



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2007년10월04일
(11) 등록번호 10-0762847
(24) 등록일자 2007년09월21일

(51) Int. Cl.

A61K 9/22 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2006-0009057

(22) 출원일자 2006년01월27일

심사청구일자 2006년01월27일

(65) 공개번호 10-2007-0078625

공개일자 2007년08월01일

(56) 선행기술조사문헌

한국특허공보 특1991-0004595

(73) 특허권자

씨제이 주식회사

서울특별시 중구 남대문로5가 500번지

(72) 발명자

노현정

경기 성남시 분당구 야탑동 장미마을현대아파트
824-1402

조정원

경기 성남시 분당구 서현동 시범단지한양아파트
320-1605

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

리엔목특허법인

전체 청구항 수 : 총 9 항

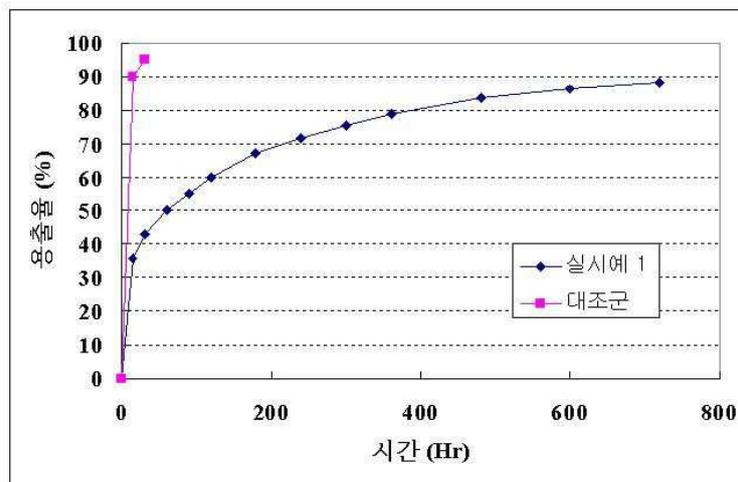
심사관 : 한정희

(54) 멀티플 유닛 타입 서방성 경구 제제 및 그 제조방법

(57) 요약

본 발명은 활성성분 및 수분용성 고분자가 함유된 과립이 서방성 기제로 코팅된 서방성 펠렛; 및 활성성분을 함유하는 속방성 과립을 포함하는 멀티플 유닛 타입 서방성 경구 제제, 그리고 그 제조방법을 제공한다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

구정

경기 용인시 구성읍 중리 삼정아파트 101-604

김택로

서울 서초구 방배4동 1344 현대1차아파트 105-2005

강희철

대전 중구 목동 목양마을아파트 106-401

조청일

경기 수원시 영통구 매탄1동 172-67 201호

양은영

경기 용인시 구성읍 상하리 쌍용아파트 306-1605

안태군

경기 용인시 삼가동 우남아파트 104-104

전은경

경기 용인시 삼가동 진우아파트 104-2202

고재경

경기 용인시 김량장동 4-2 현대아파트 101-1401

홍혜숙

경기 성남시 분당구 서현동 194-6번지 203호

김일환

대전 대덕구 송촌동 선비마을3단지아파트 307-1105

서혜란

경기 이천시 마장면 덕평리 산 522-1 CJ제약연구소
제제연구팀

한혜진

경기 수원시 권선구 금곡동 신미주아파트 1-1505

채강수

전북 군산시 오룡동 942-16

특허청구의 범위

청구항 1

잘토프로펜 및 에틸셀룰로오스가 함유된 과립이 에틸셀룰로오스로 코팅된 서방성 펠렛; 및
잘토프로펜을 함유하는 속방성 과립을 포함하는 멀티플 유닛 타입 서방성 경구 제제.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 정제 또는 캡슐제인 것을 특징으로 하는 멀티플 유닛 타입 서방성 경구 제제.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 잘토프로펜 및 에틸셀룰로오스가 함유된 과립은 서방성 펠렛 중의 잘토프로펜 100 중량부에 대해 에틸셀룰로오스 5 내지 30 중량부가 함유되는 것을 특징으로 하는 멀티플 유닛 타입 서방성 경구 제제.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 서방성 펠렛은 서방성 펠렛 중의 잘토프로펜 100 중량부에 대해 서방성 기재 5 내지 40 중량부로 코팅된 것을 특징으로 하는 멀티플 유닛 타입 서방성 경구 제제.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 서방성 펠렛 중에 함유된 잘토프로펜의 속방성 과립 중에 함유된 잘토프로펜에 대한 비율은 1:1 내지 100:1인 것을 특징으로 하는 멀티플 유닛 타입 서방성 경구 제제.

청구항 6

삭제

청구항 7

제 1 항에 있어서, 상기 서방성 펠렛 중의 과립에 함유된 에틸셀룰로오스는 7 내지 14 cps의 점도를 갖는 에틸셀룰로오스인 것을 특징으로 하는 멀티플 유닛 타입 서방성 경구 제제.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

제 1 항에 있어서, 상기 서방성 펠렛은 직경이 0.05 내지 2 mm 인 것을 특징으로 하는 멀티플 유닛 타입 서방성 경구 제제.

청구항 11

삭제

청구항 12

잘토프로펜 및 에틸셀룰로오스가 함유된 과립을 제조하는 단계;

상기 과립에 에틸셀룰로오스를 코팅하여 서방성 펠렛을 제조하는 단계;

잘토프로펜을 함유하는 속방성 과립을 제조하는 단계;

상기 서방성 펠렛 및 속방성 과립을 약제학적으로 적합한 첨가제와 함께 혼합하여 타정하는 단계를 포함하는 멀

티플 유닛 타입 서방성 정제를 제조하는 방법.

