



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0077911
(43) 공개일자 2020년07월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/38 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/2081 (2013.01)
A61K 31/38 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-0167283
(22) 출원일자 2018년12월21일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
(주)유케이케미팜
경기도 안산시 단원구 목내로122번길 11 (목내동)
(72) 발명자
오기범
서울특별시 강남구 언주로30길 26 G동 5402호
김현수
경기도 시흥시 장곡로53번길 10 201동 1004호
(74) 대리인
특허법인디케이피

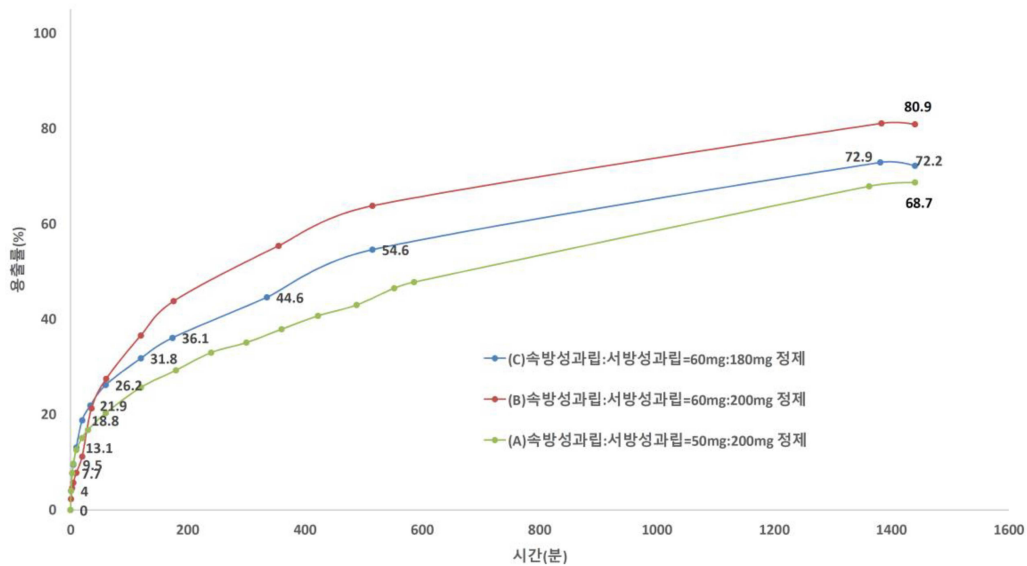
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 **잘토프로펜 함유 서방성 의약 조성물**

(57) 요약

잘토프로펜 서방화 제형을 개시한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/2027 (2013.01)

A61K 9/2054 (2013.01)

A61K 9/209 (2013.01)

A61K 9/4808 (2013.01)

A61P 29/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

잘토프로펜 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 첨가제를 포함하는 속방부; 및

잘토프로펜 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 서방화 기재 및 약학적으로 허용되는 첨가제를 포함하는 서방부를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 서방화 기재는 폴리메틸메타크릴레이트 유도체 또는 셀룰로오스 유도체인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 서방화 기재는 폴리암모니오 메타크릴레이트 코폴리머 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 서방부는 잘토프로펜 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 서방화 기재 및 약학적으로 허용되는 첨가제를 함유하는 과립 형태인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 서방부의 과립은 건식과립법에 의하여 과립화된 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 서방부의 과립은 추가로 서방화 기재의 의하여 코팅되어 있는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 서방부의 과립은 유동층 코팅법에 의하여 코팅되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 속방부는 크로스포비돈, 저치환된 하이드록시프로필셀룰로오스 및 크로스카멜로오스 나트륨으로부터 선택된 1종 이상의 봉해제를 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 속방부는 잘토프로펜 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 첨가제를 함유하는 과립 형태인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 상기 속방부 및 서방부가 혼합된 단층 정제인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 상기 속방부 및 서방부가 구획되어 있는 다층 정제 또는 유희정인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 상기 속방부로 이루어진 입자, 과립, 펠렛 또는 미세정제; 및 서방부로 이루어진 입자, 과립, 펠렛 또는 미세정제를 포함하는 캡슐제인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 13

