(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
A61K 9/22
A61K 31/425
A61K 31/55

(11) 공개번호 10-2005-0053677
(43) 공개일자 2005년06월08일

(21) 출원번호 10-2005-7004787
(22) 출원일자 2005년03월19일
번역문 제출일자 2005년03월19일
(86) 국제출원번호 PCT/US2003/029292
국제출원출원일자 2003년09월19일
(87) 국제공개번호 WO 2004/026241
국제공개일자 2004년04월01일

(30) 우선권주장 60/412,180 2002년09월20일 미국(US)
60/412,181 2002년09월20일 미국(US)

(71) 출원인 안드렉스 랩스 엘엘씨
미합중국 플로리다주 33314, 데이비, 오렌지 드라이브 4955

(72) 발명자 코시트프라파 운차리
미국 플로리다주 33314, 데이비, 39티에이치 #205, 에스.더블유 6936
난기아 아비나시
미국 플로리다주 33327, 웨스턴, 워터사이드 서클 1052
카디널 존
미국 플로리다주 33327, 타마락, 엔더블유 77스트리트 8604
골드파브 로버트 아이
미국 플로리다주 333160, 골든 비치, 골든 비치 드라이브 230

(74) 대리인 김영철
홍승규
임평섭
정현영

심사청구 : 없음

(54) 비구아나이드와 티아졸리디네디온 유도체를 함유한 약제학적 투여형태

명세서

기술분야

본 발명은 티아졸리디네디온(thiazolidinedione) 유도체와 결합되어 항고혈당제(antihyperglycemic drug)를 포함하는 약제학적 투여형태에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 비구아나이드(biguanide), 예를 들면, 메트폴민(metformin)이나 부폴민(buformin), 약제학적으로 타당한 염의 형태, 예를 들어, 미국 특허 번호 3,957,853과 4,080,472에 설명된 염산 메트폴민이나 메트폴민 염들을 포함하는 경구용 투여형태에 관한 것이다. 상기한 염들은, 참조문헌인 미국 특허 번호 4,687,777에 설명된 것처럼, 티아졸리디네디온 유도체와 조합하여 결합된다.

배경기술

많은 기술들이 약물의 치료 혈청 농도를 유지하고 환자 순응도의 부재로 인한 약용량의 손실효과를 최소화하기 위하여 제어 확장-방출 약제학적 투여형태를 공급하는데 사용되어 왔다.

예를 들어 확장 방출형 정제들은 반투과성막으로 둘러싸인 삼투 활성이 있는 약 중심부(core)를 가지고 있다고 기술되어 왔다. 이 정제들의 기능은 위액이나 내장 유액같은 수성 성분들이 코팅된 막을 통과하여 그 활성 성분을 용해할 수 있도록 하는 것인데, 결과적으로 얻어지는 약물 용액은 코팅된 막에 있는 통로를 통해 방출될 수 있다. 선택적으로, 만약, 통과하는 액체에서 활성 성분이 불용성이라면, 그 활성 성분은 하이드로겔과 같은 팽창 시약을 사용하여 통로를 통과할 수 있도록 밀어 넣어질 수 있다. 이들 삼투 정제 시스템들의 몇 가지 대표적 예들은 미국특허번호 3,845,770; 3,916,899;

4,034,758; 4,077,407 그리고 4,783,337에서 찾을 수 있다. 미국 특허 번호 3,952,741은 반투막의 내부에서 막의 약한 부분이 터지거나 파열될 정도의 충분한 압력이 주어진 후에만 반투막에 의해 둘러싸인 중심부로부터 활성 성분이 방출되는 삼투 장치를 가르친다.

상기 언급된 특허들에서 설명된 기본적인 삼투 장치는 활성 성분의 방출을 더욱 잘 제어할 수 있도록 노력하는 과정 중에서 다듬어져 왔다. 예들 들어, 미국특허번호 4,777,049 그리고 4,851,229는 중심부를 둘러싸고 있는 반투과성 벽을 포함하는 삼투성 투여형태를 설명하고 있다. 그 중심부는 활성 성분과 조절 시약을 포함하고 있는데, 여기서 조절 시약은 그 활성 성분이 파동성을 보이는 방법으로 반투과성 막의 통로를 통해 방출될 수 있도록 해준다. 더욱 세밀한 과정들은 활성 중심부를 둘러싸고 있는 반투과성 막에 대한 변경들을 포함하고 있는데, 예를 들어, 미국 특허 번호 5,178,867, 4,587,117 그리고 4,522,625처럼 막을 구성하고 있는 구성 성분들의 비율에 변화를 주거나 미국 특허 번호 5,650,170 그리고 4,892,739처럼 활성 중심부를 둘러싸고 있는 코팅층의 숫자를 증가시켜 보는 것이다.

염산 메트폴민같은 항고혈당약을 사용하기 위한 제어 또는 서방형(sustained) 방출 투여형태는 투여형태로부터의 약 방출을 제어하기 위해서 팽창시키거나 겔화시키는 시약의 사용에 국한되어 왔었다. 이 제한된 연구는 WO 96/08243 가 가리키는 것과 브리스톨-마이어스 스퀴브 제약회사(Bristol-Myers Squibb Co.)에서 상업적으로 판매할 수 있는 제어 방출 투여형태 염산 메트폴민의 상품인 글루코파지 엑스알(GLUCOPHAGE^{TM}XR)의 생산의 실례에 의해 표본화 되었다.

티아졸리디네디온 유도체들은 미국 특허 번호 4,687,777에 설명되어 있다. 또한, 이들 화합물의 약물 병용 치료에서 치료학적 가치는 미국특허번호 5,859,037; 5,952,356; 5,965,584; 6,150,384 그리고 6,172,090에 설명되어 있다. 그러나, 이 특허들 중 어떤 것도 본 발명의 이점을 가지는 투여형태를 설명하고 있지는 않다.

항고혈당약과 티아졸리디네디온 유도체들의 결합물을 포함하는 약제학적 투여형태는 기술분야에서 제안되어 왔다. 예를 들어 EPO 0 749 751(여기에서 참조 문헌으로 합체된)는 인슐린 감수성 증가제(insulin sensitivity enhancer)를 포함한 약제학적 조합물을 가르치는데, 다른 당뇨약과 결합된 티아졸리디네디온 복합제가 있다. 특히 EPO 0 749751는 선호되는 인슐린 감수성 증가제가 피오글리타존(pioglitazone)임을 알려준다. 피오글리타존은 메트폴민, 펜폴민이나 부폴민 같은 다른 당뇨약과 결합될 수 있고, 더욱이 이들 약들은 맛을 은폐시키거나 서방형 방출을 가능하게 하는 기존의 부형제와 상호 병용(섞거나 코팅시켜서)될 수 있다. 항고혈당 약물과 티아졸리디네디온 유도체의 결합의 또 다른 예는 (여기에서 참조 문헌으로 합체된) 미국 특허 번호 6,011,049에 있다. 이 특허는 피오글리타존이나 트로리타존 그리고 메트폴민을 함유하여 삼투 폼프 장치나 피부 패치처럼 서서히 방출되도록 하는 단독의 약제학적 조합을 가리킨다. 또 다른 항고혈당약과 티아졸리디네디온 유도체의 결합물은, 여기에서 참조 문헌으로 포함된, 미국특허번호 6,524,621; 6,475,521; 6,451,342 그리고 6,153,632와 PCT 특허출원 WO 01/3594 그리고 WO 01/3594에서도 발견될 수 있다.

또한, 이 기술분야에서도 알려진 WO 99/47125와 그리고 미국특허번호 6,099,862는 항고혈당약이나 저혈당약을 함유하는 순간 방출 코팅법으로 코팅된 메트폴민 삼투 정제를 개시하고 있다.

선행된 기술들이 항고혈당 화합물과 티아졸리디네디온 유도체 둘 다 함유한 약제학적 제법을 가르치고 있지만 본 발명은 앞으로 설명되겠지만 선행하는 기술보다 더 많은 이점을 제공해 줄 것이다.

본 발명의 목적은 제어 또는 서방형 방출 송달을 가능하도록 제조되어 1차 활성 약물을 함유하는 투여형태를 공급하는 것이다. 바람직하게는, 그 1차 활성 약물은 항고혈당 화합물이다. 본 발명은, 더욱 바람직하게는, 티아졸리디네디온 유도체인 2차 활성 약물을 공급한다. 여기서 기술된 신규한 투여형태는 1차와 2차 활성 약물들의 송달을 가능하게 하며 어떤 약물의 약물학적 효능도도 음식물에 의해 감소되지 않게 한다.

본 발명의 다른 목적은 상기 설명된 항고혈당 화합물의 제어 또는 서방형 방출 제법처럼 1차 활성 약물의 송달을 가능케 하는 투여형태를 제공하는 것이다. 상기 제어 또는 서방형 방출 기전은 티아졸리디네디온 유도체를 함유하고 순간 방출법에 의해 2차 활성 약물의 송달과 결합시키면서 팽창된 중합체에 의해서 조절될 수 없다.

