

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
A61K 9/22
A61K 31/135

(45) 공고일자 1996년07월 19일
(11) 공고번호 특1996-0009411

(21) 출원번호	특1988-0013076	(65) 공개번호	특1989-0006226
(22) 출원일자	1988년 10월 07일	(43) 공개일자	1989년 06월 12일
(30) 우선권주장	8703881-6 1987년 10월 08일 스웨덴(SE) 악티에볼라게트 헤슬레 앤더스 베딘 스웨덴왕국 에스-431 83 월른달		

(72) 발명자 게르트 앤더스 라그나르손
스웨덴왕국 에스-19700브로 브외르크베겐 5
카사 마르가레타 실프베르스트란드
스웨덴왕국 에스-414 65 괴테보르그 달스트림스가탄 26
존 앨버트 스외그렌
스웨덴왕국 에스-435 00 월른릭케 회네클라베겐 47 에이취
(74) 대리인 장수길

심사관 : 이병현 (책자공보 제4551호)

(54) 메토프롤롤과 디히드로피리딘을 함유하는 방출제어형 제제 및 그의 제조 방법

요약

내용없음

대표도

도1

명세서

[발명의 명칭]

메토프롤롤과 디히드로피리딘을 함유하는 방출제어형 제제 및 그의 제조 방법

[도면의 간단한 설명]

제1도는 건강한 피실험자에게 단일 투여량을 투여한 후 혈장에서의 펠로디핀의 평균 농도를 나타낸 그래프임.

제2도는 건강한 피실험자에게 단일 투여량을 투여한 후 혈장에서의 메토프롤롤의 평균 농도를 나타낸 그래프임.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은, 1종은 디히드로피리딘류의 칼슘 경로 차단제인 수난용성 화합물이고, 다른 1종은 β-아드레날린 수용체 길항제 메토프롤롤의 염인 2종의 약물의 방출 연장형 제제 및 이 제제의 제조 방법에 관한 것이다.

본 발명의 목적은 두 약물의 고도의 생체내 이용률과 위장관에서의 연장된 흡수를 조합시킴으로써 1일 1회 투여 후 24시간에 걸쳐 동일한 효과를 얻는 고체 제제를 얻는 것이다.

디히드로피리딘류의 칼슘 길항제와 β-아드레날린 수용체 길항제 등의 약제들은 심장 맥관 질병 치료에 널리 사용된다.

상기한 디히드로피리딘류, 예를 들면 펠로디핀, 니페디핀 및 니트렌디핀은 동맥 고혈압증 및 허혈성 심장 질환과 같은 심장 맥관 질병 치료에 통상적으로 사용된다. 디히드로피리딘류는 혈관의 평활근에 대한 직접적인 효과를 통해 혈관 저항과 심장의 부담을 감소시킨다. 디히드로피리딘류는 물중에서의 용해도가 극히 낮은 것이 특징이며, 이러한 약물에 있어서 생체 내에서의 약물의 용해는 속도-제한적일 수 있기 때문에 종종 낮고 가변적인 흡수도를 나타낸다.

약물 흡수를 증가시키기 위한 여러 방법이 선행 기술 문헌에 기재되어 있다. 한가지 방법은 독일연방공화국 특허 공개 제3024858호에 기재되어 있는데, 여기서는 장에서의 유효 화합물의 흡수를 증가시키기 위해, 난용성인 치환 디히드로피리딘, 즉 니카르디핀을 그의 무정형 형태로 사용하고 있다. 또 다른 방법은 유럽 특허 공개 제47899호에 기재되어 있는데, 여기서는 생체내 이용률을 증가시키

기 위해, 거의 불용성인 디히드로피리딘, 즉 니페디핀을 매우 작은 결정으로 사용하고 있다. 이들 방법 및 다른 방법들은 또한 Techniques of solubilization of drugs, 에스. 에이취. 알코우스키 (S.H. Yalkowsky) 편집, Drugs and the pharmaceutical sciences, 제12권에 기재되어 있다. 본 발명에 특히 관련된 것은 용해도가 매우 낮은 약물의 생체내 이용률을 증가시키기 위해 계면활성 가용화제를 사용할 수 있다는 것이다. 흡수성의 개선은 3가지 방법, 즉, 1) 흡수성의 증가 2) 막 침투성의 증가 및 3) 가용화에 기인할 수 있다.

생체 내에서, 통상의 디히드로피리딘 정제의 투여 후의 혈장 농도 대 시간의 프로파일은 높은 피크 농도와 비교적 낮은 골(trough) 농도로 특징지어진다. 혈압 응답은 혈장 농도 곡선을 반영한다. 즉, 피크 농도의 시간에서는 효과가 현저하고, 24시간 후에는 훨씬 효과가 적다. 따라서, 통상의 정제는 1일 1회 투여용으로는 적합하지 않고, 고품질의 방출 제어형 제제에 의해 생성되는 훨씬 더 일정한 혈장 농도가 바람직하다.