청구항 13

잘토프로펜 및 에틸셀룰로오스가 함유된 과립을 제조하는 단계;

상기 과립에 에틸셀룰로오스를 코팅하여 서방성 펠렛을 제조하는 단계;

잘토프로펜을 함유하는 속방성 과립을 제조하는 단계;

상기 서방성 펠렛 및 속방성 과립을 경질 캡슐에 충전하는 단계를 포함하는 멀티플 유닛 타입 서방성 캡슐을 제조하는 방법.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

- <3> 본 발명은 서방성 경구 제제에 관한 것으로서, 보다 구체적으로는 서방성 파트와 속방성 파트를 모두 포함하는 멀티플 유닛 타입의 서방성 제제에 관한 것이다.
- <4> 약제학 분야에서 널리 공지되어 있는 서방성 제제가 갖는 장점은 일반적으로 잘 알려져 있다. 이러한 장점 중에는 비교적 장기간동안 약물의 혈중농도를 바람직한 수준으로 유지할 수 있어 종래 동일 목적을 얻기 위해서 필요한 투약횟수를 감소시킬 수 있을 뿐만 아니라 결과적으로 환자들에 대한 약물 순응성을 높일 수 있다는 것도 있다. 또한, 특정 약리학적 치료법은 순차적인 방식으로 약물의 투여를 필요로 하며, 이로부터 우수한 치료 효과를 기대할 수 있으며, 환자는 규정된 시간 스케줄로 구성되는 처방전에 순응함으로써 수행될 수 있지만, 종종 환자의 비-순응도로 인해 기대되는 치료 효과를 얻기 힘든 경우가 많다. 따라서 효과적인 혈장 농도를 유지하기 위해 하루에 몇 번씩 반복 투여해야 하는 약물을 지속적으로 방출시킬 수 있는 서방성 제제의 개발을 통해 치료법을 간소화하고 부적절한 투여의 위험을 줄이거나 없앨 수 있다. 현재 이러한 제제의 필요성은 만성적인 투여가 이루어지고 있는 비스테로이드성 소염진통제의 경우에 절실히 요구되고 있다.
- <5> 환자의 순응도의 부족에 의해 발생된 약물의 소실된 도스의 효과를 최소화하고, 약물의 혈중 치료 농도를 유지하기 위하여, 방출 조절성 및 확장된 방출 제형을 제공하기 위하여 많은 기술들이 사용되어 왔다. 종래의 단순한 정제 또는 캡슐 제형으로 투여된 약물의 체액에 도달하게 되는 속도는 초기에는 매우 높고 이후에 급격히 감소하는 경향을 나타내었다. 이러한 패턴은 많은 약물에서 일시적인 약물의 과혈중 농도와 그 이후 치료학적으로 불충분한 약물의 농도를 나타내게 된다. 이러한 문제점으로 인해 임상적 사용이 제한되었다. 이 송달 패턴은 1970년대 다양한 제어 송달 시스템의 도입에 따라 향상되었다. 비교적 일정하게 제어된 약물 송달을 제공하는 이들 시스템은 과혈중 농도 및 불충분한 약물의 혈중 유지 농도를 피할 수 있게 하였다. 이러한 기술은 부작용이 감소된 유효한 약제를 제공하고 투여 횟수의 감소를 가져왔다.
- <6> 보다 구체적으로 WO 98/01117은 목적하는 서방 기간(12 내지 24 시간)에 걸쳐 비스테로이드성 소염진통제를 방출할 수 있는 서방성 담체로 이루어진 서방성 제제와 그러한 서방성 제제를 제조하는데에 적절한 서방성 부형제에 대하여 개시하였다.
- <7> 이와 같은 활성성분의 용출속도를 제어하는 서방성 제제는 싱글 유닛 타입 및 멀티플 유닛 타입으로 분류될 수 있다. 멀티플 유닛 타입 제제는 단일한 유닛을 갖는 싱글 유닛 타입에 비해 하나의 제제에 약물 방출 속도가 서로 다른 유닛이 2 개 이상 존재하는 제제로서, 싱글 유닛 타입에 비해 유효성분의 흡수 변동이 적고, 용출의 재현성이 쉽고, 2 종 이상의 유효성분에 대한 응용이 가능하다는 등의 우수한 특성을 갖는다는 점에서 싱글 유닛 타입으로부터 보다 진화된 서방성 제제라고 할 수 있다.
- <8> 특히, 비스테로이드성 소염진통제의 경우, 약물의 성격상 신속한 약효발현을 필요로 하기 때문에 복용 즉시 약효가 발현되면서도 24시간동안 효과가 지속을 가능하게 하는 것이 필요하므로, 속방성 및 서방성을 동시에 나타낼 수 있는 멀티플 유닛 타입의 서방성 제제가 필요하다.
- <9> 비스테로이드성 소염진통제인 잘토프로펜은 수술, 외상 후의 만성염증에도 탁월한 효과를 갖는다. 잘토프로펜

은 성인을 기준으로 통상적으로 약 80 mg의 용량으로 1일 3 회 복용을 필요로 한다. 따라서, 환자의 편리성과 복용 순응도를 개선하고 위장관 부작용을 감소시키기 위해서, 하루 단 한번의 복용이 가능한 1일 1회 투여 제형이 바람직하지만, 현재까지 잘토프로펜에 대한 서방성 제제에 대해서는 구체적으로 개발된 예가 없는 실정이다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

- <10> 따라서, 본 발명의 목적은 활성성분의 방출 조절이 용이한 멀티플 유닛 타입의 서방성 제제를 제공하는 것이다.
- <11> 본 발명의 또 다른 목적은 활성성분이 방출 조절이 용이한 멀티플 유닛 타입의 서방성 제제의 제조방법을 제공하는 것이다.

