

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2016년 7월 7일 (07.07.2016)



(10) 국제공개번호
WO 2016/108507 A2

- (51) 국제특허분류: 미분류
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2015/014205
- (22) 국제출원일: 2015년 12월 23일 (23.12.2015)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2014-0195829 2014년 12월 31일 (31.12.2014) KR
- (71) 출원인: 건일제약 주식회사 (KUHNIL PHARM. CO., LTD.) [KR/KR]; 31032 충청남도 천안시 서북구 직산읍 거리막길 33, Chungcheongnam-do (KR).
- (72) 발명자: 조재평 (CHO, Jae Pyoung); 15804 경기도 군포시 산본로 432 번길 25, 811-1301, Gyeonggi-do (KR). 서영대 (SEO, Young Dai); 21387 인천시 부평구 부평문화로 37, 11-1102, Incheon (KR).
- (74) 대리인: 리앤록 특허법인 (Y.P.LEE, MOCK & PARTNERS); 06292 서울시 강남구 언주로 30길 13 대림아크로텔 12층, 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, 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.

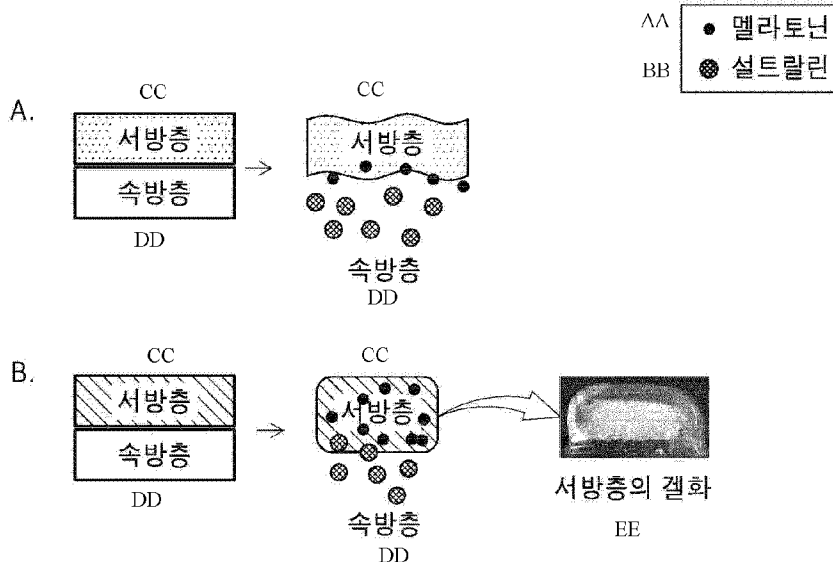
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, 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:

- 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

(54) Title: COMPOSITE TABLET FOR ORAL ADMINISTRATION COMPRISING MELATONIN AND SERTRALINE

(54) 발명의 명칭 : 멜라토닌 및 설프랄린을 포함하는 경구용 복합정제



(57) Abstract: The present invention provides a composite tablet for oral administration and a method for manufacturing the same, the composite tablet for oral administration comprising: a sustained release layer including melatonin or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a gel-forming polymer as a sustained release agent; and an immediate release layer including sertraline or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 요약서: 본 발명은 멜라토닌 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 및 서방화제로서 겔형성 폴리머를 함유하는 서방층; 및 설프랄린 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 함유하는 속방층을 포함하는, 경구용 복합정제 및 그 제조방법을 제공한다.

AA ... Melatonin

BB ... Sertraline

CC ... Sustained release layer

DD ... Immediate release layer

EE ... Gelation of sustained release layer

WO 2016/108507 A2

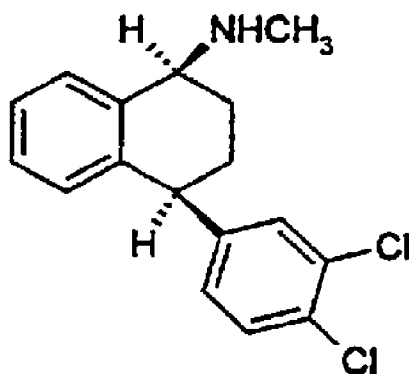
명세서

발명의 명칭: 멜라토닌 및 설트랄린을 포함하는 경구용 복합정제 기술분야

- [1] 본 발명은 활성성분으로서 멜라토닌 및 설트랄린을 포함하는 경구용 복합정제에 관한 것으로서, 보다 구체적으로는 멜라토닌 서방층 및 설트랄린 속방층을 포함하는 복합정제에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 멜라토닌은 5-메톡시-N-아세틸-트립타민의 구조를 갖는 뇌의 송과선에서 분비되는 호르몬으로서, 잠의 유도 및 조절에 주요 역할을 한다. 멜라토닌은 노화와 관련된 질병 또는 특정 약제(예를 들면, 베타 아드레노셉터 차단제)의 사용으로 인해 멜라토닌의 비정상적 생산으로 인한 수면장애의 치료에 효과적이다. 멜라토닌은 잠에 빠져드는데 소요되는 시간을 감소시키고 수면의 질 및 낮의 활동을 향상시키는 것으로 알려져 있다. 멜라토닌은 서카딘®(Circadin®)이라는 제품명으로서 서방성의 경구용 정제(tablet)형태로 시판되고 있다. 서카딘®은 서방화제로서 아크릴 수지에 해당하는 Eudragit RSPO (Ammonio Methacrylate Copolymer, Type B)를 포함하는 매트릭스 형태의 서방정이다. 멜라토닌은 반감기가 35~50분으로 짧아 충분한 효과를 발휘하지 못하지만 서카딘은 서방화 기술로 인해 반감기를 3.5~4시간으로 증가시켜 8~10시간 동안 일정량이 방출되도록 해 수면 내내 약효를 발휘할 수 있다. 서카딘은 서방성의 품질관리를 위해 서카딘을 pH 4.0에서 용출시험 시 1 시간동안 25 - 50 중량%, 2시간 동안 40 - 65 중량%, 8시간 동안 80 중량% 이상 멜라토닌이 용출되는 것을 용출시험기준으로 하고 있다.
- [3] 설트랄린은 하기 화학식의 구조를 갖는 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)로서 항우울제로 광범위하게 사용되고 있는 약물이다.
- [4] [화학식 1]
- [5]



- [6] 설트랄린은 용해도 증가를 위해 주로 염산염의 형태로 사용되고 있으며,

설트랄린 염산염은 졸로프트®(Zoloft®)라는 제품명으로서 속방성의 경구용 정제(tablet)형태로 시판되고 있다. 졸로프트®는 우울증, 공황장애, 강박장애, 또는 외상후 스트레스장애의 치료에 사용된다.

