

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.
A61K 9/14 (2006.01)

(45) 공고일자 2006년08월30일
(11) 등록번호 10-0617902
(24) 등록일자 2006년08월23일

(21) 출원번호 10-2004-0037031
(22) 출원일자 2004년05월24일

(65) 공개번호 10-2005-0112172
(43) 공개일자 2005년11월30일

(73) 특허권자 충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 궁동 220번지 충남대학교

(72) 발명자 황성주
서울특별시 광진구 광장동264-1유천빌라3동201호

원동한
경기도 용인시 기흥읍 상갈리487-1301호

이시범
대전광역시 서구 갈마동347-19국화빌라302호

(74) 대리인 권오식
박창희

(56) 선행기술조사문헌
US6576264 B
KR2004042235 A *
* 심사관에 의하여 인용된 문헌

KR1020020096602 A

심사관 : 김경미

(54) 초임계 유체공정을 이용한 난용성 약물인 펠로디핀고체분산체와 이를 포함하는 서방성 제제의 제조 방법

요약

본 발명은 초임계 유체공정 디히드로피리딘계 칼슘길항제로서 난용성 약물인 펠로디핀의 용해도가 향상된 펠로디핀 고체 분산체 고체분산체를 제조하는 방법과 이 분산체에 아크릴중합체와 같은 서방성 기제를 사용하여 일정시간 동안 지속적으로 약물이 방출되도록 하는 칼슘길항제 서방성 제제의 제조방법에 관한 것이다.

대표도

도 3

색인어

펠로디핀, 니페디핀, 난용성 약물, 칼슘길항제, 초임계 유체, 서방성 제제

명세서

도면의 간단한 설명

- 도 1은 본 발명에 따른 초임계유체 공정 및 장치의 구성을 나타내는 모식도.
- 도 2는 본 발명에 따른 펠로디핀 고체분산체의 시간에 따른 입자크기 변화.
- 도 3은 본 발명에 따른 펠로디핀 고체분산체의 동적용해도(kinetic solubility)와 평형용해도(equilibrium solubility).
- 도 4는 본 발명에 따른 펠로디핀 고체분산체의 동적용해도(kinetic solubility)와 평형용해도(equilibrium solubility).
- 도 5는 본 발명에 따른 펠로디핀 서방성 정제의 용출률을 나타낸 그래프.
- 도 6은 본 발명에 따라 제조된 펠로디핀 고체분산체의 SEM 사진.
- 도 7은 본 발명에서 원료로 사용된 펠로디핀 원말의 DSC 온도기록도.
- 도 8은 본 발명에 따라 제조된 펠로디핀 고체분산체의 DSC 온도기록도.
- 도 9는 본 발명에 따라 제조된 펠로디핀 고체분산체의 X-ray 회절결과.

-도면의 주요부분의 설명-

- 10 : CO₂ 저장탱크 20 : CO₂ 펌프
- 30 : 약/폴리머 용액 40 : 용액 펌프
- 50 : CO₂ 냉각기 60 : 입자 형성 용기
- 61 : 노즐 70 : 열 순환기
- 80 : 역압 조절기 90 : 압력 게이지

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 초임계 유체공정을 이용하여 용해도가 향상된 디히드로피리딘계 칼슘길항제인 펠로디핀 고체분산체를 제조하는 방법에 관한 것으로, 펠로디핀, 수용성 폴리머 및 약학적으로 수용 가능한 첨가제를 유기용매에 용해시킨 혼합용액을 초임계유체에 분무하여 접촉시켜 펠로디핀과 첨가제의 혼합물 입자를 생성시키는 원리로 나노입자 크기의 펠로디핀 고체분산체를 제조하는 방법에 관한 것이며, 난용성 약물인 펠로디핀의 제제화를 위하여 나노입자 크기의 펠로디핀 고체분산체를 제조하고 아크릴중합체와 같은 서방성 기제를 사용하여 일정시간 동안 지속적으로 약물이 방출되도록 하는 펠로디핀 고체분산체를 포함하는 서방성 제제의 제조방법에 관한 것이다.

펠로디핀(felodipine)은 디히드로피리딘(Dihydropyridine, DHP)계 칼슘길항제으로써 혈관평활근에 선택적으로 작용함으로써 고혈압이나 협심증의 치료에 주로 사용되는 약물이다. 펠로디핀은 경구 투여 후 거의 100%가 위장관에 흡수되지만

초회통과를 거치면서 약 15%의 생체이용률을 나타낸다. 펠로디핀은 물에는 잘 녹지 않고, 염화메틸렌이나 에탄올에는 잘 녹는 성질을 갖고 있다. 펠로디핀의 물에 대한 용해도는 0.5mg/L로써 매우 난용성인 약물이다. 니페디핀도 물에 매우 녹기 어려운(practically insoluble) 난용성 약물이며, 알코올에 조금 녹으며, 아세톤에 잘 녹는 성질이 있다.

이런 난용성 약물은 용해도나 용출이 약물의 흡수과정 및 생체이용률에 속도결정단계로 작용함으로써 매우 중요한 요인이므로 펠로디핀의 제제화에는 우선 용해도를 향상시키는 가용화 방법이 필요하다.

이와 같이 물에 대한 용해도가 낮은 펠로디핀의 흡수를 증가시키기 위한 여러 방법의 선행기술이 문헌에 기재되어 있는데, 미합중국특허공보 제5,071,642호, 국제공개특허공보 제97-2017호 및 국제공개특허공보 제96-23499호의 경우 펠로디핀의 물에 대한 용해도를 향상시키고자 펠로디핀을 고분자량의 폴리에틸렌글리콜 및 폴록사머 등으로 높은 온도에서 용융시키는 가용화 방법으로 용출률을 개선시키고 서방화 기재인 수용성 폴리머나 지용성 폴리머를 사용하여 방출제어형 제제를 만드는 방법을 기재하고 있다. 그러나 이를 생산에 적용시에는 안전에 대한 각별한 주의가 요하는 등 불편한 단점이 있다.

대한민국 특허공고공보 제10-315872호에는 펠로디핀을 유기용매에 용해시킨 후 폴리비닐피롤리돈을 용해시켜 결합액을 제조한 다음, 셀룰로오스 중합체를 포함하는 부형제 혼합물에 이 결합액을 가하여 연합하여 지속성 제제를 제조하는 방법이 기재되어 있으나, 실제 생산공정시 사용되는 유기용매의 양이 많아 과립의 생성이 용이하지 않으며, 약물의 방출속도가 결합제의 양과 셀룰로오스 중합체들의 양에 의해 영향 받을 수 있으므로 방출속도를 조절하는 데에 어려움이 있다. 또한, 대한민국 공개특허공보 제2001-0073461호에는 펠로디핀과 장용성 폴리머를 극성용매와 비극성 용매의 혼합용매에 용해시킨 후 분무건조기를 사용하거나 믹서류를 이용해 고체분산체를 만드는 방법을 예시하고 있으나, 펠로디핀에 장용성 폴리머를 사용해서 위장에서 방출을 줄일 필요가 없고, 이의 제조를 위해선 복잡한 장비와 공정이 필요하며, 디클로로메탄이나 클로로포름과 같은 독성이 강한 유기용매를 사용하므로 환경 친화적이지 못하다는 문제점이 있다.

