



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0000656  
(43) 공개일자 2019년01월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/24 (2006.01) A61K 31/535 (2006.01)  
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)

(52) CPC특허분류  
A61K 9/209 (2013.01)  
A61K 31/535 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-0079936  
(22) 출원일자 2017년06월23일  
심사청구일자 2017년06월23일

(71) 출원인  
한국유나이티드제약 주식회사  
세종특별자치시 전동면 노장공단길 25-23 ( )

(72) 발명자  
김병진  
세종특별자치시 조치원읍 도원로 16, 107동 1204호(자이아파트)

송희용  
세종특별자치시 조치원읍 도원로 16, 122동 1201호(자이아파트)  
(뒷면에 계속)

(74) 대리인  
김홍균

전체 청구항 수 : 총 9 항

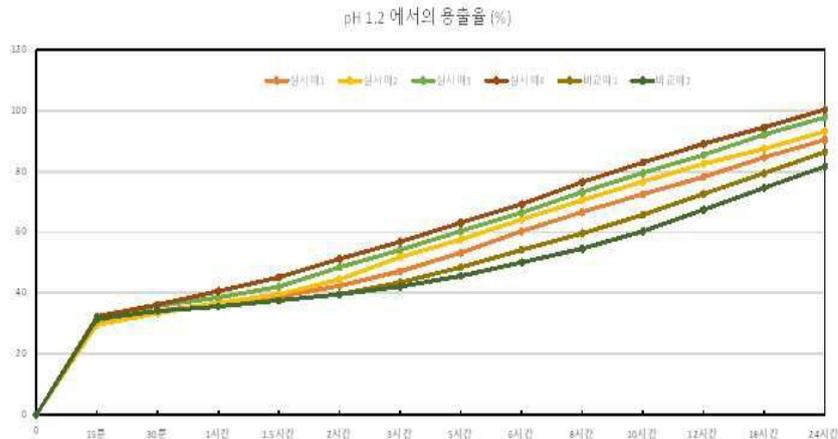
(54) 발명의 명칭 **신규한 용출 파라미터를 사용한 모사프리드 함유 서방제제**

(57) 요약

본 발명의 모사프리드 또는 이의 염을 함유하는 경구투여 서방성 이층정제는 신속한 약리활성 발현과 24시간 동안 약리 활성의 지속을 동시에 충족시키기 위하여, 약물을 신속하게 용출되도록 하는 속방층과 서서히 용출되도록 하는 서방층으로 이루어진 서방성 이층정제로서, 최적의 방출조절제를 사용하여 용출률 및 위장관에서의 체류 시간을 제어하는 것이 특징이다.

또한, 본 발명은 환자의 체질 특성에 따른 맞춤형 조성을 제공하기 위해 체내 용출 양상을 예측하기 위한 신규한 인자를 제공하며, 복약순응도가 높고, 우수한 약리 효과를 보이는 모사프리드 함유 경구투여 서방성 이층정제의 제조 방법을 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61K 9/0053* (2013.01)

*A61K 9/2018* (2013.01)

*A61K 9/2027* (2013.01)

*A61K 9/2054* (2013.01)

(72) 발명자

**최연웅**

경기도 안산시 단원구 당곡2로 30, 901동 903호(고잔동, 주공9단지아파트)

**하대철**

세종특별자치시 보듬3로 73, 1102동 2202호(아름동, 범지기마을 11단지)

**권인호**

세종특별자치시 만남로 190, 2002동 2302호(고운동, 가락마을 20단지)

**김용희**

세종특별자치시 한누리대로 287, 624호(나성동, 포레뷰)

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

유효성분으로 모사프리트 또는 이의 염을 함유하는, 1일 1회 경구투여 서방성 또는 용출제어형 이층정제로서,  
 유효성분, 충전제, 붕해제 및 첨가제를 포함하는 속방층과,  
 유효성분, 충전제, 방출조절제 및 첨가제를 포함하는 서방층을 포함하고,  
 상기 방출조절제는,

점도가 75,000 내지 140,000mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스와 점도가 3,000 내지 5,600mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스를 혼합하여 사용하며,

상기 방출조절제의 총 중량에 대하여,

점도가 75,000 내지 140,000mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스는 20내지 35중량%, 점도가 3,000 내지 5,600mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스는 65 내지 80중량% 포함하고,

하기의 수학적 1에 의한 선형 용출 기울기가,

pH 1.2 용출액에서는,

0시간부터 0.5시간까지의 제1구간에서 66 내지 73,

0.5시간부터 12시간까지의 제2구간에서 3.8 내지 4.6,

12시간부터 24시간까지의 제3구간에서 0.9 내지 1.0이고,

pH 6.8 용출액에서는,

0시간부터 0.5시간까지의 제1구간에서 36 내지 45,

0.5시간부터 12시간까지의 제2구간에서 1.4 내지 1.5,

12시간부터 24시간까지의 제3구간에서 0.2 내지 0.3인 것을 특징으로 하는 모사프리트 함유 경구투여 서방정제.

[수학적 1]

$$\text{선형 용출 기울기} = \frac{\text{구간의 끝지점 용출율} - \text{구간의 시작지점 용출율}}{\text{구간의 끝지점 시간값} - \text{구간의 시작지점 시간값}}$$

**청구항 2**

제 1 항에 있어서,

상기 속방층의 유효성분은 속방층 총 중량 기준으로 2 내지 4중량% 포함하고, 상기 서방층의 유효성분은 서방층 총 중량 기준으로 5 내지 7중량% 포함되는 것을 특징으로 하는 모사프리트 함유 경구투여 서방성 이층정제.

