(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 9/52

(45) 공고일자 2001년02월01일
(11) 등록번호 10-0280099
(24) 등록일자 2000년11월07일

(21) 출원번호 10-1994-0020790
(65) 공개번호 특1995-0005301
(22) 출원일자 1994년08월23일
(43) 공개일자 1995년03월20일
(30) 우선권주장 210453/1993 1993년08월25일 일본(JP)

(73) 특허권자 에스에스 세야쿠 가부시키가이샤 타이도 나오카타
일본국 도쿄도 쥬오쿠 니혼바시 하마죠 2-12-4
(72) 발명자 오카다 미노루
일본국 치바켄 인바군 인자이마치 키오로시히가시 4-7-20
오노 켄지
일본국 치바켄 사쿠라시 하치만다이 1-7-21
카사이 수이치
일본국 치바켄 나리타시 아즈마 2-2-11-102
이와자 아키라
일본국 치바켄 요츠카이도시 시카와타시 886-18
(74) 대리인 신용길

심사관 : 윤경애

(54) 방출 개시 제어 및 방출 속도 제어형 제제

요약

약물 함유 조성물이 수불용성 고분자 및 실리콘을 포함하는 피막층으로 피복된 방출개시제어 및 방출속도 제어형 제제. 본 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제로부터 약물 방출 개시시간까지의 지연시간 및 지연시간후의 방출속도를 자유로 조절할 수 있다.

대표도

도1

명세서

도면의 간단한 설명

제 1도는 실시예 1에서 얻은 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제 및 비교예 1에서 얻은 비교 제제를 사용하는 시험예 1에서 수행한 용출시험 결과를 나타내는 도면이다.

제 2도는 실시예 2에서 얻은 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제를 사용하는 시험예 2에 의한 요중 배설시험 결과를 나타내는 도면이다.

제 3도는 실시예 3에서 얻은 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제를 사용하는 시험예 3에 의한 용출시험 결과를 나타내는 도면이다.

제 4도는 실시예 4에서 얻은 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제를 사용하는 시험예 4에 의한 용출시험 결과를 나타내는 도면이다.

제 5도는 실시예 5에서 얻은 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제를 사용하는 시험예 5에 의한 용출시험 결과를 나타내는 도면이다.

제 6도는 실시예 6에서 얻은 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제를 사용하는 시험예 6에 의한 용출시험 결과를 나타내는 도면이다.

제 7도는 실시예 7에서 얻은 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제를 사용하는 시험예 7에 의한 용출시험 결과를 나타내는 도면이다.

제 8도는 실시예 8에서 얻은 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제를 사용하는 시험예 8에 의한 용출시험 결과를 나타내는 도면이다.

제 9도는 실시예 9에서 얻은 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제를 사용하는 시험예 9에 의한 용출시험 결과를 나타내는 도면이다.

제 10도는 실시예 10에서 얻은 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제를 사용하는 시험예 10에 의한 용출

시험 결과를 나타내는 도면이다.

제 11도는 실시예 11에서 얻은 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제를 사용하는 시험예 11에 의한 용출 시험 결과를 나타내는 도면이다.

제 12도는 실시예 1에서 얻은 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제 및 비교예 2에서 얻은 비교 제제를 사용하는 시험예 12에 의한 용출시험 결과를 나타내는 도면이다.

제 13도는 실시예 1에서 얻은 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제 및 비교예 3에서 얻은 비교 제제를 사용하는 시험예 13에 의한 용출시험 결과를 나타내는 도면이다.

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 제제로부터 약물이 방출을 개시하는 시간 및 약물방출개시후의 약물 방출속도를 자유로 조절할 수 있는 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제에 관한 것이다.

의약품은 그의 적용에 있어서, 유효성 및 안전성의 보장 및 여러 가지 목적에 따른 그의 특이성이 요구된다.

이 때문에 제제을 연구함으로서 약물을 표적부위에 필요시간 동안 필요한 양만을 보내는 시스템이 요구되고 있다.

이미 이러한 요구에 대해 약제로부터 약물의 방출속도를 조절하고, 지속적 효과를 부여하는 서방성 제제가 실용화되고 있으나, 근년, 약물의 방출이 개시할 때까지의 시간을 제어하는 제제가 안출되고있다. 이러한 제제로서는 수팽윤성 물질이 팽윤하여 피막이 파괴되어 약물이 방출하는 것(JP-A-62-30709(미합중국 특허 4,871,549에 해당) 및 JP-A-4-338323; 여기에서 사용된 용어 "JP-A"는 일본 공개 특허출원을 의미한다), 방출개시까지의 지연 시간을 제공하기 위한 제제의 피막으로서 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘 또는 지방산 금속염과 같은 발수성 염과 아크릴산계 폴리머를 이용한 것(JP-A-4-235123(미합중국 특허 5,137,733에 해당)) 및 Eudragit RS(Rohm Pharma GMBH 제조)와 유기산 사이의 상호작용을 이용한 것(日本製藥學會 제7년회 강연요지집, p.84, 1991)등을 들 수 있다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

그러나, 의약품에는 여러 가지 목적이 있으며, 이들 목적에 따른 각종 약물 방출기작을 갖는 제제가 요구되어 왔다.

발명의 구성 및 작용

이러한 실정에 감안하여, 본 발명의 목적은 제제로부터 약물의 방출개시 시간 및 방출개시 후 약물 방출속도를 제어할 수 있는 새로운 구성의 제제를 제공하는 것이다.

통상의 제제에 관련된 전술한 문제들을 극복할 목적으로, 본 발명의 발명자는 예의 연구한 바, 약물을 함유하는 조성물을 수불용성 고분자 및 실리콘을 함유하는 피막층으로 피복하면, 그의 피막층의 두께를 변화시킴으로써 약물의 방출개시시간을 자유로 조절할 수 있고, 또한 피막층의 조성을 변화시킴으로써 방출개시 후의 약물의 방출속도는 조절할 수 있음을 발견하고 본 발명을 완성하였다.

즉, 본 발명은 약물을 함유하는 제제가 수불용성 고분자 및 실리콘을 함유하는 피막층으로 피복한 것을 특징으로 하는 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제를 제공하는 것이다.

제 1도는 실시예 1에서 얻은 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제 및 비교예 1에서 얻은 비교 제제를 사용하는 시험예 1에 의한 용출시험 결과를 나타내는 도면이다. 제 1도에서 곡선-○-, -□-, -●- 및 -■-는 각각 실시예 1-1, 실시예 1-2, 비교실시예 1-1, 및 비교실시예 1-2의 결과를 나타낸다.

제 2도는 실시예 2에서 얻은 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제를 사용하는 시험예 2에 의한 요중 배설시험의 결과를 나타내는 도면이다. 제 2도에서 곡선 -○- 및 -□-는 각각 실시예 2-1 및 실시예 2-2의 결과를 나타낸다.

제 3도는 실시예 3에서 얻은 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제를 사용하는 시험예 3에 의한 용출시험 결과를 나타내는 도면이다. 제 3도에서 곡선 -○-, -□- 및 -△-는 각각 실시예 3-1, 실시예 3-2 및 실시예 3-3의 결과를 나타낸다.

