(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0056292
(43) 공개일자 2025년04월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/16 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01) *A61P 7/02* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/1652 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-0139315
(22) 출원일자 2023년10월18일
심사청구일자 2023년10월18일

(71) 출원인
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
(72) 발명자
조정원
대전시 유성구 은구비남로 34, 816-701(노은동, 열매마을아파트 8단지 새미래)
황유림
대전광역시 유성구 궁동로10번길 23, 202호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 공간

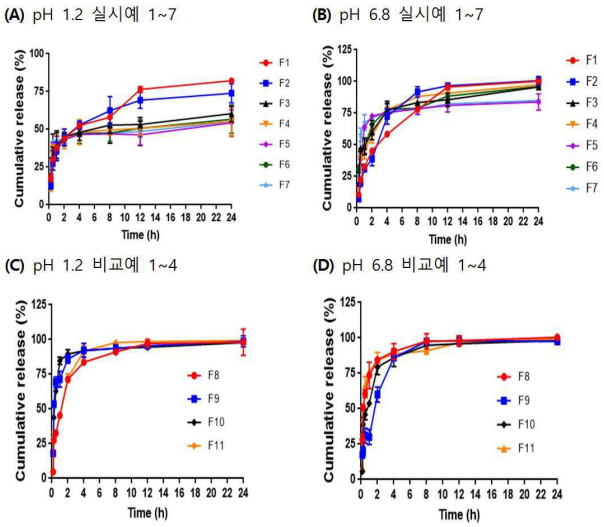
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 **티카그렐러의 생체이용률 개선과 지속 방출을 위한 신규 조성물 및 이의 제조방법**

(57) 요 약

본 발명은 티카그렐러의 생체이용률 개선과 지속 방출 제형을 위한 티카그렐러 자가미세유화 약물전달시스템과 알지네이트 비드를 조합함으로서 티카그렐러의 제제학적 안정성 향상과 함께 서방성 제제로 유용하게 사용될 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 9/1075 (2013.01)
A61K 9/1682 (2013.01)
A61P 7/02 (2018.01)
(72) 발명자
진민기
대전광역시 유성구 온천로 26, 936호(봉명동, 리베라 아이누리2)
유혜림
경기도 수원시 장안구 장안로359번길 20, 203-501(이목동, 수원장안힐스테이트)
송보민
대전광역시 중구 목동로 70, 101동 1201호(목동, 올리브힐아파트)
윤택선
대전광역시 유성구 문화원로10번길 74, GNB 301호 (장대동)
이상래
대전광역시 유성구 문화원로 111, 905호 (봉명동)
제선호
충청북도 청주시 청원구 율봉로201번길 50, 102동 703호 (율량동, 삼정아파트)
김주영
서울특별시 서초구 양재대로2길 90, 206동 1701호

명 세 서

청구범위

청구항 1

티카그렐러가 포함된 자가미세유화 약물전달시스템상을 알지네이트 비드와 조합한 티카그렐러 서방성 제제의 제조방법에 있어서,

오일, 계면활성제 및 보조계면활성제를 혼합하여 유화 조성물을 생성하는 단계 (1단계);

상기 1단계의 유화 조성물에 티카그렐러를 첨가하여 자가유화약물 약물전달시스템상을 제조하는 단계 (2단계);

상기 2단계의 자가미세유화 약물전달시스템상에 1~4 w/v% 알지네이트 수용액을 넣어 초음파 분산기로 유화시키는 단계 (3단계);

상기 3단계의 유화 조성물을 0.1~0.3 M $CaCl_2$ 용액에 교반하면서 적가하여 비드를 제조하는 단계 (4단계); 및

상기 4단계의 비드를 건조하여 티카그렐러가 함유된 알지네이트 비드를 제조하는 단계 (5단계);

를 포함하는 것을 특징으로 하는 티카그렐러 서방성 제제의 제조방법.

청구항 2

청구항 제1항에 있어서,

상기 오일은 카프릴릭/카프릴산 글리세라이드류, 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트 및 글리세릴 모노올리에이트로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 티카그렐러가 함유된 알지네이트 비드의 서방성 제제의 제조방법.

청구항 3

청구항 제1항에 있어서,

상기 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체류 및 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 중 1종 이상인 것을 특징으로 하는 티카그렐러가 함유된 알지네이트 비드의 티카그렐러 서방성 제제의 제조방법.

청구항 4

청구항 제1항에 있어서,

상기 보조계면활성제는 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르, 테트라글리콜, 프로필렌글리콜 및 폴리에틸렌글리콜로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 티카그렐러가 함유된 알지네이트 비드의 티카그렐러 서방성 제제의 제조방법.

청구항 5

청구항 제1항에 있어서,

상기 오일은 카프릴릭/카프릴산 글리세라이드류 (Capmul MCM)이고,

상기 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체류 (Cremophor EL)이며,

상기 보조계면활성제는 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르 (Transcutol P)인 것을 특징으로 하는 티카그렐러가 함유된 알지네이트 비드의 티카그렐러 서방성 제제의 제조방법.

청구항 6

청구항 제1항에 있어서,

상기 5단계의 비드 건조 시 건조 온도는 40 ℃ 오븐에서 4 시간 건조하는 것을 특징으로 하는 티카그렐러가 함

유된 알지네이트 비드의 서방성 제제의 제조방법.

청구항 7

청구항 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 제조방법으로 제조된 티카그렐러가 함유된 알지네이트 비드를 포함하는 경구 투여용 약제학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 티카그렐러가 함유된 알지네이트 비드의 서방성 제제는 티카그렐러가 2 시간에 45 % 이하, 4 시간에 50 ~ 80 %, 24 시간에 80 % 이상의 지속적인 방출 특성을 갖는 것이 특징인 경구 투여용 약제학적 조성물.

발명의 설명

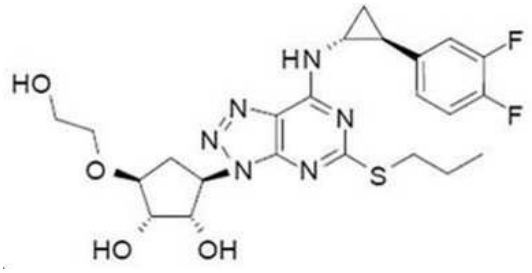
기 술 분 야

[0001] 본 발명은 티카그렐러의 생체이용률을 개선과 지속 방출을 위한 티카그렐러 함유 자가미세유화 약물전달시스템의 알지네이트 비드 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 티카그렐러 (Ticagrelor)는 통상적으로는 (1S,2S,3R,5S)-3-[7-[[(1R,2S)-2-(3,4-디플루오로페닐)시클로프로필]아미노]-5-(프로필티오)-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일]-5-(2-하이드록시에톡시)-1,2-시클로펜탄디올이라고 명명되며, 하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물이다.