- [7] 야식증후군(Night Eating Syndrome, NES)은 1955년 미국의 앨버트 스텐커드(Albert Stunkard) 박사가 처음으로 발표한 질환이다. 저녁 7시 이후의 식사량이 하루 전체 섭취량의 50% 이상을 차지하며, 불면증을 동반하는 증상으로 대표된다. 이 증상을 보이는 사람들은 대개 아침 식사를 거르거나 적은 양을 먹고, 점심 식사도 대충 먹으며, 저녁에만 하루 섭취량의 절반 이상을 먹는다. 또 일주일에 3일 이상 밤에 자다가 깨거나, 먹지 않으면 잠들기 어려운 증상을 보이는 경우가 많다. 원인은 아직 확실하게 밝혀지지 않았으나, 스트레스에 대한 비정상적인 반응, 우울함과 불안함, 자신감 상실 등의 심리적·정신적 문제가 대부분인 것으로 알려져 있다. 야식은 수면 호르몬인 멜라토닌을 정상의 절반 정도로 감소시키고, 식욕을 억제하는 호르몬인 렙틴의 분비도 저하시킨다. 이 때문에 밤에 충분한 수면을 취하지 못하고, 식욕을 억제하지 못하여 계속 먹게 되는 악순환이 이어진다.
- [8] 야식증후군 환자는 멜라토닌의 수치가 낮다는 것을 보여주는 많은 연구 결과가 있으며(비특허문헌 1, 2), 외인성 멜라토닌은 위배출속도(Gastric Emptying Rate, GER)를 저하시키고, 동물실험 결과 야식증후군의 치료에 효과가 있는 것으로 보고되었다(비특허문헌 3). 또한, 멜라토닌 작용제인 아고멜라틴이 수면 주기와 식욕을 조절함으로써 야식증후군 치료에 효과적인 것으로 보고되었다(비특허문헌 4).
- [9] 설트랄린 또한, 다수의 임상시험 결과, 야식증후군의 치료에 효과적이며(비특허문헌 5, 6), 세로토닌 기능의 향상이 야식증후군 증상의 완화와 연관이 있고, NES 치료에 설트랄린과 같은 SSRI(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)의 사용이 권장되는 것으로 보고되었다(비특허문헌 7).
- [10] [선행기술문헌]
- [11] [비특허문헌]
- [12] 1. LA Pawlowl et al., Night eating syndrome: effects of brief relaxation training on stress, mood, hunger, and eating patterns International Journal of Obesity (2003) 27, 970-978.
- [13] 2. Grethe Sta Birketvedt et al., Behavioral and Neuroendocrine Characteristics of the Night-Eating Syndrome, JAMA. 1999;282(7):657-663.
- [14] 3. . KASIMAY et al., EXOGENOUS MELATONIN DELAYS GASTRIC EMPTYING RATE IN RATS: ROLE OF CCK2 AND 5-HT3 RECEPTORS, JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY 2005, 56, 4, 543-553.
- [15] 4. Walter Milano et al., Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Medicine Volume 2013, Article ID 867650, 5 pages.
- [16] 5. John P. O'Reardon et al., A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Sertraline in

the Treatment of Night Eating Syndrome, Am J Psychiatry 163:5, May 2006.

- [17] 6. John P. O'Reardon et al., Clinical trial of sertraline in the treatment of night eating syndrome, Int J Eat Disord. 2004 Jan;35(1):16-26.

- [18] 7. Saeed Shoar et al., Prophylactic diet : A treatment for night eating syndrome, Hypothesis 2012, 10(1): e5, doi:10.5779/hypothesis.v10i1.241 (2012).

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [19] 본 발명의 목적은 멜라토닌의 서방성 및 설트랄린의 속방성을 갖는 멜라토닌 및 설트랄린의 경구용 복합정제를 제공하는 것이다.

- [20] 본 발명의 다른 목적은 상기 멜라토닌 및 설트랄린의 경구용 복합정제의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [21] 본 발명의 일 양상은

- [22] 멜라토닌 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 및 서방화제로서 겔형성 폴리머를 함유하는 서방층; 및

- [23] 설트랄린 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 함유하는 속방층을 포함하는, 경구용 복합정제를 제공한다.

- [24] 본 발명의 다른 일 양상은

- [25] 멜라토닌 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 및 서방화 담체로서 겔 형성 폴리머를 함유하는 멜라토닌 과립을 제조하는 단계;

- [26] 설트랄린 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 설트랄린 과립을 제조하는 단계; 및

- [27] 이층정 타정기에서 상기 설트랄린 과립을 타정한 다음, 상기 멜라토닌 과립을 부가하여 타정함으로써 이층정을 제조하는 단계를 포함하는, 상기 본 발명의 일 양상에 따른 경구용 복합정제의 제조방법을 제공한다.

발명의 효과

- [28] 본 발명에 따른 경구용 복합정제는 체내에 투여 시 멜라토닌-함유 서방층에 존재하는 겔형성 폴리머가 겔 매트릭스를 형성하고 그 겔 매트릭스의 점성으로 인해, 설트랄린 함유 속방층의 영향으로 서방층 및 속방층 사이의 계면 부분의 서방층의 매트릭스가 깨지는 현상이 발생하지 않아, 서방층의 멜라토닌 서방성이 훼손되지 않고 유지될 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 복합정제는 멜라토닌 및 설트랄린을 하나의 단위 제형으로서 동시에 투여할 수 있으면서도, 각각의 활성성분이 필요한 방출 특성을 가져 각각을 별개의 단위 제형으로서 투여할 때와 동등한 약효를 발휘할 수 있다. 따라서, 야식증후군과 같이 멜라토닌 및 설트랄린의 병용 투여가 필요한 질환을 갖는 환자의 치료 시, 간편하게 하나의 단위 제형만을 투여하면서도 효과적인 치료가 가능하므로, 환자의 복약순응도를 높일 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [29] 도 1은 본 발명의 일 양상에 따른 이층정, 및 종래 단일 제제와 동일한 멜라토닌 서방층 및 설트랄린 속방 이층정의 약물 방출 패턴의 모식도이다.
- [30] 도 2는 pH 1.2, 4.0, 6.8, 또는 증류수에서의 비교예 1의 이층정의 설트랄린의 용출율을 시간의 경과에 따라 측정한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [31] 도 3은 pH 1.2, 4.0, 6.8, 또는 증류수에서의 실시예 1의 이층정의 설트랄린의 용출율을 시간의 경과에 따라 측정한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [32] 도 4는 pH 1.2, 4.0, 6.8, 또는 증류수에서의 비교예 1의 이층정의 멜라토닌의 용출율을 시간의 경과에 따라 측정한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [33] 도 5는 pH 1.2, 4.0, 6.8, 또는 증류수에서의 실시예 1의 이층정의 멜라토닌의 용출율을 시간의 경과에 따라 측정한 결과를 나타낸 그래프이다.

발명의 실시를 위한 형태

- [34] 본 발명에서 사용되는 모든 기술용어는, 달리 정의되지 않는 이상, 본 발명의 관련 분야에서 통상의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로 사용된다. 또한, 본 명세서에는 바람직한 방법이나 시료가 기재되나, 이와 유사하거나 동등한 것들도 본 발명의 범주에 포함된다. 본 명세서에 참고문헌으로 기재되는 모든 간행물의 내용은 전체가 본 명세서에 참고로 통합된다.
- [35] 본 발명의 일 양상은
- [36] 멜라토닌 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 및 서방화제로서 겔형성 폴리머를 함유하는 서방층; 및
- [37] 설트랄린 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 함유하는 속방층을 포함하는, 경구용 복합정제를 제공한다.
- [38] 상기 경구용 복합정제는 서방층 및 속방층을 포함하는 이층정(two-layer tablet)의 형태일 수 있다. 이하에는 상기 경구용 복합정제에 대해 서방층, 속방층, 및 이층정으로 구분하여 설명한다.
- [39]
- [40] (i) 서방층
- [41] 상기 서방층은 멜라토닌 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 및 서방화제로서 겔형성 폴리머를 포함한다.
- [42] 본 명세서에서 “멜라토닌 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염”은 당해 기술분야에 공지되어 있는 멜라토닌, 멜라토닌 유사체, 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 에스테르, 또는 이들의 프로드럭을 포함하는 것으로 해석된다. 일 구체예에서, 상기 멜라토닌 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염은 멜라토닌 유리 염기이다.
- [43] 상기 복합정제는 단위 제형 당 멜라토닌 유리염기로서 약 1 - 8 mg 함유할 수 있으며, 예를 들어 단위 제형 당 2 mg 함유한다.