제 4도는 실시예 4에서 얻은 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제를 사용하는 시험예 4에 의한 용출시험 결과를 나타내는 도면이다. 제 4도에서 곡선 -○-, -□- 및 -△-는 각각, 실시예 4-1, 실시예 4-2 및 실시예 4-3의 결과를 나타낸다.

제 5도는 실시예 5에서 얻은 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제를 사용하는 시험예 5에 의한 용출시험 결과를 나타내는 도면이다. 제 5도에서 곡선 -○-, -●-, -□- 및 -■-는 각각 실시예 5-1, 실시예 5-2, 실시예 5-3 및 실시예 5-4의 결과를 나타낸다.

제 6도는 실시예 6에서 얻은 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제를 사용하는 시험예 6에 의한 용출시험 결과를 나타내는 도면이다. 제 6도에서 곡선 -○-, -□- 및 -△-는 각각 실시예 6-1, 실시예 6-2, 실시예 6-3의 결과를 나타낸다.

제 7도는 실시예 7에서 얻은 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제를 사용하는 시험예 7에 의한 용출시험 결과를 나타내는 도면이다. 제 7도에서 곡선 -○-, -□- 및 -△-는 각각 실시예 7-1, 실시예 7-2 및 7-3의 결과를 나타낸다.

제 8도는 실시예 8에서 얻은 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제를 사용하는 시험예 8에 의한 용출시험 결과를 나타내는 도면이다. 제 8도에서 곡선 -○-, -□-는 각각 실시예 8-1 및 실시예 8-2의 결과를 나타낸다.

제 9도는 실시예 9에서 얻은 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제를 사용하는 시험예 9에 의한 용출시험 결과를 나타내는 도면이다. 제 9도에서 곡선 -○-는 실시예 9-1의 결과를 나타낸다.

제 10도는 실시예 10에서 얻은 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제를 사용하는 시험예 10에 의한 용출시험 결과를 나타내는 도면이다. 제 10도에서 곡선 -○-는 실시예 10-1의 결과를 나타낸다.

제 11도는 실시예 11에서 얻은 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제를 사용하는 시험예 11에 의한 용출시험 결과를 나타내는 도면이다. 제 11도에서 곡선 -△-는 실시예 11-1의 결과를 나타낸다.

제 12도는 실시예 1에서 얻은 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제 및 비교예 2에서 얻은 비교 제제를 사용하는 시험예 12에 의한 용출시험 결과를 나타내는 도면이다. 제 12도에서 곡선 -○-, -□, -●- 및 -▲-는 각각 실시예 1-1, 실시예 1-2, 비교예 2-1 및 비교예 2-2의 결과를 나타낸다.

제 13도는 실시예 1에서 얻은 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제 및 비교예 3에서 얻은 비교 제제를 사용하는 시험예 13에 의한 용출시험 결과를 나타내는 도면이다. 제 13도에서, 곡선 -○-, -□, -●- 및 -▲-는 각각 실시예 1-1, 실시예 1-2, 비교예 3-1 및 비교예 3-2의 결과를 나타낸다.

본 발명의 제제에서, 약물을 함유하는 조성물은 제제의 중심핵을 이루는 것이며 약물의 결정 그대로, 또는 의약제제에 통상 사용되는 부형제, 결합제, 활택제 등을 첨가하여 세립, 과립, 비이드, 정제 등의 일반적으로 의약품으로서 사용되고 있는 각종 고형제로서 한 것이어도 좋다. 또한 중심핵 조성물은, 필요에 따라 수용성 고분자, 산가용성 고분자, 장용성 고분자, 수불용성 고분자, 왁스 등으로 피복하여도 좋다. 여기서, 중심핵 조성물에 포함되는 약물은 특별히 한정되지 않으나. 예를 들면 대표적인 것으로서 최면진정약, 항간질약, 해열진통소염약, 흥분약, 각성약, 현기증 예방약, 정신신경용 약 등과 같은 중추신경계용 약; 골격근 이완약, 자율신경약, 자율신경차단약, 식물추출물 제제 등의 말초신경계용 약; 안과용 약, 이비인후과용 약 등의 감각기관용 약; 강심약, 항부정맥약, 이뇨약, 혈압강하약, 혈관보강약, 혈관 수축약, 혈관확장약, 동맥경화용 약 등의 순환기관용 약; 호흡 촉진약, 호흡 억제약, 진해거담약 등의 호흡기관용 약; 소화성 궤양용 약, 건위 소화약, 제산제, 하제, 이담약, 정장약 등의 소화기관용 약; 호르몬약, 항호르몬약 등의 호르몬약; 뇨로소독약, 자궁수축약, 비뇨생식기관용 약, 치질용 약, 항문용 약 등의 비뇨생식기관 및 항문용 약; 비타민, 자양강장제, 혈액 및 체액용 약, 간장질환용 약 해독약, 습관성 중독용 약, 통풍치료약, 효소제제, 당뇨병 치료약 등의 대사성 의약품; 세포 부활용 약, 종양용 약 등의 조직세포의 기능용 의약품; 항생물질, 화학요법약, 항원충약, 구충약 등의 병원 생물에 대한 의약품; 및 알칼로이드형 마약, 비알칼로이드형 마약 등과 같은 마약; 등을 들 수 있다.

본 발명의 제제 피막층에서 사용되는 수불용성 고분자의 예로서는 에틸아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트 및 에틸트리메틸암모늄클로라이드 메타크릴레이트로 구성된 터폴리머, 에틸셀룰로오스 등과 같은 수불용성 고분자 및 메타크릴산 및 에틸아크릴레이트로 구성된 공중합체, 메타크릴산 및 메틸메타크릴레이트로 구성된 공중합체, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 카르복시메틸에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 등의 산성 조건 하에서 불용인 장용성 고분자를 들 수 있다. 이들 고분자중에서, 에틸아크릴레이트/메틸메타크릴레이트/에틸 트리메틸암모늄 클로라이드 메타크릴레이트 터폴리머는 적은 양으로 코팅 하여도 약물방출 개시까지의 시간(지연시간)을 가장 길게 연장시킬 수 있는 점에서 특히 바람직하다. 에틸아크릴레이트 : 메틸메타크릴레이트:에틸트리메틸암모늄 클로라이드 메타크릴레이트의 터포리머의 중량비는 1:2:0.1~1:2:0.2인 것이 바람직하고, 시판의 것으로는 Eudragit RS 및 Eudragit RL(Rohm Pharma GMBH 제조)를 들 수 있다.

수불용성 고분자는 1종 또는 2종 이상을 혼합한 것을 사용하여도 좋고, 사용량은 피막층 전체의 20~95중량% 범위가 바람직하다.

상기 수불용성 고분자에 소량의 수가용성 고분자를 필요에 따라 첨가하여 지연시간 및 약물의 방출속도를 제어할 수 있다. 이와 같은 수가용성 고분자로서는 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 등을 들 수 있으며, 바람직하게는 피막층 전체에 대해 1~4 중량% 범위이다.

본 발명에 있어서, 피막층 중에 함유되는 실리콘으로서는 실리콘 수지 또는 실리콘 오일이 바람직하며, 특히 점도 95~1,100 센티스톡의 디메틸폴리실옥산이 바람직하다. 피막층중의 실리콘은 전기 수불용성 고분자 중합체에 대하여 5~200 중량%, 특히 10~100중량%로 하는 것이 바람직하다.

