



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년08월17일
(11) 등록번호 10-2290295
(24) 등록일자 2021년08월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/2009 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-0086634
(22) 출원일자 2020년07월14일
심사청구일자 2020년07월14일
(65) 공개번호 10-2021-0012919
(43) 공개일자 2021년02월03일
(30) 우선권주장
1020190091266 2019년07월26일 대한민국(KR)
(56) 선행기술조사문헌
JP2008512453 A
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
주식회사 종근당
서울특별시 서대문구 충정로 8(충정로3가)
(72) 발명자
최종서
경기도 용인시 기흥구 동백죽전대로 315-20
김민수
경기도 용인시 기흥구 동백죽전대로 315-20
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
최은선

전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 곽희찬

(54) 발명의 명칭 **에스오메프라졸 및 탄산수소나트륨을 포함하는 안정한 약제학적 조성물**

(57) 요약

본 발명은 오메프라졸, 이의 거울상이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 탄산수소나트륨을 포함하는 안정한 약제학적 조성물에 관한 것이다. 구체적으로, 저함량의 탄산수소나트륨을 포함하며, 우수한 용출물 및 생체이용률을 갖고 고품량의 탄산수소나트륨으로 인해 발생하는 부작용을 감소시킨 개선된 안정성을 갖는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/2086 (2013.01)

A61K 9/2833 (2013.01)

(72) 발명자

박신정

경기도 용인시 기흥구 동백죽전대로 315-20

임종래

경기도 용인시 기흥구 동백죽전대로 315-20

(56) 선행기술조사문헌

JP2008500365 A*

JP2006528198 A

JP2011512416 A

KR1020110079641 A

KR1020040047771 A

CN204428461 U

KR1020170076494 A

KR1020170126915 A

KR1020190037182 A

KR102080023 B1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

에스오메프라졸 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염; 및 탄산수소나트륨을 포함하고, 이 때 상기 에스오메프라졸 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 에스오메프라졸 중량 기준으로 40mg을 포함하고, 상기 탄산수소나트륨은 800mg을 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물에 있어서,

상기 에스오메프라졸 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 펠렛 또는 과립의 형태이고,

상기 조성물은 폴리비닐알콜, 포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐아세테이트, 에틸셀룰로오스 및 메타아크릴산디메틸아미노에틸·메타아크릴산메틸공중합체로 이루어진 군에서 하나 이상 선택된 성분을 포함하고,

- (a) 상기 약제학적 조성물의 투여시 상기 에스오메프라졸 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 최고 혈중 농도 도달 시간이 1시간 이내인 것;
- (b) 상기 조성물의 투여 전 24시간 동안의 위내 pH가 4 이하를 유지하는 시간 대비 투여 후 24시간 동안의 위내 pH가 4 이하를 유지하는 시간이 50% 이상 감소된 것; 및
- (c) 상기 조성물의 투여 후 24시간 누적 위산도(integrated gastric acidity) 감소율(%)이 80% 이상인 것을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 펠렛 또는 과립은 코팅제로 코팅되는 것을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 에스오메프라졸 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 에스오메프라졸 마그네슘염인 것을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 에스오메프라졸 마그네슘염이 에스오메프라졸 마그네슘염 삼수화물인 것을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 정제인 것을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 탄산수소나트륨은 습식과립의 형태로 존재할 수 있는 것을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 8

삭제

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 조성물의 단회투여 후 50분 이내에 위내 pH가 증가하는 것을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 조성물의 반복투여 후 30분 이내에 위내 pH가 증가하는 것을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 11

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 오메프라졸, 이의 거울상이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 및 탄산수소나트륨을 포함하는 안정한 약제학적 조성물에 관한 것이다. 구체적으로, 저함량의 탄산수소나트륨을 포함하며, 우수한 용출률 및 생체이용률을 갖고 고함량의 탄산수소나트륨으로 인해 발생하는 부작용을 감소시킨 개선된 안정성을 갖는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 오메프라졸(omeprazole)의 화학명은 5-메톡시-2-[(4-메톡시-3,5-디메틸-2-피리디닐)메틸]설퍼닐-1H-벤즈이미다졸이다. 오메프라졸은 두개의 이성질체, 즉 R-이성질체 및 S-이성질체로 존재한다. S-이성질체가 R-이성질체에 비하여, 치료효과 및 부작용의 면에서 월등하게 우수한 것으로 알려져 있다. 상기 S-이성질체는 (S)-5-메톡시-2-[(4-메톡시-3,5-디메틸-2-피리디닐)-메틸]설퍼닐-1H-벤즈이미다졸이며, 에스오메프라졸(esomeprazole)로 일반적으로 불리운다.

[0004] 에스오메프라졸은 소화불량, 소화성 궤양 질환(peptic ulcer disease), 위식도 역류 질환(gastroesophageal reflux disease) 및 줄링거-엘리슨 증후군(Zollinger-Ellison syndrome) 등의 치료에 사용되는 대표적인 프로톤 펌프 저해제(proton pump inhibitor; PPI)이다.

[0005] 오메프라졸, 특히 에스오메프라졸은 산성 및 중성 매질에서 분해 또는 변형되기 쉽다는 것이 당업계에 잘 알려져 있으며, 더 구체적으로 pH 값이 3 이하인 수용액 중에서 에스오메프라졸의 분해 반감기는 10분 미만인 것으로 알려져 있다. 따라서, 에스오메프라졸의 분해는 산성 화합물에 의하여 촉진되며, 수분, 열, 유기 용매 및 빛에 의해서도 영향을 받는다.

[0006] 따라서, 안정한 에스오메프라졸 제제에 관한 많은 요구가 있었으며, 안정성 문제점을 해결하기 위하여 대한민국 특허 제384960호에는 에스오메프라졸 마그네슘염을 포함하는 펠렛을 제조한 다음, 이를 장용 코팅한 후 부형제를 첨가하여 정제로 제제화하는 방법이 개시되어 있다. 상기 방법에 의해 제조된 제제는 넥시움 (Nexium)이라는 상품명으로 현재 시판 중에 있다.

[0007] 그러나, 넥시움과 같은 장용 코팅정의 경우 위에서 즉각적인 흡수가 일어나지 않고, 장에서 용해 및 흡수되도록 설계되었기 때문에, 위산 관련 질환과 같이 투여 후 즉각적인 치료 효과가 요구되는 질환의 치료에 적합하지 않다.

[0008] 대한민국특허 제1104349호에는 산화마그네슘과 포비돈으로 고체 분산체 제형을 제조함으로써 오메프라졸의 안정성 및 물성의 문제점을 개선한 장용 코팅정 및 캡슐제가 개시되어 있다.

[0009] 대한민국특허공고 제10-1996-0003605호에는 오메프라졸을 유효성분으로 하고, 안정화 성분으로 베타-시클로텍스트린 및 수산화나트륨을 첨가하여 고체 분산체 제형을 제조하는 방법이 개시되어 있다. 그러나, 상기 특허에 기재된 발명은 인체에 유해한 수산화나트륨을 사용하는 문제점이 있다. 고체 분산체를 제조하는 과정은 유효성분인 오메프라졸을 용매에 용해시키는 과정을 포함하므로 이 과정 동안 오메프라졸을 안정화시키기 위해 수산화나트륨과 같은 특수한 안정화제를 필요로 한다.

[0010] 이러한 문제점들을 해결하기 위해서, 대한민국특허 제679767호는 오메프라졸에 탄산수소나트륨(sodium bicarbonate)과 같은 완충제를 사용하는 방법을 개시한다.

