



등록특허 10-2209420



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년01월29일

(11) 등록번호 10-2209420

(24) 등록일자 2021년01월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/27 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/205 (2013.01)

A61K 31/27 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-0026938

(22) 출원일자 2019년03월08일

심사청구일자 2019년03월08일

(65) 공개번호 10-2020-0107586

(43) 공개일자 2020년09월16일

(56) 선행기술조사문헌

KR1020160127405 A*

(뒷면에 계속)

(73) 특허권자

에이치엘비제약 주식회사

경기도 남양주시 경강로 27 (일패동)

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

황성주

서울특별시 강남구 자곡로 260, 강남한양수자인아파트 419동 302호

성종혁

경기도 성남시 분당구 서판교로 73, 1005동 102호
(뒷면에 계속)

(74) 대리인

조영신

전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 광희찬

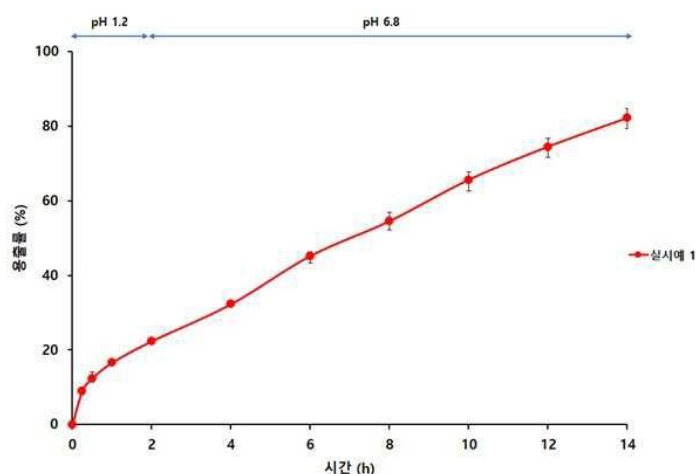
(54) 발명의 명칭 리바스티그민의 일정한(0-차) 방출형 경구용 서방성 정제 조성물

(57) 요약

본 발명에는 일정한 방출 프로파일을 가져서 약물의 최고혈중농도(C_{max})를 낮춤으로써 구역질 및 구토와 같은 부작용을 최소화하면서 14시간 이상 혈액 중에 유효약물농도가 유지되게 하고, 1일 1회 경구 복용으로 복용순응도가 현저히 개선된 리바스티그민의 경구용 서방성 정제 조성물이 개시되어 있다.

본 발명에 따른 정제 조성물은 직접타정법, 건식과립법 또는 습식(과립)압축법 등의 단순한 제조방법으로 제조될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/2009 (2013.01)

A61K 9/2054 (2013.01)

(72) 발명자

김준희

서울특별시 성동구 무학로 50, 청계벽산아파트 10
1동 303호

이수현

울산광역시 동구 봉수로 370, 현대홈타운아파트
107동 505호

주예찬

경기도 부천시 양지로 234-38, 옥길센트럴힐 506동
102호

현상민

제주특별자치도 서귀포시 남원읍 하례중앙로
108-12

선보경

서울특별시 서초구 현릉로8길 45, 202동 1001호

김완주

서울특별시 중구 소공로 46, 쌍용남산플래티늄 A동
1103호

김미정

경기도 남양주시 천마산로 65, 호평파라곤아파트
110동 1702호

김은지

경기도 성남시 중원구 시민로66번길 21, 중앙동힐
스테이트1차 106동 504호

(56) 선행기술조사문헌

KR1020140052540 A

KR1020180006116 A

KR1020040029373 A

KR1020090131256 A

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

리바스티그민, 친수성 고분자, 카라기난 및 소성부가제를 포함하는 리바스티그민의 일정한 방출형 경구용 서방성 정제 조성물로,

친수성 고분자와 카라기난의 중량의 합이 57 ~ 86 중량% 및 소성부가제가 2~3 중량%로 포함되고,

친수성 고분자와 카라기난의 중량비는 1:1 내지 3:1이고,

상기 정제 조성물은 용출 개시 2시간까지 리바스티그민 총 중량의 10 ~ 25%, 4시간까지 30 ~ 40%, 6시간까지 40 ~ 60%, 10시간까지 60 ~ 75%, 14시간까지 80% 이상 용출되고,

상기 친수성 고분자는 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 히드록시에틸셀룰로오스(HEC), 히드록시프로필셀룰로오스(HPC) 및 카르복시메틸셀룰로오스(CMC)로 이루어진 군에서 선택되는 1종이고,

상기 소성부가제는 경질무수규산, 산화마그네슘 및 산화아연으로 이루어진 군에서 선택되는 1종이고,

상기 카라기난은 람다-카라기난인 것인 정제 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 친수성 고분자는 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC)인 것인 리바스티그민의 일정한 방출형 경구용 서방성 정제 조성물.

청구항 4

삭제

청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 소성부가제는 경질무수규산인 것인 리바스티그민의 일정한 방출형 경구용 서방성 정제 조성물.

청구항 6

삭제

청구항 7

제 1항에 있어서, 친수성 고분자와 카라기난의 중량비는 1:1인 것인 리바스티그민의 일정한 방출형 경구용 서방성 정제 조성물.

청구항 8

제 1항에 있어서, 상기 리바스티그민은 4.8 내지 19.2 mg으로 포함되는 것인 리바스티그민의 일정한 방출형 경구용 서방성 정제 조성물.

청구항 9

제 1항에 있어서, 상기 리바스티그민은 리바스티그민 타르트레이트인 것인 리바스티그민의 일정한 방출형 경구용 서방성 정제 조성물.

청구항 10

제 1항에 있어서, 상기 정제 조성물은 직접타정법, 건식과립법 및 습식과립압축법으로 구성되는 군에서 선택되는 어느 하나의 방법으로 제조되는 것인 리바스티그민의 일정한 방출형 경구용 서방성 정제 조성물.

청구항 11

제 1항에 있어서, 상기 정제 조성물은 1일 1회 복용하는 것인 리바스티그민의 일정한 방출형 경구용 서방성 정제 조성물.