[0003] [화학식 1]

[0004] 

[0005] 티카그렐러는 혈소판이 서로 달라붙는 것을 차단하여 혈전 형성을 방지하는 항혈소판제로, 혈소판응집억제 작용을 통해 심혈관 질환 위험이 잠재된 환자의 위험률을 낮출 수 있는 약물이다. 티카그렐러는 심근경색, 뇌졸중, 심혈관계 사망을 예방하기 위해 심근경색 병력이 있거나 급성 관상동맥증후군 (ACS) 환자에게 사용되는 $P2Y_{12}$ 혈소판 억제제이다. 시판되는 약으로 브릴린타® (Brilinta®)로 1일 2회 복용을 권장하고 있으며 급성관상동맥증후군[불안정성 협심증, ST 분절 비상승 심근경색 (NSTEM) 또는 ST 분절 상승 심근경색 (STEMI) 환자에 있어서, 약물치료, 관상중재시술 (PCI) 또는 관상동맥회로 우회술 (CABG)을 받은 환자를 포함]인 성인 환자에서 아스피린과 병용하여, 혈전성 심혈관 질환(심혈관 이상으로 인한 사망, 심근경색, 뇌졸중)의 발생률 감소 용도로 사용되고 있다.

[0006] 그러나, 상기 티카그렐러는 생물약제학적 분류체계 (biopharmaceutics classification system; BCS)에 의거하여 class 4에 속하는 약물로서 용해도가 낮아 위장관 내 약물 방출이 적으며, 장관 투과도가 낮아 위장관 점막을 통한 흡수가 적게 되어 생체이용률이 낮은 단점이 있다.

[0007] 티카그렐러의 생체이용률을 높이고 안정성이 강화된 약물전달시스템을 유지하면서 복용 횟수를 줄여 환자의 복약순응도를 높이고, 약효의 지속시간도 늘릴 수 있는 조성물의 개발이 필요하다.

[0008] 마이크로에멀전 (microemulsion)은 난용성 약물의 가용화와 생체 이용률의 개선을 위한 효과적인 수단으로 수상, 유상, 계면활성제 및 보조계면활성제로 이루어진 극성 또는 비극성 용매에 난용성인 약물의 가용화를 위해 나노입자로 제조되어 용출률 등을 개선하는 수단으로 응용된다. 마이크로에멀전의 경우 유적의 평균 크기가 50 nm 정도로 작기 때문에 광학적으로는 투명하고 열역학적으로 안정하여 상 분리가 쉽게 일어나지 않아 많은

기계적인 에너지가 들어가는 제제와는 달리 적은 힘만으로도 짧은 시간 안에 자발적으로 형성된다는 장점이 있다.

[0009] 자가미세유화 약물전달시스템 (Self Microemulsifying Drug Delivery System)이란 체액과 같은 수상을 만나면 위장관운동과 같은 약한 힘 등에 의해서도 쉽게 마이크로에멀전을 형성하는 약물전달시스템을 말한다. 자가미세유화 약물전달시스템은 일반 유화제제에 비해 매우 안정하며 적절한 조성에 따라 약물의 용해도 및 생체이용률을 크게 증가시킬 수 있으며 약물의 안정성과 신속한 약효의 발현, 함량의 균일성과 이에 따른 균일한 약효의 발현과 취급, 제조의 편리성 등을 제공할 수 있어 사용이 제한되었던 약물들의 효율적인 사용을 증대시킬 수 있는 유용한 수단이다.

[0010] 또한, 자가미세유화 약물전달 시스템을 이용할 경우 마이크로에멀전의 구성 성분 중 물이 배제되었기 때문에 부피를 줄일 수 있고 물에 의한 약물의 분해도 방지할 수 있으며 캅셀 층과 물과의 상호작용을 배제할 수 있어 연질캅셀에 충진이 가능하다.

[0011] 최근 사용되는 자가미세유화 약물전달시스템은 마이크로에멀전의 구성 성분 중에 수상이 제거된 액체 상태의 균일한 혼합물로서 복용 후, 위장관의 운동하에 체액 등 수상과 만나면 빠르게 자가 에멀젼화 되어 분산이 되므로 신속한 약물 용출을 기대할 수 있다. 또한, 마이크로에멀전의 단점인 분산된 후 위장 내의 점막과 약물의 접촉으로 인해 생기는 자극을 줄여줄 뿐만 아니라 구성들 중에 수상이 제거된 상태로 투여되므로 제제의 부피를 줄일 수 있는 장점도 있다. 자가미세유화 약물전달시스템으로 형성된 나노 미립자들은 위장관내 점막을 쉽게 통과할 수 있다. 하지만, 이러한 자가미세유화 약물전달시스템은 액상이므로 주로 연질캡슐에 충진되어 사용하게 되는데, 이는 제조시 단가가 상승되고 복용과 보관에 불편함의 단점이 있다.

[0012] 종래 선행기술로서 한국등록특허 제10-2007731호에는 티카그렐러를 포함하는 자가 미세유화 약물전달시스템 조성물이 기재되어 있으며, 오일로 Capmul MCM, 계면활성제로 크레모포어 EL (Cremophor EL), 보조계면활성제로 트랜스큐톨 P (Transcutol P)를 사용하는 것이 개시되어 있다. 해당 발명에서는 경구 투여 시 티카그렐러가 안정한 에멀젼 상태로 존재하도록 하여 티카그렐러의 생체이용률을 향상시킬 수 있음을 확인하였으나 티카그렐러의 지속 방출을 나타내는 서방성을 충분히 구현하지 못하는 문제점이 있다.