[0011] 그러나, 다량의 탄산수소나트륨을 사용할 경우, 오메프라졸의 효능을 감소시키고 부작용을 유발하는 단점을 가진다. 구체적으로, 다량의 탄산수소나트륨을 투여할 경우 위의 팽창으로 인하여 위중한 환자에게 고통을 가중시킬 수 있고, 탄산수소나트륨의 흡수는 트림을 유발할 수 있는데 트림이 위산의 상향 이동을 유발하여 위식도 역류 질환을 악화시킬 가능성이 있다. 또한, 고혈압 또는 심부전 같은 증상을 갖는 환자들은 고혈압 증상을 유발할 수 있는 나트륨(sodium)의 섭취를 억제해야 하기 때문에, 이러한 증상을 갖는 환자에게 다량의 탄산수소나트륨을 투여하는 것은 적합하지 않다. 또한, 여러가지 합병증을 갖는 환자에게 다량의 탄산수소나트륨의 투여는 대사성 알칼리 혈증을 초래할 위험이 있다. 또한, 위와 노의 pH를 변화시키는 완충제는 약물흡수, 분포 및 대사 과정에 영향을 줄 수 있기 때문에, 다량의 탄산수소나트륨을 오메프라졸과 함께 사용하는데 있어, 여러가지 주의가 필요하다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0013] (특허문헌 0001) (선행문헌 1) 대한민국 등록특허 제384960호
- (특허문헌 0002) (선행문헌 2) 대한민국 등록특허 제1104349호
- (특허문헌 0003) (선행문헌 3) 대한민국 공개특허공보 제10-1996-0003605호
- (특허문헌 0004) (선행문헌 4) 대한민국 등록특허 제679767호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0014] 본 발명자들은 낮은 pH에서 불안정한 오메프라졸의 안정화를 위하여, 탄산수소나트륨을 포함하는 제제를 개발하였다. 위에서의 pH 값을 상승시키기 위해 다량의 탄산수소나트륨을 사용하여야 하는 문제점을 해결하기 위해서, 저함량의 탄산수소나트륨을 사용하면서, 용출률 및 생체이용률이 우수한 약제학적 조성물을 개발하여 본 발명을 완성하였다.

과제의 해결 수단

[0016] 본 발명은 오메프라졸, 이의 거울상이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 탄산수소나트륨을 포함하는 개선된 안정성을 갖는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0017] 오메프라졸의 거울상이성질체는 S-이성질체 또는 R-이성질체일 수 있으나, S-이성질체인 에스오메프라졸이 바람직하다.

[0018] 본 발명의 "약제학적으로 허용가능한 염"은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 아연, 리튬 등 금속염 또는 암모늄염 등일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 이들 중에서, 마그네슘염이 바람직하다.

[0019] 상기 오메프라졸, 이의 거울상이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 이의 용매화물일 수 있으며, 용매화물은 일수화물, 이수화물, 삼수화물 등의 수화물을 포함하고, 무정형 또는 결정형일 수 있다.

[0020] 본 발명의 약제학적 조성물은 오메프라졸, 이의 거울상이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 오메프라졸 1 중량에 대하여 탄산수소나트륨 15 내지 50 중량을 포함할 수 있으며, 바람직하게는 20 내지 40 중량을 포함할 수 있다.

- [0021] 본 발명은 오메프라졸, 이의 거울상이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 및 탄산수소나트륨을 포함하고, 상기 오메프라졸, 이의 거울상이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 염은 오메프라졸 중량 기준으로 20mg 또는 40mg을 포함하고, 탄산수소나트륨 600 내지 1000mg을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0022] 탄산수소나트륨 함량이 600mg 이상일 때 위액의 pH를 중성의 환경으로 만들어 오메프라졸의 분해 등을 억제할 수 있으며, 1,000mg 이상일 때 위액의 pH 변화가 거의 없다.
- [0023] 바람직하게, 상기 탄산수소나트륨은 700 내지 900mg일 수 있으며, 더욱 바람직하게는 800mg일 수 있다.
- [0024] 본 발명은 에스오메프라졸 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염; 및 탄산수소나트륨을 포함하고, 이 때 상기 에스오메프라졸은 에스오메프라졸 중량 기준으로 40mg을 포함하고, 상기 탄산수소나트륨은 800mg을 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물에 있어서, 상기 약제학적 조성물의 투여시 상기 에스오메프라졸 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 최고 혈중 농도 도달 시간이 1시간 이내인 것을 특징으로 하는, 약제학적 조성물에 관한 것이다. 상기 에스오메프라졸 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 펠렛 또는 과립의 형태일 수 있다. 상기 펠렛 또는 과립은 코팅제로 코팅된 것일 수 있다.
- [0025] 본 발명의 조성물은 단회투여시 상기 에스오메프라졸 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 최고 혈중 농도 도달 시간이 1.5시간 이내일 수 있다. 바람직하게는 1시간 이내일 수 있다.
- [0026] 본 발명의 조성물은 반복투여시 상기 에스오메프라졸 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 최고 혈중 농도 도달 시간이 1.25시간 이내일 수 있다. 바람직하게는 1시간 이내일 수 있다.
- [0027] 본 발명에서 "펠렛"은 구형백당에 활성성분 또는 부형제를 포함하는 코팅액을 분무하여 제조될 수 있다.
- [0028] 본 발명에서 "과립"은 결합액을 이용한 습식 과립법을 사용하거나 또는 결합액을 사용하지 않는 건식 과립법을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0029] 바람직하게는, 상기 에스오메프라졸 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 에스오메프라졸 마그네슘염이며, 더욱 바람직하게는, 에스오메프라졸 마그네슘염 삼수화물이다.
- [0030] 본 발명의 조성물에 포함되는 탄산수소나트륨은 습식과립의 형태로 존재할 수 있다.
- [0031] 본 발명의 조성물의 투여시 투여 전 24시간 동안의 위내 pH가 4 이하를 유지하는 시간 대비 투여 후 24시간 동안의 위내 pH가 4 이하를 유지하는 시간이 50 % 이상 감소될 수 있다.
- [0032] 본 발명의 조성물은 단회투여 후 50분 이내에 위내 pH가 증가할 수 있다. 또한 본 발명의 조성물은 반복투여 후 30분 이내에 위내 pH가 증가할 수 있다.
- [0033] 본 발명의 조성물은 경구 투여 후 24시간 누적 위산도(integrated gastric acidity) 감소율(%)이 80% 이상일 수 있다.
- [0034] 본 발명의 조성물은 펠렛, 캡슐제, 정제(단층정, 이중정, 내핵정 등 포함), 과립제 등으로 제형화될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 바람직하게는, 본 발명의 제형은 정제이다.
- [0035] 상기 본 발명에 따른 제제는 당해 기술분야에 공지된 임의의 경구용 고형제제, 구체적으로는 과립, 펠렛, 캡슐, 또는 정제의 제조방법에 따라 제조될 수 있다.
- [0036] 구체적으로, 본 발명은 (a) 코어에 에스오메프라졸 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 1차 코팅액으로 코팅하여 1차 코팅물을 제조하는 단계;
- [0037] (b) 상기 1차 코팅물을 코팅제를 포함하는 2차 코팅액으로 코팅하여 2차 코팅물을 제조하는 단계;
- [0038] (c) 상기 2차 코팅물을 탄산수소나트륨과 혼합하여 혼합물을 수득하는 단계;
- [0039] (d) 상기 혼합물을 타정하여 나정을 수득하는 단계; 및
- [0040] (e) 상기 나정을 3차 코팅액으로 코팅한 후 건조시켜 코팅정을 수득하는 단계
- [0041] 를 포함하는 상기 약제학적 제제의 제조 방법에 관한 것이다. 일 실시태양에서, 단계 (c)의 탄산수소나트륨은 습식과립화한 후 코팅물과 혼합된다. 또다른 실시태양에서, 상기 코어는 구형 백당일 수 있다.
- [0042] 상기 코팅제는 폴리비닐알콜, 포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐아세테이트, 에틸셀룰로오스 및 메타아크릴산디메틸아미노에틸·메타아크릴산메틸공중합체로 이루어진 군에서 하나

