

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
A61K 31/55
A61K 9/50

(45) 공고일자 2000년03월02일
(11) 등록번호 10-0244010
(24) 등록일자 1999년11월19일

(21) 출원번호	10-1992-0008424	(65) 공개번호	특1992-0021150
(22) 출원일자	1992년05월19일	(43) 공개일자	1992년12월18일
(30) 우선권주장	702,567 1991년05월20일 미국(US)		
(73) 특허권자	마리온 메헬 다우 인크. 스티븐 엘. 네스비트		
(72) 발명자	미국 64114 미조리주 캔사스 시티 워드 파크웨이 9300 데니스엘.헨드릭슨 미합중국 66213 캔사스주 오버랜드 파크 페리 12005 덴씨.디미트 미합중국 64012 미조리주 벨톤 이스트 203 스트리트 5500 마크에스.윌리엄스 미합중국 64138 미조리주 캔사스 시티 이스트 89 스트리트 9204 폴에프.스컬데티 미합중국 66209 캔사스주 리우드 웨스트 130 테라스 4444 마이클제이.발테조 미합중국 64064 미조리주 리스 서미트 롱 리지 로드 1215		
(74) 대리인	주성민		

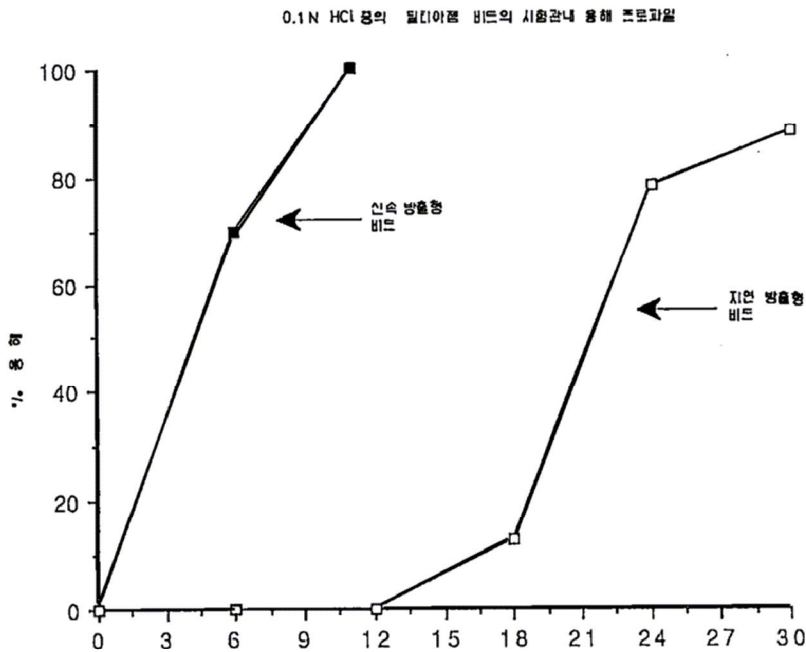
심사관 : 여호선

(54) 딜티아젬 제제

요약

본 발명은 1일 1회 투여에 적합한 딜티아젬 제제에 관한 것이다. 이 제제는 2종의 다른 용해 프로파일을 갖는 딜티아젬 비드의 혼합물을 함유한다.

대표도



명세서

[발명의 명칭]

딜티아젬 제제 [도면의 간단한 설명]

제1도는 0.1N HCl 중의 딜티아젬 비드의 시험관내 용해 프러파일을 나타내는 도면.

제2도는 딜티아젬 제제의 시험관내 용해 프로파일을 나타내는 도면.

제3도는 시간에 대한 딜티아젬 혈장 농도의 프로파일을 나타내는 도면.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 방출 조절형 딜티아젬 제제에 함유하기에 적합한 딜티아젬 비드에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 면은 1일 1회 투여의 적합한 딜티아젬 제제에 관한 것이다.

딜티아젬, (+) 시스 3-(아세틸옥시)-5-[2-(디메틸아미노)에틸]-2, 3-디히드로 -2-(4-메톡시페닐)-1, 5-벤조티아제핀-4(5H)온은 상표 Cardizem[®]로 마리온 메렐 다우(Marion Merrell Dow)에서 시판되는 칼슘 길항제이다. 이 화합물은 양기나, 부정맥증 및 고혈압 등의 심장 혈관계 질환의 치료에 사용될 수 있다.

통상적인 투여량은 120-360 mg/일이다. Cardizem[®]은 최근 미합중국에서 2종의 제형으로 상업상 구입 가능하다. 이 형태들 중의 하나는 1일 3-4회 투여되어야만 하는 신속 방출형 정제이다. 다른 것은 1일 2회 투여 처방에 적합한 서방형 정제이다. 1일 1회 (qd) 투여에 적합한 제제는 현재 미합중국에서 시판되고 있지 않다. 다양한 연구에서, 1일 1회 투여만을 요구하는 의약 처방에 따른 환자의 요구가 실제로 증가한다는 것을 나타냈다. 따라서, qd 투여에 적합한 딜티아젬 제제를 개발하는 것도 종전 기술에 대한 중요한 기여가 될 것이다.

의약의 약리 동력학은 특정한 제형이 생체내 투여 후에 만족할만한 결과를 나타낼 것인지에 대한 상당한 영향을 가질 수 있다. 경구 투여된 의약의 흡수되고, 상부 위장관의 모세관 혈관 및 정맥에 들어가고, 몸체의 일반적인 순환에 들어가기 전에 문맥에 의하여 간에 직접적으로 운반된다. 의약의 전체 흡수량은 우선 그것이 몸체를 통하여 통과하는 동안에 간에 노출된다. 의약이 간에서 빠르게 제거되는 (즉, 간에서 신속하게 대사되는) 경우에는, 이어서 흡수된 양의 실제적인 부분은 혈액으로부터 추출되고, 그것이 전신 순환에 도달하기 전에 대사된다. 이러한 현상을 제1 통과 효과라고 한다. 이러한 현상의 결과는 생체 이용률에 있어서 뚜렷한 감소를 가져온다. 특정한 경우에 있어서, 제1 통과 효과는 너무 커서 의약의 경구 투여를 비효과적으로 만든다.

딜티아젬의 약리 동력학은 광범위하게 연구되었다. 딜티아젬은 위장관으로 부터 양호하게 흡수되고, 정맥내 투여와 비교되는 경우에 40%의 절대 생체 이용률을 부여하는 광범위한 제1 통과 효과를 받게 된다. 치료적 투여량에 있어서는, 투여되는 딜티아젬의 대략 60%가 화합물이 그의 작용 부위에 도달하기 전에 대사된다. 제1 통과 효과를 받는 딜티아젬 등의 화합물은 비직접성 약리 동력학을 나타내는 것으로 간주된다. 투여량의 증가 또는 감소가 반드시 관찰되는 혈액 농도에서의 대응하는 증가 또는 감소를 일으키지는 않는다. 이것은 간의 대사 수준이 능가했는지의 여부에 좌우된다.

우르쿠하르트(Urquhart) 등의 저자는 제1 통과 효과를 받는 화합물에 대한 연장 방출형 제제를 설계하는 것을 어려울 수 있다는 것을 인식하였다. [Controlled-Release Pharmaceuticals, American Pharmaceutical Association (1979년) 참조]. 신속 방출형 정제가 효소의 포화 및 혈액 농도에 있어서의 뚜렷한 증가를 가능하게 하는 반면에, 0차 반응 속도에서 유사량의 의약을 방출하는 서방형 제제는 통상적으로 대사 능력의 포화를 생성시키지 않을 것이다. 많은 비율의 서방 투여량은 그것의 작용 부위에 도달하기 전에 대사되어, 투여 기간의 뚜렷한 일부에서 치료적 농도 이하가 되는 결과를 가져온다.

방출 조절형 제제는 특정 시간 간격에서만 뚜렷한 양의 의약을 방출하는 것으로 설계된다. 방출이 적절한 시간에 일어나는 경우에, 치료 농도는 12 또는 24 시간 등의 연장된 투여 기간에 걸쳐서 유지될 것이다. 부적합한 방출 패턴은 환자를 투여 기간의 일부에서는 독성 농도이고, 투여 기간의 다른 일부에서는 치료적 농도 이하에 있도록 하게 할 수 있다. 의약이 방출되어야만 하는 특정 시간은 각 각의 의약에 따라 뚜렷하게 다르고, 그의 독특한 약리 동력학에 좌우된다. 적절한 방출 패턴을 올바르게 예측하는데 대한 어려움은 당업자에게 공지되어 있다.

