(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0013157
(43) 공개일자 2013년02월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4709 (2006.01) *A61K 31/47* (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-0074618
(22) 출원일자 2011년07월27일
심사청구일자 2011년07월27일

(71) 출원인
조선대학교산학협력단
광주광역시 동구 서석동 375 조선대학교 내
(72) 발명자
최후균
광주광역시 동구 학소로 125, 3동 1408호 (학동, 평화맨션아파트)
전명관
서울특별시 강남구 논현로12길 17, 세원빌딩 501호 (개포동)
박준형
광주광역시 서구 금호동 진흥더블파크 101-1701
(74) 대리인
오국진

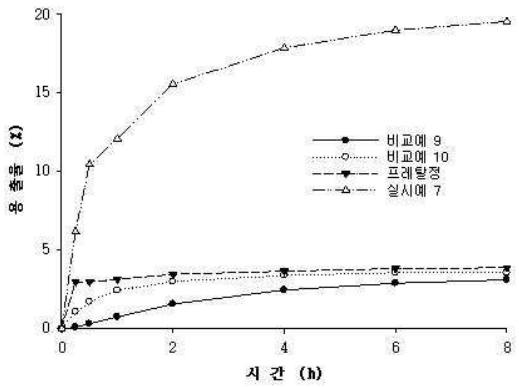
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 **실로스타졸을 함유하는 고체분산체 및 이를 포함하는 약학 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 실로스타졸과 폴리메타크릴레이트 공중합체와의 고체분산체로서, 수-난용성 약물인 실로스타졸의 용해도를 현저하게 증가시킨 고체분산체; 및 이를 함유한 약학 조성물을 제공한다. 상기 약학 조성물은 생리학적 수성 매질 중에서 초기부터 신속하게 실로스타졸을 방출시킴으로써 높은 생체이용률을 달성할 수 있으며, 따라서 복용량을 감소시킬 수 있으므로 높은 안전성을 기대할 수 있다.

대 표 도 - 도3



특허청구의 범위

청구항 1

실로스타졸과 폴리메타크릴레이트 공중합체와의 고체분산체.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 폴리메타크릴레이트 공중합체가 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체; 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트의 공중합체; 암모니오 메타크릴레이트 공중합체; 및 부틸 메타크릴레이트, (2-디메틸 아미노에틸) 메타크릴레이트, 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체로 이루어진 군으로부터 1 종 이상 선택된 공중합체인 것을 특징으로 하는 고체분산체.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 폴리메타크릴레이트 공중합체가 메타크릴산 1 중량부 및 메틸 메타크릴레이트 1 중량부의 공중합체; 메타크릴산 1 중량부 및 메틸 메타크릴레이트 2 중량부의 공중합체; 및 부틸 메타크릴레이트 1 중량부, (2-디메틸 아미노에틸) 메타크릴레이트 2 중량부, 및 메틸 메타크릴레이트 1 중량부의 공중합체로 이루어진 군으로부터 1 종 이상 선택된 공중합체인 것을 특징으로 하는 고체분산체.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 폴리메타크릴레이트 공중합체가 메타크릴산 1 중량부 및 메틸 메타크릴레이트 1 중량부의 공중합체와 메타크릴산 1 중량부 및 메틸 메타크릴레이트 2 중량부의 공중합체의 혼합물인 것을 특징으로 하는 고체분산체.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 실로스타졸과 상기 폴리메타크릴레이트 공중합체의 중량비가 1 : 0.5~20 인 것을 특징으로 하는 고체분산체.

청구항 6

제1항에 있어서, 히드록시프로필메틸셀룰로오즈; 폴리비닐피롤리돈; 크로스포비돈; 및 비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체로 이루어진 군으로부터 1 종 이상 선택된 중합체를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 고체분산체.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 중합체가 비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체인 것을 특징으로 하는 고체분산체.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 고체분산체 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 경구용 약학 조성물.

명 세 서

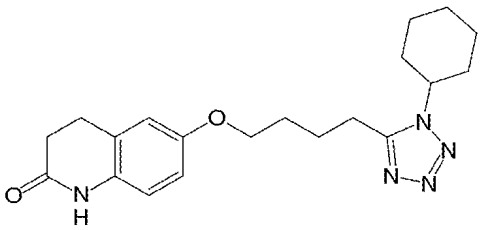
기 술 분 야

[0001] 본 발명은 실로스타졸을 함유하는 고체분산체 및 이를 포함하는 약학 조성물에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 실로스타졸과 폴리메타크릴레이트 공중합체와의 고체분산체로서, 수-난용성 약물인 실로스타졸의 용해도를 현저하게 증가시킨 고체분산체; 및 이를 함유한 약학 조성물에 관한 것이다. 상기 약학 조성물은 생리학적 수성 매질 중에서 초기부터 신속하게 실로스타졸을 방출시킴으로써 높은 생체이용률을 달성할 수 있으며, 따라서 복용량을 감소시킬 수 있으므로 높은 안전성(safety)을 기대할 수 있다.

