



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0096196
(43) 공개일자 2018년08월29일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 9/14</i> (2006.01) <i>A61K 31/4985</i> (2006.01)
 <i>A61K 47/26</i> (2017.01) <i>A61K 47/32</i> (2017.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 9/143</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/4985</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2017-0022565
 (22) 출원일자 2017년02월20일
 심사청구일자 2017년02월20일</p> | <p>(71) 출원인
 충남대학교산학협력단
 대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)</p> <p>(72) 발명자
 박정숙
 대전광역시 유성구 노은서로210번길 32, 405동 405호(지족동, 열매마을4단지)</p> <p>최진석
 광주광역시 광산구 임방울대로358번길 21, 208동 204호(수완동, 해솔마을 대방노블랜드 2차아파트)</p> <p>(74) 대리인
 특허법인 공간</p> |
|---|---|

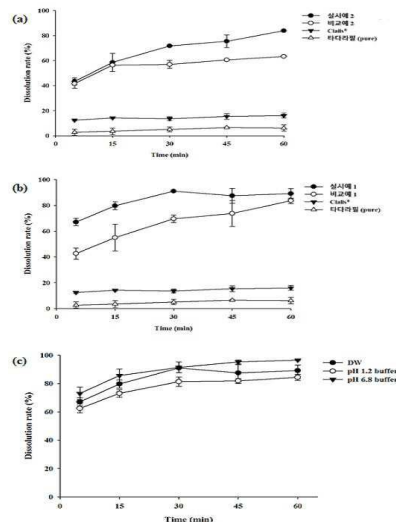
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 타다라필 함유 고체 분산체, 이를 포함하는 약제학적 조성물 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 타다라필, 가용화제, 메글루민, 및 다공성 담체를 포함하는 고체 분산체, 및 이를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것으로서, 타다라필의 용해도 및 용출률을 증가시켜 생체이용률을 현저히 향상시키는 효과가 있다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61K 47/26 (2013.01)

A61K 47/32 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2009-0093815

부처명 교육부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 대학 중점연구소 지원사업

연구과제명 심혈관계질환 치료제 개발 기반연구

기 여 율 1/2

주관기관 충남대학교

연구기간 2009.09.01 ~ 2018.08.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2015R1A2A1A10051596

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 중견연구자지원사업-도약(전략)연구

연구과제명 다양한 박막 제조기술을 이용한 경구용 바이오의약품 함유 박막 제조 연구

기 여 율 1/2

주관기관 충남대학교

연구기간 2015.11.01 ~ 2018.10.31

명세서

청구범위

청구항 1

타다라필;
가용화제;
메글루민; 및
다공성 담체;를 포함하는 타다라필 함유 고체 분산체.

청구항 2

제1항에 있어서,
상기 고체 분산체 중의 타다라필이 무정형으로 존재하는 것을 특징으로 하는 타다라필 함유 고체 분산체.

청구항 3

제1항에 있어서,
상기 가용화제는 비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체인 것을 특징으로 하는 타다라필 함유 고체 분산체.

청구항 4

제1항에 있어서,
상기 다공성 담체는 콜로이드성 이산화규소인 것을 특징으로 하는 타다라필 함유 고체 분산체.

청구항 5

제1항에 있어서,
타다라필;
가용화제로서 비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체;
메글루민; 및
다공성 담체로서 콜로이드성 이산화규소;를 포함하는 것을 특징으로 하는 타다라필 함유 고체 분산체.

청구항 6

제5항에 있어서,
상기 고체 분산체는, 타다라필: 비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체: 메글루민: 콜로이드성 이산화규소가 1: 2~6: 2~4: 2~4의 중량비로 혼합된 것을 특징으로 하는 타다라필 함유 고체 분산체.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 고체 분산체 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 타다라필 함유 고체 분산체의 제조방법으로서,
a) 타다라필 및 가용화제를 유기용매에 용해시켜 타다라필 용액을 제조하는 단계;
b) 상기 타다라필 용액에 메글루민을 혼합한 후 다공성 부형제를 첨가하여 분산액을 제조하는 단계;

c) 상기 분산액을 건조한 후 분쇄하는 단계;

를 포함하는 것을 특징으로 하는 타다라필 함유 고체 분산체의 제조방법.

발명의 설명

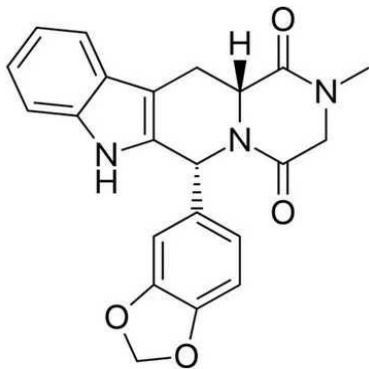
기술 분야

[0001] 본 발명은 타다라필을 함유하는 고체 분산체, 및 이의 제조방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 고체분산체를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 타다라필(Tadalafil, TDF, Cialis[®])은 2003년 미국 FDA에 의해 발기부전(erection dysfunction, ED) 및 전립선 비대증(benign prostatic hyperplasia, BPH)의 치료제로 승인된 약물이다. 그 IUPAC 명칭은 (6R,12aR)-6-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-메틸-2,3,6,7,12,12a-헥사하이드로피라지노[1',2':1,6]피리도[3,4-b]인돌-1,4-디온((6R,12aR)-6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-methyl-2,3,6,7,12,12a-hexahydropyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione)이며, 다음 화학식 I의 화학 구조를 갖는다.

화학식 1



[0003]

[0004] 타다라필은 낮은 수용해도 및 높은 침투성을 가져, BCS Class II에 해당한다(Wlodarski et al., 2014). 약물의 높은 침투성은 종종 흡수를 억제하는 내재적 물성 때문에, 낮은 생체 이용률을 초래한다.

[0005] 따라서, 타다라필의 용해도 및 생체 이용률을 개선시키기 위해, 고체분산체, 나노 서스펜션(nano-suspension), 자가 나노에멀전화 약물 전달 시스템(self-nanoemulsifying drug delivery system, SNEDDS) 및 나노구조 지질 전달체(nanostructured lipid carrier)를 포함하여 여러 기술들이 개발되어 왔다.

[0006] 이들 방법 중에서 고체 분산체 기술이 현재까지 산업적 제약에 있어서 가장 쉬운 접근법이다. 종래 관련 기술로서 타다라필 고체분산체 제형이 가용화제(HPMC, MC, PVP, PVP-VA, Kollicoat IR 및 Soluplus)와 함께 증류수에서 동결건조하는 방법으로 제조되었다(Wlodarski et al., 2015a). 타다라필/PVP-VA 고체 분산체의 용해도가 순수한 타다라필에 비해 10분 동안 16배 증가하였다. 그러나, 용해도가 24시간에 걸쳐 50ug/mL에서 10ug/mL으로 감소하였다. 타다라필/PVP-VA 고체 분산체의 용출률은 2.4ug/mL인 것으로 확인되었다. 또한, 타다라필/PVP 고체 분산체가 초임계 항용매 공정에 의해 제조되었고(Park et al., 2014), 타다라필/PVP 고체 분산체의 용출률이 증류수에서 1시간 동안 약 80%(4.4ug/mL)로 증가하였다. 아울러, 불 밀링 및 초임계 이산화탄소 함침(SCCO₂)을 이용하여 타다라필/soluplus 고체 분산체 제형(Krupa et al., 2016)이 제조되었고, 이 제형의 용출률은 소듐 라우릴설페이트(SLS) 0.1%(w/v)를 함유한 인공위액에서 순수한 타다라필 보다 90%(9ug/mL)까지 증가하였다. 이러한 기술들은 동결건조기, 초임계 이산화탄소 함침, 불밀링 등 고가 기기를 필요로 하며 SLS 같은 계면활성제 존재하에서 용출률이 증가했다는 단점이 있다.

