



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0121944
(43) 공개일자 2012년11월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/16 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/557 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-0039752

(22) 출원일자 2011년04월27일

심사청구일자 없음

(71) 출원인

영진약품공업주식회사

서울특별시 강동구 천호대로 1057 (천호동)

(72) 발명자

문병관

경기도 화성시 봉담읍 삼천병마로 1315, 동남메리
트아파트 105동 1104호

유지석

경기도 수원시 권선구 매곡로 100, 102동 805호
(금곡동, 동성아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

유미특허법인

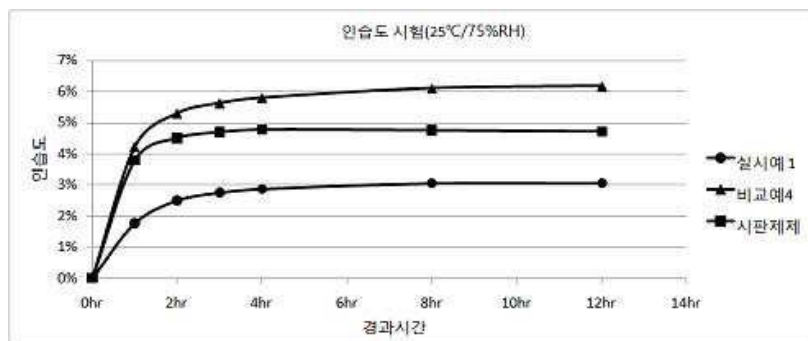
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 안정성이 개선된 리마프로스트 함유 약제학적 조성물 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명의 리마프로스트 또는 리마프로스트 알파텍스의 건식 과립을 포함하는 안정성이 개선된 경구 제제에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 리마프로스트 또는 리마프로스트 알파텍스 및 담체로서 마이크로셀락 또는 셀락토오스를 포함하는 건식 과립, 상기 건식 과립을 포함하는 약제학적 조성물, 상기 조성물을 포함하는 안정성이 개선된 경구 투여 제제 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

대표도 - 도2



(72) 발명자

신대회

서울특별시 서초구 효령로77길 20, 현대ESA아파트
1동 1007호 (서초동)

류병환

경기도 성남시 분당구 금곡로 39, 104동 303호 (구
미동, 화이트빌)

특허청구의 범위

청구항 1

리마프로스트 또는 리마프로스트 알파-시클로텍스트린 포접 화합물; 및 마이크로셀락 및 셀락토오스로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상을 포함하는 건식 과립.

청구항 2

제1항에 있어서, 약학적으로 허용되는 첨가제를 추가로 포함하는 건식 과립.

청구항 3

제1항에 있어서, 리마프로스트 또는 리마프로스트 알파-시클로텍스트린 포접화합물; 및 마이크로셀락 및 셀락토오스로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상을 1 : 1 내지 1 : 600 의 중량비로 포함하는 것인 건식 과립.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 건식 과립 및 약학적으로 허용되는 첨가제를 포함하는 안정성이 개선된 약제학적 조성물.

청구항 5

제4항의 조성물을 포함하는 안정성이 개선된 경구 투여용 제제.

청구항 6

제5항에 있어서, 정제, 산제, 과립제 또는 캡슐제 형태인 제제.

청구항 7

제5항에 있어서, 폐색성 혈전혈관염 또는 요부척추관협착증을 치료하기 위한 제제.

청구항 8

(a) 리마프로스트 또는 리마프로스트 알파텍스를 마이크로셀락 및 셀락토오스로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상과 혼합하는 단계,

(b) 상기 혼합물을 압축하여 건식 과립화하는 단계, 및

(c) 상기 단계 (a) 에서 얻은 건식 과립을 약학적으로 허용되는 첨가제와 혼합하는 단계를 포함하는, 제5항의 안정성이 개선된 경구 투여용 제제를 제조하는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 단계 (a)는 약학적으로 허용되는 첨가제를 추가로 혼합하는 것인 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 단계 (b)는 롤러 압착(roller compaction)에 의한 것인 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명의 리마프로스트 또는 리마프로스트 알파텍스의 건식 과립을 포함하는 안정성이 개선된 경구 제제에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 리마프로스트 또는 리마프로스트 알파텍스 및 담체로서 마이크로셀락 또는 셀락토오스를 포함하는 건식 과립, 상기 건식 과립을 포함하는 약제학적 조성물, 상기 조성물을 포함하는 안정성이 개선된 경구 투여 제제 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 리마프로스트(Limaprost) 또는 이의 알파-시클로텍스트린 포접 화합물인 리마프로스트 알파텍스(Limaprost alfadex)는 프로스타글란딘 E1 유도체로서 말초순환장애의 예방 또는 치료제로서 유용하며, 특히 만성질환인 폐색성 혈전혈관염(버거병) 또는 요부척추관협착증의 증상의 개선에 유용한 약제이다. 또한, 혈소판에 작용하는 약리적 특징 및 항혈전 활성을 지니고 있는 약물이다.

[0003] 그런데, 이 약물은 일반적인 프로스타글란딘계 화합물과 마찬가지로 상온 이상의 조건이나 소량의 산, 염기 또는 수분의 존재 하에서는 탈수과정을 일으키기 때문에, 상대적으로 불안정하고 제조하기 어려운 문제점이 있다.