통상적으로 방출 제어 및 연장은 투약 형태로부터 약물의 요해 및(또는) 확산을 조절함으로써 성취한다.

이 목적을 위해 여러 가지 물질, 예를 들면 왁스, 지방 물질, 중합체, 천연, 합성 및 반합성 고무(gum)를 사용한다. 고무중에서, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC)는 그의 pH-독립성 및 반합성 기원 때문에 중요한 부류를 구성한다. 방출 제어형 경구 투여 형태용 친수성 매트릭스중 셀룰로오스 에테르에 대해서는 앨더만 디. 에이.(Alderman D.A.)의 Int. J. Pharm. Tech. prod. Mfr (1984), 5(3) 1-9에서 검토된 바 있다. 소정의 구성으로 만들기 위한 HPMC의 화학적 치료 및 이러한 속성의 이용은 미합중국 특허 제 3,087,790호, 동제4,226,849호, 동제4,357,469호 및 동제4,369,172호에 기재되어 있다. 스웨덴왕국 특허 공개 제8008646-5호에는 제약상 유효 화합물의 방출 속도를 조절하는 데 사용되는 HPMC 및 히드록시프로필 셀룰로오스의 배합물이 기재되어 있다.

친수성 매트릭스를 사용할 경우, 가용성 중합체는 위장액(胃腸液) 또는 타액에 노출된 후 정제 주위에 젤라틴 층을 형성한다. 약물의 방출은 물이 형성된 겔내에 침투하는 속도와 이 겔을 통한 약물의 확산 속도에 의해 제한된다[밤바(Bamba) 등, Int. J. Pharm. (1979), 2, 307 참조]. 겔 구조의 침식은 또한 계로부터 약물의 중요한 방출 기전이다. 사용된 중합체는 정제를 급속 붕해로부터 보호하기 위해 신속하게 수화되어야 한다[앨더만(Alderman) 1984 참조].

물중에서의 용해도가 매우 낮은 약물은 불완전한 용해 또는 느린 용해로 인해 위장관에서 빈약하게 흡수될 수 있다. 결과적으로 생체내 이용률을 저하시킴이 없이 이러한 약물의 조절된 느린 용해를 통해 효과의 지속 기간을 증가시키기는 곤란하다[보겐토프씨.(Bogentoft C) 및 스외그렌 제이

(Sjögren J)의 Towards Better Safety of Drugs and pharmaceutical products, 편집자 디.디. 브라 이머(D.D. Breimer), 1980, 엘세비어/노스 홀란드 바이오메디칼 프레스(Elsevier/North Holland Biomedical Press) 참조].

β -아드레날린 수용체 길항제는 심장의 아드레날린 자극을 차단시켜 심장 조직의 산소 요구량을 감소시킨다. 이것은 협심증에 있어서 이들의 유리한 효과와 심근 경색증에 있어서 심장 보호 작용을 명백히 설명한다. 이외에, β -아드레날린 수용체 길항제는 대부분의 동맥 고혈압 환자의 혈압을 정상화시키는 작용을 하는데, 이같은 작용은 혈류에 대한 말초 저항의 조절에 관한 추가 작용 때문이라고 생각된다. 심장 혈관 질병에 대해 β -아드레날린 수용체 길항제로 치료한 환자의 경우, 투여된 약물은 일정한 혈중 농도를 갖는 것이 유리하다. 1일 1회 투여를 위해 β -아드레날린 수용체 길항제 메토프롤롤은 불용성 매트릭스 유형의 방출 제어형 정제(예, Durules[®])에 혼입시켜 왔다. 그러나, 매트릭스 정제로부터 약물 방출은 투여 후 몇 시간내에 투여량의 50%가 방출되므로 만족스럽지 못하다. 비교적 짧은 반감기를 갖는 메토프롤롤과 같은 약물의 경우, 24시간에 걸쳐 동일한 혈장 농도를 얻기 위해서는 더 느린 방출 속도가 요구된다. 20-24시간에 걸쳐 메토프롤롤의 일정한 방출이 바람직하다. 이와 같은 특성을 갖는 메토프롤롤의 제제는 유럽 특허 공개 제220,143호에 기재되어 있다.

