



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0053401
(43) 공개일자 2012년05월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/16 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01) A61K 31/415 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-0114650

(22) 출원일자 2010년11월17일

심사청구일자 2010년11월17일

(71) 출원인

중앙대학교 산학협력단

서울 동작구 흑석동 221

(72) 발명자

이중휘

서울특별시 송파구 신천로 45, 장미 아파트 21동 1306호 (신천동)

이혜승

서울특별시 동작구 상도로38길 41-4 (상도동)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인다나

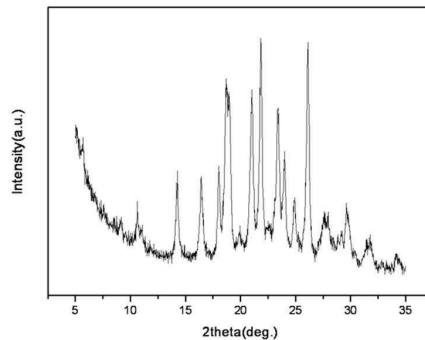
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 결정형 셀레코십 함유 마이크로 복합 입자 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 결정형 셀레코십과 약제학적으로 허용 가능한 고분자를 포함하는 마이크로 복합 입자 및 이의 제조 방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 셀레코십의 결정화 용액에 약제학적으로 허용 가능한 고분자를 혼합하여 냉각, 드로우닝 아웃(drowning-out) 결정화 방법으로 결정화된 신규 메조결정형 마이크로 복합 입자는 높은 방출특성과 안정성을 동시에 구현하며, 구형 성상을 가짐으로써 셀레코십의 가공성 및 생체이용성을 향상시킬 수 있다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

이기화

서울특별시 강남구 광평로10길 15, 상록수 아파트
209동 501호 (일원동)

김일원

서울특별시 송파구 송파대로8길 20, 송파파인타운
906동 1001호 (장지동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 PA090732M093173

부처명 서울시정개발연구원

연구사업명 서울시산학협력사업

연구과제명 고분자유도 결정화를 통한 약물 신규 결정형 개발[2단계]

주관기관 중앙대학교 산학협력단

연구기간 2009.09.01 ~ 2011.06.30

특허청구의 범위

청구항 1

결정형 셀레코싹과 약제학적으로 허용 가능한 고분자를 포함하는 마이크로 복합 입자.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

입자의 형상은 구형인 마이크로 복합 입자.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

입자의 평균 크기는 20 내지 400 μm 인 마이크로 복합 입자.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

X선 회절 분석에서 적어도 9.2 ± 0.1 , 10.7 ± 0.1 , 18.8 ± 0.1 , 24.1 ± 0.1 , 25.0 ± 0.1 , 26.2 ± 0.1 , 27.6 ± 0.1 및 29.7 ± 0.1 도의 2θ 값에서 피크를 가지는 마이크로 복합 입자.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

X선 회절 분석에서 9.2 ± 0.1 , 10.7 ± 0.1 , 14.3 ± 0.1 , 16.5 ± 0.1 , 18.1 ± 0.1 , 18.8 ± 0.1 , 21.1 ± 0.1 , 23.4 ± 0.1 , 24.1 ± 0.1 , 25.0 ± 0.1 , 26.2 ± 0.1 , 27.6 ± 0.1 및 29.7 ± 0.1 도의 2θ 값에서 피크를 가지는 마이크로 복합 입자.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

복합 입자의 용점은 150 내지 165 $^{\circ}\text{C}$ 인 마이크로 복합 입자.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

복합 입자 중의 약제학적으로 허용 가능한 고분자의 함량은 5 내지 50wt%인 마이크로 복합 입자.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

약제학적으로 허용 가능한 고분자는 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알콜, 폴리아크릴산 또는 플루로닉 F-127 인

마이크로 복합 입자.

청구항 9

셀레코십과 용매를 함유하는 셀레코십 용액과 약제학적으로 허용 가능한 고분자를 혼합하여 혼합 용액을 제조하는 단계; 및

상기 혼합 용액과 셀레코십의 비용매를 혼합하여 결정화하는 단계

를 포함하는 결정형 셀레코십과 약제학적으로 허용 가능한 고분자를 포함하는 마이크로 복합 입자의 제조방법.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

상기 혼합 용액을 0 내지 10 ℃로 유지시키는 단계를 추가로 포함하는 마이크로 복합 입자의 제조방법.

청구항 11

제 9 항에 있어서,

상기 혼합 용액에 혼합되는 셀레코십의 비용매의 온도는 0 내지 10 ℃인 마이크로 복합 입자의 제조방법.

