(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 9/20

(11) 공개번호 특2000-0005337
(43) 공개일자 2000년01월25일

(21) 출원번호 10-1998-0708056
(22) 출원일자 1998년10월10일
번역문제출일자 1998년10월10일
(86) 국제출원번호 PCT/CA1997/00229 (87) 국제공개번호 WO 1997/37639
(86) 국제출원출원일자 1997년04월04일 (87) 국제공개일자 1997년10월16일
(81) 지정국 AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나

EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스

EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투칼 스웨덴 오스트리아 스위스 독일 덴마크 스페인 핀랜드 영국

국내특허 : 아일랜드 알바니아 오스트레일리아 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 쿠바 체크 에스토니아 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드

(30) 우선권주장 2,173,818 1996년04월10일 캐나다(CA)
(71) 출원인 라보팜 인코포레이티드 맥도날드 짐

캐나다 퀘벡 아쉬7베 3제드3 라발 불르바르 쇼메디 1200 뷰로 500
(72) 발명자 슈이나르 프랑수와

캐나다 퀘벡 아쉬7엘 4익스7 라발 코르뱅 358

쟉끄 윌프리드

캐나다 퀘벡 제4까 3에8 롱귀에유 뤼 르네 2255
(74) 대리인 이병호

*심사청구 : 없음*

# (54) 가교결합된 아밀로즈 및 하이드록시프로필메틸셀룰로즈계담체를 함유하는 서방성 약제학적 정제

*요약*

본 발명은 점도가 4000cps 이상인 하이드록시프로필메틸셀룰로즈(HPMC)를 보조제로서 첨가한 가교결합된 아밀로즈로 이루어진 담체를 활성 성분과 배합하여 함유하는 서방성 약제학적 정제에 관한 것이다. 정제에 HPMC를 첨가하면 담체로서 사용되는 가교결합된 아밀로즈에 대한 효소, 보다 특히 장 매질에 존재하는 α-아밀라제의 효과를 조절함으로써 매질에 존재하는 효소의 농도에 따른 방출 키네틱의 의존성을 감소시킬 수 있다.

*대표도*

*도1*

*명세서*

발명의 분야

본 발명은 동일 출원인에게 1994년 4월 19일자로 허여된 캐나다 특허 제2,041,774호 및 1995년 10월 10일자로 허여된 미국 특허 제5,456,921호에 기재되고 특허청구된 발명의 개선에 관한 것이다.

보다 구체적으로, 본 발명은 점도가 4000cps 이상인 하이드록시프로필메틸셀룰로즈(HPMC)를 보조제로서 첨가한 가교결합된 아밀로즈계 담체를 활성 성분과 배합하여 함유하는 서방성 약제학적 정제에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 가교결합된 아밀로즈에 대한 효소의 효과, 보다 특히 장 매질에 존재하는 α-아밀라제의 효과를 조절함으로써 매질에 존재하는 효소의 농도에 따른 방출 키네틱 의존성을 감소시킬 목적으로 상기한 종류의 정제에 보조제로서 점도가 4000cps 이상인 HPMC를 사용하는 것에 관한 것이다.

선행기술의 간단한 설명

상기 캐나다 특허 제2,041,774호 및 미국 특허 제5,456,921호에는 둘 다 소정의 기간에 걸쳐 하나 이상의 활성 성분의 복용량을 일정한 속도로 배출 또는 방출시키기 위한 경구 투여용 약제학적 압축 정제가 기술되어 있다. 당해 정제는 임의의 특성에 따라 하나 이상의 활성 성분을 60중량% 이하 함유하는 것으로 기술되어 있다. 당해 정제는 또한 아밀로즈 100g당 가교결합제 0.1 내지 10g, 바람직하게는 0.5 내지 7.5g, 보다 바람직하게는 1 내지 6g에 상당하는 양으로 적합한 가교결합제를 사용하여 가교결합시킨

아밀로즈로 이루어진 담체 또는 "비히클"을 40중량% 이상으로 함유한다. 이후 콘트라미드(Contramid)[R]로 불리는, 상기 가교결합된 아밀로즈는 반드시 가교결합제로서 에피클로로하이드린 또는 2,3-디브로모프로판올을 사용하여 수득할 필요가 있는데, 그 이유는 상기 두 제제를 사용하여 가교결합시킨 아밀로즈는 미국 식품의약국을 포함하는 많은 식품 및 의약 감독 기구에 의해 수년전부터 승인되어 왔기 때문이다.

콘트라미드[R]의 주요 잇점은 현재 서방성 압축 정제에 사용되는 대부분의 담체와는 대조적으로, 일정한 방출 속도(0차 키네틱)을 유지한다는 점인데, 여기서 활성 성분은 확산에 이어 픽키언 방출 키네틱에 의해 방출된다(누적된 방출 분획은 시간의 루트 제곱에 비례한다).

실용적인 관점에서, 콘트라미드[R]는 수성 매질속에서 활성 성분에 대한 담체로서 작용하고 이후 경구 투여후 서방성을 제공하는 다공성 하이드로겔을 형성한다. 당해 하이드로겔은 장 매질속에서 아밀로즈 쇄를 공격하고 정제를 분해하는 소화 효소의 작용에 민감하여 소화관속에서 분해된다. 이와 관련하여, α-아밀라제 효소는 정제로부터 활성 성분의 방출을 촉진시키는데 특히 효과적이며 정제의 제조시 보조제로서의 α-아밀라제 효소의 용도는 본 출원인의 이름으로 1994년 2월 3일자로 공개된 국제특허출원 제WO94/02121호의 주제이다.