배 경 기 술

[0002] 실로스타졸은 하기 화학식1의 구조를 가지며, 그의 화학명은 6-[4-(1-시클로헥실-1H-테트라졸-5-일)-부톡시]-3,4-디히드로-2(1H)퀴놀리논이다. 실로스타졸은 대표적인 세포 내 cAMP PDE(cyclic AMP phosphodiesterase)의 활성 저해제로서 혈소판 응집을 억제하고 혈관의 이완을 촉진하는 효능을 가지며, 항종양 작용, 항고혈압 작용, 소염 작용을 나타낸다. 따라서 항혈전제, 중추혈액순환개선제, 항염제, 항종양제, 혈압강하제, 항천식제로 널리 이용되며 뇌경색의 예방 및 치료, 뇌 순환 개선에도 이용된다.

[0003] <화학식 1>

[0004] 

[0005] 한편, 실로스타졸은 수용액에서의 용해도가 3.34 ㎍/mL이고, 옥탄올/물의 분배계수가 약 200인 대표적인 수-난용성 약물로서, BCS (Biopharmaceutics Classification System) Class II, 즉 낮은 용해도와 높은 투과도를 갖는 약물 군으로 분류되는 약물이다. 따라서, 실로스타졸의 수-난용성으로 인한 수성 매질, 특히 생리학적 수성 매질 중에서의 낮은 용출률을 개선하기 위한 제제학적 방법이 당업계에 요구되고 있다.

[0006] 예를 들어, 미국특허 제6,388,080호는, 실로스타졸 원료 자체((API)의 물리화학적 성질을 개선하기 위한, 다양한 결정다형 형태 및 무정형 형태를 개시한 바 있다. 그러나, 이는 제제화에 앞서 실로스타졸 원료 자체를 승온/냉각 등의 복잡한 처리를 필요로 하므로, 생산 현장에서 적용하기 곤란하다.

[0007] 실로스타졸의 수-난용성 성질을 개선하기 위한 제제학적인 방법으로서, Patel와 Rajput 등은 사이클로덱스트린을 이용한 포접 화합물의 제조를 개시한 바 있으나(Patel, S. G. and Rajput, S. J. (2009) Enhancement of oral bioavailability of cilostazol by forming its inclusion complexes, AAPS PharmSciTech. 10(2), 660-669), 실로스타졸의 용출율이 원료물질의 2배 정도에 불과하여 여전히 만족스럽지 못하다.

[0008] 또한, 대한민국 특허공개 제10-2009-0122344호는 실로스타졸의 젖음성 향상을 위하여 라우릴 황산 나트륨 등의 가용화제와 실로스타졸을 고체분산 과립으로 제조한 후, 이를 히드록시프로필메틸셀룰로오스 등의 침식성 하이드로겔 형성물질에 분산시킨 실로스타졸 제어방출 제제를 개시한 바 있다. 그러나, 대한민국 특허공개 제10-2009-0122344호는 젖음성 향상 즉, 약물의 방출 속도 조절을 위해 고체분산 과립 형태를 설계하고 있어, 실로스타졸의 근본적인 수-난용성 성질의 개선에는 한계가 있다.

[0009] 기타, 대한민국 특허공개 제10-2010-0027337호 및 대한민국 특허공개 제10-2007-0024254호는 히드록시프로필메틸셀룰로오즈 등을 방출제어제로 사용한 서방성 정제(sustained-release tablet)를 개시하고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명자들은 실로스타졸의 용해도를 증가시킬 수 있는 방법을 개발하고자 다양한 제제학적 방법을 시도하였으며, 그 결과 실로스타졸을 특정 공중합체 즉, 폴리메타크릴레이트 공중합체를 사용하여 고체분산체 형태로 제조하였을 때, 생리학적 수성 매질(예를 들어, pH6.8의 수성완충액) 중에서의 용해도를 최대 14배 이상으로 증가시킬 수 있다는 것을 발견하였다. 또한, 상기와 같이 얻어진 고체분산체로 제제화된 약학 조성물은 생리학적 수성 매질 중에서 초기부터 신속하게 실로스타졸을 방출시킴으로써 높은 생체이용률을 달성할 수 있으며, 따라서 복용량을 감소시킬 수 있으므로 높은 안전성(safety)을 기대할 수 있다는 것을 발견하였다.

[0011] 따라서, 본 발명은 높은 용해도를 갖는, 실로스타졸과 폴리메타크릴레이트 공중합체와의 고체분산체를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0012] 또한, 본 발명은 상기 고체분산체를 포함하는 경구용 약학 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0013] 본 발명의 일 태양에 따라, 실로스타졸과 폴리메타크릴레이트 공중합체와의 고체분산체가 제공된다.