[0007] 또한, 종래 선행특허로서 한국공개특허 제2016-0017798호에는 타다라필의 수용해도 및 용출 프로파일을 개선시키기 위해 카페인, 요소, 사카린, 또는 말론산을 코포머로 선택하여 타다라필과의 공결정을 제조한 기술이 개시되어 있다. 그러나, 타다라필의 최종 농도를 100ug/ml(50mg/500mL)로 해서 수행한 비교용출시험에서 가장 높은

용해도를 보인 타다라필-카페인의 경우 60분 용해도가 3.5ug/mL로서 원료 타다라필의 용해도 0.6ug/mL에 비해 5.8배 가량 증가하였으나 이는 초기 넣은 타다라필 양 대비 3.5%로 낮은 용해도여서 제형으로 하기엔 역부족이다. 또한, 종래 기술들은 여전히 타다라필의 용해도 및 용출률이 만족스럽지 못한 문제가 있어, 타다라필의 용해도 및 용출률을 보다 개선시킬 필요가 있다.

[0008] 이에, 본 발명자들은 예의연구한 결과, 특정 첨가제를 포함하는 타다라필의 고체 분산체가 용해도 및 용출률에 있어 종래 알려진 고체 분산체 보다 현저히 개선되는 점을 확인하여 본 발명을 완성하게 되었다.

선행기술문헌

특허문헌

[0009] (특허문헌 0001) 한국공개특허 제2016-0017798호(타다라필 공결정 및 이의 제조방법, 2016.02.17.공개)

비특허문헌

[0010] (비특허문헌 0001) Wlodarski, K., Sawicki, W., Paluch, K., Tajber, L., Grembecka, M., Hawelek, L., Wojnarowska, Z., Grzybowska, K., Talik, E., Paluch, M., 2014. The influence of amorphization methods on the apparent solubility and dissolution rate of tadalafil. European Journal of Pharmaceutical Sciences 62, 132-140.

(비특허문헌 0002) Wlodarski, K., Sawicki, W., Haber, K., Knapik, J., Wojnarowska, Z., Paluch, M., Lepek, P., Hawelek, L., Tajber, L., 2015a. Physicochemical properties of tadalafil solid dispersions Impact of polymer on the apparent solubility and dissolution rate of tadalafil. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 94, 106-115.

(비특허문헌 0003) Park, J., Cho, W., Kang, H., Lee, B.B.J., Kim, T.S., Hwang, S.J., 2014. Effect of operating parameters on PVP/tadalafil solid dispersions prepared using supercritical anti-solvent process. The Journal of Supercritical Fluids 90, 126-133.

(비특허문헌 0004) Krupa, A., Descamps, M., Willart, J.F., Jachowicz, R., DaneF., 2016. High energy ball milling and supercritical carbon dioxide impregnation as co-processing methods to improve dissolution of tadalafil. European Journal of Pharmaceutical Sciences.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본 발명의 목적은 타다라필의 용해도 및 용출률이 개선된 고체 분산체, 및 이를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 데에 있다.

[0012] 본 발명의 다른 목적은 타다라필의 용해도 및 용출률이 개선된 고체 분산체의 제조방법을 제공하는 데에 있다.

과제의 해결 수단

[0013] 본 발명은 타다라필; 가용화제; 메글루민; 및 다공성 담체;를 포함하는 타다라필 함유 고체 분산체에 관한 것이다.

[0014] 본 발명의 고체 분산체에 있어서, 타다라필은 무정형으로 존재하는 것이 바람직하다.

[0015] 상기 고체 분산체에 있어서, 가용화제는 비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체인 것이 바람직하다.

[0016] 상기 고체 분산체에 있어서, 다공성 담체는 콜로이드성 이산화규소인 것이 바람직하다.

[0017] 본 발명의 고체 분산체는, 타다라필; 가용화제로서 비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체; 메글루민; 및 다공성 담체로서 콜로이드성 이산화규소를 포함하는 것이 바람직하다.