미합중국 특허 제4,894,240호에는 방출 조절형 딜티아젬 제제가 기재되어 있다. 상기 특허에서는 그것의 제형이 1일 1회 투여에 적합하다고 기술되어 있다. 제제는 딜티아젬 코어가 주성분인 수불용성 중합체와 부성분인 수용성 중합체로 이루어진 다층 필름에 의하여 둘러싸인 딜티아젬 비드로부터 제조된다. 적합한 수불용성 중합체에는 다양한 셀룰로오스 에스테르, 폴리옥사이드, 폴리아크릴레이트, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리우레탄, 및 폴리비닐 등이 포함된다. 상표 EUDRAGIT로 시판되는 아릴 수진으로 이루어진 특허된 중합체 또한 적합한 것으로 명시된다. 적합한 수용성 중합체에는 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈, 메틸 셀룰로오스 및 폴리에틸렌 글리콜 등이 포함된다. 상표명 EUDRAGIT RL로 시판되는 특허된 아크릴레이트 중합체도 또한 적합한 것으로 명시된다. 상기 특허에는 딜티아젬의 60-95%가 투여 13시간 내에 방출 조절 제형으로부터 방출되어야만 한다는 것이 명시되어 있다. 이 방출 패턴은 대략 투여 12-14시간 후에 정점 혈장 농도를 생성한다. 최초의 딜티아젬은 13시간 후에 제제로부터 방출된다. 상기 특허가 종전 기술에 중요한 기여를 한다 하더라도, 이러한 비드를 사용하여 제조된 제제는 전체 24시간의 투여 기간에 걸쳐서 딜티아젬의 최적 혈중 농도를 유지시키지 않는다. 딜티아젬의 혈중 농도는 다음의 투여량이 투여되기 전에 뚜렷하게 감소하여, 정점 및 골의 농도 사이의 뚜렷한 변차를 가져온다. 따라서, 정점 및 골의 농도 사이의 변차를 최소화 함으로써, 24시간의 투여 기간에 걸쳐서 딜티아젬의 농도를 최적화시키게 될 딜티아젬 제형을 개발하는 것은 종전 기술에 대한 중요한 기여가 될 것이다.

딜티아젬의 정점 및 골 농도 사이의 변차를 감소시킴으로써 24시간에 걸쳐서 딜티아젬의 혈중 농도를 최적화시키게 될 신규 딜티아젬 제제가 발견되었다. 이 제제는 시험관내 총계 방출형 프로파일을 나타내

는 방출 조절형 제형이다. 층계 방출형 프로파일은 뚜렷한 양의 딜티아젬이 단지 2종의 다르지만 규정된 시간 간격에서만 제제로부터 방출된다는 사실에 의하여 특성화된다. 시험관내 방출 기간 중의 제1 기간은 시험 개시 후 1-8시간이고, 제2 시험관내 방출 기간은 대략 시험 개시 후 12-21시간이다.

제제는 또한 유사한 생체내 방출형 프로파일을 나타낸다. 제제는 최초 투여후 처음의 8시간 내에 뚜렷한 양의 딜티아젬을 방출한다. 그 이후로, 뚜렷한 양의 딜티아젬의 제2 방출이 개시되는 점에서, 최소의 딜티아젬은 투여후 대략 12-16 시간 까지 방출된다. 딜티아젬의 최초 방출은 치료 농도의 딜티아젬의 최초 생성을 가능하게 하고, 제2 방출 기간은 24시간 투여 기간에 걸쳐서 딜티아젬 농도를 최적화한다.

상기한 방출 조절형 프로파일은 딜티아젬 비드의 혼합물을 함유하는 제제에 의하여 생성될 수 있다. 이 혼합물을 다른 용해 속도를 갖는 2종류의 딜티아젬 비드를 함유한다. 그 중의 한 종류는 신속 방출형 비드로서 특성화될 수 있다. 그것은 대략 6-8 시간의 투여 기간 내에서 함유하는 딜티아젬을 최대 100% 까지 방출 한다. 제2 비드는 지연 방출형 딜티아젬 비드로서 특성화될 수 있다. 실제량의 딜티아젬은 투여 후 대략 12시간 까지 이 비드로부터 방출되지 않는다. 이 비드 내의 대부분의 딜티아젬은 투여후 16-24 시간의 기간동안 방출된다. 딜티아젬 제제는 통상적으로 24-60% w/w 및 더욱 바람직하게는 약 40%의 신속 방출형 비드, 및 약 40-75% w/w 및 더욱 바람직하게는 약 60%의 지연 방출형 비드를 함유한다.

제1도는 본 발명에 의한 바람직한 제형의 신속 방출형 비드 및 지연 방출형 비드 각각의 통상적인 시험관내 용해 프로파일을 나타낸다. 표시된 바와 같이, 신속 방출형 비드 내에 포함되는 대부분의 딜티아젬은 시험 매질 중에 침지된 후 처음 6-8 시간 내에 방출된다. 뚜렷한 양의 딜티아젬의 방출은 통상적으로 시험 매질 중에 침지된 후 적어도 12 시간 까지는 지연 방출형 비드로부터 개시되지 않는다.

제2도는 신속 방출형 비드 및 지연 방출형 비드의 혼합물을 함유하는 본 발명의 제제의 통상적인 시험관내 용해 프로파일을 나타낸다. 프로파일은 딜티아젬이 시험 개시후 처음 6-8시간 동안 뚜렷한 속도로 제제로부터 방출된다는 것을 나타낸다. 이 프로파일도 또한 뚜렷한 양의 딜티아젬이 시험 개시후 대략 12-14 시간 까지 다시 제제로부터 방출되지 않는다는 것을 나타낸다. 이러한 프로파일은 층계 방출형 프로파일로서 특성화될 수 있다.

본 발명의 신속 방출형 비드는 통상적으로 0.1 N HCl에서 측정되는 경우에 다음의 시험관내 용해 프로파일을 나타낼 것이다.

[표 1]

시간	용해 (%)	바람직한 용해 (%)
3	0 - 40	0 - 20
6	30 - 100	≥50

지연 방출형 비드는 0.1 N HCl 중에서 측정되는 경우에 다음의 시험관내 용해 프로파일을 나타낼 것이다.

[표 2]

시간	용해 (%)	바람직한 용해 (%)
6	0 - 45	0 - 15
12	0 - 45	0 - 15
18	0 - 75	0 - 45
24	≥40	≥45

신속 방출형 비드 및 지연 방출형 비드의 혼합물을 함유하는 본 발명의 딜티아젬 제제는 통상적으로 0.1N HCl 중에서 다음의 용해 프로파일을 나타낼 것이다.

[표 3]

시간	용해 (%)	바람직한 용해 (%)
6	20 - 45	25 - 40
12	25 - 50	30 - 45
18	35 - 70	40 - 65
24	≥70	≥75
30	≥85	

신속 방출형 딜티아젠티 비드 및 지연 방출형 딜티아젠티 비드 모두는 2개의 부분으로 이루어진다. 제1 부분은 통상적인 부형제와 혼합되어 있는 딜티아젠티 또는 제약상 허용되는 그의 염 (딜티아젠티 혼합물)을 함유하는 중심 코어이다. 신속 방출형 딜티아젠티 비드 및 지연 방출형 딜티아젠티 비드의 중심 코어는 동일할 수 있고, 동일한 것이 바람직하다.

딜티아젠티 비드의 제2 부분은 중심 코어를 둘러싸거나 또는 거의 둘러싸는 고분자 코팅이다. 이러한 고분자 코팅은 딜티아젠티 비드에 그의 특정 방출 조절형 특성을 부여하는 역할을 한다 (즉, 그것이 지연 방출형 또는 신속 방출형 비드인지를 결정하기 위한 역할을 한다). 신속 방출형 비드 및 지연 방출형 비드의 고분자 코팅은 다른 물질로부터 제조될 수 있다. 별법으로, 이들은 동일한 물질로부터 제조될 수 있으나, 다른 양의 고분자 코팅은 목적하는 용해 프로파일을 얻기 위하여 이용된다.

상기한 바와 같이, 중심 코어는 딜티아젠티를 통상적인 부형제와 함께 함유한다. 중심 코어는 당업계에 공지된 다양한 기술에 의하여 제조될 수 있다. 통상적으로 딜티아젠티 혼합물은 통상적인 결합제와 함께 불활성 당체에 결합된다. 불활성 당체는 통상적으로 약 12-45 메쉬 및 더욱 바람직하게는 35-45 메쉬의 직경을 갖는 구형의 전분 또는 당이다. 구형의 당이 바람직하나 특정의 제약상 허용되는 불활성 당체가 사용될 수 있다.