본 발명의 또 다른 목적은 상기 설명된 항고혈당 화합물의 제어 또는 서방형 방출 제법처럼 1차 활성 약물의 송달을 가능케 하는 투여형태를 제공하는 것인데 8시간에서 24시간 간격 이상으로 그런 치료를 요하는 동물이나 사람에게 상기 항고혈당 약물을 연속적이고 파동을 보이지 않는 치료 농도로 공급할 수 있도록 티아졸리디네디온 유도체를 함유하고 순간 방출법에 의해 2차 활성 약물의 송달과 결합시킨다.

본 발명의 또 다른 목적은 항고혈당 화합물의 제어 또는 서방형 방출 제법처럼 1차 활성 약물의 송달을 가능케 하는 투여형태를 제공하는 것인데 티아졸리디네디온 유도체를 함유하고 순간 방출법에 의해 2차 활성 약물의 송달과 결합시킨다. 투약후 약 8시간 - 12시간 항고혈당 화합물의 최고 혈중 농도와 투약 후 1시간 - 4시간 후 티아졸리디네디온 유도체의 최고 혈중 농도를 얻는다.

본 발명의 또 다른 목적은 단지 균질한 삼투의 중심부만 있는 제어 또는 서방형 방출 투여형태 약제학적 중심부를 가진 정제같은 1차 활성 약물을 함유하는 투여형태를 제공하는 것이다. 삼투의 중심부 성분은 보통 정제 압축 기술을 이용해 만들 수 있다.

본 발명의 또 다른 목적은 항고혈당 화합물의 제어 또는 서방형 방출 투여형태 제법처럼 1차 활성 약물의 송달을 가능케 하는 투여형태를 제공하는 것인데 티아졸리디네디온 유도체를 함유하는 순간 방출법에 의해 2차 활성 약물의 송달과 결합되어 이루어진다. 투약후 약 8 - 12시간 항고혈당 화합물의 최고 혈중 농도와 투약후 1 - 4시간후 티아졸리디네디온 유도체의 최고 혈중 농도를 얻는다.

본 발명은 1차 활성 약물이 - 특히 항고혈당 약물- 2차 활성 약물, 특히 티아졸리디네디온 유도체와 결합되어 있는 상태로 함유된 약제학적 투여형태에 관한 것이다. 특히 본 발명은 메트폴민이나 부폴민같은 비구아나이드, 염산 메트폴민이나 메트폴민 염들 같은 약제학적으로 타당한 염들을 티아졸리디네디온 유도체를 함유하는 2차 활성 약물과 결합시킨 상태의 경구 투여 투여형태에 관한 것이다.

상기한 목적들은 1차와 2차 활성 약물을 함유하는 투여형태에 의하여 충족되는데, 1차 활성 약물은 제어 방출 중심부, 특히 겔화 중합체나 팽창시키는 중합체를 포함 또는 포함하지 않는 삼투성 정제로 제조된다. 2차 활성 약물은 제어 방출 중심부의 부분이 될 수도 있고, 선택적으로 2차 활성 성분의 순간 방출을 일으키는 방법으로 제어 방출 중심부와 결합될 수도 있다. 예를 들어, 2차 활성 성분은 반투과성 막으로 섞여 들어가 중심부에 적용될 수도 있고 2차 활성 성분이 코팅되거나 또는 코팅되지 않은 제어 방출 중심부에 적용될 수도 있다.

일실시예에서, 티아졸리디네디온 유도체일 수도 있는 2차 활성 약물은 투여형태에서 순간방출 제법으로서 제공되는 반면, 항고혈당 성분은 투여형태에서 제어방출 제법으로서 제공된다. 그 제법의 순간 방출부분은, 바람직하게는, 1-12 시간 투여후 최고 혈장 농도(Tmax)를 나타내어야 하고, 티아졸리디네디온 유도체는 1-4시간 후 최고 혈장 농도를 나타내어야 한다. 반면, 그 제법의 제어 방출부분은 항고혈당 성분 투여후 8-12시간 사이에 최고 혈장 농도를 나타낼 수 있다.

바람직하게는, 본 발명에 따른 투여형태는 하루에 한번 적용될 수 있고, 바람직하게는 식사와 함께 또는 식사 후에 투여될 수 있다. 그리고, 가장 바람직하게는, 저녁 식사와 함께 또는 저녁 식사 후에 투여되는 것이 좋다. 대상 투여형태는 투약후 8-12 사이에 얻어지는 항고혈당 약물의 최고 혈장 농도(Tmax)를 하루종일 측정한 치료농도를 제공해 줄 수 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 항고혈당 약물을 함유하는 1차 활성 약물을 함유하는 약제학적 제법이나 투여형태에 관한 것으로서, 디아졸리디네디온 유도체를 함유하는 2차 활성 약물과 결합된 것이다. 바람직하게는, 항고혈당 약물은 메트폴민이나 부폴민같은 비구아나이드거나 또는 약제학적으로 타당성있는 염의 형태이다.

항고혈당 약물은 정제 중심부로부터 제어방출방법으로 전달되며, 바람직하게는, 삼투성 정제 중심부로부터 겔화 중합체나 팽윤 중합체를 갖거나 갖지 않고서 전달될 수 있다. 그 정제 중심부는 항고혈당 약물과 적어도 한 가지의 약제학적으로 타당한 부형제를 포함하고 있어야 한다. 본 발명의 일실시예에서 정제 중심부는 항고혈당 약물, 결합시약 그리고 흡수 증강제를 포함하고 있다. 그리고, 정제 중심부는 바람직하게는 정제주위에 반투과성 막을 형성하기 위하여 중합체성 코팅제로 코팅이 되고, 반투과성 막의 각 면에 뚫려 있는 하나의 통로를 만들기 위해서 구멍(orifice)이 뚫어진다. 2차 활성약물은 디아졸리디네디온 유도체를 함유하며, 바람직하게는, 정제중심부의 막에 적용이 되며, 상기에서 언급된 디아졸리디네디온 유도체의 순간 방출 또는 제어방출을 제공한다.

본 발명의 명세서에서 사용된 항고혈당이란 용어는 비인슐린 의존성 당뇨병을 제어하거나 관리하는데 유용한 약물들을 지칭한다. 항고혈당 약물은 메트폴민, 펜폴민 또는 부폴민 또는 그 유사류같은 비구아나이드계를 포함하며, 그리고 약제학적으로 허용 가능한 염류들, 아이소머들 또는 그 유도체들도 포함한다.

본 발명의 명세서에서 사용된 디아졸리디네디온 유도체라는 용어는 비인슐린 의존성 당뇨병을 제어하거나 관리하는데 유용한 약물들을 지칭한다. 이것들은 트로글리타존(troglitazone), 로지글리타존(rosiglitazone), 피오글리타존(pioglitazone), 시글리타존(ciglitazone) 또는 그 유사류, 그리고 약제학적으로 허용 가능한 염류들, 아이소머들(isomers) 또는 그 유도체들을 포함하는데, 그것들에 한정되지는 않는다.

결합시약(binding)이라는 용어는 폴리비닐 피롤리돈(polyvinyl pyrrolidone), 하이드록시프로필 셀룰로오즈(hydroxypropyl cellulose), 하이드록시에틸 셀룰로오즈(hydroxyethyl cellulose), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈(hydroxypropyl methylcellulose), 에틸셀룰로오즈(ethylcellulose), 폴리메타크릴레이트(polymethacrylate), 폴리비닐알콜(polyvinylalcohol), 왁스류 그리고 그의 유사류와 같은 종래의 알려진 약제학적으로 타당한 결합제를 지칭한다.

앞에서 언급된 결합시약들의 혼합물들 또한 사용될 수 있다. 바람직한 결합시약들은 폴리비닐 피롤리돈과 같은 수용성 물질들이며, 그 평균중량은 분자량이 25,000 내지 3,000,000에 이른다. 그 결합시약은 중심부의 총중량의 거의 0에서 40%까지를 구성하며, 바람직하게는, 그 중심부의 총중량의 약 3% 내지 15%이다. 일실시예에서, 중심부에서의 결합시약의 사용은 선택적이다.

바람직한 실시예에서, 그 중심부는 선택적으로 흡수 증강제를 함유할 수도 있다. 흡수 증강제는 이 기술분야에서 널리 알려진 흡수 증강제의 어떤 형태도 가능하며, 지방산, 계면 활성제, 착염화 시약(chelating agent), 담즙(bile salt) 또는 그 혼합물들이다. 바람직한 흡수 증강제의 몇 가지 예로는 카프리산(capric acid), 올레익산(oleic acid) 그리고 올레익산의 모노글리세라이드류(monoglycerides), 소디움 라우릴 썰페이트(sodium lauryl sulfate), 소디움 타우로콜레이트(sodium taurocholate) 그리고 폴리솔베이트(polysorbate) 80과 같은 계면 활성제류, 시트릭산(citric acid), 피틱산(phytic acid), 에틸렌디아민 테트라아세틱 산(ethylenediamine tetraacetic acid: EDTA) 그리고 에틸렌 글리콜-비스(β-아미노에틸 에테르)-N,N,N,N-테트라아세틱 산(EGTA)와 같은 착염화 시약들이 있다. 그 중심부는 그 중심부의 총무게에 근거한 흡수 증강제가 약 0-20%를 함유할 수 있으며, 가장 바람직하게는, 그 중심부의 총무게에 약 2-10%를 함유할 수 있다.