β -아드레날린 수용체 길항제와 혈관 확장성 디히드로피리딘의 배합물은 이 2종의 시약이 상승 효과를 가지므로 다수의 고혈압 환자에 있어서 유리한 것으로 나타났다[한슨 비지(Hansson BG) 등의 Drugs 1985 : 29(suppl 2), 131-135 ; 에게르스톤 알(Eggerston R) 및 한슨 엘(Hansson L)의 Eur. J. Clin. Pharmacol 1982 : 21, 389-390 참조]. 상승 효과 이외에, 함께 투여하면 단독으로 투여하는 경우에 돌출의 어느 한 약물에 의해 유도되는 불필요한 반사적인 반대 작용을 감소시킨다는 점에서 잇점을 제공한다[딘에스(Dean S) 및 캔달 엠 제이(kendall M J)의 Eur. J. Clin. Pharmacol 1983 : 24 ; 1-5 참조].

생체내 이용률이 개선된 디히드로피리딘 유도체와 β -아드레날린 수용체 길항제의 고정된 배합의 속효성 고체 투약 형태는 유럽 특허 공개 제163984호에 기재되어 있다.

그러나, 두 약물의 고정된 배합은 1일 1회 투여 후 전체 투약 기간에 걸쳐서 2종의 약물의 재현성 있고 동일한 혈장 농도를 생성하는 제제에는 이용되지 못했다. 두 약물간이 이화학적 특성의 커다란 차이점은 통상적인 방출 제어형 계에 기초를 둔 적당한 제제를 얻는 것을 극히 어렵게 만든다. 2종의 약물의 방출 제어형 제제는 투여 빈도수가 보다 줄어든 투여를 통해서도 치료를 개선시킬 수 있을 것이며, 방출 제어형 투약형태를 사용하면 개선된 환자의 승낙을 얻을 수 있다[헤이즈 알.비.(Hayes R.B.) 등의 Clin. Pharm. Ther.(1977), 22, 제125-130페이지 참조]. 두 약물의 1일 1회 투여를 위해, 중전에는 상기 문헌에 기재된 바와 같은 방출 제어형 제제가 필요하였으나, 이와 같은 제제는 본 발명자들이 하기 명세서에 기재한 제제를 개발할 때까지 이용하지 못하였다.

본 발명의 목적은 디히드로피리딘류, 예를 들면 펠로디핀 또는 니페디핀의 수난용성 칼슘 경로 차단제 및 β -아드레날린 수용체 길항제, 즉 메토프롤롤의 염의 2종을 1일 1회 투여후, 24시간 동안 높고 재현성 있는 흡수도와 균일한 혈장 농도를 갖는 제제를 제공하는 것이다. 통상적인 방출 제어형 제제는 2종의 약물의 목적하는 방출 특성을 동시에 제공할 수 없기 때문에, 유효 성분들의 방출을 조절하기 위해 하나 이상의 기전을 이용하는, 새로운 유형의 방출 제어형 제제의 개발이 요구되어

왔다. 2종의 약물은 두 유효 성분의 방출을 조절하기 위해 2개의 별도의 기전, 즉 디히드로피리딘 부분에 대한 기전과 β -아드레날린 수용체 길항제 부분에 대한 기전을 이용하는 하나의 제품에 혼합된 것이기 때문이다. 본 발명에 따른 방출 제어형 제제에 적당한 디히드로피리딘 화합물은 난용성 디히드로피리딘 화합물이다.

본 발명은 물중에서의 용해도가 0.1중량% 미만이고, 특의의 가용화제 또는 가용화제와 물의 배합물 중에서 용해되는 화합물에 대해 특히 유리하다. 본 발명에 따른 방출 제어형 제제에 적합한 약물의 예로서는 니페디핀 및 펠로디핀과 같은 일부 치환 디히드로피리딘류이다. 펠로디핀은 4-(2,3-디클로로페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸-3,5 피리딘디카르복실산 에틸메틸 디메틸 에스테르이다. 니페디핀은 1,4-디히드로-2,6-디메틸-4-(2-니트로페닐)-3,5-피리딘디카르복실산 에스테르이다. 다른 예에는 니모디핀, 니솔디핀 및 니트렌디핀이 있다.

디히드로피리딘은 친수성 팽윤제, 예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC)와 혼합된다. 이 혼합물로부터 정제 또는 캡슐제와 같은 고체 투약 형태를 제조한다. 이와 같은 제제가 물과 접촉하게 되면, 약물이 서서히 방출되는 팽윤 겔 매트릭스를 형성한다.

시험된 상이한 친수성 물질중에서, 적당한 겔 형성 물질은 HPMC이다. 친수성 물질의 다른 적당한 예에는 구아르 고무, 크산탄 고무, 카르복시메틸렌 및 상이한 셀룰로오스계 물질, 예를 들면 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스 및 히드록시프로필 셀룰로오스가 있다.