- [44] 상기 서방층은 멜라토닌 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 및 겔형성 폴리머를 포함하는 혼합물의 과립의 타정에 의해 형성될 수 있으며, 상기 과립은 건식과립 또는 습식과립을 포함한다.
- [45] 상기 겔형성 폴리머는 당해 기술분야에 서방화제로서 공지되어 있는 임의의 겔형성 폴리머일 수 있다. 상기 겔형성 폴리머는 예를 들어, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 폴리에틸렌옥사이드(PEO), 폴리비닐피롤리돈(PVP), 폴리비닐알콜(PVA), 카보머(carbomer), 히드록시프로필셀룰로오스(HPC), 메틸셀룰로오스(MC), 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨(CMC-Na), 프로필렌옥사이드(PO), 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 군에서 선택될 수 있다. 일 구체예에서, 상기 겔형성 폴리머는 점도가 4,000 - 100,000 cps인 겔형성 폴리머이며, 보다 구체적으로는 4,000 - 15,000 cps인 겔형성 폴리머이다. 다른 일 구체예에서 상기 겔형성 폴리머는 히드록시프로필메틸셀룰로오스이다. 또 다른 일 구체예에서, 상기 히드록시프로필메틸셀룰로오스는 점도가 4,000 - 100,000 cps 이다. 또 다른 일 구체예에서, 상기 겔형성 폴리머는 HPMC 2910 (4000 cps) 이다.
- [46] 상기 겔형성 폴리머는 멜라토닌 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염 1 중량부에 대해 20 - 70 중량부, 구체적으로는 약 20 - 50 중량부의 양으로 함유될 수 있다.
- [47] 상기 겔형성 폴리머는 본 발명의 복합정제에서 서방층의 활성성분인 멜라토닌 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염의 서방성을 가능하게 한다. 실험 결과, 서카딘 서방정이 함유하는 서방화제인 메타크릴계 공중합체인 유드라짓 RSPO를 사용하여 서카딘 서방정과 동일한 처방의 서방층 및 졸로푸트와 동일한 처방의 설트랄린 함유 속방층을 포함하는 이중정을 제조한 다음 멜라토닌에 대해 용출시험을 수행한 결과, 멜라토닌의 서방성이 얻어지지 않고, 멜라토닌의 용출속도가 서카딘에 비해 현저히 빠른 것으로 나타났다. 이에 반해, 본 발명에 따른 서방성 복합정제는 서방층의 제조 시, 유드라짓 RSPO 대신 겔형성 폴리머를 도입하여 이중정을 제조한 결과, 종래 서카딘 서방정과 매우 유사한 서방성을 나타내는 것으로 확인되었다(시험예 1 내지 2 참조).
- [48] 상기 서방층은 희석제, 붕해제, 활택제 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 약학적으로 허용가능한 첨가제를 추가적으로 포함할 수 있다.
- [49] 상기 희석제는 미세결정셀룰로스, 유당, 만니톨, 수크로스, 락토스, 소르비톨, 자일리톨, 글루코스, 인산수소칼슘, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 일 구체예에서, 상기 희석제는 유당 및 인산수소칼슘의 조합이다. 상기 희석제는 멜라토닌 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염 1 중량부에 대해 15 - 45 중량부의 양으로 함유될 수 있다.
- [50] 상기 붕해제는 알긴산, 알긴산 나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 미결정 셀룰로오스, 분말상 셀룰로오스, 크로스카르멜로스 나트륨,

크로스포비돈, 예비 젤라틴화된 전분, 전분 글리콜산 나트륨, 전분, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 붕해제는 멜라토닌 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염 100 중량부에 대해 10 내지 40 중량부의 양으로 함유될 수 있다.

- [51] 상기 활택제는 스테아르산칼슘, 이산화규소, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 스테아르산마그네슘, 라우릴황산나트륨, 스테아릴푸마르산나트륨, 스테아르산아연, 스테아르산, 경화된 식물성오일, 폴리에틸렌글리콜, 벤조산나트륨, 탈크 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택될 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 일 구체예에서, 상기 활택제는 스테아린산마그네슘 및 이산화규소의 조합이다. 상기 활택제는 멜라토닌 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염 1 중량부에 대해 0.5 - 4 중량부, 구체적으로는 0.7 - 3 중량부의 양으로 함유될 수 있다.

[52]

- [53] (ii) 속방층

- [54] 상기 속방층은 활성성분으로서 설트랄린 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 함유한다.

- [55] 본 명세서에서 “설트랄린 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염”은 당해 기술분야에 공지되어 있는 설트랄린, 설트랄린 유사체, 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 에스테르, 또는 이들의 프로드럭을 포함하는 것으로 해석된다.

- [56] 상기 설트랄린의 약제학적으로 허용 가능한 염은 부가염을 포함하며, 예를 들어 설트랄린 염산, 설트랄린 아세테이트, 설트랄린 락테이트, 설트랄린 아스파테이트 등이 있다. 일 구체예에서, 상기 설트랄린의 약제학적으로 허용 가능한 염은 설트랄린 염산염이다.

- [57] 상기 복합정제는 단위 제형 당 설트랄린 유리염기로서 약 25 - 200 mg 함유할 수 있다. 일 구체예에서는, 단위 제형 당 50 mg 또는 100 mg 함유하며, 이는 설트랄린 염산염으로서 각각 55.95 mg 또는 111.9 mg에 해당한다.

- [58] 상기 속방층은 설트랄린 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 혼합물의 과립의 타정에 의해 형성될 수 있으며, 상기 과립은 건식과립 또는 습식과립을 포함한다. 일 구체예에서, 상기 과립은 습식과립이다.

- [59] 상기 속방층은 활성성분 이외에, 추가적으로 상기 과립의 제조를 위해 당해 기술분야에 공지된 임의의 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 포함할 수 있다. 상기 약제학적으로 허용 가능한 첨가제는 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 군에서 선택될 수 있다.

- [60] 상기 희석제는 미세결정셀룰로스, 유당, 만니톨, 수크로스, 락토스, 소르비톨, 자일리톨, 글루코스, 인산수소칼슘, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 일 구체예에서, 상기 희석제는 유당 및 인산수소칼슘의 조합이다. 상기 희석제는 설트랄린 또는 약제학적으로

허용 가능한 그의 염 100 중량부에 대해 100 - 180 중량부, 구체적으로는 120 - 150 중량부의 양으로 함유될 수 있다.