[0013] 중국공개특허 CN 103860504 A에는 경구 투여용 티카그렐러 서방성 제제가 기재되어 있으며, 지속방출작용 보조원료는 셀룰로오즈 및 그 유도체, 알긴산, 전분 및 그 유도체에서 선택되는 점이 기재되어 있고, 티카그렐러 서방성 제제는 약물이 12-24시간 지속되고 환자로 하여금 매일 한 번 복용할 수 있음이 개시되어 있다. 대만공개특허 TW 201946632 A에 감마-오리자놀 자가미세유화 혼합물 (gamma-oryzanol self-emulsifying mixture)을 포함하는 알지네이트 비드 및 그 제조방법이 개시되어 있다.

[0014] 본 발명자들은 티카그렐러의 난용성을 개선하고 생체이용률을 향상시킬 수 있는 연구를 진행한 결과, 티카그렐러의 자가미세유화 약물전달시스템을 알지네이트 비드와 조합함으로써 티카그렐러의 안정성 증가와 함께 서방성 제제를 제조하여 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0015] (특허문헌 0001) 한국등록특허 제10-2007731호, 티카그렐러를 포함하는 자가 미세유화 약물전달시스템 조성물 및 이의 제조방법 (등록일 2019. 7. 31.)

(특허문헌 0002) 중국공개특허 CN 103860504 A, Slow/controlled-release preparation of ticagrelor (공개일 2014. 6. 18.)

(특허문헌 0003) 대만공개특허 TW 201946632 A, 감마-미강 푸르푸릴알코올 자가유화 알긴산 미립구 및 이의 제조방법 (공개일, 2019. 12. 16.)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0016] 본 발명의 목적은, 생체이용률 개선을 위한 티카그렐러의 자가미세유화 약물전달시스템상을 알지네이트 비드와

조합함으로써 지속 방출 제형 특성을 갖는 경구 투여용 약제학적 조성물이다.

[0017] 본 발명의 티카그렐러 함유 자가미세유화 약물전달시스템상이 봉입된 알지네이트 비드는 티카그렐러가 2 시간에 45 % 이하, 4 시간에 50 ~ 80 %, 24 시간에 80 % 이상의 지속적인 방출특성을 갖는 경구 투여용 약제학적 조성물이다.

과제의 해결 수단

[0018] 본 발명은 생체이용률 개선을 위한 티카그렐러가 포함된 자가미세유화 약물전달시스템상을 알지네이트 비드와 조합한 서방성 제제에 관한 것이다.

[0019] 본 발명은 티카그렐러의 생체이용률 개선을 위한 티카그렐러가 포함된 자가미세유화 약물전달시스템상을 알지네이트 비드를 포함하는 경구 투여용 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0020] 본 발명은 티카그렐러가 포함된 자가미세유화 약물전달시스템상의 알지네이트 비드의 제조방법으로서,

[0021] 오일, 계면활성제 및 보조계면활성제를 혼합하여 유화 조성물을 생성하는 단계 (1단계);

[0022] 상기 1단계의 유화 조성물에 티카그렐러를 첨가하여 자가유화약물 약물전달시스템상을 제조하는 단계 (2단계);

[0023] 상기 2단계의 자가유화약물 전달시스템상에 알지네이트 수용액을 넣어 초음파 분산기로 유화시키는 단계 (3단계);

[0024] $CaCl_2$ 수용액에 상기 3단계의 유화 조성물을 교반하면서 적가하여 비드를 제조하는 단계 (4단계); 및

[0025] 상기 4단계의 비드를 건조하여 티카그렐러 알지네이트 비드를 제조하는 단계(5단계); 를 포함하는 제조방법에 관한 것이다.

[0026] 상기 1 ~ 2단계의 티카그렐러가 포함된 자가미세유화 약물전달시스템상의 구성과 이의 제조방법은 본 발명자가 특허등록을 받은 한국등록특허 제10-2007731호에 개시되어 있다.

[0027] 상기 티카그렐러가 포함된 자가미세유화 약물전달시스템상에서 오일은 카프릴릭/카프릴산 글리세라이드류, 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트 및 글리세릴 모노올리에이트로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있으며, 더욱 바람직하게는 카프릴릭/카프릴산 글리세라이드류 (Capmul MCM)이다.

[0028] 상기 티카그렐러가 포함된 자가미세유화 약물전달시스템상에서 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체류 및 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 중 1종 이상일 수 있으며, 더욱 바람직하게는 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체류 (Cremophor EL)이다.

[0029] 상기 티카그렐러가 포함된 자가미세유화 약물전달시스템상에서 보조계면활성제(공계면활성제)는 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르, 테트라글리콜, 프로필렌글리콜 및 폴리에틸렌글리콜로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있으며, 바람직하게는 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르 (Transcutol P)이다.

[0030] 상기 티카그렐러가 포함된 자가미세유화 약물전달시스템상에서 오일은 카프릴릭/카프릴산 글리세라이드류 (Capmul MCM)이고, 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체류 (Cremophor EL)이며, 보조계면활성제는 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르 (Transcutol P)이다.

[0031] 상기 3단계의 자가유화약물 전달시스템상에 2 w/v% 알지네이트를 넣어 초음파 분산기로 유화시키는 단계에서 알지네이트 수용액의 농도는 1 ~ 4 w/v% 농도를 사용하며, 바람직하게는 2 w/v% 농도를 사용한다.

[0032] 상기 4단계의 비드 제조 시 사용하는 $CaCl_2$ 용액은 0.1 ~ 0.3 M을 사용하며, 바람직하게는 0.2 M $CaCl_2$ 용액을 사용한다.

[0033] 상기 5단계의 비드 건조 시 건조 온도는 40 ℃ 오븐에서 4 시간 건조한다.

[0034] 이하, 본 발명을 더 상세하게 설명한다.

[0035] 본 발명에서 '자가미세유화 약물전달시스템 (self-microemulsifying drug delivery systems) 조성물'이란 물이나 생체 내 체액과 접촉하여 활성 성분이 용해된 마이크로에멀전을 형성하는 조성물을 말한다. 본 발명의 자가 미세유화 약물전달시스템 조성물은 자가 미세유화 되어 안정한 에멀젼 상태로 존재함으로써, 활성 성분의 난용성과 낮은 장관 투과도를 개선하여, 생체이용률을 향상시킬 수 있는 효과가 있다.

[0036] 본 발명에서 '유화 조성물'이란 활성 성분인 티카그렐러를 용해시키고 수상과 접촉 시 티카그렐러 마이크로에멀전을 형성될 수 있도록 하는 조성물을 말한다.

