(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0030831
(43) 공개일자 2013년03월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/14 (2006.01) *A61K 9/16* (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-0093908
(22) 출원일자 2011년09월19일
심사청구일자 2011년09월19일

(71) 출원인
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
(72) 발명자
허강무
대전광역시 유성구 대학로 99, 고분자 공학과 (궁동, 충남대학교)
김형은
대전광역시 유성구 대학로 99, 고분자 공학과 (궁동, 충남대학교)
황준석
대전광역시 유성구 대학로 99, 고분자 공학과 (궁동, 충남대학교)
(74) 대리인
특허법인 신우

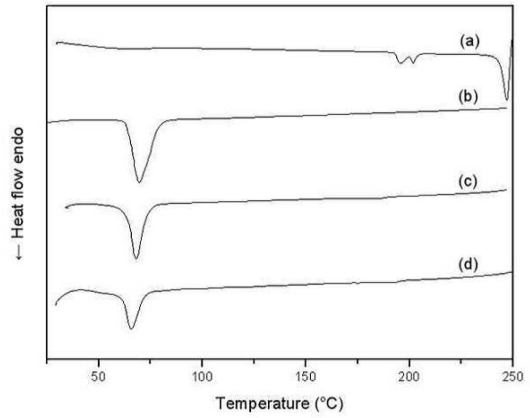
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 **프란루카스트 나노 고체 분산체의 제조방법 및 이로써 제조된 나노 고체 분산체**

(57) 요 약

본 발명은 낮은 용해도를 개선하여 생체 이용율을 높일 수 있는 프란루카스트 나노 고체 분산체의 제조방법 및 이로써 제조된 나노 고체 분산체에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2011-0006154
부처명	교육과학기술부
연구사업명	지역대학우수과학자지원사업
연구과제명	친수성 고분자를 이용한 난용성 약물의 생체이용률 향상 제제 개발
주관기관	충남대학교 산학협력단
연구기간	2011.05.01 ~ 2012.04.30

특허청구의 범위

청구항 1

프란루카스트 1g에 대해, 폴리에틸렌글리콜 2~6g 및 폴록사머 계면활성제 0.1~3g을 균일하게 혼합하는 단계;

얻어진 혼합물은 용융시킨 후 건조하는 단계; 및

얻어진 용융 건조물을 용매에 용해시킨 후, 용매를 제거하여 건조하는 단계를 포함하는 프란루카스트 나노 고체 분산체의 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 혼합물은 프란루카스트 1g에 대하여, 폴리에틸렌글리콜 3~5g, 및 폴록사머 계면활성제 0.5~2g을 포함하는 것을 특징으로 하는 프란루카스트 나노 고체 분산체의 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 용융은 100~150 ℃에서 수행하는 것을 특징으로 하는 프란루카스트 나노 고체 분산체의 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 용매는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올 등의 저급 알코올과, 디클로로메탄, 트리클로로메탄, 테트라클로로메탄, 톨루엔, 디메틸아세트아마이드, N-메틸피롤리돈, 디메틸술폭사이드, 자이렌, 벤젠, n-부틸아세테이트, 메틸시클로헥산, 디메틸시클로헥산 및 이들의 혼합 용매로 이루어진 군에서 선택된 1종을 포함하는 것을 특징으로 하는 프란루카스트 나노 고체 분산체의 제조방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 용매는 용융 건조물 1g에 대해 100~1000ml로 사용하는 것을 특징으로 하는 것인 프란루카스트 나노 고체 분산체의 제조방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 고체 분산체의 입자 크기는 250~350nm인 것인 프란루카스트 나노 고체 분산체의 제조방법.

청구항 7

제1항의 방법으로 제조된 프란루카스트 나노 고체 분산체.

청구항 8

프란루카스트, 폴리에틸렌글리콜 및 폴록사머로 이루어져 있으며, 입자 크기가 250~350nm 인 것인 프란루카스트 나노 고체 분산체.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 낮은 용해도를 개선하여 생체 이용율을 높일 수 있는 프란루카스트 나노 고체 분산체의 제조방법 및 이로써 제조된 나노 고체 분산체에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 약물을 투여하는 일반적인 경로로 선호되는 경구투여에서 약물 흡수와 관련된 가장 중요한 인자는 약물 투과도

와 더불어 약물 용해도이다. 현재 개발되고 임상에서 시험되고 있는 약물의 약 40%가 난용성 약물로 낮은 용해도에 기인한 문제로 제품 개발에 어려움을 겪고 있다. 따라서 이러한 난용성 약물들의 용해도를 향상시키기 위한 많은 방법이 광범위하게 연구되고 있다[D. Horter, J. B. Dressman, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **46**, 75 (2001); D.J. van Drooge, W.L.J. Hinrichs, M.R. Visser, H.W. Frijlink, *Int. J. Pharm.*, **310**, 220 (2006); E. Merisko-Liversidge, G.G. Liversidge, E.R. Cooper, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **18**, 113 (2003); N. Rasenack, H. Hartenhauer, B.W. Muller, *Int. J. Pharm.*, **254**, 137 (2003) ; N. Rasenack, B.W. Muller, *Pharm. Res.*, **19**, 1894 (2002); T. Imai, T. Nishiyama, M. Ueno, M. Otagiri, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 2251 (1989)].

