

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.<sup>6</sup>  
A61K 9/20

(45) 공고일자 2005년07월12일  
(11) 등록번호 10-0500775  
(24) 등록일자 2005년07월04일

(21) 출원번호 10-1999-7008365  
(22) 출원일자 1999년09월14일  
    번역문 제출일자 1999년09월14일  
(86) 국제출원번호 PCT/BE1998/000033  
    국제출원일자 1998년03월13일

(65) 공개번호 10-2000-0076269  
(43) 공개일자 2000년12월26일  
(87) 국제공개번호 WO 1998/41194  
    국제공개일자 1998년09월24일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 가나, 감비아, 인도네시아, 기니 비사우, 시에라리온, 짐바브웨, 세르비아 앤 몬테네그로, 캐나다, 스위스, 헝가리, 크로아티아,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장 9700225 1997년03월14일 벨기에(BE)

(73) 특허권자 유씨비 소시에떼아노님  
벨기에 비-1070 브뤼셀 알리 드 라 르웨르쉐 60

(72) 발명자 파나라,도메니코  
벨기에비-4520반제루에즈.몬쿠신24

베르웨어,모니크  
벨기에비-4350레민코트루에호테22

보켈레,안네  
벨기에비-7050쥬르비세루에두라다르49

텔러스,미켈  
벨기에비-1630렌케비크스쿠아레테스브라베스12

(74) 대리인 남상선

심사관 : 유준석

(54) 활성 물질의 방출을 조절하기 위한 약제 조성물

## 요약

본 발명은 경구적으로 투여가능하며,

a) 하나 이상의 활성 물질,

b) 불활성 매트릭스, 친수성 매트릭스, 지질 매트릭스, 불활성 매트릭스와 지질 매트릭스의 혼합물, 친수성 매트릭스와 불활성 매트릭스의 혼합물로부터 선택되고, 폴리아크릴산과 하나 이상의 셀룰로오스형의 친수성 매트릭스를 포함하는 혼합물은 제외되는, 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 5 내지 60 중량%의 하나 이상의 부형제,

c) 알칼리 또는 알칼리 토금속 수산화물, 탄산염, 중탄산염 및 인산염, 붕산나트륨 및 유기산의 염기성 염으로부터 선택되며, 생리적 pH 하에 수성 상에서 용해가능한, 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 5 내지 50 중량%의 하나 이상의 알칼리화제를 포함하는, 하나 이상의 활성 물질의 방출을 조절할 수 있는 약제 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 이러한 조성물을 제조하는 방법, 이러한 조성물을 갖는 한 층 이상을 함유하는 다층 약제 조성물 및 이러한 다층 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

## 명세서

### 발명의 상세한 설명

본 발명은 약제 활성 물질의 방출을 조절가능하게 하는 경구적으로 투여될 수 있는 약제 조성물 및 이러한 약제 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

경구적으로 투여될 수 있는 약제 조성물의 개발에 있어서 일반적으로 추구되는 목적중 하나는 약제 활성 물질의 방출을 조절하여, 1일 수회 용량으로, 이상적으로는 1일 1회 용량으로 투여되게 하는 것이다.

경구 투여 동안 활성 물질의 방출은 매트릭스형 약제 조성물에 의해 조절될 수 있다. 사용되는 부형제에 따라, 세가지 유형의 매트릭스, 즉 불활성 매트릭스, 친수성 매트릭스 및 친지성 매트릭스가 있다. 또한, 이러한 여러가지 유형의 매트릭스에 대한 부형제를 배합하므로써 혼합 매트릭스가 제조될 수 있다.

불활성 매트릭스는 사실상 열가소성 중합체 부류에 속하는 부형제를 포함한다. 이들은 생물학적 조직, 제형중의 다른 부형제 및 활성 물질에 대해 불활성이다. 이들은 위장관 액에 불용성이며 불분해성이다. 이들 중에는 폴리비닐 클로라이드, 폴리에틸렌, 비닐 아세테이트/비닐 클로라이드 공중합체, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리아미드, 실리콘, 에틸 셀룰로오스, 폴리스티렌 등이 언급될 수 있다. 이들은 일반적으로 20 내지 95%의 농도로 사용된다.

친수성 매트릭스는 세 부류로 나누어질 수 있는 겔형 부형제를 포함한다: 셀룰로오스 유도체(히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스 등), 비셀룰로오스 폴리사카라이드(갈락토만난(galactomannan), 구아르 검(guar gum), 카로브 검(carob gum), 검 아라빅(gum arabic), 스테르쿨리아 검(sterculia gum), 아가, 알기네이트 등) 및 아크릴산 중합체(카르보폴스 934P 및 974P(Carbopols 934P and 974P) 등). 이들은 일반적으로 20 내지 70%의 농도로 사용된다.

지질 매트릭스는 네가지 유형의 지방성 부형제를 포함한다: 글리세리드(모노-, 디- 또는 트리글리세리드: 스테아린, 팔미틴, 라우린, 미리스틴, 수소화된 피마자유 또는 목화씨 오일, 프레시롤(precirol) 등), 지방산 및 알코올(스테아르산, 팔미트산 또는 라우릴산; 스테아릴, 세틸 또는 세토스테아릴 알코올 등), 지방산 에스테르(프로필렌 글리콜 및 수크로오스의 모노스테아레이트, 수크로오스 디스테아레이트 등) 및 왁스(화이트 왁스, 캐차롯 왁스(cachalot wax) 등). 이들은 일반적으로 10 내지 50%의 농도로 사용된다.

약제 조성물중의 매트릭스형 부형제의 존재는 많은 경우에, 인트랩먼트(entrapment)에 의해 활성 물질의 방출을 늦추는 것이 가능하다. 그러나, 이러한 매트릭스형 부형제는 활성 물질의 방출을 충분히 늦추거나 원하는 이상적인 방출 프로필을 달성하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

예를 들어, 매트릭스형 약제 조성물이 위에서 반드시 방출되어야만 하는 물질을 함유하는 경우, 충분히 긴 기간에 걸친 활성 물질의 방출은 조성물에 사용된 부형제의 유형뿐만 아니라, 위 내에서의 약제 조성물의 잔류 시간에 의존한다. 이에 따라, 여러 문헌에서는 부유 매트릭스 정제의 용도가 언급되어 있다.

특히, 특허 EP 205336에는 셀룰로오스의 에테르와, 폴리아크릴산, 이것의 유도체중 하나 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염의 혼합물로부터 수득되는 혼합 매트릭스를 포함하며, 총 매트릭스 부형제의 중량을 기준으로 하여 10 내지 50 중량%의 비등성 포말제(effervescent foaming agent)를 포함하는 활성 물질의 방출을 조절하기 위한 약제 조성물이 설명되어 있다. 비등성 포말제는 약제 조성물을 위액에서 부유시켜, 위에서의 잔류 시간을 증가시킬 수 있다. 비등성 포말제는 알칼리 또는 알칼리 토금속 중탄산염이며, 이는 바람직하게는 유기산과 배합되어 사용된다.

그러나, 위액에서의 부유는 매트릭스 약제 조성물로부터의 활성 물질의 방출을 조절하는 상황에서 관찰되는 다른 문제점을 해결하지 못한다.

실제로, 활성 물질이 충분히 연장된 기간 동안 방출되는 데 필요한 매트릭스 부형제의 양은 너무 많아서, 1회 용량의 생산이 불가능하거나 비용이 너무 많이 든다.

게다가, 일부 활성 물질의 방출은 pH에 대단히 의존적이다. 예를 들어, 일부 활성 물질은 위에서 전혀 방출되지 않지만, 위장관의 다른 영역에서는 방출된다. 게다가, 위장관의 동일한 영역에 대해, 방출 프로파일은 조성물이 식사와 함께 투여되는지의 여부에 따라 상이할 것이다. 따라서, 주위 pH에 따라 방출되는 활성 물질에 있어서, 방출 속도를 조절가능하게 하여, 활성 물질이 매질의 pH에 상관없이 동일한 속도로 방출될 수 있도록 하는 신규한 매트릭스 조성물을 발견하는 것이 바람직하다.

