



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0001357
(43) 공개일자 2014년01월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/522 (2006.01) A61K 31/137 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-0068645
(22) 출원일자 2012년06월26일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
현대약품 주식회사
충청남도 천안시 동남구 풍세면 잔다리길 55
(72) 발명자
신용관
충청남도 천안시 서북구 신당새터1길 31 (신당동)
김강민
서울특별시 금천구 두산로9길 12, 해담 708호 (독산동)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
유미특허법인

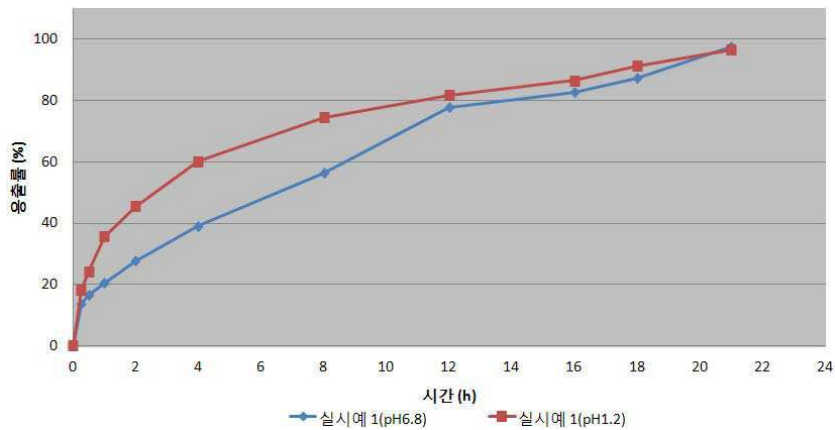
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 아세브로필린을 포함하는 속효성과 지속성을 동시에 갖는 약제학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 아세브로필린을 포함하며 속효성과 지속성을 동시에 가지는 약제학적 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명의 조성물은 독립적인 방출 특성을 나타내는 속방부 및 서방부를 포함함으로써 빠른 약효와 복용 편의성을 동시에 증대시킬 수 있고, 용출 안정성이 향상되어 개선된 치료 효과를 기대할 수 있다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

전호성

서울특별시 서초구 주홍17길 25, 반포훼밀리아파트
103동 201호 (반포동)

방준석

서울특별시 광진구 광나루로16길 28 (화양동), 10
2호

전세강

경기도 화성시 동탄반석로 277 (석우동, 예당마을
우미린제일풍경채아파트), 117동 2503호

이충

인천광역시 서구 검암로10번길 54, 신명스카이뷰2
차 605동 804호 (검암동)

고찬영

경기도 김포시 유현로 51 (풍무동, 유현마을현대프
라임빌아파트), 207동 602호

이재걸

경기도 화성시 동탄반석로 232 (석우동, 예당마을
신일유토빌아파트), 132동 603호

수물 공중합체, 비닐부틸에테르-말레인산 무수물 공중합체, 아크릴로니트릴-크릴산메틸 말레인산 무수물 공중합체, 아크릴산부틸-스티렌-말레인산 무수물 공중합체 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, (c) 코팅 기제를 포함하는 코팅부를 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 코팅 기제는 수용성 고분자를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 수용성 고분자는 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 폴리프로필렌글리콜, 아크릴산 중합체, 폴리메타크릴레이트 공중합체, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐아세테이트 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인 약제학적 조성물.

청구항 10

제7항에 있어서, 상기 코팅 기제는 pH 4.5 이상에서 녹는 장용성 고분자를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 장용성 고분자는 장용성 셀룰로오스 유도체, 장용성 아크릴산계 공중합체, 장용성 말레인산계 공중합체, 장용성 폴리비닐 유도체, 히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 히드록시메틸에틸셀룰로오스프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 셀룰로오스아세테이트말레이트, 셀룰로오스벤조에이트프탈레이트, 셀룰로오스프로피오네이트프탈레이트, 메틸셀룰로오스프탈레이트, 카복시메틸에틸셀룰로오스, 에틸히드록시에틸셀룰로오스프탈레이트, 메틸히드록시에틸셀룰로오스, 스티렌-아크릴산 공중합체, 아크릴산메틸-아크릴산 공중합체, 아크릴산메틸메타크릴산 공중합체, 아크릴산부틸-스티렌-아크릴산 공중합체, 메타크릴산-메타크릴산메틸공중합체, 메타크릴산-아크릴산에틸공중합체, 아크릴산-메타크릴산-아크릴산옥틸공중합체, 아세트산비닐-말레인산 무수물 공중합체, 스티렌-말레인산 무수물 공중합체, 스티렌-말레인산모노에스테르 공중합체, 비닐메틸에테르-말레인산 무수물 공중합체, 에틸렌-말레인산 무수물 공중합체, 비닐부틸에테르-말레인산 무수물 공중합체, 아크릴로니트릴-크릴산메틸 말레인산 무수물 공중합체, 비닐부틸에테르-말레인산 무수물 공중합체, 아크릴로니트릴-크릴산메틸 말레인산 무수물 공중합체, 아크릴산부틸-스티렌-말레인산 무수물 공중합체 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인 약제학적 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 대한약전에 따른 패들(paddle)방법을 사용하여 pH 6.8의 용출액 900ml에서 37±0.5℃, 50rpm 내지 75rpm 으로 용출 시험하였을 때, 2시간 이후에 아세브로필린의 용출율이 20% 내지 60% 이고, 12시간 이후에 아세브로필린의 용출율이 70% 내지 95% 인 약제학적 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 고휘 경구용 제제 형태로 제공되는 약제학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 고휘 경구용 제제는 다층정제, 유헤정제, 단일정제 또는 코팅정제인 약제학적 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서, 급성호흡기질환, 만성호흡기질환, 급성 기관지염, 만성 기관지염, 기관지 천식, 부비강염 및 긴성비염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 질환의 예방 또는 치료에 사용되는 것인 약제학적 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 아세브로필린을 포함하며 속효성과 지속성을 동시에 가지는 약제학적 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명의 조성물은 독립적인 방출 특성을 나타내는 속방부 및 서방부를 포함함으로써 빠른 약효와 복용 편의성을 동시에 증대시킬 수 있고, 용출 안정성이 향상되어 개선된 치료 효과를 기대할 수 있다.

