



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년12월22일
 (11) 등록번호 10-1811797
 (24) 등록일자 2017년12월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/445 (2006.01)
 A61K 9/00 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2013-0036292
 (22) 출원일자 2013년04월03일
 심사청구일자 2015년12월17일
 (65) 공개번호 10-2014-0120496
 (43) 공개일자 2014년10월14일
 (56) 선행기술조사문헌
 W02013005094 A1*
 KR1020090087441 A
 DDIP, 2014, vol.40, pp.278-287 (published
 online 1 Feb 2013).
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
 동국제약 주식회사
 서울특별시 강남구 테헤란로108길 7 (대치동)
 (72) 발명자
 이덕근
 서울 동작구 동작대로29길 115, 305동 1308호 (사
 당동, 사당우성아파트)
 고성진
 경기 안양시 만안구 연현로 29, 102동 1001호 (석
 수동, 안양석수하우스토리아파트)
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 15 항

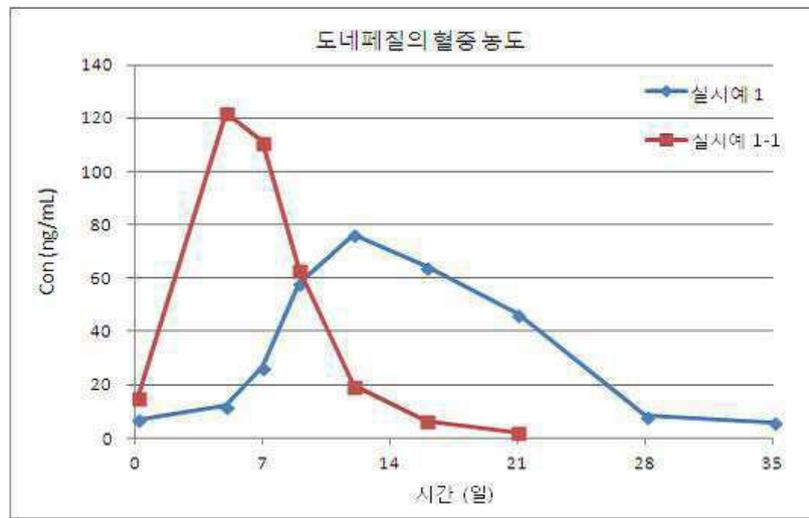
심사관 : 한정희

(54) 발명의 명칭 **도네페질을 포함하는 비경구투여용 약제학적 조성물**

(57) 요약

본 발명은 도네페질을 유효성분으로 포함하는 비경구투여용 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 종래 경구 또는 경피용으로 사용되어온 도네페질을 생분해성 생체 적합성 고분자 및 방출조절제를 포함하는 미립자로 제조하여 서방성 비경구투여용 약제학적 조성물로 제공함으로써, 생체내에서 2~12주 이상 지속적으로 방출되도록 하여 환자에게 투여 빈도를 감소시키고 혈중에서 장기간 유효농도를 유지하는 효과를 얻을 수 있다.

대표도 - 도3a



(72) 발명자

엄신

경기도 수원시 권선구 호매실로 65번길 70 (1504동
402호)

차경희

경기도 용인시 기흥구 동백4로 26 성산마을 서해그
랑블 아파트 (3105동 1403호)

명세서

청구범위

청구항 1

- (a) 도네페질 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염;
- (b) 방출조절제로서 도네페질의 난용성 염인 크시나포에이트 또는 나파디실레이트; 및
- (c) 폴리글리콜라이드, 폴리락타이드, 및 폴리글리콜라이드와 폴리락타이드의 공중합체로 구성된 그룹 중에서 선택되는 적어도 하나의 생분해성 생체적합성 고분자를 포함하고,

도네페질 함량이 15 중량% 이상인 도네페질 미립구.

청구항 2

제1항에 있어서, 방출조절제로서 도네페질의 난용성 염이 크시나포에이트인 것을 특징으로 하는 도네페질 미립구.

청구항 3

제1항에 있어서, 방출조절제로서 도네페질의 난용성 염이 나파디실레이트인 것을 특징으로 하는 도네페질 미립구.

청구항 4

제1항에 있어서, 생분해성 생체적합성 고분자의 고유점도가 0.5 내지 1.9 dL/g인 것을 특징으로 하는 도네페질 미립구.

청구항 5

제1항에 있어서, 생분해성 생체적합성 고분자가 폴리글리콜라이드 또는 폴리락타이드인 것을 특징으로 하는 도네페질 미립구.

청구항 6

제1항에 있어서, 생분해성 생체적합성 고분자가 폴리글리콜라이드와 폴리락타이드의 공중합체인 것을 특징으로 하는 도네페질 미립구.

청구항 7

제6항에 있어서, 폴리글리콜라이드와 폴리락타이드 공중합체의 락타이드 대 글리콜라이드의 몰비가 50:50 내지 90:10인 것을 특징으로 하는 도네페질 미립구.

청구항 8

제7항에 있어서, 락타이드 대 글리콜라이드의 몰비가 85:15인 것을 특징으로 하는 도네페질 미립구.

청구항 9

제1항에 있어서, 크기(D50)가 10 내지 200 μm 인 것을 특징으로 하는 도네페질 미립구.

청구항 10

제1항에 있어서, 미립구 중 도네페질 함량이 15 내지 50 중량%인 것을 특징으로 하는 도네페질 미립구.

청구항 11

제1항에 있어서, 도네페질 방출이 2주 내지 12주 이상 지속되는 것을 특징으로 하는 도네페질 미립구.

청구항 12

(i) (a) 도네페질 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염; (b) 방출조절제로서 도네페질의 난용성 염인 크시나포에이트 또는 나파디실레이트; 및 (c) 폴리글리콜라이드, 폴리락타이드, 및 폴리글리콜라이드와 폴리락타이드의 공중합체로 구성된 그룹 중에서 선택되는 적어도 하나의 생분해성 생체적합성 고분자를 1종 이상의 용매에 용해시키는 단계;

(ii) 상기 단계 (i)의 용액을 친수성 고분자 수용액에 넣고 교반하여 미립구를 형성시키는 단계; 및

(iii) 용매를 제거하는 단계를 포함하는,

제1항에 따른 도네페질 미립구의 제조방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 미립구를 세척하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 14

제1항에 따른 도네페질 미립구 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 비경구 투여용 약제학적 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 주사제인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 도네페질을 유효성분으로 포함하는 비경구투여용 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 종래 경구 또는 경피용으로 사용되어온 도네페질을 생분해성 생체 적합성 고분자 및 방출조절제를 포함하는 미립자로 제조하여 서방성 비경구투여용 약제학적 조성물로 제공함으로써, 생체내에서 2~12주 이상 지속적으로 방출되도록 하여 환자에게 투여 빈도를 감소시키고 혈중에서 장기간 유효농도를 유지하는 효과를 얻기 위한 것이다.