[0014] 상기 폴리메타크릴레이트 공중합체는 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체; 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트의 공중합체; 암모니오 메타크릴레이트 공중합체; 및 부틸 메타크릴레이트, (2-디메틸 아미노에틸) 메타크릴레이트, 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체로 이루어진 군으로부터 1 종 이상 선택될 수 있다. 바람직하게는 상기 폴리메타크릴레이트 공중합체는 메타크릴산 1 중량부 및 메틸 메타크릴레이트 1 중량부의 공중합체; 메타크릴산 1 중량부 및 메틸 메타크릴레이트 2 중량부의 공중합체; 및 부틸 메타크릴레이트 1 중량부, (2-디메틸 아미노에틸) 메타크릴레이트 2 중량부, 및 메틸 메타크릴레이트 1 중량부의 공중합체로 이루어진 군으로부터 1 종 이상 선택될 수 있으며, 더욱 바람직하게는 메타크릴산 1 중량부 및 메틸 메타크릴레이트 1 중량부의 공중합체와 메타크릴산 1 중량부 및 메틸 메타크릴레이트 2 중량부의 공중합체의 혼합물일 수 있다. 본 발명에 따른 고체분산체에 있어서, 상기 실로스타졸과 상기 폴리메타크릴레이트 공중합체의 중량비는 1 : 0.5~20 의 범위일 수 있다.

[0015] 본 발명의 고체분산체는 히드록시프로필메틸셀룰로오즈; 폴리비닐피롤리돈; 크로스포비돈; 및 비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체로 이루어진 군으로부터 1 종 이상 선택된 중합체를 추가로 포함할 수 있으며, 바람직하게는 비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체를 추가로 포함할 수 있다.

[0016] 본 발명의 다른 태양에 따라, 상기 고체분산체 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 경구용 약학 조성물이 제공된다.

발명의 효과

[0017] 본 발명에 따른 실로스타졸 함유 고체분산체는 생리학적 수성 매질(예를 들어, pH6.8의 수성완충액) 중에서의 실로스타졸의 용해도를 최대 14배 이상으로 증가시킬 수 있다. 또한, 상기 고체분산체는 장기간 보관하더라도 고체분산체 내의 실로스타졸이 결정형으로 전혀 변화되지 않고 무정형 형태를 유지함으로써, 우수한 안정성을 나타낸다. 특히, 상기 고체분산체를 함유하는 경구용 약학 조성물은 생리학적 수성 매질 중에서 초기부터 신속하게 실로스타졸을 방출시킴으로써 높은 생체이용률을 달성할 수 있으며, 따라서 복용량을 감소시킬 수 있으므로 높은 안전성(safety)을 기대할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은 본 발명에 따른 고체분산체(실시예 5), 물리적 혼합물(비교예 1) 및 실로스타졸 원료 분말의 DSC를 이용한 열적 특성을 평가한 결과이다.

도 2는 본 발명에 따른 고체분산체(실시예 5)를 1개월, 2개월, 5개월, 6개월 동안 실온에서 보관하면서, DSC를 이용하여 흡열 피크의 변화를 측정한 결과이다.

도 3은 본 발명에 따른 고체분산체로부터 제조된 정제(실시예 7), 물리적 혼합물로부터 제조된 정제(비교예 9), 라우릴 황산 나트륨-함유 고체분산체로부터 제조된 정제(비교예 10), 및 시판제제("프레탈 정(실로스타졸: 100 mg)", 한국 오츠카 제약)에 대한, 생리학적 수성매질 중에서의 용출시험 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 본 발명은 실로스타졸과 폴리메타크릴레이트 공중합체와의 고체분산체를 제공한다.

[0020] 본 발명에 의해 실로스타졸이 폴리메타크릴레이트 공중합체와 고체분산체를 형성할 수 있다는 것이 밝혀졌으며, 또한, 고체분산체 내의 실로스타졸이 결정형으로 전혀 변화되지 않고 무정형 형태를 안정적으로 유지한다는 것이 밝혀졌다. 특히, 상기 고체분산체는 생리학적 수성 매질(예를 들어, pH6.8의 수성완충액) 중에서의 실로스타졸의 용해도를 최대 14배 이상으로 증가시킬 수 있다.

[0021] 본 명세서에서 상기 "고체분산체(solid dispersion)"이라 함은 실로스타졸이 무정형 형태로, 폴리메타크릴레이트 공중합체에 골고루 분산된 형태를 말하며, 실로스타졸과 폴리메타크릴레이트 공중합체의 단순 혼합물(mixture)와는 구분된다. 상기 고체분산체는 통상의 고체분산체 제조방법, 예를 들어 용융법 또는 용매증발법 등의 방법을 사용하여 제조할 수 있으며, 바람직하게는 용매증발법에 의해 제조할 수 있다. 상기 용매증발법에 의한 고체분산체의 제조는 실로스타졸과 폴리메타크릴레이트 공중합체를 적절한 용매, 예를 들어 메탄올 등의 유기용매에 용해시킨 후, 분무건조 등의 방법으로 건조시켜 수행될 수 있다.

