

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

(43) 국제공개일
2018년 5월 31일 (31.05.2018) WIPO | PCT

WO 2018/097629 A1

(51) 국제특허분류:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2017/013447

(22) 국제출원일:

2017년 11월 23일 (23.11.2017)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2016-0157714 2016년 11월 24일 (24.11.2016) KR

(71) 출원인: 에스케이케미칼 주식회사 (SK CHEMICALS CO., LTD.) [KR/KR]; 13494 경기도 성남시 분당구 판교로 310, Gyeonggi-do (KR).

(72) 발명자: 김관영 (KIM, Gwan-young); 07292 서울시 영등포구 당산로 68, 102동 1801호, Seoul (KR). 조경아 (CHO, Kyoung A); 05680 서울시 송파구 가락로5길 3-48, 401호, Seoul (KR). 신호철 (SHIN, Ho Chul);

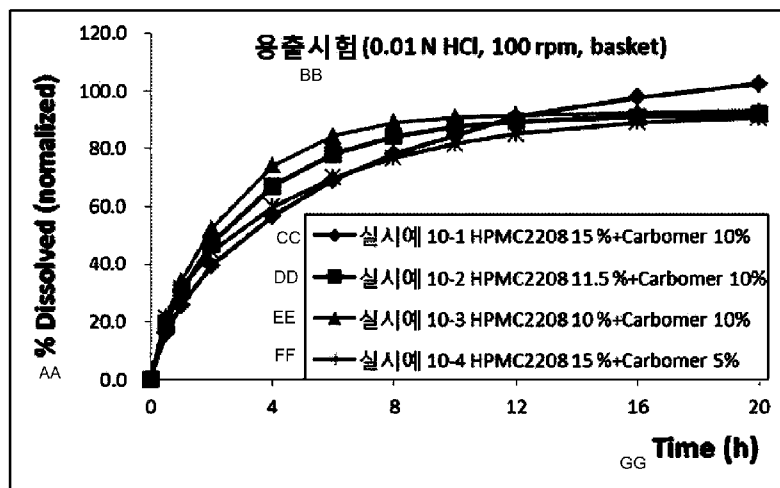
13581 경기도 성남시 분당구 분당로 190, 101동 801호, Gyeonggi-do (KR). 김남호 (KIM, Namho); 16874 경기도 용인시 수지구 푸른솔로 76, 402동 1703호, Gyeonggi-do (KR). 유현승 (YOO, Hunseung); 13523 경기도 성남시 분당구 판교로 430, 307동 302호, Gyeonggi-do (KR). 박여진 (PARK, Yeo-Jin); 02251 서울시 중랑구 용마산로 259, 101동 509호, Seoul (KR). 이규호 (LEE, Kyu Ho); 06570 서울시 서초구 방배중앙로 97, 501호, Seoul (KR). 사준호 (SA, Joon Ho); 13426 경기도 성남시 중원구 도촌로8번길 23, 407호, Gyeonggi-do (KR). 박용규 (KWAK, Yong-kyu); 13522 경기도 성남시 분당구 야탑로 20, 115동 806호, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 특허법인 필앤온지 (PHIL & ONZI INT'L PATENT & LAW FIRM); 06643 서울시 서초구 서초중앙로 36, 3층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC,

(54) Title: VARENICLINE SUSTAINED-RELEASE PREPARATION AND PRODUCTION METHOD THEREOF

(54) 발명의 명칭: 바레니클린 서방성 제제 및 이의 제조 방법



AA ... % dissolved (normalized)
BB ... Dissolution test (0.01 N HCL, 100 rpm, basket)
CC ... Example 10-1 HPMC2208 15%+Carbomer 10%
DD ... Example 10-2 HPMC2208 11.5%+Carbomer 10%
EE ... Example 10-3 HPMC2208 10%+Carbomer 10%
FF ... Example 10-4 HPMC2208 15%+Carbomer 5%
GG ... Time (h)

(57) Abstract: The present invention provides an oral sustained-release preparation which is a sustained-release matrix system comprising varenicline or a pharmaceutically acceptable salt and matrix polymer thereof. The present invention increases medication adherence by once-daily administration, and provides a sustained-release preparation with reduced side effects.

(57) 요약서: 본 발명은 바레니클린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 매트릭스 고분자를 포함하는 지속방출성 매트릭스 시스템인 것을 특징으로 하는 경구용 서방성 제제를 제공한다. 본 발명은 1일 1회 투여로 복약 순응도를 높였으며, 부작용이 감소된 서방성 제제를 제공할 수 있다.

[다음 쪽 계속]



WO 2018/097629 A1



EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))
- 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

명세서

발명의 명칭: 바레니클린 서방성 제제 및 이의 제조 방법

기술분야

- [1] 본 출원은 2016년 11월 24일에 출원된 한국출원 제10-2016-0157714호에 기초한 우선권을 주장하며, 해당 출원의 명세서 및 도면에 개시된 모든 내용은 본 출원에 원용된다.
- [2] 본 발명은 서방성 매트릭스 약물전달시스템 (Matrix-type sustained release drug delivery system)을 이용하여 바레니클린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 약학 조성물 및 이를 이용한 경구용 서방성 제제에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 인체에 투여하였을 때 지속적인 흡수를 나타내며 1일 1회 복용을 통해 환자의 복약 순응도가 향상된, 바레니클린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 약학 조성물 및 이를 이용한 경구용 서방성 제제에 관한 것이다.

[3]

배경기술

- [4] 바레니클린은 $\alpha 4\beta 2$ 뉴런니코틴 아세틸콜린 수용체 ($\alpha 4\beta 2$ neuronal nicotinic acetylcholine receptors)에 부분 효능제 (partial agonist) 로 작용하여 수용체에 대한 니코틴의 결합을 차단함과 동시에 니코틴 대비 현저히 낮은 정도의 수용체 활성화도 (receptor activity) 를 나타냄으로써 니코틴에 의한 과도한 도파민 (dopamine) 유리를 억제하고, 적은 양의 도파민을 유리시킴으로써 금연중의 니코틴 갈망과 금단증상을 완화시켜 금연치료 보조제로써 사용된다.
- [5] 시판되는 제품으로써 챔픽스 (Chamfix®) 가 있으나 흔한 부작용으로써 오심 (Nausea), 수면장애 (악몽, 이상한 꿈 등), 변비, 복부팽만, 구토 등의 부작용이 알려져 있다. 특히 오심의 경우 일시적이거나, 일부 환자의 경우 약 복용을 지속하기가 어렵고, 오심이 지속되는 등의 문제가 발생한다. 이러한 증상은 용량 의존적으로 증가하는 것이 임상시험에서도 나타났으며, 이를 해결하기 위해 용량 적정 (dose titration) 을 통해 약을 복용하는데, 먼저 3일간 하루에 바레니클린으로써 0.5 mg 를 1일 1 회 복용한 뒤, 4일부터 7일까지는 0.5 mg 을 1일 2회 복용한다. 이후 12주차까지 바레니클린으로써 1.0 mg 을 1일 2회 복용을 통해 유효혈중농도를 유지시키고 금단증상을 완화시키는데, 이러한 복잡한 투약 방법으로 인해 복약 순응도가 현저히 떨어지는 단점이 있다.

발명의 상세한 설명

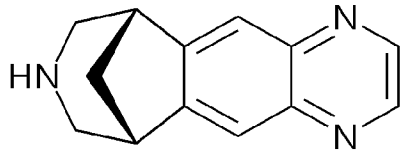
기술적 과제

- [6] 본 발명은 바레니클린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 서방성 제제의 약물 방출을 지연시켜 1일 1회 투여로, 복약 순응도를 향상시킬 수 있는 약학 조성물 및 이를 이용한 경구용 서방성 제제를 제공하고자 한다.

과제 해결 수단

- [7] 본 발명은 바레니클린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 매트릭스 고분자를 포함하는 지속방출성 매트릭스 시스템을 제공한다. 본 발명은 바레니클린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 매트릭스 고분자를 포함하는 제제를 통해 1일 1회 경구 투여하여 복용 편의성을 향상시킨 약학 제제를 제공한다.
- [8] 본 발명은 상기 약학 제제를 이용하여 대상체에서 니코틴 중독을 감소시키거나, 담배 사용의 중지 또는 감소를 도와주는 방법을 제공한다. 이 방법은 약물의 경구 투여에 의해서 대상체에게 니코틴 중독을 감소시키거나, 담배 사용의 중지 또는 감소를 도와주는데 유효한 양의 바레니클린을 투여하는 단계를 포함한다. 바레니클린(varenicline)은 하기 화학식과 같은 구조를 갖는다.

[9]



- [10] 본 명세서에서 사용된 "바레니클린"은 상기 화학식과 같은 구조를 갖는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 및/또는 수화물, 라세미체, 다형체(polymorph) 또는 프로드러그를 포함할 수 있으며, 본 명세서에서 사용된 활성성분은 상기 화학식과 같은 구조의 바레니클린 뿐만 아니라 상기 바레니클린의 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 및/또는 수화물, 라세미체, 다형체(polymorph) 또는 프로드러그를 포함하는 것으로 이해될 수 있다.
- [11] 본 명세서에서 사용된 "약제학적으로 허용되는 염"은 무기 및 유기산으로부터 유도된 비독성 산부가염을 의미할 수 있다. 적합한 염 유도체에는 할라이드, 티오시아네이트, 설페이트, 비설페이트, 설파이트, 비설파이트, 아릴설포네이트, 알킬설페이트, 포스포네이트, 모노하이드로젠-포스페이트, 디하이드로젠포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 알카노에이트, 사이클로알킬알카노에이트, 아릴알카노에이트, 아디페이트, 알지네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 락테이트, 말리에이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 살리실레이트, 팔미테이트, 펙티네이트, 피크레이트, 피발레이트, 석시네이트, 타르트레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 디글루코네이트, 트리플루오로아세테이트 등이 포함되나, 이들로 제한되지는 않으며, 바람직하게는 바레니클린 타르트레이트를 포함할 수 있다.
- [12] 본 명세서에서 사용된 용어 "유효량"은 개체에서 니코틴 중독을 감소시키거나 또는 담배 사용을 중단 또는 감소시키는 것을 돕는 것으로 본 기술분야에서 공지된 것과 같은 점을 고려하여 결정된 양을 의미하며, 여기에서 이것은 반드시 치료된 환자에게서 더 빠른 회복, 증상의 개선 또는 제거, 또는 합병증의 감소를

포함하는 (단, 이들로 제한되지는 않는다) 개선을 나타내는 것과 같은 측정가능한 완화, 니코틴-함유 화합물에 대한 의존성의 결여, 니코틴-함유 화합물에 대한 욕구의 결여, 또는 의학적 분야에서 숙련된 전문가에게 공지되고 적절한 다른 척도를 제공하는데 효과적이어야 한다.

- [13] 본 발명은 다수의 구체예를 갖는다. 어떤 구체예에서라도, 바레니클린의 약제학적 조성물은 바람직하게는 1일 1회 투여로 대상체에 치료, 개선, 회복, 완화 등의 효과를 나타낼 수 있다. 약 0.1 mgA 내지 약 6 mgA (여기에서 mgA는 약물의 유리 염기 형태를 기준으로 하는 활성 약물의 mg을 의미한다), 더욱 바람직하게는 약 0.2 내지 5 mgA/일, 가장 바람직하게는 약 0.3 내지 4 mgA/일의 범위의 용량으로 투여할 수 있으며, 가장 바람직하게 0.5 내지 2mgA/일의 범위의 용량으로 투여할 수 있다. 그러나, 이러한 투약량에서의 변화는 치료할 대상체의 체중 및 상태에 따라서 반드시 있어야 한다. 개체의 반응에 따라서 상기 언급한 범위의 하한선 이하의 투약량 수준이 더 적절할 수 있는 반면에, 다른 경우에는 더욱 더 대용량이 어떤 유해한 부작용도 야기하지 않으면서 사용될 수 있다.
- [14] 본 발명은 매트릭스 고분자를 사용하여 서방성 매트릭스 시스템을 구성하여 제공하고자 한다. 특히 바레니클린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 적용하기 위한 매트릭스는 바레니클린 약물 특성상 투약 용량이 적어 처방 내에 상대적으로 고분자 및 기타 부형제의 비율이 높아지기 때문에, 이들의 영향을 크게 받을 수 있다. 또한, 바레니클린은 물에 대한 용해도가 매우 높은 약물이기 때문에 빠른 시간 내에 매트릭스가 침식(erosion)되거나, 팽윤(swelling)이 크게 일어나 표면적이 넓어지면 약물이 지연방출되지 못하고, 빨리 방출되어 버리는 문제점을 발견하였다. 이를 해결하기 위해서는 침식이 이루어지지 않는 고분자의 종류 및 비율 선정이 필요한 동시에, 팽윤정도가 적은 고분자를 사용할 필요성이 있음을 확인하게 되었다.
- [15] 본 발명에 의한 매트릭스 고분자는 제제 내에 매트릭스 시스템을 형성할 수 있는 고분자로, 히드록시프로필메틸셀룰로스 (hydroxypropyl methylcellulose, HPMC), 히드록시프로필셀룰로스 (hydroxypropyl cellulose, HPC), 히드록시에틸셀룰로스 (hydroxyethyl cellulose, HEC), 카보머 (carbomer), 잔탄검 (xanthan gum), 알긴산 (alginic acid), 호화 전분 (pregelatinized starch), 카복시메틸셀룰로스 (carboxymethylcellulose), 폴리에틸렌옥사이드 (polyethylene oxide), 프로필렌글리콜 알지네이트 (Propylene Glycol Alginate), 메타아크릴산-아크릴산에칠폴리머, 메타아크릴산디메틸아미노에칠-메타아크릴산메칠코폴리머 (Dimethylaminoethyl Methacrylate · Methyl Methacrylate Copolymer (Eudragit E)), 메타아크릴산에칠-메타아크릴산염화트리메틸암모늄에칠코폴리머 (Eudragit RS), 메타크릴산-아크릴산에틸에스테르 공중합체, 디메틸아미노에틸메타크릴레이트-메타크릴산 에스테르 공중합체 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이들에 제한되지 않으며, 바람직하게는

히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 잔탄검, 알긴산, 카보머, 호화 전분 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으며, 가장 바람직하게 히드록시프로필메틸셀룰로스, 카보머 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다.

