



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년04월15일
 (11) 등록번호 10-1612762
 (24) 등록일자 2016년04월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 47/38 (2006.01) A61K 36/16 (2006.01)
 A61K 9/20 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2014-0152014
 (22) 출원일자 2014년11월04일
 심사청구일자 2015년01월12일
 (56) 선행기술조사문헌
 CN1698741 A*
 KR 1020130113734 A
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
 에스케이케미칼 주식회사
 경기도 성남시 분당구 판교로 310 (삼평동)
 (72) 발명자
 김관영
 경기도 용인시 기흥구 덕영대로2077번길 20, 201동 604호 (영덕동, 청현마을신일아파트)
 박준형
 서울특별시 송파구 백제고분로37가길 6, 202호 (석촌동, 써니빌)
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 제일특허법인

전체 청구항 수 : 총 13 항

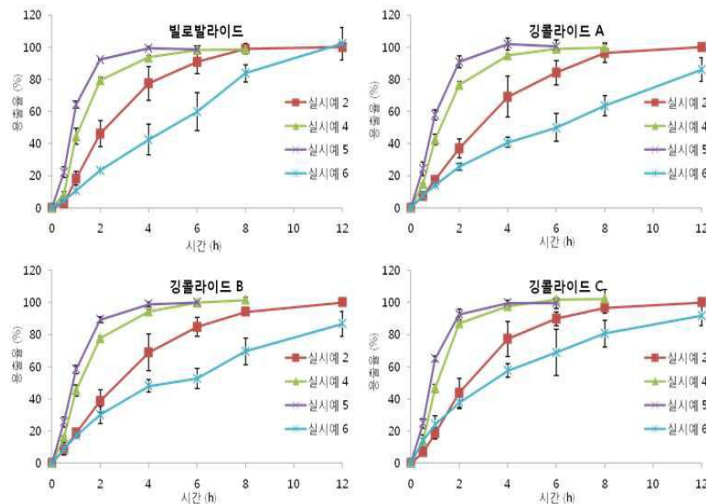
심사관 : 정의준

(54) 발명의 명칭 **친수성서방폴리머의 매트릭스를 이용한 은행잎 추출물의 약화조성물 및 이를 이용한 경구용 서방성 제제**

(57) 요약

본 발명은 은행잎 추출물 및 서방성 매트릭스 시스템을 포함하는 서방성 경구용 제제를 제공한다. 본 발명에 따른 은행잎 추출물의 경구용 서방성 제제는 제어 가능한 방출 속도에 의해 활성성분의 생체내 흡수 정도를 조절할 수 있는데, 인체에 투여하였을 때 위장관을 통과하면서 지연된 방출 속도에 의해 지속적인 흡수를 나타내고 PAF(platelet activating factor) 억제작용 및 항산화작용을 지속적으로 나타내어 1일 1회 복용으로 환자의 복용순응도가 향상됨과 동시에 높은 치료효과를 기대할 수 있다.

대표도 - 도2



(72) 발명자

류근호

서울특별시 관악구 성현로 80, 122동 2001호 (봉천동, 관악드림타운아파트)

신호철

경기도 성남시 분당구 분당로 190, 101동 801호 (분당동, 셋별마을라이프아파트)

황상욱

경기도 용인시 수지구 수지로 323, 104동 704호 (풍덕천동, 1지구동부아파트)

김훈택

서울특별시 서초구 잠원로 86, 338동 1111호 (잠원동, 신반포아파트)

곽용규

서울특별시 마포구 방울내로 57-6, 202호 (망원동)

명세서

청구범위

청구항 1

은행잎 추출물 및 실로스타졸을 함유하는 제제에 있어서, 친수성서방폴리머를 포함하는 지속방출성 매트릭스 시스템을 특징으로 하는 1일 1회 투여용 경구용 서방 제제.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 친수성서방폴리머는 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스 칼슘, 프로필렌글리콜 알지네이트, 폴리비닐 알코올, 포비돈, 카보머, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필-메틸셀룰로스 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 트리멜리테이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 말리에이트, 폴레에틸렌 옥사이드, 잔탄검, 크산탄 검 등으로 이루어진 군으로부터 1종 이상이 선택되는 것을 특징으로 하는 경구용 서방 제제.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 은행잎 추출물은 총 키크로플라본배당체(퀘르세틴배당체, 캄페롤배당체 및 이소람네틴배당체의 총량으로서)로서 22.0~27.0 중량%, 총 테르펜락톤(빌로발라이드, 킵콜라이드 A, 킵콜라이드 B 및 킵콜라이드 C의 총량으로서)은 5.4~12.0%를 함유하는 것을 특징으로 하는 경구용 서방 제제.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 은행잎 추출물 함유 제제는 은행잎 추출물을 120 mg 내지 240 mg을 포함하는 경구용 서방 제제.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 친수성서방폴리머는 전체 제제 중량의 1 내지 20 중량%로 포함되어 있는 것을 특징으로 하는 경구용 서방 제제.

청구항 6

제 2 항에 있어서, 친수성서방폴리머의 점도는 100 cps 내지 100,000 cps인 것을 특징으로 하는 경구용 서방 제제.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 친수성서방폴리머는 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스 중에서 1종 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 경구용 서방 제제.

청구항 8

은행잎 추출물 및 실로스타졸을 함유하는 제제에 있어서, 친수성서방폴리머로서 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 전체 제제 중량의 3 내지 10 중량%로 포함하며, 상기 히드록시프로필메틸셀룰로오스의 점도는 3,500 cps 내지 4,500 cps 인 것을 특징으로 하는 은행잎 추출물의 경구용 서방 제제.

청구항 9

은행잎 추출물 및 실로스타졸을 함유하는 제제에 있어서, 친수성서방폴리머로서 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 전체 제제 중량의 1 내지 10 중량%로 포함하며, 상기 히드록시프로필메틸셀룰로오스의 점도는 3,500 cps 내지 4,500 cps인 것을 특징으로 하는 은행잎 추출물의 경구용 서방 제제.

청구항 10

은행잎 추출물 및 실로스타졸을 함유하는 제제에 있어서, 친수성서방폴리머로서 히드록시프로필메틸셀룰로오스

를 전체 제제 중량의 3 내지 10 중량%로 포함하며, 상기 히드록시프로필메틸셀룰로오스의 점도는 100 cps 내지 4,500 cps인 것을 특징으로 하는 은행잎 추출물의 경구용 서방 제제.

청구항 11

삭제

청구항 12

은행잎 추출물 및 실로스타졸을 함유하는 제제에 있어서, 친수성서방출폴리머를 포함하는 지속방출성 매트릭스 시스템을 특징으로 하는 하기의 특징을 갖는 1일 1회 투여용 경구용 서방 제제:

총 테르펜락톤 및 실로스타졸의 방출이 37.0°C±0.5°C에서, 용해 시험 장치 II(75 rpm, Paddle)에서 용출액 조건(테르펜락톤: 900 ml 정제수, 실로스타졸: 900 ml 정제수 + 0.5% 라우릴황산나트륨)에서 측정된 하기와 같은 용해율 프로파일을 갖는 것을 특징으로 함: 0.5 시간에 30% 미만, 2시간에 80% 미만, 8시간에 90% 이상.

청구항 13

은행잎 추출물 및 실로스타졸을 함유하는 제제에 있어서, 친수성서방출폴리머를 포함하는 지속방출성 매트릭스 시스템을 특징으로 하는 하기의 특징을 갖는 1일 1회 투여용 경구용 서방 제제:

총 테르펜락톤의 방출이 37.0°C±0.5°C에서, 용해 시험 장치 II(75 rpm, Paddle, 900 ml 정제수)으로 측정된 하기와 같은 용해율 프로파일을 갖는 것을 특징으로 함: 0.5 시간에 30% 미만, 2 시간에 80% 미만, 8 시간에 90% 이상.