[0022] 본 발명에 있어서, 상기 실로스타졸은 약학적으로 허용가능한 염의 형태일 수 있으며, 본 명세서에서 별도로 언급하지 않는 한 "실로스타졸"이라 함은 실로스타졸뿐만 아니라 실로스타졸의 약학적으로 허용가능한 염을 포함

한다. 본 발명에 따른 고체분산체에 있어서, 상기 실로스타졸은 치료학적으로 유효한 양(therapeutically effective amount)으로 사용될 수 있으며, 예를 들어 단위 제형(즉, 상기 고체분산체를 함유하는 경구용 약학 조성물) 당 25 내지 200 mg의 범위로 사용될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 본 발명에 따른 고체분산체를 사용하여 제제화된 약학 조성물은 초기부터 신속하게 실로스타졸을 방출시킴으로써 높은 생체이용률을 달성할 수 있으므로, 낮은 투여량(즉, 단위제형 당 낮은 함량)으로도 종래의 제제와 동일한 수준의 생체이용률을 나타낼 수 있다. 당업자는 원하는 수준의 생체이용률을 고려하여, 본 발명에 따른 고체분산체 및 이를 포함하는 약학 조성물에 사용되는 실로스타졸의 사용량을 용이하게 결정할 수 있을 것이다.

[0023] 상기 폴리메타크릴레이트 공중합체는 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체(copolymer of methacrylic acid and methyl methacrylate); 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트의 공중합체(copolymer of methacrylic acid and ethyl acrylate); 암모니오 메타크릴레이트 공중합체(ammonio methacrylate copolymer); 및 부틸 메타크릴레이트, (2-디메틸 아미노에틸) 메타크릴레이트, 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체(copolymer of butyl methacrylate, (2-dimethyl aminoethyl) methacrylate, and methyl methacrylate)로 이루어진 군으로부터 1 종 이상 선택될 수 있다. 바람직하게는 상기 폴리메타크릴레이트 공중합체는 메타크릴산 1 중량부 및 메틸 메타크릴레이트 1 중량부의 공중합체[예를 들어, 유드라짓™ L100(Eudragit™ L100) 등]; 메타크릴산 1 중량부 및 메틸 메타크릴레이트 2 중량부의 공중합체[예를 들어, 유드라짓™ S100(Eudragit™ S100) 등]; 및 부틸 메타크릴레이트 1 중량부, (2-디메틸 아미노에틸) 메타크릴레이트 2 중량부, 및 메틸 메타크릴레이트 1 중량부의 공중합체[예를 들어, 유드라짓™ E100(Eudragit™ E100) 등]로 이루어진 군으로부터 1 종 이상 선택될 수 있다. 더욱 바람직하게는 상기 폴리메타크릴레이트 공중합체는 메타크릴산 1 중량부 및 메틸 메타크릴레이트 1 중량부의 공중합체[예를 들어, 유드라짓™ L100(Eudragit™ L100) 등]와 메타크릴산 1 중량부 및 메틸 메타크릴레이트 2 중량부의 공중합체[예를 들어, 유드라짓™ E100(Eudragit™ E100) 등]의 혼합물일 수 있으며, 상기 혼합비(중량비)는 1 : 0.5~1.5, 바람직하게는 약 1 : 1의 범위일 수 있다.

[0024] 본 발명에 따른 고체분산체에 있어서, 상기 실로스타졸과 상기 폴리메타크릴레이트 공중합체의 중량비는 1 : 0.5~20, 바람직하게는 1 : 2~10 의 범위일 수 있다. 실로스타졸 1 중량부에 대하여 폴리메타크릴레이트 공중합체의 중량이 0.5 중량부 미만일 경우에는, 실로스타졸의 용해도 향상을 기대하기 곤란하고, 20 중량부를 초과할 경우에는 얻어지는 제제(고체분산체 및 이를 함유하는 약학 조성물)의 크기 및 양이 너무 많아 환자의 복약 순응도가 저하될 수 있다.

[0025] 본 발명의 고체분산체는 또한 필요에 따라 실로스타졸의 용해도 향상에 기여할 수 있는 추가의 중합체를 포함할 수 있다. 즉, 본 발명의 고체분산체는 상기 폴리메타크릴레이트 공중합체에 추가하여 히드록시프로필메틸셀룰로오즈; 폴리비닐피롤리돈; 크로스포비돈; 및 비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체로 이루어진 군으로부터 1 종 이상 선택된 중합체를 추가로 포함할 수 있으며, 바람직하게는 비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체를 추가로 포함할 수 있다. 상기 추가의 중합체의 사용량은 실로스타졸 1 중량부에 대하여 1 : 0.5~10, 바람직하게는 1 : 1~5 의 범위일 수 있다.