배경기술

[0002] 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 포스포리파아제의 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.

[0003] 아세브로필린은 국내에서는 상품명 설포라제(현대약품)로 판매되고 있으며, 캡슐화제로서 1일 2회 각 100mg 을 복용하도록 되어 있어, 환자의 복용 순응도가 감소하여 원하는 치료 효과가 나타나지 않을 수 있는 문제가 있다. 복용 순응도를 높이기 위해서는 지속적인 약효가 나타날 수 있는 서방성 제제의 개발이 바람직하나, 빠른 약효 발현 없이 지속적인 약효만 나타날 경우, 복용 후 빠른 효과를 기대할 수 없어서 환자의 불편함이 증가하고, 시판하고 있는 제제와 비교하여 원하는 치료 효과를 기대할 수 없다. 따라서, 빠른 약효의 발현과 지속적인 약효의 발현이 동시에 충족되는 아세브로필린 제제의 개발이 필요하다.

[0004] 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

해결하려는 과제

[0005] 본 발명은 아세브로필린을 포함하는 속효성 및 지속성과 복용 편의성을 동시에 가지는 약제학적 조성물 및 이의 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0006] 보다 상세하게, 본 발명의 목적은 (a) 아세브로필린을 포함하는 활성성분 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 속방부, 및 (b) 아세브로필린을 포함하는 활성 성분 및 서방성 기제를 포함하는 서방부를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0007] 또한, 본 발명의 목적은 상기 약제학적 조성물의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0008] 상기 과제를 달성하기 위한 하나의 양태로서, 본 발명은
- [0009] (a) 아세브로필린을 포함하는 활성성분 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 속방부, 및
- [0010] (b) 아세브로필린을 포함하는 활성 성분 및 서방성 기제를 포함하는 서방부
- [0011] 를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0012] 이하 본 발명을 보다 상세히 설명한다.
- [0013] 본 발명자들이 아세브로필린을 포함하는 약제학적 조성물을 제조하기 위하여 실험해본 결과, 속방성 제제의 경우 빠른 약효는 얻을 수는 있으나 약효를 오래 유지할 수 없어 수회에 걸쳐 복용하여야 하고, 이로 인한 낮은 복용 순응도로 인하여 치료 효과를 제대로 나타내지 못할 수 있음을 확인하였다. 또, 서방성 제제의 경우 투여 횟수를 줄일 수 있어 복용 편의성 및 부작용 감소 등의 안정성과 의약의 잠재적 효력을 유효하게 끌어낼 수 있으나, 속효성을 요하는 질환이나 기침이 심한 환자의 경우 단시간 내에 빠른 증상 완화 효과를 얻을 수 없는 문제가 있을 뿐만 아니라, pH 변화 등 체내 조건의 변화에 따라서 용출률이 달라지면 생체이용률에 문제가 있음을 확인하였다.
- [0014] 이에 활성성분인 아세브로필린을 각각 포함하고 독립적인 방출 특성을 나타내는 속방부와 서방부를 갖는 약제학적 조성물을 제공함으로써, 빠른 약효와 복용 편의성을 동시에 증대시킬 수 있으며, pH 변화에 의한 용출률의 편차를 감소시킬 수 있어 식전 또는 식후 복용에 따른 위장관 내 pH 변화에 대한 생체이용률의 편차 발생을 최소화할 수 있으므로 현저히 향상된 치료효과를 기대할 수 있음을 확인하여 본 발명을 완성하게 되었다.
- [0015] 본 발명의 아세브로필린 함유 약제학적 조성물은, 유효성분인 아세브로필린을 속방부 및 서방부에 각각 나누어 포함하며, 속방부 및 서방부의 구성에 의하여 아세브로필린의 초기 방출량과 지속 방출량을 용이하게 조절할 수 있다.
- [0016] 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.
- [0017] 아세브로필린은 경구투여 하였을 때 암브록솔과 7-테오필린으로 분리되어 대사되며, 폐조직에 선택적으로 작용하여 거담작용을 나타내며, 또한 류코트리엔 및 프로스타글란딘의 생성을 억제하여 항염 작용을 나타내므로, 급성호흡기질환, 만성호흡기질환, 급성 기관지염, 만성 기관지염, 기관지 천식, 부비강염 또는 건성비염의 예방 또는 치료에 사용할 수 있다.
- [0018] 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.
- [0019] 바람직한 일례로, 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 약제학적 조성물로서 유용하지 않은 문제가 있어 바람직하지 않다.
- [0020] 또한 바람직한 일례로, 본 발명 조성물은 아세브로필린을 속방부 및 서방부에 1 : 0.5 내지 1 : 10의 중량비, 보다 바람직하게는 1 : 1 내지 1 : 8의 중량비로, 가장 바람직하게는 1 : 1.2 내지 1 : 7.5의 중량비로 포함할 수 있다. 상기 범위에 미달하는 경우 서방부를 함께 포함시킴에 따른 효과가 제대로 발현되지 않으며, 상기 범위를 초과하는 경우, pH 변화에 따른 용출률의 편차가 커지는 등의 문제가 발생할 수 있어 바람직하지 않다.
- [0021] 본 발명에서 (a) 속방부는, 투여 후 체내에서 빠르게 용해되어 아세브로필린이 빠르게 용출되는 제제를 의미한다.
- [0022] 상기 속방부는 아세브로필린의 빠른 약효 발현을 위한 구성으로, 아세브로필린을 포함하는 활성성분 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 상기 속방부는 정제 형태로 압착하여 제조할 수 있으며, 초기 약물이 신속히

방출되어 활성성분인 아세브로필린을 유효 치료 농도에 신속히 도달하도록 해준다.