이상 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

- [0043] 본 발명은 또한 (a) 에스오메프라졸 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 습식과립 또는 건식과립하여 과립물을 수득하는 단계;
- [0044] (b) 상기 과립물을 탄산수소나트륨과 혼합하여 혼합물을 수득하는 단계;
- [0045] (c) 상기 혼합물을 타정하여 나정을 수득하는 단계; 및
- [0046] (d) 상기 나정을 코팅액으로 코팅한 다음 건조시켜 코팅정을 수득하는 단계
- [0047] 를 포함하는 상기 약제학적 제제의 제조 방법을 제공한다. 일 실시태양에서, 단계 (a)의 과립물은 탄산수소나트륨을 포함할 수 있으며, 이 때 탄산수소나트륨은 제제에 포함되는 총 탄산수소나트륨 중량 대비 0 내지 75 중량%, 바람직하게는 50 중량% 이하, 더욱 바람직하게는 30 중량% 이하로 포함될 수 있다.
- [0048] 일 실시태양에서, 단계 (b)의 탄산수소나트륨은 습식과립화한 후 과립물과 혼합된다.

발명의 효과

- [0050] 본 발명은 오메프라졸, 이의 거울상이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 탄산수소나트륨을 포함하는 안정성이 개선된 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 약제학적 조성물은 개선된 안정성을 가지며, 소량의 탄산수소나트륨을 포함함으로써 우수한 용출률 및 생체이용률을 갖고 부작용이 감소하는 효과를 갖는다. 또한 탄산수소나트륨을 습식과립화한 후 에스오메프라졸 펠렛 또는 과립과 혼합하여 제조된 약제학적 조성물에서는, 에스오메프라졸의 용출 속도가 증가하는 효과를 나타낸다.

도면의 간단한 설명

- [0052] 도 1 및 2는 시험예 3에 따라 시험약(40/800 mg 및 40/900 mg 정제)과 대조약(넥시움정)의 단회투여 및 반복투여시의 에스오메프라졸의 농도를 나타낸다.
- 도 3 및 4는 탄산수소나트륨을 습식과립화한 후 에스오메프라졸 펠렛과 혼합하여 타정한 정제와, 탄산수소나트륨을 에스오메프라졸 펠렛과 단순혼합하여 제조된 정제의 에스오메프라졸 용출율을 나타낸 그래프이다.
- 도 5 및 6은 시험예 6에 따라 시험약(40/800 mg 정제)과 대조약(넥시움정(D026 40mg))의 단회투여 및 반복투여시의 24시간 pH monitoring 결과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0053] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 구체적으로 설명한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위한 예시의 목적으로 제공된 것일 뿐, 본 발명의 범위가 하기 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.
- [0055] [실시예 1] 800mg 탄산수소나트륨을 포함하는 에스오메프라졸 정제의 제조
- [0056] 에스오메프라졸과 탄산수소나트륨을 포함하는 정제를 하기 방법으로 제조하였다.
- [0057] 1. 1차 펠렛코팅
- [0058] 정제수와 히드록시프로필셀룰로오스를 넣어 용해시킨 후, 아르기닌, 시메티콘, 에스오메프라졸마그네슘삼수화물(에스오메프라졸로서 40mg), 산화마그네슘 및 텔크를 넣어 분산시켜 1차 코팅액을 조제하였다. 유동층 코팅기에 구형 백당을 넣고 상기 1차 코팅액을 분무하여 1차 펠렛 코팅 공정을 진행하였다(1차 코팅물).
- [0059] 2. 2차 펠렛코팅
- [0060] 조제탱크에 정제수, 폴리비닐알콜, 텔크, 산화티탄, 글리세롤모노카프릴로카프레이트 및 라우릴황산나트륨을 넣고 분산시켜 2차 코팅액을 조제하였다. 유동층 코팅기에 상기 1차 코팅물을 넣고, 2차 코팅액을 분무하여 2차 펠렛 코팅 공정을 진행하였다(2차 코팅물).
- [0061] 3. 후혼합 (단순혼합법)
- [0062] 상기 2차 코팅물을 혼합기에 넣고 탄산수소나트륨(800 mg)을 넣었다. 이 때, 수분 함유량에 따라 정제수를 포함할 수 있다. 여기에 추가로 코포비돈, 크로스포비돈 및 푸마르산스테아릴나트륨을 넣고 혼합하였다(최종 혼합물).

- [0063] **4. 타정**
- [0064] 최종 혼합물을 타정기로 타정하였다(나정).
- [0065] **5. 3차 코팅**
- [0066] 조제탱크에 폴리비닐알콜, 탠크, 산화티탄, 글리세롤모노카프릴로카프레이트, 라우릴황산나트륨, 적색산화철, 흑색산화철, 황색산화철 및 정제수를 넣고 용해시켜 3차 코팅액을 조제하였다. 코팅기에 상기 나정을 넣고 3차 코팅액으로 코팅한 다음 건조시켜 최종 코팅정을 수득하였다.
- [0068] **[실시예 2] 900mg 탄산수소나트륨을 포함하는 에스오메프라졸 정제의 제조**
- [0069] 실시예 1의 단계 3에서 탄산수소나트륨을 900 mg 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 에스오메프라졸 정제를 제조하였다.
- [0071] **[실시예 3] 습식과립화된 800mg 탄산수소나트륨을 포함하는 에스오메프라졸 정제의 제조**
- [0072] 에스오메프라졸과 탄산수소나트륨을 포함하는 정제를 하기 방법으로 제조하였다.
- [0073] **1. 1차 펠렛코팅**
- [0074] 정제수와 히드록시프로필셀룰로오스를 넣어 용해시킨 후, 아르기닌, 시메티콘, 에스오메프라졸마그네슘삼수화물(에스오메프라졸로서 40mg), 산화마그네슘 및 탠크를 넣어 분산시켜 1차 코팅액을 조제하였다. 유동층 코팅기에 구형 백당을 넣고 상기 1차 코팅액을 분무하여 1차 펠렛 코팅 공정을 진행하였다(1차 코팅물).
- [0075] **2. 2차 펠렛코팅**
- [0076] 조제탱크에 정제수, 폴리비닐알콜, 탠크, 산화티탄, 글리세롤모노카프릴로카프레이트 및 라우릴황산나트륨을 넣고 분산시켜 2차 코팅액을 조제하였다. 유동층 코팅기에 상기 1차 코팅물을 넣고, 2차 코팅액을 분무하여 2차 펠렛 코팅 공정을 진행하였다(2차 코팅물).
- [0077] **3. 후혼합 (습식과립법)**
- [0078] 별도 용기에 코포비돈과 물로 결합액을 조제한 후, 탄산수소나트륨(800 mg)과 연합하고 건조하여 연합물을 제조하였다. 이후 혼합기에 상기 연합물과 2차 코팅물을 넣고 코포비돈, 크로스포비돈 및 푸마르산스테아릴나트륨을 넣고 혼합하였다(최종 혼합물).
- [0079] **4. 타정**
- [0080] 최종 혼합물을 타정기로 타정하였다. (나정)
- [0081] **5. 3차 코팅**
- [0082] 조제탱크에 폴리비닐알콜, 탠크, 산화티탄, 글리세롤모노카프릴로카프레이트, 라우릴황산나트륨, 적색산화철, 흑색산화철, 황색산화철 및 정제수를 넣고 용해시켜 3차 코팅액을 조제하였다. 코팅기에 상기 나정을 넣고 3차 코팅액으로 코팅한 다음 건조시켜 최종 코팅정을 수득하였다.
- [0084] **[실시예 4] 습식과립화된 900mg 탄산수소나트륨을 포함하는 에스오메프라졸 정제의 제조**
- [0085] 실시예 3의 단계 3에서 탄산수소나트륨을 900mg 사용한 것을 제외하고는, 실시예 3과 동일한 방법으로 에스오메프라졸 정제를 제조하였다.
- [0086]
- [0087] **[실시예 5]**
- [0088] 하기의 제조방법에 따라 실시예 5의 제제(에스오메프라졸 40mg, 탄산수소나트륨 800 mg)을 제조하였다.
- [0089] **1. 혼합**
- [0090] 에스오메프라졸마그네슘삼수화물 및 미결정셀룰로오스를 넣어 High Speed Mixer로 혼합하였다.
- [0091] **2. 제1 혼합부의 제조(습식과립)**
- [0092] 정제수에 히드록시프로필셀룰로오스를 넣어 용해시켜 결합액을 조제하였다. 상기 혼합물에 결합액을 넣고 연합

