



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0082006
(43) 공개일자 2020년07월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/2077 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-0172103
(22) 출원일자 2018년12월28일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
주식회사 대응제약
경기도 화성시 향남읍 제약공단4길 35-14
(72) 발명자
박경희
경기도 구리시 건원대로 56 311동 1604호
윤재희
경기도 용인시 기흥구 사은로126번길 10 116동 902호
(74) 대리인
특허법인디케이피, 공화진

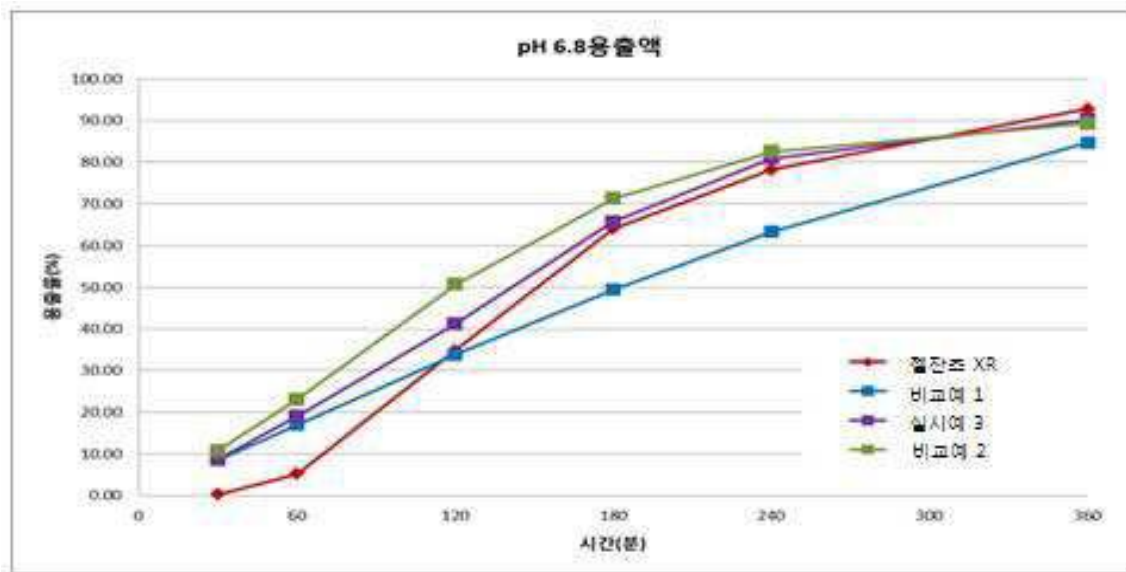
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 토파시티닙 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 함유한 서방성 제제 및 그의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 토파시티닙 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 서방화제 및 친수성 결합제를 포함하는 서방성 제제에 관한 것으로, 현재 시판중인 서방성 제품보다 적은 함량 즉, 10mg으로 생체내에서 속방성 제제와 동등한 효과를 나타내며, 제조 과정이 비교적 간단하여 생산성 및 경제성이 우수한 친수성 매트릭스 제형의 서방성 제제를 개시한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/2027 (2013.01)

A61K 9/2054 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

토파시티닙 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 서방화제 및 친수성 결합제를 포함하는 서방성 제제

청구항 2

토파시티닙 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 서방화제, 및 친수성 결합제를 포함하며, 2시간에서 제제로부터의 약물 용출률이 45% 이하, 3시간에서 제제로부터의 약물 용출률이 50% 이상 80% 이하인 서방성 제제

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 토파시티닙 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이 시트레이트염, 아스파르트산염, 숙신산염, 오로트산염, 팔미트산염, 스테아르산염, 벤조산염, 아스코르빈산염, 올레산염, 술폰산염, 황산염, 도데실황산염, 사이클람산염, 에디실산염, 질산염, 말레산염 또는 인산염 중에서 선택되는 서방성 제제

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 서방화제가 폴리비닐피롤리돈(PVP), 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 메틸셀룰로오스(MC), 카르복시메틸셀룰로오스나트륨(CMC-Na), 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스(HPC), 펙틴, 시클로덱스트린류, 갈락토만난, 폴리에틸렌글리콜(PEG), 에틸셀룰로오스(EC) 및 젤라틴으로 구성된 그룹으로부터 선택된 1종 이상인 서방성 제제

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 친수성 결합제가 미결정셀룰로오스, 슈크로스, 산화티탄, 히드록시프로필셀룰로오스(HPC), 폴리비닐피롤리돈(PVP), 옥수수 전분 및 유당수화물로 구성된 그룹으로부터 선택된 1종 또는 2종 이상의 조합인 서방성 제제