- [61] 상기 결합제는 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 예비 젤라틴화된 전분, 및 이의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택될 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 일 구체예에서, 상기 결합제는 히드록시프로필셀룰로오스이다. 상기 결합제는 설프라린 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염 100 중량부에 대해 0.4 - 3 중량부, 구체적으로는 0.7 - 2 중량부 양으로 함유될 수 있다.
- [62] 상기 붕해제는 알긴산, 알긴산 나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 미결정 셀룰로오스, 분말상 셀룰로오스, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 예비 젤라틴화된 전분, 전분 글리콜산 나트륨, 전분 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 일 구체예에서, 상기 붕해제는 전분 글리콜산 나트륨 이다. 상기 붕해제는 설프라린 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염 100 중량부에 대해 10 - 30 중량부, 구체적으로는 15 - 20 중량부의 양으로 함유될 수 있다.
- [63] 상기 활택제는 스테아르산칼슘, 이산화규소, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 스테아르산마그네슘, 라우릴황산나트륨, 스테아릴푸마르산나트륨, 스테아르산아연, 스테아르산, 경화된 식물성오일, 폴리에틸렌글리콜, 벤조산나트륨, 탈크 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택될 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 일 구체예에서, 상기 활택제는 스테아린산마그네슘 및 이산화규소의 조합이다. 상기 활택제는 설프라린 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염 100 중량부에 대해 3 - 10 중량부, 구체적으로는 3 - 8 중량부의 양으로 함유될 수 있다.
- [64]
- [65] (iii) 이층정
- [66] 상기 이층정은 상기 멜라토닌 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 및 서방화제로서 겔형성 폴리머를 함유하는 혼합물의 과립을 제1층(상기 서방층)으로 하고, 설프라린 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 함유하는 혼합물의 과립을 제2층(상기 속방층)으로 하여, 이층정의 형태로 타정함으로써 형성될 수 있다. 상기 이층정은 멜라토닌 함유 서방층 및 설프라린 함유 속방층을 하나의 제제에 모두 포함하여, 멜라토닌의 서방성으로 인해 멜라토닌의 지속적인 효과 및 설프라린의 신속한 효과를 모두 이룰 수 있다(시험예 1 내지 3 참조).
- [67] 이에 반해, 겔형성 폴리머가 아닌 종래 서카딘 서방정이 함유하는 서방화제인 유드라짓 RSPO를 함유하여 서방층을 제조할 경우, 이층정은 서카딘 서방정보다 현저히 빠른 멜라토닌 용출속도를 나타내어 원하는 서방성을 나타내지 못한다. 본 발명자들은 멜라토닌의 서방성 및 설프라린의 속방성을 나타내는 이층정의 제조를 위해, 종래 시판되는 멜라토닌의 단일 제제인 서카딘 및 설프라린의

단일제제인 졸로프트의 각각의 정제 처방을 그대로 도입하여 각각을 과립화 한 후 이층정 타정기로 이층정의 제조(비교예 1 참조)를 시도하였다. 그러나, 이러한 처방으로 이층정을 제조 시에는, 서방층의 멜라토닌 서방성이 서카딘의 서방성을 그대로 유지하지 못하는 것으로 나타났다(시험예 1 참조). 연구 결과, 상기 서카딘에서 사용하던 메타크릴계 서방화제 대신 겔형성 폴리머를 서방화제로서 도입하여 서방층을 제조할 경우, 이층정으로 제조하면서도 멜라토닌의 서방성이 서카딘의 서방정과 유사하게 유지되는 것으로 나타났다(시험예 1 참조). 이는, 이층정에서 속방층과 서방층이 분리되지 않고 하나의 정제로 유지하기 위해서는 속방층 및 서방층 간의 긴밀한 결합이 요구되는데, 유드라짓 RSPO와 같은 메타크릴레이트계 서방화제가 함유된 서방층은 체내에서 속방층의 붕해 시 속방층의 영향으로 속방층과 긴밀하게 접하고 있는 서방층의 계면이 깨지고 그로 인해 서방층의 멜라토닌 약물의 용출속도가 증가하는데 반해(도 1의 A 참조), 겔형성 폴리머가 함유된 서방층은 체내에서 속방층의 붕해에 의한 영향을 받기 전에 겔형성 폴리머에 의해 신속히 형성된 겔이 서방층의 계면을 감싸 속방층에 의한 영향으로부터 서방층을 보호할 수 있기 때문인 것으로 보인다(도 1의 B 참조). 상기 서방층의 계면이 깨진다는 것은, 서방층 매트릭스를 형성하는 서방화제인 유드라짓 RSPO의 메타크릴레이트 구조의 약물 방출 채널이 속방층의 붕해 시 속방층의 영향으로 넓어지거나 커지는 것으로 여겨진다.

[68] 유드라짓 RSPO와 같은 메타크릴레이트 공중합체 서방화제는 매트릭스 형태가 유지되면서 매트릭스 내의 약물이 서서히 확산하면서 약물이 서방출 되는데 반해, 겔 형성 폴리머와 같은 서방화제는 매트릭스가 수분 흡수에 의해 겔 형태로 커지면서 매트릭스 내의 약물이 확산되면서 방출되기도 하고 매트릭스 표면도 서서히 녹으면서 서방출 되기도 한다. 따라서, 서방층에 함유되는 유드라짓 RSPO의 매트릭스는 속방층의 붕해에 의해 계면의 매트릭스가 깨질 경우, 매트릭스를 통한 서방층 약물의 서방출 패턴이 유지되지 않고 다량 방출되는데 반해(도 1의 A 참조), 서방층에 함유되는 겔 형성 폴리머의 매트릭스는 수분 흡수에 의해 신속히 형성된 겔 매트릭스는 점성으로 인해 속방층의 붕해에 의한 겔 매트릭스의 손상이 일어나지 않기 때문에, 서방층 약물의 서방출 패턴이 유지되는 것으로 보인다(도 1의 B 참조). 이와 같은, 본 발명의 일 양상에 따른 이층정의 약물 방출 패턴(도 1의 A) 및 종래 단일 제제의 그대로 서방층 및 속방층으로 도입하여 제조한 이층정의 약물 방출 패턴(도 1의 B)의 모식도를 도 1에 나타내었다.

[69] 일 구체예에서, 상기 이층정은 미국약전 (USP)에 따른 제2법 패들법에 따라 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, pH 4.0의 수성 완충액에서 50 rpm으로 용출시험 시, 멜라토닌은 1 시간 동안 25 - 50 중량%, 2시간 동안 40 - 65 중량%, 8 시간 동안 75 중량% 이상의 용출율을 나타내고, 설트랄린은 45 분 동안 75 중량% 이상의 용출율을 나타낸다.

[70] 상기 이층정은 종래 멜라토닌 단일제제 및 설트랄린 단일제제를 하나의

단위제형으로 하면서도, 종래 멜라토닌 단일제제의 서방성 및 설트랄린 단일제제의 속방성을 그대로 유지할 수 있어, 각각 단일제제로서 투여 시의 약효를 그대로 보유할 수 있다. 따라서, 두가지의 단위 제형을 복용하여야 할 필요가 있는 경우, 본 발명의 일 양상에 따른 하나의 복합정제만을 투여하면 되므로, 환자의 복용 순응도를 증가시킬 수 있다.

[71] 상기 이층정은 외부 표면에 필름코팅층을 추가로 포함할 수 있다. 상기 필름코팅층은 속방성을 나타내는 임의의 필름코팅제 및 착색제를 포함할 수 있다. 상기 필름코팅제로는 HPC 및 HPMC의 혼합물, 또는 폴리비닐알콜(PVA) 및 PEG(폴리에틸렌글리콜)의 혼합물 등이 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 착색제로는 이산화티타늄, 산화철 등이 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다. 상업적으로 시판되는 대표적인 필름코팅제로는 Opadry가 있다. 상기 필름코팅층은 맛을 차폐하는 역할 및 최종적인 복합정제에 안정성을 부여하는 역할을 할 수 있다.

