



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년03월02일
(11) 등록번호 10-2083241
(24) 등록일자 2020년02월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/24 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/209 (2013.01)
A61K 31/165 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-0018584
(22) 출원일자 2018년02월14일
심사청구일자 2018년02월14일
(65) 공개번호 10-2019-0098525
(43) 공개일자 2019년08월22일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020150034579 A*
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
환인제약 주식회사
서울특별시 송파구 법원로6길 11(문정동, 환인빌딩)
(72) 발명자
이나겸
경기도 안양시 동안구 경수대로 797번길 12, 205-2202
박진형
경기도 수원시 영통구 광고로 116, 1420호
민미홍
경기도 성남시 분당구 중앙공원로 53 116동 401호
(74) 대리인
김영신

전체 청구항 수 : 총 3 항

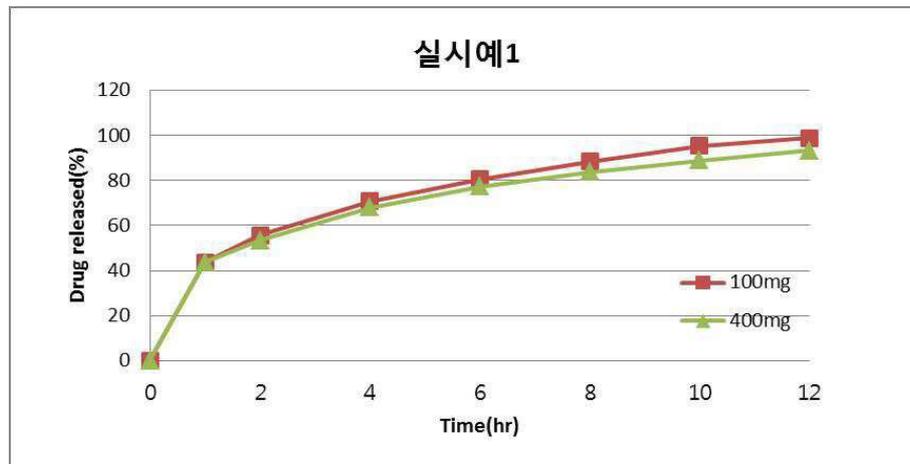
심사관 : 최원철

(54) 발명의 명칭 라코사미드를 함유하는 약제학적 서방성 조성물

(57) 요약

본 발명은 1일 1회 복용이 가능한 라코사미드 서방성 제제에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/2013 (2013.01)

A61K 9/2054 (2013.01)

A61K 9/28 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

US20120219631 A1

WO2011101863 A2

KR1020120083276 A

KR101732731 B1

EP02542227 B1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

라코사미드 또는 이의 염을 주성분으로 하는 약제학적 조성물에 있어서,
 속방층과 서방층을 포함하는 이중정 형태이고,
 상기 서방층은 셀룰로오스 유도체와 왁스 또는 왁스 유사 지질을 1 : 0.1 내지 1 : 10 의 중량비로 포함하며,
 여기에서, 상기 셀룰로오스 유도체는 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스 및 하이드록시에틸셀룰로오스로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상이고,
 상기 왁스 또는 왁스 유사 지질은 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트 및 글리세릴 스테아레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상이며,
 1일 1회 경구 투여하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

제 1항에 있어서, 속방층과 서방층이 1 : 1 내지 1 : 7의 중량비로 주성분을 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 셀룰로오스 유도체와 왁스 또는 왁스 유사 지질이 서방층 중량 대비 5 내지 50 중량%인 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 라코사미드를 함유하는 약제학적 서방성 조성물에 관한 것이다. 구체적으로 1일 1회 복용이 가능한 라코사미드 서방성 제제에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 간질은 전세계적으로 약 2%의 인구가 앓고 있는 질병으로 추측된다. 국내에서도 통계적 수치로 환산하면 1000명당 2.4명꼴로 간질이 나타나고 있다고 하며, 60대 이후의 노년층에서 주로 발생한다. 간질은 뇌세포의 무질서한 전기 현상으로 인해 발생된다. 발작의 원인이 특별히 없음에도 불구하고 만성적으로 발작을 하면 간질을 진단하고 치료를 시작한다. 간질 치료는 발작을 효과적으로 억제하는 것이 핵심이다.

[0004] 간질 치료제로는 토피라메이트, 조니사마이드 등의 약물이 있었다. 이들은 기전이 명확하지 않지만 전압개폐성 칼슘통로 또는 칼슘통로, 흥분성 및 억제성 신경전달물질인 글루탐산 및 감마아미노낙산 등에 작용하는 것으로 설명되었다. 라코사미드는US 5,773,475 에서 개시된 이후 세대의 약물인데, 나트륨통로의 느린 불활성화를 촉진하여 과흥분성 뉴런 멤브레인을 안정화시키는 기전을 지닌 것으로 보고된다.

[0005] 라코사미드는 지금까지의 간질 치료제 중 내약성이 가장 우수하다는 평가를 받고 있으며, 기존 약과의 상호작용

이 적어 병용투여에도 수월하다. 현재 라코사미드는 간질 환자에서 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작을 치료하는 부가요법적 항전간제 약물로 사용되고 있다. 라코사미드는 기존의 1 세대 혹은 2 세대의 항전간제와 다른 작용기전을 가진 3 세대 항전간제로 분류되고 있으며, 1294명의 간질 환자를 대상으로 진행된 2010년 임상시험 결과에서 기존 약물로 조절되지 않은 간질 환자의 발작을 효과적으로 억제하는 것으로 나타났다. 수치적으로 발작이 50% 이상 감소한 환자가 400 mg 을 복용했을 때 38-49% 에 달하는 것으로 보고되었다.

[0006] 라코사미드의 오리지널사의 제품명은 빔팻(Vimpat)이다. 빔팻은 2008년에 미국 FDA 에서 허가를 받았고, 국내의 경우 2010년에 식품의약품안전처에서 경구용 정제와 주사제 등을 승인 받았다. 한국에서는 한국유씨비제약에서 수입하고 있으며, 정제로는 라코사미드 50mg, 100mg, 150mg, 200mg 용량의 속방성 제품이 있다.

