

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

(11) 공개번호

10-2006-0097069

(43) 공개일자

2006년09월13일

(21) 출원번호 10-2006-7016717(분할)

(22) 출원일자 2006년08월21일

(62) 원출원 특허10-2000-7006908

원출원일자 : 2000년06월21일

심사청구일자

2003년12월17일

번역문 제출일자 2006년08월21일

(86) 국제출원번호 PCT/SE1998/002368

(87) 국제공개번호

WO 1999/32091

국제출원일자 1998년12월17일

국제공개일자

1999년07월01일

(30) 우선권주장

9704869-8

1997년12월22일

스웨덴(SE)

(71) 출원인

아스트라제네카 아베

스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제

(72) 발명자

카레힐, 퍼-군나르

스웨덴 뫼달 에스-431 83 아스트라제네카 알앤디 뫼달

룬드버그, 퍼, 요한

스웨덴 뫼달 에스-431 83 아스트라제네카 알앤디 뫼달

(74) 대리인

주성민

김영

심사청구 : 없음

(54) 경구용 제약학적 서방형 투여 제형

요약

본 발명은 H^+, K^+ -ATP아제 억제제의 연장된 혈장 농도 프로파일을 제공하는 H^+, K^+ -ATP아제 억제제의 장용피 코팅된 제약학적 서방형 투여 제형에 관한 것이다. 연장된 혈장 프로파일은 친수성 또는 소수성 매트릭스, H^+, K^+ -ATP아제 억제제, 및 경우에 따라서는 제약학적 허용 가능한 부형제의 코어 재료를 포함하는 제약 조성물에 의해 얻어진다. 이 투여 제형은 1일 1회 투여할 수 있다.

색인어

서방형 투여 제형, 양성자 펌프 억제제, 소수성 매트릭스, 친수성 매트릭스.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 양성자 펌프 억제제, 즉 H^+, K^+ -ATP아제 억제제를 포함하는 신규의 제약 투여 제형에 관한 것이다. 신규의 투여 제형은 소장 및(또는) 대장에서 H^+, K^+ -ATP아제 억제제를 서서히 지속적으로 방출함으로써 연장된 혈장 프로파일을 제공하는 장용피 코팅된 제형이다. 이 제형은 친수성 또는 소수성 매트릭스를 포함하고 있어, H^+, K^+ -ATP아제 억제제를 바람직하게는 2시간 내지 12시간 동안 서서히 방출한다. 또한, 본 발명은 이와 같은 서방형 제약 제형의 제조 및 의약에서의 그의 용도에 관한 것이다.

위 양성자 펌프 억제제라고도 명명되는, 산에 불안정한 H^+, K^+ -ATP아제는 오메프라졸, 란소프라졸, 판토프라졸, 라베프라졸 및 레미노프라졸 등의 일반명으로 알려진 화합물이다. 이러한 화합물의 일부는 EP-A1-0005129, EP-A1-124495, WO 94/27988, EP-A1-174726, EP-A1-166287 및 GB2163747에 개시되어 있다.

이러한 제약학적 물질은 산 분비 경로의 최종 단계에서 위산 분비를 조절함으로써 사람을 포함한 포유동물에서 위산 분비를 억제시키는 데 유용하고, 따라서 자극과는 무관하게 기본 및 자극된 위산 분비를 감소시킨다. 더욱 일반적인 의미에서, 이것들은 예를 들어 역류 식도염, 위염, 십이지장염, 위궤양, 십이지장궤양 및 졸링거-엘리슨 (Zollinger-Ellison) 증후군을 비롯한 포유동물 및 인간의 위산 관련 질환의 방지 및 치료를 위해 사용할 수 있다. 또한, 이것들은 위산 억제 효과가 요망되는 기타 위장관 질환, 예를 들어 NSAID 치료중의 환자, 비 궤양 소화불량 환자, 및 증후성 위-식도 역류 질환 환자 (GORD)의 치료용으로 사용할 수 있다. 또한, 이들은 집중적인 간호하의 환자, 급성 상부 위장 출혈 환자에게서 수술전 및 후에 위산의 흡인을 방지하고 스트레스성 궤양을 방지 및 치료하기 위해 사용할 수 있다. 또한, 이것들은 건선의 치료 뿐만 아니라 헬리코박터 감염 및 이와 관련된 질환의 치료에 유용할 수 있다.

위산 분비의 치료적 조절은 이러한 모든 질환에서 기본적인지만, 최적의 임상 효과에 필요한 산 억제 정도 및 지속시간은 충분히 이해되지 않고 있다.

(임의의 여러 수단에 의해) 2시간에서 12시간까지 연장되는 혈장 수준을 제공하는 투여 요법에 의하여 양성자 펌프의 상당부분이 억제됨은 WO 97/48380 (본 출원의 우선권 주장일 이후인 1997 년 12 월 24일 공고)에서 출원인에 의해 제안되었다. 따라서, 혈장 수준이 연장되면 산 분비가 더욱더 효과적으로 억제되고, 그 결과 GORD에서의 효능이 향상되며, 위 궤양의 치료가 더욱 빨라지고 H. 필로리 (H. Pylori)의 박멸이 향상된다. 본 발명은 약물을 서서히 방출함으로써 이러한 연장된 혈장 수준을 달성하는 제약 투여 제형을 제공한다.

오메프라졸 또는 임의의 기타 양성자 펌프 억제제를 포함하는 제약 투여 제형은 장용피 층으로 산성 위액과의 접촉에서 가장 잘 보호된다. 미국특허 제4,786,505호 및 동 제4,853,230호에는, 이러한 장용피 코팅된 제제가 기재되어 있다. 이러한 제제들은 약물의 알칼리 염을 포함하는 코어 또는 알칼리성 반응 화합물과 함께 약물을 포함하는 코어를 포함하며, 이러한 코어는 수용성이거나 물에 급속히 분해되는 분리층으로 코팅된 다음 장용피 층으로 코팅된다. WO 96/01623 및 WO 96/01624는 장용피 층을 가진 펠렛이 다중 단위 정제 투여 제형으로 압착된, 오메프라졸 및 기타 양성자 펌프 억제제의 정제 투여 제형을 기재하고 있다. 이러한 정제 제형에서 장용피 층은 압착력을 견딜 수 있는 것이 필수적이다. 출원인에 의해 상기 기재된 제형 중의 어느 것도 연장된 혈장 프로파일을 제공하는, 약물의 서방형 방출을 제공하지 못한다.

WO 97/02020은 항생 물질과 함께 판토프라졸을 사용하는 투여 제형에 대해 기재하고 있으며, 이 투여 제형은 방출을 늦추는 막이 중간 층으로서 위치하고 있다. 상기 막은 이 투여 제형의 중요한 특성으로서, 수-불용성 막 형성제를 포함한다. WO 97/02021은 항생 물질과 함께 가역적 양성자 펌프의 억제제에 있어서, 똑같은 유형의 투여 제형을 기재하고 있다.

반투과형 막을 적용하는 것과 비교해서 서방형의 투여 제형을 제조하는 용이한 방법은 매트릭스 단위를 포함하는 투여 제형을 제조하는 것이다. 이러한 매트릭스의 이점 중의 일부는 예를 들어, 통상적인 과립화 및 타정 장치를 주로 사용함으로써 제조 방법이 더 쉽다는 것이고, 용매의 취급, 에너지 및 제조 시간 등의 면에서도 종종 유리하다.

