(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0052126
(43) 공개일자 2018년05월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 31/138* (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/2027 (2013.01)
A61K 31/138 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7010365
(22) 출원일자(국제) 2016년08월25일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2018년04월12일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2016/001430
(87) 국제공개번호 WO 2017/045742
국제공개일자 2017년03월23일
(30) 우선권주장
15185028.6 2015년09월14일
유럽특허청(EPO)(EP)
15189045.6 2015년10월09일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
메르크 파텐트 게엠베하
독일 64293 다름스타트 프랑크푸르터 스트라세 250
(72) 발명자
바우어 핀
독일 64625 벤스하임 빌헬름슈트라쎄 191베
베델 토르슈텐
독일 64589 슈토크슈타트 암 라인 인젤 퀴흐코프슈트라쎄 6
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 발명의 명칭 **활성 성분의 제어된, 지연된 방출을 갖는 제제**

(57) 요 약

본 발명은 활성 성분의 제어된, 지연된 방출을 갖는 신규의 약학 제제, 및 이러한 제제의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 고혈압 또는 천식 질환과 같은, 활성 성분의 지연된 방출을 필요로 하는 질환의 치료를 위한 의약으로서의, 이들 신규의 약학적 투여 형태의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/522 (2013.01)
A61K 9/2054 (2013.01)
(72) 발명자
모델모크 귄터
독일 64354 라인하임 헤벨슈트라쎄 10
비르크 구드룬
독일 64285 다름슈타트 플라히스바흐벡 27
오그니베네 로베르토
독일 64297 다름슈타트 트로이에스슈트라쎄 6
루브다 디터
독일 64625 벤스하임 임 방게르트 21체

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기를 특징으로 하는, 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 조성물의 약학적 투여 형태의 제조 방법:

a) 약학 제제에서의 사용이 승인된 폴리비닐 알코올을 -30 ℃ 내지 0 ℃ 범위의 저온에서 분쇄시켜, 50 내지 100 ㎛ 범위의 평균 입자 크기 Dv50, 바람직하게는 60 내지 95 ㎛ 범위의 Dv50 을 갖는 미세하게 분할된 분말을 제공하고, 800 ㎛ 체를 통해 체질하고,

b) 100 내지 150 ㎛ 범위의 평균 입자 크기 Dv50 을 갖는 미정질 셀룰로오스와 집중적으로 혼합하고,

c) 상기 혼합물을 적당한 양의 활성 성분과 혼합하고,

e) 유동 조절제 또는 윤활제와 같은, 추가의 공정에 유리한 첨가제를 임의로 첨가하고, 및

f) 생성되는 혼합물을 적절히 혼합한 후, 및 임의로, 여전히 존재하는 거친 입상 물질을 제거하기 위해서 체질한 후, 혼합물을 적절한 압력에서 압축시켜 타정함.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 매우 넓은 범위의 압축력 및 정제 경도에 걸쳐 사실상 변하지 않은 활성 성분 방출 프로파일을 갖는, 연장된 방출 정제 (extended release tablet) 가 제조되는 것을 특징으로 하는, 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 조성물의 약학적 투여 형태의 제조 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 50 내지 290 N 범위의 경도를 가지며, 변형된 경도에도 불구하고, 사실상 동일한 활성 성분 방출 프로파일을 갖는 연장된 방출 정제가, 5 내지 32 kN 범위의 압축력으로 제조되는 것을 특징으로 하는, 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 조성물의 약학적 투여 형태의 제조 방법.

청구항 4

제 1 항, 제 2 항 또는 제 3 항에 있어서, 폴리비닐 알코올과 미정질 셀룰로오스가 공동-혼합물의 총량을 기준으로, 2:1 내지 1:2 의 비율, 바람직하게는 1.5:1 내지 1:1.5 의 비율, 특히 1:1 의 비율로 서로 집중적으로 혼합되는 것을 특징으로 하는, 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 조성물의 약학적 투여 형태의 제조 방법.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 하나 이상의 항에 있어서, c) 에서, 활성 성분인 프로프라놀롤 및/또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 테오필린, 이의 무수물 또는 일수화물이 유효량으로 첨가되고, 함께 혼합되는 것을 특징으로 하는, 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 조성물의 약학적 투여 형태의 제조 방법.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 하나 이상의 항에 있어서, 첨가제로서, 유동 조절제로서의 이산화 규소 및 윤활제로서의 마그네슘 스테아레이트 소량이 혼합물에 첨가되고, 함께 혼합되는 것을 특징으로 하는, 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 조성물의 약학적 투여 형태의 제조 방법.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 하나 이상의 항에 있어서, 활성 성분을 포함하는 생성되는 혼합물이 5 내지 32 kN 범위의 압축력으로 압축되어, 적어도 9 내지 12 시간의 시간에서 활성 성분의 80 % 의 평균 방출율을 가지는, 50 내지 290 N 범위의 경도를 갖는 정제를 제공하는 것을 특징으로 하는, 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 조성물의 약학적 투여 형태의 제조 방법.

청구항 8

제 1 항 내지 제 6 항 중 하나 이상의 항에 있어서, 프로프라놀롤-함유 혼합물이 10 내지 30 kN 범위의 압축력으로 압축되어, 적어도 9 내지 12 시간의 시간에서 활성 성분의 80 % 의 평균 방출율을 가지는, 100 내지 260 N 범위의 경도를 갖는 정제를 제공하는 것을 특징으로 하는, 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 조성물의 약학적 투여 형태의 제조 방법.

청구항 9

항고혈압성 β-차단제로서의 활성 성분인 프로프라놀롤 및/또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 및 미정질 셀룰로오스와 폴리비닐 알코올의 공동-혼합물을 포함하는, 제 1 항 내지 제 8 항에 따른 제조 방법에 의해 제조되는, 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 약학적 활성 조성물.

청구항 10

활성 성분인 테오필린 및/또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 바람직하게는 이의 무수물, 및 미정질 셀룰로오스와 폴리비닐 알코올의 공동-혼합물을 포함하는, 제 1 항 내지 제 8 항에 따른 제조 방법에 의해 제조되는, 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 약학적 활성 조성물.

청구항 11

제 9 항에 있어서, 프로프라놀롤을 하이드로클로라이드 또는 숙시네이트의 형태로 포함하는 것을 특징으로 하는, 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 약학적 활성 조성물.

청구항 12

제 9 항 내지 제 11 항 중 하나 이상의 항에 있어서, 공동-혼합물에서 Dv50 50 내지 100 ㎛ 범위, 바람직하게는 Dv50 60 내지 95 ㎛ 범위의 평균 입자 크기 분율을 갖고, 공동-혼합물의 총량을 기준으로, 2:1 내지 1:2 비율, 바람직하게는 1.5:1 내지 1:1.5 비율, 특히 1:1 비율의 미정질 셀룰로오스와 폴리비닐 알코올의 공동-혼합물을 포함하고, 상기 폴리비닐 알코올이 등급 18-88, 26-88, 40-88, 48-88, 및 JPE 또는 Ph. Eur. 의 요건에 따른 등급 28-99 를 포함한, Ph. Eur., USP 또는 JPE 약전의 요건에 따른 중간의 모든 등급에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 약학적 활성 조성물.

청구항 13

제 9 항 내지 제 11 항 중 하나 이상의 항에 있어서, 미정질 셀룰로오스와 등급 26-88 및/또는 40-88 의 폴리비닐 알코올의 공동-혼합물을 포함하고, 상기 공동-혼합물에서의 폴리비닐 알코올이 압축 전, Dv50 60 내지 95 ㎛ 범위의 평균 입자 크기 분율을 갖는 것을 특징으로 하는, 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 약학적 활성 조성물.

청구항 14

제 9 항 내지 제 13 항 중 하나 이상의 항에 있어서, 미정질 셀룰로오스와 폴리비닐 알코올의 공동-혼합물을 포함하고, 사용되는 상기 폴리비닐 알코올이 압축 전, 0.40 내지 0.65 g/㎖ 범위, 바람직하게는 0.45 내지 0.60 g/㎖ 범위의 벌크 밀도, 및 0.50 내지 0.80 g/㎖ 범위, 특히 0.55 내지 0.75 g/㎖ 범위의 탭 밀도를 갖는 것을 특징으로 하는, 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 약학적 활성 조성물.

청구항 15

제 9 항 내지 제 14 항 중 하나 이상의 항에 있어서, 50 내지 290 N 범위의 경도를 갖는 정제를 제공하도록 압축되고, 상기 정제는 경도와는 독립적으로, 적어도 9 내지 12 시간의 시간에서 활성 성분의 80 % 의 평균 방출율을 갖는, 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 약학적 활성 조성물.

청구항 16

제 9 항 내지 제 14 항 중 하나 이상의 항에 있어서, 활성 성분으로서 프로프라놀롤을 포함하고, 100 내지 260 N 범위의 경도를 갖는 정제를 제공하도록 압축되고, 상기 정제는 경도와는 독립적으로, 적어도 9 내지 12 시간의 시간에서 활성 성분의 80 % 의 평균 방출율을 갖는, 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 약학적 활성 조성물.

청구항 17

제 9 항 내지 제 14 항 중 하나 이상의 항에 있어서, 활성 성분으로서 테오필린을 포함하고, 50 내지 290 N 범

위의 경도를 갖는 정제를 제공하도록 압축되며, 상기 정제는 경도와는 독립적으로, 적어도 9 내지 12 시간의 시간에서 활성 성분의 80 % 의 평균 방출율을 갖는, 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 약학적 활성 조성물.

청구항 18

제 9 항 내지 제 17 항 중 하나 이상의 항에 있어서, 활성 성분의 적당한 초기 방출 및 이어서 활성 성분의 균일한 방출을 가지며, 따라서 활성 성분의 원치 않는 약물 과량 방출을 방지하는 것을 특징으로 하는, 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 약학적 활성 조성물.

청구항 19

제 9 항 내지 제 17 항 중 하나 이상의 항에 있어서, 유동 조절제로서 이산화 규소를 포함하는 것을 특징으로 하는, 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 약학적 활성 조성물.

청구항 20

제 9 항 내지 제 17 항 중 하나 이상의 항에 있어서, 윤활제로서 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 것을 특징으로 하는, 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 약학적 활성 조성물.

청구항 21

경구 투여를 위한, 제 9 항 내지 제 20 항 중 하나 이상의 항에 따른 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 약학적 활성 조성물 형태의 약학적 투여 형태.

청구항 22

위장 시스템 내에서 액체의 존재하에 확산 및/또는 점진적인 침식에 의해서 활성 성분을 방출하는 매트릭스 중에 활성 성분을 포함하는 것을 특징으로 하는, 제 9 항 내지 제 21 항 중 하나 이상의 항에 따른 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 약학적 활성 조성물 형태의 약학적 투여 형태.

청구항 23

투여량 당, 프로프라놀롤로서 계산되는, 10 내지 140 ㎎ 의 활성 성분을 포함하는 것을 특징으로 하는, 제 9 항 내지 제 22 항 중 하나 이상의 항에 따른 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 약학적 활성 조성물 형태의 약학적 투여 형태.

청구항 24

투여량 당, 테오필린으로서 계산되는, 100 내지 600 ㎎ 의 활성 성분을 포함하는 것을 특징으로 하는, 제 9 항 내지 제 22 항 중 하나 이상의 항에 따른 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 약학적 활성 조성물 형태의 약학적 투여 형태.

