

명세서

발명의 명칭: 라베프라졸과 탄산수소나트륨을 포함하는 약학조성물

기술분야

- [1] 본 출원은 2021.09.06.자 대한민국 특허 출원 제10-2021-0118637호에 기초한 우선권의 이익을 주장하며, 해당 한국 특허 출원의 문헌이 개시된 모든 내용은 본 명세서의 일부로서 포함된다.
- [2] 본 발명은 라베프라졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 탄산수소나트륨을 포함하는 위장관 질환 치료 용도의 안전한 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [3] 구체적으로 위장에서와 같이 낮은 pH 환경에서 급격히 생체이용률이 저하되는 라베프라졸 유효성분의 문제를 개선하고, 빠른 약리효과 발현을 달성하기 위하여 소정 함량의 탄산수소나트륨을 포함하는 안전한 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [4] 프로톤펌프억제제(Proton-pump Inhibitors, PPI)는 위산 분비를 현저하게 지속적으로 억제하는 유효성분으로서, 부작용이 상대적으로 적어 위산 과다 등에 의한 소화 장애와 같은 위장 질환을 치료하기 위해 주로 처방되는 약물이다. 구체적으로 프로톤펌프억제제는 위장관 질환 치료용 약물로서 H₂수용체길항제와 함께 강력한 공격인자억제제로 분류된다.
- [5] 이 중 라베프라졸은 가장 강력한 프로톤펌프억제제로 알려져 있으며, 벽세포 H⁺/K⁺ ATP pump를 억제하여 위산분비를 억제하여 위산 과다에 의한 증상을 완화하는 효과가 있다.
- [6] 라베프라졸은 분비세관 내에 분비된 글루타치온에 의해 프로톤펌프와의 결합과 분리가 쉽게 일어나므로 투약 중지 후에도 산 분비의 회복이 다른 프로톤펌프억제제에 비해 빠른 편으로 알려져 있다. 또한, 프로톤펌프억제제 중에서도 가장 pK_a가 높으므로 다른 약물들보다 훨씬 빠르게 반응하는 속효성을 가지며, 더 높은 pH 수준에서 활성화될 수 있다.
- [7] 또한 라베프라졸은 체내에서 그 자체로는 효과가 나타나지 않는 전구약물(prodrug)로서, 효과를 발휘하기 위해서는 활성화로 바뀌는 활성화 과정이 필요하다. 이는 위산에 의해서도 이루어질 수 있으나, 벽세포로 흡수되기 이전에 미리 활성화가 이루어진 라베프라졸은 프로톤펌프억제 효과가 나타나지 않는 것으로 밝혀졌다. 즉, 라베프라졸은 벽세포로 흡수된 다음에 활성화가 이루어져야 프로톤펌프와 비가역적으로 결합하여 위산 분비 억제 효과가 나타나게 된다. 따라서 라베프라졸과 같은 대부분의 프로톤펌프억제제는 위산에 의해 미리 활성화형으로 바뀌는 것을 방지하기 위해 장용코팅을 이용한

지연방출형 제형으로 설계되어 왔다.