- [0018] 또한, 상기 타다라필: 비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체: 메글루민: 콜로이드성 이산화규소가 1: 2~6: 2~4: 2~4의 중량비로 혼합된 것이 바람직하며, 1: 3~5: 2.5~3.5: 2.5~3.5의 중량비로 혼합된 것이 보다 바람직하다.
- [0019] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 타다라필 함유 고체 분산체, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0020] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 타다라필 함유 고체 분산체의 제조방법으로서, a) 타다라필 및 가용화제를 유기용매에 용해시켜 타다라필 용액을 제조하는 단계; b) 상기 타다라필 용액에 메글루민을 혼합한 후 다공성 부형제를 첨가하여 분산액을 제조하는 단계; c) 상기 분산액을 건조한 후 분쇄하는 단계;를 포함하는 고체 분산체의 제조방법에 관한 것이다.
- [0021] 이하, 본 발명을 더 상세하게 설명한다.
- [0022] 본 발명의 고체 분산체는, 활성성분으로서 타다라필, 가용화제, 메글루민, 및 다공성 담체를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0023] 본 발명의 고체 분산체는, 활성성분인 타다라필이 결정질 형태에서, 무정형 상태로 변화되어 존재함으로써, 타다라필의 용해도 및 용출률이 증가되어 생체이용률이 향상되는 효과가 발휘된다.
- [0024] 본 발명의 고체 분산체에 있어서, 가용화제로는 타다라필을 가용화할 수 있는 수용성 고분자가 사용된다. 바람직하게는 비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체(PVP/VA)를 사용하는 것이 타다라필에 대한 습윤성을 증가시키고 무정형 구조를 형성하도록 하는 데에 특히 유용하다. 상기 비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체는, 중량 평균 분자량 30,000~70,000인 것이 바람직하고, 중량 평균 분자량 40,000~60,000인 것이 바람직하다. 또한, 비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 비율이 7:3~5:5인 것이 바람직하다.
- [0025] 본 발명의 고체 분산체는, 다양한 산 및 염기 중에서도 메글루민을 사용함으로써 고체분산체 내 무정형의 타다라필이 다시 재결정화되는 것을 방지하는 효과가 우수하였다.
- [0026] 또한, 본 발명의 고체 분산체에 있어서, 다공성 담체를 사용함으로써 분산성 및 안정성을 향상시킬 수 있다. 다공성 담체로서는 콜로이드성 이산화규소를 사용하는 것이 넓은 비표면적 및 많은 실라놀기에 의한 다른 성분들과의 수소결합을 형성할 수 있어서 분산성 및 안정성 향상에 유용하다. 또한, 콜로이드성 이산화규소를 사용함으로써, 고체 분산체 수득시 필름같이 제조 용기 바닥면에 붙어 채취가 어려운 문제를 방지할 수 있고, 다른 담체 부형제인 만니톨, 락토스 사용시의 고체 분산체 수득율(각각 $10 \pm 3.5\%$, $36 \pm 3.6\%$) 대비 더 높은 수득율($87.6 \pm 2.1\%$)로 얻을 수 있는 효과가 있는 것으로 확인되었다. 상기 콜로이드성 이산화규소는 비표면적이 $100 \sim 300 \text{ m}^2/\text{g}$ 인 것이 바람직하다.
- [0027] 본 발명의 고체 분산체는, 타다라필: 비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체: 메글루민: 콜로이드성 이산화규소가 1: 2~6: 2~4: 2~4의 중량비로 혼합되는 것이 바람직하며 1: 3~5: 2.5~3.5: 2.5~3.5의 중량비로 혼합되는 것이 보다 바람직하다. 상기 중량비로 혼합된 고체분산체는 타다라필의 용해도 및 용출률을 현저히 개선시키는 것은 물론, 고체분산체의 안정성을 향상시키는 효과가 있다.
- [0028] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 타다라필 함유 고체 분산체, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0029] 본 발명의 조성물에 포함되는 상기 약제학적으로 허용가능한 담체로는 공지되어 사용되는 부형제, 붕해제, 활택제 등을 포함한다. 상기 부형제의 예는 유당, 만니톨, 소르비톨, 미결정셀룰로오스, 전분, 호화전분, 인산칼슘, 실리콘 디옥사이드, 셀룰로오스, 탄산수소나트륨 및 이들의 혼합물 등을 포함하며, 상기 붕해제의 예는 크로스카멜로오스 소듐염, 크로스포비돈, 진분글리콘산나트륨, 저치환도히드록시프로필 셀룰로오스 등을 포함하고, 상기 활택제의 예는 소듐염 스테아릴 푸마레이트, 스테아르산 마그네슘, 칼슘 스테아레이트, 탈크 등을 포함한다. 상기 약제학적으로 허용가능한 담체는 최종적으로 얻어지는 제형에 따라 당업자가 적절히 선택하여 사용할 수 있다.
- [0030] 상기 약제학적 조성물의 제형은 다양한 형태일 수 있으나, 과립제, 정제, 캡슐제, 건조시럽제, 또는 산제 등의 고형제제를 포함하며, 더욱 바람직하게는 과립제, 정제, 또는 캡슐제이다. 이들 제형은 약제학 분야에서 통상적으로 사용되는 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 정제는 상기 고체분산체를 부형제, 붕해제, 활택제 등과 혼합하거나, 고체분산체에 부형제 등을 넣고 과립으로 제조하고, 부형제, 붕해제, 활택제 등과 혼합하여, 타

정함으로써 제조할 수 있고, 캡슐제도 상기 혼합물을 캡슐에 충전함으로써 제조할 수 있다. 또한, 안정성, 복용의 편리성, 외관 등을 개선할 목적으로 필름-코팅 또는 장용-코팅을 할 수도 있다.

[0031] 본 발명의 타다라필 고체 분산체의 제조방법은, a) 타다라필 및 가용화제를 유기용매에 용해시켜 타다라필 용액을 제조하는 단계; b) 상기 타다라필 용액에 메글루민을 혼합한 후 다공성 부형제를 첨가하여 분산액을 제조하는 단계; 및 c) 상기 분산액을 건조한 후 분쇄하는 단계;를 포함한다.

[0032] 상기 a) 단계에서는, 유기용매로서 아세토니트릴, 에탄올, 및 디클로로메탄 등을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 아세토니트릴을 사용한다. 또한, a) 단계에서는 10~40분 동안 교반하면서 타다라필 용액을 제조한다.

[0033] 상기 b) 단계에서는, a) 단계로부터 얻은 타다라필 용액에 메글루민을 첨가하고 10~40분 동안 교반한 후 다공성 부형제를 첨가하고 다시 10~40분 동안 교반하여 분산액을 얻는다.

[0034] 상기 c) 단계에서는, 12~36시간, 바람직하게는 20~26시간 동안 분산액을 건조해서 유기 용매를 제거할 수 있다.

[0035] 상기 제조방법은, 타다라필: 가용화제: 메글루민: 다공성 담체가 1: 2~6: 2~4: 2~4의 중량비로 혼합되는 것이 바람직하며 1: 3~5: 2.5~3.5: 2.5~3.5의 중량비로 혼합되는 것이 보다 바람직하다. 이때 가용화제로서 비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체, 및 다공성 담체로서 콜로이드성 이산화규소가 사용되는 것이 바람직하다. 상기 중량비로 혼합된 고체분산체는 타다라필의 용해도 및 용출률을 현저히 개선시키는 것은 물론, 고체분산체의 안정성을 향상시키는 효과가 있다.

발명의 효과

[0036] 본 발명의 고체 분산체는, 타다라필의 용해도 및 용출률을 증가시켜 생체이용률을 향상시킬 수 있을 뿐만 아니라, 장기간 보관하더라도 고체 분산체 내의 타다라필의 재결정화가 최소화되어 무정형의 형태를 유지함으로써 우수한 안정성을 갖는다.

[0037] 또한, 본 발명의 제조방법은 타다라필의 용해도 및 용출률을 개선시키고 안정성이 우수한 고체 분산체를 제공할 수 있는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[0038] 도 1은 타다라필 함유 고체 분산체(실시에 1, 비교예 1, 3~6), 타다라필(pure, 순수한 원료), 및 Cialis[®]의 용해도를 나타낸 그래프이다.

도 2는 타다라필 함유 고체 분산체(실시에 1~2, 및 비교예 1~2), 타다라필, 및 Cialis[®]의 용출 프로파일을 나타낸 그래프이다.

도 3은 (a) 타다라필, (b) 비교예 7의 물리적 혼합물, 및 (c) 실시에 1의 고체 분산체에 대한 표면 형상을 FE-SEM으로 측정한 사진으로서, 배율은 1,000x(5,000x)이고, 스케일바는 50 μ m(10 μ m)이다(괄호 안은 작은 규격의 사진임).

도 4는 실시에 1의 고체 분산체, 비교예 7의 물리적 혼합물, 타다라필, PVP/VA S-630, 메글루민 및 Aerosil 200에 대한 열영상(DSC)를 나타낸다.

도 5는 실시에 1의 고체 분산체(초기, 1개월후, 2개월후), 비교예 7의 물리적 혼합물, 타다라필, PVP/VA S-630, 메글루민 및 Aerosil 200에 대한 분말 X-선 회절 패턴을 나타낸다.

도 6은 실시에 1의 고체 분산체, 비교예 7의 물리적 혼합물, 타다라필, PVP/VA S-630, 메글루민 및 Aerosil 200에 대한 FT-IR 스펙트럼을 나타낸다.

도 7은 안정성 시험 결과로서, 도 7(a)는 실시에 1의 고체 분산체 및 Cialis[®]분말의 시간 경과에 따른 약물 함량을 측정한 결과이고, 도 7(b)는 실시에 1의 고체 분산체 및 Cialis[®]의 초기 및 4주 후 용출률을 나타낸 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0039] 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.