딜티아젠티는 불활성 당체에 결합되기 전에, 통상적으로 통상적인 부형제와 혼합되어 그것의 결합이 촉진되고, 최종 제형의 성질이 개선된다. 예를 들면, 딜티아젠티는 탈크, 미세결정 셀룰로오스, 전분, 금속성 스테아레이트 또는 2가성 실리케이트 등의 항고화제와 혼합될 수 있다. 또한, 그것은 실리콘 디옥사이드 등의 활주제와 혼합되어 결합이 촉진될 수 있다. 산성화제는 최적의 pH를 유지하기 위하여 임의로 혼합물에 포함될 수 있다. 적합한 산성화제의 예에는 푸마르산, 시트르산, 말산, 애디프산, 아스코르브산, 및 숙신산 등이 포함된다. 딜티아젠티와 혼합될 수 있는 다른 물질에는 당업계에 공지된 희석제, 항균제, 및 향산화제가 포함된다. 딜티아젠티 혼합물은 당업계에 공지된 표준 건조 혼합 기술을 사용하여 제조될 수 있다.

이러한 부형제의 양 뿐만 아니라 사용되는 딜티아젠티의 양은 광범위하게 변화될 수 있다. 통상적으로, 혼합물을 딜티아젠티 혼합물의 전체 중량을 기준으로 다음의 조성으로 함유될 수 있다 (w/w%): (표 IV-VII 중의 수 범위는 본 발명을 더욱 상세히 예시하기 위하여 나타난 것이나, 어떤 방식으로든지 본 발명의 범위를 제한하는 것으로는 해석되지 않아야 한다).

[표 4]

성 분	함유량 (w/w%)	바람직한 양 (w/w%)
딜티아젠티	10 - 90	60 - 70
항고화제	10 - 50	15 - 20
활주제	0.1 - 1	0.5
산성화제	0 - 40	15 - 20

딜티아젠티 혼합물을 불활성 코어에 고정시키기 위하여 사용되는 결합제는 중요하지는 않다. 공지된 결합제 중 어느 것도 사용될 수 있다. 통상적으로 사용되는 결합제는 윤활제 및 코팅제 혼합물일 것이다. 적합한 윤활제의 예에는, 백색 왁스, 파마자유, 팔미트산, 스테아르산, 광유 및 폴리에틸렌 글리콜 등이

포함된다. 적합한 코팅제의 예에는 에틸 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 및 중합된 아크릴레이트 등이 포함된다. 다른 통상적인 제약 부형제는 당업계에 공지된 결합제 내에 혼입될 수 있다. 결합제는 통상적으로 균일한 혼합물이 생성될 때까지, 다양한 성분들을 이소프로필 알코올 등의 제약상 허용되는 용매 내에 혼합시킴으로써 생성된다.

유효제, 코팅제 뿐만 아니라 결합제의 제조에 사용되는 용매의 양은 광범위하게 변화될 수 있다. 통상적으로 결합제는 결합제의 전체 중량을 기준으로 다음의 조성을 가질 것이다(w/w%) :

[표 5]

성 분	함유량 (w/w%)	바람직한 양 (w/w%)
유효제	0 - 15	0.25 - 5
코팅제	1 - 30	1 - 15
용 매	55 - 99	80 - 95

중심 코어를 제조하는데 사용되는 딜티아젠 혼합물 및 결합제의 양은 광범위하게 변화될 수 있다. 통상적으로 중심 코어는 적절한 건조 후에, 중심 코어의 전체 중량을 기준으로 다음의 조성을 가질 것이다(w/w%) :

[표 6]

성 분	함유량 (w/w%)	바람직한 양 (w/w%)
딜티아젠 혼합물	50 - 95	80 - 90
결합제	1 - 10	3 - 7
불활성 코어	3 - 30	10 - 15

이어서, 중심 코어는 분말 딜티아젠 혼합물을 고상 당체에 결합시키기 위하여 결합제를 사용함으로써 생성된다. 이것은 제약상 비드를 생성하기 위하여 당업계에 공지된 방법에 의하여 이루어질 수 있다. 적합한 방법에는 통상적인 코팅 팬, 자동 코팅 기계 또는 회전 제립기의 사용이 포함된다.

별법으로, 중심 코어는 딜티아젠 혼합물을 상기한 미세결정 셀룰로오스 및 결합제 등의 희석제/결합제와 혼합시킴으로써 제조될 수 있다. 이 혼합물은 딜티아젠 과립이 생성될 때 까지 습윤 과립화된다. 이어서, 이러한 과립은 건조되고, 상기한 중심 코어와 동일한 방법으로 고분자 코팅을 사용하여 피복될 수 있다. 사용되는 미세결정 셀룰로오스의 양은 광범위하게 변화될 수 있으나, 건조 과립으로 5 - 50 w/w% 가 될 것이다. 딜티아젠 혼합물 및 결합제는 과립의 제조에 통상적으로 사용되는 통상적인 양으로 존재할 것이다. 중심 코어는 또한 당업계에 공지된 딜티아젠 혼합물의 압착 또는 압출 구형화에 의하여 제조될 수 있다.

딜티아젠 비드의 제2 성분은 고분자 코팅이다. 상기한 바와 같이, 고분자 코팅은 딜티아젠 비드에 그의 특정 방출형 특성을 부여하는 역할을 한다(즉, 그것이 신속 방출형 또는 지연 방출형 비드인지를 결정하는 역할을 한다). 고분자 물질의 조성 뿐만 아니라 사용되는 물질의 양은 특정 딜티아젠 비드가 목적하는 용해 특성을 나타내는지에 영향을 미칠 것이다.

지연 방출형 비드를 제조하기 위하여 사용되는 고분자 코팅의 조성물 뿐만 아니라 이러한 고분자 코팅의 양은 상기한 용해율을 얻는 핵심 부분이다. 고분자 코팅은 중합된 아크릴레이트 또는 아크릴산 및 메타크릴산의 공중합체 또는 한편의 단량체의 에스테르(이후, 중합된 아크릴레이트라 함)로부터 제조될 수 있다. 지연 방출형 펠렛의 고분자 코팅은 또한 폴리디메틸실록산 및 폴리디에틸 실록산 등의 당업계에 공지된 오르가노실록산 경구 코팅 물질 중의 하나로부터 제조될 수 있다.

중합된 아크릴레이트 뿐만 아니라 아크릴산 및 메타크릴산의 공중합체 또는 한편의 단량체의 에스테르는 당업자에게 공지되어 있고, 많은 상업적 공급원으로부터 구입 가능하다. 이러한 공중합체의 예에는 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(에틸 메타크릴레이트), 폴리(부틸 메타크릴레이트), 폴리(이소부틸 메타크릴레이트), 및 폴리(페닐 메타크릴레이트) 등이 포함된다. 고분자 코팅 내에 포함되는 중합된 아크릴레이트의 양은 변화할 수 있다. 통상적으로 고분자 코팅은 건조된 딜티아젠 비드의 고분자 코팅의 전체 중량을 기준으로 10 내지 75 w/w%, 더욱 바람직하게는 약 55-65 w/w%의 중합된 아크릴레이트를 함유할 것이다. 유사한 양의 오르가노실록산 경구 코팅 물질이 사용될 수 있다.

바람직한 중합된 아크릴레이트는 특정 에스테르 성분이 트리(알킬)암모늄기로 더욱 치환되는, 아크릴산

저급 알킬 에스테르 및 메타크릴산 저급 알킬 에스테르의 수불용성/약간 수투과성 공중합체인 것들이다. 트리(알킬)암모늄기는 통상적으로 존재하는 중성 에스테르의 양과 비교하여 약 1:30 내지 1:50의 범위에 존재한다. 이러한 1개의 바람직한 공중합체는 중성 단량체와 비교하여 트리메틸암모늄에틸 메타크릴레이트를 약 1:40의 범위로 함유하는 에틸 아크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체이다. 이러한 공중합체는 상표 Eudragit RS로 롬 파르마 게엠베하(Rohm Pharma GmbH)로부터 상업상 구입 가능하다.

특정한 에스테르 성분이 트리(알킬)암모늄기로 더욱 치환되는 아크릴산 저급 알킬 에스테르 및 메타크릴산 저급 알킬 에스테르의 수불용성/수자유 투과성 공중합체의 소량을 고분자 코팅 내에 포함시키는 것이 또한 바람직하다. 트리(알킬)암모늄기는 사용되는 메타크릴 및 아크릴 단량체의 양과 비교하여 약 1:20의 범위로 존재한다. 이러한 바람직한 공중합체 중의 하나는 중성 단량체와 비교하여 약 1:20의 범위에 있는 트리메틸암모늄에틸 메타크릴레이트를 함유하는 에틸 아크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체이다. 이 공중합체는 또한 등록상표 Eudragit RL로 롬 파르마 게엠베하로부터 상업상 구입 가능하다. 이 수불용성/수자유 투과 성 메타크릴 공중합체의 이용은 임의적이다. 사용되는 경우에, 수불용성/약간 수투과성이 있는 아크릴레이트와 수불용성/자유 투과성 아크릴레이트의 비율은 100:0 내지 70:30 및 더욱 바람직하게는 약 95:5일 것이다.

