(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년11월24일
(11) 등록번호 10-1086254
(24) 등록일자 2011년11월17일

(51) Int. Cl.
A61K 47/30 (2006.01) *A61K 9/14* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2004-0089455
(22) 출원일자 2004년11월04일
심사청구일자 2009년10월28일
(65) 공개번호 10-2006-0040211
(43) 공개일자 2006년05월10일
(56) 선행기술조사문헌
WO2001089574 A1*
US20030215496 A1
US20040058896 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
에스케이케미칼주식회사
경기도 성남시 분당구 삼평동 686
(72) 발명자
오준교
경기 수원시 장안구 조원동 한일타운 153-1704
오용호
경기 안양시 동안구 달안동 샛별한양아파트 103동 606호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
백남훈, 한라특허법인

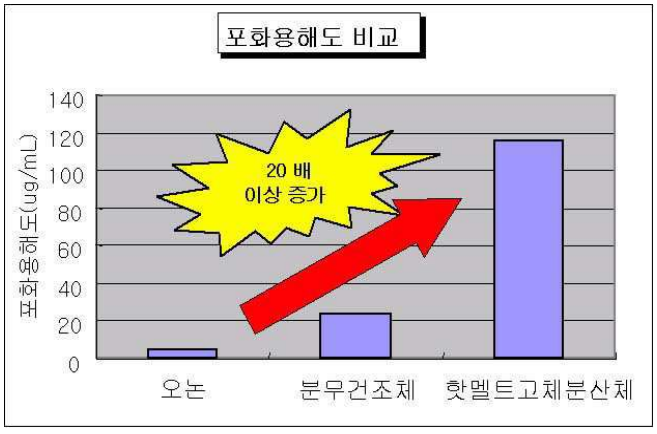
전체 청구항 수 : 총 3 항 심사관 : 이예리

(54) 생체이용률이 개선된 프란루카스트 고체분산체 조성물 및그 고체분산체의 제조방법

(57) 요 약

본 발명은 생체이용률이 개선된 프란루카스트 고체분산체 조성물 및 그 고체분산체의 제조방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 (a) 프란루카스트와 (b) 폴리비닐피롤리돈비닐아세테이트 공중합체, 폴리비닐피롤리돈 및 폴리비닐알콜로 이루어진 그룹에서 선택된 1 종 또는 2 종 이상의 수용성 고분자를 포함하는 조성물을 핫 멜트 방식으로 용융시켜 고체분산체를 제조함으로써 종래의 방식에 비해 용출률과 생체이용률이 현저히 개선되어 적은 양의 약물을 투여하더라도 동등한 약효를 나타내는 장점이 있으며, 이를 제형화하기 용이하여 제조 공정이 단순화될 수 있을 뿐만 아니라 약품 제조 단계에서 유기용매를 사용하지 않아서 최종 제품에 유기용매가 잔존할 염려가 없고 유기용매에 의한 환경 오염의 가능성이 없도록 개선된, 생체이용률이 개선된 프란루카스트 고체분산체 조성물 및 그 고체분산체의 제조방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

신호철

경기도 수원시 장안구 조원동 861번지 주공뉴타운 217동 1302호

정지선

서울 용산구 청파동1가 1-51

엄기안

경기 수원시 장안구 조원동 한일타운 146-901

민동선

경기도 성남시 분당구 이매동 132 아름마을 건영아파트 102동 1001호

이남규

경기도 수원시 장안구 정자2동 883-6 신안아파트 242동 1504호

이주영

경기 수원시 장안구 천천동 비단마을 베스트타운 741-105

임광진

경기도 안산시 상록구 사2동 1343 현대아파트 405동 902호

김태곤

경기 수원시 장안구 정자2동 886-1 현대벽산아파트 348-1104

김정태

경기 군포시 금정동 율곡아파트 341-1903

장우제

경기 군포시 금정동 725-28

신동철

경기 수원시 장안구 영화동 37-55 성원빌라 103호

김웅식

경기 수원시 영통구 매탄동 1282 주공그린빌 아파트 501동 401호

특허청구의 범위

청구항 1

프란루카스트에 대한 폴리비닐피롤리돈비닐아세테이트 공중합체가 중량비 0.2 : 1 ~ 10 : 1 로 열에 의해 용융되어 이루어진 것을 특징으로 하는 프란루카스트 고체분산체.