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 친수성 결합제가 히드록시프로필셀룰로오스(HPC), 폴리비닐피롤리돈(PVP) 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 서방성 제제

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 친수성 결합제의 2종 조합시, 선택된 2종의 혼합 비율이 1:4 내지 4: 1 인 서방성 제제

청구항 8

제1항에 있어서, 토파시티닙이 10mg 포함된 서방성 제제

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 친수성 결합제가 제제 총 중량 기준으로 5.0~20.0중량%로 포함되는 서방성 제제

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 서방성 제제가 희석제, 착색제, 감미제, 계면활성제, 활택제 및 안정화제 중에서 선택되는 1종 이상을 추가로 포함하는 서방성 제제

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 토파시티닙이 친수성 매트릭스 내에 분산된 형태인 서방성 제제

청구항 12

토파시티닙 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염; 서방화제로 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC); 친수성 결합제로 히드록시프로필셀룰로오스(HPC) 및 폴리비닐피롤리돈(PVP); 희석제로 유당 일수화물; 및 활택제로 스테아르산 마그네슘을 포함하는 서방성 제제

발명의 설명

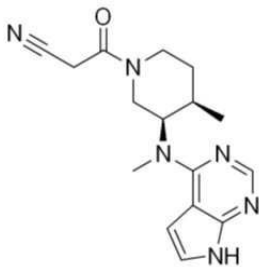
기술 분야

[0001] 본 발명은 토파시티닙 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 함유한 서방성 제제 및 그의 제조방법에 관한 것이다. 구체적으로는, 토파시티닙 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 서방화제로 친수성 기제를 포함하는 서방성 제제에 관한 것이다. 이러한 서방성 제제는 생체내에서 약물이 안정적이면서 지속적으로 방출되어 1일 1회 복용만으로도 원하는 치료 효과를 얻을 수 있다. 보다 특별하게는, 현재 시판중인 서방성 제품보다 적은 함량 즉, 10mg으로도 생체내에서 속방성 제제와 동등한 효과를 나타낼 수 있으며, 그 제조 과정 또한 시판 중인 서방성 제품에 비해 간단하여 생산성 및 경제성 측면에서도 장점이 있다는 것을 특징으로 한다.

배경 기술

[0002] 본 발명의 유효성분인 토파시티닙(Tofacitinib)은 화합물명이 3-((3R,4R)-4-메틸-3-[메틸-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아미노]-피페리딘-1-일)-3-옥소-프로피오나이트릴로 하기 화학식 1로 표시되는 구조를 가진다.

화학식 1



[0003]

[0004] 상기 화학식 1로 표시되는 토파시티닙은 국제공개특허 W02001/042246호에 야누스 키나아제(Janus Kinase)3 (JAK3) 효소와 같은 단백질 키나아제의 저해 활성을 갖는 것으로 개시되어 있고, 장기 이식, 이종 장기 이식, 루푸스, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 건선, 건선성 관절염, I형 당뇨병 및 당뇨병합병증, 암, 천식, 아토피성 피부염, 자가면역 갑상선 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 알츠하이머병, 백혈병 및 면역억제가 필요한 다른 질병에 대한 면역억제제로서 유용한 것으로 공지되어 있다.

[0005] 또한, 상기 화학식 1 및 그 약제학적으로 허용가능한 염의 제조방법은 국제공개특허W02002/096909에 개시되어 있으며, 현재 국내에서 시판되고 있는 젤잔즈®(Xeljanz)정의 주성분인 토파시티닙 시트레이트염은 국제공개특허 W02003/048162에 구체적으로 개시되어 있다. 젤잔즈®(Xeljanz)정은 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 궤양성 대장염 치료제로, 토파시티닙 시트레이트염을 5mg 함유하는 속방성 제제(1일 2회 복용)이다.

[0006] 통상 서방성 제제(extended release form)는 속방성(immediate release form) 제제에 비해 체내에서 일정한 시간 동안 약물을 지속적으로 방출하기 때문에, 약물의 유효혈중농도를 장기간 유지시켜 속방성 제제를 자주 투여하여 발생하는 혈중농도의 진폭을 감소시키고 그에 따라 부작용도 줄일 수 있으며, 투여빈도를 줄임으로써 환자의 복약순응도(compliance)를 향상시킬 수 있다. 또한, 토파시티닙과 같이 낮은 투여량이 요구되는 약물을 정제로 제조하는 경우 유효성분에 비해 첨가제의 양이 많기 때문에 개별 정제마다 유효성분의 함량 균일성을 확보하는데 어려움이 있어서 보다 많은 함량이 함유되어 함량 균일성 확보가 더 유리하다는 측면에서도 서방성 제제가 요구될 수 있다.

