

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.
C07D 207/38 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0116568
(43) 공개일자 2006년11월15일

(21) 출원번호 10-2005-0039031

(22) 출원일자 2005년05월10일

(71) 출원인 충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 궁동 220번지 충남대학교

(72) 발명자 황성주
서울 송파구 문정동 1번지 삼성래미안아파트 128동 2104호
이시범
대전 서구 갈마동 347-19 국화빌라 302호
김민수
경남 진주시 이현동 106-12
이호윤
대전 중구 산성동 한밭가든아파트 106동 907호

(74) 대리인 권오식
박창희

심사청구 : 있음

(54) 용해도가 개선된 글리메피리드 복합체 조성물 및 그의 제조방법

요약

본 발명은 약제학적으로 허용 가능한 수용성 염기성 아미노산-글리메피리드 복합체 및 그의 제조방법과, 상기 복합체를 함유하는 혈당강하용 의약 조성물 및 그의 제조 방법에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 글리메피리드를 약학적으로 허용 가능한 염기성 아미노산과 단순 혼합시키거나, 더욱 좋기로는 글리메피리드 및 염기성 아미노산을 유기용매 및 보조용매에 용해시킨 혼합용액을 초임계 유체에 접촉시켜 제조하는 수용성 염기성 아미노산-글리메피리드 복합체 및 그의 제조 방법과 상기 복합체를 함유하는 혈당강하용 의약조성물 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.

본 발명의 수용성 염기성 아미노산-글리메피리드 복합체는 균일한 입자 크기를 가지고, 글리메피리드에 비해 용해도가 크게 향상되는 장점이 있다. 상기 복합체를 함유한 혈당강하용 의약 조성물은 함량이 균일하며, 우수하고 안정된 용출율을 나타낸다.

대표도

도 6

색인어

글리메피리드, 염기성 아미노산, 초임계, 난용성, 용해도

명세서

도면의 간단한 설명

도 1은 글리메피리드의 SEM 사진이다.

도 2는 실시예 1에서 제조된 글리메피리드 복합체의 SEM 사진이다.

도 3은 실시예 2에서 제조된 글리메피리드 복합체의 SEM 사진이다.

도 4는 글리메피리드, 실시예 1 및 실시예 2에서 제조된 조성물의 입자 분포도이다.

도 5는 글리메피리드, L-아르기닌, 실시예 1 및 실시예 2에서 제조된 조성물의 분말 X-선 회절 분석 결과이다.

도 6은 글리메피리드, 실시예 1 및 실시예 2에서 제조된 조성물의 용해도 분석 결과이다.

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 약제학적으로 허용 가능한 수용성 염기성 아미노산·글리메피리드 복합체 및 그의 제조방법과 상기 복합체를 함유하는 혈당강하용 의약 조성물 및 그의 제조방법에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 글리메피리드 및 염기성 아미노산을 유기용매 및 보조용매에 용해시킨 혼합용액을 초임계 유체에 접촉시켜 제조하는 수용성 염기성 아미노산·글리메피리드 복합체 및 그의 제조방법과 상기 복합체를 함유하는 혈당강하용 의약 조성물 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

글리메피리드는 {1-[[p-[2-(3-에틸-4-메틸-2-옥소-3-피롤린-1-카르복스미돌)에틸]페닐]-3-(트랜스-4-메틸사이클로헥실)우레아]} ($C_{24}H_{34}N_4O_5S$; 분자량 490.6)으로써 제 2세대 설폰요소계 경구용 혈당 강하제로 식이요법, 운동요법, 체중 감량등으로 조절되지 않는 인슐린 비의존성 환자를 위한 치료제로서 인슐린과 동시에 쓸 수 있는 유일한 설폰요소계로 1995년 FDA의 승인을 받았다.

글리메피리드는 췌장에서 랑게한스섬을 자극, 인슐린 분비를 유도할 뿐만 아니라 인슐린 수용체 비의존적인 경로를 통해 인슐린 저항을 개선시킴으로써 인슐린 분비를 자극하지 않으면서도 우수한 혈당강하효과를 나타낸다. 또한 글리메피리드는 ATP 의존적 K 통로에 선택적으로 작용하므로 심혈관의 K 통로에는 영향이 적어 심혈관계와는 상호 작용이 거의 나타나지 않는 것으로 알려져 있다.