청구항 2

프란루카스트와 유리 전이 온도가 100 ~ 200 ℃인 고분자를 포함하는 것을 특징으로 하는 프란루카스트 고체분산체 조성물.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

프란루카스트에 대한 폴리비닐피롤리돈비닐아세테이트 공중합체를 중량비 0.2 : 1 ~ 10 : 1 로 혼합하는 단계, 이를 용융 온도 100 ~ 200 ℃에서 용융시키는 단계 및 용융된 혼합물을 냉각 및 분쇄하여 고체 분산체를 얻는 단계를 특징으로 하는 프란루카스트 고체분산체의 제조방법.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

명 세 서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

[0004] 본 발명은 생체이용률이 개선된 프란루카스트 고체분산체 조성물 및 그 고체분산체의 제조방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 (a) 프란루카스트와 (b) 폴리비닐피롤리돈비닐아세테이트 공중합체, 폴리비닐피롤리돈 및 폴리비닐알콜로 이루어진 그룹에서 선택된 1 종 또는 2 종 이상의 수용성 고분자를 포함하는 조성물을 핫멜트 방식으로 용융시켜 고체분산체를 제조함으로써 종래의 방식에 비해 용출률과 생체이용률이 현저히 개선되어 적은 양의 약물을 투여하더라도 동등한 약효를 나타내는 장점이 있으며, 이를 제형화하기 용이하여 제조 공정이 단순화될 수 있을 뿐만 아니라 약품 제조 단계에서 유기용매를 사용하지 않아서 최종 제품에 유기용매가 잔존할 염려가 없고 유기용매에 의한 환경 오염의 가능성이 없도록 개선된, 생체이용률이 개선된 프란루카스트

고체분산체 조성물 및 그 고체분산체의 제조방법에 관한 것이다.

[0005] 4-옥소-8-[4-(4-페닐부톡시)벤조일-아미노]-2-(테트라졸-5-일)-4H-1-벤조피란 헤미하이드레이트인 프란루카스트는 루코트리엔 C4(LTC4) 및 루코트리엔 D4(LTD4)에 대한 강력한 길항작용을 갖는 화합물로서 기관지 천식 및 알러지성 비염 치료제로 사용되어 온 약물이다. 그런데, 이 프란루카스트는 물에 거의 녹지 않으며 경구 투여시 생체이용률이 낮기 때문에 환자에게 다량을 투여하여야 하므로 경제적인 손실이 컸고 이를 개선하기 위한 새로운 제제의 개발이 절실히 필요하였다.

[0006] 그 동안, 약물로서의 유용성에 기초하여 프란루카스트에 대하여 다양한 연구가 있어 왔다. 국제공개번호 제 1996/41628 호이고 대한민국 등록특허 제 10-389606인 프란루카스트를 함유하는 조립물, 그 제조방법 및 프란루카스트의 부착 응집성 개선방법에서는 프란루카스트의 부착 응집성을 개선하기 위하여 당류, 수용성 고분자 및 계면활성제를 정제수에 용해하고 프란루카스트를 현탁시켜 분무건조 방식으로 조립물을 제조함으로써 제제화 공정을 용이하게 하였다. 또한, 일본 특개평 8/73353인 프란루카스트 및 폴리비닐피롤리돈 또는 베타-시킬로덱스트린으로 된 제제에 관한 기술, 국제공개번호 제 1999/04790 호인 주성분으로 벤조피란 유도체를 함유하는 수용성 약제학적 조성에 관한 기술 및 표면 수식에 의해 흡입효율이 개선된 프란루카스트 분말 에어로졸에 관한 연구[*Pharmaceutical Research* 1998, 15, 1748-1752] 등의 기술이 제안되었다.

[0007] 대한민국 등록특허 제 10-389606은 표면 물성의 개선을 통하여 제제화 공정만을 개선한 것이고 여전히 프란루카스트 분말을 현탁시켜 분무건조하기 때문에 X-선 회절 분석에서 확인할 수 있는 바와 같이 프란루카스트의 결정성이 유지되고 용출성이 개선되지 않는 한계가 있었다. 그리고, 일본 특개평 8/73353은 폴리비닐피롤리돈 또는 베타-시킬로덱스트린을 용해 보조제로 사용하는 점안제, 점비제 또는 주사제 등의 액상 제제에 관한 것이고 국제공개번호 제 1999/04790 호의 경우에도 계면활성제를 함유하는 프란루카스트 수용액 및 수용성 고분자를 함유하는 프란루카스트 현탁액 등의 액상 제제에 관한 것인데, 이들 제제는 프란루카스트의 농도가 너무 낮아서 상용량을 투여하기 위해서는 1 회에 수백 ml를 투여하여야 하는 문제가 있었고 용액의 pH를 조절하여 용해도를 높인 제제는 경구 투여시 위산에 의해 침전될 수 있었다. 또한, 일본 특개평 8/73353과 국제공개번호 제 1999/04790 호의 경우에도 대한민국 등록특허 제 10-389606과 같이 프란루카스트의 결정성이 유지되어 용출성 또는 생체이용률이 높지 않았다.