[0003] 프란루카스트(Pranlukast, *N*-[4-Oxo-2-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-1-benzopyran-8-yl]-4-(4-phenylbutoxy)benzamide)는 염증세포에 화학주성인자로 작용하여 기관지 천식과 알레르기성 비염의 원인 물질인 루코트리엔(leukotriene)의 작용을 선택적으로 차단하는 루코트리엔 D4(LTD 4) 및 루코트리엔 C4(LTC 4)에 대한 강력한 길항작용을 갖는 화합물로서 기관지 천식 및 알러지성 비염 치료제로서 사용되고 있으며, 알러지성 쇼크 및 각종 알러지성 염증 치료제로도 기대되어 그 적용범위가 매우 넓은 약물이다[Y. Taniguchi, G. Tamura, M. Honma, T. Aizawa, N. Maruyama, K. Shirato, T. Takishimal, *J. Allergy. Clin. Immunol.*, **92**, 507 (1993)].

[0004] 그러나, 물에 잘 녹지 않는 난용성 약물로 경구 투여 시 생체 이용율이 낮기 때문에 환자에 적용할 경우 다량의 약물을 투여하여야 하므로 환자의 부작용 증가와 복용편의성의 저하가 수반된다[G. Graham, R. Giles, T. Grinter, J. Hayler, S. Howie, G. Johnson, I. Mann, V. Novack, P. Oxley, J. Quick and N. Smith. *Synth. Commun.*, **27**(6), 1065 (1997)].

[0005] 이와 같은 단점을 극복하기 위해 생체이용율을 개선시킨 제제의 개발이 절실히 요구되고 있다[N. Tanaka, K. Imai, K. Okimoto, S. Ueda, Y. Tokunaga, R. Ibuki, K. Higaki, T. Kimura, *J. Control. Release.*, **112**, 51 (2006); T. Ohara, S. Kitamura, T. Kitagawa, K. Terada, *Int. J. Pharm.*, **302**, 95 (2005)]. 이에 Takeda 등은 프란루카스트를 젤라틴과 혼합함으로써 프란루카스트의 용해도를 향상시키는 방법을 제안하고 있다[Enhancement of the dissolution rate and gastrointestinal absorption of pranlukast as a model poorly water-soluble drug by grinding with gelatin by Sumio Chono; Eri Takeda; Toshinobu Seki; Kazuhiro Morimoto (pp. 71-78)].

[0006] 한편, 약물 용해도를 증가시키는 기술로는 친수성 고분자 기제를 사용하여 난용성 약물을 적절한 비율로 혼합하여 제조하는 고체 분산체가 가장 일반적이고 대표적인 약물 가용화 기술이며, 일반적으로 용해도가 낮은 물질을 용해도가 높은 수용성 고분자에 분산시켜서 용해도를 개선시키는 것이다.

[0007] 대한민국 공개특허 제2006-40211호는 프란루카스트를 폴리비닐피롤리돈비닐아세테이트 공중합체, 폴리비닐피롤리돈 및 폴리비닐알콜 등의 고분자와 혼합 후 열에 의해 용융시켜 프란루카스트 고체 분산체를 제조하고 있다.

[0008] 또한, 대한민국 공개특허 제2007-36930호는 프란루카스트를 함유하는 분무-건조 과립 및 그의 제조방법을 제조하면서, 프란루카스트를 수용성 고분자와 계면활성제로 현탁시킨 후 분무-건조(spray-dried)를 통해 과립을 제조하여 용해도를 향상시킴을 제시하고 있다.

[0009] 이들 프란루카스트 고체 분산체는 프란루카스트의 용해도를 충분하게 높이지 못하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0010] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허 제2006-40211호

(특허문헌 0002) 대한민국 공개특허 제2007-36930호

비특허문헌

[0011] (비특허문헌 0001) Enhancement of the dissolution rate and gastrointestinal absorption of pranlukast as a model poorly water-soluble drug by grinding with gelatin by Sumio Chono; Eri Takeda; Toshinobu Seki; Kazuhiro Morimoto (pp. 71-78)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 이에 본 발명자들은 프란루카스트의 용해도를 높이기 위해 열용융법과 용매증발법을 통해 분산체의 크기를 나노 수준으로 낮춘 프란루카스트 나노 고체 분산체를 제조하였고, 상기 나노 고체 분산체가 종래 프란루카스트 고체 분산체와 비교하여 결정성 및 용해도에서 큰 차이를 나타냄을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

[0013] 따라서, 본 발명은 프란루카스트의 낮은 용해도를 개선하고, 열역학적 안정성이 향상되며 재결정 생성을 억제하고 용출성을 개선할 수 있는 프란루카스트 나노 고체 분산체의 제조방법을 제공하는 것을 그 목적으로 한다.

[0014] 또한, 본 발명은 상기 제조방법에 의해 제조되어 프란루카스트의 생체 이용율을 향상시킬 수 있는 고체 분산체를 제공하는 것을 다른 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0015] 상기 목적을 달성하기 위해, 본 발명은

[0016] 프란루카스트 1g에 대해, 폴리에틸렌글리콜 2~6g 및 폴록사머 계면활성제 0.1~3g을 균일하게 혼합하는 단계;

[0017] 얻어진 혼합물은 용융시킨 후 건조하는 단계; 및

[0018] 얻어진 용융 건조물을 용매에 용해시킨 후, 용매를 제거하여 건조하는 단계를 포함하는 프란루카스트 나노 고체 분산체의 제조방법을 제공한다.