청구항 25

투여량 당 80 또는 160 ㎎ 의 양의, 활성 성분으로서 프로프라놀롤 하이드로클로라이드를 포함하는 것을 특징으로 하는, 제 9 항 내지 제 22 항 중 하나 이상의 항에 따른 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 약학적 활성 조성물 형태의 약학적 투여 형태.

청구항 26

제 24 항에 있어서, 활성 성분으로서 무수 테오필린을 포함하는 것을 특징으로 하는, 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 약학적 활성 조성물 형태의 약학적 투여 형태.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 활성 성분의 제어된, 지연된 방출을 갖는 신규의 약학 제제, 및 이러한 제제의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 고혈압 또는 천식 질환과 같은, 활성 성분의 지연된 방출을 필요로 하는 질환의 치료

를 위한 의약으로서의, 이들 신규의 약학적 투여 형태의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 프로프라놀롤 (propranolol) 은 항고혈압, 항협심증 및 항부정맥 특성을 갖는 베타 차단제의 활성 성분 군에 속한다. 이 활성 성분은 오래 전 1964 년에 최초의 β-수용체 차단제로서 치료에 도입되었지만, 그 동안 다양한 의약 형태의 상이한 유도체의 다양성이 알려졌으며, 특히 원하지 않는 효과를 회피하기 위해서, 및 작용에 있어서 특정한 차이를 달성하기 위해서, 프로프라놀롤은 지속적으로 빈번하게 투여되는 베타 차단제이다.

[0003] 상기 물질은 양호한 용해도를 나타내며, 경구 투여 후에 사실상 완전히 흡수되지만, 확연한 "초회 통과 (first-pass)" 대사로 인해, 약 25-30 % 의 단지 제한된 생체 이용율을 가진다. 또한, 2-6 시간의 제거 반감기는 매우 짧다. 이의 친유성으로 인해, 프로프라놀롤은 장으로부터 사실상 완전히 흡수된다 [Asmar R, Hugues Ch, Pannier B, Daou J, Safar ME; Eur. Heart J. (1987) 8 (Suppl. M):115-120.].

[0004] 기술된 물리적 특성에 따라서, 프로프라놀롤의 경구 투여를 위한 통상적인 투여 형태는 위장관에서 전체 투여량의 활성 성분의 신속한 방출을 유도하는데, 이것은 항고혈압 작용이 신속하게 시작된다는 것을 의미한다. 프로프라놀롤의 짧은 제거 반감기와 동시에, 원하는 작용이 12 시간 이상 동안 용이하게 보장될 수 없다. 따라서, 통상적인 제제에 있어서, 이러한 기간을 초과하여 환자의 혈장에서 적절한 농도의 활성 성분을 유지시키기 위해서는, 적합한 투여량이 1 일 2 회 이상 투여되어야 한다. 그러나, 하루에 걸쳐 분배되는 다중 투여에 대한 필요성은 복용시 쉽게 실수를 발생시키며, 순응도 및 치료 효과에 해로운 혈장 농도의 원하지 않는 변화를 초래한다.

[0005] 유사한 상황이, 1888 년 이래로 알려졌으며, 천식 질환의 치료에 사용되는 퓨린 알칼로이드 테오필린 (theophylline) 에 적용된다. 건강한 성인에서 테오필린의 혈장 반감기는 통상적으로 7 내지 9 시간이다. 흡연자의 경우에 있어서, 이것은 4 내지 5 시간으로, 어린이에 있어서는 3 내지 4 시간으로 상당히 단축된다. 따라서, 하루 동안 지속적으로 혈장 수준을 유효한 농도 수준으로 유지시키기 위해서, 이 경우에는 또한 하루에 여러번 투여량을 투여하는 것이 필요하다.

[0006] 연장된 기간에 걸쳐 활성 성분의 연속적인 방출을 보장하기 위해서, 내부에 존재하는 활성 성분의 연장된 또는 지속된 방출을 갖는 투여 형태를 제공하는 것이, 약리학에서 자체적으로 공지되어 있다.

[0007] 선행 기술은 프로프라놀롤 또는 또한 테오필린과 같은 β-차단제를 포함하는 다수의 활성 성분에 대한 연장된 방출 제제를 개시하고 있다. 지연은 통상적으로 적합한 코팅에 의해 및/또는 방출을 제어하는 매트릭스에 활성 성분을 매립함으로써 초래된다.

[0008] 코팅에 의한 지연의 경우에 있어서, 활성 성분을 함유하는 코어에는 활성 성분의 방출을 지연시키는 친수성 및/또는 소수성 중합체의 코팅이 제공된다. 매트릭스에 의한 지연의 경우에 있어서, 활성 성분은 활성 성분의 방출을 제어하는 중합체 매트릭스에 매립된다.

[0009] 이러한 유형의 연장된 방출 제제의 제조는 통상적으로 특정한 공정 단계, 그러나 적절한 경우, 또한 특정한 조치, 예컨대 특별한 코팅의 제조, 및 적절한 경우, 활성 성분의 지연된 방출을 유도하는 특별히 선택되는 화합물 또는 중합체의 사용을 포함한다.

[0010] 따라서, 프로프라놀롤 연장된 방출 제제 Innopran XL™ 의 경우에 있어서, 위장관으로부터의 "시차 (staggered)" 흡수는 이 제제에 의해, 및 고정된 시간에 복용함으로써 달성될 수 있다고 주장된다. 따라서, 저녁에 복용한 후, 최대 혈장 농도는 아침까지, 즉, 고혈압 환자에게 특히 중요하다고 여겨지는 시간에 일어나지 않는다고 주장된다 [Sica D., Frishman W.H., Manowitz N.: "Pharmacokinetics of Propranolol after single and multiple dosing with sustained release Propranolol or Propranolol CR (Innopran XL™), a new chronotherapeutic Formulation"; Heart Dis (2003) 5:176-181.]. 이 제제는 활성 성분의 연장된 방출을 달성하고, 및 또한, 저녁에 복용하기 때문에, 혈장 농도를 제어된 방식으로 조정하며, 따라서 이것은 환자의 혈압이 하루 동안에 볼 때 통상적으로 가장 높은 아침 시간에 가장 높다고 주장된다. 그러나, 하루 동안의 혈장 농도의 특정한 변화와 관련될 수 있는 부작용은 이 제제 및 투여 형태와 관련되어 발견되었다 [Warnke, A.; Blume, H. "Verbesserte Therapie durch optimierte Arzneiformen?" [Improved Therapy through Optimised Medicament Forms]; Pharm. unserer Zeit Vol. 33(6), 456 - 463].

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 따라서, 본 발명은 종래 기술의 제제에 비해 이점을 갖는, 프로프라놀롤 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 중 하나, 또는 테오필린과 같은 활성 성분의 약학적 연장된 방출 제제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0012] 프로프라놀롤의 불리한 동역학적 특성으로 인해, 통상적으로 하루에 다중 투여가 필요한데, 이것은 종종 부적절한 환자 순응도 및 결과적으로 불만족스러운 치료 결과를 초래한다. 따라서, 목표는 약물 치료 빈도를 하루에 1 회 투여로 줄이는 것이다.

[0013] 따라서, 투여 형태는 활성 성분인 프로프라놀롤의 약리학적으로 효과적인 혈장 농도를 연장된 기간에 걸쳐, 바람직하게는 12 시간 이상 동안이지만, 특히는 24 시간 이상 동안 보장해야 하며 (제어된 방출), 이로써 복용 방안을 단순화시킬 수 있다.

[0014] 동시에, 본 발명의 목적은 비교용 제제와 비교해서, 향상된 약동학적 거동을 갖는 제제를 제공하는 것이며, 이에 의해, 활성 성분의 급속 약물 과량 방출 및 결과적인 혈압의 현저한 저하와 같은 부작용을 가능한 한 감소시킬 수 있다. 또한, 본 발명의 목적은 활성 성분의 변형된 방출을 통해 향상된 환자 순응도를 달성하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0015] 상기 목적은 청구항 제 1 항 내지 제 8 항을 특징으로 하는, 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 조성물의 약학적 투여 형태의 제조 방법, 및 약학 제제에서의 사용이 승인된 폴리비닐 알코올과 미정질 셀룰로오스의 공동-혼합물을 사용하여 제조되는, 청구항 제 9 항 내지 제 26 항에 따른 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 신규의 약학적 활성 조성물에 의해 달성된다.

[0016] 특히, 이 목적은 하기에 의한, 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 조성물의 약학적 투여 형태의 제조 방법에 의해 달성된다:

[0017] a) 약학 제제에서의 사용이 승인된 폴리비닐 알코올을 -30 ℃ 내지 0 ℃ 범위의 저온에서 분쇄시켜, 50 내지 100 ㎛ 범위의 평균 입자 크기 Dv50, 바람직하게는 60 내지 95 ㎛ 범위의 Dv50 을 갖는 미세하게 분할된 분말을 제공하고,

[0018] b) 100 내지 150 ㎛ 범위의 평균 입자 크기 Dv50 을 갖는 미정질 셀룰로오스와 집중적으로 혼합하고,

[0019] c) 상기 혼합물을 적당한 양의 활성 성분과 혼합하고,

[0020] e) 유동 조절제 또는 윤활제와 같은, 추가의 공정에 유리한 첨가제를 임의로 첨가하고,

[0021] f) 생성되는 혼합물을 적절히 혼합한 후, 및 임의로, 여전히 존재하는 응집체를 제거하기 위해서, 800 ㎛ 체를 통해 체질한 후, 혼합물을 적절한 압력에서 압축시켜 타정함.

[0022] 특히, 폴리비닐 알코올과 미정질 셀룰로오스는 공동-혼합물의 총량을 기준으로, 2:1 내지 1:2 의 범위, 바람직하게는 1.5:1 내지 1:1.5 의 범위, 특히 1:1 의 비율로 서로 집중적으로 혼합한다.

[0023] 활성 성분으로서, 하루 내내 이들의 효능을 위해 혈장에서 최소 농도를 필요로 하는 모든 활성 성분을, 그 자체로 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물의 형태로, 본 발명에 따른 방법에서 공동-혼합물과 혼합하고, 정제로 전환시킨다. 본 발명에 따른 방법의 특정한 구현예에 있어서, 활성 성분인 프로프라놀롤 및/또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 유효량으로, c) 에서 공동-혼합물에 첨가하고, 이것과 혼합한다. 예로서 선택되는 또다른 구현예에 있어서, 테오필린, 이의 무수물 또는 일수화물은, c) 에서 활성 성분으로서 사용된다.

[0024] 활성 성분을 포함하는 혼합물을 압축하기 전에, 소량의 부가적인 첨가제를 가공 보조제로서 혼합물에 첨가하고, 이것과 혼합할 수 있다. 이것은, 예를 들어 소량의, 유동 조절제로서의 이산화 규소 및 윤활제로서의 마그네슘 스테아레이트일 수 있다. 후속 공정 단계에 있어서, 활성 성분을 함유하는 생성되는 혼합물을 충분한 압축력으로 압축시켜 정제를 수득한다. 5 내지 32 kN 범위의 압축력으로 압축시, 바람직하게는 50 내지 290 N 범위의 경도를 갖는 정제가 수득된다. 이러한 방식으로 제조되는 본 발명에 따른 정제는, 이들의 각각의 경도와 독립적으로, 적어도 9 내지 12 시간의 기간에서 활성 성분의 80 % 의 평균 방출율을 가진다. 결과적으로, 본 발명의 목적은 활성 성분의 연장된 방출을 갖고, 상기에서 특성화한 방법에 의해 제조된, 약학적 활성 조성물의 제공에 의해 달성된다. 특정한 구현예에 있어서, 본 발명은 항고혈압성 β-차단제로서 활성 성분

인 프로프라놀롤 및/또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 및 미정질 셀룰로오스와 폴리비닐 알코올의 공동-혼합물을 포함하는 상응하는 약학적 활성 조성물에 관한 것이다. 특히, 이것은 하이드로클로라이드 또는 숙시네이트의 형태의 프로프라놀롤 또는 테오필린을 포함하는 상응하는 약학적 활성 조성물에 관한 것이다.