[72] 일 구체예에서, 상기 이층정은 야식증후군의 치료 또는 개선을 위해 사용될 수 있으며, 야식증후군의 치료 또는 개선을 위해 각각 야식증후군의 치료에 투여되는 투여량으로서 상기 이층정을 투여할 수 있으며, 환자의 성별, 나이, 체중, 인종, 질환의 정도 등에 따라 전문가의 결정에 따라 증감할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 이층정은 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 또는 1일 4회 투여할 수 있다.

[73]

[74] 본 발명의 다른 일 양상은

[75] 멜라토닌 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 및 서방화 담체로서 겔 형성 폴리머를 함유하는 멜라토닌 과립을 제조하는 단계;

[76] 설트랄린 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 설트랄린 과립을 제조하는 단계; 및

[77] 이층정 타정기에서 상기 설트랄린 과립을 타정하여 속방층을 형성한 다음, 상기 멜라토닌 과립을 부가하여 타정함으로써 이층정을 제조하는 단계를 포함하는, 상기 본 발명의 일 양상에 따른 경구용 복합정제의 제조방법을 제공한다.

[78] 상기 복합정제의 제조방법의 상세는 상기 본 발명의 일 양상에 따른 복합정제에 대한 설명이 그대로 적용될 수 있다.

[79] 상기 이층정의 타정 시, 설트랄린 과립의 타정 및 멜라토닌 과립의 타정 순서를 변경하면, 이층정의 계면에서 속방부의 과립 및 서방부의 과립의 혼입이 증가할 수 있다. 이러한 혼입이 증가할수록 계면의 서방층 매트릭스가 속방층의 붕해에 의한 영향을 많이 받을 수 있으며, 따라서 서방층 약물의 초반 용출 속도가 증가할 수 있다.

[80] 일 구체예에서, 상기 멜라토닌 과립을 제조하는 단계는

[81] 멜라토닌 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 겔형성 폴리머 및

활택제를 제외한 약제학적 첨가제와 함께 연합 및 건조하여 과립을 형성시키는 단계; 및

[82] 상기 형성된 과립을 겔형성 폴리머와 함께 혼합한 다음, 활택제를 혼합하는 단계를 포함할 수 있다.

[83] 상기 이층정을 제조하는 단계에서 섀트랄린 과립의 타정은 1.5 - 6 kp로 수행하고, 상기 멜라토닌 과립의 타정은 8 - 16 kp에서 수행할 수 있다. 앞서 설명한 바와 같이, 이층정의 각각의 층이 서로 분리되지 않고 제대로 이층정이 성형되기 위해서는 서방층과 속방층의 계면이 긴밀하게 결합되어 있어야 한다. 속방층의 타정 시 타정압이 너무 클 경우에는 이후 서방층 과립을 부가하여 타정하여도, 속방층과 서방층이 서로 결합하지 않고 서로 분리되는 경향이 있다. 또한, 속방층의 타정 시 타정압이 너무 작을 경우에는 이후 속방층의 형성이 제대로 이루어지지 않을 수 있다. 더욱이, 서방층의 타정 시 속방층의 타정압보다 세게 함으로써 서방층과 속방층의 계면이 긴밀하게 결합될 수 있다.

[84] 상기 복합정제의 제조방법에 수반되는 각 단계의 공정은 당해 기술분야에서 수행되는 통상적인 이층정 제조 공정에 의거하여 수행할 수 있다.

[85]

[86] [실시예]

[87] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 이에 의해 본 발명의 범위가 한정되는 것은 아니다.

[88]

[89] 비교예 1: 종래 단일제제와 동일한 멜라토닌 서방층 및 섀트랄린 속방층을 갖는 복합제형의 제조

[90] 하기 표 1의 구성에 따라 속방층 과립을 제조하고, 하기 표 2의 구성에 따라 서방층 과립을 제조한 다음, 이층정을 제조하였다.

[91] 속방층 과립의 제조를 위해, 섀트랄린(또는 그의 염), 인산수소칼슘, 유당, 및 전분글리콜산나트륨을 혼합하고, 히드록시프로필셀룰로오스를 물에 녹여 만든 결합액을 사용하여 연합 및 건조하여 과립을 제조한 다음, 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 혼합하였다.

[92] 서방층 과립의 제조를 위해, 유드라짓, 인산수소칼슘, 및 유당을 혼합하고, 멜라토닌 및 메탄올을 혼합하여 만든 결합액을 사용하여 연합 및 건조하여 과립을 제조한 다음, 그 과립에 서방화기제인 유드라짓 RSPO를 가하여 혼합한 다음, 이산화규소 및 스테아르산 마그네슘을 혼합하였다.

[93] 우선 상기 속방층 과립을 경도 2.0 kp로 1 차 타정 후 그 위에 서방층 과립을 충전하여 2 차 타정을 실시하여 이층정을 제조하였다.

[94]

[95] 실시예 1: 멜라토닌 서방층 및 섀트랄린 속방층을 갖는 복합제형의 제조(1)

[96] 상기 비교예 1의 제조방법과 동일하되, 서방층 과립의 제조 시 서방화 기제로서

비교예 1의 유드라짓 RSPO를 사용하는 대신
히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC 2910, 4000 cps)를 사용하는 점만을
제외하고, 동일한 방법으로 제조하였다

[97]

[98] **실시예 2: 델라토닌 서방층 및 셉트랄린 속방층을 갖는 복합제형의 제조(2)**[99] 상기 비교예 1의 제조방법과 동일하되, 서방층 과립의 제조 시 서방화 기제로서
비교예 1의 유드라짓 RSPO를 사용하는 대신 폴리에틸렌옥사이드(PEO)를
사용하는 점만을 제외하고, 동일한 방법으로 제조하였다.

[100]

[101] **실시예 3: 델라토닌 서방층 및 셉트랄린 속방층을 갖는 복합제형의 제조(3)**[102] 상기 비교예 1의 제조방법과 동일하되, 서방층 과립의 제조 시 서방화 기제로서
비교예 1의 유드라짓 RSPO를 사용하는 대신 폴리비닐피롤리돈(PVP)를
사용하는 점만을 제외하고, 동일한 방법으로 제조하였다.

[103]

[104] **실시예 4: 델라토닌 서방층 및 셉트랄린 속방층을 갖는 복합제형의 제조(4)**[105] 상기 비교예 1의 제조방법과 동일하되, 서방층 과립의 제조 시 서방화 기제로서
비교예 1의 유드라짓 RSPO를 사용하는 대신 폴리비닐알콜(PVA)을 사용하는
점만을 제외하고, 동일한 방법으로 제조하였다.

[106]

[107] **실시예 5: 델라토닌 서방층 및 셉트랄린 속방층을 갖는 복합제형의 제조(5)**[108] 상기 비교예 1의 제조방법과 동일하되, 서방층 과립의 제조 시 서방화 기제로서
비교예 1의 유드라짓 RSPO를 사용하는 대신 카보머를 사용하는 점만을
제외하고, 동일한 방법으로 제조하였다.

[109] 상기 비교예 1 및 실시예 1-5의 처방을 하기 표 1 및 2에 정리하였다.