- [0023] 상기 속방부에 포함되는 약학적으로 허용되는 부형제는, 약물의 생물학적 활성 및 특성을 저해하지 않으면서 약물의 제조, 외관, 압축 등을 향상시킬 수 있는 일반적인 부형제를 사용할 수 있다. 또한, 필요에 따라, 약물을 신속하게 용출시키고 과립화를 용이하게 하며 정제로 압착시 결합력을 증진시키는 물질을 속효성 부형제로 사용할 수 있다.
- [0024] 이러한 부형제로는 약학 분야에서 통상적으로 사용되는 붕해제가 바람직하며, 이 외에도 희석제, 결합제, 활택제, 방부제, 안정제, 항점착제, 유동화제 또는 착색제 등을 사용할 수 있다. 예를 들어, 옥수수 전분, 감자 전분 또는 예비 젤라틴화 전분 등의 전분 또는 변성전분과, 히드록시프로필 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 미결정셀룰로오스, 크로스카르멜로오스 나트륨 등의 가교 셀룰로오스류, 유당, 만니톨, 탈크, 포비돈, 크로스포비돈, 스테아르산마그네슘, 이산화규소, 전분글리콜산나트륨, 벤토나이트, 몬토릴로나이트, 비검(veegum) 등의 클레이, 중탄산 나트륨 및 시트르산 등의 비등성 제제 등을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0025] 이러한 부형제는 바람직하게는 단위 제형의 총 중량 기준으로 0.1 내지 70 중량%로 함유되는 것이 좋다. 상기 함량 미만의 경우 약물의 속효성을 나타내기엔 부족할 수 있고, 상기 함량을 초과하는 경우 비경제적이며 단위 제형의 전체 중량이 커져 복용에 불편을 초래할 수 있어 바람직하지 않다.
- [0026] 본 발명 조성물에서 (b) 서방부는, 투여 후 체내에서 느리게 용해되어 아세브로필린이 느리게 용출되는 제제를 의미한다.
- [0027] 속방부와 달리, 서방부는 아세브로필린의 용출을 조절하는 물질을 포함하고 있어 아세브로필린이 서서히 용출된다. 상기 서방부는 아세브로필린의 지속적인 약효 유지를 위한 구성이며, 아세브로필린을 포함하는 활성 성분 및 서방성 기제를 포함한다.
- [0028] 상기 서방성 기제는 약물이 장시간에 걸쳐 방출되도록 사용되는 물질을 의미한다. 서방성 기제로는, 이에 한정되지는 않지만 예를 들어, 폴리메타크릴레이트, 유드라짓, 폴리알킬렌옥사이드, 알긴산염, 알긴산나트륨, 폴리비닐알코올류, 폴리비닐아세테이트, 폴리비닐아세테이트프탈레이트, 글리세롤모노스테아레이트, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸린글리콜, 폴리덱스트린, 펙틴, 포비돈, 카보머, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥스, 폴리프로필렌옥사이드, 글리세릴베헤네이트, 고형지방, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스아세테이트, 카라기난, 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 에스테르, 크산탄, 키토산, 구아검, 아라비아검, 로커스트 빈검, 아카시아 검, 젤란검, 잔탄검 또는 왁스류로서 카르나우바왁스, 밀납, 미결정왁스, 히드록시에칠셀룰로오스, 알긴산 프로필렌글리콜에스테르, 에스테르, 경화유, 천연왁스, 합성 왁스, 탄화수소, 지방알코올, 지방산, 모노글리세리드, 디글리세리드, 트리글리세리드 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 사용할 수 있다.
- [0029] 또한, 이에 한정되지 않지만 상기 서방성 기제는 단위 제형의 총 중량을 기준으로 10 내지 90 중량%로 함유되는 것이 바람직하다. 상기 서방성 기제는 본 발명의 약제학적 조성물이 12시간 내지 24시간 동안 일정한 속도로 활성 성분을 방출하여 하루 기준으로 1회 투여만으로도 약효를 전달할 수 있도록 하는데, 상기 함량 미만의 경우 상기와 같은 효과를 나타내기엔 부족하고, 상기 함량을 초과하는 경우 비경제적이며 단위 제형의 전체 중량이 커져 복용에 불편을 초래할 수 있어 바람직하지 않다.
- [0030] 상기 서방부는 바람직하게는 pH 4.5 이상에서 녹는 장용성 고분자를 추가로 포함할 수 있다.
- [0031] 상기 장용성 고분자로는 장용성 셀룰로오스 유도체, 장용성 아크릴산계 공중합체, 장용성 말레인산계 공중합체, 장용성 폴리비닐 유도체, 히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트속시네이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 히드록시메틸에틸셀룰로오스프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트속시네이트, 셀룰로오스아세테이트말레이트, 셀룰로오스벤조에이트프탈레이트, 셀룰로오스프로피오네이트프탈레이트, 메틸셀룰로오스프탈레이트, 카르복시메틸에틸셀룰로오스, 에틸히드록시에틸셀룰로오스프탈레이트, 메틸히드록시에틸셀룰로오스, 스티렌-아크릴산 공중합체, 아크릴산메틸-아크릴산 공중합체, 아크릴산메틸메타크릴산 공중합체, 아크릴산부틸-스티렌-아크릴산 공중합체, 메타크릴산-메타크릴산메틸공중합체, 메타크릴산-아크릴산에틸공중합체, 아크릴산-메타크릴산-아크릴산옥틸공중합체, 아세트산비닐-말레인산 무수물 공중합체, 스티렌-말레인산 무수물 공중합체, 스티렌-말레인산모노에스테르 공중합체, 비닐메틸에테르-말레인산 무수물 공중합체, 에틸렌-말레인산 무수물 공중합체, 비닐부틸에테르-말레인산 무수물 공중합체, 아크릴로니트릴-크릴산메틸 말레인산 무수물 공중합체, 비닐부틸에테르-말레인산 무수물 공중합체, 아크릴로니트릴-크릴산메틸 말레인산 무수물 공중합체, 아크릴

산부틸-스티렌-말레인산 무수물 공중합체 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 사용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0032] 또한 이에 한정되지 않지만 상기 장용성 고분자는 단위 제형의 총 중량을 기준으로 1 내지 90 중량%로 함유되는 것이 바람직하다. 상기 장용성 고분자는 본 발명의 약제학적 조성물이 피용자의 상태의 변화에도 불구하고 활성 성분을 일정하게 용출시킬 수 있도록 하고, 또한 본 발명의 약제학적 조성물이 12시간 내지 24시간 동안 일정한 속도로 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.

