

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
A61K 9/22

(45) 공고일자 1989년11월25일
(11) 공고번호 89-004688

(21) 출원번호	특1987-0005679	(65) 공개번호	특1988-0000089
(22) 출원일자	1987년06월04일	(43) 공개일자	1988년03월23일
(30) 우선권 주장	8613689 1986년06월05일 영국(GB)		
(71) 출원인	유로셀티크 에스.에이 에프.샤레 룩셈부르그 볼바드 데 라 페투르세 122		
(72) 발명자	고든 안토니 옐거 영국 케임브릿지 헌팅돈 어리스 그린필드 99 스티워드 토마스 레슬리 영국 케임브릿지 바브라함 로오드 4 산드라 테레스 안토이네트 말코스카 영국 케임브릿지 랜드비취 아브라함 클로스 14 로날드 브라운 밀러 스위스 바셀 4059 브르데 홀잘레 191 필립 존 네일 영국 케임브릿지 하스톤 런던로오드 28		
(74) 대리인	임석재, 김재천		

심사관 : 이병현 (책자공보 제1693호)

(54) 서방형 약제의 담체 조성물

요약

내용 없음.

대표도

도1

명세서

[발명의 명칭]

서방형 약제의 담체 조성물

[도면의 간단한 설명]

제 1 도는 생체외에서 용출성을 측정한 폴리덱스트로오스에 의한 테오필린의 방출율에 관한 것이고,

제 2 도는 하이드록시 에틸셀룰로오스와 폴리덱스트로오스를 사용한 2개의 테오필린 서방형제제의 방출율을 비교한 것이며,

제 3 도는 하이드록시 에틸셀룰로오스와 폴리덱스트로오스를 사용한 2개의 피리독신 하이드로 클로라이드 서방형제제의 방출율을 비교한 것이고,

제 4 도는 하이드록시 에틸셀룰로오스와 폴리덱스트로오스를 사용한 2개의 메토클로프라마이드 하이드로 클로라이드 서방형제제의 방출율을 비교한 것이다.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 고체상의 서방형약제의 담체조성물에 관한 것이다.

일반적으로 "서방형약제 조성물(Controlled release pharmaceutical Composition)"은 통상적인 투여를 하더라도 약제성분의 방출이 장시간에 걸쳐 서서히 이루어짐으로써 약효가 장시간 지속되므로 제조된 것으로 이와같은 조성물은 혈액중이나 치료범위에 포함되는 표적이 되는 조직중약제의 수준을 8시간이나 또는 그 이상 유지시키기에 적합한 것이다.

활성성분을 포함하는 서방형약제 조성물은 동일성분으로 된 통상적인 방출형제제(Normal release form)보다도 많은 장점을 갖는다.

이러한 서방형 제제들은 투약회수를 감소시킬 뿐만 아니라 부작용을 덜어주며 혈액중의 활성물질의

유효농도를 장시간 지속토록 유지시켜 준다.

따라서 지난 수년동안 많은 수의 서방형제제들이 제조되어 왔다.

예를 들면, 이러한 조성물들은 위나 장내에서 서서히 분해되는 다량의 부형제를 포함시킬 수도 있으며 다른방법으로는 활성성분을 포함하는 과립제나 정제를 소화흡수가 되지 않는 물질로 피복하거나 또는 반투과성 막으로 피복할 수도 있다. 또 다른 방법으로는 활성성분을 친수성 폴리머와 혼합시키는 것이다.

활성성분에 대한 담체로서 친수성 폴리머를 사용한 서방형제제들이 특히 우수하였으며 이들 친수성 폴리머로 가장 널리 사용되는 것으로는 하이드록시 에틸셀룰로오즈, 하이드록시 프로필셀룰로오즈와 하이드록시 프로필메틸셀룰로오즈와 같은 하이드록시 알킬셀룰로오즈이다.

본 발명의 목적은 서방형제제에 있어서, 활성성분의 방출을 하이드록시 알킬셀룰로오즈를 사용하여 억제하는 것보다 우수한 친수성 폴리머를 포함하는 서방형 약제조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적 및 장점은 후술하는 바와 같다.

본 발명은 활성성분이 수용성 폴리덱스트로오스로 구성된 담체와 혼합된 고체상의 서방형 약제조성물을 제공하는 것이다.

본 발명에서의 "수용성 폴리덱스트로오스"는 약 25°C 수중에서 적어도 1%(w/w)정도가 용해되는 폴리덱스트로오스를 의미하는 것이다.

본 발명의 담체조성물에 사용되는 폴리덱스트로오스는 평균분자량이 약 $360-10^6$ 인 것이나, 바람직한 것으로는 평균 분자량수가 1,000-12,000인 폴리덱스트로오스이다.

폴리덱스트로오스는 감압하에서 폴리카르복실산 축대존재하에 삭카라이드를 축중합시켜 제조한 비영양성 폴리삭카라이드로써 미국특허 제3766105호와 제3786794호에 기재되어 있으며 화이자 인코포레이티드로부터 구입이 가능한 것이다.

상업적으로 유용한 폴리덱스트로오스 폴리머는 일반적으로 미량의 소르비톨 말단기들과 구연산의 잔류물들이 폴리머에 모노-와디-에스테르 결합에 의해 부착된 글루코오스의 불규칙결합 폴리머로써 저분자량이고 수용성인 물질이다. 이러한 상업적으로 유용한 물질의 평균분자량수는 1500으로써 이들의 평균분자량수의 범위는 약 360-20,000사이이다.

본 발명의 담체조성물중에 존재하는 폴리덱스트로오스의 양은 투여될 활성성분과 요구되는 약제의 방출을 등을 포함한 여러 요인들로부터 결정된 것으로, 적합하게는 1-80%(w/w), 좀더 바람직하게는 1-50%(w/w), 특히 바람직하게는 2-40%(w/w)의 폴리덱스트로오스가 조성물중에 포함된 것이다.

본 발명에서는 폴리덱스트로오스 이외에 활성성분의 억제에 기여할 수 있는 폴리덱스트로오스와 비유되는 또 다른 성분을 포함시킬 수도 있다.