실시예 1 및 2, 및 비교예 1 내지 6: 타다라필 함유 고체 분산체의 제조

하기 표 1의 성분 및 그 함량으로 실시예 1~2, 및 비교예 1~6의 고체 분산체를 용매증발법으로 제조하였다. 구체적으로, 타다라필 및 가용화제를 10mL의 아세트니트릴에 첨가하고 20분 동안 500rpm으로 자석교반기에서 녹였다. 생성된 타다라필 용액에 메글루민을 첨가하고, 20분 동안 500rpm으로 교반하여 분산액을 얻은 후, 여기에 다공성 부형제를 첨가하고 20분 동안 500rpm으로 교반하였다. 최종적으로 얻어진 분산액을 하루 동안 진공건조기(vacuum desiccator)에서 건조하였다. 건조결과 생성된 고체 덩어리를 40-mesh 체를 통과시켰다.

표 1

타다라필 함유 고체 분산체의 제조									
구분	성분 (mg)	실시예		비교예					
		1	2	1	2	3	4	5	6
활성 성분	타다라필	50	50	50	50	50	50	50	50
염기	메글루민	150	150	-	-	-	-	-	-
	탄산수소나트륨	-	-	-	-	150	-	-	-
	수산화칼륨	-	-	-	-	-	150	-	-
	시트르산	-	-	-	-	-	-	150	-
	푸마르산	-	-	-	-	-	-	-	150
가용 화제	비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체 (PVP/VA S-630 [*])	250	150	250	150	250	250	250	250
다공성 담체	콜로이드성 이산화규소 (Aerosil 200 ^{**})	150	150	150	150	150	150	150	150
[*] PVP/VA S-630: 비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 중량비 6:4, 중량 평균 분자량 51,000 ^{**} Aerosil 200: 비표면적이 $200 \pm 25 \text{ m}^2/\text{g}$									

비교예 7: 타다라필 함유 물리적 혼합물의 제조

실시예 1과 동일한 성분 및 함량으로, 타다라필, 메글루민, 가용화제 및 다공성 부형제를 준비한 후, 용매 없이 파우더만 혼합하는 방법으로 비교예 7의 물리적 혼합물을 제조하였다.

실험예 1: 시간경과에 따른 타다라필의 용해도(apparent solubility) 측정시험

실시예 1, 비교예 1, 3~5의 시료(표 1의 각 조성비로, 타다라필 10mg에 상당하는 고체 분산체 제조)를 2mL짜리 마이크로튜브에 넣은 후 증류수 1mL를 첨가한 후 볼텍싱을 5초 하였다. 각 샘플링 시간별로 각각 제조하였다 (n=3). 각 샘플을 37°C 인큐베이터에 넣어 200rpm으로 교반한 후, 1, 2, 4, 및 24시간 후에 원심분리 한 후 상층액을 나일론 필터로 여과한 후 200 μ L을 취해서 1.5mL짜리 마이크로튜브에 넣은 후 아세트나이트릴 200 μ L을 첨가한 후 볼텍싱을 10초 동안 하였다.

이후 모든 샘플의 타다라필 함량을 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC, SP[^]LC 모델, Shiseido, 일본)로 분석하였으며, 컬럼은 Capcell Pak C18 컬럼(150 mm $\times$ 4.6 mm I.D., 5 μ m 입자크기, Shieido)을 이용하였다. 이동상으로서 메탄올 및 물(50:50 v/v)을 이용하고 35 $\pm$ 0.5°C에서 유속을 1mL/min로 하였다. 컬럼 용출액을 225nm 파장에서 UV 분광광도계로 분석하였고, 주입된 시료는 50 μ L이었다. 분석방법은 미국약전의 타다라필 정제 (Tadalafil Tablets-US Pharmacopeial Convention)항을 근거로 하였다.

1시간 및 24시간 후 타다라필의 용해도를 비교한 결과는 다음과 같다.

표 2

타다라필의 용해도 측정 결과-실험예 1			
구분	성분	타다라필의 용해도 (ug/mL)	
		1시간 후	24시간 후
실시예	실시예 1	376.8±9.88	30.75±0.47
비교예	비교예 1	166.8±0.50	4.10±0.26
	비교예 3	236.7±3.30	6.57±1.97
	비교예 4	117.5 ± 69.20	2.89 ± 5.43
	비교예 5	39.52 ± 0.14	3.49 ± 0.09
	비교예 6	209.8 ± 0.34	6.92 ± 0.18
대조군	Cialis®	1.04 ± 0.09	1.29 ± 0.47
	타다라필	0.94 ± 1.62	0.05 ± 0.13

위 실험결과에서 확인되는 바와 같이, 1시간 후의 용해도는 메글루민을 사용한 실시예 1이 376.8±9.88ug/mL로서, 대조군인 Cialis® 나 순수한 타다라필(pure) 원료를 사용한 경우에 비해 상당한 증가를 보인 것은 물론, 메글루민을 사용하지 않은 비교예 1이나 메글루민 대신 다른 염기 또는 산을 사용한 비교예 3 내지 6에 비해 훨씬 높았다. 또한, 24시간 후의 용해도가 실시예 1은 30.75±0.47ug/mL로서 비교예 1 대비 7.5배 더 높은 용해도를 나타냈고, 다른 염기 또는 산을 사용한 비교예 보다 훨씬 더 높아, 메글루민이 약물의 재결정화 방지에 효과적인 것으로 확인되었다.

실험예 2: 타다라필의 모의 용출시험

하기 방법에 따라, 메글루민을 사용한 고체 분산체에 대해 타다라필의 모의 용출시험을 수행하였다. 시험은 핫 플레이트 자석 교반기(multi-channel stirrer, MS-33MH, 제이오텍, 한국)를 이용하여 증류수에서 수행되었다. 생체의 용출물을 예측하기 위해, 타다라필의 농도는 용출 매질(0.022mg/mL)의 농도로 조정하였다. 시료(타다라필 2mg 상당)를 증류수 90mL에 첨가하고, 500rpm 및 37±0.1° C의 조건하에서 교반하였다. 1시간 후에, 시료를 원심분리(MICRO-12, 한일 원심분리기, 한일과학산업(주), 한국)해서 모았다. 모든 시료의 타다라필 함량을 실험예 1에 기재된 바와 같은 HPLC 측정방법으로 측정하였다. 용해도 측정결과를 3개의 결과값의 평균±표준편차로 표시하여 하기 표 3과 도 1에 나타내었다.

표 3

타다라필의 모의 용출시험 결과-실험예 2		
구분	성분	타다라필의 용해도 (ug/mL)
실시예	실시예 1	17.0±1.09 (76.7±4.92 %)
	실시예 2	17.6±0.47 (79.4±1.65 %)
비교예	비교예 1	19.0±1.57 (85.3±7.05 %)
	비교예 2	14.6±0.63 (65.9±4.58 %)
	비교예 7	4.0±1.0 (18.0±4.6 %)
대조군	타다라필(pure)	0.73±0.08

위 표 3에서와 같이, 실시예 1 및 2의 고체 분산체는 타다라필의 용해도가 비교예 7의 물리적 혼합물이나 순수한 타다라필에 비해 훨씬 높은 것으로 확인되었다. 비교예 1 및 2의 고체 분산체도 타다라필의 용해도는 증가하였으나, 실험예 1에서 확인된 바와 같이 시간 경과시 재결정화율이 높은 문제가 있었다.

