



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년07월03일

(11) 등록번호 10-1533286

(24) 등록일자 2015년06월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 47/38 (2006.01) A61K 31/66 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01) A61K 47/30 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01) A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-0152595

(22) 출원일자 2013년12월09일

심사청구일자 2013년12월09일

(65) 공개번호 10-2015-0066937

(43) 공개일자 2015년06월17일

(56) 선행기술조사문헌

KR101172699 B1

KR1020090088564 A

KR1020060103553 A

KR1020080110993 A

(73) 특허권자

주식회사한국파마

경기도 화성시 향남읍 제약공단3길 87

(72) 발명자

김정현

경기도 안산시 단원구 달미로 118-1

이광석

경기도 안양시 만안구 만안로99번길 36, C동 507호 (안양동, 미주아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

백경업

전체 청구항 수 : 총 9 항

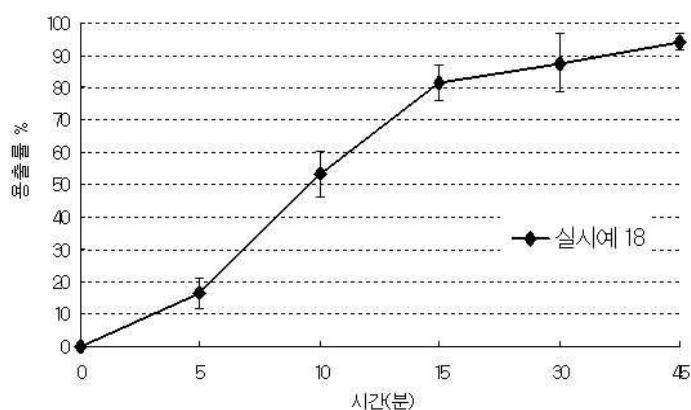
심사관 : 정의준

(54) 발명의 명칭 콜린알포세레이트를 함유하는 경구용 약학 조성물 및 이의 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 콜린알포세레이트를 함유하는 경구용 약학 조성물에 관한 것으로서, 종래 방법으로 콜린알포세레이트 제제를 제조하는 것에 비해 정제의 제조 방법이 간단하면서도 경량화, 작은 정제 부피로 순응도 개선이 가능한 특징과 수분, 온도, 광 등에 대해 안정성이 개선됨으로써, 약제의 장기 보관이 이전에 비해 더 길어져, 노인성 치매, 기억력 관련 질환의 예방 및 치료, 특히 알츠하이머 질환의 예방 및 치료에 용이하게 이용할 수 있다.

대표도 - 도2



(72) 발명자

한태희

서울 강남구 양재대로55길 12, 119동 1202호 (일원동, 수서아파트)

한승희

경기도 수원시 권선구 당진로31번길 51-20, 201동 502호 (당수동, 쌍용아파트)

박은희

서울특별시 송파구 올림픽로 99, 167동 1802호 (잠실동, 잠실엘스아파트)

박재돈

서울특별시 강남구 도산대로17길 20-3 201호

명세서

청구범위

청구항 1

활성 성분으로서 콜린알포세레이트, 및 부형제로서 규산칼슘을 포함하는 것을 특징으로 하는 콜린알포세레이트를 함유하는 경구용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 경구용 약학 조성물은, 부형제로서 미결정셀룰로오스, 코포비돈, 크로스카멜로스나트륨, 무수인산수소칼슘, 및 푸마르산스테아릴나트륨을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 콜린알포세레이트를 함유하는 경구용 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 규산칼슘의 함량은, 콜린알포세레이트 100 중량부를 기준으로, 6~25 중량부인 것을 특징으로 하는 콜린알포세레이트를 함유하는 경구용 약학 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서,

상기 경구용 약학 조성물은, 콜린알포세레이트 100중량부를 기준으로, 규산칼슘 6~25 중량부, 미결정셀룰로오스 5~25 중량부, 코포비돈 1~15 중량부, 크로스카멜로스나트륨 1~15 중량부, 무수인산수소칼슘 1~15 중량부 및, 푸마르산스테아릴나트륨 1~15 중량부가 혼합된 것을 특징으로 하는 콜린알포세이트를 함유하는 경구용 약학 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 경구용 약학 조성물의 제형이 산제, 과립제, 캡슐제, 나정, 코팅정, 또는 이들의 하나 이상의 조합인 것을 특징으로 하는 콜린알포세레이트를 함유하는 경구용 약학 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 코팅정은, 활성성분과 부형제가 혼합된 압축 정제가 필름 코팅제로 코팅된 형태인 것을 특징으로 하는 콜린알포세레이트를 함유하는 경구용 약학 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 필름 코팅제는, 폴리비닐알코올, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 메타크릴산 공중합체 및 셀룰로오스로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 고분자 기재와, 폴리에틸렌글리콜, 글리세릴 모노스테아레이트, 소듐 라우릴 설페이트, 말토덱스트린, 텍스트로스, 구연산나트륨, 레시틴, 탠크, 중탄산나트륨, 트리에틸시트레이트, 산화티탄, 및 스테아르산으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 첨가제로 이루어진 것을 특징으로 하는 경구용 약학 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서,

상기 코팅정은, 압축 정제 중량의 1~12%의 필름 코팅제가 단일막 또는 다층막 형태로 코팅되는 것을 특징으로 하는 콜린알포세레이트를 함유하는 경구용 약학 조성물.