배경 기술

[0002] 최근, 노령 인구 증가와 함께 알츠하이머(Alzheimer) 형 치매 환자가 많아지면서 환자의 관리가 심각한 사회문제로 대두되고, 항치매 약물(antidementia drugs)이 급속도로 개발되고 있다. 염산 도네페질(donepezil hydrochloride)은 아세틸콜린 에스테라제 억제 효과를 갖는 알츠하이머병 치료제로서 널리 사용되고 있으며, 이들 항치매 약물은 대부분 정제 형태로 경구 투여되고 있다. 약물은 질환 또는 약물의 특성에 따라 적절하게 선택되어 환자에게 정제, 캡슐제, 시럽제, 과립제 형태 뿐 아니라, 주사, 직장 및 경피 투여 등으로 투여되는데, 진행 단계에 있는 치매 환자에게 항치매 약물을 경구 복용시키는 것은 어려운 일이다.

[0003] 약물의 복용 빈도를 줄여 환자의 편의 및 순응도를 개선하면서 약물의 농도를 장기간 지속적으로 유지하기 위해서는 서방성 주사제가 매우 유용하다고 여겨진다. 그러나, 항치매 약물을 장기간, 예를 들어 4주 이상 환자에게 투여할 경우, 체내에서 약물이 생물학적 활성을 유지하면서 지속적이고 균일하게 방출되도록 하는 것은 어려운 일이다. 이에 따라, 장기간 동안 안정한 약물 방출성을 갖는 항치매 약물의 서방성 주사제의 요구는 지속적으로 증가하고 있다고 할 수 있다.

[0004] 현재 시판되는 염산 도네페질 경구제제의 처방 패턴을 보면, 취침시 5 mg을 1일 1회 투여하는 것으로 시작하여 4~6주간 사용한 후, 10 mg으로 증량시켜 1일 1회 투여하도록 하는 처방이 보통이다. 이러한 방식으로 치료를 진행하는 초회 환자의 경우, 매일 경구투여를 해야 하는 것에 대한 복약 순응도가 떨어진다는 단점이 있어, 서방성 제제에 대한 필요성이 요구되고 있다. 그러나, 현재까지 도네페질을 서방성 주사제로 개발한 사례는 전무하다.

[0005] 알츠하이머병 치료를 위한 서방성 제제의 예로서, Pengcheng Zhang 등이 도네페질의 서방성 미소입자를 제조하여 평가한 예가 있다(Pengcheng Zhang, Lingli Chen, Wangwen Gu, Zhenghong Xu, Yu Gao, Yaping Li, In vitro and in vivo evaluation of donepezil-sustained release microparticles for the treatment of Alzheimer's disease, Biomaterials, 28(2007) 1882~1888). 이들은 락타이드와 글리콜라이드의 공중합체를 이

용하여 도네페질을 포함하는 미립구를 제조하였는데, 미립구 중 도네페질의 함량은 13.2% 정도로 약물 봉입율이 66%에 불과하여 약물 손실이 많고, 실제 환자에게 적용하기 위해서는 투여량이 매우 많아져야 한다는 문제가 있다.

[0006] 이에 따라, 도네페질의 서방성 비경구용 제제로서 과다한 양을 투여하지 않으면서 장기간 동안 안정한 약물 방출성을 갖고 혈중 유효농도를 지속적으로 유지할 수 있는 제제의 개발이 요구되고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명은 도네페질의 복약 순응도를 개선하기 위한 것으로, 도네페질을 생체적합성 고분자 및 방출조절제와 함께 미립구로 제조하여, 장기간 동안 안정한 약물 방출성을 갖는 서방성 비경구투여용 제제로 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명에서는, 도네페질 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 생분해성 생체 적합성 고분자로 이루어진 도네페질 미립구로서, 도네페질 함량이 15 중량% 이상인 것을 제공한다.

[0009] 본 발명의 도네페질 미립구는 방출조절제로서 도네페질의 난용성 염을 추가로 포함할 수 있으며, 방출조절제로 사용되는 난용성 염으로는 크시나포에이트, 나파디실레이트, 파모에이트를 예로 들 수 있다.

[0010] 본 발명의 도네페질 미립구에서, 생분해성 생체 적합성 고분자는 고유점도가 0.5 내지 1.9 dL/g인 것으로, 예를 들면 폴리(락타이드-코-글리콜라이드), 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 폴리카프로락톤, 젤라틴, 히알루로네이트, 또는 이들의 혼합물일 수 있으며, 폴리글리콜라이드, 폴리락타이드 및 폴리글리콜라이드와 폴리락타이드 공중합체 중의 적어도 하나인 것이 바람직하다. 특히, 폴리글리콜라이드와 폴리락타이드 공중합체의 경우에는 락타이드 대 글리콜라이드의 몰비가 50:50 내지 90:10인 것이 바람직하고, 85:15인 것이 가장 바람직하다.

[0011] 본 발명의 도네페질 미립구는 크기(D50)가 10 내지 200 μm일 수 있으며, 미립구 중 도네페질 함량은 15 내지 50 중량%인 것이 바람직하다. 미립구 중 도네페질 함량이 15 중량% 보다 적으면 과다한 투여량으로 인해 복약순응도가 떨어지는 문제가 있고, 50 중량% 보다 많으면 약물방출이 빨라져서 충분한 서방성 효과를 얻지 못하는 문제가 있어 바람직하지 않다.

[0012] 본 발명에 따른 도네페질 미립구는, 도네페질 방출이 2주 내지 12주 이상 지속될 수 있다.

[0013] 본 발명의 또 다른 목적을 달성하기 위한 도네페질 미립구의 제조 방법은,

[0014] 도네페질 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 생분해성 생체적합성 고분자를 1종 이상의 용매에 용해시키는 단계;

[0015] 상기 도네페질 및 생분해성 생체적합성 고분자의 용액을 친수성 고분자 수용액에 넣고 교반하여 미립구를 형성시키는 단계; 및

[0016] 용매를 제거하는 단계를 포함한다.

[0017] 본 발명에 따른 도네페질 미립구 제조방법에서는, 필요에 따라 미립구를 에탄올 등의 용매로 세척하는 단계가 추가될 수 있으며, 이에 의해 도네페질의 초기 방출이 억제될 수 있다.

[0018] 또한, 본 발명에서는 도네페질 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 도네페질 미립구 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 비경구투여용 약제학적 조성물을 제공한다. 여기에서, 비경구투여용 약제학적 조성물은 특히 주사제인 것이 바람직하다.

[0019] 본 발명에 따른 도네페질 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물은 알츠하이머 형태의 치매 증상 치료제로서 사용될 수 있으며, 투여 용량은 환자의 연령, 증상, 투여 제형 등에 따라 다양하게 조절 가능하며, 도네페질로서 2.0 내지 15.0 mg/일, 바람직하게는 5.0 내지 10.0 mg/일의 용량으로 투여할 수 있다.

[0020] 본 발명에 따른 도네페질 미립구는 최종 투여시 주사 가능한 현탁용제에 현탁하여 투여되는 제제로 제공될 수 있다. 주사 가능한 현탁용제는 수용성 유기 담체로서, 예를 들어, 등장화제, 점증제, 계면활성제, 완충제 등을

포함할 수 있다. 사용 가능한 등장화제는 만니톨, 수크로스, 소르비톨, 트레할로스, 락토스, 염화나트륨 등의 수용성 부형제 또는 당류가 될 수 있고, 점증제로는 카멜로오스 나트륨, 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨, 포비돈 등을 예로 들 수 있다. 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 종류로 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 20 등을 사용할 수 있고, 소르비탄 에스터 종류로 스판 80, 스판 20 등이 가능하다. 또한 완충제로는 인산일수 소나트륨, 무수구연산, 수산화나트륨, 염화나트륨 등을 사용할 수 있다.