[0025] 양호한 방출 특성은, 공동-혼합물에서 Dv50 50 내지 100 ㎛ 범위, 바람직하게는 Dv50 60 내지 95 ㎛ 범위의 평균 입자 크기 분율을 갖고, 공동-혼합물의 총량을 기준으로 2:1 내지 1:2 의 비율, 바람직하게는 1.5:1 내지 1:1.5 의 비율, 특히 1:1 의 비율로 미정질 셀룰로오스와 폴리비닐 알코올의 공동-혼합물을 포함하는 약학적 활성 조성물에 의해 보유되고, 상기 폴리비닐 알코올은 등급 18-88, 26-88, 40-88, 48-88, 및 JPE 또는 Ph. Eur. 의 요건에 따른 등급 28-99 를 포함한, Ph. Eur., USP 또는 JPE 약전의 요건에 따른 중간의 모든 등급에서 선택된다.

[0026] 미정질 셀룰로오스와 등급 26-88 및/또는 40-88 의 폴리비닐 알코올의 공동-혼합물을 포함하는 조성물이 특히 바람직하고, 상기 공동-혼합물에서의 폴리비닐 알코올은, 압축 전, Dv50 60 내지 95 ㎛ 범위의 평균 입자 크기 분율을 가지며, 0.40 내지 0.65 g/㎖, 바람직하게는 0.45 내지 0.60 g/㎖ 범위의 벌크 밀도 (bulk density), 및 0.50 내지 0.80 g/㎖, 특히 0.55 내지 0.75 g/㎖ 범위의 탭 밀도 (tapped density) 를 나타낸다. 상응하는 조성물은 유동 조절제로서의 이산화 규소 및 윤활제로서의 마그네슘 스테아레이트를 포함할 수 있다. 추가의 첨가제가 또한 첨가될 수 있다.

[0027] 본 발명은 특히 압축되어, 50 내지 290 N 범위의 경도를 갖는 정제를 제공하며, 적어도 9 내지 12 시간에서 활성 성분의 80 % 의 평균 방출율을 갖는 약학적 활성 조성물에 관한 것이다. 이와 관련하여, 방출 프로파일이 정제의 경도와 사실상 독립적인 것이 특히 유리하다. 상응하는 조성물은 활성 성분의 적절한 초기 방출, 및 이어서 활성 성분의 균일한 방출을 나타내어, 활성 성분의 원하지 않는 약물 과량 방출을 회피한다.

[0028] 본 발명에 따라서 제공되는 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 약학적 투여 형태는 경구 투여를 위한 것이다. 이것은 위장 시스템 (GIT) 내에서 액체의 존재하에 확산 및/또는 점진적인 침식에 의해서 활성 성분을 방출하는 매트릭스 중에 활성 성분을 포함한다. 정제 형태의 본 발명에 따른 조성물은, 예를 들어 투여량 당, 프로프라놀롤로서 계산되는 활성 성분 10 내지 140 ㎎ 의 양과 같이, 투여량 당 소량 내지 다량의 활성 성분을 포함할 수 있다. 따라서, 활성 성분으로서 프로프라놀롤 하이드로클로라이드를 포함하는 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 조성물 형태의 상응하는 약학적 투여 형태는, 투여량 당 80 또는 160 ㎎ 의 양으로 활성 성분을 포함할 수 있다. 상응하는 상황이 본 발명에 따른 테오필린-함유 제제에 적용된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029] β-차단제에 대한 약학 제제의 개발을 위한 특정한 약리학적 중요성은, 심장에 대한 카테콜아민의 긍정적인 수축 촉진 작용 및 심박수 변동 작용이며, 이는 β1 수용체의 차단에 의해 억제된다. 기본적으로, 비-선택적 β-차단제 (특히, 프로프라놀롤, 나돌롤, 펜부톨롤, 카르베딜롤) 와 β1-선택적 수용체 차단제 (특히, 메토프롤롤, 아테놀롤, 비소프롤롤) 는 구별할 수 있다. 그러나, β1 수용체의 저해의 이러한 선택성은 절대적이지 않지만, 대신에 농도-의존적이며, β2 수용체에 대한 공격은 또한 고농도에서 일어날 수 있다 [Kendall, M. J.: Clinical Relevance of Pharmacokinetic Differences between Beta Blockers In: Am J Cardiol (1997) 80, 15-19.]. 달성되는 최종 농도는 또한 의약 형태의 특성에 의존하기 때문에, 약학 제제 양태는 이와 관련하여 마찬가지로 중요하다.

[0030] 따라서, 예를 들어 1 일 1 회 투여를 위한 약학 제제의 개발에 있어서, 폐 부작용의 위험을 제한하기 위해, 이러한 "선택성 한계" 를 초과하는 피크 수준을 회피할 수 있어야 한다.

[0031] 프로프라놀롤과 같은, 비교적 높은 친유성을 갖는 활성 성분은 장으로부터 실질적으로 완전히 흡수되더라도, 그러나, 이들은 통상적으로 종종 현저한 변동성과 관련한, 현저한 초회 통과 효과 (first-pass effect) 를 겪는다. 이들은 주로 간장에서 제거되며, 비교 짧은 혈장 반감기를 가진다.

[0032] 따라서, 예를 들어 프로프라놀롤의 2 내지 6 시간의 제거 반감기의 관점에서, 이러한 활성 성분에 대한 연장된 방출 제제의 개발은 약동학적 관점에서, 특히 1 일 1 회 투여를 촉진하기 위해서 바람직하다.

[0033] 예를 들어 프로프라놀롤과 같은 활성 성분의 우수한 용해도 및 양호한 투과성으로 인해, 이미 나타낸 바와 같이, 유기체에서의 위장관으로부터 활성 성분의 흡수는 의약 형태로부터의 이의 방출에 의존적이며, 활성 성분의 흡수는 취해지는 각각의 제제의 생물 약학적 특성에 의해 결정되는 것으로 추측될 수 있다.

[0034] 특히 환자 순응도의 향상과 관련하여, "1 일 1 회 형태" 는 이점을 제공한다. 동시에, 하루 내내 적당한 효능이, 이 용도에 치료학적으로 바람직하다. 하루 내내 β-수용체의 적당한 차단은 또한, 특히 고혈압의 지속적인 감소를 달성하기 위해서, β-차단제의 연장된 방출 제제를 위한 치료 목적이다. 이 정도까지, 연장된 방출 제제를 통해, 활성 성분 농도 또는 프로프라놀롤 농도가 투여 간격 전체에 걸쳐 최소 작용 수준을 초과하는 것을 보장해야 한다.

[0035] 이러한 유형의 연장된 방출 제제의 개발에서 해결되어야 하는 문제점은 다음과 같다:

[0036] 1. 활성 성분을 포함하는 제제의 가장 간단한 가능한 제조, 여기에서, 예를 들어 압출 공정에 의해 제조되는 펠렛과 같은, 복잡한 연장된 방출 제제는 회피되어야 한다.

[0037] 2. 이러한 유형의 변형된 제제로부터의 생체외 방출 거동은, 예를 들어 공지의 프로프라놀롤 약물 치료와 같은, 시장에 이미 출시되어 있는 연장된 방출 경구 활성 성분 제제와 가능한 한 동일하거나 또는 보다 우수하다.

[0038] 실험은 놀랍게도, 활성 성분이 적어도 9 내지 12 시간에 걸쳐, 최상의 경우 24 시간에 걸쳐 제어된 방식으로 방출되고, 이러한 투여 형태가 또한 종래 기술로부터의 공지의 투여 형태에 비해 추가의 이점을 가지는, 활성 성분인 프로프라놀롤 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 테오필린과 같은 또다른 용이하게 용해되는 활성 성분의 투여 형태를 간단한 방식으로 제조할 수 있다는 것을 이제 발견하였다.

[0039] 따라서, 본 발명은 활성 성분, 특히 프로프라놀롤 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 제어된 방출을 위한 투여 형태에 관한 것이며, 이것으로부터 유효량의 활성 성분이 적당한 혈장 수준이 달성되도록 짧은 시간 후에 생체 내에서 방출되고, 이것으로부터, 효과적인 혈장 수준에 도달한 후, 9 시간 후, 특히 12 시간 또는 24 시간 후, 투여 형태에 초기에 존재하는 활성 성분의 양의 적어도 80 % 가 방출된 후, 효과적인 혈장 농도가 또한 여전히 유지되도록 하는 방식으로, 활성 성분이 이후에 하루에 걸쳐 균일하게 분배되어 방출된다.

[0040] 표준화된 실험에 있어서, 프로프라놀롤 하이드로클로라이드 및 무수 테오필린에 대한 이러한 값은 생체 외에서 측정될 수 있으며, 방출값은 pH 6.8 의 완충액 (바람직하게는 900 ㎖) 중, 37 ℃ 의 온도에서 50 rpm 으로 패들 교반기 장치를 사용하여, 유럽 약전에 따라서 측정되었다. 결과를 하기의 "실시예" 부분에 나타낸다.

[0041] 연장된 방출을 갖는 활성 성분 제제의 제조를 위한 다양한 절차는 그 자체로 약학 제제 과학자에게 공지되어 있다. 특정한 경우에 있어서의 바람직한 제제의 유형은 의약의 원하는 작용 및 적용 분야, 뿐만 아니라 활성 성분의 화학적 및 물리학적 특성에도 의존한다.

[0042] 적합한 친수성 거대 분자의 도움으로 연장된 방출 제제를 제조하는 것, 및 상기 거대 분자를 가용성 매트릭스 또는 하이드로콜로이드 매트릭스로서 사용하는 것이 문헌으로부터 공지되어 있다. 상응하는 거대 분자는 물의 존재하에서 상당한 정도로 팽윤 가능하다. 물에 적당히 용해되는 부형제 물질을 사용함으로써, 고 점성의 시스템이 형성되고, 이로부터, 혼입된 활성 성분이 지연된 방식으로 방출될 수 있다. 이 때, 방출은 시스템 내로의 액체의 유입, 및 또한 겔 층을 통한 활성 성분의 확산 속도 모두에 의존한다. 이것은 종종, 비교적 높은 활성 성분 농도가 초기에 방출되지만, 증가하는 확산 거리의 결과로서 나중에는 활성 성분의 방출이 감소하는 결과를 가진다.

[0043] 대조적으로, 팽윤이 적은 다른 하이드로콜로이드는 단계적으로 용해된다. 이 경우에 있어서, 활성 성분의 연장된 방출의 정도 및 속도는 시스템의 침식에 의존한다. 이들 조건하에서, 확산 거리는 방출 기간 동안에 증가하지 않아, 바람직한 조건하에서 사실상 일정한 방출율을 초래한다.