[0008] 프란루카스트와 같은 난용성 약물의 경구 흡수율을 향상시키는 효과적인 방법 중의 하나가 고체분산체를 제조하는 것이다. 고체분산체는 고체 상태의 고분자나 불활성 담체에 하나 이상의 활성 성분이 균등하게 분산되어 있는 혼합물을 의미하는데, 약물의 시험관 내 및 생체 내 용출 특성을 개선함으로써 경구 흡수율을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 고체분산체를 제조하는 방법에는 공침(coprecipitation), 공동증발(coevaporation), 동결건조(freeze drying), 분무건조(spray drying), 공동연마(cogrinding) 등의 방법들이 개시되어 있다[*J. PHARM. Sci*. 1993, 82, 32-38].

[0009] 대한민국 등록특허 제 10-0381834 호의 경우, 프란루카스트를 디클로로메탄과 메탄올 혼합용액에 용해시키고 건조하여 프란루카스트 고체분산체를 제조함으로써 그 용출 특성과 경구 흡수율을 개선하려 하였다. 이 기술은 프란루카스트 고체분산체를 최초로 제조하였다는 점과 비교적 높은 용출률을 얻어냈다는 점에서는 획기적이었으나 유기용매를 필수적으로 사용하는 분무건조 방식을 취하였기 때문에 최종 제품에 유기용매가 잔존할 위험성이 존재하였고 유기용매의 사용으로 인한 환경 오염의 염려도 있었다. 또한, 얻어지는 분무 건조물은 부피가 커서 정제로만 개발될 수 있고 캅셀 제형화는 불가능하였다. 정제로 제형화하는 경우에도 프란루카스트의 용해도를 상승시키기 위해 사용된 히드록시프로필메틸셀룰오스는 일반적으로 서방성 정제를 만들 때 매트릭스로 사용되는 것으로서, 약물의 1.5 배 정도를 가할 경우에 약물의 용출이 느려지며 이를 해결하기 위해서는 붕해제가 다량 포함될 수밖에 없게 된다. 따라서, 이렇게 붕해제를 과량 포함시킬 경우, 환자에게 처방시 별도의 방습 코팅 및 방습 포장 등의 추가 공정이 필요하게 되어 제조 원가가 상승되는 단점이 있게 된다. 또한, 약사법에 의한 품목허가시 오리지날 제품은 캅셀이었고 이를 기초로 개발자가 정제로 개발한 것이었는데, 이 경우 허가를 받기 위해서 장기간이 소요되거나 허가를 받더라도 대체 품목으로 인정되기 어려우므로 상업적으로 많은 이익을 기대하기 어려웠다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

[0010] 이에, 본 발명자는 이러한 종래 기술의 문제점을 해결하기 위하여 연구 노력한 결과, 프란루카스트와 폴리비닐피롤리돈비닐아세테이트 공중합체, 폴리비닐피롤리돈 및 폴리비닐알콜로 이루어진 그룹에서 선택된 1 종 또는 2

종 이상의 수용성 고분자를 포함하는 조성물을 열로 용융시켜(핫 멜트) 무정형의 프란루카스트 고체분산체를 제조하면 종래의 분무건조 방식 등에 비해 용출률과 생체이용률이 현저히 개선되어 적은 양의 약물을 투여하더라도 동등한 약효를 얻을 수 있음을 알게 되어 본 발명을 완성하였다.

[0011] 따라서, 본 발명은 (a) 프란루카스트 및 (b) 폴리비닐피롤리돈비닐아세테이트 공중합체, 폴리비닐피롤리돈 및 폴리비닐알콜로 이루어진 그룹에서 선택된 1 종 또는 2 종 이상의 수용성 고분자를 포함하는 것을 특징으로 하는 프란루카스트 고체분산체 조성물을 제공하는데 그 목적이 있다.

[0012] 또한, 본 발명은 상기 프란루카스트 고체분산체 조성물을 핫 멜트 방식으로 용융시키는 것을 특징으로 하는 프란루카스트 고체분산체의 제조방법을 제공하는데 또 다른 목적이 있다.

발명의 구성 및 작용

[0013] 본 발명은 프란루카스트와 유리 전이 온도가 100 ~ 200 ℃인 고분자를 포함하는 프란루카스트 고체분산체 조성물을 특징으로 한다.

[0014] 이와 같은 본 발명을 더욱 상세하게 설명하면 다음과 같다.