[0004] 이와 같이 리마프로스트 알파텍스는 흡습성을 가지므로 수분을 흡수하여 유효성분인 리마프로스트가 분해되기 쉽기 때문에, 시판제제(예컨대, 동아제약의 오팔몬정)는 습도의 영향을 회피하기 위하여 알루미늄 포장(Alu-Alu 포장)으로 밀봉포장 되어 있다. 그러나 습도에 대하여 불안정한 유효성분을 함유하는 의약 조성물은 수분 투과성이 낮은 포장 또는 밀봉포장으로 보존하는 경우에도 안정성이 유지되지 않는 경우가 있다. 이는 의약 조성물 첨가제에 함유되어 있는 수분이나 의약 조성물을 제조하는 과정에서 혼입된 수분이 포장 외로 방출되지 않아, 이러한 내재성 수분 또는 활성 수분에 의하여 유효성분이 분해될 수 있기 때문이다.

[0005] 따라서, 이들 약물의 약리학적 활성을 잃지 않으면서 안정적으로 제형화할 수 있는 방법에 대하여 많은 연구가 있었으며, 예를 들어, 안정화제를 이용하는 방법, 동결건조하는 방법, 착화합물을 이용하는 방법, 및 고체분산체를 이용하는 방법 등이 있다.

[0006] 리마프로스트 알파텍스를 안정적으로 제형화시키는 기술로서, 일본특허공개공보 평7-157431호 및 평7-109254는 리마프로스트 알파텍스와 다당류를 동결건조함으로써 안정된 주사용 제제를 제공하고 있으나, 이 기술을 경구용 제제에 적용하기에는 제조시간이 너무 오래 걸리고 다공성에 의한 인습성이 높아 밀봉포장 하더라도 내재된 수분에 의해 리마프로스트 알파텍스가 분해될 수 있는 문제점이 있다. 또한, 대한민국 공개특허 2008-0099562호는 리마프로스트 또는 리마프로스트 알파텍스를 HPMC(hydroxy propyl methyl cellulose) 또는 콜리돈과 혼합한 고체 분산체를 제공하고 있으나, 이러한 고체 분산체는 인습성이 강하여 안정성이 낮아지는 결과를 초래하게 되며, 건조 후에도 잔류할 수 있는 유기용매의 가능성으로 인해 특별하게 품질관리가 요구되는 문제가 있다.

[0007] 따라서, 리마프로스트 또는 리마프로스트 알파텍스를 안정적으로 제형화하기 위해서는 이의 수분에 대한 안정성을 개선시키는 것이 필수적으로 요구된다.

[0008] 한편, 리마프로스트 알파텍스 정제는 1정이 100mg 으로, 1정 중에 리마프로스트 알파텍스를 0.16667mg 함유(리마프로스트로서 5 μ g)하여 주성분의 함유량이 0.17%로 매우 낮아 함량 균일성을 확보하기가 매우 어려운 제제이다. 함량 균일성은 각각의 정제마다 유효성분의 양이 유효성을 나타낼 수 있는 범위 이내로 함유되어 제조되었음을 보증하는 것으로서, 이 제제를 시판하기 위해서는 반드시 함량 균일성이 확보되어야 한다. 종래 기술과 같이 주성분을 물 또는 유기용매에 녹여서 제조하는 습식 방법에 의해 제조하는 경우에는 함량 균일성 확보가 보다 용이해질 수 있으나, 고가의 설비 비용과 오랜 제조시간에 따른 경제성, 유기용매에 대한 안전성, 특히 수분에 대한 안정성 등의 문제가 발생하게 된다.

[0009] 따라서, 경제성과 안정성은 물론, 함량 균일성을 모두 충족시킬 수 있는 리마프로스트 또는 리마프로스트 알파텍스 조성물과 제조방법이 요구된다.

[0010] 이에, 본 발명의 연구자들은 경제성, 수분에 대한 개선된 안정성 및 함량 균일성을 모두 충족하는 리마프로스트 또는 리마프로스트 알파텍스 제제를 개발하기 위하여 노력한 결과, 리마프로스트 또는 리마프로스트 알파텍스를 특정한 담체와 혼합하고 건식 과립화하는 방법으로 제제를 제조함으로써 수분에 대한 안정성을 개선시키고 우수한 함량 균일성을 유지할 수 있음을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본 발명의 하나의 목적은 리마프로스트 또는 리마프로스트 알파텍스, 및 담체로서 마이크로셀락 또는 셀락토오스를 포함하는 건식 과립을 제공하는 것이다.

[0012] 본 발명의 또 하나의 목적은 상기 건식 과립 및 약학적으로 허용되는 첨가제를 포함하는 안정성이 개선된 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

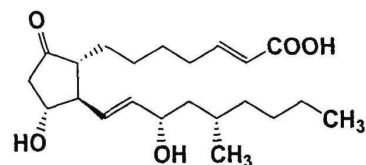
[0013] 본 발명의 또 하나의 목적은 상기 조성물을 포함하는 안정성이 개선된 경구 투여용 고형 제제를 제공하는 것이다.

[0014] 본 발명의 또 하나의 목적은 상기 경구 투여 제제를 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0015] 상기 목적을 달성하기 위한 하나의 양태로서, 본 발명은 리마프로스트 또는 리마프로스트 알파텍스; 및 마이크로셀락 및 셀락토오스로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상을 포함하는 건식 과립에 관한 것이다.