[0019] 또한, 본 발명은 상기 방법에 의해 제조된 프란루카스트 나노 고체 분산체를 제공한다.

발명의 효과

[0020] 본 발명에 따른 방법은 나노 수준의 프란루카스트 고체 분산체로 제조함에 따라 기존 방법에 비해 프란루카스트의 용해도를 현저히 높여 상기 프란루카스트의 용출률 및 생체 이용율을 개선함에 따라, 적은 양의 프란루카스트를 투여하더라도 동등 이상의 효과를 확보할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0021] 도 1의 (a) 프란루카스트, (b) 폴리에틸렌글리콜, (c) 프란루카스트:폴리에틸렌글리콜 = 1:5 (비교예 5), (d) 프란루카스트:폴리에틸렌글리콜: 폴록사머 = 1:5:1 (실시예 1)에 대한 DSC 그래프이다.

도 2의 (a) 프란루카스트, (b) 폴리에틸렌글리콜, (c) 프란루카스트:폴리에틸렌글리콜 = 1:5 (비교예 5), (d) 프란루카스트:폴리에틸렌글리콜: 폴록사머 = 1:5:1 (실시예 1)에 대한 X-선 회절 스펙트럼이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 이하 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.

[0023] 본 발명에서는 프란루카스트와 우수한 상용성을 갖는 수용성 고분자를 선정하고, 상기 프란루카스트와 수용성 고분자의 상용성을 높일 수 있는 계면활성제를 사용하여 고체 분산체를 제조한다. 이때 고체 분산체를 구성하는 조성뿐만 아니라 방법적인 응용을 통해 고체 분산체의 용해도 및 프란루카스트의 용출율을 향상시킬 수 있는 방법을 제시한다.

[0024] 이에, 본 발명에서 수용성 고분자로 폴리에틸렌글리콜을, 계면활성제로 폴록사머를 선정하여 프란루카스트 고체 분산체를 제조하며, 이때 상기 고체 분산체는 입자 크기가 나노 수준인 나노 고체 분산체이다.

[0025] 구체적으로, 프란루카스트 나노 고체 분산체는

[0026] (S1) 프란루카스트, 폴리에틸렌글리콜 및 폴록사머 계면활성제를 균일하게 혼합하는 단계;

[0027] (S2) 얻어진 혼합물은 용융시킨 후 건조하는 단계; 및

[0028] (S3) 건조된 혼합물을 용매에 용해시킨 후, 용매를 제거하여 건조하는 단계를 거쳐 제조한다.

[0029] 이하 각 단계별로 더욱 상세히 설명한다.

[0030] (S1) 혼합 공정

[0031] 먼저, 프란루카스트를 포함하는 고체 분산체를 제조하기 위해 수용성 고분자인 폴리에틸렌글리콜과 계면활성제인 폴록사머를 균일하게 혼합한다.

[0032] 폴리에틸렌글리콜은 이온성을 띠지 않는 폴리에스터로서, 친수성 고분자들 중에서는 가장 단순한 구조를 가지며, 프란루카스트와 상용성이 우수하고, 용융 온도가 낮고 독성이 적어 경구용 제제로서 바람직하게 사용될 수 있다. 이는 종래 공지된 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알코올, 셀룰로오스 계열 고분자와 비교하여 고체분산체를 제조하였을 때 약물의 열역학적 안정성을 향상시켜 재결정 생성을 억제하고 용출성을 개선할 수 있는 이점이 있다.

[0033] 특히, 본 발명의 실험예에서 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 및 폴리비닐알코올을 사용하여 고체 분산체를 제조한 결과, 폴리에틸렌글리콜을 사용할 경우 프란루카스트의 용해도가 최대 230 배 이상 향상됨을 확인하였다.

[0034] 이에 본 발명에서 폴리에틸렌글리콜은 프란루카스트 1g에 대하여, 2~6g, 바람직하기로 3~5g으로 사용한다. 만약, 그 함량이 상기 범위 미만이면 프란루카스트를 효과적으로 포접하여 나노 수준으로 입자화하기가 어려우며, 상기 범위를 초과하면 필요 이상으로 고분자의 함량이 증가하여 상대적으로 약물의 발현에 오히려 방해되므로, 상기 범위 내에서 적절히 사용한다.

[0035] 이러한 폴리에틸렌글리콜은 수평균 분자량이 500 내지 15000, 바람직하기로 3000 내지 8000 범위인 것을 사용한다.

[0036] 또한, 본 발명에서는 계면활성제로 폴록사머를 사용한다. 폴록사머는 친수성 고분자인 폴리에틸렌글리콜과, 소수성 고분자인 폴리프로필렌 글리콜로 구성된 비이온성의 PEG-PPG-PEG 삼중블록공중합체이다. 이러한 폴록사머는 폴리에틸렌글리콜과의 상용성이 좋아 프란루카스트와 폴리에틸렌글리콜과의 상용성에 대해 긍정적인 영향을 미쳐 고체 분산체의 용해도를 효과적으로 개선할 수 있는 효과가 있다.

