

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. <sup>6</sup> A61K 9/02	(45) 공고일자 1999년06월 15일
	(11) 등록번호 10-0203339
	(24) 등록일자 1999년03월 23일
(21) 출원번호 10-1992-0016569	(65) 공개번호 특1993-0005616
(22) 출원일자 1992년09월 09일	(43) 공개일자 1993년04월 20일
(30) 우선권주장 7/758,883 1991년09월 11일 미국(US)	
(73) 특허권자 유로-셀티크 소시에떼 아노뵐	그린 마틴; 브라이언 쥐 테슬리 룩셈부르크; 볼르바르드 드 라 페트뤼세 122
(72) 발명자 틴나양엔.크리시나무르티	
(74) 대리인 김능균	캐나다 엘1더블유 3더블유8 온타리오 피커링 그라나이트 코트575

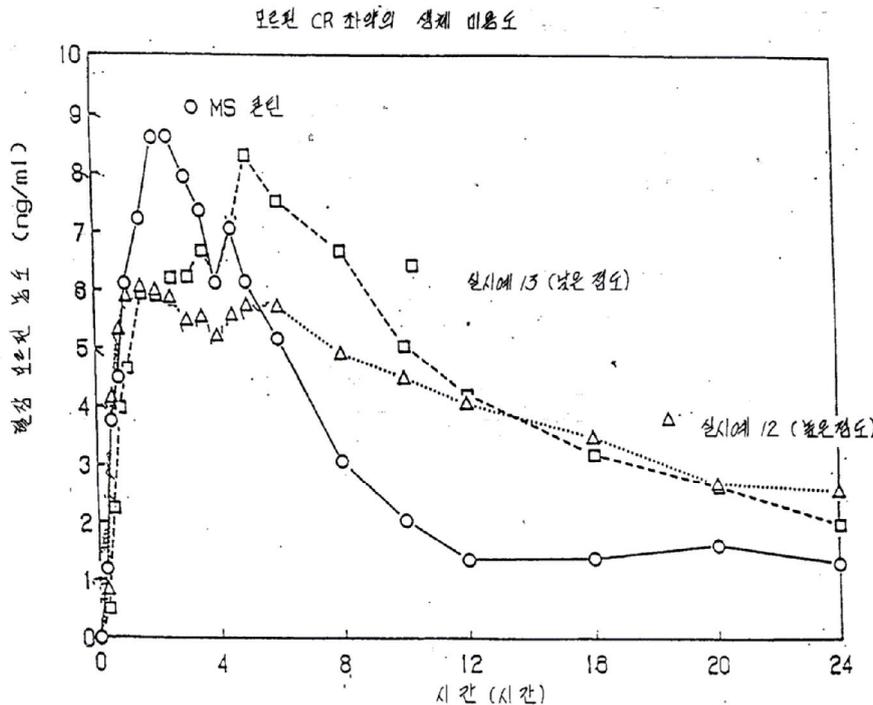
심사관 : 이미정

(54) 의약품 방출조절 매트릭스

요약

치료활성제의 방출조절이 알긴산 나트륨 및 칼슘염의 방출조절 매트릭스로부터 달성된다. 조성물이 직장으로 투여될때, 매트릭스는 치료활성제 및 적절한 좌약기제와 조합되어 있다. 조성물이 경구 투여되는 경우, 매트릭스는 고급지방 알코올을 더 포함한다.

대표도



명세서

[발명의 명칭]

의약품 방출조절 매트릭스

[기술분야]

[배경기술]

서방성 제제는 환자 유순도(compliance)를 개선하고 약물 역반응의 빈도를 줄일 수 있기 때문에 개선된 치료법을 연구하는 데 아주 중요하다. 이상적으로, 최고/최저 농도 비율을 감소시켜 투약 간격동안 유지

된 약물 혈중 치료농도를 제공한다. 위장관으로부터 활성 약물의 생체내 방출과 지속적인 흡수에 영향을 미치는 많은 변화요인은 개선된 방법에 중요하다.

당업계에 공지된 조절된 방출 제제는 코팅된 비드 또는 펠렛, 코팅된 정제 및 이온교환 수지를 특별히 포함하며, 여기서 활성 약물의 느린 방출은 코팅체의 선택적 분해 또는 약제 방출에 영향을 주는 특수한 매트릭스를 지닌 제제를 통해 일어난다. 일부 조절된 방출 제제는 투약후 예정된 기간에 활성 약물의 1회 투여량의 순차적 방출을 제공한다.