끝으로, 매트릭스 형태로부터 활성 물질의 방출 프로파일이 시간의 경과에 따라 불규칙하다는 것은 매우 일반적이다. 즉, 방출 속도가 영차가 아니고, 시간의 제곱근의 함수이다. 영차인 방출 속도는 시간에 걸쳐 규칙적이고 일정한 방출에 해당하는 것으로서, 규칙적이고 지속적인 치료 효과를 보장하는 데 매우 바람직하다.

또한, 투여 후 즉시 방출되는 활성 물질과 투여 후 점진적이고, 규칙적으로 방출되는 상기와 동일한 활성 물질 또는 제 2 활성물질을 경구 투여에 의해 동시에 투여할 수 있는 것이 치료적으로 더욱 더 유리하다. 동일한 활성 물질이 즉시 방출과 장시간 방출을 위해 동시에 투여되는 경우, 활성 물질의 충분한 용량을 신속하게 방출시켜 원하는 효과를 촉발시키고, 이러한 효과를 동일한 활성 물질의 점진적이고 연장된 방출에 의해 유지시킬 수 있다. 어느 한 활성 물질은 즉시 방출되고, 또 다른 활성 물질은 점진적으로 방출되는 경우, 이는 매우 상이한 약물속도 프로파일을 갖는 두 활성 물질에 의한 조합된 치료학적 효과를 달성하게 할 수 있다.

이와 관련하여, 국제 특허 출원 WO 94/09761호에는

- a) - 슈도에페드린 술페이트
  - 히드록시프로필메틸셀룰로오스
  - 에틸셀룰로오스
  - 이염기성 인산칼슘
  - 포비돈
  - 이산화규소
  - 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 매트릭스 코어, 및
  - b) - 로라타딘(loratadine)
  - 히드록시프로필메틸셀룰로오스
  - 폴리에틸렌 글리콜 400
  - 폴리에틸렌 글리콜 3350을 포함하는 매트릭스 코어상의 피막을 포함하는 서방성(controlled-release) 경구 조성물이 기술되어 있다.
- 유럽 특허 출원 EP-A-0 396 404에는
- a) - 이부프로펜(ibuprofen)
  - 슈도에페드린
  - 히드록시프로필메틸셀룰로오스와 같은 팽창가능한 친수성 중합체
  - 이염기성 인산칼슘과 같은 부형제
  - 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제를 포함하는 매트릭스 코어 및
  - b) - 로라타딘
  - 친수성 중합체
  - 다른 부형제를 포함하는 코어상의 피막을 포함하는 서방성 경구 조성물이 기술되어 있다.

이와 관련하여, 즉시 방출을 나타내는 부분과 오래된 방출을 나타내는 부분을 단일 단위로 결합시키는 경구적으로 투여 가능한 고형 약제 조성물은 개시되어 있다. 그러나, 이러한 조성물은, 기술적으로 매우 정교한 제조 방법을 요하고/거나 모든 활성 물질에서 목적하는 방출 프로파일을 얻을 수 없다.

본 발명자들은 놀랍게도 경구적으로 투여가능하며, 예를 들어, 단지 1일 1회 또는 1일 2회 용량으로 만족할만한 치료 효과가 상당히 오랫동안 나타나는, 약제학적 활성 성분의 방출이 조절되는 신규한 약제 조성물을 발견하였다.

특히, 본 발명에 따른 조성물은 과량의 매트릭스 부형제가 필요하지 않으며, 12시간 이상에 걸쳐 활성 물질을 규칙적이고 지속적으로 방출한다.

또한, 본 발명자들은 이러한 신규한 서방성 약제 조성물이 동일하거나 다른 활성 물질의 속방성(immediate-release) 약제 조성물과 배합하여 경구 투여용의 단일 단위로 사용할 수 있음을 발견하였다.

따라서, 본 발명은 경구적으로 투여가능하며,

a) 하나 이상의 활성 물질,

b) 불활성 매트릭스, 친수성 매트릭스, 지질 매트릭스, 불활성 매트릭스와 지질 매트릭스의 혼합물, 친수성 매트릭스와 지질 매트릭스의 혼합물 및 친수성 매트릭스와 불활성 매트릭스의 혼합물로부터 선택되고, 폴리아크릴산과 하나 이상의 셀룰로오스형의 친수성 매트릭스를 포함하는 혼합물은 제외되는, 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 5 내지 60 중량%의 하나 이상의 부형제, 및

c) 알칼리 또는 알칼리 토금속 수산화물, 탄산염, 중탄산염 및 인산염, 붕산나트륨 및 유기산의 염기성 염으로부터 선택되며, 생리적 pH 하에 수성 상에서 용해가능한, 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 5 내지 50 중량%의 하나 이상의 알칼리화제를 포함하는, 하나 이상의 활성 물질이 조절될 수 있는 약제 조성물에 관한 것이다.

본 발명은 특허 도 1 내지 5에 의해 예시된다:

- 도 1: 세티리진(cetirizine)(속방성)/슈도에페드린(pseudoephedrine)(서방성) 이중층 정제로 수득된 슈도에페리딘 생체이용율 프로파일;
- 도 2: 트라피딜(tradpidil)의 시험관내 방출 속도; 알칼리화제 비함유 매트릭스 정제;
- 도 3: 트라피딜의 시험관내 방출 속도; 알칼리화제 함유 매트릭스 정제;
- 도 4: 히드로코돈(hydrocodones)의 시험관내 방출 속도; 알칼리화제 함유 매트릭스 정제 및 알칼리화제 비함유 매트릭스 정제;
- 도 5: 피복된 매트릭스 정제로 수득된 트라피딜의 생체이용율 프로파일.

본 발명에 따른 약제 조성물은 불활성 매트릭스, 친수성 매트릭스 및 친지성 매트릭스로부터 선택된 매트릭스 부형제를 포함한다.

본 발명에 따라 사용될 수 있는 불활성 매트릭스의 예로는 폴리비닐 클로라이드, 폴리에틸렌, 비닐 아세테이트/비닐 클로라이드 공중합체, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리아미드, 실리콘, 에틸 셀룰로오스, 폴리스티렌 등이 있다.

본 발명에 따라 사용될 수 있는 친수성 매트릭스의 예로는 셀룰로오스 유도체(히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시 에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스 등), 비셀룰로오스 폴리사카라이드(갈락토만난, 구아르 검, 카로브 검, 검 아라빅, 스테르쿨리아 검, 아가, 알기네이트 등) 및 아크릴산 중합체(카르보폴 934P 및 974P 등)가 있다. 본 발명에 따라 바람직하게 사용되는 친수성 매트릭스는 메소셀 K 또는 E(METHOCEL K 또는 E)와 같은 히드록시프로필 셀룰로오스이다. 본 발명에 따른 조성물 중의 히드록시프로필 메틸셀룰로오스형 부형제의 함량은 바람직하게는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 5 내지 60중량%이다.

본 발명에 따라 사용될 수 있는 지질 매트릭스의 예로는 글리세리드(모노-, 디- 또는 트리글리세리드: 스테아린, 팔미틴, 라우린, 미리스틴, 수소화된 피마자유 또는 목화씨 오일, 프레스롤 등), 지방산 및 알코올(스테아르산, 팔미트산, 라우르산; 스테아릴 알코올, 세틸 알코올, 세토스테아릴 알코올 등), 지방산 에스테르(프로필렌 글리콜의 모노스테아레이트, 수크로오스의 모노스테아레이트, 수크로오스 디스테아레이트 등) 및 왁스(화이트 왁스, 캐차롯 왁스 등)가 있다.