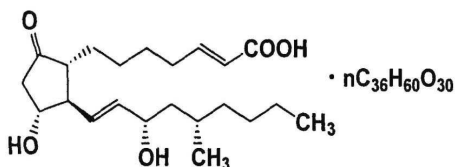
[0016] 본원에서 사용되는 용어, "리마프로스트 (Limaprost)"는 화학적 명칭이 (E)-7-[(1R, 2R, 3R)-3-히드록시-2-[(3S, 5S)-(E)-3-히드록시-5-메틸-1-노네닐]-5-옥소시클로헥실]-2-헵탄산이며, 다음과 같은 화학식을 가지는 화합물을 말한다:



[0017]

[0018] 또한 본 명세서 내에서 리마프로스트란, 리마프로스트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 포접 화합물을 모두 포함하는 의미로 사용되기도 한다. 상기 리마프로스트의 약학적으로 허용되는 염이란 비독성 염, 예컨대 나트륨염 또는 칼륨염을 포함한다.

[0019] 본원에서 사용되는 용어, "리마프로스트 알파텍스 (Limaprost alfadex)"는 리마프로스트를 알파-시클로텍스트린으로 포접한 화합물로서, 일반적 명칭이 리마프로스트 알파-시클로텍스트린 포접 화합물이며, 화학적 명칭이 (E)-7-[(1R, 2R, 3R)-3-히드록시-2-[(3S, 5S)-(E)-3-히드록시-5-메틸-1-노네닐]-5-옥소시클로헥실]-2-헵탄산 알파시클로텍스트린 포접 화합물이고, 다음과 같은 화학식을 가지는 화합물을 말한다:



[0020]

[0021] 리마프로스트 또는 리마프로스트 알파텍스는 프로스타글란딘 E1 유도체로서 말초순환장애의 예방 또는 치료제로서 유용하며, 특히 만성질환인 폐색성 혈전혈관염(버거병) 또는 요부척추관협착증의 증상의 개선에 유용하다.

리마프로스트류 중에서, 경구 투여로 사용하기에는 리마프로스트 알파텍스가 보다 바람직하다.

- [0022] 리마프로스트는 공지된 방법, 예를 들어 일본 공개특허공보 소55-100360호에 기재된 방법에 의해 제조할 수 있다. 또한, 리마프로스트의 염 및 포집 화합물은 리마프로스트로부터 주지된 방법에 의해 얻을 수 있으며, 예를 들어, 리마프로스트 알파텍스를 함유하는 약제가 시판되고 있으므로 이를 참고할 수 있다.
- [0023] 본원에서 사용되는 용어, "건식 과립"은 실질적으로 물이나 에탄올과 같은 외부에서 적용되는 과립화 용매를 사용하지 않고 형성된 과립을 의미한다.
- [0024] 리마프로스트 알파텍스 정제에는 활성성분인 리마프로스트 알파텍스가 0.17% 정도의 매우 적은 양을 함유하기 때문에, 리마프로스트 알파텍스를 혼합 및 타정하는 과정에서 혼합물의 분리가 일어나지 않도록 하여 결과적으로 정제의 함량이 균일하게 제조하는 것은 매우 어려운 과제이다. 이 과제를 해결하기 위해서는 크게 습식법과 건식법을 생각해 볼 수 있다. 먼저 습식법은 리마프로스트 알파텍스를 물 또는 유기용매에 담체와 함께 용해하여 동결건조 또는 분무건조하는 방법으로, 종래 대부분의 기술이 이에 속한다. 그러나 습식법에 의할 경우 수분에 대한 안정성 면에서는 불리하게 된다.
- [0025] 따라서 본 발명자들은 물 또는 유기용매를 실질적으로 사용하지 않는 건식 과립법을 사용하여, 제조가 용이하고 수분에 대한 안정성이 우수한 제제를 제조하였다. 건식 과립법은 제조공정이 간단하고 제조시간이 짧아 경제적이고, 물을 사용하지 않고 인습성이 낮아 제조 과정 중 수분이 내재되는 것을 방지하여 수분에 대한 안정성을 향상시킬 수 있었다.
- [0026] 그러나 건식 과립법에 의하더라도 여전히 활성성분의 함량 균일성을 확보하는 문제가 남아있었는바, 본 발명자들은 미량의 리마프로스트 알파텍스가 배산을 통해 균일하게 혼합될 수 있도록 하는 특정 담체를 선택함으로써 이러한 문제를 해결하였다. 본 발명자들이 선택한 담체는 유동성이 좋고, 리마프로스트 알파텍스가 담체 표면에 잘 부착되어 혼합될 수 있도록 공극(pore)이 많고 표면적이 넓어야 하고, 인습성이 매우 낮으며, 내재 수분 또는 자유수가 매우 적고, 압축성이 우수한 담체이다. 이러한 특정 담체를 선정하기 위하여, 본 발명자들은 약학적 조성물의 담체로 사용가능한 후보 첨가제들을 대상으로 건조감량, 안식각 및 압축도를 각각 측정하였다. 안식각은 입자화된 재료를 평면에 자연 상태로 쌓아올렸을 때 그 경사를 유지할 수 있는 최대 경사각으로, 이 각도가 작을수록 유동성이 우수한 것으로 평가할 수 있다. 또한, 압축도는 벌크 밀도(bulk density)와 탭 밀도(tap density)의 차를 겉보기 밀도로 나눈 백분율(%)로서, 유동성에 기여하는 특정 중 하나이다. 본 발명자들은, 건조감량이 1% 이하로 내재 수분이 낮고, 안식각 40° 이하 및 압축도가 35% 이하로 유동성이 양호한 조건을 모두 만족하는 담체, 즉 균일하게 혼합된 혼합물이 타정되는 동안 분리가 일어나지 않는 가운데 함량이 균일한 정제를 제조할 수 있는 우수한 담체를 선정하였다.
- [0027] 바람직하게, 본 발명에서 상기 담체는 마이크로셀락 및 셀락토오스 중에서 선택되는 1종 이상의 담체를 포함한다.
- [0028] 본원에서 용어, "마이크로셀락"은 유당(lactose)과 미결정셀룰로오스의 분무건조 혼합물을 말하며, 예컨대, 유당 약 75 중량% 및 미결정셀룰로오스 약 25 중량% 를 함유하는 분무건조 혼합물을 포함한다. 마이크로셀락은 Meggle사에서 판매되는 마이크로셀락® 100을 사용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본원에서 용어, "셀락토오스"는 유당 및 분말 셀룰로오스의 분무건조 혼합물을 말하며, 예컨대, 유당 약 75 중량%, 분말 셀룰로오스를 약 25 중량% 함유하는 분무건조 혼합물을 포함한다. 셀락토오스는 Meggle사에서 판매되는 셀락토오스® 80을 사용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0029] 본 발명의 건식 과립에서 리마프로스트 알파텍스와 마이크로셀락 또는 셀락토오스는 중량비로 1 : 1 내지 1 : 600, 바람직하게는 1 : 5 내지 1 : 400, 더욱 바람직하게는 1 : 50 내지 1 : 200으로 포함될 수 있다.
- [0030] 본 발명의 구체적인 실험예에서는, 담체로서 마이크로셀락 또는 셀락토오스를 포함하는 제제의 유동성 및 혼합 결속력에 관한 효과를 확인하기 위하여, 담체로 마이크로셀락 또는 셀락토오스를 사용한 제제와, 담체로 유당(Tablettose® 80) 또는 미결정셀룰로오스(Vivapur® 112)를 사용한 제제에 대하여, 각각 벌크 밀도(bulk density), 탭밀도(tap density) 및 압축도(compressibility index)를 측정하였다. 그 결과, 유동성이 좋지 않은 리마프로스트 알파텍스를 마이크로셀락 또는 셀락토오스와 혼합한 경우 압축도가 낮으므로 유동성이 우수해진 것을 확인할 수 있었으며, 이는 마이크로셀락 또는 셀락토오스의 표면에 공극이 많아 리마프로스트 알파텍스와의 혼합 결속력과 유동성이 우수해진 것으로 평가할 수 있다 (실험예의 표 4 참조).
- [0031] 본 발명의 건식 과립은 마이크로셀락 또는 셀락토오스 외에, 약학적으로 허용되는 첨가제를 추가로 포함할 수