고분자 코팅은 충분한 양의 적합한 가소제를 임의로 함유할 수 있다. 이러한 가소제의 예에는 아세틸 트리 에틸 사이트레이트, 디부틸 프탈레이트, 트리부틸 사이트레이트, 트리에틸 사이트레이트, 아세틸 트리부틸 사이트레이트, 프로필렌 글리콜, 트리아세틴, 폴리에틸렌 글리콜 및 디에틸 프탈레이트가 있다. 바람직한 가소제는 트리부틸 사이트레이트 및 아세틸 트리부틸 사이트레이트이다. 사용되는 가소제의 양은 변화할 수 있으나, 건조 딜티아젯 비드의 고분자 코팅의 전체 중량을 기준으로 0 내지 40 w/w%, 및 더욱 바람직하게는 약 5 - 15 w/w%의 양으로 존재할 것이다.

중합된 아크릴레이트 및 임의의 가소제를 함유하는 것에 첨가하여, 고분자 코팅은 건조 딜티아젯 비드의 고분자 코팅의 전체 중량을 기준으로 0 - 2 w/w%의 범위로 시메티콘 등의 항발포제를 포함하는 통상적인 부형제를 함유할 수 있다. 또한, 건조 딜티아젯 비드의 고분자 코팅의 전체 중량을 기준으로, 0 - 70 w/w%, 및 더욱 바람직하게는 약 25 - 35 w/w%의 범위로 탈크 등의 항점착제를 함유할 수도 있다. 고분자 코팅은 또한 당업계에서 공지된 다른 제약 부형제를 함유할 수도 있다.

충분량의 고분자 코팅은 그것에 목적하는 자연 방출형 특성을 부여하기 위하여 실제로 중심코어를 둘러싸는데 사용되어야만 한다. 정확한 양의 고분자 코팅은 중심코어의 조성물 및 그것이 생성되는 방법에 따라 변화할 수 있다. 예를 들면, 요구되는 고분자 코팅의 양에 영향을 미칠 수 있는 인자에는 중심 코어의 크기, 중심 코어를 생산하는데 사용되는 불활성 담체의 크기, 중심 코어가 압착 또는 과립화를 경유하여 생성되는가의 여부, 결합제의 조성 및 사용되는 결합제의 양이 포함된다. 요구되는 정확한 양은 자연 방출형 비드에 대하여 상기한 용해 프로파일을 사용하는 당업자에 의하여 계산될 수 있다. 통상적으로 적절한 건조 후에, 자연 방출형 딜티아젯 비드의 전체 중량을 기준으로 하더라도, 고분자 코팅은 약 15 - 50 w/w% 및 더욱 바람직하게는 20-30 w/w% 및 가장 바람직하게는 약 25 w/w%의 양으로 존재할 것이다. 중심 코어는 비드 중량의 나머지(즉, 50 - 80 w/w%)에 기여할 것이다.

신속 방출형 펠렛의 고분자 코팅은 제약업계에서 통상적으로 사용되는 다양한 코팅 물질로부터 제조될 수 있다. 코팅은, 예를 들면 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 프로피오네이트, 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리비닐 아세테이트 및 폴리비닐 클로라이드 등의 다양한 수불용성 중합체로부터 제조될 수 있다. 적은 비율의 수불용성 중합체는 또한 고분자 코팅에 포함될 수도 있다. 이러한 중합체의 예에는 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리비닐 피롤리돈 등이 포함된다. 이러한 코팅에는 또한 가소제, 항발포제 및 항점착제 등의 통상적인 부형제가 포함될 수도 있다. 신속 방출형 펠렛의 목적하는 방출 특성을 부여하기 위하여 요구되는 고분자 코팅의 양은 광범위하게 다양할 수 있고, 선택된 그들의 특정 중합체 또는 혼합물에 따라 좌우될 것이다. 이 양은 상기 명세서 중에 교시된 용해 프로파일을 사용하는 당업자에 의하여 용이하게 결정될 수 있다.

신속 방출형 펠렛의 고분자 코팅은 또한 자연된 방출 펠렛에 대하여 상기한바와 같은 중합체 아크릴레이트 또는 오르가노실록산으로부터 제조될 수 있다. 신속 방출형 펠렛의 고분자 코팅은 또한 중성 단량체와 비교하여 약 1:40의 범위로 트리메틸암모늄에틸 메타크릴레이트를 함유하는 에틸 아크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체로부터 제조되는 것이 바람직하다. 또한, 트리메틸암모늄에틸 메타크릴레이트를 중성 단량체와 비교하여 약 1:20의 범위로 함유하는 에틸 아크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체의 소량을 포함하는 것이 바람직하다. 이러한 코팅은 또한 바람직하게는 항점착제 및 항발포제 뿐만 아니라 자연 방출형 펠렛에 대하여 상기한 가소제 중 하나를 포함한다. 고분자 코팅 물질을 제조하는 데 사용되는 중합된 아크릴레이트, 가소제, 항점착제 및 항발포제의 특정량은 자연 방출형 비드에 대하여 상기한 범위 내에 포함될 것이다. 신속 방출형 펠렛에 적용되는 이러한 고분자 코팅의 양은 적절한 건조후에, 고분자 코팅이 딜티아젯 비드의 전체 중량의 10-15 w/w%, 및 바람직하게는 약 12-13 w/w%가 되도록 하는 양일 것이다. 중심 코어는 딜티아젯 비드의 다른 85-90 w/w%에 기여할 것이다.

신속 방출형 또는 자연 방출형 비드 중 하나의 고분자 코팅은 당업계에 공지된 방법 및 기술을 사용하여 중심 코어에 적용될 수 있다. 통상적으로, 고분자 코팅의 현탁액, 에멀전 또는 용액은 당업계에 공지된 바와 같이 제조된다. 코팅 과정에서 요구되는 유체화된 고분자 코팅의 양은 건조 딜티아젯 비드 내에서 요구되는 고분자 코팅의 양에 따라 용이하게 계산될 수 있다. 유체 고분자 코팅은 당업계에 공지된 다양한 코팅 기술에 의하여 중심 코어에 적용될 수 있다. 적합한 코팅 장치의 예에는 유체 베드 코터 및 팬 코터가 포함된다. 고분자 코팅이 중심 코어에 적용된 후에, 딜티아젯 비드는 비드가 상기한 목적하는 용해 프로파일을 나타낼 때까지 건조된다. 건조된 후에, 적절한 비율의 신속 방출형 비드 및 자연 방출형 비드는 최종 제형 내에 포함되기 위하여 함께 혼합된다. 신속 방출형 비드와 자연 방출형 비드의 특정 비율은 다양할 수 있으나, 통상적으로 상기한 지침 내에 적용될 것이다.

혼합된 딜티아젯 비드는 당업계에 공지된 많은 제형에 의하여 투여될 수 있다. 예를 들면, 이들은 연질

또는 경질 젤라틴 캡슐 내에 충전될 수 있다. 혼합된 비드는 미세결정 셀룰로오스 등의 결합제와 혼합될 수 있고, 정제로서 타정될 수 있다. 별법으로, 이 비드들은 투여전 즉시 액체 내에 충전될 수 있고, 현탁액제로서 투여될 수 있다. 이러한 다양한 제형을 생산하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다.

각각의 제형에 들어있는 딜티아젠티 비드의 양은 광범위하게 변화할 수 있다. 그러나, 통상적으로 비드의 양은 90-540 mg, 및 더욱 바람직하게는 120-360 mg의 딜티아젠티를 함유하는 최종 제형을 생산하는데 사용될 것이다. 신속 방출형 및 지연 방출형 비드를 함유하는 최종 제형은 1일 1회 투여에 적합하다. 그것은 당업계에 공지된 바와 같이 양기나, 고혈압 및 부정맥 등의 다양한 심장 혈관성 질환에 사용될 수 있다. 본 발명의 딜티아젠티 제제는 당업계에 공지된 다른 종류의 항고혈압, 항부정맥 또는 항양기나 약제를 함유할 수 있다. 이러한 약제들의 예에는 히드로클로로티제스 및 푸로세미드 등의 이뇨제, 캅토프릴 및 에날프릴 등의 ACE 억제제, 및 프로프라놀롤 등의 B-차단제 등이 포함된다.