상기 방법으로 제조된 정제는 효율적이며 대부분의 환자에서 적절한 서방성을 제공한다. 그럼에도 불구하고, 효소 활성이 개개인에 따라 및 음식물의 섭취량에 따라 상당히 변화된다는 사실 때문에 개개의 환자마다 특정한 차이가 있다. 콘트라미드[R]는 췌장의 아밀라제에 민감하기 때문에, 이러한 다양성은 적어도 약간의 활성 성분을 함유하는 상황하에서 상기 정제를 시판할 때 잠재적인 결점이 된다.

따라서, 효소의 효과를 조절하기 위해 보조제를 첨가하면 독특한 특성을 갖는 콘트라미드[R]를 공업적 규모로 충분히 사용하기를 원하는 사람에게는 매우 주요한 잇점을 제공한다.

## 발명의 요약

본 발명은 본 발명자들에 의해 매우 특정한 보조제를 콘트라미드[R]에 매우 특정한 양으로 첨가하면 장 매질에 존재하는 효소에 의해 콘트라미드[R]가 분해되어 약물의 방출 속도가 상당히 변화되는 것으로부터 생성된 약제학적 정제를 보호할 수 있다는 매우 놀라운 발견에 따른 것이다.

상기 보조제는 약학 분야에서 현재 사용되고 있는 널리 공지된 하이드로겔, 다시 말하면, 하이드록시프로필메틸셀룰로즈(HPMC)이다. 그러나, 이러한 보조제는 점도가 4000cps 이상인 경우와 정제에 가해지는 이의 양이 정제의 총 중량을 기준으로 하여 10 내지 30중량%인 경우에만 효과적이다. 정제에 첨가된 HPMC의 양이 10중량% 이하인 경우에는 목적하는 효과를 성취하기에 불충분하고, HPMC의 양이 30중량%를 초과하는 경우에는 너무 많아 담체에 영향을 미치는데, 즉 콘트라미드[R]상에 더 이상 형성되지 않아 픽키언 키네틱의 방출을 유도한다.

따라서, 본 발명에 이르러, 점도가 4000cps 이상인 HPMC를 콘트라미드[R]에 가하면 생성물에 대해 현재 공지된 특성들로부터 추정할 수 없었던 독특하고 예측가능하지도 않은 동일한 특성, 다시 말하면, 효소 매질에 대한 내성이 보다 높아지고 매질에 존재하는 효소의 농도에 따른 방출 키네틱의 의존성이 낮아진다는 것을 밝혀냈다.

이후에서 알 수 있는 바와 같이 약학 분야에서 사용되고 HPMC에 대한 가능한 대체물로서 고려되는 다른 종류의 중합체, 예를 들면, 에틸셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필셀룰로즈(HPC) 또는 카보머를 가하여 수행된 유사한 시험에서 음성(negative) 결과가 나온 것을 볼 때 상기 발견은 놀라운 것이다.

따라서, 특허청구된 본 발명의 첫번째 목적은 활성 성분의 서방성을 수득한다는 측면에서 하나 이상의 활성 성분을 소정량으로 함유하는 경구 투여용 약제학적 정제를 제공하는데 있으며, 당해 정제는 아밀로즈 100g당 가교결합제 0.1 내지 10g, 바람직하게는 1 내지 6g을 사용하여 가교결합시킨 아밀로즈계 담체 40중량% 이상과 혼합하여 압축시킨 활성 성분 60중량% 이하를 포함한다. 당해 정제는 담체가, 정제의 총 중량을 기준으로 하여, 가교결합된 아밀로즈 30 내지 90중량% 및 점도가 4000cps 이상인 하이드록시프로필메틸셀룰로즈(HPMC) 10 내지 30중량%를 함유함을 특징으로 한다.

본 발명의 두번째 목적은 또한 활성 성분을 60중량% 이하로 함유하는 경구 투여용 서방성 약제학적 정제에서, 아밀로즈 100g당 가교결합제 0.1 내지 10g을 사용하여 가교결합시킨 아밀로즈계 담체에 대한 효소의 효과를 조절하기 위한 보조제로서 점도가 4000cps 이상인 하이드록시프로필메틸셀룰로즈(HPMC)를 사용하는데 있다.

이와 같이 수득된 정제는 효소 매질에 대한 탁월한 내성을 나타내기 때문에, 매질 중의 효소의 농도에 대해 훨씬 덜 의존적이다. 이들은 또한 사용시 우수한 기계적 내성을 나타내는데, 이는 상업적인 측면에서 유리한 점이다.

본 발명 및 이의 다양한 잇점은 본 발명자들에 의해 수행된 일부 시험 결과를 포함하는 하기 비제한적인 설명을 검토하여 보면 보다 쉽게 이해될 것이다.

## 발명의 일반적인 설명

앞서 언급한 바와 같이, 본 발명은 소정의 기간에 걸쳐 활성 성분의 서방성을 수득하기 위해 하나 이상의 활성 성분을 함유하는 경구 투여용 약제학적 압축 정제를 제조하는 것이다. 이러한 압축 정제는 아밀로즈 100g당 가교결합제 0.1 내지 10g에 상당하는 양으로 적합한 가교결합제를 사용하여 가교결합시킨 아밀로즈계 담체 40중량% 이상과 혼합하여 압축시킨 하나 이상의 활성 성분을 60중량% 이하로 함유한다.

