(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 9/24

(45) 공고일자 2001년03월02일
(11) 등록번호 10-0283709
(24) 등록일자 2000년12월12일

(21) 출원번호	10-1995-0701529	(65) 공개번호	특1995-0703937
(22) 출원일자	1995년04월21일	(43) 공개일자	1995년11월17일
번역문제출일자	1995년04월21일		
(86) 국제출원번호	PCT/US 93/09873	(87) 국제공개번호	WO 94/09761
(86) 국제출원일자	1993년10월21일	(87) 국제공개일자	1994년05월11일
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 말라위 수단 EA EURASIAN특허 : 벨라루스 카자흐스탄 러시아 EP 유럽특허 : 핀란드 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 국내특허 : 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 체크 헝가리 일본 대한민국 스리랑카 마다가스카르 몽골 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 루마니아 슬로바크 우크라이나 미국 베트남		
(30) 우선권주장	7/965470 1992년10월23일 미국(US)		

(73) 특허권자 쉐링 코포레이션 둘락 노먼 씨.
미합중국 뉴 저지 07033 케닐워쓰 갤로핑 힐 로드 2000
(72) 발명자 헨리 케이. 콴
미합중국 뉴 저지 07901 서미트 노브 힐 드라이브 37
스티븐 엠. 리보위츠
미합중국 뉴 저지 08853 네샤닉 스테이션 비치우드 써클 70
(74) 대리인 이병호

심사관 : 윤경애

(54) 안정한 서방성 경구 투여 조성물

요약

본 발명은 코 울혈제거제인 슈도에페드린, 또는 이의 염, 예들 들어 슈도에페드린 설페이트를 함유하는 독특한 중합체 매트릭스 코어(core) 및 코어상에 비진정 항히스타민제인 로라타인을 함유하는 막 피복물을 함유하는, 서방성 제피 경구 투여 조성물에 관한 것이고, 이러한 조성물은 상부 호흡기 질환 및 코 울혈과 관련된 징후 및 증상을 나타내는 환자를 치료하는데 사용된다.

명세서

[발명의 명칭]

안정한 서방성 경구 투여 조성물

[발명의 배경]

본 발명은 코 울혈 제거제(nasal decongestant)인 슈도에페드린 (pseudoephedrine)을 함유하는 독특한 중합체 매트릭스 코어(core) 및 코어상에 비진정 항히스타민제인 로라타딘을 함유하는 막 피복물을 함유하는, 서방성 제피 경구 투여 조성물(film-coated extended release oral dosage composition)에 관한 것이다. 본 발명의 경구 투여 조성물은 통상적인 감기 , 상부 호흡기 질환, 알러지성 비염 및 코 울혈과 관련된 징후 및 증상을 나타내는 환자를 치료하는 데 유용하다.

로라타딘은 미국 특허 제4,282,233호에 비진정 항히스타민제로서 기재되어 있고, 예를 들면, 재채기와 가려움과 같은 계절성 알러지성 비염 증상을 치료하는 데 있어서 항알러지제로서 유용하다.

슈도에페드린 및 약제학적으로 허용되는 산 부가염(예: HCl 또는 H_2SO_4)은 코울혈 치료에 유효한 안정한 치료제로서 당해 분야의 숙련가들에게 인지되어 있는 교감신경흥분제이고, 주로 경구 투여되며 알러지성 비염과 관련된 코 울혈 치료용 항히스타민제와 병행 투여된다. 예를 들면, 매트릭스 코어 조제 정제 제품 중의 로라타딘 5mg과 슈도에페드린 설페이트("PES") 120mg은 PES가 조제 정제 피복물과 막으로 피복된 코어 사이에 동등하게 분포되고 모든 로라타딘이 피복물 중에 존재할 경우 유용하다. 조제 정제를 위에서 발견되는 것과 같은 교반된 0.1N HCl 용액에 넣으면, 모든 PES 및 조제 정제 피복물에 존재하는 로라타딘은 교반된 산성 매질 중에서 1시간 이내에 용해된다. 코어 중의 PES는 코어상의 막 피복물이 내산성 이기 때문에 산성 매질에 용해되지 않는다. 염기성 매질(의태 유체)은 코어 피복물을 용해시키는 데 필요하고 잔류하는 50%의 PES를 5시간에 걸쳐 방출시킨다. 조제 제품은 효과상 1일 2회 투여가 제안된다. 미국 특허 제4,990,535호 및 제5,100,675호에는, 정제 피복물이 로라타딘, 친수성 중합체 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하고 정제 코어가 아세트아미노펜, 슈도에페드린 또는 이의 염 , 팽윤성 친수성 중합체 및 약제학