발명의 구성 및 작용

- <12> 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은
- <13> 활성성분 및 수불용성 고분자를 함유하는 과립이 서방성 기제로 코팅된 서방성 펠렛; 및
- <14> 활성성분을 함유하는 속방성 과립을 포함하는 멀티플 유닛 타입 서방성 경구 제제를 제공한다. 이러한 서방성 경구 제제는 정제 또는 캡슐제의 형태일 수 있다.
- <15> 상기 서방성 펠렛을 구성하는 과립은 서방성 펠렛 중의 활성성분 100 중량부에 대해 수불용성 고분자 5 내지 30 중량부로 이루어 질 수 있다. 또한, 이러한 과립은 서방성 펠렛 중의 활성성분 100 중량부에 대해 서방성 기제 5 내지 40 중량부로 코팅되어 서방성 펠렛을 형성할 수 있다.
- <16> 상기 서방성 제제는 서방성 펠렛 중에 함유된 활성성분의 속방성 과립 중에 함유된 활성성분에 대한 비율이 1:1 내지 100:1일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- <17> 상기 과립을 구성하는 수불용성 고분자는 수불용성 셀룰로오스 또는 그 유도체, 폴리메타아크릴레이트, 및 폴리메타아크릴레이트와 폴리알킬아크릴레이트의 2 종 이상의 혼합체로 구성된 그룹에서 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 이러한 수불용성 고분자 중에서도 에틸셀룰로오스가 바람직하며, 더욱 바람직하게는 7 내지 14 cps의 점도를 갖는 에틸셀룰로오스가 사용될 수 있다.
- <18> 상기 과립의 코팅에 사용되는 서방성 기제로는 수불용성 고분자가 사용될 수 있으며, 특히 에틸셀룰로오스가 바람직하다.
- <19> 상기 과립이 서방성 기제로 코팅되어 이루어지는 상기 서방성 펠렛은 직경이 0.05 내지 2 mm 인 것이 바람직하다.
- <20> 상기 서방성 제제의 활성성분으로는 서방 특성이 필요한 임의의 약물이 사용될 수 있으며, 특히 비스테로이드성 소염진통제인 잘토프로펜이 사용될 수 있다.
- <21> 또 다른 측면에 있어서, 본 발명은 상기 멀티플 유닛 타입의 서방성 제제의 제조방법을 제공하며, 구체적으로는
- <22> 활성성분 및 수불용성 고분자를 함유하는 과립을 제조하는 단계;
- <23> 상기 과립에 서방화 기제를 코팅하여 서방성 펠렛을 제조하는 단계;
- <24> 활성성분을 함유하는 속방성 과립을 제조하는 단계;
- <25> 상기 서방성 펠렛 및 속방성 과립을 약제학적으로 적합한 첨가제와 함께 혼합하여 타정하는 단계를 포함하는 멀티플 유닛 타입 서방성 정제를 제조하는 방법을 제공한다.
- <26> 본 발명은 또한,
- <27> 활성성분 및 수불용성 고분자를 함유하는 과립을 제조하는 단계;
- <28> 상기 과립에 서방화 기제를 코팅하여 서방성 펠렛을 제조하는 단계;
- <29> 활성성분을 함유하는 속방성 과립을 제조하는 단계;
- <30> 상기 서방성 펠렛 및 속방성 과립을 경질 캡슐에 충전하는 단계를 포함하는 멀티플 유닛 타입 서방성 캡슐을 제조하는 방법을 제공한다.
- <31> 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

