



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년07월19일
 (11) 등록번호 10-1050076
 (24) 등록일자 2011년07월12일

(51) Int. Cl.

A61K 9/24 (2006.01) A61K 31/216 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-0008830

(22) 출원일자 2009년02월04일

심사청구일자 2009년02월04일

(65) 공개번호 10-2010-0089532

(43) 공개일자 2010년08월12일

(56) 선행기술조사문헌

KR1020030003500 A*

KR100812538 B1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

한국유나이티드제약 주식회사

충남 연기군 전동면 노장리 404-10

(72) 발명자

이범진

서울특별시 송파구 송파2동 한양아파트 21동 105호

최연웅

경기도 안산시 단원구 고잔2동 주공9단지 901동 903호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김홍균

전체 청구항 수 : 총 2 항

심사관 : 한정희

(54) 제어 방출성 아세클로페낙을 함유하는 경구 제제의 조성물 및 그의 제조방법

(57) 요약

아세클로페낙의 약물의 노출을 제어 방출함으로써 직선에 가까운 이상적인 방출이 이루어지도록 개선한 것이며, 또한 pH를 조절함으로써 위에서의 흡수를 촉진시키고 안정성이 향상된 아세클로페낙을 함유하고 속방성과 서방성을 동시에 갖는 이중정 및 단일정을 제조하는 것이다.

아세클로페낙, 수가용성 첨가제, pH 조절제, 붕해제, 충전제 및 활택제를 포함하는 속방층과 아세클로페낙, 방출 제어용 고분자, 지용성계면활성제, 충전제 및 활택제를 포함하는 서방층으로 구성된 아세클로페낙 서방정에 있어서, 상기 pH 조절제가 탄산수소나트륨이고, 상기 방출제어용 고분자는 히드록시프로필메틸셀룰로오스와 카보머의 혼합물인 것을 특징으로 하는 아세클로페낙 서방정을 제공한다.

(72) 발명자

민병구

서울특별시 은평구 불광동 242-42 경일빌라 102호

안승호

경기도 광주시 태전동 19-3 성원아파트 305동 100
1호

특허청구의 범위

청구항 1

아세클로페낙, 수가용성 첨가제인 폴록사머, pH 조절제인 탄산수소나트륨, 봉해제, 충전제 및 활택제를 포함하는 속방층과 아세클로페낙, 방출제어용 고분자, 지용성계면활성제인 콜로이드실리콘디옥사이드, 충전제 및 활택제를 포함하는 서방층으로 구성된 아세클로페낙 서방정에 있어서,

상기 탄산수소나트륨이 아세클로페낙 서방정 전체 중량 대비 0.25 중량% 내지 1 중량% 이고,

상기 방출제어용 고분자는 히드록시프로필메칠셀룰로오스와 카보머가 중량 혼합비로 10:1 내지 20:1로 혼합된 혼합물인 것을 특징으로 하는 아세클로페낙 서방정.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 폴록사머가 아세클로페낙 서방정 전체 중량 대비 0.75 중량% 내지 3 중량% 인 것을 특징으로 하는 아세클로페낙 서방정.

명세서

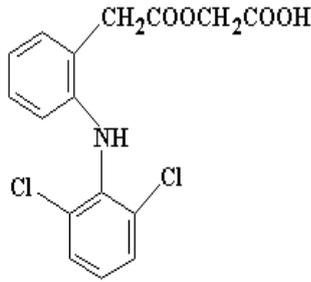
발명의 상세한 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 아세클로페낙을 함유하는 지속성과, 속방성을 갖는 이중정 및 단일정의 제조방법에 관한 것으로서, 구체적으로는 지속성 방출을 기대하는 부분에 고분자 화합물과 지용성 계면활성제를 사용하여 과립물을 제조하고, 속효를 기대하는 부분에 아세클로페낙 분말과 봉해제 및 pH조절제를 포함시켜 속방성(速放性)으로 얻은 지속성 서방정(徐放錠) 및 속방정(速放錠)의 제조 방법에 관한 것이다. 아세클로페낙의 약물의 노출을 제어 방출함으로써 직선에 가까운 이상적인 방출이 이루어지도록 개선한 것이며, 또한 pH를 조절함으로써 위에서의 흡수를 촉진시키고 안정성이 향상된 아세클로페낙을 함유하고 속방성과 서방성을 동시에 갖는 이중정 및 단일정을 제조하는 것이다.

배경기술

[0002] 아세클로페낙(2-[(2,6-디클로로페닐)아미노]페닐아세트산)은 하기구조식을 갖는 공지의 화합물로서, 류마티스성 관절염, 골관절증 또는 강직성 척추염의 만성적인 관절질환은 물론, 치통, 수술 후 또는 분만 후 통증 등에 대해서도 탁월한 효능을 나타내는 페닐아세트산 계열의 소염진통제이다. 이 약제는 나프록센, 디클로페낙 등과 같은 소염진통제에 비하여 관절 등 염증조직에서의 약물 침투가 용이하여 프로스타글란딘(prostaglandin)의 생성차단 작용이 뛰어나 우수한 치료 효과를 나타낸다. 반면, 위 점막에서의 정상적인 프로스타글란딘의 생성차단 작용은 미약하여 위장 장애가 경감되므로 장기 복용에 적합하며, 특히 관절에서 연골을 파괴하는 인터류킨(interleukin)-1의 생성을 억제하여 관절연골성분인 글리코사미노글리칸(Glycosaminoglycan)의 생성을 촉진하므로 류마티스성 관절염이나 골관절염 등의 악화를 방지하는 등의 장점을 가지고 있다.