및 건조하여 제1 혼합부의 습식과립을 제조하였다.

[0093]

3. 제2 혼합부의 제조, 혼합 및 활택

[0094]

혼합기에 상기 제1 혼합부의 습식과립, 탄산수소나트륨, 코포비돈 및 크로스카르멜로오스나트륨을 넣고 혼합한 다음 푸마르산스테아릴나트륨을 넣어 활택하여 최종 혼합물을 제조하였다. 이 때 상기 제1 혼합부를 제외한 부분이 제2 혼합부를 형성한다.

[0095]

4. 타정 및 코팅

[0096]

최종 혼합물을 타정기로 타정하였다(나정). 조제탱크에 폴리비닐알코올, 산화티탄, 폴리에틸렌글리콜, 텔크 및 정제수를 넣어 용해시켰다. 코팅기에 상기 나정을 넣고 코팅한 다음 건조시켜 코팅정을 수득하였다.

[0098]

[실시예 6]

[0099]

하기의 제조방법에 따라 실시예 6의 제제(에스오메프라졸 40mg, 탄산수소나트륨 800 mg)를 제조하였다.

[0100]

1. 혼합 및 활택

[0101]

에스오메프라졸마그네슘삼수화물, 탄산수소나트륨, 산화마그네슘 및 크로스포비돈을 넣고 혼합한 다음 푸마르산스테아릴나트륨을 넣어 활택한 혼합물을 수득하였다.

[0102]

2. 제1 혼합부의 제조(건식과립)

[0103]

상기 혼합물을 강타기로 강타하여 제1 혼합부를 제조하였다.

[0104]

3. 제2 혼합부의 제조, 혼합, 및 활택

[0105]

상기 제1 혼합부, 탄산수소나트륨, 코포비돈 및 크로스포비돈을 넣어 혼합한 다음 푸마르산스테아릴나트륨을 넣어 활택하여 최종 혼합물을 제조하였다. 이 때 제1 혼합부를 제외한 부분이 제2 혼합부를 형성한다.

[0106]

4. 타정 및 코팅

[0107]

최종 혼합물을 타정기로 타정하였다(나정). 조제탱크에 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 산화티탄, 폴리에틸렌글리콜 및 정제수를 넣어 용해시켰다. 코팅기에 상기 나정을 넣고 코팅한 다음 건조시켜 코팅정을 수득하였다.

[0109]

[실시예 7]

[0110]

1. 제1 혼합부의 제조

[0111]

에스오메프라졸마그네슘삼수화물, 만니톨, 코포비돈, 크로스포비돈 및 스테아릴푸마르산나트륨을 균일하게 혼합하여 제1 혼합부를 제조하였다.

[0112]

2. 제2 혼합부의 제조

[0113]

탄산수소나트륨, 코포비돈, 크로스카르멜로오스나트륨, 스테아르산마그네슘 및 스테아릴푸마르산나트륨을 균일하게 혼합하여 제2 혼합부를 제조하였다.

[0114]

3. 타정

[0115]

제1 혼합부 및 제2 혼합부를 타정기로 타정하였다(나정)

[0116]

4. 코팅

[0117]

조제탱크에 폴리비닐알코올, 산화티탄, 폴리에틸렌글리콜, 텔크 및 정제수를 넣어 용해시켰다. 코팅기에 상기 나정을 넣고 코팅한 다음 건조시켜 코팅정을 수득하였다.

[0119]

[실시예 8 및 9]

[0120]

상기 실시예 7의 제조방법에 따라 실시예 8 및 9의 제제를 제조하되, 상기 제조방법 1 단계의 제1 혼합부 제조 공정에서 탄산수소나트륨을 추가로 혼합하여, 탄산수소나트륨이 제1 혼합부 및 제2 혼합부에 포함되도록 하였다.

[0121]

실시예 8 및 9의 제1 혼합부에는 각각 제제 전체의 탄산수소나트륨(800mg) 중량 대비 5 및 10 중량%의 탄산수소나트륨이 포함되었다.

[0123] [실시에 10 내지 14]

[0124] 상기 실시예 5의 제조방법에 따라, 실시예 10 내지 14의 제제를 제조하되, 상기 제조방법 1 단계의 혼합 공정에서 탄산수소나트륨을 추가로 혼합하여, 탄산수소나트륨이 제1 혼합부 및 제2 혼합부에 포함되도록 하였다. 실시예 8 내지 12의 제제의 제1 혼합부에는 각각 제제 전체의 탄산수소나트륨(800mg) 중량 대비 10, 30, 40, 50 및 75 중량%의 탄산수소나트륨이 포함되었다.

[0126] [시험예 1] pH에 따른 에스오메프라졸 및 오메프라졸의 안정성 시험

[0127] 완충 용액 100 mL에 20 mg/mL 농도의 에스오메프라졸 및 오메프라졸 용액 2 mL를 각각 첨가한 후, pH에 따른 함량을 분석하였으며, 분석방법은 다음과 같다.

[0128] <분석방법>

- [0129] 가) 검출기 : 자외가시부흡광도계(측정파장 : 280 nm)
- [0130] 나) 칼럼 : Inertsil C8-3(4.6 X 150 mm, 5 μm) 또는 이와 동등한 칼럼
- [0131] 다) 주입량 : 20 μl
- [0132] 라) 유량 : 1.5 mL/분
- [0133] 마) 칼럼온도 : 40℃부근의 일정 온도
- [0134] 바) 샘플온도 : 10℃부근의 일정 온도
- [0135] 사) 분석시간 : 6 분
- [0136] 아) 이동상 : pH 7.6 완충액과 아세트니트릴의 혼합액 (65 : 35)

[0137] 상기 pH 7.6 완충액은 인산수소나트륨일수화물 (NaH2PO4 · H2O) 0.725 g 및 인산수소이나트륨무수물 (Na2HPO4) 4.472 g을 달아 1 L 용량플라스크에 넣고 정제수로 녹인 다음, 표선한 액 250 mL를 취하여 1 L 용량플라스크에 넣고 정제수로 표선한 다음 인산으로 pH 7.6이 되도록 조정하여 액임