**청구항 3**

제 1 항에 있어서,

하기 수학적 식 2에 의한 구간용출변화율이

상기 제1구간의 경우 pH 1.2 수성완충용액 환경에서 5.5 내지 6.5%, pH 6.8 수성완충용액 환경에서 3.0 내지 4.0%이며,

상기 제2구간의 경우 pH 1.2 수성완충용액 환경에서 20 내지 27%, pH 6.9 수성완충용액 환경에서 15 내지 22%인 것을 특징으로 하는 모사프리드 함유 경구투여 서방성 이층정제.

[수학적 식 2]

$$\text{구간용출변화율(\%)} = \frac{\text{다음구간의선형용출기율기}}{\text{해당구간의선형용출기율기}} \times 100$$

#### 청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 서방층은 서방층 총 중량을 기준으로,

모사프리드시트르산염을 5 내지 7중량%, 상기 방출조절제를 25 내지 35 중량%, 유당수화물 20 내지 30 중량% 및 포비돈 K-30 3 내지 10중량%를 포함하는 것을 특징으로 하는 모사프리드 함유 경구투여 서방성 이층정제.

#### 청구항 5

제1항에 있어서,

상기 모사프리드 함유 경구투여 서방성 이층정제의 총 중량이 330 내지 370mg인 것을 특징으로 하는 모사프리드 함유 경구 투여 서방성 이층정제.

#### 청구항 6

상기 모사프리드 함유 경구투여 서방성 정제의 지름이 2 내지 7mm인 것을 특징으로 하는 모사프리드 함유 경구 투여 서방성 정제.

#### 청구항 7

제1항의 모사프리드시트르산염 함유 서방성 이층정제의 제조방법에 있어서,

모사프리드시트르산염 과립, 방출조절제, 충전제 및 첨가제를 압착하여 서방층 과립을 제조하는 단계;

모사프리드시트르산염 과립, 충전제, 붕해제, 방출조절제 및 첨가제를 압착하여 속방층 과립을 제조하는 단계;

상기 속방층 과립과 상기 서방층 과립을 1cm<sup>2</sup>의 단위 면적 당 3.0 내지 8.0 kgf의 힘으로 압착하여 단일 정제를 제조하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 모사프리드 함유 경구투여 서방성 이층정제의 제조방법.

#### 청구항 8

제7항에 있어서,

상기 속방층 과립은 직경이 350 내지 450 μ인 것을 특징으로 하는 모사프리드 함유 경구투여 서방성 이층정제의

제조방법.

**청구항 9**

제7항에 있어서,

상기 단일정제는 경도가 7 내지 30kg/cm<sup>2</sup> 인 것을 특징으로 하는 모사프리트 함유 경구투여 서방성 이층정제의 제조방법.

**발명의 설명**

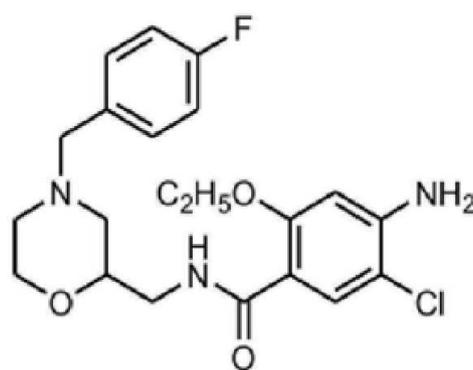
**기술 분야**

[0001] 본 발명은 신규한 용출 파라미터를 사용하여 용출 형태를 정밀하게 조정한 모사프리트 함유 1일 1회 경구투여 서방성 이층정제 및 그 제조방법에 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.

[0004] [화학식 1]



[0006]

[0008] 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.

[0009] 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

복약 순응도를 높이고, 약물의 혈중 농도를 지속적으로 유지시켜 약효를 지속적으로 유지시킬 필요가 있다.

[0010] 일반적인 서방정의 경우 초기에 유효혈중 농도 도달에 오랜 시간이 걸리는 단점이 있다. 또한, 경구투여 후 신속한 약리활성을 발현시키면 24시간동안 유효한 약리활성을 지속시키기가 어렵다.

### 선행기술문헌

#### 특허문헌

[0011] (특허문헌 0001) 한국등록특허 제10-1190708호  
(특허문헌 0002) 한국등록특허 제10-1612931호

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

[0012] 본 발명은 상기한 문제를 해결하기 위해 안출된 것으로, 종래의 속방층과 서방층으로 이루어진 모사프리트 이층정의 용출 양상을 개선하고, 용출 제어 기제를 조정하여 종래 기술에 비하여 우수한 효과가 나타나는 모사프리트 함유 서방성 이층정제를 제공한다.

[0013] 또한 본 발명은 속방층과 서방층으로 이루어진 모사프리트 서방성 정제의 독특한 용출 특성에 따라 총 용출 구간을 3구간으로 나누어 최적의 약리활성 효율을 얻기 위한 신규한 용출 인자를 도출하였고, 이를 통해 신속한 약리활성 발현과 24시간 이상의 장시간 약리활성의 지속을 동시에 충족하는 모사프리트시트르산염 함유 서방성 이층정제 및 그 제조방법을 제공하며, 이와 함께 용출 조절을 위한 신규한 용출인자를 제공한다.

#### 과제의 해결 수단

[0014] 본 발명은 유효성분으로 모사프리트 또는 이의 염을 함유하는, 1일 1회 경구투여 서방성 또는 용출제어형 이층정제로서, 유효성분, 충전제, 붕해제 및 첨가제를 포함하는 속방층과, 유효성분, 충전제, 방출조절제 및 첨가제를 포함하는 서방층을 포함하고, 상기 방출조절제는 점도가 75,000 내지 140,000mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스와 점도가 3,000 내지 5,600mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스를 혼합하여 사용한다.