- [16] 본 발명의 발명자들은 매트릭스 고분자로 히드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC)와 카보머(carbomer)를 함께 사용할 때 제제가 특히 우수한 서방 용출 프로파일을 갖는 것을 확인하였다.
- [17] 다른 실시예에서, 본 발명의 발명자들은 매트릭스 고분자의 종류, 조성비, 함량 등에 따라 바레니클린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 서로 다른 서방 용출 프로파일을 갖는 것을 처음으로 확인하였다.
- [18] 다른 실시예에서, 본 발명의 제제는 매트릭스 고분자로 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 카보머, 잔탄검, 알긴산, 및 호화 전분으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상 포함할 수 있고, 바람직하게 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 카보머, 잔탄검, 또는 이들의 혼합물, 더 바람직하게 히드록시프로필메틸셀룰로스, 카보머, 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [19] 본 발명의 다른 실시예에서 본 발명의 제제는 매트릭스 고분자로 히드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 카보머 또는 이들의 혼합물을 포함할 경우, HPMC와 카보머의 혼합물을 함께 사용할 때, 본 발명의 목적 달성에 가장 바람직할 수 있다.
- [20] HPMC와 카보머의 혼합비율은 HPMC와 카보머의 중량비가 1:0.5 내지 1.5로 포함되는 것이 바람직하며, 바람직하게 1:0.8-1.3, 더 바람직하게 1:0.9-1.2, 더욱 더 바람직하게 1:1의 중량비일 수 있다.
- [21] 일 실시예에서 바레니클린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제제에서, 상기 매트릭스 고분자를 제제 총 중량 대비 15 내지 35 중량% 포함하고, 상기 매트릭스 고분자로 HPMC와 카보머를 함께 포함하고, HPMC와 카보머의 중량비가 1:0.5 내지 1.5로 포함되는 제제는 우수한 서방성 용출 프로파일을 가질 수 있다. 구체적으로, 혈중 농도를 급격하게 상승시키지 않고, 10 내지 50%의 방출을 달성하는데 60분 정도의 시간이 소요되고, 90% 이상의 약물이 방출되는데 2시간 내지 16 시간 정도가 소요될 수 있다. 바람직하게 1시간에 10 내지 50%, 2시간에 80% 미만, 16시간에 90% 이상으로 용출될 수 있다.
- [22] 상기 매트릭스 고분자는 상온(20)에서 정제수에 2 중량%로 용해되었을 때 NF/EP/JP 등의 공정서상 점도 측정법에 준하여, 500 mPaS 내지 400,000mPaS, 바람직하게 1,000 내지 380,000 mPaS, 바람직하게는 3,000 내지 350,000 mPaS, 더욱 바람직하게는 3,500 내지 300,000 mPaS 의 점도를 가질 수 있으며, 원하는 약물 방출속도에 따라서 상기 범위 내에서 점도를 적절히 조절하거나 2종 이상의 서로 다른 점도의 폴리머를 혼합하여 사용할 수 있다. 점도는 매트릭스

고분자의 함량에 따라 적절히 변경되어 사용될 수 있다.

[23] 예를 들어, 본 발명의 서방성 제제에 포함되는 매트릭스 고분자는 다음과 같은 점도를 가질 수 있다.

[24] [표1]

기제	Grade	점도 (mPa.S)	측정방법
HPMC	E4M	2,663-4,970	Ubbelohde viscometer (ASTMD2363) 20°C, 2% w/v in water solution NF/EP/JP viscosity method
	E10M	9,525-17,780	
	K4M	2,663-4,970	
	K15M	13,275-24,780	
	K100M	75,000 - 140,000	
	K200M	150,000 - 280,000	
HPC	EXF	300-600	Brookfield LVF viscometer with spindle No.2 at 30rpm 25°C, 10% w/v in water solution
	MXF	4,000-6,500	Brookfield LVF viscometer with spindle No.4 at 60rpm 25°C, 2% w/v in water solution
HEC250	GR	250-450	Brookfield LVF viscometer with spindle No.2 at 60rpm 25°C, 2% w/v in water solution
	HHR	3,400-5,000	Brookfield LVF viscometer with spindle No.4 at 30rpm 25°C, 1% w/v in water solution
Xanthan gum	Keltrol	1,200-1,600	Brookfield LVF viscometer with spindle at 60rpm 25°C, 1% w/v in KCl solution
Alginic acid		approximately 2,000	Brookfield LVF viscometer with spindle 25°C, 2% w/v in water solution
Carbomer	71G	4,000 - 11,000	Brookfield RVT viscometer with spindle No. 5 at 20rpm 25°C, 0.5 w/v at pH 7.5 solution
Pregelatinized starch	MX-1	70	Brookfield LVF viscometer with spindle 25°C, 2% w/v in water solution
MC	Benecel A4M	2,700-5,040	NF/EPJP viscosity method
MHE	Benecel ME50	38-70	NF/EPJP viscosity method
	Benecel ME350	262-490	NF/EPJP viscosity method
EC	7cps	6-8	Typical Brookfield, in 80:20 mixture of toluene/ethanol
	10cps	8-11	Typical Brookfield, in 80:20 mixture of toluene/ethanol
	45cps	40-52	Typical Brookfield, in 80:20 mixture of toluene/ethanol
	100cps	80-105	Typical Brookfield, in 80:20 mixture of toluene/ethanol

[25] 상기 매트릭스 고분자는 제제 총 중량을 기준으로 3 내지 75 중량% 포함될 수

- 있으며, 더 바람직하게 5 내지 60 중량%, 더욱 더 바람직하게 10 내지 45 중량%, 더욱 더 바람직하게는 15 내지 35 중량% 포함될 수 있다.
- [26] 본 발명의 제제는 팽윤 조절 폴리머를 더 포함할 수 있다. 상기 팽윤 조절 폴리머는 친수성이 낮아 단독 사용시 겔화가 되지 않아 자체의 매트릭스 유지 효과 및 서방효과는 떨어지나 상기 나열된 매트릭스 고분자에 추가되어 매트릭스 고분자가 형성한 매트릭스의 침식을 막아 서방효과의 상승작용과 급격한 방출을 억제한다.
- [27] 상기 팽윤 조절 폴리머는 폴리비닐아세테이트 (Polyvinyl acetate) 및 폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합물 (예 Kollidon SR®), 폴리비닐피롤리돈 (polyvinyl pyrrolidone) 및 폴리비닐피롤리돈 비닐아세테이트 공중합체 (Polyvinylpyrrolidone-vinylacetate copolymer, copovidone), 크로스포비돈 (Crospovidon), 에틸셀룰로스 (ethyl cellulose, EC), 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate), 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트 (hydroxypropyl methylcellulose phthalate) 등이 사용될 수 있으나, 이에 제한되지는 않고 바람직하게는 바레니클린을 포함하는 매트릭스 시스템의 급격한 약물 방출을 막기 위하여 폴리비닐아세테이트 및 폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합물, 폴리비닐피롤리돈 및 폴리비닐피롤리돈 비닐아세테이트 공중합체 등이 선택될 수 있다.
- [28] 상기 팽윤 조절 폴리머는 본 발명의 제제가 서방성 특성을 갖기 위하여 제제 총 중량 대비 1 내지 20 중량%, 바람직하게는 2 내지 15 중량%, 더 바람직하게는 3 내지 10 중량% 포함될 수 있다.
- [29] 희석제는 서방성 매트릭스의 구조 유지 측면에서 본 발명의 서방성 제제 제조시에 포함되어 제조될 수 있다. 상기 희석제는 미결정셀룰로스, 인산일수소칼슘, 전분, 만니톨, 유당 등이 포함될 수 있으며, 바람직하게 본 발명의 목적상 미결정셀룰로스가 사용될 수 있다.
- [30] 상기 희석제는 본 발명의 목적상 제제 총 중량 대비 20 내지 90 중량% 포함될 수 있으며, 바람직하게 30 내지 85 중량%, 더 바람직하게 40 내지 80 중량% 포함될 수 있다.
- [31] 본 발명의 일 실시예는, 바레니클린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 서방성 경구용 제제를 제공하며, 바람직하게 (a) 바레니클린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, (b) 매트릭스 고분자를 제제 총 중량대비 5 내지 60중량%, 및 (c) 희석제를 제제 총 중량대비 20 내지 80중량% 포함할 수 있다. 바람직하게 상기 제제는 바레니클린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제제 총 중량대비 0.1 내지 10 중량% 포함할 수 있으며, 상기 바레니클린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 바람직하게 주석산염 바레니클린(varenicline tartrate), 바레니클린 유리 염기(free base), 바레니클린 살리실산염(varenicline salicylate), 바레니클린 옥살레이트염(varenicline oxalate) 또는 이들의 혼합물이

이용될 수 있고 보다 더 바람직하게는 바레니클린 유리 염기 (Varenicline free base)가 이용될 수 있다.

- [32] 바람직한 실시예에서 본 발명의 경구용 서방성 제제는 제제 총 중량대비 (a) 바레니클린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 0.1 내지 10 중량%, (b) 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 카보머, 잔탄검, 알긴산, 호화 전분 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 그룹으로부터 선택된 1종 또는 2종 이상의 매트릭스 고분자 3 내지 75중량 %, 및 (c) 미결정셀룰로스 20 내지 90중량%를 포함할 수 있다. 더 바람직하게 본 발명의 경구용 서방성 제제는 제제 총 중량대비 (a) 바레니클린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 0.2 내지 5 중량%, (b) 히드록시프로필메틸셀룰로스, 카보머 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나의 매트릭스 고분자 5 내지 60중량%, 및 (c) 미결정셀룰로스 30 내지 85중량%를 포함하며, 1일1회 경구 투여하는 지속방출성 매트릭스 시스템의 경구용 서방성 제제를 제공할 수 있다.
- [33] 더 바람직한 실시예에서, 바람직한 실시예에서 본 발명의 경구용 서방성 제제는 제제 총 중량대비 (a) 바레니클린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 0.1 내지 2.5중량%, (b) 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 카보머, 잔탄검, 알긴산, 호화 전분 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나의 매트릭스 고분자 10 내지 45중량 %, 및 (c) 미결정셀룰로스 40 내지 80중량%를 포함하며, 1일1회 경구 투여하는 지속방출성 매트릭스 시스템의 경구용 서방성 제제를 제공할 수 있다.
- [34] 본 발명의 일 실시예는, (a) 바레니클린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제제 총 중량 대비 0.1 내지 2.5 중량% 포함하고, (b) 히드록시프로필메틸셀룰로스, 카보머 또는 이들의 혼합물을 제제 총 중량 대비 10 내지 45 중량% 포함하고, (c) 미결정셀룰로스를 제제 총 중량 대비 40 내지 80 중량% 포함하는 1일1회 경구 투여하는 서방성 제제를 제공할 수 있다.
- [35] 본 발명의 일 실시예는, (a) 바레니클린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제제 총 중량 대비 0.1 내지 2.5 중량% 포함하고, (b) 히드록시프로필메틸셀룰로스, 카보머 또는 이들의 혼합물을 제제 총 중량 대비 10 내지 45 중량% 포함하고, (c) 미결정셀룰로스를 제제 총 중량 대비 40 내지 80 중량% 포함하고, (d) 폴리비닐아세테이트, 폴리비닐아세테이트-폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 폴리(비닐피롤리돈-비닐아세테이트) 공중합체, 크로스포비돈, 에틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나를 3 내지 10 중량% 포함하는 1일1회 경구 투여하는 서방성 제제를 제공할 수 있다.
- [36]
- [37] 본 발명의 일 실시예에서 상기 제제의 매트릭스 고분자는

히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 카보머, 잔탄검, 알긴산, 및 호화 전분으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상이며, 상기 매트릭스 고분자는 제제 총 중량 대비 3 내지 75 중량% 포함될 수 있으며, 더 바람직하게 5 내지 60 중량%% 포함될 수 있다.