있다. 상기 첨가제는 과립의 제조, 압축성 및 물성을 향상시킬 수 있으며, 예컨대 충전제 또는 희석제, 결합제, 붕해제, 윤활제 중에서 1종 이상을 포함할 수 있고, 이 외에도 당해 기술분야에 알려진 다른 통상의 첨가제, 예컨대 통상적으로 사용되는 방습제, 감미제 또는 착색제 등을 포함할 수 있다.

[0032] 충전제 또는 희석제는 과립의 부피 및 얻어진 제제의 부피를 증가시키고 건식 결합 특성을 개선시키기 위해 첨가할 수 있으며, 결합제는 과립 및 정제에 응집성을 부여하여 물리적으로 더욱 안정한 제제를 만들기 위해 사용할 수 있으며, 붕해제는 정제의 투여 후 정제의 붕해 또는 붕괴를 촉진시키기 위하여 첨가할 수 있다.

[0033] 윤활제는 건식 과립, 예컨대 롤러 압축 과정에서 리마프로스트 알파텍스 분말이 롤러에 점착하는 것을 방지하고 압축 조작을 원활하게 하기 위해 소량으로, 예컨대 약 0.01 내지 2 중량% 로 스테아르산 마그네슘, 스테아르산, 수소화 피마자유, 탈크, 이산화규소 또는 이들의 혼합물을 첨가할 수 있다. 본 발명의 구체적인 제조예에서도 스테아르산을 약 1 중량% 사용하였다.

[0034] 담체로서 마이크로셀락 또는 셀락토오스를 포함하는 본 발명의 건식 과립은, 과립화 후 혼합도 시험에서 위치별 함량의 편차가 가장 낮아 혼합도가 우수하였으며 (실험예의 표 5 참조), 정제로 제조된 후에도 비교 제제 및 시판제제보다 함량 균일성이 우수하였다 (도 1). 또한, 비교 제제 및 시판제제보다 인습도가 낮았으며 (도 2), 그 결과 가속조건에서 개방해서 보관한 경우 및 알루미늄 포장으로 보관한 경우 모두 내재적 수분에 의해 안정성이 떨어질 수 있는 문제를 해결할 수 있음을 확인하였다 (실험예의 표 7 참조). 따라서, 본 발명의 건식 과립은 안정성이 개선된 리마프로스트 또는 리마프로스트 알파텍스 함유 약제학적 조성물 및 경구용 제제를 제조하는 데 유용하게 사용될 수 있다.

[0035] 따라서, 또 하나의 양태로서, 본 발명은 상기 건식 과립 및 약학적으로 허용되는 첨가제를 포함하는 안정성이 개선된 약제학적 조성물 및 상기 조성물을 포함하는 안정성이 개선된 경구 투여용 제제에 관한 것이다.

[0036] 상기 조성물 및 제제에서, 리마프로스트 또는 리마프로스트 알파텍스의 90 중량% 이상, 또는 95 중량% 이상, 또는 실질적으로 모두는 건식 과립 내에 존재하게 된다.

[0037] 상기 경구용 제제는 정제, 산제, 과립제 또는 캡슐제가 바람직하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 정제의 형상은 특별히 한정되지 않고, 원형, 타원형, 직사각형과 같은 형상을 갖는 피복되지 않은 정제 및 상기 형상의 피복 정제일 수 있다.