주로 히드록시프로폭시 함량이 4-12중량%, 특히 약 8.5중량%이고, 점도가 1000cps보다 낮은 HPMC를 사용하는 것이 바람직하다. 고정도의 HPMC를 첨가하면 약물 방출의 최적 속도를 얻을 수 있다. 점도는, 예를 들면 미합중국 약전 XXI, 1985, 제672페이지에 기재된 표준화 방법으로 측정한다.

디히드로피리딘은 매트릭스내에 혼합시키기 전에 비이온계 가용화제에 분산시키는 것이 바람직하다. 가용화제는 디히드로피리딘이 흡수되기 어려운 형태로 변형되지 않고 물 또는 장액으로 희석될 수 있게 한다. 가용화제의 선택은 중요하다. 일부 통상적으로 사용되는 가용화제 또는 조용매로 희석시키면 약물의 침전을 일으킬 수 있다. 디히드로피리딘과 가용화제의 혼합물은 친수성 겔 매트릭스에 혼합되어 약물의 연장되고 조절된 방출을 제공한다.

본 발명에 따른 디히드로피리딘의 방출 제어형 제제에 적합한 가용화제는 비이온계 계면활성제, 특히 에스테르 또는 에테르 형태의 폴리에틸렌글리콜을 함유하는 것이다. 이들은 폴리에톡실화 지방산, 히드록실화 지방산 및 지방족 알코올중에서 선택되는 것이 바람직하다. 특히, 폴리에톡실화 피마자유, 폴리에톡실화 수소 첨가 피마자유, 피마자유 유래 폴리에톡실화 지방산 또는 수소 첨가 피마자유 유래 폴리에톡실화 지방산으로 이루어진 군중에서 가용화제를 선택하는 것이 바람직하다. 특히 바람직한 가용화제는 수소 첨가 피마자유 지방산과 옥시메틸화 글리세린과의 에스테르, 예를 들면 Polyoxyl 40 수소 첨가 피마자유이다. 사용할 수 있는 시판 가용화제는 상표명 Cremophor, Myrj, Poyoxyl 40 스테아레이트, Emerest 2675 및 Lipal 395로 알려져 있다.

본 발명에 의한 제제에서 가용화제와 디히드로피리딘 사이의 비율은 10 : 1 또는 그 이하, 바람직하게는 6 : 1 또는 그 이하이다.

β -아드레날린 수용체 차단제는 β -아드레날린 수용체 차단제인 메토프롤롤을 적어도 15시간 동안 조절 방출하는 유효 성분의 피복 비드 형태로 상기한 겔계에 혼합시킨다. 이는 모든 입자가 가용성 주성분으로서 메토프롤롤의 염을 함유하고, 수용용성 중합체 막으로 피복된 다수의 작은 입자, 특히 압분체인 입자들을 제조함으로써 성취된다. 바람직한 피복물은 주성분으로서 셀룰로오스 군의 비양자 이동성 유도체를 함유한다.

메토프롤롤을 함유하는 소형 입자, 즉 비드는 크기가 0.25-2mm, 바람직하게는 0.35-1.0mm이다. 비드는 메토프롤롤 염 단독으로 또는 불용성 부형제와의 혼합물로, 또는 메토프롤롤 염으로 피복된 불용성 코어로 이루어질 수 있다.

제제중이 메토프롤롤은 라세미체 형태이거나 또는 에난티오머중의 1종, 바람직하게는 S-이성질체 형태이다. 메토프롤롤의 적당한 가용성 염은 용해도가 25°C의 물중에서 600mg/ml 미만, 바람직하게는 25°C의 물중에서 30-600mg/ml이다. 적당한 염의 예에는 유기 카르복실산, 바람직하게는 저분자량의 유기 카르복실산과의 염이 있다. 특히 바람직한 것은 라세미 메토프롤롤의 숙신산염, 푸마르산염 또는 벤조산염 및 메토프롤롤의 S-에난티오머의 벤조산염 또는 소르브산염이다.

비드의 피복에 적당한 중합체 물질의 예에는 양자 이동성 기가 없는 셀룰로오스의 가용성 또는 불용성 유도체, 또는 Eudragit RL[®], Eudragit RS[®]과 같은 아크릴계 수지 단독 또는 배합물이 있다. 특히 바람직한 것은 에틸 셀룰로오스와, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 또는 히드록시프로필 셀룰로오스의 배합물이다.

메토프롤롤을 함유하며, 본 발명에 따라 디히드로피리딘을 함유하는 겔계에 혼합된 상기의 피복 비드는 일찌기 유럽 특허 공개 제220143호에 기재되어 있다. 유럽 특허 공개 제220143호에서는 또한 이 비드가 메토프롤롤의 장기간 작용하는 제제를 제조하는 한가지 적합한 방법임을 기재하고 있다.