[0015] 한편 본 발명의 모사프리트 함유 경구 투여 서방성 이층정제는 상기 방출조절제의 총 중량에 대하여, 상기 점도가 75,000 내지 140,000mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스는 20내지 35중량%, 상기 점도가 3,000 내지 5,600mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스는 65 내지 80중량% 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0016] 만약 상기 점도가 75,000 내지 140,000mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스가 20중량% 미만일 경우 24시간 이상 용출 지속되지 않으며, 35중량%를 초과하는 경우 초기 용출이 지연되어 약리활성 효과가 더디게 나타난다. 또한, 상기 점도가 3,000 내지 5,600mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스가 65중량% 미만인 경우 유효성분의 혈중농도가 충분히 올라가지 않아 치료 효과가 떨어지게 되며, 35중량%를 초과하는 경우 초기에 유효성분이 과다하게 용출되어 부작용이 발생할 수 있다.

[0017] 한편 본 발명은 유효성분의 용출 양상을 조절하기 위하여 하기의 수학식 1에 의한 신규한 파라미터인 선형용출 기울기를 제공한다.

[0019] [수학식 1]

$$\text{선형용출기울기} = \frac{\text{구간의 끝지점 용출율} - \text{구간의 시작지점 용출율}}{\text{구간의 끝지점 시간값} - \text{구간의 시작지점 시간값}}$$

[0020]

[0021] 본 발명에 의한 모사프리트 함유 경구투여 서방성 이층정제는 상기 수학식 1에 의한 선형 용출 기울기가, pH

1.2 용출액의 경우 0시간부터 0.5시간까지의 제1구간에서 66 내지 73, 0.5시간부터 18시간까지의 제2구간에서 3.8 내지 4.6, 11시간부터 28시간까지의 제3구간에서 0.9 내지 1.0이며, pH 6.8 용출액의 경우 0시간부터 0.5시간까지의 제1구간에서 36 내지 45, 0.5시간부터 18시간까지의 제2구간에서 1.4 내지 1.5, 18시간부터 24시간까지의 제3구간에서 0.2 내지 0.3인 것을 특징으로 한다.

[0022] 본 발명의 모사프리드 함유 경구투여 서방성 이층정제는 속방층의 경우 속방층 총 중량에 대하여 유효성분을 2 내지 4중량%, 서방층의 경우 서방층 총 중량에 대하여 유효성분을 5 내지 7중량% 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0023] 상기 속방층의 유효성분 함량이 2중량% 미만이거나, 서방층의 유효성분 함량이 5중량% 미만인 경우 충분한 약리 활성을 얻지 못하며, 상기 속방층의 유효성분 함량이 4중량%를 초과하거나, 서방층의 유효성분 함량이 7중량%를 초과하는 경우 유효성분의 혈중농도가 급격하게 상승함에 따라 구토, 어지러움 등 부작용이 발생할 수 있다.

[0024] 본 발명은 유효성분의 용출을 제어하기 위한 파라미터로서, 하기 수학적 2에 의한 구간용출변화율을 제공한다.

[0026] [수학적 2]

$$\text{구간용출변화율(\%)} = \frac{\text{다음구간의선형용출기울기}}{\text{해당구간의선형용출기울기}} \times 100$$

[0027]

[0028] 본 발명의 모사프리드 함유 경구투여 서방성 이층정제는 상기 수학적 2에 의한 구간용출변화율이 상기한 제1구간의 경우 pH 1.2 용출액에서 5.5 내지 6.5%, pH 6.8 용출액에서 3.0 내지 4.0%이며, 상기 제2구간의 경우 pH 1.2 수성원충용액 환경에서 20 내지 26%, pH 6.8 용출액에서 15 내지 22%인 것을 특징으로 한다.

[0029] 본 발명에 의한 모사프리드 함유 경구투여 서방성 이층정제의 서방층은 전체 서방층 총 중량을 기준으로, 모사프리드시트르산염을 5 내지 7중량%, 상기 방출조절제를 25 내지 35 중량%, 유당수화물 20 내지 30중량% 및 포비돈 K-30 3 내지 10중량%를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0030] 상기 함량비는 본 발명에 따른 서방성 이층정제가 체내에서 최적의 용출 양상을 나타내도록 안출된 것으로, 방출조절제의 함량이 상기 범위를 벗어나는 경우 투여 초기에 과도한 용출이 이루어지거나 용출이 지나치게 지연되며, 결합제인 포비돈 K-30 또한 용출율에 영향을 주기 때문에 상기 범위를 벗어나지 않는 것이 바람직하다.

[0031] 본 발명의 모사프리드 함유 경구투여 서방성 이층정제는 정제의 안정성을 고려하여 총 중량을 330 내지 370mg로 제한한 것을 특징으로 하며, 총 중량이 330mg 미만인 경우 타정 과정이나 경구투여 시 안정성에 문제가 생길 수 있으며, 370mg을 초과하는 경우 복약순응도에 문제가 발생할 수 있다.

[0032] 본 발명의 모사프리드 함유 경구투여 서방성 이층정제는 다양한 형태로 제조될 수 있으나, 제형의 두께는 2 내지 7mm인 것이 바람직하며, 3 내지 5mm인 것이 더욱 바람직하다. 두께가 2mm 미만인 경우 타정 시 정제에 균열이 생기거나 붕괴되는 현상이 발생하여 수율이 떨어지며 완성된 정제의 안정성이 떨어져 작은 충격에도 제형이 깨질 수 있고, 7mm를 초과하는 경우 경구 투여 시 환자의 체형, 체질, 연령, 질환 등의 상태에 따라 곤란함을 느낄 수 있다.

[0033] 한편 본 발명에 따른 1일 1회 경구투여하는 모사프리드 함유 서방성 이층정제는,

[0034] 모사프리드시트르산염 과립, 방출조절제, 충전제 및 첨가제를 압착하여 서방층 과립을 제조하는 단계;

[0035] 모사프리드시트르산염 과립, 충전제, 붕해제, 방출조절제 및 첨가제를 압착하여 속방층 과립을 제조하는 단계;

[0036] 상기 속방층 과립과 상기 서방층 과립을 1cm<sup>2</sup>의 단위 면적 당 3.0 내지 8.0 kgf의 힘으로 압착하여 단일 정제를 제조하는 단계;를 거쳐 제조될 수 있다.

