



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년08월24일
(11) 등록번호 10-1175816
(24) 등록일자 2012년08월14일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/22 (2006.01) A61K 31/4174 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01) A61P 13/00 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2006-7002426</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2004년08월03일
심사청구일자 2009년07월29일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2006년02월03일</p> <p>(65) 공개번호 10-2006-0130006</p> <p>(43) 공개일자 2006년12월18일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/JP2004/011067</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2005/011682
국제공개일자 2005년02월10일</p> <p>(30) 우선권주장
JP-P-2003-00286096 2003년08월04일 일본(JP)</p> <p>(56) 선행기술조사문헌
EP01245232 A1*
US05334392 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌</p> | <p>(73) 특허권자
교린 세이야꾸 가부시키 가이샤
일본국 도쿄도 지요다쿠 간다 스루가다이 2초메 5반치</p> <p>(72) 발명자
호시노 료우이치
일본국 토치기켄 시모즈가군 노기마치 마루바야시 386-2-1004
나카시마 카타시
일본국 군마켄 타테바야시시 마즈바라 2-14-19
카자마 카츠오
일본국 토치기켄 시모즈가군 노기마치 6095</p> <p>(74) 대리인
윤동열</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 7 항

심사관 : 최원철

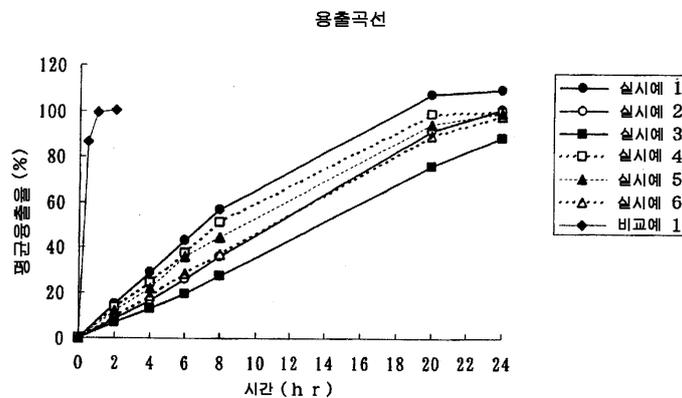
(54) 발명의 명칭 경구 서방성 정제

(57) 요약

복용 초기에 있어서의 4-(2-메틸-1-이미다졸릴)-2,2-디페닐부틸아미드(KRP-197)의 혈중농도의 급격한 혈중농도 상승이 없으면서, 또한 적당한 혈중농도를 장기간 지속시키는 것이 가능한 경구 서방성 정제를 제공한다.

KRP-197을 유효성분으로서 함유하는 의약 조성물 중에 겔형성 물질을 배합하는 것을 특징으로 하는 경구 서방성 정제.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

4-(2-메틸-1-이미다졸릴)-2,2-디페닐부틸아미드 용액을 유동 상태에 있는 부형제에 분무함으로써 4-(2-메틸-1-이미다졸릴)-2,2-디페닐부틸아미드를 함유하는 과립상 조성물을 구성하고,

상기 4-(2-메틸-1-이미다졸릴)-2,2-디페닐부틸아미드를 함유하는 과립상 조성물과 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 혼합해서 타정용 과립 조성물을 구성하며,

상기 타정용 과립 조성물을 압축 성형하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 경구 서방성 정제의 제조방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 4-(2-메틸-1-이미다졸릴)-2,2-디페닐부틸아미드 용액을 조제하기 위해, 상기 4-(2-메틸-1-이미다졸릴)-2,2-디페닐부틸아미드를 물과 에탄올의 혼합 용매에 용해시키는 것을 특징으로 하는 경구 서방성 정제의 제조방법.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 히드록시프로필메틸셀룰로오스의 함유 비율이 정제 중에 있어서 18~73 질량%인 것을 특징으로 하는 경구 서방성 정제의 제조방법.

청구항 9

제6항에 있어서, 상기 부형제가 부분 알파화 전분인 것을 특징으로 하는 경구 서방성 정제의 제조방법.

청구항 10

제6항에 있어서, 부분 알파화 전분과 활택제를 상기 4-(2-메틸-1-이미다졸릴)-2,2-디페닐부틸아미드를 함유하는 과립상 조성물 및 상기 히드록시프로필메틸셀룰로오스와 혼합하는 것을 특징으로 하는 경구 서방성 정제의 제조방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 활택제가 스테아린산마그네슘인 것을 특징으로 하는 경구 서방성 정제의 제조방법.

