(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0036579
(43) 공개일자 2018년04월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/445 (2006.01) *A61K 31/13* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/445 (2013.01)
A61K 31/13 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-0125220
(22) 출원일자 2017년09월27일
심사청구일자 없음
(30) 우선권주장
1020160126230 2016년09월30일 대한민국(KR)

(71) 출원인
주식회사 바이오파마티스
서울특별시 금천구 가산디지털2로 108, 811호 (가산동, 뉴티캐슬)
(72) 발명자
구형모
경기도 수원시 팔달구 덕영대로697번길 48, 411동 1401호 (화서동, 화서주공아파트)
고찬영
경기도 김포시 유현로 51, 207동 602호 (풍무동, 유현마을현대프라임빌아파트)
이마세
경기도 고양시 일산서구 하이파크3로 111, 209동 1005호 (덕이동, 하이파크시티일산파밀리에2단지)
(74) 대리인
특허법인충현

전체 청구항 수 : 총 10 항

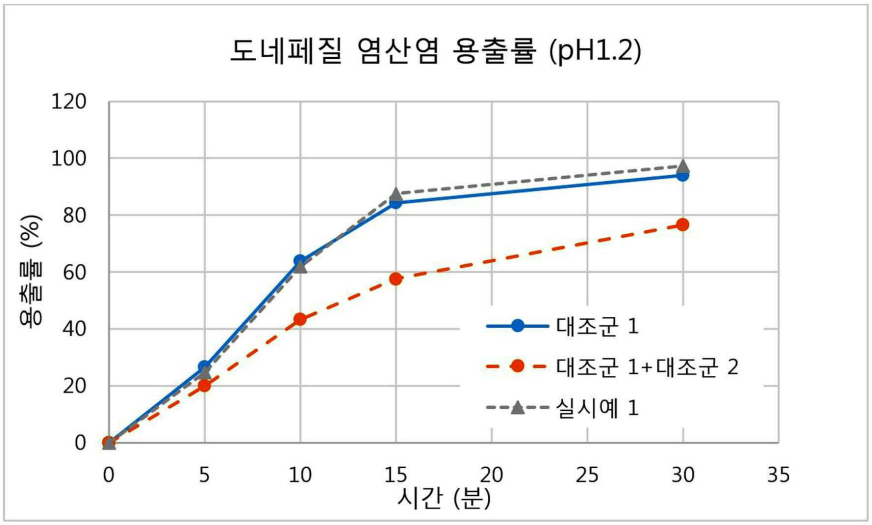
(54) 발명의 명칭 **도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 및 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 치매 및 인지기능 장애 예방 또는 치료용 약학 조성물 및 이의 제조방법**

(57) 요 약

도네페질 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치매 및 인지기능 장애 예방 또는 치료용 약학 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것으로 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 습식 공정으로 과립화하는 단계; 및 상기 과립화된 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용되는 염에 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 첨가한 혼합물을 직접 압착하여 균질화하는 단계;를 포함함으로써, 종래 시판되고 있는 아리셉트(도네페질 염산염)과 에빅사(메만틴 염산염)의 병용 투여 시 도네페질 활성성분의 용출 저하 현상으로 인해 약효가 감소될 수 있는 문제를 해결하였으며, 유효성분의 입자와 유사한 입자크기를 갖는 부형제를 선택하여 함량 균일성을 확보하였다.

또한, 본 발명의 본 약학 조성물은 유연물질이 거의 없이 매우 안정하다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
A61K 2300/00 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 및 습식 공정으로 과립화된 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하여 직접 압착된 정제형태인 것을 특징으로 하는 치매 및 인지기능 장애 예방 또는 치료용 속방형 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 과립화된 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 1 내지 20 중량%로 함유되는 것을 특징으로 하는 치매 및 인지기능 장애 예방 또는 치료용 속방형 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 과립화된 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염과 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 1 : 0.8-5의 중량비로 혼합되는 것을 특징으로 하는 치매 및 인지기능 장애 예방 또는 치료용 속방형 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 과립화된 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 입자분포는 d(0.5)이 120 ~ 200 ㎛인 것을 특징으로 하는 치매 및 인지기능 장애 예방 또는 치료용 속방형 약학 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 과립화된 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 입자크기는 20 mesh 이상 내지 50 mesh 미만이 15 내지 25 중량%, 50 mesh 이상 내지 80 mesh 미만이 25 내지 35 중량%, 80 mesh 이상 내지 200 mesh 미만이 20 내지 30 중량% 및 200 mesh 이상이 15 내지 25 중량%이며,

상기 20 mesh 이상 내지 50 mesh 미만인 입자의 함량이 200 mesh 이상인 입자의 함량보다 적은 것을 특징으로 하는 치매 및 인지기능 장애 예방 또는 치료용 속방형 약학 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 과립화된 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 입자크기는 20 mesh가 5 내지 15 중량%인 것을 특징으로 하는 치매 및 인지기능 장애 예방 또는 치료용 속방형 약학 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 약학 조성물에 부형제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 치매 및 인지기능 장애 예방 또는 치료용 속방형 약학 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 부형제는 유당과 미결정셀룰로오스가 3-20 : 1의 중량비로 혼합된 것을 특징으로 하는 치매 및 인지기능 장애 예방 또는 치료용 속방형 약학 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 부형제는 80 mesh 이상의 입자가 50 중량% 이상으로 함유된 것을 특징으로 하는 치매 및 인지기능 장애 예방 또는 치료용 속방형 약학 조성물.

청구항 10

도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 습식 공정으로 과립화하는 단계; 및

상기 과립화된 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 첨가한 혼합물을 직접 압착하여 균질화하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 치매 및 인지기능 장애 예방 또는 치료용 속방형 약학 조성물의 제조방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 및 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 치매 및 인지기능 장애 예방 또는 치료용 속방형 약학 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 의학산업의 발달과 급속한 경제성장에 따른 삶의 질이 향상됨과 동시에 각종 질병과 노인 인구가 증가하고 있어, 이에 따른 경제적 부담금이 가중되고 있다.

[0003] 여러 질병 중, 최근 뇌 기능 관련 질환이 주요 이슈가 되고 있으며, 조절 또는 회피가 불가능한 스트레스를 비롯한 원인들에 의해 피로, 우울증, 불면증, 집중력/기억력 장애 또는 산화적 뇌 손상과 같은 기능 장애가 발생하고 있다. 또한 알츠하이머성 치매, 파킨슨병, 헌팅턴 병 또는 루이체병과 같은 퇴행성 뇌질환(neurodegenerative disorder)과 이로 인한 비가역적 치매의 유병율이 점차 증가하고 있다.

[0004] 노인성 치매 중 50% 이상이 알츠하이머성(Alzheimer type, AD) 치매이다.

[0005] 치매 또는 인지기능 장애용 치료제가 임상에 도입된 것은 1990년대 이르러서였고, 도네페질(donepezil), 갈란타민(galantamine), 리바스티그민(rivastigmin) 등 일련의 아세틸콜린분해효소 억제제(Acetyl chlonesterase inhibitors, AChEi)들이 알츠하이머성 치매 치료제로 개발되었고, 파킨슨병 치료제로 개발되었던 NMDA(N-methyl-D-aspaartate) 수용체 길항제인 메만틴(memantine)이 알츠하이머성 치매치료제로 승인받았다.

[0006] 상기 아세틸콜린분해효소 억제제 중 도네페질(donepezil)은 하루에 한 번 5 mg으로 시작하여, 4-6주 후 10 mg으로 증량하여 투약되며, 필름 코팅된 정제, 캡슐 및 과립과 같은 경구용 고체 제형의 형태로 투약된다.

[0007] 상기 메만틴(memantine)은 중등도부터 고도의 알츠하이머성 치매 치료제로 개발되어 필름코팅제나 액제의 형태로 투약되며, 이 약은 하루 5 mg 투여하고 이후 일주일마다 5 mg씩 증량해 최대 용량은 아침, 저녁 10 mg씩 하여 1일 20 mg을 투여하지만, 현재 많은 임상연구자들은 1일 1회 투여하고 있는데, 이는 60~80시간의 긴 반감기와 비교적 높은 부작용이 있기 때문이다.

[0008] 종래 연구(Tariot, 2004)에 의하면, 중등도에서 중증 알츠하이머성 치매환자에게 도네페질(donepezil)과 메만틴(memantine)을 병용하여 처방한 경우 도네페질(donepezil) 단독 치료군에 비해 24주째 추적 검사결과, 인지 기능, 행동 척도 점수의 모든 면에서 우월하다는 보고가 있다(Pierre N. Tariot et al., [memantine Treatment in Patients with Moderate to Severe Alzheimer Disease Already Receiving Donepezil a Randmized Controlled trial], JAMA, Vol.291, No.3, p.317-324).

[0009] 또한, 치매환자의 대부분인 노인환자는 목넘김에 어려움을 겪고, 인지 능력이 저하되어 환자 자신의 복용 순응도가 떨어져 약에 대한 충실도가 낮다. 실제로 한 알을 복용한 환자가 두 알의 약제를 복용한 환자에 비해 충실도가 약 20% 높게 나타났다는 연구 결과도 있다. 이처럼 치매 치료제의 복합제가 개발될 경우 약물 복용량 및 약에 대한 충실도를 높일 수 있다.

[0010] 종래 대한민국 등록특허 제1213345호는 도네페질과 메만틴의 복합제제에 관한 기술로서, 상기 도네페질과 메만틴의 두 약물 중 1종의 약물을 지연방출시키는 기술에 관한 것이다. 그러나 상기 방출 지연 복합제제의 경우, 용출기와 같은 시험관 내 테스트(In vitro)를 위주로 설계한 제제로서 항상 일정한 방출 지연속도를 갖는 제품의 제조가 쉽지 않을 뿐만 아니라 사람이 직접 복용할 경우 사람마다 위장관 운동의 차이가 있어 그 방출지연 시간을 정확히 예측하기가 쉽지 않다. 이와 같이 병용투여가 일반화되고 상호작용이 없을 것으로 예상되는 반감기가 긴 두 약물의 경우 모두 빠른 시간 내에 약효를 나타내는 속방성(速放性) 제제가 바람직하다.