본원에서 사용되는 용어 "서방성"은 20시간 이상까지 연장될 수 있는 기간 동안 거의 일정한(선형) 속도로 방출됨을 의미한다.

정제에 사용되는 활성 성분은 경구 투여될 수 있는 임의의 형태일 수 있다. 이러한 형태를 무제한적으로 예를 들면 진정제, 제산제, 소염제, 혈관확장제, 흥분제, 항히스타민제, 충혈 완화제, 혈관수축제, 항응고제, 부정맥 치료제, 고혈압 치료제, 동화제, 과혈당제, 저혈당제, 이뇨제, 천식 치료제, 해열제, 구토 방지제, 진경제 등이 포함된다.

사용되는 가교결합된 아밀로즈 또는 콘트라미드®는 상기된 캐나다 특허 제2,041,774호에 상세히 기재된 종류이다. 당해 생성물은 바람직하게는 아밀로즈 100g당 가교결합제 1 내지 6g을 사용하여 제조한다. 가교결합제는 바람직하게는 에피클로로하이드린이다. 그러나, 2,3-디브로모프로판올과 같은 다른 가교결합제도 사용될 수 있다. 콘트라미드®는 입자 형태로 존재한다. 이들 입자의 50% 이상은 크기가 바람직하게는 25 내지 700㎛이다.

바람직하게는, 분말 형태의 활성 성분을 콘트라미드®로 제조된 담체와 혼합하고 이러한 방법으로 수득된 혼합물을 압축시켜 목적하는 정제를 수득한다. 압축은 바람직하게는 0.15ton/$cm^2$의 압력하에 수행한다.

본 발명의 필수요건은 압축 정제 제조용 가교결합된 아밀로즈계 담체가 사실상, 정제의 총 중량을 기준으로 하여, 콘트라미드® 30 내지 90중량%와 점도가 4000cps 이상인 하이드록시프로필메틸셀룰로즈(HPMC) 10 내지 30중량%를 함유하는데 있다.

바람직하게는, 사용되는 HPMC는 문헌(참조: U.S. Pharmacopedia, 23d판)의 2208번 및 2910번으로 분류된 HPMC 중에서 선택된다.

HPMC 2208의 메톡실 함량은 19 내지 24%이고 하이드록시프로폭실 함량은 4 내지 12%이다. 예를 들면, 점도가 100, 4000, 15000 및 100000cps인 이러한 생성물은 더 다우 케미칼 캄파니(The Dow Chemical Co.)로부터 상품명 메토셀(Methocel)® K-100, 4M, 15M 및 100M으로 시판되고 있다.

HPMC 2910의 메톡실 함량은 28 내지 30%이고 하이드록시프로폭실 함량은 7 내지 12%이다. 예를 들면, 점도가 4000 및 100000cps인 이러한 생성물은 더 다우 케미칼 캄파니로부터 상품명 메토셀® E-4M 및 100M으로 시판되고 있다.

가교결합된 아밀로즈의 담체는 40중량%를 초과하지 않는 양의 락토오즈 또는 슈크로즈와 같은 충전제; 10중량%를 초과하지 않는 양의 이산화규소와 같은 활주제; 10중량%를 초과하지 않는 양의 결합제; 5중량%를 초과하지 않는 양의 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제 및 부착방지제; 및 5중량%를 초과하지 않는 양의 붕해제를 포함하는 약제학적 압축 정제를 제조하는 데 일반적으로 사용되는 하나 이상의 기타 성분을 함유할 수도 있다.

압축 정제는 매트릭스 또는 이중 코어 형태일 수 있다.

압축 정제가 매트릭스 형태일 경우, 사용되는 HPMC는 바람직하게는 점도가 4000cps 이상인 HPMC 2208 및 2910 중에서 선택된다. 점도가 100000cps인 HPMC 2208을 선택하는 것이 바람직하다.

정제가 무수 코팅된 형태인 경우, 사용되는 HPMC는 또한, 바람직하게 점도가 4000cps 이상인 HPMC 2208 및 2910 중에서 선택된다. 이러한 무수 압축 코팅정은 소정량의 활성 성분을 함유하는 내부 코어 및 가교결합된 아밀로즈와 HPMC를 함유하는 담체와 혼합하여 압축시킨 동일한 활성 성분 또는 다른 활성 성분의 소정량을 함유하는 외피를 포함한다. 코어는 가교결합된 아밀로즈와 HPMC를 함유하는 담체를 포함할 수도 있다.

이중 코어 정제는 이의 피막이 초기에는 서서히 방출되고 종결시에는 더욱 빠르게 방출되거나, 이와 반대일 수 있는 방출 키네틱에 더 높은 가요성을 제공하고, 특히 활성 성분이 매우 수 가용성인 경우, 더 많은 활성 성분이 로딩되기 때문에, 특히 유용하다. 대부분의 경우, 이러한 정제는 2단계 방출 키네틱이 확실하다.