친수성 매트릭스 정제를 약물을 서서히 방출하기 위한 주성분으로 사용하는 것은 60년대 초반에 개시되었다 [미국 특허 제3,065,143호]. 또한, 서방형 소수성 매트릭스 정제 주성분은 60년대부터 유래하였으며, 예를 들면 1963년에 퀴니딘 듀렐이 시판되었다.

매트릭스 내에 서로 다른 약물을 포함하는 서방형 투여 제형은 선행 기술에 기재되어 있다. 그러나, 이러한 매트릭스 투여 제형 중 어느 것도 H^+, K^+ -ATP아제 억제제로 적절한 것은 없었다.

일부 서방형 친수성 매트릭스 투여 제형이 문헌 [예, Kim, Journal of Pharmaceutical Science Vol. 84, No. 3, March 1995] (이 문헌에서는 테오필린 또는 딜티아젠프 히드로클로라이드를 포함하는 투여 제형이 기재됨)에 기재되어 있다. 미국 특허 제5,273,758호는 클레마스틴 푸마레이트 등을 포함하는 투여 제형을 기재하고 있다. EP 0249587에는 펠로디핀 제형이 논의되어 있다. 벤조디아제핀 유도체를 포함하는 투여 제형이 문헌 [Franz et al., Journal of Controlled Release 1987, 5, 159-72]에 기재되어 있다.

서방형 소수성 매트릭스를 포함하는 투여 제형이 문헌 [Romero et al., International Journal of Pharmacy 1991, 73, 239-48]에 기재되어 있다.

추가적 코팅층이 있는 서방형 정제 또한 문헌 [Sangalli et al., International Journal of Pharmaceutics, 91(1993), 151-6]에 기재되어 있다. 예시된 약물은 메토프롤롤 타르트레이트 및 벤프루오렉스이다. 기재된 투여 제형은 불투과성 코팅이 되어 있으며, 이 코팅에서 정제의 중심부까지 구멍을 뚫어 내부 코어가 용해되도록, 즉 활성 약물이 용해되도록 출발 표면을 노출시킨다.

다소 복잡한 투여 제형이 미국 특허 제5,178,867호에 기재되어 있다. 이 투여 제형은 용해된 약물을 위한 출구로서 하나 이상의 구멍이 뚫린 반투과성 벽 (투여 제형의 수명 동안에 물리적 보전을 유지함)으로 코팅된, 약물을 포함하는 코어가 있다. 또한 위(胃)에서는 약물 전달을 억제하고, 소장에서는 약물을 방출하도록 장용피 층을 피복시킬 수 있음이 언급되어 있다. 이러한 투여 제형은 매트릭스 단위보다 제조하기가 훨씬 더 복잡하다. 양성자 펌프 억제제 화합물을 포함하고, 위산액이 반투과성 막을 투과하지 않고 활성 물질이 흡수 부위로 완전히 전달됨을 확신할 수 있는 시험을 한 제조된 투여 제형의 상세한 설명은 없다.

이러한 투여 제형 중 어떤 것도 위(胃)에서와 같은 산성 환경과 접했을 때 발생하는 분해로부터 양성자 펌프 억제제와 같이 산에 민감한 물질이 보호된, 제조하기 쉬운 매트릭스 투여 제형을 제공하지 않는다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

따라서, 본 발명은 친수성 또는 소수성 매트릭스를 포함하고, H^+, K^+ -ATP아제 억제제 또는 그의 하나의 단일 거울상이성질체, 또는 H^+, K^+ -ATP아제 억제제 또는 그의 단일 거울상이성질체 중의 하나의 염기성 염이 혼입되어 있는, 서방형 특성을 지닌 장용피 코팅된 제형에 관한 것이다.

본 발명은 산에 민감한 H^+, K^+ -ATP아제 억제제, 예컨대 오메프라졸 또는 기타 양성자 펌프 억제제를 포함하는 서방형 투여 제형을 간단한 방법으로 제조하는 문제에 대한 해결책을 제공한다. 구체적인 문제는 본 발명에 따른 제약 투여 제형이 미국 약전 (23차 개정)에 명시된 장용피 코팅된 물질에 대한 내성이라는 면에서 특정 요구를 만족시켜야 한다는 점이다. 그와 같은 투여 제형은 온전한 약물이 흡수될 수 있는 위장관 채널 중의 적당한 부위에 안전하게 전달되도록 장용피로 보호하여야 한다.

본 발명에 따르면, 연장된 혈장 프로파일은 연장된 시간 동안, 바람직하게는 2시간에서 12시간까지 동안 양성자 펌프 억제제를 방출하는 장용피 코팅된 투여 제형을 1일 1회 투여함으로써 제공된다. 따라서, 투여량은 2시간 내지 최대 12시간 내에 완전히 전달된다. 오메프라졸 및 유사한 물질의 치료학적 효능은 연장된 혈장 프로파일을 제공함으로써, 또한 1일 1회 투여용 투여 제형을 제공함으로써 향상될 수 있다.

본 발명의 서방형 제형은 하루 동안 2개 이상의 단위 투여량의 연속적 투여로 이루어지는 투여 섭생을 통해 향상된 환자의 복약준응도를 나타낸다.

발명의 구성 및 작용

본 발명에 따라 서방성을 제공하는 투여 제형은 장용피 정제 형태의 단위이다. 또는, 장용피 코팅된 펠렛의 단위로, 이 펠렛은 캡슐에 충전되거나 정제의 부형제와 함께 다중 단위의 타정된 투여 제형으로 압착된다.

각 단위, 즉 정제 또는 펠렛은

-활성 약물, 및 경우에 따라서는 제약학상 허용 가능한 부형제를 함유하는 친수성 또는 소수성 매트릭스를 포함하는, 경우에 따라 시드/구 상에 적층된 코어 재료,

-경우에 따라서는 외부 분리층, 및 마지막으로

-장용피 층으로 구성될 수 있다.

코어 재료

단위, 즉 정제 또는 각 펠렛으로서의 코어 재료는 상이한 원칙에 따라 구성될 수 있다. 코어 재료는 균질하거나 비균질할 수 있다.

I) 균질 코어 재료

코어 재료가 균질할 경우, 코어 재료 전반에 걸쳐서 활성 물질의 분포가 균질하다.

활성 물질은 친수성 또는 소수성 매트릭스를 형성하는 물질, 및 경우에 따라서는 제약학상 허용 가능한 부형제와 혼합된다. 코어 재료는 산 물질이 없어야 한다. 따라서, 친수성 또는 소수성 매트릭스는 코어 재료 내에서 코어 내에 있는 다른 물질과 함께 산에 민감한 양성자 펌프 억제제 화합물에 유해한 산 반응을 해서는 안된다. 양성자 펌프 억제제 화합물 주변의 미시 환경은 혼합물의 입자가 물을 흡수했을 경우나 소량의 혼합물에 물을 첨가했을 경우, 바람직하게는 pH가 pH=7이상, 더욱 바람직하게는 pH=8이상이어야 한다.

활성 물질은 추가의 성분과 혼합하여 바람직한 취급 특성 및 제조 특성, 및 최종 혼합물에서 활성 물질의 적절한 농도를 얻을 수 있다. 그와 같은 성분은 결합제, 계면 활성제, 윤활제, 활주제 (glidants), 충전제, 염기성 첨가제 또는 기타 제약학상 허용 가능한 성분 단독 또는 혼합물일 수 있다.