[0015] 본 발명은 (a) 프란루카스트와 (b) 폴리비닐피롤리돈비닐아세테이트 공중합체, 폴리비닐피롤리돈 및 폴리비닐알콜로 이루어진 그룹에서 선택된 1 종 또는 2 종 이상의 수용성 고분자를 포함하는 조성물을 핫 멜트 방식으로 용융시켜 고체분산체를 제조함으로써 종래의 방식에 비해 용출률과 생체이용률이 현저히 개선되어 적은 양의 약물을 투여하더라도 동등한 약효를 나타내는 장점이 있으며, 이를 제형화하기 용이하여 제조 공정이 단순화될 수 있을 뿐만 아니라 약품 제조 단계에서 유기용매를 사용하지 않아서 최종 제품에 유기용매가 잔존할 염려가 없고 유기용매에 의한 환경 오염의 가능성이 없도록 개선된, 생체이용률이 개선된 프란루카스트 고체분산체 조성물 및 그 고체분산체의 제조방법에 관한 것이다.

[0016] 프란루카스트와 같은 난용성 약물의 고체분산체를 제조하여 약물의 용출성을 개선하고 생체이용률을 높이기 위해서는 약물의 흡수부위에서 용출률을 높게 유지할 수 있는 담체의 종류와 함량비를 결정하는 것이 중요하다.
본 발명은 프란루카스트가 그 흡수 부위인 장관에서 다량 용출되도록 프란루카스트와 유리 전이 온도가 100 ~ 200 ℃인 제약용 고분자를 열로 용융시켜 고체분산체를 설계한다.

[0017] 본 발명에 따른 효과를 나타내기 위해서는 제약용 고분자 중에서 특히 수용성 고분자가 바람직하게 사용될 수 있다. 수용성 고분자 중에서는 폴리비닐피롤리돈비닐아세테이트 공중합체(플라스돈), 폴리비닐피롤리돈(포비돈) 및 폴리비닐알콜로 이루어진 그룹에서 선택된 1 종 또는 2 종 이상의 고분자를 열로 용융시켜서 고체분산체를 제조하는 것이 보다 바람직하다.

[0018] 프란루카스트는 분해 온도와 용융 온도가 근접해 있어서 핫 멜트 방식으로 고체분산체를 제조할 때 약물의 분해가 되지 않으면서 안정하게 용융시키기 어려운 점이 있다. 그러나, 본 발명의 수용성 고분자와 혼합하여 용융시키면 녹는점이 내려가면서 공융하게 되어 약물의 녹는점인 230 ℃ 부근까지 온도를 높일 필요가 없다. 본 발명에서 사용되는 제약용 고분자는 200 ℃ 이하에서 충분한 플라스틱성이 있고, 가해지는 열에 의해 탄화되지 않을 수 있다. 종래에 사용하던 고분자인 히드록시플로필셀룰로오즈, 히드록시프로필메틸셀룰로오즈 등과 같은 셀룰로오스 계열의 고분자들을 프란루카스트에 적용시킬 경우에는 용융 온도에서 유효 성분의 분해가 일어나게 되어 제품의 약효를 살리면서 용융 공정을 수행하기가 어렵다. 즉, 플라스틱성(가소성)이 부족하고 약물의 융점에서 탄화되어 본 발명의 고체분산체를 제조하기 곤란하다.

[0019] 고분자의 플라스틱성은 유리 전이 온도(glass transition temperature, Tg)와 밀접한 상관관계를 갖는다. 본 발명의 핫 멜트 방식의 고체분산체에 적합한 제약용 고분자는 200 ℃에서 탄화되지 않아야 하고 제형화 및 공정 단순화 등의 작업성 향상을 위해서는 Tg 값이 50 ℃ 이상이어야 작업 온도인 100 ~ 200 ℃에서 필요한 가소성을 보일 수 있다. 또한, 작업성뿐만 아니라 용해도 개선을 보이기 위해서는 Tg 값이 100 ℃ 이상인 것이 바람직하며 이러한 요건을 충족시키는 수용성 고분자에는 다음의 것들이 포함된다.

[0020] 상기 수용성 고분자에는 폴리비닐 피롤리돈류(포비돈, ISP사 및 BASF사, Tg=155 ℃), 폴리비닐피롤리돈비닐아세테이트 공중합체류(플라스돈, ISP사, 콜리돈VA64, BASF사, Tg=105 ℃), 폴리비닐알코올류(Tg=180 ~ 190 ℃), 폴리아크릴산 중합체류(카르보폴, GoodRich사, Tg=100 ~ 105 ℃) 등이 있다.

[0021] 프란루카스트와 제약용 고분자의 함량은 프란루카스트에 대한 제약용 고분자의 중량비로서 0.1 : 1 내지 10 : 1

이 바람직하고 0.5 : 1 내지 5 : 1이 보다 바람직하다. 고분자의 중량비가 0.1 미만이면 생체이용율 개선 효과가 없으며 10 을 초과하면 1 회 복용량이 커져서 제형화에 문제가 있다.

