



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년03월26일
(11) 등록번호 10-1128891
(24) 등록일자 2012년03월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/22 (2006.01) A61K 31/445 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-0043077
(22) 출원일자 2007년05월03일
심사청구일자 2009년09월30일
(65) 공개번호 10-2008-0097787
(43) 공개일자 2008년11월06일
(56) 선행기술조사문헌
KR1019960006061 B1*
KR1020010006647 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
한울바이오파마주식회사
대전광역시 대덕구 상서당1길 43 (상서동)
(72) 발명자
김성욱
경기도 성남시 분당구 구미로144번길 25, 102동 304호 (구미동, 삼환빌라)
전성수
경기도 성남시 분당구 중앙공원로 20, 시범단지 426-701 (서현동, 현대아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
백남훈, 한라특허법인, 이학수

전체 청구항 수 : 총 5 항

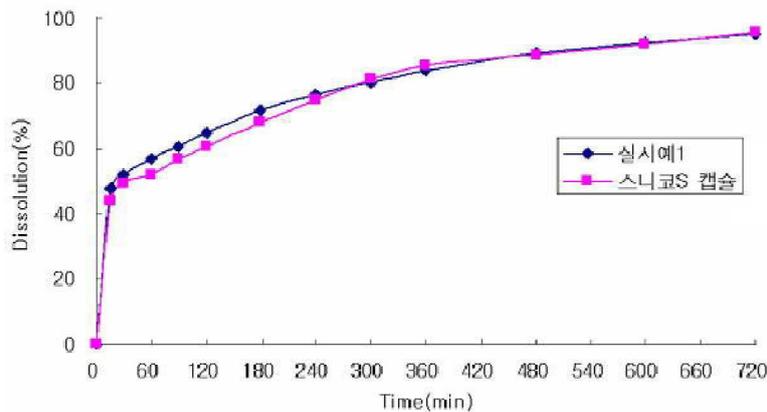
심사관 : 한정희

(54) 발명의 명칭 **로라타딘 및 슈도에페드린을 함유하는 제어 방출 다층정**

(57) 요약

본 발명은 로라타딘 및 슈도에페드린을 함유하며 용출성이 조절된 경구용 다층정에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 로라타딘과 슈도에페드린을 활성성분으로 하는 속방층을 구성하고, 슈도에페드린을 활성성분으로 하며 용출성 조절제를 함유하는 서방층을 구성하며, 이들을 다층정으로 타정함으로써, 로라타딘과 슈도에페드린의 복합제를 간단하게 제조할 수 있고, 단일정으로 복약이 용이하며, 속방층의 빠른 분해로 로라타딘의 용출이 조속히 이루어지면서 속방층에 함유된 슈도에페드린이 용출되어 치료학적 유효량의 슈도에페드린 혈중 농도를 조기에 달성할 수 있으며 또한 서방층에 함유된 슈도에페드린의 지속적인 용출로서 이의 유효량을 장시간 유지할 수 있게 되어 두 가지의 유효활성 성분이 바람직한 용출양상을 나타내는 효과를 얻을 수 있는 로라타딘/슈도에페드린 복합제로서 용출성이 조절된 경구용 다층정에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

조영관

대전광역시 유성구 신촌1길 15, 03동 202호 (지족동, 어울림시티1)

구자성

대전광역시 유성구 구죽로 16, 110동 1407호 (송강동, 한마을아파트)

선상욱

광주광역시 동구 운림길 71, 라인아파트 1차 103동 308호 (운림동)

특허청구의 범위

청구항 1

치료학적 유효량의 로라타딘과 슈도에페드린을 활성성분으로 동시에 함유하고, 붕해제로 크로스카멜로오스소디움을 포함하는 속방층과,

슈도에페드린을 활성성분으로 하고 친수성 용출성 조절제로 히드록시프로필셀룰로오스만을 단독으로 함유하는 서방층을 포함하여 이루어진 것을 특징으로 하는 경구용 다층정.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 슈도에페드린은 슈도에페드린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 다층정.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 속방층의 슈도에페드린은 다층정 전체 슈도에페드린 함량의 1 ~ 50 중량% 범위로 포함된 것을 특징으로 하는 다층정.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

제 1 항에 있어서, 상기 붕해제는 속방층 전체 중량의 1 ~ 50 중량% 범위로 포함하는 것을 특징으로 하는 다층정.

청구항 7

삭제

청구항 8

제 1 항에 있어서, 상기 용출성 조절제는 서방층 전체 중량의 10 ~ 90 중량% 범위로 포함하는 것을 특징으로 하는 다층정.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

- [0006] 본 발명은 로라타딘 및 슈도에페드린을 함유하며 용출성이 조절된 경구용 다층정에 관한 것이다.
- [0007] 교감신경흥분제인 슈도에페드린 또는 약제학적으로 사용가능한 그의 염은 비(鼻)출혈제거제로 널리 알려져 있으며, 로라타딘은 비수면성 항히스타민제로서 알레르기성 비염, 알레르기성 피부질환 및 급성 화분증에 사용되는 약물이다.
- [0008] 상기 두 약물을 복합제제로 제조할 경우 코감기 및 알레르기성 비염에 탁월한 효과를 나타낼 수 있다(미국특허

제5,314,697호).

