

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2016년 11월 3일 (03.11.2016)



(10) 국제공개번호
WO 2016/175546 A2

- (51) 국제특허분류:
A61K 9/00 (2006.01) A61K 47/30 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/27 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2016/004380
- (22) 국제출원일: 2016년 4월 27일 (27.04.2016)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2015-0058759 2015년 4월 27일 (27.04.2015) KR
- (71) 출원인: 주식회사 네비팜 (NAVIPHARM CO., LTD.)
[KR/KR]; 16642 경기도 수원시 권선구 오목천로 108
번길 41, 4층, Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 박상근 (PARK, Sang Geun); 16330 경기도 수
원시 장안구 천천로 21 번길 33, 616 동 1402 호,
Gyeonggi-do (KR). 신혜경 (SHIN, Hye Gyeong); 28165
충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명 5로 202,
304 동 1101 호, Chungcheongbuk-do (KR). 배정우
(BAE, Jeong Woo); 16425 경기도 수원시 팔달구 화산
로 6 번길 15-10, Gyeonggi-do (KR). 최현주 (CHOI,
Hyun Ju); 13599 경기도 성남시 분당구 내정로 152,
135 동 101 호, Gyeonggi-do (KR).
- (74) 대리인: 특허법인 공간 (GHONG-GAN INTERNA-
TIONAL PATENT LAW FIRM); 35209 대전시 서구
둔산서로 137, 5층, Daejeon (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: RIVASTIGMINE-CONTAINING SUSTAINED-RELEASE PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 발명의 명칭 : 리바스티그민 함유 서방출 의약조성물

(57) Abstract: The present invention relates to a rivastigmine-containing sustained-release pharmaceutical composition and, more specifically, to a rivastigmine-containing sustained-release pharmaceutical composition, which is a sustained-release preparation containing a pH-dependent delayed release phase, wherein, by controlling the release of the pharmaceutical composition to be minimized in the stomach at the initial stage of administration, the pharmaceutical composition can lower the maximum blood concentration (C_{max}) compared with existing products while arriving at an effective blood concentration, thereby reducing side effects, and thereafter, maintaining the effective blood concentration through the sustained-release of main ingredients. As a result, the pharmaceutical composition according to the present invention exhibits the same effect as in the existing twice-a-day dosing through only the once-a-day dosing, and can increase the treatment efficiency of patients through the improvement in the convenience of administration of patients.

(57) 요약서: 본 발명은 리바스티그민 함유 서방출 의약조성물에 관한 것으로서, 보다 구체적으로 설명하면, 본 발명은 pH-의존성 지연방출상을 포함하는 서방출성 제제에 관한 것으로서, 복용 후 초기 위장에서의 방출을 최소화하도록 제어함으로써 유효혈중농도에 도달하면서도 최고혈중농도(C_{max})는 기존 제품에 비해 낮출 수 있어 부작용을 줄이며, 이후 주성분의 지속적인 방출을 통하여 유효혈중농도를 유지할 수 있도록 한 리바스티그민 서방출 의약조성물에 관한 것이다. 그 결과, 본 발명에 따른 의약조성물은 1일 1회 복용만으로도 기존의 1일 2회 용법과 동일한 효과를 나타내도록 하였으며, 환자의 복용편리성 개선을 통해 환자의 치료 효율도 높일 수 있는 효과가 있다.

WO 2016/175546 A2

명세서

발명의 명칭: 리바스티그민 함유 서방출 의약조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 리바스티그민 함유 서방출 의약조성물에 관한 것으로서, 보다 구체적으로 설명하면, 본 발명은 pH-의존성 지연방출상을 포함하는 서방출성 제제에 관한 것으로서, 복용 후 위장관을 통과하면서 주성분의 지속적인 방출을 통하여 유효혈중농도를 유지함으로써 1일 1회 복용만으로도 기존의 1일 2회 용법과 동일한 효과를 나타내도록 한 리바스티그민 함유 서방출 의약조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 일반적으로, 리바스티그민(Rivastigmine)은 경증 내지 중등도의 알츠하이머형 및 파킨슨형 치매치료제로서, 1.5mg 내지 6mg의 용량으로 1일 2회 투여되어 온 약물이다. 이 약물은 주로 에스테라제(예: 아세틸 및 부티릴 콜린에스테라제)를 통해 대사되고, 1 시간의 혈중 반감기를 갖는다는 것이 알려져 있는데, 이러한 짧은 혈중 반감기로 인해 1일 1회 용법의 서방제 개발에 어려움이 있었다. 또한, 현재 시판중인 이 약물의 경우 속방출에 따른 초기 높은 최고혈중농도(C_{max})로 인해 높은 빈도로 위장관 부작용을 나타내는 문제점도 함께 있어 왔다.
- [3] 그래서, 종래에는 약물의 이러한 문제점을 개선하기 위해 고분자 매트릭스 시스템을 이용한 서방화 연구가 일반적이었다. 하지만 고분자 매트릭스 시스템은 리바스티그민과 같이 높은 수용해도를 갖는 약물의 초기 방출 양을 제어하기에 어려움이 있으며, 또한 상대적으로 후반부에서 약물 방출량이 낮게 나타나는 현상으로 인해 지속적으로 일정한 양을 방출시키기에는 적절하지 않다. 또한 대한민국 특허출원 제2012-7003314호에서와 같이 속효성과 지속성을 동시에 갖는 형태의 서방제를 개시하고 있으나, 초기 높은 혈중농도로 인한 부작용은 여전히 우려되며, 1일 1회 용법을 위한 장시간의 지속방출은 불가능한 실정이었다.