본 발명의 일실시예에서, 본 발명의 중심부는, 겔화 중합체 또는 팽윤 중합체를 사용하지 않은 상태로, 바람직하게는 결합시약과 함께 항고혈당 약물을 과립화하고, 정제에 윤활제나 흡수 증강제를 첨가하여 과립을 압축시킴으로써 형성되는 것이다. 그 중심부는, 또한, 그 중심부의 성분들을 건조 과립화하고 압연을 통하여 그 중심부 성분들을 통과시킨 후 정제에 윤활제를 첨가하여 과립을 압축함으로써 만들어질 수도 있다. 정제화를 시키기 위하여 직접적인 압축방법 또한 사용될 수 있다. 일반적으로 알려진 또 다른 과립화 과정들이 기술분야에서 소개되어 있다. 추가적으로, 윤활제, 색소 또한 염색물질과 같은 다른 부형제들도 본 발명의 제조공정에서 또한 사용될 수 있다.

겔화 중합체 또는 팽윤 중합체라는 용어는 물이 있는 곳이나 생물학적 유액에서 겔화되고 팽윤되고 또는 확장되는 중합체들을 지칭한다. 겔화 중합체 또는 팽윤 중합체의 대표적인 예들은 (다우 케미컬사에서 상업적으로 판매되는 METHOCEL®와 같은) 고분자량 하이드록시프로필 메틸셀룰로이드 그리고 (POLYOX WSR 301, WSR 303 또는 WSR COAGULANT와 같은) 고분자량 폴리에틸렌 산화물류가 있다. 또 다른 겔화 중합체 또는 팽윤 중합체들은 (여기에서 참조 문헌으로 포함된) 미국 특허번호 4,552,625에 기술되어 있다. 여기에서 기술된 것처럼 만들어진 그 중심부는 막으로 코팅될 수 있는데, 바람직하게는, 반투과성 중합체적 코팅에 의한 것이다. 그 반투과성 막은 물이나 수성 생물학적 유액들과 같은 외부 유액들의 이동에 대하여 투과성이 있고, 중심부에서 항고혈당 약물의 이동에 대하여는 불투과성이다. 반투과성 막을 형성하는데 유용한 물질들은 에틸셀룰로오즈, 셀룰로오즈 에스테르류, 셀룰로오즈 디에스테르류, 셀룰로오즈 트리에스테르류, 셀룰로오즈 에테르류, 셀룰로오즈 에스테르에테르, 셀룰로오즈 아실레이트, 셀룰로오즈 디아실레이트, 셀룰로오즈 트리아실레이트, 셀룰로오즈 아세테이트, 셀룰로오즈 디아세테이트, 셀룰로오즈 트리아세테이트, 셀룰로오즈 아세테이트 프로피오네이트 그리고 셀룰로오즈 아세테이트 부티레이트이다. 다른 적절한 중합체들은 (여기에서 참조로서 포함된) 미국 특허번호 3,845,770; 3,916,899; 4,008,719 및 4,612,008에 기술되어 있다. 가장 바람직한 반투과성 막의 물질은 셀룰로오즈 아세테이트로서 아세틸기의 함량이 39.3-40.3%이고, 이스트만 파인케이칼사(Eastman Fine Chemicals)에서 상업적으로 판매되고 있다.

또 다른 실시예에서, 반투과성 막은 상기에서 기술된 중합체들중 하나와 유량 증강 시약을 포함할 수 있다. 그 유량 증강 시약은 중심부로 흡수되는 유액의 부피를 증가시킬 수 있어서 투여형태가 통로 및/또는 기공막을 통하여 항고혈당 약물 모두를 실질적으로 확산시킬 수 있게 된다. 유량 증강 시약은 수용성 물질일 수도 있고, 장용(Enteric) 물질일 수도 있다. 유량 증강제로서 유용하게 사용되는 바람직한 물질들의 예로는 소디움 클로라이드(sodium chloride), 포타슘 클로라이드(potassium chloride), 슈크로오즈(sucrose), 솔비톨(sorbitol), 만니톨(mannitol), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 프로필렌 글리콜, 하이드록시프로필 셀룰로오즈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 프탈레이트, 셀룰로오즈 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 알코올류, 메타크릴릭 산 공중합체류, 포록사머류(poloxamers: BASF사가 상업적으로 판매하는 LUTROL F68, LUTROL F127, LUTROL F108) 그리고 그들의 혼합물들이다. 바람직한 유량 증강제는 PEG 400이다.

유량 증강제는 메트폴민이나 메트폴민의 약제학적 허용 가능한 염류들과 같은 수용성 약물들일 수 있으며, 또한 유량 증강제는 내장기관에서 가용성인 약물일 수도 있다. 만약, 유량 증강제가 약물이라면, 본 투여형태는 약물을 순간 방출할 수 있는 장점을 추가할 수 있으며, 유량 증강제로서 선택되어 왔다.

유량 증강 시약은 코팅의 총무게의 약 0-40%를 구성하며, 가장 바람직하게는, 코팅의 총무게의 약 2-20%에 달한다. 유량 증강 시약은 반투과성 막으로부터 용해되어 나오거나 걸러져서 유액이 중심부로 들어가서 활성성분을 용해할 수 있도록 반투과성 막에 통로를 만들게 한다.

반투과성 막은 가소제와 같이 널리 알려진 부형제를 사용할 때 형성되어질 수 있다. 몇 가지의 널리 알려진 가소제들은 아디페이트, 아젤레이트, 엔조에이트, 시트레이트, 스테아레이트, 이소에부케이트, 시바케이트, 트리에틸 시트레이트, 트리-n-부틸 시트레이트, 아세틸 트리-n-부틸 시트레이트, 시트릭 산 에스테르류를 포함하며, 그리고 존 울리 앤 썬즈(John Wiley & Sons)에서 출간된 중합체 과학 및 기술사전(Encyclopedia of Polymer Science and Technology) vol 10(1969)에 수록된 것들을 포함한다. 바람직한 가소제들은, 트라아세틴, 아셀틸화 모노글리세라이드, 포도씨 기름, 올리브 기름, 참깨 기름, 아세틸트리부틸시트레이트, 아세틸트리에틸시트레이트, 글리세린 솔비톨, 디에틸옥살레이트, 디에틸말레이트, 디에틸푸마레이트, 디부틸숙시네이트, 디에틸말로네이트, 디옥틸프탈레이트, 디부틸시바케이트, 트리에틸시트레이트, 트리부틸시트레이트, 글리세롤트리부티레이트 그리고 그 유사류들이다. 그 특정한 가소제에 따라서, 그 가소제의 양이 약 0 내지 약 25%에 이르고, 바람직하게는 약 2% 내지 약 15%에 이르는데, 코팅의 총무게에 근거하여 사용된다.

일반적으로, 중심부 주위의 막 코팅은 그 중심부와 코팅의 총 무게에 근거하여 약 1% 내지 약 5%까지이며, 바람직하게는 약 2% 내지 약 3%이다.

바람직한 실시예에서, 중심부를 둘러싼 막 코팅은 중심부로부터 약의 제어된 방출을 가능하게 할 수 있는 통로를 더 만드는 것이다. 여기에서 통로라는 용어는 애퍼쳐(aperture), 오리피스(orifice), 보어(bore), 홀(hole)을 포함하며, 투여형태로부터 항고혈당 약물의 방출을 위한 삼투성 통로를 만들기 위하여 침식되는 젤라틴 플러그와 같은 약화된 부분 또는 침식 가능한 요소들을 포함한다. 본 발명에 따라서 사용된 통로들은 잘 알려져 있으며 미국특허 번호, 3,845,770; 3,916,899; 4,034,758; 4,077,407; 4,783,337 및 5,071,607에 기술되어 있다.

항고혈당 약물의 비의존성은 2차 활성 약물이며, 바람직하게는, 티아졸리디네디온 유도체이다. 이 2차 활성 약물은 그 티아졸리디네디온 유도체의 순간방출을 가능하게 하기 위하여 제조될 수 있다. 본 발명의 일실시 예에서 티아졸리디네디온 유도체는 항고혈당 약물을 함유하는 제어 또는 서방형 방출 중심부로 한 층을 이루어 적용된다. 그 층은 결합제와 흡수 증강제, 계면 활성제류, 가소제류, 반거품화 시약류 그리고 상기 조합물과 같은 다른 종래의 약제학적 부형제들을 사용하는 것이다. 흡수 증강제는 티아졸리디네디온 유도체 층 내에 티아졸리디네디온 유도체의 무게에 비하여 약 30%에 이르도록 존재할 수 있다. 2차 활성 약물 순간 방출 제조법은 종래의 방법들에 의한 투여형태의 반투과성 막으로 코팅에 의해서 만들어진 단독투여 형태로 합체될 수 있다. 선택적으로, 2차 활성 약물은 1차 활성 약물과 함께 약제학적으로 타당한 방법에 의하여 단독 투여 형태로 합체될 수도 있다. 2차 활성 약물의 합체는 다음과 같은 방법에 의해서 실시될 수는 있지만, 거기에 한정되지는 않는다. 그 방법은 약물을 적층화(layering), 층판화(lamination), 건조 압축, 저장 및 인쇄하는 과정들을 포함하는 그룹으로부터 선택된 것이다.