[0044] 두 경우 모두에 있어서, 활성 성분의 방출은 활성 성분 자체의 용해 거동보다 팽윤 또는 하이드로콜로이드 매트릭스의 침식에 더 의존한다. 따라서, 이러한 시스템은 특히 용이하게 용해되는 의약에 사용될 수 있다.

[0045] 본 경우에 있어서, 또한 2 내지 6 시간의 범위에서 상당히 짧은 제거 반감기를 갖는 용이하게 수용성인 활성 성분은 적어도 9 시간, 바람직하게는 적어도 12 시간 또는 24 시간 동안 제제로부터 균일하게 투여되어야 하며, 또한, 예를 들어 비-선택적 β-차단제로서 활성 성분 프로프라놀롤은 β-수용체를 점유함으로써 환자의 혈압에 대해 직접 작용하기 때문에, 단기간에 높은 방출율, 즉, 활성 성분의 약물 과량 방출은 회피되어야 한다. 또한, 예를 들어 원치 않는 혈압의 증가를 회피하기 위해서, 12 시간 또는, 원하는 경우, 24 시간의 방출 기간의 종료시에도, 연장된 방출 제제에 의해 효과적인 혈장 농도를 유지하는 것이 바람직하다.

[0046] 놀랍게도, 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 상응하는 경구 제제의 개발에 있어서의 상기 문제점은, 활성 성분, 또는 하기의 실시예에 나타낸 바와 같이, 프로프라놀롤 (바람직하게는, 하이드로클로라이드의 형태) 또는 테오필린 (무수) 을, 폴리비닐 알코올 (PVA) 및 미정질 셀룰로오스 (MCC) 로 이루어지는 공동-혼합물과 물리적으로

혼합하고, 혼합물을 직접 압축된 정제로 전환시킴으로써, 간단한 방식으로 해결할 수 있다는 것이 이제 밝혀졌다. 본 발명에 따른 연장된 방출 제제의 제조에 적합한 공동-혼합물은 폴리비닐 알코올 (PVA) 및 미정질 셀룰로오스 (MCC) 를 총 중량을 기준으로, 2:1 내지 1:2 의 비율, 바람직하게는 1:1.5 내지 1.5:1 의 비율로 포함할 수 있다. 이 목적을 위해, 상기 성분을 총 중량에 대해, 1:1 의 비율로 포함하는 공동-혼합물이 특히 바람직하다.

[0047] 본 발명에 따른 연장된 방출 제제를 제조하기 위해, 활성 성분을 상응하는 공동-혼합물에 첨가할 수 있으며, 활성 성분이 혼합물 중에 균일하게 분포되도록 혼합물을 매우 소량의 유동 조절제 및 윤활제와 집중적으로 혼합할 수 있다. 이어서, 이러한 방식으로 수득되는 혼합물은 타정기에서의 직접 압축 공정에서 압축된 정제로 전환된다.

[0048] 친수성 중합체 폴리비닐 알코올 (PVA) 의 사용으로 인해, 팽윤 및 겔 형성이 위장 시스템 내에서의 액체의 존재하에서 및 GI 관 (GIT) 에서의 체류 시간의 과정에서 일어나고, 중합체 혼합물의 점진적인 침식이 발생하여, PVA 매트릭스로부터의 활성 성분의 지연된 방출이 유도된다. 본 발명에 따라서 제조되는 정제 제제의 조사는 놀랍게도 활성 성분의 방출이, 필요에 따라, 경시적으로 분배되는 제어된 방식으로 일어남으로써, 특히 증가된 방출이 초기에는 일어나지 않으며, 프로프라놀롤의 경우에는, 원치 않는 혈압 저하의 증가를 초래할 것이라는 것을 나타냈다. 활성 성분의 이러한 방출 방안은 상기 기술한 제제에 의해 달성될 수 있지만, 조사된 프로프라놀롤은 물의 존재하에서 용이하게 용해되는 활성 성분이다.

[0049] 따라서, 본 발명에 따른 제제는 하기의 이점에 의해 구별된다:

[0050] 1. 활성 성분을 포함하는 개개의 성분을 간단한 혼합 및 후속 압축에 의해 연장된 방출 정제로 제제화함으로써, 복잡함 없이, 제조가 매우 간단하고 저렴하다. 복잡한 과립화, 압출 또는 코팅 공정은 제조에 필요하지 않다.

[0051] 2. 압축성 데이터는, 낮은 압축력에서도, 충분한 경도 및 놀랍게도 낮은 마모도를 갖는 정제가 수득되는 것을 보여주며, 이는 정제가 문제없이 추가로 가공될 수 있고, 환자에 의해 취급될 수 있다는 것을 의미한다.

[0052] 3. 활성 성분을 함유하는 혼합물의 압축 동안에, 매우 낮은 사출력이 요구되며, 결과적으로 또한 단지 매우 소량의 윤활제가 필요하다. 이것은 동시에 장비 (특히, 타정용 주형) 에 대한 기계적 부하를 감소시킨다.

[0053] 4. 실험은, 이들 연장된 방출 정제로부터의 활성 성분의 생체외 방출이 매우 광범위한 압축력 및 정제 경도에 대해 사실상 변하지 않고 유지된다는 것을 나타냈다. 이것은 양호한 생산 신뢰성 및 결과적으로 또한 증가된 환자 안전성을 초래한다.

[0054] 5. 비교는, 본 발명에 따른 정제 제제가 치료적으로 사용되는 상업적으로 입수 가능한 약물 치료와 동일한 생체외 방출 거동을 가진다는 것을 나타냈다 (예컨대, Dociton® 160 mg 연장된 방출: 경질 젤라틴 캡슐에서의 연장된 방출 펠렛).

[0055] 따라서, 본 발명은 PVA 및 MCC 로 이루어지는 공동-혼합물에 의한 활성 성분의 간단한 직접 압축에 의해 수득되며, 놀랍게도 제조하기가 훨씬 더 복잡한 참고 생성물과 유사한 생체외 방출 거동을 갖는 매트릭스 정제를 포함한다.

[0056] 이러한 방식으로 수득되는 간단한 정제 제제는 압축성 및 취급성과 관련한 양호한 약학 제제 특성, 뿐만 아니라, 놀랍게도 양호한 생체외 방출 거동을 나타낸다.

[0057] 사용되는 공동-혼합물의 양호한 압축성은, 비교적 낮은 압축력으로 압축시에도, 제조되는 정제의 높은 경도에 반영된다.

[0058] 정제 경도는, 공동-혼합물을 포함하는 압축된 정제를 2 개의 평행한 플레이트 또는 죠우 (jaw) 사이에서 분쇄시키는데 필요한 힘으로서 정의된다. 정제 경도는, 제 1 단계에서, 소정의 압축력으로 정제 프레스에서 특정한 양의 혼합물을 압축시켜 정제를 제조함으로써 측정될 수 있다. 정제 프레스의 압축 주형에서의 램 (ram) 은, 예를 들어 약 20 kN 의 압축력으로, 칭량한, 주입된 양의 혼합물에 대해 작용한다. 이러한 방식으로 수득되는 정제의 경도는, 이후에 예를 들어 Erweka Multicheck® 5.1 정제 경도 시험기 (Erweka, Germany) 를 사용하여, 정제를 분쇄시키는데 필요한 힘을 측정함으로써 결정될 수 있다. 정제 경도의 측정은 하기에서 기재한다.

[0059] 상기에서 이미 언급한 바와 같이, 본 발명에 따라서 제조되는 정제는 추가의 유리한 특성으로서, 기계적 하중에

대한 낮은 마모도 (낮은 마손도) 를 가진다.

[0060] 여기에서, 마손도는 고체의 경우, 여기에서 정제의 경우, 예를 들어 운반, 보관 동안에, 그러나 또한 추가의 가공 또는 포장 동안에, 기계적 에너지의 작용으로 인해 발생하는 마모도를 의미한다. 마손도는 표준화된 방법으로 측정된다. 여기에서 기재하는 실시예에서 수행되는 측정은 TA420 마손도 시험기 (Erweka, Germany) 를 사용하였으며, 이에 의해 Ph. Eur. 7th Edition "Friability of Uncoated Tablets" 에 따라서 측정을 수행한다. 이 장비는, 정제가 채워진 시험 챔버의 25 min^{-1} 의 고정된 회전 속도로 작동한다. 측정은 각 경우, 정제 제조 하루 후에 수행된다.

[0061] 상기에서 이미 기술한 바와 같이, 폴리비닐 알코올과 미정질 셀룰로오스의 공동-혼합물은 특히 본 발명에 따른 타정된 연장된 방출 제제의 제조에 매우 적합하다.

[0062] 폴리비닐 알코올 (PVA) 은 비닐 아세테이트의 중합 및 생성되는 에스테르화 중합체의 부분 가수분해에 의해 제조되는 합성 중합체이다. PVA 의 화학적 및 물리적 특성 (예컨대, 점도, 용해도, 열적 특성 등) 은 이의 중합도 (PVA 중합체의 사슬 길이) 및 가수분해도에 크게 의존한다. PVA 는 다양한 질환의 치료에서 매우 다양한 투여 형태에 적합하다. 그러므로, 이것은 안과, 경피, 국소 및 특히 경구 적용을 위한 제제를 포함한, 매우 다양한 약학적 투여 형태로 사용될 수 있다.

[0063] 여기에서 실행한 실험은, 특히 폴리비닐 알코올이 등급 18-88, 26-88, 40-88, 48-88, 및 JPE 또는 Ph. Eur 의 요건에 따른 등급 28-99 를 포함한, Ph. Eur., USP 또는 JPE 약전의 요건에 따른 중간의 모든 등급의 군에서 선택되는 경우, 타정된 제제가 특히 유리한 특성을 갖는 것으로 나타났다. 등급 지정에 있어서, 첫번째 숫자는 20 ℃ 의 수용액 중에서, 폴리비닐 알코올의 분자량의 상대적인 측정치로서 나타나는 점도를 의미한다 (DIN 19 260/61 에 따라서, 부분적으로 및 또한 완전히 가수분해된 중합체 모두에 대해, 4.5 내지 7 범위의 pH 의 증류수 중에서 DIN 53 015 에 따라 20 ℃ 의 4 % 용액 중에서 측정). 등급 지정의 두번째 숫자는 모재 (parent) 폴리비닐 아세테이트의 가수분해도 (비누화도) 와 관련된다. 본 발명에 따라서 사용되는 공동-혼합물은 이들 기준을 충족시키는, 모든 상업적으로 입수 가능한 폴리비닐 알코올을 사용하여 제조할 수 있다. 폴리비닐 알코올 (PVA) 과 미정질 셀룰로오스의 공동-혼합물은, 특히 100 ㎛ 초과의 평균 입자 크기를 갖는 PVA 를 사용하여 제조된다.

[0064] 하기에 기재하는 실험은, 부형제 (EMPROVE® exp Ph. Eur., USP, JPE) 로서 사용하기 위해, Merck KGaA, Darmstadt, Germany 로부터 다양한 제품 번호로 입수 가능한, 상기에서 특성화된 다양한 폴리비닐 알코올 등급으로 수행하였다.

[0065] 미정질 셀룰로오스와 등급 26-88 및/또는 40-88 의 폴리비닐 알코올의 공동-혼합물을 포함하는 조성물이 특히 바람직하다.