[0037] 특히, 본 발명의 실험예에 따르면, 폴록사머를 사용하여 고체 분산체를 제조한 결과, 폴록사머를 사용할 경우 프란루카스트의 용해도가 최대 250배 이상 향상되는 결과를 확인하였다.

[0038] 본 발명에서 폴록사머는 프란루카스트 1g에 대하여, 0.1~3g, 바람직하기로 0.5~2g으로 사용한다. 만약, 그 함량이 상기 범위 미만이면 상기한 효과를 확보할 수 없고, 반대로 상기 범위를 초과하면 필요 이상으로 폴록사머의 함량이 증가하여 상대적으로 약물의 발현에 오히려 방해되므로, 상기 범위 내에서 적절히 사용한다.

[0039] 이러한 폴록사머는 시판되는 것을 구입하여 사용하며, 바람직하기로 상표명 폴록사머407, 폴록사머188, 폴록사머237, 폴록사머338 등을 사용한다._

[0040] 이때 프란루카스트, 폴리에틸렌글리콜 및 폴록사머는 통상의 혼합기를 이용하여 균일하게 혼합하며, 열용융법(Hot Melt, HM)을 통한 용융을 위해 50~80℃의 고온에서 혼합하는 것이 바람직하다.

[0041] (S2) 열용융 공정

[0042] 다음으로, 상기 단계에서 얻어진 혼합물은 열용융법(HM)을 통해 용융시킨 후 건조한다.

[0043] 상기 용융은 수용성 고분자의 유리전이온도를 고려하여 수행하며, 100~150℃에서 1분~1시간 동안 수행한다. 프란루카스트의 녹는점이 230℃이며, 열용융을 이 부근까지 수행할 경우 약물이 분해될 수 있으므로, 비교적 낮은 유리전이온도를 갖는 수용성 고분자인 폴리에틸렌글리콜을 사용하여 프란루카스트의 약물 안정성을 유지할 수 있다.

[0044] 용융 공정 이후 얻어진 용융물은 실온에서 진공 건조를 수행한다.

[0045] (S3) 용매 증발 공정

[0046] 다음으로, 상기 단계에서 얻어진 용융 건조물을 용매증발법(Solvent Evaporation, SE)을 수행하기 위해, 용매에 용해시킨 후, 용매를 제거하여 건조하는 단계를 거쳐 프란루카스트 고체 분산체를 제조한다.

[0047] 상기 용매는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올 등의 저급 알코올과, 디클로로메탄, 트리클로로메탄, 테트라클로로메탄, 톨루엔, 디메틸아세트아마이드, N-메틸피롤리돈, 디메틸술폭사이드, 자이렌, 벤젠, n-부틸아세테이트, 메틸시클로헥산, 디메틸시클로헥산 및 이들의 혼합 용매로 이루어진 군에서 선택된 1종이 가능하다. 바람직하기로는 메탄올/디클로로메탄의 공용매를 사용하며, 이들은 1:3~5의 부피비로 혼합한 것을 사용한다.

[0048] 구체적으로, 이전 단계에서 얻어진 용융 건조물 1g에 대해 용매를 10~1000ml로 사용하여, 상기 용융 건조물을 완전히 용해시킨다. 이어서, 로터리 증발기와 같은 장치를 이용하여 용매를 완전히 제거한 다음, 건조하여 프란루카스트 고체 분산체를 제조한다.

[0049] 상기한 단계를 거쳐 제조된 프란루카스트 고체 분산체는, 상기 고체 분산체 내 존재하는 프란루카스트가 비정질 상태로 존재함에 따라 친수성 고분자상에 균일하게 분산되어 방출 양을 증가시키게 된다. 이때 약물 방출속도는 입자크기의 제곱에 반비례하므로 미세입자일수록 방출속도는 증가하여 약물의 용출율이 수배에서 수십 배 이상 증가하는 이점이 있다.

[0050] 특히, 고체 분산체의 입자 크기가 250~350nm의 나노 수준을 가져 높은 수준의 용출율을 갖는다. 즉, 고체 분산체 내 프란루카스트는 용출된 후 계면에서 확산되므로, 이때 프란루카스트의 입자 크기가 작을수록 방출량이 증가한다. 이때 약물 방출속도는 입자크기의 제곱에 반비례하므로 미세 입자일수록 방출속도는 증가하여 약물의 용출율이 수배에서 수십 배 이상 증가한다. 이에, 본 발명에 따른 고체 분산체는 나노 고체 분산체로서, 프란루카스트의 용출율을 증가시켜 결과적으로 생체 이용율을 높이는 이점이 있다._

[0051] 또한, 용출된 프란루카스트는 시간이 지날수록 열역학적 안정성이 떨어져 재결정이 형성되나, 본 발명에 따른 프란루카스트 나노 고체 분산체의 경우 용출되더라도 열역학적 안정성이 유지되어 나노 수준의 입자 크기를 유지하는 이점이 있다. 즉, 프란루카스트 나노 고체 분산체는 수용액에서 약간의 진탕, 단순한 기계적 진동 또는 수분 미만의 초음파 조사 등에 의해 용이하게 재분산되며, 재분산시 활성성분인 난용성 약물의 유효 입자는 열역학적으로 매우 안정되어 있어 분말에 포함되어 있을 때와 동일한 입자 크기를 유지한다.