[0022] 본 발명의 프란루카스트 고체분산체는 상기 필수 구성요소 이외에 통상적으로 사용되는 계면활성제, 보존제, 착제, 전해질 및 기타 활성 성분을 포함할 수 있다. 프란루카스트와 함께 사용할 수 있는 활성 성분으로는 스테로이드제, 기관지 확장제, 진해거담제 등이 있다.

[0023] 프란루카스트 고체분산체를 핫 멜트 방식으로 제조하는 방법은 특정한 방법에 한정되지 않으나 대표적인 예는 다음과 같다.

[0024] 프란루카스트 일정량(10 g)과 플라스돈 S-630 일정량(15 g)을 각각 정확히 칭량하여, PE 백에 넣고 혼합한다. 멜트-플로우-인덱서(Melt-Flow-Indexer, 모델명 CSI127C, CSI사 제조)의 온도를 미리 150 ~ 200 ℃ 정도로 올려놓고 투입구에 깔때기를 통하여 프란루카스트와 고분자의 혼합물을 5 g 투입한다. 3 분이 경과한 후, 1 kg 추를 사용하여 용융물을 강제로 토출시킨다. 얻어진 용융물을 방냉한 후 유발과 유봉을 사용하여 분쇄하여 약물-고분자의 핫 멜트 고체분산체를 얻는다.

[0025] 고체분산체 조성물을 핫 멜트 방식으로 제조하면 분무건조 방식에 비하여 다음과 같은 장점이 있다. 분무건조 방식은 고압을 이용하고 유기용매를 필수적으로 사용하여야 하므로 작업자 등의 인체에 유해할 수 있고 환경오염의 가능성이 있으며 최종 제품에 유기용매가 잔존할 가능성도 있다. 또한 분무건조 방식으로 제조된 분무건조체는 부피가 너무 커서 제형화하는데 어려움이 많으며 부피의 감소를 위하여 강타하는 과정이 필수적으로 요구된다. 그러나, 본 발명의 핫 멜트 방식의 고체분산체는 유기용매의 사용이 없어서 상기의 유기용매에 의해 발생되는 문제점이 해소되며 분체의 부피가 작아서 다루기 편리하며 멜트된 조성물을 바로 캅셀에 충진하여 타정 공정 및 방습 코팅 공정 없이 바로 제품을 만들 수 있는 장점이 있다.

[0026] 본 발명의 프란루카스트 고체분산체 조성물은 치료학적으로 유용한 양의 약물을 함유하는 약제학적 복용형으로 제형화할 수 있다. 예컨대, 정제, 캅셀제, 과립제 및 건조시럽제와 같은 경구 투여용 제형, 점안용, 비강분무용 또는 흡입용 약제학적 복용형으로 제조될 수 있다. 인·허가 상의 용이성과 상품성을 판단할 때, 캅셀 제형이 가장 바람직하며 이 경우 통상적인 캅셀 제형에 대한 부형제와 제조기술로 제조할 수 있다. 정제로 성형된 경구 투여용 제제의 경우 통상적인 성분 또는 부형제를 포함하여 통상적인 정제 제조기술로 제조할 수 있는데, 희석제, 붕해제, 결합제, 윤활제, 활주제, 감미제, 향미제 또는 착색제가 포함될 수 있다. 또한, 정제는 안정성, 향미, 복용의 편리성, 외관 등을 개선할 목적으로 필름-코팅을 할 수 있다.

[0027] 이하, 본 발명을 실시예에 의거하여 더욱 상세하게 설명하겠는바, 본 발명이 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0028] **실시예 1 ~ 3 : 고분자 종류별 고체분산체의 제조**

[0029] 프란루카스트 6 g을 다음 표 1의 각 고분자 9 g과 혼합한 후, 멜트-플로우 인덱서(Melt-Flow Indexer)를 이용하여 200 ℃에서 고체분산체를 제조하였다.

표 1

[0030]

실시예	프란루카스트(g)	고분자(g)		
		폴리비닐알콜 비닐아세테이트 공중합체	폴리비닐피롤리돈	폴리비닐알콜
1	6	9	-	-
2	6	-	9	-
3	6	-	-	9

[0031] **비교예 1 ~ 6 : 고분자의 종류별 고체분산체의 제조**

[0032] 실시예 1 ~ 3과 마찬가지의 함량과 방법으로 다음의 고분자를 이용하여 고체분산체를 제조하였다.

표 2

[0033]

비교예	약 물	고 분 자
1	프란루카스트 6 g	히드록시프로필셀룰로오스 9g
2		폴리에틸렌글리콜 20000 9g
3		폴록사머 9g
4		유드라짓 E 9g
5		유드라짓 L 9g
6		유드라짓 S 9g

[0034] **실시예 4 ~ 15 : 고분자의 함량별 고체분산체의 제조**

[0035] 프란루카스트 1 g과 다음 표 3의 고분자를 혼합한 후 실시예 1 ~ 3과 같은 방법을 이용하여 고체분산체를 제조하였다.