또한, 본 발명에 있어서, 피막층 중에는 다시 실리콘 유지체를 첨가하는 것이 바람직하다. 실리콘 유지체는 피막층에 대량의 실리콘을 함유시키는 것이 가능할 뿐 아니라, 대량의 실리콘을 함유시켜도 경시적으로 약물이 방출을 개시할 때 까지의 시간이나 방출속도가 변화하지 않는 안정성이 양호한 제제로 할 수 있다.

실리콘 유지체는 액상의 실리콘을 수불용성 고분자 중합체중에 분산시켜 유지할 수 있는 것이면 특별히 제한되지는 않으며, 활석, 경질 무수규산, 결정 셀룰로오스, 전분 등이 바람직하고, 특히 경질 무수규산이 바람직하다. 또한, 실리콘 유지체의 형상은 표면적이 큰 미분말이 바람직하다. 실리콘 유지체의 첨가량은 실리콘에 대해 0~200 중량% 로 하는 것이 바람직하다.

본 발명에 있어서, 피막층에는 다시 가소제를 첨가할 수 있다. 이와 같은 가소제로서는 트리에틸시트레이트, 트리아세틴, 폴리에틸렌 글리콜, 피마자유, 폴리옥시소르비탄 모노올레에이트, 글리세린 지방산 에스테르 등을 들 수 있으며, 첨가량은 수불용성 고분자에 대하여 2~50 중량%로 하는 것이 바람직하다.

피막층의 피복량은 약물의 종류, 중심핵의 크기, 형상, 목적하는 방출개시까지의 시간, 방출속도 및 피막의 구성성분에 따라 다르기 때문에, 적의 결정하면 좋으나, 일반적으로 중심핵에 대해 2~200중량%양이다. 또한, 피복량은 일반적으로 방출개시까지의 시간이 길수록 많은 양이 필요하고, 중심핵이 작은 것도 피복량은 많게 된다.

본 발명의 제제를 제조하게 위하여는 통상의 방법으로 중심핵을 제조하고, 수불용성 고분자 중합체 및 실리콘을 함유하는 피막층을 코팅하면 좋다.

중심핵의 제조방법으로서는 습식조립 또는 건식조립에 의해 세립이나 과립을 제조한 방법, 또한 이들 조립한 세립이나 과립을 압축성형하여 정제로 제조하는 방법, 직접 타정에 의해 정제로 하는 방법, 전동조립에 의해 과립이나 비이드를 제조하는 방법, 압출조립에 의해 세립, 과립이나 비이드를 제조하는 방법, 압출 조립후 Marumerizer(Fuji Paudal Co., Ltd)등으로 처리하여 과립이나 비이드로 제조하는 방법 등 종래 공지의 방법을 들 수 있다. 피막층의 코팅은 유동층에 중심핵을 넣고 스프레이 코팅하는 방법, 팬에 중심핵을 넣고 스프레이 코팅하는 방법 등에 의해 수행할 수 있다.

본 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제는 다시 속용부(速辯部)를

조합하여 방출개시시간이 다른 본 발명의 방출개시제어형 제제를 조합할 수 있다.

본 발명의 세립, 과립, 비이드 또는 정제의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제는 캡슐에 충전하여 캡슐제로 하여도 좋고, 또한 본 발명의 세립, 과립 또는 비이드를 적당한 부형제, 결합제, 활택제 등과 함께 타정하여 정제로 하여도 좋다.

본 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제는 미리 정해진 방출개시시간에 약물을 방출하기 때문에, 속용부와 함께 또는 각종 방출개시시간이 다른 제제를 조합함으로서 여러 가지 방출 패턴의 서방성 제제를 얻을 수 있다. 또한 약물의 방출을 펄스형으로 설정할 수 있으므로 1일 1회의 복용으로 속방성의 제제를 1일 수회 복용했던 것과 동일한 혈중농도추이로 할 수 있다.

따라서, 초회 통과효과에 의해 서서히 약물을 방출하는 통상의 서방화에서는 생물학적 이용능이 크게 저하하는 약물에 대해서도, 본 발명의 방출개시제어형 제제는 미리 정하여진 방출개시 시간에 약물을 급속히 방출하도록 하고, 펄스형으로 약물의 방출을 설정할 수 있기 때문에, 생물학적 이용성의 저하를 적게 할 수 있다.

[실시예]

이하 실시예를 들어 본 발명을 구체적으로 설명하나, 본 발명은 이들에 한정되는 것은 아니다. 여기에서 사용되는 "%"는 "중량%"를 나타낸다.

[실시예 1]

트라피딜 1,500g과 히드록시프로필 셀룰로오스 100g을 혼합한 후, 분쇄하였다. 히드록시프로필 셀룰로오스 20g을 에틸 알코올 380g에 용해한 액을 분무하면서, 미세 분말 1,280g을 Nonpareil 103(구형 백당, 입경 500~710㎛, Freund Industrial Co., Ltd 제조) 400g에 산포하여 전동 조립하고, 60℃에서 5시간 건조후, 12메쉬 체(체구멍 1.41㎜)를 통과하고, 32메쉬 체(체구멍 0.50㎜)는 통과하지 않은 것을 코팅 안된 과립으로서 얻었다.

이어서, 이 과립 1,000g을 유동층 코팅 장치에 넣고, 과립의 중량 증가가 10% 증가될 때까지 히드록시프로필메틸셀룰로오스 8%, 활석 2%, 에틸 알코올 45% 및 정제수45%로 이루어진 코팅 용액을 분무하여 본 발명의 중심핵을 얻었다.

다음에, 이 중심핵 250g을 유동층 코팅 장치에 넣고, 과립의 중량 증가가 60%(실시예 1-1) 또는 90%(실시예 1-2)로 때까지 Eudragit RS 12%, 디메틸폴리실옥산 8%, 경질 무수 규산 4%, 글리세린 지방산 에스테르 1% 및 에틸 알코올 75% 조성 코팅액을 분무하여 과립제로서 본 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제를 얻었다.

[비교예 1]

실시예 1과 동일하게 하여 트라피딜을 함유하는 중심핵을 얻었다.

다음에, 이 중심핵 250g을 유동층 코팅장치에 넣고, 과립의 중량 증가가 60%(비교예 1-1) 또는 90%(비교예 1-2)로 될 때 까지 Eudragit RS 12%, 경질 무수규산 4%, 글리세린 지방산 에스테르 1% 및 에틸 알코올 83% 조성의 코팅액을 분무하여 과립제로서 피막에 실리콘이 함유되지 않은 비교제제를 얻었다.

[시험예 1]

실시예 1에서 얻은 본 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제, 실시예 1-1 및 1-2 및 비교예 1에서 얻은 실리콘을 함유하지 않은 비교제제, 비교예 1-1 및 1-2의 트라피딜 용출을 패들법(일본 약전 12판, 용출시험법)에서 pH 6.8의 인산염 완충액을 시험액으로 측정하였다. 그 결과를 제 1도에 나타냈다.

제 1도로부터, 동일한 코팅량의 비교예 1-1 및 1-2의 비교제제에 비해 본 발명 실시예 1-1 및 1-2의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제는 방출개시까지의 지연시간 후에 트라피딜을 방출하고 있음을 알 수 있다.