청구항 9

콜린알포세레이트를 함유하는 경구용 약학 조성물의 제조 방법으로서,

- (a) 혼합기에서 콜린알포세레이트 및 규산칼슘을 콜린알포세레이트 100중량부에 대하여 규산칼슘 6~25중량부의 비율로 혼합시키는 단계;
- (b) 상기 (a)단계에서 얻어진 혼합물에 약제학적으로 사용 가능한 부형제를 첨가하여 혼합시키는 단계;
- (c) 상기 (b)단계에서 얻어진 혼합물에 압력을 가하면서 경구용 정제로 타정하는 단계; 및
- (d) 상기 (c)단계에서 타정된 압축 정제를 필름 코팅제로 코팅하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 콜린알포세레이트를 함유하는 경구용 약학 조성물의 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 콜린알포세레이트를 함유하는 경구용 약학 조성물 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

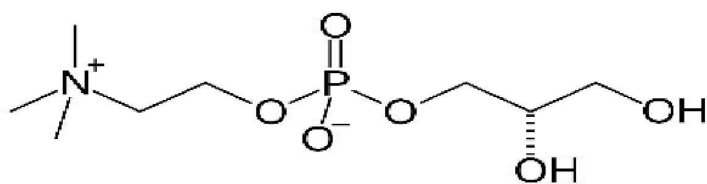
배경 기술

[0002] 최근 전 세계가 급속한 고령화 사회로 진입하면서, 노인성 질환, 특히, 치매, 뇌기능 장애 등의 질환을 겪는 노인 인구가 급증하고 있어, 이러한 질환의 치료제에 대한 관심이 높다.

[0003] 치매의 치료법 중 하나인 신경전달 조절 작용기전과 관련하여, 콜린성 전구체, 항콜린에스터라제, 니코틴성 수용체 아고니스트(agonist) 및 무스카린 수용체 안타고니스트(antagonist)가 콜린성 신경전달을 증가시키는 약제들로 사용되는데, 이러한 약제들 중 콜린성 전구체인 콜린알포세레이트는 부작용이 거의 없으면서도 치매의 치료에 효과적인 것으로 보고되고 있다(Doqqrell SA, and Evans S., Treatment of dementia with neurotransmission modulation, Expert opin investiq drugs, 2003, 12(10), 1633-54).

[0004] 본 발명에 있어 활성 성분인 콜린알포세레이트(Choline alfoscerate)는, L- α -글리세릴포스포틸콜린(L- α -glycerylphosphorylcholine, α -GPC, GPC)이라고도 불리는 화합물로서, 하기 화학식 1의 구조를 갖는다.

화학식 1



[0005]

[0006] 콜린알포세레이트는 신경 전달물질인 아세틸콜린(acetylcholine)의 생합성에 있어서 콜린을 제공하는 전구체 기능을 수행하는 화합물이면서도, 뇌혈관 장벽(blood brain barrier, BBB)의 통과율이 종래 약물 보다 높아, 치매 치료제 또는 뇌기능 개선제로 유용하게 사용되고 있다. 구체적으로는, 뇌혈관 손상에 의한 2차 증상 및 변성 또는 퇴행성 뇌 기질성 정신 증후군의 치료에 사용되는 약물로, 기억력 저하, 착란, 방향감각 상실, 집중력 저하 등과 같은 노인성 인식 장애, 정서불안, 자극과민성 등과 같은 감정 및 행동 변화, 노인성 가성 우울증 등에 유용한 것으로 알려져 있다.

[0007] 현재 대부분의 콜린알포세레이트 제제는 액상인 콜린알포세레이트를 연질 캡슐에 함유시킨 제형으로 시판되고 있다. 그러나, 연질 캡슐 제제의 경우, 제조시 별도의 연질 캡슐 제조 설비가 필요하며, 보관 조건 및 시간 경과에 따라 약리학적 활성 성분이 수용성인 젤라틴 피막으로 이행할 가능성이 있고, 습기와 열에 약한 젤라틴 피

막이 보관 중에 성상 변화 및 봉해 변화(축진 또는 지연)를 초래할 가능성이 있다. 또한, 연질 캡슐 제제의 미생물 변질 가능성과 이를 줄이기 위해 사용되는 보존제 문제 및 젤라틴 성분에 기인한 점착성, 위장관 부작용 유발 가능성 등의 문제로 장기간의 투약 기간과 다수 약물을 복용하는 고령층 환자가 주로 먹기에는 불편함을 초래한다.

[0008] 이에, 보관 안정성 및 복용 편의성을 개선시키기 위해 콜린알포세레이트를 경구용 고형 제제로 개발할 필요성이 있다. 실제로도 많은 연구자들에 의해 연질 캡슐의 단점을 보완하기 위해 콜린알포세레이트를 분말화하여 이를 산제 또는 정제 형태로 제조하는 기술도 개발되고 있지만, 약리학적 활성 성분인 콜린알포세레이트의 매우 높은 인습성으로 정제화가 어렵고, 일반적인 상온 조건(25℃, 상대습도 60%)에서 습기로 인해 발생하는 시간에 따른 제형의 변화를 억제하기 어려워, 고형 제제로의 기술 개발에 많은 어려움이 따르고 있다.

[0009] 이와 관련하여, 한국공개특허 제2009-0088564호에서는 액상인 콜린알포세레이트를 흡착하기 위하여 부형제로서 콜로이드성 이산화규소를 사용한 약학 제제를 개시하고 있으나, 액상인 콜린알포세레이트를 고체상 형태로 제제화시키기 위해 지나치게 많은 부형제를 사용하는 문제와, 이에 따른 제형의 중량 증가 및 정제 부피 증가 가능성의 문제가 있다. 또한, 한국등록특허 제1172699호에서는 규산알루미늄산마그네슘을 이용하여 콜린알포세레이트를 고체화하지만, 안정성이 현저하게 증가되지는 않은 것으로 확인된다. 이 외에도 한국등록특허 제1257919호, 한국등록특허 제1257918호 등에 콜린알포세레이트를 전처리하는 다양한 방법들이 개시되어 있기는 하지만, 역시 액상 형태의 콜린알포세레이트를 입자화하기 위해 부형제를 과량 투입하거나 복잡한 제조 방법을 이용하므로, 제조비용 및 시간이 많이 소요된다는 단점이 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0010] (특허문헌 0001) 한국등록특허 제1257919호 (콜린알포세레이트 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 경구용 고형 제제, 2013.04.18. 등록)