최종 제제는 겔 형성 매트릭스중에 디히드로피리딘 및 메토프롤롤 비드를 모두 함유하는 정제 형태가 바람직하다. 메토프롤롤 비드는 제제의 10-60중량%를 구성하고, 겔 형성제는 20-80중량%를 구성한다. 기재된 방출 제어형 계의 기술적 특성은 우수하여, 대량 생산에 매우 적합하다. 정제는 외관과 안정도를 개선하기 위해 임의로 필름으로 피복시킬 수 있다.

생체 내에서, 약물의 흡수도는 높고, 재현성이 있다. 약물의 혈장 농도 및 경시 효과는 계로부터 약물의 방출 속도에 좌우된다. 디히드로피리딘의 방출은 겔 형성제의 특성에 의해 결정되며, 최대로 24시간에 걸쳐 지속시킬 수 있다. 방출 속도는, 예컨대 점도 및 겔 강도 등의 특성을 달리하는 상이한 종류의 겔 형성제를 서로 다른 양으로 사용함으로써 특정 디히드로피리딘에 적합하도록 쉽게 변화시킬 수 있다. 메토프롤롤 비드로부터 메토프롤롤의 방출 속도는 주로 중합체 막의 조성과 두께에

의해 변화된다. 메토프롤롤의 방출은 일반적으로 16-24시간에 걸쳐 지속된다.

충전제와 결합제 및 겔 형성 물질을 주의깊게 선택함으로써 제제는 상업적으로 허용되는 형태, 예를 들면 2종의 유효 화합물의 예기치 않은 양호한 흡수성 및 연장된 작용 지속 시간을 나타내는 정제로 제조된다.

이하 실시예에서 본 발명에 의한 제제에는 디히드로피리딘 10-20mg과 메토프롤롤 속신산염 95mg을 함유시켰다. 그러나, 사용되는 디히드로피리딘 및 치료하고자 하는 질병에 따라서, 그 양은 일반적으로 디히드로피리딘의 경우 2.5mg 내지 80mg이고, 속신산염으로서 메토프롤롤 라세미체의 경우 40 내지 200mg이다. 소르브산염으로서 메토프롤롤의 S-에난티오머를 포함시킬 경우, 대응하는 양은 25 내지 120mg이다. 다른 메토프롤롤 염의 경우, 그 양은 염의 분자량에 따라 상이하다.

실시예 1

	g
펠로디핀	10
Polyoxyl 40 수소 첨가 피마자유	25
Polyvidon K90	24
히드록시프로필 메틸셀룰로오스	230
규산알루미늄	94
락토오스	56
미세결정형 셀룰로오스	6
메토프롤롤 속신산염	95
SiO ₂	24
에틸 셀룰로오스	32
히드록시프로필 메틸셀룰로오스	8

실시예 1의 조성물은 정제 당 펠로디핀 10mg과 메토프롤롤 속신산염 95mg을 함유하는 정제로 형성하였다. 정제는 다음과 같은 방법으로 제조하였다.

(I). 펠로디핀을 Polyoxyl 40 수소 첨가 피마자유중에 용해시킨 후, 얻어진 용액을 담체 물질, 즉 HPMC, Polyvidone K90, 규산알루미늄, 락토오스 및 미세결정형 셀룰로오스와 조심스럽게 혼합시켰다. 혼합물을 에탄올을 사용하여 과립화한 다음, 건조시켰다.

(II). 메토프롤롤을 이산화규소의 코어에 분무시켜 직경 0.5mm의 비드를 형성하였다. 염화메틸렌과 이 소프로판올중에 용해시킨 에틸셀룰로오스와 HPMC를 유동상(流動床)으로 비드에 분무시킴으로써 비드를 중합체 필름으로 피복시켰다.

(III). I 과 II를 혼합시키고, 여기에 윤활제를 첨가한 다음, 타정기로 압착시켜서 정제를 만들었다.

이 정제로부터 펠로디핀과 메토프롤롤 양자의 용해를 하기 표 1에 나타냈다.

1% 황산도데실나트륨을 함유한 pH 6.5의 인산염 완충액중에서 펠로디핀과 메토프롤롤의 시험관내 누적용해.

방법 : 미합중국 약전 용해 장치 제2호, 50rpm.