청구항 12

제 9 항에 있어서,

상기 셀레코십 용액의 용매는 탄소수 1 내지 6개의 알코올, 아세톤, 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 마이크로 복합 입자의 제조방법.

청구항 13

제 9 항에 있어서,

상기 셀레코십 용액은 셀레코십 0.1 내지 15 중량%를 포함하는 마이크로 복합 입자의 제조방법.

청구항 14

제 9 항에 있어서,

혼합 용액 중 셀레코십과 약제학적으로 허용 가능한 고분자의 중량비는 5 내지 15 : 1인 마이크로 복합 입자의 제조방법.

청구항 15

제 9 항에 있어서,

결정화하는 단계 후 물로 세척하여 고분자를 제거하는 단계를 추가로 포함하는 마이크로 복합 입자의 제조방법.

청구항 16

제 1 항 내지 제 8 항에 따른 마이크로 복합 입자를 유효성분으로 함유하는 약제학적 조성물.

청구항 17

제 16 항에 있어서,

골 관절염, 류마티스성 관절염, 암, 혈관 재협착 예방 또는 치료를 위해 사용되는 약제학적 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 결정형 셀레코십-폴리비닐피롤리돈의 마이크로 복합 입자 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 셀레코십은 4-[5-(4-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠설폰아미드(I)로도 알려져 있으며, 파마시아 코포레이션에서 시판하는 셀레브렉스(Celebrex, 등록상표명)의 활성 성분으로 치료적 및 예방적으로 유용한 선택적인 시클로옥시게나아제-2(cyclooxygenase-2) 억제 효과를 지니고, 특이적인 시크로게아나제-2(cyclooxygenase-2) 매개 장애 및 일반적인 이러한 장애의 치료 및 예방에 유용성을 지닌다. 따라서, 셀레코십은 류마티스성 관절염 및 골 관절염과 관련된 장애, 병리학적 병을 치료하기 위해서 투여된다. 또한, 셀레코십은 암 예방 및 치료, 혈관 재협착 예방 및 치료에도 우수한 효과를 가지는 것으로 알려져 있다.

[0003] 셀레코십은 수성 매질에서 매우 낮은 용해도를 지니기 때문에 정제나 캡슐 형태로 경구 투여 시 위장 내에서 빨리 흡수되도록 잘 용해되거나 분산되지 않는다. 또한, 셀레코십은 비교적 많은 투여량을 필요로 하고 이로 인해서 빠른 흡수를 위해 충분히 치료적으로 효과적인 양을 제공하는 데 어려움을 가중시킨다. 셀레코십 결정체는 또한 독특한 물리적 및 화학적 특성. 예컨대 정전기적 특성, 응집성, 낮은 벌크 밀도, 낮은 압축성 및 불량한 유동성을 지니기 때문에 제형화가 어렵다. 이들 특징 중 다수는 바늘형 미세 결정의 특성이 있으나, 이는 가공성에 큰 문제점을 일으킬 수 있다[WO 2000/32189].

[0004] 따라서, 이를 해결하기 위한 방법 중의 하나로 구형의 입자 혹은 비결정형의 셀레코십을 제조하는 방법에 대한 연구가 진행되어 왔다.

[0005] 셀레코십의 비결정형 입자를 생성하는 기술에 대해서는 여러 특허나 논문에 보고되어 있다. WO 2001/032435에는 고체 상태의 셀레코십을 용융시킨 후, 액체 질소를 사용하여 용융된 셀레코십을 급격하게 냉각시켜 비결정형을 얻어내고, 여기에 결정화 억제제를 첨가한 셀레코십-결정화 억제제 복합물을 개시하고 있다. 여기서 포비돈 및 HPMC를 결정화 억제제로서 사용하기에 바람직한 중합체라고 설명하고 있다.

[0006] P. Gupta 등[Pharmaceutical Research, Vol. 21, No. 10 (2004)]은 셀레코십을 다양한 농도의 PVP 용액에 분산시킨 후에 용융시키고, 이를 급격하게 냉각시켜 비결정형의 입자를 얻어낼 수 있으며, 이때 비결정형의 셀레코십이 불안정한 것을 PVP가 안정하게 하는데 도움을 준다고 제시하고 있다.