[110] [표 1]

[111]

[112]

	성분명	비교예1, 실시예1 - 5
		함량(중량%)
속방층	셉트랄린(또는 그의 염)	37.3
	인산수소칼슘	6.7
	히드록시프로필셀룰로오스	0.3
	유당	46.7
	전분글리콜산나트륨	6.7
	이산화규소	1.0
	스테아르산마그네슘	1.3
	총중량(%)	100

[113] [표 2]

[114]

	성분명	비교예 1	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5
		함량(중량%)					
서방층	멜라토닌	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
	인산수소칼슘	23.5	23.5	23.5	23.5	23.5	23.5
	유당	23.5	23.5	23.5	23.5	23.5	23.5
	이산화규소	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
	스테아르산마그네슘	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
	유드라짓 RSPO	49.7	-	-	-	-	-
	HPMC 4000 cps	-	49.7	-	-	-	-
	폴리에틸렌옥사이드	-	-	49.7	-	-	-
	폴리비닐피롤리돈	-	-	-	49.7	-	-
	폴리비닐알코올	-	-	-	-	49.7	-
	카보머	-	-	-	-	-	49.7
총중량(%)		100	100	100	100	100	100

[115]

[116] **실시예 6: 멜라토닌 서방층 및 셸트랄린 속방층을 갖는 복합제형의 제조(6)**

[117] 상기 실시예 1의 제조방법과 동일하되, 서방층 과립의 제조 시 서방화 기제로서 실시예 1의 유드라짓 HPMC 4000 cps를 사용하는 대신 HPMC 15,000cps를 사용하고 하기 표 3의 처방을 사용하는 것을 제외하고, 동일한 방법으로 제조하였다.

[118] [표 3]

[119]

	성분명	실시예 1	실시예 6
		함량(%)	
서방층	멜라토닌	1.2	1.2
	인산수소칼슘	23.5	23.5
	유당	23.5	44.0
	이산화규소	0.9	0.9
	스테아르산마그네슘	1.2	1.2
	히드록시프로필셀룰로오스 4000cps	49.7	-
	히드록시프로필셀룰로오스 15,000cps	-	29.2
	총중량(%)	100	100

[120]

[121] **시험예 1: 비교용출시험**

[122] pH 1.2(대한민국약전 붕해시험법의 제1액으로써 염산의 농도가 약 0.1 mol/L인 염산과 염화나트륨을 사용하여 조제한 완충액), 4.0(0.05 mol/L 초산나트륨완충액), 또는 6.8(대한민국약전 붕해시험법의 제2액으로써 0.2 mol/L 인산이수소칼륨시액과 0.2 mol/L 수산화나트륨시액을 사용하여 제조한 완충액)의 버퍼 또는 증류수 900 ml에 비교예 1 또는 실시예 1의 12개의 복합정제를 넣고, 대한민국약전 제2법 패들법에 따라 약 37°C, 50 rpm으로 조건으로 용출시험을 수행하였다. 시간의 경과에 따른 셸트랄린의 용출율을 측정된 결과를 하기 표 4, 및 도 2(비교예 1), 도 3(실시예 1)에 나타내었다. 또한, 시간의 경과에 따른 멜라토닌의 용출율을 측정된 결과를 하기 표 5, 및 도

4(비교예 1), 도 5(실시예 1)에 나타내었다.

[123] [표 4]

[124]

pH1.2	n=12		n=12		n=12	
	줄로푸트정		비교예 1		실시예 1	
min	평균	표준편차	평균	표준편차	평균	표준편차
0	0	0	0	0	0	0
5	37.7	3.5	42.1	3.2	43.5	3.8
10	57.6	2.4	65.8	2.8	61.1	3.1
15	66.5	2.3	75.9	3.6	73.2	2.1
30	76.1	1.9	82.5	1.6	81.9	2.7
45	81.6	2.0	88.6	1.4	87.7	2.3
60	84.5	1.1	92.8	1.8	90.8	1.5
120	88.1	1.9	95.7	1.5	94.4	0.9
pH4.0	n=12		n=12		n=12	
	줄로푸트정		비교예 1		실시예 1	
min	평균	표준편차	평균	표준편차	평균	표준편차
0	0	0	0	0	0	0
5	56.3	3.4	66.5	2.3	61.1	3.3
10	72.0	2.1	82.6	3.6	80.1	2.6
15	77.4	1.8	88.8	4.1	85.4	2.1
30	86.9	2.7	91.3	3.3	89.7	3.9
45	90.6	1.1	93.3	1.7	92.1	1.9
60	93.2	1.6	94.5	1.5	93.3	2.3
120	96.8	1.0	97.5	2.1	95.7	1.7
pH6.8	n=12		n=12		n=12	
	줄로푸트정		비교예 1		실시예 1	
min	평균	표준편차	평균	표준편차	평균	표준편차
0	0	0	0	0	0	0
5	19.4	4.6	23.8	2.0	20.8	2.6
10	32.5	2.2	42.7	2.7	40.1	1.7
15	40.6	3.1	50.3	3.1	48.5	2.3
30	52.8	1.9	61.5	2.2	58.7	2.0
45	59.1	2.2	70.8	1.8	67.1	1.5
60	63.2	1.4	75.1	2.6	71.9	1.6
120	72.8	2.0	81.7	1.1	79.5	1.9
D.W	n=12		n=12		n=12	
	줄로푸트정		비교예 1		실시예 1	
min	평균	표준편차	평균	표준편차	평균	표준편차
0	0	0	0	0	0	0
5	39.5	4.9	46.2	3.1	41.2	4.1
10	54.6	3.5	63.2	4.3	59.7	3.4
15	59.8	2.8	66.1	3.3	62.3	2.8
30	65.6	3.1	72.3	2.7	69.7	1.9
45	68.8	2.4	76.5	3.6	73.5	2.7
60	73.7	1.9	81.9	2.4	78.2	2.2
120	83.5	2.3	88.7	1.2	86.6	1.8

[125] [표 5]

[126]

pH1.2	n=12		n=12		n=12	
	서카딘 서방정		비교예 1		실시에 1	
min	평균	표준편차	평균	표준편차	평균	표준편차
0	0	0	0	0	0	0
60	36.0	2.4	76.2	12.1	42.1	3.4
120	51.3	3.1	87.6	7.5	55.3	2.5
240	71.4	1.6	94.5	4.2	75.9	1.7
480	90.4	0.5	98.3	3.8	92.3	1.1
pH4.0	n=12		n=12		n=12	
	서카딘 서방정		비교예 1		실시에 1	
min	평균	표준편차	평균	표준편차	평균	표준편차
0	0	0	0	0	0	0
60	33.9	2.4	69.5	10.8	40.9	1.9
120	58.0	1.8	89.3	5.1	61.2	1.4
240	77.9	2.1	95.4	2.3	72.2	2.7
480	91.3	0.9	97.7	1.8	89.7	1.6
pH6.8	n=12		n=12		n=12	
	서카딘 서방정		비교예 1		실시에 1	
min	평균	표준편차	평균	표준편차	평균	표준편차
0	0	0	0	0	0	0
60	39.6	0.0	72.2	10.7	44.2	1.1
120	55.7	0.0	91.3	6.5	61.5	1.4
240	74.4	0.0	93.4	2.3	75.7	2.2
480	92.5	0.0	98.9	3.0	94.1	0.5
D.W	n=12		n=12		n=12	
	서카딘 서방정		비교예 1		실시에 1	
min	평균	표준편차	평균	표준편차	평균	표준편차
0	0	0	0	0	0	0
60	38.9	3.2	63.1	9.4	39.6	4.2
120	54.1	1.7	85.5	5.5	57.7	3.1
240	72.4	1.5	89.7	3.4	78.8	1.0
480	89.4	0.9	93.5	5.1	93.1	0.9

[127] 상기 실험결과에 따르면, 설트랄린의 용출율은 비교예 1 및 실시에 1 모두 모든 pH 조건에서 대조약인 졸로푸트와 동등 이상의 속방성을 갖는 것으로 나타났다.