잘토프로펜 및 약제학적으로 허용되는 첨가제를 포함하는 속방부를 제조하는 단계(a);

잘토프로펜, 서방화 기재 및 약제학적으로 허용되는 첨가제를 포함하는 서방부를 제조하는 단계(b); 및

상기 단계(a)의 속방부 및 단계(b)의 서방부를 함유하는 조성물을 제조하는 단계(c)를 포함하는 잘토프로펜 함유 약제학적 조성물의 제조 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 단계(b)는

잘토프로펜, 서방화 기재 및 약제학적으로 허용되는 첨가제를 건식과립화 방법으로 과립화하는 단계(b1);

상기 단계(b1)에서 제조된 과립을 추가로 서방화 기재로 코팅하는 단계(b2)

를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 단계(b2)는 유동층 코팅에 의하여 코팅되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 16

제13항에 있어서, 상기 단계 (c)는 단계 (a)의 속방부 및 단계 (b)의 서방부를 혼합하여 단층 정제로 타정하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 17

제13항에 있어서, 상기 단계 (c)는 단계(a)의 속방부 및 단계(b)의 서방부를 다층정 또는 핵정으로 타정하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

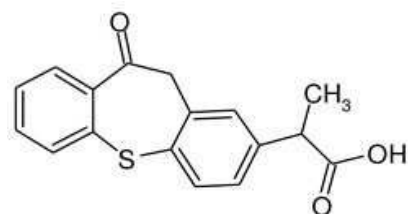
[0001] 본 발명은 잘토프로펜을 함유하는 서방성 의약 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 잘토프로펜(zaltoprofen)은 비스테로이드성 소염진통제(NSAID)로서, 관절염이나 요통 등에 대한 소염진통제 또는 수술후나 외상후의 소염진통제로 처방되고 있다.

[0003] 잘토프로펜의 구조식은 하기 화학식 1과 같다:

화학식 1



[0004]

[0005] 잘토프로펜은 현재 속방정으로 제조 및 판매되고 있으며, 잘토프로펜으로서 1회 80mg을 1일 3회 경구투여하도록 되어 있다. 그러나, 1일 3회 투여하여야 하는 약물은 환자들이 복용하기에 불편하다.

[0006] 따라서, 잘토프로펜 투여시 복용순응도를 향상시키고 약효가 지속적으로 나타나도록 하기 위해서는 잘토프로펜 제형을 서방화하는 것이 바람직하다. 하지만, 잘토프로펜에 대한 서방성 제형은 아직 개발되지 아니하였으며, 때문에 잘토프로펜 서방성 제형을 시급히 개발할 필요가 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) 미국 등록특허 제4,247,706호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명은 잘토프로펜을 함유하는 서방성 의약 조성물을 제공하기 위한 것이다. 또한, 본 발명은 잘토프로펜을 함유하는 서방성 의약 조성물을 제조하는 방법을 제공하기 위한 것이다.

과제의 해결 수단

[0009] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명에서는 잘토프로펜 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 첨가제를 포함하는 속방부; 및 잘토프로펜 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 서방화 기재 및 약학적으로 허용되는 첨가제를 포함하는 서방부를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0010] 또한, 본 발명은 잘토프로펜 및 약제학적으로 허용되는 첨가제를 포함하는 속방부를 제조하는 단계(a); 잘토프로펜, 서방화 기재 및 약제학적으로 허용되는 첨가제를 포함하는 서방부를 제조하는 단계(b); 및 상기 단계(a)의 속방부 및 단계(b)의 서방부를 함유하는 조성물을 제조하는 단계(c)를 포함하는 잘토프로펜 함유 약제학적 조성물의 제조 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0011] 본 발명에 따른 잘토프로펜 함유 조성물은 지속적인 방출이 가능하므로, 서방성 약제학적 조성물로서 환자의 복용순응도를 크게 향상시킬 수 있다. 또한, 서방부로 인하여 속방부의 방출이 저해되지 아니하므로 복용시 초기에 약물이 신속하게 유효 혈중 농도에 도달하여 약물의 효과가 신속하게 발현될 수 있도록 한다.