[0003]

[0004]

아세클로페낙 (2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-phenylacetoxyacetic acid)은 유기용매에는 잘 녹고, 물에는 상대적으로 잘 녹지 않는 특징이 있다. 아세클로페낙은 경구 투여시 위장관에서 신속하게 흡수되며 신장, 방광, 간, 갑상선 등에 고농도로 분포하고, 눈, 뇌, 지방조직 등에는 저농도로 분포하게 된다. 아세클로페낙은 경구 투여시 작용발현시간이 30분 이내이며 최고혈중 농도에 도달하는 시간은 약 1.5-2.5시간, 지속시간은 약 12시간 정도이다. 아세클로페낙은 경구 투여시 최고 혈중농도 도달시간(Tmax)에서 투여약물의 46 내지 75%가 아세클로페낙으로 존재하며 Tmax 이후 광범위한 대사가 이루어지는데 4-히드록시아세클로페낙이 주된 대사물이다. 이 또한 활성을 나타내는 약물이며, 기타의 대사 산물로 4-히드록시디클로페낙과 인돌(Indole)유도체도 관찰되는 것으로 알려져 있다. 아세클로페낙은 경구투여시 소변으로 약 66.8%, 대변으로 약 18% 정도가 배설(Elimination)되는 것으로 알려져 있으며 배설속도(반감기)는 약 4시간 정도인 것으로 알려져 있다.

[0005]

아세클로페낙의 임상학적 특징은, 1) 관절연골을 파괴하는 인터루킨-1(Interleukin-1)의 생성을 차단하고 관절연골성분인 글리코사미노글리칸의 생성을 촉진하므로 류마티스성 관절염이나 골관절염에 적합하며, 2) 위점막에서의 정상적인 프로스타글란딘(Prostaglandin)생성에 미치는 영향이 적어 위장장애가 극소화되었으며, 3) 관절 등 염증발생부위로 약물이 고농도 침투하기 때문에 병소부위에서의 프로스타글란딘 생성 차단효과가 강력하다.

[0006]

용성 약물의 용출을 향상시키고 생체 이용율을 증진시키기 위하여 여러 가지 난용성 약물의 가용화 또는 용출속도를 증진시키기 위한 다양한 제제화 수단이 개발되고 있다. 예를 들면, micronization법, micelle법, solid dispersion법, spray drying법, inclusion complex법, 수용성 고분자나 계면활성제를 이용한 solubilization법 등 다양한 수단들이 사용되고 있으나, 사용방법에 따라 약물의 용해도 증가가 일정치 않으며, 이러한 수단들을 상용화하기에는 제조방법, 상업성 및 효율성 측면에서 제한적 요인이 많다.

[0007]

또한, 난용성 약물을 약제학적 제형 중 하나인 정제로 제제화 했을 때 경구 투여시 우선적으로 붕해가 이루어져야만 하고 부형제 등과 혼합된 약물이 소화액이나 체액에 용해되어야만 흡수가 되는 여러 단계의 공정이 필요하다. 더욱이 아세클로페낙과 같은 물질에 난용성인 약물을 정제화 했을 때는 일반적으로 용출속도 및 용출율이 우수하지 못하기 때문에 생체 이용율이 낮아지고 약물의 발현을 제대로 나타낼 수 없다.

[0008]

그러나 연질캡슐이나 액상으로 조제할 경우 약물의 안정성이 떨어지나 이를 정제로 제조했을 경우에는 약물의 안정성을 높일 수 있는 장점이 있다.

[0009]

아세클로페낙은 현재, 정제 및 가용화된 연질캡슐제의 형태로 개발되어 시판되고 있으나, 근골격계 통증 환자의 특성상 장기 복용을 해야 함에도 불구하고 아직까지 1일 1회 복용 가능한 제형으로의 개발이 이루어지지 않고 있어, 아세클로페낙 제제를 장기 복용하는 환자의 복용 지도 및 복용 순응도에 있어 불편함이 초래될 수 있다. 따라서 본 발명은 아세클로페낙 1일 2회 복용제제의 문제점을 개선하여 근골격계 통증 환자의 복용 및 치료 효과의 관점에서 이점이 있다.

[0010]

또한 아세클로페낙의 정제에 대하여 용출특성 및 pH 변화에 대한 안정성을 증가시킬 수 있는 다양한 조성에 대해서 연구한 결과 난용성 약물인 아세클로페낙, 지용성 계면활성제 및 계면활성제 방출 제어용 고분자를 사용하여 아세클로페낙의 용출율과 제품의 안정성이 우수함을 발견하고, 본 발명을 완성하게 되었다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

[0011]

본 발명의 목적은 아세클로페낙을 1일 1회 용법의 제어 방출성 제제화하는 것이다. 상기와 같은 방법으로 제조된 본 발명에 따른 제제는 유효 약물의 방출에 있어, 1일 1회 200mg 복용법으로, 초기에는 진통에 유효한 농도를 방출하고, 이후 장시간 약물이 지속적으로 방출되게 함으로써 24시간 약효가 지속될 수 있고, 유효 약물 농

도를 일정하게 유지하게 하여 치료효과를 상승시키며 근골격계 통증 환자의 제약 제제 요법을 단순화하여 환자의 복약 편의성 및 복용 순응도를 향상시키는 이점을 가진다.

[0012] 본 발명은 정제로 가공시 용출율이 낮은 아세클로페낙의 특성을 해결하고, 용출율과 pH에 대한 안정성이 우수한 속방성과 서방성을 동시에 갖는 아세클로페낙의 서방정 단일정 및 이중정을 제공한다.

과제 해결수단

[0013] 본 발명의 적절한 실시형태에 따르면, 아세클로페낙, 수가용성 첨가제, pH 조절제, 붕해제, 충전제 및 활택제를 포함하는 속방층과 아세클로페낙, 방출제어용 고분자, 지용성계면활성제, 충전제 및 활택제를 포함하는 서방층으로 구성된 아세클로페낙 서방정에 있어서, 상기 pH 조절제가 탄산수소나트륨이고, 상기 방출제어용 고분자는 히드록시프로필메틸셀룰로오스와 카보머의 혼합물인 것을 특징으로 하는 아세클로페낙 서방정을 제공한다.