매트릭스 부형제는 또한, 혼합물의 형태일 수 있다. 그러나, 본 발명의 약제 조성물은 폴리아크릴산과 하나 이상의 셀룰로오스형의 친수성 매트릭스를 포함하는 혼합물을 포함하지 않는다.

본 발명에 따라 사용될 수 있는 알칼리화제는 생리적 pH 조건 하에 수성 상에서 용해가능하여 원하는 효과를 유도해낼 수 있어야 한다. 알칼리화제는 알칼리 또는 알칼리 토금속 히드록시드, 탄산염, 중탄산염 및 인산염, 붕산나트륨 및 유기산의 염기성 염(예; 나트륨 시트레이트)으로부터 선택될 수 있다. 다른 한편으로, 마그네슘 스테아레이트 또는 이염기성 인산칼슘과 같은, 생리적 pH 조건 하에서 물에 용해되지 않는 염은 본 발명에 적합하지 않다.

본 발명에 따른 약제 조성물에 존재하는 알칼리화제의 양은 이상적으로는, 조성물의 총 중량을 기준으로하여 5 내지 50 중량%이다.

본 발명에 따른 조성물에 존재할 수 있는 활성 물질에 관해서는, 이러한 활성 물질은 매우 다양한 유형이 될 수 있다.

이들은 혈관수축제, 항히스타민약, 진통제, 진해제 등으로부터 선택될 수 있다. 특히, 본 발명은 유리 염기가 약제학적으로 허용가능한 염에서보다 물에서 덜 용해되는 활성 물질에 대해 특히 적합한 것으로 밝혀졌다. 이러한 활성 물질의 비제한된 예로는 슈도에페드린, 에페드린, 페닐에프린, 페닐프로판올아민, 트라피딜, 히드로코돈, 세티리진, 에플레티리진, 히드록시진, 메클로진, 부클리진, 펜토시베린, 코데인, 모르핀, 이들의 광학 이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염이 있다.

사용되는 활성 물질의 용량에 있어서, 이는 유효 용량에 의존적이며, 이에 따라, 상기 활성 물질에 의존하는 매우 광범위한 범위내에서 달라질 수 있다.

상기 언급된 성분 이외에, 본 발명에 따른 약제 조성물은 또한, 희석제(예를 들어, 엠콤프레스, 락토스 등), 결합제(아비셀, 전분, 폴리비닐피롤리돈 등), 붕해제(전분 및 변성 전분, 셀룰로오스 유도체, 알긴산 유도체, 펙틴 등), 윤활제(활석, 마그네슘 스테아레이트, 콜로이드성 실리카 등), 감미제(taste-masking agent)( $\alpha$ -시클로덱스트린,  $\beta$ -시클로덱스트린,  $\gamma$ -시클로덱스트린 및 이들의 알킬화된 유도체), 향미료 또는 착색제 및 피복제(예를 들어, 셀룰로오스 유도체, 메타크릴 수지, 폴리비닐 클로라이드, 나일론 등)와 같은 다른 부형제를 함유할 수 있다.

본 발명에 따른 약제 조성물은 일반적으로 고형으로서 제공된다. 본 발명의 이로운 효과가 생약의 제공 형태에 상관없이 관찰된다는 것은 중요하다. 본 발명에 따른 약제 조성물은 정제, 과립, 미세과립 등과 같은 형태로 제공되며, 이러한 형태는 피복되거나 피복되지 않는다.

본 발명에 따른 서방성 약제 조성물은 당업자에 공지된 다양한 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있다.

일반적으로, 본 발명에 따른 약제 조성물은 하기의 연속 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다:

- i) 성분 a, b 및 c, 및 선택적으로 존재하는 다른 부형제를 함유하는 균질 혼합물을 제조하는 단계;
- ii) 임의로 과립화시킨 후, 단계 i)에서 수득된 균질 혼합물을 정제화시키는 단계.

타정(tabletting)은 다양한 형태로 수행될 수 있으며, 이상적으로는 직접 타정에 의해 수행될 수 있다. 단계 ii)에서 임의의 과립화는 습식 경로 또는 건식 경로에 의해 또는 대안적으로는 용융 과립화에 의해 수행될 수 있다.

본 발명의 특이적 구체예에 따르면, 본 발명에 따른 서방성 약제 조성물은 활성 물질을 즉시 방출하는 하나 이상의 약제 조성물과 배합되어 사용된다. 두가지 유형의 조성물이 동일한 단위에 존재할 경우, 이는 단일 투여로, 제 1 활성 물질의 즉시 방출 및 제 2 활성 물질 또는 제 2 활성 물질의 장시간 방출 둘 모두를 달성할 수 있다.

따라서, 본 발명은 또한,

A) 투여 후 활성 물질이 즉시 방출되게 하는, 활성 물질 및 부형제를 포함하는 하나 이상의 층 및

B) 상기와 동일한 활성 물질 또는 제 2 활성 물질, 하나 이상의 매트릭스형 부형제 및 하나 이상의 알칼리화제를 포함하는, 상기와 동일한 활성 물질 또는 제 2 활성 물질이 서서히 방출되게 하는 하나 이상의 제 2 층을 포함하는, 경구적으로 투여될 수 있는 약제 조성물에 관한 것이다.

층 A)에 있어서, 활성 물질을 즉시 방출시키는 부형제는 희석제(예를 들어, 엠콤프레스, 락토스 등), 결합제(아비셀, 전분, 폴리비닐피롤리돈 등), 붕해제(전분 및 개질된 전분, 셀룰로오스 유도체, 알긴산 유도체, 펙틴 등), 윤활제(활석, 마그네슘 스테아레이트, 콜로이드성 실리카 등), 감미제( $\alpha$ -시클로텍스트린,  $\beta$ -시클로텍스트린,  $\gamma$ -시클로텍스트린 및 이들의 알킬화된 유도체), 향미료 또는 착색제로부터 선택될 수 있다.

이러한 배합된 약제 조성물은 당업자에게 공지된 다양한 방법에 따라 제조될 수 있다.

더욱 특히, 이러한 배합된 약제 조성물은, 하나 이상의 층 A)가 하나 이상의 층 B) 상에 고착된 정제 형태로 제공될 수 있다. 이러한 경우, 이러한 약제 조성물은 연속 단계로

- 1) 층 A) 및 층 B)의 성분으로부터 균질 혼합물을 각각 제조하는 단계 및
- 2) 다층 타정기에서 단계 1)에서 수득된 균질 혼합물을 타정하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다.

임의로, 타정 단계 2)에 앞서 단계 1)에서 수득된 균질 혼합물을 과립화시키는 단계가 있을 수 있다.

이러한 유형의 정제를 제조가능하게 하는 다층 타정기로는 코르토이, 만네스티, 하타, 페테, 킬리안 유형의 다층 타정기(Courtoy, Manesty, Hata, Fette, Killian type multilayer tabletting machine) 등이 있다.

다층 정제는 최근에 매우 특이한 이로온 치료학적 효과가 획득된 활성 물질, 예를 들어, 슈도에페드린/세티리진, 히드로코돈/아세타미노펜, 속방성 히드로코돈/서방성 히드로코돈의 배합물의 경우에 특히 매우 적합하다.

하기 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것이지 제한하고자 하는 것은 아니다. 하기 실시예에서, 백분율은 총 조성물의 중량에 대한 중량으로 나타내었다.

## 실시예

실시예 1. 매트릭스 부형제 양의 감소.

120mg 용량을 함유하는 서방성 슈도에페드린 정제 A, B 및 C를, 각각 표 1에 기재된 조성을 갖는 균질 혼합물로부터 직접 타정에 의해 제조하였다.