상기 코어 재료는 혼합한 성분의 직접적인 압착이나, 성분의 과립화 후 건조된 과립화 재료의 압착에 의해서 제조할 수 있다.

직접적인 압착에서, 성분들은 혼합되어 통상적인 타정 장치를 사용하여 압착된다.

과립화를 위해서는 롤러 압밀 (Chilsonator)과 같은 건식 방법 및 과립화 용액을 결합제와 함께 또는 없이 사용하는 습식 방법 등, 문헌에 언급된 과립화 방법의 수많은 별법이 있다. 습식 방법의 변형으로는 유동성 베드 내에서 분사-과립화시키는 것이다.

습식 과립화 방법에서, 유기 용매, 수용액 또는 순수한 물을 과립화 용액을 제조하는 데 사용할 수 있다. 환경을 고려할 경우, 순수한 물이 바람직하다. 그러나 친수성 매트릭스 성분으로 사용되는 재료 중 일부에 대해서, 알코올과 같은 유기 용매를 사용할 경우 제조된 과립의 기술적인 성질이 나을 것이며, 이것은 특히 히드록시프로필 메틸셀룰로오스에 대해서는 특히 중요하다.

소수성 매트릭스 성분의 과립화에 있어서, 습식 과립화 방법에 알코올성 용매를 사용하는 것이 바람직하다. 이러한 용액에서 결합제로는 매트릭스를 형성하는 중합체로서 하기에 나열하는 하나 이상의 중합체를 선택할 수 있다.

일반적으로, 활성 성분은 매트릭스를 형성하는 중합체와 함께, 경우에 따라서는 제약학상 허용 가능한 부형제와 혼합하여 과립화시킨다. 건조한 과립을 경우에 따라서는 제약학상 허용 가능한 부형제와 혼합시키고, 통상적인 장치를 사용하여 압착하여 타정한다.

제형화된 코어 재료의 크기는 정제 제조에서는 대략 2 내지 14 mm, 바람직하게는 3 내지 9 mm이고, 펠렛 제조에서는 0.1 내지 4 mm, 바람직하게는 0.1 내지 2 mm이다.

II) 불균질 코어 재료

별법으로, 코어 재료는 활성 물질을 함유하지 않는 시드 또는 구와 같은 내부 구획과 불균질할 수 있다. 이러한 시드 또는 구는 활성 물질을 함유하는 친수성 또는 소수성 매트릭스로 둘러싸이고, 경우에 따라서는 제약학상 허용 가능한 부형제가 매트릭스에 혼입될 수 있다.

시드 또는 구는 가용성이거나 불용성일 수 있다. 경우에 따라서는 시드 또는 구 (내부 구획)를 불활성 층으로 코팅하여 표면을 매끄럽게 제조한 후, 활성 물질 및 친수성 또는 소수성의 침식 물질을 함유하는 층을 시드/구 상에 도포할 수 있다.

불용성 시드/구는 서로 다른 옥시드, 셀룰로오스, 유기 중합체 및 기타 재료를 단독으로, 또는 혼합물로 포함할 수 있다. 수용성 시드/구는 서로 다른 무기 염, 당 및 기타 물질을 단독으로, 또는 혼합물로 포함할 수 있다. 시드의 크기는 약 0.1 내지 2 mm로 다양할 수 있다. 활성 성분을 함유하는 매트릭스가 있는 시드는 과립화 또는 분사 코팅/층화 장치 등을 사용하여 분말 또는 용액/현탁액 층으로 제조한다.

제약학상 허용 가능한 첨가제

친수성 매트릭스용 결합제는 하기에 언급하는 친수성 침식 매트릭스 및 당, 폴리비닐 피롤리딘, 녹말 및 젤라틴 중에서 선택할 수 있다.

소수성 매트릭스용 결합제는 하기에 언급하는 소수성 침식 매트릭스 중에서 선택할 수 있다.

하기 성분 중에 나열한 첨가제는 친수성뿐 아니라 소수성 매트릭스용으로도 적절하다.

적절한 알칼리성 첨가제는 비제한적으로, 인산, 탄산, 시트르산 또는 기타 적절한 약 무기 또는 유기산의 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄 염과 같은 물질; 알루미늄 히드록시드/탄산수소 나트륨의 공침전물; 알루미늄, 칼슘 및 마그네슘 수산화물과 같은 항산성 제조에 보통 사용하는 물질; $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, $\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$,

$\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ 또는 비슷한 화합물과 같은 마그네슘 옥시드 또는 복합 물질; 트리히드록시메틸아미노메탄, 아르기닌과 같은 기초 아미노산, 및 그의 염 또는 기타 유사한 제약학상 허용 가능한 pH-완충 물질과 같은 유기 pH-완충 물질들 사이에서 선택할 수 있다.

적절한 계면 활성제는 제약학상 허용 가능한, 폴리소르베이트 80과 같은 비-이온성 계면 활성제, 또는 소듐 라우릴 술페이트와 같은 이온성 계면 활성제 군에서 발견된다.

윤활제로는 마그네슘 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트 (상품명 프루브(Pruv)), 및 세틸 팔미테이트를 예로 들 수 있다.

충전제로는 소듐 알루미늄 실리케이트, 락토오즈, 인산 칼슘, 및 그 밖의 것들이 있다.

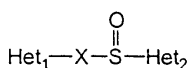
활주제 (glidant)로는 탈크 및 에어로실이 있다.

경우에 따라서는 항산화제를 첨가할 수 있다.

활성 물질

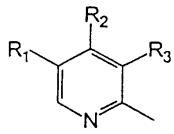
본 발명에 따른 신규의 서방형 투여 형태로 관심이 있는 화합물은 하기 화학식 I의 화합물, 그의 알칼리성 염, 그의 단일 거울상이성질체 중의 하나 또는 거울상이성질체 중 하나의 알칼리성 염이다.

<화학식 I>

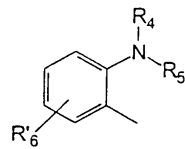


상기 식에서,

Het₁는

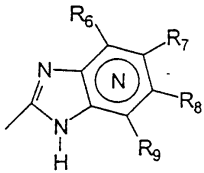


또는

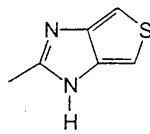


이고,

Het₂는

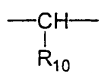


또는

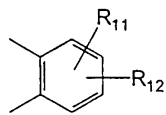


이고,

X는



또는



이며,

여기에서,

벤즈이미다졸 잔기의 N은, R₆ 내지 R₉로 치환된 고리 탄소 원자중의 하나가 임의의 치환기를 갖지 않은 질소 원자로 교환될 수도 있음을 의미하고;

R₁, R₂ 및 R₃는 서로 동일하거나 상이하며, 수소, 알킬, 경우에 따라 불소로 치환된 알콕시, 알킬티오, 알콕시알콕시, 디알킬아미노, 피페리디노, 모르폴리노, 할로젠, 페닐 및 페닐알콕시로부터 선택되고;

R₄ 및 R₅는 서로 동일하거나 상이하며, 수소, 알킬 및 아릴알킬로부터 선택되고;