- [0009] 그러나, 황산슈도에페드린은 혈중에서 반감기가 5 ~ 7 시간이고, 로라타딘은 12 ~ 15 시간이며, 특히 로라타딘은 용해도가 매우 낮고 용출속도가 느린 특성을 가진다. 따라서, 상기한 두 가지 약물의 서로 다른 용해도, 흡수율 및 체내 반감기 등의 특성 때문에 이들 두 가지 약물을 단순 속방출성 복합제제로 제조시에는 유효한 혈중농도를 유지하기 어렵다.
- [0010] 상기한 문제점을 해결하기 위하여 제시된 기술로는 다음과 같은 것이 있다.
- [0011] 미국특허 제5,314,697호는 황산슈도에페드린을 친수성 겔과 함께 서방출성 매트릭스 코어로 제조한 다음 그 위에 로라타딘을 함유한 필름코팅층으로 이루어진 지속방출형 정제를 개시하고 있다.
- [0012] 상기와 같이 슈도에페드린으로 서방성 매트릭스 코어를 형성하고 그 위에 로라타딘을 필름 코팅하여 제조한 조성물은 경구 투여시 로라타딘 필름코팅층이 용해되어 제거되고 난 후야 슈도에페드린 함유 매트릭스 코어층에서 슈도에페드린의 방출이 일어나므로 초기 슈도에페드린의 유효 혈중 농도 달성이 어렵다. 또한, 투여량이 소량인 로라타딘을 필름상으로 코팅하게 되므로 로라타딘의 정확한 양을 코팅하기가 힘든 작업공정상의 어려움이 있다. 그리고, 로라타딘은 용해도 및 용출율이 높은 pH에서 급격히 감소하기 때문에 서방성 매트릭스 코어에서 쉽게 용해 및 제거되지 못하는데, 이러한 로라타딘으로 서방성 매트릭스 코어를 코팅하기 때문에 황산슈도에페드린의 용출이 지연되어 용출율에 편차가 발생하는 문제점이 있다. 또한, 서방성 매트릭스 코어에 황산슈도에페드린 전량이 함유되어 있어 치료학적으로 유효한 초기 황산슈도에페드린의 혈중 농도를 얻기에 적합하지 못하다.
- [0013] 대한민국 등록특허 제505899호는 로라타딘 및 황산슈도에페드린을 함유하는 속방성 펠렛과 황산슈도에페드린을 함유한 서방성 펠렛을 함유하는 경구용 캡슐제를 개시하고 있다.
- [0014] 상기와 같이 로라타딘과 황산슈도에페드린을 함유하는 속방성 펠렛과 황산슈도에페드린을 함유하는 서방성 펠렛으로 구성된 캡슐제의 경우, 불활성 담체(일반적으로 결정성 슈크로오스 시드)에 로라타딘과 슈도에페드린을 속방성 펠렛과 서방성 펠렛으로 각각 코팅하는 공정으로 제조되므로 펠렛에 정확한 양을 코팅하기 어렵고, 또한, 캡슐에 동일한 양의 속방성 펠렛과 서방성 펠렛이 충전되기 어렵기 때문에 각 캡슐당 정확한 함량의 로라타딘 및 황산슈도에페드린이 함유된 제제를 얻기가 현실적으로 힘들다. 또한, 코팅액을 제조하고 분무, 건조 등의 공정을 진행해야 하므로 제조공정이 복잡하다는 단점을 갖고 있다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

- [0015] 이에, 본 발명자들은 로라타딘과 슈도에페드린을 활성성분으로 하는 속방층과 슈도에페드린을 활성성분으로 하는 서방층 과립을 제조하여, 상기한 과립을 각각 다른 층에 포함시켜 타정하여 경구용 다층정을 제조함으로써, 상기한 제조방법 상의 문제점을 해결하고, 바람직한 용출양상을 나타내는 복합제제를 개발하였다.
- [0016] 기존의 로라타딘과 슈도에페드린의 복합제제의 형태는 모두 로라타딘 성분을 펠렛 혹은 정제의 표면에 코팅하여 제제화하였다. 그 이유는 슈도에페드린 성분과 로라타딘 성분을 단일 정제로 제제화시키기에는 약제학적으로 문제점을 갖기 때문이었다. 로라타딘은 단위 투여량이 5 ~ 10 mg으로서 매우 적으며, 용해도가 좋지 않다. 하지만 생체내 혈중농도 반감기는 12 ~ 15시간으로 매우 길어 1일 1회 투여만으로도 지속적인 효과를 나타내기 때문에 서방화가 필요하지 않다. 하지만, 슈도에페드린은 용해도가 높고 생체내 반감기가 짧아서 서방성 방출 제제로 제조하는 것이 유리하다. 따라서, 로라타딘을 슈도에페드린 서방성 제제와 동시에 단일 정제로 타정할 경우, 로라타딘이 슈도에페드린의 서방성 매트릭스체에 접촉되어 원하는 속방출을 나타낼 수 없다. 그러므로, 두 약물의 방출에 영향을 미치지 않도록 슈도에페드린과 완전한 상 분리를 목적으로 선행 기술들이 로라타딘을 코팅액에 녹여 코팅함으로써 제조하는 방법, 또는 펠렛을 함유한 캡슐제로 제조한 이유이다. 즉, 두 약물이 각각의 고유한 용출 패턴을 나타내도록 상 분리를 목적으로 한 것이다. 선행기술의 한계점은 언급하였으므로 생략하도록 한다.
- [0017] 본 발명에 의한 슈도에페드린과 로라타딘의 복합 제제는 다층정이라는 새로운 제형을 통해 한 정제 내에서 완전히 분리가 가능하므로 서로의 방출에 영향을 주지 않으면서 다른 방출 양상을 나타내야 하는 두 제제의 제어 방출이 가능하다.
- [0018] 또한, 본 발명에 의한 다층정은 속방층에 슈도에페드린 성분의 일부를 분배하여 신속한 용출로 인해 슈도에페드

린의 치료학적으로 유효한 초기 유효혈중농도를 빠르게 도달할 수 있게 하였으며, 이후에는 서방층에 함유된 슈도에페드린이 서서히 방출을 나타내기 때문에 지속적인 유효혈중 농도를 유지시켜 줄 수가 있다.