- [4] 대한민국 특허 제603900호나 대한민국 특허 제661441호에서는 리바스티그민을 함유한 시간-제어 방식의 서방제 형태를 제시하고 있으나, 반투과성 막을 이용한 시간-제어 방식의 서방제는 시간으로 제어된 약물이 일정 시간 후에 일시에 방출됨으로써 해당 시점에서의 부작용이 여전히 우려되고 있다. 따라서 현재까지 1일 1회 용법의 리바스티그민 제제는 개발되지 못하고 있으며, 이에 대한 추가 개발의 필요성이 절실한 실정이었다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [5] 이에, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 리바스티그민과 같은 높은 수용해도를 갖는 친수성약물의 서방화에 관한 것으로서 pH-의존성

지연방출상을 제조한 후 이를 서방출상과 함께 또는 분리된 형태로 하나의 제제에 포함시켜 약물 복용후 초기 위장에서의 약물 방출을 최소화하고, 소장 및 대장을 통과하며 장시간동안 유효성분의 방출과 흡수가 일정하게 유지되도록 하는 것이다. 이로써 초기 위장에서 제어된 방출을 통해 최고혈중농도(C_{max})를 낮춤으로써 약물 부작용을 최소화하며, 이후 지속적인 방출을 통해 유효 혈중농도를 유지하게 함으로써, 1일 1회 용법의 리바스티그민 서방출 의약조성물을 제공하는 데에 그 목적이 있다.

과제 해결 수단

- [6] 본 발명은 pH-의존성 지연방출상을 포함하는 1일 1회 용법의 리바스티그민 함유 서방출성 의약조성물에 관한 것이다.
- [7] 상기 pH-의존성 지연방출상은 pH5.0 이상에서 용해되는 성질을 갖는 고분자를 함유하며, 과립, 펠렛, 핵정 형태로 제조될 수 있다.
- [8] 상기 pH5.0 이상에서만 용해되는 성질을 갖는 고분자는 아크릴산계 공중합체, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트 및 이들의 혼합물로 구성된 그룹으로부터 선택된 1종 이상일 수 있다.
- [9] 상기 pH-의존성 지연방출상은 전체 리바스티그민 함량 중 25 내지 90 중량% 범위의 리바스티그민을 포함할 수 있다.
- [10] 상기 의약조성물은 pH-의존성 지연방출상에 추가로 pH-비의존성 서방화기제를 포함할 수 있다.
- [11] 상기 의약조성물은 pH-의존성 지연방출상과 함께 또는 분리된 형태의 pH-비의존성 서방출상을 포함할 수 있다.
- [12] 상기 pH-비의존성 서방출상은 매트릭스, 과립, 펠렛의 형태일 수 있다.
- [13] 상기 pH-비의존성 서방출상은 전체 리바스티그민 함량 중 10 내지 75 중량% 범위의 리바스티그민을 포함할 수 있다.
- [14] 상기 의약조성물은 리바스티그민이 용출 초기 120분내 전체 함량의 10중량% 이상 40 중량% 미만, 6시간 내 40중량% 이상 70 중량% 미만, 그리고 12시간 내 70중량% 이상으로 용출될 수 있다.
- [15] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.
- [16] 본 발명은 pH-의존성 지연방출상을 포함하는 리바스티그민 서방출 의약조성물에 관한 것으로서, pH-의존성 폴리머, 구체적으로 pH5.0 이상에서 용해되는 특징을 갖는 고분자를 사용하여 코팅된 과립 또는 펠렛으로 구성된 지연방출상을 제조하고, 제조된 지연방출상을 서방출상 매트릭스 내부에 포함하거나, 또는 서방출상 과립 또는 펠렛과 함께 하나의 정제 또는 경질캡슐 제형으로 제조함으로써 구현 할 수 있다.
- [17] 본 발명에 따른 의약조성물은 초기 약효발현은 서방출상에 함유된 리바스티그민이 서서히 방출되어 최소한의 유효혈중농도에 도달할 수 있도록 하며, 이후 pH5.0 이상을 나타내는 소장 및 대장에서 서방출상의

리바스티그민과 함께 pH-의존성 지연방출상의 리바스티그민이 추가로 서서히 방출됨으로써 위장관 전체를 통한 일정한 방출이 유지될 수 있도록 하는 것이다.