이러한 약리 작용을 갖는 글리메피리드는 노란색 또는 백색의 결정으로 유기 용매에 조금 용해되며, 물 또는 유성용제에 용해되지 않는 성질이 있다. 또한 1회 복용량이 1~2mg으로 1정당 약물 함유량이 2% 미만인 바, 정제의 제조 공정 중 함량 균일성 확보 또한 중요한 요소가 되며 낮은 약물 함유량을 가지면서 용해도가 낮기 때문에 생체 흡수 속도 및 생체 이용률에서 약물의 약효 발현에 문제가 있다.

난용성 글리메피리드의 용출율을 개선시키기 위해 대한민국 특허 공개번호 제 10-2005-0000230호 (05. 01. 03)에 글리메피리드를 단독 또는 수용성 중합체와 함께 유기 용매에 용해시킨 액을 유동층 과립기에서 제약상 사용되는 부형제에 분사시키는 제조방법이 개시되어있으며, 또한 대한민국 특허 공개번호 제 10-2004-0028865 (04. 04. 03)에는 글리메피리드를 친수성 기재인 폴리에틸렌글리콜 400~600, 가용화제 및 용출촉진제, 피마자유폴리옥실유도체 (Cremophor RH40, Cremophor EL)에서 선택된 1종 이상의 안정화제, 구연산, 아세트산, 젯산에서 선택된 유기산, 정제수 및 농글리세린을 혼합 가용화시킨 내용액을 젤라틴 피막으로 제피하여 글리메피리드를 가용화 시킨 연질캡셀제를 제조하는 방법이 개시되어있다. 그러나 이러한 방법들은 난용성 글리메피리드의 용출율을 개선시킬 수 있으나 잔류 유기용매와 첨가된 계면활성제의 독성으로 인한 문제가 제기될 수 있다.

현재의 글리메피리드의 경우 시판제제가 정제로 되어있으며, 경구형 제제로서 안정적인 약물의 용출을 확보와 약물 함량이 균일한 생산을 이루기위해서, 잔존 용매가 거의 없으며 입자크기가 작고, 입자 사이즈 분포 영역이 좁은 미세입자로 제조할 수 있는 제조 방법이 요구되고 있으며, 또한 용해도를 높이기 위한 첨가제도 안전성을 확보하는 것이 필요하다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

따라서, 본 발명의 목적은 초임계 유체 공정을 이용하여 입자크기가 작고 입자 크기 분포 영역이 좁은 미세입자로 제조되는 용해도가 개선된 글리메피리드 복합체 및 그의 제조 방법을 제공하는 데 있다.

또한 본 발명의 또 다른 목적은 함량이 균일하고 안정적인 약물의 용출을 가지기 위해 입자 분포 영역이 좁고 용해도가 우수한 글리메피리드 복합체가 함유된 혈당강하용 의약적 조성물을 제공하는데 있다.

발명의 구성 및 작용

본 발명은 약제학적으로 허용 가능한 수용성 염기성 아미노산·글리메피리드 복합체 및 그의 제조방법과 상기 복합체를 함유하는 혈당강하용 의약 조성물 및 그의 제조방법에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 글리메피리드 및 염기성 아미노산을 유기용매 및 보조용매에 용해시킨 혼합용액을 초임계 유체에 접촉시켜 제조하는 수용성 염기성 아미노산·글리메피리드 복합체 및 그의 제조방법과 상기 복합체를 함유하는 혈당강하용 의약 조성물 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

본 발명에 따른 염기성 아미노산·글리메피리드 복합체에서 염기성 아미노산은 약학적으로 허용 가능한 수용성 염기성 아미노산을 사용하며, 가능한 수용성 염기성 아미노산으로는 아르기닌, 라이신, 글라이신, 니아신, 히스티딘 등을 단독 또는 조합하여 사용 할 수 있으며, 그 양은 글리메피리드 1 중량비에 대해 0.02 내지 100 중량비를 사용하는 것이 바람직하며, 보다 바람직하게는 0.02 내지 0.2 중량비를 사용하는 것이 좋다. 함량이 지나치게 높은 경우 제조 과정에서 침전이 발생할 수 있으며, 너무 적은 경우는 첨가의 의미가 없다.