적합한 물질로는, (a)경, 셀룰로오즈 에테르와 단백질에서 유래된 물질들과 같은 친수성 또는 소수성 폴리머로서 적합한 것으로는, 셀룰로오즈 에테르로 특히 바람직하게는 하이드록시 알킬셀룰로오즈와 카르보알킬 셀룰로오즈, 가장 바람직하게는 하이드록시 에틸셀룰로오즈, 하이드록시 프로필셀룰로오즈, 하이드록시 프로필메틸 셀룰로오즈와 소듐 카르복시메틸 셀룰로오즈이며, (b)지방산, 지방족알코올, 지방산의 글리세릴에스테르, 광물성유 및 왁스등과 같은 소화성, 장쇄(C₈-C₅₀, 특히 C₈-C₄₀), 치환 또는 비치환 탄화수소로는 융점이 25°C-90°C인 것이 적합하고 이들중 장쇄를 갖는 탄화수소 물질로서는 지방족알코올로, 가장 바람직한 것으로는 세틸알코올, 스테아릴 알코올, 세토스테아릴 알코올이나 미리스틸알코올과 같은 C₁₄-C₂₂ 지방족 알코올이고, (c)폴리알킬렌 글리콜로서는 폴리에틸렌 글리콜이 바람직하다.

특히 (b)와 (c)중에 포함된 적어도 하나의 물질들은 매우 적합한 것이다.

폴리덱스트로오즈가 적어도 하나의 소화성, C₈-C₅₀ 치환 또는 비치환 탄화수소와 폴리알킬렌 글리콜과 결합된 경우의 담체자체는 신규한 것으로, 본 발명의 또 다른 특징은 이들을 이용한 고체상의 서방형약제 조성물의 제조를 제공하는 것이다.

또한 담체에는 임의로 적어도 하나의 하이드록시 알킬셀룰로오즈와 카르복시알킬 셀룰로오즈를 포함시킬 수도 있다.

본 발명의 서방형약제의 담체조성물을 좀더 구체적으로 설명하면, 담체는 폴리덱스트로오스, 적어도 하나의 C₁₂-C₃₆ 지방족 알코올과 폴리알킬렌 글리콜로 구성되며 임의로 적어도 하나의 하이드록시 알킬 셀룰로오즈와 카르복시 알킬 셀룰로오즈를 포함하는것으로, 여기에서 폴리덱스트로오스/셀룰로오즈와 지방족 알코올/글리콜의 비율은 적합하게는 6 : 1-1 : 6, 특히 바람직하게는 4 : 1-1 : 4이며 C₁₄-C₂₂지방족 알코올을 사용하는 것이 적합하다.

이러한 담체 또한 신규한 조성물이다. 한편, 본 발명의 또 다른 특징은 폴리덱스트로오스, 적어도 하나의 C₁₂-C₃₆ 지방족 알코올과 폴리알킬렌 글리콜 및 임의로 적어도 하나의 하이드록시 알킬셀룰로오즈와 카르복시 알킬셀룰로오즈로 구성된 담체를 포함하는 고체상의 서방형약제 조성물의 생산에 사용되는 제조방법을 제공하는 것으로 기질은 C₁₄-C₂₂지방족 알코올로 구성하는 것이 적합하다.

상술한 바와같은 물질 이외에 본 발명의 서방형약제의 담체조성물에는 결합체, 분해체, 착색체, 방향제, 보존제, 안정제, 활탁제, 및 윤활제 등과 같은 부형제를 약제의 제조분야에서 이미 알려진 방법에 의해 포함시킬 수도 있다.

본 발명의 서방형약제의 담체조성물이 좌제나 또는 페서리등과 같은 어떠한 고체상의 제형을 갖는다 하더라도 경구투여제형으로 하는 것이 바람직하다.

발명의 상세한 설명중 "경구투여"란 구강 및 설하투여를 의미한다.

그러므로 적합한 구강용제형으로는 경제, 버컬정, 설하정, 필, 함당정제, 과립이나 펠리트가 들어 있는 캡슐 및 당의정등이 있다.

경구, 구강, 설하, 직장 또는 질로투여될 수 있는 어떠한 활성성분이라도 본 발명의 서방형 약제의 담체조성물에 적용할 수 있다.

따라서, 생물학적 반감기가 약 8시간 이하인 의약품들은 본 발명의 담체조성물에 사용하는 것이 매우 적합하다.

본 발명의 담체조성물에 혼합되어 유용하게 사용할 수 있는 활성성분의 예로는 다음과 같은 것들이 있다.