- [18] 여기서, 본 발명에 따른 pH-의존성 지연방출상은 pH-의존성 폴리머, 구체적으로 pH5.0 이상에서 용해되는 특징을 갖는 고분자를 사용하여 코팅된 과립 또는 펠렛으로 제조될 수 있다. 구체적으로는 불활성코어에 리바스티그민 코팅액을 분무하여 주성분 코팅층을 형성한 후 pH-의존성 폴리머를 함유한 코팅액을 분무하여 지연방출 코팅층을 형성하여 약물의 방출을 지연시킬 수 있다.
- [19] 불활성코어는 미결정셀룰로오스, 유당, 백당, 덱스트린 및 이들의 혼합물로 이루어진 직경 100~300 μ m의 균질한 크기를 갖는 구형의 입자가 바람직하다. 이는 전체 과립 또는 펠렛 중량 대비 10~60% 중량비로 포함될 수 있다. 주성분 코팅층은 리바스티그민을 결합제와 함께 적절한 용매에 녹인 후 불활성코어에 분무함으로써 제조될 수 있다. 적절한 결합제로써는 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 에칠셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알코올, 유드라짓 및 이들의 혼합물 형태로 사용될 수 있으며, 코팅층에 사용된 리바스티그민 대비 0.1~20.0%의 중량비로써 사용될 수 있다. 적절한 용매로써는 물, 에탄올, 이소프로필알코올, 아세톤, 메칠렌클로라이드 및 이들의 혼합용매를 사용할 수 있다. 공정의 원활함을 위하여 적절한 가소제와 활택제를 추가로 사용할 수 있으며, 적절한 가소제로써는 폴리에칠렌글리콜, 트리에칠시트레이트, 트리아세틴, 디알킬세바케이트, 디에칠프탈레이트 등을 사용할 수 있으며, 활택제로써는 탈크, 글리세롤모노스테아레이트, 콜로이드성이산화규소 등을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.
- [20] 주성분을 함유한 과립을 형성하기 위한 또 다른 방법으로써는 주성분 및 적절한 약제학적 부형제를 포함한 혼합물에 결합액을 가하여 연합물을 제조하고, 이를 압출기(extruder)의 체를 통과시켜 원통형의 과립물을 제조한 후 구형화기(spheronizer)를 사용하여 최종적으로 구형의 과립을 제조할 수 있다.
- [21] 분무 또는 압출 방식을 통해 제조된 구형의 주성분 과립에 pH-의존성 지연코팅층을 추가하여 본 발명의 pH-의존성 지연방출상을 완성할 수 있는데, pH-의존성 지연 코팅층은 pH5.0이상에서만 용해되는 특성을 갖는 코팅 물질, 즉 아크릴산계 공중합체, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 및 이들의 혼합물로써 사용될 수 있으며, 특히 아크릴산계 공중합체로써는 유드라짓 L100-55, 유드라짓 L100, 유드라짓 S100 및 이들의 혼합물 또는 수성분산액을 사용할 수 있으나 이에 한정되지는 않는다. 이들 고분자는 적절한 가소제 및 활택제와 함께 용매에 녹이거나 또는 분산된 형태로써 사용될 수 있으며, 아크릴이즈(Acryl-Eze)와 같이 가소제 및 활택제가 함께 포함되어 제품으로 출시된 것을 사용할 수도 있다. pH-의존성 지연 코팅층은 주성분 또는 주성분 코팅층이 함유된 과립물 중량 대비하여

10~100%의 중량비로써 사용 될 수 있으며, 바람직하게는 30~60%의 중량비로써 사용되는 것이 바람직하다. 10% 미만으로 사용할 경우 주성분의 초기 방출을 제어할 수 없으며, 100% 이상으로 사용할 경우 pH-의존성 코팅층의 용해에 소요되는 시간이 길어 과도한 지연효과가 나타나는 문제가 발생할 수 있다.

[22] pH-의존성 지연방출상은 과립물로부터 약물의 방출을 조절하기 위해 서방출성의 특성이 추가될 수 있다. 주성분 코팅층 및 압출 방식의 주성분 과립물을 제조할 경우에 높은 점성의 고분자를 포함하여 제조함으로써 조절할 수도 있으며, 제조된 구형의 과립물에 pH-비의존성 서방성 기제를 사용하여 코팅함으로써 조절할 수 있다. 에칠셀룰로오스, 메칠셀룰로오스, 아크릴산계공중합체, 히드록시프로필메칠셀룰로오스 등을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 에칠셀룰로오스와 같은 수불용성 고분자를 사용함이 적절하며, 제품으로 판매되는 에칠셀룰로오스 수분산액(Surelease)을 사용할 수도 있다. 서방성 기제는 주성분 과립물 대비 3~60% 중량비로 사용될 수 있다. 이는 pH-의존성 지연방출상의 사용량을 줄여줌으로써 공정 소요시간을 단축하는 효과도 있으며, pH-의존성 코팅층이 용해된 후 약물이 일시에 방출되는 것을 제어해 줌으로써 약물 방출이 일정할 수 있도록 보조하는 역할을 할 수 있다.