적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 1일 2회 투여되는 서방성 제피 정제가 기재되어 있다. 1일 2회 투여되는 서방성 정제도 1일 2회 투여되는 조제 정제도 본 발명의 1일 1회 투여되는 경구 투여 조성물을 명확히 하거나 기술하지 않고 있다.

1일 1회 투여되는 로라타딘-슈도에페드린 제형의 제품이 성공적으로 개발되길 소망하지만, 로라타딘의 안정성과 유효성을 유지하면서 슈도에페드린 성분이 12시간을 초과하는, 바람직하게는 16시간 이상의 연장된 시간에 걸쳐 방출되는 속도 프로파일이 요구된다. 셀단(Seldane)-D와 같이 슈도에페드린과 배합된 비진정 항히스타민제를 함유하는, 테르펜아딘과 슈도에페드린의 압착 피복 제품 및 슈도에페드린 프릴과 개별적인 아스테미졸 정제와의 배합물인 히스만알(Hismanal)-D가 공지되어 있지만, 본 발명의 서방성 조성물을 명확히 하지 못한다. 또한, 테르펜아딘과 아스테미졸 제품을 사람에게 투여하면 심장 부정맥을 포함한 역효과가 일어나고 것으로 밝혀졌으며 이러한 부정맥은 테르펜아딘 또는 아스테미졸 제품을 다른 약제(예: 케토콘아졸 및 에리트로마이신)들과 병행 투여하거나 비진정 항히스타민제를 과량 투여할 경우 더 많이 나타난다.

수용 상태가 증가된 환자에게 통상적인 감기, 상부 호흡기 질환, 알러지성 비염 및 코 울혈과 관련된 징후 및 증상의 치료, 처치 및/또는 경감을 위해 1일 1회 투여를 기본으로 사용하는 경우, 유효하고 안전한 서방성 경구 투여 로라타딘-슈도에페드린 조성물을 투여하는 것이 바람직할 것이다.

[발명의 요약]

본 발명자들은 특정한 중합체 매트릭스 중에 슈도에페드린 염, 바람직하게는 슈도에페드린 설페이트를 함유하는 코어 정제상의 로라타딘의 막 피복물이 로라타딘을 신속하게 방출시키고 슈도에페드린 설페이트를 12시간을 초과하는 시간에 걸쳐 매트릭스 코어로부터 서방출시킴을 발견했다.

따라서, 본 발명은 다음을 포함하는 서방성 제피 경구 투여 조성물을 제공한다:

하기 성분을 포함하는 매트릭스 코어(a):

	mg/코어
슈도에페드린 설페이트	120 내지 360
하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 2208 100,000cps	160 내지 480
에틸셀룰로오즈	40 내지 120
이염기성 인산칼슘 2수화물	56 내지 164
포비돈	20 내지 60
이산화규소	6 내지 12
및	
마그네슘 스테아레이트	2 내지 6
매트릭스 코어 중량 범위:	400 내지 1200mg

하기 성분을 포함하는 코어상의 피복물(b):

	mg/정제
로라타딘	5 내지 15
하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 2910 6cps	17 내지 50
폴리에틸렌 글리콜 400	0.25 내지 5.0
폴리에틸렌 글리콜 3350	3.4 내지 10.2
대략적인 피복물 중량 범위:	26 내지 80mg
대략적인 조성물(매트릭스 코어 및 피복물) 중량 범위:	426 내지 1280mg

