(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2015 년 7 월 2 일 (02.07.2015)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2015/099364 A1

(51) 국제특허분류:
A61K 9/22 (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01) *A61K 31/522* (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2014/012602

(22) 국제출원일: 2014 년 12 월 19 일 (19.12.2014)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2013-0164670 2013 년 12 월 26 일 (26.12.2013) KR

(71) 출원인: **현대약품 주식회사 (HYUNDAI PHARM CO., LTD.)** [KR/KR]; 330-911 충청남도 천안시 동남구 풍세면 잔다리길 55, Chungcheongnam-do (KR).

(72) 발명자: **이풍석 (LEE, Pung Sok)**; 446-718 경기도 용인시 기흥구 동백중앙로 73 초당마을현진에버빌아파트 5202 동 401 호, Gyeonggi-do (KR). **이충열 (LEE, Chung Lyol)**; 467-822 경기도 이천시 호법면 중부대로 909-28 양우내안애아파트 101-205, Gyeonggi-do (KR). **김성연 (KIM, Seong Yeon)**; 412-220 경기도 고양시 덕양구 화신로 47 무원마을아파트 101-1304, Gyeonggi-do (KR). **이동일 (LEE, Dong Il)**; 463-876 경기도 성남시 분당구 장안로 4 번길 31, B102, Gyeonggi-do (KR). **윤민지 (YOON, Min Ji)**; 152-050 서울시 구로구 공원로 7 길 11 종인아네스트 1803 호, Seoul (KR).

(74) 대리인: **양부현 (YANG, Boo Hyun)**; 151-832 서울시 관악구 남부순환로 1922 청동빌딩 301 호, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

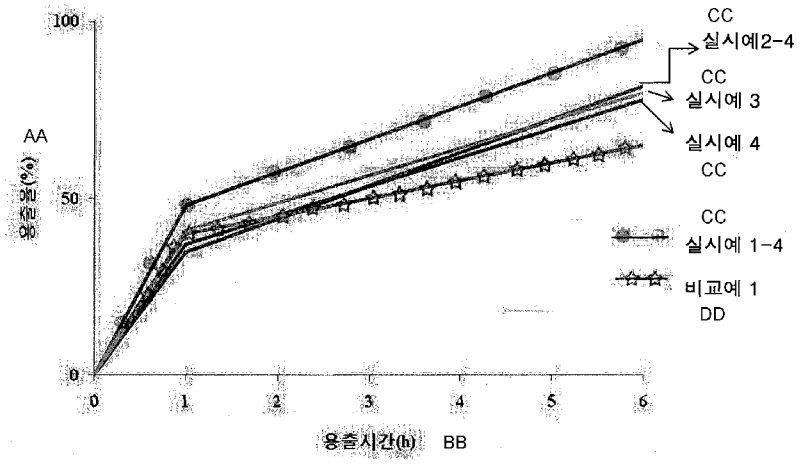
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

(54) Title: SUSTAINED-RELEASE PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING ACEBROPHYLLINE AND HYDROPHOBIC SUSTAINED-RELEASE AGENT

(54) 발명의 명칭 : 아세브로필린 및 소수성 서방기제를 포함하는 서방형 약학 조성물



AA ... Dissolution rate (%)
BB ... Dissolution time (h)
CC ... Example
DD ... Comparative example

(57) **Abstract**: The present invention relates to a pharmaceutical composition containing acebrophylline thereby having both immediate and extended release characteristics, and more specifically, to a sustained-release pharmaceutical composition containing acebrophylline and a hydrophobic sustained-release agent.

(57) **요약서**: 본 발명은 아세브로필린을 포함하며 속효성과 지속성을 동시에 가지는 약학적 조성물에 관한 것이다. 보다 상세하게, 아세브로필린 및 소수성 서방성 기제를 포함하는 서방형 약학 조성물에 관한 것이다.

WO 2015/099364 A1

【명세서】

【발명의 명칭】

아세브로필린 및 소수성 서방기제를 포함하는 서방형 약학 조성물

【기술분야】

본 발명은 아세브로필린 및 소수성 서방기제를 포함하는 서방형 약학 조성물에 관한 것이다.

【발명의 배경이 되는 기술】

아세브로필린(acebrophylline)은 암브록솔(ambroxol)을 7-테오필린(7-theophylline)으로 염화(salifying)시켜 합성한 화합물로서, 산과 염기로 구성된 염이며, 경구투여 하였을 때 암브록솔과 7-테오필린으로 분리되어 대사된다. 아세브로필린은 기관지 및 폐 조직에 선택적으로 작용하여 기관지 폐포의 포스포리파아제(phospholipase)의 활성을 저해하고, 폐포의 계면활성 작용을 상승시켜 거담작용을 나타낸다. 또한, 류코트리엔 (leukotrienes, LTs) 및 프로스타글란딘(prostaglandins, PGs)의 생성을 억제하여 강력한 항염 작용을 나타내므로, 기관지 과민성을 저하시켜 경축된 기관지를 정상상태로 회복 또는 확장시킨다.

대한민국에서 기허가된 아세브로필린 제제들은, 예를 들어 상품명 설포라제(현대약품), 1일 2회 각 100mg 을 복용하도록 되어 있어, 1일 1회 복용하는 약물이나, 1일 3회 (식전, 식후) 복용하는 약물과 비교할 때, 복용시점이 불분명하여, 환자의 복약 순응도가 감소하고, 투약시간(간격)이 일정하지 않아서 원하는 치료 효과가 나타나지 않을 수 있는 문제가 있다. 복약 순응도를 높이기 위해서는 지속적인 약효가 나타날 수 있는 서방성 제제의 개발이 바람직하나, 빠른 약효 발현 없이 지속적인 약효만 나타날 경우, 호흡기 질환과 같이 빠른 효과발현이 필요할 경우 복용 후 빠른 효과를 기대할 수 없어서 환자의 불편함이 증가하고, 시판하고 있는 제제와 비교하여 원하는 치료 효과를 기대할 수 없다. 따라서, 이를 보완하기 위해 복용 후 신속하게 유효 혈중 농도에 도달하여 약효를 발현할 수 있는 속효성과 약효를 오래 유지할 수 있는 지효성 특징을 함께 지낸 아세브로필린 제제의 개발이 필요하다.

이에, 본 발명자들은 복용 후 신속하게 유효 혈중 농도에 도달하여 약효를 발현할 수 있는 속방 방출 특징과 약효를 오래 유지할 수 있는 지속 방출 특징을 모두 가지는 아세브로필린 제제를 개발하기 위해 연구한 결과, 빠른 약효 발현 및 지속적인 치료 효과를 유지함은 물론, 1일 2회 각 100mg을 복용하는 아세브로필린을 1일 1회 200 mg을 복용하도록 제제학적으로 개선하여 복용 편의성까지 증대된 아세브로필린 제제를 개발하게 되어 본 발명을 완성하였다.

【발명의 내용】

【해결하고자 하는 과제】

본 발명의 목적은 아세브로필린을 포함하는 속효성과 지속성 및 복용 편의성을 동시에 가지는 아세브로필린을 포함하는 약학 조성물을 제공하는 데 있다.

본 발명의 다른 목적은 아세브로필린 약학 조성물에 초기 속방성 및 후기 서방성을 부여하는 방법을제공한다.

【과제의 해결 수단】

상기 목적을 달성하기 위한 하나의 양태로서, 본 발명은 아세브로필린 및 소수성 서방성 기제를 포함하는 서방형 약학 조성물에 관한 것이다.

이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

본 발명자들이 아세브로필린을 포함하는 약학 조성물을 제조하기 위하여 실험해본 결과, 본 발명에 따라 제조된 제제는 속방층을 포함하는 제제보다 초기 용출율이 우수하여 빠른 치료 효과를 기대할 수 있을 뿐만 아니라(실험예 1), 1일 1회 복용만으로도 1일 2회 복용하는 경우와 유사한 혈중 아세브로필린 농도를 나타낼 수 있으므로(실험예 2 내지 4), 복용 편의성을 증대시키고 향상된 치료효과를 기대할 수 있음을 확인하여 본 발명을 완성하게 되었다.

본 발명의 아세브로필린 함유 약학 조성물은, 유효성분인 아세브로필린을 포함하며, 소수성 서방성 기제를 포함하지만 빠른 용출율을 나타내므로 속효성과 지속성을 동시에 가진다.