본 출원에서는 다음과 같이 사용된다.

a) 시험관내 용해 프로파일에 대한 명세서 또는 청구 범위 중의 내용은 방출된 딜티아젠티의 전체량이 100 rpm에서의 타입 2 패들 어셈블리, 37 °C의 온도 및 0.1N HCl 시험 용액을 사용하고, 정확하게 측정하기 위한 충분한량의 딜티아젠티 비드를 사용함으로써, 미국 약전(U.S. Pharmacopeia) XXII에서 측정한 바와 같이 측정 되는 용해 시험에 관한 것으로 해석되어야만 한다.

b) 딜티아젠티 비드 및 딜티아젠티 펠렛이란 용어는 교환 가능성이 있도록 사용되고, 실제로 방출 제어 물질에 의하여 둘러싸여 있는 중심 코어를 함유하는 딜티아젠티에 관한 것을 말한다.

c) 고분자 코팅 및 고분자 코팅 물질이란 용어는 교환 가능성이 있도록 사용되고, 중심 코어를 둘러싸고 있는 방출 제어 물질에 관한 것을 말한다.

다음의 실시예는 본 발명을 더욱 예시하기 위하여 제공되나, 어떤 방식으로든지 본 발명을 제한하는 것으로는 해석되지 않아야만 한다.

[실시예 I]

다음의 실시예는 본 발명에 의하여 포함되는 1종의 제제를 나타낸다. 표 VII은 실시예 I 및 II에서 제조되는 제형의 조성물을 나타낸다.

[표 7]

품목	mg/캡슐
딜티아젠티 HCl	180.0*
푸마르산, NF	45.00
탈크, USP	45.00
실리콘 디옥사이드, NF	1.355
구형의 당	38.75
백색 왁스, NF**	4.310
에틸셀룰로오스, NF**	8.598
피마자유, USP**	2.840
스테아르산, NF**	1.420
Eudragit RS 30 D 고상물	55.13
Eudragit RL 30 D 고상물	2.823
아세틸 트리부틸 사이트레이트	11.39
탈크, USP	28.23
시메티콘 에멀전제, USP	0.100
전체	424.5

[제조 방법]

I. 중심 코어의 제조

A) 딜티아젠티 혼합물의 제조

약 2264 L (80 입방 فوت)의 혼합물에 딜티아젠크 HCl 188 kg, 푸마르산 94.0kg, 탈크 94kg 및 실리콘 디 옥사이드 2.8kg을 충전시키고, 딜티아젠크, HCl 188 kg을 추가로 충전시켰다. 혼합물을 15분 동안 건조 혼합시킨 후에, 약 0.033 cm(0.013인치) 스크린을 통하여 제분하였다.

B) 결합제의 제조

약 1135.5 L (300 gallon) 탱크에, 이소프로필 알코올 (99%) 652 kg을 첨가하였다. 알코올을 연속적으로 진탕시키고, 55℃로 가온하였다. 에틸셀룰로오스 24.2kg, 피마자유 8kg, 스테아르산 4kg 및 용융 백색 왁스 12.2kg을 진탕시키면서 알코올에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃로 냉각시켰다.

c) 고상 담체에 대한 딜티아젠크 혼합물의 결합

딜티아젠크 혼합물을 다음의 연속적인 코팅 기술 (중심 코어를 생산 하는 기술)을 사용하여 불활성 담체에 결합시켰다. 코팅 팬을 상기와 같이 즉시 생성된 딜티아젠크 혼합물 80kg, 상기와 같이 즉시 생성된 결합제 72.6kg 및 35-45 메시의 구형의 당 80kg으로 채웠다. 코팅을 개시하고, 결합제의 공급이 고갈될 때까지 계속하였다. 이어서, 생성되는 중심 코어 (단계 1)를 코팅 팬 중에서 건조시키고, 요구되는 바와 같이 스크린하였다. 이러한 단계1의 중심 코어 82kg을 딜티아젠크 혼합물 80kg 및 결합제 72.6kg을 추가하여 함께 코팅 팬 중에 넣었다. 코팅을 개시하고, 결합제의 공급이 고갈될 때까지 계속하였다. 생성되는 중심 코어 (단계 2)를 코팅 팬 중에서 건조시키고, 요구되는 바와 같이 스크린하였다. 이러한 단계 2의 중심 코어 82kg을 딜티아젠크 혼합물 80kg 및 결합제 72.6kg을 추가하여 함께 코팅 팬 중에 넣었다. 코팅을 개시하고, 결합제의 공급이 고갈되는 때까지 계속하였다. 결과로 생성되는 중심 코어(단계 3)를 팬 중에서 건조시키고, 요구되는 바와 같이 스크린하였다.

II 고분자 코팅의 제조

스테인레스강 탱크를 정제수 371 kg, 및 탈크 40kg으로 충전시키고, 혼합하여 탈크 현탁액을 제조하였다. 제2의 강철제 탱크를 Eudragit RS 300(아크릴레이트 중합체) 259.5 kg 및 시메티콘 에멀전 USP 0.14 kg으로 충전시켰다. 혼합물을 천천히 교반시켰다. 교반을 유지시키는 동안에, Eudragit RL 300(아크릴레이트 중합체) 13.3 kg 및 아세틸 트리부틸 사이트레이트 16.1 kg을 제2 탱크에 첨가시켰다. 이어서 상기 생성된 탈크 현탁액을 제2 탱크에 첨가시키고 60분 동안 교반시켰다.

III 신속 방출형 비드의 제조

부르스터(Wurster) 코터를 상기한 단계 3 중심 코어 175 kg 및 상기한 고분자 코팅 144.45 kg으로 충전시켰다. 코팅 과정을 고분자 코팅이 고갈되는 때 까지 계속하였다. 이어서, 생성되는 딜티아젠크 비드를 탈크 4.2 kg과 함께 혼합시키고 100 rpm에서 타입 2 패들 어셈블리를 사용하여 미국 약전(U.S. Pharmacopeia) XXII의 방법에 의하여 측정하는 경우에, 50 ℃에서 144시간 이상 또는 비드가 0.1 N HCl 중의 다음의 용해 프로파일을 나타낼때 까지 오븐 중에서 건조시켰다.

시간	용해 (%)
3	0-15
6	60-90

IV 지연 방출형 비드의 제조

부르스터 코터를 상기한 단계 3 중심 코어 145 kg 및 상기한 고분자 코팅 285.95 kg으로 충전시켰다. 코팅 과정을 고분자 코팅의 공급이 고갈되는 때 까지 계속하였다. 이어서, 생성되는 딜티아젠크 비드를 탈크 4.2 kg과 혼합시키고, 100rpm에서 타입 2 패들 어셈블리를 사용하여 미국 약전(U.S. Pharmacopeia) XXII 방법에 의하여 측정하는 경우에, 50 ℃에서 168시간 이상 또는 비드가 0.1 N HCl 중의 다음의 용해 프로파일을 나타낼때 까지 오븐 중에서 건조시켰다.

시간	용해 (%)
6	0-5
12	0-10
18	0-35
24	50-90

V 딜티아젠크 투여형의 제조

신속 방출형 딜티아젠크 비드 208.2 kg 및 지연 방출형 딜티아젠크 비드 363 kg을 혼합기 중에 넣고, 151분 동안 혼합시켰다. 이어서, 딜티아젠크 비드를 캡슐 충전기를 사용하여 캡슐화시켜서 딜티아젠크 180 mg을 함유하는 최종 투여형을 생성시켰다.

VI 시험관내 용해 특성

신속 방출형 비드, 지연 방출형 비드 및 혼합된 딜티아젠크 비드를 함유하는 e딜티아젠크 캡슐의 시험관내

용해 프로파일은 0.1 N HCl 중의 37 °C 100 rpm에서 타입 2 패들 어셈블리를 사용하여, 미국 약전(U.S. Pharmacopeia) XXII의 방법에 의하여 결정하였다. 방출되는 딜티아젠크의 양을 HP-다이오드(Diode) 선을 사용하여 측정하였다.

시간	혼합 제형	신속 방출형 비드	지연 방출형 비드
3	2.0	3.1	1.2
6	25.7	79.4	1.4
9	29.2	92.2	1.5
12	30.3	94.5	2.0
15	32.3	95.8	4.2
18	44.9	96.8	21.7
21	68.3	97.6	55.7
24	82.9	98.4	76.2
30	91.3	99.7	87.0

[실시예 II]

이 실시예는 본 발명의 제형의 제조 방법을 나타낸다. 최종 제형은 상기 표 VII에서와 같은 동일한 조성을 갖는다.

I. 중심 코어의 제조

A) 딜티아젠크 혼합물의 제조

약 226 4L (80 입방 فوت)의 혼합물에 딜티아젠크 HCl 188.0 kg, 푸마르산 NF 94.0 kg, 탈크 94.0 kg 및 실리콘 디옥사이드 2.8 kg을 충전시키고, 딜티아젠크 HCl 188 kg을 추가로 충전시켰다. 혼합물을 15분 동안 건조 혼합시킨 후에, 충분한 미세한 입자 크기, 평균 약 75 마이크론으로 만드는 통상적인 제분기를 사용하여 약 0.033 cm (0.013 인치) 스크린을 통하여 제분하였다.