앞에서 기술한 바와 같이, 몇몇 기타 중합체, 예를 들면 하이드록시프로필셀룰로즈(HPC) 또는 카보머(비. 에프. 굿리치(B.F. GOODRICH)로부터 상품명 카보폴(Carbopol)®로 시판됨)와 같은 HPMC는 활성 성분의 서방성을 수득하고자 할 경우, 이러한 정제를 제조하기 위해 이미 일반적으로 사용되어 왔다. 이에 관해서는 1962년에 허여된 미국 특허 제3,065,143호 및 1985년에 허여된 캐나다 특허 제1,188,814호에서 언급되어 있으나, 이에 제한되지 않는다.

미국 특허 제3,065,143호는 HPMC가 서방성 압축 정제를 제조하는데 사용될 수 있지만, HPMC는 30중량% 이상의 양으로 사용되어야 한다고 교시한다. 또한, 이 특허는 HPMC가 물의 작용하에 팽윤되는 검으로 이루어진 점액질의 배리어를 형성하여, 위장관에서의 진행성 미란에 의해 목적하는 서방성을 제공한다고 교시한다(참조: 시험관내에서의 분해 시간을 나타내는 실시예 1). 이 특허에서는 활성 성분이 4시간 이상 동안 연속적으로 방출하는 압축 정제의 느린 분해를 언급한다. 이 특허는 압축 정제가 거의 팽윤되지 않고, 효소 매질 중의 시험관내에서 20시간 이상 동안 분해되지 않는 본 발명과는 상이하다. 또한, 본 발명의 압축 정제의 경우에 방출 시간은 미국 특허 제3,065,143호에서의 방출 시간보다 실질적으로 더 길다.

캐나다 특허 제1,188,614호는 HPMC를 최소의 부형제와 함께 사용하여 시험관내에서 서서히 방출함과 동시에 활성 성분 70 내지 95%를 함유하는 압축 정제를 제조할 수 있음을 교시한다. 미국 특허 제3,065,143호에서 언급된 바와 같은 당해 시스템은 활성 성분을 픽키언 키네틱(누적 방출 분획은 시간의 루트 제곱에 비례한다)에 따르는 확산에 의해 방출시키는 "연질 점액질 겔 배리어"를 형성한다. 이 특허에서는 가교결합된 아밀로즈로 이루어진 정제에 장액에 존재하는 효소 α-아밀라제의 작용에 대한 내성을 제공하기 위해 HPMC를 사용할 것을 제안하지 않는다.

이와 대조적으로, 본 발명에 따르는 가교결합된 아밀로즈 및 HPMC를 함유하는 정제는 수성 매질에 둘 경

우에, 24시간 이상(활성 성분을 방출시키는 데 필요한 시간) 동안 원형 그대로 존재한다. 어떠한 점액도 형성되지 않고, 일반적으로 방출이 일정하며(0차 키네틱), 캐나다 특허 제1,188,614호의 경우보다 더 오랜시간 동안 지속된다.

따라서, 이는 동일한 기술이 아니다.

선행된 주장 및 정보의 정확성을 입증하기 위해, 본 발명자들은 실험을 수행했다.

정제의 제조

실험을 위해, 담체로서 콘트라미드®를 포함하는 매트릭스 형태 및 이중 코어 형태의 약제학적 정제를 HPMC를 첨가하거나 첨가하지 않고, 캐나다 특허 제2,041,774호에 상세하게 기술된 기술을 사용하여 제조한다. 또한, 기타 겔화 중합체를 비교용으로 시험한다.

모든 매트릭스 형태의 압축 정제의 중량은 500㎎이고, 활성 성분의 예로서 아세틸살리실산(ASA)을 50㎎ 함유한다. 0 내지 30중량% 농도의 HPMC 및 60 내지 90중량% 농도의 콘트라미드®를 부착방지제로서의 0.25% 마그네슘 스테아레이트와 함께 사용한다. 압축 정제의 직경은 12.7㎜이고 양면이 볼록하고 평평한 원통형이다.

압축 정제를 제조하는데 사용되는 콘트라미드®는 캐나다 특허 제2,041,774호에 상세하게 기술된 방법에 따라서 아밀로즈 100g당 가교결합제로서의 에피클로로하이드린 3.5g을 사용하여 제조한다.

무수 압축 코팅정은 활성 성분의 예로서 슈도에페드린 하이드로클로라이드 128㎎을 함유하고 담체로서 사용되는 콘트라미드® 44㎎과 혼합된 코어를 갖는다. 이러한 코어는 슈도에페드린 하이드로클로라이드 72㎎, 콘트라미드® 406㎎ 및 HPMC 2208/100000 120㎎(20%)으로 둘러싸여 있다. 이러한 정제를 제조하기 위해 사용되는 콘트라미드®는 아밀로즈 100g당 가교결합제로서의 에피클로로하이드린을 2g 사용하여 제조한다.

HPMC는 상이한 점도를 갖고, 이의 명칭은 하기와 같이 약어로 나타낸다:

100cps인 HPMC 2208 = HPMC 2208/100

4000cps인 HPMC 2208 = HPMC 2208/4000

100000cps인 HPMC 2208 = HPMC 2208/100000

4000cps인 HPMC 2910 = HPMC 2910/4000

시험관내 검정

위에서 기술한 바와 같이 제조된 압축 정제로부터의 활성 성분의 용해는 37℃에서 교반하면서 측정한다. 모든 실험은 2회 이상 수행하고, 용해 조건은 다음과 같다:

장치: USP 용해 장치 형태 3

교반: 분당 10회 젓기

용해 매질: 산성 매질(pH 1.2)에서 2시간;

효소(바실러스로부터의 농도가 0 내지 7321.U./㎖인 α-아밀라제)의 존재 또는 부재하에 인산염 완충 용액(pH 7.0)에서 12시간; 및

인산염 완충 용액(pH 7.0)에서 10시간.