[0011] 따라서, 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 및 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용하여 약물 상호간의 상승작용에 의해 치료 효과를 향상시키는 동시에 복합제의 용출률이 시판 도네페질과 시

판 메만틴과 유사한 속방성 약학 조성물이 요구되고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0012] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허 제10-2009-0016611호

(특허문헌 0002) 대한민국 등록특허 제1213345호

(특허문헌 0003) 대한민국 등록특허 제0866720호

비특허문헌

[0013] (비특허문헌 0001) Pierre N. Tariot et al., [memantine Treatment in Patients with Moderate to Severe Alzheimer Disease Already Receiving Donepezil a Randmized Controlled trial], JAMA, Vol.291, No.3, p.317-324

발명의 내용

해결하려는 과제

[0014] 본 발명의 목적은 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 및 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 치매 및 인지기능 장애 예방 또는 치료용 속방형 약학 조성물을 제공하는데 있다.

[0015] 또한, 본 발명의 다른 목적은 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 및 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 치매 및 인지기능 장애 예방 또는 치료용 속방형 약학 조성물의 제조방법을 제공하는데 있다.

과제의 해결 수단

[0016] 상기한 목적을 달성하기 위한 본 발명의 치매 및 인지기능 장애 예방 또는 치료용 속방형 약학 조성물은 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 및 습식 공정으로 과립화된 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하여 직접 압착된 정제형태일 수 있다.

[0017] 상기 과립화된 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 1 내지 20 중량%로 함유되는 것일 수 있다.

[0018] 상기 과립화된 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염과 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 1 : 0.8-5의 중량비로 혼합되는 것일 수 있다.

[0019] 상기 과립화된 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 입자분포는 d(0.5)이 120 ~ 200 um인 것일 수 있다.

[0020] 상기 과립화된 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 입자크기는 20 mesh 이상 내지 50 mesh 미만이 15 내지 25 중량%, 50 mesh 이상 내지 80 mesh 미만이 25 내지 35 중량%, 80 mesh 이상 내지 200 mesh 미만이 20 내지 30 중량% 및 200 mesh 이상이 15 내지 25 중량%이며,

[0021] 상기 20 mesh 이상 내지 50 mesh 미만인 입자의 함량이 200 mesh 이상인 입자의 함량보다 적은 것일 수 있다.

[0022] 상기 과립화된 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 입자크기는 20 mesh가 5 내지 15 중량%인 것일 수 있다.

[0023] 상기 약학 조성물에 부형제를 더 포함하는 것일 수 있다.

[0024] 상기 부형제는 유당과 미결정셀룰로오스가 3-20 : 1의 중량비로 혼합된 것일 것 있다.

[0025] 상기 부형제는 80 mesh 이상의 입자가 50 중량% 이상으로 함유된 것일 수 있다.

[0026] 또한, 상기한 다른 목적을 달성하기 위한 본 발명의 치매 및 인지기능 장애 예방 또는 치료용 속방형 약학 조성

물의 제조방법은 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 습식 공정으로 과립화하는 단계; 및

[0027] 상기 과립화된 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 첨가한 혼합물을 직접 압착하여 균질화하는 단계;를 포함할 수 있다.

발명의 효과

[0028] 본 발명의 치매 및 인지기능 장애 예방 또는 치료용 약학 조성물은 습식 공정으로 과립화된 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염과 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 혼합하여 직접 압착시켜 제조함으로써, 종래 시판되고 있는 아리셉트(도네페질 염산염)와 에빅사(메만틴 염산염)의 병용 투여 시 도네페질 활성성분의 용출 저하 현상으로 인해 약효가 감소되는 문제를 해결하였으며, 속방형으로 빠른 시간내에 상기 두 물질이 동시에 용출되어 치료효과를 높일 수 있다.

[0029] 또한, 본 발명의 약학 조성물은 유효성분의 입자와 유사한 입자크기를 갖는 부형제를 선택하여 함량 균일성을 확보하였으며, 유연물질의 발생을 억제하여 안정성을 높이고, 복약 순응도를 보다 향상시켰다.

도면의 간단한 설명

[0030] 도 1a는 시간에 따른 대조군 1의 시판제, 대조군 1 및 2를 혼합한 혼합정제 및 실시예 1에서 제조된 복합 정제의 도네페질 염산염의 용출률을 측정한 그래프이며, 도 1b는 시간에 따른 대조군 2의 시판제, 대조군 1 및 2를 혼합한 혼합정제 및 실시예 1에서 제조된 복합 정제의 메만틴 염산염의 용출률을 측정한 그래프이다.

도 2a은 시간에 따른 실시예 1 내지 4에서 제조된 복합 정제의 도네페질 염산염의 용출률을 측정한 그래프이며, 도 2b는 시간에 따른 실시예 1 내지 4에서 제조된 복합 정제의 메만틴 염산염의 용출률을 측정한 그래프이다.

도 3a는 실시예 1의 도네페질 과립물의 입자크기를 나타낸 그래프이며, 도 3b는 실시예 2의 도네페질 과립물의 입자크기를 나타낸 그래프이고, 도 3c는 실시예 3의 도네페질 과립물의 입자크기를 나타낸 그래프이며, 도 3d는 실시예 4의 도네페질 과립물의 입자크기를 나타낸 그래프이다.

도 4a은 시간에 따른 대조군 1, 비교예 2 및 3에서 제조된 정제의 도네페질 염산염의 용출률을 측정한 그래프이며, 도 4b는 시간에 따른 대조군 1, 비교예 2 및 3에서 제조된 정제의 메만틴 염산염의 용출률을 측정한 그래프이다.

도 5a는 SD 유당의 입자크기를 나타낸 그래프이며, 도 5b는 유당수화물의 입자크기를 나타낸 그래프이고, 도 5c는 미결정셀룰로오스인 vivapur 12의 입자크기를 나타낸 그래프이며, 도 5d는 미결정셀룰로오스인 MCC 102의 입자크기를 나타낸 그래프이다.

도 6은 상기의 입자크기를 가진 유당 및 미결정셀룰로오스를 이용하여 실시예 1에 따라 제조된 복합 정제의 사별분급화 입자크기를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] 본 발명은 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 치매 및 인지기능 장애 예방 또는 치료용 속방형 약학 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

[0032] 도네페질 염산염은 제형화되어 현재 상품명 '아리셉트'(도네페질 염산염 5 mg, 10 mg 함유)로 판매되고 있고, 메만틴 염산염은 제형화되어 현재 상품명 '에빅사'(메만틴 염산염 10 mg 포함)로 판매되고 있다. 시판되고 있는 아리셉트와 에빅사의 In vitro(용출시험)시험 결과, 에빅사는 단일 용출률과 복합 용출률(아리셉트+에빅사)이 동일한 결과를 얻었지만, 아리셉트의 경우에는 단일 용출률과 복합 용출률(아리셉트+에빅사)이 현저히 떨어지는 현상을 발견하였다. 이는 용출 시 에빅사와 아리셉트의 물리적인 상호작용으로 인해 아리셉트의 용출이 단일 용출률 대비 복합 용출률이 15분에 20% 이상 낮게 용출되었다. 이러한 용출 저하현상이 도네페질의 약물 흡수율 및 생체 이용율에 큰 영향을 주어 원하는 약효를 발휘하지 못하게 된다.

[0033] 도네페질 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 오심 구토, 설사의 소화기계 부작용과 근육경련, 피로감, 어지러움과 같은 정신신경계 부작용 빈도가 높은 활성성분의 특징으로 인하여 초기 5분 용출률을 35% 이하로 억제시키는 것이 바람직하다.

[0034] 또한, 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염과 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 두 성분이 이층정 또는 다층정 등과 같이 분할되지 않고 균일하게 혼합된 형태의 정제에서 용해도가 높은

BCS(Biopharmaceutics Classification System) Class Ⅰ에 포함되는 도네페질과 메만틴 성분의 용출률이 시판 제제의 용출률과 같은 초기 5분 동안 도네페질은 35% 이하, 메만틴은 60% 이상이 되도록 용출시키는 것은 특수 방법이 아닌 일반적인 방법으로는 구현하기 힘들다.

[0035] 이에, 본 발명에서는 상기 도네페질의 초기 용출률을 억제시키기 위하여 습식과립화 하였으며, 상기 도네페질의 용출률이 15분에 20% 이상 낮게 용출되는 복합제제(아리셉트+에빅사)를 개선하기 위해서, 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 입자크기를 설정하였다.

[0036] 종래 대한민국 공개특허 제2009-0016611호에는 메만틴을 직접 압착방법으로 제조하는 경우에는 함량 균일성이 떨어지고, 점착성 및 캡핑의 타정 문제가 발생하여 메만틴을 습식 공정으로 과립화해야 한다고 기재되어 있다. 하지만, 본 발명에서는 메만틴을 습식공정을 수행함으로써 갖게 되는 이점(타정성, 혼합 균일도, 캡핑)을 유지하면서, 비용과 시간을 절감할 수 있는 직접 압착방법으로 제조하였다.

[0037] 또한, 상기 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 및 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 혼합하여 직접 압착하는 방법으로 복합제제를 제조하면 제조공정을 단순화하여 비용과 시간을 절감할 수 있지만, 도네페질의 초기 5분 동안의 용출률을 감소시키기 어려울 수 있다. 뿐만 아니라, 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 및 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 혼합하여 습식과립화 또는 각각 습식과립화 하는 방법으로 복합제제를 제조하면

[0038] 도네페질과의 상호작용으로 인하여 메만틴의 유연물질이 발생한다.