[23] 이러한 pH-의존성 지연방출상은 위장에서의 방출을 억제하여 초기 리바스티그민의 높은 양이 방출되어 발생하는 부작용을 최소화할 수 있도록 하며, 이후 소장 및 대장과 같은 알칼리 환경의 긴 체류시간 동안 서서히 방출되도록 한 것으로써, 약물의 방출시간을 보다 연장시킬 수 있는 기능을 한다. 다만 위장에서의 약물방출양이 과도하게 조절된 경우 유효혈중농도에 도달하는 시간이 느리게 될 수 있는 문제가 있으며, 특히 위장 체류시간이 상대적으로 긴 환자의 경우에는 적절하지 않는 한계를 갖고 있다. 이를 보완하기 위한 방편으로 본 발명은 추가의 독립된 서방출상을 포함하는데 서방출상은 pH-비의존성이며 매트릭스 또는 별도의 과립, 펠렛 등의 형태로써 포함될 수 있다.

[24] 본 발명에서 pH-의존성 지연방출상과 서방출상을 동시에 포함하도록 구현하는 방법은 pH-의존성 지연방출상으로 제조된 과립 또는 펠렛을 일정량의 리바스티그민이 함유된 서방출성 매트릭스에 혼합하여 함유함으로써 정제(tablet)의 형태로 제조하거나, 별도의 과립 또는 펠렛 형태의 서방출상을 제조하여 함께 압축하여 정제(tablet)로써 제조하거나, 경질캡슐(capsule)에 넣어 캡슐 제형으로 제조할 수도 있다.

[25] 서방출성 매트릭스는 친수성 및 수불용성 서방화기제를 이용한 네트워크에 일정량의 리바스티그민 및 pH-의존성 지연방출상을 고르게 함유하도록 함으로써 제조할 수 있는데, 서방화기제로써는 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 에칠셀룰로오스, 히드록시에칠셀룰로오스, 카보머, 폴리비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체 및 이들의 혼합물로써 사용되며, 통상의 약제학적 부형제를 추가하여 직타를 위한 혼합물이나, 습식과립 또는

건식과립 등의 공정을 통한 과립물을 제조한 후 압축하여 정제로써 제조될 수 있다. 이들 서방화 기제를 통한 서방출상은 위장관의 pH에 따른 약물방출량의 차이 없이 일정하도록 제조되며, 사용하는 양에 따라서 약물의 방출 속도만을 조절할 수 있기 때문에 낮은 pH의 위장에서도 약물 방출이 시작될 수 있도록 할 수 있다.

- [26] 또한 서방출상은 pH-의존성 지연방출상과 독립된 형태의 과립 및 펠렛으로 제조될 수 있으며, 통상의 서방화기제 및 약제학적 부형제를 이용하여 습식과립, 건식과립, 유동층과립 및 유동층 코팅 방법에 의해 제조될 수 있다. 독립된 형태의 서방출상은 pH-의존성 지연방출상과 함께 경질캡슐에 넣어 캡슐제형으로 제조하거나, 추가적으로 부형제, 희석제, 활택제, 안정화제 또는 결합제 등의 통상의 첨가제를 혼합하여 일반 정제, 다층정 및 유희정의 형태로써 제조될 수 있다.
- [27] 본 발명에 따른 서방출상의 리바스티그민 함량은 전체 주성분 함량 중 10 내지 75 중량% 범위의 주성분을 포함하는 것이 바람직하며, 보다 구체적으로는 10 내지 50 중량%가 더욱 바람직하고, 15 내지 35 중량%가 가장 바람직하다. 이들 주성분은 즉시방출이 아닌 서방출상에서 서서히 방출되기 때문에 초기 방출량이 일정량으로 제어되며, 종래 일반정제와 비교해 볼 때 최고혈중농도(C_{max})를 줄일 수 있어 위장관 부작용을 감소시킬 수 있다.
- [28] 마지막으로, 본 발명에 따른 의약조성물은 주성분이 용출 초기 120분내 전체 함량의 10 중량% 이상 40 중량% 미만, 6시간 내 40 중량% 이상 70 중량% 미만, 그리고 12 시간 내 70 중량% 이상으로 용출되는 것을 포함한다. 왜냐하면, 용출 초기 120 분내 전체 함량의 40 중량%를 초과하여 위에서 주성분 방출이 이루어지면 종래 문제점이었던 주성분의 과다방출에 따른 위장관 부작용 발생 가능성이 여전히 나타날 수 있으며, 10 중량% 미만으로 방출될 경우 초기 유효혈중농도 도달이 어려워 약효발현이 늦게 나타나는 문제가 있다. 이후 일정한 양의 리바스티그민이 지속적으로 방출되어 유효혈중농도를 계속 유지할 수 있도록 하는데, 12시간에서는 전체 함량의 70% 이상이 방출되도록 하여야 한다. 그렇지 않을 경우 투여된 약물의 생체내 이용률이 낮아질 수 있기에 이러한 기준 설정은 반드시 필요한 것이다.