청구항 14

은행잎 추출물 및 실로스타졸을 함유하는 제제에 있어서, 친수성서방출폴리머를 포함하는 지속방출성 매트릭스 시스템을 특징으로 하는 하기의 특징을 갖는 1일 1회 투여용 경구용 서방 제제:

총 테르펜락톤의 방출이 37.0°C±0.5°C에서, 용해 시험 장치 II(75 rpm, Paddle, 900 ml 정제수)으로 측정된 하기와 같은 용해율 프로파일을 갖는 것을 특징으로 함: 0.5 시간에 25% 미만, 2 시간에 35% 이상, 8시간에 80% 이상.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 서방성 매트릭스 약물전달시스템(Matrix-type sustained release drug delivery system)을 이용한 은행잎 추출물을 함유하는 약학조성물 및 이를 이용한 경구용 서방성 제제에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 은행잎 추출물은 이미 수세기 전부터 중국에서 기관지 천식과 기관지염 치료에 사용되어 왔으며, 독일과 프랑스를 비롯한 서구사회에서도 말초 혈액장애 및 뇌기능 부진증 환자에서 사용되어 좋은 임상 결과를 얻었다.

[0003] 은행잎 추출물은 퀘르세틴(quercetin), 캄페롤(kaempferol), 이소람네티닌(isorhamnetin)과 같은 플라본글리코시드를 함유하고 있어 항산화작용과 세포보호 작용이 보고되고 있으며, 빌로바다이드(Bilobadide), 징코라이드(ginkgolide) A, 징코라이드 B, 징코라이드 C, 징코라이드 J와 같은 테르펜락톤(terpenes, 헤테로사이드)을 함유하여 PAF(platelet activating factor) 및 ADP에 의한 혈소판응집 억제 작용, 혈관이완 작용 등 심혈관계에 작용을 하는 것으로 보고되고 있다. 또한, 코르티코이드-유사, 항허혈 특성을 가지고 있으며, 항 스트레스 활성을 유도하는 말단 벤조디아핀 수용체의 길항제로 알려져 있다.

[0004] 은행잎 추출물은 당해 기술분야에 속하는 통상의 전문가에게 이미 알려진 공정에 의하여 추출된 것으로서, 물과 저급 알코올 또는 저급케톤과의 혼합용매를 사용하는 전통적인 용매추출법에서부터 알칼리 수용액으로 먼저 추출한 후 저급 알코올과 저급 아세테이트 또는 저급 케톤과의 혼합용매로 다시 추출하는 방법이나 초임계추출방법 등 알려진 어떤 방법을 사용하여 추출해도 무방하며, 이렇게 추출된 은행잎 추출물은 주성분인 총 플라본글리코시드가 22.0 내지 27.0 중량%를 함유하고, 총 테르펜락톤이 5.4 내지 12 중량%를 함유하고, 강폴릭산이 5 ppm 이하를 함유하는 것이 바람직하다.

- [0005] 종래 은행잎 추출물을 포함한 생약추출물 제제는 정제나 캡슐제 형태의 경구 투여용 제제로 개발되었으나, 생약 추출물의 일반적 특성인 흡습성이 강하고 좋지 못한 원료의 밀도, 유동성, 부착 응집력 등의 특성으로 인하여 정제 혹은 캡슐제로 제제화하는데 여러 문제가 존재하여 왔다. 특히, 높은 흡습성 및 좋지 못한 유동성으로 인하여 정제 혹은 캡슐 제형으로 제조하는데 있어서 제조소의 습도 관리가 중요하며, 공정 중 기계 금속 부위와의 마찰에 의해 스틱킹(Sticking), 캡핑(Capping) 등의 문제로 인해 공정상의 불편함이 있으며, 생약제제의 특성상 제제 중 생약 특유의 냄새가 나는 경우가 많아 복용 환자들에게서 많은 불편함을 야기하고 있다.
- [0006] 또한, 은행잎 추출물을 함유하는 경구용 제제는 40 mg 제제로 1일 3회, 1회 1정을 복용하거나 80 mg 제제로 1일 2회, 1회 1정을 복용하도록 되어 있다. 일반적으로 환자들의 복용순응도는 복용횟수가 줄어들수록 좋아지는 것으로 보고되고 있다. 특히, 외출이나 직장에 근무할 때는 점심, 저녁 식후 복용하는 약을 별도로 챙겨야 하는 번거로움이 있는 것이 사실이며, 이로 인하여 자칫 점심, 저녁 식후 복용을 빠뜨리는 경우, 수 많은 임상 시험으로부터 증명된 효능 효과를 나타내기가 어렵게 되고, 더 나아가서는 반드시 의약품에 의해 치료가 지속적으로 이루어져야 하는 환자에게는 심각한 부작용을 초래할 가능성이 매우 크다. 이에 많은 제약회사들은 약물의 방출을 조절하여 치료 효과는 동일하게 나타나면서도 약물의 복용횟수는 경감하게 하는 서방성 제제를 개발하여 복용 편의성이 개선된 수많은 서방성 제제들이 출시되어 있다.
- [0007] 한편, 은행잎 추출물을 함유한 제제가 말초 혈액장애 및 뇌기능 부전증 등의 만성적 질환에 효과가 있고, 특히 질환의 특성상 장기적으로 고령의 환자가 복용하여야 하는 제제임에도 불구하고, 앞서 언급한 생약추출물을 함유한 제제의 특성상 방출을 조절하여 복용 편의성을 개선하는데 많은 어려움이 있어 아직까지 환자가 요구하는 1일 1회 복용이 가능한 서방성 제형으로서 제품이 출시되어 있지는 않다. 이는 은행잎 추출물을 함유한 제제는 앞서 말한 바와 같이, 플라본글리코시드, 테르펜락톤 등의 많은 활성물질을 함유하고 있고, 이 활성물질은 화학적으로도 매우 상이하므로 물리·화학적 성질이 매우 다르게 나타나며, 일반적인 1개의 화학물질을 함유한 약을 서방성 제제화하는 것과 비교하여 상당한 어려움이 존재한다. 따라서, 이러한 은행잎 추출물 자체의 다른 물리·화학적 특성으로 인하여, 경구 제형으로 제제화시 관능적 품질(색상, 냄새, 등) 혹은 이화학적 특성(함량, 분해 시간, 경도, 방출 프로파일)을 동일하게 제어하는 것이 매우 어렵게 된다.
- [0008] 대한민국 등록특허 제1148734호에는 이러한 문제를 해결하기 위해 은행잎 추출물을 함유한 결합액을 중성의 코어에 도포하고 다시 고분자를 분사하여 중간층을 제조하고 다시 이를 고분자로 코팅하여 캡슐에 충전하는 다중 미립자형태의 지속방출 제제를 제시하고 있으나, 제조시간이 길며 제조방법이 복잡하고 특별한 설비가 필요하여 경제적 측면에서 바람직하지 않다는 단점이 있다.
- [0009] 또한, 대한민국 공개특허 제2014-0018913호에는 소수성 고분자 폴리머인 에틸셀룰로오스를 혼합하고 건식 과립하여 정제로 압축하는 제제를 제시하고 있으나, 역시나 과립을 제조하는 공정이 포함되어 제조방법이 복잡하고 소수성 고분자 폴리머를 사용하게 되어 친수성인 은행잎 추출물의 활성 성분의 용출 속도 조절이 용이하지 않으며 6시간에 약 60%의 충분하지 않은 방출율을 나타내는 단점이 있다.
- [0010] 한편, 은행잎 추출물의 활성성분 중 말초 혈액장애 및 뇌기능 부전증 등과 관련하여 주요 약리학적 메커니즘은 PAF(Platelet Activating Factor) 억제인 것으로 알려져 있으며 PAF에 대한 강력한 억제 작용을 나타내는 지표 성분으로는 테르펜락톤 계열의 성분임이 공지되어 있다(참고문헌, Clin. Pharmacokinet. 52 (2013) 727-749). 또한, USP37에 등재된 은행잎 추출물을 함유한 서방성 정제의 경우, 테르펜락톤 계열의 징코라이드 B가 75% 이상 용출되는 것으로 기준으로 삼고 있는 것으로 보았을 때, 약리학적으로 테르펜락톤 계열의 성분이 은행잎 추출물을 대표한다고도 볼 수 있다.
- [0011] 이에 본 발명자들은, 은행잎 추출물의 서방성 방출 제형을 평가할 때, 대한민국 등록특허 제1148734호 및 공개특허 제2014-0018913호에 제시된 플라본글리코시드 성분이 아닌, 은행잎 추출물의 약효를 대표하는 테르펜락톤의 방출 특성에 대해 연구하여 은행잎 추출물의 서방성 제제를 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0012] (특허문헌 0001) KR 1148734 B
- (특허문헌 0002) KR 2014-0018913 A

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 따라서 본 발명은 은행잎 추출물을 함유하는 제제의 소화관내 체류 시간을 연장시켜 은행잎 추출물에 의한 약리 효과를 지속적으로 연장시키고 환자의 복약순응도를 향상시킬 수 있는 약학조성물 및 이를 이용한 경구용 서방성 제제를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0014] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 은행잎 추출물과 친수성 서방폴리머를 함유하는 은행잎 추출물의 약학 조성물 및 이를 이용한 경구용 서방성 제제를 제공한다. 또한, 상기 서방성 제제는 1일 1회 투여용 제제일 수 있으며, 상기 제제는 경구 투여용일 수 있다.