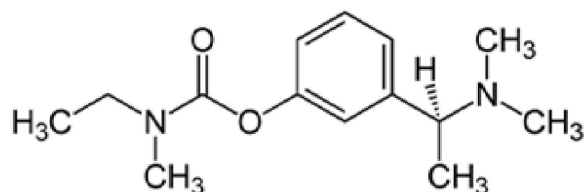
발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 리바스티그민의 일정한(0-차) 방출형 경구용 서방성 정제 조성물에 관한 것으로, 더 상세하게는 일정한 방출 프로파일을 가져서 약물의 최고혈중농도(C_{max})를 낮춤으로써 구역질 및 구토와 같은 부작용을 최소화하면서 14시간 이상 혈액 중에 유효약물농도가 유지되게 하고, 1일 1회 경구 복용으로 복약순응도가 현저히 개선된 리바스티그민의 경구용 서방성 정제 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 리바스티그민(Rivastigmine)은 하기 화학식의 구조를 갖는 (S)-N-에틸-3-[(1-디메틸아미노)에틸]-N-메틸페닐-카바메이트이다:



[0004]

[0005] 리바스티그민은 아세틸콜린 분해효소 억제제로써 경증에서 중증의 알츠하이머형 치매 또는 파킨슨병에 사용되는 약물이다. 이 약물은 신경전달물질인 아세틸콜린의 중추신경계로의 전달율을 개선하는 방식으로 증상을 개선한다.

[0006] 리바스티그민은 혈중 반감기가 약1~1.5 시간으로 짧기 때문에 서방성 제제로의 개발이 어려웠다. 현재 시판되고 있는 경구용 리바스티그민 제제는 기본 용법이 하루 두 번 복용하는 것이며, 매우 흔한 부작용으로 구역질 및 구토를 보이기 때문에 복약 순응도가 떨어진다. 게다가 치매 환자는 저조한 기억력으로 기본적인 복약 순응도가 낮기 때문에 일정한 방출 프로파일을 가져 부작용이 적고 복용 빈도수가 낮은 경구용 서방성 제제의 개발이 요구되어 왔다.

[0007] 통상의 서방성 제제화 기술에서는 수용성 고분자 매트릭스 시스템을 이용하여 왔다. 그러나 리바스티그민과 같이 높은 수용해도를 갖는 약물은 수용성 고분자 매트릭스 시스템을 이용할 경우에 초기 방출 양을 제어하기 어렵고 최종 약물이 소화관에 머무르는 약 14시간에 이르기까지 약물의 방출도 또한 일정하지 않았다.

[0008] 공개특허 10-2016-0127405호에 리바스티그민 함유 서방출 의약조성물이 개시되어 있는데, 약물층에 에틸셀룰로스 수분산액(Surelease) 코팅층과 pH-의존성 폴리머 코팅층으로 구성되는 pH-의존성 지연방출 구형 과립물을 제조하고, 약물을 함유하는 서방출상의 건식과립물을 제조한 후, 다시 이들을 혼합하여 타정하여 제조되는 정제

조성물을 제시하고 있으나, 그 제조 과정이 복잡하고 특별한 장비가 요구되는 문제점이 있고, 일정한 방출형 프로파일을 보이지 않는 단순 서방성 제제이다.

[0009] 따라서 일정한 방출형 프로파일을 가지면서도 단순한 제조방법으로 제조될 수 있어 실제 공정에 쉽게 적용될 수 있는, 리바스티그민의 1일 1회 복용 경구용 서방성 조성물의 개발이 절실히 요구되고 있는 실정이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 이에 본 발명자들은 리바스티그민의 경구용 서방성 제제를 개발하기 위해 연구를 지속한 결과, 친수성 고분자(히드록시프로필메틸셀룰로오스) 및 카라기난을 특정 비율로 혼합하고 소성부가제를 함께 사용함으로써, 일정한(0-차) 방출 프로파일을 갖고 복용 순응도가 현저히 개선된 리바스티그민의 경구용 정제를 간단한 방법으로 제조할 수 있다는 것을 개발하고 본 발명을 완성하게 되었다.

[0012] 따라서 본 발명의 목적은 일정한 방출 프로파일을 가져서 14시간 이상 혈액 중에 유효약물농도가 유지되게 하는 1일 1회 복용법의 리바스티그민의 경구용 서방성 정제 조성물을 제공하는 것이다.

[0013] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 리바스티그민의 경구용 서방성 정제 조성물을 사용하여 알츠하이머형 치매 또는 파킨슨병을 치료하는 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0015] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 리바스티그민, 친수성 고분자, 카라기난, 및 소성부가제를 포함하는 리바스티그민의 일정한(0-차) 방출형 경구용 서방성 정제 조성물을 제공한다.

[0016] 본 발명에서 '리바스티그민'은 유리 염기로 존재할 수 있지만, 산부가염, 수화물, 용매화물 등의 유도체로도 존재할 수 있다. 달리 언급이 없으면, 상기 유도체들은 '리바스티그민' 표기에 포함될 것이다. 바람직한 리바스티그민의 산부가염은 리바스티그민 타르테이트(rivastigmine tartrate)이다.

[0017] 본 발명의 정제 조성물에서 리바스티그민은 4.8 ~ 19.2 mg으로 포함될 수 있다. 리바스티그민의 함량은 질환의 경증 또는 중증도에 따라서 상기 범위내에서 적절하게 포함될 수 있다.

[0018] 리바스티그민은 넓은 부위의 소장 및 대장에서 빠르고 고르게 흡수된다는 특이한 약동학적 특성을 가지고 있어서, 약물이 일정하고 서서히 방출되도록 제형화되면 복용 후 배출될 때까지 지속적으로 흡수되어 약효를 나타낼 수 있다.

[0019] 본 발명에서 '서방성'이란 약물을 약효가 장시간에 걸쳐 작용할 수 있도록 장시간에 걸쳐 약물이 방출되는 것을 의미한다.