(1)사이클리진, 디에틸렌말레이트와 트리프롤리딘 하이드로클로라이드와 같은 항알레르기성 약제 ; (2)클로로프로파마이드, 그리벤클라마이드, 메트포르민 및 톨부타마이드와 같은 당뇨병치료제 ; (3)호르몬제 ; (4)디소피라마이드, 푸로카인아마이드, 푸로프라놀올 및 퀴니딘과 같은 항부정맥약제 ; (5)아스피린, 디클로페낙소돔, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 나프록센 및 페닐부타존과 같은 소염제 ; (6)메토클로프라마이드와 같은 진토제 ; (7)아밀로라이드, 밴드로플루아지드, 부메타나이드 ; 클로펜티아지드, 에타크린산, 푸르세마이드 ; 하이드로 클로로티아지드, 트리암프테린, 글로로탈리돈 및 스피로노락톤과 같은 이뇨제 ; (8)니트로글리세린, 이소소르비디디 니트레이트, 펜타에리트리톨 테트라니트레이트, 베라파밀 및 딜티아젠크와 같은 협심증 치료제 ; (9)니페디핀, 나프티드로푸릴옥살레이트 및 니카르디핀등과 같은 혈관 확장제 ; (10)클로니딘, 인도라민, 구아네티딘, 메틸도파, 옥스프레놀올, 캄토프릴, 하이드릴라진 및 프로프라놀올과 같은 혈압강하제 ; (11)살부타몰, 이소프레날린 및 테르부탈린과 같은 기관지확장제 ; (12)카페인 및 암페타민과 같은 CNS흥분제 ; (13)클레마스틴 푸마레이트, 메피리야민, 클로르페닐아민, 브롬페닐아민, 디펜하이드라민 등과 같은 항히스타민제 ; (14)모르핀, 코데인, 페나조신, 디하이드로코데인, 하이드로 모르핀, 맵트아지놀, 페나세탄, 페티딘, 파라세타몰, 옥시코돈, 디아모르핀, 날부핀, 부프레노르핀 및 메페나민산등과 같은 진통제 ; (15)비타민 B₁, B₂, B₆, 비타민 C 및 E등과 같은 비타민제 ; (16)로페프라민, 아미트리프티린, 도세핀, 마프로틸린, 이미프라민, 데시프라민 및 미안세린 등과 같은 항우울제, (17)클로르디아제팍 사이드 및 디아제팍 등과 같은 드렁킬라이저, (18)웨라우스 후마레이트와 같은 정혈제 ; (19)니케타마이드와 같은 호흡흥분제 ; (20)폴리믹신, 스프렙토마이신, 숄폰아마이드, 페니실린, 에리스로마이신, 세팔로스포린, 날리디식산, 테트라사이클린, 핵사민염, 겐타마이신 및 니트로푸란토일등과 같은 항균제 ; (21)바비튜레이트, 디클로랄페나존, 니트라제팍 및 테마제팍 등과같은 수면제 ; (22)이독슈리딘과 같은 항바이러스제 ; (23)안기오텐신 아마이드, 디하이드로에르고타민 및 에르고타민등과 같은 혈관수축제 ; (24)벤조카인과 같은 국소마취제 ; (25)스코폴아민, 아트로핀 및 프로판테린과 같은 항콜린제 ; (26)페닐에프린 하이드로클로라이드, 페닐프로판놀아민 하이드로 클로라이드 및 슈도에페드린 등과 같은 아드레날성제제 ; (27)디에틸카르바마진과 같은 구충제 ; (28)덱사메타손, 프레드니솔론, 프레드니솔론 및 트리암시놀론 아세트나이드와 같은 코티코스테로이드 ; (29)탄산리튬, 염화칼륨 및 황산리튬과 같은 무기약품 ; (30)알루미늄 트리실리케이트 및 알루미늄 하이드록사이드와 같은 제산제 ; (31)세메티딘 및 라니티딘과 같은 궤양치료제 ; (32)니코틴산과 같은 보조인자제(Cofactors) ; (33)티오리다진, 트리플루오로페라진, 플루페나진 및 할로페리돌과 같은 항정신병약제 ; (34)비사코딜 및 마그네슘 하이드록사이드와 같은 완하제 ; (35)디페녹실레이트와 같은 항운동제 ; (36)와파린과 같은 항응고제 ; (37)입실론-아미노 케프로인산과 같은 지혈제 ; (38)메토클로프라마이드, 피리독신 및 프로클로르페라진과 같은 진토제 ; (39)소듐발프로에이트 및 페니토인 소듐과 같은 항경련제 ; (40)단테롤린 소듐과 같은 신경근육 이완제 ; (41)클로르 프로프라마이드, 글루카곤 및 톨부타마이드와 같은 저혈당제 ; (42)티록신, 트리요오도티로닌 및 프로필티오우라실등과 같은 갑상선 치료제 ; (43)리토드린과 같은 자궁이완제 ; (44)펜테르민, 디에틸프로피온 HCl 및 펜플루라민 HCl과 같은 식욕 증진제 ; (45)엽산, 칼슘 글루코네이트 및 웨라우스 설페이트와 같은 적혈구증진제 ; (46)카르보시스테인 및 기아페네신과 같은 거담제 ; (47)노스카핀, 덱스트로메토르판 및 옥시코돈과 같은 기침약 ; (48)알로푸리놀, 프로베네시드 및 설핀파라존과 같은 뇨독증치료제.

본 발명의 서방형담체(release matrix)는 소화성이 없고, 장쇄의 치환 또는 비치환 탄화수소나 폴리알킬렌 글리콜인 폴리덱스트로 오스만을 포함할 경우에, 활성성분은 수불용성 약제로 하는 것이 바람직하다.

본 발명에서 수불용성 약제라함은 20℃의 수중(pH5)에서 1.0mg/ml이하의 농도, 바람직하게는 0.5mg/ml이하의 농도로 용해되는 약제를 의미한다.

본 발명의 또 다른 특징으로서 본 발명에 의한 고체상 서방형약제의 담체조성물은 활성성분을 수용성 폴리덱스트로오스 및 폴리덱스트로오스 이외에 임의의 친수성 또는 소수성 폴리머, 소화성장쇄 치환 또는 비치환 탄화수소, 폴리알킬렌 글리콜, 결합제, 분해제, 과립화보조제, 착색제, 방향제, 보존제, 안정제, 활락제 및 윤활제등과 같은 부형제를 하나 또는 그 이상 혼합하여 제조될 수 있는 것이다.

활성성분은 폴리덱스트로오스와 적어도 하나의 C₁₂-C₃₆ 지방족 알코올, 특히 세틸알코올, 스테아릴알코올, 세토스테아릴 알코올 또는 미티스틸알코올과 같은 C₁₄-C₂₂ 지방족 알코올과 폴리알킬렌 글리콜, 특히 폴리에틸렌 글리콜을 혼합하는 것이 바람직하다.

본 발명의 고체상 서방형약제의 담체조성물의 특징을 좀더 구체적으로 설명하면, 본 발명의 조성물은 단위제형과 경구투여를 위하여 활성성분과 수용성 폴리덱스트로오스를 혼합하여 과립화하고 임의

로 폴리덱스트로오스 이외의 친수성 또는 소수성 폴리머, 소화성 장쇄치환 또는 비치환 탄화수소, 폴리알킬렌글리콜, 결합제, 분해제, 착색제, 방향제, 보존제, 안정제, 활탁제 및 윤활제등과 같은 부형제를 하나 또는 그 이상 혼합하여 과립체로 한후, 과립체를 압축하여 활성성분의 양을 미리 정한 치료에 효과과 있는 양을 포함하는 경구, 고형, 단위제형을 제조하는 것이다.

특별한 경우에 있어서는, 과립의 제조방법으로 실시예와 같이 습식과립화 하거나 또는 직접 압축하는 방법도 사용할 수 있다.

활성성분을 폴리덱스트로오스로 과립화하고 C₁₂-C₃₆ 지방족알코올, 특히 세틸알코올, 스테아릴알코올, 세토스테아릴알코올이나 미리스틸알코올과 같은 C₁₄-C₂₂ 지방족 알코올과 폴리알킬렌글리콜, 특히 폴리에틸렌 글리콜과 혼합하여 과립체를 형성하는 것이 바람직하다.

경우에 따라서는 비소화흡수성 피복제로 피복하여 제조할 수도 있다.