- [38] 본 발명의 다른 실시예에 따른 제제의 매트릭스 고분자는 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 카보머, 잔탄검, 알긴산, 및 호화 전분으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상이며, 제제 총 중량 대비 3 내지 75 중량% 포함되며, 상기 고분자 0.5% 내지 10% 수용액에서의 점도가 1,000 mPaS (단, 호화 전분은 2% 수용액에서 70 mPaS) 일 수 있다.

[39]

- [40] 본 발명의 제제는 제조시 통상적으로 사용되는 약학적으로 허용가능한 기타 성분들, 특히 정제 제조시 통상적으로 사용되는 성분들을 더 포함할 수 있다. 예를 들어, 부형제, 활택제, 윤활제, 붕해제, 항산화제, 착향제, 방부제, 방향제, 감미료, 색소, pH 조절제, 기타 첨가제 등을 더 포함할 수 있다.

- [41] 상기 부형제는 유당, 전분, 락토오스, 만니톨, 카올린 무기염(예: 염화나트륨), 분말화 당 및 분말화 셀룰로스 유도체, 미세결정셀룰로스 또는 이들의 혼합물 중에서 선택된 어느 하나를 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

- [42] 상기 활택제는 제제 총 중량대비 0.5 내지 5 중량% 포함될 수 있으며, 상기 활택제는 업계에서 통상적으로 이용되는 활택제는 제한없이 사용할 수 있다. 예를 들어, 백당, 맥아이온 엷, 정백당, 젤라틴, 설탕 및 물엿과 같은 당류, 스테아린산 마그네슘, 탈크, 콜로이드성 실리콘디옥사이드 등이 활택제로 이용될 수 있다.

- [43] 상기 윤활제는 글리세롤 디스테아레이트 및 글리세롤 디베네이트(dibenate) 중에서 선택될 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

- [44] 본 발명의 바람직한 조성물에서 붕해제는 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 코포비돈, 및 소듐 녹말 글리코레이트 중에서 선택될 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

- [45] 또한 보존제 및 항산화제는 예를 들면 아스코르브산, 시스테인 히드로클로라이드, 소듐 비술파이트, 소듐 메타비술파이트, 소듐 술파이트 및 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA)과 같은 금속 킬레이트 시약, 소르비톨, 타르타르산, 인산을 포함할 수 있다.

[46]

- [47] 본 발명의 경구용 제제의 제형은 그래눌, 타원체, 매트릭스 다입자 등과 같은 형태로 제조될 수 있으며, 정제, 과립제, 경질캡슐제의 제형을 가질 수 있다. 바레니클린 또는 약학적으로 허용가능한 염을 서방성 매트릭스 내에 포함시키며, 이는 정제 또는 캡슐화 속으로 압축시킬 수도 있다. 본 발명의 경구용 제형은 선택적으로 다른 약학적으로 허용가능한 성분(예를 들면, 희석제, 바인더, 착색제, 윤활제 등)을 포함할 수 있다.

- [48] 본 발명의 서방 제제의 실시예에 따르면, 바레니클린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하고, 매트릭스 고분자를 포함하는 지속방출성 매트릭스 시스템을 특징으로 하는, 1일 1회 투여용 경구용 서방 제제는 다음과 같은 용출 프로파일을 특징으로 가질 수 있다.
- [49] 본 발명의 일 실시예에서 바레니클린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제제는, 바람직하게 매트릭스 고분자를 포함하는 지속방출성 매트릭스 시스템의 정제로 제공될 수 있다.
- [50] 상기 제제는 1일 1회 투여용 경구용 서방 제제로 제공될 수 있으며, 총 바레니클린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 방출이 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 바스켓(basket)으로 100 rpm의 속도로 0.01 N HCl 900 ml 매질의 조건으로 용출실험 시에 1시간에 10 내지 50%, 2시간에 80% 미만, 16시간에 90% 이상으로 용출될 수 있다.
- [51] 바람직하게 상기 경구용 서방성 제제는 바레니클린 유리염기를 제제 총 중량 대비 0.1 내지 10 중량% 포함하고, 히드록시프로필메틸셀룰로스 및 카보머를 매트릭스 고분자로 포함하고, 상기 매트릭스 고분자는 상기 제제 총 중량 대비 10 내지 45 중량% 포함되며, 상기 히드록시프로필메틸셀룰로스 및 카보머의 혼합 비율은 히드록시프로필메틸셀룰로스:카보머의 질량비가 1: 0.2 내지 1.5이고, 상기 제제에 포함되는 미결정셀룰로스는 제제 총 중량 대비 40 내지 80 중량% 포함될 수 있다.
- [52] 본 발명에 따른 상기 용출실험에 있어, 상기 언급된 조건들 이외의 다른 구체적인 조건들은 대한약전 또는 미국약전 등의 국제 공정서에 기재된 방법에 따라 수행된다.
- [53] 상기 제제의 약물 용출 프로파일과 약리학적 동태를 확인하여 인체 내 약물(바레니클린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염)의 효과 발현에 미치는 영향을 확인한 결과, 인비트로(in vitro) 용출 양상에 따라 바레니클린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 약리학적 동태가 변동됨을 확인할 수 있었고, 본 발명의 용출 프로파일에 따라 생체 내에서 우수한 약리활성 및 생체이용율을 나타내게 됨을 확인할 수 있었다.

발명의 효과

- [54] 본 발명에 따른 바레니클린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 경구용 서방성 제제는 약물 방출 속도를 조절하여, 인체에 투여하였을 때 지속적인 흡수를 나타낼 수 있고, 1일 1회 복용을 통해 환자의 복용 순응도를 향상시킬 수 있다.
- [55] 본 발명의 제제는 급격한 혈중농도 상승에 따른 부작용을 줄일 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [56] 도 1은 시험예 1의 용출 패턴을 나타낸다.
- [57] 도 2-4는 시험예 2의 용출 패턴을 나타낸다.

- [58] 도 5는 시험에 3의 용출 패턴을 나타낸다.
[59] 도 6은 시험에 4의 용출 패턴을 나타낸다.
[60] 도 7은 시험에 5의 용출 패턴을 나타낸다.
[61] 도 8은 시험에 7의 용출 패턴을 나타낸다.
[62] 도 9는 시험에 8의 용출 패턴을 나타낸다.
[63] 도 10은 시험에 9의 용출 패턴을 나타낸다.
[64] 도 11은 시험에 10의 용출 패턴을 나타낸다.
[65]

발명의 실시를 위한 형태

- [66] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예 등을 들어 상세하게 설명하기로 한다. 그러나, 본 발명에 따른 실시예들은 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 하기 실시예들에 한정되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 발명의 실시예들은 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.
- [67]
- [68] <실시예 1> 히드록시프로필메틸셀룰로스 고분자를 이용한 서방 매트릭스 제조
- [69] 하기 표 2 및 표 3에 기재된 조성표에 따라 바레니클린을 함유하는 서방 매트릭스 정제를 제조하였다.
- [70] 바레니클린 주석산, 미결정셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 경질무수규산을 30 호체로 여과하여 혼합하였다. 그 후 스테아르산 마그네슘을 첨가하여 혼합하고 타정하였다.

[illegible]

[72] [표3]

분류	성분	실시예 1-7		1-8		1-9		1-10		1-11		1-12	
		함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)
약리학적 유효성분	바레니클린 주석산	3.42	1.71	3.42	1.71	3.42	1.71	3.42	1.71	3.42	1.71	3.42	1.71
	히드록시프로필메틸셀룰로스 (2910 E4M)	90	45										
매트릭스 고분자	히드록시프로필메틸셀룰로스 (2910 E10M)			90	45								
	히드록시프로필메틸셀룰로스 (2208 K4M)					90	45						
	히드록시프로필메틸셀룰로스 (2208 K15M)							90	45				
	히드록시프로필메틸셀룰로스 (2208 K100M)									90	45		
	히드록시프로필메틸셀룰로스 (2208 K200M)											90	45
	미결정셀룰로스 (PH 200)	103.58	51.79	103.58	51.79	103.58	51.79	103.58	51.79	103.58	51.79	103.58	51.79
희석제	경질무수규산	1.00	0.5	1.00	0.5	1.00	0.5	1.00	0.5	1.00	0.5	1.00	0.5
유동화제	스테아르산 마그네슘	2.00	1.0	2.00	1.0	2.00	1.0	2.00	1.0	2.00	1.0	2.00	1.0
활택제	정제 총 중량	200	100	200	100	200	100	200	100	200	100	200	100

[73]

[74] <실시예 2> 히드록시프로필셀룰로스 고분자를 이용한 서방 매트릭스 제조

- [75] 하기 표 4에 기재된 조성표에 따라 바레니클린을 함유하는 서방 매트릭스 정제를 제조하였다.
- [76] 바레니클린 주석산, 미결정셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 경질무수규산을 30 호체로 여과하여 혼합하였다. 그 후 스테아르산 마그네슘을 첨가하여 혼합하고 타정하였다.
- [77] [표4]

분류	성분	실시예 2-1		2-2		2-3		2-4	
		함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)
약리학적 유효성분	바레니클린 주석산	3.42	1.71	3.42	1.71	3.42	1.71	3.42	1.71
	히드록시프로필셀룰로스 (Klucel MXF Pharm®)	90	45			120	60		
	히드록시프로필셀룰로스 (Klucel EXF Pharm®)			90	45			120	60
희석제	미결정셀룰로스 (PH 200)	103.58	51.79	103.58	51.79	73.58	36.79	73.58	36.79
유동화제	경질무수규산	1.00	0.5	1.00	0.5	1.00	0.5	1.00	0.5
활택제	스테아르산 마그네슘	2.00	1.0	2.00	1.0	2.00	1.0	2.00	1.0
	정제 총 중량	200	100	200	100	200	100	200	100

[78]

[79] <실시예 3> 히드록시에틸셀룰로스 고분자를 이용한 서방 매트릭스 제조

[80] 하기 표 5에 기재된 조성표에 따라 바레니클린을 함유하는 서방 매트릭스정제를 제조하였다. 바레니클린 주석산, 미결정셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로오스, 경질무수규산을 30 호체로 여과하여 혼합하였다. 그 후 스테아르산 마그네슘을 첨가하여 혼합하고 타정하였다.

[81] [표5]

분류	성분	실시예 3-1		3-2		3-3		3-4	
		함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)
약리학적 유효성분	바레니클린 주석산	3.42	1.71	3.42	1.71	3.42	1.71	3.42	1.71
매트릭스 고분자	히드록시에틸셀룰로스 (Natrosol 250HHR®)	90	45			120	60		
	히드록시에틸셀룰로스 (Natrosol 250GR®)			90	45			120	60
희석제	미결정셀룰로스 (PH 200)	103.58	51.79	103.58	51.79	73.58	36.79	73.58	36.79
유동화제	경질무수규산	1.00	0.5	1.00	0.5	1.00	0.5	1.00	0.5
활택제	스테아르산 마그네슘	2.00	1.0	2.00	1.0	2.00	1.0	2.00	1.0
	정제 총 중량	200	100	200	100	200	100	200	100

[82]

[83] <실시예 4> 잔탄검 및 알긴산을 이용한 서방 매트릭스 제조

[84] 하기 표 6에 기재된 조성표에 따라 바레니클린을 함유하는 서방 매트릭스 정제를 제조하였다.

[85] 바레니클린 주석산, 미결정셀룰로스, 매트릭스 고분자, 경질무수규산을 30 호체로 여과하여 혼합하였다. 그 후 스테아르산 마그네슘을 첨가하여 혼합한 후 타정하였다.

