

(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶

A61K 31/135

A61K 9/22

(45) 공고일자 1996년02월13일

(11) 공고번호 특 1996-0002180

(21) 출원번호

특 1987-0012779

(65) 공개번호

특 1988-0005944

(22) 출원일자

1987년11월13일

(43) 공개일자

1988년07월21일

(30) 우선권주장

930,828 1986년11월14일 미국(US)

(71) 출원인

시바-가이기 애이지 아놀드 자일러, 에른스트 알테르

스위스연방 바슬 4002 클라이백스트라세 141

(72) 발명자

쉬-와이 리

미합중국 뉴욕 오렌지버그 브랜디와인 드라이브 278

(74) 대리인

이병호

심사관 : 이병현 (책자공보 제4333호)**(54) 경구용 삼투성 연속분배 전달 시스템****요약**

내용 없음.

영세서

[발명의 명칭]

경구용 삼투성 연속분배 전달 시스템

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 경구용 삼투성 연속분배 전달 시스템에 관한 것이다.

약제를 경구투여하기 위한 삼투성 전달 시스템은 본 분야에 널리 공지되어 있다. 이러한 시스템은 활성 성분을 장시간에 걸쳐 연속적이고 조절된 방법으로 분배시켜 목적하는 유리한 효과를 제공한다. 그러한 시스템은 전형적으로 미합중국 특허 제3,845,770호, 제3,916,899호, 제4,016,880호 등에 기재되어 있다.

반투과성 셀룰로즈 벽내에 함유된 메토프롤을 푸마레이트를 사용하는 실험적인 삼투 전달 시스템 및 이들의 생체내 수행력은 문헌[참고 : 예를들어, Theeuwes 등 Br. J. Clin. Pharm. (1985), Vol. 19, pp. 69 S-76S ; Godbillon 등 Br. J. Clin. Pharm. (1985), Vol. 19, pp. 213S-218S ; 및 Warrington 등, Br. J. Clin. Pharm. (1985), Vol. 19, pp. 219S-224S]에 기재되어 있다.

불행하게도, 실험실에서의 단위를 기초하여 염의 압축된 코어를, 예를들어, 셀룰로즈 아세테이트 용액으로 간단히 침지피복시킴으로써 반투과성 막 피복 코어를 수득하기 위해 메토프롤을 푸마레이트 (1 : 1)와 같은 중등도의 수용성 메토프롤을 염을 코어 성분으로서 사용하는 실험적인 경구용 삼투성 장치를 제조할 수 있는데, 그러한 기술은 균일한 품질의 제품을 대규모로 생산하는데 부적합하다. 메토프롤을 염의 고마순도 때문에 이의 단독으로 또는 폴리-N-비닐피롤리돈과 같은 부형제미량과 함께 압축되 코어는 특징적으로 너무 부서지기 쉬워 부르스터 공기현탁 기술 등과 같은 통상적인 공기 현탁 기술에서 사용할 수 없다.

게다가, 상당량의 부형제를 가하면 활성 성분의 방출속도 특징을 간섭할 수 있다.

이제놀랍게도 그러한 코어의 통상적 마손도는 약 7.5 내지 15중량%의 폴리-N-비닐피롤리돈을 중등도 가용성의 메토프롤의 약제학적으로 허용되는 염과 혼합하여 사용함으로써 거의 제거할 수 있음이 밝혀졌다.

따라서 본 발명의 목적은 약 7.5내지 약 15중량%의 폴리-N-비닐피롤리돈 ; 약 5중량%이하의 타정용 활택제; 및 약 92.5 내지 약 80중량%의 메토프롤을 염으로

이루어진 삼투적 활성 고체 코어 조성물을 함유하는 코어 간막이를 피복하는 반투과성막 벽, 및 상기 코어 간막이와 외부 환경을 연결하는, 메토프롤을 염을 분배하기 위한 벽에 존재하는 하나 이상의 통로를 포함하는, 중등도 수용성의 약제학적으로 허용되는 메토프롤을 염에 대한 삼투성 전달 시스템을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 하나의 목적은 그러한 장치 형태로 유효한 단위 투여량을 인체에 경구투여함으로써 베타₁-아드레노수용체차단제를 필요로 하는 인체에서 베타₁-아드레노수용체 차단제에 반응하는 상태를

치료하는 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 이러한 목적 및 다른 목적은 다음의 상세한 설명으로 더 자세히 기술된다.

