



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년12월22일
 (11) 등록번호 10-1811700
 (24) 등록일자 2017년12월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 9/24 (2006.01) A61K 31/495 (2006.01)
 A61K 9/20 (2006.01)
 (52) CPC특허분류
 A61K 9/209 (2013.01)
 A61K 31/495 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2016-0132897(분할)
 (22) 출원일자 2016년10월13일
 심사청구일자 2016년10월13일
 (65) 공개번호 10-2016-0124411
 (43) 공개일자 2016년10월27일
 (62) 원출원 특허 10-2013-0127571
 원출원일자 2013년10월25일
 심사청구일자 2015년08월19일
 (56) 선행기술조사문헌
 KR101272470 B1*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
 한국유나이티드제약 주식회사
 세종특별자치시 전동면 노장공단길 25-23 ()
 (72) 발명자
 최연웅
 경기도 안산시 단원구 당곡2로 30, 주공9단지아파트 901동 903호
 조상민
 경기도 용인시 기흥구 한보라2로 141, 화성파크드 럽프라브 808동 306호
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 김홍균

전체 청구항 수 : 총 1 항

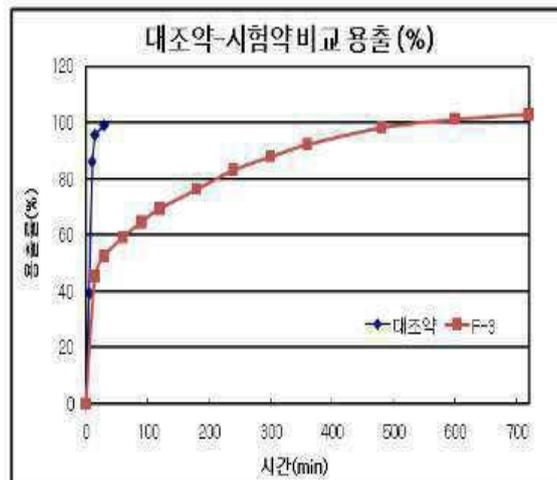
심사관 : 윤동준

(54) 발명의 명칭 레보드로프로피진 함유 서방정 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 레보드로프로피진을 포함하는 속방층과, 레보드로프로피진 및 방출제어용 고분자를 포함하는 서방층으로 이루어지는 레보드로프로피진 서방정에 관한 것이다.

대표도 - 도4



(52) CPC특허분류

A61K 9/2009 (2013.01)

A61K 9/2018 (2013.01)

A61K 9/2027 (2013.01)

A61K 9/2054 (2013.01)

(72) 발명자

민병구

서울특별시 은평구 불광로 122-10, 북한산현대힐스
테이트3차아파트 3205동 703호

김보경

서울특별시 관악구 문성로28길 30-5

장재상

인천광역시 연수구 컨벤시아대로 126, 푸르지오월
드마크 801동1501호

강현주

경기도 안양시 동안구 달안로 110, 한가람세경아파
트 506동 1104호

명세서

청구범위

청구항 1

레보드로프로피진을 포함하는 속방층과, 레보드로프로피진 및 방출제어용 고분자를 포함하는 서방층으로 이루어지는 레보드로프로피진 서방이층정제로서,

상기 서방층은 45.0mg의 레보드로프로피진, 6.8mg의 미세결정 셀룰로오스(MCC), 점도가 100,000cps인 50.0mg의 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 2.7mg의 폴리비닐피롤리돈(PVP) 및 1.7mg의 스테아린산 마그네슘(s-Mg)을 포함하고,

상기 속방층은 45.0 mg의 레보드로프로피진, 67.0mg의 락토오스, 67.0mg의 미세결정 셀룰로오스(MCC), 7.5mg의 소듐 스타치 글리콜레이트(Sodium starch glycolate) 및 1.9mg의 스테아린산 마그네슘(s-Mg)을 포함하는 것을 특징으로 하는 레보드로프로피진 서방이층정제.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 진해거담제로 사용되는 레보드로프로피진 함유 서방정에 관한 것이다. 더욱 상세하게는 레보드로프로피진과 고분자 화합물을 혼합하여 약물방출의 제어를 통해 약물흡수가 지연될 수 있게 하는 레보드로프로피진 함유 서방정에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 레보드로프로피진은 기침반사에 관여하는 말초신경인 c-fiber를 억제하여 c-fiber 말단에서의 신경펩타이드에 의해 유발되는 염증반응, 기관지경축, 기도과민, 점액과다분비, 혈관투과성, 기침반사를 억제하는 효능이 있다.

[0003] 레보드로프로피진은 경구 투여 시 적어도 75%가 흡수되며 최고혈중농도에 도달하는 시간은 약 0.25-1시간, 이후 체내의 레보드로프로피진은 약 35% 배설되며, 배설속도(반감기)는 약 1시간 정도인 것으로 알려져 있다.

[0004] 레보드로프로피진은 현재 정제형태로 개발되어 시판되고 있으며, 60mg을 1회 1정, 1일 3회 투여하도록 되어 있다.

[0005] 시판 중인 레보드로프로피진 제제의 경우 복용 즉시 용해 및 흡수가 이루어져 신속한 약리작용 발현에는 문제가 없다. 하지만 약물의 유효혈중농도를 장기간 유지시킴으로써 통상의 제제를 자주 투여하여 발생하는 혈중농도의 진폭을 감소시키고 그에 따른 부작용도 줄일 수 있으며, 투여빈도를 줄임으로써 환자의 복용순응도를 향상시키고 1일 3회 복용으로 인한 불편성을 제거할 수 있는 레보드로프로피진의 서방성 제제화의 필요성이 커지고 있다.

[0006] 이에 대한민국 공개특허 제10-2011-0113413호는 레보드로프로피진을 포함하는 활성 성분으로 포함하는 서방성 약제학적 조성물 및 이의 제조방법을 개시하고 있다.