본 발명에 따른 수용성 염기성 아미노산·글리메피리드 복합체의 제조 방법은 a) 수용성 염기성 아미노산을 에탄올 또는 메탄올에서 선택되는 1종 이상과 물의 혼합용매에 용해시키는 단계; b) 유기용매에 용해된 글리메피리드 용액에 a)단계에서 제조된 용액을 적가하여 혼합용액을 제조하는 단계; c) b)단계에서 제조된 혼합용액을 초임계 이산화탄소 유체에 접촉시켜 수용성 염기성 아미노산과 글리메피리드가 분산된 미세입자를 제조하는 단계; 를 포함한다.

본 발명에 따른 염기성 아미노산·글리메피리드 복합체의 제조 방법에 있어서 a) 단계는 수용성 염기성 아미노산을 용해시키는 단계로 수용성 염기성 아미노산을 물에 용해한 용액을 보조 용매에 소량 첨가하여 용해시킨다. 사용 가능한 보조용매로는 에탄올, 메탄올 등으로 유기용매와 소량의 아미노산 수용액을 단일상으로 제조할 수 있는 것이면 가능하다.

b) 단계에서 글리메피리드를 용해시키는데 사용되는 용매로는 메칠렌클로라이드, 클로로포름, 아세토니트릴, 아세톤 등의 유기 용매를 단독 또는 조합하여 사용할 수 있는데, 꼭 여기에 한정된 것은 아니며, 글리메피리드를 완전히 용해시킬 수 있는 최소한의 용매면 가능하다. 글리메피리드 용액을 교반하면서 a) 단계에서 제조된 염기성 아미노산 용액을 천천히 적가하여 혼합용액을 제조한다.

c) 단계에서는 상기 혼합용액을 초임계 이산화탄소가 채워져있는 반응기의 반응구내로 주입하여 접촉시킴으로써 균일한 입자 크기 분포를 가지는 염기성 아미노산·글리메피리드 복합체를 제조한다.

본 발명에 따른 염기성 아미노산·글리메피리드 복합체의 제조 방법은 주성분의 입자 크기에 따라 극심한 용해도 및 용출을 차이를 보이는 글리메피리드의 용해도 및 용출을 향상시키는 제조 방법으로서 분쇄공정 및 계면활성제의 첨가 없이 용해도 및 용출을 균일하면서도 안정적으로 확보할 수 있다.

본 발명에 따른 염기성 아미노산·글리메피리드 복합체는 도 4에 나타난 바와 같이 입자 크기 분포에 있어서 전체 입자 개수의 90% 이상이 $100\mu\text{m}$ 이하이며, 보다 좋게는 전체 입자 개수의 90% 이상이 $50\mu\text{m}$ 이하인 입자 분포를 가진다.

또한 본 발명에 따른 염기성 아미노산·글리메피리드 복합체의 용해도 평가 결과 도 6에 나타난 바와 같이 글리메피리드에 비해 2배 내지 20배의 용해도 향상 결과를 나타내었다.

본 발명은 상기의 염기성 아미노산·글리메피리드 복합체를 함유한 혈당강하용 의약조성물 및 그의 제조 방법에 관한 것으로서, 상기 염기성 아미노산·글리메피리드 복합체를 필수 성분으로 함유하며, 이와 함께 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 것을 특징으로 한다.

부형제 물질은 의도된 투여 형태와 관련하여 선택되어야 하며, 통상적인 약제 실무와 일치하여야 한다. 예를 들어, 정제 또는 캡슐 또는 시럽형태의 경구 투여의 경우, 치료학적 활성 약물 성분은 락토오스 또는 전분과 같은 임의의 경구 비독성의 약제학적으로 허용되는 비활성 부형제와 배합될 수 있다. 임의로, 본 발명의 약제학적 정제는 미정질 셀룰로오즈, 검 트라가칸트 또는 젤라틴과 같은 결합제, 알긴산과 같은 붕해제, 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드와 같은 글라이던트(glidant), 수크로오즈 또는 사카린과 같은 감미제, 페퍼민트 또는 메틸 살리실레이트와 같은 착색제 또는 착향제를 또한 함유한다.