본발명의 하나의 양태는 a) 메토프롤을 염에 대해 거의 불투과성이고 위장액에 대해 투과성인 반투과성 형태의 벽막 ; b) 상기 벽안의 벽으로 한정되는 코어 간막이 (상기 코어는 약 7.5 내지 약 15 중량%의 폴리-N-비닐 피롤리돈 ; 약 5중량% 이하의 타정용 활택제; 및 약 92.5 내지 약 80중량%의 상기 메토프롤을 염(여기서, 중량%는 모두 코어 조성물 중량 기준이다)으로 이루어진 고체 삼투적 활성 조성물의 형태로 존재한다) ; 및 c) 메토프롤을 염을 상기 위장관으로 분배하기 위한 외부환경 및 코어 간막이를 연결하는, 벽내의 하나 이상의 통로를 포함하는, 위장관에서 활성화되었을 때 상기 메토프롤을 염의 약 60 내지 약 90%를 시간당 메토프롤을 염의 총 중량의 약 5 내지 약 12중량%의 거의 연속적인 속도로 전달하는 총 약 50 내지 약 500mg의 메토프롤을 염을 전달할 수 있는 메토프롤을 염 중등도 수용성의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 경구용 삼투성 분배 전달 시스템에 관한 것이다.

메토프롤을 염을 함유하는 장치는 베타₁-아드레노수용체 차단제에 반응하는, 인체를 포함한 포유류에서의 상태를 치료하는데 적합하다. 바람직한 적응증은 고혈압, 협심증, 심장부정맥을 포함하는 메토프롤을 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이 유용한 것으로 공지된 적응증의 치료, 및 심장혈관사망율을 감소시키기 위한 심근 경색이 있는 혈액역학적으로 안정한 환자의 치료를 포함한다.

상업적으로 구입할 수 있는 통상의 메토프롤을 타르트레이트는 즉가적인 방출 프로필을 가지며 속도가 조절되는 연속적인 분배 형태로 존재하지 않는다. 다중 투여를 하면 그러한 비연속적 제형은 베타-차단 정도뿐만 아니라 혈액 혈장 농도의 관점에서도 피크와 골(trough)사이의 변동을 일으킨다. 그러한 통상적인 제형을 더욱 자주 투여하면 이러한 변동을 감소시킬 수 있지만, 이는 몇몇 환자에게 번거로워서 순응성을 줄일 수 있다. 통상적인 메토프롤을 염의 1일 1회 투여는 단지 혈압을 낮추는 것이 목적인 경우 적당한 반면, 1일당 3일 투여법은 심근경색 및 협심증의 개개 징후에 대한 유지기에 대해 적당하다.

본 발명 장치는 유리하게는 상기한 징후에 대해 약 50 내지 약 90% 이하의 메토프롤을이 시간당 약 5내지 약 12중량%의 거의 연속적인 속도로 방출되는 단위 투여량당 메토프롤을의 총방출량이 약 60 내지 약 500mg이 되는 1일 1회 투여법을 제공한다.