[0037] 이 때, 상기 서방층 과립은 입경이 350 내지 450 $\mu$ m 인 것이 바람직한데, 과립 입경이 350 $\mu$ m 미만인 경우 안정성이 떨어져 유효성분의 용출 양상이 불균일하게 나타나며 450 $\mu$ m를 초과하는 경우 붕해가 지연되어 24시간 동안 유효성분의 용출이 충분히 이루어지지 않게 된다.

[0038] 상기 단일 정제 제조 단계에서 압착하는 힘은 3 내지 8kgf/cm<sup>2</sup>이 바람직하고, 4 내지 6kgf/cm<sup>2</sup>이 더욱 바람직하는데, 3kgf/cm<sup>2</sup> 미만인 경우 방출조절제에 의한 서방 매트릭스 구조가 쉽게 붕괴되어 초기 과다 용출로 인해 서방 효과가 극도로 저하되며, 8kgf/cm<sup>2</sup>를 초과하는 경우 용출이 과다하게 지연되어, 유효성분 지속적인 농도 유지가 어려워진다.

[0039] 본 발명에 의한 모사프리트 서방성 이층정제는 경도가 7 내지 30kg/cm<sup>2</sup> 인 것이 바람직하며, 13 내지 25kg/cm<sup>2</sup>일 경우 더욱 바람직하다.

[0040] 경도가 7kgf/cm<sup>2</sup> 미만인 경우 서방층이 초기에 일부 붕괴되어 약물이 용출되어 초기에 과다용출 및 약효의 지속 성능 저하가 발생할 수 있으며, 30kgf/cm<sup>2</sup>을 초과하는 경우 정제의 붕괴 시간이 지연되어 효과가 더디게 나타나게 된다.

**발명의 효과**

[0041] 본 발명의 서방성 이층정제는 점도 특성이 상이한 2종의 히드록시프로필메칠셀룰로오스를 혼합한 방출조절제를 사용하여 신속하게 약리효과가 발현되면서 장시간 효과가 지속되는 것을 특징으로 한다.

[0042] 또한 본 발명은 더욱 정교하게 용출을 제어할 수 있는 신규한 용출 파라미터를 제공한다.

**도면의 간단한 설명**

[0043] 도 1은 각 실시예 및 비교예에서 제조된 제제에 대하여 pH 1.2 용출액에서 용출율을 나타낸 것이다.

도 2는 각 실시예 및 비교예에서 제조된 제제에 대하여 pH 4.0 용출액에서 용출율을 나타낸 것이다.

도 3은 각 실시예 및 비교예에서 제조된 제제에 대하여 pH 6.8 용출액에서 용출율을 나타낸 것이다.

도 4는 각 실시예 및 비교예에서 제조된 제제에 대하여 물에서 용출율을 나타낸 것이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0044] 본 발명에 따른 이층정 구조 모사프리트시트르산염 서방성 이층정제의 제조 순서는 다음과 같다.

[0045] 모사프리트시트르산염을 포함하는 서방층부와 속방층부를 각각 혼합, 연합 및 과립화 공정을 통하여 과립으로 제조한다. 이후 과립으로 제조된 서방층부와 속방층부 중 어느 한 층부를 먼저 정제로 제조한 후, 그 위에 나머지 다른 층부의 과립을 충전하여 타정하는 방법으로 서방성 이층정제를 제조한다.

[0046] 또한, 상기의 방법과 달리 서방층 정제와 속방층 정제를 각각 따로 제조한 후 각 층의 정제를 겹쳐 타정하여 본 발명의 서방성 이층정제를 제조할 수도 있다.

[0047] 이하, 본 발명에 따른 모사프리트시트르산염 서방성 이층정제에 대한 제조방법 중 일구체예에 대하여 상세히 설명한다.

**서방층 과립의 제조방법**

[0050] 서방층 총 중량 대비 약리학적 유효성분으로 모사프리트시트르산염을 5 내지 7중량%, 유당을 20 내지 30중량%, 점도가 75,000 내지 140,000 mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스 및 점도가 3,000 내지 5,600 mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스를 포함하는 방출조절제를 20 내지 35중량%, 미결정셀룰로오스 적당량을 혼합한다. 여기에 적당량의 에탄올에 용해시킨 포비돈 3 내지 10중량%를 결합액으로 가하여 연합 및 과립화한 후, 유동층 건조기에서 50 내지 60℃ 온도로 건조감량(LOD) 4%이하로 건조 정립시킨다. 그 후에 적당량의 활택제류를 혼합하여 서방층 과립을 제조한다.

[0051] 이 때, 상기 방출조절제는 방출조절제의 총 중량에 대하여 점도가 75,000 내지 140,000 mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스를 20 내지 35중량%, 점도가 3,000 내지 5,600 mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스를 65 내지 80중량% 포함한다.

[0052] 상기 과정을 통해 제조된 서방층부의 과립 입경은 350 내지 450 $\mu$ m이다.