미합중국특허공보 제4,803,081호나 제4,942,040호의 경우 크레모포르 등의 비이온계 계면활성제를 사용하여 가용화시켜 펠로디핀의 물에 대한 용해도를 현저히 개선시켰으나 시간이 경과함에 따라 펠로디핀의 침전이 생성되는 단점이 있다. 이를 해결하기 위해 여러 종류의 용해보조제와 계면활성제를 사용하였고 시간에 따른 입자크기를 측정함으로써 오랜 시간 동안 침전이 되지 않고 높은 용해도를 나타내는 고체분산체를 제조하였다.

대한민국 공개특허공보 제2000-0059684호는 펠로디핀을 유기 용매에 용해시킨 후 PVP를 용해시켜 결합액을 제조한 다음 HPMC를 이용하여 서방화 기제를 완성시키는 방법이고, 한국공개특허 2003-0021853호는 펠로디핀을 PVP와 함께 에탄올과 염화메틸렌의 혼합용매에 용해시킨 다음 분무건조기를 이용하여 고체 분산체를 만들고 서방화 기제와 혼합하여 과립 후 타정하는 방법이며, 한국공개특허 제2002-0063753호는 서방형 매트릭스와 필름 코팅층을 이용한 서방형 제제에 관한 기술이 기재되어 있다.

한편 기존에 사용하던 난용성약물과 수용성폴리머를 유기용매에 용해시킨 다음 건조시키는 용매증발법의 경우 잔류용매에 의한 여러 문제점이 야기되는 문제점을 해결하기 위하여 초임계 유체공정을 이용하는 발명으로서 초임계 유체의 독특한 성질인 액체에 가까운 큰 밀도, 기체에 가까운 낮은 점도와 높은 확산계수, 매우 낮은 표면장력 등으로 인하여 특정 약물의 재결정 또는 미세입자를 얻을 수 있는 연구들이 활발히 이루어지고 있으며, 미합중국특허공보 제5,874,029호에 유기용매에 용해된 약물의 용액을 노즐로 미립화하고, 미립화된 분무입자를 초임계 유체에 접촉시켜 미립화된 분무입자내의 용매를 추출, 제거하는 방법이 공지되어 개시되어 있고, 본 출원의 발명자가 출원하여 공개된 대한민국특허공개공보 2001-35286호에는 초임계유체 공정을 이용하여 생체이용률이 향상된 이트라코나졸 제제의 제조방법이 공지되어 있다.

그러나 초임계 유체를 이용하여 난용성 유효성분을 고체분산체로 제조하는 방법은 용해성이 좋은 미립자를 제조할 수 있고, 잔류용매가 없는 장점이 있으나, 각 약물의 물리, 화학적 특성들로 인하여 용해성이 좋은 고체분산체를 적절히 내기 위해서는 각 약물들은 각 수용성 고분자의 종류, 점도특성, 함량 등에 따라 결정화도 등과 같은 분체특성과 용해특성을 갖게 되므로 실제로는 각 약물마다 적절한 수용성 고분자를 찾는 것이 중요하고, 단순히 친수성 고분자를 선택하는 것만으로는 만족스러운 용해특성을 얻기가 어렵다.

특히 디히드로피리딘계 약물인 펠로디핀은 난용성일 뿐만 아니라 상기 펠로디핀을 일반적인 초임계 유체 방법에 의하여 고체분산체를 얻는다 하여도 만족스러운 용해특성을 얻지 못하며, 또한 서방성 제제로 제조할 경우 용해도 향상효과가 만족스럽지 못하거나 높은 용해도 향상효과를 얻어도 이는 일시적 효과에 그치고 시간이 경과한 후에 약물이 다시 석출되어 용해도가 감소하는 문제점이 발생하는 등 용해특성이 좋지 않은 문제점이 있어 실제로 초임계 유체를 이용한 펠로디핀 고체분산체를 제조하는 것이 용이하지 않다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

상기의 문제점을 극복하기 위하여 본 발명은 초임계 유체를 이용하여 난용성인 펠로디핀을 안정적이고 지속적으로 높은 용해도 특성을 갖는 펠로디핀 고체분산체 나노입자 조성물을 제조하는 것을 발명의 목적으로 하고 있으며, 또한 본 발명에 따라 제조된 펠로디핀 고체분산체 나노입자 조성물에 아크릴중합체와 같은 서방성 기제를 사용하여 일정시간 동안 지속적으로 약물이 방출되도록 하는 펠로디핀 서방성 제제의 제조하는 것을 발명의 목적으로 하고 있다.

발명의 구성 및 작용

상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 디히드로피리딘계 약물인 펠로디핀, 수용성 폴리머 및 계면활성제와 용해보조제를 유기용매에 용해시킨 혼합용액을 초임계유체에 분무하여 접촉시켜 펠로디핀과 첨가제의 혼합물 입자를 생성시키는 원리로 펠로디핀과 약학적으로 허용가능한 첨가제의 혼합물 입자를 생성시키는 단계 및 상기 입자에 초임계유체를 도입하여 상기 혼합용액에 사용된 유기용매를 제거하는 단계를 포함하는 초임계 유체공정을 이용하여 펠로디핀 고체분산체 나노입자 조성물을 제조하는 방법을 특징으로 하며, 또한, 본 발명은 상기 제조방법에 의해 제조된 펠로디핀 고체분산체 나노입자 조성물을 포함하고 일정시간 동안 지속적으로 약물이 방출되도록 하는 서방성 제제의 제조방법을 특징으로 한다.

더 상세하게는 본 발명은 초임계 유체를 이용하여 난용성인 펠로디핀을 안정적이고 지속적으로 높은 용해도 특성을 갖는 펠로디핀 고체분산체 나노입자 조성물을 제조하는 방법에 관한 것으로 펠로디핀 1 중량부와 친수성 고분자로 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC) 8 내지 12 중량부, 계면활성제인 폴록사머 0.2 내지 0.6 중량부, 용해 보조제로 폴리옥시에틸렌 수산화 피마자유 0.8 내지 1.2 중량부를 유기용매에 용해시키는 단계; 이산화탄소 초임계유체에 상기 혼합용액을 분무하여 접촉시켜 펠로디핀 고체분산체를 제조하는 단계; 이산화탄소 초임계유체를 이용하여 상기 혼합용액에 사용된 유기용매를 제거하는 단계; 를 특징으로 하는 용해도가 향상된 펠로디핀 고체분산체 나노입자의 제조하는 방법을 특징으로 한다.