[0007] 토파시티닙을 유효성분으로 하는 서방성 제제에 관해서는 국제공개특허 W02012/100949에 토파시티닙이 방출 조절 제제로 제제화될 수 있다고 언급되어 있으며, 국제공개특허 W02014/147526에 매트릭스 시스템(정제 또는 다중입자), 삼투 시스템, 저장소 시스템 등 통상 서방성 제제를 제조하는 기술을 이용하여 토파시티닙을 유효성분으로 하는 서방성 제제를 제조할 수 있다고 언급하면서 삼투 시스템을 이용한 압출성 코어 시스템을 대표적인

예로 기재하고 있다. 그러나, 토파시티닙의 경우 방출 지속시간이 연장됨에 따라 생체이용률이 감소되어 국제공개특허 W02012/100949와 같이 1일 투여용량인 10mg으로 서방성 제제를 제조하면 속방성 제제와 약동학적 동등성을 확보할 수 없고, 이 문제를 해결하기 위해 초과 용량(11mg)으로 제조된 서방성 제제를 개시하고 있는 국제공개특허 W02014/147526에서도 삼투성 압출성 코어 시스템을 이용한 제제의 경우에만 90% 신뢰구간(CI) 기준 범위 내에서 속방성 제제와 동등한 생체이용률을 보일 뿐 친수성 매트릭스 시스템의 경우에는 초과 용량을 함유하여도 동등한 생체이용률을 확보하지 못하였다. 실제 미국에서 젤잔즈[®] XR(Xeljanz XR)이라는 상품명으로 판매되고 있는 제품이 속방성 제제 1일 투여용량인 10mg을 초과하는 용량인 11mg을 함유하는 OROS(Osmotic Controlled-release Oral Delivery) 제형이다. 하지만, OROS 제형은 그 제조과정이 복잡하여 생산성 및 경제성이 떨어지는 단점이 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0008] (특허문헌 0001) 국제공개특허공보 W02012/100949
- (특허문헌 0002) 국제공개특허공보 W02014/147526

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0009] 이에, 본 발명자는 상기와 같은 문제를 해결하기 위하여 연구한 결과, 서방화제에 추가로 친수성 결합제를 사용하는 경우 속방성 제제 1일 투여용량만으로도 약물이 안정적이면서도 지속적인 방출을 나타내어 속방성 제제와 동등한 생체이용률을 확보할 수 있는 서방성 제제를 제조할 수 있다는 것을 확인하여, 본 발명을 완성하였다.
- [0010] 본 발명은 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 궤양성 대장염 예방 또는 치료용 서방성 제제를 제공하는 것을 해결과제로 하며, 유효성분으로 토파시티닙을 포함하고, 서방화제에 추가로 친수성 결합제를 사용하여 유효성분이 친수성 매트릭스 내에 분산된 형태로 안정적이면서 지속적으로 방출되는 서방성 제제를 제공하는 것을 구체적인 해결과제로 한다.
- [0011] 나아가, 본 발명은 2종 이상의 친수성 기제를 사용하여 현재 시판중인 서방성 제품보다 토파시티닙 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 함량이 낮음에도 불구하고 생체내에서 속방성 제제와 동등한 효과를 나타내고, 그 제조 과정이 간단하여 생산성 및 경제성이 우수한 친수성 매트릭스 제형의 서방성 제제를 제공하는 것을 본 발명의 특별한 해결과제로 한다.

과제의 해결 수단

- [0012] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명에서는 하기와 같은 수단을 개시한다.
- [0013] 일 양태에서, 본 발명은 토파시티닙 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 서방화제 및 친수성 결합제를 포함하는 서방성 제제를 개시한다.
- [0014] 상기 서방화 제제에 있어서, 상기 토파시티닙 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 시트레이트염, 아스파르트산염, 숙신산염, 오로트산염, 팔미트산염, 스테아르산염, 벤조산염, 아스코르빈산염, 올레산염, 술폰산염, 황산염, 도데실황산염, 사이클람산염, 에디실산염, 질산염, 말레산염 또는 인산염 중에서 선택될 수 있다.
- [0015] 상기 서방성 제제에 있어서, 상기 서방화제는 약제학적으로 허용이 가능한 서방화 기제라면 모두 사용할 수 있으며, 바람직하게는 폴리비닐피롤리돈(PVP), 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 히드록시프로필메틸셀룰로오스 스프탈레이트, 메틸셀룰로오스(MC), 카르복시메틸셀룰로오스나트륨(CMC-Na), 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스(HPC), 펙틴, 시클로덱스트린류, 갈락토만난, 폴리에틸렌글리콜(PEG), 에틸셀룰로오스(EC) 및 젤라틴으로 구성된 그룹으로부터 선택된 1종 이상일 수 있다. 보다 바람직하게는 HPMC가 사용될 수 있다.
- [0016] 상기 친수성 결합제는 약제학적으로 허용이 가능한 친수성 결합제라면 모두 사용할 수 있으며, 바람직하게는 미결정셀룰로오스, 슈크로오스, 산화티탄, 히드록시프로필셀룰로오스(HPC), 폴리비닐피롤리돈(PVP), 옥수수 전분 및 유당수화물로 구성된 그룹으로부터 선택된 1종 또는 2종 이상일 수 있다. 바람직하게는 HPC, PVP 또는 이들