## *도면의 간단한 설명*

이러한 실험을 수행하여 수득한 결과는 다음과 같이 첨부된 도면에 예시한다:

도 1은 인산염 완충 용액에서 효소 181.U./㎖를 사용하여, ASA 50㎎, 콘트라미드® 및 상이한 농도의 HPMC 2208/100000을 함유하는 정제 500g의 용해 프로필을 나타내는 곡선이고;

도 2는 인산염 완충 용액에서 상이한 농도의 효소를 사용하여, ASA 50㎎, 콘트라미드® 및 20%의 HPMC 2208/100000을 함유하는 정제 500㎎의 용해 프로필을 나타내는 곡선이고;

도 3은 인산염 완충 용액에서 상이한 농도의 효소를 사용하여, ASA 50㎎ 및 콘트라미드®를 함유하고 HPMC를 전혀 함유하지 않은 정제 500㎎의 용해 프로필을 나타내는 곡선이고;

도 4는 인산염 완충 용액에서 상이한 농도의 효소를 사용하여, ASA 50㎎, 콘트라미드® 및 20%의 HPMC 2208/100을 함유하는 정제 500㎎의 용해 프로필을 나타내는 곡선이고;

도 5는 인산염 완충 용액에서 효소 181.U./㎖를 사용하여, ASA 50㎎, 콘트라미드® 및 겔화 중합체 20%를 함유하는 정제 500㎎의 용해 프로필을 나타내는 곡선이고;

도 6은 인산염 완충 용액에서 상이한 양의 효소를 사용하여, 슈도에페드린, 콘트라미드® 및 HPMC 2208/100000을 함유하는 무수 코팅정의 용해 프로필을 나타내는 곡선이고;

도 7은 인산염 완충 용액에서 효소 181.U./㎖를 사용하여, 슈도에페드린 하이드로클로라이드, 콘트라미

드® 및 상이한 형태의 HPMC 20%를 함유하는 무수 코팅정의 용해 프로필을 나타내는 곡선이다.

매트릭스형 정제

(a) HPMC 농도의 효과

18I.U./㎖의 효소 매질에서, HPMC의 농도는 효소에 대한 정제의 내성 및 활성 성분의 방출 프로필에 대해 직접적인 효과를 갖는다. 반면, 낮은 농도(<10%)에서 정제는 불규칙하고 불량하게 재현되는 방출을 갖고, 10% 이상에서 곡선은 거의 선형으로 된다. 방출 시간은 20 내지 30%에서 상당히 더 길어진다.

이러한 결과는 매트릭스의 특성이 HPMC의 농도가 증가할 경우, 극적으로 변화됨을 입증한다. 최소 10% HPMC에서, 정제는 더욱 더 선형이고 더욱 감소성인 방출 프로필을 나타내는 더욱 우수한 효소 내성을 갖는다. 20% 이상에서, 정제는 매우 우수한 효소 내성을 갖는다.

(b) 효소 매질로부터의 보호

도 2 및 도 3은 HPMC 2208/100000이 정제의 효소 내성에 대한 직접적인 효과를 갖는다는 것을 나타낸다. 20% HPMC 2208/100000을 콘트라미드® 담체에 가할 경우, 비록 효소가 전혀 존재하지 않을 경우에 보다 느린 방출 속도가 주목될 지라도 프로파일에 대한 효소 농도의 영향은 매우 제한된다. 그러나, HPMC 2208/100000을 함유하지 않는 정제는 저농도에서도 효소에 더욱 더 민감해지는 반면에, 비효소 매질에서의 방출은 20% HPMC 2208/100000을 갖는 정제 중의 하나와 거의 동일하다. 이러한 최종 관찰로부터, HPMC가 효소에 대한 정제의 민감도에 대해서 보다는 상기한 콘트라미드®의 서방성 특성에 직접적인 효과를 갖지 않는다는 것을 입증한다.

비교용으로, HPMC 2208/100을 유사한 조건으로 시험한다. 도 4는 점도가 100000인 HPMC에 비하여 HPMC의 점도가 100인 경우에 효소의 효과가 더욱 뚜렷하다는 것을 나타낸다. 따라서, HPMC의 분자량은 효소 분해에 대한 내성의 주요 원인으로서 간주된다.

(c) 중합체 유형의 효과

수성 매질속에서 하이드로겔을 형성할 수 있는 다수의 중합체로 수행한 실험은 HPMC 2208/100000의 특이한 특성을 나타낸다. 도 5는 점도가 단지 4000cps인 HPMC를 포함하는 기타 중합체 모두가 활성 성분을 신속하게 방출시킴을 나타낸다. 그러나, 최적의 보호 효과는 고점도 HPMC에 의해 수득된다는 것이 주시된다.

이중 코어 정제

다음에 분석할 결과는 이중 코어 정제를 사용하여 수득된 결과이다.

도 6은 HPMC 2208/100000을 함유할 경우, 무수 코팅정의 효소 매질에 대한 내성이 우수하다는 것을 나타낸다.

도 7은 이러한 보호 효과가 사용되는 제3의 HPMC의 점도가 4000cps만큼 낮을 경우에도 동등하게 뚜렷하다는 것을 추가로 나타낸다.