발명의 효과

- [29] 본 발명은 리바스티그민 함유 서방출성 의약조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 의약조성물은 초기 낮은 pH의 위장에서 pH-의존성 지연방출상으로부터의 약물방출을 최소화하고, 서방출상의 약물방출만이 서서히 이루어지게 함으로써 높은 수용해성을 나타내는 리바스티그민 같은 친수성 약물의 초기 방출을 제어할 수 있어, 종래 일반 제제의 높은 최고혈중농도(C_{max})에 따른 위장관 부작용을 줄일 수 있으면서도 유효혈중농도에 도달하는 것을 가능하게 한다. 이후 소장 및 대장에서는 서방출상에서 방출되는 리바스티그민의 양은 계속

감소하지만 여기에 추가하여 pH-의존성 지연방출상으로부터 12시간 이상 지속적으로 리바스티그민이 방출되어서 주성분의 유효혈중농도가 지속적으로 유지될 수 있도록 한다. 본 발명을 통해 높은 수용해도를 가지며 혈중 반감기가 매우 짧은 약물의 1일 1회 용법이 가능하도록 할 수 있으며, 환자의 복용편리성은 물론 복약순응도 개선을 통해 치료효과도 동시에 개선할 수 있는 효과가 있다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[30] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예 및 실험예를 제시한다. 그러나, 하기의 실시예 및 실험예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 이들 실시예 및 실험예에 의해 본 발명의 권리범위가 제한되는 것은 아니다.

[31] 실시예 1

[32] 셀렛100(180~250um) 400g을 유동층코팅기에서 유동화시킨 후 주석산리바스티그민 192g과 히드록시프로필메칠셀룰로오스(Methocel E5) 20g 및 탈크 138g을 에탄올과 정제수의 혼합용매에 넣어 제조한 코팅액을 하부분사방식으로 분사하여 약물층을 코팅하였다. 여기에 Surelease(에칠셀룰로오스 수분산액) 1,080g을 탈크 100g과 함께 정제수에 분산시킨 코팅액을 분사하여 서방층을 추가하였다. 형성된 구형의 과립물에 pH-의존성 폴리머인 유드라짓 L100-55으로 구성된 아크릴이지(Acryl-Eze) 560g를 정제수에 분산시켜 제조한 코팅액을 하부분사방식으로 분사하여 pH-의존성 코팅층을 추가하였다. 상기와 같이 제조된 과립물은 기준 중량 84mg에 주석산리바스티그민이 9.6mg 함유된다.

[33] 이와 별도로 주석산리바스티그민 14.4g, 미결정셀룰로오스(Vivapur 12) 484.2g, 히드록시프로필메칠셀룰로오스 2208(Methocel K100M) 157.5g, 알루미늄마그네슘실리케이트(Cab-O-Sil) 5.4g 및 스테아르산마그네슘 10.5g을 혼합한 후 롤러컴팩터에서 압축하고 정립하여 서방출상의 건식과립물을 제조하였다.

[34] 제조된 pH-의존성 지연방출상 과립물 중 378.0g(주석산리바스티그민으로써 43.2g 함유)과 서방출상의 건식과립물 672.0g(주석산리바스티그민으로써 14.4g 함유)을 혼합한 후 로터리타정기에서 1정당 350mg 중량이 되도록 압축하여 정제를 제조하였다. 1정당 총 주석산리바스티그민으로써 19.2mg이 함유되며, 이 중 pH-의존성 지연방출상에 14.4mg, 서방출상에 4.8mg의 주석산리바스티그민이 함유되도록 하였다.

[35] 실시예 2~3

[36] 실시예2와 실시예3은 하기 표1의 원료약품분량에 따라 실시예1의 제조방법과 동일하게 3,000정 분량으로 제조하였다. 실시예2와 실시예3은 모두 1정당 총 주석산리바스티그민으로써 19.2mg이 함유되며, 이 중 실시예2는 pH-의존성

지연방출상에 9.6mg, 서방출상에 9.6mg의 주석산리바스티그민이 함유되며, 실시예3은 pH-의존성 지연방출상에 4.8mg, 서방출상에 14.4mg의 주석산리바스티그민이 함유되도록 하였다.