[0019] 본 발명의 속방층에 존재하는 로라타딘은 용해도가 좋지 않고 단위 투여량이 낮기 때문에 계면에서 서방층 매트릭스에 접촉된다면, 용출양상에 영향을 받을 수 있으므로 이를 방지하기 위해 충분한 양의 봉해제가 필요하다.

또한, 로라타딘의 단위 투여량이 낮아 함량균일성을 나타내기 위해서는 충분한 양의 희석제를 보충해 주어야 한다. 이를 위해 희석제와 봉해제가 각각 투입되며, 더불어 용해도가 상대적으로 높은 슈도에페드린이 속방층에서 희석제와 봉해제의 역할을 하여 이와 같은 문제점을 부가적으로 극복하여 줄 수 있게 되었다.

[0020] 또한, 본 발명의 다층정은 선행 기술이 가지고 있는 제조상의 문제점을 개선하여, 일반적인 과립 제조 및 타정에 의한 간단한 제조방법으로 로라타딘 및 슈도에페드린의 균일한 함량 확보 및 각 개체 간의 일정한 용출양상을 유지할 수 있었다.

[0021] 본 발명에 의한 다층정은, 기존의 경우 슈도에페드린을 하루 3회 투여하고 이와 별도로 로라타딘을 하루 1 ~ 2회로 각각 투여하는 복약 방법과는 달리, 단일정으로서 하루 1 ~ 2회 투여할 수 있어 복약 순응도를 향상시키는 효과를 기대할 수 있다.

[0022] 따라서, 본 발명은 각 정제당 로라타딘과 슈도에페드린이 균일하게 함유되고, 서로 다른 용해도, 흡수율 및 체내 반감기를 가지는 상기 두 약물의 용출성이 바람직하게 개선된 로라타딘/슈도에페드린 복합제로서 용출성이 조절된 경구용 다층정을 제공하는데 그 목적이 있다.

발명의 구성 및 작용

[0023] 본 발명은

[0024] 치료학적으로 유효량의 로라타딘과 슈도에페드린을 활성성분으로 동시에 함유하는 속방층과,

[0025] 슈도에페드린을 활성성분으로 하고 용출성 조절제를 함유하는 서방층을 포함하여 이루어진 경구용 다층정을 그 특징으로 한다.

[0026] 이하, 본 발명의 경구용 다층정을 상세하게 설명하면 다음과 같다.

[0027] 본 발명은 로라타딘과 슈도에페드린을 활성성분으로 하는 속방층과, 슈도에페드린을 활성성분으로 하는 서방층으로 구성되며, 이들을 다층정으로 타정함으로써, 로라타딘과 슈도에페드린의 복합제를 간단하게 제조할 수 있고, 단일정으로 복약이 용이하며, 속방층의 빠른 봉해로 로라타딘의 용출이 조속히 이루어지고 속방층에 함유된 슈도에페드린 또한 빠르게 용출되어 치료학적 유효량의 슈도에페드린 농도를 조기에 달성할 수 있으며, 서방층에 함유된 슈도에페드린의 지속적인 용출로서 이의 유효량을 장기간 유지할 수 있게 되어 두 가지의 유효활성성분이 바람직한 용출양상을 나타내는 효과를 나타내는 로라타딘/슈도에페드린 복합제로서 용출성이 조절된 경구용 다층정에 관한 것이다.

[0028] 이하, 본 발명의 경구용 다층정을 구성하는 각 성분 별로 구체적으로 설명하면 다음과 같다.

[0029] 본 발명의 경구용 다층정은

[0030] 치료학적으로 유효량의 로라타딘과 슈도에페드린을 활성성분으로 동시에 함유하는 속방층과,

[0031] 슈도에페드린을 활성성분으로 하고 용출성 조절제를 함유하는 서방층으로 이루어진 경구용 다층정이다.

[0032] 본 발명의 명세서 전체에 걸쳐서 사용되는 로라타딘 및 슈도에페드린의 "치료학적 유효량"은 경구 투여시 목적하는 치료효과를 얻기에 필요한 함량을 의미하며, 이들의 함량은 다양한 인자를 고려하여 당업자에 의하여 용이하게 결정될 수 있다. 본 발명에서 사용되는 로라타딘 및 슈도에페드린의 치료학적 유효량은 체중 70 kg의 성인 남자를 기준으로 각각 5 ~ 15 mg/day와 200 ~ 300 mg/day이다.

[0033] 본 발명의 경구용 다층정을 구성하는 속방층은 로라타딘과 슈도에페드린 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 활성성분으로 함유한다.

[0034] 상기 속방층에 함유되는 슈도에페드린의 함량은 치료학적으로 유효한 혈중농도를 얻기에 충분한 양으로서, 속방층과 서방층에 포함하는 다층정 전체 슈도에페드린 함량의 1 ~ 50 중량% 범위, 바람직하기로는 15 ~ 35 중량% 범위이다.