[표 1]

시간(h)에 따른 방출율(%)

시간(h) 방출율(%)	0	2	4	8	12	16	20
네페디핀	0	14	32	64	88	96	98
메토프롤롤	0	5	16	39	65	86	95

실시에 2

	g
네페디핀	20
Myrj 51	50
히드록시프로필 메틸셀룰로오스	200
크산탄 고무	15
구아르 고무	15
카르복시폴리메틸렌	4
규산알루미늄	100
메토프롤롤 속신산염	95
SiO ₂	24
에틸 셀룰로오스	23

실시에 2의 조성물은 네페디핀 20mg과 메토프롤롤 속신산염 95mg을 함유하는 정제로 형성하였다. 정제는 다음과 같은 방법으로 제조하였다.

(I). 네페디핀을 Myrj 50중에 용해시킨 후, 얻어진 용액을 담체 물질, 즉 HPMC, 크산탄 고무, 구아르 고무, 카르복시폴리메틸렌 및 규산알루미늄과 조심스럽게 혼합시켰다. 혼합물을 에탄올을 사용하여 과립화한 다음, 건조시켰다.

(II). 메토프롤롤을 이산화규소의 코어에 분무시켜 직경 0.5mm의 비드를 형성하고, 실시에 1에서 기재한 바와 같이 에틸 셀룰로오스의 중합체 필름으로 피복시켰다.

(III). I 과 II를 혼합시키고, 여기에 윤활제를 첨가한 다음, 타정기로 압착시켜서 정제를 만들었다.

이 정제로부터 네페디핀과 메토프롤롤 양자의 시험관내 용해는 연장되었다(표 2 참조).

1% 황산도데실나트륨을 함유한 pH 6.5의 인산염 완충액중에서 네페디핀과 메토프롤롤의 시험관내 누적용해.

방법 : 미합중국 약전 용해 장치 제2호, 100rpm.

[표 2]

시간(h)에 따른 방출율(%)

시간(h) 방출율(%)	0	2	4	8	12	16	20
니페디핀	0	12	26	44	72	90	98
메토프롤롤	0	6	16	34	50	62	75

상기 실시예 1과 실시예 2는 모두 본 발명을 실시하는 양호한 방식으로 동등하게 여겨진다.

이하의 대조예는 생약학적 연구에서 사용된 상이한 제제를 기재한다. 대조예 A는 통상적인 정제를 설명한다. 대조예 B는 메토프롤롤이 디히드로피리딘에 특히 적합한 제형에 혼입된 제제를 설명하며, 대조예 C는 펠로디핀이 방출 제어형 펠렛 제제에 혼입된 제제를 설명한다.

대조예 A

펠로디핀 10mg을 함유하는 통상의 정제 및 메토프롤롤 100mg을 함유하는 통상의 정제(메토프롤롤 타르타르산염 100mg은 메토프롤롤 속산산염 95mg에 대응함).

대조예 B

	g
메토프롤롤 속산산염	95
Polyoxyl 40 수소 첨가 피마자유	25
히드록시프로필 메틸셀룰로오스	230
규산알루미늄	94

대조예 B의 조성물은 정제 당 메토프롤롤 속산산염 95mg을 함유하는 친수성 매트릭스 정제로 형성하였다. 정제는 다음과 같은 방법으로 제조하였다.

메토프롤롤을 Polyoxyl 40 수소 첨가 피마자유와 혼합시킨 다음, 담체 물질, 즉, HPMC 및 규산알루미늄과 조심스럽게 혼합시켰다. 혼합물을 에탄올을 사용하여 과립화한 후, 건조시켰다. 여기에 윤활제를 첨가하고, 타정기로 압착시켜서 정제를 만들었다.

이 정제로부터 시험관내 용해 속도를 표 3에 나타내었다.

pH 6.8의 인산염 완충액에서 메토프롤롤의 시험관내 누적용해.

방법 : 미합중국 용해 장치 제2호, 50rpm.

시간(h)에 따른 방출율(%)

[표 3]

시간(h) 방출율(%)	0	1	4	8	12	20
메토프롤롤	0	23	59	86	99	100

대조에 C

	g
펠로디핀	66
메틸셀룰로오스	13
만니톨	870
폴리비닐피롤리돈	30
미세결정형 셀룰로오스	40
에틸셀룰로오스	34
폴리에틸렌글리콜	41.8

대조에 C의 조성물은 캡슐 당 펠로디핀 10mg을 함유하는 방출 제어형 캡슐로 형성하였다. 캡슐은 다음과 같은 방법으로 제조하였다.

펠로디핀을 미분화시킨 후, 담체, 만니톨, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 및 셀룰로오스와 조심스럽게 혼합시켰다. 혼합물에 물을 첨가하여 축축하게 한 다음, 과립화하였다. 얻어진 과립을 건조시키고, 체로 쳐서 선별하고, 분획물 0.71-1.12g을 사용하였다. 분획물을 영화메틸렌과 이소프로필 알코올의 혼합물중에 용해시킨 에틸셀룰로오스와 폴리에틸렌글리콜로 피복시켰다. 피복시킨 과립을 경질 젤라틴 캡슐에 충전시켰다. 시험관 내에서 과립으로부터 펠로디핀의 방출은 실시예 1의 정제와 유사하였다.