의 조합일 수 있다.

- [0017] 상기 친수성 결합제의 2종 조합시, 선택된 2종의 혼합 비율이 1:4 내지 4: 1일 수 있다.
- [0018] 상기 서방성 제제에 있어서, 토파시티닙이 10mg 포함될 수 있다.
- [0019] 상기 서방성 제제에 있어서, 상기 친수성 결합제는 제제 총 중량 기준으로 5.0~20.0중량%로 포함될 수 있다.
- [0020] 상기 서방성 제제에 있어서, 상기 토파시티닙은 친수성 매트릭스 내에 분산된 형태일 수 있다.
- [0021] 다른 양태에서, 본 발명은 토파시티닙 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염; 서방화제로 히드록시프로필셀룰로오스(HPMC); 친수성 결합제로 히드록시프로필셀룰로오스(HPC) 및 폴리비닐피롤리돈(PVP); 희석제로 유당 일수화물; 및 활택제로 스테아르산 마그네슘을 포함하는 서방성 제제를 개시한다.
- [0022] 또 다른 양태에서, 본 발명은 주성분 토파시티닙 또는 그 약제학적으로 허용되는 염 및 기타 첨가제를 혼합하여 혼합물을 제조하는 단계; 상기 혼합물을 압축, 정립하여 과립화하는 단계; 상기 과립물을 타정하는 단계; 및 상기 나정을 코팅하는 단계를 포함하는 서방성 제제의 제조방법을 개시한다.

발명의 효과

- [0023] 본 발명에 따른 서방성 제제는 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 궤양성 대장염 예방 또는 치료 효과를 나타낸다. 보다 특별하게는, 서방화제에 추가로 친수성 결합제를 사용함으로써 유효성분이 안정적이면서도 지속적인 방출을 나타내어 속방성 제제 1일 투여용량과 동일한 함량만으로도 동등한 생체이용률을 나타낼 수 있다. 특히, 시판 중인 OROS 제품에 비해 제조 과정이 비교적 간단하여 생산성 및 경제성이 우수한 서방성 제제를 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0024] 도 1은 본 발명의 서방성 제제, 1종의 친수성 결합제만을 포함한 서방성 제제 및 시판 서방성 제품의 용출률을 비교한 그래프이다.
- 도 2는 본 발명의 서방성 제제 및 시판 속방성 제품의 PK 프로파일을 비교한 그래프이다.
- 도 3은 본 발명의 서방성 제제의 식전 vs 식후 PK 프로파일을 비교한 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0025] 본 발명은, 기존 알려진 토파시티닙 서방성 제제의 경우 속방성 제제 1일 투여용량을 초과하는 함량을 함유하며, 제조과정이 복잡한 OROS 제형인데 반해, 서방화제에 추가로 친수성 결합제를 사용하여 친수성 매트릭스의 점도를 조절하면 속방성 제제 1일 투여용량과 동일한 함량만으로도 동등한 효과를 나타낼 수 있는 서방성 제제를 간단한 제조과정을 통해 제조할 수 있음에 기초하여 이루어진 것이다.
- [0026] 특히, 1종의 친수성 결합제만을 사용할 경우 용출이 너무 늦어지거나 초기 용출이 너무 빠르게 진행되는 데 반해 2종 이상의 친수성 결합제 조합, 예를 들어 히드록시프로필셀룰로오스(HPC) 및 폴리비닐피롤리돈(PVP)를 조합하는 경우 친수성 매트릭스로부터 활성성분인 토파시티닙이 안정적이면서도 지속적으로 용출이 가능하다는 점에 기초한 것이다.
- [0027] 본 발명에 따라, 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 궤양성 대장염 예방 또는 치료용 서방성 제제는 토파시티닙 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 서방화제 및 친수성 결합제를 포함한다.
- [0028] 본 발명에 따르면, 미국약전(USP)에 따른 제2법 패들법(50rpm)에 따라 900 ml 인산칼륨 완충액으로 pH 6.8 및 37°C 조건에서 적절한 시간에 얻어진 용출액을 여과한 후 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 측정하였을 때, 본 발명의 서방성 제제는 2시간에서의 제제로부터의 약물 용출률이 45% 이하, 3시간에서의 제제로부터의 약물 용출률이 55% 이상 80% 이하이다.
- [0029] 본 발명의 사용가능한 토파시티닙은 토파시티닙 유리 염기 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 산부가염(이하, 명세서에서는, 특별히 다르게 표시되지 않는 한, 토파시티닙 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 '토파시티닙'로 통칭한다)이 포함될 수 있으며, 예를 들어, 시트레이트염, 아스파르트산염, 숙신산염, 오로트산염, 팔미트산염, 스테아르산염, 벤조산염, 아스코르빈산염, 올레산염, 술폰산염, 황산염, 도데실황산염, 사이클람산염, 에디실산염, 질산염, 말레산염, 인산염을 들 수 있으며, 이 중에서 시트레이트염이 가장 바람직하다.