메토프롤을의 약제학적으로 허용되는 염은 유리하게는 중증도의 수용성이며, 사용되는 환경에서, 즉 위장관에서 활성화 되었을 때, 반투과성 형태의 벽을 통해 코어간막이내로 확산에 의해 흡입되는 수성액에 의해 염이 수성 환경에 용해되어서 연속적으로 용해된 메토프롤을 염의 농축된 삼투적 활성용액을 형성한다. 농축된 염, 또는 용질, 용액은 수성 위장액에 대한 삼투압 기울기를 나타내며 코어 간막이와 외부 환경을 연결하는 벽내의 하나 이상의 통로를 통해 방출되어 조절된, 바람직하게는 일반적으로 일정한 속도(0차 속도)로 메토프롤을 염을 분배한다. 반투과성 벽을 통한 수성 환경으로부터의 수성액의 유입 속도는 장치의 코어의 메토프롤을 염을 함유하는 조성물의 연속적 용해에 의해 조절된다. 따라서, 선택된 메토프롤을 염은 유리하게는 흡입된 수성액에서 단지 제한적이거나 중등도의 용해를 갖는 것이며, 메토프롤을 염은 코어 조성물내의 방식으로 방출된다.

바람직하게는, 약제학적으로 허용되는 메토프롤을 염은 경구용 삼투성 시스템으로 제형화하기 위한 유용한 특성을 나타내며 약 37°C에서 물 세제곱 센티미터당 약 0.1 내지 약 0.6g의 물에서의 용해도를 가지며 용해도는 염을 물에 넣고 완전히 용해할 때까지 화석하여 간단히 결정할 수 있다. 적합한 메토프롤을 염으로는 메토프롤을 염의 저급 알카노에이트 염 및 저급 알카노 디카복실레이트이 모노-또는 디-메토프롤을 염, 특히 메토프롤을 푸마레이트(1 : 1) 및 메토프롤을 말레이트(1 : 1)가 포함된다. 메토프롤을 푸마레이트(1 : 1)가 가장 바람직하다.

반투과성 벽 막은 필름을 형성할 수 있고 메토프롤을 염 약제 또는 숙주에 불활성인 물질로부터 제조하며, 이는 약제학적으로 허용되고 외부 위장액에 투과성인 반면 기본적으로 장치안의 메토프롤을 염 약제에 대해 불투과성이다. 이러한 벽을 형성하는 선택적 투과성 막은 위장관에서 불용성이며 비부식성이거나 이는 활성 약제방출 기간의 종결에 상응하는 생체부식(bioerosion)이 예정된 시기 후 생체부식성일 수 있다. 각 경우에, 이는 메토프롤을 염 용질에 대해서가 아니라 위장 용매에 대해 투과성이며 삼투성 분말 장치의 구성에 적합하다. 벽을 형성하는 대표적인 물질로는 상업적으로 구입할 수 있는 비가소화된 셀룰로즈 아세테이트, 가소화된 셀룰로즈 트리아세테이트, 아가 아세테이트, 아밀로즈 트리아세테이트, 베타 글루칸아세테이트, 베타 글루칸 트리아세테이트 셀룰로즈 아세테이트 에틸 카바메이트, 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로즈 아세테이트 메틸 카바메이트, 셀룰로즈 아세테이트 숙시네이트, 셀룰로즈 아세테이트 디메틸 아미노아세테이트, 셀룰로즈 아세테이트 에틸 카보네이트, 셀룰로즈 아세테이트 메틸 살포네이트, 셀룰로즈 아세테이트 부틸 살포네이트, 셀룰로즈에테르, 셀룰로즈 아세테이트 프로피오네이트, 폴리(비닐 메틸) 에테르 중합체, 셀룰로즈 아세테이트 옥테이트, 셀룰로즈 아세테이트 라우레이트, 메틸 셀룰로즈, 로커스트 콩고무의 트리아세테이트, 아세틸화 하이드록시에틸 셀룰로즈를 갖는 셀룰로즈 아세테이트, 하이드록실화 에틸렌비닐아세테이트, 중합체성 애폴사이드로부터 제조된 삼투성 막, 알킬렌 옥사이드-알킬 글리시딜 에테르, 폴리우레탄, 폴리글리신 및 본 분야에 공지된 폴리양이온-폴리음이온막과 같은 삼투성 및 역삼투성막으로서 공지된 막이 포함된다. 일반적으로 그러한 막은 대기압하 약 30°C에서 포화된 생성물 용액에 대해 약 0.01 내지 10cm³/cm² × 시간 또는 일 또는 그 이상의 유체 투과성을 갖고 동시에 메트프롤을 염 용액에 대해 고도의 불투과성을 갖는다.