[0066] 본 발명에 따라서 사용되는 공동-혼합물의 제 2 성분은 약학적 용도를 위한 미정질 셀룰로오스 (MCC) 이며, 마찬가지로 약전에서 특징지어진다. 이것은 식물 섬유 (셀룰로오스) 의 펄프로부터 무기 산의 작용에 의해 수득되며 [Ph. Eur. 2001] [USP 2002] [JP 2001], 2000 초과의 중합도를 갖는 α-셀룰로오스가, 이후에 수산화나트륨 용액의 도움으로, 정제된 용액으로부터 침전된다. 수득된 생성물은 부분적인, 산성 가수분해에 적용시킨다. 가수분해는 탈중합을 야기하며, 그 결과, 셀룰로오스 섬유의 중합도가 감소하고, 결정질 함량이 증가하는데, 그 이유는 특히 비정질 영역이 제거되기 때문이다. 후속 건조, 예를 들어 분무 건조 또는 공기의 흐름에서의 건조는, 다양한 입자 크기의 MCC 의 분말형, 자유-유동성 생성물을 제공한다.

[0067] MCC 는 약학 산업의 광범위한 영역에서 사용된다. 이것은 캡슐 및 정제용 충전제, 건조 결합제, 붕괴 촉진제 또는 붕괴제, 겔 형성제로서, 및 정제-코팅 현탁액에 대한 첨가제로서 사용된다.

[0068] 본 발명을 수행하기 위해서, JRS Pharma (Rosenberg, Germany) 에서 상품명 Vivapur® Type 102 Premium 으로 상업적으로 입수 가능한 MCC 를 공동-혼합물에 사용한다. 이 미정질 셀룰로오스는 본질적으로 100 ㎛ 의 평균 입자 크기를 가진다. 또한, 동일한 방식으로 사용될 수 있는 비슷한 MCC 등급은 다른 상품명으로 상업적으로 입수 가능하다. 일반적으로, 150 ㎛ 미만의 평균 입자 크기를 갖는 약학적 등급의 미정질 셀룰로오스는, 본 발명에 따른 공동-혼합물의 제조에 적합하다. 100 내지 140 ㎛ 범위의 평균 입자 크기를 갖는 미정질 셀룰로오스의 사용이 바람직하다. 여기에서 사용되는 MCC 의 입자 크기 분포의 상세한 목록은, 하기의 "사용되는 원료의 특성화" 부분에서 제시된다. 이 MCC 는 매우 양호한 유동성을 가지며, 타정 가능하다. 본원에 기재된 공동-혼합물에 있어서, MCC 의 첨가는 제제의 타정성 (tabletability) 및 또한 적용시 정제로

부터의 활성 성분의 지연된 방출을 모두 지지한다.

[0069] 놀랍게도, PVA 와 MCC 의 이들 공동-혼합물의 사용은, 위장관 (GIT) 전체에서 상응하는 활성 성분을 제어된 방식으로 연장된 기간에 걸쳐 방출하는 투여 형태의 개발을 가능하게 하였다. 따라서 상기 기술한 종래 기술의 문제점을 극복할 수 있는 특정한 방출 프로파일을 갖는 의약 제제가 발견되었다. 여기에서, 적어도 9 시간 내지 12 시간의 기간에서 80 % 의 평균 방출율을 유지하는 것이 중요하다.

[0070] 본 발명에 따른 제제 및 이들의 특정한 방출 프로파일은, 활성 물질이 복용 후 하루에 걸쳐 분배되는 제어된 방식으로 정제로부터 방출되며, 또한 위장관 (GIT) 의 깊은 부분으로부터 흡수될 수 있게 한다.

[0071] 또한, 활성 성분의 제어된 방출을 갖는 이들 투여 형태는 또한 새로운 징후의 치료에 적합하며, 종래 기술의 신속 방출 의약 형태에 비해 상당한 이점을 나타낸다. 활성 성분의 제어된 방출을 갖는 신규의 의약 형태의 사용은 훨씬 더 일정한 혈중 농도를 달성할 수 있게 하고, 혈중 농도 피크의 발생이 방지될 수 있게 하여, 예를 들어 치료 효능의 향상 및 원치 않는 부작용의 감소를 가능하게 한다. 또한, 이러한 유형의 투여 형태의 사용은 투여 빈도수의 감소를 가능하게 하고, 결과적으로 향상된 환자 수용성 및 순응도를 초래한다.

[0072] <u>절차</u>

[0073] 본 발명의 정의에 따라 초기 방출 및 평균 방출율을 측정하기 위해서, 본 발명에 따른 투여 형태로부터의 활성 성분의 방출을 패들 교반기 장치에서 시험한다. 사용되는 방출 매질은 900 ㎖ 의 포스페이트 완충액 (pH 6.8) 이다. 필요한 경우, 수산화 나트륨 또는 오르토-인산을 사용하여, pH 를 6.8 ± 0.05 로 조정한다. 방출은 37 ± 0.5 ℃ 의 온도 및 50 회전/분 (rpm) 의 패들 교반기의 회전 속도로 수행한다. 샘플을 부수적인 물질을 확실히 제거해야 하는 여과 장치를 통해 방출 매질로부터 채취하고, 이것에 용해된 활성 성분의 양을 UV/VIS 검출에 의해 측정한다. 이러한 방식으로 측정되는 활성 성분의 양은 사용되는 활성 성분의 양의 중량% 로 전환시킨다. 본 발명의 의미에서의 평균 방출율은 80 % 의 활성 성분의 방출에 도달할 때까지의 시간을 통해 정의되며, 초기 방출은 30 분 후의 활성 성분의 방출율을 나타낸다.

[0074] 활성 성분의 제어된 방출을 갖는 본 발명에 따른 투여 형태는 바람직하게는 9 내지 24 시간의 시간 간격에서 (9 시간에서 80 % 및 24 시간에서 80 %), 특히 9 내지 12 시간의 시간 간격에서 80 % 의 평균 방출율을 가진다.

[0075] 본 발명의 활성 성분의 제어된 방출을 갖는 의약 제제의 특히 바람직한 구현예에 있어서, 측정된 방출 프로파일로부터 유도될 수 있는 바와 같이, 제제는 9 내지 15 시간의 기간에서 적어도 80 % 의 평균 방출율, 및 방출의 초기 30 분에서 활성 성분의 최대 10 내지 15 % 의 초기 방출을 가진다.

[0076] 9 내지 12 시간의 기간에서 80 % 의 평균 방출율을 가지는, 본 발명의 활성 성분의 제어된 방출을 갖는 바람직한 구현예에 있어서, 이것은 방출의 초기 60 분에서 10 내지 25 % 의 초기 방출을 가진다.

[0077] 본 발명의 활성 성분의 제어된, 지연된 방출을 갖는 투여 형태는, 활성 성분의 방출이, 예를 들어 통상적인 정제 또는 캡슐과 같은 신속 방출 의약 형태로부터보다 낮은 방출율로 발생하는 방식으로 변형되는 모든 제제를 의미한다.

[0078] 활성 성분의 제어된 방출을 갖는 본 발명에 따른 투여 형태의 제조를 위해, 활성 성분은, 예를 들어 비분쇄, 분쇄 또는 미분화 형태와 같은, 다양한 입자 크기로 사용될 수 있다.

[0079] 따라서, 본 발명은, 수용액에 용이하게 용해되는 약학적 활성 성분을 상기 기술한 폴리비닐 알코올/미정질 셀룰로오스 예비-혼합물과 간단히 집중적으로 혼합하여, 시장- 및/또는 치료-관련 제품 특성을 갖는 생성물을 제공함으로써, 약학 제제 과학자가 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 정제 제제를 매우 간단한 공정으로 제조할 수 있게 한다.

[0080] 제조 조건, 및 분석 및 약학 제제 시험 조건은 하기의 실시예로부터 명백하다. 예로서 제조되는 프로프라놀롤 연장된 방출 정제는 직접 압축에 의해 제조된다. 지연 매트릭스는 바람직하게는 중량에 기초한 비율 1:1 의, 분쇄된 PVA 40-88 과 MCC Vivapur® 102 (JRS) 의 공동-혼합물을 사용하여 제조된다. 그러나, 상업용 제품 PVA 40-88 및 MCC Vivapur® 102 (JRS) 는 또한 필적한 특성을 갖는, 다른 상업적으로 입수 가능한 폴리비닐 알코올 또는 다른 미정질 셀룰로오스로 대체될 수 있다. 사용되는 공동-혼합물에 있어서, 2 가지 성분의 서로에 대한 비율은 변할 수 있다. 본 발명에 따르면, 2 가지 성분 PVA 및 MCC 의 서로에 대한 비율은, 상기에서 이미 기술한 바와 같이, 2:1 내지 1:2 의 범위일 수 있다.

[0081] 하기에서 제시되는 실시예는 본 발명에 따른 프로프라놀롤 연장된 방출 제제의 제조 방법 및 조건을 개시한다.

당업자에게, 본원에 기재된 것 이외의 예비-혼합물 및 정제 매트릭스의 제조 방법이 또한 이용 가능하다는 것은 자명하다.

[0082] 실시예는 이들 PVA/MCC 조합의 특정한 이점을 보여준다.

[0083] 본 명세서는 당업자가 본 발명을 포괄적으로 적용할 수 있게 한다. 따라서, 추가의 설명이 없더라도, 당업자는 상기 설명을 가장 넓은 범위에서 이용할 수 있게 할 것이라고 생각된다.

[0084] 불명확한 점이 있는 경우, 인용된 간행물 및 특허 문헌을 참고해야 한다는 것은 말할 나위도 없다. 따라서, 이들 문헌은 본 명세서의 개시의 일부로서 간주된다.

[0085] 본 발명의 보다 양호한 이해 및 설명을 위해서, 본 발명의 보호 범위 내에 있는 실시예가 하기에 제시된다. 이들 실시예는 또한 가능한 변화를 설명하는 역할을 한다. 발견된 결과의 평가는 각 경우, 각각의 실시예 다음에 제시된다. 그러나, 설명된 발명 원리의 일반적인 타당성으로 인해, 실시예는 본 출원의 보호 범위를 이들에로만 감소시키는데 적합하지 않다.

[0086] 또한, 당업자에게는, 제시된 실시예 및 또한 상세한 설명의 나머지 부분 모두에서, 조성물에 존재하는 성분 양은 항상 전체 조성물에 대해서, 단지 100 중량% 또는 몰% 까지 첨가하며, 나타낸 % 범위로부터 보다 높은 값이 발생할 수 있다 하더라도, 이것을 초과할 수 없다는 것은 말할 나위도 없다. 따라서, 달리 나타내지 않는 한, % 데이터는, 부피 수치로 재현되는 비율을 제외하고는, 중량% 또는 몰% 로서 간주된다.

[0087] 실시예 및 상세한 설명, 뿐만 아니라 청구범위에서 제시되는 온도는 ℃ 이다.

[0088] <u>실시예</u>

[0089] <u>재료 특성의 특성화를 위한 기구 및 방법</u>

[0090] 1. <u>벌크 밀도</u>: DIN EN ISO 60: 1999 (German version) 에 따름.

[0091] - "g/mℓ" 로 인용.

[0092] 2. <u>탭 밀도</u>: DIN EN ISO 787-11: 1995 (German version) 에 따름.

[0093] - "g/mℓ" 로 인용.