[0015] 본 발명에 의한 서방성 경구용 제제는 일반적인 서방성 매트릭스 시스템을 변형시킨 침식성 서방매트릭스 시스템으로 6시간 이상 Monolithic 매트릭스 시스템을 유지하면서 제제의 외부층이 일정한 속도로 침식되어 나온 약물이 용해되는 방출 시스템을 갖는다. 은행잎 추출물의 생체 내 pH 범위에서 다른 용해도와 용해속도를 가지므로, 매트릭스 시스템자체가 수팽창되어 용해 확산되어 약물이 방출되는 시스템만으로는 충분한 방출율에 미치지 못하며, 수팽창과 동시에 매트릭스 시스템이 침식되어야 원하는 정도의 약물의 방출을 이룰 수 있다.

[0016] 본 발명의 제제는 은행나무잎으로부터 추출된 은행잎 추출물을 활성물질로 함유한다. 은행잎 추출물은 총 플라본글리코시드를 22 내지 27 중량% 함유하고, 총 테르펜락톤을 5.4 내지 12 중량% 함유하고, 키킨산은 5 ppm 이하를 함유하는 것이 바람직하다. 추출용매로는 물과 저급 알코올 또는 저급케톤과의 혼합용매를 사용하는 전통적인 용매추출법에서부터 알칼리 수용액으로 먼저 추출한 후 저급 알코올과 저급 아세테이트 또는 저급 케톤과의 혼합용매로 다시 추출하는 방법이나 초임계추출방법 등 알려진 어떤 방법을 사용하여 추출해도 무방하나, 70% 메탄올로 1차 추출-여과-감압농축을 한 후 수포화 부틸알콜로 2차 추출-분리-세척-감압농축한 후, 헥산을 사용하여 감압추출 공정을 통해 제조되는 것이 보다 바람직하다.

[0017] 상기 은행잎 추출물은 총 키킨플라본배당체(케르세틴배당체, 캄페롤배당체 및 이소람네티넨배당체의 총량으로서)로서 22.0~27.0 중량%, 총 테르펜락톤(빌로발라이드, 키킨라이드 A, 키킨라이드 B 및 키킨라이드 C의 총량으로서)은 5.4~12.0%를 함유할 수 있다.

[0018] 상기 은행잎 추출물은 말초동맥순환장애(간헐성과행증(이따금 절뚝거림))의 치료, 어지러움, 혈관성 및 퇴행성 이명(귀울림), 이명(귀울림), 두통, 기억력감퇴, 집중력장애, 우울감, 어지러움 등의 치매성 증상을 수반하는 기질성 뇌기능 장애의 치료에 사용되며 유효 용량은 1회 40 mg 내지 80 mg로 1일 3회 내지 2회 복용하도록 되어 있다. 이때, 본 발명의 서방 제제는 은행잎 추출물을 120 mg 내지 240 mg을 포함할 수 있다.

[0019] 본 발명의 은행잎 추출물을 함유한 제제에는 약리효과적으로 상보적, 상승적 효과를 갖는 활성 성분을 추가로 함유할 수 있다. 은행잎 추출물 중 테르펜락톤 성분 계열의 PAF 및 ADP에 의한 혈소판응집 억제 작용, 혈관이완 작용 등 심혈관계에 작용에 의해 은행잎 추출물은 주로 말초동맥순환장애의 치료에 사용되는데, 이러한 약리효과와 유사한 계열의 약물로서 실로스타졸(cilostazol), 염산 티클로피딘(ticlopidine hydrochloride), 이코사펜트산에틸(ethyl icosapentate), 베라프로스트 나트륨(beraprost sodium), 염산 사르포그릴레이트(sarpogrelate hydrochloride) 등이 있으며, 은행잎 추출물은 상기 1종 이상과의 배합에 의해 상승적 효과를 나타낼 수 있으므로 더욱 유용하다. 특히, 대한민국 등록특허 제0963268호 에서는 항혈전제로서 널리 사용되는 실로스타졸(cilostazol)과 은행잎 추출물을 배합함으로써, 혈소판응집 억제 효능의 상승을 통하여 항혈전 효능이 강화되고 실로스타졸에 발생하는 두통 및 심순환계 등의 부작용이 은행잎 추출물과의 배합에 의해 획기적으로 줄어든 약제를 제공하였다. 이는 은행잎 추출물의 혈관긴장성 유지 및 항산화 작용을 통한 실로스타졸 부작용 감소 기전으로 설명하였다.

[0020] 본 발명에 의한 방출 시스템은 은행잎 추출물과 친수성서방폴리머를 함유하는 약학적 조성물로서, 이에 더하여 은행잎 추출물의 약리 활성을 상승적 혹은 상보적으로 작용할 수 있는 추가의 약리활성 물질을 함유할 수 있다.

[0021] 본 발명에 의한 친수성서방폴리머는 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스 칼슘, 폴리비닐 알코올, 포비돈, 폴리에틸렌옥사이드, 프로필렌글리콜 알지네이트, 카보머, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필-메틸셀룰로스 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀

룰로오스 트리멜리테이트, 히드록시프로필메틸셀룰로스 말리에이트, 잔탄검, 크산탄 검, 호화 전분, 유드라짓, 메타아크릴산코폴리머, 메타크릴산-아크릴산에틸에스테르 공중합체, 디메틸아미노에틸메타크릴레이트-메타크릴산 에스테르 공중합체로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있다. 또한, 상기의 군에서 선택되는 둘 이상의 친수성서방폴리머가 혼합된 것일 수 있다. 그러나, 친수성서방폴리머는 이에 제한되지는 않으며, 바람직하게는 히드록시프로필메틸셀룰로스 또는 히드록시프로필셀룰로스 일 수 있다.

[0022] 상기 친수성서방폴리머는 상온(15~25℃)에서 100 내지 200,000 센티포이즈(cps), 바람직하게는 3,000 내지 100,000 cps, 더욱 바람직하게는 3,500 내지 4,500 cps의 점도를 가질 수 있으며, 원하는 약물 방출속도에 따라서 상기 범위 내에서 점도를 적절히 조절하거나 2종 이상의 서로 다른 점도를 갖는 폴리머를 혼합하여 사용할 수 있다. 특히, 친수성서방폴리머 중 히드록시프로필메틸셀룰로오스는 100 내지 4,500 cps를 갖는 것을 사용할 수 있으며, 3,500 내지 4,500 cps의 점도를 갖는 것을 사용할 수 있다. 특히, 점도는 친수성서방폴리머의 함량에 따라 적절히 변경되어 사용될 수 있다. 친수성서방폴리머는 제제 총 중량을 기준으로 1 내지 20 중량%, 바람직하게는 3 내지 10 중량%로 사용될 수 있다.

[0023] 일 구체예로, 친수성서방폴리머로서 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 전체 정제 중량의 3 내지 10 중량%를 포함할 경우, 상기 히드록시프로필메틸셀룰로오스는 3,500 cps 내지 4,500 cps의 점도를 가질 수 있다.