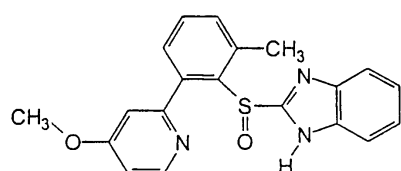
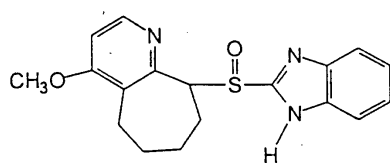
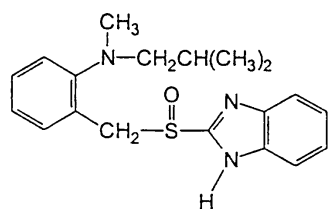
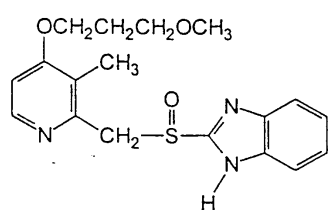
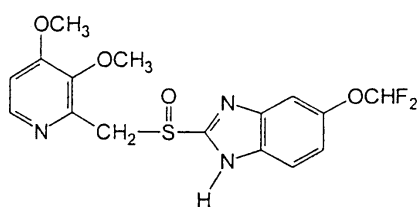
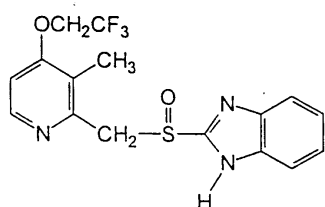
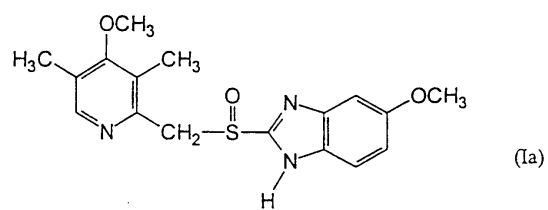
R₆'는 수소, 할로젠, 트리플루오로메틸, 알킬 또는 알콕시이고;

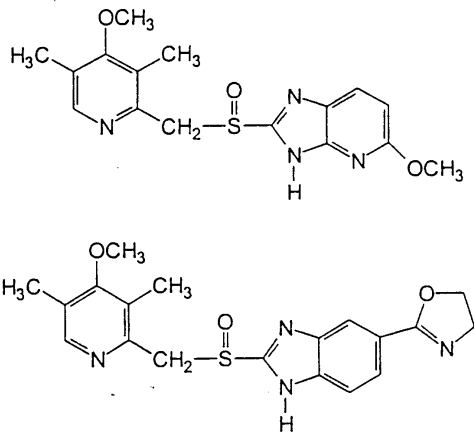
R₆ 내지 R₉는 서로 동일하거나 상이하며, 수소, 알킬, 알콕시, 할로젠, 할로알콕시, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 옥사졸리닐, 및 트리플루오로알킬로부터 선택되거나, 또는 인접한 R₆ 내지 R₉는 더 치환될 수 있는 고리 구조를 형성하고;

R₁₀은 수소이거나, R₃와 함께 알킬렌 사슬을 형성하고;

R₁₁ 및 R₁₂는 서로 동일하거나 상이하며, 수소, 할로젠 또는 알킬로부터 선택된다.

화학식 I의 화합물중 특히 흥미를 끄는 화합물의 예는 다음과 같다:





본 발명에 따른 서방형 제형에서 사용하기에 적절한 화합물은 중성 형태로 사용될 수 있거나, 또는 알칼리 염, 예를 들어 Mg^{2+} , Ca^{2+} , Na^+ 또는 K^+ 염, 바람직하게는 Mg^{2+} 염의 형태로 사용될 수 있다. 화합물은 또한 단일 거울상이성질체의 하나 또는 단일 거울상이성질체의 알칼리 염의 형태로 사용될 수 있다.

본 발명에 따른 경구 제약학적 제제로 특히 바람직한 화합물은 오메프라졸, 오메프라졸의 마그네슘염 또는 오메프라졸의 (-)-거울상이성질체의 마그네슘염이다. 오메프라졸 및 관련된 물질뿐만 아니라 그의 제법은 본 명세서에서 참고로 인용된 EP 5129, EP 124 495, WO 95/01977, WO 94/27988에 기재되어 있다.

상기 화합물들은 산성 및 중성 매질에서 분해/변형되기 쉽다. 일반적으로, 분해는 산성 반응 화합물에 의해 촉매되며, 활성 화합물은 알칼리성 반응 화합물로 안정화된다. 오메프라졸 뿐만 아니라 선행기술에 기재된 다른 양성자 펌프 억제제를 포함하는 상이한 장용피 층을 가진 제제가 존재한다 (참조: 예를 들어 US-A 4,853,230, WO 95/01783 및 WO 96/01623). 특히, 후자는 오메프라졸 및 유사한 화합물을 포함하는 장용피 층을 가진 펠렛의 제조를 위한 대안적인 제조 방법을 기재하고 있다. 이러한 특허는 모두 본 발명에 참고로 속한다.

친수성 매트릭스

활성 물질, 즉 약물은 친수성 중합체 내에, 경우에 따라서는 제약학적 허용 가능한 부형제와 함께 혼입된다. 적절한 친수성 중합체는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 에틸히드록시 에틸셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리비닐 알코올, 트라가칸트, 및 크산탄을 예로 들 수 있다. 이러한 중합체는 단독으로 또는 서로 혼합하여 사용할 수 있다.

매트릭스 내 친수성 중합체의 양은 바람직하게는 15 내지 80% (단위 중량에 대하여 계산함)이고, 친수성 중합체는 상기 언급한 것 중에서 선택된다.

친수성 매트릭스 단위내 특히 바람직한 중합체는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 또는 폴리에틸렌 옥사이드이다.

매트릭스 중에서 바람직한 부형제는 양호한 기술적 타당 특성을 갖는 충전제, 즉 소듐 알루미늄 실리케이트, 만니톨 또는 인산칼슘 (상표명 엠콤프레스(Emcompress))이다. 바람직한 매트릭스는 상기와 같이 선택한 15 내지 80 중량% (단위 중량에 대하여 계산함)의 친수성 중합체 및 10 내지 60 중량% (단위 중량에 대하여 계산함)의 소듐 알루미늄 실리케이트 또는 인산칼슘 (엠콤프레스(Emcompress))를 포함한다.

소수성 매트릭스

활성 물질, 즉 약물은 소수성 매트릭스 내에, 경우에 따라서는 제약학적 허용 가능한 부형제와 함께 혼입된다. 소수성 매트릭스는 소수성화제 및(또는) 소수성 중합체를 포함한다. 소수성 매트릭스로 적절한 물질은 세탄올, 세토스테아릴 알코올, 세틸 팔미테이트, 카르나우바 왁스와 같은 왁스, 파라핀, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 및 중간-또는 긴-사슬 글리세롤 에스테르와 같은 소수성화제 단독 또는 임의의 혼합물이다. 소수성 중합체로는 폴리비닐 클로라이드, 에틸 셀룰로오스, 폴리비닐 아세테이트 및 상표명 유드라짓(Eudragith) RS 및 RL과 같은 아크릴산 공중합체를 예로 들 수 있다. 중합체는 단독으로 또는 혼합물로 사용할 수 있다.

소수성 매트릭스의 결합제로는 친수성 또는 소수성 중합체를 사용할 수 있다.

