



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호10-2014-0104341

(43) 공개일자2014년08월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/16 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01) A61K 47/30 (2006.01)

(21) 출원번호10-2013-0158961

(22) 출원일자2013년12월19일

심사청구일자없음

(30) 우선권주장

1020130018031 2013년02월20일 대한민국(KR)

(71) 출원인

주식회사 종근당

서울특별시 서대문구 충정로 8(충정로3가)

(72) 발명자

박은정

경기 용인시 기흥구 동백죽전대로 315-20, (중동)

홍성준

경기 용인시 기흥구 동백죽전대로 315-20, (중동)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

안소영

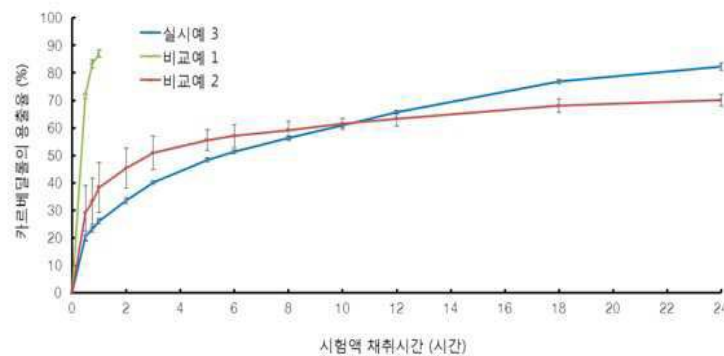
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 제어방출 펠릿으로 된 약제학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 불활성핵 표면에 카르베딜롤과 평균 입자도가 100 μm 이하인 봉해제, 수용성 중합체를 포함하는 약물 층과, 약물층 표면에 pH 5.5 내지 pH 7.4에서 용해되는 중합체 및 고형의 지방성분을 포함하는 서방층을 코팅한 제어방출형 경구용 펠릿을 포함하는 약제학적 조성물로서, 본 발명의 조성물은 약물 방출에 잠복상태를 가지지 않는 것을 특징으로 하고, 1일 1회 용법에 바람직한 카르베딜롤 서방형 제제이다.

대표도 - 도5



(72) 발명자

박소현

경기 용인시 기흥구 동백죽전대로 315-20, (중동)

기민호

경기 용인시 기흥구 동백죽전대로 315-20, (중동)

이수경

경기 용인시 기흥구 동백죽전대로 315-20, (중동)

특허청구의 범위

청구항 1

불활성핵 표면에 카르베딜롤과 평균 입자도가 $100\ \mu\text{m}$ 이하인 봉해제 및 수용성 중합체를 포함하는 약물층과, 약물층 표면에 pH 5.5 내지 pH 7.4에서 용해되는 중합체 및 고형의 지방성분을 포함하는 서방층이 코팅된 펠릿이 약물 방출에 잠복상태를 가지지 않은 용출 양태를 가지는 제어방출형 경구용 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 불활성핵의 평균 입자도가 $300\ \mu\text{m}$ 이하인 제어방출형 경구용 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 봉해제의 평균 입자도가 $20\ \mu\text{m}$ 이하인 제어방출형 경구용 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 봉해제의 평균 입자도가 $10\ \mu\text{m}$ 이하인 제어방출형 경구용 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 봉해제는 크로스카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 크로스포비돈, 전분글리콘산나트륨, 전호화전분 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 수용성 중합체는 셀룰로오스 계열로서 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시에틸메틸셀룰로오스 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 수용성 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알코올 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, pH 5.5 내지 pH 7.4에서 용해되는 중합체는 메타아크릴산공중합체로서 부틸메타아크릴레이트, 2-디메틸아미노에틸메타아크릴레이트, 메틸메타아크릴레이트, 에틸아크릴레이트, 메타아크릴산, 메틸메타아크릴레이트 및 셀룰로오스 계열의 중합체로서 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트석시네이트, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 고형의 지방성분은 지방산, 지방알코올, 지방산지방알코올에스테르, 지방산글리세롤에스테르, 지방산프로필렌글리콜, 솔비탄지방산에스테르 및 자당지방산에스테르 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 약제학적 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 통상적으로 사용되는 가소제, 가용화제 및 안정화제를 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 약물층 코팅 펠릿을 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 카르베딜롤(carvedilol)의 제어방출이 가능한 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 카르베딜롤은 α_1 -차단작용을 가지는 경쟁적 비선택적 β -아드레날린 차단제로서 α_1 -차단작용을 통해 혈관확장을 유발하고 β -아드레날린 차단활성을 통해 고혈압에 의한 반사성 빈맥을 방지할 수 있다.

[0003] 카르베딜롤은 국내에서 고혈압과 만성 안정형 협심증 및 울혈성 심부전에 적응증을 가진 3세대 β -차단제로서 다른 항고혈압제와 달리 심박수의 부수적인 반사변화를 유발함 없이 전체 말초혈관 저항을 감소시킴으로서 항고혈압 효과를 나타낸다. 또한 부종, 반사성 빈맥, 마른기침 등의 부작용이 없다.