- [0035] 상기 속방층에 함유되는 로라타딘은 혈중농도의 반감기가 약 12시간에서 15시간으로서 1일 1회 투여만으로 24시간 효과를 유지할 수 있다. 따라서, 로라타딘의 함량은 치료학적으로 유효한 혈중농도를 얻기에 충분한 양으로서, 전체 중량에서 차지하는 중량% 범위에 상관없이 2.5 ~ 15 mg, 바람직하기로는 5.0 ~ 10.0 mg을 함유하면 된다.
- [0036] 본 발명의 경구용 다층정의 속방층은 용출액상에서 빠른 시간에 봉해가 완료되어 로라타딘의 용출속도를 증가시키며, 슈도에페드린의 치료학적 유효량이 초기 혈중농도를 달성하도록 구성되었다.
- [0037] 빠른 봉해속도를 나타내기 위하여 속방층에는 봉해제가 사용되며, 이러한 봉해제로서 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 크로스포비돈, 전분글리콘산나트륨, 크로스카멜로오스소디움, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 전젤라틴화전분, 미결정셀룰로오스, 이온교환수지, 옥수수전분, 유당 등 중에서 선택된 1 종 또는 2 종 이상의 혼합물을 사용할 수 있으며, 특히 크로스포비돈, 전분글리콘산나트륨, 크로스카멜로오스소디움을 단독으로 사용하거나 또는 이들의 혼합물을 사용하는 것이 바람직하다.
- [0038] 로라타딘과 슈도에페드린의 바람직한 용출양상을 얻기 위하여 필요한 이들 봉해제의 함량은 속방층 전체 중량에 대하여 1 ~ 75 중량% 범위, 바람직하게는 5 ~ 50 중량% 범위로 사용하는 것이 좋다.
- [0039] 본 발명의 경구용 다층정을 구성하는 속방층에는 상기한 활성성분과 봉해제 외에 부형제, 결합제, 유동화제 또는 활택제 등 중 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 함유할 수 있고, 이들의 함량은 활성성분의 효과 및 용출성을 저해하지 않는 범위 내에서 당업자에 의하여 선택될 수 있으며, 이들의 선택이 본 발명의 범위를 한정하지 않음은 자명하다.
- [0040] 본 발명의 경구용 다층정을 구성하는 서방층은 슈도에페드린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 활성성분으로 함유하며, 용출성 조절제를 포함한다.
- [0041] 상기 용출성 조절제는 혈중 반감기가 짧고 용해도가 좋은 슈도에페드린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 약효를 장시간 유지시키기 위하여 사용되는 성분으로 서방층에 고분자 매트릭스를 형성한다.
- [0042] 상기한 용출성 조절제는 셀룰로오스 유도체, 검류, 친수성 (메타)아크릴레이트 공중합체, 친수성 폴리비닐 유도체, 폴리에틸렌 유도체, 카르복시비닐 화합물, 다당류 등을 포함하는 친수성 고분자와, 소수성 폴리비닐 유도체, 소수성 (메타)아크릴레이트 공중합체 등을 포함하는 소수성 고분자 등을 사용할 수 있다.
- [0043] 상기 용출성 조절제는 구체적으로 셀룰로오스 유도체로서 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 셀룰로오스아세테이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 및 메틸히드록시에틸셀룰로오스 등이 있으며, 검류로서 구아검, 로커스트 콩 검, 트라가칸타, 카라기난, 아카시아검, 산탄검 및 아라비아검 등이 있으며, 친수성 (메타)아크릴레이트 공중합체로서 폴리(부틸메타크릴레이트, (2-디메틸아미노에틸)메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트)공중합체, 폴리(메타크릴산, 메틸메타크릴레이트)공중합체 및 폴리(메타크릴산, 에틸메타크릴레이트)공중합체 등이 있으며, 친수성 폴리비닐유도체로서 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈 및 폴리비닐아세틸디에틸아미노아세테이트 등이 있으며, 폴리에틸렌 유도체로서 폴리에틸렌글리콜 및 폴리에틸렌옥사이드 등이 있으며, 카르복시비닐 화합물로서 카보머 등이 있으며, 다당류로서 텍스트린, 폴리텍스트린, 텍스트란, 펙틴 및 펙틴유도체, 알긴산염, 폴리갈락투론산, 자일란, 아라비노자일란, 아라비노갈락탄, 전분, 히드록시프로필스타치, 아밀로오스, 아밀로펙틴 등을 사용할 수 있다.
- [0044] 상기 소수성 고분자는 소수성 폴리비닐유도체로서 폴리비닐아세테이트가 있으며, 소수성 (메타)아크릴레이트 공중합체로서 폴리(에틸아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트)공중합체 및 폴리(에틸아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트, 트리메틸아미노에틸메타크릴레이트)공중합체 등을 사용할 수 있다.
- [0045] 상기한 용출성 조절제는 단독으로 사용하거나 두 가지 이상 혼합하여 사용할 수 있으며, 본 발명에서 의도하는 바람직한 용출양상을 나타내기 위한 이들 용출성 조절제의 사용량은 서방층 전체 중량의 10 ~ 90 중량% 범위, 바람직하기로는 50 ~ 80 중량% 범위이다.
- [0046] 본 발명의 경구용 다층정을 구성하는 서방층에는 상기한 활성성분과 용출성 조절제 외에 부형제, 결합제, 유동화제 또는 활택제 등 중 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 함유할 수 있고, 이들의 함량은 활성성분의 효과 및 용출성을 저해하지 않는 범위 내에서 당업자에 의하여 선택될 수 있으며, 이들의 선택이 본 발명의 범위를 한정하지 않음은 자명하다.
- [0047] 또한, 다층정 제조시 적용하는 타정법의 조건은 당업계에 공지된 다양한 조건을 적용할 수 있으며, 활성성분으

로서 로라타딘과 슈도에페드린의 함유량은 이들을 투여횟수에 따라 적절히 조절될 수 있다.

[0048] 또한, 본 발명의 다층정은 적절한 필름 코팅층을 포함할 수 있으며, 코팅층을 형성하는 첨가제 및 코팅방법은 통상적으로 진행한다.

