

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0058581 (43) 공개일자 2014년05월14일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>A61K 9/20</i> (2006.01) <i>A61K 9/48</i> (2006.01) <i>A61K 9/22</i> (2006.01) <i>A61K 31/135</i> (2006.01) <i>A61K 31/728</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2014-7005084 (22) 출원일자(국제) 2012년08월31일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2014년02월26일 (86) 국제출원번호 PCT/EP2012/066975 (87) 국제공개번호 WO 2013/030348 국제공개일자 2013년03월07일 (30) 우선권주장 11179819.5 2011년09월02일 유럽특허청(EPO)(EP)		(71) 출원인 노보자임스 바이오파마 디케이 에이/에스 덴마크 디케이-2880 박스바에르트 크룩쇼이베이 36 (72) 발명자 달 올레 필러 덴마크 디케이-2000 프레데릭스베르그 1. 티에이치. 문켄스베이 1 (74) 대리인 송봉식, 정삼영

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 지연된 약물 방출용 히알루론산 함유 경구 제형

(57) 요약

본 발명은 0.5 내지 50%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염, 약학적 활성 성분 (API), 및 코팅을 포함하는 경구 투여용 타블렛 또는 캡슐을 개시한다.

특허청구의 범위

청구항 1

- a) 0.5 내지 50%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염,
- b) 약학적 활성 성분(API), 및
- c) 코팅을 포함하는, 경구 투여에 사용하기 위한 타블렛 또는 캡슐.

청구항 2

제1항에 있어서, 히알루론산의 염은 소듐 히알루로네이트, 포타슘 히알루로네이트, 암모늄 히알루로네이트, 칼슘 히알루로네이트, 마그네슘 히알루로네이트, 징크 히알루로네이트, 및 코발트 히알루로네이트로 구성된 군으로부터 선택되는 타블렛 또는 캡슐.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 약학적 활성 성분(API)이 펩티드, 단백질, 효소, 호르몬, 항생제, 항진균제 또는 진통제인 타블렛 또는 캡슐.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 코팅이 중합체인 타블렛 또는 캡슐.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 타블렛 또는 캡슐이 부가적인 부형제를 포함하는 타블렛 또는 캡슐.

청구항 6

제5항에 있어서, 부가적인 부형제가 단당류, 이당류, 올리고당, 다당류, 당 알코올 및 활석으로 구성된 군으로부터 선택되는 타블렛 또는 캡슐.

청구항 7

제6항에 있어서, 부가적인 부형제가 락토스 또는 셀룰로스인 타블렛 또는 캡슐.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 활성 화합물이 히알루론산 또는 이의 염을 갖지 않는 타블렛 또는 캡슐에 비하여 위장관에서 보다 천천히 방출되는 타블렛 또는 캡슐.

청구항 9

- a) 히알루론산 또는 이의 염을 약학적 활성 성분(API)과 혼합하는 단계;
- b) 단계 a)로부터의 혼합물을 펠렛으로 과립화하는 단계;
- c) 펠렛을 타블렛 안에 압축하거나 펠렛을 캡슐 안에 충전하는 단계; 및
- d) 타블렛 또는 캡슐을 코팅하는 단계를 포함하는 제1항에 따른 타블렛 또는 캡슐을 생산하는 방법.

청구항 10

- a) 히알루론산 또는 이의 염을 약학적 활성 성분(API)과 혼합하는 단계;
- b) 단계 a)로부터의 혼합물을 펠렛으로 과립화하는 단계;
- c) 펠렛을 코팅하는 단계; 및
- d) 펠렛을 캡슐 안에 충전하는 단계를 포함하는 제1항에 따른 캡슐을 생산하는 방법.

청구항 11

통증, 편두통, 간질, 불안 장애, 염증성 질환, 감염성 질병, 호르몬 장애, 심혈관 질병, 위장병이나 암의 치료를 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 제1항 내지 제8항 중의 어느 한 항에 정의된 바와 같은 타블렛 또는 캡슐.

청구항 12

제11항에 있어서, 약제가 통증 치료용인 타블렛 또는 캡슐.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 약학적 활성 성분, 히알루론산 또는 이의 염 및 코팅을 포함하는 서방 경구 제형에 대한 것이다. 본 발명은 또한 이들 경구 제형을 생산하는 방법 및 다양한 질병의 치료를 위한 약제의 제조에서의 이들 경구 제형의 사용에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 조절된-방출(Controlled-release; CR)은 타블렛 또는 캡슐에서 사용되는 메카니즘으로, 이에 의해 타블렛 또는 캡슐이 서서히 용해되어 시간이 지남에 따라 약물을 방출한다.

[0003] 서방 타블렛 또는 캡슐의 이점은 이들이 때로는 동일한 약물의 즉시-방출 제형보다 덜 빈번하게 흡수될 수 있다는 것과, 이들이 혈류에서 약물의 보다 지속적인 수준을 유지한다는 것이다.

[0004] 오늘날, 대부분의 시간-방출 약물은, 용해된 약물이 반드시 매트릭스 내 홀을 통하여 그의 경로에서 발견되도록 하는 방식으로, 활성 성분이 불용성 기질(들)(예컨대, 셀룰로스 유도체 및/또는 아크릴계)의 매트릭스 내에 함입되도록 제형화된다.

[0005] 몇몇 CR 제형에 있어서, 약물은 매트릭스 안에서 용해하고, 매트릭스는 젤을 형성하도록 물리적으로 팽윤하여, 약물이 젤의 외측 표면을 통하여 방출되도록 한다.