[0004] 카르베딜롤은 울혈성 심부전에 6 내지 12개월 동안 투여했을 때, 기존 약물에 비하여 환자의 사망률을 65 % 감소시키는 것으로 나타나 고혈압 치료제로는 처음으로 미국식품의약국(FDA)에서 울혈성 심부전 치료제로도 승인 받았다.

[0005] 카르베딜롤의 용법에 따르면, 고혈압, 만성 안정형 협심증 및 울혈성 심부전에 1일 2회 투여하도록 되어있다. 다만, 고혈압의 경우에는 임상적으로 1일 1회 내지 2회 사용이 혼용되기도 하나, 1일 2회가 기립성 저혈압 등의 부작용을 예방하기에 적합하다.

[0006] 본 발명은 카르베딜롤의 1일 2회 용법을 1일 1회로 변경하기 위한 카르베딜롤 서방형 제제에 관한 것이다.

[0007] 국제공개특허 WO 2005/051322호는 카르베딜롤을 포함하는 속방층과 적어도 두 가지 타입 이상의 서방층을 가지는 미세입자로 이루어진 제어방출형 제제이며, 경구 투여시 혈중 프로파일에서 두 개의 혈중 농도 피크를 가진다는 특징을 가진다. 그러나 본 발명은 한 가지 타입의 서방층을 가지는 미세입자로 이루어진 제어방출형 제제이며, 경구 투여시 단일 혈중 농도 피크를 가진다는 점에서 상기 특허의 제제와 상이하다.

[0008] 국제공개특허 WO 2004/096182호는 카르베딜롤을 포함하는 코어와 속방층 사이에 장용층이 코팅되어있는 이중 방출 매트릭스 정제를 개시하고 있다. 그러나 본 발명은 카르베딜롤을 포함하는 코어에 서방층이 코팅되어있는 펠릿 제제라는 점에서 상기 특허의 제제와 상이하다.

[0009] 국제공개특허 WO 2001/010419호는 약학 조성물이 실제로 약물이 위에서 방출되는 동안 다공성 매트릭스와 적어도 하나의 약물, 당, 적어도 하나의 기체발생성분 및 선택적으로 약학적으로 허용 가능한 보조 성분을 포함하는 위장 내 유지용 경구 약물 전달 체계를 구성하는 약학 조성물을 개시하고 있다. 그러나 상기의 특허는 방출지연 매트릭스를 설계하는 데에 핵심 성분으로서 기체발생성분을 포함하여 위장관 상부의 체류시간을 증가시켜 생체이용률을 높이려 하였다라는 점에서 본 발명과 상이하다.

[0010] 국제공개특허 WO 2004/103349호는 활성물질을 포함하는 코어, 코어를 둘러싸는 벽 및 미리 형성된 통로를 포함하는 제어방출 장치를 개시하고 있다. 그러나 상기의 장치는 약물 정제 코어에 코팅을 한 후 드릴링으로 구멍을 뚫어서 활성물질이 방출되는 통로를 제공했다는 점에서 본 발명과 상이하다.

[0011] 국제공개특허 WO 2002/092078호는 카르베딜롤, 중합성 팽윤제, 삼투압을 유도하기 위한 한 개 이상의 수용성 화합물 및 다른 약제학적 부형제를 포함하는 코어에 주위 액체에 대해서는 투과성이지만, 코어의 내용물에 대해서는 불투과성인 상기 코어를 둘러싸는 반투과성막을 가진 제어방출형 매트릭스 조성물을 개시한다. 그러나 상기의 조성물은 실질적으로 반투과성 코팅층을 이용한 매트릭스형 정제라는 점에서 본 발명과 상이하다.

[0012] 국제공개특허 WO 2008/062440호는 활성제를 시공간적으로 프로그래머블하게 전달하기 위한 시스템에 있어서, 코어, 코어 상에 코팅된 하나 또는 그 이상의 층 및 미리 형성된 빈 공간을 포함하고, 이 때 상기 활성제는 상기 시스템의 층 중 어떤 층 또는 코어 내에 존재하는 것을 특징으로 하는 시스템을 개시하고 있다. 그러나 상기 시스템의 경우 빈 공간을 만들기 위해 열을 가하여 팽창시킨 후 냉각 과정을 거치게 되는데 이는 본 발명과 상이하다.

[0013] 국제공개특허 WO 2003/030878호는 활성원의 지연 방출을 위한 미세입자의 약학 형태로서 시간의존성 및 pH 의존성의 기작에 의해 활성원이 방출되는 시스템을 개시하고 있다. 그러나 상기 시스템은 방출지연을 위하여 1 내지 5시간의 잠복 상태의 용출 양태를 가진다는 점에서 잠복 상태가 존재하지 않는 본 발명의 약제학적 조성물과 상

이하다.