첨부된 특허청구의 범위의 범위에서 벗어나지 않고, 일반적인 방법으로 앞에서 기술한 것에 대한 변형이 발생할 수 있다는 것은 명백하다.

## *(57) 청구의 범위*

### 청구항 1

아밀로즈 100g당 가교결합제 0.1 내지 10g을 사용하여 가교결합시킨 아밀로즈계 담체 40중량% 이상과 혼합하여 압축시킨 하나 이상의 활성 성분 60중량% 이하를 포함하며, 상기 담체가 정제의 총 중량을 기준으로 하여 가교결합된 아밀로즈 30 내지 90중량%와 점도가 4000cps 이상인 하이드록시프로필메틸셀룰로즈(HPMC) 10 내지 30중량%를 함유함을 특징으로 하는, 소정량의 활성 성분을 포함하는 경구 투여용 서방성 약제학적 정제.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 담체가 약제학적으로 허용되는 충전제, 활주제, 결합제, 윤활제, 부착방지제 및 붕해제로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 추가의 활성 성분을 또한 함유함을 특징으로 하는 정제.

### 청구항 3

제2항에 있어서, 활성 성분 및 가교결합된 아밀로즈를 함유하는 담체가, 혼합 압축시켜 목적하는 정제를 수득하는 분말 형태이고, 사용되는 가교결합된 아밀로즈를 아밀로즈 100g당 가교결합제 1 내지 6g을 사용하여 제조함을 특징으로 하는 정제.

### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 정제가 매트릭스 형태이고, 담체 중에 함유된 HPMC의 점도가 4000cps 이상임을 특징으로 하는 정제.

### 청구항 5

제4항에 있어서, 담체 중에 함유된 HPMC가 HPMC 2208 형태임을 특징으로 하는 정제.

### 청구항 6

제5항에 있어서, 담체 중에 함유된 HPMC가 HPMC 2208 형태이고 점도가 100000cps임을 특징으로 하는 정제.

**청구항 7**

제6항에 있어서, 점도가 100000cps인 HPMC 2208을 20중량% 포함함을 특징으로 하는 정제.

**청구항 8**

제7항에 있어서, 활성 성분을 10중량% 포함하고, 담체 중에 함유된 가교결합된 아밀로즈를 아밀로즈 100g당 가교결합제로서의 에피클로로하이드린을 3.5g 사용하여 제조함을 특징으로 하는 정제.

**청구항 9**

제4항에 있어서, 담체 중에 함유된 HPMC가 HPMC 2910 형태임을 특징으로 하는 정제.

**청구항 10**

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 이중 코어 형태임을 특징으로 하는 정제.

**청구항 11**

제10항에 있어서, 무수 코팅된 형태의 정제가 소정량의 활성 성분을 함유하는 코어 및 가교결합된 아밀로즈와 HPMC를 함유하는 담체와 혼합하여 압축시킨 동일한 활성 성분 또는 다른 활성 성분의 소정량을 함유하는 외피를 포함함을 특징으로 하는 정제.

**청구항 12**

제11항에 있어서, 코어가 또한 가교결합된 아밀로즈를 함유하는 담체를 포함함을 특징으로 하는 정제.

**청구항 13**

제1항 또는 제2항에 있어서, 담체에 함유된 HPMC가 HPMC 2208 및 HPMC 2910 형태로 이루어진 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는 정제.

**청구항 14**

하나 이상의 활성 성분을 60중량% 이하로 함유하는 경구 투여용 서방성 약제학적 정제에서 아밀로즈 100g당 가교결합제 0.1 내지 10g을 사용하여 가교결합시킨 아밀로즈계 담체에 대한 효소의 효과를 조절하기 위한 보조제로서의 점도가 4000cps 이상인 하이드록시프로필메틸셀룰로즈(HPMC)의 용도.

**청구항 15**

제14항에 있어서, 정제가 매트릭스 형태이고, 담체에 가해진 HPMC의 점도가 4000cps 이상임을 특징으로 하는 용도.

**청구항 16**

제15항에 있어서, 담체에 가해진 HPMC가 HPMC 2208 형태임을 특징으로 하는 용도.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 담체에 가해진 HPMC 2208의 점도가 100000cps임을 특징으로 하는 용도.

**청구항 18**

제17항에 있어서, 점도가 100000cps인 HPMC 2208을 정제의 총 중량을 기준으로 하여 20중량%의 양으로 사용함을 특징으로 하는 용도.

**청구항 19**

제15항에 있어서, 담체에 가해진 HPMC가 HPMC 2910 형태임을 특징으로 하는 용도.

**청구항 20**

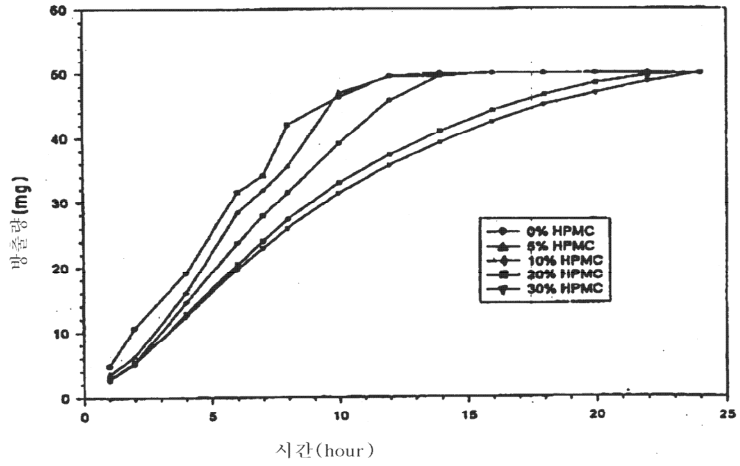
제14항에 있어서, 정제가 이중 코어 형태이고, 소정량의 활성 성분을 함유하는 코어 및 HPMC가 가해진 가교결합된 아밀로즈를 함유하는 담체를 포함하는 외피를 포함함을 특징으로 하는 용도.