- [8] 대표적으로 라베프라졸을 유효성분으로 포함하는 종래의 장용코팅정제인 파리에트정은, 경구 투여 후 위산이 존재하는 위장관을 지날 때까지 장용코팅층에 의해 위산과 유효성분의 접촉을 차단하도록 설계되어 있다.
- [9] 하지만 상기한 장용코팅정제는 프로톤펌프억제제를 위산으로부터 보호할 수는 있으나, 높은 pH 환경에 이르러 정제 표면의 장용코팅이 사라질 때까지 약 4시간 이상 유효성분의 용출이 이루어지지 못하므로, 약리효과의 발현이 현저히 지연된다는 단점이 있다.
- [10]
- [11] 한편 탄산수소나트륨은 중탄산나트륨, 중탄산소다, 중조 등으로 불리며, 약염기성을 띠므로 위산을 중화하는 효과가 있으므로 의약품으로서 제산제로도 사용된다. 하지만 탄산수소나트륨을 과다복용하면 여러 부작용이 발생할 수 있다. 대표적인 부작용으로, 위산이 탄산수소나트륨과 반응하여 중화되는 과정에서 이산화탄소가 발생하여 트림이 발생하는데, 이는 위산의 역류를 유발할 수 있으므로 위역류성질환 환자에게 불편감과 통증을 유발할 수 있다.
- [12]
- [13] 이에 위장관 질환 치료를 위한 라베프라졸 유효성분의 약리효과를 종래 장용코팅정제 대비 현저히 빠르게 발현시키면서도 부작용을 개선한 약학조성물은 개발된 바가 없었다. 즉, 낮은 pH 환경에서 불안정한 라베프라졸의 물리화학적 성질로 인해 종래의 제제는 장용성코팅정제 제형으로 제조할 수밖에 없었으며, 필연적으로 약물의 흡수가 지연되어 약효가 늦게 발현되므로 GERD 환자들이 원하는 신속한 위장관 질환 증상 개선 효과를 기대할 수 없는 문제가 있었다.
- [14]
- [15] 한편, 한국공개특허 제10-2019-0091879호(특허문헌 1), 한국등록특허 제10-2006777호(특허문헌 2) 및 한국공개특허 제10-2021-0012919호(특허문헌 3)에는 프로톤펌프억제제인 에스오메프라졸과 탄산수소나트륨을 유효성분으로 포함하는 복합제제를 제시하고 있다.
- [16] 상기 특허문헌 1 내지 3의 유효성분인 에스오메프라졸은 간대사효소인 CYP2C19에서 주로 대사되는데, CYP2C19는 사람에 따른 유전적 다형성이 나타나므로 약효의 개체 편차가 크게 나타나는 문제가 있다. 이에 비하여 라베프라졸은 극히 적은 양의 디메틸레이티드 라베프라졸과 라베프라졸설존만이 각각 CYP2C19과 CYP3A4에서 대사되며, 주로 비효소적대사에 의해 라베프라졸-티오에테르로 대사되는 특성이 있다. 따라서 에스오메프라졸에 비해 라베프라졸은 CYP2C19에 의한 영향을 적게 받으므로, 약동학 및 약력학 측면에서 개체 편차가 적게 나타나며, 그에 따라 약효가 에스오메프라졸 등 타 프로톤펌프억제제에 비해 우월하고, 다른 약제와 약물 상호작용에 부담이 적은 장점이 있다.

[17] 즉, 상기 특허문헌 1 내지 3의 제제는 종래의 라베프라졸 장용코팅정제 대비 약효가 빠르게 나타날 수는 있으나, 에스오메프라졸을 프로톤펌프억제제로 사용함으로써 개체 편차가 크게 나타나는 새로운 문제가 발생할 수 있으므로, 종래의 라베프라졸 장용코팅정제를 개선한 제제라고 보기는 어렵다,

[18]

[19] [선행기술문헌]

[20] [특허문헌]

[21] 한국공개특허 제10-2019-0091879호

[22] 한국등록특허 제10-2006777호

[23] 한국공개특허 제10-2021-0012919호

[24]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[25] 본 발명은 종래의 라베프라졸 유효성분을 포함하는 제제의 단점을 개선한 것으로서, 유효한 양의 라베프라졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 탄산수소나트륨을 포함하는 경구용 약학조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다. 구체적으로 종래의 장용제제 대비 빠른 흡수를 통한 즉각적인 효과 및 높은 생체이용률을 도모하며, 부작용을 감소시킨 복합제제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제 해결 수단

[26] 본 발명은 라베프라졸 또는 이의 약학적으로 허용하는 그의 염 및 탄산수소나트륨을 유효성분으로 포함하는 위장관 질환 치료용 경구 투여 약학조성물에 관한 것으로, 상기 약학조성물 중 라베프라졸은 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 10 내지 30mg, 탄산수소나트륨은 적어도 600mg 이상 포함하는 것일 수 있다.

[27]

[28] 본 발명의 일 구체예에 의하면 상기 약학조성물은 라베프라졸 나트륨 20mg, 탄산수소나트륨 800mg 포함하는 것일 수 있으며, 경구 투여 시 탄산수소나트륨은 위액의 pH를 중화시켜 라베프라졸의 분해속도를 지연시킴과 동시에 신속한 증상의 개선을 달성할 수 있다.

[29]

[30] 본 발명의 일 구체예에 의하면 상기 약학조성물은 결합제, 붕해제, 붕해제, 활택제 등의 첨가제를 필요에 따라 선택적으로 더 포함할 수 있으며, 펠렛 또는 과립화에 의해 제제화할 수 있으며, 원료를 직접 타정하는 방식으로도 제제화하는 것도 가능하다. 이때, 과립화의 방법으로 제제화할 경우, 구체적으로 습식과립법을 이용하여 제조할 수 있다.