[86] [표6]

구분	성분	실시예 4-1		4-2		4-3		4-4	
		함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)
약리학적 유효성분	바레니클린 주석산	3.42	1.71	3.42	1.71	3.42	1.71	3.42	1.71
매트릭스 고분자	잔탄검	90	45			120	60		
	알긴산			90	45			120	60
희석제	미결정셀룰로스 (PH 200)	103.58	51.79	103.58	51.79	73.58	36.79	73.58	36.79
유동화제	경질무수규산	1.00	0.5	1.00	0.5	1.00	0.5	1.00	0.5
활택제	스테아르산 마그네슘	2.00	1.0	2.00	1.0	2.00	1.0	2.00	1.0
	정제 총 중량	200	100	200	100	200	100	200	100

[87] <실시예 5> 카보머 고분자를 이용한 서방 매트릭스 제조

[88] 하기 표 7에 기재된 조성표에 따라 바레니클린을 함유하는 서방 매트릭스 정제를 제조하였다.

[89] 바레니클린, 미결정셀룰로스, 카보머, 경질무수규산을 30 호체로 여과하여 혼합하였다. 그 후 스테아르산 마그네슘을 첨가하여 혼합한 후 타정하였다.

[90] [표7]

분류	성분	실시에 5-1		5-2		5-3	
		함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)
약리학적 유효성분	바레니클린 주석산	3.42	1.71	3.42	1.71	3.42	1.71
매트릭스 고분자	카보머 (Carbopol 71G®)	30	15	60	30	90	45
희석제	미결정셀룰로스 (PH 200)	163.58	81.79	133.58	66.79	103.58	51.79
유동화제	경질무수규산	1.00	0.5	1.00	0.5	1.00	0.5
활택제	스테아르산 마그네슘	2.00	1.0	2.00	1.0	2.00	1.0
정제 총 중량		200	100	200	100	200	100

[91]

[92] <실시에 6> 호화 전분을 이용한 서방 매트릭스 제조

[93] 하기 표 8에 기재된 조성표에 따라 바레니클린을 함유하는 서방 매트릭스 정제를 제조하였다.

[94] 바레니클린, 미결정셀룰로스, 호화 전분, 경질무수규산을 30 호체로 여과하여 혼합하였다. 그 후 스테아르산 마그네슘을 첨가하여 혼합한 후 타정하였다.

[95] [표8]

분류	성분	실시에 6-1		6-2		6-3		6-4		6-5	
		함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)
약리학적 유효성분	바레니클린 주석산	3.42	1.71	3.42	1.71	3.42	1.71	3.42	1.71	3.42	1.71
	매트릭스 고분자	30	15	60	30	90	45	120	60	150	75
희석제	미결정셀룰로스 (PH 200)	73.58	81.79	88.58	66.79	103.58	51.79	133.58	36.79	163.58	21.79
유동화제	경질무수규산	1.00	0.5	1.00	0.5	1.00	0.5	1.00	0.5	1.00	0.5
활택제	스테아르산 마그네슘	2.00	1.0	2.00	1.0	2.00	1.0	2.00	1.0	2.00	1.0
정제 총 중량		200	100	200	100	200	100	200	100	200	100

[96]

[97] <비교예 1> 팽윤 조절 폴리머 단독 사용한 서방 매트릭스 제조

- [98] 하기 표 9에 기재된 조성표에 따라 바레니클린을 함유하는 서방 매트릭스 정제를 제조하였다.
- [99] 바레니클린, 미결정 셀룰로스, 팽윤 조절 폴리머, 및 경질무수규산을 30 호체로 여과하여 혼합하였다. 그 후 활택제인 스테아르산 마그네슘을 첨가하여 혼합하고 타정하였다.

[100] [표9]

분류	성분	비교예 1-1		1-2		1-3		1-4		1-5		1-6	
		함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)
약리학적 유효성분	바레니클린 주석산	3.42	1.71	3.42	1.71	3.42	1.71	3.42	1.71	3.42	1.71	3.42	1.71
	메틸셀룰로스 (Benecel A4M®)	60.00	30	90	45								
	메틸히드록시에틸셀룰로스 (Benecel ME50®)					60.00	30	90	45				
	메틸히드록시에틸셀룰로스 (Benecel ME350®)									60.00	30	90	45
희석제	미결정셀룰로스 (PH 200)	133.58	66.79	103.58	51.79	133.58	66.79	103.58	51.79	133.58	66.79	103.58	51.79
유동화제	경질무수규산	1.00	0.5	1.00	0.5	1.00	0.5	1.00	0.5	1.00	0.5	1.00	0.5
활택제	스테아르산 마그네슘	2.00	1.0	2.00	1.0	2.00	1.0	2.00	1.0	2.00	1.0	2.00	1.0
정제 총 중량		200	100	200	100	200	100	200	100	200	100	200	100

[101]

[102] <비교예 2> 팽윤 조절 폴리머 단독 사용한 서방 매트릭스 제조

[103] 하기 표 10에 기재된 조성표에 따라 바레니클린을 함유하는 서방 매트릭스 정제를 제조하였다. 바레니클린, 미결정셀룰로스, 팽윤 조절 폴리머, 경질무수규산을 30 호체로 여과하여 혼합하였다. 그 후 스테아르산 마그네슘을 첨가하여 혼합한 후 타정하였다.

[104] [표10]

분류	성분	비교예 2-1		2-2	
		함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)
약리학적 유효성분	바레니클린 주석산	3.42	1.71	3.42	1.71
팽윤 조절 폴리머	폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 (Kollidon SR®)	60.00	30	90	45
희석제	미결정셀룰로스 (PH 200)	133.58	66.79	103.58	51.79
유동화제	경질무수규산	1.00	0.5	1.00	0.5
활택제	스테아르산 마그네슘	2.00	1.0	2.00	1.0
정제 총 중량		200	100	200	100

[105]

[106] <비교예 3> 팽윤 조절 폴리머 단독 사용한 서방 매트릭스 제조

[107] 하기 표 11에 기재된 조성표에 따라 바레니클린을 함유하는 서방 매트릭스 정제를 제조하였다. 바레니클린, 미결정셀룰로스, 팽윤 조절 폴리머, 경질무수규산을 30 호체로 여과하여 혼합하였다. 그 후 스테아르산 마그네슘을 첨가하여 혼합한 후 타정하였다.

[108] [표 11]

분류	성분	비교예 3-1		3-2		3-3		3-4		3-5		3-6		3-7		3-8	
		함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)
약리학적 유효성분	바레니클린 주석산	3.42	1.71	3.42	1.71	3.42	1.71	3.42	1.71	3.42	1.71	3.42	1.71	3.42	1.71	3.42	1.71
	에틸셀룰로스 (7 cps)	90	45	120	60												
	에틸셀룰로스 (10 cps)					90	45	120	60								
	에틸셀룰로스 (45 cps)									60.00	30	90	45				
	에틸셀룰로스 (100 cps)													60.00	30	90	45
부형제	미결정셀룰로스 (PH 200)	103.58	51.79	73.58	36.79	103.58	51.79	73.58	36.79	133.58	66.79	103.58	51.79	133.58	66.79	103.58	51.79
유동화제	경질무수규산	1.00	0.5	1.00	0.5	1.00	0.5	1.00	0.5	1.00	0.5	1.00	0.5	1.00	0.5	1.00	0.5
활택제	스테이르산 마그네슘	2.00	1.0	2.00	1.0	2.00	1.0	2.00	1.0	2.00	1.0	2.00	1.0	2.00	1.0	2.00	1.0
정제 총 중량		200	100	200	100	200	100	200	100	200	100	200	100	200	100	200	100

[109]

[110] <실시예 7> 매트릭스 고분자와 팽윤 조절 폴리머를 이용한 서방 매트릭스 제조

[111] 하기 표 12 에 기재된 조성표에 따라 바레니클린을 함유하는 서방 매트릭스

$[112] \quad [\bar{5}12]$ [illegible]

[113]

[114] <실시예 8> 유효성분으로 바레니클린 또는 그의 염을 함유하고, 매트릭스 고분자를 이용한 서방 매트릭스 제조

[115] 하기 표 13에 기재된 조성표에 따라 바레니클린 또는 그의 염을 함유하는 서방 매트릭스 정제를 제조하였다. 바레니클린 또는 그의 염, 미결정셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 경질무수규산을 30 호체로 여과하여 혼합하였다. 그 후 스테아르산 마그네슘을 첨가하여 혼합한 후 타정하였다.

[116] [표 13]

분류	성분	실시예 8-1		실시예 8-2		실시예 8-3		실시예 8-4		실시예 8-5	
		함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)
약리학적 유효성분	바레니클린 주석산	3.42	1.71								
	바레니클린			2.00	1.00						
	바레니클린 구연산					3.82	1.91				
	바레니클린 호박산							3.12	1.56		
매트릭스 고분자	바레니클린 푸마르산									3.10	1.55
	히드록시프로필메틸 셀룰로스(2910 E10M)	60.00	30	60	30	60	30	60	30	60	30
희석제	미결정셀룰로스 (PH 200)	133.58	66.79	135.00	67.50	133.18	66.59	133.88	66.94	133.90	66.95
유동화제	경질무수규산	1	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5
활택제	스테아르산 마그네슘	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1
정제 총 중량		200	100	200	100	200	100	200	100	200	100

[117]

[118] <실시예 9> 매트릭스 고분자 2종을 이용한 서방 매트릭스 제조 1

[119] 하기 표 14에 기재된 조성표에 따라 바레니클린 주석산염을 함유하는 서방 매트릭스 정제를 제조하였다. 바레니클린 주석산염, 미결정셀룰로스, 매트릭스 고분자, 경질무수규산을 30 호체로 여과하여 혼합하였다. 그 후 스테아르산 마그네슘을 첨가하여 혼합한 후 타정하였다.

[120] [표14]

분류	성분	실시예 9-1		실시예 9-2		실시예 9-3		실시예 9-4	
		함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)
약리학적 유효성분	바레니클린 주석산	342	1.71	342	1.71	342	1.71	342	1.71
매트릭스 고분자	히드록시프로필메틸셀룰로스 (2208 K200M)	20	10	20	10	30	15	30	15
	카보머 (Carbopol 71G®)	20	10	30	15	20	10	30	15
희석제	미결정셀룰로스 (PH 200)	153.58	76.79	143.58	71.79	143.58	71.79	133.58	66.79
유동화제	경질무수규산	1	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5
활택제	스테아르산 마그네슘	2	1	2	1	2	1	2	1
정제 총 중량		200	100	200	100	200	100	200	100

[121]

[122] <실시예 10> 매트릭스 고분자 2종을 이용한 서방 매트릭스 제조 2

- [123] 하기 표 15에 기재된 조성표에 따라 바레니클린 유리 염기(free base)를 함유하는 서방 매트릭스 정제를 제조하였다.
- [124] 바레니클린, 미결정셀룰로스, 매트릭스 고분자, 경질무수규산을 30 호체로 여과하여 혼합하였다. 그 후 스테아르산 마그네슘을 첨가하여 혼합한 후 타정하였다.
- [125] [표15]

분류	성분	실시에 10-1		실시에 10-2		실시에 10-3		실시에 10-4	
		함량(mg)	함량비(%)	함량(mg)	함량비(%)	함량(mg)	함량비(%)	함량(mg)	함량비(%)
약리학적 유효성분	바레니클린 유리 염기	2.00	1.00	2.00	1.00	2.00	1.00	2.00	1.00
	히드록시프로필메타셀룰로스 (2208 K200M)	30	15	23	11.5	20	10	30	15
	카보머 (Carbopol 71G®)	20	10	20	10	20	10	10	5
희석제	미결정셀룰로스 (PH 200)	145	72.5	152	76	155	77	155	77.5
유동화제	경질무수규산	1	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5
활택제	스테아르산 마그네슘	2	1	2	1	2	1	2	1
	정제 총 중량	200	100	200	100	200	100	200	100

[126]

[127] <시험예 1> 서방제제의 영향 평가

[128] 대한약전 제10개정 용출시험법에 의하여 상기 실시예 1을 용출 시험하였다. 용출법은 바스켓법을 사용하고 교반속도는 100rpm, 용출온도는 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 수행하였다. 용출액은 0.01 N HCl 900 ml 에서 실시하였다.

[129]

[130] 분석조건은 위의 용출시험에서 얻은 액을 $0.45\mu\text{m}$ 멤브레인필터로 여과한 액을 HPLC를 이용하여 바레니클린의 농도를 평가하였다.

[131]

[132] <분석 조건>

[133] - 컬럼: Agilent Poroshell 120 EC-C18, $2.7\mu\text{m}$, 4.6 X 100 mm

[134] - 이동상: pH4.0 암모늄 아세테이트 버퍼 (5 mM) : 메탄올 (0.1% 트리플로로아세트산) = 70 : 30, v/v

[135] - 주입량: $10\mu\text{l}$

[136] - 유속: 1 ml/min

[137] - 검출기: UV 237 nm

[138] - 컬럼 온도: 40°C

[139]

[140] 용출 시험 결과를 하기 표 16-17 및 도 1에 나타내었다.