[0037] 상기 오일, 계면활성제 및 보조계면활성제를 혼합하여 유화 조성물을 제조한 후 활성 성분 티카그렐러를 첨가하여 액상의 자가미세유화 약물전달시스템 조성물을 제조할 수 있다.

[0038] 상기 유화 조성물과 티카그렐러는 10:1 내지 4:1의 중량비로 혼합될 수 있다. 유화 조성물과 티카그렐러의 중량비가 4:1인 경우에 비해 티카그렐러의 양이 증가하면 티카그렐러가 유화 조성물에 충분히 용해되지 못하며 투여 후 수상과 접촉 시 침전 형성이 많아지고 불투명 정도가 높아 바람직하지 않다. 또한, 상기 유화 조성물과 티카그렐러의 중량비 10:1인 경우에 비해 티카그렐러의 양이 적으면 유화 조성물의 양이 많기 때문에 복용에 불편한 문제가 있다.

[0039] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 상기 자가 미세유화 약물전달시스템 조성물을 포함하는 경구 투여용 약제학적 조성물을 제공한다.

[0040] 상기 약제학적 조성물은, 급성관상동맥증후군, 뇌졸중 등의 혈전으로 인한 질환 치료 등에 우수한 효과를 나타낼 수 있다.

[0041] 본 발명의 약제학적 조성물은 경구 투여용 제형, 예를 들면, 정제, 트로키제 (troches), 로진지 (lozenge), 수용성 또는 유성현탁액, 조제분말 또는 과립, 에멀젼, 경질 또는 연질캡슐, 시럽 또는 엘릭실제 (elixirs) 등으로 제제화된다. 정제 및 캡슐 등의 제형으로 제제화하기 위해, 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 첨가제로서, 락토오스, 사카로오스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아밀로펙틴, 셀룰로오스 또는 젤라틴과 같은 결합제; 디칼슘 포스페이트와 같은 부형제; 옥수수 전분 또는 고구마 전분과 같은 붕괴제; 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 스테아릴푸마르산 나트륨과 같은 활택제가 함유될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 상기 성분들 이외에 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[0042] 본 발명의 약제학적 조성물의 적합한 투여량은 환자의 질환 종류, 질환의 경중, 제형의 종류, 환자의 연령, 성별, 체중, 건강 상태, 식이, 약제학적 치료용 조성물의 투여 시간 및 투여 방법, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들에 의해 다양하게 처방될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 약제학적 조성물의 투여량은 성인 기준으로 1 일당 0.001 ~ 100 mg/kg이고, 보다 바람직하게는 0.01 ~ 80 mg/kg (체중)이며, 가장 바람직하게는 0.1 ~ 60 mg/kg (체중)이다. 또한, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정 시간 간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.

발명의 효과

[0043] 본 발명에 따른 티카그렐러의 생체이용률 개선을 위한 티카그렐러 자가미세유화 약물전달시스템과 지속 방출 제형을 위한 알지네이트 비드를 조합함으로써, 티카그렐러의 서방성 제제로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0044] 도 1은 본 발명 실시예 1 내지 4, 비교예 1 내지 4의 조성으로 제조된 알지네이트 비드의 시험관 내 약물 방출률(%)을 나타낸 결과이다. (A: pH 1.2 완충용액, B: pH 6.8 완충용액)

도 2는 본 발명 실시예 1의 티카그렐러가 포함된 알지네이트 비드 형성 주사전자현미경 사진이다. (A: 50배 사진, B: 300배 사진)

도 3은 티카그렐러, 칼슘 클로라이드, 알지네이트 원료 및 자가미세유화 약물전달시스템과 티카그렐러가 함유되지 않은 알지네이트 비드(Blank bead)와 자가미세유화약물전달시스템인 티카그렐러가 함유된 알지네이트 비드(실시예 1)에 대한 시차주사열량기 (DSC N-650, SCINCO)로 측정 결과이다.

도 4는 본 발명 티카그렐러가 함유된 알지네이트 비드 (실시예 1)의 IR 스펙트럼을 적외선 분광기 (PerkinElmer, Spectrum Two FT-IR)로 분석 결과이다.

도 5는 티카그렐러가 함유된 알지네이트 비드 (실시예 1)의 팽윤 시험에 따른 무게 변화율을 나타낸 것이다.

도 6은 티카그렐러가 함유된 알지네이트 비드의 시험관 내 약물 방출(%)을 나타낸 결과이다. (A: pH 1.2 완충용액, B: pH 4.0 완충용액, C; pH 6.8 완충용액, D: 정제수)

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0045] 이하 본 발명의 바람직한 실시예를 상세히 설명하기로 한다. 그러나, 본 발명은 여기서 설명되는 실시예에 한정되지 않고 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 오히려, 여기서 소개되는 내용이 철저하고 완전해지고, 당업자에게 본 발명의 사상을 충분히 전달하기 위해 제공하는 것이다.

[0046] **<실시예 1 내지 2. 티카그렐러를 용해하는 오일의 조성과 양에 따른 알지네이트 비드 제조>**

[0047] 표 1의 조건으로 티카그렐러를 자가미세유화 약물전달시스템과 Cremophor EL에 녹여 제조하였다. 하기 표 1의 조건으로 티카그렐러를 자가미세유화 약물전달시스템에 완전히 용해시켜 자가미세유화 약물전달시스템상을 제조하고, 2 w/v% 알지네이트 2 mL을 넣어 초음파 분산기를 통해 유화시켜 제조하였다. 상기 용액을 500 rpm으로 교반 중인 0.2 M $CaCl_2$ 용액에 0.2 mL/min의 속도로 떨어뜨린다. 떨어뜨린 후 100 rpm에서 30분 동안 추가 교반함으로써 비드를 경화한다. 티카그렐러 알지네이트 비드를 필터로 여과한 후, 정제수로 세척한다. 세척한 비드를 40℃의 오븐에서 건조하여 제조하였다.