생약학적 연구

실시예 1에 의한 방출 연장형 제제(ER)를 단일 투여량으로 12인의 건강한 피실험자에게 투여하였다. 제1도 및 제2도에서는 고정 배합 정제(ER)로서 펠로디핀과 메토프롤롤의 경우에 생긴 평균 혈장 곡선을 나타낸다. 혈장에서 얻은 2종의 약물의 농도는 연속 치료하는 동안 24시간에 걸쳐 동일한 효과를 나타내었다.

제1도 및 제2도에서는 또한 대조에 A의 통상의 정제 단일 투여량을 투여한 후, 혈장에서의 펠로디핀과 메토프롤롤의 평균 농도를, 실시예 1의 제제를 투여한 후의 평균 농도와 비교하였다. 통상이 메토프롤롤 정제를 10인의 지원자에게, 통상의 펠로디핀 정제를 12인의 지원자에게 투여하였다.

대조에 C의 펠릿을 단일 투여량으로 6인의 건강한 피실험자에게 투여하였다. 혈장 시료를 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 및 10시간 후에 취했다. 시료중 어느 것에도 펠로디핀을 검출할 수 없었다.

본 발명에 의한 제제는 시험관 내에서 2종의 펠로디핀과 메토프롤롤의 실질적으로 일정하고, 연장된 방출을 제공한다(표 1참조). 대응하는 생체내 시험 데이터는 그 제품이 혈장에서 2종의 약물이 조절되고 동일한 농도를 제공한다는 것도 나타낸다(제1도 및 2도 참조). 본 발명에 의한 제제의 잇점은 기재한 생체 내 데이터와 통상의 정제를 투여한 후의 생체 내 데이터를 비교할 경우 명백하다(제1도 및 2도 참조). 통상의 정제를 사용할 경우, 약물의 혈장 농도는 투여 24시간 후에 매우 낮아서, 결과적으로 거의 또는 전혀 효과를 기대할 수 없게 된다. 또한 본 발명에 의한 제형중의 니페디핀과 메토프롤롤의 고정된 배합은 2종의 약물의 목적하는 연장된 방출을 제공한다(제2도 참조).

대조에 b의 투여 형태로부터 메토프롤롤의 신속한 시험관내 방출로 증명된 바와 같이(표 3 참조), 본 발명의 디히드로피리딘 부분에 대해 사용된 친수성 팽윤 매트릭스중에 메토프롤롤 염을 바로 혼입시킴으로써 20시간에 걸쳐서 목적하는 방출 프로필을 성취할 수 없었다. 이와 병행하여, 가용화제를 사용하지 않고 약물을 피복비드에 혼입시킨 제품으로부터는 허용되는 디히드로피리딘 혈장 농도를 얻을 수 없었다. 건강한 피실험자에 대한 대조에 C의 생체내 연구는 혈장에서 펠로디핀의 검출 가능한 농도를 제공하지 못하였다(상기 참조).

혈장 농도의 파동을 감소시키고, 디히드로피리딘 유도체와 메토프롤롤의 1일 1회 투여를 허용하기 위해서는 2종의 약물의 연장된 방출이 요구된다. 이것은 선행 기술에 의한 방출 제어형 계의 단일 종류를 사용하여 성취할 수 없다. 그리하여, 하나의 독특하고 새로운 투약 형태에 혼입시킨 2개의 별도 종류의 방출 제어형 계를 사용한 본 발명은 2종의 약물의 양호한 흡수와 장기간의 효과 지속을 모두 제공한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

메토프롤롤은 가용성 주성분으로서 수불용성 중합체막으로 피복된 메토프롤롤의 염을 함유하는 소형 비드의 형태에 포함되고, 디히드로피리딘은 비이온계 가용화제중에 분산됨으로써, 분산된 디히드로피리딘과 메토프롤롤을 함유하는 비드가 모두 물과의 접촉시 팽윤성 겔을 형성하는 매트릭스 내에 혼입된 것을 특징으로 하는, 메토프롤롤과 디히드로피리딘류의 수난용성 칼슘 경로 차단제와의 배합

물을 함유하는 1일 1회 투여용 방출 제어형 제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 비이온계 가용화제가 폴리에톡실화 피마자유, 폴리에톡실화 수소 첨가 피마자유, 피마자유 유래 폴리에톡실화 지방산 또는 수소 첨가 피마자유 유래 폴리에톡실화 지방산으로 이루어진 군중에서 선택된 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 3