[141] [표 16]

시간(h)	대조약	실시예 1-1	1-2	1-3	1-4	1-5	1-6
	Champix 1mg x 2 정	E4M 30 %	E10M 30 %	K4M 30 %	K15M 30 %	K100M 30 %	K200M 30 %
	0.0	0.0	0.0	N/A	0.0	0.0	0.0
2	100.0	43.7	47.4	N/A	45.0	49.2	50.3
5	100.0	72.7	75.2	N/A	71.1	76.6	74.6
8	100.0	88.7	89.5	N/A	85.1	92.0	87.7
10	100.0	94.8	95.0	N/A	90.7	97.2	93.0
12	100.0	97.9	97.7	N/A	94.0	100.7	96.6
16	100.0	99.6	99.9	N/A	97.3	103.5	100.3

[142]

[143] [표17]

시간(h)	대조약	실시예 1-7	1-8	1-9	1-10	1-11	1-12
	Champix 1mg x 2 정	E4M 45%	E10M 45%	K4M 45%	K15M 45%	K100M 45%	K200M 45%
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2	100.0	40.2	44.1	46.6	44.0	43.1	45.6
5	100.0	67.2	73.7	73.2	69.1	70.1	71.9
8	100.0	83.6	88.9	87.1	82.7	85.0	86.9
10	100.0	90.4	94.6	92.3	88.4	91.1	93.1
12	100.0	94.6	98.1	95.4	92.2	95.0	99.0
16	100.0	98.9	101.1	98.9	96.1	98.9	102.1

[144]

[145] 상기 표의 결과로부터 시판중인 챔픽스정은 2시간 이내에 완전히 용출되는 것을 볼 수 있었으며, 다양한 등급의 히드록시프로필메틸셀룰로스에 의한 바레니클린 방출 지연효과를 확인할 수 있었다.

[146]

[147] <시험예 2> 서방제제의 영향 평가

[148] 대한약전 제10개정 용출시험법에 의하여 상기 실시예 2, 실시예 3 및 실시예 4를 용출 시험하였다. 용출법은 바스켓법을 사용하고 교반속도는 100rpm, 용출온도는 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 수행하였다. 용출액은 0.01 N HCl 900 ml 에서 실시하였다. 용출 시험 결과는 하기 표 18 및 도 2-4에 나타내었다.

[149] [표 18]

시간(h)	2-1	2-2	2-3	2-4	3-1	3-2	3-3	3-4	4-1	4-2	4-3	4-4
	HPC MXF 30%	HPC MXF 45%	HPC EXF 30%	HPC EXF 45%	HEC HHR 30%	HEC HHR 45%	HEC GR 30%	HEC GR 45%	진탄검 45%	진탄검 60%	알긴산 45%	알긴산 60%
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2	39.0	35.1	53.3	54.2	52.2	49.0	100.7	99.4	41.1	38.6	51.6	37.4
5	62.7	59.8	91.1	91.6	81.4	77.5	100.8	99.5	68.9	67.9	87.0	74.2
8	78.3	75.5	97.4	98.6	95.2	91.5	100.8	99.4	83.9	83.4	95.5	92.7
10	85.4	83.2	97.4	98.8	99.3	96.6	100.7	99.7	89.8	89.8	96.6	96.5
12	91.0	88.8	97.7	99.2	101.0	99.0	100.4	99.5	93.4	92.9	97.0	97.7
16	98.3	96.4	98.5	99.8	101.7	101.0	100.4	99.4	96.8	97.6	97.6	98.8

[150]

[151] 상기 표의 결과로부터 히드록시프로필셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스,

잔탄검, 알긴산의 방출 지연 효과를 확인할 수 있었다. 단 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스 중 수용액에서의 점도가 낮은 Klucel EXF® (실시예 2-3, 2-4, 300~600 mPaS @10% sol.)와 Natrosol 250GR (실시예 3-3, 3-4, 150~400 mPaS @2% sol.)는 매트릭스를 유지하지 못하고 5 시간 이내에 90 % 이상의 높은 방출을 보였다.

[152]

[153] <시험예 3> 서방제제의 영향 평가

[154] 대한약전 제10개정 용출시험법에 의하여 상기 실시예 5 및 6의 용출 시험을 실시하였다. 용출법은 패들법을 사용하고 교반속도는 100rpm, 용출온도는 $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 수행하였다. 정제는 싱커에 넣어 평가하였다. 용출액은 0.01 N HCl 900 ml 에서 실시하였다. 용출 시험 결과는 하기 표 19 및 도 5에 나타내었다.

시간(h)	실시예 5-1	5-2	5-3	6-1	6-2	6-3	6-4	6-5
	카보머 15%	카보머 30%	카보머 45%	호화전분 15%	호화전분 30%	호화전분 45%	호화전분 60%	호화전분 75%
0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.0	0.5	0.1	0.1
2	90.3	65.4	33.2	96.6	84.2	49.5	46.6	44.4
5	91.3	88.2	55.4	98.3	97.9	89.2	80.1	70.3
8	92.2	92.3	70.6	98.6	99.3	97.6	97.0	84.5
10	92.9	93.8	78.6	98.8	99.5	98.1	98.8	91.2
12	94.0	95.1	85.2	99.3	100.0	98.6	99.4	95.9
16	96.2	97.7	94.8	99.7	100.3	99.3	99.9	99.7

[156]

[157] 상기 표의 결과로부터 카보머는 30 ~ 45 % 비율에서 적절한 방출 지연을 나타내는 것을 보였다. 호화 전분은 60 ~ 75 % 에서 방출 지연이 보였으나, 60 % (실시예 6-4) 의 경우 2 ~ 5 시간 사이의 급격한 방출이 보였다. 이는 매트릭스가 치밀하게 유지되지 못하고 침식되어 급격한 표면적 증가에 기인한 것으로 보인다.

[158]

[159] <시험예 4> 서방제제의 영향 평가

[160] 대한약전 제10개정 용출시험법에 의하여 상기 비교예 1을 용출 시험하였다. 용출법은 바스켓법을 사용하고 교반속도는 100rpm, 용출온도는 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 수행하였다. 용출액은 0.01 N HCl 900 ml 에서 실시하였다. 용출 시험 결과는 하기 표 20 및 도 6에 나타내었다.

[161] [표20]

시간(h)	비교예 1-1	비교예 1-2	비교예 1-3	비교예 1-4	비교예 1-5	비교예 1-6
	MC A4M 30%	MC A4M 45%	MHEC ME350 30%	MHEC ME350 45%	MHEC ME233P 30%	MHEC ME233P 45%
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2	100.6	99.7	99.7	67.7	98.5	54.5
5	100.5	99.8	100.5	99.6	98.7	97.6
8	100.6	100.1	100.5	100.3	98.9	99.4
10	100.1	100.1	100.3	100.0	99.4	99.3
12	100.3	100.1	100.2	100.0	99.5	99.8
16	100.1	100.1	100.1	100.1	100.1	100.1

[162]

[163] 상기 표의 결과로부터 모든 매트릭스 고분자가 서방효과를 나타내지 않음이 보였다. 메틸히드록시에틸셀룰로스의 경우 45 % 정도 사용하여도 5시간 이내에 거의 100 %의 용출을 보여 서방제로써 적합하지 않은 용출 프로파일을 보였다.

[164]

[165] <시험예 5> 팽윤 조절 폴리머 단독 영향 비교

[166] 대한약전 제10개정 용출시험법에 의하여 상기 비교예 2 및 비교예 3을 용출 시험하였다. 용출법은 패들법을 사용하고 교반속도는 100rpm, 용출온도는 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 에서 수행하였다. 정제는 싱커에 넣어 평가하였다. 용출액은 0.01 N HCl

900 ml 에서 실시하였다. 용출 시험 결과는 하기 표 21 및 도 7에 나타내었다.

[167] [표21]

시간(h)	비교예 2-1 SR 30%	비교예 2-2 SR 45%	비교예 3-5 EC 45 cps 45%	비교예 3-6 EC 45 cps 60%	비교예 3-7 EC 100 cps 45%	비교예 3-8 EC 100 cps 60%
0	0.1	0.1	0	0	0	0
2	98.0	64.6	100	100	100	100
5	98.4	89.8	100	100	100	100
8	98.8	96.3	100	100	100	100
10	99.0	97.9	100	100	100	100
12	99.2	98.9	100	100	100	100
16	99.7	99.8	100	100	100	100

[168]

[169] 상기의 결과로부터 에틸셀룰로스는 서방효과가 없었다. 특이하게도 고분자량 에틸셀룰로스는 매트릭스의 완전한 침식은 없었으나 매우 빠른 약물 방출을 보였다. 폴리비닐아세테이트와 폴리비닐피롤리돈의 혼합물인 Kollidon SR®은 단독으로 사용할 때 완전한 침식은 없었으나 30 % 에서는 서방효과가 전혀 없었으며, 45 % 에서도 5시간만에 90% 가까이 방출 되는 등 서방 기제로써 단독 사용은 부적합하였다. 팽윤되지 않고 매트릭스의 침식을 막아주는 이러한 특성 때문에 매트릭스 고분자 비율 선정시에 함께 사용하므로써 서방 상승작용을

기대할 수 있을 것으로 보였다.

[170]

[171] <시험예 6> 팽윤 조절 폴리머 단독 영향 비교

[172] 대한약전 제10개정 용출시험법에 의하여 상기 비교예 1 및 비교예 3을 용출 시험하였다. 용출법은 바스켓법을 사용하고 교반속도는 100rpm, 용출온도는 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 수행하였다. 용출액은 0.01 N HCl 900 ml 에서 실시하였다. 용출 시험 결과는 하기 표 22에 나타내었다.

[173] [표22]

시간(h)	비교예 3-1	비교예 3-2	비교예 3-3	비교예 3-4
	EC 7cps 45%	EC 7cps 60%	EC 10cps 45%	EC 10cps 60%
0	0.0	0.0	0.0	0.0
2	87.7	83.0	85.9	82.5
5	93.6	94.0	87.0	88.3
8	97.5	98.1	89.9	91.6
10	97.3	98.2	90.5	92.1
12	97.2	98.3	90.4	92.3
16	96.9	98.5	90.7	92.6

[174]

[175] 상기 표의 결과로부터 저분자량의 에틸셀룰로스로 서방효과는 없는 것으로 나타났다. 특히 저점도의 에틸셀룰로스는 (비교예 3-1 ~ 3-4) 고점도의 에틸셀룰로스 (비교예 3-5 ~ 3-8) 과 달리 매트릭스 유지 효과도 없어 팽윤 조절 폴리머로써도 부적합 하였다.

[176]

[177] <시험예 7> 매트릭스 고분자와 팽윤 조절 폴리머의 영향 비교

[178] 대한약전 제 10개정 용출시험법에 의하여 상기 실시예 7을 용출 시험하였다. 용출법은 바스켓법을 사용하고 교반속도는 100rpm, 용출온도는 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 수행하였다. 용출액은 0.01 N HCl 900 ml 에서 실시하였다. 용출 시험 결과는 하기 표 23 및 도 8에 나타내었다.

[179]

[180] [표23]

시간(h)	실시에 7-1	7-2	7-3	7-4	7-5	7-6
	호화전분 60% SR 3%	호화전분 60% SR 6%	호화전분 60% PVP 3%	호화전분 60% PVP 6%	호화전분 60% VA64 3%	호화전분 60% VA64 6%
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2	43.5	44.1	43.9	46.0	43.2	44.9
5	74.4	70.1	75.5	78.2	86.7	90.3
8	92.9	83.4	98.7	96.7	97.9	98.2
10	97.2	89.3	99.8	98.5	97.7	98.1
12	98.5	93.0	99.7	99.2	98.0	98.4
16	99.0	97.1	100.0	99.4	98.7	98.8

[181]

[182] 상기 표의 결과로부터 팽윤 조절 폴리머를 사용하였을 때의 매트릭스 유지

효과를 확인할 수 있었다. 앞선 시험예 3의 용출 결과에서 실시예 6-4 경우 5~8 시간 사이의 급격한 방출이 보였으나, 실시예 7-1~7-4에서 그 정도가 줄어드는 것이 확인되었다.

[183]

[184] <시험예 8> 유효성분으로 바레니클린 또는 그의 염을 함유하고, 매트릭스 고분자를 이용한 서방 매트릭스 제조

[185] 대한약전 제10개정 용출시험법에 의하여 상기 실시예 8을 용출 시험하였다. 용출법은 바스켓법을 사용하고 교반속도는 100rpm, 용출온도는 $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 수행하였다. 용출액은 0.01 N HCl 900 ml에서 실시하였다.