- [0014] 국제공개특허 WO 2005/046561호 및 WO 2005/046649호는 코어를 가지고 조절물질의 전달에 영향을 미치는 매트릭스를 가지는 다층 억제학적 투여 형태를 개시하고 있다. 그러나 상기의 조절물질 전달을 위한 매트릭스 타입의 다층 억제학적 형태는 코어층, 내부제어층, 활성성분층, 외부제어층으로 이루어진 것으로 약물층과 서방층으로 이루어진 본 발명의 제어방출 제제와는 상이하다.
- [0015] 국제공개특허 WO 2005/046647호는 중성지지체를 필수적으로 포함하고, 여기에 적어도 하나의 중합체를 포함하며, 활성성분이 수성매질에서 방출될 수 있게 하는 중합체층으로 코팅되고, 여기에 적어도 하나의 활성성분을 함유하는 활성층이 도포된 제제를 개시하고 있다. 그러나 상기 제제는 방출 프로파일의 변형을 위하여 활성성분을 함유하는 미립제를 직접 압축하는 것을 특징으로 하므로 본 발명과 상이하다.
- [0016] 국제공개특허 WO 2011/049309호는 수불용성 폴리머로 표면 도포되어 있고, 제 1 약학적 활성성분과, 수불용성 폴리머 및 수용성 및 점조성 폴리머로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 제어방출 기제와 약학적 허용 담체를 포함하는 서방부 및 제 2 약학적 활성성분과, 약학적 허용 담체를 포함하는 속방부를 포함하는 억제학적 조성물을 개시하고 있다. 그러나 상기 제제는 약물이 균질하게 분산된 서방부와 속방부가 각각 독립적인 과립형태를 띄고 있으며, 약학적 활성성분과 제어방출 기제가 혼합되어 서방부를 구성한다는 점에서 약학적 활성성분을 포함하지 않는 서방층을 코팅하여 펠릿을 제조하는 본 발명과 상이하다.
- [0017] 국내공개특허 10-2004-0077244호는 불활성핵과 약물을 함유한 서방출 약물층 표면에 약물을 함유한 속방출 약물층을 코팅한 하나의 펠릿으로 이루어지고, 서방출 약물층은 소수성 중합체와 친수성 중합체가 혼합 구성되며, 속방출 약물층은 친수성 중합체로 구성되어 약물의 방출을 제어하는 제제를 개시하고 있다. 그러나 본 발명의 억제학적 조성물은 불활성핵을 약물층으로 코팅하고 약물층 표면에 약물을 함유하지 않는 서방층을 코팅한 펠릿 제제라는 점에서 상이하다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0018] (특허문헌 0001) 국제공개특허공보 WO 2005/051322호
 (특허문헌 0002) 국제공개특허공보 WO 2004/096182호
 (특허문헌 0003) 국제공개특허공보 WO 2001/010419호
 (특허문헌 0004) 국제공개특허공보 WO 2004/103349호
 (특허문헌 0005) 국제공개특허공보 WO 2002/092078호
 (특허문헌 0006) 국제공개특허공보 WO 2008/062440호
 (특허문헌 0007) 국제공개특허공보 WO 2003/030878호
 (특허문헌 0008) 국제공개특허공보 WO 2005/046561호
 (특허문헌 0009) 국제공개특허공보 WO 2005/046649호
 (특허문헌 0010) 국제공개특허공보 WO 2005/046647호
 (특허문헌 0011) 국제공개특허공보 WO 2011/049309호
 (특허문헌 0012) 국내공개특허공보 10-2004-0077244호

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0019] 본 발명의 목적은 불활성핵 표면에 카르베딜롤이 포함된 약물층을 코팅하고, 약물층 표면에 서방층을 코팅한 펠릿을 이용하여 카르베딜롤의 제어방출이 가능한 경구용 펠릿의 억제학적 조성물을 제공하는데 있다.
- [0020] 또한, 본 발명의 목적은 카르베딜롤의 제어방출이 가능하면서 입도 및 형태가 균일한 경구용 펠릿의 억제학적

조성물을 제공하는데 있다.