티아졸리디네디온 유도체가 삼투성 정제 중심부의 반투과성막 위에 코팅될 때 티아졸리디네디온 코팅은 수성 용매, 유기 용매, 또는 수성과 유기 용매의 혼합액을 이용한 코팅 용액이거나 코팅 현탁액으로부터 얻어져야 한다. 전형적인 유기 용매에는 아세톤, 이소프로필 알코올, 메탄올, 그리고 에탄올이 포함된다. 만약 수성과 유기 용매의 혼합액이 사용되면, 유기 용매에 대한 물의 비율은 범위가 98:2 에서 2:98 이어야 하는데, 바람직하게는 50:50 에서 2:98 이 되어야 한다. 만약 혼합된 용매 체계가 사용된다면, 반투과성 막 위에 티아졸리디네디온 유도체를 코팅하기 위하여 요구되는 결합제의 양은 줄어들 수가 있다. 예를 들어, 성공적인 코팅작업은 티아졸리디네디온 유도체에 대한 결합제의 비율이 1:9 에서 1: 11의 범위일 때 혼합 용매 체계로부터 얻어낼 수 있다. 비록 타탕성있는 코팅은 티아졸리디네디온 코팅이 반투과성 막에 직접적으로

적용될 때 얻어질 수 있다 하더라도, 바람직한 접근 방법은 티아졸리디네디온 코팅을 적용하기에 앞서 밀봉 코팅으로 반투과성 막을 1차적으로 코팅하는 것이다. 여기서 사용된 밀봉 코팅은 신속히 물에서 확산되거나 용해되는 활성이 있는 약제학적 성분을 함유하지 않은 코팅제이다.

티아졸리디네디온 코팅 용액 또는 현탁액은 또한 계면활성제와 기공 형성 시약을 함유할 수도 있다. 기공 형성제는 바람직하게는 다음과 같은 수용성 물질인데 소디움 클로라이드, 포타슘 클로라이드, 슈크로오즈, 솔비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 프로필렌 글리콜, 하이드록시프로필 셀룰로오즈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 프탈레이트, 셀룰로오즈 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 알코올류, 메타크릴릭 산 공중합체류, 포록사머류(BASF사가 상업적으로 판매하는 LUTROL F68, LUTROL F127, LUTROL F108)와 이들의 혼합물들이 있다.

한 선택적 실시예에서 본 발명의 투여 형태는 또한 항고혈당 약물의 효과가 있을 만큼의 순간 방출된 양을 함유할 수 있다. 효과적 항고혈당 약물의 순간 방출양은 투여 형태의 반투과성 막 위에 코팅되거나 반투과성 막으로 합체가 될 수가 있다.

추가적으로 레밍턴스 약제 과학지(1995)(Remington's Pharmaceutical Sciences)에 개시된 다양한 희석액, 부형제, 윤활제, 염색시약, 색소, 확산시약 등이 본 발명의 상기 정리 나열된 제조법을 최적화하는데 이용될 수도 있다.

메트폴민같은 비구아나이드류는 500mg, 750mg, 850mg 그리고 1000 mg 를 함유하고 있는 투여 형태로 보통 투약된다. 티아졸리디네디온 유도체, 예를 들어, 패오글리티존은 15mg, 30mg 그리고 45mg를 함유하는 투여 형태로 보통 투약된다. 본 발명은 개개의 가능한 화합물의 결합체와 그것들의 개개 투여 형태의 특정한 표본을 보여줌이 없이 상기 정리 나열된 치료학적 복합제를 포함시키기 위한 의도를 가진다.

한 바람직한 실시예에서 그 투여 형태는 다음과 같은 조성을 가질 것이다:

1차 활성 약물

양(중심부의 %)

중심부:

약물 50-98% (바람직하게는 75-95%)

결합제 0.1-40% (바람직하게는 3-15%)

흡수 증강제 0-20% (바람직하게는 2-10%)

윤활제 0-5% (바람직하게는 0.5-1%)

코팅:

양(코팅의 %)

반투과성 중합체 50-99% (바람직하게는 75-95%)

유량 증강제 0-40% (바람직하게는 2-20%)

가소제 0-25% (바람직하게는 2-15%)

2차 활성 약물

양(총 투여형태의 %)

약물 0.1-20% (바람직하게는 1-10%)

결합제 0.1-30% (바람직하게는 1-15%)

계면활성제 0-20% (바람직하게는 0.1-15%)

기공 형성제 0-25% (바람직하게는 0.1-15%)

중합체(선택 사항) 0-30% (바람직하게는 0.1-20%)

본 발명에 의하여 제조된 투여 형태는 37℃, 모의 내장 유액 (pH 7.5 인산 완충액) 900ml 용량에서 75 rpm를 보이는 조건에서 미국약전 (USP Type2) 장치로 실험했을 때 다음과 같은 용해 분석표를 보인다.

1차 활성 약물의 방출

시간(hours) 방출%

2 0-25% (바람직하게는 0-15%)

4 10-45% (바람직하게는 20-40%)

8 30-90% (바람직하게는 45-90%)

12 NLT 50% (바람직하게는 NLT 60%)

16 NLT 60% (바람직하게는 NLT 70%)

20 NLT 70% (바람직하게는 NLT 80%)

NLT = 이상(NOT LESS THAN)

2차 활성 약물의 방출

시간(hours) 방출%

0.5 NLT 60% (바람직하게는 NLT 75%)

예들

다음은 단지 예시적으로 제공되는 것이고 한정시키려는 의도는 없다.

예 1

염산 메트폴민 850mg와 피오글리타존 15mg를 함유한 제어 방출형 정제는 다음과 같이 제조된다:

1차 활성 약물

I. 중심부 (중심부의 조성 백분율)

염산 메트폴민 90.54%

포비돈 K-30[1)] , 미국 약전(USP) 4.38%

소디움 트리베이직 포스페이트 4.58%

마그네슘 스테아레이트 0.5%

[1)] 대략의 분자량 = 50000; 역학적 점성(20℃의 10% w/v 용액) = 5.5-8.5 m Pa s.

(a) 과립화

염산 메트폴민은 40 메쉬 체를 통과시켜 잘게 부수고 그것을 모아서 깨끗한 폴리에틸렌으로 도색된 용기에 넣는다. 포비돈, K-30, 그리고 소디움 트리베이직 포스페이트는 정제된 물에 용해시킨다. 잘게 부수어진 염산 메트폴민은 그 다음 상위-분무 유동화 층 과립기에 부어지고 다음과 같은 조건에서 포비돈과 소디움 트리베이직 포스페이트의 결합 용액을 분무함으로 과립화 된다. 주입 공기 온도 섭씨 50-70도; 미세화 공기 압력 1-3 bars 그리고 분무 속도 10-100ml/min.

일단 결합 용액이 고갈되면 건조과정에서 손실율이 2% 이하일 때까지 과립들은 과립기에서 건조된다. 건조된 과립들은 18 메쉬 체의 등가물을 장착한 코밀(comil)을 통과하도록 한다.

(b) 정제화

마그네슘 스테아레이트는 40 메쉬 스테인레스 스틸 체를 통과시켜 약 5분동안 염산 메트폴민 과립들과 약 5분동안 혼합된다. 혼합 후 상기 과립들은 15/32 인치의 둥근 표준 오목 펀치들(편평한 하부 펀치, 약 1 mm의 오목핀을 갖는 상부 펀치)이 끼워진 회전 압착기에서 압축된다.

앞서 언급된 것처럼, 구멍(orifice)은 제약 산업에서 흔히 사용되는 어떤 방법으로든지 형성될 수 있다.

(c) 밀봉 코팅 (선택 사항)

중심부 정제는 오파드리(Opadry) 물질로 밀봉 코팅시키거나 또는 정제된 물에 상기 오파디 물질, 바람직하게는, 오파드리 클리어(Opadry Clear)를 먼저 용해시켜서 다른 적당한 수용성 물질로 밀봉 코팅시킬 수 있다. 상기 오파드리 용액은 다음과 같은 조건에서 팬 코팅기를 사용하여 중심부 정제에 분무된다: 배기 공기 온도 38-42℃; 미립화 압력 28-40 psi 그리고 분무 속도 10-15ml/min. 중심부 정제는 이론적 코팅 수준인 약 2-4%가 얻어질 때까지 밀봉 용액으로 코팅된다.