[0014] 본 발명의 다른 적절한 실시형태에 따르면, 상기 히드록시프로필메틸 셀룰로오스와 카보머의 중량 혼합비가 10:1 내지 20:1인 것이 바람직하다.

[0015] 본 발명의 다른 적절한 실시형태에 따르면, 상기 탄산수소나트륨이 아세클로페낙 서방정 전체 중량 대비 0.25 중량% 내지 1 중량% 인 것이 바람직하다.

[0016] 본 발명의 다른 적절한 실시형태에 따르면, 상기 수가용성 첨가제가 폴록사머인 것이 바람직하다.

[0017] 본 발명의 다른 적절한 실시형태에 따르면, 상기 수가용성 첨가제가 아세클로페낙 서방정 전체 중량 대비 0.75 중량% 내지 3 중량% 인 것이 바람직하다.

효 과

[0018] 아세클로페낙은 난용성 약물이므로 첨가제 없이는 방출제어용 폴리머와의 혼합이 어려운 단점이 있다. 이를 해결하기 위하여, 본 발명에서는 서방층 부분에 지용성 계면활성제를 사용하여 아세클로페낙과 방출제어용 폴리머(히드록시프로필메틸셀룰로오스와 카보머의 혼합물)의 혼합을 용이하게 하였고 또한 일정 부분의 용출률을 조절할 수 있었다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0019] 본 발명의 제어 방출성 아세클로페낙 제제는, 먼저 아세클로페낙을 적절한 서방기제를 이용하여 서방과립을 제조하거나 또는 지용성계면활성제를 혼합함으로써 아세클로페낙에 제어방출성을 부여하는 과정과 속방 과립으로서 아세클로페낙 단독 또는 아세클로페낙과 pH조절제, 붕해제를 혼합한 다음 다른 부형제 들과 혼합하여 단일정 또는 이중정으로 정제화하는 과정을 포함한다.

[0020] 본 발명에 따른 아세클로페낙 서방정은 속방층과 서방층의 이중구조를 가짐으로써 경구 투여 초기에 속방성을 가지며, 유효 약물의 속방 단계가 지나면 서방성을 갖는 특징이 있다.

[0021] 본 발명에 따른 아세클로페낙 서방정의 속방층에는 아세클로페낙, 수가용성첨가제, pH 조절제, 붕해제, 충전제 및 활택제를 포함한다.

[0022] 아세클로페낙의 속방층이 초기의 용출률을 높임으로서 초기 진통효과를 높일 수 있을 뿐만 아니라 pH를 약 알칼리로 전환함으로써 약물의 안정성을 증가 시키는 효과를 가져올 수 있다

[0023] 아세클로페낙 약물이 산성에서 불안정한 약물이면서 위에서 흡수가 잘되지 않는 현상을 보인다. 이러한 점을 극복하기 위해 본 발명에서는 속방층 내에 pH 조절제로서 탄산나트륨을 사용한다. 1일 1회 투여가 가능한 아세클로페낙 서방정을 제조하기 위한 속방정 부분에 pH 조절제인 탄산나트륨의 중량비는 아세클로페낙 서방정 전체 중량 대비 0.25중량% 내지 1중량%이며, 바람직하게는 0.5중량% 내지 1중량%이다. 탄산나트륨의 중량비가 0.25중량% 미만이면 산성에서의 안정화 효과가 떨어지며, 1중량%가 초과되면 초기방출율이 떨어진다.

[0024] 본 발명에 따른 아세클로페낙 서방정의 속방층에 포함되는 수가용성첨가제는 NaH_2PO_4 , KH_2PO_4 , 폴리비닐피롤리돈(polyvinyl pyrrolidone), 폴리에틸렌글라이콜(polyethylene glycol), 젤라틴(gelatin), 검(gum)류, 탄화수소(carbohydrate)류, 셀룰로오스 및 그 유도체, 폴리에틸렌 옥사이드 및 그 유도체, 폴리비닐 알코올, 폴록사머(poloxamer) 및 폴리메틸아크릴레이트 및 무기질로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 1종 이상의 혼합물이 될 수 있다. 바람직하게는 폴록사머가 사용될 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