[0026] 본 발명은 또한 상기 고체분산체 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 경구용 약학 조성물을 제공한다. 상기 경구용 약학 조성물의 형태는 과립제, 캅셀제, 정제 등의 고형 제형(solid dosage form)을 포함하며, 바람직하게는 정제 형태일 수 있다.

[0027] 상기 약학적으로 허용가능한 첨가제는 제제학 분야에서 통상적으로 사용되는 부형제(희석제), 붕해제, 결합제, 활택제 등을 포함한다.

[0028] 예를 들어, 상기 부형제(희석제)는 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 히드록시에칠셀룰로오스, 호화전분, 합성규산알루미늄, 프탈산히드록시프로필메칠셀룰로오스, 폴리옥실40경화피마자유, 폴리에틸렌글리콜 6000, 폴리에틸렌글리콜 4000, 폴록사머, 포비돈, 포도당, 펙틴, 탈크, 탄산수소나트륨, 탄산마그네슘, 탄산나트륨, 크로스포비돈, 크로스카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 코포비돈, 카올린, 카르복시메칠셀룰로오스칼슘, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 카르복시메칠셀룰로오스, 침강탄산칼슘, 전호화전분, 전분글리콘산나트륨, 전분, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 자일리톨, 자당지방에스테르, 인산칼슘, 인산수소칼슘, 이산화규소, 유당, 옥수수전분, 에칠셀룰로오스, D-소르비톨, 셀락토오스, 산화폴리에칠렌, 산화마그네슘, 산탄검, 베타-시클로덱스트린, 백당, 미결정셀룰로오스, D-만니톨, 루디프레스, 덱스트린, 글리세릴베헤네이트, 규산알루민산마그네슘, 규산마그네슘, 구연산, 경질무수규산 또는 결정셀룰로오스로 등을 포함한다.

[0029] 상기 붕해제는 크로스포비돈, 전분글리콘산나트륨(sodium starch glycolate), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스(low-substituted hydroxypropyl cellulose), 카르복시메칠셀룰로오스칼슘(carboxymethylcellulose calcium), 카르복시메칠셀룰로오스나트륨(carboxymethylcellulose sodium), 크로스카르복시메칠셀룰로오스나트륨(cross-linked carboxymethylcellulose sodium), 미결정셀룰로오스(microcrystalline cellulose), 글루콘산나트륨(sodium gluconate), 결정셀룰로오스(crystalline cellulose), 히드록시프로필셀룰로오스, 호화전분(gelatinized starch), 폴리에칠렌글리콜 6000, 포비돈(povidone) 등을 포함한다.

[0030] 상기 결합제는 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 히드록시에칠셀룰로오스, 호화전분, 프탈산히드록시프로필메칠셀룰로오스(hydroxypropylmethylcellulose phthalate), 폴리에칠렌글리콜 6000, 폴리에칠렌글리콜 4000, 폴리비닐알코올, 폴록사머, 포비돈, 크로스포비돈, 크로스카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 코포비돈, 카르복시메칠셀룰로오스칼슘, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 카르복시메칠셀룰로오스, 젤라틴, 전호화전분(pregelatinized starch), 전분글리콘산나트륨, 전분, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 옥수수전분, 에칠셀룰로오스, 아라비아고무, 백당, 미결정셀룰로오스, 메타아크릴산공중합체(methacrylic acid copolymer), 메칠셀룰로오스, 메글루민(meglumine), 만니톨, 꿀(honey), 글리세린, 또는 결정셀룰로오스 등을 포함한다.

[0031] 상기 활택제는 스테아린산마그네슘, 스테아린산, 탈크, 합성규산알루미늄, 푸마르산스테아릴나트륨(sodium stearyl fumarate), 카올린(Kaolin), 이산화규소, 실리콘액 350 센티스톡스(silicone fluid 350 centistokes), 시메치콘(simethicone), 규산마그네슘(magnesium silicate), 또는 경질무수규산 등을 포함한다.

[0032] 또한, 필요한 경우, 본 발명의 약학 조성물은 이산화티탄, 산화철, 탄산마그네슘, 황산칼슘, 산화마그네슘, 수산화마그네슘 또는 알루미늄레이크 (aluminium lake) 등의 착색제를 함유할 수 있다.

[0033] 이하, 본 발명을 실시예 및 시험예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나 이들 실시예 및 시험예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예 및 시험예에 한정되는 것은 아니다.