정제 A는 16%의 매트릭스 부형제 및 14.25%의 알칼리화제를 함유하였다. 이들 정제는 평균 중량이 281.03mg이고, 경도가 104N였다.

정제 B 및 C는 이들 부분에 대해서는, 알칼리화제를 함유하지 않고, 40 내지 50%의 매트릭스 부형제를 각각 함유하였다. 이들 정제는 평균 중량이 각각 298.3mg 및 402.25mg이고, 경도는 각각 118N 및 137N이었다.

표 1. 정제 A, B 및 C의 조성

성분	mg/정제		
	A	B	C
슈도에페드린·HCl	120	120	120
메소셀(Methocel) K15M CR	45	120	—
메소셀 K100M CR	—	—	200
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 무수물	40	—	—
아비셀 pH 102	70.8	55.5	74
에어로실(Aerosil) 200	1.4	1.5	2
마그네슘 스테아레이트	2.8	3	4

이러한 세 유형의 정제로부터의 슈도에페드린의 방출 속도를 USP 23 용해 장치 제 1호(참조: 23rd edition of the American Pharmacopoeia)로 시험관내에서 측정하였다. 정제를 바스켓에 넣고, 분당 50 회 회전시켰다. 용해 매질은 37°C에서 유지된, 500ml의 증류수로 구성되었다. 12시간 동안 매 시간마다, 샘플을 용해 매질로부터 취하여, HPLC로 슈도에페드린을 분석하였다. 이러한 분석 결과를 표 2에 나타내었다.

표 2. 슈도에페드린의 방출 %

시간(h)	A	B	C
0	0	0	0
1	31.87	41.56	38.81
2	46.04	57.89	51.69
3	56.4	71.4	62.43
4	65.07	81.43	72.02
5	75.41	86.34	77.65
6	75.95	90.44	83.53
7	77.7	93.01	85.21
8	79.6	94.16	88.48
10	82.82	96.21	92.16
12	85.36	94.05	93.07

표 2의 결과는 상당히 유사한 방출 프로필이 세 경우에 관찰되며, 가장 느린 방출이 정제 A에서 관찰되었음을 보여준다. 이는 알칼리화제가 조성물에 존재할 경우, 방출이 매우 우수하게 조절될 수 있음을 보여준다.

정제 A, B 및 C를 또한, 32시간에 걸쳐 인체의 생체이용율 시험에 이용하였다. 이 시험에서, 정제 A, B 및 C로 수득된 생체이용율의 프로필을 6시간 간격을 두고 투여된 60mg의 용량을 함유하는 슈도에페드린의 속방성 젤라틴 캡슐의 투여에 의해 얻어진 생체이용율 프로필과 비교하였다.

8명의 건강한 대상(18 내지 45세의 남성)이 이 교차(crossover) 연구에 참여했으며, 각각의 대상은 4가지 유형을 섭취하였으며 2회 투여 사이의 7일 동안의 "세척(wash-out)" 기간을 가졌다. 혈액 샘플을 하기 계획에 따라 32시간에 걸쳐 대상으로부터 채취하였다:

매트릭스 정제: 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16, 24 및 32시간;

젤라틴 캡슐: 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 9, 10, 12, 16, 24 및 32시간.

슈도에페드린 수준을 유효화된 HPLC 방법(UV 검출)으로 측정하였다.

이러한 생체이용율 연구의 결과를 도 1 및 표 3에 나타내었으며, 여기에서 AUC는 곡선하의 영역을 나타내며, C<sub>max</sub>는 검출된 최고 농도를 나타내며, T<sub>max</sub>는 C<sub>max</sub>를 얻는데 필요한 시간을 나타낸다.

표 3. 사람에서 슈도에페드린의 생체이용율.

	젤라틴 캡슐 (2 x 60mg)	정제 (120mg)		
		A	B	C
AUC(μg·h/ml)	3672	4019	4028	3683
C <sub>max</sub> (μg/ml)	391	276	295	259
T <sub>max</sub> (h)	1.5	4.5	5.0	5.0

이러한 생체이용율 연구의 결과는, 60mg의 용량을 함유하는 서방성 정제의 2회 투여로 얻어진 프로파일과 비교하여, 120mg 용량의 매트릭스 부형제를 함유하는 약제 조성물의 경우에 훨씬 더 규칙적인 방출 프로파일이 얻어졌음을 보여준다.

게다가, 활성 물질은 정제 A, B 및 C에 대해 비교가능한 방식으로 방출되었다. 이러한 실시예는 활성 물질의 충분히 연장되는 방출을 얻기 위해서, 부형제를 알칼리화제와 배합할 경우, 더 적은 용량의 매트릭스 부형제(40 또는 50% 대신에 16%)로도 충분하다는 것을 설명해주고 있다.

#### 실시예 2. 피복 효과

120mg 용량을 함유하며, 15.4%의 메소셀 K15M CR 및 13.7%의 탄산나트륨을 함유하는 서방성 슈도에페드린 정제를 표 4에 기재된 조성을 갖는 균질 혼합물로부터 직접 타정에 의해 제조하였다(정제 D).

표 4. 정제 D

성분	mg/정제
슈도에페드린 · HCl	120
메소셀 K15M CR	45
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 무수물	40
아비셀 pH 102	82.5
에어로실 200	1.4
마그네슘 스테아레이트	2.8

정제 D는 평균 중량이 292.5mg이었다. 이 정제의 일부를 오파드리(Opadry) OY-B-28920(폴리비닐 알코올, 레시틴, 크산탄 검, 이산화티탄, 활석)으로 피복하였다. 피복되거나 피복되지 않은 정제 D로부터의 슈도에페드린의 시험관내 방출 속도를 실시예 1에서와 같은 방식으로 측정하였다. 결과는 표 5에 나타내었다.

표 5. 슈도에페드린의 방출 %

시간(h)	피복되지 않은 정제 D	피복된 정제 D
0	0	0
1	33.7	30.4
2	47.5	45.6
3	57.9	56.5
4	65.8	65.7
5	71.9	72.0
6	77.1	76.8
7	80.7	80.2
8	83.4	83.1

표 5에 나타난 결과는 피복이 활성 물질의 방출 속도에 영향을 끼치지 않음을 보여준다.

#### 실시예 3. 다양한 알칼리화제의 효과

180mg 용량을 가지며, 30%의 메소셀 K15M CR 및 30%의 탄산나트륨(E), 중탄산나트륨(F) 또는 인산수소칼륨(G)을 함유하는, 서방성 슈도에페드린 정제를 표 6에 기재된 조성을 갖는 균질 혼합물로부터 직접 타정에 의해 제조하였다.

표 6. 정제 E, F 및 G

성분	mg/정제		
	E	F	G
슈도에페드린 · HCl	180	180	180
메소셀 K15M CR	180	180	180
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 무수물	180	-	-
NaHCO <sub>3</sub>	-	180	-
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	-	-	180
아비셀 pH 102	51	51	51

에어로실 200	3	3	3
마그네슘 스테아레이트	6	6	6

바스켓을 100rpm으로 회전시키면서 실시예 1에서와 동일한 방식으로 획득한 정제 E, F 및 G에 대한 슈도에페드린의 시험관내 방출 속도를 표 7에서 비교하였다.

표 7. 슈도에페드린의 방출 %

시간(h)	E	F	G
0	0	0	0
1	17.1	29.2	28.9
2	23.3	45.6	45.2
3	28.9	57.7	56.2
4	34.5	67.3	65.1
5	39.1	74.9	73.3
6	44.1	81.6	79.8
7	49.2	86.1	85.2

표 7의 결과는, 사용된 3종의 알칼리화제에 의해 장시간 방출이 달성되며, 그 효과는 탄산나트륨을 사용할 경우에 더욱 현저하였음을 보여준다.

실시예 4. 슈도에페드린/세티리진 이중층 정제

120mg 용량의 서방성 슈도에페드린 및 5mg 용량의 속방성 세티리진을 함유하는 이중층 정제를 하기 방식으로 제조하였다(정제 H).