[0007] 고도로 조직화된 격자형 구조로 인해 결정질 고체는 일반적으로 분해를 위해 충분한 양의 에너지를 필요로 한다. 약제 분자가 결정체를 벗어나는데 필요한 에너지는, 예컨대 동일한 약제 분자가 비결정체, 무정형으로부터 벗어나는데 필요한 에너지보다 크다. 그러나, 중요한 점은 시간이 경과함에 따라 비결정형으로 변형된 결정질 약제형태가 지속적인 저 에너지 상태, 즉 결정형으로 복귀되는 경향이 있기 때문에 적절한 저장 수명을 지닐 수 없다는 것이다. 이를 개선하기 위해 결정화 안정제를 첨가하는 방법을 쓰고 있지만 시간이 지남에 따라 비결정형이 결정형으로 복귀하는 경향을 완벽히 저지하는 데는 무리가 있다. 비결정형은 녹는점이 없고 비결정형 유리전이 온도가 낮아 약물제제에 물리화학적 안정성에 치명적인 결함이 있다.

[0008] WO 2001/42221은 비결정형의 선택적인 시클로옥시게나아제-2 억제성 약제 셀레코십을 제공하면서 비결정형의 셀레코십의 결정화를 억제하기 위해 1종 이상의 결정화 억제제를 첨가하는 것을 보여주고 있다. 또한, 미국 특허 공개 제2003-014563호, 일본 특허 공개 제2006-511499호에는 결정화 저해제로 PVP를 사용하여 무정형을

얻었지만, 비결정형의 경우 안정성이 현저히 떨어져 약물제제에 문제점을 야기한다.

[0009] V. R. GUPTA 등[Acta Pharm. 57 (2007) 173-184]은 아세톤과 물, 클로로포름을 용매와 비용매, 브릿징 리퀴드(bridging liquid)로 사용하여 PVP를 넣었을 때, 구형의 덩어리 형태의 입자를 얻을 수 있다고 제시하고 있다. 여기서 셀레코십과 PVP 사이에는 어떤 상호작용(interaction)이 존재하지 않는다고 서술하고 있다. 이는 입자의 정상만 구형으로 만든 연구결과로 가공성의 향상만 가능하고, 방출특성의 향상은 없는 기존의 결정형을 이용한 방법이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명은 물리화학적 안정성 및 생체이용률 측면에서 향상된 결정형 셀레코십과 약제학적으로 허용 가능한 고분자를 포함하는 마이크로 복합 입자를 제공하는 데 그 목적이 있다.

과제의 해결 수단

[0011] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 결정형 셀레코십과 약제학적으로 허용 가능한 고분자를 포함하는 마이크로 복합 입자를 그 특징으로 한다.

[0012] 또한, 본 발명은

[0013] 셀레코십과 용매를 함유하는 셀레코십 용액과 약제학적으로 허용 가능한 고분자를 혼합하여 혼합 용액을 제조하는 단계; 및

[0014] 상기 혼합 용액과 셀레코십의 비용매를 혼합하여 결정화하는 단계

[0015] 를 포함하는 결정형 셀레코십과 약제학적으로 허용 가능한 고분자를 포함하는 마이크로 복합 입자의 제조방법을 또 다른 특징으로 한다.

발명의 효과

[0016] 본 발명은 약제학적으로 허용 가능한 고분자와 셀레코십이 공존하는 용액에서 결정화를 유도하여 신규 셀레코십과 약제학적으로 허용 가능한 고분자를 포함하는 마이크로 복합 입자 제조결정형을 제조하는 기술이며, 표면의 고분자 흡착층의 구조적 영향으로 보다 안정적이고 방출 특성이 향상된 약물의 결정형을 나타낸다. 따라서, 이를 이용한 약물제제의 경우 기존 제형 보다 물리화학적 안정성, 가공성 및 생체이용률을 향상시킬 수 있다.

[0017] 특히, 비결정성 제제 보다 안정적이면서, 그에 준하는 혹은 그 이상의 생체이용률과 높은 가공성을 얻을 수 있고, 기존의 결정성 제제 보다도 높은 생체이용률과 가공성을 얻을 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은 실시예 1의 셀레코십-PVP 마이크로 복합 입자의 X-선 회절 패턴을 나타낸 것이다.

도 2는 비교예 1의 셀레코십 재결정의 X-선 회절 패턴을 나타낸 것이다.

도 3은 고분자의 유무에 따른 셀레코십 재결정과 셀레코십-PVP 마이크로 복합 입자의 시차주사 열량법(DSC)에 의한 온도기록도이고,

도 4는 고분자의 유무에 따른 셀레코십 재결정과 셀레코십-PVP 마이크로 복합 입자의 광학현미경 사진과 전자현미경 사진을 나타낸 것이다.