과제의 해결 수단

- [0021] 본 발명은 불활성핵 표면에 카르베딜롤과 평균 입자도가 100 μm 이하인 봉해제 및 수용성 계열의 중합체를 포함하는 약물층과, 약물층 표면에 pH 5.5 내지 pH 7.4에서 용해되는 중합체 및 고형의 지방성분을 포함하는 서방층을 코팅하여 카르베딜롤의 제어방출이 가능한 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0022] 본 발명은 잠복상태를 가지지 않은 용출 양태를 특징으로 하며, 1일 1회 용법에 바람직한 카르베딜롤 서방형 제제를 제공한다. 잠복상태를 가지지 않은 용출 양태는 속방형 제제를 복용할 때와 유사하게 신속한 약효 발현을 유도하며, 이후의 지속적인 제어방출은 약효를 지속시킨다.
- [0023] 본 발명의 약리학적 활성물질인 카르베딜롤은 (±)-[3-(9H-카르바졸-4-일옥시)-2-히드록시프로필][2-(2-메톡스페녹시)에틸]아민{(±)-[3-(9H-carbazol-4-yloxy)-2-hydroxypropyl][2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amine}으로서 β_1 , β_2 및 α_1 차단작용을 통해 혈관 확장 작용을 가지고 있으며, 고혈압, 협심증 및 심부전과 같은 순환기계 질환에 1차 선택약으로 우수한 효과를 발휘한다.
- [0024] 본 발명의 약제학적 조성물에서 카르베딜롤은 유리 염기 또는 염 형태, 용매화물, 또는 무수물 형태일 수 있으며, 유효성분인 유리 염기를 기준으로 5 mg 내지 150 mg을 가질 수 있다.
- [0025] 본 발명의 불활성핵은 약제학적 부형제로서 통상적으로 사용되는 단당류, 이당류, 다당류, 셀룰로오스, 미결정 셀룰로오스, 셀룰로오스유도체 및 이들의 혼합물 중에서 1종 이상 선택될 수 있으며, 바람직하게는 평균 입자도가 300 μm 이하인 불활성핵이 사용될 수 있다.
- [0026] 본 발명의 봉해제는 약물층의 팽윤을 통한 용출 촉진에 기여하며, 전분글리콘산나트륨, 전호화전분, 크로스카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 크로스포비돈 및 이들의 혼합물 중에서 1종 이상 선택될 수 있다. 바람직하게는 평균 입자도가 100 μm 이하인 상기의 봉해제가 사용될 수 있다. 더욱 바람직하게는 평균 입자도가 20 μm 이하인 상기의 봉해제가 사용될 수 있으며, 가장 바람직하게는 평균 입자도가 10 μm 이하인 상기의 봉해제가 사용될 수 있다. 상기 바람직한 범위의 평균 입자도의 봉해제를 사용하는 경우 균일한 입도 및 형태의 펠릿을 제조할 수 있으며, 본 발명에서 목적하는 제어방출을 달성할 수 있다.
- [0027] 본 발명의 수용성 중합체는 약물층의 코팅 피막 형성과 약물의 분산에 기여하며, 셀룰로오스 계열로서 메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시에틸메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 및 이들의 혼합물 중에서 1종 이상 선택할 수 있다. 또한, 본 발명의 수용성 중합체는 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈 및 이들의 혼합물 중에서 1종 이상 선택할 수 있다.
- [0028] 본 발명의 pH 5.5 내지 pH 7.4에서 용해되는 중합체는 서방층에 포함되어 약리학적 활성물질의 제어방출을 위한 방출조절물질이며, 메타아크릴산공중합체로서 2-디메틸아미노에틸메타아크릴레이트, 메틸메타아크릴레이트, 메타아크릴산, 에틸아크릴레이트, 부틸메타아크릴레이트, 또는 이들의 혼합물 및 pH 5.5 내지 pH 7.4에서 용해되는 셀룰로오스 계열의 중합체로서 셀룰로오스아세테이트프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트석시네이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 및 이들의 혼합물 중에서 1종 이상 선택될 수 있다.
- [0029] 본 발명의 고형의 지방성분은 서방층에 포함되어 약물의 지속적인 제어방출을 유도하며, 솔비탄지방산에스테르, 자당지방산에스테르, 지방산, 지방산글리세롤에스테르, 지방알코올, 지방산지방알코올에스테르, 지방산프로필렌글리콜 및 이들의 혼합물 중에서 1종 이상 선택될 수 있다. 바람직하게는 상기 성분의 지방산 및 지방알코올이 포화지방산 및 포화지방알코올인 것에서 선택될 수 있다. 구체적으로 본 발명의 고형의 지방성분은 경화식물성유, 경화피마자유, 경화대두유, 경화면실유, 경화야자유, 글리세틸모노스테아린산, 글리세틸베헤네이트, 글리세틸팔미토스테아린산, 솔비탄모노스테아린산, 솔비탄모노팔미테이트, 스테아린산, 스테아릴알코올, 자당라우린산, 자당스테아린산 및 이들의 혼합물 중에서 1종 이상 선택될 수 있다.
- [0030] 본 발명의 조성물에 약제학적 부형제로서 통상적으로 사용되는 가소제, 가용화제 및 안정화제가 추가적으로 조성될 수 있다.
- [0031] 본 발명에서 추가적으로 사용될 수 있는 가소제는 디부틸세바케이트, 디부틸프탈레이트, 디아세틸화모노글리세리드, 디에틸프탈레이트, 스테아린산폴리옥실40, 아세틸트리부틸시트레이트, 아세틸트리에틸시트레이트, 트리부틸시트레이트, 트리아세틴, 트리에틸시트레이트, 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜 및 이들의 혼합물 중에서 1종 이상 선택될 수 있다.

[0032] 본 발명에서 추가적으로 사용될 수 있는 가용화제는 경질무수구산, 글리세릴모노올리에이트, 도큐세이트나트륨, 라우릴디메틸아미노초산베타인, 라우릴황산나트륨, 미리스틸알코올, 벤잘코늄클로라이드, 비타민B폴리에틸렌글리콜식시네이트, 세트리미드, 세틸피리디늄클로라이드, 솔비탄세스퀴올레이트, 솔비탄에스테르, 솔비탄트리올레이트, 인지질, 코카미도프로필베타인, 코카미도DEA, 트리카프릴린, 폴리소르베이트, 폴리옥실글리세라이드, 폴리에틸렌글리콜모노스테아린산, 폴리옥시에틸렌노닐페닐에테르, 폴리옥시에틸렌알킬에스테르, 폴리옥시에틸렌솔비탄지방산에스테르, 폴리옥시에틸렌스테아레이트, 폴리옥시에틸렌캐스터오일, 폴리옥실40경화피마자유, 프로필렌글리콜디라우레이트, 프로필렌글리콜모노라우레이트, 티록사폴, TEA-코코일글루타메이트 및 이들의 혼합물 중에서 1종 이상 선택될 수 있다.