이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

용해특성이 좋은 펠로디핀 고체분산체 나노입자를 제조하기 위한 조건으로는 펠로디핀과 혼합가능한 수용성 고분자로는 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 폴리에틸렌글리콜(PEG), 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필셀룰로오스(HPC), 히드록시에틸셀룰로오스(HPC), 유드라짓(Eudragit) 등이 있으나, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC)가 가장 바람직하며, 특히 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC)는 메톡시 함량과 히드록시 프로폭시 함량에 따라 제조된 펠로디핀 고체분산체의 특성이 달라질 수 있으며, 특히 메톡시 함량 28.0 내지 30.0과 히드록시프로폭시 함량 7.0 내지 12.0이고, 점도가 4.8 내지 7.2 cP가 바람직하며, HPMC 2910 그라이드가 상기의 물성을 갖는다.

디히드로피리딘계 약물과 수용성 폴리머의 중량비는 펠로디핀 1 중량부 당 친수성 고분자로 히드록시프로필메틸셀룰로오스 0.2 내지 50 중량부를 가용하는 것이 가능하나, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 8 내지 12 중량부가 바람직하며, 특히 바람직하기로는 펠로디핀 1 중량부 당 친수성 고분자로 히드록시프로필메틸셀룰로오스 10 중량부가 가장 바람직하다. 히드록시프로필메틸셀룰로오스가 8 중량부보다 적을 경우는 용해특성이 급격히 떨어지며, 12 중량부보다 많을 경우는 분체 입자가 고르지 않은 문제점이 발생한다.

한편 본 발명에 따른 펠로디핀 고체분산체는 펠로디핀에 히드록시프로필메틸셀룰로오스 단독으로 첨가하였을 때보다 친수성 고분자로 히드록시프로필메틸셀룰로오스와 함께 계면활성제 또는 용해보조제로부터 선택된 하나 이상을 함께 첨가하면 용해도 향상효과가 증대되며, 더 바람직하게는 계면활성제와 용해보조제를 함께 첨가할 때 제조된 펠로디핀 고체분산체로부터 활성약물의 용해도가 급격히 향상된다. 이는 신속하게 용출되어 과포화된 약물과 상기 계면활성제와 용해보조제가 작용하여 미셀을 형성함으로써 용해도의 감소를 막는 것에서 기인된다.

계면활성제는 비이온계 계면활성제이면 가능하고, 특히 1차 히드록시 말단기인 이작용기성 블록공중합체 계면활성제인 폴리에틸렌-폴리프로필렌-폴리옥시에틸렌 삼중블록공중합체인 폴록사머(poloxamer)가 바람직하며, 특히 상기 삼중블록공중합체 계면활성제는 평균분자량이 9840 내지 14600이고, 폴리에틸렌옥사이드 함량이 71.5 내지 74.9중량%인 폴록사머 407이 가장 바람직하다.

용해보조제로는 폴리옥시에틸렌60수산화피마자유(HCO-60), 폴리옥시에틸렌40수산화피마자유(HCO-40)와 같은 폴리옥시에틸렌 수산화 피마자유(HCO)가 바람직하다.

상기 계면활성제와 용해보조제를 단독으로 사용할 때의 첨가량은 펠로디핀 1 중량부당 계면활성제는 0.1 내지 0.8 중량부가 바람직하며, 용해보조제는 펠로디핀 1 중량부당 0.5 내지 1.5 중량부가 바람직하다. 그러나 앞서 언급한 바와 같이 계면활성제와 용해보조제를 함께 사용할 때 용해특성이 가장 좋으며, 계면활성제인 비이온성 이작용기 블록공중합체 계면활성제(폴록사머)와 용해보조제 폴리옥시에틸렌 수소화 피마자유 첨가량은 펠로디핀 1 중량부당 각각 0.2 내지 0.6 중량부와 0.8 내지 1.2 중량부가 가장 바람직하다.

상기 계면활성제와 용해보조제의 양이 각각 0.2 중량부와 0.8 중량부 이하가 되면 용해도 향상에 큰 효과가 없으며, 각각 0.6 중량부와 1.2 중량부 이상인 경우 제조되는 고체분산체의 분체 특성 부정형성이 떨어지는 문제점이 발생한다.

펠로디핀, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 계면활성제인 비이온성 이작용기 블록공중합체 계면활성제 및 용해 보조제인 폴리옥실 수소화 피마자유를 유기용매에 녹여 균질한 용액을 준비하게 되며, 이때 유기용매는 상기의 화합물들을 모두 용해시키기 위하여 적절한 유기용매를 사용하며, 디클로로메탄과 에탄올을 1 : 0.8 내지 1.2 비율의 혼합용매로 사용하는 것이 바람직하다. 유기용매의 사용량이 많을 경우 제조효율이 떨어지고 사용량이 적을 경우 분사기 노즐이 막힘현상을 초래할 수 있다.

본 발명에서 사용될 수 있는 초임계유체 이산화탄소, 초임계 일산화질소(N_2O), 초임계 삼불화메탄, 초임계 프로판, 초임계 에틸렌 또는 초임계 제논 등이 있으며, 초임계 이산화탄소가 바람직하다.

본 발명에 따른 나노입자 크기의 펠로디핀 고체분산체 조성물의 제조시 초임계 유체로 사용하는 구체적인 방법으로는 초임계유체를 역용매로 사용하여 재결정을 얻는 방법인 SAS(Supercritical Anti-Solvent) Process의 일종인 ASES(Aerosol Solvent Extraction System) 공정 또는 SEDS(Solution Enhanced Dispersion by Supercritical fluids) 공정을 사용한다.

초임계 유체를 이용한 고체분산체의 제조에 사용되는 장치를 도 1에 도시하였다.

제조된 혼합용액을 반응구를 통해 초임계 이산화탄소 내로 분무하기 전에 반응구의 내부 온도가 40°C가 되도록 하고 이산화탄소 저장탱크(10)로부터 배출되는 이산화탄소는 이산화탄소 펌프(50)로 이산화탄소를 가압하여 반응구 내로 유입시켜 반응구 내부의 압력이 150 bar가 되도록 가온, 가압한 후 평형상태가 될 때까지 유지하였다.

반응구 내부가 평형상태가 되면 용액 펌프(40)를 사용하여 상기 혼합용액을 반응구 내로 주입하였다.

상기 공정에서 사용되는 노즐로는 초음파분무기(ultrasonic spray nozzle, Sonimist® HSS-type)와 같은 기체구동노즐(gas-energizing nozzle) 이나 이중 유체노즐(two-fluids nozzle)을 사용하는 것이 바람직하다.

용매 주입 전에 먼저 노즐 막힘을 방지하기 위해 공용매를 반응구 내로 분사하고 이어서 미리 준비한 펠로디핀의 혼합용액을 반응구 내로 주입한다. 상기 혼합용액이 반응구 내로 주입되어 반응구 내의 모세관 노즐을 통해 분사되면서 초임계 상태에서 고체분산체가 생성된다. 초임계 반응조건은 온도 40 내지 50°C, 압력 90 내지 110bar의 조건의 범위가 적절하며, 온도 45°C, 압력 100 bar가 바람직하다.