투여가 용이하기 때문에, 정제는 가장 유리한 경구용 단위 제형을 나타낸다. 요망되는 경우, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술에 의해 당, 셀락(shellac) 또는 그 밖의 장용 코팅제로 코팅될 수 있다. 바람직하게는, 각각의 정제 또는 캡슐은 약 1mg내지 5mg의 글리메피리드를 함유한다.

정제 생산과정에서 글리메피리드와 같이 약물 함유량이 적은 경우는 함량의 균일성과 일정한 용출을 확보가 중요한데, 미리 배산되어 제조된 염기성 아미노산·글리메피리드 복합체를 함유하는 의약조성물은 약물을 습식의 공정 없이 다른 부형제와 혼합하여 직접 타정할 때 함량 불균형을 줄일 수 있으므로 안정적이고 우수한 용출율을 얻을 수 있다.

이하, 실시 예를 들어 본 발명을 더욱 구체적으로 설명한다. 그러나, 본 발명의 실시 예들은 여러 가지 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 아래에서 상술하는 실시 예들로 인하여 한정되는 식으로 해석되어서는 안 된다.

[실시예 1~5]

초임계 유체 공정을 이용하여 글리메피리드의 복합체를 제조하기 위하여 하기 표 1과 같은 조성과 함량의 글리메피리드 및 수용성 염기성 아미노산의 혼합용액을 제조하였다.

[표 1]

성분		무게(g)				
		실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5
글리메피리드		0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
염기성	L-아르기닌	0.01	0.1			
아미노산	니아신			0.1		
	라이신				0.1	
	글라이신					0.1
메틸렌클로라이드		40	40	40	40	40
에탄올		0.4	4	4	4	4
증류수		0.01	0.1	0.1	0.1	0.1

우선, 글리메피리드를 메틸렌클로라이드에 완전히 용해시켰다. 약학적으로 허용가능한 염기성 아미노산을 증류수에 완전히 녹인 후 이 용액을 에탄올에 소량씩 첨가하여 완전히 용해시킨다.

글리메피리드가 녹아있는 메틸렌클로라이드 용액을 교반하면서 위에서 제조한 염기성 아미노산 에탄올 수용액을 소량씩 점적 주입하여 염기성 아미노산의 침전물이 생성되지 않게 하면서 단일상의 혼합용액을 제조한다. 상기 혼합용액을 온도 40℃, 압력 80 bar의 초임계 이산화탄소가 채워져 있는 반응구내로 분무하여 초임계 상태에서 글리메피리드와 염기성 아미노산의 균일한 복합체를 제조한다.

도 1은 글리메피리드 원료물질의 SEM 사진이며, 도 2 및 도 3은 본 실시예 1 및 실시예 2에서 제조된 글리메피리드 복합체의 SEM 사진을 나타낸 것으로 L-아르기닌의 증가시 L-아르기닌 자체의 결정 성장으로 인해 염기성 아미노산·글리메피리드 복합체의 입자 사이즈가 증가됨을 확인할 수 있다.

[실시예 6]

초임계유체 공정에 의해 제조된 글리메피리드 복합체의 입자사이즈 측정

본 발명에 따라 초임계유체 공정을 이용하여 제조된 글리메피리드의 복합체의 입자 크기를 측정하였다. 상기 실시예 1과 2에 의해 제조된 복합체를 실험군 검체로, 원료물질인 글리메피리드를 대조군 검체로 하여, 글리메피리드를 소량 취하여 건식 유동기류 분산식을 이용한 레이저 회절 입도 분석기 (Helos, Sympatec GmbH, Germany)를 사용하여 입자크기를 측정하여 그 결과를 도 4에 나타내었다.