[0094] 3. <u>안식각</u>: DIN ISO 4324: 1983 (German version) 에 따름.

[0095] - "° " 로 인용.

[0096] 4. BET 방법에 의해 측정되는 <u>표면적</u>: 문헌 "BET Surface Area by Nitrogen Absorption" by S. Brunauer et al. (Journal of American Chemical Society, 60, 9, 1983) 에 따른 평가 및 절차. 기구: ASAP 2420 Micromeritics Instrument Corporation (USA); 질소; 샘플 중량: 약 3.0000 g; 가열: 50 ℃ (5 h); 가열 속도: 3 K/min; 인용된 3 개의 측정으로부터의 산술 평균.

[0097] 5. <u>건식 분산</u>을 이용한 <u>레이저 회절</u>에 의한 <u>입자 크기 측정</u>: Scirocco 2000 분산 장치를 갖는 Mastersizer 2000 (Malvern Instruments Ltd., UK), 1, 2 및 3 bar 의 반대 압력에서 측정; 프라운호퍼 (Fraunhofer) 평가; 분산제 RI: 1.000, 암흑화 한계: 0.1-10.0 %, 트레이 유형: 범용, 백그라운드 시간: 7500 msec, 측정 시간: 7500 msec, ISO 13320-1 에 따른 절차 및 기술 설명서에서의 정보 및 기구 제조사로부터의 사양; "부피%" 로 인용.

[0098] 6. 타정 시험은 다음과 같이 수행한다:

[0099] 실험 부분에 나타낸 조성물에 따른 혼합물을, 실험실 텀블 믹서 (Turbula T2A, Willy A. Bachofen, Switzerland) 내의 밀봉된 스테인리스강 용기 (용량: 약 2 ℓ, 높이: 약 19.5 cm, 직경: 약 12 cm 외부 치수) 에서 5 분간 혼합한다.

[0100] 사용되는 마그네슘 스테아레이트는, 250 ㎛ 체를 통과한 Parteck® LUB MST (식물성 마그네슘 스테아레이트) EMPROVE® exp Ph. Eur., BP, JP, NF, FCC Article No. 1.00663 (Merck KGaA, Germany) 이다.

[0101] 500 mg 정제 (11 mm 펀치, 원형, 편평함, 경사진 가장자리를 가짐) 를 수득하기 위한 압축은, Catman® 5.0 평가 시스템 (Hottinger Baldwin Messtechnik - HBM, Germany) 을 사용하여, Korsch EK ODMS 계측된 편심 타정기

(Korsch, Germany) 에서 수행한다.

[0102] 시험하는 압축력 (공칭 설정: ~5, ~10, ~20 및 ~30 kN; 효과적으로 측정된 실제 값은 실시예에서 나타낸다) 에 따라, 압축 데이터의 평가 및 약학적 특징의 측정을 위해 적어도 100 개의 정제를 제조한다.

[0103] - 정제 경도, 직경 및 높이: Erweka Multicheck® 5.1 (Erweka, Germany); 각 경우, 압축력 당 20 개의 정제 측정으로부터의 평균 데이터 (산술 평균). 측정은 정제의 제조 1 일 후에 수행한다.

[0104] - 정제 마모도: TA420 마손도 시험기 (Erweka, Germany); 기기 파라미터 및 Ph. Eur. 7th Edition "Friability of Uncoated Tablets" 에 따른 측정의 수행. 측정은 정제의 제조 1 일 후에 수행한다.

[0105] - 정제 중량: 압축력 당 20 개의 정제의 중량으로부터의 평균 (산술 평균): Sartorius CPA 64 balance (Sartorius, Germany) 를 갖는 Multicheck® 5.1 (Erweka, Germany). 측정은 정제의 제조 1 일 후에 수행한다.

[0106] 7. 활성 성분 방출 시험:

[0107] 프로프라놀롤 HCl 또는 무수 테오필린을 함유하는 압축된 정제 (5, 10, 20 또는 30 kN 의 압축력으로 압축) 를, ERWEKA (Heusenstamm, Germany) 로부터의 생체외 방출 장치에서, Ph. Eur. 8.4 under 2.9.3. "Dissolution test for solid dosage forms" 에 기재된 "Apparatus 2 (Paddle Apparatus)" 를 사용하여, 여기에 기재된 조건 하에서 측정한다 (Ph. Eur. = 유럽 약전). 샘플링은, Lambda® 35 광도계 (Perkin Elmer, USA) 및 플로우 셀에서 후속 측정과 함께, 호스 펌프 시스템을 통해 자동적으로 수행된다.

[0108] 측정 장치 및 측정 파라미터:

[0109] - Apparatus 2 (Ph.Eur. 에 따른 Paddle Apparatus) 가 장착된 ERWEKA DT70 방출 장치

[0110] - 온도: 37 ℃ +/- 0.5 ℃

[0111] - 패들의 회전 속도: 50 rpm

[0112] - 방출 매질: Ph. Eur. 에 따른 900 ㎖ 의 포스페이트 완충액 (pH 6.8)

[0113] - 측정의 총 실행 시간: 12 시간 (15, 30, 45, 60 분 또는 그 이후의 시간 후의 샘플링과 12 시간의 총 실행 시간까지) (표에서, 15, 30 및 45 분 샘플에 대한 데이터는 나타내지 않는다)

[0114] - 샘플링 호스 펌프: Ismatec IPC, model ISM 931; App. No. 12369-00031

[0115] - Lambda® 35 광도계, Perkin Elmer

[0116] - 0.5 ㎜ 유량 측정 셀에서, 프로프라놀롤의 경우 214 ㎚ 또는 테오필린의 경우 293 ㎚ 에서 측정

[0117] - Dissolution Lab Software Version 1.1, Perkin Elmer Inc. (USA) 를 통한 평가

[0118] 상업용 비교 제제:

[0119] Dociton® 160 ㎎ 연장된 방출; 연장된 방출을 갖는 경질 캡슐;

[0120] 활성 성분: 프로프라놀롤 하이드로클로라이드, 배치: 131203, 사용 기한: 12/2018; Mibe GmbH Arzneimittel (Brehna, Germany);

[0121] 경질 캡슐 내의 프로프라놀롤-함유 펠렛으로 이루어짐 (캡슐 당 160 ㎎ 의 프로프라놀롤 하이드로클로라이드를 함유); 다른 성분은 다음과 같다: 에틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 하이프로멜로오스, 젤라틴, 이산화 티탄 (E171), 나트륨 도데실술페이트, 산화 철 (III) (E172), 쉘락

[0122] Dociton® 160 ㎎ 연장된 방출로부터의 활성 성분의 방출은, 캡슐이 방출 용기 내에서 떠다니는 것을 방지하기 위해서, 스파이더 싱커 (Erweka, Germany) 를 사용하여 수행하였다.

[0123] 사용되는 원료의 특성화

[0124] 1. PVA 40-88 및 PVA 26-88:

[0125] 1.1 분쇄를 위한 원료

[0126] 1.1.1. PVA 26-88: 부형제로서 사용하기 적합한 폴리비닐 알코올 26-88 EMPROVE® exp Ph. Eur., USP, JPE, Article No. 1.41352, Merck KGaA, Darmstadt, Germany

[0127] 1.1.2. PVA 40-88: 부형제로서 사용하기 적합한 폴리비닐 알코올 40-88 EMPROVE® exp Ph. Eur., USP, JPE, Article No. 1.41353, Merck KGaA, Darmstadt, Germany

[0128] 이들 PVA 등급은 초기에는 거친 입자의 형태이며 - 수 밀리미터의 크기를 가짐 - 이것은, 이 형태로는 직접 압축 가능한 타정용 매트릭스로서 사용할 수 없다.

[0129] 거친 입자는 다이의 재현성 있는 충전을 허용하지 않으며, 따라서 (회전식) 타정기의 높은 회전 속도에서 일정한 정제 중량을 허용하지 않는다. 또한, 단지 미세한 PVA 만이, 정제에서의 활성 성분의 균일한 분포를 보장할 수 있다 - 분리 효과의 발생이 없다. 이것은, 제조되는 각 정제에서의 활성 성분의 개별 투여량 정확성 (함량 균일성) 을 보장하는데 중요하다. 또한, 단지 미세한 PVA 만이, 정제 본체 전체에 걸쳐 균일한 겔 형성을 보장할 수 있으며, 이것은 또한 재현성 있는 지연에 필수적이다.

[0130] 이러한 이유로, 상기 언급한 거친 PVA 등급은, 직접적으로 압축 가능한 지연 매트릭스로서 사용하기 전에, 연마, 즉, 분쇄해야만 한다.

[0131] 1.2 분쇄된 PVA 등급

[0132] 1.2.1. 폴리비닐 알코올 26-88, Article No. 1.41352 로부터의 분쇄된 PVA 26-88, 평균 입자 크기 분율 Dv50 (레이저 회절; 건식 분산): Dv50 80 - 90 ㎛ 를 갖는 배치 F1862862

[0133] 1.2.2. 폴리비닐 알코올 40-88, Article No. 1.41353 으로부터의 분쇄된 PVA 40-88, 평균 입자 크기 분율 Dv50 (레이저 회절; 건식 분산): Dv50 68 - 75 ㎛ 를 갖는 배치 F1862963

[0134] <u>분쇄:</u>

[0135] PVA 등급의 분쇄는, 0 ℃ 내지 -30 ℃ 범위의 온도에서 저온 분쇄로서 액체 질소 하에서, Hosokawa Alpine, Augsburg, Germany 로부터의 Aeroplex® 200 AS 나선형 제트 밀에서 저온 분쇄로 수행한다. 원하는 입자 크기는 경험적으로, 특히 분쇄 온도의 변화에 의해 생성되며, 즉, 분쇄 조건은 원하는 입자 크기 분율이 수득될 때까지, 입자 크기의 진행중인 공정중 제어에 의해 변화된다.