(특허문헌 0002) 한국등록특허 제1257918호 (콜린알포세레이트 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 서방형 약학 조성물, 2013.04.18. 등록)

(특허문헌 0003) 한국등록특허 제1172699호 (콜린알포세레이트를 함유하는 약학 제제, 및 그의 제조 방법, 2012.08.03. 등록)

(특허문헌 0004) 한국공개특허 제2009-0088564호 (콜린알포세레이트 함유 약학 제제, 2009.08.20. 공개)

(특허문헌 0005) 유럽등록특허 제217765호 (Process for the preparation of L- α -glycerylphosphorylcholine, L- α -glycerylphosphorylethanolamine from crude and/or deoleated lecithins, 1990.08.16. 등록)

(특허문헌 0006) 미국등록특허 제5250719호 (Process for the preparation of L- α -glycerylphosphorylcholine and of L- α -glycerylphosphorylethanolamine. 1993.10.05. 등록)

비특허문헌

[0011] (비특허문헌 0001) Doqqrell SA, and Evans S., Treatment of dementia with neurotransmission modulation, Expert opin investiq drugs, 2003, 12(10), 1633-54.

(비특허문헌 0002) Baer, E. and Kates, M., L- α -glycerylphosphorylcholine, J. Am. chem soc., 1948, 70(4), 1394-1399.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 본 발명의 목적은 콜린알포세이트를 함유하는 경구용 약학 조성물 및 이의 제조 방법을 제공하는 데에 있다.

과제의 해결 수단

- [0013] 본 발명은 콜린알포세레이트를 함유하는 경구용 약학 조성물 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0014] 본 발명의 콜린알포세레이트를 함유하는 경구용 약학 조성물은, 활성 성분으로서 콜린알포세레이트, 및 부형제로서 규산칼슘을 포함한다.
- [0015] 상기 경구용 약학 조성물은, 부형제로서 미결정셀룰로오스, 코포비돈, 크로스카멜로스나트륨, 무수인산수소칼슘, 및 푸마르산스테아릴나트륨을 더 포함할 수 있다.
- [0016] 상기 규산칼슘의 함량은, 콜린알포세레이트 100 중량부를 기준으로, 6~25 중량부일 수 있다.
- [0017] 상기 경구용 약학 조성물은, 콜린알포세레이트 100 중량부를 기준으로, 규산칼슘 6~25 중량부, 미결정셀룰로오스 5~25 중량부, 코포비돈 1~15 중량부, 크로스카멜로스나트륨 1~15 중량부, 무수인산수소칼슘 1~15 중량부 및, 푸마르산스테아릴나트륨 1~15 중량부가 혼합될 수 있다.
- [0018] 상기 경구용 약학 조성물의 제형이 산제, 과립제, 캡슐제, 나정, 코팅정, 또는 이들의 하나 이상의 조합일 수 있다.
- [0019] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 상기 경구용 약학 조성물은 코팅정으로서, 압축 정제가 필름 코팅제로 코팅된 형태인 것이 바람직하다.
- [0020] 상기 필름 코팅제는, 폴리비닐알코올, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 메타크릴산 공중합체 및 셀룰로오스로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 고분자 기재와, 폴리에틸렌글리콜, 글리세릴 모노스테아레이트, 소듐 라우릴 설페이트, 말토덱스트린, 텍스트로스, 구연산나트륨, 레시틴, 탠크, 중탄산나트륨, 트리에틸시트레이트, 산화티탄, 스테아르산, 및 색소로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 첨가제로 이루어질 수 있다.
- [0021] 상기 코팅정은, 코팅정 전체 중량의 1~12 중량%의 필름 코팅제가 단일막 또는 다층막 형태로 코팅될 수 있다.
- [0022] 또한, 본 발명의 다른 양태에 따르면, 콜린알포세레이트를 함유하는 경구용 약학 조성물의 제조 방법으로서,
- [0023] (a) 혼합기에서 콜린알포세레이트 및 규산칼슘을 콜린알포세레이트 100 중량부에 대하여 규산칼슘 6~25 중량부의 비율로 혼합시키는 단계;
- [0024] (b) 상기 (a)단계에서 얻어진 혼합물에 약제학적으로 사용 가능한 부형제를 첨가하여 혼합시키는 단계;
- [0025] (c) 상기 (b)단계에서 얻어진 혼합물에 압력을 가하면서 경구용 정제로 타정하는 단계; 및
- [0026] (d) 상기 (c)단계에서 타정된 압축 정제를 필름 코팅제로 코팅하는 단계를 포함한다.
- [0027] 이하, 본 발명을 더 상세하게 설명한다.
- [0028] 본 발명의 경구용 약학 조성물은, 활성 성분으로서 콜린알포세레이트 및 부형제로서 규산칼슘을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0029] 본 발명의 경구용 약학 조성물을 제조함에 있어서, 실리콘 계열 물질들 중에서, 특히, 규산칼슘을 부형제로 사용함으로써, 활성 성분인 콜린알포세레이트의 수분 흡수성을 안정시키면서도, 당해 조성물의 흐름성, 타정성, 정제 부피 등을 개선하는데 우수한 효과가 있다.
- [0030] 본 발명의 약학 조성물은, 콜린알포세레이트 100 중량부 기준으로, 부형제 중 규산칼슘 6~25 중량부가 혼합되는 것이 바람직하며, 이 때, 규산칼슘의 함량이 6 중량부 미만이거나 25 중량부 초과이면 콜린알포세레이트의 수분 흡수성을 억제하는 효과가 낮아지거나, 산제, 과립제, 캡슐제 또는 정제 등의 형태로 제조할 때 벌크 밀도가 낮아 본 발명의 경량화 및 부피가 작은 경구 고형제 제조에 바람직하지 않다.
- [0031] 또한, 본 발명의 경구용 약학 조성물에는, 일반적으로 경구제에 사용되는 부형제인 회석제, 붕해제, 결합제, 활택제 등을 사용할 수 있으며, 보다 상세하게는 미결정셀룰로오스(Microcrystalline cellulose, MCC), 코포비돈(Copovidone), 크로스카멜로스나트륨(Croscarmellose sodium), 무수인산수소칼슘(Di-basic calcium phosphate anhydrous, DCPA) 및 푸마르산스테아릴나트륨(Sodium stearyl fumarate)이 혼합된 것을 사용하는 것이 바람직하다.
- [0032] 이때, 상기 부형제들은 활성 성분의 함량이나 용출에 크게 영향을 주지는 않는 부형제이긴 하나, 이들 조성성분