도 5는 고분자 유무에 따른 셀레코십 원료와 셀레코십-PVP 마이크로 복합입자의 방출 특성을 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0019] 이와 같은 본 발명을 더욱 상세히 설명하면 다음과 같다.
- [0020] 본 발명은 결정형 셀레코십과 약제학적으로 허용 가능한 고분자를 포함하는 마이크로 복합 입자에 관한 것이다.
- [0021] 본 발명은 약제학적으로 허용 가능한 고분자가 존재하는 용액 내에서 셀레코십의 결정화 과정을 거쳐 고분자-유도 결정화를 통해 얻어지는 셀레코십 마이크로 복합입자에 관한 것으로, 상기의 마이크로 복합 입자는 시차 주사 열량계(DSC), 분말 X-선 회절(XRD)의 측정에 의해 하기 사항에 있어 이미 존재하는 것과는 상이한 고분자를 함유하는 복합 결정형이며, 기존의 결정형과 다르게 구형의 입자인 것을 특징으로 한다.
- [0022] 본 발명에서 사용된 용어 중 "구형"은 반드시 수학적 의미의 구형을 의미하는 것이 아니다. 즉, 단면이 수학적 의미의 원이 아니어도 무방하다.
- [0023] 본 발명에서, 약제학적으로 허용 가능한 고분자는 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알콜, 폴리아크릴산 또는 플루로닉 F-127 일 수 있다.
- [0024] 결정의 표면은 불안정하므로, 용액 내에 고분자가 존재한다면 결정 표면에 고분자의 흡착이 일어나게 된다. 표면에 흡착된 고분자에 의해 약물 결정은 안정화될 수 있으며, 고분자 물질에 의한 습윤성(wettability) 향상 등에 의해 생체 이용률은 증가된다. 게다가 고분자 물질이 약물 표면에 흡착되면서 안정한 구형 마이크로 복합 입자 형태로 만들어지며, 본 발명에 따른 복합 입자의 신규 결정형 특징과 구형 성상은 셀레코십의 가공성과 용해도를 향상시켜 셀레코십의 가공성과 약물 방출성을 향상시킬 수 있다.
- [0025] 상기 결정형 셀레코십과 약제학적으로 허용 가능한 고분자를 포함하는 마이크로 복합 입자의 분말 X-선 회절 패턴은, 적어도 9.2 ± 0.1 , 10.7 ± 0.1 , 18.8 ± 0.1 , 24.1 ± 0.1 , 25.0 ± 0.1 , 26.2 ± 0.1 , 27.6 ± 0.1 및 29.7 ± 0.1 도의 2θ 값에서 피크를 가지는 것이 바람직하며, 9.2 ± 0.1 , 10.7 ± 0.1 , 14.3 ± 0.1 , 16.5 ± 0.1 , 18.1 ± 0.1 , 18.8 ± 0.1 , 21.1 ± 0.1 , 23.4 ± 0.1 , 24.1 ± 0.1 , 25.0 ± 0.1 , 26.2 ± 0.1 , 27.6 ± 0.1 및 29.7 ± 0.1 도의 2θ 값에서 피크를 가지는 것이 보다 바람직하다. 특히, 도 1에 도시된 X선 회절 패턴을 갖는 것이 더욱 바람직하다.
- [0026] 상기 복합 입자는 입자 평균 크기가 20 내지 400 μm 이며, 150 내지 165℃의 용점을 가진다.
- [0027] 이와 같이 본 발명에 따른 결정형 셀레코십과 약제학적으로 허용 가능한 고분자를 포함하는 마이크로 복합 입자는 약물과 고분자가 균일하게 혼합된 용액 내에서 결정화 과정을 거쳐 얻어진 약물 결정으로서 셀레코십 결정 내에 고분자의 함량이 5 내지 50 wt%(바람직하게는 5 내지 20 wt%)를 차지하며, 주로 약물 표면의 단결정들 그레인(grain) 사이에 존재한다. 이는 고분자와 약물의 상호작용에 의해서 핵 생성과 결정 성장 단계를 거치게 되므로 결정의 구조, 형태가 변하여, 방출성, 안정성 등의 물리화학적 성질이 기존 결정에 비해 향상되며, 구형의 입자를 얻을 수 있기 때문에 본래 길고 응집성 있는 바늘 모양과 비교하였을 때 가공성을 높일 수 있다. 안정성은 161 ℃의 높은 녹는점을 통해 확인할 수 있다.
- [0028] 본 발명은 또한,
- [0029] 셀레코십과 용매를 함유하는 셀레코십 용액과 약제학적으로 허용 가능한 고분자를 혼합하여 혼합 용액을 제조하는 단계; 및
- [0030] 상기 혼합 용액과 셀레코십의 비용매를 혼합하여 결정화하는 단계
- [0031] 를 포함하는 결정형 셀레코십과 약제학적으로 허용 가능한 고분자를 포함하는 마이크로 복합 입자의 제조방법에 관한 것이다.
- [0032] 상기 용매는 탄소수 1 내지 6개의 알코올, 아세톤, 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상이 바람직하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0033] 상기 셀레코십 용액은 셀레코십 0.1 내지 15 중량%(바람직하게는 5 내지 12 중량%)를 포함하는 것이 바람직하며, 셀레코십과 약제학적으로 허용 가능한 고분자는 5 내지 15 : 1의 중량비(바람직하게는 7 내지 13: 1의 중량비)로 혼합하는 것이 보다 바람직하다.
- [0034] 상기 혼합 용액과 비용매를 혼합하여 결정화하는 단계는, 상기 셀레코십과 고분자의 혼합 용액을 0 내지 10℃로 유지시키고, 비용매와 혼합하여 결정화한다. 상기 비용매는 물이 바람직하다. 상기 비용매의 온도는 0