초임계유체와 완전히 혼합될 수 있는 일반적인 유기용매에 고분자와 약물을 용해시킨 후 용액을 초임계유체 내에서 노즐을 통해 팽창시키면 유기용매는 고분자와 약물에 대한 용해력이 감소되어 초임계유체와 혼합되고 고분자와 약물은 과포화되어 침전되면서 재결정 입자를 형성하게 된다.

한편, 혼합용액 주입과 함께 반응구 내의 초임계 이산화탄소가 포화되는 것을 방지하기 위해 반응구 내로 새로운 이산화탄소를 주입하면서 동일한 속도로 반응구 내의 이산화탄소를 배기구를 통해 배출시키는 것이 바람직하다.

상기 단계에서 고체 분산체를 얻은 뒤 수차례 초임계 이산화탄소를 흘려보내 유기용매를 추출해내어 이산화탄소를 제거함으로써 오랜 시간동안 높은 용해도를 나타내는 나노입자 크기의 펠로디핀 고체분산체 조성물을 제조하게 된다.

즉 용매의 주입이 끝나면 초임계 이산화탄소에 용해된 용매를 제거하기 위해 새로운 이산화탄소를 반응구 내로 주입하면서 역압 조절기(80)를 이용하여 동일한 속도로 반응구 내의 이산화탄소를 배기구를 통해 배출시켰다.

세척과정이 끝난 후 반응구 내의 이산화탄소를 모두 배출시킨 후 반응구의 기벽과 바닥으로부터 생성된 펠로디핀의 고체 분산체를 회수한다.

한편 초임계 유체에서의 고체분산체 제조단계 또는 유기용매를 제거하는 단계에서 초음파를 반응구 내의 초임계 유체 내에 조사하는 것도 바람직하다. 초음파가 초임계 유체 매질 내로 조사되면 반복적인 압축/팽창 주기에 의하여 분자들의 거리가 증대되어 동공이 형성되고 일정크기 이상이 되면 파괴되는데 이때 순간적으로 고온/고압의 조건에 도달하게 되어 제조되는 고체 분산체의 용해도를 증가시키거나 고체분산체들의 응집현상도 방지하게 되는 작용효과를 가져온다. 이때 사용하는 초음파는 20 kHz 내지 100 kHz의 상대적으로 낮은 진동수를 가지는 저주파 영역의 초음파가 바람직하다. 초음파 발생기는 반응구 내에 통상의 방법으로 용이하게 설치하여 사용할 수 있으므로 그 상세한 기제는 생략한다.

본 발명의 제조방법에 따라 제조된 펠로디핀 고체분산체 나노입자를 유효성분으로 하는 서방성 제제를 제조하기 위하여 서방성 기재로서 아크릴 중합체를 사용하며, 상기 아크릴 중합체로는 제약용으로 허용 가능한 어떠한 아크릴중합체라도 사용될 수 있다.

본 발명에서 사용한 아크릴 중합체는 아크릴산과 알릴수크로즈(allylsucrose) 또는 펜타에리트리톨(pentaerythritol)의 알릴 에테르(allyl ether)가 결합된 고분자인 카보폴(Carbopol)을 사용하였으며, 카보폴은 934, 934P, 941, 971P, 974P로부터 선택된 것을 사용하며, 바람직하기로는 카르본산이 56 내지 68 % 함유되어 있고 분자량 3,000,000 정도인 카보폴 934P가 가장 바람직하다.

서방성 제제는 펠로디핀 고체분산체 80 내지 99중량%와 서방성 기재로 1 내지 20 중량% 정도가 바람직하며, 펠로디핀 고체분산체 90 내지 95중량%와 서방성 기재로 5 내지 10 중량%가 가장 바람직하다.

그 밖에도 본 발명의 조성물에는 부형제가 함유되는데, 부형제는 통상적으로 사용되는 약제학적으로 허용 가능한 것이다. 이러한 부형제는 본 발명의 조성물의 대부분을 차지하며 유당, 미결정성 셀룰로오스, 콜로이드성 실리카 그리고 스테아린산 마그네슘 등을 적당량 첨가함으로써 난용성 약물에 대하여 용이한 용출률을 나타내는 서방성 제제를 만들 수 있다.

본 발명에 따른 서방성 제제화는 초임계유체 공정으로 제조된 펠로디핀 고체분산체와 미결정성 셀룰로오스, CAB-O-Sil, 카보폴 934P 그리고 락토오스를 혼합하여 에탄올로 연합한 다음 조립하여 균일한 과립을 형성한 후 건조시킨다. 그 후 과립을 일정크기로 정립한 다음 카보폴 934P, CAB-O-Sil 그리고 스테아린산 마그네슘 등의 부형제를 첨가하여 혼합한 뒤 서방성 정제를 제조하였다. 제조한 제제의 초기방출을 조절하기 위하여 카보폴 934P의 양을 조절하여 원하는 용출을 나타내는 서방성 제제를 제조할 수 있다.

이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다.

단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

하기 실시예에 사용된 물질로 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910(Hydroxypropylmethyl cellulose, HPMC 2910)는 일본 신에쓰 사 제품을 구입하여 사용하였고, 폴리비닐피롤리돈(Polyvinylpyrrolidone, PVP K30), 폴리에틸렌 글리콜(PEG, 20,000), 폴록사머 188(poloxamer 188)와 폴록사머 407(poloxamer 407)은 독일 바스프 사 제품을 사용하였고, 폴리옥시에틸렌 40 수소화 피마자유 (Hydrogenated Castor Oil, HCO-40), 폴리옥시에틸렌 60 수소화 피마자유 (Hydrogenated Castor Oil, HCO-60)는 일본 니콜사로부터 구입하여 사용하였으며, 이산화탄소는 99.99% 순도의 것을 사용하였다.

<실시예 1> 초임계유체 공정에 의한 고체분산체의 제조 1

하기 조성을 갖는 펠로디핀 고체분산체를 초임계유체 공정을 이용하여 다음과 같이 제조하였다.

[표1]

성분	무게(g)
펠로디핀	0.1
HPMC 2910	1.0
poloxamer 188	0.1
HCO-60	0.1
디클로로메탄	20
에탄올	18

우선, 펠로디핀과 HCO-60을 에탄올에 용해시킨 다음 poloxamer 188과 HPMC 2910을 첨가하여 분산시키고 디클로로메탄을 넣어 잘 혼합하여 교반하면서 분무를 위한 균질한 혼합용액을 제조하였다. 초임계 반응 조건은 온도가 45℃, 압력이 100 bar이었다. 상기 혼합용액을 반응구를 통해 초임계 이산화탄소 내로 분무하기 전에 반응구의 내부 온도가 40℃가 되도록 하고 용액펌프인 주사 펌프(syringe pump, Isco®, model 260D)로 이산화탄소를 가하여 반응구 내부의 압력이 150 bar가 되도록 가온, 가압한 후 평형상태가 될 때까지 유지하였다.