[31]

- [32] 본 발명의 일 구체예에 의하면, 상기 결합제는 포비돈, 젤라틴, 아라비아고무, 에탄올, 한천가루, 초산프탈산셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스칼슘, 메칠셀룰로오스, 미결정셀룰로오스, 텍스트린, 히드록시셀룰로오스, 히드록시프로필스타치, 히드록시메칠셀룰로오스, 포도당, 카제인나트륨, 글리세린, 스테아린산, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 메칠셀룰로오스나트륨, 정제셀락, 전분, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈으로 이루어진 군에서 선택된 1종 또는 2종 이상일 수 있다.
- [33]
- [34] 본 발명의 일 구체예에 의하면, 상기 봉해제는 크로스포비돈, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 한천가루, 벤토나이트, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 카르복시메칠셀룰로오스칼슘, 라우릴황산나트륨, 1-히드록시프로필셀룰로오스, 카제인, 젤라틴, 아밀로오스, 인산칼슘, 아라비아고무, 펙틴, 에칠셀룰로오스, 규산마그네슘알루미늄, 경질무수규산, 옥수수전분, 메칠셀룰로오스, 히드록시프로필스타치, 알긴산나트륨, 구연산칼슘, 무수규산, 텍스트란, 초산폴리비닐, 알긴산, 구아르고무, 폴리비닐피롤리돈, 겔화전분, 아밀로펙틴, 폴리인산나트륨, 백당, 디-소르비톨로 이루어진 군에서 선택된 1종 또는 2종 이상일 수 있다.
- [35]
- [36] 본 발명의 일 구체예에 의하면, 상기 부형제는 D-만니톨, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 옥수수전분, 감자전분, 밀전분, 유당, 백당, 포도당, 과당, 침강탄산칼슘, 합성규산알루미늄, 인산일수소칼슘, 황산칼슘, 염화나트륨, 정제 라놀린, 미결정셀룰로오스, 텍스트린, 일간산나트륨, 메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 카올린, 요소, 콜로이드성실리카겔, 히드록시프로필스타치, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 프로필렌글리콜, 카제인, 젖산칼슘, 프리모젤로 이루어진 군에서 선택된 1종 또는 2종 이상일 수 있다.
- [37]
- [38] 본 발명의 일 구체예에 의하면, 상기 활택제는 스테아릴푸마르산나트륨, 스테아린산칼슘, 스테아린산나트륨, 스테아린아연, 스테아린산마그네슘, 스테아린산알루미늄, 탈크, 카올린, 살리실산나트륨, 폴리에틸렌글리콜, 수소첨가대두유, 산화마그네슘, 합성규산알루미늄, 고급지방산, 실리콘유, 폴리에틸렌글리콜지방산에테르, 염화나트륨, 올레인산나트륨, 경질무수규산, 수소화식물유, 석송자, 바셀린, 살리실산마그네슘, 유동파라핀, 라우릴황산나트륨, 마크로골, 무수규산, 고급알코올, 파라핀유, 전분, 초산나트륨, dl-로이신으로 이루어진 군에서 선택된 1종 또는 2종 이상일 수 있다.
- [39]

- [40] 본 발명의 약학조성물은 종래의 장용코팅제제 대비 최대혈중농도시간이 현저히 빠르며, 일 구체예에 의하면, 경구 투여 시 라베프라졸의 최대혈중농도 도달시간(T_{max})이 0.3 내지 1.5 시간일 수 있다.
- [41]
- [42] 본 발명의 약학조성물은 일 구체예에 의하면, 대조약으로서 파리에트정과 대비하여 라베프라졸의 혈중 농도곡선하면적(AUC)을 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8 내지 log 1.25인 것일 수 있다.
- [43]
- [44] 또한, 본 발명의 약학조성물은 장용성 기제를 포함하지 않는 것을 특징으로 하며, 이에 따라 경구 투여 후 즉시 유효성분의 용출이 이루어진다.
- 발명의 효과**
- [45] 본 발명의 약학조성물은 낮은 pH에서 불안정한 라베프라졸의 안정성을 탄산수소나트륨으로 개선함으로써 라베프라졸만을 단독 복용할 때보다 높은 생체이용률을 가진다.
- [46] 또한, 기존 장용 제제보다 C_{max} 가 높고 T_{max} 가 빠르므로 신속한 흡수 및 즉각적인 위산 분비 억제 효과가 나타난다.
- [47] 또한, 에스오메프라졸등 타 프로톤펌프억제제 대비 효소 대사가 적은 라베프라졸을 프로톤펌프억제제로 사용함으로써, 개체 편차가 적고 생체이용률이 우수한 것을 특징으로 한다.
- [48] 또한, 위 내부 pH 상승에 필요한 탄산수소나트륨의 양을 최소한으로 포함함으로써 신속한 제산 작용이 나타나면서도 부작용이 적으므로, 특히 속쓰림등 증상이 나타나는 위역류성질환(GERD) 환자들의 신속한 증상 개선에 적합하다.