- [0030] 본 발명의 서방성 제제에 사용되는 서방화제는 약제학적으로 허용이 가능한 서방화제라면 모두 사용할 수 있으며, 바람직하게는 폴리비닐피롤리돈(PVP), 셀룰로오스폴리머 예를 들어, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 메틸셀룰로오스(MC), 카르복시메틸셀룰로오스나트륨(CMC-Na), 히드록시에틸셀룰로오스 또는 히드록시프로필셀룰로오스(HPC), 펙틴, 시클로덱스트린류, 갈락토만난, 폴리 에틸렌글리콜(PEG), 에틸셀룰로오스(EC) 및 젤라틴으로 구성된 그룹으로부터 선택된 1종 이상일 수 있다. 보다 바람직하게는 HPMC가 사용될 수 있다.
- [0031] 상기 친수성 결합제는 약제학적으로 허용이 가능한 친수성 결합제라면 모두 사용할 수 있으며, 바람직하게는 미결정셀룰로오스, 슈크로오스, 산화티탄, 히드록시프로필셀룰로오스(HPC), 폴리비닐피롤리돈(PVP), 옥수수 전분 및 유당수화물로 구성된 그룹으로부터 선택된 1종 또는 2종 이상일 수 있다. 바람직하게는 HPC, PVP 등이고, 가장 바람직하게는 HPC와 PVP의 조합일 수 있다. 특히, 저점도의 HPC를 사용하면 더욱 바람직한 서방 효과를 얻을 수 있고, 바람직하게는 2% 수용액을 20℃로 Brookfield viscometer 이용하여 측정된 점도가 6.0-10.0 mPa*s이다.
- [0032] 본 발명의 서방성 제제는 친수성 매트릭스 내에 토파시티닙이 분산된 형태로, 생체 내의 소화관에서 수용성 매질과 친수성 매트릭스가 반응하여 정제의 바깥 외층부터 겔층의 막을 형성하며, 이 겔층의 막을 통해서 토파시티닙이 일정 시간 동안 서서히 방출된다. 본 발명의 서방성 제제는 서방화제에 추가로 친수성 결합제를 사용하여 안정적이면서 일정한 속도로 유효성분인 토파시티닙이 방출하는 것이 가능하다.
- [0033] 상기 친수성 결합제는 제제 총 중량 기준으로 5.0~20.0중량%로 포함될 수 있으며, 바람직하게는 10.0~17.5중량%로 포함될 수 있다. 친수성 결합제가 5.0중량% 미만인 경우 지속적인 용출이 가능하도록 친수성 매트릭스의 점도를 조절하기에 부족하고, 20.0중량%를 초과하는 경우 비경제적이고, 친수성 결합제의 과도한 양으로 인해 과립의 제조 공정상 문제를 일으킬 소지가 있으며, 단위 제형의 전체 중량이 커져 복용에 불편을 초래하기 때문이다. 또한, 상기 친수성 결합제를 2종 이상 혼합하는 경우 그 혼합 비율은 1~4 : 4~1가 바람직하다. 특히, 그 혼합 비율이 2:3이 가장 바람직하다.
- [0034] 본 발명의 서방성 제제는 추가적으로 약제학적으로 허용되는 첨가제, 예를 들어 희석제, 착색제, 감미제, 계면활성제, 활택제, 안정화제 등을 포함할 수 있다.
- [0035] 상기 희석제는 유당류, 미결정 셀룰로오스류, 전분류 등을 포함할 수 있으며, [0036] 구체적으로 유당류에는 유당 일수화물, 유당 무수물, 분무건조 유당 일수화물 등이 있고, 미결정 셀룰로오스류에는 미결정 셀룰로오스, 실리카이트화 미결정 셀룰로오스 등이 있으며, 전분류에는 옥수수전분, 전호화 전분 등이 있으나 이에 한정되지는 않는다.
- [0036] 상기 착색제로는 산화티탄, 황산산화철 또는 FD&C에서 추천된 색소 중에서 선택된 1종 이상이 포함될 수 있다.
- [0037] 상기 감미제로는 수크랄로스, 수크로스, 텍스트로스, 과당, 포도당, 액체포도당 또는 말토스 중에서 선택된 1종 이상이 포함될 수 있다.
- [0038] 상기 활택제로는 탈크, 스테아릴푸마레이트, 스테아르산마그네슘 또는 수소화 피마자유 등이 사용될 수 있다.
- [0039] 본 발명의 서방성 제제는 약제학적으로 사용 가능한 필름 코팅을 포함할 수 있다. 상기 필름 코팅은 히프로멜로오스(hyperomellose), 이산화티타늄(titanium dioxide), PEG, 산화철(iron oxide), 탈크(talc) 등의 일반적으로 경구용 제제의 코팅에 사용되는 첨가제들 중에서 1종 이상을 선택하여 사용할 수 있다.
- [0040] 본 발명의 서방성 제제는 다양한 제형으로 제조될 수 있다. 예를 들어 나정, 코팅정, 다층정 또는 유크정 등의 정제, 분말제, 과립제 또는 캡슐제 등으로 제형화될 수 있으며, 바람직하게는 정제일 수 있다.
- [0041] 본 발명의 서방성 제제는 약 5 내지 15mg의 토파시티닙, 바람직하게는 10mg의 토파시티닙을 포함할 수 있으며, 투여 경로가 적절하게 조절될 수 있으나 바람직하게는 경구 투여될 수 있다.
- [0042] 본 발명은 또한 서방성 제제의 제조 방법을 제공한다. 한 구체예로서, 본 발명의 서방성 제제의 제조 방법은
- [0043] (1) 주성분 토파시티닙 또는 그 약제학적으로 허용되는 염 및 기타 첨가제를 혼합하여 혼합물을 제조하는 단계;
- [0044] (2) 상기 혼합물을 압축, 정립하여 과립화하는 단계;