표 1

[0048]

구분	SMEDDS (mg)	Cremophor EL (mg)	티카그렐러 (mg)	2 w/v % 알지네이트 용액 (mL)	약물봉입률 (%)	약물탑재량 (%)
실시예 1 (F1)	220	-	55	2	88.4 ± 3.2	16.5 ± 3.0
실시예 2 (F2)	275	-	55	2	86.9 ± 2.5	13.9 ± 3.5
실시예 3 (F3)	330	-	55	2	73.7 ± 3.5	10.0 ± 2.6
실시예 4 (F4)	385	-	55	2	71.2 ± 4.2	8.5 ± 3.1
실시예 5 (F5)	440		55	2	65.0 ± 5.6	6.9 ± 4.0
실시예 6 (F6)	495		55	2	59.8 ± 4.2	5.8 ± 2.0
실시예 7 (F7)	550		55	2	56.2 ± 4.8	4.9 ± 2.5
비교예 1 (F5)	-	250	15	2	47.7 ± 6.1	3.7 ± 4.9
비교예 2 (F6)	-	100	15	2	64.7 ± 3.2	6.1 ± 2.1
비교예 3 (F7)	-	100	10	2	63.1 ± 2.9	4.2 ± 1.4
비교예 4 (F8)	-	250	10	2	48.5 ± 1.8	2.4 ± 0.7

표 2

[0049]

구분	pH 1.2 버퍼에서 2시간째 약물 방출 (%)	pH 6.8 버퍼에서 4시간째 약물 방출 (%)	pH 6.8 버퍼에서 24시간째 약물 방출 (%)
실시예 1 (F1)	43.87 ± 1.75	58.43 ± 0.89	100.29 ± 1.0
실시예 2 (F2)	44.55 ± 5.65	72.42 ± 6.12	100.67 ± 3.21
실시예 3 (F3)	44.88 ± 2.97	77.44 ± 5.32	95.75 ± 2.23
실시예 4 (F4)	43.8 ± 6.65	77.6 ± 2.64	97.49 ± 2.65
실시예 5 (F5)	43.3 ± 2.35	75.37 ± 3.65	83.80 ± 2.82
실시예 6 (F6)	43.04 ± 1.47	78.21 ± 6.39	96.07 ± 6.11
실시예 7 (F7)	43.8 ± 4.24	76.51 ± 5.21	84.99 ± 2.97
비교예 1 (F8)	71.28 ± 0.46	90.43 ± 5.55	100.42 ± 2.21
비교예 2 (F9)	86.0 ± 3.06	86.12 ± 2.23	97.6 ± 1.33
비교예 3 (F10)	89.64 ± 3.11	86.06 ± 6.32	98.18 ± 1.27
비교예 4 (F11)	72.48 ± 2.97	88.74 ± 3.53	99.53 ± 1.09

[0050] 상기 표 1에서 확인되는 바와 같이, 티카그렐러가 탑재된 알지네이트 비드는 SMEDDS의 양, SMEDDS가 아닌 다른

오일의 양에 따라 약물봉입률 및 약물 방출에 많은 영향을 받았다. SMEDDS로 제조한 비드의 경우, 약물봉입률은 실시예 1에서 88 %로 가장 높은 봉입률을 보였고, 실시예 1에서 16.5 %로 가장 높은 약물탑재량을 갖는 것을 확인하였다. 실시예 1~7을 통해 SMEDDS의 양이 적을수록 약물봉입률이 증가하는 것을 확인하였다. 비교예 1~4의 경우, 봉입률이 47.7~64.7 %로 SMEDDS로 제조한 비드와 유사하거나 좀더 낮은 약물봉입률을 보였고, 약물탑재량도 2.4~6.1 %로 실시예 5~7과 비슷하거나 낮은 것을 볼 수 있다.

[0051] 상기 도 1과 표 2는 본 발명의 목적인 pH 1.2 버퍼에서 2시간에 45% 이하의 약물방출률, pH 6.8 버퍼에서 4시간에 50~80 %의 약물방출률, pH 6.8에서 24시간에 80% 이상의 약물 방출률을 보이는 조성물을 찾기 위한 실시예 1~7과 비교예 1~4의 알지네이트 비드의 약물 방출률이다. 표 1에 적힌 F1~F8의 조성으로 pH 1.2와 pH 6.8 버퍼에서 24 시간 동안 누적 약물 방출량의 비교를 진행하였다.

[0052] 먼저 pH 1.2 버퍼에서 2 시간의 실시예 1은 약물 방출 패턴은 43.8 7%, 실시예 2에서 44.55 %, 실시예 3에서 44.9 %, 실시예 4에서 43.8 %, 실시예 5에서 43.3 %, 실시예 6에서 43.0 %, 실시예 7에서 43.8 %의 누적 약물 방출량을 확인하였다. 반면 비교예 1은 71.3 %, 비교예 2는 86.0 %, 비교예 3은 89.6 %, 비교예 4는 72.5 %로 비교예 1~4의 조성물은 pH 1.2 배지에서 2시간에 45 % 이하라는 발명의 목표에 부합하지 않아 본 발명의 목적과 적합하지 않다고 할 수 있다.

[0053] pH 6.8 버퍼에서 4시간의 실시예 1은 약물 방출 패턴은 58.4 %, 실시예 2에서 72.4 %, 실시예 3에서 77.4 %, 실시예 4에서 77.6 %, 실시예 5에서 75.4 %, 실시예 6에서 68.2 %, 실시예 7에서 76.5 %의 누적 약물 방출량을 확인하였다. 이를 통해 실시예 1~7의 조성물은 본 발명의 목적과 적합함을 확인하였다. 비교예의 경우, 비교예 1은 90.4 %, 비교예 2는 86.1 %, 비교예 3은 86.1 %, 비교예 4는 88.7 %로 비교예 4의 조성물은 본 발명의 목적과 적합하지 않음을 확인하였다.

[0054] pH 6.8 버퍼에서 24 시간의 실시예 1은 약물 방출 패턴은 100.3 %, 실시예 2에서 100.7 %, 실시예 3에서 95.8 %, 실시예 4에서 97.5 %, 실시예 5에서 83.8 %, 실시예 6에서 96.1 %, 실시예 7에서 85 %의 누적 약물 방출량을 확인하였다.

[0055] 실시예 1~7을 비교하였을 때 SMEDDS의 양이 늘어날수록 약물 방출이 pH 6.8에서 빠르다는 것을 볼 수 있다.