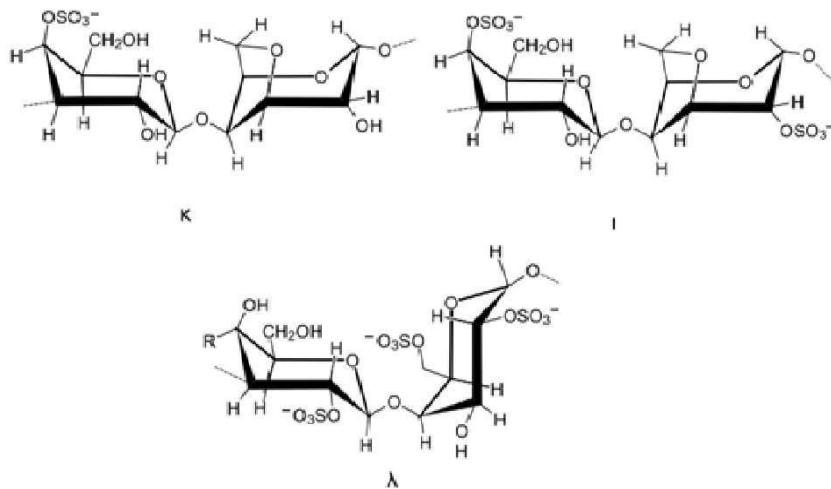
[0020] 본 발명에서 '일정한 방출형' 또는 '0-차 방출형'이란 약물(리바스티그민)이 14시간 이상에 걸쳐서 일정한 방출 속도로 방출되는 것을 의미하는 것으로, 시간에 따른 약물 누적용출률 그래프에서 직선 형태를 나타낸다. 바람직하게는 복용후 용출 개시 2시간까지 약물 총 중량의 10 ~ 25%, 4시간까지 30 ~ 40%, 6시간까지 40 ~ 60%, 10시간까지 60 ~ 75%, 14시간까지 80% 이상이 방출되는 것을 의미한다. 가장 바람직하게는 복용 후 용출 개시 2시간까지 약물 총 중량의 14 ~ 25%, 4시간까지 30 ~ 38%, 6시간까지 45 ~ 55%, 10시간까지 65 ~ 75%, 14시간까지 80% 이상이 방출되는 것을 의미한다.

[0021] 일정한(0-차) 방출형 서방성 제제는 일정 속도로 약물 방출이 유지되면서 연장된 기간 이상 방출속도가 실질적으로 일정하게 유지된다. 따라서 초기에 혈장 약물 농도가 비교적 높은 피크가 되는 것을 방지할 수 있기 때문에 부작용을 최소화하고 장기 치료 기간동안 약물의 일정한 유효성을 달성하게 한다. 또한 시간에 따른 약물의 투여(복용) 횟수가 줄어들어 복용 순응도도 개선될 수 있다.

[0022] 본 발명에서 '친수성 고분자'는 서방출성을 지니고 점도가 4,000 내지 100,000cps 이하인 친수성 고분자로서, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 히드록시에틸셀룰로오스(HEC), 히드록시프로필셀룰로오스(HPC), 카르복시메틸셀룰로오스(CMC) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상이 사용될 수 있다. 가장 바람직하게는 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 사용한다.

[0023] 본 발명에서 '카라기난'은 홍조류 유래의 분자량 100,000 내지 500,000의 선형 황산화 다당류로, 하기와 같은

단위 구조를 가지며, 단위 구조 중에 황산기(OSO_3^-)의 함량에 따라서 카파(k)-카라기난, 이오타(i)-카라기난, 람다(λ)-카라기난으로 나눌 수 있다.



- [0024]
- [0025] 본 발명에서 상기 3가지 형태의 카라기난을 각각 또는 혼합하여 사용가능하며, 바람직하게는 람다-카라기난을 사용한다.
- [0026] 본 발명의 정제 조성물에서 카라기난이 포함되지 않으면 리바스티그민의 초기 방출이 제대로 억제되지 못하고, 친수성 고분자가 포함되지 않으면 2시간 이후 리바스티그민의 급속한 방출이 나타났다 (비교예 1~4).
- [0027] 본 발명의 정제 조성물에서, 친수성 고분자와 카라기난의 혼합 중량비는 1:1 내지 3:1이 바람직하며, 친수성 고분자와 카라기난의 중량의 합은 57 ~ 86 중량%가 바람직하다. 가장 바람직하게는 친수성 고분자와 카라기난의 혼합 중량비는 1:1이다.
- [0028] 놀랍게도 친수성 고분자와 카라기난이 상기와 같은 중량비와 중량의 합으로 포함될 때, 본 발명의 정제 조성물은 복용 후 14시간에 이르기까지 일정한 방출 프로파일(직선형)을 나타냈다 (실시에 1~4). 이와 같은 현저한 효과는 친수성 고분자와 카라기난이 상기와 같은 중량비와 중량의 합으로 포함될 때, 친수성 고분자의 서방출성, 카라기난의 팽윤성과 리바스티그민에 존재하는 메틸기와 카라기난에 존재하는 황산기 간의 이온성 상호작용 등이 복합적으로 작용하는 것에 기인하는 것으로 보인다.
- [0029] 친수성 고분자와 카라기난의 혼합 중량비가 상기 범위를 벗어나거나 또는 친수성 고분자와 카라기난의 중량의 합이 상기 범위를 벗어나면 일정한 방출 프로파일(직선형)을 나타내지 못했다 (비교예 5~7).
- [0030] 본 발명의 정제 조성물은 소성부가제를 2~3 중량%로 포함한다. 소성부가제는 카라기난과 같이 분자량이 큰 고분자가 고 함량으로 포함될 때 바인더 작용을 하여 성형성을 증진시켜 높은 경도의 정제 형성을 용이하게 함으로써, 정제 조성물의 서방출성을 높여주어 보다 더 일정한 약물의 방출 프로파일을 갖게 한다 (표 6, 도 6). 본 발명에서 사용될 수 있는 소성부가제로는 실리카(경질무수규산), 산화마그네슘, 산화아연 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상이 사용될 수 있다. 가장 바람직하게는 실리카이다.
- [0031] 본 발명의 정제 조성물은 제제 시에 약제학 분야에서 통상적으로 사용되는 희석제(diluent), 활택제, 결합제(습식과립법으로 제조시) 등의 부형제들을 추가로 포함할 수 있다. 희석제로는 미결정셀룰로오스, 옥수수 전분, 유당, 만니톨, 소르비톨, 아라비노스, 크실리톨, 텍스트로스, 카르복시 메틸셀룰로오스 나트륨, 잔탄검 등을 열거할 수 있으며, 활택제로는 스테아린산마그네슘, 스테아린산, 경질무수규산, 탈크, 라우릴황산나트륨 등을 열거할 수 있으며, 결합제로는 폴리비닐피롤리돈 또는 그의 공중합체(예를 들어, 포비돈, 코포비돈(V64)), 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 아라비아고무 및 키토산의 에탄올 용액 또는 수용액 등을 열거할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며, 필요에 따라서 1종 이상을 선택하여 사용할 수 있다.
- [0032] 또한, 필요에 따라, 착색제, 감미제, 향미제, 보존제 등이 함유될 수 있다.
- [0033] 상기 부형제, 착색제, 감미제, 향미제, 보존제 등의 사용량은 목적에 따라서 적절하게 선택될 수 있다.