[0039] 예를 들어, (a) 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 습식과립화하고 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 습식과립화하여 복합제제를 제조하는 공정, (b) 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 습식과립하고 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 직접 압착하여 제조하는 공정, (c) 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염과 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 혼합하여 직접 압착하는 공정, (d) 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 직접 압착하고 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 습식과립화하는 제조 공정, (e) 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염과 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 혼합하여 습식과립화하는 공정으로 제조된 복합제제의 안정성시험을 통해 유연물질을 확인 결과, 상기 (b), (c)의 제조공정보다 (a), (d), (e) 제조공정에서 유연물질이 더 많게 발생하였다.

[0040] 이에, 본 발명자들은 서로 작용기전이 상이한 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 및 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한 복합제제 약물 상호간의 상승작용에 의해 치료 효과를 향상시키는 동시에 상기 복합제의 용출률을 시판 도네페질과 시판 메만틴과 유사하게 하고 타정성을 확보하며 분해산물(유연물질)의 발생이 거의 없이 보관이 매우 안정한 본 발명을 완성하였다.

[0041] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.

[0042] 본 발명의 치매 및 인지기능 장애 예방 또는 치료용 속방형 약학 조성물은 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 및 습식 공정으로 과립화된 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하여 직접 압착한 것(이하, 복합제제)으로서, 정제, 캡슐제, 주사제 등 다양한 제형 중에서 정제의 형태인 것이 바람직하다.

[0043] 구체적으로, 본 발명의 치매 및 인지기능 장애 예방 또는 치료용 속방형 약학 조성물의 제조방법은 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 습식 공정으로 과립화하는 단계; 및 상기 과립화된 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 첨가한 혼합물을 직접 압착하여 균질화하는 단계;를 포함한다.

[0044] 서로 작용기전이 상이한 두 가지 약제를 혼합하는 경우에 수분에 불안정하여 물리화학적 특성으로 인하여 유연물질이 빠르게 증가할 수 있으므로 이를 극복하기 위하여, 본 발명은 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 먼저 습식 공정으로 과립화하고, 다음으로 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 및 첨가제를 첨가하여 직접 압착하는 것이다.

[0045] 먼저, 본 발명은 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 습식 공정으로 과립화시킴으로써, 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 초기 용출률을 조절한다. 즉, 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 습식 공정으로 과립화한 후 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염과 혼합하여 직접 압착함으로써 초기 5분 동안 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이 용출되는 것을 억제시킬 수 있다. 바람직하게는 초기 5분 용출을 35% 이하로 억제 시킬 수 있다.

[0046] 상기 도네페질(donepezil)은 화학적 명칭이 '1-벤질-4-[(5,6-디메톡시-1-인다논)-2-일메틸]피페리딘'인 화합물로서, 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 노인성 치매의 예방, 특히 알츠하이머성 치매 질환의 예방 및 치료에 유용한 약물로 알려져 있다.

[0047] 상기 도네페질의 약학적으로 허용 가능한 염으로는 특별한 제한이 있는 것은 아니지만, 도네페질의 용해도를 증가시키기 위한 것이라면 모두 이에 해당할 수 있고, 바람직하기로는 산부가염일 수 있다.

[0048] 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 인체에 독성이 낮고 모화합물의 생물학적 활성과 물리화학적 성질에 악영향을 주지 않아야 한다. 또한 상기 약학적으로 허용 가능한 염의 제조에 사용될 수 있는 유리산은 무기산과 유기산으로 나눌 수 있다. 무기산은 염산, 황산, 질산, 인산, 과염소산, 브롬산 등이 사용될 수 있다. 유기산은 초산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 푸마린산, 말레산, 말론산, 프탈산, 숙신산, 젖산, 구연산, 시트르산, 글루콘산, 타타르산, 살리실산, 말산, 옥살산, 벤조산, 엠본산, 아스파르트산, 글루탐산 등이 사용될 수 있다. 유기염기부가염 제조에 사용될 수 있는 유기염기는 트리스(히드록시메틸)메틸아민, 디시클로헥실아민 등이다. 아미노산부가염기 제조에 사용될 수 있는 아미노산은 알라닌, 글라이신 등의 천연아미노산이다. 또한 본 발명에 따른 도네페질은 약학적으로 허용 가능한 염뿐만 아니라 모든 수화물 그리고 용매화물도 포함할 수 있다. 상기 수화물 또는 용매화물은 상기 도네페질을 메탄올, 에탄올, 아세톤, 1,4-디옥산과 같은 물과 섞일 수 있는 용매에 녹인 다음에 유리산 또는 유리염기를 가한 후에 결정화되거나 또는 재결정화될 수 있다. 그러한 경우, 용매화물(특히 수화물)이 형성될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물로서 동결건조와 같은 방법으로 제조 가능한 다양한 양의 물 함유 화합물 이외에 수화물을 비롯한 화학 양론적 용매화물도 포함할 수 있다.

[0049] 상기 도네페질의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 바람직하게는 염산염일 수 있다.

[0050] 본 발명의 약학 조성물 내에 상기 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 1 내지 20 중량%, 바람직하게는 2 내지 10 중량%로 함유된다. 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 함량이 상기 하한치 미만인 경우에는 복합제 정제의 질량이 521.5 mg 이상되어 복용 편의성이 떨어지는 문제점이 발생될 수 있으며, 상기 상한치 초과인 경우에는 복합제제 정제의 질량이 104.3 mg 미만이 되어 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염과의 복합제제를 제조하는 것이 용이하지 않을 수 있다.

[0051] 또한, 상기 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 오심, 구토, 설사의 소화기계 부작용과 근육경련, 피로감, 어지러움과 같은 정신신경계 부작용 빈도가 높은 활성성분의 특징으로 습식 공정으로 과립화함으로써, 초기 5분 용출을 35% 이하로 억제시켜 시판 중인 도네페질 약제(아리셉트)와 동등수준으로 맞추었다.

[0052] 뿐만 아니라, 상기 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 습식공정이 아닌 직접 압착공정으로 수행하는 경우에는 바람직한 초기 용출률(5분 용출률 35%이하)을 확보할 수 없으며, 이후 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염과 혼합 시 오심, 구토, 설사의 소화기계 부작용과 근육경련, 피로감, 어지러움과 같은 정신신경계 부작용이 나타나는 조성물이 제조될 수 있다.

[0053] 상기 습식 공정으로 과립화하는 방법은 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염과 약학적으로 허용 가능한 제1 첨가제, 바람직하게는 부형제, 결합제, 희석제 및 붕괴제 중에서 선택된 1종 이상을 액체 중에서 과립화하여 과립을 형성하는 단계 및 상기 과립을 건조하고 오실레이터(oscillator)하는 단계를 포함한다. 본 발명의 범위가 상기 제1 첨가제를 사용하는 것으로 한정되는 것은 아니며, 상술한 첨가제 외에도 본 발명의 효과를 해치지 않는 범위 안에서 당업자의 선택에 의하여 통상적으로 사용되는 첨가제를 사용할 수 있다.

[0054] 상기 부형제로는 유당, 미결정셀룰로오스, 만니톨, 전분 및 옥수수전분으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있으나 이에 한정되지는 않으며; 상기 결합제로는 폴리비닐피로리돈, 폴리비닐알코올, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시 프로필셀룰로오스, 에틸셀룰로오스 및 메틸셀룰로오스로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있으나 이에 한정되지는 않고; 상기 희석제로는 인산칼슘 (이염기성 및/또는 삼염기성), 황산칼슘, 분말화된 셀룰로오스, 덱스트레이트, 덱스트린, 프룩토오스, 카올린, 락티톨, 락토오스, 말토오스, 만니톨, 미세정질 셀룰로오스, 소르비톨, 전분 및 수크로오스 중에서 1종 이상을 포함할 수 있으나 이에 한정되지 않으며; 상기 붕괴제로는 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 미세정질 셀룰로오스, 폴라크릴린 칼륨, 글리콜산스타치나트륨, 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 및 전분 중에서 1종 이상을 포함할 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0055] 다음으로, 본 발명은 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 및 제2 첨가제를 상기 과립화된 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에 첨가하여 혼합된 혼합물을 직접 압착하여 균질화함으로써, 유효성분이 균일하게 분포되도록 한다.

[0056] 상기 메만틴(memantine)은 화학적 명칭이 '3,5-디메틸아다만탄-1-아민'인 화합물로서 경구 활성 NMDA 수용체 길항제로 보고되어 있으며, 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 알츠하이머성 치매 질환의 예방 및 치료에 유용한 약물로 알려져 있다.

[0057] 상기 메만틴의 약학적으로 허용 가능한 염은 특별한 제한이 있는 것은 아니지만, 도네페질의 용해도를 증가시키기 위한 것이라면 모두 이에 해당할 수 있고, 바람직하기로는 산부가염일 수 있으며, 더욱 바람직하게는 염산염일 수 있다.

[0058] 상기 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염과 상기 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 1 : 0.8 내지 5의 중량비, 바람직하게는 1 : 1 내지 3의 중량비로 혼합된다. 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 기준으로 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 함량이 상기 범위를 벗어나는 경우에는 오심, 구토, 설사의 소화기계 부작용과 근육경련, 피로감, 어지러움과 같은 정신신경계 부작용이 나타날 수 있다.

[0059] 또한, 상기 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 첨가제 및 상기 과립화된 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이 혼합된 혼합물은 직접 압착 공정으로 균질화되는데, 직접 압착 공정 대신 습식 공정 또는 직접 압착 공정 대신 습식 공정 후 직접 압착 공정을 수행하는 경우에는 유연물질이 다량 발생한다.

[0060] 상기 직접 압착 공정으로 균질화하는 방법은 복합제의 물리적 변화없이 상기 성분들을 직접 압착하는 것으로서, 로타리 타정기에 의한 압착은 상, 하 펀치에 의해 분말을 균질화시킨 후 균질화된 물질을 과립 크기로 감소시킨 후 압축하는 단계를 포함한다.