발명의 효과

[0021] 본 발명에 따른 도네페질 미립구는 장기간 동안 안정한 약물 방출성을 가져 2주에서 12주 이상 혈액내에 도네페질이 유효 농도로 유지될 수 있으므로, 주사제 등 비경구투여용 제제로 제조할 경우 안전하고 지속적으로 효과를 발휘할 수 있어 환자의 투약 순응도를 개선할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 각각의 실시예에 따른 도네페질 미립구의 형태를 측정된 SEM 분석 결과를 보여주는 사진이다.
 도 2는 각각의 실시예에 따른 도네페질 미립구의 시간에 따른 용출율을 나타낸 그래프이다.
 도 3은 각각의 실시예에 따른 도네페질 미립구 현탁제를 생체내 투여시 시간에 따른 혈중 약물농도를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 구체적으로 설명한다. 단, 이들 실시예는 본 발명의 예시일 뿐, 본 발명의 범위가 이들만으로 제한되는 것은 아니다.

[0024] 실시예 1: 도네페질 미립구 제조

[0025] 생체 적합성 고분자(RESOMER RG 858S 제조원: 베링거인겔하임) 1.4g 및 도네페질 베이스(제조원: Megafine, India) 0.6g에 메틸렌클로라이드(제조원: 머크) 12.6g 을 첨가하고 교반하여 완전히 용해시켜 분산액으로 하였다.

[0026] 미립구 제조 반응기에 0.5% 폴리비닐알콜(Mn=30,000~70,000; 시그마) 수용액 500 mL를 첨가하여 10 ℃로 하고, 분당 3,000회의 속도로 교반하면서 주사기를 이용하여 앞서 제조한 분산액을 서서히 첨가하여 미립구를 제조하였다. 다음에, 온도를 올려 2시간 동안 유기용매를 휘발시키고 1시간 동안 10 ℃로 냉각하였다.

[0027] 제조된 미립구를 주사용수로 수 회 세척한 후 25 μm 및 150 μm 크기의 체망을 이용하여 습식여과하고 이를 64시간 동안 동결건조 하였다.

[0028] 실시예 1-1: 미립구 제조

[0029] 생체적합성 고분자(RESOMER RG 757S, 제조원: 베링거인겔하임)를 사용하고, 나머지 제조방법은 실시예 1과 동일하게 실시하여 미립구를 제조하였다.

[0030] 실시예 1-2: 미립구 제조

[0031] 생체 적합성 고분자(RESOMER RG 858S 제조원: 베링거인겔하임) 0.8g 및 도네페질 베이스(제조원: Megafine, India) 1.2g에 메틸렌클로라이드(제조원: 머크) 12.6g 을 첨가하고 교반하여 완전히 용해시켜 분산액으로 하고, 나머지 제조 공정은 실시예 1과 동일하게 실시하여 미립구를 제조하였다.

[0032] 실시예 2 내지 7: 방출조절제(크시나포산)의 비율에 따른 미립구 제조

[0033] 생체적합성 고분자(RESOMER RG 858S, 제조원: 베링거인겔하임) 1.2g 및 도네페질 베이스(제조원: Megafine, India) 0.8g과 방출조절제로서 1-Hydroxy-2-naphthoic acid(크시나포산, 제조원: Sigma Aldrich)를 도네페질에 대해 각각 0.1~1.0 당량씩 넣고, 메틸렌클로라이드(제조원: 머크) 10.8g을 첨가하여 완전히 용해시켜 분산액으로 하였다.

[0034] 미립구 제조 반응기에 0.5% 폴리비닐알콜(Mn=30,000~70,000; 시그마) 수용액 500 mL를 첨가하여 10 ℃로 하고, 분당 3,000회의 속도로 교반하면서 주사기를 이용하여 앞서 제조한 분산액을 서서히 첨가하여 미립구를 제조하

였다. 다음에, 온도를 올려 2시간 동안 유기용매를 휘발시키고 1시간 동안 10 ℃로 냉각하였다.

[0035] 제조된 미립구를 주사용수로 수 회 세척한 후 25 μm 및 150 μm 크기의 체망을 이용하여 습식여과하고 이를 64시간 동안 동결건조 하였다.

[0036] 다음 표 1은 실시예 2 내지 7에서, 도네페질 베이스에 대하여 사용한 크시나포산의 당량을 나타낸다.

표 1

실시예	도네페질 베이스에 대한 크시나포산의 당량 (eq)
실시예 2	0.1
실시예 3	0.25
실시예 4	0.3
실시예 5	0.4
실시예 6	0.5
실시예 7	1.0

[0038] **실시예 2-1: 미립구 제조**

[0039] 방출조절제를 사용하지 않은 것을 제외하고는 실시예 2와 동일하게 실시하여 미립구를 제조하였다.

[0040] **실시예 8: 도네페질 크시나포에이트를 이용한 미립구 제조**

[0041] 생체적합성 고분자(RESOMER RG 858S, 제조원: 베링거인겔하임) 1.0g 및 도네페질 크시나포에이트(Donepezil xinafoate) 1.0g(도네페질 베이스로서 고형분 전체 중량에 대해 33.3%(w/w))을 넣고, 메틸렌클로라이드(제조원: 머크) 9.0g 을 가하여 완전히 용해시켜 분산액으로 하였다.

[0042] 미립구 제조 반응기에 0.5% 폴리비닐알콜(Mn=30,000~70,000; 시그마) 수용액 500 mL를 첨가하여 10 ℃로 하고, 분당 3,000회의 속도로 교반하면서 주사기를 이용하여 앞서 제조한 분산액을 서서히 첨가하여 미립구를 제조하였다. 다음에, 온도를 올려 2시간 동안 유기용매를 휘발시키고 1시간 동안 10 ℃로 냉각하였다.

[0043] 제조된 미립구를 주사용수로 수 회 세척한 후 25 μm 및 150 μm 크기의 체망을 이용하여 습식여과하고 이를 64시간 동안 동결건조 하였다.

[0044] **실시예 8-1: 미립구 제조**

[0045] 방출조절제인 크시나포산을 도네페질 베이스에 대해 1.0 당량을 첨가하고 나머지 제조방법은 실시예 8와 동일하게 실시하여 미립구를 제조하였다.

[0046] **실시예 8-2: 도네페질 파모에이트를 이용한 미립구 제조**

[0047] 생체적합성 고분자(RESOMER RG 858S, 제조원: 베링거인겔하임) 0.65g 및 도네페질 파모에이트(Donepezil pamoate) 1.35g(도네페질 베이스로서 고형분 전체 중량에 대해 33.3%(w/w))을 넣고, 메틸렌클로라이드(제조원: 머크) 9.0g 을 가하여 분산액으로 하였다.