- [0054] 속방층 과립의 제조방법
- [0055] 속방층 총 중량대비 모사프리트시트르산염 2 내지 4중량%를 유당 20 내지 30중량%, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스 25 내지 35중량%, 미결정셀룰로오스 적당량과 혼합한 후, 미리 적당량의 에탄올에 용해시킨 포비돈 K-30 3 내지 10중량%를 결합액으로 가하여 연합 및 과립화 공정을 하고, 유동층 건조기에서 60℃ 온도로 LOD 4%이하로 건조 정립시킨다. 그 후에 적당량의 활택제류를 혼합하여 속방층 과립을 제조한다.
- [0057] 서방성 이층정제의 제조방법
- [0058] 상기에서 제조한 서방성 과립과 속방층 과립을 로타리 타정기를 사용하여 바람직하게는 3 내지 8kgf/cm<sup>2</sup>, 더욱 바람직하게는 4 내지 6kgf/cm<sup>2</sup>의 압력을 가하면서 30 내지 40rpm의 속도로 타정한다.
- [0059] 본 발명에 따른 서방성 이층정제는 서방층 과립을 먼저 정제로 1차 타정한 후 그 위에 상기 속방층 과립을 충전하여 2차 타정을 실시하는 순서로 제조할 수 있으나, 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.
- [0060] 완성된 서방성 이층정제의 총 중량은 330 내지 370mg이며, 환자의 복용순응도를 향상시키기 위하여, 정제의 두께는 2 내지 7mm로 제조하는 것이 바람직하고, 3 내지 5mm로 제조하는 것이 더욱 바람직하다.
- [0061] 또한, 본 발명에 의한 서방성 이층정제의 경도는 7 내지 30kg/cm<sup>2</sup> 바람직하며, 10 내지 25kg/cm<sup>2</sup>인 것이 더욱 바람직하다.
- [0062] 이하, 본 발명의 바람직한 실시 방법에 대하여 상세히 설명한다. 하기의 실시예에서는 본 발명에 따른 실시를 위한 구체적인 구성요소 및 특정 인자들에 대하여 설명하고 있는데, 이는 본 발명에 대한 전반적인 이해를 돕기 위해 제공하는 것으로, 본 발명이 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.
- [0064] 실시예 1 내지 4 및 비교예 1 내지 2
- [0066] 하기 표 1의 성분 함량에 따라, 모사프리트시트르산염을 함유한 실시예 1 내지 4 및 비교예 1 내지 2의 서방성 이층정제를 제조하였다.

**표 1**

모사프리트 이층정 조성(단위 : mg)

[0068]

구분	분 류	성 분	실시예1	실시예2	실시예3	실시예4	비교예1	비교예2
서방층	주성분	모사프리트시트르산염 수화물	10.58	10.58	10.58	10.58	10.58	10.58
	부형제	미결정셀룰로오스	50.02	50.02	50.02	50.02	50.02	50.02
	부형제	유당수화물	45.00	45.00	45.00	45.00	45.00	45.00
	방출조절제	히프로멜로오스 2910 (HPMC 4000 mPa.s)	35.75	38.50	41.25	44.00	27.50	16.50
	방출조절제	히프로멜로오스 2208 (HPMC 100000 mPa.s)	19.25	16.50	13.75	11.00	27.50	38.50
	결합제	포비돈 K-30	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00
	활택제	경질무수규산	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80
	활택제	스테아르산마그네슘	1.60	1.60	1.60	1.60	1.60	1.60
	소계 (mg/정)			175mg				

속방층	주성분	모사프리드시트르산염 수화물	5.29	5.29	5.29	5.29	5.29	5.29	
	부형제	미결정셀룰로오스	51.31	51.31	51.31	51.31	51.31	51.31	
	부형제	유당수화물	45.00	45.00	45.00	45.00	45.00	45.00	
	붕해제	저치환도프로필셀룰로오스	59.00	59.00	59.00	59.00	59.00	59.00	
	결합제	포비돈 K-30	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	
	활택제	경질무수규산	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	
	활택제	스테아르산마그네슘	1.60	1.60	1.60	1.60	1.60	1.60	
			소계 (mg/정)	175mg					
	코팅제	오파드라이 OY-C-7000A	5mg						
		합계(mg/정)	355mg						

[0070] 상기 표 1의 성분 함량에 의한 각 실시예 및 비교예의 상세한 제조단계는 하기한 바와 같다.

[0072] 속방층 과립의 제조

[0073] 에탄올 용매에 포비돈 K-30을 서서히 첨가하면서 3kg/cm<sup>2</sup>의 공기압력으로 30분 동안 교반하여 결합액을 제조하였다.

[0074] 모사프리드시트르산염과 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스를 스피드혼합기에서 3분간 혼합한 후, 상기에서 제조한 결합액을 첨가하면서 1회 당 3분씩 3회에 걸쳐 혼합하여 연합액을 제조하였다.

[0075] 상기 연합액을 로터리 과립기에 투입하여, 20분 동안 제립하여 과립을 형성하였다.

[0076] 상기 형성된 과립을 유동층 건조기에서 55℃ 온도로 40분 동안 건조시키고(LOD 2%이하), 건조된 과립을 파워밀로 20분 간 정립한 후, 활택제를 첨가하고 40메쉬 스텐체의 드럼혼합기에서 24rpm의 속도로 20분간 혼합하여 속방층 과립을 제조하였다.

[0078] 서방층 과립의 제조

[0079] 에탄올 용매에 포비돈 K-30을 서서히 첨가하면서 3kg/cm<sup>2</sup>의 공기압력으로 30분 동안 교반하여 결합액을 제조하였다.

[0080] 모사프리드시트르산염과 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 점도가 100,000mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMC 2208), 점도가 4,000mPa.s인 히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMC 2910)를 스피드혼합기에서 3분간 혼합한 후, 여기에 상기에서 제조한 결합액을 첨가하면서 1회 당 3분씩 3회에 걸쳐 혼합하여 연합액을 제조하였다.

[0081] 혼상기 연합액을 로터리 과립기에 투입하여, 20분 동안 제립하여 과립을 형성하였다.

[0082] 상기 형성된 과립을 유동층 건조기에서 60℃ 온도로 35분 동안 건조시키고(LOD 2%이하), 건조된 과립을 파워밀로 20분 간 정립한 후, 활택제를 첨가하고 40메쉬 스텐체의 드럼혼합기에서 24rpm의 속도로 20분 동안 혼합하여 서방층 과립을 제조하였다.