[0061] 상기 제2 첨가제로는 약학적으로 허용 가능한 부형제, 결합제, 활택제 및 코팅기제 중에서 선택된 1종 이상을 들 수 있다. 본 발명의 범위가 상기 제2 첨가제를 사용하는 것으로 한정되는 것은 아니며, 상술한 첨가제 외에도 본 발명의 효과를 헤치지 않는 범위 안에서 당업자의 선택에 의하여 통상적으로 사용되는 첨가제를 사용할 수 있다.

[0062] 상기 부형제 및 결합제의 종류는 상기 제1 첨가제에 기재된 종류와 동일하며; 상기 활택제로는 콜로이드성 이산화규소, 함수 이산화규소, 스테아린산마그네슘 및 소듐 스테아릴 푸마레이트 중에서 1종 이상을 포함할 수 있으나 이에 한정되지는 않고; 코팅기제로는 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 코포비돈, 오파드라이 시리즈 및 유드라짓 시리즈 중에서 1종 이상을 포함할 수 있으나 이에 한정되지는 않는다.

[0063] 상기 단계에서 미립자 형태로 존재하는 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이 상대적으로 입자가 큰 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염과 균질하게 혼합되기 위해서는 미립자의 부형제와 상대적으로 입자가 큰 부형제가 혼합된 혼합 부형제를 투입하여 배산혼합을 수행해야 한다.

[0064] 상기 혼합 부형제에 함유된 미립자의 부형제는 미립자 형태로 존재하는 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염과 입자크기가 유사해야 하며, 상기 혼합 부형제에 함유된 상대적으로 입자가 큰 부형제는 상대적으로 입자가 큰 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염과 입자크기가 유사해야 하는데, 상기 혼합 부형제에 함유된 부형제의 각 입자 크기가 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 및 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염과 유사하지 않는 경우에는 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 및 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 복합에가 함량 균일성 면에서 허용범위를 만족하지 못할 수 있다.

[0065] 일예로, 습식공정으로 과립화된 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 d(0.5) 값(도네페질 d(0.5) ㎛)에 대하여 부형제의 입자 분포 d(0.5) 값은 도네페질 d(0.5) ㎛ ± 55 내지 60 ㎛이고, d(0.9) 값(도네페질 d(0.9) ㎛)에 대하여 부형제의 입자 분포 d(0.9) 값은 도네페질 d(0.9) ㎛ ± 380 내지 400 ㎛이며, 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 d(0.5) 값(메만틴 d(0.5) ㎛)에 대하여 부형제의 입자 분포 d(0.5) 값은 메만틴 d(0.5) ㎛ ± 55 내지 60 ㎛이고, d(0.9) 값(메만틴 d(0.9) ㎛)에 대하여 부형제의 입자 분포 d(0.9) 값은 메만틴 d(0.9) ㎛ ± 90 내지 95 ㎛인 동시에, 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염과 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 d(0.5) 차이 값을 100이라고 하면 혼합 부형제에 함유된 부형제의 각 입자 분포의 d(0.5) 차이 값은 93 내지 105이고, 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염과 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 d(0.9) 차이 값을 100이라고 하면 혼합 부형제에 함유된 부형제의 각 입자 분포의 d(0.9) 차이 값은 30 내지 50인 것이 바람직하다. 상기 d(0.5) 및 d(0.9)는 입도분석기로 측정한 누적분포에서 최고 큰 값에 대하여 50%, 90%에 해당하는 크기(size)값을 의미한다.

[0066] 분체는 미세화될수록 비표면적이 증가하고 분체간의 부착응집성이 증가된다. 예를 들어, 유효성분은 입자크기가

작은데 유효성분보다 입자가 상당히 큰 부형제를 사용하게 되면 작은 입자의 유효성분이 부형제와 충분히 고르게 섞이지 않고 일부 뭉치게 되거나 어느 일부분에 쏠리게 되는 현상이 발생하여 혼합의 불균일이 초래되고, 반대의 경우도 마찬가지 현상이 발생한다.

[0067] 따라서 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 5분 용출률을 35% 이하로 하기 위해 습식 과립화한 입자의 분포는 d(0.5)이 120 ~ 200 ㎛인 것이 바람직하다. d(0.5)이 상기 하한치 미만일 경우에는 초기 용출 5분 시점에서 35%가 넘는 용출률을 나타내며, 상기 상한치 초과일 경우에는 초기 용출 5분 시점의 용출률이 35%를 넘지는 않지만 15분 용출률이 대조약 아리셉트 용출률(85%)보다 현저히 떨어지는 70% 용출률을 나타낸다.

[0068] 더욱이, 상기 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 입자크기는 20 mesh 이상 내지 50 mesh 미만이 15 내지 25 중량%, 50 mesh 이상 내지 80 mesh 미만이 25 내지 35 중량%, 80 mesh 이상 내지 200 mesh 미만이 20 내지 30 중량% 및 200 mesh 이상이 15 내지 25 중량%인 것이 초기 용출 5분 시점에서 35%가 넘지 않는 용출률을 나타낸다. 보다 바람직하게는 상기 20 mesh 이상 내지 50 mesh 미만인 입자의 함량이 200 mesh 이상인 입자의 함량보다 적은 것이 초기 용출 5분 시점에서 35%가 넘지 않는 용출률을 나타내면서 15분 용출률이 대조약 아리셉트 용출률(85%)보다 높다.

[0069] 또한, 습식 과립화한 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염과 직접 압착으로 후 혼합한 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 혼합 균일도를 위해 일 구현예에서는 유당(spray-dried lactose) (d(0.1) 23.1 ㎛, d(0.5) 69.2 um, d(0.9) 164.9 ㎛), 미결정셀룰로오스(Microcrystalline Cellulose, Vivapur 12; d(0.1) 153.5 ㎛, d(0.5) 193.0 ㎛, d(0.9) 386.7 ㎛)의 비율을 조절하여 함량 균일성을 확보하였다.

[0070] 보다 바람직하게는 유당과 미결정셀룰로오스의 입자크기가 80 mesh 이상인 것이 50 중량% 이상으로 함유되면, 더욱 우수한 함량 균일성을 확보할 수 있다.

[0071] 상기 유당과 미결정셀룰로오스의 중량비는 3-20 : 1, 바람직하게는 5-15 : 1이다. 미결정셀룰로오스를 기준으로 유당의 함량이 상기 범위를 벗어나는 경우에는 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 5분 용출률을 35% 이하로 억제시키기 어려울 수 있다.

[0072] 본 발명의 약학 조성물은 pH 1.2의 용출액 조건에서 초반 5분 동안 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이 35% 이하로 용출되도록 억제시키며, 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이 초반 5분 동안 60% 이상 용출되도록 한다. 뿐만 아니라, 본 발명의 약학 조성물은 pH 1.2의 용출액 조건에서 도네페질 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 15분 후 유효성분 총 중량의 75% 이상, 바람직하게는 80 % 이상 용출되며, 메만틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 모두가 15분 후 유효성분 총 중량의 85% 이상, 바람직하게는 85 내지 95%; 30분 후 유효성분 총 중량의 90% 이상 용출된다.

[0073] 상기 조성물의 선택되는 투여 수준은 화합물의 활성, 투여 경로, 치료되는 병태의 중증도 및 치료되는 환자의 병태 및 이전 병력에 따를 것이다. 그러나 원하는 치료 효과의 달성을 위해 요구되는 것보다 낮은 수준의 화합물의 용량에서 시작하여, 원하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 서서히 증가시키는 것은 당업계의 지식 내에 있으며, 바람직한 투여량은 나이, 성별, 체형, 체중에 따라 결정될 수 있다. 상기 조성물은 약제학상 허용 가능한 제약 제제로 제제화 되기 전에 추가로 가공될 수 있으며, 바람직하게는 더 작은 입자들로 분쇄 또는 연마될 수 있다. 또한 상기 조성물은 병태 및 치료되는 환자에 따라 달라질 것이지만, 이는 비-독창적으로 결정할 수 있다.

[0074] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시하나, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범주 및 기술사상 범위 내에서 다양한 변경 및 수정이 가능함은 당업자에게 있어서 명백한 것이며, 이러한 변형 및 수정이 첨부된 특허청구범위에 속하는 것도 당연한 것이다.

[0075] **대조군 1. 시판제제 아리셉트 10 mg**

[0076] 도네페질 염산염을 10 mg의 함량으로 포함하는 한국에자이의 아리셉트 10 mg을 사용하였다.

[0077] **대조군 2. 시판제제 에빅사 10 mg X 2**

[0078] 메만틴 염산염을 10 mg의 함량으로 포함하는 한국룬드벡의 에빅사 20 mg(10 mg X 2)을 사용하였다.

[0079] **실시예 1. 복합 정제**

[0080] 도네페질 염산염 일수화물 41.72 g(10.4 mg), 만니톨 480 g(120 mg), 히프로멜로오스 20 g(5 mg)을 혼합한다. 이와 별도로 정제수 120 g에 히드록시프로필셀룰로오스 20 g(5 mg)을 첨가하여 용해시킨 후, 상기 도네페질 염산염 혼합물에 첨가하여 스피드믹서로 혼합시킨 다음 상기 혼합물을 60 ℃로 2시간 동안 건조하고 오실레이터 20 mesh로 여과하여 정립(d(0.1) 9.6 ㎛, d(0.5) 141.8 ㎛, d(0.9) 784.3 ㎛) 한다.