- [0025] 상기 수가용성 첨가제는 경구용 제제의 제조시에 부가적으로 수분 흡수성을 향상시켜 약물의 초기 방출률을 높이는 기능을 하려. 위에서의 약물 흡수를 증대시킨다.
- [0026] 수가용성 첨가제의 중량비는 아세클로페낙 서방정 전체 중량 대비 0.75중량% 내지 3 중량%이며, 바람직하게는 1중량% 내지 2.5중량%이다. 수가용성 첨가제의 중량비가 0.75중량% 미만이면 초기 방출율이 떨어지며, 3 중량%가 초과되면 지나치게 높은 방출율을 보인다.
- [0027] 아세클로페낙 서방정의 속방층에 포함되는 붕해제는 수분을 흡수하여 제제의 초기 붕해를 촉진하고, 아세클로페낙의 용출을 촉진하기 위하여 사용되며, 본 발명의 제제에 사용될 수 있는 붕해제의 예들로는 크로스카멜로스 소듐(Croscamellose Sodium), 소듐 스타치 글리콜레이트(Sodium Starch Glycolate), 프리젤라틴화스타치(Pregelatinized Starch)(Starch 1500 또는 Premojel), 미세결정성 셀룰로오스(microcrystalline cellulose), 크로스포비돈(Crospovidone, cross-linked povidone)과 기타 상업적으로 유용한 폴리비닐피롤리돈(Polyvinylpyrrolidone, PVP, Povidone), 저치환 히드록시프로필셀룰로오스(hydroxypropylcellulose, Low substituted), 알긴산(alginic acid), 카르복시메틸셀룰로오스(Carboxymethylcellulose), 칼슘염 및 나트륨염, 콜로이드성 이산화규소(fumed silica, colloidal silica), 구아 검(guar gum), 마그네슘 알루미늄 실리케이트(Magnesium aluminum silicate), 메틸셀룰로오스(methylcellulose), 분말성 셀룰로오스, 전분(starch) 및 알긴산 나트륨(sodium alginate) 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1종 이상의 혼합물을 포함한다.
- [0028] 바람직하게는, 상기 붕해제로는 크로스카멜로스 소듐, 소듐 스타치 글리콜레이트, 프리젤라틴화 스타치, 미결정 셀룰로오스, 크로스포비돈 및 상업적으로 유용한 폴리비닐피롤리돈로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1종 이상의 혼합물을 포함한다. 더욱 바람직하게는 상기 붕해제로는 크로스포비돈, 소듐스타치 글리콜레이트 또는 미세결정성 셀룰로오스가 사용될 수 있으며, 특히 2가지 이상의 붕해제를 혼합하여 사용할 때 가장 효과적이다.
- [0029] 본 발명에 따른 아세클로페낙 서방정의 속방층에는 충전제가 포함된다. 사용되는 충전제는 미결정셀룰로오스, 경질무수규산, 전겔화전분 및 유당로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1종 이상의 혼합물을 포함한다.
- [0030] 본 발명에 따른 아세클로페낙 서방정의 속방층에는 활택제가 포함된다.
- [0031] 활택제는 경구용 제제의 성형성을 향상시켜 주기 위하여 사용되는 것으로, 그 예들로는 스테아린산 마그네슘(magnesium stearate), 산화실리카(SiO₂), 콜로이드성 이산화규소(흡드 실리카(fumed silica)로서 상품명 Aerosil) 및 탈크(talc)로 이루어지는 그룹으로부터 선택된 1종 이상의 혼합물을 포함하며, 다만 이에 한정되지는 않는다.
- [0032] 상기 활택제는 아세클로페낙 서방정 전체 중량 대비 0.25중량% 내지 2.5중량% 포함될 수 있다. 활택제가 0.25중량% 미만으로 사용되는 경우, 타정시 유동성에 문제점이 있을 수 있고, 반대로 2.5중량% 초과하는 경우, 타정시 경도저하의 문제점이 있을 수 있다. 특히, 상기 활택제로는 바람직하게는 스테아린산마그네슘 또는 콜로이드성 이산화규소가 사용될 수 있다.
- [0033] 본 발명에 따른 아세클로페낙 서방정의 서방층에는 아세클로페낙, 방출제어용고분자, 지용성계면활성제, 충전제 및 활택제를 포함한다.
- [0034] 상기 서방층은 아세클로페낙을 1일 1회 용법의 제어 방출성 제제화하는 것이다. 상기와 같은 방법으로 제조된 본 발명에 따른 제제는 유효 약물의 방출에 있어, 1일 1회 200mg 복용법으로 장시간 약물이 지속적으로 방출되게 함으로써 24시간 약효가 지속될 수 있고, 유효 약물 농도를 일정하게 유지하게 하여 치료효과를 상승시키며 근골격계 통증 환자의 제약 제제 요법을 단순화하여 환자의 복약 편의성 및 복용 순응도를 향상시키는 이점을 가진다.
- [0035] 아세클로페낙은 난용성 약물이므로 첨가제 없이는 방출제어용 폴리머와의 혼합이 어려운 단점이 있다. 이를 해결하기 위하여, 본 발명에서는 서방층 부분에 지용성 계면활성제를 사용하여 아세클로페낙과 방출제어용 폴리머의 혼합을 용이하게 하였고 또한 일정 부분의 용출률을 조절 할 수 있었다.
- [0036] 방출제어용 고분자로는 약제학적으로 허용이 가능한 고분자라면 모두 사용할 수 있으며, 하이드로프로필메틸셀룰로오스(Hydroxypropymethylcellulose), 메틸셀룰로오스(Methylcellulose), 에틸셀룰로오스(Ethylcellulose), 하이드로프로필셀룰로오스(Hydropropylmethylcellulose), 소듐 카르복실메틸셀룰로오스(Sodium carboxymethylcellulose)로 구성된 셀룰로오스 유도체, 프로필렌옥사이드(propylene oxide) 및 그의 유도체, 폴리비닐피롤리돈(Polyvinylpyrrolidone, 분자량 90, 상품명 포비돈 K-90), 폴리에틸렌 글라이콜(Polyethylene glycol), 폴리비닐알코올(Polyvinyl alcohol)류, 폴리비닐아세테이트(Polyvinylacetate), 폴리비닐아세테이트

프탈레이트(polyvinylacetate phthalate), 폴리메타크릴레이트(Polymethacrylate), 폴리메타크릴레이트의 중합체(상업적으로 Eudragit®), 폴리아크릴산(Polyacrylic acid), 폴리메타크릴레이트의 유도체(대표적으로 카보머), 글리세롤모노스테아레이트 및 폴록사머로 구성된 그룹에서 선택된 1종 또는 2종 이상의 혼합물일 수 있다. 바람직하게는 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 카보머, 히드록시프로필셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 및 폴리비닐알콜로 구성된 그룹으로부터 선택된 1종 또는 2종 이상의 혼합물을 사용할 수 있다.

[0037] 일반적인 방출제어용 고분자를 사용하면, 약물의 용출율이 일정하지 못할 뿐 아니라, 복용 초기에 대부분의 유효성분이 방출되어 서방정으로는 적합하지 않다.