의 비율을, 활성 성분인 콜린알포세레이트 100 중량부 기준으로, 규산칼슘 6~25 중량부, 미결정셀룰로오스 5~25 중량부, 코포비돈 1~15 중량부, 크로스카멜로스 나트륨 1~15 중량부, 무수인산수소칼슘 1~15 중량부 및, 푸마르산스테아릴나트륨 1~15 중량부가 되도록 혼합하는 것이 바람직하다.

- [0033] 본 발명의 경구용 약학 조성물은, 산제, 과립제, 캡슐제나, 나정 또는 코팅정, 또는 이들의 하나 이상의 조합인 제형으로 제조될 수 있다.
- [0034] 본 발명의 바람직한 실시 형태로서, 상기 경구용 약학 조성물은, 활성 성분과 부형제의 혼합물 상태에서 압력을 가하여 타당한 압축 정제를, 필름 코팅제로 코팅한 코팅정으로 제조될 수 있다.
- [0035] 이때, 상기 코팅정은, 필름 코팅제를 사용하여 단일막 또는 다층막 형태로 코팅하여 제조될 수 있다. 이 코팅막을 구성하는 필름 코팅제는, 폴리비닐알코올, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 메타크릴산 공중합체 또는 셀룰로오스 등의 고분자 기재 1종 이상과, 폴리에틸렌글리콜, 글리세릴 모노스테아레이트, 소듐 라우릴 설페이트, 말토덱스트린, 텍스트로스, 구연산나트륨, 레시틴, 텔크, 중탄산나트륨, 트리에틸시트레이트, 산화티탄, 스테아르산 등의 가소제, 안정화제 및 색소로 구성될 수 있으며, 고분자 기재에 따라 유계, 수계 또는 반수계 형태의 용매 사용이 가능하다.
- [0036] 또한, 코팅제의 사용량은, 단일 막, 또는 다층막 전체 기준으로, 활성 성분인 콜린알포세레이트와 부형제가 혼합된 후 직접 압축 타정되어 생성된 압축 정제의 중량비 1~12% 범위인 것이 바람직하다. 또한, 다층막 형태, 특히 2층 또는 3층막 형태가 코팅되며, 총 코팅제의 사용량이 압축 정제의 중량 대비 1~12%의 범위, 보다 바람직하게는 2~10%의 범위인 것이 코팅 성상이 장기간 우수하게 유지될 수 있는 효과가 있다.
- [0037] 코팅제의 사용량이 압축 정제의 중량 대비 1% 미만이면 장기 보관시 코팅의 성상에 변화가 있어서 바람직하지 않고, 12%를 초과하더라도 사용량 대비 성상 안정성 유지에 실익이 없고 정제의 중량이 증가하여 바람직하지 않다.
- [0038] 다음으로, 본 발명의 콜린알포세레이트를 함유하는 경구용 약학 조성물을 제조하는 방법은, (a) 혼합기에서 콜린알포세레이트 및 규산칼슘을 콜린알포세레이트 100 중량부에 대하여 규산칼슘 6~25 중량부의 비율로 혼합시키는 단계; (b) 상기 (a)단계에서 얻어진 혼합물에 약제학적으로 사용 가능한 부형제를 첨가하여 혼합시키는 단계; (c) 상기 (b)단계에서 얻어진 혼합물에 압력을 가하면서 경구용 정제로 타정하는 단계; 및 (d) 상기 (c)단계에서 타정된 압축 정제를 필름 코팅제로 코팅하는 단계를 포함한다.
- [0039] 본 발명의 약학 조성물은 활성 성분인 콜린알포세이트에 부형제인 규산칼슘과 기타 약제학적으로 사용 가능한 부형제, 보다 바람직하게는, 미결정셀룰로오스, 코포비돈, 크로스카멜로스나트륨, 무수인산수소칼슘 및 푸마르산스테아릴나트륨을 혼합한 후, 혼합물에 직접 압력을 가하는 타정 방식에 의해, 압축 정제를 생성하게 된다.
- [0040] 즉, 본 발명의 제조 방법에서는, 콜린알포세레이트의 수분 흡수성을 부형제인 규산칼슘으로 안정화시킬 수 있으면서, 여기에 콜린알포세레이트를 정제 형태로 제공하는데 있어 최적의 부형제를 조합함으로써, 선행특허에서 제시한 유동층 과립기, 습식 과립기 등의 고가의 생산 장비를 사용하지 않고, 당업자가 사용 가능한 일반적인 경구용 제약 장비로 제조할 수 있어 제품 생산비용 절감, 생산 시간을 단축 하는 효과도 얻을 수 있다.
- [0041] 본 발명의 약학 조성물은 통상의 제제화 방법, 예를 들어 일반적인 건식 과립법(Dry granulation) 또는 직접 타정법(Direct compression)의 정제 제조 방법에 따라 제조할 수 있으며, 이 중 직접 타정법이 가장 바람직하다.
- [0042] 또한, 본 발명의 콜린알포세레이트를 함유하는 약학 조성물은 고형 제형의 특징을 강화하거나, 제형화 공정 중에 활성 물질의 입자 상태를 유지시키거나, 또는 조성물의 안전성을 증대시키기 위하여, 추가 성분을 포함할 수 있다.
- [0043] 상기 추가 성분은 본 발명의 콜린알포세레이트를 함유하는 경구용 약학 조성물의 다른 성분과 혼합될 수 있으며, 약제의 성상에 악영향을 미치지 않는 것일 수 있다. 본 발명의 콜린알포세레이트를 함유하는 경구용 약학 조성물 제형에 사용될 수 있는 추가 성분으로, 예를 들어 희석제, 결합제, 활택제, 윤활제, 착색제, 봉해제, 착향제, pH 조절제, 기능성 고분자 또는 왁스가 포함될 수 있으며, 본 발명의 약학 조성물은 이로 한정되는 것은 아니다.
- [0044] 본 발명의 콜린알포세레이트를 함유하는 약학 조성물은 노인성 치매의 예방 및 치료, 특히 알츠하이머 질환의 예방 및 치료를 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물 투여의 특정 형식 및 투여량은 환자의 특성, 특히 연령, 체중, 생활 방식, 증상의 수준 및 경우에 따라 전문가의 판단에 따라 선택될 수 있다.