- [0034] 본 발명의 정제 조성물은 통상의 정제의 제조방법, 예를 들어 직접타정법, 건식과립법 또는 습식(과립)압축법에 의해 제조될 수 있다. 즉, 통상의 약제학적 부형제를 추가하여 직타를 위한 혼합물이나, 습식과립 또는 건식과립 등의 공정을 통한 과립물을 제조한 후 압축하여 정제로 제조될 수 있다.
- [0035] 본 발명에 따른 정제 조성물의 1정 평균중량은, 제한되는 것은 아니나, 200 ~ 400mg이며, 바람직하게는 350mg이다.
- [0036] 본 발명에 따른 정제 조성물은 1일 1회 경구복용으로 투약할 수 있다.
- [0037] 본 발명에 따른 정제 조성물은 패들법(용출 시간별 생체 내 위액과 장액에 유사한 환경에서 진행)으로 시험시, 시간에 따른 리바스티그민의 누적용출률 그래프에서 14시간에 걸쳐 직선형을 나타내어 일정한(0-차) 방출 프로파일을 가짐을 확인할 수 있었다 (시험예 1). 구체적으로는 용출 개시 2시간까지 리바스티그민 총 중량의 10 ~ 25%, 4시간까지 30 ~ 40%, 6시간까지 40 ~ 60%, 10시간까지 60 ~ 75%, 14시간까지 80% 이상 용출되었다 (표 1, 도 1 ~ 도 3).
- [0038] 따라서 본 발명에 따른 정제 조성물은 일정한(0-차) 방출 프로파일을 가져서 1일 1회 경구 복용시, 14시간 이상 혈액 중에 유효약물농도가 유지되게 하여 약효를 달성하면서도 약물의 최고혈중농도(C_{max})도 낮추는 효과를 도출하여 구역질 및 구토와 같은 부작용을 최소화할 수 있다.
- [0039] 본 발명의 또 다른 목적에 따라서, 본 발명에 따른 정제 조성물을 개체에 1일 1회 경구 투여하는 단계를 포함하는 알츠하이머형 치매 또는 파킨슨병을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0040] 본 발명에서 '개체'는 상기 질환의 치료를 필요로 하는 대상을 의미하고, 보다 구체적으로는 인간 또는 비-인간인 영장류, 포유류 등을 의미한다.

발명의 효과

- [0042] 본 발명에 따른 정제 조성물은 용출 14시간에 이르기까지 리바스티그민의 일정한(0-차) 방출 프로파일을 가져서 알츠하이머형 치매 또는 파킨슨병 치료를 위한 1일 1회 용법의 경구용 제제로서 유용하다.
- [0043] 또한 본 발명에 따른 경구용 서방성 정제 조성물은 리바스티그민의 일정한(0-차) 방출 프로파일을 가져서 14시간 이상 혈액 중에 유효약물농도가 유지되게 하여 약효를 달성하면서도 리바스티그민의 최고혈중농도(C_{max})도 낮추게 되어 구역질 및 구토와 같은 부작용을 최소화할 수 있다.
- [0044] 리바스티그민은 인간의 소장과 대장에서 빠르고 고르게 흡수되는 특성을 가지므로, 일정한 방출 프로파일을 갖는 본 발명에 따른 경구용 서방성 정제 조성물은 복용 후 인체의 소화관을 통과하는 14시간 동안 일정하게 방출되고 지속적으로 흡수되어 약효를 유지할 수 있다.
- [0045] 상기와 같은 본 발명에 따른 정제 조성물의 특징으로 인하여 알츠하이머형 치매 또는 파킨슨병 환자의 복용 편의성 및 환자 순응도가 현저히 증진된다.
- [0046] 또한 본 발명에 따른 정제 조성물은 직접타정법, 건식과립법 또는 습식(과립)압축법 등의 단순한 제조방법으로 제조될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0048] 도 1은 본 발명에 따른 경구용 서방성 정제 조성물의 용출 양상이 일정한(0-차) 방출 프로파일을 나타냄을 보여주는 그래프이다.
- 도 2는 실시예 1~3의 정제 조성물의 24시간 동안 시간에 따른 누적용출률을 나타낸 그래프이다.
- 도 3은 실시예 4의 정제 조성물의 24시간 동안 시간에 따른 누적용출률을 나타낸 그래프이다.
- 도 4는 비교예 1~4의 정제 조성물의 24시간 동안 시간에 따른 누적용출률을 나타낸 그래프이다.
- 도 5는 비교예 5~7의 정제 조성물의 24시간 동안 시간에 따른 누적용출률을 나타낸 그래프이다.
- 도 6은 실시예 1과 비교하여, 비교예 8 정제 조성물의 24시간 동안 시간에 따른 누적용출률을 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0049] 다음의 실시예들에 의해 본 발명이 더 상세히 설명된다. 이들 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것이며, 본 발명의 범위가 이들에 의해 제한되어서는 안된다.

[0051] 제조예 1: 본 발명에 따른 정제 조성물 건식 제조

[0052] 1정당 하기 표 1과 같은 조성으로 구성되도록 직접타정법에 의해 실시예 1 ~ 3의 정제 조성물을 제조하였다.

[0053] 구체적으로는 실시예 1의 경우, 리바스티그민 타르트레이트 1.92 g와 람다-카라기난(Viscarin® GP 109) 10 g을 혼합한 후 50 메쉬 체로 사과하였다. 그리고 나서 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2208 (Metolose® 90SH-100000SR) 10 g, 미결정셀룰로오스(Pharmacel® 102) 12.03g를 혼합하고, 실리카 (Syloid® 244 FP) 0.7 g과 마그네슘 스테아레이트 0.35 g을 추가 혼합한 후 압축 타정기를 이용하여 1정당 중량이 350mg이 되도록 타정하여 100정의 정제를 제조하였다.

[0054] 실시예 2의 경우는 람다-카라기난(Viscarin® GP 109) 15 g, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2208 (Metolose® 90SH-100000SR) 15 g, 미결정셀룰로오스 (Pharmacel® 102) 2.03g으로 이들 혼합량만을 다르게 하고, 실시예 3의 경우는 람다-카라기난 (Viscarin® GP 109) 5 g, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2208 (Metolose® 90SH-100000SR) 15 g, 미결정셀룰로오스(Pharmacel® 102) 12.03g으로 이들의 혼합량만을 다르게 하고, 나머지 성분들은 실시예 1과 동일하게 하고 동일한 방식으로 100정씩 제조하였다.