[0033] 또한, 상기 서방부는 약학적으로 허용되는 부형제를 추가로 포함할 수 있으며, 약물의 생물학적 활성 및 특성을 저해하지 않는 범위 내에서 약물의 제조, 외관, 압축 등을 향상시킬 수 있는 일반적인 부형제를 사용할 수 있다. 그 구체적인 함량은 활성 성분의 용해도와 화학적 특성, 선택된 투여경로뿐만 아니라, 표준 약제학적 관행에 의해 결정될 수 있다. 이러한 약학적으로 허용되는 부형제로는 약학 분야에서 통상적으로 사용되는 희석제, 결합제, 활택제, 방부제, 안정제, 향점착제, 유동화제 또는 착색제 등을 예시할 수 있다.

[0034] 보다 상세하게는, 희석제로서 전분, 미결정셀룰로오스, 유당, 포도당, 만니톨, 알지네이트, 알칼리토류금속염, 클레이, 폴리에틸렌글리콜 및 디칼슘 포스페이트 등을 사용할 수 있고, 결합제로서 미결정셀룰로오스, 고분산성 실리카, 만니톨, 락토스와 같은 당(sugar), 고분산성 실리카, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 코포비돈과 같은 폴리비닐피롤리돈 유도체, 천연검, 합성검, 및 젤라틴 등을 사용할 수 있으며, 또한 활택제로서 경질무수구산, 탈크, 스테아린산, 스테아린산마그네슘, 스테아린산칼슘, 스테아린산아연, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 라우릴황산나트륨, 수소화 식물성 오일, 벤조산 나트륨, 글리세릴모노스테아레이트, 글리세릴팔미토스테아레이트, 글리세릴베헤네이트, 소듐스테아릴푸마레이트, 폴리에틸렌 글리콜 등이 사용될 수 있으나 이에 한정되지 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.

[0035] 바람직한 또 하나의 양태로서, 본 발명의 조성물은 속방부 및 서방부의 외부에, (c) 코팅 기제를 포함하는 코팅부를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명 조성물의 (c) 코팅부는, 아세브로필린의 초기 방출량과 지속 방출량을 용이하게 조절하기 위한 구성으로서, 이를 위하여 상기 코팅부는 속방부 및 서방부를 포함하는 이중정의 정제 외부에 형성된 것일 수 있다.

[0036] 코팅부에 포함되는 코팅기제는, 수용성 고분자 및 장용성 고분자 중 1종 이상을 포함하는 것이 바람직하다. 수용성 고분자는 흡습을 방지하기 위한 것으로, 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.

[0037] 상기 장용성 고분자는 pH 4.5 이상에서 녹는 부형제가 바람직하며, 그 예로는 장용성 셀룰로오스 유도체, 장용성 아크릴산계 공중합체, 장용성 말레인산계 공중합체, 장용성 폴리비닐 유도체, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트숙시네이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 히드록시메틸에틸셀룰로오스프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 셀룰로오스아세테이트말레이트, 셀룰로오스벤조에이트프탈레이트, 셀룰로오스프로피오네이트프탈레이트, 메틸셀룰로오스프탈레이트, 카르복시메틸에틸셀룰로오스, 에틸히드록시에틸셀룰로오스프탈레이트, 메틸히드록시에틸셀룰로오스, 스티렌-아크릴산 공중합체, 아크릴산 메틸-아크릴산 공중합체, 아크릴산메타크릴산 공중합체, 아크릴산부틸-스티렌-아크릴산 공중합체, 메타크릴산-메타크릴산메틸공중합체, 메타크릴산-아크릴산에틸공중합체, 아크릴산-메타크릴산-아크릴산옥틸공중합체, 아세트산비닐-말레인산 무수물 공중합체, 스티렌-말레인산 무수물 공중합체, 스티렌-말레인산모노에스테르 공중합체, 비닐메틸에테르-말레인산 무수물 공중합체, 에틸렌-말레인산 무수물 공중합체, 비닐부틸에테르-말레인산 무수물 공중합체, 아크릴로니트릴-크릴산메틸 말레인산 무수물 공중합체, 비닐부틸에테르-말레인산 무수물 공중합체, 아크릴로니트릴-크릴산메틸 말레인산 무수물 공중합체, 비닐부틸에테르-말레인산 무수물 공중합체, 아크릴로니트릴-크릴산메틸 말레인산 무수물 공중합체, 아크릴산부틸-스티렌-말레인산 무수물 공중합체 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0038] 상기 코팅부에 의하여, 본 발명의 조성물은 pH 1.2에서의 약물의 빠른 용출을 억제하여, 약 2시간 용출 시점까지 pH 6.8에서의 용출과의 차이를 줄일 수 있다. 따라서, pH 의 차이에 따른 약물 용출의 차이를 줄일 수 있어, 약물 투여시 위 환경에서의 약물의 빠른 용출을 억제하여 장시간 지속적인 발현을 유지할 수 있다.