[실시예 2]

실시예 1에서 얻은 본 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형의 과립, 실시예 1-1 및 1-2을 각각 트라피딜의 함유량이 150㎎되도록 경질 캡슐에 충전하여 캡슐제로서 본 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제, 실시예 2-1 및 2-2를 얻었다.

[시험예 2]

실시예 2에서 얻은 본 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제, 실시예 2-1 및 2-2 각각 1 캡슐을 건강한 성인 남자에게 투여하여 트라피딜의 요로의 배설 속도를 측정했다. 그 결과를 제 2도에 나타낸다.

제 2도로부터, 본 발명의 방출개시제 및 방출속도제어형 제제는 각각 3시간 및 7시간의 지연시간 후, 트라피딜이 배설되고 있는 것을 알 수 있다.

[실시예 3]

트라피딜 1,500g과 히드록시프로필 셀룰로오스 100g을 혼합하고, 분쇄하여 미분말로 만들었다. 히드록시프로필 셀룰로오스 20g을 에틸알코올 380g에 용해한 액을 분무하면서 미세분말 1,280g을 Nonpareil 103(구형 백당, 입경 500~710㎛, Freund Industrial Co., Ltd 제조) 400g에 산포하고 전동 조립하고, 60℃에서 5시간 건조한 후, 12메쉬 체(체구멍 1.41㎜)는 통과하고, 32메쉬 체(체구멍 0.50㎜)를 통과하지 않은 것을 본 발명이 중심핵로서 얻었다.

이어서, 이 중심핵 250g을 유동층 코팅 장치에 넣고, 중량의 증가가 50%(실시예 3-1), 70%(실시예 3-2) 또는 90%(실시예 3-3)로 될 때까지 Eudragit RS 6%, 디메틸폴리실옥산 4%, 경질 무수규산 2%, 글리세린 지방산 에스테르 0.5% 및 에틸 알코올 87.5% 조성의 코팅액을 분무하여 본 발명의 방출개시제어 및 방출속도 제어형 제제를 얻었다.

[시험예 3]

실시예 3에서 얻은 본 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제, 실시예 3-1, 3-2 및 3-3의 트라피딜의 용출을 시험예 1과 동일하게 측정했다. 그 결과를 제 3도에 나타냈다.

제 3도로부터, 본 발명의 제제는 방출개시까지의 지연시간 후 트라퍼딜을 빠르게 방출하고, 방출개시까지의 지연시간은 코팅량이 증가할수록 지연시간이 길어짐을 알 수 있다. 또한, 지연시간 후의 트라피딜의 방출은 코팅량이 다른 실시예에서도 동일하게 되는 것임을 알 수 있다.

[실시예 4]

실시예 1과 동일하게 하여 트라피딜을 함유하는 중심핵을 얻었다.

중심핵 250g을 유동층 코팅 장치에 넣고, 중량의 증가가 60%로 될 때까지 Eudragit RS 20%, 디메틸폴리실옥산 4%, 글리세린 지방산 에스테르 1% 및 에틸알코올 75% 조성의 코팅액을 분무하여, 본 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제(실시예 4-1)를 얻었다.

동일한 방법으로, 이렇게 얻은 중심핵 250g을 유동층 코팅 장치에 넣고, 중량의 증가가 70%로 될 때까지 Eudragit RS 14%, 디메틸폴리실옥산 6%, 경질 무수규산 3%, 글리세린 지방산 에스테르 2% 및 에틸 알코올 75% 조성의 코팅액으로 분무하여, 본 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제(실시예 4-2)를 얻었다.

중심핵 250g을 유동층 코팅 장치에 넣고, 과립의 중량증가가 100%로 될 때까지 Eudragit RS 10%, 디메틸폴리실옥산 9%, 경질 무수규산 5%, 글리세린 지방산에스테르 1% 및 에틸 알코올 75% 조성의 코팅액으로 분무하여, 본 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형(실시예 4-3)을 얻었다.

[시험예 4]

실시예 4에서 얻은 본 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제, 실시예 4-1, 4-2 및 4-3의 트라피딜의 용출을 시험예 1과 동일하게 측정하였다. 그 결과를 제 4도에 나타냈다.

제 4도로부터, 본 발명의 제제는 방출개시까지의 지연시간 후에 트라피딜을 방출하고, 지연시간 후의 트라피딜의 방출속도는 피막의 조성을 변화시킴으로써 조절될 수 있음을 알 수 있다.

[실시예 5]

실시예 1와 동일하게 하여 트라피딜을 함유하는 중심핵를 얻었다.

이어서, 이 중심핵 250g을 유동층 코팅 장치에 넣고, 과립의 중량증가가 50%(실시예 5-1), 80%(실시예 5-2), 110%(실시예 5-3) 또는 140%(실시예 5-4)로 될 때 까지 Eudragit RS 16%, 디메틸폴리실옥산 4%, 경질 무수규산 3%, 글리세린 지방산 에스테르 2% 및 에틸 알코올 75% 조성의 코팅액을 분무하여 본 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제를 얻었다.

[시험예 5]

실시예 5에서 얻은 본 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제, 실시예 5-1, 5-2, 5-3 및 5-4의 트라피딜의 용출을 시험예 1과 동일하게 측정했다. 그 결과를 제 5도에 나타냈다.

제 5도로부터 본 발명의 방출개시제어제제는 방출개시까지의 지연시간 후에 트라피딜을 빠르게 방출하고, 방출개시까지의 지연시간은 코팅량이 증가할수록 길어짐을 알 수 있고, 방출개시시간을 자유로 변화시킬 수 있음을 알 수 있다.

[실시예 6]

실시예 1과 동일하게 트라피딜을 함유하는 중심핵를 얻었다.

다음에 이 중심핵 250g을 유동층 코팅 장치에 넣고, 과립의 중량증가가 60%(실시예 6-1), 80%(실시예 6-2) 또는 100%(실시예 6-3)로 될 때까지 Eudragit RL 12%, 디메틸폴리실옥산 8%, 경질 무수규산 4%, 글리세린 지방산 에스테르 1% 및 에틸 알코올 75% 조성의 코팅액으로 분무하여 본 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제를 얻었다.

[시험예 6]

실시예 6에서 얻은 본 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제, 실시예 6-1, 6-2 및 6-3의 트라피딜의 용출을 시험예 1과 동일하게 측정하였다. 그 결과를 제 6도에 나타낸다.

제 6도로부터 본 발명의 방출개시제어제제는 방출개시까지의 지연시간 후에 트라피딜을 빠르게 방출하고, 방출개시까지의 지연시간은 코팅량이 증가할수록 길어짐을 알 수 있고, 방출개시시간을 자유로 변화시킬 수 있음을 알 수 있다.

[실시예 7]

페닐프로파놀라민 염산염 400g 분량을 옥수수전분 800g과 혼합하고, 분쇄하여 미세분말로 했다. 히드록시프로필 셀룰로오스 40g을 에틸 알코올 760g에 용해한 용액을 분무하면서, 미세분말 1,280g을 Nonpareil 103(구형 백당, 입경 500~710㎛, Freund Industrial Co., Ltd 제조) 400g에 산포하여 전동조립하고, 60℃에서 5시간 건조한 후, 12메쉬 체(체구멍 1.41㎜)는 통과하고, 32메쉬 체(체구멍 0.50㎜)를 통과하지 않은 것을 코팅 안된 과립으로서 수집했다.