**청구항 21**

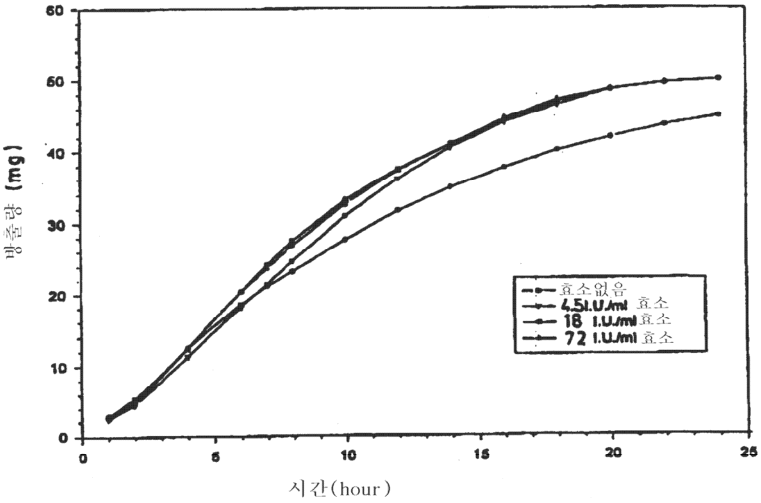
제20항에 있어서, 담체에 가해진 HPMC가 HPMC 2208 및 HPMC 2910 형태로 이루어진 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는 용도.