[0052] 본 발명에 따는 프란루카스트 나노 고체 분산체는 폴리에틸렌글리콜과 폴록사머로 이루어진 담체 내에 프란루카스트가 존재하는 구조를 가지며, 표면 안정화제나 분산보조입자가 활성성분의 표면에 흡착되어있는 형태는 아니므로, 활성성분과 표면 안정화제나 분산보조입자 간의 화학적 반응 등으로 인해 예상치 못한 침전 등의 불순물이 발생될 가능성을 최소화할 수 있는 장점이 있다.

[0053] 이에 상기 프란루카스트 나노 고체 분산체는 난용성 약물이 안정되게 나노수준의 입자크기를 유지하면서 불순물 등에 의한 부작용이 거의 없고 향상된 생체이용률을 나타내므로, 난용성 약물의 경구 투여 및 비경구 투여를 목적으로 하는 제형 개발에 유용하게 활용이 가능하다.

[0054] 제형으로 적용시 프란루카스트와 병용할 수 있는 스테로이드제, 기관지 확장제, 진해거담제 등의 다양한 성분을 추가로 포함할 수 있으며, 이들은 경구 투여를 위해 과립제, 산제, 시럽제, 액제, 현탁제, 정제, 캡슐제, 트로키제, 환제 등으로, 비경피 투여를 위해 경피흡수제, 로션제, 안연고제, 연고제, 첩부제, 카타플라스마제, 크림제, 패이스트제, 현탁제, 액제 주사제, 좌제 등으로 제형화 될 수 있다.

[0055] 이하 본 발명에 따른 실시예를 설명한다. 하기 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 하나의 예일 뿐, 본 발명이 이들 실시예에 의해 한정되지는 않는다.

[0056] [실시예]

[0057] 본 연구에 난용성 약물로써 프란루카스트 수화물(Pranlukast hydrates)은 대희화학(한국)에서, 친수성 고분자

폴리에틸렌글리콜(PEG 6000, Lutrol E 6000), 계면활성제 폴록사머 407(Lutrol F 127)은 BASF사(독일)에서 구입하여 사용하였다. 제조된 고체 분산체 용출시험의 대조 약물로는 PRANAIR®캡슐(SK케미컬, 한국)을 사용하였다. 용출시험에는 3차 증류수를 사용하였으며, 그 외 연구에 사용된 용매 및 기타 시약은 HPLC 등급을 구입하여 별도의 정제과정 없이 사용하였다.

[0058] **실시예 1~2 및 비교예 1~5에 의한 고체 분산체의 제조**

[0059] 하기 표 1의 조성으로 프란루카스트 고체 분산체를 제조하였다.

[0060] 열 용융 공정은 80℃의 온도에서 해당 비율 중량의 약물과 고분자를 모두 넣고 1℃/min의 속도로 150℃까지 온도를 가열하며 균일하게 섞어준 후 실온에서 진공 건조하였다. 건조된 고체 분산체는 분쇄 후 200㎛ 체로 걸러주었다.

[0061] 이어서 해당 비율 중량의 약물과 고분자를 메탄올과 디클로로메탄의 1:4 공용매를 사용하여 완전히 용해시켜, 투명해지면 로터리 증발기를 이용하여 60℃에서 용매를 증발시킨 후, 후드 아래에서 24 시간 동안 건조 한 다음 최종적으로 실온에서 진공 건조하였다. 건조된 고체 분산체는 마찬가지로 분쇄 후 200㎛ 체로 걸러주었다.

표 1

[0062] 조성 변화에 따른 프란루카스트 고체 분산체 제조

	약물	수용성 고분자			계면활성제
	프란루카스트	폴리에틸렌글리콜	폴리비닐피롤리돈	폴리비닐알콜	폴록사머 407
실시예 1	1g	5g	-	-	1g
실시예 2	1g	3g	-	-	1g
비교예 1	1g	1g	-	-	1g
비교예 2	1g	7g	-	-	1g
비교예 3	1g	-	5g	-	1g
비교예 4	1g	-	-	5g	1g
비교예 5	1g	5g	-	-	-

[0063] 상기 실시예 1, 2와 비교예 1, 2 및 5의 경우 고체 분산체가 제조되었으나, 비교예 3 및 4의 경우 열 용융 공정 이후 응집에 의해 용매를 이용한 후속 공정이 불가능하여 고체 분산체의 제조가 불가능하였다.

[0064] **비교예 6: 열 용융 공정에 의한 고체 분산체의 제조**

[0065] 대한민국 공개특허 제2006-40211호에 언급된 바와 같이, 핫-멜트 공정만 수행하여 프란루카스트 고체 분산체를 제조하였다.

[0066] 80℃의 온도에서 프란루카스트 1g을 폴리에틸렌글리콜 5g과 폴록사머 1g을 넣고 1℃/min의 속도로 150℃까지 온도를 가열하며 균일하게 섞어준 후 실온에서 진공 건조하였다. 건조된 고체 분산체는 분쇄 후 200㎛ 체로 걸러주었다.