- <32> 본 발명은 멀티플 유닛 타입의 서방성 제제에 관한 것으로, 신속한 효과의 발현을 위한 유효성분의 신속한 방출 및 1 일 1 회 투여를 위한 지속적인 방출을 필요로 하는 약물, 특히 비스테로이드성 소염진통제인 잘토프로펜의 제제에 관하여 연구한 결과 이루어진 것으로서, 약물의 신속한 방출을 위해서 활성성분을 함유하는 속방성 과립을 도입하고, 약물의 지속적인 방출을 위해서 수불용성 고분자 및 활성성분을 함유하는 과립에 서방성 기제를 코팅한 서방성 펠렛을 도입함으로써, 약물의 신속한 초기 방출 및 지속적인 약물 방출 조절이 용이한 제제가 될 수 있다는 것을 발견하여 완성된 것이다.
- <33> 따라서, 본 발명이 제공하는 서방성 제제는
- <34> 활성성분 및 수불용성 고분자를 함유하는 과립이 서방성 기제로 코팅된 서방성 펠렛; 및
- <35> 활성성분을 함유하는 속방성 과립을 포함하는 멀티플 유닛 타입 서방성 경구 제제인 것을 특징으로 한다. 이러한 서방성 경구 제제는 구체적으로 정제 또는 캡슐제의 형태일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- <36> 상기 서방성 펠렛을 구성하는 과립은 활성성분 및 수불용성 고분자를 함유하며, 통상적인 과립의 제조방법에 따라 제조되어 수불용성 고분자 중에 활성성분이 균질하게 분산된 형태를 갖는다. 이러한 과립을 구성하는 수불용성 고분자는 활성성분의 물에 대한 용해성을 고려하여 수불용성 고분자의 종류, 수불용성 고분자와 활성성분의 배합비를 조절함으로써 활성성분의 서방성 패턴을 조절할 수 있다.
- <37> 상기 과립을 형성하는 활성성분과 수불용성 고분자 간의 배합비는 활성성분의 용출제어를 가능하게 하는 범위에서 적절하게 선택될 수 있으나, 바람직하게는 서방성 펠렛 중의 활성성분 100 중량부에 대해 수불용성 고분자 5 내지 30 중량부의 범위, 바람직하게는 10 내지 20 중량부로 존재할 수 있다.
- <38> 이러한 과립을 구성하는 수불용성 고분자는 약제학적 분야에 사용하기에 적합한 것으로 알려져 있는 임의의 수불용성 고분자가 사용될 수 있으며, 구체적으로는 수불용성 셀룰로오스 또는 그 유도체, 폴리메타아크릴레이트, 및 폴리메타아크릴레이트와 폴리알킬아크릴레이트 2종이상의 혼합체로 구성된 그룹에서 선택될 수 있다. 상기 수불용성 셀룰로오스 또는 그 유도체로는 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필렌 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 또는 에틸셀룰로오스 등이 있다. 그리고, 상기 폴리메타아크릴레이트와 폴리알킬아크릴레이트 2 종이상의 혼합체로는 예를 들어 폴리메타아크릴레이트와 폴리메틸메타아크릴레이트가 1:1의 비율로 혼합된 혼합체, 또는 폴리에틸아크릴레이트와 폴리메틸메타아크릴레이트, 및 폴리트리메틸암모니오에틸메타아크릴레이트클로라이드가 1:2:0.1, 1:2:0.2의 2가지 비율로 혼합된 혼합체가 있다. 이들 수불용성 고분자는 단독으로 사용될 수도 있고 병용하여 사용될 수도 있다. 상기 수불용성 고분자로서 바람직하게는 에틸셀룰로오스가 사용될 수 있으며, 가장 바람직하게는 7~14 cps의 점도를 가진 에틸셀룰로오스가 사용된다.
- <39> 상기 과립은 서방성 기제에 의해 코팅되어 서방성 펠렛을 형성함으로써 활성성분의 방출이 더욱 조절될 수 있다. 이러한 서방성 기제 코팅을 추가적으로 도입함으로써 활성성분의 방출 조절이 더욱 용이해지며, 서방성 펠렛 중에 함유된 활성성분의 방출을 더욱 장시간동안 제어할 수 있다.
- <40> 과립을 코팅하는데 사용되는 서방성 기제의 양은 활성성분의 용출제어를 가능하게 하는 범위에서 적절하게 선택될 수 있으나, 통상적으로 서방성 펠렛 중의 활성성분 100 중량부에 대해 5 내지 40 중량부, 바람직하게는 10 내지 20 중량부의 범위로 사용될 수 있다. 이러한 펠렛을 제조하는데 이용되는 서방성 기제로는 상기 수불용성 고분자가 사용될 수 있으며, 바람직하게는 에틸셀룰로오스가 사용될 수 있다.
- <41> 과립이 서방성 기제에 의해 코팅되어 완성되는 서방성 펠렛은 경구 제제, 특히 정제 또는 캡슐제의 형태로 제제화 하기 적절한 0.05 내지 2 mm 범위의 입자 크기를 갖는 것이 바람직하다.
- <42> 본 발명의 멀티플 유닛 타입의 서방성 제제를 구성하는 다른 파트인 활성성분을 함유하는 속방성 과립은 서방성 제제의 투여 시 약물의 일부를 신속히 방출시켜 약물의 유효 혈중 농도에 도달하는 시간을 최소화하기 위한 것으로서, 종래에 공지되어 있는 속방성 과립의 통상적인 제조방법에 따라 제조될 수 있다.
- <43> 상기 멀티플 유닛 타입의 서방성 경구 제제에 적용될 수 활성성분으로는 체내에 경구투여시 서방화가 필요한 임의의 약물이 사용될 수 있다. 서방화가 필요한 약물이란 치료학적 유효량의 농도를 유지하기 위해서, 1일 수회의 복용을 필요로 하는 단기 활성 약물을 말한다. 이러한 약물로는 당뇨치료제, 항생제, 안지오텐신 전환 억제제, 비스테로이드성 소염진통제, 고지혈증 치료제, 심혈관계용 약제, 천식 치료제, 항우울제, 항히스타민제 등이 해당될 수 있으며, 특히 비스테로이드성 소염진통제인 잘토프로펜이 본 발명의 서방성 제제에 적용될 수 있다.
- <44> 본 발명의 서방성 제제는 속방성 과립 및 서방성 펠렛 부분에 동일한 활성성분이 함유되어 약물의 신속한 방출

및 지속적인 방출을 가능하게 하여 1 일 1 회의 투여로도 활성성분이 신속하면서 지속적으로 혈중에 유효농도로 유지하도록 하는 것이 주된 목적이기는 하나, 속방성 과립 및 서방성 펠렛에 함유되는 약물을 각각 달리함으로써 하나의 제제의 투여로 복합적인 약물의 효과가 일어나도록 할 수도 있다.