[0084] 서방성 이중정제의 제조

[0085] 상기 단계에서 제조한 서방층 과립과 속방층 과립을 로터리 타정기를 사용하여 5kgf/cm<sup>2</sup>의 압력을 가하면서 33rpm의 속도로 타정하였다.

[0086] 먼저 서방층 과립을 1차 타정하여 정제로 만들었고, 그 위에 상기 속방층 과립을 충전하여 2차 타정을 실시하여 이중정을 제조하였다.

[0087] 상기 이중정을 정제탈분기를 이용하여 탈분한 후, 60메쉬체의 필름코팅팬을 이용하여 펌프 압력 3.0bar, 에어건

압력 2.5bar로 120분 동안 오파드라이-OY-C-7000A(컬러콘社) 코팅기제로 코팅한 후, 70℃에서 1rpm의 속도로 10분 간 건조하여 1정 중 모사프리드시트르산염으로서 유효성분이 15mg 함유된 본 발명의 서방성 이층정제를 제조하였다.

[0088] 환자의 복약순응도를 높이기 위해 서방성 이층정제의 두께는 5mm로 제한하였고, 경도를 22.3kg/cm<sup>2</sup> 로 하였으며, 완성된 이층정제의 총 중량은 355mg였다.

[0090] 인비트로(In-vitro) 용출시험

[0091] 대한민국약전 용출시험액 조건에서 시간의 경과에 따른 상기 각 실시예 및 비교예의 제형에 대한 모사프리드시트르산염 유효성분의 용출율을 측정하여 용출 양상을 확인하였다.

[0092] 용출시험에 이용된 시험조건은 다음과 같다.

[0093] 검체 : 실시예 및 비교예에 따른 모사프리드시트르산염 서방성 이층정제

[0094] 용출시험액 : 대한민국약전 용출시험법 중 pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 및 물

[0095] 용출액량 : 900 ml, 시험온도 : 37 ±0.5℃

[0096] 시험방법 : 대한민국약전 용출시험 제 2법 (패들법), 분당 50 회전

[0097] 시료채취 : 시료채취 시간마다 10mL 용출액을 취해 0.45μm 필터로 여과하여 검액으로 하고 용출액을 취한 후에는 새로운 용출액을 동량 보정.

[0098] 분석장비 : 자외선분광 광도계 (UV-Vis), 흡광도 273nm

[0100] 시험결과

[0101] 상기 인비트로(In-Vitro) 용출시험 결과를 하기 표 2 내지 5 및 도 1 내지 4에 나타내었다.

**표 2**

pH 1.2에서의 용출율

[0103]

구 분	용출율 (%)												
	15분	30분	60분	90분	120분	180분	300분	360분	480분	600분	720분	1080분	1440분
실시예 1	30.8	34.1	36.5	38.9	42.4	47.2	53.2	60.3	66.6	72.5	78.2	84.6	90.4
실시예 2	29.6	33.4	36.8	39.6	44.5	51.8	57.6	64.2	70.5	76.6	82.5	87.4	93.2
실시예 3	31.2	35.8	38.5	42.1	48.5	54.2	60.4	66.4	73.2	79.5	85.4	92.1	97.8
실시예 4	32.3	36.2	40.6	45.2	51.2	56.9	63.1	69.2	76.5	82.9	89.1	94.5	100.3
비교예 1	31.5	32.6	35.6	37.6	39.6	43.5	48.5	54.2	59.6	65.7	72.6	79.4	86.4
비교예 2	31.5	32.7	35.6	37.6	39.6	42.2	45.6	50.1	54.6	60.3	67.4	74.6	81.6

**표 3**

pH 4.0에서의 용출율

[0105]

구 분	용출율 (%)												
	15분	30분	60분	90분	120분	180분	300분	360분	480분	600분	720분	1080분	1440분

실시예 1	30.5	34.3	35.4	38.2	41.6	46.8	52.5	59.4	65.2	71.5	77.5	83.6	91.2
실시예 2	30.6	34.9	37.2	40.2	44.9	52.4	58.6	65.1	70.2	76.2	82.9	88.1	93.4
실시예 3	32.4	34.8	39.2	41.2	47.9	53.9	59.2	65.7	72.1	78.9	84.2	91.2	97.2
실시예 4	31.8	35.9	39.8	44.8	51.1	56.4	62.9	68.9	76.2	82.5	88.8	94.2	99.8
비교예 1	30.2	33.8	34.8	36.8	38.2	42.4	47.6	53.9	58.4	64.8	71.2	78.8	85.9
비교예 2	31.4	33.5	34.7	35.9	38.7	41.8	44.7	49.9	53.8	59.7	66.9	73.5	80.4

표 4

pH 6.8에서의 용출율

[0107]

구 분	용출율 (%)												
	15분	30분	60분	90분	120분	180분	300분	360분	480분	600분	720분	1080분	1440분
실시예 1	14.2	18.4	21.6	23.8	26.2	28.4	30.3	31.4	32.5	33.9	34.8	36.8	38.5
실시예 2	14.2	19.5	22.4	25.1	27.2	28.9	31.2	32.1	33.5	34.5	35.8	37.9	39.4
실시예 3	15.6	20.1	24.5	26.7	28.5	30.2	31.5	33.6	34.8	35.6	37.2	38.9	40.8
실시예 4	15.4	22.4	26.5	27.9	29.6	31.5	33.4	35.2	36.4	37.1	38.9	40.1	41.5
비교예 1	13.8	16.8	19.9	22.4	24.6	26.9	28.6	30.1	31.2	32.8	33.9	35.9	37.5
비교예 2	14.1	15.9	18.5	20.8	22.9	24.8	26.9	28.7	30.1	31.7	32.8	34.8	36.8

표 5

물에서의 용출율

[0109]