[0056] 따라서 본 발명의 목적인 2 시간에 45 % 이하의 약물 방출률, 4 시간에 50~80 %의 약물 방출률, 24 시간에 80 % 이상의 약물 방출률을 보이는 알지네이트 비드의 실시예 1~7 중에서 가장 높은 약물탑재량과 비교적 느린 방출을 보이는 실시예 1의 조성을 선정하여 본 발명의 추가실험을 진행하였다.

[0057] 다음 실험 예에서 이 제제의 특성을 평가하였다.

[0058] **<실험예 1. 최적화된 티카그렐러가 함유된 자가미세유화 약물전달시스템이 봉입된 알지네이트 비드 물리화학적 평가>**

[0059] **1-1. 티카그렐러 알지네이트 비드 형성 확인**

[0060] 본 발명에 따라 제조된 실시예 1의 알지네이트 비드 형성 확인은 주사전자현미경 (Field Emission Scanning Electron Microscope, Merlin Compact; Carl Zeiss, Germany)으로 확인하였다. 도 1에 나타난 것과 같이 제조된 실시예 1의 티카그렐러 함유 자가미세유화 약물전달시스템이 봉입된 알지네이트 비드를 확인하였다. EVOS M5000 이미징 시스템 현미경으로 촬영을 한 후, Image J 프로그램을 이용해 가로 620 ~ 830 ㎛, 세로 850 ~ 950 ㎛의 구형의 입자의 크기를 확인하였다. 또한, 표면을 자세히 보면 균열과 주름을 볼 수 있다. 또한, 한 배치의 알지네이트 비드는 평균 324 ± 22개로 구성되어 있다.

[0061] **1-2. 티카그렐러 알지네이트 비드의 건조 시간 설정**

[0062] 상기 실시예 1을 건조하기 위한 적절한 건조 시간을 선정하기 위해 40℃의 오븐에서 1시간마다 무게를 측정하였다. 건조 전 알지네이트의 무게는 1735 ± 7.8 mg이고, 밤새 건조한 알지네이트 비드의 무게는 평균 195.6 ± 4.2 mg으로 건조 전 무게의 8.79 배로 감소하였다. 표 3에 나타낸 바와 같이, N1, N2, N3의 샘플 모두 건조 4 시간 경과 후 측정한 알지네이트 비드의 무게와 밤새 건조한 알지네이트 비드의 무게가 유의한 변화가 없어 건조 시간을 4 시간으로 선택하였다.

표 3

[0063]

Time (h)	N1 (mg)	N2 (mg)	N3 (mg)	AVG ± SD (mg)
0	1724	1740	1741	1735 ± 7.8
1	193.2	196.5	202.3	197.3 ± 3.8
2	197.7	190.2	199.8	195.9 ± 4.1
3	197.4	190.1	199.8	195.8 ± 4.1
4	197.4	190	199.7	195.7 ± 4.1
5	197.4	189.9	199.7	195.7 ± 4.2
6	197.3	189.9	199.7	195.6 ± 4.2
7	197.3	189.9	199.7	195.6 ± 4.2
overnight	197.3	189.8	199.7	195.6 ± 4.2

[0064] **1-3. 티카그렐러 알지네이트 비드의 시차 주사 열량 측정 (Differential scanning calorimetry, DSC)**

[0065] 티카그렐러 (TCG), 칼슘 클로라이드 ($CaCl_2$), 알지네이트 원료 (ALG) 및 자가미세유화 약물전달시스템과 티카그렐러가 함유되지 않은 알지네이트 비드 (Blank bead)와 자가미세유화 약물전달시스템과 티카그렐러가 함유된 알지네이트 비드 (TSAB, 실시예 1)에 대해 시차주사열량기 (DSC N-650, SCINCO)로 측정을 진행하였다.

[0066] 도 3의 실험 결과에서 확인된 결과와 같이 티카그렐러는 약 140 ℃ 부근에서 물질 고유의 흡열 피크가 확인되었다. 블랭크 비드 (Blank bead)에 존재하는 0 개의 작은 흡열 피크는 티카그렐러가 함유된 비드에는 존재하지 않았다. 또한, 블랭크 비드(Blank bead) 및 티카그렐러가 함유된 비드 (TSAB)의 열상도는 약 140 ℃에서 명백한 발열 피크를 나타내지 않았으며, 이는 비드가 알지네이트보다 더 열적으로 안정하다는 것을 확인하였다. 이 결과를 바탕으로, 티카그렐러와 부형제는 알지네이트 비드 제조과정 또는 혼합과정에서 티카그렐러의 자가미세유화 약물전달시스템 혹은 이것이 알지네이트 비드 내 봉입 또는 각 부형제 간의 결합 및 결정형 변화로 흡열 피크가 사라진 것으로 예상할 수 있다.

[0067] **1-4. 티카그렐러 알지네이트 비드의 적외선 분광 측정 (Fourier Transform Infrared Spectroscopy)**

[0068] 본 발명에 따라 제조된 실시예 1의 IR 스펙트럼을 적외선 분광기 (PerkinElmer, Spectrum Two FT-IR)로 분석하였다. 도 4에 나타난 결과와 같이 활성 성분 원료 및 알지네이트 비드의 구조가 확인되었다. 티카그렐러와 다른 물질 간의 상호작용은 없었고, 실시예 1 (TSAB)에서 티카그렐러의 IR 패턴이 확인되지 않음에 따라 자가미세유화 약물전달시스템이 알지네이트 비드 안에 봉입되었다는 것을 확인하였다.

[0069] **1-5. 티카그렐러 알지네이트 비드의 팽윤 시험에 따른 무게 변화율**

[0070] 알지네이트 비드에서의 팽윤은 약물 전달 적용을 위한 하이드로겔만의 특성이다. 팽윤은 일반적으로 약물 방출과 관련이 있으며, 팽윤 거동 시험은 두 가지 다른 매질, 즉 pH 1.2과 6.8의 배지에서 진행되었다. 조건은 37 ± 0.5 ℃에서 4 시간 동안 유지되었으며, 건조된 알지네이트 비드가 유체 배지에 침지되었다. 0 분부터 240 분까지 15분 간격으로 담겨진 알지네이트 비드를 꺼내어 종이 타월로 닦아 과잉 유체를 제거한 후 무게가 측정되었다. 처음 120 분 동안은 pH 1.2 배지에서 팽윤시킨 후, 꺼내어 pH 6.8 배지에 2시간 동안 침지시켰다. 이 때 팽윤율은 중량 증가 백분율 방정식에 따라 계산되었다.