[37] [표1]

실시예1~실시예3의 원료약품 분량 (3,000정 해당량, g)			
원료약품	실시예1	실시예2	실시예3
실시예1의 pH-의존성 지연방출상 과립물	378.0	252.0	126.0
Rivastigmine tartarate	14.4	28.8	43.2
Vivapur 12	484.2	595.8	707.4
Methocel K100M	157.5	157.5	157.5
Cab-o-sil	5.4	5.4	5.4
Magnesium stearate	10.5	10.5	10.5
합 계	1,050.0	1,050.0	1,050.0

[38] 실시예 4

[39] 셀렛100(180~250um) 400g을 유동층코팅기에서 유동화시킨 후 주석산리바스티그민 192g과 히드록시프로필메칠셀룰로오스(Methocel E5) 20g 및 탈크 108g을 에탄올과 정제수의 혼합용매에 넣어 제조한 코팅액을 하부분사방식으로 분사하여 약물층을 코팅하였다. 형성된 구형의 과립물을 유동화시킨 후 Opadry 03K19229 40g을 에탄올과 정제수의 혼합용매에 녹인 코팅액을 분사하여 서브코팅층을 추가한 후, pH-의존성 폴리머인 유드라짓 L100-55으로 구성된 아크릴이지(Acryl-Eze) 780g를 정제수에 분산시켜 제조한 코팅액을 하부분사방식으로 분사하여 pH-의존성 코팅층을 추가하였다. 상기와 같이 제조된 과립물은 기준 중량 77mg에 주석산리바스티그민이 9.6mg 함유된다.

[40] 이와 별도로 주석산리바스티그민 5.76g, 미결정셀룰로오스(Vivapur 12) 402.54g, 히드록시프로필메칠셀룰로오스 2208(Methocel K100M) 210.0g, 알루미늄마그네슘실리케이트(Cab-O-Sil) 5.4g 및 스테아르산마그네슘 10.5g을 혼합한 후 롤러컴팩터에서 압축하고 정립하여 서방출상의 건식과립물을 제조하였다.

[41] 제조된 pH-의존성 지연방출상 과립물 중 415.8g(주석산리바스티그민으로써 51.84g 함유)과 서방출상의 건식과립물 634.2g(주석산리바스티그민으로써 5.76g 함유)을 혼합한 후 로터리타정기에서 1정당 350mg 중량이 되도록 압축하여 정제를 제조하였다. 1정당 총 주석산리바스티그민으로써 19.2mg이 함유되며, 이 중 pH-의존성 지연방출상에 17.28mg, 서방출상에 1.92mg의

주석산리바스티그민이 함유되도록 하였다.

[42] 실시예 5

[43] 주석산리바스티그민 192g과 미결정셀룰로오스(Heweten 101) 300g, 유당수화물(Pharmatose 200) 268g을 혼합한 후 폴리비닐피롤리돈(PVP K-30) 40g을 정제수에 녹인 결합액을 가하여 연합물을 제조하였다. 연합물은 압출기(extruder)를 통과시켜 원통형의 과립을 제조한 후 구형화기(spheronizer)를 이용하여 구형의 주성분 과립물을 제조하였다. 주성분 과립물을 유동층 코팅기에서 유동화한 후 Surelease(에칠셀룰로오스 수분산액) 1,280g을 탈크 80g과 함께 정제수에 분산시킨 코팅액을 하부분사방식으로 분무하여 서방층코팅을 추가하였다. 형성된 구형의 서방출성 과립물에 pH-의존성 폴리머인 유드라짓 L100-55으로 구성된 아크릴이지(Acryl-Eze) 500g를 정제수에 분산시켜 제조한 코팅액을 유동층코팅기에서 하부분사방식으로 분사하여 pH-의존성 코팅층을 추가하였다. 상기와 같이 제조된 과립물은 기준 중량 85mg에 주석산리바스티그민이 9.6mg을 함유한다.

[44] 이와 별도로 주석산리바스티그민 14.4g, 미결정셀룰로오스(Vivapur 12) 479.7g, 히드록시프로필메칠셀룰로오스 2208(Methocel K100M) 157.5g, 알루미늄마그네슘실리케이트(Cab-O-Sil) 5.4g 및 스테아르산마그네슘 10.5g을 혼합한 후 롤러컴팩터에서 압축하고 정립하여 서방출상의 건식과립물을 제조하였다.

[45] 제조된 pH-의존성 지연방출상 과립물 중 382.5g(주석산리바스티그민으로써 43.2g 함유)과 서방출상의 건식과립물 667.5g(주석산리바스티그민으로써 14.4g 함유)을 혼합한 후 로터리타정기에서 1정당 350mg 중량이 되도록 압축하여 정제를 제조하였다. 1정당 총 주석산리바스티그민으로써 19.2mg이 함유되며, 이중 pH-의존성 지연방출상에 14.4mg, 서방출상에 4.8mg의 주석산리바스티그민이 함유되도록 하였다.