[0007] 위 빔팻정은 속방성 정제로서 1일 2회 복용해야 한다. 구체적으로 초회 권장량은 1일 2회, 1회 50mg 이며, 1주 후 2회, 1회 100 mg 으로 증량하는 것이 제품설명서의 용법용량사항이다. 이 의약품은 임상반응 및 내약성에 따라 유지량은 매주 1일 2회, 1회 50mg 씩 증량할 수 있으며, 특별한 질환이 있는 경우가 아니라면 최대 권장투여량은 1일 400mg(1일 2회, 1회 200mg)이다.

[0008] 하지만 간질은 전해질 불균형, 요독증 등의 특별한 요인이 없는데도 만성적으로 발작을 유발하는 질환인지라, 라코사미드는 보통 장기간 복용이 요망된다. 때문에 하루에 복용하는 횟수를 줄이는 것이 전체적인 복약편의성에 있어서 상당한 개선을 가져올 수 있는데, 아직 국내에서 라코사미드를 1일 1회 복용이 가능하도록 서방정으로 개발한 예가 없다. 이에 본 발명자는 1일 1회 복용이 가능한 라코사미드서방정을 개발하고자 했다.

[0009] 참고로 라코사미드의 서방정을 아이디어 수준으로 제안한 특허문헌은 존재한다.

[0010] 예컨대 대한민국 공개특허공보 제 10-2015-0034579호는 속방성 정제와 동일한 AUC 를 보이지만 감소된 Cmax 와 Cmax 에 도달하는 Tmax를 지연시켜 1일 1회 서방성 정제로 구현할 경우 동일한 임상 효능을 제공하지만 속방성 정제에 비해 부작용 발생률이 감소한다는 사실을 발견했다고 하며, 제제의 총 라코사미드 함량에 대해 약 8.5 - 41wt% 의 라코사미드가 1시간 이내에 방출되고, 제제의 총 라코사미드 함량에 대해 약 15 - 64wt% 의 라코사미드가 2시간 이내에 방출되며, 제제의 총 라코사미드 함량에 대해 약 28 - 88wt% 의 라코사미드가 4시간 이내에 방출되는 용출프로파일을 제안한다.

[0011] 위 문헌은 부작용은 Cmax 와 관련이 있지만 효능은 주로 AUC 와 관련이 있다는 결과를 전제로 하고, 본인들의 임상 1상 시험결과를 참작해서 Cmax를 낮추고 Tmax를 지연할 수 있는 방출프로파일을 시뮬레이션을 통해 특정했다고 한다. 그러나 시뮬레이션은 어디까지나 예측 프로그램으로서 시뮬레이션에 의해 도출된 용출프로파일 범위의 상한선과 하한선 모두가 의약품으로서 목적하는 Cmax 와 AUC 를 만족하고, 또한 근원적으로 의도한 부작용의 감소와 생물학적 동등성을 나타낼 것임은 단언할 수 없다. 또한 Cmax 가 낮을 경우 초기 약효 발현이 만족스럽지 못할 우려가 있다.

[0012] 대한민국 등록특허공보 제 10-1732731호는 라코사미드의 함량이 다르면 각 서방성 정제의 용출 프로파일이 상이할 수 있음을 문제점으로 지적한 후, 에틸셀룰로오스 고분자 입자의 평균 입경을 조절하면 위 문제점을 극복할 수 있음을 밝힌다.

[0013] 그러나 입경이 서로 다른 에틸셀룰로오스의 원료를 이용하는 것은 입경에 따라 정제의 용출지연효과에 미치는 영향이 크므로 상업화 시 각 부형제의 평균 입자경 확보뿐만 아니라 적정 입자분포도를 세밀하게 조절, 관리해야만 한다는 단점이 있다. 4종의 라코사미드 용량을 함유하는 정제를 각각 상업화하기 위해서는 흔들리지 않는 입자분포도를 갖는 4종의 에틸셀룰로오스 원료를 지속적으로 확보하고 품질관리를 진행해야 하는 제한요건이 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0015] (특허문헌 0001) 미국 공개특허공보 제 5,773,475호
- (특허문헌 0002) 대한민국 공개특허공보 제 10-2015-0034579호
- (특허문헌 0003) 대한민국 등록특허공보 제 10-1732731호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0016] 본 발명자는 1일 1회 복용이 가능한 라코사미드 서방성 제제를 개발하고자 하였다. 나아가 대한민국 공개특허 공보 제 10-2015-0034579호와 달리 Cmax 가 속방성 제제보다 낮지 않게 설계함으로써 약물 복용 후 초기 약효 발현에 있어서도 미흡함이 없도록 하고, 대한민국 등록특허공보 제 10-1732731호와 달리 부형제의 입도를 조절하지 않고서도 적절한 고분자 조합을 사용하여 여러 함량의 라코사미드 서방성 용출물 프로파일을 서로 동등한 패턴으로 나타낼 수 있는 제제를 개발하고자 하였다.

과제의 해결 수단

- [0018] 본 발명은 아래의 수단으로써 전술한 과제를 해결하였다.
- [0019] 1. 라코사미드 또는 이의 염을 주성분으로 하는 약제학적 조성물에 있어서, 속방층과 서방층을 포함하고, 서방층이 셀룰로오스 유도체와 왁스 또는 왁스 유사 지질을 1 : 0.1 내지 1 : 10 의 중량비로 포함하며, 1일 1회 경구 투여하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.
- [0020] 2. 상기 1 에 있어서, 셀룰로오스 유도체가 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스 및 하이드록시에틸셀룰로오스로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.
- [0021] 3. 상기 1 또는 2 에 있어서, 왁스 또는 왁스 유사 지질이 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트 및 글리세릴 스테아레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.
- [0022] 4. 상기 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 속방층과 서방층이 1 : 1 내지 1 : 7의 중량비로 주성분을 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.
- [0023] 5. 상기 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 셀룰로오스 유도체와 왁스 또는 왁스 유사 지질이 서방층 중량 대비 5 내지 50 중량% 인 약제학적 조성물.

발명의 효과

[0025] 본 발명은 1일 1회 경구 투여하더라도 시판 중인 속방성 제제를 1일 2회 경구 투여한 경우와 생물학적으로 동등한 약효가 나타난다. 또한 본 발명은 속방성과 서방성에 각각 유효성분을 포함하고 있어 초기 약효 발현에 있어서도 단순 서방성 정제에 비해 미흡함이 없다는 이점이 있다. 나아가 유효성분의 함량에 따라 최종 제제의 표면적이 다르기 때문에 용출률이 상이할 수 있음이 일반적인데, 본 발명은 용출물 프로파일이 서로 동등하게 나타난다.