[0067] **비교예 7: 열 용융 후 분무에 의한 고체 분산체의 제조**

[0068] 대한민국 공개특허 제2007-36930호에 언급된 바와 같이, 핫-멜트 공정 후 분무 공정을 통해 프란루카스트 고체 분산체를 제조하였다.

[0069] 구체적으로, 500ml의 정제수에 PVP 10g, 및 폴록사머 407 70g을 용해시키고, 호모게나이저로 20,000rpm의 속도로 교반하였다. 이어 프란루카스트 100g을 첨가하여 혼합 용액을 제조하였다. 얻어진 혼합 용액을 분무건조기(Mini spray dryer, Buchi 190)를 사용하여 분무-건조하여(입구온도(inlet temperature) 120~130℃; 출구온도(outlet temperature) 80~90℃), 분무-건조 과립을 제조하였다.

[0070] **실험예 1: 입자 크기**

[0071] 상기에서 제조한 프란루카스트 고체 분산체의 평균 입자 크기를 동적레이저 광 산란법(Dynamic light scattering)으로, Optical particle sizer- AccuSizer 780A(Particle sizing systems. Inc. Santa Barbara, Calif., USA)를 사용하여 측정하였다.

[0072] 또한, 각각에서 얻어진 프란루카스트 고체 분산체 1g을 증류수 100ml에 재분산시켜 재분산된 고체 분산체의 입자 크기를 측정하였으며, 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

[0073]

	고체 분산체 입자 크기	재분산 후 입자 크기
실시예 1	265nm	287nm
실시예 2	275nm	303nm
비교예 1	1.50㎛	2.75㎛
비교예 2	254nm	277nm
비교예 3	불가	불가
비교예 4	불가	불가
비교예 5	103㎛	불가
비교예 6	22.40㎛	30.54㎛
비교예 7	15.80㎛	16.70㎛

[0074] 상기 표 2를 참조하면, 본 발명에 따라 제조된 고체 분산체 내 프란루카스트의 입자 크기는 265~303nm의 나노 수준을 가지며, 이는 증류수에 재분산후에도 어느 정도 유지함을 알 수 있었다.

[0075] 이와 비교하여, 비교예 2 또한 비교적 작은 크기의 프란루카스트 입자를 얻을 수 있었다. 그러나, 비교예 5 내지 7의 고체 분산체의 경우 마이크로 수준으로 측정되고, 증류수에 재분산 후 이러한 입자 크기는 더욱 증가되거나 분산이 잘 되지 않음을 보였다.

[0076] **실험예 2: 시차주사열량계 분석**

[0077] 상기에서 제조한 고체 분산체의 열적 성질을 측정하기 위해서 시차주사열량계(DSC S-650, 신코, 한국, 이하 DSC)를 사용하여 측정하였다. 이때 DSC는 질소기류 하에서 20℃/min의 승온 속도로 30~250℃의 온도범위에서 측정하였다.

[0078] [결과]

[0079] 도 1의 (a) 프란루카스트, (b) 폴리에틸렌글리콜, (c) 프란루카스트:폴리에틸렌글리콜 = 1:5 (비교예 5), (d) 프란루카스트:폴리에틸렌글리콜: 폴록사머407 = 1:5:1 (실시예 1)에 대한 DSC 그래프이다.

[0080] 도 1을 참조하면, 프란루카스트(a)는 195℃ 및 200℃ 부근에서 약물의 고유한 결정성에 기인한 용융 온도(T_m)가 관찰되었으며, 폴리에틸렌글리콜(b) 또한 70℃에서 용융 온도가 나타났다.

[0081] 폴리에틸렌글리콜을 사용한 경우(c), (a)에서 보이던 프란루카스트의 결정성 피크가 감소함을 보여 결정성 약물의 상당량이 무정형 상태로 변화함을 나타났다. 특히, 본 발명에 따라 폴리에틸렌글리콜과 폴록사머를 동시에 사용하여 제조된 고체 분산체의 경우(d), 프란루카스트의 결정 피크가 거의 사라짐을 확인하여, 고체 분산체 내 프란루카스트가 무정형 상태로 분포되어 있음을 알 수 있다.

[0082] 이러한 약물의 무정형 상태의 결정 구조 변화는 용해도를 향상시켜 재분산 또는 다양한 방법을 통한 제형화가 보다 용이하고, 이를 인체에 주입 또는 투여될 경우 높은 용출량으로 인해 적은 양으로도 높은 효과를 나타낼 수 있음을 의미한다.

[0083] **실험예 3: X-선 회절분석**

[0084] 상기에서 제조한 고체 분산체의 열적 성질을 측정하기 위해서 X선-회절분석기(D8 Advance, Bruker AXS, 독일, 이하 PXRD)를 이용하였다. PXRD 분석은 5℃/min의 승온속도로 Cu K-alpha 램프, 전압 40 kV, 전류 30 mA,

scan speed 8 deg/min, scan step 0.02로 설정하고 2Θ를 5~40° 조건에서 측정하였다.

[0085] [결과]

[0086] 도 2의 (a) 프란루카스트, (b) 폴리에틸렌글리콜, (c) 프란루카스트:폴리에틸렌글리콜 = 1:5 (비교예 5), (d) 프란루카스트:폴리에틸렌글리콜: 폴록사머 = 1:5:1 (실시예 1)에 대한 X-선 회절 스펙트럼이다.