도 4에 나타난 바와 같이 글리메피리드 원료물질은 마이크로화 되어 시판되지만 입자 사이즈 분포가 다소 불규칙하며 분포영역이 넓다. 초임계 유체 공정 처리로 인하여 입자 사이즈 분포가 좁은 미세입자의 제조 가능하며, L-아르기닌 첨가로 입자는 더욱 미세해지나 L-아르기닌 증가시 L-아르기닌 자체의 결정 성장으로 입자는 다소 증가했다.

[실시예 7]

초임계유체 공정에 의해 제조된 글리메피리드 복합체의 분말엑스선회절(PXRD) 분석

본 발명에 따라 초임계유체 공정을 이용하여 제조된 글리메피리드의 복합체의 PXRD를 측정하였다. 상기 실시예 1과 2에 의해 제조된 복합체를 실험군 검체로, 원료물질인 글리메피리드와 L-아르기닌을 대조군 검체로 하여, X선 회절 장치 (Rigaku D/max-IIIc, TX, USA)를 사용하여 측정하였고, 그 결과를 도 5에 나타내었다. 도 5에 나타난 바와 같이 L-아르기닌의 첨가로 글리메피리드의 결정형에 특별한 영향을 끼치는 것을 확인할 수 없었다.

[실시예 8]

초임계유체 공정에 의해 제조된 글리메피리드 복합체의 포화용해도 측정

본 발명에 따라 초임계 유체 공정을 이용하여 제조된 글리메피리드 복합체의 포화용해도를 측정하기 위해 상기 실시예 1과 2에 의해 제조된 복합체를 실험군 검체로, 원료물질인 글리메피리드를 대조군 검체로 사용하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

과량의 검체 (글리메피리드로서 20mg)와 증류수 10 ml을 튜브에 넣어 분산시키고 온도 37℃, 60rpm의 항온교반조에 방치 후 30분과 24시간 후에 4500rpm으로 원심분리하고, 상정액을 소량 취하여 HPLC법으로 분석을 수행하여 그 결과를 도 6에 나타내었다.

HPLC 분석 조건은 하기와 같다.

- 칼럼 : XTerra™ RP 18, 5 μ m (4.6*250 mm)
- 이동상 : 인산이수소나트륨 0.5 g을 물 500 ml에 녹인 후, 아세트니트릴

500 ml와 혼합하고 20 % v/v 인산으로 pH를 2.5~3.5로 맞춘 액

- 주입량 : 50 μ l
- 검출기 : 자외부 흡광광도계 (228 nm)
- 유속 : 1 ml/min

도 6에 나타난 바와 같이 글리메피리드는 온도 37℃ 증류수에서 보통 4-10ug/ml의 용해도를 가지며 본 발명에서 제조된 실시예 1과 실시예 2는 원료 물질보다 2배 및 20배 정도의 용해도 증가를 나타냈고 초기 30분에서도 원료 물질보다 증가된 용해도를 보였다.

발명의 효과

글리메피리드는 1회 복용량이 1~2mg으로서 1정당 약물 함유량이 2% 미만으로 정제의 제조 공정 중 균일한 입자 크기와 함량 균일성 확보와 일정한 용출을 확보가 매우 중요한 요소가 된다. 본 발명에서는 수용성 염기성 아미노산과 함께 글리메피리드의 복합체를 제조하였으므로 글리메피리드 단위 중량당 글리메피리드 자체의 부피 증가로 직타시 혼합에 의해 함량 균일성이 깨지는 것을 막아 줄 수 있으며 또한 마이크로화되어 시판 되는 글리메피리드보다 우수한 입자 사이즈 분포를 가지고 있고 용해도 자체도 증가되어 본 발명의 글리메피리드 복합체를 함유한 의약적 조성물이 우수한 용출을 가질 것으로 기대된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

약제학적으로 허용 가능한 수용성 염기성 아미노산을 함유하는 염기성 아미노산·글리메피리드 복합체.

청구항 2.

제 1항에 있어서,

상기 염기성 아미노산은 아르기닌, 니아신, 라이신, 글라이신 및 히스티딘으로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상인 것임을 특징으로 하는 염기성 아미노산·글리메피리드 복합체.

청구항 3.

제 2항에 있어서,

상기 염기성 아미노산이 글리메피리드에 대해 0.02 내지 100 중량비로 함유되는 것을 특징으로 하는 염기성 아미노산·글리메피리드 복합체.