[0024] 또 다른 구체예로, 친수성서방폴리머로서 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 전체 정제 중량의 1 내지 10 중량%를 포함할 경우, 상기 히드록시프로필메틸셀룰로오스는 3,500 cps 내지 4,500 cps의 점도를 가질 수 있다.

[0025] 또 다른 구체예로 친수성서방폴리머로서 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 전체 정제 중량의 3 내지 10 중량%를 포함할 경우, 상기 히드록시프로필메틸셀룰로오스는 100 cps 내지 4,500 cps를 점도를 가질 수 있다.

[0026] 상기 친수성서방폴리머는 위장관액 등의 수성매질과 접촉시에 급속히 팽윤하면서 매트릭스 시스템을 견고하게 지탱하는 구조 지지의 역할을 하여 약물의 초기 급속방출을 제어하는 역할을 수행한다.

[0027] 상기 은행잎 추출물은 알려진 바와 같이 플라본글리코시드, 테르펜락톤과 같은 여러 종류의 활성물질뿐만 아니라 수 종의 화학적으로 상이한 물질의 혼합물로 이루어진 제제이다. 특히 천연물은 수확하는 장소 및 시기에 따라, 그리고 추출물을 제조하는 공정에 따라 함유하고 활성물질을 포함한 다양한 구성물질의 특성이 달라질 수 있다. 하지만, 의약품 제제 개발 시에는 이와 같은 물질들에 의하여 제조 공정이나 관능적 품질 그리고 용출 거동과 같은 이화학적인 특성에도 큰 영향을 받는다. 특히 서방성 매트릭스 제제의 경우 어떤 부형제(diluents)를 사용하느냐에 따라서 매트릭스의 견고함 및 침식, 확산에 따른 용출 거동이 상당히 달라질 수가 있다. 따라서 예기치 못한 은행잎 추출물의 구성성분의 물성의 변화에 따른 용출, 흡수 및 약리 활성에의 영향을 최소화하고자 본 발명에서는 은행잎 추출물을 함유하는 제제에 용해보조제를 추가하였다. 일정량의 용해보조제를 첨가함으로써 은행잎 추출물 구성성분의 미묘한 물성 변화를 마스킹(masking)하여 견고하며 일정한 친수성 매트릭스를 유지할 수 있게 되어 배치간의 차이를 보이지 않고 항상 일정한 용출 프로파일을 기대할 수 있다.

[0028] 상기 용해보조제는 약학적으로 허용되는 음이온계, 양이온계, 비이온계 또는 양쪽성 계면 활성제를 포함한 각종의 계면 활성제가 사용될 수 있다. 구체적으로는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르(polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester), 소르비탄 지방산 에스테르(sorbitan fatty acid ester), 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르(polyoxyethylene fatty acid ester), 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 블록 공중합체(polyoxyethylene polyoxypropylene block copolymer), 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 공중합체(polyoxyethylene polyoxypropylene copolymer), 천연 또는 수소화 식물성 오일과 에틸렌 글리콜의 반응 생성물(reactant of natural 또는 hydrogenated vegetable oil and ethylene glycol), 디옥틸 술포숙신산 나트륨(dioctylsulfosuccinic acid sodium salt), 라우릴황산 나트륨(lauryl sulfonic acid sodium salt), 인지질, 프로필렌 글리콜 모노 또는 디 지방산 에스테르(propylene glycol mono 또는 di fatty acid ester), 천연 식물성 오일 트리글리세라이드와 폴리알킬렌 폴리올의 트랜스-에스테르화 반응 생성물, 모노-, 디- 또는 모노/디 글리세라이드(mono-, di- 또는 mono/di glyceride), 프로필렌 글리콜 모노 또는 디 지방산 에스테르와 모노-, 디- 또는 모노/디 글리세라이드의 혼합물 및 그 유도체로 이루어진 군으로부터 하나 이상을 선택하여 사용할 수 있다. 바람직하게는 상기 계면 활성제로 라우릴황산 나트륨(lauryl sulfonic acid sodium salt), 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 천연 또는 수소화식물성 오일과 에틸렌글리콜의 반응 생성물, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르 및 프로필렌 글리콜 모노 또는 디 지방산 에스테르와 모노-, 디- 또는 모노/디

글리세라이드의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 사용한다.

- [0029] 용해보조제는 은행잎 추출물의 중량을 기준으로 5 내지 20 중량%, 바람직하게는 10 내지 15 중량%로 사용될 수 있다.
- [0030] 본 발명에서 서방성 경구용 제제는 정제, 과립제, 경질캡슐제이다. 특히, 본 발명은 은행잎 추출물을 함유한 정제 형태로 타정시 생약제제가 갖는 불쾌한 냄새를 차단하기 위해서 냄새차단폴리머를 사용한 필름코팅 정제 형태를 제공한다.
- [0031] 본 발명은 정제 제조방법에서 하기와 같은 단계들이 포함될 수 있다.
- [0032] (1) 은행잎 추출물과 경질무수구산 등의 유동화제를 혼합하여 균일성을 확보하며, 추가적으로 용해보조제를 첨가하여 혼합하는 1 단계;
- [0033] (2) 1 단계에서 제조된 혼합물에 친수성서방폴리머를 혼합하는 단계로서, 추가적으로 부형제 및 붕해제를 포함시킬 수 있는 2단계;
- [0034] (3) 2 단계에서 제조된 혼합물에 활택제를 혼합하여 타정하는 3 단계;
- [0035] (4) 코팅제를 적당량 취하여 물에 분산하여 코팅액을 제조하는 4 단계; 및
- [0036] (5) 3 단계에서 제조된 나정을 4 단계에서 제조된 코팅액으로 코팅하여 필름코팅정제를 제조하는 5 단계를 포함한다.
- [0037] 은행잎 추출물 제제는 일반적으로 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제, 담체 또는 희석제를 포함한다. 사용된 특별한 담체, 희석제 또는 부형제는 활성성분인 은행잎 추출물이 적용되는 수단 및 목적에 따를 것이다. 일반적으로 생약추출물을 함유한 정제는 희석제, 활택제 붕해제 및 이들의 혼합물과 같은 물질을 포함한다.
- [0038] 본 발명은 약제학 분야에서 정제제형의 제조시 통상적으로 사용되는 임의의 성분들인 부형제, 붕해제, 활택제 등을 함유할 수 있으며, 상기 부형제는 유당, 전분, 락토오스, 만니톨, 카올린 무기염(예: 염화나트륨), 분말화당 및 분말화 셀룰로오스 유도체를 포함하며, 약효에 악영향을 미치지 아니하는 범위 내에서 약제학적으로 통상 사용되는 물질, 예를 들면 은행잎 추출물의 용해도 및 위장관내 흡수를 증가시키고 경구 투여시에 물과 함께 분산 및 유화됨으로써 용출을 증가시키고 생체 이용을 향상에 널리 활용될 수 있는 지방산 또는 지방산 알코올과 같은 첨가제, 백당, 맥아이온 엷, 정백당, 젤라틴, 설탕 및 물엿과 같은 당류, 스테아린산 마그네슘, 탈크, 콜로이드성 실리콘디옥사이드와 같은 활택제, 미세결정셀룰로우스, 인산일수소칼슘, 전분, 만니톨과 같은 부형제, 폴리비닐피롤리돈, 소듐 스타치 글리콜레이트(sodium starch glycolate), 크로스포비돈, 저치환 하이드록시프로필 셀룰로스, 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스 같은 붕해제, 제제가 산화되는 것을 방지하는 항산화제, 착향제, 방부제, 방향제, 감미료, 색소, pH 조절제 및 점도 조절제를 추가로 포함할 수 있으며, 이들은 은행잎 추출물에 대하여 통상으로 사용되는 통상의 사용량으로 첨가하는 것이 바람직하다.
- [0039] 본 발명의 서방 제제의 일 구체예로서, 은행잎 추출물을 함유하고 실로스타졸을 추가로 포함하고, 친수성서방출 폴리머를 포함하는 지속방출성 매트릭스 시스템을 특징으로 하는 1일 1회 투여용 경구용 서방 제제는 다음과 같은 특징을 가질 수 있다:
- [0040] 총 테르펜락톤 및 실로스타졸의 방출이 37.0°C±0.5°C에서, 용해 시험 장치 II(75 rpm, Paddle)에서 용출액 조건(테르펜락톤: 900 ml 정제수, 실로스타졸: 900 ml 정제수 + 0.5% 라우릴황산나트륨)에서 측정된 하기와 같은 용해율 프로파일을 갖는 것을 특징으로 하는 1일 1회 투여용 경구용 서방 제제; 0.5 시간에 30% 미만, 2시간에 80% 미만, 8시간에 90% 이상.
- [0041] 또 다른 일 구체예로서, 은행잎 추출물을 함유하고, 친수성서방출폴리머를 포함하는 지속방출성 매트릭스 시스템을 특징으로 하는 1일 1회 투여용 경구용 서방 제제 제제는 다음과 같은 특징을 가질 수 있다:

[0042] 총 테르펜락톤의 방출이 37.0°C ± 0.5°C에서, 용해 시험 장치 II(75 rpm, Paddle, 900 ml 정제수)으로 측정된 하기와 같은 용해율 프로파일을 갖는 것을 특징으로 하는 1일 1회 투여용 경구용 서방 제제; 0.5 시간에 30% 미만, 2 시간에 80% 미만, 8 시간에 90% 이상.

[0043] 또 다른 일 구체예로서, 은행잎 추출물을 함유하고, 친수성서방출폴리머를 포함하는 지속방출성 매트릭스 시스템을 특징으로 하는 1일 1회 투여용 경구용 서방 제제는 다음과 같은 특징을 가질 수 있다:

[0044] 총 테르펜락톤의 방출이 37.0°C ± 0.5°C에서, 용해 시험 장치 II(75 rpm, Paddle, 900 ml 정제수)으로 측정된 하기와 같은 용해율 프로파일을 갖는 것을 특징으로 하는 1일 1회 투여용 경구용 서방 제제; 0.5 시간에 25% 미만, 2 시간에 35% 이상, 8시간에 80% 이상.

발명의 효과

[0045] 본 발명에 따른 은행잎 추출물을 포함하는 경구용 서방성 제제는 다양한 물성을 가진 성분의 조합으로 구성된 생약제제의 특성을 친수성서방출폴리머를 이용하여 균일한 지속 방출 제형을 만들고 나아가서는 생체 내 약물의 흡수가 지속적으로 이루어지게 함으로써 지속적인 약리활성을 기대할 수 있는 은행잎 추출물의 서방출시스템을 확립하였다. 또한, 1일 2회 내지 3회의 복용을 1일 1회 복용이 가능하도록 용출 시간을 조절하였고, 은행잎 추출물의 배치간 편차를 최소화할 수 있도록 하였으며, 흡습성이 높은 은행잎 추출물이 습도와 상관없이 안정한 용출 패턴을 가지도록 하였다.

도면의 간단한 설명

[0046] 도 1은 본 발명에 따른 실시예 1 내지 3, 비교예 1 내지 2에서 제조된 조성물에서 은행잎 추출물의 성분으로 알려진 테르펜락톤 계열의 성분에 대한 물에서의 용해속도를 보여주는 그래프이다.

도 2는 본 발명에 따른 실시예 2, 4 내지 6에서 제조된 조성물에서 은행잎 추출물의 성분으로 알려진 테르펜락톤 계열의 성분에 대한 물에서의 용해속도를 보여주는 그래프이다.

도 3은 본 발명에 따른 실시예 7에서 제조된 조성물에서 은행잎 추출물의 성분으로 알려진 테르펜락톤 계열의 성분 및 실로스타졸에 대한 물에서의 용해속도를 보여주는 그래프이다.

도 4는 본 발명에 따른 실시예 7에서 제조된 조성물의 초기 및 3개월 간 가속 안정성 조건(40 ± 2°C / 75 ± 5% RH)에 보관한 제제의 은행잎 추출물 중 함유된 총 테르펜락톤 및 실로스타졸에 대한 물에서의 용해속도를 보여주는 그래프이다.

도 5는 본 발명에 따른 실시예 7을 1일 1회 투여한 경우와 비교예 3인 시판되는 대조약 리넥신정을 1일 2회, 12시간 간격으로 투여한 경우의 은행잎 추출물의 지표성분인 Ginkgolide A, B 그리고 총 테르펜락톤의 농도 변화를 보여주는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0047] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예 등을 들어 상세하게 설명하기로 한다. 그러나, 본 발명에 따른 실시예들은 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 하기 실시예들에 한정되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 발명의 실시예들은 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

<실시예 1 내지 3> 점도별 친수성서방출폴리머 및 은행잎 추출물을 함유한 경구용 서방성 제제의 제조

하기 표 1에 기재된 조성표에 따라 은행잎 추출물을 함유한 서방성매트릭스형태의 정제를 제조하였다.

표 1

분류	성분	실시예 1		실시예 2		실시예 3	
		함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)
약리학적 유효 성분	은행잎 추출물	160	40	160	40	160	40
유동화제	경질무수규산	4	1	4	1	4	1

용해보조제	라우릴황산 나트륨	20	5	20	5	20	5
부형제	미결정셀룰로오스	72	18	72	18	72	18
	유당일수화물	80	20	80	20	80	20
친수성서방폴리머	히드록시프로필메틸셀룰로오스 (100cps)	40	10	-	-	-	-
	히드록시프로필메틸셀룰로오스 (4,000cps)	-	-	40	10	-	-
	히드록시프로필메틸셀룰로오스 (100,000cps)	-	-	-	-	40	10
결합제	히드록시프로필셀룰로오스 (EF)	20	5	20	5	20	5
활택제	스테아르산 마그네슘	4	1	4	1	4	1
나정 중량		400	100	400	100	400	100
코팅제/오파드라이 AMB		16	4	16	4	16	4
정제 총 중량		416	104	416	104	416	104

[0051]

[0052]

실시에 1 내지 3의 제조는 다음과 같이 하였다. 은행잎 추출물과 경질무수규산, 라우릴황산 나트륨 및 소량의 미결정셀룰로오스를 사용하여 균일하게 전혼합한 후, 남은 미결정셀룰로오스, 유당일수화물, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 각 점도별 기제, 히드록시프로필셀룰로오스를 차례로 칭량하여 가한 후, 다시 혼합한 후, 최종적으로 스테아르산 마그네슘으로 활택한 후, 로터리 타정기를 이용하여 타정을 한다. 타정 후, 코팅제인 오파드라이 AMB 기제를 정제수에 15% w/w의 농도로 용해 분산시킨 후, 코팅기에서 outlet 온도 40~50℃ 에서 균일하게 코팅을 실시하여 코팅정을 수득한다.

[0053]

<비교예 1> 은행잎 추출물을 함유한 일반 속방성 정제

[0054]

친수성서방폴리머를 첨가하지 아니한 것을 제외하고는 실시예 1 내지 3과 동일한 방법으로 하기 표2에 기재된 성분들로 은행잎 추출물의 경구용 제제를 제조하였다.

표 2

[0055]

분류	성분	비교예 1	
		함량 (mg)	함량비 (%)
약리학적 유효성분	은행잎 추출물	160	40
유동화제	경질무수규산	4	1
용해보조제	라우릴황산 나트륨	20	5
부형제	미결정셀룰로오스	92	23
	유당일수화물	100	25
결합제	히드록시프로필셀룰로오스 (EF)	20	5
활택제	스테아르산 마그네슘	4	1
나정 중량		400	100
코팅제	오파드라이 AMB	16	4
정제 총 중량		416	104

[0056]

[0057]

<비교예 2 내지 3> 은행잎 추출물을 함유한 시판 중인 속방성 정제

[0058]

은행잎 추출물 80 mg을 함유한 속방성 제제로 시판 중인 기넥신정(SK 케미칼)을 비교예 2로, 은행잎 추출물 80 mg과 실로스타졸 100 mg을 함유한 속방성 제제로 시판 중인 리넥신정(SK 케미칼)을 비교예 3으로 이용하였다.