[0087] 도 2를 참조하면, 프란루카스트(a)의 고유 결정 피크 중 가장 큰 16° 부근에서의 회절 피크를 기준으로 제조된 고체 분산체들의 결정 피크들을 비교하였을 때 약물의 결정 피크가 고분자 조성의 증가와 함께 크게 감소함을 보여준다.

[0088] 특히, 본 발명에 따라 폴리에틸렌글리콜과 폴록사머를 동시에 사용하여 열용융과 용매 증발법을 통해 제조된 고체 분산체의 경우(d), 실험예 2의 DSC 분석과 마찬가지로 프란루카스트의 결정 특성이 사라지고 무정형으로 변화하였음을 알 수 있다. 이러한 결정성 감소의 결과로부터, 본 발명에서 제시하는 폴리에틸렌글리콜이 프란루카스트에 대한 상용성이 우수하고, 고체 분산체 제제를 위한 좋은 고분자 기제로 작용할 수 있음을 알 수 있다.

[0089] **실험예 4: 용해도 측정**

[0090] 상기에서 제조한 고체 분산체의 용해도를 관찰하기 위한 자동 샘플 주입기(NS-600A, Futecs, 한국)와 컬럼 ProntoSIL C18-ace-EPS 칼럼(250x4.6mm, 5.0㎛, Bischoff)이 장착된 HPLC(NS-300i, Futecs, 한국)를 사용하였다. UV 흡수파장은 260nm로 설정하였으며 1 mL/min의 유속으로 상온에서 측정하였다. 이동상으로는 혼합유기용매와 0.02 M 포타슘 포스페이트(pH 5.0)를 70:30으로 사용하였고, 혼합유기용매는 아세토니트릴/메탄올(5:1, 부피비)을 사용하였다.

[0091] 용해도 측정은 30 mL 증류수에 약물이 포화 상태가 되도록 20mg의 고체 분산체를 가하고, 37℃의 항온조에서 100rpm으로 24 시간 동안 교반하며 방치한 후, 원심분리기를 사용하여 4000rpm에서 10분간 분리시킨 용액을 0.45㎛ PTFE 필터로 여과한 다음 HPLC를 사용하여 용액 내 약물의 양을 분석하였으며, 얻어진 결과를 하기 표 3에 나타내었다.

표 3

[0092]

	용해도
프란루카스트	0.3
실시예 1 (HM 1:5)	69
실시예 2 (HM 1:3)	52.8
비교예 1 (HM 1:1)	22.4
비교예 2	33.5
비교예 3	불가
비교예 4	불가
비교예 5	불가
비교예 6 (HM 1:5:1)	76.48
비교예 7	125.14

[0093] 상기 표 3을 참조하면, 본 발명에 따라 열용융과 용매 증발법을 통해 제조된 고체 분산체의 경우 프란루카스트에 비해 230배 이상의 높은 용해도 개선 효과를 가짐을 알 수 있다.

[0094] 이와 비교하여 비교예 1 내지 7의 고체 분산체의 경우 프란루카스트에 비해 용해도를 개선하긴 하였으나, 실시예 1 및 2의 데이터와 비교하여 낮은 수준을 나타냈다.

[0095] 또한, 실시예 1과 비교예 5를 비교하면, 폴록사머의 사용을 통해 용해도의 개선 효과가 있음을 알 수 있다. 다시 말하면, 상기 폴록사머가 프란루카스트와 폴리에틸렌글리콜과의 상용성 향상에 영향을 미침을 알 수 있다.

[0096] 그리고, 실시예 1과 비교예 7을 비교하면, 용매 증발을 통해 제조된 고체 분산체가 분무를 통해 제조된 고체 분산체에 비해 1.8배 이상 향상된 용해도를 가짐을 알 수 있다.

[0097] **실험예 5: 용출 시험**

[0098] 상기에서 제조한 고체 분산체의 용출 시험 거동을 관찰하기 위한 자동 샘플 주입기(NS-600A, Futecs, 한국)와 컬럼 ProntoSIL C18-ace-EPS 칼럼(250x4.6 mm, 5.0㎛, Bischoff)이 장착된 HPLC(NS-300i, Futecs, 한국)를 사용하였다. UV 흡수파장은 260nm로 설정하였으며 1 mL/min의 유속으로 상온에서 측정하였다. 이동상으로는 혼합 유기용매와 0.02 M 포타슘 포스페이트 (pH 5.0)를 70:30으로 사용하였고, 혼합유기용매는 아세토니트릴/메탄올(5:1, 부피비)로 사용하였다.

[0099] 제조된 샘플의 용출 시험은 USP 제 2 법인 패들법을 사용하여 실시하였다. 900mL의 3 차 증류수에 112.5mg의 고체 분산체를 가하고, DST-610(Fine Sci Instrum, 한국)를 이용 용출시험을 수행하였다. 온도는 37±5℃, 패들 속도는 50rpm으로 설정하였다. 시료는 0, 10, 20, 30, 45, 60 분에 각 2 mL씩을 취한 후, 0.45㎛ PTFE 필터로 여과한 다음, HPLC 를 사용하여 용액 내 프란루카스트 양을 분석하였다. 이때 대조예 1로서 시판제인 PRANAIR® 캡슐을 사용하였다. 이때 비교예 3 내지 5는 재분산이 어려워 측정하지 않았다.