[0138] 상기 분석 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

		5분	10분	15분	30분	45분	60분	120분
pH 4.0	S-omeprazole	64.1	31.0	15.9	6.9	1.7	0.9	0.1
	Omeprazole	57.2	29.4	15.3	6.7	1.6	0.8	0.1
pH 6.0	S-omeprazole	74.4	72.8	71.0	68.9	66.3	63.6	54.9
	Omeprazole	74.9	74.2	71.7	69.6	65.4	64.1	55.1
pH 6.8	S-omeprazole	95.6	90.8	90.5	89.7	88.9	88.3	86.2
	Omeprazole	91.5	90.5	89.9	89.8	88.8	88.3	85.5
pH 7.0	S-omeprazole	99.6	99.0	99.3	98.9	98.7	98.1	96.8
	Omeprazole	100.5	99.0	98.9	98.2	97.9	97.5	95.8
pH 7.3	S-omeprazole	100.1	100.1	100.0	100.0	100.0	100.0	99.90
	Omeprazole	99.8	100.0	99.9	99.8	99.8	99.8	99.86
pH 7.5	S-omeprazole	99.4	99.3	99.2	99.1	99.3	99.1	98.2
	Omeprazole	100.5	99.7	99.7	99.4	99.2	98.9	98.2
pH 8.0	S-omeprazole	-	-	101.1	100.9	100.7	100.7	100.0
	Omeprazole	-	-	99.7	99.6	99.5	99.5	98.6

[0140] 상기 표 1에 나타낸 바와 같이, pH 7.0 이상일 때 에스오메프라졸 및 오메프라졸이 최소 2시간 안정성을 나타내는 것을 확인하였다.

[0142] [시험예 2] 탄산수소나트륨 용량에 따른 인공위액의 pH 확인시험

[0143] 탄산수소나트륨 함유량을 설정하기 위하여, 약물방출 조건 및 위액 조건을 다음과 같이 설정하였다. 구체적으로, 1) 공복의 위액량은 일반적으로 20 내지 50 mL 이며, 2) 위액분비량은 약 2 L/day (약 83 mL/hr)이며, 3) 약물(제제)과 반응하는 위액의 총 양은 약 200 mL로 가정하며, 4) 약물을 복용시 물과 함께 복용하며,

이때의 물의 양은 200 mL로 하였다.

[0144] 따라서, 인공위액 200mL에 정제수 200mL를 넣은 용액(37℃)에 탄산수소나트륨 용량을 변경하면서 pH를 측정하였으며, 측정 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

[0145]	탄산수소나트륨 (mg)	500	600	700	800	900	1,000	1,100	1,200	1,300
	pH	5.77	6.51	7.30	7.30	7.31	7.37	7.38	7.38	7.40

[0146] 상기 표 2에 나타난 바와 같이, 탄산수소나트륨의 용량이 증가함에 따라 pH의 값이 상승하였으며, 탄산수소나트륨 1,000 mg 이상에서는 pH가 거의 변화하지 않는 것을 확인하였다.

[0147] 또한, 인공위액 200mL를 중화시켜 중성의 pH를 나타낼 수 있는 탄산수소나트륨의 양은 최소 600mg 이상임을 확인하였다.

[0149] [시험예 3] 약동학적 특성(PK) 평가

[0150] 각각 실시예 3 및 4에서 제조된 에스오메프라졸/탄산수소나트륨을 40/800 mg 포함하는 정제와, 40/900 mg 포함하는 정제를 시험약(T)으로 하고, 시판중인 넥시움정® 40mg을 대조약(R)으로 하여, 이들을 피험자에게 경구 투여한 후 에스오메프라졸의 혈중 농도를 측정하였다.

[0151] 무작위 배정, wash-out 7일 이상, 3X3 교차 임상 시험을 수행하였고, 각 약물군 당 피험자는 6명이었으며, 해당 약물을 단회/반복투여하였다.

[0152] 각 약물에 대해 얻어진 에스오메프라졸의 혈중농도-시간곡선을 도 1 및 도 2에 나타내었다. 도 1 및 2의 그래프로부터 AUC 값을 측정하여, 대조약(R)에 대한 각 시험약(T)의 비율(T/R ratio) 및 그의 90% 신뢰구간을 표 3에 나타내었다.

표 3

[0153]	구분	시험약	T/R ratio	90% 신뢰구간
	단회투여	40/800mg	0.96	0.89 ~ 1.02
		40/900mg	0.97	0.89 ~ 1.06
	반복투여	40/800mg	1.13	1.07 ~ 1.12
		40/900mg	1.01	0.96 ~ 1.07

[0154] 표 3 및 도 1 및 2의 결과로부터, 본 발명에 따른 시험약 40/800 mg 및 40/900 mg 정제는 넥시움정과 AUC가 거의 동등 범위에 있음을 확인하였다(즉, T/R 비율이 0.96 내지 1.13). 이로부터 시험약은 대조약인 넥시움정과 AUC 값이 생물학적으로 동등함이 확인되었다.

[0155] 특히, 에스오메프라졸/탄산수소나트륨을 포함하는 시판 정제(제품명 : 에소듀오®)는 그 함량이 20/800 mg임을 고려할 때, 에스오메프라졸을 40 mg으로 증가시키는 경우에는 탄산수소나트륨 역시 증량하는 것이 일반적일 것이다. 그러나, 놀랍게도, 위 결과로부터 본 발명의 40/800 mg 정제는 40/900 mg 정제와 거의 동일한 AUC 값이 나타내는 동시에, 대조약과 생물학적 동등성을 갖는 것을 확인하였다.

[0156] 상기 결과로부터, 본 발명의 정제는 에스오메프라졸을 증량하는 경우에도(예를 들어, 2배) 탄산수소나트륨을 증량하지 않고 저함량으로 사용할 수 있어, 탄산수소나트륨의 다량 사용으로 인한 부작용 없이 우수한 용출률 및 생체이용률을 나타내는 것을 확인하였다.

[0158] [시험예 4] 약력학적 특성(PD) 평가

[0159] 37명의 피험자를 대상으로 한 임상시험에서 에스오메프라졸/탄산수소나트륨을 40/800 mg 포함하는 실시예 3의 정제를 시험약(T)으로 하여 7일간 1일 1회 반복 및 단회 경구투여한 후 24시간 누적 위산도(Integrated Gastric Acidity)를 평가하여, 그 결과를 하기 표 4에 나타내었다.

표 4

[0161] <단회/반복 투여 후 누적 위산도(Integrated gastric acidity) 감소율(%)>

	환자수	누적 위산도 감소율(%)
반복투여	37	90.01
단회투여	36	87.15

[0162] 상기 표 4에 나타난 바와 같이, 시험약을 7일간 반복 경구 투여 후 24시간 동안 기저치 (baseline)로부터 누적 위산도(integrated gastric acidity) 감소율(%)은 약 90%이고, 단회 경구 투여 후 누적 위산도 감소율은 약 87%인 것을 확인하였다.

[0164] [시험예 5] 탄산수소나트륨의 제조 방법에 따른 에스오메프라졸의 용출률 평가

[0165] 탄산수소나트륨의 함유량은 800mg으로 정제 중량 중 큰 비중을 차지하므로, 탄산수소나트륨의 물성에 따라 에스오메프라졸 방출 속도에 영향을 미치게 된다. 본 시험예에서는 탄산수소나트륨을 에스오메프라졸 펠렛과 단순 혼합하여 제조된 정제(실시예 1)와 탄산수소나트륨을 습식과립화하여 제조된 정제(실시예 3)의 에스오메프라졸 용출률을 비교하였다.