다음에, 코팅 안된 과립 1,000g을 유동층 코팅 장치에 넣고, 과립의 중량증가 10%로 될 때까지 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 8%, 활석 2%, 에틸 알코올 45% 및 정제수 45% 조성의 코팅액을 분무하여 본 발명의 중심핵을 얻었다.

이어서, 이 중심핵 250g을 유동층 코팅 장치에 넣고, 과립의 중량증가가 40%(실시예 7-1), 80%(실시예 7-2) 또는 120%(실시예 7-3)로 될 때까지 Eudragit RS 12%, 디메틸폴리실옥산 8%, 경질 무수규산 4%, 글리세린 지방산 에스테르 1% 및 에틸 알코올 75% 조성의 코팅액을 분무하여 과립제로 본 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제를 얻었다.

[시험예 7]

실시예 7에서 얻은 본 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제 실시예 7-1, 7-2 및 7-3의 페닐프로파놀라민 염산염의 용출을 시험예 1과 동일하게 측정했다. 그 결과를 제 7도에 나타냈다.

제 7도로부터, 본 발명의 방출개시제어제제는 방출개시까지의 지연시간 후 에 페닐프로파놀라민 염산염을 빠르게 방출하고, 방출개시까지의 지연시간은 코팅량이 증가할수록 길어짐을 알 수 있고, 방출개시시간을 자유로 변화시킬 수 있음을 알 수 있다.

[실시예 8]

실시예 1과 동일하게 하여 트라피딜을 함유하는 중심핵를 얻었다.

다음에, 이 중심핵 250g을 유동층 코팅 장치에 넣고, 과립의 중량증가가 40%(실시예 8-1) 또는 65%(실시예 8-2)로 될 때까지 Eudragit RS 12.5%, 디메틸폴리실옥산 5%, 활석 6.25%, 글리세린 지방산 에스테르 1.25% 및 에틸 알코올 75% 조성의 코팅액을 분무하여 본 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제를 얻었다.

[시험예 8]

실시예 8에서 얻은 본 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제, 실시예 8-1 및 8-2의 트라피딜의 용출을 시험예 1과 동일하게 측정했다. 그 결과를 제 8도에 나타냈다.

제 8도로부터, 본 발명의 방출개시제어형 제제는 방출개시까지의 지연시간 후에 트라피딜을 빠르게 방출하고, 방출개시까지의 지연시간은 코팅량이 증가할수록 길어짐을 알 수 있고, 방출개시시간을 자유로 변화시킬 수 있음을 알 수 있다.

[실시예 9]

디클로페낙 나트륨염 150g과 옥수수 전분 1,295g을 혼합하고 분쇄하여 미세 분말로 했다. 히드록시프로필 셀룰로오스 33g을 에틸 알코올 627g에 용해한 액을 분무하면서, 미세분말 1,051g을 Nonparei1 103(구형백당, 입경 500~710㎛, Freund Industrial Co., Ltd 제조) 400g에 산포하고 전동 조립한 후, 60℃에서 4시간 건조시킨 후, 14메쉬 체(체구멍 1.19㎜)는 통과하고, 32메쉬 체(체구멍 0.50㎜)를 통과하지 않은 것을 중심핵으로 했다.

다음, 이 중심핵 500g을 유동층 코팅 장치에 넣고, 과립의 중량증가가 80%(실시예 9-1)로 될 때까지 Eudragit RS 12%, 디메틸폴리실옥산 8%, 경질 무수규산 4%, 글리세린 지방산 에스테르 1% 및 에틸 알코올 75% 조성의 코팅액으로 분무하여 과립제로 본 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제의 실시예 9-1을 얻었다.

[시험예 9]

실시예 9에서 얻은 본 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제, 실시예 9-1의 디클로로페낙 나트륨의 용출을 시험예 1과 동일하게 측정하였다. 그 결과를 제 9도에 나타냈다. 제 9도로부터 본 발명의 방출개시제어형 제제는 방출개시까지 4시간의 지연시간 후에 디클로페낙 나트륨염을 방출하고 있음을 알 수 있다.

[실시예 10]

실시예 1과 동일하게 하여 트라피딜을 함유하는 중심핵를 얻었다.

다음에, 이 중심핵 250g을 유동층 코팅 장치에 넣고, 과립의 중량증가가 70%(실시예 10-1)로 될 때까지 에틸 셀룰로오스 6.75%, 폴리비닐 피롤리돈 0.45%, 디메틸폴리실옥산 4.8%, 경질 무수규산 2.4%, 글리세린 지방산 에스테르 0.6% 및 에틸 알코올 85%조성의 코팅액으로 분무하여 과립제로 본 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제를 얻었다.

[시험예 10]

실시예 10에서 얻은 본 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제, 실시예 10-1의 트라피딜의 용출을 시험예 1과 동일하게 측정했다. 그 결과를 제 10도에 나타냈다. 제 10도로부터 본 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제는 방출개시까지의 지연시간 후에 트라피딜을 빠르게 방출하고 있음을 알 수 있다.

[실시예 11]

실시예 1과 동일하게 하여 트라피딜을 함유하는 중심핵를 얻었다.

다음에, 이 중심핵 250g을 유동층 코팅 장치에 넣고, 과립의 중량증가가 100%(실시예 11-1)로 될 때까지 Eudragit S100 12%, 디메틸폴리실옥산 8%, 경질 무수규산 4%, 글리세린 지방산 에스테르 1% 및 에틸 알코올 75% 조성의 코팅액을 분무하여 본 과립제로서 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제를 얻었다.

[시험예 11]

실시예 11에서 얻은 본 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제, 실시예 11-1로부터 트라피딜의 용출을 시험예 1과 동일하게 측정했다. 그 결과를 제 11도에 나타냈다.

제 11도로부터 본 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제는 방출개시 까지의 지연시간 후에 트라피딜을 빠르게 방출하고 있음을 알 수 있다.

[실시예 12]

테오필린 900g과 활석 100g을 혼합한 후, 분쇄하여 미세분말로 했다. 히드록시프로필 셀룰로오스 20g을 에틸 알코올 380g에 용해한 액을 분무하면서, 미세분말 800g을 Nonpareil 103(구형백당, 입경 500~710㎛, Freund Industrial Co., Ltd 제조) 200g에 산포하여 전동 조립하고, 60℃에서 3시간 건조한 후, 14메쉬 체(체구멍 1.19㎜)를 통과하고, 32메쉬 체(체구멍 0.50㎜)를 통과하지 않은 것을 중심핵으로 했다.

다음에, 이 코팅 안된 과립 400g을 유동층 코팅 장치에 넣고, 과립의 중량증가가 25%로 될 때까지 Eudragit RS 12%, 디메틸폴리실옥산 8%, 경질 무수규산 4%, 글리세린 지방산 에스테르 1% 및 에틸 알코올 75% 조성의 코팅액을 분무하여 본 과립으로 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제를 얻었다.

[실시예 13]

푸라노프로펜 500g과 미세결정 셀룰로오스 500g을 혼합하고, 정제수 200g을 첨가하여 반죽하고, 0.8㎜ 직경의 스크린에서 압출 조립한 후, Marumerizer로 처리하고, 60℃에서 5시간 건조한 후, 14메쉬 체(체구멍 1.19㎜)를 통과하고, 32메쉬 체(체구멍 0.50㎜)를 통과하지 않은 것을 코팅 안된 과립으로서 수집했다.