[0081] 메만틴 염산염 80 g(20 mg; d(0.1) 1.9 ㎛, d(0.5) 12.3 ㎛, d(0.9) 73.7 ㎛), SD유당 492 g(123 mg; d(0.1) 23.2 ㎛, d(0.5) 69.2 ㎛, d(0.9) 164.9 ㎛), Vivapur 12 48 g(12 mg; d(0.1) 153.5 ㎛, d(0.5) 193.0 ㎛, d(0.9) 386.7 ㎛)을 20 mesh로 여과하여 혼합한 후 상기 여과된 도네페질 정립물 및 스테아린산마그네슘 16 g(4 mg)을 추가로 첨가하여 혼합하였다. 이후 상기 도네페질과 메만틴이 혼합된 혼합물을 로터리 타정기로 압축하여 타정 후 오파드라이 40 g(10 mg) 코팅기제를 이용하여 필름 코팅하였다.

[0082] 실시예 1은 도네페질 염산염 10 mg, 메만틴 염산염 20 mg이 만족되도록 제조한 것이다.

[0083] **실시예 2. 복합 정제_16 mesh 정립**

[0084] 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 실시하되, 혼합물을 오실레이터 16 mesh로 여과하여 정립하여 도네페질 정립물을 수득하여 이용하였다.

[0085] **실시예 3. 복합 정제_25 mesh 정립**

[0086] 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 실시하되, 혼합물을 오실레이터 25 mesh로 여과하여 정립하여 도네페질 정립물을 수득하여 이용하였다.

[0087] **실시예 4. 복합 정제_30 mesh 정립**

[0088] 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 실시하되, 혼합물을 오실레이터 30 mesh로 여과하여 정립하여 도네페질 정립물을 수득하여 이용하였다.

[0089] **비교예 1. 복합 정제_입자분포 작음**

[0090] 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 여과된 도네페질 정립물을 제조한다.

[0091] 메만틴 80 g(20 mg; d(0.1) 1.9 ㎛, d(0.5) 12.3 ㎛, d(0.9) 73.7 ㎛), 함수유당 492 g(123 mg; d(0.1) 4.6 ㎛, d(0.5) 15.8 ㎛, d(0.9) 66.7 ㎛), 미결정셀룰로오스 48 g(12 mg; d(0.1) 20.1 ㎛, d(0.5) 61.2 ㎛, d(0.9) 157.2 ㎛)을 20 mesh로 여과하여 혼합한 후 상기 여과된 도네페질 정립물 및 스테아린산마그네슘 16 g(4 mg)을 추가로 첨가하여 혼합하였다. 이후 상기 도네페질과 메만틴이 혼합된 혼합물을 로터리 타정기로 압축하여 타정 후 오파드라이 40 g(10 mg) 코팅기제를 이용하여 필름 코팅하였다.

[0092] 실시예 2 역시 도네페질 염산염 10 mg, 메만틴 염산염 20 mg이 만족되도록 제조한 것이다.

[0093] **비교예 2. 도네페질 염산염+메만틴 염산염 혼합물 습식공정 후 직접 압착**

[0094] 실시예 1과 동일한 물질 및 함량으로 사용되었다.

[0095] 도네페질 염산염 일수화물 41.72 g, 만니톨 480 g, 히프로멜로오스 20 g, 메만틴 염산염 80 g을 혼합한다. 이와 별도로 정제수 150 g에 히드록시프로필셀룰로오스 20 g을 넣어 용해시킨 후, 상기 혼합물에 첨가하여 스피드믹서로 혼합한 다음 상기 혼합물을 60 ℃로 2시간 동안 건조하고 오실레이터로 정립하였다. SD유당 492 g, Vivapur 12 48 g을 20 mesh로 여과한 여과물을 상기 도네페질과 메만틴의 혼합물에 첨가하여 혼합한 후 스테아

린산마그네슘 16 g을 추가로 첨가하여 혼합하였다. 이후 상기 도네페질과 메만틴이 혼합된 혼합물을 로터리 타정기로 압축하여 타정 후 오파드라이 40 g 코팅기제를 이용하여 필름 코팅하였다.

[0096] **비교예 3. 도네페질 염산염 습식 공정+메만틴 염산염 습식 공정 후 직접 압착**

[0097] 실시예 1과 동일한 물질 및 함량으로 사용되었다.

[0098] 도네페질 염산염 일수화물 41.72 g, 만니톨 480 g, 히프로멜로오스 20 g을 혼합한다. 이와 별도로 정제수 120 g에 히드록시프로필셀룰로오스 20 g을 넣어 용해시킨 후, 상기 도네페질 염산염 혼합물에 첨가하여 스피드믹서로 혼합하였다.

[0099] 메만틴 염산염 80 g, SD유당 492 g을 혼합 후 정제수 180 g을 첨가하여 스피드믹서로 혼합하였다.

[0100] 상기 도네페질 염산염 혼합물 및 메만틴 염산염 혼합물을 60 ℃로 2시간 동안 건조한 다음 오실레이터로 정립한 후 20 mesh로 여과한 다음 20 mesh로 여과된 Vivapur 12 48 g을 첨가하여 혼합하고 스테아린산마그네슘 16 g을 추가로 첨가하여 혼합하였다. 이후 상기 도네페질과 메만틴이 혼합된 혼합물을 로터리 타정기로 압축하여 타정 후 오파드라이 40 g 코팅기제를 이용하여 필름 코팅하였다.

[0101] **비교예 4. 도네페질 염산염과 메만틴 염산염 단순 혼합 후 직접 압착**

[0102] 도네페질 염산염 일수화물 41.72 g, 만니톨 480 g, 히프로멜로오스 20 g, 메만틴 80 g, 히드록시프로필셀룰로오스 20 g, SD유당 492 g, Vivapur 12 48 g을 20 mesh로 여과하여 혼합한 후 스테아린산마그네슘 16 g을 추가로 첨가하여 혼합하였다. 이후 상기 도네페질과 메만틴이 혼합된 혼합물을 로터리 타정기로 압축하여 타정 후 오파드라이 40 g 코팅기제를 이용하여 필름 코팅하였다.

[0103] **<시험예>**

[0104] **시험예 1. 용출시험**

[0105] 대조군 1 및 2와 실시예 1에서 제조된 복합 정제를 하기 조건에서 용출시험을 실시하였다.

[0106] 대조군 1 : 대조군 1(아리셉트 10 mg) 단일 용출

[0107] 대조군 2 : 대조군 2(에빅사 10 mg X 2정) 단일 용출

[0108] 대조군 1, 2 : 대조군 1(아리셉트 10 mg) 및 대조군 2(에빅사 10 mg X 2정)를 단순 혼합하여 동시 복합 용출

[0109] 실시예 1 : 복합 정제

표 1

[0110]

<용출조건>	
용출액	대한민국약전 일반시험법 중 붕해시험법 제1액(pH 1.2)
용출액량	900 ml
장치	USP 패들법, 50 rpm
온도	37.0 ± 0.5 ℃
<분석조건>	
컬럼	YMC ODS-AQ(4.6 mm X 150 mm, 5 um) 또는 이와 유사한 컬럼
이동상	메탄올:완충액=60:40(v/v) 완충액: 10 ml 트리에틸아민을 1L 정제수에 첨가한 후 빙초산으로 pH 5.5 조정
유속	약 0.9 ml/min
컬럼 온도	50 ℃
검출기 온도	50 ℃
주입량	50 ul
검출기	굴절률 검출기

[0111] 도 1a는 시간에 따른 대조군 1의 시판제, 대조군 1 및 2를 혼합한 혼합정제 및 실시예 1에서 제조된 복합 정제

의 도네페질 염산염의 용출률을 측정한 그래프이며, 도 1b는 시간에 따른 대조군 2의 시판제, 대조군 1 및 2를 혼합한 혼합정제 및 실시예 1에서 제조된 복합 정제의 메만틴 염산염의 용출률을 측정한 그래프이다.

[0112] 대조군 1의 단일 용출은 초반 5분 동안 35% 미만으로 용출되고 15분 동안 80% 이상 용출된다. 하지만, 대조군 1 및 2를 동시 복합용출을 실시 시 초반 5분 동안 35% 미만으로 용출되지만, 15분 동안 60% 미만으로 용출되어 대조군 2의 물리적인 간섭으로 인해 용출률이 저하되는 현상이 나타남을 확인하였다.

[0113] 실시예 1은 분할되지 않고 균질하게 혼합되어 있는 도네페질 염산염과 메만틴 염산염을 동시에 용출 시 도네페질이 5분 동안 35% 미만으로 용출되고 15분 동안 80% 이상 용출되며, 메만틴이 5분 동안 60% 이상, 15분 동안 90% 이상 용출되는 것을 확인하였다.

[0114] 따라서 도 1a 및 도 1b에 도시된 바와 같이, 본 발명의 실시예 1에 따라 제조된 복합 정제는 시판제인 대조군 1과 유사하게 도네페질 염산염이 초반 5분 동안 35% 미만으로 용출되도록 억제시키며, 대조군 2와 유사하게 메만틴 염산염이 초반 5분 동안 60% 이상 용출되도록 제조되었다. 또한, 실시예 1에 따라 제조된 복합 정제는 도네페질 염산염이 15분에 87% 용출되었으며, 30분에 97% 용출된 것을 확인하였으며, 메만틴 염산염이 15분에 90% 용출되었으며, 30분에 95% 용출된 것을 확인하였다.

[0115] 즉, 본 발명의 실시예 1에 따라 제조된 복합 정제는 시판되고 있는 아리셉트(대조군 1)과 에빅사(대조군 2)의 병용 투여 시 발생할 수 있는 도네페질의 용출률 저하현상을 개선하였고, 도네페질 염산염과 메만틴 염산염 모두 시판제인 각 대조군의 정제와 유사한 용출패턴으로 용출되는 것을 확인하였다.

[0116] 또한, 도 2a은 시간에 따른 실시예 1 내지 4 에서 제조된 복합 정제의 도네페질 염산염의 용출률을 측정한 그래프이며, 도 2b는 시간에 따른 실시예 1 내지 4 에서 제조된 복합 정제의 메만틴 염산염의 용출률을 측정한 그래프이다.