- <45> 상기 멀티플 유닛 타입의 서방성 제제는 구체적으로는 정제 및 캡셀 형태의 서방성 제제로 제조될 수 있다.
- <46> 상기 멀티플 유닛 타입의 서방성 정제는
- <47> 활성성분 및 수불용성 고분자를 함유하는 과립을 제조하는 단계;
- <48> 상기 과립에 서방화 기제를 코팅하여 서방성 펠렛을 제조하는 단계;
- <49> 활성성분을 함유하는 속방성 과립을 제조하는 단계; 및
- <50> 상기 서방성 펠렛 및 속방성 과립을 약제학적으로 적합한 첨가제와 함께 혼합하여 타정하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다.
- <51> 과립을 제조하기 위해 우선 수불용성 고분자를 단독으로 유기용매 또는 정제수에 용해시켜 수불용성 고분자 용액을 제조한 뒤, 이를 이용하여 통상의 과립 제조방법으로 과립을 제조한다. 과립 제조방법으로는 예를 들어, 습식 과립법 또는 건식 조립법이 이용될 수 있으며, 습식 과립법으로서 유동층 과립기에 의한 방법과 고속혼합기를 이용한 방법이 이용될 수 있으며, 건식 조립법으로서 롤러 컴팩터(roller compactor)를 이용한 리본형 과립법과 직타형 부형제인 수불용성 고분자 원료를 이용하는 직타법 등이 이용될 수 있다. 특히, 유동층 과립기를 이용할 경우에는 유입온도 60 에서 85℃의 범위, 배기온도 30 내지 65℃의 조건에서 충분히 건조 및 예열시킨 후, 수불용성 고분자 용액을 300 mL/시간 에서 1500 mL/시간의 속도로 잘토프로펜에 흡착시키면서 과립을 제조할 수 있다. 가장 적합한 분무조건은 유입 온도 65 내지 75℃, 배기온도 30 내지 45℃, 혼합액의 유입량 720 mL/시간이다.
- <52> 활성성분 및 수불용성 고분자를 함유하는 과립에 서방성 기제를 적용하기 위해, 서방성 기제로서 수불용성 고분자의 용액을 제조하고 통상의 과립 코팅법에 따라 서방성 기제로 코팅할 수 있다. 이러한 서방화 기제로서 사용되는 수불용성 고분자 용액 또한 상기 과립의 제조에 사용되었던 수불용성 고분자 용액의 제조와 동일한 방식으로 수불용성 고분자 단독으로 유기용매 또는 정제수에 용해시켜 사용하거나 수불용성 고분자와 유기산을 유기용매 또는 정제수와 함께 용해시켜 사용할 수 있다. 이러한 서방성 기제의 수용액은 추가적으로 탈크, 산화티탄, 경질무수규산과 같은 활택제 중 1 종을 선택할 수 있고 폴리에칠렌글리콜, 트리아세틴과 같은 가소제 등의 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 더욱 포함할 수 있다. 과립 코팅법으로서 구체적으로는 유동층 과립기를 이용하는 방법이 이용될 수 있다. 이때, 형성되는 서방성 기제의 코팅 두께에 따라 약물의 서방성이 더욱 조절될 수 있다.
- <53> 상기 활성성분을 함유하는 속방성 과립은 활성성분에 통상적으로 사용되는 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 결합제, 붕해제와 같은 첨가제와 함께 습식과립법으로 유동층과립기를 이용한 방법이나 고속혼합기를 이용한 방법 중 한 방법을 택하여 과립 제조방법에 의해 제조될 수 있다.
- <54> 상기 서방성 펠렛 및 속방성 과립을 소정의 비율로 혼합하고, 여기에 정제의 제조를 위해 통상적으로 사용되는 부형제, 활택제, 착색제 등의 약제학적으로 허용 가능한 하나 이상의 첨가제를 함께 혼합하여 타정함으로써 본 발명의 서방성 정제를 제조할 수 있다. 이러한 서방성 정제 중에서 서방성 펠렛 중에 함유된 활성성분의 속방성 과립 중에 함유된 활성성분에 대한 비율은 1:1 내지 100:1이 되도록 할 수 있으며, 바람직하게는 7:3 내지 9:1의 범위가 되도록 할 수 있다.
- <55> 상기 부형제는 바람직하게는 락토오스, 미결정셀룰로오스, 옥수수전분, 감자전분, 밀전분, 백당, 디-만니톨, 침강탄산칼슘, 텍스트린, 예비-젤라틴화된 전분 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 부형제는 정제 총 중량에 대하여 10 내지 90 중량부의 양으로 포함될 수 있다.
- <56> 상기 결합제는 바람직하게는 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 직타형 미결정셀룰로오스, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 텍스트린, 젤라틴, 메칠셀룰로오스, 히드록시에칠셀룰로오스, 히드록시메칠셀룰로오스, 폴리비닐알콜, 페이스트, 아라비아 검 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있으며, 정제 총 중량에 대하여 2 내지 40 중량부의 양으로 사용될 수 있다.
- <57> 상기 붕해제는 바람직하게는 진분글리콜산나트륨, 크로오스포비돈, 크로오스카멜로오스나트륨, 저치환히드록시프로필셀룰로오스, 전분, 카복시메칠셀룰로오스칼슘 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로 선택될 수 있으며,

붕해제는 정제 조성물 총중량에 대하여 0.1 내지 32 중량부의 양으로 포함될 수 있다.