[0034] **실시예 1 내지 6. 실로스타졸을 함유하는 고체분산체의 제조**

[0035] 하기 표 2에 나타낸 성분 및 함량으로 고체분산체를 제조하였다. 즉, 각각의 성분을 메탄올에 용해시킨 후, 얻어진 용액을 분무 건조기(Buchi, B-290)를 이용하여 분무건조하여 고체분산체를 제조하였다. 상기 분무건조기의 조건은 다음 표 1과 같다.

표 1

[0036]

	조건
흡입 온도 (Inlet temp.) (℃)	75
분사 유량 (Spray flow) (l/h)	538
공급 유량 (Feed flow) (ml/min)	1.5
흡입기 (Aspirator) (%)	75
노즐 직경 (mm)	0.7

표 2

[0037]

성분	실시예 (mg)					
	1	2	3	4	5	6
실로스타졸	10	10	10	10	10	10
메타크릴산-메틸 메타크릴레이트 (1:1) 공중합체 (Eudragit™ L100, Degussa사)	50			25	25	
메타크릴산-메틸 메타크릴레이트 (1:2) 공중합체 (Eudragit™ S100, Degussa사)		50			25	25
부틸 메타크릴레이트, (2-디메틸 아미노에틸) 메타크릴레이트, 및 메틸 메타크릴레이트 (1:2:1) 공중합체 [Eudragit™ E100, Degussa사)			50			

비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체 (Kollidon VA64, BASF사)				25		25
메탄올 (mL)	10	10	10	10	10	10
총 중량	60	60	60	60	60	60

[0038] **비교예 1. 물리적 혼합물의 제조**

[0039] 본 발명의 고체분산체와 용해도를 비교하기 위해, 실시예 5와 동일한 비율로 실로스타졸과 Eudragit™L100 (Degussa사) 및 Eudragit™S100 (Degussa사)의 혼합물을 제조하였다.

[0040] **비교예 2 내지 8.**

[0041] 수용성 중합체인 히드록시프로필메틸셀룰로오즈, 카르보폴 971NF, 폴리비닐피롤리돈 K30, 폴리비닐피롤리돈 K90, 비닐피롤리돈 비닐아세테이트 공중합체(콜리돈 VA64), 폴리비닐아세테이트, 폴리에틸렌글리콜 3400 등을 사용하여 실시예 1 내지 6과 동일한 방법으로, 하기 표 3의 성분 및 함량으로, 고체분산체를 제조하였다.

표 3

[0042]

성분	비교예 (mg)						
	2	3	4	5	6	7	8
실로스타졸	10	10	10	10	10	10	10
히드록시프로필메틸셀룰로오즈	50						
카르보폴 971NF		50					
폴리비닐피롤리돈 K30			50				
폴리비닐피롤리돈 K90				50			
비닐피롤리돈 비닐아세테이트 공중합체 (콜리돈 VA64)					50		
폴리비닐아세테이트						50	
폴리에틸렌글리콜 3400							50
메탄올(mL)	10	10	10	10	10	10	10
총 중량	60	60	60	60	60	60	60

[0043] **시험예 1. 용해도 시험**

[0044] 실시예 1 내지 6, 비교예 1 내지 8에서 제조한 고체분산체 및 물리적 혼합물의 수성매질에서의 용해도를 평가하였다. 상기 수성매질로는 생리학적 수성매질인 pH 6.8 인산 완충액을 사용하였다. 구체적으로는, 1 mg의 실로스타졸을 포함하는 양의 시료를 1 mL의 pH 6.8 인산 완충액에 넣고, 상온에서 24시간 동안 교반한 후 여과한 다음, 고속 액체크로마토그래피법으로 정량하였다. 상기 정량분석은 각각 3개의 시료(n=3)를 사용하였으며, 고속 액체크로마토그래피 분석조건은 다음과 같다.

[0045] <분석법: 고속 액체크로마토그래피법>

[0046] 컬럼: Gemini 5μ c18

[0047] 이동상: 물/아세토니트릴 = 45/55 (v/v)

[0048] 주입량: 20 μL

[0049] 유속: 1 mL/min

[0050] 검출기: 254 nm

[0051] 컬럼 온도: 25 ℃

[0052] 상기와 같이 분석한, 생리학적 수성매질 중에서의 각 시료의 용해도는 하기 표 4와 같다.