[0038] 본 발명의 약학적 조성물 및 경구용 제제는, 건식 과립 외에 일반적으로 약학적으로 이용 가능한 첨가제를 포함할 수 있다. 이를 건식 과립 내에 포함되는 과립 내 첨가제와 구분하기 위하여, 과립 외 첨가제로 표현할 수 있다. 예를 들면, 안정화제, 계면활성제, 활택제, 윤활제, 가용화제, 완충제, 감미제, 기제, 흡착제, 교미제, 결합제, 현탁화제, 경화제, 항산화제, 광택제, 착향제, 향미제, 안료, 코팅제, 습윤 조정제, 충전제, 소포제, 청량화제, 저작제, 정진 방지제, 착색제, 당의제, 등장화제, 연화제, 유화제, 점착제, 점증제, 발포제, pH 조절제, 부형제, 분산제, 붕해제, 방수제, 방부제, 보존제, 용해 보조제, 유동화제 등을 필요에 따라 첨가할 수 있다.

[0039] 제제 첨가제의 구체예로서는 정제백당, 포도당, 트레할로오스, 락토오스, 말토오스, 만니톨, 소르비톨, 크실리톨, 에리트리톨, 사카린 나트륨, 아스파탐, 아세설팜칼륨, 슈크랄로오스, 감초추출물, 스테비아 추출물, 라한과 추출물, 옥수수 전분, 잠자전분, 밀전분, 탄산수소나트륨, 염화나트륨, 결정 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 히프로멜로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 히프로멜로오스프탈산에스테르, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트, 텍스트린, 알파화 전분, 아라비아검, 트라가칸트, 젤라틴, 알긴산나트륨, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐알콜, 카르복시비닐폴리머, 스테아르산 마그네슘, 탈크, 수소 첨가 식물유, 마크로글, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유60, 합수이산화규소, 실리코유, 한천, 셀락, 글리세린, 방향성 정유류, 수용성 식용 색소, 황산화철, 황색삼이산화철, 삼이산화철, 갈색 산화철, 흑산화철, 이산화 티탄, 레이크 색소, 벤조산, 벤조산나트륨, 파라옥시벤조산, 폴리소르베이트 80, 글리세린 지방산 에스테르, 백랍, 중쇄지방산 트리글리세리드, 아스코르빈산, 토크페롤, 티오향산나트륨, 에데트산나트륨, 오렌지나 레몬 등의 감귤계 향료나 커피계 향료, 초콜릿계 향료, 요구르트계 향료, 밀크계 향료나 레몬유, 페퍼민트유, 스페어 민트유, 스파이스유 등의 식물 정유 등을 들 수가 있으나, 약제학상 이용 가능한 것이면 특별히 한정되지 않는다.

[0040] 또 하나의 양태로서, 본 발명은 상기 경구 투여 제제를 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0041] 보다 구체적으로, 본 발명은

- [0042] (a) 리마프로스트 또는 리마프로스트 알파텍스를 마이크로셀락 및 셀락토오스로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상과 혼합하는 단계,
- [0043] (b) 상기 혼합물을 압축하여 건식 과립화하는 단계, 및
- [0044] (c) 상기 단계 (b) 에서 얻은 건식 과립을 약학적으로 허용되는 첨가제와 혼합하는 단계를 포함하는, 안정성이 개선된 경구 투여용 제제를 제조하는 방법에 관한 것이다.
- [0045] 이하, 상기 제조 방법을 단계별로 보다 상세히 설명한다.
- [0046] 단계 (a)는 리마프로스트 또는 리마프로스트 알파텍스를 마이크로셀락 및 셀락토오스로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상과 혼합하는 단계이다.
- [0047] 상기 단계 (a)는 약학적으로 허용되는 과립 내 첨가제와 함께 혼합할 수 있으며, 과립 내 첨가제는 바람직하게 윤회제를 포함할 수 있다. 윤회제는 건식 과립화 단계 중에 윤회를 제공하여, 예컨대 롤러 압착기(roller compactor) 내에 리마프로스트 알파텍스 분말이 점착하는 것을 방지하고 압착 조작을 원활하게 하기 위해 소량으로 첨가될 수 있다. 본 발명의 구체적인 제조예에서도 스테아르산을 약 1 중량% 사용하였다. 이 외에도, 과립 내 첨가제로서 충전제 또는 희석제, 결합제, 붕해제 등을 1종 이상을 포함할 수 있고, 기타 통상적으로 사용되는 방습제, 감미제 또는 착색제 등을 포함할 수 있다.
- [0048] 단계 (b) 는 상기 단계 (a) 의 혼합물을 압축하여 건식 과립화하는 단계이다.
- [0049] 본 발명에 있어 건식 과립화는 롤러 압착(roller compacting) 또는 강타법(slugging) 에 의할 수 있으며, 바람직하게는 롤러 압착에 의할 수 있다. 롤러 압착은 두 개의 롤러 사이로 분말을 통과시키면서 일정한 압력으로 압축하는 방법을 통해 과립물을 제조하는 방법을 말한다. 상기 롤러-압착된 혼합물은 적당한 크기의 과립을 얻기 위해 정립(milling) 또는 체과(sieving)할 수 있다. 정립은 과립물을 적당한 입자 크기로 분쇄 또는 체과시키는 것으로 분쇄기(fitz-mill), 코밀(co-mill), 오실레이터(Oscillator) 등을 사용할 수 있고, 분쇄된 입자는 체 또는 메쉬 스크린을 통해 목적하는 입자 크기의 과립을 수득할 수 있다.
- [0050] 단계 (c) 는 상기 단계 (b) 에서 얻은 건식 과립을 약학적으로 허용되는 첨가제와 혼합하는 단계이다.
- [0051] 상기 단계 (b) 에서 얻은 건식 과립은 약학적으로 허용되는 과립 외 첨가제, 예를 들면, 안정화제, 계면활성제, 활택제, 윤회제, 가용화제, 완충제, 감미제, 기제, 흡착제, 교미제, 결합제, 현탁화제, 경화제, 항산화제, 광택제, 착향제, 향미제, 안료, 코팅제, 습윤 조정제, 충전제, 소포제, 청량화제, 저작제, 정전 방지제, 착색제, 당의제, 등장화제, 연화제, 유화제, 점착제, 점증제, 발포제, pH 조절제, 부형제, 분산제, 붕해제, 방수제, 방부제, 보존제, 용해 보조제, 유통화제 등을 필요에 따라 첨가하여 혼합할 수 있다. 또한, 정제로 제제화 하는 경우, 상기 첨가제의 혼합 후에 약제학 분야에서 통상 사용되는 타정기(예컨대, Rotary tableting machine, ERWEKA사) 를 이용하여 정제로 타정할 수 있다.
- [0052] 이와 같이 제조된 리마프로스트 또는 리마프로스트 알파텍스 함유 경구 제제는 유효성분 본래의 활성을 유지하므로 폐색성 혈전혈관염 또는 요부척추관협착증을 치료하기 위해 사용될 수 있으며, 수분에 대한 안정성 및 함량 균일성이 개선되어 경구 제제로 유용하게 제조 및 사용될 수 있다.