[0007] 레보드로프로피진의 서방성 제제화를 위해선, 초기의 신속한 약리활성 발현과 약효의 지속을 동시에 충족시키는 제형인 이층정, 이중정 및 다층정(속방층과 서방층으로 구성된 제형)에서 초기 용출률이 일정 시점까지 빠르게 나타나고 12시간까지 일정하게 약물의 유효 혈중농도가 유지되는 것이 중요하다.

선행기술문헌

특허문헌

[0008] (특허문헌 0001) KR 2011-0113413 A

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명자들은 고점도 하이드록시프로필메틸셀룰로오스를 사용하여 레보드로프로피진 함유 매트릭스형 서방부분과 초기의 빠른 치료를 위해 1정 분량의 레보드로프로피진이 함유된 속방부분을 함께 제제함으로써, 상기 과제를 달성할 수 있음을 밝혀 내었다.

[0010] 따라서, 본 발명의 목적은 레보드로프로피진을 유효성분으로 하는 속방층 및 서방층으로 구성된 다층정을 특징으로 하여, 종래에 레보드로프로피진 60mg이 1일 3회 투여되던 것을 1일 2회 투여가 가능하도록 할 뿐만 아니라 복용 시 가장 중요한 특징인 초기에 신속한 유효 치료혈중 농도 도달 및 지속적인 유효 치료혈중 농도를 유지하게 하여 치료효과를 상승시키며 환자의 투여 요법을 단순화하여 환자의 복용의 편의성 및 복용 순응도를 향상시킬 수 있는 레보드로프로피진 함유 서방정을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0011] 상기의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 레보드로프로피진을 포함하는 속방층과, 레보드로프로피진 및 방출제어용 고분자를 포함하는 서방층으로 이루어지는 레보드로프로피진 서방정을 제공한다.

발명의 효과

[0012] 본 발명에 따라 속방층과 서방층으로 이루어진 이층으로 된 레보드로프로피진 서방정은 경구로 투여되어 즉각적인 진해거담 효과를 나타낼 뿐 아니라 상당 시간 동안 약물이 혈장 내에서 지속적으로 일정한 농도를 유지하므로, 투약 횟수를 감소시킬 수 있으며, 결과적으로 환자들에 대한 약물 적응성을 높여 투약 순응도를 높일 수 있으므로 매우 유용하다.

[0013] 따라서 본 발명에 따른 레보드로프로피진 서방정은 레보드로프로피진 1일 3회 복용제제의 문제점을 개선하여 환자의 복용 및 치료효과의 관점에서 이점을 갖는다.

도면의 간단한 설명

- [0014] 도 1은 본 발명의 레보드로프로피진 속방층 제제의 용출 시험 결과이다.
- 도 2는 본 발명의 레보드로프로피진 서방층 제제의 용출 시험 결과이다.
- 도 3은 본 발명의 레보드로프로피진 서방성의 용출 시험 결과이다.
- 도 4 및 도 5는 본 발명의 레보드로프로피진 서방정과 대조 제제의 비교용출시험 결과이다.
- 도 6은 비글견에서 대조 제제인 ‘드로피진’ 정과, 본 발명의 <실시예 3> 제제 ‘UI04LDP090CT’의 반복 경구 투여 후의 혈중 레보드로프로피진 농도를 비교한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0015] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0016] 본 발명은 레보드로프로피진을 포함하는 속방층과, 레보드로프로피진 및 방출제어용 고분자를 포함하는 서방층으로 이루어지는 레보드로프로피진 서방정을 제공한다.
- [0018] 본 발명의 바람직한 실시예에 따르면, 상기 속방층의 레보드로프로피진의 함량은 10 내지 70mg, 상기 서방층의 레보드로프로피진의 함량은 20 내지 80mg이다. 보다 바람직하게, 상기 속방층의 레보드로프로피진의 함량은 30 내지 60mg, 상기 서방층의 레보드로프로피진의 함량은 30 내지 60mg이다,
- [0020] 본 발명의 레보드로프로피진 서방정의 서방층은 방출제어용 고분자를 포함한다. 상기 방출제어용 고분자는 약제학적으로 허용이 가능한 고분자라면 모두 사용할 수 있으며, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(Hydroxy propyl methyl cellulose), 메틸셀룰로오스(Methyl cellulose), 에틸셀룰로오스(Ethyl cellulose), 하이드록시프로필셀룰로오스(Hydroxy propylcellulose), 소듐 카르복시메틸셀룰로오스(Sodium carboxymethylcellulose)로 구성된 셀룰로오스 유도체, 프로필렌옥사이드(propylene oxide) 및 그의 유도체, 폴리비닐피롤리돈 (Polyvinylpyrrolidone, 분자량 90, 상품명 포비돈 K-90), 폴리에틸렌 글라이콜(Polyethylene glycol), 폴리비

닐알코올(Polyvinyl alcohol)류, 폴리비닐아세테이트(Polyvinylacetate), 폴리비닐아세테이트 프탈레이트 (polyvinylacetate phthalate), 폴리메타크릴레이트(Polymethacrylate), 폴리메타크릴레이트의 중합체(상업적으로 Eudragit), 폴리아크릴산(Polyacrylic acid), 폴리메타크릴레이트의 유도체(대표적으로 카보머), 글리세롤 모노스테아레이트 및 폴록사머로 구성된 그룹에서 선택된 1종 또는 2종 이상의 혼합물일 수 있다. 바람직하게는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 카보머, 하이드록시프로필셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 및 폴리비닐알코올로 구성된 그룹으로부터 선택된 1종 또는 2종 이상의 혼합물을 사용할 수 있다.