[0006] 히알루론산(Hyaluronic acid; HA)은 비-황산화된 글리코사미노글리칸의 분류에 속하는 천연 및 선형의 탄수화물 중합체이다. 이것은 6 MDa까지의 분자량(MW)을 갖는 베타-1,3-*N*-아세틸 글루코사민 및 베타-1,4-글루쿠론산 반복 이당류 단위로 구성되어 있다. HA는 히알린 연골, 활막 관절액, 및 진피와 표피 둘 모두의 피부 조직에 존재한다.

[0007] HA의 독특한 물리적 및 생물학적 특성(생체적합성 및 생분해성을 포함)에 기인하여, HA는 현재 및 개발중인 광범위한 적용 분야에서 활용되고 있다.

[0008] WO 03/061626호는 히알루론산 및 약학적으로 유효한 화합물을 포함하여 이식, 주사 또는 삽입될 때 하이드로젤을 형성하는 주입가능하거나, 삽입가능하거나 이식 가능한 약물 전달 시스템을 개시한다.

[0009] WO 97/28828호는 유효량의 조절된 방출 중합체 및 단백질성 인터루킨-1 저해제를 포함하는 약학적 조성물을 개시한다.

[0010] EP 0913149호는 고분자 기질 및/또는 다가 금속 이온, 히알루론산 및 약물을 포함하는 조절된 약물 방출물을 갖는 약물 조성물을 개시한다.

[0011] US 2005/0031546호는 적어도 500 N의 파괴 강도를 갖는 합성 또는 천연 중합체와 활성 성분을 포함하는 남용-방지 투여 형태를 개시한다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명자들은 놀랍게도 약학적 활성 성분 및 히알루론산이 경구 투여용 서방 타블렛 또는 캡슐로 제형화될 수 있다는 것을 밝혀내었고 따라서 본 발명자들은 다음을 청구한다:

- [0013] 경구 투여에 사용하기 위한
- [0014] a) 0.5 내지 50%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염,
- [0015] b) 약학적 활성 성분(API), 및
- [0016] c) 코팅을 포함하는 타블렛 또는 캡슐.
- [0017] 본 발명은 또한 다음을 포함하는 타블렛 또는 캡슐을 생산하는 방법을 청구한다:
- [0018] a) 히알루론산 또는 이의 염을 약학적 활성 성분(API)과 혼합하는 단계;
- [0019] b) 단계 a)로부터의 혼합물을 펠렛으로 과립화하는 단계;
- [0020] c) 펠렛을 타블렛 안에 압축하거나 펠렛을 캡슐 안에 충전하는 단계; 및
- [0021] d) 타블렛 또는 캡슐을 코팅하는 단계.
- [0022] 본 발명은 또한 다음을 포함하는 캡슐을 생산하는 방법을 청구한다:
- [0023] a) 히알루론산 또는 이의 염을 약학적 활성 성분(API)과 혼합하는 단계;
- [0024] b) 단계 a)로부터의 혼합물을 펠렛으로 과립화하는 단계;
- [0025] c) 펠렛을 코팅하는 단계; 및
- [0026] d) 펠렛을 캡슐 안에 충전하는 단계.
- [0027] 본 발명은 또한, 통증, 편두통, 간질, 불안 장애, 염증성 질환, 감염성 질병, 호르몬 장애, 심혈관 질병, 위장 병 또는 암의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 다음을 포함하는 타블렛 또는 캡슐을 청구한다:
- [0028] a) 0.5 내지 50%(w/w) 히알루론산 또는 이들의 염,
- [0029] b) 약학적 활성 성분(API), 및
- [0030] c) 코팅.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0031] 본 발명은 0.5 내지 50%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염, 약학적 활성 성분(API), 및 코팅을 포함하는 경구 투여 용 타블렛 또는 캡슐을 개시한다.
- [0032] 본 발명에서 HA의 역할은 API의 방출을 늦추기 위해 점도를 증가시키고/시키거나 타블렛 또는 캡슐 내에 고 점성의 젤-형 코어를 형성하는 것이다.
- [0033] 만일 약물이 예를 들어 1일당 3 내지 4회 대신에 1일당 1 내지 2회로 투여될 수 있다면 보다 양호한 편리성에 기여한다는 것은 당분야에서 공지되어 있다.
- [0034] 본원에서 "히알루론산"은 베타-1,4 및 베타-1,3 글리코시드 결합을 변형함에 의해 함께 연결된 N-아세틸글루코사민(GlcNAc)과 글루쿠론산(GlcUA)의 반복하는 이당류 단위로 구성된 비황산화 글리코사미노글리칸으로서 정의된다. 히알루론산은 또한 히알루로난, 히알루로네이트 또는 HA로 알려져 있다. 용어 히알루로난, 히알루론산 및 HA는 본원에서 상호 교환가능하게 사용된다.
- [0035] 히알루론산의 수준은 변형된 카바줄 방법(Bitter and Muir, 1962, *Anal Biochem.* 4: 330-334)에 따라 결정될 수도 있다.
- [0036] 바람직한 구현예에 있어서, 본 발명에 따라 사용된 히알루론산은 매우 순수한 품질, 특히 cGMP의 히알루론산이다.
- [0037] HA 공급원
- [0038] 루스터 콤브스(Rooster combs)는 히알루로난에 대한 중요한 상업적 공급원이다. 미생물은 대안적인 공급원이다. US 4,801,539호 및 EP 0694616호는 스트렙토코커스 주에피데미쿠스(*Streptococcus zooepidemicus*)의 한 균주를 수반하는 히알루론산을 제조하기 위한 발효 방법을 개시한다.
- [0039] 바람직한 구현예에 있어서, 히알루론산 또는 이의 염은, 바람직하게는 제조합적으로 생산된 미생물 유래의 것이

다. 바람직한 구현예에 있어서, 히알루론산 또는 이의 염은 *바실러스(Bacillus)*와 같은 그람-양성 박테리아에 의해 생산된다.