청구항 12

제6항에 있어서, 상기 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 분말로 상기 4-(2-메틸-1-이미다졸릴)-2,2-디페닐부틸아미드를 함유하는 과립상 조성물에 혼합하는 것을 특징으로 하는 경구 서방성 정제의 제조방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 빈뇨(頻尿)?요실금의 치료약으로서의 유용성이 기대되는 4-(2-메틸-1-이미다졸릴)-2,2-디페닐부틸아미드(이하 KRP-197로 약칭함)의 혈중농도를 장시간 지속시킬 수 있는 경구 투여용 서방성 정제(sustained release tablet)에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 최근 고령자의 요실금이 사회적 문제가 되고 있는 중에서, 빈뇨?요실금 치료약의 개발이 성행하고 있다. KRP-197은 교린제이야쿠 카부시키가이샤(Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.)에서 창제(創製)된 신규 화합물이며(특허문헌 1), 선택적 무스카린 길항작용(selective muscarinic antagonist)을 가지고, 빈뇨?요실금 치료약으로서 유망시되고 있다(비특허문헌 1). KRP-197에 관한 제제제형(製劑劑型)으로서는 경구 고형 제제가 이미 개시되어 있다(특허문헌 2).

[0003] 그러나, KRP-197은 복용 후 신속하게 흡수되지만, 소실 반감기가 짧아, 종래의 경구 고형 제제로는 1일에 복수회의 투여를 행할 필요가 있다.

[0004] 특허문헌 1: 일본국 특허공개 평7-15943호 공보

[0005] 특허문헌 2: W001/34147 A1 팜플렛

[0006] 비특허문헌 1: Bioorg. Med. Chem., 1999,7,1151-1161.

발명의 상세한 설명

[0007] 빈뇨?요실금의 환자는 그 증상 때문에 장시간의 외출이 곤란한 일이 많고, 이 때문에 복용 횟수를 줄이는 것은 환자의 생활의 질적 향상으로 이어질 뿐만 아니라, 약 복용을 잊어버리는 것도 줄이는 등, 약제의 적정 사용율의 개선도 기대할 수 있다. 또한 무스카린 길항작용을 가지는 화합물은 부작용으로서 구강건조(dry mouth)를 일으키는 것이 알려지고 있으며, 급격한 혈중농도의 상승을 회피하는 것은 부작용을 회피하는 수단으로서도 기대할 수 있다. 본 발명은 복용 초기에 있어서의 KRP-197의 급격한 혈중농도 상승이 없으면서 또한 적당한 혈중농도를 장시간 지속시키는 것이 가능한 경구 서방성 정제를 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명자들은 의약 조성물 중에 KRP-197과 겔형성 물질을 배합해 압축 성형한 정제로 함으로써 KRP-197의 정제에서의 방출속도를 제어해 경구 서방성 정제를 완성한 것이다.

[0009] 즉 본 발명은

[0010] 1) KRP-197을 유효성분으로서 함유하는 의약 조성물 중에 겔형성 물질을 배합하는 것을 특징으로 하는 경구 서방성 정제;

[0011] 2) 상기 겔형성 물질이 히드록시프로필메틸셀룰로오스인 것을 특징으로 하는 1)에 기재의 경구 서방성 정제;

[0012] 3) 의약 조성물 중에 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 18~73질량% 함유하는 것을 특징으로 하는 1)기재의 경구 서방성 정제;

[0013] 4) KRP-197을 함유하는 과립상 조성물과, 겔형성 물질을 함유하는 조성물을 혼합해 타정용 과립 조성물을 제조하는 것을 특징으로 하는 1)의 경구 서방성 정제;

[0014] 5) 과립상 조성물을 4-(2-메틸-1-이미다졸릴)-2,2-디페닐부틸아미드의 용해액을 사용해 제조하는 것을 특징으로 하는 4)의 경구 서방성 정제;

[0015] 에 관한 것이다.

[0016] <발명의 효과>

이와 같이 해서 만든 경구 서방성 정제는 겔형성 물질이 물을 흡수함으로써 팽윤해, 형성된 겔층이 정제로부터의 약물의 확산을 제어하는 것이다.