도면의 간단한 설명

[0012] 도 1은 본 발명에 따른 의약 조성물의 일례에 대한 용출시험 결과를 그래프로 도시한 것이다.

도 2는 대조군으로서 시판 중인 잘토프로펜 함유 정제에 대한 용출시험 결과를 그래프로 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 본 발명은 잘토프로펜 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 첨가제를 포함하는 속방부; 및 잘토프로펜 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 서방화 기재 및 약학적으로 허용되는 첨가제를 포함하는 서방부를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0014] 본 발명에서, 상기 서방부는 잘토프로펜 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 서방화 기재 및 약학적으로 허용되는 첨가제를 함유하는 과립 형태인 것이 바람직하다. 예를 들어, 상기 서방부는 건식과립법에 의하여 과립화될 수 있다.

[0015] 이와 같이 과립화된 서방부의 과립은 추가로 서방화 기재의 의하여 코팅되어 있는 것이 바람직하다. 예를 들어, 잘토프로펜 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 서방화 기재 및 약학적으로 허용되는 첨가제를 함유하는 과립 형태의 서방부를 추가로 서방화 기제를 함유하는 코팅액으로 유동층 코팅법으로 코팅할 수 있다.

[0016] 본 발명에서 서방부에 사용되는 서방화 기재(과립 내에 존재하는 서방화 기재 또는 과립을 코팅하는

서방화기제)로는 폴리메틸메타크릴레이트 유도체 또는 셀룰로오스 유도체를 사용할 수 있다.