본 발명에서, 아세브로필린은 암브록솔을 7-테오필린으로 염화시켜 합성한 화합물 (ambroxol[trans-4-2-amino-3,5-dibromobenzyl]amino cyclohexanol) with theophylline-7-acetic acid[1,3-dimethylxanthine-7-acetic acid])로서, 산과 염기로 구성된 염을 말한다.

아세브로필린은 경구투여 하였을 때 암브록솔과 7-테오필린으로 분리되어 대사되며, 폐조직에 선택적으로 작용하여 거담작용을 나타내며, 또한 류코트리엔 및 프로스타글란딘의 생성을 억제하여 항염 작용을 나타내므로, 급성호흡기질환, 만성 호흡기질환, 급성 기관지염, 만성 기관지염, 기관지 천식, 부비강염 또는 건성비염의 예방 또는 치료에 사용할 수 있다.

따라서, 바람직하게, 본 발명은 아세브로필린의 빠른 약효 발현 및 지속적인 약효 유지를 달성하여, 급성호흡기질환, 만성호흡기질환, 급성 기관지염, 만성 기관지염, 기관지 천식, 부비강염 및 건성비염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 질환의 예방 또는 치료에 사용될 수 있다.

바람직한 일예로, 본 발명 조성물에 포함되는 아세브로필린의 함량은 환자의 연령, 성별, 질병 중증도, 체중 등에 따라 당업자가 용이하게 결정할 수 있으나, 바람직하게는 총 20 내지 250 mg 의 양으로 포함할 수 있으며, 보다 바람직하게는 총 200 mg의 양으로 포함할 수 있다. 아세브로필린을 20 mg 미만으로 포함할 경우 의도한 약효가 충분히 발휘되지 않으며, 250 mg 초과로 포함할 경우 과도한 약리 작용에 의한 부작용이 있을 수 있고 조성물 자체의 질량이 증가하여 투약이 곤란하게 됨으로써 약학 조성물로써 유용하지 않은 문제가 있어 바람직하지 않다.

본 발명에서 소수성 서방성 기제는 소수성의 물질로, 약물이 장시간에 걸쳐 방출되도록 사용되는 물질을 의미한다. 소수성이란 물 분자와 섞이지 못하는 특성을 뜻하며 소수성을 보이는 물질들은 대체적으로 극성이 없기 때문에 무극성인 용매에 잘 녹는 특징을 지니고 있다.

소수성 서방성 기제로는, 이에 한정되지는 않지만 예를 들어, 셀룰로오스-계열 소수성 폴리머[예컨대, 셀룰로스아세테이트(cellulose acetate), 셀룰로우스 아세테이트 프탈레이트(cellulose acetate phthalate) 및 에틸셀룰로오스(ethylcellulose)], 식물성 왁스(납)[예컨대,

카르나우바납(carnauba wax)], 글리세릴-계열 소수성 물질[예컨대, 글리세린 모노스테아레이트(glycerin monostearate), 글리세릴 모노올레이트(glyceryl monooleate), 글리세릴 팔미토스테아레이트(glyceryl palmitostearate), 폴리옥시글리세라이드(polyoxyglycerides) 및 글리세릴 베헤네이트 (glyceryl behenate)], 식물성 오일[예컨대, 수소첨가 피마자 기름(hydrogenated castor oil), 수소첨가 식물성 유지 타입 1(hydrogenated vegetable oil type I), 소수성 지방산[예컨대, 스테아르산(stearic acid) 및 아이소프로필 팔미테이트(isopropyl palmitate)], 아세틸트리부틸 시트레이트(acetyltributyl citrate), 트리뷰틸 시트레이트(tributyl citrate), 백랍(white wax), 황랍(yellow wax), 제인(zein), 아세틸 알코올(acetyl alcohol), 아세틸 에스터 왁스(acetyl esters wax), 다이뷰틸 세바케이트 (dibutyl sebacate), 폴리메타크릴레이트(polymethacrylates), 셸락(shellac), 스테아릴 알코올 (stearyl alcohol) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 사용할 수 있다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 폴리메타크릴레이트는 폴리알킬메타크릴레이트이고, 구체적으로 에틸아크릴레이트, 메틸 메타크릴레트 및 4차암모늄기를 갖는 메타크릴산 에스테르의 공중합체이며, 보다 구체적으로 에틸아크릴레이트, 메틸 메타크릴레트 및 4차암모늄기를 갖는 메타크릴산 에스테르의 공중합체이다.

본 발명에서 사용되는 폴리메타크릴레이트의 구체적인 예는 폴리메틸메타크릴레이트 공중합체로 시판되고 있는 유드라짓(Eudragit) RS100, RS PO, RS 30D, RL100, RL PO, RL 30D, NE30D, NE40D, FS30D 및 NM30D로 이루어진 군에서 선택되지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

보다 구체적으로, 본 발명에서 적합한 소수성 서방성 기제는 셀룰로오스-계열 소수성 폴리머(실시예 1에 예시됨, 보다 더 구체적으로 C_1-C_5 알킬 셀룰로오스, 보다 더욱 더 구체적으로 에틸셀룰로오스), 식물성 왁스(실시예 2에 예시됨, 보다 더 구체적으로 카르나우바납), 글리세릴-계열 소수성 물질(실시예 3에 예시됨, 보다 더 구체적으로 글리세롤에 C_{14}-C_{22} 지방산이 결합된 글리세라이드, 보다 더욱 더 구체적으로 글리세릴 베헤네이트), 또는 폴리메타크릴레이트(실시예 4에 예시됨, 보다 더

구체적으로 에틸아크릴레이트, 메틸 메타크릴레트 및 4차암모늄기를 갖는 메타크릴산 에스테르의 공중합체이며, 보다 더욱 더 구체적으로 에틸아크릴레이트, 메틸 메타크릴레트 및 4차암모늄기를 갖는 메타크릴산 에스테르의 공중합체)이다.

보다 더 구체적으로, 본 발명에서 적합한 소수성 서방성 기제는 셀룰로오스-계열 소수성 폴리머 또는 식물성 왁스이고, 보다 더욱 더 구체적으로 셀룰로오스-계열 소수성 폴리머이며, 가장 구체적으로 에틸셀룰로오스이다.

또한, 이에 한정되지 않지만 상기 소수성 기제의 바람직한 함량은 단위 제형의 총 중량을 기준으로 10-50중량%(보다 바람직하게는, 15-40중량%)이다. 상기 서방성 기제는 본 발명의 약학 조성물이 6시간에 80% 이상 활성 성분을 방출하여 하루 기준으로 1회 투여만으로도 약효를 전달할 수 있도록 하는데, 상기 함량 미만의 경우 상기와 같은 효과를 나타내기에 부족하고, 상기 함량을 초과하는 경우 비경제적이며 단위 제형의 전체 중량이 커져 복용에 불편을 초래할 수 있어 바람직하지 않다.

바람직한 또 하나의 양태로서, 본 발명의 조성물은 코팅 기제를 추가로 포함할 수 있다. 그 예로는 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 폴리프로필렌글리콜, 아크릴산 중합체, 폴리메타크릴레이트 공중합체, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐아세테이트 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

또한, 상기 조성물은 약학적으로 허용되는 첨가제를 추가로 포함할 수 있으며, 약물의 생물학적 활성 및 특성을 저해하지 않는 범위 내에서 약물의 제조, 외관, 압축 등을 향상시킬 수 있는 일반적인 첨가제를 사용할 수 있다. 그 구체적인 함량은 활성 성분의 용해도와 화학적 특성, 선택된 투여경로뿐만 아니라, 표준 약제학적 관행에 의해 결정될 수 있다. 이러한 약학적으로 허용되는 첨가제로는 약학분야에서 통상적으로 사용되는 부형제, 희석제, 결합제, 활택제, 방부제, 안정제, 항점착제, 유동화제 또는 착색제 등을 예시할 수 있다.

보다 상세하게는, 희석제로서 전분, 미결정셀룰로오스, 유당, 포도당, 만니톨, 디칼슘 포스페이트 등을 사용할 수 있고, 결합제로서

히드록시프로필셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알코올, 코포비돈과 같은 폴리비닐피롤리돈 유도체, 천연검, 합성검, 및 젤라틴 등을 사용할 수 있으며, 또한 활택제로서 경질무수규산, 탤크, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산아연, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 등이 사용될 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 이외에도 산화방지제, 착색제, 향미제, 보존제, 맛 차단제 등과 같은 다양한 첨가제를 당해 기술분야의 통상의 지식을 가진 자의 선택에 의하여 통상의 범위의 용량으로 사용할 수 있다.