매트릭스가 장액과 같은 매질에 용해될 수 있는 하나 이상의 성분을 포함하는 것은 중요하다. 이 성분은 용해되어 용해시키는 액 및 용해된 약물이 지나다니는 다공성 네트워크 개구부를 남긴다. 이러한 가용성 성분은 활성 약물 그 자체, 또는 당과 같은 용해 성분일 수 있다. 바람직하게는, 가용성 성분은 단위 중량에 대하여 2 중량% 이상 60 중량%까지의 양으로 존재한다.

매트릭스가 상기의 소수성화제 또는 소수성 중합체, 또는 이들의 임의의 조합을 단위 중량을 기준으로 10 중량% 이상 80 중량%까지 포함하는 것이 바람직하다.

또다른 바람직한 매트릭스는 첨가제로서 약간 가용성이거나 덜 가용성인 성분을 포함한다. 그와 같은 성분은 소듐 알루미늄 실리케이트, 인산칼슘, 에어로실, 티타늄디옥사이드, 탄산 마그네슘, 또는 물에 대한 용해도에서 약간 가용성이거나 덜 가용성인 기타 중성 또는 알칼리성 화합물 중 임의의 것을 첨가할 수 있다. 약간의 가용성은 유럽 약전 (3차 개정)의 "통칙 (General notices)"에 기재된 정의를 따른다. 그와 같은 매트릭스는 단위 중량을 기준으로 10 내지 80 중량%의 소수성화제 또는 소수성 중합체 또는 이들의 혼합물과 10 내지 60%의 약간의 가용성이거나 덜 가용성인 성분을 포함한다. 그와 같은 성분으로는 소듐 알루미늄 실리케이트가 특히 바람직하다.

최종 용해 프로파일은 종종 소수성 매트릭스 단위를 소수성화제의 연화 온도 또는 그 이상의 온도에 도달하도록 단시간 동안 열처리함으로써 조절할 수 있다. 그와 같은 처리는 장용피 코팅을 완료한 후에 수행하는 것이 가장 적절하다.

장용피 층(들) 및 분리층(들)

코어 재료 위에 장용피 층을 피복하기 전에, 예를 들어 pH-완충 화합물과 같은 알칼리성 화합물을 경우에 따라 포함한 제약학적 부형제를 포함하는 하나 이상의 분리층으로 펠렛 또는 정제를 임의로 피복할 수도 있다. 이러한 분리층은 펠렛 또는 정제에서 활성 물질을 외부 장용피 층으로부터 분리시킨다.

분리층은 코팅 팬, 코팅 과립기, 원심분리 과립기와 같은 적절한 장치에서 또는 코팅 가공을 위해 물 및(또는) 유기 용매를 사용하여 유동층 장치 (우스터 (Wurster)형 포함)에서 코팅 또는 적층 절차를 수행함으로써 피복할 수 있다. 대안으로 분말 코팅 또는 가압-코팅 기술을 이용하여 층(들)을 피복할 수 있다.

분리층으로 적절한 물질은, 단독으로 또는 혼합물로 사용되는 제약학상 허용 가능한 화합물, 예를 들어 당, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 아세테이트, 히드록시프로필 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨 등이다. 가소제, 착색제, 안료, 충전제, 점착 방지제 및 대전방지제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 티타늄디옥사이드, 탈크, pH-완충 물질과 같은 첨가제 및 기타 첨가제를 분리층에 포함시킬 수도 있다.

분리층을 펠렛 또는 정제에 피복시킬 때, 이것은 두께가 다를 수도 있다. 분리층의 최대 두께는 보통 가공 조건에 의해서만 한정된다. 분리층은 확산 장벽으로서 작용할 수도 있고, pH-완충 구간으로 작용할 수도 있다. 분리층은 활성 물질의 화학적 안정성 및(또는) 투여 제형의 물리적 특성을 향상시킬 수 있다.

마지막으로, 펠렛 또는 정제는 적절한 코팅 기술을 사용하여 하나 이상의 장용피 층으로 피복된다. 장용피 층 재료는 물 또는 적절한 유기 용매에 분산되거나 용해될 수 있다. 장용피 층으로서, 하나 이상의 하기 중합체: 예를 들어 메타크릴산 공중합체, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 카르복시메틸 에틸셀룰로오스, 셀락 또는 기타 적절한 장용피 층 중합체(들)의 용액 또는 분산액을 단독으로 또는 조합하여 사용할 수 있다.

분산제, 착색제, 안료, 추가의 중합체, 예를 들어 폴리(에틸아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트), 점착방지제 및 발포방지제와 같은 첨가제도 장용피 층에 포함시킬 수도 있다. 필름 두께를 증가시키고 산성 위액이 산에 민감한 물질로 확산되는 것을 감소시키기 위하여 다른 화합물들을 첨가할 수도 있다. 장용피 층(들)은 약 10 μm 이상, 바람직하게는 20 μm 이상의 두께로 이루어진다. 피복된 장용피 층(들)의 최대 두께는 보통 가공 조건에 의해서만 제한된다.

장용피 층은 바람직한 기계적 특성을 얻기 위하여 제약학상 허용 가능한 가소제를 함유할 수도 있다. 이러한 가소제는 예를 들면 트리아세틴, 시트르산 에스테르, 프탈산 에스테르, 디부틸 세바케이트, 세틸 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤 모

노에스테르, 폴리소르베이트 또는 기타 가소제, 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 가소제의 양은 선택된 중합체(들), 선택된 가소제(들), 및 상기 중합체(들)의 적용된 양에 대해서 각각의 제형에 대해 최적화하는 것이 바람직하다.

최종 투여 형태

장용피 정제, 또는 경우에 따라 정제 부형제와 혼합한 펠렛은 캡슐내에 충전하거나, 또는 다중 단위 정제 투여 제형으로 압착한다. 제조된 장용피 정제는 경우에 따라 필름 형성제(들)로 피복하여 정제의 표면을 매끄럽게 하고, 포장 및 운송 동안 정제의 안정성을 더욱 향상시킨다. 이러한 정제 코팅층은 외관상 보기 좋은 정제를 수득하기 위해 점착 방지제, 착색제 및 안료 또는 기타 첨가제와 같은 첨가제를 더 포함할 수 있다.

본 발명에 따른 투여 제형은 경구 투여에 적절하다. 투여량은 치료하고자 하는 질병의 특성 및 심각성에 의존된다. 투여량은 또한 각 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라 달라질 수도 있다. 유아 및 간 질환을 앓고 있는 환자뿐만 아니라 장기 치료중인 환자는 일반적으로 평균보다 다소 낮은 투여량이 유익할 것이다. 다른 상태의 치료에서 평균보다 더 높은 투여량이 사용될 것이다. 투여 제형은 NSAID(s), 운동성 자극제, 및(또는) 제산제 등을 포함하는 다른 투여 제형과 조합하여 사용할 수도 있다.

양성자 펌프 억제제의 단위 투여량은 1일 1회 이상 투여한다. 경구용 제약학적 제형은 약제 물질의 서방형의 방출을 2시간 내지 12시간 동안, 바람직하게는 4시간 내지 8시간 동안 유지한다. 그와 같은 서방형 제제는 활성 물질을 500 mg까지 포함할 수 있고, 바람직하게는 투여량은 활성 물질을 약 5 내지 100 mg, 더욱 바람직하게는 10 내지 80 mg 포함한다.