도면의 간단한 설명

- [0027] 도 1 은 실시예 1의 라코사미드 100mg 과 400mg 제제 용출 프로파일을 나타낸 것이다.
- 도 2 는 실시예 2의 라코사미드 100mg 과 400mg 제제 용출 프로파일을 나타낸 것이다.
- 도 3 은 실시예 3의 라코사미드 100mg 과 400mg 제제 용출 프로파일을 나타낸 것이다.
- 도 4 는 실시예 4의 라코사미드 100mg 과 400mg 제제 용출 프로파일을 나타낸 것이다.
- 도 5 는 실시예 5의 라코사미드 100mg 과 400mg 제제 용출 프로파일을 나타낸 것이다.
- 도 6 은 실시예 6의 라코사미드 100mg 과 400mg 제제 용출 프로파일을 나타낸 것이다.
- 도 7 은 실시예 7의 라코사미드 100mg 과 400mg 제제 용출 프로파일을 나타낸 것이다.
- 도 8 은 실시예 8의 라코사미드 100mg 과 400mg 제제 용출 프로파일을 나타낸 것이다.
- 도 9 는 실시예 9의 라코사미드 100mg 과 400mg 제제 용출 프로파일을 나타낸 것이다.
- 도 10은 실시예 10의 라코사미드 100mg 과 400 mg 제제 용출 프로파일을 나타낸 것이다.
- 도 11은 실시예 11의 라코사미드 100mg 과 400mg 제제 용출 프로파일을 나타낸 것이다.

도 12 은 비교예 1의 라코사미드 100mg 과 400mg 제제 용출 프로파일을 나타낸 것이다.

도 13 은 비교예 2의 라코사미드 100mg 과 400mg 제제 용출 프로파일을 나타낸 것이다.

도 14 는 비교예 3의 라코사미드 100mg 과 400mg 제제 용출 프로파일을 나타낸 것이다.

도 15 는 비교예 4의 라코사미드 100mg 과 400mg 제제 용출 프로파일을 나타낸 것이다.

도 16은 비교예 5의 라코사미드 100mg 과 400mg 제제 용출 프로파일을 나타낸 것이다.

도 17은 비교예 6의 라코사미드 100mg 과 400mg 제제 용출 프로파일을 나타낸 것이다.

도 18 은 비글견에 라코사미드 200mg 제제(실시예 3) 1회와 빔팻정 100mg (대조제제)을 2회 경구투여했을 때의 시간 경과에 따른 라코사미드의 혈중농도를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0028] 라코사미드속방성 정제는 개시되어 있다. 빔팻정이 그것인데 이 약은 1일 2회 복용한다. 속방성 정제는 수성 매질과 접촉한 후 15분 이내에 약물의 98% 가 방출되며, Tmax 가 보통 투여 후 1.4 - 1.5 시간 이내에 도달하고, 약 13 - 14 시간의 배설 반감기를 가지고 있어, 1일 2회 투여에 이상적이다. 현재 라코사미드는 속방성 정제로만 시판되고 있을 뿐 서방성 정제로 시판되는 의약품이 없다. 그러나 라코사미드는 적응증의 특성상 장기 복용이 요망되는 약물이기 때문에, 1일 1회 복용만으로 1일 2회 복용하는 의약품과 동등한 효과를 나타낼 수 있는 제제의 개발이 요구되었다.
- [0029] 본 발명은 위 요구를 충족하는 라코사미드 서방성 정제에 관한 것이다.
- [0030] 본 명세서에서 라코사미드라 함은 활성성분이 라코사미드인 성분을 모두 일컫는다. 예컨대 라코사미드 또는 이의 염이 여기에 해당할 수 있다. 이하에서는 라코사미드 또는 이의 염을 주성분이라고도 표현한다.
- [0031] 라코사미드를 단순히 서방화시킨 아이디어는 존재한다. 그러나 단순히 서방성 시스템으로만 라코사미드를 구성할 경우 초기 약효 발현에 있어서 속방성 정제를 복용했을 때보다 미흡할 수 있다. 그래서 본 발명은 속방성과 서방성을 함께 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0032] 종래 속방성과 서방성을 함께 포함함으로써 속방성 정제를 1일 2회 투여했을 경우와 생물학적 동등성을 달성한 예는 어디에도 없었다. 그러나 본 발명자는 놀랍게도 라코사미드를 속방층과 서방층에서 1 : 1 내지 1 : 7의 중량비로 주성분을 배합하고, 서방층에 셀룰로오스 유도체와 왁스 또는 왁스 유사 지질을 1:0.1 내지 1 : 10의 중량비로 배합할 경우 생물학적으로 동등성을 입증할 수 있는 제제임을 확인하였다.
- [0033] 또한 주성분의 함량에 따라 제제의 표면적이 달라 통상 용출률 프로파일이 다를 수 있음이 일반적인데, 서방층에 셀룰로오스 유도체와 왁스 또는 왁스 유사 지질을 1 : 0.1 내지 1 : 10 의 중량비로 배합할 경우 용출률 프로파일이 서로 동등하게 나타남을 확인했다.
- [0034] 본 발명의 속방층은 주성분, 붕해제 및 충전제를 포함할 수 있다. 기타 첨가제는 필요에 따라 속방성 정제에서 일반적으로 채택하는 성분을 배합할 수 있다.
- [0035] 예컨대 붕해제로는 크로스포비돈, 크로스카멜로오스 나트륨 및 전분글리콜산나트륨으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 선택할 수 있다.
- [0036] 충전제로는 미결정셀룰로오스, 전분, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 인산칼슘 및 유당으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 선택할 수 있다.
- [0037] 붕해제와 충전제의 배합비는 주성분의 함량에 따라 통상의 기술자가 적의 배합할 수 있고, 예컨대 각각 속방층 중량 대비 10 - 80 중량%, 바람직하게는 10 - 50 중량%를 첨가할 수 있다.
- [0038] 본 발명의 속방층은 그 밖에 유동화제, 결합제, 활택제 등을 필요에 따라 추가로 배합할 수 있다. 예컨대 유동화제는 규산칼슘, 콜로이드성이산화규소, 메타규산알루미늄산마그네슘 및 탈크로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 선택할 수 있고, 결합제는 포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스 및 코포비돈으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 선택할 수 있으며, 활택제는 푸마르산스테아릴나트륨, 스테아르산 및 스테아르산마그네슘으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 선택할 수 있다. 각각의 배합비 또한 통상의 기술자가 적절히 조절할 수 있고, 예컨대 각각 속방층 중량 대비 1 - 30 중량% 를 바람직하게는 1 - 10 중량% 를 포함할 수 있다.