본 발명이 일 구현예에 따르면, 본 발명의 약학 조성물은 용출 후 1 시점에서의 아세브로필린의 용출율이 20-52중량%(보다 구체적으로 20-50중량%, 보다 더 구체적으로 30-50중량%)이고, 6시간 시점에서의 아세브로필린의 용출율이 75-100중량%(보다 구체적으로 80-100중량%, 보다 더 구체적으로 85-100중량%)이다. 이에 따라, 상기 약학 조성물을 체내 투여하였을 때, 예를 들어, 1일 1회의 감소된 복용 횟수 하에서도 바람직한 약효를 나타낼 수 있다. 따라서, 상기 약학 조성물을 이용해 환자의 복용 편의성을 향상시킬 수 있다.

본 명세서에서, 용어 "용출율"은 특별하게 다른 언급이 없는 한, 대한민국약전(Korean Pharmacopia) 제2법인 패들 (paddle) 방법을 사용하여 pH 1.2 용출액(대한민국약전 용출시험법 중 제1액) 500mL에서 37±0.5℃, 50rpm으로 용출 시험을 개시하고, 용출시험개시 2시간이 되었을 때, pH 1.2 용출액에 시험액 2(0.235 M 무수인산수소이나트륨액(Na_2HPO_4 anhydrous)) 400mL을 조심스럽게 추가하여 pH 6.8액을 만든 후 계속해서 용출 시험하여 실시하는 것을 의미한다. 상기 제1액은 염화나트륨 2.0 g에 염산 7.0 mL 및 물을 넣어 녹여 1000 mL로 하여 제조하고, 상기 제2액은 0.2 mol/L 인산이수소칼륨액 250 mL에 0.2 mol/L 수산화나트륨액 118 mL 및 물을 넣어 100 mL로 하여 제조한다.

본 발명의 약학 조성물은 이에 한정되지 않지만 바람직하게는 경구적으로 복용하기에 적합한 투여 형태로 제제화될 수 있으며, 바람직하게는 생산자의 생산성 및 환자의 복용편의성과 휴대성을 고려하여 고형 경구용 제제 형태로 제공될 수 있다.

구체적인 일예로, 상기 고형 경구용 제제는 예컨대 단일정제,

이중정제 및 삼중정제 등 다층정제, 유핵정제, 코팅정제 또는 캡슐제가 될 수 있으나 이제 한정되지 않는다. 바람직한 일예로, 아세브로필린 또는 그의 염을 포함하는 활성성분과 활성성분의 용출을 제어하기 위한 소수성 서방성 기제, 첨가제, 코팅 기제를 포함하는 단일 매트릭스형 서방성 정제일 수 있다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 조성물은 단일 매트릭스형 정제 형태로 제공된다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 조성물은 속방성 및 서방성을 모두 갖는다. 본 명세서에서 특별하게 다르게 언급되지 않는 한, 본 발명의 조성물을 언급하면서 사용되는 용어 "속방성"은 인체에 투여 후 초기(예컨대, 투여 후 2-4.5시간 시점, 2-4시간 시점, 2.5-4시간 시점 또는 3-4시간 시점)에서의 약물이 신속하게 방출되는 것을 의미한다. 본 발명의 조성물은 투여(예컨대, 경구투여) 후 신속하게 유효 혈중 농도에 도달하여 약효를 발현할 수 있는 속방 방출 특징과 약효를 오래 유지할 수 있는 지속 방출 특징을 모두 갖는다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 조성물은 인체에 1일 1회 경구투여 후 2-4.5시간 시점(보다 구체적으로, 2-4시간 시점, 2.5-4시간 시점 또는 3-4시간 시점)에서 암브록솔의 최대 혈중 농도를 보여 속방성을 나타내며, 이어 서방성을 나타낸다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 조성물은 인체에 200 mg 아세브로필린을 1일 1회 경구투여한 경우에 암브록솔의 최대 혈중 농도는 90-250 ng/mL(보다 구체적으로, 100-250 ng/mL, 150-250 ng/mL, 200-250 ng/mL, 100-220 ng/mL, 150-220 ng/mL 또는 200-220 ng/mL)이다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 조성물은 인체에 200 mg 아세브로필린을 1일 1회 경구투여한 경우 혈액에서의 암브록솔에 대한 $AUC_{(0-36\ hr)}$ 값이 1600-2,700 ng·hr /mL이다. 용어 "$AUC_{(0-36\ hr)}$ 값"은 경구투여 후 36시간 동안의 혈중 암브록솔 농도를 측정한 경우의 AUC 값을 의미한다.

본 발명의 제제 투여의 특정 형식 및 투여량은 환자의 특성, 특히 연령, 체중, 생활 방식, 증상의 수준 및 경우에 따라 주치의에 의해 선택될 수 있으며, 바람직하게는, 복용 순응도를 개선하기 위하여 아세브로필린을

1일 1회 200 mg을 복용하도록 제조될 수 있다.

본 발명에서 가능한 각 제제 형태는 당업자에게 통상적으로 알려진 방법으로 얻어질 수 있다. 예를 들어, 건식 과립, 습식 과립, 용융 과립, 유동층 과립, 직접 압축, 몰딩 및 압축 성형 등의 방법으로 수행될 수 있다. 바람직하게는 건식 과립, 습식 과립, 용융 과립의 방법으로 수행될 수 있다. 예를 들어, 직접타정 방법에 의해 제조하는 경우, 아세브로필린, 약학적으로 허용되는 첨가제와 혼합한 후 타정 및 코팅함으로써 경구 제제화할 수 있다. 또한, 압축과립 방법에 의해 제조하는 경우, 아세브로필린, 약학적으로 허용되는 첨가제와 혼합한 후 압축과립기로 과립을 제조하여 체과한 후 타정 및 코팅함으로써 제조할 수 있다. 또한, 습식과립 방법에 의해 제조하는 경우, 아세브로필린을 약학적으로 허용되는 첨가제와 혼합한 후 결합액으로 습식과립을 제조한 후, 건조 및 체과한 후 타정 및 코팅함으로써 제조할 수 있다.

본 발명에 따른 아세브로필린 함유 제제는 경구로 투여되어 즉각적인 치료 효과를 나타낼 뿐 아니라, 상당 시간 동안 활성 성분이 혈장 내에서 지속적으로 일정한 농도를 유지하며, 투약 횟수를 1일 1회로 감소시킬 수 있을 뿐만 아니라, 결과적으로 환자들에 대한 약물 적응성을 높여 투약 순응도를 높일 수 있으므로 매우 유용하다.

본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명은 아세브로필린을 포함하는 약학 조성물에 소수성 서방성 기제을 첨가하고 혼합하는 단계를 포함하는 아세브로필린 약학 조성물에 초기 속방성 및 후기 서방성을 부여하는 방법을 제공한다.

본 발명의 방법은 실질적으로 상술한 본 발명의 약학 조성물과 직접적으로 관련성을 갖기 때문에, 이 둘 사이에 공통된 내용은 본 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위하여, 그 기재를 생략한다.

본 명세서에서 용어 "초기 속방성"은 상술한 패들 방법에 따라 용출율을 분석하는 경우 pH 1.2 용출액에서 1시간 시점에서의 아세브로필린의 용출율이 20-52중량%인 경우를 의미하거나 또는 약학 조성물(예컨대, 정제)를 인체에 투여한 경우(예컨대, 경구투여), 예컨대, 투여 후 2-4.5시간 시점, 2-4시간 시점, 2.5-4시간 시점 또는 3-4시간

시점에서 약물이 신속하게 방출되는 것(예컨대, 최대 혈중 농도를 나타내는 것)을 의미한다.

본 명세서에서 용어 "후기 서방성"은, 상술한 초기 속방성에 의해 아세브로필린의 용출이 이루어진 다음에 이루어지는 지속 방출되는 것을 의미한다. 예를 들어, 본 발명의 약학 조성물은 초기 속방 방출이 이루어진 다음, 급격하게 방출율이 감소되고 이어 감소된 방출율로 지속 방출이 이루어질 수 있다. 택일적으로, 본 발명의 약학 조성물은 초기 속방 방출이 이루어진 다음, 완만하게 방출율이 감소되면서 이러한 감소된 방출율로 지속 방출이 이루어질 수 있다.