실시예

본 발명은 하기 비제한적인 실시예에서 상세히 설명된다.

<실시예 1>

오메프라졸-Mg (약 20 mg)을 포함하는 서방형 매트릭스 정제

정제 코어용 과립을 하기 조성 (중량부)에 따라 제조하였다.

오메프라졸-Mg 45

폴리에틸렌 옥시드(분자량 약 4000000), 폴리옥스 (Polyox;등록상표) WSR 301 195

에탄올 95% (w/v) 97

분말을 믹서기에서 혼합한 후, 에탄올을 동일한 유량으로 가하였다. 덩어리를 50℃ 건조 오븐에서 건조시켰다.

진동 밀(mill) 중에서 1.0 mm 체를 통해 분쇄한 후, 얻어진 과립을 정제 운활제와 하기 조성 (중량부)으로 혼합하였다.

정제 코어용 과립 235

소듐 스테아릴 푸마레이트 (프루브 (Pruv;등록상표)) 1

켄우드 (Kenwood) 믹서기에서 혼합하고, 혼합물을 단일 펀치 타정기 (Diaf) 상에서 평균 중량이 123 mg인 정제 (직경 6 mm)로 압착하였다.

용해 속도는 정지 바스켓을 장치하고, 100 rpm 및 37℃에서 작동하는 USP 용해 장치 No. 2 (패들)을 사용하여 각 정제를 분석하여 시험하였다. 용해 매질은 인산염 완충액 pH 6.8이었다.

얻은 방출 속도 (n=2)를 하기 표 1에 나타낸다.

[표 1]

시간 (hr)	방출량 (투여량의 %)
0.5	4-4
1	7-8
3	20-21
5	31-33
10	59-67
15	84-86
20	95-96

제조된 정제를 실시예 3 또는 4에 따라 추가로 가공, 즉 정제 상에 장용피를 피복시킬 수 있다.

<실시예 2>

S-오메프라졸 Mg-염 (약 32 mg)을 포함하는 서방형 매트릭스 정제

정제 코어용 과립을 하기 조성 (중량부)에 따라 제조하였다.

S-오메프라졸 Mg-염 300

히드록시프로필 메틸셀룰로오스 50 cps 80

에탄올 95% (w/v) 356

폴리비닐 피롤리돈 K-90 40

분말을 믹서기에서 혼합한 후, 에탄올을 동일한 유량으로 가하였다. 덩어리를 50℃ 건조 오븐에서 건조시켰다.

진동 밀(mill) 중에서 1.0 mm 체를 통해 분쇄한 후, 얻어진 과립을 정제 운할제와 하기 조성 (중량부)으로 혼합하였다.

정제 코어용 과립 380

소듐 스테아릴 푸마레이트 (Pruv;등록상표) 4

켄우드 (Kenwood) 믹서기에서 혼합하고, 혼합물을 단일 펀치 타정기 (Diaf) 상에서 평균 중량이 175 mg인 정제 (직경 7 mm)로 압착하였다.

제조된 정제를 실시예 3 또는 4에 따라 추가로 가공, 즉 정제 상에 장용피를 피복시킬 수 있다.

<실시예 3>

S-오메프라졸 Mg-염 (약 32 mg)을 포함하는 장용피 코팅된 서방형 매트릭스 정제

실시예 2에서 얻은 정제를 먼저 유동층 코팅 장치에서 하기 조성의 코팅 현탁액을 사용하여 분리층으로 코팅하였다.

EtOH 99.5% (w/v) 85 중량부

정제한 물 85 중량부

히드록시프로필 메틸셀룰로오스 6 cps 10 중량부

미크론화한 탈크 2 중량부

합계 : 182 부

200 그램의 정제를 가공하였으며, 평균 정제 중량이 181 mg이 될 때까지 코팅을 계속하였다.

분리층으로 코팅된 정제를 상기 코팅 단계에서와 동일한 장치에서 장용피 층으로 코팅하였다. 사용한 코팅 용액의 조성은 하기와 같다.

히드록시 메틸셀룰로오스 프탈레이트 (HP-55;등록상표) 19 중량부

세탄올 1 중량부

아세톤 182 중량부

에탄올 95% (w/v) 78 중량부

합계 : 280 부

100 그램의 분리층이 코팅된 정제를 가공하였으며, 평균 정제 중량이 194 mg이 될 때까지 코팅을 계속하였다.

이 정제를 0.1 M HCl에 2시간 동안 노출시켰다. 내산성은 98%로 측정되었다.

<실시예 4>

S-오메프라졸 Mg-염 (약 32 mg)을 포함하는 장용피 코팅된 서방형 매트릭스 정제

실시예 2에서 얻은 정제를 곧바로 유동층 코팅 장치에서 장용피 층으로 코팅하였다. 사용한 코팅 용액의 조성은 하기와 같다.

히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트 (HP-55;등록상표) 19 중량부

세탄올 1 중량부

아세톤 182 중량부

에탄올 (95% w/v) 78 중량부

합계 : 280 중량부

100 그램의 정제를 가공하였으며, 평균 정제 중량이 187 mg이 될 때까지 코팅을 계속하였다.

이 정제를 0.1 M HCl에 2시간 동안 노출시켰다. 내산성은 99%로 측정되었다.

<실시예 5>

S-오메프라졸 Mg-염 (약 45 mg)을 포함하는 서방형 매트릭스 정제

정제 코어용 과립을 하기 조성 (중량부)에 따라 제조하였다.

S-오메프라졸 Mg-염 45

폴리에틸렌 옥시드(분자량 약 4000000), 폴리옥스 (Polyox;등록상표) WSR 301 145

소듐 알루미늄 실리케이트 50

프로필 갈레이트 0.1

에탄올 99.5% (w/v) 140

분말을 믹서기에서 혼합하고 에탄올으로 적셔준 후, 이 덩어리를 50℃ 건조 오븐에서 건조시켰다.

진동 밀(mill) 중에서 1.0 mm 체를 통해 분쇄한 후, 얻어진 과립을 정제 윤활제와 하기 조성 (중량부)으로 혼합하였다.

정제 코어용 과립 232

소듐 스테아릴 푸마레이트 (Pruv;등록상표) 1

성분을 혼합하고, 이 혼합물을 단일 펀치 타정기 (Diaf) 상에서 평균 중량이 241 mg인 정제 (직경 10 mm)로 압착하였다.

용해 속도를 실시예 1에서와 같이 시험하였다.

얻은 방출 속도 (n=2)를 하기 표 2에 나타낸다.

[표 2]

시간 (hr)	방출량 (투여량의 %)
2	16-16
4	29-29
6	41-42
8	53-54
10	65-66
12	76-78
14	88-88
16	95-96
18	100-100
20	109-109 *)
*) 투여량이 모두 방출되었다.	

<실시예 6>

S-오메프라졸 Mg-염 (약 45 mg)을 포함하는 서방형 매트릭스 정제

정제 코어용 과립을 하기 조성 (중량부)에 따라 제조하였다.

S-오메프라졸 Mg-염 45

폴리에틸렌 옥시드(분자량 약 4000000), 폴리옥스 (Polyox;등록상표) WSR 301 72.5

폴리에틸렌 옥시드(분자량 약 100000), 폴리옥스 (Polyox;등록상표) WSR N10 72.5

소듐 알루미늄 실리케이트 50

프로필 갈레이트 0.1

에탄올 99.5% (w/v) 140

분말을 믹서기에서 혼합하고 에탄올으로 적셔준 후, 이 덩어리를 50℃ 건조 오븐에서 건조시켰다.