표 4

[0053]

시료	용해도 (㎍/mL)
실시예 1	29.05±2.25
실시예 2	25.34±3.46
실시예 3	25.23±3.38
실시예 4	25.71±0.50
실시예 5	45.91±2.70
실시예 6	32.97±3.18
비교예 1	4.97±0.03
비교예 2	10.09±1.36
비교예 3	6.32±0.49
비교예 4	5.70±0.06
비교예 5	7.48±0.30
비교예 6	10.34±1.04
비교예 7	3.77±0.10
비교예 8	5.88±0.67
실로스타졸 원료	3.23±0.20

[0054] 상기 표 4의 결과로부터 알 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따라 얻어진 고체분산체는 모두 실로스타졸의 용해도를 현저하게 증가시켰으며, 특히 메타크릴산 1 중량부 및 메틸 메타크릴레이트 1 중량부의 공중합체(Eudragit™L100)와 메타크릴산 1 중량부 및 메틸 메타크릴레이트 2 중량부의 공중합체(Eudragit™S100)의 혼합물을 사용하여 제조한 고체분산체는 실로스타졸 원료(분말)에 비하여 약 14배 이상의 높은 용해도를 나타내었다. 반면에, 다른 수용성 중합체인 히드록시프로필메틸셀룰로오즈, 카르보폴 971NF, 폴리비닐피롤리돈 K30, 폴리비닐피롤리돈 K90, 비닐피롤리돈 비닐아세테이트 공중합체(콜리돈 VA64), 폴리비닐아세테이트, 폴리에틸렌글리콜 3400 등을 사용하여 제조한 고체분산체는 3.77 내지 10.34 ㎍/mL에 불과한 용해도를 나타내었다.

[0055] **시험예 2. 고체분산체의 열적 특성 평가**

[0056] 실시예 5의 고체분산체, 비교예 1의 물리적 혼합물, 및 실로스타졸 원료(분말)을 대상으로 열분석 장치인 DSC(Differential Scanning Calorimeter)를 이용하여 흡열 피크의 변화를 측정하였으며, 그 결과는 도 1과 같다.

[0057] 도 1에서 알 수 있는 바와 같이, 물리적 혼합물(비교예 1) 및 실로스타졸 원료와 달리, 본 발명에 따라 제조한 고체분산체(실시예 5)는 실로스타졸의 녹는점인 159.6 ℃부근에서 흡열 피크가 나타나지 않았으며, 이는 상기 고체분산체 내에서 실로스타졸이 무정형 형태로 존재한다는 것을 나타낸다.

[0058] **시험예 3. 안정성 평가**

[0059] 실시예 5의 고체분산체를 1개월, 2개월, 5개월, 6개월 동안 실온에서 보관하면서, 시험예 2와 동일한 방법으로 DSC를 이용하여 흡열 피크의 변화를 측정하였으며, 그 결과는 도 2와 같다. 도 2의 결과로부터, 본 발명에 따라 제조한 고체분산체는 장기간 보관시에도 실로스타졸이 결정형으로 전환되지 않고 무정형 상태를 안정적으로 유지함을 알 수 있다.

[0060] **실시예 7 내지 14. 정제 형태의 약학조성물의 제조**

[0061] 하기 표 5의 성분 및 함량으로 정제를 제조하였다. 표 5의 함량은 1정당 함량을 나타낸다. 즉, 실시예 5에서 제조된 고체분산체 및 각각의 첨가제를 혼합한 후, 단발타정기로 타정하여 정제를 제조하였다.

표 5

[0062]

성분	실시예 (mg)							
	7	8	9	10	11	12	13	14

실시예 5의 고체분산체	600	600	600	600	600	600	600	600
미결정셀룰로오스	196	156	156	156	156	156	156	156
알긴산 나트륨	-	40	-	-	-	-	-	-
히드록시프로필메틸셀룰로오즈	-	-	40	-	-	-	-	-
히드록시메틸셀룰로오즈	-	-	-	40	-	-	-	-
메틸셀룰로오즈	-	-	-	-	40	-	-	-
폴리에틸렌글리콜	-	-	-	-	-	40	-	-
포비돈 K-90	-	-	-	-	-	-	40	-
폴리비닐알코올	-	-	-	-	-	-	-	40
스테아린산 마그네슘	4	4	4	4	4	4	4	4
총중량	800	800	800	800	800	800	800	800

[0063] **비교예 9. 물리적 혼합물을 사용한 정제의 제조**

[0064] 비교예 1에서 얻어진 물리적 혼합물을 사용하여 실시예 7과 동일한 방법으로 정제를 제조하여, 하기 시험예 4의 용출시험을 수행하였다.

[0065] **비교예 10. 라우릴 황산 나트륨-함유 고체분산체를 함유한 정제의 제조**

[0066] 대한민국 특허공개 제10-2009-0122344호의 실시예 10과 동일한 방법으로, 라우릴 황산 나트륨을 사용하여 제조한 고체분산체를 함유한 정제(실로스타졸 함량: 100 mg)를 제조하였다.

[0067] **시험예 4. 용출 시험**

[0068] 실시예 7의 정제, 비교예 9의 정제, 비교예 10의 정제, 및 시판제제("프레탈 정(실로스타졸: 100 mg)", 한국 오츠카 제약)에 대하여, 생리학적 수성매질 중에서 다음과 같은 조건으로 용출시험을 수행하였다.