- <58> 상기 활택제는 바람직하게는 스테아린산마그네슘, 탈크, 경질무수질규산, 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있으며, 활택제는 정제 총중량에 대하여 0.1 내지 20 중량부의 양으로 포함될 수 있다.
- <59> 상기 착색제는 이산화티탄, 산화철, 탄산마그네슘, 황산칼슘, 산화마그네슘, 수산화마그네슘, 알루미늄레이크, 예를 들어 청색 1호 알루미늄레이크, 적색 40호 알루미늄레이크 등에서 선택된 1종 이상이 포함될 수 있다.
- <60> 그리하여 제조된 서방성 정제는 추가적으로 필름코팅 과정을 더 수행할 수 있다. 필름 코팅제로는 장용성 또는 비장용성 필름 코팅제가 사용될 수 있으며, 장용성 필름코팅제로는 초산프탈산셀룰로오스(CAP), 초산프탈산폴리비닐(PVAP), 메타크릴산 고분자(Eudragit L,S) 등이 사용될 수 있으며, 비장용성 필름코팅제로는 히드록시프로필셀룰로오스(HPC), 메틸셀룰로오스(MC), 에틸셀룰로오스(EC), 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 포비돈(PVP), 폴리비닐알콜(PVA), 셀룰로오스 아세테이트(CA), 셀락 (Shellac) 등이 사용될 수 있다. 이러한 정제코팅 과정은 예를 들어 팬 코팅법, 유동층 코팅법, 압축 코팅법 등에 의해 이루어질 수 있다.
- <61> 상기 멀티플 유닛 타입의 서방성 경구 제제 중 캡슐제는 상기 정제의 제조 시 제조된 서방성 펠렛 및 속방성 과립을 혼합하여 경질 캡슐에 충전함으로써 제조될 수 있다. 캡슐의 충전 방법은 펠렛을 압입하여 경질캡슐 내에 충진을 하거나 자유낙하에 의하여 경질캡슐에 충전하는 등의 통상적인 방법에 의해 가능하다.
- <62> 본 발명의 서방성 제제의 인체 투여량은 체내에서의 흡수도, 불활성화율, 배설 속도, 환자의 연령, 성별 및 상태, 질병의 중증 정도 등에 따라서 적절히 선택할 수 있다.
- <63> 이하, 본 발명을 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것이며, 어떤 식으로든 본 발명이 이들 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.
- <64> <실시예>
- <65> **실시예 1**
- <66> A. 수불용성 고분자 용액의 제조
- <67> 수불용성 고분자인 에틸셀룰로오스 14cps 100 g을 80%의 에탄올 수용액 1000g에 가한 후, 기계적 혼합기로 1000rpm으로 30~60 분간 교반시켜 수불용성 고분자 용액을 제조하였다.
- <68> B. 잘토프로펜 및 수불용성 고분자로 이루어진 과립 제조
- <69> 유동층 과립기를 유입온도 65℃, 배기온도 30℃의 조건에서 충분히 건조 및 예열시킨 후, 상기 제조된 수불용성 고분자인 에틸셀룰로오스 용액을 720 mL/시간의 유입속도로 잘토프로펜 500g에 흡착시키면서 과립 600 g을 제조하였다.
- <70> C. 서방화 기제 코팅액의 제조
- <71> 서방화 기제인 에틸셀룰로오스 14cps 75 g을 80% 에탄올 수용액 750 g에 가하여 기계적 혼합기로 1000rpm으로 30 ~ 60분간 용해시킨 후, 탈크 15 g을 가하여 혼합하였다.
- <72> D. 서방성 펠렛의 제조
- <73> 상기 B 단계에서 제조된 과립물 600 g을 유동층 과립기를 이용하여 분무한 후, 상기 C 단계에서 제조한 서방화 기제 코팅액을 720 mL/시간의 유입속도로 분무하면서 직경 0.05 ~ 1.5 mm 범위의 서방성 펠렛 690 g을 제조하였다.
- <74> E. 속방성 과립의 제조
- <75> 폴리비닐피롤리돈 분자량 30,000 ~ 50,000 Kg/mol의 결합제 12g을 50% 에탄올 수용액 60 g에 넣어 기계적 혼합기로 600 rpm의 속도에서 교반하면서 녹여, 결합액을 제조하였다.
- <76> 잘토프로펜 72 g, 미정질셀룰로오스 90 g, 전분글루콘산 나트륨 60 g을 혼합 후, 고속혼합기로 상기 제조된 결합액을 주입하면서 잘토프로펜의 속방성 과립을 제조하였다. 때 고속혼합기의 조건은 하기 표 1과 같이 하였다.

【표 1】

	초퍼(rpm)	교반기(rpm)	시간(분)
연합	1000	150	10
혼합	1500	200	15
제립	1200	200	15

<77>

<78> 상기의 조건으로 과립을 제조 후, 40℃에서 건조감량이 3% 이하가 될 때까지 건조를 실시한 후, 오실레이터로 25 ~ 35 메쉬로 과립을 사과하였다.

<79> F. 멀티플 유닛 타입의 서방성 정제의 제조

<80> 서방성 정제를 직접 타정 방법(직타법)에 의해 제조하였으며, 상기의 잘토프로펜의 서방성 펠렛 298.08 g을 상기 단계 E에서 제조된 속방성 과립 78 g, 스테아린산마그네슘 2.92 g과 함께 혼합한 후, 경도가 7~12 Kp가 되도록 379mg의 정제를 제조하였다.

<81> **실시예 2 : 멀티플 유닛 타입의 서방성 캡슐의 제조**

<82> 상기 실시예 1의 D 및 E 에서 제조한 잘토프로펜의 서방성 펠렛 298.08g 및 속방성 과립 78g, 스테아린산마그네슘 2.92g을 함께 경질 캡슐 0호에 379mg을 자유낙하방법으로 충전시켜 서방성 캡슐을 제조하였다.