- [0039] 본 발명에서 상기 코팅기제가 수용성 고분자와 장용성 고분자를 모두 포함하는 경우, 수용성 고분자와 장용성 고분자를 0.1 : 1 내지 1 : 0.1 중량비로 포함하는 것이 바람직하다. 상기 비율의 범위를 벗어날 경우, pH 1.2 에서의 용출을 너무 억제하여 용출이 안되거나, pH 1.2 에서의 용출을 억제하지 못할 수 있다.
- [0040] 본 발명의 약제학적 조성물은 대한약전에 따른 패들(paddle)방법을 사용하여 pH 6.8의 용출액 900ml에서 37± 0.5℃, 50rpm 내지 75rpm 으로 용출 시험하였을 때, 2시간 이후에 아세브로필린의 용출율이 20% 내지 60%, 보다 바람직하게는 25% 내지 40% 이고, 12시간 이후에 아세브로필린의 용출율이 70% 내지 95%, 보다 바람직하게는 70% 내지 85% 일 수 있다. 이에 따라, 상기 약제학적 조성물을 체내 투여하였을 때, 예를 들어, 1일 1회의 감소 된 복용 횟수 하에서도 바람직한 약효를 나타낼 수 있다. 따라서, 상기 약제학적 조성물을 이용해 환자의 복용 편의성을 향상시킬 수 있다.
- [0041] 본 발명의 약제학적 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.
- [0042] 바람직한 일례로, 상기 고형 경구용 제제는 예컨대 이중정제 및 삼중정제 등 다층정제, 유헤정제, 단일정제, 코팅정제 또는 캡슐제가 될 수 있으나 이제 한정되지 않는다. 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.
- [0043] 본 발명에서 가능한 각 제제 형태는 당업자에게 통상적으로 알려진 방법으로 얻어질 수 있다. 예를 들어, 상기 서방부 및 속방부의 각 조성물을 각각 분리된 형태로 결합하여 통상적인 방법으로 이중정제 또는 삼중정제 등의 형태로 제제를 얻거나, 이들 서방부 및 속방부의 조성물을 각각 과립 형태로 형성한 후, 이들 과립을 이용하여 단일정제 또는 캡슐제 형태의 제제를 얻을 수도 있다. 또, 통상적인 방법에 따라 속방부의 조성물이 서방부의 조성물을 둘러싸고 있는 형태의 유헤정제를 얻을 수도 있다.
- [0044] 구체적인 예시로, 속방부 및 서방부를 제조하는 각 단계는, 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, 아세브로필린을 포함하는 서방부 및 속방부를 각각 약학적으로 허용되는 부형제와 혼합한 후 이중정으로 타정 및 코팅함으로써 경구 제제화할 수 있다. 또한, 압축과립 방법에 의해 제조하는 경우, 아세브로필린을 포함하는 서방부 및 속방부를 각각 약학적으로 허용되는 부형제와 혼합한 후 압축과립기로 과립을 제조하여 체과한 후 이중정으로 타정 및 코팅함으로써 제조할 수 있다.
- [0045] 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, pH 변화에 따른 용출률의 편차를 감소시킬 수 있으므로, 투약 횟수를 1일 1회로 감소시킬 수 있을 뿐만 아니라, 결과적으로 환자들에 대한 약물 적응성을 높여 투약 순응도를 높일 수 있으므로 매우 유용하다.

발명의 효과

- [0046] 본 발명에 따라 제공되는 아세브로필린을 포함하는 약제학적 조성물은 독립적인 방출특성을 나타내는 속방부와 서방부를 가짐으로써 빠른 약효와 복용 편의성을 동시에 증대시킬 수 있으며, pH 변화에 따른 용출률의 편차를 감소시킬 수 있어 식전 또는 식후 복용에 따른 생체이용률의 편차 발생을 최소화할 수 있으며, 현저히 향상된 복용 순응도와 치료 효과를 기대할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0047] 도 1은 실시예 1에 따라 제조된 이중정의 pH 에 따른 용출시험 결과를 나타낸 것이다.
- 도 2는 실시예 2에 따라 제조된 이중정의 pH 에 따른 용출시험 결과를 나타낸 것이다.
- 도 3은 실시예 3에 따라 제조된 이중정의 pH 에 따른 용출시험 결과를 나타낸 것이다.
- 도 4는 실시예 4에 따라 제조된 이중정의 pH 에 따른 용출시험 결과를 나타낸 것이다.
- 도 5는 실시예 5에 따라 제조된 이중정의 pH 에 따른 용출시험 결과를 나타낸 것이다.

도 6은 실시예 6에 따라 제조된 이중정의 pH 에 따른 용출시험 결과를 나타낸 것이다.

도 7은 비교예 1(속방정)의 pH 에 따른 용출시험 결과를 나타낸 것이다.

도 8은 비교예 2(서방정)의 pH 에 따른 용출시험 결과를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0048] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0049]

[0050] <실시예 1 내지 실시예 6> 아세브로필린을 포함하는 이중정의 제조

[0051] 서방부를 표 1 및 표 2의 조성으로 각각 혼합하고 툴리컴팩터를 사용하여 압축하여 건식과립을 형성하였다. 속방부를 표 1 및 표 2의 조성으로 1차 혼합까지 혼합하여 툴리컴팩터를 사용하여 압축하여 건식과립을 형성한 다음 2차 혼합물을 넣어 혼합하여 과립을 형성하였다. 서방부와 속방부의 제조된 과립들을 이중정무게로 타정하였다. 타정 후 표 1 및 표 2의 코팅기제를 이용하여 이중정 무게 대비 6% 코팅하였다.

표 1

[0052]

		성분	실시예 1	실시예 2	실시예 3	
			합량 (중량%)	합량 (중량%)	합량 (중량%)	
서방부 (SR)		아세브로필린	41.67	41.67	39.71	
		유당	4.76	4.76	9.85	
		카르나우바납 (Carnauba wax)	27.38	27.38	26.47	
		유드라짓	25.00	25.00	21.50	
		스테아린산 마그네슘	1.19	1.19	2.47	
		총 합량	100	100	100	
속방부 (IR)	1차 혼합	아세브로필린	13.89	13.89	25.00	
		유당	16.67	16.67	13.65	
		미결정셀룰로오스	16.67	16.67	12.31	
		전분글리코산나트륨	1.67	1.67	2.00	
		이산화규소	-	-	1.00	
		스테아린산마그네슘	-	-	1.00	
	2차 혼합	만니톨	44.44	44.44	38.88	
		전분글리코산나트륨	5.56	5.56	4.00	
		이산화규소	-	-	1.00	
		스테아린산마그네슘	1.11	1.11	1.15	
		총 합량	100	100	100	
		코팅기제	폴리비닐알코올	-	70	70
			폴리메타크릴레이트	-	30	30
			총 합량	-	100	100

표 2

[0053]

		성분	실시예 4	실시예 5	실시예 6
			합량 (중량%)	합량 (중량%)	합량 (중량%)
서방부 (SR)		아세브로필린	30.88	33.82	30.88
		유당	18.68	15.74	18.68
		카르나우바납 (Carnauba wax)	26.47	26.47	26.47
		유드라짓	21.50	21.50	21.50
		스테아린산 마그네슘	2.47	2.47	2.47
		총 합량	100	100	100

속방부 (IR)	1차 혼합	아세브로필린	36.54	32.69	36.54
		유당	13.65	13.65	13.65
		미결정셀룰로오스	12.31	12.31	12.31
		전분글리코산나트륨	2.00	2.00	2.00
		이산화규소	-	1.00	-
		스테아린산마그네슘	-	-	-
	2차 혼합	만니톨	30.35	33.19	30.35
		전분글리코산나트륨	4.00	4.00	4.00
		이산화규소	-	-	-
		스테아린산마그네슘	1.15	1.15	1.15
총 합량		100	100	100	
코팅기제	폴리비닐알코올	-	70	70	
	폴리메타크릴레이트	-	30	30	
	총 합량	-	100	100	

[0054]

-

[0055]

<비교예 1> 아세브로필린을 포함하는 속방정의 제조

[0056]

실포라제 캡슐(현대약품, 대한민국)을 사용하였다.