- [0021] 본 발명의 바람직한 실시예에 따르면, 상기 레보드로프로피진 서방정에 포함된 방출제어용 고분자의 함량은 레보드로프로피진 서방정 전체 중량 대비 10 내지 80 중량%이다. 보다 바람직하게, 상기 방출제어용 고분자의 함량은 10 내지 60 중량%이다.
- [0022] 본 발명의 또 다른 바람직한 실시예에 따르면, 상기 방출제어용 고분자의 점도는 60,000 내지 140,000cps인 것이 바람직하다.
- [0023] 이 중에서 하이드록시프로필메틸셀룰로오스의 경우 여러 점도의 제품들이 공지되어 있으며, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스의 점도를 조절함으로써, 레보드로프로피진 서방정의 용출률을 조절할 수 있다.
- [0024] 본 발명에 따른 레보드로프로피진 서방정에 포함되는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스는 고점도의 하이드록시프로필메틸셀룰로오스가 사용될 수 있으며, 점도는 60,000cps 내지 140,000cps이고 점도가 60,000cps 미만이면 많은 양의 하이드록시프로필메틸셀룰로오스가 필요해 정제의 크기가 커지며, 점도가 140,000cps를 초과하면 약물과의 균일한 혼합이 어려워진다.
- [0026] 본 발명의 레보드로프로피진 서방정의 속방층 및 서방층은 각각 상기 레보드로프로피진 및 방출제어용 고분자 외에 당업계에서 약제학적 조성물에 사용되는 다양한 성분의 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 약제학적 조성물 제조에 흔히 사용되는 붕해제, 활택제, 수용성 첨가제, 속효성 부형제, 충전제 및 결합제로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 부형제를 추가적으로 포함할 수 있다.
- [0028] 상기 붕해제는 수분을 흡수하여 제제의 붕해를 촉진하여 레보드로프로피진의 용출을 향상시키기 위해 사용되며, 그 일례로 크로스카멜로오스 소듐(Croscamellose sodium), 소듐 스타치 글리콜레이트(Sodium starch glycolate), 프리젤라틴화 스타치(Pregelatinized Starch) [Starch 1500또는 Prejel], 미세결정 셀룰로오스(microcrystalline cellulose), 크로스포비돈(Crospovidone, cross-linked povidone), 폴리비닐피롤리돈(Polyvinylpyrrolidone, PVP, Povidone), 저치환 하이드록시프로필셀룰로오스(Hydroxypropylcellulose, low substituted), 알긴산(alginic acid), 카르복시메틸셀룰로오스(Carboxymethylcellulose) 칼슘염 및 나트륨염, 콜로이드성 이산화규소(Fumed silica collidal silica), 구아검(guar gum), 마그네슘 알루미늄 실리케이트(Magnesium aluminum silicate), 메틸셀룰로오스(methylcellulose), 분말성 셀룰로오스, 전분(starch) 및 소듐 알기네이트(sodium alginate)로 이루어진 군에서 선택되는 1종 또는 2종의 혼합물을 들 수 있다.
- [0029] 바람직하게는, 상기 붕해제로 크로스카멜로오스 소듐, 소듐 스타치 글리콜레이트, 프리젤라틴화 스타치, 미세결정 셀룰로오스, 크로스포비돈 및 폴리비닐피롤리돈을 사용한다. 보다 바람직하게는, 상기 붕해제로, 크로스포비돈, 소듐 스타치 글리콜레이트 또는 미세결정셀룰로오스를 사용할 수 있으며, 특히 두 가지 이상의 붕해제를 혼합하여 사용할 때 가장 효과적이다. 상기 붕해제는 경구용 고형 제제에 첨가하여 약제학적으로 허용되는 방법으로 추가적으로 첨가될 수 있으며 제제의 보다 신속한 방출을 목적으로 2차 붕해제를 추가로 사용할 수 있다.
- [0030] 상기 붕해제는 속방층 또는 서방층 전체 중량 대비 10~60 중량%로 포함될 수 있다.
- [0032] 또한 본 발명의 레보드로프로피진 서방정의 성형성을 향상시켜 주기 위하여 활택제를 사용하며, 그 일례로는 스테아린산 마그네슘(magnesium stearate), 산화실리카(SiO₂), 콜로이드성 이산화규소(collidal silica, Cabo-SIL), 탈크(talc) 등이 있으나, 이들에 제한되는 것은 아니다. 활택제의 함량은 속방층 또는 서방층 전체 중량에 대하여 0.25 ~ 2 중량%가 바람직하다.
- [0034] 본 발명의 레보드로프로피진 서방정은 약제학적으로 통상 사용되는 수용성 첨가제를 더 포함할 수 있으며, 이러한 첨가제로는 락토오스, 설탕, 만니톨, 유당, 소르비톨 등이 사용될 수 있다.
- [0035] 상기 수용성 첨가제는 속방층 또는 서방층 전체 중량 대비 10~60 중량%로 포함될 수 있다.
- [0036] 본 발명의 레보드로프로피진 서방정은 필요에 따라 보존제, 안정화제 등을 더 포함할 수 있다.
- [0038] 본 발명의 레보드로프로피진 서방정은 속방층과 서방층을 혼합하여 제조한 펠렛형 정제 또는 다중정인 것을 특

징으로 한다.

- [0040] 또한, 본 발명은 a)레보드로프로피진, 방출제어용 고분자 및 첨가제를 혼합하여 습식 또는 건식으로 서방성 과립물을 제조하는 단계; 및
- [0041] b)상기 서방성 과립물과 레보드로프로피진을 함유한 혼합물에 각각 활택제를 후혼합하고, 타정하는 단계를 포함하는 레보드로프로피진 서방성의 제조방법을 제공한다.
- [0042] 상기 a)습식 서방성 과립물 제조 단계에서는 레보드로프로피진, 방출제어용 고분자 및 첨가제의 혼합 분말에 용매가 첨가되며, 이 때 용매로는 물, 에탄올, 이소프로필알코올, 글리세린, 프로필렌글리콜 및 폴리에틸렌글리콜로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상의 혼합용매를 사용할 수 있으나, 물이 바람직하다.
- [0043] 상기 b)단계의 타정에는 복합 타정기, 다층 타정기 또는 이중정 타정기를 이용할 수 있다.
- [0045] 본 발명의 대표적인 예로서 속방층과 서방층으로 이루어진 레보드로프로피진 이중 정제를 제조할 경우, 상기 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.
- [0046] 또한, 본 발명의 레보드로프로피진 서방성은 속방층과 서방층으로 이루어진 이중 정제, 및 속방층 조성물과 서방층 조성물의 혼합 조성물을 포함하는, 속방성 및 서방성을 동시에 갖는 다층 정제로도 제조될 수 있으며, 서방층을 제조한 후 이를 핵으로 하여 속방층으로 둘러싸인 형태의 서방성 코어(Core)가 포함된 다층 정제로도 제조될 수 있다.
- [0048] 이하, 실시예에 의해 본 발명을 보다 구체적으로 설명하지만, 본 발명이 실시예에 의해 한정되는 것은 물론 아니다.