<83> **실시예 3: 멀티플 유닛 타입의 서방성 코팅 정제의 제조**

<84> A. 멀티플 유닛 타입의 서방성 정제의 제조

<85> 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 서방성 정제를 제조하였다.

<86> B. 서방성 정제의 필름 코팅

<87> 필름코팅은 Opadry AMB(PVA;칼라콘사) 코팅제 20 g을 정제수 200 g에 현탁시켜 코팅액을 제조하고, 상기 단계 A 에서 제조한 잘토프로펜의 서방성 정제를 코팅 팬(Hi-coater)안에 충전하였다. 코팅 팬 안에 충전되어 있는 건조된 정제에, 흡입 공기 온도가 75 ~ 85℃, 배출 공기 온도가 약 35 ~ 45℃가 되도록 유지하였다. 공기압에 의해 작동되는 분무 장치로 상기 건조된 정제에 상기 코팅액 분무한 다음, 공기 공급을 약 30~40 분간 더 계속하여 건조하였다. 여기서 얻어진 정제의 오파드라이(PVA;칼라콘사) 코팅제의 코팅량은 상기 정제에 대하여 2.11% 였다.

<88> 상기 실시예 1 내지 3에서 제조된 제제의 처방은 하기 표 2와 같다.

【표 2】

	성분	실시에 1	실시에 2	실시에 3(mg)
활성성분	잘토프로펜	216	216	216
과립제	에틸 셀룰로오스 14cps	43.2	43.2	43.2
과립코팅제	에틸 셀룰로오스 14cps	32.4	32.4	32.4
활택제	탈크	6.48	6.48	6.48
	서방과립	298.08	298.08	298.08
활성성분	잘토프로펜	24	24	24
부형제	미정질 셀룰로오스	30	30	30
붕해제	소듐 전분 글루코네이트	20	20	20
결합제	PVP K30	4	4	4
	속방과립	78	78	78
활택제	Mg-스테아레이트	2.92	2.92	2.92
	서방정 또는 경질캡슐	379.00	379.00	379.00
필름코팅기제	Opadry AMB			8.00
	필름코팅정			387

<89>

실험예: 정제의 용출 시험 및 흡수실험

<90>

A. in vitro 평가

<91>

상기 실시예 3에서 제조한 멀티플 유닛 타입의 서방성 정제를 대상으로 용출시험을 실시하였다. 용출시험법은 대한약전 일반 시험법 중 용출시험 제2법에 따라 상기에서 제조한 정제 및 캡슐제에 대해, 물 또는 pH 7.8 완충액을 용출액으로 하고, 100 회전/분의 조건 하에서 12 시간동안 실시하였다. 용출시험 개시 15분, 30분, 60분, 90분, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 8시간, 10시간, 12시간 간격으로 5 mL씩 용출액을 취하여 여과하고, 그 여액을 검액으로 하여 고속액체크로마토그래프법으로 분석하였다. 대조군으로서 현재 시판중인 솔레톤^R(속방성 제제)을 이용하였다. 그 결과를 도 1에 도시하였다.

<93>

도 1에 따르면, 실시예 1의 서방성 제제의 용출율이 1 시간에 20~40%, 3시간에 40~60%, 12시간에 80% 이상으로 나타났다. 이러한 결과는 본 발명의 서방성 제제가 초기에 비교적 많은 양의 약물이 방출되면서도 12 시간 이상에 걸쳐 지속적으로 약물의 방출이 이루어져 약물투여 시 신속하게 효과를 나타내면서 1 일 1 회 투여가 가능한 제제라는 것을 알 수 있다. 이러한 방출 패턴은 대조군으로서 사용한 시판중인 속방성 솔레톤^R이 단시간에 100%의 용출을 나타내는 것과 명백히 달랐다.

<94>

B. in vivo 평가

<95>

시험 물질 투여 전날 비글건(Marshall Beijing, 중국, 13 개월령, 평균체중 11.5kg, 수컷)은 절식 시키고, 상기 실시예 3에서 제조한 잘토프로펜의 서방정과 시판중인 솔레톤^R 정을 강제 경구 투여 하였다. 투여 후 물 10 mL 을 강제 투여 하였다. 약물 투여 스케줄은 하기 표 3과 같이 하였다.

【표 3】

투여군	투여물질	성	동물수 (마리)	동물 번 호	투여량 (mg/마리)
T1	1차- 실시예 3	수컷	3	A ~ C	240 mg 정 /마리
	2차- 솔레톤® 정			D ~ F	
T2	1차- 솔레톤® 정	수컷	3	D ~ F	240 mg 정 /마리
	2차- 실시예 3			A ~ C	

<96>

상기 실험 동물로부터 채혈하였으며, 채혈 시간은 약물 투여 후 20, 40분, 1시간, 1.5 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 8 시간, 10 시간, 24 시간, 30 시간 간격으로 진행하였다. 군의 구성에 따라 각각의 채혈시간에 맞게 두 부정맥(cephalic vein) 또는 경정맥(jugular vein)에서 1 mL 채혈하였다. 채혈용기는 항응고제(EDTA) 또는 헤파린이 처리된 용기를 사용하였으며, 13,000 rpm으로 3 분간 원심분리하여 얻은 혈장을 분리하여 분석하였다. 즉시 분석하지 않을 시에는 분석시까지 냉동실(-20℃)에서 냉동보관 하였다.