실험예 3: 타다라필의 용출 시험

제조된 고체 분산체로부터의 생체의(in vitro) 용출 시험은 용출 시험기(DST-610, Labfine, 한국)를 이용하여 수행하였다. 실시예 1 및 2, 및 비교예 1 및 2의 고체분산체는 타다라필 20mg에 해당하는 중량을 취하여 베슬에 넣는다. 용출액으로서 인공 위액(pH1.2), 장액(pH6.8), 및 증류수를 포함하는 3종류의 용액(900mL)이 사용되었고, 미국 약전에 따른 제2 패들법(USP Apprartus II Paddle Method)에 따라 37±0.5°C에서 100rpm의 교반속

도로 용출시험을 행하였다. 5, 15, 30, 45, 및 60분의 시간 간격에서, 시료(각 1 ml)를 취하고 나서, 원심분리에 의해 불용성 타다라필을 분리하였다. 그리고, 상등액을 모아서 타다라필 농도를 실험에 1에서와 마찬가지로의 HPLC 측정방법으로 측정하였다.

[0057] 도 2(a)에서 확인되는 바와 같이, 증류수에서의 용출시험 결과, 60분 경과시의 용출률이 실시예 2의 고체 분산체는 $83.9 \pm 0.68\%$ 인 반면 비교예 2의 고체 분산체는 $63.4 \pm 0.48\%$ 를 나타내었다. 또한, 도 1(b)에서 확인되는 바와 같이, 60분 경과시의 용출률이 실시예 1의 고체 분산체는 $89.1 \pm 3.93\%$ 인 반면, 비교예 1의 고체 분산체는 $83.6 \pm 2.16\%$ 였다. 대조군으로 사용된 타다라필 및 Cialis[®] 분말의 용출률은 각각 $6.2 \pm 2.5\%$ 및 $16.0 \pm 1.9\%$ 로 각각 낮은 용출률을 나타내었는 바, 실시예 1 및 실시예 2의 고체 분산체가 우수한 용출률을 보이는 것으로 확인되었다.

[0058] 또한, 높은 용출률을 보인 실시예 1의 고체 분산체에 대한 증류수, 인공 위액(pH1.2) 및 인공 장액(pH6.8)에서의 용출 시험 결과, 도 1(c)에서 확인되는 바와 같이, 60분에서 각각 $89.0 \pm 3.9\%$, $84.4 \pm 2.2\%$ 및 $96.5 \pm 0.3\%$ 방출을 나타내었다.

[0059] 종래 소듐 라우릴설페이트(SLS)와 같은 계면활성제를 사용해서 용출률을 증가시키던 것과 달리, 본 발명의 고체 분산체는 SLS를 사용하지 않고도 용출률을 현저히 증가시킨 것으로 확인되었다.

[0060] 실험예 4: 고체 분산체의 표면 형상(surface morphology) 확인 시험

[0061] 타다라필(pure), 실시예 1의 고체분산체, 및 비교예 7의 물리적 혼합물 제제의 형상을 5kV 가속 전압에서 FE-SEM (LYRA3 XMU, TESCAN, Czech Republic)을 이용하여 측정하였다. 사전에 타다라필, 고체분산체, 및 물리적 혼합물의 각 분말 시료를 탄소 테이프 위에 올려놓고 나서, 70초 동안 진공에서 플라티늄으로 코팅하였다.

[0062] 실험결과, FE-SEM에 의한 각 물질 및 제제의 표면 형상을 도 3에 나타내었다. 타다라필은 대략 $10 \sim 50 \mu\text{m}$ 의 입자 크기를 갖는 바늘형 결정 구조를 나타내었다(도 3(a)). 비교예 7의 물리적 혼합물은 타다라필 및 첨가제가 명확하게 분리된 형태로 존재하는 것으로 확인되었다(도 3(b)). 그러나, 실시예 1의 고체분산체는 타다라필 및 첨가제가 덩어리로서 복합체 같았다(도 3(c)). 도 3(c)에 의하면, 그 형태가 분명히 변했기 때문에 고체분산체가 성공적으로 제조된 사실이 확인된다.

[0063] 실험예 5: 시차주사열량계(Differential scanning calorimetry, DSC)

[0064] DSC 측정이 타다라필 및 타다라필 함유 고체 분산체 사이의 열적 변화를 평가하기 위해 수행되었다. 시료로서 실시예 1의 고체 분산체, 비교예 7의 물리적 혼합물, 타다라필(pure), PVP/VA S-630, 메글루민, 및 Aerosil 200를 준비하였다. 시료(2~3mg)를 알루미늄 팬 위에 놓고, 40mL/min의 질소주입하에 10°C/min 의 스캐닝 속도로 $10 \sim 350^\circ \text{C}$ 로 가열하였다.

[0065] DSC 측정 결과 타다라필은 301.8°C 에서 용융점을 가지나, 비교예 7의 물리적 혼합물 및 실시예 1의 고체 분산체는 도 4에서 이 피크를 나타내지 않는다. 물리적 혼합물 및 고체 분산체는 메글루민의 고유 용융점(128.6°C)에 해당하는 128.5°C 및 128.0°C 에서 단일의 흡열 피크를 나타내었다. 물리적 혼합물에서 타다라필 용융점의 부존재 이유는 타다라필이 낮은 비율 때문일 수 있다.

[0066] 실험예 6: 분말 X-선 회절(PXRD) 분석

[0067] 실시예 1의 고체 분산체, 비교예 7의 물리적 혼합물, 타다라필, 메글루민, PVP/VA S-630 및 Aerosil 200의 PXRD 패턴이 고분해능 X-선 회절분석기(D8 DISCOVER, Bruker AXS, Germany)를 이용하여 측정되었다. 시료는 40kV에서 0.02° 의 step size로 5° 와 70° 사이로 이루어진 각도(회절 각도 2θ) 범위로 수집되었다.

[0068] PXRD 분석은 약물 자체 또는 폴리머 혼합물의 상태(무정형 또는 결정질)를 확인하기 위해 수행되었다. 실시예 1의 고체 분산체, 비교예 7의 물리적 혼합물, 및 타다라필의 PXRD 패턴은 도 5에 나타내었다.

[0069] 타다라필의 PXRD 피크가 $7.2, 9.1, 10.5, 12.5, 13.5, 15.5, 16.9, 18.4, 21.6$, 및 $24.2 2\theta(^{\circ})$ 에서 나타났다. 또한, 메글루민의 PXRD 피크가 $9.0, 9.7, 12.5, 16.0, 17.3, 17.4$ 및 $19.5 2\theta(^{\circ})$ 에서 나타났다. 타다라필은 메글루민 피크와 유사한 2θ 에서 피크를 갖는 것으로 확인되었다. 한편, 물리적 혼합물은 타다라필과 메글루민 모두의 피크를 가지나(도 5에서 붉은색 화살표는 메글루민 피크, 파란색 화살표는 타다라필 피크에 관한 것임), 고체 분산체는 메글루민에 해당하는 피크는 나타내지만 타다라필에 해당하는 피크는 나타내지 않았다. 이러한 결과는 고체분산체에서 타다라필이 결정형에서 무정형으로 변화되었으나, 물리적 혼합물에서 타다라필은 결정형 성질을 그대로 나타내었기 때문이다. 또한, 실시예 1의 고체분산체 내 타다라필은 무정형 상태로

2개월 이상 유지되어 우수한 안정성을 갖는 것으로 확인되었다.