[0059] <실시예 4 내지 6> 다른 비율의 친수성서방폴리머 및 은행잎 추출물을 함유한 경구용 서방성 제제의 제조

[0060] 실시예 1 내지 3와 동일한 방법으로 하기 표 3에 기재된 성분들로 은행잎 추출물의 경구용 제제를 제조하였다.

표 3

분류	성분	실시예 4		실시예 5		실시예 6	
		함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)
약리학적 유효 성분	은행잎 추출물	160	40	160	40	160	40
유동화제	경질무수구산	4	1	4	1	4	1
용해보조제	라우릴황산 나트륨	20	5	20	5	20	5
부형제	미결정셀룰로오스	88.7	22.2	98	25	52	13
	유당일수화물	90	22.5	90	23	60	15
친수성서방폴리머	히드록시프로필메틸셀룰로오스 (4,000cps)	13.3	3.33	4	1	80	20
결합제	히드록시프로필셀룰로오스 (EF)	20	5	20	5	20	5
활택제	스테아르산 마그네슘	4	1	4	1	4	1
	나정 중량	400	100	400	100	400	100
코팅제	오파드라이 AMB	16	4	16	4	16	4
	정제 총 중량	416	104	416	104	416	104

[0062]

[0063] <시험예 1> 은행잎 추출물 중 테르펜락톤 계열 성분의 용출 시험

[0064] 대한약전 제 10개정 용출시험법에 의하여 상기 실시예 1 내지 6 및 비교예 1 내지 2의 용출 시험하였다. 용출액으로는 정제수를 사용하였으며 용출법은 패들법을 사용하고 용출액은 900 ml, 교반속도는 75 rpm, 용출온도는 37±0.5℃에서 수행하였다. 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 시간에 시료 1 ml를 취하고 동량의 용출액을 가했다. 분석 조건은 위의 용출시험에서 얻은 액을 0.2 μm 멤브레인필터로 여과한 액을 LC-MS를 이용하여 은행잎 추출물 중 테르펜락톤 계열의 성분(빌로발라이드, 킵콜라이드 A, 킵콜라이드 B 및 킵콜라이드 C)의 함량을 평가하였다.

[0065] < 분석 방법 및 UPLC/MS/MS 조건>

[0066] - 장치: Waters UPLC

[0067] - Column: Acquity UPLC BEH C18 2.1 x 50 mm, 1.7 μ

[0068] - 이동상: A - AAB 10mM pH 4.0 / B - Acetonitrile (A:B = 30:70)

[0069] - 등용매 조건 (Total run time = 1.5 min)

[0070] - 유속: 0.39 mL/min

[0071] - 주입 부피: 5 μl

[0072] * MS/MS 조건

[0073] - 장치: AB Sciex API4000

[0074] - GBE용 음이온 모드

[0075] - Q1 -> Q3

[0076] 빌로발라이드: 325.0 -> 162.9 m/z

[0077] 킵콜라이드 A: 407.2 -> 351.0 m/z

[0078] 킵콜라이드 B: 423.2 -> 367.0 m/z

[0079] 킵콜라이드 C: 439.2 -> 383.0 m/z

[0080] 빌로발라이드, 킱콜라이드 A, 킱콜라이드 B 그리고 킱콜라이드 C 각각의 용출 시험 결과를 하기 표 4 내지 7 및 도 1 내지 2에 나타내었다.

표 4

[0081] 빌로발라이드 용출율 (%)

시간	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6	비교예 1	비교예 2
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	21.8	2.9	3.8	8.5	22.3	4.5	49.1	40.7
1	38.4	18.3	15.4	44.5	64.3	10.8	89.4	97.4
2	82.5	46.4	44.1	79.4	92.4	23.3	99.5	100.7
4	98.9	77.5	73.7	93.7	99.5	42.6		
6	101.1	90.9	86.0	98.2	98.6	60.0		
8		99.1	97.3	98.8		83.8		
12		100.3	101.1			102.3		

[0082]

표 5

[0083] 킱콜라이드 A 용출율 (%)

시간	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6	비교예 1	비교예 2
0	0	0	0	0	0			
0.5	21.1	7.6	7.2	14.9	24.4	8.0	48.0	29.6
1	43.5	17.4	15.4	42.6	57.9	14.3	86.2	86.1
2	79.7	36.9	33.3	76.4	90.8	25.6	100.6	100.2
4	100.7	69.3	60.8	94.9	102.0	40.9		
6	99.5	84.1	77.6	99.2	100.6	50.0		
8		96.5	92.8	99.7		63.5		
12		98.7	99.7			86.1		

[0084]

표 6

[0085] 킱콜라이드 B 용출율 (%)

시간	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6	비교예 1	비교예 2
0	0	0	0	0	0			
0.5	21.7	8.5	8.9	16.1	25.7	8.9	48.5	36.1
1	43.1	18.8	17.4	45.2	58.3	17.0	84.4	85.7
2	79.9	38.7	36.3	77.7	89.3	30.1	99.0	100.7
4	98.4	68.9	63.6	94.4	98.9	48.0		
6	100.7	84.7	78.3	99.8	100.1	52.7		
8		94.2	94.2	101.6		69.6		
12		98.4	100.9			86.8		

[0086]

표 7

[0087] 킱콜라이드 C 용출율 (%)

시간	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6	비교예 1	비교예 2
0	0	0	0	0	0			
0.5	18.0	6.7	7.4	13.6	24.7	13.8	47.8	46.4
1	41.4	18.4	17.6	46.5	65.0	24.1	89.3	97.5

2	82.7	43.8	43.4	87.0	92.7	37.7	98.3	101.1
4	98.0	77.4	79.0	97.7	99.7	57.7		
6	99.8	89.9	85.9	101.8	99.7	68.8		
8		96.7	95.7	102.2		80.6		
12		101.2	101.5			91.9		

[0088]

[0089] 상기 표의 결과로부터 테르펜락톤 계열 성분인 빌로발라이드, 킵콜라이드 A, 킵콜라이드 B 그리고 킵콜라이드 C 가 유사한 용출 프로파일을 보임을 확인할 수 있었다. 비교예 1 내지 2의 경우 2시간 내에 모두 용출되는 반면, 실시예 1 내지 6에서는 용출이 지연되었다. 특히 실시예 1 내지 3을 비교하면 히드록시프로필메틸셀룰로오스의 점도가 증가함에 따라 용출 속도가 지연됨을 확인할 수 있었으나, 4,000 cps와 100,000 cps는 큰 차이를 보이지 않았다. 또한 실시예 2, 4 내지 6을 비교해보면, 히드록시프로필메틸셀룰로오스의 중량비를 조절함으로써 테르펜락톤 계열 성분의 용출 속도를 적절히 조절할 수 있음을 확인할 수 있었다.

[0090] <실시예 7> 은행잎 추출물과 실로스타졸을 함유한 경구용 서방성 제제의 제조

[0091] 본 발명의 친수성서방폴리머를 이용한 서방매트릭스 시스템을 이용하여 은행잎 추출물과 약리효과 측면에서 상승적 혹은 상보적인 작용을 나타내는 다른 약물과의 배합에 대한 기술의 적합성을 확인하기 위해 표 8에 기재된 조성표에 따라 실시예 7을 제조하였다.

[0092] 실로스타졸은 원료 물성의 특성상 유동성 및 압축성이 좋지 못하여, 실로스타졸을 함유한 부문은 별도의 과립을 제조하였고, 나머지 은행잎 추출물, 친수성서방폴리머 및 기타의 부형제는 직접혼합법에 의해 실로스타졸 과립과 혼합한 후 타정하였다.

[0093] 구체적으로는 실로스타졸과 미결정셀룰로오스, 크로스포비돈, 라우릴황산 나트륨을 균일하게 혼합한 후, 포비돈을 에탄올에 용해한 결합액을 넣어 과립을 제조한다. 제조된 과립은 실시예 1 내지 3의 제조방법과 동일하게 은행잎 추출물, 친수성서방폴리머 및 기타의 부형제를 혼합한 후 타정, 코팅을 하여 경구용 서방제제를 제조하였다.