[0049] 이하, 본 발명을 실시예에 의거하여 구체적으로 설명하겠는바, 다음 실시예에 의하여 본 발명이 한정되는 것은 아니다.

[0050] 실시예 1 ~ 6 : 1일 2회 복용하는 로라타딘 및 황산슈도에페드린 함유 다층정의 제조

[0051] 실시예 1

[0052] 다음 표 1에 나타난 성분 및 함량의 다층정을 제조하였다. 즉, 속방층으로 황산슈도에페드린, 로라타딘, 경질무수규산, 셀락토오즈 및 크로스카멜로오스소디움을 칭량한 후 35메쉬체로 체과하고 각각의 약물을 혼합한 후 약 60분간 드럼믹서를 사용하여 혼합하였다. 따로 스테아린산마그네슘을 칭량하여 35메쉬체로 체과하고 상기 속방층의 혼합물에 넣은 후 약 3분간 드럼믹서를 사용 혼합하여 속방층의 혼합물을 제조하였다.

[0053] 상기와 별도로 서방층으로 황산슈도에페드린, 경질무수규산 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스2208(실시예 1)을 칭량한 후 35메쉬체로 체과하고 각각의 약물을 혼합한 후 약 60분간 드럼믹서를 사용하여 혼합하였다. 따로 스테아린산마그네슘을 칭량하여 35메쉬체로 체과하고 서방층의 혼합물에 넣은 후 약 3분간 드럼믹서를 사용 혼합하여 서방층의 혼합물을 제조하였다. 각각 제조된 속방층 및 서방층의 혼합물을 다층정 타정기(MRC-37T : 세종)를 사용하여 타정하여 이중정 혹은 삼중정 등의 다층정을 제조하였다. 제조한 다층정을 팬 코팅기 (High-coater : 세종)에 넣은 후 오파드라이를 사용하여 필름 코팅하였다.

[0054] 실시예 2 ~ 6

[0055] 실시예 2 ~ 6은 히드록시프로필메틸셀룰로오스2208 대신 다음 표 1의 조성물의 종류 및 분량으로 제조하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일하게 제조하였다.

표 1

구분		실시예1	실시예2	실시예3	실시예4	실시예5	실시예6	
속방층 (mg/정)	주성분	황산슈도에페드린	42	42	42	42	42	42
		로라타딘	5	5	5	5	5	5
	부형제	경질무수규산	3	3	3	3	3	3
		셀락토오즈	77	77	77	77	77	77
	붕해제	크로스카멜로오스소디움	40	40	40	40	40	40
	활택제	스테아린산마그네슘	1	1	1	1	1	1
	합계 (mg/정)		168	168	168	168	168	168
서방층 (mg/정)	주성분	황산슈도에페드린	78	78	78	78	78	78
	부형제	히드록시프로필 메틸셀룰로오스2208	300	-	-	-	-	-
		히드록시프로필 메틸셀룰로오스2910	-	300	-	-	-	-
		폴리비닐피롤리돈	-	-	300	-	-	-
		카르복시메틸셀룰로오스 소디움	-	-	-	300	-	-
		소디움알지네이트	-	-	-	-	300	-
		산탄검	-	-	-	-	-	300
		경질무수규산	12	12	12	12	12	12
	활택제	스테아린산마그네슘	3	3	3	3	3	3
	코팅제	오파드라이	15	15	15	15	15	15
	합계 (mg/정)		408	408	408	408	408	408

[0056]

[0057] 실시예 7 ~ 12 : 1일 1회 복용하는 로라타딘 및 황산슈도에페드린 함유 다층정의 제조

[0058] 실시예 7

[0059] 다음 표 2에 나타난 성분 및 함량의 다층정을 제조하였다. 즉, 속방층으로 황산슈도에페드린, 로라타딘, 경질무수규산, 셀락토오즈 및 크로스카멜로오스소디움을 칭량한 후 35메쉬체로 체과하고 각각의 약물을 혼합한 후 약 60분간 드럼믹서를 사용하여 혼합하였다. 따로 스테아린산마그네슘을 칭량하여 35메쉬체로 체과하고 상기 속방층의 혼합물에 넣은 후 약 3분간 드럼믹서를 사용 혼합하여 속방층의 혼합물을 제조하였다.

[0060] 상기와 별도로 서방층으로 황산슈도에페드린, 경질무수규산 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스2208(실시예 7)을 칭량한 후 35메쉬체로 체과하고 각각의 약물을 혼합한 후 약 60분간 드럼믹서를 사용하여 혼합하였다. 따로 스테아린산마그네슘을 칭량하여 35메쉬체로 체과하고 서방층의 혼합물에 넣은 후 약 3분간 드럼믹서를 사용 혼합하여 서방층의 혼합물을 제조하였다. 각각 제조된 속방층 및 서방층의 혼합물을 다층정 타정기(MRC-37T : 세종)를 사용하여 타정하여 이중정 혹은 삼중정 등의 다층정을 제조하였다. 제조한 다층정을 팬 코팅기(High-coater : 세종)에 넣은 후 오파드라이를 사용하여 필름 코팅하였다.

[0061] 실시예 8 ~ 12

[0062] 실시예 8 ~ 12 는 히드록시프로필메틸셀룰로오스2208 대신 다음 표 1의 조성물의 종류 및 분량으로 제조하는 것을 제외하고는 실시예 7과 동일하게 제조하였다.