바람직한 반투과성 막 물질로는 폴리우레탄, 메틸 셀룰로즈, 셀룰로즈 아세테이트, 에틸 셀룰로즈, 및 셀룰로즈 아세테이트 부티레이트가 포함된다. 셀룰로즈 아세테이트가 가장 바람직하다.

일반적으로, 유용한 벽 물질 및 장치 파라미터는 예를들어, 미합중국 특허 제3,916,899호에 기재되어 있다.

적합한 타정용 활택제에는 예를들어, 실리카, 탈크, 스테아르산 마그네슘 및 고분자량 폴리에틸렌

글리콜과 같은 본 분야에 공지된 활택제가 포함된다. 스테아르산 마그네슘이 바람직하다. 바람직한 양은 총 코어중량을 기준으로 약 1내지 약 5중량%, 가장 바람직하게는 약 2 내지 약 4중량%이다.

폴리-N-비닐피롤리돈(PVP, 포비돈) 성분으로 본 분야에 널리 공지되어 있고, 수용성이며 약 10,000 내지 약 700,000, 바람직하게는 10,000 내지 100,000의 평균 분자량을 갖는다. GAF 코포레이션을 통해 시판되는 상표명 플라스돈(PLASDONE)의 프로비돈 USP가 바람직하다. 상술한 바와같이, 폴리-N-비닐피롤리돈의 양은 총 코어 중량을 기준으로 약 7.5 내지 약 15중량%이다. 바람직하게는, 코어 제제에 존재하는 폴리-N-비닐피롤리돈의 양은 약 8.5 내지 약 13중량%이다.

분자량이 40,000인 플라스돈 K-30(GAF 코보레이션)을 사용하는 것이 바람직하다.

메토프롤올로서 코어에 존재하는 메토프롤올 염의 양은 넓은 범위에서 변화할 수 있으나 단위 정제당 약 50내지 약 500mg이 바람직하다. 가장 바람직하게는 코어는 약 60내지 약 200mg의 메토프롤올 염을 함유한다.

코어 간막이는 벽을 형성하는 반투과성 막으로 필름 피복된 정제형태가 유리하다. 코어 조성물은 메토프롤올의 중등도의 수용성 염으로 폴리-N-비닐피롤리돈과 건식 혼합하고 물-에탄올 혼합물의 존재 하에 입제화하거나 상기 염을 폴리-N-비닐피롤리돈의 에탄올성 수용액과 혼합하고 혼합물을 입제화하여 양물질을 합한 다음, 입제를 건조시키고, 분쇄하고, 임의로 이 건조된 분쇄된 입제를 타정용 활택제와 혼합하고, 생성된 입제를 정제로 압착하여 코어를 형성시킴으로써 제조하는 것이 유리하다. 코어는 약 8 내지 25S.C.U. 단위(Strong Cobb Units)의 경도 및 1.5% 미만, 특히 1% 미만의 마손도(fragibility)와 같은 제제화에 유용한 유리한 특성을 갖는다.