[128] 이에 반해, 멜라토닌 용출율은 비교예 1은 대조약인 서카딘 서방정에 비해 멜라토닌의 용출율이 현저히 빠른 것으로 나타난데 반해, 실시에 1은 멜라토닌 용출율이 서카딘 서방정과 매우 유사한 것으로 나타났다.

[129]

[130] 시험예 2: 겔형성 폴리머의 종류에 따른 이층정의 용출시험

[131] pH 4.0 버퍼(0.05mol/L 초산나트륨완충액) 900 ml에 시험약을 넣고, 대한민국약전 제2법 패들법에 따라 37°C, 50 rpm으로 조건으로 비교예 1 및 실시에 1-5의 복합정제에 대해 용출시험을 수행하였다.

[132] 속방층의 활성성분인 설트랄린에 대해서는 45분 후에 용출률을 측정하였고, 그 결과를 하기 표 6에 나타내었다.

[133] 서방층의 활성성분인 멜라토닌은 1 시간, 2 시간, 및 8 시간 후의 용출률을 측정하였고, 그 결과를 하기 표 7에 나타내었다.

[134] [표 6]

[135]

속방층	구분	비교예 1	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5
	45분	90.6%	93.3%	92.1%	94.7%	89.5%	90.9%

[136] [표 7]

[137]

서방층	구분	비교예 1	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5
	1시간	69.5%	40.9%	38.2%	47.2%	27.3%	32.6%
	2시간	89.3%	61.2%	59.6%	63.5%	46.9%	48.8%
	8시간	97.7%	89.7%	84.1%	93.8%	85.7%	87.4%

[138] 상기 실험결과에 따르면, 비교예 1 및 실시예 1-5는 대조약인 졸로푸트와 유사한 속방성의 설트랄린 용출율을 갖는 것으로 나타났다.

[139] 이에 반해, 멜라토닌 용출율은 비교예 1은 대조약인 서카딘 서방정과 비해 현저히 빠른 것으로 나타나는데 반해, 실시예 1-5은 서카딘 서방정과 매우 유사한 서방성을 가지며, 서카딘 서방정의 서방성 용출 기준에 부합하는 것으로 나타났다.

[140]

[141] 시험예 3: 점도에 따른 이층정의 용출시험

[142] 실시예 1 및 6의 복합정제에 대해 시험예 1의 멜라토닌의 용출시험과 동일한 방법으로 pH 4.0에서 멜라토닌의 용출시험을 수행하였다. 용출시험 결과를 하기 표 8에 나타내었다.

[143] [표 8]

[144]

서방층	구분	실시예 1 HPMC 4000	실시예 6 HPMC 15000
	1시간	42.3%	30.4%
	2시간	60.7%	45.8%
	8시간	90.5%	82.1%

[145] 상기 실험결과에 따르면, 멜라토닌 용출율은 실시예 1 및 실시예 6 모두 대조약인 서카딘 서방정과 매우 유사한 서방성을 가지며, 서카딘 서방정의 서방성 용출 기준에 부합하는 것으로 나타났다.

[146]

[147] 이제까지 본 발명에 대하여 그 바람직한 실시예들을 중심으로 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로, 상기 개시된 실시예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.

청구범위

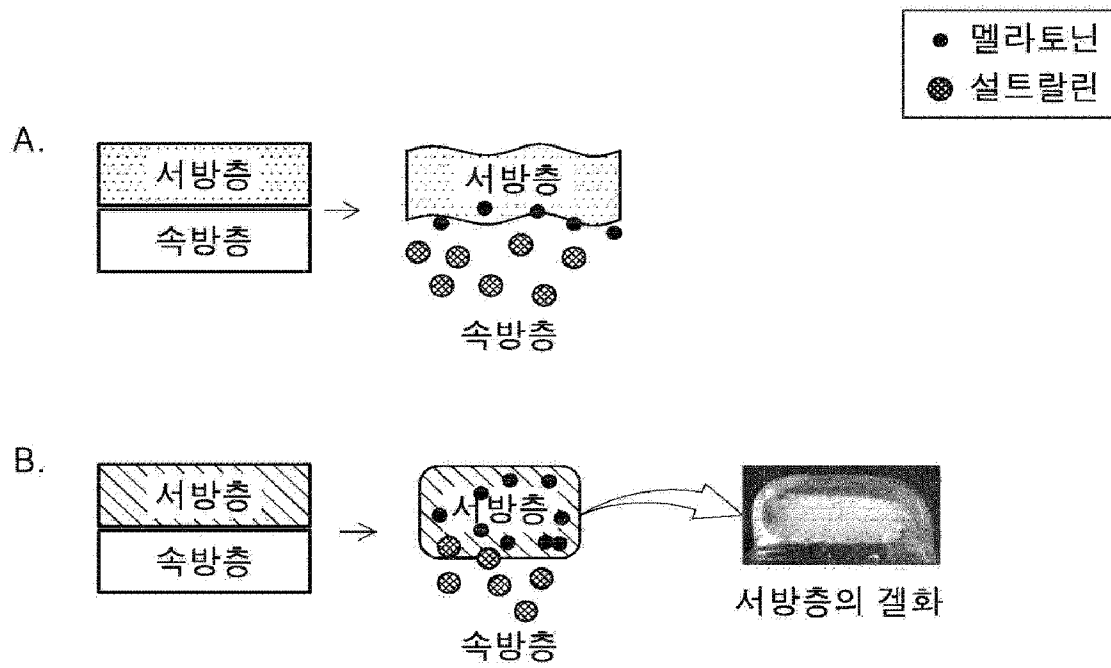
- [청구항 1] 멜라토닌 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 및 서방화제로서 겔형성 폴리머를 함유하는 서방층; 및
설트랄린 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 함유하는 속방층을 포함하는, 경구용 복합정제.
- [청구항 2] 제 1 항에 있어서, 상기 서방층 및 속방층은 각각 과립의 타정에 의해 형성된 것인, 경구용 복합정제.
- [청구항 3] 제 1 항에 있어서, 상기 과립은 습식과립인 것인 경구용 복합정제.
- [청구항 4] 제 1 항에 있어서, 상기 경구용 복합정제는 상기 서방층 및 속방층을 포함하는 이중정인 것인 경구용 복합정제.
- [청구항 5] 제 1 항에 있어서, 상기 겔형성 폴리머는 점도 4,000 - 15,000 cps 범위의 겔형성 폴리머인 것인 경구용 복합정제.
- [청구항 6] 제 1 항에 있어서, 상기 겔형성 폴리머는 히드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 폴리에틸렌옥사이드(PEO), 폴리비닐피롤리돈(PVP), 폴리비닐알콜(PVA), 카보머(carbomer), 히드록시프로필셀룰로오스(HPC), 메틸셀룰로오스(MC), 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨(CMC-Na), 프로필렌옥사이드(PO), 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 경구용 복합정제.
- [청구항 7] 제 1 항에 있어서, 상기 서방층은 희석제, 붕해제, 활택제, 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 약제학적 첨가제를 더 포함하는 것인 경구용 복합정제.
- [청구항 8] 제 7 항에 있어서,
상기 희석제는 미세결정셀룰로스, 유당, 만니톨, 수크로스, 락토스, 소르비톨, 자일리톨, 글루코스, 인산수소칼슘, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택되고,
상기 붕해제는 알긴산, 알긴산 나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 미결정 셀룰로오스, 분말상 셀룰로오스, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 예비 젤라틴화된 전분, 전분 글리콜산 나트륨, 전분, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택되고,
상기 활택제는 스테아르산칼슘, 글리세릴 모노스테아레이트, [0049] 글리세릴 팔미토스테아레이트, 스테아르산마그네슘, 라우릴황산나트륨, 스테아릴푸마르산나트륨, 스테아르산아연, 스테아르산, 경화된 식물성오일, 폴리에틸렌글리콜, 벤조산나트륨, 이산화규소, 탈크 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 경구용 복합정제.
- [청구항 9] 제 1 항에 있어서, 상기 속방층은 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 및