구 분	용출율 (%)												
	15분	30분	60분	90분	120분	180분	300분	360분	480분	600분	720분	1080분	1440분
실시예 1	29.4	33.2	35.4	38.9	41.8	46.8	52.8	59.1	65.4	71.8	77.5	82.6	89.5
실시예 2	31.2	35.6	37.8	40.8	45.6	50.8	56.7	63.8	69.2	75.1	81.5	86.8	92.8
실시예 3	32.3	34.5	37.9	41.9	47.5	53.8	59.8	65.4	72.8	78.4	86.2	90.4	96.4
실시예 4	31.9	35.4	40.9	44.2	50.8	56.2	62.8	68.7	75.9	82.4	88.9	94.5	100.3
비교예 1	29.5	33.5	36.5	38.9	40.2	43.6	47.5	53.1	59.1	65.7	71.8	78.5	84.2
비교예 2	31.5	34.1	35.6	37.6	39.6	42.2	45.6	50.1	54.6	59.8	66.5	72.6	78.9

[0111]

선형용출기율기 및 구간용출변화율

[0112]

상기 표 2 내지 표 5에 나타낸 pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 및 물에서의 모사프리드 서방성 이층정제의 용출율을 관찰하여 급격한 용출율 변화를 보이는 시간을 기준으로 하여 총 3구간으로 나누었고, 용출율을 도 1 내지 4의 그

래프로 도시하였다. 용출 프로파일의 특성을 분석하여 24시간 동안의 용출 구간을 다음 표 6과 같이 3구간으로 나누었다.

표 6

구 분	시 간(h)		특 성
	시작	끝	
제1구간	0	0.5	속방층 유효성분이 빠르게 용출되는 구간
제2구간	0.5	12	속방층 용출이 종료되고 서방층이 용출되는 구간
제3구간	12	24	유효성분 용출이 종료되는 구간

[0114]

[0116]

상기 표 6의 각 구간별 용출 특성을 수치화하기 위하여, 구간의 양끝점의 용출을 차이를 시간에 따른 변화로 나누어 하기 수학식 1에 의한 선형용출기울기를 도출하였다.

[0118]

[수학식 1]

$$\text{선형용출기울기} = \frac{\text{구간의 끝지점 용출율} - \text{구간의 시작지점 용출율}}{\text{구간의 끝지점 시간값} - \text{구간의 시작지점 시간값}}$$

[0119]

[0120]

본 발명에 의한 모사프리드 서방성 이층정제는 속방층과 서방층에서 동시에 유효성분이 용출되기 때문에, 각 층에서 동시에 용출되는 유효성분이 장시간 적절한 혈중 농도 유지하도록 하는 것이 매우 중요하다.

[0121]

즉, 약리 활성 효과가 나타나기 위하여 충분한 양의 유효성분이 용출되도록 하면서도, 혈중 농도의 급격한 상승에 의한 부작용을 방지하기 위하여 과도한 양의 유효성분이 용출되지는 않도록 하여야 한다.

[0122]

상기 목적을 달성하기 위해서 본 출원인은 유효성분이 모두 용출되는 24시간을 총 용출구간으로 정한 후, 이를 다시 속방층이 주로 용출되는 구간, 서방층이 주로 용출되는 구간, 용출이 종료되는 구간으로 나누어 각 구간의 용출특성을 상기 수학식 1에 의한 선형용출기울기로 수치화하였다.

[0123]

그러나, 상기 선형용출기울기만으로 속방층과 서방층에서 함께 용출되는 유효성분을 동시에 파악하기에는 한계가 있으므로, 본 출원인은 각 구간 유효성분 용출의 상대적인 비율을 고려하여 하기 수학식 2에 의한 구간용출 변화율을 도출하였다.

[0125]

[수학식 2]

$$\text{구간용출변화율}(\%) = \frac{\text{다음구간의 선형용출기울기}}{\text{해당구간의 선형용출기울기}} \times 100$$

[0126]

[0127]

상기 수학식 1의 선형용출기울기와 상기 수학식 2의 구간용출변화율 값을 pH 1.2 및 pH 6.8의 용출액에서 측정 한 용출을 결과를 토대로 계산하여 하기 표 7 및 표 8에 각 구간별로 나타내었다.

**표 7**

pH 1.2에서의 용출 기울기

pH 1.2 용출액	구간 별 선형 용출 기울기			구간용출변화율(%)	
	1구간 (0~0.5h)	2구간 (0.5~12h)	3구간 (12h~24h)	1구간	2구간
실시예 1	68.2	3.8	1.0	5.6	26.5
실시예 2	66.8	4.3	0.9	6.4	20.9
실시예 3	71.6	4.3	1.0	6.0	24.0
실시예 4	72.4	4.6	0.9	6.4	20.3
비교예 1	65.2	3.3	1.2	5.1	34.4
비교예 2	65.5	2.9	1.2	4.4	40.9

**표 8**

pH 6.8에서의 용출 기울기

pH 6.8 용출액	구간 별 선형 용출 기울기			구간용출변화율(%)	
	1구간 (0~0.5h)	2구간 (0.5~12h)	3구간 (12h~24h)	1구간	2구간
실시예 1	36.8	1.4	0.3	3.9	21.6
실시예 2	39.0	1.4	0.3	3.6	21.2
실시예 3	40.2	1.5	0.3	3.7	20.2
실시예 4	44.8	1.4	0.2	3.2	15.1
비교예 1	33.6	1.7	0.3	4.4	20.2
비교예 2	31.8	1.5	0.3	4.6	22.7

[0132] 고찰

[0133] 실시예 1내지 4에서는 점도가 상이한 2종의 히드록시프로필메칠셀룰로오스를 혼합한 방출조절제를 사용하였으며, 최적의 함량비로 인해 보다 장시간 동안 용출이 지속되면서도 정밀한 용출 조절이 가능하게 되었고, 상기 표 2 내지 5의 용출을 및 이를 도시한 도 1 내지 4의 그래프에 나타난 바와 같이, 대부분의 속방층 유효성분이 용출된 30 분 이후에도 유효약물 용출율이 24시간 이후까지 지속적으로 균일한 용출이 일어났다.