실시예

- [0019] 본 발명의 경구 서방성 정제의 유효성분인 KRP-197이라 함은 방광에 선택적인 항콜린작용을 가지는 빈뇨?요실금 치료약인, 4-(2-메틸-1-이미다졸릴)-2,2-디페닐부틸아미드이다.
- [0020] 본 발명의 경구 서방성 정제에 있어서의 겔형성 물질이라 함은 용매를 포함해 팽윤하고, 그 콜로이드 입자가 서로 이어져 3차원의 망상구조를 취하며, 유동성을 잃은 겔모양의 물체를 형성할 수 있는 물질이다. 제제상은 주로 결합제, 증점제 및 서방성 기제로서 사용된다. 예를 들면, 아라비아고무, 한천, 폴리비닐피롤리돈, 알긴산나트륨, 알긴산프로필렌글리콜에스테르, 카르복시비닐폴리머, 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 구아검, 젤라틴, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 메틸셀룰로오스, 히드록시에틸메틸셀룰로오스를 사용할 수 있다. 그 중에서도 히드록시프로필메틸셀룰로오스(이하 HPMC로 약칭함)가 바람직하게 사용되며, 본 발명의 특징이다.
- [0021] HPMC는 신에츠카가쿠코교(주)에서 "메트로즈(Met lose)"라는 상품명으로 시판되고 있으며, 히드록시프로폭실(hydroxypropoxyl)기나 메톡실(methoxy)기의 치환도나 점도가 다른 각종 타입의 것이 있는데, 본 발명에서는 메트로즈 60SH(HPMC2910) 혹은 90SH(HPMC2208)타입으로 평균점도가 4000cps인 것이 특히 적합하다.
- [0022] HPMC 등의 겔형성 물질의 배합량은 KRP-197을 함유하는 의약 조성물 중에 18~73질량%가 바람직하다.
- [0023] 의약 조성물 중의 겔형성 물질 이외의 성분으로서의 의약품의 제조에 통상 사용되는 부형제(예를 들면, 젓당, 포도당 등의 당류, D-소르비톨, 만니톨 등의 당알코올류, 결정 셀룰로오스 등의 셀룰로오스류, 옥수수전분이나 부분 알파화전분 등의 전분류 등으로, 바람직하게는 부분 알파화전분), 활택제(예를 들면, 스테아린산마그네슘, 스테아린산칼슘, 활석, 경화유 등으로, 바람직하게는 스테아린산마그네슘) 및 고급 알코올(예를 들면, 라우릴 알코올, 세타놀, 스테아릴 알코올, 올레일 알코올, 라놀린 알코올 등)을 사용할 수 있다. 또한 그 외 필요에 따라서 결합제 또는 pH 조정제(예를 들면, 아디핀산, 아스코르빈산, 에리소르빈산, 구연산, 글루콘산, 숙신산, 주석산, 푸마르산, 사과산, 아스파라긴산, 글루타민산, 알긴산 등의 유기산) 등을 첨가해도 좋다.
- [0024] 본 발명의 경구 서방성 정제의 제조방법은 KRP-197을 포함하는 의약 조성물에 HPMC 등의 겔형성 물질을 분말로 첨가해, 바로 직접 압축해 정제를 만들거나 혹은 상법에 따라서 조립(造粒)한 과립을 압축 성형해 정제를 만들어도 좋다.
- [0025] 그 중에서도 KRP-197을 함유하는 과립상 조성물과, 겔형성 물질을 함유하는 조성물을 혼합해 타정용 과립 조성물을 제조하고, 이 과립 조성물을 압축 성형해 정제를 제조하는 것이 바람직하다.
- [0026] 또한 KRP-197을 함유하는 과립상 조성물을 제조할 시에는 KRP-197을 용액상태에서 첨가해 조립하면, 보다 균질한 과립이 얻어지며, 함량의 균일성을 확보할 수 있다. 용해용액으로서 KRP-197을 용해할 수 있는 용액이면 좋은데, 에탄올과 물의 혼합용액이 바람직하고, 그 중에서도 에탄올 100질량부에 대해 20~40질량부의 물과의 혼합액을 사용해 제조하는 것이 바람직하다.
- [0027] 필요에 따라서 압축 성형한 정제에, 상법에 따라 필름코팅을 실시할 수 있다. 코팅제는 특별히 한정되지 않고, 통상 사용되고 있는 수용성 폴리머를 사용할 수 있다.
- [0028] 본 발명에 의하면 비교적 저용량의 유효성분을 함유한 경구 서방성 정제를 제조할 수 있다. 즉 의약 조성물 단위 제형당 유효성분인 4-(2-메틸-1-이미다졸릴)-2,2-디페닐부틸아미드를 0.025~5mg의 범위로, 바람직하게는 0.1~1mg, 보다 바람직하게는 0.2~0.7mg의 범위로 함유시킬 수 있다.
- [0029] 이하, 실시예를 들어 더욱 본 발명을 상세하게 설명하나, 본 발명의 범위는 이들의 실시예에 의해서 한정되는 것은 아니다.
- [0030] 실시예 1
- [0031] 부분 알파화전분(상품명 "스타치 1500G", 칼라콘(Colorcon Co., Ltd.) 제품) 710g을 플로코터(flow coater) FBG-5(프로인드산교(Freund. Co., Ltd.) 제품)에 넣고, 에탄올(95)과 물의 혼합액에 KRP-197을 용해한 액(에탄올(95):물:KRP-197=76.1:22.5:1.4, 질량%비)를 1250g 분부해 조립물을 얻었다. 이 조립물을 850 μ m의 체로 걸러내어서 정립(整粒)한 후, KRP-197 과립을 얻었다. 이 KRP-197 과립 14.55g에, 부분 알파화전분 30g, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910(상품명 "메트로즈 60SH-4000" 신에츠카가쿠코교(주) 제품) 10g 및 스테아린산마그네슘(다이헤이카가쿠산교(주) 제품) 0.45g을 첨가해 혼합한 것을 타정용 과립으로 하고, 단발(單發) 타정기(오카다세이코(주) 제품)로 압축 성형해 직경 6.5mm, 질량 110mg의 정제(1정 중의 KRP-197 함유량: 0.7mg)를 만들었다.