[0069] <용출 시험 조건>

[0070] 용출시험장치: DST-810 (Labfine Inc.)

[0071] 용출액: pH 6.8 인산 완충액, 500 mL

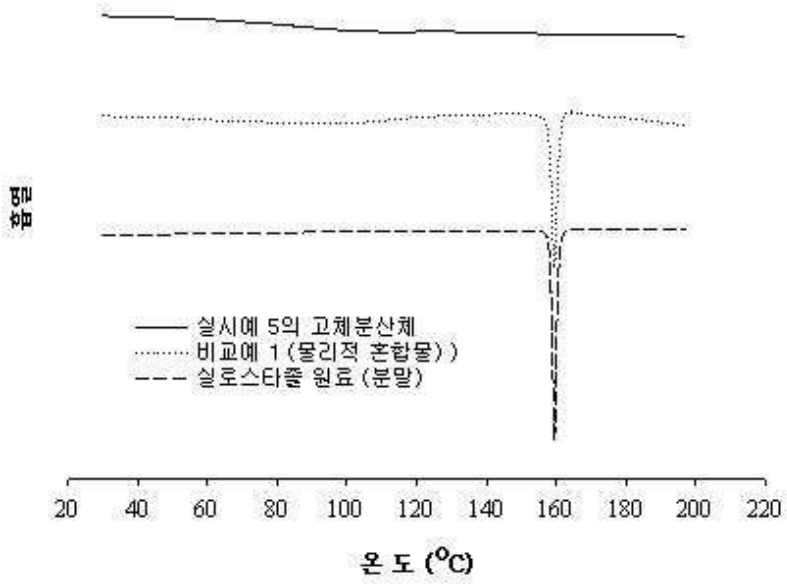
[0072] 용출액의 온도: 37±0.5 ℃

[0073] 패들 속도: 75 rpm

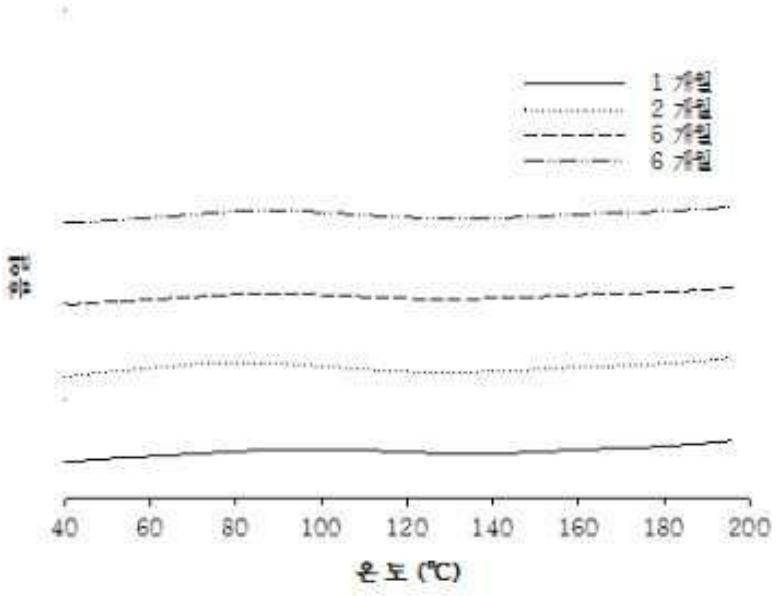
[0074] 상기와 같이 수행한 용출시험 결과는 도 3과 같다. 도 3의 결과로부터, 본 발명에 따라 고체분산체로부터 얻어진 정제(실시예 7)는 다른 제제에 비하여 현저히 우수한 용출율을 나타내었다. 계면활성제를 함유하고 있지 않은 생리학적 수성매질을 용출액으로 사용하였을 때, 본 발명에 따라 얻어진 정제는 종래의 제제에 비하여 적어도 4배 이상의 현저히 우수한 용출율을 나타내었다. 이에 반하여, 라우릴 황산 나트륨을 사용하여 제조한 고체분산체를 함유한 정제(실로스타졸 함량: 100 mg)는 계면활성제를 함유하고 있지 않은 생리학적 수성매질을 용출액으로 사용할 경우, 용출율 개선효과가 거의 나타나지 않았다. 따라서, 본 발명에 따른 정제는 약물의 복용량(즉, 제제 중 함량)을 감소시키더라도, 인체에 투여될 경우 신속한 약효 발휘 및 동등 이상의 생체이용률 달성을 기대할 수 있다.

도면

도면1


흡열
실시예 5의 고체분산체
비교예 1 (물리적 혼합물))
실로스타졸 원료 (분말)
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
온 도 (°C)

도면2


1 개월
2 개월
5 개월
6 개월
흡열
40
60
80
100
120
140
160
180
200
온 도 (℃)

도면3