B) 결합제의 제조

약 1135.5 L (300 갤런) 탱크에, 이소프로필 알코올 (99 %) 652.0 kg을 첨가 하였다. 알코올을 연속적으로 진탕시키고, 55 °C로 가온하였다. 에틸셀룰로오스 24.2 kg, 피마자유 8.0 kg, 스테아르산 4.0 kg 및 용융 백색 왁스 12.2 kg을 진탕시키면서 알코올에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 25 °C로 냉각시켰다.

C) 고상 담체에 대한 딜티아젠크 혼합물의 결합

딜티아젠크 혼합물을 다음의 연속적인 코팅 기술(중심 코어를 생산하는 기술)을 사용하여 불활성 담체에 결합시켰다. 코팅 팬을 35-45 메쉬 구형의 당 80.0 kg으로 채우고, 회전을 개시시켰다. 구형의 당을 상기와 같이 즉시 생성된 결합제를 사용하여, 상기와 같이 즉시 생성된 딜티아젠크 혼합물에 도포되기에 충분한 접착성이 있을때 까지 분무시켰다. 딜티아젠크 혼합물 80.0 kg에 대략 73 kg의 결합제를 동시에 가하였다. 비드 베드 온도를 분말 혼합물 및 결합제를 가하는 동안에, 16-20 °C, 바람직하게는 17-18 °C의 범위에서 유지하였다. 코팅을 딜티아젠크 혼합물의 공급이 고갈될 때까지 계속하였다. 이어서 결과적으로 생성되는 중심 코어 (단계 1)를 코팅 팬에서 건조시키고, 적합한 크기의 스크린을 통하여 스크린시켜서 크기가 과다한 물질과 미달인 물질을 제거하였다. 이러한 단계 1 중심 코어 82.0 kg을 코팅 팬 중에 넣고, 회전을 개시시켰다. 단계 1중심 코어를 상기와 같이 즉시 생성된 결합제를 사용하여, 상기와 같이 즉시 생성된 추가의 딜티아젠크 혼합물에 도포되기에 충분한 접착성이 있을때 까지 분무시켰다. 추가의 딜티아젠크 혼합물 80.0 kg에 대략 73 kg의 결합제를 동시에 가하였다. 비드 베드 온도는 16-20 °C, 바람직하게는 17-18 °C의 범위에서 분말 혼합물 및 결합제를 적용시키는 동안에 유지하였다. 코팅을 딜티아젠크 혼합물의 공급이 고갈될 때까지 계속하였다. 이어서, 결과로 생성되는 중심 코어(단계 2)를 코팅 팬 중에서 건조시키고, 적합한 크기의 스크린을 통하여 스크린시켜서 크기가 과다한 물질 및 미달인 물질을 제거하였다. 이러한 단계 2 중심 코어 82.0 kg을 코팅 팬 중에 넣고, 회전을 개시시켰다. 단계 2 중심 코어를 상기와 같이 즉시 생성된 결합제를 사용하여, 상기와 같이 즉시 생성된 추가의 딜티아젠크 혼합물에 도포되기에 충분한 접착성이 있을때 까지 분무시켰다. 딜티아젠크 혼합물 80.0 kg에 대략 73 kg의 결합제를 동시에 가하였다. 비드 베드 온도를 16-20 °C, 바람직하게는 17-18 °C에서 분말 혼합물 및 결합제를 적용하는 동안에 유지하였다. 코팅을 딜티아젠크 혼합물의 공급이 고갈될 때까지 계속하였다. 이어서, 생성되는 중심 코어(단계 3)를 코팅 팬 중에서 건조시키고, 적합한 크기의 스크린을 통하여 스크린시켜서, 크기가 과다한 물질 및 미달인 물질을 제거하였다.

II 고분자 코팅의 제조

스테인레스강 탱크를 정제수 371.0 kg, 및 탈크 40.0 kg으로 충전시키고, 혼합하여 탈크 현탁액을 제조하였다. 제2의 강철제 탱크를 Eudragit RS 300(아크릴 레이트 중합체) 259.5 kg 및 시메티콘 에멀전 USP 0.14 kg으로 충전시켰다. 혼합물을 천천히 교반시켰다. 교반을 유지시키는 동안에, Eudragit RL 300(아

크릴레이트 중합체) 13.3 kg 및 아세틸 트리부틸 사이트레이트 16.1 kg을 제2 탱크에 첨가시켰다. 이어서, 상기 생성된 탈크 현탁액을 제2 탱크에 첨가시키고 60분 동안 교반시켰다.

III 신속 방출형 비드의 제조

부르스터 코터를 상기한 단계 3 중심 코어 175 kg으로 채우고, 상기한 고분자 코팅 대략 145 kg으로 코팅시켰다. 코팅 과정을 고분자 코팅이 고갈되는 때까지 계속하였다. 딜티아젠펙 비드를 생성 온도 20-35 °C, 바람직하게는 26-30 °C에서 유지시키면서 코팅시켰다. 생성되는 딜티아젠펙 비드를 탈크 4.25 kg와 혼합시키고 100 rpm에서 타입 2 패들 어셈블리를 사용하여 미국 약전(U.S.Pharmacopeia) XXII의 방법에 의하여 측정하는 경우에, 50 °C에서 144시간 이상 또는 비드가 0.1 N HCl 중에서 다음의 용해 프로파일을 나타낼때 까지 오븐 중에서 건조시켰다.

시간	용해 (%)
3	0-15
6	60-90

IV 지연 방출형 비드의 제조

부르스터 코터를 상기한 단계 3 중심 코어 145 kg 및 상기한 고분자 코팅 대략 286 kg으로 충전시켰다. 코팅 과정을 고분자 코팅의 공급이 고갈되는 때 까지 계속하였다. 딜티아젠펙 비드를 생성 온도 20-35 °C, 바람직하게는 26-30 °C에서 유지시키면서 코팅시켰다. 이어서, 생성되는 딜티아젠펙 비드를 탈크 4.2 kg와 혼합시키고, 100 rpm에서 타입 2 패들 어셈블리를 사용하여 미국 약전(U.S.Pharmacopeia) XXII 방법에 의하여 측정하는 경우에, 50 °C에서 168시간 이상 또는 비드가 0.1 N HCl 중의 다음의 용해 프로파일을 나타낼때 까지 오븐 중에서 건조시켰다.

시간	용해 (%)
6	0-5
12	0-10
18	0-35
24	50-90

V 딜티아젠펙 투여형의 제조

신속 방출형 딜티아젠펙 비드 202.8 kg 및 지연 방출형 딜티아젠펙 비드 363.4 kg을 혼합기 중에 넣고, 15분 동안 혼합시켰다. 이어서, 딜티아젠펙 비드를 캡슐 충전기를 사용하여 캡슐화시켜서 딜티아젠펙 180 mg을 함유하는 최종 투여형을 생성시켰다.

VI 시험관내 용해 특성

신속 방출형 비드, 지연 방출형 비드 및 혼합된 딜티아젠펙 비드를 함유하는 딜티아젠펙 캡슐의 시험관내 용해 프로파일은 0.1 N HCl 중의 37 °C에서 100 rpm에서 타입 2 패들 어셈블리를 사용하여, 미국 약전(U.S. Pharmacopeia) XXII의 방법에 의하여 결정하였다. 방출되는 딜티아젠펙의 양의 HP-다이오드선을

사용하여 측정하였다.

시간	신속 방출형 비드	지연 방출형 비드	혼합 제형
3	1.3	0.0	0.3
6	70.1	0.9	23.8
9	93.1	2.4	32.6
12	96.6	3.9	34.6
15	98.2	6.0	36.8
18	99.4	17.4	43.8
21	100.4	52.5	66.9
24	101.1	79.6	87.0
30	102.1	92.1	

[실시에 3- 약리 동력학 연구]

I 딜티아젠펜 투여형의 제조

신속 방출형 비드 및 지연 방출형 비드를 혼합하여 실시예 2의 방법과 유사한 방식으로 제조한 캡슐 내에 충전시켰다. 캡슐을 충전된 캡슐이 딜티아젠펜 120 mg을 함유하도록 하는 양의 비드로 충전시켰다. 충전물의 중량을 비드 혼합물의 의약 효력을 기준으로 하여 결정하였다.

혼합된 딜티아젠펜을 함유하는 딜티아젠펜 캡슐의 시험관내 용해 프로파일 0.1 N HCl 중의 37 °C 100 rpm에서 타입 2 패들 어셈블리를 사용하여 미국 약전(U.S.Pharmacopeia) XXII의 방법에 의하여 결정하였다. 방출되는 딜티아젠펜의 양을 HP-다이오드 선을 사용하여 측정하였다. 시간의 경과에 대한 딜티아젠펜 방출의 비율을 표 VIII에 기재하였다.