표 2

구분		실시예7	실시예8	실시예9	실시예10	실시예11	실시예12	
속방층 (mg/정)	주성분	황산슈도에페드린	36	36	36	36	36	36
		로라타딘	10	10	10	10	10	10
	부형제	경질 무수규산	5	5	5	5	5	5
		셀락토오즈	150	150	150	150	150	150
	붕해제	크로스카멜로오스소 디움	60	60	60	60	60	60
	활택제	스테아린산마그네슘	1	1	1	1	1	1
	합계(mg/정)		262	262	262	262	262	262
서방층 (mg/정)	주성분	황산슈도에페드린	204	204	204	204	204	204
	부형제	히드록시프로필 메틸셀룰로오스2208	600	-	-	-	-	-
		히드록시프로필메틸 셀룰로오스2910	-	600	-	-	-	-
		카르복시메틸 셀룰로오스소디움	-	-	600	-	-	-
		폴리비닐피롤리돈	-	-	-	600	-	-
		소디움알지네이트	-	-	-	-	600	-
		산탄검	-	-	-	-	-	600
		경질 무수규산	15	15	15	15	15	15
	활택제	스테아린산마그네슘	3	3	3	3	3	3
	코팅제	오파드라이	30	30	30	30	30	30
	합계(mg/정)		852	852	852	852	852	852

[0063]

[0064] **비교예 1**

[0065] 실시예 1의 속방층 과립과 서방층 과립을 혼합하여 단일정의 형태로 타정하였다.

[0066] **시험예 1 : 용출시험**

[0067] 실시예 1에서 제조한 1일 2회 복용하는 로라타딘 및 황산슈도에페드린 함유 다층정과 대조약으로서 동일한 용량인 스니코S 캡슐(유한양행, 대한민국)을 다음의 조건에서 용출 시험하였으며, 그 결과는 각각 도 1 및 2에 나타내었다.

[0068] [용출시험조건]

[0069] 용출액 : pH 1.2

[0070] 온도 : 37 °C

[0071] 방법 : 패들법(미국약전)

[0072] 패들속도 : 50 rpm

[0073] 도 1은 황산슈도에페드린의 12시간 동안의 용출을 나타낸 그래프로서, 속방층의 빠른 붕해로 인하여 황산슈도에페드린의 초기용출이 빠르게 나타나므로, 황산슈도에페드린의 치료학적 유효량의 초기 혈중농도를 빠르게 도달

할 수 있을 것으로 판단되며, 그 후 12 시간동안 황산슈도에페드린이 서서히 방출되므로 황산슈도에페드린의 치료학적 유효량의 혈중농도가 지속적으로 유지될 수 있음을 확인할 수 있다.

[0074] 도 2는 로라타딘의 용출을 나타낸 그래프로서, 속방층의 빠른 봉해로 로라타딘의 용출이 빠르게 완료되었음을 확인할 수 있다.

[0075] 도 5는 실시예 1과 비교예 1 제제에서의 로라타딘 용출율을 나타낸 것이다. 그래프에서 확인할 수 있듯이, 단일정 형태에서는 로라타딘의 방출이 슈도에페드린 서방성 용출조절제에 의해 용출이 지연되는 것을 확인할 수 있었다.

[0076] **시험예 2 : 용출시험**

[0077] 상기 실시예 7에서 제조한 1일 1회 복용하는 로라타딘 및 황산슈도에페드린 함유 다층정과 대조약으로서 동일한 용량인 클라리틴-D 24시간정(세링푸라우, 미국)을 시험예 1과 동일한 조건에서 용출 시험하였으며, 그 결과는 도 3 및 도 4에 각각 나타내었다.

[0078] 도 3은 황산슈도에페드린의 24시간 동안의 용출을 나타낸 그래프로서, 속방층의 빠른 봉해로 황산슈도에페드린의 초반 용출이 빠르게 나타나므로, 황산슈도에페드린의 치료학적 유효량의 초기 혈중농도를 빠르게 도달할 수 있을 것으로 판단되며, 그 후 24 시간동안 황산슈도에페드린이 서서히 방출되므로 황산슈도에페드린의 치료학적 유효량의 혈중농도가 지속적으로 유지될 수 있음을 확인할 수 있는 반면, 클라리틴-D 24시간정의 경우 초반 용출이 상대적으로 낮은 경향을 나타냄을 알 수 있다.

[0079] 도 4는 로라타딘의 용출을 나타낸 그래프로서, 속방층의 빠른 봉해로 로라타딘의 용출이 빠르게 완료되었음을 확인할 수 있다.

[0080] **시험예 3 : 용출시험**

[0081] 상기 실시예 1 및 실시예 7에서 제조한 1일 2회 및 1일 1회 복용하는 로라타딘 및 황산슈도에페드린 함유 다층정을 각각 3롯트를 제조하여 용출시험을 진행하였다.