[0051] *<실시예>

[0052] 1. 원료약품분량 설정근거 시험

[0053] 1) 레보드로프로피진과 부형제의 상호작용(interaction) 및 적합성(compatibility) 확인

[0055] <시험방법>

[0056] 레보드로프로피진 90mg와 하기 표 1과 같은 부형제를 혼합한 후 초기함량을 확인한 후, 가속시험 (온도 45℃, 습도 75%, 기간 1개월)을 통해 레보드로프로피진과 부형제 간의 상호작용 및 적합성을 확인하였다.

[0057] <기준>

[0058] 95~105%

표 1

[0060]

첨가제	초기 함량시험(%)			가속시험 후 함량시험(%)		
	기준	결과	판정	기준	결과	판정
미세결정셀룰로오스	95~105	100.5	적합	95~105	100.3	적합
Lactose monohydrate	95~105	100.1	적합	95~105	99.8	적합
하이드록시프로필 셀룰로오스	95~105	99.3	적합	95~105	99.2	적합
하이드로멜로우즈 프탈레이트	95~105	99.9	적합	95~105	99.2	적합
카르복시메틸셀룰로오스 소듐	95~105	99.9	적합	95~105	100	적합
카르복시메틸셀룰로오스 칼슘	95~105	100.2	적합	95~105	99.8	적합
Copovidone	95~105	99.3	적합	95~105	99.3	적합
Aerosil	95~105	99.5	적합	95~105	99.4	적합
Poloxamer	95~105	99.4	적합	95~105	99.4	적합
*PVP K-30	95~105	99.3	적합	95~105	100	적합
*PVP K-90	95~105	99.8	적합	95~105	99.8	적합

*HPMC2208 (100,000cp)	95~105	100.3	적합	95~105	99.4	적합
*HPMC2910 (4000cp)	95~105	99.7	적합	95~105	99.3	적합
크로스포비돈	95~105	99.7	적합	95~105	99.2	적합
스테아린산 마그네슘	95~105	99.9	적합	95~105	99.3	적합
크로스카멜로스 소듐	95~105	99.8	적합	95~105	99.7	적합
소듐 스타치(프리젤라틴화)	95~105	99.4	적합	95~105	100	적합
저치환 하이드록시프로필 셀룰로오스	95~105	99.6	적합	95~105	99.5	적합
만니톨	95~105	99.5	적합	95~105	99.6	적합
소듐 스타치 글리콜레이트	95~105	100.4	적합	95~105	99.8	적합
수크로스	95~105	99.5	적합	95~105	99.5	적합
폴리비닐 알코올	95~105	99.5	적합	95~105	100	적합
하이드록시에틸 셀룰로오스	95~105	99.6	적합	95~105	100.3	적합
소듐 알기네이트	95~105	99.5	적합	95~105	99.8	적합

[0061] *PVP: 폴리비닐피롤리돈

[0062] *HPMC: 하이드록시프로필메틸셀룰로오스

[0064] 2) 속방층 제제의 확립

[0065] <시험방법>

[0066] 하기 표 2와 같이 레보드로프로피진과 각각의 부형제들을 혼합한 후, 타정하여 유동성 시험과 경도시험, 마손도 시험, 붕해시험, 용출시험을 각각 시험하여 적합한 속방층 부분의 조성을 확립하였다.

[0067] <기준>

[0068] 마손도: 40정 100회전 1%이하

[0069] 유동성: 안식각 40℃ 이하

[0070] 경도: 4~5kg/cm²

[0071] 붕해: 육안으로 확인 (5분 이내 붕해), 검체갯수 각각 6개

[0072] 용출: 30min-80%이상

표 2

[0074]

속방층 제제		마손도 시험	경도 시험	유동성 시험	붕해 시험	용출 시험
제제 1a	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (50mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	부적합	적합	-	-	-
제제 2a	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (60mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	부적합	적합	-	-	-
제제 3a	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (80mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	부적합	적합	-	-	-
제제 4a	레보드로프로피진 (45mg) D-mannitol (50mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	부적합	적합	-	-	-
제제 5a	레보드로프로피진 (45mg) D-mannitol (60mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	부적합	적합	-	-	-

제제 6a	레보드로프로피진 (45mg) D-mannitol (80mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	부적합	적합	-	-	-
제제 7a	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) Corn starch (20mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	적합	적합	부적합	-	-
제제 8a	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) Corn starch (40mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	적합	적합	부적합	-	-
제제 9a	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) Corn starch (60mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	적합	적합	부적합	-	-
제제 10a	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) *MCC pH102 (20mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	적합	적합	부적합	-	-
제제 11a	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) *MCC pH102 (40mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	적합	적합	부적합	-	-
제제 12a	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (60mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	적합	적합	부적합	-	-
제제 13a	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) 소듐 스타치 글리콜레이트 (5mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	적합	적합	적합	적합	적합
제제 14a	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) 소듐 스타치 글리콜레이트 (10mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	적합	적합	적합	적합	적합
제제 15a	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) Sodium starch glycolate (20mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	적합	적합	적합	적합	부적합
제제 16a	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) CL-PVP (5mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	적합	적합	적합	적합	부적합
제제 17a	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) CL-PVP (10mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	적합	적합	적합	적합	부적합

제제 18a	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) CL-PVP (20mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	적합	적합	적합	적합	부적합
제제 19a	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) 크로스카멜로스 소듐 (5mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	적합	적합	적합	적합	적합
제제 20a	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) Croscarmellose sodium (10mg) 스테아린산 마그네슘(1.9mg)	적합	적합	적합	적합	부적합
제제 21a	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) Croscarmellose sodium (20mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	적합	적합	적합	적합	부적합
제제 22a	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) Starch 1500 (5mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	적합	적합	적합	부적합	부적합
제제 23a	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) Starch 1500 (10mg) 스테아린산 마그네슘(1.9mg)	적합	적합	적합	적합	부적합
제제 24a	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) Starch 1500 (20mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	적합	적합	적합	적합	부적합

[0075]

*MCC: 미세결정 셀룰로오스

[0077]

제제 13(F-13(속)), 제제 14(F-14(속)) 및 제제 19(F-19(속))에 대한 용출률 그래프를 도 1에 도시하였다.