[0117] 하기 표 2는 도네페질 염산염의 용출률을 수치로 기재한 것이며, 표 3은 메만틴 염산염의 용출률을 수치로 기재한 것이다.

표 2

[0118]

구분	0분	5분	10분	15분	30분
실시예 1	0	24.7	62.0	87.5	97.2
실시예 2	0	10.2	49.6	71.3	95.2
실시예 3	0	38.4	70.35	91.4	98.21
실시예 4	0	47.2	77.1	93.4	99.3

표 3

[0119]

구분	0분	5분	10분	15분	30분
실시예 1	0	68.5	89.3	97.3	98.7
실시예 2	0	52.6	85.4	93.4	98.1
실시예 3	0	73.0	91.7	98.2	99.8
실시예 4	0	76.4	91.4	98.1	99.4

[0120] 도 2a, 도 2b, 표 2 및 표 3에 나타낸 바와 같이, 실시예 1의 분할되지 않고 균질하게 혼합되어 있는 도네페질 염산염과 메만틴 염산염의 복합제제를 동시에 용출 시 도네페질이 5분 동안 35% 미만으로 용출되고 15분 동안 80% 이상 용출되며, 메만틴이 5분 동안 60% 이상, 15분 동안 90% 이상 용출되었다.

[0121] 반면, 실시예 2의 복합제제는 도네페질이 5분 동안 35% 미만으로 용출되지만, 15분 동안 71% 용출되므로 15분 이후의 용출률이 저하되는 현상이 나타남을 확인하였고; 메만틴이 5분 동안 60% 이하, 15분 동안 90% 이상 용출되므로 초기 용출률이 낮은 것을 확인하였다.

[0122] 또한, 실시예 3 및 4는 도네페질이 5분 동안 35% 이상, 15분 동안 90% 이상 용출되므로 초기 용출률이 높은 것을 확인하였고; 메만틴이 5분 동안 60% 이상, 15분 동안 90% 이상 용출되는 것을 확인하였다.

[0123] 따라서 실시예 1의 복합제제와 달리 실시예 2 내지 4의 복합제제는 시판제인 대조군 1과 유사하게 도네페질 염

산염이 초반 5분 동안 35% 미만으로 용출되도록 억제시키며, 대조군 2와 유사하게 메만틴 염산염이 초반 5분 동안 60% 이상 용출되도록 제조되지 못하였다.

[0124] 또한, 도 3a는 실시예 1의 도네페질 과립물의 입자크기를 나타낸 그래프이며, 도 3b는 실시예 2의 도네페질 과립물의 입자크기를 나타낸 그래프이고, 도 3c는 실시예 3의 도네페질 과립물의 입자크기를 나타낸 그래프이며, 도 3d는 실시예 4의 도네페질 과립물의 입자크기를 나타낸 그래프이다.

[0125] 도 3a 내지 3d에 나타낸 바와 같이, 실시예 1과 같이 입자크기가 20 mesh 이상 내지 50 mesh 미만이 15 내지 25 중량%, 50 mesh 이상 내지 80 mesh 미만이 25 내지 35 중량%, 80 mesh 이상 내지 200 mesh 미만이 20 내지 30 중량% 및 200 mesh 이상이 15 내지 25 중량%이면서 상기 20 mesh 이상 내지 50 mesh 미만인 입자의 함량이 200 mesh 이상인 입자의 함량보다 적으며; 특히 20 mesh에서 입자크기가 5 내지 15 중량%로 남아있어야 도네페질이 5분 동안 35% 미만으로 용출되고 15분 동안 80% 이상 용출되는 것을 확인하였다.

[0126] 또한, 도 4a은 시간에 따른 대조군 1, 비교예 2 및 3에서 제조된 정제의 도네페질 염산염의 용출률을 측정한 그래프이며, 도 4b는 시간에 따른 대조군 1, 비교예 2 및 3에서 제조된 정제의 메만틴 염산염의 용출률을 측정한 그래프이다.

[0127] 하기 표 4는 도네페질 염산염의 용출률을 수치로 기재한 것이며, 표 5는 메만틴 염산염의 용출률을 수치로 기재한 것이다.

표 4

[0128]

구분	0분	5분	10분	15분	30분
대조군 1	0	26.5	63.8	84.3	94.1
비교예 2	0	58.0	84.7	94.1	97.5
비교예 3	0	30.4	67.9	88.1	97.9

표 5

[0129]

구분	0분	5분	10분	15분	30분
대조군 1	0	78.8	92.2	96.1	98.9
비교예 2	0	60.1	86.2	93.4	98.1
비교예 3	0	75.6	90.4	97.3	99.4

[0130] 도 4a, 도 4b, 표 4 및 표 5에 나타낸 바와 같이, 비교예 2의 정제를 용출 시 도네페질이 5분 동안 35% 미만으로 용출되고 15분 동안 80% 이상 용출되며, 메만틴이 5분 동안 60% 이상, 15분 동안 90% 이상 용출되어 용출 기준에 적합하지만, 메만틴 염산염의 유연물질 함량이 가속실험에서 4주 경에 허용기준 수준까지 발생하여 바람직하지 않은 제조방법인 것을 확인하였다.

[0131] **시험예 2. 유연물질 함량 측정**

[0132] 실시예 및 비교예에서 제조된 복합 정제를 40 및 75% 상대습도 하에서 알루미늄(Alu-Alu) 포장을 적용하여 가속안정성 시험을 실시하였으며, 2주마다 기체크로마토그래피법으로 시간에 따른 총 유연물질 함량(%)을 분석하였다.

표 6

[0133]

<분석조건>				
검출기	수소불꽃 이온화 검출기			
컬럼	HP-ULTRA 2(50 m X 0.32 mm X 0.52 um)			
유속	4.0 ± 0.2 ml/min			
캐리어 가스	헬륨			
컬럼 온도	35 ℃			
주입구 온도	220 ℃			
주입량	3 ul			
검출기 온도	300 ℃			
주입량	50 ul			
컬럼 온도 조건	Initial Temperature (℃)	Temperature Ramp (℃/min)	Final Temperature (℃)	Hold Time at Temperature(min)
	50	0	50	2
	50	5	145	0
	145	10	250	20

표 7

[0134]

구분	초기			2주			4주		
	유연물질 E	미지 유연물질	총 유연물질	유연물질 E	미지 유연물질	총 유연물질	유연물질 E	미지 유연물질	총 유연물질
대조군1	불검출	불검출	0.0	불검출	불검출	0.0	불검출	불검출	0.0
대조군2	불검출	0.06	0.06	불검출	0.07	0.07	불검출	0.06	0.06
실시예1	불검출	0.05	0.05	불검출	0.08	0.08	불검출	0.07	0.07
비교예2	0.02	0.05	0.07	0.03	0.12	0.15	0.03	0.19	0.22
비교예3	0.03	0.04	0.07	0.04	0.11	0.15	0.04	0.18	0.22

[0135] 위 표 7에 나타낸 바와 같이, 실시예 1에 따라 제조된 복합 정제는 시판제인 대조군 1 및 2와 유사한 유연물질 함량을 보이는 것을 확인하였다.

[0136] 미국약전 Memantine tablet의 유연물질 허용기준은 유연물질 E(에틸 4-아세트아미도-2-에톡시벤조에이트) 0.15%, 미지유연물질 0.20%, 총 유연물질 0.5%로 정하고 있음을 고려할 때, 4주경에 비교예 2 및 3는 미지 유연물질의 함량이 허용기준 수준까지 발생되는 것을 확인하였다.

[0137] 즉, 메만틴 염산염을 습식공정으로 처리한 비교예 2 및 비교예 3는 실시예 1 에 비하여 유연물질에 안정하지 못한 것을 확인하였다.

[0138] **시험예 3. 함량 균일성 측정**

[0139] 함량 균일성 측정은 시험예 1의 용출시험의 분석법과 동일하며, 시험은 대한민국약전 일반 시험법 중 제제균일성 시험법에 따라 시험하였다. 제제균일성 시험법은 개개 제제 간의 주성분 함량의 균일한 정도를 나타내기 위한 시험법이다.

[0140] 검체 10개에 대하여 개개 제제 중의 주성분 함량을 적절한 방법으로 측정하여 판정값을 계산한다(판정값 기준 : 15 이하 일 때 함량 균일성을 확보하였다고 판정).

[0141] 판정값은 대한민국약전 일반시험법 중 제제균일성 시험법의 하기 [수학식 1]에 따라 계산된다.

[0142] [수학식 1]

[0143] 판정값 = M - 평균함량 + (2.4 X 표준편차)

[0144] 상기 M 값은 1) 평균함량이 98.5% 이상 101.5% 이하일 때 M = 평균함량

[0145] 2) 평균함량이 98.5% 미만일 때 M = 98.5%

[0146] 3) 평균함량이 101.5% 초과일때 M = 101.5%

[0147] 하기 표 8은 도네페질의 함량 균일성을 나타낸 표이고, 하기 표 9는 메만틴 함량 균일성을 나타낸 표이다.

표 8

[0148]

구분	평균(%, n=10)	최소값(%)	최대값(%)	표준편차	판정값
실시예 1	98.46	92.93	101.36	2.16	5.22
비교예 1	97.5	87.2	109.8	9.27	23.24
비교예 4	101.3	91.41	107.68	6.54	15.69

표 9

[0149]

구분	평균(%, n=10)	최소값(%)	최대값(%)	표준편차	판정값
실시예 1	100.57	96.73	105.85	2.57	6.16
비교예 1	96.7	85.2	111.9	10.29	26.49
비교예 4	100.53	92.43	108.87	7.19	17.25

[0150] 위 표 4 및 5에 나타낸 바와 같이, 도네페질 염산염 및 메만틴 염산염과 유사한 입자 분포를 가진 부형제를 사용한 실시예 1은 도네페질 염산염 과립 및 메만틴 염산염과 유사하지 않은 입자 분포를 가진 부형제를 사용한 비교예 1 및 4에 비하여 표준편차가 작고, 판정값(판정값 = 15이하)에서도 적합하게 나타났다.