II 반투과성 막 막의 조성 백분율

셀룰로오즈 아세테이트 (398-10)[2] 85%

트리아세틴 5%

PEG 400 10%

[2] 아세틸의 함량 39.3-40.3%

(a) 반투과성 막 코팅 과정

셀룰로오즈 아세테이트는 균질화기로 휘저으면서 아세톤에 용해된다. 폴리에틸렌글리콜 400과 트리아세틴은 셀룰로오즈 아세테이트 용액에 부어져 깨끗한 용액이 얻어질 때까지 저어준다. 깨끗한 코팅 용액은 다음과 같은 조건에서 유동화층 코팅기에서 밀봉 코팅된 정제 위에 분무된다: 생산 온도 16-22℃; 미립화 압력 약 3bars 그리고 분무 속도 120-150ml/min. 밀봉된 중심부 정제는 이론적 코팅 수준인 약 3%가 얻어질 때까지 코팅화된다.

III. 2차 활성 약물 층상화 제 2 성분의 조성 백분율

염산 피오글리티존 85%

트윈 80 5%

하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 54.5%

트윈 80과 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈는 정제된 물에 용해된다. 그런 다음, 염산 피오글리티존은 이 용액에 확산된다. 얻어지는 현탁액은 그 다음 상기 서술된 정제들 위에 분무된다.

예 2

염산 메트폴민 850mg와 피오글리타존 15mg를 함유한 제어 방출형 정제는 다음과 같이 제조된다:

1차 활성 약물

I. 중심부 (중심부의 조성 백분율)

염산 메트폴민 88.555%

포비돈 K-30[3] , 미국 약전(USP) 6.368%

소디움 라우릴 설페이트 4.577%

마그네슘 스테아레이트 0.5%

[3] 대략의 분자량 = 1000000; 역학적 점성(10% w/v 용액, 20℃) = 300-700 m Pa s.

(a) 과립화

염산 메트폴민과 소디움 라우릴 설페이트는 40 메쉬 체를 통과시켜 잘게 부수고 그것을 모아서 깨끗한 폴리에틸렌으로 도색된 용기에 넣는다. 포비돈, K-90은 정제된 물에 용해된다. 잘게 부수어진 염산 메트폴민과 소디움 라우릴 설페이트는 그 다음 상위-분무 유동화 층 과립기에 부어지고 다음과 같은 조건에서 포비돈 결합 용액을 분무함으로 과립화된다. 주입 공기 온도 50-70℃; 미세화 공기 압력 1-3 bars 그리고 분무 속도 10-100ml/min.

일단 결합 용액이 고갈되면 건조과정에서 손실율이 2% 이하일 때까지 과립들은 과립기에서 건조된다. 건조된 과립들은 18 메쉬 체의 등가물을 장착한 코밀을 통과시킨다.

(b) 정제화

마그네슘 스테아레이트는 40 메쉬 스테인레스 스틸 체를 통과시켜 약 5분동안 염산 메트폴민과 약 5분 동안 혼합된다. 혼합 후, 상기 과립은 15/32 인치의 둥근 표준 오목 펀치들(편평한 하부 펀치, 약 1 mm의 오목핀을 갖는 상부 펀치)이 끼워진 회전 압착기에서 압축된다.

앞서 언급한 것처럼, 구멍은 제약 산업에서 흔히 사용되는 어떤 방법으로든지 형성될 수 있다.

(c) 밀봉 코팅 (선택 사항)

중심부 정제는 오파드리(Opadry) 물질로 밀봉 코팅시키거나 또는 정제된 물에 상기 오파디 물질, 바람직하게는, 오파드리 클리어(Opadry Clear)를 먼저 용해시켜서 다른 적당한 수용성 물질로 밀봉 코팅시킬 수 있다. 상기 오파드리 용액은 다음과 같은 조건에서 팬 코팅기를 사용하여 중심부 정제에 분무된다: 배기 공기 온도 38-42℃; 미립화 압력 28-40 psi 그리고 분무 속도 10-15ml/min. 중심부 정제는 이론적 코팅 수준인 약 2%가 얻어질 때까지 밀봉 용액으로 코팅된다.

II 반투과성 막 막의 조성 백분율

셀룰로오즈 아세테이트 (398-10)[4] 85%

트리아세틴 5%

PEG 400 10%

[4] 아세틸의 함량 39.3-40.3%

(a) 반투과성 막 코팅 과정

셀룰로오즈 아세테이트는 균질화기로 휘저으면서 아세톤에 용해된다. 폴리에틸렌글리콜 400과 트리아세틴은 셀룰로오즈 아세테이트 용액에 부어져 깨끗한 용액이 얻어질 때까지 저어준다. 깨끗한 코팅 용액은 다음과 같은 조건에서 유동화층 코팅기에서 밀봉 코팅된 정제 위에 분무된다: 생산 온도 16-22℃; 미세화 압력 약 3bars 그리고 분무 속도 120-150ml/min. 밀봉된 중심부 정제는 이론적 코팅 수준 약 3%가 얻어질 때까지 코팅화된다.

III. 2차 활성 약물 층상화 (2차 성분의 조성 백분율)

염산 피오글리티존 43.5%

트윈 80 2.0%

하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 54.5%

트윈 80과 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈는 정제된 물에 용해된다. 그런 다음, 염산 피오글리티존은 이 용액에 확산된다. 얻어지는 현탁액은 그 다음 상기 서술된 정제들 위에 분무된다.

예 3

염산 메트폴민 500mg와 피오글리타존 15mg를 함유한 제어 방출형 정제는 다음과 같이 제조된다:

I. 1차 활성 약물

500mg 삼투성 정제는 혼합 컵이 정제화 과정에서 사용되는 것을 제외하고 상기 예 2에서 기술된 대로 제조된다. 500mg 삼투성 정제는 다음과 같은 조성을 가진다.

중심부

염산 메트폴민 500 mg/정제

포비돈 K-90, 미국 약전 (USP) 35.96 mg/정제

소디움 라우릴 설페이트, NF 25.84 mg/정제

마그네슘 스테아레이트, NF 2.82 mg/정제

밀봉 코팅

오파드리 클리어 (YS-1-7006) 23.53 mg/정제

서방 코팅

셀룰로오즈 아세테이트, 398-10, NF 23.56 mg/정제

트리아세틴, 미국 약전(USP) 1.39 mg/정제

폴리에틸렌 글리콜 400, NF 2.77 mg/정제

총 중량 615.87 mg/정제

II. 이차 활성 약물 층상화

염산 피오글리치아톤의 순간 방출량은 1단계에서 제조된 500mg염산 메트폴민 중심부 정제에 가해진다. 최종 산출 정제는 다음과 같은 조성이다.

염산 메트폴민 삼투성 정제 615.87 mg/정제

피오글리타존 코팅

염산 피오글리타존 16.53 mg/정제

트윈 80 2.0 mg/정제

폴리플라스돈 엑스엘 15.0 mg/정제

오파드리 클리어(YS-1-7006) 8.47 mg/정제

유색 코팅

오파드리 화이트(Opardy White) 10.0 mg/정제

광택 코팅

칸델릴라 왁스 분말 2.0 mg/정제

피오글리타존 코팅은 500mg 염산 메트폴민 삼투성 정제에 직접적으로 가해진다. 피오글리타존 코팅은 균질화기를 사용하여 정제수 9.908 kg에 오파드리 클리어 0.252 kg, 폴리플라스돈 엑스엘 0.269 kg 그리고 트윈 80 0.036 kg을 용해시켜서 제조한다. 일단 이 성분들을 용해시키면 염산 피오글리타존0.296 kg은 용액에 확산되고 균질화된다. 균질화된 확산액은 그 다음 500mg 염산 메트폴민 삼투성 정제에 직접 가해지는데, 이때 다음과 같은 조건 하에서 24 오하라 랩코트 III 팬 코터(24 "O'Hara Labcoat III pan coater)를 사용한다:

분무 속도 15-27 ml/min

배기 공기 온도 42-47℃

노즐 압력 25 psi

팬 속도 5-9 rpms

유입 공기 유속 300-400 CFM.

일단 피오글리타존 코팅이 500mg 염산 메트폴민 삼투성 정제 중심부에 되어 지면, 외형미 또는 유색목적으로 오파드리 화이트(opadry white) 코팅이 피오글리타존으로 코팅된 정제에 행해진다. 유색 코팅은 정제수 1.791 kg에 오파드리 화이트 0.179 kg을 용해시켜 행한다. 오파드리 화이트 현탁액은 피오글리타존으로 코팅된 정제에 가해지는데, 이 때 다음과 같은 조건 하에서 24 오하라 랩코트 III 팬 코터(24 "O'Hara Labcoat III pan coater)를 사용한다:

분무 속도 20-35 ml/min

배기 공기 온도 35-45℃

노즐 압력 25 psi

팬 속도 9 rpm

유입 공기 유속 390-500 CFM.

일단 유색 코팅이 적용되면 정제들은 칸델릴라 왁스 분말 0.036 kg을 사용하여 광택을 내게 된다.

예 4

염산 메트폴민 500mg 와 피오글리타존 15mg를 함유한 제어 방출형 정제는 다음과 같이 제조된다:

I. 1차 활성 약물

500mg 삼투성 정제는 혼합 컵이 정제화 과정에서 사용되는 것을 제외하고 상기 예시 2에서 기술된 대로 제조된다. 500mg 삼투성 정제는 다음과 같은 조성을 가진다.