[0071] 도 5의 실험 결과에서 확인되는 바와 같이, pH 1.2 배지에서 무게 변화율은 30 분에 17.6 %, 60 분에 22 %, 90 분에 24.7 %, 120 분에 33.3 %을 보였다. 침지된 알지네이트 비드를 꺼내어 종이 타월로 닦은 후, pH 6.8 배지에 넣고 15 분 후인 135 분에는 41.7 %의 팽윤율을 보였다. pH 1.2 배지와는 달리 2배의 팽윤율인 150 분에는 63.2 %, 165 분에는 73.6 %, 180 분에는 77.8 %, 210 분에 78.1 %로 210 분까지 꾸준히 무게 변화율이 증가하였고, 210 분에는 최고 팽윤을 보였다. 산성 조건 pH 1.2 배지에서는 알지네이트와 같은 작용기가 양성자화되었고, 이 요인은 수소 결합을 증가시키는 결과를 보였다. 더 강한 알칼리성 조건에서는 양성자를 잃고 정전기적 반발로 인해 결합이 약해져 물 분자가 비드에 침투하여 하이드로겔의 팽창을 강화한다. 즉, pH 6.8 배지에 인산

이온과 칼슘 이온의 반응으로 인해 비드가 갈라지면서 약물이 서서히 더 방출하는 것으로 추측할 수 있다. 이 실험을 통해 알지네이트 비드는 pH에 매우 민감하다는 것을 볼 수 있다. 배지에 담긴 알지네이트 비드가 210 분 이후부터는 팽윤율이 서서히 줄어들면서 형태가 풀어지는 모습이 보였다. 이러한 방출 조절 기능을 갖는 알지네이트 비드는 약물 서방형 전달체로 활용될 가능성이 크다.

[0072] **<실험예 2. 최적화된 티카그렐러가 함유된 자가미세유화 약물전달시스템이 봉입된 알지네이트 비드의 방출 평가>**

[0073] **2-1. 용해도 실험**

[0074] 티카그렐러에 대한 용해도 확인을 위해 자가미세유화 약물전달시스템과 이를 혼합한 알지네이트 비드에 대한 용해도 시험을 하였다.

[0075] 시험은 다음과 같이 실시하였다. 각 물질을 1 w/v% 농도로 정제수에 녹여 수상 용액을 제조한다. 과량의 티카그렐러를 자가미세유화 약물전달시스템에 가한 뒤 48 시간 동안 상온에서 교반하여 포화시켰다. 이를 원심분리기 13,000×g에서 10분간 원심분리한 후 상등액을 취하여 50 w/v% 메탄올로 희석하고 0.45 μm의 시린지 필터(syringe filter)로 여과한 뒤 여과액을 HPLC로 분석하였다.

[0076] <HPLC 분석법>

[0077] - 컬럼 : Kinetex® (C18, 5 μm, 4.6 × 250 mm, Phenomenex)

[0078] - 이동상 : 아세토나이트릴 : 50 mM 아세트산 암모늄 (pH 8.2, pH는 6 M 수산화 암모늄으로 조절) = 58:42 (v/v)

[0079] - 주입량 : 20 μL

[0080] - 유속 : 1.0 mL/min

[0081] - 검출파장 : 254 nm

[0082] 그 결과, 표 4에 나타낸 바와 같이, 실시예 1의 용해도는 약 235.1 mg/mL 였다.

표 4

[0083]

구분	용해도 (mg/mL)
비교예 1	142.9 ± 6.81
실시예 1	235.1 ± 4.1

[0084] **2-2. 알지네이트 비드의 시험관 내 약물 방출**

[0085] 상기 실시예 1에서 10 mg을 정밀히 칭량하여 1 w/v% Tween 80를 포함한 pH 1.2 완충용액, pH 4.0 완충용액, pH 6.8 완충용액, 정제수 40 mL에서 100 rpm으로 교반하면서 37±0.5 ℃를 유지하며 용출을 진행하였다. 각 시점마다 1 mL의 샘플을 취해 티카그렐러의 양을 HPLC로 정량분석하였다. 대조군으로 실시예 1에 해당하는 티카그렐러의 양을 계산하여 실험을 진행하였다.

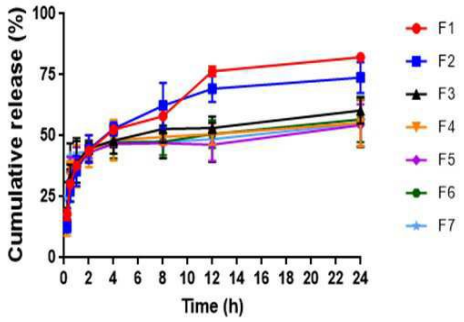
[0086] 도 6의 실험 결과에서 확인되는 바와 같이, 티카그렐러는 pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 용출액 및 정제수에서 24 시간 후에도 모두 10 % 이하의 약물 방출률을 보였다. 반면 자가미세유화 약물전달시스템이 포함된 티카그렐러 알지네이트 비드 (TSAB: 실시예 1)는 본 발명의 목적에 부합하는 약물 방출률을 보였다. [대조군: 시판약 브릴린타®, TCG-SM (티카그렐러가 로딩된 SMEDDS)]

[0087] 이로써 본 발명의 자가미세유화약물전달시스템이 봉입된 알지네이트 비드는 본 발명의 목적인 2 시간에 45% 이하 (pH 1.2), 4 시간에 50 이상 80% 이하 (pH 6.8), 24 시간에 80% 이상 방출 (pH 6.8)에 부합하였다. 본 발명에 따른 알지네이트 비드는 티카그렐러의 난용성 문제를 해결하면서, 체내에 오랜 시간 존재할 경우 약물의 지속적인 방출과 방출의 조절을 통해 장기간의 약물 효과를 이룰 수 있을 것으로 기대할 수 있다.