[0166] 하기 패들법 조건으로 용출률에 대해 비교하였으며, 그 결과를 도 3에 나타내었다.

[0167] <용출시험 조건>

[0168] 1) 용출법 : 대한민국약전 제2법 (패들법)

[0169] 2) 용출액 : pH 7.4 액 (수산화나트륨 1.56 g과 인산이수소칼륨 6.8 g을 1L 정제수에 녹인 용액), 900 mL

[0170] 3) 용출온도 : 37 ± 0.5℃

[0171] 4) 회전속도 : 75 rpm

[0172] 5) 시험시간 : 45 분

[0173] <분석 조건>

[0174] 1) 검출기 : 자외부흡광광도계 (측정파장 : 302 nm)

[0175] 2) 칼럼 : Capcell Pak C18 (4.6 X 150 mm, 5 μ m) 또는 이와 동등한 칼럼

[0176] 3) 주입량 : 20 μ l

[0177] 4) 유량 : 1.0 mL/분

[0178] 5) 칼럼온도 : 30 ℃부근의 일정 온도

[0179] 6) 샘플온도 : 10 ℃부근의 일정 온도

[0180] 7) 이동상 : 아세트니트릴, pH 7.3 완충액 및 물의 혼합액 (350 : 500 : 150)

[0181] * pH 7.3 완충액 : 1 mol/L 인산이수소나트륨 용액 10.5 mL 와 0.5 mol/L 인산수소이소나트륨 용액 60 mL를 각각 취하여 1 L 용량플라스크에 넣고 정제수로 표선한 액

[0182] - 4법 용출률 (ng/mL)

[0183] 하기 Flow Through Cell법 조건으로 용출률에 대해 비교하였으며, 그 결과를 도 4에 나타내었다.

[0184] <용출시험 조건>

[0185] 1) 용출법 : 대한민국약전 제3법 (Flow Through Cell 법)

[0186] 2) 용출액 : pH 1.2 → pH 4.0

[0187] 3) 용출온도 : 37 ± 0.5℃

[0188] 4) 유속 : 2 mL/분

[0189] 5) 시험시간 : pH 1.2 (15 분) → pH 4.0 (15 분)

- [0190] 5) Cell 크기 : 22.4 mm
- [0191] <분석 조건>
- [0192] 1) 검출기 : 자외부흡광광도계 (측정파장 : 302 nm)
- [0193] 2) 칼럼 : Capcell Pak C18 (4.6 X 150 mm, 5 μ m) 또는 이와 동등한 칼럼
- [0194] 3) 주입량 : 20 μ l
- [0195] 4) 유량 : 1.0 mL/분
- [0196] 5) 칼럼온도 : 30 $^{\circ}$ C 부근의 일정 온도
- [0197] 6) 샘플온도 : 10 $^{\circ}$ C 부근의 일정 온도
- [0198] 7) 이동상 : 아세트니트릴, pH 7.3 완충액 및 물의 혼합액 (350 : 500 : 150)
- [0199] * pH 7.3 완충액 : 1 mol/L 인산이수소나트륨 용액 10.5 mL 와 0.5 mol/L 인산수소이나트륨 용액 60 mL를 각각 취하여 1 L 용량플라스크에 넣고 정제수로 표선한 액

[0200] 도 3 및 4에 나타난 바와 같이, 탄산수소나트륨이 습식과립된 정제의 경우, 탄산수소나트륨이 단순 혼합된 정제에 비해, 에스오메프라졸의 용출률이 높은 것이 확인되었다. 이러한 결과는, 탄산수소나트륨을 에스오메프라졸 펠렛과 단순 혼합 시, 적정 마손 기준(0.5%이내) 이내가 되도록 타정할 경우 높은 타정압을 받게 되어, 약물의 느린 방출을 초래되기 때문이다. 이에 반면, 탄산수소나트륨을 습식과립한 후 에스오메프라졸 펠렛과 혼합하여 타정할 경우 상대적으로 낮은 타정압을 통해 적정 마손 기준 내 적합한 타정이 가능하므로, 이로부터 약물의 빠른 방출이 나타날 수 있다.

[0202] **[시험예 6] 에스오메프라졸 및 탄산수소나트륨 복합제의 임상시험 - Tmax 측정**

[0203] 건강 성인을 대상으로 실시예 1의 정제(에스오메프라졸 40mg/탄산수소나트륨 800 mg)와 대조약으로서 넥시움정(D026 40mg)을 단회투여 및 반복투여한 후, 약동학 및 약력학적 특성과 안전성을 비교 평가하기 위하여 무작위 배정, 공개, 반복투여, 2x2 교차설계로 하기 표 5와 같이 임상시험을 진행하였다.

표 5

그룹	대상 수	제1기	제2기	Washout
A	20	T	R	최소 7일 이상
B	20	R	T	최소 7일 이상

T: 실시예 1 정제 1정, 공복시 1일 1회씩 7일간 반복 경구투여
 R: D026 1정, 공복시 1일 1회씩 7일간 반복 경구투여

[0205] 모든 대상자는 오전 동일한 시간에 임상시험용 의약품(R 또는 T)을 복용하고, 약 1시간 후에 정해진 표준식사(700-800 kcal, 지방 5-25% 함유)를 시작하여 20분 이내에 식사를 종료하는 것으로 하였다.

[0206] 대상자들은 제1기에 baseline 24시간 pH monitoring을 시행한 후, 제1기 1일째부터 각각 배정된 군에 따라 임상시험용 의약품을 1일 1회씩, 총 7일간 투여 받도록 하였다. 모든 대상자들은 임상시험용 의약품 투여 후 약 1시간 후에 정해진 표준식사를 시작하여 20분 이내에 종료하는 것으로 하였다.

[0207] 제1기 마지막 투약 후 7일 이상의 휴약기를 가진 후 다시 입원하여 제2기 임상시험을 수행하였다. 제2기 임상시험은 제1기와 동일하게 baseline 24시간 pH monitoring을 시행한 후 제2기 1일째부터 배정된 군에 따라 임상시험용 의약품을 1일 1회씩, 총 7일간 투여 받도록 하였다. 그러나, 제1기와 다르게 그룹 A의 대상자들은 대조약을, 그룹 B의 대상자들은 실시예 1의 정제를 일정한 시간에 투여받았고, 투약 후 약 1시간 후에 정해진 표준식사를 시작하여 20분 이내에 종료하는 것으로 하였다.

[0208] 실시예 1 정제와 대조약의 약동학적 특성을 비교하기 위해 단회투여 후의 약동학 채혈은 제1기 및 제2기 각각의 1일째에, 반복투여 후의 약동학 채혈은 제1기 및 제2기 각각의 7일째에, 투여 직전과 투여 후 0.17(=10 min), 0.33(=20 min), 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 10, 12 h (각 기별 18회씩)에 실시하였다. 채혈한 혈액으로부터 분리한 혈장에서 에스오메프라졸의 농도를 측정하여 최고 혈중 농도 도달 시간(Tmax)의 중앙값을 분석하여 하기 표 6에 나타내었다.

표 6

[0209]

단회투여		반복투여	
실시에 1	D026	실시에 1	D026
0.50	1.50	0.75	1.25

[0210]

단회투여시 및 반복투여시 모두 실시예 1 정제의 최고 혈중 농도 도달시간이 대조약과 비교하여 훨씬 더 짧았다. 이로써 실시예 1 정제는 신속하게 에스오메프라졸을 방출함으로써 빠른 약효를 나타낼 수 있음을 확인하였다.