[0048] 미립구 제조 반응기에 0.5% 폴리비닐알콜(Mn=30,000~70,000; 시그마) 수용액 500 mL를 첨가하여 10 ℃로 하고, 분당 3,000회의 속도로 교반하면서 주사기를 이용하여 앞서 제조한 분산액을 서서히 첨가하여 미립구를 제조하였다. 다음에, 온도를 올려 2시간 동안 유기용매를 휘발시키고 1시간 동안 10 ℃로 냉각하였다.

[0049] 제조된 미립구를 주사용수로 수 회 세척한 후 25 μm 및 150 μm 크기의 체망을 이용하여 습식여과하고 이를 64시간 동안 동결건조 하였다.

[0050] **실시예 8-3: 도네페질 나파디실레이트를 이용한 미립구 제조**

[0051] 생체적합성 고분자(RESOMER RG 858S, 제조원: 베링거인겔하임) 0.83g 및 도네페질 나파디실레이트(Donepezil napadisilate) 1.17g(도네페질 베이스로서 고형분 전체 중량에 대해 33.3%(w/w))을 넣고, 메틸렌클로라이드(제조원: 머크) 9.0g 을 가하여 분산액으로 하였다.

[0052] 미립구 제조 반응기에 0.5% 폴리비닐알콜(Mn=30,000~70,000; 시그마) 수용액 500 mL를 첨가하여 10 ℃로 하고, 분당 3,000회의 속도로 교반하면서 주사기를 이용하여 앞서 제조한 분산액을 서서히 첨가하여 미립구를 제조하

였다. 다음에, 온도를 올려 2시간 동안 유기용매를 휘발시키고 1시간 동안 10 °C로 냉각하였다.

[0053] 제조된 미립구를 주사용수로 수 회 세척한 후 25 μm 및 150 μm 크기의 체망을 이용하여 습식여과하고 이를 64시간 동안 동결건조 하였다.

[0054] **실시예 9: 초기 약물 방출 억제를 위한 미립구 제조**

[0055] 생체적합성 고분자(RESOMER RG 858S, 제조원: 베링거인겔하임) 2.85g 및 도네페질 베이스(제조원: Megafine, India) 2.15g과 방출지연제로서 1-Hydroxy-2-naphtoic acid(크시나포산, 제조원: Sigma Aldrich)를 도네페질에 대해 0.6 당량(644 mg) 넣고, 메틸렌클로라이드(제조원: 머크) 25,65g을 첨가하여 완전히 용해시켜 분산액으로 하였다.

[0056] 제조한 분산액을 10 °C의 0.5% 폴리비닐알콜(Mn=30,000~70,000; 시그마) 수용액 상에 3,000rpm의 L4R 믹서(Silverson, 영국) In-line unit을 사용하여 서서히 첨가하면서 미립구를 제조하였다. 다음에, 온도를 올려 3시간 동안 유기용매를 휘발시키고 1시간 동안 10 °C로 냉각하였다.

[0057] 제조된 미립구를 주사용수로 수 회 세척한 후 25 μm 크기의 체망을 이용하여 1차 습식여과를 하였다. 수득된 미립구를 25%(w/w) 에탄올 수용액으로 10 분 동안 20 °C에서 세척한 후 25 μm 및 150 μm 크기의 체망을 이용하여 2차 습식여과하고 이를 64시간 동안 동결건조 하였다.

[0058] **실시예 9-1: 미립구 제조**

[0059] 에탄올 세척 공정을 제외하고 나머지 제조방법은 실시예 9와 동일하게 실시하여 미립구를 제조하였다.

[0060] **실험예 1: 미립구 형태 측정**

[0061] 미립구 약 10 mg을 알루미늄 스테브에 고정시키고 진공도 0.1 torr 및 고전압(10 kV) 하에서 3분간 백금 코팅을 한 후, SEM(장비명: Hitachi S-4800 FE-SEM) 분체에 장착하고 이미지 분석프로그램을 사용하여 미립구의 표면을 관찰하였다.

[0062] 도 1은 각각의 실시예에 따른 도네페질 미립구의 형태를 측정된 SEM 분석 결과를 보여주는 사진이다. 도 1a는 실시예 1, 도 1b는 실시예 1-1, 도 1c 내지 1h는 실시예 2 내지 7, 도 1i는 실시예 2-1, 도 1j와 1k는 각각 실시예 8와 실시예 8-1, 도 1l과 1m은 각각 실시예 9와 실시예 9-1에서 제조한 미립구의 SEM 사진이다.

[0063] 이들 도 1a 내지 1m에서 확인되었듯이, 각각의 실시예에서 제조된 도네페질 미립구는 크기가 10 내지 200 μm 범위에 들어오고, 구형인 것을 알 수 있다.

[0064] **실험예 2: 미립구내 도네페질의 함유량 및 봉입률 측정**

[0065] 미립구 약 50 mg을 이동상으로 완전히 용해시킨 후, 0.45 μm 시린지 필터로 여과하여 검액으로 하고, HPLC를 이용하여 미립구 내에 봉입되어 있는 도네페질의 함유량을 측정하였다. 이때 사용된 컬럼은 Inertsil ODS-2, C18 5 μm, 4.5 × 150mm이고, 주입량은 20 μl, 검출과장은 271 nm였다. 이동상은 pH 5.0 인산완충액:아세트니트릴=60:40을 사용하여 측정하였으며, 측정결과를 표 2에 나타낸다.

표 2

[0066]

	약물 함유량 (%)	약물 봉입률 (%)
실시예 1	28.0	93.3
실시예 1-1	27.5	91.7
실시예 1-2	57.1	95.0
실시예 2	35.0	89.5
실시예 2-1	35.6	89.0
실시예 3	32.8	86.1
실시예 4	35.2	93.1
실시예 5	34.5	93.0
실시예 6	32.0	88.2
실시예 7	30.4	91.3
실시예 8	30.5	91.6

실시예 8-1	31.1	94.2
실시예 8-2	29.4	85.4
실시예 8-3	30.5	83.8
실시예 9	35.7	93.7
실시예 9-1	36.1	94.7

[0067] 위 표 2에서 보듯이, 실시예에서 제조된 도네페질 미립구는 모두 미립구 중 도네페질 함량이 15 중량% 이상으로, 투입량 대비 약 85% 이상의 도네페질이 미립구 내에 충분히 봉입되었음을 확인할 수 있다.

[0068] **실험예 3: 미립구의 *in-vitro* 장기 용출시험**

[0069] 실시예에서 제조한 미립구 약 20 mg을 넣은 200 ml 시험관에 pH 7.4 HEPES 용액을 넣고 37.0 °C 수욕상에 유지 하면서, 일정 시간 간격을 두고 상등액을 취해 HPLC로 도네페질의 용출량을 측정하였다. 다음 표 3 및 도 2는 각각의 실시예에 따른 도네페질 미립구의 시간에 따른 용출율을 나타낸 것이다.