[0136] 생성되는 분쇄된 PVA 등급의 생성물 특성, 특히 벌크 밀도, 탭 밀도, 안식각, BET 표면적, BET 공극 부피 및 입자 크기 분포와 같은 분말 특징은 하기의 표로부터 명백해진다:

[0137] <u>벌크 밀도, 탭 밀도, 안식각, BET 표면적, BET 공극 부피:</u>

[0138] (측정 방법에 대한 세부 내용, 아래의 방법 참조)

[0139]

샘플	벌크 밀도 (g/ml)	탭 밀도 (g/ml)	안식각 (°)	BET 표면적 (m^2/g)	BET 공극 부피 (cm^3/g)
PVA 26-88*	0.54	0.73	36.0	0.25	0.0016
PVA 40-88*	0.55	0.75	34.6	0.40	0.0027

* 분쇄된 PVA

[0140] <u>건식 분산을 이용한 레이저 회절에 의해 측정되는 입자 분포 (1 bar 반대 압력):</u>

[0141] ㎛ 의 수치 (측정 방법에 대한 세부 내용, 아래의 방법 참조)

[0142]

샘플	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90
PVA 26-88*	27.31	42.18	49.4	56.74	89.95	158.92	289.97
PVA 40-88*	22.20	34.08	40.1	46.33	74.59	127.68	195.59

* 분쇄된 PV

[0143] <u>건식 분산을 이용한 레이저 회절에 의해 측정되는 입자 분포 (2 bar 반대 압력):</u>

[0144] ㎛ 의 수치 (측정 방법에 대한 세부 내용, 아래의 방법 참조)

[0145]

샘플	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90
PVA 26-88*	25.77	39.82	46.59	53.41	83.47	139.91	213.11
PVA 40-88*	20.55	31.37	36.88	42.61	69.13	119.47	181.24

* 분쇄된 PVA

[0146] 건식 분산을 이용한 레이저 회절에 의해 측정되는 입자 분포 (3 bar 반대 압력):

[0147] ㎛ 의 수치 (측정 방법에 대한 세부 내용, 아래의 방법 참조)

[0148]

샘플	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90
PVA 26-88*	25.77	39.75	46.37	53.00	81.97	135.81	202.72
PVA 40-88*	19.60	30.70	36.29	42.06	68.61	120.34	183.38

* 분쇄된 PVA

[0149] 2. 미정질 셀룰로오스 (MCC)

[0150] Vivapur® Type 102 Premium, 미정질 셀룰로오스, Ph. Eur., NF, JP, JRS Pharma, Rosenberg, Germany

[0151] 건식 분산을 이용한 레이저 회절에 의해 측정되는 입자 분포 (1 bar 반대 압력):

[0152] ㎛ 의 수치 (측정 방법에 대한 세부 내용, 아래의 방법 참조)

[0153]

샘플	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90
Vivapur® 102	31.56	53.04	66.00	79.89	135.87	215.53	293.94

[0154] 건식 분산을 이용한 레이저 회절에 의해 측정되는 입자 분포 (2 bar 반대 압력):

[0155] ㎛ 의 수치 (측정 방법에 대한 세부 내용, 아래의 방법 참조)

[0156]

샘플	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90
Vivapur® 102	27.55	45.97	57.41	70.40	127.29	208.92	288.93

[0157] 건식 분산을 이용한 레이저 회절에 의해 측정되는 입자 분포 (3 bar 반대 압력):

[0158] ㎛ 의 수치 (측정 방법에 대한 세부 내용, 아래의 방법 참조)

[0159]

샘플	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90
Vivapur® 102	23.61	38.84	48.19	59.22	114.76	198.37	278.99

[0160] 3. 기타 물질

[0161] 3.1 프로프라놀롤 HCl, BP, EP, USP, 배치 No. M130302 (Changzhou Yabang Pharmaceutical Co., LTD., China)

[0162] 3.2 Parteck® LUB MST (식물성 등급 마그네슘 스테아레이트) EMPROVE® exp Ph. Eur., BP, JP, NF, FCC Article No. 1.00663 (Merck KGaA, Germany)

[0163] 3.3 부형제로서 사용하기에 적합한, 고 분산, 콜로이드 이산화 규소, EMPROVE® exp Ph. Eur., NF, JP, E 551 Article No. 1.13126 (Merck KGaA, Germany)

[0164] 3.4 무수 테오필린 EP expiry 10/2016 Article No. 000983 (Selectchemie, Switzerland)

[0165] 실험 결과

[0166] A) 목적:

[0167] 연장된 방출 경구 활성 성분 제제는 종종 복잡한 구조를 가진다. 이것은 놀랍게도, 방출-지연 중합체 매트릭스로서 친수성 PVA 등급을 사용함으로써, 활성 성분의 연장된 방출 (누적으로 12 시간 후 활성 성분의 80% 초과의 방출) 을 갖는 프로프라놀롤 및 테오필린 정제를 간단한 방식으로 제조할 수 있다는 것을, 하기에서 보여줄 수 있다. 특히 본 발명에 따른 프로프라놀롤 정제의 생체외 방출 거동은, 치료적으로 사용되는 상업적으로 입수 가능한 제품의 방출 프로파일에 매우 근접한다.

[0168] 하기의 실시예에 있어서, 특허 출원 PCT/EP2015/001355, PCT/EP2015/001356 및 PCT/EP2015/001357 에 기재된 바와 같이, 공동-혼합물이 사용된다. 이들은 분쇄된 폴리비닐 알코올 (PVA) 과 특정한 입자 크기를 갖는 미정질 셀룰로오스 (MCC) 의 공동-혼합물이다.

[0169] B) 프로프라놀롤을 이용한 실험 결과의 요약:

[0170] 하기의 데이터를 통해, 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 프로프라놀롤 정제는, 상기 기술한 공동-혼합물의 도움으로, 특히 간단하게 제조될 수 있다는 것을 확인할 수 있으며, 놀랍게도 다음과 같은 점을 발견하였다:

[0171] 1. 낮은 압축력에서도, 높은 경도 및 낮은 마손도를 갖는 정제가 수득된다;

[0172] 2. 이들 정제로부터 활성 성분의 방출은 적용되는 압축력과 사실상 독립적이다;

[0173] 3. 활성 성분의 방출은 매우 광범위한 정제 경도 범위에서 변하지 않는다; 및

[0174] 4. 이러한 간단한 제조 방법은, 생체외 방출 거동이 동일한 투여량의 상업용 제제와 사실상 동일하지만, 훨씬 더 복잡한 구조를 갖는, 연장된 방출 프로프라놀롤 제제의 개발을 가능하게 한다.

[0175] 이들 이점으로 인해, 상기 기술한 연장된 방출 제제를 간단한 방식으로 제조하는 것이 가능하다. 동시에, 본 발명에 따른 정제는 향상된 의약 안전성을 가진다.

[0176] 절차:

[0177] 1. PVA 26-88 과 MCC 및 PVA 40-88 과 MCC 로부터의 2 종의 공동-혼합물의 제조, 및 각 경우, 활성 성분과 추가의 첨가제의 혼합, 및 5, 10, 20 및 30 kN 의 압축력에서의 후속 압축, 및 약학 제제 측면에서 생성되는 압축된 생성물의 특성화.

[0178] 2. 포스페이트 완충액 (pH 6.8) 중에서 12 시간에 걸쳐 활성 성분의 생체외 방출의 측정: 10, 20 및 30 kN 의 압축력에서 수득되는 압축된 제품의 시험.

[0179] 3. 포스페이트 완충액 (pH 6.8) 중에서 12 시간에 걸쳐 Dociton® 160 mg 연장된 방출 캡슐의 생체외 방출의 측정: 이들 캡슐로부터의 프로프라놀롤의 생체외 방출과, 본 발명에 따른 PVA-기재의 연장된 방출 정제로부터의 프로프라놀롤의 생체외 방출의 비교.

[0180] 결과:

[0181] Re 1.: 약학 제제 측면에서 프로프라놀롤 연장된 방출 정제의 제조 및 특성화:

[0182] a. 2 종의 분쇄된 PVA 등급 26-88 및 40-88 과 미정질 셀룰로오스 (MCC) 의 혼합비 1:1 의 공동-혼합물의 제조 (특허 출원 PCT/EP2015/001355, PCT/EP2015/001356 및 PCT/EP2015/001357 참조). 2 종의 성분으로 이루어지는 공동-혼합물의 제조를 위해, 미정질 셀룰로오스 (표준 상업용 제품) 및 적합한 입자 크기 분율을 갖는 PVA 를 Turbula® 믹서에서 5 분간 혼합비 1:1 로 혼합한다.

[0183] b. 337.5 g (실시예 A) 또는 335.0 g (실시예 B) 의 이들 공동-혼합물을 160 g 의 프로프라놀롤 HCl 및 1.25 g 의 고 분산 이산화 규소 (실시예 A) 및 2.5 g 의 고 분산 이산화 규소 (실시예 B) 와 Turbula® 믹서에서 추가로 5 분간 혼합한다. 이어서, 수득되는 혼합물을 800 ㎛ 핸드 체에 통과시킨다.

[0184] c. 1.25 g 의 Parteck® LUB MST (실시예 A) 또는 2.5 g 의 Parteck® LUB MST (실시예 B) 의 첨가 후, 혼합물을 5 분간 다시 혼합하고, 이어서 Korsch EK 0-DMS 편심 프레스에서 타정하여, 500 mg 중량의 정제를 수득한다; 이것은 정제당 160 mg 의 프로프라놀롤 HCl 에 상응한다.

[0185] d. 요구되는 파라미터인, 정제 경도, 정제 중량, 정제 두께, 정제 마모도 (마손도) 및 사출력에 관하여, 정제 특성화를 수행한다.

[0186] 조성 (중량%) 실시예 A: 지연 매트릭스로서 PVA 26-88 사용

PVA 26-88*	MCC	프로프라놀롤 HCl	이산화규소	마그네슘 스테아레이트
33.75%	33.75%	32.0%	0.25%	0.25%

[0187] *: 분쇄된 PVA

[0188] 조성 (중량%) 실시예 B: 지연 매트릭스로서 PVA 40-88 사용

PVA 40-88*	MCC	프로프라놀롤 HCl	이산화규소	마그네슘 스테아레이트
33.5%	33.5%	32.0%	0.5%	0.5%

[0189] *: 분쇄된 PVA

[0190] 정제 특성화

[0191] 표 1: 타정 데이터 실시예 A 및 실시예 B

[0192] 요소:

[0193] A: 압축력 [kN] B: 1 일 후 정제 경도 [N]

[0194] C: 정제 중량 [mg] D: 정제 두께 [mm]

[0195] E: 마모도 [%] F: 사출력 (N)

	A 명목상	A 실제	B	C	D	E	F
실시예 A	5	5.1	46.7	495.3	5.3	1.45	177.4
	10	9.4	102.3	497.4	4.9	0.12	312.2
	20	19.5	211.7	513.5	4.6	0.05	326.8
	30	28.9	258.5	515.2	4.6	0.04	316.8
실시예 B	5	5.2	48.0	497.4	5.3	1.33	122.4
	10	10.2	110.5	496.7	4.8	0.09	211.4
	20	19.7	207.0	498.3	4.5	0.07	249.8
	30	29.0	247.4	497.0	4.4	0.03	264.8

[0196]

[0197] 도 1 은 보다 양호한 설명을 위한 2 가지 실시예의 압축력/정제 경도 프로파일의 그래프를 나타낸다.

[0198] 모든 정제는 기계적 부하 후의 매우 낮은 마모도 (낮은 마손도) 및 비교적 낮은 사출력과 함께, 10 kN 이상의 압축력에서 비정상적으로 높은 정제 경도를 나타낸다.

[0199] 매트릭스 PVA 26-88 또는 PVA 40-88 을 기재로 하는 정제 사이의 타정 데이터에는 차이가 사실상 없다. 특히, 정제 경도는 동일한 압축력에서 사실상 동일하다.

[0200] Re 2.: pH 6.8 에서 프로프라놀롤 연장된 방출 정제로부터의 생체외 방출

[0201] 표 2a: pH 6.8 에서 실시예 A 의 생체외 방출 데이터

[0202] 10, 20 및 30 kN 의 압축력에서 수득되는 정제로부터 방출되는 프로프라놀롤 HCl 의 누적량 (%) 이 제시된다.

	압축력10 kN			압축력20 kN			압축력30 kN		
시간 (시)	최소 (%)	최대 (%)	평균 (%)	최소 (%)	최대 (%)	평균 (%)	최소 (%)	최대 (%)	평균 (%)
1	19	22	20	17	19	18	16	18	17
2	32	36	34	28	31	29	27	30	28
3	43	49	46	39	42	40	37	40	38
4	53	61	57	48	52	49	46	50	47
5	63	71	67	56	61	58	53	58	55
6	72	79	76	64	69	66	60	66	62
7	79	85	82	71	77	73	67	73	69
8	83	89	86	76	83	79	73	79	75
9	86	91	89	81	87	83	77	85	80
10	88	93	91	84	90	86	81	88	84
11	90	94	92	86	91	88	85	90	87
12	91	95	93	88	93	90	87	92	89

[0203]

[0204] 도 2a 는 보다 양호한 설명을 위한 pH 6.8 에서 실시예 A 의 방출 데이터의 그래프를 나타낸다.