더 나아가서 캡슐형의 본 발명에 의한 고체상 서방형약제의 담체조성물을 좀더 구체적으로 설명하면 활성성분을 수용성 폴리덱스트로오스와 전술한 임의의 성분 하나 또는 그 이상을 혼합하여 펠리트화, 구형화 또는 과립화하고 얻어진 펠리트, 구형 또는 과립형을 캡슐에 넣고 활성성분의 양이 미리 정한 치료적으로 활성인 양을 포함할 수 있도록 제조할 수 있다는 것이다.

제조된 펠리트, 구형 또는 과립형의 활성성분의 캡슐에 넣기전에 비소화 흡수성피복제로 피복할 수 도 있다.

본 발명의 또 다른 특징에 의하면, 본 발명은 수용성 덱스트로오스와 적어도 하나의 소화성 C₈-C₅₀치환 또는 비치환 탄화수소와 폴리알킬렌 글리콜을 혼합하여 구성된 서방형약제 조성물을 얻기 위하여 활성성분을 혼합하기 위한 기질의 제조방법을 제공하는 것으로, 여기에서 폴리덱스트로오스는 적어도 하나의 C₁₂-C₃₆ 지방족알코올(특히 C₁₄-C₂₂) 및 폴리알킬렌글리콜, 특히 폴리에틸렌글리콜과 혼합하는 것이 바람직하며 혼합은 과립화 공정에서 하는 것이 바람직하다.

담체를 과립화한후 미리 정한 양의 활성성분을 혼합하고 압축을 행하면, 본 발명에 의한 서방형약제 조성물을 얻을 수 있다.

따라서 본 발명의 조성물을 사용하면, 미리 정한 양만큼의 방출유도 및 일정한 특성들을 보장받을 수 있다. 이러한 것은 치료학적으로 매우 중요한 것으로 특히 협심증과 같은 관상동맥에 이상이있는 환자나 혈액순환장애 또는 비정상적인 혈압등 이와 관련된 환자의 치료시 및 조울증 및 정신분열증 등 정신질환 환자의 치료시와 기관지질환 치료시나 심한 통증을 완화시키는 경우에 중요한 것이다.

또한 본 발명의 조성물은 궤양조직의 치료나 점막장애 및 생체내에서의 국소위산과다증 또는 대사성 기능장애로부터 야기되는 여러증세의 치료에 매우 유용한 것이므로, 본 발명의 조성물은 매우 다양하고 광범위한 목적에 사용할 수 있는 특징이 있다.

다음의 실시예에서 본 발명을 좀더 구체적으로 설명한다.

[실시예 1]

(대조예)

무수테오필린(40g)을 무수락토오스(15g), 마이크로크리스탈린 셀룰로오즈(5g) 및 가교결합된 카르복시메틸 셀룰로오즈(2g ; 크로스카멜로오스)와 건식 혼합하고 혼합물을 습한 과립체(wet granularmass)가 얻어질때까지 물을 첨가하여 과립화한후, 16메시의 체로친 다음 과립을 유동층건조기(Fluid Bed Dryer ; FBD)에서 60℃로 건조하고, 얻어진 과립체에 마그네슘스테아레이트(0.5g)를 첨가하여 혼합한후 압축하여 성분이 다음과 같은 정제 100정을 제조하였다.

	mg/정
테오필린무수물	400
락토오스 무수물	150
마이크로크리스탈린 셀룰로오즈	50
가교 결합된 카르복시메틸 셀룰로오즈	20
마그네슘 스테아레이트	5

[실시예 2]

무수테오필린(40g)에 폴리덱스트로오스(2.5g)를 첨가하여 습한 과립을 얻고 이를 16메시의 체로 친 다음, 얻어진 과립을 유동층 건조기에서 60℃로 건조하고 탈크(1.0g)와 마그네슘 스테아레이트(1.0g)를 첨가하여 과립화한 다음, 압축하여 성분이 다음과 같은 정제 100정을 제조하였다.

	mg/정
테오필린 무수물	400
폴리덱스트로오스	25
탈크	10
마그네슘 스테아레이트	10

실시에 1과 실시에 2에 기재된 바에 따라 제조된 정제들로부터 테오필린의 방출율을 비교하여 제 1도에 도시하였다. 용출율은 900ml의 수용성 완충용액(pH 6.5)을 사용하며 100rpm으로 교반시키는 USP페들법(USP Paddle Method)으로 측정하였다.

[실시에 3]

(대조예)

무수 테오필린(40g)에 하이드록시 에틸셀룰로오즈(2.5g : Natrosol 250HX, 상표명)를 첨가하여 습한 과립을 형성시킨 다음 16메시의 체로 치고 얻어진 과립을 유도층 건조기에서 60℃로 건조하였다.

건조시킨 과립에 폴리에틸렌 글리콜 6000(5.0g)과 세토스테아릴 알코올(4.0 g)의 용융혼합물을 가하고 이 혼합물을 공기냉각후 16메시의 체에 통과시켰다.

다음에 얻어진 과립에 탈크(1.0g)과 마그네슘 스테아레이트(1.0g)를 첨가하여 혼합한후, 압축하여 성분이 다음과 같은 정제 100정을 제조하였다.

	mg/정
테오필린 무수물	400
하이드록시 에틸셀룰로오즈	25
폴리에틸렌 글리콜 6000	50
세토스테아릴 알코올	40
탈크	10
마그네슘 스테아레이트	10

[실시에 4]

하이드록시 에틸셀룰로오즈 대신에 폴리덱스트로오스를 사용한 것을 제외하고는 실시에 3의 방법과 동일하게 행하여 성분이 다음과 같은 정제 100정을 제조하였다.

	mg/정
테오필린 무수물	400
폴리덱스트로오스	25
폴리에틸렌 글리콜	50
세토스테아릴 알코올	40
탈크	10
마그네슘 스테아레이트	10

실시에 3과 실시에 4에 기재된 바에 따라 제조된 정제들로부터 테오필린의 방출율을 비교하여 제 2도에 도시하였다. 용출율은 900ml의 수용성 완충용액(pH 6.5)을 사용하며 100rpm으로 교반시키는 USP페들법으로 측정하였다.

[실시에 5]

(대조예)

피리독신 하이클로라이드(10g)와 수소화된 피마자유(1.5g)에 하이드록시 에틸셀룰로오즈(2.0g : Natrosol 250HX)를 첨가하여 과립화하고 16메시의 체로 친 다음, 유도층 건조기에서 60℃로 건조하였다.