제1항에 있어서, 비이온계 가용화제가 수소 첨가 피마자유 지방산과 옥시에틸화 글리세린과의 에스테르인 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 4

제1항에 있어서, 디히드로피리딘이 펠로디핀인 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 5

제1항에 있어서, 디히드로피리딘이 니페디핀인 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 6

제1항에 있어서, 겔 형성 매트릭스가 히드록시프로필 메틸셀룰로오스를 함유하는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 7

제1항에 있어서, 메토프롤롤이 그의 숙신산염 형태인 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 8

제1항에 있어서, 디히드로피리딘의 양이 2.5mg 내지 80mg 범위이고, 메토프롤롤 숙신산염 라세미체의 양이 40mg 내지 200mg 범위인 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 9

제1항에 있어서, 메토프롤롤이 S-에난티오머의 소르브산염 형태이며, 그 양이 25mg 내지 120mg 범위인 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 10

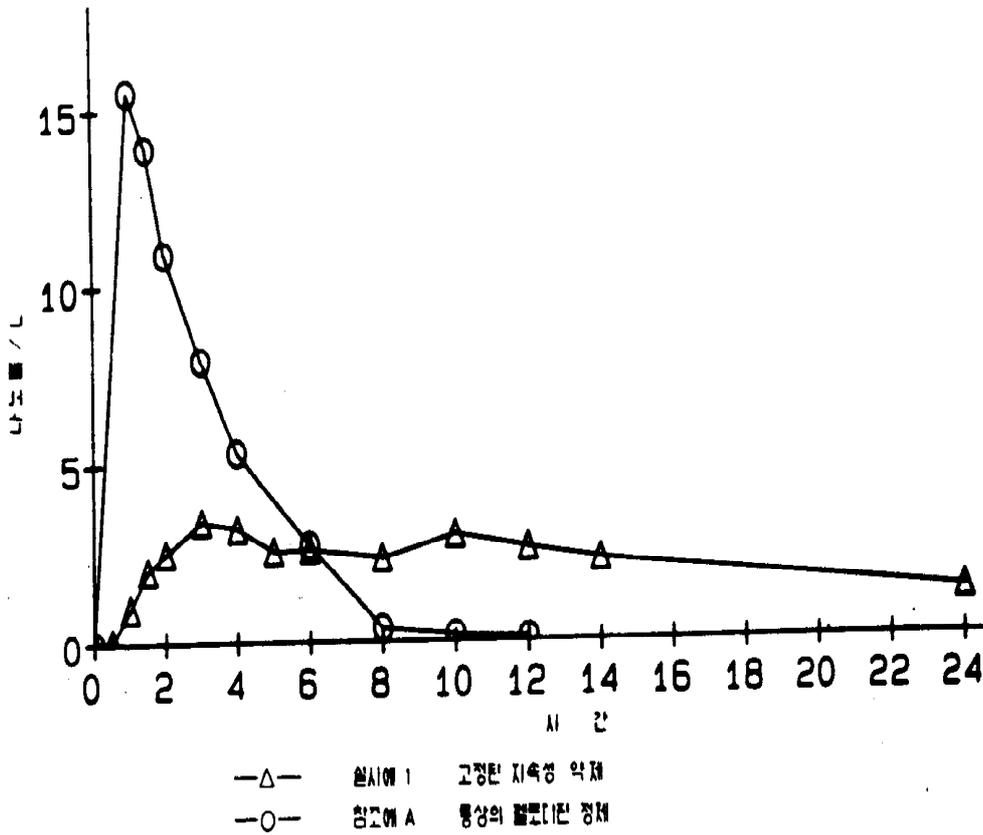
제1항에 있어서, 메토프롤롤이 메토프롤롤의 S-에난티오머의 벤조산염 또는 소르브산염 형태인 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 11

메토프롤롤을 가용성 주성분으로서 메토프롤롤의 염을 함유하는 소형 비드의 형태에 포함시키고, 이 비드를 양자 이동성 기가 없는 셀룰로오스의 유도체를 함유하는 수불용성 중합체 막으로 분무 피복시키고, 디히드로피리딘을 비이온계 가용화제중에 분산시킨 후, 상기 비드와 디히드로피리딘을 모두 물과의 접촉시 팽윤성 겔을 형성하는 매트릭스 내에 혼입시키는 것을 특징으로 하는, 메토프롤롤과 디히드로피리딘류의 수난용성 칼슘 경로 차단제와의 배합물을 함유하는 방출 제어형 제제의 제조 방법.

도면

도면1



도면2