- [0032] 실시예 2
- [0033] 부분 알파화전분 710g을 플로코터 FBG-5에 넣고, 에탄올(95)과 물의 혼액에 KRP-197을 용해한 액(에탄올(95):물:KRP-197=76.1:22.5:1.4, 질량%비)을 1250g 분무해 조립물을 얻었다. 이 조립물을 850 μ m의 체로 걸러내어 정립해 KRP-197 과립을 얻었다. 이 KRP-197 과립 14.55g에, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910 40g 및 스테아린산마그네슘 0.45g을 첨가해 혼합한 것을 타정용 과립으로 하고, 단발 타정기로 압축 성형해 직경 6.5mm, 질량 110mg의 정제(1정 중의 KRP-197 함유량:0.7mg)를 만들었다.
- [0034] 실시예 3
- [0035] 부분 알파화전분 710.0g을 플로코터 FBG-5에 넣고, 에탄올(95)과 물의 혼액에 KRP-197을 용해한 액(에탄올(95):물:KRP-197=76.1:22.5:1.4, 질량%비)을 1250g 분무해 조립물을 얻었다. 이 조립물을 850 μ m의 체로 걸러내어 정립한 후, KRP-197 과립을 얻었다. 이 KRP-197 과립 14.55g에, 부분 알파화전분 14.55g, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910 80g 및 스테아린산마그네슘 0.9g을 첨가해 혼합한 것을 타정용 과립으로 하고, 단발 타정기로 압축 성형해 직경 8mm, 질량 220mg의 정제를 만들었다(1정 중의 KRP-197 함유량:0.7mg).
- [0036] 실시예 4
- [0037] 부분 알파화전분 3262.5g을 플로코터 FBG-5에 넣고, 에탄올(95)과 물의 혼액에 KRP-197을 용해한 액(에탄올(95):물:KRP-197=76.1:22.5:1.4, 질량%비)을 2678.6g 분무해 조립물을 얻었다. 이 조립물을 850 μ m의 체로 걸러내어 정립한 후, KRP-197 과립을 얻었다. KRP-197 과립 396g, 부분 알파화전분 724.5g 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910 360g에, 스테아린산마그네슘 4.5g을 첨가해 혼합한 것을 타정용 과립으로 하고, 소형 전자동 타정기(Hata Iron Works Co., Ltd. 제품)로 압축 성형해 직경 7.5mm, 질량 165mg의 정제(1정 중의 KRP-197 함유량: 0.5mg)를 만들었다.
- [0038] 실시예 5
- [0039] 부분 알파화전분 1087.5g을 플로코터 FBG-5에 넣고, 에탄올(95)과 물의 혼액에 KRP-197을 용해한 액(에탄올(95):물:KRP-197=76.1:22.5:1.4, 질량%비)을 894g 분무해 조립물을 얻었다. 이 조립물을 850 μ m의 체로 걸러내어 정립한 후, KRP-197 과립을 얻었다. KRP-197 과립 352g, 부분 알파화전분 320g 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910 640g에 스테아린산마그네슘 8.0g을 첨가해 혼합한 것을 타정용 과립으로 하고, 소형 전자동 타정기로 압축 성형해 직경 7.5mm, 질량 165mg의 정제(1정 중의 KRP-197 함유량:0.5mg)를 만들었다.
- [0040] 실시예 6
- [0041] 부분 알파화전분 1087.5g을 플로코터 FBG-5에 넣고, 에탄올(95)과 물의 혼액에 KRP-197을 용해한 액(에탄올(95):물:KRP-197=76.1:22.5:1.4, 질량%비)을 894g 분무해 조립물을 얻었다. 이 조립물을 850 μ m의 체로 걸러내어 정립한 후, KRP-197 과립을 얻었다. KRP-197 과립 352g 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910 960g에 스테아린산마그네슘 8.0g을 첨가해 혼합한 것을 타정용 과립으로 하고, 소형 전자동 타정기로 압축 성형해 직경 7.5mm, 질량 165mg의 정제(1정 중의 KRP-197 함유량:0.5mg)를 만들었다.
- [0042] 비교예 1
- [0043] 부분 알파화전분 243.2g 및 결정 셀룰로오스(상품명 "아비셀(Abicel) PH-301", 아사히카세이(주) 제품) 970.8g을 플로코터 FBG-5에 넣고, KRP-197 2g과 폴리비닐피롤리돈(상품명 "포비돈(Povidone)" BASF사 제품) 12.8g을 에탄올(95)/물 혼액(1:1, 질량%비)에 용해한 액을 분무해 조립물을 얻었다. 이 조립물을 850 μ m의 체로 걸러내어 정립한 후, 스테아린산마그네슘을 3.2g 첨가해 혼합한 것을 타정용 과립으로 하고, 로터리 타정기 HT-P18SSII(Hata Iron Works. Co., Ltd. 제품)로 압축 성형해 직경 7.5mm, 질량 154mg의 미가공 정을 얻었다. 얻어진 미가공 정에, 상법으로 OPADRY 03A45009(칼라콘(주) 제품)를 1정당 6mg 코팅하고, 미량의 카르나우바 왁스(상품명 "폴리싱 왁스(Polishing Wax)-103", 프로인드산교(주) 제품)를 첨가해, 필름코팅정(1정 중 KRP-197 함유량:0.25mg)을 만들었다.
- [0044] 실험예 1
- [0045] 실시예 1~6 및 비교예 1의 정제에 대해서, 제14 개정 일본약국방용출시험법 제2법에 준하여 회전수 매분 50회 전으로 37도의 정제수 900mL 중에서 용출시험을 행하였다. 그 결과를 도 1에 나타낸다.
- [0046] 도 1에서 실시예 1~6의 정제는 비교예 1의 정제에 비해서 모두 서방성을 나타내는 것이 확인되었다.
- [0047] 실험예 2