[0033] 본 발명에서 추가적으로 사용될 수 있는 안정화제는 글루콘산나트륨, 글루타민산, 글리세린, 글리콘산, 디부틸히드록시톨루엔, 락트산, 레시틴, D-만니톨, D-소르비톨, 말레산, 말산, 메글루민, 부틸레이티드히드록시아니솔, 봉산, 백당, 산탄검, 산화마그네슘, 석신산, 석신산이나트륨, β -시클로덱스트린, 시메치콘, 시트르산, 시트르산나트륨, 아스코르브산, 아황산수소나트륨, 염산, 유당, 유동파라핀, 이산화규소, 인산, 인산이수소나트륨, 인산칼슘, L-페닐알라닌, 타르타르산, 탈크, 토코페롤, 토코페롤아세테이트, 포도당, 폴록사머, 푸마르산, 피로아황산나트륨, 황산, 및 이들의 혼합물 중에서 1종 이상 선택될 수 있다.

[0034] 본 발명의 제어방출이 가능한 약제학적 조성물은 제어방출형 약물 펠릿과 함께 약물층 코팅 펠릿을 추가로 포함할 수 있다.

[0035] 본 발명의 제어방출이 가능한 약제학적 조성물은 잠복상태를 가지지 않은 용출 양태를 가지며, pH 1.2의 조건에서 0 내지 18시간 동안 100 rpm으로 시험할 때, 10 % 이상 40 % 미만의 카르베딜롤이 1시간 내에 방출되는 용출 프로파일, 40 % 이상 70 % 미만의 카르베딜롤이 5시간 내에 방출되는 용출 프로파일, 70 % 이상의 카르베딜롤이 18시간 후에 방출되는 용출 프로파일에 따라 카르베딜롤이 방출되는 1일 1회 용법에 적합한 카르베딜롤의 제어방출형 약제학적 조성물이다.

[0036] 본 발명의 제어방출이 가능한 약제학적 조성물은 경구로 투여될 수 있으며, 음식물과 함께 복용할 수 있다.

발명의 효과

[0037] 본 발명의 제어방출이 가능한 펠릿으로 구성된 카르베딜롤 약제학적 조성물은 1일 1회 경구투여에 적합한 약제학적 조성물이다.

[0038] 또한, 본 발명의 약제학적 조성물은 카르베딜롤의 제어방출이 가능하면서 입도 및 형태가 균일한 경구용 펠릿을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0039] 도 1은 본 발명에 사용된 불활성핵 및 봉해제의 입자 모식도를 나타낸다.

도 2는 본 발명에 따른 제어방출형 약제학적 조성물의 펠릿 구조를 나타낸다.

도 3a 내지 3c는 본 발명의 실시예 3, 실시예 7 및 비교예 2에 따라 제조된 약물층 코팅 펠릿의 현미경 사진을 나타낸다.

도 4a 내지 4c는 본 발명의 실시예 3, 실시예 7 및 비교예 2에 따라 제조된 약물층 코팅 펠릿의 입도 분포 그래프를 나타낸다.

도 5는 본 발명의 실시예 3, 비교예 1 및 비교예 2의 약물 방출을 비교하여 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0040] 이하, 실시예 및 실험예를 통하여 본 발명을 구체적으로 설명한다. 단, 이들 실시예 및 실험예는 본 발명의 예시일 뿐, 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[0041] **[실시예 1 내지 8] 본 발명의 카르베딜롤 서방형 제제 제조**

[0042] 다음 [표 1]과 같은 조성으로 카르베딜롤 서방형 제제를 제조하였다.

[0043] 실시예 1 내지 8은 약리학적 활성물질로서 카르베딜롤과 봉해제로서 평균 입자도가 100 μm 이하인 크로스포비돈(Polyplasdone XL-10[®], ISP) 또는 평균 입자도가 20 μm 이하인 크로스포비돈(Kollidon CL-M[®], BASF), 수용성

중합체로서 히드록시프로필메틸셀룰로오스 및 포비돈, 기타 첨가제를 메틸렌클로라이드 약 0.4 ml, 에탄올 약 0.6 ml에 용해 또는 분산시켜 약물 코팅액을 제조하였고, 유동층 과립·코팅기를 이용하여 불활성핵으로서 평균 입자도가 300 μm 이하인 미결정셀룰로오스에 코팅액을 가하여 약물층 코팅 펠릿을 제조하였다. 서방층으로서 pH 5.5 내지 pH 7.4에서 용해되는 중합체로서 유드라짓 L100-55, 유드라짓 S100 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트석시네이트, 고형의 지방성분으로서 경화피마자유, 스테아린산 및 지방산글리세롤에스테르, 기타 첨가제를 에탄올 약 1 ml, 정제수 약 0.5 ml에 용해 또는 분산시켜 서방층 코팅액을 제조하였고, 유동층 과립·코팅기를 이용하여 약물층 코팅 펠릿에 서방층 코팅액을 가하여 제어방출형 약물 펠릿을 제조하였다. 제조된 카르베딜롤 서방형 펠릿은 1 캡슐 당 카르베딜롤로서 100 mg이 되도록 캡슐에 충전하였다.