[0045]

(3) 상기 과립물을 타정하는 단계; 및

[0046]

(4) 상기 나정을 코팅하는 단계를 포함할 수 있다.

[0047]

이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0048]

실시예 1 내지 4

[0049]

하기 표 1의 구성에 따라 주성분인 토포시티닙 아스파르트산염, 희석제인 유당 일수화물, 서방화제인 HPMC(Methocel K100LV CR[®]) 및 2종의 친수성 결합제(HPC-L 및 PVP K30)를 혼합한 후 활택제인 스테아르산마그네슘을 추가 투입하여 혼합하였다. 이 혼합물은 건식과립기에서 압축 및 정립하여 건식과립물로 제조한 후 로터리 타정기에서 1정 분량으로 압축하여 타정하였다.

표 1

[0050]

	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4
토포시티닙 아스파르트산염	14.26mg	14.26mg	14.26mg	14.26mg
유당 일수화물	63.85%	63.85%	63.85%	63.85%
Methocel K100LV CR	15%	15%	15%	15%
HPC-L	10%	7.5%	5%	2.5%
PVP K30	2.5%	5%	7.5%	10%
스테아르산 마그네슘	2%	2%	2%	2%
합계	100%	100%	100%	100%

[0051]

비교예 1 및 2

[0052]

하기 표 2의 구성에 따라 주성분인 토포시티닙 아스파르트산염, 희석제인 유당 일수화물, 서방화제인 HPMC(Methocel K100LV CR[®]) 및 1종의 친수성 결합제(HPC-L 또는 PVP K30)를 혼합한 후 활택제인 스테아르산마그네슘을 추가 투입하여 혼합하였다. 이 혼합물은 건식과립기에서 압축 및 정립하여 건식과립물로 제조한 후 로터리 타정기에서 1정 분량으로 압축하여 타정하였다.