모든 조절된 방출 제제의 목적은 즉방성 제제의 투여 후에 약학적 반응의 보다 긴 지속시간을 제공하는 것이다. 이러한 연장된 반응기간은 짧은 활성을 지닌 즉방성 제제로는 얻을 수 없는 많은 치료학적 장점을 제공한다. 더 나아가, 환자의 수면을 방해하지 않고 치료를 계속할 수 있어, 야행성 발작을 방지해야 하는 간질환자, 또는 깨어났을 때 심한 통증을 겪는 통증환자, 뿐만 아니라 지속적인 수면이 필수적인 쇠약한 환자를 치료하는 경우에 있어서는 특히 중요하다.

약제의 작용기간 연장의 다른 중요한 역할은 심장혈관병의 치료에 있는 데, 여기에서는 원하는 치료효과를 얻기 위해서는 약물의 최적 정점 혈중농도가 안정상태 농도에서 유지되어야 한다. 통상의 즉방성 제제들은 빈번한 간격으로 주위 깊게 투여하지 않으면 화합물의 빠른 흡수와 체계적인 배설로 인해 활성 약물의 혈중농도의 최고점과 최저점이 나타나고, 대사 불활성으로 인해 환자를 지속적으로 치료하는 데 있어서 특이적인 문제가 야기된다. 지속적으로 작용하는 약제의 보다 주요한 장점은 부주의로 인해 누락된 복용량의 회피에서 비롯된 개선된 환자의 유순도이다.

담체에서 활성 화합물의 조절된 방출을 제공하는 조성물의 제조와 이용에 대한 종래 기술은 활성물질을 소화관의 생리액으로 방출시키는 것과 기본적으로 연관되어 있다. 그러나, 위장관액 내 활성물질의 단순한 존재는 그 자체로서 생체이용성을 나타내지 못한다는 것은 일반적으로 인식되어 있는 것이다. 보다 정확한 의미에서 생체이용성은 목표 조직 부위에 이용가능하기 위해 체계적인 순환을 통해 흡수되는 약물의 정도 또는 양이다.

흡수되기 위해서, 활성 약물은 용액내에 존재해야 한다. 단위 복용량에 포함된 활성 약물의 일정비가 적절한 생리액의 용액 내에 녹아들어가는 데 필요한 시간을 용출시간(dissolution time)이라고 한다. 단위 복용량에서 활성 약물의 용출시간은 표준 조건하에서 시행되는 시험방법의 일정한 시간에 따른 단위 복용량에서 방출되는 활성 약물의 양의 비율로 정해진다. 위장관의 생리액은 용출시간을 결정 짓는 매질이다. 현재의 기술로도 약학적 성분의 용출시간을 측정할 수 있는 많은 편리한 방법이 있으며, 이들 시험 방법은 세계적으로 공인된 일람표 등에 기술되어 있다.

담체에서 약제의 용출에 영향을 끼치는 많은 다양한 인자가 존재함에도 불구하고, 특정한 조성으로부터 약학적 활성물질에 대해 결정된 용출시간은 상대적으로 일정하고 재현성이 있다. 용출시간에 영향을 미치는 서로 다른 인자들은 용매에 제공되는 약제의 표면적, 용액의 pH, 특정 용매에 존재하는 물질의 용해도, 그리고 용매에 용해된 물질의 포화농도에 이르게 하는 요인 등을 들 수 있다. 그러므로 활성 약제의 용출농도는 성분이 용해 매질에서 조직부위로 흡수를 통해 제거되면서 안정 상태에서 기능적으로 조절된다. 생리적 조건 하에서 용해된 물질의 포화정도는 약제의 저장분에서 보충되므로 용매 매질내의 농도가 상대적으로 균일하고 일정하게 유지되어 안정 상태 흡수를 제공한다.

위장관의 조직 흡수부위를 통한 수송은 막의 양면에 작용하는 도난(Donnan) 삼투 평형력에 의해 영향을 받는데, 왜냐하면 막의 양면에 있는 활성물질의 농도, 예컨대 위장관액에 용해되어 있는 양과 혈액 내에 존재하는 양의 농도차가 운반력을 야기시키기 때문이다. 혈중농도는 희석, 순환 변화, 조직 저장, 대사 전환 및 체계적 배설에 의해 일정하게 조절되므로 활성 물질의 흐름은 위장관으로부터 혈류로 향하게 된다. 활성물질의 용해 및 흡수에 영향을 주는 다양한 인자에도 불구하고, 약제의 결정된 생체외 용해시간과 생체내에서의 생체이용도 사이에는 밀접한 상호 관계가 있음이 입증되었다. 이러한 상호관계는 당업계에서 확실히 입증되었으므로 용출시간은 일반적으로 특정한 투약 단위 조성물의 활성성분에 대한 생체이용성 잠재력을 나타낸다. 이러한 관계에서 볼 때, 조성물에 따라 결정되는 용출시간은 조절된 방출성분을 평가할 때 고려해야 할 중요한 기본 특성 중의 하나임이 명백하다.