표 3

구분	용출율(%)										
	실시예1				실시예7				모델약		
	1-1	1-2	1-3	평균	7-1	7-2	7-3	평균	스니코 S캡슐	클라리틴-D	
1 시간	황산슈도에페드린	59.9 ±2.1	57.3 ±3.6	61.1 ±3.7	59.4 ±1.9	24.5 ±3.3	26.1± 2.9 ±3.9	28.4 ±3.9	26.3 ±2.0	54.6 ±7.6	20.3 ±5.2
	로라타딘	99.0 ±0.7	98.6 ±1.2	99.3 ±1.1	99.0 ±0.4	98.5 ±1.4	99.3± 0.9 ±0.8	99.2 ±0.8	99.0 ±0.4	97.4 ±6.7	87.5 ±5.4
4 시간	황산슈도에페드린	76.5± 3.5	76.1± 4.1	79.3± 3.3	77.3 ±1.7	47.0 ±3.7	50.5± 4.2 ±2.8	49.8 ±2.8	49.1 ±1.9	75.6± 8.1	44.1 ±4.2
	로라타딘	99.3 ±0.6	99.0 ±0.7	99.4 ±0.6	99.2 ±0.2	99.4 ±0.7	99.5± 0.8 ±0.5	99.4 ±0.5	99.4 ±0.1	98.4 ±4.2	91.6 ±3.7
12 시간	황산슈도에페드린	95.1 ±1.8	96.4 ±2.6	98.9 ±2.4	96.8 ±1.9	83.0 ±4.6	83.9± 3.3 ±3.0	84.7 ±3.0	83.9 ±0.9	96.3 ±2.6	79.8 ±4.1
	로라타딘	99.7 ±0.4	99.2 ±0.5	99.5 ±0.7	99.5 ±0.3	99.5 ±0.8	99.4± 0.5 ±0.9	99.5 ±0.9	99.5 ±0.1	99.7 ±1.6	94.8 ±2.8
24 시간	황산슈도에페드린	-	-	-	-	98.1 ±1.9	97.1± 4.0 ±2.5	99.2 ±2.5	98.1 ±1.1		94.9 ±2.5
	로라타딘	-	-	-	-	99.5 ±0.3	99.6± 0.4 ±0.6	99.5 ±0.6	99.5 ±0.1		94.5 ±1.9

[0082]

[0083] 상기 표 3에 의하면, 각 롯트의 다층정의 황산슈도에페드린 및 로라타딘의 용출율 사이에 큰 차이가 없으며, 각각의 모델약에 비교할 때 동등하거나 우수한 용출양상을 나타냈다. 즉, 본 발명에 따른 슈도에페드린과 로라타딘의 복합제는 제조방법이 간단하고 제조시 편차가 적으며, 보다 우수한 치료 효과를 갖는다.

[0084]

[0085] **시험예 4 : 함량 균일성 시험**

[0086] 상기 실시예 1 및 실시예 7에서 제조한 1일 2회 및 1일 1회 복용하는 로라타딘 및 황산슈도에페드린 함유 다층정을 각각 3롯트를 제조하여 각 롯트에 대해서 함량 균일성시험을 진행하였다. 대한약전 8개정의 함량균일성시험법에 의거하여 실시하였고, 판정기준은 판정치가 15% 미만일 경우 적합하다. 함량의 분석은 고속액체 크로마토그래피법을 이용하여 측정하였으며, 그 결과는 다음 표 4에 나타내었다.

표 4

구분	판정값(%)								
	실시예 1				실시예 7				모델약
	1-1	1-2	1-3	평균	7-1	7-2	7-3	평균	스니코S캡슐
황산슈도에페드린	2.1	2.5	2.7	2.4	2.6	2.5	2.7	2.6	7.2
로라타딘	1.9	2.5	1.7	2.0	2.4	2.2	2.1	2.2	6.5

[0087] 상기 표 4에 의하면, 각 롯트의 황산슈도에페드린과 로라타딘은 함량균일성에 적합함은 물론이고 그 편차가 작다는 것을 확인할 수 있다. 특히, 모델약과 비교하였을 때 보다 우수함을 확인할 수 있었다.

[0088]

발명의 효과

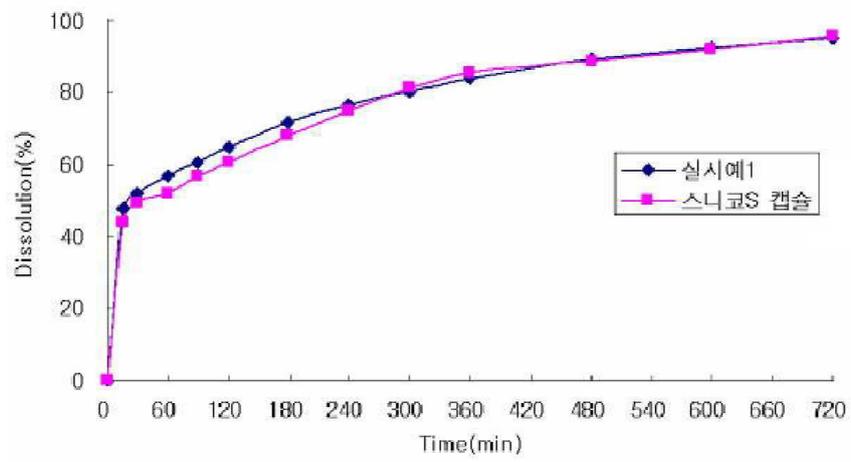
[0089] 상술한 바와 같이, 본 발명은 로라타딘과 슈도에페드린의 함량과 용출율이 일정하여 우수한 치료효과를 갖는 복합제를 다층정 형태로 간단하게 타정하여 제조할 수 있는 방법을 제공한다. 본 발명은 로라타딘 성분과 슈도에페드린 성분을 효과적으로 용출시켜 우수한 치료효과를 보일 뿐만 아니라 균일한 함량을 갖는 복합제를 다층정의 형태로 이루어냈다. 또한, 간단한 제조방법에 의하여 제조사의 시간적, 경제적 비용을 절감할 수 있었다. 마지막으로 1일 1회 또는 2회 복용만으로 우수한 효과를 보임으로서 환자의 복용순응도 향상 및 경제적 부담을 감소시킬 수 있었다.