[0040] 가장 바람직한 구현예에 있어서, 히알루론산 또는 이의 염은 *바실러스 서브틸리스(Bacillus subtilis)*에 의해 생산된다. 히알루론산 또는 이의 염은 WO 03/054163호에 개시된 바와 같이 생산될 수도 있다.

[0041] 히알루로난 신타제는 척추 동물, 박테리아 병원균 및 조류 바이러스로부터 기술되어 있다(DeAngelis, P. L., 1999, Cell. Mol. Life Sci. 56: 670-682). WO 99/23227호는 *스트렙토코커스 이퀴시밀리스(Streptococcus equisimilis)*로부터 그룹 I 히알루로네이트 신타제를 개시하고 있다. WO 99/51265호 및 WO 00/27437호는 *파스튜렐라 물토시다(Pasturella multocida)*로부터 그룹 II 히알루로네이트 신타제를 개시하고 있다. Ferretti 등은, 각각 히알루로네이트 신타제, UDP-글루코스 디하이드로게나제 및 UDP-글루코스 피로포스포릴라제를 인코딩하는 세 개의 유전자인 *hasA*, *hasB*, 및 *hasC*로 구성된 *스트렙토코커스 피오제네스(Streptococcus pyogenes)*의 히알루로난 신타제 오페론을 개시하고 있다(Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 98, 4658-4663, 2001). WO 99/51265호는 *스트렙토코커스 이퀴시밀리스* 히알루로난 신타제에 대한 코딩 영역을 가지는 핵산 절편을 개시한다.

[0042] 숙주 세포는 히알루론산의 제조합 생산에 적합한 임의의 *바실러스* 세포일 수 있다. *바실러스* 숙주 세포는 야생형 *바실러스* 세포 또는 이의 돌연변이일 수 있다. 본 발명의 실행에 있어서 유용한 *바실러스* 세포에는 *바실러스 아가라데렌스(Bacillus agaraderhens)*, *바실러스 알칼로필러스(Bacillus alkalophilus)*, *바실러스 아밀로리퀴페이션스(Bacillus amyloliquefaciens)*, *바실러스 브레비스(Bacillus brevis)*, *바실러스 서클란스(Bacillus circulans)*, *바실러스 클라우시(Bacillus clausii)*, *바실러스 코아쿨란스(Bacillus coagulans)*, *바실러스 퍼무스(Bacillus firmus)*, *바실러스 라우투스(Bacillus lautus)*, *바실러스 렌투스(Bacillus lentus)*, *바실러스 리체니포르미스(Bacillus licheniformis)*, *바실러스 메가테리움(Bacillus megaterium)*, *바실러스 푸밀러스(Bacillus pumilus)*, *바실러스 스테아로써모필러스(Bacillus stearothermophilus)*, *바실러스 서브틸리스(Bacillus subtilis)*, 및 *바실러스 튜링겐시스(Bacillus thuringiensis)* 세포들이 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다. 제조합 발현에 특별하게 적용된 돌연변이 *바실러스 서브틸리스* 세포는 WO 98/22598호에 기술되어 있다. 비-캡슐화 *바실러스* 세포가 본 발명에서 특히 유용하다.

[0043] 제조합 *바실러스* 세포의 히알루로난은 배양 배지에 직접적으로 발현되기 때문에, 배양 배지로부터 히알루로난을 분리하기 위해 간단한 공정이 이용될 수 있다. 먼저, *바실러스* 세포 및 세포 찌꺼기가 배양 배지로부터 물리적으로 제거된다. 배양 배지는, 요망되는 경우 배지의 점성을 감소시키기 위해 먼저 희석될 수 있다. 배양 배지로부터 세포를 제거하기 위한, 원심분리 또는 미세여과와 같은 많은 방법들이 당업자에게 알려져 있다. 그런 다음 잔류하는 상층액은 히알루로난으로부터 저분자 오염물질을 농축하고 제거하기 위해, 예를 들어 한외 여과에 의해서 여과될 수 있다. 그런 다음 다양한 정제 단계들이 최종 산물의 요구된 순도에 의존하여 수행될 수 있다. 히알루로난은 동결 건조 또는 분무 건조와 같은, 당업자에게 공지된 증발 기술을 사용함으로써 건조되거나 농축될 수 있다.

[0044] 히알루론산의 염

[0045] 히알루론산의 임의의 염이 본 발명에 따라 사용될 수 있다.

[0046] 바람직한 구현예에 있어서, 히알루론산의 염은 무기 염, 바람직하게는 소듐 히알루로네이트, 포타슘 히알루로네이트, 암모늄 히알루로네이트, 칼슘 히알루로네이트, 마그네슘 히알루로네이트, 징크 히알루로네이트, 또는 코발트 히알루로네이트이다.

[0047] HA 분자량

[0048] 임의의 분자량이 본 발명에 따라 사용될 수 있으나, 바람직한 구현예에 있어서, 히알루론산 또는 이의 염은 200 내지 6000 kDa의 범위의 평균 분자량; 보다 바람직하게는 300 내지 6000 kDa의 범위의 평균 분자량; 보다 바람직하게는 400 내지 6000 kDa의 범위의 평균 분자량; 그리고 더욱 더 바람직하게는 500 내지 6000 kDa의 범위의 평균 분자량을 갖는다. 분자량은 당 기술 분야에 공지된 바와 같이 결정될 수 있다.

[0049] 약학적 활성 성분(API)

[0050] 관심있는 약학적 활성 성분은 경구 투여에 적합한 것으로 당 기술분야에 공지된 임의의 화합물, 예컨대 펩티드, 단백질, 효소, 호르몬, 항생제, 항진균제 또는 진통제일 수 있다.