중심부

염산 메트폴민 500 mg/정제

포비돈 K-90, 미국 약전 (USP) 35.96 mg/정제

소디움 라우릴 설페이트, NF 25.84 mg/정제

마그네슘 스테아레이트, NF 2.82 mg/정제

밀봉 코팅

오파드리 클리어 (YS-1-7006) 23.53 mg/정제

반투과성 막 코팅

셀룰로오즈 아세테이트, 398-10, NF 23.56 mg/정제

트리아세틴, 미국 약전(USP) 1.39 mg/정제

폴리에틸렌 글리콜 400, NF 2.77 mg/정제

총 중량 615.87 mg/정제

II. 이차 활성 약물 층상화

염산 피오글리치아톤의 순간 방출량은 1단계에서 제조된 500mg염산 메트폴민 밀봉 코팅 정제에 가해진다. 최종 산출 정제는 다음과 같은 조성이다:

염산 메트폴민 삼투성 정제 615.87 mg/정제

밀봉 코팅

오파드리 클리어(YS-1-7006) 13.8 mg/정제

피오글리타존 코팅

염산 피오글리타존 16.53 mg/정제

트윈 80 2.0 mg/정제

소디움 클로라이드 4.27 mg/정제

오파드리 클리어(YS-1-7006) 2.0 mg/정제

유색 코팅

오파드리 화이트(Opardy White) 8.10 mg/정제

광택 코팅

칸델릴라 왁스 분말 0.20 mg/정제

밀봉 코팅 용액은 500mg 염산 메트폴민 삼투성 정제에 직접적으로 가해진다. 정제수 2.576 kg에 오파드리 클리어 0.258 kg을 용해시키고 500mg 셀룰로오즈 아세테이트로 코팅된 염산 메트폴민 정제 중심부 약12.088 kg 위에 그 용액을 분무하여 제조하는데 24 오하라 랩코트 III 팬 코터(24 "O'Hara Labcoat III pan coater)를 사용한다. 밀봉 코팅제는 다음과 같은 조건 하에서 500mg 염산 메트폴민 삼투성 정제에 가해진다 :

분무 속도 20-35 ml/min

배기 공기 온도 35-45℃

노즐 압력 25 psi

팬 속도 9 rpm

유입 공기 유속 390-500 CFM.

피오글리타존 코팅은 밀봉 코팅된 500mg 염산 메트폴민 삼투성 정제에 가해진다. 피오글리타존 코팅은 균질화기를 사용하여 정제수 4.915 kg 에 오파드리 클리어 0.040 kg, 소디움 클로라이드 0.085 kg 그리고 트윈 80 0.040 kg 을 용해시켜서 제조한다. 일단 이 성분들을 용해시키면 염산 피오글리타존 0.328 kg 은 용액에 확산되고 균질화된다. 균질화된 확산액은 그 다음 밀봉 코팅된 500mg 염산 메트폴민 삼투성 정제에 직접 가해지는데, 이때 다음과 같은 조건 하에서 24 오하라 랩코트 III 팬 코터(24 'O" Hara Labcoat pan coater)를 사용한다

분무 속도 10-30 ml/min

배기 공기 온도 35-45℃

미립화 공기 압력 20-40 psi

패턴 공기 압력 20-40 psi

팬 속도 9-12 rpms

유입 공기 유속 390-500 CFM.

일단 피오글리타존 코팅이 밀봉 코팅된 500mg 염산 메트폴민 삼투성 정제에 인가되어지면, 외형미 또는 유색목적으로 오파드리 화이트e 코팅이 피오글리타존으로 코팅된 정제에 행해진다. 유색 코팅은 정제수 1.585 kg에 오파드리 화이트 0.159 kg을 용해시켜 행한다. 오파드리 화이트 현탁액은 피오글리타존으로 코팅된 정제에 가해지는데 조건은 상기에 기술된 밀봉 코팅 과정과 유사하다.

일단 유색 코팅이 적용되면, 정제들은 칸델릴라 왁스 가루 0.004 kg을 사용하여 광택을 내게 된다.

예 5

염산 메트폴민 1000 mg 와 피오글리타존 30mg를 함유한 제어 방출형 정제는 다음과 같이 제조된다:

I. 1차 활성 약물

1000 mg 삼투성 정제는 혼합 컵이 정제화 과정에서 사용되는 것을 제외하고 상기 예시 2에서 기술된 대로 제조된다. 1000 mg 삼투성 정제는 다음과 같은 조성을 가진다.

중심부

염산 메트폴민 1000 mg/정제

포비돈 K-90, 미국 약전 (USP) 78.0 mg/정제

소디움 라우릴 설페이트, NF 51.69 mg/정제

마그네슘 스테아레이트, NF 5.66 mg/정제

밀봉 코팅

오파드리 클리어 (YS-1-7006) 47.05 mg/정제

반투과성 막 코팅

셀룰로오즈 아세테이트, 398-10, NF 15.77 mg/정제

트리아세틴, 미국 약전(USP) 0.92 mg/정제

폴리에틸렌 글리콜 400, NF 1.85 mg/정제

총 중량 1201.0 mg/정제

II. 이차 활성 약물

염산 피오글리치아톤의 순간 방출량은 1단계에서 제조된 1000 mg염산 메트폴민 중심부 정제에 가해진다. 최종 산출 정제는 다음과 같은 조성이다:

염산 메트폴민 삼투성 정제 1201.0 mg/정제

밀봉 코팅

오파드리 클리어(YS-1-7006) 16.0 mg/정제

피오글리타존 코팅

염산 피오글리타존 33.06 mg/정제

소디움 클로라이드 4.27 mg/정제

오파드리 클리어(YS-1-7006) 3.0 mg/정제

유색 코팅

오파드리 II 화이트(Opardy II White) 20.27 mg/정제

광택 코팅

칸델릴라 왁스 분말 0.40 mg/정제

밀봉 코팅 용액은 에탄올 3.478 kg에 오파드리 클리어 0.174 kg을 용해시키고 15분 동안 그 확산액을 혼합하여 제조된다. 셀룰로오즈 아세테이트로 코팅된 1000 mg 염산 메트폴민 정제 중심부 약 13.174 kg 위에 그 확산액을 분무하여 제조하는데 24" 오하라 랩코트 III 팬 코터(24" O'Hara Labcoat pan coater)를 사용한다. 밀봉 코팅제는 다음과 같은 조건 하에서 셀룰로오즈 아세테이트로 코팅된 1000 mg 염산 메트폴민 삼투성 정제에 가해진다 :

분무 속도 10-30 ml/gun/min

배기 공기 온도 25-45℃

미립화 공기 압력 20-40 psi

팬 속도 6-12 rpms

패턴 공기 압력 20-40 psi

유입 공기 유속 250-450 CFM.

그후, 피오글리타존 코팅은 밀봉 코팅된 1000 mg 염산 메트폴민 삼투성 정제에 가해진다. 피오글리타존 코팅은 균질화기를 사용하여 에탄올 5.344 kg에 오파드리 클리어 0.036 kg, 소디움 클로라이드 0.046 kg을 용해시켜서 제조한다. 일단 이 성분들을 용해시키면, 염산 피오글리타존 0.359 kg은 용액에 확산되고 균질화된다. 균질화된 확산액은 그 다음 밀봉 코팅된 셀룰로오즈 아세테이트로 코팅된 1000 mg 염산 메트폴민 삼투성 정제에 직접 가해지는데, 이 때 다음과 같은 조건하에서 24" 오하라 랩코트 III 팬 코터(24" O'Hara Labcoat III pan coater)를 사용한다:

분무 속도 10-30 ml/gun/min

배기 공기 온도 25-45℃

미립화 공기 압력 20-40 psi

팬 속도 6-12 rpms

패턴 공기 압력 20-40 psi

유입 공기 유속 250-450 CFM.

일단 피오글리타존 코팅이 적용되면, 외형미 또는 유색목적으로 오파드리 II 화이트 코팅이 피오글리타존으로 코팅된 정제에 행해진다. 유색 코팅은 에탄올 4.407 kg에 오파드리 II 화이트 0.220 kg을 용해시켜 행한다. 그런 다음, 오파드리 II 화이트 현탁액은 피오글리타존으로 코팅된 정제에 가해지는데, 조건은 상기에 기술된 밀봉 코팅 과정과 유사하며 24" 오하라 팹코트 III 팬 코터(24" O'Hara Labcoat III pan coater)를 사용한다. 유색 코팅이 적용되면, 정제들은 칸델릴라 왁스 가루 0.004 kg 을 사용하여 광택을 내게 된다.