어떤 알긴산 나트륨과 칼슘 염의 방출 매트릭스로 구성된 경구 투여용 조절된 방출 약학적 조성물은 당업계에서 논의되어 왔다. 예를들어, 젤라틴 캡슐에 들어있는 알긴산 나트륨, 인산칼슘, 소동 바이카보네이트로 이루어진 부유성 알긴산염 겔-시스템에 대한 실험실내 평가가 Protan에 보고되어 왔다. 또한, Protan은 반투막으로 피복된 알긴산 칼슘 비드에 랑게르한스섬을 봉입하여 당뇨병을 치료하는 방법을 발전시켜 왔다고 보고하였다.

그러나, 경구 이외의 투여방법이나 또는 활성 약물이 높은 수용성인 제제의 생산에는 그 관심이 적었다. 약제를 경구 투여할 수 없는 또는 물리적 조건 때문에 경구투여가 허용되지 않는 상황에서는 경구방법과 유사한 조절된 방출 프로필을 가는 다른 투여방법이 매우 바람직하다.

부가하여, 칼슘염/알긴산 나트륨의 매트릭스에서 치료활성제의 방출조절의 개선이 또한 바람직하다.

[발명의 상세한 설명]

본 발명의 목적은 매트릭스에 함유된 활성 약물의 방출시간을 연장시키는 새로운 방출조절 매트릭스를 제공하는 데 있다.

본 발명의 다른 목적은 모든 형태의 약학적 활성 성분에 유용하고 모든 활성 성분의 방출시간을 연장시킬 수 있는 조절된 방출 매트릭스 조성물을 제공하는 데도 있다.

본 발명의 다른 또 하나의 목적은 직장 제제에 유용한 조절된 방출 매트릭스를 제공하는 데 있다.

상기 및 여타의 목적에 따라 본 발명은 예정된 시간 주기, 즉 사람이나 동물에 있어서 5시간 내지 20시간 이상 동안 치료 활성성분의 조절된 방출을 위한 조절된 방출 조성물에 관한 것이다.

보다 구체적으로는, 본 발명은 약학적으로 수용가능한 알긴산 나트륨과 칼슘염, 치료활성제, 및 직장액에서 분해 또는 용출되는 적절한 부형제를 함유하는 조절된 방출매트릭스로 이루어지는 직장 투여용 방출조절의 약학적 조성물에 관한 것이다. 칼슘 염은 부형제가 분해 또는 용출되거나, 또는 성분들이 수용액에 노출되면 알긴산 나트륨과 가교결합한다. 따라서, 조성물로부터 치료적 활성제의 방출이 조절되는 것이다.

본 발명은 또한 약학적으로 수용가능한 알긴산 나트륨, 알긴산 나트륨과 가교결합하기에 효과적인 양의 약학적으로 수용가능한 칼슘염, 및 치료학적 활성제 유효량을 조합한 다음, 혼합물에 충분한 양의 적합한 용해된 부형제를 첨가하는 것으로 이루어지는, 약학적 활성제를 함유하는 조절된 방출 좌약의 제조방법에 관한 것이다. 이어서, 혼합물을 주형에 부은 다음 냉각시켜 좌약을 제조한다.

본 발명의 다른 중요한 점은 다양한 종류의 약제를 직장 투여하기 위한 방출 조절 조성물이 약학적으로 수용가능한 알긴산 나트륨과 약학적으로 수용가능한 칼슘염의 조합으로부터 얻어진다는 발견과 관련되어 있다.

직장으로 투여되는 약제의 생체이용성은 불규칙한 것으로 알려져 있고, 약제의 직장 흡수는 경구투여에 따른 흡수와 실질적으로 다를 수 있는 경우가 일반적이다.

용출시간에 영향을 미치는 여러 인자에는 용출시키는 용매 매질에 제공되는 약물의 표면적, 용액의 pH, 특정 용매 매질내 물질의 용해도, 용매 매질내에 용해되는 물질을 포화농도에 이르게 하는 추진력 등이 있다. 일반적으로, 직장으로 투여된 좌약으로부터 약제의 흡수에 영향을 미치는 인자에는 직장의 생리학, 좌약 부형제, 흡수부위의 pH, 약제의 pKa, 이온화 정도 및 지질 용해도 등이 있다.