표 8

[0094]

분류	성분	실시예 7	
		합량 (mg)	합량비 (%)
약리학적 유효성분	실로스타졸	200	34
용해보조제	라우릴황산 나트륨	20	3
부형제	미결정셀룰로오스	80	14
붕해제	크로스포비돈	20	3
결합제	포비돈 K30	20	3
결합액	에탄올	적당량	
약리학적 유효성분	은행잎 추출물	160	27
부형제	미결정셀룰로오스	37.5	6
친수성서방폴리머	히드록시프로필메틸셀룰로오스 (4,000cps)	22.5	4
결합제	히드록시프로필셀룰로오스 (EF)	20	3
유동화제	경질무수규산	4	1
활택제	스테아르산 마그네슘	6	1
	나정 중량	590	100
코팅제	오파드라이 AMB	23.6	4
	정제 총 중량	613.6	104

[0095]

[0096] 이렇게 하여 얻어진 상기 코팅정제는 HDPE 병에 포장하여 가속 안정성 시험 조건(40±2℃/75±5% RH)에서 3개월간 보관하였다. 제조 직후의 코팅정제와 가속 안정성 시험 조건에서 3개월간 보관된 코팅정제는 시험에 1 및 2의 방법대로 테르펜락톤과 실로스타졸의 용출 시험을 실시하였다. 그 결과는 표 9 내지 10 그리고 도 3 내지 4

에 나타내었다.

[0097] <시험예 2> 실로스타졸의 용출시험

[0098] 실시예 7에 대하여 하기와 같은 조건에서 용출시험을 실시하였고, 그 결과를 표 8 및 도 3에 나타내었다.

[0099] - 장치: 용해 시험 장치 II (패들법, Paddle method)

[0100] - 속도: 75 rpm

[0101] - 부피: 정제수 900 mL (0.5% SLS 포함)

[0102] - 온도: 37.0°C ± 0.5°C

[0103] - 시료(mL): 1 ml

[0104] - 분석조건

[0105] · 컬럼: Agilent Eclipse XDB-C18 5 μm 4.6x150mm

[0106] · 이동상: 물/아세트니트릴 = 45/55 (v/v)

[0107] · 주입량: 20 μL

[0108] · 유속: 1 ml/min

[0109] · 검출기: UV 254 nm

[0110] · 컬럼 온도: 25°C

표 9

[0111] 실시예 7 테르펜락톤 계열 성분 및 실로스타졸의 용출율 (%)

시간	빌로발라이드	깡콜라이드 A	깡콜라이드 B	깡콜라이드 C	실로스타졸
0	0	0	0	0	0
0.5	7.3	19.9	13.8	12.8	14.0
1	27.6	34.8	31.6	33.9	29.5
2	52.0	55.1	53.3	56.7	47.9
4	74.0	73.7	72.1	79.9	71.6
6	87.8	85.8	84.6	90.5	92.6
8	94.6	91.7	92.8	96.9	99.7
12	99.4	101.2	100.2	98.5	102.9

[0112]

표 10

[0113] 초기 및 가속 안정성 조건에 3개월 보관한 실시예 7의 총 테르펜락톤 및 실로스타졸의 용출율 (%)

시간	초기		가속 안정성 조건 (3개월)	
	총 테르펜락톤	실로스타졸	총 테르펜락톤	실로스타졸
0	0	0	0	0
0.5	13.4	14.0	24.1	15.4
1	32.0	29.5	40.5	28.1
2	54.3	47.9	65.6	47.3
4	74.9	71.6	86.5	74.8
6	87.2	92.6	91.8	98.2
8	94.0	99.7	97.7	102.6
12	99.8	102.9	100.0	103.5

[0114]

[0115] 표 9 및 도 3에서 보는 바와 같이, 추가의 약리활성 성분을 포함한 서방매트릭스에서 은행잎 추출물의 테르펜락톤 계열 성분뿐만 아니라 실로스타졸의 용출 지연이 유사하게 이루어지며 동시에 서방출이 가능함을 확인하였다.

[0116] 또한 표 10 및 도 4에서 보는 바와 같이, 초기 및 가속 안정성 조건(40±2℃/75±5% RH)에서 총 테르펜락톤 및 실로스타졸의 용출 시험을 통하여 서방 매트릭스가 장기간 유지되는지를 평가하였고, 용출 유사성 인자 (Similarity factor; f2)를 비교한 결과 총 테르펜락톤은 53, 그리고 실로스타졸은 75로 3개월간의 가속 조건에서도 서방매트릭스가 안정하였음을 확인하였다.

[0117] <시험예 3> 혈중 농도 비교 시험

[0118] 본 발명에 따른 실시예 7의 경구용 제제와 비교예 3에 대하여 건강한 남성 피험자를 대상으로 은행잎 추출물의 서방성 제형과 속방성 제형의 경구투여시 약동학적 특성을 비교평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회, 공복, 2군, 2기, 교차 임상시험을 다음과 같이 진행하였고, 그 결과를 표 9 및 도 4에 제시하였다.

[0119] - 무작위 배정에 의하여 대조약(공복), 시험약(공복) 총 2가지를 무작위로 배정된 순서에 따라 각각 기별로 투여

[0120] - 휴약기간: 첫 투약 시작일로부터 7일

[0121] - 채혈시간:

[0122] 대조약(공복): 각 시기별 투약 전(0h)(채혈 후 첫번째 투약), 1, 2, 3, 4, 5, 8, 12(채혈 후 두번째 투약), 13, 14, 15, 16, 17, 20, 24, 36, 48, 60, 72(총 19회)

[0123] 시험약(공복): 각 시기별 투약 전(0h), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72hr(총 14회)

[0124] - 약동학적 특성 평가: 약물농도분석 후 약동학적 파라미터를 산출하고, 1차 평가항목인 Cmax와 AUClast에 대해서 대조약(공복)과 시험약(공복)의 1차 평가항목값

표 11

[0125]

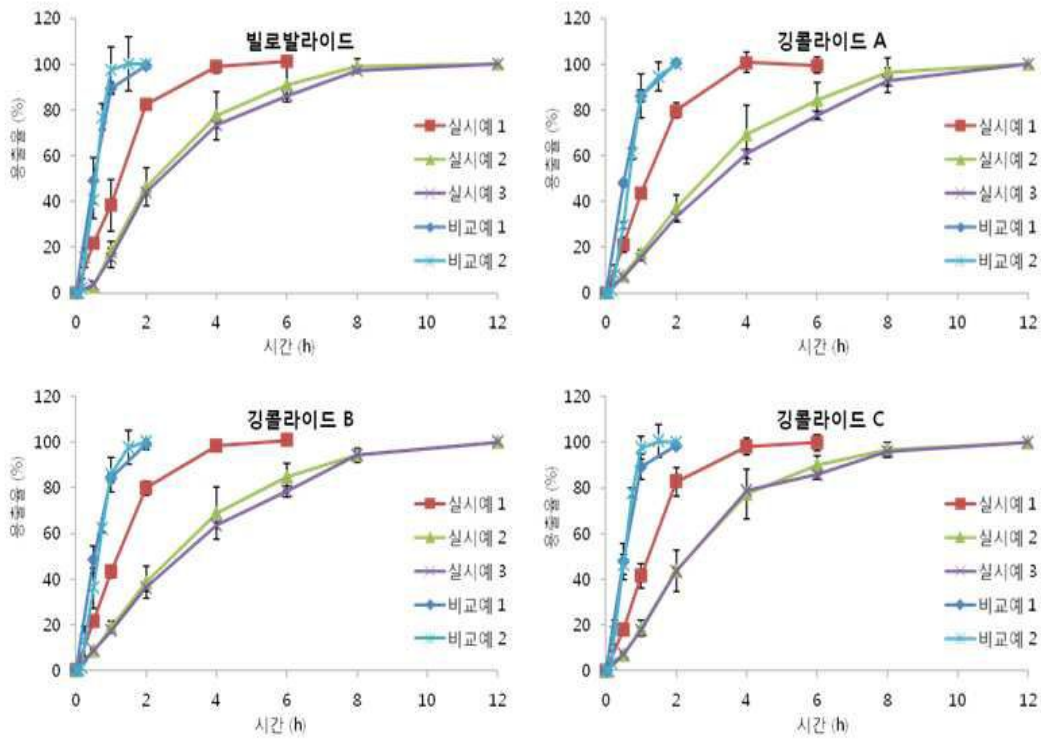
	깡꼴라이드 A		깡꼴라이드 B		총 테르펜락톤	
	Cmax	AUClast	Cmax	AUClast	Cmax	AUClast
실시예 7	6.62	36.00	3.72	23.85	14.50	77.44
비교예 3	5.58	35.42	2.82	26.90	11.57	77.14