본 발명의 방법은 다양한 방식으로 실시할 수 있다.

예를 들어, 본 발명을 정제를 만들기 위하여 실시하는 경우, 본 발명의 방법은 (a) 활성성분으로서의 아세브로필린에 희석제 및 결합제를 혼합하고(선택적으로, 활택제 추가할 수 있음) 제립하는 단계; 및 (b) 상기 단계 (a)의 결과물에 초기 속방성 및 후기 서방성을 부여할 수 있는 소수성 서방성 기제 및 부형제를 추가하여 혼합하여(선택적으로, 활택제 추가할 수 있음) 타정하는 단계를 포함하는 과정에 의해 실시할 수 있다. 선택적으로, 타정 후 제조된 정제를 코팅할 수 있다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 소수성 서방성 기제가 혼합된 약학 조성물은 용출 후 1 시간 시점에서의 아세브로필린의 용출율이 20-52중량%이고, 용출 후 6시간 시점에서의 아세브로필린의 용출율이 75-100중량%이다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명에 이용되는 소수성 서방성 기제는 아세틸트리부틸 시트레이트(acetyltributyl citrate), 카르나우바납(carnauba wax), 셀룰로스 아세테이트(cellulose acetate), 글리세린 모노스테아레이트(glycerin monostearate), 글리세릴 모노올레이트 (glyceryl monooleate), 글리세릴 팔미토스테아레이트(glyceryl palmitostearate), 수소첨가 피마자기름(hydrogenated castor oil), 폴리옥시글리세라이드(polyoxyglycerides), 스테아르산(stearic acid), 트리뷰틸 시트레이트(tributyl citrate), 백랍(white wax), 황랍(yellow wax), 제인(zein), 셀룰로우스 아세테이트 프탈레이트(cellulose acetate phthalate), 아세틸 알코올(acetyl alcohol),

아세틸 에스터 왁스(acetyl esters wax), 다이뷰틸 세바케이트(dibutyl sebacate), 에틸셀룰로오스(ethylcellulose), 글리세릴 베헤네이트(glyceryl behenate), 수소 첨가 식물성 유지 타입 1(hydrogenated vegetable oil type I), 아이소프로필 팔미테이트(isopropyl palmitate), 폴리메타크릴레이트(polymethacrylates), 셸락(shellac), 스테아릴 알코올(stearyl alcohol) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상이다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 소수성 서방성 기제가 혼합된 약학 조성물은 고형 경구용 제제 형태로 제공된다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 소수성 서방성 기제가 혼합된 약학 조성물은 단일 매트릭스형 정제 형태로 제공된다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 소수성 서방성 기제가 혼합된 약학 조성물은 인체에 1일 1회 경구투여 후 2-4.5시간 시점에서 암브록솔의 최대 혈중 농도를 보여 속방성을 나타내며, 이어 서방성을 나타낸다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 소수성 서방성 기제가 혼합된 약학 조성물은 인체에 200 mg 아세브로필린을 1일 1회 경구투여한 경우에 암브록솔의 최대 혈중 농도는 90-250 ng/mL이다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 소수성 서방성 기제가 혼합된 약학 조성물은 인체에 200 mg 아세브로필린을 1일 1회 경구투여한 경우 혈액에서의 암브록솔에 대한 $AUC_{(0-36\ hr)}$ 값이 1600-2,700 ng · hr /mL이다.

【발명의 효과】

본 발명에 따라 제공되는 아세브로필린 함유 단일 매트릭스형 서방성 제제는 제조공정이 단순하면서도 속효성과 지효성을 동시에 나타낼 수 있도록 제제를 설계함으로써 1일 1회 복용만으로도 우수한 치료효과를 확보할 수 있고, 복용편의성을 증대시켜 현저히 향상된 복약 순응도와 치료효과를 기대할 수 있다.

【도면의 간단한 설명】

도 1은 실시예 1-4, 실시예 2-4 및 비교예 1에 따라 제조된 제제의 용출시험 결과를 나타낸 것이다.

도 2는 시판 중인 설포라제캡슐과 비교예 1에 따라 제조된 제제의 in vivo human PK(pharmacokinetics) 실험 결과를 나타낸 것이다.

도 3는 시판 중인 설포라제캡슐과 실시예 1-4에 따라 제조된 제제의 in vivo human PK 실험 결과를 나타낸 것이다.

도 4는 시판 중인 설포라제캡슐과 실시예 2-4에 따라 제조된 제제의 in vivo human PK 실험 결과를 나타낸 것이다.

【발명을 실시하기 위한 구체적인 내용】

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

실시예 1: 에틸셀룰로오스를 포함하는 소수성 서방형 제제의 제조

표 1의 1 내지 4의 성분을 각각 혼합하고 제립하였다. 상기 제립한 제립물에 표 1의 5 내지 7의 성분을 추가하여 혼합하고, 타정하였다. 타정 후 8의 코팅기제를 이용하여 코팅하였다.

【표 1】

구분	구성 성분	중량비 (%)			
		실시예1-1	실시예1-2	실시예1-3	실시예1-4
1	아세브로필린(주성분)	32.9	34.0	35.8	37.2
2	미결정셀룰로오스(희석제)	28.0	28.9	30.5	31.6
3	탤크(활택제)	1.6	1.7	1.8	1.9
4	히드록시프로필셀룰로오스(결합제)	2.6	2.7	2.9	3.0
5	에틸셀룰로오스(서방성 기제)	32.9	30.6	26.9	24.2
6	인산수소칼슘수화물(부형제)	1.0	1.0	1.1	1.1
7	스테아르산마그네슘(활택제)	1.0	1.0	1.1	1.1
	총량(나정)	100.0	100.0	100.0	100.0
8	오파드라이(코팅기제)	3.6	4.1	4.7	4.8
	총량(코팅정)	103.6	104.1	104.7	104.8

실시예 2. 왁스류를 포함하는 소수성 서방형 제제의 제조

표 2의 1 내지 4의 성분을 각각 혼합하고 제립하였다. 상기 제립한 제립물에 표 2의 5 내지 6의 성분을 추가하여 혼합하고, 타정하였다. 타정 후 7의 코팅기제를 이용하여 코팅하였다.

【표 2】

구분	구성 성분	중량비 (%)			
		실시예2-1	실시예2-2	실시예2-3	실시예2-4
1	아세브로필린	35.7	37.7	41.6	43.4
2	미결정셀룰로오스	26.7	28.2	31.2	32.5
3	탤크	1.8	1.9	2.1	2.2
4	히드록시프로필셀룰로오스	2.9	3.0	3.3	3.5
5	카르나우바납	32.1	28.2	20.8	17.4
6	스테아르산마그네슘	0.9	0.9	1.0	1.1
	총량(나정)	**100.0**	**100.0**	**100.0**	**100.0**
7	오파드라이	3.9	4.1	4.6	4.8
	총량(코팅정)	**103.9**	**104.1**	**104.6**	**104.8**

실시예 3: 글리세릴모노베헤네이트를 포함하는 소수성 서방형 제제의 제조

표 3의 1 내지 4의 성분을 각각 혼합하고 제립하였다. 상기 제립한 제립물에 표 3의 5 내지 6의 성분을 추가하여 혼합하고, 타정하였다. 타정 후 7의 코팅기제를 이용하여 코팅하였다.

【표 3】

구분	구성 성분	중량비 (%)
		실시예3
1	아세브로필린	44.4
2	미결정셀룰로오스	26.7
3	탤크	2.2
4	히드록시프로필셀룰로오스	3.3
5	글리세릴모노베헤네이트	22.2
6	스테아르산마그네슘	1.1

	총량(나정)	100.0
7	오파드라이	4.0
	총량(코팅정)	104.0

실시예 4: 폴리메타크릴레이트를 포함하는 아세브로필린 함유 소수성 서방형 제제의 제조

표 4의 1 내지 3의 성분을 각각 혼합하고 제립하였다. 상기 제립한 제립물에 표 4의 4 내지 6의 성분을 추가하여 혼합하고, 타정하였다. 타정 후 7의 코팅기제를 이용하여 코팅하였다.