건조하여 얻은 과립에 용융 세토스테아릴 알코올(3.5g)을 첨가한후 공기 냉각하고 16메시의 체에 통과시킨 다음, 탈크(0.3g)와 마그네슘 스테아레이트(0.1g)과 혼합한 후 압축하여 성분이 다음과 같은 정제 100정을 제조하였다.

	mg/정
피리독신 하이드로클로라이드	100
하이드록시 에틸셀룰로오즈	20
수소화된 피마자유	15
세토스테아릴 알코올	35
탈크	3
마그네슘 스테아레이트	1

[실시예 6]

하이드록시 에틸셀룰로오즈 대신에 폴리덱스트로오스를 사용한 것을 제외하고는 실시예 3의 방법과 동일하게 행하여 성분이 다음과 같은 정제 100정을 제조하였다.

	mg/정
피리독신 하이드로 클로라이드	100
폴리덱스트로오스	20
수소화된 피마자유	15
세토스테아릴 알코올	35
탈크	3
마그네슘 스테아레이트	1

실시예 5와 실시예 6에 기재된 바와같이 제조된 정제로부터 피리독신 하이드로클로라이드의 방출을 비교하여 제 3 도에 도시하였다.

용출율은 900ml의 수용성 완충용액(pH 6.5)을 사용하며 100rpm으로 교반시키는 USP페들법으로 측정하였다.

[실시예 7]

(대조예)

메토클로프라마이드 HCl(3g)에 무수락토오스(17g)와 하이드로 에틸셀룰로오즈(2g ; Natrosol 250 HX)를 첨가하여 습과립화를 한후 얻어진 과립을 16메시의 체로 친 다음, 유동층건조기에서 60°C로 건조하였다.

건조시킨 과립에 용융 세토스테아릴 알코올(7g)을 첨가하고 이 혼합물을 공기건조한후 16메시의 체에 통과시켰다.

탈크(0.6g)와 마그네슘 스테아레이트(0.4g)를 과립과 혼합한 후 압축하여 성분이 다음과 같은 정제 100정을 제조하였다.

	mg/정
메토클로프라마이드 HCl	30
무수 락토오스	170
하이드록시 에틸셀룰로오즈	20
세토스테아릴 알코올	70
탈크	6
마그네슘 스테아레이트	4

[실시예 8]

무수락토오스(17g)와 폴리덱스트로오스(2g)를 건조하여 혼합하고 여기에 용융 세토스테아릴 알코올(7g)을 첨가하였다. 혼합물을 냉각하고 16메시의 체에 통과시켰다.

다음에 메토클로프라마이드 HCl(3g), 탈크(6g)과 마그네슘 스테아레이트(4g)를 폴리덱스트로오스/락토오스와 혼합하고 압축하여 성분이 다음과 같은 정제 100정을 제조하였다.

	mg/정
메토클로프라마이드 HCl	30
무수락토오스	170
폴리덱스트로오스	20
세토스테아릴알코올	70
탈크	6
마그네슘 스테아레이트	4

실시에 7과 실시에 8에 기재된 바와같이 제조된 정제로부터 메토클로프라마이드 HCl의 방출율을 비교하여 제 4 도에 도시하였다.

용출율은 전술한 USP페들법으로 측정하였다.

[실시에 9]

무수테오필린(40g)을 폴리덱스트로오스(21.8g)로 습과립화하여 16메시의 체로 친후, 과립을 유동층 건조기에서 60℃로 건조하였다.

건조시킨 과립에 폴리에틸렌글리콜 6000(2.9g)과 폴리에틸렌 글리콜 1000(1.45g)의 용융 혼합물 및 세토스테아릴 알코올(2.9g)을 첨가한후, 혼합물을 공기건조하고 16메시의 체에 통과시켰다.

여기에 탈크(1.0g)와 마그네슘 스테아레이트(0.45g)를 혼합한후 압축하여 성분이 다음과 같은 정제 100정을 제조하였다.

	mg/정
테오필린 무수물	400
폴리덱스트로오스	218
폴리에틸렌 글리콜 6000	29
폴리에틸렌 글리콜 1000	14.5
세토스테아릴 알코올	29
탈크	10
마그네슘 스테아레이트	4.5

이들 정제의 생체외에서의 용출율은 전술한 USP페들법으로 측정하였으며 결과는 표 1에 기재하였다.

[표 1]

테오피린정의 생체외에서의 용출성

시간(hr.)	방출된 Wt. %
2	21.7
4	33.7
6	42.3
8	49.0
10	54.3
14	62.0
16	65.0
18	67.8

[실시에 10]

나프록센(50g), 디칼슘포스페이트(16.4g), 락토오스(2.5g), 폴리덱스트로오스(2.0g)와 하이드록시 프로필메틸셀룰로오즈(2.0g)를 습식과립화하고 과립을 16메시의 체에 통과시켰다. 통과된 과립을 유동층 건조기에서 60℃로 건조하고 여기에 탈크(1.35g)와 마그네슘 스테아레이트(0.75g)을 혼합한후, 압축하여 성분이 다음과 같은 정제 100정을 제조하였다.

	mg/정
나프록센	500
디칼슘포스페이트, 무수물	164
락토오스 모노하이드레이트	25
폴리덱스트로오스	20
하이드록시 프로필메틸셀룰로오스	20
탈크	13.5
마그네슘 스테아레이트	7.5

이들 정제의 생체외에서의 용출율은 전술한 USP페들법으로 측정하였으며 결과는 표 2에 기재하였다.

[표 2]

나프록센정의 생체외에서의 용출성

시간	방출된 Wt. %
1	22.3
2	49.9
3	74.4
4	91.1
5	95.9

[실시예 11]

나프록센(50g), 락토오스(11.25g), 폴리덱스트로오스(0.75g)과 포비돈(2.0g)을 습식과립화하여 얻어진 과립을 16메시의 체에 통과시켰다. 통과된 과립을 유동층 건조기에서 60℃로 건조하고 여기에 탈크(1.2g)와 마그네슘 스테아레이트(0.6g)를 혼합한후, 압축하여 성분이 다음과 같은 정제 100정을 제조하였다.

	mg/정
나프록센	500
락토오스 모노하이드레이트	112.5
폴리덱스트로오스	7.5
포비돈	20
탈크	12
마그네슘 스테아레이트	6

다음에 정제의 코어를 피복층이 20mg(건중량)이 될때까지 폴리비닐아세테이트 프탈레이트(15g)와 0.88암모니아 수용액(0.18ml)이 포함된 수용성 제형으로 피복하였다.