다음에, 이 코팅 안된 과립 500g을 유동층 코팅 장치에 넣고, 과립의 중량증가가 50%로 될 때까지 Eudragit RS 14%, 디메틸폴리실옥산 7%, 경질 무수규산 3%, 글리세린 지방산 에스테르 1% 및 에틸 알코올 75% 조성의 코팅액을 분무하여 과립으로 본 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제를 얻었다.

[실시예 14]

클로로페닐아민 말레에이트 100g, 미세결정 셀룰로오스 400g, 유당 490g 및 마그네슘 스테아레이트 10g을 혼합한 후, 1정의 중량이 80㎎이 되도록 타정하여 코팅 안된 정제로서 중심핵을 얻었다.

다음에, 이 중심핵 500g을 코팅 팬에 넣고, 1정당 중량증가가 10㎎으로 될 때까지 Eudragit RS 7.5%, 디메틸폴리실옥산 3%, 경질 무수규산 1.5%, 글리세린 지방산 에스테르 0.5% 및 에틸 알코올 87.5% 조성의 코팅액을 분무하여 정제로서 본 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제를 얻었다.

[비교예 2]

실시예 1과 동일하게 하여 트라피딜을 함유하는 중심핵을 얻었다.

다음에, 이 중심핵 250g을 유동층 코팅 장치에 넣고, 과립의 중량증가가 60%(비교예 2-1) 또는 90%(비교예 2-2)로 될 때까지 Eudragit RS 12%, 경질 무수규산 4%, 글리세린 지방산 에스테르 1%, 옥수수유 8% 및 에틸 알코올 75% 조성의 코팅액을 분무하여 과립제로서 피막을 실리콘대신에 옥수수유를 함유하는 비교제제를 얻었다.

[시험예 12]

비교예 2에서 얻은 실리콘대신에 옥수수유을 함유하는 비교 제제 2-1 및 2-2의 트라피딜의 용출을 시험예 1과 동일하게 측정했다. 그 결과를 실시예 1의 본 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제 실시예 1-1, 1-2와 함께 제 12도에 나타냈다.

제 12도로부터 옥수수유를 사용한 비교예 2의 비교제제에서는 방출개시까지의 지연시간을 얻을 수 없음을 알 수 있다.

[비교예 3]

실시예 1과 동일하게 트라피딜을 함유하는 중심핵를 얻었다.

다음에, 이 중심핵 250g을 유동층 코팅 장치에 넣고, 과립의 중량증가가 60%(비교예 3-1) 또는 90%(비교예 3-2)로 될 때까지 Eudragit RS 12%, 경질 무수규산 4%, 글리세린 지방산 에스테르 1%, 액체 파라핀 8% 및 에틸 알코올 75% 조성의 코팅액으로 분무하여 과립제로서 피막을 실리콘대신에 유동 파라핀을 함유하는 비교 제제를 얻었다.

[시험예 13]

비교예 3에서 얻은 실리콘대신에 유동 파라핀을 함유하는 비교제제 비교예 3-1 및 3-2의 트라피딜의 용출을 시험예 1과 동일하게 측정했다. 그 결과를 실시예 1의 본 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제, 실시예 1-1, 1-2와 함께 제 13도에 나타냈다. 제 13도로부터 유동 파라핀을 사용한 비교예 3의 비교제제에서는 방출개시까지의 지연시간을 얻을 수 없음을 알 수 있다.

발명의 효과

상기한 바와 같이, 본 발명의 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제로부터 약물 방출 개시시간까지의 지연시간 및 지연시간후의 방출속도를 자유로 조절할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

약물을 함유하는 조성물을 수불용성 고분자 및 실리콘을 함유하는 피막층으로 피복한 것을 특징으로 하는 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 수불용성 고분자가 에틸 아크릴래이트/메틸 메타크릴레이트/에틸 트리메틸암모늄 클로라이드 메타크릴레이트 터폴리머, 에틸 셀룰로오스 및 장용성 고분자로 구성되는 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물인 것이 특징인 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제.

청구항 3

제 2항에 있어서, 상기 장용성 고분자가 메타크릴산/에틸아크릴레이트 공중합체, 메타크릴산/메틸메타크릴레이트 공중합체, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 카르복시 메틸에틸 셀룰로오스 또는 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트인 것이 특징인 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제.

청구항 4

제 1항에 있어서, 실리콘이 실리콘 수지 또는 실리콘 오일인 것이 특징인 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제.

청구항 5

제 1항에 있어서, 피막층에 실리콘 유지체를 함유하는 것이 특징인 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제.

청구항 6

제 1항에 있어서, 약물 함유 조성물이 유효량의 약물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 함유하는 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제.

청구항 7

제 1항에 있어서, 피막층이 약물 함유 조성물 중량에 대해 2~200%이고, 수불용성 고분자가 피막층 총중량에 대해 20~95 중량%이며, 실리콘이 수불용성 고분자에 대해 5~200중량% 함유하는 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제.

청구항 8

제 1항에 있어서, 피막층에 다시 수용성 고분자를 함유하는 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제.

청구항 9

제 8항에 있어서, 수용성 고분자가 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈 및 폴리에틸렌 글리콜로 구성되는 군으로부터 선택된 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제.

청구항 10

제 2항에 있어서, 수불용성 고분자가 에틸 아크릴레이트/메틸 메타크릴레이트/에틸트리메틸암모늄클로라이드 메타크릴레이트 터폴리머인 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제.

청구항 11

제 10항에 있어서, 터폴리머가 에틸아크릴레이트/메틸메타크릴레이트/에틸트리메틸 암모늄클로라이드 메타크릴레이트의 중량비로 1:2:0.1~1:2:0.2인 것이 특징인 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제.

청구항 12

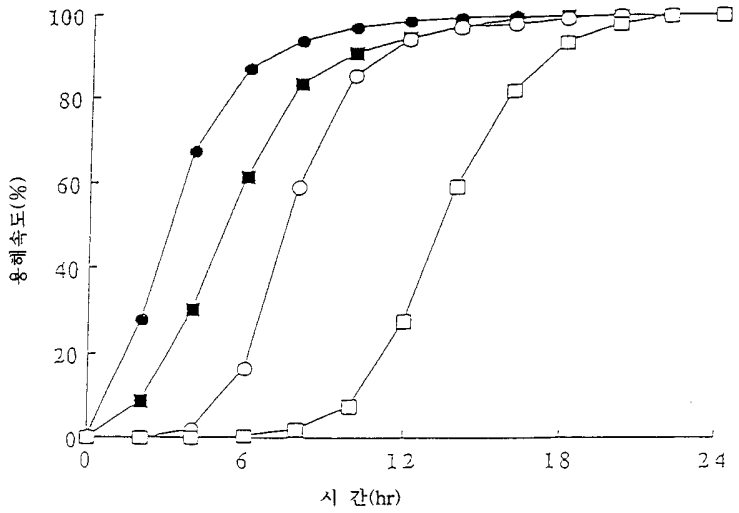
제 4항에 있어서, 실리콘이 디메틸폴리실옥산인 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제.