[49]

도면의 간단한 설명

- [50] 도 1은 인공위액과 물을 혼합한 용액에서 탄산수소나트륨 용량에 따른 pH의 변화를 측정한 것이다.
- [51] 도 2는 pH 조건에 따른 라베프라졸의 안정성을 나타낸 것이다.
- [52] 도 3은 1일 1회 단회 시험약(T)을 투여한 환자, 대조약(R)을 투여한 환자 및 약을 투여하지 않은 환자(baseline)에 대한 위 pH의 변화를 비교하여 나타낸 것이다.
- [53] 도 4는 1일 1회 7일간 반복하여 시험약(T)을 투여한 환자, 대조약(R)을 투여한 환자 및 약을 투여하지 않은 환자(baseline)에 대한 위 pH의 변화를 비교하여 나타낸 것이다.
- [54] 도 5는 1일 1회 단회 시험약을 투여한 환자 및 대조약을 투여한 환자의 시간대별 약물혈중농도를 비교하여 나타낸 것이다.

[55] 도 6는 1일 1회 7일간 반복하여 시험약을 투여한 환자 및 대조약을 투여한 환자의 시간대별 약물혈중농도를 비교하여 나타낸 것이다.

[56]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[57] 본 발명은 라베프라졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 탄산수소나트륨을 600mg 이상 포함하는 위장관 질환 치료용 약학조성물을 제공한다.

[58]

발명의 실시를 위한 형태

[59] 이하, 본 발명에 의한 약학조성물에 대하여, 실시예를 통해 구체적으로 설명한다.

[60]

[61] <시험예 1> 탄산수소나트륨 함량에 따른 pH 상승 효과 시험

[62]

[63] 본 발명의 약학조성물은 경구 투여 후 위에서 라베프라졸 유효성분이 용출된다. 따라서, 위에서 용출된 유효성분이 위산에 의해 활성화되지 않도록 위 내 환경의 pH를 충분히 상승시킬 필요가 있다. 위 내 환경의 pH를 충분히 상승시키기 위한 탄산수소나트륨의 양을 결정하기 위하여, 구체적인 약물 방출 조건 및 위액 조건을 다음과 같은 방법으로 설정하였다.

[64]

[65] 일반적으로 사람의 위액 산도는 pH 1.5 ~ 3.5이며, 하루에 약 2리터의 위액을 분비하고(약 83 mL/hour), 공복에서의 위액 잔존량은 일반적으로 20~30 mL이다. 또한 정제의 일반적인 위 체류 시간을 고려할 때 약물과 반응하는 위액의 총 양을 200 mL로 예상되었다. 또한, 약물 복용 시 함께 섭취되는 통상적인 물의 양을 200 mL로 설정하였다. 또한 일반적인 위액의 산도를 모두 고려하기 위하여 인공위액을 pH 1.5, pH 2.5, pH 3.5로 각각 제조하여 실험을 진행하였다.

[66]

인공위액 200 mL와 물 200 mL를 섞은 용액(37±0.5°C)에 탄산수소나트륨 용량을 변경하면서 pH를 측정하였으며, 그 결과를 하기 표 1 및 도 1에 나타내었다.

[67] [표1]

NaHCO ₃ (mg)		0	100	200	300	400	500
시험액 (1)	pH 1.5 200mL + 물 200mL	1.77	1.85	1.95	2.08	2.26	2.6
시험액 (2)	pH 2.5 200mL + 물 200mL	2.75	7.66	8.27	8.38	8.44	8.42
시험액 (3)	pH 3.5 200mL + 물 200mL	3.84	8.07	8.31	8.34	8.35	8.34
NaHCO ₃ (mg)		600	700	800	900	1,000	1,100
시험액 (1)	pH 1.5 200mL + 물 200mL	7.5	8.23	8.35	8.34	8.35	8.35
시험액 (2)	pH 2.5 200mL + 물 200mL	8.43	8.42	8.43	8.43	8.44	8.43
시험액 (3)	pH 3.5 200mL + 물 200mL	8.34	8.35	8.34	8.34	8.34	8.34