진동 밀(mill) 중에서 1.0 mm 체를 통해 분쇄한 후, 얻어진 과립을 정제 운할제와 하기 조성 (중량부)으로 혼합하였다.

정제 코어용 과립 234

소듐 스테아릴 푸마레이트 (Pruv;등록상표) 1

성분을 혼합하고, 이 혼합물을 단일 펀치 타정기 (Diaf) 상에서 평균 중량이 241 mg인 정제 (직경 10 mm)로 압착하였다.

용해 속도를 실시예 1에서와 같이 시험하였다.

얻은 방출 속도 (n=2)를 하기 표 3에 나타낸다.

[표 3]

시간 (hr)	방출량 (투여량의 %)
2	14-14
4	29-29
6	44-47
8	60-65
10	73-78
12	87-89
14	99-101
16	101-102 *)
18	101-105 *)
*) 투여량이 모두 방출되었다.	

<실시예 7>

S-오메프라졸 Mg-염 (약 45 mg)을 포함하는 서방형 매트릭스 정제

정제 코어용 과립을 하기 조성 (중량부)에 따라 제조하였다.

S-오메프라졸 Mg-염 45

폴리에틸렌 옥시드(분자량 약 100000), 폴리옥스 (Polyox;등록상표) WSR N10 145

소듐 알루미늄 실리케이트 50

프로필 갈레이트 0.1

에탄올 99.5% (w/v) 140

분말을 믹서기에서 혼합하고 에탄올으로 적셔준 후, 이 덩어리를 50℃ 건조 오븐에서 건조시켰다.

진동 밀(mill) 중에서 1.0 mm 체를 통해 분쇄한 후, 얻어진 과립을 정제 운할제와 하기 조성 (중량부)으로 혼합하였다.

정제 코어용 과립 229

소듐 스테아릴 푸마레이트 (Pruv;등록상표) 1

성분을 혼합하고, 이 혼합물을 단일 펀치 타정기 (Diaf) 상에서 평균 중량이 241 mg인 정제 (직경 10 mm)로 압착하였다.

용해 속도를 실시예 1에서와 같이 시험하였다.

얻은 방출 속도 (n=2)를 하기 표 4에 나타낸다.

[표 4]

시간 (hr)	방출량 (투여량의 %)
2	67-68
4	107-110 *)
6	107-111 *)
*) 투여량이 모두 방출되었다.	

<실시예 8>

오메프라졸 Mg-염 (약 45 mg)을 포함하는 서방형 매트릭스 정제

정제 코어용 과립을 하기 조성 (중량부)에 따라 제조하였다.

오메프라졸 Mg-염 80

히드록시프로필 메틸셀룰로오스 50 cps 300

폴리비닐 피롤리돈 K-90 40

에탄올 99.5% (w/v) 400

폴리비닐 피롤리돈 (PVP)을 알코올에 용해시켰다. 나머지 두 성분을 혼합한 후, PVP-용액으로 믹서기에서 적셔주었다. 그런 다음, 얻은 덩어리를 50℃ 건조 오븐에서 건조시켰다.

진동 밀(mill) 중에서 1.0 mm 체를 통해 분쇄한 후, 얻어진 과립을 정제 윤활제와 하기 조성 (중량부)으로 혼합하였다.

정제 코어용 과립 412

소듐 스테아릴 푸마레이트 (Pruv;등록상표) 4

성분을 혼합하고, 이 혼합물을 단일 펀치 타정기 (Diaf) 상에서 평균 중량이 265 mg인 정제 (직경 9 mm)로 압착하였다.

<실시예 9>

S-오메프라졸 Mg-염 (약 45 mg)을 포함하는 서방형 매트릭스 정제

정제 코어용 과립을 하기 조성 (중량부)에 따라 제조하였다.

S-오메프라졸 Mg-염 74

히드록시프로필 메틸셀룰로오스 50 cps 210

히드록시프로필 메틸셀룰로오스 10000 cps 90

폴리비닐 피롤리돈 K-90 40

에탄올 99.5% (w/v) 400

폴리비닐 피롤리돈 (PVP)을 알코올에 용해시켰다. 나머지 성분들을 혼합한 후, PVP-용액으로 믹서기에서 적셔주었다. 그런 다음, 얻은 덩어리를 50℃ 건조 오븐에서 건조시켰다.

진동 밀(mill) 중에서 1.0 mm 체를 통해 분쇄한 후, 얻어진 과립을 정제 운할제와 하기 조성 (중량부)으로 혼합하였다.

정제 코어용 과립 378

소듐 스테아릴 푸마레이트 (Pruv;등록상표) 4

성분을 혼합하고, 이 혼합물을 단일 펀치 타정기 (Diaf) 상에서 평균 중량이 261 mg인 정제 (직경 9 mm)로 압착하였다.

용해 속도를 실시예 1에 기재한 바와 같이 인산염 완충액 pH 6.8에서 시험하였다.

얻은 방출 속도 (n=6)를 하기 표 5에 나타낸다.

[표 5]

시간 (hr)	평균 (최소-최대) 방출량 (계획한 투여량의 %)
1	8 (8-8)
2	16 (16-17)
3	26 (25-27)
4	35 (34-36)
6	54 (52-56)
8	72 (70-75)
10	86 (83-91)
12	92 (90-99)

<실시예 10>

S-오메프라졸 Mg-염 (약 55 mg)을 포함하는 서방형 매트릭스 정제

정제 코어용 과립을 하기 조성 (중량부)에 따라 제조하였다.

S-오메프라졸 Mg-염 40

폴리비닐 알코올 (분자량 22000, 가수분해 정도 97.5 내지 99.5%) 160

폴리비닐 피롤리돈 K-90 14

에탄올 99.5% (w/v) 49

폴리비닐 피롤리돈 (PVP)을 알코올에 용해시켰다. 나머지 두 성분을 혼합한 후, PVP-용액으로 믹서기에서 적셔주었다. 그런 다음, 얻은 덩어리를 50℃ 건조 오븐에서 건조시켰다.

진동 밀(mill) 중에서 1.0 mm 체를 통해 분쇄한 후, 얻어진 과립을 정제 운할제와 하기 조성 (중량부)으로 혼합하였다.

정제 코어용 과립 215

소듐 스테아릴 푸마레이트 (Pruv;등록상표) 2

성분을 혼합하고, 이 혼합물을 단일 펀치 타정기 (Diaf) 상에서 평균 중량이 310 mg인 정제 (직경 9 mm)로 압착하였다.

용해 속도를 실시예 1에 기재한 바와 같이 인산염 완충액 pH 6.8에서 시험하였다.

얻은 방출 속도 (n=2)를 하기 표 6에 나타낸다.