내지 10 ℃로, 결정화가 진행되는 시간 동안 그 온도를 유지하도록 한다. 상기 결정화가 진행되는 시간은 1분에서 72시간까지 시간이 요구되며, 마이크로 입자의 결정을 얻기 위해 충분한 시간이 필요하다.

[0035] 상기 결정화된 결정을 회수하여 결정형 마이크로 복합 입자를 수득한다. 이때, 결정화 후 물로 세척하여 고분자를 제거하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0036] 본 발명은 또한, 상기 마이크로 복합 입자를 유효성분으로 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0037] 상기 약제학적 조성물은 흡습성을 거의 나타내지 않고 높은 안정성을 나타내는 상기 본 발명에 따른 마이크로 복합 입자의 특정 결정형을 유효성분으로 포함함으로써, 장기간 동안 유효성분의 높은 순도를 유지할 수 있고, 이로 인해 장기간 동안 높은 약효가 유지되는 상태에서 보관될 수 있다.

[0038] 이러한 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 골 관절염, 류마티스성 관절염, 암, 혈관 재협착 예방 및 치료를 위해 매우 유용하게 사용될 수 있다.

[0039] 한편, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은, 처방되는 조건에 따라 적절한 경로를 통해 투여될 수 있다. 적절한 경로라는 것은 경구, 직장, 코, 국소의(눈, 입 및 혀 밑), 질의 및 비경구적(피하, 근육, 정맥 내, 피부 내, 피내의, 척수강 내의 및 경막의) 경로를 포함한다. 일반적으로 상기 약제학적 조성물은 경구적으로 투여되나, 상기 언급된 어떠한 다른 경로를 통해서도 투여될 수 있다. 경구 투여의 형태는, 예를 들어 정제, 캡슐제, 과립, 산제 또는 액제 등이 가능하며, 구체적으로는 정제 또는 캡슐제일 수 있다.

[0040] 일 실시예에서, 압축에 의한 정제형성 또는 캡슐가공을 위해서, 본 발명의 유효성분 이외에 약제학적으로 허용 가능한 담체가 사용될 수 있다. 정제형성에 있어서는, 유효성분과 담체를 혼합한 뒤 직접 압축에 의해 타정할 수 있고, 타정용 과립의 제조를 위해 건식 또는 습식과립 공정을 실시할 수 있다. 상기 약제학적으로 허용 가능한 담체는 유기 및 무기화합물로서, 경구용 고형제제를 제조하기 위한 것, 예를 들어, 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제 및 그 밖의 첨가제 등을 포함한다.

[0041] 구체적인 희석제로는, 유당(일수화물 또는 무수물), 인산이칼슘(이수화물 또는 무수물), 탄산칼슘, 전분류, 셀룰로오스, 수크로오스, 텍스트로스, 만니톨 및 솔비톨로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상을 포함한다. 결합제로는, 젤라틴, 당(수크로오스, 글루코오스, 텍스트로스, 락토오스), 전분, 아카시아, 소듐 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스류(카르복시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 또는 폴리에틸렌 글리콜 등이 있다. 붕해제는, 전호화전분, 미결정셀룰로오스, 알긴산, 소듐 스타치 글리콜레이트, 크로스카멜로스 소듐 또는 가교 결합된 폴리비닐피롤리돈(크로스포비돈) 등이 사용될 수 있다. 또한, 활택제로는 스테아르산 마그네슘, 스테아르산, 탈크, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 글리세릴 베헤네이트, 소듐 라우릴 설페이트가 있다.

[0042] 또한, 이외에도 각 제형의 형태에 따라 당업자에게 자명하게 사용되던 임의의 약학적으로 허용 가능한 부형제가 본 발명의 경구용 약제학적 조성물에 사용될 수 있으며, 그 제조방법 역시 각 제형의 형태에 따른 당업자에게 자명한 제조방법에 따른다.