[0039] 본 발명의 속방층은 라코사미드, 유동화제, 충전제를 혼합한 후, 결합제를 가하여 과립화하고, 정립한 후 봉해제와 활택제를 혼합하여 제조할 수 있다.

[0040] 본 발명의 서방층은 주성분 및 제어방출형 기제를 포함한다. 제어방출형 기제는 셀룰로오스 유도체와 왁스 또는 왁스 유사 지질을 1 : 0.1 내지 1 : 10 의 중량비로 배합하는 것이 특징이다. 상기 제어방출형 기제는 5 내지 50 중량%를, 바람직하기로는 5 내지 40 중량%를 포함한다. 상기 제어방출형 기제 함량이 50 중량%를 초과하면 약물의 방출이 너무 느려서 제어 방출이 불가능 할 뿐만 아니라 정제의 크기가 커져 복약순응도가 떨어지고, 5 중량% 미만이면 약물의 방출이 빨라져 지속적인 제어방출이 불가능해진다.

[0041] 본 발명의 서방층은 추가로 위에서 언급한 유동화제, 충전제, 결합제, 활택제를 필요에 따라 적절히 배합할 수 있다. 예컨대 충전제는 미결정셀룰로오스, 전분, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 인산칼슘 및 유당으로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상을 선택할 수 있다. 유동화제는 규산칼슘, 콜로이드성이산화규소, 메타규산알루미늄마그네슘 및 탈크로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상을 선택할 수 있다. 결합제는 포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스 및 코포비돈으로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상을 선택할 수 있다. 활택제는 푸마르산스테아릴나트륨, 스테아르산 및 스테아르산마그네슘으로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상을 선택할 수 있다. 각각의 배합비 또한 통상의 기술자가 적절히 조절할 수 있고, 예컨대 각각 서방층 중량 대비 1 - 50 중량% 를 바람직하게는 1 - 30 중량% 를 포함할 수 있다.

[0042] 본 발명의 서방층은 라코사미드, 유동화제, 충전제, 제어방출형 기제를 혼합한 후, 결합제를 가하여 과립화하고, 정립한 후 활택제를 혼합하여 제조할 수 있다.

[0043] 최종 제제는 속방층과 서방층을 이층정으로 하여 타정하고, 필요에 따라 외곽에 필름코팅을 함으로써 수득할 수 있다. 필름코팅기제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 및 폴리비닐알코올로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상을 선택할 수 있고, 배합비는 정제 중량 대비 1 - 10 중량% 를 포함할 수 있다.

[0044] 본 발명은 라코사미드 기준으로 100mg, 200mg, 300mg, 400mg 함량의 제제가 될 수 있다.

[0045] 이하 실시예로써 본 발명을 보충 설명한다. 다만 실시예는 본 발명의 일 구현예에 불과하고, 본 발명의 범위가 이로써 제한되지 않음에 유의한다.

[0047] 1. 실시예

[0048] 1-1. 서방화 기제 성분 (주성분 200mg 처방표)

표 1

구성성분		실시예 1	실시예 2	실시예 3
서방층	라코사미드	150.0	150.0	150.0
	콜로이드성 이산화규소	9.0	9.0	9.0
	미결정셀룰로오스	78.0	78.0	78.0
	히드록시프로필셀룰로오스	10.0	10.0	10.0
	에틸셀룰로오스	20.0	-	-
	히드록시프로필메틸셀룰로오스	-	20.0	-
	히드록시에틸셀룰로오스	-	-	20.0
	글리세릴 베헤네이트	20.0	20.0	20.0
	스테아르산마그네슘	3.0	3.0	3.0
속방층	라코사미드	50.0	50.0	50.0
	콜로이드성 이산화규소	4.0	4.0	4.0
	저치환도 히드록시프로필셀룰로오스	22.0	22.0	22.0
	미결정셀룰로오스	60.5	60.5	60.5
	히드록시프로필셀룰로오스	5.0	5.0	5.0
	크로스포비돈	7.0	7.0	7.0
	스테아르산마그네슘	1.5	1.5	1.5
코팅	13.2	13.2	13.2	
합계(mg/정)	453.2	453.2	453.2	

[0050] * 단위는 mg 이며, 이하 표도 같다.

[0052] 서방층 제조는 라코사미드와 콜로이드성이산화규소, 미결정셀룰로오스, 서방성 고분자(제어방출형 기재), 및 왁스 또는 왁스 유사 지질을 혼합한 후, 히드록시프로필셀룰로오스를 녹인 결합제를 가하여 연합 및 과립화를 하고, 건조기에서 60℃ 온도로 1~2 시간 건조시킨다. 정립한 후에 활택제를 혼합한다.

[0053] 속방층 제조는 라코사미드와 콜로이드성이산화규소, 미결정셀룰로오스, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스를 혼합한 후, 히드록시프로필셀룰로오스를 녹인 결합제를 가하여 연합 및 과립화를 하고, 건조기에서 60℃ 온도로 1~2시간 건조시킨다. 정립한 후에 봉해제와 활택제를 혼합한다.

[0054] 상기에서 제조한 서방층 과립과 속방층 과립을 이용하여 이층정으로 타정하고, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 또는 폴리비닐알코올 계열의 오파드라이 코팅기제를 사용하여 통상적인 방법에 따라 필름코팅 1정중 라코사미드 200mg이 함유된 서방정을 제조하였다.

[0055] 라코사미드 서방정의 함량은 100, 200, 300, 400mg로 각각은 배수처방으로 진행하였다.

[0056] 1-2. 서방화 기재 성분 조합의 함량비

표 2

구성성분	실시예4	실시예5	실시예6	실시예7	실시예8	실시예9
서방층	라코사미드	150.0	150.0	150.0	150.0	150.0
	콜로이드성 이산화규소	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
	미결정셀룰로오스	78.0	78.0	78.0	78.0	78.0
	히드록시프로필셀룰로오스	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
	히드록시에틸셀룰로오스	36.0	25.0	15.0	10.0	5.0
	글리세릴 베헤네이트	4.0	15.0	25.0	30.0	35.0
	스테아르산마그네슘	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
속방층	라코사미드	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
	콜로이드성 이산화규소	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	저치환도 히드록시프로필셀룰로오스	22.0	22.0	22.0	22.0	22.0
	미결정셀룰로오스	60.5	60.5	60.5	60.5	60.5
	히드록시프로필셀룰로오스	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
	크로스포비돈	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
	스테아르산마그네슘	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
코팅	13.2	13.2	13.2	13.2	13.2	
합계(mg/정)	453.2	453.2	453.2	453.2	453.2	

[0058] 실시예 1-1 과 같은 제조 방법에 따라 하이드록시에틸셀룰로오스(HEC) /글리세릴베헤네이트 (GB) 비율(1 : 0.1 ~ 1 : 10)을 달리한 라코사미드 서방정을 제조하였다.