[0205] 실시예 A 는 20 및 30 kN 의 압축력으로 제조되는 정제에 대해 사실상 동일한 방출 거동을 보여주며, 수득되는 정제 경도는 각각 212 및 259 N 이다; 10 kN 의 압축력에서 제조되는 정제 (102 N 의 정제 경도를 가짐) 는, 비교시, 단지 약간 더 빠른 생체외 방출을 가진다.

[0206] 표 2b: pH 6.8 에서 실시예 B 의 생체외 방출 데이터

[0207] 10, 20 및 30 kN 의 압축력에서 수득되는 정제로부터 방출되는 프로프라놀롤 HCl 의 누적량 (%) 이 제시된다.

[0208]

	압축력10 kN			압축력20 kN			압축력30 kN		
시간 (시)	최소 (%)	최대 (%)	평균 (%)	최소 (%)	최대 (%)	평균 (%)	최소 (%)	최대 (%)	평균 (%)
1	17	18	17	15	18	16	16	17	16
2	28	29	29	26	31	28	26	30	27
3	37	40	39	35	44	39	35	42	37
4	46	49	48	44	55	49	43	53	47
5	54	59	57	52	66	58	50	63	55
6	62	67	64	60	77	67	58	72	63
7	69	74	72	66	85	74	64	80	70
8	75	80	78	73	90	80	70	86	76
9	80	85	83	79	94	85	76	92	82
10	84	89	87	84	97	89	80	94	86
11	87	92	90	88	99	92	84	96	89
12	89	93	91	91	99	94	88	97	92

[0209] 도 2b 는 보다 양호한 설명을 위한 pH 6.8 에서 실시예 B 의 방출 데이터의 그래프를 나타낸다.

[0210] 놀랍게도, 실시예 B 는 10 내지 30 kN 의 관련 압축력 범위에서 제조되는 정제에 대해 동일한 방출 거동을 나타낸다. 정제 경도와 관련하여 (표 1), 이것은 110 내지 247 N 의 매우 광범위한 경도 범위에 걸쳐 동일한 방출 거동에 해당한다.

[0211] 결론: 2 가지 실시예 모두, 그러나 특히 실시예 B 는, 매우 넓은 압축력 및 정제 경도 범위에 걸쳐 변하지 않은 생체외 활성 성분의 방출을 나타낸다. 타정 압축력에서, 및 또한 매우 넓은 범위에 걸쳐 정제 경도에서의 생성되는 변화에서 발생하는 차이는 활성 성분의 방출에 영향을 미치지 않기 때문에, 이러한 효과는 이러한 유형의 연장된 방출 정제의 공업적 제조에서 커다란 신뢰성을 발생시킨다. 이것은 의약 안전성에 상당히 중요하다.

[0212] Re 3.: pH 6.8 에서 상업용 프로프라놀롤 연장된 방출 제제로부터의 생체외 방출

[0213] mibe GmbH Arzneimittel (Brehna, Germany) 로부터의 Dociton® 160 mg 연장된 방출을 시험하였다.

[0214] 표 3: pH 6.8 에서 Dociton® 의 생체외 방출 데이터

[0215] 연장된 방출 캡슐로부터 방출되는 프로프라놀롤 HCl 의 누적량 (%) 이 제시된다.

[0216]

시간 (시)	최소 (%)	최대 (%)	평균 (%)
1	18	22	20
2	31	37	35
3	41	48	46
4	50	58	55
5	57	65	62
6	63	71	68
7	68	76	73
8	72	80	76
9	76	83	80
10	79	85	82
11	82	88	85
12	84	89	87

[0217] 이들 방출 데이터는 20 및 30 kN 의 압축력으로 압축된 실시예 A 로부터의 데이터 (표 2a), 및 10, 20 및 30 kN 의 압축력으로 압축된 실시예 B 로부터의 데이터 (표 2b) 와 사실상 일치한다.

[0218] 실시예 A 로부터의 방출 데이터와 비교한, pH 6.8 에서 Dociton® 160 mg 연장된 방출의 방출 데이터를 도 3a 에 나타내고, 실시예 B 로부터의 방출 데이터와 비교한 것은 도 3b 에 나타낸다.

[0219] 결론: PVA 및 MCC 로 이루어지는 공동-혼합물의 간단한 직접-압축 공정은, 훨씬 더 복잡한 구조를 갖는 펠렛 또는 캡슐 제제에 대한 이의 생체외 방출 거동에서 동등한, 연장된 방출 매트릭스 정제를 수득할 수 있게 한다.

[0220] C) 테오필린을 이용한 실험 결과의 요약:

[0221] 하기의 데이터를 통해, 활성 성분의 연장된 방출을 갖는 테오필린 정제는, PVA/MCC 공동-혼합물의 도움으로, 특

히 간단하게 제조될 수 있다는 것을 확인할 수 있으며, 놀랍게도 다음과 같은 점을 발견하였다:

[0222] 1. 낮은 압축력에서도, 높은 경도 및 낮은 마손도를 갖는 정제가 수득된다;

[0223] 2. 이들 정제로부터 활성 성분의 방출은 적용되는 압축력과 사실상 독립적이다; 및

[0224] 3. 활성 성분의 방출은 매우 커다란 정제 경도 범위에서 변하지 않는다.

[0225] 표 4: 테오필린-함유 정제의 성분 및 양

[0226]

성분	양 [mg]	비율 [중량%]
무수 테오필린, Selectchemie AG	125.00	25.00
분쇄된 PVA 40-88, Merck KGaA	185.00	37.00
Vivapur® 102 (MCC), JRS Pharma GmbH&Co.KG	185.00	37.00
고 분산 콜로이드 이산화 규소, Merck KGaA	2.50	0.50
Parteck® LUB MST (마그네슘스테아레이트), Merck KGaA	2.50	0.50

[0227] 185 g 의 PVA 40-88 (분쇄됨) 및 185 g 의 MCC 를 Turbula® 믹서에서 10 분간 집중적으로 혼합한다. 이어서, 125 g 의 무수 테오필린 및 2.5 g 의 이산화 규소를 첨가하고, 혼합물을 추가로 10 분간 균질화시킨다. 수득된 혼합물을 체 (800 ㎛) 를 통과시킨다. 2.5 g 의 마그네슘 스테아레이트를 250 ㎛ 체를 통해 혼합물에 첨가하고, 모든 성분을 Turbula® 텀블 믹서에서 5 분간 함께 다시 혼합한다. 생성되는 분말 물질을 5, 11, 21 및 32 kN 의 압축력으로 압축시켜, 500 mg 중량의 정제를 수득한다 (직경 11 mm, 편평함, 작은 면이 있음 (facetted)).

[0228] 표 5: 수득된 테오필린-함유 정제 (정제당 125 mg 의 무수 테오필린) 의 물리적 데이터

[0229]

압축력(kN)	5	11	21	32
정제 두께 (mm)	5.2	4.7	4.4	4.3
정제 중량 (mg)	499	500	502	503
사출력 (N)	82	80	92	84
정제 경도 (N, 1 일 후)	50	111	206	289
마손도 (%)	0.9	0.1	0.0	0.0

[0230] PVA-함유 혼합물의 사용은, 요구되는 주입력이 매우 낮은, 높은 정제 경도를 갖는 활성 성분의 지연된 방출을 가지는 테오필린 정제를 제공한다.

[0231] 표 6: pH 6.8 에서 테오필린 연장된 방출 정제로부터의 생체외 방출 데이터

[0232] 5, 11, 21 및 32 kN 의 압축력에서 수득되는 정제로부터 방출되는 테오필린의 누적량 (%) 이 제시된다.

[0233]

	압축력5 kN	압축력11 kN	압축력21 kN	압축력32 kN
시간 (시)	평균 (%)	평균 (%)	평균 (%)	평균 (%)
1	20	18	17	17
2	30	30	28	29
3	38	39	38	39
4	45	46	47	48
5	51	52	54	56
6	57	57	61	62
7	63	62	67	68
8	68	66	72	72
9	72	71	77	77
10	77	75	82	80
11	81	78	86	84
12	85	81	89	87

[0234] 도 4 는 보다 양호한 설명을 위한 테오필린의 방출 데이터의 그래프를 나타낸다.

[0235] 놀랍게도, 5 내지 32 kN 의 압축력 범위에서 제조되는 테오필린 연장된 방출 정제는 동일한 방출 거동을 나타낸다. 정제 경도와 관련하여 (표 5), 이것은 50 내지 289 N 의 매우 광범위한 경도 범위에 걸쳐 동일한 방출 거동에 해당한다.

[0236] 도면의 목록:

[0237] 도 1: 실시예 A 및 B 의 압축력/정제 경도 프로파일 (표 1 로부터)

[0238] 도 2a: pH 6.8 에서 실시예 A 의 방출 데이터 (표 2a 로부터)

[0239] 도 2b: pH 6.8 에서 실시예 B 의 방출 데이터 (표 2b 로부터)

[0240] 도 3a: pH 6.8 에서 실시예 A 와 비교한, Dociton® 160 연장된 방출의 방출 데이터

[0241] 도 3b: pH 6.8 에서 실시예 B 와 비교한, Dociton® 160 연장된 방출의 방출 데이터

[0242] 도 4: 무수 테오필린을 갖는 PVA-함유 혼합물을 기재로 하여 제조되는 정제로부터의 활성 성분의 방출

도면

도면1

도면2a

연장된 방출 정제로부터의 프로프라놀롤 x HCl 의 방출
(압축력 10, 20 및 30kN)
실시예 A, 10 kN
실시예 A, 20 kN
실시예 A, 30 kN
방출 [%]
시간 [시]

도면2b

연장된 방출 정제로부터의 프로프라놀롤 x HCl 의 방출
(압축력 10, 20 및 30kN)
실시예 B, 10 kN
실시예 B, 20 kN
실시예 B, 30 kN
방출 [%]
시간 [시]

도면3a

경질 젤라틴 캡슐 내의 연장된 방출 정제 대 연장된 방출 펠렛으로부터의 프로프라놀롤 x HCl 의 방출
Dociton 160mg 연장된 방출 경질 젤라틴 캡슐
실시예 A, 10 kN
실시예 A, 20 kN
실시예 A, 30 kN
방출 [%]
시간 [시]

도면3b

경질 젤라틴 캡슐 내의 연장된 방출 정제 대 연장된 방출 펠렛으로부터의 프로프라놀롤 x HCl 의 방출
Dociton 160mg 연장된 방출 경질 젤라틴 캡슐
실시예 B, 10 kN
실시예 B, 20 kN
실시예 B, 30 kN
방출 [%]
시간 [시]

도면4

연장된 방출 정제로부터의 테오필린의 방출
(압축력 10, 20 및 30kN)
5 kN 압축력
50 N 정제 경도
11 kN 압축력
111 N 정제 경도
21 kN 압축력
206 N 정제 경도
32 kN 압축력
289 N 정제 경도
방출 [%]
시간 [시]
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12