이어서 코어 정제를 통상적인 피복방법, 예를들어, 부르스터 공기(Wurster Air)의 혼탁 기술과 같은 공기 혼탁 기술을 사용하여 반투과성 필름-형성 용액으로 피복시켜 반투과성 벽물질로 피복된 코어 정제를 수득한다. 생성되는 장치는 메토프롤올 염을 농축 또는 포화 용액으로서 조절된 속도로 코어로부터 위장관로 삼투적으로 방출하기 위해 하나 이상의 통로를 제공받는다. 반투과성 막 필름-형성 용액 및 물 또는 위장액에 가용성인 물질을 함유하는, 코어 정제를 피복하기 위한 비균질 용액을 사용함으로써, 사용 환경에서 수성 용매로 부식시켜 통로들을 동일반응계에서 형성시킬 수 있고, 또는 반투과성 형태의 벽을 기계적으로 또는 레이저를 사용하여 구멍을 뚫어 통로 또는 통로들을 형성 할 수 있다.

통로 구멍 크기는 코어의 크기, 정확한 바람직한 방출 프로필, 및 통로의 수에 따라 변할 것이다. 하나의 통로가 존재하는 경우, 구멍 크기는 예를들어, 약 0.1 내지

약 0.8mm로 변화시킬 수 있다.

일반적으로, 필름-형성 반투과성 벽 물질은 유기 용매를 함유하는 용액의 형태로 정제코어에 적용한다.

적합한 용매로는, 예를 들어, 디옥산, 디에틸 에테르, 저급 알칸올(예 : 메탄올 또는 에탄올), 및 할로겐화 저급 알칸(예 : 클로로포름, 메틸클로라이드 및 메틸렌 클로라이드), 또는 이들의 혼합물이 포함된다. 단위 투여량당 사용되는 반투과성 막 물질의 양은, 예를들어, 막 물질의 투과 특성에 따라 변할 것이다.

예를들어, 필름-형성 물질로서 셀룰로즈 아세테이트를 사용하는 경우, 장치의 총 중량을 기준으로 약 4 내지 약 20중량%, 바람직하게는 약 10 내지 약 20중량%를 사용할 수 있다.

다음 실시예는 단지 본 발명을 설명하며 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 생각해서는 안된다. 모든 부는 달리 정의하지 않는 한 중량 기준이다.

[실시예 1]

95.37중량부의 메토프롤올 푸마레이트(1 : 1)에 8.10중량부의 포비돈 USP를 가하고 혼합물을 분쇄하여 분말화하고 에탄올/물 혼합물(70/30)을 사용하여 입제화한다. 이어서 입제화 혼합물을 건조시키고, 크기에 따라 분류하고 1.53중량부의 스테아르산마그네슘 NF와 혼합한다. 생성된 입자 생성물은, 7.7중량%의 포비돈, 1.5중량%의 스테아르산마그네슘, 및 나머지 메토프롤올 푸마레이트(1 : 1)를 함유하는 정제당 총 중량 105mg을 갖는 코어 정제로 압착시킨다. 코어 정제는 다음과 같은 특성을 나타낸다 :

경도(SCU) : 9 내지 11.

마손도(마손된 정제의 퍼센트) : 0.2.

분해 시간(분) : 9.

[실시예 2]

불충분한 양의 폴리-N-비닐피롤리돈을 함유하는 코어정제가 마손도(fragility)를 설명하기 위해, 다음 조성물을 실시예 1과 동일한 방법으로, 그러나 포비돈 USP의 양을 감소시켜 제조한다 :

	중량부	중량%
메토프롤올 푸마레이트(1:1)	95.37	93.5
포비돈 USP	5.10	5
스테아르산마그네슘 NF	1.53	1.5

코어 정제는 다음과 같은 비교되는 특성을 나타낸다 :

경도(SCU) : 7 내지 9.

마손도(%) : 7.2.

분해 시간(분) : 8.