[0055] 실시예 1-3의 정제 조성물은 1정당 리바스티그민타르트레이트가 19.2mg이 함유된다.

표 1

[0056]

1정당 조성 (함량단위 mg)				
성분	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4
리바스티그민타르트레이트	19.2	19.2	19.2	19.2
람다-카라기난	100	150	50	100
히드록시프로필메틸셀룰로오스	100	150	150	100
미결정셀룰로오스	120.3	20.3	120.3	113.3
실리카(경질무수규산)	7	7	7	7
마그네슘스테아레이트	3.5	3.5	3.5	3.5
폴리비닐피롤리돈(결합제)	-	-	-	7
총합	350	350	350	350

[0058] 제조예 2: 본 발명에 따른 정제 조성물의 습식 제조

[0059] 1정당 상기 표 1의 실시예 4와 같은 조성으로 구성되도록, 결합제로 폴리비닐피롤리돈 K-30 에탄올 용액을 사용하여 습식(과립)압착법으로 정제 조성물을 제조하였다.

[0060] 구체적으로는 리바스티그민 타르트레이트 1.92 g와 람다-카라기난(Viscarin® GP 109) 10 g을 혼합한 후 50 메쉬 체로 사과하였다. 5% (w/w) 폴리비닐피롤리돈 K-30 에탄올 용액을 첨가하여 분말을 연합한 후 14 메쉬 체로 사과한 후 건조하여 습식 과립을 제조하였다. 제조된 습식 과립물에 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2208 (Metolose® 90SH-100000SR) 10 g, 미결정셀룰로오스(Pharmacel® 102) 11.33g를 혼합하고, 실리카 (Syloid® 244 FP) 0.7 g과 마그네슘 스테아레이트 0.35 g을 추가 혼합한 후 압축 타정기를 이용하여 1정당 중량이 350mg이 되도록 타정하여 100정의 정제를 제조하였다.

[0062] 시험예 1: 용출 시험

[0063] 상기 제조예 1 및 2에서 제조된 실시예 1~4 정제의 용출 시험을 생체내 위액과 장액과 유사한 환경에서 진행하였다.

[0064] 구체적으로는, 실시예 1~4의 각각의 1정에 대하여 용출 시작부터 2시간까지는 37℃, 0.1N HCl 750mL 용출액(pH 1.2)에서 그리고 2시간째에 0.25M 삼염기인산염 완충액 250mL를 추가하여 2시간 후부터는 중성의 pH로 변경된 용출액(pH 6.8)에서 50rpm의 회전 조건의 패들법으로 24시간 동안 용출시험을 진행하였다.

[0065] 용출시험 시작 후 15분, 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 14시간 및 24시간째에 용출액을 채취하여 0.45μm 멤브레인필터로 여과한 액을 아래의 조건으로 고성능액체크로마토그래피를 사용해 리바

스티그민의 함량을 분석한 후, 각 시간별 리바스티그민 누적용출률을 구하여 표 2 및 도 1 ~ 도 3에 나타냈다:

- [0066] 측정 파장 : 217nm
- [0067] 칼럼 : C18, 4.6×250mm
- [0068] 온도 : 5℃
- [0069] 이동상 : 20mM 인산칼륨완충액 (pH 3) : 아세토니트릴 = 70 : 30
- [0070] 유속 : 1.0 mL/min
- [0071] 시료 주입량 : 20 μ l

표 2

[0072]

리바스티그민의 누적 용출률 (%)												
시간(분)	0	15	30	60	120	240	360	480	600	720	840	1440
실시예 1	0	8.9	12.4	16.6	22.3	32.3	45.2	54.6	65.7	74.5	82.2	97.8
실시예 2	0	2.9	5.9	10.3	14.8	34.6	46.3	57.7	66.5	77.5	84.0	92.1
실시예 3	0	5.3	9.4	14.6	19.5	32.7	51.9	67.1	74.9	84.7	88.2	89.8
실시예 4	0	5.6	9.4	15.3	24.7	36.7	51.3	62.7	72.3	84.2	90.8	96.0

- [0073] 도 1~3에 도시된 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 1~4의 정제는 모두 14시간에 이르기까지 일정한 방출 프로파일(직선형) 즉, 용출 개시 2시간까지 리바스티그민 총 중량의 10 ~ 25%, 4시간까지 30 ~ 40%, 6시간까지 40 ~ 60%, 10시간까지 60 ~ 75%, 14시간까지 80% 이상의 용출 양상을 나타냈다.

- [0074] 실시예 1 및 실시예 2는 히드록시프로필메틸셀룰로오스와 람다-카라기난을 1:1 중량비(각각 100mg/100mg, 150mg/150mg)로 함유한 정제 조성물로서 가장 직선형 용출양상 즉, 가장 일정한 방출속도를 보였다. 히드록시프로필메틸셀룰로오스의 서방출화 작용과 함께 람다-카라기난 및 실리카의 약물의 초기방출을 억제 작용이 시너지 효과를 발휘하여 상기와 같은 0-차 방출 프로파일이 나타난 것으로 보인다.

- [0075] 실시예 3은 히드록시프로필메틸셀룰로오스와 람다-카라기난의 중량비가 3:1 중량비(150mg/50mg)인 정제 조성물이며, 실시예 4는 습식(과립)압착법으로 제조된 히드록시프로필메틸셀룰로오스와 람다-카라기난의 중량비가 1:1 (100mg/100mg)인 정제 조성물로서, 0-차 방출 프로파일 기준인 리바스티그민 총 중량의 10 ~ 25%, 4시간까지 30 ~ 40%, 6시간까지 40 ~ 60%, 10시간까지 60 ~ 75%, 14시간까지 80% 이상의 용출 양상을 만족했다.

- [0076] 리바스티그민은 인간의 십이지장뿐만 아니라 회장, 공장, 상행 결장에서 빠르고 고르게 흡수된다고 알려져 있는 바(J Clin Pharmacol, 2004), 일정한 방출 프로파일을 갖는 실시예 1~4의 정제는 복용 후 인체의 소화관을 통과 하는 14시간 동안 일정하게 방출되고 지속적으로 흡수되어 약효를 나타낼 수 있다.

- [0078] **제조예 3: 비교예 1~8의 정제 조성물 제조**

- [0079] 비교를 위하여, 1정당 하기 표 3 및 표 4와 같은 조성으로 구성되도록 하는 것을 제외하고는, 직접타정법에 의해 제조예 1과 동일한 방식으로 비교예 1 ~ 8의 정제 조성물을 각각 100정씩 제조하였다.