[0126]

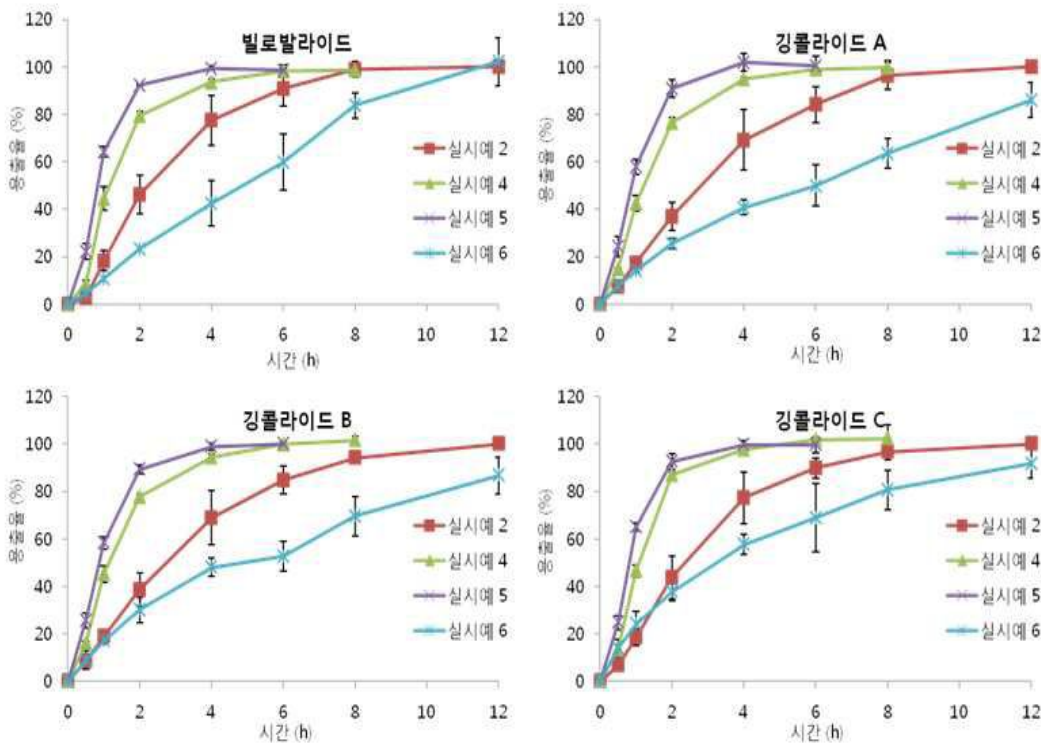
[0127] 상기 도 5 및 표 11의 결과로부터, 1회 투여된 실시예 5의 정제가 12시간 간격으로 2회 투여된 비교예 2의 정제와 동등한 수준의 Cmax 및 AUC를 보임으로써 장시간 약효를 발휘하는 서방출 효과가 있음을 확인할 수 있다. 따라서, 본 발명의 정제는 1일 1회 투여만으로도 목적하는 약물 유효혈중농도를 유지할 수 있어, 1일 1회 투여로 환자의 복용 편의성을 제공할 수 있음을 알 수 있었다.

도면

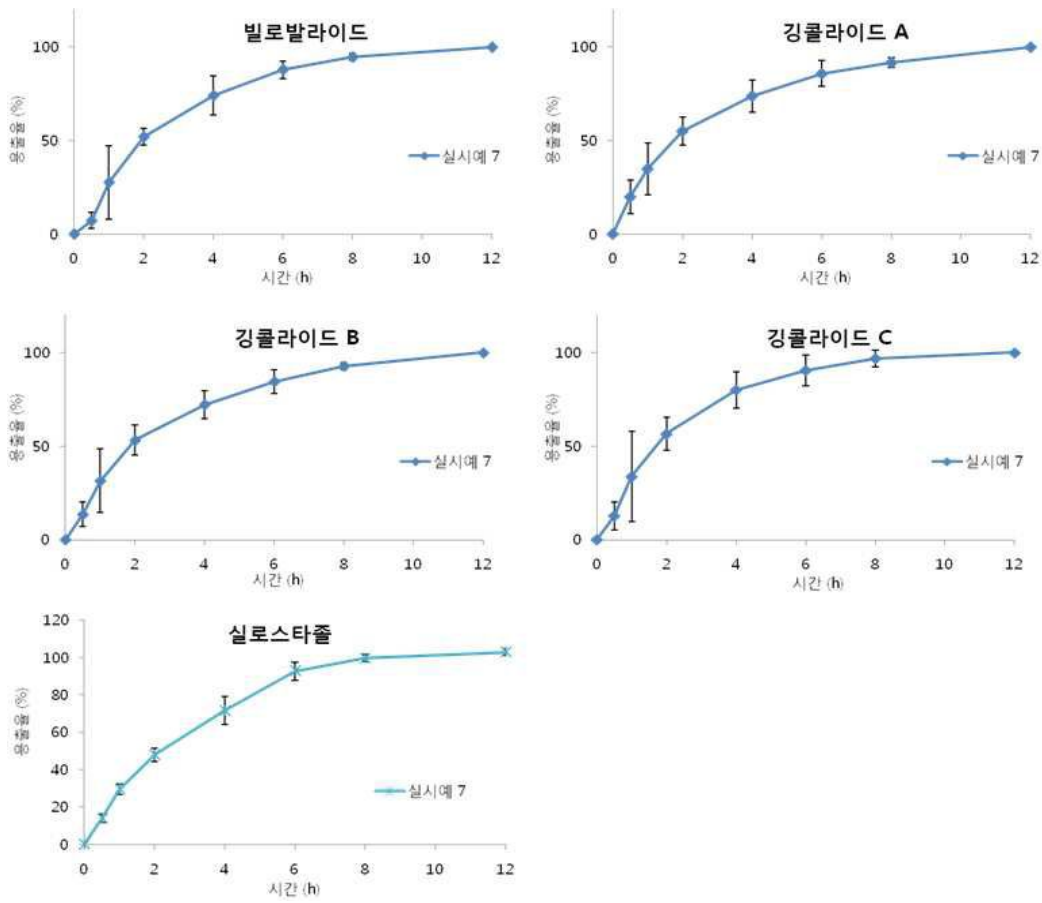
도면1



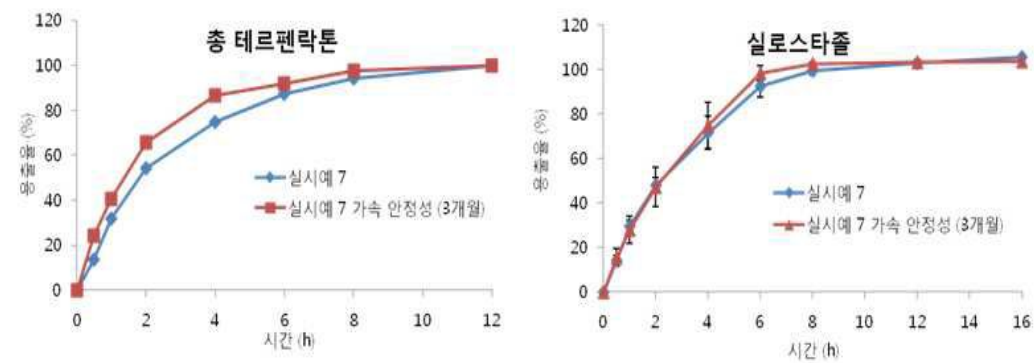
도면2



도면3



도면4



도면5