본 발명에서는 약학적으로 수용가능한 알긴산 나트륨을 사용할 수 있는데, 가장 바람직한 것은 1% 수용액에서 10~500cps 사이의 점도 범위를 갖는 것이다. 보다 바람직하게는, 알긴산염이 1% 수용액 내에서 약 40~150 cps의 점도를 갖는 알긴산 나트륨인 것이다. 어떤 바람직한 실시예, 예컨대 본 발명의 매트릭스를 용해도가 낮은 약물과 사용하는 경우 또는 빠른 용출 특성을 요구하는 경우, 알긴산염은 1% 용액에서 약 40~70cps의 점도를 갖는 것이다. 다른 실시예, 예컨대 포집되는 약물이 상대적으로 수용성인 경우 또는 낮은 용출속도가 요구되는 경우 알긴산염은 약 70~150cps의 점도를 갖는 것이다. 더욱 바람직한 다른 실시예의 경우, 알긴산 나트륨은 1% 용액으로서 약 300~500cps의 점도를 갖는 것이다.

입자 크기 면에서 볼 때 알긴산 나트륨은 바람직하게는 약 45~125 마이크론의 입자크기를 가지며, 더욱 바람직하게는 70 마이크론 이하의 입자크기를 갖는 것이다.

약학적으로 수용가능한 어떤 알긴산염들을 본 발명의 목적을 위해 사용할 수 있다. 본 발명과 관련하여 사용에 적합한 상업적으로 유용한 알긴산염의 예로는 Protanal, 및 Kelton.이 시판되고 있으며, 노르웨이 Protan A/S 및 미국 뉴저지의 Merck Co. Ins로부터 각각 입수가 가능하다.

본 발명의 방출조절 매트릭스 및 조성물 내에 함유된 알긴산염의 양은 요구되는 작용기간 및 조성물내에 포집된 활성제의 특성 등을 포함하여 여러 인자에 의존한다. 일반적으로, 전체 조성물에 함유된 알긴산염의 양은 약 10~50중량%이며, 어떤 실시예에서는 약 15~30중량%인 것이 더욱 바람직하다. 알긴산염의 양은 요구되는 투약 요법(1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 등)에 따라 높거나 낮출 수 있다.

본 발명의 매트릭스와 조성물에 사용되는 적절한 칼슘염에는 인산칼슘, 인산이칼슘, 염화칼슘, 탄산칼슘, 아세트산칼슘 및 글루콘산칼슘이 있다. 당업계에서 공지된 다른 약학적으로 수용가능한 칼슘염도 사용할 수 있다.

본 발명의 조성물 내에 칼슘염의 양은 약제가 서서히 방출되도록 만들어진 겔 매트릭스와 같은 용액(예컨대, 직장 제제인 경우에는 용해된 기재 및 직장액)에 노출되었을 때 알긴산염과 가교결합하기에 충분한 양이면 된다. 일반적으로, 조성물 내에 알긴산 나트륨 함량의 견지에서, 칼슘염의 양은 조성물에 존재하는 알긴산나트륨 중량의 약 2~12%, 더욱 바람직하게는 약 8~12%를 차지한다. 조성물의 견지에서, 칼슘의 양은 일반적으로 약 1~4%이다.

본 발명에서 칼슘염을 사용하는 것이 바람직하지만, Al<sup>3+</sup>와 같은 다른 다가이온의 염을 대신 사용할 수 있다.

일반적으로, 본 발명의 조절된 방출 조성물은 사람과 동물에서 투약 후 예정된 또는 특정한 시간 동안, 예컨대 약 4~5시간 내지 24시간 동안 약제의 지속적인 방출을 제공한다.

직장 투여용 조절된 방출 매트릭스는 알긴산 나트륨 및 칼슘 염으로 구성된다. 이같은 직장 투여용 조성물은 또한 약물과 적합한 좌약 부형제(기재)를 함유한다. 선택된 좌약 부형제는 물론 조성물에 포집된 약물과 적합해야 한다 더 나아가서, 좌약 기재는 바람직하게는 독성이 없어야 하고 점막을 자극하지 말아야 하며, 직장액에서 분해 또는 용해되고 저장동안 안정해야 한다.

그리고, 흡수 이전에, 약물은 용액상대로 존재해야 한다. 좌약의 경우, 용해이전에 기재의 분해 또는 기재의 용해 및 기재에서 직장액으로 약제의 연속적인 방출이 일어나야 한다.

약물의 생체이용성은 좌약 기제를 통해 변형할 수 있다. 그러므로, 특정한 약물과 함께 사용되는 특정 기제는 약물의 물리적 성질을 고려하여 선택하여야 한다. 예컨대, 지용성 약물은 쉽게 직장액으로 방출될 것이다.

수용성 및 불용성 약물 모두에 대한 본 발명의 어떤 바람직한 실시예에서 좌약 기제는 사슬길이가 C<sub>12</sub>~C<sub>18</sub>인 포화 천연지방산의 모노-, 디- 및 트리글리세라이드로 구성된 군으로부터 선택된 지방산 왁스를 사용할 수 있다.