[0151] 도네페질 염산염 및 메만틴 염산염과 유사한 입자 분포를 가진 부형제를 사용한 경우가 안정한 함량 균일성을 확보하는 것을 확인하였다.

[0152] **시험예 4. 부형제 입자크기에 따른 함량 균일성 측정**

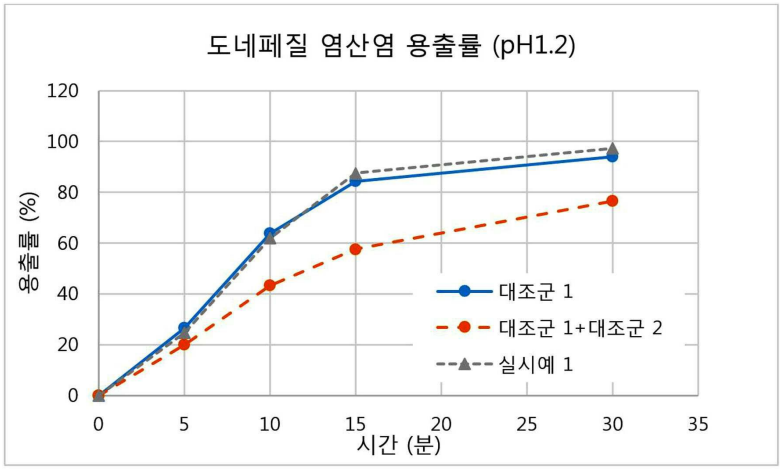
[0153] 도 5a는 SD 유당의 입자크기를 나타낸 그래프이며, 도 5b는 유당수화물의 입자크기를 나타낸 그래프이고, 도 5c는 미결정셀룰로오스인 vivapur 12의 입자크기를 나타낸 그래프이며, 도 5d는 미결정셀룰로오스인 MCC 102의 입자크기를 나타낸 그래프이다.

[0154] 또한, 도 6은 상기의 입자크기를 가진 유당 및 미결정셀룰로오스를 이용하여 실시예 1에 따라 제조된 복합 정제의 사별분급화 입자크기를 나타낸 그래프이다.

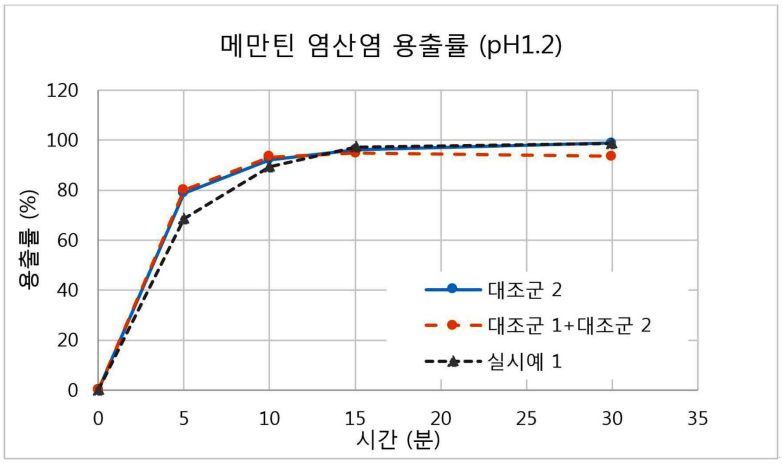
[0155] 도 5a 내지 도 5d에 도시된 바와 같이, 유당 및 미결정셀룰로오스 모두 사별분급 시 80 mesh 이상의 입자를 50 중량% 이상 함유하므로 이의 비율을 조절하여 정제를 제조하면 함량 균일성을 확보할 수 있는 것을 확인하였다.