발명의 효과

- [0053] 본 발명에 따른 제제는 수분에 대해 안정성이 개선되어 공정 중 및 포장 후에 안정성을 확보할 수 있을 뿐만 아니라 장기보관이 가능하며, 제조 공정이 단순하여 생산성 및 경제성을 향상시키고, 경구 제제로 적용되어 복용 편리성과 용이성을 제공하며, 우수한 함량 균일성 및 활성을 유지하므로 리마프로스트류가 목적하는 질병의 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0054] 도 1은 실시예 1 및 비교예 1의 제제, 및 시판제제 각각 10정씩에 대하여 개개의 함량 균일성 정도를 나타낸 것이다.

도 2는 실시예 1 및 비교예 4의 제제, 및 시판제제의 시간 경과에 따른 인습도 변화를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

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

실시예 및 비교예.

하기 표 1은 본 발명에 따른 조성물 제조에 및 비교 제조예에 함유된 성분의 함량(중량%)을 나타낸 것이다.

표 1

	실시예 1	실시예 2	비교예 1	비교예 2	비교예 3
리마프로스트 알파텍스	5%	5%	5%	5%	5%
마이크로셀락®100 ¹⁾	94%	-	-	-	94%
셀락토오스®80 ²⁾	-	94%	-	-	-
Tablettose®80 ³⁾	-	-	94%	73%	-
Vivapur®112 ⁴⁾	-	-	-	21%	-
스테아르산	1%	1%	1%	1%	1%
합계	100%	100%	100%	100%	100%
건식 과립	○	○	○	○	X

1)락토오스 75 중량% 및 미결정셀룰로오스 25 중량%의 분무건조물(Meggle사, 독일)

2)락토오스 75 중량% 및 분말 셀룰로오스를 25 중량%의 분무건조물(Meggle사, 독일)

3)알파-락토오스 일수화물 (Meggle사, 독일)

4)미결정셀룰로오스 (JRS Pharma사, 독일)

<실시예 1>

리마프로스트 알파텍스 10g과 마이크로셀락®100 30g을 혼합한 후 마이크로셀락®100 158g, 스테아르산 2g과 혼합하여 롤러 컴팩터로 건식 과립하고 30mesh 체로 정립한 다음 정립물을 V-Mixer에서 20분간 혼합하였다.

<실시예 2>

리마프로스트 알파텍스 10g과 셀락토오스®80 30g을 혼합한 후 셀락토오스®80 158g, 스테아르산 2g과 롤러 컴팩터로 건식 과립하고 30mesh 체로 정립한 다음 정립물을 V-Mixer에서 20분간 혼합하였다.

<비교예 1>

리마프로스트 알파텍스 10g과 Tablettose®80 30g을 혼합한 후 Tablettose®80 158g, 스테아르산 2g과 혼합하여 롤러 컴팩터로 건식 과립하고 30mesh 체로 정립한 다음 정립물을 V-Mixer에서 20분간 혼합하였다.

<비교예 2>

리마프로스트 알파텍스 10g과 Vivapur®12 42g을 혼합한 후 Tablettose®80 146g, 스테아르산 2g과 혼합하여 롤

러 컴팩터로 건식 과립하고 30mesh 체로 정립한 다음 정립물을 V-Mixer에서 20분간 혼합하였다.

<비교예 3>

리마프로스트 알파텍스 10g과 마이크로셀락® 100 30g을 혼합한 후 마이크로셀락® 100 158g, 스테아르산 2g과 함께 V-Mixer에서 20분간 혼합하였다.

<비교예 4>

리마프로스트 알파텍스와 히드록시프로필셀룰로오스의 중량비를 1.667 : 100으로 하여 80% 에탄올에 녹인 후 분무건조법을 이용한 고체분산체를 제조하였다. 이 고체분산체 20.33g, 무수유당 75.67g, 미결정셀룰로오스 90g, 크로스포비돈 10g, 무수이산화규소 1g, 스테아르산 3g을 혼합하여 롤러 컴팩터로 건식 과립하고 30mesh 체로 정립한 다음 정립물을 V-Mixer에서 20분간 혼합하였다.

