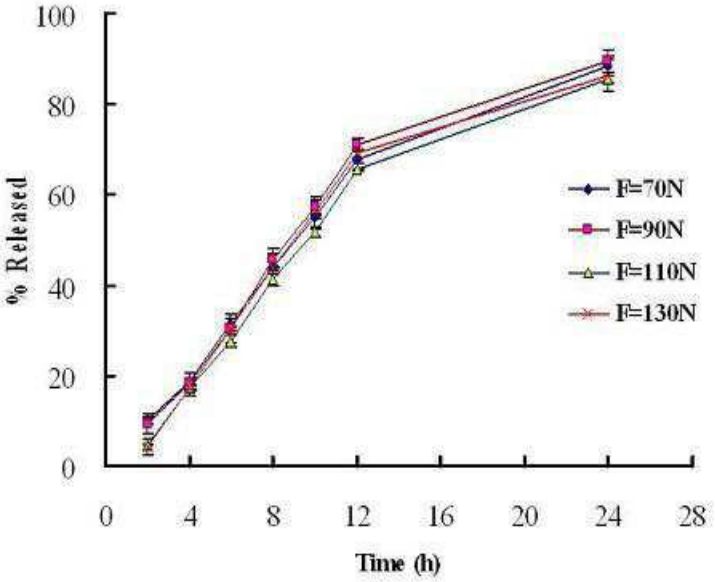
도면5


100
80
60
40
20
0
% Released
0
4
8
12
16
20
24
28
Time (h)
Cardura XL
본 발명의 제형
(pH=1.2)

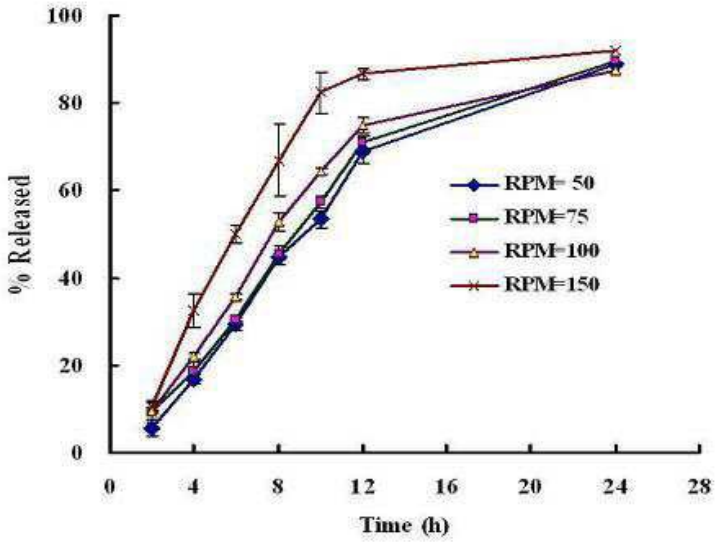
도면6


120
100
80
60
40
20
0
% Released
0
4
8
12
16
20
24
28
Time (h)
CA= 0 part
CA= 1.03 part
CA= 3.09 part
CA= 6.19 part
CA= 9.28 part
CA=12.37 part
CA =18.56 part
CA=24.74 part
CA=30.93 part

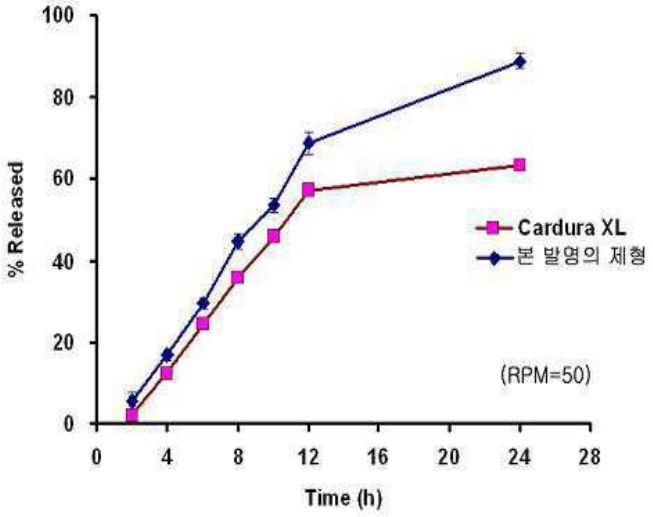
도면7


100
80
60
40
20
0
% Released
0
4
8
12
16
20
24
28
Time (h)
F=70N
F=90N
F=110N
F=130N

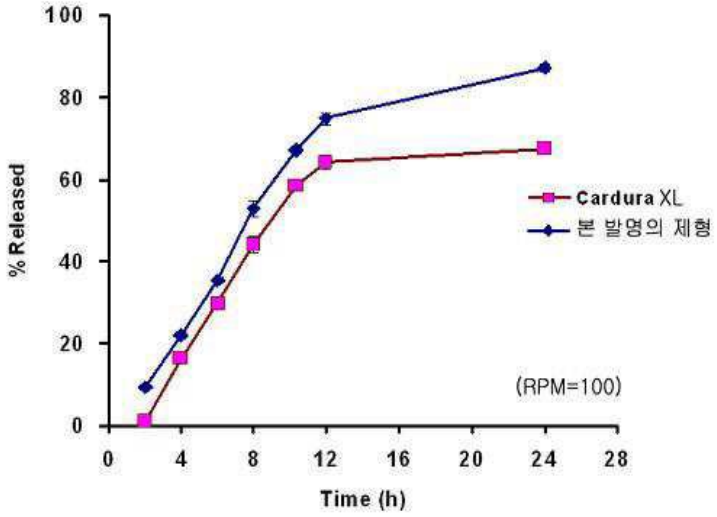
도면8


100
80
60
40
20
0
% Released
0
4
8
12
16
20
24
28
Time (h)
RPM= 50
RPM=75
RPM=100
RPM=150

도면9a


100
80
60
40
20
0
% Released
0
4
8
12
16
20
24
28
Time (h)
Cardura XL
본 발명의 제형
(RPM=50)

도면9b


100
80
60
40
20
0
% Released
0
4
8
12
16
20
24
28
Time (h)
Cardura XL
본 발명의 제형
(RPM=100)