[표 6]

시간 (hr)	방출량 평균 (최소-최대) % (정제 중에서 관측된 투여량)
1	5 (5-5)
2	15 (15-15)
4	24 (23-24)
6	31 (30-32)
8	38 (37-39)
10	44 (43-45)
12	50 (49-50)
14	55 (55-56)

발명의 효과

본 발명에 따르면, 연장된 혈장 프로파일은 연장된 시간 동안, 바람직하게는 2시간에서 12시간까지 동안 양성자 펌프 억제제를 방출하는 장용피 코팅된 투여 제형을 1일 1회 투여함으로써 제공된다. 따라서, 투여량은 2시간 내지 최대 12시간 내에 완전히 전달된다. 오메프라졸 및 유사한 물질의 치료학적 효능은 연장된 혈장 프로파일을 제공함으로써, 또한 1일 1회 투여용 투여 제형을 제공함으로써 향상될 수 있다.

본 발명의 서방형 제형은 하루 동안 2개 이상의 단위 투여량의 연속적 투여로 이루어지는 투여 섭생을 통해 향상된 환자의 복약순응도를 나타낸다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

최소 2 시간 내지 최대 12 시간 동안 H^+, K^+ -ATP아제 억제제를 연장 방출시키는 친수성 매트릭스 또는 소수성 매트릭스, 및 H^+, K^+ -ATP아제 억제제의 코어 재료를 포함하고,

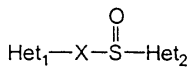
여기서, 친수성 매트릭스는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 에틸히드록시 에틸셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 폴리에틸렌 옥시드, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 트라가칸트, 및 크산탄 또는 이들의 임의의 혼합물의 군에서 선택되는 친수성 중합체를 포함하고,

소수성 매트릭스는 폴리비닐 클로라이드, 에틸 셀룰로오스, 폴리비닐 아세테이트 및 아크릴산 공중합체의 군에서 선택되는 소수성 중합체, 및 세탄올, 세토스테아릴 알코올, 세틸 팔미테이트, 왁스, 파라핀, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 및 중간- 또는 긴- 사슬 글리세롤 에스테르 단독 또는 이들의 혼합물의 군에서 선택되는 소수성화제를 포함하며,

H^+, K^+ -ATP아제 억제제는 하기 화학식 I의 화합물, 그의 알칼리염, 그의 단일 거울상이성질체, 또는 화학식 I의 화합물의 거울상이성질체의 알칼리 염인 것을 특징으로 하는,

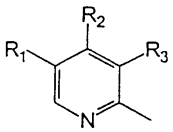
H^+, K^+ -ATP아제 억제제의 장용피 코팅된 제약학적 서방형 투여 제형.

<화학식 I>

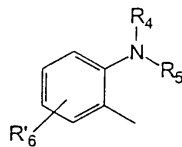


상기 식에서,

Het_1 는

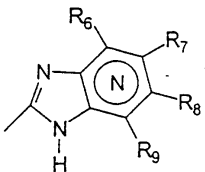


또는

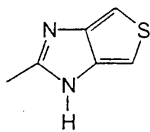


이고,

Het_2 는



또는

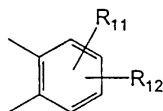


이고,

X는



또는



이며,

여기에서,

벤즈이미다졸 잔기의 N은 R_6 내지 R_9 로 치환된 고리 탄소 원자중의 하나가 임의의 치환기를 갖지 않은 질소 원자로 교환될 수도 있음을 의미하고;

R_1 , R_2 및 R_3 는 서로 동일하거나 상이하며, 수소, 알킬, 경우에 따라 불소로 치환된 알콕시, 알킬티오, 알콕시알콕시, 디알킬아미노, 피페리디노, 모르폴리노, 할로젠, 페닐 및 페닐알콕시로부터 선택되고;

R_4 및 R_5 는 서로 동일하거나 상이하며, 수소, 알킬 및 아릴알킬로부터 선택되고;

R_6 '는 수소, 할로젠, 트리플루오로메틸, 알킬 또는 알콕시이고;

R_6 내지 R_9 는 서로 동일하거나 상이하며, 수소, 알킬, 알콕시, 할로젠, 할로알콕시, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 옥사졸리닐, 및 트리플루오로알킬로부터 선택되거나, 또는 인접한 R_6 내지 R_9 는 더 치환될 수 있는 고리 구조를 형성하고;

R_{10} 은 수소이거나, R_3 와 함께 알킬렌 사슬을 형성하고;

R_{11} 및 R_{12} 는 서로 동일하거나 상이하며, 수소, 할로젠 또는 알킬로부터 선택된다.

청구항 2.

제1항에 있어서, H^+ , K^+ -ATP아제 억제제가 오메프라졸, 오메프라졸의 알칼리염, 오메프라졸의 (-)-거울상이성질체, 및 오메프라졸의 (-)-거울상이성질체의 알칼리염의 군에서 선택되는 화합물인 것을 특징으로 하는 투여 제형.

청구항 3.

제2항에 있어서, 알칼리염이 마그네슘 염인 것을 특징으로 하는 투여 제형.

청구항 4.

제1항에 있어서, H^+ , K^+ -ATP아제 억제제가 란소프라졸, 판토프라졸, 이들의 알칼리염, 이들의 단일 거울상이성질체 및 이들의 알칼리염의 군에서 선택되는 화합물인 것을 특징으로 하는 투여 제형.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 코어 재료가 장용피 층 아래에 존재하는 분리층과 함께 적층되는 것을 특징으로 하는 투여 제형.

청구항 6.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 코어 재료가 제약학상 허용 가능한 부형제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 투여 제형.

청구항 7.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 코어 재료가 알칼리 첨가제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 투여 제형.

청구항 8.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 코어 재료가 H^+, K^+ -ATP아제 억제제 및 친수성 또는 소수성 매트릭스, 및 경우에 따라서는 제약학상 허용 가능한 부형제로 적층된 시드를 포함하는 것을 특징으로 하는 투여 제형.

청구항 9.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 코어 재료가 H^+, K^+ -ATP아제 억제제 주변의 미시 환경을 pH=7 이상으로 생성하는 것을 특징으로 하는 투여 제형.

청구항 10.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 친수성 매트릭스가 소듐 알루미늄 실리케이트와 같은 충전제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 투여 제형.

청구항 11.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 소수성 매트릭스가 소듐 알루미늄 실리케이트, 인산칼슘, 에어로실, 티타늄 디옥사이드, 및 탄산 마그네슘의 군에서 선택되는 약간 가용성이거나 덜 가용성인 성분을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 투여 제형.

청구항 12.

a) H^+, K^+ -ATP아제 억제제 및 친수성 매트릭스 또는 소수성 매트릭스, 및 경우에 따라서는 제약학상 허용 가능한 부형제를 포함하는 코어 재료를 성형하는 단계,

b) 경우에 따라, 분리층을 코어 재료에 피복하는 단계, 및

c) 단계 a) 또는 단계 b)에서 얻어진 코어 재료 상에 장용피 층을 피복하는 단계

를 포함하는 것을 특징으로 하는, H^+, K^+ -ATP아제 억제제 및 최소 2 시간 내지 최대 12 시간 동안 H^+, K^+ -ATP아제 억제제를 연장 방출시키는 친수성 매트릭스 또는 소수성 매트릭스, 및 경우에 따라서는 제약학상 허용 가능한 부형제를 포함하는, 제1항에 따른 장용피 코팅된 투여 제형의 제조 방법.

청구항 13.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 친수성 중합체가 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스인 것을 특징으로 하는 투여 제형.

청구항 14.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, H^+, K^+ -ATP아제 억제제가 오메프라졸의 (-)-거울상이성질체의 마그네슘 염인 투여 제형.