실험예 1. 리마프로스트 함유 제제의 담체의 선정

리마프로스트 알파텍스를 포함하는 약학 제제를 제조함에 있어 사용할 담체로서 내재 수분이 낮고 유동성이 좋은 담체를 선정하기 위하여, 약학적 조성물의 담체로 사용 가능한 후보 첨가제들의 건조감량, 안식각 및 압축도 (Compressibility index)를 각각 측정하였다.

건조감량은 적외선수분측정기(AND사 MX-50)로 80℃/30분 으로 측정하고, 안식각은 안식각측정기(ITOH사)로 측정하였다. 그리고 압축도는 벌크 밀도(bulk density)와 탭 밀도(tap density; Campbell사)의 차를 겉보기 밀도로 나눈 백분율(%)을 나타낸다.

그 결과를 아래 표 2에 나타내었다. 단, 일반적으로 건조감량이 높은 첨가제는 제외하였다.

표 2

첨가제	건조감량(%)	안식각(°)	압축도(%)	비고
Tablettose® 80	0.2	32	29.8	Meggle 사
SuperTab® AN21 ¹⁾	0.2	39	29.4	DMV 사
Vivapur® 112	1.2	38	41.8	FMC 사
마이크로셀락® 100	0.5	31	22.0	Meggle 사
셀락토오스® 80	0.7	34	31.6	Meggle 사
Starlac® ²⁾	2.4	29	19.3	Meggle 사
프로솔브(Prosolv®) ³⁾	4.5	33	18.9	JRS 사
만니톨	0.2	46	32.2	Roquette 사
루디프레스(Ludipress®) ⁴⁾	2.9	37	16.6	Basf 사

1) 무수유당(DMV-Fonterra사, 독일)

2) 락토오스 일수화물 85중량% 및 옥수수 전분 15중량% 의 분무 건조물 (Meggle사, 독일)

3) 규소화된 미결정셀룰로오스 (JRS Pharma사, 독일)

4) 알파-락토오스 일수화물 + 포비돈 + 크로스포비돈 (BASF사, 독일)

상기 표 2에 나타난 바와 같이, 건조감량이 1% 이하로 낮고, 안식각 40° 이하 및 압축도가 35% 이하로 유동성이 양호한 조건을 모두 만족하는 마이크로셀락 및 셀락토오스를 본 발명에 사용될 담체로 선정하였다.

실험예 2. 물성의 비교

유효 성분으로 리마프로스트 알파텍스 및 담체로서 마이크로셀락 또는 셀락토오스를 포함하는 제제의 물성을 확인하기 위하여, 하기 표 3과 같은 중량%로 혼합물을 제조한 다음 벌크 밀도(bulk density), 탭 밀도(tap density) 및 압축도(compressibility index)를 각각 측정하였다. 보다 정밀한 측정을 위하여 각 혼합물을 건식 과립화 하기 전 단계에서 물성을 측정하였으며, 그 결과를 표 4에 나타내었다.

표 3

	F-1	F-2	F-3	F-4
리마프로스트 알파텍스	5%	5%	5%	5%
마이크로셀락® 100	94%	-	-	-
셀락토오스® 80	-	94%	-	-
Tablettose® 80	-	-	94%	73%
Vivapur® 112	-	-	-	21%
스테아르산	1%	1%	1%	1%

표 4

	벌크 밀도(g/L)	탭 밀도(g/L)	압축도(%)
리마프로스트 알파텍스	442	655	48.2
F-1	516	617	19.6
F-2	415	522	25.8
F-3	521	695	33.4
F-4	513	674	31.4

표 4에 나타난 바와 같이, 유동성이 좋지 않은 리마프로스트 알파텍스를 혼합했을 때 마이크로셀락 또는 셀락토오스를 사용한 F-1 및 F-2의 경우 현저하게 유동성이 우수해 지는 것을 알 수 있었다. 특히, 표 2에 나타난 각각의 첨가제의 단일 압축도보다 리마프로스트 알파텍스를 혼합한 F-1 및 F-2의 압축도 값이 더 낮아지는 것은 마이크로셀락과 셀락토오스의 입자 형태에 공극(pore)이 많고, 그 공극을 리마프로스트 알파텍스가 채우게 되어 혼합성과 유동성이 좋아지는 결과로 평가할 수 있다.

실험예 3. 혼합도 시험

실시에 1 및 2, 그리고 비교예 1 내지 3의 혼합이 완료된 후, V-mixer의 좌, 중, 우 각각의 위치에서 샘플을 채취하여 혼합도를 측정하였다. 다음과 같은 고성능 액체크로마토그래피법으로 하기 표 5와 같은 시험결과를 얻었다.

<분석법>

검출기 : 자외부흡광광도계(215nm)

칼 럼 : Gemini C18(150mm×4.6mm, 5μm)

이동상 : 0.02M 인산이수소칼륨액, 아세트니트릴 및 이소프로판올의 혼합액 (50:25:10)

유 량 : 1mL/min

표 5

	실시에 1	실시에 2	비교예 1	비교예 2	비교예 3
좌	98.3%	98.6%	95.5%	104.9%	95.2%
중	101.3%	101.2%	97.1%	96.9%	94.5%
우	98.9%	98.1%	103.8%	97.3%	100.7%

평균	99.5%	99.3%	98.8%	99.7%	96.8%
상대표준편차	1.30%	1.37%	3.64%	3.69%	2.86%

표 5에 나타난 바와 같이, 실시예 1 내지 2의 경우가 혼합기 내에서의 위치별 함량 편차가 낮아, 혼합도가 상대적으로 우수하다는 것을 알 수 있었다.