- [0080] 구체적으로는 비교예 1 및 2의 정제 조성물 (람다-카라기난이 포함되지 않음)은 리바스티그민타르테이트 1.92 g, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2208 (Metolose® 90SH-100000SR) 10 g 또는 20 g, 미결정셀룰로오스 (Pharmacel® 102) 22.03 g 또는 12.03 g, 실리카(Syloid® 244 FP) 0.7g, 마그네슘스테아레이트 0.35g을 혼합한 후 1정당 중량이 350mg이 되도록 타정하여 100정씩 제조하였으며, 1정당 리바스티그민타르테이트가 19.2mg이 함유된다.

- [0081] 비교예 3 및 4의 정제 조성물 (히드록시프로필메틸셀룰로오스가 포함되지 않음)은 리바스티그민타르테이트 1.92g과 람다-카라기난(Viscarin® GP 109) 10 g 또는 20 g, 미결정셀룰로오스 (Pharmacel® 102) 22.03 또는 12.03g, 경질무수규산 0.7g, 마그네슘스테아레이트 0.35g을 혼합한 후 1 정당 중량이 350mg이 되도록 타정하여 100정씩 제조하였으며, 1 정당 리바스티그민타르테이트으로써 19.2mg이 함유된다.

- [0082] 비교예 8의 정제 조성물 (실리카가 포함되지 않음)은 리바스티그민타르테이트 1.92 g, 람다-카라기난 (Viscarin® GP 109) 10 g, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2208 (Metolose® 90SH-100000SR) 10 g, 미결정셀룰로오스(Pharmacel® 102) 12.73g, 마그네슘스테아레이트 0.35g을 혼합한 후 1정당 중량이 350mg이 되도록 타정

하여 100정씩 제조하였으며, 1정당 리바스티그민타르테이트가 19.2mg이 함유된다.

표 3

[0083]

1정당 조성 (함량단위 mg)					
성분	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4	비교예 8
리바스티그민타르테이트	19.2	19.2	19.2	19.2	19.2
람다-카라기난	-	-	100	200	100
히드록시프로필메틸셀룰로오스	100	200	-	-	100
미결정셀룰로오스	220.3	120.3	220.3	120.3	127.3
실리카(경질무수규산)	7	7	7	7	-
마그네슘스테아레이트	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
총합	350	350	350	350	250

[0084]

비교예 5 ~ 7의 정제 조성물은 1정당 표 4와 같은 조성으로 구성되도록 하는 것을 제외하고는, 직접타정법에 의해 제조예 1과 동일한 방식으로 비교예 5 ~ 7의 정제 조성물을 각각 100정씩 제조하였다.

표 4

[0085]

1정당 조성 (함량단위 mg)			
성분	비교예 5	비교예 6	비교예 7
리바스티그민타르테이트	19.2	19.2	19.2
람다-카라기난	50	50	50
히드록시프로필메틸셀룰로오스	50	100	200
미결정셀룰로오스	220.3	170.3	70.3
실리카(경질무수규산)	7	7	7
마그네슘스테아레이트	3.5	3.5	3.5
총합	350	350	350

[0087]

시험예 2: 비교 용출 시험

[0088]

상기 제조예 3에서 제조된 비교예 1~7 정제의 용출 시험을, 시험예 1과 동일한 조건의 패들법으로 24시간 동안 용출시험을 진행하였고, 동일한 조건으로 고성능액체크로마토그래피를 사용해 리바스티그민의 함량을 분석한 후, 각 시간별 리바스티그민 누적용출률을 구하여 표 5, 도 4 및 도 5에 나타냈다.

표 5

[0089]

리바스티그민의 누적 용출률 (%)												
시간(분)	0	15	30	60	120	240	360	480	600	720	840	1440
비교예 1	0	11.5	17.1	24.4	35.5	49.5	59.9	65.5	71.0	77.2	80.5	93.7
비교예 2	0	8.6	13.5	19.2	28.9	41.1	49.6	56.4	61.8	68.9	74.5	87.6
비교예 3	0	6.0	12.0	23.4	48.4	74.9	87.5	89.1	91.4	92.6	93.3	96.2
비교예 4	0	4.4	7.4	14.9	32.1	59.5	83.9	95.6	100.1	101.5	99.9	99.8
비교예 5	0	5.9	11.2	17.9	24.4	52.5	63.4	72.0	77.2	86.9	91.4	91.3
비교예 6	0	8.4	11.8	17.5	27.0	40.8	53.7	62.7	70.6	76.9	82.6	96.6
비교예 7	0	8.4	11.3	16.0	24.2	36.5	47.0	56.6	65.0	70.6	76.2	94.9

[0090]

카라기난을 포함하지 않은 정제 조성물인 비교예 1 및 2는 히드록시프로필메틸셀룰로오스의 함량 의존적으로 14 시간 이상 서방성을 보이거나, 초기 방출이 제대로 억제되지 못하여 리바스티그민의 방출 속도가 일정하지 않아서 전체적인 용출 양상이 직선형이 되지 못하고 0-차 방출 프로파일 기준인 용출 개시 2시간까지 리바스티그민 총 중량의 10 ~ 25%, 4시간까지 30 ~ 40%, 6시간까지 40 ~ 60%, 10시간까지 60 ~ 75%, 14시간까지 80% 이상의 방출 양상을 만족하지 못하였다 (도 4).

[0091]

히드록시프로필메틸셀룰로오스를 함유하지 않은 정제 조성물인 비교예 3 및 4는 초기 방출은 억제가 되나, 용출 2시간 이후 급속한 방출이 나타나서 또한 리바스티그민의 일정한 방출 프로파일을 갖지 못하였다 (도 4).

[0092]

히드록시프로필메틸셀룰로오스와 카라기난의 중량의 합이 57 중량% 미만인 비교예 5 (100mg) 및 비교예 6

(150mg)의 정제 조성물도 리바스티그민의 방출 속도가 일정하지 않아서 전체적인 용출 양상이 직선형이 되지 못하였고, 0-차 방출 프로파일 기준인 용출 개시 2시간까지 리바스티그민 총 중량의 10 ~ 25%, 4시간까지 30 ~ 40%, 6시간까지 40 ~ 60%, 10시간까지 60 ~ 75%, 14시간까지 80% 이상의 방출 양상을 만족하지 못하였다 (도 5).