[0048] 실시예 3 및 비교예 1의 정제를 각각 1정, 개에게 경구투여했을 때의 KRP-197의 혈중농도 추이를 도 2에 나타낸다.

[0049] 도 2에서 실시예 3의 정제는 비교예 1의 정제에 비해 급격한 혈중농도의 상승이 억제되면서 또한 혈중농도가 지속되는 경향이 확인되었다.

산업상 이용 가능성

[0050] 본 발명에 의해 의약 조성물 중에 KRP-197과 겔형성 물질을 배합해 정제로 함으로써 KRP-197의 방출속도를 제어한 경구 서방성 정제를 얻을 수 있었다. 본 경구 서방성 정제는 겔형성 물질의 배합량 및 정제질량을 증대 함으로써 KRP-197의 방출을 장시간 제어할 수 있으므로 1일 1회 경구투여 제제로서의 이용이 가능하다.

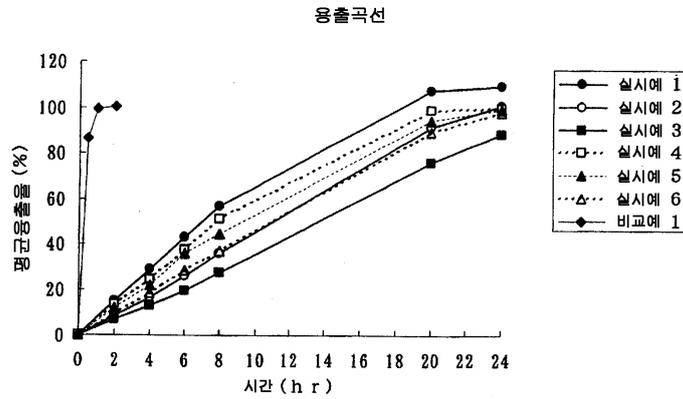
도면의 간단한 설명

[0017] 도 1은 실시예 1~6 및 비교예 1의 용출곡선을 나타내는 그래프이다.

[0018] 도 2는 실시예 3 및 비교예 1의 개 혈중농도 추이를 나타내는 그래프이다.

도면

도면1



도면2