[실시예 3]

실시예 1의 방법을 사용하여, 다음 코어 정제를 제조한다(중량부) :

실시예	3	4	5	6
메토프롤올 푸마레이트(1:1)	95.37	95.37	95.37	95.37
포비돈, USP	10.10	13.10	8.10	11.10
스테아르산 마그네슘 NF	1.53	1.53	2.53	2.53
%포비돈	9.4	12.0	7.6	10.2
% 스테아르산마그네슘	1.4	1.4	2.4	2.3
경도(SCU)	14 내지 15	11 내지 18	9 내지 11	8 내지 11
마손도(%)	0.3	0.2	0.2	0.2
봉해시간(분)	7	8	18	15

[실시예 7]

실시예 1에 따라, 정제당 95mg의 메토프롤올 푸마레이트(1 : 1), 2.90mg의 스테아르산마그네슘 NF, 및 11.10mg의 포비돈 USP를 함유하고, 8 내지 11의 경도(SCU), 0.2%의 마손도 및 약 15분의 봉해시간을 갖는 코어 정제를 제조한다. 코어 정제를 정제당 약 16mg의 셀룰로즈 아세테이트를 함유하는 셀룰로즈 아세테이트의 메틸 알콜/메틸렌 클로라이드 용액을 사용하여 공기현탁에 의해 필름을 피복 시킨다. 피복된 정제를 구멍을 뚫어 직경이 약 0.5mm인 출구 통로 구멍을 제공한다.

[실시예 8]

정제당 메토프롤올 푸마레이트(1 : 1) 190.74mg ; 포비돈 USP 22.20mg ; 스테아르산마그네슘 5.06mg 의 조성을 함유하고 11 내지 16의 코어 조성을 경도(SCU), 0.2%의 모손도 및 27분의 봉해시간을 갖는 정제를 대략 29mg의 셀룰로즈 아세테이트로 피복시키고 피복 정제를 건조시키고, 구멍을 뚫어서 직경이 약 0.5mm인 출구 통로를 제공하여서 실시예 7과 같이 피복정제를 제조하고 구멍을 뚫는다. U.S.P 바구니에서 37°C에서 효소없이 100rpm에서 교반되는 모의 위액에 도입하면, 다음과 같은 방출 특성이 관찰된다 :

시간간격(시간)	평균 시간당 방출 속도(mg/h)	평균 누적방출(%)
0 내지 2	17.8±2.7	18.7
2 내지 4	21.4±1.6	41.2
4 내지 6	19.0±0.9	61.2
6 내지 8	17.0±1.6	79.0
8 내지 10	8.3±1.4	87.7
10 내지 12	4.5±0.7	92.5

(57) 청구의 범위

청구항 1

a) 메토프를올 염에 대해 거의 불투과성이고 위장액에 대해 투과성인 반투과성 형태의 벽막 ; b) 상기 벽내에서 상기 벽에 의해 한정되는 코어 간막이(상기 코어는 약 7.5 내지 약 15중량%의 폴리-N-비닐피롤리돈; 약 5중량% 이하의 타정용 활택제; 및 약 92.5 내지 약 80중량%의 메토프를올 염(여기서, 종량%는 모두 코어 조성을 중량 기준이다)을 포함하는 고체 삼투적 활성 조성물의 형태로 존재한다) ; 및 c) 메토프를올 염을 위장관으로 분배하기 위한 외부환경 및 코어 간막이를 연결하는 복내의 하나 이상의 통로를 포함하는 , 숙주의 위장관에서 활성화되었을 때, 상기 메토프를올 염의 약 60 내지 약 90% 이하를 시간당 메토프를올 염의 총 종량의 약 5 내지 약 12중량%의 거의 연속적인 속도로 전달하는 총 약 50 내지 약 500mg의 메토프를올을 전달할 수 있는 메토프를올의 중등도 수용성의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 경구용 삼투성 분배 전달 시스템.

청구항 2

제1항에 있어서, 코어 간막이가 8.5 내지 13%의 폴리-N-비닐피롤리돈을 함유하는 시스템.

청구항 3

제2항에 있어서, 코어 간막이가 평균 분자량 40,000 폴리-N-비닐피롤리돈 8.5 내지 13%를 함유하는 시스템.

청구항 4

제1항에 있어서, 염이 메토프를올 푸마레이트(1 : 1)인 시스템.