[186] 도 9에 나타낸 바와 같이, 히드록시프로필메틸셀룰로스를 매트릭스 고분자를 이용한 서방 매트릭스에서 바레니클린 또는 그 염을 함유하였을 때 용출율의 변화없이 안정적인 서방출 효과를 나타내는 것을 확인하였다.

[187] [표 24]

시간(h)	실시예 8-1 HPMC 2910 E10M 30 %	실시예 8-2 HPMC 2910 E10M 30 %	실시예 8-3 HPMC 2910 E10M 30 %	실시예 8-4 HPMC 2910 E10M 31 %	실시예 8-5 HPMC 2910 E10M 30 %
1.0	25.1	24.8	23.7	22.9	25.1
2.0	38.0	38.6	36.8	36.2	37.6
5.0	62.8	63.7	61.3	61.4	62.1
10.0	85.6	85.0	84.4	84.4	84.6
12.0	90.9	90.3	89.8	90.0	90.1
16.0	97.1	96.5	96.8	96.7	96.7
20.0	99.3	99.1	99.3	99.1	99.3

[188]

[189] <시험예 9> 매트릭스 고분자 2종을 이용한 서방 매트릭스 제조 1

- [190] 대한약전 제10개정 용출시험법에 의하여 상기 실시예 9를 용출 시험하였다. 용출법은 바스켓법을 사용하고 교반속도는 100rpm, 용출온도는 $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 수행하였다. 용출액은 0.01 N HCl 900 ml 에서 실시하였다.
- [191] 도 10에 나타낸 바와 같이, 10 내지 15중량%의 히드록시프로필메틸셀룰로스 및 10 내지 15중량% 카보머의 조합을 이용한 서방 매트릭스에서 유효성분 용출율의 변화없이 안정적인 서방출 효과를 나타내는 것을 확인하였다. 또한, 개별 매트릭스 고분자의 비율이 10 내지 15중량%로 상대적으로 낮더라도 폴리머의 적절한 조합에 의해 원하는 지속 방출 양상을 나타낼 수 있음을 확인할 수 있었다.

[192] [표 25]

시간(h)	실시예 9-1 HPMC2208 10 %+ Carbomer 10%	실시예 9-2 HPMC2208 10 %+ Carbomer 15%	실시예 9-3 HPMC2208 15 %+ Carbomer 10%	실시예 9-4 HPMC2208 15 %+ Carbomer 15%
0	0.0	0.0	0.0	0.0
1	31.2	26.7	24.9	23.4
2	52.7	46.5	42.4	38.5
5	87.1	86.9	68.9	65.0
10	96.8	97.7	88.1	86.2
12	97.7	98.5	92.1	91.0
16	99.2	99.4	97.6	97.4

[193] <시험예 10> 매트릭스 고분자 2종을 이용한 서방 매트릭스 제조 2

[194] 대한약전 제10개정 용출시험법에 의하여 상기 실시예 10을 용출 시험하였다. 용출법은 바스켓법을 사용하고 교반속도는 100rpm, 용출온도는 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 수행하였다. 용출액은 0.01 N HCl 900 ml 에서 실시하였다.

[195] 도 11에 나타낸 바와 같이, 10 내지 15중량%의 히드록시프로필메틸셀룰로스 및 5 내지 10중량% 카보머의 조합을 이용한 서방 매트릭스에서 유효성분 용출율의 변화없이 안정적인 서방출 효과를 나타내는 것을 확인하였다. 또한, 개별 매트릭스 고분자의 비율이 5 내지 15중량%로 상대적으로 낮더라도 폴리머의 적절한 조합에 의해 원하는 지속 방출 양상을 나타낼 수 있음을 확인할 수 있었다.

[196] [표26]

시간(h)	실시예 HPMC2208 Carbomer 10%	10-1 15 %+	실시예 HPMC2208 Carbomer 10%	10-2 11.5 %+	실시예 HPMC2208 Carbomer 10%	10-3 10 %+	실시예 HPMC2208 Carbomer 5%	10-4 15 %+
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	16.0	19.5	21.4	21.4	21.4	21.4	21.4	21.4
1	25.5	30.7	33.9	33.9	33.9	33.9	31.4	31.4
2	39.3	46.9	52.3	52.3	52.3	52.3	44.3	44.3
4	56.7	67.0	74.1	74.1	74.1	74.1	59.9	59.9
6	69.1	78.2	84.5	84.5	84.5	84.5	69.9	69.9
8	78.1	84.3	89.1	89.1	89.1	89.1	76.8	76.8
10	84.4	87.7	90.8	90.8	90.8	90.8	81.7	81.7
12	90.9	89.5	91.5	91.5	91.5	91.5	85.0	85.0
16	97.8	91.0	92.6	92.6	92.6	92.6	89.1	89.1
20	102.4	91.9	93.1	93.1	93.1	93.1	90.6	90.6

[197] 상기 결과로부터, 동일한 양의 매트릭스 고분자라고 하더라도, 2종을 조합했을 때의 서방 효과가 더 좋았고, 지연방출 양상이 더욱 탁월하였음을 알 수 있었다.

[198] 또한, HPMC 단독으로 사용할 때 보다, HPMC+Carbomer로 제조시, 더 적은 양의 고분자를 사용하면서도 우수한 서방 효과를 달성할 수 있었다. 이를 통해,

약물의 서방성을 달성하면서도 복약 순응도를 개선한 우수한 경구용 제제를 제조할 수 있음을 확인하였다.

산업상 이용가능성

- [199] 본 발명은 바레니클린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 지속 방출성 약학제제를 제공할 수 있다.
- [200] 본 발명의 제제는 1일 1회 투여로 편리하게 투약할 수 있다.
- [201]

청구범위

- [청구항 1] 바레니클린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 매트릭스 고분자를 포함하는 지속방출성 매트릭스 시스템인 것을 특징으로 하는 경구용 서방성 제제.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 제제는 1일 1회 투여하는 것을 특징으로 하는, 경구용 서방성 제제.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 매트릭스 고분자는 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 카보머, 잔탄검, 알긴산, 호화 전분, 카복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌옥사이드, 프로필렌글리콜 알지네이트, 메타아크릴산-아크릴산에틸공중합체, 메타아크릴산디메틸아미노에틸-메타아크릴산메틸코폴리머, 메타아크릴산에틸-메타아크릴산염화트리메틸암모늄에틸코폴리머, 메타크릴산-아크릴산에틸에스테르 공중합체, 디메틸아미노에틸메타크릴레이트-메타크릴산 에스테르 공중합체 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는, 경구용 서방성 제제.
- [청구항 4] 제3항에 있어서, 상기 매트릭스 고분자는 20°C에서 정제수에 2중량%로 용해되어 미국약전 점도측정법으로 측정된 점도값이 500 내지 400,000 mPaS의 점도를 갖는 것을 특징으로 하는, 경구용 서방성 제제.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 매트릭스 고분자는 제제 총 중량 대비 3 내지 75중량% 포함되는 것을 특징으로 하는, 경구용 서방성 제제.
- [청구항 6] 제5항에 있어서, 상기 매트릭스 고분자는 제제 총 중량 대비 10 내지 45중량% 포함되는 것을 특징으로 하는, 경구용 서방성 제제.
- [청구항 7] 제1항에 있어서, 상기 매트릭스 고분자는 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 카보머, 잔탄검, 알긴산, 및 호화 전분으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 경구용 서방성 제제.
- [청구항 8] 제7항에 있어서, 상기 제제의 매트릭스 고분자는 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 카보머, 잔탄검, 알긴산, 및 호화 전분으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상이며, 상기 매트릭스 고분자는 제제 총 중량 대비 3 내지 75 중량%인 것을 특징으로 하는, 경구용 서방성 제제.
- [청구항 9] 제7항에 있어서, 상기 제제의 매트릭스 고분자는 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 카보머, 잔탄검, 알긴산, 및 호화 전분으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상이며, 상기 매트릭스 고분자는 제제 총 중량 대비 3 내지 75 중량% 포함되며, 상기 매트릭스 고분자는 20°C 상온에서 정제수에 2% 용해하여 미국약전

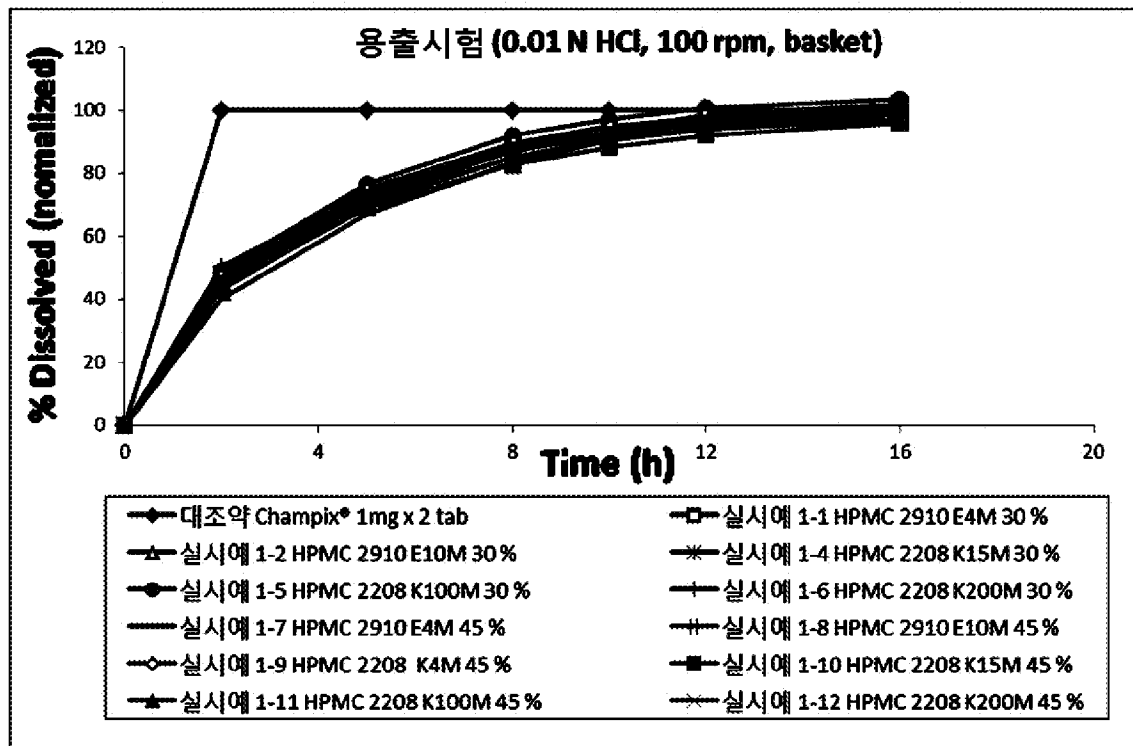
- 점도측정법으로 측정한 점도가 500 내지 400,000 mPaS 인 것을 특징으로 하는, 경구용 서방성 제제.
- [청구항 10] 제7항에 있어서, 상기 제제는 히드록시프로필메틸셀룰로스 및 카보머를 매트릭스 고분자로 포함하고, 상기 매트릭스 고분자는 상기 제제 총 중량 대비 10 내지 45중량% 포함되며, 상기 히드록시프로필메틸셀룰로스 및 카보머의 혼합 비율은 히드록시프로필메틸셀룰로스:카보머의 중량비가 1:0.2 내지 1.5인 것을 특징으로 하는, 경구용 서방성 제제.
- [청구항 11] 제1항에 있어서, 상기 제제는 팽윤 조절 폴리머를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 경구용 서방성 제제.
- [청구항 12] 제11항에 있어서, 상기 팽윤 조절 폴리머는 폴리비닐아세테이트, 폴리비닐아세테이트-폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 폴리(비닐피롤리돈-비닐아세테이트) 공중합체, 크로스포비돈, 에틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 경구용 서방성 제제.
- [청구항 13] 제1항에 있어서, 상기 제제는 히드록시프로필메틸셀룰로스 및 카보머를 매트릭스 고분자로 포함하고, 상기 매트릭스 고분자는 상기 제제 총 중량 대비 10 내지 45중량% 포함되며, 상기 히드록시프로필메틸셀룰로스 및 카보머의 혼합 비율은 히드록시프로필메틸셀룰로스:카보머의 중량비가 1:0.2 내지 1.5이며, 상기 제제는 폴리비닐피롤리돈을 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 경구용 서방성 제제.
- [청구항 14] 제1항에 있어서, 상기 제제는 희석제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 경구용 서방성 제제.
- [청구항 15] 제14항에 있어서, 상기 희석제는 미결정셀룰로오스 인 것을 특징으로 하는 경구용 서방성 제제.
- [청구항 16] 제15항에 있어서, 상기 제제는 (a) 바레니클린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제제 총 중량 대비 0.1 내지 2.5 중량% 포함하고, (b) 히드록시프로필메틸셀룰로스, 카보머 또는 이들의 혼합물을 제제 총 중량 대비 10 내지 45 중량% 포함하고, (c) 미결정셀룰로스를 제제 총 중량 대비 40 내지 80 중량% 포함하는 것을 특징으로 하는, 경구용 서방성 제제.
- [청구항 17] 제16항에 있어서, 상기 제제는, 폴리비닐아세테이트, 폴리비닐아세테이트-폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 폴리(비닐피롤리돈-비닐아세테이트) 공중합체, 크로스포비돈, 에틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트

숙시네이트, 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나를 1 내지 20 중량% 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 경구용 서방성 제제.