본 발명의 좌약을 제조하는 데 있어서 다른 부형제를 사용할 수도 있는 바, 예컨대, 알긴산염과 칼슘염

을 현탁시키는 것 뿐만 아니라 직장관을 통한 투여에 적절한 형태를 형성시키기 위해 지방산 왁스를 사용할 수 있다.

이같은 시스템은 왁스없이, 직장 및 경구투여용 젤라틴 캡슐내에 충전된 희석제의 첨가로 사용될 수 있다.

지방산 왁스의 구체적인 예로는 모노-, 디- 및 트리글리세라이드류로서, 적합한 상업적 이용가능한 모노-, 디- 및 트리글리세라이드류의 예로는 Henkel에서 제조된 Novata.(타입 AB, AB, B, BC, BD, BBC, E, BCF, C, D 및 299) 및 Dynamit Nobel에서 제조된 Witepsol.(타입 H5, H12, H15, H175, H19, H32, H35, H39, H42, W25, W31, W35, W45, S55, S58, E75, E76 및 E85)로 판매되는 탄소원자수 12~18인 포화된 천연 지방산이 있다.

이같은 지방산 왁스의 용점은 약 29~42°C이다.

다른 약학적 수용가능한 좌약 기제를 상기에 언급된 모노-, 디- 및 트리글리세라이드에 대해 전체 또는 부분적으로 대체할 수 있다. 좌약에 존재하는 기제의 양은 제형의 크기(예컨대, 실제 중량), 사용되는 알긴산염 및 약물의 양을 통해 결정된다. 일반적으로 좌약 기제의 양은 좌약 전체 중량의 약 20~90%이다. 바람직하게는, 좌약에 존재하는 기제의 양은 좌약 전체 중량의 약 65~80%이다.

직장 투여용 본 발명의 매트릭스를 제조하는 데 있어서, 알긴산 나트륨과 칼슘염을 약물과 함께 조합한다. 그 다음, 좌약 기제를 녹일 수 있고, 혼합 파우더를 용해된 기체에 넣고 혼합할 수 있다. 이어서 균질의 혼합물을 좌약 쉘에 붓고 좌약을 냉각한다.

본 발명 조성 내에 사용된 치료학적 활성제는 수용성 및 불용성 약물을 포함하여 다양한 종류의 약물을 포함한다.

본 발명의 매트릭스로 포접할 수 있는 여러 종류의 치료학적 약물의 예는 항히스타민제(예를들어, 디멘하이드리네이트, 디멘하이드라민(50~100mg), 클로르페니라민 및 덱스크로르페니라민 말레에이트), 진통제(예를들어, 아스피린, 코데인, 모르핀(15~300mg), 하이드로모르폰, 옥시코돈, 등), 소염제(예를들어, 나프록신, 다이클로페낙, 인도메타신, 이부프로펜, 아세트아미노펜, 아스피린, 솔리낙), 위장약 및 진토제(예를들어, 클로르프로마진, 메토클로프라미드(25~100mg)), 항간질제(예를들어, 페니토인, 메프로바메이트, 나이드레제팜), 혈관확장제(예를들어, 니페디핀, 파파베린, 딜티아젯 및 니카르디린), 진해 및 거담제(예를들어, 에페드린, 인산코데인), 항천식제(예를들어 테오필린), 진경제(예를들어 아크로핀, 히오스키아민, 스코폴라민), 호르몬제(예를들어, 인슐린, 레파린), 이뇨제(예를들어, 엘타크리믹산, 벤드로플루아자이드), 항저혈압제(예를들어, 하이드로코르티손, 트리암시놀론, 프레드니손), 항부정맥제(퀴니딘), 항생제(예컨대, 테트라사이클린), 항우울제(아미트립틸린), 치핵예방제, 최면제, 항정신제(티오리다진), 지사제, 점액용해제, 진정제, 충혈제거제, 완하제, 제산제, 비타민; 흥분제(페닐프로판올아민과 같은 식욕억제제 포함) 등이 있다. 상기 목록이 배타적인 것을 의미하지 않는다.

**도면의 간단한 설명**

제1도는 모르핀 CR 좌약의 생체이용성을 나타낸 그래프이다.

[실시에]

본 발명을 더 자세히 실증하기 위해 하기 예를 제시한다. 그러나, 본 발명의 영역이 본 실시예의 특정한 상술에 한정되는 것은 아니다.

실시에 1 ~3

모르핀을 본 발명의 방출조절 시스템에서 시험하였다. 다음 표 1에 제시된 세가지 좌약 정제는 30mg의 활성 성분을 함유하는 방출조절 모르핀 좌약에 관한 본 발명의 원리, 약학적 이용에 대한 응용성 및 장점에 대한 증거가 된다.