[표 8]

시간	혼합 제제의 캡슐 (120 mg)
3	7.4 %
6	36.2 %
9	43.2 %
12	45.4 %
15	48.1 %
18	58.4 %
24	92.4 %

II 약리 동력성 생체 이용률 연구

사람 환자에게 시험하는 경우에, 1일 1회 캡슐 제제로부터 딜티아젠펜의 상대적 생체 이용률을 결정하기 위하여 상기한 딜티아젠펜 캡슐을 사용하여 연구를 수행하였다. 이 연구는 임의의 4방식 교차 연구 설계에 참여했던 19 내지 45살의 건강 한 남자 자원자 24명에 대하여 이루어졌다. 딜티아젠펜을 서방형 제제 7회 투여를 위하여 120mg 캡슐로서 투여하였고, 경구용 용액제(120mg)를 21회 투여를 위하여 1일 3회 40 mg 투여하는 대조로서 사용하였다.

혈액(혈장) 시료를 처음 투여 직전에 수거하였다. 추가적 시료를 다음과 같이 다중 경구 투여후에 얻었다.

40 mg 경구 용액제 대조의 경우 제16회 투여 직전, 제19회 투여 직전 및 제19회 투여 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6 및 8시간후 및 제 20회 투여 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6 및 8시간후 및 제21회 투여 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0, 12.0 및 14.0 시간후 추가적 시료를 얻었다.

딜티아젬 및 대사물의 혈장 농도를 HPLC 분석에 의하여 결정하였다. 모델-독립성 약리 동역학 데이터 분석을 생성되는 혈장 딜티아젬 농도-시간 데이터에 관하여 수행하였다. 제19, 20 및 21회 투여에 따른 경구 용액제를 위한 혈장 농도 시간 데이터를 표 2에 기재하고, 제6회 투여후 상기한 캡슐 제형의 1일 1회에 대한 혈장 시간 농도 데이터를 표 3에 기재하였다. 기재된 데이터는 22명 환자의 평균이다. 제1도는 치료 제7일에 24시간 동안 1일 1회의 상기한 경구 용액제 및 1일 1회의 캡슐 제제에 대한 딜티아젬 혈장 농도-시간 프로파일의 플롯이다.

[표 9a]

시 간 제19회 투여	평균 혈장 농도 경구 용액제(ng. ml)
0 시간	20.1
0.5 시간	50.1
1 시간	71.3
1.5 시간	71.7
2 시간	67.1
4 시간	42.7
6 시간	36.1
8 시간	19.3
제20회 투여:	
0.5 시간	27.1
1 시간	44.6
1.5 시간	49.5
2 시간	52.0
4 시간	41.7
6 시간	26.6
8 시간	19.1

[표 9b]

시 간 제21회 투여	평균 혈장 농도 경구 용액제(ng. ml)
0.5 시간	29.2
1 시간	49.3
1.5 시간	50.6
2 시간	50.6
4 시간	35.5
6 시간	26.5
8 시간	19.6
10 시간	16.5
12 시간	12.6
14 시간	9.4

[표 10a]

시 간 제7회 투여	평균 혈장 농도 1일 1회용 제제(ng/ml) (본 발명의 제제)
0 시간	26.6
2 시간	24.9
4 시간	29.6
6 시간	56.8
8 시간	50.2
10 시간	43.4

[표 10b]

시 간 제7회 투여	평균 혈장 농도 1일 1회용 제제(ng/ml) (본 발명의 제제)
12 시간	39.1
14 시간	40.4
16 시간	39.1
18 시간	33.4
20 시간	27.5
22 시간	24.2
24 시간	22.4
26 시간	20.1
28 시간	17.7
30 시간	15.2

다음의 약리 동역학 파라미터들에 대한 평균값은 혈장 농도 시간 프로파일로부터 결정하였다 : AUC-곡선 하의 영역, C_{max} - 최대 혈장 농도, C_{min} - 최소 혈장 농도, 비율 - C_{max} 대 C_{min}의 비율, T_{max}- 최대 농도에 대한 시간 및 F-경구 용액제 대조에 비교되는 상대적 생체 이용률, 상기한 경구 용액제 및 1일 1회용 딜티아젬 캡슐에 대한 평균값은 표 XI에 기재하였다.

[표 11]

약리 동역학 파라미터	경구 용액제	1일 1회용 캡슐제
AUC	910.3 ng/ml x 시간	849.1 ng/ml x 시간
C _{max}	78.6 ng/ml	54.5 ng/ml
C _{min}	19.8 ng/ml	24.7 ng/ml
비율	4.7	2.9
T _{max}	1.3시간	7.3
F	1.0	0.93

상기한 바와 같은 신속 방출형 비드 및 지연 방출형 비드의 혼합물을 함유하는 본 발명의 제제는 허용되는 상대적 생체 이용률, 허용되는 최소 농도 및 최대 및 최소 농도의 허용되는 비율을 기준으로 한 1일 1회용 제제인 것으로 고려된다. 1일 1회로 주어진 이러한 제형의 상대적 생체 이용률은 1일 3회로 투여되는 40 mg과 비교하는 경우에 93.3%이었다. 평균 고정 상태(steady-state)의 골값은 대조 용액제에 대한 19.8 ng/ml과 비교하여 qd 제제에 대하여는 24.7 ng/ml이었다. qd 제제에 대한 평균 C_{max}/C_{min} 비율은 양호한 서방형 프로파일을 나타내면서, 대조 처리에 대한 4.7과 비교하여 2.90이었다. 1일 1회용 본 특허의 제제에 대한 평균 최대 혈장 농도는 대조 용액제에 대한 78.6 ng/ml에 비교하여 54.5 ng/ml이었다.

골 값은 연구의 제6, 7 및 8일에 대한 평균 골 농도인 것이 상기 표에서 나타난다. 비율(C_{max}/C_{min})은 개별적인 환자들 내에서 결정되고, F는 설계 중의 짝을 이룬 환자를 기준으로 한다. 제3도는 표 IX 및 X에 포함된 데이터를 그래프 상에서 나타낸다.

(57) 청구의 범위**청구항 1**

A) 충분량의 신속 방출형 딜티아젠티 비드 및 B) 충분량의 지연 방출형 딜티아젠티 비드의 배합물을 포함하는 1일 1회 경구 투여에 적합한 딜티아젠티 제제로서,

상기 A) 충분량의 신속 방출형 딜티아젠티 비드는

1) 임의로 제약상 허용되는 부형제와 배합되는 유효량의 딜티아젠티 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유하는 딜티아젠티 코어 및

2) 실제로 상기 딜티아젠티 코어를 둘러싸는 충분량의 적합한 제1 고분자 코팅물을 더 포함하여, 상기 딜티아젠티 비드가 미국 약전(U.S. Pharmacopeia) XXII에 따라 37 °C 및 100 rpm에서 타입 2 용해 장치(패들)에서 측정되는 경우 시험관내 용해 프로파일이

a) 전체 딜티아젠티의 0 내지 40 %가 상기 장치에서 측정 3시간 후 방출되고,

b) 전체 딜티아젠티의 30 내지 100 %가 상기 장치에서 측정 6시간 후 방출되는 것을 나타내고,

상기 B) 충분량의 지연 방출형 딜티아젠티 비드가

1) 임의로 제약상 허용되는 부형제와 배합되는 유효량의 딜티아젠티 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유하는 중심 코어 및