[0070] **실험예 7: 푸리에-변환 적외선 분광법(Fourier-transform infrared spectroscopy, FT-IR)**

[0071] 타다라필과 실시예 1의 고체분산체 내 첨가제 사이의 잠재적 상호작용을 확인하기 위해, FT-IR을 ATR-FT-IR 분광광도계 (Alpha-P, Bruker Optik, Ettlingen, 독일)를 이용하여 측정하였다. 500~4000cm⁻¹의 파장 범위에서 2cm⁻¹의 분해능으로 측정하였다. FT-IR 분석 결과는 도 6에 나타낸 바와 같다.

[0072] 타다라필은 주요 피크로서 3,327cm⁻¹에서 2차 아민 그룹의 N-H 신축 진동(stretching vibration), 2,906cm⁻¹에서 지방족 -CH₃ 그룹의 C-H 신축 진동, 1,678 cm⁻¹에서 C=O 신축, 및 1,649cm⁻¹에서 방향족 고리의 C=C 신축 진동을 나타내는 것으로 확인되었다. PVP/VA S-630은 3,492cm⁻¹에서 O-H 신축, 2,962cm⁻¹에서 지방족 CH₃ 그룹의 C-H 신축 진동, 및 1,739/1,674cm⁻¹에서 C=O 신축 진동을 나타냈다.

[0073] 비교예 7의 물리적 혼합물 및 실시예 1의 고체분산체 모두 타다라필(pure)과 대비하여, PVP/VA S-630에서의 C=O 신축에 관련되는, 1,749cm⁻¹에서 다른 피크를 나타냈다. 특히, 타다라필 및 물리적 혼합물의 1,678/1,649cm⁻¹에서의 피크가, 고체 분산체에서는 1,672cm⁻¹에서의 피크로 명확히 이동되었다. 이러한 결과는 타다라필 및 PVP/VA S-630이 강한 수소 결합을 형성해서, 그 제형이 결정형에서 무정형으로 변경되었음을 나타낸다.

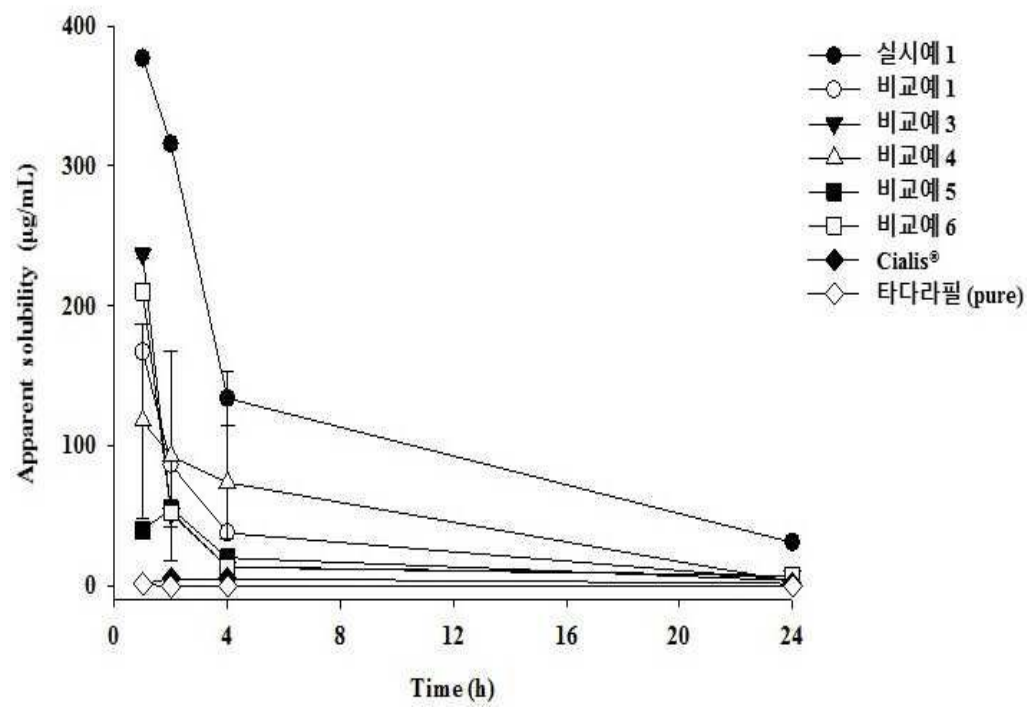
[0074] **실험예 8: 안정성 시험**

[0075] 실시예 1의 고체분산체 및 Cialis[®] 분말의 안정성을 시간 경과에 따른 약물 함량을 확인함으로써 평가하였다. 시료 분말을 캡이 달린 유리 바이알에 두어, 밀폐된 상태로 저장하였다. 안정성은 항온 항습기(Environmental Chamber 6020-2; Caron, Marietta, OH)에서 4주 동안 가속 조건하(40℃, 75%RH)에서 평가하였다. 각 소정의 시점(1, 2, 3, 4주)에서, 약물 함량 및 생체의 용출률이 평가되었다(n=3). 타다라필의 함량은 실험예 1에 기재된 바와 마찬가지로의 방법으로 HPLC에 의해 측정되었다.