[0057]

<비교예 2> 아세브로필린을 포함하는 서방정의 제조

[0058]

표 3에 기재된 조성으로 혼합하고 롤리컴팩터를 사용하여 압축하여 건식과립을 형성하고, 타정기로 타정함으로써 서방성 정제를 제조하였다.

표 3

[0059]

		성분	비교예 2 합량(중량%)
서방부 (SR)		아세브로필린	41.67
		유당	4.76
		카르나우마납 (Carnauba wax)	27.38
		유드라짓	25.00
		스테아린산 마그네슘	1.19
		총 합량	100
속방부 (IR)	1차 혼합	아세브로필린	-
		유당	-
		미결정셀룰로오스	-
		전분글리코산나트륨	-
		이산화규소	-
		스테아린산마그네슘	-
	2차 혼합	만니톨	-
		전분글리코산나트륨	-
		이산화규소	-
		스테아린산마그네슘	-
총 합량		-	
코팅기제	폴리비닐알코올	-	
	폴리메타크릴레이트	-	
	총 합량	-	

[0060]

[0061]

<실험예> pH 1.2 및 pH6.8 에서의 용출 실험

[0062]

실시에 1 내지 실시예 6, 그리고 비교예 1 및 2의 제제에 대하여, 각각 대한약전 제2법인 패들 (paddle) 방법을

사용하여 pH 1.2 또는 pH6.8 의 용출액 900ml에서 37±0.5℃, 50rpm으로 용출 시험을 수행하였다. 시료채취 시간마다 용출액을 취해 0.2µm 필터로 여과하여 검액으로 하고 용출액을 취한 후에는 새로운 용출액을 동량 보정해 주었다. 시간마다 획득한 검액으로부터 활성성분의 용출률을 분석하였다. 용출률 분석은 HPLC를 사용하여 분석하였으며, 시간의 경과에 따른 용출률 시험 결과를 각각 표 4 내지 표 11, 그리고 도 1 내지 도 8에 나타내었다.

[0063] 실험 결과, 비교예 1 제제(속방정)의 경우 pH 1.2에서는 1시간 이내에 모든 약물이 용출되었고, pH 6.8에서는 2시간 이내에 90% 이상의 용출률을 나타내어, 1~2시간 내에 약물이 거의 용출되는 것으로 나타났다. 한편, 비교예 2 제제(서방정)의 경우 24시간까지 약물이 서서히 방출되었으나 pH 에 따른 용출의 차이가 비교적 크게 나타났다.

[0064] 반면, 본 발명의 이중정의 경우 단순히 서방정으로만 이루어진 경우에 비해 pH에 따른 용출률의 차이가 작게 나타나 용출 안정성이 매우 뛰어나함을 확인할 수 있었다. 뿐만 아니라, 본 발명의 이중정의 경우 단 기간 내에 아세브로필린이 다량으로 용출되고 12시간째에 이르러서도 높은 용출률을 유지하고 있어, 속방정의 속효성과 서방정의 지속성을 모두 갖추고 있음을 확인할 수 있었다.

[0065] 이와 같이, 본 발명의 약제학적 조성물은 독립적인 방출특성을 나타내는 속방부와 서방부를 가짐으로써 빠른 약효와 복용 편의성을 동시에 증대시킬 수 있으며, pH 변화에 대한 용출 안정성 또한 현저히 향상될 수 있어 개선된 치료효과를 기대할 수 있음을 알 수 있다.

표 4

[0066]

(단위:%)	0.25h	0.5h	1h	2h	4h	8h	12h	16h	18h	21h
실시예1 (pH6.8)	13.4	16.4	20.5	27.7	39.1	56.4	77.6	82.8	87.2	97.5
실시예1 (pH1.2)	18.3	24.2	35.6	45.6	60.1	74.4	81.6	86.5	91.2	96.5

표 5

[0067]

(단위:%)	0.25h	0.5h	1h	2h	4h	8h	12h	16h	18h	21h
실시예2 (pH6.8)	13.6	15.7	19.4	26.1	37.3	56.4	76.0	86.2	88.3	98.9
실시예2 (pH1.2)	11.2	16.8	23.7	36.3	51.6	68.4	77.6	84.0	88.9	98.4

표 6

[0068]

(단위:%)	0.25h	0.5h	1h	2h	4h	8h	12h	16h	18h	21h
실시예3 (pH6.8)	21.8	25.7	31.3	37.7	48.2	66.4	78.5	86.0	89.0	95.0
실시예3 (pH1.2)	16.0	23.5	35.1	50.7	69.5	84.5	88.6	95.2	97.0	99.2

표 7

[0069]

(단위:%)	0.25h	0.5h	1h	2h	4h	8h	12h	16h	18h	21h
실시예4 (pH6.8)	37.1	41.0	49.7	55.5	69.5	82.8	90.1	95.6	98.4	101.0
실시예4 (pH1.2)	37.0	43.2	66.0	75.6	74.3	95.8	98.0	99.8	100.0	101.1

표 8

[0070]

(단위:%)	0.25h	0.5h	1h	2h	4h	8h	12h	16h	18h	21h
실시예5 (pH6.8)	34.5	38.9	42.5	52.6	59.4	76.2	85.1	92.3	94.3	96.1
실시예5 (pH1.2)	26.2	34.1	45.6	61.4	79.8	91.6	95.4	97.2	98.5	98.6

표 9

[0071]

(단위:%)	0.25h	0.5h	1h	2h	4h	8h	12h	16h	18h	21h
실시예6 (pH6.8)	37.1	41.0	46.6	54.1	65.0	83.2	92.5	95.9	97.2	98.3
실시예6 (pH1.2)	32.2	41.6	52.2	63.6	81.1	92.3	97.3	97.3	97.4	97.6

표 10

[0072]

(단위:%)	0.25h	0.5h	1h	1.5h	2h	3h
비교예1 (pH6.8)	58.5	73.4	83.5	87.3	90.2	92.7
비교예1 (pH1.2)	80	93.5	101	101.6	101.5	101.9