【표 4】

구분	구성 성분	중량비 (%)
		실시예4
1	아세브로필린	44.4
2	미결정셀룰로오스	18.9
3	탤크	2.2
4	유드라짓(Eudragit) RS PO*	18.3
5	유드라짓 RL PO*	15.0
6	스테아르산마그네슘	1.1
	총량(나정)	**100.0**
7	오파드라이	3.0
	총량(코팅정)	**103.0**

*에틸아크릴레이트, 메틸 메타크릴레트와 4차암모늄기를 갖는 메타크릴산 에스테르의 공중합체

비교예 1: 속방층과 서방층으로 구성된 이중정의 제조

서방층을 표 5의 조성으로 각각 혼합하고 롤러컴팩터를 사용하여 압축하여 건식과립을 형성하였다. 속방층을 표 5의 조성으로 혼합하여 과립을 형성하였다. 서방층와 속방층의 제조된 과립들을 이중정으로 타정하였다. 타정 후 표 5의 코팅 기제(오파드라이)를 이용하여 이중정 무게 대비 6% 코팅하였다.

【표 5】

구분	구성 성분	비교예1	비고
		중량비(%)	
1	아세브로필린	10.8	속방층
2	유당수화물	5.9	
3	미결정셀룰로오스	5.3	
4	크로스카멜로오스나트륨	2.6	
5	만니톨	16.9	
6	이산화규소	0.9	
7	스테아르산마그네슘	0.9	
8	아세브로필린	22.5	서방층
9	유당수화물	1.2	
10	카르나우바납	15.0	
11	유드라짓 L100-55	16.7	
12	스테아르산마그네슘	1.3	
	총량(나정)	100.0	
13	오파드라이	5.0	
	총량(코팅정)	105.0	

실험예 1: 본 발명의 제제와 비교예의 용출율 비교 실험

실시예 1-4, 실시예 2-4 및 비교예 1의 제제에 대하여, 각각 대한약전 제2법인 패들 (paddle) 방법을 사용하여 pH 1.2 용출액(대한민국약전 용출시험법 중 제1액) 500mL에서 37±0.5℃, 50rpm으로 용출 시험을 개시하였다. 용출시험개시 2시간이 되었을 때, pH 1.2 용출액에 시험액 2(0.235M 무수인산수소이나트륨액(Na_2HPO_4 anhydrous)) 400mL을 조심스럽게 추가하여 pH 6.8액을 만든 후 계속해서 용출시험을 진행하였다. 규정된 용출시간에 용출액을 취하여, HPLC로 아세브로필린의 농도를 확인하고 용출률을 분석하였다. 시간의 경과에 따른 용출률 시험 결과를 도 1에 나타내었다.

HPLC분석조건

- 이동상: 아세토니트릴 : 0.1 % 탄산암모늄용액 = 570 : 430
- 컬럼: C18, 5㎛ 4.0 mm x 125 mm 또는 이와 유사한 칼럼
- 유속: 1.0 mL/min
- 분석파장: 자외부흡광광도계(244 nm)

실험 결과, 도 1에서 보는 바와 같이, 속방층을 포함하는 비교예 1(용출율 약 34%)의 제제에 비해서 본원 발명의 제제인 실시예 2-4, 실시예 3 및 실시예 4는 초기 용출율(용출 1시간 시점에서의 용출율)이 유사할 뿐만 아니라(용출율 각각 35%, 41% 및 37%), 시간이 지남에 따라 서방층을 포함하는 비교예 1보다 우수하게 용출되는 것으로 나타났다. 비교예 1, 실시예 2-4, 실시예 3 및 실시예 4의 용출 6시간 시점에서의 용출율은 각각 65%, 82%, 80% 및 78%이었다.

특히, 본원 발명의 실시예 1-4 제제(용출율 약 47%)의 경우, 초기 용출율이 비교예 1에 비해 우수할 뿐만 아니라, 시간이 지난 후에는 비교예 1 보다 더욱 우수하게 용출되는 것을 확인하였다. 실시예 1-4의 용출 6시간 시점에서의 용출율은 약 92%이었다.

이와 같이, 본 발명의 약학 조성물은 비교예의 속방층 보다 초기 용출율이 우수하여 빠른 약효를 나타내고, 시간이 지난 후에도 비교예의 서방층 보다 용출율이 우수하여 1일 1회 복용가능하여, 복용 편의성을 동시에 증대시킬 수 있어 개선된 치료효과를 기대할 수 있음을 알 수 있다.

실험예 2: in vivo human PK 비교 (설포라제캡슐과 비교예 1)

건강한 성인 남자(n=24명)를 대상으로 시판중인 설포라제캡슐 100mg(현대약품)을 12시간 간격으로 2회 복용했을 때의 혈중 암브록솔 농도와 비교예 1 제제(200mg)를 1일 1회 복용했을 때의 혈중 암브록솔 농도를 2x2 교차실험 통하여 비교하였다(표 6). 상기 비교실험 결과는 도 2에 나타내었다. 아세브로필린은 경구투여한 경우 암브록솔과 7-테오필린으로 대사되기 때문에, 혈중 암브록솔 농도를 측정하였다.

혈중 암브록솔 농도를 측정하기 위한 전처리 과정으로, 혈장시료 50 mL를 마이크로 튜브(micro tube)에 넣고 여기에 내부표준물질인 실데나필 시트르산염(sildenafil citrate) 용액(10 ug/mL in 50% methanol) 10 mL 와 0.05M NaOH 용액 100 mL를 첨가하고 5초간 볼텍싱(vortex mixing) 하였다.

여기에 추출용매(methyl tert-butyl ether) 2mL 을 첨가하여 2분간 볼텍싱한 후, 4,000rpm에서 5분간 원심분리 하였다. 상층액을 취하여 질소농축기(nitrogen evaporator)에서 완전 농축·건조 시킨 후, 0.1% 포름산(formic acid)와 50% methanol을 1:1(v/v)로 혼합한 용액 300 mL에 다시 용해하고, 이 중 5 mL 를 취하여 LC-MS/MS 에 주입하였다.

<LC-MS/MS 분석조건>

- 검출기: MS/MS(ESI negative ion, MRM mode)

암브록솔(Ambroxol): m/z 378.99 > 263.91

실데나필 시트르산염 (내부표준물질): m/z 475.22 > 100.19

Desolvation temp.: 500℃

Desolvation gas flow: 600 L/hr

Capillary voltage: 1000 V

Collision gas: Argon

Nebulizing gas: 질소(Nitrogen)

컬럼: Fortis C18 (2.1 X 5.0 mm, 1.7 mm particle size, Fortis)

데이터처리장치: Target Lynx 4.1

이동상: 0.1% 포름산: 메탄올 = 30 : 70 (v/v)

유속: 0.2 mL/min

주입량: 5 mL

【표 6】

약동학적 파라미터	설포라제캡슐	비교예 1
	Mean SD	Mean SD
AUC_t (ng·hr /mL)	2281.5 ± 763.15	1470.7 ± 570.36

그 결과, 속방층과 서방층으로 구성된 비교예 1의 이중정에 비하여, 설포라제캡슐을 2회 복용한 경우가 혈중 암브록솔 농도가 높음을 확인하였다.

실험예 3: in vivo human PK 실험(설포라제캡슐과 실시예1-4)

건강한 성인 남자(n=24명)를 대상으로 시판중인

설포라제캡슐(100mg)을 12시간 간격으로 2회 복용했을 때의 혈중 암브록솔 농도와 본 발명에 따른 실시예 1-4 제제(200mg)를 1회 복용했을 때의 혈중 암브록솔 농도를 2x2 교차실험 통하여 비교하였다(표 7). 상기 비교실험 결과는 도 3에 나타내었다.

【표 7】

약동학적 파라미터	설포라제캡슐	실시예1-4
	Mean SD	Mean SD
AUC_t (ng · hr /mL)	2013.99 ± 522.44	2020.91 ± 615.46

그 결과, 본 발명에 따른 실시예 1-4 제제는 1회 복용만으로도 1일 2회 복용해야하는 시판중인 설포라제캡슐보다 혈중 암브록솔 농도가 유사함을 확인하였다. 이를 통하여, 1일 1회 복용으로 복용편의성을 증대시키고 나아가 치료효과를 우수하게 개선시킬 수 있음을 입증하였다.