**[표 1]**

모르핀 좌약 조성물(mg)			
성분	실시에		
	1	2	3
황산모르핀 · 5H <sub>2</sub> O	30.0	30.0	30.0
알긴산 나트륨 (낮은 점도 LF 등급)	327.5	409.5	450.0
인산이칼슘	32.5	40.5	45.0
노바타-B	1410.0	1320.0	1275.0
합계	1800.0	1800.0	1800.0

노바타-B는 사슬길이 C<sub>12</sub>~C<sub>18</sub>의 포화 천연지방산에 근거한 모노-, 디- 및 트리 글리세라이드 혼합물로서

특정한 용해영역(33.4~26.5℃)을 갖는다.

다음 방법에 따라 좌약을 제조하였다: 황산 모르핀 파우더, 알긴산 나트륨 및 인산칼슘을 #200 체로 각각 전부 걸렀다. 세가지 파우더 전부를 적합한 혼합기구를 이용하여 혼합하였다. 노바타 B는 60℃ 온도를 유지하면서 스테인레스 스틸 용기에서 용해시켰다.

혼합된 파우더를 일정하게 교반하면서 완전히 용융된 왁스(50℃ 근방)에 첨가하였다. 그 다음, 온도를 천천히 40℃로 냉각시키고, 계속 온도를 유지하였다. 그리고 나서, 균질의 현탁액을 자동화된 좌약 충전 탕관에 넣고, 38℃에서 계속 교반하였다.

충전량을 결정한 후, 정해진 충전량을 약 37℃의 온도(예컨대 36~38℃ 사이)에서 좌약 쉘에 채웠다. 좌약을 냉각시킨 다음 봉합하였다.

이어서 용출결과를 pH 6.8의 인산염 완충액에서 USP 바스켓(basket)방법, 50rpm,을 이용하여 처리하였다. 그 결과를 다음 표 2에 나타내었다.

[표 2]

용출된 황산 모르핀 함량(%)			
시간	제형 A	제형 B	제형 C
1	35.0	21.7	21.8
2	49.5	45.5	30.2
3	74.4	50.6	42.4
4	89.5	63.4	45.7
6	100.0	80.1	60.6
8	-	90.5	70.1
10	-	100.0	83.0
12	-	-	92.7

실시에 1에서 조성물 중량에 대해 알긴산염의 양은 약 18.2%, 칼슘염의 양은 약 1.81%, 그리고 글리세라이드의 양은 약 78%이었다.

실시에 2의 경우, 조성물 중량에 대해 알긴산염의 양은 약 22.75%, 칼슘염의 양은 2.25%이고, 글리세라이드의 양은 73.33%이었다.

실시에 3에서 조성물 중량에 대해 알긴산염의 양은 약 25%, 칼슘염의 양은 2.5%이고, 글리세라이드의 양은 70.83%이었다.

상기 용출결과로부터, 알긴산 나트륨과 인산 칼슘의 비율을 증가시키면 황산모르핀의 방출을 예컨대 6~12시간으로 연장시킬 수 있음을 알 수 있었다.

실시에 4, 5 : 다른 알긴산염의 효과

다른 점도 등급을 갖는 알긴산염을 사용하여 모르핀 좌약을 제조함으로써 본 발명의 유용성을 더욱 실증하였다.

상기 실시예 1~3과 동일한 방법을 이용하여 다음 표 3에 나타낸 바와 같은 두가지 제제를 제조하였다. 각 조성물에는 알긴산염 22.5%, 칼슘염 2.25%, 및 글리세라이드 73.33%가 함유되어 있다.

[표 3]

(단위 : mg)		
성분	실시예 4	실시예 5
황산 모르핀 · 5H <sub>2</sub> O	30.0	30.0
프로타날 LF(저점도)	405.0	-
프로타날 SF(고점도)	-	405.0
이염기 인산칼슘	45.0	45.0
노바타 B	1320.0	1320.0
전체 중량	1800.0	1800.0

상기 실시예 4와 5에 따른 제제에 대하여 인산염 완충액 내에서 USP 바스켓 방법, 50rpm,으로 용출실험을 하여 그 결과를 다음 표 4에 나타내었다.

[표 4]

용출된 황산 모르핀 함량(%)		
시간	실시예 4	실시예 5
1	19.3	15.6
2	32.8	25.1
3	45.8	37.0
4	57.8	43.0
6	78.7	64.9
8	88.0	71.2

상기 좌약 A 및 B의 용출결과에 비교하여 볼 때, 고정도 알긴산염을 사용할 때에 방출 특성이 현저히 더 긴 시간동안 지속됨을 알게 되었다.