[0059] 1-3. 주성분 함량비

표 3

구성성분	실시예 10	실시예 11	비교예 1	
서방층	라코사미드	100.0	175.0	200.0
	콜로이드성 이산화규소	9.0	9.0	9.0
	미결정셀룰로오스	141.4	46.4	14.6
	히드록시프로필셀룰로오스	10.0	10.0	10.0
	히드록시에틸셀룰로오스	13.3	23.3	26.7
	글리세릴 베헤네이트	13.3	23.3	26.7
	스테아르산마그네슘	3.0	3.0	3.0
속방층	라코사미드	100.0	25.0	-
	콜로이드성 이산화규소	4.0	4.0	4.0
	저치환도 히드록시프로필셀룰로오스	22.0	22.0	22.0
	미결정셀룰로오스	10.5	85.5	110.5
	히드록시프로필셀룰로오스	5.0	5.0	5.0
	크로스포비돈	7.0	7.0	7.0
스테아르산마그네슘	1.5	1.5	1.5	

코팅	13.2	13.2	13.2
합계(mg/정)	453.2	453.2	453.2

[0061] 실시예 1.1 과 같은 제조 방법에 따라 주성분 함량을 달리한 라코사미드 서방정을 제조하였다.

[0063] 2. 비교예

[0064] 2-1. 서방화 기제 성분

표 4

구성성분		비교예2	비교예3	비교예4	비교예5
서방층	라코사미드	150.0	150.0	150.0	150.0
	콜로이드성 이산화규소	9.0	9.0	9.0	9.0
	미결정셀룰로오스	78.0	78.0	78.0	78.0
	히드록시프로필셀룰로오스	10.0	10.0	10.0	10.0
	에틸셀룰로오스	40.0			
	히드록시프로필메틸셀룰로오스		40.0		
	히드록시에틸셀룰로오스			40.0	
	글리세릴 베헤네이트				40.0
스테아르산마그네슘	3.0	3.0	3.0	3.0	
속방층	라코사미드	50.0	50.0	50.0	50.0
	콜로이드성 이산화규소	4.0	4.0	4.0	4.0
	저치환도 히드록시프로필셀룰로오스	22.0	22.0	22.0	22.0
	미결정셀룰로오스	60.5	60.5	60.5	60.5
	히드록시프로필셀룰로오스	5.0	5.0	5.0	5.0
	크로스포비돈	7.0	7.0	7.0	7.0
	스테아르산마그네슘	1.5	1.5	1.5	1.5
	코팅	13.2	13.2	13.2	13.2
합계(mg/정)		453.2	453.2	453.2	453.2

[0066] 실시예 1-1과 같은 제조 방법에 따라 서방성 고분자 종류를 달리한 라코사미드 서방정을 제조하였다.

[0068] 2-2. 서방화 기제 성분 조합의 함량비

표 5

		비교예6
서방층	라코사미드	150.0
	콜로이드성 이산화규소	9.0
	미결정셀룰로오스	78.0
	히드록시프로필셀룰로오스	10.0
	히드록시에틸셀룰로오스	3.3
	글리세릴베헤네이트	36.7
	스테아르산마그네슘	3.0
속방층	라코사미드	50.0
	콜로이드성 이산화규소	4.0
	저치환도 히드록시프로필셀룰로오스	22.0
	미결정셀룰로오스	60.5
	히드록시프로필셀룰로오스	5.0
	크로스포비돈	7.0
	스테아르산마그네슘	1.5
코팅		13.2
합계(mg/정)		453.2

[0070] 실시예 1-1과 같은 제조 방법에 따라 히드록시에틸셀룰로오스/글리세릴베헤네이트 비율을 달리한 라코사미드 서방정을 제조하였다.

[0072] 3. 실험예

[0073] 3-1. 용출률 평가 (실시예1-3)

[0074] 실시예 1 ~3 제제를 대한약전 용출시험법 제 2법(패들법)에 따라 정제수 900ml 50rpm 조건에서 시간 경과에 따른 용출률을 평가하였다. 용출시험액은 PVDF 0.45um필터 후 HPLC로 측정하였다. 분석조건 아래와 같았다.

[0075] <분석조건>

[0076] - 칼럼 : 안지름 약 4.6 mm, 길이 약 50 mm인 스테인레스강관에 3 μm의 액체 크로토그래프용 옥타데실실릴실리카겔을 충전한 칼럼(Ultracarb ODS, 4.6 x 50 mm, 3 μm) 또는 이와 동등한 칼럼

[0077] - 이동상 : 물·아세트니트릴·트리플루오로아세트산(v/v/v) = 700·300·1

[0078] - 검출파장 : UV, 215nm

[0079] - 주입량 : 2μL

[0080] - 유속 : 1.0mL/min

[0081] 실시예 1~3에 따라 제조된 100 mg, 400 mg 제제의 용출 프로파일을 확인하였고 그 결과는 표 6에 나타내었다.

표 6

시간(hr)	실시예 1		실시예 2		실시예 3	
	100 mg	400 mg	100 mg	400 mg	100 mg	400 mg
1	43.7	43.5	42.0	38.1	39.4	40.5
2	55.6	53.3	52.7	47.5	49.8	49.4
4	70.8	68.1	71.9	62.1	66.2	64.9
6	80.4	77.3	83.9	74.0	78.1	78.1
8	88.1	83.2	91.3	91.5	87.8	86.2
10	95.3	88.9	95.2	88.5	95.7	90.5
12	98.9	93.3	99.8	96.6	99.5	96.4

[0084] 3-2. 용출률 평가 (실시예4-9) 실시예 4~9에 따라 제조된 100 mg, 400 mg 제제의 용출 프로파일을 3-1 용출률 평가와 동일한 방법에 따라 확인하였다. 그 결과를 아래 표 7~8에 나타내었다.