- [0017] 폴리메틸메타크릴레이트 유도체로는 예를 들어, 암모니오 메타크릴레이트 코폴리머(유드라짓 RS 또는 유드라짓 RL 등), 에틸아크릴레이트·메틸메타크릴레이트 코폴리머(유드라짓 NE 등), 메타크릴산 코폴리머(유드라짓 L, 유드라짓 S 등), 아미노 메타크릴레이트(유드라짓 E 등) 등이 사용될 수 있다. 셀룰로오스 유도체로는 예를 들어, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시에칠셀룰로오스 등이 사용될 수 있다.
- [0018] 바람직하게는, 서방화 기제로서 암모니오 메타크릴레이트 코폴리머(유드라짓 RS 또는 유드라짓 RL 등) 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스를 사용한다.
- [0019] 본 발명에서, 상기 속방부는 잘토프로펜 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 첨가제를 함유하며, 분말 형태로 또는 이를 과립화한 과립 형태로 사용될 수 있다. 바람직하게는, 상기 속방부는 건식과립법 등에 의하여 과립화하여 사용한다.
- [0020] 상기 속방부는 크로스포비돈, 저치환된 하이드록시프로필셀룰로오스 및 크로스카멜로오스 나트륨으로부터 선택된 1종 이상의 봉해제를 포함하도록 하여 상기 속방부가 체내에서 신속히 봉해되도록 하는 것이 바람직하다.
- [0021] 본 발명에서 약학적으로 허용되는 첨가제로서, 본 발명이 속하는 기술분야에서 널리 알려져 있는 희석제, 결합제, 봉해제, 활택제 등이 사용될 수 있다.
- [0022] 본 발명의 약제학적 조성물은, 상기 속방부 및 서방부가 혼합된 단층 정제로 제조되거나; 상기 속방부 및 서방부가 구획되어 있는 다층 정제 또는 유헤정으로 제조될 수 있다. 또한, 본 발명의 약제학적 조성물은 상기 속방부로 이루어진 입자, 과립, 펠렛 또는 미세정제; 및 서방부로 이루어진 입자, 과립, 펠렛 또는 미세정제를 포함하는 캡슐제로 제조될 수 있다.
- [0023] 본 발명에서 속방부에 존재하는 잘토프로펜과 서방부에 존재하는 잘토프로펜의 함량비는 필요에 따라 조정할 수 있으며, 바람직하게는 1:2 내지 1:4 로 제조한다.
- [0024] 또한, 본 발명은 잘토프로펜 및 약제학적으로 허용되는 첨가제를 포함하는 속방부를 제조하는 단계(a); 잘토프로펜, 서방화 기제 및 약제학적으로 허용되는 첨가제를 포함하는 서방부를 제조하는 단계(b); 및 상기 단계(a)의 속방부 및 단계(b)의 서방부를 함유하는 조성물을 제조하는 단계(c)를 포함하는 잘토프로펜 함유 약제학적 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0025] 여기에서, 상기 단계(b)는 잘토프로펜, 서방화 기제 및 약제학적으로 허용되는 첨가제를 건식과립화 방법으로 과립화하는 단계(b1); 및 상기 단계(b1)에서 제조된 과립을 추가로 서방화 기제로 예를 들어 유동층 코팅법으로 코팅하는 단계(b2)를 포함하는 것이 바람직하다..
- [0026] 본 발명에서, 상기 단계 (c)는 단계 (a)의 속방부 및 단계 (b)의 서방부를 혼합하여 단층 정제로 타정하는 단계를 포함하거나; 단계(a)의 속방부 및 단계(b)의 서방부를 다층정 또는 핵정으로 타정하는 단계를 포함할 수 있다. 또는, 본 발명에서 상기 단계(c)는 입자, 과립, 펠렛 또는 미세정제 형태의 속방부; 및 입자, 과립, 펠렛 또는 미세정제 형태의 서방부를 포함하는 캡슐제로 제조하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0027] 이하에서는 본 발명을 실시예에 의거하여 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐이며, 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0028] **실시예 1: 속방부를 구성하는 혼합물의 제조**
- [0029] 하기 표 1과 같은 성분으로 잘토프로펜을 함유하는 속방부를 아래 방법으로 제조한다:

표 1

[0030]

속방부의 성분		
구분	성분명	함량(g)
주성분	잘토프로펜	250
첨가제	규산화 미결정 셀룰로오스	225
첨가제	폴리비닐피롤리돈	25
첨가제	스테아르산 마그네슘	1.25
합계		501.25

[0031] 상기 표 1의 함량으로 잘토프로펜, 규산화 미결정 셀룰로오스 및 폴리비닐피롤리돈을 혼합한 후, 여기에 상기 표 1의 함량의 스테아르산 마그네슘을 추가로 혼합한다.

[0032] 상기 혼합물을 롤러 압축기에서 건식과립법으로 과립화한다. 이와 같이 제조된 과립을 체과한 후, 정립하고, 다시 체과하여 속방부의 과립을 제조한다.

[0033] **실시예 2-1: 서방부를 구성하는 과립의 제조**

[0034] 하기 표 2와 같은 성분으로 잘토프로펜을 함유하는 서방부를 아래 방법으로 제조한다:

표 2

[0035]

서방부 과립의 성분			
구분		성분명	함량(g)
과립	주성분	잘토프로펜	300
	서방화 기재	유드라짓 RS PO	75
	첨가제	인산이수소칼슘 2수화물	121.5
	첨가제	스테아르산 마그네슘	3.5
합계			500

[0036] 상기 표 2의 함량으로 잘토프로펜, 유드라짓 RS PO 및 인산이수소칼슘 2수화물을 혼합한 후, 여기에 상기 표 2의 함량의 스테아르산 마그네슘을 추가로 혼합한다.