발명의 효과

[0045] 본 발명에 따르면, 보관 안정성이 개선된 콜린알포세레이트를 함유하는 경구용 약학 조성물을 얻을 수 있다. 본 발명의 경구용 약학 조성물은, 수분, 온도, 광 등에 대해 안정성이 개선됨으로써, 장기 보관에도 약제의 안정성이 유지될 수 있어 노인성 치매, 기억력 관련 질환의 예방 및 치료, 특히 알츠하이머 질환의 예방 및 치료에 용이하게 이용할 수 있다.

[0046] 또한, 종래 방법으로 콜린알포세레이트 제제를 제조하는 것에 비해 정제의 제조 방법이 간단하여 생산비용 절감, 생산 시간 단축 효과를 얻을 수 있을 뿐 아니라, 경량화, 작은 부피의 정제로 제조할 수 있어 복약 순응도(Drug compliance) 개선 효과를 얻을 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0047] 도 1은 실시예 1, 시험예 1(활성 성분인 콜린알포세레이트 분말) 및 비교예 1-3의 분말의 시간에 따른 색상 변화를 나타내는 사진이다.

도 2와 도 3은 실시예 18과 대조약(제조/수입: 대웅제약, 제품명: 글리아티린연질캡슐)의 비교 용출 시험결과를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0048] 이하 본 발명의 바람직한 실시예를 상세히 설명한다. 하지만 본 발명은 여기서 설명되는 실시예에 한정되지 않으며, 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 오히려, 여기서 소개되는 내용이 철저하고 완전해지며, 당업자에게 본 발명의 사상을 충분히 전달하기 위해 제공하는 것이다.

1. 콜린알포세레이트를 함유하는 혼합 조성물의 제조 및 평가

[0050] 하기 [표 1]의 조건으로 콜린알포세레이트, 규산칼슘, 및 이외 경구용 부형제를 혼합하여, 분말상태의 실시예 1의 콜린알포세레이트를 포함하는 혼합 조성물을 제조하였으며, 그 구체적 방법은 다음과 같다.

실시예 1: 콜린알포세레이트를 함유하는 혼합 조성물의 제조

[0052] ([표 1]의 1,000배 분량으로 제조)

[0053] 1) 각 주성분 및 부형제 원료를 칭량 후 사과(30mesh)한다.

[0054] 2) 활성 성분인 콜린알포세레이트 400g과 규산칼슘 100g을 랩용 만능제조기 혼합기에 넣고 15rpm, 10분간 혼합한다.

[0055] 3) 상기 2)단계에서 생성된 혼합물에 미결정셀룰로오스 60g, 코포비돈 20g, 크로스카멜로스나트륨 30g을 랩용 만능제조기 혼합기에 넣고 15rpm, 10분간 혼합한다.

[0056] 4) 상기 3)단계에서 생성된 혼합물에 푸마르산스테아릴나트륨 20g을 랩용 만능제조기 혼합기에 넣고 15rpm, 5분간 최종 혼합한다.

비교예 1 내지 4: 콜린알포세레이트를 함유하는 혼합 조성물의 제조

[0058] 또한, 상기 실시예 1과 동일한 방법 및 조건으로 콜린알포세레이트를 포함하는 혼합 조성물을 제조하되, 규산칼슘 대신, 하기 <표 1>의 조건으로 규소화 된 미결정셀룰로오스, 메타규산알루미늄산마그네슘, 콜로이드성이산화규소를 혼합하여 비교예 1 내지 4의 콜린알포세레이트 제제를 제조하였다.

표 1

[0059]

조건	콜린알포세레이트 (mg)	규산칼슘 (mg)	규소화된 미결정셀룰로오스 (mg)	메타규산알루미늄산마그네슘 (mg)	콜로이드성이산화규소 (mg)	미결정셀룰로오스 (mg)	코포비돈 (mg)	크로스카멜로스나트륨 (mg)	푸마르산스테아릴나트륨 (mg)	총합 (mg)
실시예 1	400	100	0	0	0	60	20	30	20	630

비교예 1	400	0	100	0	0	60	20	30	20	630
비교예 2	400	0	0	100	0	60	20	30	20	630
비교예 3	400	0	0	0	100	60	20	30	20	630
비교예 4	400	150	0	0	0	30	20	15	15	630

실험예 1: 콜린알포세레이트를 포함하는 혼합 조성물의 평가

<실험예 1-1. 혼합 조성물의 성장 평가>

실시에 1과 비교예 1 내지 4의 혼합 조성물, 및 시험예 1로서 분말상의 콜린알포세레이트를 상대습도 55~65%, 26℃ 조건에 12시간, 1일, 10일 동안 둔 후 각 실시예 및 비교예의 상태를 비교 확인하였으며, 결과는 [도 1]에 나타내었다. 상기 [도 1]에 있어서, 혼합 조성물의 성장 평가 기준은 다음과 같다.