표 7

시간(hr)	실시예 4		실시예 5		실시예 6	
	100 mg	400 mg	100 mg	400 mg	100 mg	400 mg
1	40.7	41.1	40.5	39.1	43.0	39.2
2	53.0	48.9	51.1	47.5	53.9	49.7
4	72.4	65.8	65.8	60.3	67.3	61.5
6	84.9	77.1	77.9	71.9	77.8	73.3
8	93.5	85.1	88.7	82.0	88.0	83.8
10	100.3	93.3	96.2	90.8	95.4	89.6
12	103.5	97.0	104.0	97.0	100.4	96.8

표 8

시간(hr)	실시예 7		실시예 8		실시예 9	
	100 mg	400 mg	100 mg	400 mg	100 mg	400 mg
1	40.9	41.3	40.7	41.2	38.6	40.7
2	51.1	50.3	52.9	49.3	52.7	49.6
4	66.8	60.5	69.2	64.2	67.7	60.9
6	78.5	72.1	79.6	72.5	77.8	68.9
8	86.0	78.3	87.2	79.0	87.6	77.8
10	93.0	84.9	94.2	85.9	95.1	85.7
12	97.6	89.5	98.9	92.8	99.0	90.6

[0089] **3-3. 용출률 평가 (실시예10~11, 비교예1)** 실시예 10~11에 따라 제조된 400 mg 제제의 용출 프로파일을 3-1 용출률 평가와 동일한 방법에 따라 확인하였다. 그 결과를 아래 표 9에 나타내었다.

표 9

시간(hr)	실시예 10		실시예 11		비교예 1	
	100 mg	400 mg	100 mg	400 mg	100 mg	400 mg
1	61.2	55.1	24.5	20.1	18.1	11.4
2	71.6	67.7	39.7	32.5	36.0	25.2
4	82.5	80.0	63.9	54.5	57.0	44.5
6	93.2	90.4	75.8	67.0	70.6	57.4
8	100.1	97.7	87.9	80.7	88.8	73.1
10	101.2	99.4	96.6	94.5	96.4	85.1
12	101.4	100.8	101.5	98.1	101.7	93.2

[0093] **3-4. 용출률 평가 (비교예 2~6)** 비교예 2~6에 따라 제조된 100 mg, 400 mg 제제의 용출 프로파일을 3-1 용출률 평가와 동일한 방법에 따라 확인하였다. 그 결과를 아래 표 10~11에 나타내었다.

표 10

시간(hr)	비교예 2		비교예 3		비교예 4	
	100 mg	400 mg	100 mg	400 mg	100 mg	400 mg
1	45.4	42.9	47.8	48.1	41.8	34.1
2	56.5	51.5	63.5	58.0	51.8	43.4
4	71.1	63.6	81.4	68.5	67.9	55.5
6	83.8	71.7	92.4	79.0	80.5	65.8
8	95.3	79.2	100.1	85.1	90.5	75.7
10	101.3	84.4	103.8	89.7	98.3	85.2
12	103.1	90.4	104.8	92.1	102.8	88.2

표 11

시간(hr)	비교예 5		비교예 6	
	100 mg	400 mg	100 mg	400 mg
1	42.7	37.3	42.3	37.7
2	55.0	45.5	55.5	47.0
4	68.9	56.9	68.2	57.3
6	79.9	64.8	80.7	68.7
8	87.0	70.1	87.9	75.1
10	93.9	76.0	94.8	83.5
12	100.4	80.6	101.5	88.9

[0099] 각 제제의 용출 프로파일을 도 1 내지 도 17 에 도시하였다. 도면에서 보듯이 본 발명의 구현예인 도 1 내지 도 11은 라코사미드가 100mg 인 경우와 400 mg 인 경우에 있어서 용출 프로파일이 동등했다. 참고로 용출 프로파일은 10 % 내외인 경우 동등하다고 평가한다. 그러나 비교예인 도 12 내지 도 17은 라코사미드의 함량에 따라 용출 프로파일이 서로 동등하지 않았다.

[0101] **3-5. 비글견 PK 평가**

[0102] 상기 제제의 용출양상과 약리학적 동태를 비교함으로써 인체 내 약물 효과 발현에 미치는 영향을 예측하기 위하여 실시예의 조성 제제로 비글견에서 약리활성을 확인하였다. 실시예 1-1 의 실시예 3에 따라 제조한 정제와 시판중인 빔팻정 100mg(Vimpat Tab[®] 한국유씨비제약주)을 대조제제로 하여 실험을 실시하였다. 실시예 3의 1일 1회, 대조제제 1일 2회로 약 11개월령 비글견에게 경구투여하였다. 대조제제의 경우 12 시간제 채혈 종료 후에 1회 추가투여하였다. 비글견으로부터 시험약은 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 16, 24, 30, 36 시간 후, 대

조약은 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 15, 16, 18, 24, 30, 36 시간 후 경정맥을 통해 채혈 하였다. 결과를 도 18 에 나타냈다. 채혈 샘플은 LC-MS로 분석하여 PK 프로파일을 비교하였다.

표 12

[0104]

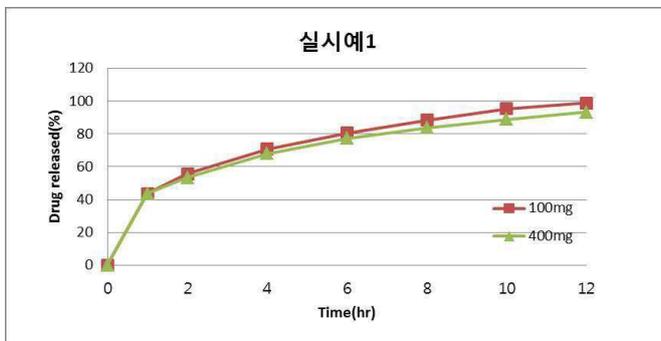
	Cmax(ng/mL)	AUC _{0→36 hr} (ng/mL*hr)	Tmax(hr)
실시예 3	22681.0	143856.6	2.5
대조제제	19092.4	151942.6	1.3

[0105]