[0037] 상기 혼합물을 롤러 압축기에서 건식과립법으로 과립화한다. 이와 같이 제조된 과립을 체과한 후, 정립하고, 다시 체과하여 서방부에 사용될 과립을 제조한다.

[0038] **실시예 2-2: 서방부를 구성하는 과립의 코팅**

[0039] 하기 표 3과 같은 조성의 코팅액을 제조하여, 상기 실시예 2-1에서 제조된 과립을 아래 방법으로 코팅한다:

표 3

[0040]

서방부 코팅액의 조성			
구분		성분명	함량(g)
코팅층	용제	정제수	117
	첨가제	시트르산 트리에틸	5.25
	서방화 기재	유드라짓 RS 30D	87
	첨가제	이산화규소	3.5
	첨가제	리보플라빈	1.45
합계			214.2

[0041] 상기 표 3의 함량으로 시트르산 트리에틸, 유드라짓 RS 30D, 이산화규소 및 리보플라빈(비타민 B2)를 정제수에 녹여 코팅액을 제조하고, 이 코팅액으로 유동층 조립기에서 분무하여 상기 실시예 2-1에서 제조한 과립을 코팅한다.

[0042] 이와 같이 코팅된 과립을 서방부의 과립으로 사용한다.

[0043] **실시예 3: 정제의 제조**

[0044] 가. 속방과립과 서방과립의 잘토프로펜 함량이 50mg:200mg 인 정제의 제조

[0045] 속방성 과립 100.2mg 및 서방성 과립 333.3mg을 칭량하여 혼합한다(이 때 속방성 과립 내의 잘토프로펜은 약 50mg이고, 서방성 과립 내의 잘토프로펜은 약 200mg이다).

[0046] 이 혼합물을 타정기에서 압축하여 단층의 정제(A)를 제조한다.

[0047] 나. 속방과립과 서방과립의 잘토프로펜 함량이 60mg:200mg 인 정제의 제조

[0048] 속방성 과립 120.3mg 및 서방성 과립 333.3mg을 칭량하여 혼합한다(이 때 속방성 과립 내의 잘토프로펜은 약 60mg이고, 서방성 과립 내의 잘토프로펜은 약 200mg이다).

- [0049] 이 혼합물을 타정기에서 압축하여 단층의 정제(B)를 제조한다.
- [0050] 다. 속방과립과 서방과립의 잘토프로펜 함량이 60mg:180mg 인 정제의 제조
- [0051] 속방성 과립 120.3mg 및 서방성 과립 300mg을 칭량하여 혼합한다(이 때 속방성 과립 내의 잘토프로펜은 약 60mg 이고, 서방성 과립 내의 잘토프로펜은 약 180mg이다).
- [0052] 이 혼합물을 타정기에서 압축하여 단층의 정제(C)를 제조한다.
- [0053] **실험예 1: 실시예의 정제에 대한 용출 시험**
- [0054] 상기 실시예 3에서 제조한 정제(A), 정제(B) 및 정제(C)를 대상으로 하여,
- [0055] 대한민국약전 제11개정의 일반시험법에서 규정하고 있는 용출시험법 중 제2법(패들법)에 따라 제2액(pH 6.8 인 산염 완충액·물 혼합액(1 : 1))을 사용하여 용출시험하였다.
- [0056] 용출시험 결과는 하기 표 4와 같고, 이를 도 1에 그래프로 도시하였다.