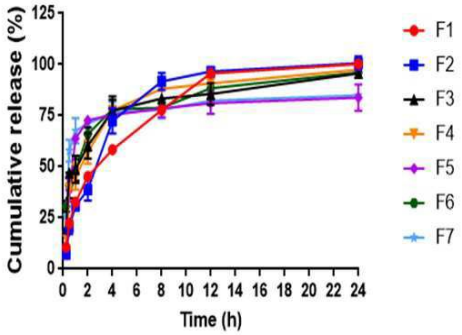
도면

도면1

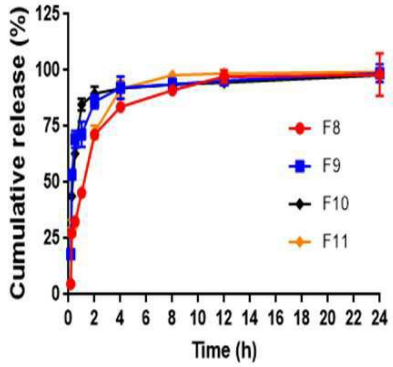
(A) pH 1.2 실시예 1~7



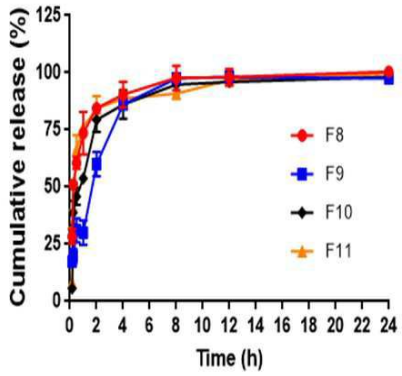
(B) pH 6.8 실시예 1~7



(C) pH 1.2 비교예 1~4

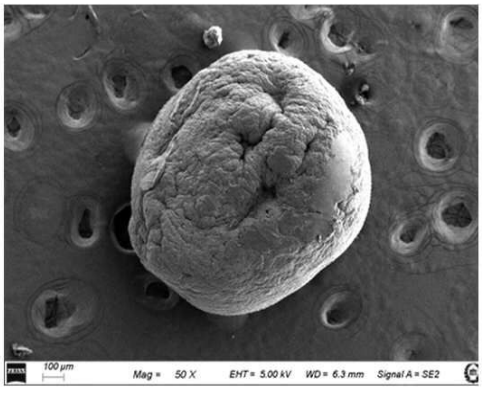


(D) pH 6.8 비교예 1~4

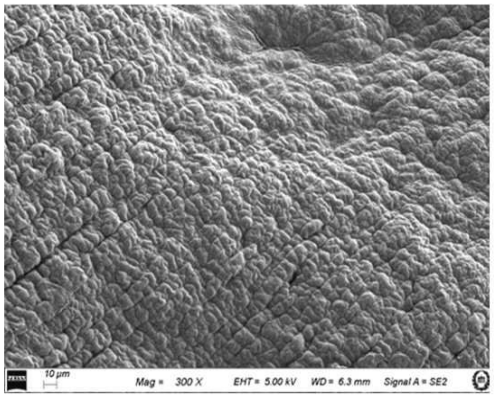


도면2

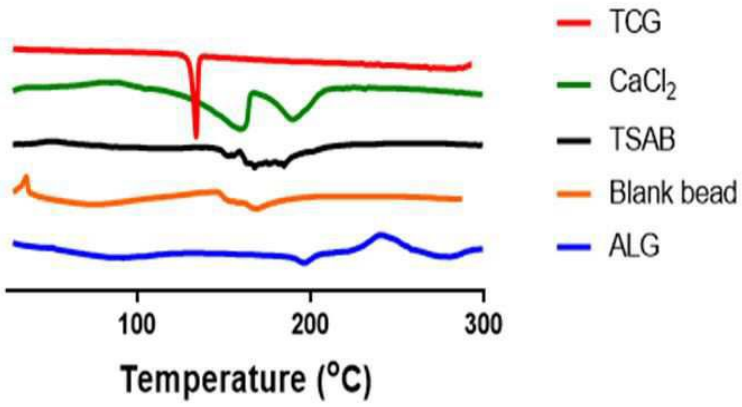
(A)



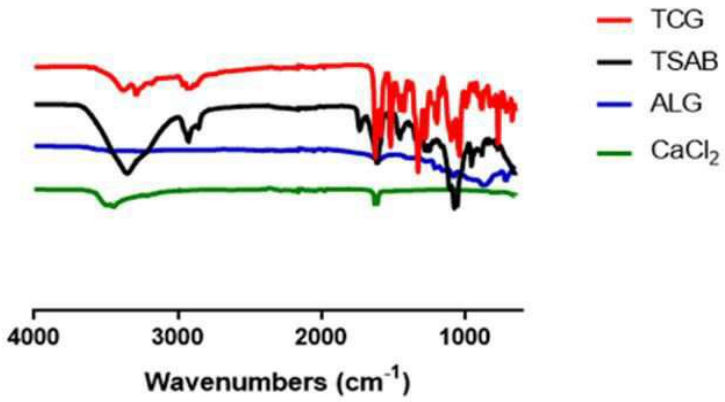
(B)



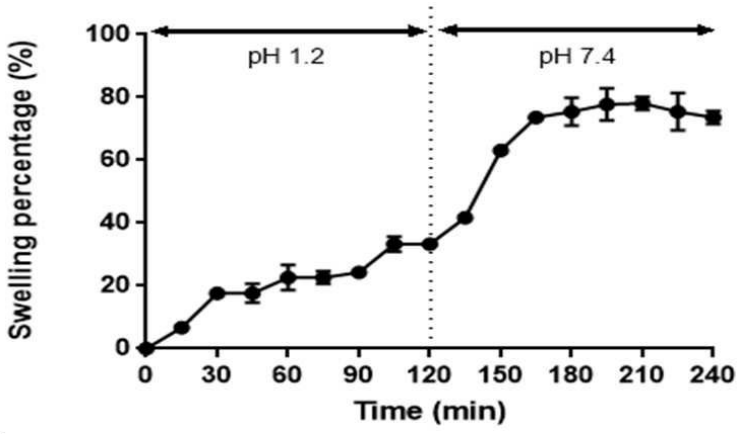
도면3


TCG
CaCl2
TSAB
Blank bead
ALG
100
200
300
Temperature (°C)

도면4


TCG
TSAB
ALG
CaCl2
4000
3000
2000
1000
Wavenumbers (cm-1)

도면5


pH 1.2
pH 7.4
Swelling percentage (%)
0
20
40
60
80
100
0
30
60
90
120
150
180
210
240
Time (min)

도면6