표 2

혼합 조성물의 성장 평가 기준표	
A	성상의 변화 없이 안정한 상태
B	전체량의 20% 미만이 수분에 대한 흡습성을 보이는 경우
C	전체량의 50~60% 정도가 수분 흡수로 인해, 물방울 형성이 보이는 경우
D	전체량의 30% 미만이 분말 형태를 보이며, 수분 흡수로 인해 액상이 보이는 경우
E	전체량의 100%가 공기 중 수분 흡수로 완전 투명한 액상이 보이는 경우

[도 1]의 결과를 참고하면, 실시예 1의 제제는 1일제뿐만 아니라, 10일 이상 경과 후에도 분말 상태가 유지되는 것으로 확인되었다. 반면, 비교예 1 및 2 제제의 경우 1일 경과 후 수분을 흡수하여 분말의 흐름성이 떨어지고, 육안 확인 결과 물방울 맺힘이 관찰되었다. 또한, 비교예 3의 경우 성상의 변화가 비교예 중 가장 빨랐으며, 비교예 4의 경우 수분 안정성은 우수하지만, 낮은 벌크밀도로 인한 혼합물의 과도한 부피증가로 타정성 저하로 본 발명의 경량화, 작은 부피의 경구용 약학 조성물에는 부적합하였다.

<실험예 1-2. 수분함량 변화 측정>

실시에 1과 비교예 1 내지 4의 혼합 조성물, 및 시험예 1(분말상의 콜린알포세레이트)을 제조 직후부터 72 시간 동안, 성장 변화 및 수분함량 변화(Loss on drying, LOD)를 측정하였고, 그 결과는 하기 [표 3]과 같다.

표 3

LOD 변화 (60℃, 10min, 5g)	시작	30분	1시간	2시간	12시간	24시간	72시간
실시에 1	0.83%	0.90%	1.05%	1.32%	1.52%	1.67%	1.69%
시험예 1*	0.50%	1.30%	물방울 형성	반고체상	액상 형태 로 전환	액상 형태 로 전환	액상 형태 로 전환
비교예 1	0.77%	0.80%	1.55%	1.83%	2.84%	4.84%	6.84%
비교예 2	0.82%	0.95%	1.42%	2.27%	3.05%	5.05%	7.34%
비교예 3	0.52%	0.72%	1.14%	1.50%	2.84%	6.84%	8.84%
외기 조건(26℃, 상대습도 55~65%) *시험예 1: 분말상의 콜린알포세레이트 주성분 측정기기(제조사): Precisa(SWISS), Type: XM10SE, 가열방식: 할로젠 램프 샘플링/온도: 60℃, 시료량 5g, 측정시간 10분							

수분함량 변화(LOD) 측정을 통해, 콜린알포세이트와 규산칼슘을 사용한 실시예 1과 분말상의 콜린알포세이트 주성분만의 시험예 1 및 규산칼슘 대신 다른 실리콘계 부형제를 사용한 각 비교예 1 내지 3을 일반적인 상온 조건에 노출했을 때 각 부형제에 종류에 따라 공기 중의 수분으로부터 주성분의 흡습성을 얼마만큼 차단시키는지

를 확인해 본 결과, 위 [표 3] 및 [도 1]에서 확인되는 바와 같이, 부형제로서 규산칼슘을 사용한 실시예 1의 경우가 일정시간이 경과 후에도 다른 부형제 사용 비교예에 비해 혼합 조성물 내로 수분 유입을 차단하는 효과가 우수함을 알 수 있었다.

2. 부형제 성분의 혼합 비율 별 콜린알포세레이트 함유 정제 제조 및 평가

하기 제조 방법, 및 [표 4]의 조건으로 규산칼슘 및 각종 부형제의 비율을 달리하여 혼합하고, 상대습도 55~65%, 26℃ 조건에서 콜린알포세레이트가 함유된 혼합 조성물을 타정기를 사용하여 압축 정제화 하여, 실시예 2~13, 및 비교예 5~7의 정제를 제조하였다.

실시예 2~13 및 비교예 5~7: 콜린알포세레이트 함유 정제의 제조

([표 4]의 10,000배 분량으로 제조)

- 1) 주성분 및 각 부형제 원료를 칭량 후 사과(30 Mesh)한다.
- 2) 활성 성분인 콜린알포세레이트 4,000g과 규산칼슘을 혼합기에 넣고 15rpm, 10분간 혼합한다.
- 3) 상기 2)단계에서 생성된 혼합물에 미결정 셀룰로오스, 코포비돈, 크로스카멜로스나트륨, 무수인산수소칼슘을 넣고 혼합기에 넣고 15rpm, 10분간 혼합한다.
- 4) 상기 3)단계에서 생성된 혼합물에 푸마르산스테아릴나트륨을 혼합기에 넣고 15rpm, 10분간 최종 혼합한다.
- 5) 상기 4)단계에서 생성된 혼합물을 로타리 타정기에서 예압 3KN, 본압 4KN으로 압축 정제화 후 탈분기를 사용 탈분한다.
- 6) 상기 5)단계에서 얻어진 타정물을 가지고 공정검사 진행(실험예 2)