실시예 6~8 : 약물의 다양한 양

실시예 6~8에서는, 약물의 양을 각각 30, 60 및 100mg 되도록 황산모르핀의

방출조절 좌약을 제조하였다. 다음 표 5에 나타낸 바와 같은 조성으로, 상기 실시예 1~3에 기술된 방법을 통해 좌약 조성물을 제조하였다.

[표 5]

(단위 : mg)			
성분	실시예 6	실시예 7	실시예 8
황산모르핀 · 5H <sub>2</sub> O	30	60	100
프로타날 SF 200	405	360	360
이염기인산칼슘	45	36	36
노바타 B	1320	1344	1304
합계	1800	1800	1800

실시예 6의 조성물은 알긴산염 22.5%, 칼슘염 2.25%, 및 글리세라이드 73.33%로 이루어진다.

실시예 7의 조성물은 알긴산염 20%, 칼슘염 2%, 및 글리세라이드 74.66%로 이루어진다.

실시예 8의 조성물은 알긴산염 20%, 칼슘염 2%, 및 글리세라이드 72.44%로 이루어진다.

실시에 6~8에 따른 좌약의 용출에 대해 pH 6.8의 인산염 완충액에서 USP 바스켓 방법, 50rpm으로 시험하였으며, 그 결과는 다음 표 6과 같다.

[표 6]

용출된 황산 모르핀 함량(%)			
시간	실시에 6	실시에 7	실시에 8
1	14.45	17.15	16.58
2	22.57	30.68	25.43
3	33.00	40.36	35.80
4	43.56	48.85	42.81
6	57.23	65.08	56.35
8	65.88	69.67	68.55

이와같은 방법으로 본 발명의 방출조절 시스템에서 여러 조성물의 비율을 다양하게 하여 방출조절 특성을 가지는 다른 역가의 모르핀 좌약을 제조할 수 있다.

실시에 9~10 : 두가지 조절된 방출모르핀 직장 좌약 조성물의 생체이용성 비교

두가지 30mg 황산모르핀의 방출조절의 직장 좌약을 비교하기 위해 3가지 방식의 교차 생체이용성 연구를 수행하였다. 실시예 9는 상기 실시예 5(고점도의 알긴산염)에 따라 조제하였고, 실시예 10은 경구투여용으로 시판된 MS 콘틴(contin) 30mg 정제로 실시예 4(저점도의 알긴산염)에 따라 조제하였다.

14명의 건강한 남성 지원자에게 좌약 및 MS 콘틴 30mg 투여량을 투여한 후 1주일의 유실기간으로 분리하여 무작위 순서로 투여하였다. 모든 단계에서, 지원자를 1시간 동안 누운 자세를 유지시키고 투여한 후 4시간 동안 절식시켰다. 각 직장 투여 이전에 지원자에게 플리트 관장제를 투여하였고 투약전 및 혈액 샘플링의 마지막에 직장경 검사를 시행하였다. 혈액 샘플을 투약전 및 투약 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16 및 24시간에서 얻었다. 글루쿠론산 화합물 대사산물과 가교반응을 하지 않는 항체를 이용한 RIA 방법으로 혈장을 분석하였다. 각 샘플링 시간에서의 평균 혈장농도를 측정하여 그 결과를 제1도에 그래프로 나타낸다.

두 좌약은 우수한 서방성을 나타내었다. 좌약 A 및 B에 대한 최대혈장농도( $C_{max}$ )는 MS 콘틴의 10.4mg/ml에 비해 각각 7.8 및 9.2mg/ml이었다. 최대혈장농도 반감기의 곡선폭( $W_{50}$ )은 MS 콘틴의 4.3시간에 대해 두 좌약은 대략 10시간이었다. 전체 생체이용성(AUC 0-24)은 MS 콘틴보다 상기 실시예 9에 대해서는 39%, 실시예 10에 대해서는 44% 더 높았다. 이 증가된 생체이용성은 이미 최초-통과(first-pass) 효과의 회피 또는 감소의 결과이다. 지원자간 생체이용성의 다양성은 경구투여된 MS 코팅 정제보다 두 좌약 조성물에 대해서 훨씬 높았다.

심각한 또는 예기치 않았던 유해반응은 어느 조성물에도 나타나지 않았다.

역반응이 실시예 9의 경우 2지원자, 실시예 10의 경우 6 지원자, 그리고 MS 콘틴의 경우 4지원자에서 보고되었다. 투약후의 직장경 검사는 실시예 9에 따라 6지원자, 실시예 10의 경우 5 지원자(이들 나중의 지원자 중 2명에 대해서, 가벼운 흥반이 투약전에 보고되었다)에 있어 가벼운 흥반의 발견에만 국한되었다.