[0078]

지속적인 약물의 용출을 유지하기 위해서는 속방부의 용출양상을 조절하는 것이 매우 중요하다. 속방부의 용출이 급격하게 증가하면 반감기가 1시간으로 짧은 제제의 특성상 약물이 충분한 약리활성을 나타내기 어렵다. 따라서 본 시험의 결과 가장 이상적인 제제는 5분에서 15분 까지의 용출률이 비교적 낮은 속방층 제제로 제제 14a가 적합하였다.

[0079]

따라서, 본 발명의 레보드로프로피진 서방정의 속방층을 제조시, 레보드로프로피진의 유동성을 증가시키기 위해 meggles사의 Flowlac을, 충진제로 미세결정 셀룰로오스(microcrystalline cellulose) PH102를, 스틱킹(sticking)을 방지하기 위하여 스테아린산 마그네슘을, 초기용출율을 높이기 위해 소듐 스타치 글리콜레이트(Sodium starch glycolate)를 병용 사용하기로 하였다.

[0081]

3) 서방층 제제의 확립

[0082]

<시험방법>

[0083]

제제 14a와 같이 혼합한 속방층과, 하기 표 3과 같은 제제를 습식과립화하여 제조한 서방층을, 이층정제로 타정하여 유동성 시험과 경도시험, 용출시험을 각각 실시하여 적합한 서방층 부분의 조성을 확립하였다.

[0084] <기준>

[0085] 유동성: 안식각 40℃ 이하

[0086] 경도: 4~5kg/cm²

[0087] 용출: 30min-40~60%, 180min-60~80%, 720min-85%이상

표 3

[0089]

제제			경도 시험	유동성 시험	용출 시험
	속방층	서방층			
제제 1b	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) *MCC pH102 (67mg) 소듐 스타치 글리콜레이트 (10mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	레보드로프로피진 (45mg) Kolidon SR (10mg) 스테아린산 마그네슘 (1.7mg)	적합	부적합	-
제제 2b	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) 소듐 스타치 글리콜레이트 (10mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	레보드로프로피진 (45mg) Kolidon SR (30mg) 스테아린산 마그네슘 (1.7mg)	적합	부적합	-
제제 3b	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) 소듐 스타치 글리콜레이트 (10mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	레보드로프로피진 (45mg) Kolidon SR (50mg) 스테아린산 마그네슘 (1.7mg)	적합	부적합	-
제제 4b	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) 소듐 스타치 글리콜레이트 (10mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	레보드로프로피진 (45mg) HPMC2208(100,000cps) (10mg) 스테아린산 마그네슘 (1.7mg)	적합	부적합	-
제제 5b	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) 소듐 스타치 글리콜레이트 (10mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	레보드로프로피진 (45mg) HPMC2208(100,000cps) (30mg) 스테아린산 마그네슘 (1.7mg)	적합	부적합	-
제제 6b	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) 소듐 스타치 글리콜레이트 (10mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	레보드로프로피진 (45mg) HPMC2208(100,000cps) (50mg) 스테아린산 마그네슘 (1.7mg)	적합	부적합	-

제제 7b	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) 소듐 스타치 글리콜레이트 (10mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	레보드로프로피진 (45mg) Lactose (5mg) HPMC2208(100,000cps) (50mg) 스테아린산 마그네슘 (1.7mg)	적합	적합	부적합
제제 8b	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) 소듐 스타치 글리콜레이트 (10mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	레보드로프로피진 (45mg) Lactose (10mg) HPMC2208(100,000cps) (50mg) 스테아린산 마그네슘 (1.7mg)	적합	적합	부적합
제제 9b	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) 소듐 스타치 글리콜레이트 (10mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	레보드로프로피진 (45mg) Lactose (15mg) HPMC2208(100,000cps) (50mg) 스테아린산 마그네슘(1.7mg)	적합	적합	부적합
제제 10b	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) 소듐 스타치 글리콜레이트 (10mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	레보드로프로피진 (45mg) MCC pH 101 (5mg) HPMC2208(100,000cps) (50mg) 스테아린산 마그네슘 (1.7mg)	적합	적합	부적합
제제 11b	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) 소듐 스타치 글리콜레이트 (10mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	레보드로프로피진 (45mg) MCC pH 101 (10mg) HPMC2208(100,000cps) (50mg) 스테아린산 마그네슘 (1.7mg)	적합	적합	부적합
제제 12b	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) 소듐 스타치 글리콜레이트 (10mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	레보드로프로피진 (45mg) MCC pH 101 (15mg) HPMC2208(100,000cps) (50mg) 스테아린산 마그네슘 (1.7mg)	적합	적합	부적합
제제 13b	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) 소듐 스타치 글리콜레이트 (10mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	레보드로프로피진 (45mg) MCC pH 101 (7mg) PVP K-30 (3mg) HPMC2208(100,000cps) (50mg) 스테아린산 마그네슘 (1.7mg)	적합	적합	부적합