바람직한 양태에 있어서, 본 발명은 다음을 포함하는 서방성 제피 경구 투여 조성물을 제공한다:

하기 성분을 포함하는 매트릭스 코어(a):

	mg/코어
슈도에페드린 설페이트	240
하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 2208 100,000cps	160 내지 480
에틸셀룰로오즈	40 내지 120
이염기성 인산칼슘 2수화물	56 내지 164
포비돈	20 내지 60

이산화규소	6 내지 12
및	
마그네슘 스테아레이트	2 내지 6
대략적인 매트릭스 코어 중량 범위 :	524 내지 1082mg

하기 성분을 포함하는 코어상의 피복물(b):

	mg/정제
로라타딘	10
하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 2910	
6cps	17 내지 50
폴리에틸렌 글리콜 400	0.25 내지 5.0
플리에틸렌 글리콜 3350	3.4 내지 10.15
대략적인 피복물 중량 범위:	31 내지 75mg
대략적인 조성물(매트릭스 코어 및 피복물) 중량 범위:	555 내지 1157mg

보다 바람직한 양태에 있어서, 본 발명은 다음을 포함하는 서방성 제피 경구 투여 조성물을 제공한다:

하기 성분을 포함하는 매트릭스 코어(a):

	mg/코어
슈도에페드린 설페이트 USP	240
하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 2208	
USP 100,000cps	320
에틸셀룰로오즈 NF형 7	80
이염기성 인산칼슘 USP 2수화물	108
포비돈 USP	40
이산화규소 NF	8
및	
마그네슘 스테아레이트 NF	4
대략적인 매트릭스 코어 중량:	800mg

하기 성분을 포함하는 코어상의 피복물(b):

	mg/정제
미세화된 로라타딘	10
하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 2910	
USP 6cps	33
폴리에틸렌 글리콜 400 NF	0.67
폴리에틸렌 글리콜 3350 NF	6.75
착색 분산액(고체)	6.25
대략적인 피복물 중량:	57mg
대략적인 조성물(매트릭스 코어 및 피복물) 중량:	857mg

[발명의 상세한 설명]

본 발명자들은 중합체 매트릭스 코어 중에 특정량의 슈도에페드린 염, 바람직하게는 슈도에페드린 설페이트를 포함하고, 코어상의 신속한 방출성 중합체 막 피복물 중에 로라타딘을 포함하는, 특정하게 선택된 성분들을 함유하는 독특한 경구 투여 조성물을 발견했다. 본 발명의 경구 투여 조성물은 (1) 로라타딘의 1일 1회 효능이 유지되도록 로라타딘의 총 용량을 신속하게 방출(즉, 환자에게 경구투여 한지 1시간 이내)시키고, (2) 슈도에페드린 설페이트는 매트릭스 중합체 커버로부터 경구 투여한지 12시간 이상, 바람직하게는 12 내지 16시간, 보다 바람직하게는 16시간 이상에 걸쳐 서방출시키고, (3) 환자들의 수용 상태를 증가시키기에 바람직한 투여 크기이며, (4) 저장 수명이 24개월 이상이다.

본 발명의 경구 투여 조성물을 개발하는 동안, 특정한 중합체 및 이러한 중합체의 중합체 매트릭스 코어에 대한 특정한 비율의 선택이 슈도에페드린 설페이트에 대해 바람직한 서방출 시간인 12시간 이상, 바람직하게는 12 내지 16시간, 보다 바람직하게는 16시간 이상을 성취하는데 중요하다는 것을 발견했다. 예를 들면 매트릭스 코어 중에 중합체로서 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 4,000cps 또는 15,000cps를 사용