[0212]

[시험예 7] 에스오메프라졸 및 탄산수소나트륨 복합제의 임상시험 결과 - 위내 pH 측정

[0213]

시험예 6의 임상시험에서 24시간 pH monitoring을 통해 위내 pH를 측정하였다. 단회투여 후의 24시간 pH monitoring은 제1기 및 제2기 각각의 1일째에, 반복투여 후의 24시간 pH monitoring은 제1기 및 제2기 각각의 7일째에 수행하였으며 위내 pH 측정은 MMS Ohmega R pH를 사용하였다. pH meter 카테터를 표준용액을 이용하여 calibration을 실시하였고, calibration이 성공적으로 완료된 카테터와 pH 검사기기만 24시간 위내 pH 검사에 사용하도록 준비하였다. 이후 카테터에 윤활용 겔 또는 물을 충분히 묻혀 이물감을 줄이도록 한 후 비강을 통해 위내에 삽입하여 pH를 측정하였다. 단회투여 후의 24시간 pH monitoring 결과를 도 5에, 반복투여 후의 24시간 pH monitoring 결과를 도 6에 나타내었다.

[0214]

실시예 1의 정제는 단회 투약 후 약 30분이 지난 시점부터 pH가 증가하였고, 반면 대조약은 단회 투약 후 1시간 이 지난 시점부터 pH가 증가하는 것을 확인하였다.

[0215]

또한, 실시예 1의 정제는 반복 투약 후 약 20분이 지난 시점부터 pH가 증가하였고, 반면 대조약은 반복 투약 후 30분이 지난 시점부터 pH가 서서히 증가하는 것을 확인하였다.

[0216]

결국, 실시예 1의 정제는 투약시 위내의 pH를 신속하게 상승시키는 것을 알 수 있다.

[0218]

[시험예 8] 에스오메프라졸 및 탄산수소나트륨 복합제의 임상시험 결과 - 위내 pH 측정

[0219]

상기 시험예 7에 따라 각 임상시험용 의약품 투여 후 24시간 동안 관찰된 위내 pH 중 pH≤4를 유지하는 시간 비율(%)을 측정하고, 이를 의약품 투여 전 24시간 동안 관찰된 위내 pH 중 pH≤4를 유지하는 시간 비율(%)과 대비하여 차이를 측정한 결과, 단회투여의 경우 54.36%, 반복투여의 경우 65.81% 감소하는 것을 확인하였다.

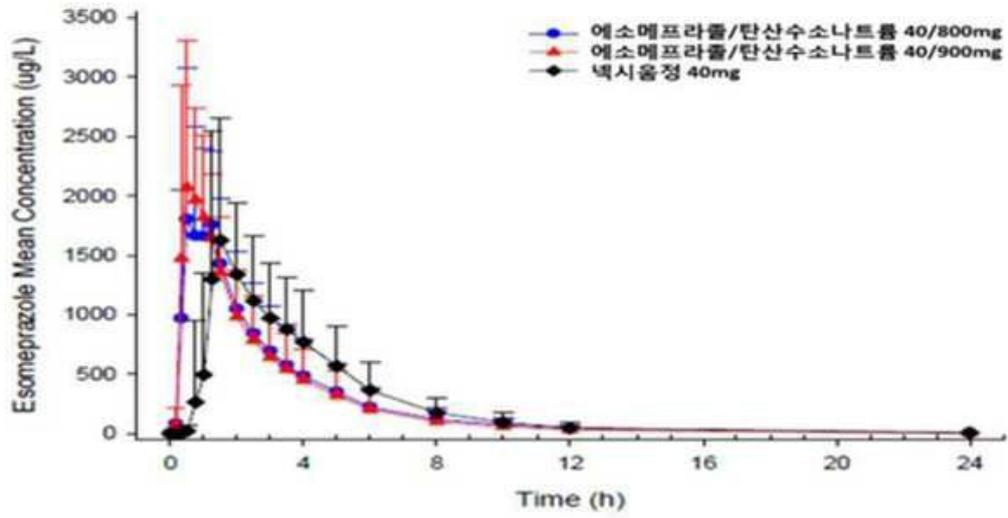
[0220]

따라서, 실시예 1의 정제 투여시, 위내 pH가 4 이하를 유지하는 시간이 감소하는 것을 알 수 있다.