또한, 실시예 1-4 제제는 투여 3시간 시점에서 약 215 ng/mL 혈중 농도에 도달하여 초기 속방성을 보이며, 이어 서방성을 보임을 확인할 수 있는데, 이는 실험예 1의 용출율 실험과 거의 부합되는 결과이다.

실험예 4: in vivo human PK 실험 (설포라제캡슐과 실시예2-4)

건강한 성인 남자(n=24명)를 대상으로 시판중인 설포라제캡슐(100mg)을 12시간 간격으로 2회 복용했을 때의 혈중 암브록솔 농도와 본 발명에 따른 실시예 2-4 제제(200mg)를 1일 1회 복용했을 때의 혈중 암브록솔 농도를 2x2 교차실험 통하여 비교하였다(표 8). 상기 비교실험 결과는 도 4에 나타내었다.

【표 8】

약동학적 파라미터	설포라제캡슐	실시예2-4
	Mean SD	Mean SD
AUC_t (ng · hr /mL)	1830.38 ± 846.57	1677.84 ± 702.43

그 결과, 본 발명에 따른 실시예 2-4 제제는 1회 복용만으로도 1일

2회 복용해야하는 시판중인 설포라제캡슐보다 혈중 암브록솔 농도가 유사함을 확인하였다. 이를 통하여, 1일 1회 복용으로 복용편의성을 증대시키고 나아가 치료효과를 우수하게 개선시킬 수 있음을 입증하였다.

또한, 실시예 2-4 제제는 투여 4.5시간 시점에서 약 95 ng/mL 혈중 농도에 도달하여 초기 속방성을 보이며, 이어 서방성을 보임을 확인할 수 있는데, 이는 실험예 1의 용출율 실험과 거의 부합되는 결과이다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

아세브로필린 및 소수성 서방성 기제를 포함하는 서방형 약학 조성물.

【청구항 2】

제1항에 있어서, 상기 조성물은 용출 후 1 시간 시점에서의 아세브로필린의 용출율이 20-52중량%이고, 용출 후 6시간 시점에서의 아세브로필린의 용출율이 75-100중량%인 것을 특징으로 하는 서방형 약학 조성물.

【청구항 3】

제1항에 있어서, 상기 조성물은 1일 1회 복용하는 것을 특징으로 하는 서방형 약학 조성물.

【청구항 4】

제1항에 있어서, 상기 소수성 서방성 기제는 아세틸트리부틸 시트레이트(acetyltributyl citrate), 카르나우바납(carnauba wax), 셀룰로스 아세테이트(cellulose acetate), 글리세린 모노스테아레이트(glycerin monostearate), 글리세릴 모노올레이트 (glyceryl monooleate), 글리세릴 팔미토스테아레이트(glyceryl palmitostearate), 수소첨가 피마자 기름(hydrogenated castor oil), 폴리옥시글리세라이드(polyoxyglycerides), 스테아르산(stearic acid), 트리뷰틸 시트레이트(tributyl citrate), 백랍(white wax), 황랍(yellow wax), 제인(zein), 셀룰로우스 아세테이트 프탈레이트(cellulose acetate phthalate), 아세틸 알코올(acetyl alcohol), 아세틸 에스터 왁스(acetyl esters wax), 다이뷰틸 세바케이트(dibutyl sebacate), 에틸셀룰로오스(ethylcellulose), 글리세릴 베헤네이트(glyceryl behenate), 수소 첨가 식물성 유지 타입 1(hydrogenated vegetable oil type I), 아이소프로필 팔미테이트(isopropyl palmitate), 폴리메타크릴레이트(polymethacrylates), 셸락(shellac), 스테아릴 알코올(stearyl alcohol) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종

이상인 것을 특징으로 하는, 서방형 약학 조성물.

【청구항 5】

제1항에 있어서, 상기 조성물은 고형 경구용 제제 형태로 제공되는 것을 특징으로 하는 서방형 약학 조성물.

【청구항 6】

제1항에 있어서, 상기 조성물은 급성호흡기질환, 만성호흡기질환, 급성 기관지염, 만성 기관지염, 기관지 천식, 부비강염 및 건성비염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 예방 또는 치료에 사용되는 것을 특징으로 하는 서방형 약학 조성물.

【청구항 7】

제1항에 있어서, 상기 조성물은 단일 매트릭스형 정제 형태로 제공되는 것을 특징으로 하는 서방형 약학 조성물.

【청구항 8】

제1항에 있어서, 상기 조성물은 속방성 및 서방성을 모두 갖는 것을 특징으로 하는 서방형 약학 조성물.

【청구항 9】

제8항에 있어서, 상기 조성물은 인체에 1일 1회 경구투여 후 2-4.5시간 시점에서 암브록솔의 최대 혈중 농도를 보여 속방성을 나타내며, 이어 서방성을 나타내는 것을 특징으로 하는 서방형 약학 조성물.

【청구항 10】

제1항에 있어서, 상기 조성물은 인체에 200 mg 아세브로필린을 1일 1회 경구투여한 경우에 암브록솔의 최대 혈중 농도는 90-250 ng/mL인 것을 특징으로 하는 서방형 약학 조성물.

【청구항 11】

제1항에 있어서, 상기 조성물은 인체에 200 mg 아세브로필린을 1일 1회 경구투여한 경우 혈액에서의 암브록솔에 대한 $AUC_{(0-36\ hr)}$ 값이 1600-2,700 ng·hr /mL 인 것을 특징으로 하는 서방형 약학 조성물.

【청구항 12】

아세브로필린을 포함하는 약학 조성물에 소수성 서방성 기제을 첨가하고 혼합하는 단계를 포함하는 아세브로필린 약학 조성물에 초기 속방성 및 후기 서방성을 부여하는 방법.

【청구항 13】

제12항에 있어서, 상기 소수성 서방성 기제가 혼합된 약학 조성물은 용출 후 1 시간 시점에서의 아세브로필린의 용출율이 20-52중량%이고, 용출 후 6시간 시점에서의 아세브로필린의 용출율이 75-100중량%인 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 14】

제12항에 있어서, 상기 소수성 서방성 기제는 아세틸트리부틸 시트레이트(acetyltributyl citrate), 카르나우바납(carnauba wax), 셀룰로스 아세테이트(cellulose acetate), 글리세린 모노스테아레이트(glycerin monostearate), 글리세릴 모노올레이트(glyceryl monooleate), 글리세릴 팔미토스테아레이트(glyceryl palmitostearate), 수소첨가 피마자 기름(hydrogenated castor oil), 폴리옥시글리세라이드(polyoxyglycerides), 스테아르산(stearic acid), 트리뷰틸 시트레이트(tributyl citrate), 백랍(white wax), 황랍(yellow wax), 제인(zein), 셀룰로우스 아세테이트 프탈레이트(cellulose acetate phthalate), 아세틸 알코올(acetyl alcohol), 아세틸 에스터 왁스(acetyl esters wax), 다이뷰틸 세바케이트(dibutyl sebacate), 에틸셀룰로오스(ethylcellulose), 글리세릴 베헤네이트(glyceryl behenate), 수소 첨가 식물성 유지 타입 1(hydrogenated vegetable oil type I), 아이소프로필 팔미테이트(isopropyl palmitate), 폴리메타크릴레이트(polymethacrylates), 셸락(shellac), 스테아릴

알코올(stearyl alcohol) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 15】

제12항에 있어서, 상기 소수성 서방성 기제가 혼합된 약학 조성물은 고형 경구용 제제 형태로 제공되는 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 16】

제12항에 있어서, 상기 소수성 서방성 기제가 혼합된 약학 조성물은 단일 매트릭스형 정제 형태로 제공되는 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 17】

제12항에 있어서, 상기 소수성 서방성 기제가 혼합된 약학 조성물은 인체에 1일 1회 경구투여 후 2-4.5시간 시점에서 암브록솔의 최대 혈중 농도를 보여 속방성을 나타내며, 이어 서방성을 나타내는 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 18】

제12항에 있어서, 상기 소수성 서방성 기제가 혼합된 약학 조성물은 인체에 200 mg 아세브로필린을 1일 1회 경구투여한 경우에 암브록솔의 최대 혈중 농도는 90-250 ng/mL인 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 19】

제12항에 있어서, 상기 소수성 서방성 기제가 혼합된 약학 조성물은 인체에 200 mg 아세브로필린을 1일 1회 경구투여한 경우 혈액에서의 암브록솔에 대한 $AUC_{(0-36\ hr)}$ 값이 1600-2,700 ng · hr /mL 인 것을 특징으로 하는 방법.