[0051] 바람직한 구현예에 있어서, 약학적 활성 성분은 진통제(또한, 통증제거제로 알려짐)이다. 진통제는 통증을 완화

(진통을 달성)하기 위해 사용되는 약물 군의 임의의 구성원이다.

- [0052] 진통제 약물은 말초 또는 중추 신경계에 다양한 방식으로 작용한다; 이들은 파라세타몰(파라-아세틸아미노페놀), 비-스테로이드성 항-염증 약물(선택적 및 비 선택적인, COX-1 및 COX-2와 같은 NSAID) 및 오피오이드 약물을 포함한다. 오피오이드 약물은 천연 또는 합성 유래의 것일 수 있고, 유사화합물(analogues), 즉 모르핀 및 아편이 포함된다.
- [0053] 본 발명에 따르면, 파라세타몰, 비-스테로이드성 항-염증 약물 및 오피오이드 약물로 구성된 군으로부터 선택된 진통제가 바람직하다.
- [0054] 유용한 진통제의 예는 염산 트라마돌(Tramadol hydrochloride)이다. 염산 트라마돌은 중도의 통증에서부터 어느 정도 심각한 통증을 치료하는데 사용되는 중추적으로-작용하는 진통제이다. 이것은 펜안트렌 알칼로이드 코데인의 합성적 유사화합물이고, 이와 같이 이것은 오피오이드 약물이고 또한 전구-약물이다(코데인은 체내에서 모르핀으로 대사된다). 트라마돌은 하지 불안 증후군, 역류성 식도염, 및 섬유 근육통에 대한 치료를 포함하여 광범위하게 적용된다.
- [0055] 타블렛 또는 캡슐
- [0056] 타블렛은 약학적 투여형이다. 이는 과립으로부터 고체 투여용으로 압축 또는 압착된 통상적으로 분말 형태로 된 활성 기질의 혼합물 및 하나 이상의 부형제를 포함한다.
- [0057] 압축된 타블렛은 오늘날 사용에 있어 가장 대중적인 투여형이다. 전체 처방의 약 3분의 2가 고체 투여형으로 제공되고 이들의 절반은 압축된 타블렛이다. 타블렛은 특정한 부위에 정확한 투여량을 전달하기 위해 제형화될 수 있고, 이는 통상적으로 경구로 투여된다.
- [0058] 의학적 타블렛은 원래는 이들의 구성 성분이 결정된 색상이 무엇이든 디스크의 형상으로 만들어졌지만, 지금은 다른 약과 구별하기 위해 많은 형상 및 색상으로 만들어 진다. 타블렛은 때로는 이들이 식별될 수 있도록 하는 기호, 문자, 및 숫자로 각인(또는 코팅 외부에 인쇄)된다. 삼켜지는 타블렛의 크기는 수 밀리미터 내지 약 수 센티미터의 범위일 수 있다.
- [0059] 몇몇 타블렛은 캡슐의 형상이다. 의약 타블렛 및 캡슐은 때로는 알약(pill)으로 불린다. 이것은, 타블렛은 압축에 의해 제조되는 반면 알약은 부드러운 덩어리를 둥근 형상으로 롤링시킴으로써 제조된 아주 오래된 고형 투여 형태이기 때문에, 기술적으로 부정확하다.
- [0060] 타블렛화 블렌드의 제조
- [0061] 본 발명에 따르면 타블렛 및 캡슐은 당 기술분야에서 공지된 바와 같이 제조된다. 타블렛 또는 캡슐은 경구 투여용이고 다음을 포함한다:
- [0062] a) 0.5 내지 50%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염,
- [0063] b) 약학적 활성 성분(API), 및
- [0064] c) 코팅.
- [0065] 바람직한 구현예에 있어서, 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 49%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 48%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 47%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 46%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 45%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 44%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 43%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 42%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 41%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 40%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 39%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 38%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 37%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 36%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 35%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 34%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 33%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 32%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는

캡슐은 0.5 내지 31%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 30%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 29%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 28%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 27%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 26%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 25%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 24%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 23%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 22%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 21%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 20%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 19%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 18%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 17%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 16%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 15%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 14%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 13%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 12%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 11%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 10%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 9%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 8%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 7%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 6%(w/w) 히알루론산 또는 이의 염을 포함하고, 특히 타블렛 또는 캡슐은 0.5 내지 5%(w/w) 히알루론산 또는 이들의 염을 포함한다.