표 4

조건	콜린알포세레이트 (mg)	규산칼슘 (mg)	미결정 셀룰로오스 (mg)	코포비돈 (mg)	크로스 카멜로스 나트륨 (mg)	푸마르산 스테아릴 나트륨 (mg)	무수인산 수소칼슘 (mg)	총합 (mg)
실시예 2	400	100	30	25	30	15	5	605
실시예 3	400	90	40	25	30	15	5	605
실시예 4	400	80	50	25	30	15	5	605
실시예 5	400	70	60	25	30	15	5	605
실시예 6	400	60	70	25	30	15	5	605
실시예 7	400	50	80	25	30	15	5	605
실시예 8	400	40	90	25	30	15	5	605
실시예 9	400	30	100	25	30	15	5	605
실시예 10	400	65	60	25	30	15	10	605
실시예 11	400	65	50	25	30	15	20	605
실시예 12	400	65	40	25	30	15	30	605
실시예 13	400	65	30	25	30	15	40	605
비교예 5	400	120	20	25	25	10	5	605
비교예 6	400	20	50	35	60	35	5	605
비교예 7	400	0	50	45	60	45	5	605

실험예 2: 콜린알포세레이트 함유 정제의 평가

<실험예 2-1. 정제의 성상, 경도, 봉해, 중량, 및 마손도 검사>

실시예 2~13 및 비교예 5~7의 콜린알포세레이트 제제에서의 규산칼슘 및 각종 부형제에 따른 정제의 성상, 경도, 봉해, 중량 마손도를 검사하여 그 결과를 [표 5]에 나타내었다.

측정방법

각 실시예 타정물 10정을 취하여 평가 후 평균값으로 기재하였고, 하기의 장치 및 방법에 따라 측정하였다.

- [0085] - 두께, 직경, 경도: 자동경도 측정기(ERWEKA)
- [0086] - 마손도: 마손도기(Labfine), 25rpm, 4분
- [0087] - 봉해 시간: 봉해도 시험기, 대한민국약전 10개정 봉해도 시험법

표 5

조건	두께(mm)	직경(mm)	경도(KP)	봉해(분)	중량(mg)	마손 (0.5%이내)
실시예 2	5.6	15	11~12	15분	605	적합
실시예 3	5.6	15	10~12	15분	605	적합
실시예 4	5.6	15	9~13	13분	605	적합
실시예 5	5.5	15	10~13	11분	605	적합
실시예 6	5.5	15	10~13	9분	605	적합
실시예 7	5.5	15	10~13	8분	605	적합
실시예 8	5.5	15	8~10	7분	605	적합
실시예 9	5.4	15	9~12	7분	605	적합
실시예 10	5.5	15	8~10	8분	605	적합
실시예 11	5.5	15	8~10	7분	605	적합
실시예 12	5.5	15	8~11	7분	605	적합
실시예 13	5.5	15	8~12	6분	605	적합
비교예 5	5.1	15	1~4	2분	605	불합격
비교예 6	수분 흡수로 인해 타정 중 스티킹(Sticking) 발생 성상 불합격				-	-
비교예 7					-	-

[0089] 위 [표 5]의 결과를 참고하면, 주성분인 폴린알포세레이트 100 중량부 대비 규산칼슘 혼합 비율이 6~25 중량부의 범위에서 정제 형성이 양호한 것으로 확인되었다. 이외 본 발명에 추가적으로 사용되는 부형제는, 주성분인 폴린알포세레이트 100 중량부 대비 1~25 중량부일 때 타정성, 경도, 마손도 등이 바람직하였으며, 경량화 및 작은 부피 정제 형태로 구현이 가능함을 확인하였다.

[0090] 그러나, 규산칼슘의 혼합 비율이 25 중량부를 초과한 비율로 첨가되어 정제 형성 시(비교예 5) 낮은 벌크 밀도로 인한 과도한 부피 증가로 타정성 저하(마손도불량) 및 경도 감소 및 봉해 시간의 감소가 확인되었다. 또한, 규산칼슘 혼합 비율이 5 중량부 미만의 비율로 정제 타정성(비교예 6) 주성분인 폴린알포세레이트가 포함된 조성물이 수분으로부터 안정성이 저하되는 것이 확인되었다.

[0091] 3. 단일막 또는 다층막 코팅된 코팅정의 제조 및 평가

[0092] 실시예 14: 단일막 코팅정 제조

[0093] 실시예 13의 타정된 압축 정제를 코팅기(하이 코타 자동 코팅기)에 넣고, [표 6]에 제시된 조성의 코팅제와 용매로 조제된 코팅액으로, 코팅팬 회전수 4~6 rpm, 코팅팬 내 정제 표면 온도 40~45℃의 조건으로, 단일막 코팅하여 실시예 14의 코팅정을 제조하였다.

[0094] 실시예 15 내지 18: 다층막 코팅정 제조

[0095] 실시예 13의 타정된 압축 정제를 이용하여, [표 6]에 제시된 조성의 코팅제와 용매로 조제된 코팅액으로, 상기 실시예 14의 제조 방법과 동일한 방법으로 코팅하되, 다층막 코팅하여, 실시예 15 내지 18의 코팅정을 제조하였다.

표 6

실시예	층/코팅제	용매	나정 대비 중량 %
실시예 14	히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌글리콜, 셀룰로오스, 스테아르산, 색소	반수계	단일 3%
실시예 15	1층 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌글리콜(오파드라이 YS) 2층 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 텍스트로스, 구연산나트륨, 래시틴, 말토덱스트린(오파그로스)	반수계 후 수계	7% (2%, 5%)

실시에 16	1층 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌글리콜(오파드라이 YS) 2층 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 셀룰로오스, 스테아르산, 색소(Sepi)	반수계 후 수계	7% (2%, 5%)
실시에 17	1층 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌글리콜(오파드라이 YS) 2층 폴리비닐알코올, 산화티탄, 탈크, 메타크릴산 공중합체, 소듐라우릴설페이트, 중탄산나트륨, 색소(오파드라이 200F)	반수계 후 수계	7% (2%, 5%)
실시에 18	1층 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌글리콜(오파드라이 YS) 2층 폴리비닐알코올, 산화티탄, 탈크, 메타크릴산 공중합체, 소듐라우릴설페이트, 중탄산나트륨, 색소(오파드라이 200F) 3층 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 텍스트로스, 구연산나트륨, 레시틴, 말토덱스트린(오파그로스)	반수계 후 수계	9% (2%, 5%, 2%)

실험예 3: 코팅정의 평가

<실험예 3-1. 코팅정의 성상 평가>

상기 실시예 14~18의 코팅 후 성상 안정성 확인 결과는 [표 8]과 같다.