Fig. 1

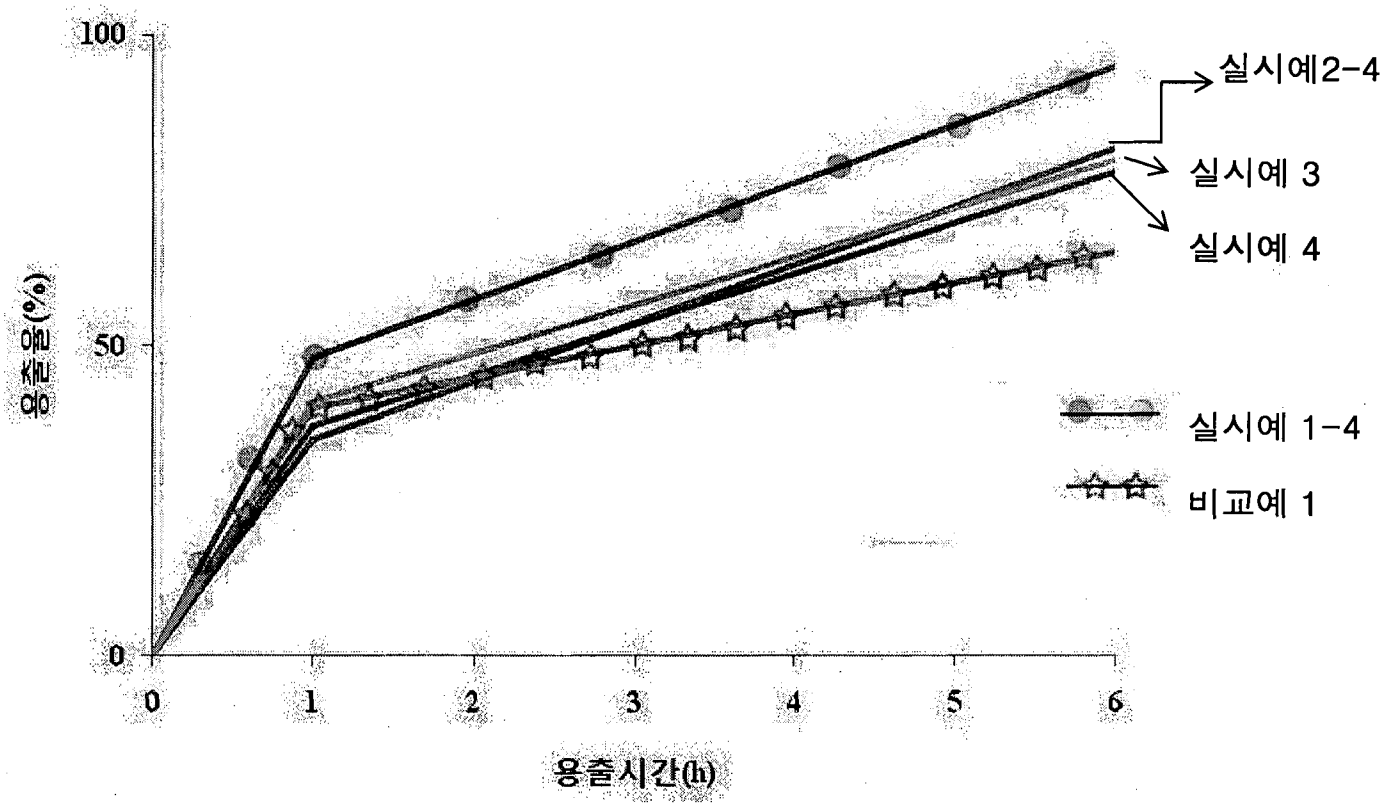


Fig. 2

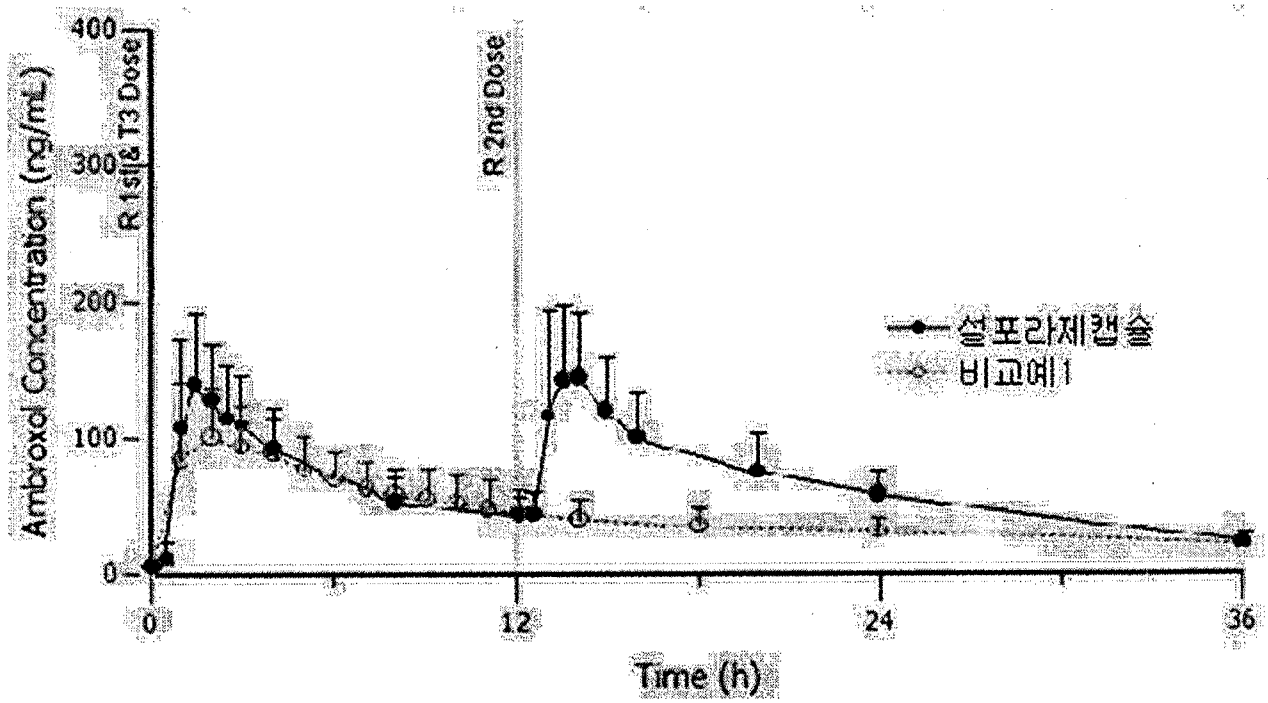

Ambroxol Concentration (ng/mL)
400
300
200
100
0
R 1st & T3 Dose
R 2nd Dose
0
12
24
36
Time (h)
설포라제캡슐
비교예1