[0043] 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 투여량은 셀레코십의 통상적인 투여량으로, 일 예로 1일 400 내지 800 mg의 셀레코십을 사용할 수 있다. 그러나 상기 투여량은 이에 한정되지 않으며, 환자의 체중, 연령, 성별, 건강 상태, 식이, 투여 시간, 투여 방법, 체내에서 활성 성분의 흡수도, 불활성율, 질환의 중증도, 병용되는 약물 등에 따라 달리 적용되는 것이 바람직하다.

[0044] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 더욱 상세히 설명한다. 단, 하기의 실시예는 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.

[0045] [실시예]

[0046] 참조예

[0047] 셀레코십 원료는 시판되고 있는 Form III 형태의 셀레코십을 사용하였다.

[0048] 분말 X-회절 패턴 분석 시에는 U.S.A에서 제조한 Scintag의 XDS 2000을 사용하였다.

- [0049] 시료는 실시예 1과 비교예 1의 경우 5° 에서 35° 를 1° /min으로 스캔하였다.
- [0050] DSC 분석에서는 Perkin Elmer의 DSC-7를 사용하였다. 온도 범위는 20 °C에서부터 250 °C까지 10 °C/min의 스캔 비율(scan rate)로 측정하였다.
- [0051] 약물 방출 시험(Release test)의 경우 10 ml 바이알에 시료를 5 mg씩 각각 위치하고 37±1 °C의 증류수를 5 ml씩 넣었다. 바이알 안에 마그네틱 바를 넣어서 200 rpm으로 돌려주었고, 모든 바이알은 물이 담긴 배쓰(bath)에 넣어 온도가 균일할 수 있게 해 주었다. 0, 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128분의 시간이 지나 채취한 샘플은 0.2 μm의 셀룰로오스 아세테이트 시린지(cellulose acetate syringe) 필터를 사용하여 다 녹지 않은 시료를 걸러낸 후에 자외선/가시광선 분석기(UV-vis. Spectroscopy, V-550, JASCO, Japan)를 사용하여 용해도를 분석하였다.
- [0052] 셀레코십의 최대 흡수 파장인 255 nm에서 고분자의 종류와 농도에 따른 흡수량을 비교함으로써 정량화하였다.
- [0053] **실시예1: 셀레코십-PVP 마이크로 복합 입자 제조**
- [0054] 5 ml 초자에 원료 65 mg의 셀레코십을 위치시키고, 0.8 g의 무수 에탄올을 부가하여 셀레코십을 초음파로 용해시켜 셀레코십 용액을 제조하였다. 상기 셀레코십 용액에 6.5 mg의 PVP를 첨가하여 고분자와 셀레코십의 혼합 용액을 제조하였다. 균일한 혼합 용액을 얻기 위해 1시간 정도 4 °C에서 보관하고, 상기 혼합 용액에 4 °C의 물 20 ml를 혼합하였다.
- [0055] 48시간 동안 4 °C에서 보관하여 석출된 결정과 용액은 25 °C에서 고압 여과를 통해 분리되며, 건조된 결정을 얻을 수 있다. 불순물과 결정의 표면에 소량 혼합물 형태로 존재할 수 있는 고분자의 제거를 위해 석출된 결정은 물로 세척하였다.
- [0056] 이렇게 얻어진 결정은 PVP를 5 ~ 10 wt% 함유하며, 입자의 평균 크기는 20 ~ 120μm인 구형의 복합 입자였다.
- [0057] 전술된 방법에 의해 제조된 셀레코십 마이크로 복합 입자의 경우 DSC 열 그래프에 있어 약 161.37 °C에서 흡열 피크가 관찰되었고[도 3], 분말 X-선 회절 패턴에서 2 θ 로 나타낸 특정 피크는 약 9.2, 약 10.7, 약 18.8, 약 24.1, 약 25.0, 약 26.2, 약 27.6, 약 29.7도에서 존재하였다[도 1]. 얻어진 마이크로 복합입자는 원료 물질에 비해 초기 방출 속도(0 내지 8분)가 약 6배 증가하였다[도 5].
- [0058] **비교예1: 셀레코십 재결정**
- [0059] 5 ml 초자에 원료 65 mg의 셀레코십을 위치시키고 0.8 g의 무수 에탄올을 부가하여 셀레코십을 초음파로 용해시켜 셀레코십 용액을 제조하였다. 25 °C에서 혼합되며 균일한 약물의 용액을 얻기 위해 1시간 정도 22 내지 25 °C로 보관하고, 상기 혼합 용액에 22 내지 25 °C의 물 50 ml를 혼합하였다.
- [0060] 48시간 동안 25°C에서 보관하여 석출된 결정과 용액은 25 °C에서 고압 여과를 통해 분리되며, 건조된 결정을 얻을 수 있다. 불순물의 제거를 위해 석출된 결정은 물로 세척하였다.
- [0061] 전술한 방법에 의해 제조된 셀레코십 재결정의 경우 DSC 열 그래프에 있어 약 166.26 °C에서 흡열 피크가 관찰되었고[도 3], 분말 X-선 회절 패턴에서 2 θ 로 나타낸 특정 피크는 약 10.9, 약 13.3, 약 15.0, 약 16.3, 약 19.9, 약 21.8, 약 21.8, 약 22.4, 약 22.8, 약 27.3도에서 존재하였다[도 2]. 이는 원료로 사용한 셀레코십 Form III의 DSC 열 그래프의 흡열 피크와 분말 X-선 회절 패턴의 특정 피크와 일치하는 값이다[표 1]. 얻어진 셀레코십 재결정은 원료와 거의 일치하게 128분이 지났을 때 2.79 mg/g이 녹았다[도 5].