*도면*

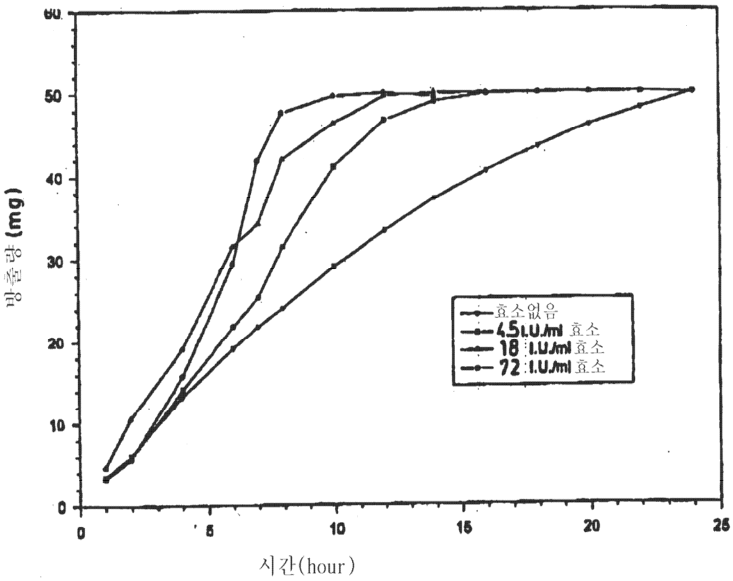
도면1


방출량(mg)
시간(hour)
0% HPMC
5% HPMC
10% HPMC
20% HPMC
30% HPMC

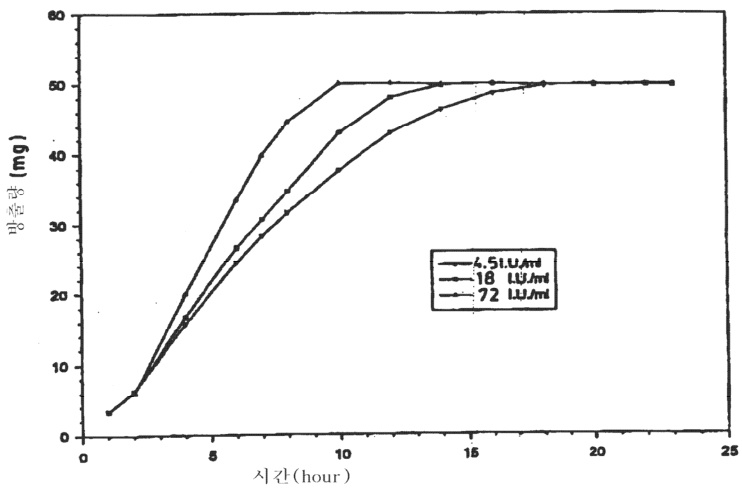
도면2


방출량 (mg)
시간(hour)
효소없음
4.5I.U./ml 효소
18 I.U./ml 효소
72 I.U./ml 효소

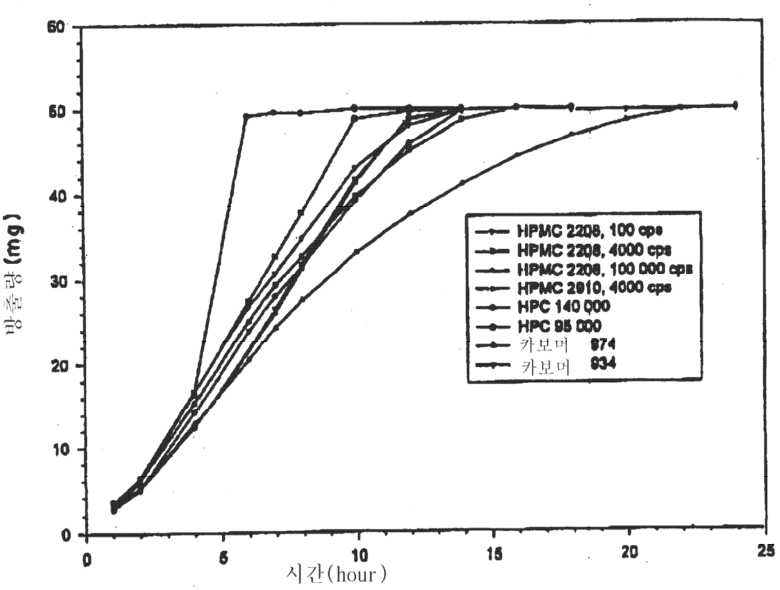
도면3


방출량 (mg)
시간(hour)
효소없음
4.5I.U./ml 효소
18 I.U./ml 효소
72 I.U./ml 효소

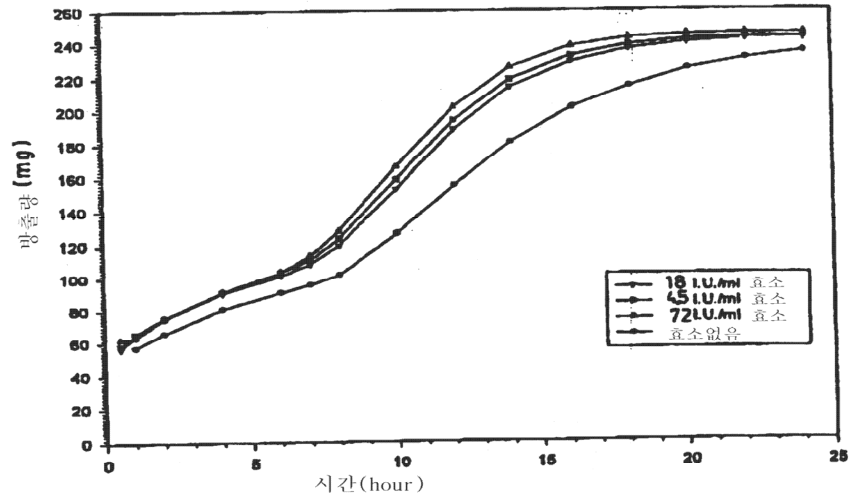
도면4


방출율 (mg)
시간(hour)
4.5I.U./ml
18 I.U./ml
72 I.U./ml

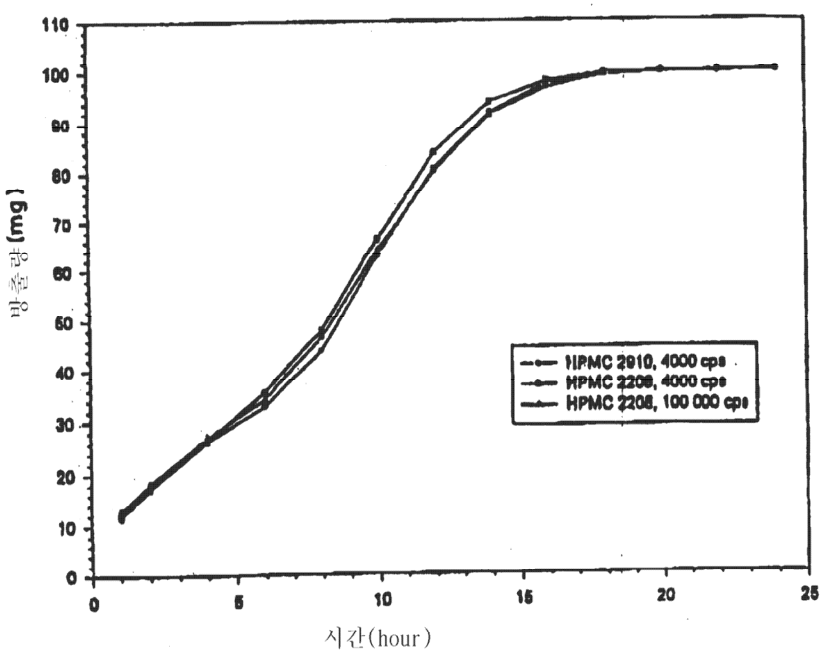
도면5


방출율 (mg)
시간(hour)
HPMC 2208, 100 cps
HPMC 2208, 4000 cps
HPMC 2208, 100 000 cps
HPMC 2910, 4000 cps
HPC 140 000
HPC 95 000
카보머 974
카보머 934

도면6


방출율 (mg)
시간(hour)
18 I.U./ml 효소
45 I.U./ml 효소
72 I.U./ml 효소
효소없음

도면7


110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
방출량 (mg)
0
5
10
15
20
25
시간(hour)
HPMC 2910, 4000 cps
HPMC 2208, 4000 cps
HPMC 2208, 100 000 cps