하면 슈도에페드린 설페이트 용량에 대해 보다 바람직한 서방출 시간인 16시간 이상은 제공되지 않는다. 본 발명자들은 매트릭스 코어 중에 포함되는 세가지의 특정한 중합체의 중량비를 특별히 선택함으로써 바람직한 슈도에페드린 방출 프로파일이 수득된다는 것을 발견했다. 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 2208 USP, 100,000cps 4중량부(1)와 에틸셀룰로오즈 1중량부(2)를 제2 결합제로서 포비돈 1/2 중량부(3)와 함께 혼합하는 경우에만 슈도에페드린 설페이트의 매트릭스 코어로부터의 보다 바람직한 16시간 이상의 서방성 프로파일이 수득된다. 매트릭스 코어는 또한 윤활제로서 특정량의 이산화규소 및 활탁제로서 마그네슘 스테아레이트를 함유한다. 정제 경도 22±6 스트롱-코브 유니트(Strong-Cobb Units, SCU)는 다량의 활탁제(6mg/정제)에 의해 크게 영향을 받지 않지만, 제2 결합제로서의 포비돈 1중량부에 대한 활탁제의 양을 1/10중량부로 유지하는 것이 바람직하다.

하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 2910은 막 피복물에서 막 형성제로서 작용하고, 폴리에틸렌 글리콜은 가소제로서 작용한다. 사용될 수 있는 다른 적합한 막 형성 중합체로는 하이드록시프로필 셀룰로오즈, 메틸 하이드록시에틸 셀룰로오즈 및 나트륨 카복시메틸 셀룰로오즈를 포함한다.

본 발명의 경구 투여 조성물은 또한 정제를 2 내지 30℃의 주위 환경에서 표준 패키지(package) 내에 저장하는 한 24개월 이상, 예를 들면, 36 내지 48개월까지의 저장 수명을 제공한다.

정제 코어의 제조에 있어서, 포비돈은 알콜과 물의 혼합물에 용해시시킨다. 슈도에페드린 설페이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 2208 USP, 100,000cps, 에틸셀룰로오즈 및 이염기성 인산칼슘을 블렌딩(blending)하고 포비돈을 함유하는 알콜성 수용액과 함께 입제화한다. 입제를 분쇄하고, 건조 손실률 0.5 내지 2.0%로 건조시킨다.

건조된 입제를 분쇄하고 필수량의 이산화규소 및 마그네슘 스테아레이트와 함께 블렌딩한다. 최종 블렌드를 압축하여 바람직한 정제 형태로 경구 투여 조성물을 제조한다.

피복물은 통상 다음과 같은 방법으로 정제 코어에 적용한다:

코어를 적합한 피복 팬(pan) 속에 충전시킨다. 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 2910 USP와 폴리에틸렌 글리콜 3350 NF의 수 분산액을 코어에 적용한다. 이어서, 부차적으로 피복된 코어(sub-coated core)를 로라타딘, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 2910 USP, 폴리에틸렌 글리콜 3350 NF 및 백색 분산액의 분산액으로 피복한다. 이어서, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈와 폴리에틸렌 글리콜 400 NF를 함유하는 폴리싱(polishing) 피복 분산액을 적용한다. 이어서, 피복된 정제를 (흑색 잉크로) 상표 표시하고, 플라스틱 병 및 블리스터(blister) 속에 포장하여 2 내지 30℃의 온도에서 주위 환경에서 저장한다.

[실시예 1]

본 실시예는 본 발명의 바람직한 경구 투여 조성물의 제조를 설명한다. 이의 성분들 및 특정량을 하기에 나열한다.

1. 정제 코어

A. 제조방법

포비돈을 알콜과 물의 혼합물에 용해시킨다.

2. 슈도에페드린 설페이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 2208, 에틸셀룰로오즈 및 이염기성 인산칼슘 2수화물을 적합한 혼합 용기에서 혼합하고 블렌딩한다.

3. 단계 2로부터의 블렌드를 단계 1로부터의 용액과 함께 스크린을 통해 통과시켜 습윤 입제화한다.

4. 입제를 수분 균형 또는 등가물로 측정하여 건조 손실률 0.5 내지 2.0%로 건조시킨다.