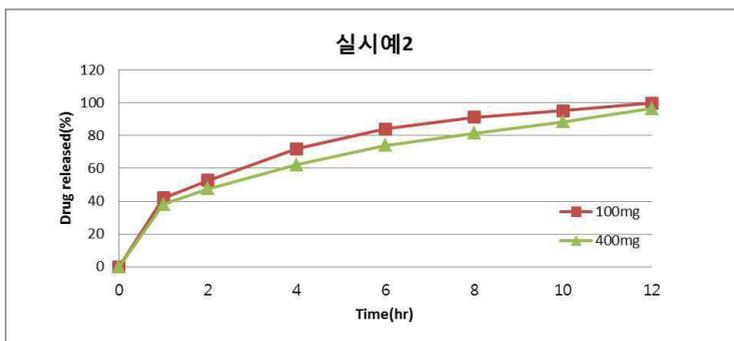
그 결과, 상기 표 12 에서 확인되는 바와 같이 실시예 3의 제제는 대조제제와 비교하여 혈장중농도곡선하면적(AUC)은 94.7 %, 최고혈장 중 약물농도(Cmax)는 118.8 %를 나타내었다. 따라서 실시예 3과 대조제제는 생물학적으로 동등한 제제임을 확인하였다.

도면

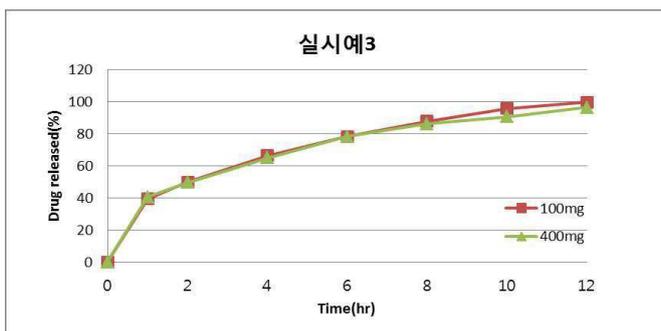
도면1



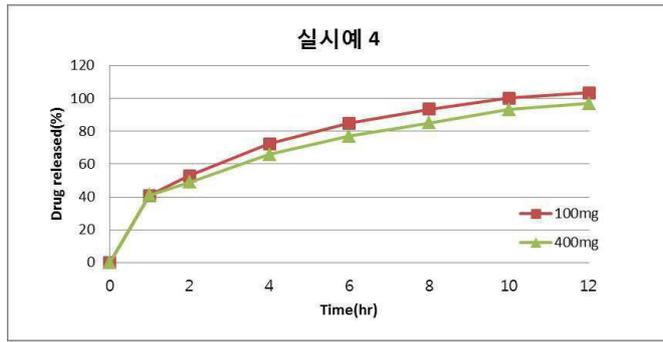
도면2



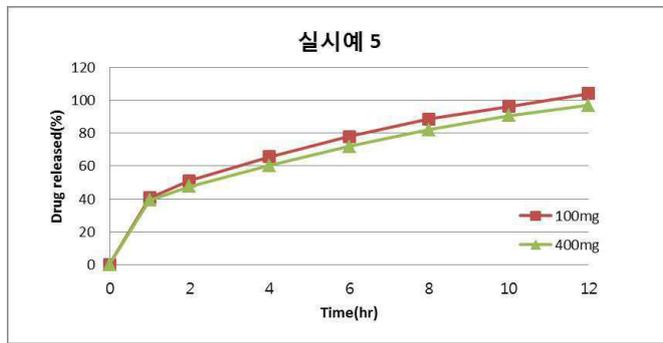
도면3



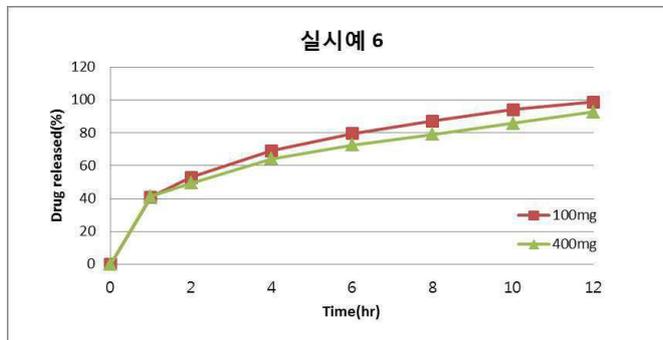
도면4



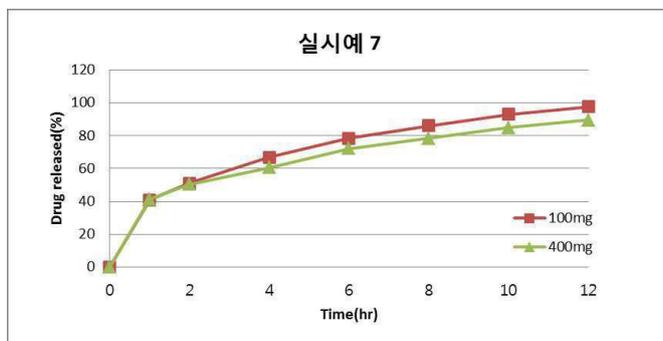
도면5



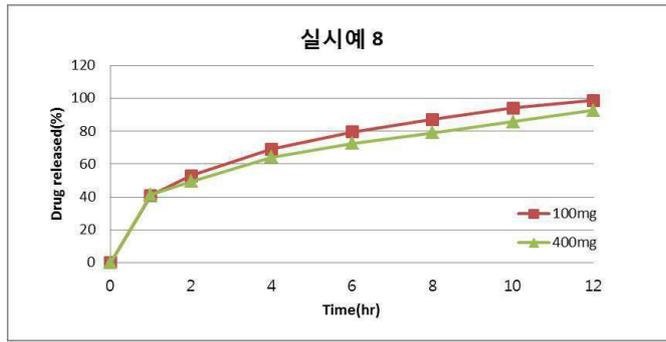