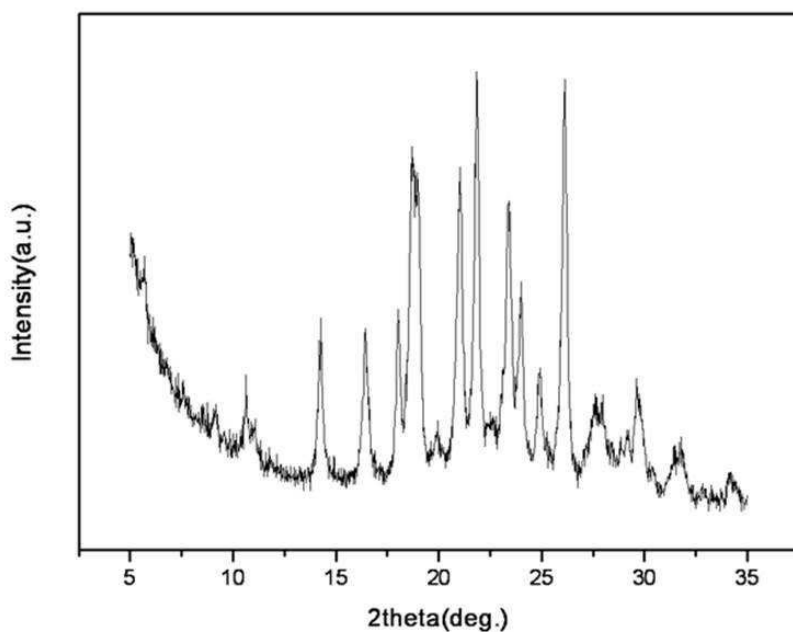
[0062]

기존 특허와의 XRD 비교 (2θ (deg.))

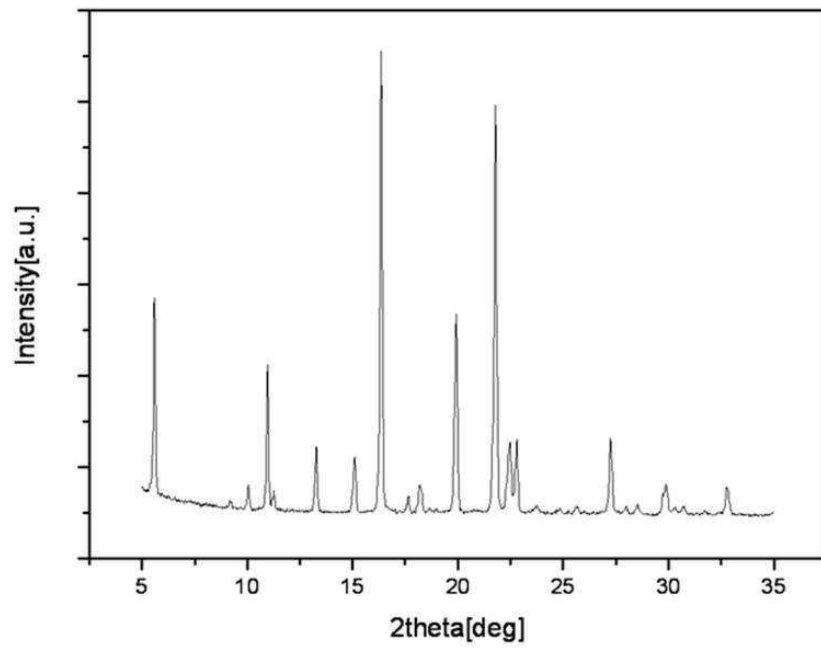
구분	피크의 2θ 값
Form I	5.5, 5.7, 7.2, 11.0, 11.5, 14.3, 16.6, 18.2, 19.0, 19.8, 21.5, 22.0, 22.6, 23.1, 23.6, 25.2, 26.1, 27.8, 28.8
Form II	10.3, 13.8, 17.7
Form III	5.4, 10.8, 13.0, 14.9, 16.5, 17.4, 19.6, 21.6, 22.3, 23.4, 24.7, 27.1, 30.2
JP 공개2006-511499	11.0, 16.6, 18.4, 19.0, 19.4, 20.7, 21.1, 22.0, 23.7, 25.4, 26.1, 27.8, 28.7, 30.3
실시예 1	9.2, 10.7, 14.3, 16.5, 18.1, 18.8, 21.1, 22.0, 23.4, 24.1, 25.0, 26.2, 27.6, 29.7