반응구 내부가 평형상태가 되면 소형 액체 펌프 (liquid pump, NP-AX-15, NIHON SEIMITSU KAGAKU CO., LTD, Japan)를 사용하여 상기 혼합용액을 반응구 내로 주입하였다. 용매 주입 전에 먼저 노즐 막힘을 방지하기 위해 공용매를 2 ml정도 반응구 내로 분사하고 이어서 미리 준비한 펠로디핀 혼합용액을 반응구 내로 주입하였다. 상기 혼합용액이 반응구 내로 주입되어 반응구 내의 모세관 노즐을 통해 분사되면서 초임계 상태에서 고체분산체가 생성되었다. 혼합용액 주입과 함께 반응구 내의 초임계 이산화탄소가 포화되는 것을 방지하기 위해 반응구 내로 새로운 이산화탄소를 10 ml/분의 속도로 주입하면서 동일한 속도로 반응구 내의 이산화탄소를 배기구를 통해 배출시켰다.

용매의 주입이 끝나면 초임계 이산화탄소에 용해된 용매를 제거하기 위해 20 ml/분의 속도로 새로운 이산화탄소를 반응구 내로 주입하면서 역압 조절기 (back pressure regulator, TESCO R, model 26-1723-24-194)를 이용하여 동일한 속도로 반응구 내의 이산화탄소를 배기구를 통해 배출시켰다. 상기 세척과정을 이산화탄소 1,500 ml를 사용하여 수행하였다.

세척과정이 끝난 후 반응구 내의 이산화탄소를 모두 배출시킨 후 반응구의 기벽과 바닥으로부터 생성된 펠로디핀의 고체분산체를 회수하였다.

<실시예 2> 초임계유체 공정에 의한 고체분산체의 제조 2

HCO-60 0.04g을 사용하고 poloxamer 188을 사용하지 않은 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 초임계 반응조건에서 동일한 방법으로 하기 조성을 갖는 펠로디핀 고체분산체를 제조하였다.

[표2]

성분	무게(g)
펠로디핀	0.1
HPMC 2910	1.0
HCO-60	0.04
디클로로메탄	20
에탄올	18

<실시예 3> 초임계유체 공정에 의한 고체분산체의 제조 3

약물과 고분자의 비율을 1:5로 조절하고 poloxamer 188을 사용하지 않은 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 초임계 반응조건에서 동일한 방법으로 하기 조성을 갖는 펠로디핀 고체분산체를 제조하였다.

[표3]

성분	무게(g)
펠로디핀	0.2
HPMC 2910	1.0
HCO-60	0.05
디클로로메탄	20
에탄올	18

<실시예 4> 초임계유체 공정에 의한 고체분산체의 제조 4

약물과 고분자의 비율을 1:5로 줄이고 용해보조제 HCO-60의 양을 줄이는 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 초임계 반응조건에서 동일한 방법으로 하기 조성을 갖는 펠로디핀 고체분산체를 제조하였다.

[표4]

성분	무게(g)
펠로디핀	0.2
HPMC 2910	1.0
poloxamer 188	0.1
HCO-60	0.05
디클로로메탄	20
에탄올	18

<실시예 5> 초임계유체 공정에 의한 고체분산체의 제조 5

poloxamer 188을 사용하지 않은 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 초임계 반응조건에서 동일한 방법으로 하기 조성을 갖는 펠로디핀 고체분산체를 제조하였다.

[표5]

성분	무게(g)
펠로디핀	0.1
HPMC 2910	1.0
HCO-60	0.1
디클로로메탄	20
에탄올	18

<실시예 6> 초임계유체 공정에 의한 고체분산체의 제조 6

HCO-60과 poloxamer 188을 사용하지 않은 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 초임계 반응조건에서 동일한 방법으로 하기 조성을 갖는 펠로디핀 고체분산체를 제조하였다.

[표6]

성분	무게(g)
펠로디핀	0.1
HPMC 2910	1.0
디클로로메탄	20
에탄올	18

<실시예 7> 초임계유체 공정에 의한 고체분산체의 제조 7

HCO-60과 poloxamer 188을 사용하지 않고 약물과 고분자의 비율을 1:5로 줄인 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 초임계 반응조건에서 동일한 방법으로 하기 조성을 갖는 펠로디핀 고체분산체를 제조하였다.

[표7]

성분	무게(g)
펠로디핀	0.2
HPMC 2910	1.0
디클로로메탄	20
에탄올	18

<실시예 8> 초임계유체 공정에 의한 고체분산체의 제조 8

HCO-60과 poloxamer 188을 사용하지 않고 약물과 고분자의 비율을 1:2로 줄인 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 초임계 반응조건에서 동일한 방법으로 하기 조성을 갖는 펠로디핀 고체분산체를 제조하였다.

[표8]

성분	무게(g)
펠로디핀	0.5
HPMC 2910	1.0
디클로로메탄	20
에탄올	18

<실시예 9> 초임계유체 공정에 의한 고체분산체의 제조 9

약물과 고분자의 비율을 1:5로 하고 poloxamer 407을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 초임계 반응조건에서 동일한 방법으로 하기 조성을 갖는 펠로디핀 고체분산체를 제조하였다.

[표9]

성분	무게(g)
펠로디핀	0.1
HPMC 2910	1.0
poloxamer 407	0.04
HCO-60	0.1
디클로로메탄	20
에탄올	18

<실시예 10> 초임계유체 공정에 의해 제조된 펠로디핀 고체분산체의 입자크기 변화 측정

본 발명에 따라 초임계유체 공정을 이용하여 제조된 펠로디핀 고체분산체를 물에 분산 용해시켰을 때 입자의 침전이나 결정 석출 등의 용액상태에서의 안정성과 용해도의 감소 등을 파악하기 위하여 기존의 용매증발법과 본 발명의 초임계유체 공정으로 제조된 고체분산체의 입자 크기 변화를 측정하였다. 두 가지 방법으로 제조된 고체분산체 중 펠로디핀으로서 0.5 mg에 해당하는 양을 취하여 20 ml의 물에 분산 용해시킨 다음 제타미터 측정기(ELS-8000, Otsuka Electronics Co., Japan)를 사용하여 입자크기를 측정하였다. 입자 크기는 7시간 동안 0, 10, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 180, 300, 420 min에 측정하였고 시간에 따른 그 변화를 확인하였다.

그 결과, 기존의 용매증발법으로 제조된 고체분산체의 경우 1시간에서 1.5시간에 입자의 석출이 관찰되었고 입자의 크기가 갑자기 증가하였으나, 초임계유체 공정으로 제조된 펠로디핀 고체분산체(실시예1, 4)는 6시간 동안 200 nm의 작은 입자크기를 유지함을 볼 수 있다. 오랜 시간 동안 입자가 석출하거나 용해도가 감소하지 않음을 관찰할 수 있었다.