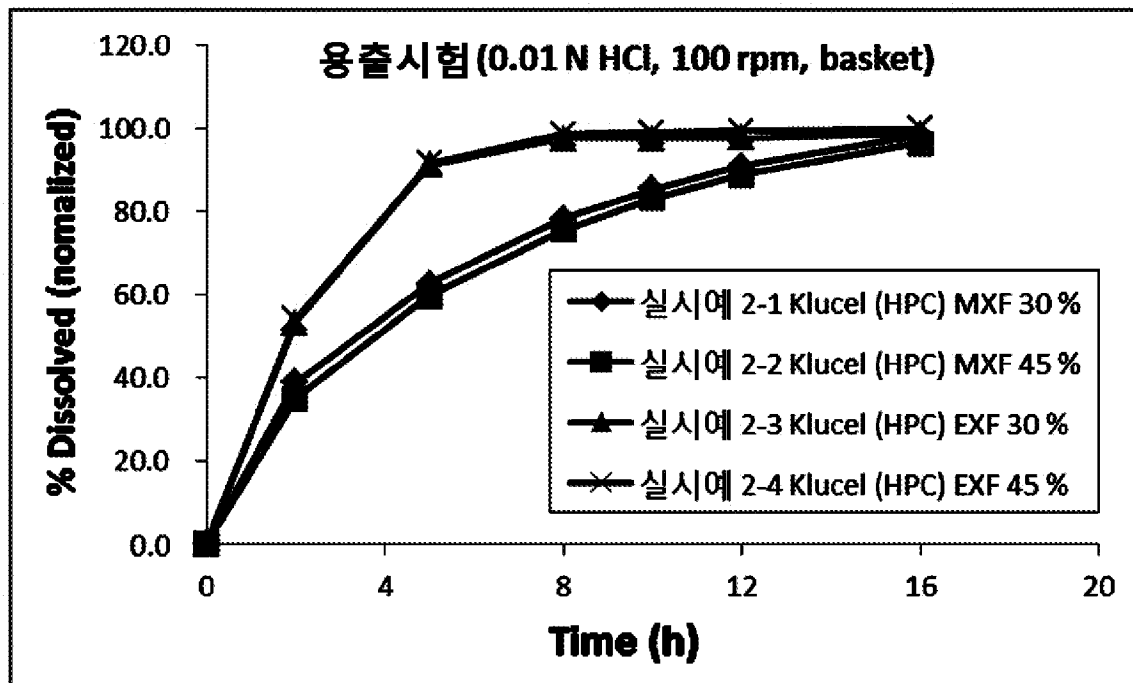
- [청구항 18] 바레니클린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 제제에 있어서, 매트릭스 고분자를 포함하는 지속방출성 매트릭스 시스템을 특징으로 하는, 하기의 특징을 갖는 1일 1회 투여용 경구용 서방 제제: 총 바레니클린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 방출이 37 ± 0.5 , 100 rpm 속도의 바스켓(basket) 시험법으로 0.01 N HCl 900 ml 매질의 조건으로 용출실험 시, 1시간에 10 내지 50%, 2시간에 80% 미만, 16시간에 90% 이상으로 용출되는 것을 특징으로 하는 경구용 서방성 제제.

- [청구항 19] 제18항에 있어서, 상기 경구용 서방성 제제는 바레니클린 유리염기를 제제 총 중량 대비 0.1 내지 10 중량% 포함하고, 히드록시프로필메틸셀룰로스 및 카보머를 매트릭스 고분자로 포함하고, 상기 매트릭스 고분자는 상기 제제 총 중량 대비 10 내지 45 중량% 포함되며, 상기 히드록시프로필메틸셀룰로스 및 카보머의 혼합 비율은 히드록시프로필메틸셀룰로스:카보머의 중량비가 1: 0.2 내지 1.5이며, 상기 제제는 미결정셀룰로스를 제제 총 중량 대비 40 내지 80 중량% 포함하는 것을 특징으로 하는, 경구용 서방성 제제.

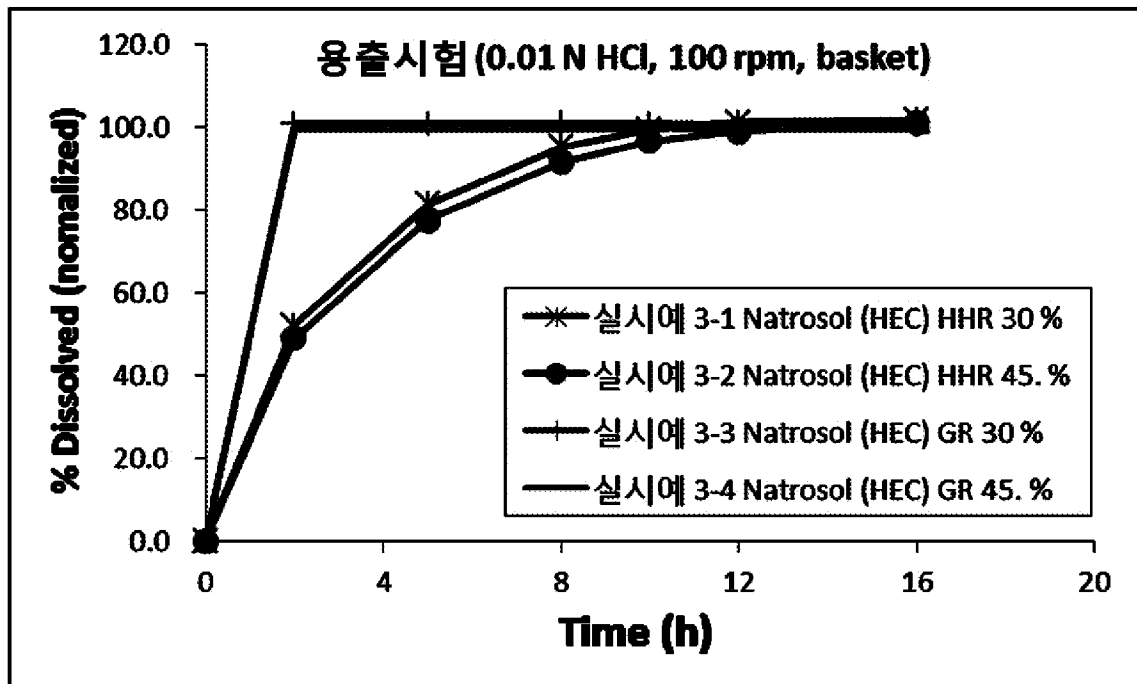
[도1]



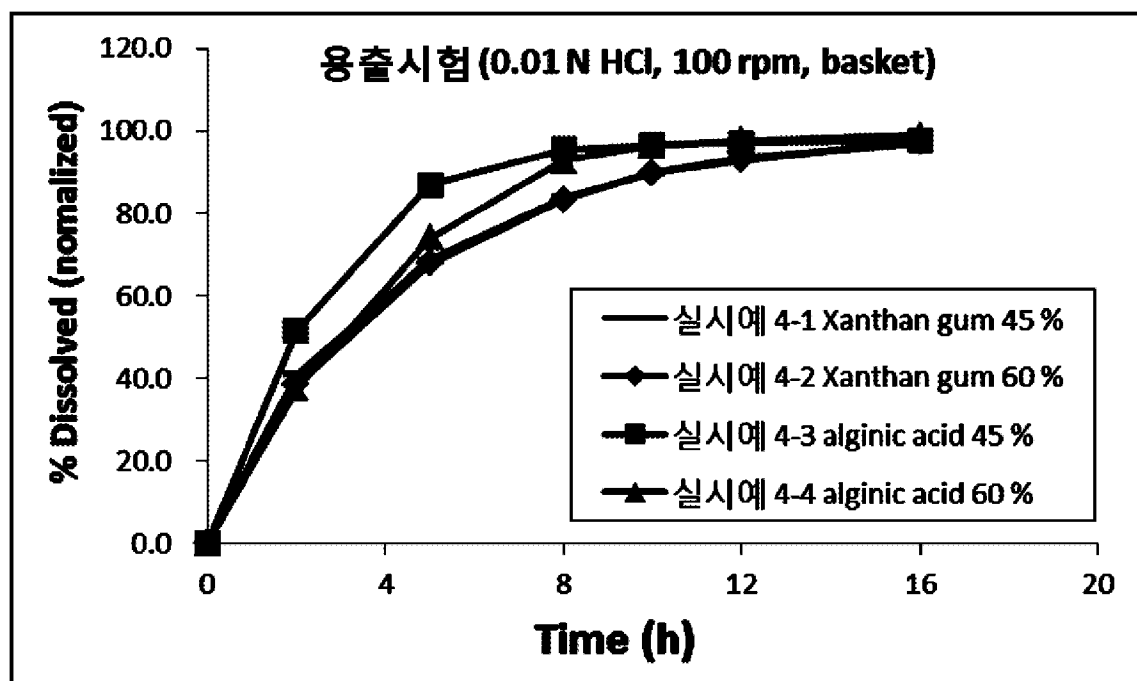
[도2]



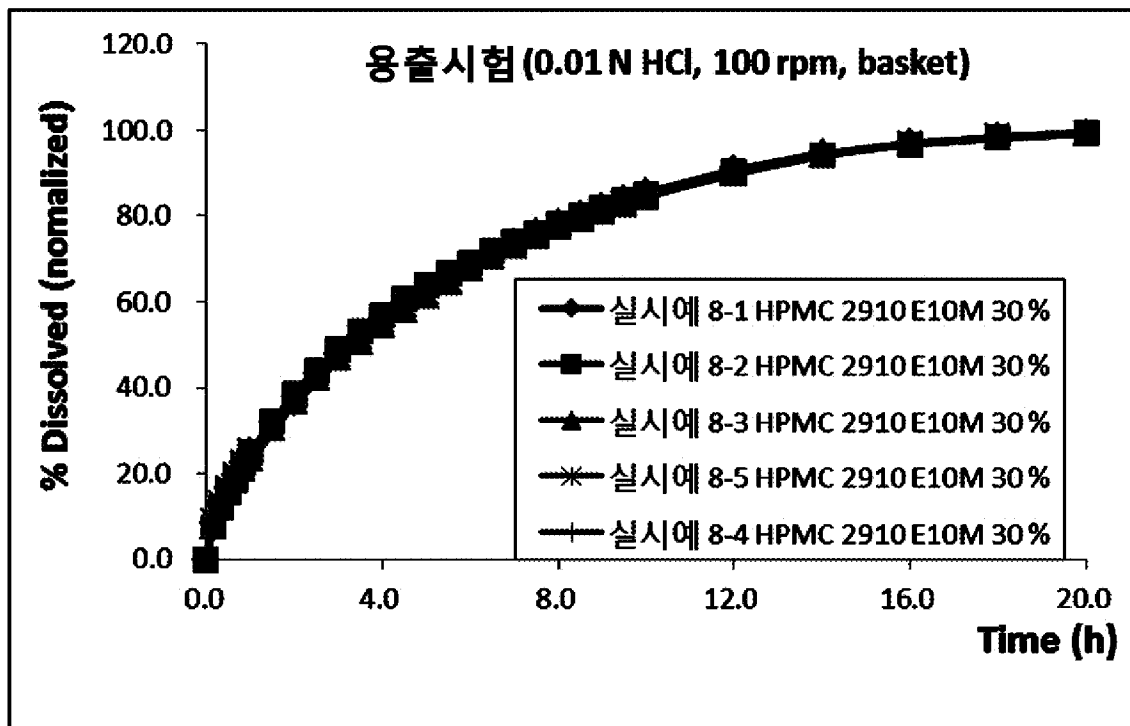
[도3]