청구항 4.

제 3항에 있어서,

상기 염기성 아미노산이 글리메피리드에 대해 0.02 내지 0.2 중량비로 함유되는 것을 특징으로 하는 염기성 아미노산·글리메피리드 복합체.

청구항 5.

제 1항 내지 제 4항에서 선택되는 어느 한 항에 있어서,

상기 염기성 아미노산·글리메피리드 복합체가 초임계 유체에서 제조된 것임을 특징으로 하는 염기성 아미노산·글리메피리드 복합체.

청구항 6.

제 5항에 있어서,

상기 염기성 아미노산·글리메피리드 복합체의 입자 크기 분포가 전체 입자 개수의 90% 이상이 100 μm 이하인 것을 특징으로 하는 염기성 아미노산·글리메피리드 복합체.

청구항 7.

제 6항에 있어서,

상기 염기성 아미노산·글리메피리드 복합체의 입자 크기 분포가 전체 입자 개수의 90% 이상이 50 μm 이하인 것을 특징으로 하는 염기성 아미노산·글리메피리드 복합체.

청구항 8.

a) 수용성 염기성 아미노산을 에탄올 또는 메탄올에서 선택되는 1종 이상과 물의 혼합용매에 용해시키는 단계; b) 상기 용액에 유기용매에 용해된 글리메피리드를 적가하여 혼합용액을 제조하는 단계; c) b)단계에서 제조된 혼합용액을 초임계 이산화탄소 유체에 접촉시켜 수용성 염기성 아미노산과 글리메피리드가 분산된 미세입자를 제조하는 단계;

를 포함하는 염기성 아미노산·글리메피리드 복합체의 제조방법.

청구항 9.

제 8항에 있어서,

상기 유기 용매는 메틸렌클로라이드, 클로로포름, 아세토니트릴 및 아세톤으로 구성된 군에서 선택되는 1종 이상의 것임을 특징으로 하는 염기성 아미노산·글리메피리드 복합체의 제조방법.

청구항 10.

제 8항에 있어서,

상기 염기성 아미노산은 아르기닌, 니아신, 라이신, 글라이신 및 히스티딘으로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상인 것임을 특징으로 하는 염기성 아미노산·글리메피리드 복합체의 제조방법.

청구항 11.

글리메피리드와 약학적으로 허용 가능한 수용성 염기성 아미노산을 1 : 0.02 내지 100 중량비로 가지는 염기성 아미노산·글리메피리드 복합체를 함유한 혈당강하용 의약조성물.

청구항 12.

제 11항에 있어서,

상기 수용성 염기성 아미노산은 아르기닌, 니아신, 라이신, 글라이신 및 히스티딘으로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 염기성 아미노산·글리메피리드 복합체를 함유한 혈당강하용 의약조성물.

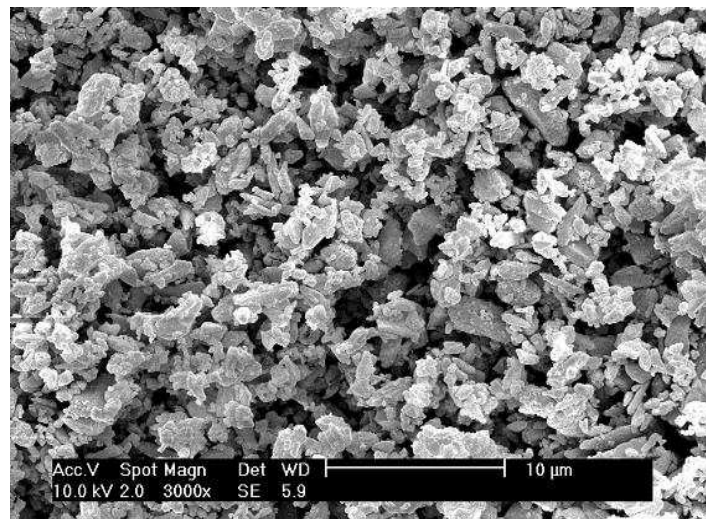
청구항 13.