[46] 실시예 6

[47] 논파레일(Non-Pareil (300~425um)) 500g을 유동층코팅기에서 유동화시킨 후 주석산리바스티그민 96g과 히드록시프로필메칠셀룰로오스(Methocel E5) 10g 및 탈크 34g을 에탄올과 정제수의 혼합용매에 넣어 제조한 코팅액을 하부분사방식으로 분사하여 약물층을 코팅하였다. 형성된 구형의 펠렛을 유동화 한 후 Opadry 03K19229 20g을 에탄올과 정제수의 혼합용매에 녹인 코팅액을 분사하여 서브코팅층을 추가한 후, Surelease(에칠셀룰로오스 수분산액) 800g을 정제수에 분산시킨 코팅액을 분사하여 서방층을 추가하여 서방출상 펠렛을 제조하였다. 상기와 같이 제조된 서방출상 펠렛은 기준 중량 102mg에 주석산리바스티그민이 9.6mg 함유된다. 상기 서방출상 펠렛에 추가하여 pH-의존성 폴리머인 유드라짓 L100-55으로 구성된 아크릴이지(Acryl-Eze) 400g를 정제수에 분산시켜 제조한 코팅액을 유동층코팅기에서 하부분사방식으로 분사하여 pH-의존성 코팅층을

추가하였다. 상기와 같이 제조된 pH-의존성 지연방출상 펠렛은 기준 중량 142mg에 주석산리바스티그민이 9.6mg 함유된다.

- [48] 서방출상 펠렛 153g과 pH-의존성 지연방출상 펠렛 639g을 혼합한 후 경질캡슐에 넣어 1캡슐당 264mg이 포함되도록 하였다. 1캡슐당 총 주석산리바스티그민으로써 19.2mg이 함유되며, 이 중 pH-의존성 지연방출상에 14.4mg, 서방출상에 4.8mg의 주석산리바스티그민이 함유되도록 하였다.

[49] **비교예 1**

- [50] 주석산리바스티그민 19.2g과 미결정셀룰로오스(Vivapur 12) 271.3g, 히드록시프로필메칠셀룰로오스 2208(Methocel K100M) 56.0g, 스테아르산마그네슘 3.5g을 혼합한 후 1정당 350mg 중량이 되도록 압축하여 정제를 제조하였다. 1정당 총 주석산리바스티그민으로써 19.2mg이 함유된다.

[51] **비교예 2**

- [52] 셀렛100(180~250um) 400g을 유동층코팅기에서 유동화시킨 후 주석산리바스티그민 192g과 히드록시프로필메칠셀룰로오스(Methocel E5) 20g 및 탈크 148g을 에탄올과 정제수의 혼합용매에 넣어 제조한 코팅액을 하부분사방식으로 분사하여 약물층을 코팅하였다. 형성된 구형의 과립물을 유동화시킨 후 Opadry 03K19229 40g을 에탄올과 정제수의 혼합용매에 녹인 코팅액을 분사하여 서브코팅층을 추가한 후, 여기에 Surelease(에칠셀룰로오스 수분산액) 1,600g을 탈크 200g과 함께 정제수에 분산시킨 코팅액을 분사하여 pH-의존성 고분자가 포함되지 않은 서방출상을 제조하였다. 상기와 같이 제조된 과립물은 기준 중량 70mg에 주석산리바스티그민이 9.6mg 함유된다.

- [53] 이와 별도로 주석산리바스티그민 4.8g, 미결정셀룰로오스(Vivapur 12) 182.4g, 히드록시프로필메칠셀룰로오스 2208(Methocel K100M) 52.5g, 알루미늄마그네슘실리케이트(Cab-O-Sil) 1.8g 및 스테아르산마그네슘 3.5g을 혼합한 후 롤러컴팩터에서 압축하고 정립하여 서방출상의 건식과립물을 제조하였다.

- [54] 제조된 서방출상 유동층 과립물 중 105.0g(주석산리바스티그민으로써 14.4g 함유)과 서방출상의 건식과립물 245.0g(주석산리바스티그민으로써 4.8g 함유)을 혼합한 후 로터리타정기에서 1정당 350mg 중량이 되도록 압축하여 정제를 제조하였다. 1정당 총 주석산리바스티그민으로써 19.2mg이 함유된다.

[55] **실험예 1**

- [56] 상기 실시예 및 비교예의 정제 각 1정을 37°C, 0.1N HCl 750mL 용출액에서 패들법으로 50rpm의 회전 조건으로 용출시험을 진행하였다. 용출시험 시작 후 2시간 후 0.25M 삼염기인산염 완충액 250mL를 추가하여 pH를 변경하였다. 각 채취시점에서 5mL를 취하여 멤브레인필터로 여과한 후 액체크로마토그래프법으로 분석하였다.