[0044]

[표 1]

성분		실시예 (단위 : mg)							
		1	2	3	4	5	6	7	8
약물층	카르베딜롤	100	100	100	100	100	100	100	100
	미결정셀룰로오스	94	94	94	94	94	94	94	94
	Polyplasdone XL-10							40	46
	Kollidon CL-M	47	41	40	48	37	42		
	히드록시프로필메틸셀룰로오스	59	51	60	62			60	53
	포비돈	22	20			38	27		24
	폴리에틸렌글리콜 400		5			5			
	레스틴				21				19
	시트르산					30			
서방층	폴리옥실 40 경화피마자유			40			31	40	
	유드라짓 L100-55	34	40		52				54
	유드라짓 S100	32		30		50		30	
	히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트석시네이트		23	20			33	20	
	경화피마자유	34	30	24	28			24	30
	스테아린산			6	5	8	9	6	
	지방산글리세롤에스테르	1	2			2			1
	트리에틸시트레이트	23	19	28	26	17	25	28	24
	탈크			20		13	22	20	

[0045]

[비교예 1] 카르베딜롤의 속방형 제제

비교예 1은 약리학적 활성물질로서 카르베딜롤 25 mg을 함유한 속방출형 제제(딜라트렌정 25 mg, 종근당)이다.

[0047]

[비교예 2 내지 4] 평균 입자도가 100 μm 를 초과하는 봉해제를 사용한 카르베딜롤 서방형 제제 제조

[0048]

다음 [표 2]과 같은 조성으로 카르베딜롤 서방형 제제를 제조하였다.

[0049]

비교예 2 내지 4는 약리학적 활성물질로서 카르베딜롤과 봉해제로서 평균 입자도가 100 μm 를 초과하는 크로스포 비돈(Polyplasdone XL[®], ISP), 수용성 중합체로서 히드록시프로필메틸셀룰로오스 및 포비돈, 기타 첨가제를 메틸렌클로라이드 약 0.4 ml, 에탄올 약 0.6 ml에 용해 또는 분산시켜 약물 코팅액을 제조하였고, 유동층 과립·코팅기를 이용하여 불활성핵으로서 평균 입자도가 300 μm 이하인 미결정셀룰로오스에 코팅액을 가하여 약물층 코팅 펠릿을 제조하였다. 서방층으로서 pH 5.5 내지 pH 7.4에서 용해되는 중합체로서 유드라짓 L100-55, 유드라짓 S100 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트석시네이트, 고형의 지방성분으로서 경화피마자유, 스테아린산 및 지방산글리세롤에스테르, 기타 첨가제를 에탄올 약 1 ml, 정제수 약 0.5 ml에 용해 또는 분산시켜 서방층 코팅액을 제조하였고, 유동층 과립·코팅기를 이용하여 약물층 코팅 펠릿에 서방층 코팅액을 가하여 제어방출형 약물 펠릿을 제조하였다. 제조된 카르베딜롤 서방형 펠릿은 1 캡슐 당 카르베딜롤로서 100 mg이 되도록 캡슐에 충전하였다.

[0050]

[0051] [표 2]

성분		비교예 (단위: mg)		
		2	3	4
약물층	카르베딜롤	100	100	100
	미결정 셀룰로오스	94	94	94
	Polyplasdone XL	40	38	44
	히드록시프로필메틸셀룰로오스	60	65	
	포비돈			32
	폴리에틸렌글리콜 400		5	
	레시틴			18
	시트르산		123	
	폴리옥실 40 경화피마자유	40		
서방층	유드라겟 L100-55		30	50
	유드라겟 S100	30	34	
	히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트석시네이트	20		23
	경화피마자유	24		31
	스테아린산	6	4	
	지방산글리세롤에스테르		1	2
	트리에틸시트레이트	28	19	25
	탈크	20		18

[0052]

[0053] **[실험예 1] 약물층 코팅 펠릿의 공정 수율 확인**

[0054] 실시예 3, 실시예 7 및 비교예 2에 따라 제조된 약물층 코팅 펠릿을 표준체(US Sieve No.35, No.100)를 이용하여 분리하고 무게를 칭량하여 공정 수율을 확인하였다[표 3].

[0055] [표 3]

입자 크기(μm)		150 이하	150 - 500	500 이상
공정 수율(%)	실시예 3	0.4	99.5	0.1
	실시예 7	6.6	90.6	2.8
	비교예 2	20.2	67.0	12.8

[0056]

[0057] [표 3]의 결과와 같이, 평균 입자도가 100 μm 를 초과하는 봉해제로서 Polyplasdone XL을 사용한 비교예 2는 150 ~ 500 μm 의 입도를 갖는 약물층 코팅 펠릿 수율이 약 67.0 %로 낮게 나타났으며, 150 μm 이하의 미세분말과 500 μm 이상의 큰 입도를 갖는 펠릿이 많이 형성된 것을 확인하였다. 반면, 평균 입자도가 100 μm 이하인 봉해제를 사용한 실시예 3 및 실시예 7의 경우 미세분말과 큰 입도를 갖는 펠릿의 형성이 억제되는 것을 확인하였다.