2) 실제로 상기 딜티아젠티 코어를 둘러싸는 충분량의 적합한 제2 고분자 코팅물을 더 포함하여, 상기 딜티아젠티 비드가 미국 약전(U.S. Pharmacopeia) XXII에 따라 0.1 N HCl 중에서 37 °C 및 100rpm에서 타입 2 용해 장치(패들)에서 측정되는 경우 시험관내 용해 프로파일이

a) 전체 딜티아젠티의 0 내지 45 %가 상기 장치에서 측정 12시간 후 방출되고,

b) 전체 딜티아젠티의 0 내지 75 %가 상기 장치에서 측정 18시간 후 방출되며,

c) 전체 딜티아젠티의 40 % 이상이 상기 장치에서 측정 24시간 후 방출되는 것을 나타내고,

상기 배합물이 미국 약전(U.S. Pharmacopeia) XXII에 따라 0.1 N HCl 중에서 100 rpm에서 타입 2 용해 장치(패들)에서 측정되는 경우 시험관내 용해 패턴이

a) 전체 딜티아젠티의 20 내지 45 %가 상기 장치에서 측정 6시간 후 방출되고,

b) 전체 딜티아젠티의 25 내지 50 %가 상기 장치에서 측정 12시간 후 방출되며,

c) 전체 딜티아젠티의 35 내지 70 %가 상기 장치에서 측정 18시간 후 방출되고,

d) 전체 딜티아젠티의 70 % 이상이 상기 장치에서 측정 24시간 후 방출되며,

e) 전체 딜티아젠티의 85 % 이상이 상기 장치에서 측정 30시간 후 방출되는 것을 나타내는 딜티아젠티 제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 지연 방출형 딜티아젠티 비드가

a) 전체 딜티아젠티의 0-15%가 상기 장치 중에서 측정 12시간 후에 방출되고,

b) 전체 딜티아젠티의 0-45%가 상기 장치 중에서 측정 18시간 후에 방출되고,

c) 전체 딜티아젠티의 45% 이상이 상기 장치 중에서 측정 24시간 후에 방출되는, 시험관내 용해 패턴을 나타내는 것을 특징으로 하는 딜티아젠티 제제.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 고분자 코팅이 건조 딜티아젠티 비드의 고분자 코팅의 전체 중량을 기준으로 10-75 w/w%의 중합된 아크릴레이트를 함유하는 것을 특징으로 하는 딜티아젠티 제제.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 고분자 코팅이 건조 딜티아젠티 비드의 전체 중량의 15-50 w/w%로 이루어진 것을 특징으로 하는 딜티아젠티 제제.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 중합된 아크릴레이트가 중성 단량체와 비교하여 약 1:40의 범위로 트리메틸암모늄 에틸 메타크릴레이트를 함유하는 에틸 아크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체인 것을 특징으로 하는 딜티아젠티 제제.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 고분자 코팅이 건조 딜티아젠티 비드의 중합체 코팅의 전체 중량을 기준으로 5-15 w/w%의 범위로 가소제를 함유하는 것을 특징으로 하는 딜티아젠티 제제.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 가소제가 트리부틸 사이트레이트 또는 아세틸 트리부틸 사이트레이트인 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 고분자 코팅이 건조 딜티아젠티 비드의 전체 중량의 약 25 w/w%로 이루어진 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 고분자 코팅이

- a) 중성 단량체에 비교하여 약 1:40의 범위로 트리메틸암모늄에틸 메타크릴레이트를 함유하는 에틸 아크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 및
- b) 중성 단량체에 비교하여 약 1:20의 범위로 트리메틸암모늄에틸 메타크릴레이트를 함유하는 에틸 아크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 함유하고,

상기 공중합체 b)에 대한 공중합체 a)의 비율이 95:5인 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 지연 방출형 비드가 0.1 N HCl중에서

- a) 전체 딜티아젠티의 0-5%가 상기 장치 중에서 측정 6시간 후에 방출되고,
- b) 전체 딜티아젠티의 0-10%가 상기 장치 중에서 측정 12시간 후에 방출되고,
- c) 전체 딜티아젠티의 0-35%가 상기 장치 중에서 측정 18시간 후에 방출되고,
- d) 전체 딜티아젠티의 50-90%가 상기 장치 중에서 측정 24시간 후에 방출되는, 시험관내 용해 프로파일을 나타내는 것을 특징으로 하는 딜티아젠티 제제.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 신속 방출형 딜티아젠티 비드가

- a) 전체 딜티아젠티의 0-20%가 상기 장치 중에서 측정 3시간 후에 방출되고,
- b) 전체 딜티아젠티의 50% 이상이 상기 장치 중에서 측정 6시간 후에 방출되는 용해율을 나타내는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 신속 방출형 비드의 고분자 코팅이

- a) 중성 단량체와 비교하여 약 1:40의 범위로 트리메틸암모늄에틸 메타크릴레이트를 함유하는 에틸 아크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 및
- b) 중성 단량체와 비교하여 약 1:20의 범위로 트리메틸암모늄에틸 메타크릴레이트를 함유하는 에틸 아크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 함유하고,

공중합체 b)에 대한 공중합체 a)의 비율이 95:5인 것을 특징으로 하는 딜티아젠티 제제.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 신속 방출형 비드의 상기 고분자 코팅이 건조 딜티아젠티비드의 전체 중량의 10-15 w/w%로 이루어진 것을 특징으로 하는 딜티아젠티 제제.

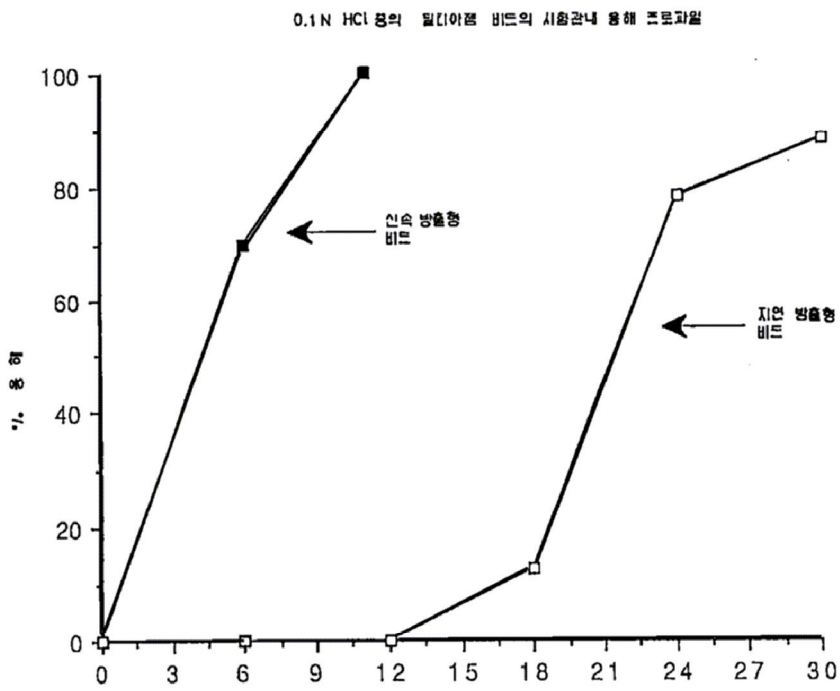
청구항 14

제1항에 있어서 상기 제제가

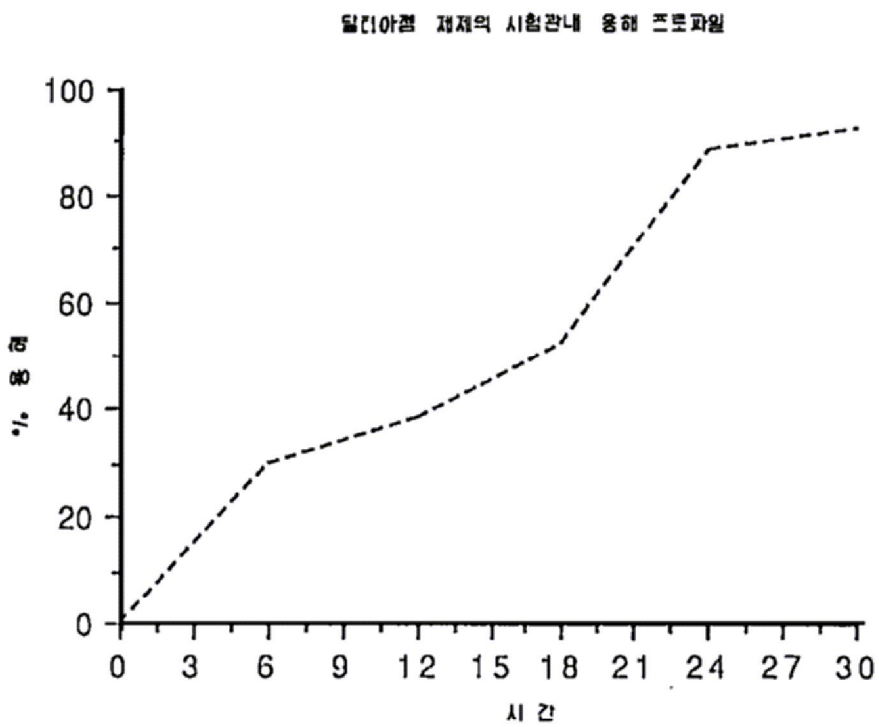
- a) 전체 딜티아젠티의 25-40%가 상기 장치 중에서 측정 6시간 후에 방출되고,
- b) 전체 딜티아젠티의 30-45%가 상기 장치 중에서 측정 12시간 후에 방출되고,
- c) 전체 딜티아젠티의 40-65%가 상기 장치 중에서 측정 18시간 후에 방출되고,
- d) 전체 딜티아젠티의 75% 이상이 상기 장치 중에서 측정 24시간 후에 방출되는, 시험관내 용해프로파일을 나타내는 것을 특징으로 하는 딜티아젠티 제제.

도면

도면1



도면2



도면3