5. 건조된 입제를 스크린을 통해 통과시킨다.

6. 필요량의 이산화규소 및 마그네슘 스테아레이트를 건조되고 분쇄된 입제에 가하고 블렌딩한다.

7. 블렌드를 적합한 정제 프레스 상에서 압착시킨다.

압착 조작 동안, 대표적인 코어 샘플을 취하고 시험 공정을 수행한다.

코어 매트릭스는 다음을 만족시킨다:

중량 : 800±5%(mg)

두께 : 0.280±0.010인치

경도: 22±6 스트롱-코브 유니트

코어를 다음 방법으로 피복한다:

A. 피복 분산액 및 용액의 제조

1. 부차적 피복 용액

(1) 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 USP 2910 및 폴리에틸렌 글리콜 3350을 뜨거운 정제수의 일부에 분산시킨다.

(2) 잔류량의 정제수를 가하고 용액을 실온으로 냉각시킨다.

2. 활성 피복 분산액

(1) 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 USP 2910과 폴리에틸렌 글리콜 3350을 뜨거운 정제수의 일부에 분산시킨다. 물을 추가로 가하고 분산액을 실온으로 냉각시킨다.

(2) 로라타딘을 실온의 잔류량의 정제수에 분산시킨다. 하이드록실프로필 메틸셀룰로오즈/폴리에틸렌 글리콜 분산액을 합한다(단계 1).

(3) 백색 분산액을 가한다. 균일해질 때까지 혼합한다.

3. 폴리싱 피복 용액

(1) 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 USP 2910과 폴리에틸렌 글리콜 400을 뜨거운 정제수의 일부에 분산시킨다.

(2) 잔류량의 정제수를 가하고 용액을 실온으로 냉각시킨다.

B. 정제 코어의 피복

(1) 필요량의 정제 코어를 적합한 피복 팬 속에 충전시킨다.

(2) 부차적 피복 용액을 적용한다.

(3) 활성 피복 분산액을 정량적으로 적용한다.

(4) 폴리싱 피복 용액을 적용한다.

C. 상표 표시

(1) 피복된 정제에 흑색 날인 잉크로 상표를 표시한다.

정제 코어 및 피복물의 바람직한 조성은 하기와 같다.

[정제 매트릭스 코어]

	mg/코어
슈도에페드린 설페이트 USP	240
하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 2208 USP 100,000cps	320
에틸셀룰로오즈 NF형 7	80
이염기성 인산칼슘 USP 2수화물	108
포비돈 USP	40
이산화규소 NF	8
마그네슘 스테아레이트 NF	4
대략적인 매트릭스 코어 중량:	800mg

[정제 피복물]

	mg/정제
미세화된 로라타딘	10
하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 2910 USP 6cps	33
폴리에틸렌 글리콜 400 NF	0.67
폴리에틸렌 글리콜 3350 NF	6.75
착색 분산액(고체)	6.25
날인 잉크	-
대략적인 피복물 중량:	57mg
대략적인 정제(매트릭스 코어 및 피복물) 중량:	857mg

실시예 1의 정제의 시험관내 용해 프로파일은 교반된 0.1N HCl 용액 중에서 37℃(제1 시간)에서 측정한 다음(추가로 15시간 동안), pH가 7.5인 교반된 인산염 완충액 중에서 37℃에서 측정한다. 피복물 중의 로라타딘을 처음 1시간내에 용해시키고, 코어 중의 슈도에페드린 설페이트의 총량을 침식 및 용해 메카니즘을 통해 16시간 이상에 걸쳐 서서히 방출시킨다(하기 표 1 참조).

슈도에페드린 설페이트 대신 울혈 제거제로서 유효량의 다른 약제학적으로 허용되는 슈도에페드린 염, 예를 들면, 슈도에페드린 클로라이드를 사용하면 유사한 결과가 기대될 것이다.