2종의 개별 균질 혼합물( $H_A$  및  $H_B$ )을 표 8 및 9에 기재된 조성으로부터 제조하였다.

그 후,  $H_A$  및  $H_B$  혼합물을 다층 타정기에서 타정하여, 한 층이 다른 한 층에 고착된 이중층 정제를 얻었다. 그 후, 이러한 정제를 오파드리 OY-B-28920(폴리비닐 알코올, 레시틴, 크산탄 검, 이산화티탄, 활석)으로 피복하였다.

이들 정제에서, 장시간 방출 층은 16.1%의 매트릭스 부형제 및 14.3%의 탄산나트륨을 함유하였다.

표 8. 혼합물  $H_A$

성분	mg/정제
세티리진 · 2HCl	5
타블레토스(Tablettose)	41.3
아비셀 pH 102	22.65
에어로실 200	0.35
마그네슘 스테아레이트	0.7

표 9. 혼합물  $H_B$

성분	mg/정제
슈도에페드린 · HCl	120
메소셀 K15M CR	45
$Na_2CO_3$ , 무수물	40
에어로실 200	1.4
마그네슘 스테아레이트	2.8

바스켓을 100rpm으로 회전시키면서 실시예 1에서와 동일한 방식으로 획득한 정제 H에 대한 슈도에페드린의 시험관내 방출 속도를 표 10에서 비교하였다.

표 10. 슈도에페드린과 세티리진의 방출 %



시간(h)	슈도에페드린	세티리진
0	0	0
0.25	11.2	80.2
0.5	21.4	82.7
0.75	32.0	86.0
1	37.8	86.6
2	58.2	89.7
4	83.7	93.4
6	97.9	97.5
8	102.4	99.5
10	104.6	101.2
12	105.8	101.8

#### 실시에 5. pH의 효과

300mg 용량을 함유하는 서방성 트라피딜 정제 I 및 J를 표 11에서 비교되는 조성을 갖는 균질 혼합물로부터 직접 타정에 의해 제조하였다.

정제 I 및 J는 33.3%의 매트릭스 부형제를 함유하였다; 정제 I는 알칼리화제를 함유하지 않으며, 정제 J는 12.5%의 알칼리화제를 함유하였다.

표 11. 정제 I 및 J의 조성

성분	mg/정제	
	I	J
트라피딜	300	300
메소셀 K100M CR	200	200
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 무수물	-	75
아비셀 pH 102	91	16
에어로실 200	3	3
마그네슘 스테아레이트	6	6

정제 I 및 J의 평균 중량 및 경도는 각각 605.3mg 및 125N(I), 및 597.7mg 및 79N(J)였다. 트라피딜의 시험관내 방출 속도를 두 용해 매질을 이용하여 실시예 1에 설명된 방법에 따라 측정하였다: 0.1N 염산 용액 및 pH 7.5의 인산염 완충액. 바스켓의 회전 속도는 100rpm이었다. 이 연구의 결과는 표 12, 도 2 및 도 3에 나타내었다.

표 12. 주변 pH의 함수로서의 트라피딜의 방출 %

시간(h)	0.1N HCl		완충액 pH 7.5	
	I	J	I	J
0	0	0	0	0
1	26.7	12.5	13.5	13.8
2	39.5	21.4	20.8	21.9
3	49.6	29.3	26.6	28.4
4	58.2	36.3	31.6	33.8
5	64.9	42.3	35.9	38.7
6	71.2	47.8	40.1	43.1
7	76.8	53.2	43.3	46.9
8	83.1	59.1	45.7	50.5
10	90.4	67.7	53.5	57.2
12	94.6	74.6	59.1	62.6
15	100.5	86.3	67.0	70.2
17	100.0	89.9	70.9	73.8

정제 I에 대한 도 2 및 표 12에 나타난 결과는 이러한 정제가 pH에 따라 매우 상이한 방출 속도를 나타내었음을 보여준다. 이러한 결과는, 장시간 방출은 약제 조성물중에 알칼리화제가 함유되지 않는 경우, 강한 산성 매질에서는 달성될 수 없음을 보여준다.

정제 J에 대한 도 3 및 표 12에 나타난 결과는 알칼리화제가 약제 조성물중에 존재하는 경우, 활성 물질의 장시간 방출이 강산성 매질에서 매우 잘 달성될 수 있음을 보여준다.

#### 실시예 6. 방출 속도의 선형화

15mg 용량을 함유하는, 서방성 히드로코돈 정제 K 및 L을 표 13에서 비교되는 조성을 갖는 균질 혼합물로부터 직접 타정에 의해 제조하였다. 정제 K는 56.7%의 매트릭스 부형제를 함유하고, 알칼리화제를 함유하지 않았다; 정제 L은 43.3%의 매트릭스 부형제 및 13.5%의 알칼리화제를 함유하였다.

표 13. 정제 K 및 L의 조성

성분	mg/정제	
	K	L
히드로코돈 비타르테이트	15	15
메소셀 K100M CR	85	65
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 무수물	-	20
아비셀 pH 102	48	48
에어로실 200	0.5	0.5
마그네슘 스테아레이트	1.5	1.5

정제 K 및 L로부터의 히드로코돈의 시험관내 방출 속도를 USP 23 용해 장치 제 2호로 측정하였다. 정제를 용해 용기내에 넣었다. 패들의 회전 속도는 분당 100회였다. 용해 매질은 500ml의 pH 5.8 인산염 완충액으로 구성되었다. 샘플을 용해 매질로부터 12시간에 걸쳐 취하고, 히드로코돈을 HPLC로 분석하였다. 이러한 연구 결과를 표 14 및 도 4에 기재하였다.

표 14. 히드로코돈의 방출 %

시간(h)	K	L
0	0	0
1	24.9	5.4
2	41.8	9.2
4	65.0	17.7
6	80.7	31.5
8	91.5	45.8
10	97.8	57.6
12	103.7	63.1

표 14에 기재된 결과는 조성물중의 알칼리화제의 존재가 활성 물질의 방출을 늦춘다는 것을 보여준다. 또한, 도 4에 도시된 바와 같이, 방출 속도를 선형화하였으며, 이는 방출 속도가 시간이 경과해도 일정하게 유지된다는 것을 의미한다.

유사한 조건하에서, UV 분광법에 의해 히드로코돈을 분석함으로써 수행한 또 다른 시험 또한, 18시간에 걸쳐 방출 속도가 일정하다는 것을 보여주었다. 또한, 활성 물질의 방출은 18시간 후에 완료되었다.

#### 실시예 7. 히드로코돈/히드로코돈 이중층 정제

10mg 용량의 히드로코돈을 함유하는 서방성 층 및 15mg의 히드로코돈을 함유하는 속방성 층으로 구성된 15mg의 히드로코돈을 함유하는 이중층 정제를 하기 방법에 따라 제조하였다(정제 M).

2종의 개별 균질 혼합물(M<sub>A</sub> 및 M<sub>B</sub>)을 표 15 및 16에 기재된 조성으로부터 각각 제조하였다.

그 후, M<sub>A</sub> 및 M<sub>B</sub>의 혼합물을 다중층 타정기에서 타정하여, 한 층이 다른 한층에 고착된 이중층 정제를 제조하였다. 이들 정제에서, 서방성 층은 43.3%의 메소셀 K100M CR 및 13.3%의 탄산나트륨을 함유하였다.