표 3

[0070]

	도네페질 용출률 (%)								
	1일	7일	14일	21일	28일	35일	42일	49일	56일
실시예 1	2.4	18.7	66.0	90.7	92.0	-	-		
실시예 1-1	3.6	74.5	88.9	94.6	-				
실시예 1-2	13.5	87.5							
실시예 2	3.7	62.1	92.3	-					
실시예 3	2.8	17.1	78.2	91.0	92.8	-			
실시예 4	1.5	13.5	50.7	89.4	90.4	-			
실시예 5	1.8	5.7	20.0	56.3	85.1	85.4	-		
실시예 6	2.2	3.0	6.2	16.8	47.6	80.6	85.9	86.9	-
실시예 7	4.4	5.2	7.6	7.2	7.3	7.6	8.4	7.7	7.8
실시예 2-1	4.1	81.8	92.1	92.4	-				
실시예 8	5.2	13.5	15.1	15.8	15.9	16.2	16.3	16.4	16.8
실시예 8-1	4.2	4.9	5.5	6.3	6.8	7.6	8.6	11.8	16.7
실시예 8-2	5.6	10.3	13.5	18.3	20.9	24.8	27.0	30.4	32.3
실시예 8-3	4.9	8.1	10.3	11.8	13.1	15.6	17.4	19.4	20.8
실시예 9	0.8	5.8	9.4	20.1	28.7				
실시예 9-1	9.7	11.4	20.6	32.8	48.4	73.0	83.8	88.7	91.8

[0071] 표 3 및 도 2에서 보듯이, 실시예 1과 실시예 1-1에서 제조한 미립구의 경우 고분자의 점도 및 락타이드 비율이 높을 때 약물의 방출 속도가 감소하는 것을 알 수 있다. 따라서, 폴리글리콜라이드와 폴리락타이드 공중합체 중의 락타이드 대 글리콜라이드의 비율을 조절함으로써 약물의 방출 속도를 조절할 수 있다. 한편, 약물 함유량이 57.1%로 높은 실시예 1-2에서 제조한 미립구의 경우에는 약물 용출이 빠른 것이 확인되었다.

[0072] 또한, 실시예 2 내지 7과 실시예 2-1의 결과로 볼 때, 크시나포산의 농도가 증가함에 따라 약물의 용출률이 지연되는 것을 알 수 있다. 합성된 도네페질 크시나포에이트를 이용하여 제조한 미립구(실시예 8)와, 도네페질 베이스에 크시나포산을 첨가하여 제조한 미립구(실시예 8-1)에서의 약물의 용출속도는 거의 비슷한 값을 보여주고 있다. 또한, 도네페질의 난용성 염으로서 과모에이트 및 나파디실레이트를 이용하여 제조한 미립구(실시예 8-2 및 실시예 8-3)의 경우에도 지속적인 방출을 나타내는 것이 확인되었다.

[0073] 한편, 실시예 9에서는 *in-vitro* 나 *in-vivo* 에서 초기 약물 방출 억제를 위하여 미립구의 에탄올 세척을 실시하였으며, 그 결과 에탄올 세척을 하지 않은 실시예 9-1과 비교하여 초기에 방출되는 약물의 양을 상당부분 억제할 수 있음을 확인하였다.

[0074] **실험예 4: 미립구의 잔류용매 시험**

[0075] 미립구 약 100 mg을 GC 바이알에 담고 내부표준액 10 mL에 넣어 용해시킨 후 GC를 이용하여 미립구 내에 잔류용

매를 측정하였다. 이때 사용된 컬럼은 G25 계열로 충전되고 내부직경이 25m× 0.32mm, 필름두께 0.5 μm이며, 주입량은 1 μl, 온도는 250 °C에서 불꽃이온화검출기를 사용하여 측정하였다.

[0076] 다음 표 4는 각각의 실시예에서 제조한 도네페질 미립구의 잔류 용매 양을 측정한 결과를 나타낸 것이다.

표 4

[0077]

	메틸렌클로라이드 (ppm)	에탄올 (ppm)
실시예 1	68	-
실시예 2	34	-
실시예 3	66	-
실시예 4	59	-
실시예 5	98	-
실시예 6	71	-
실시예 7	83	-
실시예 8	73	-
실시예 9	N/D	621
실시예 1-1	77	-
실시예 2-1	66	-
실시예 8-1	96	-
실시예 9-1	74	-

[0078] (N/D : Not Detected)

[0079] 위 표 4에서 보듯이, 본 발명에 따라 제조된 도네페질 미립구는 잔류용매량이 메틸렌클로라이드의 기준치인 600 ppm 이하, 그리고 에탄올 기준치인 5,000 ppm 이하로서 적합한 것을 확인할 수 있다.

[0080] 실험예 5: 혈중 약물농도 분석시험

[0081] 각각의 실시예에서 제조된 미립구와 시판제제를 현탁용액 0.5 mL에 희석하여 도네페질로써 900 μg/kg의 용량을 랫드에 근육주사(I.M.)하고, 정해진 시간에 혈액 시료 약 0.5 mL을 채취하여 전처리한 후 LC/MS/MS를 이용하여 도네페질의 농도를 분석하였다. 측정 결과를 도 3에 나타내었다.

[0082] 도 3은 각각의 실시예에 따른 도네페질 미립구 현탁제를 생체내 투여시 시간에 따른 혈중 약물농도를 나타낸 그래프이다.

[0083] 도 3a에서 보면, 실시예 1과 실시예 1-1에서 제조한 미립구의 경우 고분자의 점도 및 락티드 비율이 높을 때 약물의 방출속도가 감소하여 혈중 농도가 일정하게 유지되는 것을 확인할 수 있다. 또한, 도 3b에서 보듯이, 도네페질 베이스에 대한 크시나포산의 농도가 실시예 6의 2배인 실시예 7의 미립구에서 도네페질의 용출이 지연되어 혈중 농도가 일정하게 유지되는 것을 알 수 있다. 도 3c에서는 미립구의 에탄올 세척을 실시한 실시예 9의 미립구에서 초기 혈중 농도가 낮게 유지되는 것이 확인되었다.

[0084] 제조실시예 1: 주사제 제조

[0085] 희석액 조제: 만니톨 500 mg, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨 50 mg, 폴리소르베이트 80 10 mg을 주사용 정제수에 녹여 10 mL을 만든 후 수산화나트륨을 넣어 pH 7.0으로 제조하였다.

[0086] 환자 투여시에는 도네페질 150~450 mg이 충전된 바이알에 상기 희석액 2 mL을 넣고 현탁시켜 주사한다.