측정방법

- 성상: 하기 평가 기준표에 따라, 성상을 평가함

표 7

코팅정의 성상 평가 기준표	
우수	코팅 표면이 매끄럽고 광택이 남
양호	코팅 표면이 매끄럽지만 무광택
보통	코팅 표면이 거칠고 고르지 못함
부적합	코팅 표면이 거칠고 코팅막 일부가 벗겨짐

표 8

실시예	코팅직후 성상 평가
실시예 14	적합, 성상 양호
실시예 15	적합, 성상 양호
실시예 16	적합, 성상 양호
실시예 17	적합, 성상 양호
실시예 18	적합, 성상 우수

단일막 필름 코팅 형태인 실시예 14와 이중막 필름 코팅 형태인 실시예 15~17의 실험결과, 성상 변화가 관찰되지 않아 성상이 양호한 것으로 평가되었다.

또한, 본 발명의 실시예 중 가장 우수한 성상을 나타낸 3층막 코팅 형태의 실시예 18의 경우 코팅 직후 및 안정성 시험에서도 우수 등급의 성상을 유지하였다.

<실험예 3-1. 포장된 코팅정의 장기보존 및 안정성 시험 평가>

본 발명의 실시예 17 및 18을 6개월간 장기보존 및 가속 안정성 시험을 진행 한 후, 최종 결과를 하기 [표 9] 및 [표10]과 같이 요약하였다.

안정성 시험

실시예 17~18의 코팅정을 사용하여 장기보존(0, 1, 3, 6개월) 및 가속보관(0, 1, 3, 6개월) 안정성 시험(성상,

함량)을 행하였다.

- 장비: 안정성시험기 FLT-700D(Labfine)

- 조건: 장기보존 조건(25℃, 상대습도 60%), 가속조건(40℃, 상대습도 75%)

- 함량: 액체크로마토그래프법(검출기: RI, 이동상: 60% 아세토니트릴, 컬럼: 아미드 5 μ m), 기준 95~105%

표 9

실시예	장기보존 조건 (25℃, 상대습도 60%)			
	초기	1개월	3개월	6개월
	함량 (95~105%)	함량 (95~105%)	함량 (95~105%)	함량 (95~105%)
실시예 17	100.4	99.5	101.2	99.0
실시예 18	100.1	99.9	101.0	100.3

표 10

실시예	가속조건 (40℃, 상대습도 75%)			
	초기	1개월	3개월	6개월
	함량 (95~105%)	함량 (95~105%)	함량 (95~105%)	함량 (95~105%)
실시예 17	100.4	100.0	99.8	98.5
실시예 18	100.1	99.8	100.3	99.7

[표 9] 및 [표10]의 결과처럼 실시예 17~18은 장기보존 및 가속보관 조건 6개월까지 성상 및 함량 변화에는 큰 변화가 없었으며 3층막 코팅 형태가 함량 변화에 좀 더 안정적인 경향을 보였으나 전반적으로 모두 함량 기준에 적합하였다.

<실험예 4: 본 발명의 경구용 약학 조성물과 대조약의 용출시험>

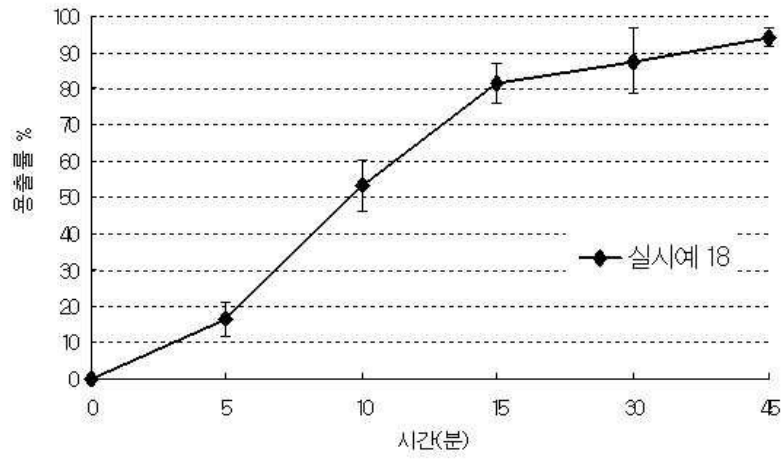
실시예 18의 코팅정 및 시판중인 콜린알포세레이트연질캡슐을 대조약(제조/수입: 대웅제약, 제품명: 글리아티린 연질캡슐, 성분명: 콜린알포세레이트 400mg)으로 하고 용출액은 pH 6.8액(대한민국약전 10개정 일반시험법 중 붕해 시험법 제2액)을 사용하여, 온도 37℃, 패들 II법, 회전속도 50rpm, 용출액 900mL의 조건하에서, 비교용출 시험을 진행하였다. 또한, 12검체에 대한 5분, 10분, 15분, 30분, 45분 경과시의 용출액을 적량 채취하고, 여과 후 액체크로마토그래프법(검출기: RI, 이동상: 60% 아세토니트릴, 컬럼: 아미드 5 μ m)을 사용하여 분석하였고, 그 시험결과는 [도 2]와 [도 3]에 그래프로 나타내었다.

도면

도면1

	시작	12시간	1일 경과	10일경과
실시예 1				
	A	A	A	B
시험예 1 (분말상의 폴리알포 세레이트)				
	A	C	D	E
비교예 1				
	A	B	C	C
비교예 2				
	A	A	B	C
비교예 3				
	A	C	D	D

도면2



도면3