표 15. 혼합물 M<sub>A</sub>

성분	mg/정제
히드로코돈 비타르테이트	5
타블레토스	28.2
아비셀 pH 102	16.1
에어로실 200	0.3
마그네슘 스테아레이트	0.4

표 16. 혼합물 M<sub>B</sub>

성분	mg/정제
히드로코돈 비타르테이트	10
메소셀 K100M CR	43.3
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 무수물	13.3
아비셀 pH 102	32.1
에어로실 200	0.3
마그네슘 스테아레이트	1

정제 M에 대한 히드로코돈의 시험관내 방출 속도를 USP 23 용해 장치 제 1호로 측정하였다. 바스켓의 회전 속도는 분당 100회였다. 용해 매질은 500ml의 pH 5.8 인산염 완충액으로 구성되었다. 히드로코돈을 실시예 6에서와 같이 분석하였다. 결과를 표 17에 기재하였다.

표 17. 히드로코돈의 방출 %

시간(h)	히드로코돈
0	0
1	35.0
2	41.5
4	64.6
6	82.2
8	89.1
10	94.3
12	101.0

표 17에 나타낸 결과는 1시간 경과 후 35%의 히드로코돈이 벌써 방출되었음을 보여주는데, 이는 속방성 층의 히드로코돈 함량에 상당한다(총 용량의 33.3%). 그 후, 히드로코돈의 방출은 실시예 6에서 관찰된 속도에 필적하는 속도에 따라 점진적이고 일정하게 지속되었다.

실시예 8. 히드로코돈-불활성 매트릭스 정제

15mg 용량을 함유하고, 불활성 매트릭스 부형제로서 셀룰로오스 아세테이트를 함유하는 서방성 히드로코돈 정제 N 및 O를 표 18에서 비교되는 조성을 갖는 균질 혼합물로부터 직접 타정에 의해 제조하였다. 정제 N은 54%의 불활성 매트릭스 부형제 및 13.3%의 알칼리화제를 함유하며, 정제 O는 54%의 불활성 매트릭스 부형제를 함유하고, 알칼리화제는 함유하지 않았다.

표 18. 정제 N 및 O의 조성

성분	mg/정제	
	N	O
히드로코돈 비타르테이트	15	15
셀룰로오스 아세테이트 CA398-10NF	81	81
엠컴패스(Emcompass)	32	52
탄산나트륨	20	0
에어로실 200	0.5	0.5
마그네슘 스테아레이트	1.5	1.5

이러한 두 유형의 정제로부터 히드로코돈의 방출 속도를 USP 23 용해 장치 제 1호로 시험관내에서 측정하였다. 정제를 분당 100회 회전하는 바스켓에 넣었다. 용해 매질은 500ml의 pH 5.8의 인산염 완충액으로 구성되었다. 히드로코돈을 실시예 6에서 분석하였다. 결과를 표 19에 나타내었다.

표 19. 히드로코돈의 방출 %

시간(h)	히드로코돈	
	N	0
0	0	0
1	9.57	48.88
2	21.44	78.24
4	27.61	91.24
6	34.05	100.94
8	51.93	101.07
10	58.44	95.60
12	81.21	99.64

표 19의 결과는 조성물중의 알칼리화제의 존재가 활성 물질의 방출을 늦춘다는 것을 보여준다. 또한, 실시예 6에서와 같이, 방출 속도를 선형화시켰다.

실시예 9. 히드로코돈-지질 매트릭스 정제

15mg의 용량을 함유하고, 지질 매트릭스 부형제로서 쿠티나 HR(CUTINA HR)을 함유하는 서방성 히드로코돈 정제 P 및 Q를 표 20에서 비교되는 조성을 갖는 균질 혼합물로부터 직접 타정에 의해 제조하였다. 정제 P는 30.2%의 지질 매트릭스 부형제 및 13.3%의 알칼리화제를 함유하며, 정제 Q는 30.2%의 지질 매트릭스 부형제를 함유하고 알칼리화제는 함유하지 않았다.

표 20. 정제 P 및 Q의 조성

성분	mg/정제	
	P	Q
히드로코돈 비타르테이트	15	15
쿠티나 HR	45.3	45.3
아비셀 pH 102	67.8	87.7
탄산나트륨	20	0
에어로실 200	0.5	0.5
마그네슘 스테아레이트	1.5	1.5

이러한 두 유형의 정제로부터의 히드로코돈 방출 속도를 USP 23 용해 장치 제 1호로 시험관내에서 측정하였다. 정제를 분당 100회 회전하는 바스켓에 넣었다. 용해 매질은 500ml의 pH 5.8의 인산염 완충액으로 구성되었다. 히드로코돈을 실시예 6에서와 같이 분석하였다. 결과를 표 21에 나타내었다.

표 21. 히드로코돈의 방출 %

시간(h)	히드로코돈	
	P	Q
0	0	0
1	5.91	58.76
2	12.50	84.46
3	23.05	91.96
4	29.01	91.47
6	52.07	101.84
8	68.96	102.63
10	80.92	103.37
12	90.73	104.92

표 21에 나타난 결과는, 조성물중의 알칼리화제의 존재가 활성 물질의 방출을 늦춘다는 것을 보여준다. 또한, 실시예 6에서와 같이, 방출 속도를 선형화시켰다.

실시예 10. 히드로코돈-혼합 매트릭스 정제

15mg 용량을 함유하는, 매트릭스 부형제로서 메소셀 K100M CR 및 에드라기트(EUDRAGIT) RSPM을 함유하는 서방성 히드로코돈 정제 R 및 S를 표 20에서 비교되는 조성을 갖는 균질 혼합물로부터 직접 타정에 의해 제조하였다. 정제 R는 43.3%의 매트릭스 부형제 및 13.3%의 알칼리화제를 함유하고, 정제 S는 43.3%의 매트릭스 부형제를 함유하고, 알칼리화제는 함유하지 않았다.

표 22. 정제 R 및 S의 조성

성분	mg/정제	
	R	S
히드로코돈 비타르테이트	15	15
메소셀 K100M CR	52.5	52.5
유드라기트 RSPM	12.5	12.5
아비셀 pH 102	48	68
탄산나트륨	20	0
에어로실 200	0.5	0.5
마그네슘 스테아레이트	1.5	1.5

이러한 두 유형의 정제로부터의 히드로코돈 방출 속도를 USP 23 용해 장치 제 1호로 시험관내에서 측정하였다. 정제를 분당 100회 회전하는 바스켓에 넣었다. 용해 매질은 500ml의 pH 5.8의 인산염 완충액으로 구성되었다. 히드로코돈을 실시예 6에서와 같이 분석하였다. 결과를 표 23에 나타내었다.

표 23. 히드로코돈의 방출 %

시간(h)	히드로코돈	
	R	S
0	0	0
1	9.10	26.05
2	18.12	42.80
3	27.81	49.76
4	38.13	59.32
6	63.41	70.16
8	81.76	78.13
10	88.12	83.22
12	101.69	88.73

표 23에 나타난 결과는, 조성물중의 알칼리화제의 존재가 활성 물질의 방출을 늦춘다는 것을 보여준다. 또한, 실시예 6에서와 같이, 방출 속도를 선형화시켰다.

실시예 11. 에플레티리진으로 피복된 매트릭스 정제

30mg의 용량을 함유하는 서방성 에플레티리진 정제 T, U 및 V를 엠콤프레스를 사용하여 활성 물질의 습식 과립화에 의해 제조하였다. 이들의 조성을 표 24에서 비교하였다.

표 24. 정제 T, U 및 V의 조성

성분	mg/정제		
	T	U	V
에플레티리진 · 2HCl	30	30	30
메소셀 K15M CR	70	40	33.3
엠콤프레스	77	36.3	35
중탄산나트륨	20	12	0
에어로실 200	1	0.7	0.7

마그네슘 스테아레이트	2	1	1
오파드리 Y1-7000	6	3.6	3

이러한 두 유형의 정제로부터의 히드로코돈 방출 속도를 USP 23 용해 장치 제 1호로 시험관내에서 측정하였다. 정제를 분당 100회 회전하는 바스켓에 넣었다. 3종의 용해 매질로 시험하였다: 물, 및 pH 4.5 및 7.5의 완충 용액. 에플레티리진을 pH 4.5 용액에 대해 HPLC로 분석하고, 다른 용액에 대해서는 UV 분광법으로 분석하였다. 결과는 표 25에 나타내었다.