청구항 13

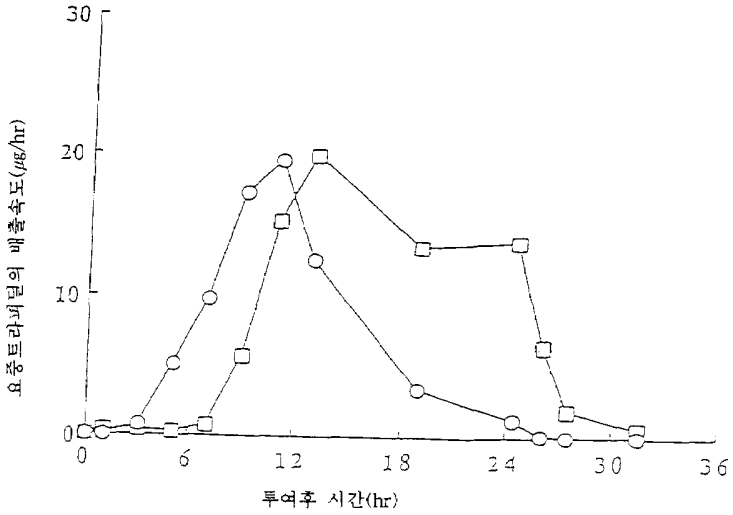
제 5항에 있어서, 실리콘 유지체가 활석, 경질 무수규산, 미세결정 셀룰로오스 및 전분으로 구성되는 군으로부터 선택된 방출개시제어 및 방출속도제어형 제제.

도면

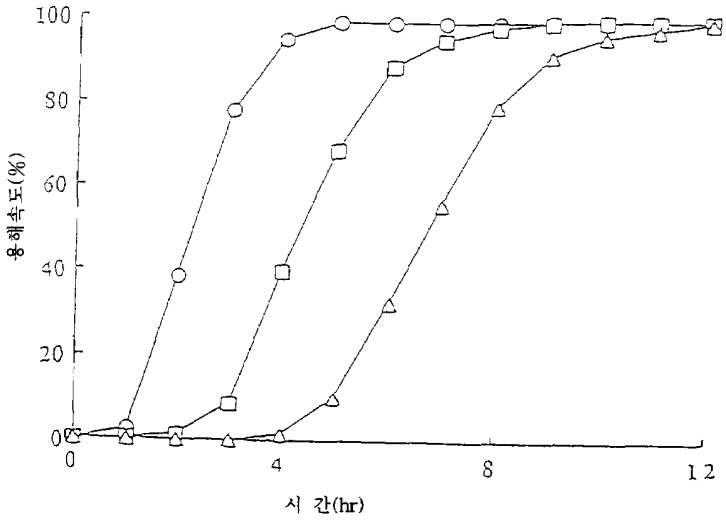
도면1



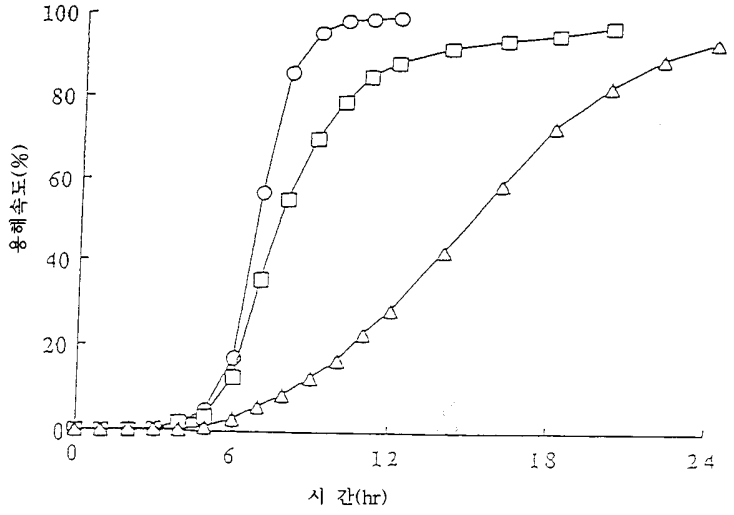
도면2



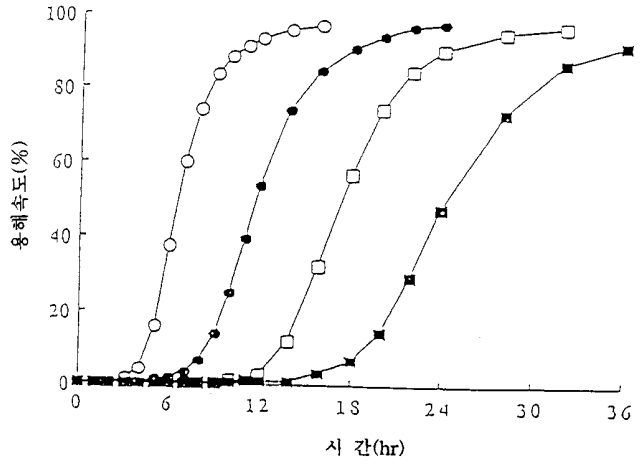
도면3



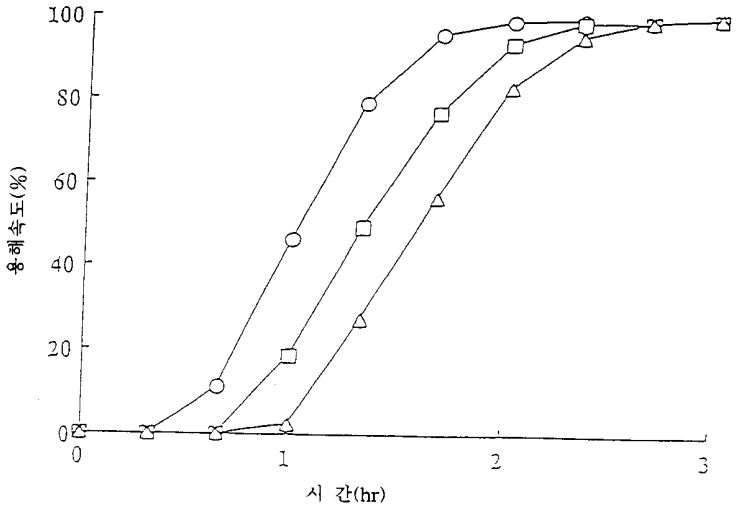
도면4


100
80
60
40
20
0
용해속도(%)
0
6
12
18
24
시 간(hr)

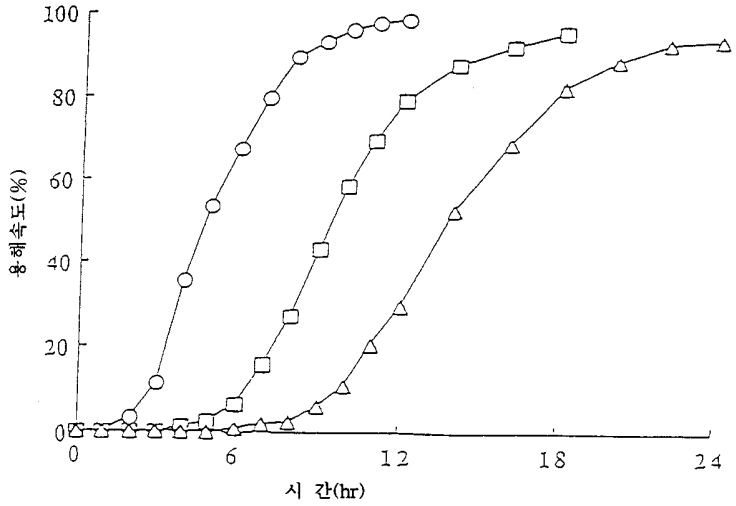
도면5


100
80
60
40
20
0
용해속도(%)
0
6
12
18
24
30
36
시 간(hr)