- [0066] 타블렛 압축 공정에 있어서, 주요한 가이드라인은 적절한 양의 활성 성분이 각 타블렛 내에 위치되도록 보장하는 것이다.
- [0067] 따라서, 모든 구성성분은 잘 혼합되어야 한다. 만일 구성 성분들의 충분하게 균질한 혼합이 간단한 블렌딩 공정으로 얻어질 수 없다면, 구성 성분들은 최종 타블렛 내에서 활성 화합물의 균등한 분산을 보장하기 위해, 예를 들어 압축 전에 과립화될 수 있다.
- [0068] 타블렛으로의 압축을 위해 분말을 과립화하기 위한 다음 두 가지 기본적인 기술이 사용된다: 습윤 과립화 및 건조 과립화. 잘 혼합될 수 있는 분말은 과립화를 필요로 하지 않고 직접 압축을 통하여 타블렛으로 압축될 수 있다.
- [0069] 습윤 과립화
- [0070] 습윤 과립화는 분말 혼합물을 가볍게 뭉치기 위해 액체 결합제를 사용하는 공정이다. 과잉-습윤은 과립이 너무 단단해지도록 할 수 있고 과소-습윤은 이들이 너무 부드럽고 깨어지기 쉽게 되도록 할 수 있기 때문에, 액체의 양이 적절하게 조절되어야 한다. 습윤 과립화를 위한 전형적인 공정은 하기 단계들을 갖는다:
- [0071] 단계 1: 활성 성분 및 부형제(들)를 계량하고 혼합한다.
- [0072] 단계 2: 분말 블렌드에 액체 결합제/점착제를 부가하고, 완전하게 혼합함으로써 습윤 과립을 제조한다. 결합제/점착제의 예에는 옥수수 전분, 아카시아와 같은 천연 검, 메틸 셀룰로스와 같은 셀룰로스 유도체, 젤라틴 및 포비돈의 수성 조제물이 포함된다.
- [0073] 단계 3: 과립을 형성하기 위해 메쉬를 통해 젖은 덩어리를 체질하는 단계.
- [0074] 단계 4: 과립을 건조하는 단계. 통상적인 트레이-드라이어 또는 유동층 드라이어가 가장 일반적으로 사용된다.
- [0075] 단계 5: 과립이 건조된 후, 이들을 일정한 크기의 과립으로 만들기 위해 습윤 덩어리에 대해 사용된 것보다 작은/일정한 크기의 스크린을 통해 통과시킨다.
- [0076] 저 전단 습윤 과립화 공정은 아주 간단한 혼합 장비를 사용하고, 균일하게 혼합된 상태를 달성하기 위해 상당한 시간을 요할 수 있다. 고 전단 습윤 과립화 공정은 분말과 액체를 아주 빠른 비율로 혼합하는 장비를 사용하고, 따라서 제조 공정의 속도를 높인다. 유동층 과립화는 동일한 용기에서 분말을 예비-가열하고, 과립화하고, 건조하도록 수행되는 다-단계 습윤 과립화 공정이다. 이는 과립화 공정의 근접관제를 가능하게 하기 때문에 사용된다.

- [0077] 건조 과립화
- [0078] 건조 과립화 공정은 낮은 압력 하에서 분말 블렌드의 가벼운 압착에 의해 과립을 만든다. 이렇게 형성된 압착물은 과립(응집체)을 생산하기 위해 부드럽게 부수진다.
- [0079] 건조 과립화 공정은 과립화되는 생성물이 수분 및/또는 열에 민감할 때 종종 사용된다. 건조 과립화는 롤러 컴팩터로 불리는 롤 프레스 상에 또는 슬러깅 툴링을 사용한 타블렛 프레스 상에서 수행될 수 있다.
- [0080] 건조 과립화 장비는 적당한 밀도화 및 과립 형성을 달성하기 위해 광범위한 압력을 제공한다. 건조 과립화는 습윤 과립화보다 간단하고, 따라서 비용이 절감된다. 그러나, 건조 과립화는 때로는 보다 높은 백분율의 미세한 과립을 생산하여, 타블렛에 대한 수율 문제를 야기하거나 품질을 저하시킬 수 있다.
- [0081] 건조 과립화는 점착성 있는 특성을 갖는 약물 또는 부형제를 필요로 하고, '드라이 결합제'가 과립의 형성이 용이하도록 제형에 부가될 필요가 있을 수 있다.
- [0082] 과립 윤활
- [0083] 과립화 후, 타블렛화 블렌드가 타블렛화 공정 동안에 장비에 들러붙지 않도록 하는 것을 보장하기 위해 최종적 윤활화 단계가 보통 사용된다. 이것은 통상적으로 마그네슘 스테아레이트, 활석, 스테아르산 또는 이산화실리온과 같은 분말화된 윤활제와 함께 과립의 저 전단 블렌딩을 포함한다.
- [0084] 부가적 부형제
- [0085] 부가적인 부형제는 효율적인 타블렛화를 보장하게 하기 위한 희석제, 결합제 또는 과립화제, 글리던트(유동 보조제) 및 윤활제; 소화관에서 타블렛 붕괴를 증진하기 위한 붕괴제; 맛을 고양시키기 위한 감미제 또는 풍미제; 및 타블렛을 육안상 매력적으로 보이도록 만드는 안료를 포함할 수 있다.
- [0086] 본 발명에 따르면, 바람직한 부가적 부형제는 단당류, 이당류, 올리고당, 다당류, 당 알코올 및 활석, 특히 락토스, 및 셀룰로스, 특히 미세결정성 셀룰로스로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0087] 코팅
- [0088] 타블렛/캡슐 코팅은 타블렛/캡슐의 취급을 건디기에 충분히 반드시 안정하고 강해야 하며, 코팅 공정 동안에 타블렛/캡슐들이 함께 들러붙지 않아야 하고, 타블렛 상에 각인된 문자 또는 로고의 미세한 윤곽이 나타나야 한다.
- [0089] 코팅은 또한 타블렛 또는 캡슐을 더욱 부드럽고 더욱 용이하게 삼킬 수 있도록 하기 위해, 활성 성분의 방출 비율을 조절하기 위해, 및/또는 타블렛 또는 캡슐이 환경에 대해 보다 내성(즉, 위의 내성)으로 되기 위해 적용된다. 타블렛/캡슐 코팅은 수분 또는 산화에 민감한 구성성분의 저장수명을 연장시키는데 유용하다.
- [0090] 본 발명에 따르면, 코팅은 특히 코팅을 하지 않은 타블렛 또는 캡슐에 비하여 타블렛 또는 캡슐을 더욱 위 내성으로 만들기 위해 적용된다. 위 내성(또는 장내 내성)은 코팅이 위산에 내성이지만, 장 또는 결장의 보다 낮은 산성 지역에서는 용해되는 것을 의미한다.
- [0091] 바람직한 구현예에 있어서 코팅은 중합체이다. 바람직한 구현예에 있어서, 중합체는 위 내성(산 내성) 특성을 가진다. 바람직한 구현예에 있어서, 중합체는 히프로멜로스과 같은 셀룰로스 유도체 또는 아크릴레이트, 특히 메타크릴산 또는 메틸 메타크릴레이트이다.
- [0092] 용해 연구
- [0093] 약학적 활성 화합물이 - 히알루론산 또는 이의 염을 갖지 않는 타블렛 또는 캡슐에 비하여 - 소화계/위장관에서 보다 천천히 방출되는 것을 보여주는 하나의 방법은 용해 연구를 사용함에 의한 것이다.
- [0094] 용해 연구는 고형의 조절된 방출 제형의 특징규명에 잘 사용되는 도구이다. 용해는 고체, 반 고체 또는 액체 API가 용매의 존재하에 용액 안으로 들어가는 과정이다.
- [0095] 용해율은 교반/유동, 온도, 및 매질 조성의 표준화된 조건 하에서 시간당 단위로 용해된 투여형에서의 활성 성분의 양으로서 정의될 수 있다. 표준 시험에서 사용된 조건은 유럽 약전(European Pharmacopoeia (6.2)) 및 USP (NF29 General Chapters <711> DISSOLUTION)에 기술되어 있다.
- [0096] 반-고형 시험에 대해 이용가능한 다른 시험관내 시스템 중에서, 플로우 쓰로우 시스템(USP Method 4)이 가장 최상의 특징규명을 제공한다. 이는 타블렛, 캡슐 및 젤과 같은 다른 투여형의 시험에서 수년 동안 사용되어 왔다.