[57] [표2]

시간(분)	0	15	30	60	120	240	360	480	600	720	840
실시예 1	0	4.9	8.3	13.6	23.6	37.9	47.3	56.4	64.9	74.0	82.6
실시예 2	0	5.2	9.6	16.0	28.9	42.5	54.0	63.1	73.0	81.5	92.3
실시예 3	0	9.0	14.0	22.6	35.7	50.7	62.9	71.6	81.6	91.8	99.8
비교예 1	0	14.0	23.8	39.1	56.8	72.3	81.8	89.0	94.9	99.7	99.9
비교예 2	0	13.9	21.0	31.0	44.9	61.2	72.8	82.2	90.2	96.2	99.8

[58] 실험예 2

[59] 상기 실시예 1, 실시예3, 비교예1의 정제 및 시판의약품인 엑셀론캡슐을 비글견에 투약하여 혈중 농도 분석 실험을 진행하였다. 시험에 사용한 비글견은 투약 전일부터 절식하여 공복한 후 아침에 평소 식이의 1/3을 급여한 후 실시예1과 실시예3 및 비교예1의 정제 1/2 (주석산리바스티그민으로써 9.6mg)과 엑셀론캡슐 (주석산리바스티그민으로써 4.8mg)을 각 6마리의 비글견에게 30ml의 물과 같이 경구 투여하였다. 비글견의 상완정맥에서 혈액을 채취하였고, heparinized culture tube에 넣은 후 원심분리(3000rpm, 10분)하여 혈장을 분리하여 LC/MS/MS를 이용하여 혈중 리바스티그민 농도를 분석하였다.

[60] [표3]

구분	실시예1	실시예3	비교예1	엑셀론캡슐
AUC	20423.7	18566.4	16712.8	8137.1
C _{max}	3254.8	4566.5	8850.6	4552.1
T _{max}	1.4	1.5	1.4	2.1
t _{1/2}	2.7	1.6	1.2	0.8

[61] 실험결과 총 주석산리바스티그민으로써 9.6mg을 복용한 실시예1과 실시예3의 경우 엑셀론캡슐(주석산리바스티그민 4.8mg)과 비교하여 AUC는 각각 약 2.5배, 2.3배로써 충분한 생체이용률을 확보하였음에도 불구하고, 최고혈중농도(C_{max})는 엑셀론캡슐에 비해 동등 또는 더 낮은 값을 나타내었다. 이에 반해 pH-의존성 과립을 함유하지 않은 비교예1의 경우 AUC는 엑셀론캡슐의 두배 가량 나타났으나, 최고혈중농도(C_{max})가 1.9배 정도로 나타나 초기 방출량을 제어하지 못하였음을 확인할 수 있었다.

청구범위

- [청구항 1] pH-의존성 지연방출상을 포함하는 1일 1회 용법의 리바스티그민 함유 서방출성 의약조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 pH-의존성 지연방출상은 pH5.0 이상에서 용해되는 성질을 갖는 고분자를 함유하며, 과립, 펠렛, 핵정 형태로 제조된 것을 특징으로 하는 의약조성물.
- [청구항 3] 제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 pH5.0 이상에서만 용해되는 성질을 갖는 고분자는 아크릴산계 공중합체, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트 및 이들의 혼합물로 구성된 그룹으로부터 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 의약조성물.
- [청구항 4] 제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 pH-의존성 지연방출상은 전체 리바스티그민 함량 중 25 내지 90 중량% 범위의 리바스티그민을 포함하는 것을 특징으로 하는 의약조성물.
- [청구항 5] 제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 pH-의존성 지연방출상에 추가로 pH-비의존성 서방화기제를 포함하는 것을 특징으로 하는 의약조성물.
- [청구항 6] 제1항에 있어서, pH-의존성 지연방출상과 함께 또는 분리된 형태의 pH-비의존성 서방출상이 포함된 것을 특징으로 하는 의약조성물.
- [청구항 7] 제6항에 있어서, pH-비의존성 서방출상은 매트릭스, 과립, 펠렛의 형태로 포함된 것을 특징으로 하는 의약조성물.
- [청구항 8] 제6항에 있어서, pH-비의존성 서방출상은 전체 리바스티그민 함량 중 10 내지 75 중량% 범위의 리바스티그민을 포함하는 것을 특징으로 하는 의약조성물.
- [청구항 9] 제1항에 있어서, 상기 의약조성물은 리바스티그민이 용출 초기 120분내 전체 함량의 10중량% 이상 40 중량% 미만, 6시간 내 40중량% 이상 70 중량% 미만, 그리고 12시간 내 70중량% 이상으로 용출되는 것을 특징으로 하는 의약조성물.