[0038] 이러한 문제점을 해결하기 위하여, 본 발명에서는 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 방출제어용 고분자로 사용하였고 카보머를 방출 제어 보조용 고분자로 사용 하였다.

[0039] 히드록시프로필메틸셀룰로오스의 경우 여러 점도의 제품들이 공지되어 있으며, 히드록시프로필메틸셀룰로오스의 점도를 조절함으로써, 아세클로페낙 서방정의 용출율을 조절할 수 있다. 본 발명에 따른 아세클로페낙 서방정에 포함되는 히드록시프로필메틸셀룰로오스는 고점도의 히드록시프로메틸셀룰로오스가 사용될 수 있으며, 점수는 60,000cps 내지 140,000cps이고, 바람직하게는 80,000cps 내지 120,000cps이다. 점도가 60,000cps 미만이면 많은 양의 히드록시프로필메틸셀룰로오스가 필요해 정제의 크기가 커지며, 점도가 140,000cps 초과되면 약물과의 균일한 혼합이 어려워진다.

[0040] 약리학적 유효성분을 함유한 서방정의 경우 용출시 정제의 팽창현상(swelling)을 보인다. 이 경우 방출제어용 고분자의 매트릭스가 견고하지 않는다면 매트릭스가 일부 손상(erosion)되어 정제가 붕해되는 현상이 발생할 수 있으며, 이는 급속한 약물 방출로 이어져 환자에게 두통이나 홍조를 유발시킬 수 있다. 이런 문제점을 해결하기 위하여, 본 발명에서는 방출제어용 고분자로 히드록시프로필메틸셀룰로오스와 카보머의 혼합물을 사용하였다. 카보머는 히드록시프로필메틸셀룰로오스와 함께 약물 방출제어용 고분자로 사용 시, 서방정 내의 매트릭스를 견고하게 하는 효과가 있으며 정제 팽창이 형태를 유지하고, 정제의 매트릭스를 유지함으로써 정제가 떨어져 나가는 것(erosion)을 방지하여 일정한 용출률을 유지하게 해준다.

[0041] 1일 1회 투여가 가능한 아세클로페낙 서방정을 제조하기 위한 히드록시프로필메틸셀룰로오스와 카보머의 중량비는 10:1 내지 20:1이 바람직하다. 10:1 미만이면 정제 내 매트릭스 형성이 어려워 약물 방출의 지연 효과가 떨어지며, 20:1 초과이면 알칼리조건에서 약물의 용출률이 저하되며 방출제어용 고분자간의 균일한 혼합이 어렵다.

[0042] 본 발명에 따른 아세클로페낙 서방정의 서방층에 포함되는 지용성 계면활성제로는 소듐 라우릴 설페이트(sodium lauryl sulfate) 및 그 유도체, 폴록사머(poloxamer) 및 그 유도체, 중간사슬트리글리세라이드(MCT), 라브라솔(labrasol), 트랜스큐톨(transcutol), 라브라필(labrafil), 라브라팍(labrafac), 폴록사머(poloxamer), 각종의 폴리소르베이트(polysorbate)[예를 들면, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트(이하, 'Tween 20'), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노팔미테이트(이하 'Tween 40'), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노스테아레이트(이하 'Tween 60') 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트(이하, 'Tween 80')], 소르비탄에스테르(Sorbitan Esters) [예를 들면, 소르비탄 모노라우레이트(이하, 'Span 20'), 소르비탄 모노팔미테이트(이하 'Span 40'), 소르비탄 모노스테아레이트(이하 'Span 60'), 소르비탄 모노올레이트(이하, 'Span 80'), 소르비탄 트리라우레이트(이하, 'Span 25') 소르비탄 트리올레이트(이하, 'Span 85') 소르비탄트리스테아레이트(이하, 'Span 65')], 크레모퍼(cremophor), PEG-60 수소화 카스터 오일(PEG-60 hydrogenated castor oil), PEG-40 수소화 카스터 오일(PEG-40 hydrogenated castor oil), 소듐 라우릴 글루타메이트(sodium lauryl glutamate), 디소듐코코암포디아세테이트(disodium cocoamphodiacetate), 콜로이드실리콘디옥사이드(fumed silica, colloidal silica)로 구성된 그룹으로부터 선택된 적어도 1종 또는 2종 이상의 혼합물이 될 수 있으며, 다른 성분들과의 조화를 고려하면 콜로이드실리콘디옥사이드가 바람직하며, 아세클로페낙 서방정 전체 중량대비 1중량% 내지 3중량%가 포함된다.

[0043] 지용성 계면활성제를 중량 대비 1중량% 내지 3중량%의 범위를 벗어 날 경우 타정시 스틱킹(sticking) 현상과 라미네이팅(Laminating) 현상이 발생할 수 있으면 정제 성형에 문제점이 발생할 수 있다.

[0044] 본 발명에 따른 아세클로페낙 서방정의 서방층에는 충진제와 활택제가 포함되며, 속방층에 함유되는 충진제 및 활택제와 같다.

[0045] 본 발명에 따른 제어 방출성의 경구용 제제는 정제, 압축과, 과립 또는 상기 과립을 함유하는 캡슐의 형태로 제형화될 수 있다. 상기한 경구용 제제의 정제로의 제형화는 통상적으로 구입하여 사용할 수 있을 정도로 상용화된 타정기 등을 사용하여 제형화될 수 있으며, 압축과 역시 통상의 프레스 설비에 의해 제형화될 수 있고, 과립

역시 통상의 과립기에 의해 제형화될 수 있으며, 이러한 과립을 포함하는 캡슐 역시 상용화된 공캡슐 등을 사용하여 그 내부에 충전시키는 것으로 제형화될 수 있으며, 이러한 제형화들은 모두 당업자에게는 용이하게 실시할 수 있을 정도로 공지된 것으로 이해될 수 있는 것임은 자명한 것이다.