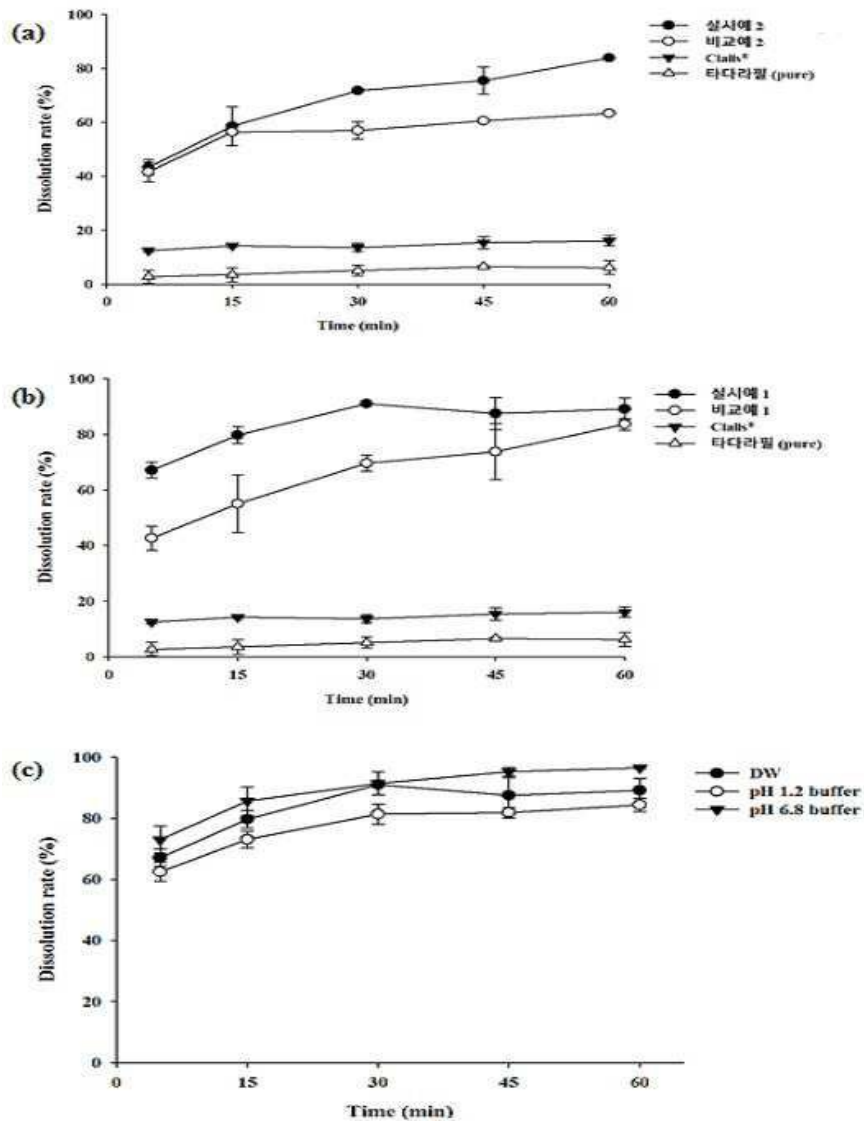
[0076] 실시예 1의 고체분산체 및 Cialis[®] 분말의 안정성 시험 결과, 양자 모두 우수한 안정성을 나타내었다. 약물 함량은 실시예 1의 고체분산체 및 Cialis[®] 분말 각각, 초기 (99.9±4.5% 및 101.2±4.1%)였고, 4주 후 (99.3±2.3% 및 100.7±2.6 %)였다(도 7(a)). 용출률은, 고체분산체 및 Cialis[®] 분말 각각이 증류수에서 초기 (89.1±3.9% 및 13.9±0.6%) 및 4주 후 (89.7±2.8% 및 16.0±1.9%)를 나타내었다(도 7(b)). 가속 조건(40℃, 75% RH)에서의 무정형 고체분산체(실시예 1)의 안정성은 실험예 4에서 분말 X-선 회절(PXRD) 패턴으로도 확인한 바와 같이 우수하였다.