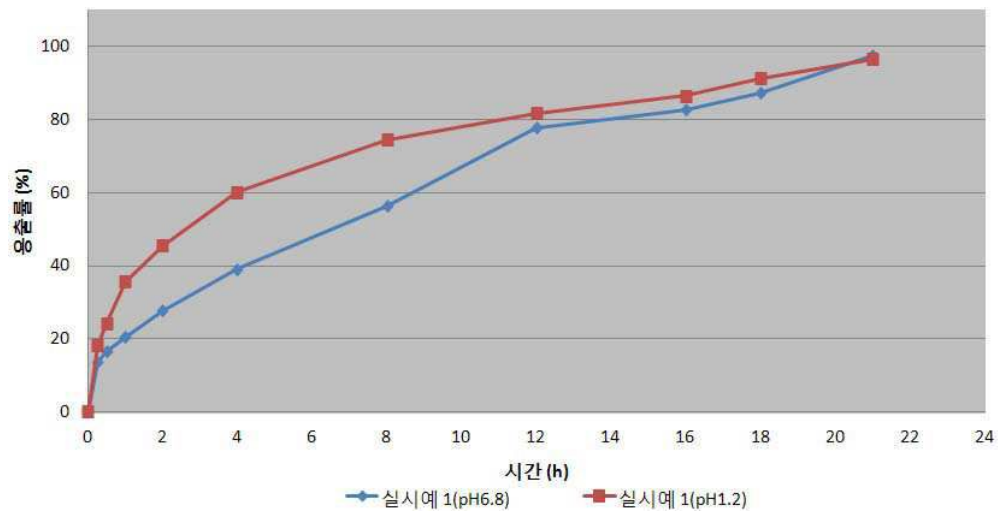
표 11

[0073]

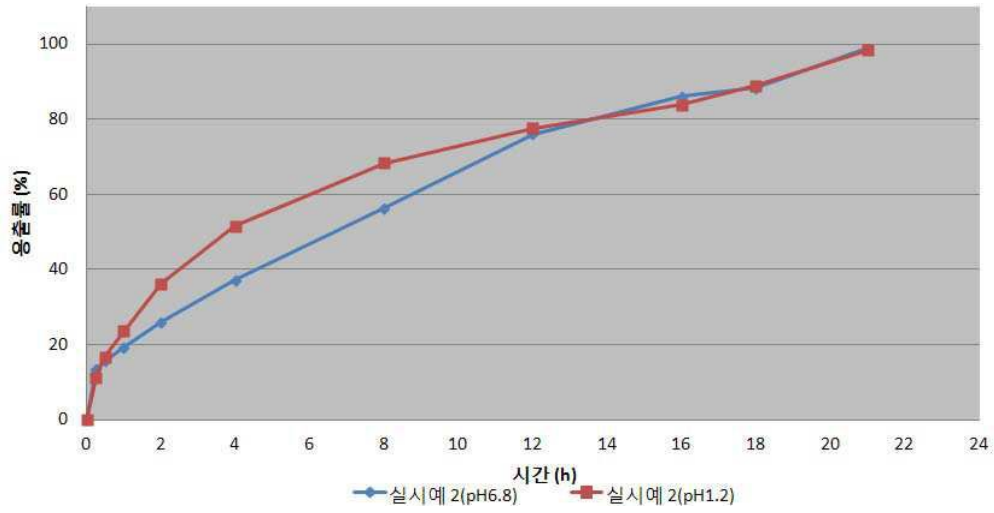
(단위:%)	0.25h	0.5h	1h	2h	4h	8h	12h	16h	18h	21h
비교예2 (pH6.8)	5.0	8.0	10.0	16.5	26.1	44.2	58.0	70.0	76.0	83.0
비교예2 (pH1.2)	6.3	9.9	15.0	27.6	47.5	73.0	83.0	88.0	92.0	97.0