표 25. 에플레티리진의 방출 %

시간(h)	에플레티리진					
	T			Y		
	pH 4.5	물	pH 7.5	pH 4.5	물	pH 7.5
0	0	0	0	0	0	0
1	11.79	10.35	15.70	25.97	17.83	36.82
2	20.18	18.83	25.77	35.36	29.32	48.33
4	35.47	33.07	41.47	51.97	48.38	63.88
6	47.82	44.88	53.80	65.44	62.62	75.90
8	59.05	54.85	64.10	75.70	74.68	84.48
12	75.84	70.97	80.37	91.40	90.25	96.57
16	87.23	82.88	91.73	100.64	100.32	104.03
24	102.82	98.08	104.72	106.47	104.95	109.42

표 25에 나타낸 결과는, 알칼리화제를 함유하지 않는 정제 Y에 있어서, 방출 속도가 pH에 매우 의존적이라는 것을 보여 준다. 다른 두 유형의 정제에 있어서, 이러한 차이는 크게 감소하였다.

실시에 12. 트라피딜의 피복된 매트릭스 정제

알칼리화제를 함유하며, 300mg 용량의 트라피딜을 함유하는 친수성 매트릭스 W, X 및 Y를 중탄산나트륨, 락토오스 및 포비돈을 습식 과립화에 의해 제조하였다; 이들의 조성을 표 26에서 대조하였다.

표 26. 정제 W, X 및 Y의 조성

성분	mg/ 정제		
	W	X	Y
트라피딜	300	300	300
메소셀 K15M CR	0	0	200
메소셀 E4M CR	150	0	0
나트로솔 250 HHX	0	150	0
중탄산나트륨	60	60	60
아비셀 PH 101	50	100.8	0
락토오스 100 메쉬	32	32	32

에어로실 표준	3	3.25	3
마그네슘 스테아레이트	3	1.95	3
포비돈 K30	2	2	2
오파드리 Y1-7000	18	20	18

정제 W, X 및 Y에 대해 24시간에 걸쳐 사람의 생체이용율을 시험하기 위해 각각의 지원자에게 0시간 켜에 2개의 정제를 투여하였다. 정제 W, X 및 Y로 획득된 생체이용율 프로필을, 200mg의 속방성 젤라틴 캡슐을 6시간 간격으로 3회 투여함으로써 획득된 프로필(기준)과 비교하였다. 또한, 200mg의 트라피딜을 함유하는 수용액을 단일 투여한 후에 프로필을 측정하였다.

8명의 건강한 대상(18 내지 45세의 남성)을 이 교차 연구에 참여시켰으며, 각각의 대상은 5가지 유형을 섭취하였고, 2회 투여 사이에 7일 동안의 "세척" 기간을 가졌다.

혈액 샘플을 대상으로부터 하기 계획에 따라 24시간에 걸쳐 모았다:

경구투여용 용액: 0, 0.33, 0.5, 0.67, 0.83, 1, 1.5, 2, 4 및 6시간;

젤라틴 캡슐: 각각 3회 투여 후, 0, 0.33, 0.67, 1, 2, 4 및 6 시간;

메트릭스 정제: 0, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 및 24시간.

이러한 연구 결과를 도 5 및 표 27에 나타내었으며, 여기에서 AUC는 곡선 아래의 영역을 나타내며,  $C_{max}$ 는 검출된 최고 농도를 나타내며,  $T_{max}$ 는  $C_{max}$ 를 얻는데 필요한 시간을 나타낸다.

표 27. 사람에서 트라피딜의 생체이용율.

	젤라틴 캡슐	정제		
		W	X	Y
$AUC_{0-24h}$ ( $\mu g \cdot h/ml$ )	74.3	64.9	69.4	55.7
$C_{max}$ ( $\mu g/ml$ )	7.55	5.05	5.07	4.34
$T_{max}$ (h)	1	4	10	3

이러한 연구의 결과는, 매트릭스 정제가 활성 물질을 오래 방출한다는 것을 보여준다. 속방성 젤라틴 캡슐의 다중 투여와 비교하여, 정제 X는 특히 긴  $T_{max}$ 를 갖는 유리한 결과를 제공하였다.  $C_{max}$ 는 약 30% 만큼 감소하였고, 이에 따라 혈액 농도 피크를 피하였으나, 활성 물질을 사실상 동등하게 흡수시키는 데 12시간을 넘게 연장되는 고평각(plateau)을 보여주었다.

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1.

경구적으로 투여가능하며,

a) 하나 이상의 활성 물질,

b) 불활성 매트릭스, 친수성 매트릭스, 지질 매트릭스, 불활성 매트릭스와 지질 매트릭스의 혼합물, 친수성 매트릭스와 불활성 매트릭스의 혼합물로부터 선택되고, 폴리아크릴산과 하나 이상의 셀룰로오스형의 친수성 매트릭스를 포함하는 혼합물은 제외되는, 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 5 내지 60 중량%의 하나 이상의 부형제, 및

c) 알칼리 또는 알칼리 토금속 수산화물, 탄산염, 중탄산염 및 인산염, 붕산나트륨 및 유기산의 염기성 염으로부터 선택되며, 생리적 pH 하에 수성 상에서 용해가능한, 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 5 내지 50 중량%의 하나 이상의 알칼리화제를 포함하는, 하나 이상의 활성 물질의 방출을 조절할 수 있는 약제 조성물.

### 청구항 2.

제 1 항에 있어서, 활성 물질이 슈도에페드린(pseudoephedrine), 에플레티리진(efletirizine), 트라피딜(trapidil) 및 히드로코돈(hydrocodone), 이들의 광학 이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택됨을 특징으로 하는 약제 조성물.

### 청구항 3.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 매트릭스 부형제가 히드록시프로필 메틸셀룰로오스형임을 특징으로 하는 약제 조성물.

### 청구항 4.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 하나 이상의 다른 부형제를 추가로 포함함을 특징으로 하는 약제 조성물.

### 청구항 5.

제 3 항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 하나 이상의 다른 부형제가 희석제, 결합제, 붕해제, 윤활제, 감미제(taste-masking agent), 향미료, 착색제 또는 피복제로부터 선택됨을 특징으로 하는 약제 조성물.

### 청구항 6.

제 1 항 또는 제 2 항에 따른 약제 조성물을 제조하는 방법으로서, 연속적인 단계로

- i) 성분 a), 성분 b), 및 성분 c)를 함유하고, 다른 부형제를 함유하거나 함유하지 않는 균질 혼합물을 제조하는 단계, 및
- ii) 과립화시키거나 과립화 없이, 단계 i)에서 수득된 균질 혼합물을 타정(tabletting)하는 단계를 포함하는 방법.

### 청구항 7.

제 1 활성 물질은 즉시 방출되게 하고, 제 1 활성 물질 또는 제 2 활성 물질은 서서히 방출되게 하는 경구 투여될 수 있는 약제 조성물로서,

A) 투여 후 제 1 활성 물질이 즉시 방출되게 하는, 제 1 활성 물질 및 부형제를 포함하는 하나 이상의 층, 및

B) 제 1 항 또는 제 2 항에 따른 약제 조성물의 층으로서 제 1 활성 물질 또는 제 2 활성 물질이 서서히 방출되게 하는 하나 이상의 제 2 층을 포함하는 약제 조성물.

### 청구항 8.

제 7 항에 있어서, 즉시 방출되는 층 A)가 서서히 방출되는 층 B) 상에 고착됨을 특징으로 하는 약제 조성물.