표 4

[0100]

	용출시간					
	0	10분	20분	30분	45분	60분
실시예 1 (HM 1:5)	0	14.67	15.51	15.53	18.12	16.96
실시예 2 (HM 1:3)	0	15.37	16.54	18.11	13.46	19.56
비교예 1 (HM 1:1)	0	34.50	24.51	12.11	10.05	14.00
비교예 2	0	3.14	2.46	5.54	16.44	6.54
비교예 6 (HM 1:5:1)	0	50.82	53.28	64.81	56.84	49.66
PRANAIR (시판제재)	0	18.21	21.77	22.80	23.37	23.53

[0101] 상기 표 4를 참조하면, 본 발명에 따라 열용융과 용매 증발법을 통해 제조된 고체 분산체의 경우 최고 75% 수준의 용출율로 가장 좋은 결과를 나타내었으며, 시판되는 대조예 1의 PRANAIR® 캡슐(25%)과 비교하여 3배 이상의 높은 수치를 나타내었다.

[0102] **실험예 6: 시간 별 입자 크기 분석**

[0103] 실험예 5의 결과로부터 프란루카스트의 시판제인 PRANAIR®, 그리고 실시예 1에서 고체 분산체의 평균 크기 변화를 DLS를 이용하여 측정한 결과를 표 5에 나타내었다.

표 5

[0104]

	1시간	3시간	6시간	24시간
실시예 1 (HM 1:5)	254nm	266nm	257nm	287nm
PRANAIR (시판제재)	167nm	178nm	211nm	198nm

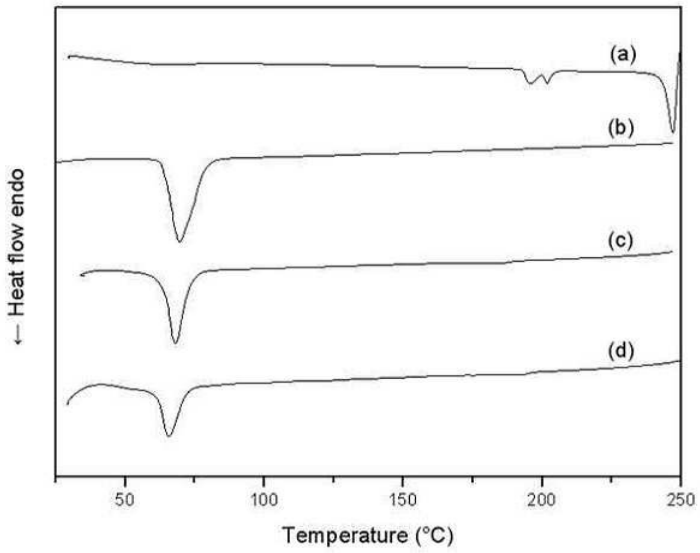
[0105] 상기 표 5를 참조하면, 본 발명의 실시예 1에서 제조된 고체 분산체는 시판제인 PRANAIR®와 비교를 하였을 때 비슷한 입자 크기를 가지며 시간이 지나도 입자 크기의 변화가 없었음을 확인할 수 있었다.

산업상 이용가능성

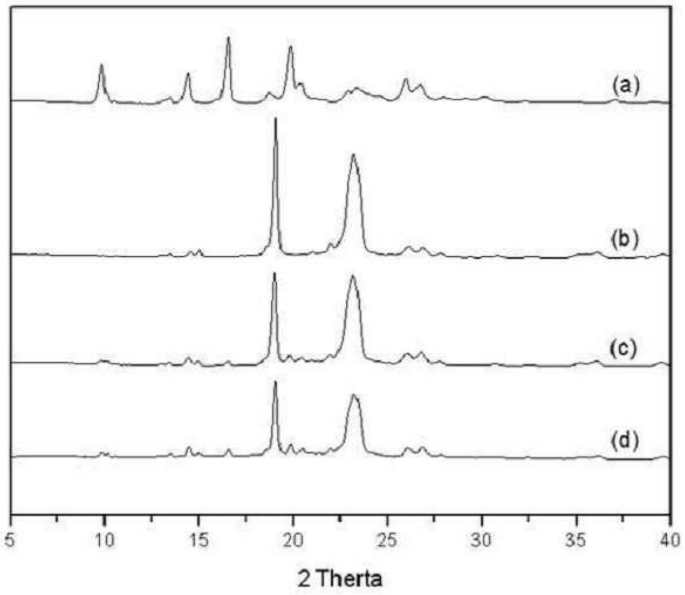
[0106] 본 발명에 따라 제조된 프란루카스트 고체 분산체는 기관지 천식 및 알러지성 비염 치료제, 알러지성 쇼크, 알러지성 염증 치료제로서 사용될 수 있다.

도면

도면1


(a)
(b)
(c)
(d)
← Heat flow endo
50
100
150
200
250
Temperature (°C)

도면2


(a)
(b)
(c)
(d)
5
10
15
20
25
30
35
40
2 Therta