[0058] **[실험예 2] 약물층 코팅 펠릿의 형태 확인**

[0059] 봉해제의 평균 입자도에 따른 약물층 코팅 펠릿의 형태를 확인하기 위하여 실시예 3, 실시예 7 및 비교예 2에 따라 제조된 약물층 코팅 펠릿을 현미경(ECLIPSE 80i, Nikon) 상에서 40x 배율로 확인하였다[도 3a 내지 3c].

[0060] [도 3c]의 결과와 같이, 평균 입자도가 100 μm 를 초과하는 봉해제가 사용된 비교예 2의 경우 약물층 코팅 펠릿의 형태 및 입도가 균일하지 않았으며, 미세분말 및 응집된 입자의 비율이 높아지는 것을 확인하였다. 그러나, [도 3a 및 3b]의 결과와 같이, 평균 입자도가 100 μm 이하인 봉해제가 사용된 실시예 3 및 실시예 7의 경우 약물층 코팅 펠릿의 형태 및 입도가 균일하게 제조된 것을 확인하였다.

[0061] **[실험예 3] 약물층 코팅 펠릿의 입도 분포 확인**

[0062] 실시예 3, 실시예 7 및 비교예 2에 따라 제조된 약물층 코팅 펠릿의 입도 분포를 확인하기 위하여 레이저 회절식 입도 분포 측정 장치를 사용하여 다음의 조건으로 측정하였다[도 4a 내지 4c].

[0063] <입도 분포 측정 조건>

[0064] · 장치: 레이저 회절식 입도 분포 측정 장치(Mastersizer 3000, Malvern)

[0065] · 건식 유닛(Aero S, Malvern)

[0066] · 샘플 측정 시간: 2초

[0067] · 백그라운드 측정 시간: 10초

[0068] · 압력: 2.0 bar

[0069] · 피드 레이트: 20 %

[0070] [표 4]의 Dv 10, Dv 50 및 Dv 90이란 입도 분포를 규정하기 위한 지표이다. 입도 분포에 있어서 Dv 10은 전체 분포상에서 10 %가 되는 곳, Dv 50은 전체 분포상에서 50 %가 되는 곳, Dv 90은 전체 분포상에서 90 %가 되는 곳의 입도로 정의된다.

[0071] [표 4]

시험 샘플	입도 분포			
	Dv 10(μm)	Dv 50(μm)	Dv 90(μm)	입자 응집 (1,000 μm 이상)
실시예 3	236	281	338	X
실시예 7	153	256	408	X
비교예 2	37.4	261	630	○

[0072]

[0073] [표 4]의 결과와 같이, 비교예 2는 Dv 10이 37.4 μm 로 미세분말이 형성되었으며, [도 4c]의 결과와 같이, 1,000 μm 이상의 입도를 갖는 입자 응집이 나타났다. 그러나 본 발명의 실시예 3은 [표 4]의 결과와 같이, Dv 10이 236 μm , Dv 50이 281 μm , Dv 90이 338 μm 로 작은 입도와 큰 입도의 차이가 약 100 μm 정도로 균일하였으며, [도 4a 및 4b]의 결과와 같이, 입자 응집이 나타나지 않은 것을 확인하였다.

[0074] [실험예 4] 카르베딜롤의 제어방출 확인

[0075] 다음과 같은 용출 시험을 통하여 본 발명의 조성물의 제어방출 효과를 확인하였다.

[0076] 실시예 3 및 비교예 2를 통하여 제조된 캡슐제에 대하여 6개의 캡슐을 매분 100 회전, 37 $\pm$ 0.5 $^{\circ}\text{C}$ 의 조건에서 용출하였다. pH 1.2의 용출배지 900 ml에서 용출 시험 개시 후, 각 시간별로 용출액 5 ml를 정취하였다. 정취된 용출액을 공경 0.45 μm 멤브레인필터로 여과하고 이 여액을 다음의 HPLC 분석법으로 분석하여 용출률을 산출하고 용출그래프를 작성하였다[도 5].

[0077] <카르베딜롤의 HPLC 분석법>

[0078] · 컬럼: Kromasil C18(4.6 X 150 mm, 5 μm)

[0079] · 검출기: 자외부흡광광도계(측정파장 : 285 nm)

[0080] · 유속: 1.7 ml/min

[0081] · 주입량: 40 μl

[0082] · 이동상: pH 2.0의 인산완충액과 메탄올(50:50)의 혼합액

[0083] [도 5]의 결과와 같이, 카르베딜롤 속방형 제제인 비교예 1의 경우 1시간 이내에 80 % 이상의 용출률을 보였다.

또한, 카르베딜롤 서방형 제제로 평균 입자도가 20 μm 이하인 봉해제를 사용한 실시예 3과, 평균 입자도가 100 μm 를 초과하는 봉해제를 사용한 비교예 2의 용출률을 확인한 결과, 비교예 2는 약물의 초기 방출률이 높아 초기 방출이 일어나는 1시간 이후에는 24시간까지 약 30 %의 약물만이 방출되었으나, 실시예 3은 초기 방출이 일어나는 1시간 이후 24시간까지 약 60 %의 약물이 서서히 방출되었다. 구체적으로 실시예 3은 1시간 동안 10 % 이상 40 % 미만의 용출률, 5시간 동안 40 % 이상 70 % 미만의 용출률, 18시간 동안 70 % 이상의 용출률을 보여, 1일 1회 용법에 적합한 제어방출형 약제학적 조성물임을 확인하였다.