- [청구항 10] 이들의 임의의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 것인 경구용 복합정제, 제 9 항에 있어서,
 상기 희석제는 미세결정셀룰로스, 유당, 만니톨, 수크로스, 락토스, 소르비톨, 자일리톨, 글루코스, 인산수소칼슘, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택되고,
 상기 결합제는 히드록시프로필셀룰로스,
 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 예비 젤라틴화된 전분 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택되고,
 상기 붕해제는 알긴산, 알긴산 나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 미결정 셀룰로오스, 분말상 셀룰로오스, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 예비 젤라틴화된 전분, 전분글리콜산나트륨, 전분, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택되고,
 상기 활택제는 스테아르산칼슘, 이산화규소, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 스테아르산마그네슘, 라우릴황산나트륨, 스테아릴푸마르산나트륨, 스테아르산아연, 스테아르산, 경화된 식물성오일, 폴리에틸렌글리콜, 벤조산나트륨, 탈크, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 경구용 복합정제.
- [청구항 11] 제 1 항에 있어서, 미국약전 (USP)에 따른 제2법 패들법에 따라 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, pH 4.0의 수성 완충액에서 50 rpm으로 용출시험 시,
 멜라토닌은 1 시간 동안 25 - 50 중량%, 2시간 동안 40 - 65 중량%, 8 시간 동안 75 중량% 이상의 용출율을 나타내고,
 설트랄린은 45 분 동안 75 중량% 이상의 용출율을 나타내는 것인 경구용 복합정제.
- [청구항 12] 제 1 항에 있어서, 상기 멜라토닌이 멜라토닌 유리염기로서 단위 제형 당 1 - 8 mg의 양으로 함유되는 것인 경구용 복합정제.
- [청구항 13] 제 1 항에 있어서, 상기 설트랄린은 설트랄린 염산이고, 설트랄린 유리염기로서 단위 제형 당 25-200 mg의 양으로 함유되는 것인 경구용 복합정제.
- [청구항 14] 제 1 항에 있어서, 상기 경구용 복합정제는 야식증후군 치료 또는 개선용인 것인 경구용 복합정제.
- [청구항 15] 멜라토닌 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 및 서방화 담체로서 겔 형성 폴리머를 함유하는 멜라토닌 과립을 제조하는 단계;
 설트랄린 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 설트랄린 과립을 제조하는 단계; 및
 이층정 타정기에서 상기 설트랄린 과립을 타정하여 속방층을 제조한 다음, 상기 멜라토닌 과립을 부가하여 타정함으로써 이층정을 제조하는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 경구용

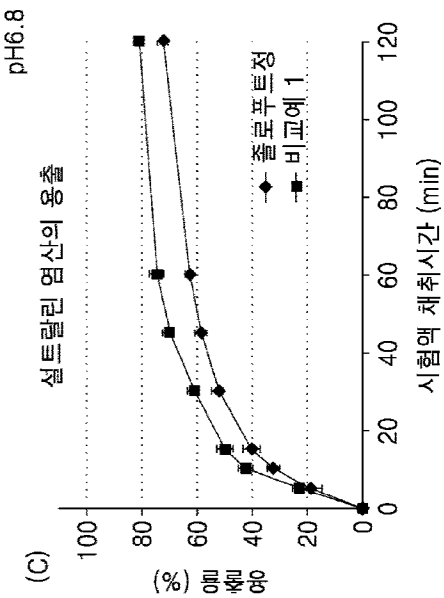
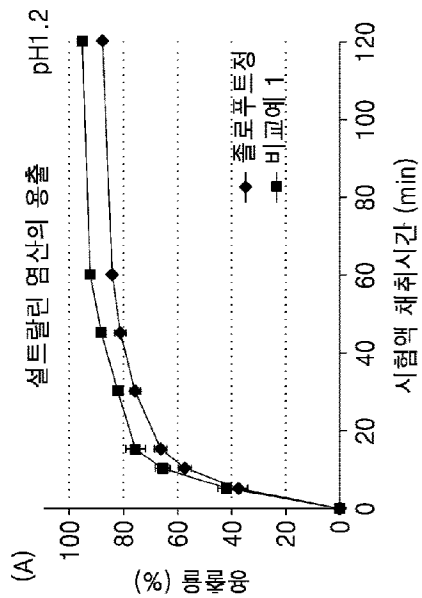
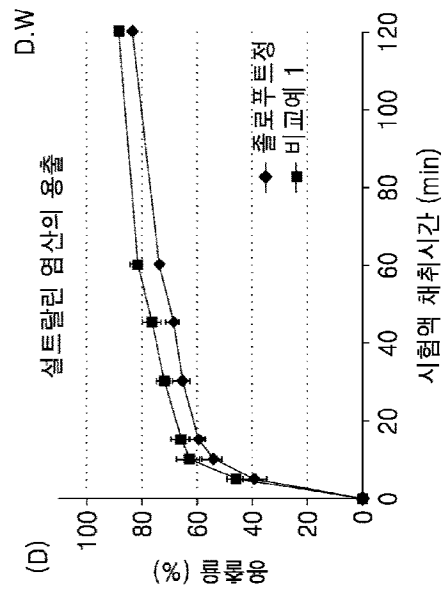
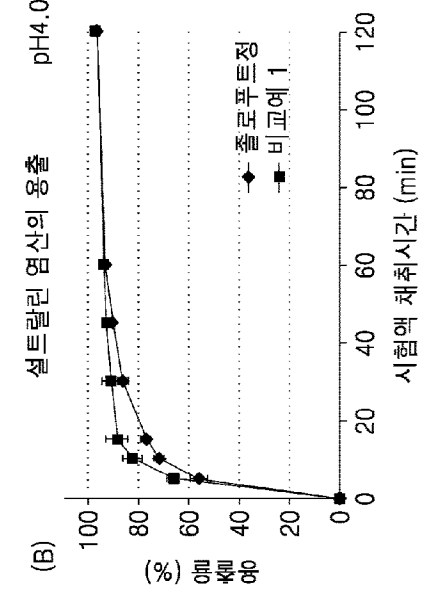
복합정제의 제조방법.

- [청구항 16] 제 15 항에 있어서, 상기 멜라토닌 과립을 제조하는 단계는 멜라토닌 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 겔형성 폴리머 및 활택제를 제외한 약제학적 첨가제와 함께 연합 및 건조하여 과립을 형성시키는 단계;
상기 형성된 과립을 겔형성 폴리머와 함께 혼합한 다음, 활택제를 혼합하는 단계를 포함하는 것인 제조방법.
- [청구항 17] 제 15 항에 있어서, 상기 이층정을 제조하는 단계에서 설트랄린 과립의 타정은 1.5 6 kp로 수행하고, 상기 멜라토닌 과립 부가 후의 타정은 8 - 16 kp에서 수행하는 것인 제조방법.

[도1]



[단 2]



[3]