- [0046] 본 발명에 따른 제어 방출성의 경구용 제제의 제조방법은, 경구용 제제의 제조에 있어서, (1) 유효약리성분으로서 서방출성을 기대하는 아세클로페낙을 결합체로서의 고분자 기체와 혼합하는 혼합단계; (2) 상기 혼합단계에서 수득된 혼합물에 액상 용매를 첨가하여 습식의 서방과립을 제조하는 과립화단계; (3) 상기 서방과립을 분쇄하는 밀링단계; (4) 유효약리성분으로서 속방출성을 기대하는 아세클로페낙을 수가용성첨가제와 봉해제 혼합하는 혼합단계로 이루어진다.
- [0047] 상기 (3),(4)의 과립물을 가지고 이를 정제, 압축과 등으로 성형하거나 또는 과립화한 것을 통상의 공캡슐에 충전시켜 캡슐제형 등으로 제형화할 수 있다. 상기 (2)의 과립화단계에서의 액상 용매로서는 바람직하게는 물, 에탄올, 이소프로필알코올, 글리세린, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜 또는 이들 중 2이상의 혼합물로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 액상 용매가 사용될 수 있으나, 본 발명이 이들에 제한되는 것은 아니다. 상기 액상 용매의 사용으로 과립으로의 성형을 용이하게 할 수 있다. 이 때 상기 용매가 물 단독 또는 물과 에탄올의 혼합 용매일 경우, 상기 (1)의 혼합단계에서 수득되는 혼합물 총 중량을 기준으로 5 내지 40%를 사용하고, 더욱 바람직하게는 10 내지 20%를 사용할 수 있다. 상기 액상 용매의 사용량이 5% 미만인 경우, 결합액이 과립물에 충분히 분포되지 못하여 타정시정제 경도 문제점이 있을 수 있고, 반대로 40%를 초과하는 경우, 결합액이 과도하게 사용되어 과립물의 건조시간이 오래 걸리고 아세클로페낙의 용출을 지연시키는 문제점이 있을 수 있다.
- [0048] 또한, 상기 과립물 (3),(4)의 성형단계는 일반 정제기를 이용하여 직접 타정하여 정제로 성형할 수 있다. 특히, 본 발명에 따르면 하나의 단일 혼합물을 단순한 타정에 의해 정제 등으로 성형할 수 있고, 또한 이중정타정기를 이용하여 기존의 혼합기, 분쇄기 및 타정기 등의 설비를 사용하여 간단하고, 용이하게 제형화할 수 있기 때문에 추가적인 설비 비용이 요구되지 않고, 높은 생산성으로 간단하게 제제로 제형화할 수 있다는 장점을 가지게 된다.
- [0049] 상기의 과립물들을 가지고 이중정 타정기를 이용하여 속방층과 서방층을 분리 하여 타정할 경우 더욱더 확실한 발명의 효과를 가져올 수 있으나 이들에 발명이 한정되는 것은 아니다.
- [0050] 이하 실시예 및 비교예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명한다. 그러나 이러한 실시예들로 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.
- [0051] <실시예 1 내지 4>
- [0052] 속방층에는 아세클로페낙, 유당, 미결정셀룰로오스, 탄산수소나트륨, 폴록사머, 크로스포비돈 및 스테아린산마그네슘을 <표1>과 같이 혼합하여 속방성 과립을 제조하였다.
- [0053] 서방층에는 아세클로페낙, 유당, 미결정셀룰로오스를 곱고루 혼합하여 약물의 유동성을 증가시켰다. 상기에 고분자 기체로, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(hydroxypropylmethylcellulose, HPMC 100,000 cps)와 카보머를 분말 혼합기에 넣어 균일하게 혼합한 후 에탄올로 분무하여 습식과립을 제조하였다. 각 성분의 성분량은 표 1과 같다.
- [0054] 통상 정제 100정을 제조하기위해 에탄올 10ml를 사용하였다. 필요에 따라 처방 중 소량의 고분자 기체를 물 또는 알코올의 혼합 용매에 녹여 분말을 과립화하는데 사용할 수 있다.
- [0055] 제조된 과립은 60℃ 온도의 오븐에서 충분히 건조한 후, 고르게 밀링하고, 후 혼합으로 제제의 성형을 위해 활택제, 스테아린산마그네슘을 추가로 혼합하고 로타리정제기를 사용하여 속방성과 서방성을 함유하는 이중정제를 타정하여 제조하였다.

표 1

성분류	성분	실시에 1		실시에 2		실시에 3		실시에 4		
		함량 (g)	함량비 (%)	함량 (g)	함량비 (%)	함량 (g)	함량비 (%)	함량 (g)	함량비 (%)	
속방층	유효약효 성분	아세클로페낙	80	16.4	80	16.4	80	16.4	80	16.4
	수가용성 첨가제	폭록사머	10	2.0	10	2.0	10	2.0	10	2.0
	pH 조절제	탄산수소나트륨	5	1.0	5	1.0	5	1.0	5	1.0
	붕해제	크로스포비돈	8	1.6	8	1.6	8	1.6	8	1.6
	충진제	유당	90	18.4	90	18.4	90	18.4	90	18.4
	충진제	미결정셀룰로오스	30	6.1	30	6.1	30	6.1	30	6.1
	활택제	스테아린산마그네슘	5	1.0	5	1.0	5	1.0	5	1.0
서방층	유효약효 성분	아세클로페낙	120	24.6	120	24.6	120	24.6	120	24.6
	방출제어용 고분자	히드록시프로필메틸셀룰로오스 (100,000 cps)	30	6.1	50	10.2	70	14.3	90	18.4
		카보머	10	2.0	10	2.0	10	2.0	10	2.0
	지용성계면활성제	콜로이달실리콘디옥사이드	7	1.4	7	1.4	7	1.4	7	1.4
	충진제	유당	70	14.3	50	10.2	30	6.1	10	2.0
	충진제	미결정셀룰로오스	20	4.1	20	4.1	20	4.1	20	4.1
	활택제	스테아린산마그네슘	3	0.6	3	0.6	3	0.6	3	0.6
총중량		488		488		488		488		