표 3

[0036]

실시예	약물	고분자 (g)		
		폴리비닐피롤리돈 비닐아세테이트 공중합체	폴리비닐피롤리돈	폴리비닐알콜
4	1 g	0.1	-	-
5		2.0	-	-
6		5.0	-	-
7		2.0	2.0	-
8		-	1.0	-
9		-	2.5	-
10		-	4.0	-
11		-	8.0	-
12		-	0.5	0.5
13		-	-	3.0
14		-	-	5.0
15		-	-	7.0

[0037] **실험예 1 : 고분자의 종류별 고체분산체의 용해도 측정**

[0038] 실시예 1 ~ 3과 비교예 1 ~ 6에서 제조된 고체분산체를 50 mg씩 취하여 물 30 ㎖에 넣어, 초음파로 30 분간 용해시킨 후, 원심분리 및 0.45 ㎛ 필터로 여과한 다음, HPLC를 사용하여 용액 내 프란루카스트 양을 측정하였고 그 결과는 다음의 표 4와 같다.

표 4

[0039]

구 분		용해도 (㎍/㎖)
실시예	1	114.8
	2	106.1
	3	105.8
비교예	1	12.5
	2	0.9
	3	1.0
	4	0.2
	5	0.8
	6	0.4

[0040] **실험예 2 : 고분자의 함량별 고체분산체의 용해도 측정**

[0041] 실험예 1과 같은 방법으로 실시예 4 ~ 15에 대하여 용액 내 프란루카스트 양을 측정하였고 그 결과는 다음의 표 5와 같다.

표 5

[0042]

구 분		용해도 (㎍/㎖)
실시예	4	103.5
	5	95.3
	6	92.8
	7	111.4
	8	94.7
	9	109.6
	10	113.6
	11	114.9
	12	95.7
	13	113.7
	14	95.2
	15	107.4

[0043] 표 5에서 볼 수 있는 바와 같이 본 발명에 따른 함량 범위 내에서는 대체로 일정하게 우수한 용해도를 나타냄을 알 수 있다.

[0044] **실험예 3 : 분무건조 방식으로 제조된 고체분산체와의 용해도 비교**

[0045] 등록특허 제 10-0381834호(분무건조체)에서 개시된 바와 같이 분무건조 방식을 이용하여 고체분산체를 제조하였다. 메틸렌클로라이드와 메탄올이 4 : 1로 혼합된 혼합용매 10 L에 프란루카스트 100 g과 히드록시프로필셀룰로오즈 150 g을 넣고 교반하면서 40 ℃로 가온하여 용해시켰다. 분무건조기는 분당 70 ml의 속도로 분무건조하였고 송입 공기의 온도는 100 ℃, 송출 공기의 온도는 45 ℃로 하였으며 분사 압력은 5 기압이었다.

표 6

[0046]

구 분	용해도(㎍/㎖)
프란루카스트 원말	0.4
실시예 1	114.8
분무건조체	12.5

[0047] 표 6에서 볼 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 고체분산체(실시예 1)는 프란루카스트 원말에 비하여 250 배 이상, 분무건조체에 비하여 10 배 이상의 용해도 증가가 있음을 알 수 있다.

[0048] **실험예 4 : 본 발명, 분무건조체 및 오논 분말의 비교**

[0049] 본 발명의 고체분산체, 등록특허 제 10-0381834호에 개시된 분무건조 방식의 고체분산체(이하 분무건조체) 및 시판되고 있는 오논 분말을 비교하였다.

[0050] **(1) 랫트에서 생체이용률 비교**

[0051] 핫 멜트 고체분산체의 생체 내 이용율을 알아보기 위해, 프란루카스트 원말과 분무건조체에 대해 군 당 4 마리의 랫트를 사용하여 흡수 실험을 실시하였다.

[0052] 표 7과 같이, 각각의 분말을 0.5 % 카르복시메칠셀룰로오스 및 트윈 80을 가해 물에 현탁시킨 후, 프란루카스트를 20 mg/kg이 되도록 각각의 랫트에 경구 투여하였다. 투여 후, 각각 15 분, 30 분, 60 분, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 8 시간에서 혈액을 채취하여 원심분리하고 혈장을 취한 다음, HPLC-MASS를 사용하여 혈중 프란루카스트 양을 분석하였다.

[0053] 표 8에서 볼 수 있듯이, 동일용량 투여시 원 개발사 제품인 오논 대비 2.9 배, 분무건조체에 대비하여 1.7 배로 생체 내 이용율이 현저히 증가하였다. 원 개발사 투여용량의 약 1/3로 동등한 약효를 나타낼 수 있으므로, 본 발명에 따른 고체분산체를 이용할 경우 제품 원가의 절감을 기대할 수 있다.