이들 정제의 생체외에서의 용출율은 정제를 0.1N 염산용액에서 2시간동안 방치한 후에 900ml의 수용성 완충용액(pH 7.2)을 사용하며 100rpm으로 교반하는 USP페들법으로 측정하였으며 그 결과를 표3에 기재하였다.

[표 2]

나프록센정의 생체외에서의 용출성

시간(hr.)	매질	방출된 wt.%
1	0.1N 염산용액	0
2	0.1N 염산용액	0
3	pH7.2 완충용액	12.5
4	pH7.2 완충용액	28.3
5	pH7.2 완충용액	43.4
6	pH7.2 완충용액	60.3
7	pH7.2 완충용액	71.9
8	pH7.2 완충용액	78.6
10	pH7.2 완충용액	85.3
12	pH7.2 완충용액	88.1
14	pH7.2 완충용액	92.1

[실시에 12]

폴리덱스트로오스(28g)를 용융세토스테아릴 알코올(6g)과 폴리에틸렌 글리콜 4000(6g)의 혼합물과 혼합하고 얻어진 과립을 냉각한 다음, 20메시의 체로 쳤다.

테오필린(40g)을 수중의 포비돈 용액으로 과립화하고 12메시의 체를 통과시킨 다음, 통과된 과립을 유동층 건조기로 건조한 후 다시 20메시의 체에 통과시켰다.

테오필린 과립과 폴리덱스트로오스/왁스 과립을 정제로 탈크(0.6g)과 건조혼합하고 압축하기 전에 마그네슘 스테아레이트(0.6g)와 정제된 탈크(0.6g)를 혼합한 후에 압축하여 성분이 다음과 같이 포함된 정제 100정을 제조하였다.

	mg/정
테오필린	400
포비돈	12
폴리덱스트로오스	280
세토스테아릴 알코올	60
폴리에틸렌 글리콜 4000	60
정제된 탈크	12
마그네슘 스테아레이트	6

이들 정제의 용출율은 900ml의 완충용액(pH 6.5)을 사용하며 100rpm으로 교반하는 USP페들법으로 측정하였으며 그 결과는 표 4의 기재와 같다.

[표 4]

테오필린정의 생체외에서의 용출성

시간(hr.)	방출된 wt.%
1	10.3
2	15.3
4	22.8
8	33.9
12	42.3
16	48.4
24	61.4

[실시에 13]

성분중 1정당 포함된 양을 다음과 같이 한것을 제외하고는 실시예 12의 방법과 동일하게 행하였다.

	mg/정
테오필린	400
포비돈	12
폴리덱스트로오스	140
세토스테아릴 알코올	30
폴리에틸렌 글리콜 4000	30
정제된 탈크	9
마그네슘 스테아레이트	4.5

이들 정제의 생체외에서의 용출을 측정은 실시예 12에서 사용한 방법으로 행하였으며 그 결과는 표 5의 기재와 같다.

[표 5]

테오필린정의 생체외에서의 용출성

시간(hr.)	방출된 wt. %
1	10.9
2	16.4
4	24.5
8	35.6
12	45.5
16	54.5
24	72.2

[실시예 14]

성분중 1정당 포함된 양을 다음과 같이 한것을 제외하고는 실시예 12의 방법과 동일하게 행하였다.

	mg/정
테오필린	400
포비돈	12
폴리덱스트로오스	93.3
세토스테아릴 알코올	20
폴리에틸렌 글리콜 4000	20
정제된 탈크	8
마그네슘 스테아레이트	4

이들 정제의 생체외에서의 용출을 측정은 실시예 12에서 사용한 방법으로 행하였으며 그 결과는 표 6의 기재와 같다.

[표 6]

테오필린정의 생체외에서의 용출성

시간(hr.)	방출된 wt.%
1	12.4
2	19.2
4	29.5
8	44.8
12	56.5
16	68.6
24	91.9

[실시에 15]

성분중 1정당 포함된 양을 다음과 같이 한것을 제외하고는 실시예 12의 방법과 동일하게 행하였다.

	mg/정
테오필린	400
포비돈	12
폴리덱스트로오스	70
세토스테아릴 알코올	15
폴리에틸렌 글리콜 4000	15
정제된 탈크	7.8
마그네슘 스테아레이트	3.7

이들 정제된 생체외에서의 용출을 측정은 실시예 12에서 사용한 방법으로 행하였으며 그 결과는 표 7의 기재와 같다.

[표 7]

테오필린정의 생체외에서의 용출성

시간(hr)	방출된 wt.%
1	12.7
2	19.6
4	30.9
8	48.6
12	66.5
16	80.8
24	94.5

[실시에 16]

테오필린(40g)과 폴리덱스트로오스(21.8g)를 혼합하고 물로 과립화한 다음, 과립을 유동층 건조기에서 건조하였다.

건조된 과립을 16메시의 체에 통과시킨 다음, 통과된 건조 과립을 폴리에틸렌 글리콜 6000(2.9g)과 옥틸알코올(2.9g)의 용융(70℃) 혼합물과 혼합하였다. 연질의 과립을 냉각한후 탈크(1.0)와 마그네슘 스테아레이트(0.4g)의 혼합물로 브렌딩하고 압축하여 성분이 다음과 같은 정제 100정을 제조하였다.

테오필린	400
폴리덱스트로오스	218
폴리에틸렌 글리콜 6000	29
옥틸 알코올	29
정제된 탈크	10
마그네슘 스테아레이트	4

[실시에 17-22]

옥틸알코올 대신에 각각 데실알코올, 라우릴알코올, 미리스틸알코올, 세틸알코올, 스테아릴알코올과

세토스테아릴알코올을 사용한 것을 제외하고는 실시예 16의 방법과 동일하게 행하였다.

[실시예 23]

폴리덱스트로오스(12.6g)을 용융 세토스테아릴알코올(5.4g)과 혼합하고 얻어진 과립을 냉각한후, 20메시의 체에 통과시켰다.