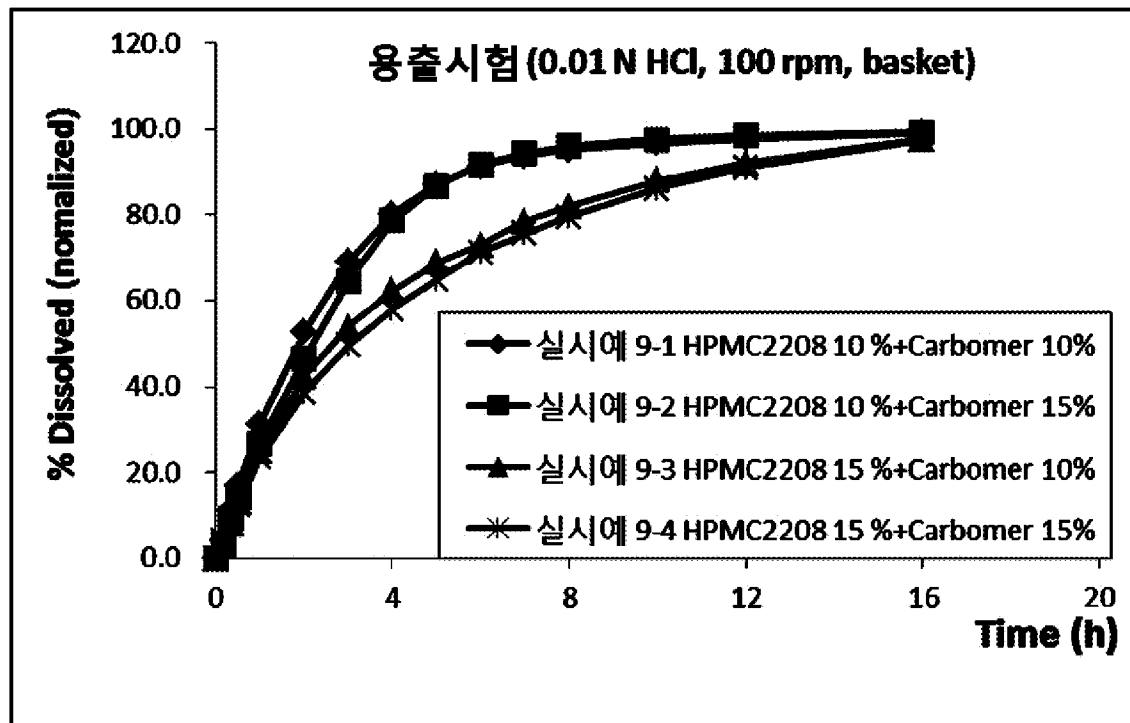
[도4]



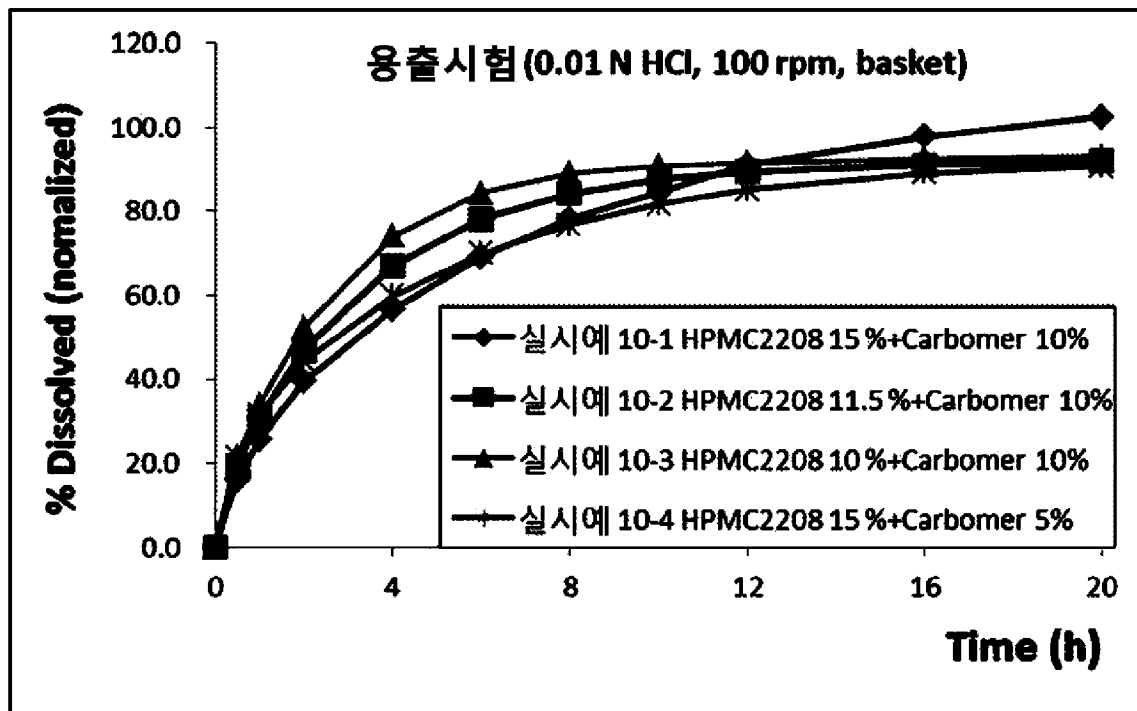
[도9]



[도10]



[도11]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2017/013447

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/00(2006.01)i, A61K 9/20(2006.01)i, A61K 31/55(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 9/00; A61K 9/22; A61K 31/498; A61K 9/20; A61K 45/00; A61K 31/4709; A61K 9/28; A61K 31/465; A61K 31/55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: varenicline, sustained release, matrix polymer, sustained release, oral, hydorxypropyl methylcellulose, carbomer

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009-027786 A2 (PFIZER INC.) 05 March 2009 See page 2, lines 16-27; page 12, lines 19-25; page 13, lines 29-31; page 15, lines 20-22; page 19, lines 19-21; claims 1, 4 and 7.	1-9,11,12,14-18
Y		10,13,19
Y	KR 10-2013-0106456 A (KOREA UNITED PHARM. INC.) 30 September 2013 See paragraph [0001]; claim 1.	10,13,19
A	WO 2009-034431 A2 (PFIZER INC.) 19 March 2009 See claims 1-16.	1-19
A	KR 10-2016-0052473 A (SK CHEMICALS CO., LTD.) 12 May 2016 See abstract; claims 1 and 2.	1-19
A	JP 2011-504490 A (NEURODERM LTD.) 10 February 2011 See claims 1-8.	1-19
A	US 2004-0235850 A1 (WATERMAN, K. C.) 25 November 2004 See paragraphs [0022] and [0030]; claim 1.	1-19



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 MARCH 2018 (16.03.2018)

Date of mailing of the international search report

16 MARCH 2018 (16.03.2018)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2017/013447

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2009-027786 A2	05/03/2009	WO 2009-027786 A3	07/05/2009
KR 10-2013-0106456 A	30/09/2013	KR 10-1798184 B1	16/11/2017
		KR 10-2013-0142094 A	27/12/2013
		WO 2012-148181 A2	01/11/2012
		WO 2012-148181 A3	20/12/2012
WO 2009-034431 A2	19/03/2009	WO 2009-034431 A3	19/11/2009
KR 10-2016-0052473 A	12/05/2016	KR 10-1612762 B1	15/04/2016
		KR 10-2016-0052472 A	12/05/2016
JP 2011-504490 A	10/02/2011	AR 069752 A1	17/02/2010
		AU 2008-331102 A1	04/06/2009
		AU 2008-331102 B2	10/04/2014
		CA 2744736 A1	04/06/2009
		CA 2744736 C	09/06/2015
		CN 101925352 A	22/12/2010
		CN 101925352 B	16/03/2016
		DK 2224917 T3	16/10/2017
		EP 2224917 A1	08/09/2010
		EP 2224917 B1	05/07/2017
		ES 2642873 T3	20/11/2017
		HR P20171476 T1	15/12/2017
		IL 205998 A	30/11/2010
		IL 205998 B	31/05/2015
		JP 5456687 B2	02/04/2014
		KR 10-1613742 B1	19/04/2016
		KR 10-2010-0105841 A	30/09/2010
		MX 2010005804 A	30/11/2010
		PT 2224917 T	17/10/2017
		US 2009-0149446 A1	11/06/2009
		US 2013-0172321 A1	04/07/2013
		US 2015-0306109 A1	29/10/2015
		US 2017-0128432 A1	11/05/2017
		US 8273731 B2	25/09/2012
		US 8921356 B2	30/12/2014
		WO 2009-069126 A1	04/06/2009
US 2004-0235850 A1	25/11/2004	AR 044383 A1	07/09/2005
		BR P10410219 A	09/05/2006
		CA 2525874 A1	02/12/2004
		CA 2525874 C	27/11/2007
		EP 1633358 A1	15/03/2006
		JP 2006-528237 A	14/12/2006
		MX PA05012507 A	30/01/2006
		TW 200427469 A	16/12/2004
		US 2008-0026059 A1	31/01/2008
		WO 2004-103372 A1	02/12/2004

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 9/00(2006.01)i, A61K 9/20(2006.01)i, A61K 31/55(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 9/00; A61K 9/22; A61K 31/498; A61K 9/20; A61K 45/00; A61K 31/4709; A61K 9/28; A61K 31/465; A61K 31/55

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 바레니클린, 서방성, 매트릭스 고분자, 지속방출성, 경구용, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 카보머

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	WO 2009-027786 A2 (PFIZER INC.) 2009.03.05 페이지 2, 라인 16-27; 페이지 12, 라인 19-25; 페이지 13, 라인 29-31; 페이지 15, 라인 20-22 ; 페이지 19, 라인 19-21; 청구항 1, 4 및 7 참조.	1-9, 11, 12, 14-18
Y		10, 13, 19
Y	KR 10-2013-0106456 A (한국유나이티드제약 주식회사) 2013.09.30 단락 [0001]; 청구항 1 참조.	10, 13, 19
A	WO 2009-034431 A2 (PFIZER INC.) 2009.03.19 청구항 1-16 참조.	1-19
A	KR 10-2016-0052473 A (에스케이케미칼주식회사) 2016.05.12 요약; 청구항 1 및 2 참조.	1-19
A	JP 2011-504490 A (Neuroderm Ltd.) 2011.02.10 청구항 1-8 참조.	1-19
A	US 2004-0235850 A1 (WATERMAN, K. C.) 2004.11.25 단락 [0022] 및 [0030]; 청구항 1 참조.	1-19

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2018년 03월 16일 (16.03.2018)

국제조사보고서 발송일

2018년 03월 16일 (16.03.2018)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

장기정

전화번호 +82-42-481-8364



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2009-027786 A2	2009/03/05	WO 2009-027786 A3	2009/05/07
KR 10-2013-0106456 A	2013/09/30	KR 10-1798184 B1	2017/11/16
		KR 10-2013-0142094 A	2013/12/27
		WO 2012-148181 A2	2012/11/01
		WO 2012-148181 A3	2012/12/20
WO 2009-034431 A2	2009/03/19	WO 2009-034431 A3	2009/11/19
KR 10-2016-0052473 A	2016/05/12	KR 10-1612762 B1	2016/04/15
		KR 10-2016-0052472 A	2016/05/12
JP 2011-504490 A	2011/02/10	AR 069752 A1	2010/02/17
		AU 2008-331102 A1	2009/06/04
		AU 2008-331102 B2	2014/04/10
		CA 2744736 A1	2009/06/04
		CA 2744736 C	2015/06/09
		CN 101925352 A	2010/12/22
		CN 101925352 B	2016/03/16
		DK 2224917 T3	2017/10/16
		EP 2224917 A1	2010/09/08
		EP 2224917 B1	2017/07/05
		ES 2642873 T3	2017/11/20
		HR P20171476 T1	2017/12/15
		IL 205998 A	2010/11/30
		IL 205998 B	2015/05/31
		JP 5456687 B2	2014/04/02
		KR 10-1613742 B1	2016/04/19
		KR 10-2010-0105841 A	2010/09/30
		MX 2010005804 A	2010/11/30
		PT 2224917 T	2017/10/17
		US 2009-0149446 A1	2009/06/11
		US 2013-0172321 A1	2013/07/04
		US 2015-0306109 A1	2015/10/29
		US 2017-0128432 A1	2017/05/11
		US 8273731 B2	2012/09/25
		US 8921356 B2	2014/12/30
		WO 2009-069126 A1	2009/06/04
US 2004-0235850 A1	2004/11/25	AR 044383 A1	2005/09/07
		BR PI0410219 A	2006/05/09
		CA 2525874 A1	2004/12/02
		CA 2525874 C	2007/11/27
		EP 1633358 A1	2006/03/15
		JP 2006-528237 A	2006/12/14
		MX PA05012507 A	2006/01/30
		TW 200427469 A	2004/12/16
		US 2008-0026059 A1	2008/01/31
		WO 2004-103372 A1	2004/12/02