- [68] 시험액 (1)의 경우, 탄산수소나트륨의 양이 증가할수록 용액의 pH가 증가하였으며, 800 mg 이상부터는 그 양이 더 증가하여도 pH의 증가 추세를 보이지 않았다. 시험액 (2), 시험액 (3)의 경우, 탄산수소나트륨이 200 mg 이상 들어가면 충분히 위산을 중화시켜 pH를 상승시키는 것을 확인하였다. 다만, 시험액(1)과 같은 조건에서는 탄산수소나트륨의 양이 800mg 미만일 경우, 충분한 pH 상승 나타나지 않을 것으로 예상되었다.
- [69] 따라서, 탄산수소나트륨을 800mg 이상 포함할 경우 시험액 (1), (2), (3) 모두 충분한 pH 상승 효과가 나타나는 것으로 확인되었다. 다만, 탄산수소나트륨의 양이 800mg을 초과하여도 더 이상의 pH 상승 효과는 기대할 수 없으며, 탄산수소나트륨에 의한 부작용 증가가 예상되었다.
- [70] 위 시험 결과에 따라 공복의 위 내부 산도를 중화시켜 최대한의 pH 상승을 위해 필요한 위한 최적의 탄산수소나트륨의 양은 최소 600mg 이상이며, 가장 바람직하게는 800 mg 이상인 것으로 판단하였다.
- [71]
- [72] <시험예 2> pH 조건에 따른 라베프라졸의 안정성 측정
- [73]
- [74] pH에 따른 라베프라졸의 안정성을 확인하기 위하여 다음과 같이 실험을 진행하였다. 용량플라스크 100 mL에 0.22mg/mL 농도의 라베프라졸 용액을 10mL를 넣고 완충용액으로 정확하게 100 mL로 하여 함량을 분석하였다.
- [75]

- [76] - 완충용액: pH7.4 Phosphate buffer, pH 9.0 Borate buffer, pH 10.0 Borate buffer
- [77] - 제조방법: 대한민국약전에 공고되어 있는 방법에 따라 제조
- [78] - 조작 조건
- [79] 검출기: 자외부흡광광도계 (측정파장: 290nm)
- [80] 칼럼: Cosmosil C18, 4.6mm × 150 mm, 5 μ m 또는 이와 동등한 칼럼
- [81] 칼럼온도: 30°C
- [82] 샘플온도: 5°C
- [83] 유량: 라베프라졸의 유지시간이 약 5분이 되도록 조정
- [84] 동상: 메탄올과 0.05 mol/L 인산염완충용액(pH 7.0)을 300 : 200의 부피비로 혼합
- [85] - 분석시간: 라베프라졸 유지시간의 약 3배 범위
- [86] * 0.05 mol/L 인산염완충용액 (pH 7.0): 0.05 M 인산일수소나트륨 시액에 0.05 M 인산이수소칼륨시액을 가하여 pH 7.0으로 조정하였다. (용량비 약 2:1)
- [87]
- [88] 시험결과는 하기 표 2 및 도 2에 나타내었다.
- [89] [표2]
(단위: %)

시간	pH 7.4	pH 9.0	pH 10.0
0	100	100	100
3	20	91.8	99.1
6	3.4	84.1	97.5
12	0.4	69	95
18	0	56.8	92.4
24	0	47.8	90.2
30	0	40.2	87.7
36	0	33.3	85.3
42	0	27.3	82.9

- [90] 상기 표 2 및 도 2에 나타난 바와 같이, 용액의 pH가 높아질수록 라베프라졸의 분해속도가 감소하여 유효성분의 안정성이 증가하는 것을 알 수 있다. 구체적으로, pH 7.4 용출액 조건에서는 용출 3시간이 지난 후에도 라베프라졸의 20%가 분해되지 않은 채 잔류하였으며, pH 9.0 이상 용출액 조건에서는 용출 3시간 후 91% 이상의 라베프라졸이 잔류하는 것으로 나타났다. 따라서, pH 7.4 이상의 용출 조건에서는 적어도 3시간 동안 라베프라졸의 분해가 억제되어 높은 안정성이 나타날 것으로 예상되며, 라베프라졸과 탄산수소나트륨을 복합한 속방성제제인 본 제형은 탄산수소나트륨의

중화작용으로 라베프라졸의 높은 생체이용률을 기대할 수 있다.

[91]

[92] 따라서, 상기 시험예 1에서 가장 pH를 높게 상승시킬 수 있는 최소의 함량인 800mg의 탄산수소나트륨을 포함하는 약학조성물을 제조하기로 하였다.

[93]

[94] <실시예> 라베프라졸 및 탄산수소나트륨을 포함하는 정제의 제조

[95] 라베프라졸나트륨 20mg 및 탄산수소나트륨 800mg을 유효성분으로 포함하는 정제를 제조하였다. 먼저 탄산수소나트륨 700mg와 부형제로서 D-만니톨 및 저치환도히드록시프로필셀룰로오스를, 결합제로서 포비돈을 선택하여 혼합하였다. 이후 에탄올로 연합하여 진공건조기를 건조하여 과립을 형성하였다.

[96] 형성된 과립에 라베프라졸나트륨 20mg, 탄산수소나트륨 100mg, 붕해제로서 크로스포비돈, 활택제로서 스테아릴푸마르산나트륨을 후혼합한 후 타정하여 나정을 제조하였다.