제제 14b	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) 소듐 스타치 글리콜레이트 (10mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	레보드로프로피진 (45mg) MCC pH 101 (7mg) PVP K-30 (6mg) HPMC2208(100,000cps) (50mg) 스테아린산 마그네슘 (1.7mg)	적합	적합	부적합
제제 15b	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) 소듐 스타치 글리콜레이트 (10mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	레보드로프로피진 (45mg) MCC pH 101 (7mg) PVP K-30 (9mg) HPMC2208(100,000cps) (50mg) 스테아린산 마그네슘 (1.7mg)	적합	적합	부적합
제제 16b	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) 소듐 스타치 글리콜레이트 (10mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	레보드로프로피진 (45mg) MCC pH 101 (7mg) PVP K-30 (9mg) HPMC2208(100,000cps) (60mg) 스테아린산 마그네슘(1.7mg)	적합	적합	부적합
제제 17b	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) 소듐 스타치 글리콜레이트 (10mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	레보드로프로피진 (45mg) MCC pH 101 (7mg) PVP K-30 (9mg) HPMC 2208 (100,000cps) (80mg) 스테아린산 마그네슘 (1.7mg)	적합	적합	적합
제제 18b	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) 소듐 스타치 글리콜레이트 (10mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	레보드로프로피진 (45mg) MCC pH 101 (7mg) PVP K-30 (9mg) HPMC2208(100,000cps) (100mg) 스테아린산 마그네슘 (1.7mg)	적합	적합	적합
제제 19b	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) 소듐 스타치 글리콜레이트 (10mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	레보드로프로피진 (45mg) MCC pH 101 (7mg) PVP K-90 (3mg) HPMC2208(100,000cps) (50mg) 스테아린산 마그네슘 (1.7mg)	적합	적합	적합
제제 20b	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) 소듐 스타치 글리콜레이트 (10mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	레보드로프로피진 (45mg) MCC pH 101 (7mg) PVP K-90 (6mg) HPMC2208(100,000cps) (50mg) 스테아린산 마그네슘 (1.7mg)	적합	적합	적합

제제 21b	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) 소듐 스타치 글리콜레이트 (10mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	레보드로프로피진 (45mg) MCC pH 101 (7mg) PVP K-90 (9mg) HPMC2208(100,000cps) (50mg) 스테아린산 마그네슘 (1.7mg)	적합	적합	부적합
제제 22b	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) 소듐 스타치 글리콜레이트 (10mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	레보드로프로피진 (45mg) MCC pH 101 (7mg) PVP K-90 (9mg) HPMC 2910 (50mg) 스테아린산 마그네슘 (1.7mg)	적합	적합	부적합
제제 23b	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) 소듐 스타치 글리콜레이트 (10mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	레보드로프로피진 (45mg) MCC pH 101 (7mg) PVP K-90 (9mg) HPMC 2910 (80mg) 스테아린산 마그네슘 (1.7mg)	적합	적합	부적합
제제 24b	레보드로프로피진 (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) 소듐 스타치 글리콜레이트 (10mg) 스테아린산 마그네슘 (1.9mg)	레보드로프로피진 (45mg) MCC pH 101 (7mg) PVP K-90 (9mg) HPMC 2910 (100mg) 스테아린산 마그네슘 (1.7mg)	적합	적합	부적합

[0090] *MCC: 미세결정 셀룰로오스

[0092] 제제 17b(F-14(속)/F-17(서)), 제제 18b(F-14(속)/F-18(서)), 제제 19b (F-14(속)/F-19(서)) 및 제제 20b(F-14(속)/F-20(서))에 대한 용출률 그래프를 도 2에 도시하였다.

[0093] 초기 용출률이 일정 시점까지 빠르게 나타나고 12시간까지 일정하게 약물의 유효 혈중농도가 유지되는 것이 중요하므로 시험결과 초기용출이 가장빠르고 비교적 일정한 농도를 유지시키기에 가장 이상적인 서방성 제제로는 제제 19b가 적합하였다.

[0095] 4) 최종 제제 확립

[0096] <시험방법>

[0097] 상기 시험을 통해 속방층은 제제 14a, 서방층은 제제 19b로 확정하였으나, 제제19b의 경우 용출 기준의 상한 및 하한에 근접하여 하기 표 4와 같은 부형제 함량을 갖도록 최종 제제를 제조한 후, 용출시험을 실시하였다.

표 4

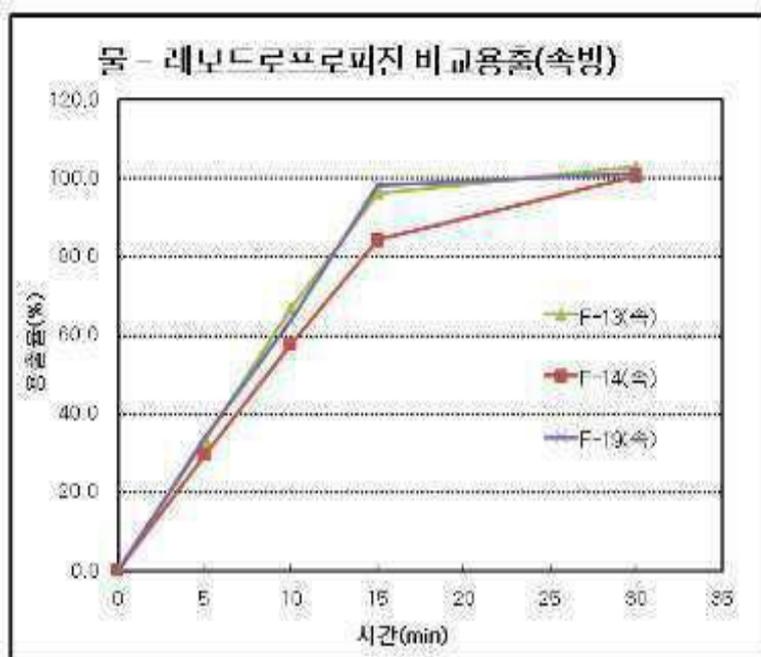
서방층	최종 제제	실시에 1	실시에 2	실시에 3
	레보드로프로피진	45.0	45.0	45.0
	*MCC 101	7.0	6.8	6.8
	*HPMC 2208	50.0	50.0	50.0
	*PVP K-90	3.0	2.7	2.7
	*s-Mg	1.7	1.7	1.7
	최종중량(mg)	106.7	106.2	106.2