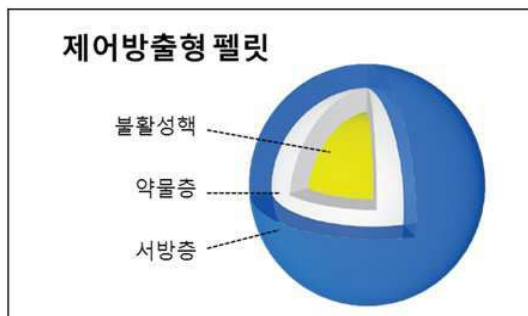
[0084] 따라서, 봉해도의 평균 입자도는 펠릿의 형태 및 입도 분포뿐만 아니라 서방형 제제의 서방 용출률에도 영향을 미치는 것을 확인하였다.

도면

도면1

부형제	불활성핵	봉해제		
	미결정셀룰로오스	Kollidon CL-M	Polyplasdone XL-10	Polyplasdone XL
입도 분포(μm)	100 - 200	3 - 10	25 - 40	110 - 140
입자 모식도				

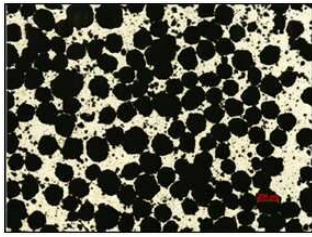
도면2



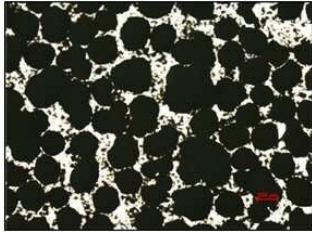
도면3a



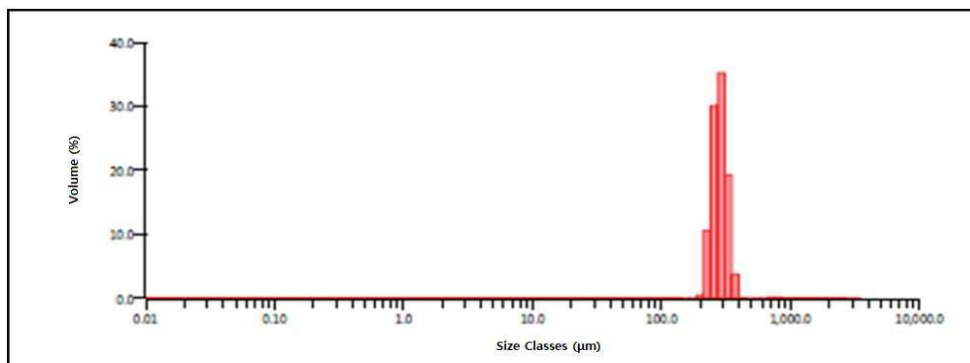
도면3b



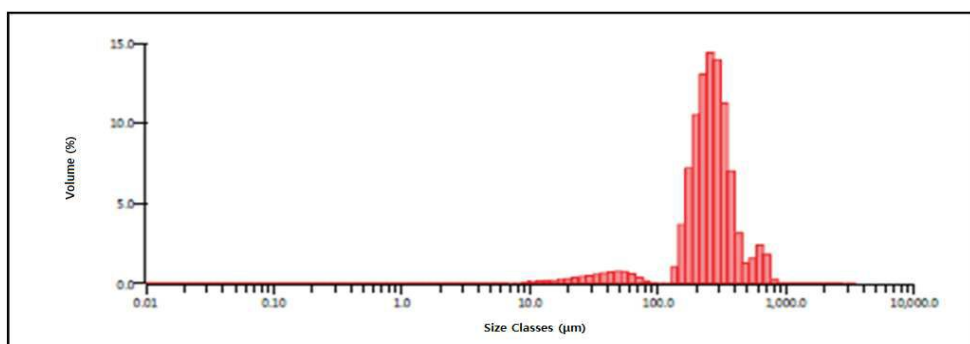
도면3c



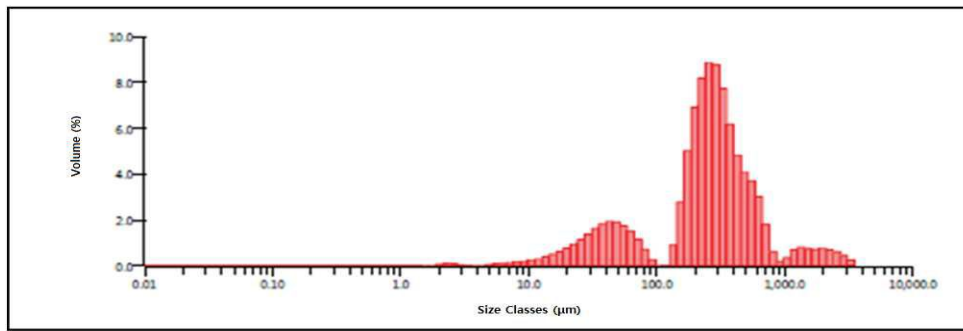
도면4a



도면4b



도면4c



도면5