[97] 상기 나정의 표면에 코팅기제로서 오파드라이화이트를 선택하여 코팅함으로써 필름코팅된 정제를 제조하였다.

[98]

[99] <시험예 3> 결합제 및 붕해제 함량비에 따른 제제 적합성 평가

[100]

[101] 상기 실시예에 의한 약학조성물에 대하여 제제화에 적합한 결합제와 붕해제의 상대적인 함량 비율을 산출하기 위해, 결합제의 총 중량을 기준으로 붕해제의 상대적인 중량%를 각각 다르게 설정하여 하기 표 3의 제조예 1 내지 8과 같이 정제를 제조하였다.

[102]

[103] [표3]

(단위: 중량%)

구분	제조예 1	제조예 2	제조예 3	제조예 4
결합제 총중량에대한 붕해제 중량%	12.50	20.69	23.68	50.00
구분	제조예 5	제조예 6	제조예 7	제조예 8
결합제 총중량에대한 붕해제 중량%	63.16	76.32	102.63	128.95

[104] 상기 제조예 1 내지 8에 대하여 흐름성, 경도, 마손도 및 붕해성을 평가하여 하기 표 4에 나타내었다.

[105] [표4]

구분	흐름성	타정성		붕해도
		경도	마손도	
제조예 1	○	○	○	X
제조예 2	○	X	X	X
제조예 3	○	○	○	X
제조예 4	○	○	○	△
제조예 5	○	○	○	○
제조예 6	○	○	○	○
제조예 7	○	○	○	○
제조예 8	○	○	○	○

[106] (○: 좋음, △: 보통, X: 나쁨)상기 표 4의 결과에 의하면 제조예 1 내지 8 모두 입자 크기가 균일하게 제조되어 흐름성은 좋게 나타났다. 다만, 제조예 1 내지 3의 경우 붕해제 상대적인 함량이 지나치게 낮아 붕해도가 약하였으며, 이 중 제조예 2의 경우 경도 및 마손도도 부적합한 것으로 나타나 타정성이 좋지 않았다. 제조예 1 내지 3과 같이 붕해도가 약할 경우 경구 투여 후 탄산수소나트륨에 의한 신속한 위 내 환경의 pH 상승을 기대할 수 없으므로, 라베프라졸의 생체이용률이 크게 저하될 수 있다.

[107]

[108] 한편 제조예 4 내지 6은 흐름성, 경도, 마손도 및 붕해도 모두 적합한 것으로 나타났으며, 해당 제제로 경구 투여 시 가장 우수한 효과가 나타날 것으로 평가되었다.

[109] 다만, 제조예 7, 8은 붕해도는 좋지만 붕해제의 상대적인 함량이 과도하여 제제 안정성이 크게 저하될 수 있으며, 보관 중 정제의 파손 및 깨짐 현상이 발생할 것으로 예상되었다.

[110]

[111] 제조예 4 내지 6에 대하여 오파드라이 코팅기제로 필름코팅하여 용출을 진행한 결과, 모두 적절한 용출률을 보였다. 이러한 결과를 토대로 연구를 거듭한 결과 붕해제는 결합제의 총 중량에 대하여 30 내지 90중량%의 범위로 포함되는 것이 바람직하며, 45 내지 80중량%로 포함되었을 때 용출 특성 및 제제 안정성 측면에서 가장 바람직하다는 결론을 도출하였다.

[112]

[113] 상기 시험 결과에 따라 바람직한 용출 특성이 나타나는 제조예 4 내지 6 중 제조예 5를 시험약으로 최종 선정하였다.

[114]