[0093] 히드록시프로필메틸셀룰로오스와 카라기난의 중량비가 4:1 (200mg/50mg) 인 비교예 7의 정제 조성물은 14시간까지 76.2% 용출을 보인바, 0-차 방출 프로파일 기준 (용출 개시 2시간까지 리바스티그민 총 중량의 10 ~ 25%, 4시간까지 30 ~ 40%, 6시간까지 40 ~ 60%, 10시간까지 60 ~ 75%, 14시간까지 80% 이상의 방출 양상)을 만족하지 못하였다 (도 5).

[0095] **시험예 3: 정제의 경도 및 용출 양상에 대한 소성부가제 작용 분석**

[0096] 소성부가제의 첨가에 따른 정제의 성형성과 용출 양상을 분석하기 위하여, 제조예 1에서 제조된 실시예 1의 정제와, 카라기난과 히드록시프로필메틸셀룰로오스는 동일한 함량을 포함하고 실리카만 포함하지 않은 제조예 3에서 제조된 비교예 8 정제의 성형성과 용출 양상을 비교하였다.

[0097] 제조시 실시예 1의 정제는 30kg의 높은 경도로 타정되었으나, 비교예 8의 정제는 16kg의 낮은 경도로만 타정되었다. 따라서 실리카가 정제의 성형성을 증진시켜 높은 경도의 정제 형성을 가능하게 함을 확인할 수 있다.

[0098] 비교예 8의 정제의 용출 시험을, 시험예 1과 동일한 조건의 패들법으로 24시간 동안 용출시험을 진행하였고, 동일한 조건으로 고성능액체크로마토그래피를 사용해 리바스티그민의 함량을 분석한 후, 각 시간별 리바스티그민 누적용출률을 구하여 실시예 1과 비교하여 표 6 및 도 6에 나타냈다.

표 6

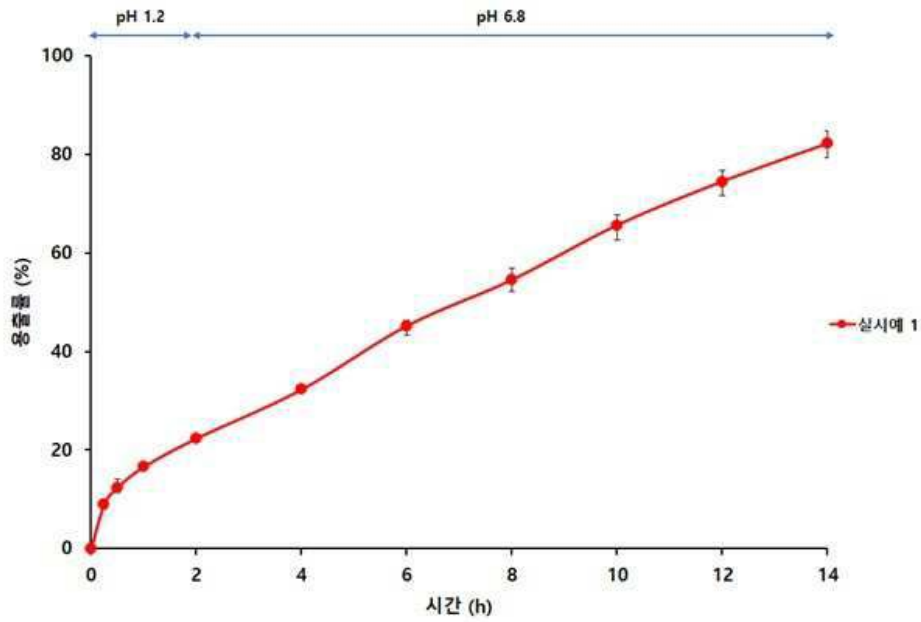
[0099]

리바스티그민의 누적 용출률 (%)												
시간(분)	0	15	30	60	120	240	360	480	600	720	840	1440
실시예 1	0	8.9	12.4	16.6	22.3	32.3	45.2	54.6	65.7	74.5	82.2	97.8
비교예 8	0	6.3	9.8	15.4	24.0	36.7	48.6	60.7	75.5	80.1	86.5	93.4

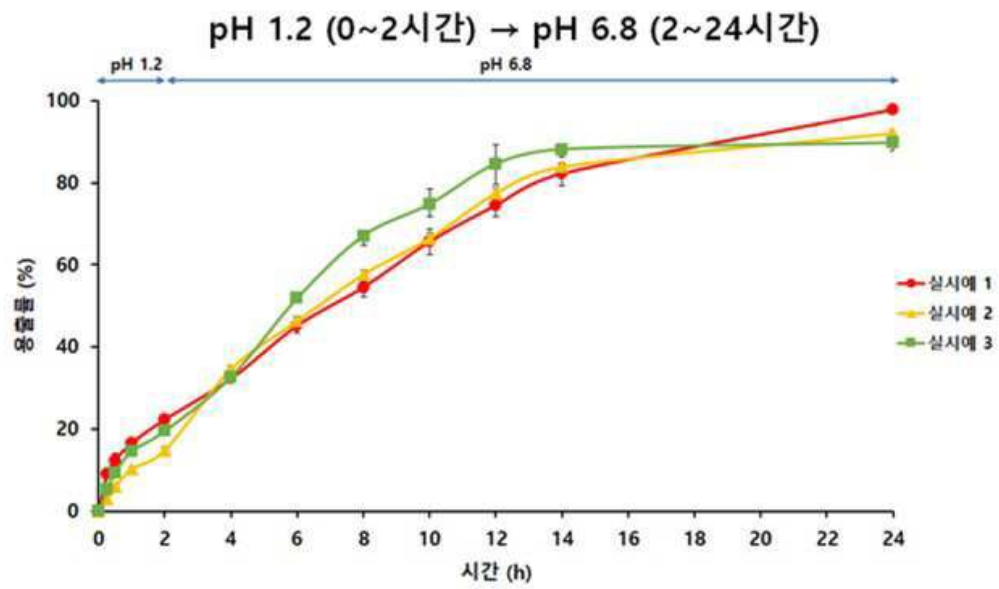
[0100] 상기 표 6 및 도 6에 나타낸 바와 같이, 실시예 1의 정제 조성에서 실리카만을 제외하여 구성된 비교예 8의 정제는 용출 2시간부터 리바스티그민의 용출이 커지기 시작하여 14시간에 이르기까지 용출제어가 되는 정도가 실시예 1에 비하여 상당히 저하됨을 확인할 수 있다. 따라서 실리카는 정제의 성형성에 영향을 미칠 뿐만 아니라, 정제 조성물의 서방출성을 높여주어 정제가 0차 방출 프로파일을 더 용이하게 갖게 함을 확인할 수 있다.