속방층	레보드로프로피진	45.0	45.0	45.0
	Flowlac	67.0	67.0	67.0
	MCC pH102	67.0	67.0	67.0
	Sodium starch glycolate	10.0	10.0	7.5
	s-Mg	1.9	1.9	1.9
	최종중량(mg)	190.9	190.9	188.4
전체 중량(mg)		297.6	297.1	294.6

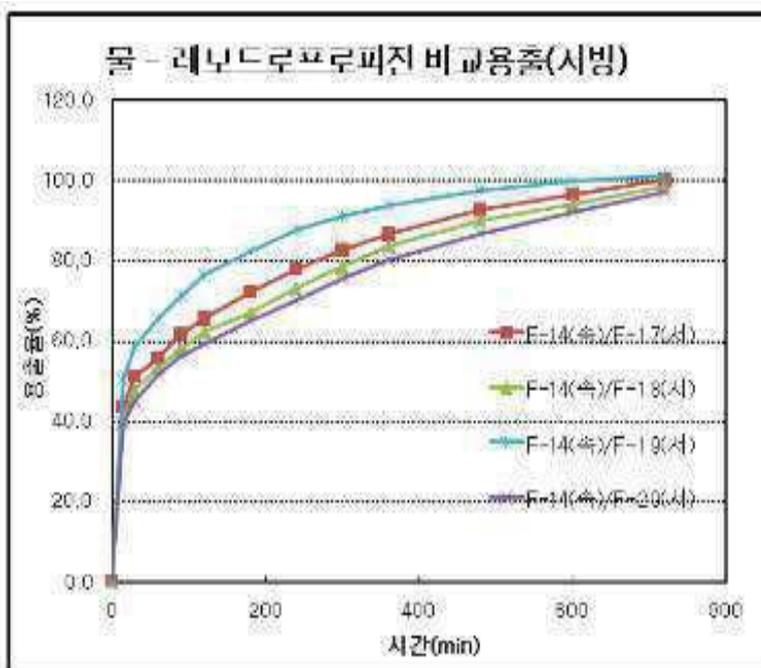
- [0100] *MCC: 미세결정 셀룰로오스
- [0101] *HPMC: 하이드록시프로필메틸셀룰로오스
- [0102] *PVP K-90: 폴리비닐피롤리돈 K-90
- [0103] *s-Mg: 스테아린산 마그네슘
- [0105] 도 3에서 보는 바와 같이, 용출시험 결과 용출기준에 가장 적합한 제제는 표 4의 <실시에 3>의 제제인 것으로 나타났다.
- [0107] **2. 비임상 시험: 비글견(biggie dog)에서의 단회 경구 투여 후 약물동태학적 평가**
- [0108] 대조제제로 (주)코오롱제약의 드로피진 정을, 시험제제로 한국유나이티드제약(주)의 <실시에 3> 제제 ‘UI04LDP090CT’ 를 사용하였으며, 비글견에 대조제제 3정과 시험제제 2정을 24시간 동안 반복 경구 투여하였다. 경구 투여 후 얻어진 시간에 따른 혈중 레보드로프로피진의 농도를 도 6에 나타내었다.
- [0109] 대조제제인 드로피진 정과 시험제제인 UI04LDP090CT의 두 군간의 평균은 AUC_t는 각각 5318.39 및 5722.13 hr*ng/mL, Cmax는 각각 1205.72 및 1295.53 ng/mL, Tmax는 각각 1.08 및 0.83 hr, t1/2는 각각 2.43 및 1.89 hr로 나타났다.
- [0110] 상기 값으로부터 대조물질 투여군에 대한 시험물질 투여군의 비율을 계산하였을 때 AUC_t는 92.9%, Cmax는 93.1% 이었으며, 시험물질과 대조물질의 함량 차이에 따른 투여량의 변경이 AUC_t 및 Cmax에는 큰 차이로 나타나지 않음을 알 수 있었다. 제제의 특성에 기인하는 초기 약물의 혈중농도는 투여 후 1.5시간까지는 대조물질 투여군이 시험물질 투여군보다 높았으나 이후부터는 시험물질 투여군이 대조물질 투여군에 비해 높은 수준으로 유지되는 양상을 보였다. 따라서 서방성 제제인 시험제제가 생체 내에서도 서방효과를 나타내는 것을 확인할 수 있다.
- [0112] **3. 시판제제와의 비교**
- [0113] 타당한 검체 표 4의 <실시에 3> 제제와 시판 중인 레보드로프로피진 60mg의 용출테스트를 실시하여 레보드로프로피진 서방정의 용출 양상을 비교하였다. 도 4 및 도 5에서 보는 바와 같이, 시판 중인 레보드로프로피진 60mg의 경우는 30분내에 레보드로프로피진 60mg이 용출되는 반면, <실시에 3> 제제의 경우는 1시간 내에 60mg가 용출되어 초기 용출율을 높였고, 12시간까지 용출률을 서서히 높여 총 90mg의 약물의 방출속도가 일정하게 유지되었다.
- [0114] 따라서 <실시에 3> 제제의 경구투여 후, 초기에 신속한 유효 치료혈중 농도에 도달하고 지속적인 유효 치료혈중 농도를 유지하게 하여 종래에 레보드로프로피진 60mg을 1일 3회 투여되던 것을 1일 2회 투여가 가능하도록 하여, 환자의 복용의 편의성과 복용 순응도를 향상시킬 수 있음을 알 수 있다.
- [0116] 시판 중인 레보드로프로피진 60mg와 In-vitro 결과를 비교해 볼 때, 약물의 초기방출량의 차이에 따라 효과의 차이가 있을 것으로 예상하였으나, 비글견을 대상으로 한 In-vivo 테스트 결과, 시판 중인 레보드로프로피진 60mg과 시험약의 Tmax 차이는 15분 이내였으며, Cmax는 비율로 계산하였을 때, 90%이상으로 큰 차이가 나지 않았음을 알 수 있었다.
- [0117] 이는 레보드로프로피진 약물자체의 반감기(half-life)가 짧아 Tmax 차이가 나지 않기 때문이며, 따라서 본 발명의 레보드로프로피진 서방정은, 서방정의 특성으로 인해 In-vitro상에서는 시판 중인 레보드로프로피진 60mg과는 달리 초기반응시간이 60분 정도 늦는다 하더라도 In-vivo상에서는 시판 중인 레보드로프로피진 60mg과 같은 Cmax와 Tmax를 나타낼 것이므로 사람에게 투여하였을 때, 시판 중인 레보드로프로피진 60mg과 동일한 효과와 효능을 기대할 수 있다.