도면

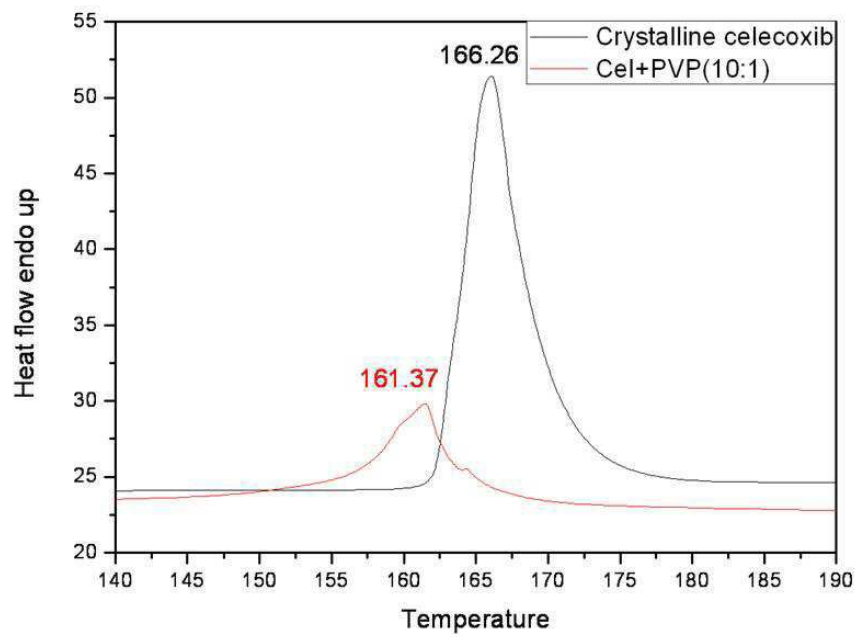
도면1



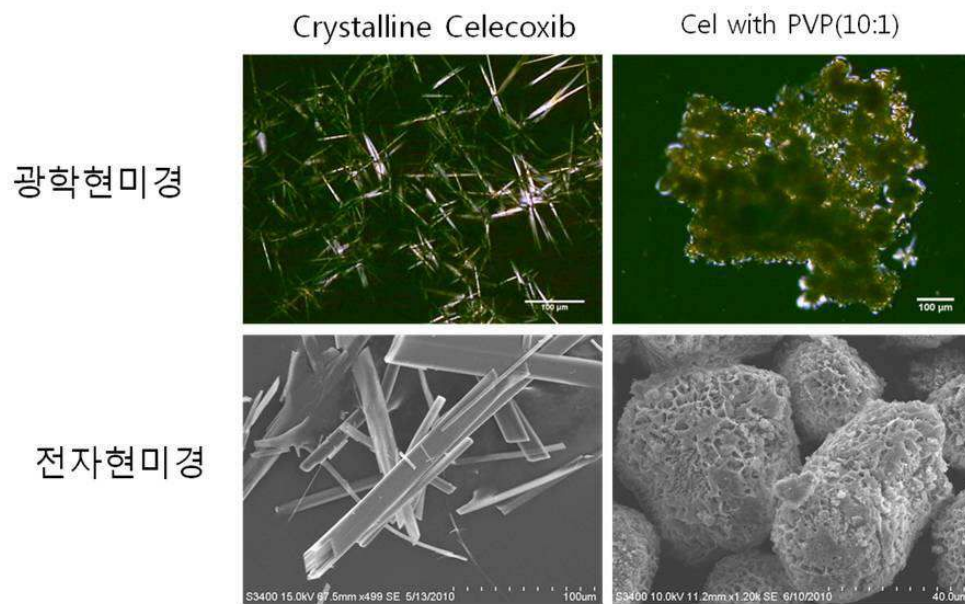
도면2



도면3



도면4



도면5