도면

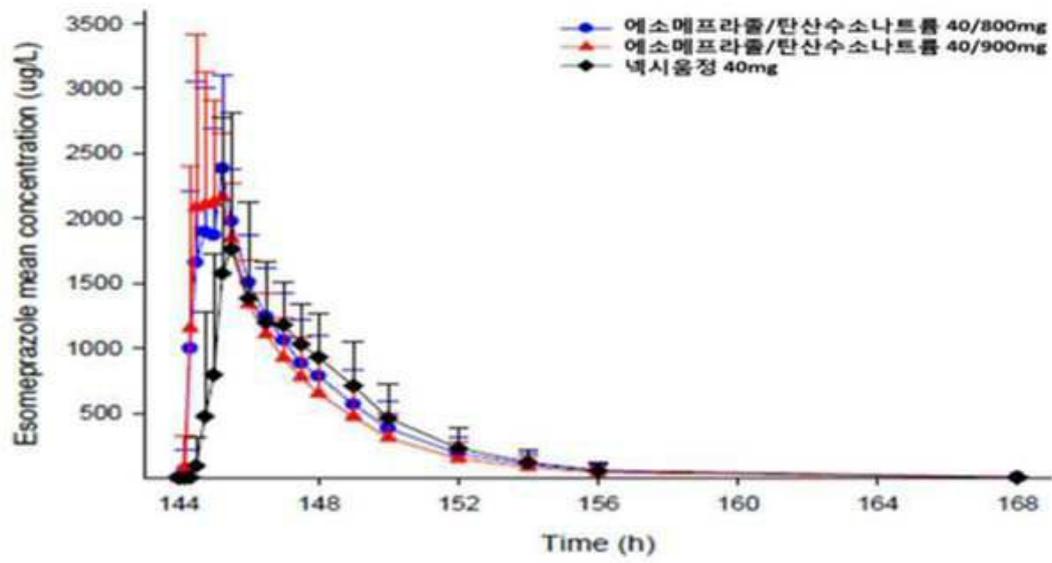
도면1

<단회투여>

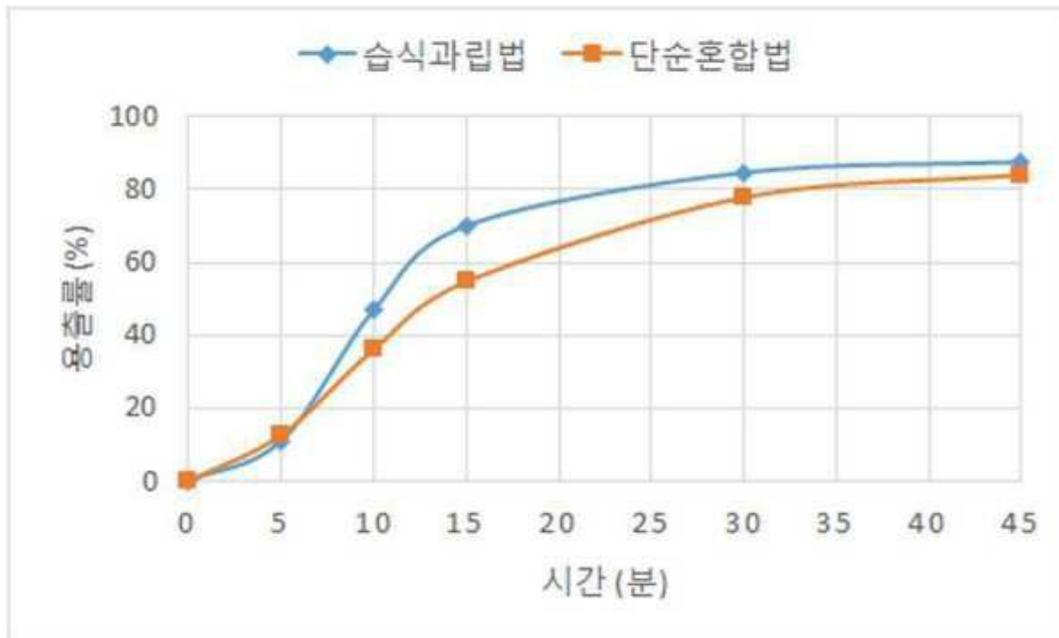


도면2

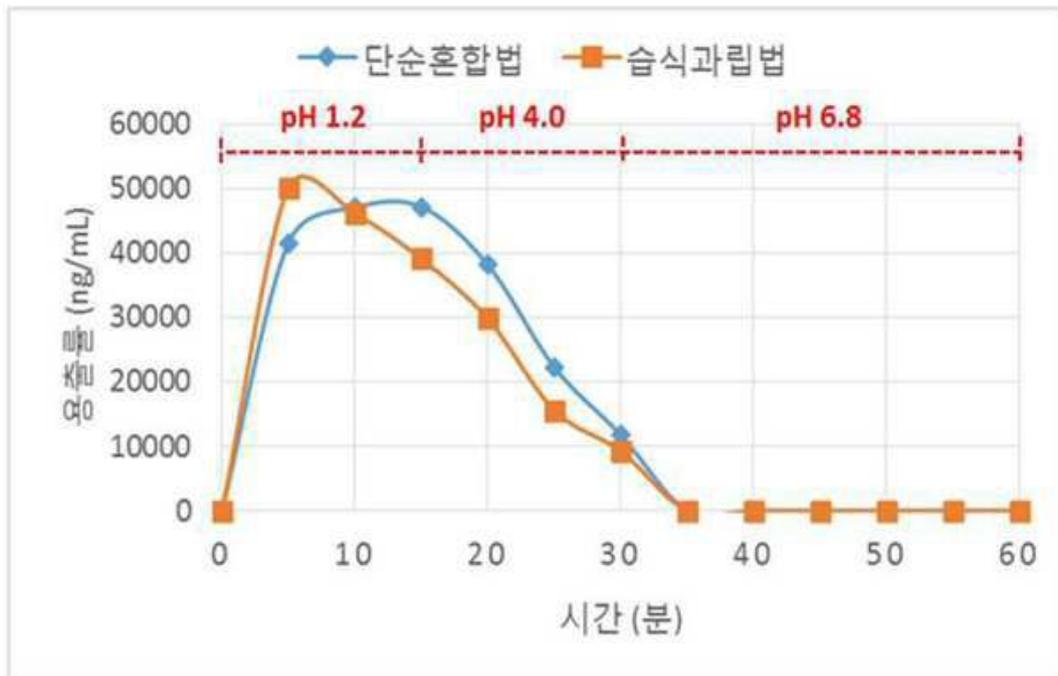
<반복투여>



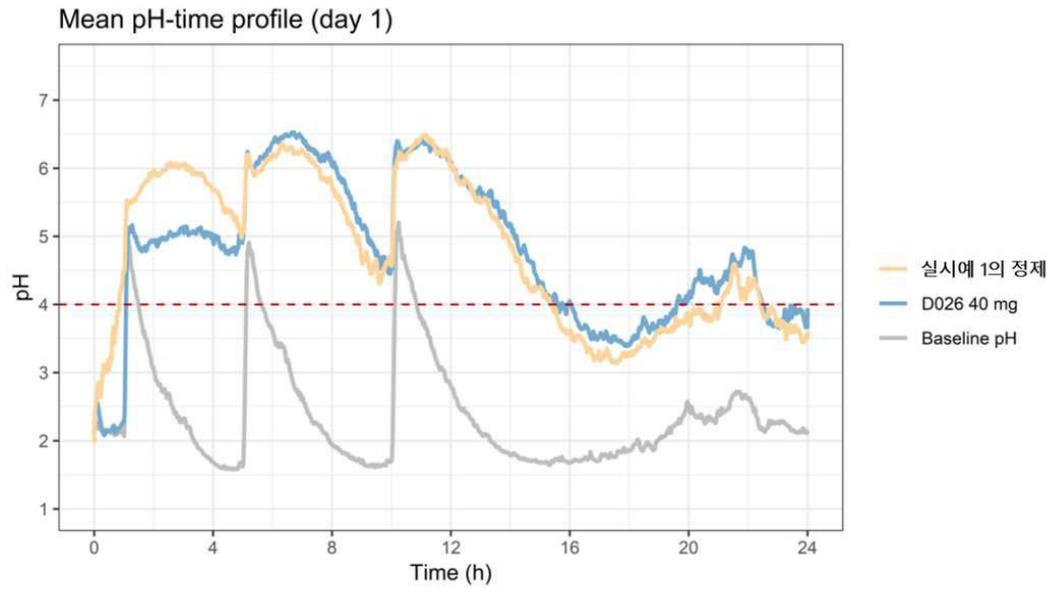
도면3



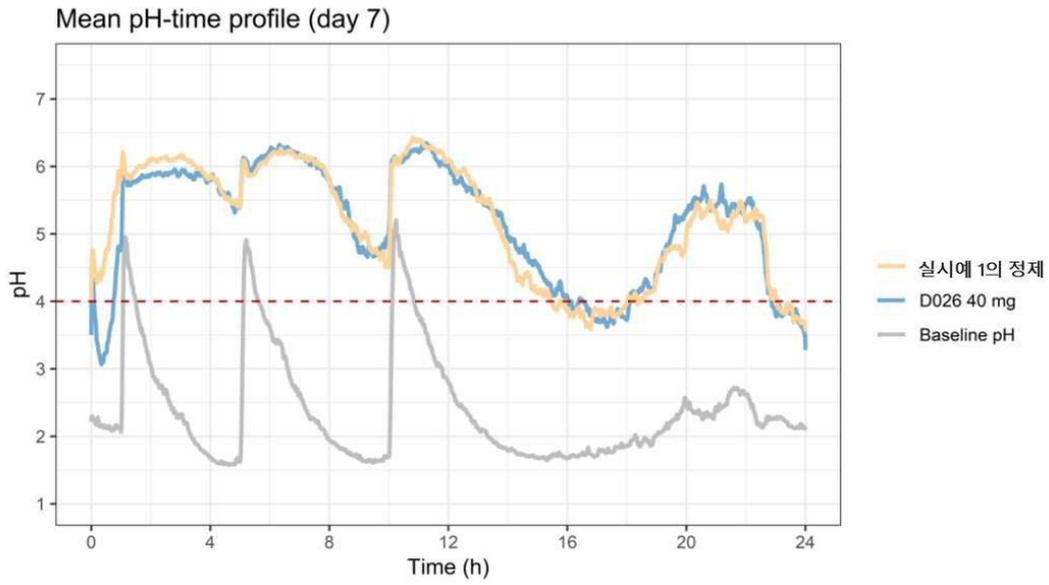
도면4



도면5



도면6



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 3

【변경전】

제2항에 있어서, 상기 펠렛 또는 과립은 코팅제로 코팅되는 것을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

【변경후】

제1항에 있어서, 상기 펠렛 또는 과립은 코팅제로 코팅되는 것을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.