Fig. 3

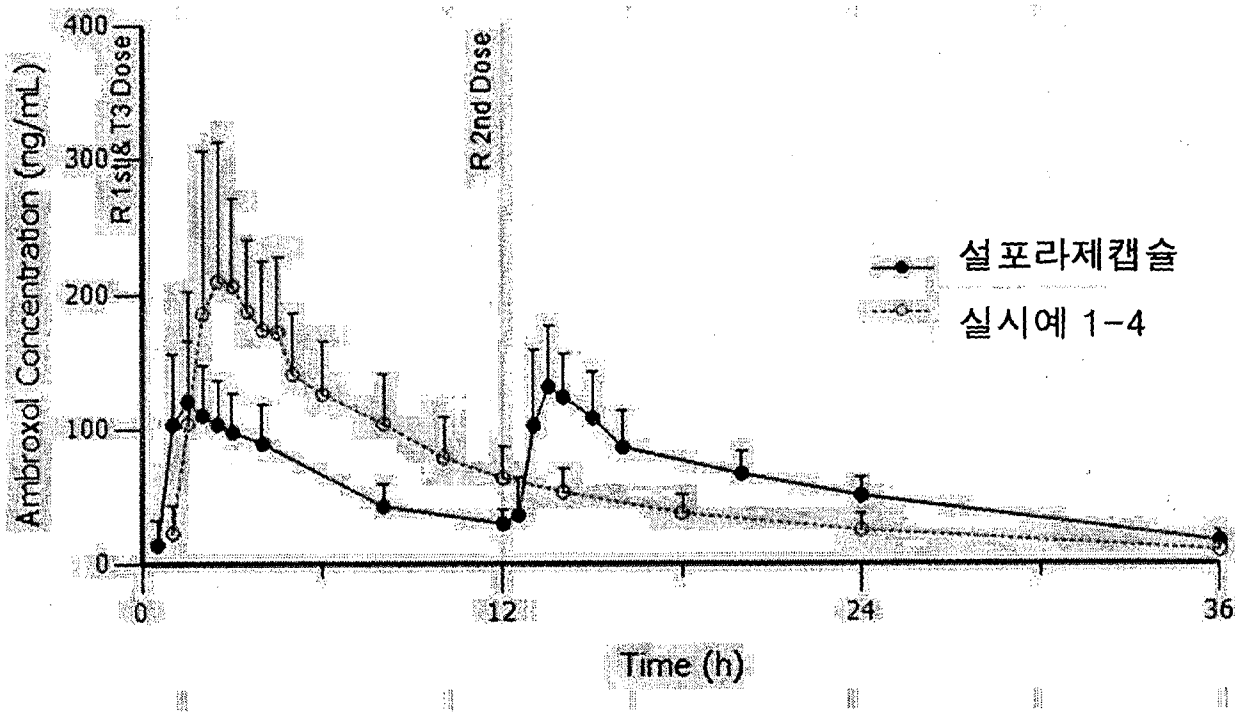
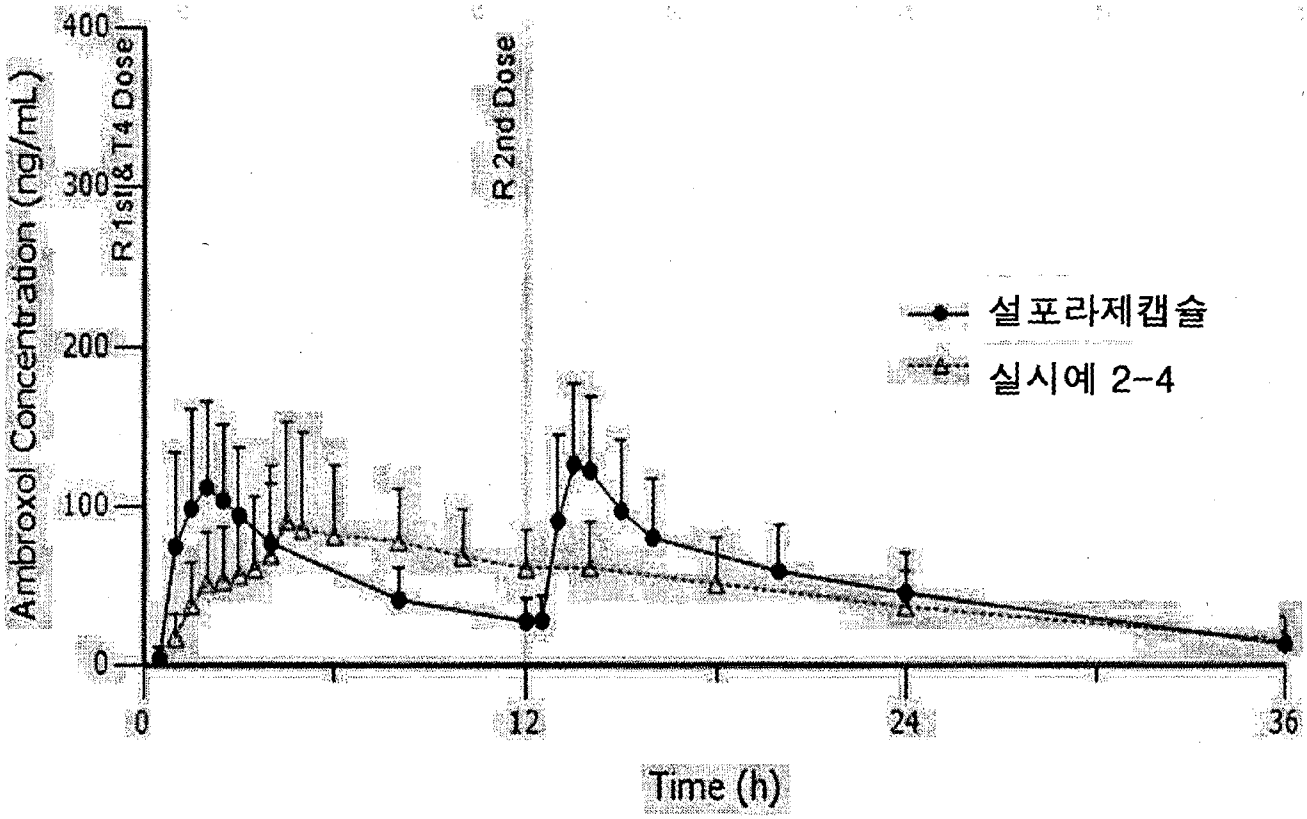

Ambroxol Concentration (ng/mL)
400
300
200
100
0
R 1st& T3 Dose
R 2nd Dose
0
12
24
36
Time (h)
설포라제캡슐
실시예 1-4

Fig. 4


Ambroxol Concentration (ng/mL)
400
300
200
100
0
R 1st& T4 Dose
R 2nd Dose
0
12
24
36
Time (h)
설포라제캡슐
실시예 2-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2014/012602

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/22(2006.01)i, A61K 9/28(2006.01)i, A61K 47/38(2006.01)i, A61K 31/522(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K 9/22

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: acebrophyline, sustained release

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2008-201706 A (KOWA PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 04 September 2008. See claim 1, paragraph [0011].	1-19
Y	KR 10-2007-0045940 A (CHONG KUN DANG HOLDINGS CORP.) 02 May 2007. See paragraphs [0035]-[0036].	1-19
A	KR 10-2012-0033557 A (HYUNDAI PHARM CO., LTD. et al.) 09 April 2012. See abstract, the claims.	1-19
A	KR 10-2004-0077244 A (KOREA UNITED PHARM. INC.) 04 September 2004. See abstract, the claims.	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
08 APRIL 2015 (08.04.2015)	**08 APRIL 2015 (08.04.2015)**

Name and mailing address of the ISA/**KR**
Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701, Republic of Korea
Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2014/012602

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
JP 2008-201706 A	04/09/2008	NONE	
KR 10-2007-0045940 A	02/05/2007	KR 10-0831771 B1	27/05/2008
KR 10-2012-0033557 A	09/04/2012	KR 10-1246553 B1 WO 2011-126327 A2 WO 2011-126327 A3	26/03/2013 13/10/2011 02/02/2012
KR 10-2004-0077244 A	04/09/2004	KR 10-0504013 B1	28/07/2005

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2014/012602

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 9/22(2006.01)i, A61K 9/28(2006.01)i, A61K 47/38(2006.01)i, A61K 31/522(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
A61K 9/22

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌
한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))
eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 아세브로필린, 서방성

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	JP 2008-201706 A (KOWA PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 2008.09.04. 청구항 제1항, 단락 [0011] 참조.	1-19
Y	KR 10-2007-0045940 A (주식회사종근당) 2007.05.02. 단락 [0035]~[0036] 참조.	1-19
A	KR 10-2012-0033557 A (현대약품 주식회사 외 1명) 2012.04.09. 요약, 특허청구범위 참조.	1-19
A	KR 10-2004-0077244 A (한국유나이티드제약 주식회사) 2004.09.04. 요약, 특허청구범위 참조.	1-19

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2015년 04월 08일 (08.04.2015)	2015년 04월 08일 (08.04.2015)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소
대한민국 특허청
(302-701) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)
팩스 번호 ++82 42 472 7140

심사관
유준석
전화번호 +82-42-481-5782

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2014/012602

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
JP 2008-201706 A	2008/09/04	없음	
KR 10-2007-0045940 A	2007/05/02	KR 10-0831771 B1	2008/05/27
KR 10-2012-0033557 A	2012/04/09	KR 10-1246553 B1 WO 2011-126327 A2 WO 2011-126327 A3	2013/03/26 2011/10/13 2012/02/02
KR 10-2004-0077244 A	2004/09/04	KR 10-0504013 B1	2005/07/28