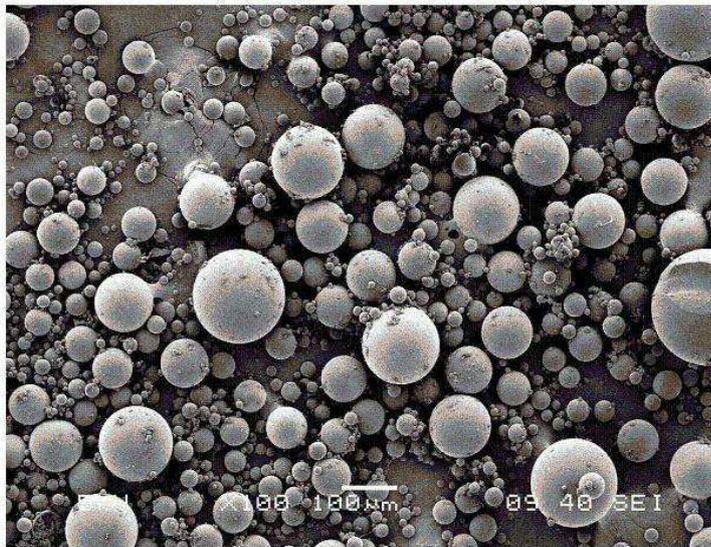
도면

도면1a



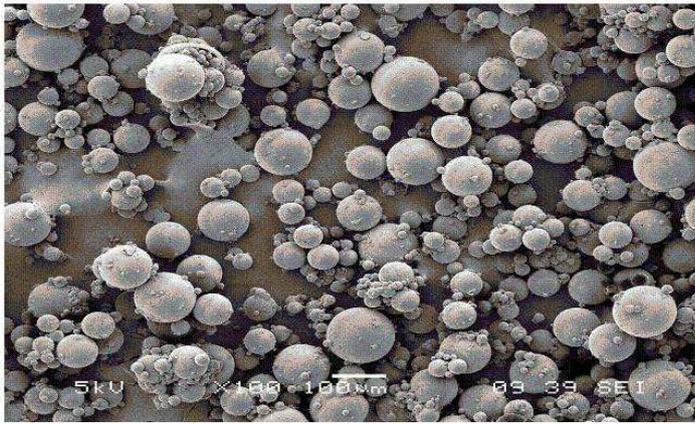
실시예 1

도면1b



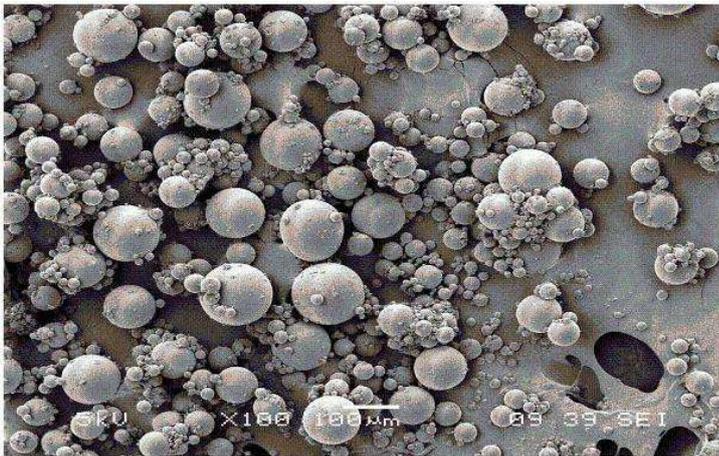
실시예 1-1

도면1c



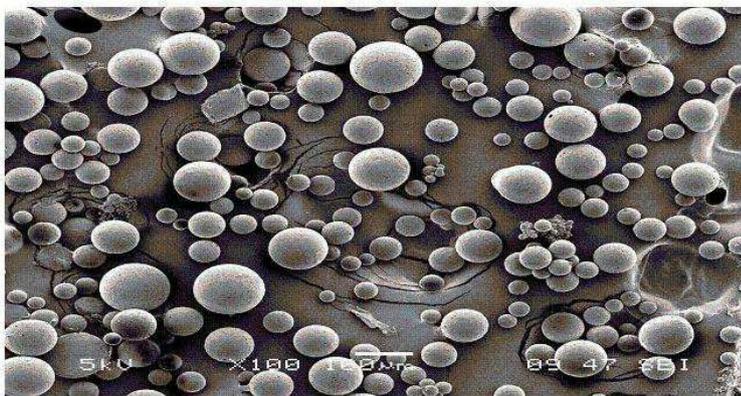
실시예 2

도면1d



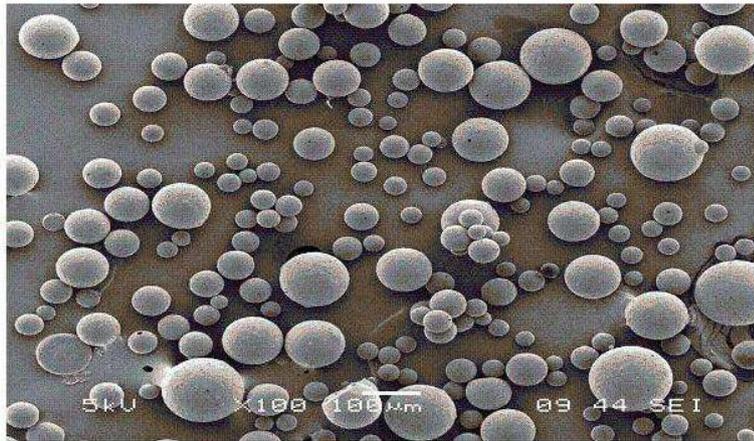
실시예 3

도면1e



실시예 4

도면1f



실시예 5

도면1g