<실시예 11> 초임계유체 공정에 의해 제조된 펠로디핀 고체분산체의 용해도 측정

본 발명에 따라 초임계유체 공정을 이용하여 제조된 펠로디핀 고체분산체의 용해도를 측정하기 위해 362 nm에서 UV 흡광도를 측정하였다. 과량의 검체를 정제수 20 ml에 넣은 후 20분간 초음파로 분산시키고 60 rpm, 36.5°C에서 24시간 동안 일정량을 취하여 0.45 μm로 여과한 다음 같은 양의 에탄올로 혼합하였다. 이것을 362 nm에서 흡광도 측정하였다.

용해도의 측정은 기존의 용매증발법과 초임계유체 공정으로 제조된 고체분산체를 검체로 하여 측정하였다. 그 중에서 최대용해도 (Smax) 평형상태에서의 용해도 (Seq)를 측정하여 비교하였다.

[표 10]

Formulation	Smax(µ g/ml)	Seq(µ g/ml)
용매증발법에 의한 고체분산체		
Felodipine/HPMC	50.94	0.47
Felodipine/HPMC/HCO-60	56.77	7.15
Felodipine/HPMC/HCO-60/Poloxmer 188	14.15	8.64
Felodipine/HPMC/HCO-60/Poloxmer 407	40.55	16.38
초임계유체 공정에 의한 고체분산체		
실시예 6	57.62	1.43
실시예 5	70.87	13.51
실시예 1	36.10	5.46
실시예 9	107.24	17.01

펠로디핀의 물에 대한 용해도는 0.5 µg/ml로 매우 난용성인 약물이나, 발명에서 사용한 초임계유체 공정에 의해 제조된 펠로디핀 고체분산체의 경우 70배에서 200배 이상의 용해도 향상을 시킬 수 있었다. 이는 기존의 용매증발법에 의해 제조된 고체분산체의 용해도보다도 3배 더 높은 용해도의 향상을 나타냈다.

<실시예 12> 펠로디핀 서방성 제제 1

상기의 실시예 3에 의해 제조된 펠로디핀 고체분산체를 사용하여 다음과 같은 서방성 제제를 제조하였다.

[표11]

성분	무게(mg)/1 정
펠로디핀 고체분산체	32
Avicel PH101	45
CAB-O-Si1	3
Carbopol 934P	10
Lactose	105
CAB-O-Si1(후혼합)	3
Stearate Mg(후혼합)	5
총중량	203

<실시예 13> 펠로디핀 서방성 제제 2

후 혼합시, Carbopol 934P의 양을 1에서 5 mg으로 변화시킨 것을 제외하고는 실시예 12와 같은 방법으로 서방성 제제를 제조하였다.

[표 12]

성분	무게(mg)/1 정
펠로디핀 고체분산체	32
Avicel PH101	45
CAB-O-Sil	3
Carbopol 934P	10
Lactose	105
CAB-O-Sil(후혼합)	3
Carbopol 934P	1
Stearate Mg(후혼합)	5
총중량	204

<실시예 14> 펠로디핀 서방성 제제 3

[표 13]

성분	무게(mg)/1 정
펠로디핀 고체분산체	32
Avicel PH101	45
CAB-O-Sil	3
Carbopol 934P	10
Lactose	105
CAB-O-Sil(후혼합)	3
Carbopol 934P	2
Stearate Mg(후혼합)	5
총중량	204

<실시예 15> 펠로디핀 서방성 제제 4

[표 14]

성분	무게(mg)/1 정
펠로디핀 고체분산체	32
Avicel PH101	45
CAB-O-Sil	3
Carbopol 934P	10
Lactose	105
CAB-O-Sil(후혼합)	3
Carbopol 934P	3
Stearate Mg(후혼합)	5
총중량	204

<실시예 16> 펠로디핀 서방성 제제 5

[표 15]

성분	무게(mg)/1 정
펠로디핀 고체분산체	32
Avicel PH101	45
CAB-O-Sil	3
Carbopol 934P	10
Lactose	105
CAB-O-Sil(후혼합)	3
Carbopol 934P	5
Stearate Mg(후혼합)	5
총중량	204

<실시에 17> 제조된 서방성 제제의 용출시험

상기 실시예 12 내지 16까지의 방법으로 제조된 서방성 정제에 대한 용출시험을 제품에 대한 시험법에 준하여 현재 시판 중인 아스트라제네카의 스프렌딜지속정을 대조약으로 하여 용출시험을 실시하였다.

상기 용출시험 결과에 따르면, 본 발명에 따라 제조된 서방성 정제는 7시간에 걸쳐 활성 약물의 80% 이상을 지속적으로 서서히 방출하고 있다. 본 발명에 따른 제조방법 중 후 혼합시의 Carbopol 934P의 양이 증가할수록 방출이 약간 증가하는 경향을 나타내었고, 대조약인 스프렌딜지속정과 유사한 용출을 나타내는 것은 실시예 14의 제조방법으로 제조된 것이었다.

본 발명에 따라 초임계유체 공정을 이용하여 제조된 펠로디핀 고체분산체의 입자크기 변화와 용해도를 측정한 결과, 기존의 용매증발법에 의해 제조된 고체분산체와 비교하여 1.2배에서 3배이상의 높은 용해도 향상을 나타내었다. 본 발명으로 제조된 펠로디핀 고체분산체의 최대 용해도는 35~110µg/ml, 평형 용해도는 1.5~20µg/ml을 나타내었다. 약물의 용해도는 펠로디핀/히드록시프로필메틸셀룰로오스의 비율이 클수록 용해보조제로 사용된 HCO-60의 양이 많을수록 높은 용해도의 증가를 나타내었다.

따라서 본 발명의 초임계유체 공정을 이용하여 제조된 펠로디핀 고체분산체는 용해도가 향상되어 증가된 생체이용률을 나타내므로 펠로디핀의 경구 투여용 제제로 유용하게 사용될 수 있다.