<98>

시료 전처리는 200 μl 혈장에 내부 표준액 디페닐옥사졸(Diphenyloxazole 25 μl/ml)을 100 μl를 가하고, 초산(acetic acid, 2 M) 100 μl 및 디클로로메탄 1 mL를 가하여 40 초동안 진탕한 후, 약물 추출 과정을 거쳐서 HPLC 분석을 시행함으로써, 도 2와 같은 혈중농도 평균 프로파일을 얻었다. 또한, 실시예 3의 서방성 정제의 서방성 펠렛 전체의 혈중농도 평균 및 속방성 과립 전체의 혈중농도 평균을 구하여 도 2에 함께 나타내었다.

<99>

이러한 혈중농도 프로파일에 근거하여 비컴파트먼트(non-compartment) 모델 해석법에 따라 최고혈중농도(C_{max}), 최고혈중농도 도달시간(T_{max}), 농도곡선하면적(AUC) 등 일반적 체내 약물동태지수를 산출하여 하기 표 4에 나타내었다.

【표 4】

잘토프로펜 서방정과 솔레톤®정의 약물동태지수 비교

	실시예 3	솔레톤® 정
C _{max} (ug/mL)	37.79 ± 12.27	66.99 ± 9.85
T _{max} (hr)	2.17 ± 0.98	1.28 ± 0.36
AUC _{0-t} (ug·hr/mL)	298.97 ± 73.77	326.61 ± 65.64
RBA	-	92%

<100>

<101>

도 2의 시간의 경과에 따른 혈중농도 및 상기 표 4의 약물동태지수의 결과로 보아, 실시예 2에서 제조한 잘토프로펜의 서방성 정제가 대조군인 솔레톤® 정에 비해 체내에서 효과적으로 이용된다는 것을 알 수 있다.

발명의 효과

<102>

상기한 바와 같이, 본 발명에 따르면 투약의 편리성 및 환자의 순응도를 위해 1 일 1 회 투여할 수 있을 정도로 서방성을 나타낼 뿐만 아니라 투약 후 신속하게 유효 혈중농도에 도달 할 수 있을 정도의 양이 신속하게 방출되는 서방성 제제를 제공할 수 있어, 약물의 특성상 지속적인 방출이 요구될 뿐만 아니라 신속한 효과의 발현이 요구되는 경우에 유용하게 적용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

<1>

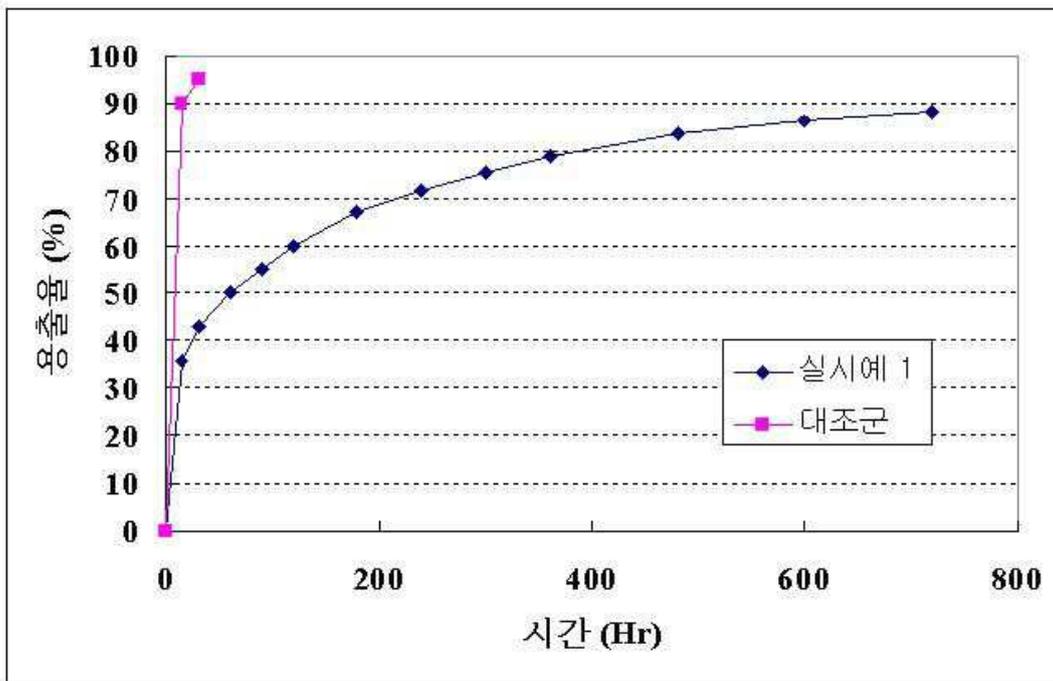
도 1은 실시예 3에서 제조한 240 mg의 잘토프로펜의 멀티플 유닛 타입의 서방성 코팅 정제를 시판중인 솔레톤®

80mg정(씨제이, 한국)을 대조군으로 하여 약물의 용출시험을 실시한 결과를 나타낸 그래프이다.

<2> 도 2는 실시예 3에서 제조한 240mg의 잘토프로펜의 멀티플 유닛 타입의 서방성 코팅 정제를 시판중인 솔토렌® 80mg정(씨제이, 한국)을 대조군으로 하여 비글견을 대상으로 하루 복용량인 240mg을 한번에 투약하여 얻어진 시간에 따른 약물의 평균 혈장농도 프로파일을 나타낸 그래프이다.

도면

도면1



도면2