도면

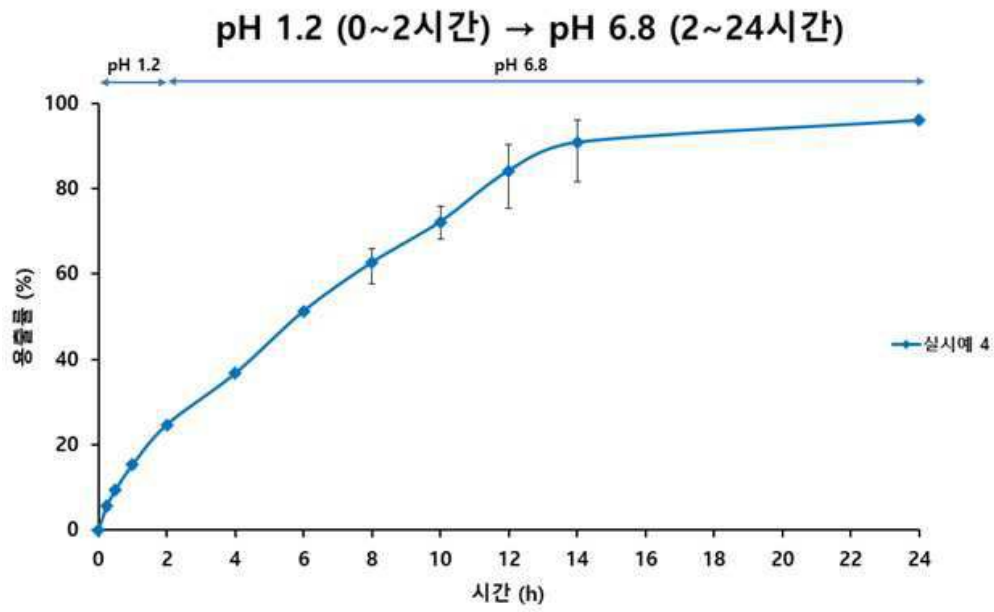
도면1



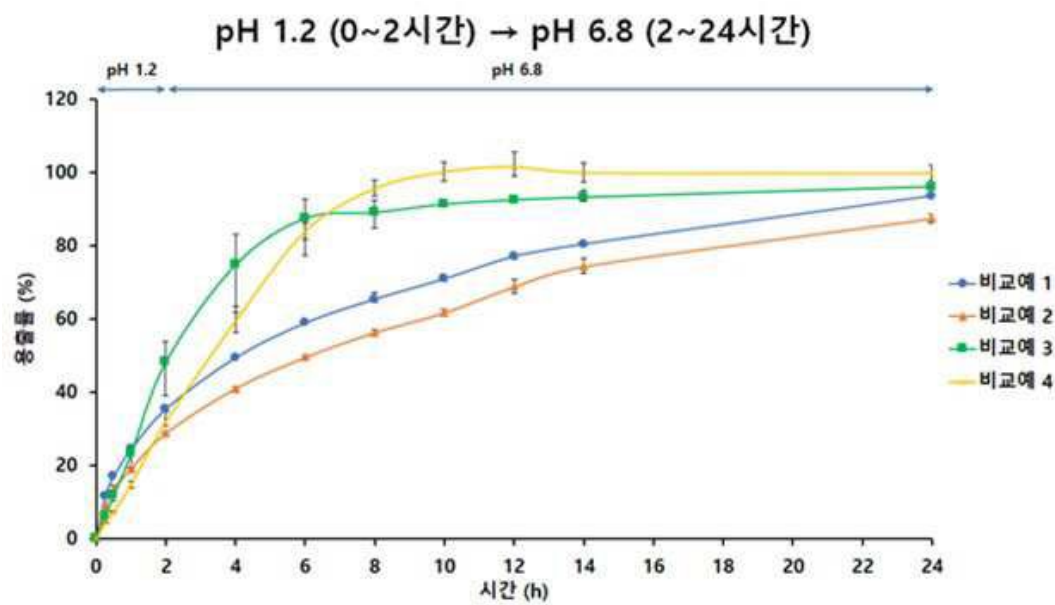
도면2



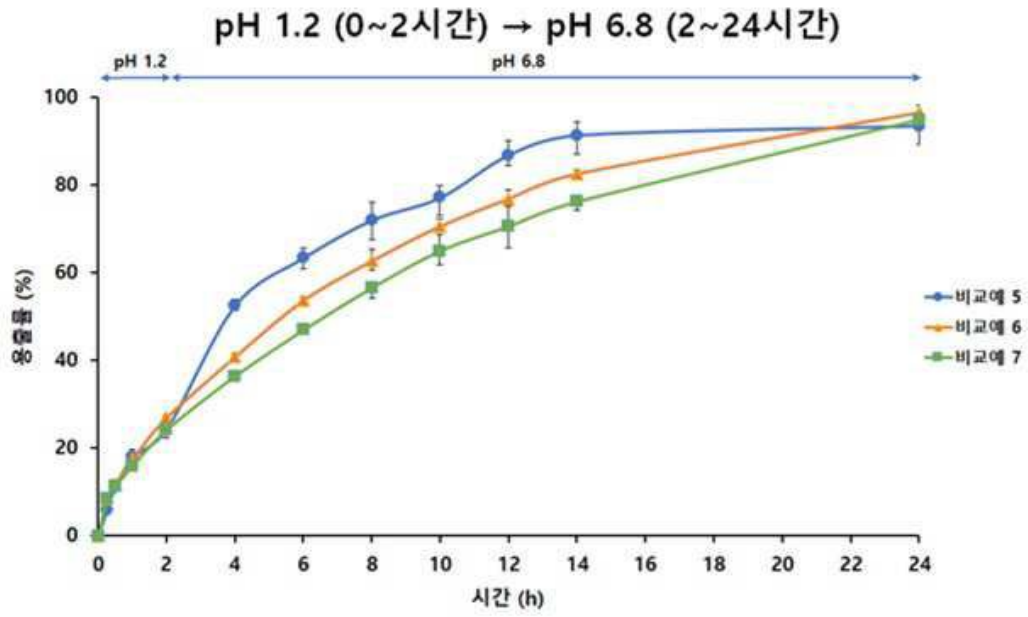
도면3



도면4



도면5



도면6