제 11항 또는 제 12항에 있어서,

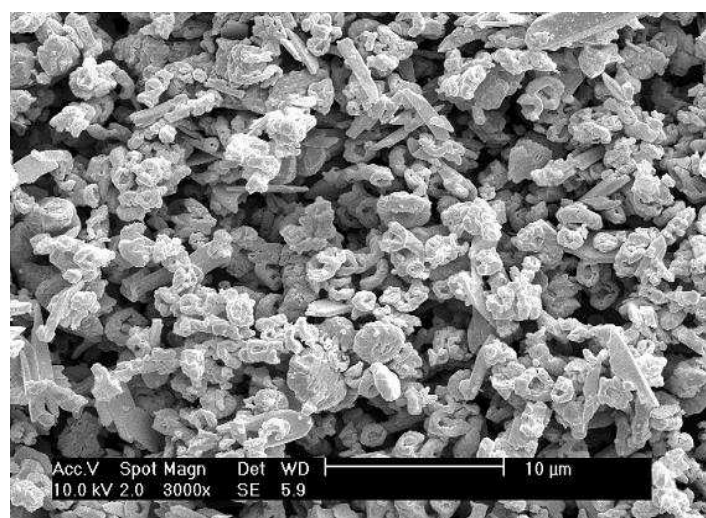
상기 염기성 아미노산·글리메피리드 복합체는 초임계 유체에서 제조된 것을 특징으로 하는 염기성 아미노산·글리메피리드 복합체를 함유한 혈당강하용 의약조성물.

도면

도면1



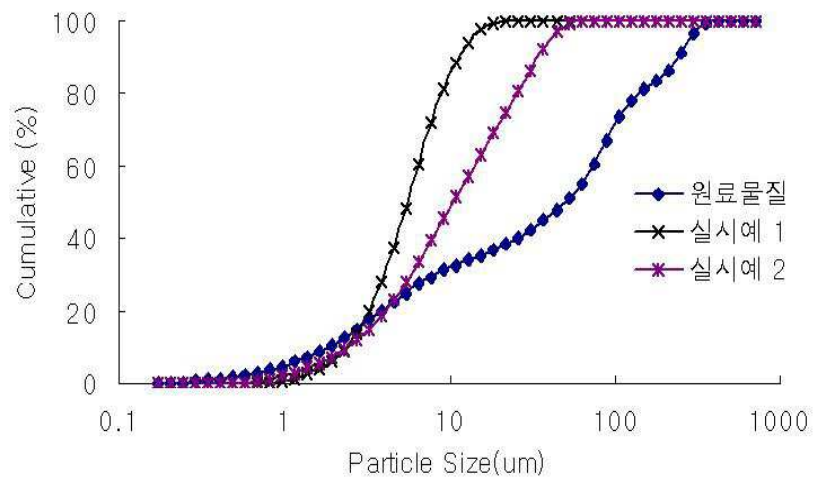
도면2



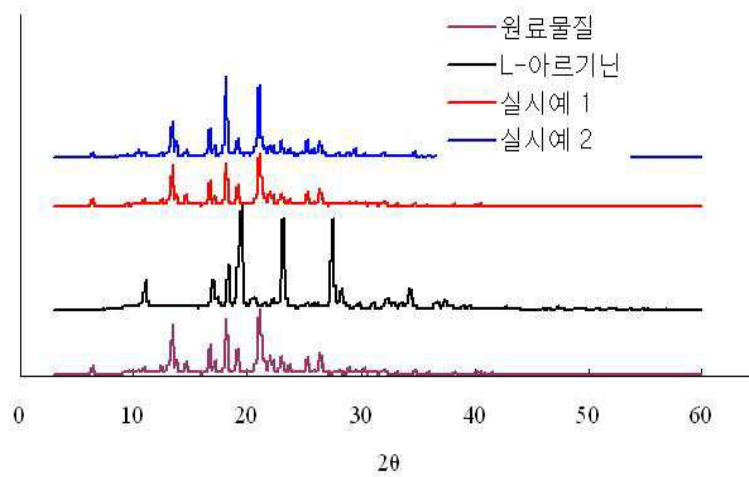
도면3



도면4



도면5



도면6