도면

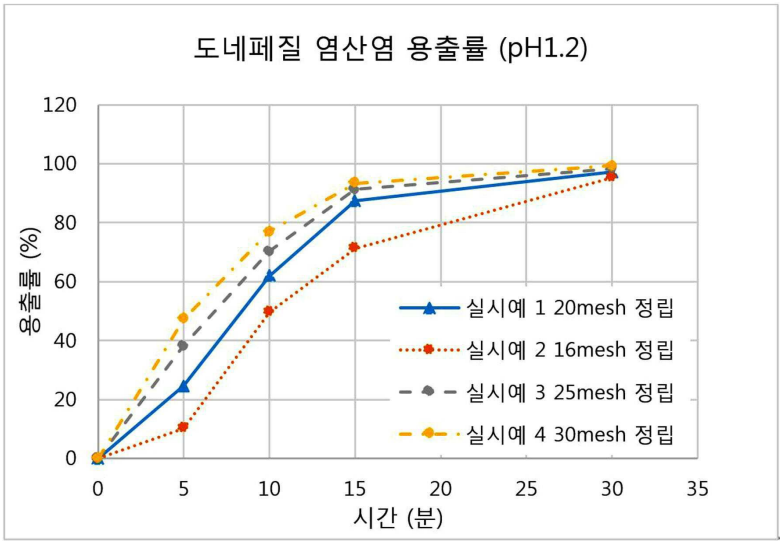
도면1a



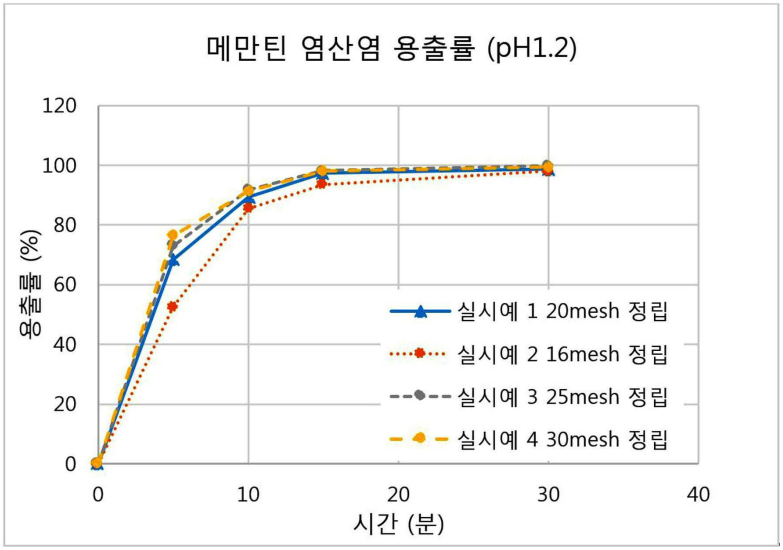
도면1b



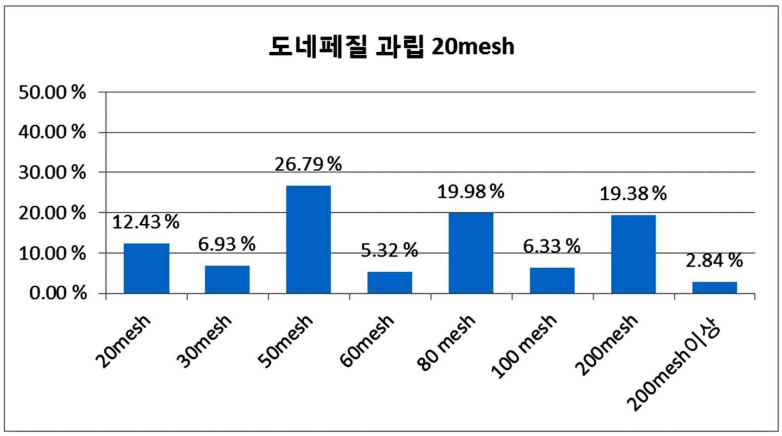
도면2a



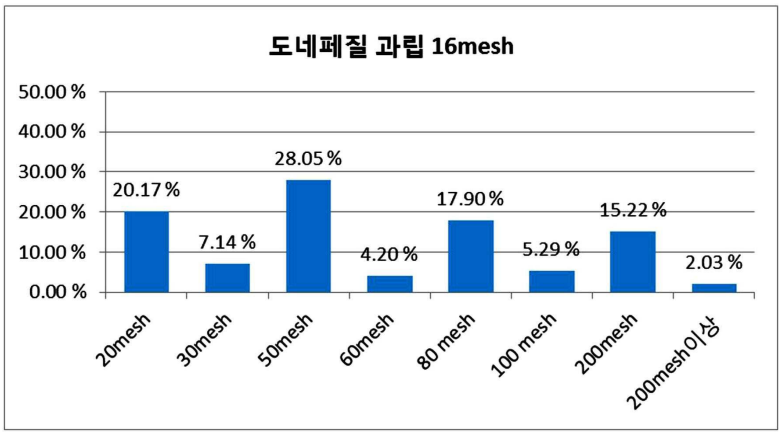
도면2b



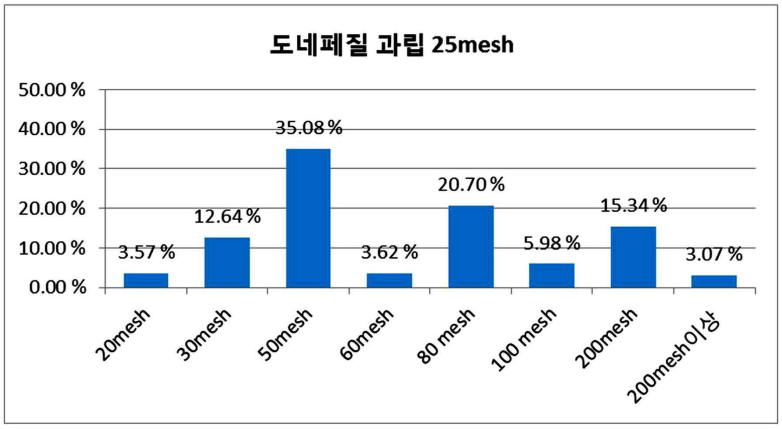
도면3a



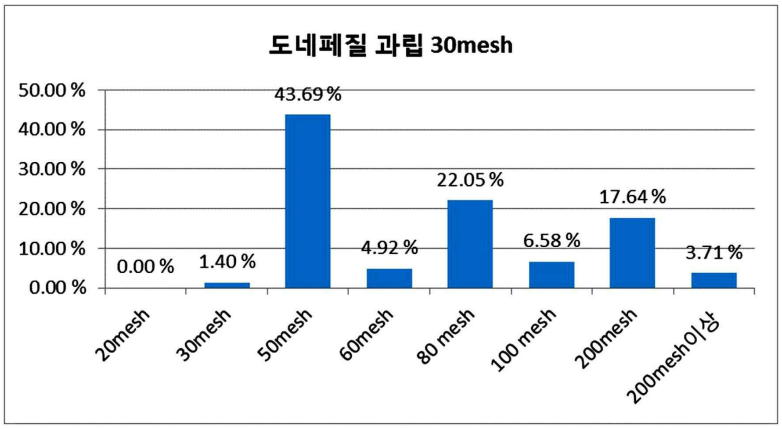
도면3b



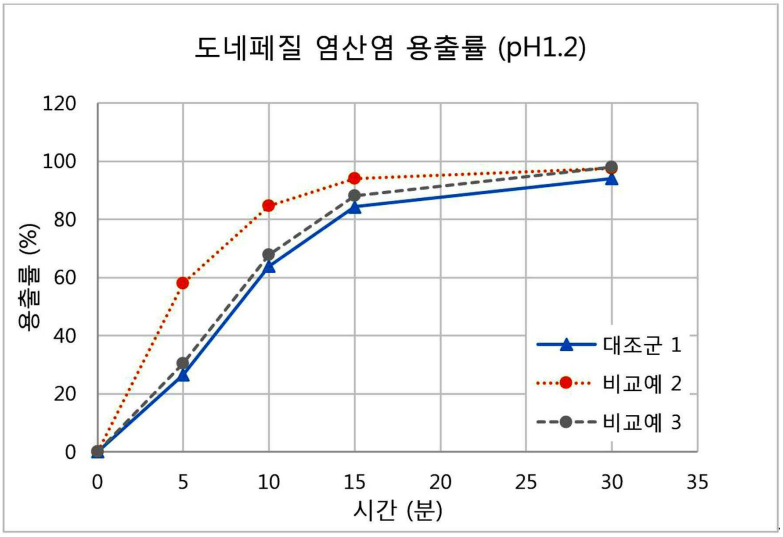
도면3c



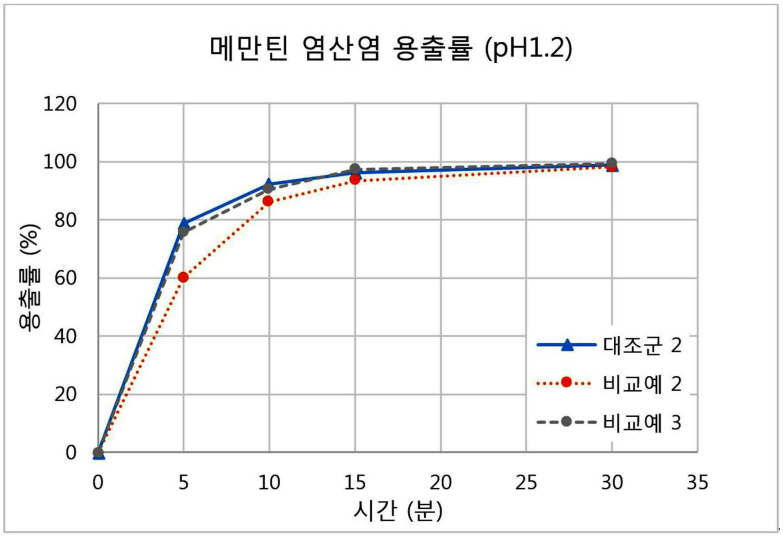
도면3d



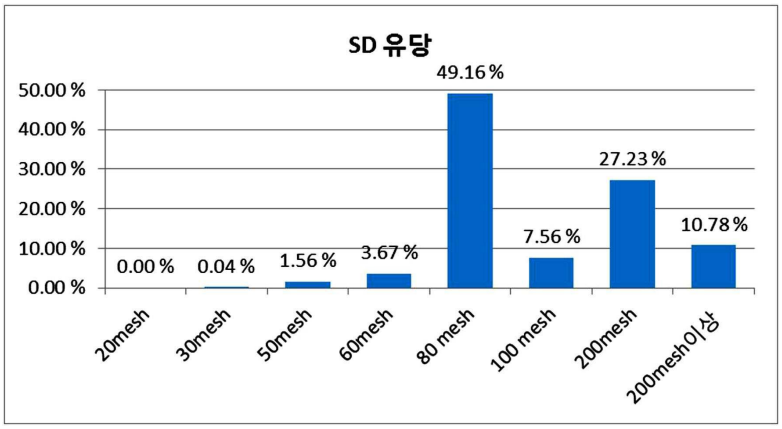
도면4a



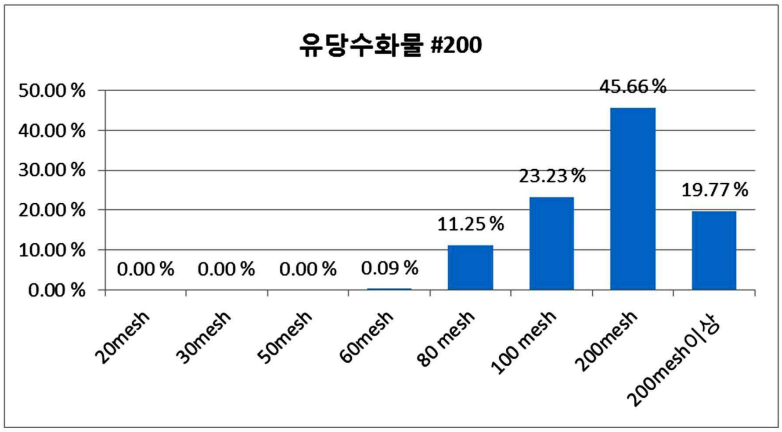
도면4b



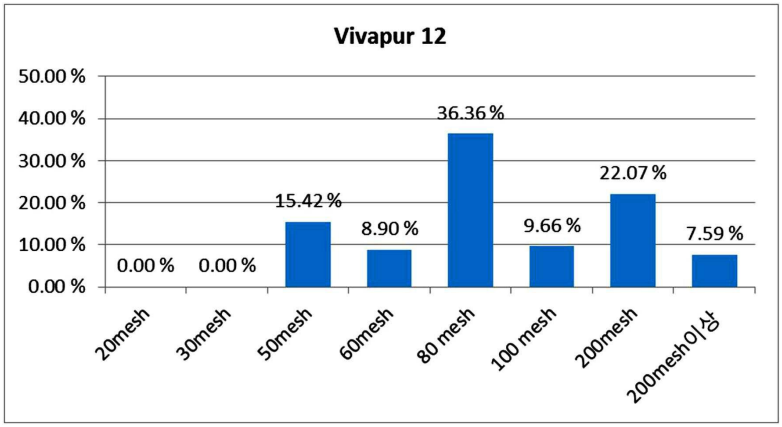
도면5a



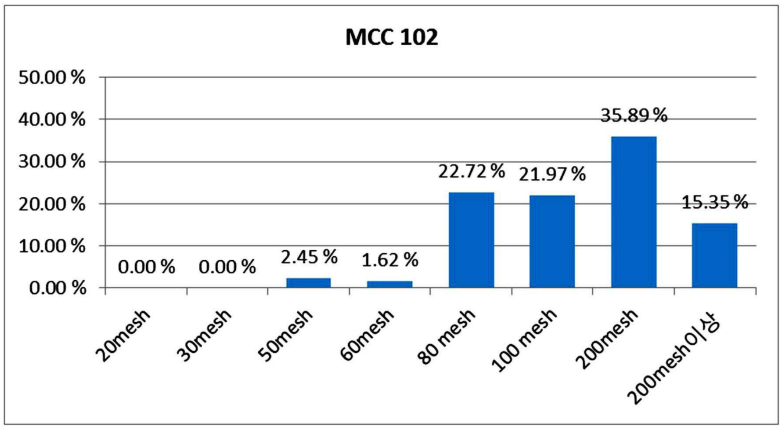
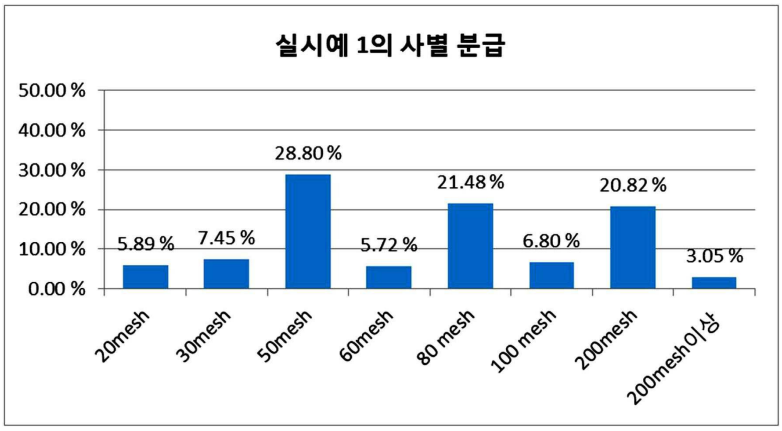
도면5b



도면5c



도면5d



도면6