[표 1]

시간	용해율(%) 로라타딘[a]	PES[b]
1	97	25
2	--	37
4	--	53
6	--	64
8	--	74
10	--	82
12	--	88
16	--	96

[실시예 1의 서방성 정제로부터의 로라타딘 및 슈도에페드린 설페이트("PES")의 시험관내 용해 프로파일]

a 매질 : 0.1N HCl 1000ml, 37℃; USP 패들, 100rpm; 평균 12개의 정제.

b 매질 : 정제수 1000ml, 37℃; USP 패들, 100rpm; 평균 12개의 정제.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 성분을 포함하는 매트릭스 코어(a):

	mg/코어
슈도에페드린 설페이트	120 내지 360
하이드록시프로필 메틸셀룰루오즈 2208 100,000cps	160 내지 480
에틸셀룰로오즈	40 내지 120
이염기성 인산칼슘 2수화물	56 내지 164
포비돈	20 내지 60
이산화규소	6 내지 12
및	
마그네슘 스테아레이트	2 내지 6
매트릭스 코어 중량 범위:	400 내지 1200mg

하기 성분을 포함하는 코어상의 피복물(b):

	mg/정제
로라타딘	5 내지 15
하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 2910 6cps	17 내지 50
폴리에틸렌 글리콜 400	0.25 내지 5.0
폴리에틸렌 글리콜 3350	3.4 내지 10.2
피복물 중량 범위:	26 내지 80mg

을 포함하며 매트릭스 코어 및 피복물의 중량 범위가 426 내지 1280mg인 서방성 제피 경구 투여 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 매트릭스 코어 중의 슈도에페드린 설페이트가 240mg이고 피복물 중의 로라타딘이 10mg인 경구 투여 조성물.

청구항 3

하기 성분을 포함하는 매트릭스 코어(a):

	mg/코어
슈도에페드린 설페이트	240
하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 2208	
100,000cps	160 내지 480
에틸셀룰로오즈	40 내지 120
이염기성 인산칼슘 2수화물	56 내지 164
포비돈	20 내지 60
이산화규소	6 내지 12
및	
마그네슘 스테아레이트	2 내지 6
매트릭스 코어 중량 범위 :	524 내지 1082mg

및

하기 성분을 포함하는 코어상의 피복물(b):

	mg/정제
로라타딘	10
하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 2910	
6cps	17 내지 50
폴리에틸렌 글리콜 400	0.25 내지 5.0
폴리에틸렌 글리콜 3350	3.4 내지 10.2
피복물 중량 범위:	31 내지 75mg

을 포함하며 매트릭스 코어 및 피복물의 중량 범위가 555 내지 1157mg인 서방성 제피 경구 투여 조성물.

청구항 4

하기 성분을 포함하는 매트릭스 코어(a):

	mg/코어
슈도에페드린 설페이트 USP	240
하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 2208	
100,000cps	320
에틸셀룰로오즈 NF형 7	80
이염기성 인산칼슘 USP 2수화물	108
포비돈 USP	40
이산화규소 NF	8
및	
마그네숨 스테아레이트 NF	4
매트릭스 코어 중량:	800mg

및

하기 성분을 포함하는 코어상의 피복물(b):

	mg/정제
미세화된 로라타딘	10
하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 2910	
USP 6cps	33
폴리에틸렌 글리콜 400 NF	0.67
폴리에틸렌 글리콜 3350 NF	6.75
착색 분산액(고체)	6.25
피복물 중량:	57mg

을 포함하며 매트릭스 코어 및 피복물의 조성물 중량이 857㎎인 서방성 제피 경구 투여 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상부 호흡기 질환 및 코 울혈과 관련된 징후 및 증상을 치료하기 위한 조성물.

청구항 6

제3항에 있어서, 상부 호흡기 질환 및 코 울혈과 관련된 징후 및 증상을 치료하기 위한 조성물.

청구항 7

제4항에 있어서, 상부 호흡기 질환 및 코 울혈과 관련된 징후 및 증상을 치료하기 위한 조성물.