표 2

[0053]

	비교예 1	비교예 2
토포시티닙 아스파르트산염	14.26mg	14.26mg
유당 일수화물	63.85%	63.85%
Methocel K100LV CR	15%	15%
HPC-L	12.5%	-
PVP K30	-	12.5%
스테아르산 마그네슘	2%	2%
합계	100%	100%

[0054]

실험예 1. 용출 프로파일 실험

[0055]

실시예 1 내지 4 및 비교예 1과 2에서 제조된 서방성 제제와 현재 시판 중인 젤잔즈 XR정(대조약, 토포시티닙으로 11mg)에 대하여 용출시험을 미국약전(USP) 용출시험 2 회전 패들 장치에서 수행하였다. 구체적으로, 패들의 속도는 50rpm으로 회전시키고, 용해 매체로서 900mL의 pH 6.8 인산칼륨 완충액을 사용하며 완충액의 온도는 37℃로 유지하면서, 시험 중 적절한 시간에 얻어진 용출액을 필터 진행 후 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 방출된 토포시티닙을 분석하여 용출 특성을 조사하고 그 결과를 표 3 및 도 1에 나타내었다.

표 3

[0056]

시간(min)	30	60	120	150	180	210	240	360
대조약	0.25	5.20	34.85	49.41	63.97	71.08	78.19	92.80

비교예 1	8.53	16.97	33.80	41.59	49.37	56.32	63.27	84.67
비교예 2	10.72	23.10	50.62	60.91	71.19	76.84	82.48	89.27
실시예 1	9.89	18.15	36.88	45.74	54.60	62.12	69.63	87.95
실시예 2	10.54	17.32	41.30	51.44	61.57	67.13	73.69	88.47
실시예 3	8.69	18.97	41.18	53.41	63.19	69.27	75.89	90.20
실시예 4	10.04	21.41	44.78	54.41	64.04	71.38	78.71	88.91

[0057] 토파시티닙은 BCS Class 3의 약물로 약물의 용해도는 높고, 생체막 투과도가 낮기 때문에 생체내에서 약물의 흡수는 약물 자체의 투과 속도에 의해 결정된다. 본 서방성 제제와 같이 생체막 투과도에 영향을 줄 수 있는 첨가제를 추가로 포함하지 않는 경우 생체내 투과는 토파시티닙의 물리화학적 특성에 따르므로 생체의 용출 결과에 따라 생체내 방출 정도를 예측할 수 있다. 현재 시판되고 있는 젤잔즈 XR정의 Tmax는 3~4h으로 이와 동등한 수준으로 생체내 방출되기 위해서는 생체의 용출 실험에서 2~4h 시점의 용출이 중요하며, 적절하게는 2h에 20~42%, 2.5h에 33~56%, 3h에 46~65%, 3.5h에 55~70%, 4h에 72~76%의 용출을 보이는 것이다.

[0058] 표 3과 도 1의 용출 결과를 보면 본 발명의 서방성 제제인 실시예 1 내지 4의 경우 2~4h 시점에서 대조약인 젤잔즈 XR정과 유사한 용출률(± 10% 이내)을 나타내었다. 그러나, 친수성 결합제를 HPC 1종만 사용한 비교예 1의 경우에는 약물 방출 속도는 일정하게 유지되지만 대조약에 비해 전체적으로 볼 때 용출이 지연되었으며, PVP 1종만 사용한 비교예 2의 경우에는 초반에 빠른 속도로 약물이 방출되고 시간이 지날수록 방출속도가 늦어지는 경향을 보이며 전체적으로 볼 때는 대조약에 비해 용출이 빨리 진행되는 것을 확인하였다. 이를 통해 본 발명의 서방성 제제는 친수성 결합제인 HPC와 PVP를 적절한 비율로 혼합하여 사용함으로써 원하는 용출 패턴을 확보할 수 있었음을 확인하였다.

[0059] **실험예 2. PK 프로파일 시험 (젤잔즈 IR정 5mg BID vs 본 발명의 서방성 제제 QD)**

[0060] 건강한 남성에서 랜덤화된, 개방-라벨, 단일 용량, 2기간, 2처리, 4교차 연구를 진행하였다. 대상체는 투여간 7일의 약효세척 기간을 갖는 토파시티닙의 지속 방출 제제인 본 발명의 실시예 X 및 즉시방출 정제 제제인 젤잔즈 IR정을 수용하였다. 지속 방출 제제는 10mg 단일 용량으로서 제공되었고, 즉시 방출 제제는 단일 용량으로 2개의 5mg정제로서 제공되었으며, 그 PK 프로파일을 비교하고 그 결과를 도 2에 나타내었다. 도 2의 그래프에서 보는 바와 같이, 실제 생체내에서 토파시티닙을 10mg을 함유하는 본 발명의 서방성 제제를 1일 1회 복용한 경우 젤잔즈 IR정 5mg을 1일 2회 복용한 경우와 동등한 Cmax와 AUC를 나타내는 것을 확인하였다.