발명의 효과

상기에서 살펴본 바와 같이, 난용성 약물인 펠로디핀의 용해도를 향상시키고 오랫동안 향상된 용해도를 유지시킬 수 있는 펠로디핀 고체분산체를 초임계유체 공정으로 제조할 수 있었고, 이렇게 제조된 펠로디핀 고체분산체와 아크릴중합체와 같은 서방성기제를 사용하여 일정시간 동안 지속적으로 약물이 방출되도록 하는 서방성 제제를 제조할 수 있다. 또한, 본 발명의 제조방법에 사용된 초임계 반응의 온도조건은 45℃로서, 고체분산체 제조에 이용되었던 기존의 다양한 방법보다 상당히 낮은 온도에서 수행되어 약물의 안정성에 크게 기여하며, 초임계유체로 사용된 이산화탄소는 무독성, 불연성이고 가격이 매우 저렴하며 회수하여 재사용이 가능하므로 본 발명의 초임계유체 공정을 이용한 펠로디핀 고체분산체의 제조방법은 난용성 약물의 생체이용률 향상 제제나 서방성 제제에 유용하게 이용될 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

펠로디핀 1 중량부와, 친수성 고분자로 메톡시 함량 28.0 내지 30.0과 히드록시프로폭시 함량 7.0 내지 12.0이고, 점도가 4.8 내지 7.2 cP 인 히드록시프로필메틸셀룰로오스 8 내지 12 중량부; 계면활성제로 폴리에틸렌-폴리프로필렌-폴리옥시

에틸렌 블록공중합체이고, 평균분자량이 9810 내지 14600이며, 폴리에틸렌옥사이드 함량이 71.5 내지 74.9 중량%인 폴록사머 0.2 내지 0.6 중량부; 및 용해 보조제로 폴리옥시에틸렌 수소화 피마자유 0.8 내지 1.2 중량부;를 유기용매에 용해시키는 단계;

이산화탄소 초임계유체에 상기 혼합용액을 분무하여 접촉시켜 펠로디핀 고체분산체를 제조하는 단계;

이산화탄소 초임계유체를 이용하여 상기 혼합용액에 사용된 유기용매를 제거하는 단계;

를 특징으로 하는 용해도가 향상된 펠로디핀 고체분산체 나노입자의 제조하는 방법.

청구항 2.

삭제

청구항 3.

삭제

청구항 4.

제 1항에 있어서,

용해보조제로는 폴리옥시에틸렌60수소화피마자유(HCO-60) 또는 폴리옥시에틸렌40수소화피마자유(HCO-40)인 것을 특징으로 하는 용해도가 향상된 펠로디핀 고체분산체 나노입자의 제조하는 방법.

청구항 5.

제 1항에 있어서,

유기용매는 디클로로메탄과 에탄올을 1 : 0.8 내지 1.2 비율의 혼합용매로 사용하는 것을 특징으로 하는 용해도가 향상된 펠로디핀 고체분산체 나노입자의 제조하는 방법.

청구항 6.

제 1항에 있어서,

초임계 유체공정에 사용되는 노즐은 초음파분무기 또는 이액노즐(two-fluids nozzle)로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 용해도가 향상된 펠로디핀 고체분산체 나노입자의 제조하는 방법.

청구항 7.

제 1항에 있어서,

초임계 조건은 온도 40 내지 50℃, 압력 90 내지 110bar의 조건인 것을 특징으로 하는 용해도가 향상된 펠로디핀 고체분산체 나노입자의 제조하는 방법.

청구항 8.

제 7항에 있어서,

초임계 유체에서의 고체분산체를 제조단계 또는 유기용매를 제거하는 단계에서 초음파를 반응구 내의 초임계 유체 내에 조사하는 것을 특징으로 하는 용해도가 향상된 펠로디핀 고체분산체 나노입자의 제조하는 방법.

청구항 9.

제1항의 방법에 따라 제조된 펠로디핀 고체분산체 80 내지 99중량%와 서방성 기제로 1 내지 20 중량%의 아크릴중합체를 혼합하여 펠로디핀계 서방성 제제를 제조하는 방법.

청구항 10.

제 9항에 있어서,

펠로디핀 고체분산체 90 내지 95중량%와 서방성 기제로 5 내지 10 중량%의 아크릴중합체를 혼합하여 펠로디핀계 서방성 제제를 제조하는 방법.

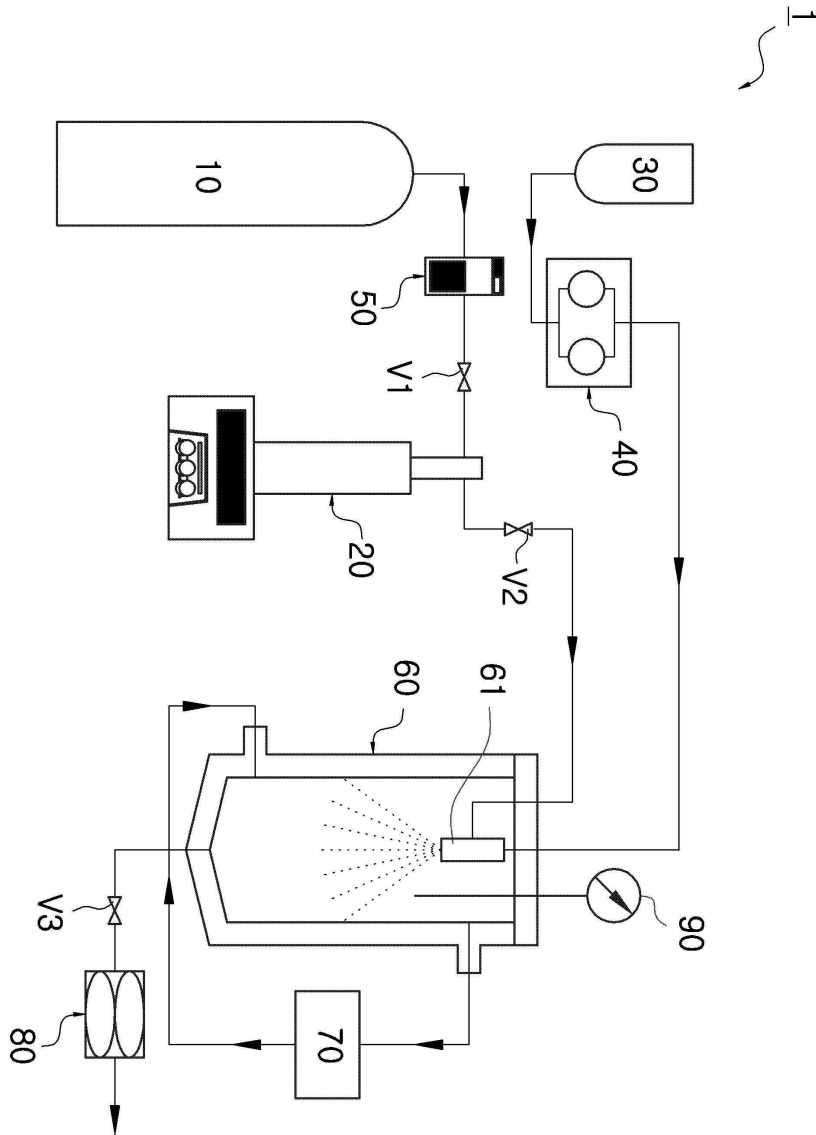
청구항 11.