도면의 간단한 설명

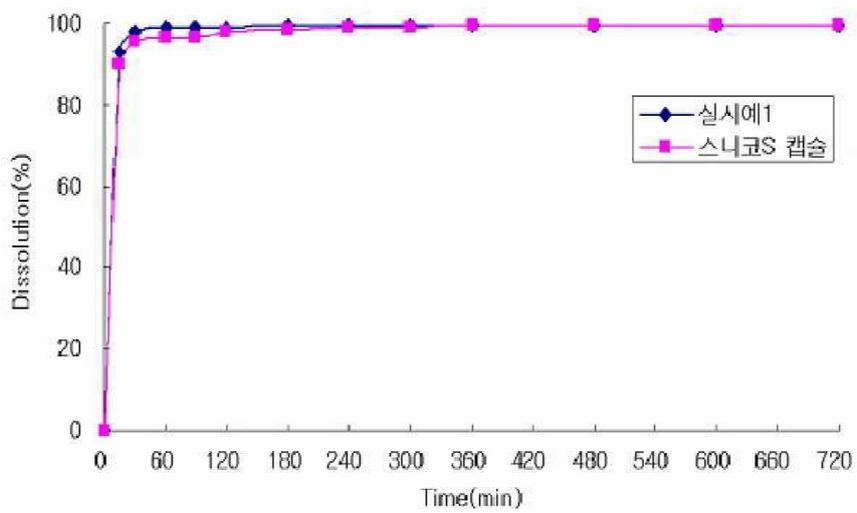
- [0001] 도 1은 실시예 1에 따라 제조한 다층정과 대조약으로서 시판되는 스니코S 캡슐 중 황산슈도에페드린의 비교용출의 곡선을 나타낸 그래프이다.
- [0002] 도 2는 실시예 1에 따라 제조한 다층정과 대조약으로서 시판되는 스니코S 캡슐 중 로라타딘의 비교용출의 곡선을 나타낸 그래프이다.
- [0003] 도 3은 실시예 7에 따라 제조한 다층정과 대조약으로서 클라리틴-D 24시간정의 황산슈도에페드린의 비교용출 곡선을 나타낸 그래프이다.
- [0004] 도 4는 실시예 7에 따라 제조한 다층정과 대조약으로서 클라리틴-D 24시간정의 로라타딘의 비교용출 곡선을 나타낸 그래프이다.
- [0005] 도 5는 실시예 1과 비교예 1 제제에서의 로라타딘 용출율을 나타낸 것이다.

도면

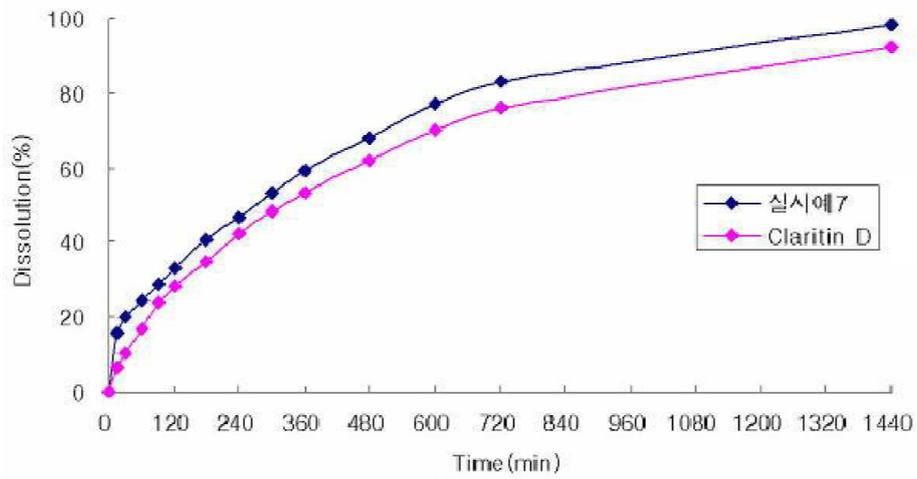
도면1



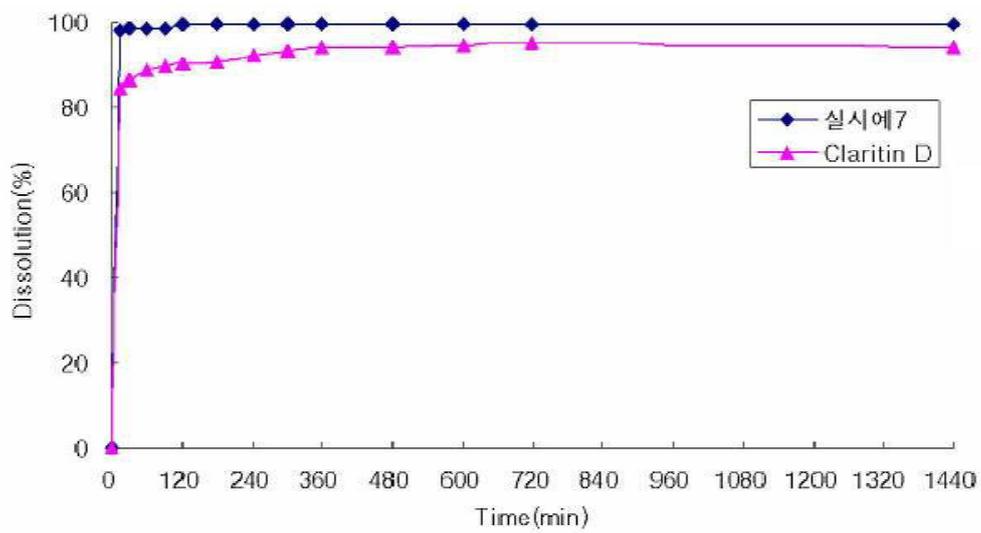
도면2



도면3



도면4



도면5