표 7

[0054]

구 분	용량 (mg/kg)	용해도(㎍/㎖)
오논 분말	20	0.4
분무 건조체	20	12.5
핫 멜트 고체분산체	20	114.8

표 8

[0055]

구 분	AUC (ng h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC 비
오논 분말	515.8±200.0	196.4±92.6	0.63±0.25	-
분무 건조체	872.2±400.1	363.7±162.2	0.40±0.14	1.7
핫 멜트 고체분산체	1494.2±385.1	884.1±349.9	0.56±0.31	2.9

[0056] **(2) 제형화 가능성 비교**

[0057] 표 9에서 볼 수 있는 바와 같이 본 발명의 경우는 벌크 밀도(bulk density)가 높아 오논 분말로 제조한 제품과 동일한 제형(제 3 호 캅셀)으로 제조할 수 있었다. 그러나, 종래의 기술인 분무건조체의 경우에는 충진분말 부피가 약 6 배에 달하므로 부피가 270 ㎖인 제 3 호 캅셀로 제조할 수 없었다. 분무건조체의 경우에는 붕해가 잘 되지 않아서 붕해제가 다량으로 포함되어 부피가 커질 수밖에 없었다.

표 9

[0058]

구 분	분체밀도 (g/cm^3)	충진분말량 (mg)	충진분말부피 (㎖)	프란루카스트 함량 (mg)
플라스돈 고체분산체	0.56	100	0.179	40
포비돈 고체분산체	0.54	100	0.179	40
폴리비닐알콜 고체분산체	0.53	100	0.179	40
분무건조체	0.11	150	1.364	60
오논 분말	0.66	177	0.268	112.5

[0059] **(3) 제품의 용출률 비교**

[0060] pH 6.8인 인공 장액, 37 ℃, 100 rpm의 조건으로 각 제품의 용출률을 비교하여 다음의 표 10과 도 2에 나타내었다.

표 10

[0061]

구분		용출시간 (분)						
		0	15	30	45	60	90	120
용출률 (%)	오논 캅셀	0.0	1.5	3.5	4.2	4.1	4.6	4.4
	분무건조체 정제	0.0	19.1	32.2	37.6	38.7	38.0	37.6
	핫 멜트 캅셀	0.0	7.9	96.6	96.4	96.4	96.2	95.6

[0062] **실험예 5 : XRD(X-선 회절) 측정 결과**

[0063] 프란루카스트 원말과 프란루카스트 핫 멜트 고체분산체의 X선 회절패턴을 측정하였다(모델명: M18XHF22, 제조사-제조국: Mac Science-일본).

[0064] 도 3a 및 도 3b에서 볼 수 있듯이, 결정형의 프란루카스트 원말이 플라스돈과 무정형의 고체분산체를 생성하였

음을 알 수 있다.

[0065] **제형예 : 캅셀의 제조**

[0066] 본 발명의 조성물은 정제, 산제, 캅셀제 및 시럽제 등의 일반적인 제형에 널리 사용될 수 있다. 특히, 캅셀의 경우 다음 표 11의 성분으로 통상의 제조방법에 따라 시판되는 오논과 동일하게 제조할 수 있다.

표 11

[0067]

성분명	1 cap (mg)	100 cap (g)
프란루카스트-폴리비닐피롤리돈비닐아세테이트 공중합체 (프란루카스트 함량)	250 (100)	25 (10)
유당	40	4
크로스포비돈	4	0.4
탈크	1	0.1
합계	295	29.5

발명의 효과

[0068] 상술한 바와 같이, 본 발명의 생체이용률이 개선된 프란루카스트 고체분산체 조성물 및 그 고체분산체의 제조방법은 (a) 프란루카스트와 (b) 폴리비닐피롤리돈비닐아세테이트 공중합체, 폴리비닐피롤리돈 및 폴리비닐알콜로 이루어진 그룹에서 선택된 1 종 또는 2 종 이상의 수용성 고분자를 포함하는 조성물을 핫 멜트 방식으로 용융시켜 고체분산체를 제조함으로써 종래의 방식에 비해 용출률과 생체이용률이 현저히 개선되어 적은 양의 약물을 투여하더라도 동등한 약효를 나타내는 장점이 있으며, 이를 제형화하기 용이하여 제조 공정이 단순화될 수 있을 뿐만 아니라 약품 제조 단계에서 유기용매를 사용하지 않아서 최종 제품에 유기용매가 잔존할 염려가 없고 유기용매에 의한 환경 오염의 가능성이 없는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