이는 연장된 방출 및 빈약한 가용성 제품을 위한 선택 방법이다. 이 방법은 실시예 1에서 사용되었다.

[0097] 본 발명의 실용성 및 이점

[0098] 본 발명에 따른 타블렛 또는 캡슐의 사용은 통증, 편두통, 간질, 불안 장애, 염증성 질환, 감염성 질병, 호르몬 장애, 심혈관 질병, 위장병 또는 암의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 것일 수 있다. 관련된 병 및 질환은 다음과 같다:

[0099] ● 통증(급성 통증, 암 통증, 만성 통증)

[0100] ● 편두통(급성 및 예방적 치료)

[0101] ● 간질(예방적)

[0102] ● 불안 장애(장기 치료)

[0103] ● 염증성 질환(스테로이드, NSAID로, 류마티스, 건선, 골다공증 및 기타 자가 면역병에 대한 급성 및 예방적 치료)

[0104] ● 감염성 질병(항생제와 살균제)

[0105] ● 호르몬 장애(결핍증)

[0106] ● 피임

[0107] ● 심혈관 질환(주로 예방적 및 유지 투여)

[0108] ● 위장병(급성 및 예방적 치료)

[0109] ● 경구 화학요법 및 경구 암 약물.

[0110] 타블렛 또는 캡슐은 특히 본 발명에 따른 통증의 치료에 사용하기 위한 약제일 수 있다.

[0111] 타블렛 또는 캡슐은 특히 본 발명에 따른 편두통의 치료에 사용하기 위한 약제일 수 있다.

[0112] 타블렛 또는 캡슐은 특히 본 발명에 따른 간질의 치료에 사용하기 위한 약제일 수 있다.

[0113] 타블렛 또는 캡슐은 특히 본 발명에 따른 불안 장애의 치료에 사용하기 위한 약제일 수 있다.

[0114] 타블렛 또는 캡슐은 특히 본 발명에 따른 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 약제일 수 있다.

[0115] 타블렛 또는 캡슐은 특히 본 발명에 따른 감염성 질병의 치료에 사용하기 위한 약제일 수 있다.

[0116] 타블렛 또는 캡슐은 특히 본 발명에 따른 호르몬 장애의 치료에 사용하기 위한 약제일 수 있다.

[0117] 타블렛 또는 캡슐은 특히 본 발명에 따른 심혈관 질병의 치료에 사용하기 위한 약제일 수 있다.

[0118] 타블렛 또는 캡슐은 특히 본 발명에 따른 위장병의 치료에 사용하기 위한 약제일 수 있다.

[0119] 타블렛 또는 캡슐은 특히 본 발명에 따른 암의 치료에 사용하기 위한 약제일 수 있다.

[0120] 본 발명은 하기 예에서 추가로 예시되나, 이는 본 발명이 청구하는 범주를 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0121] 실시예

[0122] 실시예 1

[0123] 히알루론산을 함유하는 제형화된 타블렛으로부터 염산 트라마돌의 방출

[0124] 본 실험의 목적은 경구 적용을 위한 타블렛 제형 내에 조절된 방출(CR) 제제로서 HA의 사용을 조사하기 위한 것이다. API인 염산 트라마돌의 방출은 용해 연구를 통하여 평가되었다. 상업적 CR 타블렛 제형 내 염산 트라마돌의 용해 프로필을 다양한 농도로 HA를 함유하는 타블렛 제형에서의 것과 비교하였다.

[0125] CR 타블렛 "Nobligan[®] Retard"를 평가하고 다른 농도로 HA를 함유하는 타블렛 제형과 비교하였다. 제형의 구성을 표 1a 및 1b에 나타냈다.