통과된 과립에 메토클로프라마이드 HCl(3.0g)과 정제된 탈크(0.21g)을 건조 혼합하였다. 압축하기 전에 마그네슘 스테아레이트(0.21g)와 정제된 탈크(0.21g)를 과립에 혼합하고 이 혼합물을 압축하여 성분이 다음과 같은 정제 100정을 제조하였다.

	mg/정
메토클로프라마이드 HCl	30
폴리덱스트로오스	126
세토스테아릴 알코올	54
정제된 탈크	4.2
마그네슘 스테아레이트	2.1

[실시예 24]

성분중 1정당 포함된 양을 다음과 같이 한것을 제외하고는 실시예 23의 방법과 동일하게 행하였다.

	mg/정
메토클로프라마이드 HCl	30
폴리덱스트로오스	210
세토스테아릴 알코올	80
정제된 탈크	6.6
마그네슘 스테아레이트	3.3

[실시예 25]

성분중 1정당 포함된 양을 다음과 같이 한것을 제외하고는 실시예 23의 방법과 동일하게 행하였다.

	mg/정
메토클로프라마이드 HCl	30
폴리덱스트로오스	420
세토스테아릴 알코올	180
정제된 탈크	12.6
마그네슘 스테아레이트	6.3

[실시예 26]

살부타몰 0.8g에 상당하는 살부타몰 설페이트(0.964g)를 무수락토오스(20.8g)로 혼합하여 습식 과립화 하고 여기에 폴리덱스트로오스(1.25g)과 포비돈(0.3g)을 첨가한 과립을 16메시의 체에 통과시키고 통과된 과립을 유동층 건조기에서 60℃로 건조하였다.

살부타몰이 포함된 과립에 용융 세토스테아릴 알코올(5.5g)을 첨가한후 공기 냉각하고 16메시의 체에 통과시켰다.

통과된 과립에 탈크(0.8g)와 마그네슘 스테아레이트(0.4g)를 혼합하고 압축하여 성분이 다음과 같은 정제 100정을 제조하였다.

	mg/정
살부타몰 설페이트	9.64
락토오스, 무수물	208
폴리덱스트로오스	12.5
포비돈(K30)	3
세토스테아릴 알코올	55
탈크	8
마그네슘 스테아레이트	4

이들 정제의 생체외에서의 용출을 측정은 900ml의 수용성 완충용액(pH 6.5)을 사용하며 100rpm으로 교반하는 USP페들법으로 행하였으며 그 결과는 표 8의 기재와 같다.

[표 8]

살부타몰정의 생체외에서의 용출성

시간(hr.)	방출된 wt.%
1	49.5
2	62.4
3	73.2
4	79.1
5	85.5
6	91.0

[실시에 27]

성분중 1정당 포함된 양을 다음과 같이 한것을 제외하고는 실시에 26의 방법과 동일하게 행하였다.

	mg/정
살부타몰 설페이트	9.64
락토오스, 무수물	190.36
폴리덱스트로오스	30
포비돈(K30)	3
세토스테아릴 알코올	55
탈크	8
마그네슘 스테아레이트	4

정제의 생체외에서의 용출을 측정은 실시에 26의 방법으로 행하였으며 그 결과는 표 9의 기재와 같다.

[표 9]

살부타몰정의 생체외에서의 용출성

시간(hr.)	방출된 wt.%
1	43.8
2	61.1
3	71.4
4	77.9
5	80.9
6	82.3

[실시에 28]

성분중 1정당 포함된 양을 다음과 같이 한것을 제외하고는 실시예 26의 방법과 동일하게 행하였다.

	mg/정
살부타몰 설페이트	9.64
락토오스, 무수물	160.36
폴리덱스트로오스	60
포비돈	3
세토스테아릴 알코올	55
탈크	8
마그네슘스테아레이트	4

이들 정제의 생체외에서의 용출을 측정은 900ml 수용성 완충용액(pH 6.5)을 사용하며, 100rpm으로 교반하는 USP페들법으로 행하였으며 그 결과는 표 10의 기재와 같다.

[표 10]

살부타몰정의 생체외에서의 용출성

시간(hr.)	방출된 wt.%
1	41.0
2	57.8
3	68.0
4	74.6
5	81.0
6	83.1

[실시예 29]

퀴니딘 폴리갈락투로네이트(41.25g), 락토오스(4.5g), 하이드록시 프로필메틸 셀룰로오즈(1.25g)와 폴리덱스트로오스(4.5g)를 물로 과립화하였다. 과립을 16메시의 체에 통과시키고 통과된 과립을 유동층 건조기로 건조하였다. 건조된 과립을 용융 세로스테아릴 알코올(9.0g)과 혼합하고 냉각하였다. 과립을 16메시의 체에 통과시키고 정제된 탈크(1.0g)와 블렌딩하였다.

얻어진 과립을 압축하여 성분이 다음과 같은 정제 100정을 제조하였다.

	mg/정
퀴니딘 폴리갈락투로네이트	412.5
락토오스	45
하이드록시 프로필메틸 셀룰로오즈	12.5
폴리덱스트로오스	45
세토스테아릴 알코올	90
정제된 탈크	10

이들 정제의 생체외에서의 용출을 측정은 전술한 USP페들법으로 완충액 900ml (pH 6.5)중에서 100rpm으로 행하였으며 그 결과는 표 11의 기재와 같다.

[표 11]

퀴니딘정의 생체외에서의 용출성

시간(hr.)	방출된 wt. %
1	15.2
2	26.0
4	41.5
8	60.1
12	72.5
16	79.9
20	89.9

[실시에 30]

니페디핀(2.0g), 락토오스(8.0g)과 폴리덱스트로오스(2.0g)를 혼합하여 수용성 포비돈 용액(0.7g 포비돈 K30)으로 과립화하였다.

과립을 유동층 건조기에서 건조하고 정제된 탈크(0.4g)와 마그네슘 스테아레이트(0.2g)과 블렌딩한 다음, 20메시의 체에 통과시켜 통과된 과립을 압축하여 성분이 다음과 같은 정제 100정을 제조하였다.

	mg/정
니페디핀	20
락토오스, 무수물	80
폴리덱스트로오스	20
포비돈 K30	7
정제된 탈크	4
마그네슘 스테아레이트	2

이들 정제된 생체외에서의 용출을 측정은 900ml의 수용성 이소프로필알코올(4 : 1(v/v), 물 ; 이소프로필알코올)을 사용하며 100rpm으로 교반하는 USP페들법으로 행하였으며 그 결과는 표 12의 기재와 같다.