- [115] <시험예 4> 시험약과 대조약에 대한 효과 비교 시험
- [116]
- [117] 만 19세 이상 만 55세 이하의 건강한 성인을 대상으로 대조약으로서 파리에트정과 시험약(제조에 5)를 1일 1회 단회 투여한 후, 24시간 동안 위장관에 삽입된 pH 미터 카테터(pH meter catheter)로 pH를 모니터링하였으며, 그 결과를 도 3에 나타내었다.
- [118]
- [119] 도 3에서 임상약 투여 전 -1day(투약 전 24시간)동안 측정한 위 내부 pH 결과는 베이스라인(baseline)으로 표시하였으며, 시험약(제조에 5) 투여 후 1day(투약 후 24시간)동안 측정한 pH모니터링결과는 T, 대조약으로서 파리에트정을 투여 후 1day(투약 후 24시간)동안 측정한 위 내부 pH모니터링결과는 R로 표기하였다.
- [120]
- [121] 도 3에 도시된 바와 같이, 시험약(T)을 투여한 시험군과 대조약(R)을 투여한 대조군 모두 투여 후 위 pH가 투여 전(baseline)보다 상승한 결과가 나타났으나, 대조군과 달리 시험군은 투여 후 초반시간대(0~240분)에서도 위 내부 pH 상승에 탁월한 효과를 보였다. 구체적으로, 라베프라졸의 최대혈중농도 도달시간(Tmax)는 0.3 내지 1.5 시간 내에 달성되었으며, 바람직하게는 1.0 시간 이내에 달성되었다.
- [122] 이러한 속효성 효과는 1차적으로 탄산수소나트륨이 제산작용을 하여 위 내부 pH 상승과 더불어, 2차적으로 기존 장용성제제 대비 라베프라졸나트륨이 신속하게 체내로 흡수되어 위산 분비 억제 효과가 나타났기 때문이다.
- [123] 따라서 탄산수소나트륨과 라베프라졸나트륨을 함께 복용함으로써, 신속한 제산작용과 함께 빠른 약물흡수로 기존 라베프라졸 장용성제제 대비 신속한 증상 개선 효과를 보이고 있다는 것을 알 수 있다.
- [124]
- [125] 한편, 동일한 조건으로 7일간 반복 투여한 결과를 도 4에 나타내었다. 이때, 라베프라졸의 최대혈중농도 도달시간(Tmax)는 0.3 내지 3.5 시간 내에 달성되는 것을 확인할 수 있었다.
- [126]
- [127] <시험예 5> 약물혈중농도 측정
- [128] 만 19 내지 55세의 건강한 성인을 대상으로 대조약으로서 파리에트정과 시험약(제조에 5)를 1일 1회 단회 투여하여 시간대별 약물혈중농도(PK profiles)를 측정하고, 이후 1일 1회 7일간 반복 투여하여 시간대별 약물혈중농도를 다시 측정하였다. 측정 결과는 하기 표 5 및 도 5, 6에 나타내었다.
- [129]

[130] [표5]

투여기간	PK parameters	대조약	시험약
1일 1회 단회	T _{max} (hr)	4.00	0.67
	C _{max} (ng/mL)	528.51	714.45
	AUC _τ (h* ng/mL)	1127.68	1060.28
1일 1회 7일 반복	T _{max} (hr)	3.00	0.67
	C _{max} (ng/mL)	616.91	939.55
	AUC _τ (h* ng/mL)	1230.30	1342.12

[131] T_{max}의 경우, 라베프라졸 장용성제제를 복용한 대조군(R)은 단회 투여 시 4시간, 7일 반복 투여 시 3시간인 것에 비하여, 라베프라졸+탄산수소나트륨 복합제제를 복용한 시험군(T)은 단회 투여 및 7일 반복 투여 모두 0.67시간으로 대조군 대비 신속한 약물 체내 흡수가 일어났다. 더불어 탄산수소나트륨을 함께 복용함으로써 장용코팅 없이도 라베프라졸나트륨이 체내로 원활히 흡수되고 있음을 확인할 수 있다. C_{max}의 경우, 단회 투여 시 대조군(R)은 528.51(ng/ml), 시험군(T)는 714.45(ng/ml)였으며, 7일 반복 투여 시 대조군(R)은 616.91(ng/ml), 시험군(T)는 939.55(ng/ml)였다.

[132] 상기 결과에 의하면 시험군의 C_{max}가 대조군 대비 높으며 동시에 T_{max}도 빠르므로, 기존 장용성제제보다 즉각적인 약효 발현이 가능하며 이는 도 3, 4의 약력학(PD) 결과 중 초반시간대(0~240분)의 대조군(R) 대비 시험군(T)의 높은 위 내부 pH 양상으로도 확인이 가능하다.

[133]

[134] 또한 상기 약학조성물은 파리에트정과 대비하여 라베프라졸의 혈중 농도곡선하면적(AUC)을 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8 내지 log 1.25로서, 생물학적으로 동등한 것으로 나타났다.

[135]

산업상 이용가능성

[136] 본 발명은, 높은 생체이용률을 가지고, 신속한 흡수 및 즉각적인 위산 분비 억제 효과를 나타내고, 개체 편차가 적고, 위역류성질환(GRED) 환자들의 신속한 증상 개선에 적합한 최적의 발명이다.