도면

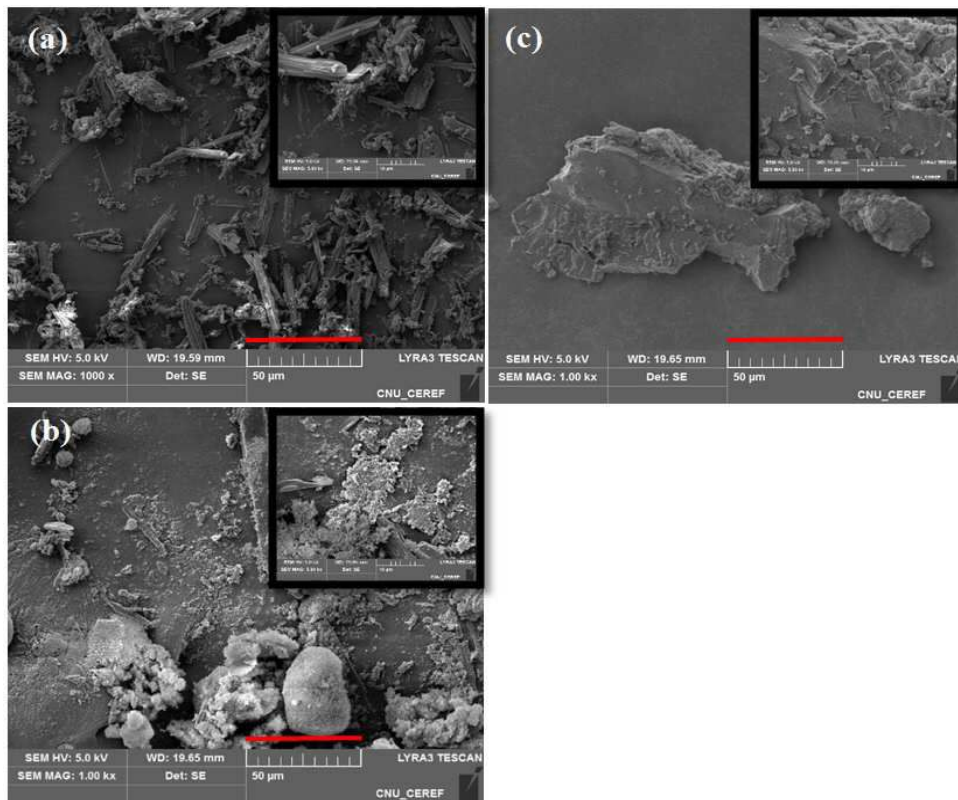
도면1



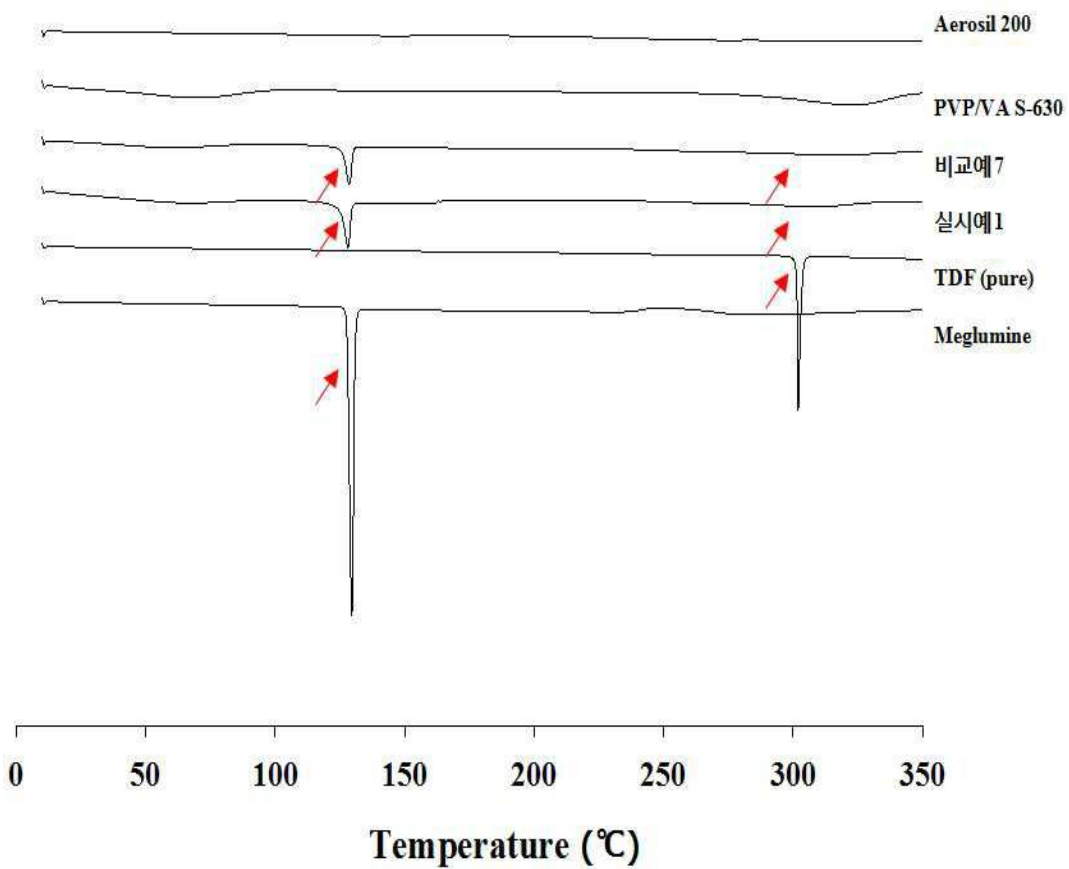
도면2



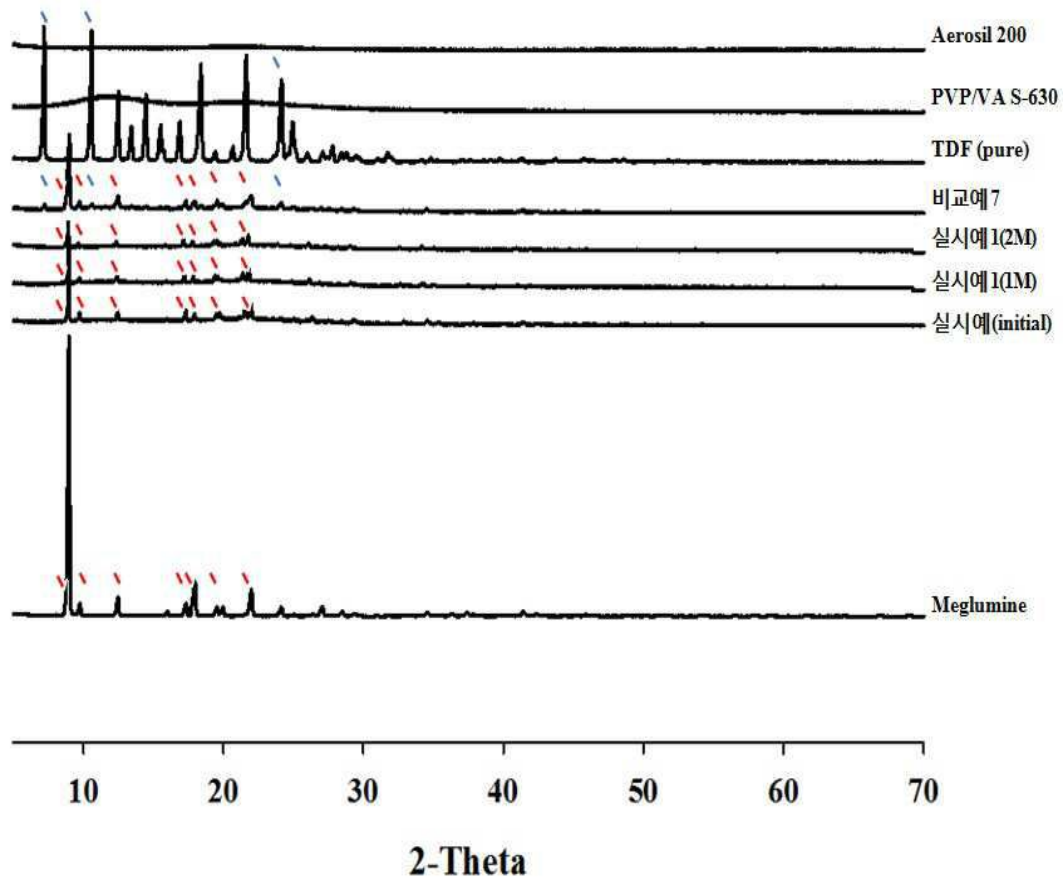
도면3



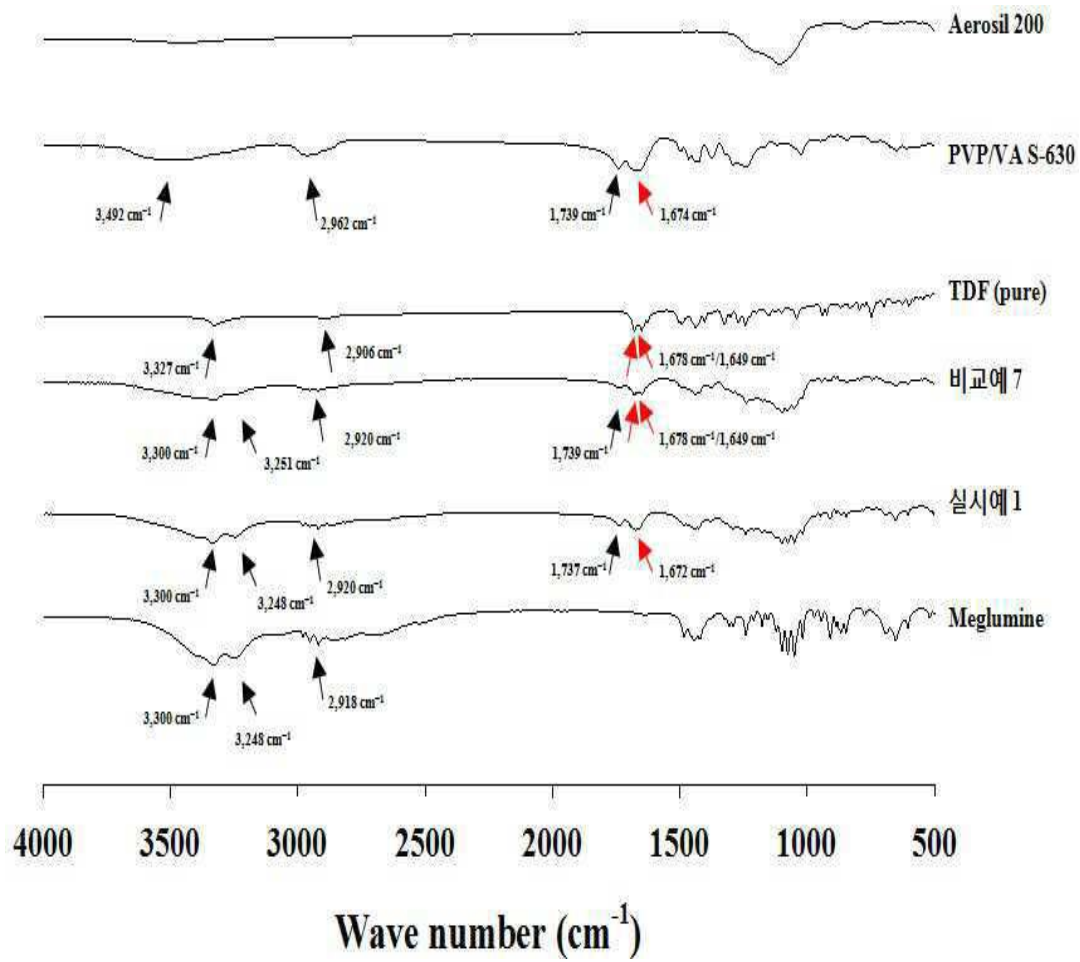
도면4



도면5



도면6



도면7