실험예 4. 함량 균일성 시험

실시예 1 내지 2, 비교예 1 내지 3에서 제조된 혼합물을 1정 당 100mg의 정제로 타정한 후 10정씩 채취하여 개개의 함량 균일성을 측정하였다. 또한, 시판제제(대한민국 등록특허 0833211호의 조성물)도 동일하게 측정하여 비교하였다. 구체적으로, 다음과 같은 고성능 액체크로마토그래피법으로 시험하였고, 그 결과를 하기 표 6 및 도 1에 나타내었다 (함량기준 : 90~110%).

<분석법>

검출기 : 자외부흡광광도계(215nm)

칼 럼 : Zorbax Eclipse C18(250mm×4.6mm, 5μm)

이동상 : 0.02M 인산이수소칼륨액, 아세토니트릴 및 이소프로판올의 혼합액 (9:5:2)

유 량 : 1mL/min

표 6

	실시예1	실시예2	비교예1	비교예2	비교예3	시판제제
평균함량	101.1%	101.0%	100.2%	97.3%	99.2%	103.5%
상대표준편차	3.21%	3.48%	9.22%	8.87%	7.37%	3.70%
최대 함량	106.3%	105.5%	114.1%	111.2%	110.4%	109.0%
최소 함량	96.4%	96.1%	84.9%	87.4%	87.9%	96.4%

표 6 및 도 1에 나타난 바와 같이, 실시예 1 및 2에 따른 정제는 비교예의 경우보다 개별 정제의 함량편차가 훨씬 작았으며, 동결건조한 시판제제보다도 우수한 함량 균일성을 나타내었다. 따라서, 마이크로셀락 또는 셀락토 오스를 담체로 하여 건식 과립을 할 때 함량 균일성이 우수한 것을 알 수 있었다.

실험예 5. 인습도 시험

실시예 1 내지 2, 그리고 비교예 4에서 제조된 혼합물을 1정 당 100mg의 정제를 제조한 후, 시판제제(대한민국 등록특허 0833211호의 조성물)와 함께 25℃, 상대습도 75%에서 시간 경과에 따른 질량변화를 측정하여 인습도(%)를 시험하였다.

그 결과 도 2에 나타난 바와 같이, 마이크로셀락을 함유하는 실시예 1의 인습도가 현저히 낮았다. 반면, 분무 건조한 비교예 4와 동결 건조한 시판제제는 인습도가 상대적으로 높았고, 시간적으로도 인습이 빠르게 진행되었다. 따라서, 본 발명에 의할 경우 제조과정 중 작업장의 습도에 따라 수분이 쉽게 인습되어 포장 후에도 내재 수분에 의해 안정성이 떨어질 수 있는 문제점을 해결할 수 있음을 알 수 있다.

실험예 6. 안정성 시험

실시예 1, 비교예 4 및 시판제제(대한민국 등록특허 0833211호의 조성물)를 포장하지 않은 정제 상태로 가속조건(40℃/75% 상대습도)에서 개방보관하고, 별도로 각각 알루미늄 포장(Alu-Alu 포장) 상태로 가속조건(40℃/75% 상대습도)에서 보관하여 시간경과에 따른 안정성시험을 실시하였다. 그 결과를 하기의 표 7에 나타내었다. 표 7에 기재된 수치는 리마프로스트 알파텍스의 초기 함량을 100%로 하였을 때 시간의 경과에 따른 함량을 나타낸 것이다.

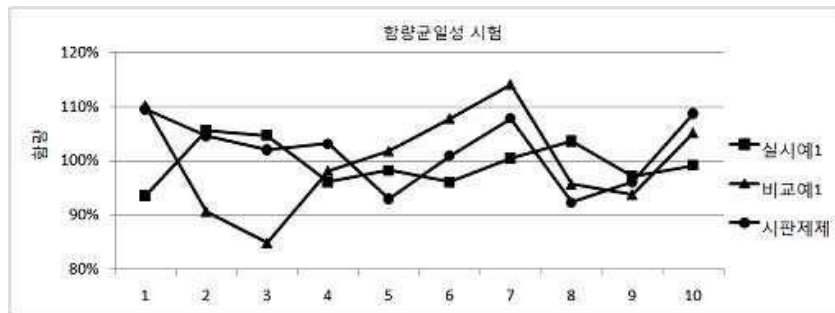
표 7

	초기	개방		Alu-Alu 포장			
		3일	7일	4주	8주	12주	16주
실시예1	100%	93.4%	84.9%	99.3%	97.6%	97.0%	96.3%
비교예4	100%	85.0%	61.2%	96.5%	90.1%	86.6%	82.9%
시판제제	100%	89.1%	75.7%	98.9%	97.3%	96.1%	95.8%

표 7에서 알 수 있는 바와 같이, 수분에 매우 불안정한 리마프로스트 알파텍스 제제의 특성에 따라 가속조건에서 개방하여 보관한 제제들은 함량이 급격히 저하되는 현상을 보였으나, 상대적으로 실시예 1은 인습도가 낮아 함량이 저하되는 속도가 훨씬 낮았다. 또한, 투습이 되지 않도록 알루미늄(Alu-Alu) 포장한 상태에서는 실시예 1의 안정성이 더욱 우수함을 알 수 있었다.

도면

도면1



도면2