도면6



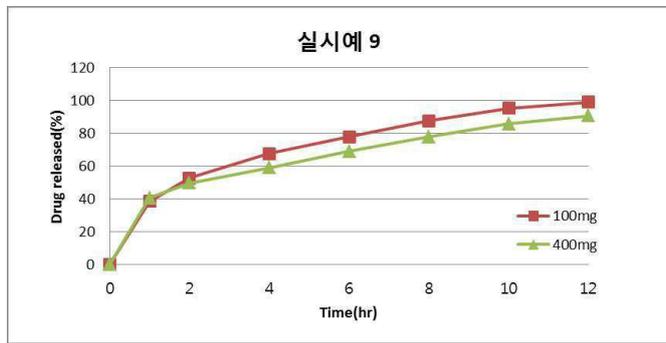
도면7



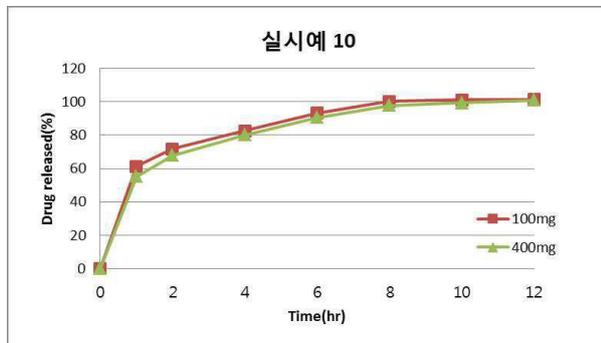
도면8



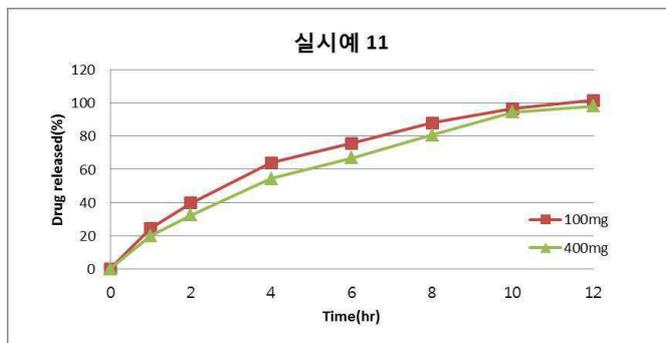
도면9



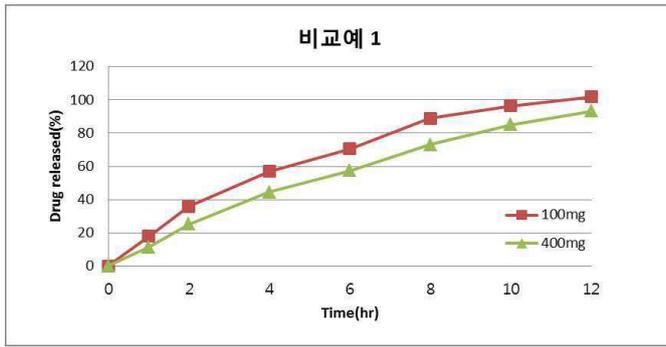
도면10



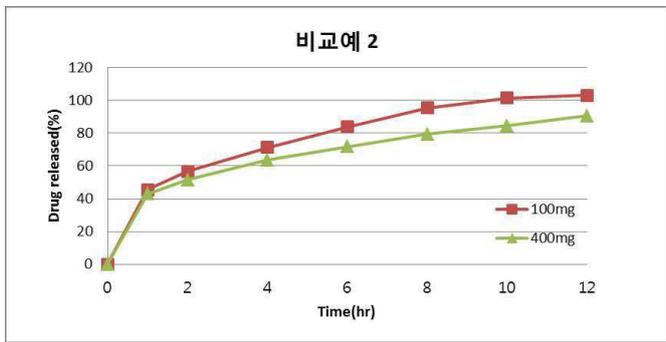
도면11



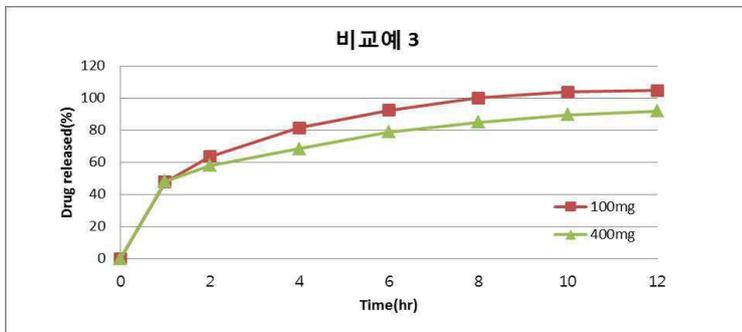
도면12



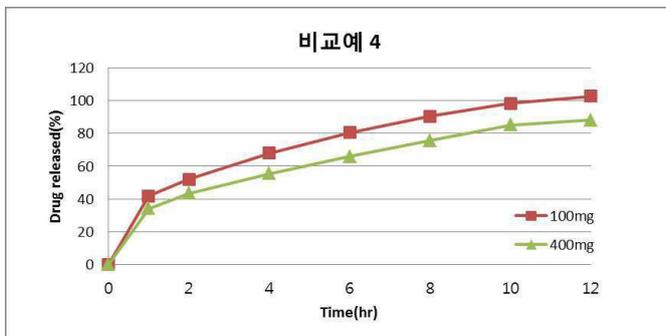
도면13



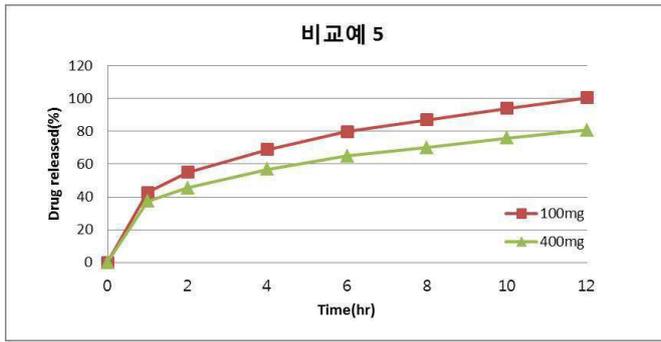
도면14



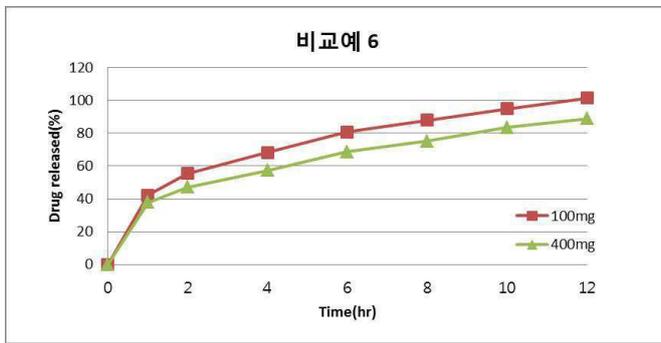
도면15



도면16



도면17



도면18