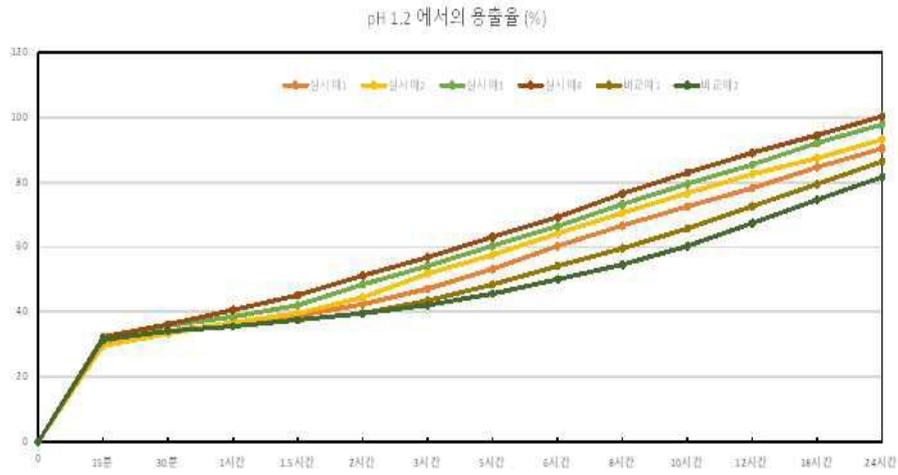
[0134] 본 발명에 따른 모사프리드 서방성 이층정제는 상기 수학식 1에 의한 선형용출기울기의 값이 pH 1.2 용출액에서는 제1구간에서 66 내지 73, 제2구간에서 3.8 내지 4.6, 제3구간에서 0.9 내지 1.0이고, pH 6.8 용출액에서는, 제1구간에서 36 내지 45, 제2구간에서 1.4 내지 1.5, 제3구간에서 0.2 내지 0.3인 경우 최적의 용출 양상을 보인다.

[0135] 또한 본 발명에 따른 모사프리드 서방성 이층정제는 상기 수학식 2에 의한 구간용출변화율이 1구간의 경우 pH 1.2 용출액에서는 5.5 내지 6.5%, pH 6.8 용출액에서는 3.0 내지 4.0%이고, 2구간의 pH 1.2 용출액에서는 20 내지 27%이고, pH 6.8 용출액에서는 15 내지 22%로 나타날 때 최적의 용출 활성을 보인다는 점을 알 수 있다.

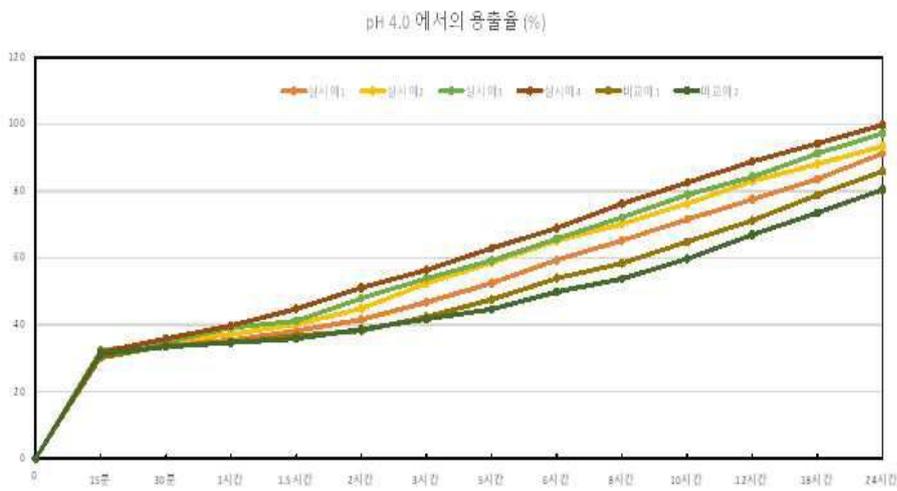
[0136] 만약 선형용출기울기 또는 구간용출변화율이 상기 범위를 벗어나는 경우, 도 1 내지 4의 비교예에 도시된 바와 같이 용출 지속시간이 짧아지거나 용출이 과도하게 지연되는 결과가 나타난다.

도면

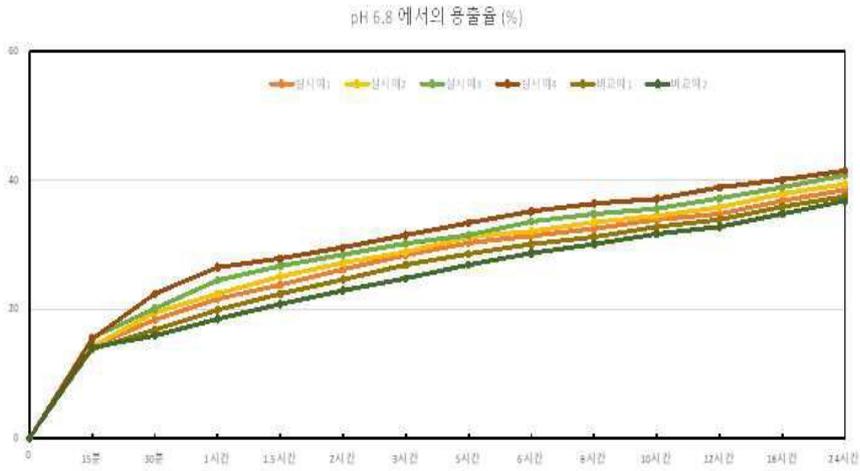
도면1



도면2



도면3



도면4