[0056]

[0057] <비교예 1 내지 4>

[0058] 비교예 1 내지 4는 속방층을 제외하고 서방층으로만 정제를 제조한다. 서방층에는 아세클로페낙, 유당, 미결정셀룰로오스를 골고루 혼합하여 약물의 유동성을 증가시켰다. 상기에 고분자 기제로, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(hydroxypropylmethylcellulose, HPMC 100,000 cps) 과 포비돈을 분말 혼합기에 넣어 균일하게 혼합한 후 에탄올로 분무하여 습식과립을 제조하였다. 각 성분의 성분량은 표 2과 같다.

[0059] 통상 정제 100정을 제조하기위해 에탄올 10ml를 사용하였다. 필요에 따라 처방 중 소량의 고분자 기제를 물 또는 알코올의 혼합 용매에 녹여 분말을 과립화하는데 사용할 수 있다.

[0060] 제조된 과립은 60℃ 온도의 오븐에서 충분히 건조한 후, 고르게 밀링하고, 후 혼합으로 제제의 성형을 위해 활택제, 스테아린산마그네슘 을 추가로 혼합하고 로타리정제기를 사용하여 서방층만을 함유하는 정제를 타정하여 제조하였다.

표 2

성분류	성분	비교예 1		비교예 2		비교예 3		비교예 4		
		합량 (mg)	합량비 (%)	합량 (mg)	합량비 (%)	합량 (mg)	합량비 (%)	합량 (mg)	합량비 (%)	
서방성	약리학적 유효성분	아세클로페낙	200	41.2	200	41.2	200	41.2	200	41.2
	방출제어용 고분자	히드록시프로필메틸셀룰로오스 (100,000 cps)	40	8.2	60	12.3	80	16.4	100	20.6
	결합제	카보머	10	2.1	10	2.1	10	2.1	10	2.1
	지용성 계면활성제	콜로이달실리콘디옥사이드	10	2.1	10	2.1	10	2.1	10	2.1
	충진제	유당	110	22.7	100	20.6	90	18.6	80	16.5
	충진제	미결정셀룰로오스	110	22.7	100	20.6	90	18.6	80	16.5
	활택제	스테아린산마그네슘	5	1.0	5	1.0	5	1.0	5	1.0
1정 총중량		485	100	485	100	485	100	485	100	

[0061]

[0062]

<비교예 5 >

[0063]

비교예 5는 속방층을 제외하고 서방층으로만 정제를 제조한다. 서방층에는 아세클로페낙, 유당, 미결정셀룰로오스를 골고루 혼합하여 약물의 유동성을 증가시켰다. 상기에 고분자 기제로, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (hydroxypropylmethylcellulose, HPMC 100,000 cps)를 분말 혼합기에 넣어 균일하게 혼합한 후 에탄올로 분무하여 습식과립을 제조하였다. 각 성분의 성분량은 표 3과 같다.

[0064]

통상 정제 100정을 제조하기 위해 에탄올 10ml를 사용하였다. 필요에 따라 처방 중 소량의 고분자 기제를 물 또는 알코올의 혼합 용매에 녹여 분말을 과립화하는데 사용할 수 있다.

[0065]

제조된 과립은 60℃ 온도의 오븐에서 충분히 건조한 후, 고르게 밀링하고, 후 혼합으로 제제의 성형을 위해 활택제, 스테아린산마그네슘 을 추가로 혼합하고 로타리정제기를 사용하여 서방층만을 함유하는 정제를 타정하여 제조하였다.

표 3

성분류	성분	비교예 1		비교예 2		비교예 3		비교예 4		
		합량 (mg)	합량비 (%)	합량 (mg)	합량비 (%)	합량 (mg)	합량비 (%)	합량 (mg)	합량비 (%)	
서방성	약리학적 유효성분	아세클로페낙	200	41.2	200	41.2	200	41.2	200	41.2
	방출제어용 고분자	히드록시프로필메틸셀룰로오스 (100,000 cps)	40	8.2	60	12.3	80	16.4	100	20.6
	지용성 계면활성제	콜로이달실리콘디옥사이드	10	2.1	10	2.1	10	2.1	10	2.1
	충진제	유당	110	22.7	100	20.6	90	18.6	80	16.5
	충진제	미결정셀룰로오스	110	22.7	100	20.6	90	18.6	80	16.5
	활택제	스테아린산마그네슘	5	1.0	5	1.0	5	1.0	5	1.0
	1정 총중량		485	100	485	100	485	100	485	100

[0066]

[0067]

<비교예 6 >

[0068]

비교예 6은 속방층을 제외하고 서방층으로만 정제를 제조한다. 서방층에는 아세클로페낙, 유당, 미결정셀룰로오

스를 골고루 혼합하여 약물의 유동성을 증가시켰다. 상기에 고분자 기제로, 카보머를 분말 혼합기에 넣어 균일하게 혼합한 후 에탄올로 분무하여 습식과립을 제조하였다. 각 성분의 성분량은 표 4와 같다.

[0069] 통상 정제 100정을 제조하기 위해 에탄올 10ml를 사용하였다. 필요에 따라 처방 중 소량의 고분자 기제를 물 또는 알코올의 혼합 용매에 녹여 분말을 과립화하는데 사용할 수 있다.