도면

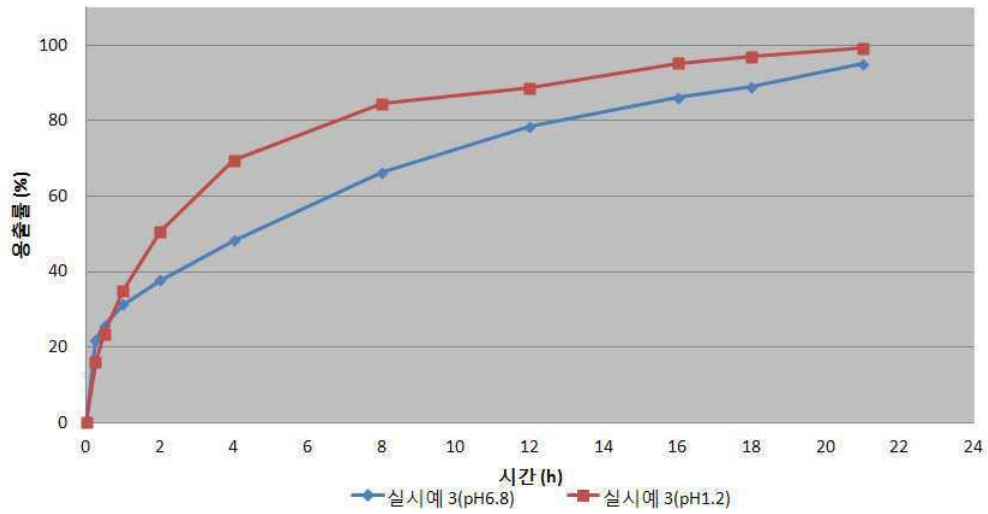
도면1



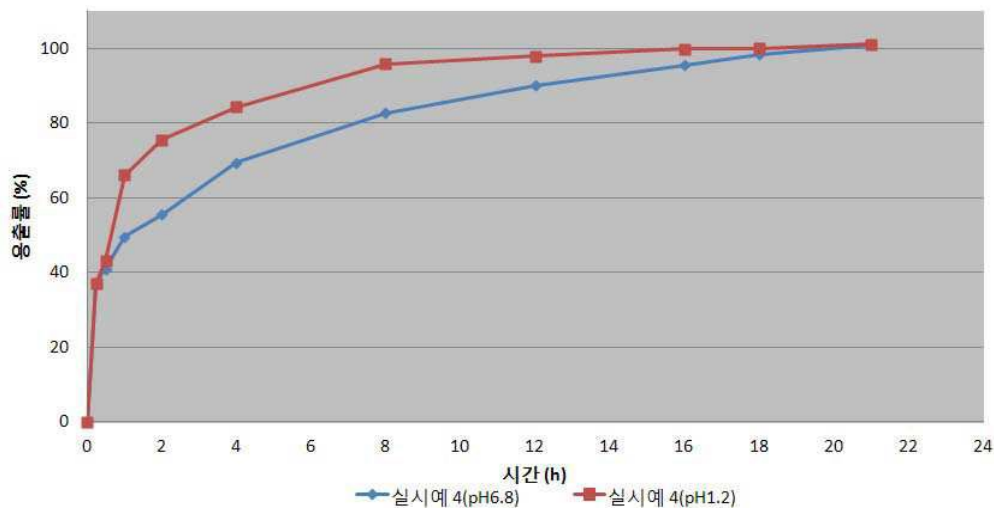
도면2



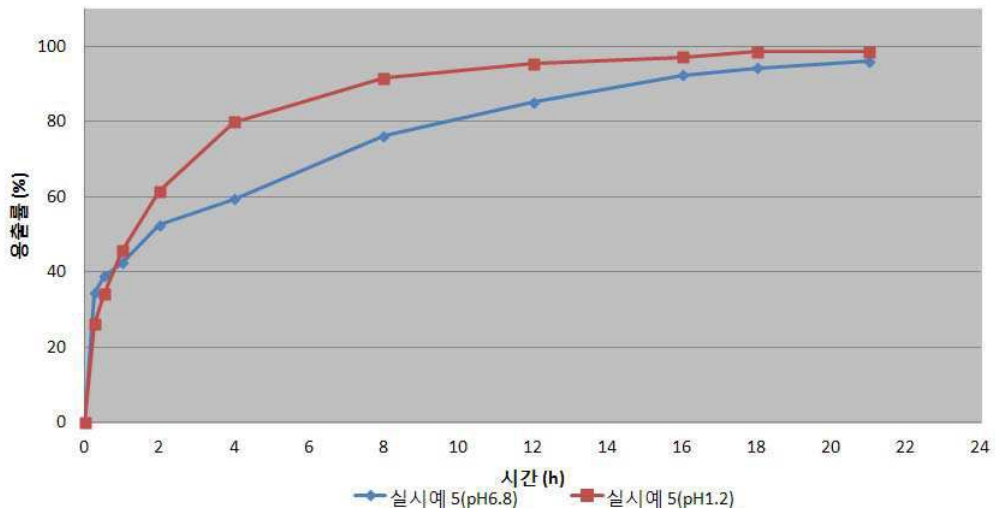
도면3



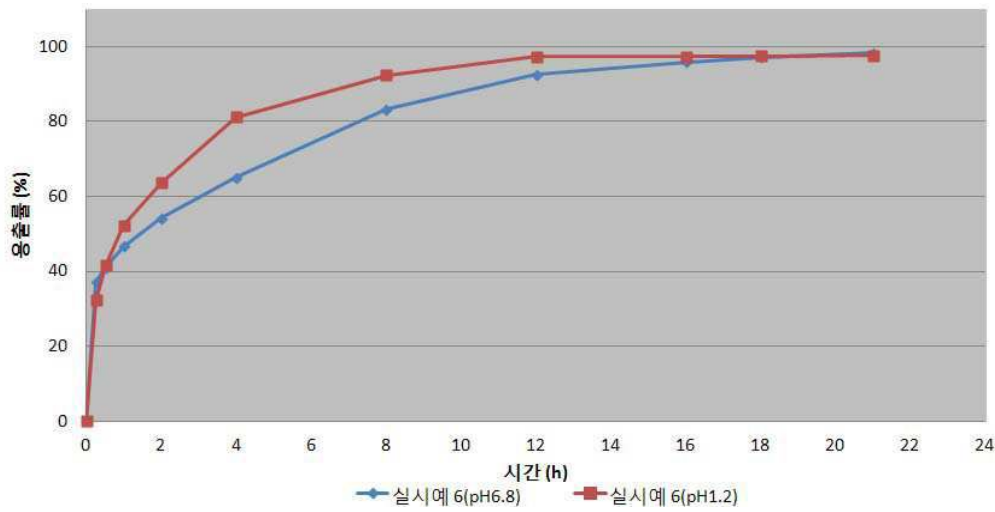
도면4



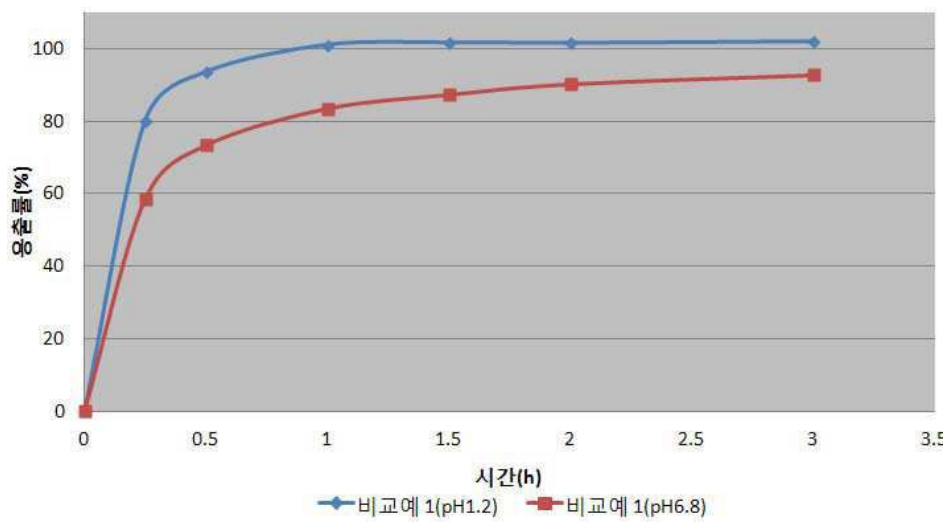
도면5



도면6



도면7



도면8