표 4

[0057]

용출 시험 결과					
정제 (A)		정제 (B)		정제 (C)	
시간(분)	용출률	시간(분)	용출률	시간(분)	용출률
0	0	0	0	0	0
1	4	1	2.3	1	4
3	7.7	3	4.6	3	7.7
5	9.7	5	5.7	5	9.5
10	12.6	10	7.8	10	13.1
20	15.1	20	11.2	20	18.8
30	16.8	36	21.3	34	21.9
60	20.3	61	27.5	60	26.2
120	25.7	120	36.6	120	31.8
180	29.3	176	43.8	174	36.1
240	33	355	55.4	335	44.6
300	35.1	515	63.8	515	54.6
360	37.9	1383	81.1	1381	72.9
422	40.7	1440	80.9	1440	72.2
488	43				
552	46.5				
586	47.8				
1362	67.9				
1440	68.7				

- [0058] 위 용출 시험에 의하면 초기에 속방부에 의하여 신속하게 방출되고, 이후 서방부에 의하여 약물이 24시간(1440 분간) 지속적으로 방출됨을 알 수 있다.
- [0059] **실험예 2: 시판 중인 속방정에 대한 용출 시험**
- [0060] 대조약으로서 현재 시판중인 속방정을 대상으로 상기 실험예 1과 동일하게 대한민국약전 제11개정의 일반시험법에서 규정하고 있는 용출시험법 중 제2법(패들법)에 따라 제2액(pH 6.8 인산염 완충액·물 혼합액(1 : 1))을 사용하여 용출시험하였다
- [0061] 용출시험 결과는 하기 표 5와 같고, 이를 도 2에 그래프로 도시하였다.

표 5

[0062]

용출 시험 결과								
시간	0	5	10	15	30	45	60	90
평균	0	51.7	82.7	93.8	98.5	100.2	102.2	104.7

[0063] 위 용출 시험에 의하면 시판 중인 잘토프로펜 정제는 시험 초기 약 15분만에 90% 이상 용출됨을 알 수 있다.

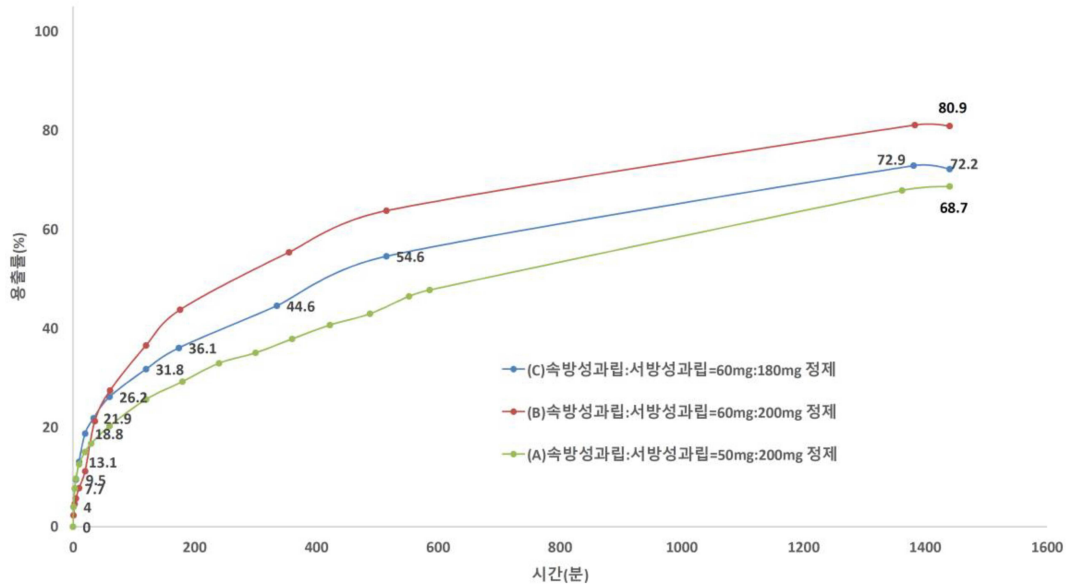
[0064] 위 결과와 대비하면, 본 발명의 조성물은 약물을 지속적으로 방출하여 서방성 제형으로 적합하다는 것을 알 수 있다.

산업상 이용가능성

[0065] 본 발명의 조성물은 잘토프로펜 서방성으로 용이하게 사용될 수 있다.

도면

도면1



도면2