[0126] [표 1a]

염산 트라마돌	활성제	100
미세결정 셀룰로스	충진제	N/A
하이드록시프로필 메틸셀룰로스	결합제	N/A
이산화실리콘	유향제	N/A
마그네슘 스테아레이트	유향제	N/A

[0127]

[0128] [표 1b]

화합물	기능	농도, mg/타블렛
염산 트라마돌	활성제	100.0
미세결정 셀룰로스	충진제	210.0
무수 락토스	충진제	50.0
폴리비닐피롤리돈	결합제	22.0
하이드록시프로필 셀룰로스	결합제	8.0
HA (850 kDa)	조절된 방출 제제	4.0 내지 16.0
이산화실리콘	유향제	4.0
마그네슘 스테아레이트	유향제	2.0

[0129]

[0130] 위 내성 코팅

[0131] 위 내에서의 산성 환경(약 pH 1 내지 2)으로부터 타블렛 내의 API 및 HA 둘 모두를 보호하고, pH 중성 소장(약 pH 6 내지 8) 내에서 API의 방출을 확실하게 하기 위해, 타블렛은 산 내성 코팅으로 코팅될 수 있다.

[0132] 코팅은 메틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 및 메타크릴산으로 구성될 수 있다(Eudragit[®] FS 30 D). 이 코팅은 산성 매질에서는 불용성이지만, pH 7.0 초과에서 염 형성에 의해 용해한다. 이는 음이온 공중합체: 폴리(메틸 아크릴레이트-코-메틸 메타크릴레이트-코-메타크릴산)의 수성 분산에서 희미한 특징적 냄새를 가진 낮은 점성의 유백색 액체이다.

[0133] 코팅은 탑 스프레이로 유동층 코터에서 수행될 수 있다.

[0134] [표 1c]

[0135] 코팅 공정 설정

변수	설정
유입 공기 온도	35 내지 45℃
유출 공기 온도	25 내지 30℃
제품 온도	25 내지 28℃
건조 공기 부피	50 내지 90m ³ /h
노즐 압력(아토마이징 공기)	1.0 내지 2.0bar
스프레이 비율	10 내지 15g/분/kg
건조 온도(최종)	40℃

[0136]

[0137] [표 1d]

[0138] 코팅 물질

화합물	양
염산 트라마돌/히알로론산 타블렛 코어	300g
Eudragit [®] FS 30 D, 수성 분산 30%	50g
정제수(용매)	30g

[0139]

[0140] 건조된 타블렛 상의 코팅 층은 타블렛 당 대략 15 mg로 구성될 것이다.

[0141] 분석적 방법

[0142] 시험 시스템은 플로우 쓰로우 시스템(USP Method 4)에 기초하였다: 매질이 설정 및 제어된 온도에서 이를 통해 펌프되는 특별하게 디자인된 셀(cell) 내에 시험 샘플이 위치되는 플로우-쓰로우 셀(샘플 셀). 매질은 셀을 떠남에 의해 여과되고, 그런 다음 UV에 의해 분석된다. 셀 타입은 투여형에 적합하도록 선택되고, 이는 워터 자켓 내에서 설정 온도(37℃)로 영구적으로 유지된다.

[0143] 제조된 제형:

[0144] 용해 시스템에서 시험될 제형을 표 2에 나열하였다.

[0145] [표 2]

제형	부가된 HA %
염산 트라마돌 분말(대조군) 100mg	0
Tradolan [®] 50mg 타블렛	0(Lannacher사로부터의 상업적 제품)
Nobligan [®] Retard 100mg 타블렛	0(Gruenenthal사로부터의 상업적 제품)
HA 0.0 100mg 타블렛	0(대조군)
HA 0.5 100mg 타블렛	0.5
HA 1.0 100mg 타블렛	1.0
HA 1.5 100mg 타블렛	1.5
HA 2.0 100mg 타블렛	2.0
HA 4.0 100mg 타블렛	4.0

[0146]

[0147] 용해 시스템은 표 3a에 나타난 설정으로 제조되었고, 모든 단일 셀에는 1 타블렛을 로딩하였다. 셀 번호 7은 블랭크이고 완충액을 로딩하였다.

[0148] [표 3a]

[0149] (용해 기구에 대한 변수 및 설정)

변수	설정
분석 당 셀 수	6 + 1 블랭크
셀 타입	22.4mm 셀
글라스 비드의 양	1 계량 스푼
셀당 매질의 부피	250.0mL
매질	인산염 완충액 pH 6.8
필터	1 유리섬유 필터 + 0.1µm 멤브레인 필터 + 2 유리섬유 필터
유속	8mL/분
온도	37°C
전체 API의 투여량	100mg
제형의 전체 양	셀당 1타블렛
셀 내에서 제형의 위치	글라스 비드의 상단 상
교반 속도	7 내지 9
UV 검출	270nm

[0150]

[0151] 시험된 타블렛은 장 시스템에서 API를 방출하도록 디자인된 CR 제형이기 때문에, 인산염 완충액 pH 6.8이 인간의 장액을 모방하기 위해 용해 매질로서 사용되었다.

[0152] 타블렛 코팅의 위 내성 특성을 입증하기 위해, 타블렛은 용해 기구 내에서 2시간까지 0.1M 염산에 노출될 수 있다. 그 후 매질은 pH 7.8인 0.2M 인산염 완충액으로 변경될 수 있다. 이 매질 변경은 자동적으로 일어날 것이다.

[0153] [표 3b]

[0154] 위 내성 타블렛의 시험(용해 기구에 대한 변수 및 설정)

변수	설정
분석 당 셀 수	6 + 1 블랭크
셀 타입	22.4mm 셀
글라스 비드의 양	1 계량 스푼
셀당 매질의 부피	250.0mL
매질 0 내지 2시간 2시간 이후	매질 1: 0.1M 염산 pH 1 매질 2: 0.2M 인산염 완충액 pH 7.8
필터	1 유리섬유 필터 + 0.1µm 멤브레인 필터 + 2 유리섬유 필터
유속	8mL/분
온도	37°C
전체 API의 투여량	100mg
제형의 전체 양	셀당 1타블렛
셀 내에서 제형의 위치	글라스 비드의 상단 상
교반 속도	7 내지 9
UV 검출	270nm

[0155]

[0156] 결과

[0157] 용해 분석(표 3a)으로부터의 결과는 표 4 및 5에 요약하였다.