### 청구항 9.

제 7 항에 따른 약제 조성물을 제조하는 방법으로서, 연속적인 단계로,

- 1) 층 A) 및 층 B)의 성분으로부터의 균질 혼합물을 각각 제조하는 단계 및
- 2) 다층 타정기에서 단계 1)에서 수득된 균질 혼합물을 타정하는 단계를 포함하는 방법.

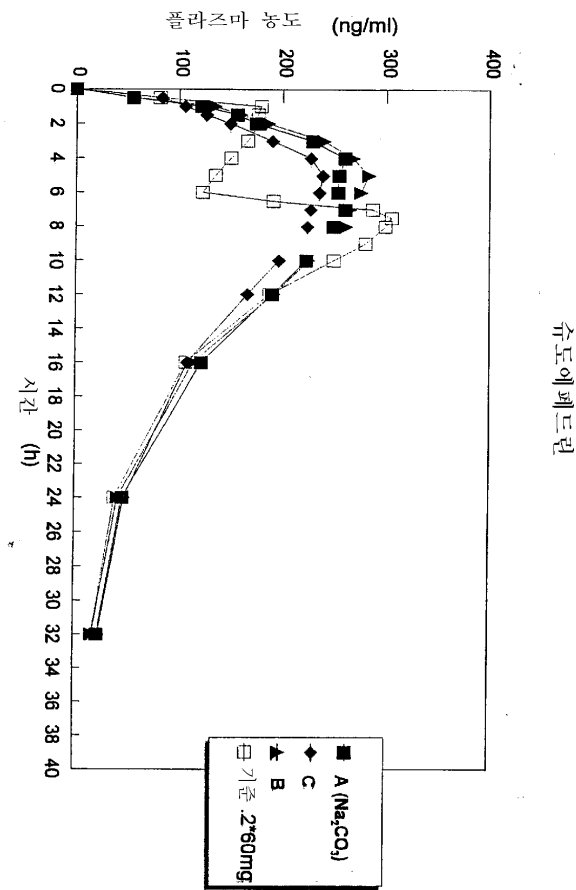
### 청구항 10.

제 9 항에 있어서, 단계 1)에서 수득된 균질 혼합물의 과립화 단계가 타정 단계 2)에 앞서 선행됨을 특징으로 하는 방법.

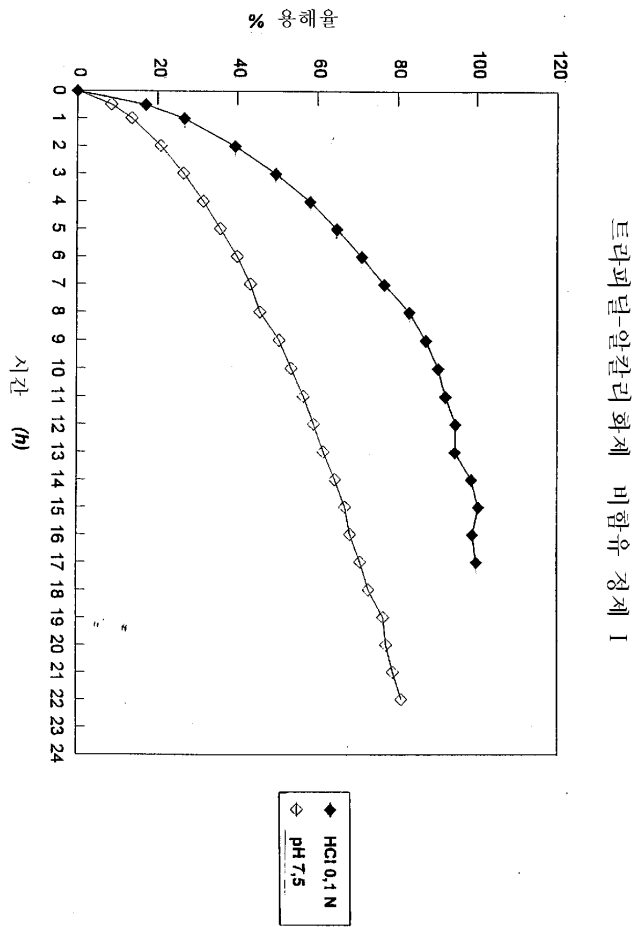
도면



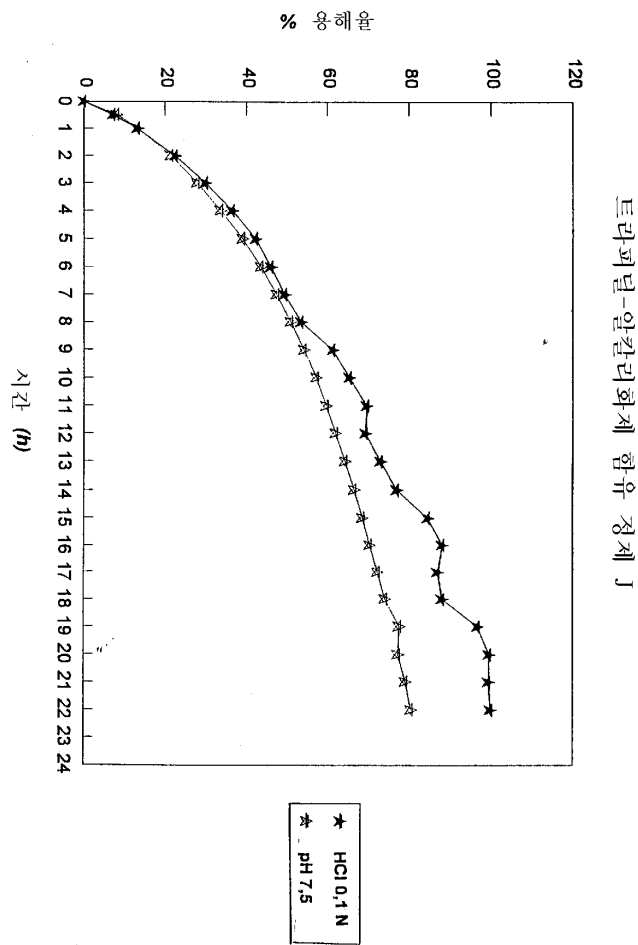
도면1



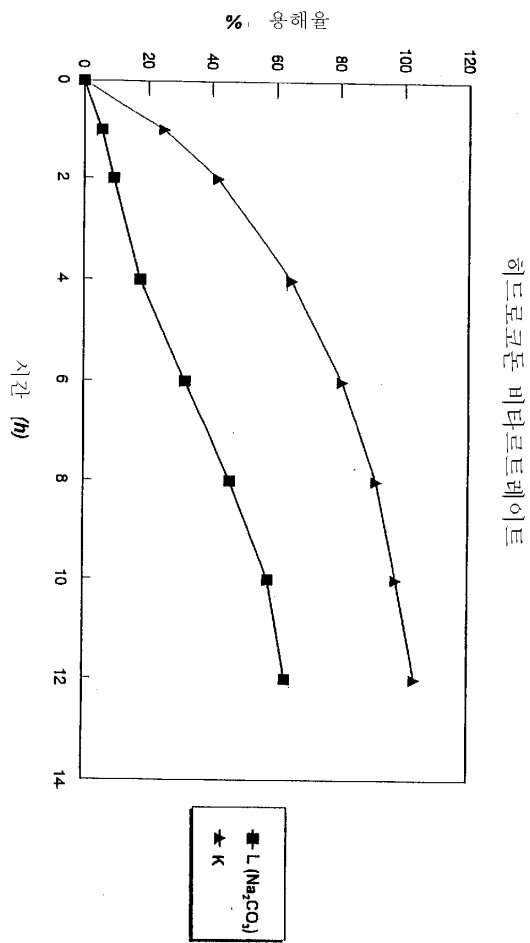
도면2



도면3



도면4



도면5