예 6

염산 메트폴민 1000 mg 와 피오글리타존 30mg를 함유한 제어 방출형 정제는 다음과 같이 제조된다:

I. 1차 활성 약물

1000 mg 삼투성 정제는 혼합 컵이 정제화 과정에서 사용되는 것을 제외하고 상기 예시 2에서 기술된 대로 제조된다. 1000 mg 삼투성 정제는 다음과 같은 조성을 가진다:

중심부

염산 메트폴민 1000 mg/정제

포비돈 K-90, 미국 약전 (USP) 78.0 mg/정제

소디움 라우릴 설페이트, NF 51.69 mg/정제

마그네슘 스테아레이트, NF 5.65 mg/정제

밀봉 코팅

오파드리 클리어 (YS-1-7006) 47.05 mg/정제

반투과성 막 코팅

셀룰로오즈 아세테이트, 398-10, NF 15.77 mg/정제

트리아세틴, 미국 약전(USP) 0.92 mg/정제

폴리에틸렌 글리콜 400, NF 1.85 mg/정제

총 중량 1201.0 mg/정제

II. 이차 활성 약물

염산 피오글리치아톤의 순간 방출량은 1단계에서 제조된 1000 mg 염산 메트폴민 중심부 정제에 가해진다. 최종 산출 정제는 다음과 같은 조성이다:

염산 메트폴민 삼투성 정제 1201.0 mg/정제

밀봉 코팅

오파드리 클리어(YS-1-7006) 21.0 mg/정제

피오글리타존 코팅

염산 피오글리타존 33.06 mg/정제

소디움 클로라이드 5.0 mg/정제

오파드리 클리어(YS-1-7006) 3.7 mg/정제

유색 코팅

오파드리 II 화이트(YS-22-7719) 21.54 mg/정제

광택 코팅

칸델릴라 왁스 분말 0.40 mg/정제

밀봉 코팅제는 1000 mg 염산 메트폴민 삼투성 정제에 가해진다. 밀봉 코팅 용액은 미국약전(USP)에 수록된 알코올 4.573 kg에 오파드리 클리어 0.229 kg을 용해시키고, 15분 동안 그 확산액을 혼합하여 제조된다. 1000 mg 염산 메트폴민 정제 중심부 약 13.08 kg 위에 그 확산액을 분무하여 제조하는데, 아래와 같은 조건 하에서 정지된 층의 상부로부터 노즐 팁 셋(tip set) 4+ 2로 조정된 24" 오하라 랩코트 III 팬 코터(24 'O" Hara Labcoat III pan coater)를 사용한다:

분무 속도 25 ± 10 ml/gun/min

배기 공기 온도 25℃ ± 5℃

미립화 공기 압력 10-40 psi

팬 속도 4-9 rpms

공급 공기 유속 200 ± 100 CFM

패턴 공기 압력 10-40 psi

밀봉 코팅 확산액은 코팅 과정 중에 소모가 다 될 때까지 연속적으로 휘저어 준다.

그런 다음, 피오글리타존 코팅은 밀봉 코팅된 1000 mg 염산 메트폴민 삼투성 정제에 가해진다. 피오글리타존 코팅은 균질화기를 사용하여 미국 약전(USP)에 수록된 알코올 4.434 kg와 정제된 물 1.250 kg에 오파드리 클리어 0.040 kg를 천천히 용매 혼합액 속으로 확산시켜 제조한다. 일단 오파드리 클리어가 확산되면, 그것은 약 10분 동안 균질화된다. 일단 오파드리 클리어확산액이 균질화되면, 소디움 클로라이드 0.054 kg를 그 확산액에 첨가하여 약 2분 동안 균질화 시킨다. 소디움 클로라이드가 균질화된 후에 염산 피오글리타존 0.360 kg 를 천천히 용매 혼합액에 확산시키고 약 10분 동안 균질화 시킨다. 염산 피오글리타존이 균질화되면, 균질화기는 혼합 용기로부터 제거하고, 공기 혼합기를 대신 넣고 추가로 15분 동안 섞어 준다. 염산 피오글리타존 현탁액은 밀봉 코팅된 셀룰로오즈 아세테이트로 코팅된 1000 mg 염산 메트폴민 삼투성 정제에 가해지는데, 이 때 다음과 같은 조건 하에서 정지된 층의 상부로부터 노즐 팁 셋(tip set) 4±2 로 조정된 24" 오하라 팹코트 III 팬 코터(24" O'Hara Labcoat III pan coater)를 사용한다:

분무 속도 25 ± 10 ml/gun/min

배기 공기 온도 25℃ ± 5℃

미립화 공기 압력 10-40 psi

팬 속도 4-9 rpms

패턴 공기 압력 10-40 psi

공급 공기 유속 200 ± 100 CFM.

피오글리타존 코팅이 밀봉 코팅된 1000 mg 염산 메트폴민 삼투성 정제에 가해지면, 외형미 목적으로 오파드리 II 화이트 코팅이 피오글리타존으로 코팅된 정제에 행해진다. 외형미 목적 코팅제는 미국 약전(USP)에 수록된 알코올 4.691kg 에 오파드리 II 화이트(Y-22-7719) 0.235 kg을 확산시키고 약 1시간동안 확산액을 잘 섞어 제조한다. 그런 다음 오파드리 II 화이트 현탁액은 피오글리타존으로 코팅된 정제에 가해지는데 아래와 같은 조건 하에서 정지된 층의 상부로부터 노즐 팁 셋(tip set) 4±2 로 조정된 24" 오하라 팹 코트 III 팬 코터(24" O'Hara Labcoat III pan coater)를 사용한다

분무 속도 25 ± 10 ml/gun/min

배기 공기 온도 25℃ ± 5℃

미립화 공기 압력 10-40 psi

팬 속도 4-9 rpms

공급 공기 유속 200 ± 100 CFM

패턴 공기 압력 10-40 psi.

유색 코팅 확산액은 그 확산액이 코팅 과정 중에 다 소모될 때까지 연속적으로 휘저어 준다.

일단 외형미 코팅 현탁액이 다 소모되면, 정제는 약 5분동안 코팅 팬에서 건조되며 팬 속도는 약 2-8 rpm 이고 배기 온도는 25±5℃이다. 정제가 건조되면, 공기 배기는 멈추어지고 팬 속도는 약 3-4 rpm으로 조정되며, 60 메쉬 체를 통과한 칸델리아 왁스 가루 0.004 kg이 정제에 분무된다. 정제를 약 5분동안 왁스 속에서 회전시키고 난 후, 공기 배기를 시작하고 정제를 추가적으로 약 10분동안 더 회전시킨다.

최종적으로 얻어진 광택을 낸 정제는 속도 100 rpm, pH 2.0 염산 - pH 0.3M 염화칼륨 완충용액에서 미국 약전 장치 타입 1(USP apparatus type1)에서 실험할 때 다음과 같은 염산 피오글리타존 용액 분석표를 보인다.

<u>시간</u> <u>방출된 피오글리타존 백분율</u>

10분 42%

20분 79%

30분 95%

45분 102%

본 발명의 바람직한 그리고 선택적인 실시예들이 본 발명을 개시하기 위한 목적들을 위하여 주장되었지만, 이 기술에 통상의 지식을 가진 사람들은 본 실시예들에 대한 변경을 할 수도 있을 것이다. 따라서, 첨부된 청구항들은 본 발명의 사상과 범주로부터 벗어나지 않는 본 발명의 모든 실시예들과 그들의 변경들을 포함하는 것으로 간주된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

1차 및 2차 활성 약물을 함유한 약제학적 투여 형태로서,

(a) 항고혈당 약물과 적어도 한가지 약제학적으로 타당한 부형제를 함유한 제어 방출형 중심부;

(b) 상기 제어 방출형 중심부에 적용된 밀봉 코팅; 및

(c) 상기 밀봉 코팅에 적용된 코팅을 함유한 순간 방출형 티아졸리디네디온 유도체를 포함하는 투여형태.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 상기 제어 방출형 중심부는 삼투성 정제인 투여형태.

청구항 3.

제 2 항에 있어서, 상기 삼투성 정제는,

(a) 중심부;

(b) 선택적으로 상기 중심부를 둘러싼 밀봉코팅; 그리고

(c) 반투과성 막을 포함하고,

상기 중심부는

(i) 상기 항고혈당 약물 50-98%;

(ii) 결합 시약 0.1-40%;

(iii) 흡수 증강제 0-20%; 그리고

(iv) 윤활제 0-5%를 포함하고,

상기 반투과성 막은,

(i) 중합체 50-99%;

(ii) 유량 증강제 0-40%;

(iii) 가소제 0-25%를 포함하며,

상기 막은 항고혈당 약물의 방출을 위해 내부에 형성된 적어도 하나의 통로를 가지는 투여형태.

청구항 4.

제 1 항에 있어서, 상기 항고혈당 약물은 비구아나이드인 투여형태.

청구항 5.

제 4 항에 있어서, 상기 비구아나이드는 메트폴민, 펜폴민, 부폴민을 포함하는 그룹으로부터 선택되거나 혹은 약제학적으로 타당한 염류들, 아이소머류나 그의 유도체로부터 선택된 투여형태.

청구항 6.

제 1 항에 있어서, 상기 티아졸리디네디온 유도체는 트로글리타존, 로지글리타존, 패오글리타존, 시글리타존 또는 약제학적으로 타당한 염류들, 아이소머류나 그의 유도체들인 투여형태.

청구항 7.