도면

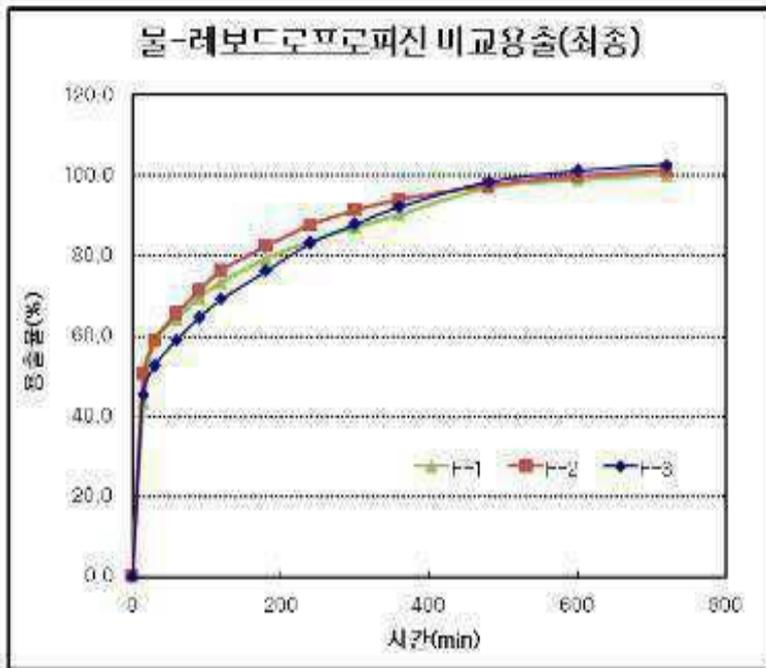
도면1



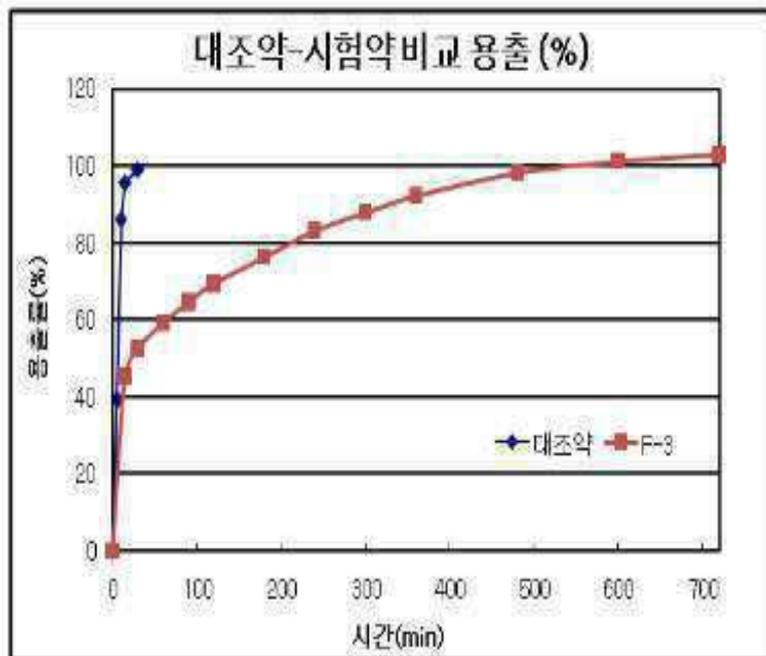
도면2



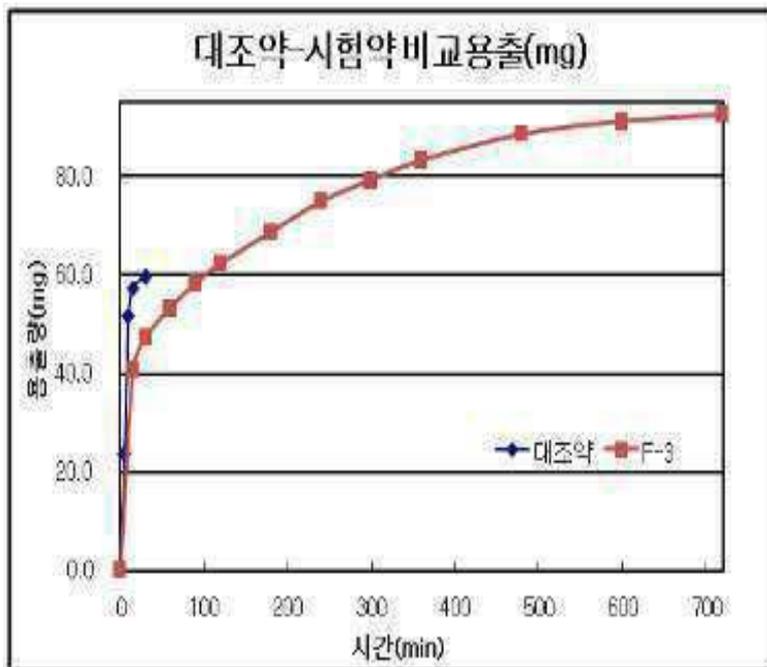
도면3



도면4



도면5



도면6