[0061] **실험예 3. 식전/식후 PK 프로파일 시험 (본 발명의 서방성 제제 QD 식전 vs 식후)**

[0062] 본 발명의 같은 서방성 제제의 식이 영향 평가를 진행하였으며, 그 결과를 표 4 및 도 3에 나타내었다.

표 4

[0063]

	Cmax		AUC	
	90% CI	T/R ratio	90% CI	T/R ratio
식전	94 ~ 118	105	92 ~ 110	100
식후	116 ~ 147	76	97 ~ 108	98

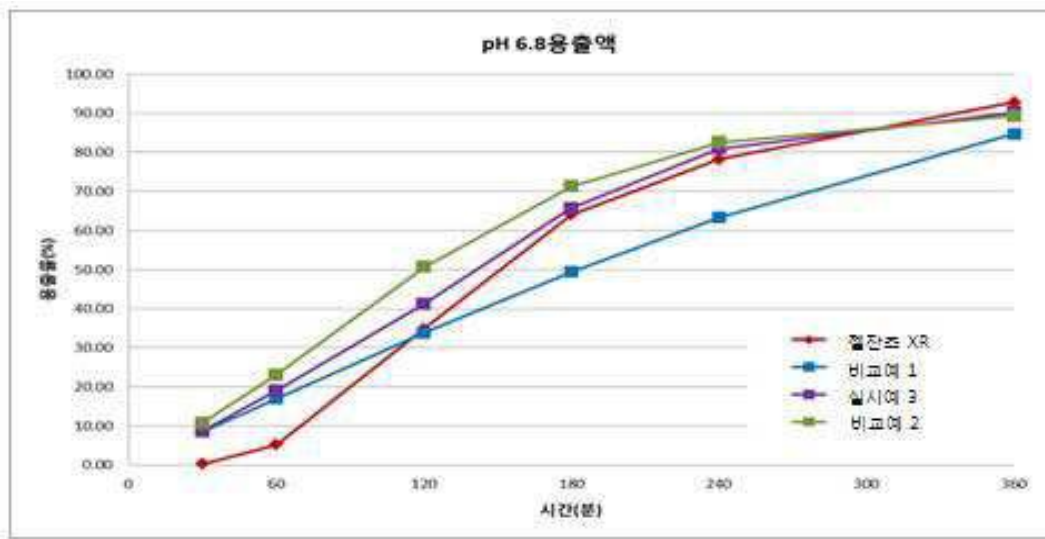
[0064] 표 4와 도 3의 그래프에서 보는 바와 같이, 본 발명의 서방성 제제의 식전 vs 식후 AUC값은 동등한 수준을 나타내었으며, 이는 본 발명의 서방성 제제의 경우 식이에 영향을 받지 않아 서방성 제제가 갖추어야 하는 기준을 확보하였을 의미한다.

산업상 이용가능성

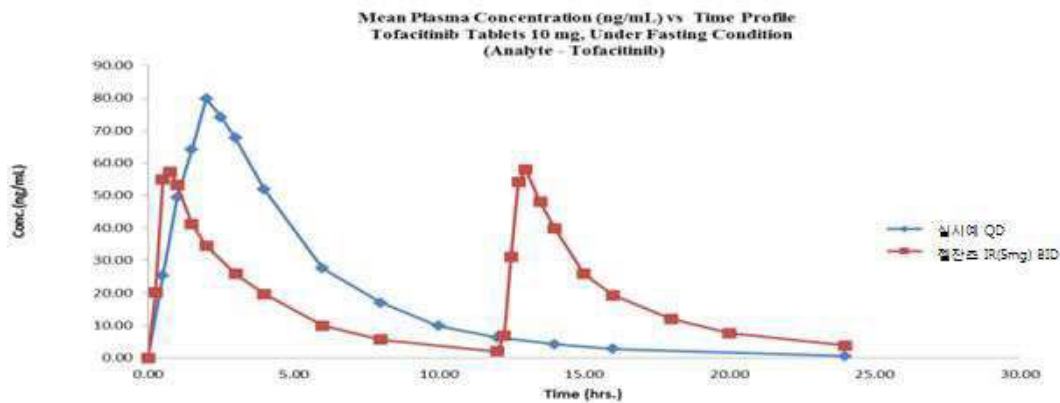
[0065] 본 발명에 따른 서방성 제제는 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 궤양성 대장염 예방 또는 치료 효과를 나타내므로, 제약산업 및 의료현장에서 의약품으로서 이용 가능하다.

도면

도면1



도면2



도면3