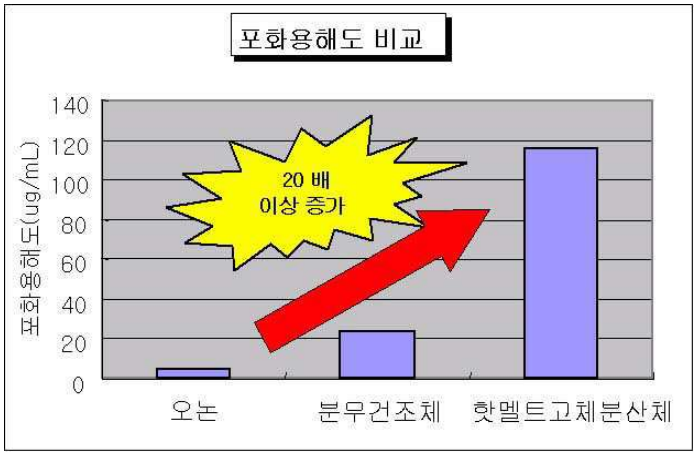
[0001] 도 1은 핫 멜트 고체분산체, 등록특허 제 10-0381834호에 개시된 분무건조 방식의 고체분산체 및 시판되고 있는 오논 분말의 용해도를 비교한 그래프.

[0002] 도 2는 핫 멜트 방식으로 제조된 캅셀, 등록특허 제 10-0381834호에 개시된 분무건조체 정제 및 시판되고 있는 오논 캅셀의 용출률을 비교한 그래프.

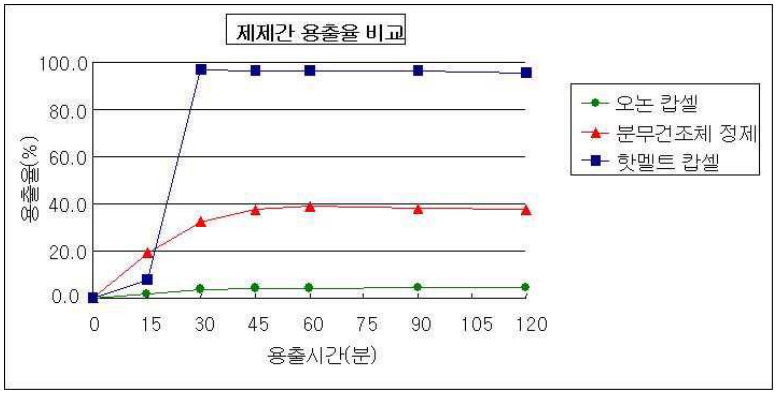
[0003] 도 3a 및 도 3b는 핫 멜트 고체분산체 및 프란루카스트 원말에 대한 X 선 회절 측정 결과.

도면

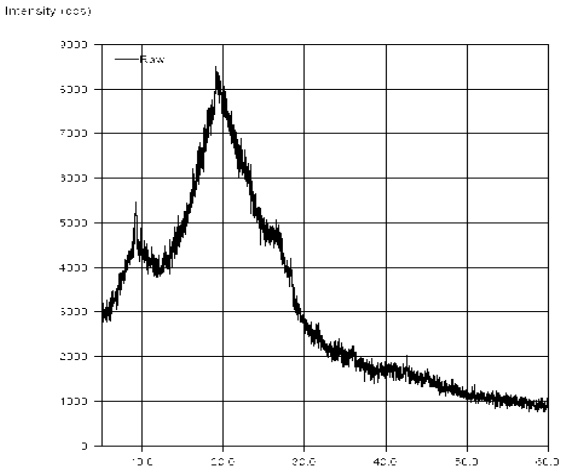
도면1



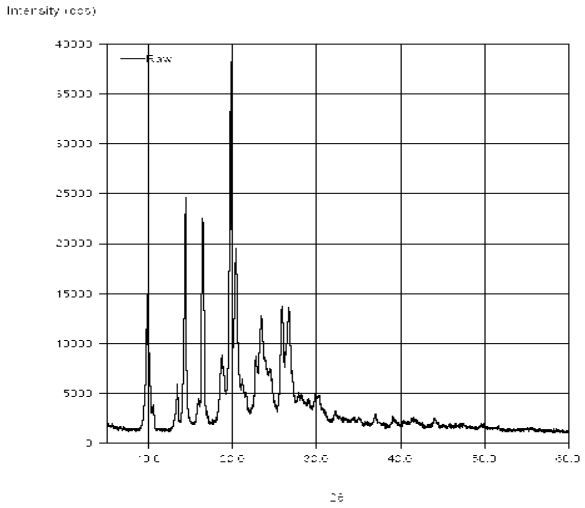
도면2



도면3a



도면3b


Intensity (cps)
Raw
40000
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
60.0
2θ