전술한 결과에 근거하여 각 좌약은 적절한 조성물일 것이다 두 좌약 조성물간의 알긴산염 점도에 있어서 차이의 효과는 우선  $C_{max}$ 에 한정되어 나타나는 바, 즉 실시예 9와 같은 고점도에 대한  $C_{max}$ 는 실시예 10의 85%였다 부작용이 실시예 10의 더 높은 정점농도와 연관될 수 있고, 평형상태에서 정점농도가 더 높을 수 있기 때문에 낮은  $C_{max}$ (실시예 9)의 조성물은 안정성의 큰 여백을 제공할 것으로 사용될 수 있다.

본 발명을 상기 실시예로 예시하였으나, 다른 약물, 알긴산, 다가이온의 염 및 부형제(좌약 기제를 포함하여)로 치환할 수 있다. 그것의 이와같은 변환 및 변형은 본 발명의 참뜻과 영역에서 이탈하지 않고 만들 수 있고, 첨부된 청구범위의 영역 내에 있다고 인식된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

약학적으로 수용가능한 알긴산 나트륨과, 인산칼슘, 인산이칼슘, 염화칼슘, 탄산칼슘, 아세트산칼슘, 글루콘산칼슘 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 약학적으로 수용가능한 칼슘염으로 이루어진 방출조절 매트릭스, 치료학적 활성제, 및 직장액에서 분해 또는 용해하는 적절한 부형제로 이루어지며, 상기 칼슘염은 알긴산 나트륨과 가교결합하기에 충분한 양으로 존재하며 상기 부형제가 분해 또는 용해될 때 상기 매트릭스로부터 상기 치료적 활성제의 방출을 조절하는 것을 특징으로 하는 사람 또는 동물에서의 직장 투여용 방출조절의 약학적 조성물.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 알긴산 나트륨은 상기 조성물의 약 10 내지 약 50중량%를 구성하고, 칼슘염의 양은 조성물에 존재하는 알긴산 나트륨의 약 2 내지 약 12 중량%인 것임을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 부형제는 사슬길이가 C<sub>12</sub> 내지 C<sub>18</sub>인 포화 천연지방산의 모노-, 디- 및 트리글리세라이드로 구성된 군으로부터 선택된 지방산 왁스인 것임을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 4**

제3항에 있어서, 부형제는 상기 조성물의 약 20 내지 약 90중량%를 구성하는 것임을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 5**

제3항에 있어서, 부형제는 상기 조성물의 약 65 내지 약 80중량%를 구성하는 것임을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 6**

제5항에 있어서, 알긴산 나트륨은 상기 조성물의 약 15 내지 약 30중량%를 구성하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 7**

제1항에 있어서, 알긴산 나트륨은 1% 용액으로 약 40 내지 약 150cps의 점도를 갖는 것임을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 8**

제1항에 있어서, 알긴산 나트륨은 1% 용액으로 약 300 내지 약 500cps의 점도를 갖는 것임을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 9**

제1항에 있어서, 알긴산 나트륨은 약 45 내지 약 125 미크론의 입자크기를 갖는 것임을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 10**

제1항에 있어서, 칼슘염은 상기 조성물의 약 1 내지 약 4중량%를 구성하는 것임을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 11**

제3항에 있어서, 지방산 왁스는 약 29℃ 내지 약 42℃ 범위의 용점을 갖는 것임을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 12**

제1항에 있어서, 치료적 활성제는 아미트리립틸린, 아트로핀, 클로르프로마진, 코데인, 다이클로페낙, 디멘하이드라민, 독시라만, 에페드린, 히오스키아민, 모르핀, 메토클로르프라미드, 하이드로모르폰, 나프록신, 옥시코돈, 파파베린, 페닐프로판올 아민, 프로프란올올, 퀴니딘, 스코폴라민, 테오필린 및 티오리다진으로 이루어진 군으로부터 선택된 것임을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 13**

약학적으로 수용가능한 알긴산 나트륨, 인산칼슘, 인산이칼슘, 염화칼슘, 탄산칼슘, 아세트산칼슘, 글루콘산칼슘 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 약학적으로 수용가능한 칼슘염, 및 치료효과를 제공하는 효과적인 양의 치료 활성제를 조합하는 단계, 및 상기 혼합물을 충분한 양의 적절한 용해 부형제에 첨가하여 좌약을 제조하는 단계로 이루어지며, 상기 칼슘염은 알긴산 나트륨과 가교결합하기에 충분한 양으로 존재하며 상기 부형제가 분해 또는 용해될 때 상기 매트릭스로부터 상기 치료적 활성제의 방출을 조절하는 것을 특징으로 하는 사람과 동물에 있어 직장 투여용의 약학적 활성제를 함유하는 방출 조절 좌약을 제공하는 방법.

**도면**

도면1