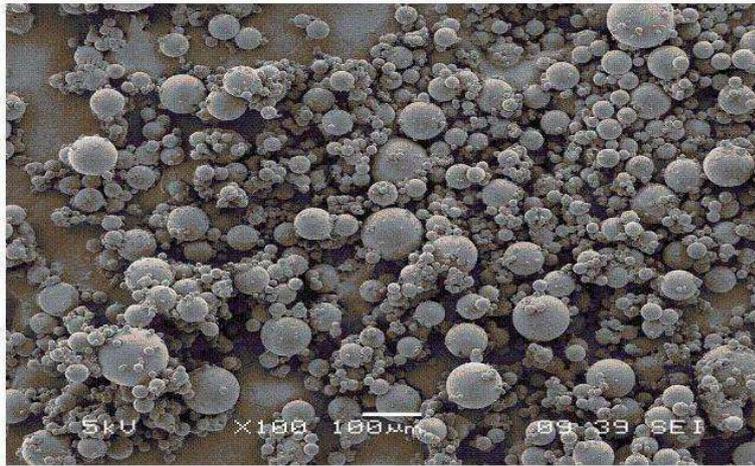
실시예 6

도면1h



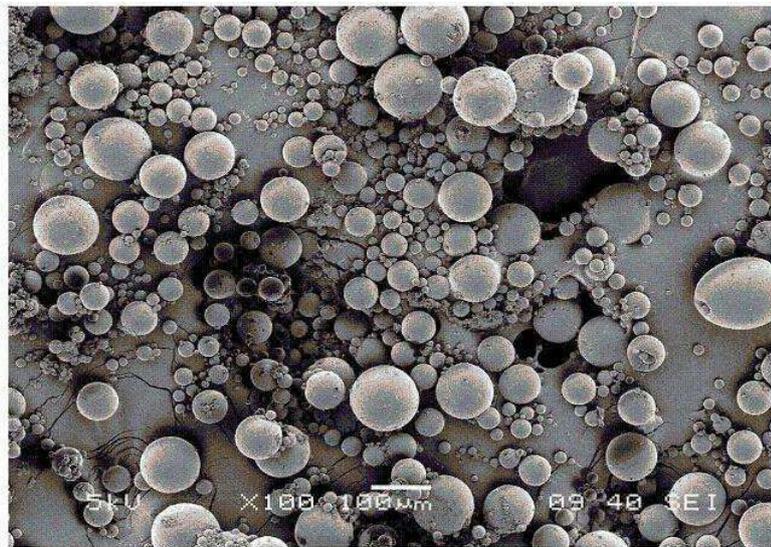
실시예 7

도면1i



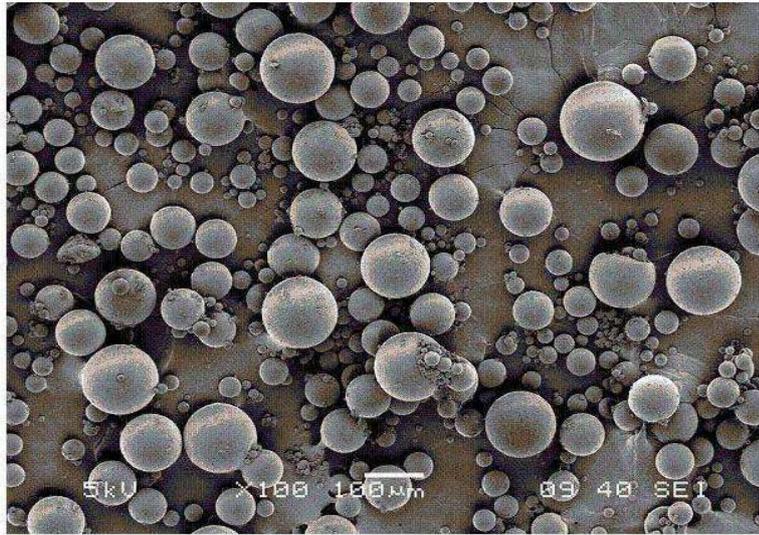
실시예 2-1

도면1j



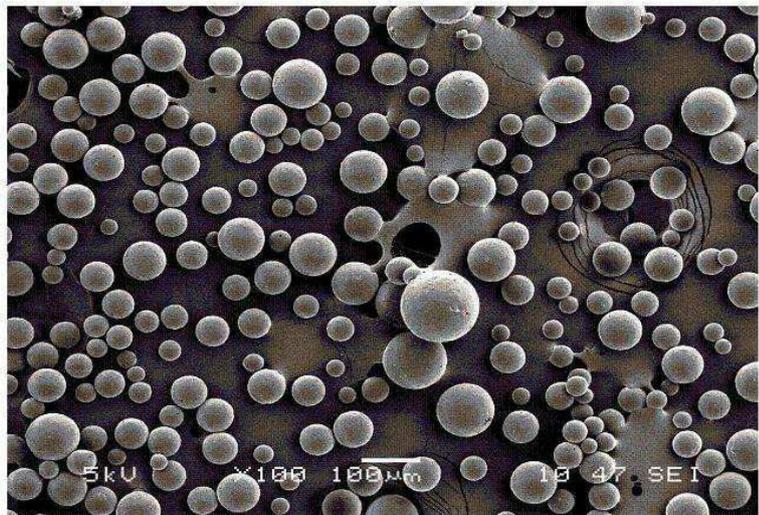
실시예 8

도면1k



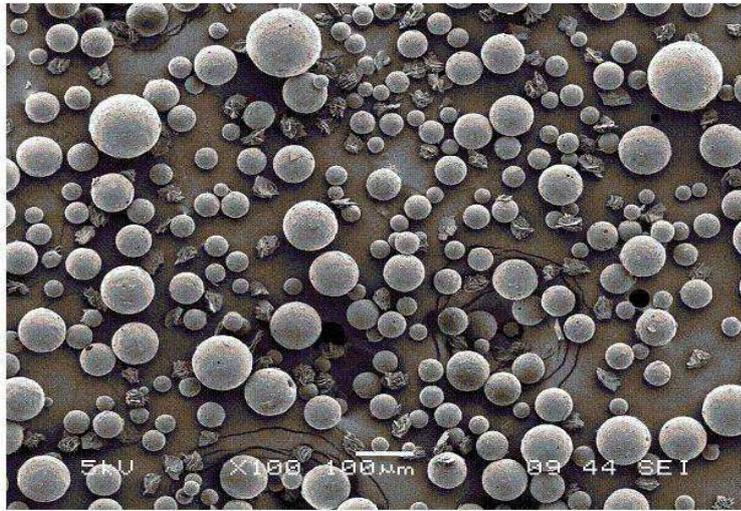
실시예 8-1

도면1l