[0070] 제조된 과립은 60℃ 온도의 오븐에서 충분히 건조한 후, 고르게 밀링하고, 후 혼합으로 제제의 성형을 위해 활택제, 스테아린산마그네슘 을 추가로 혼합하고 로타리정제기를 사용하여 서방층만을 함유하는 정제를 타정하여 제조하였다.

표 4

성분류	성분	비교예 1		비교예 2		비교예 3		비교예 4		
		함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	함량 (mg)	함량비 (%)	
서방성	약리학적 유효성분	아세클로페낙	200	41.2	200	41.2	200	41.2	200	41.2
	고분자기제	카보머	10	2.1	10	2.1	10	2.1	10	2.1
	지용성 계면활성제	폴로이달실리콘디 옥사이드	10	2.1	10	2.1	10	2.1	10	2.1
	충진제	유당	110	22.7	100	20.6	90	18.6	80	16.5
	충진제	미결정 셀룰로오스	110	22.7	100	20.6	90	18.6	80	16.5
	활택제	스테아린산마그네슘	5	1.0	5	1.0	5	1.0	5	1.0
1정 총중량		485	100	485	100	485	100	485	100	

[0071]

[0072] <용출을 시험>

[0073] 상기 실시예 및 비교예에서 제조된 일정함량의 아세클로페낙 서방정을 대한약전 용출시험법에 의하여 용출 시험하였다. 용출액으로는 인공위액 pH6.8 인산염원충액을 사용하였으며 용출법은 패들법, 용출액은 900ml, 교반속도는 50rpm, 용출온도는 37±0.5℃에서 수행하였다. 15, 30, 60, 90, 120, 240, 360, 480, 600, 720분에 시료 5ml을 취하고 동량의 용출액을 가했다. 분석조건은 위의 용출시험에서 얻은 액을 0.45µm 멤브레인필터로 여과한 액을 HPLC를 이용하여 아세클로페낙을 정량하였다. 분석파장은 254nm 이동상은 0.16% 인산이수소나트륨을 0.1% 인산으로 pH2.5로 조절한 액 : 메탄올 = (34:66) 혼합액이며 옥타데실실릴화한 컬럼을 사용하였다. 용출을 시험의 결과를 표 5과 표 6에 기재하였다.

표 5

시간	용출률(%)			
	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4
15min	46.1	39.1	36.2	30.5
30min	51.7	44.2	38.5	33.6
60min	56.3	48.1	39.8	36.1
90min	59.2	50.1	40.3	39.2
120min	61.2	52.3	42.1	40.8
240min	64.6	56.4	45.2	43.1
360min	69.2	60.2	47.3	45.6
480min	73.2	63.2	52.8	48.2
600min	78.5	67.2	57.2	51.8
720min	82.1	74.1	66.5	55.2

[0074]

표 6

시간	용출률(%)					
	비교예1	비교예2	비교예3	비교예4	비교예5	비교예6
15min	15.1	12.1	10.3	6.1	12.3	25.6
30min	20.3	14.3	13.2	10.2	15.8	42.8
60min	25.4	17.4	16.4	15.6	21.2	52.6
90min	28.5	20.6	19.1	18.4	28.5	68.5
120min	36.6	28.5	22.0	21.1	32.3	86.2
240min	46.4	32.4	28.6	25.3	40.1	95.5
360min	52.2	40.3	32.6	29.3	49.5	
480min	61.5	55.2	40.4	36.4	52.8	
600min	72.3	60.1	48.2	41.2	65.8	
720min	80.1	65.2	50.1	48.3	72.5	

[0075]

[0076] <용출율 시험2>

[0077] 실시예 1 내지 4에서 제조된 아세클로페낙 서방정을 사용하여, pH에 따른 용출시험을 실시하였다 또한 비교예로서 시중에 판매되고 있는 일반정제를 비교예 7로 시험을 실시하였다. 용출액으로는 각각 대한약전 용출시험법에 기재된 pH 1.2(인공위액)와 pH 6.8(인공장액)의 수용액을 사용하였으며, 용출법은 패들법을 사용하였다. 용출액량은 900ml, 교반속도는 50rpm, 용출온도는 37±0.5℃에서 수행하였다. 검액 채취시간은 정제 복용 시 정제가 일반적으로 위에서 체류하는 시간을 기준으로 하였으며, pH 1.2에서 2시간 용출 시험한 검체를 pH 6.8에서 연이어서 용출시험을 실시하였다. 검액 채취는 시료 5ml을 취하고 동량의 용출액을 가했다. 분석조건은 위의 용출시험에서 얻은 액을 0.45µm 멤브레인필터로 여과한 액을 HPLC를 이용하여 아세클로페낙을 정량하였다. 분석과장은 254nm 이동상은 0.16% 인산이수소나트륨을 0.1% 인산으로 pH2.5로 조절한 액 : 메탄올 = (34:66) 혼합액 혼합액이며 옥타데실실릴화한 컬럼을 사용하였다. 실험 결과는 표 7에 기재하였다.

표 7

시간		용출률(%)				
		실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	비교예7
15min	pH1.2	3.5	4.5	4.7	3.6	1.2
30min		8.4	7.6	6.2	7.5	2.3
60min		11.1	9.1	7.2	8.2	4.2
90min		12.5	12.2	14.1	10.2	5.1
120min		17.9	16.5	17.4	13.2	6.4
240min	pH6.8	43.2	25.3	25.1	25.2	95.6
360min		54.5	31.1	27.3	26.3	
480min		62.2	38.3	37.1	29.8	
600min		73.4	52.2	40.6	37.1	
720min		81.6	61.8	47.1	42.1	

[0078]