[0158] [표 4]

[0159] (20mM 인산염 완충액에서 제형화된 타블렛으로부터 염산 트라마돌의 방출 시간)

타블렛 샘플	시간, 분									시간, 시간 (평균)
	셀 1	셀 2	셀 3	셀 4	셀 5	셀 6	평균	s	%RSD	
HA 0.0 %	130	125	125	125	130	125	130	2.58	2.0	2.2
HA 0.5 %	160	135	160	155	155	160	159	3.76	2.4	2.7
HA 1.0 %	190	190	190	195	185	185	189	3.76	2.0	3.2
HA 1.5 %	220	225	225	225	220	230	224	3.76	1.7	3.7
HA 2.0 %	270	270	290	270	290	280	278	9.83	3.5	4.6
HA 4.0 %	410	390	390	400	400	410	400	8.94	2.2	6.7

[0160]

[0161] 0% 내지 4%의 농도로 HA를 갖는 제형화된 타블렛으로부터 100mg 염산 트라마돌의 방출을 표 4에 나타내었다.

[0162] 전반적으로, 이 결과는 API의 방출 시간이 HA 농도와 함께 증가함을 보여준다. 예를 들어, API의 100%가 0.5% HA를 갖는 타블렛으로부터는 대략 2.7시간 후에 방출되었고, 2.0% HA를 갖는 타블렛으로부터는 대략 4.6시간 후에 방출된 반면, 4.0% HA를 갖는 타블렛으로부터 100% 방출에 도달하는 데에는 대략 6.7시간 걸렸다. 이 결과는 증가하는 HA의 양을 사용할 때 API의 연장된 방출 시간을 나타낸다.

[0163] [표 5]

[0164] 200mM 인산염 완충액에서 제형화된 타블렛 및 상업적 타블렛(Tradolan[®] 및 Nobligan[®])으로부터 염산 트라마돌의 방출 시간

타블렛 샘플	시간, 분									시간, 시간 (평균)
	셀 1	셀 2	셀 3	셀 4	셀 5	셀 6	평균	s	%RSD	
HA 0.0%	155	155	160	155	160	155	157	2.58	1.6	2.6
HA 0.5%	195	200	195	190	200	200	197	4.08	2.1	3.3
HA 1.0%	215	225	220	225	220	230	223	5.24	2.4	3.7
HA 1.5%	300	300	300	310	300	290	300	6.32	2.1	5.0
HA 2.0%	440	420	410	410	420	440	423	1.66	3.2	7.1
HA 4.0%	610	630	600	600	600	630	612	14.72	2.4	10.2
Tradolan	35	40	35	40	35	40	38	2.74	7.3	0.6
Nobligan	1140	1060	1120	1100	1120	1100	1107	27.33	2.5	18.4

[0165]

[0166] 0% 내지 4%의 농도로 HA를 갖는 제형화된 타블렛으로부터 100mg 염산 트라마돌의 방출을 표 5에 나타내었다. 표 5는 API의 100%가 0.5% HA를 갖는 타블렛으로부터는 대략 3.3시간 후에 방출되고, 2.0% HA를 갖는 타블렛으로부터는 대략 7.1시간 후에 방출되고, 4.0% HA를 갖는 타블렛으로부터는 대략 10.2시간 후에 방출됨을 보여준다. 이 결과는 증가하는 HA의 양을 사용할 때 API의 연장된 방출 시간을 나타낸다.

[0167] 이 결과는 또한 20mM 인산염 완충액 대신에 200mM 인산염 완충액을 사용할 때 API의 연장된 방출 시간을 보여준다(4.0% HA를 갖는 타블렛으로부터의 대략 7시간에 비해 대략 10시간).

[0168] 0.5% 내지 2.0%의 HA를 갖는 시험된 제형은 API 방출에서의 명확한 지연 때문에 매질 서방형 제형으로서 특징화될 수 있다. 시험된 4.0% HA 제형은 서방형 제형으로서 특징화될 수 있다.

[0169] HA를 함유하는 타블렛을 염산 트라마돌을 방출하는 이들의 성능에 있어서 상업적인 타블렛(Tradolan[®] 및 Nobligan[®])과 비교하였다(표 5 참고).

[0170] Tradolan[®]으로부터 완전 방출은 0.6시간 후에 관찰되고 Nobligan[®]으로부터는 대략 18.4시간 후에 관찰되었다.

[0171] 이 결과는 제형화된 타블렛이 빠른 방출의 상업적 타블렛 Tradolan[®]에 비하여 보다 상위의 방출 시간을 가짐을 보여준다.

[0172] 4% HA 및 Nobligan[®]을 갖는 타블렛은 서방형 타블렛이지만, Nobligan[®]으로부터의 API의 방출 시간은 제조된 타블렛으로부터의 방출 시간 보다 상위이다.

[0173] 결론

- [0174] 본 발명자들은 실시예 1에서 HA가 고형 투여 제형에 있어서 서방형 제제임을 보여 주었다.
- [0175] 제형화된 타블렛 내에 0.5 내지 4.0% HA는 HA가 없는 타블렛에 비하여 API(염산 트라마돌)의 방출 프로필에 대해 매우 현저한 효과를 가진다. 이것은 이 제형이 HA를 부가함에 의해 매질 방출 제형에서 서방형 제형으로 변경될 수 있음을 가르킨다.