제 9항에 있어서,

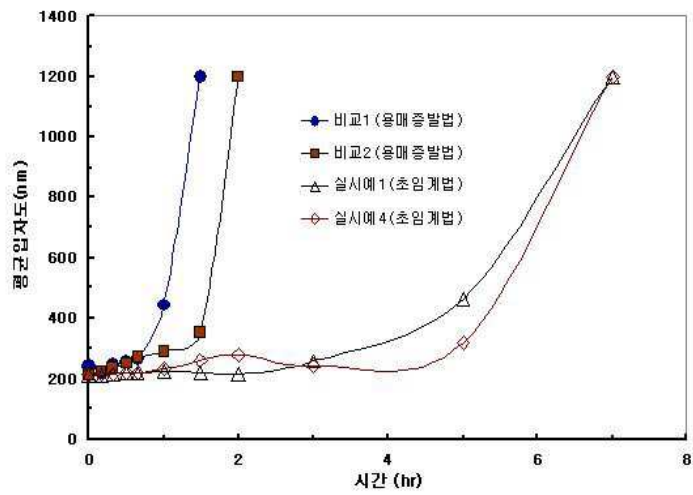
서방성 기제로 사용하는 아크릴중합체는 아크릴산과 알릴수크로즈(allylsucrose) 또는 펜타에리트리톨(pentaerythritol)의 알릴 에테르가 결합된 고분자로 카르본산이 56 내지 68 중량% 함유되어 있고 분자량 3,000,000 인 카보폴(Carbopol)인 것을 특징으로 하는 펠로디핀계 서방성 제제를 제조하는 방법.

도면

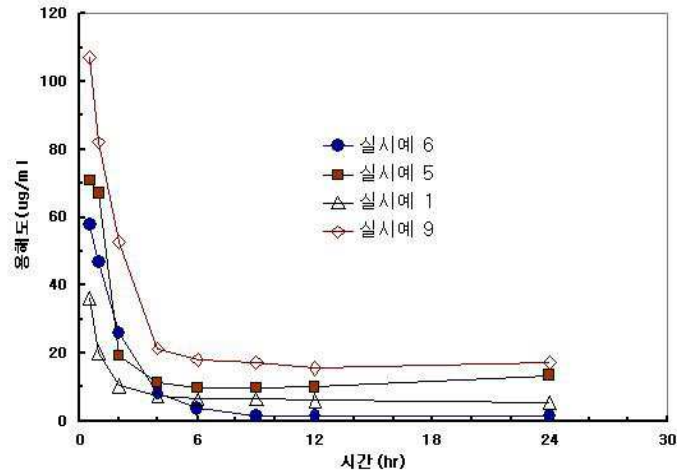
도면1



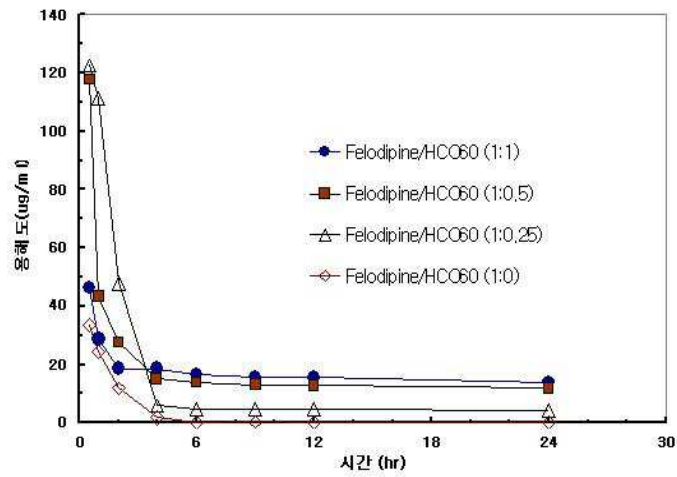
도면2



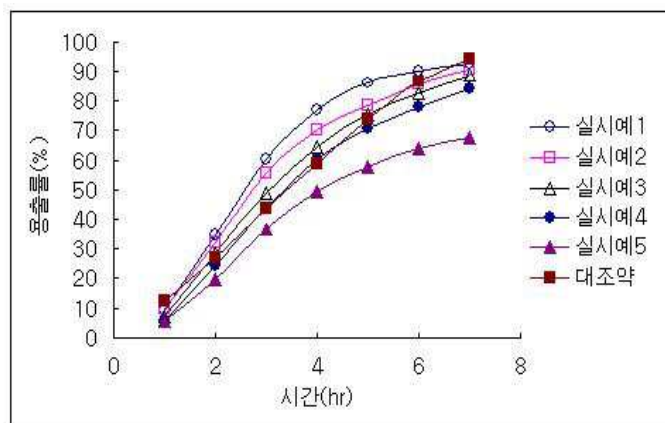
도면3



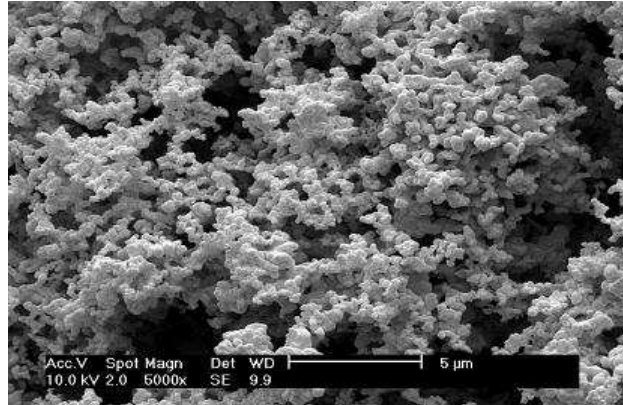
도면4



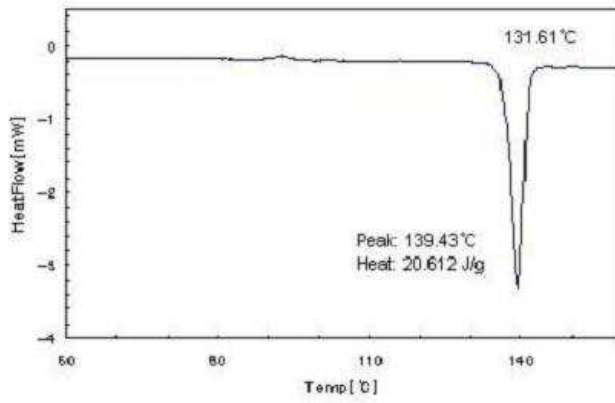
도면5



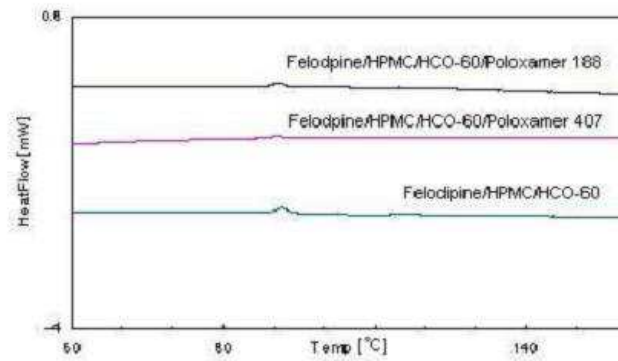
도면6



도면7



도면8



도면9