[표 12]

니페디핀정의 생체외에서의 용출성

시간(hr.)	방출된 wt. %
1	8.9
2	18.9
3	54.0
4	87.7
5	96.1
6	99.2

임상실험

실시에 9에 기재된 방법으로 제조한 정제를 3명의 건강한 지원자에게 투여하여 약물동력학실험을 행하였다.

시료들은 효소 면역학적 검정방법으로 분석하였다.

평균 플라즈마 테오필린 농도는 표 13의 기재와 같다.

[표13]

시간(hr.)	평균 플라즈마 테오필린 농도($\mu\text{g/ml}$)
0	0.0
1	0.7
2	1.6
3	2.1
4	2.7
5	3.3
6	3.3
7	3.0
8	3.0
10	2.5
12	2.1
24	1.4

따라서 실시예 9에 기재된 방법으로 제조된 정제조성물은 생체내에서의 테오필린의 방출을 현저하게 제어하는 효과가 있었음을 알았다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

수용성 폴리덱스트로오스와 C_{14} - C_{22} 지방산 알코올, 폴리알킬렌 글리콜 및 셀룰로오스 에테르로 구성하되, 폴리덱스트로오스/셀룰로오스 에테르 대 지방산알코올/폴리알킬렌 글리콜의 비율을 1 : 6 내지 6 : 1로 함을 특징으로 하는 서방형 약제의 담체조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 지방산 알코올은 세틸알코올, 스테아릴 알코올, 세토스테아릴알코올이나 미리스틸알코올임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 조성물에는 폴리덱스트로오스와 셀룰로오스 에테르가 함께 존재함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 셀룰로오스 에테르는 하이드록시알킬 셀룰로오즈나 카르복시알킬 셀룰로오즈임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5

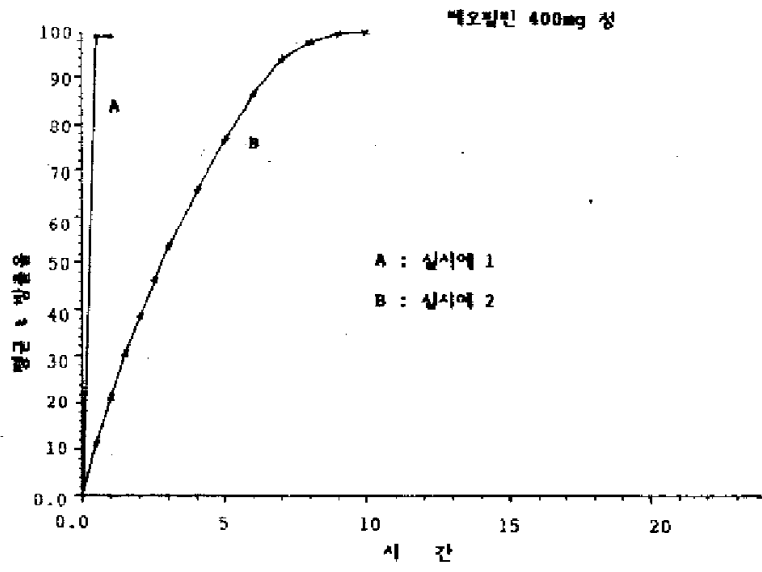
제 1 항에 있어서, 폴리덱스트로오즈가 1-50wt% 포함됨을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6

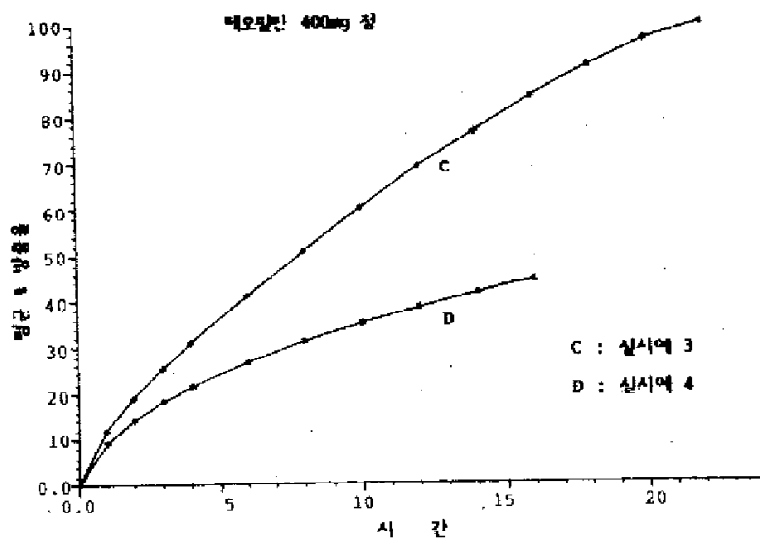
제 1 항에 있어서, 폴리알킬렌 글리콜은 폴리에틸렌 글리콜임을 특징으로 하는 조성물.

도면

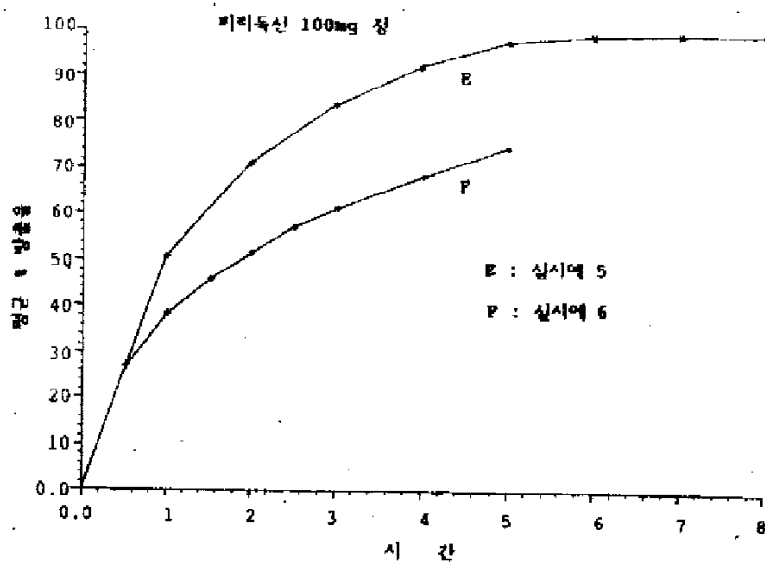
도면1



도면2



도면3



도면4