제 1 항에 있어서, 상기 중심부에는 실질적으로 어떠한 겔화 중합체나 팽윤 중합체도 포함되어 있지 않은 투여형태.

청구항 8.

제 1 항에 있어서, 상기 항고혈당 약물의 제어 방출은 8-12 시간의 최고 혈중 농도(Tmax)를 제공하는 투여형태.

청구항 9.

제 1 항에 있어서, 상기 티아졸리디네디온 유도체의 상기 방출은 1-12시간의 최고 혈중 농도(Tmax)를 제공하는 투여형태.

청구항 10.

제 9 항에 있어서, 상기 티아졸리디네디온 유도체의 상기 방출은 1-4시간의 최고 혈중 농도(Tmax)를 제공하는 투여형태.

청구항 11.

1차 및 2차 활성 약물을 함유한 약제학적 투여 형태로서,

(a) 항고혈당 약물과 적어도 한가지 약제학적으로 타당한 부형제를 함유한 제어 방출형 중심부; 및

(b) 상기 제어 방출형 중심부에 적용된 코팅을 함유한 순간 방출형 티아졸리디네디온 유도체를 포함하고,

상기 순간 방출형 티아졸리디네디온 유도체는,

(i) 티아졸리디네디온 유도체; 및

(ii) 결합제를 포함하며,

상기 순간 방출형 코팅은 물과 유기 용매를 함유한 용매 혼합액을 사용하여 제어 방출형 중심부에 적용되는 투여형태.

청구항 12.

제 11 항에 있어서, 상기 제어 방출형 중심부는 삼투성 정제인 투여형태.

청구항 13.

제 12 항에 있어서, 상기 삼투성 정제는,

(a) 중심부;

(b) 선택적으로 상기 중심부를 둘러싼 밀봉코팅; 그리고

(c) 반투과성 막을 포함하고,

상기 중심부는

(i) 상기 항고혈당 약물 50-98%;

(ii) 결합 시약 0.1-40%;

(iii) 흡수 증강제 0-20%; 그리고

(iv) 윤활제 0-5%를 포함하고,

상기 반투과성 막은,

(i) 중합체 50-99%;

(ii) 유량 증강제 0-40%;

(iii) 가소제 0-25%를 포함하며,

상기 막은 항고혈당 약물의 방출을 위해 내부에 형성된 적어도 하나의 통로를 가지는 투여형태.

청구항 14.

제 11 항에 있어서, 상기 항고혈당 약물은 비구아나이드인 투여형태.

청구항 15.

제 14 항에 있어서, 상기 비구아나이드는 메트폴민, 펜폴민, 부폴민을 포함하는 그룹으로부터 선택되거나 혹은 약제학적으로 타당한 염류들, 아이소머류나 그의 유도체로부터 선택되는 투여형태.

청구항 16.

제 11 항에 있어서, 상기 티아졸리디네디온 유도체는 트로글리타존, 로지글리타존, 패오글리타존, 시글리타존 또는 약제학적으로 타당한 염류들, 아이소머류나 그의 유도체들인 투여형태.

청구항 17.

제 11 항에 있어서, 상기 중심부에는 실질적으로 어떠한 겔화 중합체나 팽윤 중합체도 포함되어 있지 않은 투여형태.

청구항 18.

제 11 항에 있어서, 상기 항고혈당 약물의 제어 방출은 8-12 시간의 최고 혈중 농도(Tmax)를 제공하는 투여형태.

청구항 19.

제 11 항에 있어서, 상기 티아졸리디네디온 유도체의 상기 방출은 1-12시간의 최고 혈중 농도(Tmax)를 제공하는 투여형태.

청구항 20.

제 19 항에 있어서, 상기 티아졸리디네디온 유도체의 상기 방출은 1-4시간의 최고 혈중 농도(Tmax)를 제공하는 투여형태.

청구항 21.

1차 및 2차 활성 약물을 함유한 약제학적 투여 형태로서,

(a) 항고혈당 약물과 적어도 한 가지 약제학적으로 타당한 부형제를 함유한 제어 방출형 중심부; 및

(c) 상기 제어 방출형 중심부에 적용된 코팅을 함유한 순간 방출형 티아졸리디네디온 유도체를 포함하고,

상기 순간 방출형 티아졸리디네디온 유도체는,

(i) 티아졸리디네디온 유도체; 및

(ii) 결합제;

(iii) 계면활성제; 그리고

(iv) 기공 형성제를 포함하며,

상기 순간 방출형 코팅은 물과 유기 용매를 함유한 용매 혼합액을 사용하여 제어 방출형 중심부에 적용되는 투여형태.

청구항 22.

제 21 항에 있어서, 상기 제어 방출형 중심부는 삼투성 정제인 투여형태.

청구항 23.

제 23 항에 있어서, 상기 삼투성 정제는,

(a) 중심부;

(b) 선택적으로 상기 중심부를 둘러싼 밀봉코팅; 그리고

(c) 반투과성 막을 포함하고,

상기 중심부는,

(i) 상기 항고혈당 약물 50-98%;

(ii) 결합 시약 0.1-40%;

(iii) 흡수 증강제 0-20%; 그리고

(iv) 윤활제 0-5%를 포함하고,

상기 반투과성 막은,

(i) 중합체 50-99%;

(ii) 유량 증강제 0-40%;

(iii) 가소제 0-25%를 포함하며,

상기 막은 항고혈당 약물의 방출을 위해 내부에 형성된 적어도 하나의 통로를 가지는 투여형태.

청구항 24.

제 21 항에 있어서, 상기 항고혈당 약물은 비구아나이드인 투여형태.

청구항 25.

제 24 항에 있어서, 상기 비구아나이드는 메트폴민, 펜폴민, 부폴민을 포함하는 그룹으로부터 선택되거나 혹은 약제학적으로 타당한 염류들, 아이소머류나 그의 유도체로부터 선택되는 투여형태.

청구항 26.

제 21 항에 있어서, 상기 티아졸리디네디온 유도체는 트로글리타존, 로지글리타존, 패오글리타존, 시글리타존 또는 약제학적으로 타당한 염류들, 아이소머류거 그의 유도체들인 투여형태.

청구항 27.

제 21 항에 있어서, 상기 중심부에는 실질적으로 어떠한 겔화 중합체나 팽윤 중합체도 포함되어 있지 않은 투여형태.

청구항 28.

제 21 항에 있어서, 상기 항고혈당 약물의 상기 제어 방출은 8-12 시간의 최고 혈중 농도(Tmax)를 제공하는 투여형태.

청구항 29.

제 21 항에 있어서, 상기 티아졸리디네디온 유도체의 상기 방출은 1-12시간의 최고 혈중 농도(Tmax)를 제공하는 투여형태.

청구항 30.

제 29 항에 있어서, 상기 티아졸리디네디온 유도체의 상기 방출은 1-4시간의 최고 혈중 농도(Tmax)를 제공하는 투여형태.

청구항 31.

1차 및 2차 활성 약물을 함유한 약제학적 투여 형태로서,

(a) 삼투성 정제 중심부;

(b) 선택적으로 상기 삼투성 정제 중심부에 적용된 밀봉 코팅; 및

(c) 코팅을 함유한 순간 방출형 티아졸리디네디온 유도체로 구성되고,

상기 삼투성 정제는,

(i) 중심부;

(ii) 상기 중심부를 선택적으로 둘러싸는 밀봉 코팅; 및

(iii) 반투과성 막으로 구성되고,

상기 중심부는,

(I) 메트폴민 또는 약제학적으로 타당성있는 염 50-98%;

(II) 결합 시약 0.1-40%; 및

(III) 흡수 증강제 0-20%를 포함하고,

상기 반투과성 막은,

(I) 중합체 50-99%;

(II) 유량 증강제 0-40%; 및

(III) 가소제 0-25%를 포함하고,

상기 막은 항고혈당 약물의 방출을 위해 형성된 적어도 하나의 통로를 가지며,

상기 순간 방출형 티아졸리디네디온 유도체의 상기 코팅은,

(i) 트로글리타존, 로지글리타존, 피오글리타존, 시글리타존으로 구성되는 그룹으로부터 선택되거나 또는 약제학적으로 타당한 염류들, 아이소머류나 그의 유도체들로부터 선택된 티아졸리디네디온 유도체;

(ii) 결합제; 및

(iii) 계면활성제로 구성되고,

상기 순간 방출형 코팅은 물과 유기 용매를 함유한 용매 혼합액을 사용하여 상기 중심부나 서브-코팅된 중심부에 적용되며, 상기 투여 형태는 메트폴민에 대하여 8-12 시간의 최고 혈중 농도(Tmax)를 제공하고, 상기 티아졸리디네디온 유도체에 대하여 1-4시간의 최고 혈중 농도(Tmax)를 제공하는 투여형태.

요약

티아졸리디네디온 유도체를 포함하는 제 2 성분과 결합되어 항고혈당제를 포함하는 제어 방출형 성분을 포함하는 약제학적 투여형태가 여기에서 개시되고 설명된다.

색인어

티아졸리디네디온 유도체, 항고혈당제