청구범위

- [청구항 1] 라베프라졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및
탄산수소나트륨을 600mg 이상 포함하는 위장관 질환 치료용 약학조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 라베프라졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은
라베프라졸나트륨인 것인 위장관 질환 치료용 약학 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 라베프라졸 또는 이의 염은 10 내지 30mg 포함되는 것인 위장관
질환 치료용 약학조성물.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,
상기 탄산수소나트륨은 800mg 포함되는 것인 위장관 질환 치료용 약학
조성물.
- [청구항 5] 제1항에 있어서,
상기 약학조성물은 포비돈, 젤라틴, 아라비아고무, 에탄올, 한천가루,
초산프탈산셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스,
카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 메틸셀룰로오스, 미결정셀룰로오스,
덱스트린, 히드록시셀룰로오스, 히드록시프로필스타치,
히드록시메틸셀룰로오스, 포도당, 카제이나트륨, 글리세린, 스테아린산,
카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 메틸셀룰로오스나트륨, 정제셀락, 전분,
히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스,
폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈으로 이루어진 군에서 선택된 1종
또는 2종 이상의 결합제를 포함하는 것인 위장관 질환 치료용
약학조성물.
- [청구항 6] 제1항에 있어서,
상기 약학조성물은 크로스포비돈, 히드록시프로필메틸셀룰로오스,
한천가루, 벤토나이트, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨,
카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 라우릴황산나트륨,
1-히드록시프로필셀룰로오스, 카제인, 젤라틴, 아밀로오스, 인산칼슘,
아라비아고무, 펙틴, 메틸셀룰로오스, 규산마그네슘알루미늄,
경질무수규산, 옥수수전분, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필스타치,
알긴산나트륨, 구연산칼슘, 무수규산, 덱스트란, 초산폴리비닐, 알긴산,
구아르고무, 폴리비닐피롤리돈, 겔화전분, 아밀로펙틴, 폴리인산나트륨,
백당, 디-소르비톨로 이루어진 군에서 선택된 1종 또는 2종 이상의
붕해제를 포함하는 것인 위장관 질환 치료용 약학조성물.
- [청구항 7] 제1항에 있어서,
상기 약학조성물은 D-만니톨, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스,
옥수수전분, 감자전분, 밀전분, 유당, 백당, 포도당, 과당, 침강탄산칼슘,

합성규산알루미늄, 인산일수소칼슘, 황산칼슘, 염화나트륨, 정제 라놀린, 미결정셀룰로오스, 덱스트린, 일간산나트륨, 메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 카올린, 요소, 콜로이드성실리카겔, 히드록시프로필스타치, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 프로필렌글리콜, 카제인, 젖산칼슘, 프리모젤로 이루어진 군에서 선택된 1종 또는 2종 이상의 부형제를 포함하는 것인 위장관 질환 치료용 약학조성물.

- [청구항 8] 제1항에 있어서,
상기 약학조성물은 스테아릴푸마르산나트륨, 스테아린산칼슘, 스테아린산나트륨, 스테아린아연, 스테아린산마그네슘, 스테아린산알루미늄, 탈크, 카올린, 살리실산나트륨, 폴리에틸렌글리콜, 수소첨가대두유, 산화마그네슘, 합성규산알루미늄, 고급지방산, 실리콘유, 폴리에틸렌글리콜지방산에테르, 염화나트륨, 올레인산나트륨, 경질무수규산, 수소화식물유, 석송자, 바셀린, 살리실산마그네슘, 유동파라핀, 라우릴황산나트륨, 마크로골, 무수규산, 고급알코올, 파라핀유, 전분, 초산나트륨, dl-로이신으로 이루어진 군에서 선택된 1종 또는 2종 이상인 활택제를 포함하는 것인 위장관 질환 치료용 약학조성물.
- [청구항 9] 제1항에 있어서,
상기 약학조성물은 경구 투여 시, 라베프라졸의 최대혈중농도 도달시간(T_{max})이 0.3 내지 1.5 시간인 것인 위장관 질환 치료용 약학조성물.
- [청구항 10] 제1항에 있어서,
상기 약학조성물은 대조약과 대비하여 라베프라졸의 혈중 농도곡선하면적(AUC)을 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 $\log 0.8$ 내지 $\log 1.25$ 인 것인 위장관 질환 치료용 약학조성물.
- [청구항 11] 제1항에 있어서,
상기 약학조성물은 장용성 기제를 포함하지 않는 것인 위장관 질환 치료용 약학조성물.
- [청구항 12] 제1항에 있어서,
상기 약학조성물은 펠렛, 과립 또는 직접 타정에 의해 제조되는 것인 위장관 질환 치료용 약학조성물.
- [청구항 13] 제1항에 있어서,
상기 약학조성물은 과립의 형태로 제조되는 것인 위장관 질환 치료용 약학조성물.
- [청구항 14] 제13항에 있어서,
상기 약학조성물은 습식과립 방식으로 제조되는 것인 위장관 질환

치료용 약학조성물.