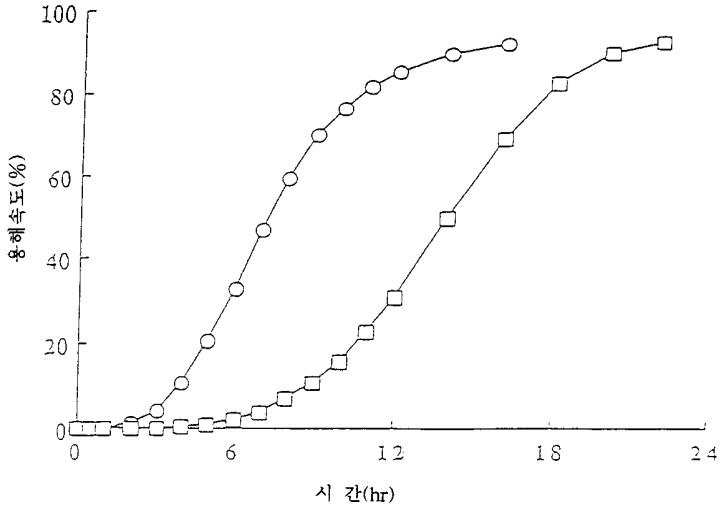
도면6


100
80
60
40
20
0
용해속도(%)
0
1
2
3
시 간(hr)

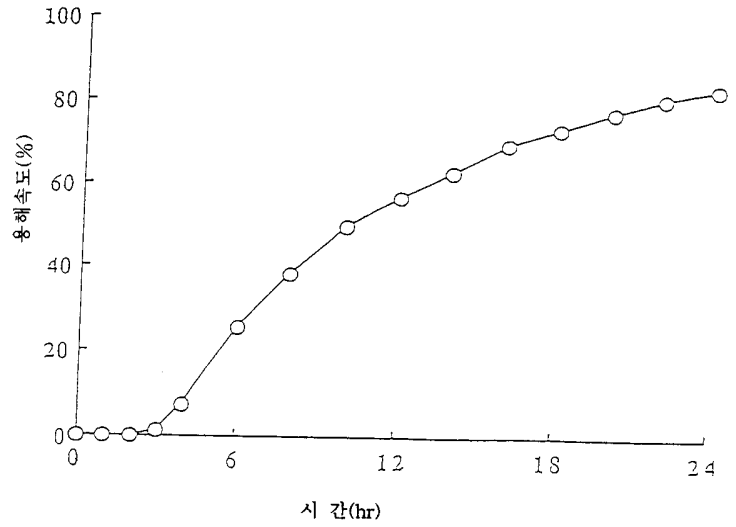
도면7


100
80
60
40
20
0
용해속도(%)
0
6
12
18
24
시 간(hr)

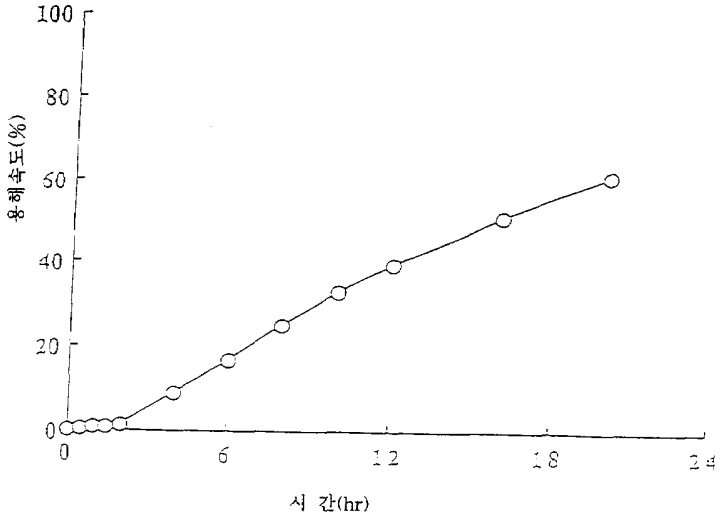
도면8


100
80
60
40
20
0
용해속도(%)
0
6
12
18
24
시 간(hr)

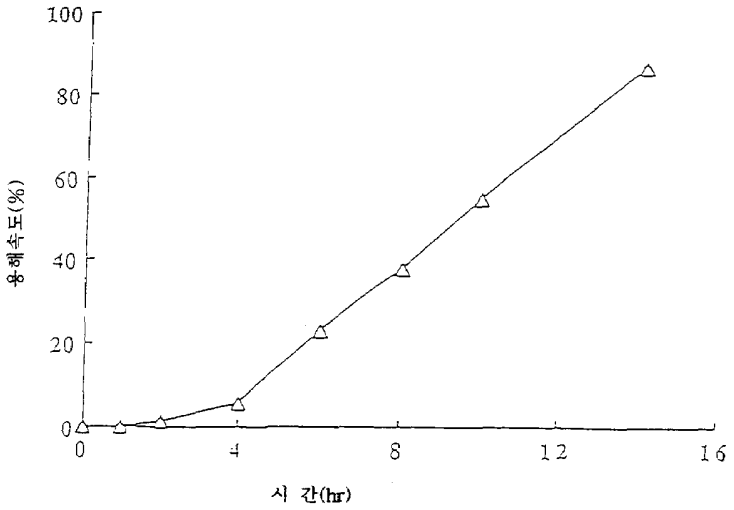
도면9


100
80
60
40
20
0
용해속도(%)
0
6
12
18
24
시 간(hr)

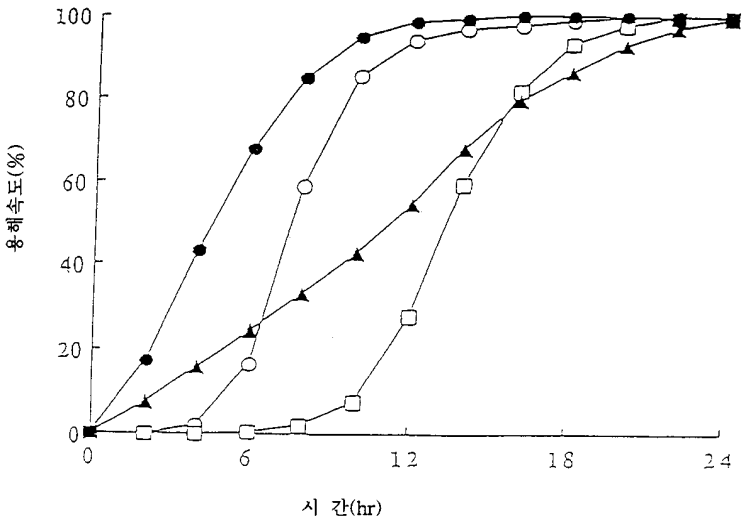
도면10



도면11



도면12



도면13