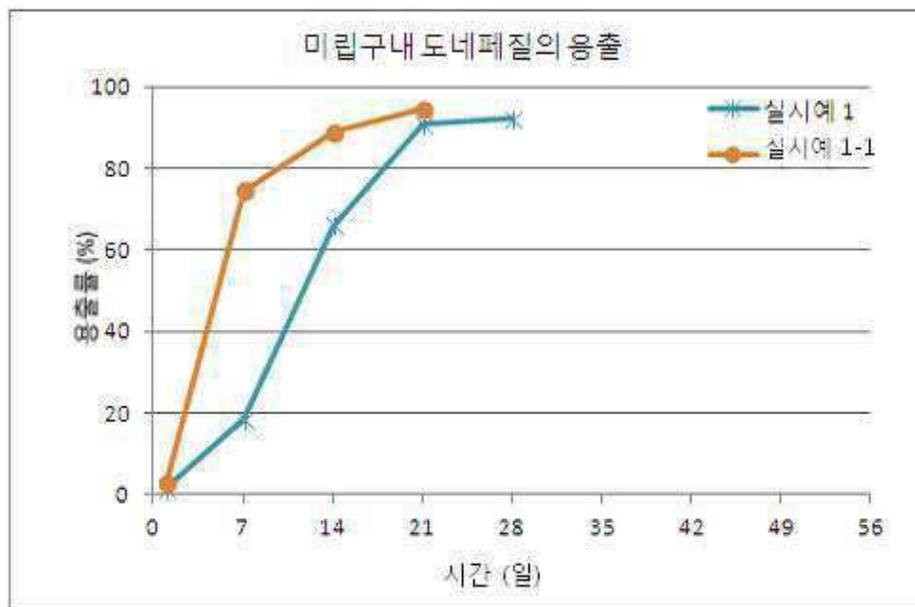
실시예 9

도면1m

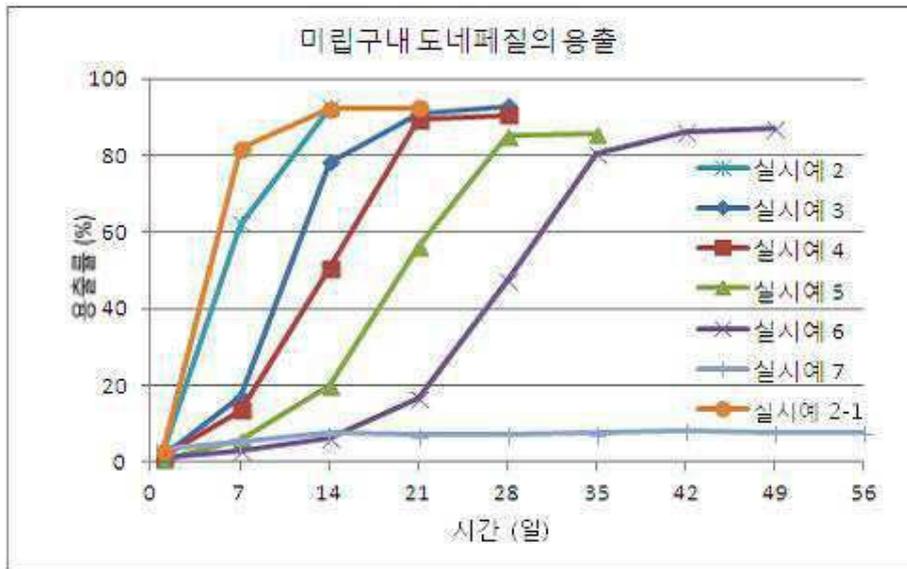


실시예 9-1

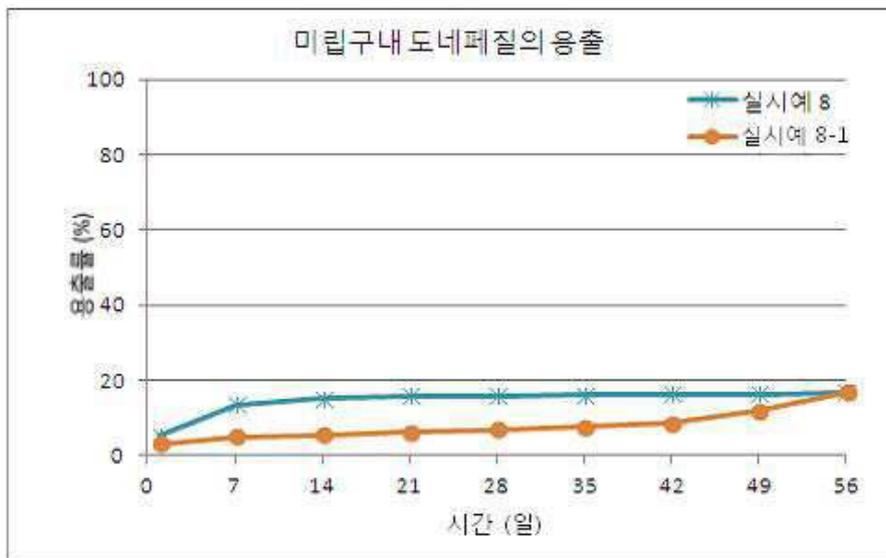
도면2a



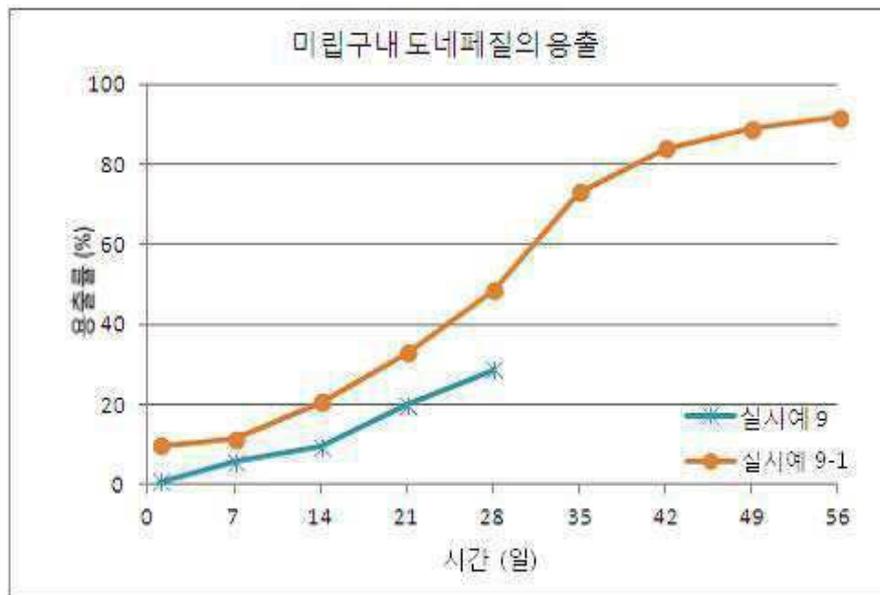
도면2b



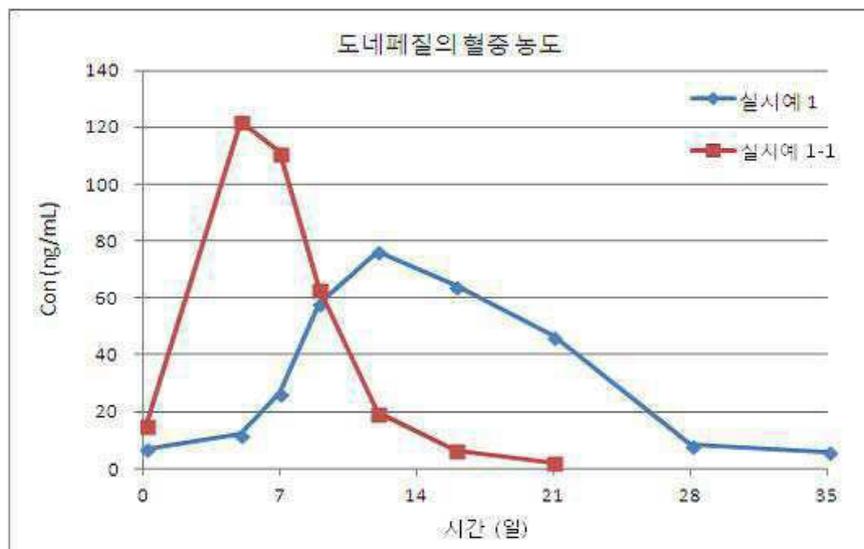
도면2c



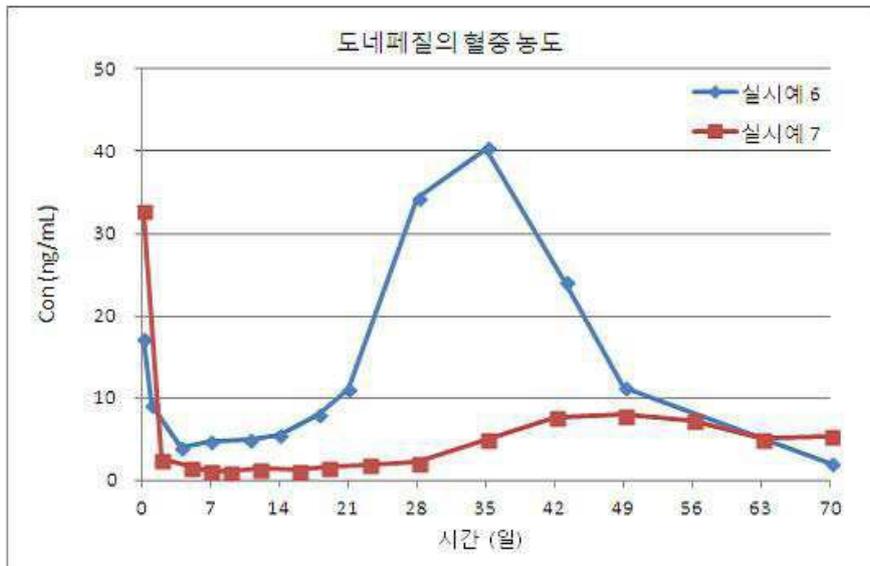
도면2d



도면3a



도면3b



도면3c

